

## 高血圧患者における認知症予防のための栄養摂取

佐々木 敏

東京大学 疫学保健学講座 社会予防疫学分野

認知症を予防するための食事・栄養摂取に関して信頼できるエビデンスはまだあまり得られていない。その理由として、食事・栄養摂取が認知症予防に与える影響が緩徐であること、個々の栄養素が認知症予防に与える影響はわずかであること、習慣的な栄養素摂取量の定量的把握が困難であることなどがあげられる。現時点では、少量飲酒を除けば、十分に確立した予防因子、危険因子は見出されていないが、高葉酸摂取、高 $\Omega$ -3系脂肪酸摂取が予防因子として示唆されている。一方、高血圧や糖尿病が認知機能低下の危険因子であることはほぼ明らかであり、これらの疾患に関連する食事要因が数多くあることを考えれば、これらに注意するのが先決であろう。

## はじめに

高血圧の有無にかかわらず、認知症を予防するための食事・栄養摂取に関して十分に信頼できるエビデンスはまだほとんど得られていない。その理由として、(1) 食事・栄養摂取が認知症予防に与える影響は緩徐であるために、かなり長い研究期間を必要とすること、(2) 個々の栄養素が認知症予防に与える影響はわずかであるために、その検討には高度にデザインされ、管理された質の高い研究が必要であること、(3) 習慣的な栄養素の摂取量を定量的に得ることが困難であること、(4) 認知機能低下が食事調査を困難にする場合があり、そのため、横断研究の実施がむずかしいこと、(5) 過去の食習慣の調査は困難であり、そのため、症例対照研究などの後ろ向

## KEY WORDS

認知症予防、疫学研究、栄養摂取、少量飲酒、葉酸、 $\Omega$ -3系脂肪酸

き研究がむずかしいことなどがおもな理由としてあげられる。

この分野の研究としては、日常的な食事摂取習慣（栄養摂取量）と認知症の発症や認知機能との関連を検討する観察型の疫学研究と、検討したい栄養素だけを大量に含む特殊な食品（サプリメント）を摂取させ、認知症の発症や認知機能に与える影響を検討する介入型の疫学研究とに大別される。両者は、研究方法が異なるだけでなく、これらの研究をつうじて明らかになりにくいことも異なる。つまり、前者は、通常の食事を通して認知症を予防するための方法を知ることを目指すとしており、後者は、通常でない（サプリメントによる）食事摂取によって認知症を予防したり治療したりする方法を知ることを目指すとしている。

純粋な予防目的にサプリメントを用いることは是非については、さまざまな議論がなされているところであり、たとえある種の栄養素の大量摂取が認知症の予防に有効であることが明らかになったとしても、その一般利用については、更なる検討と慎重さを要するものと考えられる。

そこで本稿では、前者の方法による研究を概観することによって、通常の食事から得られるレベルの栄養素摂取量が認知症を予防できるか否かについて考えてみることにしたい。

## 1. 飲酒

飲酒に関しては、軽度な習慣的な飲酒が認知機能の低下を予防する可能性が、数多くの前向きコホート研究によって示されている<sup>9)</sup>。とくに興味深いのは、アポリポ蛋白E4アレルの有無によって飲酒の影響が異なることである(図1)<sup>9)</sup>。さらに、この関連は、血管性の認知症よりも、おもにアルツハイマー病のほうで顕著である。また、この作用は他の酒類にくらべてワインでより強いという報告もある。ただし、国内での研究が存在しないため、日本酒を常飲する日本人が認知症予防のためにあえてワインを選択する根拠はないものと思われる。図1で示した結果によると、アポリポ蛋白E4アレルをもたない集団では、飲酒頻度が週に14回(1日に2回)以上でもリスクの上昇はみえないが、大量飲酒は高血圧の確立した危険因子であり、脳卒中(とくに脳出血)の危険度は明らかに上昇するため、飲酒による認知症予防は、あくまでも、通常飲酒(1日に1回、1日あたり1合程度まで)の範囲にとどめるべきである。

## 2. 抗酸化ビタミン類

ビタミンC、ビタミンE、βカロチンなどの抗酸化ビタミン類を豊富に摂取している集団で認知症の発症が少ないことが示唆され、疫学的にもいくつかの研究結果が報告されている。

たとえば、65歳以上のシカゴ在住アメリカ人男女を4年間追跡した研究(the Chicago Health and Aging Project)では、食品由来のビタミンE摂取量がその後のアルツハイマー病発症と有意な負の関連を示している(図2)<sup>9)</sup>。しかし、サプリメント由来のビタミンEも合わせた合計摂取量では有意な関連がみられなかった。また、この研究ではビタミンCやβカロチン摂取量とアルツハイマー病発症との間には有意な関連は認められなかった。他の代表的なコホート研究の結果も含めて、抗酸化ビタミン類摂取量とアルツハイマー病発症との関連をまとめると表1のようになる<sup>9)~11)</sup>。

また、これらビタミン類のおもな摂取源は野菜と果物であり、上記の米国における研究では、加齢による認知機能低下と野菜摂取量との間に有意な負の関連が存在することも報告している<sup>9)</sup>。しかし、果物摂取量とは有意な関連は認められていない。

同じくシカゴでの研究であるが、ナイアシン摂取量がアルツハイマー病発症や加齢による認知機能低下と有意

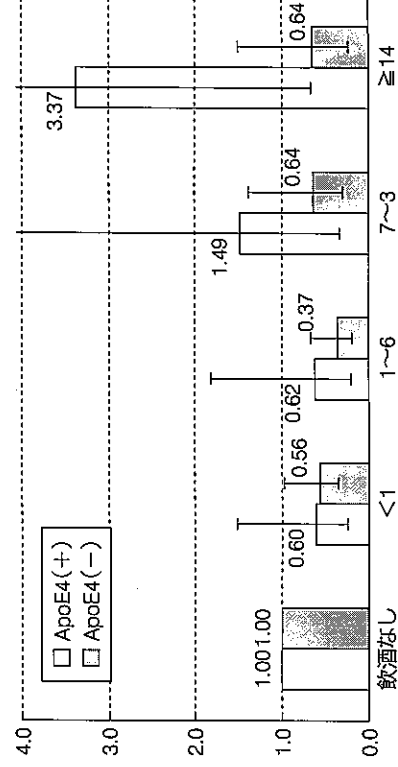


図1. アポリポ蛋白E4アレルの有無別にみた飲酒頻度(週あたり)と認知症発症との関連(オッズ比と95%信頼区間)  
年齢、性、追跡終了時の生死、追跡終了時の検査回数、人種、糖尿病の有無、脳卒中の既往歴で調整  
65歳以上の5,888人男女を対象としたコホート研究内での症例対照研究(症例対照ともに373人、米国).  
(Mukamal KJ *et al.*, 2003<sup>9)</sup>より改変引用)

な負の関連を示すことが報告されている<sup>10)</sup>。重篤なナイアシン欠乏症が認知症を呈することや、その他の基礎的な研究から検討に値する栄養素であると思われるが、コホート研究でナイアシンについて検討しているのは、筆者の知る限りこの報告のみであるため、今後の報告が期待されることである。

### 3. 血中ホモステイン関連ビタミン類

血中ホモステイン濃度にはビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸の摂取量が関与することが知られている<sup>11)</sup>。そして、血中ホモステイン濃度がアルツハイマー病発症や加齢による認知機能低下に関連していることを示す疫学研究は多数存在する<sup>12)</sup>。したがって、これらビタミンを豊富に摂取する集団で認知症の発症が少ないことが期待され、いくつかの疫学研究がそれを支持する結果を得て

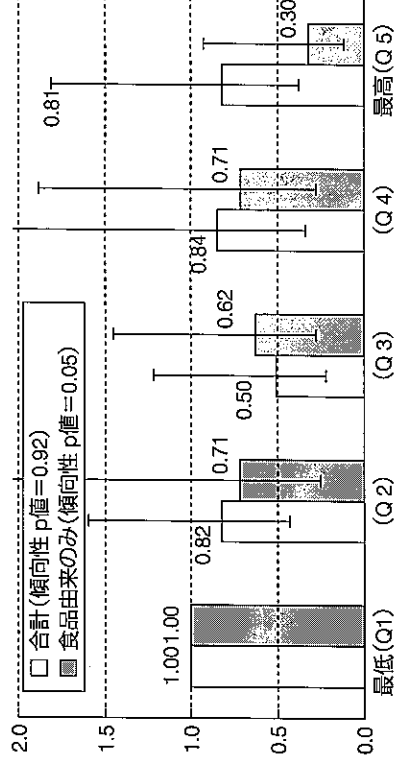


図 2. 追跡開始時のビタミンE摂取量とアルツハイマー病発症との関連 (相対危険と95%信頼区間)

食品由来のみ摂取量と、食品由来にサプリメント由来を加えた合計摂取量との解析。  
年齢、性、教育歴、アポリポ蛋白E4アリルの有無、人種、アポリポ蛋白E4アリルの有無と人種の交互作用、アルツハイマー病診断の時期で調整  
65歳以上の815人男女を対象としたコホート研究 (追跡期間の中央値は3.9年, the Chicago Health and Aging Project).  
(Morris MC *et al.*, 2002<sup>3)</sup>より改変引用)

表 1. 代表的なコホート研究による抗酸化ビタミン類摂取量とアルツハイマー病発症との関連

文献番号	研究名	国	追跡対象者数 (人)	追跡期間 (年)	摂取量の調査方法	栄養素			
						ビタミンC	ビタミンE	βカロチン	フラボノイド
3)	The Chicago Health and Aging Project	米国	815	3.9	SFFQ	No	↓	No	---
4)	The Rotterdam Study	オランダ	5,395	6	SFFQ	↓	↓	No	No
5)	The Kame Project	米国 (日本人)	1,836	8	SFFQ	No	No	No	---
6)	The Honolulu-Agia Aging Study	米国 (日本人)	2,459	30	24時間思い出し法	No	No	No	No
7)	The Washington Heights-Inwood	米国	980	4	SFFQ	No	No	No	No
8)	The Cache County Study	米国	4,740	3	---	↓*	↓*	---	---

SFFQ=半定量食物摂取頻度質問票, ↓=有意な負の関連, No=有意な関連はなし, ---=報告なし  
\*ビタミンCとビタミンEのサプリメントを両方とも利用していた場合のみ

いる。たとえば、米国で65歳以上の高齢者を6.3年間追跡した研究では、サプリメント由来も含めた場合、葉酸摂取量とアルツハイマー病発症との負の関連を示すことが報告されている(図3)<sup>19)</sup>。しかしながら、この研究ではビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>摂取量との関連も検討されているが、これらとアルツハイマー病発症との間には有意な関連は認められなかった。一方、前述のシカゴでの研究では、葉酸摂取量は加齢による認知機能低下には有意な関連を認めたが<sup>14)</sup>、アルツハイマー病発症との間には有意な関連は認められなかったと報告している<sup>19)</sup>。なお、

同様に、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>摂取量とアルツハイマー病発症との間にも有意な関連は認められていない。このように、これらの栄養素摂取量が認知症予防に役立つか否かについては、まだ結論を下すことはできないようである。

#### 4. 脂質と脂肪酸

脂質ならびに脂肪酸摂取量との関連もいくつかの研究で検討されている。代表的な研究報告を表2に示した<sup>10)</sup>。

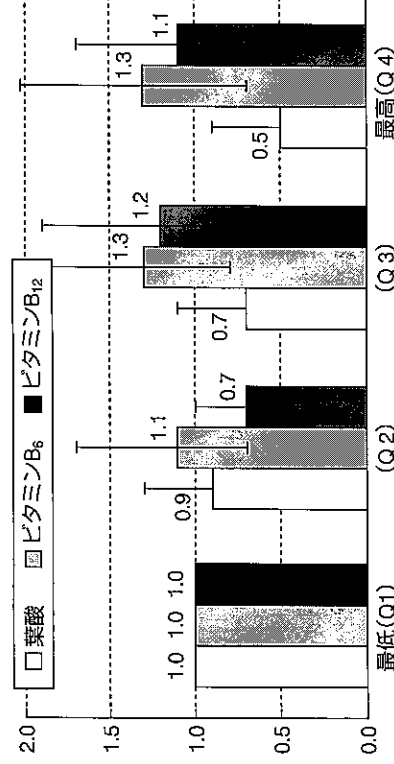


図3. 追跡開始時のビタミン摂取量とアルツハイマー病発症との関連(相対危険と95%信頼区間)

摂取量にはサプリメント由来も含む。年齢、性、人種、教育歴、アポリポ蛋白E4アレルの有無、糖尿病歴、高血圧病歴、現在喫煙習慣、心臓病の有無、脳卒中の有無で調整。さらに、葉酸、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>の摂取量で調整(検討対象とされている栄養素は除く)。65歳以上の965人男女を対象としたコホート研究(平均追跡期間は6.3年, the Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project). (Luchsinger JA *et al.*, 2007<sup>13)</sup>より改変引用)

表2. 代表的なコホート研究による脂質・脂肪酸摂取量と認知症またはアルツハイマー病発症との関連

研究名	国	追跡対象者数(人)	検討した栄養素・食品	検討した結果因子	結果
The Washington Heights-Inwood	米国	980	エネルギー・脂質・蛋白質・炭水化物摂取量	アルツハイマー病発症	高エネルギー・脂質摂取が促進的
The Chicago Health and Aging Project	米国	815	脂質摂取量	アルツハイマー病発症	不飽和脂肪酸が予防的
The Chicago Health and Aging Project	米国	815	魚類n-3系脂肪酸摂取量	認知症発症	n-3系脂肪酸・魚類摂取が予防的
The Rotterdam Study	オランダ	5,395	脂質摂取量	認知症発症	関連する脂質(脂肪酸)はなし
PAQUID	フランス	1,416	魚類摂取量	認知症発症	魚類摂取が予防的

(Luchsinger JA *et al.* 2004<sup>13)</sup>より改変引用)

n-3系脂肪酸, そして, そのおもな摂取源である魚類が, 認知症の発症に予防的にはたらく可能性が複数の研究で示唆されており, 注目に値する。しかし, 有意な関連を見出せなかった研究もあり, その結果は必ずしも一致したものではない。欧米諸国にくらべるとわが国の魚類摂取量は際立って多いため, この関連は興味深いところであるが, 残念ながら, 現時点ではわが国でのコホート研究は存在しないようである。

## 5. 高血圧・糖尿病危険因子の問題

高血圧・糖尿病が認知症発症や認知機能低下の危険因子であることは数多くの研究で報告されている<sup>17)</sup>。したがって, 高血圧・糖尿病を有する者にはそのコントロールが, これらを有しない者にはその予防が, 高血圧・糖尿病の管理や予防そのものだけでなく, 認知症予防の見地からも重要である。

高血圧のコントロールならびに予防の見地からは, 食事については, 適切なエネルギー摂取による肥満の予防または改善, 低食塩摂取, 高カリウム摂取, 適度な飲酒(または節酒)があげられる<sup>18)</sup>。また, 糖尿病については, エネルギー収支のバランスの維持, 十分な食物繊維摂取などが勧められる<sup>19)</sup>。

### おわりに

上記で示したように, 現時点は, 少量飲酒を除けば, 十分に確立した予防因子, 危険因子は見出されていない。現時点でその候補としてあげられるのは, 高葉酸摂取, 高n-3系脂肪酸摂取が有望であろう。しかし, これらの知見を実際の予防活動に展開するには時期尚早であると思われる。

一方, 高血圧や糖尿病が認知症の発症や認知機能低下

の危険因子であることはほぼ明らかであり<sup>17)</sup>, これらに関連する確立した食事要因も数多くあげられていることを考えれば, これらを認知症予防に活かす方法を探るほうが先決であると考えられる。

食事因子と認知症や認知機能との関連を検討した質の高い疫学研究はわが国ではまだ乏しい。欧米とは大きく異なる食習慣を有する日本人には, 欧米で得られた知見をそのまま適用しにくいという問題がある。そのため, ここで紹介したような研究をわが国でおこなうことが急務であると考えられる。



### 文 献

- 1) Letenneur L: *Biol Res* 37: 189, 2004
- 2) Mukamal KJ et al: *JAMA* 289: 1405, 2003
- 3) Morris MC et al: *JAMA* 287: 3230, 2002
- 4) Engelhart MJ et al: *JAMA* 287: 3223, 2002
- 5) Dai Q et al: *Am J Med* 119: 751, 2006
- 6) Laurin D et al: *Am J Epidemiol* 159: 959, 2004
- 7) Luchsinger JA et al: *Arch Neurol* 60: 203, 2003
- 8) Zandi PP et al: *Arch Neurol* 61: 82, 2004
- 9) Morris MC et al: *Neurology* 67: 1370, 2006
- 10) Morris MC et al: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1093, 2004
- 11) Selhub J et al: *JAMA* 270: 2693, 1993
- 12) Seshadri S et al: *N Engl J Med* 346: 476, 2002
- 13) Luchsinger JA et al: *Arch Neurol* 64: 86, 2007
- 14) Morris MC et al: *Arch Neurol* 62: 641, 2005
- 15) Morris MC et al: *J Alzheimers Dis* 9: 435, 2006
- 16) Luchsinger JA et al: *Lancet Neurol* 3: 579, 2004
- 17) Elias PK et al: *Diabetes Care* 20: 1388, 1997
- 18) Srinath Reddy K et al: *Public Health Nutr* 7: 167, 2004
- 19) Steyn NP et al: *Public Health Nutr* 7: 147, 2004