

認知症とサプリメント

田平 武

順天堂大学大学院 客員教授 / 岐阜・河村病院認知症診断・予防・治療センター長
お茶の水メモリークリニック医師 / 日本認知症学会認定認知症専門医
認知症の早期発見、予防・治療研究会代表世話人



現在は順天堂大学の物忘れ外来を止め、岐阜の河村病院とお茶の水メモリークリニックで患者さんを診察しています。12月からは大田区大森のくどうちあき脳神経外科クリニックで月曜日と水曜日に外来診療を担当するので、近辺の方はいらしていただければと思います。

私は島根県の出身で、私の育った大田市には石見銀山という世界遺産があります。昔は銀がたくさん採れました。最初は尼子氏に所有権があったのですが、そのうち大内氏に取られ、次は毛利氏に取られ、最終的には徳川幕府のものになって天領になりました。そこに代官様が派遣されていて、その代官屋敷がそのまま残っています。鉱山を見学すると、面白いものがたくさん見られます。このようなところまで行く機会はなかなかないと思いますが、機会があれば、ぜひご覧いただきたいと思います。

もう一つ、私たちがすごく自慢しているものがあります。今は休火山で噴火していませんが、三瓶山は3000~4000年前は盛んに噴火していて、冷えた火砕流が川や雨によって流れ、下流にあった森を埋めてしまっていました。その森が出てきたのです。あるとき、田んぼの中に太い切り株が出てきて、邪魔なのでユンボで掘ったところ、いくら掘っても根っこが出ないということで、新聞に載りました。そうするとすぐに専門家が来たのですが、これは大変なものだということで、炭素14というアイソトープで年代を調べると、3700年前の杉であることが分かりました。まさに縄文杉が何本も埋もれていたのです。それを掘り出して、現在はドーム状のミュージアムに保存されています。皮も付いている、直径2.5mぐらいの結構大きなもので、杉の香りがします。感動ものですから、ぜひ来て縄文時代の匂いを嗅いでいただきたいと思います。

また、松江城も国宝になりました。出雲大社は遷宮があり、皇室からお嫁さんも来られました。面白いものがたくさんあるのですが、特に出雲大社はすごくて、

古事記の時代からあります。日本書紀には、出雲大社は地上6階建てぐらいの建物だったが、それがあの日、地震のためにがらりと音を立ててくずれたという記述があります。今のお社は上の部分が地上に落ちた状態だそうです。そうであれば柱があったはずだということで、柱を探したところ、出てきました。大きな杉の木3本が束ねられて1本の柱になって、それが数本立ってお社を支えていたのです。出雲大社にある古代歴史博物館に柱が展示してありますので、ぜひご覧いただきたいと思います。

■もの忘れ外来患者診断内訳

島根県の観光大使としての仕事はここまでにして、「アルミニウムと健康」フォーラムのお話に入りたいと思います。私は神経研究所と国立長寿医療研究センターの研究所でワクチン開発等の研究を行っていましたが、その辺はもうリタイアして臨床に戻り、認知症の方を毎日たくさん診ています。この7年間で約1000例の患者さんを診ました（図1）。内訳はアルツハイマーが圧倒的に多く、7割ぐらいを占めています。

■アルツハイマー病の治療

アルツハイマー病には治療薬があります（図2）。パッチのイクセロン（リバスチグミン）、飲み薬のアリセプト、レミニールのいずれかとメモリーをうまく組み合わせることで症状を改善し、進行を少し遅らせることはできるのですが、止めることはできません。あくまでも対症療法です。また、周辺症状といわれる行動心理症状に対しては、メモリーや抑肝散という漢方薬をよく使っていますが、まだ根本的な治療薬は出てきていません。新しい薬が出るのに、あと5年はいかかるといいます。そういうわけで、残念ながら、今は根本的な治療はできませんから、できるだけ早く診断して何らかの予防策を講じることが一番の方法です。

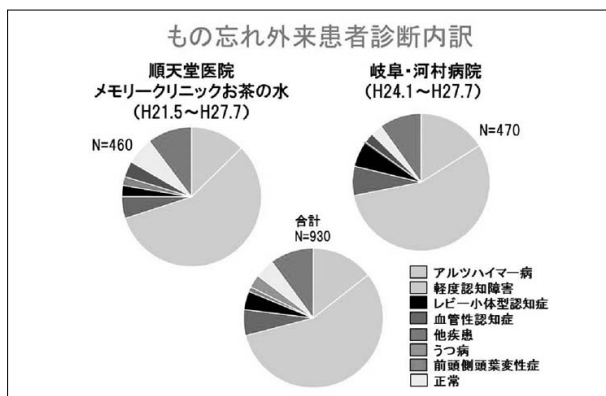


図1

アルツハイマー病の治療

- 対症療法
 - 中核症状: コリンエステラーゼ阻害薬
(アリセプト[®]、イクセロン[®]、レミニール[®])
 - NMDA受容体拮抗薬 (メマリー[®])
 - 行動心理症状 (BPSD):
メマリー、抑肝散、
非定型抗精神病薬 (保険適応外)、
SSRI、SNRI、抗精神病薬
- 代替療法 (アロマセラピー、サプリメント、他)
- 根本治療法 (Disease modifying drugs) 開発中

早期診断、早期治療が重要

図2



図3

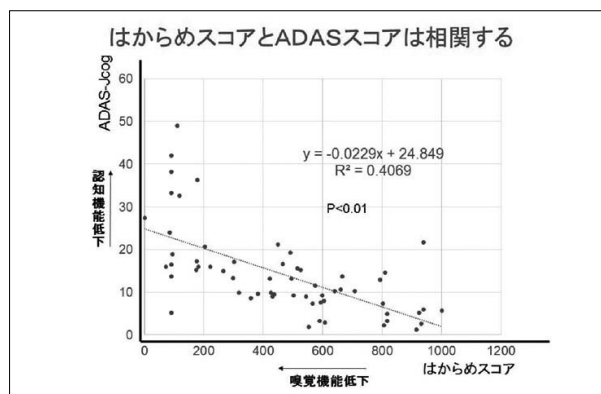


図4

■認知機能低下リスクチェッカー

脳の画像を撮ると、アルツハイマー病になっていなくても分かります。しかし、1回当たり30万円ぐらい掛かる検査で、機械も日本に数カ所しかないので、誰もが受けられるわけではありません。そこで、もう少し簡便な方法はないかということで、いろいろ研究があるのですが、その中に「はからめ」というもので嗅覚機能を見るという方法があります（図3）。「はからめ」は10枚のカードが箱に入っていて、各カードの10円玉ぐらいの大きさの白い円に匂いが封じ込められており、そこを爪でこすると匂いが出てきます。その下には、①いおう、②墨汁、③ニス、④畳、⑤分からない、⑥無臭（匂いがしない）などとあって、この匂いだと思うところに丸を付けます。そして、10枚全部嗅いだら箱に戻して、「はからめ」を販売している名古屋のグローバルエンジニアリングに送り返すと、「あなたの嗅覚機能は何点です」と返ってきます。

これは面白いと思って、認知症の患者さん約60人でテストしてみたところ、見事に相関していました（図4）。横軸が嗅覚機能（1000点満点）、縦軸が認知機能を表しており、上にいくほど悪く、下にいくほど良いのですが、この60人が見事に線の上に乗ってきました。つまり、嗅覚機能の悪い人は認知機能が悪い



図5

ということです。逆に認知機能の良い人は嗅覚機能も良いということで、かなりの精度で当たることが分かりました。高度な認知症になると外れる人が多く、副鼻腔炎などで病的に嗅覚機能が悪い人もいますが、大体この線の上に乗ってきます。

また、最近、朝田先生がテレビで盛んに話しているのですが、血液でアルツハイマー病が分かるようになってきました（図5）。私もお茶の水メモリークリニックでこのテストを行っています。MCBI社のMCIスクリーニング検査です。血液を採って会社にとって調べると、アルツハイマー病にどのぐらいなっているか、あと何年でどうなるかという予想が返ってきます。病院によって値段は違いますが、2万5000～3

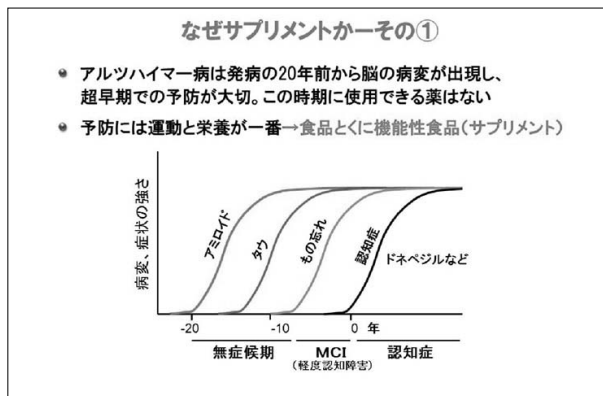


図6

万円ぐらいです。さきほどの「はからめ」は5000円と安いです。

今、このように新しいものがどんどん出てきています。治療法がないのに診断してもどうにもならないという考えの人はやらない方がいいと思いますが、少しでも早く分かって、運動や認知リハビリテーションに一生懸命取り組んで予防に努めたい方は、使ってみるといいのではないかと思います。

■なぜサプリメントか

アルツハイマー病は、認知症となる20年前からスタートしています(図6)。多くの人は70歳ぐらいからアルツハイマー病になるのですが、それは50歳ぐらいから脳の変化が始まっているということです。今日の参加者も50歳以上の人が多いですが、80~90歳になって認知症が出てくるとすると、その20年前の60~70歳ぐらいで脳に変化が出てきますから、既に脳に変化はあるけれども、まだ認知症にはなっていないという状態の方がここにもいらっしゃるのだらうと思います。

それでは、この20年間でどう過ごすか。発病後の薬はあるのですが、発病前に使う薬で保険適用のある薬はありません。そうすると、予防しかありません。予防には運動と栄養が重要です。その中にサプリメントという方法があります。従って、なぜサプリメントかという、使う薬がないからです。予防には運動と栄養が一番ですが、機能性食品にも良いものがあるというお話です。

また、認知症患者さんは、予備軍も含めると900万人と非常に多いです(図7)。あと10年で1300万人が対象になります。仮に新薬が出てきたとしても、1剤の値段は非常に高いと思いますから、日本の保険が破綻することは目に見えています。ですから、何とか予防していかなければいけません。そこでサプリメント

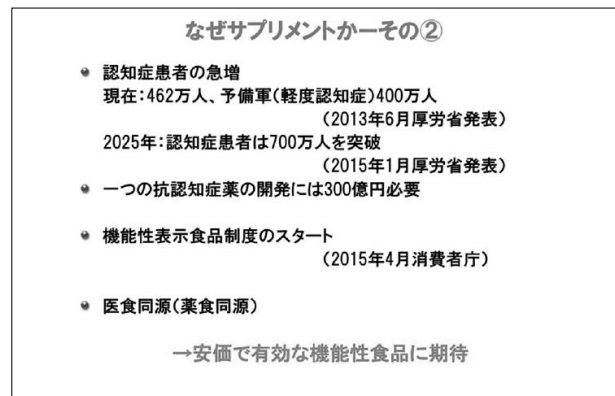


図7

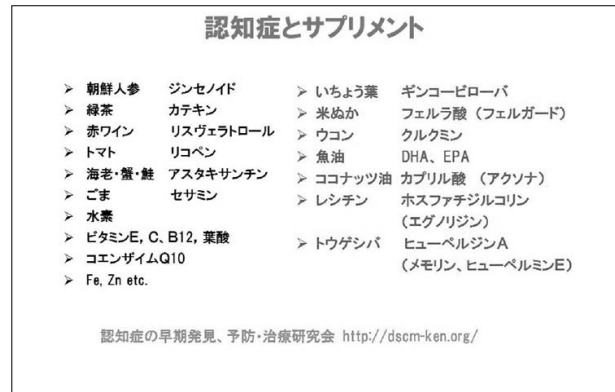


図8

が重要になります。

それから、今年の4月から消費者庁がサプリメントに機能性表示を許可しました。今までサプリメントに何に良いのか何も書いていなかったのは、書いてはいいなかったからです。ところが、今年の4月からは証拠があれば「〇〇に良い」と書いてもいいことになりましたから、サプリメント業界は一生懸命研究しています。機能性表示のあるものを買えば、何に良いのか分かります。さらに、医食同源が日本人に受け入れやすい考え方であることも、なぜサプリメントかという理由の一つになります。

■認知症とサプリメント

認知症に良いものには、朝鮮人参、緑茶、赤ワイン、トマトなど、いろいろあります(図8)。海老、蟹・鮭の赤い色素であるアスタキサンチンは抗酸化作用が非常に強く、すごく良いのだそうです。ごま、それから水素が良いという話が出てきていますし、他にもビタミンE、ビタミンC、ビタミンB12、葉酸、金属(Fe、Zn等)、イチジョウ薬エキスのギンコーピローバ、米ぬかに含まれるフェルラ酸、ウコンのクルクミン、魚油のDHA、ココナッツオイル、レシチン、ヒューベルジンAなどが挙げられます。

イチョウ葉エキス(ギンコーピローバ)

- ギンコーピローバは加齢による認知機能の低下を抑制する
 - 血管の弛緩作用、血液の粘性を下げる
 - 酸化ストレスを下げる
 - 神経伝達物質を調整する(アドレナリン受容体)
 - アミロイドの凝集を抑制する
 - ドイツ、フランスでは医薬品として承認(老年期認知症、脳卒中、糖尿病の血管障害に適応)
 - 米国: 高齢者の認知機能低下防止、認知症・ADの発症防止に無効(JAMA 2008, 2009)
 - 米国、日本ではサプリメント
- 注意:ドイツではアセトン抽出しギンコール酸を除去
日本は水、アルコール抽出→ギンコール酸除去の製品を選ぶ

図9

フェルラ酸

- 米ぬかに多く含まれる
 - 抗酸化作用、抗炎症作用
 - 紫外線吸収作用
 - ベータアミロイドの凝集抑制、毒性緩和
 - アルツハイマー病モデルマウスの老人斑形成抑制
 - 1)フェルガード®(グロービア)、フェルガーデン(シグマ)
 - 2)ANM 176®(エイワイシー)
- 1)フェルラ酸+西洋当帰 2)フェルラ酸+東洋当帰

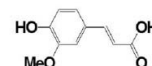


図10

フェルラ酸はアルツハイマー病マウスの病態改善

Mori T et al. Ferulic Acid is a Nutraceutical b-Secretase Modulator That Improves Behavioral Impairment and Alzheimer-like Pathology in Transgenic Mice. PLoS ONE 8(2): e55774. doi:10.1371

- アルツハイマー病モデルマウス(PSAPP) (6ヵ月齢)
- フェルラ酸 30 mg/kg, 6 か月間 経口投与

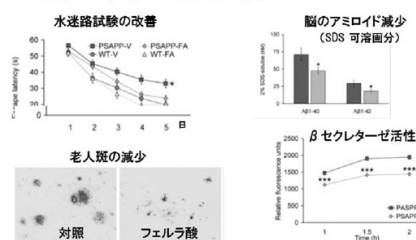


図11

フェルガード®はBPSDを改善

Kimura T et al. Effect of ferulic acid and Angelica archangelica extract on behavioral and psychological symptoms of dementia in frontotemporal lobar degeneration and dementia with Lewy bodies. Geriatr Gerontol Internat 2011;15:28-31.

- フェルガード® (グロービア)
- 20例のFTLD, DLB のopen label study
- フェルガード 3.0 g(フェルラ酸100 mg, 西洋当帰)
- 4 週間投与
- 認知症の行動心理症状 (BPSD)
- NPI スコア

	Baseline	Follow-up	p
FTLD + DLB	28.3 ±1 9.6	17.7 ±1 9.7	<0.001
FTLD	32.3 ±1 11.1	22.0 ±1 10.2	<0.01
DLB	24.2 ±1 5.9	13.3 ±1 7.3	<0.01

とくに、いらいら、焦燥、アパシー、幻覚、妄想、不安に有効

図12

■イチョウ葉エキス (ギンコーピローバ)

例えばイチョウ葉エキスはヨーロッパでは薬になっていますが、アメリカと日本では有効性がなかったということで、サプリメントになっています(図9)。抗酸化作用があり、アミロイドの凝集を抑制するので、アルツハイマー予防に若干の効果があるだろうといわれています。注意していただきたいのはギンコール酸という成分です。ぎんなんの実でかぶれる人がいますが、その原因はギンコール酸です。ですから、きちんとした会社はギンコール酸が入らないように精製していますが、いいかげんな会社の製品にはギンコール酸が入っていて、飲んだらかぶれることがあります。特に血管性の認知症予防に良いといわれています。

■フェルラ酸

米ぬか油に多く含まれているフェルラ酸にも、抗酸化作用があります(図10)。抗酸化作用というのは老化を抑える作用です。また、脳の老化は炎症により起こりますが、その炎症を抑える作用が非常に強いです。実際にアルツハイマー病のモデルによく効いています。日本ではグロービアのフェルガード、シグマのフェルガーデンがあります。韓国のエイワイシーからもANM176が出ています。

動物モデルにフェルラ酸を食べさせると、学習機能が改善し、アルツハイマーの病変も減ります(図11)。動物ではすごくよく効いています。ヒトでもある程度効果が確認されています。広島大学の中村重信教授の治験では、フェルラ酸を飲んでもらうと、65歳以上で発病したアルツハイマー病患者さんにはよく効いたけれども、若年性アルツハイマー病にはあまり効かなかったそうです。また、軽症の人にはよく効いたのですが、重度の人にはあまり効かなかったといえます。

フェルガードはよく使われているサプリメントです(図12)。熊本の菊池病院の木村先生の報告によれば、前頭側頭型認知症(FTD)、レビー小体型認知症(DLB)のどちらに対しても、周辺症状(BPSD)を改善する効果がよく見られたそうです。特にイライラ、焦燥、アパシー(意欲減退症候群)、幻覚、妄想、不安が消えるということで、発病後の症状に対しても効果のあるサプリメントです。

■クルクミン

そのフェルラ酸が2個くっついたのがクルクミンですから、クルクミンでも似たような効果があります(図13)。ウコンの根っこを乾燥させて粉にしたのがターメリックで、これはカレー粉の黄色の成分ですが、

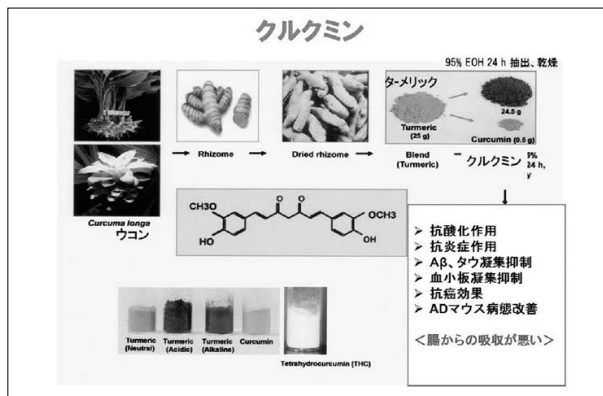


図13

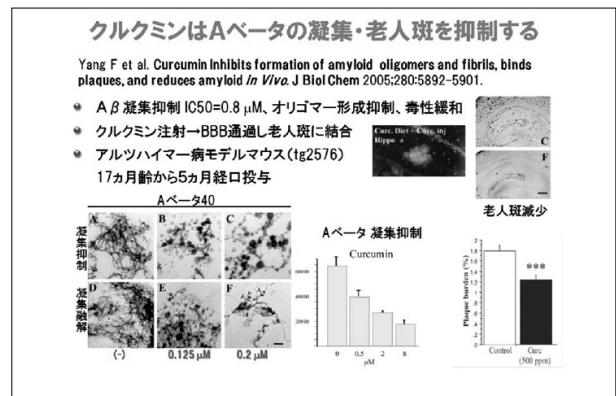


図14

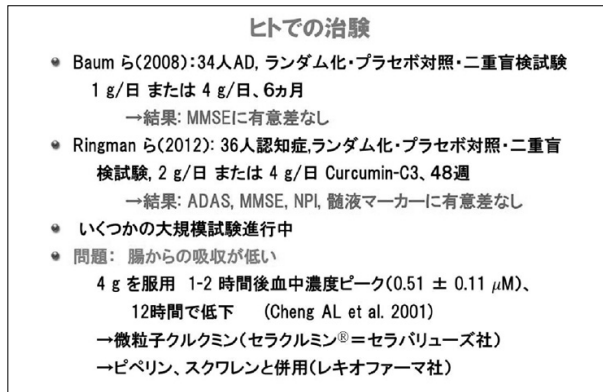


図15

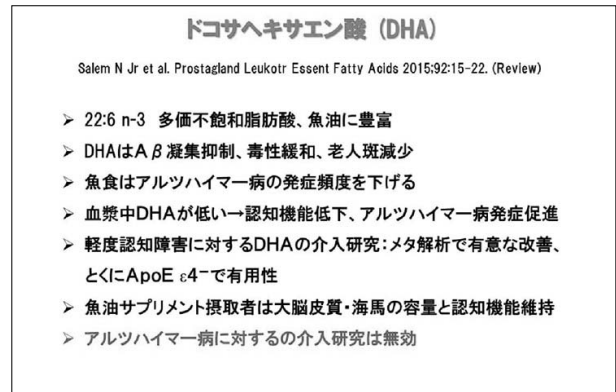


図16

インド人はアルツハイマーの発症が少ないといわれているのは、多分、ターメリックのせいだろうと思います。このターメリックから抽出したのがクルクミンです。抗酸化作用、抗炎症作用に優れていて、アルツハイマー病の病変を抑える効果を持っています。固まると毒性を持つアミロイドが、クルクミンを加えておくと固まらずに溶けていきます。動物に食べさせると、アルツハイマー病の病変が減っていくということで、動物には非常によく効きます（図14）。

ところが、実際にヒトに使ってみると、あまり効きません。一つの原因として、腸からの吸収が悪いことが分かりました。クルクミンを飲んでも1%しか吸収してくれないので、あまり効果がありませんでした（図15）。最近は微粒子クルクミンというものが出ていて、これだと吸収が30倍上がります。また、コショウの成分のピペリン、サメの脂の成分のスクワレンと一緒に食べると吸収が20～30倍上がるものが、レキオファーマ社から出ています。こういうものを使うと少しは良いのではないかとということで、今、治験を行っています。ひょっとしたら発病後に飲むのでは遅いかもしれません。やはり予防的に早めに飲むことが大事です。

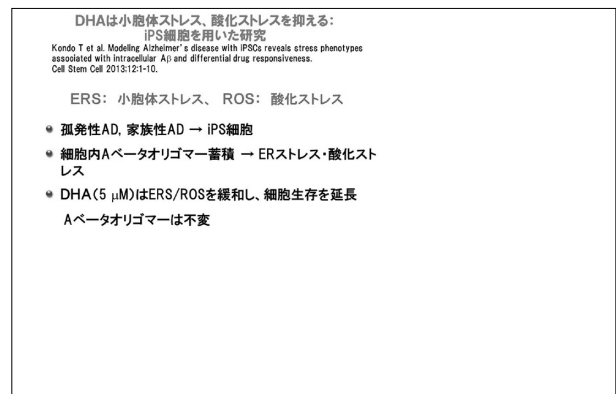


図17

■ドコサヘキサエン酸

ドコサヘキサエン酸（DHA）は、魚にたくさん含まれていて、抗酸化作用があり、アルツハイマー病の病変を抑制することが実験で分かっています（図16）。ところが、これもやはりアルツハイマー病患者さんに効きませんでした。このように良いといわれるものでも、発病後ではなかなか効いてくれません。新薬でも効かないのですから、こういうものはなかなか効いてはくれないと思います。発病後では遅いかもしれません。

後ほど井上先生がiPS細胞のお話をされますが、iPS細胞を使った研究で、DHAがすごく良い結果を出しました（図17）。また、魚をよく食べる人に認知症が

魚は認知症、アルツハイマー病の発症頻度を下げる

Barberger-Gateau P. et al. Dietary patterns and risk of dementia, the three-city cohort study. *Neurology* 2007;69:1921-1930.

- フランスの3都市(Bordeaux, Dijon, Montpellier) のコホート研究
- 65歳以上の住民8,085人を平均3.48年追跡
- 281人が認知症(183人がアルツハイマー病)を発症
- 1週間に1回以上魚を食べる人は認知症、アルツハイマー病の発症頻度が有意に低い(危険率 0.65)
- 但し、ApoE ε4 陰性に限る

図18

血中DHA濃度は認知機能と相関

Otsuka R et al. *Eur J Clin Nutr* 2014;68: 503-509.
愛知県大府市住民長期縦断疫学研究. MMSE 24以上の60-79歳. 232男, 198女

1. 10年間でMMSEが4ポイント以上低下した人

	T1 (low)	T2	T3 (high)	p
DHA (μg/ml)	59.3-138.5	138.5<-175.6	175.6<	
OR	1	0.22	0.31	0.004

2. 10年間でMMSE ≤23となった人(認知症になった人)

	T1 (low)	T2	T3 (high)	p
DHA (μg/ml)	59.3-138.5	138.5<-175.6	175.6<	
OR	1	0.11	0.17	0.01

- DHAのアルツハイマー病に対する介入試験は無効

図19

ココナッツオイル

項目	分量(g)
飽和脂肪酸	86.5
8:0(カプリル酸)	7.5
10:0(カプリン酸)	6.0
12:0(ラウリン酸)	44.6
14:0(ミリスチン酸)	16.8
16:0(パルミチン酸)	8.2
18:0(ステアリン酸)	2.8
18:1(オレイン酸)	5.8
18:2(リノール酸)	1.8

(100 g当たり)

中鎖脂肪酸→ケトン体→耐糖能異常のある神経細胞のエネルギー源

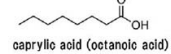
中鎖脂肪酸 (約60%)

図20

Axona®はアルツハイマー病患者の認知機能を改善

Henderson ST et al. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutrition & Metabolism* 2009; 6:31

Axona® (Accera社): C8:0>95%としたココナッツオイル製品
医療用食品として米国FDA承認



ADASスコアの変化

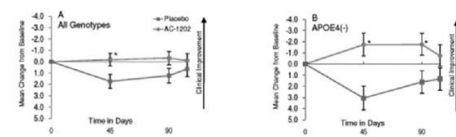


図21

少ないことも分かっています(図18)。それから、私が以前にいた国立長寿医療研究センターでは、愛知県大府市住民をずっと追いつけて調査をしています(図19)。その人たちが魚をどれくらい食べていて、DHAの血中濃度がどのくらいかを推定しました。食べる前に写真を撮って送ってもらい、また、何をどのくらい残したかというレポートを付けてもらって調査しました。例えばサバを100gくらい食べていたら、血液中のDHAの濃度を推定することができます。調査の結果、DHAが高い人、低い人、中ぐらいの人に分けてみると、低い人に比べて高い人は認知機能の低下が少なく、0.3となっていました。また、認知症になった人も非常に少なく0.17だったということで、魚をよく食べる人には認知症が少ないことが分かりました。

■ココナッツオイル

それからココナッツオイルがいいということで、飲まれている方は多いと思います。ココナッツオイルは中鎖脂肪酸をたくさん含んでいます(図20)。中鎖脂肪酸は動脈硬化の原因になりません。細胞の中に入ると、カロリーとして使われます。糖尿病の人はブドウ糖が使えない代わりに中鎖脂肪酸がカロリー源になるので、神経細胞が元気になるという理屈です。アメリ

カには、ココナッツオイルのカプリル酸(C8)を95%以上にしたサプリメント(アクソナ)があります(図21)。これはFDAが承認しており、飲むと認知機能の低下が防げます。特にApoE4という遺伝子を持っていない人に非常に良かったということで、これを日本に導入したいので使ってくれと私のところに持ってこられたのですが、1日の服用量が40gだったのです。40gの油など食べられません。岐阜の方に飲んでもらいましたが、5人は下痢になって、とてもではないですが食べられませんでした。5人は何とか耐えられたのですが、3人は認知機能がむしろ悪化してしまい、やめたら良くなりました。1人だけは非常に良かったです。従って、効く人もいるし、悪くなる人もいますということで、これからもう少し研究しなければいけません。どういう人にココナッツオイルが良いのか、私はまだ結論を持っていません。いずれにしても、効くほど飲むと下痢になります。

■レシチン

レシチンはリン脂質、特にホスファチジルコリンがすごく良いです。また、プラズマローゲンも良いということで治験を行っています。ドクタープラネットが出しているエグノリジンというサプリメントは既に

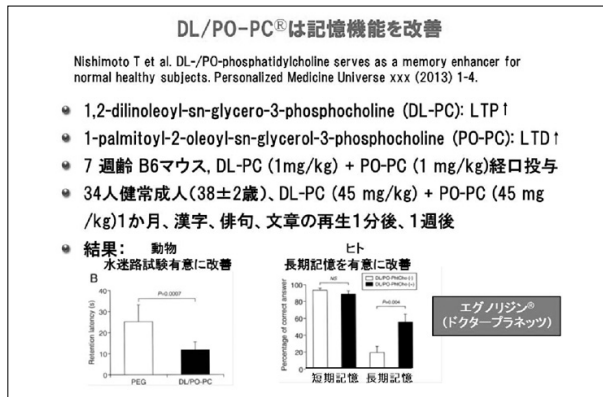


図22

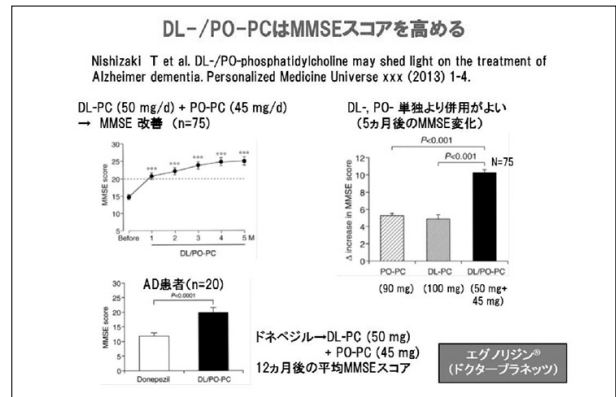


図23

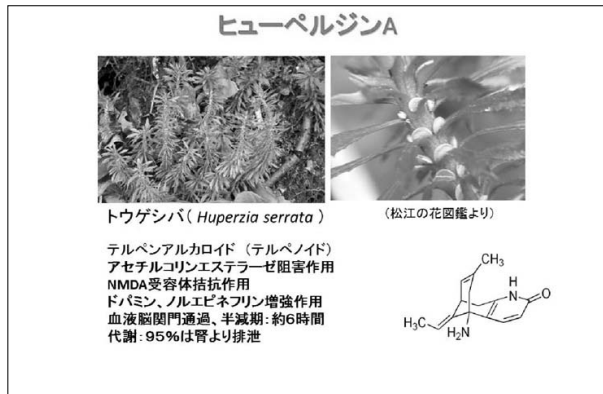


図24

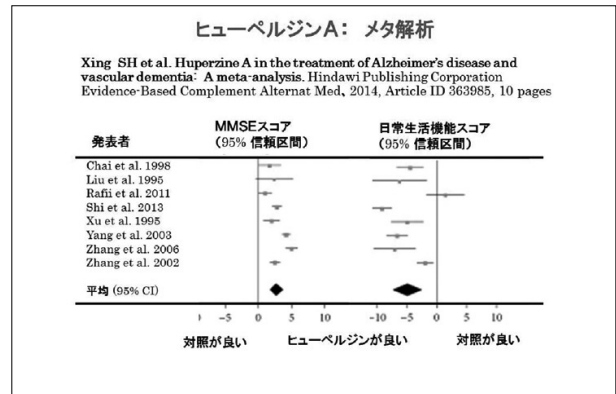


図25



図26

多くの人が使っています。動物でもヒトでも記憶がすごくよく改善しています(図22)。MMSEテストが15点ぐらいだった人が、25点ぐらいまで上がります。アルツハイマー病の患者さんが飲んでいてアリスエプトをエグノリジンに切り替えると、さらに認知機能が上がったと兵庫医大の西崎教授がおっしゃっています(図23)。現在、私はこの追試をしている最中です。

■ヒューペルジンA

最後に、ヒューペルジンAをご紹介します(図24)。トウゲシバというシダ類に含まれます。トウゲシバは高さが10~20cmの草で、山に生えています。もともと中国にあったもので、中国ではすごく重要な薬草と

して守り育てられており、お金よりも大事だといわれています。ヒューペルジンAの構造から、アセチルコリンを高め、グルタミン酸を抑える効果が予想できたということで、実際に実験すると効果があったわけです。これを飲んだ人の認知機能が改善したとか、日常生活機能が改善したといった論文を集めたメタアナリシスの結果、効果があったと判定されています(図25)。

わが国にはこれを入れたサプリメントがあります(図26)。レキオファーマが出しているメモリンとヒューペルミンE、それからシグマのヒュークルミンです。メモリンとヒュークルミンは正常な人の健康保持というか、認知症予防に良いと思います。わずかなヒ

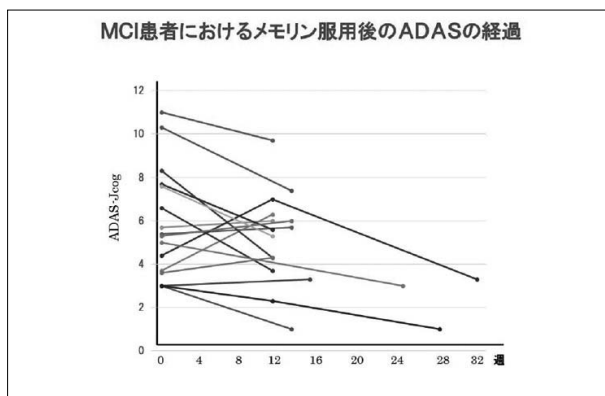


図27

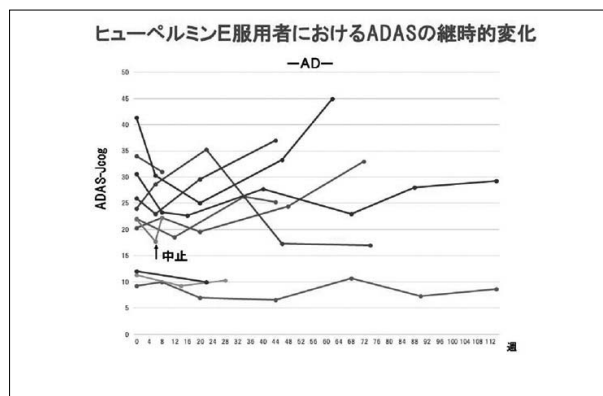


図28



図29

ユーベルジンAとウコン、DHA、ビタミン類が入っています。ヒューベルミンEにはヒューベルジンAがたっぷり入っていて、アリセプトの3.8mgに相当する量ですから、結構効きます。MCI（軽度認知障害）の方にメモリンを飲んでいただいたところ、12週後に多くの人の認知機能が改善しました（図27）。このサプリメントもだんだん売れてきています。

薬のようなサプリメントであるヒューベルミンEは、発病後の方に使った方がいいと思います。アリセプトを長く飲んでおり、ADASという認知機能検査が40点を超えた重度のアルツハイマー病患者さんがヒューベルミンEを服用したところ、認知機能が25点まで改善し、1年半ぐらいかけて徐々に戻っていきました（図28）。多くの人が改善して元に戻りますが、中には低いレベルを維持している人もいました。このようなサプリメントもあるので、ぜひお試しください。

■コホート研究と介入研究の結果の違い

疫学研究と介入研究ではどうしてこれほど差が出るのかというと、介入研究は観察期間が短く、せいぜい半年から2年です。ところが、疫学研究というのはずっとその環境に曝露されているわけですから、魚を食

べる期間も長いということで差が出るのだと思います。また、介入研究はDHAやクルクミンなど、単一曝露が多いのですが、実際に食べている魚には他にも良い成分がたくさん入っていますから、複合して効いている可能性があります。そういうことから差が出るのではないかと思います。あるいは、発病した後ではもう遅いのかもしれません。

まとめると、認知症は予防が大事であり、予防方法には運動と栄養があります。その一つであるサプリメントにも、ある程度エビデンスが出つつあるものがあるというお話でした。予防マニュアル（図29）にも詳しく書いてありますので、後でよくご覧いただきたいと思います。ご清聴ありがとうございました。