

生活習慣病と認知症

羽生 春夫

要約 生活習慣病は血管性認知症ばかりではなくアルツハイマー病 (AD) の発症にも関与している。生活習慣病は、特に中年期からの予防やコントロールが重要であるが、老年期においてもあるいは認知症を発症してからも病像を修飾し、進行に影響することから適切な治療や管理が求められる。一部の降圧剤 (脳移行性の高い Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬, ARB) やインスリン抵抗性改善薬 (チアゾリジン), スタチンなどの中には、認知症の発症を抑制したり、進行の抑制が期待されるものもある。したがって、生活習慣病を合併した認知症患者では、血圧や血糖、脂質値のコントロールとともに、より効果的な薬剤選択が求められる。高齢の認知症患者では、純粋な AD よりも脳血管性病変を合併した AD または混合型認知症が多く、生活習慣病の合併も多く、さらに転倒、誤嚥、尿失禁などの老年者特有の身体機能障害を伴うことから、包括的な対応が求められる。

Key words : 生活習慣病, 認知症, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症

(日老医誌 2013; 50:727-733)

はじめに

最近行われた厚生労働省研究班 (研究代表者 朝田隆筑波大教授) の報告によれば、我が国における認知症患者は 65 歳以上の老年人口の 15% を超え、すでに 460 万人にまで達している¹⁾。これは、高齢者、特に後期高齢者の加速度的な増加によるが、原因疾患としてはアルツハイマー病 (AD) や脳血管障害 (CVD) を伴う AD (AD with CVD) の増加が著しい (図 1)²⁾。

孤発性 AD の発症にはさまざまな要因が関与しており、避けることのできない遺伝的要因や加齢の他に、生活習慣病 (高血圧, 糖尿病, 脂質異常症など) も発症を促進する重要な因子となっている³⁾。最近の研究では、特に中壮年期の生活習慣病は AD の発症に深く関与しているという報告が多い。したがって、生活習慣病の観点から、AD の発症予防や進行抑制が期待できるが、一方生活習慣病治療薬の中には実際に AD の病理学的変性を修飾し、認知機能障害の進行防止や一時的な改善効果が期待できるものも少なくない。

そこで本稿では、生活習慣病と認知症、特に AD との関連について最近の報告を含めて概説する。

1110例の連続剖検脳を検索

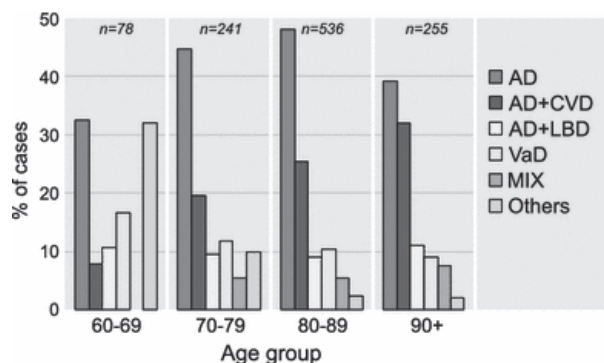


図1 各年齢群における認知症の原因疾患の頻度 (文献 1より)

生活習慣病とAD

高齢者は種々の身体疾患を合併するのが特徴であり (multiple pathology), 高齢の認知症患者でも同様のことがいえる。Doraiswamy ら⁴⁾は、平均年齢が 70 代後半から 80 代後半の地域在住や施設入所中の 679 例のアルツハイマー病 (AD) 患者のうち 61% が 3 個以上の身体疾患を合併し、さらに認知症が重症になるにつれ合併疾患数も増加したと報告している。我々が平均年齢 76 歳の初診の AD 患者連続 178 例について調べた成績で

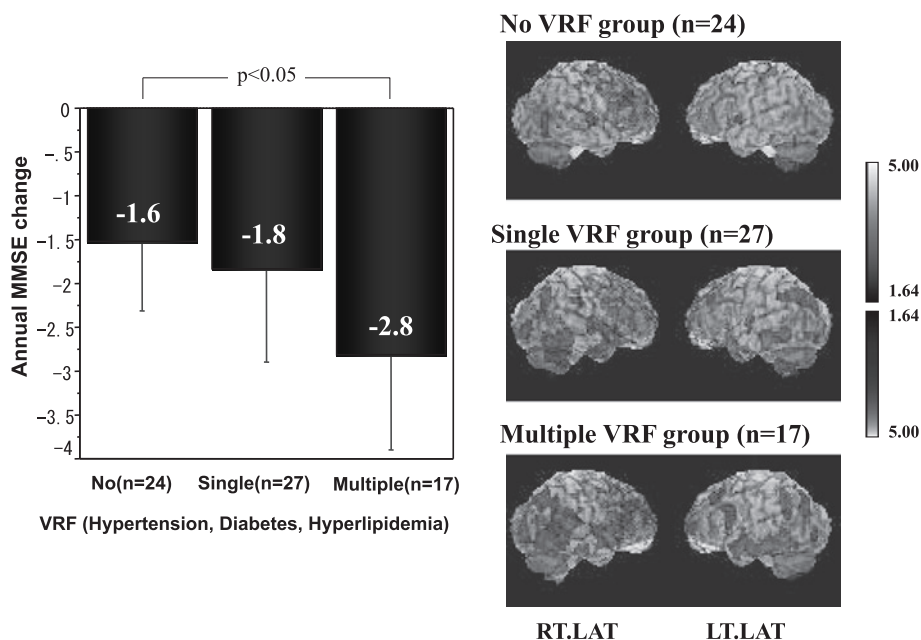


図2 血管性危険因子の個数と認知症進行との関連 (文献7より)

は、1人の患者は平均2.3ヶの内科疾患を合併し、このうち多くみられたのは生活習慣病で、高血圧が42%、糖尿病(耐糖能異常を含む)が19%、脂質異常症が48%であった⁵⁾。これらの生活習慣病(または心血管系危険因子)を治療しないと、認知症の進行が促進されるという報告がある⁶⁾。本邦では、生活習慣病を全く治療しないということは稀であるが、たとえ適切に治療されていたとしても、複数の血管性危険因子を持つ場合は一つも持たない場合と比べて、認知機能障害の進行が加速され、脳血流低下の悪化も著しい(図2)⁷⁾。特に、高血圧の合併が認知症の進行により深く関与しており⁸⁾、脳虚血の悪化や血管性病変の合併によって認知症の進行が加速されるものと推察される。

高血圧とAD

高血圧と認知症の間には密接な関連があり、久山町研究でも示されているように、特に血管性認知症(VaD)の発症リスクを高めるとい報告は多い。一方、ADに関しては一致した結論が得られていないが、北欧や中国の疫学研究ではAD発症との有意な関連が示されている⁹⁾。Qiuら¹⁰⁾のレビューによれば、中年期の高血圧に加えて老年期の重症高血圧や重度な低血圧も老年期の認知機能障害や認知症(ADを含む)の発症に関与するとされている。高血圧によって、アテローム硬化や細動脈硬化からついには脳血管性病変の発症につながり、脳血管性病変の存在が認知機能障害の発症閾値を低くする。

さらに、虚血や内皮の障害、血管透過性の亢進などからβアミロイド蛋白(Aβ)の産生が促進され、クリアランスの障害とともにAD病変が加速される機序も推定されている。したがって、降圧療法は認知症発症の予防としても有効な手段といえる¹¹⁾。

一方、降圧薬の中でも認知機能に好ましい影響を及ぼすものとそうでないものがいられている。例えば、利尿薬を用いたSystolic hypertension in the elderly program (SHEP)試験¹²⁾では降圧療法と認知機能との間に関連は認められなかったが、Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur)試験¹³⁾によるCa拮抗薬(ニトレンジピン)は認知症の発症を50%以上減少させ、この多くはADであったと報告されている。我々の検討でも、ニトレンジピンよりもさらに中枢移行性の高い同じdihydropyridine系のCa拮抗薬であるニルバジピンは脳移行性の低いアムロジピンと比べて軽度認知機能障害(MCI)患者の認知機能障害や脳血流低下の進行を抑制し¹⁴⁾、さらにADへのコンバートを抑制することができた¹⁵⁾。最近のADモデルマウスを用いた検討でも、ニルバジピンは脳内のAβを減少させ、学習能力や空間記憶を改善させたとし、Aβの産生を抑制するだけでなく、血液脳関門を透過しやすいことがクリアランスの亢進につながった可能性が推察されている¹⁶⁾。レニン-アンギオテンシン系(RAS)が認知機能に重要な役割を果たしているという報告は多く、実際に血液脳関門を通過しやすいアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬はAD

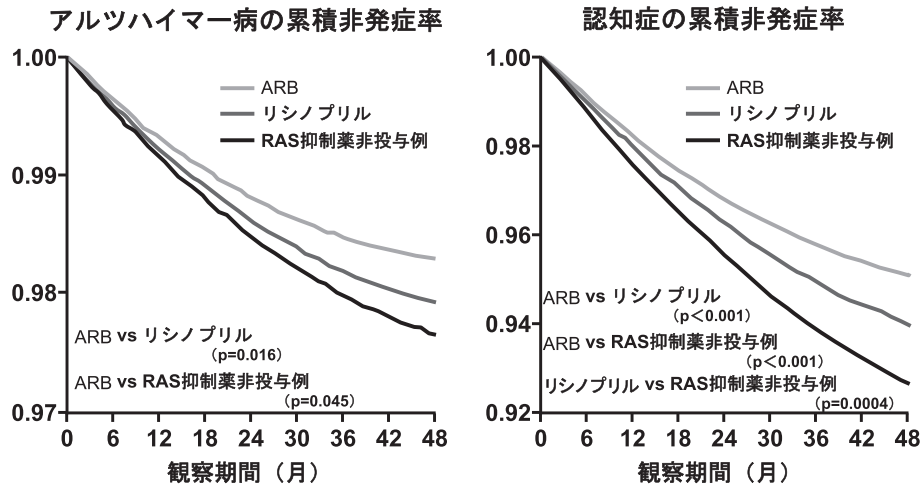


図3 ARBによる認知機能障害発症抑制効果（文献21より）

の発症リスクを低下させ¹⁷⁾、ADの進行を抑制した¹⁸⁾。米国の80万人以上の退役軍人を対象とした研究では、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）服用者は他の循環器系薬の服用者と比べてADや認知症の発症を有意に抑制した（図3）¹⁹⁾。ADのモデルマウスを用いた検討でも、ARBがA β のオリゴマー形成を抑制し、A β の脳内沈着を抑えたと報告されている²⁰⁾。我々は、ARBの一つであるテルミサルタンを用いて、高血圧を合併したAD患者について検討したところ、認知機能障害や脳血流低下の進行を抑制することができた²¹⁾。この機序として、RAS抑制に加えて、テルミサルタンがperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ アゴニスト作用を有し脳への移行性が高いことが推測される²²⁾。ARB服用者は脳内の神経原線維変化や老人斑の出現が軽度であったという病理学的報告もある²³⁾。

このように、降圧療法が認知症やADの発症に対して一定の抑制効果をもち、さらに薬剤間差が認められる可能性もあり、AD発症後の進行抑制にも効果が期待できるかもしれない。エビデンスを確立するための大規模臨床試験が望まれる。

糖尿病とAD

糖尿病との関連については最近大きな注目を集めており、大規模疫学研究によれば血管性認知症とともに、ADについても高い相対危険度が報告されている²⁴⁾。糖尿病治療ガイド2012~2013でも糖尿病の慢性合併症の8番目に認知症が加えられ、「高齢糖尿病患者の認知症リスクは、ADおよび脳血管性認知症ともに非糖尿病患者の2~4倍である」と明記されている²⁵⁾。我々の調査では、65歳以上の老年者の糖尿病患者の中には、正確な診断がな

されず、適切な治療の施されていない初期のAD患者が約12%存在していることが判明した²⁶⁾。認知症の早期発見と早期治療による医療経済効果を考慮すると、今後糖尿病患者に潜在する初期AD患者の診断と治療の意義は大きいと推察される。

インスリン抵抗性や高インスリン血症、インスリンシグナル伝達の障害が脳内のA β 沈着とタウのリン酸化を促進し、AD病理を促進する分子メカニズムも少しずつ明らかとなりつつある。ADが脳内のインスリン欠乏に起因するという視点から、ADを「3型糖尿病」と呼んだり、「脳内の糖尿病」と呼ぶ研究者もいる²⁷⁾。糖尿病患者にみられる認知症の背景にある病理・病態学的変化は多様であり、AD病変の他に、CVD、糖毒性（AGEや酸化ストレスなど）や高血糖・低血糖からなる代謝性変化などが混在していることが多い。糖尿病は、ADの発症を促進するが、発症後の進行はむしろ緩やかとなる²⁸⁾。これは、糖尿病と関連した代謝性神経細胞障害や血管性病変が加わるため、AD病理が軽度でも発症閾値は低下し発症は促進されるが、発症しても元々AD病理が軽度なこと、糖尿病患者では脳保護的に働く降圧剤（ARBなど）や脂質異常症治療薬（スタチン）がより多く使用されていることなどから、進行が抑制されると推察される²⁷⁾。

糖尿病を合併したAD患者について、AD病変が優位かまたはCVD病変が優位かなどをMRIやSPECT検査を用いて、背景病理を推定することができる。我々の検討によれば、臨床的にADの診断基準に合致しても、SPECTで明かな頭頂側頭葉の血流低下所見を示さず、MRIでも脳血管性病変を認めない糖尿病患者は全体の約30%にみられ、その特徴として高齢、HbA1cが高い、

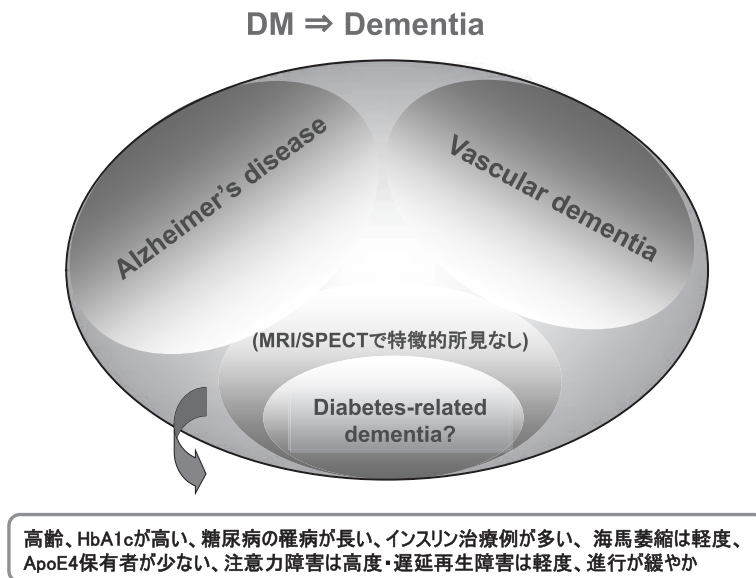


図4 糖尿病性認知症の提唱

糖尿病の罹病期間が長い、インスリン治療例が多い、全般的脳萎縮はみられるが海馬の萎縮は軽度である、ADの遺伝学的危険因子である ApoE4 保有者が少ない、注意力の障害が目立つが遅延再生の障害が軽度である、そして認知症の進行が緩やか、という点が挙げられた³⁰⁾(図4)。このような一群の中には、脳脊髄液検査でリン酸化タウの上昇や Aβ42 の低下を示さず、さらに PET によるアミロイド画像検査でも集積を認めない症例がある。これらは、AD や CVD 病変よりも高血糖や低血糖を含む代謝性神経細胞障害との関連が推測され、“糖尿病性認知症 diabetes-related dementia” と呼ぶべき新たな臨床単位³⁰⁾であることを報告した。さらに、この一群では IL-6 や TNF-α のような炎症性サイトカインが高く³¹⁾、MMSE との相関も認められることから病態に関与している可能性がある。

一方、インスリン代謝異常の是正が AD の治療となりうる可能性があり、これまでチアゾリジン系薬を用いた検討がなされている。結果については、必ずしも一致した成績が得られているわけではないが、概して軽症例や糖尿病（または高インスリン血症）合併例では、ロシグリタゾンやピオグリタゾン³²⁾のような PPARγ 作用薬が、AD の認知機能を一時的に改善したり、維持するようである（表1）。ピオグリタゾン投与後の TNF-α の低下と認知機能の改善には相関がみられたことから、Aβ の代謝に及ぼす炎症性サイトカインの作用なども考慮される³³⁾。最近ではインクレチン関連薬（DPP4 dipeptidyl peptidase-4）阻害薬を含む³⁴⁾の神経保護的な効果も期

待されている。認知症の発現には、低血糖による神経細胞障害の他に、空腹時血糖よりも食後高血糖³⁴⁾や血糖の日内変動³⁵⁾が関与することから、ピオグリタゾンや DPP4 阻害薬は認知症を伴う糖尿病患者にも低血糖を引き起こすことなく使用しやすい薬剤といえる。

脂質異常症と認知症

実験的には、コレステロール代謝異常が Aβ の産生や凝集、神経細胞変性に関与するという報告が多い。しかし、臨床研究からは、脂質代謝異常が AD の発症を促進するという報告や反対に AD の発症を抑制するという報告、あるいは AD 発症との関連を認めないとする報告など、一定の見解はみられていない（表2）³⁶⁾。このような相反する成績がみられた理由として、血液脳関門によって隔絶された脳内と末梢におけるコレステロール代謝の違いや血清コレステロール測定の時期と認知症発症との時間的な関連などがあげられる³⁷⁾。実際に、中年期の高コレステロール血症は AD 発症の危険因子として働くが、老年期では両者の関連が乏しくなる傾向がある。高コレステロール血症が血管性要因（動脈硬化）を介して AD 発症に働くのか、あるいは直接 Aβ 代謝系に働くのかなど、不明な点は多い。一方、スタチンが AD 発症の予防効果につながるという報告も少なくなく、Wolozin ら³⁸⁾、Jick ら³⁹⁾は、スタチン服用者は非服用者と比べて認知症や AD の罹患率が有意に低いと発表した。さらに神経病理学的にも、スタチン服用者で AD 病変が軽減されていたという報告もある⁴⁰⁾。しかし、AD

表1 ロシグリタゾンやピオグリタゾンの効果の比較

	著者	雑誌名 (発表年)	対象	治療開始時の 平均 MMSE	DM 合併 (薬物治療例)	ChEIs 併用	成績
Rosiglitazone	Watson et al.	Am J Geriatr Psychiatry (2005)	AD+MCI (30 例)	22.7 ~ 23.3	-	+	単語再生と注意力の改善
	Risner et al.	Pharmacogenomics J (2006)	AD (511 例)	20.8 ~ 21.6	-	-	ApoE4 非保持者で ADAS-cog の改善
	Gold et al.	Dement Geriatr Cog Disord (2010)	AD (581 例)	18.9 ~ 19.6	-	-	ADAS-cog および CIBIC+で改善なし
	Abbatecola et al.	Diabetes Care (2010)	MCI (97 例)	24.0 ~ 24.1	+	-	認知機能検査 (MMSE, TMT, RAVLT) の維持
Pioglitazone	Sato et al.	Neurobiol Aging (2009)	AD (42 例)	21.9 ~ 22.1	+	+	MMSE, ADAS-cog, 脳血流の改善
	Geldmacher et al.	Arch Neurol (2010)	AD (29 例)	20.7 ~ 21.3	-	+	忍容性の確認, ADAS-cog の改善なし

ChEIs : Cholinesterase inhibitors, ADAS-cog : Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale,

CIBIC+ : Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input

MMSE : Mini-Mental State Examination, TMT : Trail Making Test, RAVLT : Rey Verbal Auditory Learning Test

表2 脂質異常症と AD に関する臨床研究 (文献 36 より)

脂質異常症が AD の発症を促進する

1. 中年期の高 Chol 値が AD 発症の危険因子となる (Notkola ら, 1998)
2. ApoEε4 を持たない群で, Chol 値と AD 発症との間に正の相関がある (Evans ら, 2002)
3. 中年期の高 Chol 血症が老年期の MCI 発症の危険因子となる (Kivipelto ら, 2001)
4. 血清 LDL の上昇, HDL の低下が脳内 Aβ の沈着量と相関する (Kuo ら, 1998)
5. AD の血清や髄液中の HDL 値が低下している (Merched ら, 2000)

脂質異常症が AD の発症を抑制する

1. HDL 値と老人斑や神経原線維変化の出現頻度との間に正の相関がある (Launer ら, 2001)
2. 高 Chol 血症は AD の発症をおさえる (Reits ら, 2004)
3. 高 Chol 血症は MCI から認知症への進展を抑制する傾向がある (Solfrizzi ら, 2004)
4. 70 歳時の高 Chol 血症は, 79-88 歳時における認知症の発症をおさえる (Mielke ら, 2005)
5. AD と診断される少なくとも 15 年以上前から T-Chol 値は低い (Stewart ら, 2007)

脂質異常症が AD の発症に関連しない

1. 血清 Chol 値と AD 発症との間に関連なし (Yoshitake ら, 1995)
2. 血清 Chol の平均値は AD 発症と関連しない (Tan ら, 2003)
3. 血清 Chol 値, HDL-Chol 値と AD 発症との間に関連なし (Li ら, 2005)

に対する治療介入試験では明らかな効果は得られなかった⁴¹⁾。最近のロツテルダム研究では, スタチンが AD 発症を約半数程度にまで抑制し, また脂溶性のみならず水溶性スタチンでも同じような効果が得られた⁴²⁾。スタチンには血管内皮機能の改善, 血栓形成の抑制, 抗炎症, 抗酸化作用などの多面的効果が知られており, 神経細胞に対して保護的に作用する可能性もある。

おわりに

認知症の過半数を占め, 今後も急速な増加が予想され

る AD においては, アミロイドカスケード仮説に基づいて根本治療薬の開発が進んでいるが, 多くが第 III 相臨床試験で失敗し, まだ有効な治療薬は登場していない。高齢 AD は若年 AD とは臨床的にも大きな違いがみられ, 治療やケアについても異なった対応が必要と思われる。我々が高齢者総合的機能評価 (comprehensive geriatric assessment) のスクリーニング版として開発した「Dr. SUPERMAN」⁴³⁾を用いて高齢 AD 患者について検討すると, 転倒の既往は 40% に, 下肢の機能障害は 80% にみられており, 誤嚥や尿失禁の頻度も少なくなかつ

た⁴⁴⁾。高齢の認知症患者では、純粋なADよりも血管性病変の合併例や混合型の占める割合が高く⁴⁵⁾、全身的な管理や身体機能の維持が治療の上では重要である。生活習慣病への対策は認知症の予防的な観点からだけではなく、認知症を発症してからも適切な治療や管理が進行抑制や一時的な改善につながり、ひいては健康寿命の延伸につながることから、重要なアプローチになるといえる。

文 献

- 1) 朝田 隆：認知症の人はどのくらいいるのか。こころの科学 2012; 161: 12-16.
- 2) Jellinger KA, Attems J: Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 421-433.
- 3) Fratiglioni L, et al.: An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004; 3: 343-353.
- 4) Doraiswamy PM, et al.: Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M173-M177.
- 5) Sakurai H, Hanyu H, Kanetaka H, Sato T, Shimizu S, Hirao K, et al.: Prevalence of coexisting diseases in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 216-217.
- 6) Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F: Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 674-680.
- 7) Kume K, Hanyu H, Sato T, Hirao K, Shimizu S, Kanetaka H, et al.: Vascular risk factors are associated with faster decline of Alzheimer disease: a longitudinal SPECT study. *J Neurol* 2011; 258: 1295-1303.
- 8) Sakurai H, Hanyu H, Sato T, Kanetaka H, Shimizu S, Hirao K, et al.: Vascular risk factors and progression in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11: 211-214.
- 9) 清原 裕：高血圧と認知症の疫学研究。 *Dementia Japan* 2010; 24: 411-418.
- 10) Qiu C, et al.: The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-499.
- 11) Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al.: Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683-689.
- 12) SHEP cooperative, Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
- 13) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al.: Systolic hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-2052.
- 14) Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K: Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with mild cognitive impairment. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 281-287.
- 15) Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Sato T, Kiuchi A, Iwamoto T: Nilvadipine prevents cognitive decline of patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 1264-1266.
- 16) Paris D, Bachmeier C, Patel N, Quadros A, Volmar CH, Laporte V, et al.: Selective antihypertensive dihydropyridines lower A β accumulation by targeting both the production and the clearance of A β across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17: 149-162.
- 17) Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension. Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 159: 1195-1202.
- 18) Ohnishi T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, et al.: Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer's disease progression. *Neurology* 2004; 63: 1324-1325.
- 19) Li N-C, Kivipelto M, Lawler E, Kazis CE, et al.: Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465.
- 20) Wang J, Ho L, Chen L, Zhao Z, Zhao W, Qian X, et al.: Valsartan lowers brain β -amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 3393-3402.
- 21) Kume K, Hanyu H, Sakurai H, Takada Y, Onuma T, Iwamoto T: Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 207-214.
- 22) Tsukuda K, Mogi M, Iwanami J, Min L-J, Sakata A, Jing F, et al.: Cognitive deficit in amyloid- β -injected mice was improved by pretreatment with a low dose of telmisartan partly because of peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation. *Hypertension* 2009; 54: 782-787.
- 23) Hajjar I, Brown L, Mack WJ, Chui H: Impact of angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol* 2012; 69: 1632-1638.
- 24) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64-74.
- 25) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2012-2013, 日本糖尿病学会, 2012.
- 26) Yamazaki Y, Miwa T, Sakurai H, Hanyu H, Iwamoto T, Odawara M: Clinical backgrounds and morbidity of cognitive impairment in elderly diabetic patients. *Endocr J* 2011; 58: 109-115.
- 27) de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M Jr, Wands JR: Therapeutic rescue of neurodegeneration in

- experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 89-109.
- 28) Hirao K, Hanyu H, Sato T, Kanetaka H, Shimizu S, Sakurai H, et al.: A longitudinal SPECT study of different patterns of regional cerebral blood flow in Alzheimer disease with or without diabetes. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2011; 1: 62-74.
- 29) 羽生春夫：糖尿病と認知症の関連—認知症専門医の立場から。 *Dementia Japan* 2012; 26: 274-283.
- 30) Fukazawa R, Hanyu H, Sato T, Shimizu S, Koyama S, Kanetaka H, et al.: Subgroups of Alzheimer's disease associated with diabetes mellitus based on brain imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 35: 280-290.
- 31) Fukasawa R, Hanyu H, Namioka N, Hatanaka H, Sato T, Sakurai H: Elevated inflammatory markers in diabetes-related dementia. *Geriatrics Gerontology Int* (in press).
- 32) Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T: Efficacy of PPAR γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1626-1633.
- 33) Hanyu H, Sato T, Sakurai H, Iwamoto T: The role of tumor necrosis factor- α in cognitive improvement after PPAR γ agonist pioglitazone treatment in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1000-1001.
- 34) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, et al.: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011; 77: 1126-1134.
- 35) Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Boccardi V, Vestini F, Lettieri B, et al.: Relationship between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged types diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 2169-2174.
- 36) 羽生春夫：脂質異常症と脳神経疾患(脳梗塞, 認知症). *日内会誌* 2012; 101: 2188-2194.
- 37) 道川 誠, 柳澤勝彦：コレステロールと Alzheimer 病. *医学のあゆみ* 2007; 220: 439-444.
- 38) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439-1443.
- 39) Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA: Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-1631.
- 40) Li G, Larson EB, Sonnen JA, Shofer JB, Petrie EC, Schantz A, et al.: Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 878-885.
- 41) Miida T, Takahashi A, Tanabe N, Ikeuchi T: Can statin therapy really reduce the risk of Alzheimer's disease and slow its progression? *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 619-623.
- 42) Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM: Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 13-17.
- 43) Iwamoto T, Hanyu H, Umahara T, sakurai H, Kanaya K: The English version of the newly developed comprehensive geriatric assessment initiative "Dr.SUPERMAN"-its usefulness and limitations. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 811-812.
- 44) Namioka N, Hanyu H, Hatanaka H, Fukasawa R, Sakurai H, Iwamoto T: Comprehensive geriatric assessment in elderly patients with dementia. *Geriatr Gerontol Int* (submitted).
- 45) 羽生春夫：混合型認知症の診断と治療. *Brain Nerve* 2012; 64: 1047-1055.
-