

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Cognition and Dementia (2004.04) 3巻2号:144～151.

【痴呆に対する治療法と治療環境 現状・可能性・限界】 ビタミンEとその他の抗酸化物質による痴呆の予防と治療の可能性

布村明彦

特集テーマ：痴呆に対する治療法と環境
— 現状・可能性・限界 —

I. 治療法

⑤ ビタミン E とその他の抗酸化物質

Vitamin E and Other Antioxidants for Treatment Strategy in Alzheimer's Disease

布村 明彦 (Akihiko Nunomura, M.D., Ph.D.)

旭川医科大学医学部精神医学講座 (助教授)

著者連絡先：

〒 078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号

旭川医科大学医学部精神医学講座

Tel: 0166-68-2473

Fax: 0166-68-2479

Email: nuno@asahikawa-med.ac.jp

Summary

近年、アルツハイマー病（AD）をはじめとする痴呆疾患と酸化ストレスとの関連性が明らかにされている。特にADでは、病理学的カスケードの上流で酸化ストレスが関与することが明らかにされ、予防や治療における抗酸化物質の役割が注目されている。抗酸化栄養素のうち特にビタミンEは、高齢者の認知機能の衰退防止作用やAD発症予防作用を示し、さらに、中等症のADに対して進行抑制作用を示すことも報告されている。AD以外の痴呆に対する抗酸化物質の効果は明らかにされておらず、mild cognitive impairment から痴呆への進展を抗酸化物質が予防し得るかどうかについても今後の解明が待たれる。抗酸化物質投与の他に、内在性の抗酸化システムの活性化を介した痴呆疾患予防の方略として、カロリー制限、および、知的活動や適度な身体運動の推奨など生活習慣への介入が有望かもしれない。

Key Words 痴呆、アルツハイマー病、
予防・治療、ビタミンE、
抗酸化物質、酸化ストレス

I. はじめに

痴呆の有病率が加齢とともに増加することや加齢に伴う退行性変化に酸化ストレスが密接に関連することはよく知られており、痴呆の背景に酸化ストレスが関与する可能性についても広く検討されてきた^{1),2)}。とくに近年、アルツハイマー病（Alzheimer's disease; AD）と酸化ストレスとの関連性が明らかにされており^{3),4)}、ADの予防法や治療法の一つとして、脳を酸化ストレスから保護するという戦略が検討されるべきである。本稿では、ADをはじめとする痴呆性疾患の発症率あるいは進行速度の低下にビタミンE（ α -tocopherol）などの抗酸化物質がどの程度寄与し得るかについて、これまでの知見を概説する。また、脳を酸化ストレスから保護する手段を今後どのように模索すべ

きか、その方向性についても言及したい。なお、痴呆の治療薬として期待されているイチョウ葉エキス（Ginkgo biloba）、エストロゲン、および非ステロイド系抗炎症薬の3者においても、薬理作用の一部に抗酸化作用が含まれているが^{5)~7)}、これらの物質については本特集号において他の著者が詳しく解説されるので、本稿では割愛する。

II. 痴呆と酸化ストレス

1. ADと酸化ストレス

化学的に不安定な活性酸素種そのものを生体内で証明することは困難であるが、近年、活性酸素種による化学修飾産物に対する特異的抗体が多数開発され、剖検脳組織を用いて酸化的傷害を鋭敏に検出することが可能になった。すなわち、AD脳では、蛋白、脂質、ならびに核酸の酸化的修飾産物が著明に増加することが報告されている^{3),4)}。著者らは、AD脳の神経細胞内RNAが著明に酸化されているこ

とを見出したが⁸⁾、RNA酸化の程度は罹病期間が短く、脳の病理学的変化が軽度のAD症例でより高度であった⁹⁾。また、加齢に伴ってAD脳と同一の病理学的変化を呈するダウン症候群脳では、神経細胞内RNAの酸化はアミロイド β ($A\beta$)沈着開始に先行していた¹⁰⁾。以上のことから、AD脳では神経細胞変性過程の早期段階から酸化ストレスが生じていることが推定される。この推定は、痴呆の前段階と位置づけられている mild cognitive impairment (MCI) 例の髄液や血液を用いた酸化ストレスの検討^{11,12)}や $A\beta$ 沈着を呈する実験動物の各月齢における酸化ストレスの検討¹³⁾からも支持される。さらに、家族性ADを引き起こす $A\beta$ 前駆体蛋白やプレセニリンの遺伝子変異と酸化ストレスとの関連性^{14,15)}、あるいはADの危険因子である Apolipoprotein E (ApoE) ϵ 4 遺伝子と酸化ストレスとの関連性^{16,17)}も指摘されていることから、酸化ストレスは特定の遺伝的背景に関わらず普遍的にADに関連しているものと考え

られる。したがって、酸化ストレスはADの臨床的亜型を問わず、早期段階から病態に関与していることが推定され、抗酸化物質を用いたADの予防・治療の概念は、図1のようにまとめられる¹⁸⁾。

2. AD以外の痴呆疾患と酸化ストレス

AD以外の痴呆性疾患として大きな比率を占める血管性痴呆の病態にも酸化ストレスが関与していることは、心血管病変と酸化ストレスとの密接な関連性から示唆される¹⁹⁾。実際、血管性痴呆患者の血清ではビタミンEなどの抗酸化物質の濃度が低下していることが報告されている^{20),21)}。また、皮質下性痴呆を生じるパーキンソン病やハンチントン病と酸化ストレスとの関連性は広く知られており^{22),23)}、ADに次いで高頻度の変性痴呆であるレビー小体型痴呆やピック病を含む前頭側頭型痴呆と酸化ストレスとの関連性を示唆する報告もある^{24),25)}。したがって、図1に示した予防・治療

の概念は、ADのみならず、広く痴呆疾患全体にあてはまるかもしれない。

III. 非痴呆高齢者の認知機能と抗酸化物質

加齢に伴う身体各部の退行性変化に酸化ストレスが密接に関連することはよく知られているが、特に脳は、体重の2%前後の重量で全身の酸素消費量の20%を占める酸素代謝が最も活発な臓器であること、過酸化反応を生じやすい不飽和脂肪酸に富むこと、および、酸化ストレスに対する防御系が他の臓器に比べて必ずしも強力ではない（例えば、活性酸素の消去反応に関与するカタラーゼの含量は肝臓や心臓の10～20%に過ぎない）ことなどから酸化的傷害が蓄積されやすいことが指摘されている²⁾。したがって、加齢に伴う認知機能低下の成因として酸化ストレスが重要な役割を演じている可能性がある。

非痴呆高齢者の認知機能と血清中の抗酸化栄養素濃度との関連性の検討では、平均75

歳の高齢者442名の血清中ビタミンCおよびβ-カロテンの濃度が認知機能テストの好成績と関連していたと報告されている²⁶⁾。4,809名の高齢者を対象にしたより大規模な研究では、ビタミンA、Cおよびβ-カロテンの濃度は認知機能テストの成績に関連せず、血清ビタミンE濃度のみが関連していたという²⁷⁾。

非痴呆高齢者の認知機能と抗酸化栄養素摂取との関連について、Morrisら²⁸⁾は、平均74歳の高齢者2,889名を対象に平均3.2年間追跡し、食物およびサプリメントからのビタミンE、ビタミンC、およびカロテン摂取の影響を食品摂取頻度調査票から検討した。その結果、ビタミンEのみが、Mini-Mental State Examination (MMSE)などで評価される認知機能の加齢による衰退を遅延させることを報告した。また、Honolulu-Asia Aging Study²⁹⁾では、痴呆のない71～93歳の男性をCognitive Abilities Screening Instrumentの得点によって認知機能低下群254名と正常群2,999名に分け、さらに正常群を同スケールの得点で3群に分

けて解析したところ、ビタミンEあるいはビタミンCのサプリメント摂取が認知機能テストの好成績と関連することが報告されている。

以上のように、細部では報告者間の不一致があるが、全体としてみれば、非痴呆高齢者の認知機能と抗酸化栄養素、特にビタミンEとの間に関連性が認められ、高齢者の認知機能の衰退防止に抗酸化栄養素が役立つことが示唆されている。

IV. 痴呆の予防と抗酸化物質

血清中ビタミンA、ビタミンE、およびmalondialdehyde（脂質過酸化のマーカー）の濃度とAD発症危険度との関係を検討した前向きコホート研究（626名の高齢者を追跡して46名に痴呆発症）が最近報告され、ビタミンEの低濃度のみが痴呆全体あるいはADの発症危険度の増加（odds ratioは順に、3.12と3.06）と関連していたという³⁰⁾。したがって、抗酸化栄養素のうちでも特にビタミンEのAD発症予防効

果が期待される。

近年、痴呆のない高齢者を対象にした前向きコホート研究によって抗酸化栄養素であるビタミンE、ビタミンC、 β -カロテン、あるいはフラボノイドの摂取がADの発症を予防するかどうかを検討した結果が相次いで報告された(表1)。このうち最も規模が大きく長期にわたるEngelhartら³¹⁾のRotterdam studyでは、食物から摂取されたビタミンEあるいはビタミンCにAD発症予防効果が認められた。食物由来のビタミンE摂取がAD発症の危険度を低下させることはMorrisら³²⁾の研究からも示唆されたが、その効果が喫煙習慣やApoE遺伝子型に左右されることには注意を要する(表1、図2)。Luchsingerら³³⁾の報告は食物由来のビタミンEのAD発症予防効果を否定しているが、彼らの報告では、対象中にビタミンE摂取量が十分な例が少なかった可能性が指摘される。すなわち、Luchsingerらの対象をビタミンE摂取量で4階層群に分けた場合、最高位群は平均7

IU/日であり、これは予防効果を認めた Morris らの対象を 5 階層群に分けた場合の最低位群と 2 番目に低位の群の値（順に、中央値 6.2 IU/日および 7.7 IU/日）に匹敵する。

Morris らと Luchsinger らの研究に共通する結果として、サプリメント由来の場合、いずれの抗酸化栄養素にも AD 発症予防効果が認められなかったことは注目すべきである。Honolulu-Asia Aging Study²⁹⁾ でもサプリメント由来のビタミン E およびビタミン C の摂取に AD 発症予防効果が認められなかったことは、以上の報告と合致している。食物由来の抗酸化栄養素に AD 発症予防効果が認められてサプリメント由来の場合にはそれが検出されない理由として、サプリメント使用者が元来健康上の問題をより多く有しているというバイアスの存在、あるいは、サプリメント使用は限られた期間であるが食事習慣は調査期間を超えて長期にわたるため長期効果が反映される可能性が考えられる。

AD 以外の痴呆に関しては、Honolulu-Asia Aging Study²⁹⁾においてビタミン E とビタミン C の両方をサプリメントから摂取した場合に、AD の発症リスクには影響しないにもかかわらず、血管性痴呆の著明な発症予防効果が認められ (odds ratio, 0.12)、また、AD および血管性痴呆を除外した痴呆に混合型痴呆を加えた群に対しても発症予防効果が認められている (odds ratio, 0.31)。

また、痴呆や抑うつ症状が認められず、抗パーキンソン病薬を内服していない初期のパーキンソン病患者 (男性 530 名、平均 62 歳；女性 269 名、平均 60 歳) に対して選択的モノアミン酸化酵素 B 阻害薬であるセレジリン (別名、L-デプレニル) (10 mg/日)、ビタミン E (2,000 IU/日)、あるいはその両方を平均 14 か月間投与しても MMSE その他の認知機能テストに影響がなかったという報告もある³⁴⁾。パーキンソン病患者の痴呆に対する抗酸化物質の予防効果について解明するためには、より長期の前向き研究が必要であろう。

ところで、痴呆の前段階と位置づけられている MCI 症例の髄液や血液を用いた酸化ストレスマーカーの検討によれば、MCI では認知障害のない高齢者に比べて酸化ストレスが増加しているという^{11),12)}。したがって、ビタミン E その他の抗酸化物質によって MCI から痴呆への移行を予防することが可能かどうか検討されなければならない。著者が渉猟した範囲では、その結論を示唆する報告はまだないが、現在、MCI 症例を対象にした長期臨床試験が進行中であるという¹⁸⁾。

V. 痴呆の治療と抗酸化物質

AD 患者の血清中ビタミン A、ビタミン E および malondialdehyde の濃度を対象群と比較した検討では、両群間の栄養摂取歴に違いがないにもかかわらず、AD 群で血清中ビタミン A およびビタミン E 濃度の減少、および malondialdehyde 濃度の増加が認められたと報告されている³⁵⁾。AD では、髄液中のビタミン C 濃度の減少とリポ

蛋白質の酸化の増加も報告されている³⁶⁾。

1997年、New England Journal of Medicine誌上において、ビタミンEおよびセレジリンが中等度の重症度のAD患者に対して進行抑制作用を示すという臨床試験結果が、米国 Alzheimer's Disease Cooperative Study (23施設の共同研究)として Sano ら³⁷⁾によって報告された。この研究では、Clinical Dementia Ratingで「2」段階の重症度と判定されたAD患者341名を無作為に4群、すなわち、プラセボ投与(対照)群、ビタミンE投与群(2,000 IU/日)、セレジリン投与群(10 mg/日)、およびビタミンEとセレジリンの併用投与群に分け、各群の患者があるend pointに至るまでの日数を二重盲検比較した。ここでいうend pointとは、死亡、入院あるいは施設入所、基本的日常生活能力の喪失、あるいはClinical Dementia Ratingで「3」段階への進行のいずれかを指している。2年間の調査の結果、ビタミンE単独投与(中央値、670日)、セレジリン単独投与(655日)、あるいはビタミンEとセレジリンの併用

投与（585日）は、いずれも対照（440日）よりも有意に end point に至るまでの期間を延長させ（前2者で約7か月間延長）、これらの薬剤がADの進行抑制作用を有することが明らかになった。副作用としては、各治療群で転倒と失神の出現率および歯科受療率が若干増加したのみであった。しかし、この研究では、治療群においてMMSEやAlzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog.)上の改善は認められず、著者らも最終結果は抗酸化物質一般に認められる非特異的な健康増進作用（例えば、心血管系機能や免疫機能の増強作用）を介している可能性があることを指摘している。

近年作成された痴呆疾患の治療ガイドライン、すなわち、米国精神医学会の Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and other Dementias of Late Life (1997)³⁸⁾、米国神経学会の Practice Parameter: Management of Dementia (2001)³⁹⁾、およびわが国で日本神経学会を中心に作成された「痴呆疾患の治療ガイドライン」(2003)⁴⁰⁾では、いずれも上

記の Sano らの臨床試験を根拠の中心として、軽症あるいは中等症の AD に対するビタミン E の投与を推奨している。毒性が低く、薬物間相互作用の少ないビタミン E がセレジリンよりも好ましいとされる。ビタミン E の安全性は 200 ~ 3,000 IU/ 日の用量で確認されているが、高用量を用いた場合にビタミン K 欠乏患者で時に血液凝固障害を悪化させることに注意を要する³⁸⁾。ところで、上記の臨床試験で Sano らが検討したビタミン E の用量は 2,000 IU/ 日で、わが国の臨床で使用される酢酸トコフェロールあるいはニコチン酸トコフェロールの常用量（ビタミン E 換算でそれぞれ 100 ~ 300 IU/ 日、255 ~ 510 IU/ 日）と比べるとかなり高用量である。ビタミン E の AD 進行抑制作用の最低用量については明らかにされていない。

また、上記のガイドライン^{38),40)}では、現在 AD の薬物療法の中心をなすコリンエステラーゼ阻害薬にビタミン E を併用することは、考慮されてよいとされている。Klatte ら⁴¹⁾の後向

き研究では、ドネペジル（5 mg/日以上）にビタミンE（1,000 IU/日以上）を併用し、1年間以上経過を調査できた130名のAD症例について、MMSE得点の推移をADの自然経過に関する既存のデータベースと比較検討した。その結果、ドネペジルとビタミンEの併用療法が、少なくとも3年間にわたってADの認知機能障害の進行を遅延させることが明らかになったが、ドネペジル単独投与に比べて併用療法が優れているかどうかは明らかにされていない。この点について Sobow と Kloszewska⁴²⁾ は、少数例の予備的検討の段階では両者の間に ADAS-cog.、臨床全般印象尺度、および行動尺度上の差はなく、ドネペジルにビタミンEを併用することの意義は明らかではないとしながら、今後さらに大規模な研究が必要であると述べている。

AD以外の痴呆疾患の治療における抗酸化物質の有用性については、十分な検討がなされていない⁴⁰⁾。

VII おわりに

痴呆疾患の治療における抗酸化物質の有用性については、AD以外では明らかではなく、AD治療において知られている効果も临床上、十分にインパクトのあるものとは言えないのが現状である。しかし、認知機能の正常な状態からMCIへの進展、およびMCIから痴呆への進展に対する予防効果も含めて、抗酸化物質の作用は今後さらに検討されるべき大きなテーマである。

ところで、生体における複雑かつ精妙なレドックス制御機構を考慮すれば、*in vitro*の実験系では顕著な効果を示す抗酸化物質が臨床的には限られた効果しか示さないことも当然ではないだろうか。高い臨床的効果を得るためには、本来生体に備わっている抗酸化システムを活性化する方法を探ることの方が、抗酸化物質の探索よりも重要であるかもしれない。

実験動物においてカロリー制限が種々の加齢性変化の進行を遅延させることはよく知

られており、そのメカニズムとして酸化ストレスの抑制が推定されている⁴³⁾。近年、ApoE ϵ 4 遺伝子を有する高齢者では、高カロリー摂取によってADの発症リスクが高まることが報告された⁴⁴⁾。食事以外の生活習慣関連要因では、20～60歳の間の知的活動や身体運動の減少がADと関連するという報告もある⁴⁵⁾。興味深いことに、Mattsonらは⁴⁶⁾、カロリー制限、知的活動および適度な身体運動はいずれも軽度のストレス反応を惹起し、神経細胞の応答として生じる神経栄養因子の産生が酸化ストレス抑制に関わる蛋白の発現増加をもたらすと述べている。したがって、内在性の抗酸化システムの活性化を介した痴呆疾患予防の方略として、カロリー制限、および、知的活動や適度な身体運動の推奨など生活習慣への介入が有望かもしれない。

文 献

- 1) Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM: Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 7915–7922, 1993
- 2) Floyd RA, Hensley K: Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 23: 795–807, 2002
- 3) Markesbery WR, Carney JM: Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 9:133–146, 1999
- 4) Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A, et al: Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 1502:139–144, 2000
- 5) Rong Y, Geng Z, Lau BH: Ginkgo biloba attenuates oxidative stress in macrophages and endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 20: 121–127, 1996
- 6) Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, et al: Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure–activity relationship. *Mol Pharmacol* 51: 535–541, 1997
- 7) Hamburger SA, McCay PB: Spin trapping of ibuprofen radicals: evidence that ibuprofen is a hydroxyl radical scavenger. *Free Radic Res Commun* 9: 337–342, 1990
- 8) Nunomura A, Perry G, Pappolla MA, et al: RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 19: 1959–1964, 1999

- 9) Nunomura A, Perry G, Aliev G, et al: Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 60: 759–767, 2001
- 10) Nunomura A, Perry G, Hirai K, et al: Neuronal oxidative stress precedes amyloid- β deposition in Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 59: 1011–1017, 2000
- 11) Pratico D, Clark CM, Liun F, et al: Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 59: 972–976, 2002 (Erratum in: *Arch Neurol* 59:1475, 2002)
- 12) Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, et al: Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 24: 915–919, 2003
- 13) Pratico D, Uryu K, Leight S, et al: Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci* 21:4183–4187, 2001
- 14) Bogdanovic N, Zilmer M, Zilmer K, et al: The Swedish APP670/671 Alzheimer's disease mutation: the first evidence for strikingly increased oxidative injury in the temporal inferior cortex. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12: 364–370, 2001
- 15) Cecchi C, Fiorillo C, Sorbi S, et al: Oxidative stress and reduced antioxidant defenses in peripheral cells from familial Alzheimer's patients. *Free Radic Biol Med* 33: 1372–1379, 2002

- 16) Miyata M, Smith JD: Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and β -amyloid peptides. *Nat Genet* 14: 55-61, 1996
- 17) Tamaoka A, Miyatake F, Matsuno S, et al: Apolipoprotein E allele-dependent antioxidant activity in brains with Alzheimer's disease. *Neurology* 54: 2319-2321, 2000
- 18) Sano M: Noncholinergic treatment options for Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 64 Suppl 9: 23-28, 2003
- 19) Lethem R, Orrell M: Antioxidants and dementia. *Lancet* 349: 1189-1190, 1997
- 20) Foy CJ, Passmore AP, Vahidassr MD, et al: Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *QJM* 92: 39-45, 1999
- 21) Ryglewicz D, Rodo M, Kunicki PK, et al: Plasma antioxidant activity and vascular dementia. *J Neurol Sci* 203-204: 195-197, 2002
- 22) Zhang Y, Dawson VL, Dawson TM: Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 7: 240-250, 2000
- 23) Browne SE, Ferrante RJ, Beal MF: Oxidative stress in Huntington's disease. *Brain Pathol* 9: 147-163. 1999
- 24) Nunomura A, Chiba S, Kosaka K, et al: Neuronal RNA oxidation is a prominent

feature of dementia with Lewy bodies. *Neuroreport* 13: 2035–2039, 2002

(Erratum: *Neuroreport* 14: 293, 2003)

25) Castellani R, Smith MA, Richey PL, et al: Evidence for oxidative stress in Pick disease and corticobasal degeneration. *Brain Res* 696: 268–271, 1995

26) Perrig WJ, Perrig P, Stahelin HB: The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 45: 718–724, 1997

27) Perkins AJ, Hendrie HC, Callahan CM, et al: Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 150: 37–44, 1999

28) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al: Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 59: 1125–132, 2002

29) Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, et al: Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 54: 1265–1272, 2000

30) Helmer C, Peuchant E, Letenneur L, et al: Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: results from the PAQUID prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr* 57: 1555–61, 2003

- 31) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al: Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 287: 3223–3229, 2002
- 32) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al: Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community. *JAMA* 287: 3230–3237, 2002
- 33) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al: Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60: 203–208, 2003
- 34) Kieburtz K, McDermott M, Como P, et al: The effect of deprenyl and tocopherol on cognitive performance in early untreated Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology* 44: 1756–1759, 1994
- 35) Bourdel–Marchasson I, Delmas–Beauvieux MC, Peuchant E, et al: Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age Ageing* 30: 235–241, 2001
- 36) Kontush A, Mann U, Arlt S, et al: Influence of vitamin E and C supplementation on lipoprotein oxidation in patients with Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 31: 345–354, 2001
- 37) Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 336: 1216–1222, 1997

- 38) 日本精神神経学会監訳．米国精神医学会治療ガイドライン：アルツハイマー病と老年期の痴呆（ American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and other Dementias of Late Life (1997) ）医学書院、東京、1999
- 39) Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al: Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56: 1154-1166, 2001
- 40) 中村重信編著．痴呆疾患の治療ガイドライン、ワールドプランニング、東京、2003
- 41) Klatte ET, Scharre DW, Nagaraja HN, et al: Combination therapy of donepezil and vitamin E in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 17: 113-116, 2003
- 42) Sobow T, Kloszewska I: Donepezil plus vitamin E as a treatment in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 17: 244, 2003
- 43) Sohal RS, Weindruch R: Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 273:59-63, 1996
- 44) Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, et al: Caloric intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 59:1258-1263, 2002

- 45) Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, et al: Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. Proc Natl Acad Sci USA 98:3440-3445, 2001
- 46) Mattson MP, Chan SL, Duan W: Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. Physiol Rev 82:637-672, 2002

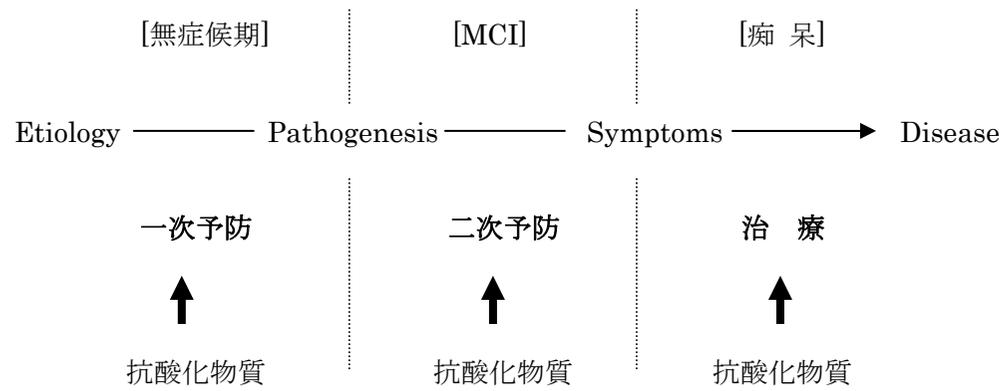
Figure Legends

図 1 . AD の 予 防 ・ 治 療 の 概 念 と 抗 酸 化 物 質
(Sano , 2003¹⁸) : 一 部 改 変)

AD の 予 防 ・ 治 療 と し て 、 ① MCI に 至 る 以 前 の
無 症 候 の 段 階 で の 一 次 予 防 、 ② MCI の 段 階 で
の 二 次 予 防 、 お よ び 、 ③ 痴 呆 発 症 後 の 治 療 の
3 者 が 区 別 で き る が 、 抗 酸 化 物 質 は こ れ ら の
い ず れ の 段 階 に も 関 与 し 得 る 。

図 2 . ビ タ ミ ン E 摂 取 量 と AD 発 症 危 険 度
(Morris ら , 2002³²) か ら 作 成)

痴 呆 の な い 高 齢 者 を 食 物 か ら の ビ タ ミ ン E 摂
取 量 に よ り 最 低 位 群 (中 央 値 6.2 IU/ 日) か ら 最
高 位 群 (11.4 IU/ 日) ま で の 5 階 層 群 に 分 け て
検 討 し た 。 AD 発 症 相 対 危 険 度 は 、 最 低 位 群 の
1.00 に 対 し て 、 最 高 位 群 で は 全 対 象 例 で 0.30 、
ApoE ε 4 遺 伝 子 非 保 有 者 群 で 0.17 と 顕 著 に 低
下 し て い た 。 一 方 、 ApoE ε 4 遺 伝 子 保 有 者 群
で は ビ タ ミ ン E 摂 取 量 に 依 存 し た AD 発 症 相 対
危 険 度 の 低 下 は 認 め ら れ な か っ た 。



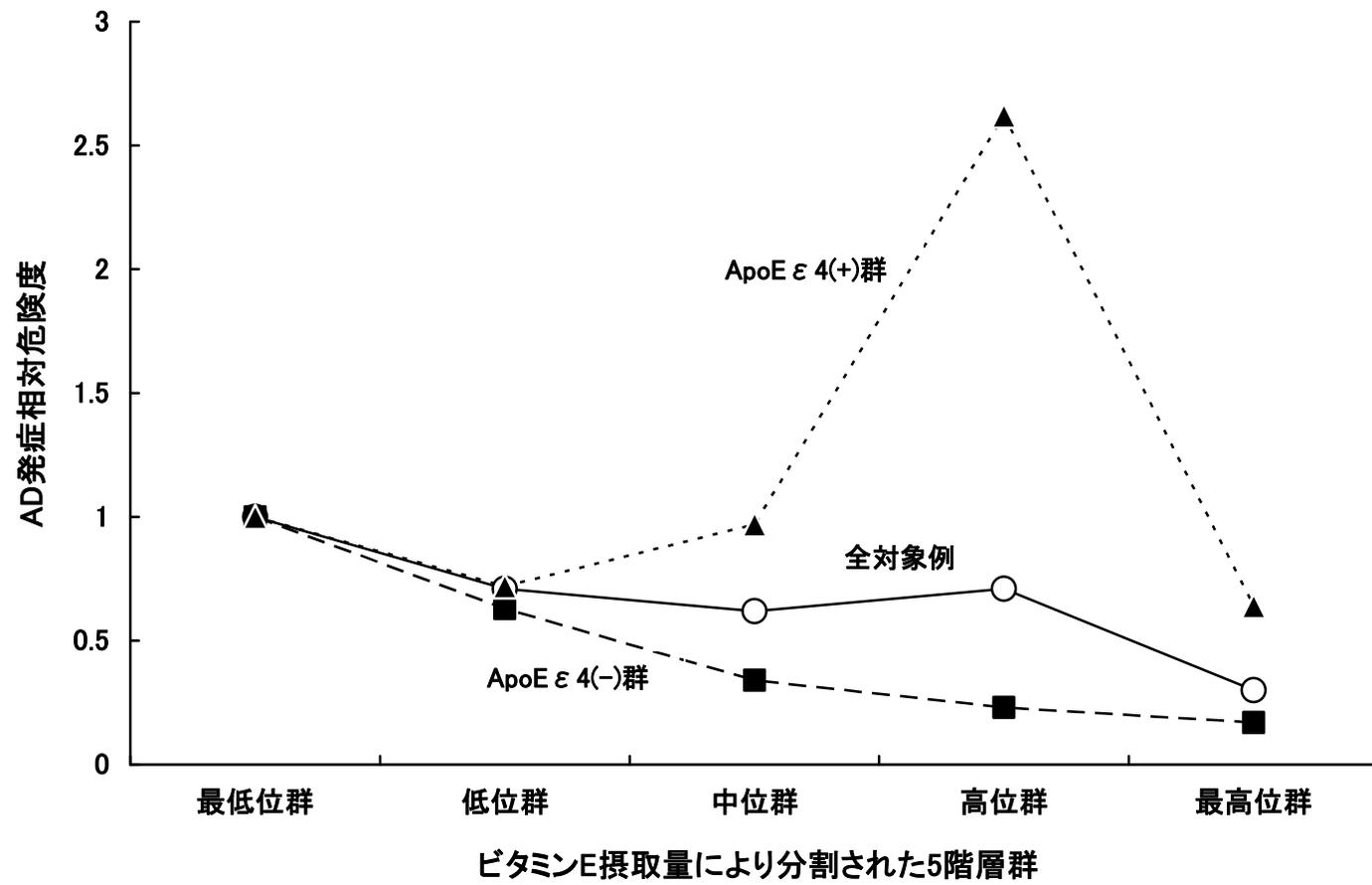
(図1 布村)

表 1. 抗酸化栄養素摂取と AD 発症予防効果（前向きコホート研究）

報告者（年）	研究計画名称	追跡対象者数 （年齢） 追跡期間	ビタミン E	ビタミン C	β-カロテン	フラボノイド
Engelhart et al. (2002)	Rotterdam Study	5,395 人 (55 歳以上 平均 68 歳) 平均 6 年	食物からの摂取で 効果あり*	食物からの摂取で 効果あり*	食物からの摂取で 喫煙者にのみ 効果あり	食物からの摂取で 喫煙者にのみ 効果あり
Morris et al. (2002)	Chicago Health and Aging Project	815 人 (65 歳以上 平均 73 歳) 平均 3.9 年	食物からの摂取で 効果あり** サプリメントの効果 なし	食物、サプリメント ともに効果なし	食物、サプリメント ともに効果なし	N/E
Luchsinger et al. (2003)	Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project	980 人 (65 歳以上 平均 75 歳) 平均 4.0 年	食物、サプリメント ともに効果なし	食物、サプリメント ともに効果なし	N/E	N/E
Zandi et al. (2004)	Cache Country Study	4,740 人 (65 歳以上 平均 74 歳)	サプリメント ビタミン E、C それぞれ単独では効果なし ビタミン E と C の併用で効果あり		N/E	NiE

N/E: not examined. *喫煙者でより顕著な効果あり. サプリメント使用者を除いても影響なし. ApoE 遺伝子型の影響なし.

**ApoE ε 4 遺伝子非保有者にのみ効果あり



(図2 布村)