

総 説

認知症予防のための食品・生薬・漢方薬

正 山 征 洋

(長崎国際大学)

Food・phytomedicine・Kampo medicine for prevention of dementia

Yukihiro SHOYAMA

(Nagasaki International University)

Abstract

Rapid increases of dementia patient and medical expenses for the elderly have been become serious social issues. Therefore, Japanese Government decided the goal settings like the decreases of life-style disease and the reduction of 10% dementia patient during 10 years. Dementia disease consists of Alzheimer's disease as 50% following Levey body dementia and Vascular dementia. Although we have several medicines for delay of symptoms, the drastic therapeutics has not been developed yet. So that we should prefer to take foods which are well known to be prevention of Alzheimer's disease by epidemiological survey like fish, green tea and wine, and garlic, ginkgo biloba, and saffron which was approved as a medicine for dementia in Singapore. Since the effect of Kamiuntanto is known well for Alzheimer's disease, the active plant in 13 species prescribed was determined to be Polygala radix resulting in onjisaponin as an active compound. From this result the extract of Polygala radix is available as a medicine for forgetfulness in the market.

Key words

Dementia, epidemiological survey, saffron, Kamiuntanto, onjisaponin

要 旨

認知症患者数の急増と高齢者医療費増が深刻な社会問題となっている。国は健康21（二次）を制定し、生活習慣病の予防を中心に掲げ医療費削減を目指している。また、最近認知症の発症を抑える数値目標が立てられた。認知症はアルツハイマー型認知症がほぼ50%でレビー小体型認知症と血管性認知症が続く。治療薬として進行を遅らせる薬が数種市販されているが、抜本的な治療薬や予防薬は上市されていない。このため疫学調査等で認知症予防に有効と認められた食品や生薬、また漢方薬等に頼らざるを得ない現状である。疫学調査による認知症予防には魚、野菜、緑茶、ワイン等、また、社会的な活動が明らかとなっている。脳循環性認知症予防にはニンニク、イチヨウ葉等を取り上げた。サフランについては筆者等の研究を中心に詳述した。アルツハイマー型認知症に対する加味温胆湯の有効性に触れ、配合生薬の中で遠志に活性があり、更にオンジサポニンが活性本体である事が明らかとなり、現在は遠志が「物忘れ」に対する一般医薬品として販売されるに至っている。

キーワード

認知症、疫学調査、サフラン、加味温胆湯、オンジサポニン

1. はじめに

国は平成25年度から10年間の計画として、健康日本21（第二次）を制定している。この中で

基本方針として、栄養・食生活は、多くの生活習慣病（がん、心疾患、脳卒中、糖尿病等）との関連が深く、また日々の生活の中で QOL と

の関連も深い。そこで国民の健康及び QOL の向上を図るために、身体的、精神的、社会的に良好な食生活の実現を図ることを目標とする、としていて健康寿命延長等を含む詳細な分析も行われている。このような計画が立てられてはいるものの国民医療費は年々上昇の途をたどっており、40兆円を越えたことが大きく報じられたことは記憶に新しく国の予算を大きく圧迫しているのが現状である。増加する医療費は超高齢社会となり後期高齢者医療費が年々増加することに起因しているのは自明である。後期高齢者医療費の地域差が大なことが認められており、九州地域が高く東北地方が低くなっている¹⁾が、この理由が何によるかは明らかにされていない。後期高齢者医療費の増加と相まって認知症患者数の増加も年々急激な上昇を示しており²⁾、今後の大きな課題となっている。そこで今年度認知症対策の大綱案が出され、70代の発症を10年間で1歳遅らせる、70代の認知症の人を10%減らす、発症や発症後の進行を遅らせる予防の取り組みを推進、等が数値目標として掲げられた。一方世界における60歳以上人口の認知症有病率には地域によって大きな差が認められており、

図1の通りアフリカやインドネシアに比べて欧米諸国や日本は高いことが明らかになっている³⁾。この差が何に起因しているかを解明することは今後の認知症対策で重要な意味を持つものと推察される。近年疫学調査により認知症予防と食品や社会環境との関係等が徐々に解明されつつあり、食品や生薬、漢方薬等が認知症予防引いては医療費削減を具現化するための有力な担い手になると考えられるので、本稿では関連資料や論文を調査した筆者らの研究成果を交えながら認知症予防の可能性について検討する。

2. 認知症の種類と治療薬

2-1 認知症の種類

認知症は脳の萎縮やアミロイドベータ等異常タンパクの増加、また、脳血管障害により脳の血液循環が低下し、脳の一部が壊死を起し脳の正常な機能が失われて認知症がおこる。認知症はDSM-5（精神障害の診断と統計マニュアル第5版）の下位分類によるとアルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レビー小体病、血管性疾患、外傷性脳損傷、物質・医薬品の使用、HIV感染、

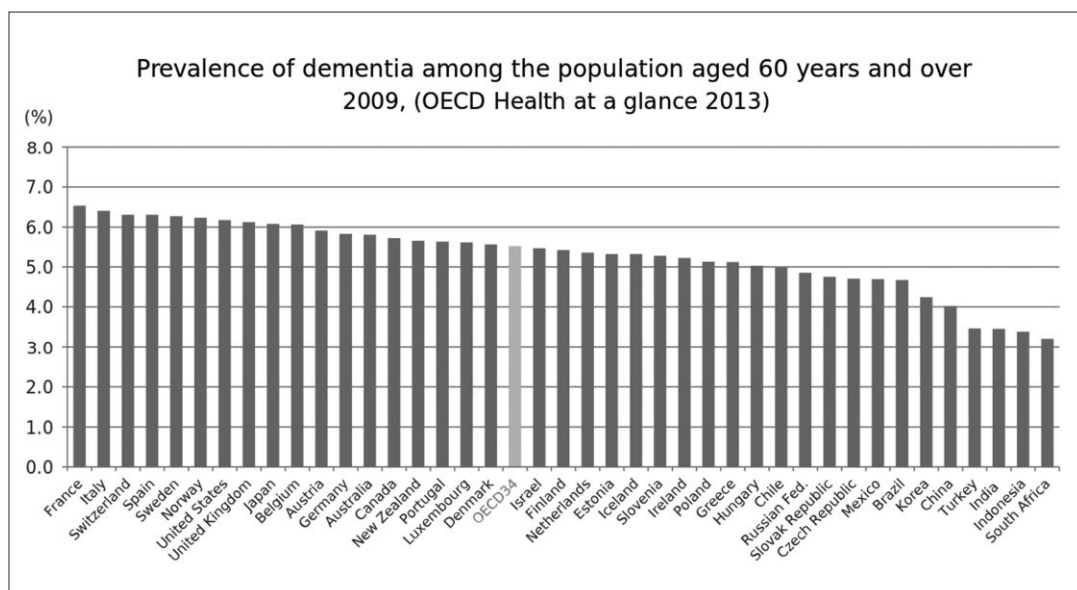


図1 世界の60歳以上人口の認知症有病率

プリオン病、パーキンソン病、ハッチントン病、他の医学的疾患、複数の病因、特定不能等に分類され、おおよそ半数がアルツハイマー病で続いてレビー小体病、脳血管性疾患と続いている。また、アルツハイマー病と血管性疾患を併発している場合も少なくない。これを混合型認知症とよぶ。なお、加齢による単なる物忘れとアルツハイマー型認知症による物忘れを比べてみると、加齢による物忘れは体験の一部を忘れることで、ヒントを与えられれば思い出すことは出来ない。以下主な疾患による認知症の特徴等を示す。

1) アルツハイマー病

女性に多く、 β -アミロイドタンパク蓄積、脳内神経細胞の急激な減少、脳の委縮、高度の認知障害、知能低下、盗まれ妄想、徘徊、人格崩壊等が現れる。

2) 前頭側頭葉変性症

脳の前頭葉（コントロールセンター）と側頭葉（記憶・視覚・聴覚・感情）が委縮、特異タンパクが蓄積、言語障害、自発性関心の低下等が現れる。

3) レビー小体病

男性がやや多い、脳神経細胞周辺にタンパク塊が蓄積、幻覚、妄想、うつ症状、パーキンソン症状がみられる。

4) 血管性疾患

男性に多く、脳の壊死個所確認、記憶障害、認知障害、知能低下、言語障害等を引き起こす。

5) パーキンソン病

伝達物質のドーパミンが減少し、運動障害が起こる。

2-2 治療薬

認知症の進行を遅らせる医薬品としてはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（アセチルコリン分解酵素阻害薬）のドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンがありアルツハイマー型認

知症とレビー小体型認知症に適用となっている。また NMDA レセプター阻害薬としてメマンチンがある。最近 β アミロイドタンパクに対するモノクローナル抗体薬アデュカヌマブ（Aducanumab）の開発が報告され⁴⁾、画期的な医薬品と見ていたが、今年3月開発の中止が報じられた。しかし10月になり再び医薬品登場の可能性が報じられ、開発者本人からその実情を聞くことが出来た⁵⁾。今後早い時期に β アミロイドタンパクを除去する医薬品が登場するであろうが、高額な医薬品になることは間違い無いので医療費削減の方向性に合致する医薬品とは言い難い。そこで認知症予防の一助となるものは無いのだろうか、と言う疑問が出て来る。

3. 疫学調査により認められた認知症の予防

厚生労働省の介護予防マニュアルによるとアルツハイマー型認知症の影響因子として図2が出されている⁶⁾。食生活による因子と社会活動に関する因子に分けられる。これらの因子は何れも疫学調査によるものでそれぞれの項目を積極的に進めることによりアルツハイマー型認知症の予防に寄与するものと考えられる。

同様に脳血管性認知症影響因子は以下図3の通りで、これらのリスク因子を回避することが脳血管性認知症の予防に役立つものと推測される。何れも疫学調査を基に作成されたものである⁶⁾。

厚生労働省の調査による認知症のリスク因子や影響因子について述べたが、その他にも色々な分野での疫学調査が進んでいる。例えば歯についても残存歯数が20本と殆ど歯が残っていない場合の認知症発症までの日数を比べると、殆ど自分の歯が残っていない場合のリスクは1.9倍となっている。平成元年に八〇二〇運動、即ち80歳で20本の歯を残しましょうと言う運動の成果が出て来ているものとする。2019年5月14日 WHO は世界的に増加している認知症の予防のための新たな指針を公表している。本指針は12項目からなり、特に効果的な予防策として適

度な身体活動、禁煙、適正飲酒、バランスの取れた栄養等が重要としている。一方、難聴も同様で、難聴による社会的孤立、音情報の入力低下、認知資源の減少等により認知機能の低下が

もたらされ認知症につながると考えられ世界保健機関のガイドラインでも下図4のごとく難聴が認知症誘因の一つに入れられている。

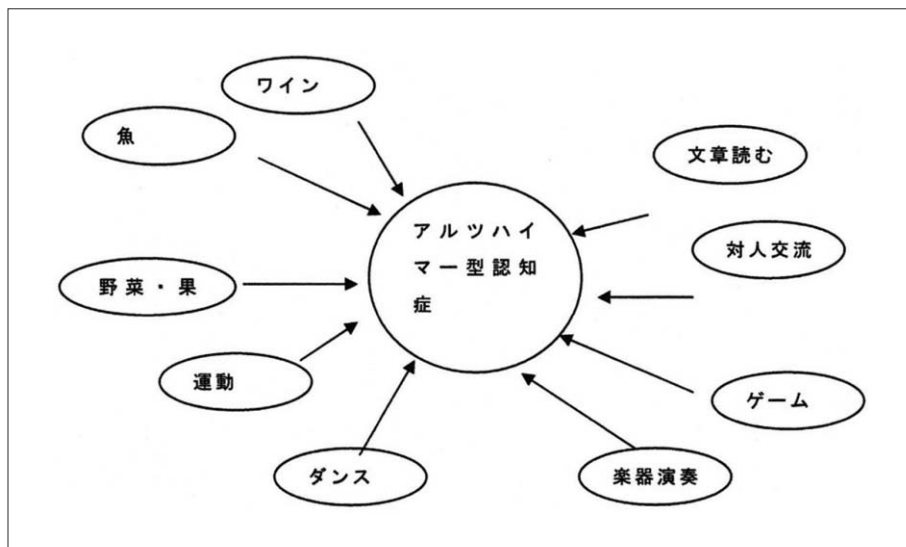


図2 アルツハイマー型認知症の影響因子（厚生労働省ホームページより）

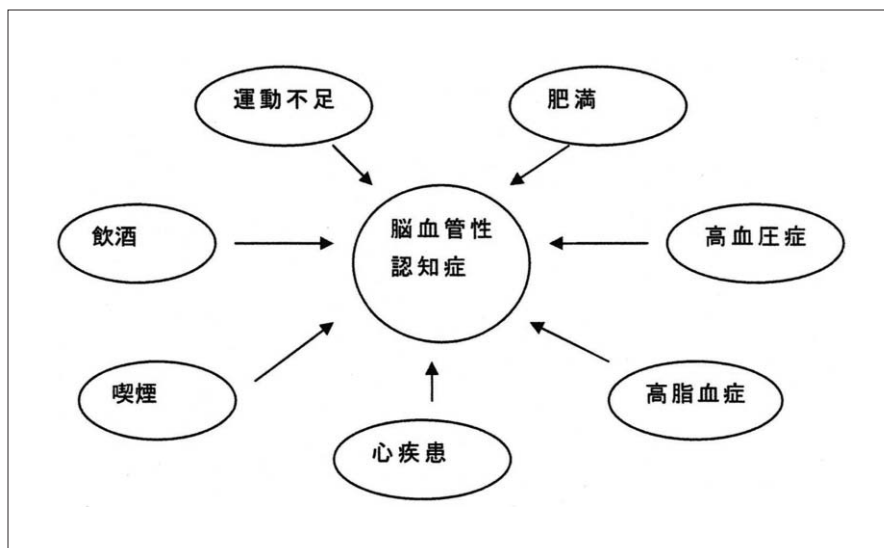
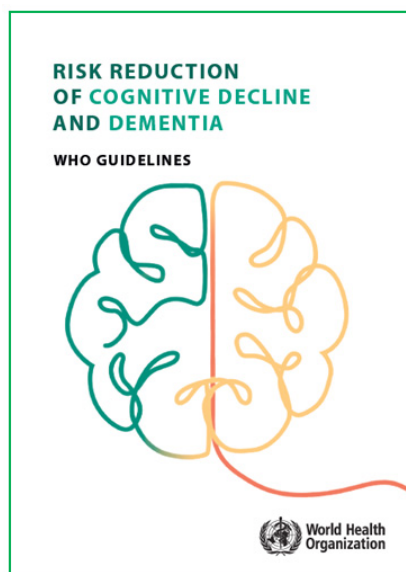


図3 脳血管性認知症の危険因子（厚生労働省ホームページより）



【認知症予防のための12項目】

- | | |
|-----------|-------------|
| 1 身体活動の介入 | 7 体重の管理 |
| 2 禁煙の介入 | 8 高血圧症の管理 |
| 3 栄養の介入 | 9 糖尿病の管理 |
| 4 適正飲酒の介入 | 10 脂質異常症の管理 |
| 5 認知機能の介入 | 11 うつ病の管理 |
| 6 社会活動 | 12 難聴の管理 |

（出典：「Risk reduction of cognitive decline and dementia WHO Guidelines」2019.5.14 より作表）

図4 認知症の予防のための指針

4. 認知症予防機能を持つ食品・生薬

糖尿病患者のアルツハイマー型認知症の発症リスクが4.6倍、高血圧患者の脳血管性認知症のリスクが3.4倍と言われており、認知症を予防するにはまず生活習慣を改善することが必要であろう。疫学調査による食材については魚、ワイン、野菜等が認知症のリスク回避につながることを述べたが、広く行われてきている臨床試験や動物試験等により認知症予防に有効と考えられる食材や生薬、また漢方薬等について述べる。

4-1 ニンニク

紀元前1600年代に書かれた世界最古の医学書『パピルス』にピラミッドの建設に従事した労働者がニンニク不足を理由にストライキを起こしたとの記述が残されている。このことはニンニクが重労働に必須の食品であったことを意味している。また、日本では強精薬として市販されているので、ニンニクの強壯強精作用は自明と言えよう。食品の抗腫瘍活性についてアメリカ国立ガン研究所が約4万人の55-69歳の女性につ

いて5年間追跡調査した「デザイナーフーズプログラム」結果を1992年に発表した。それに基づく、野菜や穀物、スパイス、果物等の127品目の中でニンニクが頂点に位置しており、一番強い抗腫瘍活性を示した⁷⁾。このほかにもニンニクについての疫学調査により胃がんのリスク減少⁸⁻¹⁰⁾、が報告されて食材としてのニンニクが注目されるに至った。脳循環性認知症と深い関わりを持つ生活習慣病の中で高脂血症や高血圧に対するニンニクの効果についても以下のような臨床研究が行われてきた。中性脂肪または総コレステロール値が200mg/100ml以上の患者261人に1日量として乾燥ニンニク粉末 800mgを16週間投与した。その結果平均血清コレステロール値はプラセボに比べ12%、平均中性脂肪は17%の低下をみた¹¹⁾。環状動脈疾患を持つ患者30人に1gの生ニンニク酢酸エチルエキスカプセルを1日2回2カプセルずつ3ヶ月投与した。その結果血清総コレステロール値および中性脂肪値はプラセボに比較して有意に低下、HDL値と腺溶活性は上昇した¹²⁾。40名の高コレ

ステロール患者に 900mg のニンニク乾燥粉末を 4 ヶ月投与した結果、総コレステロール値、中性脂肪、血圧はプラセボ群に比べ有意に低下した¹³⁾。98人の高リポタンパク血症患者に乾燥ニンニク 900mg を12週間投与したところ、総コレステロール、LDL、中性脂肪が有意に減少し、HDL 値が増加した¹⁴⁾。

以上からニンニクが生活習慣病を予防し、引いては脳循環性認知症を予防すると言えよう。WHO ではニンニク製剤を高脂血症の治療やアテローム性動脈硬化の血管変性予防に使用することが望ましいとの提言を出している。またヨーロッパではニンニク製剤を抗血栓薬や抗アテローム性動脈硬化症薬として医療現場で広く用いられている。ドイツの場合加齢による血管変性予防や高脂血症予防薬としてニンニク製剤を用いている。

4-2 茶

中国の唐の時代に陸羽が『茶経』を著し茶の種類や精製法を詳しく述べているので、中国では既に喫茶の風習があったものと考えられている。日本へは建久2（1191）年栄西和上により茶の種子がもたらされ各地で栽培が広がったと言われる。現在では完全発酵茶（紅茶等）から無発酵茶（緑茶）、中間発酵茶（ウーロン茶等）まで色々な種類の茶が市販されているが本稿では緑茶について述べる。緑茶の健康に対する有用性は静岡県で茶を多く飲む地域と余り飲まない地域の胃がんの発症率が前者で低いことが疫学調査により判明した。この事がきっかけとなり緑茶の各種疾患に対する活性が研究されるようになった。循環系に対する疫学調査は以下の通りである。45-74歳の82,369名について13年間追跡調査が行われた。その間に脳卒中発症3,425人、心筋梗塞910人であった。傾向性検定により1日4杯以上のお茶を飲む群、2-3杯、1杯、週3-6回、週1-2回、飲まない群に分けると、飲まない群と1日4杯以上飲む群では全循環器疾患が明らかに1日4杯以上飲む群で低くなっ

ている。脳卒中、脳出血、脳梗塞も同様な結果となっている¹⁵⁾。次に宮城県下で行われたコホート研究であるが、65歳以上（平均年齢73.8歳）の男性6,030名、女性7,615名の合計13,645名について5.7年追跡調査が行われた。認知症発症率は8.7%であった。1日5杯以上緑茶を飲む人は認知症発症リスクが27%減少した¹⁶⁾。以上の通り日本人に大変馴染み深いお茶が循環器疾患の予防効果が有り、引いては認知症予防になることが明らかとなった。また、以下の様な疫学調査が行われている。栗山等により70歳以上の1,003名を対象に緑茶の飲用が認知機能を改善することを明らかにしている¹⁷⁾。その他にも同様な疫学調査がなされている^{18, 19)}。

4-3 イチョウ葉

イチョウ葉成分に関する研究はジテルペンで複雑な構造を持つギンゴリド類が中西ら²⁰⁾により単離構造決定された。このことに端を発し1960年代にドイツでイチョウ葉に脳血流の改善作用があることが明らかにされ、その後ギンゴリド類が血小板活性化因子の受容体への結合を阻害することにより脳の血流を改善することが明確になり²¹⁾、ヨーロッパでは脳血流改善薬として市販されるに至っている。

4-4 人参類

人参類には薬用人参（オタネニンジン、*Panax ginseng*）、洋参（アメリカニンジン *P. quinquefolium*）、竹節人参（トチバニンジン *P. japonicus*）、田七人参（デンシチニンジン *P. notoginseng*）が市場に出回っている。人参は神農本草経の上品に掲載され、すぐにものごとに驚く精神不安やすぐにどきどきして胸が苦しくなる状態をなおし、目を明らかにし、智を益す即ち頭の回転を良くする作用を持ち、長く飲み続けると身を軽くし、年齢を延ばす、と書かれている。以上の薬効は正に高齢者向けの生薬と読み解くことが出来る。人参に関する研究者が多いためか、年間千報の論文が出ると言われているので、認知

症関連の論文も少なく無い。それらの中で興味を持たれる論文を抽出したのが以下である。

血管性認知症モデルマウスを用いた場合、アポトーシス抑制因子、例えば BCL-2 や HSP-70 は減少し、促進因子 BAX, P53 は増加する。一方、ジンセノシド Rg2 (2.5, 5, 10mg/kg) を投与した場合、BCL-2 や HSP-70 は増加し、BAX, P53 は減少した。この結果、ジンセノシド Rg2 は抗アポトーシスに関与したメカニズムにより神経活動や記憶力を改善した²²⁾。

神経障害の回復に田七人参エキスを注射することが多々あるがそのメカニズムは不明である。ラットに中大脳動脈閉塞手術を行い、7, 14, 28 日後における脳機能と Nogo-A 等関連因子(神経軸索伸長阻害)の発現を観察した。その結果コントロールでは7日後には因子が増加し21日にピークに達し以後高いレベルを維持した。一方、田七人参サポニンを投与した群では上記因子が減少した。このことから田七人参サポニンは Nogo-A タンパク等の発現を抑制し脳梗塞を改善すると結論している²³⁾。

アルツハイマーモデルマウスを用いてノトジンセノシド R1 (田七人参固有成分; 図5) のアルツハイマーに対する効果を調査が行われた。5 mg 又は 50mg/kg/日を3ヶ月経口投与し、動態、脳神経病理学、アミロイドタンパクの状

態を調査した。認知機能を高め、アセチルコリンエステラーゼの発現を増加、アミロイドタンパク蓄積を抑制、インスリン分解酵素を阻害。以上の結果からノトジンセノシド R1 は認知症予防に有効と結論した²⁴⁾。

ノトジンセノシド R1 を経口前投与し、ラットに脳梗塞を起こし、梗塞部位のアポトーシスをチェックした。この結果ノトジンセノシド R1 がアポトーシス阻害作用を示すことから、脳梗塞を予防することを解明している²⁵⁾。なお、ノトジンセノシド R1 に対するモノクローナル抗体を作成しているので²⁶⁾、脳梗塞予防等の更なる研究を北京大学医学部韓教授等と進めている。

4-5 サフラン

サフランは柱頭および花柱(めしべ)のみを乾燥させたもので、鎮けい剤、通経剤として用いられる他、赤痢、はしか、黄疸、痛風、リュウマチにも使用され、万能治療薬的に用いられてきた。ディオスコリデスの薬物誌『マテリアメディカ』には「新鮮なもののほど良く、二日酔い、血行不良や子宮薬、便通薬、強壮薬として用いる」と記載されている。また、ギリシャ時代には催淫剤としても用いられた。日本では一般に鎮静、鎮痛、通経の目的で家庭薬製剤の原料として用い、また、染料用、鑑賞用に栽培されて

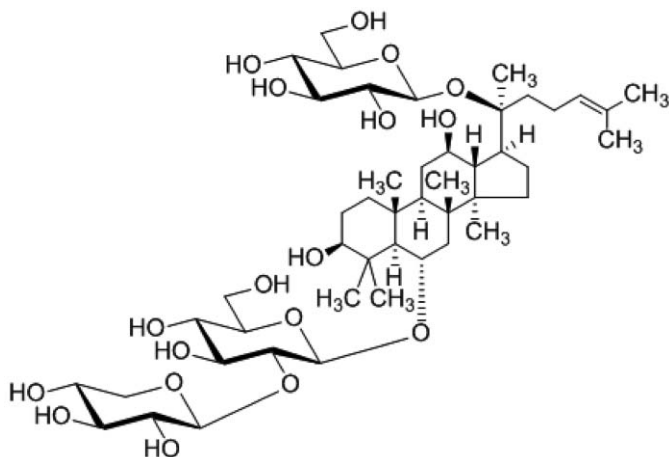


図5 ノトジンセノシド R1 の構造

いる。一方、中国には13世紀頃インドから渡来し、サフランを藏紅花と称して現在に至るまで薬用に供されている。李時珍は『本草綱目』において「心憂鬱積、氣悶して散ぜぬものに血を活かし、久しく服すれば精神を愉快にす。また、驚悸を治す」と書かれ、古来よりうつ状態、呼吸障害、吐血、悪寒、ヒステリー、恐怖、恍惚、婦人閉経・産後のお血や腹痛など、駆お血作用を有する生薬として用いられてきた。また、近年サフランエキス及びその含有成分の抗腫瘍活性、抗高脂血症作用、抗動脈硬化作用、肝障害改善作用、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用などの薬理作用が報告されている²⁷⁾。筆者らはサフランの研究を続行しており、今までに脳神経細胞保護作用^{28, 29)}、記憶学習改善作用³⁰⁻³²⁾、ノンレム睡眠作用³³⁾等を明らかにしてきた。不眠やうつ症状は認知症に深く関わっているためサフランが認知症予防の担い手になるものと期待している。2015年から機能性表示食品の制度がスタートした。筆者等はサフランの主成分クロシンが、マウスが活動期に入る午後8時頃においてもノンレム睡眠作用を発現することを明らかにしたので³³⁾、健常人による臨床研究が進められ³⁴⁾、2019年4月に「サフランのリズム」(睡眠作用)が機能性表示食品として認められた。また、うつ症状改善についても論文³⁵⁾をレビューすることで、「サフランの和み」(抗うつ

作用)が機能性表示食品となった。一方、シンガポールの製薬会社では筆者等の研究データを全面的に取り入れて、さらに定志丸(和剤局方)の基本処方である菖蒲、遠志、人參、茯苓、朱砂から朱砂を除いたかたちの人參、石菖、遠志、茯苓を加えた製剤が認知症予防薬として承認され、現在市販に向けた準備が進められている。以下の図6が製剤のラベルとして試作されたもので、本学薬学部研究センターで開発されたことと記されている。なお、サフラン研究についてはその詳細を本学論叢に掲載されているので参照頂きたい³⁶⁾。

5. 認知症と漢方薬および配合生薬の活性

漢方薬の中でアルツハイマー型認知症に有効と考えられている処方はい加味温胆湯³⁷⁻⁴⁰⁾(配合生薬：半夏、遠志、酸棗仁、熟地黄、五味子、人參、大棗、竹茹、茯苓、枳実、陳皮、甘草、生姜)、当歸芍薬散⁴¹⁾(配合生薬：当歸、川芎、芍薬、蒼朮、沢瀉)が知られている。脳血管性認知症には釣藤散⁴²⁾(配合生薬：釣藤鈎、人參、茯苓、半夏、麦門冬、陳皮、石膏、防風、甘草、生姜、菊花)、抑肝散加陳皮半夏⁴³⁾(配合生薬：蒼朮、茯苓、川芎、当歸、釣藤鈎、柴胡、甘草、半夏、陳皮)と黃連解毒湯⁴³⁾(配合生薬：黃連、黃芩、山梔子、黃芩)、レビー小体型認知症に抑肝散⁴⁴⁾(配合生薬：蒼朮、茯苓、川芎、当歸、

功能主治: 活血化瘀, 增智健脑, 有助于维持正常的大脑机能。可用于年老及血流不畅所致的心健忘, 头晕, 不安等症。

用法用量: 口服。每次2粒, 每日2次。

副作用: 未知。 **禁忌:** 孕妇忌服

贮藏: 密封, 阴凉处

成分/Ingredients:		
藏红花	Crocus sativus	100mg
人參	Panax ginseng C. A. Mey	1500mg
石菖蒲	Acorus tatarinowii	500mg
远志	Polygala tenuifolia Willd	1500mg
茯苓	Poria cocos (Schw.) Wolf	1000mg

Developed by:
長崎国際大学薬学部研究センター

Manufactured by:
科藝私人有限有限公司
SCIENCE ARTS CO PTE LTD
100 Mezzanines Road, Science Arts Building, Singapore 361505

Made in Singapore



新漢方

增智健腦

慧通 膠囊

Hui Tong Capsule

120粒膠囊 CAPSULES

Actions & Indications: Improve blood circulation, help to maintain brain functions. It can be used to alleviate aging or poor blood circulation-related symptoms such as forgetfulness, dizziness, restlessness etc.

Usage & Dosage: Oral administration. 2 capsules, twice daily.

Side Effects: Not known.

Contraindication: Unsuitable during pregnancy.

Storage: Keep in a cool and dry place, protect from light.

Allowed for sale as a Chinese Proprietary Medicine based on information submitted to the Authority. Consumer discretion is advised. 根据向当局提交的资料允许作为中成药销售。谨慎选用。



BAT: A-1

EXP: 886642120056

図6 シンガポールの製薬会社で開発された認知症予防薬

釣藤鈎、柴胡、甘草)、アルツハイマー型と脳血管性認知症の混合型認知症に八味地黄丸⁴⁵⁾(配合生薬:地黄、山茱萸、山薬、茯苓、沢瀉、牡丹皮、桂皮、附子)が知られている。

これらの中でアルツハイマー型認知症に有効と言われている加味温胆湯について、処方そのもの、配合生薬中の遠志、その含有成分について研究が行われているので順を追って概説する。

ラット胎児脳の初代培養系をアッセイ系とし、各種漢方薬を添加し3日後にコリンアセチルトランスフェラーゼ活性を調査した結果、加味温胆湯とそれについて抑肝散加陳皮半夏に活性が認められた³⁷⁾。次に前脳基底核破壊を行った認知症モデルラットに加味温胆湯を経口投与した結果、大脳皮質のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性を有意に上昇させ、さらに記憶学習能力を測定するステップスルー式受動的回避学習試験において低下した記憶を改善し、神経栄養因子の NGF をも増加させた^{37, 38)}。以上から加味温胆湯がアルツハイマー型認知症に有効と結論した。

加味温胆湯には上記13種の生薬が配合されるので、加味温胆湯から1種の生薬を削除した一抜き処方なるものがつくられ、それぞれについて上記同様な検討が行われた結果、遠志を抜いた処方のみの活性が認められなくなったことから遠志が活性生薬であると結論している⁴⁶⁾。さらに研究を進めた結果図7に示すオンジサポニ

ンのシナピン酸部分に活性が有ることも突き止めている⁴⁶⁾。

以上加味温胆湯の中の遠志が認知症予防になり得るとの見解から、2015年厚生労働省が一般医薬品向けの製造方法・効能等のガイドラインを出し、その中でオンジエキスが物忘れ改善薬としてリストアップされた。これに基づき複数の製薬会社が製品を販売するに至っている。

睡眠障害は認知症発症の大きなリスクファクターであることは既に述べたが、サフランと酸棗仁湯や柴胡加竜骨牡蠣湯等との併用が不眠の改善になることが報告されているので⁴⁷⁾、これらの処方も認知症予防に役立つものと考えている。

6. おわりに

認知症の患者数はすごい勢いで上昇しており、2012年には460万人であったものが、2025年には700万人、2050年には1000万人を越えると推計されている。このため国としても既に述べたように数値目標を立て認知症患者数を減少させる計画を立てている。日本の健康寿命をみると男性が71.19歳で、女性は74.21歳である。平均寿命に比べ10年程の差があり、この差が医療費増大の大きな要因であることは言うまでもない。健康寿命に関しては示唆に富む調査がなされている。世界で4カ所100歳以上の元気老人が多い地域がイタリア・サウデーニャ島・バルバギア

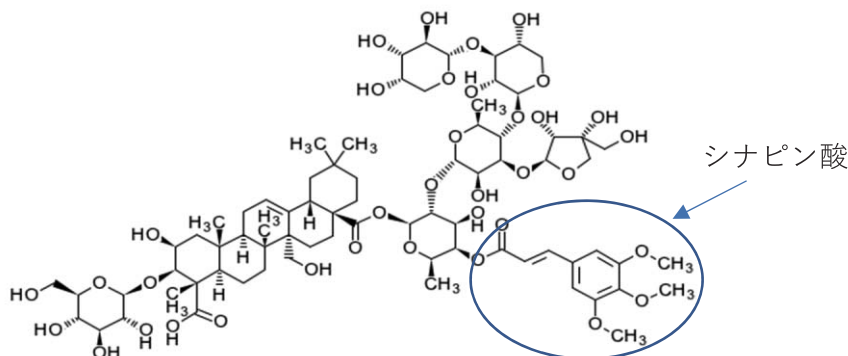


図7 オンジサポニンの構造

地方、南米コスタリカ・ニコジャ半島、アメリカ・カルフォルニア・ロマリンドおよび沖縄でブルーゾーンと呼ばれている⁴⁸⁾。4地域に共通する項目は、信仰心を持っている、家族を大切に、社会のネットワーク作りに参加する、食事は腹八分にコントロールする、適切な運動を続ける、適切な日光浴を行う、十分な睡眠をとる、肉は少な目で野菜をしっかり食べる等である。社会的な面、食事関連など既に触れた厚生労働省が出しているアルツハイマー型認知症や脳循環性認知症の影響因子と共通するものが少なく無い。また、ブルーゾーンでは適切な日光浴を行うことが良いことになっているが、日本の子供達にクル病が増えている現状を見ると適切な日光浴は必要と考えられ、現代に通じる疫学調査の報告書とも言える書である。今後認知症に関わる色々な分野における疫学調査結果が増えてくるものと予想される。これら調査結果は真摯に受け止めて政策・対策に生かし認知症患者の急増を食い止めるなくてはならない時期に来ていると考える。また、本稿で触れたような予防効果が有るとされる食品は積極的に取り入れて行く必要が有ろう。

参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ, 「都道府県別年齢調整後1人当たり医療費」(国民医療費ベースと地域保健ベースの比較)。
- 2) 内閣府ホームページ掲載「平成29年版高齢者白書」。
- 3) OECD ホームページ, Prevalence of dementia among the population aged 60 years and over 2009.
- 4) Sevigny J, The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease, *Nature*, 537, 50-56, 2016.
- 5) 日本薬史学会2019年会岐阜講演要旨集 p19 (木村禎治, 認知症治療剤研究開発の潮流)。
- 6) 厚生労働省ホームページ、介護予防マニュアル(改訂版:平成24年3月)について・1. 介護予防マニュアル(改訂版)・第7章 認知機能低下予防・支援マニュアル・7-1 認知症予防・支援マニュアル(改訂版)。
- 7) Caragay A. B., Cancer preventive foods and ingredients, *Food Technol.*, 4, 65-68, 1992.
- 8) World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, Food Nutrition and the prevention of cancer: A Global Perspective AICR, Washington DC. 1997.
- 9) You W. C., Blot W. J., Chang Y. S., Ershow A, Yang Z. T., An Q., Henderson B. E., Fraumeni B. E., Jr. J. F., Wang T. G., Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 81, 162-164, 1989.
- 10) Buiatti E., Palli D., Decarli A., Avellini C., Bianchi S., Biserni R., Cipriani F., Cocco P., Giacosa A., Marubini E., Puntoni R., Vindigni C., Fraumeni Jr. J., Blot W., A case control study of gastric cancer and diet in Italy, *Int. J. Cancer*, 44, 611-616, 1989.
- 11) Mader F. H., Treatment of hyperlipidaemia with garlic powder tablet. Evidence from the German association of general practitioners multicentric placebo controlled double blind study, *Arzneimittel Forschung*, 40, 1111-1116, 1990.
- 12) Bordia A., Verma S. K., Srivastava K. C., Effect of garlic (*Allium sativum*) on blood lipids, blood sugar, fibrinogen and fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease, *Prostaglandins Leukot. and Essent. Fatty Acids*, 58, 257-263, 1998.
- 13) Vorberg G, Schneider B., Therapy with galic: Results of placebo controlled, double blind study, *Br. J. Clin. Pract. Symp, Suppl.*, 69, 7-11, 1990.
- 14) Holzgartner H., Schmidt U., Comparison of the efficacy and tolerance of garlic preparation vs. bezafibrate, *Arzneim. Forsh.*, 42, 1473-1477, 1992.
- 15) Kokubo Y, Iso H, Saito I, Yamagishi K, Yatsuya H, Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project *Am. J. Cl. Nutr.*, 83, 355-361, 2006.
- 16) Ide K., Yamada H., Takuma N., Kawasaki Y., Harada S., Nakase J., Ukawa Y., Sagesaka Y. M., Effects of green tea consumption on cognitive dysfunction in an elderly population: a random-

- ized placebo-controlled study, Open Access, Nutr. J., 15, 49 (2016).
- 17) Kuriyama S., Hozawa A., Ohmori K., Shimazu T., Matsui T., Ebihara S., Awata S., Nagatomi R., Arai H., Tsuji I., Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project Am. J. Clin. Nutr., 83, 355-361, 2006.
- 18) Ide K., Kawasaki Y., Yamada H., Effects of bioactive components of green tea on Alzheimer's disease, in Atta-ur-Rahman, ed., Studies in Natural Products Chemistry, 56, St. Louis, Mo., Elsevier, 2018, 151-172.
- 19) L. Feng, J. Li, T. P. Ng, T. S. Lee, E. H. Kua, Y. Zeng, Tea drinking and cognitive function in oldest-old Chinese, J. Nutr. Health Aging, 16, 754-758, 2012.
- 20) Nakanishi, K., The ginkgolides, Pure Appl. Chem. 14, 89-113, 1967.
- 21) H. Peter, J. Fisel, W. Weisser, Zur pharmocologie der wirkstoffe aus ginkgo biloba, Arzneimitel Forschung, 16, 719-725, 1966.
- 22) Zhang G., Liu A., Zhou Y., San X., Jin T., Jin Y., Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia, J. Ethnopharmacol, 12, 441-448, 2008.
- 23) Liu L, Zhu L, Zou Y, Liu W, Zhang X, Wei X, Hu B, Chen J., Panax notoginseng saponins promotes stroke recovery by influencing expression of Nogo-A, NgR and p75NGF, in vitro and in vivo, Biol. Pharm. Bull., 37, 560-568, 2014.
- 24) Zhi Li, Hang Li, Chunhui Zhao, Cui Lv, Changjia Zhong, Wenfeng Xin, Wensheng Zhang, Protective Effect of Notoginsenoside R1 on an APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease by Up-Regulating Insulin Degrading Enzyme and Inhibiting A β Accumulation, CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 14, 360-369, 2015.
- 25) Shun Zou Mingxiong Zhang Limei Feng Yuanfang Zhou Li Li Lili Ban, Protective effects of notoginsenoside R1 on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats, Exp. Ther. Med., 14, 6012-6016, 2017.
- 26) S. Limsuwanchote, J. Wungsintawekul. G. Yusakul, J. Y. Han, K. S. Tabata, H. Tanaka, Y. Shoyama, S. Morimoto, Preparation of a monoclonal antibody against notoginsenoside R1, a distinctive saponin from Panax notoginseng, and its application to indirect competitive ELISA, Planta Med., 80, 1-6. 2014.
- 27) S. Soeda, T.Ochiai, H. Shimeno, H. Saito, K. Abe, H. Tanaka, Y. Shoyama, Pharmacological activities of crocin in saffron, J. Nat. Med., 61, 102-111, 2007.
- 28) T. Ochiai, S. Ohno, S. Soeda, H. Tanaka, Y. Shoyama, H. Shimeno, Crocin prevents the death of rat pheochromyctoma (PC-12) cells by its antioxidant effects stronger than those of α -tocopherol, Neurosci. Letters, 362, 61-64, 2004.
- 29) T. Ochiai, H. Shimeno, K. Mishima, K. Iwasaki, M. Fujiwara, H. Tanaka, Y. Shoyama, A. Toda, E. Eyanagi, S. Soeda, Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo, Biochem. Biophysica Acta, 1770, 578-58, 2007.
- 30) M. Sugiura, Y. Shoyama, H. Saito, K. Abe, Crocin (Crocetin Di-Gentiobiose Ester) Prevents the Inhibitoty Effect of Ethanol on Long-Term Potentiation in the Dentate Gyrus in Vivo, Pharmacol. Exp. Ther., 271, 703-707, 1994.
- 31) M. Sugiura, Y. Shoyama, Y. Zhang, H. Saito, K. Abe, Effects of ethanol extract of Crocus sativus L. and its purified chemicals on learning behavior and long-term potentiation, Int. Acad. Biomed. Drug Res., Basel, Karger, 11, 270-276, 1996.
- 32) M. Sugiura, Y. Shoyama, H. Saito, Crocin improves the ethanol-induced impairment of learning behaviours and mice in passive avoidance tasts, Proc. Jap. Acad., 71, 319-324, 1995.
- 33) Masaki M., Aritake K., Tanaka H., Shoyama Y., Huang Z. L., Yoshihiro Urade Y., Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice, Mol. Nutr. Food Res., 56, 304-308, 2012.
- 34) Akemi Nishide, Takashi Fujita, Yoshiteru Nagaregawa, Yukihiro Shoyama, Keiko Ohnuki, Kuniyoshi Shimizu, Tuneyuki Yamamoto, Tomonari Watanabe, Koichiro Ohnuki, Sleep enhancement by saffron extract in randomized control trial, J. Pharmacol. Therap., 46, 1407-1415, 2018.

- 35) Graham Kella, Amanda Raob, Gavin Beccariaa, Paul Claytonc, Antonio Manuel Inarejos-Garcíad, Marin Prodanove, Affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo controlled clinical trial, *Compl. Ther. Med.*, 23, 58-64 (2017).
- 36) 正山征洋, 長崎国際大学論叢, 9, 61-73, 2009.
- 37) Yabe T., Toriizuka K., Yamada H., Effects of Kampo medicines on choline acetyltransferase activity in rat embryo septal cultures, *J. Trad. Med.*, 12, 54-60, 1995.
- 38) Yabe T., Toriizuka K., Yamada H., Kami-untan-to (KUT) improves cholinergic deficits in aged rats, *Phytomedicine*, 2, 253-258, 1996.
- 39) Yabe T., Yanada G, m Kami-untan-to enhances choline acetyltransferase and nerve growth factor mRNA levels in brain cultured cells, *Phytomedicine*, 3, 361-367, 1996.
- 40) Yamada H, Yabe T., Anti-dementia actions of Kampo (Japanese herbal) medicines-Effects of Kampo medicins on central nervous system, *Current Topics in Phytochemistry, Research Trends* 1, 156-168, 1997.
- 41) 萩野信義, 脳に対する当帰芍薬散 (TJ: 23) の作用様式—特にアルツハイマー病について, *神経情報薬理*, 21, 229-234, 1990.
- 42) Terasawa K., Shimada Y., Kita T., Yamamoto T., Tosa H, Choto-san in the treatment of vascular dementia: A double-blind, placebo-controlled study, *Phytomedicine*, 4, 15-32, 1997.
- 43) Okamoto H., Treatment of dementia-related Symptoms with Japanese Traditional Medicine (Kampo) : A review of Clinical Studies, *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism* 7, 326. Doi:10.4172/2161-0460.1000326.
- 44) 水上勝義, 認知症の治療とケアの最前線—アルツハイマー病と漢方薬, *脳神経外科と漢方*, 1, 1-6, 2015.
- 45) Iwasaki K, Kanbayashi S, Chimura Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine — Ba wei di huang wan in the treatment of dementia. *J. Am. Ger. Soc.*, 52, 1518-1521, 2004.
- 46) Yabe T., Iizuka S., Komatsu Y., Yamada H., Enhancements of choline acetyltransferase activity and nerve growth factor secretion by *Polygalae radix*-extract containing active ingredients in Kami-untan-to, *Phytomedicine*, 4, 199-205, 1997.
- 47) Matsushashi T, The effect of saffron for sleep induction, *J. New Rem. Clin.*, 42, 595-597, 1993.
- 48) ブルーゾーン, 世界の100歳人に学ぶ健康と長寿のルール, ダン・ブイトナー著, 2012年, (株)デイスカパー・トエンティワン.