

総説

痴呆診療の現在と未来 —もの忘れ外来からみえてきたこと—

鷺見 幸彦*

キーワード：もの忘れ外来、Mild cognitive impairment、塩酸ドネペジル、J-COS-MIC、痴呆の予防

痴呆専門外来の有用性、現在の治療法、診断法の進歩について、また現在知られている危険因子について概説する。

1. はじめに

老年病の中でも痴呆疾患はその患者数が急速に増加してきている。本邦の痴呆の有病率（prevalence rate）は地域によってばらつきはあるが、3 - 8%の間に分布し、65歳以上の高齢者の痴呆有病率は約5%と考えられる¹⁾。西暦2000年のわが国の65歳以上の総人口は2227万1000人（国民衛生の動向より）であり、65歳以上の痴呆患者の有病率を5 - 7%と考えると65歳以上の痴呆患者数は約110 - 160万人と推計される。また高齢者介護研究会が2003年6月に発表した介護保険の要介護認定者における痴呆性高齢者のデータでは、2002年における痴呆性老人自立度2以上は149万人であり、65歳以上人口比では6.3%に相当した²⁾。同じ報告では、痴呆性老人自立度2以上の患者数は2015年には250万人、2030年には353万人、2045年には378万人になると推定している²⁾。米国ノースカロライナ大学のグループはもし有効な治療法が開発されなければ、2050年にはアルツハイマー病患者は現在の約300万人の3倍の1000万人になると推測した³⁾。このような状況下で、一般臨床医が痴呆疾患患者にはたす役割は著しく増大しており、痴呆疾患に対する診療体制を整備することは急務である。本稿では痴呆の早期診断の重要性と

2. 早期痴呆の概念と物忘れ外来

1) 早期痴呆の概念

痴呆を早期発見することの意義は、a) 痴呆における治療可能な部分をできる限り早期に見だし治療をすること、b) 早期に診断することによって自己決定権を尊重できること、c) 介護者に病気であることを知ってもらう、痴呆症とはどのような病気か理解してもらうことによって、痴呆患者本人と介護者の生活の質を維持できることがあげられる。後述する治療、診断の進歩により、より早期の痴呆症の診断が可能になった。臨床的にはPetersenらの提唱したMCI（mild cognitive impairment）の概念が注目を集めた⁴⁾⁵⁾。MCIの中核をなすamnestic MCIの診断基準は、a) 本人または家族によるもの忘れの訴えがある、b) 全般的な認知機能は正常、c) 日常生活動作は自立している、d) 痴呆ではない、e) 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在するというものである。PetersenらはMCIと診断した患者を4年追跡し、1年間で10 - 12%がアルツハイマー病（AD）に移行し、4年後には半数がADと診断されるが、健常者では1 - 2%の移行率であることを報告した⁶⁾。MCIはADの前駆段階としての臨床的意味があると考えられるが、異論も多く⁷⁾ 現在その概念は混乱している。

2) もの忘れ外来における専門外来診療

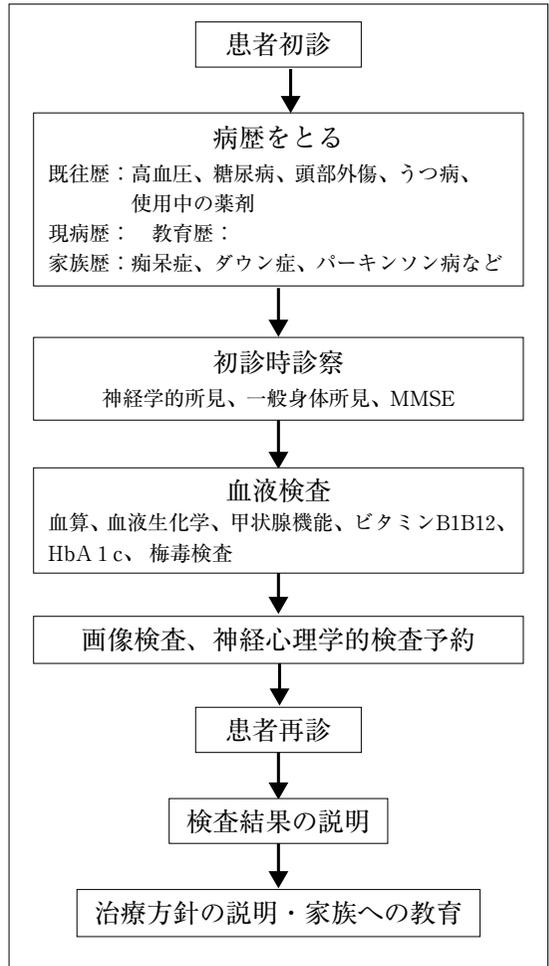
2000年以降全国に痴呆専門外来が増加してきた

* 国立長寿医療センター 外来診療部
(わしみ ゆきひこ)

のは a) アルツハイマー病患者の増加、b) 核家族化が進み痴呆患者を在宅でかかえることが困難になったこと、c) 認知機能検査、画像診断、バイオマーカーの進歩による早期診断力の向上、d) 塩酸ドネペジルの発売による早期治療の有用性、などがその背景にあるものと考えられる。当院においても2001年4月から「もの忘れ外来」として痴呆症専門外来を開設した。当初は週2回午後15時～17時に神経内科医1名と精神科医1名の診療体制で開設したが、現在は月曜から金曜の午後と月曜、火曜、水曜の午前に拡大し、神経内科医4名、精神科医2名、老年科医1名で診療している。単科ではなく複数の科の医師が診療する利点は、痴呆患者に対して、それぞれの科の専門性も生かした複数のアプローチができる点にある。そのため画像を中心とした検討会を定期的に開き診断力の向上に努めている。もの忘れを主訴に受診された場合、まず重要なことは真に痴呆症かどうかを鑑別することにある。痴呆症と紛らわしい病態としては、感染や脱水、新たな血管障害などによってひきおこされる譫妄状態や抑うつ状態があげられる。図1にももの忘れ外来における治療までの流れを示した。初診時には患者、家族からの病歴聴取、一般身体所見、神経学的所見、ミニメンタルテスト（MMSE）を行い45-60分を要する。再診時には画像を含めた検査結果の説明とその時点で考える診断を告げ、治療方針について相談する。この際にも30-45分の診療時間を設定している。患者・家族への指導は重要である。個々の患者における問題点は多様であるため一般論として述べにくい。要点のみ示す。

初期の段階では家族が病気であることを認めないことがある。ことに同居していない家族において「年のせい」「元々の性格」などと片づけられていることが多い。一方患者自身は自分の症状を認識していることがある。患者本人には病名としてアルツハイマー病や痴呆症を強調するのではなく、物忘れは確かにあるが、他の機能は全く問題ないことを強調し現在はある程度有効な治療法があることを説明する。家族や介護者には病気であ

図1 物忘れ外来 患者初診後のフローチャート



ることを認識してもらうためにできる限り正確な病気に対する知識を与える。それと同時に今後も様々な形で相談にのることを保証する。中等症以上の患者でも患者本人の病識はある程度保たれていることが多いが、この時期には行動・精神症状が出現してくるため介護者の負担が急激に増加してくる。介護保険制度を最大限に活用し長期ケア施設への入所も検討する必要が出てくる。いつまで在宅で介護できるかは一概にいえませんが、患者の行動によって患者自身に事故の危険が出てきた際（弄火、暴力、高度の徘徊など）には何らかの形で保護が必要になる。

痴呆専門外来を開設して家族からよせられた意

見の多くは、これまでどの科にかかればよいのかわからなかった、かかっても十分に説明してもらえなかった、というものであった。筆者自身も神経内科外来で痴呆症の患者を診察していた際には時間を十分かけられない思いがあったが、一般の外来では本外来のように時間をかけることは現実的ではない。高度な画像診断ができることだけでなく、痴呆専門外来の存在意義はこの点にもあり、十分時間をかけて患者・家族と向き合うことによって、信頼関係を築くことができる。最近インターネットで情報を得て、他府県から受診される例も多いが、初期診断が終了し、治療方針が決定した後は地元の主治医の先生にお願いして治療を続けていただくようにする。このように地域の診療所と連携することが重要である。開設以来新患は500人をこえ、需要の高さを痛感しているが、一人の患者に時間をかけるために効率は悪く予約が入りにくくなるという問題点がある。

3. 痴呆の治療の進歩

1999年11月、わが国では初めてAD治療薬 塩酸ドネペジル（アリセプト®）が発売され、痴呆に対する薬物療法の時代が幕を開けた。痴呆症であることがわかって、なす術がなかった時代から、痴呆症の病型や重症度に応じて治療方針を決定し、患者家族に指導しうる時代をようやく迎えようとしている。

ADの治療法には大別して薬物療法と非薬物療法があり、治療の対象となる症状には、記憶障害、見当識障害といった中核症状、抑うつ、幻覚、妄想、徘徊、介護への抵抗といった精神症状、行動障害がある。痴呆症状の病態、重症度に応じてこれら二つの治療法を組み合わせることで基本的な治療戦略となる。またADに限らず痴呆症の治療では、患者本人のみでなく介護者に対するケア・教育も重要である。そのためには痴呆症の正確な診断と早期発見、症状、重症度の評価が真に必要となる。

1) 中核症状に対する薬物療法

ADではアセチルコリン（Ach）神経系の機能

低下によって、認知機能障害が生じているという仮説に基づいてさまざまなAch伝達改善薬が開発されてきた。理論的には、(1)Ach前駆体の補給、(2)Ach遊離促進、(3)ムスカリン性Ach受容体アゴニスト、(4)M2アンタゴニスト、(5)ニコチン作動薬、(6)Achエステラーゼ阻害薬、などが考えられるが、現在認可され開発が進んでいるのはAchエステラーゼ阻害薬である。前述のように現在唯一投与可能な塩酸ドネペジルは本邦の製薬企業によって開発された可逆性のAchエステラーゼ阻害薬であり、Achに対する選択性が強く脳内移行性に優れている。また血漿半減期が50-70時間と長く生物学的活性が高いため1日1回投与を可能にしている。痴呆症の患者にとって投与法はできうる限り単純であることが望ましく、他に開発されているAchエステラーゼ阻害薬が1日2回以上の投与が必要であることに比べて有利な点である。

適応は軽度から中等度のADであり、重症例には適応がないが、最近カナダのグループからMMSEで5-7点という重症例にドネペジルを投与しその有効性と安全性を検討する報告がでて⁸⁾いる。24週の二重盲検試験でCIBIC plus (clinician's interview-based impression of change with caregiver input) (下位項目にMMSE, severe impairment battery, disability assessment for dementia, neuropsychiatric inventoryを含む総合的な評価尺度)が全項目で改善し、一方有害事象の頻度は偽薬群と差がないと報告した。

重度のAD患者に対して有効な治療法がない現状では魅力的な報告ではあるが、重度のADではAch神経系の機能低下だけではなく広範な系の障害が起こっていると考えられ、その効果は限定的である可能性が高い。後述するように副作用もまれではないことから、現時点では重症例への使用は慎重であるべきである。一方早期のADではどのくらいの期間投与するべきかという問題がある。

本間らは投与12週からプラセボとの間に認知機能障害の改善に有意差が生じると報告しており⁹⁾副作用がなければ最低3カ月は投与する必要がある

る。長期投与に関しては本邦での報告はない。米
 国で144週投与した報告では108週まで効果は持続
 し¹⁰⁾、北欧からも投与後1年で実薬群が偽薬群に
 まさっていたという報告がある¹¹⁾。実際には
 MMSEが一桁のレベルまで進行した時点で様子
 を見ながら中止するのが現実的であろう。

表1に主な副作用をあげた。重篤な副作用が多
 い薬剤ではないが、患者は一般に高齢であり、症
 状を正確に報告できない可能性もあるため、介護
 者にも副作用についてよく話しておくことが重要
 である。最も頻度が高いのは消化器系の副作用で
 あり、嘔気、食欲不振、下痢などである。軽度の
 場合は投与継続可能であるが、嘔吐が出現したり、
 下痢が高度の際には中止せざるを得ない場合もあ
 る。消化管出血の発生率は偽薬群と差がないとさ
 れているが¹²⁾、胃十二指腸潰瘍の既往や非ステロ
 イド系消炎鎮痛剤を常時服用している場合には注

意が必要である。高齢者では心伝導ブロックの増
 悪や閉塞性肺疾患を悪化させることもあり投与前
 に心電図、胸部写真を一度は調べておくことが望
 ましい。

表2に現在試みられている中核症状に対するそ
 の他の治療を列挙した。このうちgalantamine、
 rivastigmine、塩酸セレギリン(エフピー®)、me-
 mantineは海外では認可されており、国内で治験
 中の薬剤もある。

ADの真の発症機構が明らかでない現在、本当
 の意味での原因療法は不可能であるが、今後は現
 時点では最も有力なアミロイド仮説に基づき、ア
 ミロイドβ (Aβ) 産生を抑制する治療法が主流
 となってくるものと考えられる。スタチン系高脂
 血症改善薬がAβ産生を抑制したという報告¹³⁾、
 脳炎様症状が出現したため現在中断されているが
 Aβワクチンによる治療¹⁴⁾¹⁵⁾γ-secretase阻害薬に
 よる治療が考えられている。

2) 精神症状、問題行動に対する薬物療法

中期以後の痴呆患者では中核症状である認知機
 能障害に加えて、感情や意欲の障害や幻覚、妄想
 といった精神症状、徘徊、暴力といった行動障害
 を伴ってくることもある。これらの症状を痴呆の
 行動・精神症状 (Behavioral and Psychological
 Symptoms of Dementia : BPSD) と総称する¹⁶⁾。
 これらの症状は患者家族の介護負担を著しく増大
 させ¹⁷⁾、時には在宅介護を困難にする。BPSDに
 対してはまず行動療法を試みるべき¹⁸⁾という報告
 もあるが、家族が病院へ来る時点では家庭での対

表1 塩酸ドネペジルの副作用

1. 消化器系：嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、 胃十二指腸潰瘍、消化管出血、 肝炎、肝障害
2. 循環器系：徐脈、失神、心伝導障害、 心筋梗塞
3. 神経系：不眠、興奮、めまい、易怒性
4. 呼吸器系：喘息発作や慢性閉塞性肺疾患の増 悪
5. 泌尿器系：尿失禁の増悪、尿閉
6. その他：脱力感、体重減少

表2 現在試みられている中核症状に対する治療薬

1. アセチルコリン伝達改善薬 galantamine, rivastigmine, metrifonate
2. アセチルコリン伝達改善薬以外の薬物療法 女性ホルモン、非ステロイド系消炎鎮痛剤、 神経保護薬：スタチン系高脂血症改善薬、α-tocopherol (ビタミンE) 塩酸セレギリン(エフピー®) memantine 银杏の葉などの植物製剤 Aβワクチン γ secretase阻害薬

表3 非薬物療法

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 行動を介した精神療法・心理社会療法 2. 感情を介した精神療法・心理社会療法 <ol style="list-style-type: none"> 1) 回想法 2) 確認療法 3) 疑似現実療法 3. 行動を介した精神療法・心理社会療法 <ol style="list-style-type: none"> 1) リアリティオリエンテーション 2) 技術訓練 4. 刺激を介した精神療法・心理社会療法 <ol style="list-style-type: none"> 1) レクリエーション療法
(手芸、ペット、ゲーム等) 2) 芸術療法 (音楽療法、絵画療法) |
|--|

処が困難になり受診する場合も多く、薬物療法を優先せざるをえないことも多い。不穏、妄想、興奮に対して第一選択は塩酸チアプリド（グラマリール[®]）である。1日25mg眠前から開始し漸増する。従来はハロペリドール（セレネース[®]）が頻用されたが、錐体外路症状の出現頻度が高く最近はやより副作用の少ないリスペリドン（リスパダール[®]）¹⁹⁾やオランザピン（ジブレキサ[®]）、クエチアピン（セロクエル[®]）といった非定型精神病薬が使われるようになった。ハロペリドールよりも少ないとはいえ容量を増やせば錐体外路症状が出現するため、リスペリドンであれば0.5mg（半錠）から開始し漸増、最大2mg程度で留めておくことが望ましい。日本人における至適容量は確立していないため今後検討が必要である。また耐糖能を悪化させる危険性がある。いずれにしてもこれらの薬剤を漫然と長期間使用せず、症状が安定した時点で減量、中止を検討することが重要である。この他には抗てんかん薬も使用することがあり、バルプロ酸（デパケン[®]）、カルバマゼピン（テグレート[®]）が有効な症例を経験するが、これらは大規模な二重盲検試験のデータに乏しい。

抑うつ症状はADの初期からみられることがあり、抗うつ剤の投与が必要な場合も少なくない。従来の三環系の抗うつ剤は抗コリン作用や眠気、ふらつきといった副作用が多く高齢者には使い難

い薬剤であったが、近年発売されたSSRI（selective serotonin reuptake inhibitor）は耐用性がよいという報告がある²⁰⁾。まだ使用経験は多くないが、塩酸トラゾドン（レスリン[®]）と並んで今後使用される頻度が増加すると思われる。

3) 非薬物療法

表3のような治療法が中期から末期の患者で試みられており、当院でも音楽療法、絵画療法が行われている。個々の患者においては意欲の増加や易怒性の減少がみられる。臨床的には有用性があると考えられるが、二重盲検試験や無作為抽出試験など検証されたデータに乏しい。音楽療法をはじめとする芸術療法では指導者による効果の違いが大きくその方法が確定していない。

なお2002年日本神経学会が中心になり痴呆診療のガイドラインを作成しホームページに公表した²¹⁾。痴呆症の治療が今日まだ探索的である以上、ガイドラインも今後改訂が重ねられていくことになると思われるが、現時点での試みうる治療法がエビデンスも含めて網羅されている。参照されたい。

4. 画像診断の進歩 画像による早期痴呆の診断

Minoshimaらによって開発された3D-SSP法（three-dimensional stereotactic surface projection technique）は²²⁾、各患者のSPECTやPETの脳画像を標準脳図譜上に変換した後に、正常データベースと統計的に比較することにより、病変部位を客観的に描出できる画像処理法である。彼らはFDG-PETに3D-SSP法を用いることにより、初期ADでの後部帯状回の糖代謝低下をみいだした。当院では3D-SSP法を用いたPET、SPECTを行うことによって、痴呆の初期診断を目指している。そのひとつの試みとしてJ-COSMIC研究（Japan Cooperative SPECT Study on assessment of Mild Impairment of Cognitive function）を行っている。これはa) 軽度認知機能障害患者を前向き登録し登録時に¹²³I-IMP-SPECTを実施、b) SPECT診断を行いADを示唆する画像所見の有無を記載、c) 3年間の臨床経過観察に

てAD進展例と非進展例を決定、d)登録時SPECTのAD予測診断能を算出する、という前向き研究であり全国約40施設で進行中である。

5. 痴呆性疾患の危険因子と予防

表4に現在知られている痴呆の危険因子について示した。痴呆の予防についてはまだ三次予防の段階であるが、いくつか注目される報告がある。Hultschらはカナダでの6年間の追跡研究で老化による認知機能の低下を検討している²³⁾。その結果文章を読む、文章を書く、頭を使うゲームをする、語学の学習をするといった、新しい情報を処理する日常的知的活動が重要と報告し、Use it, or lose it機能を使いなさい、さもないと機能を失いますよと提唱している。Wilsonらも新聞を読む、雑誌を読む、知的なゲームをする、博物館に行く等、知的活動とAD〔発症の関係を検討し、知的活動の頻度が高いほど発症率が低いことを示し²⁴⁾、SnowdonらはNun Studyの成果から平均22歳の時の言語性能力が58年後(80歳時)のADの病理変化と関連していると報告した²⁵⁾。Fratiglioniらは対人的な接触の必要性について注目し、一人暮らしで子供や友人との接触頻度が1週間に1回以下の群と家族と同居し接触頻度1週間に1回以上ある群では痴呆の年間の発症率が8倍違うことを見出した²⁶⁾。全身疾患との関連では高血圧、高脂血症との関連が注目されている。Ca拮抗薬によるSyst-Eur²⁷⁾、ACE阻害薬によるPROGRESS²⁸⁾のいずれもが高血圧を抑制することが血管性痴呆ではなくADの発症抑制につながることを示す結果となっている。またJickらは高脂血症改善薬(HMGCοA還元酵素阻害薬)で痴呆の発症が最低37%、最高70%抑制されると報告した²⁹⁾。

食事因子の研究としてはオランダのロッテルダムでの大規模研究(Rotterdam Study)が知られている³⁰⁾。総脂質と飽和脂肪酸の過剰摂取が血管性痴呆の発症と関連し、魚の摂取量とADの発症は逆相関がみられた。身体運動活動と痴呆発症との関連ではFriedlandらはAD患者では20-60代で身体活動が対象よりも低いことを報告し³¹⁾、

表4 アルツハイマー病の危険因子

- | |
|----------------------------------|
| 1. 生物学的要因 |
| 加齢：65歳を過ぎると5歳上昇するごとに有病率は2倍 |
| 性差：75歳以下では男性
80歳以上では女性 |
| 家族歴：痴呆、パーキンソン病、ダウン症 |
| アポリポ蛋白ε4： |
| 本人の既往歴： |
| 頭部外傷 発症1年以上前で意識障害を伴う |
| 向精神薬の使用 |
| 2. 環境的要因 |
| 教育年数，社会階層，アルミ，有機溶剤 |
| 3. ライフスタイル |
| 発病の危険因子というよりは
発病したとき促進する因子 |
| 15-20年という長期にわたって
不活発な生活をしていた人 |

Laurinらは週3回以上歩行より強い運動を行なう群は低運動群に比べて軽度認知機能障害、AD、全痴呆いずれも有意に少ないと報告し、定期的な運動が痴呆発症を抑制することを示した³²⁾。

おわりに

急速に進展する高齢社会に対応し、老化と老年病に関する研究と診療を推進し、高齢者の自立を促進することを目的に、平成16年3月に国立長寿医療センターが開設された。痴呆症に対する関心は高まっているとはいえ、一般の人々だけでなく医療人においてもまだ充分理解されているとはいえない。一方アルツハイマー病の薬物療法は始まったばかりであり今後の進歩が期待される。痴呆診療において当センターが果たさなくてはならない責務は重い。

〔文 献〕

- 1) 鷺見幸彦, 太田壽城: 痴呆疾患に関する医療経済的検討. 日老医誌, 41 : 451-459, 2004.
- 2) 2015年の高齢者介護～高齢者の尊厳を支えるケアの確立に向けて～高齢者介護研究会. : 72-75, 2003
- 3) Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C et al: The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. Annual Rev. Public Health. , 23 : 213-231, 2002.
- 4) Petersen RC, Doody R, Kurz A et al: Current concepts in mild cognitive impairment Arch Neurol. , 58 : 1985-1992, 2001
- 5) 佐々木恵美, 朝田 隆: MCIの概念と歴史. Cognition and Dementia, 1 : 15-20, 2002
- 6) Petersen RC, Smith GE, Warning SC et al: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 56 : 303-308, 1999
- 7) 谷向 知, 久米明人, 荒井啓行: 第1回Mild Cognitive Impairmentシンポジウム. Dementia Japan, 18 : 84-88, 2004
- 8) Feldman H, Gauthier S, Hecker J et al: A24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology57 : 613-620, 2001
- 9) Homma A, Takeda M, Imai Y et al: Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. Dement Geriatr Cogn Disord11 : 299-313, 2000.
- 10) Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B et al: Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol58 : 427-433, 2001
- 11) Winblad B, Engedal K, Soininen H et al: A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology57 : 489-495, 2001
- 12) Rogers SL, Farlow MR, Doody RS et al: A24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology50 : 136-145, 1998.
- 13) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P et al: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arch Neurol57 : 1439-1443, 2000
- 14) Hock C, Konietzko U, Papassotiropoulos A, et al: Generation of antibodies specific for β -amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. Nat Med 8 : 1270-1275, 2002
- 15) 原 英夫: アルツハイマー病のワクチン療法. Dementia Japan, 18 : 80-83, 2004
- 16) Finkel SI, Costa e Silva, Cohen G et al: Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int Psychogeriatr 8 (suppl 3) : 497-500, 1996
- 17) 今井幸充. 日本における痴呆性老人家族介護者の意識と態度. 老年精神医学雑誌. 9 : 151-157, 1998
- 18) Herrmann N: Recommendations for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia. Can J Neurol Sci suppl 1 : 96-107, 2001
- 19) De Deyn PP. Risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. Int Psychogeriatr12suppl 1 : 263-269, 2000
- 20) Katona CLE, Hunter BN, Bray J et al: A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. Int J Geriatr Psychiatry13 : 100-108, 1998
- 21) <http://www.neurology-jp.org/guideline/dementia/>
- 22) Minoshima S, Giordani B, Berent S et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol42 : 85-94, 1997
- 23) Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ et al: Use it or lose it: Engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging?. Psychology and Aging14 : 245-263, 1999.
- 24) Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL et al: Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. JAMA287 : 742-748, 2002
- 25) Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA et al: Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. JAMA275 : 528-532, 1996
- 26) Fratiglioni L, Wang H-X, Ericsson K et al: Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. Lancet355 : 1315-1319, 2000
- 27) Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al: Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur). Lancet352 : 1347-1351, 1998
- 28) PROGRESS Collaborative Group: randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among6105individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet358 : 1033-1041, 2001
- 29) Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al: Statins and the risk of dementia. Lancet356 : 1727-1631, 2000
- 30) Kalmijn S, Launer LJ, Ott A et al: Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. Ann Neurol42 : 776-782, 1997
- 31) Friedland RP, Smith K, Esteban-Santillan C et al (Iqbal K, Winblad B, Wisniewski H eds) : Premorbid environ-

mental complexity is reduced in patients with Alzheimer's disease (AD) as compared to age- and sex-matched controls: result of case control study. In Proceedings of the Fifth International Conference on Alzheimer's disease and related disease. 33-37, John Wiley

& Sons, New York, 1997

- 32) Laurin D, Verreault R, Lindsay J et al: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. Arch. Neurol 58 : 498-504, 2001