

特 集

高齢者医療の現状と展望 —各領域のトピックス—

高齢者の精神疾患（認知症を中心に）認知症の治療

獨協医科大学 精神神経医学講座

大曾根 彰

緒 言

高齢化に伴い、わが国の認知症患者の数は急激に増加している。2015年に公開された厚生労働省による「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」¹⁾によると、わが国の認知症患者数は時代とともに増加し、2025年には約650~700万人、2040年には約800~950万人、2060年には約8500~1150万人になることが予測された(図1)。病型別にみると、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)の増加が顕著であった。さらに、重度の介護を要する認知症患者の数は今後も増加することも示唆された。

従って、本稿においては認知症の60~70%を占めると考えられているADに焦点を当て、その治療を主に薬物療法に関して考察する。

これまで行われてきたADに関する薬物療法のほか、当院認知症疾患医療センターを受診した患者の協力を得た筆者の研究も含め、ADに関する現在の治療を俯瞰し、現在進行中の治験を含めた今後のAD治療を展望する。

アルツハイマー病(AD)の最新の知見 — ADの診断と病態・バイオマーカー —

治療に関する論を進める前に、近年のバイオマーカーや画像診断の進歩による認知症診断の進歩をふり返ってみたい。2013年にアメリカ精神医学会(American Psychiatric Association: APA)により、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) DSM-5が発表された²⁾。以前の版では認知症関連の章は「せん妄、認知症、健忘および他の認知障害」という診断カテゴリーであったが、DSM-5では、神経認知障害(Neurocognitive Disorders)と総称され、せん妄(Delirium)、認知症(Major Neurocognitive Disorder)、軽度認知障害(Mild Cognitive Disorder)の3つに分類され、遺伝子検査や脳画像所見も認知症診断の確からしめの項目として取り入れられた。認知症と軽度認知障害

に関しては、さらに病因別に下位分類されている。この変更で注目すべきは、認知症の重症度分類に関し、認知欠損が日常生活で基本的な自立を障害していない軽度認知障害の診断カテゴリーが全面に出てきている点であろう。

また、2011年に改訂されたNational Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA)³⁾による診断基準においても脳脊髄液中のアミロイドβ(Aβ)42、タウ蛋白、リン酸化タウ蛋白などのバイオマーカー、およびアミロイドPET、FDG-PET、MRIなどの画像検査項目が新たに追加されており、認知機能低下などの臨床症状をきたす前の段階での診断を重視している。この新しい診断基準では、ADを発症前段階からADによるMild Cognitive Impairment (MCI)、そしてMCIからADへのプロセスを1つのスペクトラムとしてとらえ、各ステージでADを区別している。これらの診断基準の背景には2005年から北米を中心として全世界に展開しているAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)研究がある⁴⁾。この研究から、健常者やMCIの患者の脳にも、AD発症に10~20年先立ちAβが蓄積し始め、これにより脳の神経・細胞障害を引き起こし、脳の局所的な代謝低下や萎縮につながるという病態経過が明らかになってきた(図2)。

これを「アミロイドカスケード仮説」と呼ぶが、これをもう少し詳しく解説しよう。神経細胞から分泌される膜蛋白のなかで、細胞膜を突き刺す膜貫通蛋白の一つが「Aβ前駆体蛋白質(APP)」であり、APPは神経細胞の保護やシナプス形成の促進、細胞の接着作用などさまざまな機能をもつ蛋白質である。このAPPが蛋白質分解酵素であるセクレターゼで切断され得る断片がAβである。ただし、何種類かあるセクレターゼのうちβセクレターゼとγセクレターゼでAPPが切断されるとAβが産生されるが、αセクレターゼやηセクレターゼなどのセクレターゼで切断された場合にはAβは産生されない。そこでADの発症を防止するためにはAβの

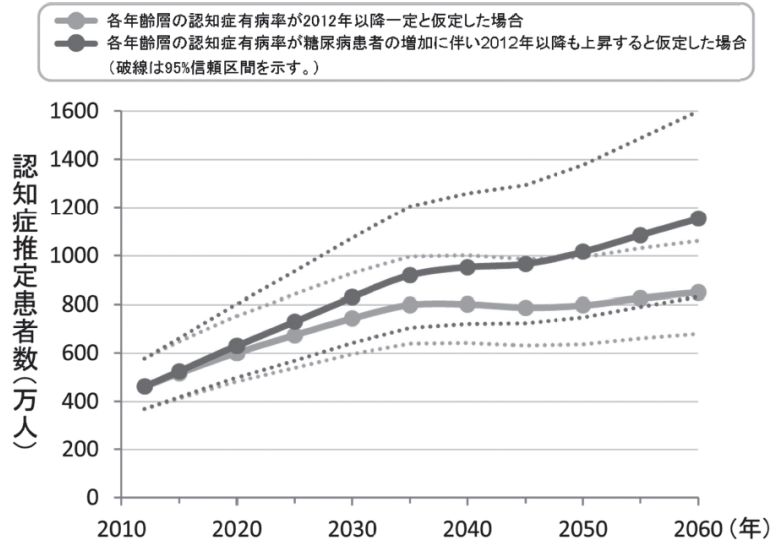


図1 わが国における認知症患者数の将来推計
 (厚生労働省の全国調査により報告された2012年の認知症患者数で補正後)

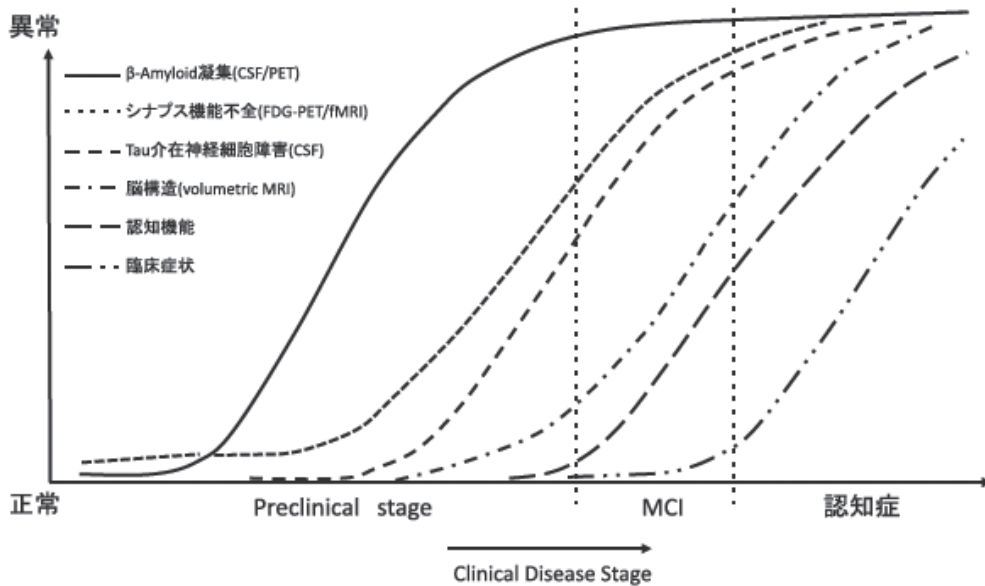


図2 アルツハイマー病の病理学的カスケードのバイオマーカーの動き
 (文献6より引用)

産生を抑制すればよいとの考えから、 β セクレターゼや γ セクレターゼをターゲットとした治療薬開発が進められてきた。しかし、マウスなどを用いた前臨床試験では良好な結果を示し、有望視されていた多くの新薬は、臨床試験が進行する段階で、ヒトに対しては効果が得られなかったり、想定外の副作用が出現したりし、ことごとく開発中止に追い込まれてしまった。

これらをふまえ、NIA-AA基準では、MCI以前の無症候性のADの脳病理段階をADの発症前段階(Pre-clinical stages of AD)と名づけ、超早期の介入・予防

の重要性を強調している⁵⁾(図3)。しかし、実際には、若年性AD(早期発症型家族性AD)のような遺伝的要因の強いAD以外、ADの発症前段階を同定することは困難である。また遺伝子診断や脳画像検査の結果を重視するあまり、無症候の段階で新たな社会的偏見や差別を生み出す危険性もあり、注意が必要であろう⁶⁾。

アルツハイマー病(AD)の治療薬

ここでADの治療薬に関して再考したい。ADの治療薬は大きく2つに区別される。1つは失われた神経機能

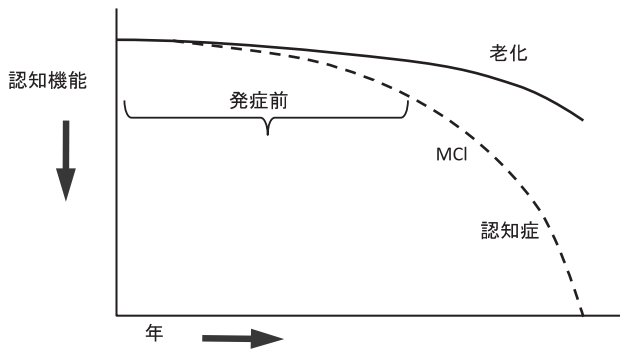


図3 アルツハイマー病の連続性
(文献6より引用)

を補い認知症症状を改善させる症状改善薬 (Symptomatic drug), もう1つは認知症の原因疾患の病理学的変化の進行を抑制する根本治療薬である疾患修飾薬 (Disease modifying drug) である。

1) 症状改善薬

現在わが国では4種類の症状改善薬が販売されている。これらの特徴を図4に示す。

細部では違いがあるものの、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの3剤は、コリンエステラーゼ阻害薬に分類される。アセチルコリンは注意力、記憶、学習に深く関与しているがAD脳ではアセチルコリン合成系の活性低下が見られる。アセチルコリン分解酵素の競合阻害薬であるコリンエステラーゼ阻害薬は、このアセチルコリン合成の活性を促すというのが薬理作用である。一方、メマンチンはグルタミン酸NMDA受容体拮抗薬に分類される。グルタミン酸神経伝達機構の興奮異常が神経細胞死をもたらすとの理論から、この過剰興奮を抑えるのが薬理作用である。

これらの薬剤はADの進行に対して一定の抑制効果を持つことが示されているが、あくまでも対症療法であり、次世代のAD治療薬として期待されているのはAD疾患治療薬である。

2) AD疾患治療薬開発の経緯と治験の現状

AD疾患治療薬は、脳内の病理学的変化が進行する過程に直接作用することにより、神経細胞変性、神経細胞死を遅延させ、結果としてADの臨床症状の進行を抑制することが期待されている。従って、疾患修飾薬を用いて早期介入した場合には、ADの根本治療薬となる。

このADの疾患治療薬にも大別すると2種類が存在

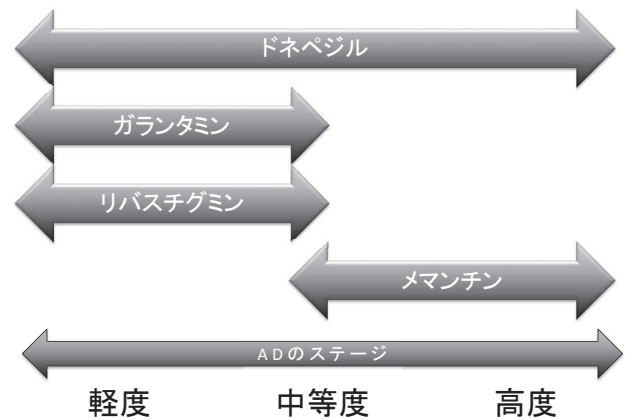


図4 現在使用されている抗AD薬

する。ADの病態において、Aβが沈着した老人斑を阻止する薬剤と、リン酸化されたタウ蛋白の凝集を阻止する2種類の薬剤である。前者のなかで最も開発が進んでいるのはAβ免疫療法と呼ばれる治療薬である。これはAβを有害な侵入者に見立て、生体の免疫系を利用し排除しようというワクチン療法である。しかし期待された免疫ワクチンであるsolanezumab, bapineuzumab, gantmagardなどはプラセボと有意差なく、結局開発中止となった。もう1つは、APPを切断しAβを生成するセクレターゼを阻止する薬剤である。βセクレターゼはAβ産生の律速酵素である。βセクレターゼの本体はbeta-site-APP cleaving enzyme 1 (BACE1)である。そこでBACE1阻害薬の開発も進められたが、BBB透過性の問題などの克服が必要とされている。γセクレターゼは、基質特異性が低く、APP以外にも多くの蛋白質を基質にするので、γセクレターゼを安易に阻害することは好ましくない。γセクレターゼ阻害薬として開発されたsemagacestatは、血漿中のAβを一過性に低下させたが、その後投与前の2倍以上にリバウンドさせ、また皮膚癌のリスクの上昇により第3相試験で中止となった。またavagacestatもプラセボに対し有効性を示さず第2相試験で中止となった。その他、APPから産出されるAβ42量を相対的に低下させるγセクレターゼ修飾薬は、AD発症リスクを低下させることが疫学的に示されていた(NSAIDs)。これを基にし開発されたFlurizan[®]も第3相試験でendpointを達成できず終了となった。またAβ分解促進薬であるソマトスタチンはBBBを通過しないため、小分子化合物のスクリーニングが進行中である。Aβ凝集阻害薬であるELND005は第2-3相試験でADの易怒性・焦燥感が重篤な例に対する有効性が確認された。

タウ蛋白関連の開発薬では、タウ凝集阻害薬でありメ

チレンブルー由来の Rember[®] が第3相試験まで行ったものの、その後良好な結果が得られなかった。その他、タウ毒性抑制薬として SNJ-1945、微小管安定化薬として、抗癌剤でもある paclitaxel などの治療薬も考慮されている。

このように AB やタウ蛋白の沈着や凝集を阻止しても、AD が根治可能か否かは不明である。現在まで 100 以上の AD 治療薬の治験が失敗しているが⁷⁾、その理由として、研究初期の段階での不適切なモデルマウス使用のほか、多くの治験が軽度の AD 以降の症例をターゲットとしており、治療介入が遅いことが指摘されている。最近の知見では、AB が蓄積した段階ではすでに AD はかなり進行しており、その前段階である可溶性の AB オリゴマーがシナプスの機能を障害し、認知機能を低下させているのであり、AB が凝集した不溶性のアミロイド繊維の脳への沈着は結果に過ぎないと考えられ、AB オリゴマーに対する治療戦略が必要と考えられている。

これらの病理学的ステージを考慮し、臨床的に認知機能が正常である症例を選別し抗 AB 抗体や、糖尿病治療薬などを用い、プラセボ対照二重盲検比較試験が進行中である。

その他、近年はⅢ型糖尿病（脳の糖尿病）という概念があり、脳内インスリン抵抗性から脳内グルコース利用の低下につながり、これが脳内神経細胞の変性死から AD 進行につながるとの仮説から糖尿病治療薬である pioglitazone 使用が AD 治療に試みられている。実際、観察研究から糖尿病治療薬が AD 発症のリスクを軽減することが示されている。

また、約 360 万人の退役軍人を 5.7 年間程度追跡調査した研究で、AD と診断されたのは、癌サバイバーで 24% と低く、76% は癌の発症がなかった。この観察結果から、癌が AD 発症に何らかの抑制効果を有することが示唆された。実際、肺癌で 25%、頭頸部癌で 15%、リンパ腫で 19% の AD 発症リスクの減少が報告されているが、全ての癌では 3%、前立腺癌では 11%、黒色腫では 14% の AD 発症リスクの上昇も報告されており、AD 発症のリスクは一様ではない (R. Whitmer. 国際アルツハイマー病学会 2013 年発表) が、このような他の疾患に罹患していると、他の疾患の発症リスクが低下することを inverse comorbidity と呼び、癌の治療薬が新規の AD 治療薬の糸口になる可能性がある。

さらに今後は、ステージが進行した AD に対する神経修復・再生薬 (Neuro-regeneration drug) の開発も根本治療薬の一つとして期待されよう。

アルツハイマー病 (AD) 進行に与える 要因と治療—生活習慣病と病前知能—

以上、高齢者とりわけ AD 患者の薬物療法の現状と展望を述べたが、これらは「狭義の」薬物療法である。なぜなら、多くの高齢者は身体疾患を併存しており、これらが認知症の進行の促進因子となっていることが知られており⁸⁾、それらの生活習慣病をコントロールすることも「広義の」薬物療法なのである。また、生活習慣病以外の要因で、認知症進行の抑制因子となるものも模索されている。獨協医科大学病院認知症疾患医療センターでは、MCI 患者の協力を得て、AD 進行の抑制因子、および促進因子に関する研究を行い発表しているため、これらに関して解説する。

第 1 に、性、調査時年齢、発症年齢、および AD の進行度を画像的に示す値をマッチさせた MCI (n=51) と AD (n=59) を比較した横断的研究から、同じ罹病期間で MCI に留まるか、AD に進行するかは病前知能によるとの研究である⁹⁾。すなわち、同じ罹病期間でも病前知能が平均以上の患者は MCI に留まり、平均未満の患者は AD に進行しやすいという結果である (図 5)。この理論は「認知予備能 (Cognitive Reserve : CR)」とよばれ、欧米では比較的早くから注目されていたが¹⁰⁾、わが国ではあまりかえりみられていなかった理論である。しかし、若い頃から頭を鍛えておくことが、高齢になってから認知症の進行を遅らせるという知見は、常識からも十分に推測できるし、また若い世代にぜひ伝えたい結果でもある。

第 2 に、高血圧症、Ⅱ型糖尿病および脂質異常症の 3 大習慣病に焦点を当て、113 例の MCI 患者を 1 年間追跡した研究がある¹¹⁾。ここでのキーワードは Reversion と Conversion である。すなわち、Reversion とは 1 年後に MCI → 健常となることであり、Conversion とは MCI → AD となることである。AD は変性疾患に分類されるので基本的には健常に戻ることはないと考えられていたが、これまでの研究では MCI の約 10% 程度が 1 年後に健常に戻ることが報告されている¹²⁾。一方、Conversion に関しては MCI の約 4~17% 程度と研究により幅がある。言うまでもなく治療的には Reversion が好ましく、Conversion は MCI の 1 年後転帰が不良であることを示している。

この研究結果から、脂質異常症の合併が低い MCI では 1 年後に認知機能や行動・心理症状のスコアが良好であり、生活習慣病の合併のない MCI では、収縮期血圧や血糖値、中性脂肪が baseline で低く、1 年後にも認知機能の低下をあまり来さないことが示された。また、生

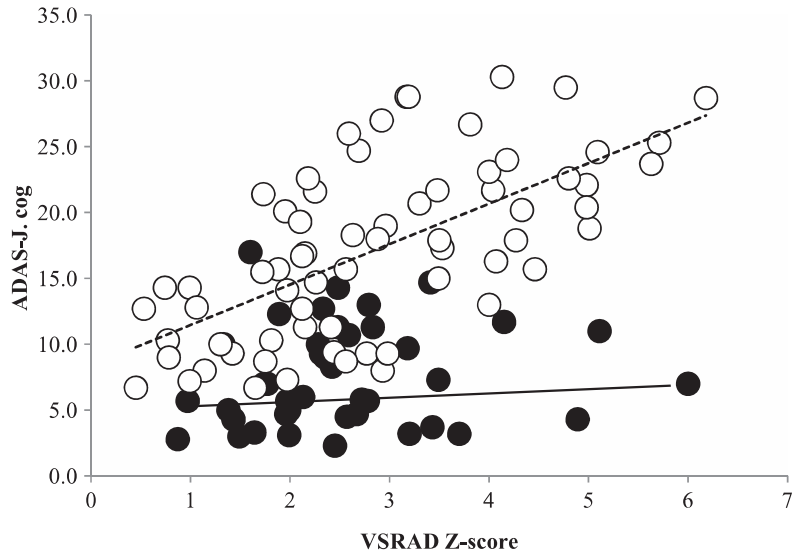


図5 海馬傍回の萎縮と病前知能, 認知機能との関係

○は病前知能が100未満, ●は100以上の症例

Pearson's $r=0.42$ (破線: 弱い相関関係)

Pearson's $r=0.01$ (実線: 相関関係なし)

ADAS-J.cog: 値が小さいほど, 認知機能は良好

VSRAD Z-score: 値が小さいほど海馬傍回の萎縮が小さい (近時記憶が良好)

海馬傍回の萎縮が大きくても, 病前知能が高いと認知機能は良好に保たれる

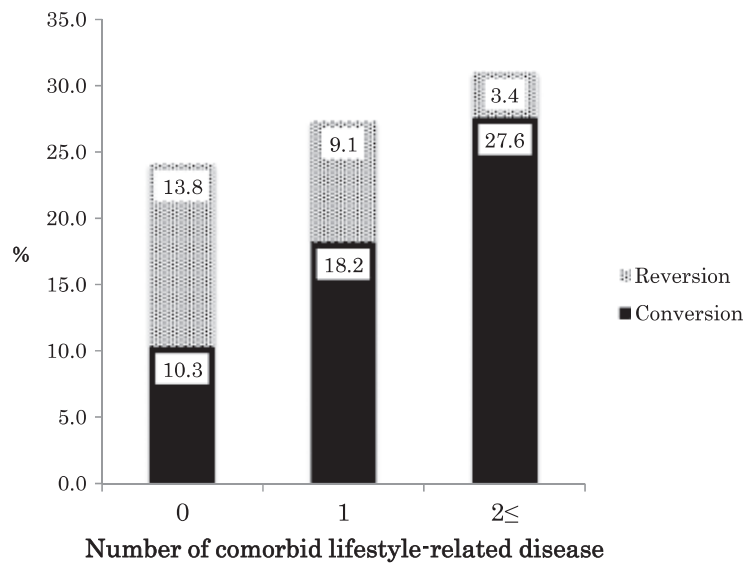


図6 生活習慣病の併存数と Reversion, Conversion との関係

生活習慣病の合併数が多くなればなるほど, Conversion の割合が高くなり, Reversion の割合が低くなることも示され, 生活習慣病に罹患しない重要性が示唆された (図6).

第3の研究は, CRとともに, 従来から提唱されてきた脳予備能 (Brain Reserve: BR) と Reversion, Conversion との関係を調べた研究である¹³⁾. 抽象的な概念

であるCRとは対照的に, BRは画像で測定可能な脳の大きさであり, 脳の大きなものはそれだけADになりにくいという理論である¹⁴⁾. 123例のMCI患者を1年間追跡調査し, ReversionおよびConversionへの変化を調べた. それによると, よりCRの高いMCIは1年間で認知機能の低下が少なく, よりBRの高いMCIはCRも高く, 1年後にReversionになる割合が高く,

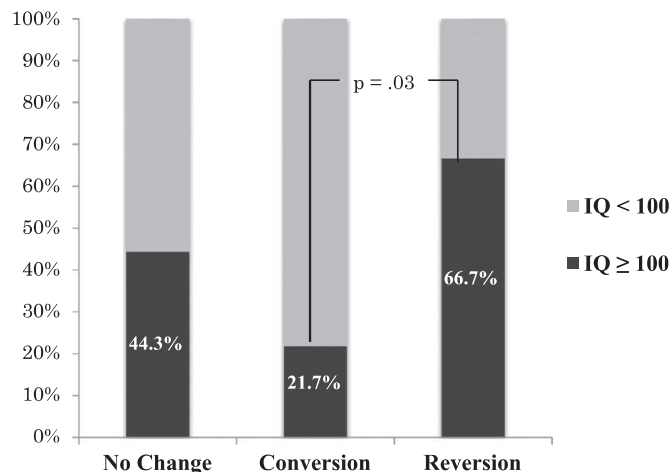


図7 病前知能が100以上と100未満の2群とReversion, Conversionとの関係

また、よりBRの高いMCIはConversionになる割合が低いことを予測するとの結果であった。病前知能とReversion, Conversionとの関係を示す(図7)。

アルツハイマー病(AD)治療の展望と課題

現在使用されている抗AD薬は、あくまで症状改善薬であり、ADの根本的治療薬である疾患治療薬の開発は、ことごとく失敗している。しかも創薬の理論的基礎であり、現在どの認知症の専門書にも載っている「アミロイドカスケード仮説」もさらに検証される必要がある。すなわち、この仮説は、将来ADになる可能性が高い家族性AD家系の観察結果から推定されたものである。例えば、50歳でADを発症した35歳の子孫の脳画像やバイオマーカーなどの調査から「すでに15年前からABが脳に蓄積している」と推論しているのである。しかもAD全体に占める家族性ADの割合は1~6%程度と考えられており、ADの大多数を占める孤発性ADについてこの仮説がどの程度あてはまるかは不明である。今後はPreclinical stageのAD例に対して縦断的研究を行うことによる検証が必要とされている。

さらに、最先端の学術セミナーでは、「ABかタウ蛋白か?」という議論もしばしば催されている。実際にはアミロイドPETとタウPETのどちらがADの病期をより正確に捉えうるかというホットな話題である。筆者の参加したセミナーではタウPETの方が、より正確にADの病期を同定しうると優勢であった。これは、これまでのAD治療薬開発がABをターゲットとしてきたものの実を結んでいないことと呼応しているとも思われる。しかし、タウPETによるADの病期診断にも未完成的な点があり、今後の課題となっている。

これらの教訓からAD治療薬の創薬を基本から見直し、またAD発症以前のステージからの治療も模索する必要がある。

また、これらにまだ不確定要素の強いAD治療薬の開発にのみ依存する以前に、「広義の」AD治療も必要である。すなわち、AD進行を促進する生活習慣病に対する意識の向上を啓蒙し、生活習慣病の合併を減少させる必要がある。これにより、MCIの1年後転帰を改善させることが可能であることが示唆された。また、若い頃から幅広く知識を吸収し、思考の柔軟性を育むような知能の発達を促進する地道な努力も必要とされる。当院認知症疾患医療センターの研究からは、病前知能の発達と教育年数の相関は低いことが示唆されている。すなわち、学歴を高めることと知能の発達はそれほど相関していないのである。この知見は現在の受験戦争の空虚な実態を反映しているようにも思える。ADという脳に対する攻撃が加わり、脳がダメージを受け認知機能が低下したとしても、うまく側副路を形成し、損傷された脳の機能を維持しうるか否かというのがCR理論の骨子である。このような一見、AD治療とは無関係と思えるような努力が、高齢になってから実を結ぶことも重要な観点である。

結 語

現在、わが国ではAD治療薬として認可された薬剤は4種類ある。しかし、これらは全てADの進行を遅らせる症状改善薬(Symptomatic drug)であり、その効果や作用期間は限定的である。今後は認知症の原因疾患の病理学的変化の進行を抑制する根本治療薬である疾患修飾薬(Disease modifying drug)の開発が待たれ

る。残念ながら、これまで開発されてきたAD治療薬は、ことごとく開発中止に追い込まれている。今後はこれまで創薬の基礎となっていたアミロイドカスケード仮説からオリゴマー仮説へのシフトや臨床試験の早期化、治療薬の予防投与が必要とされている。しかしMCIあるいはそれ以前のpreclinicalのステージでの治療には今後、多くの時間を要することが予測され、さらに早期診断による社会的偏見なども危惧される。現在主流のAβをターゲットとした治療薬からタウ蛋白をターゲットとした治療薬へのシフトの兆しもある。タウ蛋白に対する薬剤は、ADのみならず、他のtauopathyへの効果も見込まれる。さらには糖尿病や癌などの治療薬のAD治療に対する期待も高まっている。

認知症に対する直接的な治療の他、「医食同源」の言葉もあるように、食事に注意したり、また運動習慣をつけたりし、生活習慣病の予防に努めることも治療が困難な認知症の予防に有効な手段である。また生活習慣病のような認知症の促進因子の軽減の他、認知症発症および進行の抑制因子である認知予備能の強化も必要とされている。これらは直接的な認知症治療とは呼べないものも「広義の」認知症治療として認識すべきである。

文 献

- 1) 二宮利治, 清原裕, 小原知之:「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業), pp20-24, 2014.
- 2) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing Place Published. 2013.
- 3) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7** : 263-269, 2011.
- 4) Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, et al : Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : progress and plans. *Alzheimers Dement* **6** : 239-246, 2010.
- 5) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7** : 280-292, 2011.
- 6) 下濱俊 : アルツハイマー病の新たな診断基準. *日本老年医学会雑誌* **50** : 1-8, 2013.
- 7) 船木桂, 三村将 : DSM-5時代における認知症の診断と治療. *臨床精神薬理* **19** : 1259-1266, 2016.
- 8) Fan YC, Hsu JL, Tung HY, et al : Increased dementia risk predominantly in diabetes mellitus rather than in hypertension or hyperlipidemia : a population-based cohort study. *Alzheimers Res Ther* **9** : 7, 2017.
- 9) Osone A, Arai R, Hakamada R, et al : Impact of cognitive reserve on the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in Japan. *Geriatrics & Gerontology International* **15** : 428-434, 2015.
- 10) Stern Y : Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* **20** : S69-74, 2006.
- 11) Osone A, Arai R, Hakamada R, et al : Impact of lifestyle-related disease on conversion and reversion in patients with mild cognitive impairment : after 12 months of follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry* **31** : 740-748, 2016.
- 12) Malek-Ahmadi M : Reversion From Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition : A Meta-Analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **30** : 324-330, 2016.
- 13) Osone A, Arai R, Hakamada R, et al : Cognitive and brain reserve in conversion and reversion in patients with mild cognitive impairment over 12 months of follow-up. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **38** : 1084-1093, 2016.
- 14) Mori E, Hirano N, Yamashita H, et al : Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* **154** : 18-24, 1997.