

4 認知症の病態と治療

池内 健

新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター
脳疾患リソース解析部門分子神経疾患資源解析学分野

Diagnosis and Therapy of Dementia

Takeshi IKEUCHI, M.D.

*Department of Molecular Neuroscience
Center for Bioresource - Based Research
Brain Research Institute, Niigata University*

要 旨

高齢化人口の増加に伴い認知症の患者数は毎年増加している。生活環境の変化に伴い、認知症の原因となる疾患の頻度も変化している。現在では、血管性認知症の頻度は少なく、アルツハイマー型認知症が約7割を占めている。アルツハイマー型認知症の現行の診断基準（DSM-IV, NINCDS-ADRDA）には、除外診断が求められているが、最近では髄液バイオマーカー、MRIによる脳萎縮の定量的評価、脳血流SPECTを用いた統計解析により積極的にアルツハイマー型認知症を診断する試みが行われている。従って、アルツハイマー型認知症の早期例のみならず、認知症の先行状態と考えられる軽度認知障害の段階でも検査所見の陽性結果によっては治療の介入を試みるケースもある。抗認知症薬としては、現在保険適応を受けている塩酸ドネペジルに加え、ガランタミンと塩酸メマンチンが治験進行中であり、根本療法としての「抗アミロイド療法」の開発も進んでいる。

キーワード：認知症，アルツハイマー型認知症，軽度認知障害，バイオマーカー，早期診断，抗アミロイド療法

はじめに

戦後における公衆衛生の整備，栄養状態の改善，医学の進歩により，わが国は世界に冠たる長寿国を作り上げることに成功した。このことはわが国の先人たちの偉業として誇るべきことである一方，それとは引き換えに認知症の増加という新たな問題に直面するようになった。平均余命が80

歳を越える昨今では，認知症は誰にでも起こりうる疾患として認識すべきであり，社会がいかにこの問題に取り組むかが問われている。このような状況の中で，認知症の診断および治療法の確立というものが現代の医学に課せられた大きな課題となっている。本稿では，認知症に対する最近の診断および治療の進歩をふまえ，著者らが取り組んでいる認知症の診療について報告する。

Reprint requests to: Takeshi IKEUCHI, M.D.
Department of Molecular Neuroscience
Center for Bioresource - Based Research
Brain Research Institute Niigata University
1 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先：〒951-8585 新潟市中央区旭町通1
新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター
池内 健

新潟県の高齢者人口および認知症患者

本県における65歳以上の高齢者人口比率は、平成16年度の集計で23.3%(571,545人)である。高齢者人口の比率は平成2年以降毎年上昇しており、今後も増加していくことが予測され、平成30年頃には30%に達するものと考えられている。全国平均で高齢者人口比率が23%に達するのが平成22年頃と推定されていることから、本県の高齢化は全国に比較し約5年先行していることになる。つまり、本県では認知症を含めた高齢者医療・福祉に対して、全国に先駆けて対策を講じることが求められている。

65歳以上の高齢者における認知症の有病率はおおよそ5~10%と見積もられている。従って単純計算すると、本県における認知症患者は約3万人前後と推定される。県内においても地域によっては高齢化比率が40%を越える市町村がすでに存在し、そのような地域では認知症をもった高齢者の介護者もまた何らかの病気を抱えた高齢者であるということはめずらしくなくなっている。

認知症の原因となる疾患とその頻度

認知症をおこしうる疾患は多数ある。記憶力障害を呈する患者を診察するにあたっては、速やかな処置により認知症が改善しうる病態(treatable dementia)の有無を評価する必要がある。たとえば、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症などは脳外科的処置で認知障害が改善する場合があるし、内科的疾患では甲状腺機能低下症、ビタミンB1欠乏に伴う認知症などの鑑別が必要である。一酸化炭素中毒の間欠期に認知症を呈する例も本県では冬期を中心に毎年見つかっている。

但し、上記のようなtreatable dementiaの頻度は全体からみれば少数(5%以下)であり、認知症の原因疾患としてはアルツハイマー型認知症がもっとも多い。著者らの外来の統計では、アルツハイマー型認知症は認知症の約70%を占めている。歴史的には、本邦には脳血管性認知症の頻度が多いとされていたが、著者らの統計では血管性

認知症は5%以下と非常に少ない。最近注目されている認知症として、レビー小体型認知症があり、アルツハイマー型認知症に次ぐ頻度となっている。

アルツハイマー型認知症の診断

アルツハイマー型認知症の診断基準は、代表的なものとしてDSM-IVとNINCDS-ADRDAがある。いずれの診断基準も、その中核となる所見は、緩徐に進行する記憶力障害の存在に加え、他の高次機能障害(失行、失認、失語など)を伴い、日常生活に何らかの障害を伴っている状態が一定期間持続するというものであり、最終的には、これらの症状が他の変性疾患や脳の占拠性病変によらないという除外診断が求められる。このような除外診断に基づいた臨床診断は、典型的な症状が揃わないアルツハイマー型認知症の早期例や他の疾患(例えば、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症)との合併例を診断するには適さないことは明白である。

最近の検査技術、画像検査の進歩により、このような除外診断に頼らない検査の陽性所見によりアルツハイマー型認知症を積極的に診断していこうという動きが見られている。たとえば、バイオマーカーとしては髄液のtauタンパク測定、脳MRIにおける関心領域(海馬および海馬傍回)の容積の定量化、脳血流シンチ(SPECT)における統計的処理における正常データベースとの比較による定量化(eZIS, 3D-SSP)などの有用性が報告され、当院においても導入され成果をあげている。これらの検査の所見で陽性を示す場合には、アルツハイマー型認知症の早期例はもちろん、認知症の前段階である軽度認知障害の状態の方に対しても、今後の症状の進行を推定し、早期に治療介入を行おうという試みがなされている。

認知症の治療

現時点でアルツハイマー型認知症の記憶力障害に保険適応をうけているのは塩酸ドネペジルのみ

である。この塩酸ドネペジルは、コリンエステラーゼ阻害剤であり、神経伝達物質であるアセチルコリンの分解を抑制する作用が想定されている。軽度および中等度のアルツハイマー型認知症の進行抑制に効果があるが、塩酸ドネペジルは足りなくなった物質（アセチルコリン）を補うという、いわば「補充療法」であることから、その効果には限界があり、残念ながら病気を治すという段階までには至らない。

また、ガラントミンと塩酸メマンチンが現在、本邦において治験が進行中である。ガラントミンは塩酸ドネペジルと同じコリンエステラーゼ阻害剤であるが、それ以外の効果としてニコチン受容体への刺激作用がガラントミンには存在することが知られている。塩酸メマンチンは、NMDA 受容体の阻害剤であり、興奮性アミノ酸の神経細胞への障害作用を緩和するという、塩酸ドネペジルとは全く異なる作用機序を有する。塩酸ドネペジルが初期のアルツハイマー型認知症に主に有効とされるのに対し、塩酸メマンチンは重度のアルツハイマー型認知症に対しても有効性が示されている。米国では塩酸メマンチンは2004年にFDAの認可を受け市場に供給されている。最近のデータでは、塩酸ドネペジルと塩酸メマンチンの併用療法により、記憶力障害への効果が相乗的に促進されたとの報告もなされ、将来的には2剤併用療法という使い方も期待される。

次世代のアルツハイマー型痴呆の根本療法として注目されているのは、「抗アミロイド療法」という概念である。「抗アミロイド」療法は、病気

の進行を抑えるのみならず、症状を改善する可能性を視野に入れた次世代の治療法として精力的に研究されている。そのような治療法の例として、「セクレターゼ阻害剤」「免疫療法」「非ステロイド系消炎鎮痛剤」「スタチン」などが、すでに動物実験ではその有効性が示され、ヒトへの応用に向けた phase I ～ III の治験が米国を中心に進んでいる。

おわりに

アルツハイマー型認知症に対する根本療法が現実化したときに、この治療効果を最大限患者さんに還元できるか否かは、実は認知症をいかに早期に、かつ正確に診断できるかということに結局はかかってくる。ApoE を代表とする遺伝学的危険因子の有無、バイオマーカー測定、定量的な MRI および SPECT 画像によりアルツハイマー型認知症を積極的に診断し、早期から治療介入しようという潮流は今後も進むものと思われる。治療にもかかわらず不幸にして亡くなった患者さんの剖検所見が得られれば、診断の妥当性、治療の効果判定、および合併病態の存在の有無などに関する極めて有用な情報がえられることができるとともに、病態解明の研究バイオリソースの構築の一助になるものと思われる。このような最新のテクノロジーを具現化できる日本有数のインフラストラクチャーが本学には備わっており、認知症診療における先端的なシステムを新潟発として発信することを目指している。