

認知症 この10年とこれからを俯瞰する

老年医学的にみた「コモンディジーズ」としての認知症

岩本俊彦

「年だから」では済まされない時代

認知症は最近まで「年だから」でも済まされていた時代であった。その理由を挙げれば、高齢になると認知機能は低下するものと考えられていた。アルツハイマー病は稀な病気であると認識されていたことに加え、認知症に有効な薬剤はない、認知症は一度確ると不可逆的で治らない、診断に手間取る、などである。

しかし、現在では、認知機能の正常な高齢者も多く見られ、また、生理的老化（良性もの忘れ）と病的老化（認知症）が存在することも

分かって、両者がある程度、区別することができるようになった、わが国では1990年代よりアルツハイマー病の有病率が血管性認知症を凌駕し、アルツハイマー病は今やワールドワイドなコモンディジーズであることが明らかとなった、アセチルコリン系賦活薬であるドネペジル塩酸塩が抗認知症薬として、わが国では1999年末より軽度および中等度アルツハイマー型認知症に保険適応となり、普及した、治療可能な認知症があることも一般に知られるようになった、簡便な認知症のスクリーニングテストや診断基準が提唱され、画像診断の進

①アルツハイマー病の歴史

1906年	Alzheimerによる最初の症例報告 —老人斑、神経原線維変化 (NFT)
1910年	アルツハイマー病と命名 (Kraepelin)
1920年代	神経病理学的研究、形態学的変化の確立 —老人斑、アミロイドへの関心
1970年代	
前半	電子顕微鏡による研究
後半	アセチルコリン仮説
1980年代	画像 (CT/MRI、PET/SPECT) による研究
1984年	アミロイドの単離に成功 (Glennner)
1989年	ドネペジル塩酸塩の臨床第1相試験開始
1990年代	
前半	NFT、アミロイドの分子生物学的研究 危険因子アポ蛋白Eの発見
後半	アルツハイマー病の分子遺伝学的研究 アミロイドカスケード仮説の台頭、治療戦略の展開へ 血管性危険因子の認知症発症への関与 軽度認知障害の概念の提唱 (Petersen)、早期診断へ
1999年	ワクチン療法の動物実験報告 ドネペジル塩酸塩の保険適応
2001年	アミロイドイメージングの開発、発症前診断へシフト

歩と相まって診断が容易となった。2000年4月より介護保険制度が導入され、主治医意見書に認知症診断の記載が必要となったなどのた

め、認知症は「年だから」では済まされなくなつたのである。

高齢者に多いアルツハイマー病とその歴史

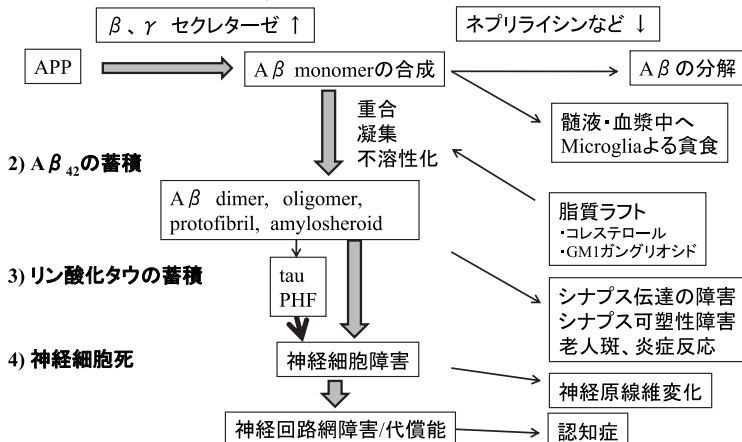
年齢階層別にみた認知症の頻度は加齢とともに指数関数的に増大し、85歳以上の群では三人に一人が認知症を有しているとさえいわれている。このうちの半数以上を占めるのがアルツハイマー病で、加齢はアルツハイマー病最大の危険因子である。したがって、アルツハイマー病の第一例が報告された1900年代初頭は平均寿命が50歳代であったことから、当時、アルツハイマー病が稀な疾患と考えられても不思議ではない。

ここでアルツハイマー病100年の歴史を振り返ると(表)、基礎医学の面では1984年 Glennner¹⁾によるアミロイドの単離、アミノ酸配列の解析が研究のブレイクスルーとなつた。それ以来、アミロイドおよびアミロイド前駆蛋

②アミロイドカスケード仮説の概要

1) APPの代謝異常

シナプス間隙における
Aβの合成系 — 分解系のアンバランス



Aβペプチドは疎水性で、その重合、凝集はシナプス膜の脂質ラフト（コレステロール、GM1ガングリオシドの密集部分）で促進される。

[略語] APP: amyloid precursor protein アミロイド前駆蛋白、PHF: paired helical filament（微細構造で二重螺旋フィラメント）

白（APP）の代謝異常を中心とする分子生物学的、分子遺伝学的研究成果が相次いで報告された。その結果、古くよりアルツハイマー病の特徴として知られていた老人斑（plaque）、神経原線維変化（tangle）、神経細胞およびシナプスの脱落とその特異な分布において、アミロイドカスケード仮説（図）がアルツハイマー病の成り立ちを説明する考えの主流となった。すなわち、シナプス間隙に蓄積したアミロイド（主にAβ₄₂）が重合、凝集、不溶性化して神経毒性を發揮し、神経伝達ばかりか、シナプス結合の可塑性（電気生理学的には長期増強効果、精神心理学的には記憶の保持）を阻害しながら、最終的には大量のアミロイドが老人斑を形成する。また、同時に神経細胞内ではタウ蛋白が異常にリン酸化され、この蓄積が神経原線維変化として残存し、

神経細胞は死滅するというものである。

この10年のアミロイドカスケード仮説の展開が将来の治療戦略（次稿参照）を考える際の基盤となる。

老年医学、高齢者医療とアルツハイマー病

臨床医学の面ではCT、MRI、SPECT / PETといった画像や高次脳機能評価のための神経心理テストなど、診断技術の目覚ましい進歩があった。これによって、認知症の鑑別診断、アルツハイマー病の早期診断も可能となり、軽度認知障害の概念も普及した。また、国際比較のための認知症診断の標準化も行われるようになり、さらに、いくつかの疫学調査^{3,4,5}、大規模臨床試験よりアルツハイマー病のリスク（後述の血管性リスク）も明らかにされてきた。

しかし、実際にアルツハイマー病に罹患する患者は多病多薬を特徴とする高齢者であることから、その患者の管理には薬物療法の他、低下

したADLの介助、身体合併症の管理、介護者への指導を含むトータルケアが不可欠となる。

この点で、認知症は老年症候群⁶（認知症、運動障害、排尿障害などの症状群が一個体に同時に見られ、ADL、QOLを損ねる。75歳以降に多く、キユアは難しいがケアはできるというもの）の構成要素としてとらえ、患者QOLの向上を目指す老年医学的なアプローチ（高齢者総合的機能評価⁶）がこの10年で確立された。この評価法は身体面ばかりでなく、精神心理面、生活機能面、社会環境面からも評価するというもので、2008年診療報酬改定でも点数加算されるようになった。

また、高齢人口の急増に伴って、わが国では介護保険制度が導入され、要介護高齢者やその家族に対する社会的支援の取り組みも定着してきた。

これから・認知症性高齢者の急増と予防の重要性

高齢・長寿社会の進展する中で、今後ますます認知症性高齢者は増加する。

これを踏まえて、検診による患者の洗い出しを徹底させ、罹患した患者に対しては一人ひとりのトータルケアを老年医学的にさらに充実させる必要がある。また、同時に患者・介護者への支援体制を強化することも重要で、これには行政を巻き込んだ地域毎の多職種からなるケア・ネットワークの構築とその実行が求められる。しかし、何といっても予防が最重要課題で、ハイリスク群の洗い出しは発症前診断や超早期診断の開発（アミロイドイメージングの実用化、J・ADNIEへの期待）に、認知症の根本治療・予防はアミロイドカスケードの上流部分、すなわちAβの蓄積抑制的が絞られるであろう。また、血管性リスク（高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満など）の排除も大切で、それにはリ

スク管理（生活習慣の修正など）の推進と国民への啓発を絶えず展開すべきである。

（東京医科大学 教授 老年病学）

文献

- 1) Glenner, G.G., et al. : Alzheimer's disease : Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 120, 885(1984)
- 2) Petersen, R., et al. : Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.*, 9(Suppl), 65(1997)
- 3) Ott, A., et al. : Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Neurology*, 53, 1937(1999)
- 4) Kivipelto, M., et al. : Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life : longitudinal, population based study. *BMI*, 322, 1447(2001)
- 5) Snowdon, D., et al. : Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun study. *JAMA*, 277, 813(1997)
- 6) 岩本俊彦：臨床老年医学（上巻）岩本俊彦著、ライフ・サイエンス、東京、2005年