

21世紀の超高齢化と 今後の認知症治療・予防

山田正仁

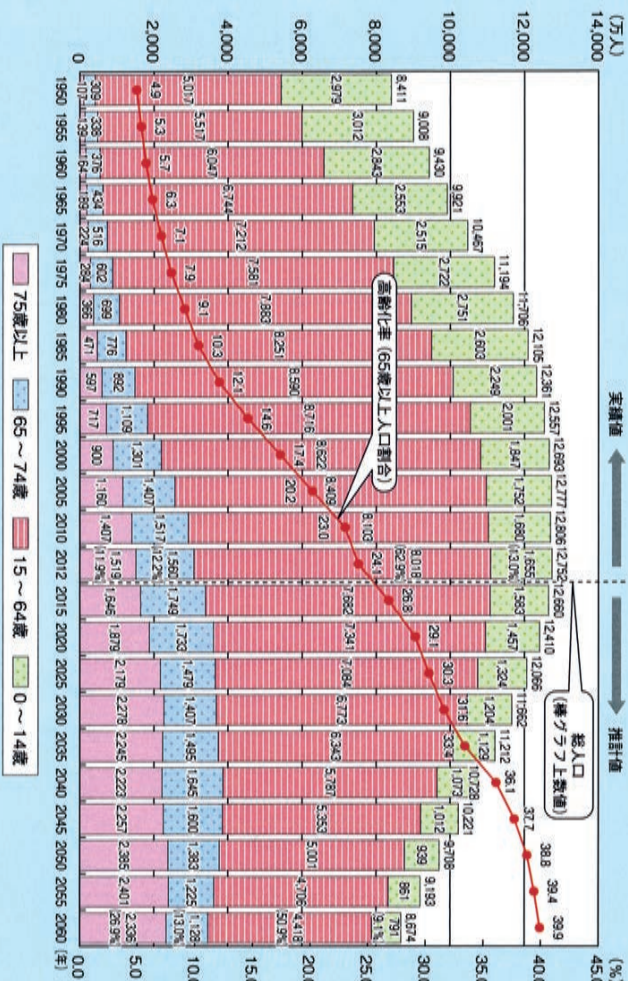


はじめに—21世紀の超高齢化と認知症

【図①は平成25年度版高齢社会白書（内閣府）¹⁾による、わが国の高齢化の推移と将来推計である。それによると、今後、65歳以上の高齢者人口は増加を続け、2042年に3,878万人でピークを迎え、その後は減少に転じるが、総人口が減少するなかで高齢者が増加することにより高齢化率は上昇を続け、2035年に33・4%（3人に1人）、2060年には約40%（2・5人に1人）に達する。75歳以上人口の割合も上昇を続け、2060年には約27%（4人に1人）に達する。

社会の高齢化に伴い、認知症、さらに正常でもない認知症でもないグレイゾーンである軽度認知障害（MCI）を有する人の数は著しく増加している。厚生労働省研究班の調査によると、65歳以上の高齢者（2012年）²⁾について認知症は462万人（15%）、MCIは400万人（13%）と推計された。

①日本の高齢化の推移と将来推計



資料：2010年までは経済省「国勢調査」、2012年は経済省「人口推計」（平成24年10月1日現在）、2015年以降は国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口（平成24年1月推計）」の出生中位・死亡中位仮定による推計結果
 (注) 1950年～2010年の総数は年齢不詳を含む。高齢化率の算出には分母から年齢不詳を除いている。

(文献1から引用)

今後、21世紀半ばにかけて、認知症に対する医療・ケア・社会施策の充実、予防・治療法開発等の全ての側面において、私たちは最大限の力を注がなければならぬことは明白である。筆者らは、わが国の20年先の人口構成を示す高齢化モデル地域を設定し、認知症の調査研究を行っている。それを踏まえて治療・予防法開発を展望したい。

高齢化モデル地域調査が示す認知症の課題

筆者らは石川県七尾市中島町において、認知症の早期発見・予防を目標とする地域基盤型研究「なかじまプロジェクト」を実施している。中島町は人口約7,000人、高齢化率35%の地域である。1次健診（もの忘れ健診）は、中島町在住の60歳以上の住民全員を対象とし、生活習慣等に関するアンケート、神経心理検査、血液検査等を実施する。1次健診受診者で認知症が疑われる人については、2次健診として、

詳細な神経心理検査、頭部MRI、脳血流SPECTを含む検査を実施し、それらの結果に基づき診断し治療を開始する。

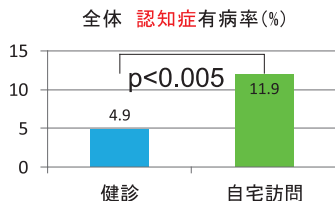
このプロジェクトでは、通常、1次健診を公民館等で実施するが、必ずしも高い参加率を得ることができなかった。そこで、健診の不参加者によるバイアスを明らかにするため、健診不参加者については自宅を戸別訪問して健診と同様の検査を実施し、健診の参加者と不参加者の違いを検討した³⁾。健診不参加者は参加者と比較して、より高齢で教育歴が短く、認知症およびMCIの頻度が高かった(図②)。本研究の結果は、特に参加率が低い疫学調査では認知症やMCIの率が実際より低く見積もられる可能性が高いことを示している。

本研究における通常の脳健診、戸別訪問、施設入所者に対する調査を含めた悉皆調査(対象者約1,000人、調査率約90%)の結果では、65歳以上の高齢者の認知症の有病率は13.2%、

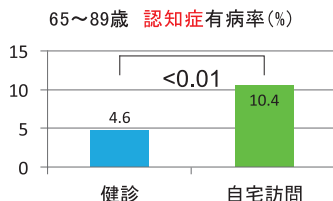
② 悉皆調査による健診不参加者によるバイアスに関する検討

[n=661 (65歳以上)]

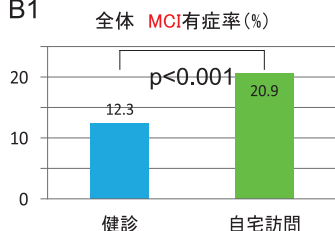
A1



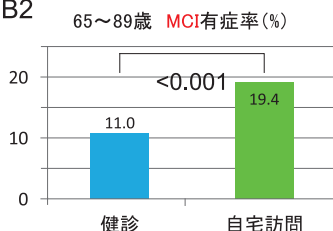
A2



B1



B2

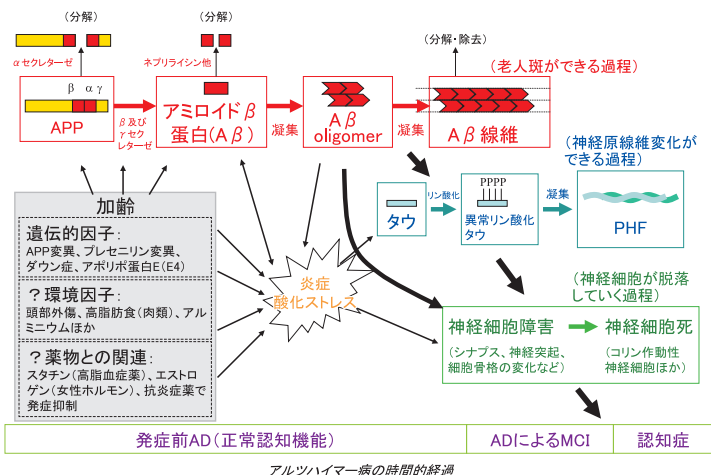


公民館や集会所における健診参加者の調査結果(健診受診者)と、健診不参加者に対する自宅訪問による調査結果(自宅訪問受診者)とを比較すると、認知症(A1)および軽度認知障害(B1)共に、健診受診者と較べて自宅訪問受診者で有意に有病率が高かった。これは、両群の年齢を65~89歳にマッチさせても同様であった(A2、B2)。

(文献3から引用)

MCIは16・2%、年齢調整有病率は認知症が11・6%、MCIが15・2%であった。加齢とともに認知症およびMCIの割合が増加し、85歳以上になると半数以上が認知症あるいはMCIであった。アルツハイマー病(A D)の発病過程の時間的経過をみると、症状が出現する20年以上前から脳内にアミロイドβ蛋白(Aβ)が、次いで異常リン酸化タウ蛋白が凝集・蓄積し、最後にシナプスの障害、神経細胞死が起こる(図③)。アミロイドPETなどのイメージングや脳脊髄液マーカーなどによる病変進行過程の評価に基づき、現在、ADは発

③アルツハイマー病の発病メカニズム（仮説）



症前AD (preclinical AD)、ADによるMCI (MCI due to AD)、ADによる認知症 (dementia due to ADあるいはAD dementia) の3つに分類され診断されるようになってきている。前述の調査が示すように65歳以上の約3割がMCIあるいは認知症と推測され、その半数以上がADであるという現状を考えれば、有用なAD予防・治療法の開発とともに、ADの発病過程の評価に有用かつ簡便なマーカー（血液マーカーなど）の確立が急務であるといえよう。

アルツハイマー病治療薬・予防法開発

現在、開発が進められているAD治療薬は、ADの病態（図③）における治療標的に基づき、①抗アミロイド療法、②タウ標的薬、③神経伝達標的薬に大別される。③に関しては、現在、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの4剤が症状改善薬として市販されているが、①、②の疾患修飾薬は開発中である。

とりわけ①のアミロイドを標的とした薬剤が多く開発されているが、現段階では、第3相試験の結果が発表された薬剤で認知機能に対する有効性が証明されたものはない。

これまで行われたA β 免疫療法の臨床試験では、脳病理あるいはアミロイドPETでA β 沈着を減少させることができて、認知機能は改善しなかったという結果が報告されている。^{5,6)}このような結果から、現在、不溶性のA β 沈着だけでなく、より毒性の強い可溶性のA β オリゴマーを除去する必要があること、タウの蓄積や神経細胞障害が進む認知症の進行期には抗アミロイド療法のみを実施しても十分な効果は期待できないことなどが考えられ、現在、ADによる認知症ばかりでなく、MCI、さらには発症前ADを対象とした臨床試験が始まっている。AD治療では、近い将来、ある程度以上の有用性が証明された、アミロイドやタウを標的とする疾患修飾薬が、現在の症状改善薬とともに使

用されるようになるものと思われる。

一方、食事や運動、生活習慣病といったライフスタイル関連因子が血管性疾患ばかりではなく、ADのリスクとも関連することが数多くの疫学研究で報告されている。筆者らは食品成分、特に植物性食品に含まれる抗酸化作用を有するフェノール化合物に注目した。ミリセチン、ロスマリン酸などの天然フェノール化合物は、AD試験管内モデルにおいてA β 凝集（線維およびオリゴマー形成）を抑制し、⁷⁾A β 凝集体の細胞およびシナプス毒性を軽減し、⁷⁾さらに、ADモデルマウスにおいて脳への不溶性A β 沈着のみならず、A β オリゴマーの蓄積も減少させることを見出した。⁸⁾現在、天然フェノール化合物を用いた、AD患者を対象とするランダム化プラセボ対照二重盲検試験が進行中である。

おわりに

わが国の平均寿命は、今世紀半ばには、現在

より5年延び、男性は84歳、女性は90歳を超えると見込まれている¹⁾。年齢が5歳上がると認知症の有病率は倍増する。認知症/A Dの発症を少しでも遅延させる予防法を確立していかなければならない。

ここでは、薬物による介入のみならず、運動や食事などのライフスタイル関連因子による介入効果を科学的に解明していく必要がある。わが国における認知症についての、高精度の情報継続的にモニターし、各種介入法の効果を検証するフィールドとして、地域コホート研究の推進と貢献が期待される。

(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

脳老化・神経病態学(神経内科学) 教授)

文献

1)内閣府：平成25年度版高齢社会白書

<http://www.8.cao.go.jp/kouruiw/htepaper/index-w.html>

2)朝田 隆ら：厚生労働科学研究費補助金(認知症対

策総合研究事業)「都市部における認知症有病率と

認知症の生活機能障害への対応」平成23年度～24年度総合研究報告書(2013)

http://www.tsukuba-psychoiatry.com/?page_id=806

②Noguchi-Shinohara M, Yamada M, et al: Differences in the prevalence of dementia and mild cognitive impairment and cognitive functions between early and delayed responders in a community-based study of the elderly. *J Alzheimers Dis*. 37, 691-698 (2013)

③Fack CR Jr, et al: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 257-262 (2011)

④Holmes C, et al: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 372, 216-223 (2008)

⑤Rinne JO, et al: 11C-PIB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol*, 9, 363-372 (2010)

⑥Ono K, Yamada M, et al: Phenolic compounds prevent

amyloid β -protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. *J Biol Chem*. 287, 14631-14643 (2012)

☞Hamaguchi T, Yamada M, et al : Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-beta aggregation pathway. *Am J Pathol*. 175, 2557-2565 (2009)

