

## 認知症展望

### The prospective of dementia

近江 翼\*

OMI, Tsubasa

わが国は2019年に65歳以上人口が総人口の28.4%を占めると推計され、今や世界一の超高齢化国家となった。高齢化は世界規模に波及しており、それに伴って認知症患者も急増、2015年時点での世界中の認知症患者は約4,700万人（経済的負担は8,180億ドル）、2050年には約3倍の1億3,100万人（経済的負担は2兆ドルを超える）になるとの予測もある。認知症患者の増加は、わが国においても、孤独死、重大な交通事故、介護施設での虐待など、さまざまな社会問題を惹起しており、社会に与える影響はもはや医療関係者だけで対応可能なレベルを超え、社会で暮らす一人一人が認知症についての知識を深め、総力を挙げて対応策を講じることが求められる状況に達していると思われる。

本稿では、認知症の疾患概念確立までの経緯を概説し、これまで行われてきた診断技術と治療薬の開発、とりわけ最新の疾患修飾薬開発についても紹介し、われわれの果たすべき課題について考察した。さらに、根本治療の存在しない現在、その意義が注目されている、認知症の早期発見・早期治療介入の重要性や予防医療について言及するとともに、認知症医療の現況を踏まえて、医療現場、教育現場、個人レベルの視点から、今後、認知症患者と共生して行かねばならないわれわれに求められる対応や今後の展望について敷衍して論じた。

キーワード：超高齢化社会、認知症、バイオマーカー、早期発見、予防医療、疾患修飾薬

#### I はじめに

2019年9月15日時点におけるわが国の65歳以上人口は3,588万人にのぼり、総人口比の28.4%を占めて、過去最高値と推計されている（総務省統計局ホームページ 2019年9月15日記事）。高齢者人口の増加に伴い認知症患者も急増している。2015年1月に厚生労働省が公表した新オレンジプランの推計によれば、団塊の世代が75歳以上となる2025年には、認知症患者数は700万人前後に達し、65歳以上の高齢者の約5人に1人を占めるとされ、2060年には

\* おうみ・つばさ、埼玉大学教育機構保健センター准教授、臨床精神医学、リエゾン精神医学、老年精神医学、生物学的精神医学、学校保健学

65歳以上の人口の約1/3が認知症に罹患すると予測されている。世界規模においては、2015年時点での世界中の認知症患者は約4700万人と推定されており、2050年に約3倍の1億3100万人になると予測されている。世界の経済的負担は2015年時点で8,180億ドル。2050年には2兆ドルを超えるとの推測もある（Gill Livingston et al, 2017）。

認知症患者の増加はさまざまな社会問題を惹起している。たとえば、認知症に伴う周辺症状の1つとして、徘徊によって自宅に戻れなくなり、警察に保護され、自身で名前が言えないために行方不明者になる患者の増加である。また、近年急速に進んだ核家族化によって高齢認知症患者の独居が増加したため、孤独死や、セルフネグレクト（自己放任）による自宅のゴミ屋敷化なども急増している。こうした問題には、厚生労働省の主導のもとに、自治体レベルで早期から認知症患者やその家族に関わり、早期診断・早期対応を行う認知症初期集中支援チームが配置され始めている。また、認知症患者への介護負担の増大から、介護者による虐待も近年増加傾向にあり、介護施設での高齢者虐待について報道されることも多くなってきた。2019年3月26日時点の厚生労働省の発表では、全国17,588件の高齢者虐待が確認されており、その内訳は家族や同居人らによる虐待が17,078件、介護施設職員らによる虐待が510件で、どちらにおいても過去最高値であった（朝日新聞DIGITAL2019年3月26日記事）。オレオレ詐欺や悪質な訪問販売などに巻き込まれる高齢認知症患者も増えており、大きな社会問題になっているのはすでに周知のことである。高齢認知症患者の自動車運転のリスクについても重大な事故がたびたび報道され、その社会的関心も高まってきており、運転免許更新時の認知機能評価や、免許証返納システムなどが構築されてきている。

一方、医療現場においても人口の高齢化問題は深刻であり、精神病院や総合病院の入院患者における認知症患者の占める割合が増加傾向にある（近江,2019）。そのため、入院治療の途中で、認知症中核症状（認知機能低下）や、幻覚、妄想、抑うつ、意欲低下などの精神症状、徘徊、興奮などの行動異常といった周辺症状によって、しばしば入院治療の継続が困難になることがある。厚生労働省はこうした状況に鑑み、2016年度の診療報酬改定で「認知症ケア加算」を新設した（近江,2019）。2014年度では、精神病床に入院している患者数28.9万人のうち、認知症患者数は5.3万人に上り、今後も増加の一途をたどると考えられている（厚生労働省 医療施設調査・病院報告2014）。しかし、国内の精神科病床数はこの15年で約2万床減少しており、今後も削減が進められることが予想される（近江,2019）。これは、わが国の精神科病床数の占める割合（全病床数の約2割）が欧米に比して高く、平均在院日数が長いことに対する国際的批判などの理由から、厚生労働省が精神科病床削減計画を推し進めているためである。先述の通り、認知症患者数は増加傾向にあり、通院中の認知症患者も同じように今後増加することは自明である。これらのことから、認知症患者に対する通院・入院加療を精神科単独で抱えることは到底不可能であると思われる。そのために、精神科に加えて、神経内科や老年内科など中枢神経・老年医学領域の複数の学会が認知症専門医制度を制定し、より専門的な診療を行える専門医の増加を図り、専門医療機関の増設を行っているが、医療や福祉の領域だけでは社会構造変化を伴うこれらの諸問題をカバーすることは難しいと思われる。

このように、認知症を取り巻く社会的コストは今後ますます増大していくことが予測され、政府も認知症施策推進総合戦略「～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～（新オレンジプラン）」を打ち出し、その対応に取り組み始めている。こうした高齢者認知症患者を取り巻く社会情勢は急激に変化を遂げており、今後もその状態は変わらないことが予想されるため、事態収束のためにもなるべく早期から施策を講じていくことが必須であろう。それに加え、認知症患者の絶対数に対し対応可能な医療機関の数が圧倒的に不足していることから、今後は政府行政機関や医療従事者だけではなく、将来認知症に罹患した家族の介護を担う可能性のある一般家庭、特に少子化や高齢者増加によって1人あたり多くの高齢者を支えて行かねばならない若者にも、認知症や高齢者への理解を深めることは最重要課題と考えられる。

認知症医学において、その診断法や治療に目覚ましい進歩が認められる。特にバイオマーカーの開発は近年急速に進んでいる。画像診断においては、従来から診断の際に使用されているMRIを用いた脳体積の定量化を行う volumetry の解析手法の向上に加え、アミロイドPETやタウPETなどの新しい検査が登場し、認知症の早期診断に大きなインパクトを与えた。また、生体液バイオマーカーにおいては、従来の脳脊髄液サンプル中の総タウ、リン酸化タウ、アミロイドベータ1-42 ( $A\beta_{1-42}$ ) を測定する方法に加え、近年、通常の採血で採取が可能な血液サンプルから診断ができるような血液バイオマーカーの開発も盛んに進められている（大河内ら,2013）。もし血液検査で早期診断が可能になれば、検査を行うコストやサポート体制において認知症検査の敷居はより低くなり、これまで認知症の症状（特に周辺症状）やサポート体制の脆弱などを理由に画像検査が行えなかった患者にも検査が行えるようになり、より多くの認知症患者の早期診断・早期治療に結びつく可能性が出てくる。治療においては、まだそれら診断法の進歩に追いついていないのが現状である。

しかし、わが国でアルツハイマー型認知症に対する保険適応薬剤として、コリンエステラーゼ阻害薬である donepezil（2014年にレビー小体型認知症にも適応可となった）が1999年に登場し、2011年からは galantamine、rivastigmine と NMDA 受容体拮抗薬の memantine が加わり、現在では4種の薬剤が使用できるようになった。これらはいずれも神経伝達物質の動態をモジュレートし、認知症の進行を抑えるといったもので、認知症の根本治療薬ではない。根本治療としては、これまでのアルツハイマー型認知症における分子生物学的研究から、現在はアミロイドカスケード仮説がその病態の1つとして最有力視されている。脳組織内に存在するアミロイド前駆体蛋白がセクターゼという酵素によって切断・分解されてアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) になり、それが重合したアミロイド凝集が老人斑を作ることで正常な脳組織が破壊されて発症するといった考えにもとづくものである。この  $A\beta$  の凝集を抑える効果を持つ抗  $A\beta$  抗体やセクターゼ阻害薬などの新薬がこれまでもいくつも治験に上がったが、その多くは治験の途中で失敗に終わっている。しかし、現在も数種類の薬剤が第3相の臨床試験に入っており、その結果に期待が集まっている。また脳組織内に存在するタウ蛋白がリン酸化されてリン酸化タウとなり、神経原線維変化を作ることが病変の引き金になっているというタウ仮説においても、現在もさかんにその分子機序研究および創薬研究が進められ、近年はタウ凝集阻害剤などのタウ

蛋白をターゲットとした新薬が治験の場に入り始めてきており、今後も創薬研究が加速することが予想される。

本稿では、近年実際に臨床現場で行われている認知症の診断とその治療などの紹介に加えて、認知症の病態に関する最新の知見と、かつて筆者が経験した自験例を交え、実際に遭遇する対応の難しい認知症症例について報告し、医療現場、教育現場、個人レベルで取り組むべき今後の課題について展望し、若干の考察を行った。

## II 認知症の診断と治療

### 1. 認知症概念の歴史的背景

認知症の概念が確立されるまでには実に多くの時間がかかっており、そのはじまりは紀元前6世紀にさかのぼる。当時ギリシャの内科医であった Pythagoras は、当時幸運で稀な人だけが到達することができる年齢層であるとされていた63歳以降の人生の時期（老年期；senium）に心身機能の低下が認められることを述べ、紀元前4世紀には Hippocrates が老年期にみられる認知機能低下を *paranoia* と呼び、これが「老年期」概念のはじまりと考えられている（福井,2014）。わが国では、高齢に伴う認知の衰えに対して「耄碌」、「老碌」といった言葉が古くから用いられ、源氏物語の中でも「ほけ人・ほけほけしき人」という記載が出てくる。アイヌ社会では「エカシ（長老）」と表現し、老人は崇拝の対象であった。これらの経緯は、当時の平均寿命が短いため、老人の存在そのものが希少かつ貴重だったことが影響している可能性が考えられる。その後、Bonet や Samuel Wilks、Jean-Étienne Dominique Esquirol ら多くの科学者が認知機能低下と脳の部位・形態との関連を研究した（福井,2014）。19世紀頃よりようやく老年期認知症の疾患としての明確化が進み、Esquirol は「老年痴呆」という用語を1838年に最初に用いた。その後、19世紀後半になると、光学の発達（顕微鏡精度の向上）、有機化学の進歩（Carmine 染色などの染色技術の進歩）、マイクロトームの発明など、病理学（含神経病理学）が飛躍的に進歩したため、次々と認知症の病理像が明らかになっていった。

1892年に Paul Oscar Blocq と Georges Marinesco が Carmine 染色の手法を用いて、現在もアルツハイマー型認知症の主病変の1つと考えられている A $\beta$  プラークである老人斑を発見した。その後、1901年に、Alois Alzheimer が、当時 Frankfurt Hospital に入院していた Auguste Deter（当時46歳の女性患者。世界で最初に確認されたアルツハイマー型認知症患者）と出会い、貴重な診察記録を残した。患者の死後、Alzheimer は Bielschowsky 銀染色の手法を用いて脳解剖を行い、老人斑と神経原線維変化を見出し、初老期に発症し進行性に記憶障害と妄想（Auguste Deter では嫉妬妄想が主）を主徴とする認知症を呈するこの疾患をアルツハイマー型認知症として初めて分離した（1907年に論文発表）。その結果を、Alzheimer の師である Emil Kraepelin は自身の作成する精神科テキストで紹介し、広く認知されるようになっていった。1910年に Kraepelin

はこの疾患を「アルツハイマー病」と名付け、Auguste Deter が初老期に発症したことを重視して、老年期認知症とは別の疾患と捉えた。そのため、その後長い間、アルツハイマー病は老年期に発症する認知症とは区別する概念が主流とされていた。しかし、1960年代頃から盛んに行われていた臨床病理学的研究の結果を受けて、両者の違いは、脳委縮や神経原線維変化などにおいても、臨床的・病理学的にも、量的な違いのみであると考えられるようになり、1970年代以降は、初老期認知症と老年期認知症を区別せずに「アルツハイマー病」とする考え方が主流になった。このことは、アルツハイマー病の病因解明に大きな影響を与える結果となった。絶対数が圧倒的に多い高齢発症の老年期認知症をアルツハイマー病に加えたことで、それ以前よりも多くのアルツハイマー病標本を解析できるようになった。また、両者に共通した病変がアルツハイマー病の病態に関わる可能性があるという考え方そのものが病態解明の研究に大きな影響を与えたと思われる。後に行われた遺伝子解析研究で、家族性アルツハイマー病（全体の数%～25%）の原因遺伝子としてプレセニリン1 (*PSEN1*)、プレセニリン2 (*PSEN2*)、アミロイド前駆タンパク質 (*APP*) の変異が同定されたが、若年発症であった Auguste Deter の症例についても、病理スライドの再発見に伴い遺伝子検査が施行され、2012年に *PSEN1* 変異の保因者であったことが判明した（近江ら,2013）（Müller U et al,2013）。

いわゆる4大認知症の中で、アルツハイマー型認知症に次いで多いのが脳血管性認知症（vascular dementia; VaD）であり、脳血管病変が認知症を呈することをはじめて提唱し、1883年に動脈硬化性認知症を記載したのが Kraepelin である。1970年代に入るとその概念は急速に進み、脳損傷の体積が50～100mlを超えると、つまり脳梗塞の部位が大きくなるほど認知症が生じやすいことを Tomlinson らが明らかにした。近年は、小血管病変によって引き起こされる認知症や、認知症に至るまでの前段階である血管性軽度認知機能障害についても盛んに研究が進められている（福井,2014）。

その次に患者数が多く、近年注目されている認知症として、認知症とパーキンソン症候群を主症状とするレビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies; DLB）がある。DLBは今なおその疾患概念が現在進行形で変化しているため、その疾患概念の経緯も少し複雑である。1912年に Friedrich Heinrich Lewy がパーキンソン病患者脳に細胞内封入体を発見し、これが後に Lewy body と呼ばれるようになった。その後、1976年に小阪らがレビー小体病の第1例（大脳皮質にレビー小体が多数存在することを示した）を発表したのを皮切りに、海外でも数例の剖検例が発表され、1980年にはレビー小体病がパーキンソン病の上位概念として提唱されたが、なかなか受け入れられなかった。1984年にびまん性レビー小体病（DLBD; Diffuse Lewy Body Disease）という概念が提唱され、この疾患が欧米でも見逃されている可能性について報告を出したところ、欧米でも注目を浴びるようになり（小阪ら,2005）、1995年の第1回国際ワークショップではじめて DLB と命名された。1997年には Lewy body の主成分が  $\alpha$ -synuclein であることが判明し、以降、DLB 家系や家族性パーキンソン病において  $\alpha$ -syn 遺伝子変異なども見つかり、遺伝子解析研究や分子生物学的研究も急速に進められている。

4つ目の認知症は前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia; FTD）であるが、これは1892年

から 1906 年にかけて、Arnold Pick によって、前頭・側頭葉の著明な萎縮を呈し、特異な言語症状や精神症状をきたす数例の剖検例が報告されたのが最初である。その後、1911 年に Alzheimer が嗜銀性神経細胞内封入体 (Pick 小体) と腫大細胞 (Pick 細胞) を報告し、1926 年 Hugo Spatz によって限局性大脳皮質萎縮の状態に対してピック病と命名されるようになり、一疾患単位として位置づけられるようになった。しかし、症例の中にはピック球を有するものと有しないものが含まれている事実を受け、ピック球の取り扱いを中心にピック病の病理診断基準について長い間議論が続いた。しかし、1980 年代後半に、従来ピック病と呼ばれていた疾患群に対し、Lund と Manchester のグループが「非アルツハイマー型前頭葉変性症(frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type; FLD)、「前頭葉型認知症(dementia of frontal lobe type; DFT)」という類似の疾患概念を発表したが、1994 年に新たに両グループによって前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)という概念が提唱されることになった。それ以降、ピック病にまつわる病理学的議論にとらわれることなく、臨床情報と画像所見から、脳の前方に原発性の変性を有する非アルツハイマー型の変性性認知症疾患が包括的に捉えられるようになった (池田ら,2003)。

## 2. 認知症の診断

### a) 概要

認知症とは、生後いったん正常に発達した精神機能が、脳の後天的な器質的障害によって持続的な認知機能低下を呈し、それに伴い日常生活に支障をきたすようになる状態のことを指す (意識障害は伴わない)。広く用いられている認知症の診断基準としては、アメリカ精神医学会による診断マニュアルである Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5)、国際疾病分類第 10 版(ICD-10)、National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) などがある。その中でも国内外において最も多くの医療機関で使用されている DSM-5 (2013 年改訂版) による認知症の診断基準を表 1 に示す。

基本的な診断の流れとしては、まず記憶力、判断力、情報処理能力などの認知機能が意識障害を伴わずに低下していることを確認する。これらは次項で紹介する認知症に関する種々の心理検査を行って診断する。また、認知機能障害だけでなく、社会生活の障害を確認することが大切であり、診察では生活機能 (手段的 ADL など) の障害について問診を行う。その際に注意すべき点は、DSM-5 でも示されているように、患者本人からの聴取が難しい場合は本人をよく知る情報提供者からもしっかり情報収集することである。アルツハイマー型認知症などでは患者本人の病識が乏しいことも多いためである。

しかし、これらの認知機能検査のみで認知症を診断することは難しい。認知症の他にも認知機能を伴う疾患が存在するためである。例えば、身体疾患、脳器質因子、薬剤、環境因子などにより引き起こされ、意識混濁と意識変容を来した意識障害の一型であるせん妄は、一過性に認知機能障害、見当識障害を呈するため、発症時には認知症との鑑別が難しい。甲状腺機能低

下症、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症などにより二次的に認知機能障害をきたしている場合（いわゆる治療可能な認知症）には、原因身体疾患の治療が優先され、治療方法が異なってくる。これらについては、次項で詳しく述べる。また、老年期うつ病との鑑別も重要である。抑うつ症状や、それに伴う精神運動抑制などから認知症によく似た症状を示すことが知られており、仮性認知症と呼ばれている。発症の経過や、随伴症状の違いなどから両者を鑑別するが、認知症早期に抑うつ症状が出現することも多く、その鑑別は難しいこともある。これらの疾患を除外するために、後述する頭部画像検査や、血液検査などを一緒に行う。

## b) 心理検査

認知機能の低下が疑われる場合、まず最初に認知機能検査を行う。簡易な認知機能検査としては以下のものが挙げられる。長谷川式認知症スケール（所要時間：10分程度）は、年齢、見当識、3単語の即時記銘と遅延再生、計算、数字の逆唱、物品記銘、言語流暢性の9項目からなる30点満点の認知機能検査で、20点以下が認知症疑いと考えられる。世界中で広く使用されているミニメンタルステート検査（MMSE：Mini-Mental State Examination）（所要時間：10分程度）は、時間の見当識、場所の見当識、3単語の即時再生と遅延再生、計算、物品呼称、文章復唱、3段階の口頭命令、書字命令、文章書字、図形模写の計11項目から構成される30点満点の認知機能検査で、23点以下が認知症疑いとなる。Mini-Cog（所要時間：2分以内）は、3語の即時再生と遅延再生と時計描画を組み合わせたスクリーニング検査で、2点以下が認知症疑いで、MMSEと同様の妥当性を有すると考えられている。MoCA（Montreal Cognitive Assessment）（所要時間：10分程度）は、視空間・遂行機能、命名、記憶、注意力、復唱、語想起、抽象概念、遅延再生、見当識からなり、軽度認知障害（MCI：Mild Cognitive Impairment）をスクリーニングする検査である。MoCAスコアが25点以下だとMCIの可能性を考える。地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート（DASC-21：Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-21 items）（所要時間：10分程度）は、認知機能障害と生活機能障害（社会生活の障害）に関連する行動の変化を評価する尺度で、21の質問からなる。いずれの検査もスクリーニング目的の検査で、看護師などのコメディカルでも施行できる。検査の目的、検査の所要時間、実施者の職種など施設の状況に応じて検査を選択することが望ましい。

検査項目がより専門的で、臨床現場では主に臨床心理士が行うことが多く、より詳細に全般的な認知機能の評価することができる認知機能検査としては、ADAS、WMS-R、WAIS-IIIなどがある。ADAS（Alzheimer's Disease Assessment Scale）（所要時間：30分程度）は後述する抗認知症薬による効果（認知機能の変化）の測定を主な目的にした検査で、単語再生、口語言語能力、言語の聴覚的理解など、計11の課題から構成されている。治療中、継続的に検査を行うことによって、検査の得点変化で認知機能の変化をとらえることが可能となる。WMS-R（Wechsler Memory Scale-Revised）は記憶について詳細に評価する検査で、WAIS-III（Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition）は記憶以外の認知機能の評価に使用され、両者とも実施には

60～90 分程度の時間がかかる。WMS-R と WAIS-III を組み合わせると、特に軽度認知障害や初期の認知症の評価に有用であると考えられている。

### c) 画像検査

認知症の診断精度は、核医学診断技術の進歩によって、近年、急速に向上している。施行できる施設に限りがあり、保険適応などさまざまなハードルは存在するが、アミロイド PET や FDG-PET などの検査の有用性が示され始めている。その証左として、2011 年にはアルツハイマー型認知症の臨床診断基準（NINCDS-ADRDA ; The National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders Association）が改訂された。これまでの診断基準に加えて、後述する軽度認知障害（mild cognitive impairment; MCI）の段階と発症前段階での診断基準が提案され、MRI、FDG-PET、アミロイド PET などの画像検査が、髄液検査（A $\beta$  と Tau）に加えてバイオマーカーとして診断基準に組み入れられることになった（伊藤ら,2017）。

現在、多くの医療機関で行われている認知症に対する画像検査としては次のようなものがある。まず、CT あるいは MRI によって、認知機能障害をきたす可能性がある疾患である脳血管障害や、水頭症、腫瘍などの頭蓋内器質的疾患の除外を行う。MRI の設備がある医療機関で検査を行う場合や、MRI 検査を行える状態（20～30 分程度の施行時間があるため、その間は臥位で安静を保てることが前提となる）であれば、CT より精度の高い MRI を行うことが望ましい。アルツハイマー型認知症では三次元画像から脳の特定位の萎縮を客観的に評価する手法 VBM（Voxel Based Morphometry）が一定の有用性があると報告されている。アルツハイマー型認知症の特徴の 1 つである海馬および海馬近傍の萎縮の脳形態学的な客観的評価をする際には、VSRAD（Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease）による画像統計解析が国内の多くの医療機関で実施されている。

認知機能検査や MRI でアルツハイマー型認知症が疑われた場合、脳血流 SPECT (photon single emission CT) が行われる。MRI は脳形態（脳萎縮）を評価するが、脳血流 SPECT は脳形態に変化がまだ生じていない段階（MCI～初期）のアルツハイマー型認知症や、アルツハイマー型認知症に比べて海馬の萎縮が目立たない DLB や FTD の診断にも有用である。アルツハイマー型認知症では、帯状回後部、楔前部、頭頂葉、海馬領域での血流低下を認め、DLB では後頭葉で、FTD では前頭葉と側頭葉で血流低下を来すことが特徴的である。脳血流 SPECT と同じく、糖代謝 FDG-PET も補助診断法と位置付けられてきたが（脳血流 SPECT よりも診断能が高いという報告もある）、わが国では FD-GPET は認知症を対象とした場合には保険適用外となるため、原則的に脳血流 SPECT が選択されている。神経細胞はエネルギー源としてブドウ糖を取り込んでおり、その脳内糖代謝の様子を評価するのが糖代謝 FDG-PET である。糖代謝が低下している脳内領域では、細胞機能の低下、シナプス機能の低下、神経細胞の脱落に伴う脳機能の低下を反映している。アルツハイマー型認知症では、大脳皮質のうち側頭頭頂連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下を認める。



近年行われた健常者、MCI 患者、アルツハイマー型認知症患者を対象とした追跡研究で、疾患の病態に加えて、バイオマーカーの経時的変化（病態進展仮説）についても明らかになってきた（徳田,2016）。認知症を発症する約 25 年前から脳内の病変は始まっていて、最初に起こる病変はアミロイドの沈着である。続いて、タウによる細胞障害、脳構造の異常（脳委縮で最初に起こることが知られている内側側頭葉の萎縮）、記憶障害、認知機能障害が順番に出現する。そのため、早期発見・介入のためにアミロイド沈着をスクリーニングすることが重要と考えられており、米国国立老化研究所(NIA)などは「発症前アルツハイマー病(Preclinical AD)」を提唱している。FDG-PET と同様に、国内では保険適応外で、主に臨床研究の枠内で実施されているアミロイド PET は、アミロイドイメージング剤である PiB（11C-Pittsburgh compound-B）や 18F-AV-45 を用いることにより、脳内のアミロイド蓄積の状況を画像的に把握する。アミロイド PET を行うと、健常老人の約 4 割で、MCI 患者の約 6 割で、アルツハイマー型認知症患者の約 7～9 割で陽性になると報告されている（石井,2011）。現時点でアミロイド PET 陽性の健常老人は、将来的にアルツハイマー型認知症を発症するリスクがどのくらいあるのか、いつから発症するのかなどについての詳細は明らかになっていないが、アミロイド陽性健常者の方がアミロイド陰性健常者より有意に脳体積が小さいという報告もあり（つまり、アミロイド陽性健常者の中には脳委縮がすでに始まっている人がいる可能性がある）、今後は両者の前向き研究などにより、アミロイド PET 陽性とアルツハイマー型認知症発症のリスク因子の研究が進められていくことが予想される。また、後述するが、治療法として期待されているモノクローナル抗体アミロイド修飾薬の開発においても、アミロイド PET によるアミロイド蓄積のモニタリングが治療効果判定などに大きな貢献をもたらしており、今後もその臨床的意義はますます大きくなるであろう。現在、わが国でアミロイド PET を実施できる施設は限られているが、最近になって、健康保険が適用しない高額な自由診療で行える施設も出てきている。また、タウ仮説にもとづき、2013 年頃からタウの蓄積および神経原線維変化の PET による画像化を行うタウ PET も開発が進んでいる。放射性核種には PBB3、[18F] THK-5105/5117、T-807/808 の 3 種類があり、アミロイド PET と同じように、今後臨床応用が進められていくことが予想される。

#### d) 生体液バイオマーカー

前世紀には死後脳解剖によってしかアルツハイマー型認知症の診断をすることができなかったが、近年は画像診断の技術が劇的に進歩しているため、アルツハイマー型認知症の体液バイオマーカーの検索が盛んに行われるようになった。これまで  $A\beta$  やタウは脳に蓄積するが、患者の生体試料からは検出できないと考えられていたが、1990 年頃からわが国で脳脊髄液の  $A\beta$  やタウが測定できるようになり、その結果、アルツハイマー型認知症の診断ツールになる可能性を示唆する報告された（Kanai,1998）。現在は、診断率が高く（感度が高い）、わが国の認知症疾患治療ガイドラインでもグレード B としてあがっている髄液中のアミロイド（ $A\beta_{42}$  が髄液中で低下する）とタウタンパク質（t-タウあるいは p-タウが髄液中で上昇する）を定量する方法（タウと  $A\beta$  比）が、アルツハイマー型認知症の診断の有効な診断マーカーと考えられてい

る。アルツハイマー型認知症に特徴的な所見であるため、脳脊髄液中の A $\beta$ 42、t-タウ、p-タウを測定することで、アルツハイマー型認知症の診断はもとより、非アルツハイマー型認知症の除外も可能となった。2014年4月より認知症の診断目的での p-タウの測定と、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断のための t-タウの測定が保険適応となった (A $\beta$ 40 および 42 は両方ともまだ保険適応の対象となっていない)。

髄液検査は診断率の高い検査であるが、検査時に行う髄液採取は椎骨の隙間から髄腔内に注射針を入れるため、侵襲的で、感染や出血、穿刺後頭痛などの合併症を引き起こす可能性がある。そのため、これら合併症が起きた場合にも対応が可能であり、採取した髄液サンプルから ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) などの免疫化学的方法を用いて A $\beta$  42、t-タウ、p-タウの定量化が行える医療機関で実施されることがほとんどである。近年、これまで使用されてきた ELISA の約 1000 倍の感度がある SIMOA という超高感度測定装置が開発され、血液バイオマーカーを探索する研究において、まさに追い風になるような画期的な技術が誕生した。しかし、その装置は現在数千万円と高価であり、測定に必要なサンプルも ELISA の 100 倍以上を必要とし、測定作業は容易ではない。つまり、どの医療機関でも受けられる検査とは言えず、ごく限られた医療機関でしか検査を行えない。検査が必要な患者は厩大に存在するため、より多くの医療機関で安価で非侵襲的で容易に行える検査 (より敷居の低い) の登場が望まれている。そのような検査が登場すれば、より多くの患者の疾患プロセスの早い段階での正確な診断が可能となり、必要なケアと治療計画の早期構築が可能になるだろう。

近年、侵襲性の低い血液バイオマーカーの報告が相次いで行われている。既存研究では、アルツハイマー型認知症の病態に関わっていると考えられている A $\beta$  の大部分は、血液脳関門の働きによって脳内にとどまる。脳から血液内に漏れ出てきた 1%以下の A $\beta$  関連ペプチドは、血液中では不要なタンパクと認識され、どんどん分解されていく。また、その分解活性は個人差が大きく、血液中の A $\beta$  の量 (アルツハイマーの病態と関連する A $\beta$ <sub>1-42</sub>) は脳への A $\beta$  蓄積とは関係のない要因による影響を受けるため、バイオマーカーとしては有用でないと考えられていた。しかし、免疫沈降法と質量分析法を合わせた測定方法が開発され、血液中の微量で多様な A $\beta$  の高精度な分析が可能となった。その結果、A $\beta$ <sub>1-40</sub> や A $\beta$ <sub>1-42</sub> 以外に、APP669-711 (A $\beta$ <sub>1-42</sub> と異なり、病態にも関連する重合能を持たない) という新規 A $\beta$  も検出され、APP<sub>669-711</sub>/A $\beta$ <sub>1-42</sub> 比は血漿バイオマーカーになり、初期段階のアミロイド沈着を検出できる可能性があることが報告された (Nakamura,2018)。新規バイオマーカーの探索も進められており、2019年11月、道川らはアルツハイマー病患者のグループは健常者のグループよりフロチリン濃度が平均して顕著に低く、患者の認知機能障害のレベルはフロチリン濃度と相関関係がみられることを報告した (Abdullah M,2019)。またアミロイド PET 検査で A $\beta$  の蓄積が確認された MCI 患者のフロチリン濃度も有意に低下していることを明らかにした。フロチリンはごく少量の血液でも検出可能であり、簡便、安全、安価なアルツハイマー病の診断マーカーになる可能性も考えられる。また、患者の血清を高感度 DNA チップ「3D-Gene」を用いて網羅的マイクロ RNA 発現解析をして、3大認知症 (アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症) の判別を行い、同時

に認知症発症リスクの予測を行うシステムも開発されつつある (Shigemizu,2019)。

### 3. 認知症の治療

#### a) 現在行われている認知症の治療

この項では、認知症の治療について紹介する。認知症の治療は大きく分けて、薬を使った薬物療法と、薬を使わない非薬物療法の2種類がある。

まず、薬物療法について紹介する。認知症患者に薬物療法を行うケースとしては、大まかに2つの状況が存在する。1つ目は、認知機能障害に対して抗認知症薬を使用した内服加療である。現在、根治療法を目指してアミロイドやタウを標的とした疾患修飾薬がさかんに開発されているが、今のところ根本治療薬は存在しない。そのため、現在は認知機能の増悪を遅延させるための治療薬がその主役を担っており、わが国をはじめ世界中でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と NMDA 受容体拮抗薬が使用されている。最初に開発された薬剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である *donepezil* で、杉本らによって 1983 年頃から研究開発が進められ、1989 年にわが国で世界に先駆けて臨床試験が開始された (1999 年から使用可に)。その後、*donepezil* は唯一の抗認知症薬として世界中の臨床現場でアルツハイマー型認知症患者に処方されてきた。2014 年にはレビー小体型認知症患者にも世界ではじめて適応を取得し、現在でも多くの患者が内服している。2011 年に、同じくアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である *galantamine* と *rivastigmine* に加え、NMDA 受容体拮抗薬である *memantine* が発売され、現在 4 種類の抗認知症薬が処方可能になっている。これらはその作用機序から 2 つの大きなグループに分けられるが、少しずつその性質が異なる。*donepezil* はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、半減期が約 70 時間で、他の薬剤に比べて半減期が長いことが特徴である。*donepezil* の作用機序は以下の如くである。まず、プレシナプスの神経細胞にあるコリンとアセチル CoA の酵素反応によりアセチルコリンが合成されてシナプス間隙に分泌され、アセチルコリン受容体に結合し陽イオンを透過させる。放出されたアセチルコリンはアセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼによって分解される。アルツハイマー型認知症患者は、アセチルコリンが減少しているため神経経路が減衰していると考えられており、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬がアセチルコリンの分解を阻害することで減少を食い止めるというのが、主要な作用機序である。*in vitro* 実験では、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が神経細胞死を緩和していることも示されている。*rivastigmine* においては、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に加えて、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用も有するため (両者を選択的に阻害する)、アセチルコリン濃度を高めてコリン作動性神経伝達を促進する作用がある。また、*rivastigmine* は他の薬剤 (経口薬) と異なり、貼付剤であるため、内服が困難な患者や、内服管理が必要な患者 (介護者も管理しやすくなる) にとっても使いやすくなっている。認知機能障害の重症度に合わせて 3 つのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の中から 1 つを選び、症例によっては

memantine を併用する。

2つ目は、認知症の行動・心理症状（Behavioral and psychological symptoms of dementia;BPSD）に対して薬物療法を行う状況がある。認知症患者の60～90%が少なくとも1つ以上のBPSD症状を呈すると考えられている。抗認知症薬がBPSDに効果が認められたという報告もあるが、症状の程度や症状の種類によっては抗認知症薬以外の向精神薬を用いる。BPSDのうち、幻覚・妄想、興奮、易怒性などの症状に対しては、抗精神病作用、鎮静作用、気分安定化作用を図るために、少量の抗精神病薬や気分安定化薬を用いる。QOL確保の観点からも増量は慎重に行い、長期にわたっての使用は避けることが多い。うつや不安などの症状に対しては、抗うつ薬や抗不安薬を使用することもある。高齢者全般に言えることであるが、高齢者は他の身体疾患で薬剤加療を行っていることも多く、薬剤の相互作用には注意が必要である。また、若い患者に比べて肝・腎機能の低下や低体重を伴っているため、用法・用量においても慎重な対応が求められる。必要な場合は薬物療法を行うが、患者や介護者のおかれた状況、心理状態、性格や行動パターンなどをしっかりと把握し、可能ならまずは非薬物療法を試みることも大切である。

認知症患者に対する非薬物療法・介入は、患者やその介護者が抱える心理状況、介護・生活の環境、支援可能な体制のあり方などをしっかりと検討し、患者とその介護者が適切なケアやリハビリテーションを受けることができ、社会資源の利用し、多職種で患者を支えることができるといった環境作りをすることが大前提となる。そのような環境の中で、回想法、音楽療法、reality orientation therapy（現実見当識訓練）、記憶訓練、リハビリテーションなどの非薬物療法を試みることで脳を活性化し、残存機能を維持し、廃用を軽減するように働きかける。介護をする家族や介護職員への支援も重要である。介護ストレスや介護負担の軽減のため、認知症患者の家族会や地域包括支援センターなどでは、認知症に関する正しい知識・情報を提供し、日常生活における困りごとの対処法を学習し練習を行うことで、介護家族の抱えるストレスを自身でマネジメントできることを目指す心理教育的なプログラムなども試みられている（樫村,2018）。

## b) モノクローナル抗体ワクチン

アミロイドカスケード仮説にもとづいて、さまざまな疾患修飾薬がこれまでに開発されてきた。この項ではそのいくつかを紹介する。

$\beta$ セクレターゼおよび $\gamma$ セクレターゼ阻害薬は、 $A\beta$ の産生を抑制し得る薬剤として開発された。 $A\beta$ は、アミロイド前駆体タンパクが $\beta$ セクレターゼおよび $\gamma$ セクレターゼという酵素により切断されることで産生されると考えられているため、そこを阻害することを目的とした薬剤である。これまでにいくつかの $\beta$ セクレターゼが開発されてきたが、いずれも脳脊髄液および血漿中の $A\beta$ を減少させることが報告され、MK-8931は臨床試験第3相まで進んだが、いい結果が得られず開発が中止となっている。 $\gamma$ セクレターゼ阻害薬についても、semagacestatにおいては臨床試験第3相まで進んだが、これもいい結果が出ず（皮膚がんを誘発する可能性も示唆された）、開発中止となっている。次に蓄積した $A\beta$ を除去する薬剤として、 $A\beta$ の免疫療法の

開発が進められた。まず、アルツハイマー病モデルマウスを使った実験で、 $A\beta$  をワクチンとしてモデルマウスに投与することで老人斑が減少することが明らかになり、この結果を受けて  $A\beta$  ワクチン療法の臨床試験行われた。しかし、臨床試験第 2 相で治療をうけた患者の中で髄膜炎を発症する患者が現れたため、中止となった。能動免疫により髄膜炎が生じた可能性が考えられ、次に受動免疫、つまり、抗体を投与する方法が試みられた。Solanezumab 抗体や bapineuzumab 抗体は第 3 相試験まで進んだが、認知機能改善に関していい結果は得られなかった。 $A\beta$  の凝集体をターゲットにした抗アミロイド免疫療法としていくつかの薬剤が開発されている。BAN2401 はアミロイドプロトフィビルを認識する抗体で、現在第 2 相試験が進められている。Aducanumab については、バイオジェンとエーザイ株式会社によって、早期アルツハイマー病患者を対象に臨床試験が行われ、無益性解析の結果により 2019 年 3 月に臨床第 3 相試験が中止された。しかし、大規模データセットを用いて新たな解析を行い、Aducanumab の高用量投与群がプラセボ群と比較して有意な臨床症状の悪化抑制を示したという結果が出て、現在、新薬承認を目指して開発が進められている。もし実現すれば、早期アルツハイマー病の臨床症状悪化を抑制する最初の治療剤となるとともに、 $A\beta$  の除去が臨床上のベネフィットをもたらすことを実証する世界初の薬剤となる。

また、新規抗タウ抗体を用いた免疫療法の開発も進んでいる。現在、5 種類の薬剤が臨床試験中であり、AADvac-1 (能動免疫、Target:294KDNIKHVPGGS305)、BMS-986168 (受動免疫、Target:cTau(N-terminal tau fragments))、C2M 8E12 (受動免疫、Target:4 tandem repeat domain) の 3 剤が第 2 相、ACI-35 (能動免疫、Target:Phosphorylation at Ser396 and Ser404)、RO 7105705 (受動免疫、Target:Phosphorylation at Ser409) の 2 剤が第 1 相である。まだ、有効性がしっかりと確認された薬剤はなく、今後の課題となっている (本井, 2018)。2019 年 7 月に行われたアルツハイマー病協会国際会議 2019 において、現在、臨床第 1 相試験の準備中である E2814 についての紹介があった。タウ病変の拡散には、タウタンパク質が生体内で分解された微小管結合領域を含むフラグメントがタウ伝播種となり、脳内の異なる部位にタウ病変を拡散していくと考えられている。E2814 はこのタウ伝播種となる微小管結合領域を標的とするように設計されており、神経原線維変化のさらなる脳内蓄積を防ぎ、病気の進行を抑制することが期待されている。実際のアルツハイマー型認知症患者の脳脊髄液を用いた *in vitro* 実験から、微小管結合領域の大部分が E2814 に結合することが確認され、さらに、サルを用いた *in vivo* 実験においても、脳脊髄液中で E2814 と結合する微小管結合領域を含むフラグメントが E2814 の用量依存的に増加することが確認された。これらの結果から、新規抗タウ抗体である E2814 が細胞外で薬剤標的である微小管結合領域を含むフラグメントを捕捉し、脳内から除去される可能性が示唆された。今後も多数の免疫療法の開発が進められていくことが予想されるが、アルツハイマー型認知症の経過は 10~20 年と長く、実際の臨床の場で薬剤の静脈内投与を長期的に続けることはハードルも高く、今後、長期にわたって治療継続が可能である内服による免疫療法が出てくるとも期待したい。

### Ⅲ. 今後、認知症を取り巻く社会で求められること

この項では、今後ますます超高齢化社会が進展するであろうわが国の認知症対策で望まれる体制整備について、筆者が身を置く医療現場と教育現場から、さらには各個人レベルの視点から、直面する諸問題について紹介したい。

認知症を取り巻く社会的コストの増大に対しては、政府も認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～（新オレンジプラン）を打ち出し、その対応に真剣に取り組み始めている。新オレンジプランには7つの柱がある。①認知症への理解を深めるための普及・啓発の推進であるが、社会全体で認知症の人を支える基盤として、認知症への社会の理解を深めるキャンペーンや認知症サポーターの養成、学校教育における認知症の人を含む高齢者への理解の推進などがこれにあたる。②認知症の容態に応じた適時・適切な医療・介護などの提供においては、認知症患者本人主体の医療・介護を基本とする認知症の早期診断・早期対応、行動・心理症状や身体合併症などが認められた場合の対応など、その状況に応じたふさわしい医療機関・介護施設等でサービスが提供される循環型の仕組みを構築することを目標にしている。③若年性認知症施策では、就労や生活費、子どもの教育費等の経済的な問題が大きく、介護者への負担増大が特徴である若年性認知症患者とその介護者の支援を図るために、居場所づくり、就労・社会参加支援などのさまざまな分野にわたる支援を総合的に講じる。④認知症患者の介護者への支援では、介護者の精神的身体的負担を軽減する観点からの支援や、介護者の生活と介護の両立を支援する取組を行う。⑤認知症患者を含む高齢者にやさしい地域づくりの推進は、高齢者全体にとって暮らしやすい環境を整備することが認知症患者の暮らしやすい地域づくりにつながると考えられ、生活支援、生活しやすい環境の整備を図るものである。⑥認知症の予防法、診断法、治療法、リハビリテーションモデル、介護モデルなどの研究開発及びその成果の普及の推進では、認知症を来す疾患それぞれの病態解明や行動・心理症状を起すメカニズムの解明を通じて、認知症の予防法、診断法、治療法、リハビリテーションモデル、介護モデル等の研究開発の推進を図る。⑦認知症患者やその家族の視点の重視は、認知症患者を支える側の視点に偏りがちであったとの観点から、認知症患者本人の視点に立って、初期段階の認知症患者のニーズ把握や生きがい支援、認知症施策の企画・立案や評価への認知症の人やその家族の参画など、認知症患者やその家族の視点を重視した取組を進めていくものである。

世界の主要な医学雑誌の一つである Lancet 誌が主体となって運営するランセット認知症予防、介入、ケアに関する国際委員会（Lancet International Commission on Dementia Prevention, Intervention and Care）は、個人のリスクに影響を与えるライフスタイル要因に対応することによって世界の認知症の3分の1は防げる可能性があるということ、アルツハイマー病協会国際会議2017で報告した。この報告では、世界中の認知症のリスク要因を検討する研究についてメタアナリシスを行い、生まれつき（遺伝的要素）、若年期（中等教育を受けているかどうか）、

中年期（聴力低下、高血圧、肥満）、高齢期（喫煙、うつ、活動量の低下、社会的な孤立、糖尿病）と、認知症のリスク要因としてエビデンスがあるとされている人生のステージごとの諸要因を調査したものである。その結果、最も大きな要因は中年期の聴力低下で、全体の9%を占めた。聴力低下の9～17年後に認知症を発症するリスクが増えている。次は中等教育の未修了で、原因比率は8%にのぼる。教育を受けることで脳を活性化し、認知機能を高めると同時に、食物に気を使ったり運動をしたりして健康に気を配ることが影響している可能性がある。このほか、中年期では肥満と高血圧、高齢期では喫煙、うつ、活動量の低下、社会的な孤立、糖尿病がリスク要因として算出された。遺伝的な要因はわずか7%で、これを除く上記の要因を改善すれば認知症の約35%が予防可能であると推測している。この結果は、生涯を通じた多くの局面で潜在的に修正可能なリスク要因の存在を示したものである。先述したように、認知症根治薬は現在もまだ開発段階であり、実用化までには相当な時間がかかる可能性があると考えられるため、リスク要因を考慮した認知症予防を行うことで認知症患者を減少させることの方が、はるかに医療コストの削減につながる可能性を示唆している。

このような認知症医療の現況を踏まえて、今後、認知症患者と共生して行かねばならないわれわれに求められる対応、あるいは、われわれが取り組むことが可能な対応とはいかなるものであるのかについて、認知症患者を治療・支援する医療現場から、認知症患者と接する機会を持ったり、将来自身が認知症になる可能性のある若者に対する教育現場から、そして最後にわれわれ個人レベルから、簡単に言及したい。

#### a) 医療現場で求められる変容

認知症の根本治療はまだ開発段階にあるため、現在では、進行を遅らせるアセチルコリンエステラーゼ薬などを用いた早期治療介入と、肥満、高血圧、喫煙、うつ、糖尿病などのリスク要因に対する早い段階からの予防的対応、発症の早い段階からのケア・サポート体制の構築が望ましいと考えられる。また、先述したように、認知機能が低下するずっと前からアミロイド沈着などの脳内変化は始まっている可能性が考えられ、今後開発が期待されているA $\beta$ を標的とする治療法でも、早期治療開始が有効性をより高めると考えられる。そのため、なるべく早い段階で認知症を発見できるようなシステム作りが重要であろう。最近では、アミロイドPETを検査項目に盛り込んだ人間ドッグなども登場してきているが、費用が高く、多くの人に行うことは現実的ではない。そんな中で、今、注目されている疾患概念が、軽度認知障害（MCI：Mild Cognitive Impairment）である。

多くの認知症例では、軽度認知機能低下から中等度認知機能低下の段階で発見されている。しかし、MCIは、認知症を発症する数年前から出現し、放置すると5年以内に50%が認知症に移行する。しかし、MCIの段階で有酸素運動や認知機能訓練などの早期リハビリテーションを行うことで健常な状態へと改善したり（回復率は14%～44%）、認知症の発症を遅らせる可能性が示唆されている。したがって、このMCIに早く気付くことが認知症予防でとりわけ大切であると考えられるようになってきている（Shimada H, et al,2017）。MCIに早く気付くことがで

できれば、早い段階から適切な治療介入を行うことが可能となるのに加え、将来認知症が発症した場合に備えて、意思決定が可能な段階で、自身が望む生活・医療環境（延命処置や在宅医療の希望など）、後見人制度の利用希望などを検討し、今後の対策を立てておくことが可能になる。MCIを早期の段階で発見するためには、物忘れを自覚した段階で早めに医療機関を受診し、経過を観察することが重要であろう。

多くのMCIや認知症患者を早期に診察し、検査・診断を行い、治療や今後のケアを相談することができるように、そうした対応が可能な医療機関や医療スタッフを整備することも大切である。近年、米国では、神経科医師の地域的な慢性的不足と認知症患者の急増のため、米国の20州は神経学「砂漠」であることが明らかになっている。わが国でも、高齢化のスピードに認知症患者を受け入れる医療機関や医療スタッフの数が追いついていないのが現状である。そのため、医学におけるさまざまな学会が、認知症診療が可能な医師スタッフを増やそうとその対策に取り組み始めている。また、総合病院では、平成28年度の診療報酬改定（「認知症ケア加算」が新設された）に伴い、認知症ケアチームが新設されるようになった。この加算は、身体疾患のために入院した認知症患者を医療機関が適切に受け入れて、入院治療を行う病棟における対応力とケアの質を向上させることを目的としている。それによって、担当医・病棟看護師とともに、精神科医や神経内科医、認知症看護認定看護師、精神保健福祉士、臨床心理士といった多職種チームが認知症患者に適切な介入を行い、認知症の悪化予防や円滑な身体疾患治療に向けた環境調整などに関する計画を立てるといった業務を行う。業務の中には、身体疾患で入院したことがきっかけで、認知症の罹患が発見され、その後適切な治療方針を検討するといったものも含まれる。

## b) 教育現場での啓発活動

アルツハイマー病協会国際会議 2017 で報告があったように、中等教育の未修了も認知症発症のリスク要因の1つと考えられている。教育を受けることで、脳を活性化して認知機能を高めることに加えて、保健学教育を通して、認知症のリスク要因である、肥満、高血圧、喫煙、うつ、活動量の低下、社会的な孤立、糖尿病の予防などの知識を身に着けることも大切である。

認知症の疾患概念そのものの知識普及も教育現場での重要課題である。すでに医学部・看護学部・薬学部などの医療系学部では、老健施設や介護施設での実習を義務化し、認知症患者と実際に触れ合う機会を学生にもたせる教育を行っている。今後は、医療スタッフ以外でも認知症についての知識を持ち合わせている必要度が高まる可能性があるため、医療系学部以外でも、精神保健学や教養共通講義などによって、認知症に関する知識を拡げることを目的とした教育カリキュラムを作成していくことが必要になると思われる。認知症患者へのスティグマには十分な配慮が必要だと思われるが、今後は小中学校や高等教育でも、認知症の存在を知るための授業カリキュラム（介護施設への校外実習など）を盛り込むことも検討すべき課題である。しっかりと認知症の知識を就学時から得ることで、将来の認知症患者を支えていく若い人材が育っていくことを切望される。



#### c) 個人レベルで対応すべきこと

前項と重複することでもあるが、個々人がまずはしっかりと認知症に関する知識を深めることが重要である。家族や親戚が認知症になった、最近物忘れを自覚するようになった、将来は医療職や介護職、認知症患者を扱う行政職員に就きたいなど、きっかけはさまざまであろうが、厚労省のホームページや市販の医学書などを通して認知症に関する知識を深め、さらには介護者の負担について知ることは、認知症患者を支えていく上できわめて大切である。場合によっては、地域基幹病院や保健所が主催する市民講座や、認知症家族会での勉強会などに参加するのもいいかもしれない。いつかは自身に訪れる可能性のある問題であり（家族においても）、認知症患者に優しい環境作りを意識することは大切である。

健康な食習慣は認知機能を維持し、認知症のリスクを軽減する可能性があるという観察研究報告は多数ある。特定の食物・栄養素、食事パターンの効果についてはエビデンスが確立していないものが多いが、炭水化物を主とする高カロリー食や、低たんぱく・低脂肪食は MCI や認知症のリスクを高める可能性は示唆されている。大豆食品、野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取や、ビタミン E を多く含む食べ物が認知症のリスクを軽減（久山町研究、Rotterdam 研究）する可能性についての報告もある。食習慣は、個人レベルで対策が可能なものであり、今後さらなる食習慣と認知症発症の関連を調査する研究が行われることが期待される。

アルツハイマー病協会国際会議 2019 では、健康的な食事、禁煙、定期的な運動、認知刺激といった複数の健康的な生活習慣を選択すれば、認知機能の低下や認知症のリスクを軽減できる可能性があることが報告された（4～5 つの低リスク生活習慣因子を採用した参加者は、低リスク因子の採用が 0～1 つだけの参加者と比べ、アルツハイマー型認知症のリスクが約 60% 低かったという結果）。健康的な生活を心がけ、健康管理を行うことは、認知症の要因と考えられる生活習慣病の予防につながるだけでなく、個人でできる重要な認知症対策ではないだろうか。また、物忘れの症状を自覚したり、あるいは、近辺の人から指摘されればすぐに医療機関を受診し、もし MCI や認知症とされれば、早い段階から認知症発症後に起こりうることを予想して、意思決定ができる段階で自身の希望する生活・医療環境を検討し、記録しておくことも大切である。

#### IV. おわりに

認知症の疾患概念は、19 世紀の終わりから現在までの 100 年余りの間に、病理学や基礎医学などの進歩に伴って加速度的な勢いで確立されようとしている。認知症の診断精度についても、核医学診断技術の進歩によって向上の一途をたどっているといえよう。しかし、いくら早期から高い確率で診断が可能になったとしても、現時点では根本治療が存在しないため、病名の告知が患者本人の人生に与える影響は計り知れないものがある。

一方、世界中でモノクローナル抗体ワクチンなどの疾患修飾薬の開発に力が注がれているため、そう遠くない将来に根本治療が開発される可能性も考えられる。しかし、高齢化のスピードはわれわれの想像を遙かに超えたものであり、その経済的影響は世界規模で危惧されていて、人類が早急に対応しなければならない最重要課題の1つであることは明らかである。わが国でもすでに認知症に起因してさまざまな社会問題が引き起こされており、根本治療の開発を待たずして取り組むべき対応は山積している。根本治療がなく、誰にでも発症する可能性のある認知症を、われわれはどのように受け入れ、サポートしていくべきか、医療関係者だけではなく、一般の個人（全人類）すべてが真剣に考える必要に迫られている。根本治療の開発を期待しつつ、認知症患者を支える法整備や社会環境の構築に取り組み、一人一人が認知症についての知識を深め、予防医療に努めていくことが、現在のわれわれにできるベストなことではないだろうか。

## 参考文献

- 池田学ら, 前頭側頭型痴呆, 老年精神医学雑誌, 14, 905-915, 2003
- 石井賢二, 病態理解と薬剤開発におけるアミロイド PET 検査の現状, 老年期認知症研究会誌, 19, 84-88, 2011
- 伊藤健吾ら, 認知症の診療における核医学診断の現状と展望, 臨床神経学, 57, 479-484, 2017
- 近江翼, 総合病院精神科小考, 埼玉大学紀要(教養学部), 55(1), 15-32, 2019.
- 近江翼ら, 遺伝子マーカー : APOE と TOMM40 を中心に(特集 アルツハイマー病診断のバイオマーカー : 最近の進歩), 老年精神医学雑誌, 24, 148-154, 2013
- 大河内正康ら, 日本発 A $\beta$  サロゲートマーカーの発見と性質—アルツハイマー病の発症前診断マーカーへの応用の可能性—, 精神神経学雑誌, 115(3), 245-252, 2013.
- 檜村正美, 認知症と家族支援(特集 福祉分野に生かす個と家族を支える実践), 家族心理学年報, 36, 95-104, 2018
- 「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～(新オレンジプラン)」, 厚生労働省ホームページ(2015年1月27日公表)  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000072246.html>
- 小阪憲司ら, レビー小体型痴呆, 精神誌, 107, 529-544, 2005
- 統計からみた我が国の高齢者—「敬老の日」にちなんで—, 統計トピックス No.121, 総務省統計局ホームページ(2019年9月15日記事)  
<https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1210.html>
- 徳田隆彦, アルツハイマー型認知症のバイオマーカーの現状と課題, 老年期認知症研究会誌, 21, 39-45, 2016
- 浜田知宏, 高齢者虐待、最多の1万7588件 介護施設で510件, 朝日新聞 DIGITAL(2019年3月26日記事)  
<https://www.asahi.com/articles/ASM3V56D8M3VUTFK01D.html>
- 平成26年度(2014)医療施設(静態・動態)調査・病院報告の概況, 厚生労働省ホームページ  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/14/>
- 本井ゆみ子, タウ蛋白ターゲットの治療薬開発の展望, 神経治療, 35, 340-343, 2018
- Abdullah M, et al, Flotillin is a Novel Diagnostic Blood Marker of Alzheimer's Disease, J Alzheimers Dis, 72(4), 1165-1176, 2019
- Shigemizu D, et al, Risk prediction models for dementia constructed by supervised principal component analysis using miRNA expression data, Communications Biology, 2, 77, 2019
- Livingston G, et al, Dementia prevention, intervention, and care, The Lancet Commissions, 390, 2673-2734, 2017
- Kanai M, et al, Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan, Ann Neurol, 44 (1), 17-26, 1998
- Müller U, et al, A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease, Lancet Neurol, 12(2), 129-

130, 2013

Nakamura A, et al, High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease, Nature,554(7691), 249-254, 2018

Shimada H, et al, Conversion and Reversion Rates in Japanese Older People With Mild Cognitive Impairment, J Am Med Dir Assoc, 18(9), 808.e1-808.e6, 2017

### 表 1. DSM-5 による認知症の診断基準

1. 1つ以上の認知領域（複雑性注意、遂行機能、学習および記憶、言語、知覚-運動、社会的認知）において、以前の行為水準から有意な認知の低下があるという証拠が以下に基づいている：
  - (1) 本人、本人をよく知る情報提供者、または臨床家による、有意な認知機能の低下があったという概念、および
  - (2) 標準化された神経心理学的検査によって、それがなければ他の定量化された臨床的評価によって記録された、実質的な認知行為の障害
2. 毎日の活動において、認知欠損が自立を阻害する（すなわち、最低限、請求書を支払う、内服薬を管理するなどの、複雑な手段的日常生活動作に援助を必要とする）
3. その認知欠損は、せん妄の状況でのみ起こるものではない
4. その認知欠損は、他の精神疾患によってうまく説明されない（例：うつ病、統合失調症）