

## 特別寄稿

## アルツハイマー型認知症の現状と今後

盛岡赤十字病院 脳神経内科

米澤 久司

## 背景

日本は超高齢社会の中にある。超高齢社会とは65歳以上の人口の割合が21%を超えることであるが、2020年の総務省統計ではすでに28.7%になっている。アジア諸国や先進国中에서도飛び抜けて高い数字である。諸外国が今後日本と同じ高齢化に向かっていくことを考えると、高齢化に伴う様々な問題点を早期に抽出し適切な対策を講じ対応ができれば、世界の先端モデルとなりえる。

日本における65歳以上の認知症の割合は、2025年には5人に1人となり、放置できない現状が見えてくる。このままいけば2040年代には、乳幼児も含め日本の全人口の10人に1人が認知症になることが予測されており、医療経済的に破綻してもおかしくない。

久山町研究によれば、この増加する認知症は圧倒的にアルツハイマー型認知症（AD）である。脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症などのその他の認知症の割合はそれほど増えていない<sup>1)</sup>。

また同じ久山町研究から60歳以上の方が生涯で認知症になる割合がどの程度かについて報告しているが、約55%でありおおよそ2人に1人が認知症を発症するとされている<sup>2)</sup>。女性の方が発症率は高いが、ADが女性に多いことにも関連する。

こうしたことを背景に認知症は世界的問題として認識され、解決方法が検討されている。

## アルツハイマー型認知症の病理背景と診断基準の変化

アメリカ合衆国の元大統領のレーガン氏が執務終盤に認知機能低下をきたし、後にADであると報道されたが、この頃を機に認知症研究が進展した。2000年代になり、ADの根本治療薬になり得ると考えられたアミロイドを取り除く治療薬が多数、本格的に第3相の治験まで到達した。

アルツハイマー病は1906年のAlois Alzheimerにより学会発表され<sup>3, 4)</sup>、この報告でアルツハイマー病の老人斑と神経原線維変化（画像は1911年）が初めて報告された。この2つの病理所見が110年以上たった現在でもADの原因の根幹に関わっていると考えられている。老人斑はアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )と呼ばれるペプチドの不溶性の凝集体であり、細胞外に沈着する<sup>5)</sup>。アミロイド前駆体タンパク質（APP）は、細胞膜内にあり正常構造物として機能を有しており、 $A\beta$ は $\beta$ -および $\gamma$ -セクレターゼによって切断された後に形成されるタンパク質ペプチドで細胞外に放出される。 $\gamma$ -セクレターゼはプレセニリンを活性中心とする複合体の酵素であり、中枢にある $\beta$ -セクレターゼ1（BACE1）がアミロイドの切り出しに関与し治療薬の一つのターゲットとされる。

一方神経原線維変化はタウと呼ばれる神経軸索内の微小（Microtubules）に局在する構造的微小管関連タンパク質が、過剰にリン酸化され不溶性の蛋白で神経細胞や神経の突起の中にできる線維構造物である。老人斑と神経原線維変化の関係は、 $A\beta$ の産生・蓄積がタウの変性よりも上流に位置すると考

えられアミロイドカスケード仮説と呼ばれ広く支持されてきた<sup>6)</sup>。アミロイド前駆蛋白から $\beta$ ,  $\gamma$ セクレターゼにより切り出されたアミロイドは、アミノ酸の数が主に40と42個 ( $A\beta$  40,  $A\beta$  42) であり、 $A\beta$  42は $A\beta$  40に比べて量的には少ないが、高い凝集能と強力な神経毒性を有するペプチドであることが知られており、ADの病態形成に特に重要とされている。

ADと確定診断するためには病理は必須であり、最終的に病理解剖所見が必要である。しかし、確実な診断が病理でしか行えないことは、治療薬を考えていく上で一つの大きなハードルであった。人を対象とした研究では、病理学的に均一な集団を抽出する必要がある。生きている人間で病理背景をある程度整え確定する、バイオマーカーを用いた診断基準が確立されてきた<sup>7)</sup>。

その一つがポジトロンCT (Positron emission tomography: PET) によるものである。ピッツバーグ大学の<sup>11</sup>C-PiBはその代表で現在もゴールドスタンダードとして使用されている。サイクロトロンにより合成された<sup>11</sup>C標識核種は半減期が20分程度のため、半減期が約2時間の<sup>18</sup>F標識核種の数種類のコンパウンドが考えられ、岩手医大では柴田らが、<sup>18</sup>F-Florbetapirを用いたPET研究<sup>8)</sup>を行いADのアミロイドの沈着を確認し、その有用性を検討した。現在この<sup>18</sup>F-Florbetapirは治験が行われ合成・使用基準が厳格に定められているが、保険未収載であるため高額で一般的な臨床としては頻りに検査は行えないが、in vivoでアミロイドを確認できる方法があることは診断上、非常に重要である。もう一つのバイオマーカーは脳脊髄液中のアミロイド蛋白、タウ蛋白による検討である。AD患者の脳脊髄液中の $A\beta$  42濃度の低下が確認され<sup>9, 10)</sup>、AD診断に有用であることが示された<sup>11)</sup>。脳脊髄液中の $A\beta$  42の減少はアルツハイマー病の前駆状態の軽度認知機能障害を含めpreclinicalな時期にも観察されることが報告されている<sup>12)</sup>。また $A\beta$  42の減少に加え、リン酸化タウの増加もバイオマーカーとして有用とされている。しかしこれらのバイオマーカーも現時点でADに対して保険収載はされていない

ため、日常診療上では自由に検査ができないのは残念である。

優れたバイオマーカーの出現によりin vivoでの診断についての確実性は増してきたが、後述の複合的病理所見の問題など今後の課題も未だ山積している。

## Glymphatic system説：脳内老廃物質の排除システム

さて、ADではなぜ $A\beta$  42が髄液で減少するのであろうか。ADでは脳実質から脳脊髄液へのクリアランスが悪化し、様々な代謝物質が脳外に排泄できず脳内に蓄積するためと考えられている。脳内からの老廃物の排泄システムについての研究は近年めざましい発展があった。

40年ほど前までは脳にはリンパの循環システムがないと考えられていた。このため脳内のマイクログリアなどを介した免疫関連細胞がどのように脳外と連絡しているのかについては謎のままであった。1980年頃から多くの研究者により、髄腔内の代謝物がクモ膜下腔を經由してリンパ節に入り込むことが研究されてきた。2012年にIliffらの動物実験で血管周囲腔を流れる脳脊髄液が $A\beta$ を含む脳内物質の排出を促進していることがわかった<sup>13)</sup>。動脈の血管周囲腔にはアストロサイトの足突起が基底膜に沿って並んでいるが、その足突起には沢山の水チャンネルのアクアポリン (AQP) 4が発現しており、動脈周囲に水の流動を生じる。この水が動脈の拍動により血管周囲から脳組織間液に対流を生じさせ、静脈血管周囲腔内を静脈流と順行性に進み、脳脊髄液から頸部リンパ節や静脈洞に流入するとことを報告した。脳外へ物質を排出する機構である。この系のことを「グリア」と「リンパ流」ということからの造語としてGlymphatic systemと呼ぶことを、Nedergaardらが提唱した<sup>14)</sup>。

この経路の他にもいくつかの別な脳内からの排出機構の報告もある。たとえばLouveau<sup>15)</sup>やAspelund<sup>16)</sup>によってマウスの硬膜上にリンパ管が発見され、頭蓋内の脳脊髄液がこの系を使って排出されることも示されている。

これらのシステムの異常については多数の神経変性疾患や抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎等についても研究され、また脳血管障害でのsmall vessel disease等<sup>18)</sup>も含め、将来的に病態の解明や治療ターゲットとしても注目されている。

特にADに関しては、髄液中のA $\beta$ 42の減少が脳内のアミロイドの沈着にかかわるA $\beta$ 42の排泄障害によるものと推測されており、今後の重要な治療ターゲットとしても認識されてきている<sup>19)</sup>。

## 治療法の開発の現状・根本治療の可能性は？

現在ADの薬は、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種類がある。脳内のアセチルコリンを増やす効果が中心であるが、効果は劇的とはいえないものの認知機能の改善と進行遅延については多くのエビデンスがある。

### ① アミロイドに対する加療

前述のようにADのアミロイドカスケードで上流にある病態はA $\beta$ の沈着であると考えられてきた。これに合わせ様々な薬が開発され治験が行われてきた。アミロイドを沈着させない、取り除くための加療である。この系統の薬の治験開始時には根本治療に近づけるのではないかと期待された。まず、脳内に蓄積したアミロイドを取り除く治療法が考えられ臨床試験が行われた。アミロイドは不溶性蛋白であり脳内での分解が難しい。そのため免疫を介してアミロイド自体を排除することが考えられワクチン療法の開発が行われた。しかし免疫反応が強く、脳脊髄炎(ME)を発症する症例が出現し中止された<sup>20)</sup>。

次にA $\beta$ の切り出しに関係する $\gamma$ セクレターゼに対する阻害薬が開発された<sup>21)</sup>。アミロイドの産生を抑制するための方法である。Semagacestatの第3相試験が行われたが中間解析で効果が証明できなかった。さらに、Notch蛋白の働きも阻害することが分かり中止に追い込まれた。

後の研究でSemagacestatは細胞の外に分泌されるA $\beta$ については減少させるが、細胞内のA $\beta$ は逆に増加されることが示された。この結果は $\gamma$ セクレターゼが単なるA $\beta$ の切り出しをしているのみなら

ず、細胞膜内の脂溶性環境から細胞膜表面の水溶性環境へ排出させる作用を持つことが想定され、目標とした $\gamma$ セクレターゼ阻害薬としての役割と異なるメカニズムにより効果が得られなかった可能性が示唆<sup>22)</sup>されている。

$\gamma$ セクレターゼの治験の結果を踏まえ、進行したADでは変性が進みすぎ治験での判定上回復が期待できないと認識された。このため多くの治験がその対象を、ADのうち初期のADまたは、MCI due to ADとした。またADに対する純粋な効果を期待し、AD以外の認知症を除外する基準が強化された。前述のバイオマーカーを用いた診断基準が重視され、ADの認知機能障害が記憶力障害から始まることからテストバッテリーも厳密化された。バイオマーカーにより病理背景上も可能な限り均一な集団を対象として効果を判定する方向性となった。 $\gamma$ セクレターゼと同様にアミロイドの切り出しに関連している $\beta$ セクレターゼ阻害薬の治験や、アミロイドの前駆体に対しての抗体療法の治験が行われた。

岩手医大でも多数の治験に参加した。PETまたは髄液マーカーのいずれかと認知機能テストバッテリーで絞り込むと治験候補者4~6人に1人程度しか参加できなかったが、抽出割合はこれでも全国的に見ると良い方であった。中には、我々の研究でPETによりアミロイドの蓄積が確認されADとして矛盾しない症例でも認知機能検査にて参加できないケースがあるなど厳しいクライテリアであった。

Solanezumabは抗体療法であったが、MCI/初期ADのいずれでも有意な結果が出なかった<sup>23)</sup>のには驚かされた。他にも抗体療法の治験があったが中間解析で効果が認められないと判断され中止された。治験の中にはPETや髄液所見でアミロイドが脳から除去されている事実が認められていても、効果が得られなかったものもあった。アミロイド仮説に一石を投じることになってしまった。主要なエンドポイントを確認する前に、多くの治験が中間解析にて「治験薬を継続するメリットが、デメリットを上回れない」と判断され中止されていった。Aducanumab<sup>24)</sup>もその一つであり、治験はエンドポイントを待たず中止された。しかし、エーザイとバイオジェンは新

たな症例を加えて最終解析を行い、EMERGE試験では、主要評価項目を達成したと再度発表した。CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) が高用量群 (547例) でプラセボ群に比し、23%有意に減少した ( $p=0.01$ ) というので、現在疾患修飾薬として米食品医薬品局 (FDA) に申請が行われ、薬剤として市場に出るかの判断を待っている段階である。2021年6月に最終審査の結果がわかる。本稿が出る頃には結論が出ているころと思われるが、もし市場にこの類の薬が発売されMCIが適応となった場合、MCI due to ADであることをどのように判断するのか、高額の治療薬になる可能性もあり、ADが進行したときに薬剤の継続使用が可能なのかなど新たな問題点も見えてくる。

$\beta$ セクレターゼ阻害薬1 (BACE1) も数社の治験が行われた。verubecestatは前駆ADを対象に行っていた第3相試験<sup>25)</sup>が中止された。同様にumibecestatも試験を中止した。

このような様々にA $\beta$ に関する治験の結果、A $\beta$ を取り除くことは進行したADに対する根本治療になり得ないばかりか、疾患修飾薬にもなり得ないということがはっきりした。A $\beta$ が本当にADのアミロイドカスケードでの上流であるのかに対しても一部研究者から疑問の声があがった。

プレセニリン1, 2の遺伝子変異をもつ家族性のアルツハイマー病の発症前の症例に対して抗体療法の治験が行われている。プレセニリンは前述の $\gamma$ セクレターゼの活性中心に位置する物質であるが、プレセニリンの遺伝子異常を持つと、必ず若年性認知症を発症し、その発症年齢は家族内でほぼ同一であることが知られている。この集団にアミロイドの蓄積を抑制する治療介入をする治験である。すなわちA $\beta$ を発症前に蓄積をさせないようにすることで、AD発症が抑制されるかをみる試験である。

またいわゆるプレクリニカルADと言われる脳内にアミロイド蛋白の蓄積が認められるが、未発症の健常者に対し、A $\beta$ 蓄積を抑える治験も行われている。

この2つの治験の最大の意義は、臨床的な発症前であればアミロイドの蓄積を抑制することで認知症

の発症を防げるか否かがはっきりすることであろう。もしこの発症前の状況でもアミロイド蓄積を抑制する療法でADの発症を防ぐことができなければ、アミロイド仮説自体が誤りであるか、あるいはアミロイドの蓄積は認知症発症へのスイッチの役割しかなく、治療ターゲットに用いることは困難ということになる。非常に医学的には興味深い内容である。

プレセニリン遺伝子の異常症例においては予防的な価値を見いだすことは重要であり、プレセニリン遺伝子異常を有する症例については倫理的にも医学的にも正しい方向性と思われる。しかし発病前にアミロイドを取り除くことがAD発症の予防的な価値が高いという結論が得られた場合にはいくつか検討を要する問題があるように思う。一つは脳内にアミロイドがたまってADを発症しない、つまり治療を必要としない人がいる可能性であり科学的な検討が必要である。もう一つは現医療体制では医療格差を生むことになりかねない点である。発症前治療に効果があり、発症予防には早期に薬剤投与が必要と分かった場合でも、現体制では保健医療の範囲ではない。自費で発症前にアミロイドの蓄積を確認でき予防的な加療は行うことは、極一部の経済的ゆとりのある人にしか利益がない。感度、特異度が高い安価で簡便な検査法が確立し、予防医学にも国が「医療費」を補助する制度が確立できなければ万人の利益にはなり得ないと思われる。

## ②タウをターゲットする治療法開発の現状

アミロイド仮説の揺らぎだけではなく、以前から臨床症状とリン酸化タウの関係についても広く研究されている。従来の研究でもA $\beta$ の蓄積と認知機能の低下は平行しないことが示されている<sup>26, 27, 28)</sup>。一方タウは正常者でも海馬傍回に蓄積するものの、ADになると海馬傍回を超え辺縁系へと広がること、Braakらが剖検脳を用い検証し報告している<sup>29)</sup>。しかも重要な点はタウの沈着とその沈着の拡大が認知機能と相関する点にある<sup>30, 31, 32)</sup>。このような経緯もあり現在タウに対する治療法は新たなターゲットとして注目され、バイオマーカの開発なども進んできている。タウは微小管に結合する領域の線

り返し配列の数により3リピート、4リピートが存在し、異常リン酸化によりADの他、様々な変性疾患と関連することが知られており、タウオパチーと呼ばれる。ピック型の前頭側頭葉変性症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症などが含まれる。

リン酸化タウに対する抗体療法がADに対する治験として行われているが、現時点では良い効果は未だ確認されていない。

### ADの早期発見の重要性：根本治療にはほど遠い現状を踏まえて。

世界でも認知症の中で最も多いADは、医療費の面からも早々の解決が望まれるが、根本治療法は未だ現実のものとならず、AducanumabがMCI due to ADあるいは初期ADに疾患修飾薬として認められたとしても、進行したADには適応にはならない。

この点からもう一度現状を把握し、認知症対策の方針を立てていく必要がある。日本では2017年に新オレンジプランが発表された。7つの柱を主体とする。詳細は省略するがそのうちの第2の柱は「認知症の容態に応じた適時・適切な医療・介護等の提供」と書かれている。この「容態に応じた」は重要なポイントである。認知症に対する社会的なニーズの一つは、夜間の不穏、妄想、易怒性、攻撃性、徘徊、せん妄等の認知症に伴う行動・心理症状(BPSD: Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)への対応である。認知症におけるBPSDに対して適応薬がないが、厚生労働省から向精神薬を適応外使用ではあるが使用指針が提示されており保健医療が可能となっている。しかし、根本的な問題解決ではないのに加え、臨床試験や治験が行われておらず科学的データが非常に少ない。

また、老年医学会からは向精神薬の使用が生命予後に悪影響があることも報告され注意が必要である。

BPSDはAD時期ではなく、MCIの時期にはすでに出現していることが報告されている<sup>33, 34)</sup>。

MCIの時期には、患者自身がMCIであることは自覚できず、その周囲の人々も気がついていないことが多い。この時期にBPSDの小さな芽を摘まない

とBPSDは社会生活が困難な状態に成長し後戻りが出来なくなる。BPSDがあっても種類によっては社会生活を送ることが出来るが、易怒性・暴力性・攻撃性がでてしまうと、「容態に応じた適時・適切な医療・介護」を行うことはきわめて困難で「鎮静」を目的とした加療を必要とされる。この「鎮静」は新オレンジプランの5の柱の「認知症の人を含む高齢者にやさしい地域づくりの推進」に反しているが、実社会の中ではこの点が求められるケースが多い。MCIのうちから社会と本人が共に目標を定め、出来るだけ社会の一員として生活を続けることが必要であり重要である。

AD・イコール・何も出来ない人という発想は大きな間違いである。いわゆる「昔取った杵柄」で、慣れた技術。技能などは手続き記憶として残っており、認知症になっても出来ることが多い。

例えば大工仕事であれば、墨付け通りに切ったり、かながけをしたりするのは一般の人よりははるかに上手に出来ることも多い。もちろん進行に伴いできあがりの確認が不十分になっていくこともある。また比較的AD初期の段階でも一連の行為が途中で中断されてしまうと目的と仕事の進行の度合いをわすれて完成に至らなかったり、作業ゴール自体を忘れ要求とは異なる仕上げになってしまうことがあり、周囲からのサポートは必要である。仕事の達成感などは心地よいという感情と結びつくことで感情面での安定が得られやすい。加齢やMCI、認知症では複数タスクを同時にこなすことが苦手になりやすいといわれており、慌てさせずにゆっくりとサポートをすることが必要である。

車の運転は認知症と診断されると現在は禁止になるが、車を動かすことは認知症が進んでも可能であり、運転するための複数のタスクをこなすことは認知機能の維持にもマイナスにはならない。

ただし、車の運転に関しては、MCIの時期に小さくても事故を起こした人を見ると事故後に急に認知機能が低下しADにコンバートする症例を数例経験した。統計学的な見解ではないが、事故の精神的なストレスにより身体的なストレスが加わらなくても病状が進行する可能性がある。運転中にちょっとし

た予想外の状態が生じると冷静な判断が間に合わず、重量のある車は一気に凶器へと変貌し場合によっては周囲を巻き込む大きな事故になる可能性もある。道路交通法の改正により認知症と診断されると現在免許の取り消しまたは停止になるが、これは「妥当な法律」と考えるべきかもしれない。ただし、交通手段の代替については交通難民を出さないためにも政治を含めた対応が必要なのは言うまでもない。

ADは病期の進行に伴い広範囲に様々な能力が低下するが、MCIや初期の認知機能低下の中心は近時記憶の障害、エピソード記憶の障害である。初期に生じるBPSDの例を挙げると、大事な約束ごとであっても約束したこと自体を忘れることにより、約束した・しないで済ませて、信頼関係が崩れてしまうことや、お金に関する不安から窃盗を恐れ財布などをいつもとちがうところにしまい、翌日に別の場所にしまったこと自体を忘れ、自分では発見できず、財布を盗まれたと判断してしまういわゆる「ものとられ妄想」が生じたりすることが挙げられる。いずれも近時記憶の障害に起因する。さらにこの時期には記銘していることと、忘却することが入り交じるため、周囲からは「都合良く忘れる」と思われ、病的な扱いがされにくい。患者自身は近時記憶障害を自覚できておらず、以前の自分との漠然とした変化に対しイライラ感が生じる。イライラから身近で普段から嫌悪感があるような人物に対して攻撃的な態度をとったり犯人扱いしたり、警察沙汰にしたりすることがありトラブルが生じやすい。周囲にいる人が論理的に自分や第三者の正当性を強調し、強く患者の非を責めるとMCI、初期ADではその否定されたことのみを記憶にとどめ、詳細な経過は忘却することにより、さらに人間関係が悪化したり感情的な不快感だけが増幅することがある。獲得された不快感は遠隔記憶のなかに記銘され、人間関係を修復することは期待できなくなっていく。軽度認知障害のうちに早々に物忘れを自覚することや、自分でメモをとるなどの習慣づけや生活をサポートすることにより周囲との関係悪化を防いだり、暴力的、攻撃的なBPSDに発展せず社会生活を送ることも可能と思わ

れる。人間関係が悪化した直後であれば、良き関係の頃を想起し繰り返しすり込むことで、関係修復ができる可能性もある。

前述の通り妄想、無関心、攻撃的・暴力的など生活に悪影響があるBPSDで認知症と気がつかれる症例が多いが、社会的には、直ちにそのBPSDを解決することが望まれる。しかしBPSDを最小限に抑えるためには、早期に健忘に気がつき、BPSDを生じる要素を早々に摘み取ることが重要である。従ってMCIの時期に診断をつけることが鍵となると思われる。

我々は早期発見のためにいくつかの方法を報告してきた。検診の現場や非専門医でも短時間で施行できるワンフレーズスクリーニング法についてまず検討を行った<sup>35)</sup>。「最近のニュース」を尋ねることで、感度は79.5%、特異度94.4%の精度で記銘力障害を有する対象を抽出することが可能であったことを報告した。またアルツハイマー型認知症では多数の症例で取り繕い反応があることも判明した。ワンフレーズスクリーニングは優れたスクリーニング法として評価され、様々なタブレット型の認知症スクリーニングにも広く用いられている。しかし、長期にわたるニュース、例えば東日本大震災の発災後しばらくの間や、現在のコロナ禍のニュースなどがある場合には被検者の回答の正誤を検者が判断に窮したり、曖昧な回答でも「正解」と判断せざるを得なかったりする場合があることも分かってきた。

そのため、老研式活動能力指標<sup>36)</sup>を用いさらなるスクリーニングが出来ないかについても検討した。老研式活動能力指標は、早期を含むADの重症度に応じた評価が可能な尺度である。待合などの時間に家族と本人に簡単なアンケート形式で答えて貰うことが可能である。家族評価の得点を用いると、MCIおよびADは十分な精度をもって判別できることがわかり、さらにMCIの判別では、本人と家族の評価の不一致数により精度高く見つけ出せることが分かった<sup>37)</sup>。老研式活動能力指標の項目で、家族と、アルツハイマー病患者本人の回答をみると、例えば、「銀行預金、郵便貯金の出し入れが自分で出来ますか」「年金などの書類が書けますか」「病院を

見舞うことが出来ますか」などの質問項目では家族は客観的にみて「出来ない」と感じるが、本人は「出来る」と答えることが多かった。ADのこの反応は取り繕い反応の可能性もあるが、ADの方はアンケートにまじめ取り組み自分の考える「正誤」を記載している。このため取り繕っているのではなく、近時記憶やエピソード記憶が障害により過去の自分を現在の自分として脳裏に投影し回答を出すためと考えられる。

ADでは記銘力、エピソード記憶がまず障害されると記載してきた。脳の中で、新しい記憶が障害される理由は、脳内の情報が残らず消えてしまうのか、情報は脳内にはあるが記憶の呼び起しが出来ないのか。記憶の貯蔵、保持、想起のどの段階で障害されるかについて解明されていない。またADの進行状態で記憶の貯蔵、保持、早期の障害の割合に変化が生じるのかについても十分な検証がなされていなかった。我々は代表的な認知機能検査の下位項目を詳細に検討し、MCIや初期のADのみならず、中等度に進行したFunctional Assessment Staging (FAST) 5<sup>38)</sup>のADでも脳内にある程度記銘され、想起がより強く障害されていることが分かった<sup>39)</sup>。絵、顔写真再認と言語を介した手がかり再生を比較すると、絵・顔写真の有正答者数が言語よりも高い傾向にあった<sup>39)</sup>。これについては言語性記憶と視覚性記憶、相貌認知に関与する脳の局在が異なると推測されており<sup>40, 41)</sup>このことが関与していると思われる。言語以外の手段を利用することにより近時記憶再生ができる可能性があり、生活上の記憶の想起を工夫によりできる可能性がでてきた。QOLの維持の一助に出来るかもしれない。

時に施設を利用しているAD例では、特定の施設職員や他の入所者の一人に対して攻撃的になるということ相談されることある。明確な理由はAD本人にも分からなくても、おそらく顔の記憶は記銘されやすいため漠然とした嫌悪感情がむすびついて冷静を保てなくなるようなことが推測される。

## 病理学的な新たな諸問題

ADの診断は老人斑と神経原線維変化が重要であ

ることを記載したが、ADの約50~60%にはレビー小体が存在することが知られている<sup>42, 43)</sup>。

臨床症候上はADと診断され、病理学的にレビー小体を大脳皮質に合併する例では認知症の進行にどのような影響が出るのかは未だ分かっていない。AD症例で臨床的にDLBの症候を呈する場合には、認知機能の低下がADよりも早いとされている<sup>44)</sup>。レビー小体の合併のみならず、複数の異なった病理を合併している症例も決して希ではない。

一方でAD類似の症状を呈しているが、病理背景がADではないこともある。たとえば海馬硬化とTDP-43の沈着を認め得るCARTS (cerebral age-related TDP-43 with sclerosis) が報告された<sup>45)</sup>。剖検でなければ診断できない例もまだまだある。

認知症の病理背景を臨床的に判断することは難しいが、疾患ごとの症候やバイオマーカーについても詳細に検討する必要がある。ADであるが、海馬の体積萎縮にはTDP-43の関与もあることが報告されている<sup>46)</sup>。

また臨床的にはADであり、神経原線維変化がありながらアミロイド病理を持たない症例の報告もある。山田らにより報告された神経原変化型老年期認知症 (Senile dementia of the neurofibrillary tangle type : SD-NFT) はアミロイド斑がほとんど認められない認知症であり<sup>47)</sup>、神経原線維変化の分布は正常加齢に近いとされる。このような病態を含め、PART (primary age-related tauopathy) という概念が近年紹介された。90歳を超える認知症の20%を占めると言われている<sup>48)</sup>。

オレンジプランの第5の柱は「認知症の人を含む高齢者にやさしい地域づくりの推進」と書かれている。重要な点は認知症の種類により進行速度、薬剤の反応性、BPSDの発生機序や症状に違いがある点である。認知症の分類もなしに「認知症」として一括りにした状況では「やさしい地域づくり」はおそらく不可能である。できるだけ正しい診断は必要である。もちろん脳病理が不明のため途中で診断が変わることもままある。特にレビー小体型認知症はADと病理学的に高頻度で合併するため、症状が典型になるまで分からないこともある。その個人個人

と病状の進行度にあわせて「優しい町づくり」を考えていかねばならない。

### 認知症発症者を減らすために。

令和元年6月20日厚生労働省老健局資料「認知症施策の総合的な推進について」のなかで認知症の有病率をみると5年刻み65～69歳で1.5%、70～74歳で3.6%、75～79歳で10.4%、80～84歳で22.4%、85～89歳で44.3%、90歳以上で64.2%であり、年齢と共に指数関数的に増加している。この結果を見て、もし平均寿命に変化がなければ、各個人の発症が平均で5年遅らせることができれば、例えば75～79歳では10.4%から3.6%へととなり、各年代でADを減らすことが可能になる。もちろん各年代で母集団数が異なるため数字の減少は正確ではなく簡単ではないものの、横断面での認知症を減らすことは可能であると考えられる。

社会に対してどのような介入をすると認知症発症がおくれるのか。例えば運動習慣や食品などの研究が多数報告されている。ポリフェノールは抗酸化物質として体内の活性酸素を中和する物質として有名であるが、そのうちの一つであるロスマリン酸も最近注目を集めている。植物のローズマリーといえれば分かりやすく、その抽出物であるといわれると理解もしやすい。この抽出成分によるアロマセラピーがアルツハイマー型認知症によいとの報告<sup>49)</sup>があるが、この成分は紫蘇等にも含まれている。ロスマリン酸がアミロイド凝集を減らすことも報告されており<sup>50)</sup>食品から発症を遅延させることも期待されている。カレーなどのクルクミンも抗炎症作用、抗酸化作用やアミロイド凝集抑制などの効果があることがあり発症抑制があることが期待されている。現在でも多数の研究がなされている<sup>51, 52)</sup>。一方アメリカや中国などの研究では発症抑制に有意差がみられず否定的な意見もある<sup>52)</sup>。久山町の研究では和食+やさしい+乳製品<sup>53)</sup>が、発症抑制因子として報告されている。質の高い睡眠は、ADを発症するリスクの低下と関連していたという報告<sup>54)</sup>もある。

睡眠時間（自己申告）の短縮と皮質のA $\beta$ 沈着とに相関があることが示された<sup>54)</sup>。ADのマウスモデ

ルでは、ヒトで行われた観察と一致して、慢性的な睡眠制限がアミロイドプラークの形態を増強することが明らかになった。Glymphatic systemの障害との関連が予測されている。また睡眠に至るまでの時間が30分以上であったり、睡眠時間が5時間以内であると認知症の発症リスクが高まることも報告<sup>55)</sup>されている。

このような様々な食品や生活様式が本当に日本人においても認知症の発症抑制因子として期待できるかは前向きコホートによる科学的なデータが必要と思われる。

様々な取り組みが行われているが、「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究（AMED日本医療研究開発機構）」（JPSC-AD）もその一つで、九州大学が中心となり久山町を含め全国8カ所で行われている1万人規模の前向きコホート研究である。岩手県では矢巾町に協力を頂き、岩手医大脳神経内科・老年科、公衆衛生学が中心となって研究に参加をしている。現在ベースラインの横断的研究成果がまとまりつつある。疾患の診断基準を標準化し、血液、食品を含めた生活習慣・環境、運動能力、頭部MRI、ゲノム・オミックスデータなど多岐にわたる詳細なデータを集積しつつ、防御因子の同定、認知症発症リスク、診断マーカー、あらたな治療法の開発などを目指している。このような中から確実なエビデンスを持って、認知症の発症を遅らせる因子や、病気の機序の本体に関わる知見が見つかることを大いに期待している。

### 最後に

沢山のADに対する治験が行われ、結果的には大きな成果が上がらなかったように見えるが、研究は一步步進みいくつもの新しい知見が得られている。根本とさえいえずとも疾患修飾薬の治療ターゲットの幅も広がりつつある。どの研究にも多大な労力・人員・経費が必要である。高齢化最先端国としてコロナ問題に大きな予算を取られる中、長期的な日本を救う研究にも引き続き国として研究のサポートや多くの予算を割いて頂きたいものである。

文 献

- 1) Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y et al : Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community : the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand.* 122 : 319-25, 2010
- 2) Yoshida D, Ohara T, Hata J et al : Lifetime cumulative incidence of dementia in a community-dwelling elderly population in Japan. *Neurology* 95 : e508-e518, 2020
- 3) Alzheimer A : Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatrie und phychish-Gerichtliche Medizin, (Berlin)* 64 : 146-148, 1907
- 4) Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR : An English Translation of Alzheimer's 1907 Paper, "ijber eine eigenartige Erlranlung der Hirnrinde *Clinical Anatomy* 8 : 429-431, 1995
- 5) Cras P, Kawai M, Lower D et al : Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88 : 7552-6., 1991
- 6) Hardy J, Selkoe DJ : The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease : progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 297 : 353-356. 2002
- 7) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K et. al : NIA-AA Research Framework : Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 14 : 535-562, 2018
- 8) 柴田俊秀, 米澤久司, 高橋純子他 : 18F-AV45 (Florbetapir F 18) を用いた認知症における脳アミロイドイメージング 脳循環代謝26. 11-18, 2015
- 9) Tamaoka A, Sawamura N, Fukushima T et al : Amyloid beta protein 42 (43) in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 148 : 41-45. 1997
- 10) Shoji M, Matsubara E, Kanai M et al : Combination assay of CSF tau, A betal-40 and A betal-42 (43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 158 : 134-140, 1998
- 11) Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E et al : Cerebrospinal fluid tau and A beta42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett.* 273 : 5-8, 1999
- 12) Skoog I, Davidsson P, Aevansson O et. al : Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia : a population-based study in 85-year-olds. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 15 : 169-176, 2003
- 13) Iliff JJ, Wang M, Liao Y et al : A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med.* 4 : 147 ra111, 2012
- 14) Nedergaard M : Neuroscience Garbage truck of the brain. *Science.* 340 : 1529-30, 2013
- 15) Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ et al : Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 523 : 337-41, 2015
- 16) Aspelund A, Antila S, Proulx ST et al : A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 212 : 991-9, 2015
- 17) Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M : The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 17 : 1016-1024, 2018

- 18) Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI et al : Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond)* . 131 : 2257-2274, 2017
- 19) Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V et al : Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 330 : 1774, 2010
- 20) Pride M, Seubert P, Grundman M, et al : Progress in the active immunotherapeutic approach to Alzheimer's disease : clinical investigations into AN1792-associated meningoencephalitis. *Neurodegener Dis*. 5 : 194-6, 2008
- 21) Doody RS, Raman R, Farlow M, et al : A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. : 369 : 341-50, 2013
- 22) Tagami S, Yanagida, Kodama TS et al : Semagacestat Is a Pseudo-Inhibitor of  $\gamma$ -Secretase *Cell Rep*. 21 : 259-273, 2017
- 23) Siemers E, Holdridge KC, Sundell KL et al : Function and clinical meaningfulness of treatments for mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* . 2 : 105-12, 2016
- 24) Sevigny J, Chiao P, Weinreb PH et al : Addendum : The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537 : 50-56, 2016
- 25) Egan MF, Kost J, Voss T et al : Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 380 : 1408-1420, 2019
- 26) Li Y, Rinne JO, Mosconi L et al : Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Nucl Med Mol Imaging* 35 : 2169-81, 2008
- 27) Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M et al : Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 139 : 1551-67, 2016
- 28) Hatashita S, Yamasaki H : Clinically different stages of Alzheimer's disease associated by amyloid deposition with [<sup>11</sup>C]-PIB PET imaging. *Alzheimers Dis*. 21 : 995-1003, 2010
- 29) Braak H, Braak E : Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 18 : 351-7, 1997
- 30) Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K et al : Tau and A $\beta$  imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 8 : 338ra66, 2016
- 31) Shimada H, Kitamura S, Shinotoh H et al : Association between A $\beta$  and tau accumulations and their influence on clinical features in aging and Alzheimer's disease spectrum brains : A [<sup>11</sup>C] PBB3-PET study. *Alzheimers Dement* 6 : 11-20, 2016
- 32) Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET et al : Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. 42 (3 Pt 1) : 631-9, 1992
- 33) Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F et al : Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 18 : 17-21, 2004
- 34) Lyketsos CG, Lopez O, Jones B et al : Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment : results from the cardiovascular health study. *JAMA* 288 : 1475-1483, 2002.
- 35) 藤澤 豊, 米澤久司, 鈴木真紗子他 : アルツハイマー病早期抽出のためのワンフリーズクリーニング法の開発と妥当性の検討. *日老医誌* 50 : 392-399, 2013

- 36) 古谷野亘, 柴田 博, 中里克治, 他: 地域老人における活動能力の測定—老研式活動能力指標の開発—. 日公衛誌 34 : 109—114, 1987
- 37) 赤坂 博, 米澤久司, 高橋純子他 MCI・早期アルツハイマー病の短時間スクリーニング法の検討 —老研式活動能力指標の自己評価と家族評価を用いて— 日老医誌 57 : 182-194, 2020
- 38) Sclan SG, Reisberg B : Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease : reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 4 Suppl 1 : 55-69, 1992
- 39) 佐藤光信, 米澤久司, 工藤雅子他 : アルツハイマー病における病期別記録・保持能力の検討 日老医誌; 56 : 273-282, 2019
- 40) McCarthy RA, Warrington EK : 認知神経心理学 (相馬芳明, 本田仁視監訳), 医学書院, 東京, 1996, p246-247.
- 41) Barton JJS, Cherkasova MV, Hefter R : The covert priming effect of faces in prosopagnosia. *Neurology* 63 : 2062-2068, 2004
- 42) Nelson PT, Abner EL, Schmitt FA et al. Modeling the association between 43 different clinical and pathological variables and the severity of cognitive impairment in a large autopsy cohort of elderly persons. *Brain Pathol.* 20 : 66-79, 2010.
- 43) Tsuang DW, Riekse RG, Purganan KM et al : Lewy body pathology in late-onset familial Alzheimer's disease : a clinicopathological case series. *J Alzheimers Dis* 9 : 235-42, 2006
- 44) Beach TG, Malek-Ahmadi P, Edward Z et al : Faster Cognitive Decline in Alzheimer's Disease with Clinically-Unsuspected Lewy Body Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 77 : 483, 2018
- 45) Nelson PT, Trojanowski JQ, Abner EL et al : "New Old Pathologies" : AD, PART, and Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis (CARTS) . *J Neuropathol Exp Neurol* 75 : 482-498, 2016
- 46) Josephs KA, Dickson DW, Tosakulwong N, et al : Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease : a longitudinal retrospective study. *Lancet Neurol* November ; 16 : 917-24, 2017.
- 47) Yamada M. Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia) : neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 23 : 311-7, 2003
- 48) Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA et al : Primary age-related tauopathy (PART) : a common pathology associated with human aging. *Acta neuropathol* 128 : 755-766, 2014
- 49) 神保太樹、浦上克哉 高度アルツハイマー病患者に対するアロマセラピーの有用性 日本アロマセラピー学会誌 7 : 43-48, 2008
- 50) Hase T, Shishido S, Yamamoto S, et al : Rosmarinic acid suppresses Alzheimer's disease development by reducing amyloid beta aggregation by increasing monoamine secretion. *Sci Rep.* 18 ; 9 : 8711, 2019
- 51) Voulgaropoulou SD, van Amelsvoort TAMJ, Prickaerts J et al : The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging : A systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Brain Res.* 15 : 1725, 2019
- 52) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. REVIEW : Curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther.* 16 : 285-97, 2010
- 53) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, et al : Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population : the Hisayama Study *Am J Clin Nutr.* 97 : 1076-82, 2013
- 54) Noyce J, Klein C : Genetic Risk of Alzheimer's

Disease–Sleepless with the Enemy. *Ann Neurol.* 89 : 27–29, 2021

- 55) Robbins R, Quan SF, Weaver MD, et al :  
Examining sleep deficiency and disturbance  
and their risk for incident dementia and all-  
cause mortality in older adults across 5  
years in the United States. *Aging (Albany  
NY)* . 13 : 3254–3268, 2021