

認知症ケアと神経科学の進歩

館野 周

日本医科大学精神医学

Advances in Dementia Care and Neurosciences

Amane Tateno

Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School

Key words: alzheimer's disease, positron emission tomography, disease modifying drug

はじめに

社会に与える影響の大きさの点から、近年の神経科学分野における進展の大きな成果と言えるものとして認知症の病態に働きかける新たな作用機序の治療薬の登場が挙げられる。この画期的な治療による治療戦略の変化は今後の他の神経変性疾患や老年期精神疾患治療にも波及することが期待される。

わが国では2004年に痴呆症から認知症への名称変更がなされて以降の20年間で、診断および治療の点で認知症を取り巻く環境は大きく変化した。診断においては、従来の臨床症状に基づくアルツハイマー病(AD)の診断は感度特異度ともに80%前後であり、また病態を反映するものではない点などが問題点とされていた。陽電子断層撮像(positron emission tomography: PET)と呼ばれる画像診断用検査薬の開発などの技術の進歩により、生体内でのアミロイドベータ(A β)などの変性疾患病理を視覚化、定量化できるようになった。そして今日では治療効果評価にも活用できるようになった。そして対象となる物質の脳内動態を正確に評価できることが病態に作用する薬剤の開発に大きく貢献し、抗体療法薬の登場につながっている。

非薬物療法の領域においても教育、高血圧、聴覚障害、喫煙、肥満、うつ病、運動不足、糖尿病、社会的接触の少なさ、過度のアルコール消費、外傷性脳損傷、

大気汚染、視力の低下、LDLコレステロール値などの要因をコントロールすることが出来れば認知症の45%は進行抑制、症状軽減が出来るとする報告など認知症の予防・症状進行の遅延に有用な知見の集積がなされている¹²。実際に近年の認知症有病者数増加ペースの鈍化が国内外で報告されており、認知症と関連する生活習慣の見直しなどが貢献している可能性も報告されている。

本講演では、これらについての現状を紹介するとともに、今後認知症領域において期待されている病態解明や治療薬開発の現況、簡易なバイオマーカー開発の現況についても紹介したい。

1. 認知症をとりまく環境の変化

この20年間で大きく進展した領域として認知症治療がある。わが国において以前は「痴呆症」と呼ばれていたが2004年12月に「認知症」への名称変更が決定された。これは「痴呆症」という病名が持つスティグマを軽減する目的が大きかったが、同時に治療できないものとして扱われることの多かった「痴呆症」の病態を明らかにし、治療できるものに変えていく契機になるものと考えられた。今から20年前の認知症を取り巻く医療の環境を振り返ると、認知症の中老年の危険因子という点では、画期的な論文が発表されその中で「高血圧」「脂質異常」「糖尿病」「うつ傾向」「頭部外傷」「不活発な生活」「対人交流の減少」などが挙

げられた¹。

診断においては、今日の診療において欠かせない頭部 MRI の解析ソフトウェアである VSRAD[®]に関する論文が発表された³。また 2004 年 9 月には [18F] FDG PET がアメリカで保険適応となり、アミロイド PET 用検査薬の標準薬となった [11C] PiB の論文が発表された⁴。一方で治療においては 1999 年に世界で初めてのコリンエステラーゼ阻害薬が発売されてから次の治療薬が 2011 年に出るまでは変化がなく、治療における進歩が望まれていた。それから 20 年経った現在では中高年の危険因子についての研究が更に進み先に述べたもの以外に聴覚障害、喫煙、過度のアルコール消費、肥満、視力喪失、大気汚染などが危険因子とされ、これらの危険因子をコントロールすることが出来れば認知症の約 45% を予防、進行遅延できると考えられている²。診断においては、アミロイド PET 用検査薬が保険適応となり、2023 年から 2024 年にかけて相次いで抗体療法薬が上市され、現在約 1 万人の患者が治療を受けている。

2. 診断の変化

従来の認知機能検査得点や頭部 MRI、脳血流 SPECT 検査による AD の感度特異度はそれぞれ 80% 程度であり、臨床においては十分な有益性がありコリンエステラーゼ阻害薬や NMDA 受容体拮抗薬のように AD 病理へ直接作用しない薬剤による治療を行うには充分であった⁵。しかし、例えば SPECT の結果と AD 病理の相関は 74% とされており⁵、病態を反映した治療戦略には結び付けられなかった。アルツハイマー病の 2 大病理のうち早くから PET 検査による評価が進んだのは A β である。

A β は AD 発症の 10~20 年以上前に既に充分蓄積しており⁶、[18F] florbetapir は病理所見との一致率が 96% と報告され⁷、定量判定法も確立されたことから、わが国においても 2014 年 6 月に医療に用いることが承認された。日本医科大学精神医学教室では国内で最初にこの薬剤を用いて AD、軽度認知障害 (MCI)、健常者における A β の陽性率を報告している⁸。これらの検査薬の登場が治療の進歩に大きく貢献した。

3. 治療の変化

A β を評価するアミロイド PET は、病態に作用する疾患修飾薬の開発において、①対象となる病理を持

つ適切な患者を治験とする、②疾患修飾薬が確かに病理に作用しているかの効果判定、に大きな力を発揮した。その結果 A β プラークが生成される様々な過程に作用する多様な疾患修飾薬の開発が行われ、その一部はわが国や米国など世界で承認されて使用されるようになっていく。しかし、もう一つの AD 病理であるタウについては現時点ではまだ有効な治療薬の開発に成功していない。このため AD 病理に作用するものの AD の進行を止めることはできず、日常生活能力低下の進行における 30% 程度の遅延が主たる治療効果となっている。

非薬物療法・生活指導においては、先に述べた認知症の危険因子に対して世界保健機関 (WHO) は予防対策として、身体的な活動を増やす、規則的・健康的な食事、禁煙、大量飲酒の減量・中断、認知トレーニング、社会活動への参加、体重・高血圧・糖尿病・脂質異常症・難聴の管理やうつ病への対応を推奨している。

これらの対策が成果をもたらしているかについての正確な研究はないものの、わが国では 2012 年の調査で MCI 13%、認知症 15% と報告され、その後増加すると予想されていたが⁹、2023 年の報告では MCI 15.5%、認知症 12.3% の計 27.8% と報告され、当初予想より認知症が増加していないことが明らかになった¹⁰。同様の報告は海外でもなされており、近年の禁煙や生活習慣病管理への取り組みなど、健康意識の変化により認知機能低下の進行が抑制された可能性もある。

4. 睡眠の役割

睡眠時間の短さと AD 発症の関連については以前より報告されている¹¹。近年では睡眠不足と AD 病理との関係が多く報告されるなかでノンレム睡眠中に起こる脳脊髄液の拍動が脳内の A β やタウなどの排出に関与するというグリンパティックシステム仮説¹²が睡眠と AD の関係性において注目されており、グリンパティックシステムを MRI で評価できる可能性もあり、将来脳に良い睡眠が解き明かされることに期待が集まっている。

5. 今後の課題

2023 年に登場し今後の認知症治療を大きく変えていくであろう抗体療法は、登場から間もないこともあり、治療を導入できる医療機関だけでなく、認知症患者

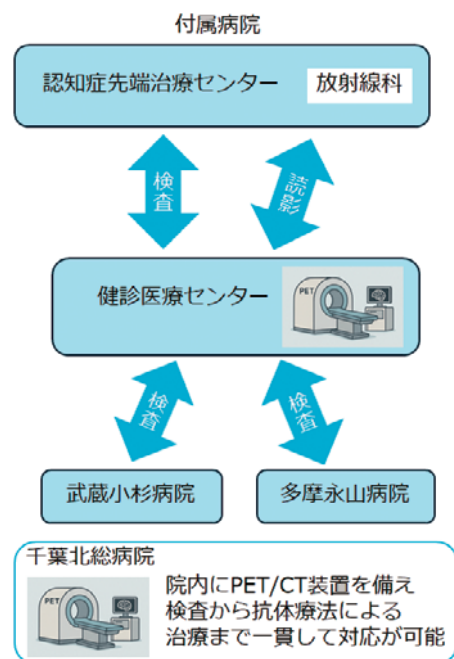


図 日本医科大学における抗体療法の展開

者の地域生活を支える地域医療機関との連携体制作りが重要であり、日本各地で様々な取り組みがなされている。日本医科大学では、附属病院が2024年1月に認知症先端治療センター（Advanced medical Care Center for Neurocognitive Disorder：ACCENDO）を開設し、他の3病院でも抗体療法を中心として生活指導や症状改善薬を組み合わせた治療を行っている（図）。各地の様々な取り組みや全例調査の対象となっている抗体療法治療の診療情報のまとめが今後報告されてくることで、ADの新たな治療戦略が確立されていくと考える。

また今後の認知症治療においてはより良い抗体療法薬だけでなく、タウに作用する薬剤や経口薬の開発も行われている。現在の抗体療法では回復を期待できない失われてしまった認知機能を回復させる薬や、認知症の周辺症状に対する治療薬の開発も世界各地で行われており、新たな治療薬の登場が望まれている。

検査においてもPETは病態を視覚的にも良く評価できる優れたツールではあるが、高額であることから、より安価でPETの所見と良く相関する血液などのバイオマーカー開発研究が進んでおり、近い将来に登場すると考えられている。

これらの新たな治療手技と評価方法を組み合わせることで、より大きな治療効果をもたらす、より早期からの治療という先制医療が、今後登場する可能性がある。

まとめ

脳科学の発展によりADの病態診断、治療効果評価をより適切に行えるようになったことで病態に作用する新たな治療薬の登場に繋がった。同時に非薬物療法の治療効果についても知見が集積されつつあり予防医学的観点からも期待されている。そして今後登場が期待されている新たな作用機序の薬剤やより簡易なバイオマーカーにより今後10年で認知症治療はまた大きく進歩することに期待したい。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B: An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004; 3: 343-353.
2. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al: Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing commission. *Lancet* 2024; 404: 572-628.
3. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005; 382: 269-274.
4. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-319.
5. 館野 周, 大久保善朗: アミロイドイメージングによる認知症の診断. *臨床精神医学* 2016; 45: 433-439.
6. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280-292.
7. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al: Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011; 305: 275-283.
8. Tateno A, Sakayori T, Kawashima Y, et al: Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with [18F] florbetapir positron emission tomography and magneticresonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 505-513.
9. 朝田 隆: 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 (H23-認知症-指定-004). 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 認知症対策総合研究. 2013.
10. 二宮利治: 令和5年度老人保健事業推進費等補助金 老人保健健康増進事業分. 認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究. 2023.
11. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, et al: Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2013; 70: 587-593.
12. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al: Coupled

electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science* 2019; 366: 628–631.

(受付：2025 年 6 月 13 日)

(受理：2025 年 7 月 23 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。