

認知症について考える

松井英男¹

1 はじめに

米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5, 2013年）によれば、認知症の診断基準は、認知機能を複雑性注意、実行機能、学習と記憶、言語、知覚・運動、社会的認知の6領域とし、1つ以上の領域での低下があり、日常生活が阻害されるものであり、記憶障害が必須ではなくなった。また、認知症の病態は神経変性疾患であり、病因となる様々な蛋白（ α シヌクレイン、タウ、TDP-43 など）の蓄積疾患として捉えられるようになった¹⁾。そのため、認知症と言ってもどの蛋白がメインなのか、あるいは大小の梗塞の合併により多彩な病態を呈する可能性がある²⁾。本稿では、認知症に関する最近の話題と、自験例による客観的診断・検査法、抗認知症薬の効果、認知症患者の予後について紹介し、認知症について再考する。

2 認知症をめぐる最近の話題

1) 認知症の高齢者数は減少していた

高齢者人口の増加とともに、本邦における認知症患者は増加傾向であると考えるのが一般的であるが、九州大学の二宮利治教授による、「認知症及び軽度認知障害の有病率並びに将来推計に関する研究」(2023年)³⁾はそれを覆すものであった。その研究によれば、わが国の2022年から2023年度における、65歳以上の高齢者の認知症有病率は12.3%であり、推計患者数は443.2万人であった。これは、2012年に厚生労働省より発表された有病率15%、推計患者数462万人から減少していた。また、この有病率が一定と仮定した場合、2035年には、認知症患者は2022年の1.27倍に増加すると考えられた。認知症患者数減少の原因については、喫煙率の低下、生活習慣病管理の改善、健康に関する情報や教育の普及による健康意識の変化などが挙げられている。高齢者疫学データを用いた予測モデル⁴⁾においても、将来の日本での認知症患者の総数は減少するが、介護費用は増大することが示唆されている。

¹医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 理事長

2) アミロイド β は認知症の原因ではない

認知症発症原因に関する仮説には大きく分けて3つあり、アミロイド β 仮説、脳内の炎症仮説、細菌やウイルスの感染症仮説があることはすでに述べた⁵⁾。現在アルツハイマー型認知症の原因は、タウ蛋白の脳内蓄積により、ミクログリア細胞が活性化する結果、脳内に炎症が起きて神経細胞が損傷することが、その本態であると考えられるようになっている（タウオパチー）¹⁾。アミロイド β の蓄積は、老人斑として知られているが、これは認知症の原因というより結果である可能性が高い。実際、アミロイド β を標的としたこれまでの免疫治療や抗体治療はことごとく失敗しており、アミロイド β が認知症の原因である根拠となっていた論文⁶⁾が、捏造疑惑から撤回されたことは記憶に新しい。

3) 認知症を予防する食事療法

動脈硬化、心臓病、糖尿病、腎臓病などの生活習慣病や癌においても、慢性炎症がその病態の進行に関与することがわかっており、それを予防することが重要である。同様に、脳内の炎症を抑えることができれば、認知症の予防や治療につながる可能性がある。そこで注目を集めているのが、炎症を起こしにくくする抗炎症食（表1）である。日本の福岡県久山町で行われた、食生活と認知症の発生率に関する研究⁷⁾では、野菜、海藻類、魚介類、大豆製品、乳製品を継続的に食べる人は、そうでない人に比べ認知症の発生率が30%以上も低いことがわかった。約8万5千人の高齢者を対象に、抗炎症食と認知症の発症リスクの関係を12年以上追跡したスウェーデンの研究⁸⁾では、調査期間中に約2パーセントの人に認知症が発症したが、抗炎症食を心がけている人には認知症が発症しにくかった。その効果は、とくに肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心代謝性疾患を有する人で大きく、リスクが2.4倍から1.7倍にまで抑制された。また、MRI検査でも、抗炎症食をよく取る人は、神経細胞がある灰白質の容積が大きく、神経線維の分布する白質の異常が少なかった。このように、食生活と認知症の発生には密接な関係があることがわかっている。

表1 抗炎症食の例

魚類	マグロ, イワシ, サケ
豆類	大豆, インゲン豆, ソラ豆
果物	ブルーベリー, リンゴ, キウイ, マンゴー
緑黄色野菜	ほうれん草, ブロッコリー, 小松菜, かぼちゃ, トマト
全粒穀物	玄米, 全粒粉, オートミール
ナッツ	アーモンド, くるみ, ピスタチオ
脂肪	オリーブオイル, 亜麻仁油, えごま油

4) γ (ガンマ) 波による刺激療法

γ 波とは約 40Hz の脳波であり、注意力や記憶力といった高度な認知機能に関係している。アルツハイマー病患者では、この γ 波が減弱していることに着目したマサチューセッツ工科大学の葵立彗博士らは、脳の外から光と音の 40Hz 刺激を与える試験を行った⁹⁾。その結果、刺激を与えられたネズミの脳内の γ 波が促進されると、アミロイド β の蓄積は抑制され、認知機能は健康レベルに保たれた。次に、ヒト用のヘッドセットを開発し、アルツハイマー病患者で試験をしたところ、脳の萎縮と認知機能低下が抑制された症例があり、現在治験規模を拡大して有効性の確認をしている。日本では、これに注目した塩野義製薬が、すでに γ 波サウンド装置 (kikipa™) を発売している。

3 自験例の検討

1) 認知症の客観的検査

(1) CDR-J (Clinical Dementia Rating-Japanese)

当院の患者は高齢者が多く、患者 200 例の検討では、基礎疾患（主病名）として認知症を有する患者は、悪性疾患に注いで多く 18%であった（図1）。病状も中等症以上であることが多く、HDS-R や MMSE などのような質問紙法による検査が難しい。そこで、客観的評価として CDR-J を取り入れ、病期や治療効果の判定を行っている。初診時の病期を CDR-J で評価すると、軽度認知障害 (MCI) が 18%で中等症以上が 60%であった¹⁰⁾。また、この指標を症状推移の評価に用いることで、抗認知症薬の効果を検討した。その結果、半年後の評価で、内服をしないと症状が悪化すること、コリンエステラーゼ阻害薬には一定の効果が期待できることが明らかになった¹⁰⁾。

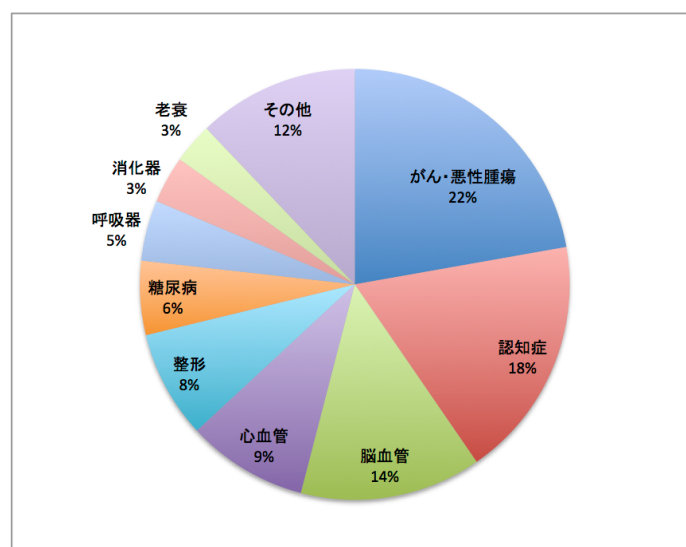


図1 在宅患者の基礎疾患（主病名）(KTS, n=200)

（2）脳波検査

認知症診断の画像診断としては頭部 CT 検査、MRI 検査、脳血流 SPECT 検査などがあるが、これはある時点における脳の形態や、脳血流の状態から、その機能的な側面を推測しているに過ぎない。その点、脳波検査は、実際の脳の活動状況がリアルタイムでわかり有用と考えられる。しかし、通常の脳波検査は、大掛かりな機器が必要で、在宅患者に施行することは困難であった。そこで、認知症患者の機能的な客観的評価が行えるかどうかを、簡易式脳波計を用いて検討した^{10)・12)}。最初の検査では、前頭葉記録を行う単一チャンネルのヘッドフォン型脳波計（NeuroSky 社）を用いて安静・閉眼時の脳波測定し、アルゴリズムによる解析を行った¹¹⁾。その結果、認知症患者においても集中やリラックスの状態が脳波計で推測することが可能であった。また、測定時の問題としてノイズの混入が挙げられた。そのため、第二世代の脳波計として帽子型脳波計（Thket 社）¹²⁾を、さらに、第三世代の器機として、NeuroSky 社と富士通コンポーネント社との共同開発により、ヘアバンド型脳波計の開発を行い、ソフトウェアには TGAP SDK(v1.1.0)を用いた（図2）¹⁰⁾。そこで得られた前頭葉記録の脳波（多くは α 波）を連続記録し、そのデータをカオス時系列変換し、リカレンスプロットを行うことにより可視化した。認知症患者と健常人のデータを比較した結果、認知症患者の波形は、単調で間隔の広いものになり、健常人が複雑かつ間隔が狭いという差が見られた（図3）¹⁰⁾。認知症患者 29 例のうち、24 例（83%）でこの傾向が見られ、最初の 15 秒ほどの記録で解析が可能であった。これは、前額部で記録された脳波全体の活動度を反映しているものと推測された。

認知症における脳波検査は、多電極記録により、脳梗塞やてんかんなどの他疾患を除外するために行われてきた。認知症患者の脳波の特徴としては、覚醒時の α 波などの除波化が解っているが、一般的に脳波検査のみで認知症を診断することは困難である。当院が開発したものに類似した、単一記録の簡易式脳波計を用いた研究¹³⁾では、健常人、MCI、アルツハイマー型認知症患者での脳波を鑑別できるという。また最近では、簡易脳波計とAIを用いた認知症診断¹⁴⁾も行われるようになり、脳波による認知症の早期診断が現実味を帯びるようになっている。



図2 ヘアバンド型簡易式脳波計 (KTS)

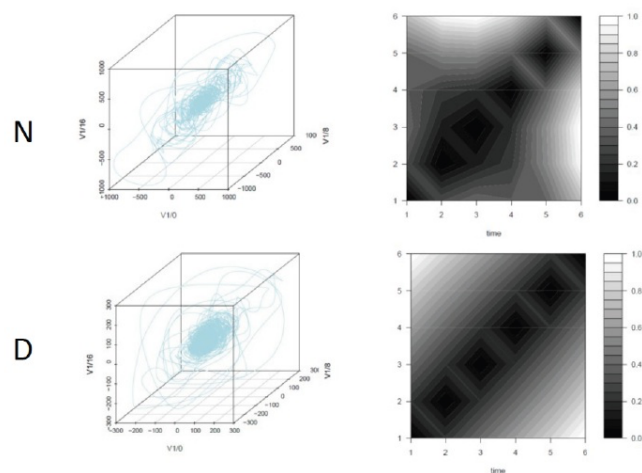


図3 健常人(N)と認知症患者(D)の脳波の違い
左：カオス時系列変換 右：リカレンスプロット

2) 抗認知症薬の効果

現在、臨床で用いられる抗認知症薬は、コリンエステラーゼ阻害薬が3種類（内服薬が2種類と貼付薬が1種類）、NMDA受容体拮抗薬が1種類、そして2023年に認可されたアミロイド β に対するモノクローナル抗体の注射薬がある。

アルツハイマー型認知症では、脳内の神経伝達物質であるアセチルコリンが減少していることが記憶障害などの病状に関係している。内服薬であるドネペジル（アリセプト®）、ガランタミン（レミニール®）、貼付薬であるリバスチグミンは、アセチルコリンの分解を妨げ、アセチルコリンの量を増やす作用がある。この中で、ドネペジルは意欲や自発性の低下した患者に有効とされ、逆に興奮や焦燥感の強い患者にはそれを悪化させる可能性がある。また、軽症から重症のアルツハイマー型認知症と、レビー小体型認知症に適応がある。ガランタミンは古くから東欧諸国で認知症に対し使われていたアルカロイドの一種で、アセチルコリン活性を高める作用の他に、神経細胞保護作用がある。また、感情を刺激する作用は少ないことから、興奮しやすい、易怒性の人に適している。また、内服は1日に2回必要であるが、内服液があることも利点でもある。

アルツハイマー型認知症に対するコリンエステラーゼ阻害薬の長期的な効果を、MMSEを指標として検討した研究¹⁵⁾では、MMSEの改善は、リバスチグミン以外は容量依存性があり、全体としては1年で0.13点の改善が認められた。5年間の経過観察では、ガランタミンが最も高い効果を認めたが、他剤との有意差はなかった。また、ガランタミンは唯一、重度認知症の発症リスクを低減させた。当院のCDR-Jを用いた検討でも、内服半年後の評価で、ガランタミン内服群に最も効果が現れている¹⁰⁾。メマンチン（メマリー®）は、脳内で情報伝達を担うグルタミン酸の作用を抑制する。また、グルタミン酸がもつ興奮毒性から神経細胞を守る作用もある。したがってこの薬は、認知症の進行を遅らせる働きのほかに、攻撃的な態度、興奮しやすい気分を抑える効果が期待出来る。

コリンエステラーゼ阻害薬やメマンチンを用いた長期成績の報告¹⁶⁾では、内服開始後4ヶ月程度は薬の効果があり、開始時のMMSEが低い（重症度の高い）ほど、効果が大きいことが明らかになった。また、単剤治療とスイッチング治療（コリンエステラーゼ阻害薬単剤からメマンチンへの切り替えや、メマンチンを追加するもの）では、効果に差がみられなかった。したがって、最初のコリンエステラーゼ阻害薬で効果のないものは、治療薬を変更してもMMSEが下がってしまう、すなわち症状が悪化すると考えられる。これらの結果から、当院では、初回治療をガランタミンないしはメマンチンとし、半年後のCDR-Jで治療効果（少なくともスコアが不変）が見られない場合は治療を中止してもよいと考えている。

抗体治療薬には、2023年に発売されたレカネマブ（レケンビ®）がある。これはアミロイドβを減少させる作用はあるものの、認知症患者での症状改善や進行抑制効果がなかったため、適応はMCIと軽度認知症に限られている。そのため、事前の検査として、MRI検査、PET検査または髄液検査が必要である。また、重篤な副作用として、脳浮腫や微小脳出血があり、静脈注射を18ヶ月間行わなくてはならず、費用も高額になる。

暴言や身体攻撃性などの行動・心理症状に対する薬物療法としては、抗精神病薬が使用される。代表的なものとしては、クエチアピン（セロクエル®, 多元受容体作用型抗精神病薬, MARTA)、アリピプラゾール（エビリファイ®, ドパミン作動薬, DSS)、リスペリドン（リスパダール®, セロトニン・ドパミン拮抗薬, SDA)、ペロスピロン（ルーラン®, SDA)などが使用される。これらは保険適応外であるが、2024年にブレクスピプラゾール（レキササルティ®, セロトニン・ドパミン・アクティビティ・モデュレーター, SDAM)がアルツハイマー型認知症による焦燥感、容易刺激性、興奮に起因する過活動・攻撃的言動に対して認可された。これは、脳内の神経伝達物質であるセロトニンとドーパミン量を調節する働きがある。

3) 認知症患者の予後

認知症の予後については、海外の報告^{17), 18)}では診断から3.3~6.6年と幅があるが、診断時の年齢や性別、さらには病気の進行程度によっても異なる可能性がある。また、認知症自体で死亡することはないので、何らかの合併症を起こして死亡することが考えられる。当院の場合、認知症患者の入院理由で最も多かったのは誤嚥性肺炎であり、併存疾患が予後に影響を与える可能性がある。そこで、当院のアルツハイマー型認知症患者の予後を検討したところ、2年生存率は70.8%であった（n=100, 平均年齢84.5歳）（図4）。また、認知症は良性疾患であるが、終末期に該当する状態が考えられる。当院の基準としては、米国ホスピス導入基準を参考にしており、FAST分類で7d（着座）の喪失に加えて嚥下障害を来した場合に終末期としている。この基準で、当院における終末期患者の予後を検討したところ、生存期間の中央値は221日であり、全例が1年以内に死亡した（n=5）（図5）。

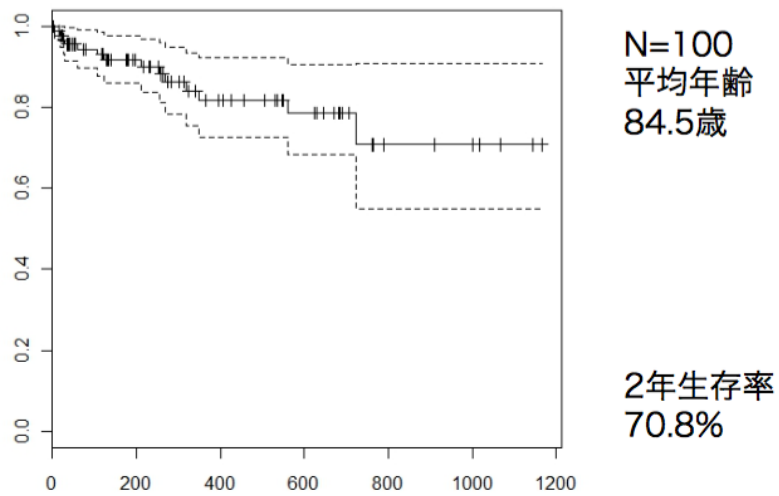


図4 アルツハイマー型認知症患者の生存曲線

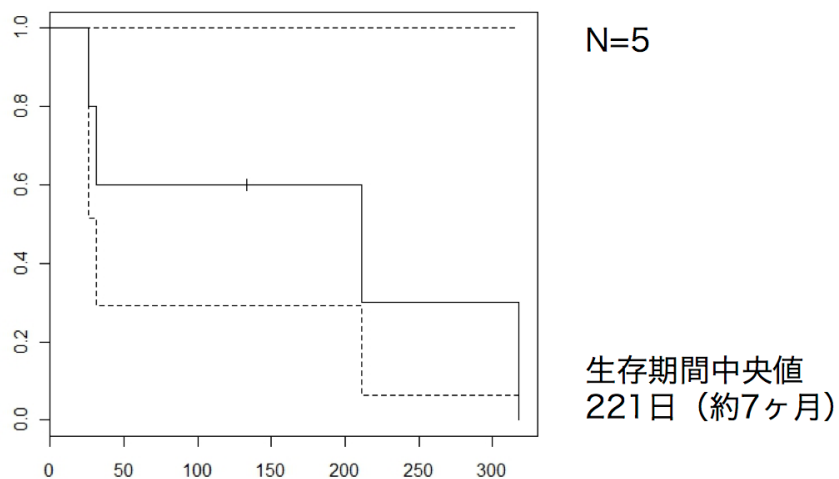


図5 認知症終末期患者の生存曲線

4 おわりに

本邦では、高齢者人口の増加から認知症患者も増加することが予測されていたが、最近の調査では認知症患者は減少していることが明らかになった。しかしながら、認知症患者には併存疾患があり、その治療であるとか介護環境の問題など、今後検討しなければならない課題は多い。認知症の予防策は、生活習慣病やがんと同じであり、食生活のみならず、生活環境の改善や活動の場の提供などを通じて、健康な社会を作ることにより微力ながら貢献したいと思っている。

文献

- 1) Jucker M, Walker LC. *Nature*. 501:45-51, 2013
- 2) Karanth S, et al. *JAMA Neurol*. 77:1299-1307, 2020
- 3) 国立大学法人九州大学 2023
<https://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/jpsc/uploads/resmaterials/0000000111.pdf?1715072186>
- 4) Kasajima M, et al. *the Lancet Public Health*. 2022
[https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(22\)00044-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(22)00044-5/fulltext)
- 5) 松井英男. 川崎高津診療所紀要. 3(2):137-146, 2022
- 6) Lesne S, et al. *Nature*. 631:240, 2024
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07691-8>
- 7) Ozawa M, et al. *Am J Clin Nutr*. 97:1076-1082, 2013
- 8) Dove A, et al. *JAMA Netw Open*. 7:e2427125, 2024
- 9) Iaccarino, HF, et al. *Nature*. 540:230-235, 2016
- 10) 松井英男. なごみ. 65:33-42, 2014
- 11) 松井英男. 2010
<https://kt-clinic.jp/global-image/units/upfiles/2160-1-20130112094710.pdf>
- 12) 松井英男. 人生をわが家で終える. 日本経済新聞出版. 東京. pp.136-139, 2011
- 13) Mitsukura Y, et al. *BMC Psychiatry*. 22:289
<https://doi.org/10.1186/s12888-022-03932-0>
- 14) Watanabe Y, et al. *Neural Networks*. 171:242-250, 2024
<https://doi.org/10.1016/j.neunet.2023.12.009>
- 15) Xu H, et al. *Neurology*. 96(17) e2220-2230, 2021
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011832>
- 16) Vaci N, et al. *Br J Psychiatry*. 218(5):261-267, 2021
<https://doi.org/10.1192/bjp.2020.136>
- 17) Brodaty H, et al. *Int Psychogeriatr*. 24:1034-1045, 2012
<https://doi.org/10.1017/S104161021100924>
- 18) Todd S, et al. *Int J Geriatr Psychiatry*. 28:1109-1124, 2013
<https://doi.org/10.1002/gps.3946>

Dementia Reconsidered by Matsui, H. in

Kawasaki Takatsu Shinryo-jo Kiyo 5(1):280-289, 2024

Published in 11/10/2024 (v2.2)

©Creative commons attribution 4.0 international (CC BY 4.0)