

性差と認知症

浦上克哉

Key words

female hormones, male hormones, Alzheimer's disease, vascular dementia

はじめに

どんな病気でも男性が罹患しやすい病気、女性が罹患しやすい病気といった性差の問題があり、認知症においても例外ではない。診断を進めていく際に、珍しい疾患から考えるのではなく頻度の多い疾患から考えていくのが基本となる。患者が男性であれば男性に多い疾患から考えていくべきであり、患者が女性であれば女性に多い疾患から考えていくのが妥当である。

そのような理由から、病気の性差について正しく知っておくことは臨床的な観点からも重要である。病気の原因、病態に性差が影響することもあり、それに基づいた研究的なアプローチも重要であり、また治療を検討する場合の治療的アプローチも重要なことである。

本稿では、認知症をきたす疾患と性差についての知見について概説する。

1. アルツハイマー型認知症と性差

アルツハイマー型認知症は認知症をきたす疾患の中で最も頻度が多い。アルツハイマー型認知症では男対女の比率が1対2といわれており、女性に多い認知症である。以前は、女性の方が男性に比べて平均寿命が長いこと、見かけ上女性に多いように見えるだけであるといわれた時

期があったが、現在は寿命を考慮しても女性に多い病気であるとした一致した見解が得られている。

女性に多い理由については明確ではないが、性ホルモンが影響していると報告されている。当初は更年期に女性ホルモンが低下し、認知症の発症が増えてくるとされ、女性ホルモンの補充療法が行われた。女性ホルモンは認知機能の改善を示したが、副作用として、女性の生殖器に関連した癌（乳がん、子宮がん等）の発症が報告され、治療法として十分な発展をしていない¹⁻³⁾。

その後、女性ホルモンだけでなく男性ホルモンも影響していることが報告され、男性ホルモンによる治療も試みられた。現在の見解としては、女性ホルモンと男性ホルモンの両方が関与しており、両ホルモンのバランスが重要と考えられている。アルツハイマー型認知症のMRI所見では、側脳室下角の拡大が見られる（図1）。

これは、海馬の萎縮を示しており、ホルモンのアンバランスが影響しているという指摘もある。

2. レビー小体型認知症と性差

レビー小体型認知症はアルツハイマー型認知症に次いで多い神経変性疾患による認知症であ

URAKAMI Katsuya: Sex difference and dementia

鳥取大学医学部保健学科 認知症予防学講座：〒583-8503 鳥取県米子市西町86

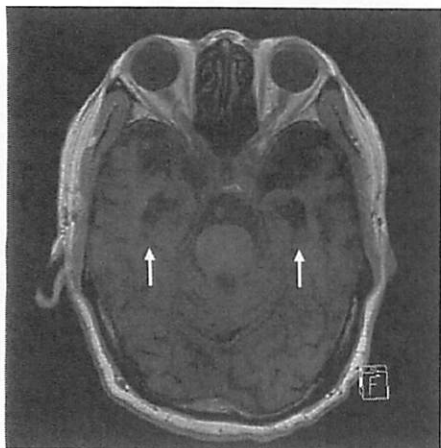


図1 アルツハイマー型認知症のMRI所見

る。レビー小体型認知症は典型的な症例では幻覚、妄想、パーキンソン症状、認知症状の日内変動などを示し、診断は容易である。しかし、非典型例では症状も多彩であり診断が難しく、特にアルツハイマー型認知症との鑑別が臨床問題となる。レビー小体型認知症ではほとんど性差はないか、やや男性に多い傾向があるとされている。

アルツハイマー型認知症が女性に多いので、性差を考慮することが診断の助けになることもある。現在使用できる治療薬のドネペジルはアルツハイマー型認知症の際にも用いるので、両者の鑑別診断に迷っても使うこと自体に問題はない。ただし、使用する容量ではレビー小体型認知症は10mgが有効とされており、適切な判断が求められる。

3. 血管性認知症と性差

血管性認知症は男対女の比率が1.9対1といわれ、男性に多い認知症である⁴⁾。血管性認知症は基本的に動脈硬化を基盤として発症してくる。動脈硬化を起こす原因として代表的な病気は高血圧、糖尿病、脂質異常症である。病態としては、動脈硬化により脳梗塞や脳出血をきたし、脳血

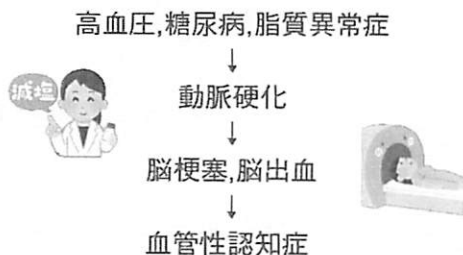


図2 血管性認知症の原因と病態

流不全となり神経細胞死が起こり、最終的に認知症の発症に至る(図2)。

動脈硬化性疾患自体が男性に多く、脳梗塞や脳出血に罹患するため血管性認知症が男性に多くなると考えられている。血管性認知症はこのように発症機序が分かっていることから、以前から予防可能な認知症と位置づけられている。高血圧、糖尿病、脂質異常症などの病気に罹患しないようにする、また罹患した場合は適切にコントロールをすることが血管性認知症の具体的な予防法となる。本症の認知症の症状を改善できる薬剤はないが、再発を予防する薬剤があるので、適切な処方すべきである。

4. 前頭側頭型認知症と性差

前頭側頭型認知症の頻度は1%くらいと報告され、稀な疾患であるが、特有な症状を呈し認知症診療を行う上で知っておく必要のある疾患である。特有な症状とは常同行動、行動の脱抑制といわれる症状である。典型的な症例では、診断は難しくはない。しかし、早期診断をめざすのは容易ではなく、食行動異常に着目することが重要とされている。

前頭側頭型認知症では性差があるという報告はほとんどない。これまで難攻不落とされてきたが、近年TDP (TAR DNA binding protein) 43蛋白の異常が報告され突破口が開かれ、今後の研究の進展が期待される。



図3 PSPのMRI矢状断(右)

5. クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)

クロイツフェルト・ヤコブ病では男性より女性にやや多いと報告されている。わずかな性差の根拠は明らかではない。平均発症年齢は68歳である。脳に異常プリオン蛋白が沈着し、脳神経細胞の機能が障害されるプリオン病と呼ばれる一群の病気があり、クロイツフェルト・ヤコブ病は、その代表疾患である。認知症の症状はアルツハイマー型認知症では緩徐に進行するが、クロイツフェルト・ヤコブ病では急速に進行する。脳波で周期性同期性放電(Periodic synchronous discharge: PSD)という特徴的な所見が見られ、診断に有用である。

6. 進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy: PSP)

パーキンソン病の類縁疾患で認知症を呈するため、レビー小体型認知症やパーキンソン病に伴う認知症との鑑別診断が重要である。頻度は人口10万人に対して5人くらいで男性に多いとされている。

その理由は明確ではなく、遺伝性の症例の報

告はほとんどない。認知症、パーキンソン症状に加えて、眼球運動障害が特徴的である。最初は垂直方向で、進行すると水平方向も眼球運動障害が見られる。姿勢が後傾後屈姿勢となり、レビー小体型認知症やパーキンソン病の前傾前屈姿勢とは対照的である。MRIで中脳被蓋部の萎縮があり、矢状断でハミングバードサインを示し、診断に役立つ(図3)。

7. 多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA)

多系統萎縮症とは、大脳、小脳、脳幹、脊髄といった脳のさまざまな部位の神経細胞が変性・脱落して発症する病気である。多系統萎縮症の症状は多彩であるが、パーキンソン症状を呈する場合はパーキンソン病との鑑別、レム睡眠障害をきたす場合はレビー小体型認知症との鑑別、もの忘れをきたす場合はアルツハイマー型認知症などの認知症をきたす疾患との鑑別など、日常診療の中で鑑別診断を考慮しておくべき疾患である。本症においては、明らかな男女差はないとされている⁵⁾。

まとめ

認知症においても性差を正しく知り臨床に活かすこと、特に治療的なアプローチに結びつけることができれば素晴らしい。アルツハイマー型認知症は女性に多く、血管性認知症は男性に多い。これをヒントに未解明の部分へのアプローチができればと期待する。その他の認知症で、あまり性差がないとされている疾患でも検討の余地があるかもしれない。この原稿を読んで、性差と認知症のテーマに少しでも関心を持って頂けると幸いである。

文献

- 1) Gibbs RB: Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. *Endocr Rev*

- 2010; 31 (2) : 224-253. Doi: 10.1210/er.2009-0036. PMID: 20019127.
- 2) Merlo S, Spampinato SF, Sortino MA: Estrogen and Alzheimer's disease: still an attractive topic despite disappointment from early clinical results. *Eur J Pharmacol* 2017; 817: 51-58.
 - 3) Mills ZB, Faull RL, Kwakowsky A: Is hormone replacement therapy a risk factor or a therapeutic option for Alzheimer's disease? *Int J Mol Sci* 2023; 24 (4) : 3205. Doi: 10.3390/ijms24043205. PMID: 36834617.
 - 4) Akhter F, Persaud A, Zaokari Y et al: Vascular dementia and underlying sex differences. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 720715. doi: 10.3389/fnagi.2021.720715. PMID: 34566624.
 - 5) Tsuji S, Onodera O, Goto J et al: Nishizawa M: Study Group on ataxic diseases. Sporadic ataxias in Japan: a population-based epidemiologic study. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197.
-