

認知症の予防と最新治療

浦上 克哉

要旨

持続可能な地域社会を維持するためには認知症予防は不可欠である。予防は、一次予防、二次予防、三次予防を切れ目なく行うことが求められる。認知症予防を実践する際には科学的エビデンスのある方法を用いることを推奨する。認知症予防の最も重要な対象者は軽度認知障害（MCI）であり、早期発見して予防介入を行うべきである。アルツハイマー型認知症は記憶障害より先行して嗅覚障害が出現するため、早期発見の方法として嗅覚スクリーニングキットの活用が望まれる。早期発見した嗅覚異常へのアプローチ法としてアロマセラピーが推奨される。疾患修飾薬であるレケンビ®が処方できるようになり、認知症治療も新たなステージに入った。これまで治療対象となっていなかったMCIへの早期診断が求められることとなる。疾患修飾薬による治療対象者に適切に薬剤を投与し、一方投与対象とならなかった方へは認知症予防の適切なアドバイスを届けることが期待される。

【日内会誌 113：1968～1974，2024】

Key words 軽度認知障害（MCI）、アミロイドβ蛋白、嗅覚機能検査、疾患修飾薬

はじめに

2023年6月14日に共生社会実現のための認知症基本法が成立した。認知症の人が地域で安心して暮らせる社会を作ろうということだが、少子高齢化の中で、地域で認知症の人が安心して暮らせる持続可能な社会を作るためには健康な高齢者を増やさないと成り立たない。2025年には認知症の患者数は730万人に達すると推計されており、これは65歳以上の5人に1人ということになる。このような状況が更に進めば、地域で認知症の人を支えることは不可能になる。そこで、認知症予防を行うことの必然性に気づかれると思う。ここでいう予防は、狭義の病気の発症予防だけでなく、一次予防（病気の

発症予防）のみならず二次予防（病気の早期発見、早期治療、早期ケア）、そして三次予防（病気の進行防止）を含む広義の予防である。この3つの予防を、切れ目なく行っていくことが重要である。一次予防に反対する人がいるが、少なくとも二次予防を手遅れにならないように行うためには、一次予防からしっかりと意識していないと間に合わない。

1. 認知症予防の科学的エビデンス

一次予防に反対する人の理由に科学的なエビデンスが十分でないということがあげられている。しかし、2020年Lancet誌に認知症発症の危険因子の40%は修正可能であり、それらの修正

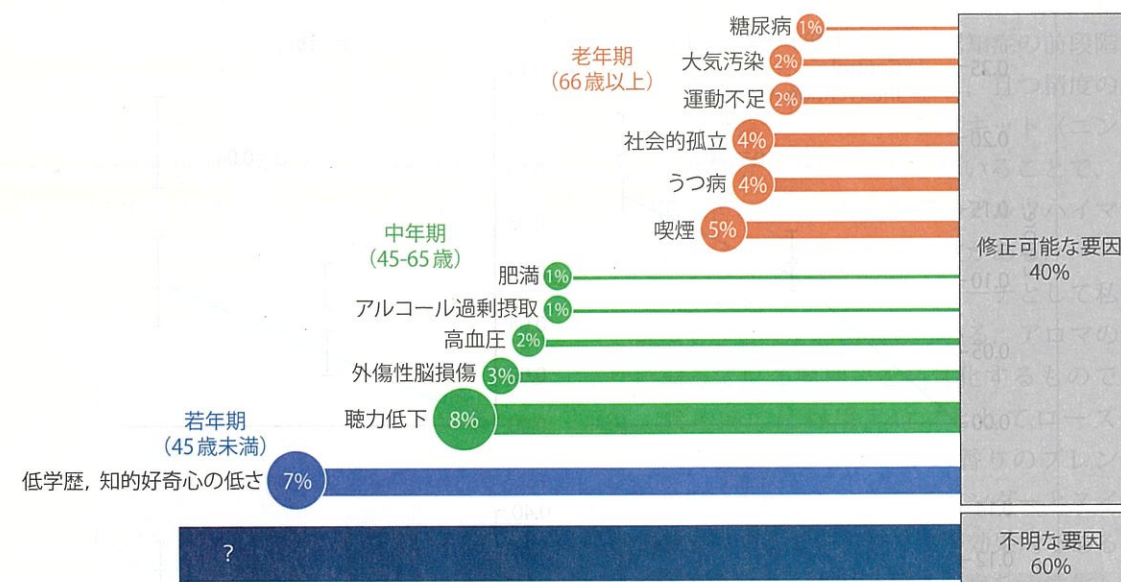


図1 認知症発症に関与する修正可能な要因
(Livingston G, et al : Lancet 396 (10248) : 413-446, 2020. より一部改変して引用)
若年期, 中年期, 老年期で修正可能な要因が異なる。

可能な因子に適切にアプローチすれば認知症になる危険度を削減できると報告された(図1)¹⁾。ここで大事なことは、危険因子は年代年代で異なり、同じことを続けていれば良いということではない。たとえば、中年期には肥満が危険因子であるが、老年期には危険因子ではなくなる。中年期に行っていた肥満対策を、老年期になっても同じように続けていたら逆効果になる可能性がある。

FINGER研究という大規模臨床研究で4つの因子（運動、食事、認知トレーニング、心血管危険因子への対応）に介入することで認知機能の改善が図れることが証明された(図2)²⁾。

米国のFramingham heart studyでは血管危険因子への介入によって血管性認知症が年々減少していると報告している(図3)³⁾。血管性認知症は以前から予防可能な認知症といわれ、生活習慣病である高血圧、糖尿病、脂質異常症などの適切なコントロールや脳梗塞・脳出血の再発予防のアプローチをしっかりと行うべきである。

2. 認知症予防の取り組み

認知症予防の最も適切な対象者は軽度認知障害（MCI）である。MCIは放置しておけば認知症になってしまう極めてハイリスクな状態であるが、一方でこの段階で適切な予防介入を行えば正常に復帰することができる。認知症はひとたび罹患してしまうと現在の医療では元通りにすることはできない不可逆的な状態であるが、MCIは可逆的な状態である。ただ、このようなMCIの状態を見つけることは容易ではない。MCIというのは自覚的な記憶障害があり、且つ客観的にみても記憶障害が確認でき、日常生活には支障はなく認知症にはなっていないという状態である⁴⁾。しかし、自分で気づき病院受診をすることは極めて難しいため、著者はもの忘れ検診を勧めている。平成16年から鳥取県琴浦町において65歳以上の介護保険を利用していない地域で一見健康そうに暮しておられる方を対象として、もの忘れ検診と予防介入を行って

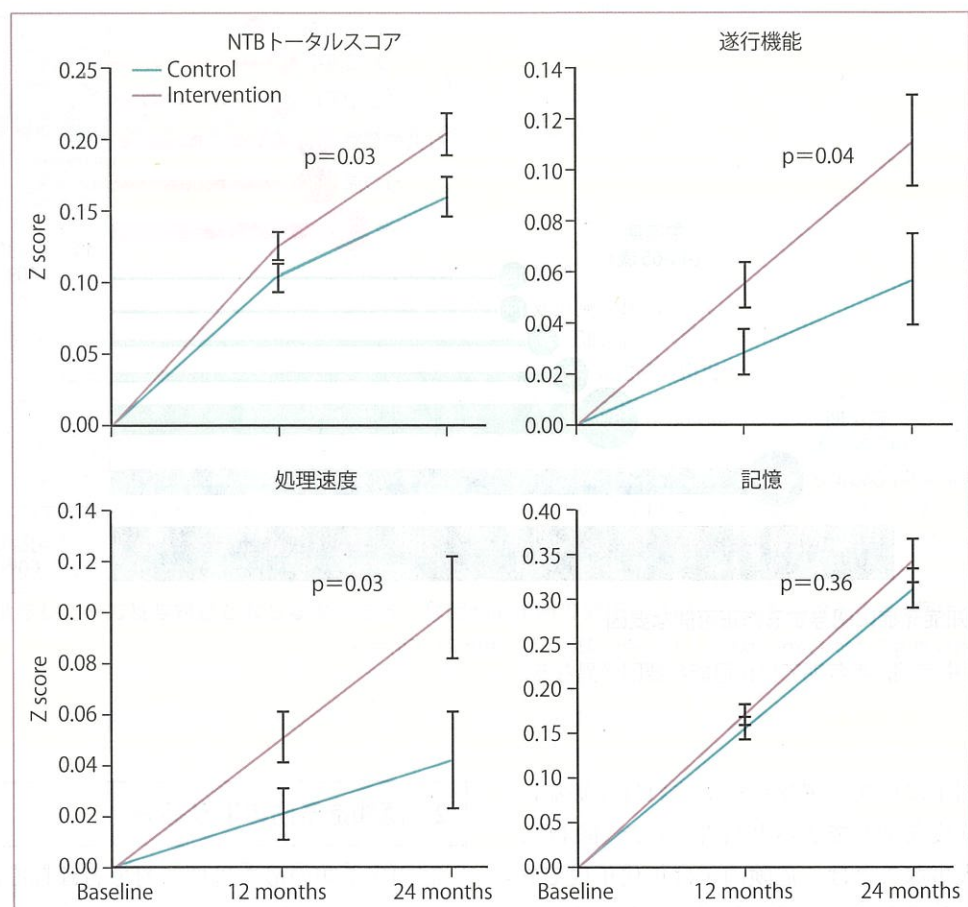


図2 FINGER研究の結果

(Ngandu T, et al : Lancet 385 : 2255-2263, 2016.より引用し一部改変)

NTB (Neuropsychological Test Battery) トータルスコア、遂行機能、処理速度では、介入群で非介入群に比較して有意な改善を示しているが、記憶では有意差は認めなかった。

きた。タッチパネル式コンピューターを用いたもの忘れスクリーニング検査機器（物忘れ相談プログラム）を使ってもの忘れチェックを行う。5分くらいで検査のできる簡便で且つ精度の高い方法である。これで、MCIの方を早期発見し、認知症予防教室に参加してもらう。認知症予防教室に参加されると認知機能の改善がみられて正常な認知機能になれる方も多くみられた。

この琴浦町の成果を踏まえて開発に取り組んだのが「とっとり方式認知症予防プログラム」である。MCIを早期発見して、運動、知的活動、

コミュニケーションの3つを中心とした予防教室を展開するものである。予防介入を行った群では介入を行っていない群と比較して、認知機能の改善（図4）、上肢および下肢の筋力の改善、さらに柔軟性の改善が統計学的に有意にみられた（図5^{5）}。認知機能評価には最も信頼性が高いとされているADAS (Alzheimer's disease assessment scale) に準じた評価が可能なタッチパネル式コンピューターを用いたTDAS (touch panel type dementia assessment scale) プログラムを用いて行った^{6）}。

3. 嗅覚機能障害とアロマセラピー

認知症の代表疾患であるアルツハイマー型認知症はもの忘れより前に匂いが分からなくなるという症状が出現する。匂いが分かりにくくなるという嗅覚異常を早くとらえて、予防しようということである。これまで認知症の前段階で

みられる嗅覚異常をスクリーニングできる適切なツールがなかった。そこで認知症の前段階である嗅覚障害を短時間で簡便に、且つ精度の高い検出力を持つスクリーニングキット（ニンテスト）を開発した^{7）}。これを用いることで、まだ記憶障害が出ていない段階のアルツハイマー病を見つけ、予防できる可能性がある。

嗅覚機能低下に対するアプローチとして私はアロマセラピーをお勧めしている。アロマの香りで弱っている嗅神経を活性化させるものである。具体的には昼用アロマとしてローズマリー・カンファーとレモンの香りのブレンドが、夜用アロマとして真正ラベンダーとスイートオレンジの香りのブレンドが効果的であることを報告した^{8）}。昼用は神経細胞を活性化し、夜用は昼間活性化した神経細胞の機能を回復させるものである。このアロマのブレンドは睡眠の改善にも効果があり、質の良い睡眠に役立つと考えられる。使い方としては、昼用はアロマペンダントを、夜用はディフューザーを推奨している。

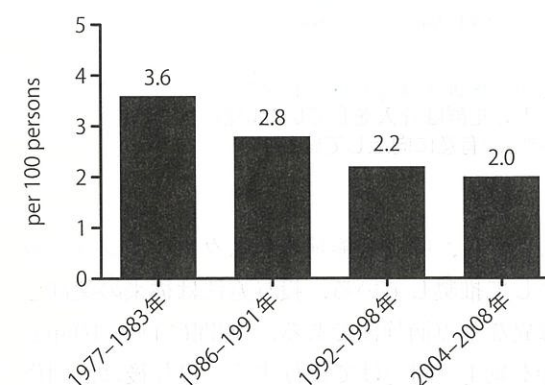
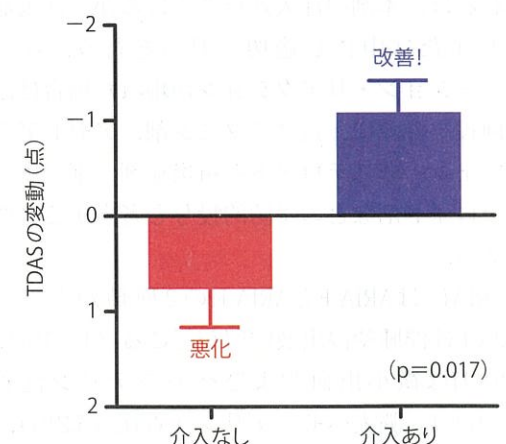


図3 認知症の発症率が年々減少

(Satizabal CL, et al : N Engl J Med 374 : 523-532, 2016.より一部改変して引用)

Framingham heart studyでは、血管因子への介入によって認知症の発症率が年々減少していた。これは、アルツハイマー型認知症が減ったのではなく、血管性認知症が減少したことによるものであった。

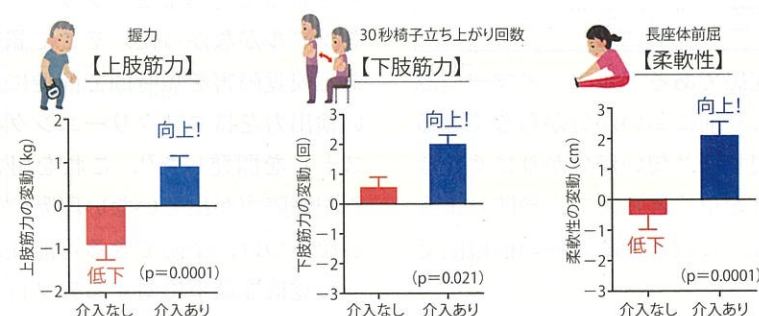


(グラフ：平均±SE) (統計：Mann-Whitney U検定)

図4 認知機能 (TDAS) の解析結果

(Kouzaki M, et al : Ann Clin Transl Neurol 7 (3) : 318-328, 2020.より引用し一部改変)

とっとり方式認知症予防プログラムで介入した群は介入をしていない群と比較して有意に認知機能が改善していた。評価はTDASプログラムで行った。



(グラフ: 平均±SE) (統計: Unpaired-t検定, Mann-Whitney U検定)

図5 身体機能の解析結果

(Kouzaki M, et al: Ann Clin Transl Neurol 7 (3): 318-328, 2020. より引用し一部改変)
とっとり方式認知症予防プログラムで介入した群は介入をしていない群に比較して上肢の筋力, 下肢の筋力, 柔軟性が有意に向上していた。

4. 最新治療

疾患修飾薬として分類される新薬が発売された。疾患修飾薬は従来の薬剤(コリンエステラーゼ阻害剤やNMDA受容体拮抗薬)とは異なり、病気の経過を変えることができる。これまでになかったアルツハイマー型認知症の原因蛋白であるアミロイドβ蛋白の除去ができる薬剤である。今回使用可能となったレカネマブ(商品名: レケンビ®)は病気の進行抑制率が27%と報告されており、十分な効果があるとは言えない⁹⁾。しかし、この進行抑制率が100%近くにまで成れば根本治療薬と言えるものになるため、今後の更なる発展が大いに期待される。

今回のレケンビ®という薬剤の投与対象者はアミロイド病変を有することが確認できたMCIと軽度の認知症の方に限られる。確認する方法は、アミロイドPETという画像検査か髄液中のアミロイドβ蛋白の測定で証明することになる(図6)。両検査は精密検査の位置づけであり、これらの検査に繋げるためのスクリーニング検査が必要となる。有力視されているバイオマーカーの一つが血液中アミロイドβ蛋白の測定である。著者らは、アルツハイマー型認知症は記憶障害が出現する前に嗅覚機能障害が出現する

ことから、嗅覚機能検査をスクリーニング検査として推奨している。投与方法は従来の薬剤とは異なり点滴静注である。2週間に1回、10 mg/kgを約1時間かけて投与する。投与後は、副作用のチェックのため30分~1時間の待機を推奨している。副作用として注意すべきは、インフュージョン・リアクション(26.1%)とアミロイド関連画像異常(ARIA)である。インフュージョン・リアクションは頭痛、悪寒、発熱、吐き気、嘔吐等の症状をきたす。点滴中に症状が現れれば、本剤の注入速度を下げるか、注入を中断または中止し適切な処置を行う。インフュージョン・リアクションが現れた場合は、次回投与の際に、抗ヒスタミン剤、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症剤、副腎皮質ステロイド剤などの予防的投与も考慮する必要がある。

ARIAにはARIA-EとARIA-Hの2種類がある。ARIA-Eは浮腫や浸出液貯留が起こる(12.6%)。ARIA-Hは微小出血およびヘモジデリン沈着(13.6%)、脳表ヘモジデリン沈着症(5.2%)、脳出血(0.4%)が現れる。ARIAは臨床症状を伴わないことが多いが、けいれんやてんかん重積等の重篤な症状を伴うことがある。ARIAに関連する症状としては、頭痛、錯乱、視覚障害、め

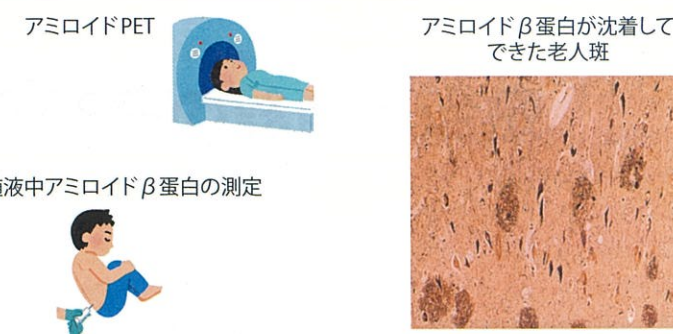


図6 脳内のアミロイドを証明する方法

老人斑を構成するアミロイドβ蛋白を生体内で検出する方法にアミロイドPETと髄液中アミロイドβ蛋白の測定がある。髄液は腰椎穿刺によって採取する。

まい、吐き気、歩行障害等が報告されている。

本薬剤のもう一つの重要な課題は、MCIや軽度のアルツハイマー型認知症と診断されても投与対象とならない患者が少なくないことである。MCIでもアミロイド陰性の方、抗血小板剤や抗凝固剤を投与されている方(すべての方がダメというわけではないが)、2週間に1回の点滴静注を受けることができない方、金銭的な理由で治療が受けられない方、等である。このような投与対象とならない方に対しての適切な対応が求められる。

そこで、日本認知症予防学会では「軽度認知障害(MCI)診療マニュアル」を出版し¹⁰⁾、MCIへの適切な診断から診断後支援について紹介している。参考にして頂ければ幸いである。

まとめ

多くの医師は、認知症予防は必要であると思いつつも、科学的エビデンスが乏しいと認知症予防への取り組みは消極的であった。近年科学的エビデンスも多く報告されるようになり、認知症予防への積極的な対応が求められる時代に入ってきている。

疾患修飾薬に分類される新薬がついに発売され、認知症医療も新たなステージを迎えている。従来薬物治療の対象でなかったMCIへの早期診断が必要となっている。直接疾患修飾薬を投与しなくとも、多くの医師に関心を持って疾患修飾薬の治療に結び付けて頂けることを期待する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 浦上克哉; 寄附講座(小林製薬)

文献

- 1) Livingston G, et al : Dementia prevention, intervention, and care : 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 396 : 413-446, 2020.
- 2) Ngandu T, et al : A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER) : a randomised controlled trial. *Lancet* 385 : 2255-2263, 2016.
- 3) Satizabal CL, et al : Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 374 (6) : 523-532, 2016. doi : 10.1056/NEJMoa1504327.
- 4) Petersen RC, et al : Mild cognitive impairment ; clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56 : 303-308, 1999.
- 5) Kouzuki M, et al : A program of exercise, brain training, and lecture to prevent cognitive decline. *Ann Clin Transl Neurol* 7 (3) : 318-328, 2020.
- 6) Inoue M, et al : Touch panel-type dementia assessment scale : a new computer-based rating scale for Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 11 (1) : 28-33 : PMID : 21447106, 2011.
- 7) Fukumoto T, et al : Verification of the association between cognitive decline and olfactory dysfunction using a dementia screening kit in subjects with Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and normal cognitive function (DESK study) : A multicenter, open-label, interventional study. *eNeurologicalSci* 29 : 100439, 2022.
- 8) Urakami K : Dementia prevention and aromatherapy in Japan. *Yonago Acta Medica* 65 : 184-190, 2022.
- 9) Van Dyck CH, et al : Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 388 : 9-21, 2023.
- 10) 日本認知症予防学会監修, 池田佳生, 浦上克哉編著 : 軽度認知障害 (MCI) 診療マニュアル, 中外医学社, 東京, 2023.