

「認知症の現状と対策について」

筑波大学医療系臨床医学域精神医学・筑波大学附属病院 認知症疾患医療センター
新井哲明 氏

皆様こんにちは、筑波大学の新井です。よろしくお願いいたします。では、認知症の現状と対策についてというタイトルで1時間ほどお話しさせていただきます。

利益相反開示につきましては、株式会社エーザーより講演料をいただいております。本日のお話の概要ですが、まず最初に知っておくべき認知症の基礎知識についてお話しさせていただきます。すなわち、我が国における認知症および軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）の最新の有病率や推計患者数、認知症対策をめぐる国際動向と日本の認知症施策（特に認知症基本法）などについてです。次いで、アルツハイマー病に対する新薬である抗アミロイドβ抗体薬の効果や課題などについてお話しいたします。最後に少しだけ予防の話もさせていただきます。

最初の基礎知識ですが、認知症の発症には加齢が関係しており、5歳年を取るごとに発症率は倍増していきます。80歳前半で約15%、85歳を超えると約30%、90歳を超えると約半分が認知症を発症します。ですから、年を取ることと切っても切れない病気であるということが言えます。一般の方に講演させていただいた際に、認知症とアルツハイマー病は違うのですかと聞かれることがあるのですが、認知症とは、認知機能が低下することによって日常生活に支障が出る状態の総称で、認知症になる原因となる病気は沢山あります。その中で一番多いのはアルツハイマー病です。2012年に、筑波大の精神科の前教授の朝田隆先生が全国調査を行った際のデータでは、アルツハイマー病が6割から7割を占めていました。この傾向は世界共通で認められます。2番目に多いのが血管性認知症、3番目がレビー小体型認知症、4番目が前頭側頭型認知症で、これらを4大認知症と言います。この4つで、認知症のほぼ9割を占めていますが、特にこの中でもアルツハイマー病が圧倒的に多いので、その対策が喫緊の課題となるわけです。

もう1つの重要な概念がMCIです。例えば、新しい家電の使い方を覚えるに時間がかかる、前日の昼食、夕食の内容は思い出せない、物忘れの自覚はあるが年相応かもしれないという気がする、仕事上のミスが増える、メモを取らないと忘れてしまうことが増えるなどの物忘れを中心とした認知機能障害があるけれども、日常生活全般には支障がない状態のことをMCIと言います。MCIの原因は、もちろんアルツハイマー病、レビー小体型認知症、血管性認知症などの認知症の前段階として起こることがありますが、うつ病、ビタミンや甲状腺ホルモンの不足、薬の副作用、睡眠時無呼吸症候群などによってもMCIになります。なぜMCIが注目されるようになったかと言いますと、MCIの方を追跡していくと、大体1年間で5~15%の人が認知症に進んでいくということが分かってきたからです。大体15~41%と論文では幅があるのですが認知機能が元に戻る人もいますし、MCIのまま進行しない人もいます。ですので、全てが認知症の前段階ではないのですが、一定の割合の方が認知症の前段階であるということがわかりましたので、この段階できちんと精査して、どういうタイプの認知症の前段階な

のかを調べた方がいいということになってきました。MCIを正しく知り、MCIのうちに早期発見に努めることが、認知症の予防やその後の生活の質を保つために重要だということです。

認知症とMCIの人の令和5年度の全国の推定数が出たのですが、2012年は認知症の数は462万人と推計されておりましたが、2022年は443万人と、ちょっと認知症の数は減っております。一方、MCIはと言いますと、2012年に400万人と推計されておりましたが、2022年は560万人ということで、MCIが増えています。その理由としては、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症などの生活習慣病に関する啓蒙や治療法が進み、よくコントロールされるようになったので、MCIから認知症に移行する人が減ったのではないかと推察されています。いずれにしても、認知症とMCIの人を併せると1000万人ぐらい認知機能が低下している方がいるということですので、認知機能低下への対策が喫緊の課題であることに変わりはないということだと思います。

次に、認知症の施策についてですが、国際的に連携をして取り組んでいくという方向になっています。その中で特筆すべきことの一つとして、G8認知症サミットの日本後継イベントの際に、日本認知症本人ワーキンググループ代表の藤田和子が、「空白の期間」というお話をされました。これは、認知症と診断されてから支援につながるまでに、平均1年～1年半とか平均かかり、その間に患者さんやご家族が支援のない中で絶望と不安の中で苦しむというお話をされ、非常にインパクトを与えました。このような空白の期間をなくそうということが、この後の日本の認知症施策にも反映されています。日本は、オレンジプラン、新オレンジプラン、認知症施策推進大綱、そしてこの2024年の認知症基本法とそれに基づいた認知症施策推進基本計画が策定されたところまで今来ております。この施策のポイントは、基本法に明記された共生社会の実現を目指す、すなわち認知症の人が尊厳を持ってやりたいことができる、そういう社会をみんなでつくっていきましょうということが謳われています。その下に認知症の本人の声を尊重し、新しい認知症観に基づき施策を推進するとあります。新しい認知症観とは、誰もが認知症になりうることを前提に、国民一人ひとりが自分ごととして理解する、個人としてできること、やりたいことがあり、住み慣れた地域で仲間とともに希望を持って自分らしく暮らすことができると、というものです。新しい認知症観に立って、自分事として考えて、認知症の人と対話して、多様な連携、協働でやっていきましょうというのがこの基本的な計画になっております。基本的な施策としては、認知症の人の声を起点とし、認知症の人の視点に立って認知症の人や家族とともに推進する、こういう基本的な施策ということです。

ここまでが基礎知識の整理でした。ここからアルツハイマーの治療法のお話に入らせていただきます。アルツハイマーの薬物療法は、従来の対症療法と新しい抗アミロイドβ抗体療法に2つに分かれます。従来の対症療法は、神経伝達物質の効果を調節して症状を緩和するもので、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剤になります。新薬は、神経細胞死の誘因となる病理構造、すなわちアミロイドβタンパクの塊なのですが、これを標的として病態の進行を遅らせる薬です。現在まで3つございまして、アデュカナマブ（2021年にアメリカで承認されたが、日本では未承認）、レカネマブ（日本で2023年12月20日に販売開始）、ドナネマブ（日本で2024年11月26日に販売開始）になります。

薬が効く時期ですが、今までの対症療法は認知症になってから行っていたわけですが、抗アミロイドβ抗体薬はもっと早い段階、特にMCIが治療の中心に据えられているということ

が大きな違いです。ですから、我々は今、MCI期から認知症の末期までを通して、お薬の治療ができるようになったということをごぞいます。この抗アミロイドβ抗体が効果を示す機序についてご説明いたします。アミロイドβタンパクは、神経細胞から分泌された後に、1個のタンパクが、2個、3個、4個、さらにもっと連なって線維になり、その線維同士が大きな塊（アミロイドβプラーク）を作ります。このアミロイドβプラークになる前の段階のアミロイドβタンパクの小さな連なりをオリゴマーやプロトフィブリルと呼び、神経細胞への毒性が最も高いと考えられています。レカネマブはオリゴマーやプロトフィブリルによく結合し、その結果、ミクログリアという脳の中に在住している免疫担当細胞がこれらの構造を認識して貪食し、脳から除去します。このように、脳の病理に直接作用して効果を発揮するお薬は今までなかったもので、非常に画期的であるということが言えます。

抗アミロイドβ抗体薬の効果に関し、これから第III相治験の結果を簡単にご紹介致します。レカネマブの治験では、対象者の年齢が50～90歳、認知機能がMini-mental state examination (MMSE)の点数が22～30点、clinical dementia rating (CDR)の点数が0.5～1で、これはMCIから軽度の認知症に相当します。脳にアミロイドβが溜まっていることを確認しなくてははいけませんので、それはアミロイドPETという方法か、CSF検査で髄液の中のアミロイドβの濃度を測るかどちらかです。ドナネマブの治験の方では、対象者の年齢が若干若い60～85歳、認知機能がMMSEが20～28点とMCIから軽度の認知症に相当し、脳内のアルツハイマー病理の確認はアミロイドPETとタウPETの両方で行っています。

今日は主にレカネマブの治験の結果についてお話ししたいと思います。この時に、認知機能測る指標にCDRの合計点（Sum of Boxes）が使われました。CDRを簡単にご説明しますと、記憶、見当識、判断力、地域の社会活動、家庭生活および趣味・関心、介護状況。この6項目について、障害がなし、軽い、軽度、中程度、重度で、0、0.5、1、2、3と点数をつけます。ですから、例えば記憶で言いますと、全然なければ0ですし、一貫した軽い物忘れが常にあるというのは0.5です。これが1になると、もうちょっと日常生活に少し支障が出てくる。さらに中程度、重度ということで、だんだん進んでいくわけですから。それぞれについてどこに当てはまるか点数をつけて、それを合計したのがSBということになりますので、全部0であれば0ですし、全部重度であれば3×6で18点と、0から18点の間で点数をつけるということです。この点数はどうなったかということで、効果を判定しているということになります。結果ですが、まずアミロイドβがどれぐらい除去されたのかを、アミロイドPETという方法で見ているのですが、投与後3ヶ月後から脳のアミロイドβが減り始め、1年半経つと約7割が脳から除去されたという効果が確認されています。認知機能に対する効果をCDR-SBの点数のベースラインからの変化で見ますと、約30%の進行抑制、あるいは約半年の進行遅延という効果が認められています。

ドナネマブの効果につきましても1つだけご紹介しておく、アミロイドPETでアミロイドβの蓄積量を見ると、1年半の投与で約85%、アミロイドβが除去されています。認知機能への効果をCDR-SBで見ますと、ドナネマブ投与群とプラセボ投与群を比較すると、やはりやはり約30%の進行抑制、あるいは期間で言うと約半年の進行遅延という、レカネマブと大体同じような効果が見られています。

副作用についてもお話しておきたいと思います。注意すべき副作用はアミロイド関連画像異常症（ARIA）と呼ばれ、脳が少し腫れるという副作用（ARIA-E）と、小さい出血が起こる

という副作用(ARA-H)があります。治験の結果では、どちらも10数%の頻度で起こっています。どちらも多くは無症候性ですが、一部に頭痛、錯乱、視覚障害、めまい、吐き気、歩行障害などの症状が出たことが報告されています。もう一つが、インフュージョンリアクション(注入に伴う反応)です。これは一種のアレルギー反応で、抗体を投与した後に熱が出たり頭痛がしたりといった症状が起こることがあります。抗炎症剤を飲めば治るのでそんなに重篤なものではないのですが、その頻度は、レカネマブは約25%、ドナネマブは約10パーセントと報告されています。

次に、最適使用推進ガイドラインに定められている投与施設の基準についてですが、まず認知症疾患医療センターの役割が重視されていることを強調しておきたいと思います。初回投与から6か月間は、初回に投与した施設で投与を続けなければならないということが決まっております。6か月を過ぎますと別の施設(継続投与施設)で投与することができるという、そういう体制になっています。投与のスケジュールですが、レカネマブは、2週間に1回、点滴で行います。先ほどの脳の浮腫とか出血が起こらないかどうかを、特にその投与から半年以内に出やすいのでMRIを頻回に撮ることが決められています。ドナネマブは、点滴投与の間隔が1か月は1回でいいのですが、やはりARIAの有無の確認のためにMRIを頻回に撮らなくてはいけないことは同じです。両薬剤のもう一つの大きな違いは、レカネマブは1年半投与することが決まっておりますが、ドナネマブは1年経った時にもう1度アミロイドPETを撮り、脳からアミロイドβが除去されているということが確認されたら、この時点で治療を終了することができるということです。

レカネマブを当院でも投与しておりますので、実際にどんなふうに投与しているのかについて簡単にご紹介したいと思います。2023年頃、我々精神科だけではなく、神経内科、放射線科、脳卒中科、救急集中治療部、薬剤部、遺伝子診療科、認知症疾患医療センター等の様々な部署とワーキンググループを組織して院内の投与体制を整えました。治療開始の流れですけれども、同意書を取得して、最初にMMSEとCDRを行って、このレカネマブの場合はMMSEは22点以上、CDRのグローバルスコアが0.5から1で、MCIから軽度の認知症の状態であるということを確認しまして、これに該当しない場合は適応外となります。その後、MRIを撮りまして、例えば微小出血が5個以上あると適応外になります。これらを確認した後に、アミロイドPETを行い、脳内にアミロイドβが溜まっているということを確認したら、ワーキンググループで投与の妥当性を検討し、了承されたら投与することになります。ここまでどれくらい投与しているかということなのですが、レカネマブ投与を希望されて我々の所に来られた方が22名、今もうちょっと増えていますが、実際に投与の適応となった方は6名で約3割、適応外となった方が16名で7割ですので、実は投与目的で来られても、適応外になってしまう人の方が多いということです。適応外になる原因は、MMSEの点数が21点以下、アミロイドPETでアミロイドβが陰性、MRIですでに微小出血が5個以上ある、などです。

茨城県のレカネマブの投与体制についても、ご紹介しておきたいと思います。先ほどの最適使用推進ガイドラインにおいて認知症疾患医療センターの役割の重要性が記載されていますが、茨城県の場合は各二次医療圏に最低一カ所の地域型認知症疾患医療センターが指定されております。筑波大学附属病院は基幹型認知症疾患医療センターに指定されており、12の地域型認知症疾患医療センターと計13の病院の連携の下に、認知症医療に取り組む体制が整っています。この体制を生かして、皆様にご協力いただきながら投与していこうというこ

とになりました。ただ、認知症疾患医療センターのほとんどは精神科の病院ですので、MRIを何回も撮ったりアミロイドβの検査をしたりはできませんので、初回投与施設にはなれません。初回投与施設になるのは、総合病院の脳神経内科や、MRIを持っている脳神経外科の病院が主となります。以上から、茨城県の主導の下、エーザイ社の協力をいただき、初回投与施設となる病院、認知症疾患医療センター、その他の継続投与施設となる病院等と、全県的な連携の会（早期ADを考えるネットワーク連携の会）を立ち上げ、月1回の頻度でオンライン会議を行い、情報共有、意見交換、勉強会等を行っております。早めに県内の情報を共有でき、茨城県の方もいち早く対応して2024年の7月には県のホームページにレカネマブに関するページを立ち上げ、初回投与施設の一覧もホームページ上で公開しました。さらに、初回投与施設に紹介する際の診療情報提供書や患者様やご家族に説明するリーフレットなどもダウンロードできるようになっています。勉強会につきましては、最初は東京都健康長寿医療センターの井原涼子先生に投与のご経験をお話ししていただき、会を重ねるに従い県内で投与されている先生方に実際のご経験をお話ししていただき、第7回では、栗田病院の安部先生に、継続投与施設としての取り組みについてお話しいただきました。

抗アミロイドβ抗体薬による治療ができるようになったことは非常に画期的なことですが、それとともに新たな課題も出てきており、厚労省の班研究でも検討させていただいています。社会的課題として、例えば、MCIや早期の認知症の人がこれからさらに増えることが予測されるのですが、その方たちに社会でどのように活躍していただくか、そういうことはまだ全く整っていないことがあります。また、先ほど私たちの施設でもご紹介しましたが、投与を希望して受診された方の7割は治療対象になりませんでした。その方々に、ただあなたは対象ではありませんとお帰りいただくということではいけないと思います。そのような方々に非薬物療法を提供できる体制を整えることが非常に大事になると思います。実は抗アミロイドβ抗体薬の対象となった人も、非薬物療法を組み合わせることで包括的に治療していくことが大事だと思います。

あともう一つ、新薬に関するお話で、これはBPSDに対するお薬についても少しだけ紹介しておきたいと思います。アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に対し、今まで保険適用になっていたお薬がなかったのですが、大塚製薬のプレクスピプラゾール(商品名レキササルティ)が日本で初めて保険適用になりました。ただ、この薬は、元々は統合失調症の幻覚や妄想を抑えるために開発された抗精神病薬ですので、副作用もありますし、使い方に色々コツがいります。

実は、「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン(第2版)」が、厚労省の特別研究事業で平成27年に作成されており、ここにBPSDに対する向精神薬の使い方が記載されています。現在このガイドラインの改定作業中で、第3版が来年度に公開される予定です。ガイドラインに記載されているBPSDへの対応の基本は、いきなり薬物療法を行うのではなく、まず環境調整などの非薬物的介入を行うことであることを強調しておきたいと思います。

最後に予防の話をして少しだけして終わりたいと思います。2024年にLancet誌に発表された論文によると、認知症のリスク因子として14の因子が同定され、これらに対応することで認知症の45%が進行を遅らせたり軽減したりできる可能性があるということです。若年期のリス

クは教育歴が低いことです。中年期は、難聴、高コレステロール、高血圧、糖尿病、うつ、頭部外傷、運動不足、喫煙、肥満、過度の飲酒、そして、65歳以上になると、社会的孤立です。それからもう少し検討が必要ということですが、不健康な食事と睡眠不足も認知症リスクである可能性が高いです。こういったことをきちんとコントロールしていくと、認知症リスクは半分になるということですので、予防はこういうことを念頭に置いてやっていくということになります。

そして、介入法として多因子介入が注目されています。これは2015年に発表されたフィンランドのFINGER研究に端を発しており、その後、World Wide FINGERSとって60か国以上でこの多因子介入研究が行われています。これはどんな研究かということ、栄養指導、運動、脳トレーニング、定期的な訪問によるメタボリックリスクの管理などの多因子介入を行った群と、単に定期的な健康アドバイスだけを行った群を2年間フォローして比較すると、認知機能のトータルスコア、遂行機能、処理速度などが多因子介入群で有意に良かったという結果が得られました。残念ながら記憶は良くなっていないのですが、これらはポジティブに捉えられています。

実は筑波大学では、これよりも前から認知症アップデイクアというMCIの人を対象とした多因子介入プログラムを行っています。プログラムの構成は、スポーツが4割、脳トレが2割、音楽が2割、美術1割強で、この4つがメインですが、この他、アロマセラピー、疾患教育、レクリエーションなども行っています。このMCIを対象にしたデイクアは、茨城県では当院だけではなく、いくつかの地域型の認知症疾患医療センターでもやっております。どこでやっているかが分かるチラシをつくって、レカネマブ投与目的で来られたけれども対象にならなかった方にもお渡ししておまして、実際、筑波大のデイクアの方にもレカネマブの対象にならなかった方でご参加いただくようになった方がいらっしゃいます。このように、治療対象にならなかった方にも非薬物療法を提供できる体制を茨城県としては構築していきたいと考えているところです。共同研究者の皆様はこの場をお借りして感謝したいと思います。以上です。ご清聴ありがとうございました。

司会 新井先生、ありがとうございました。では、ここで、会場の皆様からご質問や先生に聞いてみたいことがあれば、いかがでしょうか。

質問者 ご講義ありがとうございました。特に私は予防という視点で聞かせていただいたのですが、最後の頃にあった多因子介入というもので、これを見ると、運動あるいは頭を使う、脳トレというのですか、それが題目というか、そういうふうに見たのですが、例えば食事療法というか、必要なエネルギーというか、栄養素といいますか、そういう視点ではどういった実践があるのでしょうか。

新井 はい、大変重要なお質問だと思います。多因子介入の中に看護師と医師が訪問して、多分その血液データなどをチェックして、メタボリックリスクの管理をしていますので、そこでそういうアドバイスもしている可能性はあるのですが、それとはまた別に、食事のバ

ランスについてもこれは非常に重要です。研究では、一番有名なのは地中海料理がいいということですね。地中海料理というと、魚介類、野菜、果物、オリーブオイル、乳製品などですが、何がいいのかというのは、例えばやはりポリフェノールが多いのいいとか、魚類の不飽和脂肪酸がいい、こういったことは言われています。

日本の研究でも、実は和食について九州大学の方で研究されていまして、大豆類、野菜類、魚類です。さらに乳製品です。乳製品は少量から中等量です。この辺りが多くて、ご飯、白米の量が少ない、そういう食事パターンの方は認知症になりにくいというのが出ています。あと、慶応大学の研究では、やはりお魚ですね、お魚を中年期から1日1匹ぐらい食べていると、食べていない人よりも認知症になるリスクがかなり低いという、そういう研究結果が出ています。あと、ポリフェノールで言うとお茶なのですが、東北大学の研究で緑茶を1日1杯飲む人は飲まない人に比べて6割ぐらい認知症リスクが減って、1日2杯以上飲むと4割ぐらいまで減るみたいな、そういう研究があります。

実は、お茶に関しては我々も伊藤園と共同で、抹茶を1日2グラムとっている群とプラセボ群で1年間追跡すると、社会的認知という認知機能が良くなるのと、睡眠の質が少し良くなるという結果が出ていますので、ポリフェノールはいいのかもしれないです。ただ、多分一番大事なのは、ただ何かの成分がいいからとそればかりとるというよりは、和食もそうなのですけど、バランスよくとることで、多分その野菜と魚類と乳製品、あと大豆類、この辺りのバランスが結構大事なのではないかと思えます。

質問者 ありがとうございます。

司会 ありがとうございます。他に質問がなければ、終了とさせていただきます。本日も講演いただきました新井先生を拍手をもってお送りください。

(拍手)