



「認知症高齢者が安心して暮らせる知恵」

—認知症の予防・治療・ケアの現在と未来—

武田 雅俊 (たけだ まさとし) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教授

〔経歴〕 1949年生まれ。大阪大学医学部卒業、同大学大学院修了。大阪大学精神医学教室助手、フロリダ大学神経科学部門およびバイラー医科大学分子生物学部門のリサーチフェロー、大阪大学精神医学教室講師等を経て1996年より現職。

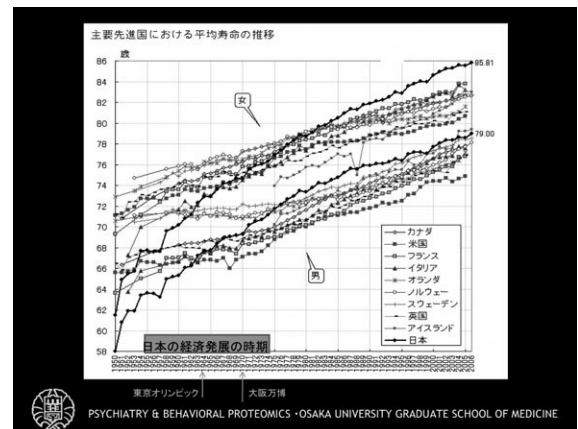
〔著書〕 『老化の生物学と精神医学』『アルツハイマー型痴呆の画像診断』『老年期認知症ナビゲーター』『心のサイエンス十年』(以上メディカルレビュー社) 『新世紀の精神科治療「認知の科学と臨床」』『看護のための最新医学講座「痴呆」』(以上中山書店) 『知っておきたい痴呆患者の診断・治療・介護と社会の対応』(真興交易出版) 『コアローテーション精神科』『Advanced Psychiatry-脳と心の精神医学-』(以上金芳堂) 『現代老年精神医療』(永井書店) 『心の保健室』(アルタ出版) ほか。

〔はじめに〕

今日、お話しする内容は1番めから6番めまでありますが、一番お伝えしたい内容は、この4番の「どんな初期症状があるの」から6番の「予防—アルツハイマー病にならないために—」です。

ただ今、ご紹介賜りましたように、私どもの教室ではアルツハイマー病の研究に長いこと取り組んでいます。私がお伝えしたい内容をご理解いただくために、「現在どのような治療薬があるのか」、それから「ここ数年間にどのようなアルツハイマー病の薬物療法、例えばアミロイドのワクチン等々が開発されているか」というお話もしたいと思います。

いから現在に至るまで並べたものです。黒い太線が日本で、あとさまざまな色で、アメリカ、フランス、イタリア、オランダ、代表的な国の平均寿命を示したグラフです。



認知症の予防・治療・ケアの現在と未来

1. 増加する高齢者人口と認知症
2. アルツハイマー病とは、どんな病気?
3. アルツハイマー病治療薬-現在の薬とこれからの治療法-
4. どんな初期症状があるの
5. 軽度認知障害(MCI)と主観的認知障害(SCI)
6. 予防-アルツハイマー病にならないために-

大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教授
武田雅俊

〔増加する高齢者人口と認知症〕

経済力と密接に関係する平均寿命

まず、こちらのスライドをご覧くださいと思います。これはもう皆さま方ご承知のように、平均寿命の推移を1950年ぐら

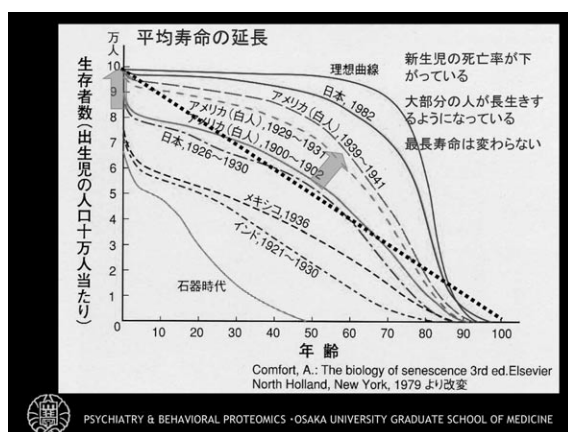
よく知られているように、わが国の平均寿命は女性が86歳、男性が79歳です。女性はもう断トツの世界一です。残念ながら男性は世界第2位ということで、私も男性の一人として、どうして女性の方が6年も7年も長生きするのかというのはつらいところです。この老化という過程はがんと同じくらい難しいのですが、私どもは脳の老化ということを研究していて、少しでも新しいお話ができたらいいいということで、普通の見方とちょっと違う見方をこの図でしてみたいと思います。

日本の女性が長生きする、男性もかなり長生きする、それはもうご承知のとおりです。ここに「日本の経済発展の時期」と書

いて、1964年のオリンピック、70年の大阪万博を書きました。この黒線をご覧になっていただくと、60年の辺りはまだ右肩上がりではありますが、55年～74年の傾斜が一番大きいでしょう。経済発展がその国の平均寿命を伸ばすのではないかという見方です。もちろん私は医学部で教鞭を執っている者で、自然科学の理屈や原理を大事にする人間の一人ではありますが、この図を見ると、意外と国の経済力というのは平均寿命そのものと非常に関係しているという気持ちになります。

経済力は人間の平均寿命を延ばす

さまざまな国のGDPに対して国の平均寿命をプロットしますと、それを支持するかのように、見事に直線に乗るではありませんか。これは国の経済力とその国の平均寿命とは、かなり相関するということです。もちろん例外の国もあり、そういう国は、経済力は十分にあるけれど、一般的な国と比べて平均寿命が下回っている国ということになるのだらうと思いますが、それはその国の政府が悪いということです。幸い日本は、平均寿命や経済力ということではこの直線の上に乗って最先端を走っている幸せな国ということになるかと思えます。どうしてこういうことが起こるかというからくりをご説明します。



一番下に石器時代という、1万年も前の平均寿命を書きました。人が生まれてかなりの数が、例えば4分の1ぐらいが生まれたときに亡くなって、それから年とともにだんだん亡くなって、一番長生きする人でも50歳ぐらいという昔々の様子です。現在の日本は、矢印のように出生時の死亡率が低くなり、多くの方が高齢まで生きてお亡くなりになるというのが今の姿です。

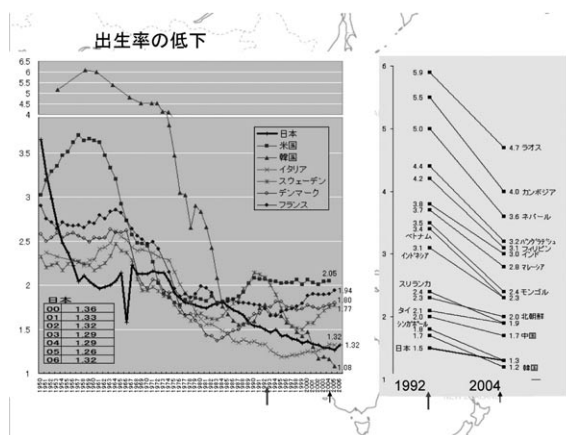
こういう動きを見ていきますと、恐らく理想的な状態ではどうなるかということ、生まれた人が周産期、出生時に亡くなるということがなくなり、全員が最大寿命近くまで生きて、みんなが亡くなる、こういう理想的な曲線になるだらうと思います。そうすると、右側の矢印の部分が膨らむわけです。経済力が高まって平均寿命が上がるという意味は、多くの方が高齢まで生き続けるということと、それから出生時の死亡率が減っているということです。こういう理解をすると、なるほど、経済力は人間の平均寿命を延ばすのに役に立つということが理解していただけたと思います。

これは結構なことですが、結構なことだけではないということで、高齢者の認知症の問題とか、高齢者の生活をどのようにサポート(援助)するかという問題が起ってきます。

急激に進行する日本の少子化

少子高齢化という言葉がありますので、少子化ということもついでに触れておきたいと思えます。日本の合計特殊出生率というのがこの黒線で、それがどんどん減ってきて、最低が1.26になったときは、みんな慌てました。出生率は、女の人が産む子供の数ですので、男女二人で産むわけですから、当然2.08という数があって初めて人口は維持できるのですが、日本はその半分ぐ

らしいの1.26まで下がって、最近少しだけ持ち直しました。人口を維持するための2.08というレベルから見ると、はるかに低い値です。このまま日本の人口はどんどん減っていくということになるのですが、この少子化が先ほどお話しました高齢者の増加の比率をさらに引き上げているのです。



ついでにほかの国を見ておきましょう。お隣の韓国という国はすごい国で、出生率5というのからものすごく下がって、今1.08ということで、このカーブを見ただけでも韓国の高齢者問題は大変だろうと思っています。

右側は、ヨーロッパ、アメリカ諸国だけでなく、特にアジアの諸国がおしなべて出生率が低下しているということを示した図です。言いたいことは、世界中で少子高齢化が進んでいて、発展途上国あるいは開発途上国といわれる地域で、少子高齢化の問題がより深刻になるだろうということを示した図です。

すなわち、日本を中心としたアジア、現在発展途上国あるいは開発途上国といわれる国々の方が、アメリカ・ヨーロッパよりも大きな問題を抱えることになるので、われわれは欧米から学ぶという姿勢ではもうやっていけないのです。そういう社会に、私も含めて皆さま方がおられるということをご理解していただきたいのです。

かつてない早いスピードで高齢社会に向かう日本

こういう社会の変化は、ゆっくり起こってくればこれはみんなで力を合わせて知恵を出していろいろな工夫ができます。高齢者の人口が7%になると「高齢化社会」、高齢者の比率が14%になると「高齢社会」と呼ぶということをWHOが提案しています。日本は高齢化社会から高齢社会までを24年間で通り過ぎています。一方、欧米の諸国は大体平均すると50年から100年ぐらいで通り過ぎています。簡単に言うと、高齢化社会から高齢社会まで、日本の社会はヨーロッパの4倍のスピードで変わったということだから、余計に問題になるのです。

そんなお話をいろいろな国でしていたときに、韓国の先生が「韓国はどうなるのですか」とご質問されました。韓国は2000年に7%になって、2019年に人口の14%が高齢者になると予想されていますので、このまま行けば韓国は日本以上に早い19年で高齢化社会から高齢社会に突入することになります。日本以上に急激な変化を覚悟していなければならないということになるのです。

日本は自分たちで知恵を出して工夫していくトッパーナー

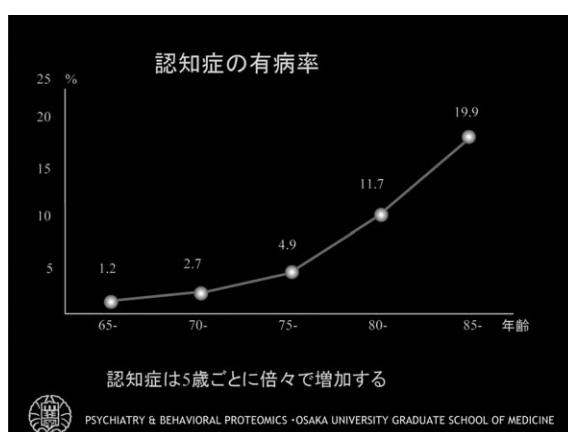
こういう急激な社会の変化というのがいろいろな歪をもたらします。その一番の問題は、うつ病と認知症です。日本の認知症の患者さんの数が150万人というのは、この高齢者人口の6%として単純に150万人と計算するのですが、これが180万人という数を出す場合もありますし、この6%というのが、時代時代によって少しずつ変わってきます。

いずれにしろ、もう一遍確認していただきたいのは、高齢化という意味では日本は

世界のトップランナー(第一人者)であって、モデルとなるほかの国はない、自分たちで知恵を出して工夫していくトップランナーであるということです。既にお話しましたように、世界で最長の平均寿命ですし、この65歳以上の高齢者比率がもう20%を超えています。それから、75歳で区切った後期高齢者の比率も現在9%で、世界一です。しかも、世界の中で、現在までのところ一番速いスピードでエイジング・ソサエティ(高齢化社会)から、エイジド・ソサエティ(高齢社会)に変化したということです。

後期高齢者の増加に伴って急増する認知症有病者

このスライドは、横軸に年齢、縦軸に認知症の有病率を取ったものですが、年齢とともに有病率が急激に上がります。5歳刻みでプロットしますと、5歳ごとに倍々で認知症の有病率が上がっています。簡単に言うと、5歳ごとにその頻度は、倍々、2倍ずつ増加します。従って、85歳以上の高齢者においては、4人に1人は認知症という数を示しています。



そうしますと、先ほどお話ししましたこの65歳以上を平均して6%にするのか、あるいは7~8%にするのかということは、当然のごとく若い高齢者と高齢の高齢者の比率が変わってきますと、この平均6%という

数も7%として計算した方がいい、8%として計算した方がいいと、多少変化するのです。日本の社会はこれからどんどんと後期高齢者の割合が大きくなっていきますので、認知症の患者さんが恐らく350万人ぐらいになるだろうと予想されているのです。

[アルツハイマー病とはどんな病気] アルツハイマー病研究の歴史

その認知症の中で大多数を占める病気がアルツハイマー病です。これからアルツハイマー病とはどのような病気であって、現在アルツハイマー病をどのように診断するか、アルツハイマー病をどのように治療するかというお話をいたします。

1906年にアロイス・アルツハイマー博士が最初の報告をしたというのがすべての始まりです。今は2008年ですので「アルツハイマー病102年」です。どんな病気でも、病気が見つかってそれがどういうメカニズムで起こるのだろう、その病態、病気でどんな変化が起こっているのかというのを極めて、それに基づいて治療法を編み出し、それに基づいて予防するというのが、すべての病気をわれわれが克服してきた歴史です。一例としてここに神経梅毒という病気を挙げます。神経梅毒というのは病原体が見つかり、それに対するペニシリンが見つかってほぼ克服されています。しかし、最近の若い人の性の乱れなど、いろいろな意味で予防という点については完全とは言えないのでABCDの4段階評価でA-ですが、すでに克服できたということでもいいのかもしれない。

神経梅毒という病気に比べると、残念ながらアルツハイマー病は、私の成績表では、まだ治療法はかなり不十分、予防法となるとさらに不十分です。辛うじて進んでいる

のはどんな病気をアルツハイマー病と診断するか、アルツハイマー病でどんなことが分かっているかです。認知症の症候群の定義はA-、病態整理はB+ぐらい付けられるけれども、治療法については残念ながらこれからもすごく研究が必要だろうと思います。

アルツハイマー病の治療薬を期待

アルツハイマー病の治療法の現在ある薬としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が1996年から広く使われています。今日は、それがどれほど良いもので、どんな限界があるかというのをお話して、その次にアミロイド・ワクチン、 γ -セクレターゼ阻害剤、 β -セクレターゼ阻害剤、あるいはシャペロン・インデューサー、酸化ストレスの抑制剤、タウのリン酸化阻害剤等々、これがこれから引き続き開発されてくるであろう薬の数々をお話します。それから一步踏み込んで、予防法のところでMCI（軽度認知障害）、SCI（主観的認知障害）、高齢者の記憶低下がどんなものかというお話をしようと思っています。

これは論文のデータベースを検索して、「アルツハイマー病」でヒットした論文数をそれぞれの年代でプロットした図です。80年代からアルツハイマー病の研究はうなぎ登り増えています。アルツハイマー病の歴史は100年ですが、アルツハイマー病の薬をつくるという研究が始まったのは20年～30年前のことで、アセチルコリンエステラーゼが薬となって出てきて、これからも続々とアルツハイマー病の薬が期待されているということです。

アルツハイマー病による病変

次は、「アルツハイマー—無の世界への航跡—」という本に書いてあったアルツハ

イマー病の第一症例の患者さんのお写真を紹介します。この方は51歳で発症、54歳で亡くなられています。この方の脳を取り出して、切片が作られています。これはアルツハイマー先生が作った切片ですが、脳の切片が染色されています。これは今でも残っています。

これを顕微鏡に乗せてみると、こういうのが見えます。大きなものは老人斑と呼んでいますし、この小さいものを神経原線維変化と呼んでいるのですが、この100年前のスライドを見ると、老人斑や神経原線維変化が見えます。

これは私どもの研究室で自分で作った顕微鏡標本ですが、これは老人斑とそっくりです。昔も今もこういう変化を伴った病気をアルツハイマー病と呼んで研究をしているということの証明の一つになるのだらうと思います。

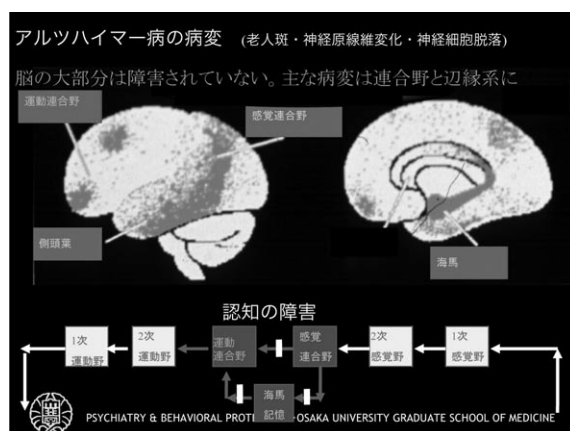
アルツハイマー病では脳の前頭葉と側頭葉とを中心にやせてきます。人の脳というのは3300gぐらいあるのですが、脳の重さが2割、3割と減ってきます。ひどいときには2000gを切るということが知られています。脳が萎縮するのが病気の本体で、その脳を顕微鏡で見ますとしみみみたいなもの、大きなしみと小さなしみがあって、大きなしみは先ほど見せた老人斑であり、小さなしみは神経原線維変化です。アルツハイマー病の基本的な病理は、老人斑ができること、神経原線維変化ができること、もう一つは、見えないけれど神経細胞がなくなることの三つです。

この三つの原因を極めて治療薬を作っていくという仕事をするのですが、キーになるのはこの老人斑の中心にアミロイドがたまっているということです。このアミロイドがたまるのが原因で、その周りに変性した神経突起を集め、それが神経細胞を殺

し、その結果やせた脳になるのだろうということが考えられます。アミロイドがどうやってできるのか、それから、この神経細胞が変化してこういう神経原線維変化を作るのですが、こういう変化がどうして起こるかということを研究しています。

アルツハイマー病による脳の機能喪失

アルツハイマー病の病変として、老人斑と神経原線維変化と神経細胞脱落があるというのは先ほど説明したとおりですが、そういう変化が起こると、脳がどの程度機能を失うかというお話です。老人斑・神経原線維変化・神経細胞脱落が脳全体に起こっているわけではないということを示したいのです。

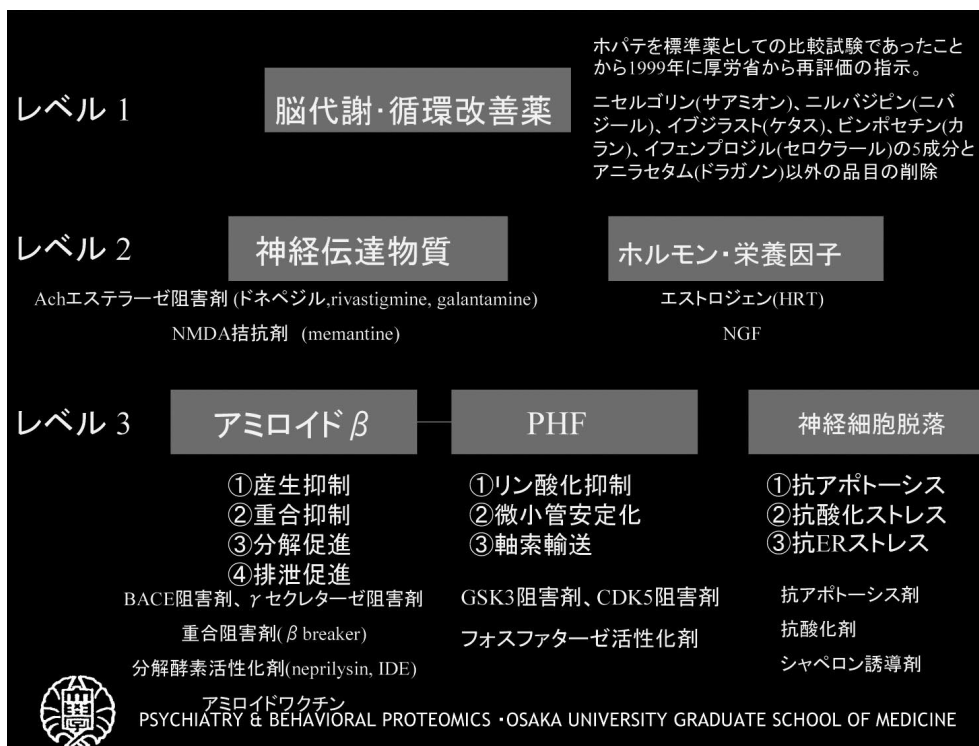


この赤点のところに、病気が起こっています。しかし、白いところもたくさんあります。ちなみに右の写真は、脳を横から見た図で、脳を中心で切って、その内側から見た内側の図、左の写真が外側の図です。神経原線維変化や老人斑は、脳の内側の側頭葉内側の海馬といわれるところから、外に回って側頭葉、頭頂葉、それから前頭葉にあるのです。そのほかに病変のないところが随分あります。

障害されているのは感覚連合野と運動連合野と海馬辺縁系

つまり、脳の大部分は障害されていないのです。障害されているところは、感覚連合野、運動連合野、それから海馬辺縁系の記憶をつかさどるところだけです。人の脳というのは情報が後ろから入って前に行くのです。例えば音を聴いたり、目で見たりしますと、それは1次感覚野で処理されます。障害されていないと、それが2次の感覚野に入っていきます。感覚連合野というのがまさにこういうところですが、アルツハイマー病ではこれが障害されるのです。感覚連合野で処理されて、1次の運動野、2次の運動野に行き、運動連合野に行きます。この運動連合野というところは障害されているけれども、その隣の2次の運動野、1次の運動野は全く障害されていないのです。

ですから、アルツハイマー病の方は、ごく普通に生活できるし、ごく普通に基本的な動作はできます。動作はできるけれども、適切な場面で、適切なタイミングで周りにそぐう動作をする判断ができないという理解になるのです。しかし、それは認知症の患者が見ることができない、聞くことができない、手足が動かない、行動ができないということとは全然違うのです。障害が感覚を統合してどういう感覚と判断するか、それから、この感覚情報と記憶情報とをレファレンス(照合)して、どういう反応を呈したらいいかということ判断する部分が障害されているのです。

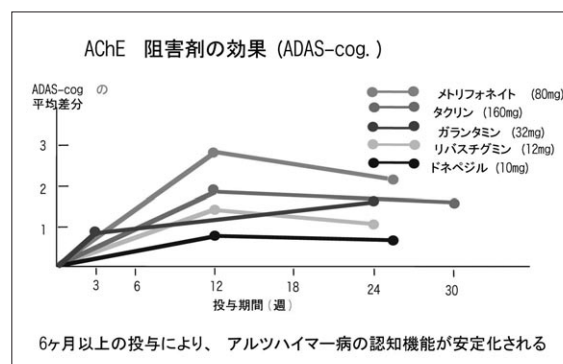


[アルツハイマー病治療薬—現在の薬とこれからの治療法—]

現在の代表的治療薬ドネペジルの効果とその限界

次に、どんな治療薬があるかということをお話します。アセチルコリンエステラーゼの阻害剤が今使われており、そのほかに女性ホルモンや神経栄養因子なども使われています。ただ、介護にかかわる方々や専門職の方々は、今の薬では限界があるということはよくご経験なさっていると思います。このレベルの薬は決して十分ではありません。従って多くの研究者や製薬会社は、次の世代のアミロイド沈着を防ぐ薬や神経原線維変化ができなくなる薬、あるいは神経細胞の死を起こさなくする薬を作るという段階での努力を一生懸命しています。それでは、レベル2の薬とレベル3の薬について、これからお話しします。

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤で代表的なのがドネペジルですが、これを投与しますと、半年ぐらいの間、確かに認知能



力が上がって安定化します。この意味では、物忘れや認知障害をアセチルコリンエステラーゼは確かに改善するのです。しかし、この後、半年以降どうなるかということを書いていないから問題なのです。

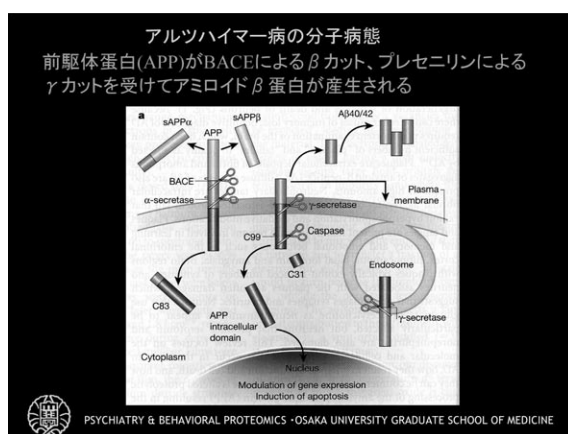
認知症の方にドネペジルを投与しますと、6か月はいいのですが、1年ぐらいたつと、元のレベルに下がります。簡単に言えば、薬を飲んでいても認知症は進行して、物忘れや認知障害は進むということです。その折れ線の下は、薬を飲まなかったときにこういう経過で、認知症の認知能が下がっていくだろうという予想で、個体差があるのである程度の幅を描いていま

す。薬を飲んでいても、このレベルより1年以上たつと下がってしまうというところが問題なわけで、これは不十分な薬と言わざるを得ません。対症療法として、一時的に半年ぐらいは認知機能を上げるけれども、1年たつと最初と比べても下がってしまいます。

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は決して十分ではないだろうし、もっと優れた薬が必要だろうという議論がされていて、病気の進行を止める薬の開発が必要です。

現在研究が進められているこれからの治療法

現在研究が進められているこれからの治療法の代表を説明いたします。APPという前駆体があって、それが切れて、その後膜の中で切れて、2段階で切れた中央の部分がたまって、アミロイドになるということが分かっています。そこで、私どもは、ここのはさみを切れなくする、それからここのはさみを切れなくする薬を開発しようとしているのです。



ちょっとややこしいのは、このβとγとの間にαという部位がありますが、生理的な状態ではこのαで切れるから、この長いアミロイドができないということが知られているので、方法としては、βのところを切れなくする、γを切れなくする、あるいは積極的にこのαで切るという三つの方

法があって、それらを薬として開発しようとしています。簡単に言いますと、この前駆体からβとγで切れたAβと呼ばれるアミロイドができてくるのですが、これが重合して沈着すると、最終的に認知症になるということが分かってきましたので、この切り出しを抑えるという薬を作ろうとしています。

先ほどお話しましたβ-セクレターゼの阻害剤、γ-セクレターゼの阻害剤、あるいはγ-セクレターゼのモジュレーター、α-セクレターゼの活性化剤というのは今説明したとおりですが、ここはほんの一部です。病気の進行を止める薬として、世界中を見渡しますと、200~300ぐらいの薬について開発しようと努力しています。この中でもアミロイドの免疫療法とアミロイドのカスケードを止める薬というのが代表的なものです。

アミロイド免疫療法の現状

アミロイド免疫療法の現状についてお話します。アミロイドが脳の中にたまるので、そのたまるアミロイドを外せば、認知症・アルツハイマー病を治すことができると考えて、臨床的な研究が2000年に始まりました。βアミロイドを患者さんに注射すると、患者さんは自分の抗原抗体反応(免疫能)で抗体を作ります。その抗体が脳に行って、アミロイドをなくすという簡単な原理です。実際の治験では、残念ながら脳髄膜炎が予想以上に高頻度で発生するということが分かって、この最初に開発した会社のアミロイドのワクチンは一応中止ということになってしまいました。

しかし、抗体を使ってアミロイドを取りさり、病気を治すという考えは今でも正しいと思われていて、現在も多くの会社がこういう免疫療法、ワクチン療法を開発して

います。一つは、先ほどお話しました無菌性の脳髄膜炎を発生しないように、液性の免疫反応だけを強くして、細胞性の免疫反応をなくすことで副作用をなくすことが考えられます。あるいは免疫の方法として、どこかよそで抗体を作らせてその抗体を注射するという受動免疫もあります。あるいは最初にお話しましたように、アミロイドそのものを患者さんに注射して、患者さんの体内で免疫能を上げるという能動免疫もありますが、いろいろな方法で研究が進められています。アミロイドペプチドの全体ではなくて、一部分を上手に工夫して抗体を作りやすくすることなどを工夫して、多くの企業が今ワクチンの開発に取り組んでいます。

アルツハイマー病を治す、あるいはアルツハイマー病を予防するという課題にみんな一生懸命取り組んでいるのです。もちろん乗り越えなければならない問題としては、細胞性の免疫反応を抑えるとか、脳の出血や脳の血管原性浮腫を防ぐといったことも課題としてあります。簡単に言いますと、アミロイドが老人斑の中心にも、脳の血管にもたまっているのですから、そのたまっているアミロイドを引き剥がすと、もしかしたら脳の血管が弱くなっていて、炎症などが起こってくるかもしれないのです。そういうところをどうやって乗り越えるかという仕事が大事になってきます。

[どんな初期症状があるの]

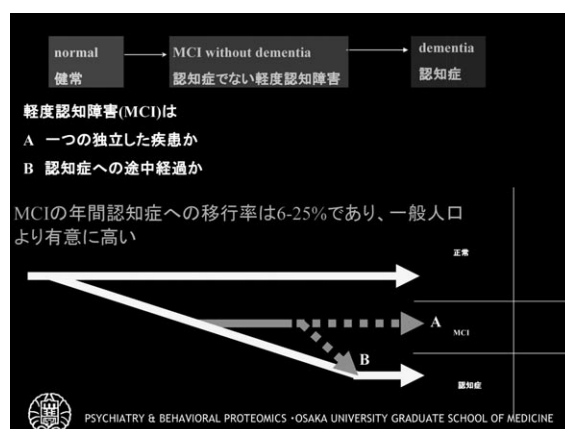
アルツハイマー病の初期症状ですが、ポイントは、二つの型があるというだけで結構です。非常に先鋭的に現れる型と無気力に現れる型です。要するに、物忘れをして、そこからその人の行動が変わってくるのですが、神経質な人がもっと神経質になる、怒りっぽい人はもっと怒りっぽくなる、だ

らしない人がもっとだらしなくなるというタイプで出てくるのが先鋭型です。それから、その人らしさが全くなくなって、人格が非常に形骸化したような、無気力、やる気のなさという形で現れてくる無気力型という二つの型に分かれるでしょう。

[軽度認知障害(MCI)と主観的認知障害(SCI)]

認知症の前段階である軽度認知障害(MCI)

いずれのタイプの認知症ももちろん物忘れがあります。早い段階でいかに患者を同定して治療するか、介護を始めるかという議論をしているのですが、最近この軽度認知障害(MCI)という概念がいろいろなところで取り沙汰されています。



MCI(Mild Cognitive Impairment)というのは軽度認知障害のことです。MCIの人は実際にテストをしてみると記憶力が落ちているけれども、判断力やADL（日常生活動作）は正常で、もちろん認知症ではありません。ですから、物忘れだけの初期の段階をMCIというのです。こういうMCIの段階というのは、歴史的に振り返りますと、昔から年寄りになると生理的な物忘れがある、加齢に伴ってみんなに記憶障害がある、みんながそのような理解をしていました。時代によってこういう物忘れをどうとらえるかということにいろいろ議論があって、

昔は生理的だと思っていたのです。簡単に言うと、年がいったら誰でも物忘れが出てきて当たり前、年寄りの物忘れは防ぎようがないと思っていたのが、今はMCIを病気だととらえています。

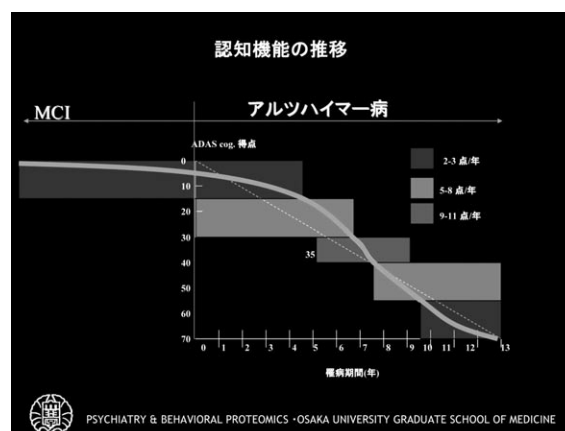
軽度認知障害は社会的な生活機能が落ちた状態

私どもはどんな理解をしてきたかというところ、認知症と健常者の間にMCIがあるとして、これが健常者で、認知症がこう下がって、MCIのままずっと行くのか、あるいはいずれは認知症になるのか、このAとBどちらかということをもとに検討しました。結論は後者のBが正しくていずれは認知症になるのです。ですからMCIという段階でずっと行くのではなくて、MCIという物忘れ、記憶障害だけで判断力の障害がない状態というのは、いずれは認知症に進んでしまう、認知症の前段階をMCIというのだろうという理解をしています。

これは一つの考え方ですけれども、正常な人には社会的な生活機能があって、個人的な生活機能も生物学的な生活機能もあるのです。生物学的な生活機能というのは、簡単に言うと、食べて、寝て、呼吸して、生きていることです。これは自分の身の回りのことがちゃんと自分でできることに加えて、社会的にアクティブに働けるかどうかということが、認知症やMCIのときに障害されてきます。恐らくMCIはある程度社会的な生活機能が落ちた状態で、認知症というのは恐らく個人的な生活機能も社会的な生活機能も落ちてきた状態をいうのだろうと思います。

軽度認知障害の始まりは分かりにくい

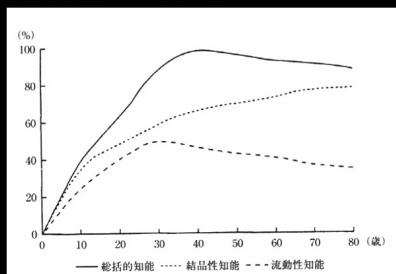
この軽度認知障害(MCI)について、認知の低下の曲線を描きますと、アルツハイマー病の前の段階をいうのですが、認知機能というのは、初期のころは非常にゆっくり落ちて、中期でぐんと悪くなるけれども、末期はまた非常にゆっくりになるというS字状のカーブを示します。認知の低下の傾斜が最初は非常にゆっくりなだけなので、MCIがいつの段階から始まるかということを決めるのがなかなか難しいという問題があります。



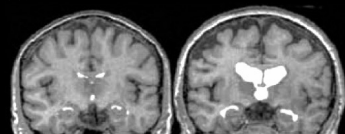
しかしながら、記憶力の低下が目立つMCIは、アルツハイマー病の前段階でしょうし、性格や人柄の変化が目立つようなMCIは、また別のタイプのアルツハイマー病でしょう。いくつかのタイプのMCIがあって、それぞれ、うつ病、レビー小体病、前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症などです。それぞれの認知症の前段階をMCIといっているのではないかという理解が最近なされるようになってきました。

認知症の診断・ケア・治療というのは、一つのターゲット(標的)として重要ですが、その前の段階で何とか介入をすべきだろうという考えが強くなってきています。実際にそのための方法や診断法が大事にされるようになってきています。

高齢者に「認知症」は必ず起こるの？



流動性知能(記憶)は高齢者において低下するが、結晶性知能(WAISの一般的知識)は加齢と共に上昇する



若齢者

高齢者

加齢による脳体積の減少は神経細胞数の減少ではない

- 脳内グルコース代謝は高齢者においても維持されている
- 脳内の神経細胞数は減少しない
- グリア細胞と小型神経細胞は増加する
- 脳内の神経細胞新生が高齢者の海馬歯状回で確認されている

- 樹状突起、スパインの減少

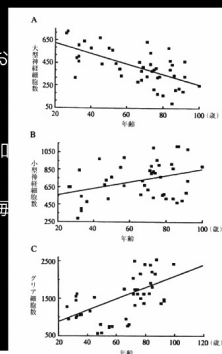


図28 ヒト大脳皮質における大型・小型神経細胞数とグリア細胞数の変化
(Terry R. D.: Ann. Neurol. 21, 536-539, 1987)



脳機能は高齢者においても維持される

PSYCHIATRY & BEHAVIORAL PROTEOMICS · OSAKA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

年とともに流動性知能は低下するが結晶性知能は上がる

MCIの段階を生理的と考えるか、病理的と考えるかは大きな問題です。すなわち、年を取ったら誰でも物忘れをするという前提で物事を進めるのか、あるいは年を取っても人間の物忘れは起こらなくてもいいという立場で研究を進めるのか、そこが大きな分かれ目になります。では、高齢者に認知症は必ず起こるのでしょうか。確かに今日最初のスライドでお話したように、年とともに認知症はどんどん増えます。85歳を過ぎると20%、90歳を過ぎると50%ぐらいになります。そうすると、50%以上の方が病気になるとすると、それはもう病気ではないでしょう。それが普通です。高齢になって、認知症の有病率がどんどん上がって行って、半分以上の人がその状態になるとすると、それは病気ではないと思います。

もっと大事なことは、知能というのは30歳をピークに年とともに落ちていくということが知られています。多くの教科書にも、

IQは30歳ぐらいをピークに下がっていくと書いてあります。しかし、知能を結晶性知能と流動性知能の二つに分けてみたらどうなるでしょうか。30歳をピークに落ちていくというのは、流動性の知能は確かにそうですが、結晶性の知能というのは30歳を過ぎても上がっていきます。この結晶性知能というのは、ちなみに常識とか判断力とかいうものです。流動性の知能というのは、私どもは作動記憶や短期記憶といっている記憶を中心としたものです。ですから、知能が下がるというのは必ずしも正しくなくて、記憶を中心とした流動性の知能は下がるけれども、結晶性の知能は年とともに40、50、60と良くなっていきます。

神経細胞の数というのは減らない

右側のグラフは横軸が年齢で、縦軸が一番上は大型な神経細胞の数、2番めが小型の細胞の数、三番めがグリア細胞の数です。恐らく皆さま方は、神経細胞は年を取ったらどんどん減って行って、1日10万個ず

つ減っていくということを聞いておられるのだらうと思いますが、それも多分間違いです。大型の神経細胞は確かに減るけれども、小型の神経細胞はむしろ増えるし、グリア細胞も増えます。これを正確に表現すると、神経細胞というのは形は小さくなるけれども、神経細胞の数というのは減らないという見方が正しいのです。

MRIの写真を見ますと、高齢になると頭が萎縮します。特に海馬や頭頂葉などが萎縮して脳室が開くということが知られていますが、これは脳が萎縮している、脳の体積が減っているということを示しています。ただ、これは神経細胞がなくなるからそうなのかというと、多分そうではないのです。恐らくこの体積が減るといのは、この神経細胞の突起が減るからです。神経細胞の何百倍も容積を占めている突起が減るから縮むのです。そう考えると、神経細胞がなくなっていれば、それはもうどうにもならないということ認めざるを得ませんが、神経細胞がちゃんと生きていて、突起が減ったために脳機能の変化というのが起こっているのだとすれば、恐らく脳機能が高齢者においても維持され得るという前提で、物事を考えてもいいのではないかと思うのです。

40歳ぐらいから始まる主観的認知機能障害(SCI)

認知症が始まると、どんどん機能が落ちていきますが、先ほどお話した認知症の前段階にMCIという段階があります。これは平均7年ぐらいで認知症に移行すると言われています。アミロイドがたまったり、神経原線維変化が起こるといのは、40歳代ぐらいの段階で起こっているのです。アミロイドは恐らく40歳代ぐらいからたまってきて、プラトーに達します。そしてある閾

値を超えたときに、認知症が発症するということが知られています。神経原線維変化も同じ40歳代ぐらいから増えてきて、認知症で最大になります。そうすると、MCIよりもさらに早い段階で、脳の中のアミロイドがたまったり、神経原線維変化が増えたりするということが起こっているのです。

そういう状態は、医学的、科学的な研究が可能で、そういう状態を私はSCI (Subjective Cognitive Impairment)、主観的認知機能障害と呼んだらどうかと言っています。MCIは軽度認知機能障害で、自分も物忘れをすると感じているし、実際物忘れのテストをすると成績は悪いのです。主観的認知機能障害(SCI)は、自分では物忘れをしようと思っているけれども、実際に物忘れの検査をしても点数はいいということです。

主観的認知機能障害はリサーチできる

40歳以上の方は、私から言わせていただくとみんなSCIなのです。それは自分の胸に手を当ててみれば、20歳のころはもっと覚えていたし、人の名前はよく出ていたし、試験は一夜漬けでよく覚えていたのです。20歳のころに比べたらやはり記憶力が落ちているのではないのでしょうか。それが研究の対象になっているということをお話したかったのです。

もちろん、認知症のお薬が最初のものが1996年にできて、認知症のこの傾きを和らげる薬、 γ -セクレターゼのモジュレーターとか、アミロイドのワクチンなどといった薬がこれから数年以内に恐らくできるでしょう。それと同時に、何でも早い時期にちゃんと同定して、早い時期に介入することが有効なので、MCIという時期、さらにはSCIという時期を何とかしようという試みをするようになってきています。

[予防—アルツハイマー病にならないために—]

軽度認知障害の段階での介入方法や対応方法が必要

人の一生というのを見ますと、恐らく小学校に上がり、中学・高校・大学に行って、20歳、30歳代になり、いろいろな活動をして、いいときも具合が悪いときもいろいろあるでしょう。人は成功したり、失敗したり、いろいろな社会的活動をなさいます。それが恐らく40歳代ぐらいからはコンスタント(一定)に収まってきて、その後少しずつ活動が下がっていきます。もちろん認知症になっても生物学的な生活能力というのは保たれていますので、なくなるということはないでしょう。しかし、この社会的な生活能力をどれだけ維持するかという観点でいうと、この落ちていくであろう前のSCIの段階で、介入方法や対応方法を明らかにするということが必要になってきます。現在はそういう研究・仕事をしております。

既に一度お見せしたスライド(12ページ)ですが、仕事はすべてこういうところ(レベル3)のお薬を、薬物分子メカニズムを解析するという事で努力がなされております。

90歳を過ぎて活動している有名な人も多い

これが最後のスライドです。くどいようですが、この結晶性の知能というのは、どんどん今でも増えているけれども、問題は、流動性の知能が下がることなので、これを上げてやりさえすれば知能はもっとどんどん上がるはずです。

ここに多くの90歳を過ぎて活動している有名な人の写真があります。彫刻家・画家のミケランジェロ、科学者のフランクリンなどを載せました。このフランクリンとい



う人は78歳のときに眼鏡を自分で工夫して発明した科学者です。ヴェルディは音楽家・作曲家で、最後のオペラを作ったのは実に80歳のときだったそうです。あるいは、画家で90歳を過ぎて活躍したオキーフ、あるいは日本でも有名な建築家のライトも91歳で亡くなるまで第一線の建築家として活躍していたし、マーサ・グラハムというダンサーは76歳まで舞台に立ち続けました。

このように、世の中には皆さま方が見習うべき方がたくさんおられます。その人たちが非常に特殊なのだと考えるよりも、高齢になったら物忘れとか脳の機能が落ちるということは必然ではなくて、ちゃんと生活をして、ちゃんと心掛を良くすれば、この人たちと同じようになるのではないかと思います。科学的な立場からはこのようなメッセージを出せるということをお伝えいたしまして、本日の私の記念講演とさせていただきます。どうもご清聴ありがとうございました。(拍手)