

認知症の病態と認知症治療薬の知識

◆ 認知症の薬物療法を理解するためには

私は単科の精神科病院に勤務する内科医です。精神科病院の認知症治療棟で、重度の認知症患者さんの身体合併症を治療しています。私は患者さんの認知機能を直接的に治療してはおりません。主に身体疾患の治療に携わっています。しかし身体疾患の治療は認知機能と密接に関連しています。両者が悪循環を形成することもありますし、一方が改善することで他方も急速に改善することがあります。認知機能も身体疾患も患者さんの全体像を診ながら治療する必要があります。

重度の認知症では治療やケアが複雑化し、対応が困難になることがあります。そこで常々私が考えていることは、

- ①認知症は早期介入が重要である、
- ②薬物療法はケア全体の中で位置づけるべきである、という2点です。

認知症の治療に合併症治療という立場で加わっていると、従来の認知機能だけに焦点を当てた認知症の薬物療法に限界を感じます。認知症の薬物療法は臨床現場から再構築する必要があると感じるようになったのです。そしてその際に次の4つのことが大切であると気づきました。

- ①認知症の病態生理を理解する、
- ②認知症治療薬の治療目的を理解する、
- ③問題行動 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) をケアする、
- ④身体合併症の治療と予防を考える、です。

そこで、①の認知症の病態に関してはアルツハイマー型認知症を例にその病態生理を説明します。②の認知症治療薬に関しては4つの認知症治療薬の特徴を説明します。③の問題行動（BPSD）に関してはケアの方法やBPSDで使用する抗精神病薬の功罪を考えてみましょう。そして④の身体合併症の問題では、高齢者の身体的な特徴を把握しておきましょう。高齢認知症患者は内科疾患を合併しやすいだけでなく、さまざまな薬に対する感受性が異なり、副作用も出現しやすいです。身体合併症をコントロールすることで認知機能の低下をある程度防ぐことが可能です。

これら4つのことを理解すると、認知症は早期介入が大切であり、認知機能の低下が起こりはじめたら、その進行を抑制するために「非薬物療法」と「認知症治療薬による薬物療法」を上手に組み合わせることが大切であることがわかると思います。

◆ 認知症の3つの相

治療や介護の必要度とその主な目標（治療ターゲット）から、認知症は3つの相（phase）に分けると臨床的ではないかと思います。これはあくまでも便宜上ですが、時間経過（時間軸）がおおよそこの順番になるので臨床では有用な分類であると考えます。3つの相とは、図1に示す「認知相」、「行動相」、「身体相」です。

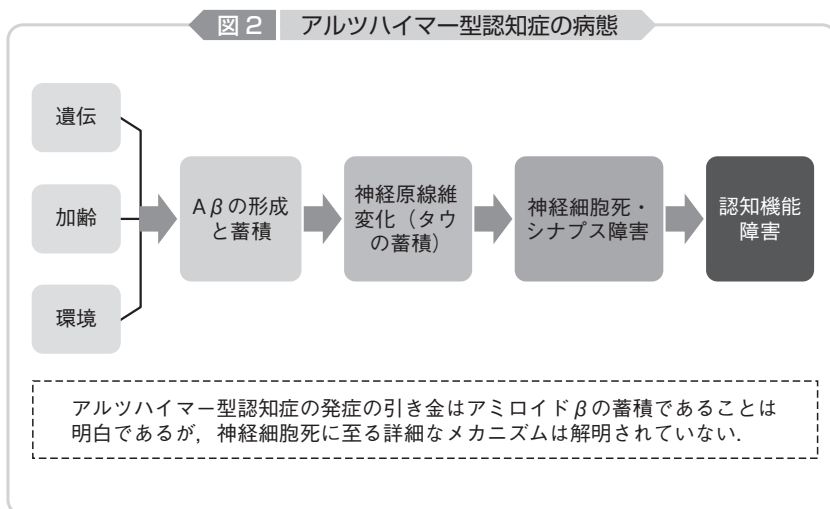
図1 認知症の3相

1. 認知相（cognitive phase）
2. 行動相（behavioral phase）
3. 身体相（physical phase）

◆ 認知相

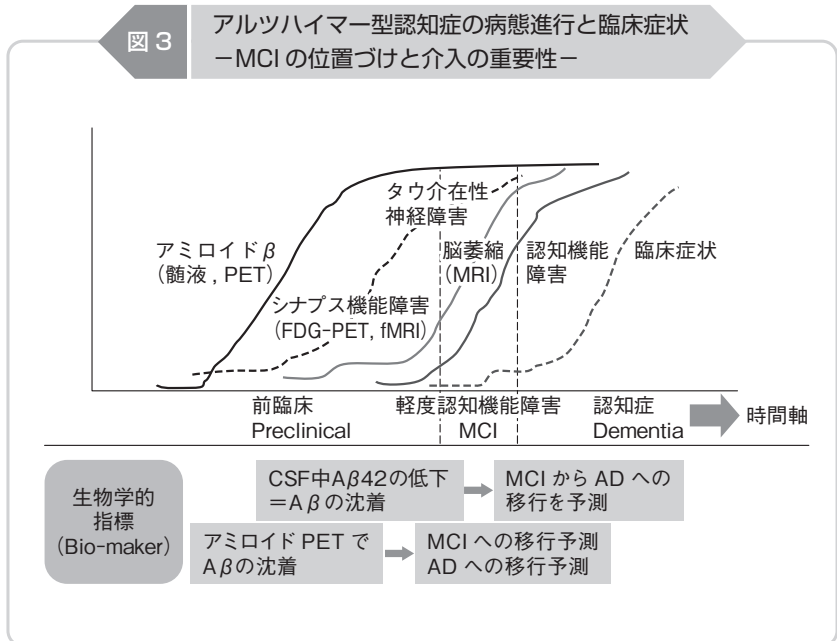
まずは認知相 (cognitive phase) について考えてみましょう。認知機能の低下が問題となる相です。アルツハイマー型認知症の病態を考えてみましょう。アルツハイマー型認知症の病態は、図2に示すような経過をたどります。「遺伝」、「加齢」、「環境」が発症に関連する因子です。これらの危険因子から何が起こるかといえば、アミロイドβ (Aβ) が形成され蓄積されるのです。アルツハイマー型認知症の病態生理を一言でいうとAβの蓄積です。そしてそのために神経原線維変化を起こし、それがシナプス障害や神経細胞死をもたらし、認知機能障害が起こります。アルツハイマー型認知症が発症する引き金はAβの蓄積であることは間違いありませんが、Aβが蓄積するとなぜ神経細胞が死に至るのか、その詳細なメカニズムは現時点ではすべて解明されているわけではありません。

アルツハイマー型認知症の病態を図3でもう少し詳しく見ておきましょう。Aβが蓄積するのは、臨床症状が認められるよりずっと前からです。つ



まり患者さんが病院を訪れるよりずっと前の段階（preclinical stage）から $A\beta$ が蓄積しはじめます。するとシナプスの機能障害が起こり、タウ介在性の神経障害が神経細胞で起こります。タウ介在性の神経障害と並行して脳萎縮が徐々に進行します。そうすると認知機能が低下するのですが、まだこの段階でも大きな問題が起こるわけではありません。

軽度認知機能障害は MCI（minimum cognitive impairment）とよばれ、認知機能はよくよく検査すれば低下しているのですが、社会適応は保たれています。この時点ですでに $A\beta$ はかなり沈着しています。シナプスの機能障害も特殊な検査機器である FDG-PET や機能的 MRI などを用いた研究レベルでは高率に異常が認められます。MCI を放置すると認知機能の低下と社会適応の低下が進行してついには臨床的な認知症の症状が出現するので



このように臨床での時間軸に沿った現象が説明できるのは、図3に示した生物学的マーカー（bio-maker）や機能的画像診断（FDG-PETや機能的MRI）が進歩したからです。生物学的マーカーの代表ではA β 42があります。髄液（CSF：cerebrospinal fluid）中のA β 42の低下は脳神経へのアミロイドの沈着を意味します。CSF中のA β 42の低下は、軽度認知機能障害（MCI）からアルツハイマー型認知症（AD）への移行を統計学的な正確性をもって予測します。

この図3で臨床的に大切な点は2つです。1つは、①A β の蓄積という病態生理学的変化から認知機能障害への進行には時間差（time lag）があり、なおかつ認知機能障害の程度と臨床的な問題の出現は必ずしも同一ではないということです。もう一つは、②MCIやアルツハイマー型認知症には時間軸があり、前に戻る治療は有効ではなく、時間の進行を遅らせる治療、すなわち「MCI」や「アルツハイマー型認知症の早期」の時点で介入し、なるべく長く社会性を保てるようにすることが治療の目標になるということです。

◆ 認知予備能

アルツハイマー型認知症の場合、繰り返しになりますが、A β が病態の根源で認知機能低下の病態生理学的機序であることはわかっています。それはアルツハイマー型認知症患者さんの脳を解剖した病理組織標本でも、アミロイドPETを用いた画像診断でも、証明されています。しかし一方で、認知症でない健常高齢者にもA β の蓄積があるのです。これをどのように考えればいいのでしょうか。

認知症を発症する前の人たちを対象としたデータを見てみましょう。血漿A β 42の低下、すなわち脳内でのアミロイドの蓄積は図4に示すようにmodified mini-mental testという認知機能検査でみた9年後の認知機能の低下を予測していました¹⁾。A β の蓄積が将来の認知機能の低下を予測するこ