

2. 認知症における治療法の進歩

Neuroradiology
Frontier 2024

特集

中枢神経の
画像診断最前線

北村 彰浩 / 漆谷 真

滋賀医科大学神経難病研究センター臨床研究ユニット脳神経内科学部門 /
滋賀医科大学内科学講座脳神経内科

日本の認知症の現状

認知症患者は世界的規模で急速に増加し、2050年には1億人を超えると推計される。とりわけ、わが国の高齢化は世界でもまれに見るスピードで進行しており、厚生労働省の推計値では、認知症患者数は2012年に約462万人（65歳以上の7人に1人）、2025年に約675万人（5人に1人）、2050年には1000万人を上回る。この状況を受け、2019年6月に、認知症施策推進関係閣僚会議による「認知症施策推進大綱」が発表され、認知症の人や家族の視点を重視した「共生」と「予防」に重点が置かれた。認知症の中で最も頻度の高い疾患であるアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）に対して現在使用可能な治療薬は、症状改善薬である抗アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体拮抗薬である。対症療法として広く用いられ、認知症との「共生」に寄与するが、アミロイド β （A β ）の病理変化自体は食い止められず、症状はいずれ進行する。一方、2022年にA β 凝集中間体のプロトフィブリルに対する抗体であるLecanemabがMCI（mild cognitive impairment：軽度認知障害）due to AD～軽症AD dementiaを対象にした第Ⅲ相試験で進行抑制効果を示し、本邦でも2023年に承認された。従来の生活習慣の改善や血管危険因子の管理による「予防」に加え、病態機序に作用して進行を抑制する疾患修飾薬として、新たな「予防」が

期待される。このように、現在、ADを中心とした認知症診療は、従来の臨床表現型（症状、萎縮、脳血流・代謝低下など）による診断と症状改善薬による治療から、バイオマーカー（アミロイドPET、髄液バイオマーカーなど）による診断と分子病態を標的とした進行抑制と予防というパラダイムシフトを迎えている。本稿では、認知症診療における血管因子の重要性を再考した上で、抗A β 療法を中心とした治療法の進歩と今後について概説したい。

認知症診療における 脳血管病変の重要性

日本の認知症患者数は、上記のように増加の一途をたどっている。一方、イギリスのCognitive Function and Aging Study（CFAS）研究では、1989～1994年の一次コホートより、2008～2011年の二次コホートで認知症患者が3割減少したことが報告された¹⁾。日本とイギリスは何がどう違うのか？ それは、イギリスが対認知症国家戦略のスローガンとして掲げた“*What's good for your heart is good for your head*”に集約されていると思う。

「ヒトは血管とともに老いる」はウイリアム・オスラーの言葉である。イギリスの456例の剖検脳の解析から、認知症への病理変化の寄与危険度を算出した結果、脳小血管病と多発性の血管病理は、それぞれ12%と9%であり、ADの2大病理である神経原線維変化の11%、老

人斑の8%と同等であった²⁾。また、高齢者の神経変性疾患では、脳血管病変を高率に伴い、80歳以上のADでは8割を超えると報告されている³⁾。1997年に実施されたNun Studyでは、わずか数個の脳梗塞がADの顕性化率を20倍に高めることがわかり、脳への十分な血液供給の重要性が示され、脳血管障害が、アルツハイマー病理の蓄積量を問わずその影響を強め、逆もまた同様であることが明らかになった⁴⁾。臨床的にADと診断された患者の血管危険因子を管理することで、2.5年後の認知症の進展が著明に抑制されることが示され⁵⁾、神経変性疾患に合併する脳血管障害の適切な治療が、血管性認知症（VaD）のみならずADも含めた全認知症の予防につながる可能性が示唆されている⁶⁾。

では、VaDの主要因子である脳虚血は、ADの主要因子である神経変性にどのように影響するのか？ 孤発性ADの主要因子は、A β の過剰産生ではなく、排泄能の低下であることが示された⁷⁾。A β の主要な排泄経路の中で、intramural periarterial drainage pathway（IPAD）（間質液が毛細血管レベルで基底膜内へと入り、血流と逆行性に細動脈の中膜の平滑筋細胞間の基底膜に沿って運ばれ内頸動脈に達し、深頸リンパ節へ排出される）（図1 上段）とGlymphatic system〔脳脊髄液（CSF）が動脈周囲のVirchow-Robin腔を通り、アストロサイトの足突起に発現するアクアポリン4の働きによって脳実質内に輸送され、A β を引き連れて静脈周囲を灌流〕に、脳虚