

エキスパートに聞く その4

「アルツハイマー病」

有馬 邦正先生

(国立精神・神経センター病院
第一病棟部長)



聞き手

財団法人精神・神経科学振興財団
常務理事 埜中 征哉

アルツハイマー病とは？

アルツハイマー病は、初老期（40-64歳）あるいは老年期（65歳以上）に「最近の出来事をすぐに忘れてしまう」（近時記憶障害）、「自分が経験した重要なことをすっかり忘れてしまう」（エピソード記憶障害）で始まり、次いで、「今日が何月何日何曜日かわからない」（時間の見当識障害）、「以前は一人で行くことができた離れた場所に一人で行けなくなる」（場所の見当識障害）、更に計算ができなくなり、身づくろいや衛生管理ができなくなり、最後には自分の名前も言えなくなり、寝たきりになる病気です。発病率は、高齢者ほど高く、老年期におこる認知症の原因疾患で一番多い病気です。



アルツハイマー病の脳にはβ（ベータ）アミロイドというたんぱく質が沈着

埜中：今日はアルツハイマー病についていろいろお伺いしたいと思います。アルツハイマー病は脳の病気ですが、脳は一体どうなっているのですか？

有馬：はい、アルツハイマー病の脳の特徴は、βアミロイドという物質が脳に沈着しています（[図1](#)、[コラム1](#)）。またタウ蛋白が神経細胞に沈着します。

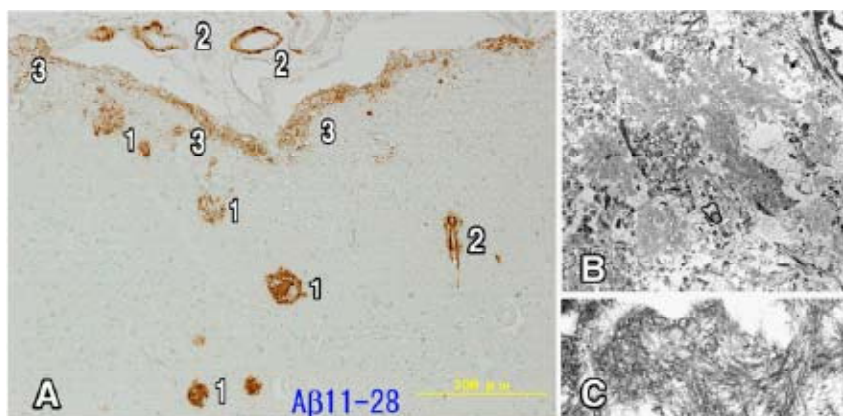


図1. アルツハイマー病の大脳皮質のβアミロイドの沈着

図Aはβアミロイドに対する抗体を用いて褐色に可視化した切片。1は老人斑、2は動脈壁、3は軟膜直下に凝集沈着したβアミロイドを示す。BとCは電子顕微鏡で観察した老人斑で、Cはβアミロイドを主成分とする病的な線維を示す。

埜中：βアミロイドとタウは正常な普通の脳にはない物質ですか？

有馬：βアミロイドとタウは老人脳では認知症がなくとも少量は沈着しています。一定以上沈着するとアルツハイマー病の臨床症状を示します。βアミロイドは、脳に老人斑として沈着し、脳から少しずつ消えていくことが知られています。

埜中：βアミロイドやタウ蛋白がたまって、どうして知的な面が落ちていくのですか？その2つが何か悪さをするのですか？

有馬：βアミロイドのなかにあるアミロイド線維が神経細胞を障害し、シナプスを減少させると考えられています。βアミロイド線維が、神経細胞表面に作用し細胞膜を障害する、ミクログリア（グリア細胞は神経細胞が円滑

コラム1.【アルツハイマー病の病態と脳の変化】

アルツハイマー病は、脳にβアミロイドタンパク（βアミロイド）というタンパク質が異常に凝集（重合）しアミロイド線維を形成し、次いで老人斑という塊を形成することが第一段階です。生理的な条件でもβアミロイドタンパクは脳で産生され分解されています。このβアミロイドの産生と分解のバランスが崩れ産生が多くなった時や、別の原因により、凝集（重合）が進むと脳に老人斑が形成されます。

βアミロイドは細胞毒性をもち、シナプスの障害と神経細胞の減少を引き起こします。また、神経細胞内にあるタウタンパクの異常なリン酸化と凝集により、神経原線維変化という構造が形成されます。アルツハイマー病の確定診断（病理組織診断）は、老人斑（βアミロイドタンパクの凝集塊）と神経原線維変化（タウタンパクの凝集塊）が脳の中に一定量以上あることが必要です。

に働くように補助する細胞。ミクログリアは小型で貪食作用や免疫に働く）を活性化しサイトカイン（色々な細胞から産生された異なる細胞に作用するタンパク質）を放出させ、神経細胞を障害するなどの結果が得られています。複合的な作用の結果、シナプス（神経細胞と神経細胞を連結して、情報を伝達するところ）減少と神経細胞死を引き起こします。しかしまだ研究中です。

埜中：細胞とシナプスとどちらが主ですか？

有馬：シナプスが先だと言われています。

埜中：神経伝達が悪いために、記憶が低下すると考えますと理にかなっています。そして、脳はだんだん萎縮していくと言われていますよね？

有馬：はい。シナプスが減少し、神経細胞が減少するとその結果、最終的に脳の容積が小さくなります。男性では脳の重さは1200-1300gですが、アルツハイマー病で10年も経つと100-200g減少し、1000g程度になります。脳の中では、海馬傍回の萎縮が最も強いです。MRIで患者さんの脳を2年おきに検査すると実際に脳が小さくなっていく過程を明らかにできます。

埜中：そのβアミロイドが溜まる機序は分かっているのですか？

有馬：はい。βアミロイドの前駆体の蛋白であるβアミロイド前駆体蛋白（amyloid precursor protein: APP）の遺伝子が第21番染色体上にあります。例えばダウン症候群ではこの遺伝子が3つあるので、βアミロイドの産生量が高くなります。その結果、ダウン症候群の患者さんはβアミロイドが脳に老人斑として沈着し、30-40歳で認知機能がだんだん低下します。家族性アルツハイマー病のβアミロイド前駆体蛋白遺伝子変異では、βアミロイドの産生が多くなることが知られています。βアミロイドの脳内の産生が多くなると、脳に沈着する老人斑が増加します。

家族性アルツハイマー病の研究からわかってきたこと

埜中：家族性アルツハイマー病の研究から分かっていたことが多いですね？

有馬：本当にその通りだと思います。

埜中：年齢を経るにしたがって増えていくとのことですが、大体の頻度はどのくらいでしょうか？

有馬：アルツハイマー病の正確な頻度は分かっています。まず、病気の原因を問わず認知症全体の有病率を見ますと、65～69歳では女性2%、男性1.1%、70～74歳では女性3.9%、男性3.3%、75～79歳では男女ともおおむね7%、80～84歳では女性15.6%、男性12.8%、85歳以上では女性29.8%、男性22.1%と1992年に大塚らが報告しています。アルツハイマー病は老年期の認知症全体の40%程度と考えられています。

埜中：残りの半分の方は原因不明とか血管性のものであるということですか？

有馬：はい。老年期の認知症の40%程度が脳血管性認知症であり、残りがそれ以外の原因によるといわれています。

しかし、80歳を超えると、アルツハイマー病の比率は減少し、アルツハイマー病以外の変性疾患（脳萎縮性疾患）による認知症が増えてきます。認知症の原因



となる脳の病気の確定診断は、病理解剖による診断になります。我が国では、病院を基盤とした東京都老人医療センターの連続剖検診断の研究、それから地域を基盤とした福岡県久山町での認知症の病理学的診断の研究があります。久山町研究とよばれるコミュニティーの住民を対象とした研究では、純粋なアルツハイマー病が26%、血管性認知症が26%、レビー小体型認知症が5%と報告されています。しかし、高齢者では、アルツハイマー病と血管性認知症の合併など、複数の病気の合併が多いため、アルツハイマー病の正確な頻度を出すことは難しいです。

埜中：家族性のアルツハイマー病っていうのはどういうものでしょうか？

有馬：アルツハイマー病の発症には遺伝的要因が関与していることは確実です。そのうち、特定の遺伝子変異を持つことによりアルツハイマー病をほぼ100%発症する原因遺伝子によるものを家族性アルツハイマー病と呼びます。第21染色体上のアミロイド前駆体タンパク遺伝子（APP）、第14染色体上のプレセニリン1遺伝子（PS1）、第1染色体上のプレセニリン2遺伝子（PS2）の3つが知られています。アルツハイマー病の全体に占める家族性アルツハイマー病の頻度は5%から10%程度といわれています。アミロイド前駆体タンパクはβアミロイドのもととなりますが、プレセニリン1と2はβアミロイドを切り出す酵素（γセクレターゼ）と考えられていますので、これらの遺伝子変異がβアミロイドの産生に直接関係していることとなります。

また、遺伝子変異あるいは遺伝子多型をもつことにより、発症頻度が高まるものを、危険因子と呼びます。

遺伝的危険因子として報告されている遺伝子は多数ありますが、確立しているのはアポリポタンパクE遺伝子のイプシロン4（ε4）多型です。

埜中：家族性アルツハイマー病の方というのは一般的なアルツハイマー病の方と臨床症状は違うのですか？

有馬：発症年齢のほかに、特別な病理表現型と臨床表現型を示す遺伝子変異が知られています。

埜中：家族性のものの方が早期に発症するというのを聞いたことがあるのですが？

有馬：はい、家族性は概ね早期発症です。家族性アルツハイマー病の平均発症年齢は、アミロイド前駆体タンパク遺伝子変異によるものが50歳代、プレセニリン1遺伝子変異が40歳代と若いですが、一方プレセニリン2遺伝子変異では60-70歳代で孤発性と変わりません。

アルツハイマー病の危険因子は？

埜中：たばこなど危険因子がわかれば、我々予防が出来るので、是非教えて頂きたいのですが、何か危険因子はございますか？

有馬：まず遺伝的な危険因子は、**（コラム2）**アポリポタンパクEのε4の遺伝子多型があります。このイプシロン4多型を持っていると、アルツハイマー病を発症する頻度が高くなり、発症年齢が早くなります。ε4アリルを1個持っている場合は持たない場合に比べて老年期発症のアルツハイマー病になる危険性が2～4倍に高くなると報告されています。これ以外にも遺伝的危険因子は多数報告されています。

その他の危険因子は、“年齢を重ねること（加齢）”、“女

コラム2. 【アルツハイマー病の危険因子】

アルツハイマー病を持つ人が持たない人に比べてアルツハイマー病に罹患する率が高い場合、アルツハイマー病の発症危険因子という。多くの危険因子が知られているが、一部を以下に挙げる。

本人の特性：年齢は最大の危険因子であり、年齢とともに発症率が上昇する。女性であることは危険因子。

家族歴：親が認知症の場合本人が発症する危険が上昇する。

遺伝因子：アポリポタンパクE遺伝子イプシロン4多型

既往歴：頭部外傷、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、
食事習慣：野菜・果物の摂取不足、魚油の摂取不足、抗酸化物の摂取不足

教育歴：教育程度が低いことが危険因子



コラム 3. [アルツハイマー病の診断のための診察と検査]

一次スクリーニング

1. 病歴聴取：記憶障害が最近急速に進行しているか？
2. 家族歴：認知症、アルツハイマー病、脳血管障害、パーキンソン病の有無
3. 精神症状：幻覚妄想、うつ状態、睡眠障害、など
4. 神経症状：運動麻痺、parkinson 症状、睡眠障害
5. 簡易検査：Mini mental state 検査 (MMSE)、改訂版長谷川式簡易認知症評価スケール (HDS-R)、時計描画試験
6. 認知症の全般的評価：Clinical Dementia Rating (CDR)
7. CT：慢性硬膜下血腫、急性血管障害、脳腫瘍の除外
8. 血算、血液化学、甲状腺機能 (T 3, T 4)、STS, HBV, HCV, VitB1, B12, 葉酸

二次スクリーニング

1. 心理検査：Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)
2. 神経画像検査（頭部 MRI、脳血流 SPECT）
3. 脳液検査
4. オプション：脳脊髄液バイオマーカー

性であること”などあります。生活習慣は非常に重要な要因であることが最近強調されています。具体的には例えば青魚（脳梗塞を予防するといわれるエイコサペンタエン酸）を食べる、野菜（ビタミン E・C/βカロテン）を食べる、ワインのポリフェノールなどがアルツハイマー病のリスクを減らすことが報告されています。また、頭部外傷はアルツハイマー病のリスクを上げることが知られています。

埜中：では、ボクサーはアルツハイマー病にはあまりよくないですね。

有馬：はい、その通りです。頭部にパンチを繰り返し受けたボクサーの脳にはβアミロイドが沢山蓄積されています。

埜中：たばこはいかがですか？

有馬：喫煙者は認知機能の低下が軽いという疫学研究や、薬物としてのニコチンは神経保護的に作用するという基礎研究報告がありました。ニコチンを摂取するとニコチン性アセチルコリン受容体を介して認知機能を改善するという薬理作用は理解できます。しかし、その後の疫学研究で、認知機能低下の程度が喫煙者は非喫煙者に比べて高いという報告があり、喫煙習慣がアルツハイマー病のリスクを低下させるという仮説は証明されていません。喫煙は、ニコチンの薬理作用だけではなく、脳血管障害、肺がん、心臓循環器系のリスクを高くしますから、最終的には健康全般に良くないと結論されています。

早期診断の意義とその診断方法

埜中：早期診断のために物忘れ外来とかなさってらっしゃいますよね？その早期診断の意義や早期診断方法を教えて頂けないでしょうか？

有馬：早期診断の意義ですが、脳に沈着したβアミロイドを減少させる薬剤が現在開発中です。この種の薬剤を用いて、アルツハイマー病を早期診断し、βアミロイドの沈着を軽くすることは治療上の意義が大きいと考えています。

このような観点から、早期診断方法の開発が全世界で行われています。現在の臨床診断の方法は、通常の①臨床的な観察、②記憶を中心とした心理検査、③MRIやCTによる脳萎縮の評価と脳血流SPECTによる脳機能の評価が中心です（**コラム3**）。米国のNINCDS-ADRDAワークグループが作成した臨床診断基準を用

いてprobable AD（アルツハイマー病ほぼ確実例）と診断された例を確定診断である病理組織学的診断に対比すると診断感度81%、特異度70%と報告されています。診断の正確さはさほど高くありません。

脳脊髄液のバイオマーカーの検査というのは、脳脊髄液中のβアミロイドとリン酸化タウの濃度を測定するもので、診断感度85%、特異度87%と報告されています。これはもっと利用されるべきであると考えます。最近のトピックスは脳内に沈着したβアミロイドをポジトロンCT(PET)で可視化するアミロイドイメー



有馬邦正先生（右）と聞き手の埜中征哉常務理事（左）

ジングです。米国で開発された Pittsburg compound B (PIB) という物質を静注し、PET カメラで撮像し、脳のアミロイド β の沈着を検出することが可能になりました。この方法の有利さは、認知症を発症する前の早期段階で β アミロイドの沈着量を評価できることです (図2)。当センター病院ではアルツハイマー病研究プロジェクトの一環として、同意が得られた研究参加者を埼玉医大国際医療センター核医学科に依頼して PIB-PET 検査を実施しています。

この PIB-PET と脳脊髄中のバイオマーカー測定により早期診断ができれば、早期の治療介入が可能になります。例えば β アミロイドが蓄積しはじめる 50～60 歳ごろから、生活習慣病（高血圧、高脂血症など）を管理し、食生活や運動習慣を改善するなど合わせて行うならば、 β アミロイド沈着を軽減できると期待しています。

埜中: 最初に患者さんが病院に来られる時の症状はいったいどんなものなののでしょうか？

有馬: 忘れっぽいということを訴えて来院される患者さんが多いです。

埜中: 患者さん本人が自ら忘れっぽいということに来られるのですか？

有馬: 患者さん本人が忘れっぽいことを自覚して来院される場合と、患者さんは自覚がないが、家族が連れてくる場合があります。主観的記憶障害で来られ

た患者さんの中には、長谷川式や Mini Mental State Examination (MMSE) といった簡単な認知症評価法では正常範囲の得点であり、詳しい記憶機能検査である Wechsler 記憶検査法 (WMS-R) で初めて記憶障害が明らかになる患者さんがおられます。Wechsler 記憶検査法のような詳しい記憶検査を行うことが、早期のアルツハイマー病を見逃さないためには重要です。

埜中: 私もいつも忘れっぽいと思っていますけど・・・

有馬: アルツハイマー病の早期では、遅延再生の低下が特徴的です。これは、何か課題を覚えて頂いて、一定の時間 (30 分) 後にどのぐらい思いだせるかをみる検査です。

埜中: 昔の記憶は残っているけど、今朝何を食べたか思い出せないというのが遅延再生？

有馬: そうですね。「後で尋ねますから覚えておいて下さいね」と説明しても 30 分後には思い出せません。

埜中: 症状があって、病院に来られて早期診断の重要性が分かったところですが、アルツハイマー病というのは治療してもどんどん進みますよね？ 進行によって段階があると思うのですが、それを説明してください。

有馬: 通常は大まかに、軽度、中度、高度あるいは第一期、第二期、第三期、と表現しています。認知症の簡易評価尺度である MMSE の得点と経過年数を図3に示したのでご覧ください。認知機能低下は、最初はゆっくり

ですが、中期になると急速に低下します。例えば MMSE が 15 点以下になると独立生活が困難になり、援助が必要になります。物盗られ妄想が出ることがあります。患者さんが 10 点以下になると、介護されていること自体が分からず抵抗したり、歩きまわったりします。最終的には 1 人で生活できないので老人ホームに入ることになります。

埜中: 図3を見ますとアルツハイマー病の自然経過は数年ということですか？

有馬: この図では数年ですが、実際には 12～13 年生存される方は多いです。自然経過年数は昔に比べて長くなっていると推測します。

埜中: ということは、昔と違って今のような食事療法だとか、リハビリテーションを行うことで機能低下の割合が低下してきているんですね？

有馬: 現在の活動レベルを維持する目

アルツハイマー病の(AD) β アミロイド沈着から認知症発症の時間経過

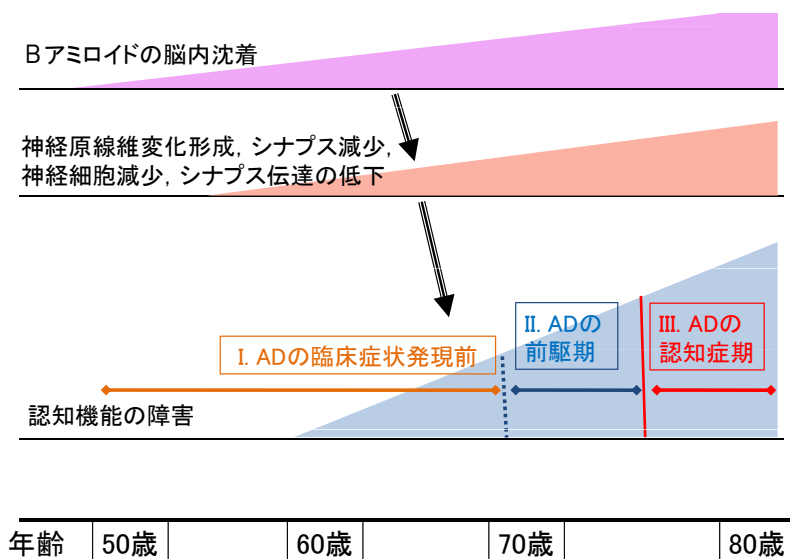


図2 【アルツハイマー病の脳の変化と発病の時間経過】

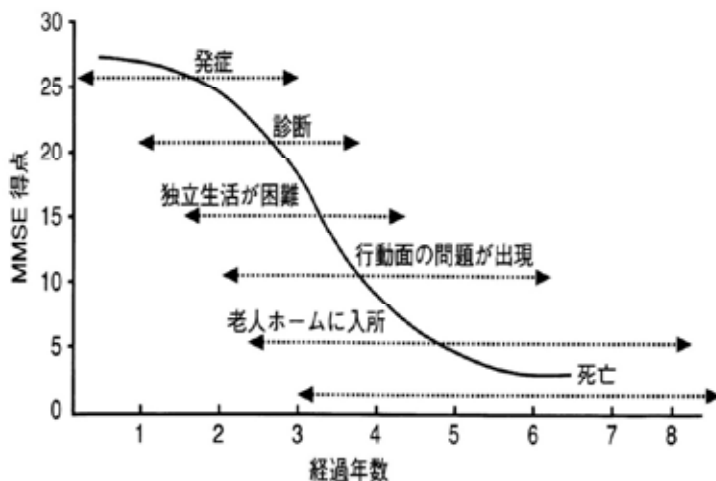


図3 【アルツハイマー病の自然経過】

Feldman H & Grundman M Symptomatic treatment for Alzheimer's disease. 1999 を翻訳

的で行うリハビリ活動は、おそらく有効であると推測します。しかし、厳密に言えば、認知機能のリハビリテーションとして有効性が証明されたものはありません。実際の死因は肺炎、悪性腫瘍、心疾患などですので、これらの病気の管理が長期生存の鍵となります。

埜中：早く診断して認知機能の低下を極力抑えることが大切です。

有馬：はい。早く診断する意義は、ご本人にストレスをかけないことにあります。患者さんは病気で忘れてしまうわけですから、周りの人がそれを叱っても改善されません。患者さんに、メモを活用してもらい、カレンダーなど目につくところへ大きく書いてもらう、それが出来なくなったら他の人が教えるよう工夫して生活する必要があります。家族が患者さんを叱ると、患者さんは混乱し不安になるばかりです。不安や混乱は認知機能をさらに低下させます。患者さんが不安にならない生活を送れるよう周囲の人が準備する必要があります。「患者さんは認知症ですので、これから色々な事が徐々に出来なくなります。」と患者さん本人にもご家族にもご理解いただくことが大切です。早期診断の目的の一つは、患者さんをサポートする体制を作ってもらうことにあります。

埜中：アルツハイマー病だと診断されて、患者さんはかなりショックを受けると思うのですがいかがでしょうか？

有馬：私は患者さん本人に説明することを原則にしています。検査に協力していただいた結果診断できたの

ですから、まずご本人に説明します。また、症状の進行を遅らせる薬剤も使いますので、ご本人の協力は必須です。病気であるという説明を聞くことは愉快ではないですが、その後落ち込んで食事を摂れない、家から出られないという方はいらっしゃらないです。

埜中：というと、あまり精神的なケアは必要でないんですか？

有馬：いえいえ、大変必要です。病気の説明と薬物療法に加えて、一般的な健康管理の重要性、食事療法、趣味などの活動をできるだけ続けること、介護保険の利用などの療養方針を詳しく説明しています。療養方針をご理解頂き、ご協力頂くことが大切です。

アルツハイマー病の治療の見通し

埜中：それでは、次はアルツハイマー病の治療についてお教え頂けますか？ 現在の薬などの治療法、また将来的にワクチンを使用するなど治療の見通しなどを教えて下さい。

有馬：現在日本で保健適用の薬剤は、ドネペジル（商品名、アリセプト）のみです。アセチルコリンエステラーゼの阻害薬で、シナプスでアセチルコリンを増やし、神経伝達を改善する作用をもちます。

埜中：アセチルコリンは、シナプスで働いて伝達を担当する物質ですか？



有馬：はい、そうです。同じ作用機序のアセチルコリン エステラーゼ阻害薬は、米国ではリバスチグミンとガランタミンが承認されています。米国では、NMDA 受容体への拮抗作用を持つメマンチンも承認されています。

埜中：それらの薬の効果はどういうものなのでしょうか？

有馬：アセチルコリン エステラーゼ阻害薬の効果は残念ながら十分ではありません。ドネペジルは数カ月から1年間程度病気の進行を遅らせる効果があります。しかし、ドネペジルに反応する方と反応しない方があり、すべての患者さんで効果が得られるわけではありません。反応がある場合は、記憶障害は回復しませんが、意欲や注意力などが回復し、家庭での適応が良くなります。しかしその効果は長くは続きません。

埜中：つまり薬の効果は病気を治すところまではいかないけれども、進行をおくらせることに期待を持てるということですね。



有馬：その通りです。進行を遅らせることが期待できます。患者さんの良い時期を少し長くし、介護負担を軽くすることで、一定の効果は確かにあります。

埜中：その他の治療方法はどんなものがありますか？

音楽を聴いたり、絵を描いたりすることによる効果はどうですか？

有馬：私たちの病院では、音楽療法、芸術療法、集団療法は行っていません。絵画療法などは、不安を軽減する、意欲が回復するという効果が報告されています。

埜中：では、アルツハイマー病の患者さんはあまりほっておかないで、色々なことに参加させたり、関与してあげたりすることが必要なのですか？

有馬：はい、その通りです。

埜中：だけど、それはどの病院でも必ずしも出来ることではないですよね？ ほとんどの患者さんはどちらかというと家でじーっとしているのではないですか？

有馬：いいえ、今は介護保険で、デイサービスを受けることができます。病院で診断した後は、薬物療法を行います、「介護保険のデイサービスをご利用下さい」と皆さんに勧めています。デイサービスでは、例えば月・水・金曜と車で迎えにきてくれて、施設で昼間を過ごす。音楽を聴き、歌を歌い、体操をし、他のメンバーと話して数時間過ごします。昼活動して夜寝るという一日の活動リズムが出来ますし、一週間の中で何曜日と何曜日はデイサービスに行くということで曜日や日付感

覚が維持できます。

埜中：介護保険が使えるなら、多くの方が利用しておられるんでしょうね？

有馬：はい、そうです。ただ、男性は行きたがらない傾向があり困っています。

埜中：将来的にこの病気の薬物治療はどのように展開されますか？

有馬：アルツハイマー病の病態の根本は、脳におけるβアミロイドの産生と分解のバランスが崩れ、産生が多くなることにあります。2001年に開始されたβアミロイドに対するワクチン療法の治験は、患者さんが脳炎を起こしたことにより中止されました。しかし、免疫機能を利用しβアミロイドを減少させる治療法は現在も開発されています。また、末梢血にβアミロイドに対する抗体を点滴静注することにより脳内のβアミロイドを引き出す（低下させる）抗体治療の治験が行われています。βアミロイドの合成を阻害する薬剤や、βアミロイドの分解酵素であるネプリライシンの作用を高める薬剤などの可能性があります。

埜中：それはかなり有望でしょうか？

有馬：期待しています。

埜中：根本的な治療というものはないんでしょうか？

例えばパーキンソンなら、幹細胞を移植するとか・・・

有馬：難しいですね。病気は脳全体に及んでいますので、脳全体を移植するしかありませんね（笑）

埜中：本日は本当にありがとうございました。

収録 2009年2月12日

