

results of their prospective study of patients with advanced dementia who were living at several nursing home facilities near Boston.<sup>16</sup> Most patients were at the FAST 7 stage, as they spent entire days in a wheelchair, spoke only several words and required support for eating and excretion. After a follow-up of approximately 600 days, the shocking results indicated that eating/deglutition disorder, pneumonia, and death during the observation period occurred in nearly 80%, 40%, and 50% of the patients, respectively. The Kaplan–Meier curve prepared based on development of eating/deglutition disorder clearly showed that most deaths were observed in the patients with an eating/deglutition disorder. Therefore, dementia should be appropriately managed within the scope of geriatric syndromes at the end-of-life stage. For example, repeated episodes of pneumonia will disturb nutrition and cause dehydration, which leads to sarcopenia and an increased risk of falls and fractures. A long-term bedridden state due to hip or vertebral fractures will result in the worsening of dementia, and such patients are also prone to develop oesophageal regurgitation and aspiration. The eating/deglutition function is actually controlled by the brain. Capsiate and other drugs that up-regulate brain dopaminergic function are occasionally beneficial to prevent aspiration pneumonia.<sup>17,18</sup> Oral care is another simple but most helpful method.<sup>19,20</sup> Even if a feeding tube such as a percutaneous endoscopic gastrostomy is inserted, it may not improve survival or reduce the risk of aspiration. Recently, a new order called 'comfort feeding only' has been proposed; it states what steps are to be taken to ensure the patient's goals of an individualized feeding care plan.<sup>21</sup>

In summary, medical assessment of dementia should be conducted as a persistent and comprehensive process involving primary prevention, pharmacological and non-pharmacological treatment, and treatment for eating problems, aspiration pneumonia and nutritional impairment in the end-stage.

## REFERENCES

- McCurry J. Japan: the aftermath. *Lancet* 2011; **377**: 1061–1062.
- Furukawa K, Arai H. Earthquake in Japan. *Lancet* 2011; **377**: 1652.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; **297**: 353–356.
- Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative and biomarker development. *Tohoku J Exp Med* 2010; **221**: 87–95.
- Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA *et al*. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008; **65**: 1509–1517.
- Plassman BL, Williams JW Jr, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010; **153**: 182–193.
- Aoyagi Y, Shephard RJ. Habitual physical activity and health in the elderly: the Nakanojo Study. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10** (Suppl 1): S236–S243. Review.
- Ishiwata K, Kimura Y, Oda K *et al*. Development of PET radiopharmaceuticals and their clinical applications at the Positron Medical Center. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10** (Suppl 1): S180–S196. Review.
- Weiner MW, Aisen PS, Jack CR *et al*. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement* 2010; **6**: 202–211.
- Fujii M, Sasaki H. Stimulations but not neuroleptics. *Geriatr Gerontol Int* 2009; **9**: 217–219.
- Arai H, Akishita M, Teramoto S *et al*. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int* 2005; **5**: 293–297.
- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 702–716.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA *et al*. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011; **7**: 280–293.
- <http://www.alzforum.org/>.
- Burton A. Preventing Alzheimer's disease: could a new kind of trial be the key? *Lancet Neurol* 2010; **9**: 850–851.
- Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK *et al*. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1529–1538.
- Yamaya M, Ohru T, Kubo H, Ebihaea S, Arai H, Sasaki H. Prevention of respiratory infections in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2002; **2**: 115–121.
- Yamasaki M, Ebihara S, Ebihara T, Yamada S, Arai H, Kohzuki M. Effects of capsiate on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10**: 107–109.
- Kikutani T, Yoneyama T, Nishiwaki K, Tamura F, Yoshida M, Sasaki H. Effect of oral care on cognitive function in patients with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10**: 327–328.
- Ohru T, Matsui T, Yoshida M *et al*. Members of the Oral Care Working Group. Dental status and mortality in institutionalized elderly people. *Geriatr Gerontol Int* 2006; **6**: 101–108.
- Palecek EJ, Teno JM, Casarett DJ, Hanson LC, Rhodes RL, Mitchell SL. Comfort feeding only: a proposal to bring clarity to decision-making regarding difficulty with eating for persons with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc* 2010; **58**: 580–584.

## MCI の概念と preclinical AD の提唱

## Mild cognitive impairment and proposal of preclinical Alzheimer's disease

東北大学加齢医学研究所脳科学研究部門老年医学分野教授

Hiroyuki Arai 荒井啓行

東北大学病院老年科准教授

Katsutoshi Furukawa 古川勝敏

東北大学未来医工学治療開発センター教授

Yukitsuka Kudo 工藤幸司

東北大学病院老年科

Naoki Tomita 富田尚希

## Summary

Mild cognitive impairment (MCI) とは、正常でもない、認知症でもないグレイゾーンを指す。この MCI は臨床的にも病因論的にも多様であるが、その定義上、認知症に近い late MCI と正常に近い early MCI の 2 アームがある。Early MCI よりさらに正常に近い状態でありながら PET 画像や脳脊髄液バイオマーカーなどの客観的指標が正常を逸脱しアルツハイマー病 (AD) パターンを示しはじめた段階を preclinical AD と呼ぶことが 2010 年 7 月米国アルツハイマー病協会から提唱された。Preclinical AD 段階からの根本治療に注目が向けられている。

## Key words

- 軽度認知障害 (MCI)
- 予防戦略 (prevention strategy)
- Clinical Trials of Alzheimer's Disease (CTAD)
- preclinical AD
- アミロイド仮説
- 根本治療薬

## I MCI の概念

1995 年の東京都における調査では、80 歳台では 20%、90 歳台では約 40%、100 歳以上に至っては 90% 以上の高齢者が程度の差こそあれ、認知症を患っているという事実が明らかにされた。「人類は長生きの代償として認知症と向き合わなければならないのか」こんな理が浮き彫りにされたのである。日本では古くから 70 歳古希、80 歳 = 傘寿、90 歳 = 卒寿と呼んで長寿を祝ったが、認知症になってしまうと、心からお祝いをする気持ちにもなれないであろう。認知症では外見にじでも脳が変貌していく姿は恐ろしくすらある。一般認知症とは「一度獲得された知的機能の後天的な障害によって、日常生活機能を喪失した状態」と考えられている。この定義から明らかなように、ごく普通の自立生活を営んでいた高齢者がいつとはなしに正常を逸脱し認知症患者となっていくのである (図 1)。別のいい方をすれば、認知症患者も少し前までは全くの正常高齢者であったわけである。しかもその可能性は誰にでもある。I から認知症へと変貌する過程で、正常でもないが認知ともいえない段階が存在する。これが軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) である<sup>1)</sup>。より直截的に MCI を定義するとすれば、MCI とは「正常でもない

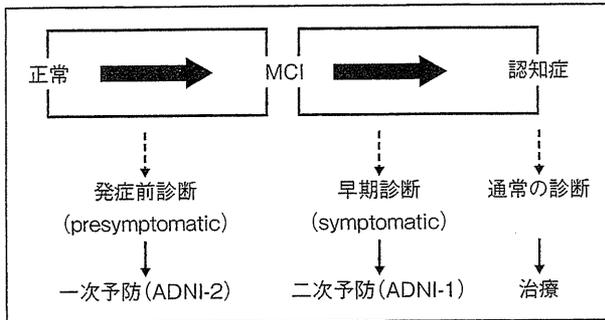


図1 正常から認知症への連続スペクトラム  
 正常を逸脱し認知症に至る過程は約20年を要する連続的移行といえる。正常でもない、かつ認知症でもない中間的段階は mild cognitive impairment (MCI) と呼ばれているが、認知症により近い段階が late MCI、正常により近い段階が early MCI とされている。Late MCI の段階では、病理像はおおむね完成しており神経細胞の著しい脱落がみられる。今後米国で立ち上げられる ADNI-2 では、正常から early MCI への過程が焦点となると思われる。

認知症でもない中間的「グレーゾーン」となるであろう。より操作的に考えれば、①記憶障害は明らかであるが、その他の認知機能はおおむね正常で日常生活に大きな影響が及んでいない場合、あるいは②軽度の記憶力低下、言語機能低下、視空間機能低下、注意分割機能低下など複数の高次機能障害があるが、その総和としての機能低下が認知症といえるレベルにまで達していない場合は、MCI と呼ぶことが適当と思われる。MCI は臨床的にも病因論的にも多様であるが<sup>2)</sup>、その定義上、認知症ステージに近い late MCI と正常に近い early MCI の異なる2つのアームがある。認知症すなわち「一度獲得された知的機能の後天的な障害によって、日常生活機能を喪失した状態」に至ってからコリンエステラーゼ阻害薬などによる保険薬治療が開始されるのが現状であるが、図1に示すように、もしこの late MCI から認知症に進行する過程がブロックされれば二次予防 (secondary prevention)、また正常から early MCI への進行が阻止できれば一次予防 (primary prevention) と認知症医療に大きな発展が期待されている。そのための予防戦略 (prevention strategy) を構築するのも今後の ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) の大きな仕事である<sup>3)</sup>。

## Late MCI と early MCI

ADNI についての総説は最近の文献を参照いただきたい<sup>3)-6)</sup>。2010年9月24日現在、J-ADNI (主任研究者：東京大学 岩坪威氏) では、149名の正常者、192名の健忘型 MCI 患者、80名の初期アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 患者の計421名の登録を完了した。スクリーニングで組み入れ不可となったケースは103例に上った。健忘型 MCI 患者の基準としては、本人からの記憶障害の訴えに加えて介護者の立場の者がそれを容認する、あるいは本人からの記憶障害の訴えはなくても、介護者から記憶障害の事実が示されることのいずれかであることに加えて、認知機能検査では、

① Mini-Mental State Examination (MMSE) は24~30点である

② 教育年数を考慮したウェクスラー記憶検査改訂版における論理記憶の遅延再生課題 (25点満点でスコアのよいほど記憶力は維持されている) における点数がカットオフ値以下である

[カットオフ値]

教育年数 0~9年：2点あるいはそれ以下

教育年数 10~15年：4点あるいはそれ以下

教育年数 16年以上：8点あるいはそれ以下

③ Clinical Dementia Rating (CDR) は0.5である

④ うつ病ではないこと

を満たすものを健忘型 MCI としてエントリーすることになっている。この基準に従うと①③④を満たしても、たとえば教育年数12年 (高等学校卒業レベル) の学歴の人が②のウェクスラー記憶検査改訂版で8点であった場合は、健忘型 MCI には組み入れられないことになる。高等学校卒業レベルの学歴の人は25項目のウェクスラー記憶検査改訂版で最大4項目の遅延再生しかできないほど進行してはじめて健忘型 MCI と判定される。脱落例が103例に上った理由の1つはここにある。したがって、AD に近づいてきた後半の MCI (late MCI) をエントリーし、AD への移行状況を観察するのが現在走っている ADNI といえよう。しかし、このレベルに至るまでには

正常に近い、より早期のMCI段階があったことは容易に想像される。2009年10月から米国で開始されているADNI-GO (grand opportunity) プロジェクトではADNI-1では対象とならなかったearly MCIをエントリーし2年間の観察研究を行っている。Early MCIとlate MCIを比較すると、CDR, MMSEのカットオフ値は同じであるが、ウェクスラー記憶検査改訂版における論理記憶の遅延再生課題の範囲が、たとえば教育年数12年であれば5~9点であるため、上述した症例(8点)は組み入れ可能となる。またADNI-1ではアミロイドPETのプローブとして<sup>11</sup>C-PIB (Pittsburgh compound B)が採用されていたが、ADNI-GOでは<sup>18</sup>Fで標識されたAV-45プローブを用いたアミロイドPETを全例に施行予定である。<sup>11</sup>C標識体は半減期が短く、原則サイクロトロンのある施設でなければ利用不可能であるのに対し、<sup>18</sup>F標識体は半減期が長くラジオアイソトープ配給元からの供給を受ければ、施設内にサイクロトロンがなくても利用が可能のため、今後は<sup>18</sup>F-AV-45を中心とした<sup>18</sup>F標識体が汎用されていくであろう。ADNI-GOの後にはADNI-2が計画されている<sup>3)</sup>。ADNI-2では正常、early MCI, late MCI, 初期ADの4つの集団をエントリー対象とし、主として正常からearly MCIへの移行状況を観察することが大きな目玉となるであろう。ADNI-2の期間は5年間で、ADNI-1では100%でなかった腰椎穿刺、アミロイドPET, FDG-PET, 3T-MRIの受検率をすべて100%にするなど、バイオマーカーベースの研究が一段と進む予定である。ADNI-2の進捗と並行して2008年からClinical Trials of Alzheimer's Disease (CTAD) という名称の会議が開催されており、一次予防の在り方が議論されているが、これまで本邦からの参加者がいないため会議の詳細は不明である。



### Preclinical AD の提唱

1980年代後半から90年にかけて、ADの二大プレイヤー、すなわちアミロイド蛋白(Aβ)とタウ蛋白が登場し確立された<sup>5)</sup>。この一連の研究の中で、アミロイド蛋白やタウ蛋白それぞれに対する優れた抗体が開発され、

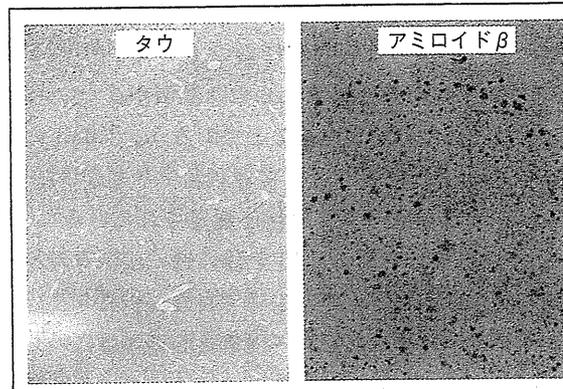


図2 Preclinical AD と考えられる病理所見

75歳非認知症高齢者の側頭葉皮質の連続切片を抗タウ抗体(左)と抗Aβ抗体(右)で免疫染色したもの。生前認知症症状は全くなかったが、すでに多数のAβ陽性の斑がみられるのに対してタウの変化は始まっていないと注目(井原康夫氏原図)。

これらの抗体を用いた免疫組織染色を生前認知機能は正常とされていた正常者剖検脳において行っていたところ、図2にみるような不思議な現象が観察された。それは、正常であるにもかかわらず、大脳皮質数のAβ陽性の老人斑が見られるが、連続する切片抗タウ抗体で免疫組織染色しても神経原線維変化は見出されない。しかもこの逆、つまりタウが陽性でAβが陰性というAD症例はいくら探しても見つからなかった(図2は井原康夫氏による)。「AβとタウのADの二大プレイヤーの立ち位置の相互関係がめず多くの研究者は悩んでいたと思う(私もその1人であった)」。Aβは細胞外に蓄積した無害な埃のようなのではないかと考える研究者も少なくなかったと見それを理路整然と整理し、Aβを悪玉としてすべて象の最上流に置く考えを示したのがJohn Hardy Dennis Selkoeであり、今日のアミロイド仮説の提唱者<sup>7)</sup>。Aβの下流にタウ、そのさらに下流に神経細胞死が位置し、最下流に認知機能障害がくるというのである。多くの研究成果がこの仮説を支持するものもあったが、研究者が最も知りたいこと、すなわち「認知症を逸脱し病的老化へと向かう段階で、ヒトの脳にアミロイド蛋白が蓄積してくる過程がある」ことを実証できなかった。米国ADNIの成果には注目すべき発見が

もあるが、その中で正常高齢者として組み入れた認知機能に全く問題のない集団において、<sup>11</sup>C-PIB アミロイド PET 陽性例や脳脊髄液 Aβ42 低値例が少なからず見出されたことは特記すべきことであろう。2008年のピッツバーグ大学の経験では正常者19名中9名が PIB 集積のカットオフ値を超えて陽性と判定されている<sup>9)</sup>。このような<sup>11</sup>C-PIB アミロイド PET 陽性例には脳脊髄液 Aβ42 低値例が多いことも明らかにされた。つまりこの2種類のバイオマーカーは、同一現象を2つの鏡に映していると考えられている。2010年のハワイにおける国際アルツハイマー病会議(ICAD)で表1のような preclinical AD の概念がはじめて提唱された<sup>9)10)</sup>。この中で、Stage 1 は、認知機能に全く問題がなくとも、アミロイド PET 陽性または脳脊髄液 Aβ42 が低値を示す場合である。正常を逸脱して AD へと向かいはじめた最初期段階と考えられる。図2の段階がおそらく Stage 1 に該当すると思われる。ADNI ではこのような例が正常健常者として組み入れた群から少なからず見出されている。最近、Sperling らはアミロイド PET 陽性例で default network の障害を functional MRI で証明している<sup>11)</sup>。Stage 2 は、Stage 1 から10~15年経過した段階で、認知機能は正常

に保たれているが、神経細胞内ではタウ蛋白の異常リン酸化と凝集によるシナプス機能異常、さらには神経細胞死のカスケードがトリガーされた状態と解釈され、①脳脊髄液タウやリン酸化タウが高値を示す、②シナプス消失や神経細胞死を反映して糖代謝 PET (FDG-PET) において後部帯状回などで特徴的な低下を示す、③神経細胞死の全体的なマスが一定以上となると脳萎縮として MRI にて検出可能となる。しかし、いずれの段階でも標準的な認知機能検査では正常と判断される。物忘れ外来の現場ではこのような症例にまれではあるが遭遇することがある<sup>12)</sup>。Stage 3 は、以前とは違うという微細な機能低下を初めて自覚するが、MCI のレベルには至っていない段階である。



## 根本治療薬の治験と preclinical AD

AD において、コリンエステラーゼ阻害薬などの症状改善薬の治験は軽度から重度までの AD においておおむね成功したといえる。しかし、AD とは対照的に同様の評価法をもって MCI を対象とした治験は一部を除い

表1 米国アルツハイマー病協会から提唱されたりサーチ目的の 'preclinical AD' の診断基準

<p>Stage 1 : Aβ蓄積が始まった証拠があるが無症状の時期</p> <p>a. アミロイド PET 画像で陽性または脳脊髄液 Aβ42 が低値。</p> <p>Stage 2 : 脳アミロイドーシスに加えてシナプス機能異常や初期の神経変性が起きているが無症状の時期</p> <p>a. 脳脊髄液総タウまたはリン酸化タウが高値。</p> <p>b. FDG-PET で後部帯状回、プレクネウス、側頭・頭頂皮質で AD 様の代謝低下がある。</p> <p>c. MRI の volumetry にて、AD と同様の分布パターンで大脳皮質萎縮/灰白質の消失がみられる。</p> <p>Stage 3 : 微細な認知機能低下があるが、MCI レベルには至っていない時期</p> <p>a. 標準的な認知機能検査において、経時的な認知機能の低下が証明される。</p> <p>b. 新規に開発された認知機能検査で、微細な障害がある。</p>
---

米国ハーバード大学 Brigham and Women's Hospital の Sperling らが中心となって ICAD2010 にて公表された AD の前臨床段階 (preclinical AD) の概念。より早期の段階から Stage 1 ~ 3 までの 3 段階に分類されている。ADNI では、AD の根本治療薬の登場を目前にして、AD の診断と薬効評価パラダイムが、従来の認知機能検査ベースからバイオマーカーベースへと大きくシフトした成果といえる。

てほとんどが不成功に終わっている<sup>13)</sup>。これらの事実は、MCIより軽症段階では臨床像(認知機能)を指標とする評価自体が困難であることを強く示唆している。これらの反省をもとに、2004年より米国ではADNIが立ち上がり根本治療薬の治験を成功させるための戦略が徹底的に議論された。Preclinical ADの概念は、その戦略的構図の中から生まれてきたものといっても過言ではあるまい。今後、製薬メーカーの開発は、ADで成功させた根本治療薬の治験を次々と上流側へと運ぶことになるであろう。Late MCIやearly MCIもそのための人為的な区切りといえそうである(そのためこれらに明確な境界を考える必要はない)。最終的にpreclinical ADのいずれかのStageで成功に導ければ予防はみえてくる。根本的作用機序を有しているdimebonやsemagacestatは、軽症から中等症ADにおいて症状改善薬と同様の評価法で評価した結果「開発中止」となったが、はたしてそれでよいのであろうか? 根本治療薬がその本来の機能を発揮できる段階で使われていないとは考えられないだろうか? 個人的見解ではあるが、preclinical ADの段階で再度試みる価値は捨てきれないと思っている。ADNIとCTADは、いずれは1つになり予防戦略を構築することが期待されている。ADNIのカウンターパートとしてのCTADの役割は重要である。

## 文 献

- 1) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al : Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **58** : 1985-1992, 2001
- 2) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al : Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus : Report of the International Working Group Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* **256** : 224-246, 2004
- 3) Weiner MW, Aisen PS, Jack CR Jr, et al : The Alzheimer's disease neuroimaging initiative : Progress report and future plans. *Alzheimers Dement* **6** : 221-231, 2010
- 4) Arai H : Current concept and future research conditions of mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* **8** : 83-88, 2005
- 5) Arai H : Okamura N, Furukawa K, et al : Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative and biomarker development. *Tohoku J Med* **221** : 87-95, 2010
- 6) Iwatsubo T : Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : Present status and future. *Alzheimers Dement* **6** : 297-299, 2010
- 7) Hardy J, Selkoe DJ : The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease : Progress and problems on the way to therapeutics. *Science* **297** : 353-356, 2002
- 8) Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al : Frequency of amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* **65** : 1509-1514, 2008
- 9) [http://www.alz.org/research/diagnostic\\_criteria/](http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/)
- 10) [http://www.alz.org/research/diagnostic\\_criteria/clinical\\_recommendations.pdf](http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/clinical_recommendations.pdf)
- 11) Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al : Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* **63** : 178-188, 2009
- 12) Arai H, Matsui T, Maruyama M, et al : Classification of dementias. *Lancet* **361** : 1227-1228, 2003
- 13) Jelic V, Kivipelto M, Winblad B, et al : Clinical transition in mild cognitive impairment : Lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77** : 429-438, 2006

日本臨牀 69 卷 増刊号 10 (2011 年 12 月 20 日発行) 別刷

# 認知症学 下

—その解明と治療の最新知見—

III. 臨床編

アルツハイマー病

アルツハイマー病研究の現状と展望：概論

荒井啓行

## アルツハイマー病

## アルツハイマー病研究の現状と展望：概論

Current status and future perspectives of Alzheimer's research

荒井啓行

**Key words** : アルツハイマー病, アミロイド仮説, タウ, バイオマーカー, 根本治療薬

3月11日の東日本大震災から2カ月半が過ぎようとしている。犠牲者は5月22日現在、死者1万5,179人、行方不明者は8,803人となっている。地震発生直後、東北大学加齢医学研究所職員は研究所前の敷地に集合し各研究室の被災状況を所長に報告し互いの無事を確認しあった。しかし、携帯電話のワンセグからは‘宮城県沿岸部に大津波警報。6mから10mの津波’と繰り返しニュースが流れた。全身が凍りついた。このとき既に東北地方では2万人以上の人命が次々に奪われていったとは全く想像できなかった。今回の震災では死亡者の92%が津波による溺死であった。これは阪神淡路大震災のときとは大きく異なる<sup>1)</sup>。もっと防潮堤を高く頑丈に作っておいたら・・・多くの人命は失われずに済んだであろう。次の日から、ポリ容器をもって給水車の前に並ぶ日々が始まった。6時間待っても貰えない日もあった。庭には自家用仮設トイレを掘った。病棟には次々と重症患者がヘリ搬送されてきた。米や水などの緊急支援物資を災害対策本部から研究室に運んだ。何人かの患者とその家族は震災以来姿を見せなくなってしまった。予約日から1カ月遅れて外来に現れた宮城県岩沼市の高齢患者がいた。‘先生、オラ生きています。おっちゃん(この方は、重度の認知症で寝たきり状態の妻の介護を長年

続けてきた)は津波が来る直前に2階に運び上げ無事です。だけんど田んぼはすべて流され無職になってしまいました。’下半身が衰え明らかにフラフラしている。劣悪な避難生活環境によるサルコペニア(加齢性筋肉減少症)ではないだろうかと思った。現在は余震も減り、炊き出しのお握りを頼張ることもなくなったが、今度は節電に励む毎日である。研究室の蛍光灯を半分消した中での何とも寂しい原稿執筆である。

65歳以上の高齢者が全人口に占める‘高齢化率’は、2010年時点では23%、実人口として2,700万人に達する。ゼロ歳児の平均余命、すなわち平均寿命は2008年度時点で男性79.59歳、女性86.44歳で、男性は世界5位、女性は世界1位である。直近の調査ではこの2,700万人の約15%、すなわち400万人が認知症とされている。どんなに高齢になっても、人間が自立し社会に適応して生きていく以上は失ってはならない機能として最も大切なものの一つが認知機能である。認知機能の障害は社会適応を不可能にし、外見は同じでも脳だけの変貌していく姿は恐ろしく、また惨めとしか言いようがない。介護にあたる家族の絶望感・疲労感には計り知れないものがある。一般に、認知症とは‘一度獲得された知的機能の後天的な障害によ

Hiroyuki Arai: Department of Geriatrics and Gerontology, Division of Brain Science, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University 東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門 老年医学分野

って、自立した日常生活機能を喪失した状態'とされている。認知症発症の最大の危険因子は加齢であり、認知症の中でアルツハイマー病(AD)は60%以上を占める最も多い原因疾患である。1906年、患者Auguste Dさんの詳細な臨床経過とともに、Alois Alzheimer博士によって初めて病理学的記載がなされたADが、形態学的記述から本格的に生化学的理解に踏み出したのが1980年代であった。AD脳では顕微鏡下に老人斑と神経原線維変化が観察される。1984年、Glennierらは、AD脳髄膜血管から分子量約4kDaのタンパクをHPLC精製し、そのN末側24アミノ酸配列を決定した<sup>2)</sup>。Glennierらはこのユニークな構造のタンパクは血清から由来するものと思ひ込み、血清から前駆体を見いだせばADの血液診断が可能であると考えていたようである<sup>3)</sup>。翌年の1985年、Mastersらによって同じペプチドがAD脳老人斑コアからも単離精製された<sup>3)</sup>。今日のA $\beta$ タンパクである。一方、神経原線維変化の構成要素の同定は、その著しい不溶性から困難を極めた<sup>4)</sup>。神経原線維変化は免疫学的に神経特異的中間径線維であるニューロフィラメントによって構成されていると考えられてきたが、1980年代後半からは、井原、貫名、Leeなどの研究者によって、微小管関連タンパクであるタウタンパクが高度にリン酸化されたため微小管結合能を失い脱落し、神経細胞内のいたる所で凝集・不溶化したものと理解されるに至った<sup>5)</sup>。老人斑と神経原線維変化に加えて広範で高度な神経細胞脱落も認められる。これらの神経病理所見を一元的に説明するものとして、2002年HardyとSelkoeによってアミロイド仮説が提唱された<sup>6)</sup>(図1)。アミロイド仮説とは、A $\beta$ タンパクによる神経毒性→シナプス障害・神経原線維変化・神経細胞脱落→認知症としてA $\beta$ タンパクを根本的発症原因に最も近いものにとらえ、カスケードの最上流に置き理路整然と定式化する考え方である。アミロイド仮説が生まれた背景には、A $\beta$ 蓄積のADにおける高い疾患特異性がまず挙げられる。神経原線維変化はAD以外にも、進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症などの神経変性疾患や

Niemann-Pick病などの先天性代謝異常症など多彩な病気において出現する。これに対して老人斑アミロイドや脳血管アミロイドのようなA $\beta$ 蓄積は、正常者、ADとダウン症に限って出現する。1990年代に入りADの生化学的理解のうへに分子遺伝学的発見が加わり、アミロイド仮説は一層強固なものになっていった。第1には、非認知症老人の剖検大脳皮質の連続切片をタウ免疫染色とA $\beta$ 免疫染色で比較すると、不溶化し始めたA $\beta$ タンパクは多数のびまん性老人斑として沈着を始めているが、この段階ではタウタンパクは全く沈着していない、つまり神経原線維変化は形成されていないことが示された<sup>7)</sup>。しかもこの逆、つまりタウが陽性でA $\beta$ が陰性というAD症例はいくら探しても見つからなかった。つまりA $\beta$ タンパクとタウタンパクの変化には時間差があり、前者が先行していることが示された。同様のことはADのヒトモデルとされているダウン症脳においても観察される。加齢によってダウン症では脳に広範にアルツハイマー病変が生ずることが知られているが、このダウン症脳において初期老人斑は30歳代前半から出現し始めるが、神経原線維変化は40歳を超えないと出現しない。つまり老人斑と神経原線維変化の出現には10年以上の時間的乖離がみられる<sup>8)</sup>。第2には、A $\beta$ タンパク前駆体をコードするアミロイド前駆体タンパク遺伝子は1988年にクローニングされ、第21番染色体上に存在することがわかっていたが、常染色体性優性遺伝形式を示す幾つかの家族性AD家系において、アミロイド前駆体タンパク遺伝子上にアミノ酸置換を伴う点突然変異が発見され、この変異によりA $\beta$ タンパクの産生過剰や産生異常をもたらされ家族性ADを発症することが明らかにされたことによる<sup>9)</sup>。家族性AD患者脳では、この点突然変異によって孤発性ADと同様にA $\beta$ タンパク沈着のみならず、神経原線維変化や広範で高度な神経細胞脱落も認められる。つまり、A $\beta$ タンパク産生異常は老人斑のみならず、すべての事象をもたらすdriving forceとなる。第3には、正常高齢者、ADおよびダウン症のいずれにおいても老人斑形成の最

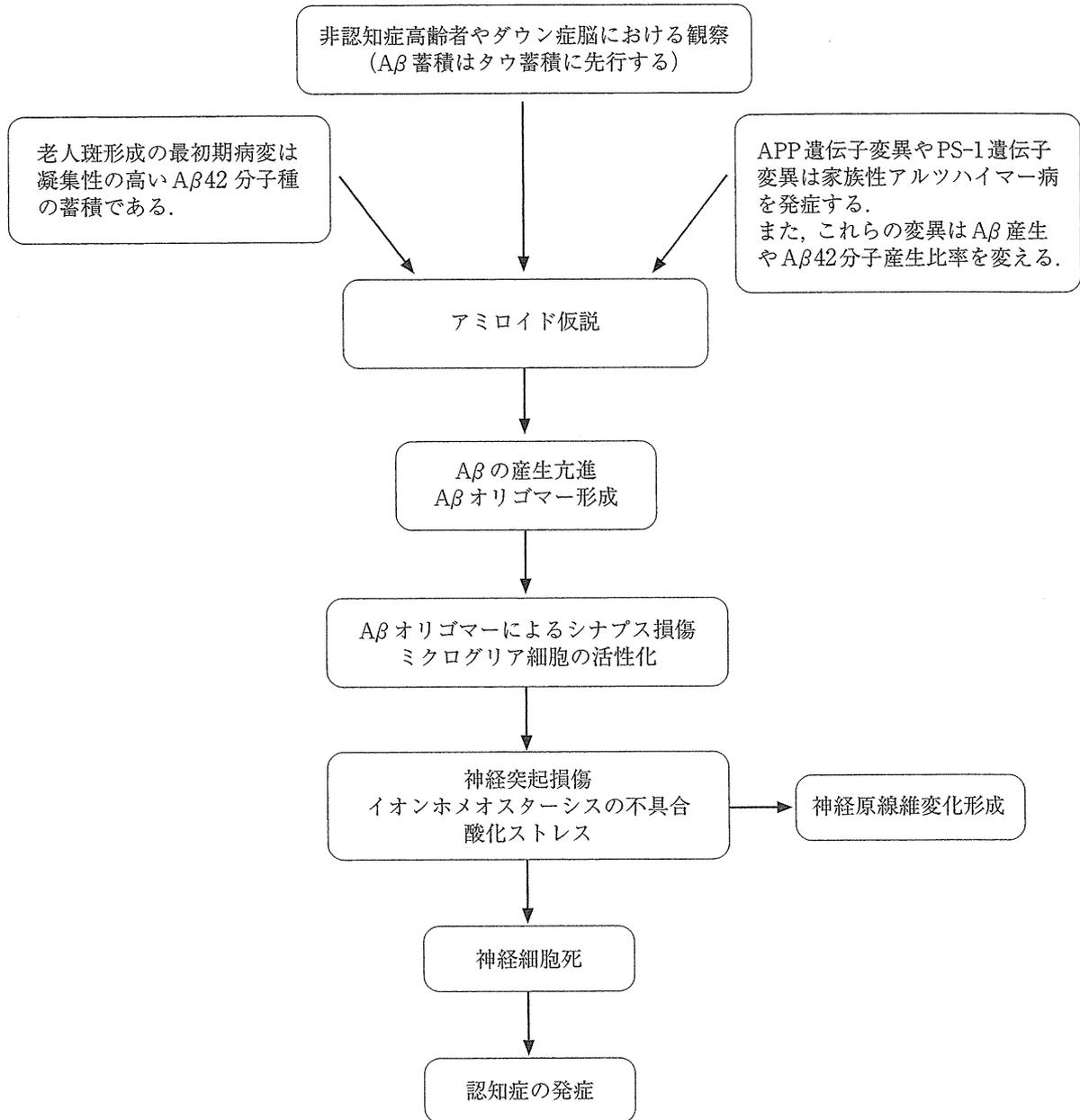


図1 アミロイド仮説の根拠となった主な知見とアミロイド仮説下流に位置する様々な事象(文献<sup>6)</sup>より引用)

アミロイド仮説では、①アミロイド蓄積はその後のすべての事象を引き起こす、②アミロイド蓄積がコントロールされれば、その後の一切の事象は起こらず認知症の発症そのものが制圧可能であると考えられる。

初期病変は凝集性の高いAβ42分子種の蓄積であることが明らかにされた<sup>10)</sup>。第4には、同じく常染色体性優性遺伝形式を示す家族性AD家系の原因遺伝子として同定されたプレセニリン-1遺伝子産物は、AβのC末端側の多様性を生む酵素であるγセクレターゼの構成成分となっていることが明らかにされたことである<sup>11)</sup>。

アミロイド仮説の提唱によりADの2大プレイヤーである‘Aβとタウ’の立ち位置の相互関係がはっきりと見えてきたのである。しかし、アミロイド仮説に対する疑義がないわけではない。第1の疑問は、ある種のAβ分子種(現在Aβオリゴマーが有力視されている)が神経毒性を有するとしても、なぜ神経原線維変化形成や神経

細胞死に10-20年も先行する長期的曝露を必要とするのかということである。第2の疑問は、老人斑と神経原線維変化の空間分布が一致しないことがあげられる<sup>12)</sup>。毒性を与えるには双方の分子が共存し反応を起こす場を共有しなければならないはずである。しかるに、ADの最初期病変部位とされる海馬-嗅内皮質系(ADの病態を考えるうえで最も根源的に重要な場所と思われる)は神経原線維変化が先行しアミロイド仮説が当てはまらない。A $\beta$ とタウの蓄積のずれは時間的な前後関係を示したにすぎず、互いに関連性のない平行現象である可能性も否定できない。これらの疑義が差し挟まれる中で、アミロイド仮説では、‘正常を逸脱し病的老化過程へと向かう段階で、ヒトの脳にA $\beta$ タンパクが蓄積してくる過程がある’ことの実証と‘A $\beta$ タンパク蓄積がコントロールされれば、理論的にはADは制圧可能である’ことの検証が次なる課題となった。前者は、1990年代後半からのバイオマーカー開発研究となって開花した<sup>13)</sup>。脳脊髄液中のA $\beta$ やタウタンパクの高感度定量や血漿からのA $\beta$ タンパクの検出に加え、蓄積したA $\beta$ タンパクを直接可視化するための技術開発が飛躍的に進んだ。PETを用いた‘アミロイドイメージング’と呼ばれる技術である。米国ではGE社とピッツバーグ大学グループが<sup>14)</sup>、我が国ではBF研究所と東北大学グループが<sup>15)</sup>開発競争の先頭を切った。両国において優れたアミロイドイメージング用プローブが開発されたが、いかにせん研究を支えるためのインフラや規制関連の法整備は日米間で大きな格差があった<sup>16)</sup>。しかし、アミロイドイメージング研究は多くの新事実を我々に見せてくれた。2009年11月、仙台での第28回日本認知症学会に引き続いて開催された‘World Wide ADNI(Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative)国際会議’において、米国ADNI健常高齢者の約40%が<sup>11</sup>C-PIBアミロイドPET陽性であった。50歳を過ぎてから、特にApoE4保有者に陽性例が目立つことが示されている。アミロイド蓄積において、年齢とApoE遺伝子の効果ははっきりと示されたことになる。この健常高齢者に

おけるアミロイドPET陽性集団は果たしてpre-clinical AD集団と同じかどうか。アミロイドPET陽性のままがんなどの他の病気で亡くなる率はどの程度あるのかなどの疑問が残される。一方、後者はA $\beta$ やタウを創薬ターゲットとし、A $\beta$ やタウ蓄積をコントロールすることによってADの制圧をもたらすdisease-modifying drugs(根本治療薬)の開発となって開花した。AD薬物治療において1990年代から使用可能となったアセチルコリンエステラーゼ阻害薬などの対症療法的症状改善薬は、患者サイドの治療満足度は依然低いものの一定の有効性を収めたといつて過言ではない<sup>17)</sup>。しかし、残念なことにアミロイド能動ワクチン療法は自己免疫性髄膜脳炎という有害事象のため、また $\gamma$ セクレターゼ阻害薬であるsemagacestat 治験では実薬群がプラセボ群より有意に認知機能低下が著しかったことと実薬群に皮膚がんが生じたため、治験中止となった。アミロイド凝集阻害剤であるtramiprosateと $\gamma$ セクレターゼ修飾薬であるtareflurbilは、第3相試験は完了したものの、エンドポイントにおいて実薬群とプラセボ群の間に有意差がみられず治験不成功のまま今日に至っている。なぜ根本治療薬の治験が成功しないのか。大きな疑問であるが、多くの研究者が密かに思っていることの一つは、‘根本治療薬の投与時期が遅すぎるのではないか’という点である。NINCDS-ADRDAの診断基準に沿って診断した軽症段階のADといえども、アミロイドの蓄積と既に広範な神経細胞死が生じていると考えられる。その段階で根本的な治療すなわちアミロイドの除去を行ったとしても果たしてどの程度意味があるのか、という疑問である。この点を解決するため、米国アルツハイマー病協会とNIA(国立老化研究所)は共同してADの概念をリニューアルする作業を進め、2011年4月公表した<sup>18)</sup>。つまり、ADは認知症としての症状が軽度あるいは全くなくてもそのプロセスが始まったことの証拠(アミロイドPETイメージングで陽性所見や脳脊髄液A $\beta$ の低下所見など)があれば、認知症発症前であってもADとしようという大胆な提案である。更に、スウェ

ーデンカロリンスカ研究所のMangialascheらは、現在の新薬治験における以下のような問題点とその解決策を提案しているので参考のため列挙する<sup>19)</sup>。

(1) ADといえども老人斑、神経原線維変化、脳梗塞、 $\alpha$ -シヌクレイン沈着など複数の病理背景を有する。特に80歳以上においてはmixed dementiaと考えるべき症例が多い。新薬治験においては、より均一な病理背景を有するサブグループをバイオマーカーを用いて絞り込むことがランダム化比較試験を成功に導くために重要なステップとなる。

(2) 前臨床試験や臨床第1-2相試験で有効性ありとされた治験薬が臨床第3相試験で失敗を重ねていることは甚大な経済損失である。そのため、着実なproof-of-conceptを積み上げる必要がある。かつて治験不成功となった薬物と同様の作用機序を有する治験薬を安易に臨床試験に上げることには慎重であるべきである。早い段階で薬効に関連するバイオマーカーを用意すべきである。

(3) 投与量や投与期間が果たして適切であったか。例えば、tarenflurbil 治験では有効治療量に達していなかったし、lithium 治験では効果を判定するのに十分な投与期間を設定していなかったことが指摘されている。治験薬がCNSに送達されているかなど、薬物力学的観点も必要である。これには加齢による変化も考慮されるべきである。根本治療薬治験においては十分な治験期間とその後の長期間の追跡が必要であろう。多くの治験で投与期間が18カ月となっているが、有効性を実証するのに果たして18カ月は適切なの見直しも必要である。

(4) bapineuzumab 治験などで、ApoE 遺伝子型によって薬効が異なる可能性が示唆されているため、治験薬の有効性を検証するうえで、遺伝子多型を考慮したテーラーメイド医療を取り入れるべきであろう。

(5) ほとんどの根本治療薬治験デザインは症状改善効果を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のRCTをモデルに開発されてきたが、この評価法自体、根本治療薬の有効性を検証で

きるような感度をもっていない。認知機能検査は主観的要素がコンタミし、これがエラーのもととなる。そのため、エンドポイントをどのように設定するかが鍵となると同時に、疾患の進行を反映するイメージングや脳脊髄液サロゲートバイオマーカーを考慮すべきである。

(6) 神経心理検査の評価者が十分なトレーニングを積んでいないために変動幅が大きくなり、またエラーを生ずることにもなるため、評価者に対する十分なトレーニングを行うことは、より均一な集団をリクルートするうえで重要である。治験サイトでの評価者のquality controlの有効活用を行う。

(7) 複数の国に及ぶ多施設共同のグローバルRCTにおいては、アセスメントスケールの翻訳において文化的・言語的同等性が問題になるため、国際共同治験は既に多くのRCTの経験のあるCenter of Excellenceに限定すべきである。

(8) ネガティブに終わった(前)臨床試験は公開されず、メーカーも情報を公表することをためらうが、このことが同じ失敗を繰り返す原因となる。そのため、失敗に終わったデータにもアクセスできるようにすることが、次世代の創薬開発につながる。製薬メーカーと臨床研究者が情報を共有し、より積極的な共同研究を行うべきである。

2002年のHardyとSelkoeによるScience論文<sup>6)</sup>に戻り、現在の我々の立ち位置を検証したい。この論文にはアミロイド仮説に依拠した6つの治療戦略が述べられている<sup>6)</sup>。

- (1)  $\beta/\gamma$ -secretase 酵素阻害
- (2) 能動または受動ワクチン療法
- (3)  $\gamma$ -secretase 修飾作用を有する抗炎症剤
- (4) statin などのコレステロール低下剤
- (5) 金属キレーターによる $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ の除去
- (6) 抗酸化剤、神経保護薬、神経栄養因子による $\text{A}\beta$ によるシナプス障害からの回復

上述したように、(1)、(2)、(3)は治験中止または不成功として現在に至っている。(4)は、2002年のHeart Protection StudyとPROSPERの2つの研究があるが、いずれの試験において

も statin の認知症発症予防効果は示されなかった。また, statin による認知症治療効果を検討した試験が3件あるが, いずれも negative であった。(5)は現在 PTB2 として臨床第2, 3相試験が進められている。(6)についても有効性が報告された薬物はない。

やや悲観的な言い方かもしれないが, 根本治療薬の治験は中止や不成功が相次ぎ, 以前の楽観的ムードは消失している。この現状は, 我々がまだ AD とはどんな病気なのか十分に理解できていないことや, 臨床診断におけるピットフォール, 創薬開発の方向性を見誤りや治験デザインの欠陥などが潜在的に潜んでいることを示唆している。根本治療薬の開発は症状改善薬の開発の単純な延長線上に考えてはいけないことは直感的に理解可能ではあるが, では何をどう変えればよいのだろうか。ADNI プロジェクトと並走しながら, 根本治療薬時代を迎えるアルツハイマー病治療開発研究の在り方をもう一度考え直すべき時期がきていると思われる。AD

は遺伝子, タンパク質, 細胞内小器官, 細胞, 臓器など多様なレベルでのネットワークの故障であるとすれば, アミロイド仮説を唯一の拠り所として1つの代謝プロセスを1つの薬物で叩くという従来型の創薬法(one protein, one drug, one hypothesis)には限界があり見直す必要があるかもしれない。作用機序の異なる複数の薬物の併用あるいは2つ以上の作用ポイントを有する薬物の開発を真剣に進める必要があるかもしれない。東洋の叢知を結集し構築された漢方医薬も積極的な探索対象とするべきである<sup>20</sup>。あるいは, 'AD は治療するものではなく予防するものである' と発想を大きく転換し'中年期からの予防介入と先制医療'を真剣に考える必要があるのかもしれない<sup>21</sup>。それには, 現在の保険医療制度を大きく見直す必要があるであろう。最終的にすべての抗アミロイド治療の臨床試験が失敗した場合は, アミロイド仮説そのものを捨て去る覚悟もしなければならぬ。が, そうはなあってほしくないと願って止まない。

## ■ 文 献

- 1) Furukawa K, Arai H: Earthquake in Japan. *Lancet* 377: 1652, 2011.
- 2) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120: 885-890, 1984.
- 3) Masters CL, et al: Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 4245-4249, 1985.
- 4) Nukina N, Ihara Y: One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J Biochem* 99: 1541-1544, 1986.
- 5) Lee VM, et al: A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal tau. *Science* 251: 675-678, 1991.
- 6) Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297: 353-356, 2002.
- 7) Arai H, et al: Defined neurofilament, tau and  $\beta$ -amyloid precursor protein epitopes distinguish Alzheimer from non-Alzheimer senile plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 2249-2253, 1990.
- 8) Mann DM, et al: An analysis of the morphology of senile plaques in Down's syndrome patients of different ages using immunocytochemical and lectin histochemical techniques. *Neuropathol Appl Neurobiol* 15: 317-329, 1989.
- 9) Goate A, et al: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349: 704-706, 1991.
- 10) Iwatsubo T, et al: Visualization of A $\beta$ 42(43) and A $\beta$ 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A $\beta$ 42(43). *Neuron* 13: 45-53, 1994.
- 11) Scheuner D, et al: Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med* 2: 864-870, 1996.
- 12) Arriagada PV, et al: Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42: 631-639, 1992.

- 13) The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group: Consensus report of the working group on: "Molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease". *Neurobiol Aging* 19: 109-116, 1998.
- 14) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- 15) Kudo Y, et al: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48: 553-561, 2007.
- 16) Arai H, et al: Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative and biomarker development. *Tohoku J Exp Med* 221: 87-95, 2010.
- 17) Tomita N, et al: Long-term cognitive benefits of donepezil in Alzheimer's disease: A retrospective comparison between 1994-1999 and 2000-2004. *Geriatr Gerontol Int* 7: 41-47, 2007.
- 18) Sperling RA, et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 280-292, 2011.
- 19) Mangialasche F, et al: Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 9: 702-716, 2010.
- 20) Iwasaki K, Arai H: Effect of a traditional Chinese herbal medicine for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 66: 1612-1613, 2005.
- 21) Qiu C, et al: The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia—Review—. *Lancet Neurol* 4: 487-499, 2005.

## 第1節 サルコペニアと老年症候群

### Summary

- サルコペニアは、加齢に伴う筋肉量、筋力、身体機能の低下と定義づけられている。
- 老年症候群は、“加齢に伴う複数の臓器/器官の機能低下によって起こる多彩な症状/徴候”のことで、治療や管理が容易でなく、放っておくとQOL、ADLの低下につながる。
- サルコペニアがもとで、要介護状態の原因として重要な老年症候群の一つである転倒が起こる。
- 転倒の予測にはUp & goテストなどの歩行機能検査の他、転倒スコアや介護予防健診の基本チェックリストが役立つ。
- 転倒予防教室や筋力訓練・バランス運動などの継続が転倒予防対策として有効である。

### はじめに

サルコペニアは、高齢者が虚弱になる過程で生じる全身、特に四肢の筋肉が量的、質的に低下することを指し、これが原因で様々な老年症候群が生じる。本稿では、サルコペニアと老年症候群との関係について、特に高齢者の生活の質 (quality of life : QOL)、日常生活活動 (activities of daily living : ADL) を阻害する大きな要因である転倒との関係について説明する。

### 1. サルコペニア

サルコペニアは加齢に伴う筋肉量の減少およ

び筋力の低下を指し、最近 The European Working Group on Sarcopenia in Older People から定義に関するコンセンサスが発表された<sup>1)</sup>。同報告では、サルコペニアを筋肉量、筋力、身体機能の3つの観点から判断するよう推奨している。ちなみに、筋肉量は二重エネルギー X線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry : DXA)、生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis : BIA)、CT、MRI などを用いて、筋力は握力、膝屈伸力、呼気流出速度で、身体機能は歩行速度、Up & go テスト、階段昇り時間などで測定することが紹介されている。

サルコペニアの発生原因はよくわかっていないが、図1に示すように、様々な要因が関わる

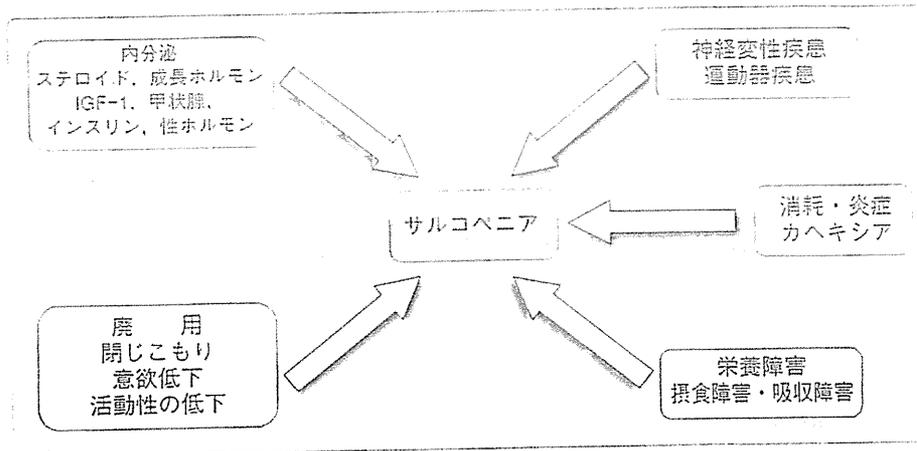


図1 サルコペニアの成因

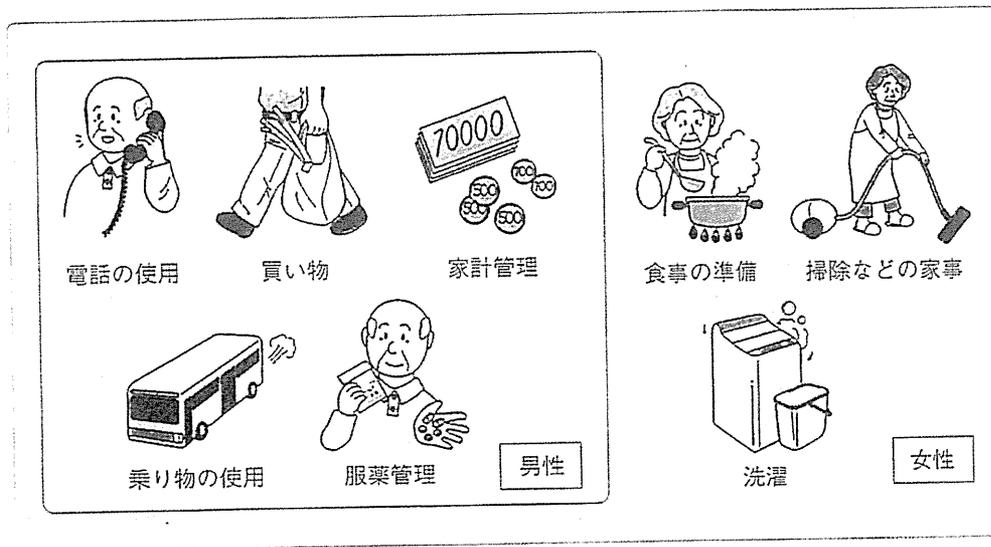


図2 IADL 尺度 (Lawton & Brody) (手段的 ADL 評価法)

とされている。サルコペニアの評価方法、発生原因については他章を参照されたい。前述の報告の中には書かれていないが、身体能力として実生活上問題になるのは、手段的 ADL (IADL) の障害である。手段的 ADL は、図2に示すように、女性は8項目、男性は5項目で評価する。これらの項目に障害があると自立した生活が困難となり、要介護状態に陥る。この中でサルコペニアと特に関連が深いのは乗り物の利用であ

る。外来通院者の場合、「乗り物を使って病院に来るのが大変になっていないか」、都市部に住む女性の場合、「比較的近隣のデパートに1人で買い物に行っているか」というような問いかけで聞き取ることができる。

## 2. 老年症候群とサルコペニア

老年症候群とは、“加齢に伴う諸臓器/器官の

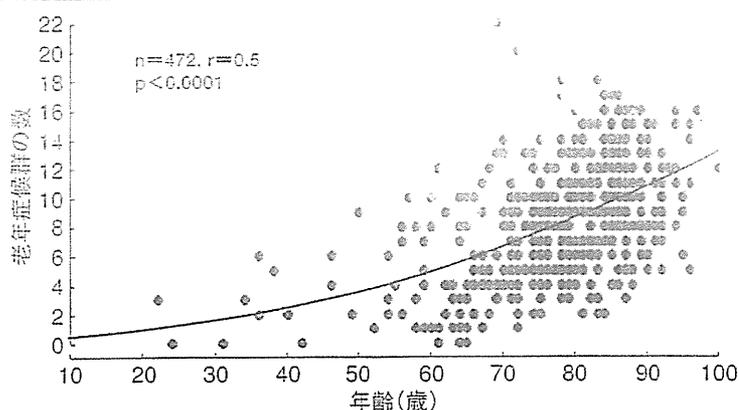


図3 加齢に伴う老年症候群の増加 (文献4より引用)

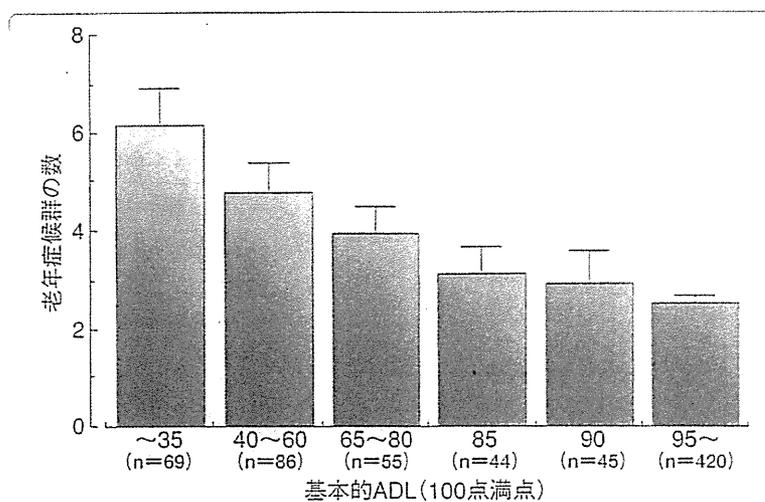


図4 基本的日常生活活動度と老年症候群

老年症候群の数が多いほど、基本的ADLは低い(基本的ADLの点数が低い)。

機能低下によって起こる多彩な症状/徴候”のことで、治療や管理が難しく、しかしながら放っておくとQOL, ADLの低下につながる。老年症候群の数は加齢とともに増加し(図3)、その増加はADLの低下(図4)、介護の必要性の増加につながり、結果的に、介護病床や介護老人保健施設(老健施設)での生活につながる(図5)。

老年症候群には図6に示すように様々な症

候があるが、例えば歩行障害・転倒を例に挙げれば、その発生には筋力低下、バランス障害、めまい、視力低下、骨量減少、脊椎・関節の変形、脳機能の障害(認知機能障害、注意力障害、うつ、意欲低下、深部白質病変)、末梢神経(表在知覚、深部知覚)障害、呼吸機能低下(慢性閉塞性肺疾患:COPDなど)、循環機能低下(心不全など)、転倒誘発薬物の服用など様々な要因が、複合して起こる。単一要因でなく、しか

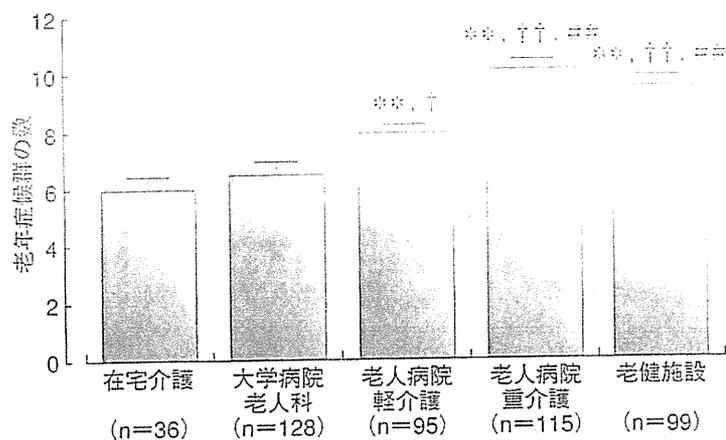


図5 施設別の老年症候群の数

\*\* :  $p < 0.01$  vs 在宅介護, †, †† :  $p < 0.05, 0.01$  vs 大学病院老人科.  
 ## :  $p < 0.01$  vs 老人病院軽介護.

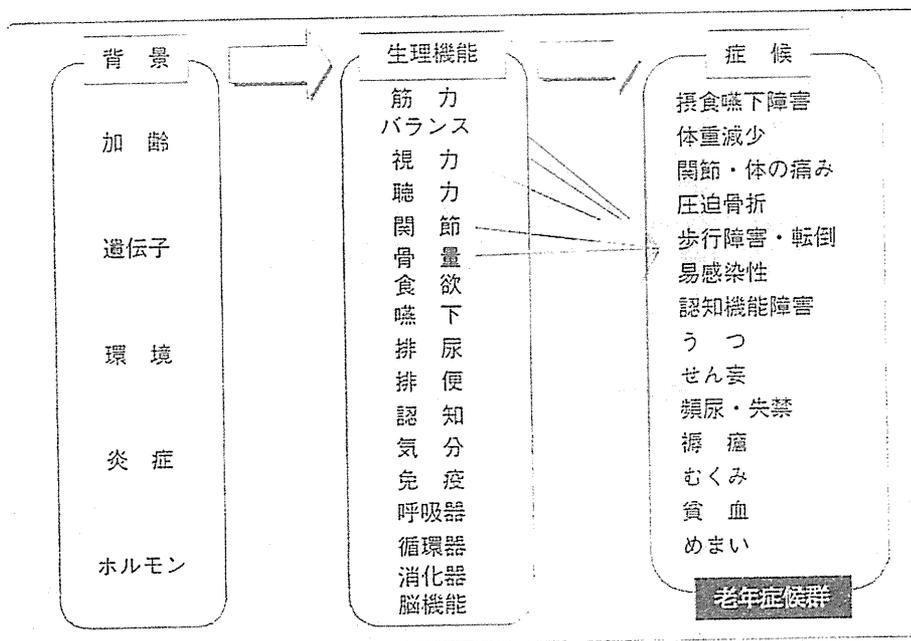


図6 老年症候群

加齢に伴って現れる様々な症候。原因は様々であり特定することは難しいが、放置するとQOLやADLを阻害するため、早めに対処する必要がある。

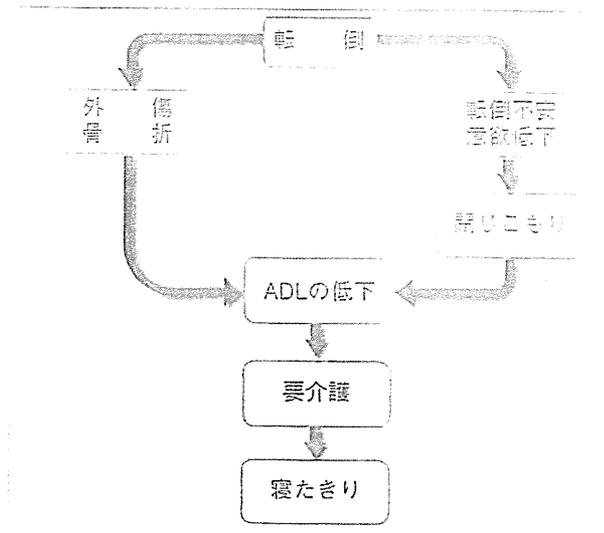


図7 転倒のもたらす影響 (文献2より引用改変)

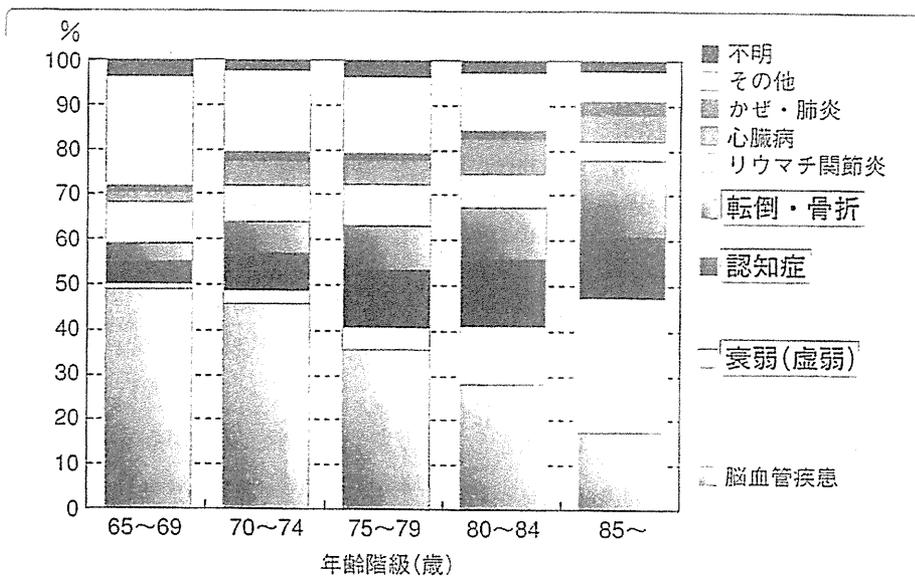


図8 要介護に至る原因疾患

も、どの要因が大きいうエイトを占めるのか判別が困難なため、介入策を講ずることが難しい。しかしながら、放っておけば歩行障害は確実に進行し、やがて転倒し、骨折もしくは閉じこもりのため寝たきりになる (図7)<sup>2)</sup>。

老年症候群には、歩行障害・転倒以外に失禁、

うつ、せん妄、摂食嚥下障害、めまい、褥瘡など様々な症候があり、それぞれが加齢に伴う複数の臓器・器官の機能の低下に起因する。病気に至らない程度の各種臓器・器官の機能低下はいわゆる虚弱と呼ばれ、その表現形が老年症候群と考えるとイメージしやすい (図6)。そして、

表1 転倒外来検査

問診 (転倒歴, ADL, 環境要因, 基礎疾患, 服用薬物)	Up & go テスト
理学所見 (神経学的検査を含む)	転倒スコア
身長, 体重	重心動揺検査
下腿最大周囲径その他の身体計測	脊椎 X 線
血圧	起立性血圧変動
握力	視力
下肢筋力	聴力・内耳機能
片足立ち時間 (開眼, 閉眼)	体脂肪率
継ぎ足歩行	骨密度測定
手伸ばし試験	頭部 MRI

表2 転倒群と非転倒群の比較

	全体 (n=79)	転倒群 (n=29)	非転倒群 (n=50)	ノンパラメトリック 検定
年齢	78.1±5.9	78.3±5.0	78.0±6.4	NS
性別	男 28, 女 51	男 13, 女 16	男 15, 女 35	NS
転倒スコア	8.7±4.1	10.5±4.2	7.8±3.8	p=0.021
下腿最大周囲径	32.1±3.1	32.6±3.1	31.8±3.1	NS
利き手握力	14.1±6.5	14.3±7.7	14.0±5.8	NS
片足立ち持続時間	11.0±18.3	7.2±7.3	13.1±21.9	p=0.046
Up & go テスト	15.4±6.3	17.3±7.0	14.4±5.8	p=0.028
継ぎ足歩行	5.3±4.3	4.9±4.1	5.6±4.5	NS
Functional reach	24.2±6.2	22.7±6.5	25.1±5.9	p=0.026

p&lt;0.05

虚弱, 転倒・骨折は後期高齢者の要介護状態招来の大きな要因である (図 8)。

一方, 転倒以外でサルコペニアと関連する老年症候群として, 摂食嚥下障害 (原因として), 体重減少, 関節・体の痛み, 歩行障害, 失禁, めまい (活動性の低下によってもたらされる) などを挙げる事ができる。

### 3. 転倒の評価

以上のように転倒を起こす要因は様々あり, そのため, 転倒リスクを評価することは重要である。杏林大学病院もの忘れセンターでは, 転

倒リスクが高いことで知られる高齢認知症患者の転倒リスクを評価するため, 表 1 にあるような項目について外来で検査を行っている。このうち, 骨密度測定 (脂肪量, 除脂肪量を同時に測定), 体脂肪率は筋肉量の測定項目として, 握力は筋力の測定項目として, Up & go テストは歩行機能として, 前述の The European Working Group on Sarcopenia in Older People で推奨されている方法である。

筆者らは, もの忘れセンターを受診中の患者 79 名を対象に各種転倒関連検査を行い, その後 1 年間の転倒の有無を前向きに調査した。その結果, 調査以前に転倒したことがない患者の