

認知症 462 万人時代の実際

眞鍋雄太

In the face of the serious fact that there are 4,620,000 patients diagnosed as having dementia in Japan

Yuta Manabe, MD, PhD

抄 録

認知症患者の数，推計 462 万人，何れの国も経験したことがない超高齢社会を生きる日本，Alzheimer 病に限ってすら根本治療が存在しない現状において，医療者がなすべきことは一層の疾患啓発と先制的予防介入であろう．認知症施策推進総合戦略「新オレンジプラン」では，こうした取り組みが国策として希求されており，認知症疾患への予防から治療まで，関係各診療科で調査および研究が行われている．こうした中であって，多くの示唆に富む報告が口腔領域よりなされているが，コンセンサスの得られた共通の知見と成り得ていない．何故こうした事象が生じるのだろうか．本稿では「共通言語」をキーワードにその理由を考え，課題解決への方法を考えてみたい．

キーワード

共通言語，新オレンジプラン，先制的予防介入，病態のドミノ現象，MoCA-J

ABSTRACT

As you know, there are 4,620,000 patients with dementia in Japan by estimate. Now, we live in the super-aging society that any country has never experienced before. In the current situation where there are no disease modifiers even for Alzheimer's disease, what medical workers including medical doctors, dentists, pharmaceutical chemists and others do for the nation is more disease enlightenment and preemptively preventive intervention. Such activities are prescribed by the Comprehensive Strategy to Accelerate Dementia Measures called "New Orange Plan" as Japanese national policy. From the prevention to the therapeutics, many investigations and studies for dementia are performed in each clinical department concerned. Needless to say, many suggestive clinical knowledge in an oral cavity region are reported from dentists, however these clinical information cannot become a common sense in researchers and clinicians for dementia.

Why is such a phenomenon occurred? One of the cause of the problem is a study design. For example, in spite of the preventive medical study for the mild cognitive impairment (MCI), it is an essential mistake by using Mini-Mental State Examination (MMSE) of neuropsychiatric cognitive examination. MMSE is not a screening tool for MCI but it for dementia.

I will make "a common language" a Key word and consider its reason and a solution for it in this article.

Key words:

Common language, New orange plan, Preemptively preventive intervention, Domino phenomenon of pathological condition, Japanese version of Montreal Cognitive Assessment

病気のmarching

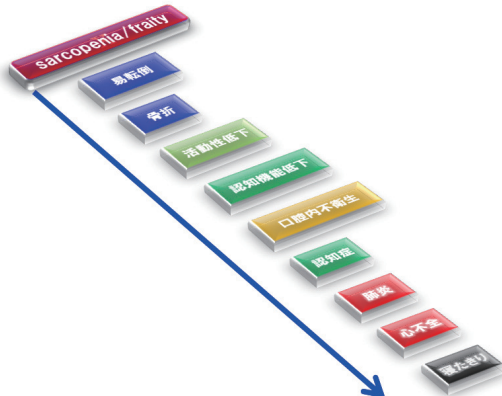


図1 sarcopenia および frailty を契機に、病態のドミノ現象、即ち病気の marching が生じる

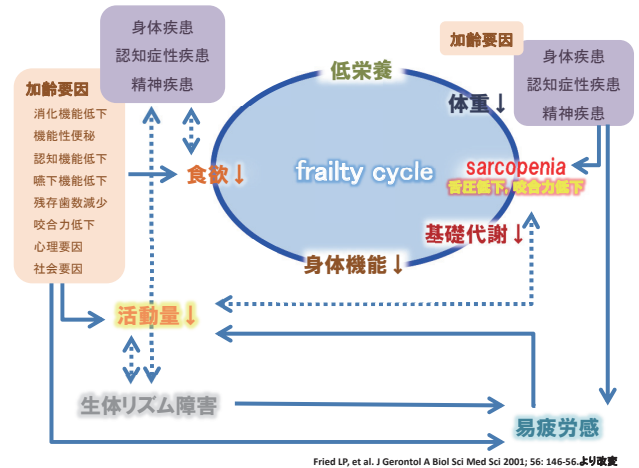


図2 疾患準備状態である sarcopenia および frailty は、さまざまな病態や疾患に対して双方向性の作用を示す

I. はじめに一超高齢社会を概観する

認知症患者の数、推計 462 万人。内閣府の高齢社会白書によれば、平成の御代の終わり、2018 年 10 月 1 日段階におけるわが国の総人口は 1 億 2,644 万人であり、65 歳以上の人口は 3,558 万人、総人口に占める割合は 28.1%（高齢化率）となる。高齢化率 2 位のイタリア（23%）と比べても、段違いの高さにあることがわかる。日本は、まさに世界中の何れの国も経験したことのない超高齢社会を独走している状況にあり、各国は日本の医療を含むすべての高齢者施策の行く末を、固唾を飲んで見守っているということになる。言ってみれば、決して失敗の許されない壮大な実験に医療者として私たちは参画しているのであり、職務に深く思いを致し、この国家的実験を成功に導くよう努力しなければならない。

お気付きの向きもあるだろうが、筆者はここまで“高齢者”という用語を用いていない。なぜならば、65 歳以上の人間を“高齢者”としているのは、一般通念上の慣習であり、明確に定義された医学用語ではないからである。これに関しては、日本老年学会および日本老年医学会合同「高齢者に関する定義検討ワーキンググループ」が、平成 29 年に“高齢者”の定義に関する提言を行っている。それによると、現在の 65 歳から 74 歳までの高齢期人口の多くは身体・精神の健康が保持されており、良好な社会機能の発動も認めている。更に、世論も 65 歳以上の人間を一律に高齢者と括ることには拒否感がある。したがって、慣習としての“高齢者＝65 歳以上”を、生物学的および病態生理学的要

素に社会情勢を加味したうえで定義し直し、75 歳以上を“高齢者”と再定義しようといった内容である。状況、対象により概念が流動する用語を、明確に定義するこうした提言は歓迎すべきことといえよう。

話を戻すが、本来、専門家と呼ばれる立場であれば、“高齢者”という用語一つでも慎重に用いるべきである。ところが、メディアでは識者と称されるコメンテーターが、「高齢化社会の日本」等の言辞を平気で用いている。これは大きな間違いでありこうした用語の誤用は、発信者の信頼性を著しく低下させ、ひいては認知症啓発活動全体の妨げにつながるといっても過言ではない。何事も正確な用語の使用が必須であり、“高齢者”の医療を専門とする場合、これに関わる用語は正確に理解し、使用する必要がある。本段を締めるにあたり、高齢化社会、高齢社会、超高齢社会といった用語を再確認しておく。

誤用の多い「高齢化社会」、正確には総人口における 65 歳人口の割合が 7% を越えた社会（高齢化率 7% 以上、14% 未満）を指す。三島由紀夫が世を騒がせた 1970 年、日本は高齢化社会を迎えた。24 年後の 1994 年、バブル崩壊の余震が続くわが国は、高齢社会（高齢化率が 14% 以上、21% 未満の社会）に突入した。1970 年から 37 年後、第一回目の東京マラソンが開催された 2007 年、日本は、高齢化率 28.1% の今に続く超高齢社会（高齢化率 21% 以上）を迎えたのである。したがって、「高齢化社会の日本」という言辞は、明らかな誤用、あるいは認識不足ということになる。

II. 加齢性変化から病的変化への連続性

高齢者の健康は、さまざまな要素が絶妙なバランスをとることで成り立っている。したがって、何れかの構成要素が一つでも欠けバランスが崩れると、瞬く間に重篤な不健康状態へと転じることになる。転倒や骨折を生じ、これによる活動性の低下は認知機能の低下を、認知機能の低下は認知症へと進展し、口腔内不衛生を来す。口腔内不衛生は嚥下性肺炎を惹起し、嚥下性肺炎は心不全の呼び水となる等々、病態のドミノ現象、即ち病気の marching が生じてしまうことになる(図1)。この marching の端緒となるのが、疾患準備状態である sarcopenia および frailty である(図2)。基礎代謝、消化管蠕動能および消化機能、認知機能、嚥下能力、残存歯数、咬合力、心理・社会因子における加齢性変化を sarcopenia および frailty は直接因に有する。したがって、各要素的因子への積極的な介入は、sarcopenia/ frailty cycle の回転を押し止め¹⁾、病的変化への進展、即ち病気の marching を回避することにつながる。一方、糖尿病など生活習慣病が並存した場合、細胞・組織レベルで慢性炎症を生じ、炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-6)が骨格筋の異化作用や蛋白合成機能低下作用を示すことで sarcopenia/ frailty cycle の回転を促進させることになる。また、前部帯状回の機能障害を生じると、興味喪失や食欲低下、無為(apathy)、抑うつを生じ²⁾、これも sarcopenia/ frailty cycle の回転促進因子となる。

こうした一連の経過のなかで“認知症”を考えた場合、加齢性変化から病的変化への連続性を断ち、高齢者における病気の marching を回避することが、神経変性性認知症に対する先制的予防介入の第一歩であることに気付くのではないだろうか。その一環として oral frailty や口腔機能保持への介入があり、ここに歯科医師の職能が必要とされるのである。

次項では、認知症施策推進総合戦略「新オレンジプラン」を軸に、歯科医師と認知症性疾患について話題を展開する。

III. 歯科からの先制的認知症予防の可能性

2015年、第3次安倍内閣の下で策定された認知症施策推進総合戦略「新オレンジプラン」。(1) 認知症への理解を深めるための普及・啓発の推進、(2) 認知症の容態に応じた適時・適切な医療・介護などの提供、(3) 若年性認知症施策の強化、(4) 認知症の人の介

護者への支援、(5) 認知症の人を含む高齢者にやさしい地域づくりの推進、(6) 認知症の予防法、診断法、治療法、リハビリテーションモデル、介護モデルなどの研究開発およびその成果の普及の推進、(7) 認知症の人やその家族の視点の重視を7つの柱として構成された、団塊の世代が75歳を迎える2025年までに達成することを目標に据えた施策である。

第1の柱である認知症への理解を深めるための普及・啓発の推進に関しては、関係各位によるさまざまな啓発活動を通じ、良好な成果を上げている印象をもつ。とはいえ、「物忘れ症状(記憶障害)= Alzheimer 病= 認知症」という誤った認識をもつ向きも依然として多いようで、講演等で「認知症という疾患があるわけではない。認知症は MMSE 23 点低下かつ、HDS-R 20 点以下かつ、CDR 1 点以上かつ、社会生活に支障を来した病態のことであり、さまざまな疾患が認知症の原因として存在するので、物忘れ症状のない認知症も存在する。」という内容の講話をすると、認知症という病態に抱く、自らの誤った認識に驚く聴衆は少なくない。今後も啓発活動を続けることで、理解の更なる浸透、深化を図らねばならない。

本施策において特に刮目に値する内容は、第2の柱にある「歯科医師・薬剤師の認知症対応力向上」であり、これは画期的な提言といえる。職域および職能を問わず、普く医療者が認知症を識り、理解の深化を基にチームとして認知症に介入してゆくことを謳っているからである。どういうことか、次段にて具体的に考えてみたい。

認知症の原因として最も多い割合を占める疾患は神経変性疾患である。一方、Creutzfeldt-Jakob 病など一部の疾患を除き、原因疾患そのものを直接因として死亡転機に至ることはなく、あくまでも並存する他疾患が故となる。事実、神経変性性認知症患者の死因をみると、約30%は肺炎が原因と報告されている³⁾。嚥下性肺炎の起因菌としては、グラム陰性細菌である *Treponema denticola* や *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* などの歯周病菌や黄色ブドウ球菌が知られており^{4,5)}、認知機能の低下は口腔内不衛生と増菌リスクの増大へと関連する。oral care による良好な口腔環境の維持は、病気の marching を回避する可能性を示唆すると共に、その重要性に関心が集まっている。

認知機能と歯・口腔領域の関連性を報告する研究はいくつかの分野にカテゴライズされるが、その一つに残存歯数がある。残存歯数が多い程良好な認知機能の発動が認められており、両者の間には正の相

関が成り立つ^{6,7)}。したがって、残存歯数を如何に多く保つか、認知機能の良好な保持や認知症、特に Alzheimer 型認知症 (ATD) の予防、あるいは病勢抑制の因子となる可能性がある。その他のカテゴリーでは、糖尿病を扇の要として、認知機能や ATD と歯周病、咬合不全の関連といった報告も目にする⁸⁾。

耐糖能異常を来し糖尿病を発症すると、高血糖状態が恒常化する。したがって、膵臓からのインスリンも高いレベルで分泌され続ける。生体内ではホメオスタシスとしてのフィードバック作用が生じ、インスリン分解酵素は必然的にインスリンの分解へとシフトする。インスリン分解酵素は ATD 発症因子である Amyloid β ($A\beta$) の分解酵素としての作用もあるため、インスリン分解酵素がインスリンの分解にシフトしてしまうと、 $A\beta$ の分解は抑制され、蓄積する方向へ移行することになる。さらに、終末糖化産物 (advanced glycation end-product ; AGE)、微小血管および血管内皮や神経細胞への糖毒性、酸化ストレスは細胞死を促進することで ATD の発症促進・増悪因子となる。加えて、2 型糖尿病患者では歯周病発症率がコントロール群に比べ 2.6 倍高いとする報告や⁹⁾、糖尿病が歯周病を悪化させることが統計学的有意差をもって高いとする meta-analysis もある¹⁰⁾。一方、歯周病菌である *P. gingivalis* の感染により脳内 $A\beta$ 蓄積が増加するといった報告や¹¹⁾、歯周病の重症度と $A\beta$ 蓄積量との間に正の相関が認められるといった報告から¹²⁾、歯周病は ATD と関連することが分かる。これら三要素の直接的関連性をいう報告はまだないものの、相互に影響し合う三者のループ形成に関しては、より関心をもって精査、検討する必要があるのではないだろうか。

生活習慣病や残存歯数と認知症の関係、生活習慣病と歯周病の関係、ひいては歯周病と認知症の関係から、医科および歯科は職域の垣根を越え、チームとして認知症患者 462 万人時代に当たらねばならないのである。まさに新オレンジプランの実践といえよう。

IV. 共通言語の問題

歯科領域から認知症性疾患へのコンタクトの重要性を前項において概観したわけであるが、一つ大きな問題をここで提起しなければならない。それが、「共通言語」の問題である。

認知症専門医として実臨床に携わっていると、義歯不適合を契機に認知機能が急激に悪化したケースや、歯科治療による口腔機能の回復を契機として活動性および認知機能の改善を認めたケースを多々経

験し、咬合不全を有する Parkinson 病患者では、姿勢アライメント障害がより強い傾向にある印象ももつ。筆者自身、臨床の場にあつて、これらを実感しているわけであるが、だからといってこれがその他の医科専門科間において共有された知見かと問われれば、残念ながら否と言わざるをえない。その最たる例が、Livingston による Lancet 誌の一件で¹³⁾、認知症のリスク因子として多くの報告があるにも関わらず、口腔領域の問題が on list されていないのである。歯科領域から得られた知見のどこかに、医科側では受け容れられない evidence 不足、普遍性の欠落があるのであろう。こうしたことは医科と歯科との間だけに見られる事象では決してなく、医科の中でも各診療領域から発信された示唆に富む報告が、なかなか他の診療科と共有されず、総体としてコンセンサスの得られた知見に成り得ていないことが多い。各診療科が同じ方向を向いて相互作用的に触発し合いながら研究を促進し、その知見を国民の保健衛生の維持増進に還元することが肝要な時代にあつて、何故こうした事象が生じるのだろうか。その要因として挙げられるのが、「共通言語」の欠落である。これに関しては、認知症診療の main stream である脳神経内科と精神科の間でも見ることができる。Lewy 小体病の運動症状評価がよい例で、脳神経内科では重症度評価に Hohen-Yahr 分類を用い、詳細な症状評価や治療効果の判定には MDS-UPDRS III を用いる。これに対して精神科では前者のみを症状の評価指標に用いることが多い。大きな変化があれば Hohen-Yahr 分類でも評点に変化を認めるが、ツールとして詳細な評価が困難なことから、ちょっとした変化をこれでは拾うことができない。したがって、得られた結果がたとえ有益な内容であつたとしても、主要評価指標が Hohen-Yahr 分類で計画されている study design では、Neurology や Parkinsonism & Related disorder といった学術誌には accept されず、脳神経内科との知見の共有は得られない。歯科領域からの示唆に富む報告も、こうした背景を故に共有されていないのではないだろうか。歯科領域からの既報を見ていると、認知症という病態を一まとめに疾患単位として括って事象の相関を検討している内容や、診断基準や認知機能評価ツール、診断医の属性、バイオマーカーによる診断根拠の担保など、study design の段階で既に脳神経内科や老年精神科と product の共有が見込めない内容の仕事が多いことに気付く。

例えば、認知症という病態を一つの疾患単位として括って事象の相関を検討しようとしても、原因疾患毎

DSM-IVによる診断基準

米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル改定第4版

- A. 多彩な認知障害の発現。以下の2項目がある。
 1) 記憶障害
 2) 実行機能障害、失行、失認、失語のうち1つ以上の障害がある。
- B. 上記の認知障害は、その各々が、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、また、病前の機能水準からの著しい低下を示す。
- C. 経過は、ゆるやかな発症と持続的な認知の低下により特徴づけられる。
- D. 上記Aに示した認知機能の障害は以下のいずれによるものでもない。
 1) 記憶と認知に進行性の障害を引き起こす他の中枢神経疾患(例:脳血管障害、Parkinson病、Huntington病、硬膜下血腫、正常圧性水頭症、脳腫瘍)
 2) 認知症を引き起こすことが知られている全身性疾患(例:甲状腺機能低下症、ビタミンB12欠乏症、薬剤欠乏症、ニコチン欠乏症、高Ca血症、神経梅毒、HIV感染症)
 3) 外因性物質による効果
- E. 上記の障害は、意識障害(せん妄)の期間中だけに出現するものではない。
- F. 障害は他の主要精神疾患ではうまく説明されない。

NIA/AA診断基準

National Institute on Aging-Alzheimer's Association group (2011)

Probable AD dementia

認知症があり、

- A. 数カ月から数年に緩徐進行性
 B. 認知機能低下の客観的病歴
 C. 以下の1つ以上の項目で病歴、検査の明らかな低下
 a. 健忘症状、b. 非健忘症状:失語、視空間障害、遂行機能障害
 D. 以下の所見がないこと
 a. 脳血管障害、b. レビー小体型認知症、c. behavior variant, FTD、
 d. semantic dementia, non-fluent/agrammatic PPA、e. 他の内科、精神疾患、薬剤性認知障害

Probable AD dementia with increased level of certainty

認知機能検査の進行性低下例、原因遺伝子変異キャリアー

Possible AD dementia

非典型的な臨床経過、他疾患の合併例(脳血管障害、レビー小体型認知症、他疾患、薬剤)

Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process

- ①脳Aβ蓄積のバイオマーカー: CSF Aβ低下、Amyloid-PET陽性
 ②2次性神経変性や障害のバイオマーカー: CSF tau-p-tau増加
 側頭-頭頂葉の代謝低下(@FDG-PET)
 側頭-頭頂葉の萎縮(@MRI統計解析画像)

Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process

non-AD dementiaの臨床診断、バイオマーカー陽性orADの脳病理診断

図3 診断基準の比較

に障害されている認知機能は異なるし、治療介入して得られた結果に関しても、疾患特異性が考慮されていないことから、普遍性のある知見と言うことはできない。また、例えば原因疾患の診断が確定した症例を対象にしていたとしても、その診断根拠および精度に問題があるケースも目にする。ATDを例にこの点を考えてみよう。

疾患を診断するうえで必須の診断基準、一つの疾患に対して一つの診断基準というのが一般的であろう。これに対して、Alzheimer病/型認知症では診断基準が四つ存在する。疾病及び関連保健問題の国際統計分類による診断基準(ICD)、米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル改定第5版(DSM-V)による診断基準とNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)による診断基準、National Institute on Aging-Alzheimer's Association group (NIA/AA)による診断基準である(図3)。DSMは精神科系におけるgold standardであり、NINCDS-ADRDAは脳神経内科系においてgold standardな診断基準である。見比べていただければ一目瞭然、同じ疾患を対象としている診

NINCDS-ADRDA診断基準

National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders Association

probable AD の臨床診断基準

認知障害が臨床経過や知能検査で認められ、神経・精神医学的に確認される2つ以上の分野における認知機能障害がある
 記憶と他の認知機能に進行性の低下がある
 意識障害がない

40~90歳の間で発症している(多くは65歳以上)

記憶や認知機能を進行性に悪化するような全身性または他の脳疾患がない

probable AD を支持する所見

失語、失行、失認などの認知機能障害が進行性に悪化する

ADLの障害と行動パターンの変化

同様の疾患の家族歴がある、特に病理的に確認されている場合

髄液検査:通常検査内容は正常、脳波:slow-wave activityなどの非特異的变化

CT/MRIにより経時的に脳萎縮が認められる

probable AD の診断が妥当でない場合

急激な卒中様発症、病初期に片麻痺、知覚脱失、視野障害、共同運動障害等を認める
 発症の極初期に虚脱や歩行障害を認める

possible AD の診断

認知症であり、他の神経、精神、全身性疾患が原因になっているとは考えられない場合

断基準にも関わらず、両者には決定的な違いがある。biomarkerの有無である。前者には、診断過程における脳波や脳形態画像、髄液検査といったbiomarkerへの言及がない。DSMの特徴は操作的診断にあり、①評価時点での横断面の状態像を評価、②境界が明瞭となるように診断を操作(操作的診断)、③疾患の定義をせず、全体を障害でまとめている、④判断に時間がかかるものや評価が難しい条件を省いている、⑤evidenceに基づいて診断基準を改訂するとされ、医師だけでなくコメディカル等でも診断することが可能な内容となっている。評価者間の診断一致率は高いとされているため、機能性疾患である気分障害や統合失調症、不安障害など、所謂精神疾患の診断には向いているかもしれないが、病態生理が解明されている器質性疾患において、横断面の病像だけを拾い集めて操作的に診断する過程に信頼性は担保されるのであろうか。複合病理ケースやAD病理を伴うDLBなどでは、DSMのみによる診断には問題があると言わざるを得ない。その点、NINCDS-ADRDA診断基準にはbiomarkerが挙げられている分、客観的評価が可能となる。したがって、所謂専門医による研究では、双方を満たすことをincluding criteriaとしている。こうして初めて、精神

科と脳神経内科は共通言語で知見を共有することが可能となるわけである。なお、見てお分かりのように、高い診断精度が担保されているのは NIA/ AA の診断基準であり、MCI due to AD にも感度を示し Amyloid imaging の位置付けも明示されていることから、抗 A β 抗体治療薬の治験に用いられている。診断精度の向上といった観点から、NIA/ AA の診断基準が今後は gold standard になるものと考えられる。

以上、選択する診断基準によっては共通言語とならないことを解説したが、他の診療科医師が診断した症例を対象とする場合、加えて診断医の属性という問題点も考慮しなければならない。どういうキャリアで（誰の門下か、研究および研鑽した研究・医療施設はどこか、その他臨床従事歴や治験経験数など）、どういったタイトル（日本認知症学会専門医や日本老年精神医学会専門医）を保有しているのか、診断する医療者の診断能力（診断練度）が、大きく結果に関わってくる素因となるからである。

口腔機能と認知機能に関する論文を見ると、口腔機能の評価に関しては詳細な記述があるものの、対象疾患に関しては「〇〇大学附属病院△△科で ATD と診断された症例を対象とした」程度の記載しかない。これでは、診断根拠の正当性に疑義が生じ、知見の共有には遠く及ばない。「〇〇大学附属病院△△科で、血液生化学検査、脳 MRI および脳血流シンチグラフィを撮像し、NINCDS-ADRDA および DSM-V の診断基準に則り ATD と診断された症例を対象とした」等、より精度の高い including criteria を設定しなければ、得られた知見を共有することはできないのである。

V. 共通言語、もう一つの問題と展望

前項では診断に関する問題点を指摘したが、本項では、評価ツールにおける問題点を確認しておく。

わが国で頻用されている改訂長谷川式認知症スケール (HDS-R)、20 点以下を認知症レベルとした場合、その感度特異度はそれぞれ 93% と 86% であり、高いスクリーニング能力を示す¹⁴⁾。ところが、HDS-R はあくまでも国内で頻用されている認知症評価ツールであって、国際的に gold standard とされる評価尺度ではない。したがって、ある程度のグレードにある英文誌へ、HDS-R のみで評価した結果で勝負することは、無駄なチャレンジと言わざるを得ない。これを目指すのであれば、最低でも MMSE (Mini-Mental State Examination) を用いる必要がある。MMSE を用いた場合、23 点以下が認知症レベルとされ（感度 81%、

特異度 89%¹⁵⁾、27 点以下、24 点以上は軽度認知障害 (MCI) に該当する（感度 45-60%、特異度 65-90%）。ここで注意したいのは、この二つの評価尺度は、あくまでも認知症レベルにあるのか否かをスクリーニングする目的であり、MCI をスクリーニングする目的で開発されてはいないという点である。MCI を対象とした口腔領域への介入による報告の多くが得難く有益な結果にも関わらず、その知見が共有化されない原因は、ここにある。対象を MCI としているのに、選定の評価指標として認知症スクリーニングツールである MMSE を用いているからである。MCI を対象とするのであれば、評価指標に MoCA-J (Montreal Cognitive Assessment- Japanese version) を用いなければならない。MoCA-J は、25 点をカットオフにすると、感度 80-100%、特異度 50-87% で MCI をスクリーニングできる、MCI スクリーニングツールである¹⁶⁾。MCI を対象としているにも関わらず、MCI スクリーニングツールを用いていなければ、結果の有益無益に関わらず、そもそも話にならない。

以上、歯科領域発信の報告が、何故共有された知見と成り得ていないのかを見てきた。時代は新オレンジプランの下、職域および職能を問わず認知症に関わる医療者全員がチームとして課題にあたることを求められている。したがって、時代の求めに応じて行くためには、今後如何に共通言語を用いた研究を行うか、これがカギとなる。答えは簡単で、双方の診療科の専門医が共同して、倫理的配慮（ニュルンベルク綱領、ヘルシンキ宣言）をした明確な study design を立てる。サンプリング対象の質の確保を双方で補完し合い、gold standard な評価尺度と診断基準を用い、biomarkers の評価（普遍性のある画像診断等）による診断精度の担保を図る。その結果をある程度のグレードにある英文誌に投稿し、掲載される。以上、これで課題は解決されることになろう。

VI. 結語にかえて— Alzheimer 病治療の展望

現状、ATD に対する治療は進行抑制と認知症に伴う心理・行動の障害 (BPSD) の改善を目的としたアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と NMDA 受容体拮抗剤メマンチンのみであり、より本質的な疾患修飾薬はない。こうした背景もあり、現状、先制的予防介入が特に肝要なわけであるが、ここにきてこうした状況を一変させ得る薬剤の登場が現実味を帯びてきた。抗 A β 抗体アデュカヌマブ (aducanumab: BIIB037) である。2019 年 10 月 22 日、新聞等メディアで大々

的に報道されたことから、ご存知の向きも多いだろう。元々、ENGAGE 試験、EMERGE 試験として国際的に臨床第 III 相試験を行っていた疾患修飾薬で、その有用性が強く期待されていた薬剤である。ところが、2019 年 3 月 21 日、主要評価項目に有意の改善を認める見込みがないとの判断から、治験継続が中止となった経緯を持つ。治験中止後、EMERGE 試験の結果を再解析したところ、高用量アデュカヌマブ投与群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な臨床症状の改善を示し、主要評価項目を達成していたことがわかった。また、ENGAGE 試験の再解析でも、同剤の高用量投与群のサブグループにおいて、前述の EMERGE 試験の内容を支持する結果が得られた。具体的には、高用量アデュカヌマブ投与群では Amyloid-PET にて A β 蓄積の減少が確認され、記憶や見当識、言語などの認知機能に顕著な改善が認められ、金銭管理や家事（掃除、買い物、洗濯など）などの手段的 ADL の改善が得られたのである。この結果を受け、アデュカヌマブは Alzheimer 病治療薬の失敗の歴史の中から、世界初の disease modifying drug としての期待を再び集めるに至ったのである。とはいえ、同剤が上市されるのはまだ先のことである。引き続き職域を越えた多職種による集学的な先制的予防介入が必須であり、その一環として、認知症医療に携わる医療者すべてが共有可能な歯・口腔機能と認知症性疾患に関する知見を探索し、報告して行かねばならない。

文 献

- 1) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 146-156.
- 2) Hu X, Okamura N, Arai H et al. Neuroanatomical correlates of low body weight in Alzheimer's disease: a PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1285-1289.
- 3) Peck A, Cohen CE, Mulvihill MN. Long-term enteral feeding of aged demented nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 1195-1198.
- 4) El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1650-1654.
- 5) Bansal M, Khatri M, Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases - a review. *J Med Life* 2013 15: 6; 244-248.
- 6) Takata Y, Ansai T, Soh I et al. Cognitive function and number of teeth in a community-dwelling elderly population without dementia. *J Oral Rehabil* 2009; 36: 808-813.
- 7) Saito Y, Sugawara N, Yasui-Furukori N et al. Cognitive function and number of teeth in a community-dwelling population in Japan. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12: 20.
- 8) Ekuni D, Tomofuji T, Irie K et al. Occlusal disharmony increases amyloid- β in the rat hippocampus. *Neuro-molecular Med* 2011; 13: 197-203.
- 9) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13: 836-840.
- 10) Chaverry NG, Vettore MV, Sansone C et al. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent* 2009; 7: 107-127.
- 11) Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease?. *J Oral Microbiol* 2015; 7: 29143.
- 12) Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol* 2016; 22: 33029.
- 13) Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673-2734.
- 14) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志ほか. 老年精医誌 1991 ; 2 : 1339-1347.
- 15) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- 16) Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-699.

著者連絡先：眞鍋 雄太

〒238-8570 神奈川県横須賀市小川町1番地23 神奈川歯科大学付属病院認知症・高齢者総合内科
Tel: 046-822-3177
E-mail: manabe.epikuros@gmail.com