

「認知症 この10年とこれからを俯瞰する」

科学的根拠に基づくと認知症診療の 実現に向けて

山田正仁

認知症診療を巡るこの10年

この10年間で認知症に関する様々な進展や変化があった。それらは基礎研究や臨床面に留まらず、後期高齢者医療保険導入などの医療制度、地域における認知症高齢者支援体制構築などの認知症を巡る医療・福祉制度にも及ぶ。臨床面では、認知症性疾患の病因・病態解明の成果が実際に診断や治療に応用され大きな進展があった。

とくに、ドネペジル塩酸塩はアルツハイマー病（AD）に対するわが国唯一の抗認知症薬として1999年に使用可能となり、「診断して

も治療薬はなくケアあるのみ」という過去の認知症のイメージを覆し、認知症診療を一変させた。ドネペジル塩酸塩などのコリン作動性ニコリン賦活薬の開発は、1970年代後半に見出されたAD脳におけるコリン作動性ニコリン（マイネルト核）の変性脱落の所見から出発した研究の成果であった。その後、AD脳に特徴的な病変である老人斑、神経原線維変化の主要成分として、それぞれアミロイド 蛋白（A β ）、過剰リン酸化タウ蛋白が同定されたが、この10年間にアミロイドイメーキングや各種抗A β 療法など、A β を主要な標的とした診断

・治療への応用研究が進み、ADの根本療法 (disease-modifying therapies) の臨床試験の結果も出てくるまでに至った。このように、この10年間は科学的根拠に基づく認知症診療に向かつて、臨床面での第一歩を踏み出した時期であり、その中で、精度の高い早期診断、早期治療の必要性が明確になった。

そうした認知症を巡る研究の進展を背景に、国民からも科学的根拠に基づく精度の高い認知症診療を求められるようになった。「どこに行けば認知症の専門医に高水準の認知症診療を受けられることができるのか?」という質問は多くの人々の切実な声であり、日本認知症学会では、「科学的エビデンスに基づく認知症医療と介護・ケアの向上」を掲げて専門医の認定を平成20年度より開始した。認知症の専門医の不足は、地域におけるかかりつけ医との連携体制の構築の必要性とともに、早急に解決すべき重要な問題となっている。

本稿では、以下に、ADを中心に認知症の診断・治療の現在と今後の展望を論じたい。

科学的根拠に基づくアルツハイマー病の

診断・治療の確立に向けて

(1) 精度の高い早期診断へ

ADの早期診断では、認知症の前段階として軽度認知障害(MCI)が注目され、MCI段階での精度の高い診断が現在の重要課題となった。健忘型MCIはADに進行しやすく、1年間で12%が、6年間で約80%がADに進行すると報告されたが、健忘型MCIでも認知症に進行しない例がある。また、健忘型MCIの30%が病理学的に非AD型認知症性疾患であり、原因疾患としてレビー小体型認知症、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型老年期認知症などがある。MCI段階でのADの診断精度を高めるためには、ADの診断を支持する検査所見による裏づけを得ること、AD以外の認知症性疾患

の診断精度を上げる必要があることが明確になった。

検査法は、神経細胞死を反映する脳形態画像（CTやMRI）から始まり、神経細胞やシナプスの障害を示す脳機能画像（脳代謝PETや脳血流SPECT）へと進み、さらに近年では、AD脳のアミロイド沈着や異常リン酸化タウ蓄積を示す検査法であるアミロイドイメージングや脳脊髄液マーカー（Aβやリン酸化タウ）へと発展してきた。脳脊髄液マーカーの有用性はほぼ確立し、アミロイドイメージングは臨床研究が進んでいるが、血液マーカー、タウ異常蓄積の選択的イメージング法の開発は今後の課題である。

これらの検査のADの早期診断における有用性の確立に伴い、将来的にADの臨床診断基準は変更されることになろう。現在用いられているNINCDS・ADRD AやDSM・等のAD診断基準における臨床診断は、緩徐進行

性の認知症であり、他の疾患や病態が除外されることを基本的な骨子としている。2007年に提案されたAD診断基準改訂案の概略を表①に示す¹⁾。ここでは、エピソード記憶の障害を必須とし、検査所見で①内側側頭葉萎縮、②脳脊髄液マーカー異常、③PET（代謝/アミロイド）における特徴的所見、④家族性の場合には責任遺伝子の異常の4つのうち1つ以上が検出されること、他の病態の除外が骨子となっており、「ADに特徴的」な検査所見があればMC I段階でもADと診断し得る。こうしたコンセプトの診断基準は、ADの約9割を占める健忘型MCIから認知症に進展するタイプのADの早期診断に有用なものと考えられる。

しかし、これらの検査において、「ADに特徴的」な異常と判断するにあたっては、どのような測定・評価方法を用い、カットオフポイントをどこに置くべきか、その場合の感度、特異度はどうか?という具体的な事項を確立する必

①アルツハイマー病の新しい診断基準の提案(文献1)から引用・改変)

Probable AD : [A プラス B、C、D、E の1つ以上]

中核的基準

A. エピソード記憶の障害 (6 カ月以上緩徐進行 / 心理検査で有意な障害 / 単独あるいは他の認知障害共存)

支持的特徴

B. 内側側頭葉萎縮の存在 : MRI 定性的スコアあるいは定量

C. 脳脊髄液マーカーの異常 : $A\beta_{1-42}$ 低下、総タウ・リン酸化タウ上昇

D. PET 機能画像における特徴的なパターン : 両側側頭頭頂領域における糖代謝低下 / アミロイド PET

E. 家系内において証明された常染色体優性 AD の遺伝子変異

除外基準

病歴 (突然の発症 / 早期から歩行障害、けいれん、行動異常)

臨床的特徴 (片麻痺、感覚障害、視野障害などの局在徴候、早期からの錐体外路徴候)

他の疾患 (非 AD 認知症、大うつ病、脳血管障害、中毒・代謝性疾患、感染症など)

要がある。そのためには、健康成人、MCIおよび認知症段階のAD患者等を対象とした大規模研究による検証が必要である。そうした研究の中で最も重要な位置にあるのは、世界的規模で進んでいるADNI(AD Neuroimaging Initiative)研究である。そこでは、MCI段階を含む早期ADの病態を忠実に反映するサロゲートマーカーを確立するために、健康成人、MCI、AD患者から臨床/神経心理検査データと共に、画像データや体液サンプルを多施設で収集し解析する。わが国でも2007年度からADNI研究(J-ADNI)がスタートしており、成果が期待される。

(2) 根本的治療法の開発

わが国でドネペジルが使用可能になった1999年、Schenkら²⁾によってADモデル動物に対するA ワクチン療法の有効性が報告された。以来、ADの根本的治療法は現実味を持ち、研究開発が急速に進展し、ADに対する治療薬／候補薬が数多くリストアップされるに至った(表②)。根本治療薬の多くは、AD病変が形成される過程の上流部に位置すると考えられているアミロイドの産生、凝集、沈着過程を標的としており(抗アミロイド療法)、およびセクレターゼの阻害・制御によるA 産生抑制、A 分解、A 凝集抑制、A 沈着除去(免疫療法など)が含まれる。しかし、最近公表された セクレターゼ制御薬や抗A 抗体投与による臨床試験の結果は、「臨床効果なし」あるいは「限定的な効果」に集約されるようである。薬剤投与量等の問題もあるが、「抗アミロイド療法によってアミロイド蓄積を抑制し除

去できれば、本当にADの進行を止められるのか」という根本的な問題が、現在、改めてクローズアップされてきた。

例えば、A 能動免疫によるワクチン療法の臨床試験における脳病理の解析結果では、脳に沈着したA 除去にはほぼ成功しているにもかかわらず、神経変性や認知症の進行を阻止しえなかった³⁾。神経毒性が強いとされるA オリゴマーに対する効果は不明だが、アミロイド産生・凝集過程より下流に位置していると考えられる異常リン酸化タウ蛋白の蓄積やニューロンやシナプスの障害・死が加速度的に進んでいる認知症の進行期に、上流部に位置するアミロイド蓄積過程に対する治療だけをして、治療効果は不十分である可能性があることを示している。すなわち、より早期であるMCI段階で、さらに可能であれば、認知機能低下出現前の段階で、アミロイドを標的とした治療あるいは予防的介入を行う必要があることを示唆して

②現在開発中の候補薬を含むアルツハイマー病の治療薬

1. 神経伝達を標的とした薬剤
 - a. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)
 - b. その他
(メマンチン、セレギニンなど)
2. アミロイドを標的とした薬剤
 - a. A β 産生抑制
(β セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ阻害・制御薬)
 - b. A β 分解促進
(ネプリライシン発現促進薬など)
 - c. A β 凝集抑制
(β シート破壊薬、抗オリゴマー薬、線維伸長抑制薬など)
 - d. A β 免疫療法
(ワクチン療法、抗体療法)
3. タウを標的とした薬剤
タウ凝集抑制薬
(メチルチオニウム、リチウムなど)
4. その他
 - a. 抗炎症薬
(NSAIDs など)
 - b. スタチン類
(アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン)
 - c. 神経栄養因子
(脳由来神経栄養因子など)

いる。

今後、精度の高いAD早期診断を前提とし、より早期の治療開始の方向に向かって進んでいくことになる。同時に、発症前のADのリスク診断、予防に向けた研究も進展することになる。すでに認知症段階で進行期にある患者については、ドネペジルなどの現在も使用可能な治療薬、アミロイドやタウ蓄積過程を標的とする新規治療薬など、複数の治療を組み合わせて脳病変の進行を阻止し、症状の軽減を図ることが必要であり、さらに将来的には、新しい幹細胞技術等を用いた神経再生治療のADへの応用研究も進んでくるものと思われる。

(金沢大学医薬保健研究域医学系 教授)

脳老化・神経病態学(神経内科学))

文献

- (1) Dubois, B., et al.: Research criteria of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.*, 6, 734~746(2007)

(2) Schenk D., et al.: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 400, 173~177(1999)

(3) Holmes, C., et al.: Long-term effects of Aβ₄₂ immunization in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase 1 trial. *Lancet*, 372, 216~223(2008)

