

認知症の臨床と病態

東海林幹夫

要旨：先進各国とアジア諸国では人口の高齢化とともに認知症が爆発的に増加している。世界では2,430万人、米国では400万人、本邦でもすでに200万人を超しており、少子超高齢化時代を迎える30年後には人口の11%、400万人と推計されている。未だに根本的な治療はなく、認知症は早急に解決すべき国民の医療・福祉の最重要課題である。この認知症の多くの原因がAlzheimer病(AD)である。本稿ではADの臨床症状と経過について述べた。新しく標準化されつつある診断基準や神経心理試験をまとめ、近年の病態解明に基づいた診断の進歩とA β oligomerを対象とした新たな治療への方向性について紹介した。

(臨床神経, 48 : 467—475, 2008)

Key words：認知症, アルツハイマー病, 診断, バイオマーカー, A β オリゴマー, 治療

はじめに

先進各国とアジア諸国では人口の高齢化とともに認知症が爆発的に増加している。認知症は世界の60歳以上の11.2%で、脳血管障害(9.5%)、筋・骨疾患(8.9%)、循環器血管疾患(5%)、悪性腫瘍(2.4%)より多いとされ、現在2,430万人が認知症と推計されている。毎年460万人ずつ増加し(7秒に1人)、2040年には8,110万人に達すると予想されている。本邦でもすでに200万人を超しており、少子超高齢化時代を迎える30年後には人口の11%、400万人と推計されている。今後、インド、中国、南アジアでは100%の増加、西太平洋地域で300%の増加と見込まれており、とくに開発途上国の認知症の増加が懸念されている。現在、イギリスでは82億ドル、アメリカでは1,000億ドル、日本では約4兆円の年間医療費が費やされており、今世紀の中頃には、経済、宗教、人口や環境問題とならぶ大きな問題の1つと考えられている¹⁾。

最近の統計では、この認知症の半数がAlzheimer病(AD)である²⁾³⁾。さらに、この上に軽度認知障害(MCI)といわれるAD予備軍が存在し、有病率は75歳以上の15%、60歳以上の3%と推計されている⁴⁾。本邦では介護保険の開始とドネペジル(Donepezil)の発売を機に、全国各地のもの忘れ外来や集団検診も盛んとなり、デイケアやグループホームなどの施設、かかりつけ医、ケアマネジャーやサポーターの育成などの社会的な支援制度も充実してきた。病態と診断・治療の面では、A β の代謝とその異常によるADの発症機序に基づいた治療法の開発、脳アミロイドの画像化やCSF A β やtauなどのバイオマーカーの開発などの重要な発展があり、より早期のADの診断やレビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies : DLB)、前頭側頭葉性変性症(Frontotemporal lobe

degeneration : FTLD)³⁾⁵⁾などの非AD型認知症の病態解明にも飛躍的な進歩がみられている。最近ではこれらの認知症を早期に確実に診断・鑑別するための神経心理学的検査の標準化やより客観的な診断のためのバイオマーカーや画像診断に関する研究が進んでいる。脳アミロイドに対する根本的な治療法も臨床治験段階に入っていることなどの理由から、早期診断・治療の可能性への期待が高まっている。

ADの臨床症状と経過

ADは緩徐な発症と持続的な認知機能の低下を特徴とする(Table 1)。Minimal mental state examination(MMS)では、1年に平均3~4点ずつ減少していくとされる。65歳以下の発症を早期、それ以後の発症を晩発性と分類するが、一般に発症が若いほど進行が早い。主要症状は記憶障害で、数年の後に失語、失行、失認の大脳皮質症状と物事を計画、組織化し、順序立てて遂行する実行機能障害が加わってくる。これらの症状に

Table 1 アルツハイマー病 (Alzheimer disease : AD)

家族性	日本に約100家系
孤発例	65歳以上の4% (120万人)
発症	早期発症/晩期発症 (> 65歳)
予後	5±3年, 死亡原因の第7位
前駆状態	軽度認知障害 (MCI : 60歳以上の3%)
症状	認知症(記憶障害, 高次機能障害, 思考・実行機能障害)
遺伝子座	21, 14, 1, 19, 10, 11
遺伝子	β APP, presenilin-1/2, ApoE4, DMP, SORL1
障害部位	大脳皮質, 海馬, 前脳底部 (神経細胞死, シナプス減少, アセチルコリン低下)
病理変化	神経原線維変化 (tauopathy : 神経細胞内) アミロイド (A β amyloidosis : 神経細胞外, 大脳皮質, 脳血管)

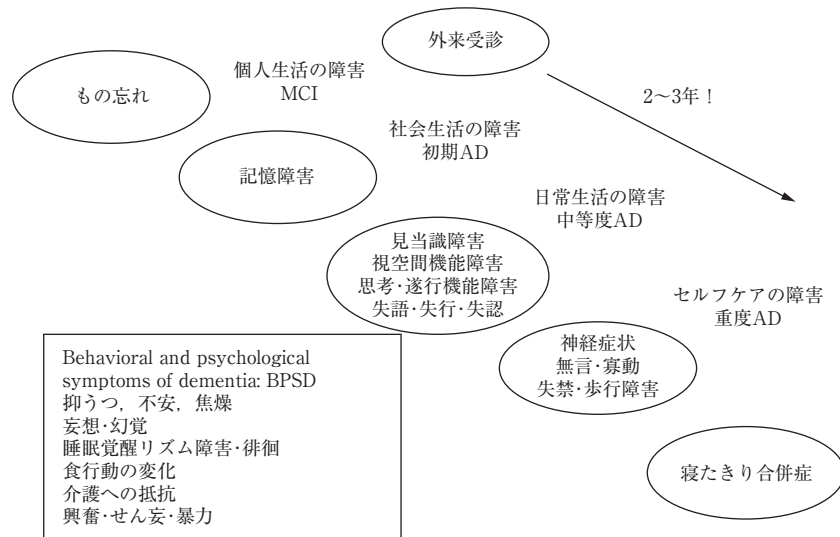


Fig. 1 Alzheimer 病の経過

Table 2 DSM-IV のアルツハイマー病の診断基準

- A. 以下の両方により明らかにされる多彩な認知障害の発現
- (1) 記憶障害 (新しい情報を学習したり, 以前に学習した情報を想起する能力の障害)
 - (2) 以下の認知障害の一つ以上
 - a) 失語, b) 失行, c) 失認, d) 実行機能障害
 (計画を立てる, 組織化する, 順序立てる, 抽象化することの障害)
- B. 基準 A1 および A2 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, 病前の機能水準からの著しい低下を示す
- C. 経過は緩やかな発症と持続的な認知機能の低下により特徴づけられる
- D. 基準 A1 および A2 の認知障害は以下のいずれによるものでもない
- (1) 記憶や認知に進行性の欠損を引き起こす中枢神経系疾患 (例: 脳血管性疾患・パーキンソン病, ハンチントン病, 硬膜下血腫, 正常圧水頭症, 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 または葉酸欠乏症, ニコチン酸欠乏症, 高カルシウム血症, 神経梅毒, HIV 感染症)
 - (3) 物質誘発性の疾患
- E. その障害はせん妄の経過中のみ現れるものではない
- F. その障害は大うつ病性障害・精神分裂病など精神病ではうまく説明されない

よって発症以前にくらべて社会生活や日常生活の遂行が障害され認知症を呈することとなる。記憶障害などの中核症状に基づいて認知症にもなった行動心理学的症候 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) が出現してくる。初期には運動麻痺やパーキンソニズム, 感覚障害などの局所神経症状はほとんどみられない。経過が進むとミオクロームスや約 10% にけいれんがみられる。最終的には言葉の理解や発語もできなくなり, 歩行障害が出現し, 寝たきり状態となる。発症から約半数が寝たきりとなるまでが 5 ± 3 年, 死亡までの平均罹病期間は 8 年から 10 年とされる (Fig. 1)。

AD では即時記憶・短期記憶は良好で, 近時記憶やワーキングメモリーが早期から障害される。注意が他に向かったり (干渉), 少し時間が過ぎると患者の記憶からは消失してしま

い, 「あれ何だったけ?」という何かしていた記憶だけが残ることになる。過去におこったでき事に関する長期記憶は初期にはよく保たれており, 症状の進行と共に障害される。自己に関連した過去の時間・空間的記憶であるエピソード記憶 (episodic memory) と一般的な知識に関する意味記憶 (semantic memory) に記憶を分類すると, エピソード記憶の低下が特徴である。再生・再認も障害され, 記憶錯誤や作話も加わり, 取り繕いや振り返りなどの AD に特徴的な症状が進行する。

AD では失名辞, 語健忘による「あれ, それ」などの代名詞ばかりの会話や関連のない話題のくりかえしが多くなる。発語の流暢性は当初は保たれており, 復唱は比較的良好で, 聴覚的理解の障害, 読字・書字障害 (かなよりも漢字に強い) がみとめられる。しだいに使える言語数と自発語が減少して内容のない会話となり, 理解力も低下する。進行すると反響言語や同語反復がめだつようになり, 最終的には無言状態でも何をいっても理解できない状態となってしまう。初期には時計 (clock draw) や複雑な図形の描画模写で構成失行がよくみられる。これに, 観念失行 (日常用の道具や複数物品の使用障害), 観念運動失行 (口頭・視覚命令による模倣の障害), 肢節運動失行などの皮質症状が加わってくる。着衣失行も中等度 AD でよくみられる症状で, これらの失行は習い覚えた動作としての手続き記憶の障害と合併して進行し, 最終的には整容, 着衣, 食事, トイレ, 入浴などのセルフケアや立つ, 座る, 歩くなどの基本的な運動能力の喪失へと進行し, 無為・無関心で, 身体的な動きも無くなっていく⁶⁾。

初期の失認は視空間知覚と操作の障害で, 対象物の位置関係や大きさ, 遠近感などの障害としてみとめられ, 中等度では時間と場所の見当識障害, 人物に対する失認, 相貌失認や人物誤認によって家族の識別もできなくなる。半側空間無視, 手指失認, 身体部分失認, 病識欠如, 病態失認などもみられるが, いずれも記憶障害や失語などと合併した複雑な症状を示す。

Table 3 NINCDS-ADRDA 研究班によるアルツハイマー病の診断基準

<p><u>臨床的確診 (probable AD) の診断基準</u></p> <p>臨床検査および Mini-Mental Test, Blessed Dementia Scale あるいは類似の検査で認知症が認められ、神経心理学的検査で確認される。2 つまたはそれ以上の認知領域で欠陥がある。記憶およびその他の認知機能領域で進行性の低下がある。意識障害がない。40 歳から 90 歳の間に発病し、65 歳以後が最も多い。記憶および認知の進行性障害の原因となる全身疾患や他の脳疾患がない。</p> <p>Probable AD の診断は次の各項によって支持される。</p> <p>特定の認知機能の進行性障害: 言語の障害 (失語)、動作の障害 (失行)、認知の障害 (失認) など。日常生活活動の障害および行動様式の変化。同様の障害の家族歴がある。特に神経病理学的に確認されている場合</p> <p>臨床検査所見 (髄液は通常の検査で正常。脳波は正常あるいは徐波活動の増加のような非特異的变化。CT は経時的検査により進行性の脳萎縮が証明される。)</p> <p>AD 以外の認知症の原因を除外したのち、Probable AD の診断と矛盾しない他の臨床的特徴</p> <p>経過中に進行が停滞することがある。抑うつ、不眠、失禁、妄想、錯覚、幻覚、激しい精神運動性興奮、性的異常、体重減少などの症状を伴う。特に進行した症例では筋トーンの亢進、ミオクロヌス、歩行障害などの神経学的異常所見がみられる。進行例ではけいれんがみられることがある。年齢相応の正常な CT 所見</p> <p>probable AD の診断が疑わしい、あるいは probable AD らしくない特徴</p> <p>突発的な卒中発作。神経学的局所症状: 片麻痺、知覚脱失、視野欠損、共同運動障害が病初期からみられる。けいれん発作や歩行障害が発症時あるいはごく初期から認められる。</p> <p><u>臨床的疑診 (possible AD) の臨床診断</u></p> <p>認知症が基盤にあり、原因となる他の神経学的、精神医学的、全身疾患がなく、発症、表現形、経過が典型的でない。原因となりうる他の全身疾患あるいは脳疾患が存在するが、現在の認知症の原因になっているとは考えられない。単一の徐々に進行する重度の認知障害があり、他に明らかな原因がない (研究を目的とする場合)。</p> <p><u>AD の確実な診断 (definite) の基準は、probable AD の臨床診断基準と生検あるいは剖検による神経病理学的証拠に基づく</u></p> <p>研究の目的で AD の疾患分類をする際、次のようなサブタイプを鑑別する。</p> <p>家族性発症。65 歳以前の発症。21 トリソミーの存在。Parkinson 病のような他の関連疾患の合併</p>
--

実行機能障害とは前頭葉のエグゼクティブ機能を意味し、物事を計画、組織化し、順序立てて遂行する能力と定義され、仕事、社会生活や家事を円滑に遂行する能力である。AD では記憶障害とともに初期に気づかれる症状であり、仕事や家事をおこなう能力の低下として気づかれる。進行すると発動性の低下、保続や固執、衝動性や脱抑制となり、自己修正も困難となる^{7,8)}。

初期のBPSDでは記憶障害や実行機能障害に病識があるため、不安、焦燥、うつ状態、睡眠障害、心情的な訴えなどが多い。時に興奮や暴力、自殺企図となることもあり介護者への教育が必要である。中等度から高度にかけて種々の問題症状が出現するが、すべての症状が出現する訳ではない。症状進行に合わせて前もって介護環境の整備、発症時間や条件の検討などBPSDの誘因の解明、介護者に対するきめ細かな対応策の教育が重要である。これらの対処をおこなった後、薬物の短期投与を考えるべきである⁹⁾。

非定型 AD

ADでは一般に初期には神経症状がめだたないが、中には、前頭葉症状から始まる Frontal variant of Alzheimer disease¹⁰⁾や Bálint 症候群 (精神性注視麻痺、視覚失調、空間性注意障害) などの両側後頭葉症状から発症する posterior cortical atrophy¹¹⁾ などのまれな病型もあり、当初 Frontotemporal lobe degeneration のように失語症から発症する症例もまれに存在する¹²⁾。家族性 AD の一部では痙性対麻痺や失調症状を呈することがあり、鑑別診断は重要である。

本邦における AD の診断

AD の診断は従来アメリカ精神医学会の診断基準 (DSM-IV : Table 2)⁸⁾ あるいは NINCDS-ADRDA work group の診断基準 (Table 3)¹³⁾ に準拠しておこなわれ、本邦でも広く使用されている。両者を比較すると、その要点は 1) 記憶障害が主要症状であること、2) 失語、失行、失認の大脳皮質症状や実行機能障害があり、3) 緩徐な発症と進行性の経過をとり、4) これらの症状によって発症以前にくらべて社会生活や日常生活の遂行が障害されていること、5) 認知症の原因として AD 以外の認知症疾患が鑑別されていることに要約される。また、認知症の診断は即断せず、ある一定期間観察して、症状の進行を確認すべきであるとされている。したがって、標準化された神経心理バッテリーによって客観的に皮質症状の出現を評価し、非 AD 型認知症の確実な鑑別診断をおこない、症状の緩徐な進行を確認することが AD の診断の要点である。

我が国では日本人 AD の遺伝的危険因子を同定するための先端脳「ゲノム班」が 2000 年に組織され確実で均一な AD 患者と正常対照者の遺伝子を対比検討するために、診断基準と神経心理学的検査や検査所見などの systemic review をおこない、AD の診断基準の標準化を提案した (Table 4)⁷⁾。2007 年になり NINCDS-ADRDA criteria も研究用改訂版が提案されている¹⁴⁾。病期が新しく改訂され、AD 発症以前を preclinical AD, MCI をふくむ症候性前認知症期を prodromal AD, 明らかな認知症を呈する時期を AD dementia と分類された。Probable AD の診断には主要診断基準として、A. 早期の有意

Table 4 アルツハイマー病診断・評価基準試案 (先端脳 ゲノムプロジェクト班)

定義:一度発達した知的機能が、脳へのAβとtauの蓄積にともなって緩徐進行性に障害される疾患である。

I. 臨床診断基準 (広義)

1: 臨床診断基準 (狭義)

DSM-IV, NINCDS-ADRDAによるアルツハイマー病の診断基準およびICD-10による痴呆の診断基準に準拠し、特に以下の要点を満たす。

- 1) 記憶障害がみられる。
- 2) 失語, 失行, 失認, 実行機能障害の少なくとも1つ以上がみられる。
- 3) 緩徐な発症と症状が少なくとも6か月間に渡って持続的に進行する。
- 4) 社会・日常生活機能の著しい低下がみられる。
- 5) 原因としてアルツハイマー病以外の痴呆疾患が否定できる。

2: 除外診断基準

アルツハイマー病以外の主な痴呆疾患を除外するため以下の診断基準を参考とする。

- 1) Report of the NINDS-AIREN international workshop for Vascular dementia
- 2) Consensus guideline for clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB)
- 3) A consensus on clinical diagnostic criteria for frontotemporal dementia (FTD)
- 4) Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy by the NINDS-SPSP international workshop

3: 神経心理学的評価

1) 必須検査

Mini-Mental State Examination (MMS)
Functional Assessment Staging (FAST)
Clinical Dementia Rating (CDR)

2) より詳細な検査

失語, 失行, 失認チェックリスト (OHCL)
問題行動評価尺度 (TBS)
Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)
Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)
Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale 日本版 (ADAS-Jcog)

4: 一般検査

1) 必須項目

胸部XP, ECG, EEG, 血算, 血沈, 血糖, 一般生化学検査, 電解質 (Na, K, Cl, Ca), 腎機能, アンモニア, 甲状腺機能, TPHA

2) 必要に応じて検査

血液ガス, 脳脊髄液検査 (性状, 圧, 細胞数, 蛋白, 糖, IgG), VitB12, VitB1, 葉酸およびニコチン酸などの検査を行う。HIV抗体は患者の同意があれば行う。

II. 画像診断

CT, MRI

海馬, 側頭葉内側面, 頭頂葉の両側性の萎縮が進行すれば診断をより積極的に支持するが, 異なる部位の萎縮があっても否定はできない。痴呆を説明する他疾患による病巣がみられない。

SPECT, PET

海馬, 側頭葉内側面, 頭頂葉, 後部帯状回の両側性脳血流代謝の定量的低下あるいはe-ZISや3D-SSPなどによる統計処理によって客観的な低下が証明できる。典型的なパターンの存在はアルツハイマー病の診断を支持するが, 異なるパターンがみられても否定はできない。

III. 生物学的マーカー

脳脊髄液中のタウあるいはリン酸化タウの上昇が見られる。

Aβ42の低下あるいはAβ40/42の比の上昇が見られる。

IV. 確定診断基準

病理所見基準: CERAD 病理基準

生化学的: 蟻酸抽出分画におけるAβ40, 42の0.5nmol/wet g brain以上の蓄積

Sarkosyl不溶性分画における過剰リン酸化3および4 repeat tauの蓄積パターン

遺伝子診断: mutant APP, mutant presenilin-1, -2, trisomy 21
Mutant tau, mutant prionがあればアルツハイマー病を除外できる

危険因子: Apolipoprotein E ε4 allele

V. 臨床病型

家族性, 同胞発症 (sibling), 孤発性

早期発症, 晩期発症

VI. 類縁疾患

Dementia with Lewy bodies (common form), Down syndrome,

Cerebral amyloid angiopathy, Dementia pugilistica

VII. アルツハイマー病の診断

definite AD: I, II, III, IV

probable AD: I, II (IIIの実施が望ましい)

なエピソード記憶障害の存在が指摘され、これには1. 自覚・他覚的な6か月以上の緩徐進行性の記憶障害, 2. 客観的検査による有意なエピソード記憶障害, 3. エピソード記憶障害のみ, 進行にともなった他の領域の認知障害が必要とされた。ここでは従来の失語, 失行, 失認の大脳皮質症状の必要性は削除されており, 社会生活や日常生活の遂行障害という認知症の定義自体も取り除かれている。さらに, 支持する所見として, B. 内側側頭葉萎縮 (海馬, 嗅内皮質, 扁桃体のMRI), C. Aβ42低下, tauかp-tau増加, D. PET (FDG低下, PIB陽性), E. 遺伝子変異の存在など, ここ10年間のAD研究の成果が取り入れられた (Table 5)。

現在, 本邦で標準化された神経心理学的検査には Mini-Mental State Examination: MMS¹⁵⁾, Functional Assessment Staging (FAST) 重症度分類¹⁶⁾, Clinical Dementia Rating (CDR)¹⁷⁾などがある。詳細な検査では, 昨年, WAIS-IIIが日本語で標準化され使用できるようになった。これには最新の

ノルムの作成, 適応年齢の89歳までの拡大, 検査問題の変更, 図版の描き換え, 時間的要因の軽減, 流動的推理能力の重視, 理論的裏付けに依存した群指数の抽出 (全検査IQ, 言語性IQ, 動作性IQ, 作業記憶, 処理速度)などに信頼性および妥当性が検証され, 75歳以上の高齢者での知能評価の問題が解消した¹⁸⁾。Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)は2001年に杉下らによって日本人で標準化がなされた記憶記銘障害を正確に評価できる唯一の検査スケールであり, MCIや早期ADの診断にもっとも重要な検査となった¹⁹⁾。

バイオマーカー

CSF Aβは1998年に日本で最初に大規模多施設追跡調査がおこなわれ, AD Index (tau×Aβ40/Aβ42)をもちいるとAD群で有意な上昇を示し, 診断感度71%と特異性81%で, 経過を追うと診断感度は91%にまで改善した。この検討は最

Table 5 改訂NINCDS-ADRDA criteria(Lancet Neurol 2007)

Probable AD : A に B, C, D, or E のうちの 1 つ
主要診断基準
A. 早期の有意なエピソード記憶障害の存在
1. 自覚・他覚的な 6 ヶ月以上の緩徐進行性の記憶障害
2. 客観的検査による有意なエピソード記憶障害
3. エピソード記憶障害のみ, 進行に伴った他の領域の認知障害支持する所見
B. 内側側頭葉萎縮 (海馬, 嗅内皮質, 扁桃体の MRI)
C. Aβ42 低下, tau か p-tau 増加
D. PET (FDG 低下, PIB 陽性)
E. 遺伝子変異の存在
除外基準
病歴 (急性発症, 早期の歩行障害, けいれん, 行動異常)
臨床症状 (局所神経症状, 早期の錐体外路症状)
他の記憶障害を呈する疾患の除外 (非 AD 型認知症, 大うつ病, 脳血管障害, 中毒, 代謝障害など)
Definite AD :
臨床症状と生検か病理所見が明らか (NIA-Regan criteria)
臨床症状と遺伝子異常が明らか

最終的に合計 634 例で検討され, 感度 80%, 特性 84% であった²⁰⁾. これらの結果はその後にアメリカとヨーロッパでおこなわれた大規模検討でも確認された. 欧米では主に CSF Aβ42 のみが測定されており, まとめて CSF Aβ は 17 施設, 1,181 例の AD, 768 例の正常対照と検討され, 平均感度は 84%, 平均特異性は 83% であった. CSF tau は本邦でおこなわれた 1,036 例の多施設共同研究でカットオフ値が 375 pg/ml で最終診断感度は 59%, 特異性は 90% であった. まとめて CSF tau は 21 施設, 2,366 例の AD, 1,255 例の正常対照で検討され, 平均感度は 82%, 特異性は 89% であった. より特異性のある AD のマーカーとしてリン酸化 tau (p-tau) の報告では合計 1,084 例の AD, 504 例の正常対照, 719 例の非 AD 型痴呆例で平均感度は 81%, 特異性は 91% であった. それぞれの測定法の標準化がなされ, 診断感度を 85% 以上に設定すると診断特異性は Thr231 で 83%, Ser199 で 60~71%, Thr181 で 79% であった²¹⁾. これらの測定キットはいずれもすでに市販されており, 一部の専門施設で測定されている. しかし, 本邦では未だに薬科収載・保険適用が無いため, 早急な改善が望まれる.

AD の早期診断や発症予想における有効性の検討では, MMS が 20 点以上の早期 AD ではすでに 90 年代後半に検討され, 多くの報告で CSF Aβ, tau 測定は 80% 以上の高い感度を示していた. 2000 年に入ってから MCI の検討が多くなされており, MCI のうち AD への進行例 (MCI with progression) では総 tau, Aβ42 で感度 (sensitivity) 80% を超していた. 逆に, 進行しない MCI (MCI without progression) では特異性 90% であった. まとめて 15 施設, 約 336 例の prospective study で平均感度 76%, 平均特異性 90% であった. これらのことから, MCI における CSF Aβ と tau の測定は MCI から AD 発症の予測のために有用であると考えられる²¹⁾.

AD の画像診断

MCI や AD ではこれまで MRI による海馬, 側頭葉内側面, 頭頂葉の対称性萎縮, SPECT, PET による後部帯状回, 嗅前部, 側頭頭頂葉の血流低下とその統計処理画像 (VSRAD, e-ZIS, 3D-SSP など) が使用されてきた²²⁾. 新たに開発された脳アミロイド画像検査である ¹¹C-PIB PET をもちいて 21 例の MCI を 8 カ月経過観察した検討では AD を発症する MCI では PIB 活性が当初から有意に高く, PIB 活性と CSF Aβ42 の低下は良く相関していた²³⁾. 他の検討をまとめると, 正常の 20%, MCI の 60%, AD の 90% で PIB 画像で陽性と考えられる (Table 6)^{24)~29)}. Fagan らの 139 人のコミュニティに基づいた正常老人の 1~8 年の追跡研究では CSF Aβ42 の低下と ¹¹C-PIB 蓄積と強い相関がみられることが明らかとなった³⁰⁾. 現在, 欧米と日本では MCI から AD の発症を神経心理学的検査, 画像, バイオマーカーを標準化してデータベース化するという国際共同研究 Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) が開始され, 現在, データが蓄積されつつある. この検討によって, 5 年の後には MCI と AD のよりすぐれた診断と評価の国際的に標準化された基準が確立されることが期待されている.

血漿 Aβ

血漿 Aβ42 は APP や presenilin 遺伝子異常を呈する家族性 AD 家系, 第 10 番染色体に連鎖する晩期発症 AD 家系や Down 症患者で上昇する. 1999 年に Mayeux らによって AD を発症する例では血漿 Aβ42 濃度が高いことが明らかにされた. これは 530 例で再度検討され, 血漿 Aβ42 が高い上位 25% の群の AD 発症の危険率は 2 倍に上昇し, しかも発症後の予後が悪いことが明らかにされた³¹⁾. Mayo Clinic の prospective study では 563 例の正常の高齢者コホートを 2 年から 12 年間, 平均 3.7 年追跡し血漿 Aβ42/Aβ40 比の下位 25% で認知障害の発症が促進しており, ApoE4 や年齢で補正しても Aβ42/Aβ40 の比低値が発症リスクであることを示した³²⁾. ロッテルダム研究では 6,700 人からランダムに 1,700 人を抽出し 8.6 年追跡し, Aβ40 の高い上位 1/3 と Aβ42 が低い下位 1/3 にふくまれる群はハザード ratio 10.1 で圧倒的に, 血漿 Aβ42/Aβ40 の比が低い例のリスクが高いことが判明した³³⁾. これらの結果は今後血漿 Aβ が AD 発症の危険因子としてあるいは病態の進行のよいマーカーとなることを示している.

AD の病態研究の進歩と根本的治療薬への展開

AD では Aβ40, Aβ42 からなる老人斑アミロイドとリン酸化 tau からなる神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle : NFT) が脳に大量に蓄積する. この 15 年の研究の進歩は, ① 常染色体優性遺伝形式をとる家族性 AD の原因遺伝子変異 (βAPP, presenilin-1/2) のすべてが Aβ42 の生成や Aβ の凝集

Table 6 PIB study in AD and MCI

Author	results	Journal, year
Mintun MA	Inceased PIB images in 9/10 AD and 4/41 non-demented subjects	Neurology 2006
Engler H	No significant changes in PIB images during 2-year follow up of 16AD	Brain 2006
Forsberg A	7/21 MCI patients converted to AD after 8 months follow-up High PIB retention in the cortices and the posterior cingulum	Neurobiol aging 2007
Kemppainen NM	13 amnesicMCI vs 14 control subjects High PIB uptake in the frontal, parietal, lateral temporal cortices and the posterior cingulum	Neurology 2007
Edison P	Two fold increases in PBI binding in cingulate, frontal, temporal, parietal and occipital cortices in AD 2 of 14 AD patients remains normal	Neurology 2007
Rabinovici GD	7/7 AD had positive PIB scan, while 8/12 FTLN and 7/8 controls had negative PIB scan	Neurology 2007
Rowe CC	17 AD, 10 DLB, 6FTD, 9 MCI and 27 controls 60% of MCI and 22% of controls show PBI uptake	Neurology 2007

を亢進させること、② β -secretaseとしてのBACE1, presenilin-1/2, nicastrin, APH-1, PEN-2, TMP21の複合体からなる γ -secretase complexの全貌が明らかにされ、 β APPから、 $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, C末端フラグメント(AICD)が生成する機序が明らかにされた。さらに、 $A\beta$ の主な輸送系としてのApolipoprotein Eや $A\beta$ の生理的な分解酵素であるinsulin degrading enzymeやNeprylisinの存在が明らかにされた。しかし、依然として脳の $A\beta$ 蓄積からtau蓄積までの過程は不明である。

$A\beta$ はin vitroでは10~20 μ Mを超えると自己凝集してoligomer, protofibrilそしてfibrilを形成する。一旦核となる $A\beta$ 凝集が形成されるとその後は断端に $A\beta$ が連続的に結合してamyloid fibrilを形成すると考えられている。従来脳アミロイドとして蓄積する $A\beta$ fibrilが神経毒性を発揮すると考えられていたが、近年線維形成のない凝集体である $A\beta$ oligomerこそがneurotoxinであると考えられるようになった。合成 $A\beta$ のin vitroでの凝集で $A\beta$ -derived diffusible ligands (ADDLs)と呼ばれる直径~5nmの球状の可溶性でfibril形成のない $A\beta$ 凝集が形成され、これが培養神経細胞の細胞死をおこし、シナプス可塑性を表すとされるhippocampal long-term potentiation (LTP)の障害をおこすことが報告された³³⁾。AD脳ではこれと同じ性質を持つ $A\beta$ oligomerが正常脳の約70倍も蓄積しており、培養細胞では $A\beta$ oligomerが細胞内に存在すると共に一部は細胞外に分泌され、この分泌性 $A\beta$ oligomerもLTPを障害することが示されている³⁴⁾。現在、ADにおけるシナプスや神経細胞を障害する直接の原因分子は実際には6~12個の $A\beta$ からなる小さな凝集体($A\beta$ oligomer)であることが明らかとなり、根本的治療法の開発には、新たに $A\beta$ oligomerの生成・抑制機序の解明が必要であることが世界的なコンセンサスとなりつつある($A\beta$ oligomer, $A\beta^{*56}$)³⁶⁾。さらに、tau蓄積による神経細胞障害も同様にtau oligomerによることも最近明らかにされた。

われわれはTg2576マウスに抗 $A\beta$ 抗体BAM-10を投与し、わずか3日後より学習障害の改善がみられること、その

際、脳 $A\beta$ の総量には変化をみとめないことを示した。この機序として脳内の特定の $A\beta$ pool、とくに神経毒性物質である $A\beta$ オリゴマーの減少が想定された³⁷⁾。ラットの脳室内に $A\beta$ 抗体を注入すると $A\beta$ オリゴマーの注入による神経毒性を中和することが示されている。また $A\beta$ による能動免疫をラットでおこなうと抗 $A\beta$ オリゴマー抗体の量が $A\beta$ オリゴマー注入による学習障害の改善に相関した³⁸⁾。TgCRND8マウスで能動免疫をおこない、えられた $A\beta_{4-10}$ を認識するIgG2b抗体はin vitroで炎症反応をおこすことなく、 $A\beta$ の線維化および細胞毒性を阻害することが示されている³⁹⁾。 $A\beta$ オリゴマーを特異的に認識する抗体NAB61の投与でTg2576マウスの学習障害が改善することが示されている⁴⁰⁾。

lipid raftsはglycosphingolipidとコレステロールに富み、それらの凝集によって形成されるmembrane microdomainである。われわれはTg2576脳のlipid raftsを抽出し、この部位にAPPおよび $A\beta$ の直接の前駆体であるAPPのC末端fragment、 $A\beta$ 産生酵素が集積し、ここに $A\beta_{42}$ が可溶性のdimerとして蓄積を始めること、この蓄積時期は学習障害の始まる時期に一致すること、さらに $A\beta$ に遅れてApolipoprotein Eやリン酸化tauの蓄積もおこることを示した⁴¹⁾。したがって、lipid raftsは $A\beta$ の産生、凝集・蓄積開始、二次的tauopathyの誘発部位であり、 $A\beta$ oligomerが神経毒性をおこす部位と考えられる。この変化は実際にMCIの時点のヒト脳でも同様におこっていることを明らかにした⁴¹⁾。今後、lipid raftの $A\beta$ oligomerを対象とした根本的な治療法の開発が望まれる。

ADの治療とガイドライン

現在、ADの治療薬として認知機能の改善のために臨床で実際に使用されている薬剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬としてドネペジル(Donepezil)、リバスチグミン(Rivastigmine)、ガラントミン(Galantamine)の3種類で、本邦で承認されているのはドネペジルのみである。軽症~中等症に

3mgを朝食後1錠, 2週間使用する。副作用がなければ5mgを朝1錠に増量し維持する。中等症~高度ADには5mg, 朝食後1錠から8mgへ増量し, 2週間を使用する。副作用がなければ10mg朝1錠にさらに増量して維持する。口腔内溶解錠があり, 介護者の負担軽減のために推奨される。本邦では2007年10月に欧米と同様に中等度, 高度ADへのドネペジル10mgの使用が可能となった。ドネペジル10mg使用は5mgの維持使用に比べて, 消化器系の副作用がいちじるしく増加するため, 増量後1~2週間の観察が必要である。消化器系の副作用である上腹部痛や食欲低下, 拒食や突然の嘔吐などが出現するばあいは中止ないし, 5mgへの減量が望まれる。とくに, 高度ADではこれらの副作用症状を自分では訴えることができないばあいが想定されるため, 患者の十分な診察と介護者からの十分な状態の聞き取りが必要である⁴²⁾。欧米では中等度~高度ADにNMDA受容体拮抗薬メマンチン(Memantine)も使用されている。

これらの薬物療法の出現とともにADあるいは認知症の診療ガイドラインが世界各国で整備された。アメリカ神経学会では2001年, 本邦では日本神経学会から2002年に発表され, 2005年に補遺がおこなわれた。ヨーロッパでも2006年から2007年(NICE, FENS, APA)にかけて発表されている^{43)~48)}。今後, ADNI研究による診断の世界的標準化とA β を対象とした新たな世代の薬物の登場にともなって, これらの診療ガイドラインも世界的に標準化されることが予想される。

文 献

- 1) Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al: Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112—2117
- 2) Akatsu H, Takahashi M, Matsukawa N, et al: Subtype analysis of neuropathologically diagnosed patients in a Japanese geriatric hospital. *J Neurol Sci* 2002; 196: 63—69
- 3) 齊藤祐子:ブレインバンクの貢献. アルツハイマー病診断, 村山繁雄 編, 眞興交易医書出版部, 東京, 2006, pp 139—148
- 4) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al: Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133—1142
- 5) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al: Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 5—22
- 6) 東京都福祉局: 高齢者の生活実態及び健康に関する調査. 専門調査報告書, 1995
- 7) 東海林幹夫, 桑野良三, 朝田 隆ら: アルツハイマー病診断・評価基準試案. *臨床神経* 2005; 45: 128—137
- 8) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994
- 9) Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al: Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154—1166
- 10) Johnson JK, Head E, Kim R, et al: Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1233—1239
- 11) McMonagle P, Deering F, Berliner Y, et al: The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2006; 66: 331—338
- 12) Alladi S, Xuereb J, Bak T, et al: Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130 (Pt 10): 2636—2645
- 13) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939—944
- 14) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al: Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734—746
- 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) Reisberg B, Ferris SH, Anand R, et al: Functional staging of dementia of the Alzheimer's type. *Ann NY Acad Sci* 1984; 435: 481—483
- 17) Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412—2414
- 18) 日本版 WAIS-III 刊行委員会: 日本版 WAIS-III 成人知能検査, 日本文化科学社, 東京, 2006
- 19) Wechsler D (著), 杉下守弘 (訳著): 日本語版ウェクスラー記憶検査法(WMS-R), 日本文化科学社, 東京, 2001
- 20) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40, and A β 1-42 (43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* 1998; 44: 17—26
- 21) 東海林幹夫: アルツハイマー病の新規診断法の開発. *Clinical Neuroscience* 2007; 25: 178—180
- 22) 松田 博: アルツハイマー病の画像診断. *Clinical Neuroscience* 2007; 25: 173—177
- 23) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al: PET imaging of

- amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2007; 10: [Epub ahead of print]
- 24) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al: [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 446—452
 - 25) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et al: Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129 (Pt 11): 2856—2866
 - 26) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al: PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68: 1603—1606
 - 27) Edison P, Archer HA, Hinz R, et al: Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology* 2007; 68: 501—508
 - 28) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al: 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2007; 68: 1205—1212
 - 29) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007; 68: 1718—1725
 - 30) Fagan AM, Roe CM, Xiong C, et al: Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid (42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* 2007; 64: 343—349
 - 31) Mayeux R, Honig LS, Tang MX, et al: Plasma A β 40 and A β 42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology* 2003; 61: 1185—1190
 - 32) Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al: Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 354—362
 - 33) van Oijen M, Hofman A, Soares HD, et al: Plasma Abeta (1-40) and Abeta (1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 655—660
 - 34) Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, et al: Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6448—6453
 - 35) Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al: Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002; 416: 535—539
 - 36) Lesné S, Koh MT, Kotilinek L, et al: specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 2006; 440: 352—357
 - 37) Kotilinek LA, Bacskai B, Westerman M, et al: Reversible memory loss in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 6331—6335
 - 38) Klyubin I, Walsh DM, Lemere CA, et al: Amyloid β protein immunotherapy neutralizes A β oligomers that disrupt synaptic plasticity in vivo. *Nat Med* 2005; 11: 556—561
 - 39) McLaurin J, Cecal R, Kierstead ME, et al: Therapeutically effective antibodies against amyloid-beta peptide target amyloid-beta residues 4-10 and inhibit cytotoxicity and fibrillogenesis. *Nat Med* 2002; 8: 1263—1269
 - 40) Lee EB, Leng LZ, Zhang B, et al: Targeting amyloid-beta peptide (A β) oligomers by passive immunization with a conformation-selective monoclonal antibody improves learning and memory in A β precursor protein (APP) transgenic mice. *J Biol Chem* 2006; 281: 4292—4299
 - 41) Kawarabayashi T, Shoji M, Younkin LH, et al: Dimeric amyloid beta protein rapidly accumulates in lipid rafts followed by apolipoprotein E and phosphorylated tau accumulation in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2004; 24: 3801—3809
 - 42) 東海林幹夫：AChE 阻害薬によるアルツハイマー病の治療。パーキンソン病、痴呆の問題、山本光利 編著、中外医学社、2005
 - 43) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143—1153
 - 44) 痴呆疾患治療ガイドライン作成小委員会：日本神経学会治療ガイドライン。痴呆疾患治療ガイドライン 2002。臨床神経学 2002 ; 42 : 786—833
 - 45) 中村重信：痴呆疾患治療ガイドラインに関する補遺。臨床神経学 2005 ; 45 : 531—532
 - 46) National Institute for Health and Clinical Excellence: Quick reference guide, Dementia, 2006
 - 47) Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al: Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: e1—26
 - 48) American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementia. 2nd edition, 2007

Abstract**Clinical approach and pathological cascade of dementia**

Mikio Shoji, M.D., PhD.

Department of Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

The number of patients with dementia is explosively increasing in major industrialized nations and Asian countries. It is estimated about 2,430,000 patients in the world, 4,000,000 patients in United States and more than 2,000,000 patients in Japan. The number of patients suffered from dementia is predicted to be 4,000,000 patients and occupy and 11% of Japanese population in 2040. Therapy for cure of dementia is still investigated. For this reason, dementia is the most important urgent and crucial concern in the national health and welfare. The major cause of dementia is Alzheimer disease. In this review, clinical symptom and natural course of Alzheimer disease, newly standardized criteria and neuropsychiatric batteries for Alzheimer disease are summarized. Possibility therapy to cure Alzheimer disease targeting A β oligomer and advances in research of biomarkers and amyloid imaging are also commented.

(Clin Neurol, 48: 467—475, 2008)

Key words: dementia, Alzheimer's disease, diagnosis, biomarker, A β oligomer, therapy
