

<公募 Symposium 05-1 > 認知症根本治療の実現へ向けて

認知症診断・治療の現状と課題 Overview

古川 勝敏¹⁾ 石木 愛子¹⁾ 富田 尚希¹⁾ 荒井 啓行¹⁾

要旨：認知症の患者数の増加にともない、その診断法と治療法の向上は、現在の医学において最重要課題の一つである。診断においてはバイオマーカーの進歩が近年目覚ましい^{1~3)}。バイオマーカーは大きく (i) 体液の生化学マーカーと (ii) 放射線をもちいた画像の二つに分類される。アルツハイマー病の治療においては現在 4 剤が保険適応になっているが、いずれも神経伝達物質をモジュレートするものであり、根本治療薬ではない。根本治療薬としてはアミロイドβ (Aβ) をターゲットとした薬剤がいくつか開発されたが、いずれも治験の段階で効果が証明されず、実用にいたっていない。現在、タウをはじめとして Aβ 以外の分子を標的とした薬剤の開発が活発である。(臨床神経 2014;54:1171-1173)

Key words：認知症, アルツハイマー病, バイオマーカー, タウ, アミロイドβ

はじめに

平均寿命の伸展にともなう高齢者人口の増加により、認知症患者数の増加への対応は、現在、先進国のみならず発展途上国においても医療のみならず社会全体の最重要課題になっている。多くの国で、もっとも多い認知症疾患はアルツハイマー病であるが、アルツハイマー病の診断および治療については、多くの研究者、医師が懸命の努力を続けており、これまで少くない額の研究費が費やされてきた。本稿では、近年の認知症、とくにアルツハイマー病の診断と治療に関する最近の動向についてオーバービューをしたい。

診断

すべての疾患の診断において、最初にえなければならない情報は勿論患者の訴え、症状、およびそれらの経過であり、認知症疾患においては Mini Mental State Examination (MMSE) や長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) などの神経心理検査が重要な位置を占めている。認知症の診断においてはこれらの情報のみで十分と考える向きもあるかもしれないが、近年バイオマーカーの重要性が盛んに議論されており、それらの開発には眼を見張るものがある。さて、それではなぜ認知症診断に必要なのであろうか？以下にその理由を列記してみる。(i) 疾患の病因の解明、(ii) 早期診断 (含発症前診断)、(iii) 大きなポピュレーションのスクリーニング、(iv) 疾患の鑑別診断、(v) 疾患の進行度の把握、(vi) 治療のモニタリング、(vii) 治験症例における疾患の均一化 (Table 1)、とくに (vii) の「治験症例における疾患の均一化」に関しては、すでに多くの治験においてアミロイド PET や髄液中のアミロイドβやタウの値を事前に捉え、病因がアルツハイマー病

Table 1 認知症の診療にバイオマーカーが必要な理由。

1. 疾患の病因の解明
2. 早期診断 (含発症前診断)
3. 大きな population のスクリーニング
4. 疾患の鑑別診断
5. 疾患の病態、病勢の正確な把握
6. 治療のモニタリング
7. 治験症例における疾患の均一化

認知症、とくにアルツハイマー病の診療にバイオマーカーが必要な理由を列記した。

としてまちがいないことを確認した上で、被験者に治験に参加してもらう、という流れになってきている。

1998年に米国の Regan Institute と National Institute on Aging が Consensus Report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease" というアルツハイマー病におけるバイオマーカーの指針を発表した⁴⁾。その内容を要約すると (i) アルツハイマー病の本質的な特徴を反映していること、(ii) アルツハイマー病の検出感度 > 80%、他の疾患との鑑別の特異性 > 80%、(iii) 信頼性、再現性、非侵襲性、簡便性、低価格性を有する、(iv) 少なくとも 2 ヶ所以上の信頼できる研究グループによってその結果が peer-reviewed journal に報告されている (Table 2)。現在のところこれらをすべて満たしている molecule はタウとアミロイドβのみとっていいかもしれない。

日米欧をはじめ世界各地で遂行されている Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) などの大規模な研究により、アルツハイマー病のバイオマーカーについてはかなりの知見が積み重ねられている。アルツハイマー病の体液バ

¹⁾ 東北大学加齢医学研究所老年医学分野 [〒 980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1] (受付日：2014 年 5 月 21 日)

Table 2 Consensus Report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease".

1. アルツハイマー病 (AD) の病理像の本質的な特徴を反映していること
2. AD の検出感度 > 80%, 他の疾患との鑑別の特異度 > 80%
3. 信頼性, 再現性, 非侵襲性, 簡便性, 低価格性を有する
4. 少なくとも 2 ヶ所以上の信頼できる研究グループによってその結果が peer-reviewed journal に報告されている

1998 年に Regan Institute と National Institute on Aging が発表したアルツハイマー病のバイオマーカーに必要な要件 (Neurobiol Aging 1998).

バイオマーカーとしてコンセンサスをえているのは、現在のところ脳脊髄液中の総タウ、リン酸化タウ、アミロイド β 1-42 のみであろう⁵⁾⁶⁾。本邦においては、「総タウ」がクロイツフェルトヤコブ病、「リン酸化タウ」が認知症の診断に対し保険適応を有しているが、アミロイド β 1-42 は保険適応をえていないのが現状である。

画像については MRI をもちいた脳体積の定量化をおこなう volumetry の手法が進歩を続けている。単純に脳体積を計算するのみならず、海馬などの解剖学的部位の体積を選び出しての定量化や大脳白質と灰白質を分けての解析などの技術がもちいられている。

2004 年にピッツバーグ大学の Dr. Klunk などが、アミロイド β などが主成分である老人斑を描出する PET プローブを開発し、世界を震撼させた¹⁾。それまでは脳内アミロイド β 沈着の存在を確認できるのは死後脳においてのみであった。これにより生きている患者ならびに健常者における脳内アミロイド β 沈着を可視化することが可能になり、アルツハイマー病の病態の更なる解明ならびに治療薬の脳内アミロイド β に対する影響の把握が可能になった。更に近年、われわれをふくむいくつかのグループがタウに対する PET プローブを発表した³⁾⁷⁾⁸⁾。今後はアミロイド β とタウの両者を克明に観察することで、アルツハイマー病の病因の更なる解明、更にはアミロイド β は標的薬、タウ標的薬の治療効果評価が可能になっていくことであろう。

治療

現在、我が国でアルツハイマー病に対し保険適応のある薬剤は、コリンエステラーゼ阻害薬のドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンと NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンの 4 種のみである。これらはいずれも神経伝達物質の動態をモジュレートするものであり、根本治療薬ではない。根本治療薬としてこれまでアミロイド β を標的とした各種の薬剤が治療に上がったが、いずれも失敗に終わっている。アミロイド PET をもちいた評価では、抗アミロイド β 薬のいくつかは、脳内のアミロイド β を減少させることが明らかになっている。しかし、臨床症状においてはプラセボ薬との有意差がなかったものが現状である。

近年、Methylene blue, Davunetide, LMTX といったタウをターゲットとしたアルツハイマー病治療薬が治療の場に上がり始めてきた。まだ、最終結論にはいたっていないが、抗ア

ミロイド β 薬に芳しい結果がえられていない状況で、抗タウ薬の今後の結果に期待を向ける研究者も少なくない。

最後に

アミロイド PET, タウ PET の成功をはじめとして、認知症の診断法についてはここ数年目覚ましい進歩があった。しかし、治療薬については、2002 年の Elan 社の抗アミロイドワクチン以来、根本治療薬はすべて失敗に終わっている⁹⁾。すなわち、診断およびバイオマーカーの進歩に治療が追いついていないのが現状なのかもしれない。研究者は、アミロイド β とタウという二つの分子に振り回され続けるのか、またはそれらを牛耳る魔法の杖を手に入れるか、未だ未来は混沌としている。いずれにせよ今後われわれは、認知症制圧に向けての戦いを続けていかなければならない。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-319.
- 2) Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, et al. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. *J Neurol* 2010;257:721-727.
- 3) Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, et al. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain* 2014;137:1762-1771.
- 4) Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging* 1998;19:109-116.
- 5) Arai H, Terajima M, Miura M, et al. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;28:649-652.
- 6) Tamaoka A, Sawamura N, Fukushima T, et al. Amyloid β protein 42(43) in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1997;48:41-45.
- 7) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013;79:1094-

- 1108.
- 8) Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis* 2013;34:5:457-468.
- 9) Schenk D. Amyloid beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:824-828.

Abstract

Diagnosis and treatment of dementia: Overview

Katsutoshi Furukawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Aiko Ishiki, M.D.¹⁾,
Naoki Tomita, M.D., Ph.D., M.P.H.¹⁾ and Hiroyuki Arai, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Geriatrics and Gerontology, Institute of development, aging and cancer, Tohoku University

The development of accurate diagnostic tests and treatment of dementia must be important issues in an aging society. The quality of biomarkers for dementia have dramatically improved recently and are classified into two categories, including (i) biochemical markers in biofluids and (ii) imaging using radiological technologies. Positron emission tomography (PET) to detect amyloid β was first developed in 2004¹⁾. Since then, several amyloid PET tracers to detect senile plaques in patients with Alzheimer's disease (AD) have been published by many investigators, including our group²⁾. Some laboratories recently developed PET tracers to detect tau pathologies in patients with AD³⁾. Moreover, four drugs (donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantin), which modulate neurotransmission in the brains of patients with AD are now used to treat AD; however, none of them can cure the disease. Although several anti-amyloid β compounds have been examined in clinical trials as potentially useful drugs, all of them have failed to show significant benefits so far. In contrast, tau-targeted drugs have been developed and have entered clinical trials. We expect strongly a therapeutic drug for dementia to be released in the near future.

(*Clin Neurol* 2014;54:1171-1173)

Key words: dementia, Alzheimer's disease, biomarker, tau, amyloid β
