

平成 29 年度日本医療研究開発機構研究費（創薬基盤推進研究事業）
研究開発課題名：革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究

平成 29 年度（2017 年度）

国内基盤技術調査報告書

「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）
に関する医療ニーズ調査」

公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

本報告書は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の【創薬基盤推進研究事業】（課題番号 17ak0101075h0001）の支援を受け、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団が実施した平成 29 年度「革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究」の成果を取りまとめたものです。

発行元の許可なくして転載・複製を禁じます。

はしがき

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団（HS 財団）では、昭和 61 年度（1986 年度）より、厚生科学研究費補助金を活用し、当初、我が国の基盤技術に関する調査を行って来ました。その後、社会的に重要な 60 疾患に対する治療満足度、薬剤貢献度の内科医等を対象とするアンケート調査、いわゆる「医療ニーズ調査」を 1994 年度から約 5 年おきに継続的に実施して来ています。そして、その結果は、総合科学技術会議、日本製薬工業協会及び製薬企業等各社のアニュアルレポート等、で引用され多方面で活用されています。

本報告書は、平成 29 年度日本医療研究開発機構研究費（創薬基盤推進研究事業：革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究）の交付を受け、高齢者に多く、かつ今までの「医療ニーズ調査」で治療満足度・薬剤貢献度の低い「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）」について、医療ニーズ調査班が専門医へのヒアリング調査を行ってまとめたものです。なお、本調査における医療ニーズとは、アルツハイマー病克服のために解決が必要な課題と捉えています。

初めに、アルツハイマー病の医療現場の診断と治療に関する現状と課題を明らかにしました。次に、これらの課題を解決するための研究開発（予防介入試験、診断技術、病態メカニズム）の現状と展望をまとめました。最後に、アルツハイマー病の先制医療・予防医療を実現するための政策面を含めた社会全体の取り組みについて、その現状と課題をまとめました。

本調査結果が、アルツハイマー病に対する医療ニーズに合った医薬品、医療機器等の研究開発につながり、さらにアルツハイマー病克服のための社会全体の取り組み進展につながることを期待しています。

ご多用のところ、ヒアリング調査にご協力いただきました各先生方に深甚の謝意を表します。また、本報告書が関係する多くの分野でご活用いただければ幸いに存じます。

2018 年 3 月

公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

本調査にご協力いただいた先生方（敬称略）

東京大学大学院医学研究科 神経病理学分野 ＜本調査 アドバイザー＞	教授	岩坪 威
横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 臨床研究部（日本認知症学会理事長）	部長	秋山 治彦
東北大学加齢医学研究所 老年医学分野 東北大学病院 加齢・老年病科	教授	荒井 啓行
新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野	教授	池内 健
大阪大学大学院医学系研究科 精神医学分野	教授	池田 学
医療法人社団翠会 和光病院	院長	今井 幸充
東京大学医学部附属病院 神経内科	講師	岩田 淳
メディカルクリニック柿の木坂	院長	岩田 誠
東京慈恵会医科大学 精神医学講座	教授	繁田 雅弘
弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座	教授	東海林 幹夫
香川大学医学部 精神神経医学	教授	中村 祐
お多福もの忘れクリニック	院長	本間 昭
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター	センター長	松田 博史
国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター	研究所長	柳澤 勝彦
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 神経内科学	教授	山田 正仁

調査・執筆にご協力いただいた方々

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 医療ニーズ調査班

		(敬称略)
第一三共株式会社	研究開発本部 研究開発企画部	西田 健一 (リーダー)
旭化成ファーマ株式会社	医薬研究センター研究推進部	鈴木 眞 (サブリーダー)
ゼリア新薬工業株式会社	中央研究所 コンシューマーヘルスケア研究部	鈴木 将光 (サブリーダー)
エーザイ株式会社	ニューロジーン・ビジネス・グループ ストラテジー部 ポートフォリオ・マネジメント室	小倉 博雄 (平成29年9月迄)
株式会社エスアールディ		田澤 博実
大塚製薬株式会社	中枢神経疾患研究所	橋本 徹哉
小野薬品工業株式会社	創薬研究部 第一研究室	康 廣 徹也
科研製薬株式会社	研開企画部	奥村 智広
神奈川県	ヘルスケア・ニューフロンティア推進本部室	岡野内 徳弥
キッセイ薬品工業株式会社	研究統括部 研究企画室	米 窪 沙 織
杏林製薬株式会社	プロダクトポートフォリオ企画部	迫江 康彦
塩野義製薬株式会社	医薬研究本部 グローバルイノベーションオフィス	中野 祥行
大日本住友製薬株式会社	研究企画推進部	近藤 かおり
中外製薬株式会社	プロジェクト・ライフサイクルマネジメントユニット プライマリ・ライフサイクルマネジメント部	小久保 博雅
中外製薬株式会社	研究本部 創薬企画推進部	福島 直
東レ株式会社	医薬研究所	新田 亜衣子
東レ株式会社	医薬事業開発部	木綿 しのぶ
株式会社メディリード		正路 章子
公立大学法人横浜市立大学		上西 憲明
株式会社リハルトス・コンサルティング		中村 誠
		菊池 雄一郎
		武石 和代
公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団	研究企画部	山下 剛一 (研究開発分担者)
		井口 富夫 (研究開発分担者)

目次

はしがき	i
第1章 調査の概要	1
1-1 背景と目的	1
1-2 調査実施の概要	3
第2章 アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）の診断及び治療・ケアにおける 医療現場の現状と課題	6
2-1 診断	6
2-2 治療	14
2-3 行動・心理症状（BPSD）の治療	19
2-4 まとめ	24
第3章 研究開発の現状と展望	27
3-1 予防・治療薬の臨床試験（予防介入試験）	29
3-2 早期診断に向けた研究開発	34
3-3 病態メカニズム研究	43
3-4 まとめ	48
第4章 先制医療・予防医療の実現ならびに認知症の進行防止に向けた社会的取り組み ..	51
4-1 先制医療・予防医療の実現に向けた取り組み	51
4-2 認知症の進行防止に向けた取り組み	55
第5章 まとめと考察	59

本文中の略語

A β	Amyloid β protein	アミロイド β タンパク質
AD	Alzheimer's Disease	アルツハイマー病
ADAD	Autosomal Dominantly inherited Alzheimer's Disease	常染色体優性遺伝アルツハイマー病
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
APP	Amyloid Precursor Protein	アミロイド前駆体タンパク質
A3 trial	Anti-Amyloid Prevention of Alzheimer's disease	—
A4 trial	Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's disease	—
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia	認知症の行動と心理症状
CDR	Clinical Dementia Rating	臨床認知症評価法
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DIAN	Dominantly Inherited Alzheimer Network	優性遺伝性アルツハイマー・ネットワーク
GWAS	Genome Wide Association Study	ゲノムワイド関連解析
IROOP	Integrated Registry Of Orange Plan	アイループ：新オレンジプランに基づく 健常者向け統合レジストリ
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知障害
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
NGS	Next Generation Sequencer	次世代シーケンサー
PART	Primary Age-Related Tauopathy	原発性加齢性タウオパシー
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影
PPP	Public Private Partnership	官民パートナーシップ
P-tau	Phosphorylated-tau	リン酸化タウタンパク
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	単一光子放射コンピュータ断層撮影
TREM2	Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2	—
T-tau	Total-tau	総タウタンパク

第1章 調査の概要

1-1 背景と目的

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団（HS 財団）では、1986年度より、厚生労働科学研究費補助金を活用し、医療・医薬等いわゆるヒューマンサイエンスにおける研究開発の分野で、産学官が協力して実施する官民共同プロジェクトを推進してきた。2017年度は、日本医療研究開発機構研究費（創薬基盤推進研究事業）「研究課題名：革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究」として実施している。その一つである分担研究開発課題名「医療ニーズ調査」を担当する医療ニーズ調査班では、本年度、アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）について、主としてヒアリング調査により、本疾患の医療ニーズを調査した。

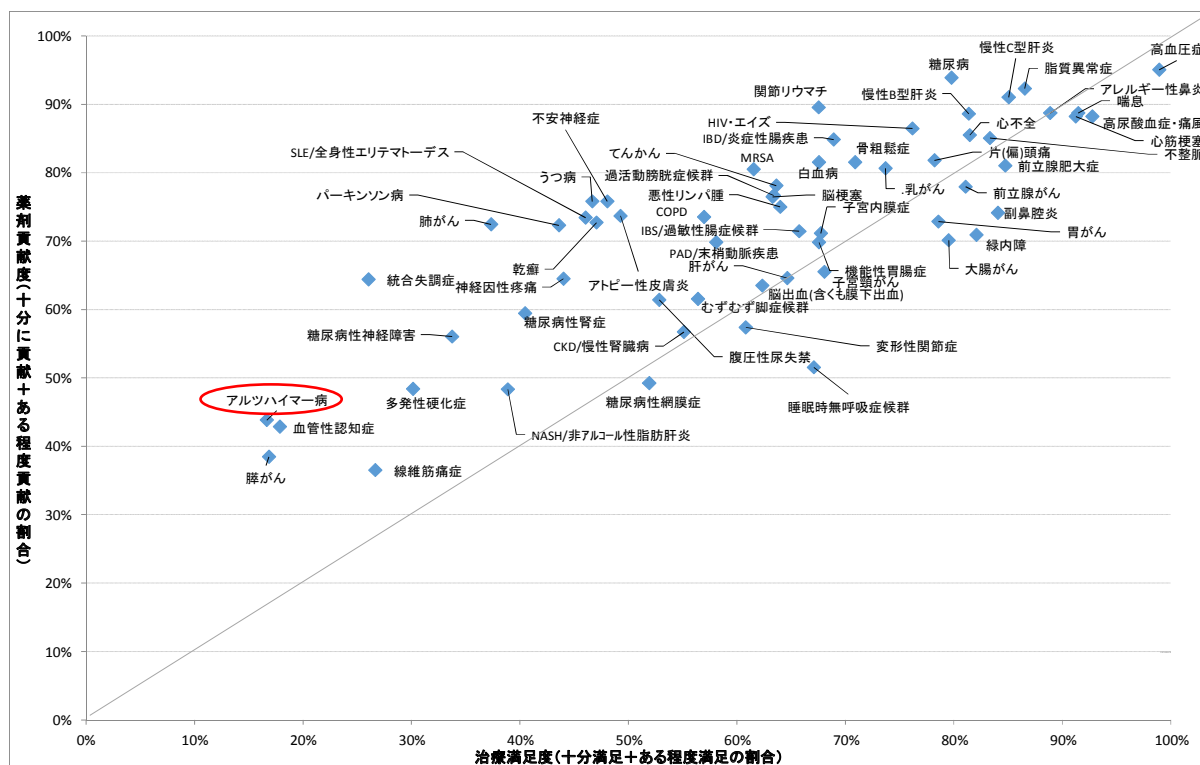
医療ニーズ調査班は、各疾患領域を代表する60疾患を選び臨床医を対象に治療満足度及び薬剤貢献度に関するアンケート調査を継続的に実施している。1994年度の第1回から2014年度の第5回調査まで約5年おきに実施しており、図表1-1は、2014年度の調査結果を示したものである。治療満足度と薬剤貢献度の双方が50%未満である疾患数は、2010年より前の調査では60疾患の半数以上あったが、2010年度では16疾患、2014年度では6疾患まで減少した。2010年度からの5年間に、我が国で上市された新薬は新規有効成分だけでも200以上にのぼり、対象疾患別に見ると、新薬の登場が治療満足度向上に大きく貢献していることが伺われる。

この60疾患の中で「アルツハイマー病」は、「血管性認知症」とともに、本調査の開始以来、薬剤貢献度、治療満足度共に最低ラインに位置している。ドネペジルに続く3剤が2011年に承認されたことより、2014年度の調査では、薬剤貢献度が43.8%に上昇したものの、治療満足度は16.7%と未だに低く、医療における未充足ニーズが非常に大きいことが認識できる。

わが国の高齢化は急速に進み、認知症の有病者数は年々増加し、団塊の世代が後期高齢を迎える2025年には、700万人以上が認知症となりその2/3以上がアルツハイマー病になると予想されている。加えて、患者数に匹敵する数の介護者の存在があり、本疾患への適切な対応は、患者とその家族、介護者を含む社会全体として解決すべき課題となっている。このような状況を踏まえ、当調査班では、アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）の克服のために解決が必要な課題は何かを医療ニーズと捉え、本年度の調査活動を展開した。

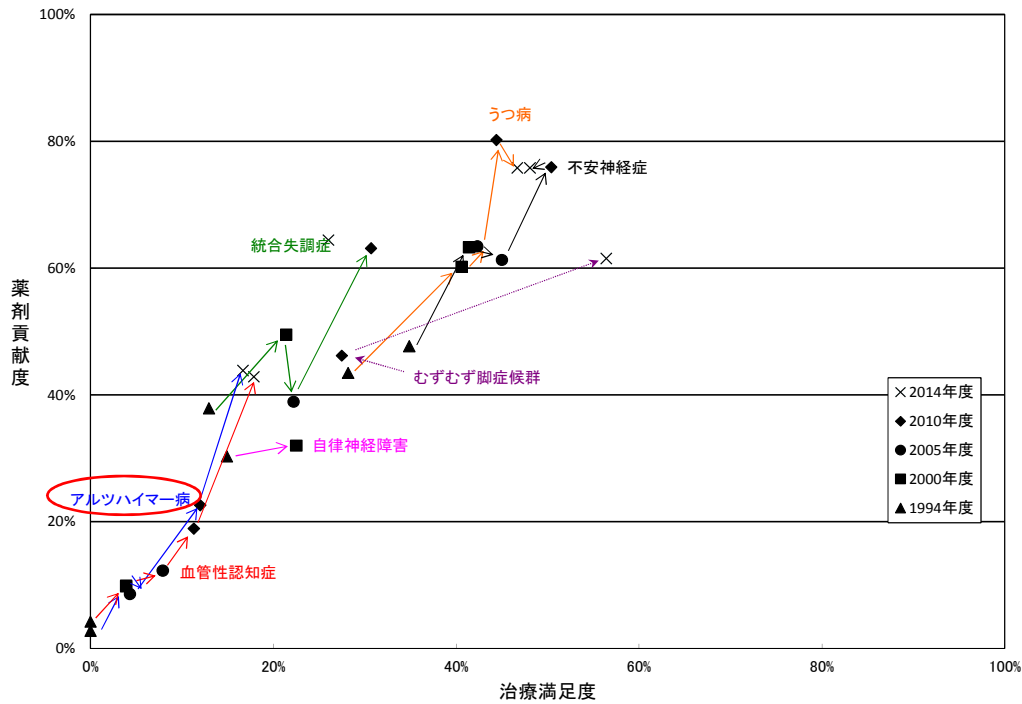
なお今回、報告書では疾患名について「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）」とした。病理学的状態や進行過程を基礎とした疾患として「アルツハイマー病」を採用したが、臨床的な認知機能の障害の把握も重要であると考え、「アルツハイマー型認知症」を括弧内に併記することとした。

図表 1-1 2014年度調査結果（治療満足度、薬剤貢献度）



(出典：平成 26 年度（2014 年度）国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」平成 27 年 3 月 9 日（公財）ヒューマンサイエンス振興財団）

図表 1-2 過去5回の調査結果（神経疾患）



疾患名	治療満足度 (%)					薬剤貢献度 (%)				
	1994年度	2000年度	2005年度	2010年度	2014年度	1994年度	2000年度	2005年度	2010年度	2014年度
アルツハイマー病	0.0	3.9	4.3	12.0	16.7	2.8	9.9	8.6	22.6	43.8
血管性認知症	0.0	3.9	7.9	11.3	17.9	4.2	9.8	12.3	18.9	42.9
統合失調症	13.0	21.4	22.2	30.7	26.0	37.9	49.5	38.9	63.1	64.4
うつ病	28.2	40.6	42.3	44.4	46.7	43.5	60.2	63.4	80.2	75.8
不安神経症	34.9	41.4	45.0	50.4	48.1	47.7	63.3	61.3	75.9	75.8
自律神経障害	14.9	22.5				30.3	32.0			
むずむず脚症候群				27.5	56.4				46.2	61.5

(出典：平成 26 年度（2014 年度）国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」平成 27 年 3 月 9 日（公財）ヒューマンサイエンス振興財団）

1-2 調査実施の概要

(1) 実施の概要

専門医に対して、アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）に対する診断と治療の現状と解決すべき課題及びこれらの課題克服に向けた研究開発や、社会の取組みの現状と展望についてヒアリングを実施し、調査結果としてまとめた。また、ヒアリングに先立ち、下記の勉強会を実施した。

(2) 講師による勉強会の実施

1) 2017年4月17日

東京大学大学院医学研究科 神経病理学分野 教授 岩坪 威氏
「アルツハイマー病治療開発最近の動向」

2) 2017年4月27日

エーザイ株式会社ニューロロジー・ビジネス・グループストラテジー部
ポートフォリオ・マネジメント室 小倉 博雄氏 (所属は当時のもの)
「アルツハイマー病疾患修飾薬は実用化されるか？」

(3) ヒアリング調査

1) 調査対象

アルツハイマー病 (アルツハイマー型認知症) の研究・治療の専門医 15名
(「本調査にご協力いただいた先生方」参照)

2) 調査時期

2017年9月29日～12月6日

(4) ヒアリング質問票

ヒアリングは以下の質問票を用いて行った。

質問1. 「アルツハイマー病 (アルツハイマー型認知症) : AD」 診断の現状と解決が必要な問題について

Q1-1 ADと診断された患者さんについて、先生の病院・クリニックに初回に来院される方は、どの病期が多いでしょうか？

ADの病期：Preclinical / MCI / 軽度AD / 中等度AD / 高度AD

Q1-2 先生の病院・クリニックにおけるADの確定診断方法を、教えてください。また、MCI(due to AD)以前を含め、現状の診断方法にどのような問題点がありますか。

質問2. 「アルツハイマー病 (アルツハイマー型認知症) : AD」 の治療の現状と解決が必要な問題について

Q2-1 ADの各病期で先生が現在行っている治療法を教えてください。その治療の目標は病期で異なりますか。また、その治療方法で解決が必要と考える問題点について教えてください。

質問3. 「アルツハイマー病 (アルツハイマー型認知症) : AD」 に伴う行動・心理症状 (BPSD) の治療の現状と解決が必要な問題点について

Q3-1 日常診療において先生が多く遭遇するBPSDのうち、患者にとって、又は家族・介護者にとって困っている症状は何でしょうか？ その症状に対してどのような治療・ケアを行っていますか？

さらに、BPSDの治療で解決が必要な問題点について教えてください。

質問4. 「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）：AD」克服に向けた研究開発の現状と課題について

- Q 4 - 1 革新的な AD 治療薬の創製のため、臨床試験における有効性評価指標、患者リクルート、及び新薬承認審査等について、現状の問題点と今後の展望について、お聞かせください。
- Q 4 - 2 MCI、プレクリニカル AD の早期診断に向けた、バイオマーカー探索あるいは分子イメージング技術研究について、現状と展望をお聞かせください。
- Q 4 - 3 AD 治療薬の研究開発の基盤となる、病態メカニズム解明・病態モデル等研究について、現状と展望をお聞かせください。

質問5. 「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）：AD」克服に向けたその他の取り組みについて

- Q 5 - 1 AD の予防医療（非薬物療法も含む）に向けた取り組み、並びにアルツハイマー型認知症患者の重症化の進行防止と介護に関して、臨床からみた現在の問題点と今後の展望をお聞かせください。

第2章 アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）の診断及び治療・ケアにおける医療現場の現状と課題

2-1 診断

(1) 来院患者の現状

質問1. 「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）：AD」診断の現状と解決が必要な問題について

Q1-1 アルツハイマー型認知症と診断された患者さんについて、先生の病院・クリニックに初回に来院される方は、どの病期が多いでしょうか？

ADの病期：プレクリニカル AD / MCI / 軽度 AD / 中等度 AD / 高度 AD

1) ヒアリング結果

① 来院患者に共通の特徴

診療科（神経内科、精神科）及び病院規模（大学病院、一般病院、クリニック）にかかわらず、近年では、軽度 AD 患者の来院が主な患者層となっている傾向があり、大学病院の神経内科では軽度認知障害（MCI）の患者も来院する。その要因として、AD に関する情報が広く一般的に認知されるようになり、早期発見・治療の機運が高くなったことが考えられる。以前では、中等度及び高度の AD 患者が、BPSD への対応の困難さから多く来院する傾向にあった。プレクリニカル AD は、学問的な基準であり、現状の臨床の現場では、診療対象としていないとの考えが共通している。

病期の割合について、具体的に挙げた意見を以下に記載する。

大学病院の神経内科

- ✓ 以前は、中等度～高度 AD 患者が多く、早期発見・治療の機運は無く、BPSD への対処が難しくなってから来院する患者が多かった。現在は、軽度 AD 患者の割合が最も多く、MCI 患者が 25～33%位である。
- ✓ 中等度 AD 患者が多かったが、現在では、軽度 AD 患者が徐々に増えている。外来の来診者のうち、AD 患者が約 30%、MCI 患者が約 20%、それ以外の来診者が約 50%の割合である。
- ✓ 物忘れ外来の来診者のうち、軽度 AD 患者が約 60%、MCI 患者が約 20%、認知機能に異常が無い来診者が約 20%の割合である。

大学病院の精神科

- ✓ 初診の患者の病期は幅広く、軽度 AD 患者が多く、高度 AD 及び MCI 患者は少ない。
- ✓ 早期（軽度 AD 及び MCI）の患者の割合が最も多い。

一般病院、クリニック

- ✓ 外来通院患者のみで、合わせて 180～200 人程度診ているが、軽度 AD 患者がほとんどで、中等度 AD 患者も含まれる。高度 AD 患者は含まれない。
- ✓ 外来通院のほとんどが軽度及び中等度 AD 患者である。
- ✓ 来診者は、軽度 AD 患者が最も多く、次いで高度 AD 患者、中等度 AD 患者の順である。MCI 患者は数%程度で、プレクリニカル AD に該当する患者は来診しない。

診療科（神経内科、精神科）、病院規模（大学病院、一般病院、クリニック）、地域にかかわらず、来診者は家族と同伴で、かかりつけの医師からの紹介で来院するケースが多い。

具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ 家族の方が連れて来られる場合が圧倒的に多く、一人で来院する方はほとんどが正常であるか、自身が心配されているだけのことが多い。
- ✓ 軽度だが自覚症状がなく、家族に連れられて来院することがほとんどである。
- ✓ 入院患者として来院する方は、他の病院で行動障害により対応が難しくなった中等度 AD 及び高度 AD 患者が多い。

② 来院患者の診療科及び地域の特徴

AD 患者は、精神科より神経内科を選択する傾向にあり、精神科を選択する場合には、AD に伴う行動・心理症状（BPSD）などを機に初診で来院する。また、他の病院で対応が難しくなった後期 AD 患者が入院する場合も多い傾向にあり、精神科では早期の患者と後期の患者の二極化が見られるとの状況もある。

精神科で具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ 精神科を受診することに、少なからず抵抗を感じる患者がいることは事実である。一方で、話に耳を傾けてくれて確実な診断ができ、BPSD に対応できる医師を、診療科より重視している患者もいる。
- ✓ 精神科の初診の患者は、以前と比較して早期の患者（MCI 及び軽度 AD 患者）が多い。一方、後期（中等度及び高度 AD 患者）になって来院する患者もおり、初診の患者は早期と後期で 2 極化している。
- ✓ AD で精神科を受診する患者は、BPSDなどを機に来院する人が多い。
- ✓ 一般病院、クリニックの精神科の医師の中には、MCI 及び軽度 AD 患者だけではなく、他の病院で対応が難しくなった高度 AD 患者を、入院患者として積極的に受け入れている場合もある。

AD の治療目標は生活に必要な認知機能の維持であり、患者の生活環境の差に依存する。例えば地方ではある程度 AD が進行していても、生活に支障なく暮らせる可能性があるため、来院する患者層が中後期の患者であることも稀ではない。AD による認知機能の低下よりも、むしろ

付随する BPSD の対応がより大きな課題となることもある。

地域性に関して具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ AD 治療の目標は認知機能の維持であり、生活に必要な認知機能は患者の環境で大きく変わってくる。鉄道を例に取れば、路線が複雑な都市部の生活者と比較して、路線があまり複雑でない地域の生活者では、認知機能がそれほど高くなくても許容される（生活に支障がない）。長谷川式簡易知能評価スケールにおいて、都会で支障なく生活できる認知機能には 20 点が必要だが、環境によっては 5 点でも支障なく生活している場合もある。
- ✓ 地方都市での疫学的調査の結果、65 歳以上における MCI 及び軽度 AD 患者の有病率はそれぞれ約 15% 及び 13% であり、これらの有病率は都市部の MCI 及び軽度 AD 患者の有病率と比較して低い傾向にある。ライフスタイルが影響していると考えられる¹。

都市部の大学病院の精神科で、独居の MCI 患者につき具体的に挙げた意見を以下に示す。

- ✓ 都市部の特徴としては、MCI と考えられる患者層が、独居の本人自身が不安となり来院するケースが認められている。
- ✓ AD 患者の場合は、誰かに付き添われて来院するが、MCI 患者の場合、50% 程度の方は一人で来院する。

¹ 能登半島の七尾市中島町における認知症早期発見・予防プロジェクト（なかじまプロジェクト）で、金沢大神経内科が七尾市の協力を得て実施している、認知症の早期発見、治療、予防を目標とする事業。（金沢大学 なかじまプロジェクト便り（創刊号）. 2015 年 6 月 30 日発行）

2) 参考情報

AD の病期、主な認知機能検査・神経心理検査の概要を図表 2-1 及び図表 2-2 に示す。

図表 2-1 AD の病期一覧

病期	DASC-21 (合計点が 31 点以上で認知症の疑い)	CDR	MMSE	HDS-R
プレクリニカル AD ¹⁾	—	—	0	30-28
軽度認知障害 (MCI) ²⁾	—	—	0.5	27
軽度 AD	遠隔記憶、場所の見当識、社会的判断力、身体的 ADL (日常生活動作) に関する項目のいずれもが 1 点又は 2 点	基本的日常生活動作は自立しているが、社会的・手段の日常生活動作には支障がある状態で、かつ、その原因が認知機能低下による。	1	26-21
中等度 AD	遠隔記憶、場所の見当識、社会的判断力、身体的 ADL に関する項目のいずれかが 3 点又は 4 点	基本的日常生活動作にも障害があり、日常生活を行う上である程度の介護が必要な状態で、かつ、その原因が認知機能低下である。	2	20-11
高度 AD	遠隔記憶、場所の見当識、社会的判断力、身体的 ADL に関する項目のいずれもが 3 点又は 4 点	重度の記憶障害があり、残っているのは断片的記憶のみで、人物に関するもの以外の見当識は失われ、問題解決や判断は不能である。家庭外では自立した機能は果たせず、家庭外での活動には参加できないように見え、家庭内でも意味のあることはできず、多大な介助が必要である。食欲不振、睡眠障害、失禁などの排尿障害、便秘などの排便障害、歩行障害などの身体的症状の頻度が増す。	3	10-0

1) 認知機能低下の自覚はあるが、加齢や教育レベルの影響で説明できる範囲の変化であり、ADL は保たれている。

2) 加齢や教育レベルの影響のみでは説明できない程度の認知機能の低下を示し、基本的な日常生活機能は自立でき、複雑な日常生活機能はわずかな障害にとどまる。

富田尚希ら. 医学のあゆみ. 2016;257(5):429-435. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 日本神経学会一般社団法人日本老年医学会 (https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tool/pdf/tool_02.pdf)

図表 2-2 主な認知機能検査・神経心理検査

DASC-21（地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート）	認知機能障害と生活機能障害（社会生活の障害）に関連する行動の変化を評価する尺度で、介護職員やコメディカルでも施行できる 21 の質問からなる。
CDR（全般的重症度の評価）	記憶、見当識、判断力と問題解決、地域生活、家庭生活、介護状況の 6 項目に関して、介護者への半構造化面接に基づいて判定する評価法で、国際的に広く使われている。
MMSE（ミニメンタルステート検査）	時間の見当識、場所の見当識、3 単語の即時再生と遅延再生、計算、物品呼称、文章復唱、3 段階の口頭命令、書字命令、文章書字、図形模写の計 11 項目から構成される 30 点満点の認知機能検査
HDS-R（改訂長谷川式簡易知能評価スケール）	年齢、見当識、3 単語の即時記銘と遅延再生、計算、数字の逆唱、物品記銘、言語流暢性の 9 項目からなる 30 点満点の認知機能検査

認知症疾患診療ガイドライン 2017、日本神経学会

一般社団法人 日本老年医学会 (https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tool/pdf/tool_02.pdf)

（2） 診断の現状

質問 1. 「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）：AD」診断の現状と解決が必要な問題について

Q 1-2 先生の病院・クリニックにおける確定診断方法を、教えてください。また、MCI（due to AD）以前を含め、現状の診断方法にどのような問題点がありますか。

1) ヒアリング結果

① 診断に共通の特徴

診療科（神経内科、精神科）、病院規模（大学病院、一般病院、クリニック）にかかわらず、来院後に問診、認知機能検査などを実施し、その後、画像検査を行う。来院する患者の病期に応じて、画像診断による除外診断を実施し、認知症を呈する患者集団から AD 以外の種々の認知症を除外する。

MCI と AD での診断において、来院後の問診、認知機能検査、画像検査の一連の検査順序に大きな違いはないと考えられた。

AD の診断において、具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ AD の診断は、基本的には消去法による除外診断であり、認知症を呈する患者集団から脳血管性認知症、認知症様症状を示す正常圧水頭症、アミロイドの蓄積によらない非アミ

ロイド性の認知症²、非アルツハイマー型タウオパチー³などを除外する。

- ✓ 診断では、問診で現在の状態と病歴を把握し、除外診断を目的として画像診断を実施し、AD以外の病態であるのか否かを確認する。
- ✓ AD以外の認知症（脳血管障害、脳腫瘍など）については、除外診断を行う。
- ✓ ADの診断は、除外診断が基本である。また、必要があればアミロイド陽電子放射断層撮影（アミロイドPET）も実施する。
- ✓ 現状の診断方法としては、面談による問診が基本であるが、核磁気共鳴画像法（MRI）も実施している。また、ADの正確な診断にはアミロイドPETが必要である。

MCIの診断において、具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ MCI患者では問診が中心であり、認知機能検査（心理検査）、画像検査を行う。
- ✓ MCIでは背景病変を把握することが重要であり、治療可能な疾患を早期に識別するために、画像検査も必要である。
- ✓ MCIの診断には全般的重症度の評価（CDR）という国際標準的な評価方法を用い、家族と本人に対して実施している。その他MRI及び脳血流単一光子放射断層撮影（脳血流SPECT）などの画像検査も実施している。

② 診断における診療科及び病院規模での特徴

大学病院の神経内科では、画像検査などにより診断をすることを重視する傾向があり、問診、認知機能検査などに加え、画像検査（MRI、脳血流SPECT、アミロイドPETなど）、脳脊髄液検査などを実施している。研究機関としての社会的見地から、アミロイドPETを大学の研究費にて実施している病院もあった。

大学病院の神経内科で具体的に挙げた特徴的な意見を以下に記載する。

- ✓ MRI、脳血流SPECTの画像により、認知症がAD、血管性の病変、脳腫瘍などであるか否かの鑑別を実施する。
- ✓ 診断に関しては、大学病院は研究機関としての役割があるため、MRIだけでなく、保険適応の無いアミロイドPET、脳脊髄液中のAβ₄₂濃度などを検討して、ADの診断を行っている（NIA-AA診断基準⁴）。

² 脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など。（認知症疾患治療ガイドライン2017. 日本神経学会）

³ ADの特徴の一つである脳内のAβの蓄積が殆どなく、タウタンパク質の変性、蓄積が見られる認知症。（嶋田裕之. 第53回日本老年医学会学術集会記録 シンポジウム3：高齢者認知症をめぐる新たな展開と諸問題 3 高齢者タウオパチー「嗜銀顆粒性認知症、神経原繊維変化型認知症」の臨床）、（難病情報センター. 指定難病「大脳皮質基底核変性症」：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/142>）

⁴ National Institute for Aging – Alzheimer’s Association (NIA-AA) 基準（米国国立老化研究所/Alzheimer病協会）が提唱した認知症の定義及び診断基準。（認知症疾患診療ガイドライン2017. 日本神経学会）

- ✓ MRI、脳血流 SPECT に加えて、脳脊髄液中のタウ濃度の測定を行う。MCI 患者では背景病変を把握することが重要であり、治癒可能な疾患を早期に識別するためにも画像診断は必要となる。
- ✓ 脳脊髄液中の Aβ42 濃度はアミロイド PET との相関を確認済みである。
- ✓ 若年性認知症⁵の場合は、予後への影響が大きいため、遺伝学的検査、アミロイド PET、リン酸化タウ濃度の測定を行う脳脊髄液検査などの精密な検査を早期に行い診断する。

大学病院の精神科では、問診、認知機能検査などに加え、画像検査（脳の糖代謝を検査する PET、MRI、コンピュータ断層撮影（CT）など）で鑑別診断を実施するが、場合によっては実施しないケースも認められる。大学病院の神経内科では、問診、認知機能検査などに加え、画像検査などによる確定診断を重視する傾向があることと様相に違いが見られた。

大学病院の精神科で具体的に挙げられた特徴的な意見を以下に記載する。

- ✓ 精神科において画像診断はあくまで補助診断であり、問診、認知機能検査のみで臨床判断に悩む場合に、画像検査を利用することがある（全体の 10%程度）。精神科の病院での MRI、CT の普及率が必ずしも高くない現状を考慮すると、臨床での高い診断技術が要求される。
- ✓ アミロイド PET や脳脊髄液検査は、家族や患者にとって負担となる。AD の根本的な治療法がない現状では、診断されたとしても、家族や本人が十分な治療を受けられない状況である。
- ✓ AD を的確に診断するためには、MMSE などの認知機能検査では判別が困難なうつ病との区別を明確にする必要がある。早期 AD 患者はうつ病や不安症を伴うことが多く、老年期のうつ病、うつ症状が先行するレビー小体型認知症などと区別して見極めることが必要である。

一般病院、クリニックでは、問診、認知機能検査が中心に行われている。CT、MRI は概ね実施されるが、画像検査自体が実施されない場合もある。AD の直接的な診断に必要なアミロイド PET 及び脳脊髄液の測定などは、一般の日常診療では使用されていない状況にある。なお、脳脊髄液中のリン酸化タウ濃度の測定はタウオパチーの診断として保険適応となっている。AD の病因・病態にタウが関与していることから、AD の補助診断を目的とした検査として実施することもできる。

認知症を診断する臨床診断基準である DSM-5⁶、NIA-AA 及び ICD-10 では認知症の病因・病態による下位分類の一つとして AD が規定されているに過ぎず、AD と診断することが、必ずし

⁵ 従来から言われてきた40歳から64歳に発症した初老期認知症に、18歳から39歳までに発症した若年期認知症を加えた認知症の総称。（公益財団法人長寿科学振興財団 健康長寿ネット）

⁶ 米国精神医学会による診断マニュアルであるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disordersの第5版。（一般社団法人 日本老年医学会：https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tool/pdf/tool_02.pdf）

も必須と考えていない傾向にある。

一般病院、クリニックで具体的に挙げた特徴的な意見を以下に記載する。

- ✓ 診断は、問診と臨床診断基準 (DSM-5 など) に基づき行い、認知症の疑いが強い場合は、画像検査、血液生化学検査により、認知症のどの型に該当するのか (認知症の原因) を特定する。ただし、重度の場合は画像検査を実施しないなど、必要に応じて対処する。
- ✓ アミロイド PET、脳脊髄液検査などは、日常の診療では使っておらず、その検査が必ずしも治療に結びつかないのであれば測定する意義は低い。
- ✓ アミロイド PET は患者に負担であり、AD の根本的な治療法がない現状では、診断がついたとしても、家族及び本人が十分な治療を受けられない状況にある。
- ✓ アミロイド PET は保険適応がない上に、実施可能な施設が多くない。

(3) 診断での課題

現状での AD の診断は、問診、認知機能検査に加えて、脳血流 SPECT、MRI、CT、及び脳の糖代謝を検査する PET など画像検査による除外診断である。AD と直接的に診断する方法としてアミロイド PET、タウ PET、脳脊髄液検査などが研究開発されているが、費用が高額であるなどの課題があり、簡便で安価な血液バイオマーカーによる診断の要望が多い。

診断での課題において具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ AD と診断する方法としてアミロイド PET による画像検査が重要であるが、アミロイド PET 診断は、測定可能な研究機関が限定されており、現時点では保険適応がない高額な検査であり、診断のための検査として広く普及されることは難しい。また、施設間、測定機器間で差異があることも課題の一つである。
- ✓ 現状での画像診断では限界があり、将来的にはタウ PET のような AD の重症度との相関が高い検査方法が、簡便で安価に利用できる体制が必要と考える。
- ✓ 今後の臨床試験を成功させるにも、患者の病像を正確に判断できる診断技術 (画像検査、バイオマーカー) が必要になる。アミロイド PET、タウ PET などの欠点は高額なことであり、今後は簡便で安価な血液バイオマーカーによる診断が必要となる。
- ✓ 血中のバイオマーカーの探索は今、最も注目すべき課題である。J-ADNI で得られた血漿サンプルを使って探索を行う予定である。

一方、根本的な治療法が無い現状では、患者に負担をかけてまで AD の正確な診断を行う必要性を疑問視する声もあり、簡便で安価なバイオマーカーと同時に、根本的な治療法の開発が期待される。先制医療・予防医療 (予防介入、早期診断) の観点から挙げた具体的な意見を以下に記載する。

- ✓ MCI の段階でどの型の認知症に該当するかを診断するのは難しく、根本的な治療法が無い現状では、MCI の時点で今後の病勢を予測できたとしても、高齢者にとって精神的負担になってしまうことも多い。生活習慣の改善など、アドバイスできることはある。

- ✓ ADに対する患者または家族の理解度・認識度の向上は、本疾患の先制医療・予防医療の実現に欠かせず、家族の理解度・認識度が低ければ、早期受診及び治療開始の適切な時期を逃すことになる。
- ✓ 日頃から高齢者を診察しているかかりつけ医のAD理解促進や認知症対応スキルの更なる向上も必要である。
- ✓ 高齢者が増加し続ける中で、今後、治療法の進展や発症自体の遅延が実現できたとしても、最終的にはADが発症し病状が進行するのであれば、この様な患者に行う医療の在り方が問題となる。この問題を多角的に解決しなければならず、専門の医師が必要である⁷。

2-2 治療

(1) 治療の現状

質問2. 「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）：AD」の治療の現状と解決が必要な問題について

Q2-1 ADの各病期で先生が現在行っている治療法を教えてください。その治療の目標は病期で異なりますか。また、その治療方法で解決が必要と考える問題点について教えてください。

1) ヒアリング結果

① 薬物治療

診療科（神経内科、精神科）、病院規模（大学病院、一般病院、クリニック）にかかわらず、ADの薬物治療は同様に行われている。

ADに関して、具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ ADの治療薬は、症状の程度よりも、主として個々の患者の背景や症状の違いによって選択している。
- ✓ 同じ作用機序のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬でも、副作用プロファイル、剤型、一日あたりの服薬回数が異なり、それぞれの患者に合わせた処方を行っている。
- ✓ 現時点では、ADの根本的な治療法は存在しないため、患者や家族と十分に話し合い個人ごとに治療目的と方法を定め、確認することが重要である。
- ✓ 患者の背景により治療目標が異なるので、何のためにどのような治療をするのかを確認し、患者や家族がAD治療薬の服用を希望しない場合などでは、薬物治療を実施しないことも考慮する。

⁷ 平成26～30年度に実施される文部科学省の課題解決型高度医療人材養成プログラム「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン」では、認知症に関して高度な知識や技能を有し地域における認知症診療・認知症対策のリーダーとなる認知症プロフェッショナル医師を養成している。（<http://ninpro.jp/>）

- ✓ AD 患者の約半数は独居であるので、軽度であっても、服薬管理は非常に難しい。患者の家族、ヘルパー、ケアマネジャーの協力を得なければ、1日1回の服薬も確保できない現状である。AD 治療薬と他疾患の治療薬の服薬回数を合わせるように薬剤を選択し、分包を行う等の工夫を行っている。
- ✓ AD と診断された患者の来院頻度は、最初は1カ月に1回、次に2~3カ月に1回とし、その後は半年に1回とする。2~3カ月の長期処方計画する。症状に変化があれば、すぐに来院してもらっている。

MCI と診断された患者のうち、AD へ進行することが考えられる患者では薬物治療を実施することもあり、その他、生活習慣・生活基盤の改善を指導する。

MCI に関して、具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ MCI と診断された患者には、「進行を遅らせることはできないが、今の状態の改善を期待するなら使っても良い」と説明し、患者が希望した場合、薬を処方する。
- ✓ MMSE などの神経心理テストで特に健忘症状がひどい場合には、それに合わせた薬物を処方することもある。その後、半年ごとに生活に問題が生じていないかを確認しつつ、脳を鍛えるリハビリテーションを行う。
- ✓ MCI から AD への進行において、脳の病変の進行自体を遅らせることはできないが、気持ちの状態や日常の活動状況により、脳の病変と実際に表に出てくる認知症の症状は一致しない。できるだけ良い状態でいられるように、食事、睡眠、運動、知的活動、社会的活動などの生活習慣の改善とその継続ができるように指導する。
- ✓ MCI では、生活習慣の改善による認知機能の改善を推奨しており、糖尿病の治療により認知機能の低下を防ぐこと、運動習慣により不活発な生活による病状の進行を予防すること、さらに、生活基盤の改善により孤独な生活環境を改善することで認知症への進行を予防することを行っている。生活基盤の悪化が、認知症を進行させた状況が把握されている。

② 非薬物治療

MCI を含め、薬物治療に加えてケアも治療の一環として重視される。

- ・ AD 患者の日常生活を阻害しないで、目で確認できる範囲で行動を観察し、現状把握を行う観察ケア
- ・ 健康管理を行う健康管理ケア
- ・ 今どうありたいのか、何をしたいのかを理解し、患者の感情・行動の意味を思い量るかわりケア

しかし、増加する患者に対して、ケアマネジャーや看護師の絶対数が不足しているため、すべての患者に対して十分なケアを行うことが出来ていないのが現状である。

非薬物治療について具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ 認知機能の維持には、口、手などを使った表情的行動が重要である。例えば、おしゃべ

り（夫婦間以外）、歌を歌う、歌を聞く、料理、編み物、生け花、塗り絵、書道などである。ドネペジルなどの治療薬は表現的行動への意欲・認知を高めるため、ケアを行う上でサポートになる。

- ✓ 社会的に地位の高い人は、認知症になっても仕事を続けたがる人が多い。他者が無理やり辞めさせるのではなく、本人の意思で辞められる環境・ストーリーを作ることが重要である。

合併症について具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ 認知症患者が他の疾患で入院すると、トラブルが起こりやすいため、認知症患者を診る医師のサポートが重要である。
- ✓ 認知症の患者は、糖尿病、高血圧症、高脂血症などが合併しているケースが多々ある。血糖値、血圧、脂質の異常に対する治療が進行抑制に繋がるとの報告もあるため、他の疾患の専門家と連絡を取りつつ指導を行うことが重要である。
- ✓ 認知症に糖尿病や高血圧症などが合併している患者と、合併症がない患者で認知機能障害の治療自体に差はないが、合併症のある患者では、多剤服用となっていることが多いので、服薬管理には注意が必要となる。

また、精神科の医師からは、AD 患者の不安感情を取り除くことを重要視する意見があった。

- ✓ 不安感をどのくらい減らすことができるかということが一番大切と考えている。
- ✓ 患者は不安なので、なぜ病院に来るのかを、よく理解してもらう必要がある。
- ✓ 行動障害の根本には不安と恐怖があることを念頭に置き、認知症発症患者の介護・ケアの領域では精神科の視点でのスキルが求められる。

2) 参考情報

アルツハイマー型認知症の効能効果を有する薬剤の概要を図表 2-3 に示す。

図表 2-3 アルツハイマー型認知症の効能効果を有する薬剤

有効成分	ドネペジル塩酸塩	ガランタミン臭化水素酸塩	リバスチグミン	メマンチン塩酸塩
	コリンエステラーゼ阻害薬			N-methyl-D-aspartate 受容体拮抗薬
用法用量	3~10 mg/日	8~24 mg/日	4.5~18 mg/日	5~20 mg/日
	1回/日	2回/日	1回/日	1回/日
	①1日1回3mgから開始、1~2週間後に5mgに増量、高度には5mgで4週間以上経過後、10mgに増量 ②1日1回3mgから開始、1~2週間後に5mgに増量、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量、症状により5mgまで減量可	1回4mg、1日2回から開始、4週間後に1回8mg、1日2回に増量 最大 : 変更前の用量で4週間以上投与後、1回12mg、1日2回まで	1日1回4.5mgから開始、4週毎に4.5mgずつ増量 維持 : 1日1回18mg状態に応じ、9mgから開始、4週後に18mgに増量も可 背部、上腕部、胸部のいずれかに貼付、24時間毎に貼り替える	1日1回5mgから開始、1週間に5mgずつ増量 維持 : 1日1回20mg

(参考資料: 今日の治療薬 2017. 南江堂)

(2) 治療での課題

① 薬物治療

現在使用されているアルツハイマー型認知症の治療薬については、効果と副作用とのバランスから増量に消極的な場合がある。また、患者本人だけでなく、家族や周囲の方との十分なコミュニケーションを図り、個人ごとに治療目標を定めることが重要である。

薬物治療の課題について、具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ ガイドラインで示されるほどの承認薬も数回の用量変更で最大用量まで増量可能であるが、通常用量未滿で処方される場合でも、担当医師が副作用などを恐れて用量の増量を行わないため、病態が進行してしまうことが懸念される。
- ✓ 医師が家族の要望を重視して治療薬を減量し、病態が進行するケースもあると考えられる。患者本人の意思の確認が重要ではあるが、認知症の病態が進行するとそれも困難となる。そのため、認知症が軽度の段階で患者本人に治療方法の確認や家族との合意が行われる環境作りが必要である。
- ✓ 投薬によって認知機能が改善すると、患者本人が活発になり、家族や周囲の方とコミュニケーションが活性化された結果、人間関係に摩擦が生じることがある。
- ✓ 病態進行の個人差が大きく、またケアなどの環境要因の影響も大きい中で、治療法の効果を測定する客観的かつ定量的な基準が存在しないため、有効性の検出が難しい。

② 非薬物治療（ケアを中心に）

ケアでは人員不足が問題であり、社会全体で認知症の患者と家族を支える基盤作りが必要であると考えられる。今後も増加が予想される独居の高齢者では社会的な孤立により認知症が悪化することがあり、認知症ケアの環境整備が必要であると考えられる。また、認知症患者の自動車運転といった社会的な問題も指摘された。

AD の非薬物治療の課題について、具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ AD の治療はケアが重要であるが、現状では医療機関側の費用負担に関する制度などが確立されておらず、ケアを行うだけの余裕がない場合には、治療薬を処方するだけになりがちである。
- ✓ 厚生労働省の認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）⁸では、ケアなどの非薬物療法に対する費用に関して、不明瞭な箇所がある。認知症患者が年々増加している日本では、社会全体で認知症の患者と家族を支える基盤を作る必要がある。
- ✓ 認知症の高齢者のみで生活している世帯が増加しており、特に、独居の高齢者が認知症になった場合、社会的に孤立して、より脳を使わなくなり、認知症が悪化する。そのため、民生委員による生活指導を行い、デイケアサービスなどで社会と交流を持つことを勧めており、独居の高齢者に対する認知症ケアの環境整備が必要である。
- ✓ 自動車運転免許更新時に高齢者に対して行われる認知機能検査だけでは、認知症を発見できていない場合が多い。高齢者は動作が遅くなるので、いつも乗っている自動車と違う車に乗ると、対応が難しいため、運転する自動車を変更しないように勧めている。高齢者による高速道路の逆走や重大な事故などが社会問題になっており、速やかな法整備、技術革新が必要である。

MCI 患者のケアの課題について、具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ 介護保険、デイケア、認知症カフェは認知症患者が対象であり、MCI 患者は対象外である。そのため、MCI 患者の社会的な居場所が無く、社会的活動を開始・維持することが難しくなっており、対応は認知症患者よりも遅れている。
- ✓ MCI の時点では、家族もまだ症状をひどく感じていないので、健康なときの調子できつく当たりがちになり、MCI の時点で家族関係が悪くなっているケースがある。
- ✓ MCI の時点から、家族も認知症とはどのようなものでどう変化し、どのように対応すべきかを学び実行すれば、かなり状況は変わってくる。MCI の時点で家族指導や生活指導をすることが重要である。

③ 先制医療・予防医療（予防介入、早期診断）

先制医療・予防医療（予防介入、早期診断）の観点から挙げた具体的な意見を以下に記載する。

- ✓ 予防の観点からすると、病態のメカニズムに直接的に作用する薬剤が必要となる。

⁸ 新オレンジプランは、認知症の人が住み慣れた地域の良い環境で自分らしく暮らし続けるために必要としていることに的確に答えていくことを旨とする厚生労働省の認知症施策推進総合戦略であり、7つの柱に沿って、施策を総合的に推進。（厚生労働省ホームページ 認知症施策推進総合戦略 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000064084.html>）

- ✓ 進行を抑制する薬があれば、非常に意味のあることであり、抗 Aβ 抗体などの疾患修飾薬が登場すると治療方法は大きく変化する。
- ✓ プレクリニカル AD での進行を抑制する薬が必要であろう。実薬投与により認知症の発症が抑えられることを評価する場合には、実薬投与が認知症の発症率に影響するのか否かを判定することになる。このためには、プラセボ群と実薬群に認知症を発症する被験者と、しない被験者を均等に割り付ける基準が必要と考えられる。しかしこれらの基準は明らかではなく、この点が課題である。
- ✓ 認知症を発症する前の日本人での評価基準の開発に注力し、プレクリニカル AD での精神的変化や認知機能の低下を測定することができる評価基準が必要である。
- ✓ 天然ポリフェノールの一種であるロスマリン酸を多く含有するレモンバーム抽出物の有効性に注目しており、動物実験の他、医師主導臨床試験として AD をはじめとする認知症予防介入試験を開始している。
- ✓ 運動や食事（お茶、カレーなど）などの非薬物療法の研究を実施している。
- ✓ 生活介入・生活習慣介入での予防効果についてわが国では、これまでマスの観察だけであり⁹、前向き試験で明確な結論は出ていない。

2-3 行動・心理症状 (BPSD) の治療

(1) 治療の現状

質問 3. 「アルツハイマー病 (アルツハイマー型認知症) : AD」に伴う行動・心理症状 (BPSD) の治療の現状と解決が必要な問題点について

Q 3-1 日常診療において先生が多く遭遇する BPSD のうち、患者にとって、又は家族・介護者にとって困っている症状は何でしょうか？その症状に対してどのような治療・ケアを行っていますか？さらに、BPSD の治療で解決が必要な問題点について教えてください。

1) ヒアリング結果

① 患者・家族・介護者の困っている症状

治療を要する BPSD の症状に優劣はなく、本人・家族が一番困っている症状が対象となり千差万別である。周りの人の捉え方、患者の置かれている環境によって異なるので、「他の患者と比べて良い／悪い」及び「どの症状が最も困るか」に意味はない。小さな山村など、行方不明になるリスクがない環境では、徘徊は問題にならないという意見も聞かれた。

BPSD は、中等度 AD 患者に多く、軽度及び高度 AD 患者には少ない。BPSD の重症度は頻度と程度で評価する必要がある。

⁹ 平成28年度 老人保健事業推進費等補助金（老人保健健康増進等事業）認知症予防についての調査研究事業結果報告書。（<http://www.ncgg.go.jp/ncgg-kenkyu/documents/H28rouken-2houkoku.pdf>）

ADL(日常生活動作)¹⁰の維持が重要であり、良いケアであれば情緒面が安定するため、BPSDも抑制できる。しかし介護する家族にとっては、ADL維持よりもBPSD抑制の方が負担軽減になるという意見も聞かれた。

② ケア

診療科(神経内科、精神科)、病院規模(大学病院、一般病院、クリニック)にかかわらず、BPSDの治療はケアを中心に行われている。

BPSDは、本人にとって不快な症状及び環境が基となっており、根本には不安及び恐怖があることを理解することが必要である。この2つを取り除くこと、つまり、本人にとって不快な症状を取り除き、環境を整備することにより、BPSDは減少する。むやみな行動抑制は症状の悪化に繋がり、きめ細やかな対応をすることで大きく改善できる。

ケアについて具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ BPSDが出る前に、その症状に対応準備することが必要であり、特に患者の環境整備が重要である。
- ✓ 便秘などの身体症状の改善、患者の好き・嫌いなどへの環境整備により、BPSDの症状が良くなることがある。
- ✓ 施設及び病院に移った直後に家に帰りたがる場合は、「帰りましょう」と言って一緒に外出する。しばらくすると外出の目的を忘れるため、「帰りましょう」と言って施設及び病院に戻る。それを繰り返せば、自宅への帰宅願望は薄れる。
- ✓ 徘徊も、自由に見守るだけで減ってくる。
- ✓ トイレ以外の場所での排泄はトイレのドアが他のドアと区別しにくいためであり、分かり易い記号や色を付けたり、カーテンを付けたりすると間違え難くなる。
- ✓ 睡眠障害の改善のため、昼間は起きてるように指導する。
- ✓ 家族でのケアに限界がある場合は、デイケア・デイサービスを最大限に利用し、家族の負担を軽減することも必要になる。
- ✓ 家族の介護で不十分な場合は、プロの介護士に頼むことも必要である。介護は家族だけではなく、地域でシェアする必要がある。
- ✓ 認知症以外の疾患に対して既に処方されている薬剤整理を行うことも重要で、場合によっては投与されている薬剤が睡眠や認知機能低下を惹起している場合もあるので、必要な薬剤のみが投与されるようにする。

¹⁰ 食事、更衣、移動、排泄、整容、入浴、起居動作など生活を営む上で不可欠な基本的行動。ADLの評価は、リハビリテーション分野の患者の機能障害や効果測定のために開発されたが、近年では高齢者の生活機能尺度として用いられる。ADLが低下する背景には身体・認知機能の低下、精神面・社会環境の影響がある。(介護職員初任者研修テキスト第2巻 人間と社会・介護2. 初版. p.209. 介護職員関係養成研修テキスト作成委員会 編集)、(看護用語辞典. ナースpedia)

③ 家族教育

大学病院では、ケアに加えて家族に対する教育も行われていた。

BPSD の対応では、一番身近な介護者である家族がよく BPSD を理解しておくことが重要である。BPSD が始まる前から BPSD の症状や発症時期に加え、BPSD の重症度や症状は認知機能の進行とともに変化することなどを事前に説明しておくことが重要で、そのために早期に診断を受ける必要がある。BPSD が生じる前から近所にある精神科を紹介しておくという対策も必要である。

家族教育について具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ 家族の理解がないと BPSD は悪化する。
- ✓ 家族には、BPSD が生じる前に、その対応ができるように近所の精神科を紹介している。
- ✓ AD 初期の終わり～中期の前半に当たる患者の約 50%に妄想が、約 75%に物盗られ妄想が認められる。物盗られ妄想は家族との関係悪化の原因になることも多い。
- ✓ 物盗られ妄想は、患者との関わり合いが一番身近である家族・介護者が被害者になることが多いため、家族・介護者に BPSD が始まる前から AD のことを説明し、理解してもらうことが必要である。またそのためにも、早期診断が重要である。
- ✓ 物忘れを患者本人のせいにしてしまう家族もいるため、その症状を家族に説明しておく必要がある。

④ 薬物治療

大学病院では、ケア及び教育に加えて薬物治療も行われていた。

BPSD に対する薬物治療は、十分なケアを行っても症状が改善されない場合の選択肢となっている。BPSD の症状のみに有効な薬剤は現在承認されていないため、薬物投与は限定的にしか行われていない。

薬物治療について具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ BPSD に対して中等度及び重度のアルツハイマー型認知症治療薬であるメマンチンを鎮静目的で投与することで、怒り易さが改善する傾向があると経験している。
- ✓ ドネペジルの処方で活動的になるとの経験は特に感じていない。
- ✓ 行動症状が悪化した際に、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を止めてしまうことはあまり良くない。メカニズムから考えれば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の作用ではない。
- ✓ 抗精神病薬の投与による軽い鎮静化により、BPSD はある程度コントロール可能である。
- ✓ 抗精神病薬の服用量は必要最小限に留め、なるべく短期間の服用とし、非定型抗精神病薬を優先し、定型抗精神病薬の使用は避けるべきである。
- ✓ 物盗られ妄想に対して、種々対応しても収まらない場合、リスペリドンをごく少量投与することもある。
- ✓ AD に特有の BPSD への対応として、漢方の抑肝散（ヨクカンサン）は、幻覚、妄想な

どを軽減させるが、意欲低下への効果はない。

- ✓ 徘徊は AD 中等度後半に集中して見られる症状で病状が進行すれば収まる。薬剤投与による鎮静を得て、自宅で介護するのか、精神科に入院するのかを、家族に選択してもらっている。

2) 参考情報

BPSD の定義及び BPSD に対する薬物治療の概要を図表 2-4 及び図表 2-5 に示す。

図表 2-4 BPSD の定義

BPSD	行動症状と心理症状の 2 つに分けられ、行動症状には、身体的攻撃性、鋭く叫びたてる、不穏、焦燥性興奮、徘徊、文化的に不適切な行動、性的脱抑制、収集癖、罵る、つきまとうなどが含まれ、心理症状には、不安、うつ症状、幻覚・妄想がある。
------	--

(参考資料：認知症疾患治療ガイドライン 2017、日本神経学会)

図表 2-5 認知機能障害に伴う行動・心理症状の薬物治療

不安	・非定型抗精神病薬であるリスペリドン、オランザピン、クエチアピンの使用が推奨される。
焦燥性興奮	・非定型抗精神病薬であるリスペリドン、クエチアピン、オランザピン、アリピプラゾールの有効性が実証されており、その使用が推奨される。非定型抗精神病薬は適用外使用であり、本人と家族に十分に説明して、有害事象に留意しながら使用する。 ・抗てんかん薬であるバルプロ酸、カルバマゼピンの有効性は報告されているが、科学的根拠は十分でなく、必要な場合には使用を考慮してもよい。
幻覚・妄想	・リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾールの使用が推奨される。非定型抗精神病薬は適用外使用であり、本人と家族に十分に説明して、有害事象に留意しながら使用する。 ・クエチアピン、ハロペリドールは使用を考慮してもよい。
うつ症状	・セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬などの抗うつ薬、ドネペジルは使用を考慮してもよい。
暴力、不穏	・リスペリドンの使用を考慮する。またその他の非定型抗精神病薬、気分安定薬も使用の候補となる。非定型抗精神病薬は適用外使用であり、本人と家族に十分に説明して、有害事象に留意しながら使用する。
徘徊	・リスペリドンの処方も考慮してよいが、科学的根拠は不十分であり、使用には十分な注意が必要である。
性的脱抑制、不適切な性的行動	・選択的セロトニン再取り込み阻害薬、非定型抗精神病薬、トラゾドンの使用を考慮するが、科学的根拠は不十分であるので使用には十分な注意が必要である。
睡眠障害	・ベンゾジアゼピン系薬物が最も使用されているが、その鎮静や筋弛緩作用から高齢の認知症患者にはあまり推奨されない。 ・リスペリドンは使用を考慮してもよい。 ・ドネペジルや抑肝散は使用を考慮してもよい。 ・レビー小体型認知症のレム期睡眠行動異常症にドネペジルは使用を考慮してもよい。

(参考資料：認知症疾患治療ガイドライン 2017、日本神経学会)

(2) 課題

① 非薬物治療

BPSD に関しては適切なケアにより改善される可能性があるが、ケアの人員的不足・その質の問題が重要な課題点として挙げられた。そこには本人に対するケアだけでなく、家族教育といった側面もありより複雑である。

非薬物治療の課題について具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ ケアが重要という認識はあるが現状の介護者の定数配置では個別対応が出来ず、やろうとしても他の患者が手薄になってしまうため難しい。
- ✓ 問題になるのはケアが悪いためである。暴力も、原因や目的を理解せずに無闇に行動抑制するために生じる。その結果介護も疲弊する、悪循環である。
- ✓ 認知症ケアに得意な人材、地域があり、介護の格差を感じる。患者が幸せに感じているか否かを測る指標は BPSD であり、家族が困ると患者も困る。
- ✓ BPSD が起きなければ認知機能が悪くても患者は幸せである。認知機能を完全に元に戻すことはできないが、それが目標ではないことを社会全体として理解しなければならない。

② 薬物治療

かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドラインにおいて向精神病薬の使用方法が示されており、薬物治療による軽い沈静化により、ある程度コントロール可能になってきている。しかし、BPSD の症状のみに有効な薬剤は現在承認されていないため、適応外使用となる。

創薬などに対する期待として具体的に挙げた意見を以下に記載する。

- ✓ 現在、上記ガイドラインに記載されている向精神病薬は保険適応外であるため、BPSD に対する新規の薬剤開発は大いに期待するが、既存の向精神病薬の適応拡大も求めたい。
- ✓ 今後開発する薬剤については、ドーパミン受容体への作用が無いもの（メマンチンはドーパミン受容体アゴニストとしても作用する）が期待され、これにより転倒、誤嚥などを起こすことを回避できる。
- ✓ アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のように中核症状をターゲットとしなくても、モノアミンなどを作用機序とする薬物による治療は十分可能であると考えられる。
- ✓ 5-ヒドロキシトリプタミン 2A 受容体作動薬である pimavanserin は、AD を含む認知症に伴う幻覚や妄想に対する有効性が調べられている¹¹。
- ✓ 過去に治験を実施していた薬物としてバルプロ酸ナトリウムがある。
- ✓ AD に特有の BPSD への対応として、漢方薬からの探索も一つの方策である。
- ✓ 20%の認知症患者には BPSD が出ない原因を解析することにも興味がある。

¹¹ HARMONY study.

(<https://endpts.com/acadia-adopts-a-new-phiii-game-plan-for-breakthrough-med-dumps-alzheimers-phiii/>)

2-4 まとめ

(1) ADの来院者の現状

近年、MCI及び軽度AD患者が主な来院患者層となっている傾向が強くなっている。その要因として、ADに関する情報が広く認知されるようになり、早期発見・治療の機運が高くなったことが考えられる。

精神科を選択する場合には、BPSDなどを機に初診で来院し、また、他の病院で対応が難しくなった後期AD患者が入院するケースが多い傾向にあり、早期の患者と後期の患者の二極化が見られる。

来診者は家族と同伴で来院するケースが多い。都市部の大学病院の精神科では、独居のMCI患者が一人で来院するケースも認められる。地方ではある程度認知機能が低下していても、生活にそれほど支障なく暮らせる可能性があるため、来院する患者層が後期の患者であることも稀ではなく、ADによる認知機能の低下よりも、むしろ付随するBPSDの対応がより大きな課題となることもある。ADを含む認知症にどのように対応するかは地域ごとに異なると捉え、地域特有の医療ネットワーク等のシステム・体制を構築していくことが重要であると考えられる。

(2) ADの診断の現状

MCI及びADでは、来院後、来院する患者の病期に応じて、問診、認知機能検査、画像検査を行い、認知症を呈する患者集団からAD以外の種々の認知症を除外する。

大学病院の精神科では、問診、認知機能検査などを実施するが、画像検査を実施しない場合もある。神経内科では、問診、認知機能検査などに加え、画像検査、脳脊髄液検査などにより診断することを重視する傾向があった。これらの違いは、精神科ではADを認知機能及びBPSDといった症状としてADを捉え、症状に対する治療を主眼に置いているのに対し、神経内科では、認知症の病因・病態を把握した治療を念頭に置いているためと考えられる。

一般病院、クリニックでは、問診、認知機能検査を中心に、CT、MRIも概ね実施するが、アミロイドPET及び脳脊髄液の測定などは、日常診療ではほとんど実施されていない。患者が認知症であるか否かを診断する上では、認知症の型を規定することは必ずしも必要ではなく、アミロイドPETなどが患者への負担となること、根本的な治療薬がないことを考慮し、ADの直接的な診断を行うことについては、必ずしも必須と考えていない傾向にある。患者により寄り添い、よりきめ細やかな対応が行われている。

ADの診断は、大学病院の神経内科と精神科、一般病院およびクリニックで違いはあるが、いずれにおいても患者を第一に考えた上で、患者にとって最も有益な診断方法が採られている。

(3) ADの治療の現状

MCIと診断された患者には、生活習慣・生活基盤の改善を指導する。AD患者では、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬について、個々の患者の背景や症状の違いによって使い分けが行

われていた。ケアも重視され、患者の行動観察・現状把握、患者の理解も治療の一環であり、AD患者の不安感情を取り除くことを重要視する意見があった。患者や家族と十分に話し合い個人ごとに治療目的と方法を定め、確認することが重要である。

これまで、一般的にADはプレクリニカルAD、MCI、ADの3期とされてきたが、2018年1月29日付で発出されたアメリカ食品医薬品局のADに関するドラフトガイダンスでは、4期に分けることを提唱している¹²。このうちStage 3とは、「ADとしての病理組織学的変化を呈し、神経精神学的検査（認知機能）において僅かでも異常が現れ、かつ軽度の機能的障害（生活上の障害）が現れている状態を指す」旨が示されている。これはMCIの中期からADの初期に概ね該当し、実際にアメリカではMCI患者の半数で薬物治療が行われていることから、この時期からの治療が重要であると考えられる。実際にヒアリングでも、MCIと診断された患者のうち、ADへ進行すると考えられる患者（概ねMCIの中期）では薬物治療を実施することもあるとの意見をj得ている。その他、生活習慣・生活基盤の改善を指導するとの結果を得ている。この状況はADを4期に分ける、つまりMCIの中期からADの初期を一つのステージとし、治療の対象であると考えていることを示唆している。

（4） ADの認知機能障害に伴う行動・心理症状（BPSD）の治療の現状

BPSDのうち患者・家族・介護者が一番困っている症状が治療の対象であり、その症状は千差万別である。ADLの維持が重要であり、環境整備を行いきめ細やかで良いケアができれば情緒面が安定し、BPSDは抑制できる。それぞれの症状の根本にある不安及び恐怖を取り除くことでBPSDは減少する。

大学病院では、ケアに加えて家族教育も行われている。BPSDの対応は、家族がよりBPSDを理解することが重要であり、BPSDが始まる前から、近所にある精神科を紹介しておくという対策も必要である。BPSDの重症度や症状は認知機能の進行とともに変化することを理解しておく必要もある。さらに、薬物治療は十分なケアを行っても症状が改善されない場合の選択肢であり、BPSDの症状のみに有効な薬剤は現在承認されていないため、薬物投与は限定的である。

（5） 現状の課題

現状でのADの診断は、問診に加えて、脳血流SPECT、MRI、CT、脳の糖代謝を検査するPETなどの画像検査による除外診断であり、ADと直接的に診断する方法は、アミロイドPET及びタウを対象とする脳脊髄液検査であるが、患者の身体的、経済的負担が課題であり、簡便で安価な血液バイオマーカーによる診断の要望が多かった。

¹² FDA. Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. January 29, 2018. (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM596728.pdf>)

MCI の段階で、どの認知症の型に該当するのかを診断することは難しく、MCI の時点で今後の病勢を予測できたとしても、高齢者にとって精神的負担になることもある。AD についても、根本的な治療法が無い現状では、AD を正確に診断する必要性を疑問視する意見も挙げた。

BPSD については、薬物治療により、ある程度コントロールが可能になってきている。しかし、BPSD の症状のみに有効な薬剤は現在承認されておらず、向精神薬の保険適用を要望する意見があった。

家族・介護者、更に全ての医療関係者が MCI、AD 及び BPSD を理解し、患者本人を理解・受容することが重要である。医療関係者にとっては、患者本人だけでなく家族や周囲の方との十分なコミュニケーションを図り、個人ごとに治療目標を定めることが重要である。

(6) 先制医療・予防医療（予防介入、早期診断）での課題

予防薬について、プレクリニカル AD での介入が必要であり、病態のメカニズムに直接的に効果を示す薬剤（抗 Aβ 抗体などの疾患修飾薬、進行を抑制する薬剤など）が登場すれば治療方法は大きく変化する。この課題を解決すべく臨床試験、バイオマーカーなどの診断法の研究開発も重要である。

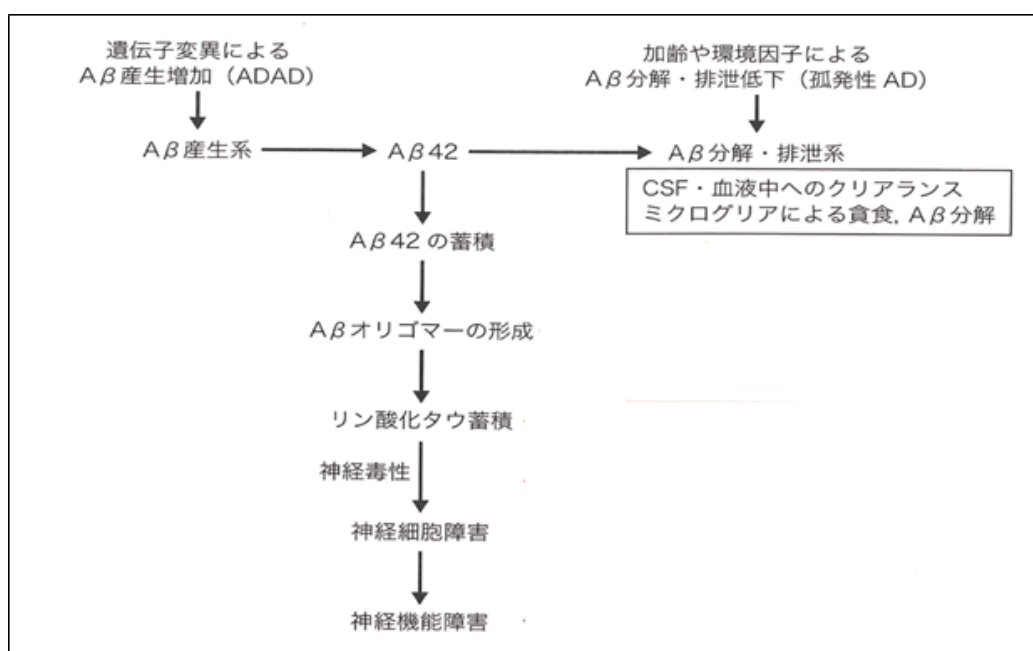
我が国では生活介入・生活習慣介入での予防効果について、生活習慣の改善などのアドバイスが有効なこともあるが、これまで明確なエビデンスがなく、今後の展開に期待したい。

先制医療・予防医療の実現には早期診断が欠かせず、MCI 及び AD に対する患者・家族の理解度・認識度の向上が必要である。日頃から高齢者を診察しているかかりつけ医をはじめとする全ての医療関係者の MCI 及び AD への理解促進と認知症対応スキルの更なる向上も必要である。AD を含む認知症の国民的理解がより一層進むことを期待したい。

第3章 研究開発の現状と展望

アルツハイマー病 (AD) の病理所見は、アミロイドβ (Aβ) からなる脳アミロイドの細胞外沈着 (老人斑) と、リン酸化タウからなる神経原線維変化の神経細胞内への蓄積を特徴とする。AD における神経細胞障害は、脳内 Aβ 蓄積が引き金となってリン酸化タウを誘発し、神経細胞障害を起こすというアミロイドβ 仮説 (Aβ 仮説) に基づくと提唱されている¹³ (図表 3-1)。そして、老人斑に蓄積している不溶性の Aβ 線維が神経毒性を発揮すると考えられていたが、近年、可溶性 Aβ オリゴマーが主要な病因関連物質と考えられている。

図表 3-1 アミロイドβ 仮説 (Aβ 仮説) の概要



(脚注 13 を参考に作成)

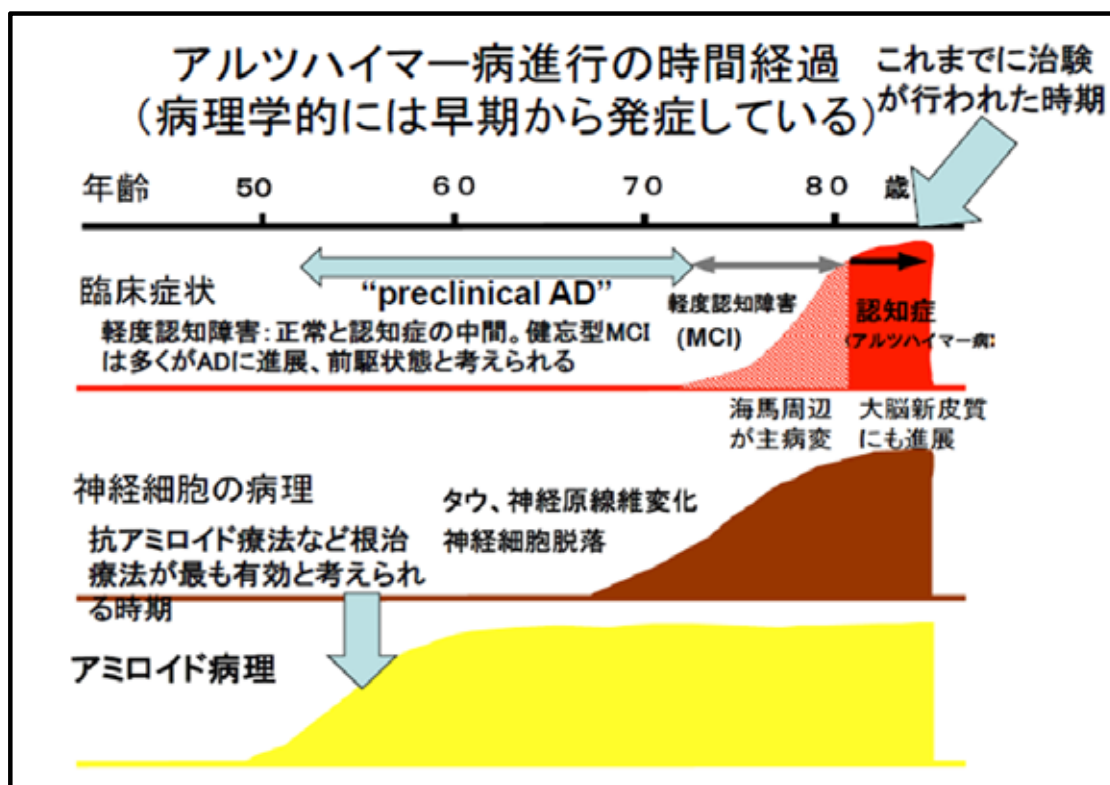
家族性 AD に関連する遺伝子変異 (アミロイド前駆体タンパク及びプレセニンの遺伝子変異など) の発見は、AD における Aβ 仮説の強い根拠となっている。今回の専門医へのヒアリングにおいても「AD の病態は、基本的に Aβ 蓄積の存在で起こる下流の事象である」、「MCI 移行においては、Aβ 蓄積が重要なリスクファクターである」等、Aβ 仮説を肯定する意見が聞かれた。

一方、Aβ 仮説に基づいた治療薬の研究開発が進められているが、未だ軽度～中等度の AD 患者を対象とした第 3 相臨床試験で有用性を示した薬剤はない。その原因として、神経細胞障害が既に進行している AD では、Aβ の蓄積抑制を目的とした治療が有効な時期を逸していると考えられており、専門医のヒアリング意見も同様であった。AD では認知症発症の 20 年前から脳

¹³ Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med. 2016.8(6):595-608.

内に Aβ の蓄積が始まり、発症時にはリン酸化タウの蓄積、それに続く神経細胞障害が進行していることが、画像検査等の技術進歩により明らかとなった（図表 3-2）。そのため、MCI 更にプレクリニカル AD からの介入開始が必要という潮流にある。

図表 3-2 AD の病態経過



(東京大学・岩坪威先生提供)

現在、Aβ 仮説の検証に向けて MCI あるいはプレクリニカル AD の被験者を対象とした予防介入試験が開始されている。Aβ 仮説の検証は、AD 克服に向けた研究開発の中で重要な位置付けを占めている。このような AD 治療薬の研究開発の背景をもとに、「予防・治療薬の臨床試験 (予防介入試験)」、「早期診断に向けた研究開発」、及び「病態メカニズム研究」に関して、ヒアリング調査を実施した。

ヒアリングの質問票を以下に示す。

質問4. 「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）：AD」克服に向けた研究開発の現状と課題について

Q4-1 革新的なAD治療薬の創製のため、臨床試験における有効性評価指標、患者リクルート、及び新薬承認審査等について、現状の問題点と今後の展望について、お聞かせください。

Q4-2 MCI、プレクリニカルADの早期診断に向けた、バイオマーカー探索あるいは分子イメージング技術研究について、現状と展望をお聞かせください。

Q4-3 AD治療薬の研究開発の基盤となる、病態メカニズム解明・病態モデル等研究について、現状と展望をお聞かせください。また、ADの克服に向けた、新しい研究動向について現状と展望をお聞かせください。

3-1 予防・治療薬の臨床試験（予防介入試験）

Aβ仮説に基づく予防・治療薬の開発に向けた臨床試験（予防介入試験）の現状、臨床試験における有効性評価指標及び患者リクルート等について、現状の問題点と今後の展望を専門医にヒアリングした。

（1） 予防介入試験

1) 予防介入試験の現状

PETによる脳アミロイド画像診断技術や脳脊髄液Aβ42などのバイオマーカー測定技術が進歩し（本章3-2参照）、ADの病態変化を有しているが認知機能が正常な被験者（プレクリニカルAD）を対象にした予防介入試験が開始されるようになった。

- ✓ DIAN試験とAPI試験は、遺伝性ADを対象とした試験である。遺伝性AD患者数は少ないものの、少数例でもエビデンスが得られる。
- ✓ 予防介入試験の中でも最も注目している試験は、抗Aβ抗体、及びBACE阻害薬を評価しているDIAN試験である。また、抗Aβ抗体、BACE阻害薬、及びAβワクチンを評価するAPI試験も注目している。

AD の主な予防介入試験を、図表 3-3 に示した。

図表 3-3 AD の主な予防介入試験

名称	対象 (年齢)	介入時期	MMSE (CDR)	薬剤名 (会社名)	フェーズ
DIAN-TU	ADAD の家族 (18-80)	プレクリニカル～MCI～軽度 AD	(0～1)	Solanezumab (Eli Lilly), Gantenerumab (Roche Chugai)	II/III
NexGen	ADAD の家族	プレクリニカル～MCI～軽度 AD	(0～1)	JNJ-54861911 (Janssen/Shionogi)	III
API-ADAD	PSEN1 E280A の家族 (30-60)	prodromal, mild AD	24 以上	Crenezumab (Genentech)	II
API-Generation Study	ApoE4 を 2 コピーもつ被験者 (60-75)	プレクリニカル	24 以上	CNP520/CAD106 (Novartis)	II/III
A4 trial	アミロイド PET 陽性健常者 (65-85)	プレクリニカル	25-30 (0)	Solanezumab (Eli Lilly)	III
A3 trial	アミロイド PET 陰性健常者 (60-75)	プレクリニカル	(0)	BACE 阻害薬 (予定)	—
EARLY	AD の危険因子をもつ正常者 (60-85)	プレクリニカル	(0)	JNJ-54861911 (Janssen/Shionogi)	II/III

- DIAN-TU (Dominantly Inherited Alzheimer Network-trial unit); 常染色体優性遺伝性 AD (Autosomal Dominantly AD; ADAD) の予防と治療のため抗 Aβ 抗体 (Solanezumab, Gantenerumab) を用いた 2 年間の臨床第 II/III 相試験 (<https://www.endalznow.org/studies/dominantly-inherited-alzheimers-network-trials-unit-dian-tu/washington-university-school>)
- NexGen (DIAN-TU Next Generation); 160 例の発症前または軽度の症候が出現した変異遺伝子キャリアを対象とし、2 種類の疾患修飾薬を同時に使用した試験 (Bateman RJ, et.al. The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: Adaptive design and disease progression model. *Alzheimer's Dement.* 2017 Jan;13(1):8-19)
- API-ADAD (Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal Dominant Alzheimer's Disease Trial); ADAD 家系であるコロンビアの PSEN1 E280A 遺伝子変異の大家系の未発症キャリアを対象にした試験 (<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.046>)
- API-Generation Study (Alzheimer's Prevention Initiative Generation Study); AD の最大の危険因子である ApoE4 を 2 コピーもつ健常者を対象にした試験 (<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.595>)
- A4 trial (Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease); アミロイド PET 陽性の孤発性 AD を対象にした試験 (Sperling RA, et.al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med.* 2014 Mar 19;6(228):228fs13.)
- A3 trial (Anti-Amyloid Prevention of Alzheimer's Disease); AD 発症リスクはあるがアミロイド PET 陰性の健常者を対象に脳 Aβ 沈着が阻止できるかを探索する試験 (<http://grantome.com/grant/NIH/R01-AG054029-01>)
- EARLY (An Efficacy and Safety of JNJ-54861911 in Participants Who Are Asymptomatic at Risk for Developing Alzheimer's Dementia); アミロイド PET 陽性または脳脊髄液 Aβ42 低値の者を対象に BACE 阻害薬である JNJ-54861911 の有用性を探索する試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02569398)
- 抗 Aβ 抗体; Solanezumab, Gantenerumab, Crenezumab
Aβ ワクチン; CAD106
BACE 阻害薬; CNP520, JNJ-54861911

我が国も、現在進められている予防介入試験のいくつかに参加している。その現状に関する専門家ヒアリングのコメントを、以下に紹介する。

- ✓ DIAN-J 試験は顕性遺伝疾患を対象とした国内初のグローバル研究である。米国の DIAN 試験のプロトコルを日本の治験環境に適応させ、承認されるまでに 1～1.5 年を要した。また、検査項目が権利の問題で使用できないケースもあった。

- ✓ 日本が参画している常染色体優性遺伝性 AD (ADAD) 家族を対象とした DIAN-J 試験において、2017 年時点で 8~9 症例が集まっているが、国内全体的には未だ症例エントリー数は少ない。ADAD 家系が、特定の変異遺伝子を保有するが故に差別を受けることがないよう、また適切な医療及び支援を受けることができるような体制・仕組みの推進に努めることも必要である。治験施設では、遺伝カウンセリングを導入している。
- ✓ DIAN-J 試験に積極的に参加される ADAD 家系も見受けられている。
- ✓ A3 試験及び A4 試験は、孤発性 AD を対象とした試験である。国内のある大学で実施した A4 試験の被験者スクリーニングにおいて、リクルート 130 名中、治験登録数は 13 名である。13 例の治験登録者においても病態進行にばらつきが大きく、統計学的には 5,000 人程度の大規模試験が必要である。この症例数は、遺伝性 AD を対象とする試験の症例数の約 10~50 倍に相当する。

MCI あるいはプレクリニカル AD の被験者を対象とした予防介入試験に先行して実施された、軽度 AD 患者を対象とした臨床試験結果¹⁴等に対するヒアリング結果を以下に示す。

- ✓ 2016 年 12 月に発表された Solanezumab (Eli Lilly 社) の Expedition 3 試験では、プライマリーエンドポイント以外の項目はすべて有効性を満たしている。複数の薬剤で同じような有効性が確認されれば、Aβ 仮説は検証できる。
- ✓ Aβ 仮説は間違っていたと考えている研究者も一部にいるかもしれないが、欧米では資金を投じて本仮説の検証を進めている。AD に対する抗 Aβ 抗体である Bapineuzumab 及び Solanezumab は、いずれも認知機能低下の改善効果は示さなかった。一方、軽症 AD に対する Solanezumab の治験 Expedition 3 (2016 年 12 月公表) では、認知機能 (ADAS-Cog14) 低下を抑制したが、効果の程度 (11% Less Decline) は臨床的な意義を示すには充分でなかった。Aducanumab の第 1b 相試験では、探索的臨床評価項目である CDR-SB 及び MMSE を解析したところ、投与 3 年目でも臨床的な有用性が持続していた。
- ✓ MCI において Aβ が一番重要な要因であることは間違いないが、AD 患者の病理解剖や病態モデルマウスの結果でしか Aβ 仮説を示す根拠がなかった。今後、臨床試験で検証する段階にある。ただし MCI から 2~3 年で認知症が急速に進行するメカニズムは未だ解っていない。
- ✓ Aducanumab は Aβ 陽性患者の Aβ を減らすことがアミロイド PET で確認され、認知

¹⁴ Liu-Seifert H, Andersen SW, Lipkovich I, Holdridge KC, Siemers E (2015) A Novel Approach to Delayed-Start Analyses for Demonstrating Disease-Modifying Effects in Alzheimer's Disease. PLoS ONE 10(3): e0119632. doi:10.1371/journal.pone.0119632

機能が改善することから、予防だけでなく発症時期でも効果を示す可能性がある。

- ✓ Aβ蓄積に続いて観察されるタウ蓄積自体を抑えることの意義も不明であるが、抗体やワクチンなどの治験薬が臨床試験に入っており、今後の結果待ちである。

MCIを対象としたMerck社のBACE阻害薬の試験は、2018年2月に中止が発表された¹⁵。2019年に、早期ADを対象としたBiogen社抗のAβ抗体Aducanumab (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02477800) の試験成績が明らかになる予定である。

(2) 臨床試験（予防介入試験）における有効性評価指標及び患者リクルート

1) 有効性評価指標

AD治療薬の臨床試験において、認知機能、日常生活動作、及び全般的臨床症状評価等が、主要あるいは副次評価項目として設定されている。近年、脳内Aβが陽性で、認知機能正常であるプレクリニカルADより介入するという考えのもと、予防介入試験が進められている。被験者に適した認知機能評価に関して、現状や問題点、今後の展望についてヒアリングした。

- ✓ 現在、A4試験では、早期の認知機能障害の検出に鋭敏と言われている、新しい指標であるADCS-PACC (the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Preclinical Alzheimer Cognitive Composite) が使われている。本指標に関して、認知機能検査の準備、講習、データのクオリティチェックまでを受託できる国際的CROが2~3社あり、利用できる。
- ✓ 今後、ADの治療に関しては予防医療が中心になると考えられ、プレクリニカルADでは認知機能の変化は微小であり、MMSE等の従来の認知機能検査では満点をとる被験者ばかりである。アミロイドPETは診断では有用だが、短期間の評価には適しておらず、コストもかかり施設も限られるので、PETに代わる簡易なバイオマーカーが薬効評価の指標になることが望ましい。
- ✓ 認知機能評価法の中には、ライセンス料が発生するものがあり、それを支援する組織としてJ-DCS (Dementia clinical support) が発足している。

2) 患者リクルート

プレクリニカルADに対する薬剤の評価にあたっては、疾患の進行リスクが高い被験者を適切に選択できることが重要である。患者（被験者）リクルートの現状、問題点、最近の取り組み等について意見が聞かれたので、以下に紹介する。

- ✓ 疾患修飾薬の治験で一番大変なのは被験者のエントリーである。被験者を集めるのに数年必要であり、アミロイドPETにもコストがかかる。エントリー率が低く、スクリーニング10人中、数人がエントリーできればよい方である。そのため、事前に被験者を絞り

¹⁵<https://endpts.com/merck-just-dashed-the-last-remaining-hopes-for-its-industry-leading-bace-drug-for-alzheimers/>

込んでエントリー率の高い集団を作ることが重要であり、海外に追随して日本でもIROOP¹⁶が動き出した。

- ✓ IROOP では若い人の登録が多く、治験エントリー率も低くなる。その対策として funnel アルゴリズム¹⁷を用意し、2段階のレジストリとする方法も考えられる。最初のレジストリである程度ハイリスクな登録者に funnel コホートに移ってもらい、さらなる絞り込みをかけ、その次に trial-ready なコホートを作れば、治験のエントリー率が高くなるだろう。
- ✓ AMED プレクリニカル研究が開始された。「プレクリニカル AD にどういった認知機能を指標とすれば薬剤の開発に有用であるか」を探索することが最大の目的である。プレクリニカル AD は MMSE を実施しても満点をとる被験者ばかりであるので、満点がほぼ取れない認知機能試験を定期的実施して僅かな変化を検出し、今後の治験に利用できればよいと考えている。
- ✓ 新オレンジプラン、IROOP、AMED プレクリニカル研究、久山町コホート (AD は一部) 等、観察研究がバラバラに行われている。米国では AD 専門の治験病院が作られており、そこで治験を行える環境ができています。

(3) 臨床試験（予防介入試験）における今後の展望

近年の創薬開発において、疾患バイオバンクの利活用が活発になっており、AD バイオバンクの充実もまた重要である。しかしながら企業の研究開発を目的とした、AD バイオ検体の利活用には制限がある。AD バイオバンクの充実・利活用に向けた、現状の取り組みについてもヒアリングの中で聞くことができたので、以下に紹介する。

- ✓ J-ADNI では、血液サンプル及び脳脊髄液が採取・保管されており、また患者背景とともにアミロイド PET データもあり、有益なバイオバンクである。J-ADNI のサンプルを使った血液バイオマーカー測定の要望が出ている。生体試料を分与する委員会を立ち上げ、申請書を提出してもらい、アカデミックな調査に意味があるプロジェクトにはサンプルを提供している。
- ✓ 複数の企業から J-ADNI 血液サンプル利用の要望も来ているが対応ができず、体制整備の遅れに悩んでいる。多くの場合は、単独の企業からそれぞれのプロジェクトで検証したいという要望であるが、企業単独のプロジェクトに血液サンプルを提供するには各施設で得られたサンプル使用の同意文書などハードルがある。例えばヒューマンサイエンス振興財団でコンソーシアムを作ってくれれば提供しやすい。米国の ADNI では企業にサンプルを提供している実績もあるため、国内でも実施を進める必要がある。

¹⁶ IROOP：産官学から提供される最新の情報により認知機能低下予防やあたまの健康増進に関する国民の知識向上を図ると共に、ひとりひとりが自身や大切な家族のために役立てることを目的とするインターネット健常者登録システム

¹⁷ Funnel(ファンネル)アルゴリズムとは1辺を共有する三角形リストの始点から終点までの最短経路を求めるアルゴリズムをいう。

- ✓ 新規な血液バイオマーカーの文献報告は多いが、バリデーション試験が進まないことが一番大きな問題である。この問題の解決には、(アカデミアと) 検査会社との共同研究体制が必要である。

予防介入試験は多大な症例数が必要であり試験期間も長い。先行している欧米の予防介入試験サポート状況に関するヒアリング結果は以下のとおりである。

- ✓ 米国では GAP (the Global Alzheimer's Platform) Foundation が設立され、AD のグローバル治験をサポートし、年間 50 億円程度をサポートしている。製薬企業で、疾患修飾薬を狙う会社は、アカデミアと共同でレジストリできる体制を作る必要がある。日本におけるレジストリは国立長寿医療研究センターや国立精神・神経医療研究センターで開始されている。
- ✓ 欧米では Prevention for Alzheimer's Disease を旗頭にプレクリニカル AD あるいは MCI に焦点を当て、アカデミアと企業が連携して臨床試験を進めている。企業からも臨床試験を成功させるため、アカデミアと共同でレジストリできるようなシステム作りを行うように政府等へ訴えるべきである。また、我が国では産学共同レジストリ体制の枠組みをどのように作れば企業に入ってもらえるか、治験を強化するための枠組みを作れるかという点も課題である。

以上のように、現状の予防介入試験では、認知機能評価法や患者リクルート等の課題が残されており、その課題の解決に向けて様々な取り組みが開始されていた。

更に 2018 年 2 月、業界向けガイダンス「AD 初期段階の治療のための新医薬品開発 (ガイダンス案)「Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment. Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE)」が FDA より公表された。当ガイダンスの中では、AD ステージを 4 段階に再定義し、Stage 1 患者を対象とした臨床試験における主要評価項目に、バイオマーカーを挙げている。「AD 克服に向けた積極的な姿勢である」との専門医コメントが聞かれた。我が国においても、AD 治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン策定が目指されている。

3-2 早期診断に向けた研究開発

AD の早期診断に向けた研究開発の現状と展望について、専門医のヒアリングを行い、AD の早期診断に向けた現状の整理、課題の抽出を行った。

(1) 脳脊髄液検査

脳脊髄液中のアミロイド β (Aβ42) 及びタウ (t-tau あるいは p-tau) が ELISA 等により測定できるようになってきている。これらの二つを組み合わせることにより、高い精度で AD を診断することが可能となり、臨床的意義も確立されてきている。

一方、脳脊髄液採取は侵襲性の高い手技であることから、汎用可能なバイオマーカーとはなりにくく、どれだけ早期から活用できるかが課題である。また、バイオマーカーとして確立されるためには多くのデータが取得され、それらが標準化されることが必要である。

データの取得促進のためには、保険収載されることも重要である。現在、リン酸化タウの測定に関しては保険収載されているが、今後、A β についても収載されることを望む意見は少ない。

1) 脳脊髄液中 A β 42、及び t-tau あるいは p-tau の測定

- ✓ 健常人 54 人、MCI 患者 70 人、AD 患者 55 人について Luminex アッセイ (t-tau、p-tau、A β 42 を同時に測定可能) により脳脊髄液中のバイオマーカーの測定を行っている。健常人の脳脊髄液 (コントロール) のサンプルが取得できているのが特徴である。その結果、従来の報告通り AD 患者の脳脊髄液中の A β 42 は低い値を示した。p-tau は MCI から上昇し、AD でも同レベルの値を示した。t-tau は MCI で少し高い値を示し、AD では更に高い値を示した。AUC 換算で A β 42 と tau の比率を出すと、かなり診断の感度が高くなり、これらの傾向は、US-ADNI の結果と同様である。

2) カットオフ値の課題について

- ✓ A β 42 及び p-tau のカットオフ値に、日本人とアメリカ人との間で差があることがわかってきている。そこで、新潟大学とペンシルバニア大学において、日本とアメリカで取得したプレクリニカルサンプルを同じ測定機器と試薬を用いて相互で測定し、比較を行っている。その結果、A β 42 及び t-tau は日米での相関は非常に高く、絶対値は新潟大学の方が少し高く出る傾向があるものの、AUC の比率では、両者ともほぼ 1 に近い値を示している。
- ✓ 一方、サンプルを輸送すると、p-tau は輸送前より高い測定結果を示す傾向を示す。脳脊髄液中の濃度測定に関しては、容器への吸着傾向、施設間差などが報告されており、採取や測定条件により結果に差異があることが明らかになってきている。今後、測定条件を標準化する課題が残されている。

3) その他の注目因子について

- ✓ TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) は、多発骨嚢胞と白質脳症を主体とする稀少常染色体劣性遺伝疾患である Nasu-Hakola 病の病因遺伝子として同定されている因子である。ヒトにおいて、TREM2 は AD の発症前に変動することが確認されている。また、中枢神経の慢性炎症は AD の病態進行に大きく関与していると考えられており、脳脊髄液中の TREM2 は、慢性炎症の指標になり得るとして期待されている。TREM2 が、中枢神経の炎症に抑制的に作用しているのか、あるいは促進的に作用しているのかは不明であり、治療標的分子候補としての結論には達していない。
- ✓ その理由の一つとして、TREM2 の作用が AD の病期によって変化している可能性も考え

られる。そのために、動物モデルによる検証を行った際には、種々の異なる結果が得られることとなり、TREM2 の作用を考察する際、混乱が生じる原因の一つになっているのかもしれない。もし、中枢神経の慢性炎症と AD の発症メカニズムの関係が明確になれば、創薬につながる可能性が考えられ、その際は、TREM2 がバイオマーカーになると同時に創薬ターゲットにもなることが期待される。

(2) 画像検査

1) アミロイド PET イメージング

アミロイド PET イメージングとは、 ^{11}C や ^{18}F などの陽電子放出核種（ポジトロン）で標識されたプローブを静脈内投与し、プローブの脳内集積を撮像することによって A β の脳組織中濃度を計測する技術である。

AD において認められる老人斑は A β ペプチドからなり、アミロイド前駆体タンパク質からタンパク質分解酵素により生成する。過去には、正常死体脳の剖検において、認知機能が正常であっても A β が蓄積していることが確認され、加齢性の変化であることが示唆されていたが、A β の PET イメージング技術により、生体の脳内状況を確認できるようになってきた。その結果、AD 発症の 15~20 年前より A β の蓄積は始まっており、認知機能が正常な 60 歳代では 10%、70 歳代では 20~30% の人で A β 蓄積が確認されている。

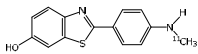
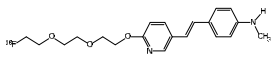
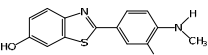
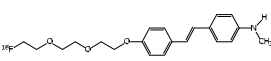
A β がどの程度脳内に蓄積されると AD を発症するか否かは不明であるが、A β 蓄積の顕著な人の発症リスクは、蓄積の少ない人より数倍~5 倍高いことが明らかになっている。認知機能に異常のない健常者の脳内 A β 量と AD 発症者の A β 量に関するデータの蓄積が求められている。

① アミロイド PET プローブの現状と課題

現在最も広く臨床研究に利用されている化合物は、米国ピッツバーグ大学の Klunk らによって開発された ^{11}C 標識 6-OH-BTA-1（古典的アミロイド蛍光染色試薬であるチオフラビン T 誘導体を ^{11}C ラベル化したもの）であり、Pittsburgh Compound B (^{11}C -PiB) と呼ばれている。 ^{11}C -PiB は投与後 50~70 分で脳内 A β 蓄積を検出することが可能であるが、半減期が 20 分と短く、課題となっている。

施設によっては、サイクロトロンを所有し、PET プローブを製造している場合もあるが、サイクロトロン施設は建設費用、維持費用とも高額であるため、企業が製造・販売するためには、半減期の長い PET プローブ分子が求められている。そのような状況下、長い半減期が期待できる ^{18}F (半減期 110 分) 標識 PET プローブが 3 種類開発されてきている。すなわち、Eli Lilly/Avid 社の Amyvid™（世界中で販売、日本でも最近販売、薬事承認、保険未収載）、GE Healthcare 社の Vizamyli™（保険未収載）、及び Piramal 社の Neuraceq™ が承認されている（図表 3-4）。

図表 3-4 アミロイドPET一覽

プローブ	標識	構造	開発団体・企業	特徴
PiB	¹¹ C		ピッツバーグ大学	アミロイドの染色剤として知られる。Thioflavin-Tの誘導体。Aβ線維に対する結合親和性は高い。 ¹¹ C標識体のため、各施設での標識合成が必須である。
Florbetapir (Amyvid™)	¹⁸ F		Avid	florbetabenと同様。ただし、正常組織からのクリアランス速度が優れる。
Flutemetamol (Vizamyl™)	¹⁸ F		GE Healthcare	PiBのF標識体。Aβに対する結合親和性高。PiBに比べると脂溶性が高く、白質組織に非特異的に集積しやすい。
Florbetaben (Neuraceq™)	¹⁸ F		Piramal	ステルベン誘導体であるSB-13をもとに開発された。Aβ線維に対する結合親和性はやや低い。

(岡村ら, アミロイドイメージング・タウイメージングの現状と展望, 日薬理誌, 2015; 146:144-9)を参考に医療ニーズ調査班作成)

② ADの診断への利用

現状のADの診断は、神経心理検査、続いて脳血流SPECTやMRI画像検査により行われるが、専門家であっても正しく診断される割合は、70~80%程度である。

一方、アミロイドPETでは正しく診断可能であるため、実際には必要のない患者へのAD治療薬投与の防止と、適切な治療を行うために有益である。ただし、AB蓄積は、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症の一部、健常人においても検出されるため、AD診断の際には注意が必要である。アミロイドPETでの異常所見は、MCIからADへのコンバート予測に有用とあれているが、AD診断上、必須の検査項目には含まれていない。

③ 認知症発症予測・予後予測としての活用

アミロイドが沈着する脳部位は共通しており、後部帯状回から楔前部、頭頂葉、前頭前野などの大脳皮質及び線条体に高い¹¹C-PiB集積がみられる。

MCI患者において、アミロイド沈着は6割程度に認められ、MCIの段階で既に大脳皮質の¹¹C-PiB集積はほぼピークに達している例が認められる。そのような症例では、高確率でADに移行するとされている。MCI患者でアミロイド沈着がある場合は、70%以上が3年以内にADを発症する。そのため、MCI前後のステージでのアミロイドPETの使用は、ADへの進行を予測する上で有効であると考えられる。

米国では、疑わしいAD、MCIでの予後予測、及び早期発症の3つがアミロイドPET診断の適応となっている。日本では、疑わしいAD、早期発症がアミロイドPET診断の適応とされて

おり、MCI での予後予測は除外されている。

④ 保険償還への動きと規制対策

アミロイド PET の保険償還の働きかけを、5 学会団体（日本核医学会、日本神経学会、日本老年医学会、日本認知症学会、日本老年神経医学会）が行っている。高額な負担であっても、アミロイド PET イメージング検査を希望する人は多いであろうとの予測があるが、医療経済の圧迫が危惧されることから、規制により制限する方向で議論されている。保険償還対象としては、「55 歳未満の AD 早期発症者に限定」で検討されている。55 歳未満の早期発症者は少ないが、働き盛りの頃であり、患者の QOL を維持していく上で意義があると考えられる。

アミロイド PET イメージング剤の適正使用のために、アミロイド PET を実施する側の医師には、認知症関連学会による所定の研修が義務づけられている。また、画像の適切な読影のために、読影する医師は PET 用薬剤の販売等を行う企業が実施する Web 上 e-ラーニング講習、日本核医学会の講習と試験による認定制となっている。受講医師は増えてきている。

海外では、イギリスとスペインはアミロイド PET を保険収載済みである。米国では、保険償還できるかどうかの検討として、標識アミロイド PET の有効性を評価中であり、日本ではどのようなケースに保険適応すべきかの議論が必要であると考えられる。

⑤ 診断上の注意点

現在 AB に対する種々の抗体医薬が臨床試験中であり、その際アミロイド PET は必須の検査項目になっている。しかしながら、現在のアミロイド PET のプローブは、プロトフィブリルやオリゴマーには結合せず、AB が凝集した状態（凝集 B シート）のみを検出している。そのため、AB オリゴマーに対する抗体医薬の臨床試験の患者組み入れに ^{11}C -PiB を用いたアミロイド PET を用いた場合は、AB オリゴマーが確認されたわけではなく、AB の凝集した状態を指標に評価しなければならないことから、注意が必要である。

2) タウ PET イメージング

タウ PET は、脳内に認められる異常タウタンパクの蓄積を、陽電子放射断層撮影法を用いて可視化する画像検査である。タウも加齢に伴い脳へ蓄積されることが知られ、20 歳台から海馬への蓄積が認められるが、海馬のみに蓄積しても認知機能には影響しない。海馬から大脳皮質へとタウの蓄積が広がり、もともと大脳皮質に蓄積している AB と共存すると毒性が強まり、AD を発症すると考えられている。また、海馬では、AB の蓄積は少ないが、タウが蓄積した海馬に AB の沈着が加わると発症すると推測されている。タウの沈着、拡散と脳ネットワーク機能との関連が注目され、精力的に研究されている。

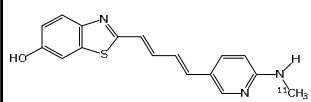
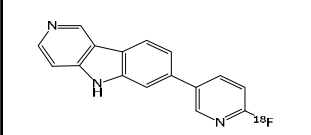
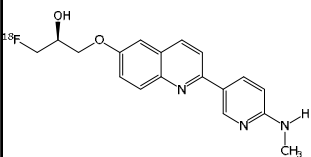
認知症高齢者の中で進行の遅い患者では、タウ沈着量が多いことが明らかになっており、原発性加齢性タウオパシー（PART）と呼ばれている。PART 患者では、海馬でのタウ蓄積（海馬萎縮もある）が多いが、大脳皮質には広がらない点が特徴的であり、アミロイド型認知症と区

別が可能である。しかしながら、抗 Aβ 抗体の効果は期待しにくいと理解されている。このことは Aβ 仮説以外にも AD 発症にかかわる因子があることを示唆していると考えられ、AD 患者の分類が今後必要になるかも知れない。

① タウ PET プローブ

代表的なタウプローブ分子、及びその特徴を図表 3-5 に示した。東北大学のタウプローブ分子 ([¹⁸F] THK-5351) は Monoamine oxidase B にも結合し、アストロサイトの活性化をみている可能性もあり、また、脳内炎症及び神経炎症は病態に関わりがあるので、病態全体をみている可能性もある。特異性の高いタウ PET プローブ分子は、Merck 社、Roche 社、Piramal 社が開発している。

図表 3-5 代表的なタウPETプローブ

プローブ	標識	構造	開発団体・企業	特徴
PBB3	¹¹ C		放射線医学総合研究所	AD患者でタウ病変が後発する側頭葉内側部への集積高。タウトランスジェニックマウスで脳内タウ病変を高感度に検出可能であることが確認。画像のダイナミックレンジがやや狭い。光により異性化しやすい。
T-807 (AV-1451)	¹⁸ F		シーメンス (Avid Radiopharmaceuticals) で臨床評価	タウ線維への結合親和性、選択性高。Aβ、α-synuclein、TDP43等の他タンパク質によるミスフォールディング病変は非検出で、背景ノイズ少、コントラスト優。動物実験で優れた脳移行性を確認。Preclinical ADを対象とした予防的介入研究にも導入され、側頭葉内側部に加え大脳皮質(側頭葉)へも集積上昇。
THK-5351	¹⁸ F		東北大学、GE Healthcare	タウ病理像が好発する海馬・側頭葉下部に集積。AD患者では認知症重症度と集積量が強く相関し、軽度認知障害を含む軽症例で、側頭葉に限局して集積し、重症化に伴って他の皮質にも拡大する傾向。白質組織への結合性低。コントラスト良。日本において臨床評価実施中 (UMIN00025518)。

(岡村ら. アミロイドイメージング・タウイメージングの現状と展望. 日薬理誌, 2015; 146:144-9) を参考に医療ニーズ調査班作成)

② AD の診断への利用

現在、タウ PET の有効活用に関して検討が行われている。タウの蓄積、すなわち神経原線維変化は認知機能とよく相関すると言われている。タウの蓄積は、脳が萎縮する前から検出されるが、脳の萎縮が進行すると、逆にタウ沈着が減少する (マイクログリアにより貪食されると予測される)。このような状況から、Aβ の蓄積後に続いてタウの蓄積がみられた時点が、治療介入時期という治療戦略案がでてきている。

そのため、アミロイド PET、タウ PET、MRI (萎縮) の 3 種類で診断できることが望ましく、

治療戦略も立てやすい。脳脊髄液中タウも測定可能であるが、タウ PET ではタウの蓄積部位も視覚で確認できることから、大きなメリットがあると考えられ、診断への活用が期待される（脳脊髄液タウも神経心理検査と相関があると言われている）。さらにタウ PET は、AD 早期診断のみならず、他の疾患との鑑別や、新規 AD 治療薬の臨床試験時のサロゲートマーカー、あるいは、コンパニオン診断薬になりうる可能性もあり、大きく期待されている。

3) その他の PET への取り組み

AD の発症や進行に慢性炎症が関与していることが推測されており、慢性炎症の指標として TREM2 が期待され、脳での炎症に関する細胞としてはグリア細胞が注目されている。アストログリア、オリゴデンドログリア及びミクログリアの 3 種のグリア細胞のうち、特にミクログリアは中枢神経の炎症に関与していることが知られている。AD 進行における脳内炎症を把握するために、ミクログリアの活性化を PET で可視化する研究も進められている。

(3) 血液バイオマーカー

バイオマーカーの中でも、簡便で安価な血液バイオマーカーによる診断法の開発は、今後の AD 治療にとって重要な課題であると考えられる。国内外で実用化されている血液バイオマーカーはなく、多くが検討途上にあるが、AD の非専門医でも測定できる血液バイオマーカーであれば治療・診断が大きく変わると期待できる。

しかしながら血液を用いたバイオマーカー開発には、①BBB（脳血液関門）により脳の可溶性タンパク質が血液中には 1%程度と移行しにくい、②血液中にはバイオマーカーとなるタンパク質の分解酵素が含まれている可能性がある、③脳からの移行、あるいは分解酵素活性には個人差がある可能性がある、④脳脊髄液に比べ、血液は種々の成分（脂質、タンパク質、細胞成分等）が多く含まれており分析が難しい、等の問題があり、いかに高い精度で測定できるかが重要とされる。しかし、逆に言えばバイオマーカーの探索に際して何が問題かがわかっているため、疫学的手法も含め研究が加速されることが望まれる。

1) 血液バイオマーカー候補

ヒアリングで挙げられた注目されている血液バイオマーカー候補を以下に記載する。

① A β 40/ 42 比

国立長寿医療研究センターと島津製作所は、質量分析システムを用いた AD 血液バイオマーカーについて、現在用いられている脳脊髄液や PET イメージングの検査に匹敵する高い精度の A β 蓄積の検出法を確立したと発表した¹⁸。血液中の A β 40/42 比を測定することにより、約 95% の精度で血液データから脳内 A β の蓄積を評価することが可能である。どのくらいの割合で脳か

¹⁸ Nakamura A. et. al., High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. Nature. 2018 Feb 8;554(7691):249-254. doi: 10.1038/nature25456. Epub 2018 Jan 31
<http://www.nature.com/nature>

ら血液に移行するか、あるいはどのくらいの割合で分解するかを比率で評価することにより、高精度になっているとされる。また抗体ビーズ法による免疫沈降後、質量分析で測定することで高感度化されており、今後、更なる検証が重ねられ、早期の実用化が期待される。

末梢血中の A β 40/42 比でカットオフ値を決めて脳アミロイド PET 診断に誘導することが有益であるとの意見もあった。末梢血中の A β 40/42 比もまだ高価な診断方法であるため、企業の参画による低価格化が期待される。

② リン酸化タウタンパク (p-tau)

血液中 p-tau を特異的に定量できる超高感度定量系の開発が世界で初めて国内で報告され、認知症患者の脳の病理を反映するマーカーとして期待される¹⁹。バイオマーカーとして確立するにはさらなるバリデーションが必要であるが、測定の簡便性の点からも血液中 p-tau の実用化のニーズは高い。

③ デスモステロール

デスモステロールはリポドミクスにより発見され、対照者と比較して AD 患者の血中で有意に低く、デスモステロールが低ければ MMSE が低い傾向がある。例数の追加等、今後の検証が必要とされている²⁰。

④ マイクロ RNA (miR-501-3p)

マイクロ RNA (miR-501-3p) は 2 つのコホート研究で有意差が認められ²¹、MMSE と相関も取られている。今後の実用化が期待される。

2) 課題

血液バイオマーカー候補に共通する課題として、測定技術（再現性、生体試料の採取手順、保管の標準化）、サンプルの質、測定キット、PC 標準化、バンクの構築、現場への活用が挙げられた。上記候補以外にも盛んに研究がなされており、論文報告が後を絶たないが、検証や活用の途上である。研究費の獲得や企業との協同が必要であるとの意見があった。これらの課題を解決することで実用化に進められる可能性がある。

また、脳脊髄液中のバイオマーカーやアミロイド PET と血液バイオマーカーとの相関を調べるために、J-ADNI における血液サンプル（脳脊髄液、アミロイド PET を測定済み）が有用であり、企業も測定に用いることができるように整備が検討されている。

¹⁹ AMED プレスリリース 2017 年 9 月 5 日 (https://www.amed.go.jp/news/release_20170905.html)

²⁰ Sato Y. et al., Reduced plasma desmosterol-to-cholesterol ratio and longitudinal cognitive decline in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement (Amst)*. 1(1):67-74 (2015) . doi: 10.1016/j.dadm. 2014. 11.009. eCollection 2015 Mar

²¹ Hara N. et.al, Serum microRNA miR-501-3p as a potential biomarker related to the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2017; 5: 10. Published online 2017 Jan 31. doi: 10.1186/s40478-017-0414-z

(4) 遺伝子検査等

遺伝子検査の意義としては、単一性遺伝子について確定診断が可能であることが挙げられる (AD 全体で約 1%)。その他では、遺伝子を層別し、患者に適した薬を処置できるようになることが想定される。がんではプレシジョン・メディシンとして一般的であるが、AD においても最適な治療法を最適なタイミングで提供するために遺伝子検査は期待できる。AD が単一の病態ではなく、最終的に A β 蓄積による神経細胞の退行性変性が症状として現れるまで診断が付きにくいという現状を考えると、遺伝子検査により AD 層別化・発症予測が可能になることを期待したい。

日本人 AD の GWAS 解析では APOE が高いリスク遺伝子になっている。APOE4 を保有している高リスク者は AD を早く発症することが分かっており、年齢設定などの制限を加えて APOE4 保有者に何らかの薬剤を投与するという流れができれば、AD 患者の 5~6 割は解決できるとの意見があった。

APOE4 ヘテロ接合と比して、ホモ接合では、A β 42 量が低下している。p-tau についても APOE4 アレルを持っていると高くなる傾向にあり、プレクリニカル AD とされる人の多くは APOE4 が関連しているとの意見があった。一方で、APOE4 アレルがあっても脳脊髄液中の A β 42 が高い/低いを説明できない患者のケースもあり、現状では APOE は有用だが孤発性 AD の補助診断には用いるべきではないとされている。

また、エクソソームに関しては、J-ADNI におけるエクソソーム解析において、500 人で 91 バリエーションが見出された。今後サンプルを増やして解析することが望まれる。

レアバリエーションだが AD 発症の寄与が大きい因子についても近年注目されており、プレセニリン 1 遺伝子 (PSEN1)、プレセニリン 2 遺伝子 (PSEN2)、アミロイド前駆体タンパク遺伝子 (APP) の変異を持っていると AD の発症年齢が若いとされる。次世代シーケンサー (NGS) による解析で明らかになったレアバリエーションとして TREM2 p.R47H があるが、日本人ではこの頻度が極めて低く、健常人における TREM2 p.R47H バリエーションの頻度は 0.08% (解析サンプル数 ; 4,688 症例) と、欧米人の約 10 分の 1 である。

また、複数の小さな遺伝子リスクをポリジェニックリスクスコアとして算出する手法がある。2015 年に Escott-Price ら²²が、2017 年に Rahul S らが論文で報告²³した。ポリジェニックリスクスコアで実発症年齢との相関も取れている。

以上のように、A β の蓄積が AD を発症する原因であるという仮説のもとに、より簡便で有用なバイオマーカーを見出そうという試みが精力的に進められているが、現時点で AD を直接診断できるバイオマーカーは確立されていない。また、最終的に A β 蓄積に至るものの、その前に

²² Escott-Price V. et.al. ; Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain*. 2015 Dec 138(12): 3673–3684.

²³ Rahul S. Desikan et.al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med*. 2017 Mar.14(3): e1002258.

診断が可能で、かつ早期に治療介入ができるかが課題となっていると考えられる。A β 蓄積に至る過程は依然として不明であり、種々の可能性が追求されているというのが現状であろう。

3-3 病態メカニズム研究

(1) 病態メカニズム研究 (AD 病態の新たな理解)

予防法・治療法の確立に向けた AD の病態メカニズム研究の現状と展望について、A β 、タウタンパク、エピジェネティクス関連分子 BRCA1、TREM2、青斑核、APP ノックインマウス、並びに認知予備能に関してヒアリングで以下の意見があった。

1) アミロイド β (A β)

- ✓ in vitro では A β が神経細胞障害を惹起することから、A β に何らかの毒性があることは明らかである。それぞれの過程の進行に、中枢神経の慢性炎症が関与しているとも考えられている。
- ✓ MCI において A β が一番重要なリスクファクターであることは間違いない。しかし、MCI から 2~3 年で症状が急激に進行する症例のメカニズムは解明されていない。
- ✓ 海馬は AD 病変で最も障害を受ける部位であることから、海馬が AD 病変の主領域と考えている基礎研究者は多いが、実際には海馬の老人斑蓄積はごく少数であり、AD 病変の代表的部位ではない。
- ✓ AD の剖検結果から、タウ蓄積は主に側頭葉内側面から開始されるが、A β 蓄積は広範囲で開始される。脳に A β が蓄積すると、タウ蓄積が側頭葉内側面に留まらず拡がることから、A β にタウの拡散を促進する何らかの作用があると考えられている。
- ✓ AD 発症の 15~20 年前から A β の蓄積が始まっており、認知機能が正常な 60 歳代で 10%、70 歳代で 20~30%に A β の蓄積が認められる。A β 蓄積が AD 発症に関連するか否かは不明であるが、高リスクであることは知られており、AD 発症リスクは A β 蓄積のある症例で数倍~5 倍高い。
- ✓ MCI 患者では、A β 蓄積は 60%程度に観察される。A β 蓄積のある MCI 患者の 70%以上が 3 年以内に AD を発症する。一方、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症の一部や健常人でも A β 蓄積は検出され、アミロイドが蓄積する脳部位は共通している。
- ✓ 海馬での A β 蓄積は少ないが、タウが蓄積した海馬に A β の沈着が加わると AD を発症すると推測されている。タウの蓄積、拡散と脳ネットワーク機能との関連が注目され、精力的な研究テーマになっている。A β 蓄積の経時的推移は、MCI で既に蓄積がほぼ最大量であり、AD 発症時には数%程度の増加のみである。 β セクレターゼ阻害薬等の治験の失敗は、投与時には既に A β が蓄積しているためと考えられ、A β 蓄積が進むより早期に治験薬を評価する方向に進んでいる。

2) タウタンパク

- ✓ リン酸化タウについても APOE4 アレルがあると高くなる傾向にあり、プレクリニカル AD の多くは APOE4 が影響していると想像されている。現在、注目されているのは、血漿中のリン酸化タウの測定だろう。血漿中のリン酸化タウと髄液中の A β との相関性は検出できた。今は様々なサンプルのタウ測定を検討している。
- ✓ 健常人でも加齢に伴い脳内にタウの蓄積があり、側頭葉内側面、特に海馬でタウが蓄積してくる。20 歳台から海馬への蓄積が認められるが、海馬のみへのタウの蓄積は認知機能障害には影響せず、軽い記憶障害に留まるのが正常老化である。海馬から大脳皮質へタウ蓄積が広がり、元々大脳皮質に蓄積している A β と共存すると毒性が強まり、AD を発症するとの考えもある。
- ✓ A β は *in vitro* で神経細胞障害を引き起こすが、*in vitro* でタウが蓄積する現象は再現できていない。AD 病変に関連する神経障害は、タウ蓄積が最初の現象ではなく、A β が蓄積することで神経細胞の機能異常が長年続き、その結果としてタウが蓄積された後、タウのリン酸化に至ると考えている。
- ✓ 認知症高齢者の中で進行が遅い患者ではタウ沈着量が多いことがわかっており、原発性加齢性タウオパシー (Primary Age-Related Tauopathy : PART) と呼ばれる。PART 患者は、海馬タウ蓄積(及び海馬委縮)が多いが、大脳皮質には広がらない点が特徴的であり、アミロイド型の認知症とは区別できる。従って、PART 患者には抗 A β 抗体の効果は期待しにくいと理解されている。
- ✓ タウ蓄積は認知能とよく相関する。タウ蓄積は脳萎縮前に検出されるが、脳萎縮に移行すると、タウ沈着は減少する。おそらく、ミクログリアによりタウが貪食されると推測される。A β 蓄積後に続くタウ蓄積がみられた時点が治療介入時期という治療戦略案がでてきている。

3) エピジェネティクス (BRCA1:Breast cancer type 1 susceptibility protein)

- ✓ 脳は、肝臓や腎臓に比べて壊れやすい臓器であり、タンパク質は死後分解等があることから、AD サンプルのメタボロームや RNA 解析は難しい。一方、ゲノムは配列が大きく変わることはない。死後分解にも強く、神経細胞特異的に解析できる遺伝子は、神経細胞中の核のゲノム情報となり、エピゲノム情報も保持されている。エピゲノム情報とは下流の遺伝子の調節を担っている機構であり、間接的な遺伝子変化と理解できる。
- ✓ エピジェネティクスの解析結果から、A β 蓄積と AD 発症の関連性の一端が分かってきた。メカニズムは検討中であるが、A β は神経細胞のゲノム DNA を破壊する。つまり、神経細胞の中のゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームという階層別の制御システムが障害され、最終的に神経細胞の機能が低下する。細胞のゲノム DNA の配列、高次構造などが生涯保持されているとは考えにくく、老化、時間経過によってゲノム DNA

は変化する。AD では、ゲノム DNA の変化が加速する、あるいは、修復機構が障害されると考えている。

- ✓ AD 患者の死後脳をエピジェネティクス解析した結果、乳がんの原因遺伝子である DNA 修復酵素の BRCA1 が高発現し、BRCA1 上流のプロモータ部分のメチル化が低下していた。BRCA1 発現とメチル化の変化は、AD 患者の神経細胞において DNA を修復する BRCA1 が量的に必要となり、BRCA1 発現が増加するが、細胞質で増加した BRCA1 がタウと結合して機能が低下し、更に DNA が障害された結果と考えられる。
- ✓ BRCA1 発現におけるタウと Aβ の関係において、AD 病態において時間軸的にタウの方が早期から蓄積しているが、タウの蓄積を Aβ が加速させる。早いのはタウで原因は Aβ であると考えている。また、Aβ が結果的に DNA を障害するため、障害に反応して BRCA1 の発現が増えると考えている。
- ✓ エピジェネティクス異常は AD 発症の原因ではなく結果である。AD 病態における BRCA1 の発現増加は、DNA 障害の結果と考えられ、創薬の標的にするのは難しい。また、BRCA1 とタウの結合阻害が考えられるが、BRCA1 とタウの結合様式は線維の絡み合いのように複雑であり、やはり創薬の標的にするのは難しい。タウに結合しない BRCA1 類似の DNA 修復タンパク質を発現させ、BRCA1 を補完して DNA 障害の進行を阻止できる可能性はある。あるいはタウの凝集阻害剤でタウさえ除去できれば、BRCA1 の DNA メチル化は変異しないので BRCA1 の機能は復活する。なお、AD 脳では BRCA1 以外の DNA 修復酵素は上昇していない。
- ✓ 創薬の場合、基礎的にも臨床的にも、タウが溜まる前のプレクリニカル AD で Aβ 対処する重要性が分かってきた。最近の基礎研究結果から、通常、ゲノム DNA は正確に制御されているが、AD 患者の脳ではゲノム DNA の制御が緩くなっている。DNA のメチル化機構だけでなく、ヒストン制御なども正確に制御されておらず、将来的な創薬標的として DNA の制御機構を正常に戻す薬剤が考えられるが、標的は不明である。
- ✓ AD 診断へのエピジェネティクス変化の利用を考えており、J-ADNI 保管の末梢血サンプルを用いて試験を予定している。最近データが出てきており、末梢血の Aβ40/42 比が有望な診断方法になるのではないかと考えている。

4) Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2 (TREM2)

- ✓ TREM2 はミクログリアを介した Aβ の除去に関与していることが推察されている。TREM2 の作用は、AD の病期によって変化している可能性も考えられる。もし、TREM2 による炎症メカニズムが解明できれば、創薬につながる可能性が考えられる。
- ✓ APOE4 に匹敵する AD のリスク遺伝子として注目されてきている。

5) 青斑核

- ✓ 青斑核は、脳幹にあるノルアドレナリン作動性ニューロンを含む神経核であり、大脳、海馬、脳幹、脊髄などの部位に軸索を投射している。ノルアドレナリンは、ミクログリアの炎症性サイトカイン産生を調節している。
- ✓ 青斑核は、老化初期より脱落することが知られ、投射先の脳部位でミクログリアによるAβ貪食能が低下し、Aβ蓄積を招くと推察されている。
- ✓ 青斑核は、ストレス負荷により投射先でのノルアドレナリン放出が高まる。高齢者において、適度なストレスがなくなる（例えば、世帯主の死をきっかけに農業を止める）と、認知症を発症する症例がある。青斑核の神経活動低下が、ADの発症に部分的に関与しているかもしれない。

6) APP ノックインマウス

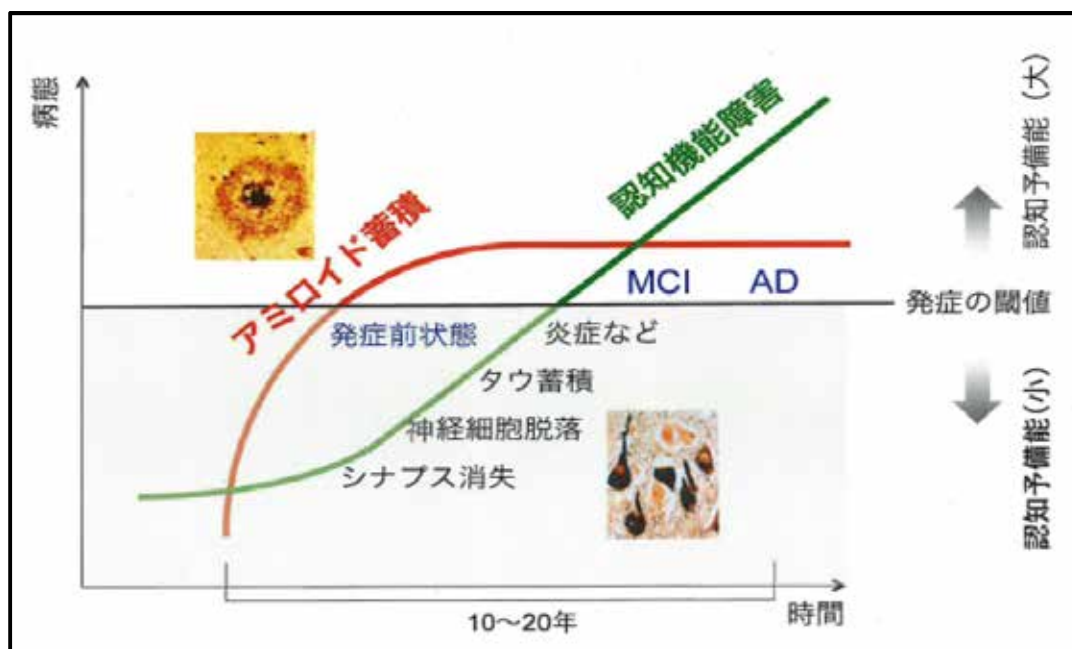
- ✓ 家族性AD遺伝子変異として同定されたAPPに着目したADモデルマウスが構築されてきた。
- ✓ APPを非生理的に過剰に発現させたAPP過剰発現マウスが、第一世代ADモデルマウスとして使用されてきた。しかし、過剰発現したAPPの記憶障害などの非生理的な効果が強く、また脳内のアミロイドの蓄積もAD患者との類似性が乏しいため、ヒトのADのモデルとして適切だとは言えなかった。
- ✓ 理化学研究所 西道先生らの研究グループは、この問題を解決するため、遺伝子の過剰発現法を用いずに、患者でみられる遺伝子変異と正常な遺伝子を“置き換える”方法（ノックイン技法）により「APP ノックインマウス」を開発し、解析を行ってきた。APP ノックインマウスは、患者の脳におけるアミロイドの蓄積に忠実なだけでなく、既存モデルでしばしば発生する研究途中での突然死が起きないため、ADモデルとして極めて有用なモデルと考えられ、現在250を超える世界中のアカデミア、製薬企業で使用されている。本モデルマウスは、既存のモデルに替わる世界標準となる可能性が高く、未解明のADの病態メカニズムの解明から、創薬や診断法の開発等、臨床応用のための研究に資する重要な研究ツールやリソース基盤になると期待されている。
(http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140414_1/)

7) 認知予備能

- ✓ 認知予備能という概念がある。教育歴や生涯学習等は、昔から認知症のアンチリスクになると言われており、教育や生涯学習による認知症予防効果は、認知予備能という概念からも解釈されている。最近になり、認知予備能の実体がシナプス数なのか、別の要因か、という研究が始まった。認知予備能の大きさにより、脳の病変が同じでも、症状として表面化する認知症の重症度が違ってくる可能性がある。

- ✓ 認知予備能の考えが提唱された有名な例は Nun Study（修道女研究）²⁴である。101歳で亡くなった修道女の死後脳の剖検を行ったところ、Aβの蓄積やタウの凝集が認められた中等度ADの病理所見を示していたが、生前に認知機能障害を発症していない症例であった。Nun Studyの症例は認知予備能が高く、さらに修道院の生活習慣により、認知症の発症が認められなかったものと推測されている。
- ✓ 例えば、MCIになり家にこもっていた人が運動や活動を行うように生活習慣を改善できた場合、見た目の認知機能が一度上がり、症状が遅れて出てくると思われる。ただし、認知予備能の実態が不明なため、定量できるか否かは不明である。
- ✓ 認知予備能には閾値が存在すると考えられており、閾値を高くするには脳のネットワークの活性化が有効であろう。脳のネットワークの活性化の度合を定量化・数値化する試みが、fMRI等で進められている。何が認知予備能を担っているかが分かれば、認知予備能を活性化する創薬も考えられる。
- ✓ エビデンスはないが、生活習慣等による認知症予防は、認知予備能の閾値を高めているのかもしれない。

図表 3-6 認知予備能の概念



(柳澤勝彦、Cognition and Dementia, Vol.11, No.4, 2012, p.40 より転載)

²⁴ D Iacono, et.al. The Nun study: clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. Neurology. 2009 Sep 1;73(9):665-73.

(2) ビッグデータ (遺伝子解析)

AD 発症は遺伝的要因と環境要因が複雑にかかわっていると考えられており、ビッグデータの解析結果からリスク因子や防御因子を同定し、予防法や治療法を確立することは大変重要である。AD 原因遺伝子である PSEN1、PSEN2、APP の変異を持つ患者の発見は、Aβ 仮説を支持する遺伝学的な知見となっている。AD 病態の理解深化に繋がるビッグデータとしてのゲノム解析や疫学研究について、ヒアリングでの情報を交えて概要を以下に報告する。

マイクロアレイを用いた数万人規模の GWAS 解析、続いて NGS による網羅的なゲノム情報が効率的に得られるようになり、AD 発症に関与するリスク遺伝因子や防御的遺伝因子が同定されている²⁵。APOE に匹敵する AD リスク遺伝因子が同定され、これまで同定が困難であった低頻度のレアバリエント (PSEN1、PSEN2、APP) が AD 発症の新たなリスクとなることが判明している。

リスク遺伝因子と防御的遺伝因子の同定は、AD 病態の理解深化の助けとなる。AD リスク遺伝因子である APOE は、脳内では主にアストロサイトで産生され、APOE 受容体を介して細胞内へのコレステロール輸送を司り、AD の病態への関与が考察されている。APOE は AD の脳内で形成される老人斑に Aβ とともに共局在する。APOE のアイソフォームの違いが Aβ 凝集に影響を与えること、または Aβ の分解及び脳内からの排出を遅延させること等が考えられている。

アイスランド及び欧米でそれぞれ約 2,000 人を対象とした解析結果から発見された TREM2 は、AD 発症リスクを増加させる²⁶。TREM2 は、ミクログリアを介した Aβ の除去に関与していることが推察されている。

3-4 まとめ

本章では、Aβ 仮説に基づく予防薬・治療薬の開発に向けた臨床試験 (予防介入試験)、早期診断に向けた研究開発、及び予防法・治療法の確立に向けた研究に関するヒアリング調査結果を報告した。

AD は、発症前の「予防」こそが本疾患の克服に繋がるという潮流になっており、AD 研究は、早期診断 (特に発症前の診断)、及び予防医療の実現が目指して行われている。

(1) AD 予防介入試験の現状と課題

1990 年代に提唱された Aβ 仮説は、疾患原因とその後の生理変化について、現在でも最も有力な仮説となっている。本仮説に基づいて研究開発された治験薬の、AD 患者を対象とする臨床試験の失敗から、これら疾患修飾薬については発症前からの介入が重要と考えられ、プレクリ

²⁵ 原範和、池内健. アルハイマー病のゲノミクス: リスク遺伝子と防御遺伝子. 実験医学 Vol.35 No.12 97-103.2017

²⁶ Thorlakur Jonsson et.al., Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):117-27.

ニカル AD を被験者対象とした予防介入試験が進められている。AD は、緩徐進行性の神経変性疾患であり、病態モデルを用いた AD 研究には限界があることを考えると、予防介入試験（臨床試験）は、Aβ 仮説を検証する上でも重要であると考えられる。

予防介入試験は、欧米中心に開始されているが、現在我が国でも、遺伝性 AD 家系（DIAN-J 試験）あるいはプレクリニカル AD（A4 試験）の日本人を対象に予防介入の検証が展開されている。DIAN-J 試験は、遺伝性 AD を対象としており、少数例でエビデンスが得られることもあり、注目している専門医も見受けられた。

A4 試験は、孤発性 AD を対象とした試験であり、AD の予防医療実現において意義が高い。本試験では、有効性評価の新指標 ADAC-PACC（早期の認知機能障害の検出に鋭敏とされている認知機能評価の指標）を用いた被験者の正確な認知機能評価を進めているが、試験エントリーについて適切な患者リクルートが低率であるなどの課題がある。事前に被験者を絞り込んでエントリー率の高い集団をつくることは重要であり、海外に追従して我が国では IROOP が動き出したが、被験者への絞込みの工夫が今後の課題となっている。

米国では AD 専門の治験病院があり、治験環境が整備されている。一方、我が国においては、各大学病院の治験整備に頼るところが大きく、総合的な治験環境整備は立ち遅れている。これら適切な被験者のエントリー率向上、治験環境の整備は、予防介入試験を遂行する上で解決すべき共通した課題である。

（２） 発症前の早期診断の現状と課題

脳脊髄液検査や画像検査の研究開発の進歩は、発症前の病態を把握できるようになり、予防介入試験の実施を可能としたという意味で、予防医療実現に向けて大きな貢献を果たしている。また、脳脊髄液中の Aβ 及びタウ測定値の二つを組み合わせることにより、高い精度で AD 病態が把握できるようになり、AD 病態の理解深化に繋がっている。アミロイドやタウの PET イメージング研究においても、PET プローブの質的改良と実用化に向けた研究が進められており、今後さらに AD 病態の理解に貢献すると思われる。

脳脊髄液検査は侵襲性の問題があり、画像検査は検査費用面や検査施設が限定される等の問題がある。AD の予防医療実現においては、スクリーニング検査に適した簡易かつ安価なマーカー、特に血液バイオマーカーへの期待は大きい。予防介入試験における治験薬の有効性評価の指標としても血液バイオマーカー等の検査法の確立が望まれる。血液バイオマーカー候補として、血液中の Aβ40/42 比、リン酸化タウ等が有力な候補として挙がっており、さらなる検証及び実用化検討が進められている。

（３） 病態メカニズム解明の現状

Aβ 蓄積から認知機能障害に至る病態メカニズム解明の現状について以下にまとめた。Aβ の蓄積、それに続くタウの蓄積は、PET イメージング検査により検証されている。神経細胞死の結果生じるとされる脳萎縮も、MRI 検査で認知症の患者で観察されている。認知機能低

下に至るまでの脳内の病態変化とその経時的な推移は、ほぼ検証されていると思われるが、各病態が次の過程に進行するメカニズムについては未解明な部分が多い。

エピジェネティクス研究により、DNA 修復酵素 BRCA1 のプロモータ領域のメチル化低下等の新しい知見が得られており、A β 蓄積の結果との関連性が考察されている。患者の GWAS 解析などにより、炎症に関わるリスク遺伝子が発見されており、病態の進行過程において、神経炎症の関与が予想され、解明に向けた研究も進められている。

また、病理組織学的な所見と臨床症状との関連性には不明な点が多く、脳萎縮などの病理変化を有していても認知機能低下を来さない症例が報告されている。病理変化に拮抗する何らかの能力（認知予備能）が影響しているのではないかと注目され、認知予備能の実体解明も開始されている。

NGS による網羅的なゲノム情報解析により、AD リスク遺伝子の研究が進められ、TREM2 変異は A β 蓄積に影響を及ぼすとの知見が得られている。青斑核の神経活動は、投射先の脳部位における A β の除去に関わっている可能性がある。APP 家族性変異をもつ APP ノックインマウスは、A β 仮説に立脚した病態メカニズム解明に有用であり、多くの研究施設で用いられている。これらの病態メカニズム研究が進展し、創薬研究に発展することを期待したい。

(4) 強化すべき研究課題

1) A β 仮説の検証を含めた AD 病態メカニズム解明

創薬の研究開発にあたり、病態メカニズムに関する知見は欠かせない。A β 仮説は現在、予防介入臨床試験で検証段階にある。AD 病態の理解深化のため、GWAS 解析データに加えて、今後 AD に関するビッグデータ（IROOP、AMED プレクリニカル研究等）の収集も予定されている。それらビッグデータが有機的につながり、AD の病態メカニズム解明が加速されることを期待する。

2) スクリーニング検査に資するバイオマーカー測定法の確立

「設備が整っていない医療機関でも診断できるような低侵襲性の血液バイオマーカーが必要である」という意見があるように、日頃通院しているかかりつけ医でも早期に確定診断されることが望ましく、スクリーニング検査に資するバイオマーカー測定法の確立が重要な課題と思われる。

2018 年 2 月、FDA ドラフトガイダンスが公表され、プレクリニカル AD のバイオマーカーの重要性が増している。血液バイオマーカーのなるべく早い臨床現場への登場を期待したい。

血液中 A β 40/42 比やリン酸化タウの測定技術の確立、並びに AD 病態モデルとして有用な APP ノックインマウスの作製は、我が国の AD の基礎研究の成果である。今後の我が国の AD 研究、特に「A β 仮説の検証を含めた AD 病態メカニズム解明」、「スクリーニング検査に資するバイオマーカー測定法の確立」に期待したい。

第4章 先制医療・予防医療の実現ならびに認知症の進行防止に向けた社会的取り組み

前章で記述したとおり、「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）：AD」の克服に向けて、発症前からの治療介入（先制医療・予防医療）の有用性が検証段階であり、プレクリニカル AD における早期診断、将来の認知症発症予測を目指したバイオマーカー、並びに画像診断の研究開発などが盛んに進められているが、これらの研究開発から新薬が世に出て、治療に貢献するためには多くのハードルを越えなければならないことも理解された。

AD の先制医療・予防医療の実現に向けては、新薬開発とは別の視点からの課題解決も必要である。ここでは、認知症の進行防止も含め、様々な社会的取り組みや政策について、ヒアリング調査を実施した。

質問票を以下に示す。

質問 5. 「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）：AD」克服に向けたその他の取り組みについて

Q 5-1 AD の予防医療（非薬物療法も含む）に向けた取り組み、並びにアルツハイマー型認知症患者の重症化の進行防止と介護に関して、臨床からみた現在の問題点と今後の展望をお聞かせください。

4-1 先制医療・予防医療の実現に向けた取り組み

(1) 生活習慣等への予防介入

60 歳から 77 歳までの高齢者（1,260 名）を対象に、生活習慣等への介入によって認知機能障害の予防効果を示したフィンランドの FINGER 研究²⁷がある。60 歳から食事療法、運動、脳のトレーニング、血圧管理など様々なプログラムを 2 年間実行した生活習慣改善群は、対照群と比べて、認知機能低下のリスクが低いことが示されている。このモデルは、現在、World Wide FINGERS という形で、地理的及び文化的背景の異なる米国、欧州、シンガポール、オーストラリア等で検証が進められている²⁸。

一方、我が国における生活習慣による認知症予防介入の取り組みは未だ十分とは言えない状況である。しかし、認知課題と同時に運動を行うコグニサイズ（図表 4-1）は、脳と体の機能向上を目指すユニークなプログラムで、特に MCI 患者の認知機能の維持・向上に寄与するこ

²⁷ FINGER 研究：フィンランドで実施された大規模縦断研究。認知機能が年齢相応かやや低いと判断された 60～77 歳の高齢者 1,260 人が対象。無作為に約半数に対して、食事・運動・認知トレーニング・血管リスクモニタリングから成る介入を 2 年間継続。対照群には、一般的健康アドバイスを実施。2 年後の神経心理学的検査（Neuropsychological test battery : NTB）の結果スコアは介入群の方が良好で、NTB スコアの減少も少なかった。


²⁸ <http://wwfingers.com/>

とを主眼としている。本プログラムについては、「生活習慣による認知症予防介入の標準化に近い位置にある」という声があり、我が国独自の予防介入方法の確立が期待される。

図表 4-1 コグニサイズ

コグニサイズとは？

コグニサイズとは、国立長寿医療研究センターが開発した運動と認知課題（計算、しりとりなど）を組み合わせた、認知症予防を目的とした取り組みの総称を表した造語です。英語の cognition（認知）と exercise（運動）を組み合わせて cognicise（コグニサイズ）と言います。Cognition は脳に認知的な負荷がかかるような各種の認知課題が該当し、Exercise は各種の運動課題が該当します。運動の種類によってコグニステップ、コグニダンス、コグニウォーキング、コグニバイクなど、多様な類似語があります。コグニサイズは、これらを含んだ総称としています。



（国立長寿医療研究センター・ホームページ：<http://www.ncgg.go.jp/cgss/department/cre/cognicise.html>）

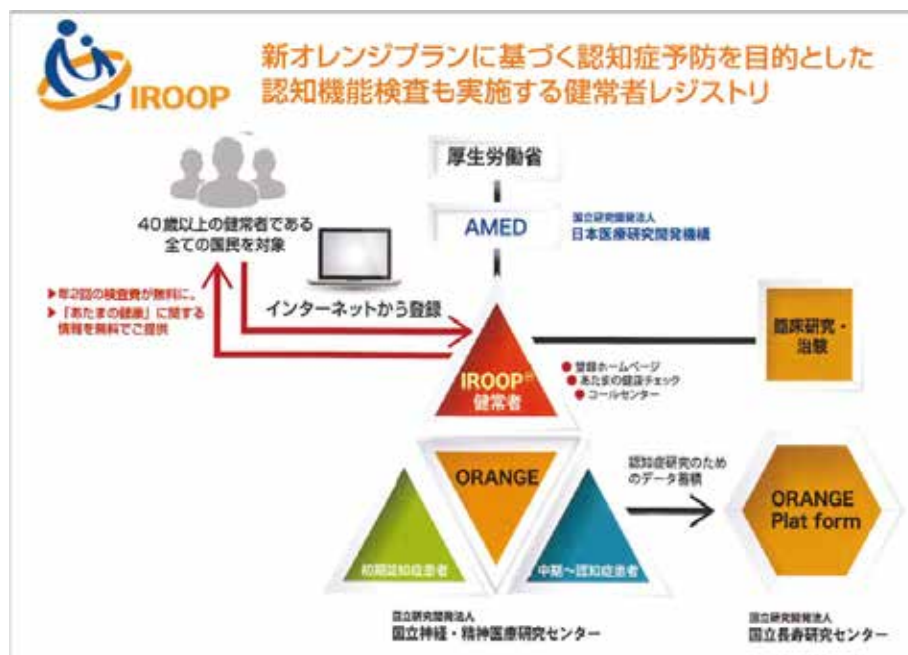
（2）被験者レジストリの整備

先制医療、予防医療の確立には、予防的介入試験によるエビデンスが必須であるが、疾患修飾薬の治験での大きなハードルは、被験者の治験へのエントリーである。アミロイドイメージングのコストがかかる上に、スクリーニングした被験者 10 人中数人しか治験に入らないという現状に対して、健常者向け情報登録システム IROOP が、2016 年から運用開始され、認知症発症前の被験者レジストリの整備・充実化が国全体として進められている（図表 4-2）。

IROOP の登録数は 2017 年末で約 5,000 人（目標は 3 万人）である。先行している米国では、Brain Health Registry に 5 万人が登録しており、登録数アップに向けて、インターネットでヒットしやすいような工夫や努力がなされている²⁹。

²⁹ <http://www.brainhealthregistry.org/>

図表 4 - 2 IROOP



(NCNP プレスリリース : <http://www.ncgg.go.jp/orange/news/20160623.html>)

(3) 先制医療、予防医療に関する費用対効果

現在、様々な予防介入臨床試験が進められており、2019年以降、順次予防介入試験の結果が公表されるが、ヒアリングでは、先制医療・予防医療の実現にあたって、医療コスト面を懸念するコメント・意見が少なくない。

我が国の認知症の社会的損失額は、年間約14.5兆円と推計されている(図表4-3)。また、「認知症発症を5年遅延することができれば、経済的な効果を算出する価値がある」という意見もある。海外では、認知症発症を5年遅延したケースでのコスト試算が進められている³⁰。

加えて、次のような意見もあった。本疾患の先制医療・予防医療の実現には、医療を超えて広く議論する必要がある。

- ✓ 薬価の高い抗体医薬は早期治療とし、その後の維持療法は低分子薬とするのが理想であり、安価な低分子疾患修飾薬の登場が望まれる。
- ✓ 遺伝的にハイリスク、もしくは若年性AD等、経済的な損失が大きい患者層に優先して、処方認可することも考慮する必要がある。

³⁰ https://www.alz.org/documents_custom/trajectory.pdf

図表 4-3 認知症患者数と経済的損失

	アメリカ	イギリス	世界	日本
人口 (認知症患者数)	3.16億人 (AD 520万人)	0.64億人 (認知症：81.5万人)	70億人 (認知症>3500万人)	1.27億人 (認知症：460万人)
コストの総計	2140億USD	173億USD (263億GBP)	6040億USD	約1200億USD (約14.5兆JPY)
内訳	直接1500億USD (Medicare 1130億USD, Medicaid 370億USD) 間接640億USD	医療費43億GBP 公的介護費 103億GBP 家族介護費 116億GBP	直接3520億USD (うち医療984億USD) 間接2520億USD	医療費 160億USD (1.9兆JPY) 公的介護費 約550億USD (6.4兆JPY) 家族介護費 約530億USD (6.2兆JPY)
出典	Facts and Figures 2014; Alzheimer's Association US	Dementia UK: Second edition (2014); Alzheimer's society UK	World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia ;(Alzheimer 's Disease International)	厚生労働省研究班「認知 症の社会的コスト推計」 (慶應精神科・佐渡先生 ら)2015.5発表

1ドル=0.68ポンド=116.38円

(東京大学・岩坪威教授 提供)

(4) Public Private Partnership (PPP) の強化

2013年英国ロンドンで開かれたG8認知症サミットでは、世界的な取り組みの強化が強調され、2025年までに根本治療法の確立を目指すとしている。その実現のため、大規模で長期に及ぶ臨床試験の実施が必要であり、官民連携の共同体制（Public Private Partnership：PPP）が各地で展開されている（図表4-4）。

米国では、ADの研究費として、年間1,400億円が計上され、PPPとして、GAP（the Global Alzheimer's Platform）Foundation³¹が設立され、ADのグローバル治験について、年間50億円程度をサポートしている。英国Dementia Research Institute³²では、今後7年間の活動予算として英国の3団体から2.5億ポンド（約350億円）が確保されている。両国の姿勢は国家を挙げて、ADを始めとした認知症疾患及び脳神経系の研究開発において、世界をリードしようとする意気込みが感じられる。

我が国では、国立長寿医療研究センターが主導して、適時適切な医療・ケアを目指した認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究として、Orange Platformがスタートし、前向きコホートやMCI患者を対象とした被験者レジストリを推進する。この活動を含め、認知症克服への取り組みはPPPの枠組みで行われることが望まれているが、現状は必ずしも充実しているとは言いがたい。PPP参加に対する目的の明確化、統一化、活動をリードする公的機関及び

³¹ <http://globalalzplatform.org/>

³² <https://www.alzheimersresearchuk.org/>

関連する多数の学会の取りまとめなど、PPP 推進のための基盤条件の整備・充実が望まれる。

また、我が国における具体的な枠組みの構築と活用につなげることを目標とし、「認知症研究における国際的な産官学の連携体制（PPP）のモデル構築と活用のための調査研究（研究開発代表者：日本医療政策機構 黒川清代表理事）」が開始された。調査研究の成果を待ちたい。

図表 4-4 世界各地での PPP の取り組み



(<https://www.alzforum.org/print-series/664291>)

4-2 認知症の進行防止に向けた取り組み

(1) AD の理解促進（新オレンジプラン）

AD に対する患者あるいは家族の理解度・認識度の向上は、本疾患の先制医療・予防医療の実現に欠かせない。「家族の理解度・認識度が低ければ、早期受診や治療開始の適切な時期を逃す」、「学識の高い人も受診を嫌うケースが見受けられる」など、ヒアリングで指摘された。加えて、日頃から高齢者を診察しているかかりつけ医に、AD の理解促進や認知症対応スキルの更なる向上も求められている。また、小学校と中・高校で認知症について教える教科書や指導書が登場し始めている。

平成 27 年 1 月厚生労働省より、認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）が公表された³³。同プランでは、「認知症は誰もが関わる可能性のある身近な病気（Common disease）であると

³³ 「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～（新オレンジプラン）」：
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000072246.html>

いうことを社会全体として認識していくこと」を目指している（図表4-5）。実際に、「身近な病気としてのAD」という認識は浸透しつつあり、昔と比べて、軽症で来院する患者が増えてきた。新オレンジプランでは、認知症患者を含む高齢者が生活しやすい環境づくりや、認知症の予防や診断・治療、介護モデル等にわたる研究開発、認知症患者や家族への支援体制など、具体的できめ細やかな対応案が付け加えられた。

図表4-5 新オレンジプラン（一部抜粋）

認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン) 資料1	
～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～の概要	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 高齢者の約4人に1人が認知症の人又はその予備群。高齢化の進展に伴い、認知症の人はさらに増加 2012(平成24)年 462万人(約7人に1人) ⇒ 新 2025(平成37)年 約700万人(約5人に1人) ・ 認知症の人を単に支えられる側と考えるのではなく、認知症の人が認知症とともによりよく生きていくことができるような環境整備が必要。 	
新オレンジプランの基本的考え方	
認知症の人の意思が尊重され、できる限り住み慣れた地域のよい環境で自分らしく暮らし続けることができる社会の実現を目指す。	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生労働省が関係府省庁(内閣官房、内閣府、警察庁、金融庁、消費者庁、総務省、法務省、文部科学省、農林水産省、経済産業省、国土交通省)と共同して策定 ・ 新プランの対象期間は団塊の世代が75歳以上となる2025(平成37)年だが、数値目標は介護保険に合わせて2017(平成29)年度末等 ・ 策定に当たり認知症の人やその家族など様々な関係者から幅広く意見を聴取 	
七 つ の 柱	<ol style="list-style-type: none"> 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・介護等の提供 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、介護モデル等の研究開発及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

(2) MCIに対するケア、政策

MCI 患者数は、認知症患者に匹敵すると言われており、今後さらに増加することが予想される。予防医療的視点からも、MCI の医療、ケアの充実は、本疾患克服のメインテーマといえるが、解決すべき課題も多いことがヒアリングより明らかになった。

- ✓ MCI から AD への進行において、現在、脳の病変の進行自体を遅らせることはできないが、気持ちの状態や日常の活動状況によって、出てくる認知症の症状は変わる。加えて、生活習慣の改善と継続（食事、睡眠、運動、知的活動、社会的活動）ができるように指導することが大切である。
- ✓ 現在の介護保険は認知症が対象であり、デイケアや認知症カフェも認知症患者のためのもので、MCI 患者が行っても自分が来る場所ではないと感じるなど、MCI 患者に社会的居場所が無い。医師の定期的診察と投薬、介護保険、リハビリ型のデイケア等は、いずれも MCI では整備が不十分である。
- ✓ 家族も、MCI の時点ではまだ症状をひどく感じていないので、以前の調子できつくあたり

がちになり、家族関係が悪くなっているケースがある。MCI の段階から、家族も認知症とはどのようなものでどう変化し、どのように対応すべきかを学び実行すれば、かなり状況は変わってくるだろう。

(3) 認知症の介護・ケアに対する課題

認知症の介護・ケアの問題を指摘する意見もあった。

- ✓ ケアマネジャーなどの格差が大きいと感じる。認知症ケアに得意な人材、地域に差がある。医療にも格差はあるが、介護の格差を特に感じる。
- ✓ 患者は幸せになりたいと生きている。幸せに感じているか否かを測る指標は BPSD である。患者には、家族の心の中を読み取る力はあるので、怒られているのはわかるが、『なぜ』、『いつ』などの情報がなく、混乱して暴力を振るうといった状況に陥る。BPSD が起きなければ認知機能が悪くても患者は幸せではないだろうか。
- ✓ 病気の啓発はできているが、その後のケアに関する啓発が十分でない。どうしたら患者が幸せに生きていけるか、という目標が、社会で共有できていない。認知機能を完全に元に戻すことはできないが、そこが目標ではないことを、社会全体として理解しなければならない。

(4) 地域に合った認知症対策、体制作り

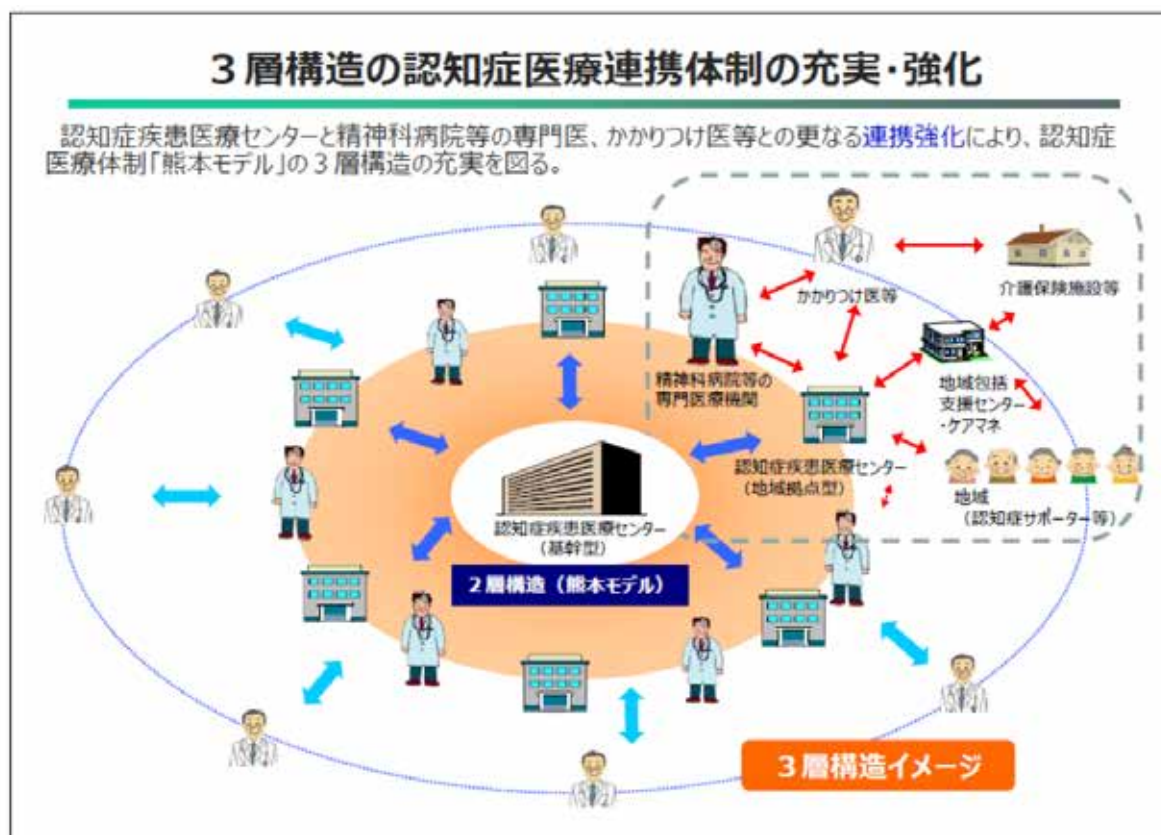
地域単位あるいは病院施設ごとで、その介護・ケアの充実が目指されている。

認知症対策の医療システムとして、熊本県独自の仕組みである「熊本モデル」³⁴が国内外で注目されている（図表 4-6）。基幹型認知症疾患医療センター（1 か所）と、30 分以内に来院、治療可能な施設として地域拠点型認知症疾患医療センター（9 か所）を配備し、CT 等で診断可能な 90%程度の患者は地域拠点型で診察し、残り 10%の患者（若年性やごく初期の診断の難しいもの）は基幹型で診察することを目指す、これら 2 層が有機的に連携する地域医療ネットワークシステムである。この医療ネットワークシステムの有用性が認められ、平成 22 年度からは国の補助事業において基幹型・地域型 2 つのセンター形式が用意され、全国の標準モデルとなった。

熊本モデルにおいては、基幹型で認知症専門医を育成し、地域拠点型に派遣する。派遣された医師はその地域の医師らとネットワークを形成し、医師やケアマネジャーらを育成するという 3 層の人材育成が可能となる。

³⁴ <http://www.kumamoto-ninchi.jp/center/>

図表 4-6 熊本モデル



「熊本モデルは、人口 10 万人くらいまでの地域に適したシステムであるが、大都市部では不適合な部分もあり、大都市部に適したシステムの構築が望まれる」との意見がある。

地域によって、地理的特性や人口動態等の背景が異なることも留意する必要がある。地域によって年齢構成が異なり、75 歳以上の人口は都市部では急速に増加し、もともと高齢者人口の多い地方では緩やかに増加する。大都市部では、複雑かつ多様な日常生活動作・思考が必要であり、地方部と比して必要とされる認知機能レベルが高い点など、ヒアリングでは、地域に適した認知症対策の医療体制を強調する意見があった。

第5章 まとめと考察

「アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）：AD」克服のために解決が必要な課題は何かを医療ニーズとして捉え、専門家にヒアリングを行い報告書にまとめた。

初めに、現在の医療におけるADの診断及び治療・ケアの現状と課題について、診療科や地域による実態や特徴に注目してまとめた。次に、予防介入試験、診断技術開発及び病態メカニズム研究に焦点をあて、研究開発の現状と展望をまとめた。最後に、ADの先制医療・予防医療の実現ならびに認知症の進行防止に向けた社会的取り組みについて、政策面も含めて現状と課題をまとめた。

（1）診断及び治療・ケアにおける医療現場の現状と課題

ヒアリングでは、診療科、医療機関の規模、地域などを考慮して、なるべく広範な意見、情報集約に努めた。その結果、診療科や地域により、現状と医療ニーズ（解決すべき課題）に特徴があることがわかった。

1）診断、治療の現状

最近の来院患者の特徴（病態ステージ）として、診療科（神経内科、精神科）や病院規模（大学病院、一般病院、クリニック）を問わず、MCI及び軽度AD患者が主な来院患者層となっている。ADに関する知識・情報が認知されるようになり、早期発見・治療の機運が高くなっていることが伺えた。精神科の場合にはBPSD症状を機に初診する、若しくは他の病院で対応が難しくなった後期AD患者が入院する傾向にあり、来院患者は病期の早期と後期の二極化が見られる。

神経内科では、画像検査及び脳脊髄液検査による診断を重視する傾向が見られる一方、大学病院の精神科では、必要に応じて画像検査を実施するが、問診、認知機能検査を重視するケースが認められる。このように診療科による診断の違いは、神経内科では、病因・病態の結果としてADを捉えるのに対し、精神科では認知機能及びBPSDなどの症状としてADを捉えていると考えられる。

一般病院やクリニックでは、診断は問診、認知機能検査が中心に行われている。アミロイドPETや脳脊髄液の測定は、日常診療では使用されない状況にある。患者に寄り添い、きめ細やかな対応が最優先であり、根本的な治療法がない現状も念頭に、患者にとって最も有益な診断方法が採られていた。

来院する患者に、地域の特性が反映されるケースがある。都市部の大学病院の精神科では、独居で不安となったMCI患者が一人で来院するケースがある一方、地方では仮にADが進行していても生活にそれほど支障なく暮らせる可能性があるため、認知機能の低下よりもBPSDの対応がより大きな課題となることもある。

治療の現状について、認知機能障害の治療薬は、主として個々の患者の背景や症状の違いによって使い分けが行われている。同じアセチルコリンエステラーゼ阻害薬でも、副作用プロフ

アイル、剤型、一日あたりの服薬回数が異なっているが、それぞれの患者に合わせた処方が行われている。MCI 患者については、生活習慣・生活基盤の改善指導がなされるが、AD へ進行することが予想される患者（MCI 中期以降）には、AD の薬物治療を実施することがある。

2) 診断、治療、ケアの課題

AD の診断方法として、現状の脳脊髄液検査やアミロイド PET、タウ PET は、身体的負担が大きかったり高価であるため、簡便で安価な診断法、特に血液バイオマーカーの要望が大きい。一方で、根本的な治療方法が無い現状では、AD の正確な診断の必要性を疑問視する声もあった。

早期診断による予防介入の観点から、抗 AB 抗体などの疾患修飾薬が登場すれば、AD 治療環境は大きく変化するが、その実現のために、プレクリニカル AD 患者での精神的変化や認知機能の低下を測定可能とする評価基準の標準化の必要性が指摘された。

治療目標に関する地域による差異として、大都市部では生活に支障があるほど AD が進行していても、地方では支障なく暮らせる可能性がある。治療目標は生活に必要な認知機能の維持であり、患者の生活する環境に合わせて対応すべきとの意見があった。

社会全体で認知症の患者と家族を支える基盤作りが必要で、ケアにおける人員不足を解決する必要がある。今後も増加が予想される独居の高齢者では、社会的な孤立により認知症が悪化することがあり、環境整備の必要性が指摘された。

3) 行動・心理症状（BPSD）の治療の現状と課題

BPSD で困る症状は、患者の置かれている環境によってそれぞれ異なり、その根本には、不安及び恐怖が共通して存在している。BPSD の治療の中心はケアであり、良いケアがあれば情緒面が安定し、BPSD は抑制あるいは軽減できる。しかし現状では、ケアの人員的不足や質の問題が存在する。また、一番身近な介護者である家族が、病状や発症時期などを良く理解することが重要で、そのためにも BPSD が始まる早期に診断を受けることが重要である。

BPSD に対する薬物治療は、十分なケアを行っても症状が改善されない場合の選択肢となっている。ガイドラインにおいて向精神薬の使用方法が示されており、薬物治療による軽い沈静化で、BPSD はある程度コントロール可能になってきている。現在、BPSD の症状のみに有効な薬剤は承認されておらず、既存の向精神薬は適応外使用の状態であり、保険適応を求める意見があった。

(2) 研究開発の現状と展望

前章で聴取した医療の課題を解決するために、進行中の研究開発の現状と展望についてヒアリングを行った。AD は「治療」ではなく、「予防」が最大の解決策であること、すなわち早期に診断、治療さらには予防を行うことの重要性と、それを実現するために解決すべき課題に注目する内容となった。

1) 予防・治療薬の開発に向けた臨床試験（予防介入試験）の現状と展望

脳脊髄液検査や画像検査等の進歩により、脳内の A β 沈着は認知症発症 20 年前より観察されることが明らかとなり、プレクリニカル AD を対象とした予防介入試験の動向に関心が寄せられている。これらの試験は、A β 仮説の検証としても大きな意味を持っている。

予防介入試験は欧米中心に進められており、我が国も DIAN-J 試験などに参加しているが、患者エントリーは十分でなく、治験プロトコルの標準化にも時間を要するなど課題が多い。早期の認知機能障害検出に鋭敏と言われている新しい指標（ADCS-PACC）の国際標準化も課題である。

予防介入試験では、認知機能の低下発症前に被験者をリクルートする必要がある、評価指標として、簡易なバイオマーカーの設定が重要で、特に血液バイオマーカーへの期待やニーズは大きい。

2) 早期診断に向けた研究開発

画像検査、脳脊髄液検査は、AD の病態把握と確実な診断法として確立されつつある。

一方、現状で PET 検査は、コストや調剤のハードルは高く、一般医療に展開するために、さらなる技術革新が望まれる。

脳脊髄液検査では、A β 42 及びタウの組み合わせにより、高い精度で AD を診断することが可能となる。データの標準化のためにも、早期の A β 42 の保険収載が望まれる。

簡便で安価なバイオマーカー、特に血液バイオマーカーによる診断法の開発は、今後の AD 治療にとって重要な課題である。A β 40/42 比や微量リン酸化タウ測定など様々な検討が進んでおり、研究のさらなる進展を期待するとともに、測定技術（再現性、生体試料の採取手順、保管の標準化）、サンプルの質、測定キット、PC 標準化、バンクの構築など、共通する課題への対応が望まれる。

3) 病態メカニズム研究

エピジェネティクスの解析結果から、A β 蓄積と AD 発症の関連性の一端が分かってきた。AD 病態における乳がん原因遺伝子である DNA 修復酵素 BRCA1 の発現増加は、A β による DNA 障害の結果と考えられ、病態を反映するマーカーになりうる可能性がある。

Nasu-Hakola 病の病因遺伝子として知られる TREM2 の変異は白人に多く日本人では稀であるが、APOE4 に匹敵する AD のリスク遺伝子として特に脳内の慢性炎症との関わりで注目されてきている。

病的に AD の所見を呈するが、認知機能障害を示さない例に対して、認知予備脳の考え方が提唱されている。認知予備脳の実体は何か、生理学的裏づけとして、脳のネットワークの活性化の度合を、fMRI 解析などによって定量化・数値化する研究が進められている。

ビッグデータ解析から危険因子を同定し、予防法や治療法を確立することの重要性が認識されており、数万人規模のゲノムワイド関連解析により、AD に関するリスク遺伝子の探索が行われ

たが、現時点では APOE に匹敵する遺伝子は検出されていない。

我が国ではこれまで AD に特化した本格的疫学研究調査はない。インターネット健常者登録システム IROOP では、ビッグデータ解析が可能であり、生活習慣（糖尿病の有無、食事内容など）、外傷性の経験有無、などと認知機能との関連が解明されることが期待される。

全体として、A β 蓄積から認知機能低下に至る脳内の病態変化と推移について、各病態が次の過程に進行するメカニズムについて、さらなる研究進展が期待される。

（3）先制医療・予防医療の実現ならびに認知症の進行防止に向けた社会的取り組み

AD の先制医療・予防医療の実現ならびに認知症の進行防止に向け社会的取り組みや政策についてヒアリング結果をまとめた。

1） 予防医療、先制医療実現に向けた取り組み

生活習慣等の介入によって認知機能障害の予防効果を示したフィンランドの FINGER 研究を受けて、現在、米国、シンガポール、オーストラリアなどが参加する World Wide FINGERS 研究で検証が進められている。同研究に我が国は参加していないが、国立長寿医療研究センターが推進しているコグニサイズを始め、エビデンスに基づいた生活習慣による認知症予防介入の取り組みが進んでいる。

予防介入試験に対する被験者レジストリの整備・推進に向け、健常者向け情報登録システム IROOP が、2016 年から運用開始された。目標 3 万人に対して、現在約 5,000 人であり、登録数の増大とそのための予算的裏づけが課題となっている。

先制医療・予防医療の実現にあたって、医療コスト面を懸念するコメント・意見が少なくなかった。我が国の AD の社会的損失額は、年間 14 兆円と推計されているが、例えば、認知症発症を 5 年遅延できた場合の社会的コストとベネフィットがどのくらいになるのか、詳細な解析が、先制医療・予防医療の実現に欠かせない。

2025 年までに根本治療の確立を目指す、国際的な合意目標の実現のため、欧米各国では官民協調しての大規模臨床試験が進められており、米国の GAP や英国の DRI など PPP の存在と役割は大きい。我が国では Japan ORANGE Platform がスタートとしたが、推進母体となるべき PPP の体制構築は遅れている。PPP の目的や社会的意義を共有し、活動をリードする組織・団体を明確にするなど、PPP 推進のための基盤条件の整備充実が望まれる。

2） 認知症の進行防止に向けた社会的取り組み

新オレンジプランでは、「認知症は誰もが関わる可能性のある身近な病気 (Common disease) であるということを知り、社会全体として認識していくこと」を目指している。身近な病気という認識は浸透しつつあり、「昔と比べて、軽症で来院する患者が増えてきた」実態に反映されている。患者、家族及びかかりつけ医の AD に対する更なる理解促進が重要である。

MCI 患者数は、認知症患者数に匹敵すると言われており、今後さらに増加することが予想される。予防医療の視点からも、MCI 時の医療、ケアの充実、疾患克服のメインテーマのひとつ

つであるが、現在の社会制度においては課題も多いことが認識された。患者本人の生活指導や家族への教育、MCI 患者の社会的居場所作りなどの対応、整備の充実が望まれる。

介護サービス職員のスキルが及ぼす、患者の症状改善に対する影響も大きい。患者が幸せに感じているかを測る指標は BPSD に現れる。患者が幸せに生きることが目標であることを社会全体として共有する必要がある。

地域の医療ネットワーク等として、熊本モデルでは基幹型認知症疾患医療センター、地域拠点型認知症疾患医療センター及び地域のケアマネジャー、認知症サポーターなどと重層構造の体制を構築して効果を発揮している。ただし、熊本県のモデルが大都市圏で通用するとは限らず、地域に適した認知症への医療ネットワーク体制構築が必要である。

(4) 解決すべき課題（未充足な医療ニーズ）は何か

最後に、今回のヒアリングから抽出された「AD の克服のために解決が必要な課題」について、まとめた。

1) 現状の医療における解決すべき課題

増加している MCI 患者に対する治療やケアに解決すべき課題が多い。AD に至る可能性のある患者の的確な診断と、既存治療薬を含めて効果的な薬物療法が整備される必要がある。ケアについては、MCI 患者の社会的居場所を整備するなど、保険適応を含めた社会的対応・整備の充実と、MCI 患者本人への生活指導と家族への教育の充実が望まれる。

BPSD は、適切なケアにより改善される可能性があるが、ケアの人員的不足・その質の問題が重要な課題である。BPSD の症状のみに有効な薬剤は承認されていない現状で、適応外使用の状態である向精神薬について、保険適応の実現は考慮されるべき課題と言える。

2) 研究開発における課題

早期診断・早期予防介入実現のため、タウとのコンビネーションでより正確な病態把握が可能となる脳脊髄液 A β 42 の早期保険収載が望まれる、また、コスト、調剤のハードルが大きい PET 画像診断については、一般医療に展開するための技術革新が望まれる。

病態を正確に反映する血液バイオマーカーの実用化については、候補マーカーのさらなる検証と、測定技術、サンプルの質、測定キット、PC 標準化、バンクの構築など、共通の課題への対応・解決が望まれる。認知機能検査を含めた予防介入試験に適した評価指標の設定と国際標準化も重要と考える。

上記の早期診断に加え、抗 AB 抗体など高薬価が想定される薬剤を広範長期にわたり処方する場合の、医療経済の視点からの検証が重要であり、コストとベネフィットの議論と、議論の基礎となるデータ収集・解析が重要である。

BRCA1 などエピジェネティクス関連因子が、病態を反映するマーカーになりうる可能性、認知予備脳の実体解明として、脳のネットワークの活性化度合を定量化・数値化する可能性、及びビッグデータ解析から危険因子を同定し、予防法や治療法を確立することの重要性、特に日

本人を対象としたデータ構築など、病態メカニズムの解明促進が新規の創薬研究開発に繋がることを期待したい。

3) 予防医療、先制医療の実現ならびに認知症の進行防止に向けた社会的取り組みにおける課題

大規模な予防介入試験を効果的効率的に実施するため、プレクリニカル AD 期の治験において、ヒット率の高い被験者集団を作るなどのプラットフォーム構築と、資金面を含めた官民協力体制（PPP）の充実が望まれる。FINGER 研究に見られる生活習慣改善による認知症予防介入について、我が国においても確固たるエビデンス獲得が望まれる。

(5) 終わりに

まだエビデンスが確立されていない新規の創薬標的メカニズムと疾患（un-validated mechanism-indication pairs）の中で、AD に対する A β 関連プロジェクトの数が他の疾患を大きく引き離している³⁵。A β 仮説に基づく研究開発が、このように継続的に行われている事実は、本疾患のアンメットメディカルニーズが極めて大きいこととともに、多くの臨床試験が成功していないにも関わらず、本仮説を否定する若しくは凌駕するエビデンスや仮説がないことを示唆する。

2013 年 12 月に開かれた G8 認知症サミットで、認知症克服に向けた活動を強化することが宣言された。目標のひとつとして、2025 年までに AD の疾患修飾薬を開発することも盛り込まれたが、これが実現するかは、進行中のいくつかの臨床試験の結果及び今後の新薬開発に拠るところが大である。見通しは決して甘くはないが、期待を持って注目したい。

今回のヒアリングでは、より早期の診断、治療そして予防の重要性が、AD 克服にとって重要であることが改めて認識された。加えて、疾患克服のために解決が必要な課題は基礎、臨床の研究開発から社会制度整備まで多岐にわたることも認識できた。疾患克服を目指す全ての活動が、連動協調して展開されることが重要と考える。本報告書が取り組むべき課題は何かを明らかとし、解決に向けたさらなる実践に繋がれば幸いである。

³⁵ Shih HP, et.al. Drug discovery effectiveness from the standpoint of therapeutic mechanisms and indications. Nature Reviews Drug Discovery, vol.17 19-33, 2018

平成 29 年度 (2017 年度)
国内基盤技術調査報告書
「アルツハイマー病 (アルツハイマー型認知症)
に関する医療ニーズ調査」

発行日：平成 30 年 3 月 20 日

発行：公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒101-0032

東京都千代田区岩本町 2-11-1

ハープ神田ビル

電話 03(5823)0361 / FAX 03(5823)0363

(財団事務局 担当 山下 剛一

井口 富夫)

印刷：タナカ印刷株式会社

〒135-0023

東京都江東区平野 2-2-39