

特集

アルツハイマー病 — 今実臨床でできること —

松川 則之*

はじめに

高齢社会において、認知症患者対策が社会問題の一つと考えられるようになって久しい。我が国の人口は既に減少に転じたが、2040年まで65歳以上の高齢者人口は増加が予測される(厚労省報告)。認知症施策を国家的施策として施行するために、「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」が2024年から施行された。2013年に実施された定点地調査から予測された認知症患者数は460万人、予備軍が400万人と報告され、既に12年が経過し更に増加が推測される。一方、21世紀に入り実施されている縦断的な疫学調査では、欧米諸国における65歳以上の人口の認知症有病率は、既に減少に転じていると報告されるようになった^{1,2)}。これは、生活様式の移り変わりや高血圧・血管障害治療法の改善が理由ではないかと推測されている。

認知症患者の約6割を占めるのが、アルツハイマー病と考えられている。アルツハイマー病は、ドイツの精神科医アロイス・アルツハイマー博士の元に、1901年、嫉妬妄想や記憶障害などを訴えて受診した50歳代女性、アウグステ・データーさんを臨床的に詳細に観察し、死亡後に病理解

剖から得られた結果を1906年に報告したことが始まりとされる。病理的特徴として、肉眼的な脳萎縮に加え、神経細胞死、老人斑と神経原線維変化が報告された。

1970年代から1980年代にかけて神経病理学や神経化学の進展に伴い、前脳基底野コリン作動性神経細胞変性によるアセチルコリン量低下、グルタミン酸神経過剰興奮および老人斑(アミロイド β 沈着)と神経原線維(異常にリン酸化されたタウ蛋白)の構成成分が明らかにされた。このことを基に、1997年コリン作動性神経賦活により症状改善を可能とするドネペジル(ChoE阻害剤)が、世界初の抗認知症薬として市場に登場した。2011年には、グルタミン酸作動性神経の過剰興奮を正常化することを期待されるメマンチン(NMDAR阻害剤)が上市され、広く臨床に応用されてきた。21世紀初頭から世界中の多くの企業を中心に実施されてきたアミロイド β を対象とした疾患修飾薬開発は難航したが、2021年アデュカヌマブが米国FDAにて条件付き承認を受けるに至った。本邦では2023年レカネマブ、2024年ドナネマブが厚生労働省にて認可され、臨床応用が開始された。臨床症状における期待される抑制効果は、約30%程度とされ批判的意見も存在するが、これまでに進行推移の速度を明らかに改善した薬剤はなかった。疫学的に明らかにされてきた事実を加味し、疾患修飾薬効果を如何に引き出しながら、症状改善薬・生活様式や血管障害リスク管理を実施することにより

— Key words —

アルツハイマー病, リン酸化タウ蛋白, アミロイド β

*Noriyuki Matsukawa: 名古屋市立大学大学院医学研究科 神経内科学教授

如何に認知症発症を遅らせることが可能になるかが重要であると考えられる。本稿では、その点を考慮しつつ話題を提供してみたい。

I. アルツハイマー病の病態

認知症は、何らかの病的原因により認知に関わる神経回路の機能障害に伴い認知機能が障害される状態である。

1980年代以降に家族性アルツハイマー病大家系による連鎖解析が実施され、原因遺伝子として21番染色体のアミロイド前駆体蛋白(APP)遺伝子、14番染色体上のプレセニリン1遺伝子、1番染色体上のプレセニリン2遺伝子が同定された。その後、プレセニリンはアミロイド前駆体蛋白からアミロイド β が切断される際のC端切断酵素 γ -セクレターゼの主要因子であることが明らかにされた。しかし、家族性アルツハイマー病は全アルツハイマー病のうち1%前後に過ぎない。一方、孤発性アルツハイマー病の関連遺伝子として、アポリポ蛋白E遺伝子が確認されていたが、近年のゲノムワイド解析で*CLU*(8染色体)、*CRI*(1染色体)および*PICALM*(11染色体)の関係が再現性をもって報告されてきた。

アミロイドカスケード仮説とオリゴマー仮説

老人斑には、疎水凝集性の強い $A\beta_{42}$ と親水性 $A\beta_{40}$ が含まれる。これは、APPから切断性の安定している β -セクレターゼ(BASE)に対して、不安定な γ -セクレターゼにより $A\beta_{40}$ と $A\beta_{42}$ が生じると考えられている。 $A\beta_{42}$ がseedsを形成すると親水性である $A\beta_{40}$ も巻き込まれる形で凝集体が増大すると考えられている。このアミロイド凝集と神経原線維変化の主因である異常リン酸化タウ蛋白蓄積とどちらが上流の原因かと議論があった。家族性アルツハイマー病原因遺伝子として、アミロイド関連遺伝子が確認されたこと、21番染色体トリソミーであるダウン症研究においてアルツハイマー病脳内と類似した病理変化が30~40歳代からみられることなどから、 $A\beta$ 蓄積がより上流であるとするアミロイドカスケード仮説が提唱された。創薬を

続ける段階で、老人斑が減少しても症状改善が確認されないことから、 $A\beta$ がオリゴマーとして球状体など正常過程では見られない形態となり、NMDA受容体を始めとした受容体機能やシナプス構造に影響するとしたオリゴマー仮説が提唱された。しかし、剖検脳において $A\beta$ 蓄積や老人斑の量と認知症状の程度が相関しないことや老人斑と神経細胞の脱落部位が一致しないという問題点が指摘されている。また、実験的にも $A\beta$ 蓄積とタウ病理との関係性を完全には再現できていない。一方で、神経原線維変化の分布が神経脱落や認知症症状に相関性があることから、タウを主軸とした仮説を基に研究・創薬も継続されている。

コリン仮説

1970年代に、アルツハイマー病脳内ではアセチルコリン(Ach)量が減少し、前脳基底野のマイネルト基底核から大脳皮質、中隔核やブローカ対角核から海馬に投射するコリン作動性神経細胞が変性・脱落していることが報告された。この仮説に基づいて開発されたのが、ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミンであるが、ChoE阻害薬であるためにコリン作動性神経細胞死の進行によりAch分泌ができなくなれば、その効果は減少する。

グルタミン酸神経過剰興奮仮説

興奮性神経の主要なグルタミン酸作動性神経であり、大脳皮質や海馬に高密度に存在し記憶形成に重要と考えられている。アルツハイマー病脳内における神経細胞脱落に、グルタミン酸神経の過剰興奮に伴うNMDA受容体を介した異常な細胞内Ca流入の関与が考えられている。この仮説に基づいて創薬されたメマンチンは、認知機能改善効果が臨床的にも確認された。過剰に分泌されたグルタミン酸に伴う後シナプスのノイズを減少させることや神経細胞死を減少させる可能性が指摘されているが、ヒト脳内では確認されていない。

その他の仮説

単純ヘルペスウイルス、慢性歯周炎病原菌(ジンジバリス菌)やクラミジア・ニューモニエなどが、炎症等を介してアルツハイマー病発症への関連が報告されている。また、グアム島や本邦紀伊半島での認知症の高率発症地域の井戸水にアルミニウム含有量が高いことからアルミニウム原因仮説が提唱されたが、その結果は検証されていない。A β の脳内排泄に睡眠中に促進される glymphatic system (脳内髄液還流)が重要であることが明らかにされてきた。睡眠中の脳脊髄代謝の低下が、A β 排泄低下を介してアルツハイマー病発症に関与する可能性が議論されている。

II. 臨床的特徴と診断

加齢に伴う想起障害から、短時間保持障害が顕在化したエピソード近時記憶が自覚的・他覚的に生じてくる。当初前頭葉機能等が維持されるために生活は維持できる健忘型軽度認知障害の状態が訪れる³⁾。この時期の持続期間は個人により異なり、また症状が一時的に改善する一群が存在する(認知機能レジリアンス)など神経症状の表現型は非常に個人差が大きい。その後、時間を中心とした見当識障害が顕在化し、遂行機能に基づく一連の行動を成し遂げる能力低下による生活の困難感が生じてくる。具体的には、複数の料理、薬剤管理や金銭管理など手段的日常生活動作(instrumental ADL)に障害が生じる。その後、視空間認知、失行や失語が顕在化する症例がある。周辺症状として、初期には抑うつ、意欲低下やアパシーがみられる。進行すると、迫害妄想やもの盗られ妄想を生じることがある。

心理検査として、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Montreal Cognitive Assessment Japanese Version (MoCA-J)、日本版 Wechsler 記憶検査、Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS)を用いて記憶障害・見当識障害・遂行機能障害や視空間認知障害の程度を把握する。また、Clinical Dementia Rating (CDR)にて生活状況、日本語版 Neuropsychiatric Inventory (NPI)により精神的問題の程度を評価する。形態画像検査

として、頭部MRIを用いたT1強調3D撮像を用いた総計学的容量測定により、海馬関心領域萎縮を確認する。また、機能評価として脳血流シンチを用いて後部帯状回、楔前部および後方連合野血流低下を確認する。

臨床における確定診断のためには、抗アミロイド抗体治療適応を確認する目的にした場合に限り、脳アミロイドPETによりアミロイド蓄積もしくは髄液内A β 42/40比低下を確認することによる。血液内p181リン酸化タウ蛋白の有用性が報告され、今後PET等に変わるバイオマーカーとして実用化が期待される。

III. 予防と治療

疾患修飾薬(レカネマブ、ドナネマブ)が、臨床応用可能になり進行速度を遅らせることが明らかになった。治療効果が確認された理由として、背景病理を確認した対象に限定したこと、軽度認知機能障害と初期認知症を対象にしたことが考えられている^{4,5)}。タウ病理の進行していないより早期の治療介入により更なる効果が示唆されている⁴⁾。認知症診療が認知機能・問題行動の症状コントロールと介護など生活支援から、治療可能な疾患に大きくパラダイムシフトしたことを意味する。今後、prodromal(前臨床段階)な段階での介入が検討される可能性がある。

症状改善薬としては、ChoE阻害薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)およびNMDAR拮抗薬(メマンチン)による神経活動調節薬の効果が期待される。認知機能の改善に加え、ChoE阻害薬には意欲亢進効果、メマンチンには気分を落ち着かせる効果が期待される。

興奮などの興奮性問題行動に対して、最近ブレンダピプラゾールが向精神薬として初めて認知症患者の興奮性問題行動に対して、保険使用を認可された。

先進国における疫学調査では、認知機能の活性化につながる生活様式への変化や脳血管障害リスク管理が向上したことにより、65歳以上の認知症有病率が減少に転じたと報告された⁶⁾。多くの疫学研究から、難聴、高血圧、高コレステロー

ル血症、心房細動、抑うつ、活動性が低下した生活や孤立などが認知症発症リスクであると報告されている⁷⁾。認知訓練や脳血管リスク介入により、前頭葉機能を維持することにより認知症発症を抑制することも報告された(FINGER study)⁸⁾。我が国においても、同様な結果が確認された(J-MINT study)⁹⁾。更に、認知訓練は軽度認知症患者ではなく、健康高齢者を対象に介入すると認知症発症抑制効果が期待されると報告された⁹⁾。これらのことから、認知症発症前の段階からの介入を含め健常な時期からの生活様式の改善と生活習慣管理の実施が示唆される。健常な時期からの認知機能変化を用いるなどより早期に診断し、病理変化を確認後に疾患修飾薬投与を行うことが推奨される。その上で、神経機能調節を行う combination therapy が今後期待されるものと考えられる。

IV. 治療の今後

神経細胞死や認知機能に相関するタウ蛋白を対象とした疾患修飾薬の開発が待たれる。一方、患者・家族や医師など医療者が大切にしているのは、病理学的変化ではなく神経症候(神経活動)としての認知機能の改善である。神経機能は、主体となるグルタミン酸作動性神経に加え、調節系としてコリン作動性神経、ノルアドレナリン作動性神経やセロトニン作動性神経調節が症状の改善・維持に関わることが期待される。この点からも、神経細胞保護やアゴニストなどの調節薬開発も有効かもしれない。

生活様式変更により脳レジリエンスが改善したメカニズムには、病理学的変化への影響よりも神経活動の活性化が関与した可能性がある。この観点からは、より早期から疾患修飾薬介入と脳レジリエンスを期待した生活様式や脳血管障害リスク介入に加えて、適切な神経調節薬介入

も認知機能維持に重要と考えられる。病期進行に伴う神経細胞死によるアセチルコリン分泌減少が効果減弱につながる ChoE 阻害薬ではなくアセチルコリンアゴニストや神経保護薬、のみならずノルアドレナリン作動性神経やセロトニン作動性神経調節に関わる創薬が期待される。

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Larson EB, et al. : New insights into the dementia epidemic. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2275-2277
- 2) Butler M, et al. : Does cognitive training prevent cognitive decline ? : a systematic review. *Ann Intern Med* 2018 ; 168 : 63-68.
- 3) Petersen RC, et al. : Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 303-308
- 4) van Dyck CH, et al. : Lecanemab in early Alzheimer' s disease. *N Engl J Med* 2023 ; 388 : 9-21
- 5) Klein EG, et al. : How donanemab data address the coverage with evidence development questions. *Alzheimers Dement* 2024 ; 20 : 3127-3140
- 6) Langa KM, et al. : A comparison of the prevalence of dementia in the United State in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 51-58.
- 7) Livingston G, et al. : Dementia prevention, intervention, ad care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 2024 ; 4040 : 572-628.
- 8) Ngandu T, et al. : A 2 years multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015 ; 385 : 2255-63.
- 9) Sakurai T, et al. : Japan-Multimodal Intervention Trial for the Prevention of Dementia; A randomized controlled trial. *Alzheimer Dement* 2024 ; 20 : 3918-3930.
- 10) Butler M, et al. : Does cognitive training prevent cognitive decline ? : a systematic review. *Ann Intern Med* 2018 ; 168 : 63-8.