

認知症の概念と疾患修飾薬開発*

荒井 啓行**

Key Words : dementia, Alzheimer's disease, amyloid, tau, biomarker

(神経治療 35 : 219-221, 2018)

I. 正常から軽度認知障害・認知症への進行は連続性を有する変化 (Fig. 1)

Alzheimer病 (Alzheimer's disease : AD) の根本治療薬開発を目指して、発病早期段階のADを改めて見直す動きが進んでいる。治療薬開発に成功するには、発病早期段階のADをいかに正確に把握するかが不可欠との考えからである。正常認知機能から逸脱し、認知症に至る過程は時間的にも脳病変の空間的広がりから見ても連続性を持った変化と考えられているため、正常と軽度認知障害の境界あるいは軽度認知障害と認知症の境界は必ずしも明瞭ではない (Fig. 1ではこれをContinuumと呼ぶ)。しかし、臨床現場では、認知機能も日常生活機能もともに自立している状態像を正常、認知機能はやや低下しているものの日常生活機能の自立性は概ね保たれているのが軽度認知障害、認知機能も日常生活機能の自立性もともに障害されているレベルが認知症と大きく3つのカテゴリーに分類することが行われている。なぜそのような分類するかと言うと、現在保険収載されている認知症治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬やN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬の保健適応が「認知症」にしかないからである。もし、これらの治療薬を軽度認知障害患者に使用すれば、「適応外使用」となるため、軽度認知障害と認知症の区別はされなければならないことになる。軽度認知障害からMild stageの認知症へと増悪・進行 (これをConversionという) すればコリンエステラーゼ阻害薬は使用可能となるが、このConversionの医学的判断も実際は悩ましいところである。後述するように、2011年の米国老化研究所とアルツハイマー病協会から共同提唱されたプレクリニカルAD¹⁾ や mild cognitive impairment (MCI) due to AD²⁾

	概念分類	認知機能	日常生活の自立性	認知症治療薬適応
	正常	○	○	なし
	軽度認知障害	△	○	なし
	↓ Conversion ↓			
	認知症	×	×	あり

Fig. 1 Continuum between normal and dementia

認知症の診断は2つの軸、即ち認知機能の評価と日常生活 (社会的・職業的機能も含む) 機能の評価をベースに行われる。認知機能も日常生活機能もともに自立している状態像を正常、認知機能はやや低下しているものの日常生活機能の自立性は概ね保たれているのが軽度認知障害、認知機能も日常生活機能の自立性もともに障害されているレベルが認知症と大きく3つのカテゴリーに分類されている。しかし、このような変化は、左のカラーバーで示すように青から緑、さらに緑から赤に色彩が変化する過程と同様に明瞭な境界のない連続的な変化であるため、正常と軽度認知障害、軽度認知障害と認知症との間に境界線を引くことは困難である。そのため、軽度認知障害から認知症への進行をConversionと云うが、Conversionの臨床的な判断は実際のところ悩ましい。

という概念があっても保険の範囲で処方できる治療薬はないのが実情である。一方で、プレクリニカルADやMCI due to ADの段階で連続的に進行する認知機能低下をブロックするための先制医療構想を進めていく必要がある。これはADの一次予防にも連動する重要な課題と考えられる。

* Current concept of dementia and disease-modifying drugs.

** 東北大学加齢医学研究所脳科学研究部門老年医学分野, 東北大学病院加齢・老年病科 Hiroyuki ARAI : Department of Geriatrics and Gerontology Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
http://doi.org/10.15082/jsnt.35.3_219

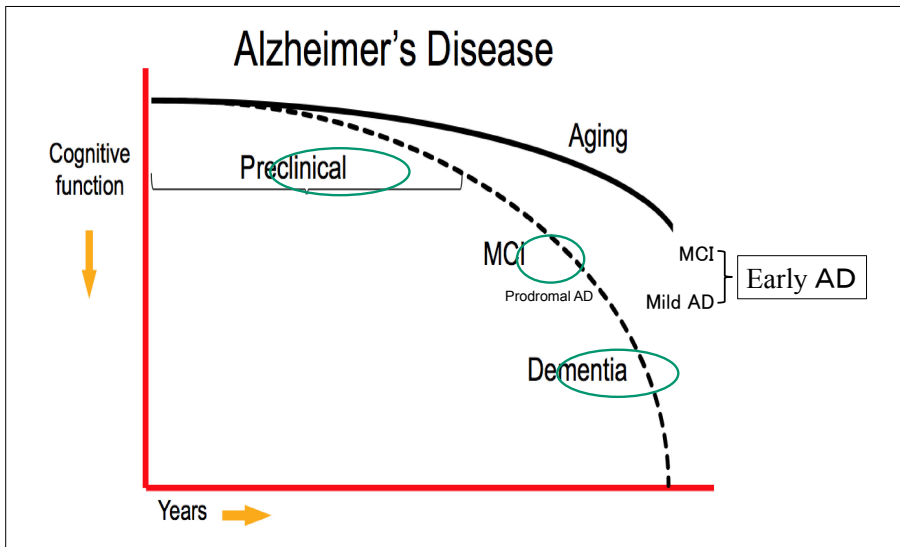


Fig. 2 Classification of AD into Preclinical AD, MCI due to AD and AD dementia
 2011年、National Institute on Aging & Alzheimer's Association から提唱された Preclinical AD, MCI due to AD, AD dementiaの研究用クライテリア。これまでの診断基準では、Dementiaレベルにまで至った段階でAlzheimer病をしていたが、この改定案では、脳内でAlzheimer病特有の病理変化が始まっていることのバイオマーカーエビデンスがあれば、臨床症状の有無にかかわらず「Alzheimer病」と診断できることを提唱されている。このような疾患疑念の見直しは、時代の要請であり、疾患修飾薬の極早期段階での治験実施を可能にするためと考えられる。MCI due to ADステージと軽症ADステージをまとめて早期AD (Early AD)と呼ぶが、早期ADを対象とする新薬治験も進められている。

II. プレクリニカルADやMCI due to ADの提唱 (Fig. 2)

2011年、米国老化研究所とアルツハイマー病協会がADの研究用基準を示した。従来は認知機能が低下し認知症レベルにまで至った段階でADと診断したが³⁾、この新規ADの考え方では、「脳内でアルツハイマー病特有の神経病理変化が始まっていることを画像や髄液バイオマーカーを用いて確認できれば、臨床症状の有無にかかわらずAD病とする」という新たな提案がされたのであった。さらに、プレクリニカルAD (発症前AD) は、A (アミロイド) とN (神経細胞死) というバイオマーカーで定義されており、

<p>Stage0 : A/Nともにバイオマーカーの変化は認められない段階</p> <p>Stage1 : Aβ蓄積が始まったエビデンス (アミロイドPETで陽性または脳脊髄液Aβ42が低値) があるが無症状の段階</p> <p>Stage2 : 脳アミロイドーシスに加えてシナプス機能異常や初期の神経変性が起きている証拠があるが無症状の段階で、これは、①「脳脊髄液総タウまたはリン酸化タウが高値」、②「FDG-PETで後部帯状回、プレクネウス、側頭・頭頂皮質でAD特有の代謝低下がある」、③「MRIVolumetryにて、ADと同様の内側側頭葉萎縮がある」で検出される。</p> <p>Stage3 : バイオマーカーの変化に加えて微細な認知機能低下があるが、MCIレベルには至っていない段階</p>

その後、Mayo ClinicがOlmsted郡で行った認知機能が正常と診断された高齢一般住民を対象とした観察研究では、

ステージ0は43%と最も多いが、ステージ1は16%、ステージ2は12%、ステージ3は5%存在していることが示された。これらの結果はバイオマーカーを用いると一般健常住民の中にプレクリニカルAD例が見つかることを意味している。さらにアミロイドの蓄積は確認されないが、脳代謝機能の低下や脳脊髄液タウが高値を示す例が23%存在し、これをSNAP (Suspected non-amyloid pathophysiology) と呼んでいる。SNAPには、PART (Primary age-related tauopathy) などのアミロイド病変を伴わない非AD疾患が含まれる。一方、日本で行われたJapanese Alzheimer's disease Neuroimaging initiative (J-ADNI) 研究においても、60歳から85歳までの認知機能正常高齢者の約24%がアミロイドPET陽性のプレクリニカルADであった。特に、ApoE4遺伝子の保有者は非保有者に比してより若い年代からA β 蓄積が加速されることも示された。プレクリニカルADの前向き縦断研究が望まれる。

III. 現在進行中のAD疾患修飾薬新薬治験の現状

2016年11月には、抗アミロイド β 抗体である solanezumabの軽症AD型認知症を対象とした第3相試験の結果が発表された。しかし、solaneezumabはプラセボに対して有意な進行抑制効果を示すことはなかった。また、2017年2月には、軽症から中等症のAD型認知症を対象にBASE-1阻害薬である verubecestatの効果を検証した試験も、外部データモニタリング委員会が全体的なベネフィットとリスクを評価した上で「有効な臨床効果が認められる可能性はない」と判断し試験の中止を勧告した。この勧告を受け、米メルク社は同試験の中止を決定した。同様に、2018年2月、MCI due to AD (Prodromal AD) における verubecestatの効果を検証

した第3相試験も、外部データモニタリング委員会による試験中止の勧告を受け、試験は中止された^{4,5)}。現在、早期AD (MCI due to ADからMild ADまでを対象) を対象としたAZD3293試験、E2609試験、Aducanumab試験、Crenezumab試験が、またプレクリニカルADを対象としたSolanezumab試験 (A4研究) とCNP520試験が進行中である (進行状況により今後変更もありうる)。認知症レベルに至った段階 (AD dementia³⁾) での疾患修飾薬の新薬治験はすべて失敗し、現在は行われていない。2025年までに疾患修飾薬を市場化する道程は決して平坦ではないとの厳しい見解も示されている⁶⁾。

本論文はCOI報告書の提出があり、開示すべき報告はありません。

文 献

1) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease. Recommendations

from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 280-292, 2011

2) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al : The diagnosis of mild cognitive impairment : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 270-279, 2011

3) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 263-269, 2011

4) 荒井啓行, 古川勝敏, 富田尚希ほか : アルツハイマー病新薬開発の動向. *日臨* 74 : 411-416, 2016

5) 荒井啓行 : 認知症を巡る現況と課題 *日臨* 76 (Suppl.1) 「実施診療のための最新認知症学」1-7. 2018

6) Cummings J, Aisen PS, DuBois B et al : Drug development in Alzheimer's disease : the path to 2025. *Alzheimer Res & Ther* 8 : 39, 2016. doi : 10.1186/s13195-016-0207-9

Current concept of dementia and disease-modifying drugs

Hiroyuki ARAI

Department of Geriatrics and Gerontology Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative process that progresses from normal to mild cognitive impairment and from mild cognitive impairment to dementia referred to as AD continuum. Cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonist can only be used in dementia stage but not in mild cognitive impairment stage. Research communities have presented a hypothesis that amyloid and tau are two major players that contribute to cause neuron death and dementia alone or in combination. In Tohoku University, we have a long experience of developing new biomarkers that help making clinical trials successful. However, it is a great disappointment that all of the clinical trials of disease-modifying drugs

(DMDs) were unsuccessful or halted due to lack of clinical benefits or due to incident adverse effects in treated group compared to placebo group. In the most recent clinical trials of amyloid-directed DMDs, only participants with amyloid positivity demonstrated by baseline amyloid PET or decreased cerebrospinal fluid amyloid- β_{42} were recruited in order to exclude non-AD participants. Such clinical trials with DMDs are currently in progress predominantly in prodromal and preclinical AD, but not in AD dementia. Research communities hope that we are able to stop AD by effective preemptive therapies before symptoms begin. We hope that AD can be preventable disease by 2025.