

日本臨牀 76 卷 増刊号 7 (2018 年 8 月 31 日発行) 別刷

老年医学(下)

—基礎・臨床研究の最新動向—

IX. 高齢者の精神疾患

アルツハイマー病の早期診断と新規治療薬開発の動向

荒井啓行

認知症

アルツハイマー病の早期診断と新規治療薬開発の動向

Early diagnosis of Alzheimer's disease and drug development for disease-modifying therapy

荒井啓行

Key words : アルツハイマー病, A β , タウ, 疾患修飾薬, バイオマーカー

はじめに—アルツハイマー病診断は治療薬開発の障壁になっているか—

経験を積んだ医師であれば、認知症は「いつとはなしに発症し、時間をかけてゆっくりと進行する」ことを知っている。例えば、5年前は認知機能や生活機能に全く問題がなかった元気な高齢者が徐々に変貌し、習い事への意欲や趣味への関心を失い、引きこもりがちになり、次第に日常生活が困難な事態となっていく。独居老人や高齢夫婦世帯では親族や周囲との交流も減るため発症に気が付かれずにいる場合はより深刻である。1984年、米国国立衛生研究所のMcKhaanらの作業部会は、認知症とは、①複数の認知機能に障害が見られること(言い換えれば、脳の障害が限局性ではなく広範であること)、②認知機能障害によって日常生活機能が以前のレベルから低下し、社会生活や職業生活に影響が表れていることを診断基準の中核とすると定めた¹⁾。この合意形成により、認知症の診断は認知機能と生活機能の2つの基本軸によってなされることとなった。認知機能としては、記銘・学習機能/見当識機能/言語機能/視空

間認知機能や遂行機能などを評価する。生活機能としては、電話を正しく使用できる/ひとりで買い物ができる/服用薬をきちんと管理できる/金銭の出し入れや管理ができる/乗り物に乗って移動できる/食事の準備や掃除・洗濯が段取りよくできるなど、いわゆる「手段的日常生活動作」を評価する。1990年代後半から、健常状態と認知症の「中間段階」が議論されるようになり、正常でもないかつ認知症とも言えない段階を mild cognitive impairment (MCI, 軽度認知障害) とすることが提唱された^{2,3)}。MCIは認知症へと進行する(これをコンバージョンと呼ぶことが多い)リスクの高い状態像である反面、健常状態へ回復する(これをリバージョンと呼ぶ)可能性もある。表1のように、認知機能と日常生活機能の両方のアセスメントで○(問題なし)であれば正常、認知機能はやや低下している(△)が日常生活へ影響を与えるほどではない(○)段階がMCI、認知機能は明らかに障害され(×)かつ上述した手段的日常生活機能に問題が生じている(×)段階が認知症である。

このように、認知機能と生活機能の2つの軸によって、被験者を正常、軽度認知障害、認知

Hiroyuki Arai: Department of Geriatrics and Gerontology, Division of Brain Science, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University 東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門 老年医学分野

表 1 正常, 軽度認知障害および認知症の区別

連続的変化	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	

認知機能と生活機能の2つの軸によって、被験者を正常、軽度認知障害、認知症の3つの大まかなカテゴリーに区分することができる。正常とは認知機能と日常生活の自立性の両方が○、認知症は認知機能に明らかに障害が出るので日常生活の自立は困難となる(両者が×)。軽度認知障害はその中間段階で、認知機能検査では記憶、見当識、言語理解など単独または複数のドメインで失点が見られるが、買い物や金銭管理などの日常生活はおおむね自立できている。認知症治療薬が適応となるのは、認知症と診断・区分された患者のみである。しかし、左のカラーバーで示すように、正常から認知症への変化は連続スペクトラム上にあり、青(正常)から黄色(軽度認知障害)への移行や黄色から赤(認知症)への移行は連続しており明瞭に線を画すことは困難である。

症の3つの大まかなカテゴリーに区分することができ、新薬治験においてどの被験者集団を対象とするかが決まることになる。しかし、正常からMCI、またMCIから認知症への変化は連続性を持ったスペクトラム上にあり、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なものではない。

1984年といえば、米国のグレンナーらによって、アルツハイマー病(AD)の脳髄膜血管からアミロイドβタンパク(Aβ)の断片が抽出されその一次構造が決定された年である⁴⁾。1984年の段階では、ADの顕微鏡下病理所見として老人斑や神経原線維変化は知られていたが、老人斑の主要構成成分としてのAβの同定や、神経原線維変化の構築ブロックとしてのタウタンパクおよびそのリン酸化については未解明の段階であった。すなわち、McKhaanらのAD診断基準は、ADを根治する対象疾患としてなど全く想定していなかった時代の産物であることが分かる。にもかかわらず、現在でもMcKhaanらの診断基準を踏襲している最大の理由は、この診断基準に依拠して新薬治験が進められたコリンエステラーゼ阻害薬などの標準的AD治療薬の保険適用が、「認知症レベルに至った段

階」でのみ認められているからである⁵⁾。従って、画像所見やバイオマーカー所見からかなりの確度でコンバージョンが想定されるような持続的なエピソード記憶障害を訴える健忘型MCI³⁾においてコリンエステラーゼ阻害薬などのAD治療薬を投与すれば、「適用外使用」として保険査定の対象となることが懸念される。このようなケースでは、Clinical Dementia Ratingで0.5から1へ、つまりMCIからADへのコンバージョンを何の介入もなく確認してからAD治療薬投与を開始することになるが、これでは医療の在り方としていかなものかと疑問を禁じ得ない。しかも、ADへのコンバージョンはあくまで現場の医師の主観的判断に委ねられ、その判断も家族からもたらされる手段的日常生活動作情報に大きく左右される。認知症臨床の現場では、MCIさらには保険の範囲で実施できる脳脊髄液タウ測定⁶⁾や脳血流シンチグラフィなどのバイオマーカーを用いての超早期のADと思われる患者にも安全で有効な疾患修飾薬の登場が1日でも早く実現することが望まれているのである⁷⁾。そのために、米国老化研究所とアルツハイマー病協会は、2011年、研究用診断基準としてADの臨床診断病期

を preclinical AD (症状のない発症前 AD)⁸⁾, MCI due to AD (背景病理として AD が考えられる MCI)⁹⁾, AD dementia (認知症レベルにまで達した AD)¹⁰⁾ の 3 つに区分した。疾患修飾薬の登場は、AD の予防つまり「症状が出現する前に AD の原因を排除する」という新たなステージを切り開くことになることと期待されている。図 1 に示すように、正常から MCI, また MCI から認知症への変化は連続的スペクトラム上にあるため、正常(発症前 AD)から MCI への一次予防戦略、さらに MCI から認知症段階の AD への二次予防戦略を一人一人の患者で考える precision medicine (精密医療)として展開することが期待されている¹¹⁾。

1. AD の疾患修飾薬開発と予防構想

A β の生成阻止、除去あるいは凝集阻害などの薬理作用を有する AD 疾患修飾薬開発への努力が続けられているが、残念ながらいまだに第 III 相試験のハードルを越えた新薬は登場していない⁷⁾。治験不成功の背景として、1) A β をターゲットとするだけでは、複雑なニューロンネットワークの故障を引き起こすような AD を修復できない、2) 脳に生ずる病理変化を精度よく簡便に捕捉・計測するツールとしてのサロゲートバイオマーカーが確立されていない、などが研究者コミュニティから指摘されてきた。

A β は、その前駆体タンパクから β セクレターゼおよび γ セクレターゼによる 2 段階切断を受けて産生される。従って、 β セクレターゼあるいは γ セクレターゼの特異的阻害薬は AD の治療候補薬として注目されてきた。A β の産生を阻害する薬物として最初に γ セクレターゼ阻害薬の開発が進んだが、最初の γ セクレターゼ阻害薬である semagacestat は皮膚癌の発症リスクを上げたため開発中止となった。それに代わる A β 産生抑制薬として近年 BACE1 阻害薬が開発されている。軽度から中等度 AD における BACE1 阻害薬である verubecestat の第 III 相試験は、実薬群における臨床的有効性が認められず、2017 年中止となった。また、

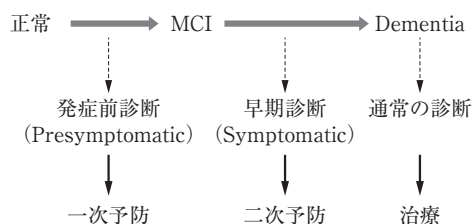


図 1 正常から認知症への連続的スペクトラム

正常を逸脱して MCI からさらに dementia へと変貌する過程を示した概念図。従来、AD の診断は dementia の存在を前提としていたが、文献 8~10 による 2011 年の新規改訂では、dementia に至らなくてもバイオマーカーを用いて背景病理が AD であることを想定できれば、preclinical AD や MCI due to AD という診断カテゴリーを設けるといものである。根本治療が困難な現状では、preclinical AD 段階での一次予防、MCI 段階での二次予防に期待が寄せられている。

prodromal AD (MCI ステージにある AD) 患者を対象とした verubecestat の第 III 相試験も、中間解析において最終的な有効性が期待できないとして 2018 年に入り中止となったことは記憶に新しい。同じく BACE1 阻害薬である elenbecestat は、早期 AD (MCI due to AD) と軽症段階にある AD dementia を併せた集団被験者を対象として第 III 相試験が続けられているところである。

受動免疫抗 A β 抗体である solanezumab は、軽度から中等度 AD における第 III 相試験を実施していたが、認知機能の進行抑制効果を示すことができなかった。また、軽度 AD のみを対象とした第 III 相試験でもエンドポイントを達成することができなかったと 2016 年 11 月に報告された。また、solanuzumab は発症前 AD ステージにある被験者を対象 (A4 試験) として治験が進められている¹²⁾。同じく受動免疫抗 A β 抗体である aducanumab と crenezumab は早期 AD に対して第 III 相試験が続けられているところである。

タウを標的とした新薬治験も進められているが、現時点で第 III 相試験において有効性を示したものは報告されていない。このように治験不成功や中断が相次ぐ中で、効果的に治験参加者を確保し治験遂行を加速するため、組み入れ条件に合致する被験者をあらかじめ登録してお

く「レジストリー研究」が始まっている。本邦でも、プレクリニカル AD レジストリー、MCI レジストリー、Dominantly Inherited Alzheimer Network¹³⁾ (DIAN) レジストリー研究などが行われている。米国 National Alzheimer's Project Act, G8 認知症サミットや Researchers Against Alzheimer's¹⁴⁾ では、疾患修飾薬開発を加速し 2025 年までに市場化することを目標に掲げているが、早期段階の治験になればなるほど第 III 相試験の完結に時間と費用を要するようになり、時間的猶予はあまり残さ

れていないのが実情である。AD は、A β 毒性、タウ毒性、炎症性グリア細胞活性化による酸化ストレス、神経伝達異常などが同時多発的に生じていることから、脳血液関門を通過し、かつ複数の分子標的機序を有する薬物の開発が望まれる。上述したように、認知症根本治療が困難な現状においては、生活習慣病対策、運動、栄養などによる認知症の一次・二次予防による一人一人の precision medicine の可能性を科学的に検証することが強く求められる。

文 献

- 1) McKhann G, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34**: 939-944, 1984.
- 2) Petersen RC, et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **58**: 1985-1992, 2001.
- 3) Winblad B, et al: Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* **256**: 240-246, 2004.
- 4) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* **120**: 885-890, 1984.
- 5) Rogers SL, et al: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* **50**: 136-145, 1998.
- 6) 荒井啓行, 古川勝敏: 脳脊髄液タウ蛋白測定の認知症診断への適応と保険収載. *医学のあゆみ* **243**: 247-248, 2012.
- 7) 荒井啓行, ほか: アルツハイマー病新薬開発の動向. *日本臨牀* **74**: 411-416, 2016.
- 8) Sperling RA, 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.
- 9) Albert MS, et al: The diagnosis of mild cognitive impairment 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**: 270-279, 2011.
- 10) McKhann GM, 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.
- 11) 荒井啓行: 進化するアルツハイマー病の概念と本学会の使命. *日本認知症予防学会誌* **7**: 1, 2017.
- 12) Sperling RA, et al: The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med* **6**: 228fs13, 2014.
- 13) Bateman RJ, et al: Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **367**: 795-804, 2012.
- 14) [<https://www.usagainstalzheimer.org/networks/researchers>]