
アルツハイマー病診療の進歩

— 疾患修飾薬と血液バイオマーカーの登場 —

Progress in clinical practice of Alzheimer's disease:
Emergence of disease modified medicines and blood biomarkers

東北大学加齢医学研究所 臨床加齢医学研究分野／准教授¹⁾
東北大学病院 加齢・老年病科／特命教授²⁾

中瀬 泰然*

はじめに

アルツハイマー病は、老人斑として蓄積するアミロイドβが主病因であることが病理学的研究で報告され¹⁾、これまで多くのアミロイドβを除去する方法が試されてきた。しかし脳炎や脳浮腫などの有害事象のためになかなか実用化されなかった²⁾。ところが2023年、ついに抗アミロイドβプロトフィブリン抗体が臨床現場で用いられるようになった³⁾。これまでアルツハイマー型認知症の治療では、対症療法薬としてコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体阻害薬が広く用いられてきたが、ここへきて新たに疾患修飾薬が加わったと言える。今後さらに疾患修飾薬の開発が進むと予想されるため、本稿ではこれまでの認知症診療を振り返りながらこれからの診療について述べたい。

これまでの認知症治療

認知症の病型としてアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などが知られている。この内約7割を占めているアルツハイマー型認知症については古くから病理学的研究が進んでおり、1970年代から80年代にかけてコリン作動性神経細胞の脱落やそれに伴うグルタミン酸作動性神経細胞の過活動により認知症中核症状が出現することが明らかになった⁴⁾。そのためアルツ

ハイマー型認知症の治療には、ドネペジルやガラントアミン、リバスチグミンなどのコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体阻害薬のメマンチンが開発され、現在まで保険適応薬として用いられている。これらの治療薬は疾患の病因に直接作用しないことから対症療法薬と言われるが、いずれの治療薬も認知機能低下を緩徐にしたり周辺症状を緩和したりすることが開発治験のデータやこれまでの臨床研究成果から明らかにされている⁵⁾。

一方、アルツハイマー病患者の剖検脳において老人斑と神経原線維変化が認められることも古くから分かっており、それぞれアミロイドβ蛋白とリン酸化タウ蛋白の蓄積が免疫組織染色などで確認できる。このうちアミロイドβ蛋白は、臨床的にアルツハイマー型認知症と診断される10年以上前から蓄積が始まっている(図1)⁶⁾。このアミロイドβ蛋白蓄積が引き金となりタウ蛋白の異常リン酸化などが引き起こされ神経細胞死に至ると考えられている(アミロイド仮説)¹⁾。そのため、アルツハイマー病を根本的に治療する目的でアミロイドβ蛋白の蓄積を阻害する、あるいはアミロイドβ蛋白を除去する方法の開発が進められたが、残念ながらこれまで多くの治験薬が開発段階で失敗に終わっていた。

* Taizen Nakase: 1) Department of Aging Research & Geriatric Medicine,
2) Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

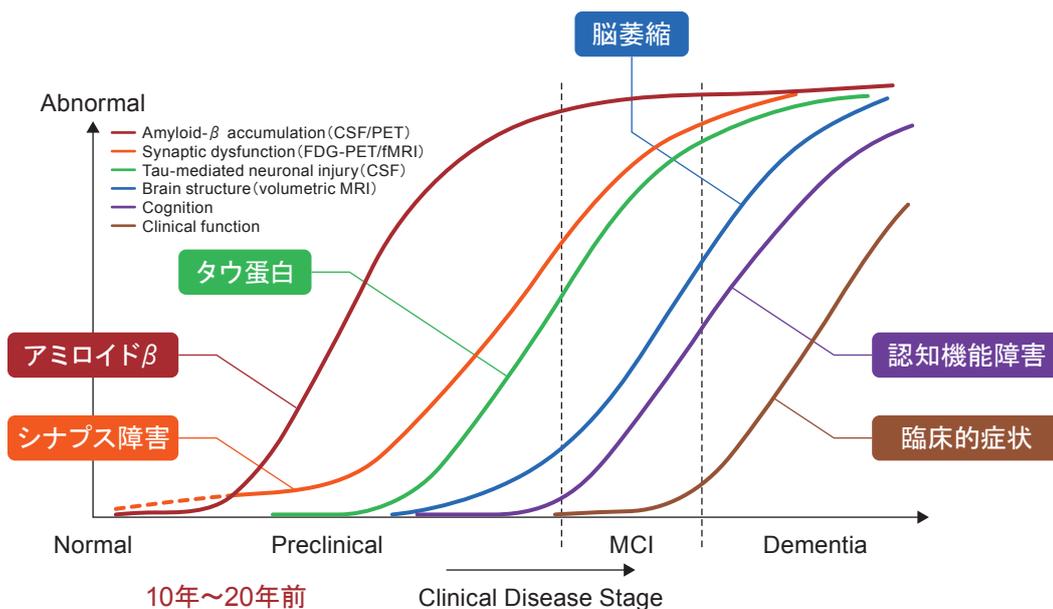


図1 アルツハイマー病における異常蛋白の蓄積と病態の経時的変化

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. *Alzheimer's & Dementia* 211; 7: 280-292.より改編引用。

抗アミロイドβ抗体薬の登場

2021年、まずアメリカで抗アミロイドβ抗体薬としてアデュカヌマブが開発、発売されたが⁷⁾、残念ながらその有効性に疑問が持たれ日本では発売に至らなかった。次に抗アミロイドβプロトフィブリル抗体のレカネマブが開発され³⁾、ついに日本でも2023年9月に厚生労働省の承認が下り、同年12月から保険適応薬として発売開始となった。このレカネマブはアミロイドβの凝集段階におけるプロトフィブリルに結合する抗体薬であり、大脳および血管壁に存在するアミロイドβ蛋白の除去を可能にする。開発・治験のデータから、1年半の投与で脳内アミロイドβの蓄積が約60%減少し、認知機能悪化が約27%抑制されていた³⁾。まだ認知機能悪化の完全抑制は得られておらず、一方で有害事象として大脳の微小出血や血管性浮腫の出現（ARIA：アミロイド関連画像異常と呼ばれる）、脳出血のリスク増大などの問題点ははらんでいる。さらに1人当たりの年間薬剤費は約298万円にもなるため、適切な治療対象患者を選ぶことも今後の課題と言える。

認知症診療におけるバイオマーカーの意義

認知症の病態研究が進み、アミロイドβ蛋白やリン酸化タウ蛋白の蓄積などアルツハイマー病の主要病理に加えて、血管障害病理や大脳白質病変

などの併存が病態に影響していることが明らかになってきた⁸⁾。さらに、臨床症状や画像所見ではアルツハイマー病と鑑別のつきにくいタイプの認知症の病態も解明されてきている。超高齢社会になり増加してきているタイプの認知症（図2）⁹⁾で、主要因がアミロイドβではなく異常タウ蛋白蓄積による原発性年齢関連タウオパチー（PART：primary age-related tauopathy）や、TDP-43蛋白と呼ばれる異常蛋白の蓄積による辺縁系性年齢関連TDP-43脳症（LATE：limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy）などでは、蓄積異常蛋白の解析なくしては確定診断できない¹⁰⁾。今後も認知症治療における異常蛋白標的薬の開発が進むと予想されるため、病初期から異常蛋白を同定することは重要な課題である。これまでのところ、アミロイドβの蓄積を検出する方法としては髄液検査とアミロイドPET検査が用いられている。しかしこれからは疾患修飾薬の治療効果判定などでも利用可能な、より簡便かつ反復して施行できる異常蛋白測定方法が必要となってくる。もっともこの分野では血液バイオマーカーの研究が進んでおり¹¹⁾、近い将来には社会実装されると予想される。超高齢社会において増加が続く認知症の早期発見、早期治療による患者本人のADL向上や社会負担の軽減に貢献できることが期待される。

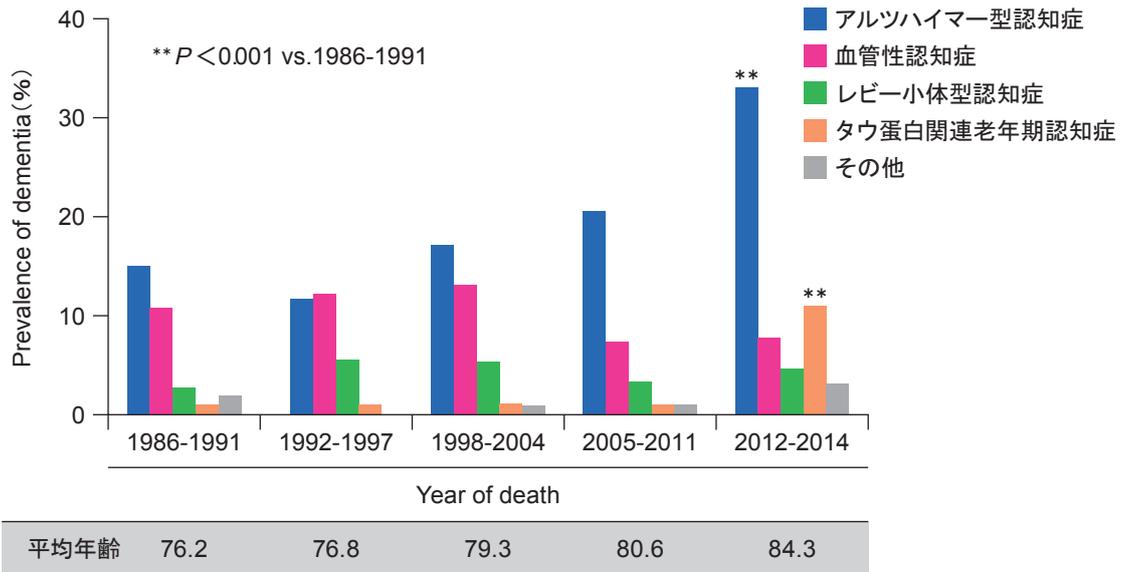


図2 久山町研究における認知症の病理診断による病型比率の変遷

Honda H, et al. Trends in autopsy-verified dementia prevalence over 29 years of the Hisayama study. *Neuropathology* 2016; 36: 383-387. より改編引用。

おわりに

アルツハイマー病による認知症の治療薬として、抗アミロイドβ抗体治療薬が上市され、認知症診療は新たなステージに入ってきた。しかし、新しい治療薬の適応患者は限られるため、これまでの認知症治療薬もまだまだ重要な役割を持っている。超高齢社会におけるこれからの診療では認知症の鑑別が今まで以上に重要となってくるため、血液バイオマーカーの更なる開発と近い将来の実装が待たれる。

文献

- 1) 山田正仁. アルツハイマー病の病態と診断. *日医雑誌* 2012; 141 (3): 534-538.
- 2) Tabira T. Immunization Therapy for Alzheimer Disease: A Comprehensive Review of Active Immunization Strategies. *Tohoku J. Exp. Med.* 2010; 220: 95-106.
- 3) van Dyck CH, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023; 388 (1): 9-21.
- 4) Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res.* 2011; 221 (2): 555-563.
- 5) Seltzer B, et al. Efficacy of Donepezil in Early-Stage Alzheimer Disease. A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2004; 61 (12): 1852-1856.

- 6) 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. *Alzheimer's & Dementia* 211; 7: 280-292.
- 7) Sevigny J, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016; 537 (7618): 50-56.
- 8) Chui HC, Zarow C, MackWJ, et al. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology. *Ann Neurol.* 2006; 60 (6): 677-687.
- 9) Honda H, et al. Trends in autopsy-verified dementia prevalence over 29 years of the Hisayama study. *Neuropathology* 2016; 36: 383-387.
- 10) Ferrer I. The unique neuropathological vulnerability of the human brain to aging. *Ageing Res Rev.* 2023; 87: 101916.
- 11) Pais MV, et al. Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Review of Available Assays, Recent Developments, and Implications for Clinical Practice. *J Alzheimers Dis Rep.* 2023; 7 (1): 355-380.

この論文は、2024年2月17日（土）第25回東北老年期認知症研究会で発表された論文です。