
これからの認知症医療を展望する

Future perspective of dementia in a new era

新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター

池内 健*

はじめに

早期アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) を対象に抗アミロイド β (amyloid- β : A β) 抗体薬レカネマブが実臨床に導入され始め、わが国の認知症医療は新たな時代を迎えた。今までの抗認知症薬とは異なり、病気の原因に直接作用し、症状の進行抑制効果を示したレカネマブは、認知症治療のマイルストーンとなった。認知症新薬の臨床実装は、認知症診断にも影響を及ぼしている。背景病理を加味した認知症診断の重要性が増し、抗A β 抗体薬の要否を判断するために、脳脊髄液A β 検査やアミロイドPETが保険収載された。このような認知症診療の転換期を迎え、これからの認知症医療を展望してみたい。

症候改善薬から疾患修飾薬へ

症候改善薬であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンを用いた薬物療法は、認知症期の標準的な薬物治療として確立している。これらの薬剤は、認知機能低下などの症状を一時的に改善させる効果は期待できるものの、脳内病理変化の進行は抑制できず、ADの自然歴を大きく変えることはできなかった。認知症の原因物質に直接作用して病変の進行を抑えることを目指した疾患修飾薬が、現在の認知症の薬剤開発の中心になっている。A β を注射することで能動免疫を誘導し、脳内A β を除去できるという刮目すべき知見がSchenckらにより報告されたのが1999年である¹⁾。また、A β 産生にかかわる β および γ セクレター

ゼが2000年以降に同定され、それぞれの阻害薬がAD治療薬の候補として開発された。それ以降、A β を標的とした多くの疾患修飾薬が開発され、ADを対象とした数多くの治験が行われた。しかしながら、疾患修飾薬を用いた治験のほとんどは不成功に終わった。認知症新薬開発の成功率は3%に達しない状況であった。この成功率は一般的な薬の開発と比して著しく低い。認知症における疾患修飾薬の開発は、手がかりを欠く中、模索する期間が続いた。

風向きが変わったのは、抗A β 抗体薬アデュカヌマブが脳内A β 蓄積を激減させるという第1相PRIME試験に関する2016年の報告であった²⁾。この結果に基づいて、2つの第3相試験(ENGAGEとEMERGE)が実施された。2つの試験に共通して、脳内A β 減少効果が再現された³⁾。一方で、臨床効果については、EMERGE試験では有意な進行抑制効果が認められたが、ENGAGE試験では有意な結果を示さず、相反する結果となった。この結果は様々な議論を巻き起こしたが、アデュカヌマブは米国では条件付き承認となった。しかしながら、公的保険ではカバーされず、アデュカヌマブの臨床応用は米国では限定的となっている。日本ではアデュカヌマブは薬事承認されず、継続審議となっている。アデュカヌマブが明確な臨床的な効果を示さなかった理由としては、無益性・中間解析で有益性が見込めず治験途中で投薬が中止されたこと、最初に設定された薬剤量が不十分で、十分な薬剤量が投与されなかった可能性が挙げられる⁴⁾。抗A β 抗体薬による脳内A β 除去の効果量は臨床的

* Takeshi Ikeuchi: Brain Research Institute, Niigata University

効果と相関するため⁵⁾、十分な薬剤量により脳内Aβを十分に除去することが、臨床的な効果を示すために必要であると考えられている(図1)。

抗アミロイドβ抗体薬

2種類の抗Aβ抗体薬レカネマブ、ドナネマブが

第3相試験においてエンドポイントを達成し、認知症治療に対する疾患修飾薬時代の幕があけた^{6,7)}。レカネマブとドナネマブの第3相試験の比較を表1に示した。この結果を受け、レカネマブは2023年7月に米国FDAから承認を受けた。本邦では2023年9月に薬事承認を受け、同年12月に保険適用となり、

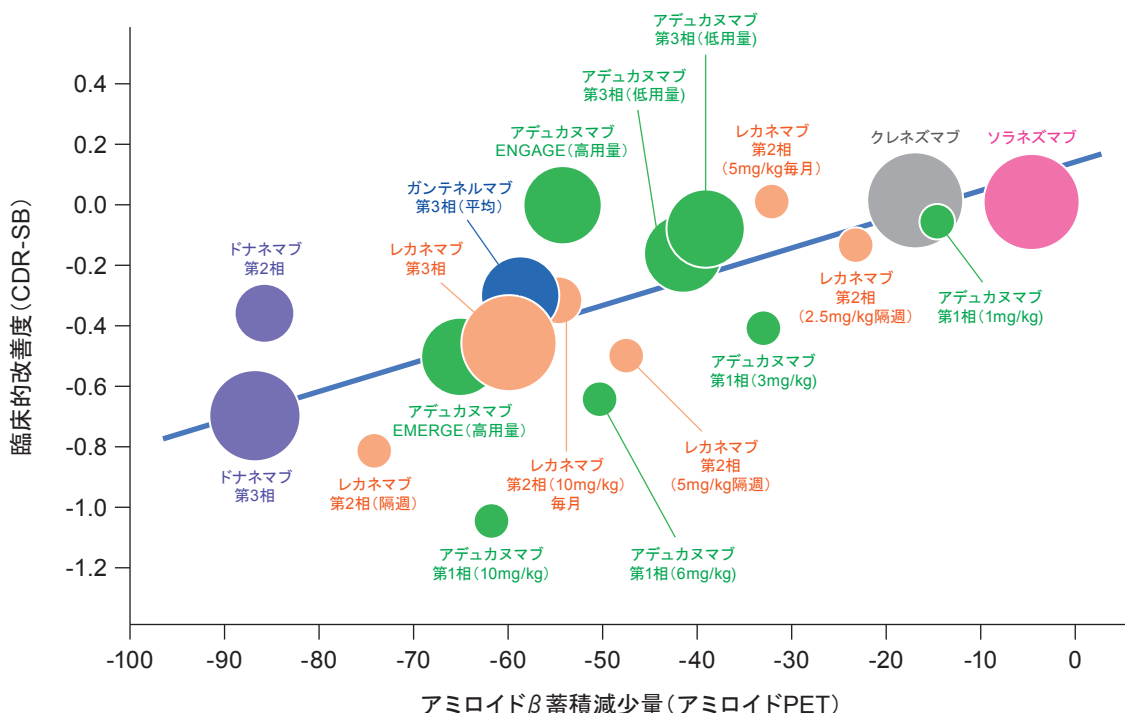


図1 アミロイド蓄積除去効率と臨床効果の相関(文献⁵⁾から引用改変)

表1 レカネマブとドナネマブの第3相試験の結果(文献^{6,7)}から作成)

	レカネマブ (Clarity AD試験)	ドナネマブ (TRAILBLAZER-ALZ2)
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
参加人数	1,795人	1,736人
年齢	50-90歳	60-85歳
主な組み入れ基準	MMSE 22-30, CDR 0.5-1, アミロイドPET/CSF陽性	MMSE 20-28, アミロイドPET陽性, タウPET陽性
主要評価項目	CDR-SB	iADRS
薬剤投与	点滴 (2週間毎)	点滴 (4週間毎)
主な結果	27% 進行抑制 (CDR-SB)	22% 進行抑制 (iADRS)
ARIA出現頻度	ARIA-E 12.6%, ARIA-H 16.5%	ARIA-E 24.0%, ARIA-H 31.4%

CDR-SB: clinical dementia rating-sum of box; iADRS: integrated Alzheimer disease rating scale; ARIA: amyloid-related imaging abnormalities

実臨床においてレカネマブ投与が始まっている。ドナネマブは日米で薬事承認に向けた審査が進行中である(2024年2月現在)。

レカネマブの治療対象は、ADによる軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)と軽度認知症である。有効性が確立した治療法がなかったMCIの方が、抗Aβ抗体薬の治療対象となった意義は大きい。MCIに対して十分な診療を保険診療の中で実施することが容易でなかった時代から、抗Aβ抗体薬の治療要否を判断するためのバイオマーカー検査を保険診療の中でMCI期に積極的に考慮する時代へと変貌している。背景病理を考慮しながらMCIを地域の中でどのように早期発見・早期診断していくかが、今後問われることになる。

第3相試験でレカネマブはClinical Dementia Rating-Sum of Box (CDR-SB) 27%、ドナネマブはintegrated Alzheimer disease rating scale (iADRS) 22%の進行抑制を示した^{6,7)}。事前に設定した主要評価項目を統計学的な有意差をもって実薬群の優越性を示した点でいえば、治験は成功したといえる。1年半の治験期間において約半年、認知機能の低下を抗Aβ抗体薬により遅らせることができた。MCIもしくは軽度ADの方が、自立できる期間を延長することのメリットを感じる方は少なくないであろう。一方で、症状が目に見えて改善するわけではないので、個々人のレベルでは抗Aβ抗体薬の効果は実感しにくい面もある。治験期間を超えた長期的な効果は不明であり、抗Aβ抗体薬のデータをリアルワールドにおいて収集し検証していく必要がある。

抗Aβ抗体薬の有害事象としてアミロイド関連血管異常(ARIA: amyloid-related imaging abnormalities)がある⁸⁾。ARIAの有無を調べるにはMRI検査を定期的実施する必要がある。ARIAはほとんどの場合、無症候性であるが、頭痛やめまい等が生じることがあり、稀ではあるが重篤な事象も報告されている。また、抗Aβ抗体薬によりARIAが生じた方の認知機能が長期的にどのような影響をうけるかはわかっていない。ARIAに対するリスク因子としてAPOE ε4が知られている。APOE ε4主接合体、ε4ヘテロ接合体、ε4非保持者の順に、ARIAの発生頻度は高い⁹⁾。米国ではAPOE検査をした上で、抗Aβ抗体薬の投与について話し合うことが推奨されている¹⁰⁾。日本においては実臨床でのAPOE検査は未整備であり、APOE検査体制の構築は喫緊の課題である。

アミロイドβ検査

抗Aβ抗体薬が効果を発揮するためには、治療の標的であるAβが脳内に蓄積していることを事前に確認する必要がある。この検査は「アミロイドβ検査」と呼ばれる¹¹⁾。Aβ蓄積がない人に抗Aβ抗体薬を投与しても効果が期待できないばかりか、有害事象が生じるリスクがあり、不必要な投与は避けなければならない。そのため、抗Aβ抗体薬の治療対象者をアミロイドβ検査により適切に選別する必要がある。

アミロイドβ検査として脳脊髄液Aβ検査とアミロイドPET検査が、レカネマブの最適使用推進ガイドラインにおいて推奨されている¹²⁾。脳脊髄液は全自動型免疫アッセイを用いたAβ42/40比測定が体外診断薬として承認され、抗Aβ抗体薬の治療要否の判断のための検査としてアミロイドPETとともに保険収載された。液性バイオマーカーやアミロイドPET検査を実臨床に適正に導入するために、それぞれの適正使用指針(ガイドライン)が公開されている^{13,14)}。

おわりに

「治らない」と考えられていたADの概念を、早期に介入することで改善しうる疾患へと変貌させる可能性を抗Aβ抗体薬は示した。疾患修飾薬の実用化はAD治療の転換点となるであろう。一方、抗Aβ抗体薬により進行抑制ができたとしても、症状を改善させる効果は、現時点では示されていない。脳内Aβを減少させることはAD治療の必要条件であっても十分条件ではない。一旦死滅した神経細胞やシナプス機能を修復するには、抗Aβ抗体薬以外の治療アプローチが必要である。さらに、中期以降のADや非AD患者を対象とした新薬開発は喫緊の課題である。早期ADの方が自立した生活をより長く過ごすための治療法として抗Aβ抗体薬が社会に浸透し、更には認知症全体に対してポジティブな考え方が波及していくことが期待される。

文献

- 1) Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177
- 2) Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537: 50-56

- 3) Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2022; 9: 197-210
- 4) Mallinckrodt C, Tian Y, Aisen PS, et al. Investigating Partially Discordant Results in Phase 3 Studies of Aducanumab. *J Prev Alzheimers Dis* 2023; 10: 171-177
- 5) Boxer AL, Sperling R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials. *Cell* 2023; 186: 4757-4772
- 6) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 9-21
- 7) Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023; 3306: 512-527
- 8) Hampel H et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain* 2023; 80: 4414-4424
- 9) 池内 健. 疾患修飾薬時代のAPOE遺伝学的検査の臨床的意義. *医学のあゆみ* 2023; 287: 937-941
- 10) Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 2023; 3: 362-377
- 11) 池内 健. Alzheimer病の疾患修飾薬: バイオマーカーによる対象者選択と効能評価. *脳神経内科* 2023; 99: 232-236
- 12) レカネマブ(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン. 厚生労働省. 令和5年12月. <https://www.pmda.go.jp/files/000265887.pdf>
- 13) アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン. 改訂第3版2023年9月21日. https://square.umin.ac.jp/dementia/pdf/amyloid_pet_guideline_3rd.pdf
- 14) 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE 検査の適正使用指針. 第2版2023年9月30日. https://square.umin.ac.jp/dementia/pdf/biomarker_guideline20230930.pdf

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。