

Diagnosis and Treatment of Dementias :
Diagnostic Problem and Novel Therapies for
Alzheimer's Disease(42nd Annual Meeting of the
Japanese Association of Rehabilitation Medicine)

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7545

《教育講演》

痴呆の診断と治療
—アルツハイマー病を中心に—

山田 正仁*

はじめに

現在、わが国をはじめとする先進諸国は未曾有の高齢化社会を迎えている。その中で、痴呆（認知症）を有する高齢者数は増加の一途をたどり、80歳代後半以降では、3割近い高齢者が痴呆に罹患していると考えられている。

痴呆は、いったん正常に発達した知的機能が持続的に低下し、複数の認知障害があるために、社会生活に支障をきたすようになった状態と定義される。

痴呆の原因となる疾患には、さまざまな疾患がある（表1）。その中では、アルツハイマー病（広義）（Arzheimer's disease: AD）と脳血管性痴呆が多い。わが国では、従来は脳血管性痴呆の方が多くとされていたが、近年では、欧米と同様に、ADの方が優位になったとされている。

本稿では、ADを主軸に、現在の診断や治療の問題点、新規治療法の開発等について概説する。

アルツハイマー病の診断

ADの臨床診断ではDSM-IV（精神障害の診断と統計マニュアル第4版）、NINCDS-ADRDA（AD臨床診断基準）等の診断基準が頻用されるが、また、最近では、ADで痴呆に至る前段階である軽度認知障害（MCI）の段階での診断が求められている。

痴呆の原因疾患の確定診断は脳病理所見によ

る。ADの脳病理は老人斑〔アミロイドβ蛋白（Aβ）沈着〕、神経原線維変化、神経細胞脱落によって特徴づけられる。

DSM-III/DSM-III-RあるいはNINCDS-ADRDA診断基準を用いたADの臨床診断の精度を剖検にて検証した多施設大規模研究のデータでは、感度は93%と良好であったが、特異度は55%と低かった。ADと臨床診断されたが、病理学的にはADではなかった例の病理診断をみると、パーキンソン病および関連疾患〔レビー小体型痴呆（DLB）〕、脳血管性痴呆、側頭前頭型痴呆などが含まれていた。ハイレベルの痴呆診療専門施設に限定すれば、診断の特異度は高く、近年では80%台はあるものと考えられているが、AD以外の痴呆性疾患、特に非アルツハイマー型変性痴呆に属する疾患（表1）では臨床診断法が確立していないものが多く、それらの診断精度が必ずしも高くないために、ADと誤診されているケースが少なくない。

たとえば、非アルツハイマー型変性痴呆の中で、ADに次ぐ頻度で見られるとされるDLBは、進行性の痴呆と共に①認知機能の著明な変動、②幻視、③パーキンソニズムを中核症状とし、国際ワークショップ臨床診断基準では、この3項目中2つ以上を認めれば、“probable DLB”と診断される。その後、この診断基準の特異度は高いが、感度が低いこと、すなわち、この診断基準を満たせばDLBであることはほぼ確実だが、多くの

* 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学（神経内科学）/〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1

DLB 患者がこの診断基準では診断されないことが明らかとなった。著者らの検討でも、DLB は発症が高齢になるほど、幻視やパーキンソニズムなどの特徴的な症候が少なくなり、75 歳以上の高齢者群では“probable DLB”の診断基準を満たす率は 20%にすぎず、これらの例の多くは AD と臨床診断されていた。DLB と AD の鑑別診断では、DLB では、SPECT (単一光子放射型コンピュータ断層撮影)、PET (陽電子放出断層撮影) で後頭葉の血流低下、代謝低下がみられること、黒質線条体系のドーパミンの減少が PET あるいは SPECT で検出されることなどが報告されている。著者らは、レビー小体が見られる疾患では交感神経節後線維が障害されることから、心臓の交感神経機能をみる MIBG (メタヨードベンジルグアニジン) 心筋シンチが DLB と AD の鑑

別に有用であることを報告し、診断に利用している²⁾。

一方、AD と同様に海馬領域を中心に多数の神経原線維変化を示すが、脳全体で老人斑を欠く老年期の痴呆性疾患として著者らが報告した神経原線維変化型老年痴呆 (SD-NFT) は、記憶障害が先行し緩徐な痴呆の進行を示し、高齢発症の AD との鑑別が困難な場合が多く、しばしば AD と診断されている。両者の鑑別に有用な補助検査法の確立が必要である³⁾。

従って、現時点で、AD を (MCI 段階を含め) なるべく早期に、精度よく臨床診断するために

表 1 痴呆の原因となる疾患

①変性型痴呆
a. アルツハイマー病 (アルツハイマー型痴呆)
b. 非アルツハイマー型変性痴呆 (レビー小体型痴呆, 前頭側頭型痴呆 (ピック病など), 嗜銀顆粒性痴呆, 神経原線維変化型老年痴呆ほか)
②脳血管性痴呆
③その他の原因疾患
a. 内科的疾患: ビタミン B ₁ 欠乏症, 甲状腺機能低下症, アルコール, 神経梅毒, 脳炎など
b. 脳外科的疾患: 慢性硬膜下血腫, 正常圧水頭症など

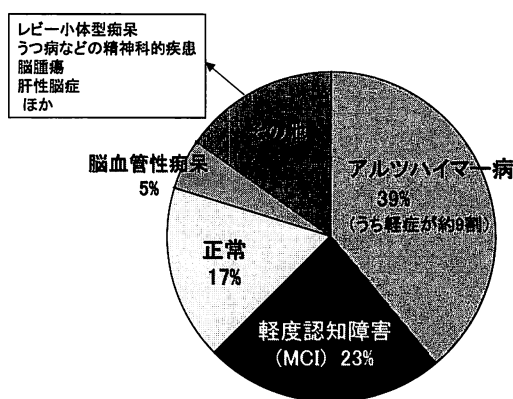


図 1 金沢大学病院神経内科もの忘れ外来を受診し検査 (表 2 参照) を行った 341 名 (平均年齢: 約 70 歳) の診断の内訳

表 2 金沢大学病院神経内科『もの忘れ外来』での診察・検査

- 1) 初診の予約
- 2) 初診時 (診察前に、病歴や生活習慣などについてのアンケートに記入)
 - ①一般内科的診察, ②神経学的診察, ③簡易痴呆評価スケール, ④検査 (下記) 予約
- 3) 神経心理検査: WAIS-R, WMS-R ほかの各種検査
- 4) 補助検査
 - (1) 一般検査: 一般血液, 尿検査, 胸部レントゲン, 心電図
 - (2) 画像検査: CT, MRI, SPECT (脳血流), PET (脳代謝), MIBG 心筋シンチなど
 - (3) 血液, 髄液検査 (特殊検査, 遺伝子解析検査の場合は倫理委員会承認の説明同意書による同意):
 - ①血液検査: 甲状腺関連, 梅毒, 各種ビタミンなどの検査。
 - ②脳脊髄液検査: 一般検査, Aβ42, (リン酸化) タウの測定。
 - ③遺伝子解析検査: アポリポ蛋白 E 遺伝子型, 遺伝性が疑われる場合は, プレセニリン遺伝子・APP 遺伝子・タウ遺伝子などを検索。
 - (4) 生理学的検査: 脳波, 各種誘発電位

WAIS-R: ウェクスラー成人知能検査, WMS-R: ウェクスラー記憶検査, CT: コンピュータ断層撮影, MRI: 磁気共鳴映像法, APP: Aβ 前駆体蛋白

は、病歴、精神神経症候をきちんと把握し、各種補助検査所見を組み合わせ、総合的に判断をする必要がある。そのため、金沢大学病院神経内科もの忘れ外来では、現在、表2に示したような診察や検査を行っている。受診者（平均年齢約70歳）の検査後の診断の内訳をみると（図1）、39%がAD（うち約9割は初期）、23%がMCI（うち約9割はADに合致する検査所見を示す）と判断されており、受診者の約6割はADと考えられる。

さらに、特異性の高い、あるいは簡便な検査法の開発が必要である。それには脳内A β 沈着の画像化（アミロイド・イメージング）や血液診断マーカーの開発等が含まれる。同時に、AD以外の痴呆性疾患の臨床診断法の確立のための研究が必要である。

アルツハイマー病の治療

1. 現在のアルツハイマー病治療

ADの治療は、痴呆の中核症状、すなわち、認知障害に対する治療（抗痴呆薬）、と周辺症状（意欲や自発性の低下、感情障害、幻覚・妄想など）に対する治療（対症的な薬物療法、ケア、リハビリテーション的アプローチなど）に大別される。抗痴呆薬として、現在わが国で認可されているのはドネペジルのみである。ドネペジルはアセチルコリン分解酵素阻害薬で、コリン作動性神経細胞の賦活作用を有し、一時的には認知機能を改善させるが、ADに伴う神経細胞脱落そのものを防ぐことはできないため、長期的にみると痴呆は進行する。

ADの根本的な治療、予防薬開発のためには、AD発症のメカニズムを解明し、それに対し修飾を加えていく必要がある。

2. アルツハイマー病の病因・病変形成機序解明と根本的予防・治療法開発

1) アルツハイマー病脳の異常沈着物の生化学的研究から

AD脳には老人斑と神経原線維変化という2つの病理学的な異常構造が存在する（図2）。それらを糸口にAD研究は始まった。

①老人斑：老人斑の主成分は40個あるいは42

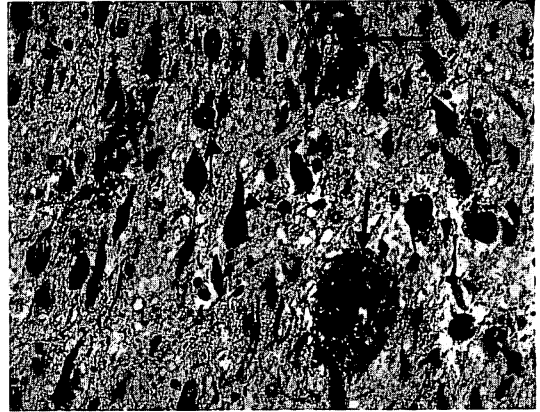


図2 アルツハイマー病の脳病理

多数の老人斑（矢印）および神経原線維変化（矢頭）が神経細胞やシナプスの脱落と共にみられる。老人斑の主成分はアミロイド β 蛋白（A β ）であり、A β は変性神経突起を伴う定型的な老人斑や非定型的なびまん性老人斑として脳実質に、更には血管にも沈着する。一方、神経原線維変化の主成分は異常リン酸化タウ蛋白である。（メセナミンボディアン染色，原図 $\times 100$ ）

個のアミノ酸からなるアミロイド β 蛋白（A β : A β 40/A β 42）であることが同定された。細胞外のA β 沈着は、アミロイド線維を形成して老人斑のコアとして存在する場合と、非線維性で不定型の沈着（びまん性老人斑）として存在する場合がある。AD脳ではA β アミロイドが変性神経突起によって囲まれている老人斑を多数認める。一方、健常高齢者脳でみられる老人斑の多くは、変性神経突起を伴わないびまん性老人斑である。A β は脳血管にも沈着し（脳アミロイドアンギオパチー）、脳出血などの血管障害をおこす。

A β をコードする遺伝子がクローニングされ、A β は第21染色体上に存在する遺伝子によってコードされているA β 前駆体蛋白（APP）に由来することが明らかとなった（図3）。APPは広汎に発現している膜貫通性蛋白で、APP遺伝子の選択的スプライシングによって生じるアミノ酸695, 751, 770個の3つのアイソフォームが存在する。APPの大部分はA β 構成部分の中央で α セクレターゼによって切断されてA β 産生に至らないが、 α 切断を受けずに、 β セクレターゼおよび γ セクレターゼによって次々と切断された場合にはA β が産生される（図3）。A β は細胞外で

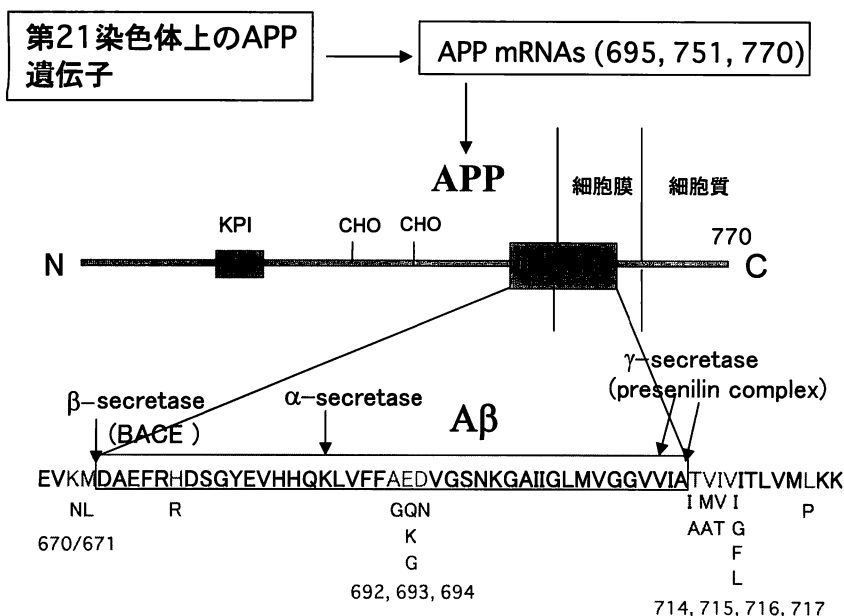


図3 βアミロイド前駆体蛋白 (APP) からアミロイドβ蛋白 (Aβ) へのプロセッシング

下段に家族性アルツハイマー病 (主にβおよびγ切断部位周辺) および遺伝性脳アミロイドアンギオパチー (主にAβの中央部) でみられる変異を示す。家族性アルツハイマー病で、APPのβ切断部位の変異ではAβ40およびAβ42の産生増加、APPのγ切断部位直後の変異およびγセクレターゼの活性部位を構成するプレセニリンの変異ではAβ42の産生増加がみられる。

重合しアミロイド線維を形成する。Aβはモノマーからオリゴマーへの重合の過程で強い神経毒性を発揮するようになる。一方、脳内にはネプリライシンなどのAβ分解酵素を含むAβの分解・除去機構も存在する。

②神経原線維変化：神経原線維変化は電顕的にはペアになったらせん状フィラメント (PHF) 構造を示す。PHFの主成分は微小管関連蛋白タウである。成人脳にはタウ遺伝子の選択的スプライシングによって生じる6つのタウのアイソフォームがあり、それらは3ないし4つの微小管結合領域を有する (3または4リピートタウ)。ADでは3および4リピートタウの両者が蓄積し、神経細胞体および突起にPHF構造が出現する。PHFのタウ蛋白は過剰にリン酸化され不溶化しており、ユビキチンが結合している。Aβ沈着はAD以外では高齢者脳にみられるのみであるが、神経原線維変化や異常タウ蓄積はADや高齢者脳以外のさまざまな神経変性疾患にみられる。そ

の中にはSD-NFTのように、神経原線維変化がAD同様に出現するがAβ沈着を欠く老年期痴呆性疾患も含まれる。

2) アルツハイマー病の分子遺伝学的研究から ADに関連する4つの遺伝子、すなわちAPP、プレセニリン1 (PS1)、プレセニリン2 (PS2)、およびアポリポ蛋白E (ApoE) 遺伝子が同定された。

①家族性AD：常染色体優性遺伝を示す家族性ADが時にみられ、その原因として、APP、PS1、PS2遺伝子変異が報告されている。APP遺伝子の変異 (図3) によりAPPのプロセッシングが変化し、Aβの過剰産生ないし重合促進を介してAβが異常蓄積することによってADが発症することは、APPからAβ蓄積に至る経路がAD発症機構において中心的な役割を果たしていることを示している (アミロイド (Aβ) カスケード仮説)。また、家族性ADで数多くの変異が報告されているプレセニリンは多種の細胞に

発現する膜貫通型の蛋白で、細胞内シグナル伝達に重要な役割を果たす細胞表面受容体 Notch の細胞膜内における切断に関わっている。APP のプロセッシングにおいては、プレセニリンは γ セクレターゼの活性部位であり、Notch と同様に APP を細胞膜内で γ 切断する (図 3)。プレセニリンの変異は γ セクレターゼ活性を変化させ $A\beta$ 産生を増加させることが知られており、このこともアミロイドカスケード仮説を支持している。

②孤発性 AD: 一般的にみられる孤発性 AD については、ApoE 遺伝子が疾患感受性遺伝子として確立している。ApoE には、主に E2, E3, E4 の 3 つのアイソフォームと、それぞれに対応する $\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$ の 3 つのアリルがある。そのうち、E4 ($\epsilon 4$) は孤発性 AD の危険因子であり、E4 の数に比例して AD のリスクは高まり、発症年齢も低くなる。E4 が AD 発症を促進する機序は不明であるが、E4 が $A\beta$ の重合を促進したり、 $A\beta$ のクリアランスを減少させる効果を有する可能性などが考えられている。

3) アルツハイマー病のリスクに関する疫学的研究から

臨床的観察や疫学的研究により、さまざまな因子が AD 発症に影響する可能性が報告されてき

た。その中には、頭部外傷 (リスクとして作用)、食事・栄養性の因子 (脂肪やカロリーの過剰摂取はリスクとして作用、一方、抗酸化作用を有する栄養因子は防御的に作用など) などが含まれる。また、抗炎症薬 (NSAIDs)、エストロゲン、スタチン類を長期間投与されていた人は AD のリスクが低下することが報告されている。NSAIDs に関しては脳内の炎症が、エストロゲンに関しては閉経期以降のエストロゲンレベルの低下が、スタチン類に関してはコレステロール代謝の異常が AD のリスクになっている可能性が考えられる。炎症や酸化ストレスが AD の病変形成に関与していることは、AD 脳に炎症や酸化ストレスの所見がみられることによっても示唆される。

4) アルツハイマー病の発症メカニズムと予防・治療法開発

上記の知見等を総合して組み立てた AD の発症メカニズム (仮説) を図 4 に示す。AD 発症までの時間的経過を下段に示しているが、重要なポイントは、痴呆発症のはるか以前、おそらく 20 年ほど前から、脳内では AD 病変の形成が始まっている点である。従って、たとえば、70 歳で発症する AD を予防するためには、痴呆の前段階である MCI はもちろん、認知機能が全く正常である 50 歳ぐらいの時期から予防的介入を行う

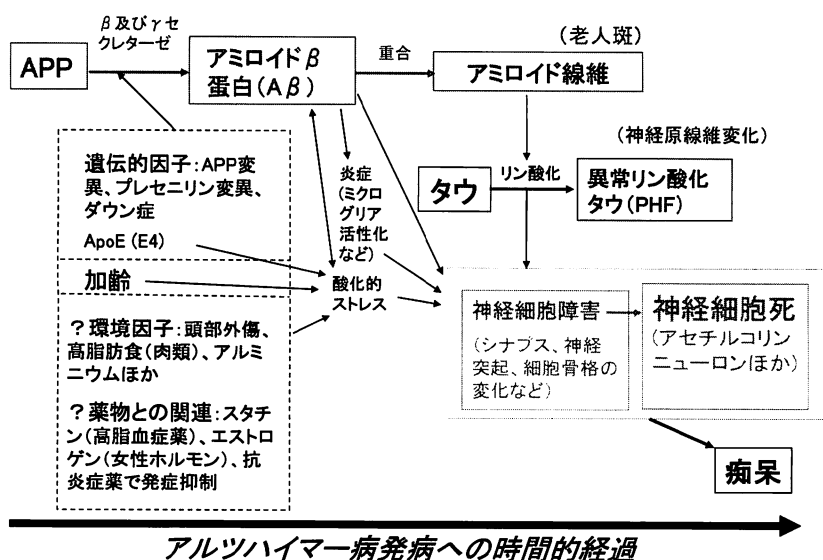


図 4 アルツハイマー病の発症メカニズム (仮説)

必要がある。そのためには、無症候期のAD脳病変の検出などを含め、将来的にADを発症する高リスク者を的確に診断する方法を確立することが重要である。

AD病変の形成機序では、APPからAβが産生され、それが重合して老人斑アミロイド沈着に至るアミロイドカスケードが最上流部に位置し、その下流にタウの異常リン酸化とその蓄積（神経原線維変化の形成過程）が、さらにその下流に神経細胞障害・死が位置づけられている。上述したようなさまざまな遺伝的因子・環境因子が、酸化ストレスや炎症などを交えながら、AD病変の形成に関与している。

従って、ADの根本的な予防・治療法開発という観点から考えると、AD発症機序の最上流部に位置するアミロイドカスケードを修飾し阻止することが最も合理的な戦略となる。そのため、βあるいはγセクレターゼ阻害によるAβ産生抑制、Aβ重合阻害あるいは重合したAβの脱重合、ネプリラシンなどのAβ分解酵素の活性増強、Aβ

に対する免疫療法によるAβ沈着予防・除去などの抗Aβ療法の開発が活発に行われている。その他の治療薬候補には抗炎症薬や抗酸化薬などが含まれる。これらの中では、Aβ免疫療法の開発が先行したが、Aβワクチンの治験で髄膜脳炎が発生し、治験は中止された。現在、副作用の少ない、種々のAβ免疫療法（抗体療法など）が工夫され開発や治験が進んでいる。

著者らは、AD予防・治療薬候補として、Aβの重合（ポリマー化）・線維形成を阻害し、形成されたAβ線維を不安定化し分解する化合物を探索している。食事・栄養因子とADとの関連を示す疫学的研究データにヒントを得て、赤ワイン関連ポリフェノールやカレースパイスの主成分であるクルクミンなどの抗酸化作用を有する有機化合物が、Aβ線維形成抑制ばかりでなく、Aβ分解作用も有すること、Aβ神経毒性を弱めることなどを見出し、AD予防・治療薬としての可能性を検討している（図5）^{4,5)}。

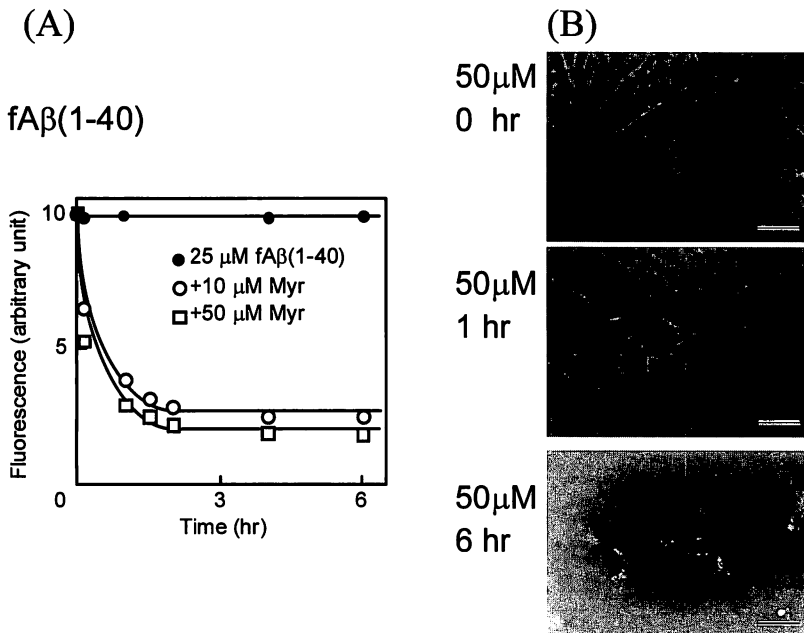


図5 赤ワイン関連ポリフェノール（ミリセチン Myr）のAβ線維（fAβ）分解作用

ミリセチンは既成のfAβ(1-42)およびfAβ(1-40)を濃度依存性に分解する。左はチオフラビンT蛍光測定、右は電子顕微鏡を用いた観察（bar=250 nm）で、ミリセチンによるfAβ(1-40)の分解を示す。

おわりに

痴呆の診断と治療に関して、ADを中心に述べた。ADの診断では、現在の臨床診断の精度は必ずしも高くない。早期かつ正確な診断が重要な課題であり、新しい診断法の開発、応用が進んでいる。ADの治療では、現在使われているドネペジルでは痴呆の進行を止めることはできない。ADの分子病態解明に基づく、根本的な予防・治療薬の研究開発が急速に進行している。近い将来、有効かつ安全な根本的治療法が実用化されることを期待したい。

本研究は浴風会病院内科 大友英一先生、伊藤嘉憲先生、福井大学病理 内木宏延先生、長谷川一浩先生、理化学研究所 高島明彦先生、吉池裕二先生ほかの先生方および金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）教室員との共同研究によるものであり、文部科学省・知的クラスター創成事業、21世紀COEプログラムほかの研究助成を受けた。ここに深謝いたします。

本論文の要旨は第42回日本リハビリテーション医

学会学術集会・教育講演（2005年6月17日、金沢）にて発表した。

文 献

- 1) Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al: Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med* 1998; **338**: 506-511
- 2) Yoshita M, Taki J, Yamada M: A clinical role for [¹²³I] MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **71**: 583-588
- 3) Yamada M: Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 2003; **23**: 311-317
- 4) Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M: Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols in vitro: Implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2003; **87**: 172-181
- 5) Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M: Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J Neurosci Res* 2004; **75**: 742-750