

# 認知症のTopics

北里大学医学部精神科学  
大石 智、宮岡 等

# 認知症のTopics

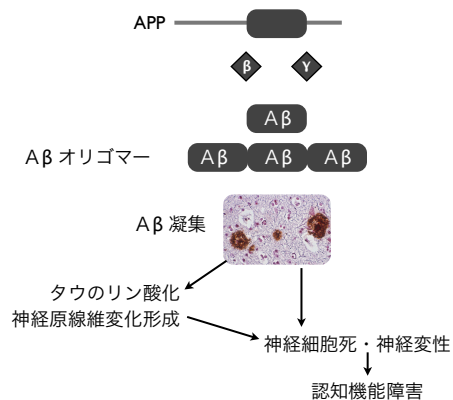
1. ATD (Alzheimer's type dementia)  
治療薬の動向とその背景
2. VaD (Vascular dementia)  
最新の疫学調査報告と治療法開発
3. DLB (Dementia with Lewy Bodies)  
その発見から現在まで
4. FTD (Frontotemporal dementia)  
神経病理学、分子生化学の視点

## I. ATD (Alzheimer's type dementia)

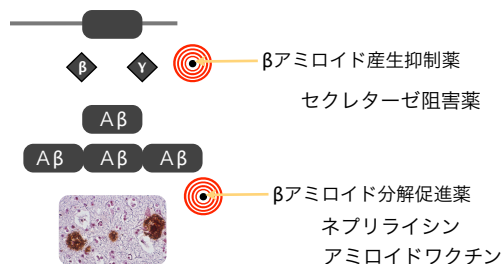
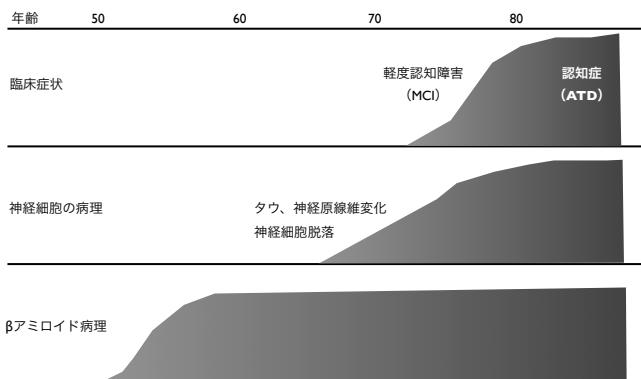
Disease Modifying Drug

Symptomatic Drug

## アミロイドカスケード仮説



## アミロイドカスケードはいつから始まっているのか



## アミロイドワクチンの現状

2000年に世界初の能動ワクチン（AN-1792）臨床試験が開始

被験者全体の6%が脳炎（1例はT細胞性の脳脊髄膜炎と診断）  
になったことによって2002年に中断

現在、T細胞を活性化させない工夫を施し、  
血中に外来性に抗アミロイド抗体を注入し効果を  
発揮させる試みが行われている  
(ACC-001 Wyeth 当院でも臨床試験実施中)

## 2008年のLancetにおける報告から

2008年AN-1792参加患者の長期追跡調査が報告

症例数はきわめて少ないが、  
抗体価の上昇と脳内アミロイド斑の除去に相関が見られた  
しかし、、、

アミロイド斑が除去された症例において、  
認知症の進行は抑えられなかった

生存率や高度認知症への進行率を追跡できた被験者で  
検討したところ、

AN1792接種群とプラセボ群の間にまったく有意差はなかった

## アミロイドワクチンの現状

副作用がまだ十分解明されていない

認知症になった段階では効果が得られない？

MCI、preMCI (SCI: Subjective Cognitive Impairment)の段階でなけ  
れば意味が無い？

臨床試験にMCI、preMCIを組み入れる困難性、評価期間の問題  
サロゲートマーカーがまだ十分明らかではない

## セクレターゼ阻害薬の現状

盛んに新規薬物の開発が行われている

臨床試験の結果では、今のところ有効性の確認されたものはない

$\gamma$ セクレターゼ阻害作用をもつNSAIDのflurbiprofenの光学異性体  
tarenflurbilが第III相試験まで実施されたが、有効性が確認されな  
かった

セクレターゼは他の重要なタンパク質の代謝にも関与しており、  
副作用が懸念されている

## ネプリライシンの現状

理化学研究所で $A\beta$ 主要分解酵素のネプリライシンを用いた  
創薬研究が実施されている

ネプリライシンの活性を制御する因子が同定され、  
創薬標的として開発、動物実験が進んでいる

ちなみに赤ワイン、タマネギ外皮、緑茶に含まれる  
ポリフェノールはネプリライシン活性増加作用があると  
報告されている

疫学的に女性の方がATDに罹り易いと考えられているが、  
エストロゲンレベルの低下はネプリライシン活性を下げるという  
ことがわかってきている

## ATD治療薬開発上の問題点

ATDはそもそも進行がきわめて緩徐である

→臨床試験期間が短期間でよいのか？

ATDの臨床診断と病理診断の一致率は十分か？

→臨床試験組み入れが適切か？

症状評価のための神経心理学的検査、

介護者評価指標の信頼性は十分か？

→評価尺度はこのままでいいのか

根治的治療薬の対象は早期ATDよりもMCIの段階なのでは

→MCI-AD converterの正確な診断は？

→MCIの進行はより緩徐だが、、、

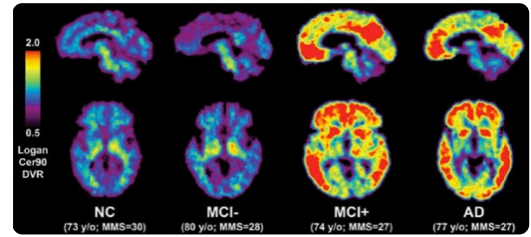
## ADNI

神経心理学的検査、血液検査、髄液検査、頭部MRI検査、ブドウ糖PET、アミロイドPETを組み合わせ、ATDの進行過程を忠実に示す客観的な評価法を確立することを目的とする。

日本ではJ-ADNIとして実施中で、その成果が待たれている。



## アミロイドイメージング (PIB-PET)



## PIB-PETと髄液検査を組み合わせた早期診断

Analysis of CSF  $A\beta_{42}$  levels may be useful as a screening tool to identify the presence of PIB+ brain amyloid.

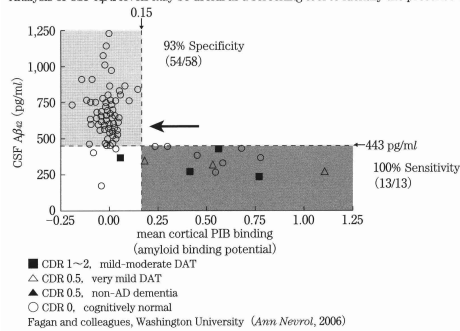


図2 アミロイドイメージングと髄液検査を組み合わせた、 $\beta$ アミロイド蓄積の超早期診断

## Symptomatic Drug

Cholinesterase Inhibitor	donepezil
	rivastigmine
	galantamine
NMDA receptor Antagonist	memantine

## Symptomatic Drug

本邦では現在もdonepezilしか使用できない。

donepezilを副作用のために使用できない患者、donepezilのnon-responderではこうした薬剤の効果が期待されている。

donepezil以外の三剤が2010年上期に立て続けに承認申請された。

Drug lagを問題視する論調、社会的要請もあり、これら三剤はこれまでより早く認可がおりると見られている。

## Symptomatic Drugの問題点

これまで日本で申請が遅れていたのは、実際に臨床試験でなかなか良い結果が出ていなかったという理由がある。

donepezilは血管性認知症や軽度認知障害などに対して、適応外処方され、せん妄や攻撃性の悪化を招いてしまうことがある。

薬価が高く、患者・家族に経済的負担を強いている。

## Ariceptの薬価

5mg錠 (Aricept-D) 1錠 = 427円  
 × 30日  
 = 12810円  
 3割負担で = 3843円

10mg錠 (Aricept-D) 1錠 = 764円  
 × 30日  
 = 22920円  
 3割負担で = 6876円

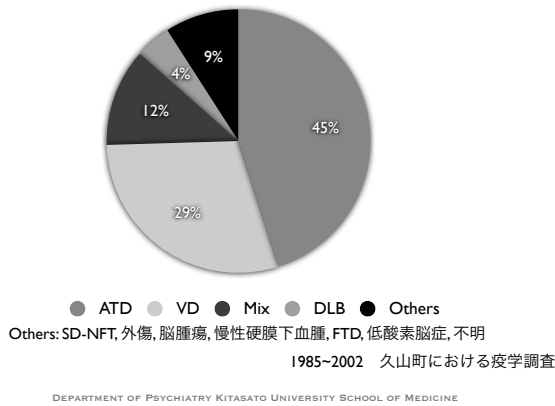
## Symptomatic Drugの問題点

加齢は認知症の危険因子であり、超高齢社会の日本においては、アルツハイマー病が増加するのは当然で、認知症治療薬の処方増加もうなずける話したが、その使用には倫理的問題もふくめて慎重に考えないといけない点もある。

そもそも日本では「脳循環改善薬」という名目で認知症治療適応が認可され、10数年もの間1兆円をはるかに超える市場を作り上げ、結局効果なしとのことで1998年から2001年にかけて次々と承認が取り消されたという、認知症治療の暗い過去がある。

すでに忘れられかけているが、繰り返してはならない事実としておおいに反省し、医師は薬剤の選択に慎重にならなければならない。

## 2. VaD (Vascular dementia)



## 増加傾向にある

VaDの危険因子である高血圧治療の進歩、生活習慣の変化とともに、疫学的には減少傾向にあるとされてきたVaDだが、最新の疫学研究結果(久山町研究: 2010年6月の老年精神医学会における最新の報告)では、増加に転じていることが明らかとなった。

統計学的な相関が見られたのは耐糖能異常で、食習慣の変化が高齢者の耐糖能異常を増加させ、VaDの増加に関連していると考えられている。

## 耐糖能異常はATDの危険因子にもなる

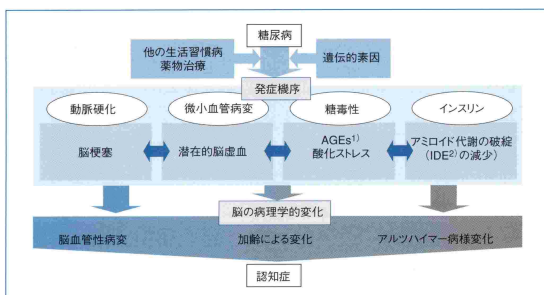
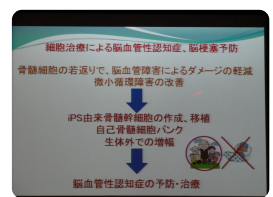
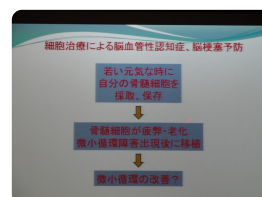


図2 糖尿病における認知症発症の機序  
<sup>1</sup>advanced glycation end-products, <sup>2</sup>insulin-degrading enzyme

## VaDの新しい治療法・予防法

血管血球系幹細胞による治療(骨髄から採取した血管血球系幹細胞を末梢静脈から投与する)が研究開発されている(国立循環器病センター)



### VaDの新しい治療法・予防法

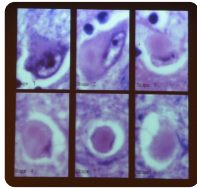
- 1) 末梢血中血管血球系幹細胞の減少は慢性脳血管障害、神経症状と相関する
- 2) 慢性虚血性疾患患者（Buerger病など）では血管血球系幹細胞投与が微小循環を改善させ潰瘍などの症状を劇的に改善させる
- 3) 急性期脳梗塞患者では血管血球系幹細胞投与が神経機能を改善させる

これまでの研究から、細胞治療によるVaDの予防技術の開発が進められている。若いうちに骨髄から細胞を採取し保存した上で、老化した段階で投与するというものである。

また脳梗塞後の投与がVaDの治療上効果を発揮する可能性もある。

### 3. DLB (Dementia with Lewy Bodies)

幻視、パーキンソニズム、変動する意識レベル、起立性調節障害などの自律神経症状、転倒しやすさ、抗精神病薬への過敏性、徐波が目立つ脳波所見などの臨床所見、神経細胞に生じるレビー小体、神経細胞脱落、グリオシスなどの剖検所見で特徴づけられる



DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

### 3. DLB (Dementia with Lewy Bodies)

DLBは小阪が1976年にびまん性レビー小体病（DLBD）を発見・提唱したものとして知られている認知症である

Acta Neuropathologica (1976)  
**Presenile dementia with  
Alzheimer-, Pick- and Lewy-  
body changes** Kosaka K, et al  
• 65歳の女性  
56歳時: 軽度の首の振戦と物忘れで発症  
→徐々に認知症が進行  
65歳時: 入院 高度認知症、精神運動不  
穏と筋固縮が目立った  
→イレウスで急死

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

### 3. DLB (Dementia with Lewy Bodies)

最近では小阪やMcKeithらによって2005年に臨床診断基準が改訂されるなど、まだまだ疾患概念も変遷している最中である

DLBのTopicとしては分子生化学的研究の進歩により、Lewy Bodyの構成成分として $\alpha$ -synucleinが明らかにされたことがあげられる

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

### 3. DLB (Dementia with Lewy Bodies)

そもそもレビー小体はまずパーキンソン病の病理像として確認された

1817年にJames Parkinsonによりパーキンソン病の詳細な臨床像が初めて記載され、19世紀末にCharcot（仏）によりパーキンソン病として名付けられた



James Parkinson

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

Parkinson病の脳病理の基礎は1912年のLewy（独）によるレビー小体の発見に始まった

1950年代にGreenfieldらによって、パーキンソン病では黒質、青斑核などの脳幹の諸核にレビー小体が発見されることが指摘され、パーキンソン病の病理像が確立された

当時レビー小体は大脳皮質には出現しないか出現してもまれであるというのが通説だった

そして1970年代の後半にはパーキンソン病の認知症の大部分はATDの合併によるという報告が目撃された

しかし、小阪らがレビー小体がびまん性に出現し、パーキンソニズムと認知症を主症状とする症例を多数報告するようになった

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

小阪によるレビー小体病（LBD）の分類では

脳幹型（brain stem type）

移行型（transitional type）

びまん型（diffuse type）

大脳型（cerebral type） に分けられている

脳幹型＝パーキンソン病としており、  
びまん型が小阪が最初に報告したびまん性レビー小体病（DLBD）  
である

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

国際ワークショップでは小阪のLBDの分類を基に、

レビー小体型認知症（DLB）を

新皮質型（neocortical type）

辺縁型（limbic type）

脳幹型（brain stem type）

大脳型（cerebral type） に分類した

したがってDLBDはDLBの新皮質型にほぼ相当し、

DLBはDLBDよりひろい意味を有し、

小阪のレビー小体病概念に近いが、

そのうち認知症を主症状とするものに限られる

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

## DLBの診断

DLBは具体的な幻視、転倒し易さ、脳波異常、抗精神病薬への過敏性など、特徴的な所見があり、診断しにくいものではないが、時としてうつ病や老年期精神障害として診断されていることがある

これを疑わず診療していると、抗精神病薬への過敏性による転倒、誤嚥、認知機能の悪化を招くことになる。

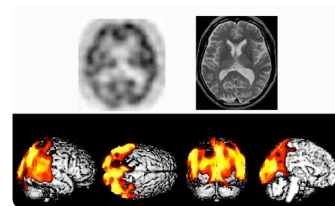
初期には抑うつ状態を呈することも多く、疑って鑑別するという意識が重要になる

DLBの頻度は認知症例の数%～10%といわれていたが、剖検例に基づいた報告はそれより多く、その頻度は10～20数%である

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

## DLBの診断

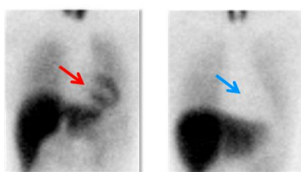
診断上はSPECTでの後頭葉領域の血流低下が重視されるが、40%前後の症例ではこれを呈さないこともある



DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

## DLBの診断

MIBG心筋シンチグラフィでの取り込み低下より特徴的で、これはDLB、パーキンソン病で特異的な所見であり、鑑別診断において重要になる



DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

## 4. FTD (Frontotemporal dementia)

FTDのTopicsはなんとといっても

2006年に新井らが

FTLD（前頭側頭葉変性症）とALS（筋萎縮性側索硬化症）の脳内に認められる

ユビキチン陽性細胞内封入体の主要な構成成分として

TDP-43を同定したことである

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

#### 4. FTD (Frontotemporal dementia)

臨床的にはFTLDは

FTD

PA (進行性非流暢性失語)

SD (意味性認知症)

に分類されている

さらにFTDは

FLD type

Pick type

MND type

に分けられる

しかしこの臨床分類は神経病理、分子生化学的所見とかならずしも一致しない

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

#### 4. FTD (Frontotemporal dementia)

古典的なピック病はタンパク化学の進歩により神経病理学的には

- 1) 主要構成成分がタウであることが明らかになったピック球を伴うもの (ピック小体病: PBD)
  - 2) ユビキチン陽性タウ陰性封入体を伴うものピック病 (FTLD-U)
  - 3) いずれの封入体も出現しないまれな群 (dementia lacking distinct histology: DLDH)
- に分類されるようになった。

ただし、DLDHはその後、染色方法や観察方法が不十分であるためと考えられ、FTLDは神経病理学的にはPBDとFTLD-Uにわけられると考えられている

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

#### 4. FTD (Frontotemporal dementia)

そしてピック小体病は、その後タウ遺伝子変異が相次いで報告された、進行性核上性麻痺 (PSP) や皮質基底核変性症 (CBD) とともに、タウオパチーという概念でまとめられ活発な研究が行われている

一方、FTLD-Uは認知症を伴うALSと連続性のあるものとして考えられるようになってきている

このように現在は臨床分類と神経病理・分子生化学・遺伝学的な分類とが一致しない状況にあるが、今後は病態・病因に基づく概念がまとめられていくだろう

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

#### 4. FTD (Frontotemporal dementia)

こうしたTopicsは別として、

現状ではFTDは臨床症候群としてとらえ対応していく必要がある

常同行動、時刻表的生活、被影響性亢進、我が道を行く行動 (しばしば反社会的行動につながる)、立ち去り行動、同じコースを巡るATDとは異なる徘徊、意味失語などで特徴づけられる

FTDは治療法が確立していないが、こうした特徴的な症候を活用した関わりが症状の安定につながることもある

常同傾向を活用し本人の好む行為を設定したり、同じ生活パターンを作っていくことで興奮の頻度や程度を減らす試みが行われている

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

#### 4. FTD (Frontotemporal dementia)

こうした治療は病状が進行すると反応しにくくなる傾向にある

特徴的症候を理解し、

疑って問診、診察を行わないと症候を見逃しやすい

若年発症も多く、発症した場合の本人、家族の経済的損失、心理的負担は大きい

疑いながら確実に早期に診断し、介護者への助言、

治療的介入、支援サービス等の情報提供がすみやかに行われることが望まれる

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY KITASATO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE