

## 10.2.2 被験者の準備、撮像後の対応

試験前の医薬品の制限については、各施設の通常検査に従ってください。

被験者によって、最適なタイミングでトイレに誘導して下さい。被験者によって誘導のタイミングを十分考慮し、撮像途中で尿意を催すことのないようにして下さい。薬剤の投与直後からできるだけ長い安静時間を確保するようにして下さい。ただし、決められた撮像時間より撮像が開始できるように、トイレまでの移動時間など考慮してください。

引き続き FDG-PET を行うためには、「3.5 FDG-PET とアミロイド PET を同日に実施する場合の注意点」を参照してください。

## 10.2.3 薬剤投与後の周辺環境の維持

後期収集のみを行う場合には、薬剤投与から撮像開始までの安静について「9.1.3 薬剤投与後の周辺環境の維持」を参照してください。

## 10.2.4 被験者のポジショニング

「9.1.4 被験者のポジショニング」を参照してください。

## 10.3 放射性薬剤の準備

J-ADNI 試験では、薬剤の品質について基準を決めています。

詳細は「アミロイド PET 合成マニュアル」を参照してください。

アミロイド PET 合成マニュアル

## 10.4 PIB-PET 検査の手順

以下の手順に従って検査を行ってください。通常の手順と下記の手順が大幅に異なり実施が難しい場合や不明な点がある場合には、すぐに J-ADNI PET QC コアにご相談ください。検査時にはスキャン情報用紙を印刷して必要事項を記録してください。

\* 後期収集のみを行う場合には、FDG-PET の手順を参考にして実施して下さい。

**\* 時刻記録は検査前にすべての時計を合わせるか、同じ時計を使って行って下さい。**

- 1) FDG-PET スキャンを同日に行う場合には被験者来院時、絶食状態の確認をする。
- 2) 被験者には手洗いに行き、膀胱を空にしてもらう。
- 3) 被験者の身長、体重を測定する。測定した体重はスキャン情報用紙に記載する。被験者より申告された値ではなく、検査前に測定した値もしくは院内で測定した値を記載する。また、被験者の健康状態を確認する。
- 4) 翼状針か留置針を用いて患者の静脈を確保する。まだ取得していない場合は、血糖値のベースラインを取得する。

- 5)「9.1.4 被験者のポジショニング」に示す方法で被験者のポジショニングと保持を行う。室内は雑音を最小限にし光量を調節する。

→「9.1.4 被験者のポジショニング」参照

- 6) アミロイド薬剤の製造担当者より、検定時の薬剤の容量、放射能、比放射能を入手し、J-ADNI アミロイド PET 用エクセルシートに入力する。入力すると、投与できる物質質量の上限を超えないための投与容量の上限、比放射能の基準を満たすための投与時刻の限界が表示される。
- 7) 6)の投与容量の上限、投与時刻の限界を満たし、かつ投与時  $555 \pm 185$  MBq ( $15 \pm 5$  mCi)となるように $^{11}\text{C}$ PIB を取り、ドーズキャリブレータを用いて測定する。測定時間を分単位で記録し、測定値を記録する。投与時に、 $< 370$  MBqの放射能の場合、投与は行わず、日程を再調整する。

※ $^{11}\text{C}$ PIB は脂溶性が高く、シリンジや投与ラインに残留するため、残量を予測して投与すること

- 8)  $^{11}\text{C}$ PIB を 10~20 秒かけてゆっくりと一定のスピードで投与し、同時に撮像を開始する。シリンジを、最低 10 cc 生理食塩水でフラッシュする。投与時間を分単位で記録する。

撮像 $^{11}\text{C}$ PIB 投与直後から 70 分間の 3D ダイナミックスキャンを行う。

	フレーム時間	回数	時間
①	10 秒	6 回	60 秒
②	20 秒	3 回	60 秒
③	60 秒	2 回	120 秒
④	180 秒	2 回	360 秒
⑤	300 秒	12 回	3600 秒

やむを得ず上記フレームでの撮像が不可能である場合には(装置の問題、被験者の問題) $^{11}\text{C}$ PIB 投与 50 分後より 20 分間(300 秒フレーム 4 回)の 3D ダイナミックスキャンを行う。なお、被験者の体動制御困難や尿意などの事情により、70 分間のダイナミックスキャンが完遂できなくなった場合でも、再度位置あわせを行い、投与 50 分後より 20 分間の撮影(300 秒フレーム 4 回)を可能な限り行う。

また、エミッション収集終了後に被験者は吸収補正用のスキャンを受ける。吸収補正用のスキャンは Segmentation 法による 6 分間の Transmission Scan とする。ただし、Segmentation 法が使用できない装置に関しては、各装置で適切な方法を用いる。また PET/CT 装置に関しても各装置で適切なタイミングに、適切な方法を用いて吸収補正用のスキャンをおこなう。施設によって、吸収補正用のスキャンをエミッションスキャン前に行いたい場合には、実施は可能であるが、再構成および提出にはエミッションスキャン後に行った吸収補正用スキャンデータを用いる。

撮像条件などの設定に関する詳細については「メーカー別操作マニュアル」を参照する。撮像条件等の詳細がマニュアルに記載されていない場合には、施設で通常使用している方法を使用する。但し、研究期間中に条件を変えることは避ける。不明点があれば、必ず J-ADNI PET QC コアへ問い合わせを行う。

メーカー別操作マニュアル

- 9) 投与に使用したシリンジを再測定し、測定時間と放射エネルギーを記録する。残留放射エネルギーから実際に注入された量を算出し補正する。
  - 10) 終了に際して、被験者はスキャナから離れ、できる限り排尿を行う。続いてFDG-PETが予定されている場合、FDG-PETまで安静にする。
  - 11) スキャンに使用したシステム特有のパラメータを用い、画像を再構成する。再構成条件などの詳細は、「メーカー別操作マニュアル」を参照する。指定されたフレームの画像が取得できなかった場合には、取得できた画像を再構成し、すべて提出する。
  - 12) 再構成終了時に画像を確認し、不自然な結果や動きがないかどうか評価を行う。
  - 13) すべての生(RAW)データおよび処理済み(再構成後の画像)データを保管する(ノーマライズのコピーやブランクスキャンを含む)。
  - 14) 画像データを作成し、国立精神・神経センターのデータセンターへ送信する。
- 重要: 投与時間、スキャン開始時間など事前に計画を立てて検査を行って下さい。

### 10.5 BF-227 PET 検査の手順

以下の手順に従って検査を行ってください。通常の手順と下記の手順が大幅に異なり実施が難しい場合や不明な点がある場合には、すぐにJ-ADNI PET QC コアにご相談ください。後期収集のみを行う場合には、FDG-PETの手順を参考にして実施して下さい。

**\* 時刻記録は検査前にすべての時計を合わせるか、同じ時計を使って行って下さい。**

**\*\* [<sup>11</sup>C]BF-227 は通常の照明により異性化するので、分注作業や被験者への投与はできる限り照明を遮断して行って下さい。**

- 1) FDG-PET スキャンを同日に行う場合には被験者来院時、絶食状態の確認をする。
- 2) 被験者には手洗いに行き、膀胱を空にしてもらう。
- 3) 被験者の身長、体重を測定する。測定した体重はスキャン情報紙に記載する。被験者より申告された値ではなく、検査前に測定した値もしくは院内で測定した値を記載する。また、被験者の健康状態を確認する。
- 4) 翼状針か留置針を用いて患者の静脈を確保する。まだ取得していない場合は、血糖値のベースラインを取得する。
- 5) 「9.1.4 被験者のポジショニング」に示す方法で被験者のポジショニングと保持を行う。室内は雑音を最小限にし光量を調節する。

→「9.1.4 被験者のポジショニング」参照

- 6) アミロイド薬剤の製造担当者より、検定時の薬剤の容量、放射能、比放射能を入手し、J-ADNI アミロイド PET 用エクセルシートに入力する。入力すると、投与できる物質質量の上限を超えないための投与容量の上限、比放射能の基準を満たすための投与時刻の限界が表示される。

- 7) 6)の投与容量の上限、投与時刻の限界を満たし、かつ投与時  $555 \pm 185 \text{ MBq} (15 \pm 5 \text{ mCi})$  となるように  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  を取り、ドーズキャリブレーションを用いて測定する。測定時間を分単位で記録し、測定値を記録する。投与時に、 $< 370 \text{ MBq}$  の放射エネルギーの場合、投与は行わず、日程を再調整する。

※ $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  は脂溶性が高く、シリンジや投与ラインに残留するため、残量を予測して投与すること

- 8)  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  を 10~20 秒かけてゆっくりと一定のスピードで投与し、同時に撮像を開始する。シリンジを、最低 10 cc 生理食塩水でフラッシュする。投与時間を分単位で記録する。撮像  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  投与直後から 60 分間の 3D ダイナミックスキャンを行う。

	フレーム時間	回数	時間
①	10 秒	12 回	120 秒
②	60 秒	2 回	120 秒
③	120 秒	1 回	120 秒
④	240 秒	1 回	240 秒
⑤	300 秒	10 回	3000 秒

やむを得ず上記フレームでの撮像が不可能である場合には(装置の問題、被験者の問題)  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  投与 40 分後より 20 分間(300 秒フレーム 4 回)の 3D ダイナミックスキャンを行う。なお、被験者の体動制御困難や尿意などの事情により、60 分間のダイナミックスキャンが完遂できなくなった場合でも、再度位置あわせを行い、投与 40 分後より 20 分間の撮像(300 秒フレーム 4 回)を可能な限り行う。

また、エミッション収集終了後に被験者は吸収補正用のスキャンを受ける。吸収補正用のスキャンは Segmentation 法による 6 分間の Transmission Scan とする。ただし、Segmentation 法が使用できない装置に関しては、各装置で適切な方法を用いる。また PET/CT 装置に関しても各装置で適切なタイミングに、適切な方法を用いて吸収補正用のスキャンをおこなう。施設によって、吸収補正用のスキャンをエミッションスキャン前に行いたい場合には、実施は可能であるが、再構成および提出にはエミッションスキャン後に行った吸収補正用スキャンデータを用いる。

撮像条件などの設定に関する詳細については「メーカー別操作マニュアル」を参照する。撮像条件等の詳細がマニュアルに記載されていない場合には、施設で通常使用している方法を使用する。但し、研究期間中に条件を変えることは避ける。不明点があれば、必ず J-ADNI PET QC コアへ問い合わせを行う。

メーカー別操作マニュアル

- 9) 投与に使用したシリンジを再測定し、測定時間と放射エネルギーを記録する。残留放射エネルギーから実際に注入された量を算出し補正する。
- 10) 終了に際して、被験者はスキャナから離れ、できる限り排尿を行う。続いて FDG-PET が予定されている場合、FDG-PET まで安静にする。

- 11) スキャンに使用したシステム特有のパラメータを用い、画像を再構成する。再構成条件などの詳細は、「メーカー別操作マニュアル」を参照する。指定されたフレームの画像が取得できなかった場合には、取得できた画像を再構成し、すべて提出する。
  - 12) 再構成終了時に画像を確認し、不自然な結果や動きがないかどうか評価を行う。
  - 13) すべての生(RAW)データおよび処理済み(再構成後の画像)データを保管する(ノーマライズのコピーやブランクスキャンを含む)。
  - 14) 画像データを作成し、国立精神・神経センターのデータセンターへ送信する。
- 重要: 投与時間、スキャン開始時間など事前に計画を立てて検査を行って下さい。

---

2008年7月28日発行 J-ADNI PET 技術マニュアル バージョン 2.0

作成: J-ADNI PET コア (代表: 国立長寿医療センター 伊藤健吾)

J-ADNI PET QC コア (代表: 先端医療センター 千田道雄)

J-ADNI アミロイドPET コア (代表: 東京都老人総合研究所 石井賢二)

支援: 株式会社マイクロン (担当: 臨床開発部 山道直子)

発行: J-ADNI PET コア (代表: 国立長寿医療センター 伊藤健吾)

問い合わせ先: J-ADNI PET コア ([pet@j-adni.org](mailto:pet@j-adni.org))

## 認知症に関する神経心理学テスト（認知症テスト）の現状

杉下 守弘

### はじめに

人間の精神能力を測る本格的な試みは、20世紀初頭に始められた。20世紀になると、先進国ではすべての児童が小学校に進学するようになった。そして、小学校の学校教育についていけない児童（知的障害児）と、学校教育についていけない児童（健常児童）を選別することに重大な関心が寄せられるようになったのである。フランスのパリ市教育委員会は心理学者ビネに、小学校に入学しても学業に耐えられない知的障害児と、学業に耐えられる児童を選別するテストを研究するようから依頼した。この研究の結果、小児用であるビネ・シモンの知能検査（1911）<sup>1)</sup>ができあがった。このテストは知的障害児と健常児を鑑別するだけでなく、児童の精神能力を測定できるものであった。その後、小児用の知能テストだけでなく、成人の知能テストも作成され、成人の精神能力の測定も可能になった。成人用の知能テストで老年者の知能も測定可能であるが、後述するように、老年者の精神能力を測定するには不十分である。

21世紀になり、先進国では高齢者の数が急増した。それに伴い、認知症患者数が増大し、いかに認知症を予防し、治療するかに重大な関心が持たれるようになった。そうすると、認知症と健常高齢者を判別する認知症テスト（認知症に関する神経心理学テスト）が重要になってきた。認知症と健常高齢者の鑑別の問題は認知症の診断や分類に役立つだけではない。今まで研究の遅れていた、

老年者の精神測定にも進歩をもたらすのは間違いないであろう。認知症と健常高齢者の鑑別の問題は、奇しくも20世紀に起こった知的障害児と健常児童の判別問題と同様に、人間の精神能力を測る試みに第二の発展をもたらすことになる可能性が高い。

本稿では、認知症テストが測定している能力、認知症テストの役割、原版テストと日本語版テストの等価性などについて論じたい。

### I. 認知症テストが測定している能力

認知症テストがどのような能力を測定しているかを知るには、認知テストとして広く使用されているテストを検討するのがよいであろう。そのようなものとして、短期精神状態検査（MMSE）、アルツハイマー病評定尺度－認知行動（ADAS-COG）、臨床認知症評定法（CDR）、ウェクスラー記憶尺度改訂版（日本版）（WMS-R）の論理的記憶IIなどがある。これらのテストのいずれにおいても、エピソード記憶が測定されている。また、WMS-Rの論理的記憶はエピソード記憶の検査そのものである。認知症テストでエピソード記憶が扱われる理由は、認知症ではエピソード記憶の障害が初期にあらわれるのが普通であるからである。

ところで、従来の知能テストにはエピソード記憶の検査は含まれていないので、知能検査では認知症の精神能力をとらえるのには不十分である。また、健常老年者もエピソード記憶から衰える。したがって、知能テストでは、認知症だけで

なく、健常老年者の精神能力をとらえるのも不十分である。

認知症テストでは、エピソード記憶以外に言語機能（物品呼称など）が調べられている。MMSE および ADAS-COG ではいずれも呼称を検査している。そのほか、視空間機能（図形の模写など）が測定されており、これは、MMSE でも ADAS-COG でも調べられている。また、注意/実行機能が ADAS-COG では調べられている。認知症テストで、言語、注意/実行機能、視空間機能が調べられる理由は、これらがしばしば認知症に見られるだけでなく、認知症の分類に関係ある機能だからである。

認知症を病因で分類するとアルツハイマー病、前頭-側頭認知症、レヴィ小体認知症、クロイツフェルト-ヤコブ病、脳血管性認知症などがある。アルツハイマー病では、初期にエピソード記憶の障害が現れる。前頭-側頭認知症では、注意/実行機能障害あるいは言語障害がはじめに発現し、レヴィ小体認知症では視空間機能が障害されることが多い。このため、どのような認知症であるか分類するには記憶以外に言語、注意/実行機能、視空間などの領域を調べる必要がある。

なお、言語、注意/実行機能、視空間についてのテストがある。言語はボストン呼称テストと Category Fluency などの検査である。注意/実行機能は Trails A and B と符号問題など、視空間は時計描画テストおよび、ADAS-COG などである。

## II. 認知症テストの役割の変化

従来から、認知症テストは2度以上検査して、認知症患者の症状の変化をとらえたり、複数の患者を検査して、患者間の症状を比較をするなどの目的で用いられてきた。テストでは、検査項目と検査施行の方法および採点法が決まっているから変化や比較をみるのに適している。

近年、認知症テストは、さらに、認知症の診断、あるいは認知症の分類に用いられるようになって

きた。認知症患者と健常者の平均値と標準偏差が計算されているからである。例をあげると、健常者は MMSE で 24-30 点、CDR で 0 点、GDS で 5 点以下、論理的記憶 II で 9、5、あるいは 3 点以上（教育年数 6 年以上なら 9 点以上、教育年数 12 年以上なら 5 点以上、教育年数 6 点なら 3 点以上）。軽症認知障害では、MMSE で 24-30 点、CDR で 0.5 点、GDS で 5 点以下、論理的記憶 II で 8、4、2 点としている。認知症では、MMSE で 20-26 点、CDR で 0.5-3 点、論理的記憶 II は教育年数により、8、4、2 点以下とするなどである。

認知症テストで認知症を分類する試みとしては、さきに述べた「病因による認知症分類」を認知症テストで行う試み以外に、軽度認知障害 (MCI) 患者を認知症テストで分類する例 (Petersen, 2007) がある。MCI の症例を記憶、言語、注意/実行機能、視空間の 4 領域のテストで検査し、記憶のみ障害されている MCI を健忘性 MCI に分類し、記憶以外（たとえば、視空間）が障害されている MCI を非健忘性 MCI に分類するという試みである。

## III. 原版（英語）テストと日本語版テストの等価性

認知症テストのほとんどは原版が英語のテストである。日本で使用する場合は、日本語で作直さねばならない。作り直す時には、原版と検査項目の内容、教示、採点法、難易度などを同じにする、すなわち、原版と日本語版の等価になるように作るのかということ必ずしもそうではない。たとえば、ウェクスラー成人知能検査 III の原版と日本語版をくらべると、14 の下位検査のうち、同じ検査内容なのは 6 つの下位検査に過ぎない。これは、ウェクスラー成人知能検査 III の趣旨に沿って、日本人の知能を図れるようにしたの結果、同じ内容の下位検査の数が少なくなったことであり、これはこれでひとつの考え方である。しかし、原版となるべく等価なものをつくったほ

うが良い場合もある。たとえば、認知症のテストの場合がそうである。原版(英語版)と日本語版が等価なら、米国と日本で認知症の診断や分類は同じになる。もし、両者が等価でないと、米国と日本で認知症の診断や分類が異なってしまうからである。

認知症テストの場合、原版(英語)テストと日本語版テストが等価である必要が出てきたもう一つの理由は、認知症の研究が地球(global)規模になってきて、世界標準の診断や分類が求められているからである。さらに言えば、認知症の根本治療薬の可能性がでてきたので、治療薬の治験が地球規模(global)になってきたこともその理由に加えてもよいであろう。研究について例をあげると、米国、ヨーロッパ、オーストラリアおよび日本で「アルツハイマー病神経画像戦略(ADNI)」という認知症に関する地球規模の研究がはじまっており、このプロジェクトでは原版(英語)テストと日本語版テストの等価性が要求されている<sup>2)</sup>。

地球規模の治験、いわゆる global clinical trial は 2008 年から始まっており、このようなプロジェクトの中には、外国の翻訳会社がつくった原版と等価な日本語版の作成を試みている例がある。

#### IV. 原版と日本語版の等価性「アルツハイマー病神経画像戦略(ADNI)」の場合

認知症テストにおける原版と日本語版の等価性の問題を筆者が関係した ADNI の場合を例にとって少し詳しく述べたい。米国の ADNI (US-ADNI) で使用されている認知症テストは 16 ある(表 1)。このうち、健常者、軽度認知障害者(MCI)、および認知症の定義、診断のために、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Clinical Dementia Rating (CDR)、Logical Memory Test (Delayed Paragraph Recall)、および Geriatric Depression Scale の 4 つの点数が使用される。たとえば、軽度認知障害者(MCI)の定義あるいは診断は次のようになる。本人が認知機能の低下を訴えたことが

あり、MMSE が 24~30 点、CDR が 0.5、記憶以外の認知機能では本質的に正常な機能的活動であれば、MCI である。MCI をさらに分類するのに Logical Memory Test が使用される。Logical Memory Test の cutoff score より低く、記憶障害があることがはっきりすれば、健忘性 MCI であり、cutoff score より高く記憶障害がないなら、非健忘性 MCI である(なお、特別な症例では、これらのテストの結果だけで分類できないものもある)。

認知症の検査で、記憶以外に問題になる領域として、言語、注意/実行機能、視空間の三領域がある。これらの評価は次の 6 つの検査でおこなわれる。言語は Boston Naming Test と Category Fluency の 2 つの検査で検討する。注意/実行機能は Trails A and B と符号問題の 2 つの検査で、視空間は Clock Drawing Test および補助として Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-COG) を用いて検討する。これらのテストについては障害ありとなしを決める cutoff score が米国でも我が国でも決められておらず、今後の課題である。

表 1

- 1) Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975)
- 2) Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-COG) (Mohs et al. 1984)
- 3) Logical Memory Test (Delayed Paragraph Recall) (D Wechsler, 1987)
- 4) Boston Naming Test (Kaplan, Goodglass, & Weiraub, 1983)
- 5) Category Fluency Test (Butters et al. 1987)
- 6) Clock Drawing Test (Goodglass & Kaplan, 1983)
- 7) Digit Span Test (D. Wechsler, 1981)
- 8) American National Adult Reading Test (ANALT) (Nelson & O'Connell, 1978)
- 9) Rey Auditory Learning Test (Rey, 1964)
- 10) Trail Making Test: Parts A and B (Reitan, 1958)
- 11) Digit Symbol Substitution Test (D. Wechsler, 1981)
- 12) Clinical Dementia Rating (CDR) (Berg, 1988)
- 13) Modified Hachinski (Hachinski, 1980)
- 14) Functional Activities Questionnaire (FAQ) (Pfeffer et al. 1982)
- 15) Neuropsychiatric Inventory Q (NPIQ-Q) (Kaufers et al. 2000)
- 16) Geriatric Depression Scale (GDS) (Sheikh & Yesavage, 1986)



### 1) 日本語版テストがない場合

日本で ADNI と同様の研究プロジェクトをおこなう場合、アルツハイマー病、MCI および健康者の定義と診断を同じにするために、米国で使った原版 (英語) テストと等価な日本語版テストが必要である。使用するといっても英語で書かれているテストを使うわけにはいかないので、日本語でできた、できれば日本の実情にあわせた、いわゆる日本語版を使用することとなる。日本には現在、日本語版のないテストがある。たとえば、Functional Activities Questionnaire (FAQ) でこれは日本語版を作成した。原版と等価な日本語版をつくるには、次のような点に注意した。

#### ① 英語と日本語の違いについての対応

英語の和訳は英語と等価になるように適切な訳を工夫し、言語学的妥当性のある日本語訳を作成した。テストには、どのようにテストをするかという教示がある。これは口語英語なので口語らしい訳をつけた。文を英語から日本語に訳した場合、注意しないと、英語文より日本語文のほうが長くなる。長いほうが記憶するとき難しいので日本語版は英語版より難しいことになる。このようなことが起こらないように注意した。また、日本語は同音意義語が多い言語である。例えば、橋と箸、講演と公園などである。また、書けばわかるが、聞いても何なのかわかり難い単語、たとえば、漢語がそうである。この種の単語は訳として採用しないようにした。

英語を日本語に訳した後、それをもう一度英語に直してみることをバックトランスレーションといい、英語と等価な日本語訳を作成する良い方法と考えられている。筆者は数社の外国の翻訳会社のバックトランスレーションを経験したが、日本語に精通してないものがバックトランスレーションをしても、等価な日本語訳は出来ないことを痛感した。

#### ② 米国と日本の文化の違いについての対応

米国と日本の文化の違いについての対応とし

ては、単語の使用頻度、親密度など言語心理学の資料を用いて、原版に等価な日本語版をつくるようにする。たとえば、原版のテストのなかで tongs という単語が使われていたとする。tongs とは物をつまむ料理用具で、米国では頻繁に使用され、単語としても高頻度語である。しかし、日本ではあまり使用されない道具である。日本語版では言語心理学の資料などを基にして、形も機能も類似しているピンセットを用いるようにするなどである。

### 2) 日本語版がある場合

日本語版があり、原版との等価性が高い場合、たとえば、WMS-R の論理的記憶 II などそのまま日本の ADNI で使用した。しかし、日本語版があっても等価性が低いテストや言語学的妥当性が低いテストは新たに日本語版を作成した。たとえば、ADAS-COG は単語再生課題や単語再認課題の単語リストが原版との等価性が低く、教示、採点についても等価性に問題があったので、新たに日本語版を作成した。MMSE は原版にくらべ少しではあるが、等価性に問題があったのでやはり新しい日本語版を作った。CDR、GDS、および NPI-Q については、日本語訳を改善する必要だったので、訳の改善をおこない言語学的妥当性を高め、等価性を増した。

## V. 新たに作成された認知症テスト日本語版の入手法について

新版の MMSE (MMSE-J) は 2009 年、日本文化科学社から出版の予定である。ADAS-COG の新版 (ADAS-COG-J) は 2009 年に入手先について「認知神経科」に掲載の予定である。

FAQ の日本版 (FAQ-J)、GDS の日本版の新版 (GDS-J) は本誌にテスト用紙を含んだ論文を掲載予定である。

## VI. テストの標準化における言語学的妥当性の重要性

テストの標準化においては、検査内容、教示および採点法が確定が確定された後、実際にそのテストは健常者や疾患群に施行され、テストの妥当性や信頼性が測定される。原版と等価性の高いテストを作成するには検査内容の確定が最も重要と考えられる。検査内容の確定とは、原版の検査内容の翻訳すなわち、言語学的妥当性のことである。これがよくないと等価性の高いテストをつくることは難しい。

従来、認知症検査の標準化においては妥当性や信頼性のデータを公表して、そのテストの質が保証されたとしていた傾向がある。しかし、妥当性は、併存的妥当性すなわち他の認知症テストと相関が高いか低いかが調べられ、高ければ、よしとしており、信頼性は2度そのテストをして相関が高ければ信頼性が高いとしている。当該テストの翻訳が妥当でなくても、すなわち言語学的妥当性が低くても、他の認知症テストたとえば、MMSEと相関をとれば、高い相関得られることは起こりうることである。また、どんなに内容の悪いテストでも2回やって相関をとれば高い相関がえられるのはあたりまえである。原版が外国語であるテストの妥当性については言語学的妥当性を十分に考慮する必要がある。また、併存的妥当性をみるには、妥当性が証明されているテストと

の相関をとる必要がある。

### おわりに

認知症テストの現状について論じてきたが、おわりに認知症テストの連棒について触れたい。認知症テストは今後ますます、認知症の診断の一部や分類に使用されると思われる。また、研究と治療が地球規模でおこなわれるので、原版との等価性の高い日本語版がますます必要とされるに違いない。しかし、良い認知症テストが作成されても、検査をする人が正しく検査できなければ、検査結果に意味がなくなってしまう。これからは、認知症テストを施行する人の質を確保するために資格認定を考える必要がある。認知症テストのうち、ADAS-Cog、CDR、およびNPI-Qについて米国ではインターネット上にサイトを設け資格認定をしている。このようなテストごとの資格認定というのはコンピュータの発展によって起こったあたらしい試みである。このような試みは今後大いに参考になると思われる。

### 文献

- 1) Binet A. et Simon Th. (1911) La mesure du développement de l'intelligence chez les jeunes enfants. (邦訳、大井清吉、山本良典、津田敬子、ビネ知能検査法の原典、1977、日本文化科学社)
- 2) 杉下守弘. ADNI と神経心理評価. *Cognition and Dementia* 6(4), 310-318.

座談会



# アルツハイマー病研究の進歩

岩坪 威  
朝田 隆  
杉下 守弘  
鳥羽 研二

## アルツハイマー病研究 の進歩



### 岩坪 威

(東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野<sup>1)</sup>教授)

### 朝田 隆

(筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学<sup>2)</sup>教授)

### 杉下 守弘

(新潟リハビリテーション大学院大学<sup>3)</sup>副学長)

### 鳥羽 研二(司会)

(杏林大学医学部高齢医学<sup>4)</sup>教授)

(敬称略、発言順)

収録 ■ 2008年9月29日 / 東京會館にて

### Contents

- はじめに
- アルツハイマー病の研究戦略
- アミロイド仮説研究の現状と課題
- アルツハイマー病臨床研究の課題
- 神経心理機能・鑑別診断における心理検査の有用性
- 早期発見のための画像検査
- バイオマーカーの位置づけ
- アルツハイマー病の治療
- ADNIに期待すること
- おわりに

1) 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1  
2) 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1  
3) 〒958-0053 新潟県村上市上の山2-16  
4) 〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

## はじめに

鳥羽 本日はお忙しいところ、また、足元の悪いところ、ありがとうございます。

本日は、日本のアルツハイマー病あるいは認知症研究の第一人者の朝田教授、岩坪教授、杉下教授をお迎えしてお話を伺います。

## アルツハイマー病の研究戦略

鳥羽 まず、アルツハイマー病の研究戦略について、岩坪先生からお願いします。

岩坪 厚生労働省も認知症の問題を非常にシリアスにとらえています。本腰を入れて、対策に乗り出す必要があるということから2008年4月から「認知症の医療と生活の質を高めることが緊急プロジェクト」が開かれています。

これは医療と生活の質(QOL)を高める目的で、臨床、治療の礎となる基礎研究、ケアに至るまで、幅広い対策がまとめられました。

第1に実態の把握です。日本にどのぐらい認知症、アルツハイマー病の方がおられるのか。疫学的な研究も含め、実態把握を正確に行う必要があります。

第2に研究と開発の促進です。これは、画像診断、アミロイドイメージング、バイオマーカーなどの新しい診断法が含まれています。

また、J-ADNIのような大規模臨床研究も有効な方策として含まれています。

早期診断という点では、認知症疾患医療センターをどのように活用し、正しい早期診断をつけるかということです。

認知症に伴う行動障害と精神症状(BPSD)の問題もあります。身体合併症も対策を講じる必要があります。

適切なケアの普及、若年性の認知症対策などケアに関連した問題も含まれます。

これら5つのことが柱になっています。

鳥羽 これらが柱になったということは、現状で何か足りないところがあるということなので

しょうか。

朝田 臨床の立場で聞いていますと、反省点というより、切迫度の度合いだと思います。そういう意味では、今、広まっている「日本に認知症の人が200万人いる、65歳以降、倍々で増えている」という疫学的なデータは10年以上前の調査に基づいています。よって最近の現状に則していないので、医療に関する政策の基礎として知りたいことがベースにあるという印象を受けました。

杉下 今の話を伺うと、本当はもっと掘り下げたところで考えるべきだと思いますね。

例えば実態を、どうやって調査するのかといったときに、世界的なプロジェクトが有利なのではないかという考えもあります。そのように、もう一段下げたところで項目を立てるべきではないかと思います。

## アミロイド仮説研究の現状と課題

鳥羽 アミロイド仮説に基づく治療の展望についてお願いいたします。

岩坪 アルツハイマー病患者の脳の病理で一番病気の原因に近いと考えられているものが、老人斑アミロイド、血管アミロイドなどの $\beta$ アミロイドです。

基礎研究から一番早期からアミロイドが出てくるのが注目され、さらに遺伝子研究が進みました。特に稀な家族性のアルツハイマー病では、遺伝子の変異がアミロイドを溜める方向に影響することがわかり、注目されました。

問題点も残りますが、 $\beta$ アミロイドが原因であるという仮説を証明するためには、ヒトで $\beta$ アミロイドを溜まらなくする、あるいは除く治療法を実際に臨床試験で行い、アルツハイマー病の予防や進行抑制が達成されるかどうかをみて、証明するというところまでできています。

現在、 $\beta$ アミロイドに焦点を合わせた薬がグローバルな製薬企業が本格的に開発され、試験が進みつつあるというのが現状です。

アミロイド仮説が本当に正しいのか、あるいはアルツハイマー病になってしまった方でアミロイドを減らしてどのくらい効果があるのかという問題もありますし、さらに検証される必要があります。

$\beta$ アミロイドの毒性は、 $A\beta$ ペプチドの重合状態や構造が大きな問題になります。実験的な検討から、完全なアミロイド線維になっているものはあまり毒性が高くなく、まだ重合していない $A\beta$ も毒性が低いといわれています。最近、注目されているのはオリゴマーといわれる中間的な重合状態のもので、これらが最も毒性の高い分子ではないかという仮説が注目されています。最近では大阪市立大学の森 啓先生のグループが、オリゴマーが多く形成される変異の方が特殊なアルツハイマー病になるのではないかという報告をされ<sup>1)</sup>、注目されています。

**鳥羽** 動脈硬化などでは石灰化したところは安定したプラークとして二次性の病変を起こさないということですが、神経細胞の攻撃、炎症はアミロイドの安定したところでなく、別のところで起きているというように考えてよろしいのですか。

**岩坪** その可能性もあります。トランスジェニックマウスでアミロイドをマウスの脳に蓄積させただけでは神経細胞死は起こりません。またシナプスの脱落もある程度限定的にしか起こらないという結果があります。

ヒトの場合でも、アルツハイマー病の病理初期にはまだシナプス脱落も細胞脱落もありません。もちろんまだ症状もない時期ですので、その時期に確かにアミロイドが溜まっても、それが直接強い毒性を及ぼしているとは思えないのです。これは身体の方のアミロイドーシスとは対照的な特徴だと思います。

**鳥羽** そうしますと、アミロイド仮説以外に有力な仮説はあるのでしょうか。

**岩坪** アルツハイマー病の病因に関わる因子はアミロイドだけではなく、いろいろなのが考えられています。

もう1つ病理学的変化として注目すべきものは、神経細胞の中に溜まる神経原線維変化です。

いわつぼ たいし  
**岩坪 威先生**



昭和59年東京大学医学部卒業。同61年東京大学医学部神経内科入局、国立水戸病院、日本赤十字社医療センター、東京都老人医療センターを経て、平成元年東京大学医学部脳病理助手。同4年東京大学薬学部機能病態学教室客員助教授。同10年東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室教授。同19年東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野教授(薬学兼務)、J-ADNI 研究主任研究者、現在に至る。

日本認知症学会(理事)、日本神経病理学会(理事)、日本神経学会(評議員)

現在の研究領域：神経病理学(アルツハイマー病・パーキンソン病の分子病態)

これは *tau* 蛋白からできていることがわかっていますが、これがより細胞死および症状発現に重要なのではないかとされています。これを *tau* 仮説といえます。

$\beta$ アミロイドは直接の毒性はあまりないのではないかと感觸は、 $\beta$ アミロイドを除去する免疫療法を施した何年か後に剖検を行った方をみると、 $\beta$ アミロイドは除かれているのに対し、*tau* が溜まって細胞死が生じ、認知症も進んだ、という最近の報告からも得られています。このことを根拠に、 $\beta$ アミロイドはアルツハイマー病発症の引き金を引くかもしれないが、それを抑えるだけでは十分な治療効果は得られないのではないかと批判も出ています。



あさだ たかし  
朝田 隆先生

昭和 57 年東京医科大学  
科大学医学部卒業。石  
川県芦城病院、東京医  
科歯科大学神経科、甲  
府市立病院神経内科勤  
務を経て、同 58 年山

梨医科大学精神神経科勤務、助手、講師(この  
間、オックスフォード大学老年科留学)、平成  
7 年国立精神・神経センター武蔵病院老年精神  
科勤務、リハビリテーション部長、同 13 年筑  
波大学臨床医学系精神医学教授(同 20 年 4 月～  
厚生労働省「認知症の医療と生活の質を高める  
緊急プロジェクト」委員)、現在に至る。

日本老年精神医学会(理事)、日本認知症学会  
(理事)、日本神経精神医学会(監事)

現在の研究領域：老年精神医学、とくにアルツ  
ハイマー病の臨床一般とうつ病

## アルツハイマー病 臨床研究の課題

鳥羽 朝田先生は、多くの認知症患者さんを診  
ておられるのですが、画像も含め臨床的に、ア  
ミロイド仮説、神経原線維変化の意味づけ、今  
後の問題点などについてお話しください。

朝田 こうした問題点は、根本に関わることで  
す。1つは既に明らかにされていますが、軽度  
認知機能障害(MCI)の段階でアミロイドの溜  
まり方が既にプラトーに達しているということ  
です。アミロイドワクチンなどを使うと、たしか  
にアミロイドの溜まりそのものは消えますが、

認知症の進行に菌止めをかけられないというこ  
とが明らかになってきています。

例えばアミロイドは溜まり始めているが、ま  
だ認知機能障害は明らかでない状態を MCI と  
呼んだとしても、切りがなく、今度はプレ MCI  
を探さなくては出てきます。臨床的な観点からい  
いますと、プレ MCI が何なのかということに  
なります。岩坪先生がおっしゃったように、ア  
ミロイドはスターターであったとしても、ほか  
のメカニズムによって、神経細胞死に至るので  
あれば、ほかのメカニズムとは何かをみるとい  
うことです。ADNI の目的にもなりますが、サ  
ロゲートマーカーである脳の萎縮がどのように  
進んでいくのか確かめることも重要です。特に  
日本人では基底核、前頭葉に細小血管の病変を  
伴っているアルツハイマー病が多く、それらが  
どういう経過を画像上とっていくのかというこ  
とも、臨床医にとっては一番心してみるところ  
ではないでしょうか。

鳥羽 アミロイドの沈着の病的なもの、画  
像の萎縮のパターンがあまり一定なものだけで  
はなく、海馬から始まり、側頭葉、頭頂葉だけ  
ではなく、他の部分の萎縮が強く、原線維変化  
以外でも萎縮パターンが必ずしも同じでないよ  
うなのですが、いかがでしょうか、病理的な変  
化と画像的变化、あるいは高次脳機能とも関わ  
ってくるのですが、単一なものとして、アルツ  
ハイマー病がアミロイド仮説で証明されることが  
多いと思うのですが、何か課題はありますか  
でしょうか。

朝田 臨床の立場から申しますと、いわゆる若  
年性アルツハイマー病と 75 歳ぐらいまでの比  
較的若年に近いものは単一的かと思います。し  
かし 75 歳を過ぎるとミックスと申します血管  
性の要素も含むものの割合がだんだん増えてい  
くと思います。

さらにもう少し高齢になると、アルツハイマ  
ー病とは臨床的にも病理学的にも異質な疾患群  
であるという見方があります。これは今後、根  
本治療を論じる上では不可欠な見方になってく  
るのではないのでしょうか。

## 神経心理機能・鑑別診断における心理検査の有用性

**鳥羽** 正常な加齢による高齢者を分けて考えることは、画像的にも非常に大変なことだと思うのですが、精神心理機能や心理検査に関して、その現状認識や問題点を踏まえて、杉下先生、よろしくをお願いします。

**杉下** 認知症の症状の研究が世界的に進んできた理由は、患者さんが多いこと、根本的治療薬の開発が進んできたことなどによると思います。

この種の研究は、高齢者の精神機能をみることになるので、高齢者の精神機能がかなりわかってくるかと思えます<sup>2)</sup>。もう1つは認知症の問題です。今、MMSEで24点以上、CDRは0点、論理的記憶テストは9点以上(教育年数が16年の場合)、5点以上(教育年数8~15年)あるいは3点以上(教育年数7年以下)なら健常とするといった国際的な基準があります。しかし、この基準の原版は英語なので、各国語版を作成する必要があります。英語版と等価な日本語版はなかなか作成が難しいものです。日本語で等価なテストが作成できれば、国際的なテストを作成できるということです。つまり、世界共通のテストになるということで非常に重要ではないかと思えます。しかし、この観点が日本の心理テストでは欠如しています。世界的規模の研究であるADNIでは等価なものを作るということが要請されてきたのです。

このような等価テストを作るという傾向に追い打ちをかけたのは世界的規模の治験(Global Clinical Trial)です。これは国際的に治験を行う、ということですが、その場合も英語圏以外ではその国の言語で英語のテストと等価なテストを作成する必要があります。

プラセボに関する心理テストの国際会議で問題になったのは、いくつものサイトを使っていて、サイトによって結果にばらつきが生じてしまうことについての対策と、検査を行う人の教育です。検査を行う人によってばらつきを生じないよう努力が必要です。国際的研究プロジェ

クトであるADNIや最近始まった地球規模の治験では、治験を行う人の教育や資格に力を入れています。

**鳥羽** 今までの様々な心理検査も、バックトランスレーション(英語と日本語間であると、英語と日本語の2カ国語使用者が英語を日本語にし、さらに2カ国語使用者が日本語を英語にして、もとの英語になるか確かめ、確かめられた場合はよい翻訳ができたと考える方法)され、ちゃんとした英文論文になっているものは数知れないと思うのですが、どこに問題があったのですか。

**杉下** 一般にバックトランスレーションを行えばよいと思うのですね。けれども、バックトランスレーションは行う人がよほど英語と日本語が堪能で、しかも学識のある人が行わないと無駄なのです。実際にアメリカの有名な翻訳会社が行った実例をみましたが、間違いが非常に多く、等価のテストとはいえない出来栄でした。

**鳥羽** 朝田先生も、今まで使っておられると思いますが、大変衝撃的なお話であったと思えます。先生、素直なご感想を。

**朝田** 私はNeuropsychiatric Inventory(NPI)という、BPSDを測る尺度について、杉下先生とご一緒させていただき、5回改訂いたしました。われわれがこれまで認識していたものとはニュアンスが大きく異なるようです。

**杉下** 口語英語が難しいということが理由の1つでしょうかね。

**朝田** それに尽きると思います。加えて日本語としてのわかりやすさに欠ける点がありますね。

**杉下** 翻訳すると、どうしても長くなってしまいます。意味を変えずに短くする必要があります。認知症の患者さんはテストの指示が原版より長いと、注意や記憶の低下があるので、原版より成績が悪くなってしまいます。短く端的に伝える必要があるのです。

**鳥羽** Physical Examinationを理学所見と訳したような間違いがまだありますからね。





すぎした もりひろ  
杉下 守弘 先生

昭和 43 年早稲田大学文学部卒業。同 48 年東京大学大学院医学系研究科修了。ケンブリッジ大学心理学研究所、ロンドン大学神経研究

所(メイダヴェイル病院)および精神医学研究所、カリフォルニア工科大学心理生物学部門に留学。同 56 年東京大学医学部脳研神経内科助手、同年東京都神経科学総合研究所(リハビリ部門)副参事、平成 5 年東京大学医学部(音声言語医学研究施設)教授、同 6 年同研究施設長、同 16 年(財)脳血管研究所教授、同 19 年新潟リハビリテーション大学院大学副学長・教授。現在に至る。

認知神経学会(理事会)、日本神経心理学(理事)、日本失語症学会(理事)

現在の研究領域：認知神経科学、神経心理学、失話・失行・失認の研究

## 早期発見のための画像検査

鳥羽 では、早期発見のための画像検査に移ります。例えばアミロイドイメージングと申しますと、モノマー、オリゴマーは画像検査でどこが染められるのか、オリゴマーを染めるものがあるのか、それらについて神経病理の立場から、岩坪先生、お願いします。

岩坪 最近進歩の著しいアミロイドイメージングについてお話しします。アミロイドはβ折り畳み構造で、病理学的にも特殊な色素で染めることができます。例えばチオフラビンという蛍光色素で染めて可視化することができます。こ

れを応用して、チオフラビン誘導体をラジオアイソトープで認識したものを患者さんに注射しますと、それが脳に入り、一時的にアミロイドが結合するが、その後、ずっと脳に留まることなく、クリアーされます。これがアミロイドイメージングプローブです。これらのプローブは堅固な立体構造をもち、完成されたアミロイドにしか強く結合しないと考えた方がよいと思います。実際にはオリゴマーが画像化できたり、あるいはバイオマーカーからできればよいのですが、この点は未完成です。アミロイド蓄積は、アミロイドイメージングを使い、非侵襲的に検出できるようになりました。ただ、アミロイド蓄積というのは症状がない、非常に早期から起こっていることから、知的に健常な高齢者の方にも、亡くなって剖検した場合、半数以上の方にある程度のアミロイド蓄積が検出されていることは留意すべきです。

今後、アルツハイマー病、MCI、健常な方でもアミロイドイメージングを経時的に撮像し、どのようなパターンの方がアルツハイマー病に進行するのか、遺伝的、環境的要因などのうち何がアルツハイマー病への進展に影響を与えるのか、などを含めて検討が必要です。

鳥羽 朝田先生、何か追加発言はございますか。  
朝田 臨床的なレベルで申し上げますと、MCIに関する疫学調査では、コンバーターといってアルツハイマー病になるものと、リバーターといって正常に戻るものがあります。疫学研究では非常に多いのですが、昨年はMCIという判定をされたのに今年同様の検査を行うと、正常と判定される方が3~4割いらっしゃるのです。結局MCIという概念が神経心理学的な臨床の概念である以上仕方ないのかもしれませんが、しかし、精度を上げるという意味では、画像検査・診断が必要になると思います。

鳥羽 血流や代謝の画像検査があるのですが、多くのものは血流の低下部位が主体になっています。例えば陽性症状をNPIで測れるようなもの、激しい方はどこの血流が過剰か、フラクテーションがどうか、というようなことがあまりないような気がするのですが、先生のご研

究ではどうなのでしょう。

**杉下** まず一番注意しなければならないことは脳血流や脳の酸素消費量です。ファンクショナルMRIは1例だけのデータで物をいうには1例に1回測定を行っても駄目なのです。8回以上繰り返さなければ、正確なことはいえません。

近赤については2003年に慶應義塾大学の富田先生が批判論文を出しました。何を測っているかはっきりしない、という主旨の論文で、『NeuroImage』に出ました<sup>3,4)</sup>。これについての反論が一切ないということを見ると、近赤はかなり問題があると思います。

アミロイドPETを行い、その方が亡くなった場合のデータはあるのですか。

**岩坪** ごく少数ですが、出てきています。臨床的に典型的なアルツハイマー病だった方で病理学的にもアミロイドイメージングと同様のパターンを示した例が報告されています。ただ、剖検で、老人斑アミロイドよりもアミロイドアンギオパターが強く、病理学的に、レビー小体型認知症と考えられるケースも報告されています。

検出しているのはアミロイドに結合したトレーサーの放射活性なのですが、病理学的に典型的なアルツハイマー病以外の病態も認識してしまうことがあるということです。

**杉下** アミロイドPETでは、非常に偽陽性が多いのはなぜですか。

**岩坪** アメリカのADNIでも、アミロイドイメージングが取り入れられましたが、先日、発表された中間解析の結果では、ノーマルの高齢者群の約半数近くに軽度の陽性が出たと報告されています。しかし、そのほかのPIBを使ったアミロイドイメージングスタディでは陽性率は3割程度といわれています。なぜADNIの中間報告でそんな高い数字が出ているかというのは疑問です。

**杉下** 東北大学などは5割ぐらいではないですか。

**岩坪** 1つは閾値の取り方ですね。もう1つの要因は多施設間での方法の標準化が影響してくると思います。いずれにしても、アルツハイマー病の進行した方ほど量的には強い陽性が出て

## とば けんじ 鳥羽 研二先生



昭和53年東京大学医学部卒業。同年同附属病院医員、同55年東京警察病院内科勤務、平成元年米国テネシー大学生理生物学教室客員研究員、同年東京大学医学部助教授、同12年杏林大学医学部高齢医学主任教授、同18年杏林大学病院もの忘れセンター長(併任)、現在に至る。

日本老年医学会(専門医・指導医、評議員、理事)、日本骨粗鬆症学会(評議員)など

### 現在の研究領域：

- I. 老年症候群、総合的機能評価  
1) 高齢者の意欲を客観的に判定する Vitality Index の開発と応用、2) 寝たきりプロセスの解明と介入、3) 高齢者の総合的機能評価の国際比較
- II. 認知症  
1) 認知症の早期発見、2) 非薬物療法の定量的効果判定

いるようです。

**杉下** アミロイドPETがよいといいますが、もう少し陽性か、偽陽性かはっきりしているとよいですね。

**岩坪** そうですね。例えば感度が非常に上がり、病理のレベルぐらいでみえるようになったとすると、半数以上の方に陽性が出るかもしれません。そうすると、アミロイドPETでアルツハイマー病理が始まった方を選別するという目的からはずれてしまい、結局、高齢者の脳を観察したということがわかるだけになるかもしれません。

**杉下** そのときでも偽陽性、陽性の境がはっきり定まればよいわけですね。

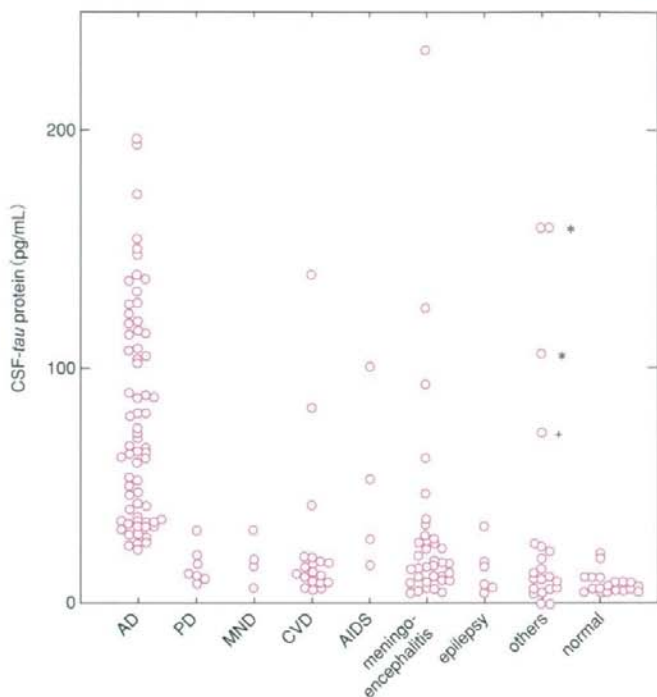


図1 脳脊髄液中の *tau* 関連抗原(文献5より引用)

岩坪 そうですね、cut offラインと感度が問題になるでしょうね。

鳥羽 閾値だけではなく、やはり非特異的に反映しているものがありますね。動脈硬化でも様々な危険因子を染める方法はあると思うのですが、必ずしも臨床の重みと1対1ではないので、もう少し細かいところが進歩したらよろしいかと思えます。

## バイオマーカーの位置づけ

鳥羽 バイオマーカーも脳脊髄液、血液を中心に用いられていますが、特に早期発見などで期待されるものについて何かありますか。

岩坪 体液バイオマーカーとしては脳脊髄液と血液の2つがあります。脳脊髄液の方が原理は

古く、今でも Modifier Drug の治療などでも重視されていると思います。図1<sup>5)</sup>は脳脊髄液中の *tau* の関連抗原です。実際に *tau* のフラグメントの量がアルツハイマー病では高いのです。A $\beta$ の中でも溜まりやすいA $\beta$ 42が髄液中では逆に低いのです。これは確立された知見だと思います。

最近アメリカのADNIでも、MCIの方で脳髄液を取り、1年以内にアルツハイマー病に移行した方の特徴をみると、*tau*が高く、A $\beta$ 42が低かったことが大規模なサンプルで検証されています。

鳥羽 感度、特異度はどのくらいですか。

岩坪 アルツハイマー病の診断に関しては、八十数%ぐらいですね。ただ、脳脊髄液を採取するには腰椎穿刺を行わなければなりません。気軽に何度も行える検査ではないため、血液マー

カーが希求されているというのが現状だと思います。しかし、血液では髄液ほど切れ味のよいマーカーがまだ確定していません。

**鳥羽** 朝田先生、血液で何か有望なものはないでしょうか。

**朝田** 今なら、血漿でA $\beta$ 42というのが本流でしょうね。しかし、感度というレベルでは今のところ満足できません。先ほど岩坪先生がおっしゃった感度、特異度は8割を超えるというのはアルツハイマー病ならよいのですが、MCIの段階での血漿における測定でとなると、今のところ、サイコロの丁半の確率(1/2)をちょっと超えたぐらいですか。

**岩坪** そうですね。最近血漿はA $\beta$ 42と40の比率がアルツハイマー病に進行するMCIやアルツハイマー病の方で若干低いという論文が複数出てきていますが、やはり髄液の方がはるかに感度が高いのではないのでしょうか。

## アルツハイマー病の治療

### 1. 新規治療の開発状況と課題

**鳥羽** 新規治療の開発状況と課題ということで、まずDisease Modifying Therapyについて、岩坪先生、お願いできますか。

**岩坪** 例えばアリセプト<sup>®</sup>などが補充療法、対症療法であるのに対し、Disease Modifying Therapyとは、アルツハイマー病のメカニズムに働きかけ、例えばアミロイドを抑制しようというような治療法を指します。

今、開発が一番進んでいるのは $\beta$ アミロイドをターゲットにしたものです。2つの方向があり、1つはA $\beta$ ペプチドが切り出される過程を抑えるプロテアーゼ阻害薬です。具体的に $\gamma$ セクレターゼ阻害薬、 $\beta$ セクレターゼ阻害薬などで、 $\gamma$ セクレターゼ阻害薬はいくつかのものが臨床試験に入っています。もう1つは、溜まってしまったアミロイドを除去するアプローチで、抗体を使ったA $\beta$ 免疫療法があります。これは当初は、A $\beta$ ペプチドを接種し抗体を作らせ、効果を得ようとしたのですが、治験の途中で自

己免疫性脳炎が生じてしまい、頓挫したという経緯もあります。ただ、そのときに抗体がエフェクター分子であろうと考えられたので、今はA $\beta$ に対する様々な抗体を打って、効果を上げようと受動免疫が主流になっています。ごく最近では、ワイス社らによる第II相試験の結果がICAD学会で報告されました。第II相試験なので規模も小さく、薬効に関して言及できるほどのデータサイズではありませんでした。Modifier Drugの治験でも、臨床症状に対する効果を主エンドポイントに置かざるを得ないのが現状です。サロゲートマーカーはまだ確立しているとはいえません、客観的な指標はむしろ副次的なエンドポイントとして扱われているようですけど、今回の治験では主エンドポイントは達成されなかったとされています。ところが、アルツハイマー病の遺伝的な危険因子であるAPOEの $\epsilon$ 4アレルをもっている方が半分以上いるのですが、もっていない方では有意な臨床的改善効果もあったと報告され、議論を呼んでいます。

**鳥羽** 朝田先生、中核症状の事例について、何か追加されることはありますか。

**朝田** 臨床医としては、根本治療薬に期待するところも大きいのですが、予防注射のようなものができない限りは、対症療法と根本療法が相まってという方向が当分の趨勢ではないでしょうか。例えば重症筋無力症などのように、対症療法の効果が目に見えてわかったということで、根本治療の大切さをわかってもらえないようなことが問題になるのではないのでしょうか。

**杉下** 治療の際に症状のことを考える必要があると思います。普通の治験は薬品を服用すると症状が改善するというものです。ところが、現在の根本治療薬の治験では、服薬しても症状がよくなることがないわけですが、服薬しなければ症状が増悪するけれども、服薬すれば症状の増悪を軽減できるというものです。つまり、症状は現状と比較するとよくなるということになります。今までの常識と違うのです。

**鳥羽** 全然よくなる可能性はないのですか。だいたいよくなるというデータもないのですか。