

2001. Reduced levels of amyloid  $\beta$ -peptide antibody in Alzheimer disease. *Neurology* 57, 801-805.
- Ertekin-Taner, N., Graff-Radford, N., Younkin, L.H., Eckman, C., Baker, M., Adamson, J., Ronald, J., Blangero, J., Hutton, M., Younkin, S.G., 2000. Linkage of plasma A $\beta$ 42 to a quantitative locus on chromosome 10 in late-onset Alzheimer's disease pedigrees. *Science* 290, 2303-2304.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatry Res.* 12, 189-198.
- Fukumoto, H., Tennis, M., Locascio, J.J., Hyman, B.T., Growdon, J.H., Irizarry, M.C., 2003. Age but not diagnosis is the main predictor of plasma amyloid  $\beta$ -protein levels. *Arch. Neurol.* 60, 958-964.
- Gaskin, F., Finley, J., Fang, Q., Fu, S.M., 1993. Human antibodies reactive with  $\beta$ -amyloid protein in Alzheimer's disease. *J. Exp. Med.* 177, 1181-1186.
- Georganopoulou, D.G., Chang, L., Nam, J.M., Thaxton, C.S., Mufson, E.J., Klein, W.L., Mirkin, C.A., 2005. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 2273-2276.
- Gilman, S., Koller, M., Black, R.S., Jenkins, L., Griffith, S.G., Fox, N.C., Eisner, L., Kirby, L., Rovira, M.B., Forette, F., Orgogozo, J.M., AN1792(QS-21)-201 Study Team., 2005. Clinical effects of A $\beta$  immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 64, 1553-1562.
- Graff-Radford, N.R., Crook, J.E., Lucas, J., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Younkin, L.H., Petersen, R.C., Younkin, S.G., 2007. Association of low plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 64, 354-362.
- Hardy, J., Selkoe, D.J., 2002. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297, 353-356.
- Harigaya, Y., Shoji, M., Kawarabayashi, T., Kanai, M., Nakamura, T., Iizuka, T., Igeta, Y., Saido, T.C., Sahara, N., Mori, H., Hirai, S., 1995. Modified amyloid  $\beta$  protein ending at 42 or 40 with different solubility accumulates in the brain of Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 211, 1015-1022.
- Hock, C., Konietzko, U., Papassotiropoulos, A., Wollmer, A., Streffer, J., von Rotz, R.C., Davey, G., Moritz, E., Nitsch, R.M., 2002. Generation of antibodies specific for  $\beta$ -amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat. Med.* 8, 1270-1275.
- Hock, C., Konietzko, U., Streffer, J.R., Tracy, J., Signorell, A., Müller-Tillmanns, B., Lemke, U., Henke, K., Moritz, E., Garcia, E., Wollmer, M.A., Umrbricht, D., de Quervain, D.J., Hofmann, M., Maddalena, A., Papassotiropoulos, A., Nitsch, R.M., 2003. Antibodies against  $\beta$ -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 38, 547-554.
- Hyman, B.T., Smith, C., Buldyrev, I., Whelan, C., Brown, H., Tang, M.X., Mayeux, R., 2001. Autoantibodies to amyloid- $\beta$  and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 49, 808-810.
- Janus, C., Pearson, J., McLaurin, J., Mathews, P.M., Jiang, Y., Schmidt, S.D., Chishti, M.A., Horne, P., Heslin, D., French, J., Mount, H.T., Nixon, R.A., Mercken, M., Bergeron, C., Fraser, P.E., St George-Hyslop, P., Westaway, D., 2000. A $\beta$  peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 408, 970-982.
- Kanai, M., Matsubara, E., Isoe, K., Urakami, K., Nakashima, K., Arai, H., Sasaki, H., Abe, K., Iwatsubo, T., Kosaka, T., Watanabe, M., Tomidokoro, Y., Shizuka, M., Mizushima, K., Nakamura, T., Igeta, Y., Ikeda, Y., Amari, M., Kawarabayashi, T., Ishiguro, K., Harigaya, Y., Wakabayashi, K., Okamoto, K., Hirai, S., Shoji, M., 1998. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A $\beta$ 1-40, and A $\beta$ 1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann. Neurol.* 44, 17-26.
- Kawarabayashi, T., Younkin, L.H., Saido, T.C., Shoji, M., Ashe, K.H., Younkin, S.G., 2001. Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid  $\beta$  protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 21, 372-381.
- Kayed, R., Head, E., Thompson, J.L., McIntire, T.M., Milton, S.C., Cotman, C.W., Glabe, C.G., 2003. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science* 300, 486-489.
- Lesné, S., Koh, M.T., Kotilinek, L., Kaye, R., Glabe, C.G., Yang, A., Gallagher, M., Ashe, K.H., 2006. A specific amyloid- $\beta$  protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 440, 352-357.
- Lewis, J., Dickson, D.W., Lin, W.L., Chisholm, L., Corral, A., Jones, G., Yen, S.H., Sahara, N., Skipper, L., Yager, D., Eckman, C., Hardy, J., Hutton, M., McGowan, E., 2001. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 293, 1487-1491.
- Li, Q., Gordon, M., Cao, C., Ugen, K.E., Morgan, D., 2007. Improvement of a low pH antigen-antibody dissociation procedure for ELISA measurement of circulating anti-A $\beta$  antibodies. *BMC Neurosci.* 8, 22.
- Lombardo, J.A., Stern, E.A., McLellan, M.E., Kajdasz, S.T., Hickey, G.A., Bacskai, B.J., Hyman, B.T., 2003. Amyloid- $\beta$  antibody treatment leads to rapid normalization of plaque-induced neuritic alterations. *J. Neurosci.* 23, 10879-10883.
- Matsubara, E., Ghiso, J., Frangione, B., Amari, M., Tomidokoro, Y., Ikeda, Y., Harigaya, Y., Okamoto, K., Shoji, M., 1999. Lipoprotein-free amyloidogenic peptides in plasma are elevated in patients with sporadic Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann. Neurol.* 45, 537-541.
- Mayeux, R., Tang, M.X., Jacobs, D.M., Manly, J., Bell, K., Merchant, C., Small, S.A., Stern, Y., Wisniewski, H.M., Mehta, P.D., 1999. Plasma amyloid  $\beta$ -peptide 1-42 and incipient Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 46, 412-416.
- Mayeux, R., Honig, L.S., Tang, M.X., Manly, J., Stern, Y., Schupf, N., Mehta, P.D., 2003. Plasma A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology* 61, 1185-1190.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M., 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939-944.
- Mirra, S.S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S.M., Crain, B.J., Brownlee, L.M., Vogel, F.S., Hughes, J.P., van Belle, G., Berg, L., 1991. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41, 479-486.
- Moir, R.D., Tseitin, K.A., Soscia, S., Hyman, B.T., Irizarry, M.C., Tanzi, R.E., 2005. Autoantibodies to redox-modified oligomeric A $\beta$  are attenuated in the plasma of Alzheimer's disease patients. *J. Biol. Chem.* 280, 17458-17463.
- Monsonego, A., Maron, R., Zota, V., Selkoe, D.J., Weiner, H.L., 2001. Immune hyporesponsiveness to amyloid  $\beta$ -peptide in amyloid precursor protein transgenic mice: implications for the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 10273-10278.
- Monsonego, A., Zota, V., Karni, A., Krieger, J.I., Bar-Or, A., Bitan, G., Budson, A.E., Sperling, R., Selkoe, D.J., Weiner, H.L., 2003. Increased T cell reactivity to amyloid  $\beta$  peptide in older humans and patients with Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 112, 415-422.
- Morgan, D., Diamond, D.M., Gottschall, P.E., Ugen, K.E., Dickey, C., Hardy, J., Duff, K., Jantzen, P., DiCarlo, G., Wilcock, D., Connor, K., Hatcher, J., Hope, C., Gordon, M., Arendash, G.W., 2000. A $\beta$  peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 408, 982-985.
- Nath, A., Hall, E., Tuzova, M., Dobbs, M., Jons, M., Anderson, C., Woodward, J., Guo, Z., Fu, W., Kryscio, R., Wexstein, D., Smith, C., Markesbery, W.R., Mattson, M.P., 2003. Autoantibodies to amyloid  $\beta$ -peptide (A $\beta$ ) are increased in Alzheimer's disease patients and A $\beta$  antibodies can enhance A $\beta$  neurotoxicity:

- implications for disease pathogenesis and vaccine development. *Neuromolecular Med.* 3, 29–39.
- Nicoll, J.A., Wilkinson, D., Holmes, C., Steart, P., Markham, H., Weller, R.O., 2003. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- $\beta$  peptide: a case report. *Nat. Med.* 9, 448–452.
- Orgogozo, J.M., Gilman, S., Dartigues, J.F., Laurent, B., Puel, M., Kirby, L.C., Jouanny, P., Dubois, B., Eisner, L., Flitman, S., Michel, B.F., Boada, M., Frank, A., Hock, C., 2003. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A $\beta$ 42 immunization. *Neurology* 61, 46–54.
- Saido, T.C., Iwatsubo, T., Mann, D.M., Shimada, H., Ihara, Y., Kawashima, S., 1995. Dominant and differential deposition of distinct  $\beta$ -amyloid peptide species, A $\beta$  N3(pE), in senile plaques. *Neuron* 14, 457–466.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., Gordon, G., Grajeda, H., Guido, T., Hu, K., Huang, J., Johnson-Wood, K., Khan, K., Kholodenko, D., Lee, M., Liao, Z., Lieberburg, I., Motter, R., Mutter, L., Soriano, F., Shopp, G., Vasquez, N., Vandeventer, C., Walker, S., Wogulis, M., Yednock, T., Games, D., Seubert, P., 1999. Immunization with amyloid- $\beta$  attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400, 173–177.
- Selkoe, D.J., 2002. Deciphering the genesis and fate of amyloid  $\beta$ -protein yields novel therapies for Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 110, 1375–1381.
- Shoji, M., Kanai, M., Matsubara, E., Tomidokoro, Y., Shizuka, M., Ikeda, Y., Ikeda, M., Harigaya, Y., Okamoto, K., Hirai, S., 2001. The levels of cerebrospinal fluid A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42(43) are regulated age-dependently. *Neurobiol. Aging* 22, 209–215.
- Shoji, M., 2002. Cerebrospinal fluid A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42: natural course and clinical usefulness. *Front. Biosci.* 7, d997–d1006.
- van Oijen, M., Hofman, A., Soares, H.D., Koudstaal, P.J., Breteler, M.M., 2006. Plasma A $\beta$ 1-40 and A $\beta$ 1-42 and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol.* 5, 655–660.
- Weiner, H.L., Lemere, C.A., Maron, R., Spooner, E.T., Grenfell, T.J., Mori, C., Issazadeh, S., Hancock, W.W., Selkoe, D.J., 2000. Nasal administration of amyloid- $\beta$  peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 48, 567–579.
- Weksler, M.E., Relkin, N., Turkenich, R., LaRusse, S., Zhou, L., Szabo, P., 2002. Patients with Alzheimer disease have lower levels of serum anti-amyloid peptide antibodies than healthy elderly individuals. *Exp. Gerontol.* 37, 943–948.

# アルツハイマー病

松原悦朗 柳澤勝彦

## はじめに

アルツハイマー病は、細胞内外への線維性構造物の蓄積を認める、いわゆる“原因蛋白の蓄積病”をその基本病態とする。このアルツハイマー病の病理過程でみられる最も早期の変化は細胞外に認められる $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )を主要構成成分とする斑状の嗜銀性構造物(老人斑)である。アルツハイマー病患者脳においては、この本来可溶性の生理的A $\beta$ の産生・分解・クリアランスの代謝機構が何らかの原因で破綻し、不溶性の高まった病的A $\beta$ が脳実質に蓄積し、老人斑としての脳アミロイド沈着を形成すると考えられている。しかし最近、老人斑A $\beta$ アミロイド線維自体の発症病態への関与は低く、アミロイド線維形成して沈着・蓄積する前の中間分子(A $\beta$ オリゴマー)こそがその本態(いわゆるシナプス機能障害を引き起こす病態惹起性神経毒性分子)で、アルツハイマー病の治療標的であることが認識されてきている。こうしたA $\beta$ オリゴマーの蓄積が引き金となり、二次的に神経細胞内にタウを主要構成成分とする嗜銀性構造物(神経原線維変化)蓄積をきたす神経変性(タウオパチー)・神経細胞死が引き起こされアルツハイマー病の病像が完成すると考えられている(アミロイドカスケード仮説)が、in vivoにおいてその直接的連関を示す証拠は現時点でまだ得られていない。神経変性疾患の代表格であるアルツハイマー病において、その中枢神経系の神経細胞は非分裂細胞であるため、傷害を受けた脳を再生させることは全くの夢物語と考えられ、本特集のトピックスである神経新生の問題はほとんど蚊帳の外であった。ところが、哺乳類の成体脳における神経新生が海馬<sup>1)</sup>や側脳室周囲<sup>2)</sup>の限られた部位でおこっていることが確認され、実際に海馬での神経新生は、学習や記憶など成体脳の可塑性に重要な機能を有していること<sup>3,4)</sup>、アルツハイマー病のシナプス機能障害の発症分子基盤がA $\beta$ オリゴマーであるとの知見から、シナプス機能における神経回路の観点から両者の接点が見えてきた。本稿においては、このアミロ

イドカスケード仮説における神経新生の病態形成への関与や、神経新生を標的とした再生医療の試みにつき、これまで報告されている現況を整理しつつ概説したい。

## アルツハイマー病患者脳での神経新生

アルツハイマー病の報告後100年以上が経過したが、アルツハイマー病患者脳における神経新生の報告はわずか2報に留まっている。最初の報告は2004年Jinら<sup>5)</sup>によってなされた。驚くことにアルツハイマー病患者脳海馬では神経細胞新生の程度が高まっていたのである。しかしながらアルツハイマー病の確固たる病理所見は神経細胞死であり、この神経新生亢進は結果的にこの神経細胞死を置換できるレベルには至っていない訳である。剖検脳の段階では神経細胞死が神経新生を圧倒している可能性、新生神経細胞が成熟し機能的な神経細胞に成り得ない可能性、アルツハイマー病患者脳での微少環境が新生神経細胞にとって毒性を持っている可能性が推測されていた。2008年、ようやくLiら<sup>6)</sup>により、アルツハイマー病患者脳において、これらの推測の一つである海馬新生神経細胞の機能的にも成熟した神経細胞への分化が障害されていることが証明された。この結果は、海馬新生神経細胞が、傷害を受けたアルツハイマー病患者脳において、正常脳と同じような機能的な神経回路ネットワークを再構築することが如何に困難であるかを改めて示した例とも考えられると同時に、如何に新生神経細胞がおかれる微少環境が重要かを示している。

## アルツハイマー病モデルマウス脳での神経新生

アルツハイマー病のモデルマウスの登場は、アルツハイマー病の病態解析や治療法開発の環境を一変させ、A $\beta$ オリゴマーがアルツハイマー病発症の分子基盤であることやA $\beta$ ワクチン療法などの根本治療法の可能性提示など、そのアルツハイマー病への貢献度は計り知れないものがある。ところが、アルツハイマー病モデルマウスにおいてこれまでなされた神経新生の検討では統一見解が得られていないのが現状である。新生神経細胞の増殖・生存・移動・

まつばら えつろう 国立長寿医療センター研究所/アルツハイマー病研究部室長

やなぎさわ かつひこ 国立長寿医療センター研究所副所長

分化の見地からこれまで報告された結果を整理すると、神経新生亢進・低下・著変なしの如くその報告結果は混乱を招いている。アルツハイマー病患者脳での神経新生増加を報告した Jin ら<sup>7)</sup>はモデルマウスにおいても同様の神経新生増加を報告している。逆に、Haughey ら<sup>8)</sup>は新生神経細胞増殖抑制とアポトーシス誘導による神経細胞死増加を、Dong ら<sup>9)</sup>は老人斑アミロイド出現以前からの新生神経細胞増殖抑制、また Donovan ら<sup>10)</sup>は老人斑アミロイド出現以後からの新生神経細胞増殖抑制を報告している。著変なしの報告は Zhang ら<sup>11)</sup>によりなされているが、この報告では APP 変異と PS1 変異を共発現させたノックインマウスでは老人斑アミロイド形成に依存した新生神経細胞増殖抑制(神経芽細胞の形成障害)が認められるとしている。また Verret ら<sup>12)</sup>は比較的選択的な成熟神経細胞死を報告している。最近 nestin enhancer 制御下 LacZ 発現マウスと APP 発現マウスの掛け合わせ結果から、老人斑アミロイド形成により神経新生、特に神経移動・分化が亢進されるが、グリオシスは影響を受けぬことが報告された<sup>13)</sup>。以上の如く報告された知見のばらつきは、使用したモデル動物や神経新生評価法の相違に由来していると考えられるが、図らずともアルツハイマー病患者脳の検証からも示唆されたように、アルツハイマー病モデルマウス脳でも新生神経細胞がおかれる微少環境が果たす役割が十分検討されていないことにも由来していると考えられる。

### 新生神経細胞がおかれる微少環境

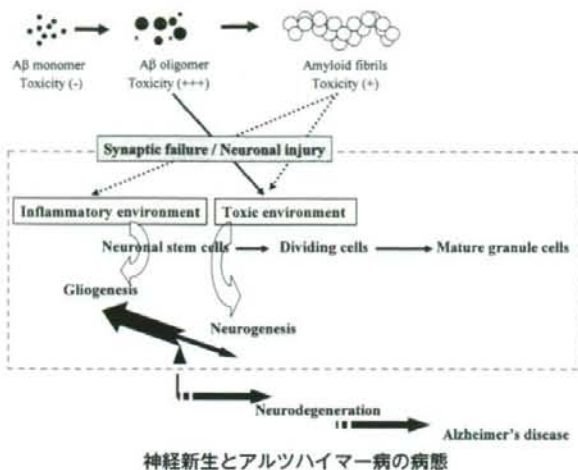
では、神経新生を左右するアルツハイマー病の微少環境の特徴は何であろうか。アルツハイマー病患者脳に沈着する典型的老人斑周囲にはミクログリア活性化などの慢性炎症反応が認められ、多くの疫学調査が非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)の長期服用でアルツハイマー病の発症が減ることを報告している。さらにアルツハイマー病患者脳ではミクログリア活性化に加え、IL6 発現増強<sup>14)</sup>も報告されている。またこうしたミクログリア活性化による炎症反応環境の存在がアルツハイマー病モデル動物でも示されている<sup>15,16)</sup>。興味深いことに慢性炎症やミクログリア活性化が生体脳における海馬神経新生を抑制し、抗炎症薬(イブプロフェン)や抗 IL6 薬(ミノサイクリン)投与でその回復が図られることがわかっている<sup>17,18)</sup>。一方、IL6 にはグリオシス、オリゴデンドロサイトーシスを促進させる作用が報告されている。従って、ミクログリア活性化された慢性炎症反応下では神経新生自体の抑制とアストログリオシス<sup>19)</sup>やオリゴデンドログリオシス<sup>20)</sup>への誘導による間

接的な神経細胞新生が抑制される微少環境にあると考えられる。

アルツハイマー病患者脳においては前脳基底部におけるアセチルコリン合成酵素活性が低下しており、この補充目的に現在アセチルコリン分解酵素阻害薬が広く使用されているのは周知の如くである。アルツハイマー病患者脳やモデルマウス脳では成熟新生神経細胞への分化に重要な GABA 作動性神経細胞は比較的保たれた環境にあるが、最近、グルタミン酸作動性神経細胞からなる腫大変性神経突起の存在が両脳で明らかとなった。従って、アルツハイマー病患者脳やモデルマウス脳では結果的に GABA やグルタミン酸の入力低下を招き、神経新生にとり抑制的な微少環境が形成されていると推測される<sup>21)</sup>。

最近、孤発性アルツハイマー病患者脳において BACE1 活性が上昇していることが明らかとされ、相対的な分泌型 APP の減少がアルツハイマー病の病態形成に重要である可能性が推測されている。前述した IL6 と同様にこの分泌型 APP 自体に神経幹細胞からアストロサイトへの分化促進作用があることが *in vivo* と *in vitro* にて確認されており<sup>22)</sup>、アルツハイマー病患者脳では、その相対的活性低下は神経新生にとり保護的な環境に貢献していると考えられる。

アルツハイマー病患者脳の発症基盤を担う本質的な分子変化は A $\beta$  や A $\beta$  オリゴマーの蓄積である。前述したアルツハイマー病モデルマウスやアルツハイマー病患者脳では統一的な見解は得られていないが、A $\beta$  自体の直接的な神経新生への効果を検証した *in vitro* 研究において Haughey ら<sup>23)</sup>は、① 脳室内投与した A $\beta$  が成体マウス脳室下層の神経新生を障害すること、② A $\beta$  自体が培養神経前駆細胞増殖・分化抑制とアポトーシス誘導による神経細胞死効果を持つことを報告した。逆に López-Toledano ら<sup>24)</sup>は A $\beta$ 、特に A $\beta$  オリゴマー<sup>25)</sup>が神経前駆細胞へ作用し神経細胞への分化を促進し神経細胞数を増加させることを報告した。Calafiore ら<sup>26)</sup>も脳室内投与した A $\beta$  の成体マウス脳室下層の神経前駆細胞の神経細胞への分化促進効果を報告している。相反する結果でいずれが正しいかの結論は得られていないが、A $\beta$  による神経細胞分化誘導は成熟神経細胞まで至らぬ、仮に至ったとしてもその成熟神経細胞で神経毒性を示し死滅させてしまう、もしくはその神経回路に組み込みを障害するなど負の側面が大きいと推測される。いずれにしても、細胞死が優位な状況にあるアルツハイマー病では神経前駆細胞にとり有害な微少環境にある、もしくは成熟神経細胞にとり有害な微少環境が優位に立っている



と考えられ、この微少環境の改善は神経新生の側面から極めて重要な問題と考えられる。

### アルツハイマー病における再生医療の可能性

Magaviら<sup>27)</sup>は神経変性疾患における脳内在性の神経前駆細胞をその場で操作し、神経細胞への置換治療の可能性を報告している。Koketsuら<sup>28)</sup>はMagaviらが報告した障害後の特殊な条件下では大脳皮質でも神経細胞再生が起こるが、健康脳では大脳皮質における神経細胞新生は極めて稀であることを明らかにした。Nakatomiら<sup>29)</sup>は、一過性の脳虚血後認められる死滅海馬錐体細胞の、脳室内への神経成長因子投与による内在性神経幹細胞からの神経新生による海馬錐体細胞補充と、その機能回復が確認されている。以上の知見を総合し神経新生とアルツハイマー病における病態を整理すると、一過性でなく、慢性持続型の、どちらかという神経新生にとり不利益な微少環境でのアルツハイマー病における神経新生の側面が浮き彫りとなる(図)。現時点においてはアルツハイマー病における再生医療への道程はまだ長いようである。

### 文 献

- 1) Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci*. 1996; 16: 2027-33.
- 2) Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron*. 1993; 11: 173-89.
- 3) Wiskott L, Rasch MJ, Kempermann G. A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interface in the dentate gyrus. *Hippocampus*. 2006; 16: 329-43.
- 4) Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7: 179-93.
- 5) Jin K, Peel AL, Mao XO, et al. Increased hippocampal neurogenesis in

- Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 343-7.
- 6) Li B, Yamamori H, Tatebayashi Y, et al. Failure of neuronal maturation in Alzheimer disease dentate gyrus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008; 67: 78-84.
- 7) Jin K, Galvan V, Xie L, et al. Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APPsw, Ind) mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 13363-7.
- 8) Haughey NJ, Nath A, Chan SL, et al. Disruption of neurogenesis by amyloid beta-peptide, and perturbed neural progenitor cell homeostasis, in models of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2002; 83: 1509-24.
- 9) Dong H, Goico B, Martin M, et al. Modulation of hippocampal cell proliferation, memory, and amyloid plaque deposition in APPsw (Tg2576) mutant mice by isolation stress. *Neuroscience*. 2004; 127: 601-9.
- 10) Donovan MH, Yazdani U, Norris RD, et al. Decreased adult hippocampal neurogenesis in the PDAPP mouse model of Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. 2006; 495: 70-83.
- 11) Zhang C, McNeil E, Dressler L, et al. Long-lasting impairment in hippocampal neurogenesis associated with amyloid deposition in a knock-in mouse model of familial Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2007; 204: 77-87.
- 12) Verret L, Jankowsky JL, Xu GM, et al. Alzheimer's-type amyloidosis in transgenic mice impairs survival of newborn neurons derived from adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci*. 2007; 27: 6771-80.
- 13) Gan Li, Qiao S, Lan W, et al. Neurogenic responses to amyloid-beta plaques in the brain of Alzheimer's disease-like transgenic (pPDGF-APPsw, Ind) mice. *Neurobiol Dis*. 2008; 29: 71-80.
- 14) Lukiw WJ. Gene expression profiling in fetal, aged, and Alzheimer hippocampus: a continuum of stress-related signaling. *Neurochem Res*. 2004; 29: 1287-97.
- 15) Benzing WC, Wujek JR, Ward EK, et al. Evidence for glial-mediated inflammation in aged APP (SW) transgenic mice. *Neurobiol Aging*. 1999; 20: 581-9.
- 16) Matsuoka Y, Picciano M, Malester B, et al. Inflammatory responses to amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2001; 158: 1345-54.
- 17) Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003; 302: 1760-5.
- 18) Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S, et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 13622-37.
- 19) Van Wagoner NJ, Benveniste EN. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. *J Neuroimmunol*. 1999; 100: 124-39.
- 20) Valerio A, Ferrario M, Dreano M, et al. Soluble interleukin-6 (IL-6) receptor/IL-6 fusion protein enhances in vitro differentiation of purified rat oligodendroglial lineage cells. *Mol Cell Neurosci*. 2002; 21: 602-15.
- 21) Bell KFS, Ducatenzeiler A, Riberio-da-Silva A, et al. The amyloid pathology progresses in a neurotransmitter-specific manner. *Neurobiol Aging*. 2006; 27: 1644-57.
- 22) Kwak Y-D, Brannen T, Qu T, et al. Amyloid precursor protein regulates differentiation of human neural stem cells. *Stem Cells Dev*. 2006; 15: 381-9.
- 23) Haughey NJ, Liu D, Nath A, et al. Disruption of neurogenesis in the subventricular zone of adult mice, and in human cortical neuronal precursor cells in culture, by amyloid beta-peptide: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2002; 1: 125-35.
- 24) López-Toledano MA, Shelanski ML. Neurogenic effect of beta-amyloid peptide in the development of neural stem cells. *J Neurosci*. 2004; 24: 5439-44.
- 25) López-Toledano MA, Shelanski ML. Increased neurogenesis in young transgenic mice overexpressing human APP (Sw, Ind). *J Alzheimers Dis*. 2007; 12: 229-40.
- 26) Calafiore M, Battaglia G, Zappalà A, et al. Progenitor cells from the adult mouse brain acquire a neuronal phenotype in response to  $\beta$ -amyloid. *Neurobiol Aging*. 2006; 27: 606-13.
- 27) Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature*. 2000; 405: 951-5.
- 28) Koketsu D, Mikami A, Miyamoto Y, et al. Nonrenewal of neurons in the cerebral neocortex of adult macaque monkeys. *J Neurosci*. 2003; 23: 937-42.
- 29) Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell*. 2002; 110: 429-44.

## アルツハイマー病の抗体治療

松原悦朗<sup>1)</sup>

**(SUMMARY)** アルツハイマー病の抗体治療は、その根本治療の可能性を秘めた魅力的な治療法である。現在世界中で熾烈な競争下であり、臨床の場に登場してくる日も近いと考えられている。〔臨床検査 52 : 297-301, 2008〕

**(KEYWORDS)** アルツハイマー病, 抗体治療, 受動免疫療法

### はじめに

アルツハイマー病は、細胞内外への線維性構造物の蓄積を認める、いわゆる“原因蛋白の蓄積病”をその基本病態とする。このアルツハイマー病の病理過程でみられる最も早期の変化は細胞外に認められ、 $\beta$ アミロイド(amyloid  $\beta$ ; A $\beta$ )を主要構成成分とする斑状の嗜銀性構造物(老人斑)として知られている。アルツハイマー病患者脳ではなんらかの原因でこの本来可溶性の生理的 A $\beta$  の産生・分解・クリアランスの代謝機構が破綻し、不溶性の高まった病的 A $\beta$  が脳実質に蓄積し、老人斑としての脳アミロイド沈着を形成すると考えられている。生体の免疫系を駆使しいったん沈着した脳アミロイド除去を標的とした治療が A $\beta$  ワクチン療法である。いわゆる老人斑除去を抗体で行う治療法である。アルツハイマー病の免疫療法(A $\beta$  ワクチン療法)には、A $\beta$  ペプチドを adjuvant とともに投与し抗体産生を誘導する能動免疫と直接抗体を投与する受動免疫、全身性免疫ではなく粘膜免疫を用いた免疫療法の3種が試みら

れているが、本稿では能動・受動免疫につき概説する。

### A $\beta$ ワクチン療法(能動免疫療法)から学んだこと

1999年 Schenk らは、革新的な A $\beta$  ワクチン療法を開発し報告した。アルツハイマー病患者脳に老人斑に最初に蓄積を開始する A $\beta$ 42 ペプチドを、試験管内で重合させ老人斑に蓄積しているアミロイド線維様にした後、アルツハイマー病の老人斑を再現するアルツハイマー病モデルマウスに免疫を行った。驚いたことにワクチンを受けたマウス脳内の老人斑(A $\beta$  沈着)は劇的に除去されていたのである<sup>1)</sup>。翌年の2000年になると同グループは、抗 A $\beta$  抗体が血液脳関門(blood-brain barrier; BBB)を通過して老人斑をピンポイント攻撃後、ミクログリアを活性化させてアミロイド沈着を貪食・消化させる A $\beta$  除去メカニズムを明らかにした<sup>2)</sup>。元来、抗体は BBB を通過しないと考えられており、このメカニズムもまた驚きであった。この A $\beta$  ワクチン療法は、異なる3施設により追試され、ほぼ同様の A $\beta$  ワクチン療法で記憶障害も改善されることや<sup>3,4)</sup>、鼻粘膜投与(粘膜免疫)でも脳アミロイド蓄積改善効果<sup>5)</sup>があることが相次いで報告された。こうしたモデル動物での前臨床試験の結果を受け、2001年ヒトを対象とした A $\beta$  ワクチン療法が開始されたが、残念なことに2002年第Ⅱ相試験中に15例の脳炎患者が発症したためこれらの治験は中止となった。こ

1) MATSUBARA Etsuro 国立長寿医療センター研究所アルツハイマー病研究部・室長

のワクチン療法の反応者(抗体上昇群)は約20%にとどまったが、興味深いことに得られた抗体は脳内および合成の可溶性A $\beta$ やその前駆体分子(amyloid precursor protein: APP)は認識せず、脳内に沈着した病的アミロイドのみを特異的に認識する極めて選択性の高いものであり、抗体の脳脊髄液中移行も確認された<sup>6)</sup>。一方、不幸にして亡くなられた2剖検脳(髄膜脳炎合併例<sup>7)</sup>と非合併例の各1症例)においては、ワクチン治療で確かに老人斑アミロイドが消失していることも確かめられた。老人斑が消失している部位では、A $\beta$ を貪食したミクログリア像が認められたことから、この所見は、脳内移行し老人斑アミロイドに結合した抗体がFc受容体を介してミクログリアに貪食されている像と考えられた。以上のA $\beta$ ワクチン療法の結果から、抗体を血液中で作らせることができれば脳内のアルツハイマー病変を治療可能であるとの大きなヒントが得られた訳である。しかしながら残念なことに、ワクチン接種後1年の患者追跡結果報告<sup>7)</sup>では、A $\beta$ ワクチンで認知機能の顕著な改善効果は得られていない。この結果を好意的に捉えると、A $\beta$ ワクチン療法も中等症以上にまで進行した患者においてはその認知機能改善効果が望めず、このワクチン療法はやはり予防的な効果を期待すべき治療法なのではないかとも考えられる。一方、厳しい見方をすれば、老人斑アミロイドを標的とした抗体では認知機能改善効果は望めないということを、本ワクチン治療は実証した治療と捉えることも可能である。ではいかなる抗体が最も効果的なのか? 効果的な抗体を直接投与したほうがいいのか? 抗体治療の発想の原点でもある。

## 受動免疫療法(A $\beta$ 抗体治療)と抗体の作用機序

では、受動免疫療法(A $\beta$ 抗体治療)とは、このワクチン療法と比較して、どんな利点があり、またどのようにして治療効果を発揮するのかを考えてみたい。A $\beta$ ワクチン療法は、対象を高齢であるアルツハイマー病患者に設定しており、抗体誘導が投与された個体に依存的で不確定であるとの克服困難な弱点を抱えていた。実際に、ヒトの治

験でもワクチン反応群、いわゆる抗体産生群は約20%にとどまり、この問題の深刻さを露呈するかたちとなった。抗体の直接投与はこの弱点を見事に克服可能であるが、アルツハイマー病はあくまで脳に病理変化をきたす中枢性疾患であることから、原則的に血液脳関門(BBB)を通過しない抗体を治療として用いる発想は、抗体治療の致命的弱点であった。ところが、ヒトおよびアルツハイマー病モデルマウスにおけるA $\beta$ ワクチン療法効果発現機序の考察から、①これまで、BBBを容易に通過しないと考えられてきた抗体のわずかがこのバリアーを突破し、脳実質内に異常沈着したA $\beta$ 凝集塊と結合することがシグナルとなり抗原抗体反応によるオプソニン化<sup>1,2)</sup>、ミクログリアによる貪食が促進され老人斑除去がなされていることが実際に確認され、抗体治療にも整合性が得られたわけである。老人斑に親和性の高い抗体が可溶性A $\beta$ に親和性の高い抗体より、受動免疫療法では効果的であるとの報告<sup>8)</sup>もこの機序を支持し、その追い風となった。一方、A $\beta$ のN末部に対する抗体は、A $\beta$ の凝集を抑制し、さらにこれを溶解し細胞毒性を中和することから、②脳内移行した抗体が直接A $\beta$ と結合し、その重合抑制・線維溶解・毒性中和をすることの作用機序も想定されるに至った。Fc $\gamma$ 受容体受容体ノックアウトマウスとアルツハイマー病モデルマウスをかけたマウスでもA $\beta$ ワクチン効果が認められたこと<sup>9)</sup>、また抗A $\beta$ 抗体F(ab')<sub>2</sub>断片でも治療効果が発揮されるとの報告<sup>10)</sup>は、この作用機序を支持している。また抗体治療が記憶障害を可逆的に回復させるとの報告は、脳内に移行した抗体がA $\beta$ 重合体を標的として効果を発揮している可能性を示唆している<sup>11,12)</sup>。しかしながらBBBを通過する抗体量はたかだか0.02%との報告もあり<sup>13)</sup>、抗体治療をアルツハイマー病において積極的に推進するにはまだハードルが高い状況であったのもまた事実である。こうした抗体治療の常識を一変させる非常に有用な治療概念として登場したのがDeMattosら<sup>14)</sup>により提唱されたperipheral sink仮説である。③老人斑除去のために脳内に抗A $\beta$ 抗体が入る必要がなく、末梢投与した抗A $\beta$ 抗体が血液中に存在する可溶性A $\beta$ と結合するだけで、もともと末梢血液と脳内のA $\beta$ 間に

存在した平衡関係をくずし、脳内から血液中へA $\beta$ を引き出すとの概念である。脳内に抗体が入ることで惹起されるミクログリア誘発性炎症反応の心配がなく、A $\beta$ ワクチンにみられる恒常的な自己免疫性の副作用がない点、より安全な脳アミロイド除去療法になるという魅力的な作用機序である。また、A $\beta$ に高親和性を持ち結合する gelsolin や GM1 を投与し血液中のA $\beta$ を吸着・除去することで治療効果が上がるとの報告もこの作用機序の整合性を支持している<sup>10)</sup>。では、このうちの機序が抗体治療効果発揮に重要なのか？ おそらく以上述べた3機序は互いに独立排他的なものではなく、それぞれ複合的に作用しているものと考えられる。事実、Wilkock 等は受動免疫療法により、ミクログリアによるアミロイド除去と脳から血液へのA $\beta$ 引き出しによる血中A $\beta$ 上昇の両者が起こっていることを報告している<sup>15)</sup>。

## ■ 受動免疫療法の前臨床試験と問題点

この受動免疫療法が最も注目を集めたゆえんは、この抗体投与によりアルツハイマー病モデルマウスで発症した記憶障害を回復できるとの報告<sup>11,12)</sup>に端を発している。アルツハイマー病の病態解明に対する貢献度も大きく、現在最も広く信じられている“A $\beta$ オリゴマー仮説”の根拠となった報告の一つである。この発見により、実は老人斑A $\beta$ アミロイド線維自体の発症病態への関与は低く、アミロイド線維を形成して沈着・蓄積する前の中間分子(A $\beta$ オリゴマー)こそがその本態(いわゆる病態惹起性神経毒性分子)で、アルツハイマー病の治療標的であることが認識されたわけである。

ここで、これまで進められてきた抗体治療の前臨床試験を整理してみたい。様々な抗体による受動免疫療法がアルツハイマー病モデル動物で施行され、その有用性が確認されてきた。老人斑除去を標的とした抗体がいわゆる第一世代に分類される。老人斑においてはA $\beta$ のN末の3~10番目位までのアミノ酸が顔を出しているとの考えに基づき、この部分を認識する抗体が多く属する<sup>2)</sup>。一方、A $\beta$ のC末断端特異的な抗体でも予防的治

療効果<sup>16)</sup>や選択的老年斑除去効果<sup>13)</sup>が認められると報告されている。いずれの抗体においても脳から血液中へA $\beta$ を引き出して治療効果を上げていても報告されており、前述のごとく複合的作用を有している。また脳アミロイドを認識せず可溶性A $\beta$ のみを認識する抗体であるにもかかわらず脳アミロイド除去が可能な抗体として、A $\beta$ の中間部位を認識する抗体 m266(A $\beta$ 16-24)も報告されている<sup>14)</sup>。この抗体は脳アミロイド除去とは無関係に記憶障害改善効果をも発揮する抗体<sup>11,12)</sup>であることが示され、第一世代と次に述べる第二世代の抗体の中間的存在である。一方、老人斑除去のみでなく、A $\beta$ のアミロイド線維形成や毒性などの抑制活性を念頭に考案された第二世代の抗体治療に注目が集まっている。A $\beta$ オリゴマー<sup>17)</sup>やシード<sup>18)</sup>に対する抗体がこの範疇に分類される。では、A $\beta$ ワクチンと比較してその安全性の評価はいかなるものであろうか？ これまで沈着した脳アミロイドに結合性を示す抗体を使用した受動免疫療法で、微少出血<sup>19,20)</sup>と頻度は低いものの髄膜脳炎<sup>21)</sup>の副作用発生がアルツハイマー病モデルマウスで報告され、使用抗体選択の重要性が改めて浮き彫りになってきた。と同時に副作用を未然に防ぐための教訓として、いかにアミロイドが相当量沈着する前に治療を開始することができるか、またそうした対象をいかにして知りうる術をもつか、が大事なポイントであることが明らかとなった。先に述べたA $\beta$ のC末断端特異的な抗体、ミクログリア誘発性炎症反応を誘発せぬようFc領域を含めぬF(ab')<sub>2</sub>抗体などの工夫もその一つである。抗体のアイソタイプも老人斑除去機能や副作用発現機序に深く関与しており、治療抗体選択時に注意すべきポイントである。しかしながら、最も重要な試みは、いわゆる病態発症を特異的に制御する目的で、生理的な分子には反応しない、病態惹起分子特異的な抗体による治療法の開発であろう。アルツハイマー病においてはA $\beta$ オリゴマーがまさにこの標的となり、これまでいくつ報告がなされてきている。われわれもすでに前臨床試験まで終了し、良好な結果が得られてきている。



## ヒトにおける受動免疫療法の現況

現在, Wyeth社とElan社により, ヒト化モノクローナル抗A $\beta$ 抗体による受動免疫療法の第II相臨床試験が進行中である。まだこの結果は出ていないが, 第III相臨床試験への移行が2007年5月にアナウンスされた。その効果が注目されることである。一方, 市販されている免疫グロブリン製剤にも抗A $\beta$ 抗体が含有されていることが知られており<sup>2)</sup>, この利点を活用した点滴静脈注射療法も第II相臨床試験まで進行中である。

## おわりに

アルツハイマー病における抗体医療について解説した。アルツハイマー病を“治療可能な認知症”とするため, 今後よりいっそう研ぎをかけた抗体治療を世の中に送り出したいものである。

## 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* 400 : 173-177, 1999
- 2) Bard F, Cannon C, Barbour R, et al : Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 6 : 916-919, 2000
- 3) Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al : A beta peptide immunization reduces behavioral impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 408 : 979-982, 2000
- 4) Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, et al : Abeta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 408 : 982-985, 2000
- 5) Weiner HL, Lemere CA, Maron R, et al : Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 48 : 567-579, 2000
- 6) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al : Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61 : 46-54, 2003
- 7) Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, et al : Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide : a case report. *Nat Med* 9 : 448-452, 2003
- 8) Bard F, Barbour R, Cannon C, et al : Epitope and isotype specificities of antibodies to beta-amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 2023-2028, 2003
- 9) Das P, Howard V, Loosbrock N, et al : Amyloid-beta immunization effectively reduces amyloid deposition in FcRgamma-/- knock-out mice. *J Neurosci* 23 : 8352-8538, 2003
- 10) Matsuoka Y, Saito M, LaFrancois J, et al : Novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease by peripheral administration of agents with an affinity to beta-amyloid. *J Neurosci* 23 : 29-33, 2003
- 11) Dodart JC, Bales KR, Gannon KS, et al : Immunization reverses memory deficits without reducing brain Abeta burden in Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 5 : 452-457, 2002
- 12) Kotilinek LA, Bascskai B, Weserman M, et al : Reversible memory loss in mouse transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 22 : 6331-6335, 2002
- 13) Asami-Odaka A, Obayashi-Adachi Y, Matsumoto Y, et al : Passive immunization of Abeta42(43) C-terminal-specific antibody BC05 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2 : 36-43, 2005
- 14) DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, et al : Peripheral anti-Abeta antibody alters CNS and plasma Abeta clearance and decreases Abeta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 8850-8855, 2001
- 15) Wilcock DM, Rojiani A, Rosenthal A, et al : Passive amyloid immunotherapy clears amyloid and transiently activates microglia in a transgenic mouse model of amyloid deposition. *J Neurosci* 24 : 6144-6151, 2004
- 16) Levites Y, Das P, Price RW, et al : Anti-A $\beta$ 42- and anti-A $\beta$ 40-specific mAbs attenuate amyloid deposition in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest* 116 : 193-201, 2006
- 17) Lee EB, Leng LZ, Zhang B, et al : Targeting amyloid beta peptide (Abeta) oligomers by passive immunization with a conformation-selective monoclonal antibody improves learning and memory in Abeta precursor protein (APP) transgenic mice. *J Biol Chem* 281 : 4292-4299, 2006
- 18) Yamamoto N, Yokoseki T, Shibata M, et al : Suppression of Abeta deposition in brain by peripheral administration of Fab fragments of anti-seed antibody. *Biochem Biophys Res Commun* 335 : 45-47, 2005
- 19) Pfeifer M, Boncristiano S, Bondolfi L, et al : Cerebral hemorrhage after passive anti-A $\beta$  immunotherapy. *Science* 298 : 1379, 2002
- 20) Racke MM, Boone LI, Hepburn DL, et al : Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein

- transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid  $\beta$ . *J Neurosci* 25 : 629-636, 2005
- 21) Lee B, Leng LZ, Lee VMY, et al : Meningoencephalitis associated with passive immunization of a transgenic murine model of Alzheimer's amyloidosis. *FEBS Lett* 579 : 2564-2568, 2005
- 22) Weksler ME, Gouras G, Relkin NR, et al : The immune system, amyloid-beta peptide, and Alzheimer's disease. *Immunol Rev* 205 : 244-256, 2005



必要としないので、視覚障害者にも適応があり、読み書きを必要としないので識字障害者にも使える。今回は我々が開発した日本語版 TICS (TICS-J) の妥当性の検討結果と、実際に地域在住高齢者で行った認知機能スクリーニングについて概説し、この新しい認知機能検査を紹介したい。

### TICSとは

TICSは1988年、MMSEを基にしてBrandtら<sup>2)</sup>によって開発された。名前、時間および場所の見当識、数字の逆唱、10単語の即時再生、引き算の7シリーズ、言語、文章の反復、近時記憶、実技、反対語の11項目からなっている。このうち、時間の見当識、引き算の7シリーズはMMSEと同一であり、場所の見当識と文章の反復は一部共通である。検査は「TICSプロフェッショナル・マニュアル」<sup>3)</sup>に従って、検査の前には、部屋が静かであるか、近くにカレンダーや新聞などヒントになるものがないか、検査の声が十分に聴き取れるかなどを電話を通して確認してから、被検者に質

問をして答えてもらう。

配点は見当識に12点、数字の逆唱に2点、10単語の即時再生に10点、引き算の7シリーズに5点、言語および文章の反復に6点、近時記憶、実技、反対語に各2点の合計41点である。TICSはMMSEとよく相関し、再現性にも優れ、認知機能低下を感知する感受性と特異性も十分であるとされ、米国を始め多くの国で一般的に使用されている<sup>4) 6)</sup>。

Barberら<sup>7)</sup>は、脳卒中の患者の認知機能のフォローアップにTICSが有用であると述べている。Godwinらのグループは、女性を対象とした大規模調査で高用量のビタミン摂取<sup>8)</sup>、非ステロイド系消炎鎮痛薬の使用<sup>9)</sup>、閉経後の女性ホルモン療法<sup>10)</sup>、アポリポ蛋白E、心血管系疾患<sup>11)</sup>、アルコール摂取<sup>12)</sup>のそれぞれと認知機能の関係を調べて報告しており、認知機能とライフスタイルや薬物、女性ホルモンとの関係を明らかにした。その後、TICSに10単語の遅延再生を付け加えて、若干改変したTICS-Jが開発され<sup>13) 14)</sup>、健常者<sup>15)</sup>やMCIのスクリーニング<sup>16)</sup>、

双生児におけるAlzheimer's disease (AD)の抽出スクリーニング<sup>17)</sup>などに汎用されている。

Costaら<sup>18)</sup>は糖尿病における認知機能を調査し、高齢者では様々な影響する要素を補正してもなお、糖尿病は認知機能に関して負の関係があると述べている。また、身体的にMMSEが遂行できない高齢者の入院患者にもTICSは有用であった<sup>19)</sup>。MMSEの完遂率が75%であったのに対しTICSは90%であり、身体的あるいは視覚的にハンディがある人にも十分施行できるとされている。

また米国では、ナショナル科学アカデミーのチームによる、第二次世界大戦の退役軍人の男性双生児を対象とした、遺伝、教育および職業的な特性などと晩年の認知機能の関係を調べている大規模な縦断調査でも使用されている<sup>20)</sup>。TICSは英語圏だけでなく、スペイン語、イタリア語、フィンランド語、ドイツ語、オランダ語などに翻訳され、臨床や研究に広く用いられている。また、認知機能スクリーニングに関する教科書にも取り上げられて、その有用性が認められている<sup>21)</sup>。

### 日本語版TICS

我々は2007年にTICSを日本語に翻訳し、TICS-Jを開発して、その妥当性と有用性を示した<sup>22) 23)</sup>。

検査はAD49人と性、年齢、教育年数をマッチさせた健常高齢者(CTL)86人を対象とした。面接でMMSEを行った2週間後に電話でTICS-Jを施行し、MMSEとTICS-Jの相関性、再現性、感受性および特異性を検討した。MMSEとTICS-Jの相関性はADで $r=0.742$  ( $P<0.001$ )であり、CTLでは相関性は見られなかった。これはCTLではMMSEが満点の人が多く、天井効果を示したためと考えられた。両者を併せた相関係数は $r=0.858$  ( $P<0.001$ )と有意であった(図1)。再現性はADおよびCTLの47人で行い、ICC(級内相関係数)は $0.946$  ( $P<0.001$ )であった。TICS-Jは41点満点であるが、33点をカットオフ値とすると、感度は98.0%、特異度は90.7%であり、MMSEのカットオフ値



## 【研究報告】

# 新しい認知機能検査、TICS-Jの開発

小長谷陽子<sup>1)</sup>渡邊 智之<sup>1) 2)</sup>鷺見 幸彦<sup>3)</sup>太田 壽城<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 認知症介護研究・研修大府センター  
<sup>2)</sup> 愛知学院大学心身科学部  
<sup>3)</sup> 国立長寿医療センター

## はじめに

日本は世界的に見ても長寿社会であり、平均寿命は年々延びている。社会の高齢化に伴い、認知症の患者数は今後さらに増加すると予測されており、2005年には全国で約169万人であったが、2015年には250万人になると推定されている。

認知症の早期診断・早期治療は臨床的・社会的にばかりでなく、医療経済的にも多くの利点がある。すなわち、①早期診断により、患

者や家族には説明を受ける機会が提供され、重要な事項について計画を立てることが可能になる、②認知症と診断することにより、リスクを伴う可能性のある運転などに対し、適切な対応をとることができる、③コリンエステラーゼ阻害薬のような薬物療法が可能となり、認知症の進行を遅らせることができる、④認知症に対する適切なサービスを計画的に行うことにより、日常生活動作能力を維持し、社会的・経済的負担を軽減できる可能性がある、⑤標準的な認知症

ケアの開発や患者・家族を対象としたヘルスケアの対応を開発して、介護負担を軽減することができる、⑥学術的には、早期診断により、病状が早期の患者が臨床研究に参加できる機会が増え、新しい治療・介入の検証が可能となる<sup>1)</sup>、などである。

高齢者の健康に関する調査において認知機能は重要な情報であり、地域住民における認知機能低下者の把握や、大規模な疫学調査、認知症の早期発見、治療、予防や介入には簡便で有効な認知機能スク

リーニングが不可欠である。スクリーニングテストの特徴として、①簡便である、②受け入れられやすい、③施行しやすく採点しやすい、④教育、文化、言語などの因子を受けにくい、⑤信頼性、感受性、特異性に優れている、⑥広範囲の知的機能をカバーできる、などが考えられる。

さらに、スクリーニングテストは認知症以外にも mild cognitive impairment (MCI) の抽出や、疾患の経過における認知機能の変化を見るのにも用いられる。

Mini-Mental State Examination (MMSE) はスクリーニングテストとして広く普及し、我が国でも汎用されているが、面接で行わなければならない、視覚障害者や文字が書けない人には施行できない。The Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) は電話で行うように開発された認知機能検査である。これは、面接で認知機能スクリーニングができない場合や困難である場合、すなわち大規模のスクリーニングや疫学的調査、患者が診療施設に來られない時にも施行可能である。視覚を



表1 対象者の特性(性, 教育歴, 年齢)およびTICS-J総得点(mean ± SD)

	性			教育歴(年)			年齢(歳)				
	男性 (n=1,186)	女性 (n=1,245)	P値*	<11 (n=1,172)	≥11 (n=1,259)	P値*	65~69 (n=907)	70~74 (n=713)	75~79 (n=468)	≥80 (n=343)	P値**
年齢 (歳)	72.3 ± 5.7	72.4 ± 5.8	0.081	74.0 ± 6.0	71.2 ± 5.2	<0.001	67.0 ± 1.5	71.8 ± 1.4	76.8 ± 1.4	82.8 ± 3.0	<0.001
教育歴 (年)	11.4 ± 2.9	10.3 ± 2.2	<0.001	8.7 ± 1.1	12.9 ± 1.8	<0.001	11.6 ± 2.4	11.0 ± 2.6	10.1 ± 2.4	9.7 ± 2.6	<0.001
TICS-J (点)	34.3 ± 3.5	34.4 ± 3.6	0.219	33.3 ± 3.8	35.3 ± 3.0	<0.001	35.3 ± 2.9	34.9 ± 3.1	33.3 ± 3.9	32.2 ± 4.1	<0.001

\*t-test, \*\*one-way ANOVA.

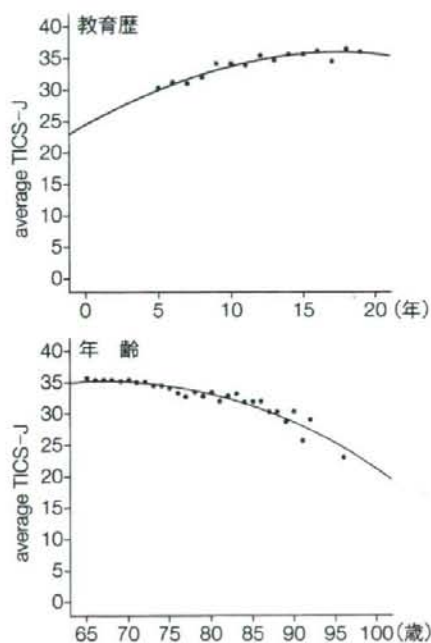


図3 教育歴および年齢に対するTICS-J総得点平均値のscatter plot

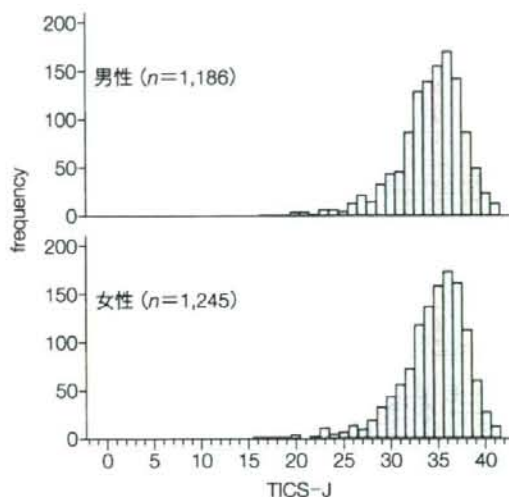


図2 地域在住高齢者におけるTICS-J総得点の分布

以上の群では  $32 \cdot 2 \pm 4 \cdot 1$  点であった(表1)。総得点に関して4群間で有意に差があり、年齢が高くなるほど総得点が低下した( $P < 0.001$ )。教育歴を調整して、年齢とTICS-J総得点の関係を見た場合の相関係数は、 $-0.275$  ( $P < 0.001$ )であり、有意な負の相関が見られた。また、年齢ごとの総得点の平均値をプロットすると、年齢により平均総得点が低くなり、年齢と総得点には関連が見られた(図3)。

年齢とTICSの総得点との関係では、TICSを用いた研究のほとんどが高齢者を対象としていて年齢範囲が限定されているため、有意な関係がないとされていた。しかしTICSの総得点と年齢の間に負の相関があるとする報告<sup>13)</sup>がある。今回の検討でも、教育歴を調整しても高齢になるほどTICS-Jの得点が低下していた。TICS-Jの総得点はほぼ正規分布を示している。我々の検討では、33点をカットオフとした場合に感度、特異度ともに最も良い値を示した<sup>1) 2)</sup>。TICSのマニユアルでは、総得点の評価について

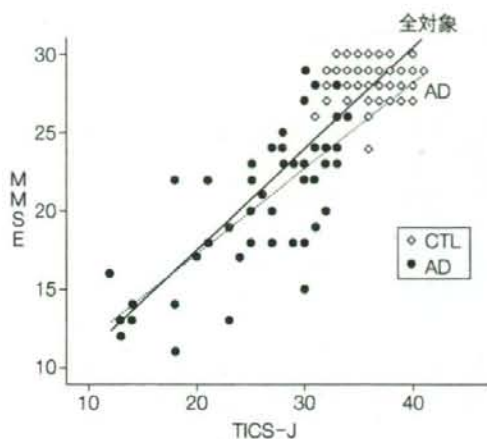


図1 MMSEとTICS-Jの相関

Pearson's correlation: 全対象 ( $r = 0.858, P < 0.001$ , 実線,  $n = 135$ ),  $MMSE = 6.12 + (0.55 \times TICS-J)$ ,  $AD$  ( $r = 0.742, P < 0.001$ , 破線,  $n = 49$ ).

を26点とした場合の感度91・8%、特異度95・3%と比べて遜色なかった。検査の所要時間はCTLで10分以内、ADでも12分以内であった。

### 地域在住高齢者の認知機能スクリーニング<sup>24)</sup>

次いでA県O市の65歳以上の高齢者に、郵送により書面で「電話による認知機能検査」について検査の協力を求めた。協力すると答えた人には電話番号と電話をするのに都合の良い曜日と時間帯を記

入してもらった。3482人の協力者のうち、実際に電話をした時に、体調不良、難聴、入院、施設への入所、死亡などの理由で施行できなかったのは229人、電話番号違い、電話番号不記載などによる通話不能が137人、電話をした時点で辞退や検査途中で中止した人が496人であり、最後まで施行できたのは2620人(75・2%)であった。

このうち教育歴が聞けた人は2431人(男性1186人、平均年齢 $72 \cdot 3 \pm 5 \cdot 7$ 歳(mean  $\pm$  SD))、平均教育歴 $11 \cdot 4 \pm 2 \cdot 9$ 年、女性1245人、同 $72 \cdot 4 \pm 5 \cdot 8$ 歳、同 $10 \cdot 3 \pm 2 \cdot 2$ 年)であった。教育歴については、対象者が教育を受けた当時の教育制度では義務教育である小学校が6年間、その後の旧制中学や女学校が概ね5年間であったのを考慮して、11年未満(1172人)と11年以上(1259人)の2群に分けた。ただし、平均総得点との関連性を見るscatter plotにおいては、教育年数が4年未満の5人と20年の1人はサンプル数が極端に小さく、ばらつきが大きかったの

で、これらを省いて検討した。年齢は5歳ごとの4群にした。すなわち65〜69歳(907人)、70〜74歳(713人)、75〜79歳(468人)、80歳以上(343人)である。TICS-Jの総得点はほぼ正規分布を示し、平均値は全体では $34 \cdot 4 \pm 3 \cdot 5$ 点であった。男性では $34 \cdot 3 \pm 3 \cdot 5$ 点(mean  $\pm$  SD)、女性では $34 \cdot 4 \pm 3 \cdot 6$ 点と有意差はなかった( $P = 0.219$ , 表1・図2)。

総得点の平均値は教育歴が11年未満の人で $33 \cdot 3 \pm 3 \cdot 8$ 点、教

育歴が11年以上の人で $35 \cdot 3 \pm 3 \cdot 0$ 点と教育歴が短い群より有意に高かった( $P < 0.001$ )。教育歴が短い人は、長い人より年齢が有意に高かった( $P < 0.001$ )。年齢を調整して教育歴とTICS-J総得点の関係を見た場合の相関係数は $0 \cdot 245$ ( $P < 0.001$ )であり、有意な正の相関が見られた。教育歴の年数ごとの総得点の平均値をプロットすると、教育歴が長い人ほど高く、教育歴と総得点に関連が見られた(図3)。

TICSの得点と教育歴との関係では、Bradiら<sup>2)</sup>は100人のprobable ADの間では正の相関を示したが、33人の対照者では相関性はなかったと述べている。脳卒中患者や緑内障で神経学的には正常な高齢者では、TICSの得点と教育が関連していると報告されている<sup>4)</sup>。また、高校以下の教育レベルの健康者では、総得点に教育が影響しているとされる。

我々の検討のうち、年齢別の総得点の平均値は65〜69歳の群では $35 \cdot 3 \pm 2 \cdot 9$ 点、70〜74歳の群では $34 \cdot 9 \pm 3 \cdot 1$ 点、75〜79歳の群では $33 \cdot 3 \pm 3 \cdot 9$ 点、80歳



表2 認知機能低下者の人数と割合

TICS-J (点)	性					
	男性 (n=1,186)		女性 (n=1,245)		total (n=2,431)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≤ 20	6	(0.5)	8	(0.6)	14	(0.6)
21~25	21	(1.8)	24	(1.9)	45	(1.9)
26~32	255	(21.5)	250	(20.1)	505	(20.8)
≥ 33	904	(76.2)	963	(77.3)	1,867	(76.8)

て、33点以上は認知機能低下なし、26~32点は認知機能低下の疑い、21~25点は軽度認知機能低下、20点以下は中等度以上の認知機能低下として5)。これらのことから、総得点が33点未満のものは認知機能が低下している可能性があると定義したところ、男性282人、女性282人の計564人(23・2%)が該当した(表2)。

このうち、25点以下の人には、軽度の認知症やaging-associated cognitive decline (A A C D) 16)などが含まれる可能性がある。また、26~32点の人は何らかの原因で認知機能が低下していたり、年齢や教育歴の影響で低い得点となったものが含まれる可能性があり、早期診断・早期治療のために、医療機関への受診を促したり、地域の保健行政としての認知症予防の介入を行う指標となりうる。

今回の報告の限界および課題としては、①横断調査であり、住民全体から見た場合の参加率が不十分であること、②認知機能低下が疑われた人について、厳密な医学的診断がなされていないことである。これらに関しては、さらに協力を得るべく啓発を行うことや、縦断調査を行って経時的な変化を確認すること、医療機関などへの受診を勧めることが考えられる。

おわりに

地域の住民を対象とする認知機能のスクリーニングは面接によるものが多いが、時間やコストがかかるだけでなく、被検者の心理的

ためらいもあり、受診率は必ずしも高くない。TICS-Jは訓練した検者により健常者では10分以内で施行でき、簡便で、採点しやすく、広範囲の認知機能を評価でき信頼性がある。今回、地域住民の検査でも協力の意思を示した人の75・2%に行うことができ、受け入れられやすいことを示した。

以上より、TICS-Jは大規模な疫学調査などを始めとする地域在住の高齢者のスクリーニングに適していると考えられる。また、臨床面での応用も可能であり、医療機関に來られない場合や、定期的なフォローアップにも応用できる。さらに地域の保健センターなどとの連携により、早期受診・早期診断につながる一次スクリーニングとしての活用が期待できる。

文 献

1) 福居顯二監訳：臨床家のための認知症スクリーニング-MMSE、時計描画検査、その他の実践的検査法、新興医学出版社、東京、2006、p1. 2) Brandt J, et al: Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1: 111, 1988. 3) Brandt J, et al: TICS Telephone Interview for Cognitive Status Professional Manual, Psychological Assessment Resources Inc,

Florida, 2003. 4) Mangione CM, et al: J Am Geriatr Soc 41: 491, 1993. 5) Carpenter BD, et al: J Clin Geropsychol 1: 107, 1995. 6) Lipton RB, et al: J Am Geriatr Soc 51: 1382, 2003. 7) Barber M, et al: Int J Geriatr Psychiatry 19: 75, 2004. 8) Grodstein F, et al: Am J Clin Nutr 77: 975, 2003. 9) Kang JH, et al: Neurology 60: 1591, 2003. 10) Kang JH, et al: Neurology 63: 101, 2004. 11) Kang JH, et al: Neurobiol Aging 26: 475, 2005. 12) Stampfer MJ, et al: N Engl J Med 352: 245, 2005. 13) Welsh KA, et al: Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 6: 103, 1993. 14) Plassman BL, et al: Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 7: 235, 1994. 15) de Jager CA, et al: Int J Geriatr Psychiatry 18: 318, 2003. 16) Lines CR, et al: Neurology 60: 261, 2003. 17) Gallo JJ, et al: Psychol Med 25: 1211, 1995. 18) Crooks VC, et al: Ann Epidemiol 13: 613, 2003. 19) Moylan T, et al: Int J Geriatr Psychiatry 19: 1008, 2004. 20) Potter GG, et al: Neurology 67: 1377, 2006. 21) 福居顯二監訳：臨床家のための認知症スクリーニング-MMSE、時計描画検査、その他の実践的検査法、新興医学出版社、東京、2006、p114. 22) 小長谷陽子, 他: BRAIN and NERVE 59: 67, 2007. 23) Konagaya Y, et al: Int J Geriatr Psychiatry 22: 695, 2007. 24) 小長谷陽子, 他: 日老医学会誌 45: 532, 2008.

# 認知症の診断と薬物療法

鷲見幸彦<sup>1)</sup>

Key Words 認知症 薬物療法 画像診断 神経心理学検査

## 内容のポイント Q&A

### Q1 アルツハイマー病(AD)と血管性認知症(VaD)の鑑別は？ アルツハイマー病類縁疾患は？

AD VaDの鑑別も重要だがAD患者が脳血管障害を合併する可能性を常に念頭におく必要がある。認知症と鑑別が必要な病態はせん妄、うつである。

### Q2 脳画像の見方と鑑別診断は？

形態画像と機能画像を活用する。鑑別診断の重要な武器だがあくまで補助診断であることを忘れてはならない。

### Q3 神経心理学的検査とその活用法は？

患者の病態を把握するために重要な手技である。検者、被検者ともに負担の大きい検査なので、適切な検査の選択が必要である。

### Q4 薬物療法の効果と副作用は？

現在使用できる薬剤は限られている。認知症患者の特性を考え慎重な投与が必要である。

## はじめに

高齢者の増加とともに認知症患者は増加し、いまや common disease といえる。あらゆる医療関係者が認知症患者と遭遇し、認知症診療にかかわる可能性が飛躍的に高まっており、すべての医療

関係者が認知症に対する一定の知識と対処法を有することが求められる。リハビリテーション(以下リハ)スタッフも例外ではない。本稿では認知症の診断、薬物療法について概説する。



## 認知症の鑑別診断

近年認知症の各病型に対する診断基準の提唱と、病態の解明が進み、治療やケアにつながる鑑別診断が求められるようになってきた。介護保険

\* Clinical diagnosis and medical therapies for dementia

<sup>1)</sup> Yukihiko Washimi MD, PhD

国立長寿医療センター 外来診療部



■表1 主な認知症の鑑別のポイント

	AD	DLB	FTLD	VaD
好発年齢	40～60歳, 75歳以上の2つのピーク	60～70歳	50～60歳	なし
性差	1:1.2	1.5:1	1:1	2:1
初発症状の特徴	記憶障害 遂行障害	パーキンソニズム 睡眠障害 初期には記憶障害は目立たない	換語困難 意欲低下 脱抑制的行動 記憶障害	運動麻痺 記憶障害
臨床症状の特徴	エピソード記憶の障害 自己評価の障害	症状の日内変動 易転倒性 幻視	失語 常同行動 食行動の異常 時に家族性あり 病識の高度の消失	階段状, 突発性の症状変動 進行の停止
経過	緩徐に進行 身体合併症により悪化	変動しながら進行性に悪化 ADよりも経過が早い また易転倒性による骨折も悪化要因となる	緩徐に進行 SDやPAも最終的にはFTDの特徴を呈してくる	段階的, 突発的に悪化 一方で進行がほとんど見られない時期も
代表的な診断基準	NINCDS-ADRDA Neurology 34: 939-944, 1984	McKeithらの診断基準 Neurology 65: 1863-1872, 2005	Lund Manchester Group J Neurol neurosurg Psychiatry 57: 416-418, 1994	NINDS-AIREN Neurology 43: 250-260, 1993

の主治医意見書を作成する際にも、認知症という診断名でなく、その病型まで求める地域もある。基本的な臨床症状による鑑別点について表1に示した<sup>1)</sup>。

### (1) アルツハイマー病(AD)

ADはその初期から最近経験した出来事を忘れる(記憶障害)、物事を計画的に段取りよくできない(遂行障害)が前景にあらわれる。進行して、見当識障害や空間認知障害が出現しても、このパターンは維持されることが多い。また運動障害は末期までにはみられないことが多い。高齢者のADでは失語や失行といった皮質症状が早期から出現することはまれであるが、若年発症群ではこれらの症状が比較的早期から現れることがあり、その際には前頭側頭葉変性症や皮質基底核変性症(CBD)が鑑別として問題になる。

### (2) レビー小体型認知症(DLB)

DLBは近年注目されるようになった変性性認知症である。1995年統一された病名と診断基準が提唱され2005年には改定された<sup>2)</sup>。変性性認知症ではADの次に多い。表2にDLBの診断基準を要約して示した。下線がことに重要な症状で

■表2 Lewy小体を伴う認知症(DLB)の診断基準

1. 社会生活に支障がある程度の進行性の認知症の存在  
初期は記憶障害は目立たず、進行とともに明らかになる。注意力、前頭葉皮質下機能、視空間認知が冒されやすい。
2. 以下の3項目の中核症状のうち probable DLB では2項目、possible DLB では1項目が認められること。  
1) 注意や覚醒レベルの明らかな変動を伴う認知機能の動揺  
2) 現実的で詳細な内容の幻視が繰り返し現れる  
3) パーキンソニズムの出現
3. DLBの診断を支持する症状  
1) 繰り返す転倒 2) 失神 3) 一過性の意識障害  
4) 向精神薬に対する感受性の亢進 5) 系統的な妄想  
6) 幻視以外のタイプの幻覚

ある。一般にパーキンソン症状から始まる例は診断しやすいが、AD類似の症状を呈した場合には鑑別が難しく、臨床的には典型的なADの症状を呈したが剖検ではDLBと診断されることもある。両者の鑑別のポイントとなるのは初期には記憶障害は軽く幻視がみられること、検査所見では、脳波の異常所見が強いことやMIBG心筋シンチでの心筋へのとりこみ低下がみられることである。

### (3) 前頭側頭葉変性症(Frontotemporal lobular degeneration : FTLD)

FTLDは臨床的に認知症や種々の高次機能障害を呈し、画像所見で前頭葉と側頭葉に比較的限局した萎縮を呈する疾患群であり、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia : FTD)、進行性非流暢性失語症(non-fluent slowly progressive aphasia : PA)、意味性認知症(semantic dementia : SD)に分類される。表3にFTDの臨床的特徴を示した。従来のピック病は前頭側頭型認知症で病理学的にピック球が見出される群をいう。国立長寿医療センターを中心に5つの大学で行った141例の調査<sup>3)</sup>では、64歳以下が40.4%をしめ、他の認知症に比して発症年齢が明らかに若い。初発症状で多いのは換言困難、脱抑制、記憶力障害、自発性低下、常同行動であり、初期からFTLD

の特徴的な症状が現れていた。ADのように記憶障害が中心ではないが、記憶障害で初発することもありADとの鑑別が問題となる。SD、PAの症例があるため初期から言語の障害が多く、中期以降でないとは出現しない他の認知症と対照的である。特徴的な症状は人格変化や社会的関心の低下で、具体的には窃盗や室内がごみの山になっていても無関心がみられる。また交通事故や食行動の変化がみられ、これらも他の認知症の初期症状としてはまれである。頻度は少ないが若年者の発症が多く家族歴を有することがあること、脱抑制から反社会的行動を起こすことがあり、社会的影響が大きいと十分な理解が必要な疾患である。

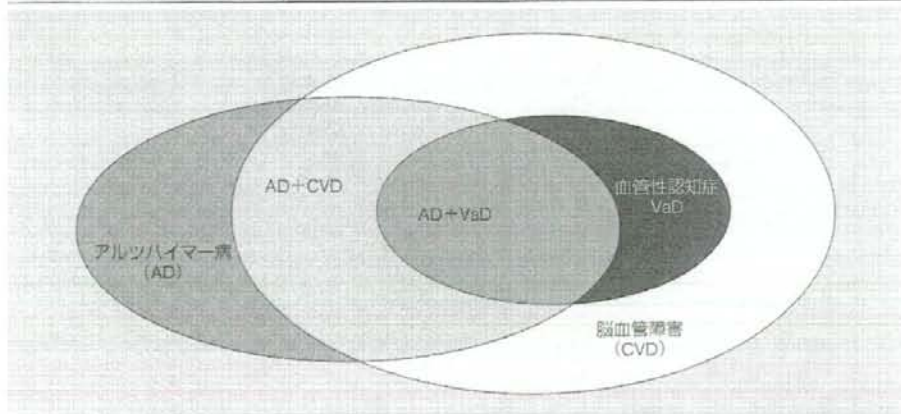
### (4) 血管性認知症(VaD)

近年疾患の概念が変わりつつあるのは血管性認知症(VaD)である。これまで脳卒中の既往がある、画像で脳梗塞が複数ある、無症候性脳梗塞がある、運動麻痺や構音障害があると安易にVaDと診断されてきたことが指摘されている<sup>4)</sup>。実際にはADに脳血管障害が合併している症例が混在していることを常に考慮する必要がある。ADの経過中に急に症状が悪化した際にMRI拡散強調画像を撮像すると、新たに発症した脳梗塞が発見されることはしばしば経験される。このような例はVaDと診断されてきた可能性が高い。図1に現在の概念を表4に代表的な診断基準を示したが、この診断基準では認知症の発症と血管障害の発症

■表3 前頭側頭型認知症の臨床的特徴

1. 行動障害：発症は緩徐で経過も緩徐進行性。行動や品行の障害が早期から出現  
清潔さと整容の無視、社会性に対する関心の消失  
脱抑制的行動、精神面での柔軟性の欠落  
常同的、保続的行動、道具の強迫的使用  
衝動的行動、注意力散漫、病識欠如
2. 感情障害：抑うつ、不安、自殺念慮、執着観念、妄想  
奇妙な自己身体への執着、無表情
3. 言語能力の障害：進行性の発語の減少、常同言語  
反響言語と保続
4. 空間認知と習慣は保たれる

■図1 血管性認知症とアルツハイマー病の現在の考えかた



長田の図を改変

を時間的にも限定しており厳密に適応することは現実には困難な場合が多い。

(5) 認知症と鑑別すべき病態

認知症と鑑別が問題になる病態としては、せん妄を代表とする意識障害、健忘症候群、神経学的巣症状としての失語、失行、失認、機能的な精神疾患としてうつ、ヒステリー、廃用性機能衰退、正常な老化があげられる。このなかで臨床的に問題になることが多いのは、せん妄、うつである。表5にせん妄との、表6にうつとの鑑別点をまとめ

た。せん妄は本質的に意識障害であり、発症の時期を明確に限定できる点が認知症とは決定的に異なるが、発現している症状自体は認知症と区別がつかないためしばしば誤って診断される。せん妄をみた際には身体合併症のチェック、使用薬剤のチェックが重要である。またせん妄を起こす患者はその背景に認知症が隠れていることがあり注意が必要である。高齢者のうつは若年者のうつと比較して悲哀感や自責感が乏しく心気的な訴えや、体の不調感を訴えることが多いため見逃されやすい。うつが認知症の先行症状であることや、合併することもあるため鑑別は容易ではない。高齢者のうつには認知症が合併していないか注意する必要がある。

■表4 血管性認知症の診断基準

1) 認知症が存在する
2) 病歴、臨床所見、脳の画像診断から脳血管障害があること
3) 1)と2)の関連があること
認知症の発症が脳卒中発作から3カ月以内
認知機能障害が突然発症であったり
認知機能障害が変動し階段状に増悪

NINDS-AIREN  
Neurology 43 : 250-260, 1993

 認知症の画像診断

認知症ことにADの進行を停止する薬剤の開発が進んでおり、早期診断、早期治療のための

■表5 せん妄と認知症の鑑別点

臨床徴候	せん妄	認知症
発症様式	急激(数時間~数日)	潜在性(数カ月~年)
初発症状	意識障害	記憶障害
経過と持続	動揺性(数日~数週)	慢性進行性
注意	障害される	通常正常
覚醒水準	動揺する	正常
思考内容	通常豊か(しかし無秩序)	不毛
脳波	異常(広範徐波化)	正常~軽度異常

■表6 うつと認知症の鑑別点

	うつ状態	認知症
感情	抑うつ気分が持続 状況によって変化しない	動揺、表層的、浅薄 暗示によって変化
知的障害	記憶障害を強く訴える 一生懸命考えてわからないという	障害を否認する いいわけ 考えようとしない
外見	悲しげ うつむきかげん	感情と不一致な言動
見当識	混乱するもほぼ正常	時間場所の障害
神経症状	ない	伴うことあり
うつの傾向	あり	少ない
自殺傾向	あり	少ない
夜間の悪化	ない	あり

臨床評価指標の必要性が高まってきている。すでに画像診断においてはシングルフォトン断層撮影(SPECT)やポジトロン断層撮影(PET)といった機能画像が認知症初期の軽微な異常を検出しうることが報告されてきているが<sup>5)</sup>、この診断法がADの早期診断に対して真に有用かどうか、前向き研究が必要であり、現在全国の多施設共同研究としてSPECTの有用性を検討するJ-COSMIC研究と、PETの有用性を検討するSEAD-Japan研究が開始されている。またこれらの研究に加えてさらに包括的なアルツハイマー型認知症神経画像診断先導的研究(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: ADNI)が開始されている。さら

にアミロイド、タウの画像化が進歩してきており、アミロイド画像に関しては全国研究が開始され、ここ2~3年の間にこれらの研究成果が得られることが期待されている。代表的疾患の画像所見の特徴について表7にまとめた。図2は変性性認知症のSPECTの異常パターンを示した。重要な点は認知症の画像診断はきわめて有用な診断技術ではあるが、現時点ではあくまで補助診断であるという点であること、またMRI,CTといった形態画像は認知症の初期には異常を示さないため、形態画像に異常がないからといって決して認知症を否定しないことを心得ておくことである。

■ 図2 認知症各病型の典型的な SPECT パターン



■ 表7 代表的疾患の画像鑑別診断のポイント

	AD	DLB	FTD	VaD
MRI CT	海馬、側頭葉の萎縮 初期には目立たない	海馬、側頭葉の萎縮	前頭、側頭葉の萎縮	両側視床、側頭葉梗塞 多発する皮質下梗塞
SPECT FDGPET	頭頂側頭連合野 後部帯状回 楔前部 前頭葉	頭頂側頭連合野 後頭葉	前頭葉 頭頂側頭連合野 (ADに比べて軽い)	血管障害の病巣により一 定の傾向をもたない
その他		MIBG 心筋シンチで取り 込み低下		