

図1 過去半世紀のAD研究における重要な発見

分子病理学的発見, 遺伝学的発見 (囲み線), およびAβを標的にした治療薬の臨床試験 (網かけ) を年代順に示す。  
(文献<sup>2)</sup>より一部改変)

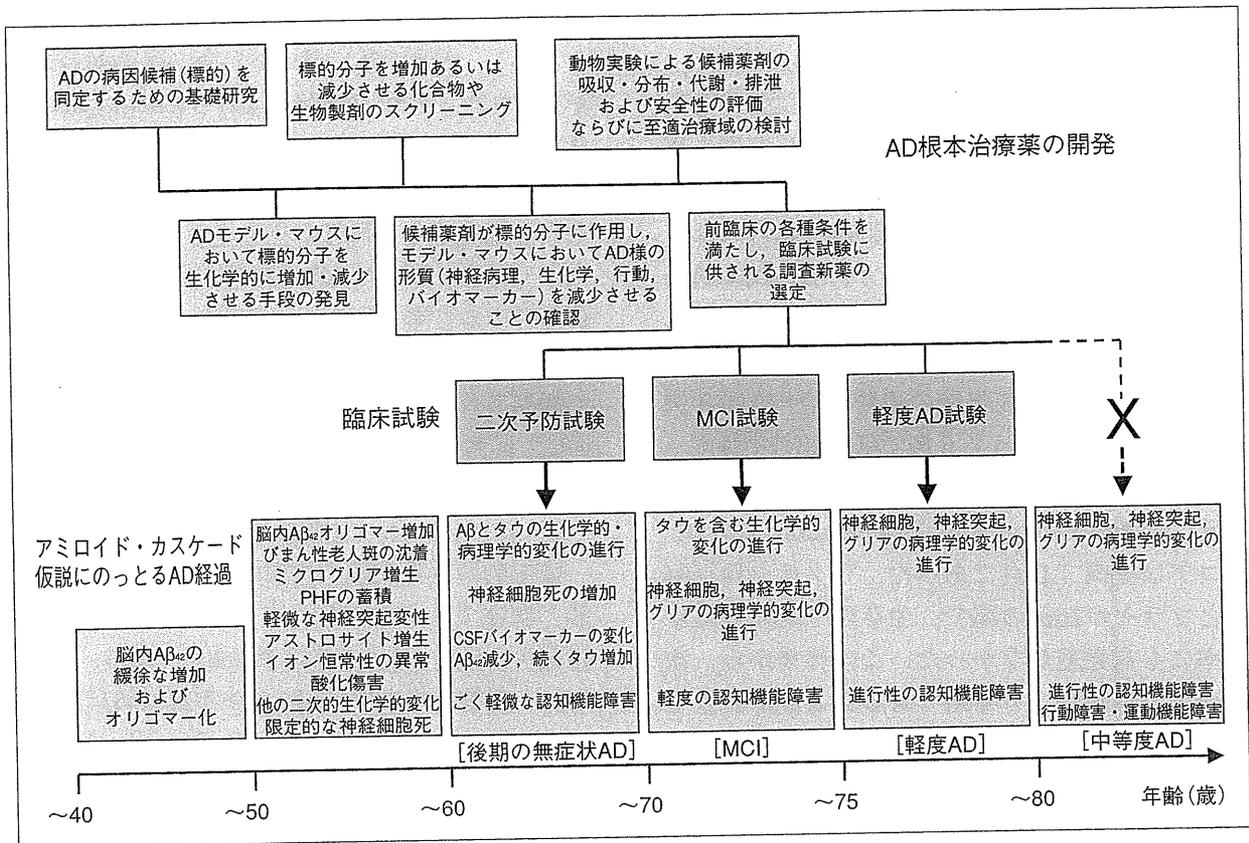


図2 AD根本治療薬の開発とAD進行経過上に想定される臨床試験

AD進行経過は70歳前後でMCIを発症する例を想定し、長期の無症状期を含めて示されている。AD根本治療薬の有効性は、後期の無症状AD, MCI(mild cognitive impairment), および軽度ADを対象に試験されるべきであるが、中等度ADを対象とする試験は推奨されない。CSF：脳脊髄液, PHF：paired helical filaments (文献<sup>2)</sup>より一部改変)

仮説」(Hardyら, 1992年<sup>3)</sup>)が提唱された。その後、APP遺伝子変異がAβ産生総量を増加させるか、凝集性の高いAβ<sub>42</sub>(42個のアミノ酸残基からなるAβ種)の産生比率を増加させることが報告され、アミロイド・カスケード仮説を裏づけた(図1)。

さらに、家族性ADの原因遺伝子としてプレセニリン(presenilin; PS)遺伝子変異が見出され、PSは実にAPPからAβが切り出される際に働くγセクレターゼの触媒成分であることが示された。PS遺伝子変異によってもAβ<sub>42</sub>の産生比率が増加することが明らかになり、また、ADの強力な遺伝的危険因子であるアポリポタンパクEε4(APOEε4)遺伝子にもAβ沈着を増加させる効果が報告された(図1)。これらの知見はいずれもアミロイド・カスケード仮説を強く支持するものであった<sup>2)</sup>。

Aβが神経細胞を障害することを示す組織病理所見として、老人斑周囲の変性神経突起形成があり、変性神経突起内にリン酸化タウタンパク

の蓄積も認められる。近年、アミロイド線維形成の前段階にある可溶性Aβオリゴマーによるシナプス毒性が示され、AβオリゴマーこそAβのtoxic formの本体であるという考えが主流になりつつある<sup>4)5)</sup>。この考えによれば、老人斑はAβオリゴマーの“reservoir”の役割を果たし、老人斑から周囲に拡散したAβオリゴマーによって神経突起やシナプスの障害が引き起こされるのかもしれない<sup>2)</sup>。このように、1992年当初のアミロイド・カスケード仮説はAβオリゴマーに関する知見を取り込んで改変され<sup>4)5)</sup>、最新の病態進行経過が示されている(Selkoe, 2011年<sup>2)</sup>)(図2)。

### Aβを標的とするAD根本治療薬の開発

このように、AD研究ではAβを病因分子として中心に据えた病態仮説が主流であり、AD根本治療の実現を目指してAβを標的とする薬剤開発にしのぎが削られた。

### 1. 能動免疫療法

1999年, A $\beta$ <sub>42</sub>ペプチドによる能動免疫によって, APPを過剰発現するADモデルマウスにおける老人斑形成の予防および, すでに蓄積した老人斑の除去が報告された. 2000年にはモデル動物の認知機能(水迷路試験成績)の改善が報告され, 臨床試験も開始された. ところが<sup>5</sup>, 合成A $\beta$ <sub>42</sub>(AN-1792)投与の第II相試験において患者の6%に脳炎様症状が出現し, 2002年に臨床試験は中止された. 臨床試験6年後の追跡調査<sup>6</sup>では8例の剖検脳が得られ, うち6例で脳内A $\beta$ の中等度~ほぼ完全な除去が観察されたが, これらの症例の死亡前Mini-Mental State Examination (MMSE)スコアは全例で0点であった. ワクチン施行64例とプラセボ16例の間で, 生存率や認知症重症化率にも有意差がなかった. この結果から, 治療介入の時期がより早期である必要性が大きくクローズアップされた<sup>7</sup>. 現在, 脳炎惹起性を回避した能動免疫療法としてACC-001やCAD-106などが開発されている<sup>8</sup>.

### 2. 受動免疫療法

すでに産生された抗体を投与する受動免疫療法では, 抗A $\beta$ ヒト化単クローン抗体であるbapineuzumabの第II相試験結果が2008年に公表された. 投与18カ月後の認知機能評価でAPOE $\epsilon$ 4遺伝子非保有者に限ってbapineuzumab投与の有効性が認められたが, 全体では有効性が認められなかった. 高用量投与とAPOE $\epsilon$ 4遺伝子保有者では血管性浮腫の副作用がより高頻度で出現した<sup>9</sup>. ただし, bapineuzumab投与によってPittsburgh compound B (PiB) アミロイドPET上のA $\beta$ 蓄積の減少や脳脊髄液中タウの減少が認められたことは注目に値する<sup>2</sup>. 現在, 第III相試験に進行している. そのほか, solanezumabも第III相試験に進行している<sup>8</sup>.

### 3. $\beta$ -セクレターゼ阻害薬

A $\beta$ がAPPから切り出される際に, N末端側を $\beta$ -セクレターゼによって, C末端側を $\gamma$ -セクレターゼによって切断される. 両セクレターゼの阻害薬はA $\beta$ の産生を抑制する.  $\beta$ -セクレターゼ阻害薬として現在, CTS-21166などが開発されている<sup>8</sup>.

### 4. $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬

$\gamma$ -セクレターゼの基質はAPPだけではなく, 生

物の発生や分化にかかわるNotchも含まれていることから, APP切断に選択性の高い阻害薬の開発が望まれた. 第III相試験に進行したsemagacestat (LY-450139)の治験は, 2010年に, 実薬群で認知機能障害の進行が有意に高度であったことや皮膚がんを誘発する可能性から中止された<sup>2</sup>. 理由は定かではないが, Notchその他の基質の阻害が関連していると考えられる. ただし, semagacestat投与によって, A $\beta$ の新規産生の低下が脳脊髄液中で観察されたことは注目すべきである<sup>9</sup>. 現在,  $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬としてBMS-708163やNIC5-15などが開発中である<sup>8</sup>.

### 5. $\gamma$ -セクレターゼ調整薬

疫学的に抗炎症薬の長期服用がADリスクの低減に関連することが知られていたが, その後の研究から非ステロイド系抗炎症薬の一部は, Notch切断に影響を与えずにA $\beta$ <sub>42</sub>産生を特異的に阻害する $\gamma$ -セクレターゼ調整薬(モジュレーター)であることが判明した. しかしながら, 治験に至ったFlurizan™ (tarenflurbil, R-flurbiprofen)の第III相試験は, 2008年に不成功に終わった. 阻害力の力価や脳内移行性に問題があった可能性が指摘されている<sup>2</sup>.

### 6. A $\beta$ 凝集阻害薬

AD根本治療薬の先陣を切って第III相試験に進んだAlzhemed™ (tramiprosate, homotaurine)であったが<sup>5</sup>, 2007年に不成功に終わった. 本剤でも脳内移行性の問題が指摘されている<sup>2</sup>. 現在, 金属イオンキレート作用を有するPBT2やELND-005などが開発されている<sup>8</sup>.

## 早期治療介入の必要性和preclinical AD

2007年のAlzhemed™, 2008年のFlurizan™, および2010年のsemagacestatによる第III相試験の相次ぐ不成功, ならびに能動免疫療法による脳内アミロイドの劇的な除去効果と認知機能予後の乖離は, アミロイド・カスケード仮説そのものの真偽にまで影を落とした印象がある. しかし, 同仮説の代表的な推進者の一人であるハーバード大学のSelkoeは最近の総説<sup>2</sup>の中で, 同仮説そのものに対する疑義を一蹴している. すなわち, これら3剤の不成功には薬剤側に相応の理由があったこと, および慢性疾患(たとえばがん, 動

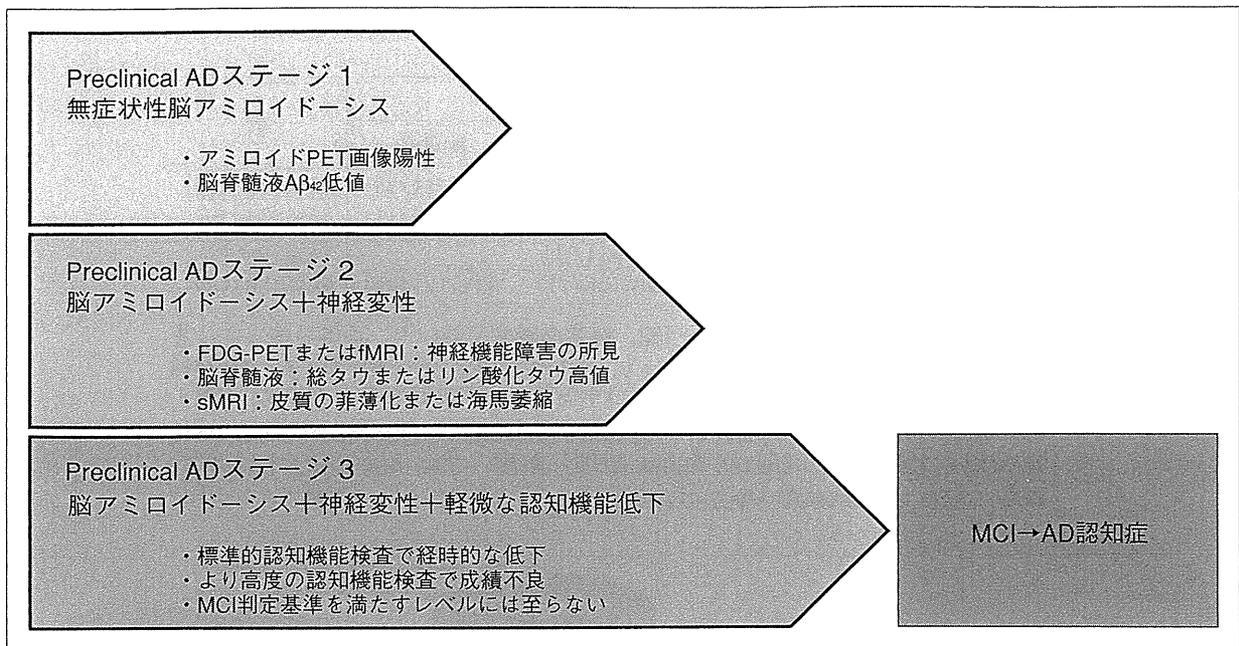


図3 研究目的の“preclinical AD”ステージング判定基準(NIA-AA, 2011)

Preclinical ADステージ1あるいはステージ2からそれ以上の段階に進行しない例があるが、ステージ3に至るとさらにMCIからAD認知症へ進行する可能性が高まる。NIA：National Institute on Aging(米国国立加齢研究所)，AA：Alzheimer’s Association(米国アルツハイマー病協会)，FDG：fluorodeoxyglucose，fMRI：functional MRI，sMRI：structural MRI，MCI：mild cognitive impairment (文献<sup>10)</sup>より)

脈硬化，高血圧，糖尿病)の制圧には早期介入が医学的原則であり，AD臨床試験にもその原則が適用されるべきであることを述べている。

AD研究者の多くは，治療介入の時期が十分に早期であれば，Aβを標的とする薬剤は根本治療薬として有効に作用するという考えに賛同すると思われる。しかし，いったいどの病期まで遡ればよいのかという問題は現時点で予測困難である。Selkoe<sup>2)</sup>は，MMSEスコアが21～26点の範囲にあり，脳脊髄液かアミロイド画像にAD所見が認められる例を対象に最初の臨床試験を行い，有効性と安全性を確認したうえで健忘型のmild cognitive impairment(MCI)例など超早期の対象へ拡大すべきであると述べている(図2)。

最近，National Institute on Aging(米国国立加齢研究所)とAlzheimer’s Association(米国アルツハイマー病協会)により，新しいAD診断基準が提唱され(2011年)，その中に研究用クライテリアとして“preclinical AD”が記載され，3段階のステージング判定基準が示された(図3)<sup>10)</sup>。たとえば，70歳時にMCIを発症し75歳時にMCIからADに移行する症例を考えると，preclinical ADに該当する時期は60歳代と考えられる(図2)<sup>2)</sup>。概

念的には，preclinical ADのステージ3(MCIよりも軽微な認知機能低下がある)にまで臨床試験の対象が拡大される可能性がある。

実際に健常高齢者におけるPiB-アミロイドPET陽性率は，60歳代で約20%，70歳代で約40%，80歳代で約60%ときわめて高率である(表1)<sup>11)</sup>。現時点でpreclinical ADはあくまでADの先制医療の実現を目指す研究目的の概念であり，広く一般高齢者の何割かに「AD予備群」のレッテルを貼るための概念とは異なる，という点は強調されなければならない。

### 多元的アプローチの必要性

AβがADの特徴的な神経病理学的変化と遺伝学的要因に深く関連づけられている以上，Aβの産生と凝集がADの病態生理に果たす役割の重要性は今後も揺らがないであろう。しかし，AβをADの病因の中心に据えた仮説が将来，大きなパラダイム・シフトを迫られる可能性は完全には否定できない。

AD脳の神経細胞における細胞周期制御異常(cell cycle re-entry)の解明で知られるHerrup<sup>12)</sup>は，AD病態カスケードの根源に加齢を置いた“age-based

表 1 健常高齢者におけるアミロイドPET (PiB) 陽性率—加齢とAPOEε4遺伝子の影響—

APOEε4遺伝子 アレル数	年齢			計
	60歳代	70歳代	80歳代	
0	5% (2/41)	28% (14/50)	49% (11/23)	24% (27/114)
1	37% (11/30)	65% (13/20)	91% (10/11)	56% (34/61)
2	67% (4/6)	100% (1/1)	—	71% (5/7)
計	22% (17/77)	39% (28/71)	62% (21/34)	36% (66/182)

J-ADNI+US-ADNI+AIBL, n=182. 健常高齢者において, 加齢に伴って, また, APOEε4遺伝子アレル数増加に伴って, アミロイドPET陽性率が高まる. APOEε4遺伝子が1つあると, 年齢11.8歳分だけアミロイドPET陽性率が高まる. PiB: Pittsburgh compound B, J-ADNI: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, US-ADNI: United States-ADNI, AIBL: The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle study of aging (文献<sup>11)</sup>より引用)

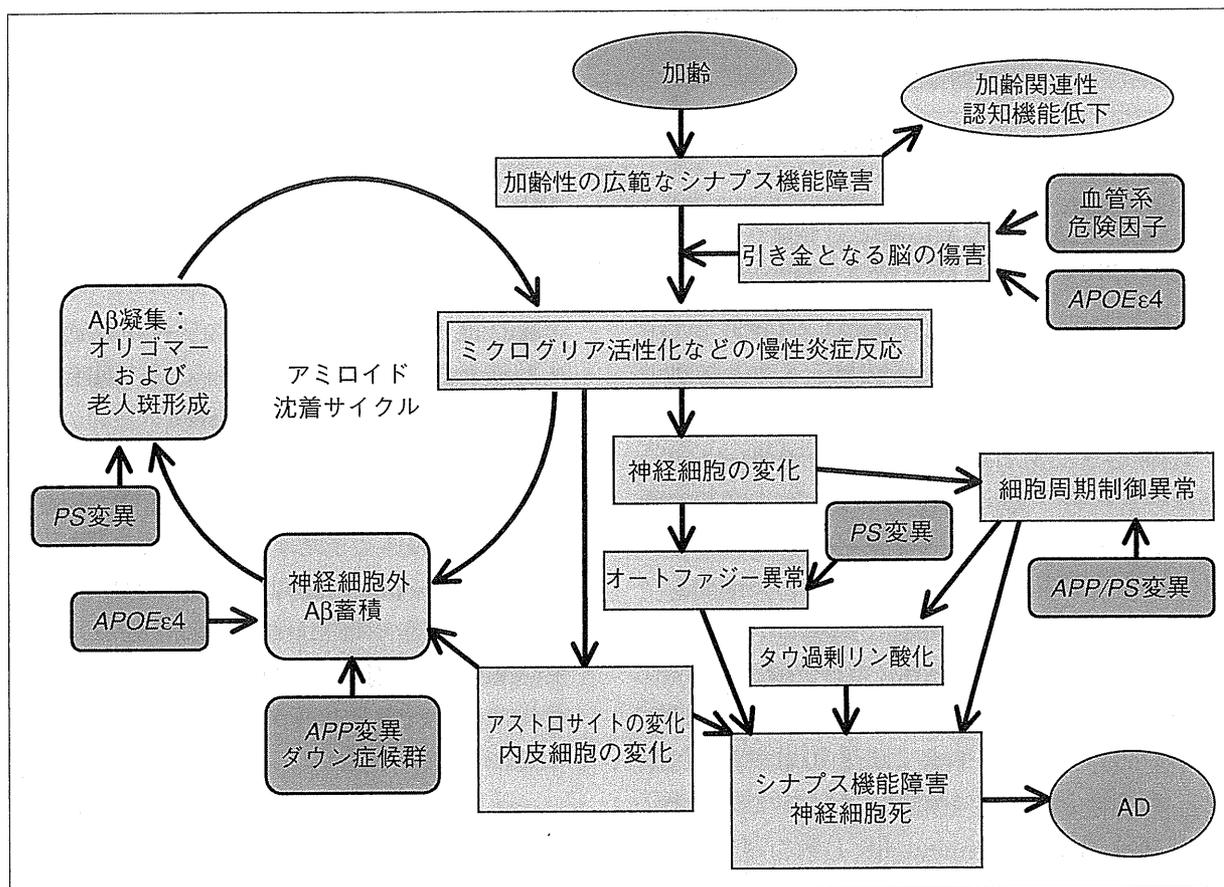


図 4 ADの“age-based hypothesis”

APOE: アポリポタンパク E, APP: アミロイド前駆体タンパク, PS: プレセニリン (文献<sup>12)</sup>より一部改変)

hypothesis”(2010年)を提唱している(図4). すなわち, 加齢性の広範なシナプス機能障害の上にAD危険因子に関連した脳の傷害が引き金として作用し, ミクログリア活性化を中心とする慢性炎症反応が起こる. その下流で脳内の神経細胞, アストロサイト, および内皮細胞に変化が

生じた結果, シナプス機能異常や神経細胞死に至ってADを発症するというものである. この仮説では, アミロイド・カスケードは, 「アミロイド沈着サイクル」として炎症反応によって引き起こされ, また, 炎症反応を増強させるループ状の経路に組み込まれている. もしこの仮説に従っ

てAD根本治療薬を考えるならば、A $\beta$ を標的とする薬剤の効果は限定的であり、慢性炎症、細胞周期制御異常、オートファジー異常、タウの異常などを標的にした薬剤開発が必要になるであろう。

アミロイド・カスケード仮説が正しく、preclinical AD段階から理想的にA $\beta$ を標的とする有効な薬剤を使用できる時が来たとしても、実際の臨床では、A $\beta$ 蓄積より下流に生じる数多くの過程に対する異なる根本治療薬や各種の症候改善薬を組み合わせる必要性が生じるかもしれない。スウェーデン・カロリンスカ研究所のWinbladは、ADの危険因子研究で知られるフィンランドのKivipeltoやAD脳の酸化傷害研究で知られるイタリアのMecocciと共著の総説<sup>8)</sup>で、AD治療薬開発について論じている。彼らは、ADのような複雑な多要因性の疾患に対して、従来の“one protein, one drug, one disease”という公式が成り立つのか疑問であると述べている。

実際に、A $\beta$ 以外を標的とする薬剤の開発も進行しており、タウを標的とした治療薬として、タウリン酸化阻害薬(リチウム, AL-108, NP-12など)やタウ凝集・重合阻害薬Rember<sup>TM</sup>(methylene blue, methylthioninium chloride)などが第II相までの臨床試験で検討されている。特にRember<sup>TM</sup>は第III相試験による検討が待たれている現状である<sup>8)</sup>。また、タウを標的にした免疫療法ははまだ前臨床の段階である。その他AD根本治療薬候補として有望な薬剤に、ミトコンドリア機能改善薬、神経栄養因子、n-3系多価不飽和脂肪酸、抗酸化物質などがあげられるが、これまでに第III相試験まで進行して成功した薬剤はない<sup>8)</sup>。A $\beta$ を標的とする薬剤の開発途上にあっても、これら多方面からの薬剤開発が並行して進むことが期待される。

## 文 献

- 1) Golde TE, Schneider LS, Koo EH. Anti-A $\beta$  therapeutics in Alzheimer's disease : the need for a paradigm shift. *Neuron* 2011 ; 69 : 203-13.
- 2) Selkoe DJ. Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1060-5.
- 3) Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992 ; 256 : 184-5.
- 4) Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002 ; 298 : 789-91.
- 5) Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration : Lessons from the Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 101-12.
- 6) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of A $\beta$ 42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 216-23.
- 7) St George-Hyslop PH, Morris JC. Will anti-amyloid therapies work for Alzheimer's disease? *Lancet* 2008 ; 372 : 180-2.
- 8) Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease : clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 702-16.
- 9) Bateman RJ, Siemers ER, Mawuenyega KG, et al. A  $\gamma$ -secretase inhibitor decreases amyloid- $\beta$  production in the central nervous system. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 48-54.
- 10) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011 ; 7 : 280-92.
- 11) Ishii K, Sakata M, Oda K, et al. Age, APOE e4 and ethnic effect on [C-11]PIB in multinational ADNI studies : direct comparison of J-ADNI, US-ADNI and AIBL data. *Alzheimers Dement* 2011 ; 7 Suppl : S233.
- 12) Herrup K. Reimagining Alzheimer's disease—an age-based hypothesis. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 16755-62.

## ● 予防・管理

## 予防療法の進歩

山梨大学大学院医学工学総合研究部 精神神経医学講座 准教授

布村明彦

## 要旨

近年、アルツハイマー病 (AD) の修正可能な危険因子の解明が進み、生活習慣の改善などによる発症リスク低減の可能性が注目されている。しかし、最近の米国立衛生研究所 (NIH) によるシステマティック・レビューでは、既知の各種 AD 危険因子・防御因子のいずれもエビデンスの質が低いと報告された。現時点で確立された AD 予防法はないが、精神・身体両面の活動性および健康的な生活習慣の維持が推奨されるべきである。

## はじめに

世界一の長寿国である我が国のみならず、全世界でアルツハイマー病 (AD) 患者は今後急速に増加すると予想されており、全世界の患者総数は 2050 年には 2006 年時の約 4 倍に増加して、1 億人を突破すると推計されている。2010 年に AD の発症と進行を共に 1 年遅延させる介入が開始されていれば、2050 年時の患者数を 920 万人減少させられると言う<sup>1)</sup>。

近年、AD を始めとする認知症の危険因子の解明が進み、その中には修正可能な危険因子 (modifiable risk factors) や防御因子 (protective factors) も見いだされてきた。本稿では、AD 予防に関連す

---

キーワード：アルツハイマー病, MCI, 危険因子, 認知症, 予防

るコホート研究や介入試験を概観し、現時点で有望な予防戦略について考察する。

## アルツハイマー病 (AD) の修正可能な危険因子と防御因子

### 1. 生活習慣病

従来、AD の危険因子として、加齢や遺伝的要因 (家族歴、*APOE*  $\epsilon 4$  遺伝子など) が知られていたが、これらは修正困難な因子であり、AD は予防困難と考えられてきた。しかし近年、大規模な前向きコホート研究によって、ありふれた生活習慣病が AD リスクに関連することが相次いで報告された<sup>2)3)</sup>。すべての疫学研究で一致した結果は得られていないが、世界各地で行われたコホート研究によって、肥満、高血圧、糖尿病、および脂質異常症は、それぞれが AD の危険因子であると報告されている (表1)<sup>2~6)</sup>。

AD とこれら生活習慣病の関連で重要なことは、各種生活習慣病の AD 危険因子としての効力が中年期と老年期とは異なる点である。すなわち、肥満、高血圧、糖尿病、および脂質異常症について解析した最近のシステマティック・レビュー<sup>7)</sup>によれば、これらすべてが中年期ではオッズ比が 2.0 ~ 2.3 の範囲で認知症の危険因子となるが、老年期では糖尿病のみがオッズ比 1.6 を示し、肥満、高血圧および脂質異常症はオッズ比 0.8 ~ 1.1 と危険因子としての効力は微弱になるか消失する。他方、老年期では肥満、高血圧および高コレステロール血症が、AD リスクに対してむしろ防御的に作用する可能性を示唆する報告もある<sup>7)</sup>。

### 2. 生活習慣

コホート研究によって、食事、運動、余暇活動、嗜好なども詳しく検討された結果、AD に関連する生活習慣上の危険因子および防御因子が見いだされた (表2)<sup>2)3)5)6)8)</sup>。

すべての疫学研究で一致した結果は得られていないが、食事・栄養に関しては、総カロリーや総脂肪摂取量、各種食品成分 (飽和脂肪酸、トランス型不飽和脂肪酸、葉酸、ビタミンC、ビタミンE、ニコチン酸)、食品 (魚)、食事形態 (地中海食) と AD リスクとの関連性が注目されている。

表1 修正可能なアルツハイマー病 (AD) 危険因子：疾患・病態  
(コホート研究より)

危険因子
生活習慣病
肥満 (中年期)
高血圧 (中年期)
心疾患 (虚血性, 心不全, 心房細動) (老年期)
糖尿病 (中～老年期)
高インスリン血症 (老年期)
脂質異常症 (中年期)
高ホモシステイン血症 (老年期)
神経精神疾患
脳血管障害 (中～老年期)
頭部外傷 (中～老年期)
うつ病 (中～老年期)
心的外傷後ストレス障害 (退役軍人コホート)
その他の病態・変化
低体重 (中年期)
低血圧 (老年期)
視力障害 (老年期)
聴力障害 (老年期)
筋力低下 (老年期)
CRP 高値 (中～老年期)
CRP 以外の血中炎症性タンパク高値 (老年期)
TSH 低値 (中～老年期)

CRP：C反応性タンパク，TSH：甲状腺刺激ホルモン

嗜好についてみると，喫煙は以前の研究では AD の防御因子であると報告されていたが，最近のより大規模な研究では，危険因子の1つとされている。飲酒については適量であれば防御因子になるという報告が多い。最初にワインで予防効果が報告されポリフェノールとの関連性が注目されたが，アルコールの種類にかかわらず有効という報告もある。

さらに近年，AD を含む認知症予防において最も注目されていることは，運動や認知刺激をもたらす活動の効果である。週に3回以上の運動習慣や，1日2マイル以上の歩行運動，読書やチェス・ゲームなど認知活動，および楽器の演奏やダンスなど，運動と認知活動を組み合わせた余暇活動が，いずれも AD の防御因子であることが報告さ

表2 修正可能なアルツハイマー病 (AD) 危険因子/防御因子：心理・生活習慣・環境要因 (コホート研究より)

危険因子	防御因子
心理・性格要因 孤独感 心理的苦痛の感じやすさ 中年期の心理的ストレス 社会的要因 低教育歴 未婚・単身 運動・嗜好 運動不足 喫煙 環境要因 飲料水中の高濃度アルミニウム 職業上の殺虫剤曝露 職業上の超低周波電磁波曝露 食事・栄養要因 高カロリー摂取 高脂肪摂取 飽和脂肪酸の高摂取 トランス型不飽和脂肪酸の高摂取 葉酸の低摂取・欠乏 ビタミンEの低摂取・欠乏 ニコチン酸の低摂取・欠乏	心理・性格要因 実直さ 高い人生の目的意識 運動・余暇活動・嗜好 適度な運動 認知刺激を伴う余暇活動 適量飲酒 コーヒー飲用 食事・栄養要因 地中海食 魚 (n-3 系多価不飽和脂肪酸) の高摂取 葉酸高摂取 食品由来のビタミン C 高摂取 食品由来のビタミン E 高摂取 ビタミン C・ビタミン E サプリメント併用*

\*：1日 400 IU 以上のビタミン E 長期摂取に健康障害の警告がある。

れている。

個々の AD 危険因子のオッズ比はたかだか 2 前後であるが<sup>2)5-8)</sup>、複数の危険因子が重なった場合に認知症リスクが明らかに増大するという指摘は、注目すべきである。Luchsinger ら<sup>9)</sup> は、1,138 人の高齢者 (平均 76.2 歳) を平均 5.5 年間追跡し、糖尿病、高血圧、心疾患、および喫煙のうち 3 者以上を有する場合、これらが 1 つもない場合に比べて、AD のリスクが 3.4 倍高くなると報告している。AD では、脳の病理学的変化や代謝性変化が発症に数 10 年間先行すると考えられており (“preclinical AD”)<sup>10)</sup>、より早期の年代から危険因子を多角的に修正することが、予防上有効と考えられる。

## アルツハイマー病 (AD) 予防の介入試験

### 1. 薬理的介入

基礎的実験研究や観察的疫学研究から、ホルモン補充療法、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)、および脂質異常症治療薬スタチンの認知症予防効果が大きいと期待されていた。しかし、無作為化比較対照試験 (RCT) の結果をみると、高齢女性を対象にしたホルモン補充療法では逆に認知症リスクの増加が認められ、また、AD 家族歴保有者や軽度認知機能障害 (MCI) に対する NSAIDs 投与、あるいは血管系ハイリスク群に対するスタチン投与による認知症リスクの減少は認められなかった (表 3)。他方、血管系ハイリスク群に対する降圧薬投与の RCT の中には、認知症リスクの減少が認められた試験がある (表 3)<sup>611)</sup>。

AD 治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEIs) を MCI に対して投与した RCT では、ドネペジルの 36 ヶ月間投与、ガランタミンの 24 ヶ月間投与、およびリバスチグミンの 36 ~ 48 ヶ月間投与は、いずれも認知症への進展を抑制しなかった。また、ビタミン E やイチョウ葉抽出物を MCI に対して投与した RCT でも、認知症への進展抑制効果は認められなかった (表 3)。

以上のように、現時点では、RCT で認知症予防に有効性が認められた薬物療法は、血管系ハイリスク群に対する降圧療法のみである。しかし、薬剤の選択や用量、あるいは対象の年齢層にはさらなる検討の余地がある。例えば、ホルモン補充療法では、閉経直後から投与が開始された場合、老年期を対象にした RCT とは結果が異なるかも知れない<sup>12)</sup>。また、中年期の高コレステロール血症は認知症の危険因子であるが、老年期では逆にコレステロール値が高いほど認知症リスクが減少するという報告もあり、対象の年齢層が異なれば、脂質異常症治療薬の RCT の結果も異なる可能性がある。また、MCI に対する ChEIs 投与では、APOE $\epsilon$ 4 保有者、うつ症状を伴う症例、あるいは女性に限っては、認知症への進展リスクを一定期間低減させうることが示されている (表 3)。今後、対象の年齢、性、遺伝的背景などを考慮した介入の詳細な検討が望まれる。

表3 認知症予防の薬理学的介入研究 (RCT)

介入	対象 (人数 / 追跡期間)	目的の病態	結果	報告 (年)
ホルモン補充療法	65 歳以上女性 (4,532 人, 4.1 年)	認知症 MCI	エストロゲンとプロゲステンの併用投与が, 認知症リスクを増加 (HR=2.05). MCI リスクには影響しない (HR=1.07).	WHIMS 試験 Shumaker ら (2003)
	65~79 歳女性 (2,947 人, 5 年以上)	認知症 MCI	エストロゲン単独投与は, 認知症リスクを有意ではないが増加させる傾向あり (HR=1.49). MCI リスクと認知症リスクを合計すると有意に増加 (HR=1.38).	WHIMS 試験 Shumaker ら (2004)
非ステロイド系 抗炎症薬 (NSAIDs)	70 歳以上で, 家族歴から AD のリスクが高いと考え られる高齢者 (2,528 人, 3 年)	AD	非選択的 NSAID ナプロキセンまたは COX-2 選択的阻害薬セレコキシブ投与. 心血管系副作用との関連性から試験中止. 中止時点で AD リスクの HR はナプロキセン 2.35, セレコキシブ 1.99 で, ナプロキセンで有意ではないが AD リスクを増加させる傾向あり.	ADAPT 試験 ADAPT Research Group (2007)
	65 歳以上の amnesic MCI (1,457 人, 4 年)	AD	COX-2 選択的阻害薬 rofecoxib 投与は, MCI から AD への進展率増加 (HR=1.46).	Rofecoxib Protocol 078 試験 Thal ら (2005)
	50 歳以上の無症候性動脈 硬化保持者 (3,350 人, 5 年)	認知機能低下	低用量アスピリン投与は, 認知機能維持に有意な効果なし.	AAA 試験 Price ら (2008)
降圧薬	60 歳以上の収縮期高血圧 患者 (4,736 人, 4.5 年)	認知症	サイアザイド系利尿薬 chlorthalidone (±β遮断薬アテノロールまたは末梢性交感神経抑制薬レセルピン) 投与は, 認知症リスクに有意な効果なし.	SHEP 試験 Di Bari ら (2001)
	60 歳以上の収縮期高血圧 患者 (2,902 人, 3.9 年)	認知症 (3 分の 2 は AD)	カルシウム拮抗薬ニトレンジピン (±ACE 阻害薬エナラプリル ± サイアザイド系利尿薬ヒドロクロロチアジド) 投与が, 認知症リスクを 55% 減少.	Syst-Eur 試験 Forette ら (2002)

介入	対象 (人数 / 追跡期間)	目的の病態	結果	報告 (年)
	30 歳以上で、5 年以内に脳卒中または TIA の既往がある症例 (6,105 人, 3.9 年)	認知症	ACE 阻害薬ペリンドプリル投与が、脳血管障害再発に伴う認知症リスクを 34% 減少 (実薬・プラセボ両群に必要時、降圧利尿薬インダバミド併用可)。	PROGRESS 試験 Tzourio ら (2003)
	70 ~ 89 歳の軽 ~ 中等症高血圧患者 (4,964 人, 3.7 年)	認知症	ARB カンデサルタン投与は、認知症リスクに有意な効果なし。ただし、MMSE24 ~ 28 点の群で得点低下を抑制。	SCOPE 試験 Skoog ら (2005)
	80 歳以上の収縮期高血圧患者 (3,336 人, 2.2 年)	認知症	降圧利尿薬インダバミド (± ACE 阻害薬ペリンドプリル) 投与は、認知症リスクに有意な効果なし。SHEP, Syst-Eur, PROGRESS 試験と統合すると、認知症リスクを 13% 減少。	HYVET-COG 試験 Peters ら (2008)
脂質異常症治療薬 (スタチン)	40~80 歳の冠動脈疾患、閉塞性動脈疾患、または糖尿病患者 (20,536 人, 5 年)	認知症 認知機能低下	シンバスタチン投与は、認知症リスクおよび認知機能維持に有意な効果なし。	HPS 試験 Heart Protection Study Collaborative Group (2002)
	70~82 歳の血管系疾患の既往または危険因子を有する高齢者 (5,804 人, 3.2 年)	認知機能低下	プラバスタチン投与は、認知機能維持に有意な効果なし。	PROSPER 試験 Shepherd ら (2002)
2 型糖尿病治療薬	55 歳以上の 2 型糖尿病患者 (11,140 人, 5 年)	認知症 認知機能低下	スルフォニル尿素系薬グリクラジド (± ビグアナイド系薬メトホルミン、チアゾリジンジオン系薬、α グルコシダーゼ阻害薬アカルボース or インスリン) 投与は、認知機能維持または認知症リスクに有意な効果なし。	ADVANCE 試験 ADVANCE Collaborative Group (2008 年)

(次頁に続く)

介入	対象 (人数 / 追跡期間)	目的の病態	結果	報告 (年)
コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEIs)	55~90 歳の amnesic MCI (769 人, 3 年)	AD	ドネペジル投与は, 12 ヶ月後まで MCI から AD への進展抑制 (HR=0.42). しかし, 36 ヶ月後の時点では効果なし (HR=0.80). APOE $\epsilon$ 4 遺伝子保有者に限れば, 36 ヶ月後まで AD への進展抑制効果あり (HR=0.66). また, 抑うつ症状を伴う MCI では 2.2 年まで AD への進展抑制効果あり.	ADCS 試験 Petersen ら (2005) Lu ら (2009)
	50 歳以上の amnesic MCI (2,048 人, 2 年)	認知症 AD	ガラタミン投与は, 24 ヶ月後の時点で MCI から AD への進展抑制効果なし (進展率: GAL-INT-11 では実薬群 13%, プラセボ群 18%; GAL-INT-18 では実薬群 17%, プラセボ群 21%). 全認知症への進展抑制効果もなし.	GAL-INT-11 / 18 試験 DeKosky (2004) Winblad (2004) Winblad ら (2008)
	55~85 歳の amnesic MCI (1,018 人, 3~4 年)	AD	リバスチグミン投与は, 36~48 ヶ月後の時点で MCI から AD への進展抑制効果なし (HR=0.85). 女性に限れば, AD への進展抑制効果あり (HR=0.68).	InDDEX 試験 Feldman ら (2007) Ferris ら (2009)
抗酸化ビタミン	40~80 歳の冠動脈疾患, 閉塞性動脈疾患, または糖尿病患者 (20,536 人, 5 年)	認知機能低下	ビタミン E (600 mg / 日) + ビタミン C (250 mg / 日) + $\beta$ カロテン (20 mg / 日) 投与は, 認知機能維持に有意な効果なし.	HPS 試験 Heart Protection Study Collaborative Group (2002)
	55~90 歳の amnesic MCI (769 人, 3 年)	AD	ビタミン E (1,000 IU 2 $\times$ / 日) 投与は, MCI から AD への進展抑制効果なし (HR=1.02).	ADCS 試験 Petersen ら (2005)
	70~81 歳の認知機能正常女性 (13,807 人, 9 年)	認知機能低下	ビタミン E (600 IU / 隔日) 長期投与は, 認知機能維持に有意な効果なし.	The Women's Health 試験 Kang ら (2006)

介入	対象 (人数 / 追跡期間)	目的の病態	結果	報告 (年)
葉酸±ビタミンB群	65歳以上で血漿ホモシステイン $\geq 13\mu\text{mol/L}$ (276人, 2年)	認知機能低下	葉酸 (1000 $\mu\text{g}$ /日)+ビタミンB <sub>6</sub> (10mg/日)+ ビタミンB <sub>12</sub> (500 $\mu\text{g}$ /日)投与は, 認知機能維持に有意な効果なし.	McMahonら (2006)
	50~70歳で血漿ホモシステイン $\geq 13\mu\text{mol/L}$ , ビタミンB <sub>12</sub> 正常 (818人, 3年)	認知機能低下	葉酸 (800 $\mu\text{g}$ /日)投与は, 一部の認知機能(記憶, 情報処理速度, 感覚運動速度)の維持に有効である.	FACIT試験 Durgaら (2007)
	65歳以上女性で心血管系疾患または複数の心血管系危険因子あり (5,442人, 5.4年)	認知機能低下	葉酸 (2.5mg/日)+ビタミンB <sub>6</sub> (50mg/日)+ ビタミンB <sub>12</sub> (1mg/日)投与は, 認知機能維持に有意な効果なし.	WAFAC試験 Kangら (2008)
n-3系多価不飽和脂肪酸	70~79歳の認知機能正常高齢者 (867人, 2年)	認知機能低下	エイコサペンタエン酸 (200mg/日)+ドコサヘキサエン酸 (500mg/日)投与は, 認知機能維持に有意な効果なし.	OPAL試験 Dangourら (2010)
イチョウ葉抽出物	75歳以上の認知機能正常高齢者またはMCI (3,069人, 6.1年)	認知症 AD 認知機能低下	イチョウ葉抽出物 (120mg 2 $\times$ /日)投与は, 正常高齢者から全認知症 (HR=1.05) またはAD (HR=1.13) への進展抑制効果なし. MCIから全認知症 (HR=1.13) またはAD (HR=1.10) への進展抑制効果もなし. 正常高齢者またはMCIの認知機能維持にも有意な効果なし.	GEM試験 DeKoskyら (2008) Snitzら (2009)

略語：巻末の「今号の略語」参照

## 2. 非薬理的介入

AD 予防の非薬理的介入の有効性について、RCT による証明はこれまでほとんどなかった。しかし、最近、運動介入の RCT が施行され、その有効性が報告された。Lautenschlager ら<sup>13)</sup> は、50 歳以上の自覚的記憶障害あるいは MCI を有する成人 170 人を対象に 6 ヶ月間の運動プログラムによる介入（歩行などの軽い運動を 1 回 50 分間、週に 3 セッション施行）を試験した。対照群には運動を除いた生活指導のみを行った結果、介入終了時（6 ヶ月後）および 18 ヶ月後の両時点で、介入群の認知機能が優っていた。また、Erickson ら<sup>14)</sup> は、120 人の健常高齢者を有酸素歩行運動を行う介入群とストレッチ運動を行う対照群に分け、1 年間の介入を行った。介入群で空間記憶の改善、ならびに海馬容積増加および関連する血清脳由来神経栄養因子 (BDNF) の増加が認められた。

認知訓練の RCT について、1970～2007 年に報告された 36 試験を解析した最新の Cochrane Database Systematic Review<sup>15)</sup> では、健常高齢者および MCI に対して有効性のエビデンスは乏しい、と報告されている。カロリー制限<sup>16)</sup> や低グリセミックインデックス (GI) 食摂取<sup>17)</sup> の RCT も、今後注目されるかも知れない。

### 米国立衛生研究所 (NIH) 最先端科学会議の総括評価

最近、米国 NIH 最先端科学会議の専門委員会は、AD の危険因子に関する既報のシステマティック・レビューの結果を公表した（表 4）<sup>18)</sup>。AD リスク増加と関連するのは、糖尿病、中年期の脂質異常症、および現在の喫煙であり、AD リスク低下と関連するのは地中海食、葉酸摂取、適量飲酒、認知活動、および運動であるが、いずれもエビデンスの質は低く確実とは言えない、と報告されている。この結果は、現時点で既知の諸因子と AD リスクの関連性が不確実であるというだけで、関連性が否定されたわけではない。より確実な結論が得られるまで、精神・身体両面における活動性、および健康的な生活習慣を維持することが推奨されるべきである<sup>3)</sup>。

表 4 米国立衛生研究所 (NIH) 最先端科学会議\*によるアルツハイマー病 (AD) 危険因子の総括評価 (2011) (文献<sup>18)</sup>より引用改変)

解析対象	英語論文ソース	MEDLINE Cochrane Database of Systematic Reviews
	期間	1984 年から 2009 年 10 月まで
	研究対象	年齢：50 歳以上 追跡期間：2 年間以上 診断基準：よく受け入れられた AD 診断基準使用 規模：コホート研究では 300 人以上 RCT では 50 人以上
結果	AD 危険因子	糖尿病, 中年期の脂質異常症, 現在の喫煙
	AD 防御因子	地中海食, 葉酸摂取, 適量飲酒, 認知活動, 運動
	エビデンスの質	低い
結論	現時点で AD の修正可能な危険因子はいずれも確証が乏しい	

\* : National Institute of Health State-of-the-Science Conference

## アミロイドを標的とする治療薬 —根本治療薬から予防薬へ—

脳内のアミロイド  $\beta$  タンパク ( $A\beta$ ) 異常蓄積・凝集が神経細胞毒性を発揮することによって認知症を引き起すというアミロイドカスケード仮説は, AD の病態仮説として一般に受け入れられている. 実際に, 脳のアミロイドイメージングによる診断法の開発や,  $A\beta$  をターゲットにした治療薬 (産生阻害薬, 凝集阻害薬, 分解促進薬, 免疫療法など) の開発が進行している.

最近結果が判明した  $A\beta$  をターゲットにした抗 AD 薬の第 III 相試験では,  $A\beta$  産生阻害薬 ( $\gamma$  セクレターゼ阻害薬 / 調整薬) である tarenflurbil および semagacestat, ならびに  $A\beta$  凝集阻害薬である tramiprosate は, いずれも有効性が認められなかった. また,  $A\beta$  免疫療法では, 第 II 相試験中に髄膜脳炎の発生のために中止された  $A\beta$  能動ワクチン AN-1792 接種患者の追跡・剖検が行われた結果, 脳の  $A\beta$  蓄積の顕著な減少が観察される一方で, 認知機能改善効果は認められなかった<sup>19)</sup>. この報告に対して,  $A\beta$  をターゲットにした薬剤は,

AD 発症後の治療薬としてよりも、発症前の予防投与の有効性が期待されるといふ論評がある<sup>20)</sup>。今後、 $A\beta$  をターゲットにした薬理的介入は、“preclinical AD”<sup>10)</sup> を対象とする先制医療 (preemptive medicine) として、AD 予防法開発上の最有力候補に位置づけられるかも知れない。

#### おわりに

AD の予防上、修正可能な危険因子や防御因子が報告され、個人が AD リスクを小さくできる可能性が示唆されているが、各種因子のエビデンスの質はいまだに低いと言わざるをえない。今後、大規模かつ長期のコホート研究や介入試験によるデータ集積が不可欠であるが、全世界で AD 患者は増え続けており、確証が得られるまで手をこまねているわけにはいかない。生涯を通じた認知刺激、中年期以降の生活習慣病の予防と治療、適度な運動習慣、望ましい食事習慣など、誰もが手をつけられる諸因子に多角的に取り組むことが推奨される<sup>3)</sup>。MCI 発症後にいかなる介入が有効かについては、薬理的介入、非薬理的介入の両面から、今後さらに詳細に検討される必要がある。

#### 文 献

- 1) Brookmeyer R, et al: Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 3 (3): 186-191, 2007.
- 2) Casserly I, et al: Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 363 (9415): 1139-1146, 2004.
- 3) Middleton L E, et al: Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol* 66 (10): 1210-1215, 2009.
- 4) Duron E, et al: Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 4 (2): 363-381, 2008.
- 5) Jedrziewski M K, et al: Lowering the risk of Alzheimer's disease: evidence-based practices emerge from new research. *Alzheimers Dement* 1 (2): 152-160, 2005.
- 6) Scalco M Z, et al: Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence. *Can Fam Physician* 52: 200-207, 2006.
- 7) Kloppenborg R P, et al: Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 585 (1): 97-108, 2008.

- 8) Luchsinger J A, et al: Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 3 (10): 579-587, 2004.
- 9) Luchsinger J A, et al: Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 65 (4): 545-551, 2005.
- 10) Sperling R A, et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 (3): 280-292, 2011.
- 11) Ligthart S A, et al: Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag* 6: 775-785, 2010.
- 12) Whitmer R A, et al: Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 69 (1): 163-169, 2011.
- 13) Lautenschlager N T, et al: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 300 (9): 1027-1037, 2008.
- 14) Erickson K I, et al: Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 (7): 3017-3022, 2011.
- 15) Martin M, et al: Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (1): CD006220, 2011.
- 16) Witte A V, et al: Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 (4): 1255-1260, 2009.
- 17) Bayer-Carter J L, et al: Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 68 (6): 743-752, 2011.
- 18) Daviglus M L, et al: Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch Neurol* 2011 [Epub ahead of print]
- 19) Holmes C, et al: Long-term effects of A $\beta$ 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372 (9634): 216-223, 2008.
- 20) St George-Hyslop P H, et al: Will anti-amyloid therapies work for Alzheimer's disease? *Lancet* 372 (9634): 180-182, 2008.

---

## Advances and Challenges in the Prevention of Alzheimer's Disease

Akihiko Nunomura

Department of Neuropsychiatry, Interdisciplinary Graduate School  
of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

## Two cases of dementias with motor neuron disease evaluated by Pittsburgh compound B-positron emission tomography

Yoshihiro Yamakawa · Hiroyuki Shimada · Suzuka Ataka · Akiko Tamura · Hideki Masaki · Hiroshi Naka · Tsuyoshi Tsutada · Aki Nakanishi · Susumu Shiomi · Yasuyoshi Watanabe · Takami Miki

Received: 1 August 2010 / Accepted: 11 January 2011 / Published online: 5 February 2011  
© Springer-Verlag 2011

**Abstract** We described the cases of two patients with dementia associated with motor neuron disease, the former with frontotemporal dementia (FTD) and the latter with Alzheimer's disease (AD), studied by the Pittsburgh compound B-positron emission tomography (PIB-PET). In the FTD patient, the PIB-PET revealed no amyloid accumulation in the cortex, whilst in the AD patient showed amyloid accumulation mainly in the frontal, parietal and lateral temporal lobes, besides the posterior cingulate gyrus and the precuneus. Thus, PIB-PET might facilitate the discrimination of different proteinopathies that cause neurodegenerative diseases, as dementia associated with ALS.

**Keywords** Pittsburgh compound B (PIB) · Amyotrophic lateral sclerosis · Alzheimer disease · Frontotemporal dementia · Motor neuron disease

### Introduction

Some motor neuron diseases (MNDs) are accompanied by cognitive impairment and occasionally confused with Alzheimer's disease (AD). Frontotemporal dementia (FTD) can occur clinically in patients with MND in approximately 2% of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) cases; this condition is called as FTD-MND [1]. On the other hand, some studies suggest that from one-third to half of the ALS patients have some types of cognitive impairments, including AD, throughout the clinical course, and many studies have indicated an overlap between ALS and cognitive impairment [2].

It has been reported that FDG-PET is useful for the differential diagnosis of several types of dementia, especially AD and FTD. Recently, Pittsburgh compound B-positron emission tomography (PIB-PET) has been used to evaluate the degree of amyloid accumulation in the brain. In general, AD is characterized by the accumulation of amyloid in the cortex of the frontal, parietal, and lateral temporal lobes, whereas this type of accumulation is not specific for FTD. Therefore, the evaluation of the cortex using PIB-PET could help us to understand the origin of the cognitive impairment.

We conducted PIB-PET study in two cases of dementia associated with MND to confirm the clinical significance of the PET study.

### Case report

#### Case report 1

A 61-year-old man presented with cognitive impairment with muscle atrophy and muscle weakness of the first

---

Y. Yamakawa · H. Shimada (✉) · S. Ataka · A. Tamura · H. Naka · T. Tsutada · T. Miki  
Department of Geriatric Medicine and Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545-8586, Japan  
e-mail: h.shimada@med.osaka-cu.ac.jp

S. Shiomi  
Department of Nuclear Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

H. Masaki · A. Nakanishi  
Kosai-in Hospital, Osaka, Japan

Y. Watanabe  
RIKEN Center for Molecular Imaging Science, Kobe, Japan

Y. Watanabe  
Department of Physiology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan