

松田博史	VSRAD-DARTELを含む高次脳機能障害の画像診断：特に認知症、ADの早期発見に向けて III.画像統計ソフトを知る－入手方法、特徴、有用性、課題。	INNERVISION	26	29-32	2011
松田博史	アルツハイマー病のMRI診断支援ソフトウェアVSRAD®.	JAMIT News Letter	4	11-12	2011
松田博史	アルツハイマー病のMRI診断、特集 パーキンソン病とアルツハイマー病の画像診断.	Rad Fan	9	50-52	2011
松田博史	Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD)の臨床的有用性	Dementia Japan	25	40-46	2011
松田博史	新しい脳血流測定法: Arterial spin labeling	法.循環器内科	89	475-479	2011
松田博史	認知症のCT/MRI-VSRADを中心に	MEDICAL REHABILITATION	89	116-122	2011
松田博史	認知症の画像診断、臨床と研究		88	674-680	2011
松田博史	認知症診断における統計画像（前編）	MRIのVSRAD解析、PET journal	14	29-3	2011
松田博史	認知症のMRI診断.	総合臨床	60	1878-1882	2011
松田博史	MRIを用いた脳萎縮の定量法	日本臨床増刊号,認知症学	(上)	509-514	2011
今林悦子、松田博史	PET/MRIの動向	RadFan	9	70-72	2011
松田博史	Imaging Medicine Innovation	認知症画像	58	10-15	2011
加藤隆司, 山田貴史, 藤原 謙, 伊藤健吾	FDG-PETによる認知症診断: 3D-SSPとAD t-sum. 特集2: 認知症診断における統計画像	PETジャーナル2011	Summer(14)	123-25	2011
伊藤健吾	認知症の未病に迫る－アルツハイマー病画像診断の進歩	未病と抗老化	20	34-38	2011

伊藤健吾、川嶋将司、加藤隆司	アミロイドイメージングの最近の知見と将来展望	Rad Fan	9(11)	59-61	2011
舞草伯秀、山下典生、田中健一郎、佐藤典子、岩坪威	多施設臨床研究管理システムの開発と有効性—J-ADNI 臨床研究における事例	Medical Imaging Technology	30	90-102	2012
Yasuhiko Ikari, Tomoyuki Nishio, Yoko Makris, Yukari Miyashita, Kengo Ito, Robert A. Koeppe, Michio Senda	Head motion evaluation and correction for PET scans with 18F-FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multi-center study.	Annals Nuclear Medicine	26	535-44	2012
Mizuno S, Iijima R, Ogishima S, Kikuchi M, Matsuoka Y, Ghosh S, Miyamoto T, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H.	AlzPathway: a comprehensive map of signaling pathways of Alzheimer's disease.	BMC Syst Biol.	3	52	2012
Ogishima S, Mizuno S, Kikuchi M, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H, Nakaya J.	A map of Alzheimer disease signalling pathways: a hope for drug target discovery.	Clin Pharmacol Ther	93	399-401	2013
Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N,	SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians.	PLoS One.	8	e58618	2013

<p>Mattsson N, CSF biomarker Andreasson U, variability in the Persson S, Alzheimer's Carrillo MC, Association quality Collins S, control program. Chalbot S, Cutler N, Dufour-Rainfray D, Fagan AM, Heegaard NH, Robin Hsiung GY, Hyman B, Iqbal K, Lachno DR, Lleó A, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parchi P, Regeniter A, Rissman R, Rosenmann H, Sancesario G, Schröder J, Shaw LM, Teunissen CE, Trojanowski JQ, Vanderstichele H, Vandijck M, Verbeek MM, Zetterberg H, Blennow K, Käser SA; Alzheimer's Association QC Program Work Group.</p>	<p>Alzheimers Dement.</p>	<p>9</p>	<p>251-261</p>	<p>2013</p>
<p>Ikeda M, Yonemura K, Kakuda S, Tashiro Y, Fujita Y, Takai E, Hashimoto Y, Makioka K, Furuta N, Ishiguro K, Maruki R, Yoshida J, Miyaguchi O, Tsukie T, Kuwano R, Yamazaki T, Yamaguchi H, Amari M, Takatama M, Harigaya Y, Okamoto K</p>	<p>Cerebrospinal fluid levels of phosphorylated tau and Aβ 1-38/Aβ 1-40/Aβ 1-42 in Alzheimer's disease with PS1 mutations</p>	<p>Amyloid.</p>	<p>In print</p>	<p>2013</p>

Wen Y, Miyashita A, Kitamura N, Tsukie T, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamaguchi H, Akazawa K, Ihara Y, Kuwano R; and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis	Acta Neurol. Belg.	35	387-394	2013
岩坪威	アルツハイマー病診断ガイドラインの改定をめぐって	Cognition Dementia	11	190-191	2012
井原涼子、岩田淳、岩坪威	翻訳と解説 アルツハイマー病の発症前段階の定義に向けて	Cognition Dementia	11	212-230	2012
Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH	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	280-292	2011
Iwatsubo T	Japanese ADNI: present status and future.	Alzheimer's and Dementia	6	297-299	2010

Arai H, <i>Okamura N,</i> <i>Furukawa K,</i> <i>Kudo Y</i> et al.	Geriatric medicine, Japanese ADNI and biomarker development. Review.	Tohoku J. Exp. Med.	221	87-95	2010
Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, Adachi K, Ohtsuka C, Terayama Y, Hosono T, Takahashi S, Wakita H, Jung CG, Komano H, Michikawa M.	Homocysteine, another risk factor for Alzheimer disease, impairs apolipoprotein E3 function.	J Biol Chem.	285	38382-382 88	2010
杉下和行、杉下守弘	認知症評価における認知 機能テストの問題点	医学のあゆみ	235	633-637	2010
Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Seto A, Ito K, Kikuta D, Yamada M, Shimano Y, Sato N.	Evaluation of both perfusion and atrophy in multiple system atrophy of the cerebellar type using brain SPECT alone.	BMC medical imaging	10	17	2010
Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H Yanai K.	Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [11C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.	Dement Geriatr Cogn Disord	30 (2)	101-111	2010

<p>Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S, Tokumaru AM, Ishii K, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Miyashita A, Kuwano R, Nakashima K, Murayama S.</p>	<p>Neuropathological Asymmetry in Argyrophilic Grain Disease.</p>	<p>J Neuropathol Exp Neurol.</p>	<p>69</p>	<p>737-744</p>	<p>2010</p>
--	---	--------------------------------------	-----------	----------------	-------------

翻訳と解説

アルツハイマー病の発症前段階の定義に向けて

—米国国立老化研究所/アルツハイマー病協会

アルツハイマー病診断ガイドライン作成ワークグループからの提言

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* 7 : 280-292, 2011

東京大学医学部附属病院神経内科 /
早期・探索的臨床試験拠点

Ryoko Ihara

井原涼子

東京大学医学部附属病院
分子脳病態科学講座特任准教授

Atsushi Iwata

岩田 淳

東京大学大学院医学系研究科
神経病理学分野教授

Takeshi Iwatsubo

岩坪 威

翻 訳

Key words

- 前発症期アルツハイマー病
- バイオマーカー
- アミロイド
- 神経変性
- 予防

要 旨

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の病態生理学的過程は、ADによる認知症(AD dementia)の診断の下される何年も前から始まっていると考えられる。この長い「発症前」段階は治療介入にとって重要な機会をもたらす可能性があるが、そのためにはADの段階的な病理学的進行過程と臨床症状の出現との関係をさらに明らかにする必要がある。そこで米国国立老化研究所(NIA)とアルツハイマー病協会(AA)は、バイオマーカー、疫学のおよび神経心理学的なエビデンスを見直し、認知機能が「正常」な状態から軽度認知障害やAD dementiaに進行する危険性を最もよく予測する因子を定義するための提言を行う目的で国際的ワークグループを招集した。われわれは現在までに普及している科学的エ

ビデンスに基づき、縦断的臨床研究に沿ってこれらのモデルを評価し改良するための、概念的な枠組みと作業のための研究基準を提案する。これらの提言は専ら研究目的に意図されており、現時点では臨床的利用の含意は全くない。この提言が前発症期ADの研究を発展させるための共通の解釈を提供し、究極的には、なんらかの疾患修飾治療薬が最も効果的な可能性のある病期における、早期の治療介入へと進んでいく助けとなるよう望むものである。

1 序 文

遺伝的に発症の危険の高いコホートと臨床的に正常な高齢者の双方からの科学的エビデンスを集約すると、ADの病態生理学的過程は、臨床的に認知症と診断される(数十年ではないにしても)何年も前から始まっていることが示唆される^[1]。近年の神経画像検査、脳脊髄液(cerebrospinal fluid; CSF)検査や他のバイオマーカーの進歩により、生体内でのAD病態生理学的過程の徴候を検出することが可能になった。臨床的に正常な高齢者を対象にしたデータの集積から、アミロイドβ(Aβ)蓄積を示すバイオマーカーのエビデンスは、脳の機能的あるいは構造的な変化と関連し、軽度認知障害(mild

特集・米国国立老化研究所/アルツハイマー病協会による 新アルツハイマー病診断ガイドラインをめぐって

cognitive impairment ; MCI)や AD dementia の患者にみられる異常のパターンと一致することが示唆されている。さらに、臨床コホート研究から、非常に軽微な認知機能の変化が MCI の診断基準を満たす何年も前から検出でき、また AD dementia への進行を予測することがわかってきた。しかしながら、AD の病態生理学的過程を呈する高齢者の中には、生涯を通じて症状を呈さない個人がいることも明らかである。このように、発症前段階から MCI や AD dementia といった臨床病期への進行を最もよく予測できるバイオマーカーや認知機能プロファイルをよりよく定義することが重要である。もし AD の病態生理学的過程と臨床症状の出現との関連を明らかにすることができれば、AD の長い発症前段階は、疾患修飾療法を用いた治療介入の可能性に重要な機会をもたらすと考えられる。

差し迫りつつある AD 蔓延の経済的影響に関する近年の報告では、ベビーブーム世代の高齢化に伴い、2050年には米国だけでも1,350万人以上が AD dementia を呈すると示唆される (http://www.alz.org/alzheimers_disease_trajectory.asp)。AD dementia の発症を5年遅らせるような治療介入を仮定すると、AD dementia の患者数は57%減少し、メディケア(訳注:米国における高齢者の公的医療制度)が AD に対して負担する費用を6,270億ドルから3,440億ドルに減少させることができる。心・脳血管障害のためのコレステロールのスクリーニングや大腸・直腸がんのための大腸内視鏡など他の疾患のために設けられたスクリーニング・治療プログラムは、それらの疾患による死亡数の減少につながることですでに示されている。現在65歳時における AD dementia の生涯発症リスクは10.5%と推測されている。近年の統計学的モデルによると、90%の感度と特異度をもった AD の病態生理学的過程マーカーによるスクリーニング手段と50%進行を遅らせる治療があれば、発症リスクは5.7%に減らせることが示唆されている。

基礎研究の成果、ならびに最近の臨床試験の不本意な結果は、ともに、AD の経過においてより早期から治療介入を行うことにより疾患修飾効果が達成される可能性を提起している。遺伝子導入マウスモデルを用いた研究

からは、A β 修飾治療の効果は、すでに神経変性が始まった後では限定的である可能性が示唆されている。軽度～中等度認知症の段階に対する近年の複数の臨床試験では、バイオマーカーや剖検において A β 蓄積の減少が実証されたにもかかわらず、臨床的效果は示すことができなかった。すでにより早期の MCI の段階での臨床試験に向かう動きも生じているが、心疾患やがんの治療と同様に、AD も明らかな認知機能障害のみられる前、すなわち「前症候期」あるいは「前臨床期」で治療するのが最適である可能性がある。本格的な臨床症状の発症を遅らせるために、「正常」者あるいは無症状の人や、AD によるわずかな認知機能障害を呈する人を治療しようとする二次予防研究がすでに計画の段階に入っている。このような発症前段階の研究における何よりも重要な治療目標は、続いて生じる神経変性やその結果起こる認知機能の低下を防ぐために、A β 蓄積の低下や神経原線維変化の減少など、早期の病理過程を治療することである。

このような理由から、われわれのワーキンググループは、AD の定義可能な発症前段階の科学的エビデンスを調べ、無症候期から MCI や AD dementia への進行の危険を最もよく予測するバイオマーカーや疫学的因子、あるいは神経心理学的因子を再検討しようと努めた。課題の範囲を絞るために、われわれは AD の病態生理学的過程に由来すると考えられる認知機能低下の予測因子に特に焦点を当てることにした。このため、病理変化を伴わない認知機能の老化性変化や、他の一般的な加齢性脳疾患による認知機能低下は取り上げなかったが、われわれは、これらの脳疾患、特に脳血管障害、レビー小体病、その他の神経変性過程は AD の臨床像やおそらく病態生理に重大な影響を及ぼす可能性があることはよく認識している。高齢になって認知機能障害を発症する可能性に影響を及ぼすような生涯にわたる習慣や、中年期における危険因子もおそらく存在すると思われるが、この研究では実現可能性のために、認知機能障害出現前の10年間に焦点を絞ることとした。

さらに、われわれは AD の発症前段階に対する科学的理解を進めるための共通言語と、前発症期 AD に対する治療の評価法のための基盤を提供できるような研究

の枠組みを提案する。これらの基準は純粋に研究目的のものであり、現時点では臨床的あるいは診断的有用性は全くもたない。われわれは、これらの基準によって、研究者が前発症期 AD の経過を通じた生物学的事象の順序をさらに明確にし、臨床的転帰が最もよく予測可能となるようなバイオマーカー基準を改良し、究極的には発症前の治療介入のために適切な集団を選択することの手助けとなることを望んでいる。

② AD の最早期段階についての再定義

「アルツハイマー病」という用語は、ある場合には AD の神経病理学的基準を指し、また他の状況では、典型的には AD dementia の段階において進行性の認知行動障害を呈する臨床症候群を指してきた。AD の最早期段階を定義するにあたって、「アルツハイマー病」という用語のもつ 2 つの意味の乖離がとりわけ顕著なものとなる。根底にある AD の病態生理学的過程とその臨床症候の双方とも、連続性のあるもの、あるいは 1 つの道筋を経ていくものとしてよく概念化されており、これらの過程は並行するが、時間的にずれて進行するかもしれないということがますます明らかになってきている。

将来の前症候期/前発症期における AD の治療の可能性を促進するために、他の 2 つのワーキンググループと同様、われわれのワーキンググループは、「AD」が単に疾患の臨床段階のみを意味するという考えに対し、AD は根底にある病態生理学的疾患過程を包含する用語として定義することが重要と考えた^[2]。「AD」という用語の曖昧さをなくすためには、背景にある脳の病的過程の徴候を AD の病態生理学的過程(AD-pathophysiological, 以下 AD-P)と呼び、疾患の臨床病期を臨床的 AD(AD-clinical, 以下 AD-C), と呼ぶのが有用であろう。この後者には AD dementia だけではなく AD-P による MCI も含まれる。AD-P は AD-C が出現する何年も前から始まっていると考えられる。特に、遺伝的に高リスクのコホートと高齢コホート双方で蓄積しつつあるエビデンスからは、AD の病理学的な進行過程の開始と臨床的に明

瞭な障害の発症の間には、10年以上の時間的なずれがある可能性が示唆されている。われわれは、AD は病態生理学的過程が進行しつつある間の長い無症候期から始まり、早期の AD-P のバイオマーカー徴候をもつ人は認知行動異常や AD dementia(AD-C)への進行の危険性が高いという仮定に立つ。どの AD-P のバイオマーカーが、認知機能的に正常な人に引き続いて起こる臨床経過を予測しうるかについてはまだ明確にされておらず、われわれはこのような人の中には生涯を通じて全く臨床徴候を呈さない人もいるだろうということも認識している。このように、AD の発症前段階をよりよく定義し、臨床的異常と最終的に起こる AD dementia への進行を最もよく予測できる因子を決定し、早期の介入により最も恩恵を受けるであろう人々を同定できるバイオマーカーのプロファイルを明らかにすることが重要である。

医療専門家にとり、がんは上皮内がんの段階で検出できること、高コレステロール血症と動脈硬化が心筋梗塞の発症前に検出可能な冠動脈狭窄をもたらすことはすでに認識されており、疾患の前発症期の概念はそれほど馴染みのないものではないはずである。人の疾患を診断する際に、症状は必ずしも必要ないことも広く認識されている。2型糖尿病や高血圧、腎不全、骨粗鬆症はしばしば検査値(すなわちバイオマーカー)を通じて検出され、有効な治療法により症状の出現を抑制することが可能である。したがって、AD はいつの日か AD-P のバイオマーカー徴候の存在によって発症前に診断可能となりうるものであり、それにより最終的には症候の出現前に治療を導入することができるかもしれないという考えに目を向けるべきである。

AD 領域における困難さの原因は、無症状の人におけるどんな特定のバイオマーカーの存在も、それに続く臨床症状の出現との間に確固たる関連性がまだ確立されていないことにある。しかしながら、もしわれわれが、認知症や MCI ではない人において、AD dementia の発症のリスクと AD-P に関連する臨床症状の進行の時間的経過を確定することができれば、疾患修飾薬による治療介入の機会に対してきわめて重大な扉を開くことになるだろう。われわれは現在最も早期に検出可能な病理学的変

化は A β 蓄積であると仮定しているが、A β 蓄積は AD の臨床症状の出現に必要なが十分ではない可能性がある。認知機能低下は、A β 蓄積に加えて、シナプス機能不全と paired helical filament タウの形成や神経細胞脱落を含む神経変性の両方、もしくはいずれか一方が生じる状況においてのみ生じるようである。AD 病理の特異的な閾値あるいは部位的な分布や、特定のバイオマーカー異常が、臨床症状の出現を最もよく推測できるかどうかともいまだ明らかにはなっていない。脳・認知機能予備能のような付加的な因子、さらには逆に他の加齢性脳疾患の存在が AD-P と AD-C との関係性を修飾しうることを示唆する証拠もある。われわれはまた、剖検時には AD の診断に要されるすべての神経病理学的特徴を呈するが、生涯にわたって認知症を発症しない人がいることも認識している。このような個人がもっと長生きしていたら臨床症状を示したかについても不明のままである。一部の人は、認知機能あるいは脳の予備能、保護的に作用する遺伝的因子や環境の影響のために、AD-P に対して比較的耐性があるという可能性もある。近年の生前に取得可能なバイオマーカーの進歩により、今や AD-P を示す臨床検査上の徴候をもつ多くの人が真に AD の発症前段階にあるのかどうかという仮説を検証することが可能になり、またどのバイオマーカーや認知機能プロファイルが引き続いて起こる認知機能低下や AD-C の発症を最も予測できるかを決定することも可能になっている。

3 AD の連続性

NIA/AA により設立された他の 2 つのワーキンググループは、背景にある AD-P による MCI と認知症の臨床病期の診断基準の設定に焦点を置いている^[3-5]。本ワーキンググループは、早期の AD の病理変化の徴候を有するが MCI や認知症の臨床基準を満たさない個人を対象とする研究のための研究勧告の設定に焦点を置いた。このような疾患発

症前段階でさえ、AD-P を示唆するバイオマーカーの徴候をもち AD dementia への進展の危険があるが完全に無症状の症例から、すでに非常に軽微な認知機能低下を呈するが MCI の標準的基準 (Albert らによる別項を参照) を満たさないバイオマーカー陽性の症例まで、連続性を示しうるものと思われる。この後者の集団は「正常ではなく MCI でもない」と分類されるかもしれないが、発症前 AD の範疇に含まれるものと考えられる (図 1)。重要なのは、この連続性のある発症前 AD の中には、(1) AD-P バイオマーカー陽性となった時点では AD dementia 発症の危険の高まっていることが知られている APOE (apolipoprotein E) ϵ 4 アレルの保因者、(2) 症状出現前バイオマーカー陽性段階にあり、ほぼ確実に臨床症状を呈して認知症に進行するであろう常染色体優性変異の保因者をも含むことである。

われわれのグループでは、疾患のこの段階を最も的確に捉えることができるいくつかの名称を注意深く考えた。その中には「無症状 (asymptomatic)」, 「症状出現前 (presymptomatic)」, 「潜在的 (latent)」, 「顕在化前

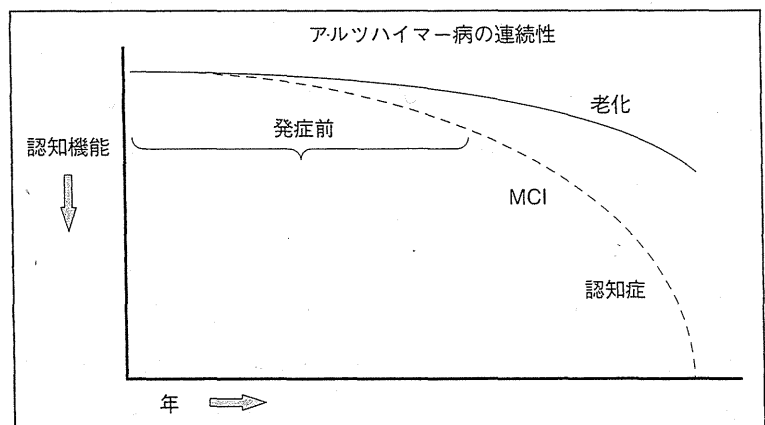


図 1 アルツハイマー病 (AD) の臨床経過のモデル

前発症期 AD は、軽度認知障害 (MCI) に先行し、典型的な老化過程から予期される低下を超え、元々の認知機能からのわずかな低下を呈するがまだ MCI の基準を満たさないバイオマーカー陽性の個人だけでなく、発症前の常染色体優性遺伝性変異の保因者や、MCI due to AD や AD dementia への進行の危険がある無症状のバイオマーカー陽性の高齢者までも含む。この図は、AD の病理学的-臨床的な連続性を示す仮説的モデルを表現しているが、AD の病態生理学的過程のバイオマーカーエビデンスのあるすべての人が臨床病期に進行することを意味しているわけではないことに注意されたい。

(premanifest)」、「発症前、前発症期 (preclinical)」があった。この中で「発症前、前発症期 (preclinical)」という用語が、この疾患過程の概念的段階を最もよく表すと感じられたが、これは、早期 AD 病理のエビデンスをもつすべての人が必ず臨床的な AD dementia へ進行することを意味するものではない。バイオマーカー陽性だが認知機能の正常な人は、現時点では「AD dementia 発症の危険性がある無症候者」と定義されるかもしれない。実際、われわれの目的は、前発症期 AD の正確なプロファイルに近づくために、バイオマーカー陽性者において認知機能低下を最も的確に予測する因子を、より明確に定義することである。

4 AD の病態生理学的順序のモデル

AD の発症前段階の概念に関する議論を進めるために、われわれは AD の病態生理学的カスケードの理論的モデルを提案する(図 2)。このモデルは現在優勢となっている科学的エビデンスに基づくものだが、誤っている可能性もあり、間違いなく不正確でもあり、さらなる実験的研究や臨床的研究の完成につれて発展するものであることを認めておかなければならない。実際このモデルは、多数の領域にまたがる研究を、より整合性をもち最善と見積もられる全体像としてまとめ上げる最初の試みと捉えるべきである。

提案した AD のモデルは、 $A\beta$ ペプチドの蓄積を AD の病態生理学的過程の中で鍵となる早期の事象とみなしている。しかし AD の病因には不明な部分が多く、AD の発症機序において $A\beta$ ペプチドよりもシナプスやミトコンドリア、代謝、炎症、神経細胞、細胞骨格などの加齢に伴う変化がもっと早期に、より中心的な役割を果たすのではないかと提唱する研究者もある^[6,7]。また孤発性の晩発性 AD において、 $A\beta_{42}$ の異常なプロセッシングと除去のどちらが病因となる事象であ

るかについても議論が続いている^[8]。 $A\beta$ が線維状に隔離されることで、むしろよりシナプス毒性の高い $A\beta$ の状態と考えられているオリゴマー分子種に対して、保護的な機序として働く可能性があるという提案する研究者もある^[9-11]。しかしながら、すべての既知の常染色体優性遺伝性で若年発症の AD は、少なくとも部分的には、アミロイド前駆体蛋白質 (amyloid precursor protein; APP) の産生、あるいは切断の変質によって発症すると考えられている。同様に、21番染色体に位置する APP の翻訳領域を 3 コピー完全に有する 21 番染色体トリソミーは、例外なく AD-P を呈する。最後に、晩発性 AD の主要な遺伝的危険因子である APOE は、アミロイドの輸送や老人斑の除去への関与が想定されている。剖検脳とバイオマーカー研究の双方で(後述)、 $A\beta_{42}$ 蓄積は AD 進展の最も大きな危険因子である加齢に伴い増加す

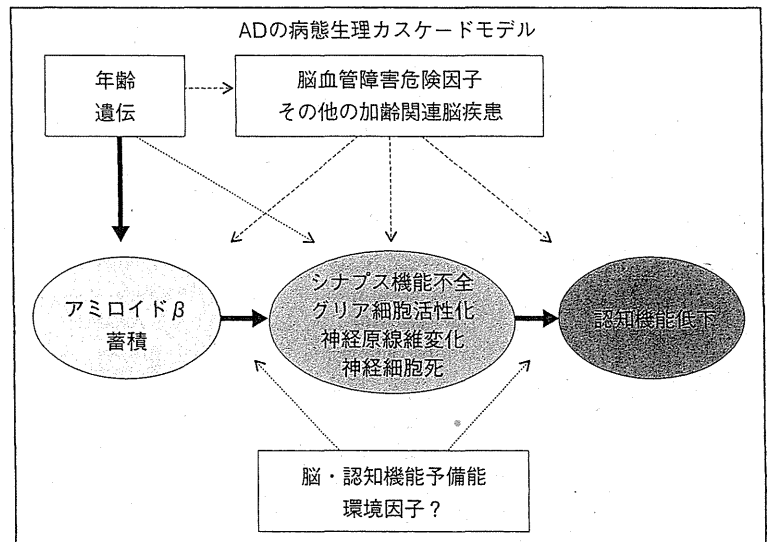


図2 認知機能障害を招くアルツハイマー病 (AD) の病態生理学的連鎖の仮説的モデル

このモデルでは、 $A\beta$ 蓄積がこの連鎖的活性化過程の中で「上流」の事象であり、「下流」のシナプス機能不全、神経変性、その結果起こる神経細胞脱落と関連すると仮定している。動物モデルを用いた近年の研究から、特定のかたちの $A\beta$ が機能的および形態的なシナプスの変化を引き起こしていることが示されているが、孤発性晩発性 AD において $A\beta$ が神経変性過程を引き起こすのに十分であるかどうかはいまだ不明であることに注意されたい。脳予備能や認知機能予備能、あるいは他の脳疾患などの他の特定の内因性因子とともに、加齢と遺伝的背景も、 $A\beta$ への反応や AD の臨床症状への進展速度に影響を及ぼしうる。

ることが示されている。現時点では、ADという臨床症候群の発症の危険因子としてのA β と、早期に検出可能なADの段階としてのA β 蓄積とを区別することは意味があるのか、あるいは実現が可能かについてはいまだに明らかではない。というのも、現在の科学的エビデンスからはいずれの考えも妥当と示唆されるためである。

また、シナプスの減少や細胞内の過剰リン酸化タウ、神経細胞脱落がADでは必ずみられ、剖検時にこれらのマーカーは老人斑の数や総A β 蓄積量よりも臨床症状と相関するようにみえることも明らかである。「上流」に相当するA β 蓄積のマーカーの存在が、異常なタウや神経細胞機能不全、グリア細胞の活性化、神経細胞脱落や萎縮といった「下流」の病理学的変化のマーカーと関連しているというエビデンスを後に示すが、A β 蓄積が下流にあるADの病理学的過程の活性化を引き起こすのに十分であるかどうかはまだ証明されていない。この神経変性過程と、A β オリゴマー体による直接的なシナプス毒性、線維性A β による軸索路の途絶、さらには第2の打撃によるシナプス機能不全、神経変性、神経原線維変化、そして最終的な神経細胞脱落との関係も、いまだ不明である。

疫学データからは、AD-Pの臨床的発症の速度を変化させる可能性のある重要な修飾因子が存在することが示されているが、このような因子が、根底にある病態生理学的過程そのものを変化させるという科学的エビデンスはそれほど確かではない。大規模コホート研究では、ADが原因と考えられる認知機能低下や認知症の発症の危険性を増加させる多数の健康因子との関連が示唆されている^[12]。特に、高血圧や高コレステロール血症、糖尿病といった血管危険因子は、認知症の発症リスク増加に関連しており、高齢者脳においてAD病理の効果に直接寄与するかもしれない^[13,14]。抑うつ症状、無気力、慢性の精神的苦痛もまたMCIや認知症発症の危険率の増加に関連している^[15-17]。病態生理学的な連鎖や病理学的変化の臨床的発現に影響を及ぼしうる、たとえば頭部外傷のような特定の環境的暴露因子の存在があるかどうかについてもいまだ不明なままである。前向きな側面からいうと、認知的活動、身体活動、余暇活動や社会活動

などの特定の活動に関わることはMCIとAD dementiaの発症リスクの減少に関連するかもしれないというエビデンスもある^[18]。

AD-P出現とAD-C発症の間の時間差は、脳あるいは認知機能予備能などの因子によっても変化しうる^[19]。予備能の概念は、元来、剖検時のAD組織病理学的変化の程度は必ずしも臨床症状の程度と一致しないという観察結果を説明するものとして生み出されたものであり、臨床症状を呈さずに、より高度の段階の脳損傷に耐える能力と考えることができる。「脳予備能」は、病理学的損傷に耐える脳の能力を指す言葉であり、おそらくより高いシナプス密度や、より多い健常神経細胞によるものであり、十分な神経実質が正常な神経機能を維持し続けることを可能にする状況を指す。一方、「認知機能予備能」は、病理学的な浸食に耐えるために、代替脳神経回路網の構築あるいは認知戦略を動員する能力を指すと考えられる。しかし、高い社会経済的地位や認知機能を刺激する活動のような多数の因子がこれら双方のかたちの予備能に寄与する可能性があることから、データによってこれらの2つの要素を明確に区別できるかは不明である。高い教育水準と社会経済的地位は、年齢補正した場合のADの発症率の低下に関連している。近年の研究から、高い予備能は、基本的にはより長期にわたってAD-Pに耐える個人の能力に影響を及ぼすが、「転換点」に達し代償機構が破綻しはじめた後の急速な認知機能低下にも関与する可能性が示されている^[20,21]。

5 ADの発症前段階の バイオマーカーモデル

最近提唱されたバイオマーカーモデルでは、AD-Pの最も広く実証されたバイオマーカーは、決まった順序で異常値になり、さらに頭打ちになることが提唱されている^[22]。このバイオマーカーモデルは前述したADの仮説的な病態生理学的経過と対応しており、特にADの発症前段階の追跡に関係する(図3)。A β アミロイドの脳内沈着のバイオマーカーは、脳脊髄液A β_{42} の低下とPET(positron emission tomography)画像でのアミロイ

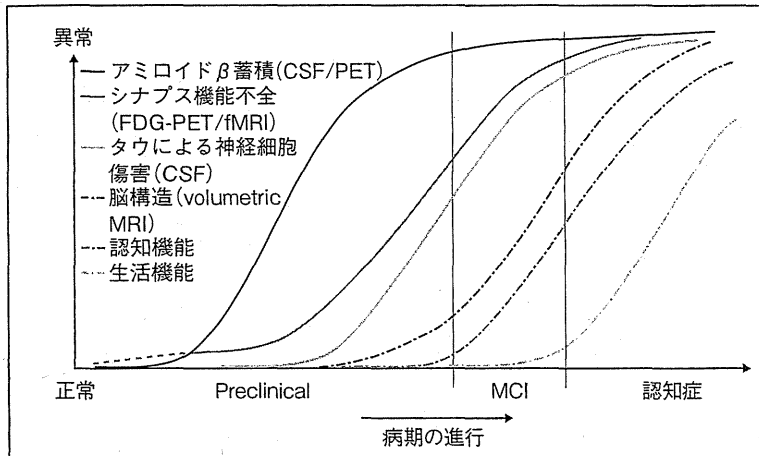


図3 前発症期を詳細に説明するために拡張されたADの動的なバイオマーカーの仮説的モデル

Aβは脳脊髄液Aβ測定やアミロイドPET画像によって同定される。シナプス機能不全はF18標識FDG-PETや機能的MRIによって証明される(破線部分は、APOEε4アレル保因者において、Aβ沈着が検出可能となる以前にシナプス機能不全が検出可能なことがあるのを示している)。神経細胞傷害は、脳脊髄液のタウやリン酸化タウ、構造的MRIによって裏づけられる。バイオマーカーは病期の進行(横軸)に伴い正常値から最大異常値(縦軸)まで変化する。臨床病期を定めるために用いられる2つの鍵となる指標として、認知行動指標と臨床的機能の時間的な経過も表示している。

(Jackら^[22]の許可を得て図を改変)

ドトレーサーの集積増加である。脳脊髄液タウの上昇はADに特異的ではなく神経細胞損傷のバイオマーカーと考えられている。PETでの¹⁸F標識fluorodeoxyglucose (FDG)の取り込み低下による側頭頭頂葉の低代謝パターンは、AD関連シナプス機能不全のバイオマーカーである。構造的MRIにおける内側側頭葉、傍辺縁系、側頭頭頂葉皮質を含む特徴的なパターンの脳萎縮は、ADに関連した神経変性のバイオマーカーである。

このバイオマーカーモデルはJackらにより提案された元のグラフを発症前期まで拡張して改変したものであり、次の特徴を有する^[22]。(1)Aβ蓄積のバイオマーカーは最初に異常になり、臨床症状の出現前に相当量のAβが蓄積している。Aβ蓄積と臨床症状の時間差は現段階では定量されていないが、最近の説では時間差は10年以上と示唆されている。前述した仮説的病態生理学的モデル同様、この時間差の個人差はおそらく脳予備能や認

知機能予備能、共存する病理学的変化の付加的な寄与などの個人差によるものであろう。このバイオマーカーモデルでは、MCIや認知症の臨床徴候を呈するために脳Aβ蓄積は必要だが十分ではないことに注意すべきである。(2)FDG-PETや機能的MRI(fMRI)を含むシナプス機能不全のバイオマーカーは、特にAβ沈着が検出可能となる以前に機能的異常を呈することのあるAPOEε4アレル保因者においては、非常に早期から異常を示す可能性がある^[23-25]。これらのシナプスマーカーの重症度や経時的変化はMCIやAD dementiaの段階の間、臨床症状と相関する。(3)構造的MRIは神経細胞脱落のマーカーであり、少し遅れて異常になると考えられており、MCIとdementiaの臨床病期を通じて認知機能と密接な関係を保ち続ける^[26]。(4)ここに挙げたバイオマーカーはいずれも静的なものではなく、それぞれのバイオマーカーの変化率は経時的に変化し、S字状と仮定されている非線形的な時間経過に従う。(5)疾患に関連した画像的な異常の局在は、疾患の進

行に伴い特徴的なパターンで変化するため、画像バイオマーカーから得られる解剖学的情報は病期分類に有用な情報をもたらす。



AD病理と早期の症候学を関連づけるバイオマーカーと剖検に関するエビデンス

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Agingを含むいくつかの多施設共同バイオマーカー先導的研究に加えて、いくつかのアカデミック拠点において発症前集団を対象とした大規模なバイオマーカー研究が現在進行中である。これらの研究から、すでに、ADの病態生理学的過程に一致するバイオマー

特集・米国国立老化研究所/アルツハイマー病協会による 新アルツハイマー病診断ガイドラインをめぐって

カーの異常は、明らかな臨床症状の出現前に検出可能であり、また続いて起こる認知機能低下を予測できるとの予備的な結果が得られている。近年の研究の多くは、脳脊髄液 $A\beta_{42}$ 測定、あるいは線維化 $A\beta$ に結合する放射性トレーサーを用いたアミロイドPET画像のどちらかを用いた $A\beta$ のマーカーに焦点を当てている。脳脊髄液とアミロイドPET画像を用いた研究の両方とも、相当な割合の臨床的に正常な高齢者が $A\beta$ 蓄積の徴候を呈することを示している^[27-32]。アミロイド陽性正常者の正確な割合はコホートの年齢や遺伝的背景に依存するが、おおよそ20~40%の範囲にあり、大規模な連続剖検例の検討ときわめてよく一致する^[33,34]。さらに、剖検時に検出されたAD-Pは、「正常」範囲の中においてもエピソード記憶の能力に関連するというデータがある^[35]。興味深いことに、特定の年齢において検出された剖検時アミロイド陽性の正常者の割合は、10年後にAD dementiaと診断される人の割合と密接に相関する^[36,37] (図4)。同様に、遺伝的に高危険率のコホートでは、認知機能障害が検出可能となる何年も前から $A\beta$ 蓄積の徴候がみられる^[38-41]。このようなデータは、検出可能なAD-Pの出現とAD-C発症の間に長期にわたる時間差があるという仮説を裏づけるものである。

最近複数のグループが、認知機能の正常な高齢者で髄液 $A\beta_{42}$ 低値、あるいはアミロイドPETで蓄積が多い場合に、ADにおいてみられるパターンに一致した機能的ネットワークの破綻^[42-44]と脳容量の減少を呈することを報告している^[45-49]。これまでに公表されているデータの中で、 $A\beta$ 陽性者がバイオマーカー研究の時点で神経心理学的テストの点が低下しているかどうかに関して結果はさまざまである^[50-54]。このことは、コホートにおける対象が発症前の連続した経過のどの段階に位置するかがまちまちであることや、評価に用いられた認知機能尺度や認知機能予備能の程度の不均一性を意味しているかもしれない。少数の初期研究では、臨床的に正常な高齢者における $A\beta$ 陽性は、脳萎縮の変化率の増加や^[55]、

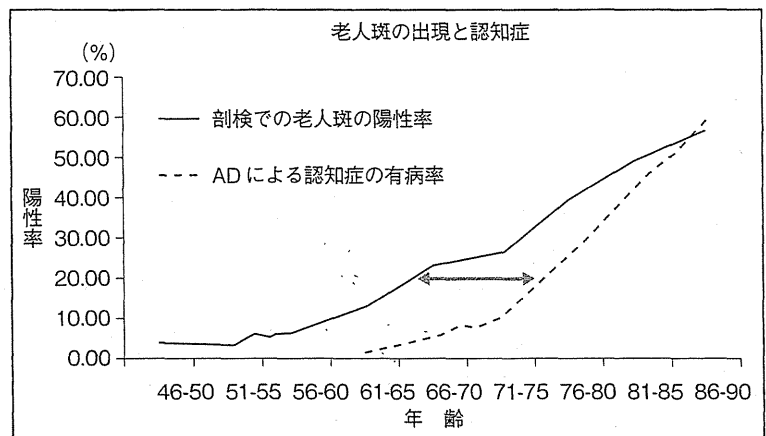


図4 $A\beta$ 沈着(大規模連続剖検例における老人斑陽性の人の割合^[68])とAD dementiaの臨床症候(3つの疫学研究から見積もられる有病率^[69-71])の間には、おおよそ10年間の時間差が想定される

(図はワシントン大学 Mark Mintun と John Morris らの好意による)

認知機能低下と認知症への進展の危険の増加と関連することが報告されている^[56-62]。臨床的に正常な高齢者コホートにおける容積定量MRI, FDG-PET, 血漿バイオマーカーを含む他のバイオマーカーに焦点を当てた多数の研究も、これらのマーカーは認知機能低下を予測可能であると報告している(最近の例としては文献[63,64]を参照)。これらの知見を確証し、認知機能低下の可能性と速度を最もよく予測しうる因子の組み合わせを明らかにし、また認知機能低下の危険性の個人差についてよりよく理解するためには、さらなる縦断的研究が必要である。

加齢による発症危険因子をもつ集団における縦断的研究を補完するものとして、ADの特異的遺伝的危険因子を単独で、あるいはそれに加えて他の危険因子(ADの家族歴など)を併せ持った認知機能正常集団において、発症の素因に関する生物学的変化や認知機能変化が研究者により検出、追跡され続けている。現在までに最も確立したADの遺伝的危険因子は、*APOE* 遺伝子多型や主要な晩発性ADの感受性遺伝子、そしてまれな若年型ADの病因遺伝子である *presenilin 1*, *presenilin 2*, *APP* 遺伝子の変異, 21番染色体トリソミー(Down症候群)である。これらの遺伝的危険因子の無症候性保因者

を対象としたバイオマーカー研究からは、脳脊髄液やアミロイドPET画像で確認されるA β 蓄積だけでなく、FDG-PETにおける代謝低下、fMRIの異常、脳萎縮もまた、症状出現に10年以上先行する可能性があることが明らかになった。

7 認知機能に関する研究

ADの病態生理学的過程の徴候を検出するためのバイオマーカーには明らかに潜在的な可能性があるが、認知行動マーカーが早期診断に役立つ可能性を見失わないことが重要である。神経心理学的老化、また認知機能の老化に取り組む研究者によって開発されたテストにより、正常老化では情報処理速度や遂行機能(作業記憶、課題切り替え、抑制機能)、論理的思考の低下を伴うというエビデンスが示されてきた。認知症発症前の複数の時点で認知機能の評価を実施した研究からもまた、認知症発症前から10年間にわたって長期間進行する、エピソード記憶のみならず非記憶領域の緩徐な認知機能低下があることも一貫して示されてきた。重要なことは、認知機能変化の曲線を時間軸に対してモデル化した研究で、発症前の経過中、長く緩徐な発症前変化に加えて、MCI発症の数年前に始まる機能低下が加速する時期の存在が示されている^[65]。近年の研究では、高齢者において認知機能試験では明らかな客観的障害がなくても、わずかな認知機能低下の自己申告が将来の認知機能低下の前兆となるかもしれないということも示されている。何千人もの参加者による多数の研究があるにもかかわらず、高齢者においてADへの進行のリスクを評価するための主観的また客観的な認知機能尺度が開発される見込みははまだ現実のものとなっていない。経時的に測定された認知機能の変化は、どんな1回限りの測定よりも異常の検出感度が高いであろう。おそらく、バイオマーカーと非常に軽微な認知機能低下を鋭敏に検出できる尺度を組み合わせた、さらなる高齢者の縦断的研究が必要なことは疑いがない。

8 警 鐘

前述の研究から、「正常」高齢者においてA β マーカーが陽性であることはAD dementia症例でみられる他の脳変化の合併を示唆し、なかでも特定の因子はAD-Cへ進行するリスクが高い個人を正確に予測する、という説得力のあるエビデンスが示されたが、これらの研究の多くにはいくつか混乱の種が潜んでいる点に注意を払うべきである。これらの研究の多くはコホートに偏りがあるという問題を抱えている可能性が高い。特に、バイオマーカーと認知機能研究の対象群は、一般的な高齢者集団の代表ではない可能性が高い。その理由は、彼らは典型的には「都合のよい被験者」、すなわち高い教育水準と社会経済的地位の背景をもつ傾向にある有志によるコホートであるためである。このような個人は、認知機能低下の速度に影響を及ぼしうる典型的な加齢に関連した併存疾患を抱えていないという傾向もある。また、進んでこのような集中的な研究に参加する意思を呈する高齢者は、「ボランティア遺伝子」の代表であり、典型的な高齢者集団よりも研究に積極的に参加していると思われる。反対に、このようなコホートは、自分自身の記憶能力や家族歴があることへの主観的な心配から、こういった研究を自ら選んだ者も含んでいることがあり、それはこのようなコホートの中にはAPOE ϵ 4保因者の割合が高いものがあることに反映されている。

これらのバイオマーカーは早期ADの領域に革新をもたらしたが、これらのマーカーは単に根底にある疾患の「代用品」であり、生きた脳における生物学的過程を十分に反映していないかもしれない点にも注意を払うことが重要である。たとえば、脳脊髄液マーカーとアミロイドPET画像マーカーはともに、線維性A β の沈着の推定量を示すもののようにあり、シナプス毒性と関連する分子種と考えられているオリゴマー体の情報は与えないであろう。同様に、fMRIやFDG-PETといったシナプス機能不全を示す代用測定法は、神経細胞活動の間接的な測定法である。脳脊髄液タウや容積定量MRIなどの他の神経変性のマーカーは、AD過程に特異的なも

のではない。さらに、バイオマーカーと認知機能との関係は、年齢や遺伝的コホートによって著しく異なる可能性を認識することが重要である。特に、超高齢者におけるAD-Pの有無と臨床症状との乖離についてはさらなる理解が必要である。

最後に、A β 沈着と老人斑の形成は「確実なAD(definite AD)」の診断に必要であり、近年のデータからもA β 蓄積はADの病理学的-臨床的な連続体の早期において検出可能な段階であることが示されているが、孤発性晩発性ADにおけるA β の病因的役割はまだ証明されていないことを再度強調しておく必要がある。A β 蓄積の「上流」にあたる病態生理学的事象があるかもしれないし、A β と神経変性との関係もまだ明らかになってはいない。特に今まで臨床効果を立証するために行われた、生物活性を利用したA β 降下治療の不調は懸念事項である。他の病態生理学的経路や治療手段の研究も継続することが重要である。



前発症期ADの病期分類のための 研究作業の枠組みに関する草稿

将来の研究を促進させるため、われわれはAD dementiaに進行する危険のある研究コホートを定義する作業のための研究基準の草稿を提案する。これは、(1) A β マーカーの存在が単独で、あるいは他の神経変性マーカーと組み合わせることにより、臨床的に正常な高齢者の認知機能低下を予測できるかどうかを究明するための縦断的自然経過の研究、もしくは(2)バイオマーカー上の進行と臨床症状の出現の一方、もしくは双方を指標とする疾患修飾薬の臨床試験での使用、を目的とするものである。

この枠組みは、臨床的に使用される診断基準としての役割を意図していないことを再度強調したい。提案する研究基準を満たす多くの人々は、生涯を通じてADの臨床症状を発症しない可能性があるため、臨床場におけるこれらのバイオマーカーの有効性は現時点では保障されるものでない。このため、このような状況で情報を不適切に使用すると、現在ではADの発症前のバイオマ-

ーカーエビデンスとそれに続く臨床的進行率の関連づけは確度を欠くため、不当な懸念が生じることにもつながりかねない。

この研究基準は、ADは臨床的に認知症を発症するよりもはるかに前に始まる生物学的事象の一連の流れによって特徴づけられるとの仮定に基づいている。遺伝的に発症危険率の高いコホートと高齢者コホートの双方の研究から得られた現時点での科学的エビデンスに基づき、A β 蓄積すなわち大脳アミロイドシスの段階が、現時点ではADの最も早期に検出可能な段階の1つであり、認知症状の他のどのような徴候よりも先行して起こるとの仮説を提案する。われわれは臨床的に正常な高齢者におけるA β バイオマーカー「陽性」の存在は、特に他のAD-Pのバイオマーカー異常のエビデンスとの組み合わせにより、それに引き続いて起こるAD-Cの経過と、AD-Pを標的とする治療への反応性に対して影響があるであろうという仮定をおく。

ADの発症前段階が、生涯を通じてA β 蓄積の段階を超えて進行しない人をも含む連続性があるということをも明確に理解したうえで、さらに次のような病期分類の図式が示される(表1)。この図式は特定の仮説を検証するための研究コホートを定義するのに有用であろう。研究の種類(たとえば自然経過や治療薬治療)ごとに、重要な結果の確実な検出力や、研究期間を最適化するためには、この病期分類基準に基づいて研究コホートを選択するのがよいだろう。A β 蓄積の徴候に加えて「下流」のバイオマーカーや軽微な認知機能症状の徴候があると、認知機能低下の急速な出現や数年以内にMCIに至る臨床的進行を示す可能性が増加するかもしれない。このような付加的なバイオマーカーが1つ以上存在することは、その個人はすでに早期の神経変性を生じていることを示しており、それゆえに下流の病理学的過程が動きはじめた後にはアミロイド修飾治療はより有効性を発揮しにくい可能性がある。しかしながら、製薬企業の臨床試験のように、バイオマーカーの結果だけに依存するのではなく、認知機能、あるいは臨床的エンドポイントを必要とする特有の状況もある。そのような場合は、短期間で速やかに悪化してMCIを発症する可能性の高い、ごく軽微な

表1 前発症期 AD 研究のための病期分類

病期	種別	A β (PET もしくは脳脊髄液)	神経細胞機能障害のマーカー (タウ, FDG, sMRI)	わずかな認知機能障害の エビデンス
第1期	無症候性脳アミロイド沈着	陽性	陰性	陰性
第2期	無症候性脳アミロイド沈着 +「下流」の神経変性	陽性	陽性	陰性
第3期	無症候性脳アミロイド沈着 +軽微な認知行動機能の低下	陽性	陽性	陽性

AD : Alzheimer's disease, A β : amyloid beta, PET : positron emission tomography, FDG : fluorodeoxyglucose(18F), sMRI : structural magnetic resonance imaging

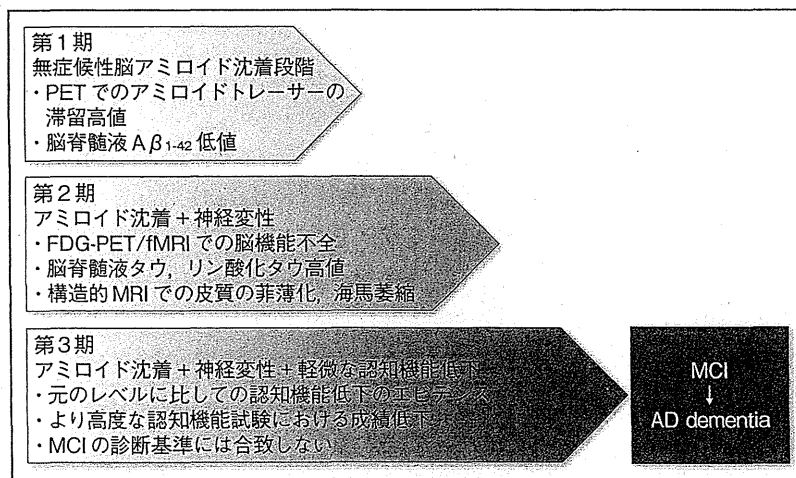


図5 今回提案された前発症期 AD の病期分類の枠組みの図解
なかには第1期あるいは第2期を超えて進行しない人があることに注意されたい。第3期の人は軽度認知障害(MCI)やAD dementiaにより進行しやすいと想定されている。

認知機能変化の徴候をもったAD発症前段階の後期にある症例の割合を増やすことが有利に働くだらう(図5)。われわれはこれらの病期分類が、新しい知見が得られていくにつれて、さらなる修正を必要とするものと考えており、また臨床研究コホートのリクルートにおいてこの病期分類で線引きすることの実現可能性は、まだ不明瞭であることも認識している。A β 陽性を基準として研究対象を募集し、バイオマーカー異常の特定の組み合わせによる予測率を決定するためには、事後解析を行うのが最も容易かもしれない。ここに提案した研究基準は、より適切に発症前ADのスペクトラムを定義する

ために、標準化されたかたちでの新しいデータの収集を促進すること、そしてAD-Cに最も進行しやすい個人の間接形質(endophenotype)を明らかにすることを目的としている。

9-1. 第1期：無症候性脳アミロイド沈着期

この病期に含まれる個人は、アミロイドPET画像上のトレーサーの貯留上昇や脳脊髄液A β_{42} 低下のいずれか、または両方というA β 蓄積のバイオマーカーエビデンスがあるが、神経変性あるいは軽微な認知機能低下や行動異常を示唆するさらなる脳変化のエビデンスは検出されない。「アミロイド陽性」を定義する基準はまだ発展中である(次項参照)。近年の研究から、

MCIからAD dementiaへの進行を予測しうる脳脊髄液A β_{42} のカットオフ値が存在する可能性が示唆されているが^[66]、同様の閾値が正常、あるいはきわめて正常に近い状態の個人における認知機能低下を予測するのに最適かどうかは未知である。同様に、PET画像技術を用いても、皮質領域全体、あるいは特定の解剖学的部位のどちらの概算閾値が最も有用な予測値となりうるかも不明なままである。近年のデータからは、脳脊髄液A β_{42} は定量的アミロイドPET画像測定値[分布容積比(DVR)や標準集積率(SUV)]と強く逆相関するが、脳脊髄液A β_{42} が低値を呈するにもかかわらず、PET画像においては

特集 ● 米国国立老化研究所/アルツハイマー病協会による 新アルツハイマー病診断ガイドラインをめぐって

アミロイド陽性とは考えられない個人もいる^[67]。この結果が、これらの技術で用いられた閾値の相異を反映しているのか、脳脊髄液 A β_{42} の低下がより早期の A β 蓄積のマーカーであるのかについては現時点では不明である。それに加えて、髄液あるいは PET の A β マーカーに特異的な遺伝性因子があるかもしれない。

前述したように、現在利用可能な脳脊髄液や PET 画像の A β バイオマーカーは、主にアミロイド蓄積や線維性アミロイドの沈着の徴候を示すことに注意したい。限定的ではあるが、近年のデータから A β の可溶体あるいはオリゴマーは老人斑と平衡状態にあり、老人斑は A β の可溶体やオリゴマーの貯蔵庫として機能している可能性も示唆されているが、A β の可溶体のみが存在するような、老人斑に先行する段階が同定できるかどうかはわかっていない。実験データからは、アミロイドのオリゴマーは病的カスケードにおいて重要な可能性があることがますます示唆されているため、脳脊髄液や血漿中の A β オリゴマーの測定法の開発が現在進行中である。遺伝的に危険率の高いコホートから集積されつつあるデータからは、現在利用可能なアミロイドマーカーを用いたアミロイド蓄積のエビデンスよりも前から早期のシナプスの変化がみられることがあると示唆されている。このように、将来的には第1期に先行する病期の検出が可能となるかもしれない。

9-2. 第2期：アミロイド陽性+シナプス機能不全および/または早期の神経変性

この病期に分類される個人は、アミロイド陽性に加えて、1つ以上の「下流」の AD-P に関連した神経傷害のマーカー陽性を呈する。最も検証され、現在広く受け入れられている神経傷害のマーカーには以下のものがある。(1)脳脊髄液タウあるいはリン酸化タウ上昇、(2)FDG-PET において AD 様パターン(すなわち、後部帯状回、楔前部、および/または側頭頭頂葉皮質)の代謝低下、(3)容積定量 MRI において、特異的な解剖学的分布の(すなわち外側および内側頭頂葉、後部帯状回、外側側頭葉皮質)皮質の菲薄化や灰白質の体積減少、および/または海馬の萎縮である。将来的には、fMRI による

デフォルト・ネットワーク(訳注：外界に意識を向けていない安静休息状態において活動している脳領域)の連結性の測定もマーカーとなりうるだろう。これまでの研究から、アミロイド陽性の個人は、概してアミロイド陰性者に比してこれらのマーカーで有意に大きな異常を呈することが示されてきたが、個人差はきわめて大きい。われわれは早期の神経変性の徴候を有するアミロイド陽性の個人は、経過のより進んだ段階、すなわち前発症期 AD のより後期の段階にあるものと想定している。これらの AD-P のバイオマーカーの中で差異を検出するのに適したものがあるかどうかはまだ不明だが、FDG-PET や fMRI などの機能画像技術によって評価される早期のシナプス機能不全は、容積の低下に先んじて検出可能である可能性があるというデータも存在する。

9-3. 第3期：アミロイド陽性+神経変性の徴候+軽微な認知機能低下

われわれは、アミロイド蓄積と早期の神経変性のバイオマーカーエビデンスに加えて、軽微な認知機能低下の徴候を呈する個人は前発症期 AD の最終段階にあり、提唱されている MCI の臨床診断基準との境界に近づきつつあるものと仮定している。この病期にあたる個人は、標準的な認知機能尺度においてはまだ正常範囲の能力を発揮するとしても、自身の元来のレベルからの認知機能低下(特に認知機能予備能を考慮に入れた場合)の徴候を呈していると考えられる。特に難易度の高いエピソード記憶評価法を用いた、より感度の高い認知機能尺度により、アミロイド陽性者において非常に軽微な認知機能障害を検出できるかもしれないというエビデンスが現れつつある。記憶力の低下や他の軽い神経行動学的変化についての自覚的な訴えが、進行の予測因子として有用かはまだ不明であるが、バイオマーカーと軽微な変化の主観的評価法の組み合わせは有用であると判明する可能性はある。

10 さらに研究の必要性

われわれは AD の発症前病期の研究のためのバイオ

マーカー基準を用いた枠組みの概略を提案した。しかしながら、最適な脳脊髄液測定法やPET, MRI解析技術、そして特に提唱したこれらの検査の基準を満たすのに必要な閾値を特定するために、さらなる取り組みが必要である。施設間、研究間、国間にまたがる標準化されたバイオマーカーのカットオフ値の設定を進めるには、相当な課題がある。体液バイオマーカーと画像バイオマーカー双方の閾値の標準化と検証を目指す取り組みが、複数の大学や製薬企業の研究室で、またいくつかの多施設の先導的研究において現在進行中である。本診断基準は、今後の大規模多施設共同の自然歴研究において、あるいは予防を目的とした治験の計画のための暫定的な基準として妥当性を検証される必要がある。たとえば、バイオマーカー測定の試験-再試験と施設間での信頼性を確立し、バイオマーカーの変化の順序や、これらのバイオマーカーが引き続き起こる臨床的増悪や臨床的有効性を予測しうる程度についてさらに明らかにすることが重要である。特に、「アミロイド陽性」を決定するための方法を評価する必要性は重大である。なぜならば、生物学的に意味のあるA β 蓄積の連続性が存在するのかどうか、あるいはいくつかの髄液研究において示唆されたように、続いて生じる臨床的悪化の予測力に基づいて定義される明確な閾値や「カットオフ値」が存在するのかどうか、いまだに不明だからである^[28,66]。またこれらの閾値を年齢や遺伝子型によって補正すべきかどうか不明である。これらの閾値が確立した後、脳脊髄液あるいはアミロイドPET画像における「アミロイド陽性」のみに基づいた大規模研究に向けて研究コホートを選択し、さらなる予測力を定義するための事後解析のために、付加的なバイオマーカーと認知機能尺度を用いることが最も実現性が高いかもしれない。

バイオマーカーの近年の進歩は、早期のAD-Pの徴候を検出する能力に革命をもたらしたが、それでもなお新たなバイオマーカーが発展する必要がある。特に、現在のバイオマーカーはA β 沈着の徴候を示すことはできるが、A β のオリゴマー体の生体レベルでのマーカーがあれば、きわめて価値があるだろう。特定の状態のタウ、神経原線維変化や α シヌクレインに特有のマーカー

を含めた、神経細胞内病理の画像マーカーもまた必要である。さらに、fMRIや拡散テンソル画像のような、早期のシナプス機能不全や機能的、構造的断絶を検出する、より感度の高い画像バイオマーカーが、アミロイド低下療法に対する早期の反応を追跡するのに有用であると判明する可能性がある。最後に、われわれは臨床的な正常者とAD患者の間の重複が大きいことから、かつて放棄された簡便な血液や尿マーカーを再評価するために、現在利用可能なバイオマーカーを新たな「判断基準」として利用できるかもしれない。脳脊髄液、PETともに「アミロイド陽性」である臨床的に正常な人がかなりの割合含まれたことが、AD患者と正常対照の区別を試みた過去の研究を混乱させてきた可能性がある。

同様に、ADの最も早期の臨床症状を検出するための神経心理学的あるいは神経行動学的評価法の同定と検証を目指した、さらなる研究が必要である。AD病理に対して脆弱な神経回路網における早期のシナプス機能不全の徴候を明らかにするために、複数の認知機能や行動のドメインにおいて、感度の高い尺度を開発する必要がある。また、社会的交流、気分、日常機能の精神運動的側面、意思決定を含む他のドメインにおける超早期の機能変化の尺度も開発する必要がある。このような尺度が生まれれば、病理学的過程と臨床症状の出現のよりよい関連づけが可能となり、このような超早期段階において可能性のある疾患修飾療法への反応をモニターする際に特に有用となるだろう。

常染色体優性遺伝性変異の保因者やAPOE ϵ 4のホモ接合者においては、臨床試験の選定基準はおそらく主に遺伝的状況に基づいて定義されるようになるため、ここに提案した基準は主として加齢によるリスクのある個人に対して適用される。遺伝的に発症の危険のある集団での臨床試験に際しては、AD発症前の病期分類のために本基準を用いることがあるかもしれない。遺伝的に発症危険性の高いコホートにおいては、すでに大脳のアミロイド蓄積が検出できる時期よりも前、すなわち前症候期ADのより早期の段階さえも検出することができる可能性がある。いくつかのFDG-PETとfMRI研究では、若年や中年のAPOE ϵ 4保因者においてシナプス機能不全

特集・米国国立老化研究所/アルツハイマー病協会による 新アルツハイマー病診断ガイドラインをめぐって

の徴候を認めることがあり(図3を参照), 線維性アミロイドの相当量の沈着の前に生じ, 発症前の治療介入に対して優先的に反応しうる他の生物学的変化が存在する可能性も指摘されている。

発展段階にある前発症期 AD の概念とこの病期を検出し追跡できるバイオマーカーの役割は, 有効な治療の開発に重要な意味をもつ。前発症期 AD に対する治療は, AD の臨床症状の出現を遅延させ, またその発現の危険率を低下させ, あるいはその発症を完全に予防することを目的としたものになるであろう。近年指摘されているように, そのような治療法の治験において, もし臨床的なエンドポイントを用いるならば, 多数の健常ボランティアと多額の費用, 長い研究期間が必要となるだろう。研究者たちは, AD の発症危険率の高い認知機能正常者において, このような治療に対してバイオマーカーエンドポイントの評価を用いることで, 研究をより迅速に施行できるようになる可能性を提起している。このような研究に登録される対象者は, 常染色体優性遺伝性変異の保因者(臨床的 AD への進行が基本的に100%見込まれる)や孤発性 AD 発症の危険の高い人(たとえば APOE ε4 保因者や前発症期 AD 病理のバイオマーカーエビデンスを呈している対象者)を含むだろう。臨床的な結果よりもバイオマーカーを使用したほうが, このような臨床試験の進展を加速することができる。しかしながら, 規制当局は, バイオマーカーを代理のエンドポイントとして用いた臨床試験によって検証された治療の認可を出す前に, 特定のバイオマーカーが臨床的に意味のある結果を予測するのに「合理的な可能性がある」ことを確信していなければならない。バイオマーカーの効能と AD の臨床症状発症の関連を証明するために, 発症の最も差し迫った危険性のある人たちを対象とした前発症期 AD の治験に, 最も有望なバイオマーカーを組み込むことによって, このエビデンスを提供するような研究戦略が提案されてきた。われわれは, 科学的な手法を用いることと, 規制認可の過程が加速することで, バイオマーカーを導入して被験者を特定し, より短い期間で結果を得られるような前発症期 AD 治験を複数サポートできるようになるときがくるものと想定している。そ

れによって, AD の症状発現期を回避するための明白に有効な治療が可能なかぎり早く発見できるようになる。遺伝的に発症危険率の高い群とアミロイド陽性高齢者の両方において, 臨床試験を計画・実施する複数の試みが急速に拡がりつつある。この中には Dominantly Inherited Alzheimer Network (家族性 AD の研究) や the Alzheimer Prevention Initiative, Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) によって検討されている Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic AD (A4) trial といったものがある。

最後に, これまでに提案された仮定が正しいと証明されたならば, 発症前段階で AD の「診断」を行うことの将来的な実現をめぐる倫理的また実際的な影響についても研究の必要がある。現時点では, われわれの提言は厳密に研究目的にのみ用いられるものであるが, AD-P のエビデンスを有する無症状の人を同定することをめぐっての社会的議論は, われわれが熟考しなければならないいくつかの重要な問題点を提起している。特に, 「対処法がないのに, なぜ症状を呈する10年も前に AD であることを知りたい人がいるのか?」という痛烈な疑問は, 研究から得られるいかなる結果が臨床に適應される前にも, 十分に注意深く検討されなければならない。第1に, 疾患修飾療法が使えなくても, なぜ今後10年以内に AD dementia へと進行する可能性を知りたい人がいるのかについては, 社会的, 経済的計画を含めた重要な理由がありうるであろう。しかし, がんや心血管疾患, 骨粗鬆症, 糖尿病の治療利得は, ほとんどすべて顕著な臨床症状が出現する前の治療によるものであるのと同様に, AD-P の発症前の検出の進歩は, より早期に, より有効な治療法を可能とするだろうというのがわれわれの望みである。将来有望な治療薬, 特にアミロイド修飾薬は, 神経変性過程が十分定着してしまった認知症, あるいは MCI の段階でさえも, AD の臨床経過に影響を及ぼすことができないが, 症状が出現する前の AD-P の最早期の段階では有効である可能性が十分にある。

AD-P の徴候を有する無症状の人の大部分が本当に AD dementia に進行する運命にあるのかを決定し, 認知機能低下を最も予測しうるバイオマーカーおよび/ま