

たは認知機能の中間形質を明らかにし、そしてADの発症前段階において見込みのある疾患修飾療法による介入により認知症を予防できるかどうかを決定するための結論的な研究は、その完全な遂行にはおそらく10年以上を要すると推測される。したがって、われわれは先に述べた仮説を速やかに検証する段階に移行しなければならない。生物活性に影響を与える治療法は、頻度は低くても重大な副作用の危険性と裏腹の関係にあるため、われわれは無症候の人に対して治療を開始するにあたって、危険度と受益度の比率を適切に評価するために、認知機能の異常の出現を十分な確信をもって予測できるかどうかを決定する必要があるだろう。答えを出さなければならない疑問が数多く残されていること、また臨床的ADに進展する確率に影響を及ぼす因子がさらに存在するかもしれないことは明らかである。しかし、過去20年間にわたる格段の進歩によって、今やこれらの仮説を検証し、より早期の治療介入と、究極的にはAD dementiaの予防へと向かう戦略的な方針をもつことが可能となったのである。

謝辞：委員長(Reisa Sperling)はNIAのCerise Elliott博士の計り知れない助力、Keith Johnson, Dorene Rentz, Peter Davies, Deborah Blacker, Steve Salloway, Sanjay Asthana, Dennis Selkoe博士らよりの思慮深い助言、そして研究分野の同僚からの有益な一般意見に感謝する。
原文では以下、利益相反などに関する記載が続くが、これを略す。

文献

- [1] Morris JC : Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **19** : 163-165, 2005
- [2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al : Revising the definition of Alzheimer's disease ; A new lexicon. *Lancet Neurol* **9** : 1118-1127, 2010
- [3] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al : Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7** : 257-262, 2011
- [4] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7** : 270-279, 2011
- [5] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7** : 263-269, 2011
- [6] Pimplikar SW, Nixon RA, Robakis NK, et al : Amyloid independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci* **30** : 14946-14954, 2010
- [7] Herrup K : Reimagining Alzheimer's disease ; An age-based hypothesis. *J Neurosci* **30** : 16755-16762, 2010
- [8] Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al : Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* **330** : 1774, 2010
- [9] Selkoe DJ : Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* **298** : 789-791, 2002
- [10] Lee HG, Casadesus G, Zhu X, et al : Challenging the amyloid cascade hypothesis ; Senile plaques and amyloid-beta as protective adaptations to Alzheimer disease. *Ann N Y Acad Sci* **1019** : 1-4, 2004
- [11] Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al : Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* **14** : 837-842, 2008
- [12] Yaffe K, Fiocco AJ, Lindquist K, et al : Predictors of maintaining cognitive function in older adults ; The Health ABC study. *Neurology* **72** : 2029-2035, 2009
- [13] Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al : Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* **61** : 661-666, 2004
- [14] Craft S : The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia ; Two roads converged. *Arch Neurol* **66** : 300-305, 2009
- [15] Ganguli M, Du Y, Dodge HH, et al : Depressive symptoms and cognitive decline in late life ; A prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry* **63** : 153-160, 2006
- [16] Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al : Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old Age. *Neuroepidemiology* **27** : 143-153, 2006
- [17] Onyike CU, Sheppard JM, Tschanz JT, et al : Epidemiology of apathy in older adults ; The Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry* **15** : 365-375, 2007
- [18] Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, et al : Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer dis-

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

- ease. *Neurology* 69 : 1911-1920, 2007
- [19] Stern Y : Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47 : 2015-2028, 2009
- [20] Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, et al : Brain volume decline in aging ; Evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol* 65 : 113-120, 2008
- [21] Wilson RS, Barnes LL, Aggarwal NT, et al : Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease. *Neurology* 75 : 990-996, 2010
- [22] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al : Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9 : 119-128, 2010
- [23] Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al : Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 284-289, 2004
- [24] Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, et al : Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 : 7209-7214, 2003
- [25] Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, et al : APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Abeta42. *J Neurosci* 30 : 17035-17040, 2010
- [26] Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al : Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 75 : 143-151, 2010
- [27] Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, et al : Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 31 : 1275-1283, 2010
- [28] Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al : [11C]PIB in a nondemented population ; Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 67 : 446-452, 2006
- [29] Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al : 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 131(Pt 3) : 665-680, 2008
- [30] Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al : Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology* 71 : 903-910, 2008
- [31] De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, et al : Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol* 67 : 949-956, 2010
- [32] Montine TJ, Peskind ER, Quinn JF, et al : Increased cerebrospinal fluid F(2)-isoprostanes are associated with aging and latent Alzheimer's disease as identified by biomarkers. *Neuromolecular Med* 13 : 37-43, 2011
- [33] Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT : Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* 42 : 1681-1688, 1992
- [34] Morris JC, Storandt M, McKeel DW Jr, et al : Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging ; Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 46 : 707-719, 1996
- [35] Bennett D, Schneider J, Arvanitakis Z, et al : Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 66 : 1837-1844, 2006
- [36] Brookmeyer R, Gray S, Kawas C : Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 88 : 1337-1342, 1998
- [37] Alzheimer's Association : 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 5 : 234-270, 2009
- [38] Moonis M, Swearer JM, Dayaw MP, et al : Familial Alzheimer disease ; Decreases in CSF Abeta42 levels precede cognitive decline. *Neurology* 65 : 323-325, 2005
- [39] Klunk WE, Price JC, Mathis CA, et al : Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci* 27 : 6174-6184, 2007
- [40] Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, et al : Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 71 : 85-92, 2008
- [41] Reiman EM, Chen K, Liu X, et al : Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 : 6820-6825, 2009
- [42] Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al : Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 63 : 178-188, 2009
- [43] Hedden T, Van Dijk KR, Becker JA, et al : Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci* 29 : 12686-12694, 2009
- [44] Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, et al : Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychi-*

- atry 67 : 584-587, 2010
- [45] Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, et al : Brain atrophy in healthy aging is related to CSF levels of Abeta1-42. *Cereb Cortex* 20 : 2069-2079, 2010
- [46] Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, et al : The cortical signature of Alzheimer's disease : Regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex* 19 : 497-510, 2009
- [47] Desikan RS, Sabuncu MR, Schmansky NJ, et al : Selective disruption of the cerebral neocortex in Alzheimer's Disease. *PLoS One* 5 : e12853, 2010
- [48] Becker JA, Rentz D, Carmasin JS, et al : Amyloid deposition and brain volume across the continuum of aging and AD. *Ann Neurol* 2011 (in press)
- [49] Oh H, Mormino EC, Madison C, et al : Beta-Amyloid affects frontal and posterior brain networks in normal Aging. *Neuroimage* 54 : 1887-1895, 2011
- [50] Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al : Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals : Evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 130(Pt. 11) : 2837-2844, 2007
- [51] Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al : Episodic memory loss is related to hippocampal mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 132 : 1310-1323, 2009
- [52] Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al : Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 65 : 1509-1517, 2008
- [53] Rentz DM, Locascio JJ, Becker JA, et al : Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol* 67 : 353-364, 2010
- [54] Villemagne VL, Pike KE, Chételat G, et al : Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 69 : 181-192, 2011
- [55] Schott JM, Bartlett JW, Fox NC, et al : Investigators for ADNI : Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid A β 1-42. *Ann Neurol* 68 : 825-834, 2010
- [56] Fagan AM, Roe CM, Xiong C, et al : Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* 64 : 343-349, 2007
- [57] Li G, Sokal I, Quinn JF, et al : CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment : A follow-up study. *Neurology* 69 : 631-639, 2007
- [58] Storandt M, Mintun MA, Head D, et al : Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh compound B : Cognitive decline associated with Abeta deposition. *Arch Neurol* 66 : 1476-1481, 2009
- [59] Resnick SM, Sojkova J, Zhou Y, et al : Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. *Neurology* 74 : 807-815, 2010
- [60] Morris JC, Roe CM, Grant EA, et al : Pittsburgh Compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol* 66 : 1469-1475, 2009
- [61] Villemagne VL, Pike KE, Darby D, et al : Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 46 : 1688-1697, 2008
- [62] Chételat G, Villemagne VL, Pike KE, et al : Independent contribution of temporal beta-amyloid deposition to memory decline in non-demented elderly. *Brain* 134 : 798-807, 2011
- [63] Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al : MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects : Predicting future clinical change. *Neurology* 73 : 294-301, 2009
- [64] Yaffe K, Weston A, Graff-Radford NR, et al : Association of plasma beta-amyloid level and cognitive reserve with subsequent cognitive decline. *JAMA* 305 : 261-266, 2011
- [65] Howieson DB, Carlson NE, Moore MM, et al : Trajectory of mild cognitive impairment onset. *J Int Neuropsychol Soc* 14 : 192-198, 2008
- [66] Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al : Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 65 : 403-413, 2009
- [67] Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al : Inverse relation between *in vivo* amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 59 : 512-519, 2006
- [68] Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239-259, 1991
- [69] Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al : Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA* 273 : 1354-1359, 1995
- [70] Ganguli M, Dodge HH, Chen P, et al : Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community

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

population ; The MoVIES Project. *Neurology* 54 :
1109-1116, 2000

and Alzheimer disease incidence ; A prospective co-
hort study. *Arch Neurol* 59 : 1737-1746, 2002

[71] Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al : Dementia

解 説

2011年、本稿と同時に、米国国立老化研究所・アルツハイマー病協会によるアルツハイマー病(AD)、軽度認知障害(MCI)の診断基準の見直しがあり、実に30年近い年月を経ての改訂となった(*Alzheimers Dement* 7(3) : 253-292, 2011)。この改訂に至る経緯を概観したい。

1984年のNINCDS-ADRDA基準¹⁾では、ADの診断は基本的には臨床診断であり、かつ除外診断に依っていた。すなわち、臨床的に認知機能障害があり、日常生活において介護が必要な状態を認知症とし、その原因を推定する際に、脳の画像検査、脳脊髄液検査、血液検査で特定の原因が除外されれば、ADであろうと蓋然性をもって診断できるとするものであった。そのために画像や血液、脳脊髄液の検査所見は「正常」であることが条件とされた。ADの確定診断は病理学的に老人斑と神経原線維変化を証明することにあるが、生前にこれを観察することは一般的には不可能である。このため、臨床症状を主体とし、補助検査で他の疾患を否定するという方法をとったわけである。この方法は、認知症と診断された患者ではADである確率が70%程度であるという事実を鑑みても、現実的な運用面では特に問題はなかった。

しかしながら、その後の研究、特に

大規模な連続剖検や前向きコホート試験、そして分子生物学的手法を用いた疾患研究の進歩によって以下のことが判明したことで、状況に変化が生じた。

- 1) 病理学的にADと診断されうる個人で、生前には臨床的な症状、すなわち認知症を欠いている例が存在する。
- 2) ADに類似の症状を呈しながら病理学的にはADではない症例が多数存在する。その中にはレビー小体型認知症や前頭側頭葉変性症などの疾患が存在し、それらの疾患の理解が進んだことで臨床的な鑑別が可能となった。
- 3) ADによる認知症はある日突然発症するわけではない。その前段階としてのMCIの存在が認知されることでADによる認知症は「段階的に連続性をもって」進行する疾患であるという事実が理解されはじめた。
- 4) ADに特徴的な異常として、側頭葉内側面の萎縮、脳脊髄液のアミロイドβ(Aβ)₄₂の低下とタウ、リン酸化タウの上昇の複合所見、¹⁸F-DG-PETにおける頭頂側頭葉での代謝低下、そしてアミロイドPETにおける線維状アミロイドの蓄積が判明し、これらの「陽性」所見を組み合わ

せることで診断の感度と特異度が大幅に向上する可能性がある。一方で、ADの分子病態に対する研究が進んだことで、その「根本治療薬」の開発が始まった。根本治療薬のターゲットはADに特徴的な老人斑、すなわちAβに対するものの開発が早かったが、残念ながらその効果については否定的な臨床試験の結果が続いている。今後の臨床試験の結果を改善するために求められることの1つとしてより「正確な」診断があり、新しい知見に基づいたより正しい診断法が開発が提唱されるようになった。このために、病理所見なくしてより積極的なADによる認知症の診断が可能かどうかの検討が必要となった。

さらに、臨床試験の不調の最大の理由と考えられているものは「介入時期」である。本稿にも示されているが、Aβの蓄積は「認知症」の発症のはるか以前より始まっており、「認知症」を発症した後に介入を行ってもすでに遅きに失しているのではないかとする考え方である。高脂血症や喫煙が心筋梗塞の原因の1つであるとした場合、急性心筋梗塞患者に高脂血症の治療薬を投与したり禁煙を促したりしても、目の前の心筋梗塞には全く効果がないことは自明の理であろう。

この問題を解決するために、「研究

レベル」ではADという疾患の発症をアミロイド蓄積開始時点に遡ることで観察研究や介入研究を可能にしようとする動きが出てきた。すなわち、「積極的な」AD dementiaを是認した場合、それと同等もしくは同傾向の画像や脳脊髄液の異常を呈する状態が将来のAD dementia発症へとつながる強力な危険因子として認識されるようになったのである。本基準の最重要ポイントは表1に示すとおりである。病期を規定するものとして、A β の蓄積の有無、神経変性の有無、臨床的認知機能低下の有無、そして認知症と規定される日常生活の障害の有無で切り分けることで、現在われわれが治療介入対象としている「認知症」をADの「進行期」と規定している。

一方で、このような考え方に基づいて、2007年にはフランスのBruno DuboisらがNINCDS-ADRDA基準の見直しを提案しており²⁾(図1)、今回の

改訂はこの流れを受け、米国自らがその基準を見直したものといえる。Duboisの基準との最大の相違点はDubois基準ではA β の蓄積した正常人は“AD pathology”と呼称されるのに対して、今回の基準では“preclinical AD”すなわちdiseaseであると規定している点であろう。これは疾患の超早期として積極的な介入をも可能にするための呼称であると同時に、「無症状」の個人に対してADという疾患名を与えることになる点が今後問題となる可能性がある。本文でも繰り返し強調されているように、preclinical ADと診断される全員が生前に認知症に至るとは考えにくい。またアルツハイマー「病」という治療困難な疾患の名前を、何の症状もない時点で付けることに対する反発の声も、概念の発表当初より絶えていない。本概念の提唱の背景には、超早期診断・治療に向けての必然的な流れとともに、早晚根本治療を見

つけてやろうという米国的な楽観論と挑戦心を見て取ることも可能かもしれない。

今後のADに対する介入研究は間違いなく超早期へと向かうであろう。そのためには臨床症状だけでなくバイオマーカーと病態メカニズムに深い理解をもつ人材の育成がいっそう求められることになるであろう。

(岩田 淳・岩坪 威)

文 献

- 1) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: 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, 1984
- 2) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al: Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurol* 9: 1118-1127, 2010

