

令和5年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

認知症医療の進展に伴う社会的課題の検討のための研究

研究代表者

新井 哲明 筑波大学 医学医療系臨床医学域精神医学・教授

研究要旨

アルツハイマー病に対する抗アミロイドβ抗体薬などの疾患修飾薬（disease modifying therapy: DMT）の臨床実用が開始されたことを踏まえ、我が国における新たな認知症の治療体制および施策に関する提言を行うことを目的に、文献レビューおよび調査に基づき、非薬物療法を含めたサポート体制、医療経済的な観点を含む多面的な薬剤の価値の評価、患者層別化、バイオマーカーを用いた認知症診断の体制、高齢者の疾患修飾薬に対する認識とプレクリニカル期の適応、連携による診療体制等について検討した。その結果、社会的意義、社会への啓発活動、適応基準、連携、副作用への対応、包括的体制、医療体制の地域格差是正、医療弱者への支援、適応拡大、DMT導入後の研究継続、DMT導入後の社会対策等に関する課題を抽出し、それらに対する提言をまとめた。今後は、これらの課題に対応していくことにより、認知症の人との共生社会の構築を促進していくことが求められる。

A. 研究目的

令和元年に取りまとめられた認知症施策推進大綱においては、5つの柱に沿って施策が進められており、柱のひとつ「医療・ケア・介護サービス・介護者への支援」の中では、認知症の早期発見・早期対応や医療体制の整備の必要性を示している。また、さらに、「研究開発・産業促進・国際展開」の中では、認知症発症や進行の仕組みの解明とともに、予防法、診断法、治療法、リハビリテーション、介護モデル等の研究開発など、様々な病態やステージを対象に研究開発を進めてきている。特に、日本初の認知症の疾患修飾薬（disease modifying therapy: DMT）候補の治験開始と認知症のバイオマーカーの開発・確立は、KPIにも掲げ推進してきたところである。さらに、令和6年1月1日に「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」（以下、認知症基本法）が施行され、認知症の人との共生社会を実現する新たな時代に入ったと言える。

このような背景の中で、今般、アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）に対する新たなDMTやバイオマーカーの開発などの医学の発展がめざましく、日々社会的な関心が高まっている。一方で、現在開発されているDMTの適応にあたっては、検査体制の整備や副作用の管理体制が必要であり、さらに、その適応となる対象者がADの一定の層に限定されることを踏まえ

ると、DMTの適応外となる多くの認知症の人も含め、新しい時代の認知症の医療・介護体制の整備についての方向性の検討が早急に必要であると考えられる。

現在、①より有効なDMTの実用化のために求められる診断・治療体制はどのようなものか、②治療対象者が適切に治療機関に繋がるためには、どのような啓発と連携体制が必要か、③治療対象とならない人や家族への必要な対応、倫理的配慮は何か、④上記の変化に伴い、国民に対しどのような情報提供が必要であるのか、⑤上記の変化に伴い期待される医療経済効果はどのようなものかなど、多様な課題が、学会などで既に議論されつつある。さらに、DMTや、バイオマーカー開発において国際社会の先陣を切っている我が国において、これらの検討を行い海外に対し発信していくことも重要である。本研究では、これらの課題整理と検証を行い、今後の認知症施策の方向性を導くための検討材料を得ることを目的とする。

B. 研究方法

1. 非薬物的治療法を含めたサポート体制の構築に関する検討

認知症および軽度認知障害に対する非薬物的治療法を含めたサポートについてPubMedを用いた文献検索によるレビューを行った。検索を

行っていく中で、2022年に「認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への支援・非薬物的介入ガイドライン2022」(非薬物的介入ガイドライン) ¹⁾が発表されていたため、文献検索の結果と非薬物的介入ガイドラインでとりあげられている検索結果を照合し、有用なエビデンスを抽出した。

参考文献

1. 「認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への支援・非薬物的介入ガイドライン2022」作成委員会：認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への支援・非薬物的介入ガイドライン2022, 新興医学出版社, 東京, 2022

2. 医療経済的な観点を含む多面的な価値の評価に関する検討

認知症治療の価値評価および医療経済評価について、海外の機関での評価状況などを整理するとともに、国内のエビデンスの整理と価値評価基準の提案を行うことを目的に、既存研究に関するレビューと現在進行中の研究結果から、認知症治療の医療経済的な側面を中心とした価値評価に関する課題抽出を行った。

3. 患者層別化に関する検討

抗 A β 薬の投与には厚生労働省最適推進ガイドラインが定められており、その運用に際してどのような形で層別化が行われるのかを調査する目的で、東京都健康長寿医療センターの受診患者でレカネマブ投与を希望した際に各種検査を行って最終的に投与まで至った場合と、至らなかった場合の要因について検討した。

4. バイオマーカー検査の適用範囲, 結果告知, 倫理問題の検討

AD に対する DMT の臨床使用を前提に、バイオマーカーを用いた認知症診断の体制構築のために必要な情報(検査方法・連携体制・開示方法・診断後支援)を抽出することを目的に、AD の診断に関するバイオマーカーの有用性を文献レビューにより比較検証を行うとともに、他国での運用状況を調査した。

5. プレクリニカル期における適応の検討

DMT 一般に対する態度・意識・意向・期待・懸念の実態を明らかにするため、東京大学医学部附属病院早期探索開発推進室が行っている、高齢者を対象としたコホート研究(J-TRC 研究)参加者に向け、オンラインでのアンケートを実施した。

方法は、Google Form を登録アドレスにメールで送信することによるアンケートであり、ID・

メールアドレスを要求しない匿名方式とし、また回答に対する incentive は設けないこととした。調査対象は、J-TRC webstudy 参加者(2019年9月~2023年9月までの約4年間の登録者)で、このうち、webstudy 自体に参加同意しており、基本情報の登録を完了し、CFI を1回以上完了して、かつ登録されたメインのメールアドレスがシステム上有効な人(n=約10,400)である。

なお、以下のアンケートとほぼ共通する設問については、元データを併せて検討した：認知症学会専門医、老年精神医学会専門医に対する紙面アンケート結果(回答:n=1,157) 核医学認定医に対する紙面アンケート結果(回答:n=361)

6. 診療体制構築に関する検討

抗 A β 抗体薬投与に関連する我が国の診療体制の現状と課題について、検査・治療実施能力の整備と診療・福祉面の整備の二つに分け文献レビューおよび班会議での検討による課題抽出、分析、考察を行った。

7. 我が国における DMT による認知症の治療体制に関する提言の作成

1~6の成果を踏まえ、班会議での議論を経て、我が国における DMT による認知症の治療体制に関する提言を作成した。

C. 研究結果

1. 非薬物的治療法を含めたサポート体制の構築に関する検討

Pubmedの検索結果と非薬物的介入ガイドライン¹⁾でとりあげられている文献はほとんど重複していた。このため、非薬物的介入ガイドラインを精査した。その結果、非薬物的介入は3つに大別された。

1. 言語・コミュニケーション障害に対する介入

- 認知症の言語・コミュニケーション障害に対しては、認知刺激療法(CST)や多感覚刺激環境(MSSE)などの訓練を行うことが有効である。
- 言語障害を主症状とする認知症の換語困難や語の理解障害に対しては、語の意味に焦点をあてた言語・コミュニケーション訓練を行うことが有効である。
- 認知症の人や家族に対して、早期から言語聴覚士が専門的に進行段階に応じた拡大・代替コミュニケーション(AAC)を含めた支援を行うことは有効である。

2. 言語・コミュニケーション障害以外への介入

- 認知症やMCIの人に対して、筋力トレーニングや有酸素運動などを含む複合的な運動プログラムを行うことは有効である。
 - 運動プログラムは、筋力やバランス、心肺機能、移動能力、歩行などの身体的な能力を高め、転倒リスクを減少させる。
 - 運動プログラムは持続性の注意や精神運動速度、抑うつ、アパシーなどの改善が期待される。
- 音楽療法を含むプログラムを行うことは有効である
 - 音楽療法により、認知機能や認知症の行動・心理症状 (BPSD)、気分障害などを軽減することが期待される。
- 認知症やMCIの人に対して、認知刺激や認知リハビリテーションなどを行うことは有効である。
 - 認知刺激・認知リハビリテーションにより認知機能や認知症の行動・心理症状 (BPSD)、気分障害などの軽減が期待される。

3. 家族・介護者に対する支援

- 認知症の人の家族介護者に対して、介護者のスキルアップを目的とした介護教育プログラムや心理的介入を行うことは有効である。
 - 介護能力の向上や介護負担の軽減、健康関連QOLの向上に効果的であることが示されている。

参考文献

1. 「認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への支援・非薬物的介入ガイドライン 2022」作成委員会：認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への支援・非薬物的介入ガイドライン2022, 新興医学出版社, 東京, 2022

2. 医療経済的な観点を含む多面的な価値の評価

(1) 海外機関での評価状況について

①US-ICER の評価

米国では、非営利の医療技術評価 (health technology assessment: HTA) 機関である米臨床経済評価研究所 (Institute for Clinical and Economic Review : ICER) が、レカネマブに関するエビデンスレポートを発表している。

ICER 組織は、レカネマブの評価に関し、本人の負担のみを評価する支払者の立場からの分析 (支払者の立場) と、より広く負担を捉える社会の立場からの分析 (修正された社会の立場) からの分析の二つを、"co-base-case analysis"と

して同格に扱っている。後者の分析には、介助そのものに伴う金銭負担だけでなく、家族への波及効果 (Family Spillover) と定義される「介助疲れ」に伴って介助者の健康状態そのものが悪化することへの評価も含まれる。レカネマブの治療効果は、MCI と軽度 AD の患者の進行遅延効果として組み込まれ、あわせて、認知症の悪化による患者・介助者の QOL 低下のみならず、死亡のリスクの増加も考慮されている。ICER 組織のレポートでは、表面上は"介護費"に相当する項目はないが、医療費の中に、Long-term care cost,として施設ケアの費用が含まれている。

②英国 NICE の DMDT 評価基準の提言

英国 NICE は、「疾患修飾性認知症治療薬 (Disease-Modifying Drug Therapy: DMDT) の評価に関する課題」を 2023 年 11 月に公表し、新規認知症薬の評価手法にまつわる 13 の論点を提示した。この中で、HTA や値付けの議論にとって重要なのは DMDT の患者数、QOL の取扱い、広汎な社会的インパクトの取扱いの 3 点である。

i) DMDT の対象患者数

公的医療制度の中での DMDT の位置付けを考える際には、単価だけでなく投与対象患者数と投与期間の考慮が不可欠である。シェフィールド大学の Wailoo らの研究では、1)MCI と認知症の罹患者数、2)罹患者のうち医療機関を受診する人数、3) AD 疑いの患者数、4)Aβ の沈着が認められた患者数の 4 ステップに分けて対象患者数を推計した。その結果、各ステップの患者数は、1)が 287 万人・2)で 57.2 万人・3)で 28.3 万人・最後の 4)で 16.1 万人 (MCI9.9 万人・認知症 6.1 万人)となった。

ii) QOL の経済評価モデルへの組み込み

DMDT の経済評価モデルをつくる際には、病態ごとの QOL 値の収集が必須となる。しかし、早期例の QOL のデータは限られていることや、患者自身が回答した QOL 値と介助者(代理回答者)が回答した QOL 値との間にしばしばズレが生じることなどが問題となる。現行の NICE の評価マニュアルでは、疾患が介助者の QOL に大きく影響すること等から、介助者の QOL 変化の組み入れが認められている。

iii) 患者・介助者の社会的インパクトの組み込み

認知症と MCI は患者・介助者の生産性にも大きく影響することから、生産性損失を組み込んだ広い立場からの分析がより適しているという見方もあるが、NICE の分析としては、ベースケースの分析として National Health Service (NHS) + Personal Social Services (PSS) の

立場をとる。ただし、ヘルスケア以外の領域へのインパクト (non-Health Benefit) や、その他の公的セクターのコストも、結果への影響が大きいと考えられるときには組み込みが許容される。公的介護費については、NHS+PSS の立場として組み入れ対象となる。

(2) 多面的な評価のあり方について

多面的な価値評価の際に考慮すべき要素の例示として最も一般的な指標は、Lakdawalla et al. が 2018 年の ISPOR タスクフォースレポートで提示した "Value Flower" の 12 要素である。本評価には、生産性損失やコスト計算などの定量化が容易なものと、科学的波及効果や希望の価値などの定量評価が困難なものとが併存している。定性的な要素と定量的な要素が混在している場合、支払意思法などによって定量化しなければ定性的な要素は組み込むことはできないというわけではない。

英国・オランダ・ノルウェーなどの HTA 機関は、疾患の重篤度その他によって基準値を上げ下げするルールをあらかじめ設定している。英国では、「重視すべき疾患・患者」についてある程度質的なコンセンサスをつくった上で、「どの程度意思決定上の優先順位を上げるか」について人為的に定める擬似的定量化が通常行われている。疾患の優先順位について人々のリスク選択を組み込む拡張版の費用対効果評価法として、GRACE (Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness) Approach が Lakdawalla et al. によって提案されている。GRACE の中では、認知症は相対的に優先順位を上げるべき疾患として位置付けられている。

ICER 組織は、2023 年 10 月に発出した Value Assessment Framework において、「現時点でのアンメットニーズの大きさ」「介助者の QOL や社会参加の機会への影響」「社会的弱者へのインパクト」「投与方法などの改善を通じた治療へのアクセス可能性の向上」の 4 点を重点的な定性評価要素と定めた。4 点の要素それぞれの評価結果に基づいた基準値が用いられる。

定性的な評価指標を意思決定に組み込む手法として、もっとも広汎かつ包括的なのが MCDA (Multi Criteria Decision Analysis) である。MCDA では、さまざまな要素を列挙した上で、各要素の重みをスコア化し、重みをつけて合計することでさまざまな介入の優先順位付けを行う。多次元の要素を統合した評価ができる反面、要素のスコア化手法が課題になり、実際の適用例は極めて限られていた。しかし Gauvreau らは、小児科領域の介入の価値評価に含むべき要素について、Delphi 法に基づいて 10 の基準を

選定し、"CATCH (Comprehensive Assessment of Technologies for Child Health)" として定量的な重みを含めた推計を行っている。有効性や QOL のような従前からある指標に加え、「家族へのインパクト」「衡平性」「ライフコースの充実」「疾患の希少性」「フェアインゲール」のような多様性を反映した指標 5 つについて、全体 100 点満点のうち 26 点分の数値を割り当てている。多面的な価値評価の質的・量的統合の事例として、認知症を含めた他の領域への展開が期待される取り組みである。

3. 患者層別化に関する検討

令和 5 年度中に希望した患者のうち初回外来で MMSE 22-30 を満たさずに投与非対象となったものは 33%。そのなかには持参された脳 MRI で禁忌を満たす所見がみられた者も複数いた。抗 A β 薬の投与の具体的な説明をうけるための外来に進んだ患者は初診患者の 45% であった。脳脊髄液もしくは PET 検査を受けた患者のうちアミロイド蓄積の所見が無く投与対象とならなかった者は 25% であった。

4. バイオマーカー検査の適用範囲、結果告知、倫理問題の検討

文献レビューから現時点での DMT の対象である軽度認知障害および早期 AD の診断に適したバイオマーカーはアミロイド PET および脳脊髄液 (CSF) A β 42/A β 40 比であった。また、APOE 遺伝型検査は、DMT (特に抗 A β 抗体薬) の有害事象のリスクの層別化に有用な情報であると考えられた。

5. プレクリニカル期における適応の検討

(1) 回答者の背景

2023 年 12 月 7 日までで、各発出から 5 日間経過時間の有効回答総数は 1,761 であり、メール送信全体の約 17% であった (重複回答はないと仮定)。性比は、男性 47%、女性 52% であり、ほぼ全員 (99.3%) が代理ではなく本人が回答した。

回答者の年代は、50-70 代がほとんどであった。男女比は年代によって異なり (Chi-sq $p < 0.001$)、50 代は女性が多く、60 代男女は半々であり、70 代は男性が多かった。

居住する地方は、関東、中部、近畿が多かった。最終卒業学校は大卒以上が多かった。

同居の有無については、約 8 割に同居者がいた。

就業状況は、フルタイムが 3 割、パートタイムが 2.5 割、無職が 4 割であった。

家族歴は、両親のいずれかに家族歴がある人

が約半数を占めた。

自己負担割合は、自己負担が 2-3 割の人がほとんどであった。

定期的な通院先がある人が多く、d 介護認定は受けていない人がほとんどであった。

診断歴は、AD とも MCI とも言われたことがない人がほとんどであった。

1 年前よりの物忘れの悪化の自覚がある人が 3 割であった。

近い将来 (5 年以内) に AD/認知症になるかもしれない可能性の自己見積りの程度は、低いが多めであり、中くらい以上が 2 割程度であった。

主な通院手段は、公共交通機関が 5.5 割、自家用車 (自分で運転) が 3.5 割であった。

(2) 抗 A β 抗体薬について

どの程度知っていたかについては、知らなかった人の方が多く、その割合は、認知症専門医よりも高かった。

保険診療で使えるようになって、自分が治療を受けるかもしれない立場になったとき、どのくらい治療を受けてみたいと感じるかについては、受けてみたいと感じる人の方が多く、その割合は認知症専門医よりも高かった。

治験を希望する人のうち条件を満たして実際に対象となったのは約 2 割~4 割と言われているが、この割合についてどう感じるかについては、少ないと感じる人の方が多く、その割合は認知症専門医よりも高かった。

「MCI から早期の認知症まで」という治療対象の範囲についてどう感じるかについては、狭いと感じる人の方が多く、その割合は認知症専門医よりも高かった。

「認知機能が悪くなる速度 2~3 割ほどゆっくりにする」「より重度のステージへの進行を平均で 2~3 年遅らせる」程度の効果についてどう感じるかについては、JTRC 調査群および専門医のどちらも中立的な人が最も多かったが、役に立つと感じる人の割合は JTRC 調査群の方がやや高かった。

(3) 必要な検査について

脳内に A β がたまっていることを確認するために受ける必要がある検査であるアミロイド PET と CSF 検査について知っていたかについては、両検査ともに知らなかった人が多かったが、CSF 検査よりは PET の方が知っている人がやや多かった。

検査を受けたいかについては、PET は受けたい人が多かったが、CSF 検査は受けたくない人から受けたい人までばらつきが大きかった。

検査を行う医療機関に関する希望については、

「できれば居住地にある総合病院など、ある程度通院しやすいところで検査できるとよい」が最多である程度の通院のしやすさが重視されているが、「認知症疾患医療センターなど自宅からの距離によらず必要な検査ならば医って検査を受ける」という回答が二番目に多く、治療を受けるためには遠距離にある医療機関の受診も受け入れる群が一定数いることが分かった。

(4) 血液バイオマーカーについて

血液バイオマーカーについてどう考えるかについては、「アミロイド PET 検査や脳脊髄液検査と同じくらい正確性があるかまず確認する必要がある」という慎重な意見と、「今すぐにでも血液検査を実用化してほしい」という積極的な意見が半々であった。

血液バイオマーカーへの期待や意義については、JTRC 調査群では「血液で診断できることへの期待が最も大きく、認知症専門医ではプレスクリーニングとしての期待が最も高く、診断での活用への期待度は JTRC 調査群ほどではなかった。

(5) APOE 遺伝子検査について

APOE 遺伝子検査を受けたいと思うかについては、受けたいという人がほとんどであったが、保険適用などの検査を受ける前提条件については意見がかなり割れていた。その前提条件 (保険適用、治療前提) についてはかなり割れていた。また、遺伝カウンセリングも受けたいという意向が多かった。

もし APOE 遺伝子型が ϵ 4 があるとわかった場合、その結果を知りたいかについては、知りたいという人がほとんどであった。さらに、もし ϵ 4 があるとわかった場合、その結果を家族に知らせたいかについても家族にも知らせたい人がほとんどだが、一部には知らせたくない人がいた。

(6) 通院について

治療を受けるかもしれない立場になったとき、専門医療機関への通院についてどのように感じるかについては、「できるだけかかりつけの医療機関で治療を済ませ、専門医療機関への通院は最低限にしたい」人と「特に気にならない」人に分かれた。通院負担自体には中立的な人が多かった。

許容できる専門の医療機関への通院時間については、「2 週間に 1 回の頻度で通院する」と仮定すると、往復 1 時間までと 3 時間までが半々であり、「2~3 ヶ月に 1 回の頻度で通院する」と仮定すると、往復 3 時間までが最多、次いで

往復1時間で、往復5時間も少し増えるという結果であった。以上から、2週に1回だと往復の移動時間はそこまで遠くない希望が多く、2~3ヶ月に1回だと往復数時間でも許容する人が増えることが分かった。必要な来院頻度によらず、往復3時間くらいまでが現実的に許容される移動時間と思われた。

通院手段別にみると、通院間隔によらず、公共交通機関だと長めの移動時間がより許容され、自家用車（自分で運転）も次いで長めの移動時間が許容され、自家用車（他人が運転）は長めの移動時間は許容されにくいという結果であった。

(7) 副作用について

脳の画像検査で「脳のむくみ」「脳のごくわずかな出血」といった変化が1~3割程度の方に起こり得るということについてどう感じるかについては、心配と回答する人が多かった。

画像検査で変化が起こった人の数%に、頭痛・吐き気・錯乱・ふらつきなどの症状が出ることにどう感じるかについても同様に心配な人が多いが、こちらは上記の画像異常より心配ではない人が増えた。

(8) 費用について

治療を受ける立場になったとして、検査・治療にかかる時間、費用、通院に際しての困難などのうち、「治療を諦めなければならない」と感じるほどの負担となるものがあるかについては、個々人では費用が最も大きな要素で、次いで一部の人で通院の手間が問題になることが分かった。

(9) アンケート前との変化

治療を受けてみたいと思うかどうかについて、このアンケートを受ける前と比べて考えは変わったかについては、アンケート前と比べてより興味が増した人が多かった。これは、効果、副作用、検査、通院など様々な要素を踏まえてアンケート回答してもらったことが影響していると思われた。

効果・副作用・費用・通院の手間といった抗アミロイド療法の特徴のうち、特に気になったものについては、費用、副作用、効果の3つが多かった。

MCIから軽度認知症までで、治療を受けるとしたらどのタイミングで受けたいかについては、「健康診断の項目に入れるなどして、症状を自覚していなくてもできるだけ早く診断し治療を受けたい」が最多であり、診断ないし治療を受けたいタイミングはかなり早期になっていることが分かった。

薬および治験についての情報については、いずれもより詳細な情報に対する需要があることが分かった。また、それらに関する情報が入手しにくいと感じている人が多かった。一方で、それらについて理解はそれなりにできると感じている人が多かった。情報の入手・活用のために望ましい方法としては、閲覧できるホームページが最も多かった。

6. 診療体制構築に関する検討

(1) 検査・治療実施能力の整備

① 投与の要否判断に必要な検査設備と人的リソースの確保

本剤の投与対象の条件の一つが、脳内にAβ病理が存在することであり、その確認のために腰椎穿刺によるCSF検査もしくはアミロイドPET検査の施行が必要となる。CSF検査は、疼痛や心理面などで侵襲性が高く、また特に精神科病院では、手技に習熟した医師が少ない可能性がある。一方、アミロイドPET検査は設備コストが高く、また検査が施行できる施設は限られ、地域差も大きい¹⁾。

DTM治療開始時点での、バイオマーカー検査の希望者数は、検査の実施可能人数に対して過多であることが指摘されている¹⁾。2022年にDTM治療が開始された場合の予測研究では、CSF検査もしくはアミロイドPET検査の診断と治療のための平均待機時間は治療開始から14ヶ月でピークに達し、2041年まで持続すると試算されている¹⁾。この場合、6万人から64万人が待機中にMCIから認知症に進行すると推定されている¹⁾。CSF検査とアミロイドPET検査の実施数のバランスは待機者数と関連すると試算されており¹⁾、CSF検査の実施件数を増やすことは、待機患者数の多い地域においては、その解消に有効である可能性がある。

② 副作用のモニタリングと緊急時診療の体制構築

本剤の留意すべき有害事象として、ARIA-edema/effusion (ARIA-E) とARIA-hemorrhage (ARIA-H)があり、治験ではその出現頻度は各々12.6%および17.3%と報告されている²⁾。ほとんどは無症候性だが、前者の2.8%および後者の1.4%に、頭痛、錯乱、視覚障害、めまい等の症状の出現が報告されている²⁾。これらの有害事象のモニタリングのために頻回の頭部MRI検査の施行が必須となっており³⁾、このことも本剤を導入できる施設を限定させる一因となっている。頻度は低いと思われるが、重篤な症候性ARIA⁴⁾が生じた場合の緊急時診療に対応できる医療施設数は限られ、また地域格

差があることから、医療連携体制の構築が重要となる。

③輸液実施のためのスペースと人員の確保

本剤は2週間に1回、約1時間の輸液で投与され、少なくとも1年半にわたり投与が継続される。潜在的な治療対象者数は最大数百万人に及ぶため、治療が本格化した場合に輸液の実施者とスペースの確保が問題となることが予想される。2022年に治療が開始となった場合の予測では、輸液提供の待機は2ヶ月生じ、それは2030年まで持続すると推定されている¹⁾。この点についても、治療導入施設と継続施設との連携体制の構築が重要となる。

④医療弱者への配慮

経済的な困窮や支援者の不在などの問題を有する医療弱者への配慮を、どのように本剤による治療に反映させるかは重要な課題である。すなわち、高額な薬価にアミロイドPETや頻回の頭部MRIなどの高額な検査費用が重なり、経済的な観点から治療機会の不均等が生じる可能性がある。また、頻回の通院を要するため、交通インフラの充実度によって治療を受ける機会が異なる可能性もある。このような治療機会の地域格差が生じる要因を地域ごとに把握し、その是正に努める必要があると思われる。

本研究班では、経済的・人的・地政学的な医療弱者への配慮について議論し、それには、医療経済的な観点を含む多面的な価値の評価が関連することを確認した。例えば、医療経済的な評価では、患者の医療費のみでなく、公的介護費やインフォーマルケアの費用、介護者自身のQOLも含めた包括的な社会的評価が重要となる。日本における本剤の社会的価値を予測した研究では、本剤は患者の医療費だけでなく、公的介護費やインフォーマル費用の削減効果も示されている⁵⁾。本剤の費用対効果は、認知症の3-5年前段階のADを対象とする場合に最も高くなるという指摘もある⁶⁾。そのため、実際の費用対効果は、医療アクセスや支援者の有無にも左右されるため、地域ごとの実証的な調査が今後の課題となると思われる。

(2) 診療・福祉面の整備

①診察医の育成および能力向上

本剤の投与対象がA β の蓄積があるMCIおよび早期AD例であることから、投与する医師には、認知症の病理学的背景を理解した上で早期に正確に診断する能力がこれまで以上に求められる。また、Infusion reaction、ARIA-E、ARIA-Hに対して、適切な対応が行える能力も必要で

ある。このような医師を育成するために、オンラインの活用も含めた研修体制を構築し、整備する必要がある。

②APOE ϵ 4 遺伝子型の検査体制に関する議論の継続

APOE ϵ 4 遺伝子型の保因者は、特にホモ接合体でARIAの発生頻度が高まるため、CummingsらによるAppropriate use recommendations (AUR)では、全治療者にAPOE 遺伝子型の検査を受けることが推奨されている⁴⁾。一方、我が国の最適使用推進ガイドラインではAPOE 遺伝子型に関する記載がなく、またAPOE 遺伝子型の検査は保険収載もされていない。ただし、APOE ϵ 4 遺伝子型の浸透率は人種によって異なるが、CLARITY AD試験はアジア系人種の割合が約17%であったため、人種や地域環境による層別化解析の検出力が不十分であった⁴⁾。今後、日本人において、十分な症例数で、遺伝型情報も含めた安全性と有効性のevidenceを積み重ねることが求められる。また、今後、APOE 遺伝子型の検査が可能になった場合の遺伝カウンセリングの整備を含めた対象者への倫理的配慮について検討しておく必要がある。

③投与非対象者への配慮・支援

本研究班の岩田による検討結果からも分かるように、本剤の投与を希望して医療機関を受診する人のうち、認知機能障害の程度、脳内A β 蓄積の有無や虚血性病変の程度などから投与に至らない人の割合の方が高い。このように、投与の対象とならなかった人に対し、心理的サポートや非薬物的治療の導入などの支援体制を構築する必要がある。

④早期例への対応

今後、本剤による治療を希望して早期に医療機関を受診し、MCIや早期ADと診断される例が増加することが予想される。また、本剤の効果により、MCIや早期ADの段階に留まる例が増加する可能性もある。このように増加する早期例に対し、社会としてどのような対応をしていくのかを検討する必要がある。例えば、これらの早期例には就労中の人も多く含まれると考えられる。このような人達に対し、若年性認知症例と同様に⁷⁾、就労支援や治療と仕事の両立に関する支援を行うことは重要と思われる。さらに、これらの早期例に対する社会参加を促す支援が必要であり、そのための新たな福祉・社会モデルを構築する必要がある。

参考文献

- 1) https://cesr.usc.edu/sites/default/files/Japan_Infrastructure_Report_Update_f2%5B1%5D.pdf
- 2) van Dyck CH *et al.*, N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9-21
- 3) <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001178607.pdf>
- 4) Cummings J *et al.*, Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(3):362-377
- 5) Igarashi A *et al.*, Predicting the Societal Value of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease in Japan: A Patient-Level Simulation. Neurol Ther. 2023 Aug;12(4):1133-1157.
- 6) Ossenkoppele R *et al.*, Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline. Nat Med. 2022 Nov;28(11):2381-2387.
- 7) <https://www.hyogos.johas.go.jp/news/20220228-2/>

7. 我が国における DMT による認知症の治療体制に関する提言

我が国における DMT による認知症の治療体制について以下の課題を抽出し、提言をまとめた(資料2)。すなわち、社会的意義、社会への啓発活動、適応基準、連携、副作用への対応、包括的体制、医療体制の地域格差是正、医療弱者への支援、適応拡大、DMT 導入後の研究継続、DMT 導入後の社会対策などである。

D. 考察

本研究の目的は、抗 A β 抗体薬療法開始に伴って生じる新たな課題について検証し、我が国における新たな認知症の治療体制に関する提言を行うとともに、今後の認知症施策の方向性を導くための検討材料を得ることである。そのために、文献レビューおよび調査に基づき、非薬物療法を含めたサポート体制、医療経済的な観点を含む多面的な薬剤の価値の評価、患者層別化、バイオマーカーを用いた認知症診断の体制、高齢者の DMT に対する認識に関する検討、連携による診療体制等について検討し、これらの成果を踏まえた提言を作成した。

認知症・MCI 例に対する有効な非薬物治療的介入としては、言語・コミュニケーション障害に対する言語・コミュニケーション訓練と言語・コミュニケーション障害以外の症状に対する運動プログラム、音楽療法、認知刺激療法等とに

大別された。このことは、今後、抗 A β 抗体薬治療に関連して非薬物療法を導入する場合、その患者に言語・コミュニケーション障害があるかどうかのアセスメントを要する可能性を示唆しており、日常臨床で使いやすい言語・コミュニケーション障害のアセスメントを確立する必要があると考えられる。運動プログラム、音楽療法、認知刺激・認知リハビリテーション等は、認知症例に対してはデイスサービスなどで導入されているが、MCI 例に対してはリソースが不足しており、臨床的有用性が示されている中、これらのリソースの充実に今後の課題である。また、家族・介護者への教育プログラムも有効である可能性が示されており、今後これらを提供できるシステムの構築も課題である。

多様な側面をもつ認知症治療の評価は、単なる医療費および QALY の評価では不十分であり、より広い観点からの評価が必要であることが、ICER 組織および NICE 等の海外諸機関の評価結果の検討から明らかになった。今後は、MCDA などの定量化手法を援用しつつ、認知症領域に特化した価値評価基準の策定などの幅広い研究を行っていくことが課題と考えられる。

患者層別化については、投与対象とならない進行期の患者の受診が多いことがまずは明らかとなった。A β の蓄積の有無をみる検査での陽性率はこれまでの各種臨床研究と概ね合致する結果であった。以上から、抗 A β 抗体薬の適応についての社会的啓発が今後重要であると考えられた。

バイオマーカーについては、抗 A β 抗体薬の対象者選定にアミロイド PET および CSF 検査が有用であるが、連携体制の構築のためには診断医・治療医への啓発および診療ガイドラインを作成する必要があると考えられた。また、APOE 遺伝型検査は抗 A β 抗体薬の有害事象リスクの層別化に有用であるが、AD のリスク遺伝子でもあるため、対象患者およびその家族への倫理的配慮から、遺伝カウンセリングの整備などが必要であると考えられた。

プレクリニカル期における適応と高齢者の DMT に対する認識については、J-TRC 研究参加者を対象にアンケート調査を行い、抗 A β 抗体薬、必要な検査、血液バイオマーカー、APOE 検査、通院、副作用、費用等に関する質問に対する回答を得た。それらの解析の結果、今後 DMT の実装を進めるに当たっては、投与の可能性のある対象者を含めて幅広く情報提供を行い、知識の普及が必要であることが示された。

診療体制の構築に関しては、検査・治療実施能力の整備に要する事項として、検査設備と人

的リソースの確保、副作用のモニタリングと緊急時診療の体制構築、輸液実施のためのスペースと人員の確保、医療弱者への配慮について検討した。また、診療・福祉面の整備に必要な事項として、診察医の育成および能力向上、APOE ε4 遺伝子型の検査体制、投与非対象者への配慮・支援、早期例への対応について検討した。早期診断、早期治療による治療効果の増大と安全性と有効性に寄与する適正な診療が本剤の治療の重要な柱となることから、検査整備と専門医へのアクセスを効率化する医療連携と、一般市民への社会啓発、専門医による臨床的・倫理的配慮の議論・研究が継続して行われる必要があると考えられた。

以上の成果を踏まえ、我が国における DMT による認知症の治療体制について 13 項目からなる提言をまとめた（資料 2）。内容は、社会的意義、社会への啓発活動、適応基準、連携、副作用への対応、包括的体制、医療体制の地域格差是正、医療弱者への支援、適応拡大、DMT 導入後の研究継続、DMT 導入後の社会対策などについてである。今後、これらの課題に対応していくことにより、最終的に認知症の人との共生社会の構築につなげていくことが求められる。

E. 結論

文献レビューおよび調査に基づき、非薬物療法を含めたサポート体制、医療経済的な観点を含む多面的な薬剤の価値の評価、患者層別化、バイオマーカーを用いた認知症診断の体制、高齢者の DMT に対する認識とプレクリニカル期の適応、連携による診療体制等について検討した。その結果、社会的意義、社会への啓発活動、適応基準、連携、副作用への対応、包括的体制、医療体制の地域格差是正、医療弱者への支援、適応拡大、DMT 導入後の研究継続、DMT 導入後の社会対策等に関する課題を抽出し、提言をまとめた。今後は、これらの課題に対応していくことにより、認知症の人との共生社会の構築を促進していくことが求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakayama K, Nemoto K, Arai T. Nucleus accumbens degeneration in spinocerebellar ataxia type 2: a preliminary study. *Psychogeriatrics*. 2024;24(2):345-354.
2. Edahiro A, Okamura T, Arai T, Ikeuchi T, Ikeda M, Utsumi K, Ota H, Kakuma T, Kawakatsu S, Konagaya Y, Suzuki K, Tanimukai S, Miyanaga K, Awata S. What happens if your colleague was the

first person to notice that you have young-onset dementia? *Geriatr Gerontol Int*. 2024;24(1):176-178.

3. Yoon J, Sasaki K, Tateoka K, Arai T, Isoda H, Okura T. Evaluation of Cognitive and Physical Function Among Older Adults by Their Physical Activity: A Cross-Sectional Kasama Study, Japan. *J Alzheimers Dis*. 2023;96(4):1801-1812.
4. Yamada Y, Shinkawa K, Nemoto M, Nemoto K, Arai T. A mobile application using automatic speech analysis for classifying Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Comput Speech Lang* 81.June 2023.101514.
5. Edahiro A, Okamura T, Arai T, Ikeuchi T, Ikeda M, Utsumi K, Ota H, Kakuma T, Kawakatsu S, Konagaya Y, Suzuki K, Tanimukai S, Miyanaga K, Awata S. Initial symptoms of early-onset dementia in Japan: nationwide survey. *Psychogeriatrics*. 2023;23(3):422-433.
6. Igarashi A, Sakata Y, Azuma-Kasai M, Kamiyama H, Kawaguchi M, Tomita K, Ishii M, Ikeda M. Linguistic and Psychometric Validation of the Cognition Bolt-On Version of the Japanese EQ-5D-5L for the Elderly. *J Alzheimers Dis*. 2023;91(4):1447-58.
7. Igarashi A, Azuma MK, Zhang Q, Ye W, Sardesai A, Folse H, Chavan A, Tomita K, Tahami Monfared AA. Predicting the Societal Value of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease in Japan: A Patient-Level Simulation. *Neurol Ther*. 2023;12(4):1133-57.
8. Takami A, Kato M, Deguchi H, Igarashi A. Value elements and methods of value-based pricing for drugs in Japan: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2023;23(7):749-59.
9. Shoji A, Kudo K, Murashita K, Nakaji S, Igarashi A. Reduction in all-cause medical and caregiving costs through innovative health awareness projects in a rural area in Japan: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):370.
10. 五十嵐中. くすりの費用対効果・価値評価 -認知症抗体薬の評価とともに. *医学のあゆみ* 2024; 288 (7): 598-606.
11. 五十嵐中. 認知症ケアの価値評価 -抗体薬の評価とともに. *Progress in medicine*

2023; 43(1): 19-24.

12. Higashi S, Koshibe Y, Miyazaki T, Watanabe R, Nakanome H, Inoue T, Asada T, Arai T. Feasibility study of Internet video-based speech-language activity for outpatients with primary progressive aphasia. PLoS One. 2023;18(7):e0288468.
2. 学会発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
 1. 東晋二、笠貫浩史、渡辺亮平、佐々塚涼弥、井上猛、秋山治彦、松原大祐、新井哲明 アルツハイマー病理と血管性病変で、全経過8年のせん妄と行動障害をきたした90歳女性の剖検例 第64回日本神経病理学会総会学術研究会/ 第66回日本神経化学会大会 合同大会 2023年7月 神戸
 2. 東晋二、根本清貴、越部裕子、宮崎峻弘、中目華子、渡辺亮平、井上猛、朝田隆、新井哲明 ロゴペニック型進行性失語症の標準失語症検査の下位項目と相関する脳萎縮領域 第38回日本老年精神医学会秋季大会 2023年10月 東京
 3. 東晋二、越部裕子、Sandra Weintraub、M

arek-Marsel Mesulam、関根彩、宮崎峻弘、中目華子、井上猛、朝田隆、Cynthia K Thompson、新井哲明 ノースウェスタンアナグラムテストの日本語版の作成と検証 第42回日本認知症学会学術集会 2023年11月 奈良

4. 東晋二、原田寛之、越部裕子、渡辺亮平、宮崎峻弘、庭瀬美智子、桜井礼二、朝田武、片山成仁、新井哲明、井上猛 Rey-Osterrieth複雑図形におけるアルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の視覚認知障害の比較検討 第28回日本神経精神医学会学術集会 2023年12月 つくば

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

令和 6年 4月 10日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 恭介

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
- 研究課題名 認知症医療の進展に伴う社会的課題の検討のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学医療系・教授
(氏名・フリガナ) 新井 哲明・アライ テツアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。