

## アルツハイマー病: 昔からある疾患の最新情報

### 要旨

アルツハイマー病 (AD) の最古の記録は100年以上前に遡ります。アミロイド斑と神経原線維変化の出現が今も昔もその特徴であり、病理学的・組織学的な変化が疾患の定義をなし、今日の研究の中心になっています。脳の変化は、バイオマーカーや画像検査、認知検査とも相関関係が示唆されています。軽度認知障害 (MCI) は認知症の発症において重要なステップではあるものの、非病理的状态と言えます。認知機能の低下が臨床上特定可能になるまで長い前駆期間があるため、治療のチャンスが多数の段階で残っています。今後の治療方法の目標は、脳における有毒なタンパク質の沈着を減らし、認知機能の低下を予防することにあります。

世界人口の高齢化のスピードを考えれば、複雑で不均一な疾患であるアルツハイマー病は世界の次の流行病になるかもしれません。アルツハイマー病と軽度認知障害は、保険業界に深刻な課題を提起しています。進行の要因について知識を有することで、リスクを細分化することができます。将来蔓延するかもしれない流行病やその治療トレンドを十分理解した上で、保険数理のモデリングや商品開発の計画を進めるべきです。

### はじめに

アルツハイマー病 (AD) が初めて報告されたのは100年以上前ですが、その複雑さと多様性のために早期診断や治療が困難であり、発症機序も依然として不明です。ここでは、研究に基づいたアルツハイマー病に対する知識、特にベータアミロイドやリン酸化タウと脳小血管疾患との相互作用、そして認知症診断に役立つバイオマーカー及び画像技術、更にMCIの定義や疾患の危険因子について検討します。上記に加えて、薬物療法による疾患修飾作用が期待できる分野を取り上げます。

### 世界人口の高齢化による認知症急増の可能性

ADは認知症の中で最も多くみられる病態であり、疫学者は、21世紀における流行病になるだろうと予測しています。無症候である場合、65歳でADを発症する生涯リスクは10.5%です。<sup>1</sup>世界人口が増大しているため、この疾患を発症するリスクが最も高いコホートも今後30年間世界で最も急速に増加するセグメントです。米国勢調査局の推計によると、2050年までに65歳以上のアメリカ人は8,800万人になります。その頃には、世界の65歳以上の人口も16億人に膨れ上がると予測されています。さらに、アジアと南米諸国では80歳以上の人口が4倍に増加します。<sup>2</sup>

### 執筆者について



**Lisa Duckett, M.D.**  
lduckett@rgare.com

リサ・デューケットはRGAリインシュアランスカンパニーのヴァイス・プレジデント兼医長であり、顧客に引受・支払査定に関するサービスを提供しています。

## 長期にわたるADの発症前段階

1906年、アロイス・アルツハイマー医学博士は、初老期認知症の女性における臨床症状と脳内の組織学的変化について報告しました。アルツハイマー博士が剖検研究で同定した組織学的特徴「アミロイド斑と神経原線維変化」は、この疾患を決定付ける特徴でありAD研究の焦点となっています。<sup>3</sup>

アミロイド斑の形成を引き起こす特異的タンパク質が30年前に同定されました。<sup>4</sup>それはアミロイド前駆体タンパク（APP）の切断産物であり、細胞膜につながっていますが、その原因はいまだに明らかになっていません。APPがセクレターゼによって別々の断片に切断されると、ベータアミロイドタンパク質の分子は両端で切れ、神経細胞外の空間に放出されます。その後、他のベータアミロイドの断片が凝集してオリゴマーを形成しますが、これがアミロイド斑の主要構成要素と考えられています。時間と共に、他のタンパク質が異常な折り畳み構造のオリゴマーに加わって集塊状になり、不溶性プラークを形成します。<sup>4</sup>アミロイド斑の蓄積は、臨床症状が発現する20年前から進行している可能性があります。<sup>5</sup>

2つ目の組織学的特徴である神経原線維変化はタウタンパク質から構成されており、神経細胞内の微小管系の成分です。タウタンパク質の機能は、軸索を構造的に安定させ、神経細胞体から軸索に栄養分と神経伝達物質を含む小胞を輸送することです。<sup>4</sup>この微小管系の乱れによって、過リン酸化タウの蓄積及びタウ線維の凝集を特徴とする破壊過程が始まり、やがて細胞内で神経原線維のもつれを形成し、シナプスの機能障害を起こします。シナプス機能の障害と喪失は、脳における認知機能の低下と最も密接に関連する所見として認知症患者に認められます。<sup>6, 7</sup>この段階で認知機能低下の進行が特徴的に症状として現れ、認知症に移行するMCIの臨床診断につながります。<sup>7</sup>

疫学者は、アルツハイマー病は21世紀における流行病になるだろうと予測しています。

## MCIの診断

2011年に、米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会は作業グループを招集し、ADによるMCIの診断基準を改定しました。臨床、認知、機能の各領域における基準が検討され、この作業グループでは、診断精度を向上させて将来のADのリスクを予測しました。認知機能スクリーニングツール、バイオマーカー及び画像検査と合わせて、MCIの臨床基準を活用することにより、ADの無症候期から症候期への移行時期を特定することが容易になりました。

早期に前認知症状態を発見することが、治療的介入及び疾患進行の評価につながります。<sup>8</sup>MCIの特徴としては、認知機能の変化に患者自身が気付く場合や、信頼性の高い情報源に基づく判定で認知機能の変化が判明する場合があり、1つ以上の認知領域における機能低下を測定することによって診断されます。これらの機能低下のなかで最も重要な領域が記憶障害であり、エピソード記憶が喪失した場合にはADの進行リスクと相関関係が認められます。<sup>8</sup>

認知機能の評価はMCIの診断に不可欠です。新しい情報を獲得し記憶する能力の欠如を発見し、エピソード記憶の低下を検知することが可能なテストには、単語リスト学習試験、論理的記憶試験（I、II）、ウェクスラー記憶検査、ウェクスラー記憶検査IとIIの視覚再生サブセットなどが挙げられます。さらに、すべてのMCI患者にエピソード記憶の減少がみられるわけではないので、全認知領域の評価が重要です。<sup>8</sup>MCI患者のスコアは通常、年齢と教育レベルをマッチさせた群と比較して標準偏差値が1～1.5低くなっています。<sup>8</sup>MCIの診断には、血管、外傷、毒性などの認知障害の他の原因も模索する必要があります。ADと合致する特徴を持つ神経変性疾患の可能性を検討するためにも、これらの原因を評価しなければなりません。

## バイオマーカーによるMCIの進行リスクの評価

認知症では、正常な認識力が保たれる非常に長い前駆期間が伴うと考えられています。研究者による仮説では、アミロイドはADの無症候期間に脳内に沈着します。<sup>5</sup>この過程を前駆期間の早い段階で発見することが、将来の治療的介入及び保険加入におけるリスク区分に役立ちます。

MCIを発症すると、タウタンパク質の蓄積、付随するシナプス機能低下、NFTを大量に有する神経細胞変性を特徴とする病理学的変化が脳内に生じます。<sup>5</sup>やがて、神経細胞の完全性の喪失により、進行性の認知機能低下をもたらします。

ADの進行を示す主な所見は、認知機能スクリーニング検査において、低い記憶力の総合得点と共に健忘症又はエピソード記憶障害が大部分を占めていること、異常を示す画像検査結果、バイオマーカーが陽性、遺伝子変異ApoE4の検査が陽性であることになります。これらの一部又は全項目に基づいて、MCIがADに進行する可能性（低～高リスク）を予測するリスク評価システムは形成されます。

現在使用されている体液バイオマーカーには、脳内のアミロイド沈着を示す脳脊髄液のベータアミロイド42（CSF42）及びアミロイド沈着後の神経細胞の損傷を示すCSFタウ／リン酸化タウがあります。両方のバイオマーカー検査が陽性である場合は、MCIの変化がADに起因している可能性が極めて高くなります。これらのいずれかのマーカーのみが陽性であれば、ADへの進行は中程度又は低いリスクを示し、何らかの不適合な要素が含まれている可能性や不明確な結果であると考えられます。バイオマーカーが陰性であれば、陰性的中率を確認することも有用となります。<sup>8</sup>

画像検査を実施して、体液バイオマーカーの結果と一致する場合は、そのリスクにさらなる裏付けが得られたこととなります。画像検査は脳内のアミロイド沈着を評価し、脳に存在する萎縮の程度を定量化します。最近承認されたアミロイド結合剤florbetapir F-18（AMYVID）、flutemetamol F-18（Vizamyl）、florbetaben F-18（Neuraceq）のいずれかを使用するPETスキャンは、脳のアミロイド沈着を発見します。容積MRI検査は、海馬や関連する領域の容積の低下の測定が可能で、有効なADマーカーです。<sup>13</sup>MCIの脳の試験では、海馬領域の容積の大幅な減少が証明されています。MCIが認められていない対照被験者と比較して、およそ50%の容積が減少することが示されました。<sup>13</sup>

著しい神経細胞の消失を発見するには、FDG-PETスキャン中にグルコース取り込み量の低下を検出する方法もあります。最も影響を受ける脳の領域は側頭葉と頭頂葉です。2016年3月の記事では、94%の感度及び73%の特異度が報告されています。また、この検査は、認知症の進行過程も91%の感度及び非進行過程を75%の特異度で正確に予測できます。<sup>14, 15</sup>バイオマーカーの結果を画像スキ



ャン、認知検査、症状の臨床経過と組み合わせることで、ADの進行の可能性を非常に正確に予測することが可能です。<sup>8</sup>

## バイオマーカーの限界

MCIからADへの進行を予測するために、多くの試験でバイオマーカーが使用されています。しかし、まだ新しい技術であるため、バイオマーカーの使用には限界があります。臨床検査と有意性の閾値が標準化されていないことに注意しなくてはなりません。バイオマーカーの使用方法及びそれらを誰が評価するかについては議論の余地が残るところです。検査費用は高額であり、一貫性がない場合や誤解を招く可能性もあります。精度の比較に関しては、多変量解析で評価されていません。複数のバイオマーカーを組み合わせることや、それらの結果に対する解釈について検討した試験（特に矛盾した結果がある場合）は限られています。その上、バイオマーカーは必ずしもADに特異的ではなく、他の神経変性疾患の存在を示すことがあります。<sup>8</sup>



## 神経変性及び認知障害の基質である小血管疾患

脳からのアミロイド斑のクリアランスが不十分なことが、神経変性疾患においてベータアミロイドが大量にみられる理由の一つである可能性があります。研究者は、血管病変と認知機能の低下の関連性について調査しています。アテローム性動脈硬化症とアミロイド血管症は、脳小血管疾患の主な原因です。<sup>9</sup> 裂孔及び白質病変は虚血性イベントで、一般に神経画像検査で視覚化されます。しかし、頻度は低いものの、脳の微小出血が現れる血管の出血性病変がみられることがあります。慢性脳変性疾患の発症において、心リスク因子及びアミロイド沈着が重要である理由は、この微小出血で説明できるかもしれません<sup>9</sup>。虚血性イベントを伴う血管に生じるアテローム硬化性変化は、高血圧、喫煙、糖尿病などの心リスク因子と関連があります。小血管で発生する出血性イベントの発症機序は、血管壁でのベータアミロイドの蓄積、血管機能不全と関係があり、その結果、出血を引き起こす炎症や血管壁の脆弱化をもたらします。<sup>9</sup> 虚血性及び出血性の血管変化は、どちらも毒性アミロイドタンパク質のクリアランスの低下、局所虚血、そして最終的に認知機能の低下と関連があると考えられています。

微小出血の数と認知機能障害に関係があるとする仮説を検定するために、ロッテルダム研究（集団ベースの縦断的前向き研究）では、経時的な実質領域及び認知機能の変化について被験者を調査しました。この研究では、4箇

知機能に影響を及ぼすメカニズムは推測の域を出ていないと述べています。一方で、微小出血は、進行性の認知機能低下につながる血管及び神経変性障害のバイオマーカーになる可能性も指摘されています。これが脳組織に局所虚血性障害を引き起こす血管疾患又はアミロイドのクリアランスの低下をもたらす高血圧性疾患に関係があるのかは明らかではありません。<sup>9</sup>

## ADの遺伝学

アミロイド前駆体タンパク（APP）とプレセニリン1及び2変異体の両方に存在する遺伝子変異がある場合、様々な時間経過はあるものの、MCIから認知症へ進行する若年性疾患を65歳以下で発症する可能性があります。ApoE4対立遺伝子のホモ接合体も晩発性認知症を発症するリスクがあり、MCIを呈する場合のAD発症リスクを分類するために、遺伝的表現型が活用されています。<sup>10</sup>

## 疾患修飾に向けた治療的介入

ADの経過を修飾するための医薬品開発はゆっくりとしか進まず、最後にFDAが承認した中等度から重度のAD治療薬メマンチンが発売されたのは2003年です。<sup>11</sup> 現在、承認されているMCI治療薬はなく、ADの治療用に認可された薬のいずれも、死亡率を低下させる明確な効果を示していません。

研究者は、アミロイドの産生と沈着を除去するために、アミロイド処理の段階の修飾を目的とした医薬品を開発

しています。現在第III相試験が進行中で、アミロイドをより小さな分子（アミロイドオリゴマーになる可能性がある）に切断するベータセクレターゼ（BACE）の抑制効果が検証されています。また、アミロイドの産生を減少させることを目的としたモノクローナル抗体ソラネズマブを対象とした臨床試験も行われています。この医薬品は、アミロイドタンパク質を結合させ、プラークの形成を抑えてアミロイドタンパク質のクリアランスを助けます。軽度のAD患者で有望な結果が示され、さらなる研究が促されています。<sup>12</sup>

疾患修飾にはタウの産生を減少させる方法も検討されています。現在臨床試験中のAADvac1ワクチンは、微小管を不安定化する異常なタウタンパク質を標的にします。治験が実施されている別の抗タウ医薬品エポチロ

ンDは、神経細胞内の微小管を安定させることを目的に開発されており、動物モデルでは神経原線維変化の形成作用の低下が検討されました。



所を超える多数の微小出血は、連続的検査において認知機能の低下に関連しており、認知症のリスクが増大すると結論付けています。この研究の著者は、微小出血が認

新しい抗炎症薬CSP-1103は、アミロイドタンパク質の沈着と関係がある脳内の炎症を抑制する作用があります。この薬剤の抗炎症活性も現在臨床試験中であり、脳の小膠細胞を標的としています。

インスリンなどの神経保護薬の効果を評価するため、さらなる試験が実施中です。AD患者の脳内ではインスリン活性が低下しており、健忘性軽度認知障害（aMCI）及び軽度から中等度のAD患者においては、正常なインスリン濃度の回復が認知機能を安定させ改善すると考えられています。この場合は、中枢神経に速やかに吸収され、血清グルコースやインスリン濃度に影響を及ぼさないため、経鼻的に投与されるインスリンが使用されています。<sup>13</sup>これらの治験の結果は心強いものですが、研究はまだ初期段階です。<sup>12</sup>


## まとめ

世界の人口の急速な高齢化のため、今後30年間で認知症は世界中で大幅に増加するでしょう。この疾患に対する理解は深まっており、認知機能の低下が実際に起こるまでに、長期の発症前段階があることは明らかです。

アミロイドとタウタンパク質の異常蓄積が相互に作用し、ADを引き起こします。研究によってMCIの診断精度が向上し、疾患進行の危険因子が同定されました。

神経認知疾患の発症には血管病変も関与しており、疾患の予防における血管の健康の重要性を裏付けています。血管危険因子の修飾、とりわけ高血圧の治療と禁煙は、血管で発生する神経変性過程（虚血性及び出血性の変化を含む）の開始に重大な役割を果たすと考えられています。

医薬品の開発には時間がかかり、有効性を評価するための治験が実施されている薬剤はほとんどありません。進歩を示している薬剤はありますが、最後にFDAがADの治療薬を承認したのは2003年のことで、現在MCI用の薬剤はありません。脳内のアミロイドとタウタンパク質を減少させるため、複数の介入分野が有望で研究が進んでいますが、より近い将来の開発工程に期待できる医薬品はほとんどありません。

疫学、病態生理及び神経認知リスクの潜在的な治療動向の影響に関して、保険会社は注意し、常に情報を得る必要があります。予測試験や診断検査が改善されて、徐々にリスク評価および支払査定が向上することを期待します。 

医薬品の開発はなかなか進まず、有効性を評価するための治験が実施されている薬剤はほとんどありません。

## 参考文献

1. Criteria for preclinical Alzheimer's disease – June 2, 2010 / Preclinical Alzheimer's Disease Workgroup. [cited 2016 Sept 22] [http://www.alz.org/research/diagnostic\\_criteria/preclinical\\_recommendations.pdf](http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/preclinical_recommendations.pdf)
2. United States Census Bureau. *An Aging World: 2015, Census Bureau Reports* March 2016. Report number CB16-54. <http://www.census.gov/newsroom/press-releases/2016/cb16-54.html>
3. Major Milestones in Alzheimer's and Brain Research. Alzheimer's Organization. Available from [http://www.alz.org/research/science/major\\_milestones\\_in\\_alzheimers.asp](http://www.alz.org/research/science/major_milestones_in_alzheimers.asp)
4. The Hallmarks of AD. National Institute of Aging. [cited 2016 Sept 17]. Available from <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/part-2-what-happens-brain-ad/hallmarks-ad>
5. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan; 9(1):119-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083042>
6. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS et al. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol*. 2004; 61: 378-384. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023815>
7. Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997 Jan; 41(1):17-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9005861>
8. 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 and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 270-9. [http://www.alz.org/documents\\_custom/diagnostic\\_recommendations\\_mci\\_due\\_to\\_alz\\_proof.pdf](http://www.alz.org/documents_custom/diagnostic_recommendations_mci_due_to_alz_proof.pdf)
9. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol*. [Internet] 2016 Aug 1;73(8): 934-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27271785>
10. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The Genetics of Alzheimer Disease: Back to the Future. *Neuron* 2010 Oct 21;68(2):270–81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955934>
11. Memantine: Drug information. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a604006.html>
12. Treatment Horizon. Alz.org Research Center. [http://www.alz.org/research/science/alzheimers\\_treatment\\_horizon.asp](http://www.alz.org/research/science/alzheimers_treatment_horizon.asp)
13. Therapeutics – Nasal Insulin. Alzforum. <http://www.alzforum.org/therapeutics/nasal-insulin>
14. Salmon E, Gregoire MC, Delfiore G, et al. Combined study of cerebral glucose metabolism and [11C] methionine accumulation in probable Alzheimer's disease using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996 May, 16(3):399-408. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621744>
15. Ramachandran TS. Alzheimer Disease Imaging. Medscape. Updated March 15, 2016.[cited 2016 Oct 12]. <http://emedicine.medscape.com/article/336281-overview>



本誌は、ReFlections (RGA's Medical Underwriting Newsletter) の日本語版です。

© 2017, Reinsurance Group of America, Incorporated.

無断複写・転載を禁じます。RGAは、本誌において提供される情報の正確性を確保するために相応の努力を払うものとし、いかなる不正確な記述や脱落があろうとも、これによる一切の責任を負いません。

RGAリインシュアランス カンパニー日本支店

〒107-6241 東京都港区赤坂9丁目7番1号 ミッドタウンタワー41F

TEL 03-3479-7191 (代表)

URL <http://www.rgare.com/>