

今月の視点

アルツハイマー病（AD）の診断と 近年の動向について

理事 吉水 一郎

今年も団塊の世代が75歳以上の後期高齢者となり、社会保障費の増加や働き手不足など「2025年問題」の年である。数年前から地域医療構想や地域包括ケアシステムの構築により対策を検討されてきたところであるが、特に山口県は、都道府県別高齢者人口比率は全国4位の35.4%でピークを迎えている。この高齢化に伴い認知症への対応もより大きな課題となってきている。2025年には認知症患者が約700万人に達すると言われており、これは国民の17人に1人が認知症となる数字である。65歳以上の高齢者での認知症有病率は軽症例を含めると約10%となる。認知症疾患の大部分はアルツハイマー病と血管性認知症が占めるが、現在、日本では前者の比率が高まっている。今後、実臨床の現場では、内科だけではなく各診療科においても認知症患者の診察や対応がより求められるようになると思われる。ここで改めて、アルツハイマー病（以下、「AD」）について整理する。

AD 発症前段階

ADの原因はアミロイドカスケードの仮説に基づく以下のような病態過程にまとめられる。近年、脳内ではADの発症（認知症の出現）より20年ないし30年前にすでにアミロイドの蓄積が始まっていることが明らかにされている。

- ①脳内蛋白質分解過程の異常によるアミロイドβタンパクの脳内沈着
- ②アミロイド斑（老人斑）の形成
- ③細胞内蛋白質（とくにタウ蛋白）の異常なリン酸化

- ④アルツハイマー神経原線維変化の形成
- ⑤神経細胞の死
- ⑥神経伝達の障害
- ⑦臨床症候としての認知症の発現

臨床症候

50歳以降に発病する例が大部分であるが、20～40歳代での発症も稀に見られる（表）。初老期以前に発症した患者は、老年期発症の認知症患者と比較して進行が早く、幻覚・妄想などの精神症状や失語・失行・失認などの症候の発現頻度も高い。

第1期：

記銘障害、近時記憶障害、場所や時間に関する見当識障害で始まる。

精神的には抑うつ傾向を示したり、逆に多幸的になる。この時期には礼節は保たれ、認知機能の低下は巧みに取り繕われるため、表面的な会話では気づかれないことも多い。

第2期：

記銘・記憶障害はさらに進み、失語・失行・失認などの巣症状が加わる。

徘徊が見られ、人格が次第に荒廃する。全身痙攣発作もしばしばみられる。

第3期：

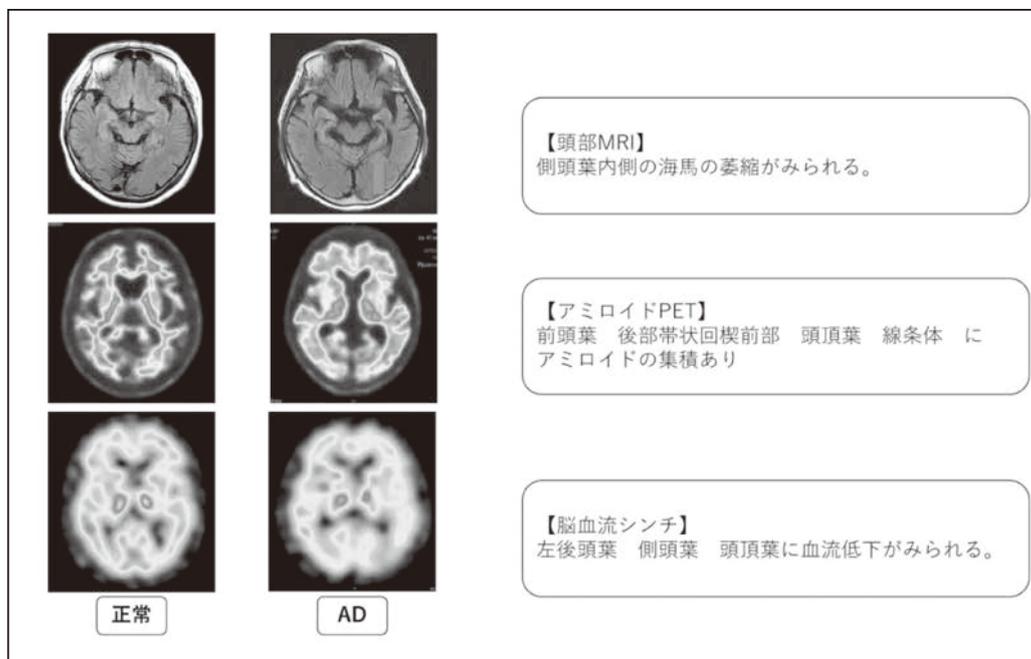
認知機能障害はさらに進み、寝たきりになる。摂食障害などによって全身衰弱が進行し、肺炎や褥瘡などで発症から5～10年で死亡する。

検査と診断

病期の進行とともに脳CT、MRIで大脳、特に

表 DSM-IVによるADの診断基準

<p>A. 以下の両方により明らかにされる多彩な認知障害の発現</p> <p>(1) 記憶障害（新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害）</p> <p>(2) 以下の認知機能の障害が1つ以上</p> <p>a) 失語 b) 失行 c) 失認</p> <p>d) 遂行機能障害（計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化することの障害）</p> <p>B. 基準 A (1) および A (2) の認知障害はその各々が、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの 著しい低下を示す。</p> <p>C. 経過は緩やかな発症と持続的な認知機能の低下により特徴づけられる</p> <p>D. 基準 A (1) および A (2) の認知障害は以下のいずれによるものでもない</p> <p>(1) 記憶や認知に進行性の欠損を引き起こす中枢神経系疾患 (例：脳血管性疾患、Parkinson 病、Huntington 病、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍)</p> <p>(2) 認知症を引き起こすことが知られている全身性疾患（例：甲状腺機能低下症、ビタミン B12 または葉酸欠乏症、ニコチン酸 欠乏症、高カルシウム血症、神経梅毒、HIV 感染症）</p> <p>(3) 物質誘発性の疾患</p> <p>E. その障害はせん妄の経過中のみ現れるものではない</p> <p>F. その障害は大うつ病性障害、統合失調症等精神病ではうまく説明されない</p>



図

側頭葉内側（海馬、海馬傍回）の萎縮が著明となる（図：上段）。病初期の段階では脳の萎縮がみられないことがしばしばあり、この場合、脳血流 SPECT 画像が有用である（図：下段）。また、アミロイドに結合するトレーサーを用いた PET でアミロイド蓄積を示す集積がみられる（図：中段）。アミロイド PET はレカネマブの保険収載と合わせ、保険適応となり、抗体製剤による治療適応のある AD 患者の診断に必須の検査となってきている。脳脊髄液ではタウ蛋白の増加とアミロイド β 42/40 比の低下がみられる。この画像や脳脊髄

液の所見は診断の補助に過ぎない。AD の診断の基本は、下記の 2 点と言われている。

- ①近時記憶障害や見当識障害といった中核症状
- ②他の認知障害を来す疾患（表の D）と間違わない

治療

AD の治療は当初は脳循環代謝改善薬が用いられる程度であったが、1982 年に AD 患者の脳内にコリン作動性障害が生じていることを示していることをきっかけに、アセチルコリンエステラー

ゼ阻害薬の開発が進み、1999年には日本でドネペジルが発売された。同系統の薬剤では、ガランタミン、リバスチグミンがある。これらの薬剤は中核症状の改善効果があり現在も広く使われている。2011年にはNMDA受容体拮抗作用が神経細胞の過常興奮を抑制し、神経細胞死を抑制する効果が期待されるメマンチンも認可された。

また認知症の周辺症状に対する対処は難しく、自己の能力の低下に対するいらだち、焦燥が誘因となる場合が多いことを念頭に置き、患者への尊厳を忘れずに対応することが重要である。非定型性抗精神薬（クエチアピン、リスペリドン）を使わなければ制御できない例も多い。

しかしながらこれらの薬剤は症状改善薬であり、ADの病理変化を食い止めるわけではなく、使用を続けても症状は進行する。そこでこの病理変化自体を食い止める薬剤、すなわち根本的治療薬の開発が盛んに行われるようになった。

そして2023年12月に抗アミロイドβ抗体製剤であるレカネマブが日本で上市された。治療適応となる患者は、「アルツハイマー病による軽度認知障害または軽度の認知症」に限定され、具体的にはMMSE（簡易認知機能評価尺度）22点以上、CDR（認知症の重症化評価尺度）0.5又は1の患者が対象となる。また脳へのアミロイドβの蓄積が認められることが重要で、アミロイドβの蓄積を証明する検査として、脳脊髄液の検査かアミロイドPETを行うことが必須となっているが、前者は患者侵襲が大きく、後者はレカネマブの要否を判断する目的では1回のみ保険適応となるものの経済的負担が大きいという問題がある。レカネマブの主な臨床試験では、早期AD患者を対象にレカネマブの2週間に1度、18か月間静脈内投与が実施され、プラセボと比べて脳内アミロイドβの顕著な減少、記憶・見当識・判断力などの全般臨床症状の27%の悪化抑制が示された。また、ADの症状進行を約7.5か月遅らせる効果が確認されている。有害事象としてはアミロイド関連画像異常（ARIA）が報告されており、脳の血管周囲に水がたまる浮腫と脳内の微小出血や鉄沈着があり、経過中、3か月に1度のMRI検査を行う必要がある。

さらに2024年11月には同じく抗アミロイドβ抗体製剤ドナネマブが承認されたが、これらの薬剤の適応患者は全アルツハイマー病患者のおよそ1/10に過ぎない。家族・介護者の負担が重く、治療ニーズの高いAD中等度以上の患者は恩恵を被ることができないのが現状である。また極めて高価な薬剤（年間約300万円かかる）も懸念事項である。投与対象がAD患者全体の1/10といっても、稀少疾患とは異なり投与の対象となる患者は莫大な数におよび、この医療費を社会全体としてどう負担するのか、どの時点で治療を中断するかなど多くの課題が残されている。

追記：高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症と神経原線維変形型認知症）について

近年、ADの診断において、アミロイドPETにてアミロイドの集積が見られない高齢者が注目されている。ADの病態とは異なりアミロイドの沈着を前提としないタウの沈着による変性疾患群（高齢者タウオパチー；嗜銀顆粒型認知症（AGD）、神経原線維変形型認知症（NFTD）など）である。この疾患の多くはADとして臨床診断されているため注意する必要があるが、現時点ではアミロイドPETを有する医療機関は少なく、臨床症状からADと区別することは容易ではない。今後治療薬の開発が待たれる。

参考資料

- ・「脳神経内科改訂5版」脳神経筋センターよしみず病院院長／山口大学名誉教授 神田 隆 著
- ・「日本神経学会ガイドライン2017」第6章、第11章、第12章、日本認知症学会
- ・「診断と治療」vol.110-no.5 2022(19), Alzheimer病根本治療薬開発状況
- ・「最適使用推進ガイドライン」レカネマブ（遺伝子組換え）