



認知症の検査の進歩

い はら りょう こ いわ た あつし
井 原 涼 子 : 岩 田 淳
Ryoko IHARA Atsushi IWATA

はじめに

認知症、なかでも特にアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease, AD) の疾患修飾薬 (根本治療薬) の臨床開発が始まって 20 年以上経ち、2021 年には米国で初めての AD の疾患修飾薬が承認された。病態機序の特定の過程に作用する薬が有効性を発揮するには、その病態を有する患者に投与する必要がある、病態を検出するバイオマーカーの開発が並行して進められてきた。将来的には、バイオマーカーによる病態診断が一般的になる可能性がある。さらに、新しいバイオマーカーも開発されてきており、それらについても解説する。

I. 現在の保険診療で行われる検査の限界

患者がもの忘れ等の認知機能障害を呈して専門外来を受診すると、問診、神経学的診察に加え、簡易認知機能検査が行われる。MMSE^{注1)}、長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は、様々な認知ドメインを網羅して評価可能なスケールであり、合計点からおよその認知機能障害の程度を示すだけでなく、どのような下位項目で失点したかによって、障害されている認知ドメインを示唆することができ、病理の広がりや推測することができる。そのような臨床情報から、疑わしい背景病理に狙いを付けて画像検査が行われる (図 1)。脳構造を評価する検査として、頭部 CT や頭部 MRI を行い、正常圧水頭症や脳血管性認知症などを積極的に診断するだけでなく、萎縮パターンから背景病理を推測することが

できる。脳機能を見る検査としては脳血流 SPECT があり、血流分布パターンから病理を推測することができる。

このような脳画像検査によって、正常圧水頭症や脳血管性認知症の診断は可能だが、神経変性疾患は病理学的には特定の異常な蛋白質の蓄積によって特徴づけられる疾患であり、脳画像の脳萎縮パターンはセミアクロ的な病理学的特徴を反映するにすぎない。例えば、緩徐進行性のもの忘れを呈し、頭部 MRI で海馬の萎縮が見られる場合、背景病理は AD らしいと推測するが、近年同様の臨床像を呈する、primary age-related tauopathy、嗜銀顆粒病、limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy といった病理学的疾患が分離されてきており、臨床像と脳画像検査からの正確な鑑別は難しい。また、最も頻度の高い疾患である AD であっても、logopenic aphasia^{注2)} や posterior cortical atrophy^{注3)} といった非典型的な症状を呈することがあり、それぞれ前頭側頭葉変性症、大脳皮質基底核変性症との鑑別が問題になることもある。記憶障害が軽く、海馬の萎縮も目立たない hippocampal-sparing というサブタイプの存在もわかってきている。認知症の診断の過程で脳画像検査が頻用されているため、画像検査ができないからと専門外来に紹介されることもあるが、2011 年 NIA-AA (National Institute of Aging-

注1) Mini-Mental State Examination、ミニメンタルステート検査と呼ばれ、認知症が疑われるときに行われる神経心理検査のひとつ。

注2) 臨床的には喚語困難を主徴とする失語を呈し、喚語困難のため「あの」「その」といった指示語でしばしば会話が中断される。アルツハイマー病を背景とすることが多く、側頭頭頂葉が責任病巣と考えられている。

注3) 臨床的には視空間認知障害を主徴とし、初期から失読や着衣失行、失算などが見られる。頭頂葉に強い萎縮を伴う、アルツハイマー病の臨床亜型。

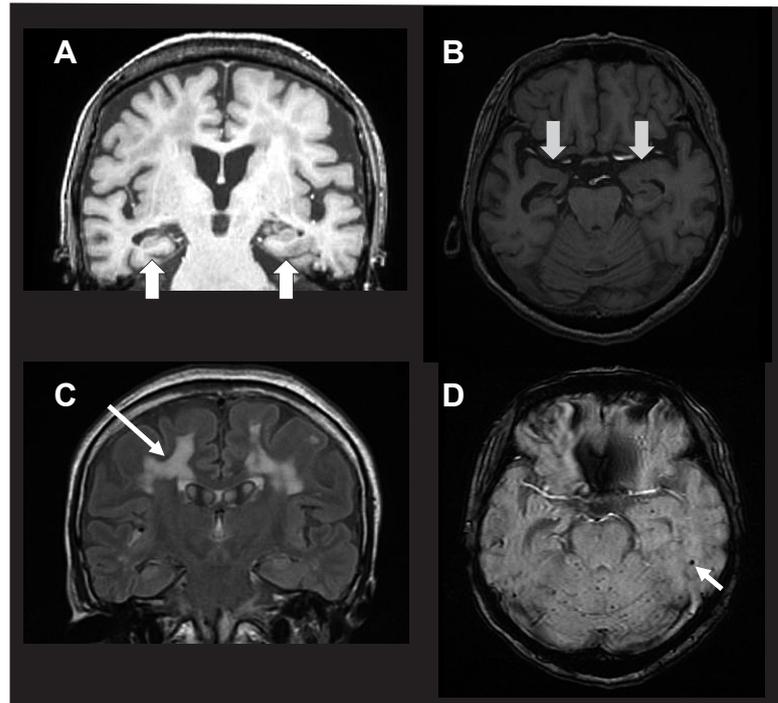


図1 アルツハイマー病患者のMRI

初診時71歳女性。MMSE 18点、HDS-R 16点、記憶障害主体の認知機能障害と日常機能障害を認めアルツハイマー型認知症と診断。この症例はその後剖検にてアルツハイマー病と確認された。

A (T1強調画像冠状断)・**B** (SPGR水平断):右優位の海馬の萎縮を認める。**C** (FLAIR画像冠状断):大脳皮質下に及ぶびまん性の白質病変を認める。**D** (T2*強調画像水平断):小脳・大脳に無数の微小出血を認める。**C・D**に見られる異常所見は、アミロイド関連画像異常(Amyloid Related Imaging Abnormalities, ARIAs)とも呼ばれ、診療においてもアルツハイマー病の診断をより疑う根拠となる。

Alzheimer's Association, NIA-AA: 米国立加齢研究所/アルツハイマー病協会)の確からしい(probable)ADによる認知症(アルツハイマー型認知症)の中核診断基準には、項目の中に脳画像検査は含まれていないことに注意いただきたい¹⁾。

一方、レビー小体型認知症を疑った場合には、ドパミン作動性神経の脱落を評価するドパミントランスポーターシンチグラフィや、心交感神経の脱神経を評価するMIBG心筋シンチグラフィは、2017年の診断基準にて支持的バイオマーカーとして診断を支持する検査として挙げられている²⁾。

II. ADバイオマーカーの開発と治験での利用

前述のように、臨床情報および脳画像情報からADと診断しても、病理学的には非AD症例が含まれることが問題であった。これは、症状が軽いほどその傾向が顕著であり、病理学的にADと確認できるのは、ADによる認知症のうち90%、ADによる軽度認知障害(mild cognitive impairment, MCI)の

うち65～70%程度とされる³⁾。

ADは病理学的にはアミロイドβ(amyloid β, Aβ)とリン酸化タウの蓄積を特徴とする疾患であり、病態の上流にAβ、下流にタウが位置すると考えられている。①過剰な分泌または分解の低下により細胞外のAβが過剰となる、②Aβが徐々に凝集する、③凝集の過程で生じたAβオリゴマーがシナプス毒性を発揮する、④神経細胞内ではホメオスタシスの変化が起こり、タウの過剰リン酸化が生じる、⑤神経細胞は広範な機能不全に至り、神経細胞死に至る、⑥認知機能障害を呈するといった順で障害が進行する⁴⁾。開発初期の疾患修飾薬は、Aβの産生を抑制したり、細胞外に蓄積したAβを受動免疫または能動免疫によって除去したりというものであったが、当然それらは病態を有する人に対してしか効果を発揮しない。このようにADの病態機序に作用する疾患修飾薬を開発するにあたって、臨床像のみで適切な被験者を選択できているのかという問題が生じた。

そこで、並行して開発されたのがバイオマーカーである。バイオマーカーとは、生体内の生物学的過程、

病理学的過程の指標として、客観的かつ定量的に測定可能な特性であり、癌の腫瘍マーカーや心不全のBNPなどが一例として挙げられる。ADに特異的に蓄積する蛋白質を測定する方向で開発が進み、2000年頃にはAD患者では脳脊髄液 $A\beta_{42}$ の低下、リン酸化タウの上昇が見られることが示され、数年後には $[^{11}C]$ -PiBを用いたアミロイドPETが登場した。脳脊髄液バイオマーカーについては、施設毎に基準値にばらつきがあるのが問題であった。測定する $A\beta$ やリン酸化タウはくっつきやすい性質を有する蛋白質であり、保存チューブの素材や分注・凍結手順などによって誤差が生じることが明らかになり、バイオマーカーの自然経過を明らかにするための多施設共同研究Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究などを経て、測定系や測定手順の標準化が進んだ。アミロイドPETについても、放射線半減期の短い ^{11}C 標識の化合物では実施可能な施設に限られるため、安定供給可能な ^{18}F 標識の化合物が開発され、研究目的で広く用いられるようになった。リン酸化タウの蓄積の可視化の試みもなされ、2012年頃からタウPETのトレーサーが相次いで論文発表された。

このようなバイオマーカーの開発を受け、2011年のNIA-AA診断基準には、ADによる認知症、ADによるMCIのそれぞれに、研究利用目的として、バイオマーカーを取り入れた基準が設けられた^{1,5)}。さらに、以前から認知機能正常高齢者のうち剖検にてAD病理を呈する症例があることが知られていたが、バイオマーカーを用いることによって生前にそのような人を選択することが可能となり、AD病理が示されるが認知機能は正常である、MCIよりもさらに早い段階である前臨床期AD (preclinical AD) についても、研究利用を目的とした基準が設けられた⁶⁾。

疾患修飾薬の治験において、被験者の選択にバイオマーカーが取り入れられるようになったのは2012年頃からである。また、以前から $A\beta$ 蓄積がほぼ天井に達しているMCIのタイミングでの介入では遅く、病理変化がもっと軽い段階で介入する必要があると考えられていたが、前臨床期ADの基準が作られたことによって、前臨床期ADを対象にした治験が可能となり、2014年に開始されたAnti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease (A4

study) を皮切りに、孤発性の前臨床期ADを対象にした治験が次々に開始された。

治験におけるバイオマーカーの利用は多岐にわたる。アミロイドPETや脳脊髄液 $A\beta_{42}$ は適切な被験者の選択のために用いられ、 $A\beta$ を標的とした治療薬では、意図した作用機序が見られるかの確認のため、アミロイドPETや脳脊髄液 $A\beta_{42}$ が測定され、それが病態の下流のタウ病態の進展の抑制に至ったかを確認するため、タウPETや脳脊髄液リン酸化タウなどが測定される。現在のところ、バイオマーカー上の改善が臨床的に認知機能の維持につながるかは不明であり、治験ではバイオマーカーの改善を示すだけでは有効性を示したとは認められない。ただし、2021年に米国で承認された抗 $A\beta$ 抗体aducanumab (商品名Aduhelm[®]) は、バイオマーカーの改善 (アミロイドPETでの $A\beta$ 蓄積の減少) をもって、迅速承認プログラムによって承認されている。

Ⅲ. ADバイオマーカーの整理

2011年のNIA-AA診断基準では、バイオマーカーとして $A\beta$ 蓄積を示すものと下流の神経変性を示すものに分類されるとしていたが、 $A\beta$ と並んでADの特徴であるリン酸化タウの蓄積と特異性の低い脳萎縮が、神経変性マーカーとして一括りにまとめられており、ADの病態を表現する上では不十分であった。特に、疾患修飾薬として $A\beta$ を標的とするもの、タウを標的とするものなどが開発されるにあたって、タウ病理の有無についてはより明確に定義される必要があった。そこで、バイオマーカープロファイルで生物学的に病態を定義する方法として、2018年にNIA-AAよりAT(N)分類が発表された⁷⁾。これは、バイオマーカーを $A\beta$ 蓄積を示すもの(A)、異常なリン酸化タウの蓄積を示すもの(T)、神経変性を示すもの((N))に分類し、個人の病態を表現するものである(図2)。神経変性は、ADに特異的なA、Tと異なり疾患特異性が低いため、カッコつきの(N)で表現される。これにより、認知機能障害に寄与する併存病理の存在を許容することができる。ADの病態カスケードを考えると、バイオマーカーの変化はA→T→(N)の順に陽性になると考えられ、A-T-(N)-、A+T-(N)-、A+T+(N)-、A+T+(N)+の順

	画像バイオマーカー	脳脊髄液バイオマーカー
A	アミロイドPET*	CSF A β ₄₂ *, CSF A β ₄₂ /A β ₄₀ 比*
T	タウPET*	CSF リン酸化タウ
(N)	構造的MRI, FDG-PET*, 頭部CT, 機能的MRI, 脳血流SPECT	CSF 総タウ, CSF NfL

図2 A/T/(N) バイオマーカーの一覧

太字は文献7)内に記載のもの、細字はそれに準じると考えられるもの。*は保険未収載。

[略語]CSF: cerebrospinal fluid、脳脊髄液、NfL: neurofilament light chain、ニューロフィラメント軽鎖

に変化するはずだが、例えば、A+T-(N)+であればAD病理に加えて他の非AD病理が合併していると疑われるし、A-T+(N)-やA-T+(N)+であれば非AD病理が疑われ、suspected non-Alzheimer pathophysiology (SNAP) と呼ばれるものに相当する。この分類は臨床像を無視して、完全に生物学的に分類する方法だが、疾患修飾薬の適応を考える上では、より理にかなった分類と言えよう。現在、治験を行う際には、認知機能検査の得点で患者の重症度を揃え、アミロイドPETなどでA β 蓄積を確認して、投与対象として適格であるとしているが、外的・内的要因に左右されがちな認知機能検査のために、適格でないと考えられる患者や、posterior cortical atrophyのように非典型的な臨床像のため除外される患者が出てくるのが課題であった。生物学的な定義で適応確認されるのであれば、そのような患者も疾患修飾薬使用の機会を得ることになる。将来的には、A+T-(N)-なのでA β 蓄積を抑制する薬を、A+T+(N)-なので下流のタウに作用する薬を選択というように、生物学的病期に応じた治療薬の選択がなされるようになるかもしれない。

ただし、現在のところ、A、Tマーカーのうち保険収載されているのは脳脊髄液リン酸化タウのみである。さらに、ガイドラインにて、専門医が適正に検査を依頼し、結果の開示を行うことが求められている^{8,9)}。

IV. 血液バイオマーカーの可能性

これまで挙げたADの疾患特異的バイオマーカーは、脳脊髄液バイオマーカーかPETであり、それぞれ侵襲性、高価格といった欠点がある。さらに、検査へのアクセスや利用可能性にも限りがある。そ

れらの欠点をクリアするために、長く血液バイオマーカーが望まれていた。血液は脳環境とは血液脳関門で隔てられていることと、血液中には夾雑蛋白質が非常に多く存在することから、従来脳脊髄液バイオマーカーで用いられているELISAを始めとした免疫アッセイ系では、血液バイオマーカーの確立は難しいと考えられていた。

2017年以降2つのグループから発表されたのは、血漿サンプルをA β に対する抗体で免疫沈降してから、A β 関連ペプチドを質量分析計で定量する方法である。その方法を用いた島津製作所の血中アミロイドペプチド測定システムは、「診断の参考情報となりうる診断機器」として2020年12月に本邦で医療機器承認を取得している。C2N diagnosticの測定系は、ADのリスク遺伝子のAPOE遺伝子型と組み合わせるA β 蓄積陽性の確率を算出するシステムPrecivityAD™として、米国の多くの州で医療機関からの検査依頼に限って利用可能となっている。

血液中でリン酸化タウ(phosphorylated tau, p-tau)を測定する試みもなされており、脳脊髄液バイオマーカーで従来測定されていた181番のアミノ酸残基がリン酸化されたp-tau181よりも、p-tau217やp-tau231の方がADの識別能が良く、より早期から上昇する可能性が2020年以降相次いで示された。タウPETの検出閾値よりも早いタイミングから異常を検出でき、アミロイドPET陽性者の識別能も良い。

島津製作所の測定システムの事例からわかるように、血液バイオマーカーは現時点では単独でAD病理を示すものとしては認められていない。血液バイオマーカーでA β 蓄積陽性の可能性が高いという結果が得られれば、アミロイドPETや脳脊髄液バイオマーカーにて確認するといったプレスクリーニン

グの位置づけでの利用となる。将来、疾患修飾薬の承認に伴い、アミロイドPETや脳脊髄液バイオマーカーが保険収載されると推測されるが、その後に血液バイオマーカーと対応させる研究が加速し十分なデータが集まれば、血液バイオマーカーがPETや脳脊髄液バイオマーカーに取って代わる可能性は十分あると考えられる。

V. その他のバイオマーカー

AD以外の神経変性疾患のバイオマーカーについても述べたい。前述したようにDLBでは、ドパミントランスポーターシンチグラフィやMIBG心筋シンチグラフィは、DLBに特徴的な神経変性の局在を反映した有用性の高いバイオマーカーと考えられている。しかし、蓄積した蛋白質を標的とする疾患修飾薬の開発に際して、治療効果判定のためにその蛋白質を測定できる系が望まれる。DLBで蓄積する α シヌクレインを検出するPETの開発も進められているが、実用化にはまだ時間がかかりそうである。

他の神経変性疾患では、筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症でTDP-43の蓄積が見られ、その検出を目指したPETトレーサーの開発も進められているだろう。PETであれ、脳脊髄液バイオマーカーであれ、測定系ができることによって、特定の病理を有する人の選択が可能となり、疾患修飾薬の開発に役立つだろう。それだけでなく、各蓄積蛋白質によって生前に精密に生物学的にプロファイルすることが可能になることによって、剖検脳の病理学的研究では限界のあった、病態のクロストークなど併存病理に着目した研究にも役立つことが推測される。

おわりに

病態に作用する疾患修飾薬の開発に伴い、バイオマーカーによって臨床像ではなく生物学的に分類する試みがなされている。疾患修飾薬が利用可能となる時、認知症診療のあり方は大きく変わることが推

測され、その中心的な役割を果たすのがバイオマーカーになるだろう。

文 献

- 1) 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.
- 2) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, *et al.* Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 89(1): 88-100, 2017.
- 3) Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, *et al.* Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimers Dement.* 14(8): 1077-1087, 2018.
- 4) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 297: 353-356, 2002.
- 5) 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.
- 6) Sperling RA, *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.* 2011; 7(3): 280-292.
- 7) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 14: 535-562, 2018.
- 8) 日本核医学会, 日本認知症学会, 日本神経学会 編. アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン(第2版) http://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/themes/theme_jsnm/doc/amyloid_pet_imaging_gl_2.pdf (引用2022/05/27)
- 9) 日本認知症学会, 日本老年精神医学会, 日本神経学会 監修. 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針(第1版) https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/dementia_biomarker.pdf (引用2022/04/20)