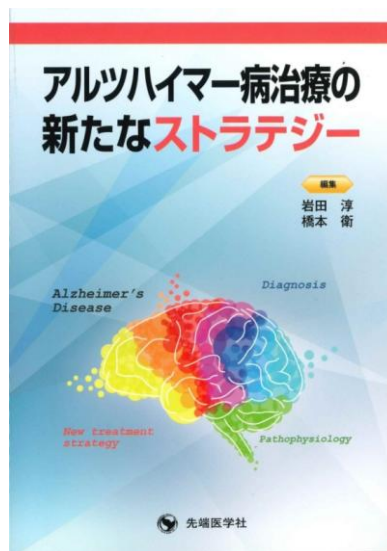


アルツハイマー病の概念を俯瞰する

～ 疾患修飾薬が登場した現在とこの 100 年間 ～

森原剛史



※改変前の引用論文リスト付きの元原稿は

「アルツハイマー病治療の新たなストラテジー」 2-9 ページ 2022 年 先端医学社に掲載しています。

要約

認知症の動向を、本稿では「人口の高齢化」と「医学の進歩」という 2 つの軸からこの 100 年間の流れを俯瞰してみる。この 2 つの軸が各時代の診断手法だけでなく疾患概念まで影響を与えてきたことが見えてくる。そして現在をこの 2 つの軸から眺めると、高齢化は今後も進行するため超高齢発症の神経変性疾患・病理および複合病理がさらに重要になっていくことが見えてくる。また今後も発展する画像および体液バイオマーカーが、診断手順だけでなく疾患分類まで変えていく可能性も見えてくる。アルツハイマー病の 100 年の歴史の中の変革期のひとつが現在であると思われる。

人口の高齢化からみた認知症の動向

1906 年に Alois Alzheimer が報告した最初のアルツハイマー病症例は、51 歳で嫉妬妄想

が始まり 55 歳で亡くなった。この症例は *PSEN 1* に変異を持つ若年発症の家族性アルツハイマー病であることが後年の遺伝子解析で明らかにされている。アルツハイマー病に家族集積性があることは遅くとも 1932 年には報告されていた。最初のアルツハイマー病症例が報告されたところのドイツの平均寿命は 44.8 歳であった。70 歳を超えると有病率が加齢により激増していく孤発性アルツハイマー病患者数が多くいる現代とは異なる社会である。当時の日本の平均寿命は男性で 43 歳、女性で 44 歳であり、65 歳以上の老年人口割合はわずか 5.3% であった。

アルツハイマー病の当初の概念は現在とは大きく異なり、初老期発症のまれな疾患とされていた。そのころはアルツハイマー病と異なる概念として、より高齢になって発症し脳血管性認知症や進行性麻痺などが除外診断された老年痴呆(senile dementia)があった。

日本においてアルツハイマー病はさらにまれな疾患であると考えられていた。日本での最初のアルツハイマー病の症例報告はおそらく 1952 年と戦後になってからである。その後、アルツハイマー型認知症は日本においてもが欧米並みに多いことが徐々に明らかになっていった。しかしながら当時は現在よりも脳血管性障害が多く、またアルツハイマー病と脳血管性認知症の混合型認知症の臨床診断もしばしば用いられたが、日本は血管性認知症が主流で欧米はアルツハイマー型認知症が主流と認識される時代が続いた。

1999 年は日本でドネペジルが上市された年である。日本人の平均寿命は男性で 77 歳、女性で 84 歳まで延び、老年人口割合は 17.4% に増えていた。寿命が孤発性アルツハイマー病の発症しやすい年齢まで延び、アルツハイマー病患者数が増えていた。一方、介護保険制度は 2000 年に施行されたものの認知症専門医の数もわずかなど、患者や家族にとって過酷な状況が続いていた。

そして 2020-2021 年現在、平均寿命は男性で 81 歳、女性で 87 歳まで延び、老年人口割合は 29.1% に達した。100 歳以上の高齢者の数はドネペジルが使用可能となった時に比べ 8 倍に増えている。孤発性アルツハイマー病好発年齢よりもさらに上の年齢の超高齢者になると嗜銀顆粒性認知症: argyrophilic grain dementia (AGD)、primary age-related tauopathy (PART)、predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE)などの疾患や病理が目立つようになる。これらの有病率は以前に思われていたより高いことも明らかにされつつある。一方、複数の病理を有する合併症例も高齢になるほど増える。合併病理が無い純粋なアルツハイマー病は、アルツハイマー病の半数を大きく下回するという報告もあり、合併症例は今後ますます重要な課題となろう。

このように人口構造は認知症患者数だけでなく注目される疾患の種類や概念にも影響を与えている。寿命の延長は現在も進行中であり、今後も認知症の動向に影響を与えていく。

医学の進歩からみた認知症の動向

1906-1907 年に Alois Alzheimer は神経原繊維変化と老人斑を特徴とする症例報告をし

たが、前者病理所見の発見には、その直前の 1903 年に登場した染色技術（ビルショウスキー-Bielschowsky 染色）の貢献があった。

1970 年代から 1980 年代の脳病理、生化学と遺伝学の進歩が、「Alzheimer の報告に始まった初老期発症のアルツハイマー病」、「より高齢発症の老年痴呆 (senile dementia)」と「APP 遺伝子を含む領域がトリソミーになっているダウン症」の脳病理所見がほとんど同一であることを明らかにした。その結果アルツハイマー病の範囲が拡大し、今日までにアルツハイマー病が認知症の最大の原因疾患とされるに至った。一方、当時の一般臨床現場での認知症診断は、乱暴な言い方をすると限られた情報を基に脳血管性認知症かアルツハイマー型認知症のどちらかに割り付ける作業になりがちであった。アルツハイマー型認知症にはレビー小体型認知症: Dementia with Lewy bodies (DLB) をはじめアルツハイマー病以外の変性性疾患が多数紛れ込んでいたと思われる。3 番目に多い認知症とされる DLB の国際診断基準が初めて出版されたのは 1996 年であった。またこの時代は鑑別診断どころか認知症の診断さえもされていない高齢者が多く残されていた。1995 年の東京においても、高度に進行してしまっている認知症であっても認知症と診断されている割合は半数以下であったという報告がある。アルツハイマー病の早期診断や MCI が重要な話題になるのはもっと後の時代である。

1990 年代には家族性アルツハイマー病の原因遺伝子が同定され $A\beta$ の重要性が決定的となった。100 年前から報告されていた老人斑の主成分が $A\beta$ であり、家族性アルツハイマー病の遺伝子変異は $A\beta 42$ を増加させることがわかった。そして $A\beta$ からアルツハイマー病が発症していくアミロイドカスケード仮説が登場した。家族性アルツハイマー病の研究から生まれたアミロイドカスケード仮説は今日でも説得力が高いが、孤発性アルツハイマー病の多様性を説明しうるものではない。そして孤発性アルツハイマー病の多様性に対する研究が、その後は滞り気味になってしまった。

神経生化学の進歩に伴い 1970 年代にアルツハイマー型認知症脳におけるアセチルコリン (ACh) の著減が確認されアセチルコリン仮説が生まれ。そして上述したように我が国では 1999 年にアセチルコリンエステラーゼ (AChE) を阻害し ACh 濃度を高めるドネペジルがアルツハイマー型認知症治療薬として認可された。治療薬の登場はアルツハイマー型認知症を診断する意義を高めた。なお当時の臨床治験の被験者にはアルツハイマー病だけでなく、少なくない数の DLB 患者も含まれていたと推測される。

MRI、FDG-PET や SPECT の登場はアルツハイマー病の早期診断に貢献した。これらの画像バイオマーカーは、認知機能障害が認知症レベルになるよりも早期から変化を捉えた。こうして軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI) という概念が 1995 年ころから徐々に使われるようになった。MCI や軽度アルツハイマー病患者は自分たちの体験を周囲にたくさん語ることが可能であった。この時期に、認知症患者への人間性を大切にするパーソン・センタード・ケアが広まったり、痴呆から認知症へ用語変更 (2004 年) されたりしたのは偶然ではないだろう。

1990年代に髄液タウとA β の測定が、2000年代にはアミロイドPETが登場した。これらのバイオマーカーは、上述したMRIなどよりもアルツハイマー病理の上流の変化を捉えている。そのためさらに早期から検出が可能で疾患特異性も高い。早期のアルツハイマー病理の検出は、MCI due to AD（アルツハイマー病理を持つ軽度認知障害）や preclinical AD（発症前段階アルツハイマー）という概念を登場または注目させた。疾患特異性の高さは、臨床的にはアルツハイマー病とされていた認知症患者にはアルツハイマー病理がない患者が多数含まれてしまっている現実を改めて突き付けた。そして非AD認知症への関心が高まり、Suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) という概念も生まれた。SNAPの背景病理には先述のPART、AGD、LATEも含めた様々な病理が含まれ、様々な議論が行われているところである。新しい研究的疾患分類として発展著しいバイオマーカーにのみ注目したATN分類が2018年にNIA-AA（National Institute on Aging and Alzheimer's Association）から提案された。

髄液検査やPETは侵襲性や費用の問題があるため、一般臨床では広く使われていない。この問題を解決する夢の技術として血液バイオマーカーが長年期待されていた。そしてこの数年に登場した超高感度測定技術がこの夢の技術を現実にしつつある。研究が進んでいるA β やタウの血液バイオマーカーは、髄液バイオマーカー同様に臨床症状出現前からアルツハイマー病理の存在を検出することができる。10年以上の長期間続く preclinical ADが研究上での存在から実臨床での存在に、血液バイオマーカーが変えていくであろう。一方、アルツハイマー病以外の神経変性疾患の鍵分子の血液バイオマーカーの開発も進められている。実現すれば、複数合併病理の臨床診断手順を変え、ATN分類を非アルツハイマー病も含めた体系に発展させるだろう。また疾患修飾薬のターゲット分子はバイオマーカーのターゲット分子でもある。疾患修飾薬の実用化は、バイオマーカーに基づく疾患分類の意義を臨床現場で高める。

おわりに

本稿ではカバーできなかった、先見性のある臨床家や病理学者による各種認知症疾患の発見も重要である。そして患者が困っているのは、バイオマーカーの異常値でもなく診断名でもなく精神症状や神経症状も含めた症状である。症状に基づいた臨床診断、症状改善薬や非薬物療法の重要性は今後も変わらないであろう。

本稿では認知症の動向という大きなテーマについて、人口の高齢化と医学の進歩という2つの軸に絞ってこの100年間を俯瞰してみた（図）。新たなバイオマーカーが次々出現している現在は、疾患概念にとっても変革期であると考ええる。

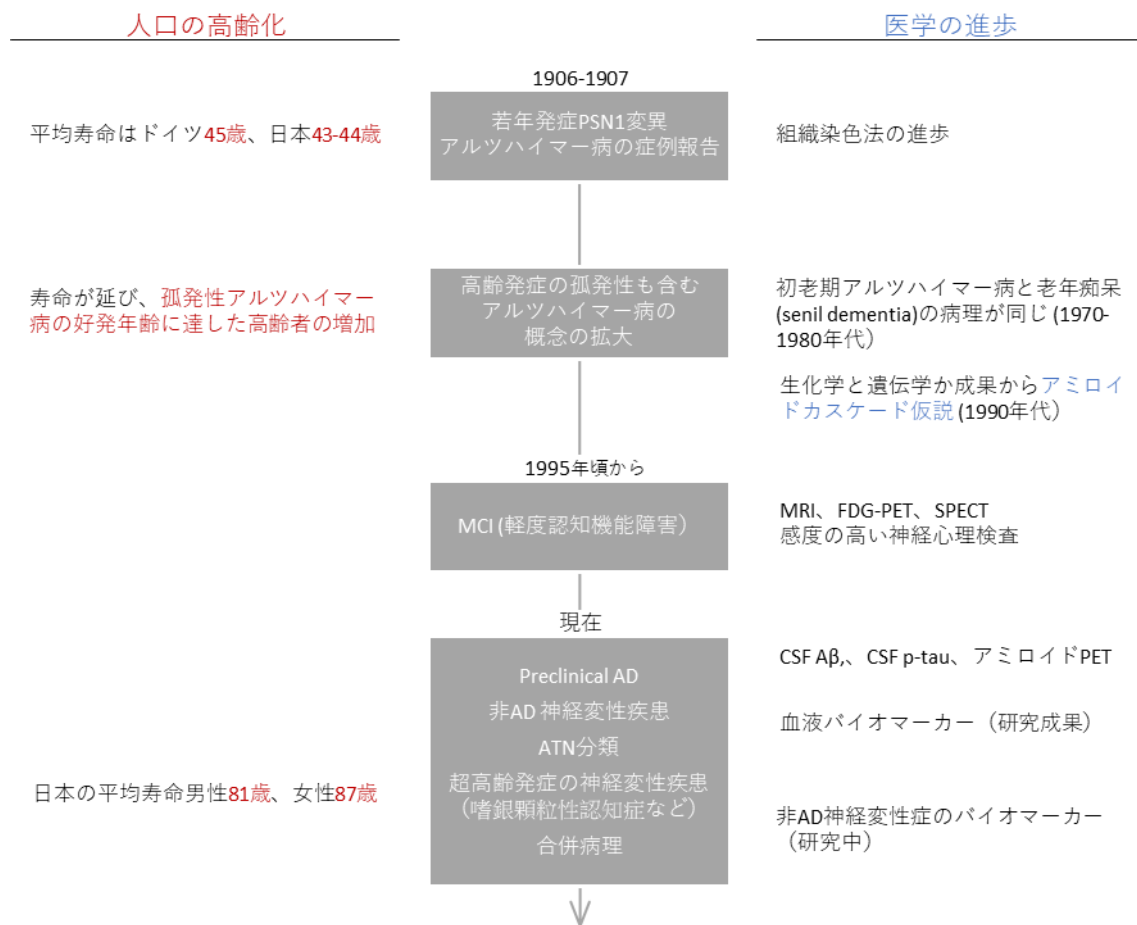


図 「人口の高齢化」と「医学の進歩」とアルツハイマー病の概念のこの100年間の変遷