

アルツハイマー病の バイオマーカーと新しい診断基準

Biomarkers for Alzheimer-type pathology in new Alzheimer criteria

大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室

大河内正康(講師)* 武田雅俊(教授)*

はじめに

アルツハイマー病の新たな診断基準が NIA-AA (National Institute for Aging-Alzheimer Association) から提案された。今までの臨床的・実践的な DSM-IV TR 診断基準、そして研究的視点を組み入れた NINCDS - ADRDA の診断基準に加えて MCI (Mild Cognitive Impairment) の基準を包括した上、研究的には症状発症前の状態をアルツハイマー病と呼ぶことを提案した。研究的には 20 年以上前から $A\beta$ や τ 蛋白の蓄積をアルツハイマー病として取り扱ってきたからこのことは遅きに失した感はある。一方で、臨床現場では現在でも認知障害を発症していない人にアルツハイマー病の診断を付けることは社会的にナンセンスである。新しい診断基準の意義は新しい診断・治療薬開発そしてそのための臨床治験のパラダイムを変えるためにあると考えられ、今後新規バイオマーカーや画期的根本治療薬候補の開発に関連してより先鋭化した診断基準が世に問われる端緒になると思われる。アルツハイマー病は最早「誰がではなく、いつ発症するか?」が問題となりつつある。

NIA-AA の新診断基準の概要を図 1 に示した。アルツハイマー病の診断基準に関しては当然のことであるが過去の診断基準を見直し、技術革新などを反映して現在の臨床現場の状況に合わせた変更がなされている。また、専門医でなくとも複雑な神経心理検査なしに診断が下せるよう工夫されている。アルツハイマー病ほぼ確実 (probable AD) の診断に記銘力障害を一義的に必須としていないことも特色であ

る。これらは今までの中核的な臨床的アルツハイマー症候群の枠から外れるが、アルツハイマー型病理をもつ一群について、将来同じ治療法 ($A\beta$ の産生蓄積や τ 蛋白の蓄積を阻害する) が適用できることを想定して、診断基準に含んでいると考えられる。

一方で瀰漫性レビー小体病や前頭側頭型認知症など独自に臨床的診断基準を主張するものを排除せず、むしろそれらの研究的診断基準の優先を許している点も特徴である。これらの疾患については現在の臨床診断基準が神経病理学的な神経変性疾患の単位とどのように関連しているかは議論の余地のあるところである。しかし、これらの疾患では α サイヌクレインや TDP-43 などアルツハイマー病とは明確に異なる蓄積物質による病理過程をもつことが分かってきており、その点が考慮されていると考えられる。両者の合併が認められるときはアルツハイマー病の立場からは、アルツハイマー病疑い (possible AD) とする。

- A. あらゆる原因による認知症: 中核臨床診断基準
- B. プロバブル・アルツハイマー病: 中核臨床診断基準
- C. ポッシブル・アルツハイマー病: 中核臨床診断基準
- D. アルツハイマー病病理過程の証拠のある、さらに確実性の高いプロバブル・アルツハイマー病
- E. アルツハイマー病病理過程の証拠のある、ポッシブル・アルツハイマー病
- F. 病理過程が証明されたアルツハイマー病
- G. おそらくアルツハイマー病のせいでないであろう認知症

- H. MCI (軽度認知障害) の中核的臨床診断基準

- I. MCI-バイオマーカーを取り入れた研究的診断基準 (MCI-due to AD)
- J. 発症前段階のアルツハイマー病の研究的診断基準 (preclinical AD)

図 1 NIA-AA による Alzheimer 病の診断基準

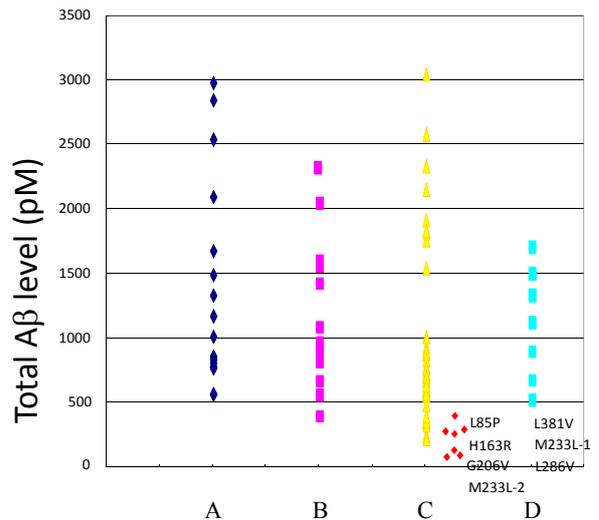
* Masayasu Okochi, Masatoshi Takeda: Department of Neuropsychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine.

アルツハイマー病の診断基準の適用は 90 歳以上の高齢者には難しい。なぜなら 90 歳以上では健常者と認知症レベルの境界がさらに曖昧になるためである。先にも述べたように例えば百寿者では認知機能正常である方が稀である。単純化していうと、殆どの方は他の病気で亡くなるか判断がつかなくなる場合を除くと百歳までにアルツハイマー病を発症するのである。だから、アルツハイマー病の病理学的所見である Aβ または τ 蛋白の蓄積を直接的に反映する所見をして診断を強化する所見と認めることを提案している。具体的には脳内 Aβ 蓄積のバイオマーカーとして (1) 脳脊髄液中 Aβ 42 の低下と (2) アミロイド PET イメージング、神経変性または神経障害の下流のバイオマーカーとして (1) 脳脊髄液中のトータル τ 蛋白またはリン酸化 τ 蛋白の増加、(2) PET 検査で側頭頭頂皮質での FDG 取り込みの減少、(3) 形態的 MRI 検査で側頭葉・頭頂葉の萎縮を挙げている。

また、病理学的診断より臨床診断を優先している。例えば、臨床的に DLBD あるいは FTLD などの他の神経変性による認知症の診断基準を満たすが、アルツハイマー病バイオマーカーが陽性であったり、死後脳の神経病理学的検索でアルツハイマー病の基準を満たす場合、「アルツハイマー病疑い」の診断としている。この辺りは新診断基準による臨床現場での混乱が起らないように配慮しているようにみえる。

我々は以前から髄液バイオマーカー測定を研究的に実施しており、阪大病院での 200 例以上を含む多数の症例の髄液バイオマーカーを測定してきた。その後、各症例のカルテを詳細に検討したが、確かに典型的な臨床的アルツハイマー病の経緯をたどる患者では髄液バイオマーカーは期待通りの変化を示す場合が多い。しかし、臨床的に診断が難しい患者について今回提案されている種類のバイオマーカーの測定でアルツハイマー病の診断的精度が大きく上昇するとの印象は経験的にはない (図 2)。

今後、臨床的アルツハイマー病や病理的アルツハ



- A: 認知症のない高齢者
- B: 認知症あり高齢者 (ただしアルツハイマー病でない)
- C: 孤発性アルツハイマー病患者 (ただし、赤色はプレセニリン 1 に変異のあるアルツハイマー病患者)
- D: 軽度認知障害 (MCI) 患者 (ただしアルツハイマー病にコンバートしたもの)

人 CSF 中の濃度はとても個体差の大きいものだ。健常者でも 10 倍程度異なるし、アルツハイマー病患者でも然り。でもそれが高いからといってアルツハイマーにはならない。

図 2 CSF

イマー病以外の定義が、アルツハイマー病あるいはアルツハイマー病の前段階として認められれば、さらに診断・治療に有用なバイオマーカーが提案されていくと考えられる。

参考文献

- 1) McKhann GM, et al., *Alzheimers Dement.* 2011 May; 7(3):263-9.
- 2) Albert MS, et al., *Alzheimers Dement.* 2011 May; 7(3):270-9.

この論文は、平成 24 年 6 月 30 日 (土) 第 19 回近畿老年期認知症研究会及び、平成 24 年 7 月 28 日 (土) 第 26 回老年期認知症研究会で発表された内容です。