
アミロイド抗体療法と 脳アミロイド血管症 (CAA)

Anti-amyloid therapy and cerebral amyloid angiopathy (CAA)

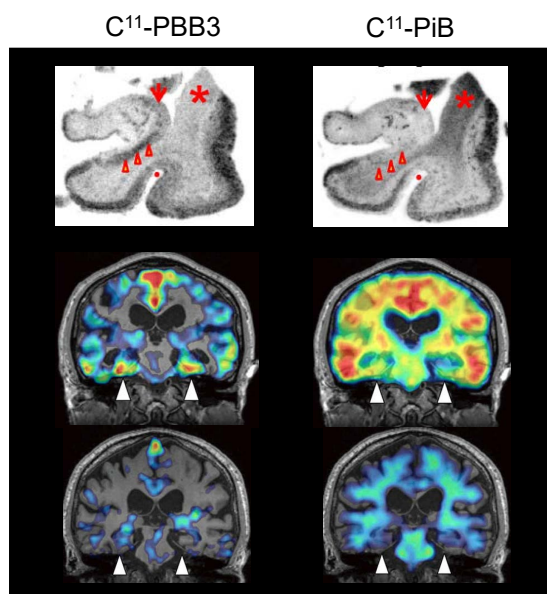
三重大学大学院医学系研究科／特定教授
済生会明和病院／病院長

冨本秀和*

1. 脳アミロイド血管症

アミロイドβ (Aβ) の脳内沈着が生じてから認知症を発症するまでには20年という長い時間がある。その間には、リン酸化タウの沈着、神経細胞死、軽度認知障害 (MCI) の発症などが時系列で生じている。それを反映して中枢神経系では様々な病理変化が生じるが、Aβの沈着を反映する老人斑、リン酸化タウの沈着からなる神経原線維変化の2つが代表的病理マーカーである。一方、脳血管へのAβ沈着はアルツハイマー病患者の8割以上の高率に認められ、

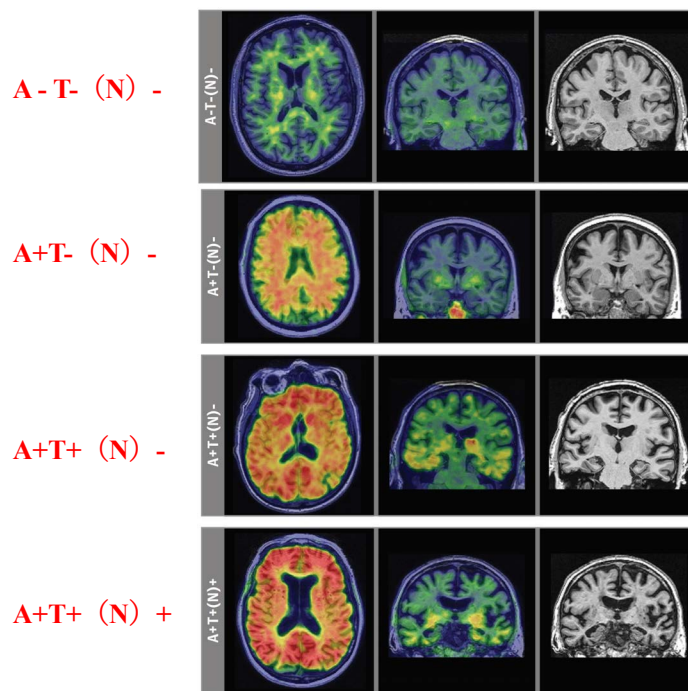
脳アミロイド血管症 (Cerebral amyloid angiopathy : CAA) と呼ばれている。CAAは、近年、とくに疾患修飾薬の開発状況と関連して注目されている。病理マーカーであるAβとリン酸化タウに関しては、神経画像や検体を応用する疾患バイオマーカーの開発が進んでいる。神経画像では、脳内の変化をリアルタイムに描出することが可能となっている。図1右はアミロイドPETで、Aβの沈着は脳皮質に観察される。左はタウPETであり、リン酸化タウの沈着は嗅内野・海馬から脳皮質へと病期に従って進展する。



Maruyama M et al., Neuron 2013

図1 タウ、アミロイド・イメージング (PET)

* Tomimoto Hidekazu: Specially-appointed Professor, Faculty of Medicine, Mie University
Director, Saiseikai Meiwa Hospital



Jack JAMA 2019

図2 タウ、アミロイド・イメージング (PET)、MRI による ATN の画像診断

左列最上段は正常だが、下3段はアミロイド陽性である。中列の下2段はタウ陽性である。

右列最下段は側頭葉の萎縮があり神経変性陽性である。A, amyloid ; T, phosphorylated tau ; N, neurodegeneration

		Cognitive stage		
		Cognitively Unimpaired	Mild Cognitive Impairment	Dementia
Biomarker Profile	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers. cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI(Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	non-Alzheimer's pathologic change with MCI	non-Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁺			
A ⁻ T ⁺ (W) ⁺				

Jack Alzheimer's dementia 2018

図3 ATN バイオマーカーと認知機能ステージ

アミロイド陽性を AD continuum (連続体) と定義し、認知機能正常、MCI、認知症の3ステージに分類している。

アルツハイマー病は病理的な疾患名であり、アルツハイマー病による臨床病期はプレクリニカル期 (due to AD)、MCI due to AD、臨床的な概念であるアルツハイマー型認知症の3段階に分類されている。一方、アミロイドβ (A)、リン酸化タウ (T)、神経変性 (N) のそれぞれのステージを表記したものが ATN 分類である。アルツハイマー病はアミロイド病理があるものを指しているの、アミロイド病理が

なくタウ病理、あるいは神経変性がある場合はアルツハイマー病ではなく Non Alzheimer pathology に区分される。これを分かりやすく示したのが、図2、図3である。A、T、Nの進行度合いにより3つの臨床病期に分類されるが、全体はAD病理に起因する病態を AD continuum としてとらえることができる。

CAAは微小出血 (microbleeds : MBs)、皮質微小梗塞のような微小病変の他、皮質下出血、皮質型脳塞

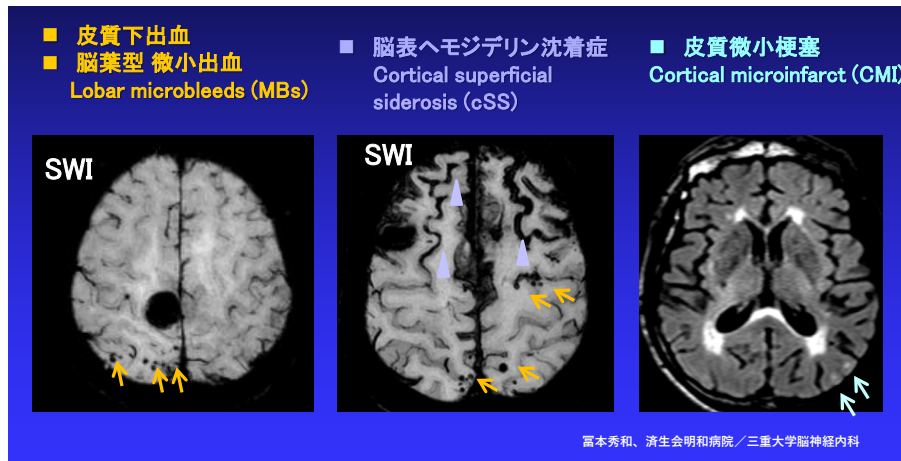


図4 脳アミロイド血管症による血管病変 (MR 画像)

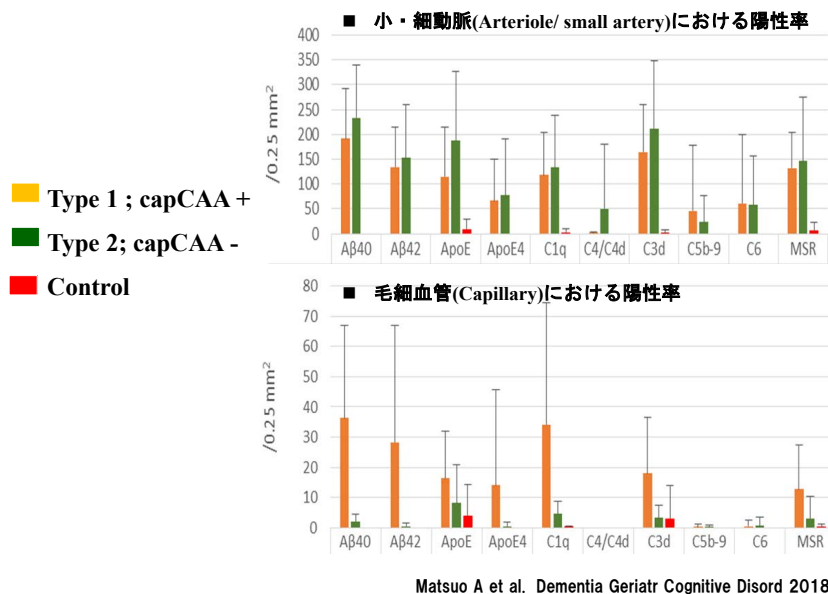
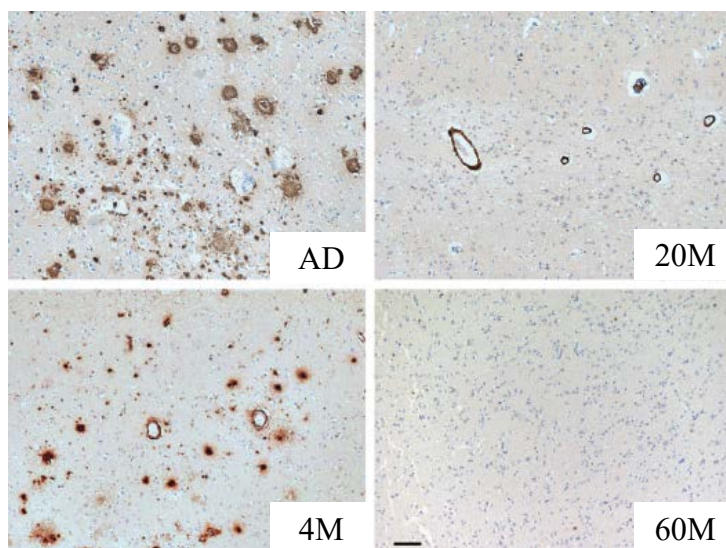


図5 毛細血管の ApoE4、補体、マクローフェージスカベンジャーレセプター (MSR) の小・細動脈(上段)、毛細血管(下段)における発現。毛細血管レベルでは ApoE4、補体、MSR が Aβ 陽性血管に限り観察される。

ヘモジデリン沈着症 (cortical superficial siderosis: cSS)、脳葉型ラクナ (lobar lacuna) など比較的大きな病変の原因になる (図4)。とりわけ、皮質下出血、cSS、脳葉に限局した微小出血 (strictly-lobar MBs) は CAA の診断根拠となる。臨床的には transient focal neurological episode (TFNE; 別名 amyloid spell) が生じることがあり、一過性かつ再発性の異常感覚や筋力低下、視覚障害などで発症して、一過性脳虚血発作との鑑別が必要となる。死後脳の病理では、cSS は脳表や大脳皮質の1層から2層にかけてヘモジデリン陽性のマクローフェージが集簇する像を呈し、しばしば皮質微小梗塞を伴っている。MBs は血管周囲の出血、あるいはヘモジデリン陽性マクローフェージが血管周囲に浸潤する病理変化を反映する。

脳内では Aβ の一部は内皮細胞から産生されているが、大部分はニューロンが起源である。Aβ の凝集体は脳実質に老人斑として沈着するが、可溶性 Aβ は血管内腔、または血管中膜の内部を脳血流と反対方向に移送され (intramural peri-arterial drainage pathway; IPAD) 最終的に脳外に排出される。最初に、Aβ は細胞間質から毛細血管の基底膜を経て小・細動脈の中膜の基底膜組織に移行する。この際、Aβ42 は Aβ40 と比較して凝集性が高いため、毛細血管レベルで沈着して Capillary CAA (CAA type 1) の原因となる。Capillary CAA は脳実質に染み出したような Dyschoric angiopathy を伴うこともある。これに対して、Aβ40 は凝集性が低いため小・細動脈の中膜に沈着し、病変が進展すると中膜の内外で壁が離開し、血管壁



Boche, Brain 2008

図6 Aβワクチン (AN-1792) による自己免疫性脳炎；4か月、20か月では脳実質 Aβ の血管壁への移行が生じている。

の二重化 (double barrel vessel) を呈する。アミロイド血管に補体が沈着することは1990年前後から報告されているが、毛細血管にAβが沈着するCAA type 1では、補体やApoE4が特異的に沈着している(図5)。AβとApoE4が血管の中膜内を上行する際、活性化補体が存在するとミクログリアが活性化されて、Aβの凝集、血管変性が起こることが示唆されている。

2. 疾患修飾薬の主要な副作用としてのARIA

1999年、Schenk博士らはAβとフロイントアジュバントをマウスに投与し、能動免疫ワクチンによってAβの沈着量が劇的に減ることを見出した。この結果を受け、ヒトでの治験が実施されたが、相当数の患者では自己免疫性脳炎が生じ、治験は中止となっている。しかし、死後の剖検脳を調べてみると、Aβ陽性の老人斑が著しく減少している一方で、同部位にAβ陽性血管が出現していた(図6)。この事実から推定されるのは、老人斑の凝集Aβが低分子化して血管に移行し沈着する機序であり、この現象からIPADの存在が裏付けられた。一方、自己免疫性脳炎以外でも、Aβの自己抗体が自然に体内で産生されることがある。これはCAA関連炎症(CAA-related inflammation)と呼ばれ、病理学的には血管壁、血管周囲に炎症細胞が浸潤しステロイドパルスなどの免疫療法が奏効する病態である。頭部MRIでは広範囲に白質病変が生じ、同部位にstrictly-lobar MBsが集簇する。患者の末梢血には、急性期の抗Aβ抗体が出

現している。

抗Aβ抗体を投与後、CAA関連炎症と類似の病態が生じることがあり、アミロイド関連画像異常(amyloid-related imaging abnormalities; ARIA)と呼ばれる。ARIAにはARIA-EとARIA-Hがある。ARIA-Eは基本的には浮腫性の変化で、特に脳実質の皮質・皮質下白質を含んだ高信号領域で、その分布は非髄境界を回避する通常の白質病変と異なっている。CAAは脳表や皮質血管に集簇する変化であり、アミロイド血管に炎症を生じた場合には、脳溝内にも滲出物が生じsulcal hyperintensityとして観察される。一方、ARIA-Hは出血性の変化であり、cSSあるいはMBsを反映している。これらのARIAは無症状に留まることも多いが、4分の1の症例では有症候になる。抗体を投与すると、ARIAが起こらなくてもAβの沈着は減るが、ARIAが起こったケースは特に減少が顕著である。一部のARIA-HはARIA-Eから移行することが観察される。我々の治験でも、5mm程度のスポット状のARIA-Eが生じた4か月後、全く同じ部位にMBsが出現し、ARIA-Eが2次的に出血性の変化を生じてARIA-Hに移行したと考えられた症例を経験している。

3. 抗体医薬投与の実際

抗体治療における大きな副作用はARIAである。AducanumabではARIA-E、ARIA-H(微小出血)の発生率が各々35%、19%と報告されている。投与時期との関連では、基本的には抗体医薬投与の比較的早

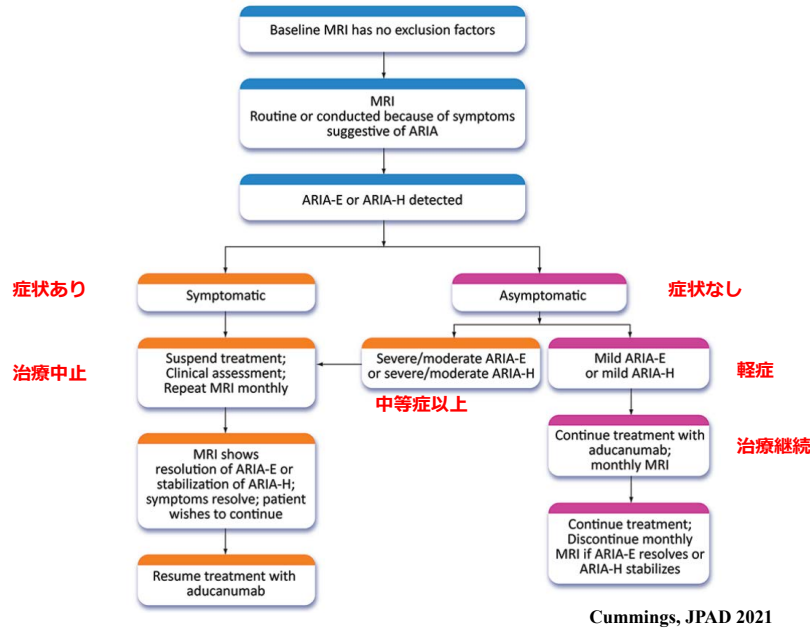
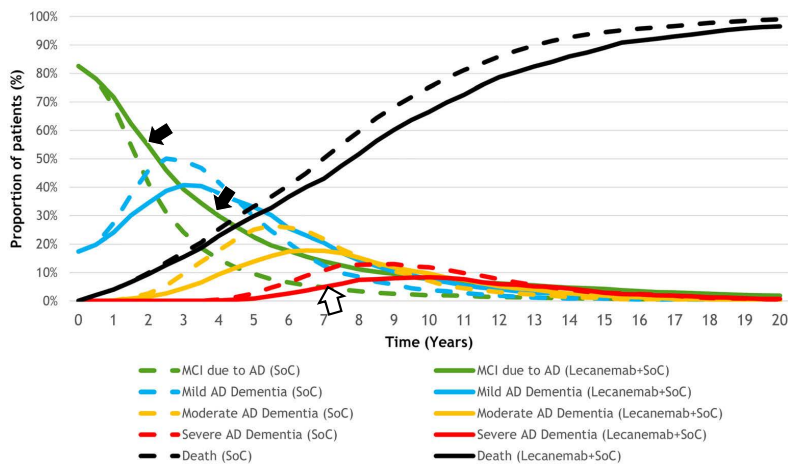


図7 ARIAの管理指針 (Expert Panel recommendation)



Amir Abbas Tahami Monfared, Neurol Ther 2022

図8 レカネマブを導入後のAD患者の動態予測。MCI (黒矢印) の比率が増えて、中等症以上のAD (白矢印) の比率が減少する。

期、とくに数週間までが頻度が高い。治験では1カ月、3カ月、5カ月にMRIをチェックする投与プロトコルとなっているが、特に投与早期のMRチェックが重要である。ARIAの高リスク群を予測して、リスクが高い場合にはより慎重を期することが求められる。その観点からみると、薬剤投与量が多い場合やApoEε4遺伝子保因者はARIAを起ししやすい。Aducanumabの治験では、ApoEε4のホモ接合体は64%、ApoEε4非保因者で20%とARIA-Eの発生に3倍の差が示されている。Sperlingらは、ベースラインのCAA重症度もARIAのリスク因子に挙げている。薬剤の種類によってもARIAの発現頻度は異なって

おり、Aducanumab 42%、Lecanemabでは12.6% (Clarity AD: 第3相臨床試験)であった。ARIAのリスク因子をまとめると、抗体医薬の投与量、ApoEε4保因者、ベースラインのCAA重症度、抗血栓薬の使用などが挙げられる。

リン酸化タウはAducanumab、Lecanemab投与後に髄液中で減少していた。また、認知機能は老人班が減っているほうが良好な結果であった。従来、老人班は老廃物の集積所と考えられてきたが、老人班の意義を見直す必要が生じている。

ARIAの管理指針としては、症状が少しでも出てきた場合には投与を中止する。画像上でARIAが軽

症であれば治療続行してよいが、中等度以上の場合には中止する(図7)。LecanemabによるClarity ADでは、1,795例を実薬とコントロール群に分けている。実薬群ではCDR-SBの増加が27%減少し、アミロイドは顕著に減少する。治療対象となりうるのは軽度認知症もしくは早期ADであるが、有用性の観点からはAβ沈着していることに加えてタウ病理が進行していないことが望ましい。超高齢者はαシヌクレイン病理、TDP-43病理、血管病理などアミロイド病理以外のものが併存しやすい点で不利が予測されるが、Clarity ADでは意外なことに若年より高齢者、ApoE ε4ホモ接合体キャリア、MCIより軽度ADの方が良好な成績であった。これらの理由については今後さらなる検討が望まれる。脳内でのAβ沈着の証明法としては、アミロイドPET、髄液バイオマーカーのいずれかになる。アミロイドPETに用いるリガンドとして、わが国ではflutemetamol、florbetapirは保険承認されているが、検査法としての保険承認はない。髄液、末梢血のリン酸化タウについてはpT181が代表的バイオマーカーであるが、近年、pT217のほうが高感度である可能性が指摘されている。

Lecanemabが導入された場合のわが国の治療状況を予測した研究では、MCIの患者比重が増え、中等

症以上のAD患者の比率が減少しAD全体としては減少する結果が予測されている(図8)。早期の専門医診断、次がバイオマーカー、最後に治療施設の確保が律速段階と考えられるが、専門医の診断の段階で10カ月以上の待機期間が出てしまうことが推測されている。精密なAD病理の診断ができる認知症専門医は、わが国では令和5年時点で3,000人強であり、絶対数が不足している。ARIAの診断には恐らく神経放射線科医の読影技術も重要になると考えられる。わが国でどれぐらいの患者が対象になりうるかを推計したデータでは、700万人のうち120万人という数字が想定されている。しかし、複合病理の併存などによる適用外症例の存在を考えると、数万人レベルになる可能性もある。検査体制については、わが国のMRI保有台数は人口当たりで世界第1位、PETスキャナーについても第2位であり、検査器材の総数は十分である。課題は地域偏在であり、検査器材や専門医が都市部に集中している。今後、それぞれの地域の実情にあった治療体制の構築が喫緊の課題となっている。

この論文は、2022年12月10日(土)第24回近畿老年期認知症研究会で発表された内容です。