

＜東京双松会講演会＞

アルツハイマー病の早期発見、予防、治療

平成26年10月18日

アルカディア市ヶ谷

順天堂大学大学院医学研究科
認知症診断・予防・治療学講座
岐阜河村病院
田平 武
(松江観光大使と島根遣島使)



我が国の認知症患者数

(2013年厚生労働省発表)

高齢者(65歳以上)の14.75%

我が国の65歳以上の高齢者は人口の23%

→ 462万人が認知症

(310万人がアルツハイマー病)

→ 400万人が軽度認知障害

(認知症予備軍)

認知症と物忘れ、アルツハイマー病

認知症とは：一旦獲得した知的機能が
脳の障害によって
持続的に低下し、その為に
家庭生活や社会生活に支障を
きたすようになった状態をいう

単なる物忘れは認知症とは言わない

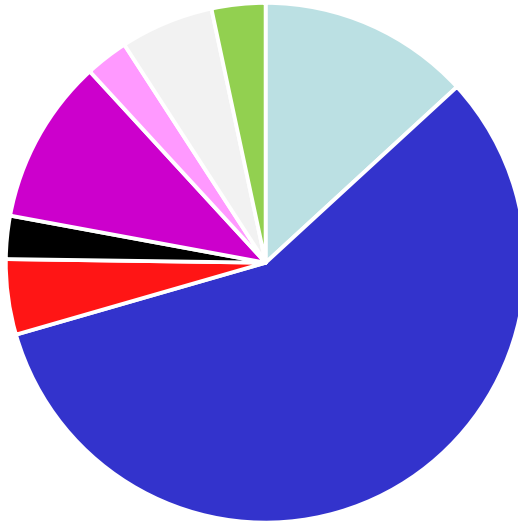
アルツハイマー病は認知症を起こす疾患の一つ

もの忘れ外来患者診断内訳

順天堂

(H21.5～H26.8)

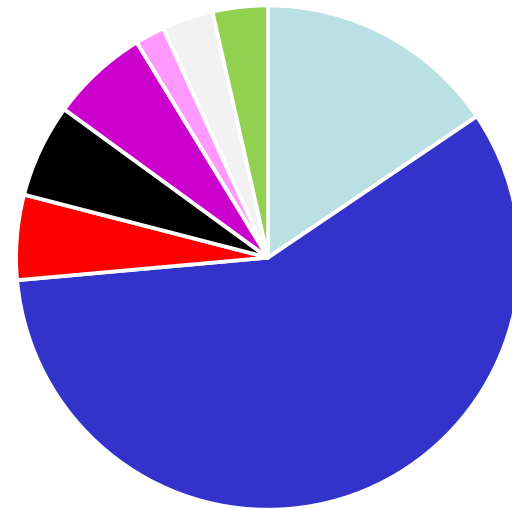
N=448



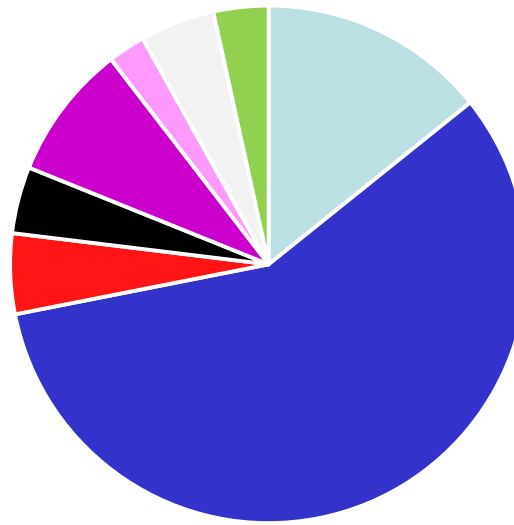
河村病院

(H24.1～H26.8)

N=367



合計
N=815



- アルツハイマー病
- 軽度認知障害
- レビー小体型認知症
- 血管性認知症
- その他の認知症
- うつ病
- その他の非認知症
- 正常

高齢者認知症の原因

- アルツハイマー病
 - 脳血管性認知症
 - 混合型認知症
- } 約80%
- その他
 - レビー小体型認知症
 - 前頭側頭葉型認知症
 - 正常圧水頭症

アルツハイマー病の診断

- 認知機能の評価
 - Minimental State Examination (MMSE)
 - 長谷川式簡易知能評価スケール改訂版(HDS-R)
 - Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)-cog
- CT, MRI・・・形態画像→大脳とくに海馬の萎縮
- SPECT(脳血流)・・・機能画像
- 特殊検査
 - 髄液A β 42, タウ
 - FDG/PET, アミロイドイメージング、タウイメージング

アルツハイマー病の治療

1. 対症療法

1) 中核症状:

a. コリンエステラーゼ阻害薬 (アセチルコリンを増す)

アリセプト[®]

イクセロン[®]パッチ (リバスタッチ[®]パッチ)

レミニール[®]

b, NMDA受容体拮抗薬 (グルタミン酸を抑える)

メマリー[®]

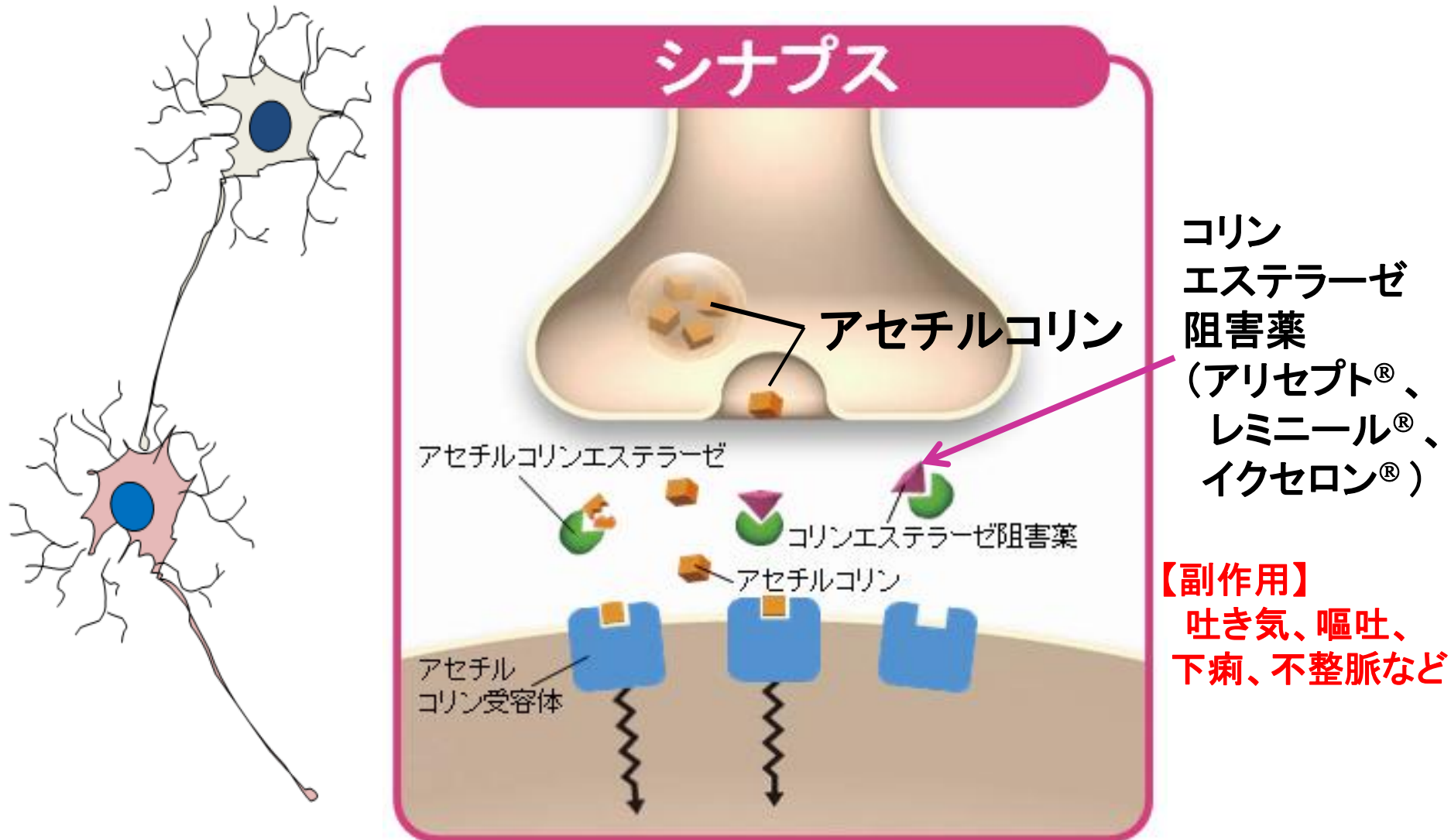
2) 行動心理症状 (BPSD):

メマリー、抑肝散、非定型抗精神病薬、等

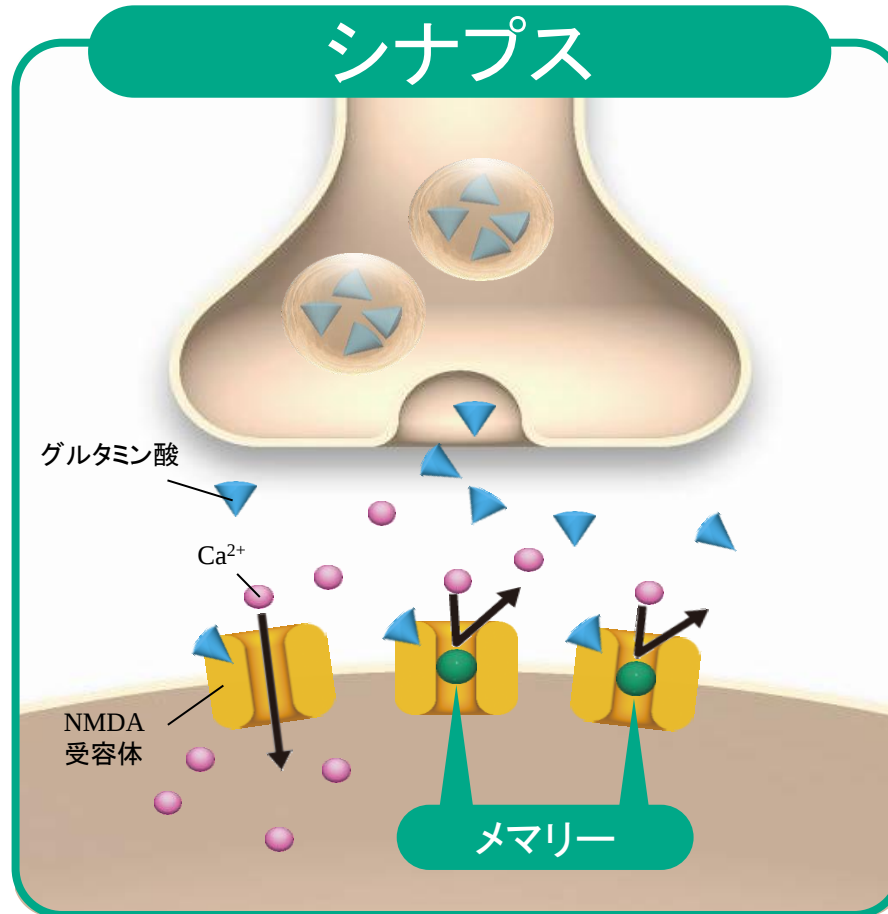
2. 代替療法: アロマセラピー、サプリメント、他

3. 根本治療法 (Disease modifying drugs): 開発中

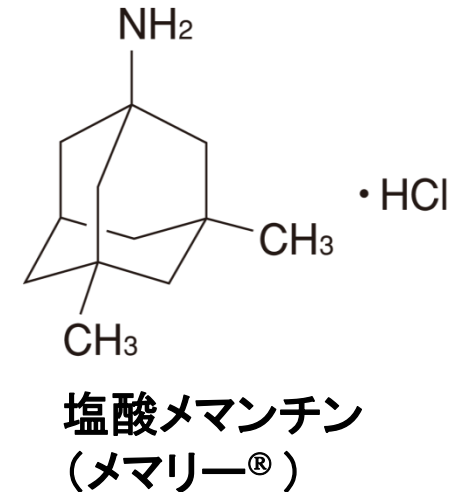
脳のアセチルコリンを増やす薬



(NMDA受容体拮抗薬) 塩酸メマンチン(メマリー®)



メマリーは、NMDA受容体拮抗作用により、過剰なNMDA受容体の活性化を抑制します。



- 認知機能の改善
- 過剰な興奮を抑え
神経細胞死を抑制
- 周辺症状を改善

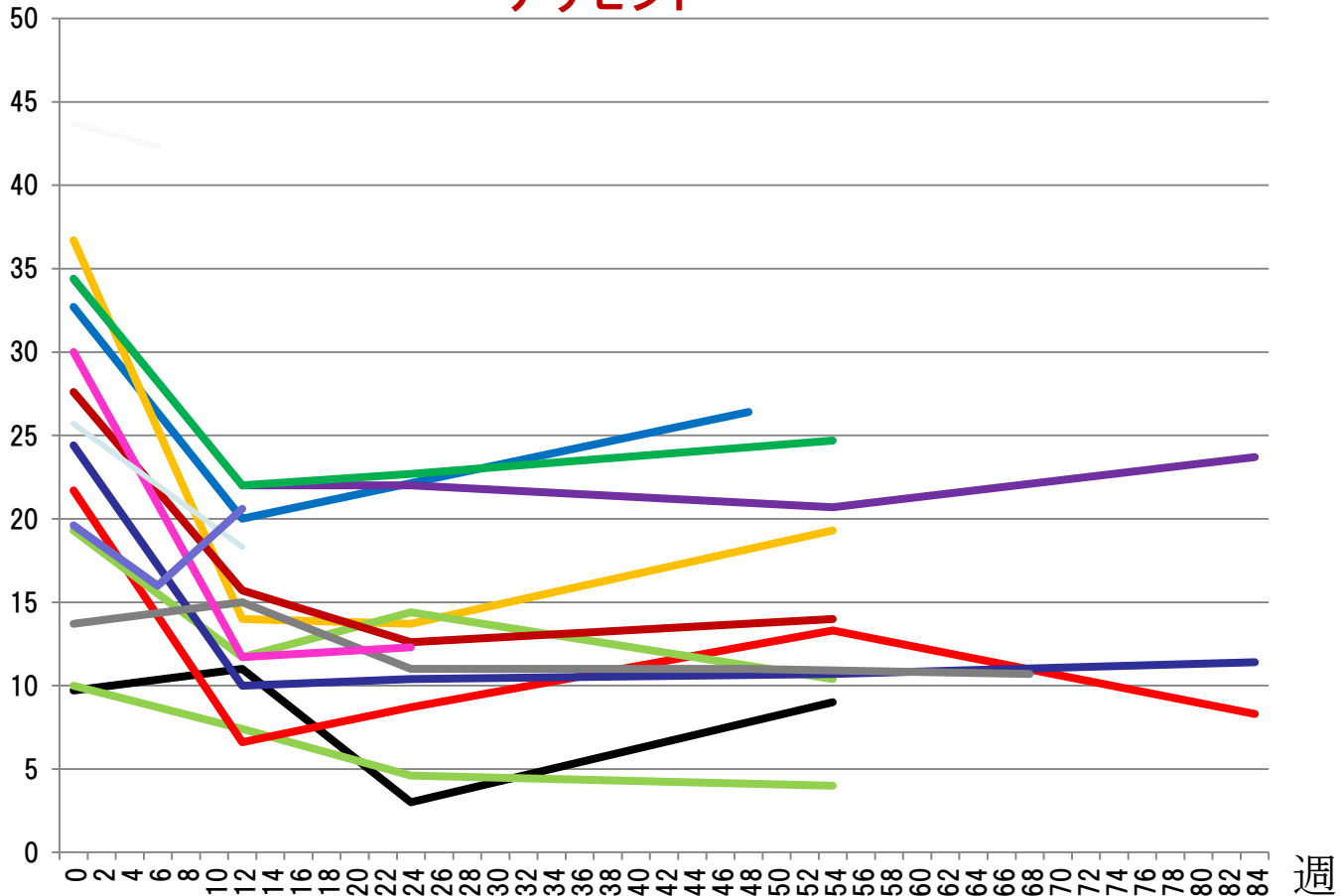
【副作用】

めまい、眠気

コリンエステラーゼ阻害薬の効果： ADAS-Jcogの経時変化

アリセプト

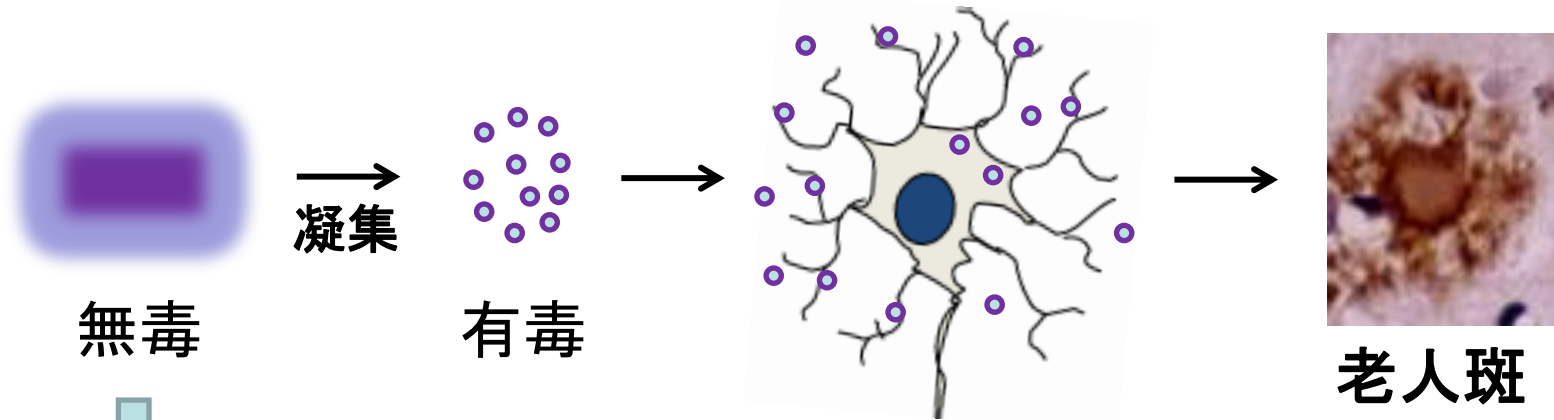
認知機能の改善



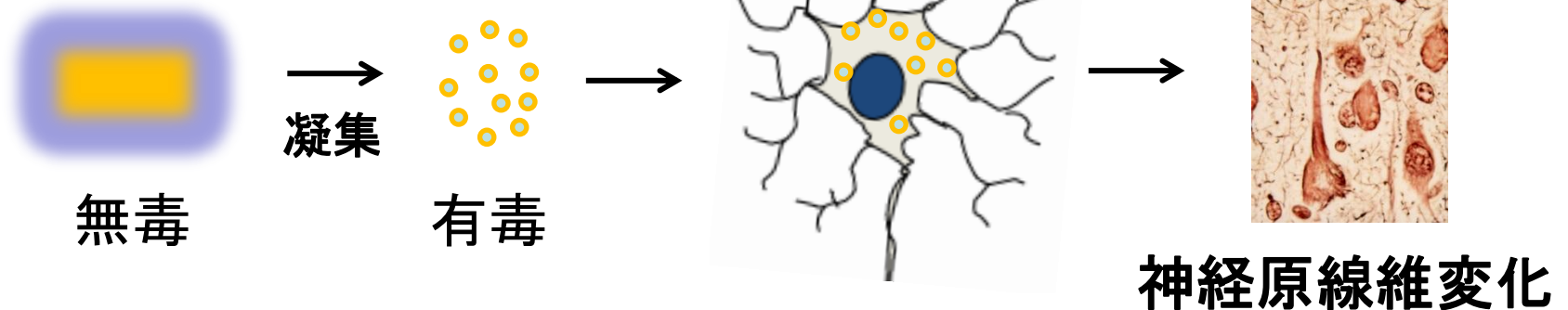
対症療法であり根本的予防・治療薬ではない

アルツハイマー病の発病機序

- アミロイドベータタンパク

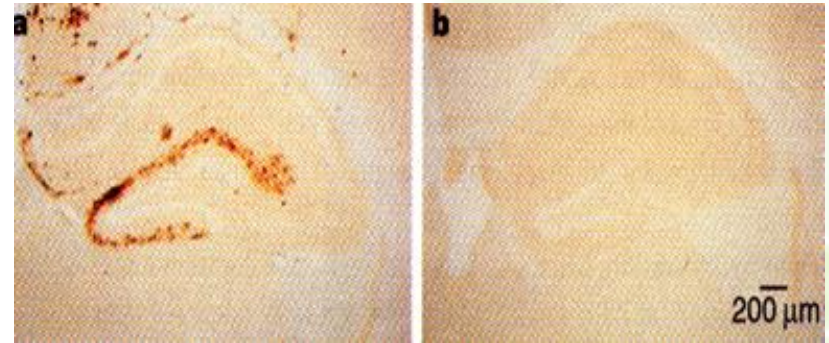


- タウタンパク



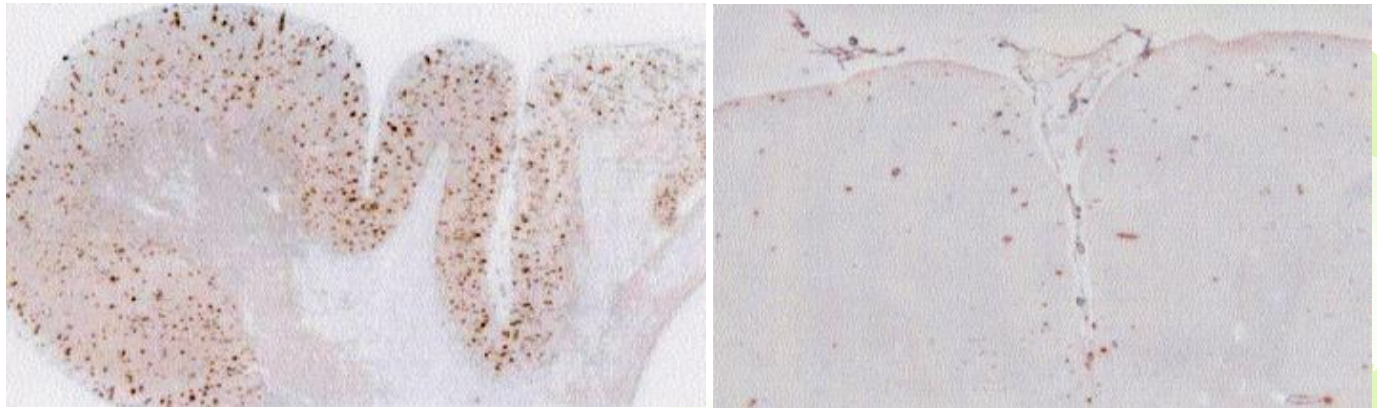
アルツハイマー・ワクチン

- アルツハイマー・マウスをアミロイドベータタンパクで免疫すると老人斑が消失し学習障害が改善 (Schenk ら, 1999, 2000)



- ヒトの治験 (AN-1792):
副作用(脳炎)のため治験中止

- ワクチン接種によりヒトでも老人斑が消えた (Nicoll ら, 2003)



- 副作用のないワクチン開発が世界競争となっている

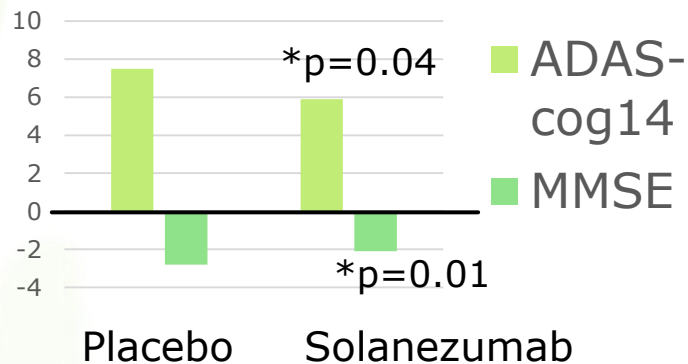
アミロイド抗体（ソラネズマブ）の治験結果

Doody R et al. **N Engl J Med** 2014;370:311-21.

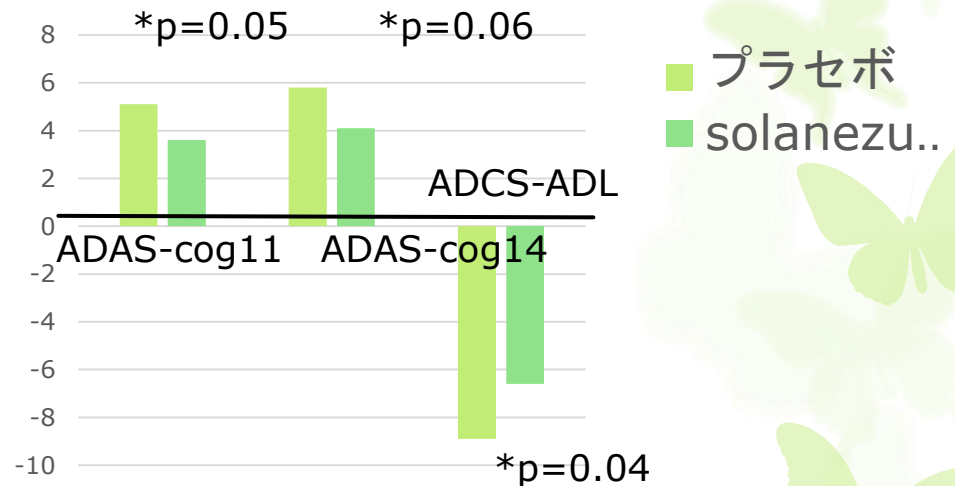
軽症・中等症アルツハイマー病患者
治験 1 (1012例), 治験 2 (1040例)
400mg 4週に1回長脈注射、80 週間

→ プライマリーエンドポイント
有効性なし

治験 2 のサブ解析

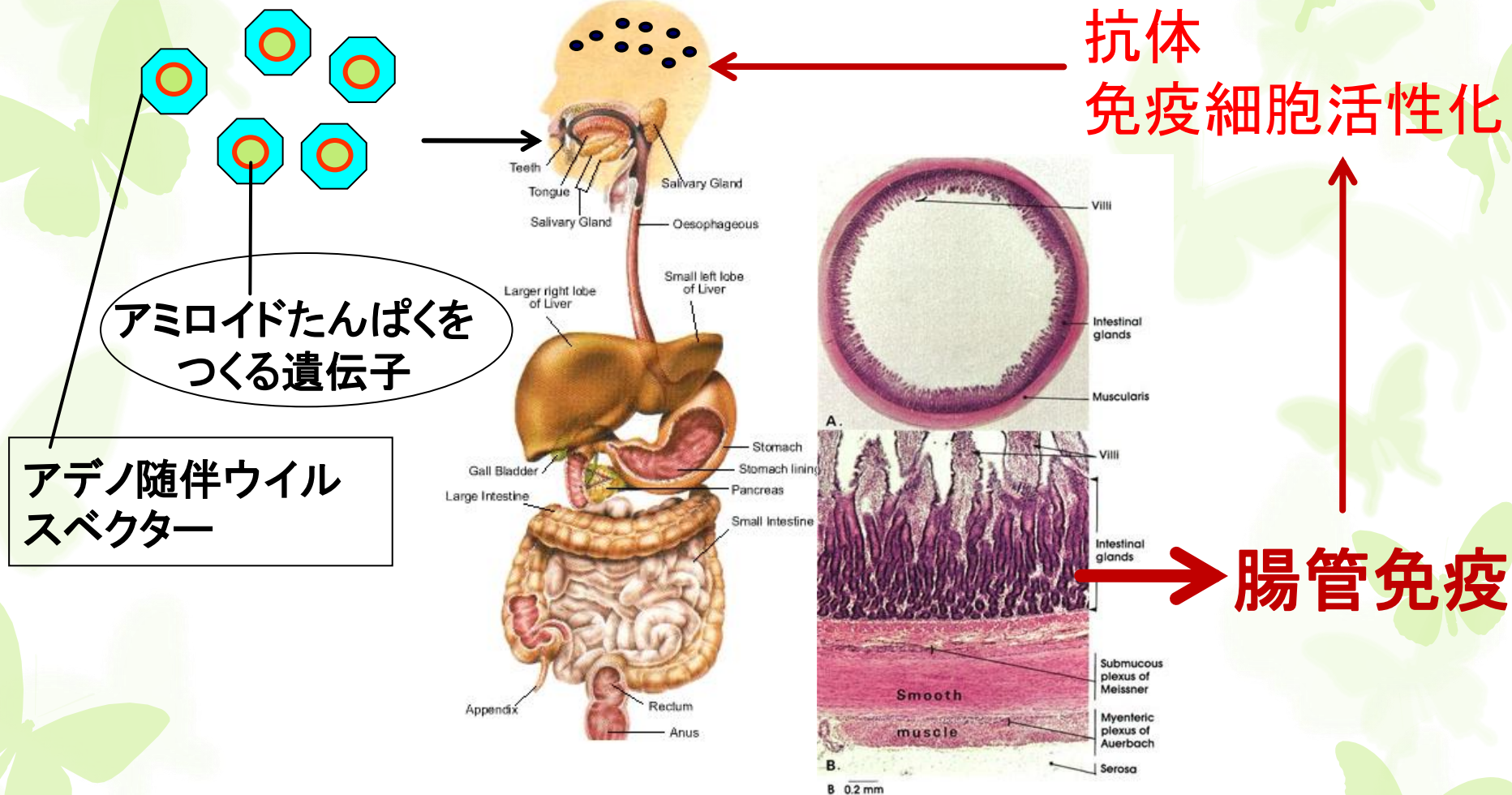


軽症ADに限ると



ソラネズマブは軽症ADに有効の可能性

アデノ随伴ウイルスベクターを用いた経口ワクチン

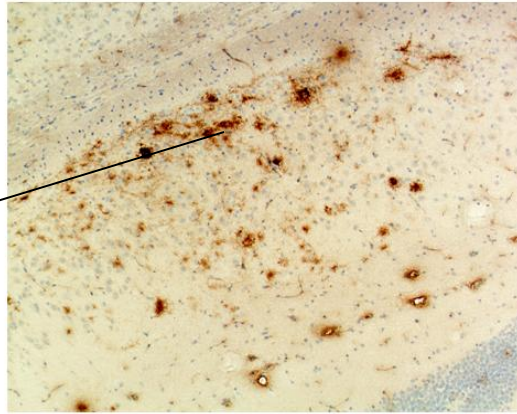


このワクチンを口から飲むと腸管上皮に感染し、そこで作られたアミロイド蛋白に対し免疫系が反応し抗体が上がる。その抗体が脳に行ってアミロイドやオリゴマーに結合し、これを除去する。

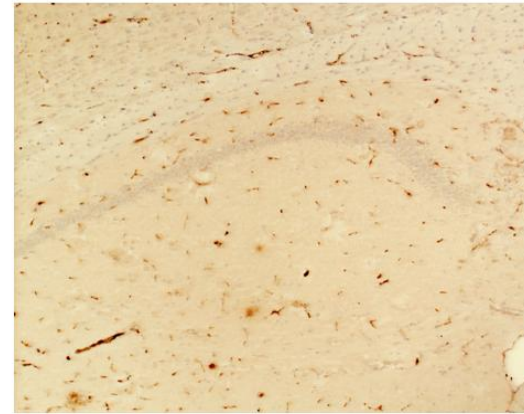
アルツハイマーマウス (tg2576) での検討

Hara H et al. J Alzheimer Disease 2004.

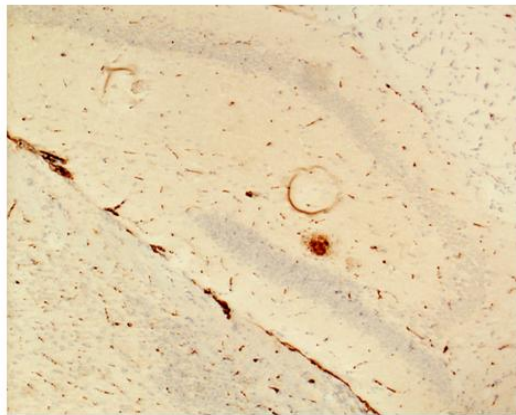
アミロイド



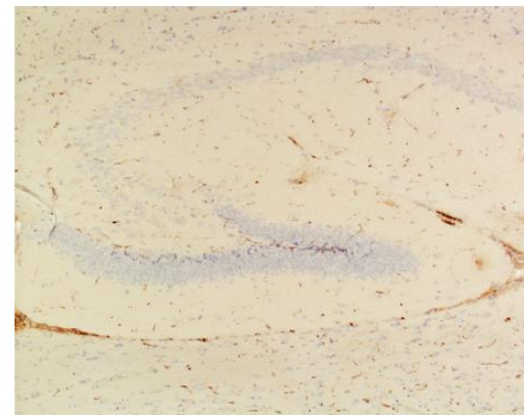
食塩水を飲んだマウス



生後 15 週で接種したマウス



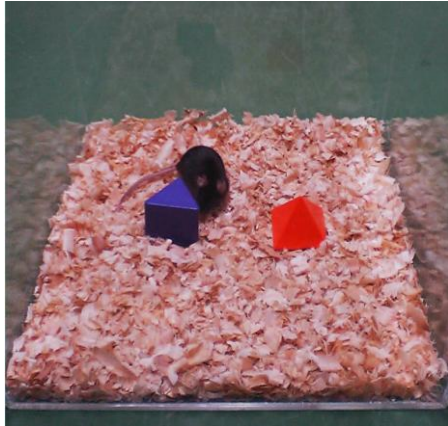
生後 30 週で接種したマウス



生後 45 週で接種したマウス

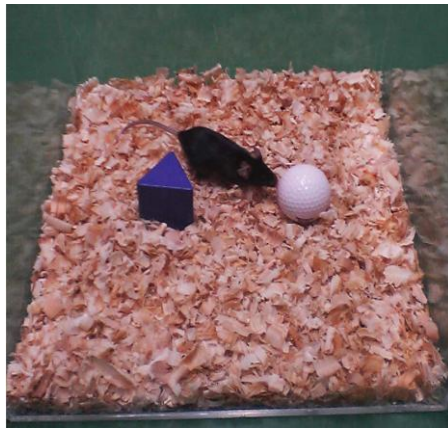
新規物体認識試験 (Mouri A et al. FASEB J, 2007)

Training



1日後

Retention



Trial duration (training · retention): 10min

ex)



30sec



28sec

Exploratory preference (%)

$$= \frac{[\text{approach time of } \triangle]}{[\text{total approach time}]} \times 100$$

$$= \frac{28}{30+28} \times 100 = 48.3\%$$



17sec



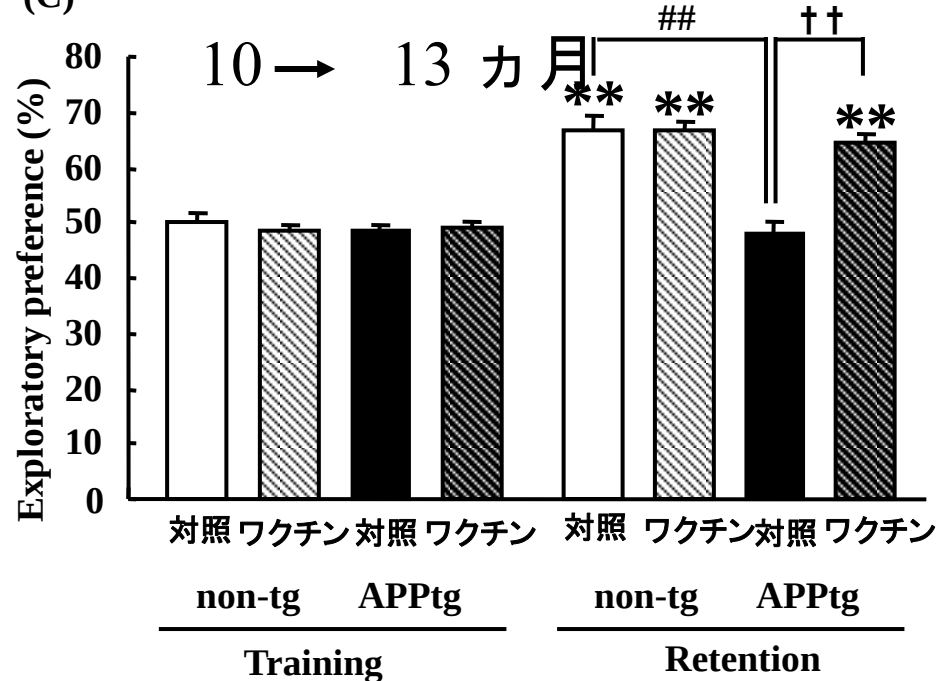
38sec

Exploratory preference (%)

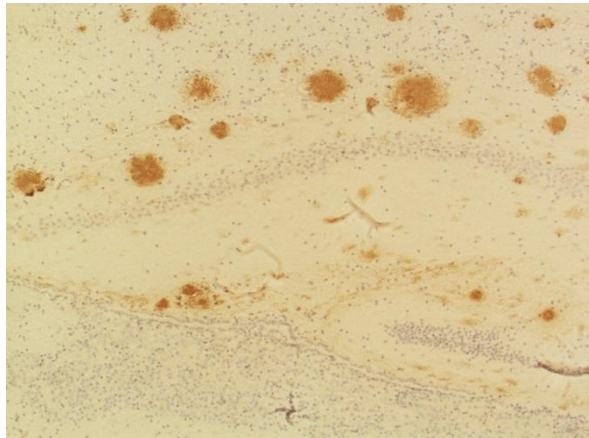
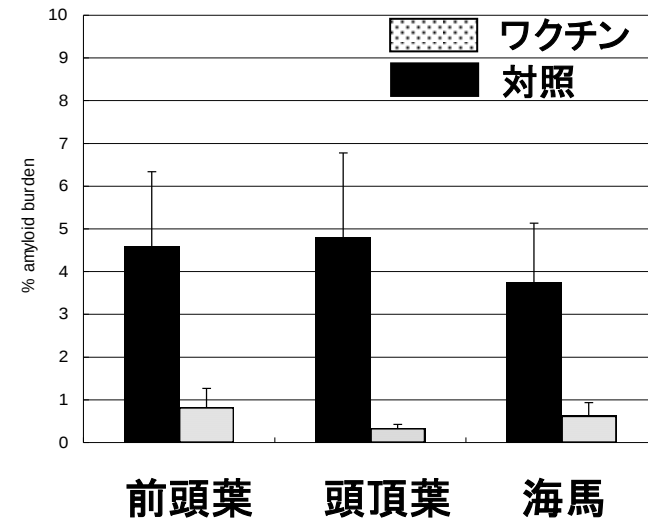
$$= \frac{[\text{approach time of } \circ]}{[\text{total approach time}]} \times 100$$

$$= \frac{38}{17+38} \times 100 = 69.1\%$$

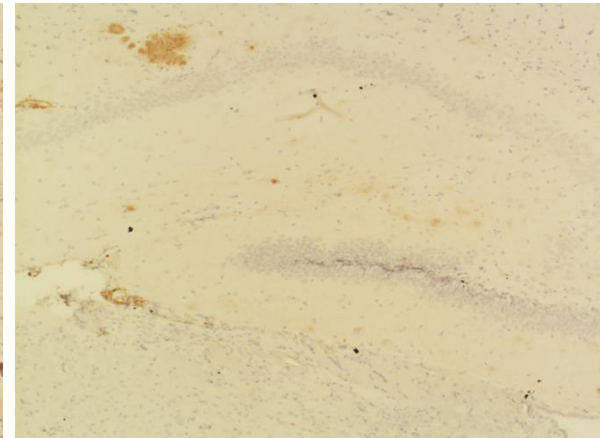
(C)



老齡サルでの検討



対照

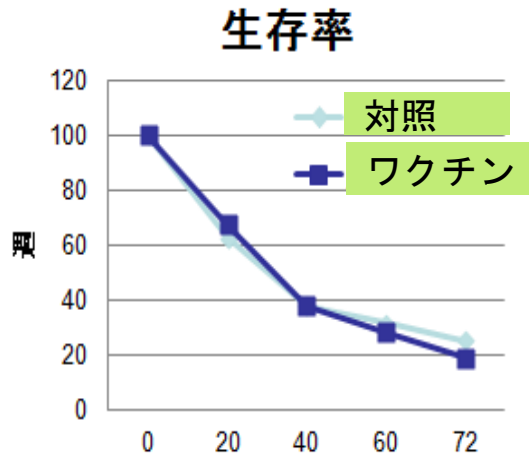


ワクチン

脳炎などの副作用は見られない

AN-1792ワクチン6年後の結果

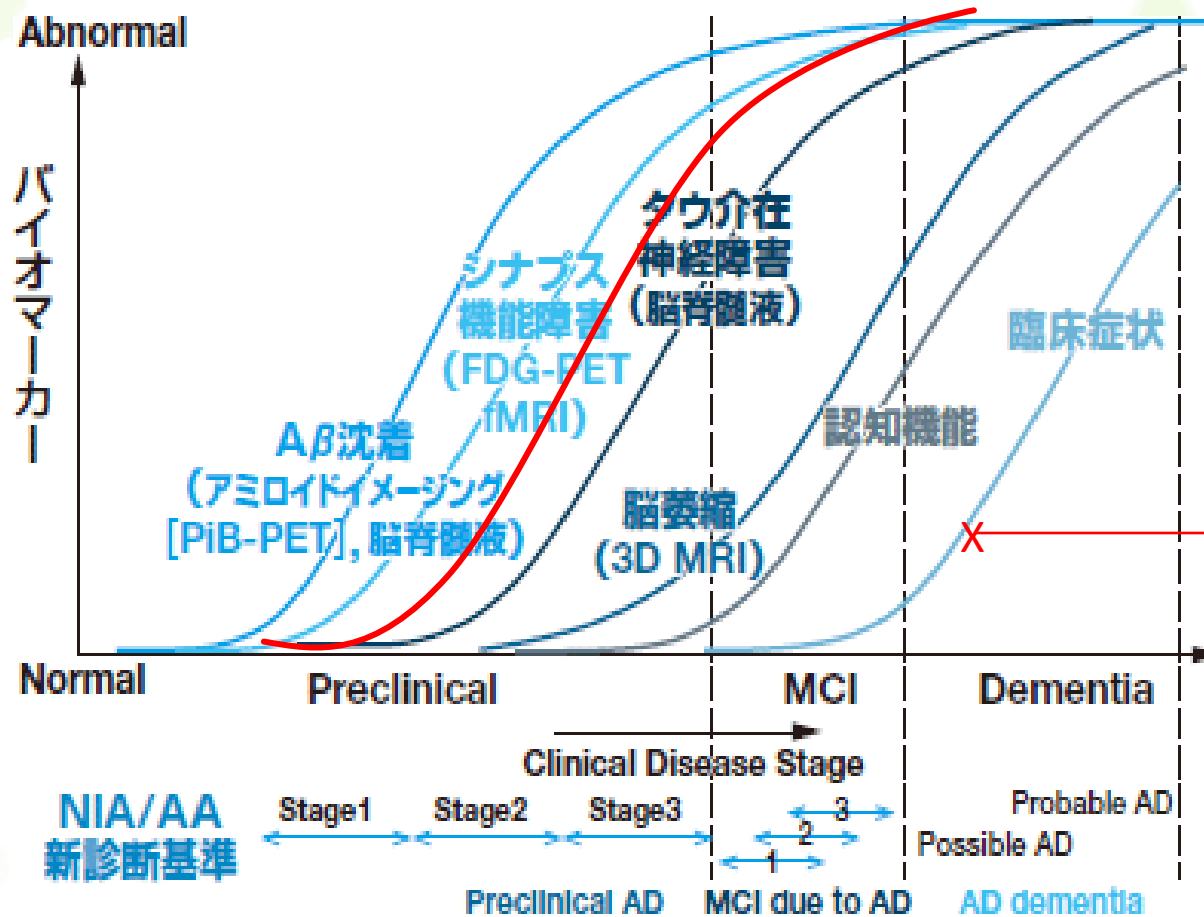
(Holmes et al. Lancet 2008)



	開始時の認知機能	抗体価の上昇	老人斑の除去	認知症のステージ	生存期間	死亡前の認知機能
1	16	<1:100	None	V	4 Mo	16
2	15	<1:100	None	VI	41	0
3	21	1:119	中等度	VI	20	0
4	16	1:4072	中等度	VI	44	0
5	25	1:1707	中等度	VI	57	0
6	21	1:491	中等度	VI	63	0
7	23	1:4374	高度	VI	60	0
8	20	1:6470	高度	VI	64	0

ワクチンは効かない？

バイオマーカーの変化とADの新しい診断基準



炎症
(免疫反応)

治験: 遅い

Preclinical
AD の治療

(Jack CR Jr et al. Lancet Neurol 9:119, 2010;
Sperling RA et al. Alzheimers Dement 7:280-92, 2011)

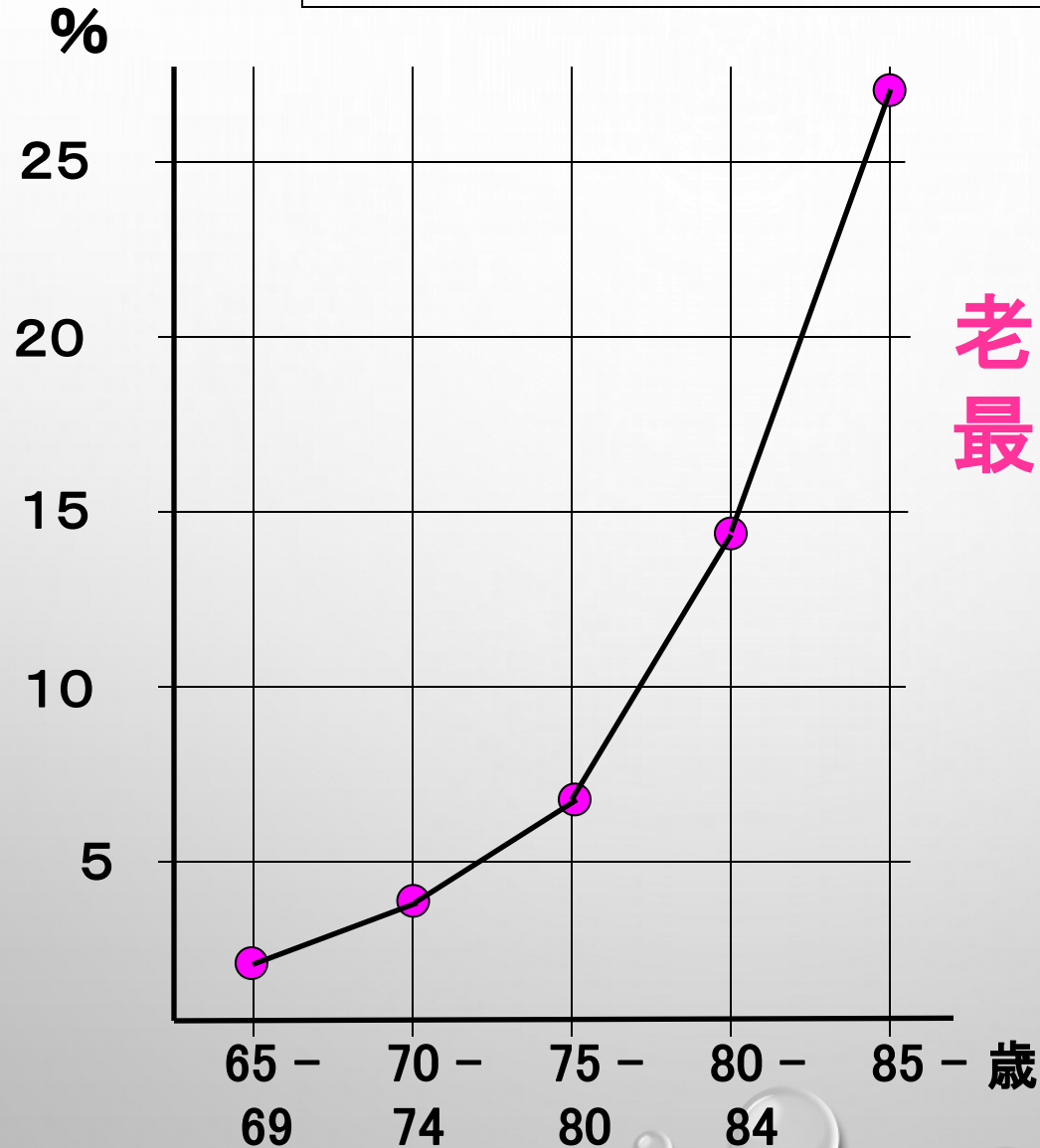
いつ実現？



東京オリンピック2020年
品川-名古屋間が2027年開業予定
品川-新大阪間が2045年開業予定

アルツハイマー病の根本的予防治療始まる　？年

認知症の年齢階級別出現頻度 (1973-1983年東京都の統計による)



老化は認知症の
最大の危険因子

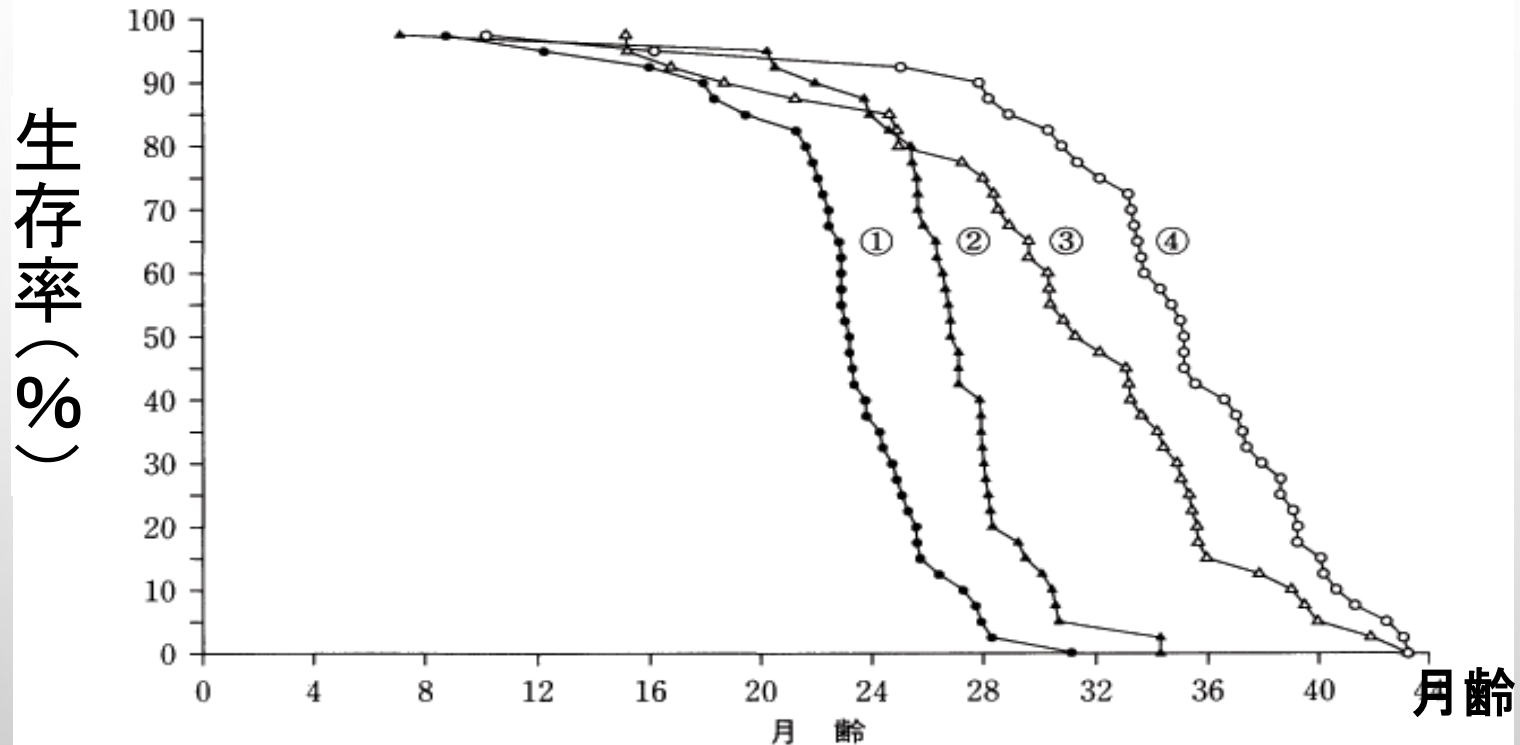
Jeanne Louise Calment (1875年から122年と164日生きた)



フェンシングは85歳から始め、自転車は100歳まで乗った。兄は97歳、父は94歳、母は86歳まで生きた。
1988(昭和63)年にゴッホの百年記念の際、ゴッホの事を「汚くて、格好も性格も悪い人だった」と語った。
彼女は自分が喫煙者であることを隠さず、117歳になるまで喫煙した。また赤ワインを毎日嗜んだ。

カロリー制限すると長生きする(ラット)

①カロリー制限がラット (F 344、オス) の生存率に及ぼす影響

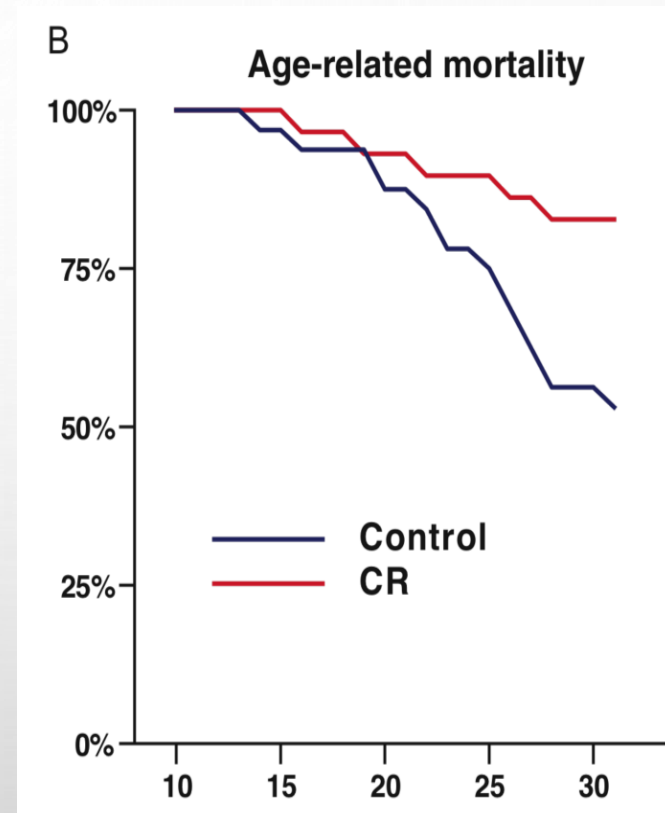
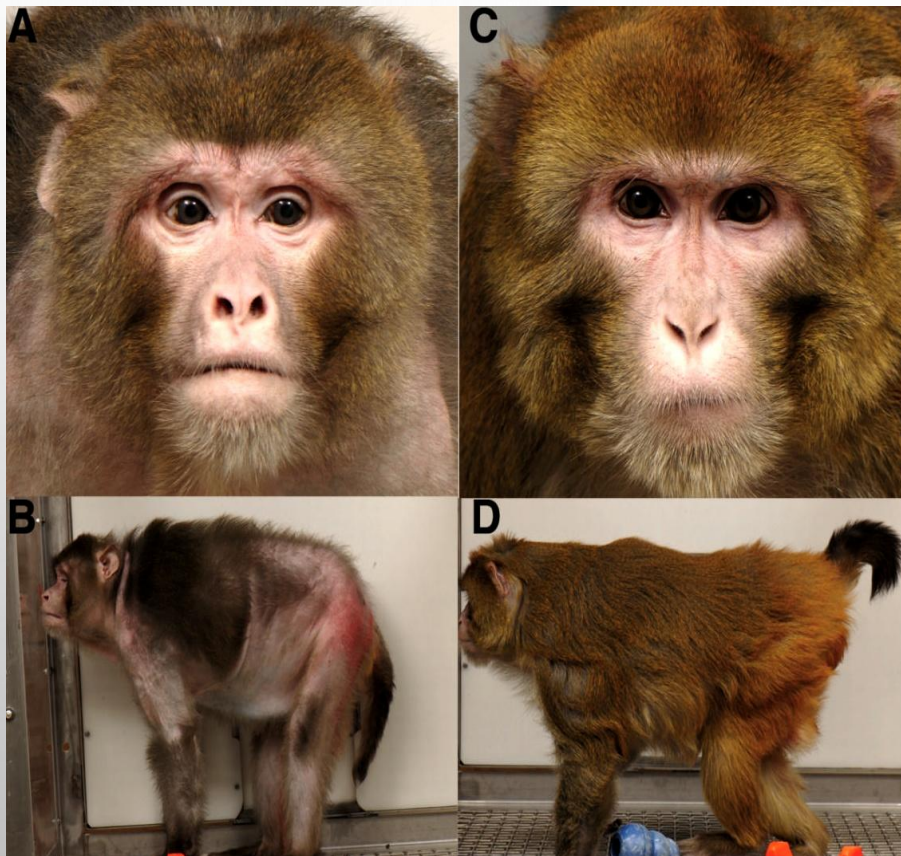


①自由食、②離乳後6ヵ月間60%に制限、その後自由食、
③離乳後6ヵ月間自由食、その後60%に制限、④離乳後
60%に制限

(Yu BP et al. J Gerontol 40, 657,

1985)

カロリー制限するとサルでも糖尿病や癌などが減り、
生存率が高くなる

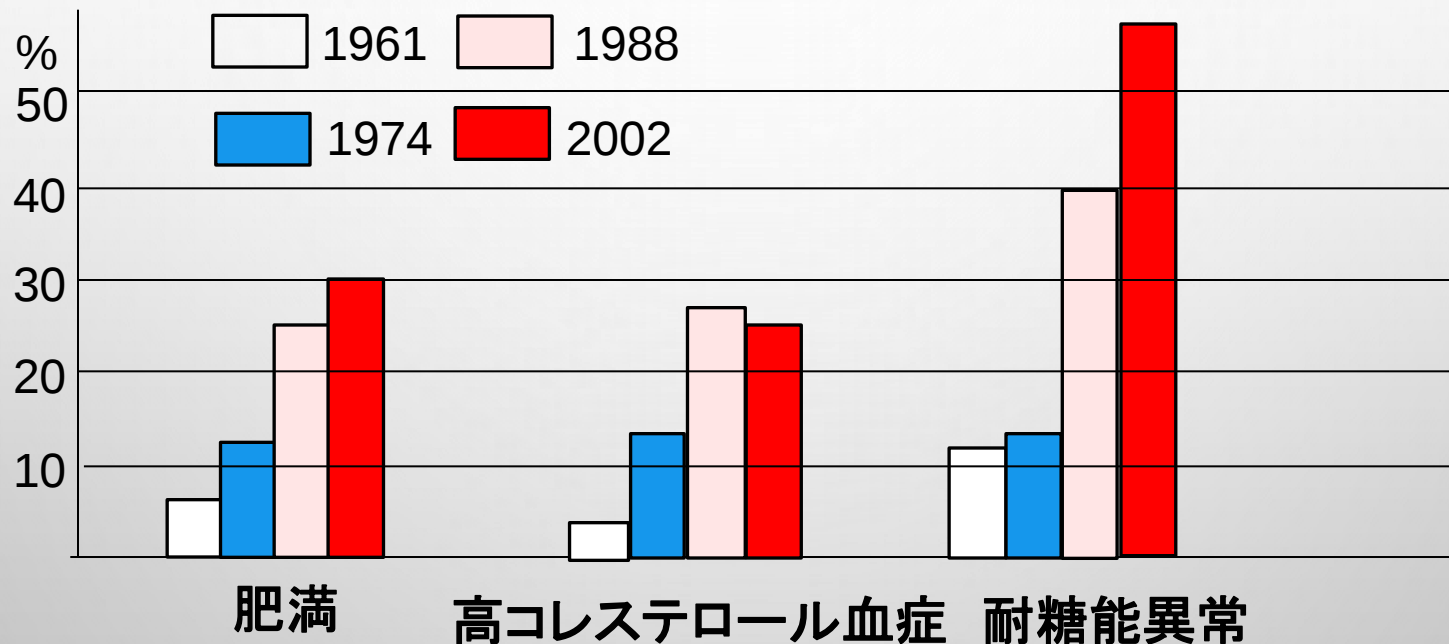


Colman RJ et al. Science 325, 201, 2009.

生活習慣病の増加

福岡県久山町の疫学研究より(清原ら、2008)

- 人口8,000人、1961年より生活習慣病の前向き調査研究



認知症(アルツハイマー病)の増加は生活習慣病の増加と関係

アルツハイマー病の危険因子

- ・ 年齢： 高齢
- ・ 性： 女性
- ・ 遺伝： 家族性、アポEε 4
- ・ 頭部外傷
- ・ 脳虚血、脳血管障害、糖尿病
- ・ 無趣味、怠惰な生活
- ・ ストレス
- ・ 食事： 高カロリー、高脂肪食
- ・ 喫煙

生活習慣

アルツハイマー病の抑制因子

- 学歴： 高い
- 生活スタイル： 積極的、運動習慣
- 昼寝： 30分以下
- (エストロゲン＝女性ホルモン)？
- 非ステロイド性消炎剤
- 抗コレステロール薬(スタチン)
- ビタミンE、C
- 食事： 魚、黄緑色野菜、地中海食

生活習慣

認知症予防

- (1) 運動、趣味
- (2) 栄養
- (3) ストレス解消

食事、栄養

- 塩分はとり過ぎない
- カロリーひかえめ
- 肉より魚
- 新鮮野菜・果物
- 黄緑色野菜、海草
- 小魚(いりこ)、牛乳
- ナッツ・ごま・魚卵
- 酒はほどほどに
- 煙草はやめたほうがよい

低脂肪、魚油

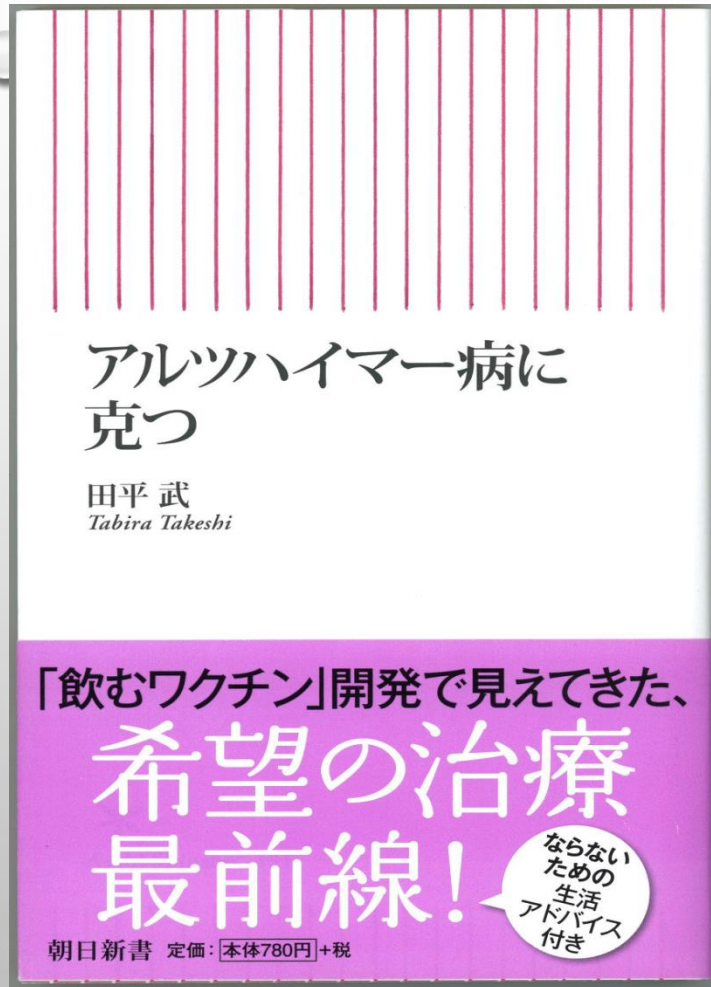
ビタミンC

β-カロチン、葉酸

カルシウム

ビタミンE

ご清聴ありがとうございました



朝日新書2009



診断と治療者2014 3,800円(税抜き)