

# 「認知症講演会」

## 今できることと今後期待される薬の話

稲毛神経内科・メモリークリニック

吉山容正

# 今日の話

①これから出てくる新薬の話

②認知症予防に関して

この2つの内容を中心としてお話しますが、その理解の前提として「認知症とは」「アルツハイマー病とは」の2つについてまず話をさせていただきます

さらに、新薬の投与に必要なアルツハイマー病の病態診断についても少しお話します

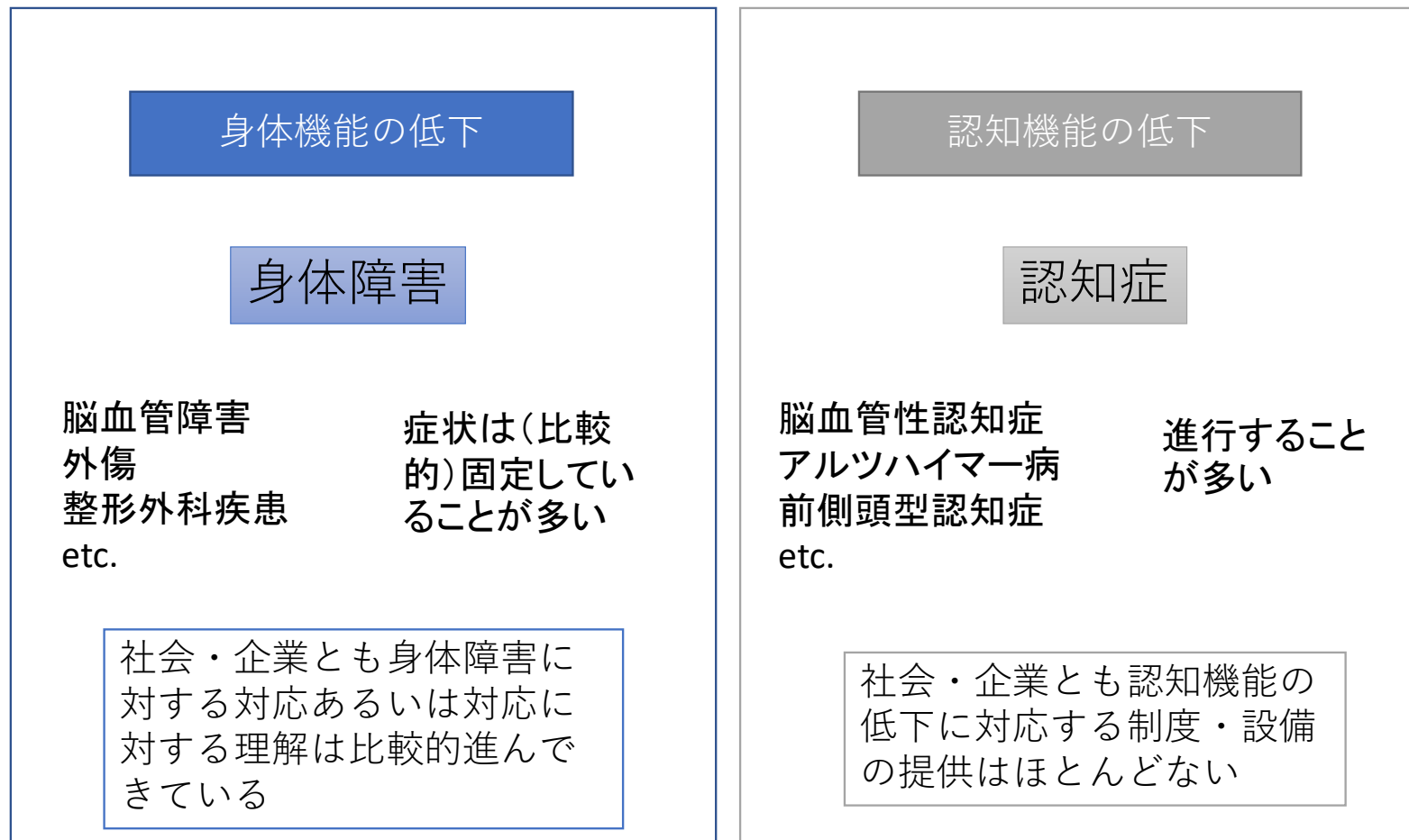
# 認知症とは？

- 病気を指した名前ではありません
- 症状・状態を指したものです  
**認知症という状態**は  
認知機能が低下して、そのために本来その人が  
行える日常や社会的な生活に**支障が生じた**状態  
です

物忘れだけで等の軽い  
症状で生活に支障  
が無ければ認知症で  
はありません

症状	病態
せき	かぜ 肺炎 がん etc
無症状 失明 手足のしびれ	糖尿病

# 認知症は機能障害の程度をしめしたものの



## ここでいったんまとめましょう

- 身体機能や認知機能は年とともに衰えてきます。認知機能が衰えることは致し方ないことです
- 認知機能の低下が、本来のその人にとっての通常の「生活」（仕事をしている人にとっては仕事も含め）支障がでるような状態になった場合「認知症」と呼びます・・**状態**を指した言葉です
- 「認知症」その意味で今までの生活機能を維持するうえで何らかのサポートが必要になった状態です
- 「認知症」の人たちは**障害を抱えている**人たちですので、家族や周囲の人々、あるいは社会としてその障害を支援していく必要があります

# 認知症の初期症状

- 認知症の初期症状は病型により異なる場合がありますが、最も頻度の高いアルツハイマー病では
  - ①近時記憶の低下：物忘れ、探し物、同じことを話す、聞く
  - ②時間の見当識の低下：今日が何月何日かわからなくなる、季節がわからない

実際の生活上の支障としては

- ①管理的な業務が難しくなる：金銭管理、薬剤管理、食品管理ができない
- ②計画立てた行動が出来なくなる：パーティー、旅行の準備や実行ができない

# 認知症をおこす疾患

認知症の状態になった人は、本来のその人の能力を低下させている何らかの疾患があると推定されます

## アルツハイマー病

## 脳血管性認知症

## レビー小体型認知症

## 前側頭認知症

その他の神経変性疾患: 嗜銀性グレイン病、タングル優位性認知症、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病

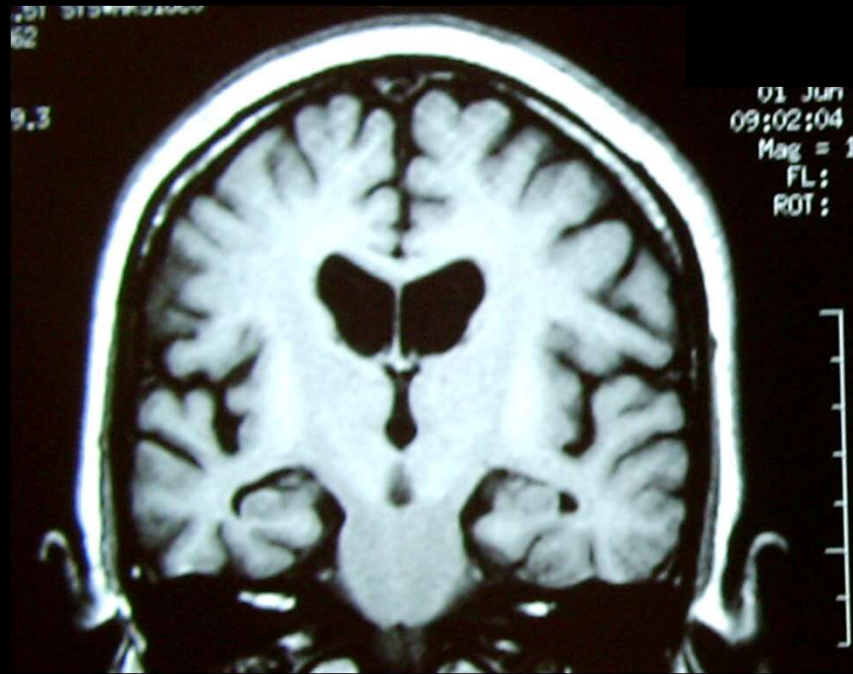
その他の脳疾患: 正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫

代謝性: 甲状腺機能低下症、ビタミンB12欠乏症など

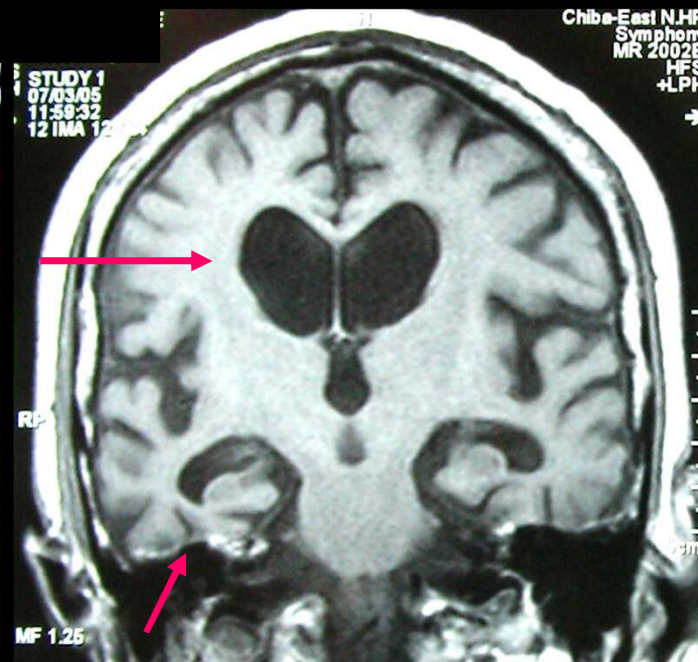
認知症の代表的な疾患、アル  
ツハイマー病とは



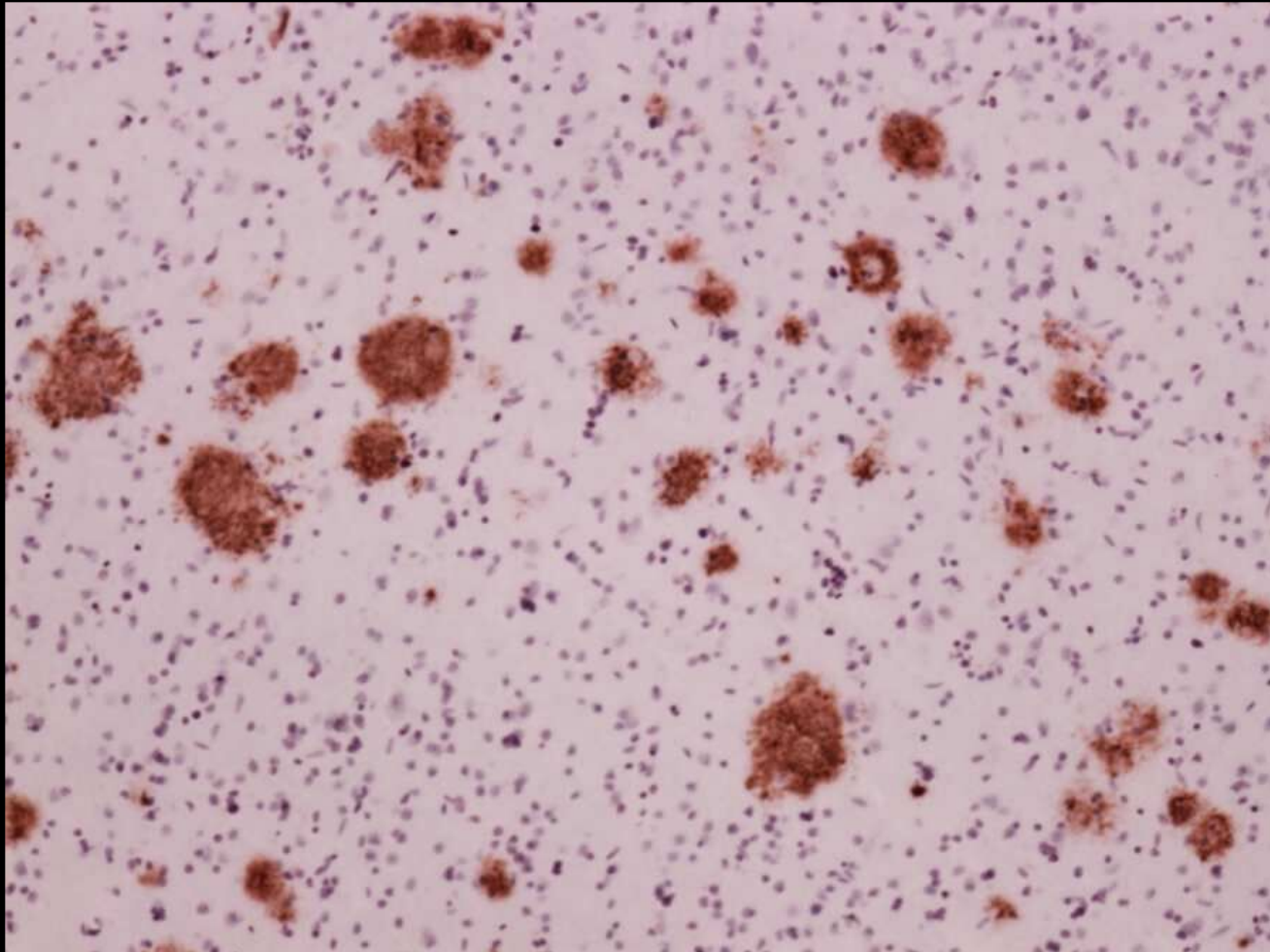
初診時



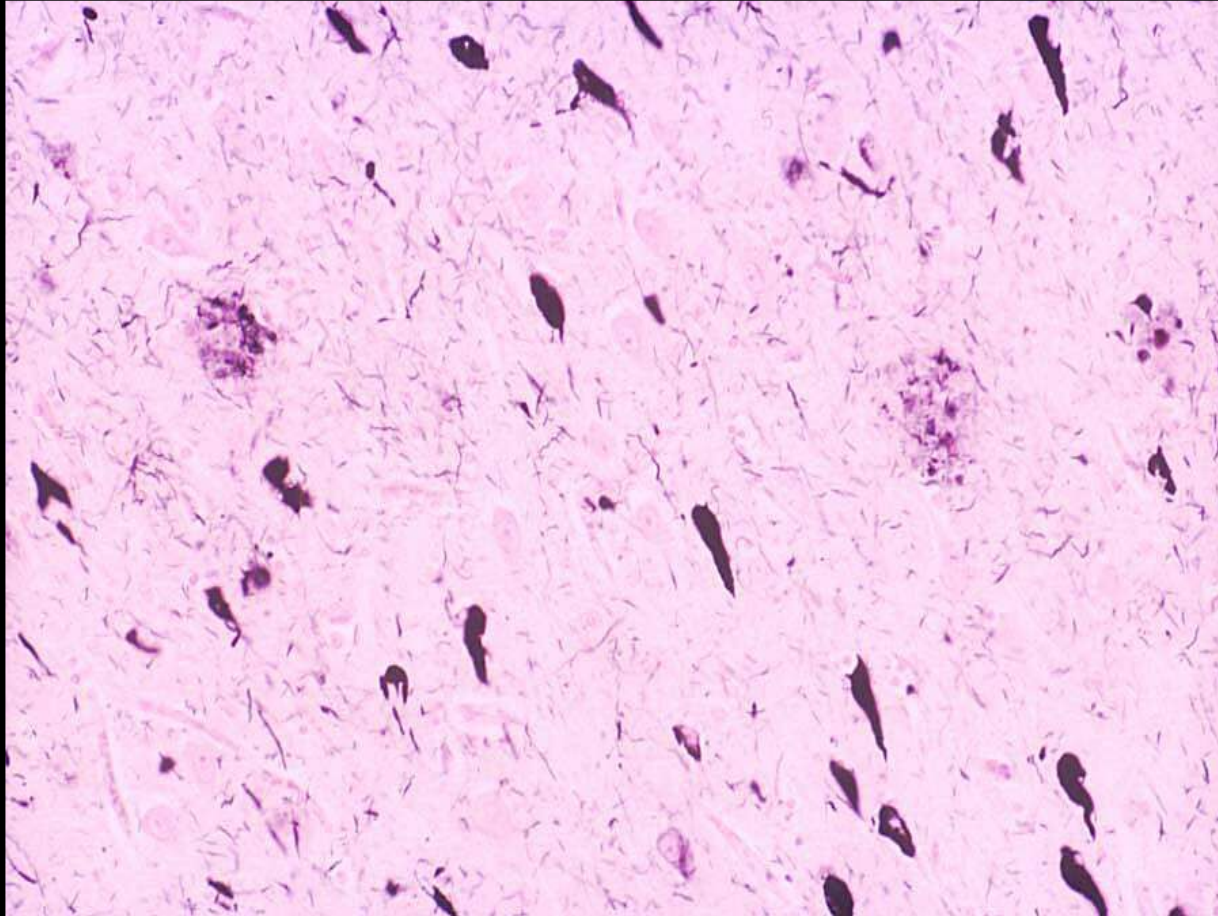
4年後



老人斑：ベーターアミロイドの蓄積

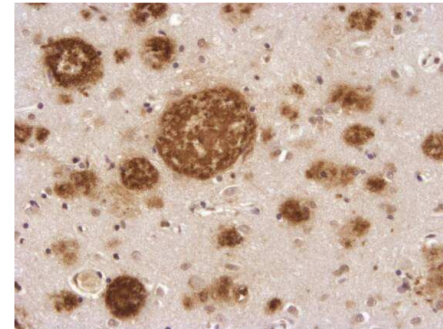
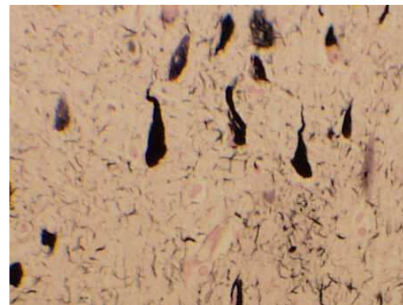


## 神経原線維変化：タウタンパクの蓄積



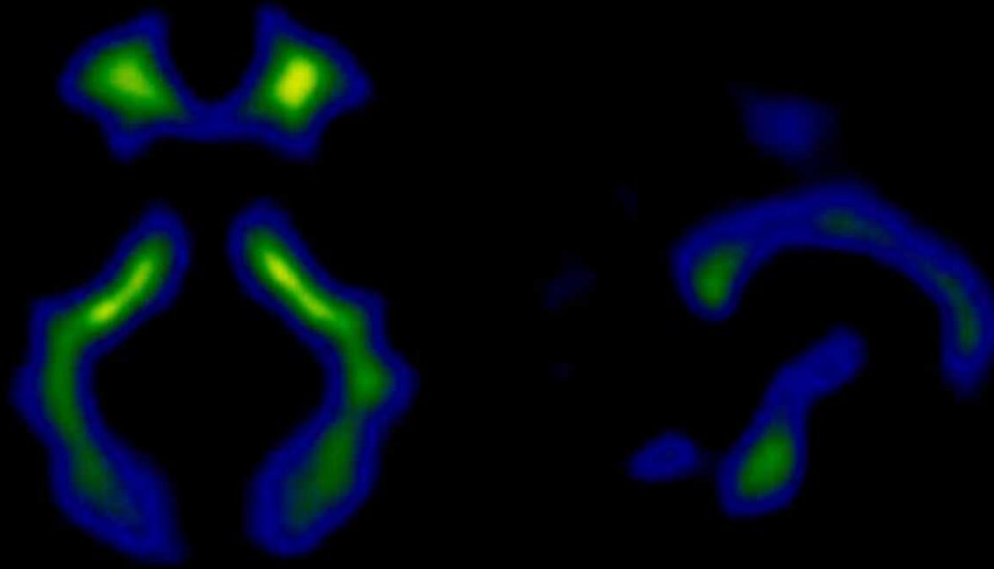
# アルツハイマー病とは 病態から

- 脳内にベータアミロイドの沈着（老人斑）が出現
- タウ蛋白の蓄積（神経原線維変化）の出現

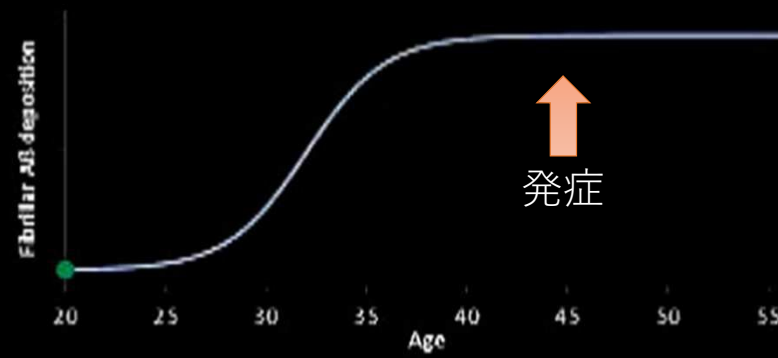


- 神経細胞の減少
- 認知症





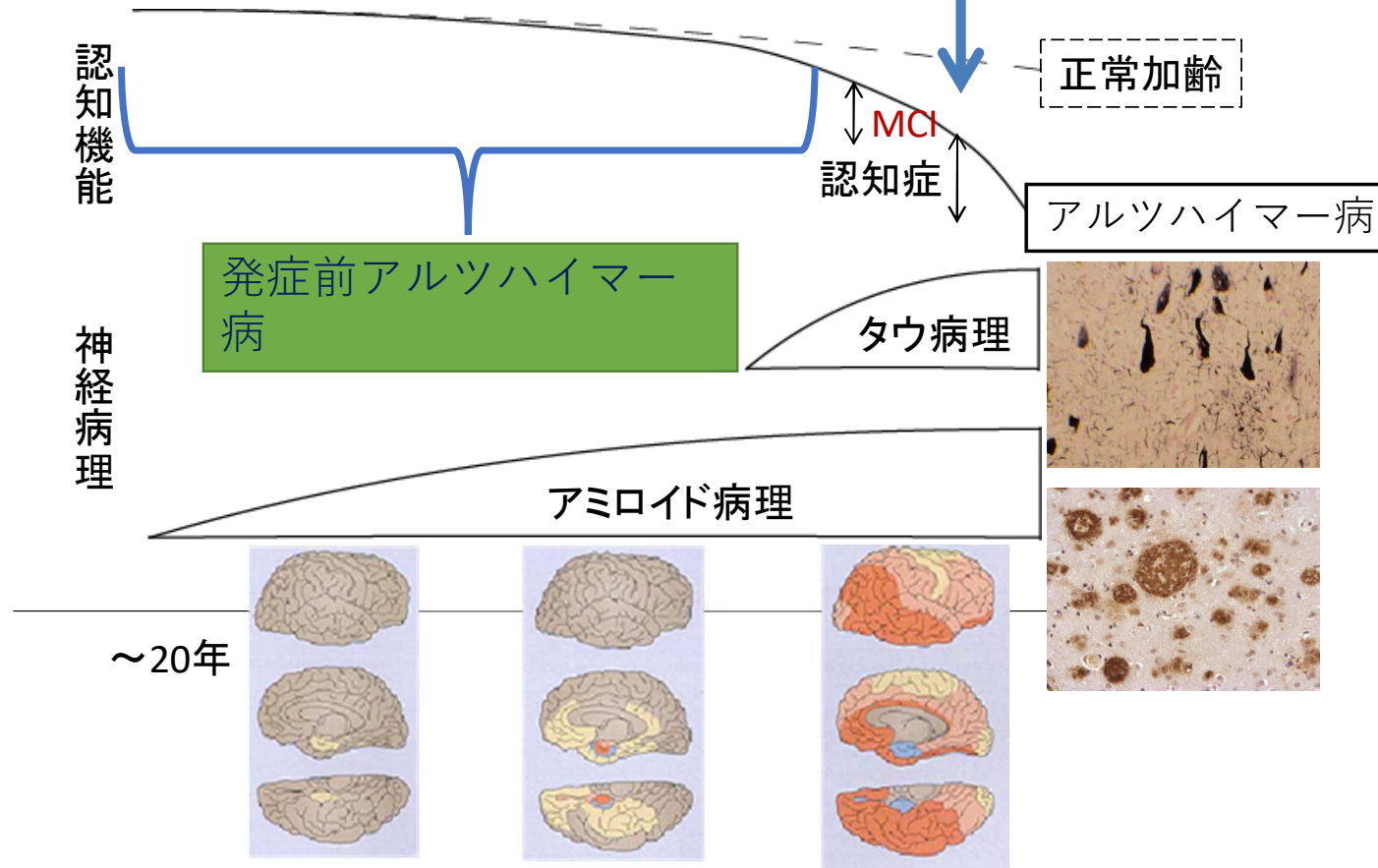
75 years before kindred's median age at clinical onset  
mutation carriers, healthy



# 神経病理と認知機能の関係

MCI（軽度認知障害）：  
ものわすれが目立ってきた状態

臨床的アルツハイマー病の診断



# 認知症とアルツハイマー病は同じものですか？

- アルツハイマー病は認知症の**原因疾患の一つ**
- アルツハイマー病とは  
通常の診療で用いられている場合は：アルツハイマー型認知症のことで、おそらくアルツハイマー病の脳内変化が起きていると考えられる認知症  
病態を指している場合：アミロイドの蓄積を特徴とする脳内変化、神経の変性。症状の有無を問わない

# 認知症と軽度認知（機能）障害



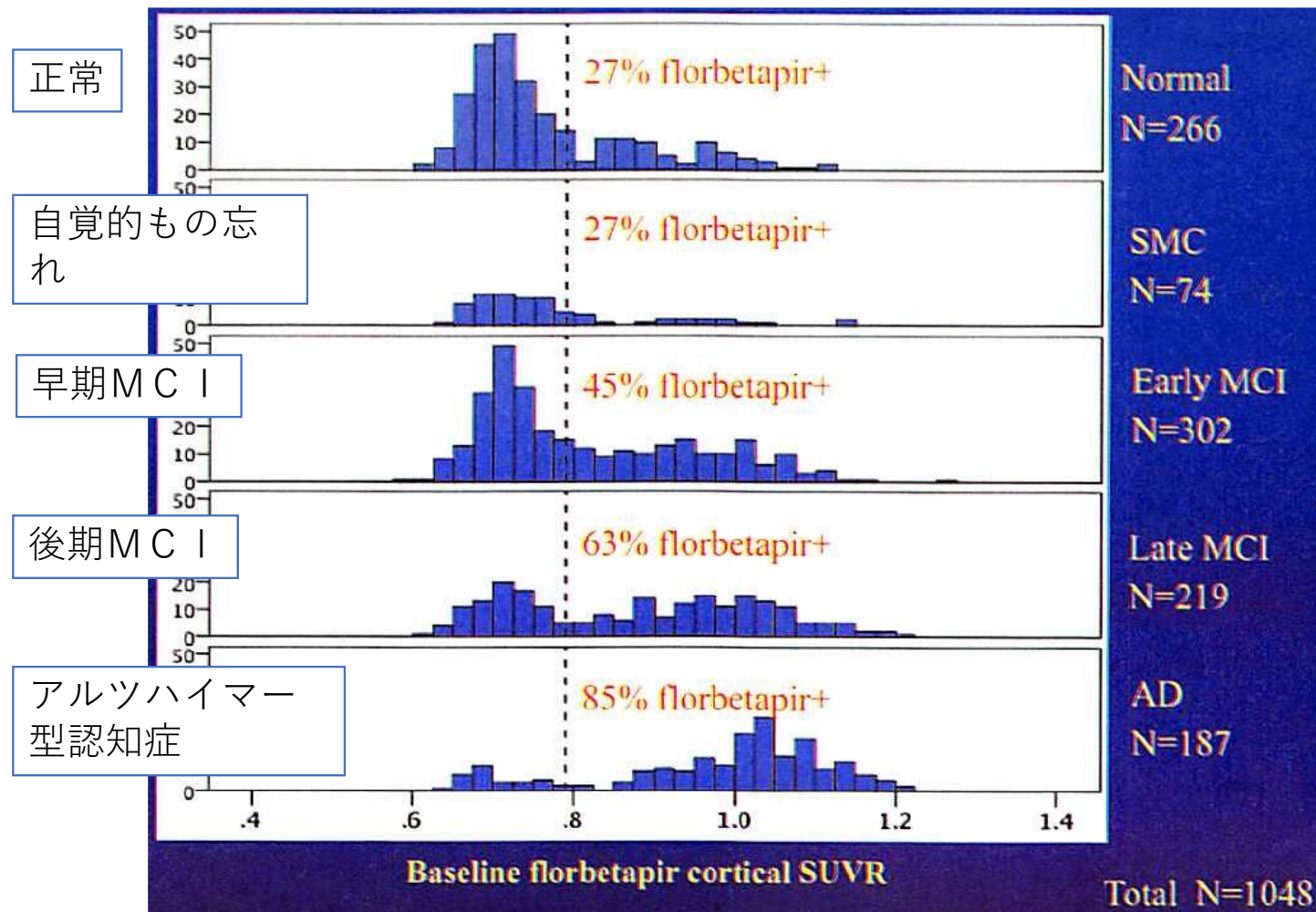
幅広くとらえることで、認知症を起こす疾患を早くとらえようとする考え方

生活上は自立しているがものわすれがあったり、探し物が増えたりした状態

認知症ではないが認知症になりやすいことが知られている



# 各病状のアミロイドPET陽性率



臨床症状での診断精度の限界

US-ADNI

# ここでアルツハイマー病に関してまとめ ましょう

- アルツハイマー病は脳内に**ベータアミロイド**と**タウたんぱく**が蓄積する疾患
- アルツハイマー病においては認知機能が**正常**なアルツハイマー病、認知症にはなっていないか物忘れなどが目立ってきた（**軽度認知障害**）アルツハイマー病、**認知症**のアルツハイマー病がある
- 現在は、少なくとも何らかの症状がないと診断は困難であるが、病態自体をとらえる**バイオマーカー**（**画像、血液、髄液、尿など**）の開発が進んでおり、無症状やごく軽症の人の診断も可能になりつつある

# 話題の新薬について

アミロイド抗体薬：lecanemab

ホーム > ニュース > 医療・健康

## アルツハイマー病の新薬「レカネマブ」、厚生労働省部会が製造販売の承認を了承

2023/08/21 22:04

 この記事をスクラップする    

厚生労働省の専門家部会は21日、日本の製薬大手エーザイと米製薬企業バイオジェンが開発したアルツハイマー病の新薬「レカネマブ」（商品名レケンビ）について、製造販売の承認を了承した。病気の原因とみられる物質を脳内から除去することで、認知症の進行を抑える効果が認められた初の薬となる。厚労省が近く承認し、年内にも実用化される見通しだ。

新薬は注射薬です。飲み薬ではありません

2週間に1度、一回1時間程度の点滴です



## Clarity AD トップライン結果

- 高度に有意な臨床症状の悪化抑制を示し、主要評価項目を達成 -

### 主要評価項目

ベースラインから18ヵ月におけるCDR-SBのプラセボに対する悪化抑制:

**27% (p= 0.00005)**

### 重要な副次評価項目

全ての重要な副次評価項目で高度に有意な悪化抑制を達成(p<0.01)

### 安全性

**ARIA-E:12.5% (症候性:2.8%)**

**ARIA-H:17.0% (症候性:0.7%)**

# Clarity AD 試験デザイン

Clarity AD : AD領域における最大のグローバル、プラセボ対照二重盲検、並行群間比較試験

## Patient Population

- 登録症例数 1,795名
- 早期AD(アルツハイマー病による軽度認知障害および軽度AD)
- 脳内アミロイド病理を確認
- スクリーニングおよびベースラインにおけるMMSE 22~30点
- WMS-IV LMII<sup>†</sup>の点数が年齢調整済み平均値を少なくとも1標準偏差を下回り、エピソード記憶障害が客観的に示される

Amyloid PETあるいは髄液検査

かなり軽い患者

R  
1:1

レカネマブ  
10mg/kg 2週に1回  
(静脈注射)

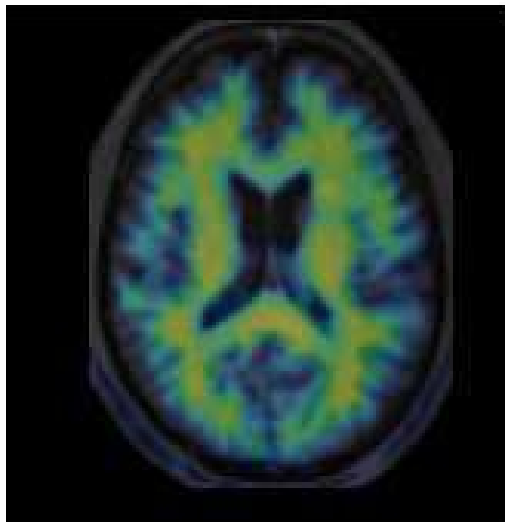
レカネマブはタイトレーション(漸増投与)なく  
初回から有効用量を投与

プラセボ  
2週に1回  
(静脈注射)

## 主要評価項目の評価

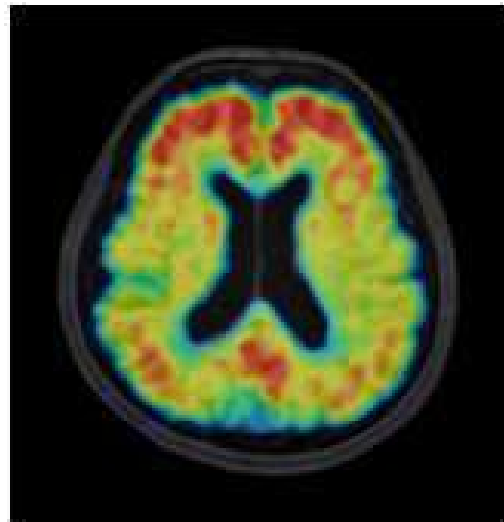
ベースラインから投与18ヵ月  
時点でのCDR-SB  
(Clinical Dementia  
Rating Sum of Boxes)  
の変化

# アミロイドPET



健常対照

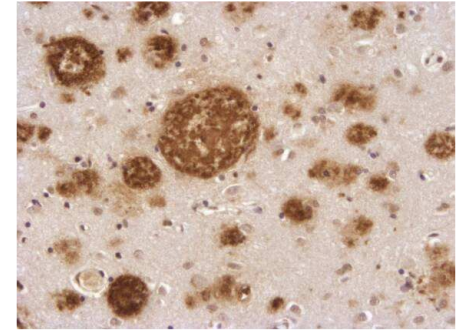
0.75



被検者

2.75

SUVR



脳内の老人斑を検出するプローブ



SIEMENS



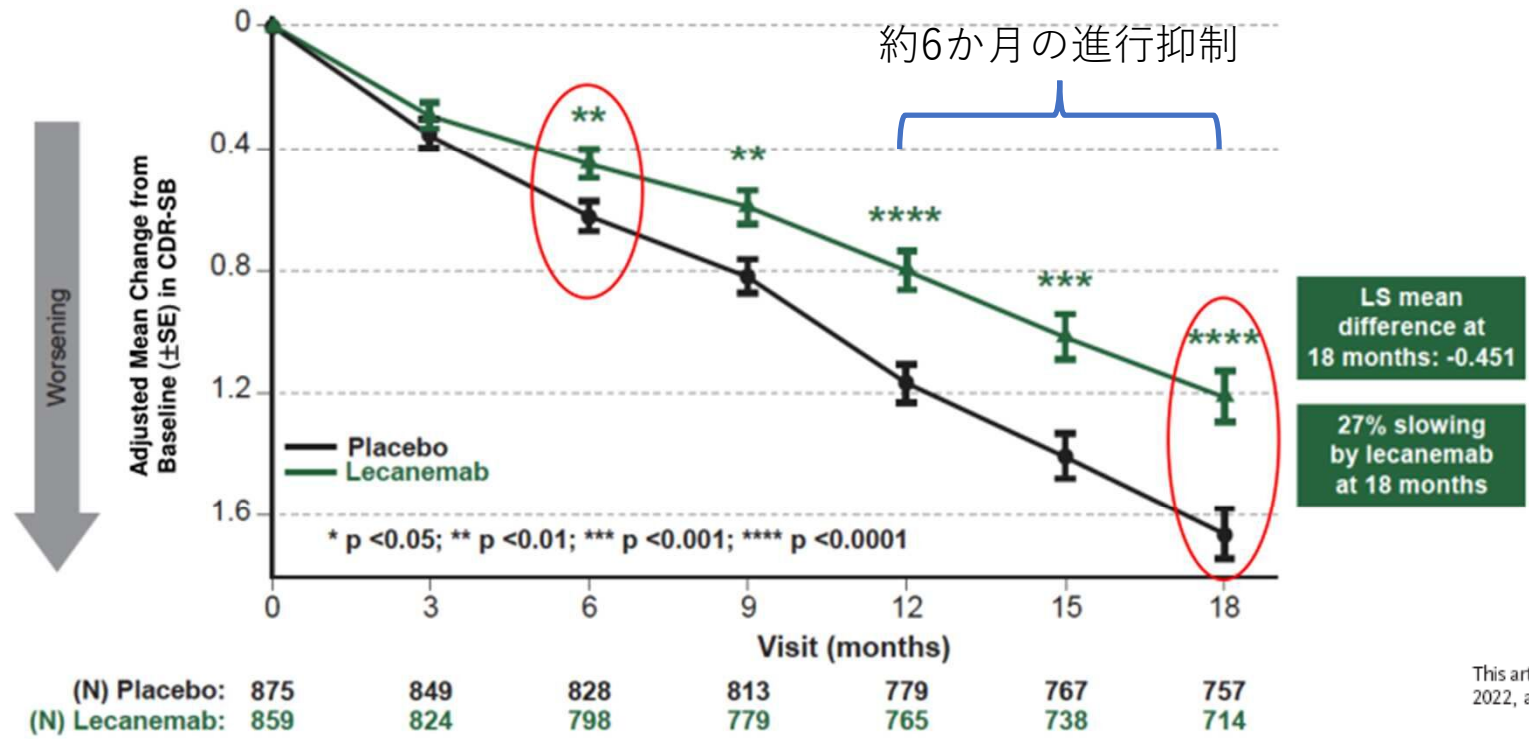
# 髄液検査



# Clarity AD Primary Endpoint: CDR-SB

3割弱ぐらいの進行抑制がありそう

**Lecanemab Significantly Slowed Disease Progression on CDR-SB by 27% at 18 Months and at All Time Points Beginning at 6 Months**

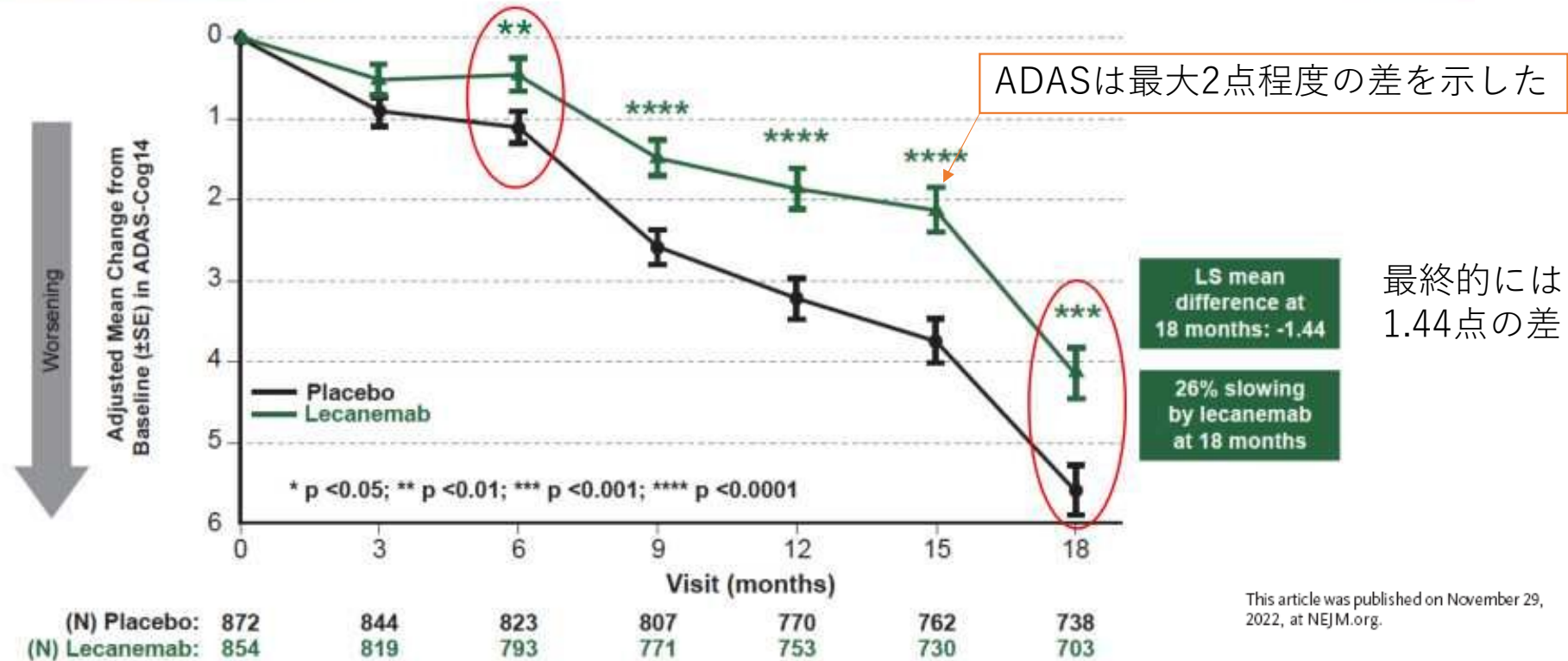


This article was published on November 29, 2022, at NEJM.org.

Note: Based on modified intention-to-treat analysis population. Adjusted mean change from baseline, SE and p-value are derived using mixed model repeat measures (MMRM) with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of Alzheimer's disease symptomatic medication at baseline, ApoE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate. CDR-SB, Clinical Dementia Rating, sum of boxes; LS, least squares; SE, standard error.

# ADAS-Cog14:

**Lecanemab Significantly Slowed Disease Progression on ADAS-Cog14 by 26% at 18 Months and at All Time Points Beginning at 6 Months**



Note: Based on modified intention-to-treat analysis population. Adjusted mean change from baseline, SE and p-value are derived using mixed model repeat measures (MMRM) with treatment group, visit, treatment group by visit interaction, clinical subgroup, use of Alzheimer's disease symptomatic medication at baseline, ApoE4 carrier status, region, baseline value by visit interaction as fixed effects, and baseline value as covariate. ADAS-Cog14, Alzheimer's Disease Assessment Scale--cognitive subscale; LS, least squares; SE, standard error.

## 現在使用されている薬剤：4剤

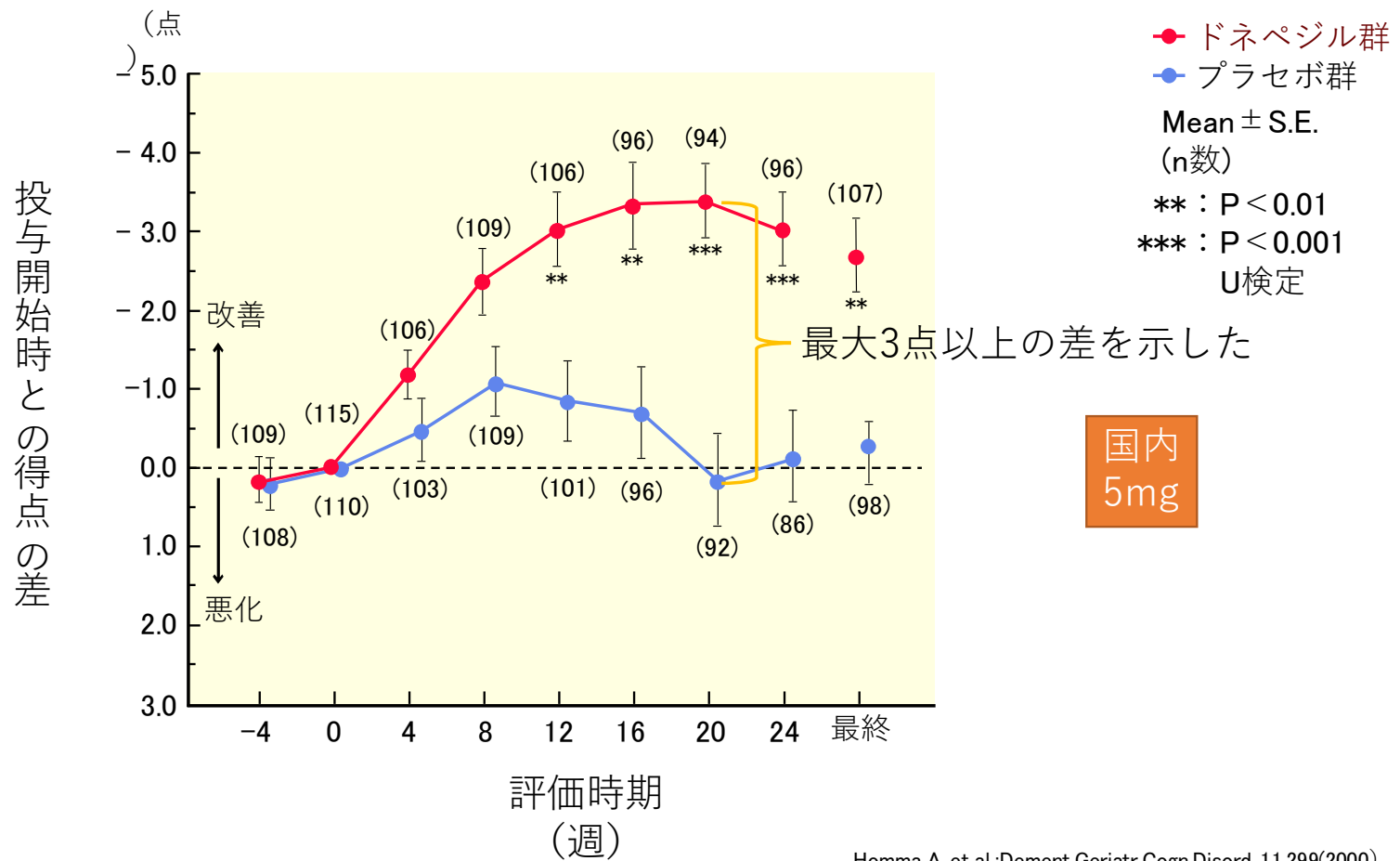
- アセチルコリンエステラーゼ阻害薬：脳内のアセチルコリンの分解を押さえることで神経伝達を増強する。軽度の患者に使用可能
  - ドネペジル
  - ガランタミン
  - リバスチグミン
- NMDA受容体阻害薬：グルタミン酸受容体の1つであるNMDA受容体の伝導性を調整する。中等度以上の患者にしようが認められている
  - メマンチン

# 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を 対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験

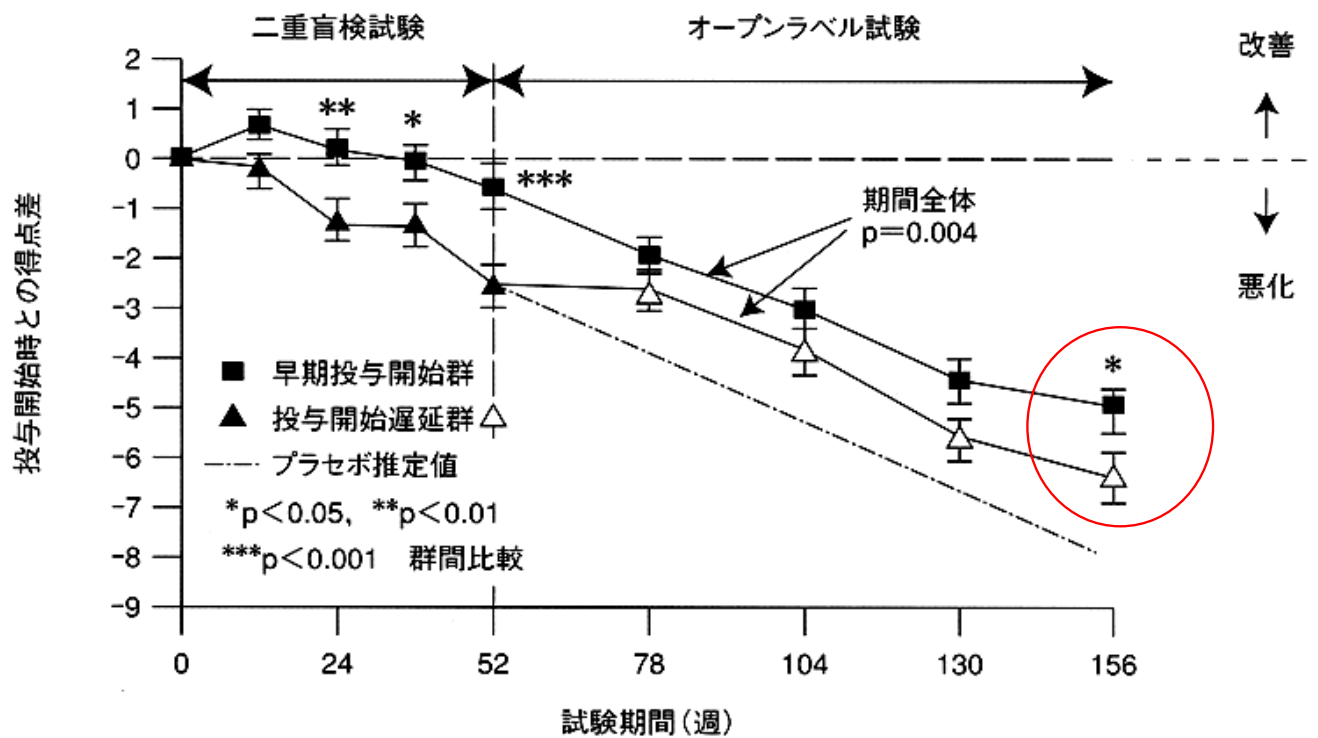
国内

ADAS-Jcogの経時変化

MMSE 10-26



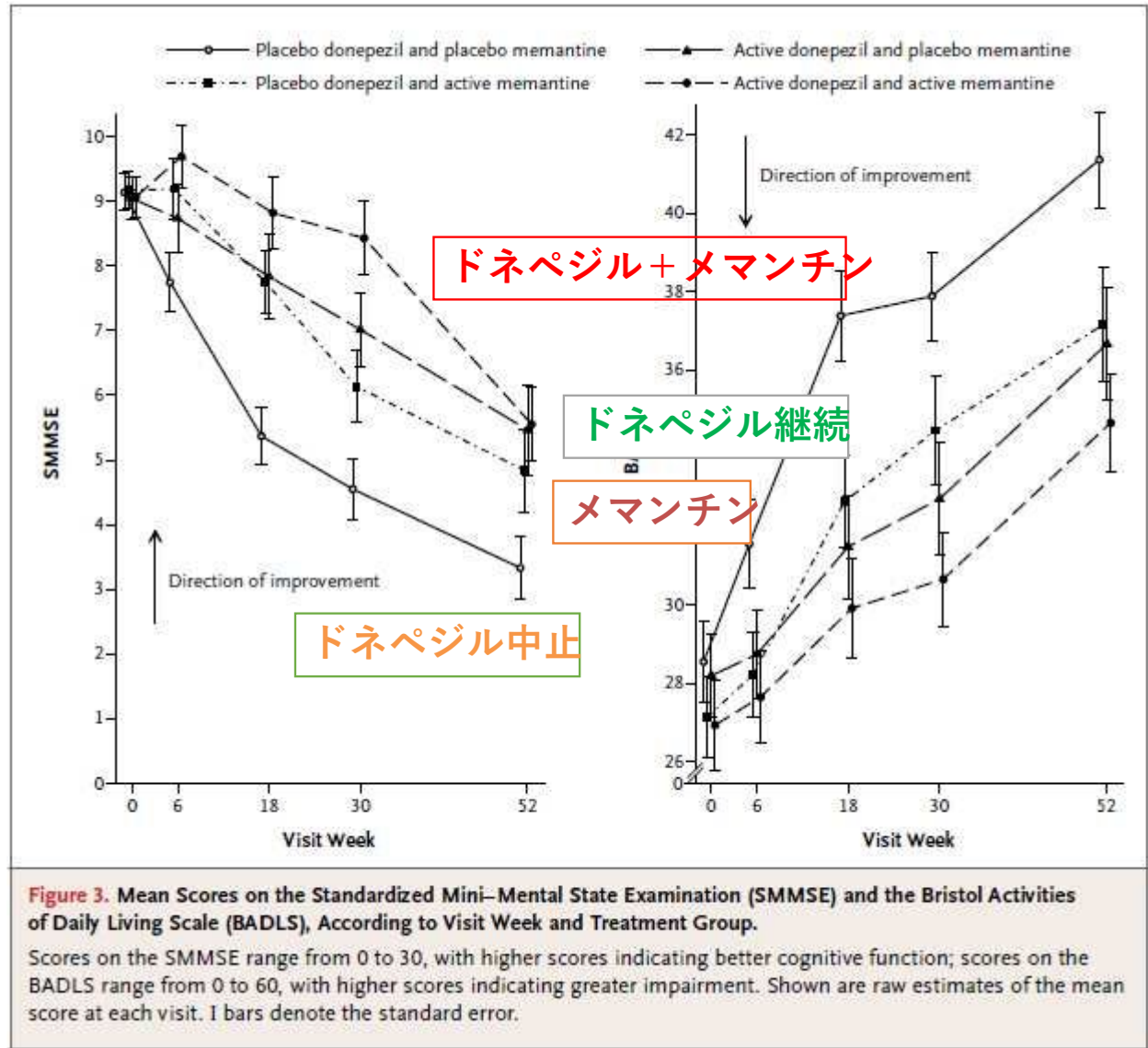
# 長期投与によるMMSEの変化 ドネペジル



早期投与開始群	135例	121	91	76	69	63	54
投与開始遅延群	137例	120	98	68	64	60	52

Donepezil  
3ヶ月以上  
10mgを6週以上  
MMSE : 5-13

認知能力が高い ↑



# 通常診療での患者の評価

- 本人：どうですか？生活で困ることは？etc. 本人はほとんど病識がない。日付や記憶の簡単な質問→変化をとらえるのは困難
- 家族に：最近の生活状況について→軽度の患者は大きな変化がない。ものわすれの程度→多くの場合強くなったという話が多い
- 多くの場合MMSEや長谷川式、せいぜいADASでの評価ぐらい→軽症例ではこれらの評価法ではしばらくの間は変化がない
- 実際、悪化しても改善しても薬の効果なのか、自然経過なのか実感できない



# 現在の治療薬

- 効果を臨床的に実感する（つまり良くなったという印象を持つ）患者はごく少数、それですら本当に薬効なのか、プラセボ効果なのか、あるいは診断がついたことで家族の対応が変わったり、サービスが導入されることによる2次的なものかすらはっきりしない
- 進行様式はこの患者で非常に多様、効果の実感はほぼ困難
- 通常の診療で行うような認知症検査では初期の変化を捉えるのは難しい
- しかし、現状の薬剤は長期的な使用においても（それが合理的かどうかは別として）多少は効果がありそうである

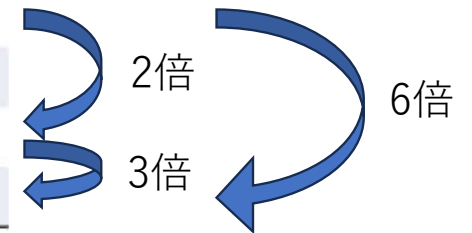
# Amyloid抗体薬の特徴的副作用

ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities) アミロイド関連画像異常

# ARIA-Eの頻度

12%の人に生じる  
ApoE4を持つ人に出やすい  
大半は無症状だが  
一部の患者で脳出血の合併

	Placebo (N=897) n/N (%)	Lecanemab (N=898) n/N (%)
<b>ARIA-E</b>	15/897 (1.7)	113/898 (12.6)
<b>ARIA-E by ApoE4 genotype</b>		
<b>ApoE4 noncarrier</b> 遺伝子非保持者	1/286 (0.3)	15/278 (5.4)
<b>ApoE4 carrier</b> 遺伝子保持者	14/611 (2.3)	98/620 (15.8)
<b>ApoE4 heterozygote</b> 1遺伝子	9/478 (1.9)	52/479 (10.9)
<b>ApoE4 homozygote</b> 2遺伝子	5/133 (3.8)	46/141 (32.6)
<b>Symptomatic ARIA-E*</b>	0	25/898 (2.8)
<b>ApoE4 noncarrier</b>	0	4/278 (1.4)
<b>ApoE4 carrier</b>	0	21/620 (3.4)
<b>ApoE4 heterozygote</b>	0	8/479 (1.7)
<b>ApoE4 homozygote</b>	0	13/141 (9.2)



This article was published on November 29, 2022, at NEJM.org.

# Apolipoprotein E4 (ApoE4) アポリポ蛋白E4

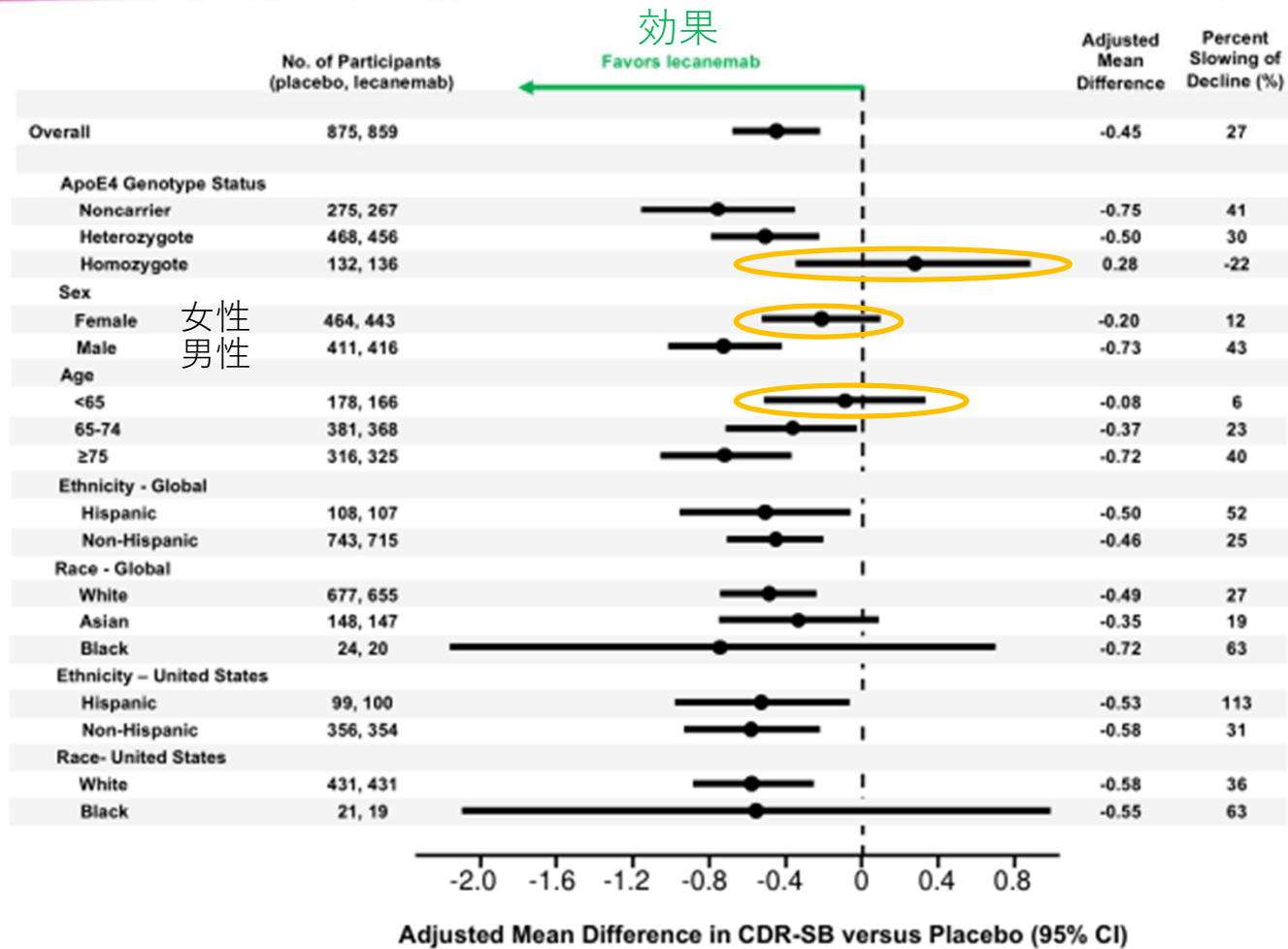
- ApoEには3つのタイプ：E2, E3, E4 があり、このうち、E4 を持つとアルツハイマー病になりやすくなる
- アルツハイマー病の患者では60～70%でE4 遺伝子を持っている。E4 ホモ（2遺伝子）は10～15%程度
- 日本人全体では、15～20%がE4 遺伝子を持っている。E4 ホモは1～3%程度
- ApoE遺伝子のアルツハイマー病に対する危険度は人種によって若干異なる

# ARIAに関して

- ARIAはARIA-Eがアミロイド抗体薬副作用病態の中核（ARIA-H単独の増加は薬剤の副作用ではない可能性が高い）
- ApoE4を持つとその頻度が増える
- ARIAが画像的に改善しても長期経過後の臨床的副作用は不明
- 最大の危惧される副作用は**ARIA-Eにともなう脳出血**
- 重度のARIA-Eに対しての投与データはない
- ARIA見逃し、特に軽度2カ所以上の場合(中等度) を見逃すリスクも低くはない

# Clarity AD Subgroup Analyses: CDR-SB

## Consistent Results Across Other Subgroups of Interest



ApoE4 homo保持者の方は効果が無い

65歳以下は効果が確認できていない

女性の方が効きにくい

## Lecanemab

ApoEの遺伝子型でE4ホモということは、子供がいる場合は、子供は少なくともE4遺伝子1つを持っている。このことを含めた告知が必要になる

ApoEホモでは臨床的な効果が乏しいあるいは効果がない可能性もある

### 重要な安全情報

#### 警告：アミロイド関連画像異常（ARIA）

- 「LEQEMBI」などのアミロイド  $\beta$  凝集体に対するモノクローナル抗体は、浮腫を伴う ARIA (ARIA-E) およびヘモジデリン沈着を伴う ARIA (ARIA-H) として特徴づけられるアミロイド関連画像異常（ARIA）を引き起こす可能性がある。ARIA の発現率と発現タイミングは治療法によって異なる。ARIA は通常、治療の初期に発現し、また無症候性であるが、まれに生命を脅かす重篤な事象が発生することがある。このクラスの薬剤による治療を受けた患者において、1cm を超える重篤な脳内出血が観察されることもあり、その中には致命的なものも含まれる。(5.1)
  - アポリポタンパク質 E $\epsilon$ 4 (ApoE $\epsilon$ 4) ホモ接合体：「LEQEMBI」を含むこのクラスの薬剤で治療を受けた ApoE $\epsilon$ 4 ホモ接合体である患者（AD の約 15%）は、ヘテロ接合体や非保有者の患者と比較して、症候性や重篤、および画像判定による重度の ARIA を含む ARIA の発現率が高くなる。ARIA 発現のリスクを知るために、治療開始前に ApoE $\epsilon$ 4 ステータスの検査を実施する必要がある。検査の前に、処方医は遺伝子型毎の ARIA の発現率と遺伝子型テスト結果の意味について患者と話し合う必要がある。処方医は、遺伝子型テストが実施されない場合でも、「LEQEMBI」で治療できることを患者に知らせる必要がある。ただし、患者がホモ接合体で ARIA のリスクが高いかどうかは判断できない。(5.1)
- 「LEQEMBI」による治療の開始を決定する場合には、AD の治療における「LEQEMBI」のベネフィットと ARIA に関連する重篤な有害事象の潜在的リスクを考慮すること。

認知症の予防法は  
あるのでしょうか



認知症にならないようにすることは可能です

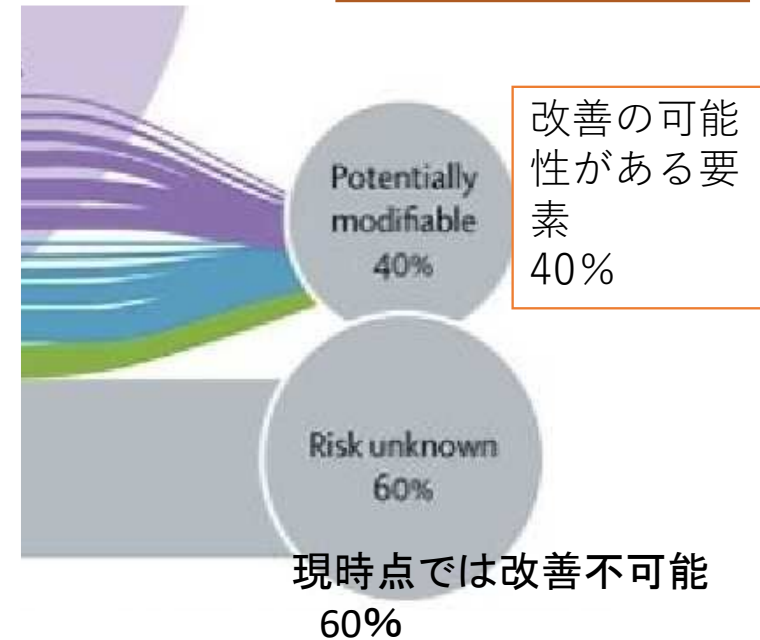
認知症予防の学会の推奨。しかしこれで実際どの程度の効果があるかは不明

# 認知症発症を増加させると考 えられる因子

この因子を減らせば発症予防が可能？

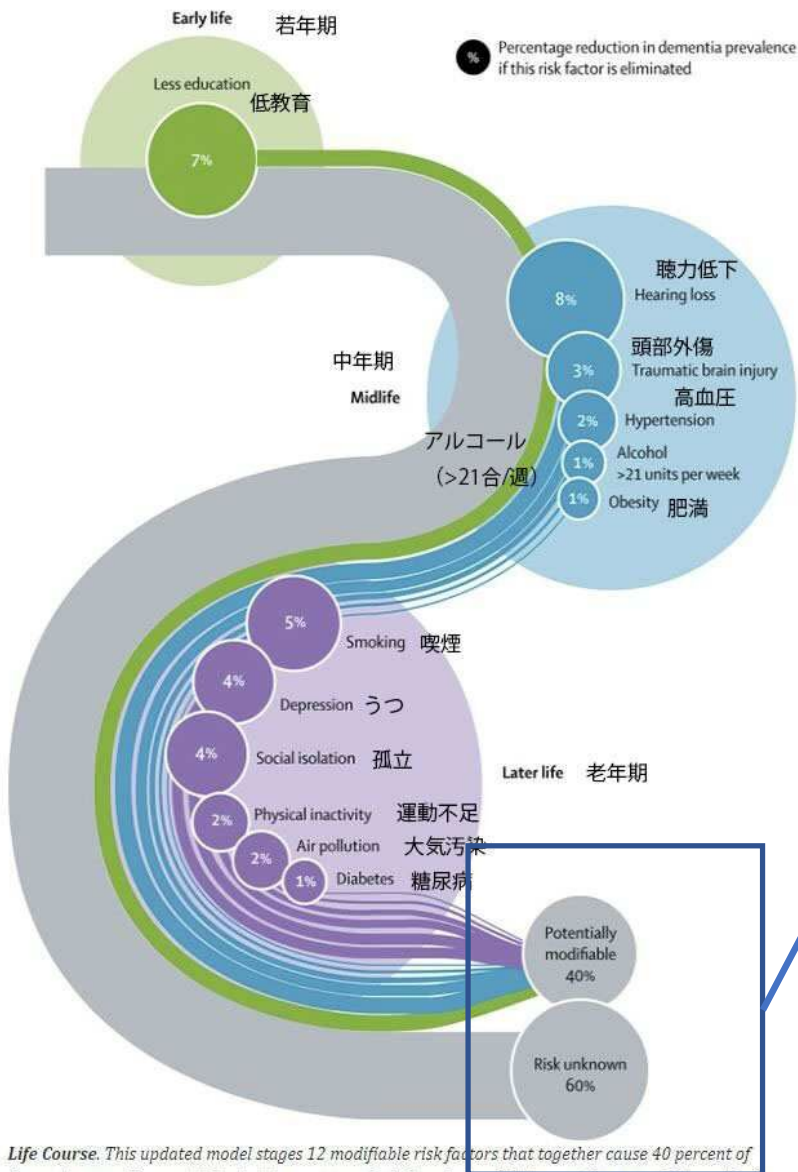
# 人生全般における改善可能な危険因子とその寄与度

**改善可能 40%**



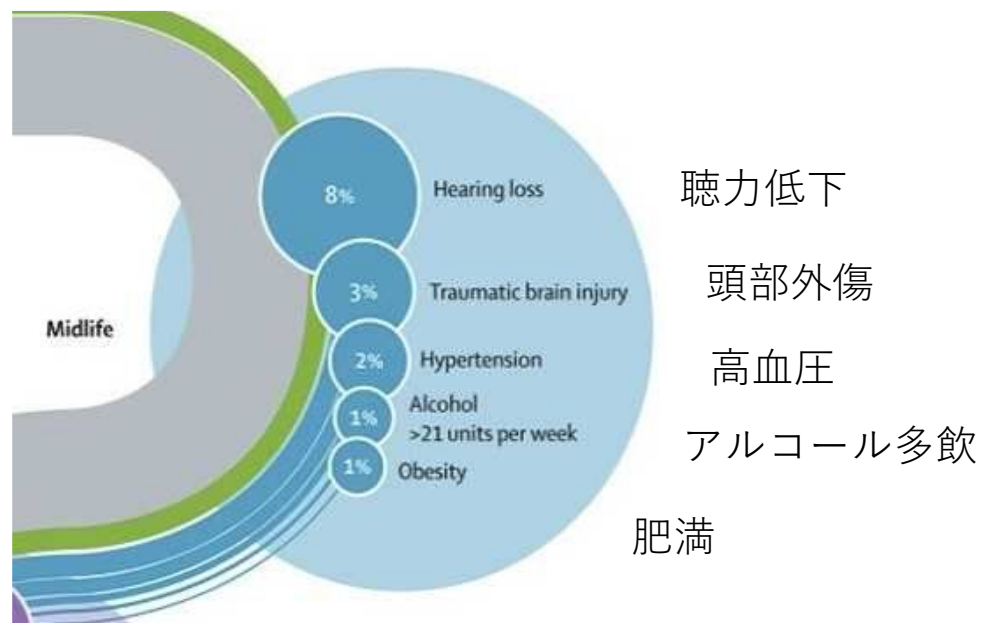
40%は大きい？小さい？

Lancet  
 . 2020 Aug 8;396(10248):413-446. doi:  
 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30.

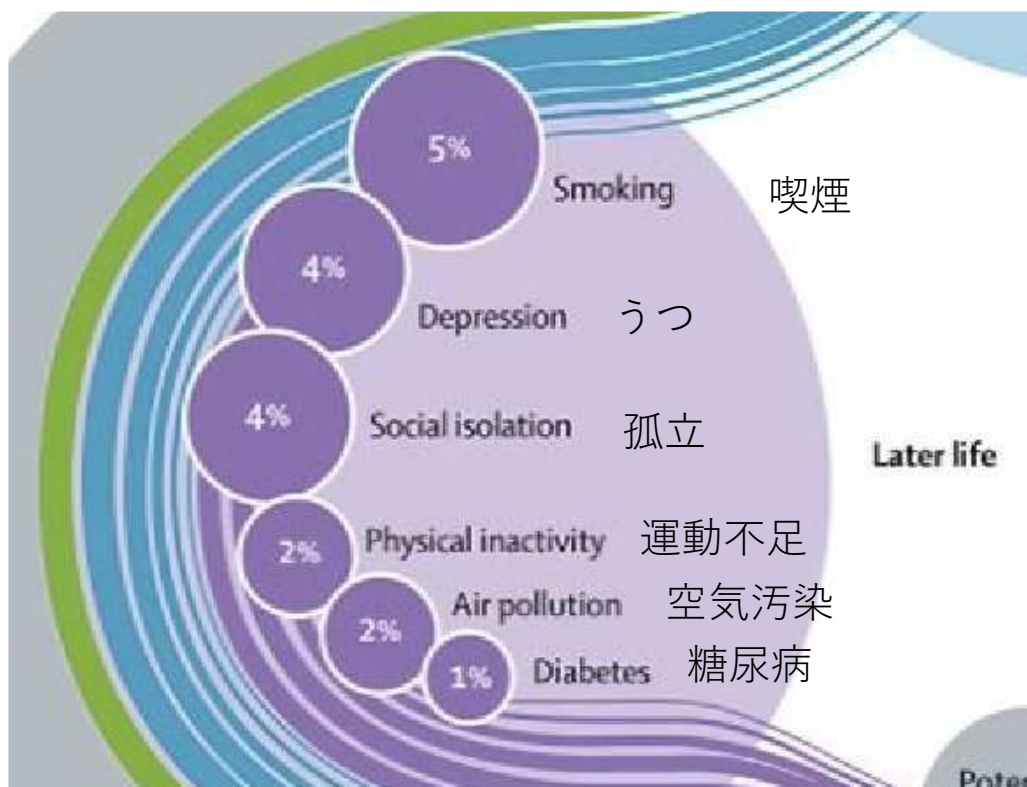


*Life Course. This updated model stages 12 modifiable risk factors that together cause 40 percent of dementia cases. Traumatic brain injury, excess alcohol, and air pollution are the new additions. Numbers denote the fraction of the total prevalence attributed to each factor. [Courtesy of Livingston et al., Lancet 2020.]*

# 中年期



# 老年期



# 改善可能な危険因子

- 聴力低下：8%
- 低教育：7%
- 喫煙：5%
- うつ：4%
- 身体活動：2%
- 高血圧：2%
- 孤独：2%
- 大気汚染：2%
- 糖尿病：1%
- 肥満：1%

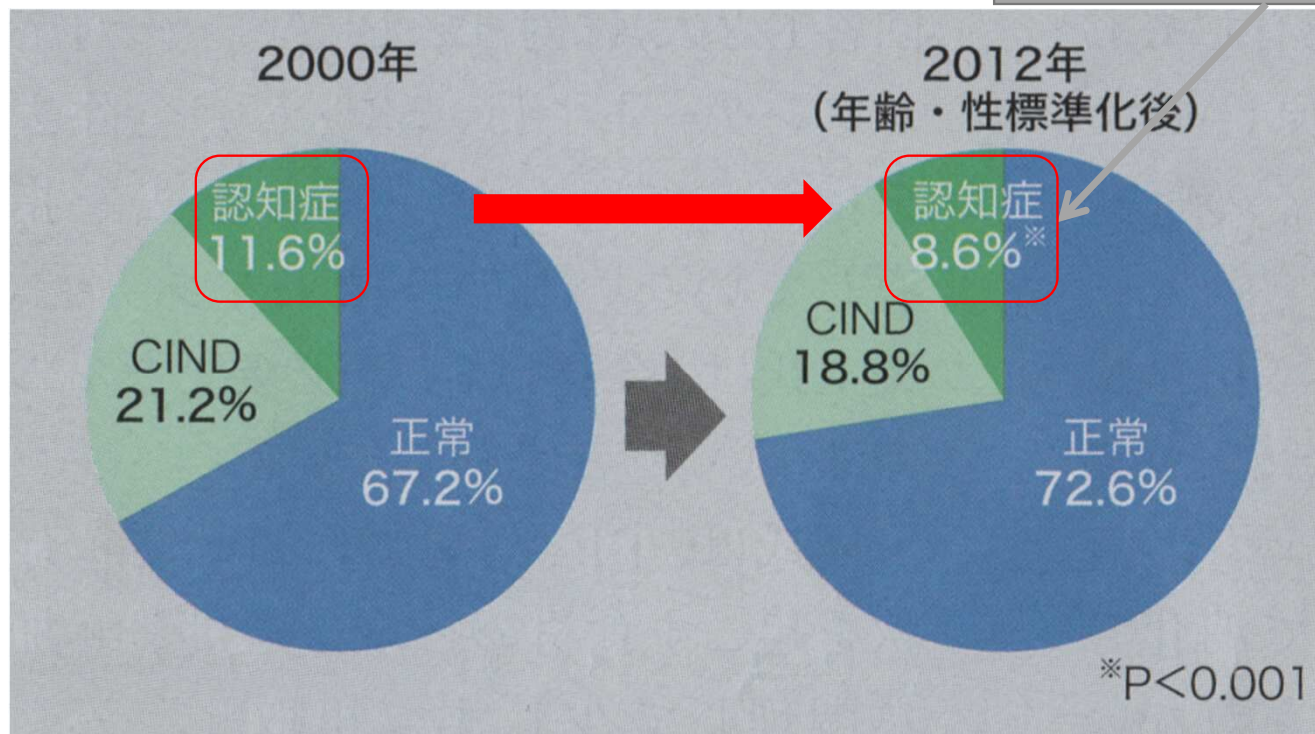


若年期危険因子  
中年期危険因子  
老年期危険因子

これらの要素が関与していると考えられるが、  
疾病に関しては治療をすることで認知症が減少するかははっきりしていない

2000年と2012年のそれぞれ65歳以上の約1万人の調査  
平均年齢は両群とも約75歳、女性が58.4%, 56.3%

性や年齢構成の差を調整後

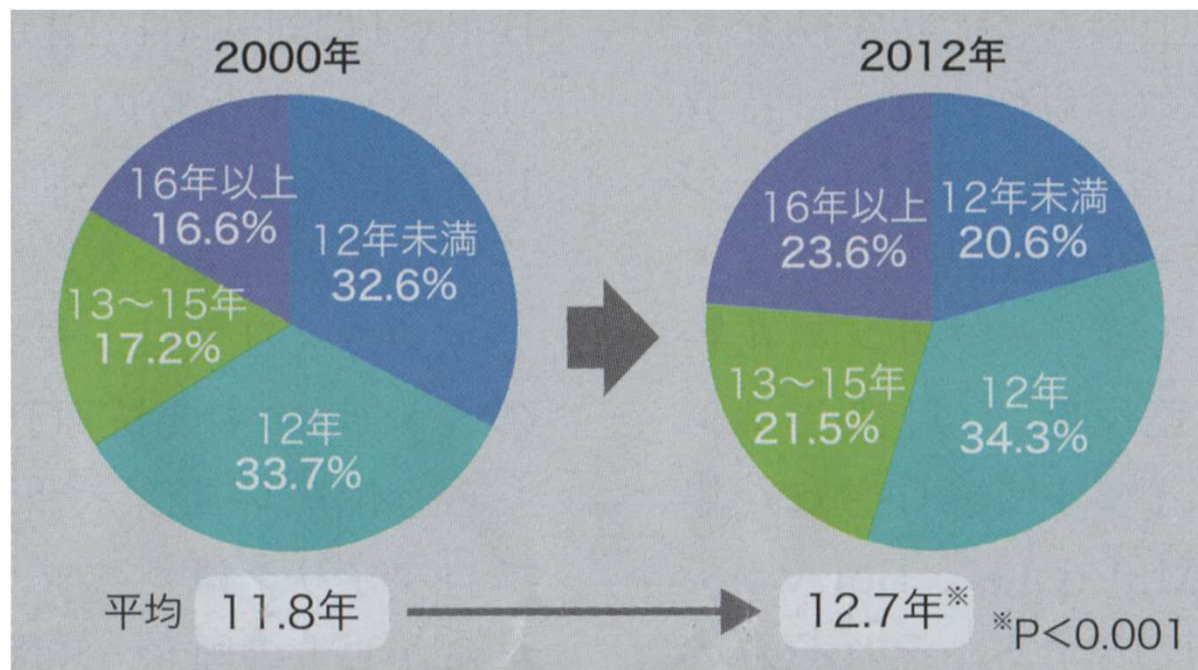


CNDI ≈ MCI ≈ ものわすれ

アメリカのデータでは認知症は減少している

JAMA Intern Med 2017;177:51

# 認知症減少の背景の一部は教育歴の延長か？



高等教育が認知症減少に役立つ可能性



# 認知症の予防研究

認知症発症予防の可能性は？介入試験の結果

# FINGER 研究

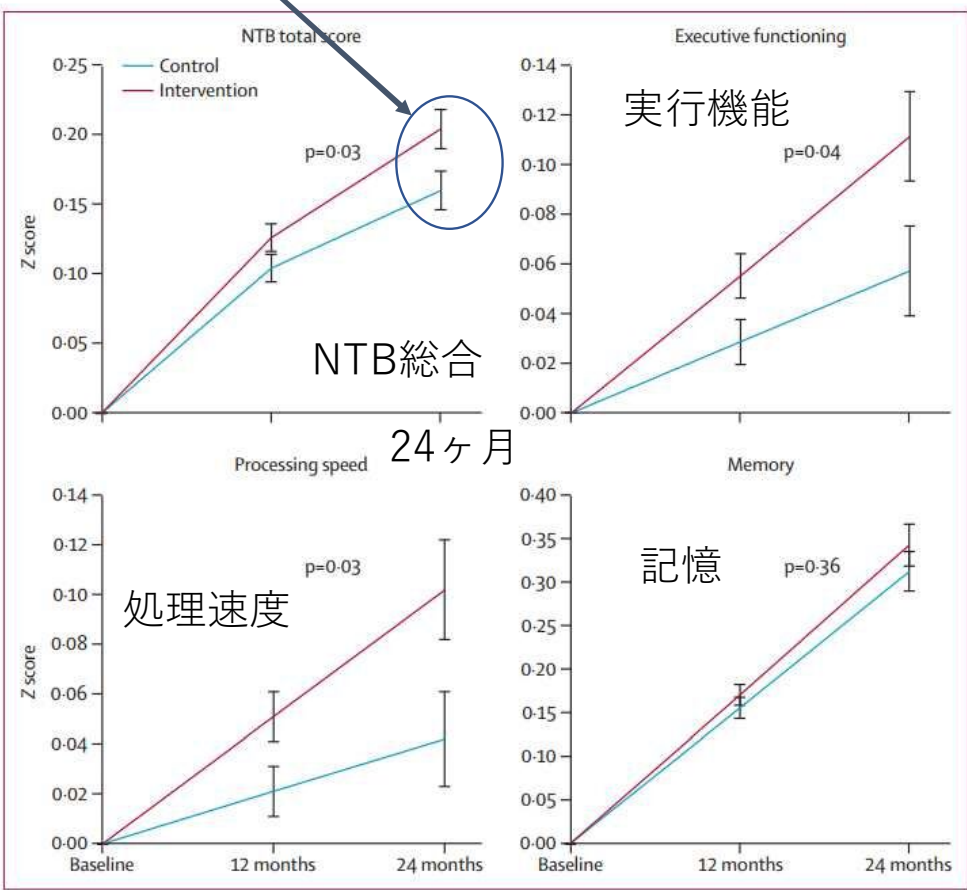
- 大規模な介入研究：食事、運動、認知機能トレーニング、血管リスク監視
- 66-77歳、少し認知機能が低下している、高血圧や肥満などの認知症になりやすい素因が多少ある2654人
- 二重盲検により予防的介入と非介入群で2年間比較
- すべての対象者に開始時に血管性のリスクファクターや身体機能低下予防に効果のある食事、運動、認知、社会活動についての情報を提供
- 介入群にはさらに**食事、運動、認知機能トレーニング、血管リスク監視**をおこなった

Lancet. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63

# 結果

Z scoreは統計上のスコア  
よく受験で用いられる偏差値に換算  
すると0.5点相当

筋トレは週1-3回  
有酸素運動は週2-5回  
それ以外に食事、認知訓練等々



介入群と非介入群ともに認知機能がわずかに改善  
介入群では非介入群に比べ認知機能(記憶を除き)がより改善  
しかし  
その差は非常にわずか

# LIFE 研究：運動の効果

- 2年間の運動群と健康教育群の比較
- 家にこもりがちの70-89歳の高齢者、1476人
- 運動は週2回の施設による運動と、週に3-4回の家での運動、1回1時間弱の中等度の運動
- 教育は毎週60-90分の健康に関する授業（これは運動群に対しての対照群）

JAMA. 2015 Aug 25;314(8):781-90

# 結果

- **MCIへの移行**：運動群、10.2%；教育群、9.1% 差はなし
- **認知症への移行**：運動群、3.8%；教育群、3.9% 差はなし
- 認知機能評価での差も見いだせず

運動が予防効果があるだろうという前提で研究が行われたものの運動が認知症予防に効果があるという明かな結果は得られなかった

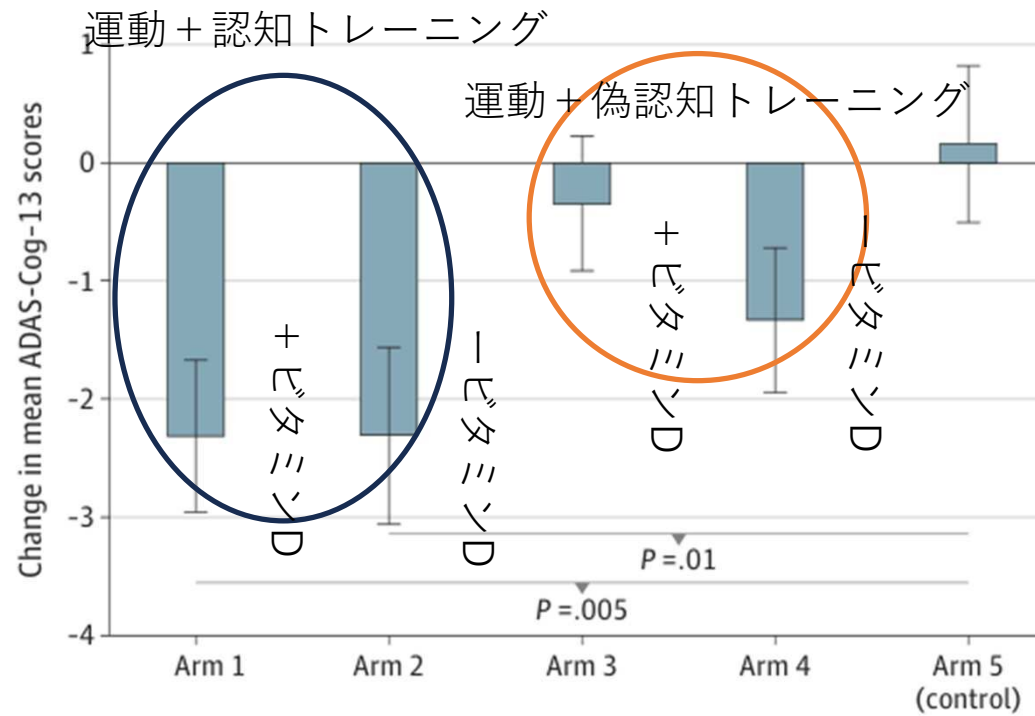
# SYNERGIC 研究

- 65 – 84歳の軽度認知障害（MCI）を対象に5グループに分けて20週間介入  
介入は週3回、30分の認知トレーニング（コンピューターを使った）とその後に60分の有酸素運動の90分、
  - グループ**1**：運動、認知トレーニング、ビタミンD（34人）
  - グループ**2**：運動、認知トレーニング、偽薬（35人）
  - グループ**3**：運動、偽の認知トレーニング、ビタミンD（37人）
  - グループ**4**：運動、偽の認知トレーニング、偽薬（35人）
  - グループ**5**：コントロールグループ（バランストレーニング、偽の認知  
トレーニング、偽薬）（35人）
- ADAS-cog 13（6か月後に評価）
- 175名の参加で13名が合併症で中断、6名が20週の継続ができず133名が完遂、各グループ最終的には23 – 30人

# 6か月後の結果

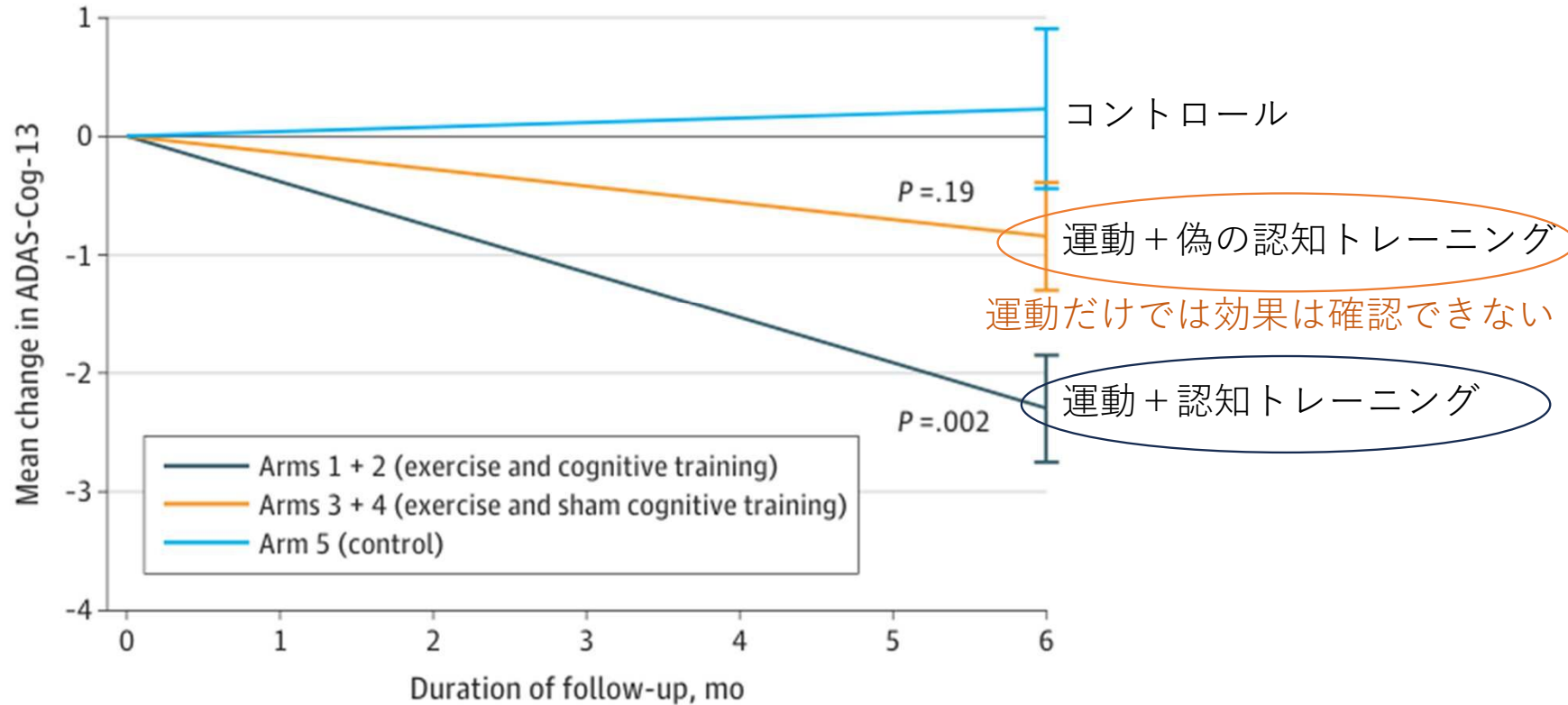
Figure 2. Change in ADAS-Cog-13 Scores During the 6-Month Intervention

A Estimated mean change in ADAS-Cog-13 from baseline to 6 mo per group



# ビタミンDの有無を条件から外すと

**B** Estimated mean change in ADAS-Cog-13 from baseline to 6 mo by pooling groups





## 結論

- **軽度認知障害**の高齢者、認知機能訓練と有酸素運動を同時に行うことが認知機能の改善に有効であり、認知症発症を遅らせることが可能かもしれない
- 運動だけ、認知トレーニングだけでは有効性は確認できない
- ビタミンDの有効性は確認できない

# 予防に関して

- 認知症の発症を減少させる（予防）は不可能ではないと考えられますが、これだけ心がければというようなものではありません
- 健康状態、精神状態、生活状態のすべてをよりよい状態に保つことが認知症の発症を抑えるとおもわれます
- 年をとるということは能力の低下と折り合いをつけて生きること。過度に認知症を恐れなくて楽しい健康的な人生を送ることが結果的に認知症の予防につながるでしょう