

アルツハイマー病の新たな診断基準

下濱 俊

要約 2011年にNational Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA/AA) 合同作業グループからアルツハイマー病 (AD) の診断基準が発表された。ADを(1)ADによる認知症 (AD dementia), (2)ADを背景にした軽度認知障害 (mild cognitive impairment due to AD), (3)ADの発症前段階 (preclinical stages of AD) の3つの病期に分類した。近年進展の著しいMRI, FDG-PET, アミロイドイメージングを含む神経画像解析や脳脊髄液マーカー, AD関連遺伝子検査などのバイオマーカーの知見が全面的に取り入れられた。AD dementiaは、臨床診断のための主要臨床診断基準と脳脊髄液バイオマーカー (Aβ42低下, タウとリン酸化タウ増加), MRI, FDG-PET, アミロイドイメージングなどの画像診断や, AD関連遺伝子検査を含む研究用診断基準と大きく分けられた。新しい診断基準ではADは病理学的なプロセスであり, ADの発症前段階→ADを背景にしたMCI→AD認知症のプロセスを一つのスペクトラムとして統一的にとらえ, そのステージでADを区別している。抗アミロイド薬などのアミロイドカスケード仮説に基づいた治療薬の治験には, 認知症が顕在化した臨床的AD以前の時期が望ましいことが指摘されるようになり, 早期の診断・評価が益々重要になりつつある。MCI due to AD, ひいてはpreclinical stage of ADを同定し, 超早期の介入・予防の方向性が明確になる中, 臨床診断の在り方も大きく変化していることを反映した診断基準といえる。

Key words : アルツハイマー病, 認知症, 軽度認知障害, 発症前段階, バイオマーカー

(日老医誌 2013; 50: 1-8)

認知症の診断基準

代表的な認知症の診断基準には世界保健機関 (WHO) による国際疾病分類-第10改訂版 (ICD-10)¹⁾ (表1) とアメリカ精神医学会による精神障害の診断と統計の手引き第4版 (DSM-IV-TR)²⁾ (表2) がある。これらの2つの診断基準をまとめると以下のような条件を満たす場合に認知症と診断される。①記憶障害を中核に, 失語, 失行, 失認および遂行機能障害などの複数の認知機能に障害がみられる。②後天的な障害のため一旦発達した知能が低下した状態で, 脳の器質性変化があり, 脳の物質的な異常を基盤とした状態である。③急性や一時的なものではなく, 症状は持続している。④認知機能障害により社会生活や日常生活活動に支障を来した状態である。⑤せん妄などの意識障害がない時にも症状がみられる。

認知症疾患には多くの疾患が含まれ, その病態や症候は多様である。ICD-10やDSM-IVの基準では記憶障害を必須としているため, 前頭側頭型認知症 (frontotempo-

表1 ICD-10による認知症診断基準の要約

- | | |
|---|--|
| G1. 以下の各項目を示す証拠が存在する。 | |
| (1) 記憶力の低下 | 新しい事象に関する著しい記憶力の減退。重症の例では過去に学習した情報の想起も障害され, 記憶力の低下は客観的に確認されるべきである。 |
| (2) 認知能力の低下 | 判断と思考に関する低下や情報処理全般の悪化であり, 従来の遂行能力水準からの低下を確認する。 |
| (1)(2)により, 日常生活活動や遂行能力に支障をきたす。 | |
| G2. 周囲に対する認識 (すなわち, 意識混濁がないこと) が, 基準G1の症状をはっきりと証明するのに十分な期間, 保たれていること。せん妄のエピソードが重なっている場合には認知症の診断は保留。 | |
| G3. 次の1項目以上を認める。 | |
| (1) 情緒易変性 | |
| (2) 易刺激性。 | |
| (3) 無感情 | |
| (4) 社会的行動の粗雑化 | |
| G4. 基準G1の症状が明らかに6か月以上存在していて確定診断される。 | |

(文献1より一部改変)

ral dementia : FTD) 等のように記憶障害を中核症状としない認知症疾患に対して, その診断基準をそのまま適応しにくい点が指摘されていた。2011年にNational In-

表2 DSM-IV-TRによる認知症診断基準の要約

- A. 多彩な認知障害の発現。以下の2項目がある。
1. 記憶障害 (新しい情報を学習したり, 以前に学習していた情報を想起する能力の障害)
 2. 次の認知機能の障害が1つ以上ある:
 - a. 失語 (言語の障害)
 - b. 失行 (運動機能は障害されていないのに, 運動行為が障害される)
 - c. 失認 (感覚機能が障害されていないのに, 対象を認識または同定できない)
 - d. 実行機能 (計画を立てる, 組織化する, 順序立てる, 抽象化すること)の障害
- B. 上記の認知障害は, その各々が, 社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし, また, 病前の機能水準からの著しい低下を示す。
- C. その欠損はせん妄の経過中のみみられるものではない。

(文献2より一部改変)

表3 NIA/AA AD診断ガイドライン作成ワークグループから推奨された認知症の診断基準

1. 仕事や日常活動に支障
2. 以前の水準に比べ遂行機能が低下
3. せん妄や精神疾患によらない。
4. 認知機能障害は次の組み合わせによって検出・診断される
 - (1) 患者あるいは情報提供者からの病歴
 - (2) 「ベッドサイド」精神機能評価あるいは神経心理検査
5. 認知機能あるいは行動異常は次の項目のうち少なくとも2領域を含む
 - (1) 新しい情報を獲得し, 記憶にとどめておく能力の障害
 - (2) 推論, 複雑な仕事の取扱いの障害や乏しい判断力
 - (3) 視空間認知障害
 - (4) 言語障害
 - (5) 人格, 行動あるいは振る舞いの変化

(文献3より一部改変)

表4 DSM-IVによるADの診断基準

- A. 以下の両方により明らかにされる多彩な認知障害の発現
- (1) 記憶障害 (新しい情報を学習したり, 以前に学習した情報を想起する能力の障害)
 - (2) 以下の認知機能の障害が1つ以上
 - a) 失語 b) 失行 c) 失認 d) 遂行機能障害 (計画を立てる, 組織化する, 順序立てる, 抽象化することの障害)
- B. 基準 A (1) および A (2) の認知障害はその各々が, 社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし, 病前の機能水準からの著しい低下を示す。
- C. 経過は緩やかな発症と持続的な認知機能の低下により特徴づけられる
- D. 基準 A (1) および A (2) の認知障害は以下のいずれによるものでもない
- (1) 記憶や認知に進行性の欠損を引き起こす中枢神経系疾患 (例: 脳血管性疾患, Parkinson 病, Huntington 病, 慢性硬膜下血腫, 正常圧水頭症, 脳腫瘍)
 - (2) 認知症を引き起こすことが知られている全身性疾患 (例: 甲状腺機能低下症, ビタミン B12 または葉酸欠乏症, ニコチン酸欠乏症, 高カルシウム血症, 神経梅毒, HIV 感染症)
 - (3) 物質誘発性の疾患
- E. その障害はせん妄の経過中のみみられるものではない
- F. その障害は大うつ病性障害, 統合失調症等精神病ではうまく説明されない

(文献4より一部改変)

stitute on Aging-Alzheimer's Association group (NIA/AA) ADの改訂診断基準が発表された。その中で全ての認知症疾患に対する認知症の診断基準が提唱されている³⁾(表3)。この診断基準では記憶障害, 遂行機能障害, 視空間認知障害, 言語障害を同等に扱い, さらに行動障害を含めていることにより非AD型認知症の診断についても対応した基準となっている。

アルツハイマー病 (AD) の診断基準

1) 使用が推奨されているADの診断基準

ADの臨床診断には米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル改定第4版 (DSM-IV)⁴⁾(表4)あるいは1984年に発表されたNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)

研究班の診断基準の使用が推奨されている⁵⁾(表5)。後者は, ADに対する特異度があまり高くなく, また臨床症状発現前の病理変化のみの病態を診断することができない。このようなNINCDS-ADRDAの欠点を補うべくNational Institute of Aging (NIA)とAlzheimer Association (AA)から27年ぶりに2011年に新しい診断基準が提案された。それによると, ADを(1)ADによる認知症³⁾, (2)ADを背景とした軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI due to AD)⁶⁾, (3)ADの発症前段階 (preclinical stages of AD)⁷⁾, の3つの病期に分類し, 近年進展の著しいMRI, ¹⁸F-FDG-PET, アミロイドイメージングを含む神経画像解析や脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) マーカー, AD関連遺伝子検査などのバイオマーカーの知見が全面的に取り入れられた。

表5 NINCDS/ADRDAによるAD臨床診断基準

-
- I. Probable ADの臨床基準には次の項目が含まれる
- ・臨床検査およびMini-Mental Test, Blessed Dementia Scaleあるいは類似の検査で認知症が認められ、神経心理学的検査で確認されること
 - ・2つまたはそれ以上の認知領域で欠損がある
 - ・記憶およびその他の認知機能の進行性の低下
 - ・意識障害がない
 - ・40～90歳の間に発症、65歳以降が最も多い
 - ・記憶および認知の進行性障害の原因となる系統疾患や他の脳疾患がない
- II. Probable ADの診断は次の各項によって支持される
- ・特定の認知機能の進行性障害：言語の障害（失語）、動作の障害（失行）、認識の障害（失認）など
 - ・日常生活動作の障害および行動様式の変化
 - ・同様の障害の家族歴がある、特に神経病理学的に確認されている場合
 - ・臨床検査所見
 - 髄液検査：通常の検査で正常
 - 脳波検査：正常あるいは徐波活動の増加のような非特異的变化
 - CT：連続検査で進行性の脳萎縮が証明される
- III. AD以外の認知症を除外した後、probable ADの診断と矛盾しない他の臨床的特徴
- ・経過中に進行が停滞することがある
 - ・抑うつ、不眠、失禁、妄想、錯覚、幻覚、激しい精神運動興奮、性的異常、体重減少などの症状を伴う
 - ・特に進行した症例では筋トラスの亢進、ミオクロヌス、歩行障害など神経学的所見がみられる
 - ・進行例では痙攣がみられることがある
 - ・年齢相応の正常なCT所見
- IV. Probable ADの診断が疑わしい、あるいはprobable ADらしくない特徴
- ・神経学的局所症状：片麻痺、知覚脱失、視野欠損、協調運動障害が秒初期から認められる
 - ・痙攣発作や歩行障害が発症時あるいはごく初期から認められる
- V. Possible ADの臨床診断
- ・認知症症状があり、認知症の原因となる他の神経学的、精神学的、系統的疾患がなく、発症、症状、経過がADとして典型的でない
 - ・認知症の原因となりうる他の系統疾患あるいは脳疾患が存在するが、現在の認知症の原因になっているとは考えられない
 - ・研究の対象とする場合には、単一の徐々に進行する重度の認知障害があり、他の明らかな認知症の原因がない場合に限るべきである
- VI. ADの確実な基準は、probable ADの臨床診断基準および生検あるいは剖検による神経病理学的証拠に基づく
- VII. 研究を目的とする場合、ADを次のようなサブタイプに分類すべきである
- ・家族性発症
 - ・65歳以前の発症
 - ・trisomy-21の存在
 - ・関連疾患（例えばパーキンソン病）の合併
-

(文献5より一部改変)

2) NIA/AAによる新しい診断基準の提案の背景

NIA/AAによる新しい診断基準の提案の背景には、この10年間にADの病態解明に基づく根本的な治療法が模索され、MCIや非AD型認知症の病態解明と神経心理検査、アミロイドイメージングを始めとする神経画像検査やCSFのAβ42低下やタウ増加などのバイオマーカー研究に著しい進歩が見られたことがある。Alzheimer's Neuroimaging Initiative (ADNI)による世界的な共同体研究が進展しており、preclinical stageからMCIのステージを経てAD発症までの自然経過と評価法の世界的標準化が進められている。健常者やMCIの患者の脳にもAβの蓄積が見出されることが分かり、AD認知症発症に10～20年先立ってAβの蓄積が始まり、

それが神経の機能障害や細胞障害を引き起こし、脳の局所的な代謝低下、あるいは海馬や大脳皮質の萎縮につながるという病態の経過が明らかになってきた。それらを根拠にMCI以前の無症候性のADの脳病理過程がpre-clinical stages of ADという概念として取り入れられ、その同定に有効な神経心理検査やバイオマーカーの評価などが提案されている。これらの研究成果を基にした新しい診断基準ではADは病理学的なプロセスであり、無症状→MCI→認知症のプロセスを一つのスペクトラムとして統一的にとらえ、そのステージでADを区別している。MCI due to AD、ひいてはpreclinical stage of ADを同定し、超早期の介入・予防の方向性が明確になる中、臨床診断の在り方も大きく変化していることを反

表6 NIA/AA AD 診断ガイドライン作成ワークグループから推奨された AD 診断基準

主要臨床診断基準
Probable AD dementia
認知症があり,
A. 数か月から年余に緩徐進行性
B. 認知機能低下の客観的病歴
C. 以下の1つ以上の項目で病歴, 検査の明らかな低下
a. 健忘症状, b. 非健忘症状: 失語, 視空間障害, 遂行機能障害
D. 以下の所見がない場合
a. 脳血管障害, b. Lewy 小体型認知症, c. behavior variant FTD, d. semantic dementia, non-fluent/agrammatic PPA, e. 他の内科・神経疾患の存在, 薬剤性認知機能障害
Probable AD dementia with increased level of certainty
認知機能検査の進行性低下例, 原因遺伝子変異キャリアー
Possible AD dementia
非典型的な臨床経過, 他疾患の合併例 (脳血管障害, Lewy 小体型認知症, 他疾患, 薬剤)
Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process
①脳 A β 蓄積のバイオマーカー: CSF A β 低下, アミロイド PET 陽性
②2次性神経変性や障害のバイオマーカー: CSF tau・p-tau 増加, 側頭・頭頂葉の糖代謝低下 (FDG-PET), 側頭・頭頂葉の萎縮 (MRI 統計画像処理)
診断目的のルーチン使用は現時点では勧められない
臨床研究, 臨床試験や測定可能な施設で臨床医によって必要とされた場合
Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process
non-AD dementia の臨床診断, バイオマーカー陽性か AD の脳病理診断
Considerations related to the incorporation of biomarkers into AD dementia
Pathophysiology proved AD dementia
Dementia unlikely to be due to AD

(文献3より一部改変)

映した診断基準といえる。以下, NIA/AA が推奨する新しい診断基準について概説する。

AD による認知症 (AD dementia) の診断—NIA/AA AD 診断ガイドライン作成ワークグループからの推奨³⁾

AD による認知症の分類基準を提唱している。すなわち, (1) AD による認知症の臨床的確信, (2) AD による認知症の臨床的疑信, (3) AD による認知症の臨床的確信あるいは臨床的疑信であり, AD の病態生理学的過程の科学的根拠を有するもの, である。前2者はあらゆる臨床の状態において用いるために意図されたものであり, 3番目のものは現在研究目的に目論まれたものである。すなわち, 臨床診断のための主要臨床診断基準とバイオマーカー (CSF の A β 42 低下やタウおよびリン酸化タウの増加), MRI での内側側頭葉の萎縮, PET での FDG 低下やアミロイド (Pittsburgh compound B: PiB) 陽性, 遺伝子検査を含む研究用診断基準とに大きく分けられた (表6)。バイオマーカーを取り入れた AD による認知症の診断基準が示されているのが特徴である (表7)。しかし, バイオマーカーの実践的な使用は, 標準化が十分に達成されるまでは研究環境の中で推奨され

た指針に従わなければならないと述べられている。

今後の普及と診断感度と特異性のエビデンスの検証が必要であり, こうしたバイオマーカーによる診断基準が一般化するためには検査の標準化が重要である。この意味でも先に述べたわが国を含めた世界的規模で実施されている ADNI の成果が期待される。

AD を背景にした軽度認知障害 (MCI due to AD) の診断—NIA/AA AD 診断ガイドライン作成ワークグループからの推奨⁶⁾

今回の改定では MCI の臨床症候群としての定義が示されている。今回の提言は2段階方式で, 「コアとなる臨床診断基準」を1階部分に置き, さらに2階部分としてバイオマーカー, 特に A β 蓄積を反映するバイオマーカーと神経変性を反映するバイオマーカーの2つを取り入れることにより AD を背景病理とする MCI 段階の患者を特定することを目的としている (表8)。

AD による MCI は, 症候は認められるが認知症の前段階という意味で Dubois らの国際ワーキンググループから提言された “Prodromal AD” に限りなく近い概念となった⁸⁾。MCI は cognitive impairment that are not demented (CIND) の一部を構成する概念であるが, age-

表7 バイオマーカーを取り入れたAD認知症診断基準

診断区分	バイオマーカーによるADらしさ	A β (PETあるいはCSF)	神経傷害 (CSFタウ, FDG-PET, 構造的MRI)
1. Probable AD dementia 臨床診断基準による ADの病態生理学的過程の3 段階の根拠による	情報なし 中間 中間 高	入手できない/疑わしい/不確定 入手できない/不確定 陽性 陽性	入手できない/疑わしい/不確定 陽性 入手できない/不確定 陽性
2. Possible AD dementia (非典型的な臨床像) 臨床診断基準による ADの病態生理学的過程の 根拠による	情報なし 高(ただし、第2の原因を 除外するものではない)	入手できない/疑わしい/不確定 陽性	入手できない/疑わしい/不確定 陽性
3. ADによるものでなさそうな 認知症	最低	陰性	陰性

(文献3より一部改変)

表8 NIA/AA AD診断ガイドライン作成ワークグループから推奨されたADを背景にしたMCIの臨床診断基準

- ・以前と比較して認知機能の低下がある。これは本人、情報提供者、熟練した臨床医のいずれかによって指摘される。
- ・記憶、遂行、注意、視空間認知のうち1つ以上の認知機能領域における障害がある。
- ・日常生活動作は自立している。昔よりも時間を要したり、非効率であったり、間違いが多くなったりする場合もある。
- ・認知症ではない。
- ・可能な限り、血管性、外傷性または薬物誘起性の原因を除外する。
- ・縦断的な認知機能の低下がある。
- ・ADに関連する遺伝子変異に一致する病歴がある。

(文献6より一部改変)

associated memory impairment や age-associated cognitive decline とは異なると述べられている。今回の改定で重要なことは、他集団との比較ではなく、一個人の中での認知機能低下があるという考えである。記憶障害を主症状とするMCIの多くは進行してADによる認知症となるが、ADを背景にしたMCIの診断項目として記憶障害があることを必須としていない。これは visual variant や language variant といった非典型的なADの前段階を除外しないためである。

今回の改定で示されたバイオマーカーを取り入れたMCIの研究診断基準の有用性は、病因がはっきりすれば根本治療につなげることができる、あるいは進行の可能性がわかるという点にある。バイオマーカーは、A β 沈着を反映するものと神経変性を反映するものに分けられる。A β 沈着を反映するバイオマーカーとしてはCSF A β 42、アミロイドPET、神経変性を反映するバイオマーカーとしてはCSFタウ・リン酸化タウ、海馬あるいは内側側頭葉の萎縮の定量、脳萎縮率の定量、FDG-PET、SPECTが挙げられている。この二者の陽性/陰性の組み合わせによってADによる可能性が高いかどうか定められている。すなわち、両方陽性のものはAD病理が根底にある可能性が高く、片方だけ検査し陽性のもの

のは可能性が中等度で、両方陰性のものは可能性が低いと考えてよいとしている(表9)。

ADの発症前段階 (preclinical stages of AD) の定義に向けて—NIA/AA AD診断ガイドライン作成ワークグループからの推奨⁹⁾

ADの病態生理学的過程は、臨床的ADが出現する何年も前から始まっていると考えられる。特に遺伝的に高リスクのコホートと高齢コホート双方で蓄積しつつあるエビデンスからは、ADの病理学的な進行過程の開始と臨床的に明確な認知機能障害の発症の間には10年以上の時間的なずれがある可能性が示唆されている。この提言は、ADは病態生理学的過程が進行しつつある間の長い無症候期から始まり、早期のAD-Pのバイオマーカー徴候を持つ人は認知行動異常やAD dementiaへの進行の危険性が高いという過程に立っている。現在最も早期に検出可能な病理学的変化はA β 蓄積であると仮定して、A β 蓄積はADの臨床症状の出現に必要な十分でない可能性がある。認知機能低下は、A β 蓄積に加えてシナプス機能不全と神経原線維変化や神経細胞脱落を含む神経変性の両方、もしくはいずれか一方が生じる状況において生じると思われる。MCI以前の無症候性

表9 バイオマーカーを取り入れたADを背景としたMCIの診断基準

診断分類	バイオマーカーの信頼性	A β (PETまたはCSF)	神経傷害 (CSF タウ, FDG-PET, 構造的MRI)
臨床的にMCIである ADによるMCIの可能性が中等度	不明 中等度	相反/未解決/未検査 陽性 未検査	相反/未解決/未検査 未検査 陽性
ADによるMCIの可能性が高い ADによるMCIの可能性が高い	高 低	陽性 陰性	陽性 陰性

(文献6より一部改変)

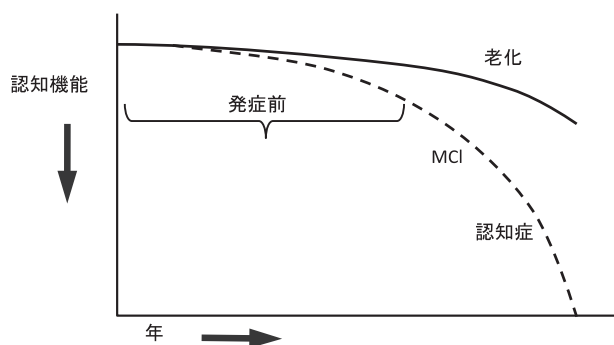


図1 ADの臨床経過のモデル。AD発症前段階はMCIに先行し、典型的な老化過程から予測される認知機能の低下を超え、個人の元々の機能低下からわずかな低下を示すがまだMCIの基準を満たさない段階と定義される。この図は、ADの病理学的—臨床的な連続性を示す仮説的モデルを表しているが、ADの病態生理学的過程のバイオマーカーエビデンスのあるすべてのヒトがADの臨床病期に進行することを意味しているわけではない。文献7より一部改変。

のADの脳病理過程がADの発症前段階 (preclinical stages of AD) という概念として取り入れられたわけである。ADの発症前段階は、MCIに先行し、典型的な老化過程から予期される低下を超え、元々の認知機能からのわずかな低下を呈するがまだMCIの基準を満たさないバイオマーカー陽性の個人だけでなく、発症前の常染色体優性遺伝性の変異の保因者やMDI due to ADやAD dementiaへの進行の危険がある無症状のバイオマーカー陽性の高齢者までを含んでいる (図1)。

ADの発症前段階のバイオマーカーモデルでは、A β 蓄積をADの病態生理学的過程の中で鍵となる早期の事象とみなしている。A β の脳内蓄積のバイオマーカーはCSF A β 42の低下とPET画像でのアミロイドトレーサーの集積増加である。CSFタウの上昇はADに特異的ではなく神経細胞損傷のバイオマーカーと考えられている。PETでの¹⁸F標識 fluorodeoxyglucose (FDG)の取り込み低下による側頭頭頂葉の低代謝パターンはAD

関連シナプス機能不全のバイオマーカーである。構造的MRIにおける内側側頭葉、傍辺縁系、側頭頭頂葉皮質を含む特徴的なパターンの脳萎縮はADに関連した神経変性のバイオマーカーである (図2)。

今回の提言ではADの発症前段階の病期分類についても言及している (表10)。

1) 第一期：無症候性脳アミロイド沈着期

PETでのアミロイドトレーサーの滞留高値やCSF A β 42低下のいずれか、または両方というA β 蓄積のバイオマーカーエビデンスがあるが、神経変性あるいは軽微な認知機能低下や行動異常を示唆するさらなる脳変化のエビデンスは検出されない。

2) 第二期：アミロイド陽性+シナプス機能不全および/または早期の神経変性

この病気に分類される個人はアミロイド陽性に加えて1つ以上のADの病態生理学的過程に関連した神経傷害のマーカー陽性を呈する。神経傷害のマーカーには、(1) CSFタウあるいはリン酸化タウ上昇、(2) FDG-PETにおいてAD様パターン (後部帯状回、側頭頭頂葉皮質)の代謝低下、(3) 容積定量MRIにおいて特異的な解剖学的分布 (外側および内側頭頂葉、後部帯状回、外側側頭葉)の皮質のひ白化や灰白質の体積減少、および/または海馬の萎縮である。

3) 第三期：アミロイド陽性+神経変性の徴候+軽微な認知機能低下

この段階では、アミロイド蓄積と早期の神経変性バイオマーカーエビデンスに加えて軽微な認知機能低下の徴候を呈する個人はAD発症前段階の最終段階にあり、提唱されているMCIの臨床診断基準との境界に近づきつつあるものと仮定している。この病期にあたる個人は、標準的な認知機能尺度においてはまだ正常範囲の能力を発揮するとしても自身の元来のレベルからの認知機能低下の徴候を呈していると考えられ、難易度の高いエピソード記憶評価法を用いた、より感度の高い認知機能尺度によりアミロイド陽性者において非常に軽微な認知機

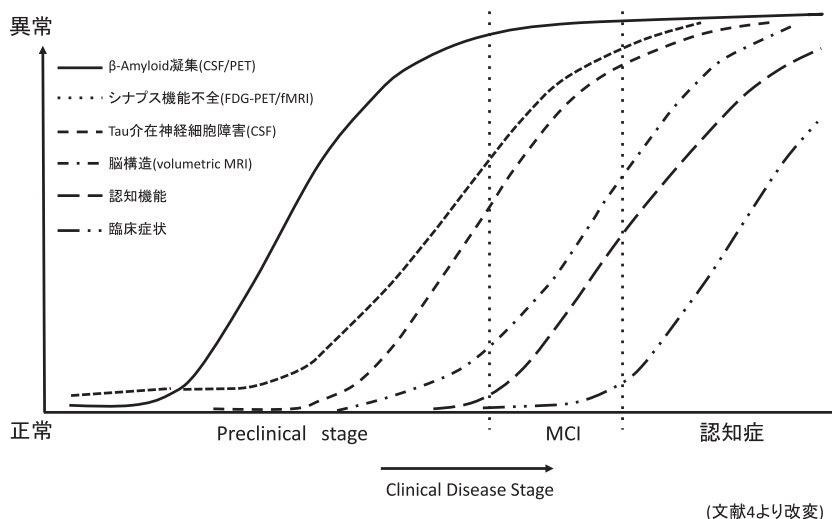


図2 ADの発症前段階を説明するために拡張されたADの動的なバイオマーカーの仮説的モデル。AβはCSF Aβ42測定やアミロイドPET画像により同定される。シナプス機能不全はFDG-PETやfunctional MRIによって同定される。神経細胞傷害はCSFタウやリン酸化タウの増加、構造的MRIによって示される。バイオマーカーは臨床病期の進行に伴い正常値から最大異常値まで変化する。臨床病期を定めるために用いられる指標として認知機能と臨床症状の時間的経過も表示されている。文献7より一部改変。

表10 NIA/AA AD診断ガイドライン作成ワークグループから推奨された発症前AD研究のための病期分類

病期	種別	Aβ (PETまたはCSF)	神経傷害のマーカー (タウ, FDG, sMRI)	わずかな認知機能障害のエビデンス
第1期	無症候性脳アミロイド沈着	陽性	陰性	陰性
第2期	無症候性脳アミロイド沈着+下流の神経変性	陽性	陽性	陰性
第3期	無症候性脳アミロイド沈着+軽微な認知行動機能の低下	陽性	陽性	陽性

(文献7より一部改変)

能障害を検出できるかもしれないというエビデンスが現れつつある。

この長い「発症前」段階は治療介入によって重要な機会をもたらす可能性があるが、そのためにはADの段階的な病理学的進行過程と臨床症状の出現との関係をさらに明らかにする必要がある。これらの提言は専ら研究目的に意図されており、現時点では臨床的利用の含意は全くないと述べられている。発症前段階でのADの「診断」を行うことの将来的な実現をめぐる倫理的また実際的な影響についても十分に注意深く検討されなければならないと述べられている。しかし、この提言がADの発症前段階の研究を発展させるための共通の解釈を提供し、究極的にはなんらかの疾患修飾治療薬が最も効果のある病期における、早期の治療介入へと進んでいく助けとなる可能性を示唆する。

おわりに

今回のNIA/AAによるAD診断ガイドラインは、わが国を含めて全世界的に活発な議論の対象となることは間違いない。これまで根本治療薬としてAβに対するものが臨床治験されたが否定的な結果が続いている。抗アミロイド薬などのメカニズムに即した治療薬の治験には、認知症の顕在化した臨床的AD以前の時期が望ましいことが指摘されるようになり、早期の診断・評価が益々重要になりつつある。このような流れの中で、2011年、NIA/AAの新たな診断基準が提唱されたわけである。しかしながら本文中にも述べられているように、アミロイド病理陽性健常者がその後MCIを経て認知症に至るとの予想は家族性AD家系における観察結果から推定されたものであり、大多数を占める孤発性ADについてこの概念がどの程度当てはまるのかは、今後多数

の preclinical stage AD 例に対し、正確な縦断研究を行うことにより検証される必要がある。このような研究を行うことが、ADNI 研究に続いて今後の最も重要な課題の一つと考えられる。

文 献

- 1) World Health Organization: International Classification of Diseases. And Related Health Problems, 10th Revision, World Health Organization, Geneva, 1993.
 - 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, Fourth Edition. Text Revision, American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
 - 3) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-269.
 - 4) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
 - 5) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
 - 6) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendation from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-279.
 - 7) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al.: Toward the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendation from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280-292.
 - 8) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al.: Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 118-1127.
-