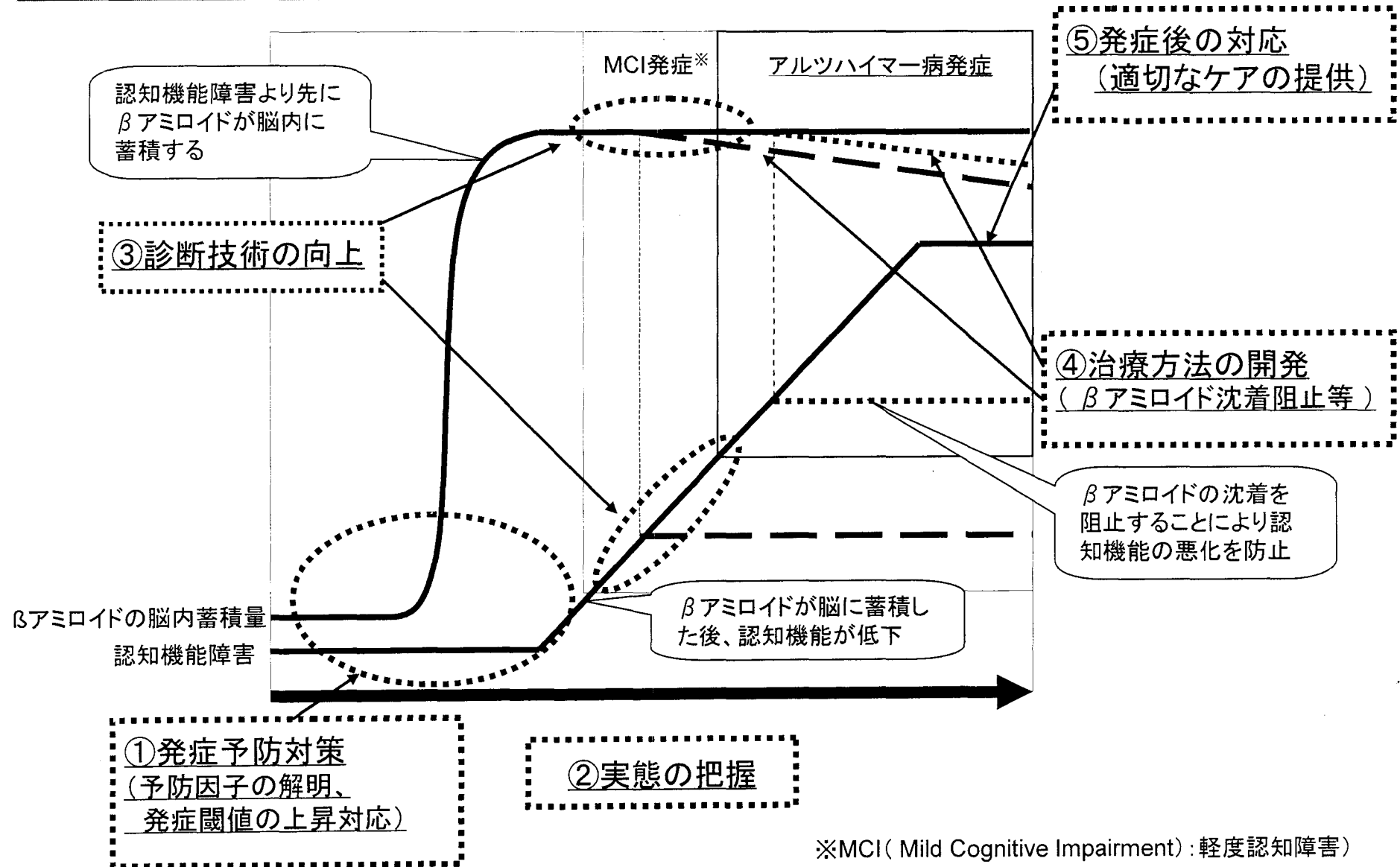


認知症の研究開発について

認知症（アルツハイマー病）の病状進行と課題

○アルツハイマー病対策について、ステージ（ β アミロイド沈着の程度、症状の発症）を考慮した対策が重要。



①発症予防対策

【目的】

認知症発症の予防因子を明らかにし、認知症の発症率を減少させる。また、軽度認知障害から認知症への進展を防ぐ。

【これまでの研究成果】(平成17年度長寿科学総合研究事業)

- ・地域住民に対して、運動、栄養、睡眠による介入を行い認知症の発症を抑制した。(介入群3.1%、非介入群4.3%)
- ・軽度認知障害(MCI)と診断された地域住民に対して、運動療法とサプリメント服用などからなる介入を行った結果、介入群において認知機能の改善を認めた。

	介入群	非介入群
記憶	40%改善	24%悪化
言語	4%改善	11%悪化

【今後の方向性】

現在、地域住民を対象に認知症の促進因子、予防因子の解明と予防介入を施行中である。(平成20～24年度長寿科学総合研究事業)

②実態の把握

【目的】

わが国の認知症患者のおかれている状況を正確に把握し、施策の参考とする。

【現状】

- ・わが国全体の認知症患者の有病率は昭和60年のデータ(平成3年算出)以降は算出されていない。(介護保険の要介護・要支援認定者の認知症高齢者の日常生活自立度による統計はある)
- ・「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」において、早期診断、精神症状・行動障害への対応、身体疾患を合併した認知症への対応が喫緊の課題とされている。

【今後の方向性】

認知症患者の有病率や外来受診、精神科病床や一般病床への入院等の実態、受診をしていない地域の認知症患者の実態を把握することが必要ではないか。

③診断技術の向上

1. 認知症の有無、原因疾患をよりの確に診断できるようになることが必要
2. アルツハイマー病をより早期に診断できるようになることが必要

③診断技術の向上

診断のための手法

現在の診断方法

1. 神経心理検査
2. MRIまたはCT
3. FDG-PETまたはSPECT
4. 髄液バイオマーカー等

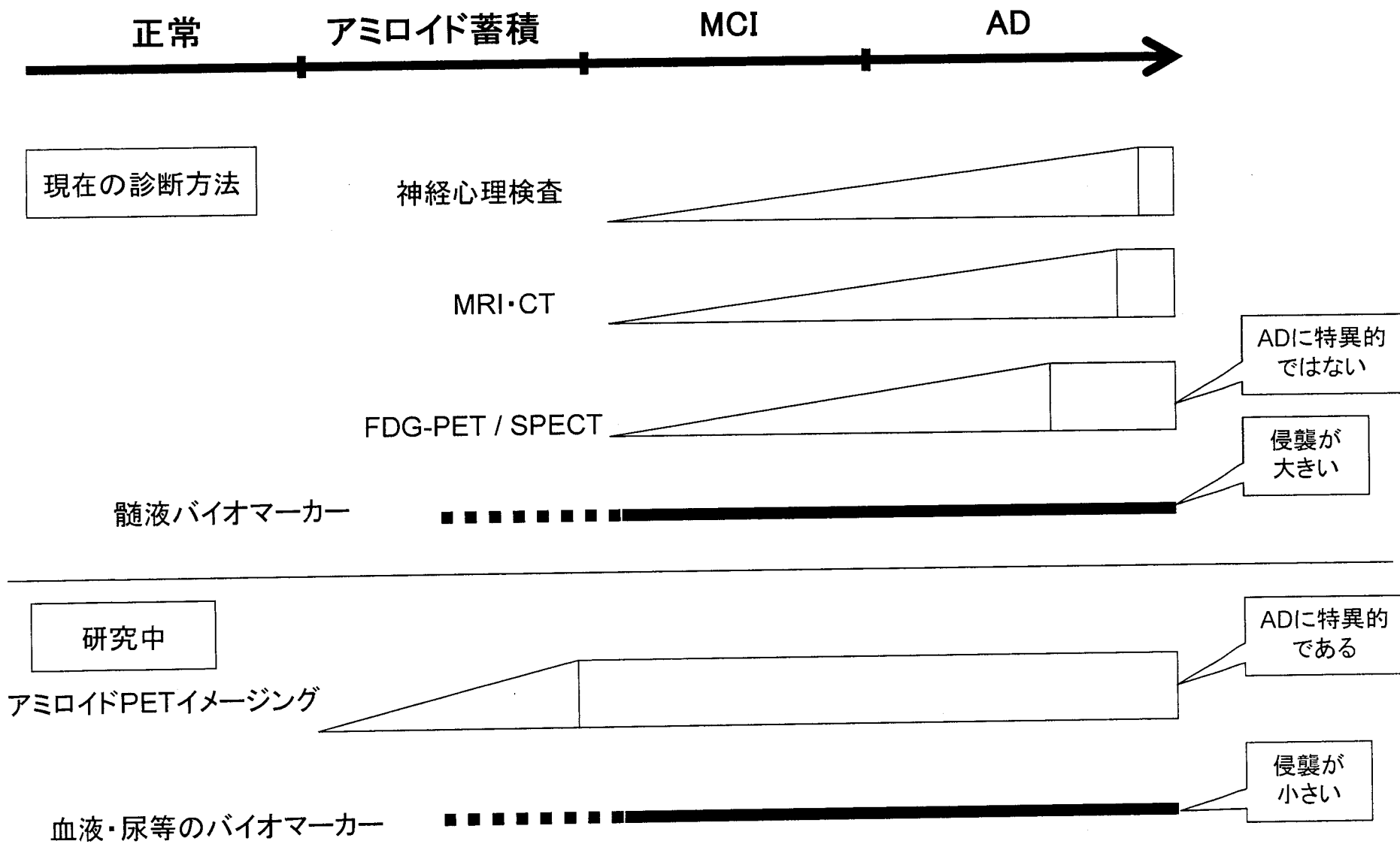
研究中

1. アミロイドイメージング
2. 血液、尿等のバイオマーカー

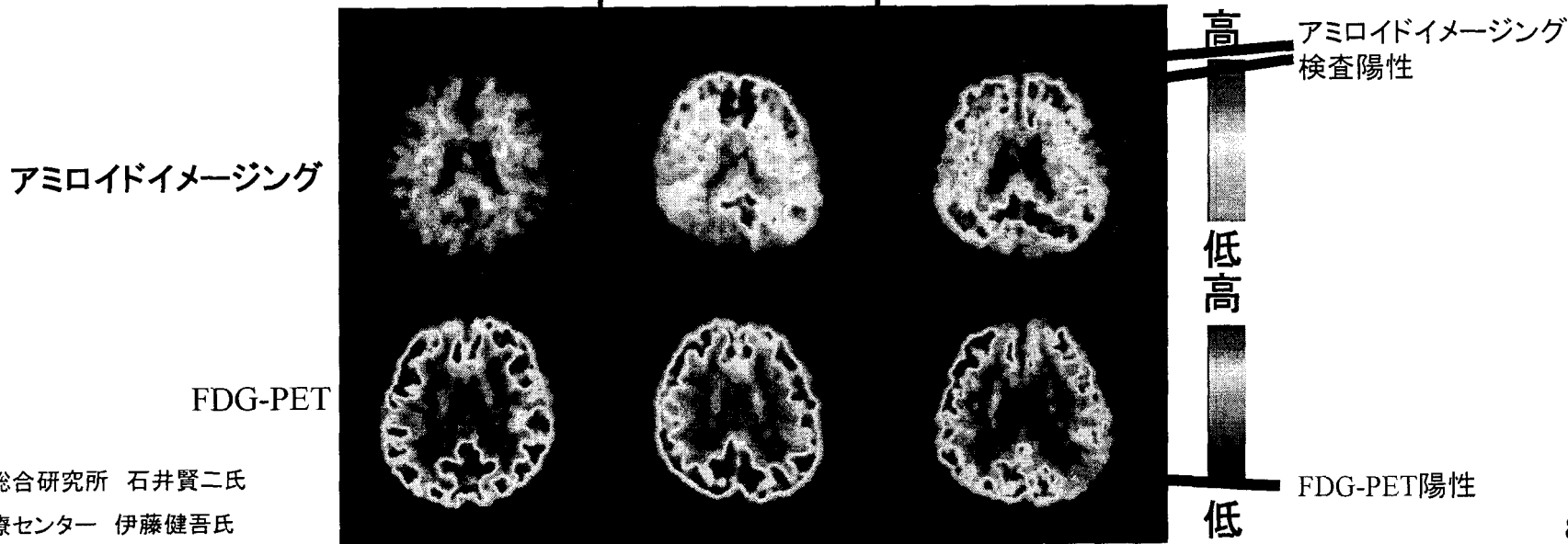
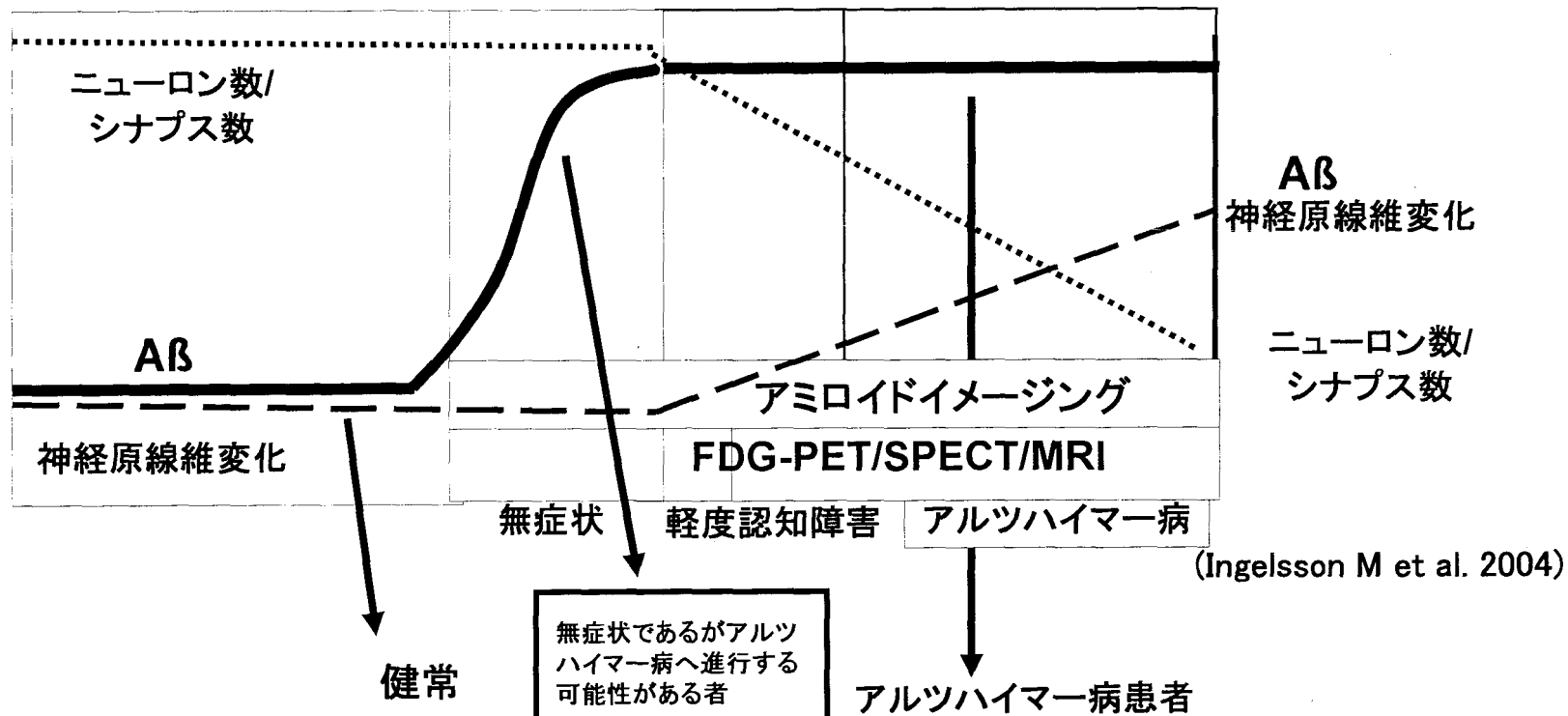
鑑別すべき状態

1. 正常
2. うつ病などの精神疾患
3. 軽度認知障害(MCI)
4. 認知症
 - (1)アルツハイマー病
 - (2)血管性認知症
 - (3)レビー小体型認知症
 - (4)前頭側頭葉変性症
5. 脳腫瘍
6. 慢性硬膜下血腫
7. 内分泌・代謝疾患等

1. アルツハイマー病の早期診断に関する研究



アミロイドイメージングによる早期診断の可能性



資料提供:

東京都老人総合研究所 石井賢二氏

国立長寿医療センター 伊藤健吾氏

アミロイドPETイメージング製剤の特徴

製剤	PIB	BF-227	FDDNP
研究開発	ピッツバーグ大学で開発	日本で開発	UCLAで開発
何を描出できるか	老人斑を描出	老人斑を描出	老人斑と神経原線維変化を描出
臨床的意義	早期診断	早期診断	早期診断と発症後の進行度の把握
その他	世界でもっとも広く使用されている		

現在、日本においてこの2剤の感度、特異度等の診断的有用性に関する比較検討を行っている。

ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)とは？

アルツハイマー病発症・進行予知ならびに根本治療・予防薬開発・評価のための客観的指標(画像診断・生化学マーカー)確立を目的とする大規模臨床研究

世界での進捗状況

米国

目標症例数の登録を達成(2.5年)。
(MCI400例。軽度AD200例。正常高齢者200例。)

EU

小規模先行プロジェクトPilot E-ADNIが終了。
データベース構築のためのEUグラントがついたが、研究全体のfundingが未決定

オーストラリア

大規模なライフスタイル研究(AIDL)の一部としてADNIスタイルで開始。
目標1000症例に対し903例が登録された。

日本

調査方法の決定、各施設での倫理委員会での承認を得て、登録が開始されようとしている。

J-ADNI臨床研究の内容

(Japanese AD Neuroimaging Initiative)

対象: 60-84歳

- MCI (300例): 6 (12)ヶ月ごと、3年間の追跡
- 軽症AD (150例): 6 (12)ヶ月ごと、2年間の追跡
- 健常高齢者 (150例): 6 (12)ヶ月ごと、3年間の追跡

臨床評価

- 臨床評価・神経心理学的検査 (14のテストバッテリーを確立)

画像診断評価

- MRI (1.5 テスラ): 全時点で検査, 3 テスラ MRI も一部
- 脳ブドウ糖(FDG)PET: 全時点で検査 (70%の施設)
- β アミロイドPETイメージング(PIB, BF227): 11施設で施行

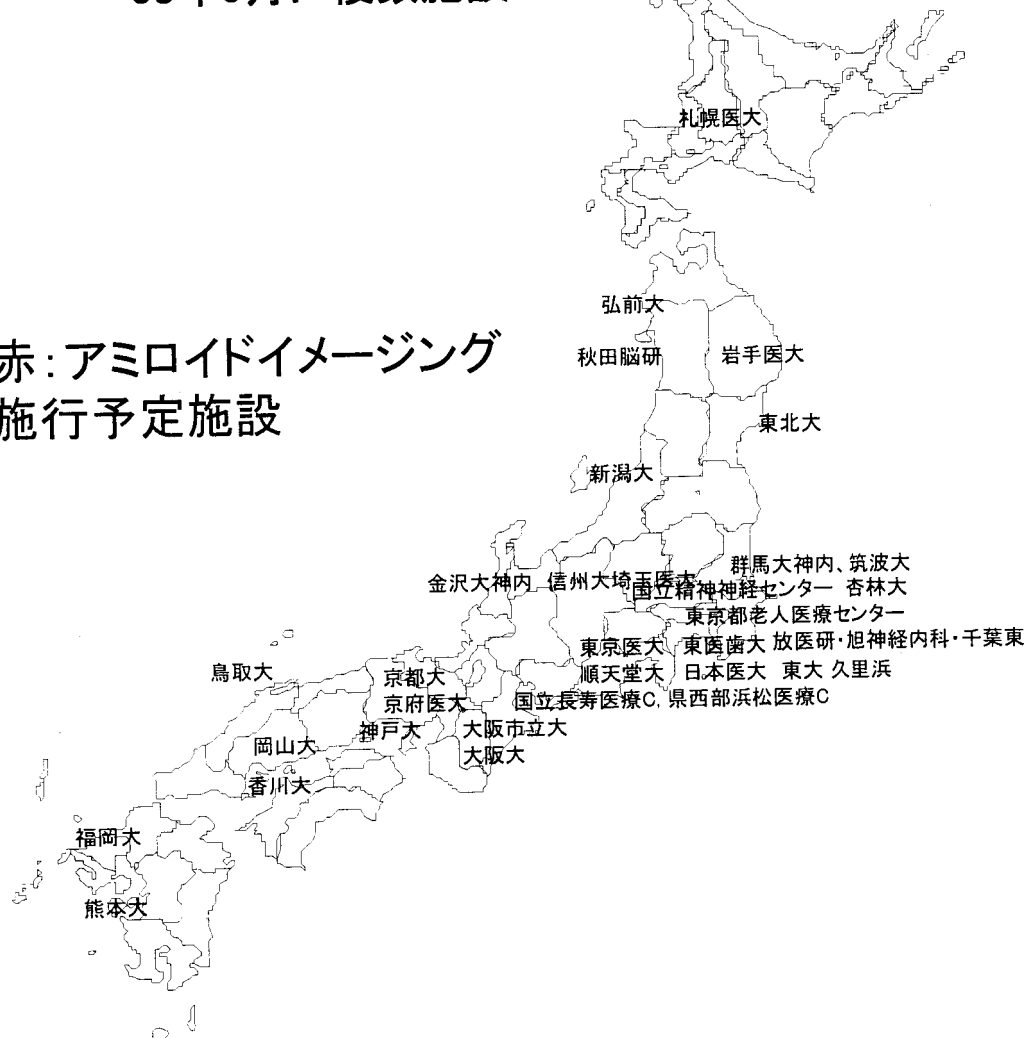
体液バイオマーカー

- 血清・血漿・尿は全時点, 脳脊髄液は~ 50%で2時点で検査,
apoE遺伝子型, DNAは不死化リンパ球で保存

オールジャパン体制でのJ-ADNI臨床研究

J-ADNI臨床施設: 全国35施設が参加
08年5月に複数施設でエントリー開始

赤: アミロイドイメージング
施行予定施設



米国ADNIはNIH, FDA, 企業の
強力な支援により順調に進行中

J-ADNIは厚生労働省、NEDO、
製薬産業コンソーシアム等の支援
により行われている

④治療方法の開発

現在行われている治療

塩酸ドネペジル(アセチルコリンエステラーゼ阻害剤)は認知症の進行を遅くする効果はあるが、進行を止めることは出来ない。現在、日本で第Ⅲ相の治験が行われているほとんどの薬剤も同様である。

治験中または研究中の治療



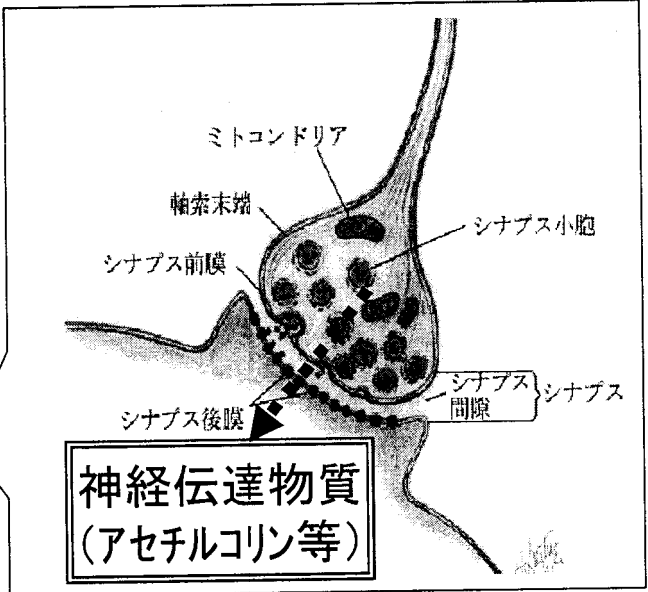
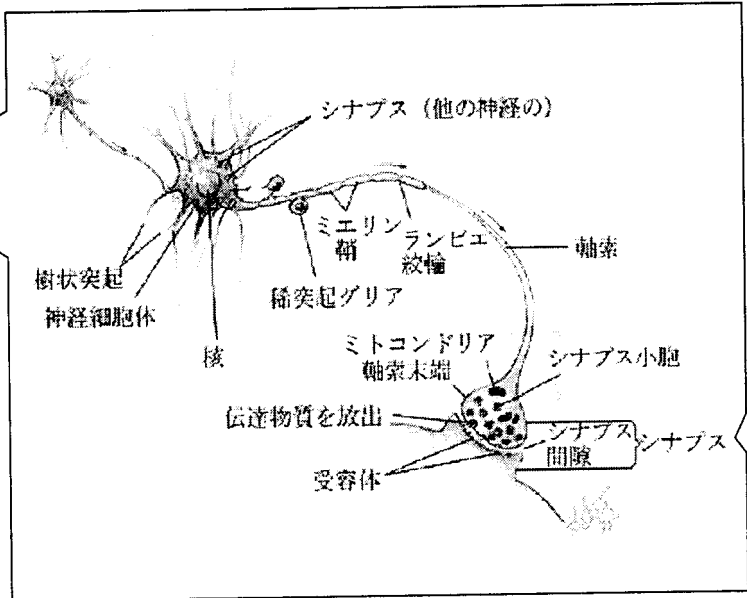
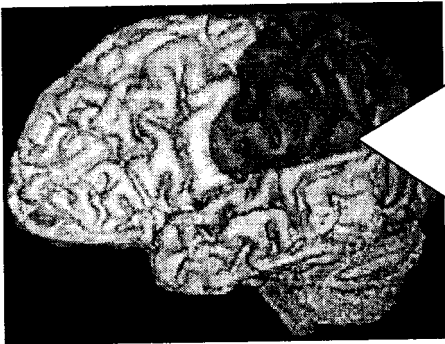
アルツハイマー病の原因として考えられるアミロイド β の蓄積を減らす治療

- ①アミロイド β の産生を減らす
- ②アミロイド β の分解を促進する
- ③ワクチンによりアミロイド β に対する抗体を作らせるか、抗体を直接投与し、アミロイド β を脳内から排出する
→認知症の進行を止められる可能性がある

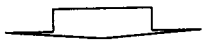
【今後の方向性】

根本的治療薬の早期開発に向け、資源を集中し、効率的な研究体制のもと更なる取り組みを行うことが必要ではないか

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の作用機序について



○ アルツハイマー型認知症では、脳の萎縮が起こっており、脳内の情報伝達が低下している。



○ アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は脳内アセチルコリン量を増やすことによって、脳内の情報伝達を賦活化する。

○ 脳内における情報伝達はシナプスにおいて神経伝達物質(アセチルコリン等)が放出され、受容体に結合することによって生じる。
 ○ シナプスの間隙には、アセチルコリンを分解する酵素(アセチルコリンエステラーゼ)があるため、一定時間経つとアセチルコリンが分解され、刺激が減衰・消失する。

国内外の現在の主要な臨床治験の状況

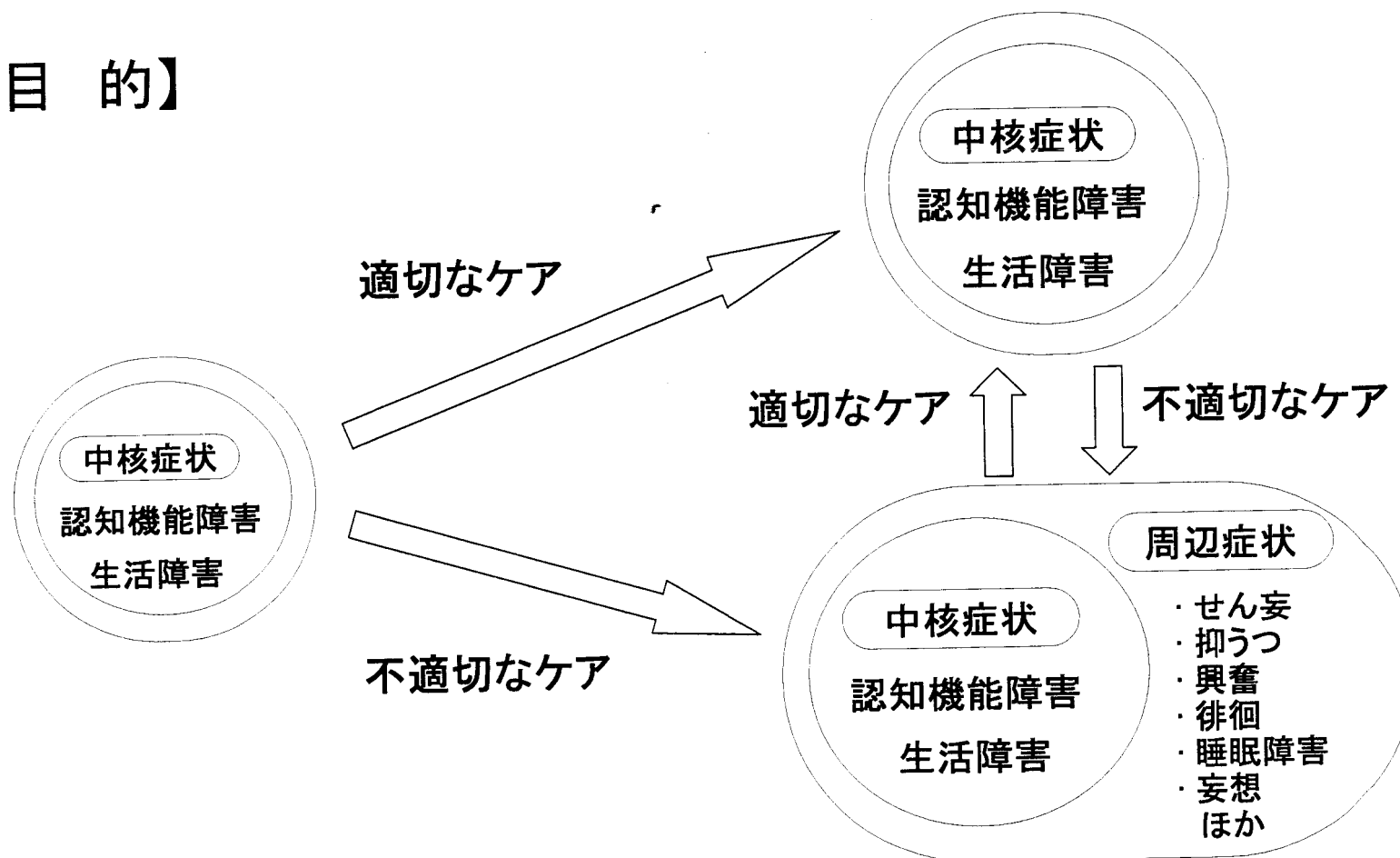
分類	方法	国内			国外		
		第I相試験	第II相試験	第III相試験	第I相試験	第II相試験	第III相試験
① 切断酵素の調節によりAβの産生をおさえる	γセクレターゼ阻害				GSI-953 (USA)		LY450139 (USA) MPC-7869 (Flurizan) (USA)
② 分解酵素の制御によりAβの分解を促進する							
③ Aβに対する抗体によりAβを脳内から排出する	アミロイドに対する受動免疫	AAB-001			PF-04360365 (Canada) RN1219 (USA)	LY2062430 (USA)	AAB-001 (USA)
	アミロイドに対する能動免疫				CAD106 (Sweden) AFFITOPE AD01, AD02 (Austria)		
その他のAβを標的とした治療	アミロイドの凝集阻害				PPI-1019 (APAN) (USA)	Curcumin C3 Complex (USA) PPI-1019 (APAN) (USA) TTP488 (USA)	
Aβを標的としない治療	AChE阻害剤			Galantamine Rivastigmine			
	NMDA受容体阻害薬			Memantine			Neramexane (USA)
	免疫療法					Intravenous Immunoglobulin (USA)	
	神経保護薬					Rasagiline (USA) Huperzine A (USA)	
	ニコチン受容体作動薬					GTS-21 (USA)	
	AMPA受容体活性化剤					CX516 (Ampalex) (USA)	
	選択的エストロゲン受容体修飾剤					raloxifene (USA)	
	神経栄養因子					T-817MA (USA)	
	抗ヒスタミン剤					Dimebon (USA)	

第I相試験: 健常成人を対象に薬物動態や安全性を調査する
 第II相試験: 少数の患者を対象に有効性、安全性、薬物動態を調査する
 第III相試験: 多数の患者を対象に有効性、安全性を検証する

米国NIHの治験検索サービス Clinical Trials.gov
 (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>)から作成

⑤発症後の対応（適切なケアの対応）

【目的】



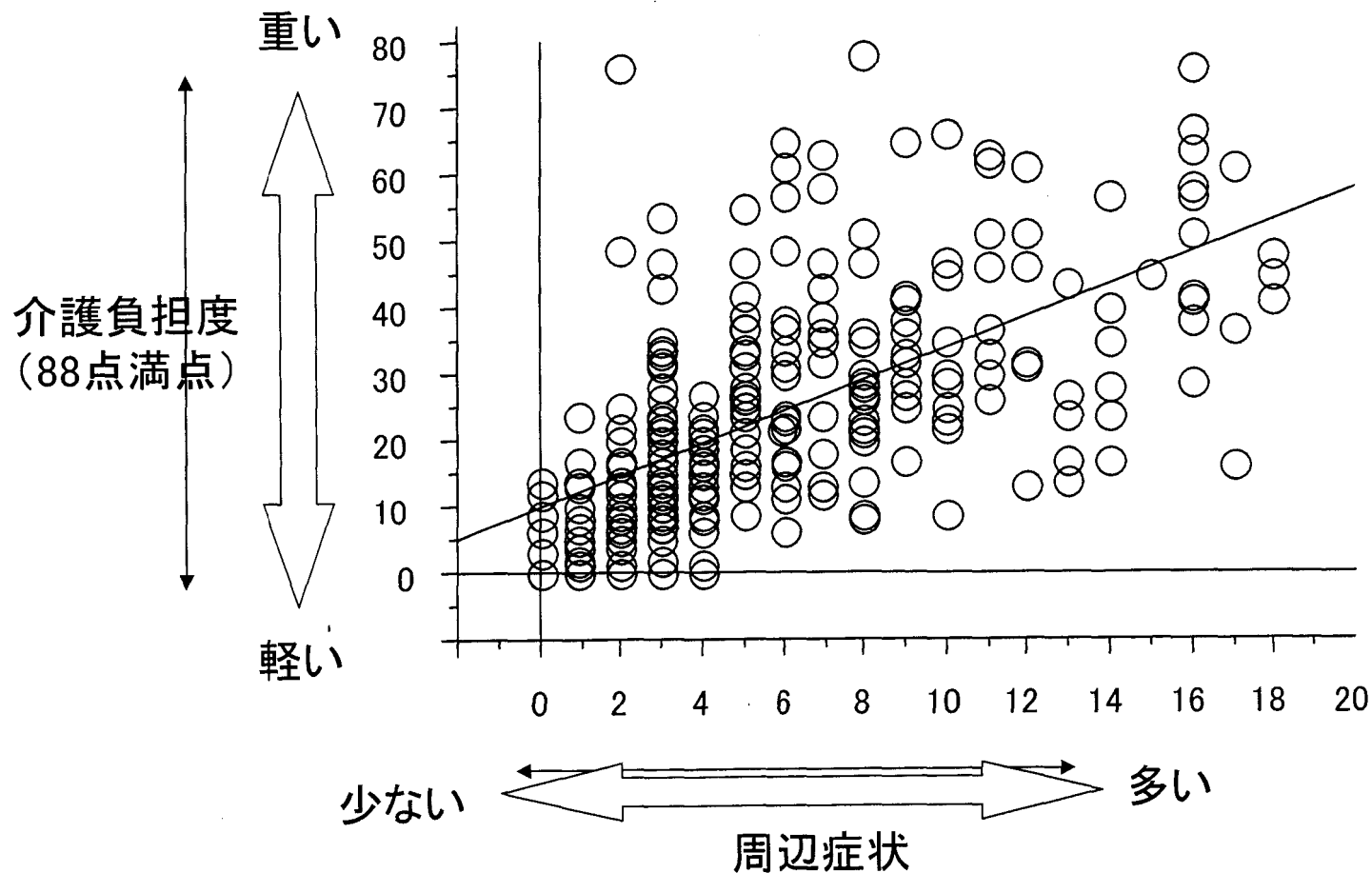
認知症の中核症状は同じでも、適切なケアや環境により、介護者や本人の負担の大きい周辺症状を改善できる。また、中核症状に対する適切な支援により日常生活を維持することができる。

→認知症の中核症状に対する適切な支援の方法及び周辺症状を予防・改善させるケアの方法を明らかにすることが重要である。

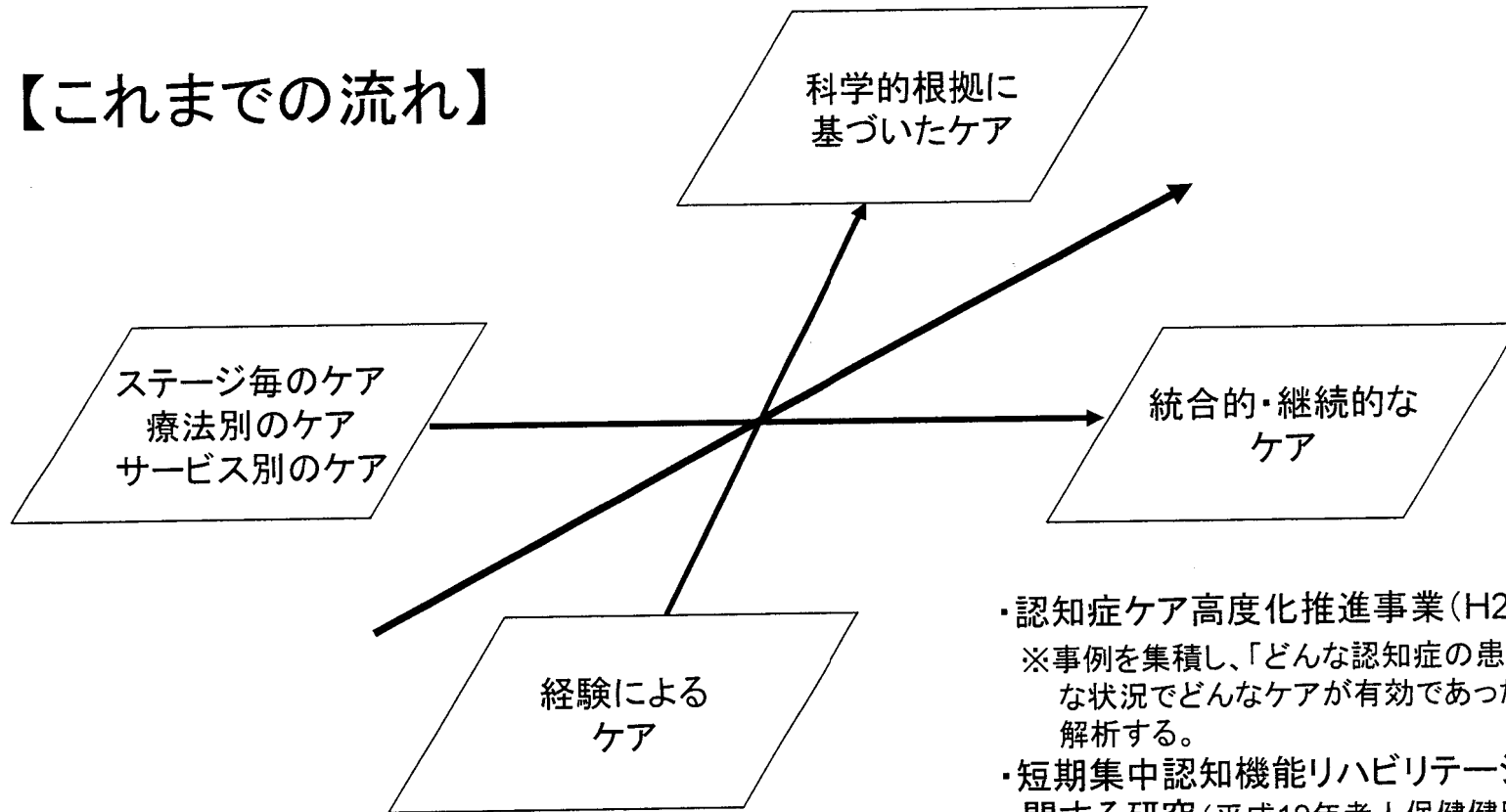
介護負担度と周辺症状

$$\text{ZART} = 10 + 2.4 \times \text{DBD}; R^2 = 0.37$$

N=476



【これまでの流れ】



- ・認知症ケア高度化推進事業(H20～)
※事例を集積し、「どんな認知症の患者のどんな状況でどんなケアが有効であったか？」を解析する。
- ・短期集中認知機能リハビリテーションに関する研究(平成19年老人保健健康増進等事業)
※軽度認知症に短期集中認知機能リハビリテーションが中核症状および周辺症状の改善に有効であった

【今後の方向性】

例えば、以下のような研究が必要ではないか

- ・統合的・継続的なケアシステムの開発
- ・認知症の原因疾患に応じたケア手法の開発
- ・中等度・重度認知症に対する短期集中リハビリテーションの効果の検討
- ・周辺症状へ適切に対応するケア手法の開発
- ・本人研究とそれに基づく支援の研究

認知症に対するリハビリテーションについて

○平成18年4月の介護保険法改正により、介護老人保健施設において軽度の認知症に対する「認知症短期集中リハビリテーション実施加算」が創設。

○短期集中リハビリテーションの効果について、全国老人保健施設協会が研究を実施。

【対象者について】

【対象者】介護老人保健施設入所者であって、MMSE又はHDS-R※において概ね15点～25点に相当する者
 【提供者】精神科医、神経内科医又は専門的な研修を終了した医師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士
 【内容】記憶の訓練、日常生活活動の訓練等を組み合わせたプログラムを、利用者に対して個別に20分以上、週3回提供した場合に算定可
 ※MMSE (Mini Mental State Examination)、HDS-R(改訂長谷川式簡易知能評価スケール): 認知機能を評価するテストの一種

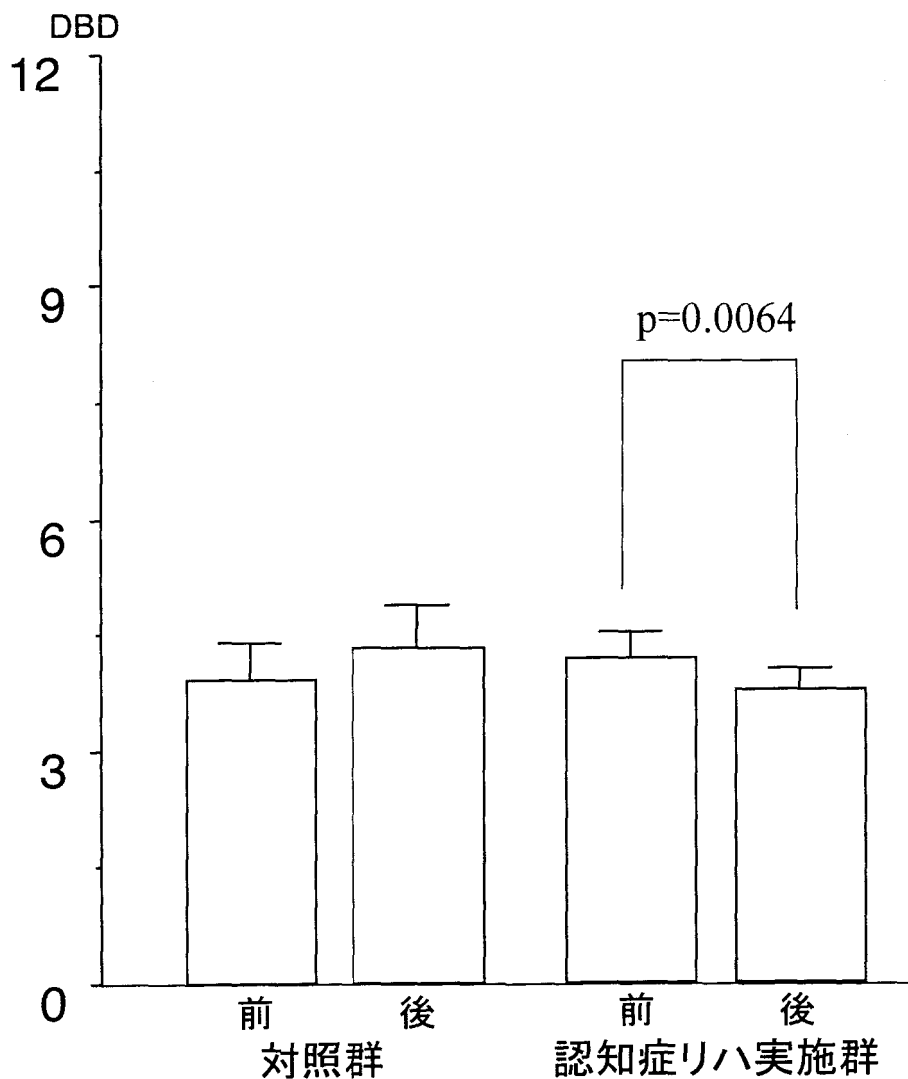
【対象者の背景について①】

		対象群	認知症リハ実施群	有意差
人数		63名	203名	
年齢		86.1±8.05	84.56±7.27	
性別		男:24名、女:39名	男:60名、女:142名	ns(χ ² 検定)
要介護度	1	13名	45名	ns(χ ² 検定)
	2	17名	41名	
	3	22名	77名	
	4	11名	25名	
	5	2名	10名	

認知症に対するリハビリテーションの効果について(研究結果)

周辺症状(問題行動)について

・認知症リハを行った群は有意に改善



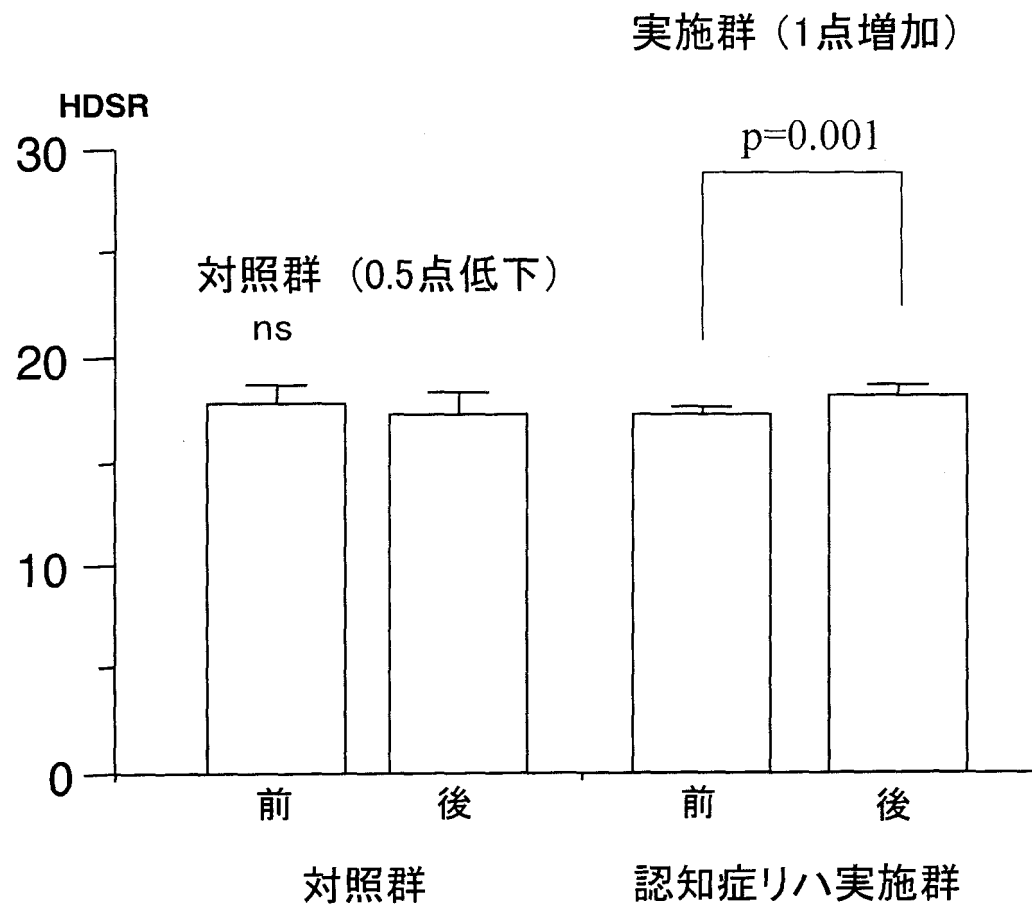
周辺症状の尺度(DBD)

	常に ある	よく ある	時に ある	なし
ものをなくす	3 点	2 点	1 点	0 点
昼間寝てばかり				
介護拒否				
同じことを何度も聞く				
暴言				
いいがかり				
場違いな服装				
物をため込む				
無関心				
昼夜逆転				
同じ動作を繰り返す				
物をちらかす				
徘徊				

認知症に対するリハビリテーションの効果について(研究結果)

HDSRについて

・認知症リハを行った群は優位に改善(1点増加)



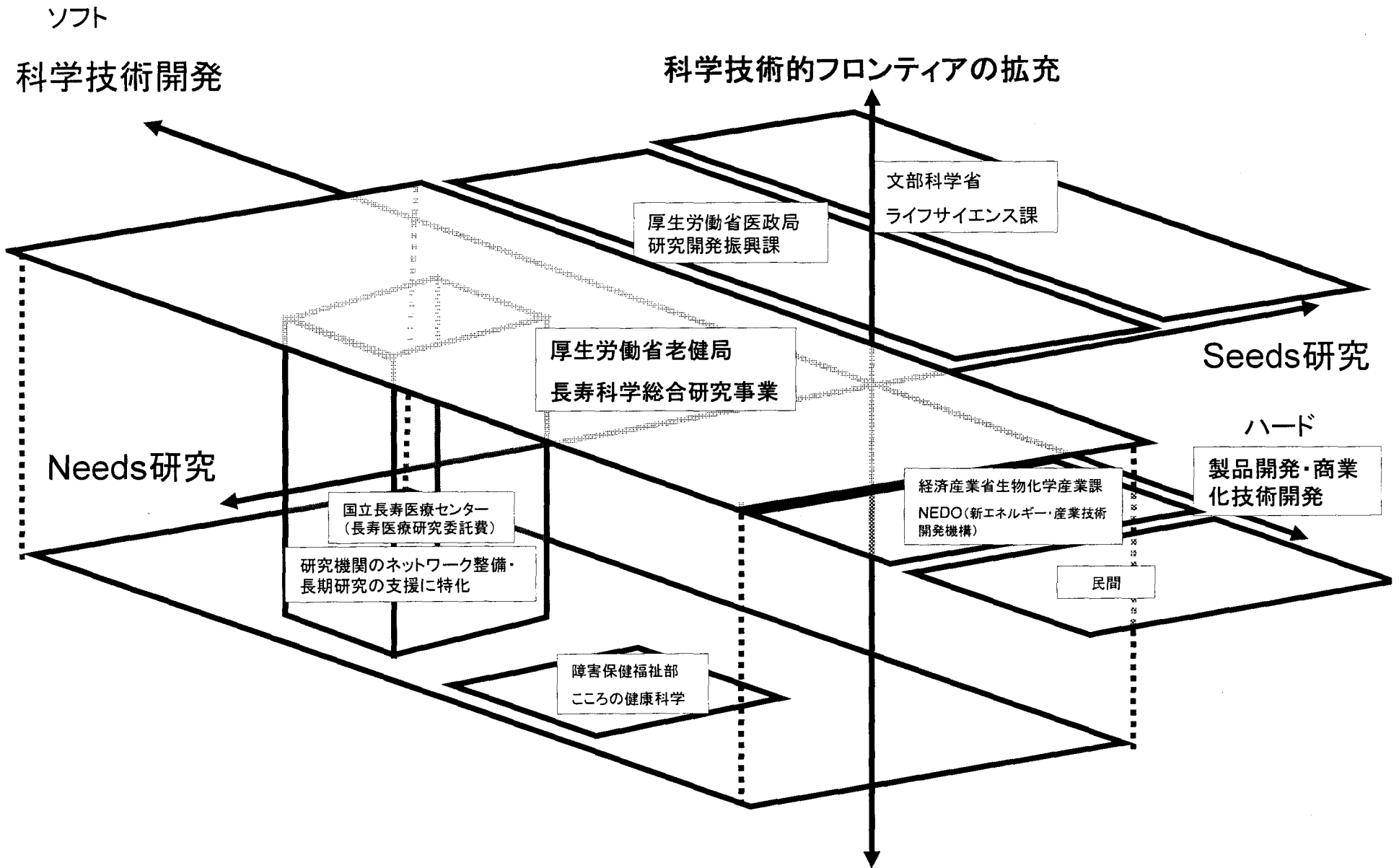
まとめ

認知機能短期集中リハビリテーションの前後で対照群を設け、効果を比較した

1. 臨床的認知症重症度 (NM)はリハビリ群で有意に($p<0.0001$)改善した
下位項目では、記銘力、関心・意欲・見当識が改善した
2. 認知機能(HDSR) はリハビリ群で有意に($p=0.001$)改善した
3. 周辺症状(DBD)はリハビリ群で有意に($p=0.0064$)改善した
下位項目では、「同じ話を繰り返す」「物をなくす」「無関心」「昼間寝てばかり」といった症状と、「暴言」などの陽性症状にも改善がみられた。常同行動、徘徊は不変であった。
4. ADLはリハビリ群で有意に($p=0.0009$)改善した
5. 活動はリハビリ群で有意に($p=0.0207$)改善した

現在、どのようなリハビリプログラムが効果的であるか検討中。

わが国における認知症関連研究事業の位置づけ



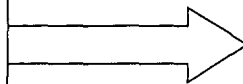
今後の方向性

認知症にならないように

発症予防対策
(予防因子の解明、
発症閾値の上昇対応)

認知症になってしまったら

診断技術の向上
(早期診断・鑑別診断)



治療方法の開発
(根本的治療薬の開発
・評価・実用化)

発症後の対応
(科学的・客観的な
ケア技法の開発)

実態の把握

(有病率、外来・入院・
入所等の現状の把握)



的確な施策