

# 第10回 認知症の早期発見、予防・治療研究会

## 抄録集

2019年 9月22日(日) 13:00~17:00

TKP品川カンファレンスセンターANNEX

TAKANAWA COURT 3F



# 第10回認知症の早期発見、予防・治療研究会

研究会ホームページ <http://dscm-ken.jp/index.html>

~~~~~

日 時： 令和 1年9月22日(日)  
世話人会： 12:00-13:00  
研究会： 13:00-17:35  
懇親会： 17:40-19:10(隣室)  
場 所： TKP 品川カンファレンスセンター-ANNEX  
(港区高輪 3-13-1, TAKANAWA COURT 3F, JR 品川駅高輪口徒歩5分)  
参加費： 2,000円 懇親会費；(参加希望者別途) 5,000円

~~~~~

13:00-13:05 開会あいさつ 代表世話人 田平 武

13:05-13:50 賛助会員セッション I 座長 布村 明彦  
○(株)MCBI 内田和彦：「認知症予防のための MCI スクリーニング検査」

○GEウエルネス(株) 神保太樹：「中枢性嗅覚障害の新規検査法と有用性の最新動向」

○(株)トータルブレインケア 河越 眞介：「脳活バランサーCogEvo の研究及び活用事例の最新情報」

13:50-14:20 賛助会員セッション II 座長 遠山 育夫  
○ニプロ(株) 香東 剛章：「ニプロハートラインのご紹介」

○(株)セラピールーム 工藤千秋：「高濃度ヘム鉄とビタミン類、イチョウ葉エキス含有サプリ”森の晚餐”の有用性 ～頭痛と認知機能低下に Focus して～」

14:20-14:50 賛助会員セッション III 座長 福島 正子  
○(株)グロービア 曾我清美：「フェルガードの嚙下機能改善効果について」

○(株)ファンケル 総合研究所 西村深雪：「フェルラ酸の認知症予防に対する有用性とその作用機序」

14:50-15:00 休憩

15:00-15:50 特別講演 I 座長 田平 武  
○猪原 匡史先生 国立循環器病センター 脳神経内科部長  
「アルツハイマー病の血管因子とその先制医療」

15:50-16:30 特別講演 II 座長 朝田 隆  
○武田 朱公先生 大阪大学大学院医学研究科 臨床遺伝子治療学 寄附講座准教授  
「視線検出技術と機械学習の融合による次世代型認知機能評価システムの開発」

16:30-17:00 一般演題 I

座長 金谷 潔史

○田平 武 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 客員教授  
(くどうちあき脳神経外科クリニック、メモリークリニックお茶の水、河村病院)  
「アルツハイマー病に似て非なる病態の臨床的検討」

○荒木亘<sup>1</sup>、服部功太郎<sup>1</sup>、塚本忠<sup>2</sup>、金丸和富<sup>3</sup>、村山繁雄<sup>3</sup>、長岡詩子<sup>4</sup>、長尾雅裕<sup>4</sup>、齊藤祐子<sup>2</sup>、  
吉田寿美子<sup>2</sup>、立森久照<sup>5</sup>、水澤英洋<sup>2</sup> 1, 国立精神・神経医療研究センター神経研究所、  
2, 国立精神・神経医療研究センター病院、3, 東京都健康長寿医療センター、4, 東京都立神経病院、  
5, 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター  
「認知症疾患の早期鑑別診断における脳脊髄液可溶性アミロイド前駆体タンパク質 $\alpha$ 、 $\beta$ の有用性」

17:00-17:30 一般演題 II

座長 吉井 文均

○長谷川 亨<sup>1</sup>、香束 剛章<sup>2</sup>、佐野 優花<sup>2</sup>、吉田 博<sup>2</sup>、工藤 千秋<sup>3</sup>、田平 武<sup>3,4</sup>

1, 佐賀女子短期大学、2, ニプロ総合研究所、3, くどうちあき脳神経外科クリニック、4, 順天堂大学  
大学院医学研究科

「血液成分の測定から MCI の早期検出法の確立」

○工藤千秋<sup>1</sup> 田平 武<sup>1</sup> 堀智勝<sup>2</sup>

1. くどうちあき脳神経外科クリニック 2. 森山脳神経センター病院

「軽度認知障害に対するフェルガード®100M の進行抑制効果  
～多施設共同ランダム化二重盲検比較試験より～」

17:30-17:35 閉会挨拶

世話人 吉井 文均

17:40- 懇親会他

## 認知症予防のためのMCIスクリーニング検査

### Serum levels of proteins involved in amyloid- $\beta$ clearance are related to cognitive decline and neuroimaging in MCI

Kazuhiko Uchida

MCBI, Inc.

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia and is marked by progressive memory loss and cognitive impairment. The prodromal stage of dementia, mild cognitive impairment (MCI), provides a critical opportunity for potential intervention to prevent the onset of dementia. Detection of the disease at the early stages by blood-based biomarkers is important in the prevention of AD. The progression of AD pathogenesis is gradual and presents as a spectrum without any clear event defining the onset of the disease, and it is challenging for clinicians to identify the transition of patients from MCI to AD and from the non-demented disease control (NDC) state to MCI. Blood tests that assess cognitive decline using biomarkers are the least expensive method and least invasive modality for disease screening and monitoring of progression.

Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) clearance is important for damage prevention in AD. We investigated the utility of A $\beta$  clearance proteins as biomarkers for mild cognitive impairment (MCI). Serum apolipoprotein (apo) A-I, complement protein C3 (C3), transthyretin, and cholesterol levels were measured in 273 subjects, and we analyzed the relationship between these levels and brain atrophy and cerebral blood flow in 63 clinically diagnosed MCI, AD, and NDC subjects. ApoA-I and transthyretin levels, and the active (a)C3: native (n)C3 ratio achieved an area under the curve of 0.89 (sensitivity: 83%, specificity: 90%) for detecting late MCI. Atrophy was associated with decreased apoA-I and high-density lipoprotein (HDL) levels. Subjects with reduced cerebral blood flow had lower levels of aC3, apoA-I, HDL, and total cholesterol. Low nC3 and high aC3 levels were found in the hippocampi of AD patients. ApoA-I, TTR, and complement protein profiles are potential blood-based biomarkers for the assessment of the early stages of cognitive decline. Thus, A $\beta$  clearance proteins are potential biomarkers for MCI evaluation.

1. Uchida K, et al. Amyloid- $\beta$  sequester proteins as blood-based biomarkers of cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)* 1 (2015) 270-280.
2. Lui S, et al. Serum levels of proteins involved in amyloid- $\beta$  clearance are related to cognitive decline and neuroimaging changes in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement (Amst)*, 11 (2019) 85-97

**Key words:** Alzheimer's disease; biomarker; complement protein; microglia; neuroinflammation

# MEMO

## 中枢性嗅覚障害の新規検査法と有用性の最新動向

神保太樹<sup>1,3</sup> 荒川健一<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 株式会社 CHIKEN <sup>2</sup> 株式会社はからめ認知研究所 <sup>3</sup> 株式会社 GE ウェルネス

認知症の原因疾患であるアルツハイマー病(Alzheimer's disease;AD)やパーキンソン病(Parkinson disease;PD)などにおいてごく初期から、その脳の障害を反映して嗅覚機能が障害されることが近年では明らかになっている。

また、上記の知見が明らかとなるにつれ、加齢性嗅覚障害の再定義が必要となっている。古くは1980年代から我が国における加齢性嗅覚障害の報告があるが、これらの報告の特徴的所見として、60代以降から急激に嗅覚障害が悪化することが示されていた。長らく高齢者の嗅覚障害の主要な原因は、慢性副鼻腔炎や感冒後粘膜変性であるとされ、原因不明なものも相当数あるとされていた。しかし、近年の調査では、上記のような感覚器の障害と同程度以上に、中枢性の嗅覚障害が発生していることが明らかとなってきた。

我々の研究では、最初はアルツハイマー病患者の嗅覚障害について検討し、それがアルツハイマー病の認知機能障害のステージと合致して悪化することを明らかにした。また嗅覚障害において、よく障害される匂いの種類もあれば、そうでないものもあるということから、コンピューター上で解析を行い、検査法として嗅覚障害を取り扱う場合の感度や特異度を向上させる独自のスコアリング技術を開発した。

このようなプロセスを経て、現在では、実施方法の簡略化を行っている。一例としては、嗅覚障害検査法として開発してきたはからめ法について、これまでは解答用紙を郵送することにより、社内コンピューターで判定を行ってきたが、昨今普及しているスマートフォンを用いたアプリによる回答により、即時かつ個人情報収集することなく、嗅覚障害の程度を提示することが可能となった。

今回、このシステムを用いて、大規模に加齢性嗅覚障害の実態を調査したため、これまでの研究と合わせて紹介する。この新規研究の結果によって、我々は嗅覚障害が加齢とよく相関し、かつ特定の年齢における急激な低下は特にみられないことを明らかにした。さらに、これまで加齢性嗅覚障害のスコアそのものには性差はあまり見られないといわれていたが、大規模調査によっては有意な性差がみられることも明らかにした。さらに、この手法による研究が、近年話題になっている臨床研究法の定義に照らして、極めて利便性が高いことも併せて報告する。

### [参考文献]

Jimbo D, et al. Specific feature of olfactory dysfunction with Alzheimer's disease inspected by the Odor Stick Identification Test. Psychogeriatrics. 2011 Dec;11(4):196-204.

# MEMO

## 脳活バランサーCogEvoの研究及び活用事例の最新情報

河越 真介<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>(株)トータルブレインケア、<sup>2</sup>(一社)神戸健康大学、<sup>3</sup>青森大学薬学部

脳活バランサーCogEvo(以下、CogEvo[コグエボ])は、MMSEと相関を持つ4つのタスク<sup>(1)(2)</sup>を含む12種類のタスクで構成されています。

CogEvo[コグエボ]は、もともとは高次脳機能障害のリハビリテーションで使用されているツールをICT化したもので、認知リハビリテーションと同等の有用性があることが報告されていますが、その後は高齢者分野を中心に認知機能に関わる様々な医療や生活分野で臨床研究が行われています。

これらの複数の臨床研究において認知機能評価スケールであるMMSE、FABなどの臨床で使用されている認知機能スクリーニング検査との高い相関が認められています。

また、軽度認知障害の方に対しては、MMSEやFABでは満点を取れるという天井効果が生じていますが、CogEvo[コグエボ]では、認知機能の軽度の変化を捉えることができる可能性があることが示唆されています。

そのほかにも、脳しんとう等のスポーツ障害での復帰プログラム、がん治療における認知機能低下やCOPD(慢性閉塞性肺疾患)における低酸素状態にともなう認知機能低下の評価にも用いられています。

最近では、健常者を対象とした臨床研究では、認知機能の可視化や経時変化の確認が、認知症の予防行動の発生に寄与していることや、CogEvo[コグエボ]のトレーニング効果として、気分プロフィールの改善や疲労感の軽減、POMS2の多くの尺度が改善し、SF36の心の健康や主観的疲労感も有意に軽減したことが報告されています。

CogEvo[コグエボ]は、これらの臨床研究結果から認知症予防分野においてゼロ次予防(アウェアネス<気づき>ツール)、一次予防(トレーニングツール)、二次予防(アセスメントツール)、三次予防(リハビリツール)、それぞれのステージで活用することが期待されています。

1)K.Hashimoto et al.,: Jikeikai Medical Journal ,57,1 (2010)

2) M.Honda et al.,: Japanese Journal of Cognitive Neuroscience ,12,191(2010)



# MEMO

## ニプロハートラインのご紹介

香東 剛章

ニプロ(株) 総合研究所

現在の医療システムでは、離島などの遠隔地や医療従事者が患者を訪問することが困難である地域において、必ずしも十分な医療が提供できておりません。一方で、日本では今後高齢者はますます増えていくため、訪問診療が重要になってくると考えられています。そこで今、遠隔診療、オンライン診療が着目されています。

我々ニプロ(株)では遠隔診療システムとして「ニプロハートライン」という商品を販売させていただいております。「ニプロハートライン」は離れた場所でもインターネットを利用して患者さんの情報をリアルタイムに把握、そして共有することができる見守りシステムです。双方向のビデオ通話、検査結果取り込み、リアルタイムバイタル管理、処方箋取り込みが1つのシステムで導入可能です。遠隔医療支援、在宅診療見守り支援、高齢者施設見守り支援、在宅血液透析・腹膜透析見守り支援、院内バイタル一元管理、オンライン服薬指導などにおいて活用可能であり、治療形態や治療場所を選びません。

当日は、遠隔医療支援システムの実例として、一般医が地方病院にて、遠隔医療支援システムを用いた専門医のサポートの下、透析診療をおこなった例の紹介や将来の構想なども含めてご紹介させていただければと考えております。

# MEMO

## 高濃度ヘム鉄とビタミン類、イチョウ葉エキス含有サプリ”森の晩餐®”の有用性 ～頭痛と認知機能低下に Focus して～

工藤 千秋<sup>1</sup> 関口 尚登<sup>2</sup>

1 医) くどうちあき脳神経外科クリニック,

2 株)セラピールーム 森の旋律

日常生活の中で、頭痛があり元気が出ないことを感じている人が多い。また認知症の人の中にも、顔色が優れず頭痛を訴える人が多い。血液検査を行うと、鉄欠乏性貧血の一步手前の状態である潜在性鉄欠乏性貧血であることが多い。この潜在性鉄欠乏性貧血は、血液検査で Hb や Ht などが正常であるが、貯蔵鉄であるフェリチンが非常に低下している場合である。日本の健康診断では、不幸にして貯蔵鉄であるフェリチンの測定をしていないために、この潜在性鉄欠乏性貧血が見逃されてしまうことが多く、その結果症状はあるも病因不明となることが多い。

株)セラピールーム 森の旋律では、15年ほど前から薬剤としての鉄ではなく、食材としての鉄の開発に取り組んできた。潜在性鉄欠乏性貧血では、貯蔵鉄を増やすために小腸から吸収されやすくするために高濃度のビタミン類と一緒にしたヘム鉄量、必要となってくる。そのため比較的高濃度のヘム鉄とビタミン類を含有したサプリメント”森の晩餐®”の開発を行ってきた。

今回は”森の晩餐®”の服用による頭痛と認知機能改善に Focus してご紹介する。

# MEMO

## フェルガード®の嚥下機能改善効果について

曾我清美

株式会社グロービア

フェルガード®は、フェルラ酸とガーデンアンゼリカを配合した栄養補助食品であり、認知症に伴うBPSDに有効であることは報告されている。*(Geriatr Geront Int 2011; 11: 309-314)*。2017年4月より、中国山東省臨沂市中心病院神経内科の薛彦忠主任のチームを中心に、フェルガード®の嚥下機能改善効果に対する臨床観察を実施したので、代表的な事例を報告したい。

**【目的】**フェルガード®が脳卒中後の嚥下機能改善効果に対する有効性を検討するため臨床観察試験を行った。**【方法】**窪田式水飲みテストによって診断された中等度(Ⅲ級)、重度(V級、Ⅳ級)の嚥下障害(球麻痺12例、仮性球麻痺26例)患者38例を対象とした。年齢層は51~80歳で、平均として $65.5 \pm 15.5$ 歳。方法:観察期間は14日間、フェルガード®を1回2包、1日3回経鼻投与し、投与開始3日目、7日目、14日目に窪田式水飲みテストで評価を行った。水飲みテストの評価については、患者は着席し、匙で何回かに分けて水を飲んでもらい、嚥下と嚥下の起動及び音質の変化があるかどうかを観察した。**【結果】**投与後3日目から水飲みテストのランク分けが顕著に低下し、有効率は58.9%に達し、7日目まで86.8%に達し、14日目まで全ての患者は殆ど3級以下までに下がった。脳卒中による嚥下障害について言えば延髄病変による球麻痺に対して治療効果が一番高く、治癒率は91.7%に達した。全ての症例に対して3~6ヶ月の経過観察を経て、仮性球麻痺による嚥下機能が全て回復した患者は5例あると判明した。不良反応について、排便の回数が増える患者の1例を除き、その他の不良反応は認められなかった。**【結論】**フェルガード®は、脳卒中に起因する嚥下機能改善効果への可能性が示唆された。

# MEMO

## フェルラ酸の認知症予防に対する有用性とその作用機序

西村深雪、魚津伸夫、渡邊知倫、澤野健史、石井有里、由井慶

株式会社ファンケル 総合研究所 ヘルスサイエンス研究センター

超高齢社会といわれる現在、65歳以上の高齢者の5人に1人は軽度認知障害(MCI)または認知症であるといわれており、認知症に対する社会的関心は日々高まっている。しかしながら、認知症の根治療法は未だ確立されておらず、その早期発見、早期介入による発症予防が重要である。

我々は、認知症予防が期待できる食品成分の研究を進めてきており、候補素材のひとつとしてフェルラ酸がある。フェルラ酸は、セリ科オオウイキョウ属から発見されたケイ皮酸誘導体で、植物の細胞壁を形成するリグニンの構成因子として野菜や果実、穀物のふすまに豊富に含まれるポリフェノールの1種であり、抗酸化作用や抗炎症作用、血糖値低下作用、血圧降下作用、脳機能保護作用など多岐に渡る有効性が報告されている。また、フェルラ酸にはタウタンパク質のリン酸化抑制作用があること(2016年発表)、フェルラ酸と $\alpha$ -グリセロホスホコリン、イチヨウ葉エキスおよびビタミンCを含む複合製剤を軽度認知障害の高齢者に6カ月摂取させた結果、MMSEスコアの変化量が改善することを報告してきた(2017年発表)。

本発表では、認知症に対するフェルラ酸の機能をまとめつつ、加齢に伴う記憶力の低下に対するフェルラ酸の効果とその作用機序についての研究成果を中心に報告する。

### [参考文献]

1. Cui L, et al. Ferulic acid inhibits the transition of amyloid- $\beta$ 42 monomers to oligomers but accelerates the transition from oligomers to fibrils. *J Alzheimers Dis* 2013;37(1):19-28
2. Mori T, et al. Ferulic acid is a nutraceutical  $\beta$ -secretase modulator that improves behavioral impairment and alzheimer-like pathology in transgenic mice. *PLoS One*. 2013;8(2):e55774
3. Yabe T, et al. Ferulic acid induces neural progenitor cell proliferation in vitro and in vivo. *Neuroscience*. 2010 Jan 20;165(2):515-24
4. 石井有里 他/フェルラ酸,  $\alpha$ -グリセロホスホコリン, イチヨウ葉エキスおよびビタミンCを含む錠剤の6か月摂取が軽度認知障害を有する高齢者に与える影響—無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—. *日本認知症予防学会誌* 2018 Vol.8 No.1



# MEMO

## アルツハイマー病の血管因子とその先制医療

猪原匡史

国立循環器病研究センター脳神経内科

認知症を神経細胞の機能異常といういわば「単純系」に落とし込んで理解しようとする立場が限界を迎え、認知症研究にパラダイムシフトが求められている。脳は全身の 2.5%の重量でありながら、全身の 20%近い血液を必要とする臓器であり、循環障害は認知症に直結する。神経変性疾患に合併する脳血管病変、すなわち「混合型」変化を的確にとらえ、適切に治療することがアルツハイマー型認知症も含めた全認知症の予防につながる可能性が示唆されている。

そこで我々は、血小板凝集を抑制する脳梗塞予防薬シロスタゾールに着目した。シロスタゾールは、血小板のホスホジエステラーゼ III を抑制するとともに、血管平滑筋に発現する同酵素を抑制し、血管を拡張させ脳血流を上昇させる。この血管作動性により、アミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) の脳外排泄を促進し、認知機能を改善することが前臨床試験で示された(文献 1)。臨床研究で MMSE 得点の低下を抑制することから、軽度認知障害 (MCI) に対してシロスタゾールを投与する医師主導治験 COMCID 研究が行われている(文献 2, 3)。

次に我々はタキシフォリンに注目した。タキシフォリンは、シベリアカラマツや野草アザミなどの植物に含まれるポリフェノールの一種であり、抗酸化薬の中で最も強い抗糖化作用を有する。我々は、認知症モデルとして血管指向性 A $\beta$  過剰発現マウスを用い、タキシフォリンにより、脳血流量の改善とともに脳内 A $\beta$  量が減少し、認知機能低下が抑制されることを見出した(文献 4)。さらに、タキシフォリンによって、ミクログリアの活性化と活性酸素のレベルが抑制され、神経細胞死が減少した(文献 5)。以上の知見から、タキシフォリンは抗炎症・抗酸化などの多面的作用により、認知機能低下の抑制に寄与すると考えられた。我々は現在臨床試験の開始に向けてプロトコールの整備、GMP 基準を満たした製剤準備を進めている。

以上、アルツハイマー・スペクトラムと言われる多因子疾患に対しては、多面的な治療法開発が必要と考えられ、我々はいわば Neurovascular approach によりその制圧を目指している。

### [参考文献]

1. Maki T, et al. Phosphodiesterase III inhibitor promotes drainage of cerebrovascular  $\beta$ -amyloid. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1(8):519-533.
2. Saito S, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial for cilostazol in patients with MCI: the COMCID study protocol. *Alzheimers Dement (N Y)* 2016; 2: 250-257.
3. 猪原匡史ら. アルツハイマー病のドラッグ・リポジショニング. *Brain Nerve* 2019; 71(9): 961-970.
4. Saito S, et al. Taxifolin inhibits amyloid- $\beta$  oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5:26.
5. Inoue T, et al. Pleiotropic neuroprotective effects of taxifolin in cerebral amyloid angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(20):10031-10038.

# MEMO

# 視線検出技術と機械学習の融合による次世代型認知機能評価システムの開発

武田朱公

大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学

バイオマーカーによる認知症の病態評価や診断法の開発が進む一方で、神経心理学的検査による「認知機能の定量的なスコアリング」という評価尺度が認知症診療のあらゆる場面において重要な要素であることには変わりがない。認知症の初期スクリーニング、鑑別診断、重症度評価、薬効評価、フォローアップ等において、認知機能評価は必須の検査といえる。

神経心理学的検査の認知症評価における有用性や妥当性・信頼性は十分に確立されているが、一方で、検査の煩雑性が問題になることも多い。一般的に使用される質問形式の認知機能検査は、測定に時間がかかり、被検者の心理的負担が大きく、熟練した検査者を要するという特性から、特に認知症のスクリーニング検査としては問題点が多いことが指摘される。

こういった従来の認知機能検査における課題を克服するため、我々は視線検出技術を用いた簡便かつ客観的で定量性の高い認知機能評価法の開発を進めてきた。視線検出技術と独自に開発した認知機能タスク映像を組み合わせることで、注視点データから被検者の認知機能を定量的にスコアリングするシステムの確立にこれまで成功している。本法によって算出される認知機能スコアはMMSEやADAS等の標準的認知機能評価尺度のスコアと高い相関を示し、短時間(約170秒)かつ低ストレスで施行可能であることを実証している。また全注視点データを活用して機械学習を用いた解析を加えることで、認知症の鑑別診断にも役立つ情報が得られる可能性も見出している。本演題では、視線検出技術を用いた認知機能評価法の実際とその有用性について概説する。

# MEMO

## アルツハイマー病に似て非なる病態の臨床的検討

田平 武

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 客員教授  
(くどうちあき脳神経外科クリニック、メモリークリニックお茶の水、河村病院)

もの忘れ外来を受診した人で、もの忘れがあつて海馬領域の萎縮が強くアルツハイマー病 (AD) あるいはMC I (AD) が疑われるが、脳血流SPECT検査でADに特徴的にみられる頭頂側頭葉連合野、後部帯状回、頭頂葉楔前部の血流低下を欠くか極めて軽度である症例が少なからずみられる。これらはPART (primary age-related tauopathy), LATE (limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, 側頭葉てんかんによらない海馬硬化症 (hippocampal sclerosis), アルコール性健忘/認知症 (alcoholic amnesia/dementia), 嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia)などであると考えられる。あるいはこれらの疾患と初期ADの合併例もあるであろう。これらはアルコール性を除くと、脳の老化が一次的に関連した病態であると考えられる。ADの診断にあたりMRI/CTのみでこれらを除外することは難しい。ADを的確に診断するためのバイオマーカーは鋭意研究開発が行われているが、現時点で応用可能な簡便なものは未だ確立されていない。こうした時、脳血流SPECT検査は比較的簡便で侵襲が少なく、非ADに不要な治療を施すのを避けるためには有用な検査法であると考えられる。ここではいくつかの症例提示と、これまで経験した症例の検討結果を発表する。

[文献]

1. Crary JF et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol*. 2014 Dec;128(6):755-66.
2. Nelson PT et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019 Apr 30. pii: awz099.
3. Saito Y et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Sep;63(9):911-8.
4. Nelson PT et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain* 2011; 134: 1506–1518.

# MEMO

## 認知症疾患の早期鑑別診断における 脳脊髄液可溶性アミロイド前駆体タンパク質 $\alpha$ 、 $\beta$ の有用性

荒木亘<sup>1</sup>、服部功太郎<sup>1</sup>、塚本忠<sup>2</sup>、金丸和富<sup>3</sup>、村山繁雄<sup>3</sup>、長岡詩子<sup>4</sup>  
長尾雅裕<sup>4</sup>、齊藤祐子<sup>2</sup>、吉田寿美子<sup>2</sup>、立森久照<sup>5</sup>、水澤英洋<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 国立精神・神経医療研究センター神経研究所、

<sup>2</sup> 国立精神・神経医療研究センター病院、

<sup>3</sup> 東京都健康長寿医療センター、<sup>4</sup> 東京都立神経病院、

<sup>5</sup> 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター

アルツハイマー型認知症 (AD) では、脳脊髄液中の A $\beta$ 42、リン酸化タウ (p-tau)、総タウが早期から変化することが知られている。しかし、これらのバイオマーカーは、測定値の変動性などの問題点があり、AD 以外の認知症との早期鑑別診断にはまだ十分とはいえないのが現状である。

最近、我々は脳脊髄液 (CSF) 中の可溶性アミロイド前駆体タンパク質  $\alpha$ 、 $\beta$  (sAPP $\alpha$ 、sAPP $\beta$ ) を、感度を高めた改良法で定量し、バイオマーカーとしての有用性を再評価した。その結果、sAPPs が認知症疾患の早期診断に有用なバイオマーカーになりうることを示唆する結果を得た (Biomarker Res, 2017)。興味深いことに、sAPP $\alpha$ 、sAPP $\beta$  は共に、p-tau と高い相関を示し、病態との関連性が示唆された。

今回、軽度認知障害 (MCI) 患者の鑑別診断における sAPPs の有用性について検討した。MCI due to AD (MCI-AD) 30 例、他の原因による MCI (MCI-others) 24 例の計 54 症例について解析した。sAPPs は改良 ELISA 法で測定した。sAPP $\alpha$ 、sAPP $\beta$  は p-tau とかなり強く相関した。sAPP $\alpha$ 、sAPP $\beta$  は共に、MCI-AD 群で MCI-others 群よりも有意に高値を示した。

本研究の結果より、CSF 中 sAPP $\alpha$ 、 $\beta$  は、MCI 段階における早期鑑別診断のために有用な補完的バイオマーカーとなりうることを示唆された。

### [文献]

1. Araki W, et al. Re-evaluation of soluble APP- $\alpha$  and APP- $\beta$  in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. Biomarker Res 5:28, 2017
2. Araki W, et al. Potential value of soluble APP- $\alpha$  and APP- $\beta$  in CSF as biomarkers of dementia disorders: Unresolved issues and perspectives. Neurol Clin Neurosci 6:89-93, 2018



# MEMO

## 血液成分の測定から MCI の早期検出法の確立

長谷川 亨<sup>1</sup> 香東 剛章<sup>2</sup> 佐野 優花<sup>2</sup> 吉田 博<sup>2</sup> 工藤 千秋<sup>3</sup> 田平 武<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup>佐賀女子短大名誉教授、佐賀 <sup>2</sup>ニプロ総合研究所、滋賀県

<sup>3</sup>くどうちあき脳神経外科クリニック、東京都

<sup>4</sup>順天堂大学大学院医学研究科客員教授、東京都

アルツハイマー病 (AD) の根本的治療薬の開発は遅れており、予防法の確立が喫緊課題になっている。予防法を適用するためには、アルツハイマー病の前ステージの方々を早期に検出するための簡易検出法が必要になる。前回の予備試験で可能性があったホモシステイン酸 (HCA) についてさらに検討したところ、興味ある結果を得たので報告する。

**方法:** 倫理委員会承認の下、くどうちあき脳神経外科クリニックを受診された健常者 (NC)、軽度認知障害 (MCI), AD 患者さん (40 名) の同意を得て実施した。血液サンプルを採集し、血液中のホモシステイン酸 (HCA)、コルチゾール、ACTH, TNF- $\alpha$ 、タウ、リン酸化タウを測定した。NC と MCI の鑑別には ROC 曲線により、最適なカットオフを設定し、感度、特異度を算出した。

**結果:** NC と MCI の鑑別に単独では HCA が、また NC と MCI+AD の識別にも HCA が、また MCI と AD の識別にはリン酸化タウがそれぞれ ROC 曲線の面積、そして感度、特異度で最適な値を示した。

### NC, MCI

	area	specificity	sensitivity
<b>HCA</b>	<b>0.78</b>	<b>67</b>	<b>92</b>
hTAU	0.59	64	62
pTAU	0.59	73	54
TNF- $\alpha$	0.57	58	62
Cortisol	0.62	67	62
ACTH	0.72	75	77

### NC, MCI+AD

<b>HCA</b>	<b>0.79</b>	<b>67</b>	<b>89</b>
hTAU	0.73	75	68
pTAU	0.76	75	75
TNF-a	0.59	58	57

Cortisol	0.61	67	57
ACTH	0.60	75	61

---

#### MCI, AD

---

HCA	0.59	77	53
hTAU	0.88	92	87
<b>pTAU</b>	<b>0.92</b>	<b>77</b>	<b>93</b>
TNF-a	0.52	70	53
Cortisol	0.51	62	40
ACTH	0.69	70	67

---

考察：HCA は健常者の血液にも検出されるが、その濃度はカットオフ値 0.12 $\mu$ M であり、この値を越えた人に MCI が高率に検出された。今後はさらに感度を上げ、NC、無症候期 AD、MCI の鑑別が可能かどうか検討する必要がある。

## MEMO

## 軽度認知障害に対するフェルガード®100M の進行抑制効果 ～多施設共同ランダム化二重盲検比較試験より～

工藤千秋<sup>1</sup> 田平 武<sup>1</sup> 堀智勝<sup>2</sup>

### 1. 医)くどうちあき脳神経外科クリニック 2. 森山脳神経センター病院

軽度認知障害 (MCI) から認知症への進行の抑制が課題となっているが、MCI に対する薬物は保険診療上では認可されておらず、また MCI の進行抑制を目指すことを evidence として示す健康補助食品の開発は進んでいない。

そこで、この度フェルガード®100M (以下 FG) の服用により、MCI から認知症への進行の抑制が可能であるかを検討した。

MCI の患者を対象とし、多施設共同ランダム化二重盲検比較試験として実施。最小化法を用いて、FG 群及びプラセボ群の 2 群に割付けた後、開始時、24 週、48 週における主要評価項目である ADAS-Jcog., MCIS, MMSE のスコアを統計学的に解析した。また副次評価項目である FG とプラセボの 2 群間比較を MMSE で、ApoE4 群と非 ApoE4 群との 2 群間比較を MMSE, ADAS-Jcog., MCIS のスコアを解析した (Mann-Whitney's U test, Wilcoxon signed-rank test)。また FG とプラセボ各群内での投与開始時からの継時的な比較を、MMSE, ADAS-Jcog., MCIS スコアを用いて解析した (Wilcoxon signed-rank test)。

エントリー結果 2016 年 9 月 1 日～2018 年 12 月 31 日の期間において、56 例を登録し、割付の内訳は、FG 群が 30 例、プラセボ群が 26 例であった。ITT で FG 群 24 例、カプセル群 23 例、PP では FG 群 20 例、カプセル群 22 例であった。解析結果は、フェルガード®100M 内服群において、24w より ADAS-J, MMSE が有意に改善した。

本研究を通して、フェルガード®100M は、軽度認知障害 (MCI) の進行抑制の一助になり得る可能性があることが示唆された。

# MEMO