

平成 29 年度日本医療研究開発機構研究費（創薬基盤推進研究事業）  
研究開発課題名：革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究

平成 29 年度（2017 年度） 国内基盤技術調査報告書  
「アルツハイマー病(アルツハイマー型認知症)に関する医療ニーズ調査」

【連絡先】

(公財) ヒューマンサイエンス振興財団 事務局担当：井口 富夫

TEL：03-5823-0361 FAX：03-5823-0363 E-mail：inokuchi@tyo.jhsf.or.jp

1. はじめに

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 (HS 財団) では、1986 年度より、厚生労働科学研究費補助金を活用し、医療・医薬等いわゆるヒューマンサイエンスにおける研究開発の分野で、産学官が協力して実施する官民共同プロジェクトを推進してきた。2017 年度は、日本医療研究開発機構研究費（創薬基盤推進研究事業）「研究課題名：革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究」として実施している。その一つである分担研究開発課題名「医療ニーズ調査」を担当する医療ニーズ調査班では、本年度、高齢者に多く、かつ今までの「医療ニーズ調査」で治療満足度・薬剤貢献度の低い「アルツハイマー病 (アルツハイマー型認知症) \* : AD」について、専門家へのヒアリングにより、本疾患の医療ニーズを調査した。なお、本調査における医療ニーズとは、アルツハイマー病克服のために解決が必要な課題と捉えている。

\*今回、報告書では疾患名について「アルツハイマー病 (アルツハイマー型認知症)」とした。病理学的状態や進行過程を基礎とした疾患として「アルツハイマー病」を採用したが、臨床的な認知機能の障害の把握も重要であると考え、「アルツハイマー型認知症」を括弧内に併記することとした。

2. 調査の内容

AD に関する臨床（神経内科、精神科）と基礎の専門家に対して、「AD に対する診断と治療の現状と課題」、「AD に伴う行動・心理症状 (BPSD) の治療の現状と課題」、「これらの課題解決のための研究開発の現状と展望」及び「AD 克服に向けたその他社会の取組み」についてヒアリングを実施した。その結果について、医療ニーズ調査班としてまとめた。

3. 調査の結果

(1) 診断及び治療における医療現場の現状と課題

1) 診断、治療の現状

最近の来院患者の特徴（病態ステージ）として、診療科（神経内科、精神科）や病院規模（大学病院、一般病院、クリニック）を問わず、MCI 及び軽度 AD 患者が主な来院患者層となっている。AD に関する知識・情報が認知されるようになり、早期発見・治療の機運が高くなっていることが伺えた。精神科の場合には BPSD 症状を機に初診する、若しくは他の病院で対応が難しくなった後期 AD 患者が入院するケースが多い傾向にあり、来院患者は病期の早期と後期の二極化が見られる。

神経内科では、画像検査及び脳脊髄液検査による診断を重視する傾向が見られる一方、大学病院の精神科では、必要に応じて画像検査を実施するが、問診、認知機能検査を重視するケースが認められる。このように診療科による診断の違いは、神経内科では、病因・病態の結果として AD を捉えるのに対し、精神科では認知機能及び BPSD などの症状として AD を捉えていると考えられる。

一般病院やクリニックでは、診断は問診、認知機能検査が中心に行われている。アミロイド PET や脳脊髄液の測定は、日常診療では使用されない状況にある。患者に寄り添い、きめ細やかな対応が最優先であり、根本的な治療法がない現状も念頭に、患者にとって最も有益な診断方法が採られていた。

治療の現状について、認知機能障害の治療薬は、主として個々の患者の背景や症状の違いによって使い分けが行われている。同じアセチルコリンエステラーゼ阻害薬でも、副作用プロファイル、

剤型、一日あたりの服薬回数が異なっているが、それぞれの患者に合わせた処方が行われている。MCI 患者については、生活習慣・生活基盤の改善指導がなされるが、AD へ進行することが予想される患者 (MCI 中期以降) には、AD の薬物治療を実施することがある。

## 2) 診断、治療、ケアの課題

AD の診断方法として、現状の脳脊髄液検査やアミロイド PET、タウ PET は、身体的負担が大きく高価であるため、簡便で安価な診断法、特に血液バイオマーカーの要望が大きい。一方で、根本的な治療方法が無い現状では、AD の正確な診断の必要性を疑問視する声もあった。

早期診断による予防介入の観点から、抗 A $\beta$  抗体などの疾患修飾薬が登場すれば、AD 治療環境は大きく変化するが、その実現のために、プレクリニカル AD 患者での精神的変化や認知機能の低下を測定可能とする評価基準の標準化の必要性が指摘された。

社会全体で認知症の患者と家族を支える基盤作りが必要で、ケアにおける人員不足を解決する必要がある。今後も増加が予想される独居の高齢者では、社会的な孤立により認知症が悪化することがあり、環境整備の必要性が指摘された。

## 3) 行動・心理症状 (BPSD) の治療の現状と課題

BPSD で困る症状は、患者の置かれている環境によってそれぞれ異なり、その根本には、不安及び恐怖が共通して存在している。BPSD の治療の中心はケアであり、良いケアがあれば情緒面が安定し、BPSD は抑制あるいは軽減できる。しかし現状では、ケアの人員的不足や質の問題が存在する。また、一番身近な介護者である家族が、病状や発症時期などを良く理解することが重要で、そのためにも BPSD が始まる早期に診断を受けることが重要である。

BPSD に対する薬物治療は、十分なケアを行っても症状が改善されない場合の選択肢となっている。ガイドラインにおいて向精神薬の使用方法が示されており、薬物治療による軽い沈静化で、BPSD はある程度コントロール可能になってきている。現在、BPSD の症状のみに有効な薬剤は承認されておらず、既存の向精神薬は適応外使用の状態であり、保険適応を求める意見があった。

## (2) 研究開発の現状と展望

### 1) 予防・治療薬の開発に向けた臨床試験 (予防介入試験) の現状と展望

脳脊髄液検査や画像検査等の進歩により、脳内の A $\beta$  沈着は認知症発症 20 年前より観察されることが明らかとなり、プレクリニカル AD を対象とした予防介入試験の動向に関心が寄せられている。これらの試験は、A $\beta$  仮説の検証としても大きな意味を持っている。

予防介入試験は欧米中心に進められており、我が国も DIAN-J 試験などに参加しているが、患者エントリーは十分でなく、治験プロトコルの標準化にも時間を要するなど課題が多い。早期の認知機能障害検出に鋭敏と言われている新しい指標 (ADCS-PACC) の国際標準化も課題である。

予防介入試験では、認知機能の低下発症前に被験者をリクルートする必要があり、評価指標として、簡易なバイオマーカーの設定が重要で、特に血液バイオマーカーへの期待やニーズは大きい。

### 2) 早期診断に向けた研究開発

画像検査、脳脊髄液検査は、AD の病態把握と確実な診断法として確立されつつある。

一方、現状で PET 検査は、コストや調剤のハードルは高く、一般医療に展開するために、さらなる技術革新が望まれる。

脳脊髄液検査では、A $\beta$ 42 及びタウの組み合わせにより、高い精度で AD を診断することが可能となる。データの標準化のためにも、早期の A $\beta$ 42 の保険収載が望まれる。

簡便で安価なバイオマーカー、特に血液バイオマーカーによる診断法の開発は、今後の AD 治療にとって重要な課題である。A $\beta$ 40/42 比や微量リン酸化タウ測定など様々な検討が進んでおり、研究のさらなる進展を期待するとともに、測定技術 (再現性、生体試料の採取手順、保管の標準化)、サンプルの質、測定キット、PC 標準化、バンクの構築など、共通する課題への対応が望まれる。

### 3) 病態メカニズム研究

エピジェネティクスの解析結果から、A $\beta$ 蓄積とAD発症の関連性の一端が分かってきた。AD病態における乳がん原因遺伝子であるDNA修復酵素BRCA1の発現増加は、A $\beta$ によるDNA障害の結果と考えられ、病態を反映するマーカーになりうる可能性がある。

Nasu-Hakola 病の病因遺伝子として知られるTREM2の変異は白人に多く日本人では稀であるが、APOE4に匹敵するADのリスク遺伝子として特に脳内の慢性炎症との関わりで注目されてきている。

病的にADの所見を呈するが、認知機能障害を示さない例に対して、認知予備脳の考え方が提唱されている。認知予備脳の実体は何か、生理学的裏づけとして、脳のネットワークの活性化の度合を、fMRI解析などによって定量化・数値化する研究が進められている。

全体として、A $\beta$ 蓄積から認知機能低下に至る脳内の病態変化と推移について、各病態が次の過程に進行するメカニズムについて、さらなる研究進展が期待される。

### (3) 先制医療・予防医療の実現ならびに認知症の進行防止に向けた社会的取り組み

#### 1) 予防医療、先制医療実現に向けた取り組み

生活習慣等の介入によって認知機能障害の予防効果を示したフィンランドのFINGER研究を受けて、現在、米国、シンガポール、オーストラリアなどが参加するWorld Wide FINGERS研究で検証が進められている。同研究に我が国は参加していないが、国立長寿医療研究センターが推進しているコグニサイズを始め、エビデンスに基づいた生活習慣による認知症予防介入の取り組みが進んでいる。

予防介入試験に対する被験者レジストリの整備・推進に向け、健常者向け情報登録システムIROOPが、2016年から運用開始された。目標3万人に対して、現在約5,000人であり、登録数の増大とそのための予算的裏づけが課題となっている。

先制医療・予防医療の実現にあたって、医療コスト面を懸念するコメント・意見が少なくなかった。我が国のADの社会的損失額は、年間14兆円と推計されているが、例えば、認知症発症を5年遅延できた場合の社会的コストとベネフィットがどのくらいになるのか、詳細な解析が、先制医療・予防医療の実現に欠かせない。

2025年までに根本治療の確立を目指す、国際的な合意目標の実現のため、欧米各国では官民協調しての大規模臨床試験が進められており、米国のGAPや英国のDRIなどPPPの存在と役割は大きい。我が国ではJapan ORANGE Platformがスタートとしたが、推進母体となるべきPPPの体制構築は遅れている。PPPの目的や社会的意義を共有し、活動をリードする組織・団体を明確にするなど、PPP推進のための基盤条件の整備充実が望まれる。

#### 2) 認知症の進行防止に向けた社会的取り組み

MCI患者数は、認知症患者数に匹敵すると言われており、今後さらに増加することが予想される。予防医療の視点からも、MCI時の医療、ケアの充実、疾患克服のメインテーマのひとつであるが、現在の社会制度においては課題も多いことが認識された。患者本人の生活指導や家族への教育、MCI患者の社会的居場所作りなどの対応、整備の充実が望まれる。

介護サービス職員のスキルが及ぼす、患者の症状改善に対する影響も大きい。患者が幸せに感じているかを測る指標はBPSDに現れる。患者が幸せに生きることが目標であることを社会全体として共有する必要がある。

地域の医療ネットワーク等として、熊本モデルでは基幹型認知症疾患医療センター、地域拠点型認知症疾患医療センター及び地域のケアマネジャー、認知症サポーターなどと重層構造の体制を構築して効果を発揮している。ただし、熊本県のモデルが大都市圏で通用するとは限らず、地域に適した認知症への医療ネットワーク体制構築が必要である。

#### 4. まとめ：解決すべき課題（未充足な医療ニーズ）は何か

##### (1) 現状の医療における解決すべき課題

増加している MCI 患者に対する治療やケアに解決すべき課題が多い。AD に至る可能性のある患者の的確な診断と、既存治療薬を含めて効果的な薬物療法が整備される必要がある。ケアについては、MCI 患者の社会的居場所を整備するなど、保険適応を含めた社会的対応・整備の充実と、MCI 患者本人への生活指導と家族への教育の充実が望まれる。

BPSD は、適切なケアにより改善される可能性があるが、ケアの人員的不足・その質の問題が重要な課題である。BPSD の症状のみに有効な薬剤は承認されていない現状で、適応外使用の状態である向精神薬について、保険適応の実現は考慮されるべき課題と言える。

##### (2) 研究開発における課題

早期診断・早期予防介入実現のため、タウとのコンビネーションでより正確な病態把握が可能となる脳脊髄液 A $\beta$  42 の早期保険収載が望まれる、また、コスト、調剤のハードルが大きい PET 画像診断については、一般医療に展開するための技術革新が望まれる。

病態を正確に反映する血液バイオマーカーの実用化については、候補マーカーのさらなる検証と、測定技術、サンプルの質、測定キット、PC 標準化、バンクの構築など、共通の課題への対応・解決が望まれる。認知機能検査を含めた予防介入試験に適した評価指標の設定と国際標準化も重要と考える。

上記の早期診断に加え、抗 A $\beta$  抗体など高薬価が想定される薬剤を広範長期にわたり処方する場合の、医療経済の視点からの検証が重要であり、コストとベネフィットの議論と、議論の基礎となるデータ収集・解析が重要である。

BRCA1 などエピジェネティクス関連因子が、病態を反映するマーカーになりうる可能性、認知予備脳の実体解明として、脳のネットワークの活性化度合を定量化・数値化する可能性、及びビッグデータ解析から危険因子を同定し、予防法や治療法を確立することの重要性、特に日本人を対象としたデータ構築など、病態メカニズムの解明促進が新規の創薬研究開発に繋がることを期待したい。

##### (3) 予防医療、先制医療の実現ならびに認知症の進行防止に向けた社会的取り組みにおける課題

大規模な予防介入試験を効果的効率的に実施するため、プレクリニカル AD 期の治験において、ヒット率の高い被験者集団を作るなどのプラットフォーム構築と、資金面を含めた官民協力体制 (PPP) の充実が望まれる。FINGER 研究に見られる生活習慣改善による認知症予防介入について、我が国においても確固たるエビデンス獲得が望まれる。

#### 5. 終わりに

AD に対する A $\beta$  関連プロジェクトは世界的に数多く行われている。A $\beta$  仮説に基づく研究開発が、このように継続的に行われている事実は、本疾患のアンメットメディカルニーズが極めて大きいこととともに、多くの臨床試験が成功していないにも関わらず、本仮説を否定する若しくは凌駕するエビデンスや仮説がないことを示唆する。

2013 年 12 月に開かれた G8 認知症サミットで、認知症克服に向けた活動を強化することが宣言された。目標のひとつとして、2025 年までに AD の疾患修飾薬を開発することも盛り込まれたが、これが実現するかは、進行中のいくつかの臨床試験の結果及び今後の新薬開発に拠るところが大である。見通しは決して甘くはないが、期待を持って注目したい。

今回のヒアリングでは、より早期の診断、治療そして予防の重要性が、AD 克服にとって重要であることが改めて認識された。加えて、疾患克服のために解決が必要な課題は基礎、臨床の研究開発から社会制度整備まで多岐にわたることも認識できた。疾患克服を目指す全ての活動が、連動協調して展開されることが重要と考える。

以上