

Alzheimer's disease

著者

Phokip Scheltens 神経科アルツハイマー センター、  
VU University Medical Center, Amsterdam 他

The Lancet、2016年6月30日号にアルツハイマー病の総説(セミナー)がありました。ずっと気になっていた総説でしたのでまとめてみました。

最重要点は下記15点です。

- ・アルツハイマー増悪因子は DM、肥満、精神・肉体的不活動、うつ、喫煙、低学歴、食事。
- ・アルツハイマー罹患率は血管リスク減少により低下している。
- ・タウ蛋白はアミロイド斑の結果ではなく、独立に神経変性起こす。
- ・遺伝性アルツハイマーの遺伝子 APOE4 はアミロイドの clearance を阻害。
- ・抗アミロイド抗体の効果は期待外れ、研究者はアミロイド仮説から距離を置き始めた。
  
- ・クライ電子顕微鏡でアミロイドや分解酵素の原子構造分かれば薬剤開発は進歩する。
- ・アルツハイマー、自閉症で default mode network (DMN)領域が低代謝になる。
- ・FDG-PET 正常ならアルツハイマーはほぼ否定できる。
- ・アルツハイマーでは側頭葉内側の萎縮 (MTA) が診断的。
- ・軽度認知症で髄液アミロイド  $\beta$ 、t-tau、p-tau の3つ陰性ならアルツハイマーはほぼ否定。
  
- ・髄液中 neurogranin 上昇はアルツハイマーの急速悪化を起こす。
- ・日本でアルツハイマーの「血中」マーカーが開発された。
- ・認知症患者はマナー化した家庭環境でこそ QOL が高い。
- ・ChE 拮抗薬は治療1年で改善多く、メモリーは中・重度認知症に使用。
- ・アミロイド抗体の aducanumab、5HT6 受容体拮抗の idalopirdine 効果あるかも。

1. アルツハイマー増悪因子は DM、肥満、精神・肉体的不活動、うつ、喫煙、低学歴、食事。

認知症って世界的に増加しているとばかり小生、思っていたのですが、欧米では血管ケアの改善により認知症発症は減少しているのだそうです。

へーと思ったのは2015年の Rotterdam study で、Alzheimer の増悪因子は

「糖尿病、肥満、精神的・肉体的不活動、うつ、喫煙、低学歴 (low educational attainment)、事の7つ」であり、これら7つの改善で認知症は何と30%も減少すると言うのです。

繰り返します。「改善すべきは糖尿病、肥満、精神的・肉体的不活動、うつ、喫煙、低学歴、食事の7つ」です。つまり運動、禁煙、規則正しい生活と食生活をして糖尿病、肥満を抑え、頭をよく使うとアルツハイマーになりにくいと言うのです。

患者さんを見ていると、手芸、短歌、俳句など高度に手や頭を使うお年寄りは、認知症が少ないように思います。90歳過ぎても頭脳明晰な方が多いのです。

2. アルツハイマー罹患率は血管リスク減少により低下している。

アルツハイマーの年齢特異的罹患率（age-specific incidence）は最近減少しており1990年コホートと2000年コホートと比較すると24%も低下したのです。これは血管リスク減少によると思われるそうです。

先日、大分県府の学会に行ったのですが、帰りに念願の中津に寄ってきました。中津は福澤諭吉の故郷であり、諭吉の生家が保存されておりその横に福澤記念館もあります。

福翁自伝によると、母親が女乞食を土間に座らせて虱（しらみ）を取ってあげ、その虱を庭の平石の上に載せて少年の諭吉が石で潰したとのことですが、その平石も昔のままにありました。また納屋の二階の障子のある部屋が、諭吉の勉強部屋で机の前に座った諭吉少年の等身大の人形が置いてあり、階段を上がって横を見てギクッとしました。

また、諭吉が隣家の稲荷の中を開けたところ、木の札があったのでこれを捨てて石を入れました。間もなくお祭りになり幟（のぼり）を立て皆が太鼓を叩いたりお神酒をあげたりしているのを見て「馬鹿め、俺の入れておいた石にお神酒を上げて拝んでいるとは面白い」と言っているのですが、その稲荷も裏にありました。

福澤記念館に「春秋左氏伝」の江戸時代の本物がありました。諭吉は春秋左氏伝が得意で、大概の書生は左氏伝15巻の内3, 4巻で仕舞うのを、諭吉は全部通読し約11回読み返し面白いところは暗記していたというのです。本にびっしりと書き込みがしてあって大感動でした。先日、小生も春秋左氏伝をアマゾンで取り寄せてしまいました。

諭吉は明治31年、63歳の時、脳卒中になりました。この時、練習した文字が博物館に残されており大変興味深く見学しました。「東西南北」を「東北南」と書き、「西」が出て来なかったようです。また「いろは」と書いた後、「に」が出てきません。字自体は達筆で運動麻痺はなかったようです。

アルツハイマーではありませんが、失書ですので優位（左）半球の側頭葉後下部の病変だったのでしょうか？

この3年後に脳卒中が再発し諭吉は66歳で死亡しています。

諭吉は「門閥制度は親の敵（かたき）でござる」と言って、中津での生活がほとほといやになり兄の勧めもあって長崎へ1年蘭学修行にでます。

そのあと、大阪の緒方洪庵の蘭学塾、適々斎塾で塾頭となり、それが切っ掛けで江戸で蘭学塾を開き、これが後の慶應義塾になります。

中津では、丘の上にある「風の丘葬斎場」もタクシーで見してきました。

普通、火葬場と言うとゴミ焼却場みたいな感じですが、中津の「風の丘葬斎場」は、丘の上の公園の中にあり、まるで美術館のような静かで美しい建物なのです。

幕張メッセを設計した槇文彦氏の設計で2003年グッドデザイン賞金賞を受賞した建築物です。人生の最期、このような場で焼却されるというのは、本人にとっても家族にとっても素晴らしいなあと、ひたすら感動しました。

3. tau 蛋白はアミロイド斑の結果ではなく独立に神経変性起こす。

過去30年、アミロイド斑（amyloid plaque）の異常に折り畳まれたA $\beta$

（アミロイド $\beta$ ）そしてtau 蛋白（神経原線維変化）がアルツハイマー患者の脳神経変性の原因とされてきました。

アミロイド仮説ではtau 蛋白はA $\beta$ （アミロイド $\beta$ ）沈着の結果起こる（downstream events）と考えられていたのです。

ところがアルツハイマー診断にtau 蛋白は必要ではありませんが、tau 遺伝子変異はアミロイド斑のない前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia）を起こします。つまりtau 蛋白はA $\beta$ と独立に神経変性を起こすのです。

即ちtau とA $\beta$ はアルツハイマーを起こす並行する経路であり、それぞれの毒性を増強するとも考えられます。

tau 蛋白が蓄積する疾患をまとめて「tauopathy」と言い次の疾患があります。

- ・アルツハイマー病
- ・前頭側頭型認知症（Frontotemporal dementia、Pick 病）
- ・進行性核上性麻痺（PSP：progressive supranuclear palsy）
- ・大脳皮質基底核変性症（CBD：corticobasal degeneration）

tau 蛋白は6つのアイソフォームがあるそうで、C 末端側に存在する微小管結合領域の繰り返しの数により3リピートタウと4リピートタウがあります。

3リピートタウは前頭側頭型認知症で、4リピートタウはPSPとCBDで蓄積し、アルツハイマーは両者が蓄積するそうです。タウの種類が異なるのです。

たまたま今、PSPの方が大腿骨転子部骨折で入院され、先週手術をしました。頸部の強剛で屈曲できずまた中脳変性の為に垂直方向の眼球運動ができません。MRIでのPSPのhumming bird signは、小生今まで正常の中脳・橋部矢状断面とどこが違うのかよくわかりませんでした。

下記はオランダの「radiology assistant」という画像診断のサイトです。素晴らしいサイトですので皆様是非お気に入りどうぞ。これを見て、humming bird signがやっとわかりました。小鳥(humming bird)の頭(中脳)から口ばしにかけて正常では上に凸ですが、PSPでは直線か凹んでいるというのです。

<http://www.radiologyassistant.nl/en/p43dbf6d16f98d/dementia-role-of-mri.html#i45dcc9cd5cc70>

(Radiology Assistant, PSPの中脳の画像)

#### 4. 遺伝性アルツハイマーの遺伝子APOE4はアミロイドのclearanceを阻害。

アルツハイマーに関する遺伝子 loci (座)は20程あります。この内、APOE4はアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )のclearanceを阻害し神経変性を起こします。

アルツハイマーの生涯リスクはAPOE4のhomozygotes (ホモ接合体)で50%以上、heterozygotes (ヘテロ接合体)で20-30%、APOE4陰性の場合には男性で11%、女性で14%だそうです。

ホモ接合で50%以上がアルツハイマーになるというのが驚きです。

狂牛病やCreutzfeldt Jakob病のようなプリオン病は、遺伝子情報を持つウイルスや細菌などではなく、単なる異常蛋白です。

にもかかわらずヒトからヒトへ伝染増殖する不思議な病気です。

熱処理しても変性もせず伝染性が残ります。

プリオン病と同様、アミロイドβや tau は正常ペプチドの病的変化を誘発し脳内で広がっていくと考えられています。

この考えは若年（55歳未満）ヒト下垂体成長ホルモン注射により起こった医原性 Creutzfeldt-Jakob 病の 8 人の内、死亡した 4 人の病理解剖から推測されました。

アミロイドβ (Aβ) の正体は、前駆蛋白である APP (Amyloid-β precursor protein) が、β secretase と γ secretase による 2 段階切断でできた部分断片です。APP そして、PSEN1、PSEN2 (両者とも γ secretase を触媒する subunit) の変異はおそらくこのようなプロセスを加速すると思われま

5. 抗アミロイド抗体の効果は期待外れ、研究者はアミロイド仮説から距離を置き始めた。

過去数年、抗アミロイド治療が熱狂的に研究されてきました。

アミロイドβ (Aβ) の正体は、前駆蛋白である APP (Amyloid-β precursor protein) が、β secretase と γ secretase による 2 段階切断でできた部分断片です。

アミロイドに対する、能動・受動免疫、γ-secretase、β-secretase 阻害などが試されましたが、その効果は全く期待外れでした。

今まで試された抗アミロイド monoclonal antibody には、solanezumab (イーライリリー社)、bapineuzumab(ファイザー・ジョンソン&ジョンソン)、crenezumab(ロッシュ社)、BAN2401 (エーザイ)、gantenezumab (ロッシュ社)、Aducanumab (バイオゲン社) などがあります。  
-mab というのは monoclonal antibody のことです。

最後の Aducanumab のみ中間報告で、初期アルツハイマーで amyloid PET 上、用量依存性のアミロイド減少と認知能低下の遅延がありましたが、それ以外はことごとく全滅だったのです。

例えば bapineuzumabu(N-terminus of Aβ を標的とする monoclonal antibody)は若年性アルツハイマーを起こす APOE4 遺伝子キャリアで、臨床効果は全くなく Aβ と CSF tau が軽度減少する程度だったのです (New Engl J Med,2014;370:322-33)。また solanezumab は可溶性アミロイドβに結合する monoclonal antibody ですが、これも効果はありませんでした。

アミロイドβや tau に対する受動免疫により、抗体がこれらをブロック、排斥することを期待したのですが、抗体が果たして標的に結合するのかわかりません。また疾患が進行しすぎているのかもしれないし、ターゲットが間違っていたのかもしれない

抗アミロイド治療薬はアルツハイマーの初期に一番効果的なのではないかという  
コンセンサスがありました。

しかし monoclonal 抗体の gantenerumab や  $\gamma$ -secretase inhibitor の avagacestat  
がアルツハイマー初期患者に使用されたのですが効果はなかったのです。

という訳で、アミロイドに対する monoclonal 抗体の効果は期待外れでした。

6. クライオ電子顕微鏡でアミロイドや分解酵素の原子構造分かれば薬剤開発は進歩する。

APP ( Amyloid- $\beta$  precursor protein) は  $\beta$  secretase と  $\gamma$  secretase で分解されて  
アミロイド  $\beta$  が出来ます。

$\gamma$  secretase 阻害剤は色々副作用が多く効果はありませんでした。

これは  $\gamma$  secretase が関わる反応が多いためではないかと推測されています。

一方、 $\beta$  secretase 阻害剤は副作用が少なく現在治験が進行中です。

将来  $\gamma$ -secretase modulator (調節薬) により、より弱毒性 A $\beta$  が産生される  
ようになれば使用できる見込みはあります。

もし  $\gamma$ -secretase modulator を  $\beta$ -secretase 阻害薬と併せて使えば副作用を  
軽減できるかもしれません。

2017年にクライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM: Cryo-electron microscopy) の  
発明者達がノーベル賞を受賞しました。

これが一体何なのか小生わからなかったもので、調べてみました。

このクライオ電子顕微鏡では、まずサンプルの蛋白溶液を急速冷凍し水分子が  
結晶化する時間を与えないのだそうです。

これによりサンプルの構造を障害せずに (vitrification と言う) 電顕で  
観察できます。

この総説によると、この技術を使えば、 $\gamma$ -secretase 構造の何と、原子的構造  
までわかるというのです。またアミロイド斑や tau の 3次元細胞培養モデルが  
できれば薬剤発見のスピードが速まります。

そうか、Cryo-EM ってやっぱりノーベル賞をもらえるすごい発見だったんだ  
なあと感心しました。物質の構造が原子レベルでわかるなんてすごい。

昨年、家内が大学の同級生たちと北欧を旅行し、ノーベル賞の金メダルを模した  
チョコレートを授賞式会場のストックホルム市庁舎でたくさん買ってきました

(1枚100円以上!)。平民にとっては、こんなものでもちょっと嬉しい。

認知症発症の原因は、はるかに多様複雑であり、研究者は従来のアミロイド仮説から距離を置き始めています。

7. アルツハイマー、自閉症で default mode network (DMN)領域が低代謝になる。

この総説を読んでいて「default mode network」という言葉が出てきました。「デフォルト」ってパソコン用語では初期設定、或いは工場出荷状態、つまり「為されるべきことが為されていない」という意味ですが、一体何だろうと調べてみたところ思いがけず大興奮でした。

小生の子供らが小さい頃、朝起きがけは、「ボー」という音が聞こえそうなくらいにボーとしていました。

このように、なんらかの思考や注意も払わぬぼんやりした安静状態のことを default mode と言います。

ところがこれは、脳の安静状態と思いきや、自動車のアイドリングのようなもので、意識的状态よりもはるかに多くのエネルギーが使われていると言うのです。活性化するのは前頭葉などでなく後部帯状皮質 (posterior cingulate cortex)、前楔部 (precuneus)、内側前頭前皮質 (medial prefrontal cortex)、角回 (angular gyrus)、下頭頂葉小葉 (inferior parietal lobule) などです。これらの領域の繋がりを default mode network (DMN) と言うのです。

[https://en.wikipedia.org/wiki/Default\\_mode\\_network](https://en.wikipedia.org/wiki/Default_mode_network)

(default mode network, Wikipedia、 DMN で活動する脳領域の fMRI があります)

default mode network (DMN)は、とりとめもないことを考えたり、自分のこと、他人のこと、過去の追想、将来のことを考えるときに活性化します。驚くべきは、画像上、「DMN の機能低下は、アルツハイマーや、自閉症で見られる」と言うのです。またアルツハイマーでアミロイド蓄積が見られるのも上記の領域に一致します。脳死状態では DMN の活動は消失します。

また座禅のような瞑想状態では DMN の活動は低下するのだそうです。つまり座禅はとりとめもなく追想したり、自分に関連したことを考えているのではないということです。

小生がお世話になったドイツ語・哲学の先生は座禅をされていました。ある時、ついに悟りに達したのだそうです。先生の師匠が、その目を見た瞬間、まだ何も言ってないのに、「悟りに達しましたね」と言われたのだそうです。

小生、「悟りに達するってどういう状態なんですか？」とお聞きしました。  
うまく説明できないようでしたが、例えば山に向かって歩いていくと、逆に山が自分に近づいてくるような感じで、歡喜に満ちた状態のようです。

昔、立花隆の「宇宙からの帰還、中公文庫 1985」を読みました。  
アポロ宇宙船の飛行士によると、真っ暗な宇宙空間に浮かぶ美しい地球を見た時、神を極めてリアルに身近に感じたというのです。

キリストやモハメッドのような宗教の創始者は、宇宙旅行をせずにこういう心境に至った人達ではなかろうかとのことでした。  
昔、画家の友人にこの話をしたところ、ひどく感動して、宇宙に浮かぶ地球の美しい絵を小生に描いてくれました。

## 8. FDG-PET 正常ならアルツハイマーはほぼ否定できる。

FDG-PET はニューロンや膠細胞のブドウ糖取り込みを計測でき、シナプス障害の検出の感度が高いそうです。

FDG-PET でのパターンが側頭・頭頂葉と posterior cingulate（後部帯状回）の低代謝ならアルツアハイマーです。

即ち Default mode network の低代謝なのです。

一方、前頭部または非対称の低代謝なら FTD（前頭側頭型認知症）です。

FDG-PET が正常であれば神経変性疾患をほぼ否定できるのです。

認知症での FDG-PET は単一領域の低代謝に注目するのではなく皮質全体を見て判断せよとのことでした。

皆様の子供さんが、ぼーとしていても、「あっ、default mode で脳が活性化してるんだな」と是非良い方に解釈してあげて下さい。

脳の functional MRI (fMRI) は調べてみたところ、何と日本の小川誠二という物理学者による発明でした。

ニューロンは、エネルギーをその中に糖や酸素などの形で蓄積できません。

神経が発火すると迅速にエネルギー補給が必要です。

血中のヘモグロビンから酸素が放出されますが、これにより

oxyhemoglobin が deoxyhemoglobin に変化します。

この違いを MRI で検出するのが fMRI なのです。

つまり Blood oxygenation level-dependent (BOLD) imaging が fMRI なのです。

これってノーベル賞級の発明だよなあと思いました。

9. アルツハイマーでは側頭葉内側の萎縮 (MTA) が診断的

アルツハイマーの画像診断では、側頭葉内側の局所的萎縮が診断的であり visual scale rating があります。

下記が MTA (medial temporal atrophy) の rating (ランク付け) です。

<http://www.radiologyassistant.nl/en/p43dbf6d16f98d/dementia-role-of-mri.html#i445b14a5e5f55>

(MTA: medial temporal atrophy の rating、ランク付け)

Hippocampal volumetry (海馬容量計測) はこれよりもより正確だそうです。しかし、automated hippocampal segmentation algorithms が開発されたものの日常臨床では簡単に使えないとのこと。

非定型的アルツハイマー、例えば後部大脳皮質の萎縮の場合は parietal region (頭頂葉) の評価が重要でこの visual rating scale も開発されました。

このような画像は、術者の視覚的分析だけでなく術者に頼らぬ (operator independent)、Statistical Parametric Mapping、Stereotactic Surface Projections のような客観的評価が必要であるというコンセンサスになりつつあります。

これにより解剖学的同定が可能ですが、それでもなお、エキスパートによる判定は必要だとのこと。

MRI はまた白質の hyperintensities, lacunes, microbleeds の検出にも役立ちます。Microbleeds は anti-amyloid trial でしばしば副作用として見られたので重要です。

10. 軽度認知症で髄液アミロイド  $\beta$ 、t-tau、p-tau の 3 つ陰性ならアルツハイマーはほぼ否定。

アルツハイマーの診断に、髄液バイオマーカーの中心は  $A\beta$  で脳皮質のアミロイド蓄積がわかります。髄液の total tau (t-tau) は神経変性の程度を示します。髄液の phosphorylated tau (p-tau) は neurofibrille の病的変化と関連します。

これら髄液のアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ )、t-tau、p-tau の 3 つが陰性ならアルツハイマーはほぼ否定できるのだそうです。

これらバイオマーカーは軽度認知症 (Mild Cognitive Impairment) の患者で、アルツハイマー発症の確認に感度、特異度ともに 85-90% だそうです。

病理解剖で、正常老人とアルツハイマーの老人で、アミロイド斑の数ははっきりした境界がありません。

アミロイド斑が沢山あっても認知症とは限りません。

ただ認知症患者で amyloid 沈着がなければアルツハイマーは否定できます。すなわち陰性的中率（陰性と判定された時に真に陰性である確率）が高いと言う事です。

### 1 1. 髄液中 neurogranin 上昇はアルツハイマーの急速悪化を起こす。

新たな髄液のバイオマーカーとして Amyloid  $\beta$  oligomer があります。

これは毒性のあるアミロイドでシナプス不全を起こします。

ただ髄液中に稀にしか見られず定量が難しいのですが、最近極めて敏感な計測方法が開発されたということです。

たぶんノーベル賞を受賞した島津製作所、田中耕一さんの、質量分析

（ソフトレーザー脱離イオン化法）のことではないかと思います。

蛋白を壊さないでイオン化して質量分析を行う手法です。

脳神経シナプスに見られる dendritic protein neurogranin も新たなマーカーで、記憶の長期維持に関係します。軽度認知症で neurogranin 上昇はアルツハイマー進行を示唆し急速な悪化を起こすそうです。

### 1 2. 日本でアルツハイマーの血中マーカーが開発された。

この 2016 年のアルツハイマー総説には書かれていませんが、2018 年 2 月 1 日に島津製作所と国立長寿医療研究センターから、アルツハイマーの髄液でなく血中マーカーが開発されたとの発表がありました。

島津製作所のホームページによると、脳 A $\beta$  蓄積がある人とない人では、血液中の APP669-711 とアミロイド  $\beta$  1-42 の比率が異なるということです。

これら二つのたんぱく質の比率がアルツハイマーの超早期発見のバイオマーカーになるのだそうです。

アミロイド  $\beta$  斑がある人を 90%以上の精度で識別できるということです。

「髄液を取りましょう」と言われたら、小生だって「いやなこった」と思いますが、血液なら問題ありません。大変大きなブレイクスルー (breakthrough) だと思います。

ただ SRL 社や BML 社のサイトで調べてみましたがまだ扱っていないようです。

日本、なかなかやるなと嬉しくなりました。

### 1 3. 認知症患者はマンネリ化した家庭環境でこそ QOL が高い。

認知症患者は見慣れた家庭環境 (predictable home environment) でこそ QOL が高いそうです。なるほどなあです。

認知症患者はできるだけマンネリ化した家庭環境に置けと言うのです。

認知症の老人と言うと、小生、シェークスピアの「リア王」を思い出します。リア王は3人の娘に遺産分けをするのですが上の二人は阿諛追従 (あゆついしょう) して王のご機嫌をとり遺産をもらいます。しかし末娘のコーディリアは「王を愛するだけで他に言う事は何もない」と告げリア王は激怒します。

しかし結局、王は上の二人の娘に裏切られて王宮を追い出され荒野をさまよい歩きます。コーディリアと再会しても最初、誰なのかわかりません。マンネリ化した環境を離れると認知症はますます進行するのです。最後、絞首刑となったコーディリアを抱いて絶叫しつつリア王は息絶えます。次々と息継ぐ間もない展開で、シェークスピアの凄さがよくわかる作品です。

### 1 4. ChE 拮抗薬は治療1年で改善多く、メマリーは中・重度認知症に使用。

認知症薬は次の4種類があります。

- cholinesterase inhibitors

donepezil (アリセプト)、

rivastigmine (イクセロン、リバスタッチ)、

galantamine (レミニール)、

- NMDA 受容体アンタゴニスト

Memantine (メマリー)

Cholinesterase inhibitors (アリセプト、イクセロン、リバスタッチ、レミニール) は治療開始最初の1年で認知能安定、ADL 改善が得られることが多いのだそうです。

Memantine (メマリー) は中等度から重度認知症に単独、あるいは cholinesterase inhibitors と併用されます。

ただ、小生、これらの薬剤がアルツハイマーに劇的に効いたという経験が一度もないのです。ご家族にお聞きしても「さあ・・・」と言う感じで、惰性で投薬を継続していることが多いです。

## 15. アミロイド抗体の aducanumab、5HT6 受容体拮抗の idalopirdine 効果あるかも。

現在、抗アミロイド治療薬が研究されています。ただ前述したようにいずれも期待外れでした。

ただ A $\beta$  の aggregated forms に対するヒト monoclonal antibody の aducanumab の中間報告では用量依存性のアミロイド減少と認知能・行動低下の遅延が見られたとのことです。

5-HT6 受容体拮抗薬の idalopirdine は donepezil (アリセプト) との併用で認知能向上に有意差があり Phase3 が進行中です。

またアルツハイマーの病理にインスリンシグナルが関与している可能性があり、長時間作用の経鼻インスリンのトライアルが行われています。

またパーキンソンで行われるような深部脳刺激が軽症アルツハイマーで limbic memory circuit をターゲットとして行われているそうです。

医用食 Axona は分画ココナッツオイル (caprylic triglyceride) ですが脳へのエネルギー供給を改善するとされます。

アルツハイマーでは脳で glucose 使用能力が低下しているとされ、血中のケトンレベルを増加し脳にエネルギー供給するとかいう理屈です。

2009 年発売されましたが利点は不明です。

また 11 種類のビタミン合剤がヨーロッパの一部、オーストラリア、中国で初期アルツハイマーに承認されています。

キニジン+dextromethorphan(メジコン、中枢性鎮咳薬)がアルツハイマーの情動調節障害 (pseudobulbar affect) や譫妄に、プラセボより有効とするトライアルがあります。

それでは The Lancet2016 年、アルツハイマー病総説、最重要点 15 の怒涛の反復です。

- ・アルツハイマー増悪因子は DM、肥満、精神・肉体的不活動、うつ、喫煙、低学歴、食事。
- ・アルツハイマー罹患率は血管リスク減少により低下している。
- ・タウ蛋白はアミロイド斑の結果ではなく、独立に神経変性起こす。
- ・遺伝性アルツハイマーの遺伝子 APOE4 はアミロイドの clearance を阻害。
- ・抗アミロイド抗体の効果は期待外れ、研究者はアミロイド仮説から距離を置き始めた。

- ・クライ電子顕微鏡でアミロイドや分解酵素の原子構造分かれば薬剤開発は進歩する。
  - ・アルツハイマー、自閉症で default mode network (DMN)領域が低代謝になる。
  - ・FDG-PET 正常ならアルツハイマーはほぼ否定できる。
  - ・アルツハイマーでは側頭葉内側の萎縮 (MTA) が診断的。
  - ・軽度認知症で髄液アミロイド  $\beta$ 、t-tau、p-tau の3つ陰性ならアルツハイマーはほぼ否定。
- 
- ・髄液中 neurogranin 上昇はアルツハイマーの急速悪化を起こす。
  - ・日本でアルツハイマーの「血中」マーカーが開発された。
  - ・認知症患者はマンネリ化した家庭環境でこそ QOL が高い。
  - ・ChE 拮抗薬は治療1年で改善多く、メモリーは中・重度認知症に使用。
  - ・アミロイド抗体の aducanumab、5HT6 受容体拮抗の idalopirdine 効果あるかも。