

アルツハイマー病に対する抗アミロイドβ受動免疫療法 (lecanemab, レケンビ®) The Lancet, Nov.30, 2024
「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2024.12

付けたり:スケベ呼ばわり、西伊豆の ALT、後部座席にウンコされた！、オリゴとホリ、
母のアルツハイマー症状、認知症のリア王、特攻隊の婆さん、長谷川のテスト、高齢者講習、コーラスラインの選抜、

Passive anti-amyloid β immunotherapy in Alzheimer's disease—opportunities and challenges
(Therapeutics)

著者

•Prof. Michael T Heneka

Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg

•Prof.David Morgan

Department of Translational Neuroscience, Michigan State University, USA

•Prof.Frank Jessen

Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Cologne, Germany

西伊豆健育会病院のある西伊豆町の高齢者人口は 53%で静岡県1位です。

これは当院が頑張っているためであると私たちは牽強付会しております。

最近、外来で抗認知症薬 lecanemab(レケンビ®, 200 mg/2ml 45777 円、500 mg/2ml 11 万 4443 円、
価格は 2024 現在)について時折聞かれるようになりました。レケンビ®って芋ケンビ®みたいな名前ですが、
小生恥ずかしながら勉強不足で答えられませんでした。

たまたま the Lancet, Nov.30, 2024 に「アルツハイマー病に対する抗アミロイドβ受動免疫療法」の総説が
掲載され、興味津々でまとめました。著者はルクセンブルグ、米国、ドイツの医師達です。

アルツハイマー病に対する抗アミロイドβ受動免疫療法 (lecanemab, レケンビ®) The Lancet, Nov.30, 2024
の最重要点は下記 9 点です。

- ① アルツハイマーは神経細胞「外」のアミロイドβ沈着と神経細胞「内」タウ神経原線維変化。
- ② APP→amyloid β monomer→β oligomer→β protofibril→β fibril。レケンビ®は下線に作用。
- ③ レケンビ®で ARIA (amyloid-related imaging abnormality) -E (浮腫)と H (出血) 起こる。
- ④ レケンビ®使用で APOE4 ホモ接合体は危険因子、40%で ARIAs 起こる。
- ⑤ レケンビ®使用は APOE4 ホモ接合体でないこと、抗凝固剤 (TPA 等) 使用していないこと。
- ⑥ Donanemab (国内未) は FDA 承認したが脳出血死亡 3 例。2 例は APOE4 ヘテロ接合体。
- ⑦ レケンビ®で CDR-SB (最大 18 点) で 0.45 減少 (HDS-R で 0.75 上昇)。自己評価なし。
- ⑧ レケンビ®導入基準はアルツハイマーで MMSE22-30、要 APOE4 検査。除外規定一覧。
- ⑨ 血漿p-tau217 は脳アミロイド診断確度 90%で髄液検査に匹敵。

一読してそう簡単に飛びつける薬ではないなと思いました。lecanemab(レケンビ®)はまだそれほど
安全が実証された薬剤でなく死亡例もあること、また投与の導入基準(inclusion criteria)が厳しく、
除外規定(exclusion criteria)も多いことに驚きました。
トライアルでも認知症患者の 3/4 位は除外されているのです。

またこの薬は「軽度」認知障害 (MCI: Mild Cognitive Impairment) か「軽度」認知症 (mild dementia) にしか使えませんし「抗凝固治療や凝固障害がある場合は不可」です。

また遺伝子「APOE4 陽性者も ARIAs (後述) を起こすので除外」です。投与前の「MRI は必須」で、例えば 4 つ以上の微小出血 (microbleeds)、脳表面 siderosis、脳内出血、脳皮質梗塞、1 つ以上のラクナ梗塞、重症白質病変などがあつたら除外です (詳細は 8 章参照)

これらがある場合に使用すると MRI 変化が起こることがあり ARIAs (amyloid-related imaging abnormalities) と名付けられました。

ARIA-E (edema) は FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) で高信号の血管外の液体貯留、ARIA-H (haemorrhage) は新たな微小出血、脳表面の siderosis です。

1. アルツハイマーは神経細胞「外」のアミロイド β 沈着と神経細胞「内」タウ神経原線維変化。

以前、救急外来で認知症のおばあさんが尿失禁していたのでおむつに替えようとしたところ「何をする！ このドスケベがっ！」と叩かれてしまいました。小生、スケベ呼ばわりされたのはこれが人生初めてです。そう言えば西伊豆に来ていた女性 ALT (assistant language teacher) 達も帰国する頃には日本のスラング (ださい、スケベ、エッチなど) をたくさん覚えて帰って行きました。

用例: 教頭先生はスケベだ。

現在、世界で 4400 万人がアルツハイマーに罹患しており 2050 年までに 3 倍に達すると言われます。

アルツハイマーの神経病理は神経細胞「外」のアミロイド β 沈着と、神経細胞「内」の過剰リン酸化タウ (hyperphosphorylated tau) 蛋白の神経原線維変化 (neurofibrillary tangles) 形成の二つです。

[Major pathological hallmarks of AD are amyloid plaques and... | Download Scientific Diagram](#)

この絵でアミロイドプラークはニューロン (神経細胞) の「外」、神経原線維変化はニューロンの「中」にあることに注意。

症状発生前に脳皮質の神経細胞の「外」にアミロイド β 凝集体 (amyloid β aggregates) すなわち neuritic plaque (老人性プラーク) が明らかな毒性無しに沈着します。この時期に続き炎症とタウ蛋白による神経原線維変化、つまり tauopathy (なんとニューロン同士で感染していく) が起こり神経変性、そしてついには認知症発症に至ります。

細胞外の fibrillar amyloid β peptides 沈着 (老人性プラーク) はアルツハイマー病の重要なターゲットでありアルツハイマー病の原因と思われます。Amyloid β は神経機能、構造に影響し一方、タウ蛋白の神経原線維変化 (neurofibrillary tau tangles 形成) は神経の過剰興奮、シナプス不全を起こします。小膠細胞 (microglia) は脳内を巡回し異常、損傷を監視し病原体等は捕食、排除する脳内の常在性自然免疫細胞 (resident innate immune cells) ですがこの免疫活性化を起こします。

アルツハイマーで神経細胞「外」のβアミロイドと並ぶもう一つの病理は、神経細胞「内」のタウ蛋白による神経原線維変化です。アミロイドβは神経細胞の「外」に沈着しますが、神経原線維変化は神経細胞「内」です。タウ蛋白は微小管(microtubule)を安定化させます。

微小管とは神経細胞(ニューロン)の中の細胞骨格の一部で複数の高圧電線のようなもので、細胞の形を保つだけでなく軸索や樹状突起へ神経伝達物質を送るレールとして機能します。

タウ蛋白は微小管を安定化させていますが、タウ蛋白が過剰リン酸化されてミトコンドリアの老廃物 lipofucin と接着して oligomer を作り神経原線維変化(neurofibrillary tau tangles)を作ると微小管が不安定になります。驚くことにただの蛋白なのに病原菌の如く他のニューロンに伝染していきまるでプリオンのように tauopathy と言います。

まとめますとアルツハイマーの病理は神経細胞「外」のアミロイドβ沈着と、神経細胞「内」タウ神経原線維変化の二つです。

2. APP→amyloid β monomer→β oligomer→β protofibril→β fibril。レケンビは下線に作用。

20代の頃、天竜川の奥の国保の病院にいたのですが、往診依頼があり気軽に自分の車で行ったところ認知症の肺炎患者だったので、後部座席に乗せて病院に戻りました。ところが降ろそうとしたところ何と大便失禁をしているではありませんか！それ以来、往診には必ず病院の車を使うことにしましたが、その後、小生の車は「動く便器」の異名をとり、つとに有名でした。

アミロイドβは36-43個のアミノ酸で普通、脳から排除され沈着しませんがアルツハイマーではこれが貯まります。アミロイドの代謝を簡単に説明します。下図をご覧ください。

[Figure 1, \[Amyloid-β fibrillation and neuronal damage...\]. - Alzheimer's Disease: Drug Discovery - NCBI Bookshelf](#)

(アミロイド代謝:APP→amyloid β monomer→β oligomer→β protofibril→β fibril)

まず APP(amyloid precursor protein)が細胞膜を貫通し(膜貫通性蛋白、transmembrane protein という)、これに対して酵素のβ secretaseとγ secretaseがAPPを膜の境界付近の2か所で切断するとその間にできるのが amyloid β monomer です。APPの遺伝子変異は家族性アルツハイマー病を起こします。

β monomer がいくつか集まって amyloid β oligomers(oligomer は monomer が結合した重合体)になり更に複数集まって amyloid β protofibrils になります。

Lecanemab(レケンビ)はこの amyloid β oligomers と amyloid β protofibrils をターゲットとします。

Amyloid β protofibrils は更に沢山凝集して amyloid β fibrils(フラーク)となりこれをターゲットとするのが aducanumab と donanemab です。

つまり APP から amyloid β monomer $\rightarrow$ β oligomer $\rightarrow$ β protofibril $\rightarrow$ β fibril の順で凝集が大きくなっていきます。

Lecanemab(レケンビ)がターゲットとするのは β oligomer と β protofibril です。

Oligo は少ないという意味です。学生の時、リンガフォンで現代ギリシャ語を 1 年間勉強してギリシャを旅行しました。

現代ギリシャ語で話しかけるととても喜んで「ミラーテ エリカ？ (ギリシャ語が話せるの?)」と聞かれ、小生の答えは常に「オーヒ(no)、リーゴ(a little、オリゴと同じ)」でした。

アテネでは自宅に誘われて食事を御馳走になったこともありました。

どうもありがとうは「エフハリスト・ポリ」でポリ($\pi o \lambda \lambda o i$)は無論「沢山」です。

アテネの市場で驚いたのはブドウに $\sigma \tau \alpha \phi \acute{\upsilon} \lambda o$ (staflo) と書いてあったことでした。

まとめますとアミロイドの代謝は APP(amyloid precursor protein) $\rightarrow$ amyloid β monomer $\rightarrow$ β oligomer $\rightarrow$ β protofibril $\rightarrow$ β fibril の順に大きくなります。Lecanemab(レケンビ)は β oligomer と β protofibril に作用します。

3. レケンビで ARIA (amyloid-related imaging abnormality) -E (浮腫) と H (出血) 起こる。

小生の母は晩年アルツハイマーでした。小生が、「母親が変だな」と最初思ったのは、妹の結婚式の時でした。昼間に結婚式を挙げたのですが、キャンドルサービスが終わったあとカーテンが開いたら「あれ、今、夜じゃなかったの」と母が言ったのです。時間軸が崩れはじめたのです。

また母は料理が大変上手だったのですが、料理の味がおかしくなっていました。

父の話によると晩年は毎夕、焼き鮭とトマトのスライスでした。

観念性失行 (言語優位半球の頭頂葉障害) で料理手順がわからなくなったのでしょうか。

やがて着衣失行 (右頭頂葉症状)、道順障害 (頭頂葉内側病変) も始まり近所へ外出すると

迷子になってしまいました。毎日、毎日家の中のトイレの場所を尋ねられる妻、父には誠に気の毒でした。

家内は子育ての真っ最中でした。子供は教えれば日々成長、賢くなっていきますが、認知症では、日々悪化するばかりです。

快方はもう望めず、特別養護老人ホーム入所を申し込みました。父は高校教員でしたが市役所の教え子が親身に手配してくれて 13 年ほど入所、最終的に植物状態となり肺炎で死亡しました。最期まで褥創ひとつできませんでした。施設の方々には今でも感謝しております。このような社会資源を利用できたことは本当にありがたかったです。それがなければ我が家も崩壊していたでしょう。ですから、今でも認知症患者のご家族には積極的に社会資源をフルに利用することをお勧めしています。患者も家族もお互いが楽になるのです。

以前、川柳で「ぐれてやる、よし、それならば呆けてやる」というのがありました。よっぽど恐ろしい。

脳への抗体侵入 (penetration) は困難でありかつ過剰な炎症が起こることからアルツハイマーに対する免疫療法は困難とされていました。しかし Solomon によりアミロイド β に対し抗体が有用の可能性があることが示され、

更に Schenk により amyloid precursor protein (APP) transgenic mice に対してワクチンによりアミロイド β 沈着を予防できたとする論文が鍵となりました。

しかしアミロイド β に対する「能動免疫」接種 (active vaccination: 患者自身の免疫系の賦活) は 6% で「劇症自己免疫反応」が発症し失敗に終わりました。この代替としてモノクローナル抗体投与による「受動免疫」が出現しました。しかしマウスで抗体でアミロイド斑を除去しようとしたところ微小出血が起こり、同じことはヒトでも MRI で観察され ARIAs (amyloid-related imaging abnormalities) と名付けられ、ARIA-E (edema)、ARIA-H (haemorrhage) と言います。

ARIA-E は FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) で高信号の血管外の液体貯留であり、ARIA-H は新たな微小出血、表面の siderosis です。

下図のような変化です。

[Illustration of serious symptomatic ARIA under lecanemab \(Clarity AD... | Download Scientific Diagram](#)

(レカナマブによる ARIAs。図の A は ARIA-E [浮腫]、B は ARIA-H [出血] でいずれも APOE- ϵ 4 遺伝子がある患者です)

ARIAs は lecanemab (レケンビ) でも問題になります。

たいてい ARIAs は治療最初の数か月で起こります。ARIA-E (浮腫) は 8 割で消失しますが ARIA-H (出血) は消失しません。

ガイドラインでは抗体使用に ARIAs のモニターを行い、症例によっては治療中止します。

ただ ARIAs は Alzheimer の自然歴でも見られ amyloid angiopathy と関連する炎症で見られます。

なお脳出血で脳表に指を広げたような出血がある時は amyloid angiopathy を考えます。

Amyloid angiopathy は脳出血発症が年率 9% と非常に高くその診断は重要です。詳細は下記をご覧ください。

[conference_2019_02.pdf](#)

(脳出血、Series The Lancet, Oct.6, 2018, 西伊豆早朝カンファ)

まとめますとレケンビで ARIA (amyloid-related imaging abnormality) -E (浮腫) と H (出血) 起こることがあり場合によっては中止が必要です。

4. レケンビ使用で APOE4 ホモ接合体は危険因子、40% で ARIAs 起こる。

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。認知症となったリア王はコーデリアと再会しても最初、誰なのかわかりません。

マン初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。

ARIAs の主リスク因子は APOE4 alleles (対立遺伝子: 母と父からもらう遺伝子) で alleles (対立遺伝子) が $\epsilon 4 / \epsilon 4$ で両方とも同じホモ接合体 (homozygotes) の場合 40% で ARIAs が見られます。

ですから APOE4 alleles ではレケンビは禁忌です。

APOE4 検査は SRL 社や BML 社では見当たりません。下記のサ仆を見つけました。

[APOE 遺伝子検査・認知症のリスクを知って予防しましょう | 健康診断・人間ドック | さくら病院](#)

ARIA-E で症候性なのは9%であり APOE4のホモ接合体に見られ、主訴はめまい、混迷、頭痛などでした。抗体投与中止でこれらの症状は消失しますがまれに痙攣が報告されています。

また APOE4 は脳震盪が悪化する遺伝子でもあり Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele (対立遺伝子)があると脳震盪リスクは3倍になります。

まとめますとレケンビ使用で APOE4 alleles ホモ接合体は危険因子であり 40% で ARIAs が起こります。

5. レケンビ使用は APOE4 ホモ接合体でないこと、抗凝固剤 (TPA 等) 使用していないこと。

以前、海岸の集落から 80 代の仲良し婆さんがいつも二人で小生の外来に来ていました。

1 人は独居、1 人は 90 歳過ぎの爺さんと 2 人暮らしです。

いつも、この爺さんが車に婆さん 2 人を乗せて病院にやって来るのです。

途中、爺さんが「今日はどこへ行くんだっけ？」と尋ね「西伊豆健育会病院じゃあ！」と言うと

「ああ、そうだ、そうだ」と納得します。ところが 10 分程経つとまたぞろ「今日はどこへ行くんだっけ？」と尋ねると言うのです。

独居の婆さんは当院に来る時は、朝いつも仏壇で「どうか無事に帰って来られますように」とお祈りして特攻隊のように決死の覚悟で車に乗ると言うのです。

「病院の無料バスで来たらどうですか？」と言っても「いや、相手に悪くて言えない」との返事です。

2, 3 年して爺さんは亡くなり、その妻の婆さんもやがて認知症となり施設に入所されました。2 カ月前、この婆さんが肺炎で入院され、会ったところ小生の顔と名前を憶えていました。

連れて来られていた婆さんは今も外来に通院されています。ご安心下さい。

アルツハイマーで能動免疫(ワクチン接種)が失敗して受動免疫治療(抗体投与)となりアミロイド β monomer に結合する第1世代の抗体(bapineuzumab、solanezumab)が開発されたのですが効果は乏しかったのです。しかし第2世代の抗アミロイド β 抗体は有用でありいずれも PET scan で脳内アミロイド β が減少しアルツハイマーのバイオマーカーも減少しました。

まず第2世代抗体の aducanumab (アミロイド β fibril に対する抗体)が EMERGE、ENGAGE の2つの18カ月のトライアルで試されましたが効果がなく中止されました。

2021年に aducanumab は FDA により認可はされましたが2024年 Biogen は開発製造中止を発表して終焉を迎えました。

一方、lecanemab(レケンビ®, 200mg /2ml, 500mg/5ml, エーザイ)は amyloid β oligomer と protofibrils に 対するヒトモノクローナル抗体で安全性は高く、Initial phase 2b、18カ月投与で認知脳低下を遅らせ脳内アミロイド β 沈着を減らしました。

CLARITY AD Phase 3 study で lecanemab 10mg/kg、2週毎投与で認知症進行を有意に遅らせ、その他のパラメーター改善も見られました。

Amyloid β -PET も減少、脊髄液の amyloid β 1-42、total tau、p-tau181、neurogranin も減少しました。ただし amyloid β 1-40 と neurofilament light には効果がありませんでした。血漿 amyloid β 42/40 比上昇、血漿 p-tau181 減少、glial fibrillary acidic protein 減少が見られ血漿 neurofilament は減少しました。

しかし ARIA-E(浮腫)は13%で見られ、3%は症候性の ARIA-E でした。ARIA-E はほとんど治療の最初3カ月内で見られ4カ月以内に軽減しました。

一方、ARIA-H(出血)は lecanemab 群で17%、プラセボ群で9%見られ、大出血(macrohaemorrhage)は lecanemab 群で5人、プラセボ群で1人見られました。

CLARITY AD トライアル終了後の open-label extension (薬品名を知っている状態で試験を続けること)で治療関連死は4例ありそのうち「2例は脳出血」でした。

普通 random trial では医師も患者も薬剤名が分かりませんが、トライアル終了して open-label extension (オープンラベル延長試験)での投与になると薬剤名が分かります。

脳出血の1人は79歳、「APOE4-ホモ接合体」の女性でプラセボグループでしたが、lecanemab の open-label study で静注3回目に痙攣をおこし MRI では多巣性の浮腫、微小出血増加を認め5日目に死亡しました。剖検で重症の脳 amyloid angiopathy-inflammation によると結論されました。

脳出血のもう1人は65歳 APOE4-ホモ接合体の女性で急性脳卒中に「TPA (tissue plasminogen activator)」を投与され脳実質の多巣性出血を起こし3日目に死亡しました。

すなわち大出血は依然として懸念事項であり抗アミロイド免疫治療中の TPA 使用では注意深いモニターが必要です。

2023 年 7 月現在、lecanemab は軽度認知障害 (MCI: mild cognitive impairment)、軽度認知症 (mild dementia) の段階での使用が FDA に認可されました。一方、the European Medicines Agency (EMA) では 2024 年 7 月には lecanemab に否定的でしたが、11 月 14 日に最終決定が行われ「lecanemab を脳 amyloid が確認された APOE4 の non-carrier またはヘテロ接合体 (heterozygotes) で承認」しました。2024 年 11 月 14 日の EMA 最終決定は下記の通りです。

The European Medicines Agency (EMA) issued a positive opinion for lecanemab on November 14, 2024. This means that the EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommended granting a marketing authorization for lecanemab for the treatment of early Alzheimer's disease in patients who are apolipoprotein E4 (ApoE4) non-carriers or heterozygotes with confirmed amyloid pathology.

The final decision by the European Commission is expected within 67 days of the CHMP's positive opinion.

lecanemab は現在、米国、日本、中国、韓国、イスラエル、United Arab Emirates, 英国で認可されましたが、APOE4 homozygotes、抗凝固剤 (anticoagulants) 使用者は除きます。オーストラリアは反対しました。現在 lecanemab はアルツハイマー優性遺伝のネットワーク内でトライアルが行われています。

まとめますとレケンビ®使用は APOE4 ホモ接合体では不可、また抗凝固剤 (TPA 等) を使用してる場合も使用できません。

6. Donanemab(国内未)は FDA 承認したが脳出血死亡 3 例。2 例は APOE4 ヘテロ接合体。

アミロイドに対する抗体として lecanemab(レケンビ®)に加えて donanemab(国内未)も有用です。

donanemab は老人斑 (plaques) 内にある truncated form of amyloid β (N-terminal pyroglutamate amyloid β) をターゲットとするヒトモノクローナル抗体です。

アミロイド β 沈着除去には donanemab 10 mg/kg が必要で用量依存性です。

Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale(iARDS)の減少スピードの遅延が見られ、認知、臨床エンドポイントに有意に効果がありました。

参加者の 68%でアミロイド β 陰性となりましたが tau-PET には有意な変化はありませんでした。TRAILBLAZER-ALZ2 トライアルでは参加者を tau-PET から低、中、高に分け、低、中の群で iARDS 低下の遅延が見られました。Tau-PET が高い群では CDR-SB は donanemab とプラセボで有意な差がありました。

しかし副作用では、注入関連の反応が 9%でみられプラセボ群では 0.5%でした。

また重症 ARIA 群で 3 例の死亡がありました。

1 例目は docanemab 700 mg の 3 回目投与 10 日後に混迷 (confusion)、不穏 (agitation)、言語障害を起こし CT で右亜急性脳卒中、右血管性浮腫、6 日後にはクモ膜下出血を起こし dexamethasone 投与、14 日後に死亡しました。

2 例目は 700 mg の 2 回目投与後、症候性の ARIA-E (浮腫)、25 日目に ARIA-E 増強、ARIA-H (出血)、更に脳出血を起こし 3 日後死亡しました。

3 例目は 700 mg の 3 回目投与後、無症候性の ARIA-E (浮腫)、ARIA-H (出血)、ARIA-H 消退後 1400 mg 3 回目投与後、混迷、吐き気、嘔吐、dexamethasone が投与されましたが 20 日後に死亡しました。

上記の 3 人とも抗凝固剤や抗血小板剤投与はなく、2 人は APOE4 ヘテロ接合体でした。

Phase 2 TRAILBLAZER ALZ トライアルでは donanemab は FDA に承認を拒否されましたが Phase 3 では軽度認知障害に対して FDA の承認を得ました。しかし EMA にはまだ承認されていません。2024 年 10 月英国でアルツハイマーに承認されました。ただし APOE4 ホモ接合体を除きます。

まとめますと donanemab (国内未) は FDA は承認しましたが脳出血死亡 3 例の報告があり、その 2 例は APOE4 ヘテロ接合体です。

7. レケンビで CDR-SB (最大 18 点) で 0.45 点減少 (HDS-R で 0.75 点上昇)。自己評価なし。

長谷川のテストと言えば「後で聞きますから桜、猫、電車を覚えておいて下さいね」と言いながら聞くのを忘れてたりするよなと思います。

西伊豆の老人に野菜の名前を聞くとびっくりするくらい色々出てきます。

大根にもいろいろ品種があるのだそうで、青首大根、白首大根、丸大根、二十日大根、葉大根といろいろな品種名を並べる爺さんもいます。

昨日 87 歳の婆さんが車の高齢者講習の認知機能検査を受けてなんと満点だったと言うのです。一体どんな内容なのかお聞きしたところ 16 枚の絵 (tentウムシ、ライオン、タケノコ、フライパン等) が出て来て、4 枚ずつ 1 分間毎見せられます。その後別の検査をやった後で、16 枚の絵の内容を全て思い出して書けと言うものだそうです。

いったいどうやって覚えたのかお聞きしたところ、tentウムシ、ライオン、タケノコ、フライパンなら頭文字のテラタフと覚えたと言うのです。小生、全く自信がありません。

Lecanemab (レケンビ) や donanemab の薬の効果量 (effect size) は CDR-SB (clinical dementia rating scale, sum of boxes) という認知症尺度で評価されています。

CDR-SB とは下記のような認知症尺度です。

[臨床的認知症尺度 \(Clinical Dementia Rating: CDR\)](#) | ナース専科

このスコアと認知症のステージは、次のとおりです。

- 0～4.5: MCI (軽度認知障害)、
- 4.6～9.5: 軽度認知症、
- 9.6～16: 中等度認知症、
- 16 超: 高度認知症。
- 18 点が完全認知症

CDR-SB は正常者が 0 点、完全な認知症が 18 点なのですが、lecanemab (レケンビ, CLARITY AD トライアル) で 0.45 点減少、donanemab (TRAILBLAZER-ALZ トライアル) で 0.7 点減少を改善としているのです。

この効果量が果たして妥当なものであるかは難しい (challenging) し
判断のゴール「スタンダード」はありません。

米国の National Alzheimer's Coordinating Center multicenter memory clinic data set によると
CDR-SB の有意な改善は軽度認知障害 (MCI, mild cognitive impairment) で 0.9 点、軽度認知症 (mild dementia) で 1.63 点としています。

CDR-SB を長谷川 (HDS-R) で言うと 18 点満点を 30 点満点に換算するので CDR-SB 0.98 点は 1.63 点程度、CDR-SB 1.63 点は 2.71 点の改善です。Lecanemab は CDR-SB 0.45 点減少ですから長谷川テストで言うと 0.75 点上昇で、「これって誤差範囲の程度じゃね」とも思えます。

Dickson らは CDR-SB の点数そのものをカウントするのではなく目標 CDR-SB 点に到達するまでの期間をプラセボと比較することにより評価しました。Donanemab は 5.2 カ月でした。
別の方法として CDR-SB が 0.5-1.0 からより重症の 1-2 に移行するまでのリスク減少 (risk reduction) があります。Lecanemab のハザード比 (hazard ratio) は 0.69、donanemab は 0.63 でした。

また現在、認知症患者の評価は観察者と医師のみで行われており、当然でしょうが患者の自己評価はありません。

まとめますとレケンビの効果は CDR-SB (最大 18 点) で 0.45 点減少としていますが HDS-R (長谷川テスト) で換算すると 0.75 点上昇程度です。

8. レケンビ導入基準はアルツハイマーで MMSE22-30、要 APOE4 検査。除外規定一覧。

コーララインという映画があつて映画の中でダンサーのオーディションが行われました。

大勢の若者達が集まりダンスを審査員の前で踊った後、次々と名前が呼ばれ大喜びで前に出ます。
ところが「今呼ばれた方は失格です。お帰り下さい」とアナウンスがあるので。

スクリーニング失敗率(screen failure rate)は臨床試験でスクリーニング段階を通過できなかった被験者の割合のことです。

Aducanumab の EMERGE、ENGAGE トライアルで 75%、CLARITY トライアルで 70%、TRAILBLAZER-ALZ2 トライアルで 79% でした。実に 3/4 位は通過できなかったのです。

これは認知症の程度がひどすぎたり良すぎる、アミロイド β や tau 値が多過ぎたりすることによります。

すべてのトライアルに MRI 画像に基づく除外規定(exclusion criteria)があります。

例えば 4 つ以上の微小出血(microbleeds)、脳表面 siderosis、脳内出血、脳皮質梗塞、1 つ以上のラクナ梗塞、重症白質病変などです。また抗凝固剤使用者(TPA 等)も除外されました。

Mayo study で軽度認知障害(MCI)または軽度認知症の 237 人のボランティアで lecanemab (レケンビ) 投与に当り参加基準(inclusion criteria)を満たしたのが 112 人(47%)、これから除外規定(exclusion criteria)を適用するとわずか 19 人(8%)しか残りませんでした。

【Lecanemab の導入基準:inclusion criteria】

Lecanemab の使用はアルツハイマーの軽度認知障害(MCI)か軽度認知症(mild dementia)で MMSE22-30 とします。APOE4 検査を推奨します。

以下に Lecanemab の除外クライテリアを挙げます。

【lecanemab 使用の除外クライテリア】

- ・認知症に影響を及ぼす他の内科、神経科、精神科疾患がある。
- ・最近の脳卒中歴、過去 12 カ月内の TIA 既往。
- ・痙攣の既往。
- ・出血性疾患
- ・免疫疾患既往
- ・現在、抗体、免疫グロブリン、免疫抑制療法、不安定な内科疾患がある。
- ・治療理解に影響するような精神疾患がある。

【lecanemab の MRI 除外クライテリア】

- ・4 つ以上の脳小出血(<10mm)
- ・1 個の大出血(>10mm)
- ・脳表面 siderosis
- ・血管性浮腫
- ・2 個以上のラクナ梗塞、主脳血管領域の脳卒中
- ・脳皮質下の高信号
- ・amyloid β 関連血管炎
- ・cerebral amyloid angiopathy related inflammation

【その他の除外クライテリア】

- ・抗凝固薬、TPA の使用
- ・BMI < 17 または BMI > 35

またトライアルは米国、カナダ、EU、UK、オーストラリア、日本、韓国、中国で行われ、南米やアフリカでは行われていません。また白人や非ヒスパニック系が多く人種に偏りがあります。

また MRI での除外規定を厳格に守り抗凝固薬使用者、凝固異常のある患者に使用しないことが重要です。

また APOE 検査を行い ARIA リスク者 (APOE homozygotes) を除外しなければなりません。

また 認知症の中等-重症患者に使用しません。MMSE22-30 点です。

ただ患者が中等症以上になり治療を中止するかは患者やその関係者が決定します。

またバイオマーカー測定も考慮すると専門家受診までの待ち時間は英国で 2023 年で 56 カ月、2029 年には 129 カ月になるということです。ドイツでは 5 カ月、フランスでは 19 カ月、米国で 18.6 カ月です。現在の治療キャパシティは不十分です。アルツハイマーは進行性であり待ち時間は 6 カ月を超えるべきではありません。今後 digital cognitive testing や、髄液でなく血液検査によるバイオマーカー検査が必要です。

まとめますと レケンビ導入基準はアルツハイマーで MMSE22-30、要 APOE4 検査です。

除外規定一覧を掲げます。

9. 血漿p-tau217 は脳アミロイド診断確度 90%で髄液検査に匹敵。

朗報ですが 最近数年で血漿 p-tau217 は脳アミロイド診断確度 (accuracy) 90%であり、FDA で承認されている CSF 検査に匹敵します。P-tau217 により診断の待ち時間減少、脊髄液穿刺の合併症や全体のコスト低減が期待できます。

まとめますと 血漿p-tau217 は脳アミロイド診断確度 90%で髄液検査に匹敵します。

それでは「アルツハイマー病に対する抗アミロイド β 受動免疫療法 (lecanemab, レケンビ) The Lancet, Nov.30, 2024」の最重要点 9 点の怒涛の反復です！

- ① アルツハイマーは神経細胞「外」のアミロイド β 沈着と神経細胞「内」タウ神経原線維変化。
- ② APP→amyloid β monomer→ β oligomer→ β protofibril→ β fibril。レケンビは下線に作用。
- ③ レケンビで ARIA (amyloid-related imaging abnormality) -E (浮腫) と H (出血) 起こる。
- ④ レケンビ使用で APOE4 ホモ接合体は危険因子、40%で ARIAs 起こる。
- ⑤ レケンビ使用は APOE4 ホモ接合体でないこと、抗凝固剤 (TPA 等) 使用していないこと。
- ⑥ Donanemab (国内未) は FDA 承認したが脳出血死亡 3 例。2 例は APOE4 ヘテロ接合体。
- ⑦ レケンビで CDR-SB (最大 18 点) で 0.45 減少 (HDS-R で 0.75 上昇)。自己評価なし。
- ⑧ レケンビ導入基準はアルツハイマーで MMSE22-30、要 APOE4 検査。除外規定一覧。
- ⑨ 血漿p-tau217 は脳アミロイド診断確度 90%で髄液検査に匹敵。