

- in Type 2 Diabetes : A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care*, 2012. **35**(6) : p. 1364-1379
- 2) Inzucchi, S, et al. : Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012. **55**(6) : p. 1577-1596
  - 3) Gerstein, HC, et al. : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. **358**(24) : p. 2545-2559
  - 4) Patel, A, et al. : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. **358**(24) : p. 2560-2572
  - 5) Duckworth, W, et al. : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009. **360**(2) : p. 129-139
  - 6) Zoungas, S, et al. : Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *New England Journal of Medicine*, 2010. **363**(15) : p. 1410-1418

### No. 3

#### アルツハイマー病の発症前診断に向けて

#### Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease

老年病学講座 :

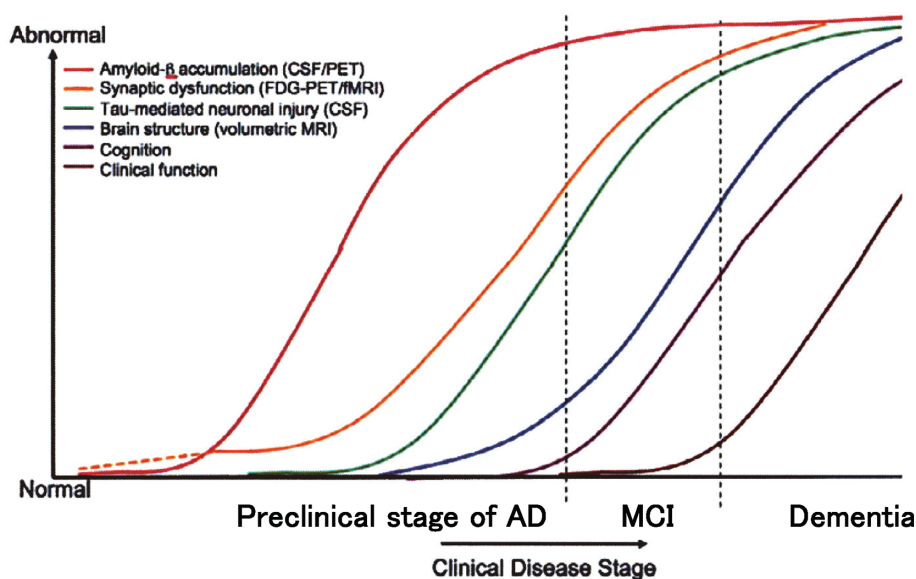
櫻井 博文、羽生 春夫、岩本 俊彦  
Hirofumi SAKURAI, Haruo HANYU, Toshihiko IWAMOTO

2011年に米国NIA/AA (the National Institute on Aging/Alzheimer's Association) からアルツハイマー病(AD)の新たな診断基準が発表された。AD脳の病理変化は発症の数年前から始まり、最初にアミロイドβ蛋白(Aβ)を主成分とする老人斑が脳に沈着し、続いてリン酸化タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化が出現して、シナプス障害、神経細胞が変性・脱落して脳機能の低下がおこる(図1)。

記憶を司る海馬・側頭葉から病変が起こるため、症状として記憶障害(もの忘れ)から始まって全般的な認知障害へ進行してゆく。

軽度認知障害(mild cognitive impairment : MCI)は認知症の前駆状態と考えられ、追跡研究では年間約10~15%がADを含む認知症へ進行する。

新たな診断基準では、Dementia due to AD1)、MCI due to AD2)、preclinical stage of AD3)の3つのstageに分けて診断基準が提唱された。Dementia due to ADの診断では、従来の記憶障害を含む認知機能低下、側頭・頭頂葉の萎縮、側頭頭頂皮質での糖代謝低下に加えて、バイオマーカーを重視したことが特筆される。脳のアミロイド蓄積のマーカーとして髄液Aβ42の低下とアミロイド Positron Emission Tomography (PET) 陽性を挙げ、神経細胞変性・障害のマーカーとして髄液総タウ/リン酸化タウの増



CSF: cerebrospinal fluid, FDG-PET: fluorodeoxyglucose PET, fMRI: functional MRI

図1 アルツハイマー病の進行とバイオマーカー 文献3より引用改変

加を推奨している。現時点では研究目的で、臨床でのルーチン使用は勧めていない。MCI due to ADの診断での認知機能評価では、神経心理検査で教育歴を考慮した年齢平均を1~1.5 SD 下回り、経時的な評価の重要性を指摘しているが、同様にバイオマーカーを重視している。

さらに、preclinical stage of ADは、現在は認知機能が正常であるがMCIやAD dementiaへ進展するリスクの高い群で、アミロイドPETやバイオマーカーの所見より研究目的で診断する。

2005年から米国で始まったUS-ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)の研究成果によって画像診断マーカー、生化学的バイオマーカーの有用性が実証されて、診断基準に組み込まれたことは画期的である。米国に続いて2008年より日本でもJ-ADNIが始まり、全国38施設で共同研究が始まり、全国で一、二位の認知症患者数を誇る当院も参加施設に選ばれている。バイオマーカーは、現在では研究目的で使用されるが、ADの早期診断・発症前診

断の確立によって根本的治療法の開発が期待されている。

## 文 献

- 1) McKhann GM et al : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 263, 2011
- 2) Albert MS et al : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 270, 2011
- 3) Sperling RA et al : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 280, 2011