

2024年11月21日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 簡便な認知症サインと質問セットによる アルツハイマー病のスクリーニング法の確立 ーレカネマブの適応判断にも利用可能ー

このたび、慶應義塾大学病院メモリーセンター長の伊東大介特任教授らを中心とした慶應義塾大学病院メモリーセンターのメンバーと済生会横浜市東部病院脳血管神経内科の伊達悠岳からなる研究チームは、認知症患者の臨床的徴候“head-turning sign (HTS)”と“-News, Consciousness, and Pleasure simple screening questionnaires for dementia (Neucop-Q)-”と名付けられた簡単な質問セット（病識：consciousness (C)、楽しみ：pleasure (P)、ニュース：news (N)) で、脳内のアルツハイマー病病理を予測できることを発表しました。

施設でも施行可能な診察法で、アルツハイマー病疾患治療薬の適応のある認知症や軽度認知障害を効率的にスクリーニングできる可能性を示しました。

本研究成果は2024年11月21日、国際医学雑誌 *Alzheimer's Research & Therapy*（オンライン版）に掲載されました。

### 1. 研究の背景

「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」の予想では、65歳以上の認知症患者数は、2025年には約675万人（5人に1人以上）になると予測されています。また、認知症患者1人に対して平均3人の介護人が必要とされ、将来1,000万人以上が介護に関わる必要があると予想されています。認知症への対応は、医療、福祉に限られた問題ではなく、我が国の行政・政策の重要課題でもあります。

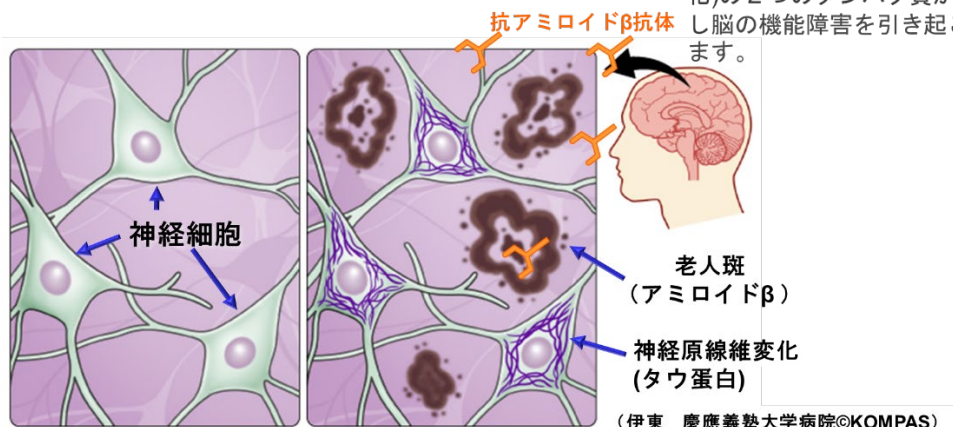
アルツハイマー病（注1）は、脳内のアミロイドβとそれに続くタウ蛋白の異常な蓄積により引き起こされ、その結果、脳内の神経変性が起こり認知機能障害に至ります。

2023年末、アルツハイマー病（AD）の疾患修飾薬抗アミロイド抗体レカネマブ（注2）が正式承認されアルツハイマー病の医療はまさに大きな転換期といえます。本薬剤は、日常生活の質の低下を抑制できた初めての抗アミロイド抗体薬ですが、現時点ではその適応は軽度認知障害と軽症アルツハイマー病のみに限定されています。したがって、より早期の認知障害を効率よく発見する必要性があります。

・老人斑 (senile plaque)  
アミロイドβが主たる構成成分

・アルツハイマー神経原線維変化 (neurofibrillary tangle)  
タウの異常リン酸化と蓄積

【図1】アルツハイマー病の脳にはアミロイドβの細胞外蓄積(老人斑)とリン酸化タウの神経細胞内蓄積(神経原線維変化)の2つのタンパク質が蓄積し脳の機能障害を引き起こします。



アルツハイマー病の臨床診断は、神経心理検査、頭部 MRI 検査、脳血流検査などでアルツハイマー病が疑われ、次にアミロイド PET 検査や脳脊髄液検査を行うことで確定診断に至ります。いずれも、専門医、設備の整った施設を必要とし、高価であったり、侵襲が高かったりするため簡便に診断できるものではありません。したがって、診断された際には病気がすでに進んでおり、抗アミロイド抗体の適応がなくなってしまうケースが多数報告されております。

## 2. 主要な研究成果

研究チームは、アルツハイマー病を含むさまざまな認知症の人と健常ボランティアの協力者を対象として、アミロイド/タウPETと血漿中アルツハイマー病バイオマーカーを測定するとともに、認知症サインhead-turning sign (HTS)”と“Neucop-Q (<https://www.neucop-q.site/>) ”(参考文献1)と名付けられた簡単な質問セット「病識：consciousness (C)、楽しみ：pleasure (P)、ニュース：news (N)」を検証しました。

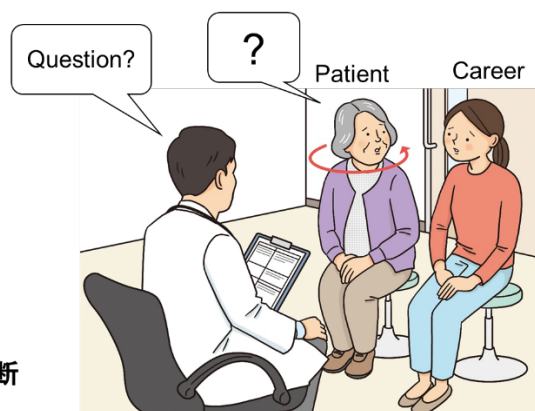
### 問診時 head-turning sign (HTS)

(振り返り動作：医師の質問に直接答えようとせず、となりにいる家族など同伴者の方を振り返って手助けを求めること)

- あり (positive)
- なし (negative)

### Head-turning sign (HTS)

振り返り動作：医師の質問に直接答えようとせず、となりにいる家族など同伴者の方を振り返って手助けを求めること



【図2】問診時の認知症サインによる診断 head-turning signのイメージ

## 質問 Neucop-Q

1. 現在、困っていることはありますか？

- なし、もしくは物忘れはあるが年のせいであり、困ってはいない。  
◇ 認知機能障害（記憶、遂行機能、理解判断力、見当識）に病識がない。  
(impaired)
- ある。  
◇ 認知機能障害（記憶、遂行機能、理解判断力、見当識）に病識があり、困っている (normal)

2. 現在楽しみはありますか？

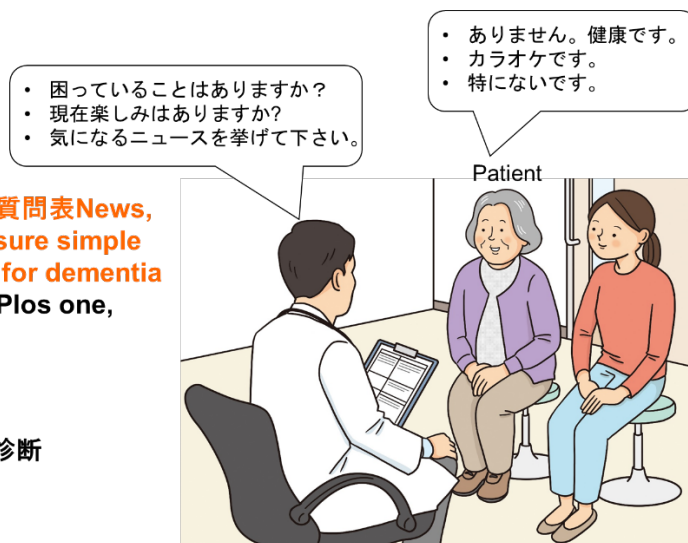
- ない、もしくは正しくない回答。 (impaired)  
◇ 例えば、1年以上やっていないゴルフや手芸の趣味について話すなど。
- 具体的な回答。 (normal)

3. 最近（3か月以内）気になるニュースを挙げて下さい。（公共性があるニュース。政治、社会、芸能、スポーツなど。）

- なし、もしくは正しくない回答。  
◇ 3か月以上前のニュースや内具体性が伴わない回答。 (impaired)
- 具体的な回答。  
◇ 例：先月〇〇大臣が辞任した、先週〇〇県で大雨があった、など。 (normal)

認知症簡易スクリーニング質問表News, Consciousness, and Pleasure simple screening questionnaires for dementia (Neucop-Q) (Daté Y. et al. Plos one, 2020)

【図3】問診による認知症診断  
Neucop-Qのイメージ



## 結果

- HTS positive (pos)、C impaired (imp) とN impの対象者は、アミロイドβ病態を示す血漿バイオマーカー（リン酸化タウ）がそれぞれ43.5%、20.9%、32.1%上昇し、強い関連を示しました。
- アミロイドPET陽性を予測するHTS陽性（HTSpos）の特異度と陽性適中率（PPV）が最も高い値を示しました（アミロイドPET：それぞれ93.0%と87.0%）。
- 病識なし（Cimp）とニュースの記憶なし（Nimp）は、アミロイドPETが陽性であることの予測において、最も高い陰性的中率を示しました（75.0%と72.5%）。
- neucop-qの質問の組み合わせでは、病識なし、楽しみあり、ニュースの記憶なし

(Cimp/Pnor/Nimp) の被験者は、血漿バイオマーカーが35.2%上昇し、アミロイドPET陽性を予測する特異度とPPVが最も高値でした(97.2%と83.3%)。

- ▶ 楽しみなし(Pimp)は、アルツハイマー病以外の認知症(非アルツハイマー病タウ陽性)の予測に高い特異性を示しました(85.4%)。
- ▶ アミロイドPETによるアミロイドβの蓄積の度合いは、HTSpos、Cimp、Nimp、Cimp/Pnor/Nimpではそれぞれ2.88、1.78、2.36、3.06倍増加していました。

神経心理検査を加味するとHTSposとCimp/Pnor/Nimpの方のそれぞれ87%、83.3%がアミロイドPET陽性でレカネマブの適応でありました。

結論として、HTSpos、Cimp、Nimpを持つ患者さんはアルツハイマー病およびアルツハイマー病による軽度認知障害が強く疑われ、Pimpは非アルツハイマー病認知症における関連を有していました。

### 3. 今後の展望

疾患修飾薬レカネマブの正式承認もあり、アルツハイマー病に対する早期発見、早期治療介入の重要性が認識されています。

本研究により、極めて簡便な診察法、HTSとNeucop-Qは、医療機関のみならず、介護施設、家庭でも可能でありアルツハイマー病の強力な第一選択スクリーニングとして役立つ可能性があることが示されました。

### 4. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)医療研究開発革新基盤創成事業産医連携拠点による新たな認知症の創薬標的創出、JSPS 科研費 JP16H06277 の支援を受けて行われました。

### 5. 論文

英文タイトル: Can the clinical sign “head-turning sign” and simple questions in “Neucop-Q” predict amyloid β pathology?

タイトル和訳: 臨床的徴候“head-turning sign”と“Neucop-Q”による簡単な質問でアミロイドβ病理を予測できるか?

著者名: 伊達悠岳、文鐘玉、高畑圭輔、百田友紀、窪田真人、岩渕雄、手塚俊樹、田渕肇、関守信、山本保天、色本涼、三村悠、上田亮、星野貴行、黒瀬心、下濱祥、鈴木菜摘、森本綾香、星野結花、陣崎雅弘、三村将、伊東大介

掲載誌: *Alzheimer's Research & Therapy* (オンライン版)

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01605-6>

#### **【参考文献】**

1. タイトル: Date Y, Sugiyama D, Tabuchi H, Saito N, Konishi M, Eguchi Y, et al. The utility of simple questions to evaluate cognitive impairment.  
掲載誌: PLoS One. 2020;15(5):e0233225.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233225>

## 【用語解説】

- (注1) アルツハイマー病 (Alzheimer disease) : 本疾患は、ドイツの精神医学者 Alois Alzheimer (1864~1915) により 1906 年に初めて報告された神経疾患で、認知症全体の約半分を占めるきわめて頻度の高い神経難病です。記憶障害で発症し、見当識障害、実行機能の障害、理解判断力の低下などが出現する進行性の神経変性疾患です。アルツハイマー病患者の脳内では、病因物質であるアミロイドベータとタウの蓄積に伴い神経細胞が死ぬことで、症状が発現すると考えられています。脳内のアミロイドベータの蓄積を取り除くのがレカネマブです。
- (注2) 疾患修飾薬 : 2023 年 12 月に、わが国で上市された画期的な認知症治療薬レカネマブ (商品名レケンビ)。これまでの薬と違って認知症の原因となる脳内に溜まったアミロイドβとよばれるタンパク質を除去することによって症状の進行を直接抑制する効果が期待出来ます。「アルツハイマー病による軽度認知障害 (MCI)」と「アルツハイマー病による軽度の認知症」の方が対象となります。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学病院 メモリーセンター

伊東 大介 (いとう だいすけ)

TEL : 03-3353-1211 E-mail : dito@keio.jp

<https://keio-memory-clinic.com/>

### 【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 飯塚・岸

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp