

10
2017
Vol.28

老年精神 医学雑誌

Japanese Journal of Geriatric Psychiatry

巻頭言／古橋淳夫

**特集／わが国で行われている認知症に対する
多施設共同調査・研究 Up to date**

基礎講座／老年精神科専門医のための
臨床神経病理学⑦

連載／わが国の認知症施策の未来⑩



株式会社 ワールドプランニング

特集

わが国で行われている認知症に対する多施設共同調査・研究 Up to date



オレンジレジストリ

— MCI レジストリを中心として —

櫻井 孝, 佐治直樹, 鈴木啓介, 伊藤健吾
鳥羽研二

抄 録

オレンジレジストリは、認知症のすべての病期を包括するレジストリであり、プレクリニカル、MCI、ケアの3つのレジストリからなる。従来型の観察を目的としたレジストリとは異なり、治験・臨床研究での利活用を目的とした“Trial ready”であることが最大の特徴である。先制治療薬、病態修飾薬、病状緩和薬などの薬物治験に対応し、また生活習慣（病）への介入、リハビリテーション、ケアの研究での利活用が期待される。

Key words : 認知症, オレンジレジストリ, 軽度認知障害 (MCI), 治験, 臨床研究

老年精神医学雑誌 28 : 1079-1086, 2017

はじめに

人口の高齢化とともに、世界で認知症が急増している²⁾。わが国では2012（平成24）年時点で、認知症罹患率は65歳以上の高齢者の15%で462万人、軽度認知障害（mild cognitive impairment; MCI）者の人数も約400万人と推計されている。認知症、とくにアルツハイマー病（Alzheimer's disease; AD）に対する対策が急がれるが、近年の疾患修飾薬（disease-modifying therapy; DMT）の開発・治験の進展は十分ではない。その反省として、DMTの開始時期としてAD病理が完成した認知症患者では遅すぎたことが考えられる。今後は、MCIを中心とし、さらに前臨床期のAD（プレクリニカルAD）を対象とするDMTの効果検証が期待される。しかし、現在、DMTの臨床試験（治験）では対象のスクリーニングに膨大な

時間と手間を要している。

認知症予防には、DMTの開発のみならず脳血管病変の予防、認知症の危険因子の制御、脳の予備能を高める対策を同時に行うことが必要と思われる。認知症のリスク因子である生活習慣病を適正に管理し、運動不足、栄養障害などに包括的な介入を行う試みがヨーロッパを中心に始まっている。認知症予防を目的とした臨床研究を推進するためにも、大規模な対象のリクルートが必要である。

これまでの治験や臨床研究では、ある一定の対象者（健常者、MCI、認知症）に対して、介入の有無にかかわらず、ある一定のエンドポイントに関してその経過を観察するものが多かった。しかし、認知症は多くが慢性進行性の経緯をたどり、健常者から、前臨床期、MCI、軽度認知症、中等度認知症、進行期認知症まで移行していく（図1）。Organized Registration for the Assessment of dementia on Nation-wide General consortium toward Effective treatment in Japan (ORANGE) 研究と

Takashi Sakurai, Naoki Saji, Keisuke Suzuki, Kengo Ito, Kenji Toba : 国立長寿医療研究センター
〒474-8511 愛知県大府市森岡町7-430

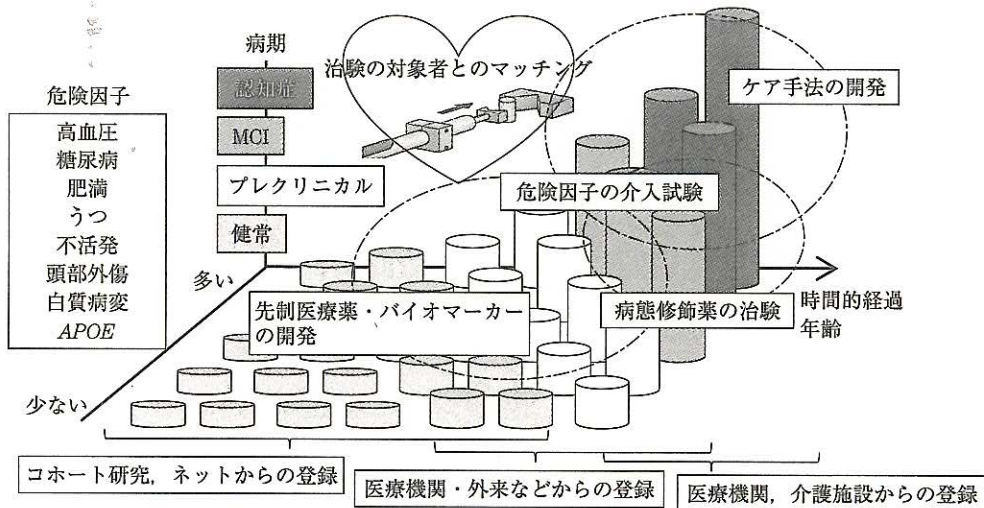
?

技

認
知
リ
ニ
ン



7431
7757
.com



MCI：軽度認知障害、APOE；アポリボタンパク E

図1 オレンジプラットフォームの必要性

は、前臨床期からケアまでの認知症のすべての時間軸を考えた登録システム（オレンジプラットフォーム）を構築することを目的としている。オレンジプラットフォームは、認知症のすべての時間軸を通じた、治験、臨床研究を促進する基盤といえる。

1 オレンジプラットフォームの特徴

“オレンジプラットフォーム”といってもイメージがむずかしいかもしれない。「いくつものプラットフォームをもつ巨大な駅」を想像していただきたい（図2）。1～3番線は薬物治験の特急列車、4～10番線は臨床研究の電車、12～15番線はケア方面への列車が、数分ごとにやってくる。利用者たちは切符を用意し、目的の列車に乗りこんでいく。列車を乗り継いでいる乗客もいる。プラットフォーム上では多くの人々が行きかい、電車の乗り継ぎを案内する係員がせわしく働いているイメージである。このような認知症のプラットフォームを整備し、利用者の視点から全国へのネットワーク網を構築するのが、オレンジレジストリ構想である。



（出典：http://www.sankei.com/premium/photos/170625/prm1706250001-pl.html より）

図2 オレンジプラットフォームのイメージ

オレンジレジストリは、認知症のすべての病期を包括するために、プレクリニカルレジストリ、MCIレジストリ、ケアレジストリの3つのレジストリからなり、プレクリニカル→MCI→ケアを連続的に登録するレジストリである。従来型の観察を目的としたレジストリとは異なり、治験・臨床研究での利活用を目的とした“Trial ready”であることが最大の特徴である（図3）。

プレク
ホート、
の地域コ
インター
した者が
認知症疾
登録され
どで療養
その介入
症ケアを

2 MC

MCI レ
Rating (C
Examinati
知症であ
らない、
入れること
症との境界
レビー小
ies ; DLB)

2017 (平
施設 (大学
から、MC
(図4)。M
ら参加同意
選択基準

Organized Registration for the Assessment of dementia on Nation-wide
General consortium
toward Effective treatment in Japan (ORANGE)
プレクリニカル→MCI→ケアレジストリを連続的に登録 (2015年より)



MCI：軽度認知障害，CDR：Clinical Dementia Rating

図3 オレンジプラットフォーム

プレクリニカルレジストリへの登録は、地域コホート、ウェブ登録の2つのルートがある。既存の地域コホートから、前臨床期と診断された者、インターネットを利用してレジストリへ直接応募した者が登録される。MCIレジストリは、全国の認知症疾患医療センターなどの病院コホートから登録される。ケアレジストリでは、在宅、施設などで療養する認知症高齢者のケア場面で、事例とその介入技法を登録し、介入手法の類型化や認知症ケアを標準化するための情報を集積する。

2 MCIレジストリ

MCIレジストリの対象は、Clinical Dementia Rating (CDR) 0.5~1、かつ Mini-Mental State Examination (MMSE) 20点以上のMCI~早期認知症である。MCIレジストリはADへの進展に限らない、多様なMCIを包括する。CDR 1を組み合わせることには議論もあったが、MCIと早期認知症との境界は高齢者では曖昧であること、また、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) では、早期から生活機能が低下する例も多いことが考慮された。

2017 (平成29) 年度には全国で30施設の協力施設 (大学病院・認知症疾患医療センターなど) から、MCI~早期認知症の登録が行われている (図4)。MCIレジストリでは1年半で、558人から参加同意が得られている。

選択基準・除外基準は以下のとおりである。1

年ごとに評価を繰り返して観察する。

<選択基準>

- ・40歳以上の日本語を母国語とするMCI (早期ADなど軽度認知症も含む) 患者。対象は、CDR 0.5~1かつMMSE 20~30点を満たす者
- ・共同参画者 (スタディパートナー) を伴っている者。スタディパートナーは、心身ともに健康であり、週に1回程度は被験者との接触があり、被験者の生活状況を把握できる者とする。また、観察期間中多くの診察機会に同行できる者が望ましい
- ・被験者およびスタディパートナーから文書による同意を得られる者
- ・年齢、性別、すべての服薬の有無は問わない
- ・MCIの病型は問わない

<除外基準>

- ・CDRが2以上もしくはMMSEが19点以下の認知症 (AD, DLB, 前頭側頭型認知症, 血管性認知症を含む) については別プロトコルでの登録を予定しており、本研究においては除外とする。また、パーキンソン病, 脳卒中, ハンチントン病, 正常圧水頭症, 脳腫瘍, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症, 多系統萎縮症, てんかん, 硬膜下血腫, 脳炎・髄膜炎, 多発性硬化症, 頭部外傷による認知機能低下がある場合も除外とする
- ・登録時まで実施したCTやMRIで、認知機能に強い影響を与えるような脳梗塞等の局所病

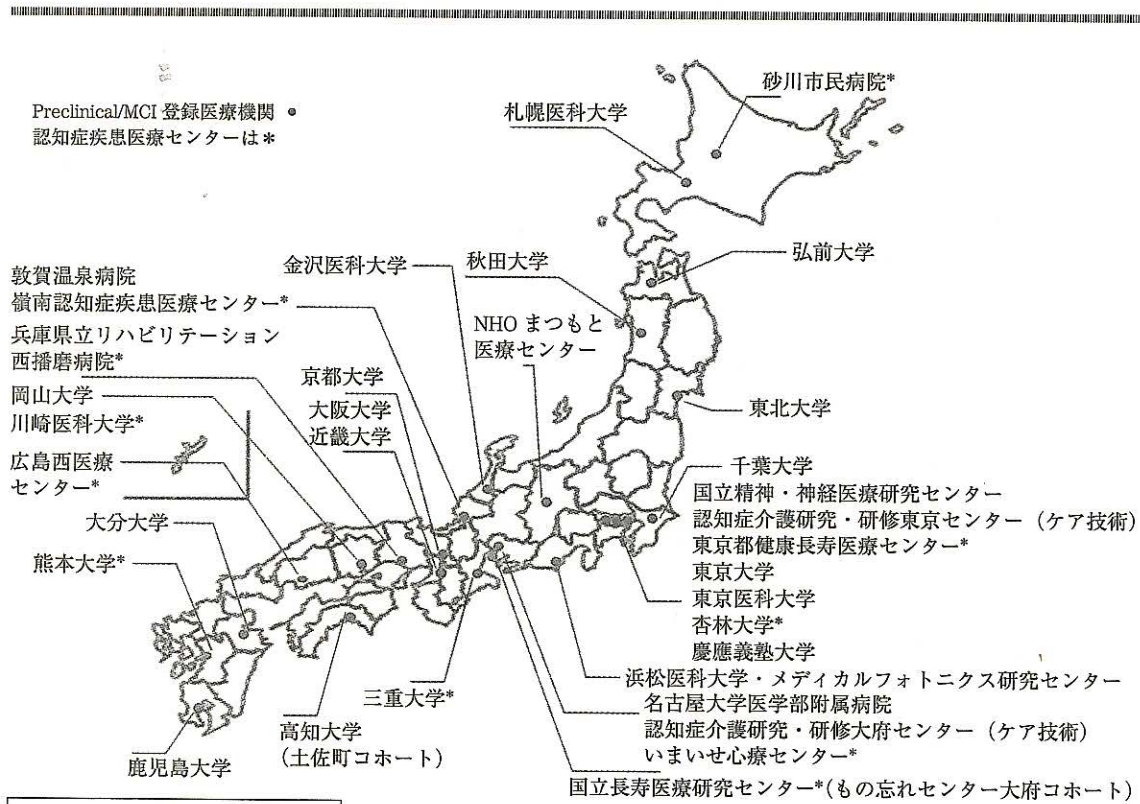
登録



170625/prm170

ジ

すべての病期
レジストリ,
3つのレジス
ICI→ケアを
従来型の観
り, 治験・臨
ial ready”で



2017年度から参加
慶應義塾大学精神神経科
鳥取大学
東京都健康長寿医療センター内科
東北医科薬科大学

図4 オレンジレジストリはオール・ジャパンでの登録体制

変が見つかった場合

- ・ 大うつ病や双極性障害、統合失調症の既往、アルコール依存や他の薬物依存の既往、重篤な疾患や状態の安定しない疾患に罹患している場合
- ・ ビタミンB₁・ビタミンB₁₂・葉酸欠乏、梅毒、甲状腺機能異常があり、治療が困難な場合
- ・ CDR および MMSE の実施が困難な者
- ・ その他、各施設における研究責任者または分担研究者が登録に適さないと認定した場合

登録症例の目標数は、5年間で1,500人を目指している。グローバル治験では、わが国には約200人のエントリーが期待される。この症例数を得るためには約1,500人のMCIプールが必要であ

ることがその根拠である。MCIは年間10~15%が認知症に悪化し、数%は脳機能健常者に復帰する。また、コホート研究では年間10%程度の脱落が想定されることから、年間30%の症例が脱落すると仮定した。年間600人の新規登録を行うと、5年後には1,500人のMCIのプールができると推計される(図5)。複数の薬剤治験が予定されていること、また、多くの臨床研究にも活用されることを考慮すると、さらに多くのMCI症例が登録されることが期待される。前述のようにMCIは絶えず変化していく集団であり、登録と利活用を同時に進めていくことがポイントである。

目標症例登録数の年間30%

2018

600
新規登録

毎年1/3か30施設で

図5 MCI

3 MCI

MCIレミ
験を高速
薬物治験
病理をも
このため
有用なツ
査を行う
カーの開
バイオマ
れている。

一方、M
調整も進
ネットワ
知症のサ
絡会が定
周期性、さら

目標症例数：1,500 例

登録数の概算

年間 30% の脱落（コンバージョン，レトロコンバージョン）と仮定→年間 600 例を登録すると 5 年で 1,500 例に到達

MCI レジストリの蓄積計画

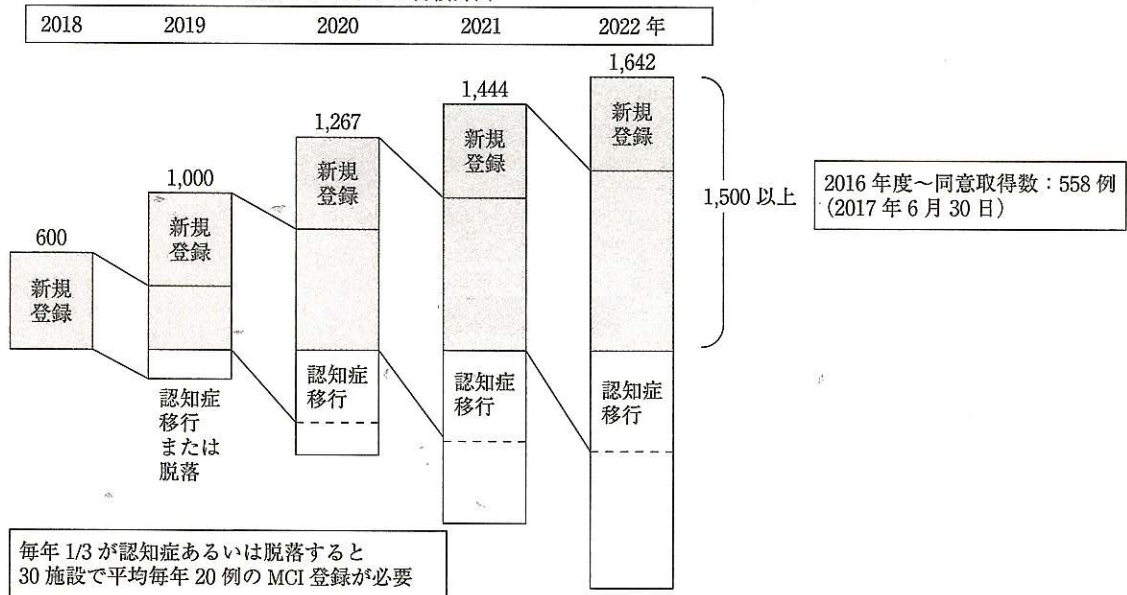


図 5 MCI 登録目標数

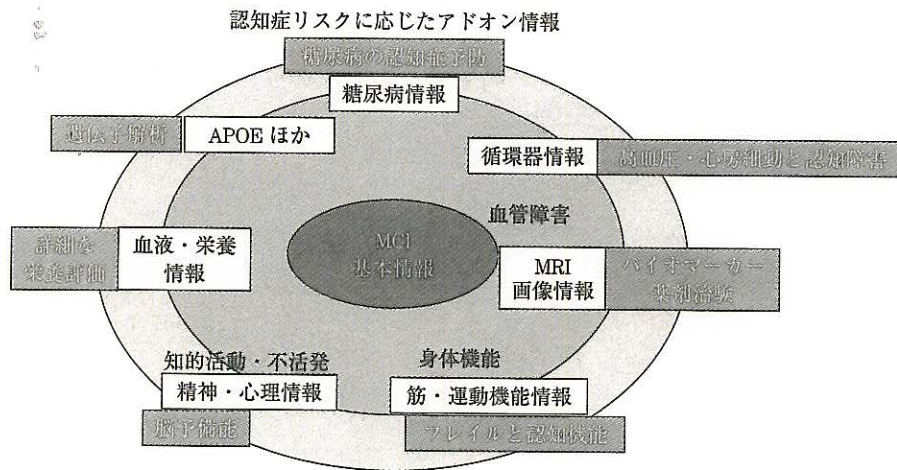
3 MCI レジストリの利活用

MCI レジストリの目的はその利活用であり，治療を高速化することが第 1 の課題である。AD の薬物治療を効率的に行うためには，MCI から AD 病理をもつ人を濃縮していく手法が必要となる。このためにアミロイドイメージング，髄液検査は有用なツールであるが，多くの対象にこれらの検査を行うことは現実的ではない，血液バイオマーカーの開発が待たれる。オレンジレジストリでもバイオマーカーの開発を目的とした研究が計画されている。

一方，MCI レジストリを活用する製薬企業との調整も進行している。クリニカルイノベーションネットワーク (CIN) 活動が進行しているが，認知症のサブグループとして，製薬企業連合との連絡会が定期的に行われている。治療の安全性と公平性，さらに費用対効果を両立させるシステムを

つくる必要がある。

MCI レジストリでは多くの臨床研究と連携し，臨床研究を推進することで，先進的な認知症診療の恩恵を全国に届けることも大きな課題である。有効な DMT が開発されるまでは，認知予備能 (cognitive reserve) を高め，認知症の発症閾値を高めるトライアルが期待される¹⁾。認知機能の低下を抑制する取組みは，複数の観察研究やランダム化対照比較試験 (randomized controlled trial; RCT) で証明されたものとして，教育期間，運動があり，可能性のあるものとして，地中海食，認知機能訓練，適度の飲酒が挙げられている。一方，確定的な危険因子としては，頭部外傷，中年期の高血圧・肥満，中高年期の糖尿病，現在の喫煙があり，可能性のあるものとして，うつ，不眠が挙げられている²⁾。認知症予防を目的とした臨床研究が有効性をもって検証されるためにも，MCI レジストリの活用が期待される。



MCI：軽度認知障害，APOE：アポリポタンパク E

図6 治験・研究への登録を容易にするレジストリ

MCIレジストリの参加施設にアンケート調査にて、どのような臨床研究にレジストリを活用するかを尋ねた。回答内容をまとめると、診断のための脳イメージングや神経心理検査法の開発、生活習慣や生活習慣病への予防介入、フレイルや行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD) などの認知症に併発するさまざまな合併症への対策に関心をもつ施設が多かった。現在の研究提案として、高血圧・糖尿病における認知症予防、心房細動と認知症、神経心理検査の標準化、フレイルや栄養障害などに着目した臨床研究が提案され、すでに一部のプロジェクトで症例登録が始まっている (図6)。

MCIレジストリの利活用を促進するためには、今後とも参加施設を増加させていくことが必要である。レジストリは登録数の多いことが要件であるが、一方で、質の高い臨床研究を担保するためには、精緻なデータ収集を行う必要がある。この相反する課題に対して、まず広く情報を収集して大きなMCIのプールを得ること、さらにレジストリの利活用の視点から、目的別にグループ分けして詳細な情報収集を行っている。

4 国内の他コホート研究との連携

糖尿病は認知症のリスクであり、中年期から認知症の発症を見据えた療養が重要である。そこで、ORANGE研究では、診療録直結型全国糖尿病データベース事業 (Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System ; J-DREAMS) と連携することが、国立国際医療研究センター、日本糖尿病学会と合意された。本年、『高齢者糖尿病診療ガイドライン2017』が発表された。糖尿病患者の認知機能への配慮が広く認識され、新たなEBM (evidence based medicine) が積み重ねられることが期待される。また、認知症の危険因子は糖尿病以外にも、高血圧、肥満、慢性腎臓病などがある。これらの臓器別領域からもMCI、プレクリニカル登録が進むことが望まれる。認知症を含む他のレジストリやコホート研究との連携も視野にいられている。

5 グローバルの視点

認知症の登録に関して、世界ではヨーロッパを中心に組織されている European Prevention of

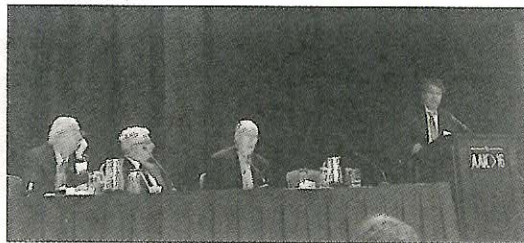
カナ
AIBI
New
Alzhu
図7

Alzheimer
アメリカ
Alzheimer
Australian
Study of
これらの
カナダの
ation in A
ラットフ
(図7)。U
Lancet Ne
れた^{3,4)}。

ま

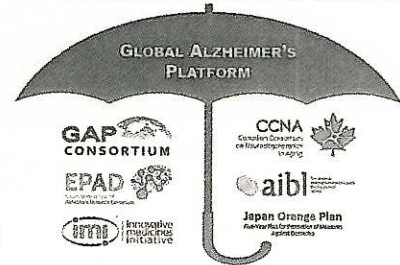
オレンシ
り、この
活性化す
も、長い
かわらす
の対象と
和薬など
(病) への
究に対応
本質的な
さらにオ

Global Alzheimer's Platform:
A Worldwide Collaboration to Transform Alzheimer's Clinical Development



カナダ・トロント (Ontario Room, Fairmont Royal York Hotel)

An integrated global approach accelerates path to treatment and prevention



AIBL: Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing, CCNA: Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging, EPAD: European Prevention of Alzheimer's Dementia Consortium, GAP: Global Alzheimer's Platform

図7 国際連携

Alzheimer's Dementia Consortium (EPAD)⁶⁾や、アメリカにおいて組織されつつある Global Alzheimer's Platform (GAP)⁷⁾、オーストラリアの Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL)⁸⁾がある。2016年度にはこれらの団体に加えて、わが国のオレンジ研究、カナダの Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA) が参加し、世界のADプラットフォームの一角に位置することになった(図7)。UMIN登録(UMIN 000021272)も終了し、*Lancet Neurology* 誌にもオレンジ登録が紹介された^{3,4)}。

まとめ

オレンジレジストリは登録・連携システムであり、このレジストリを活用した治験・臨床研究を活性化することが目的である。登録病期が違って、長い追跡をもつレジストリは、病期の進行にかかわらず個人の利益に還元されうる研究、治験の対象となる。先制治療薬、病態修飾薬、病状緩和薬などの薬物治験に対応し、また生活習慣(病)への介入、リハビリテーション、ケアの研究に対応できるため、研究期間後の予後調査など、本質的な効果にも対応可能となる。

さらにオレンジレジストリは、わが国の認知症

国家戦略である新オレンジプランの7つの柱のうち、「認知症の予防法、診断法、治療法、リハビリテーションモデル、介護モデル等の研究開発およびその効果の普及の促進」のほか、「認知症の容態に応じた適時・適切な医療・介護等の提供」「認知症の人の介護者への支援」など、多くの施策を推進する基盤となる。

DMTのグローバル治験では、わが国も中心的な役割を果たすことは、経済的視点からも必須である。オレンジレジストリの活用により、「認知症をこれ以上増やさない、認知症を治療可能とする、介護により進行を遅くする」ことが可能となれば、その経済的効果は多大なものとなる。そのため、これらのデータおよび保存サンプルを個人情報に留意しつつオープンアクセス化し、産業界の活用を容易にする必要がある。ORANGE研究は、現在のところ参加施設での利活用を始めているが、将来的にはさらに多くの団体からの利活用の要望に応じていくことも必要であろう。

文献

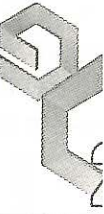
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, et al.: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 2017 Jul 19. pii: S0140-6736(17)31363-6. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. [Epub ahead of print]

連携

中年期から認ある。そこで、国糖尿病デーmpREhensive red electronicと連携する、日本糖尿病糖尿病診療が糖尿病患者の新たなEBM重ねられるこ險因子は糖尿臓病などがあ、プレクリニ認知症を含む連携も視野に

ヨーロッパを Prevention of

-
- 2) Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, et al.: World Alzheimer Report 2015 ; The Global Impact of Dementia—An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International (ADI), London (2015). Available at : <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
 - 3) Saji N, Sakurai T, Suzuki K, Mizusawa H, et al.; ORANGE investigators : ORANGE's challenge ; Developing a wide-ranging dementia registry in Japan. *Lancet Neurol*, **15** (7) : 661-662 (2016).
 - 4) Sakurai T, Arai H, Toba K : Japan's Challenge of Early Detection of Persons With Cognitive Decline. *J Am Med Dir Assoc*, **17** (5) : 451-452 (2016).
 - 5) The Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL) ホームページ : <https://aibl.csiro.au/>
 - 6) Welcome to European Prevention of Alzheimer's Dementia Consortium (EPAD) ホームページ : <http://ep-ad.org/>
 - 7) Welcome to the Global Alzheimer's Platform (GAP) Foundation ホームページ : <http://globalalzplatform.org/>



わが国
歴・生
speci
を紹介
状とま
による

Key

はし

本稿で新
然歴・生
ロンティ
specimen
developme
J)」は、服
ルツハイマ
である前
degenerati
いる全国の
施設共同研
設立の身

* 1 Manabu
室

* 2 Hirohis
ター

* 3 Mamori
経精神医

* 4 Gen Sol

* 1 〒 565-C