

総説

ガイドライン批判 (5)

認知症疾患診療ガイドライン 2026

薬剤治療偏重、せん妄誘発薬剤を軽視

薬のチェック編集委員会

Web資料C 抗アミロイド剤（レカネマブ / ドナネマブ） はなぜ脳出血を起こす アルツハイマー病の発症病理から

2026-9-10

薬のチェック編集委員会

評価は、どのようなことに留意して

- 1) 必要？
- 2) 非薬物療は？
- 3) 標準治療は？
- 4) 効力と害は？

1) そもそも必要か？ 2) 非薬物療法は？

- アルツハイマー病の起こり方の理解が必須
 - ・ ニューロンの壊れ方（酸化ストレス、虚血-再灌流性傷害）と再生機序
 - ・ アミロイド β の役割と代謝、蓄積のしかた：神経と血管
 - ・ 運動の効用
 - ・ 接し方の重要性

3) アルツハイマー病用剤の開発は失敗の歴史

4) 効力と害の評価（レカネマブ、ドナネマブ）

効力評価のチェックポイント

- ・ 対象の選定
- ・ エンドポイント
- ・ ランダム化-背景の偏り
- ・ 割付遮蔽と遮蔽の維持
- ・ 脱落-ランダム化維持
- ・ 評価は適切？

害の評価

- ・ 報告は適切か？
- ・ 差がありそうな有害事象＝害反応は？
ドナネマブでは、特に
出血性脳卒中とそれによる死亡に注目

1) そもそも必要か? 2) 非薬物療法は?

-アルツハイマー病の起こり方の理解が必須

- ・ニューロンの壊れ方(酸化ストレス、虚血-再灌流性傷害)と再生の機序の理解が重要

認知症の非薬物療法 —日本神経学会ガイドラインを批判的吟味する

運動療法は治療にも予防にも有効

No68
2016

Spalding KL et al Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. Cell. 2013;153(6):1219-27.

ヒトの海馬: 1日700個、年間約25万個の神経細胞が新生。毎年1.75%が新しい細胞に置き換わる。

10年間では? 30年間では? 50年間(20歳⇒70歳)で?

⇒認知症の予防と治療の基本: 壊れる神経少なく、新生する神経を増やす。

日本神経学会の認知症疾患治療ガイドライン2010は、薬物療法を推奨し、非薬物療法、特に身体活動の有効性の記述があいまいである。薬物療法は害に比較し利益が大きいとは言えない。一方、中強度の身体活動は、日常生活動作(ADL)や認知機能の改善につながる事が、ランダム化比較試験(RCT)や観察研究で報告された。運動は、脳の血流や容積を増し、神経細胞の新生、シナプス再構築を促進するなど、動物実験でも裏付けられ有効である。

2019年の年間テーマ: 治療ガイドライン批判シリーズ(8)

認知症疾患診療ガイドラインは薬物偏重

No82
2019

認知症に薬剤は不要、接し方を工夫し、治さなくてよい

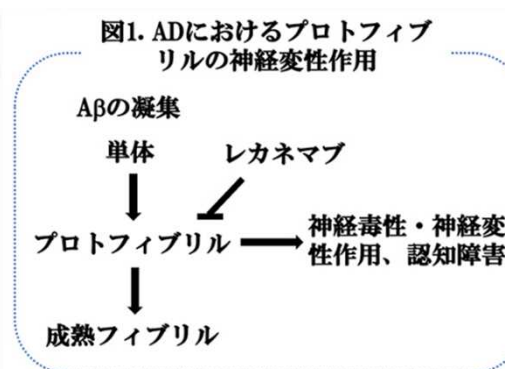
治さなくてよいー適切な接し方が大切

薬のチェック編集委員会

アイコンタクト、語りかけ、スキンシップ(eye contact, speech, touch)の3原則による適切な接し方で認知症者は安心できるため、「治さなくてよい」[1]ということを肝に銘じましょう。そして、「困った症状が起こる原因」はどこにあるか、徹底的に見直しましょう。**ユマニチュードの手法**を取り入れて、**認知症にやさしい接し方の工夫**を「薬のチェック」は推奨します。

1) そもそも必要か? 2) 非薬物療法は?

- アルツハイマー病の起こり方の理解が必須
- ・ニューロンの壊れ方(酸化ストレス、虚血-再灌流性傷害)と再生の機序の理解が重要



Ab β 免疫療法の臨床試験はこれまで**何度も失敗**を繰り返してきました。また、Ab β の免疫療法を受けた患者の剖検脳を調べた結果、**Ab β の凝集・蓄積は、消失していたにもかかわらず、認知機能は改善しないことがわかりました。**これらのことから、蛋白凝集と神経変性の関連性については**懐疑的**にならざるを得ませんが、最近の**レカネマブの臨床試験(第3相)の成功は、このような疑念を払拭**しました。

New Products

アルツハイマー病用剤：レカネマブ

進行を遅らす証拠はなく、承認すべきでない

No107
2023

薬のチェック編集委員会

アミロイド β は重要な神経伝達物質：アミロイド β は、必要に応じて、アミロイド前駆体たんぱく（APP）から切り出され、ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）を活性化。

不要になれば、p-gPで脳外に排出/脳内で消去される。
虚血-再灌流性傷害、酸化ストレス、感染でp-gP活性低下
⇒脳内に蓄積、高濃度⇒重合・固体化⇒毒性

ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）を活性化
だけの説明では、不十分であった。

酸化ストレスが関係するとの説明

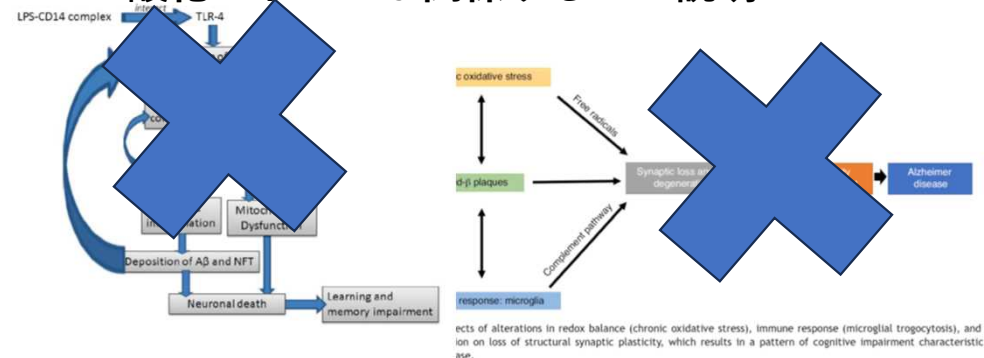


Fig. 1. Mechanism of LPS action in CNS.

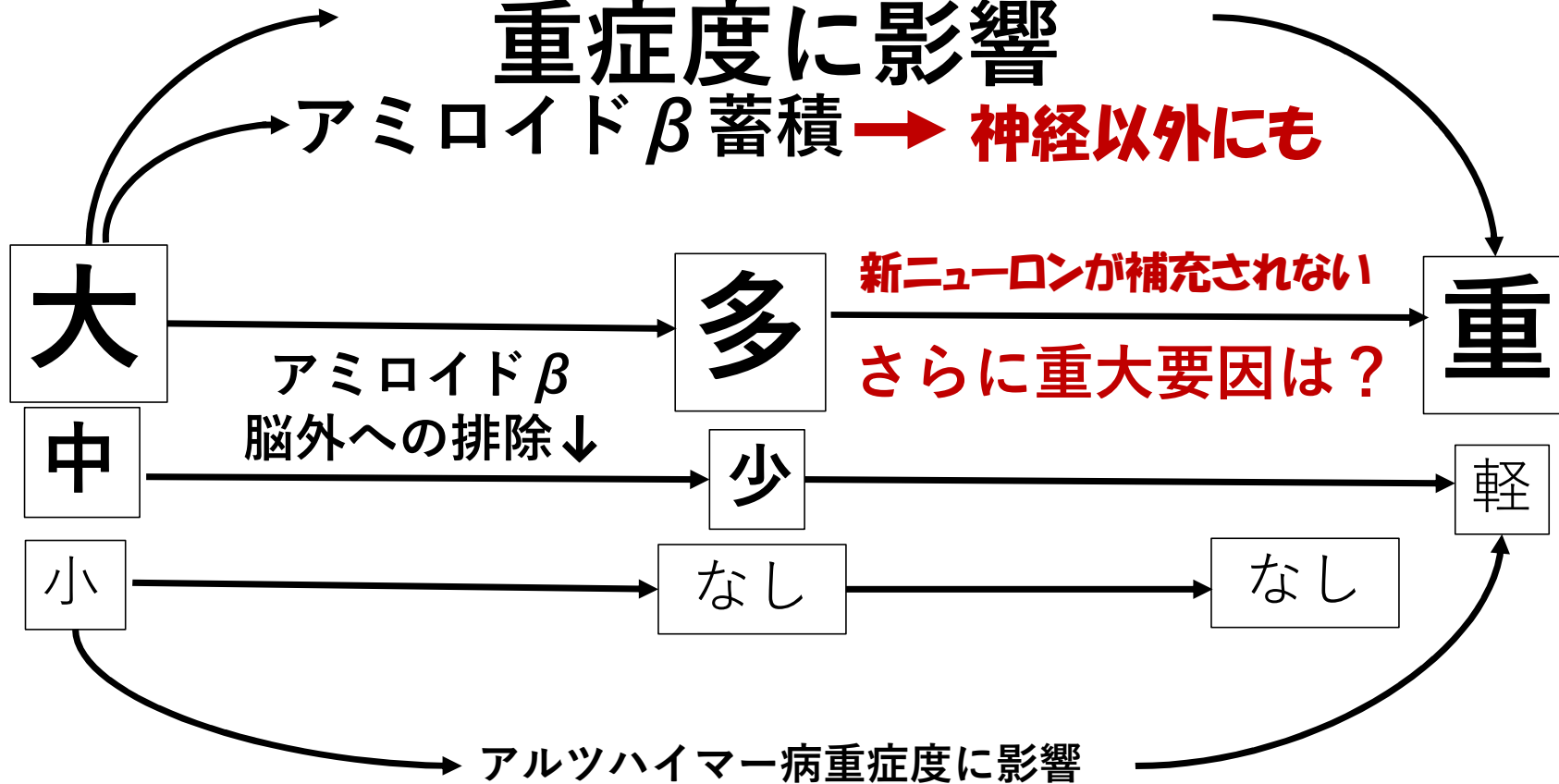
この時点でアルツハイマー病の発症機序について、役立つ説明は発見できず。

原因
(酸化ストレス、
感染)

アルツハイマー病 重症度に影響

アミロイドβ蓄積 → 神経以外にも

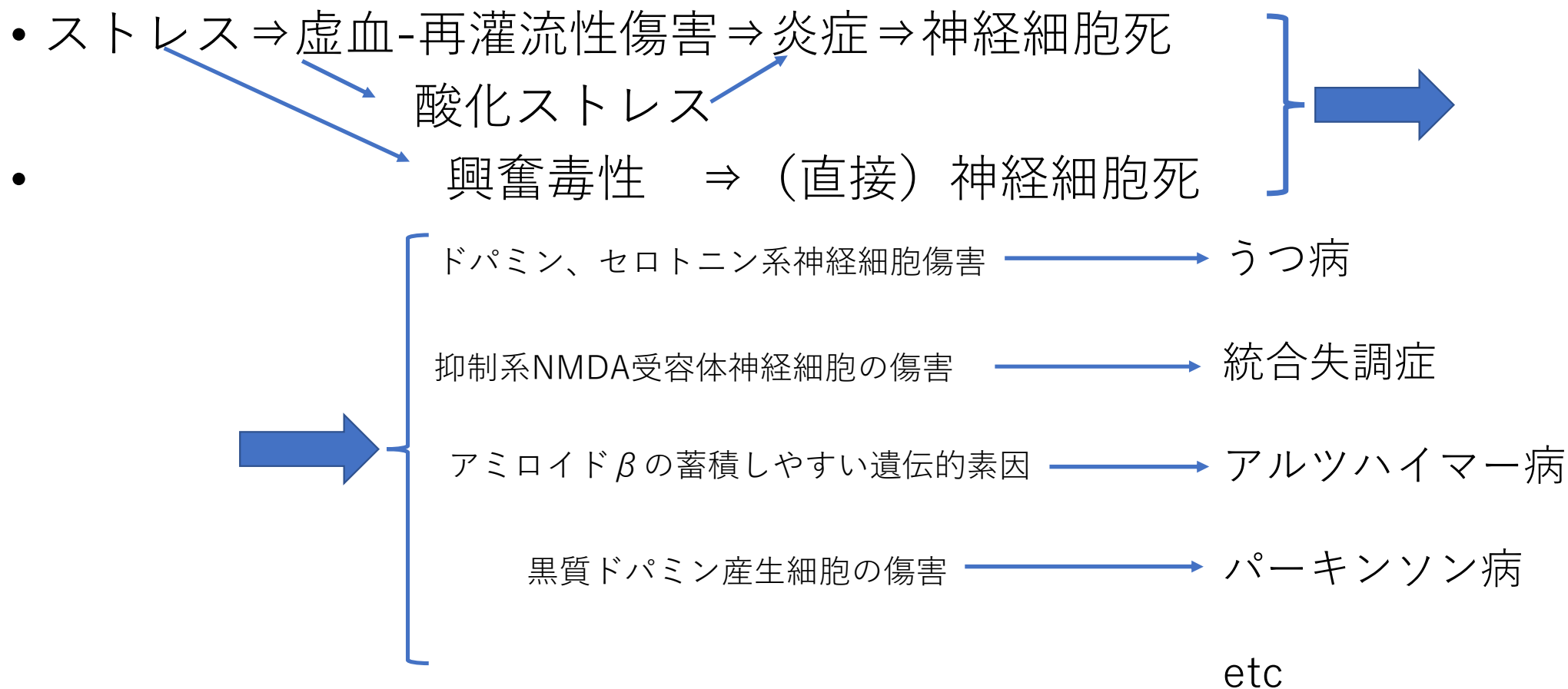
アルツハイマー病の
発症と重症度



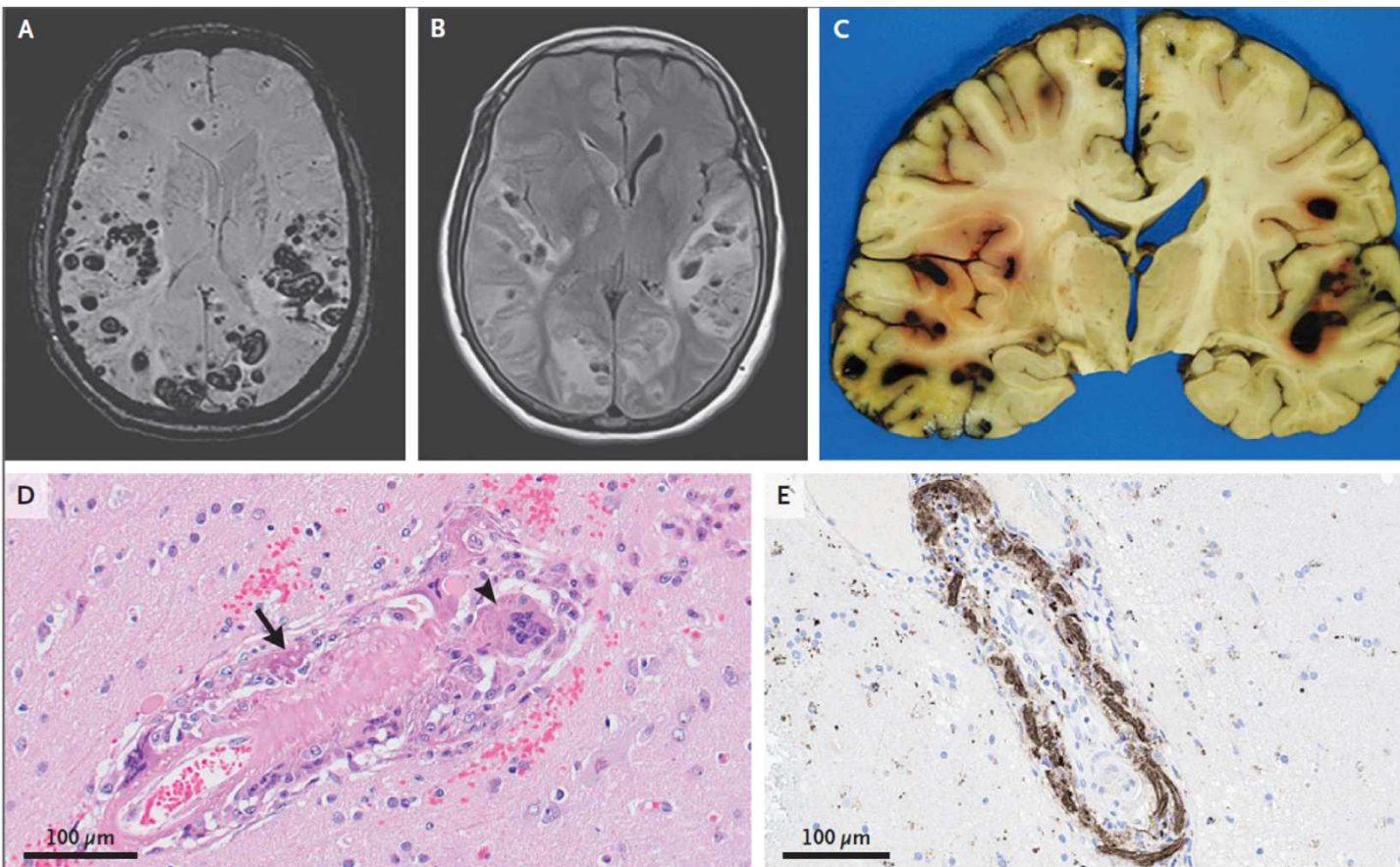
βアミロイド蓄積の背景となる原因があり、それが
アミロイドβ蓄積にも、アルツハイマー病の発症・重症度にも、寄与

各種精神神経系疾患の発症と、酸化ストレス・虚血-再灌流性傷害の重要性

より重要→前駆細胞の壊死の程度と再生 神経系+血管系にも



Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke

Reish NJ, et al. *N Engl J Med.* 2023. PMID: 36599061**A** (MRI) : 広範な**多巣性脳内出血**。**B** (MRI T2: FLAIR) : 広範な大脳皮質、皮質下浮腫が**多巣性出血**と関連して見られ、右側視床被膜の急性虚血性梗塞も。**C** (ホルマリン固定大脳半球の冠状断面) : 多数の皮質脳内出血。**D** (左頭頂皮質、HE染色) : **アミロイド血管症 (CAA)**を伴う血管と血管壁の組織球浸潤。▼**多核組織球** + ↓**フィブリノイド変性**。**E** (脳アミロイド血管症の影響を受けた皮質血管のアミロイド β 免疫組織化学染色) : 血管アミロイドは断片化し、血管壁にはリンパ球と組織球の浸潤が見られる。

ドナネマブ使用後は、もっと激しい出血性脳卒中と脳出血死（まとめ）

ドナネマブ使用後出血性脳卒中の予後別人数

脳出血関連事象	人数	予後	オッズ比 P値
脳出血	2	死亡	9.26
くも膜下出血	2	合計 4 人	0.0593
脳出血	1	未回復	19.67
出血性脳卒中	1	合計 5 人	0.0017
脳血管発作	2		
硬膜下血種	1		
硬膜下血種	2	軽快	
脳出血	1	合計 3 人	
くも膜下出血	1	回復	
硬膜下血種	1	合計 2 人	
ドナネマブ N=853	14	全例	30.21
プラセボ N=874	0		<0.0001

AACI 試験：第3相試験プラセボ対照、ランダム化比較試験(76週間観察)。

プラセボ群には出血性脳卒中とそのための死亡例はなかった。

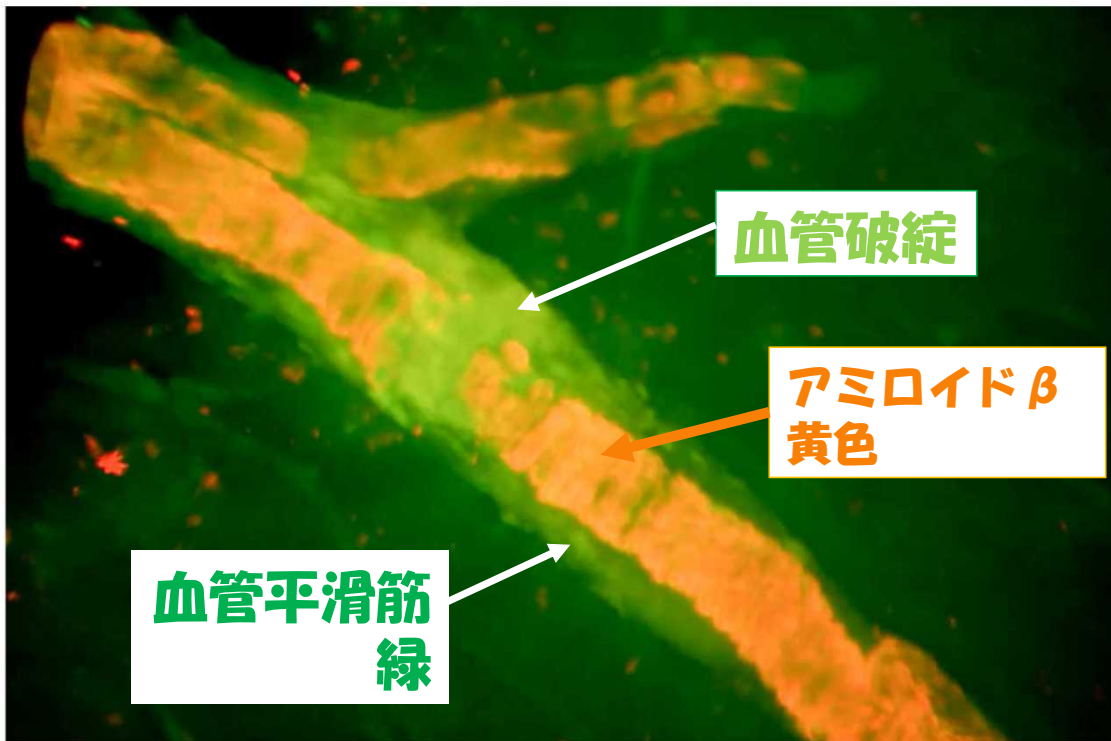
なお、二重遮蔽期にプラセボ群で、延長期にドナネマブが開始された人570人から、出血性脳卒中が7人（1.2％）に出血性脳卒中が生じ、うち1人が死亡した。しかし、遮蔽期にドナネマブが使われた後にプラセボ群に変更になった人数（遮蔽期と継続期いずれも）も、その中から生じた出血性脳卒中のイベント数も死亡者数も報告されていないので、継続期におけるオッズ比を計算することができない。

仮にそれらが報告されていたとしても、プラセボに変更される前にはドナネマブが使用されており、中止後もドナネマブの影響が続くと見るべきなので、純粹にプラセボ群とみなすことができない。また、継続期における有害事象の観察は、二重遮蔽期よりも不正確と考えられる。いずれにしても、継続期におけるドナネマブの出血性脳卒中のオッズ比を求めることは不可能。

Clinical trial participant's autopsy and brain exam stroke Alzheimer's drug fears

Amyloid-clearing antibody lecanemab faces key FDA hearing in June

13 APR 2023 • 8:00 AM ET • BY CHARLES PILLER

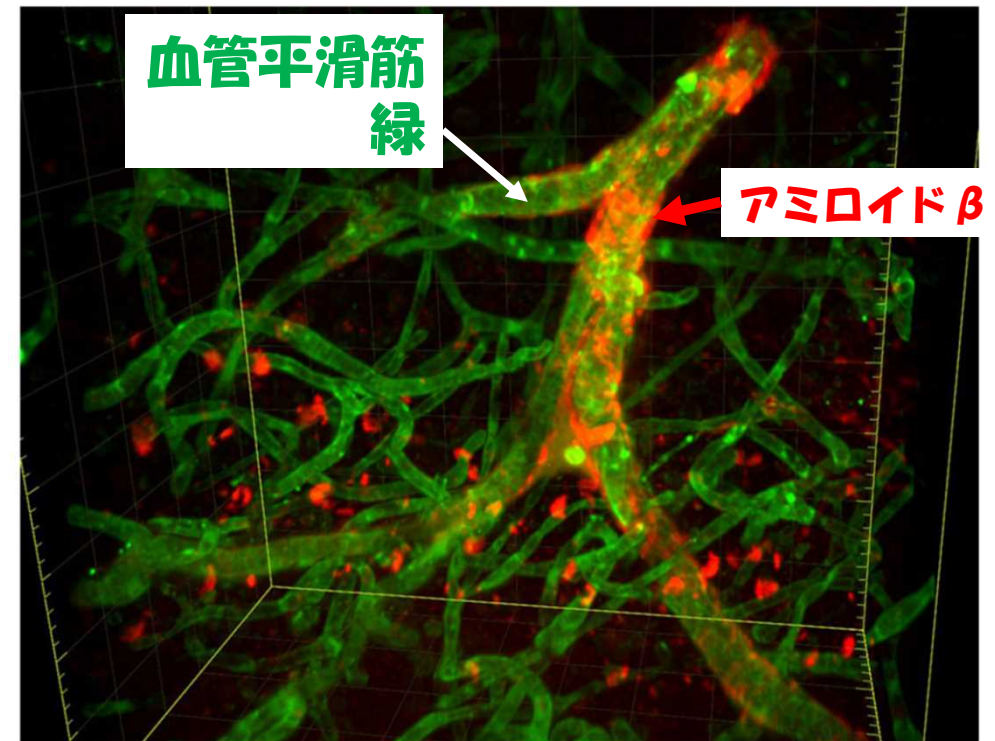


The brain of a woman who died after receiving a new Alzheimer's disease drug shows amyloid (orange) lining blood vessels and a site where a vessel ruptured and bled (yellow-green). LISSA VENTURA-ANTUNES

Revised clinical trial form for Alzheimer's antibody warned of fatal brain bleeds

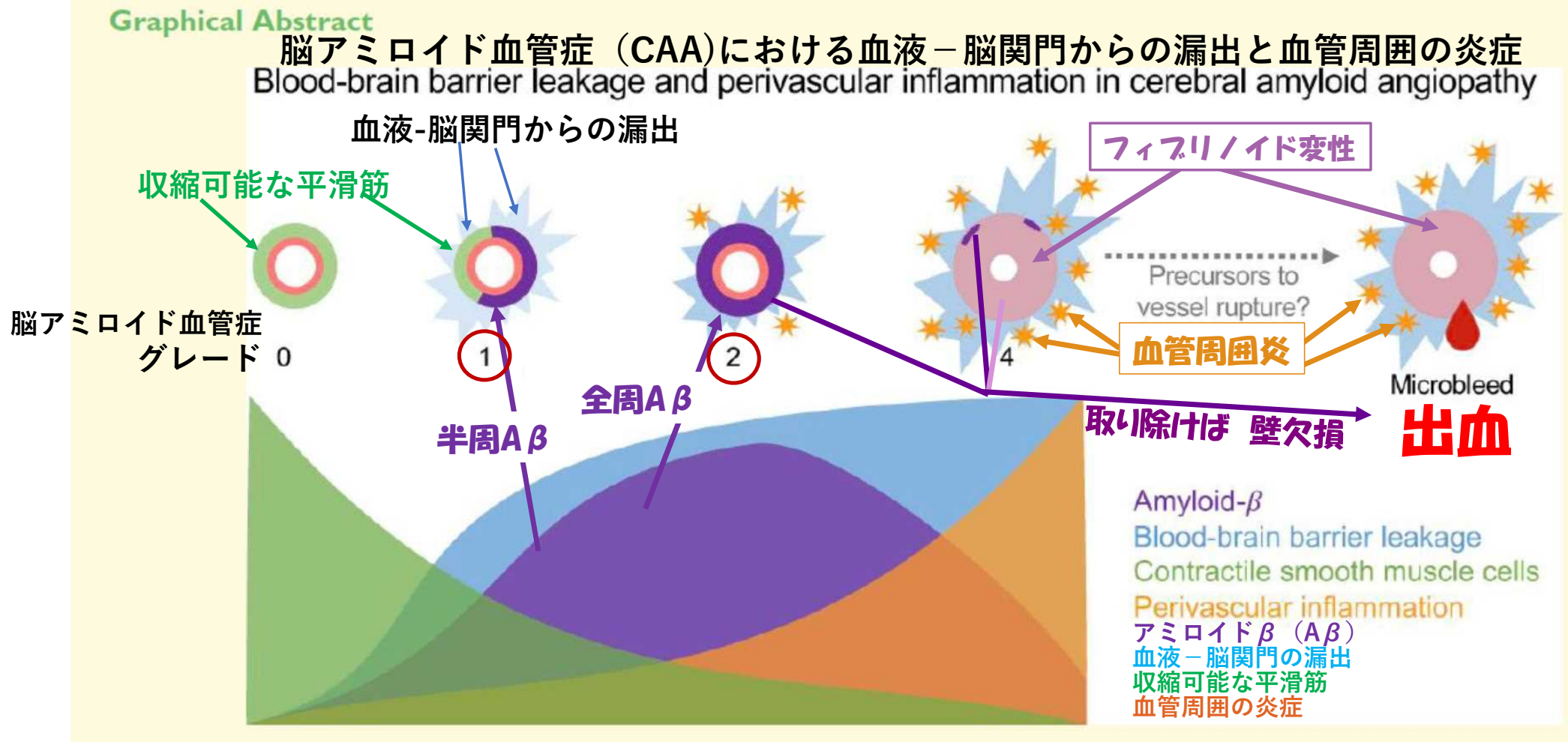
Eisai strengthened caution on taking blood thinners with its experimental drug

30 DEC 2022 • 11:30 AM ET • BY CHARLES PILLER



Alzheimer's patients with cerebral amyloid angiopathy—a condition in which beta amyloid deposits (red) replace the smooth muscle of blood vessels (green)—are particularly vulnerable to brain bleeds when taking lecanemab concurrently with blood thinners. LISSA VENTURA-ANTUNES

絵で見るアミロイド血管症（CAA）の要約



5) [Kozberg MG et al. Brain Commun. 2022;4\(5\):fcac245.](#) より 翻訳と一部解説のため追加

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

今回は、酸化ストレスと神経損傷、神経の新生の阻害の機序、を中心に調べた。

キーワード：oxidative stress, neuronal cell death, progenitor cell, DNA damage, amyloid beta, Alzheimer's disease cerebral amyloid angiopathy(CAA)

培養ヒト神経前駆細胞のDNAを過酸化水素(H_2O_2)（から出る活性酸素）で切断⇒アミロイドβ分泌
新たに分泌したアミロイドβは、認知機能を高めるとともに[6]、生きている他の神経前駆細胞[10]や、その手前の神経幹細胞[11-13]を刺激し、新たな神経細胞を作り、補充。
この仕組みは、健康な脳の維持に必須のフィードバック機能。

6) Welty S, et al. DNA Damage Increases Secreted Aβ40 and Aβ42 in Neuronal Progenitor Cells: Relevance to Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2022;88(1):177-190. doi: 10.3233/JAD-220030.PMID: 35570488
他は、<https://medcheckjp.org/wp-content/uploads/2024/01/111f04.pdf>参照

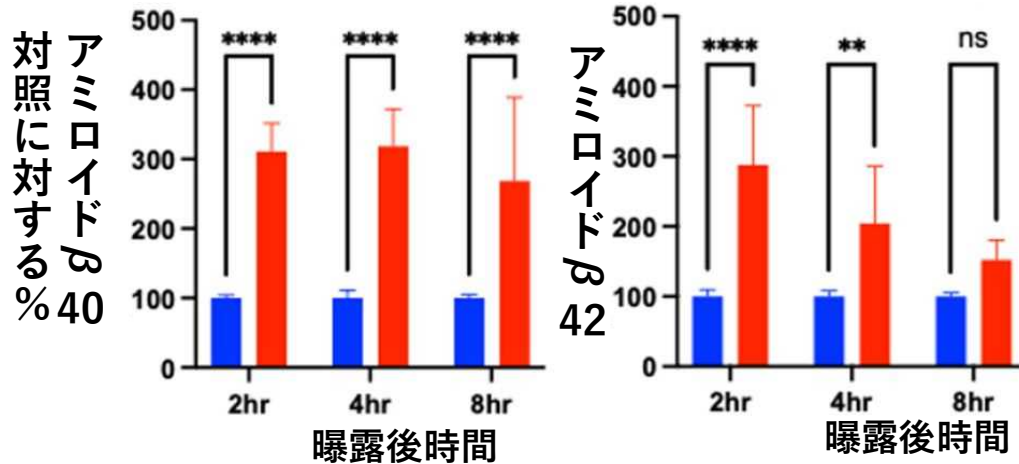
過剰な酸化ストレスは、多くの神経細胞を破壊し、神経前駆細胞を高度に傷害し、脳内血管の内皮細胞にある汲出しポンプ（p-糖タンパク）の働きを低下させ、アミロイドβが脳内で高濃度に。そして、高濃度のアミロイドβは、神経幹細胞が神経細胞に変化するのを妨害する。その結果神経細胞は減る一方。

したがって認知症につながる神経細胞減少の真の原因は 過剰な酸化ストレスにあって、
毒性あるアミロイドβは、過剰な酸化ストレスの「結果」として出現したものと結論。

培養ヒト神経前駆細胞のDNAを過酸化水素(H₂O₂) (から出る活性酸素)、 または抗がん剤エトポシドで切断⇒アミロイドβ分泌

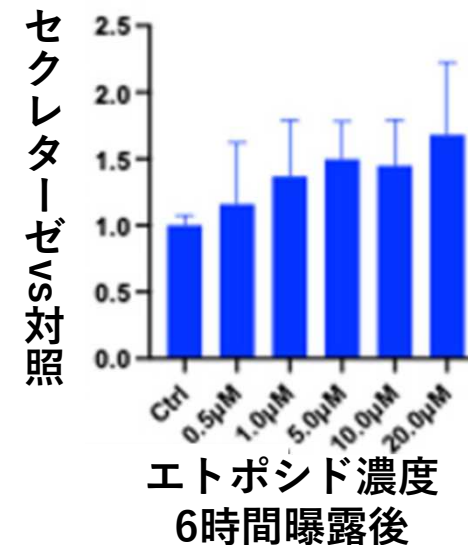
6) Welty S, et al. DNA Damage Increases Secreted Aβ40 and Aβ42 in Neuronal Progenitor Cells: Relevance to Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2022;88(1):177-190. doi: 10.3233/JAD-220030.

エトポシド曝露後のアミロイドβ濃度vs 対照群(%)

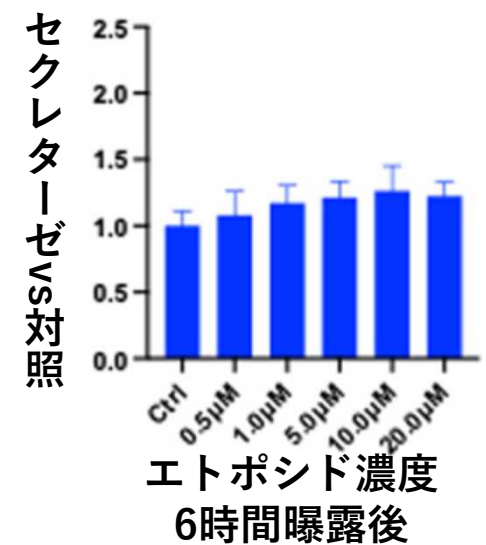


アミロイドβ40も42も同様に増加したが、
40の方が、増加の持続程度がやや長い。

神経前駆細胞



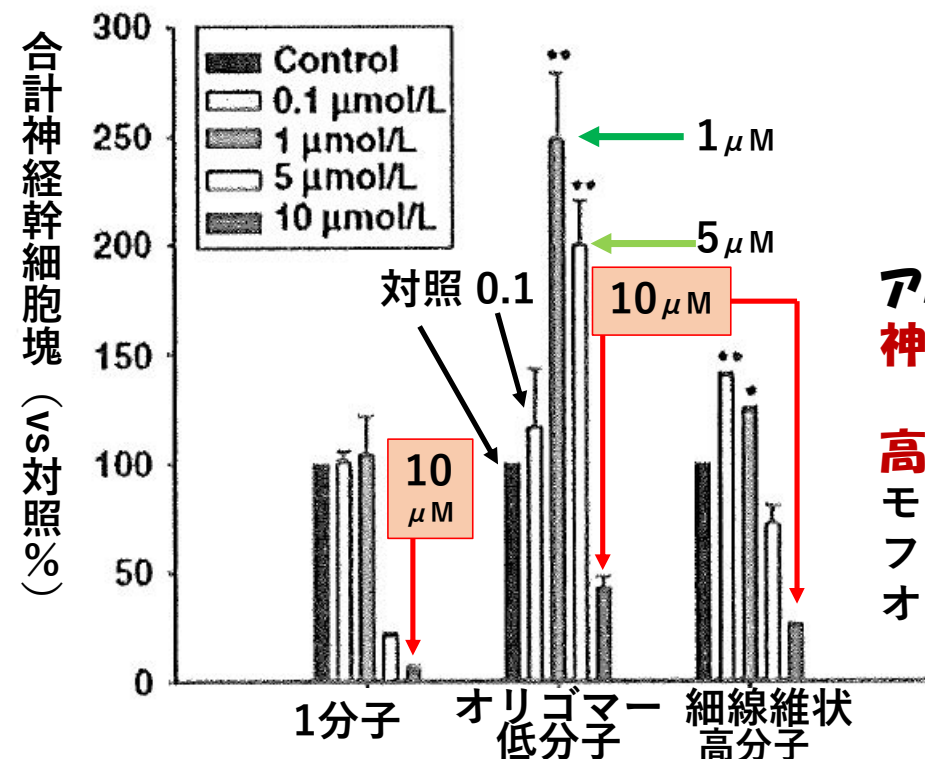
神経細胞



神経前駆細胞でセクレターゼは増加したが、
成熟神経細胞ではほとんど増加しなかった

決定的証拠

アミロイド β による神経幹細胞(NSCs)の増殖・分化に対する影響



アミロイド β が**低濃度**では
神経幹細胞を**増加**させたが、

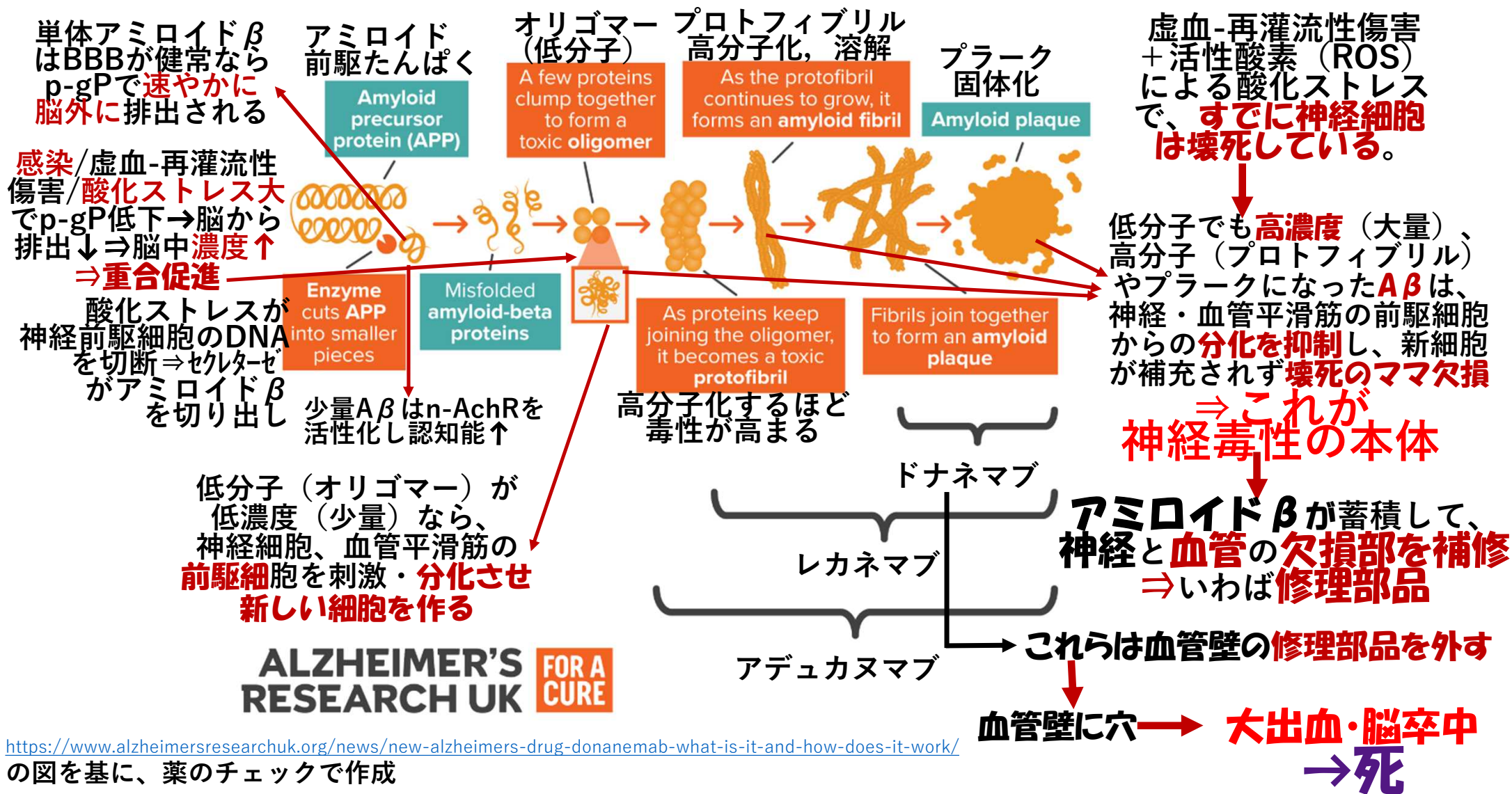
高濃度になると、**抑制**。
モノマーでも高濃度だと抑制
フィブリル（細繊維状）になると
オリゴマーよりも強く抑制傾向か

アミロイド β 42濃度の神経幹細胞 Neural stem cells (NSCs)に対する影響

Heo C et al J Neurochem. 2007 Jul;102(2):493-500. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04499.x.

Effects of the monomeric, oligomeric, and fibrillar Abeta42 peptides on the proliferation and differentiation of adult neural stem cells from subventricular zone.

酸化ストレス-認知能-アミロイドβ蓄積・重合、神経壊死、脳血管アミロイド症

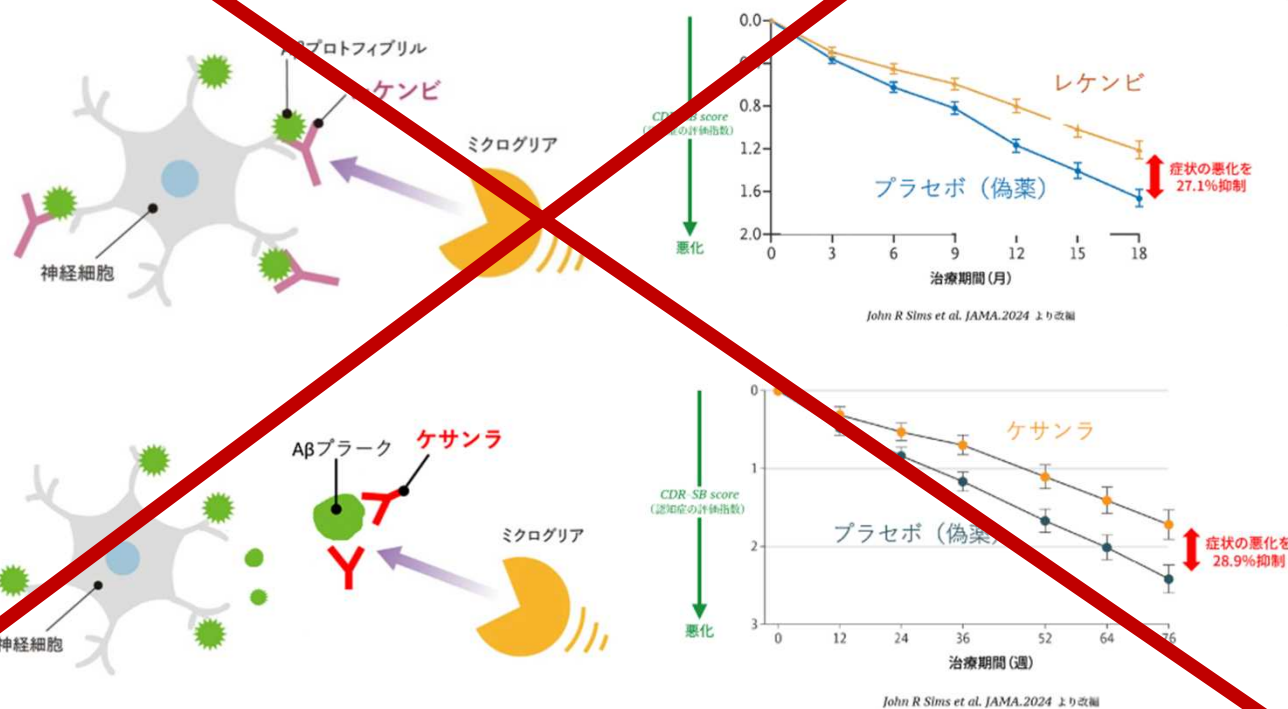


抗アミロイドβ抗体療法について

アルツハイマー病の患者さんの脳ではアミロイドβ (Aβ) というタンパク質が異常にたまっていることが分かっており、抗アミロイドβ抗体はこのAβに作用します。現在、日本で使用できる抗アミロイドβ抗体には、レケンビ® (レカネマブ) とケサンラ® (ドナネマブ) の2剤があります。

両剤とも「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 (軽度アルツハイマー型認知症)」に対する点滴薬です。

抗アミロイドβ抗体には既に萎縮してしまった脳をもどす (神経細胞を回復させる) 作用はありません。そのため、認知機能の低下をゆるやかにする作用は期待できますが、認知機能を回復させる作用はありません。



アミロイドβが認知症原因説の根拠論文は捏造だった レカネマブとドナネマブはやはり有害・無益

薬のチェック編集委員会

図：撤回済みのレスネ論文（2006年）

A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory

Sylvain Lesné¹, Ming Teng Koh¹, Linda Kotilinek¹, Rakez Kaye², Charles G. Glabe³, Austin Yang¹, Michela Gallagher¹ & Karen H. Ashe^{1,2,3,4}

Memory function often declines with age, and is believed to deteriorate initially because of changes in synaptic function rather than loss of neurons. Some individuals then go on to develop Alzheimer's disease with neurodegeneration. Here we use Tg2576 mice, which express a human amyloid- β precursor protein (APP) variant linked to Alzheimer's disease, to investigate the cause of memory decline in the absence of neurodegeneration or amyloid- β protein amyloidosis. Young Tg2576 mice (6 months old) have normal memory and lack neuropathology, middle-aged mice (6–14 months old) develop memory deficits without neuronal loss, and old mice (>14 months old) form abundant neuritic plaques containing amyloid- β (refs 3–6). We found that memory deficits in middle-aged Tg2576 mice are caused by the extracellular accumulation of a 56-kDa soluble amyloid- β assembly, which we term A β^{56} (AD star 56). A β^{56} purified from the brains of impaired Tg2576 mice disrupts memory when administered to young rats. We propose that A β^{56} impairs memory by increasing density of plaques or neuronal loss, and may contribute to cognitive deficits associated with Alzheimer's disease.

Post memory function can predict Alzheimer's disease 10–15 years before diagnosis¹, and non-demented individuals at risk genetically for Alzheimer's disease show decreases in functional brain imaging tests². These and other studies implicate Alzheimer's disease as an insidious onset, which bridges the boundary between age-associated memory impairment and Alzheimer's disease^{3,4}. TgAPP59WE2576Gals mice (termed Tg2576 mice) express a human amyloid- β precursor protein (APP) variant linked to Alzheimer's disease, and develop neuropathological features of Alzheimer's, including amyloid plaques, dystrophic neurites and inflammatory changes^{5,6}. However, Tg2576 mice lack neurofibrillary tangles, significant neuronal loss and gross atrophy⁷. They may therefore be a good model to study pre-clinical stages of Alzheimer's disease, before the diagnosis of dementia or the onset of neuronal loss.

In Tg2576 mice, as in other APP transgenic mice, there is strong evidence that amyloid- β (A β) is responsible for age-related memory decline^{8–11}. However, there are several paradoxical findings about the relationship between A β and cognitive decline that suggest

for memory loss, is associated with a decline in memory function. One solution to this conundrum is to find the existence of soluble A β assemblies that disrupt memory^{12–15}, which we designated A β^{56} (AD star) and sought to identify in Tg2576 mice.

A challenge in analyzing A β in brain tissue is reliably separating the specific cellular pool of A β (for example, extracellular, intracellular, membrane-associated and insoluble). We overcame this obstacle by developing a high-fidelity extraction procedure that separates proteins in known cellular compartments (Supplementary Fig. 1). Our fractionation method allowed us to quantify and compare four independent pools of transgene-derived A β species.

To overcome the problem of a mismatch between A β levels and memory deficits, we used our extraction procedure to search for A β^{56} in Tg2576 mice between 4 and 23 months of age. We required candidate A β^{56} molecules to satisfy two criteria. First, their appearance should coincide with memory loss at 6 months. Second, their levels should remain stable in middle-aged mice (6–14 months old). By immunoblotting immunoglobulin-depleted freeze-dried extracts, we found a set of apparent assemblies of A β in the soluble, extracellular-enriched fraction from 6-month-old mice (Fig. 1c). In addition to a faint 4-kDa band corresponding to A β monomers, 4E10- and 4G8-immunoreactive proteins (see Methods) were detected at molecular masses theoretically corresponding to trimeric (14 kDa), hexameric (27 kDa), nonameric (40 kDa) and dodecameric (56 kDa) A β_{1-42} assemblies. These species represent multiples of trimeric A β oligomers, with high-molecular-mass assemblies (>20 kDa) appearing in mice older than 6 months. The detection of similar bands using 4E10 and 4G8 antibodies excludes the possibility that they represent degradation products of soluble APP, which lacks the mid-domain A β epitope (A β_{1-42}) recognized by 4G8 (Supplementary Fig. 2a). The bands were not recognized by 22C11 or APPN27-Car antibodies, indicating they were neither APP nor APP cleavage-end products (data not shown).

Although this result suggests that ageing induces A β trimers to associate and form high-molecular-mass assemblies, we also considered the possibility that they might represent A β oligomers complexed to binding proteins. However, this is unlikely on the basis of their biochemical properties and immunoreactivity. First,

positive stains revealed that dissociated low A β monomers (<100,000) (not shown). These data suggest that the high-molecular-mass A β complexes are held together by non-covalent hydrogen bonds, not by covalent bonds. In addition, the greater intensity of stains to denaturation supports our contention that trimers are the fundamental A β assembly *in vivo*. Second, 4E10 antibodies, which specifically detect soluble amyloid assemblies distinct from fibrillar A β , detected only 25–30-fold increases in extracellular-enriched extracts, confirming previous observations that A β monomers with 4E10, 4E8 and A β antibodies indicates that they are soluble A β oligomers. Finally, we measured the relative size of soluble A β assemblies under non-denaturing conditions in order to demonstrate that they were not artificially generated during 4E10-PAGE. Extracellular-enriched extracts were fractionated by size-exclusion chromatography (SEC) and subjected to 4E10-PAGE (Fig. 1a). High- and low-molecular-mass A β monomers (as expected) were eluted in different fractions, ruling against the possibility that SEC or self-oligomerization triggered the formation of the A β oligomers. Collectively, our results suggest that endogenous A β forms a subset of soluble oligomers physiologically assembled in brain and multiple of trimers in Tg2576 mice older than 6 months.

Trimers and hexamers were enriched as components of A β^{56} .

Because they were present before memory impairment (<6 months), however, a 36-kDa band appeared to increase at 6 months of age, along with lower quantities of a 40-kDa species (see Supplementary Fig. 1a). The mass levels of the soluble A β assemblies remained stable after 6 months of age, although there was considerable variability between animals of the same age (Supplementary Fig. 1a). At the 16-kDa and 48-kDa species appeared at 6 months of age and remained stable between the ages of 6 and 12 months, they fulfilled the criteria for being designated as A β^{56} and thus represented stable candidates for A β assemblies that cause memory deficits. We asked whether further increases in A β assemblies in old mice to neuropathology should dampen memory function at 15 months (Fig. 1a). We found that it is possible that the abundant plaques, which represent dystrophic neurites, change synaptic function and contribute to further memory impairment¹⁶.

The variability in levels of A β assemblies between animals of the same age provided an opportunity to investigate associations between the different A β oligomers and memory impairment. To do this, we compared spatial reference memory between A β species in two groups of 7- and 12-month-old Tg2576 mice (Fig. 1). Hexamers, trimers and hexamers of A β^{56} did not correlate significantly with performance in the spatial reference task (Fig. 1a, b). However, we observed a significant negative correlation between the levels of 36-kDa and 48-kDa species and memory performance (Fig. 1a, c), with

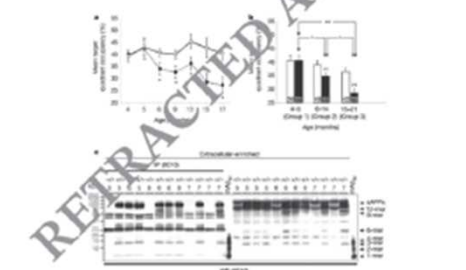


Figure 1 | Temporal patterns of soluble A β oligomers and memory decline in Tg2576 mice. **a**, Memory retention on a 3-month-old mice shows a progressive decline with age. **b**, Spatial reference memory (mean $\pm$ SEM) of 7- and 12-month-old mice (age indicated above bars) correlated with the amount of the 36-kDa band (see 10.01 $\pm$ 1.17% (mean $\pm$ SEM) ($n = 12$) of the 48-kDa band (see 10.01 $\pm$ 1.17% (mean $\pm$ SEM) ($n = 12$)). **c**, The amount of the 36-kDa band (see 10.01 $\pm$ 1.17% (mean $\pm$ SEM) ($n = 12$)) was used as a size marker and protein control (right lane). **d**, Western blot (immunoblotting) of spatial reference memory (12-month-old mice) indicates that hexamers (36 kDa), trimers (18 kDa), hexamers (36 kDa), monomers (9 kDa), and oligomers (18 kDa) and of APP (cleaved form of APP that has been digested by a secretase).

© 2006 Nature Publishing Group

303

註:比較的単純な手法で捏造されていたという。具体的には、動物や人の体内の物質の濃度を測定するためによく用いられている「ウエスタンブロット法」による画像（図右頁下の図）を、濃度や色を少し加工して切り貼りするという、結論を導くのに都合のよいデータに加工された。

もともとアミロイドβは原因ではなく結果

薬のチェックでは、認知症はアミロイドβによって発症・悪化するといういわゆる「アミロイド仮説」は採用していません。

アミロイドβは、原因ではなく、酸化ストレスや虚血-再灌流性傷害によって脳や血管が傷害された結果、溜まったにすぎないものです。

そして、アミロイド仮説に基づいて作られた認知症用剤のレカネマブやドナネマブは無効であるばかりか、脳出血を高頻度に起こすために極めて有害であることを詳細に検討し、繰り返し警告してきました[8-11]。

注目すべきは、アミロイドβ説の根拠としてたびたび引用されてきたレスネ論文だけでなく、シュラグ氏が依頼されて検討したアミロイド仮説に基づいて開発された認知症用剤の根拠となった他の論文でも多数の捏造データが見つかったことです。

少なくともレカネマブやドナネマブの臨床試験データについて、不正はなかったのか、捏造データが含まれている可能性はないか、徹底的な検証が必要です。実は、捏造疑いのデータが多数あります。