

111. ダウン症候群におけるアルツハイマー病発症時の社会生活能力低下の特徴解析と病院前認知症診断調査票の開発

京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学 准教授 笠井 高士

概要

まず、本研究助成による多大なるご支援に深く感謝申し上げます。
本助成により、以下の成果を挙げることができましたのでご報告いたします。

本研究では、ダウン症（Down syndrome：DS）成人におけるアルツハイマー病（DS-AD）の早期診断体制の確立を目的としました。これまでの二施設共同研究では症例数が十分ではなかったため、日本ダウン症協会の全面的なご協力のもと、全国規模で実施した Down Syndrome Questionnaire for Dementia（DSQIID）調査の結果を解析しました。

年齢別スコア分布および症状因子の特徴を明らかにするとともに、加齢および特定項目を加味したロジスティック回帰モデルを構築しました。さらに、既報のデータに基づき、血漿 p-tau181 を指標として DS-AD 診断を確定したコホートを用い、本モデルの外的妥当性を検証しました。

その結果、DSQIID 総得点のみでは DS-AD と回帰症候群の鑑別が困難である一方、特徴的症狀を選択し重み付けしたモデルでは高い識別能が確認されました。これにより、臨床および研究現場において活用可能なスクリーニングツールとなり得ることが示唆されました。

以上の成果は、Alzheimer's Association International Conference（AAIC 2026）での発表および国際学術誌への投稿を予定しております。

背景および目的

ダウン症（Down syndrome：DS）成人では、遺伝学的背景により中年期以降にアルツハイマー病（DS-AD）を高率に発症します。一方、青年期～若年成人期にはダウン症候群退行障害(DS-RD)と呼ばれる精神・行動変化がみられ、臨床的な鑑別が極めて困難です。近年、抗アミロイド療法の適応拡大が見込まれる中で、侵襲の少ないスクリーニング体制の整備が喫緊の課題となっています。

本研究では、DS-AD の早期診断体制の構築を目的として、全国規模の調査データを用い、臨床症状に基づくスクリーニングモデルの開発と検証を行うことを目指しました。

方法

これまでの二施設共同研究では症例数が十分ではなかったため、日本ダウン症協会の全面的なご協力のもと、全国規模で Down Syndrome Questionnaire for Dementia（DSQIID）調査を実施しました。18 歳以上の会員 2355 名

を対照にアンケートを郵送し 1025 名 43.5%から回答を得ました。有効回答 523 名を対照に解析を行い、収集したデータについて、年齢別スコア分布の解析症状因子の抽出加齢および特徴的の症状項目を組み込んだロジスティック回帰モデルの構築を行いました。

さらに、既報データで血漿 p-tau181 を指標として DS-AD 診断を確定したコホートをを用い、構築したモデルの外的妥当性を検証しました。外的妥当性検証コホートは 44 名の 18 歳以上の DS 者を対照としました。

結果および考察

DSQIID 総得点は二峰性を示し、30 歳前後と 40 歳以降にピークを認めました。前者は DS-RD、後者は DS-AD を反映すると解釈されました。DS-AD 群では、社会性・情動の低下、記憶障害、夜間覚醒、行動過活性といった項目が高値でした。ロジスティック回帰モデルは、DSQIID 総得点単独よりも高い識別能を示し、AUC は 0.888 と良好でした（総得点のみは 0.643）。以上の結果より、特徴的の症状の選択と加重化が診断精度向上に寄与することが示されました。

結論

全国規模データの解析から、DSQIID 総得点のみでは DS-AD と DS-RS の鑑別は限定的であることが明らかとなりました。一方、加齢に伴う症状パターンの変化と、DS-AD に特異的な項目を統合することで、臨床的に有用なスクリーニングモデルが構築可能であることも分かってきました。さらに、本モデルは血漿 p-tau181 という非侵襲的のバイオマーカーで検証され、外的妥当性が支持されました。本研究は、DS-AD の早期発見体制の構築に資するだけでなく、将来の疾患修飾療法の適格例選定や介入研究の基盤形成にも寄与する可能性が高いと閑雅ています。今後は、縦断追跡と他の血液・画像バイオマーカーとの統合により、より高精度なりスク層別化を目指して新規の前向きコホートによる検証研究が求められていると考えています。

(完)

発表論文

- 1) Makiko Shinomoto, Chisen Takeuchi, Harutsugu Tatebe, Fukiko Kitani-Morii 1, Takuma Ohmichi , Yuzo Fujino, Kanako Menjo, Naoto Terada, Miho Osako, Yoko Mochizuki, Satoshi Teramukai, Takahiko Tokuda, Toshiki Mizuno, Takashi Kasai. Comparison between DSQIID total / sub-item scores and plasma p-tau elevation in adults with Down' s syndrome. Plos One 2024. e0311878.
- 2) Enlarged Centrum Semiovale Perivascular Spaces as a Non- Invasive Imaging Marker of Vascular Amyloid Deposition in Amyloid-Positive Individuals Without CAA-Related Hemorrhages. Takashi Kasai, Kentaro Akazawa, Fukiko Kitani-Morii, Yuki Naeshiro, Hiroki Suo, Yuzo Fujino, Maika Yoshida, Tatsuki Shimizu, Koji Sakai, Keita Watanabe, Ikuko Mizuta, Tomoyuki Ohara Research Square Preprint