

8. 認知症の薬物療法

札幌医科大学医学部神経内科学講座 教授

下濱 俊

1. はじめに

わが国は急速な少子高齢化に伴い、2005年には国民5人に一人が65歳以上の高齢者であるが、20年後には65歳以上が全人口の1/3を占めるようになると予測されている。認知症の発病率、有病率もこれに伴って急速に増加し、2005年には約180万人の認知症患者が存在しているが、2025年には300万人を超えらると思われる。認知症の有病率は、70歳代で5%、80歳代で20%、85歳以上では30%といわれており、その克服は少子高齢化社会の緊急課題となっている。アルツハイマー病 (Alzheimer disease: AD) は、認知症の基礎疾患としては最も多く、4~6割を占めている。本稿では、ADの治療の現状について概説する。

2. アルツハイマー病治療の現状

1) コリン仮説に基づく治療の現状

ADは、初老期以降に潜行性に発症し緩徐に進行する認知症疾患であり、記憶力障害、思考、判断力の低下などの知的機能障害を中核症状としている。1970年代後半に神経伝達物質の研究が盛んに行われるようになり、AD脳大脳皮質で正常対照群と比較してアセチルコリン (ACh) 合成酵素のコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase: ChAT) 活性やACh分解酵素のアセチルコリンエステラーゼ (acetylcholine esterase: AChE) が低下していることが発見され¹⁾、さらに、AD患者の大脳皮質ChAT活性と認知機能スコアが相関していることが報告された。また、前脳基底部に神経細胞群を有し、大脳新皮質や海馬に投射するアセチルコリン作動性神経経

路が知られているが、AD脳では前脳基底部のマイネルト核でACh作動性神経細胞の顕著な脱落が認められることが報告された²⁾。薬理学的研究においては、AChE阻害薬やニコチンにより脳内ACh系神経伝達が促進され、アトロピンやスコポラミンによる脳内ACh系神経伝達の遮断が学習や記憶行動に影響を及ぼすことが示された。これらのことから、ACh作動性神経系の障害がADの主要な病態の原因とするコリン仮説が提唱された。

AChE阻害薬は、AChの分解を抑制しシナプス間隙のACh濃度を上昇させる作用があり、これによりACh神経系の伝達を促進し記憶障害などのADの中核症状を改善すると考えられている。1993年ADに対する治療薬として米国で承認されたタクリンは、一部の患者で良好な効果が見られたものの肝毒性が強かったため現在はほとんど用いられていない状況にある。その後、更なる治療薬として開発されたのが、現在広く臨床応用されている第2世代AChE阻害薬のドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンである。それぞれの作用部位についてまとめたものを図1に示す。

ドネペジル (アリゼプト[®]) は、現在、わが国で唯一ADに対する薬剤として認可されたAChE阻害薬である。タクリンに比べると肝毒性ははるかに低く、また、血中濃度の半減期も長い。さらに中枢神経への

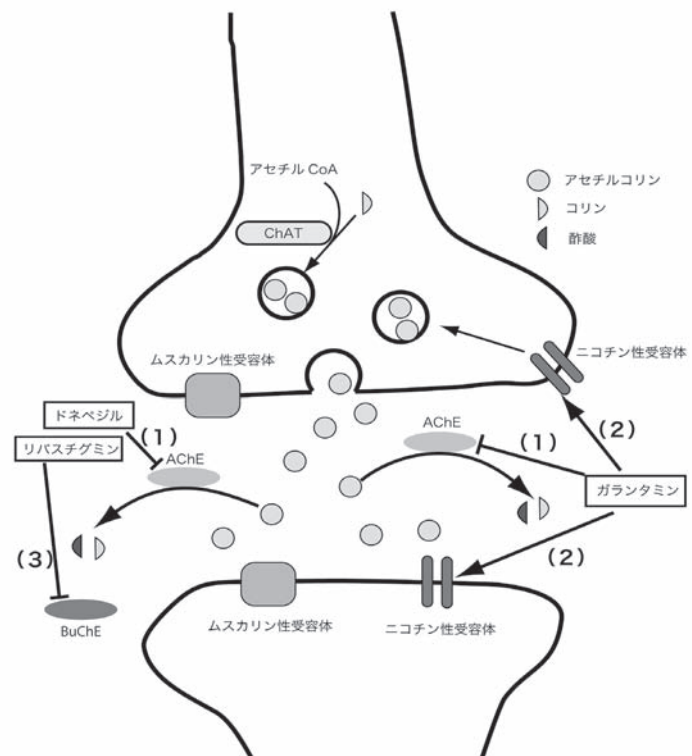


図1. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の作用部位。(1)ACh分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼを競合阻害することによりAChの分解を減らし、AChの神経伝達効率をあげる。(2)ニコチン性ACh受容体の作用をアロステリックに増強し、AChを含む神経伝達物質の遊離を促進する。(3)BuCh分解酵素であるブチリルコリンエステラーゼを阻害する。(文献5より)

移行が高く、末梢組織でのAChE阻害作用による副作用の少ないのが特徴である。ドネペジルは血中半減期が約70～80時間と長く、1日1回投与が可能となっている。本邦では、高度AD患者に対するプラセボ対照二重盲検比較試験の結果から、2007年8月より欧米と同様、高度ADに対し最大用量が10 mg/日まで承認された。

リバスタチグミン (Exelon[®]) は、AChを分解するAChEとブチリルコリンを分解するブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) の両者を阻害する作用を持っている。現在市販されているAChE阻害薬の中で分子量が最も小さいためパッチ剤が開発治験中である。パッチ剤は経口剤に見られるような血中濃度の急激な上昇がなく、認容性や介護者が直接貼布できることからコンプライアンスの向上が期待できる。

ガラントミン (Reminyl[®]) のAChE阻害作用は他のAChE阻害薬と比較し弱い、特徴的な点は、ニコチン性ACh受容体とアロステリックモジュレーターとして、AChないしAChアゴニストが結合する部位とは異なる部位に結合することにより、その受容体の立体構造を変化させ、シナプス前神経の受容体を刺激しAChや他の神経伝達物質の遊離を促進することである。AD脳内でのAChレベルの増加とニコチン性ACh受容体の感受性の増大により認知機能を改善させると考えられる。また、基礎的研究からガラントミンはADの成因の一つであるAβの神経毒性に対して保護作用を示し、抗アポトーシス蛋白であるBcl-2の発現を増加させる作用があることが報告されている。このことからガラントミンは神経細胞死に対し保護薬として作用し、病態の進展に対する抑制効果も期待されている。本邦では、現在、臨床治験中である。

最近、ドネペジルをはじめAChE阻害薬が対症的な治療というだけでなく、病態そのものに作用し疾患の進行を抑制したり、改善させたりするdisease modifierとしての可能性があるのではないかとこの考えが出てきている。軽度から中等度AD患者にドネペジルを投与して海馬の萎縮を検討した研究で、MRIで測定した海馬の体積の減少が、プラセボ群に対しドネペジル群では有意な進行抑制が認められたと報告されている。

2) グルタミン酸仮説に基づく治療の現状

グルタミン酸は脳内の主な興奮性神経伝達物質で、その受容体の1つにNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体がある。NMDA受容体は、大脳皮質や海馬に高密度に存在し、記憶に関係する長期増強LTP (long-term potentiation) や発達可塑性において中心的な役割を担っている。また、AD脳における神経細胞脱落には、グルタミン酸の神経興奮毒性が関与しているのではないかと考えられており、アミロイドβ (Aβ) がNMDA受容体のグルタミン酸認識部位に結合し、NMDA受容体を介したCa²⁺流入がNO産生と細胞毒性を

誘発している可能性が指摘されている。このことからNMDA受容体を阻害することにより神経細胞脱落を抑制する可能性がある。メマンチンはNMDA受容体に対する低親和性の非競合性電位依存性アンタゴニストである。メマンチンは生理的な神経興奮により生じる一過性の高濃度のグルタミン酸に対してはNMDA受容体から遊離し、正常な神経伝達やLTP形成に影響を与えないが、持続的な低濃度のグルタミン酸刺激に対しては、その神経興奮毒性に保護的に作用するのではないかと考えられている。欧米では、MMSE 20未満の中等度から高度AD患者で統計学的に有意な効果が認められ認可されている。本邦では臨床治験中である。

3) アミロイドカスケード仮説に基づくアルツハイマー病治療薬開発の現状

AD脳が示す主要な病理学的変化は老人斑と神経原線維変化の形成であり、神経細胞死が伴う。老人斑の構成成分であるアミロイドβタンパク質 (Aβ) の脳内沈着が病理学的にとらえられる最も早期の変化であること、Aβの前駆体タンパク質であるAPP (amyloid precursor protein) をコードする遺伝子の変異を伴う家族性ADが存在すること、さらにはこのAPP遺伝子ならびに他の家族性ADの原因遺伝子であるpresenilinの変異によってAβの産生異常が誘導され、かつ、これらの変異遺伝子を導入したトランスジェニックマウスに高次脳機能障害が確認されること、さらには培養神経細胞に対して重合したAβが毒性を発揮することなどが根拠となってAβの重合ならびにそれによる神経細胞障害がAD成立過程の中核をなすという考え方 (アミロイドカスケード仮説) がAD研究者に広く受け入れられている。アミロイドカスケード仮説に基づく創薬ターゲットとしてAβ産生に関与する2つのプロテアーゼ (βセクレターゼおよびγセクレターゼ) の阻害、免疫 (ワクチン) 療法を含めたAβ分解・除去の促進あるいは誘導、Aβ重合の抑制などがあげられる。この中でアミロイドワクチン療法³⁾は不幸にも重篤な脳炎のためすべての治験は中止となったが、現在、種々の改良された方法を用いて副作用の少ない免疫療法が臨床治験中である。

3. アルツハイマー病の行動および心理症状に対する対策

ADでは認知機能障害に加え、behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) と呼ばれる種々の精神症状や行動障害がみられる。興奮、叫聲、不穏、焦燥、徘徊、社会的に不適切な行動、性的脱抑制、暴言、つきまとい、不安、抑うつ、妄想、幻覚などが含まれ、以前は周辺症状などと呼ばれたが、最近はBPSDと呼ぶのが一般的である。治療法を考える上で、BPSDを興奮、易刺激性、焦燥、幻

覚、妄想などの陽性症状と、無気力、無関心、抑うつなどの陰性症状に分ける考え方がある。認知症患者の約60～90%が少なくとも1つ以上のBPSD症状を呈し、特に無関心、興奮、易刺激性、抑うつなどの頻度が高い⁹⁾。BPSDの陽性症状に対しては抗精神病薬や気分安定剤（抗てんかん薬）が、陰性症状に対しては脳循環・代謝改善薬や抗うつ薬などが用いられている。BPSDの陽性症状に対して近年最もよく用いられるようになったのは、リスペリドン、オランザピン、クエチアピンなどの非定型抗精神病薬である。しかし、2005年に米国食品医薬品管理局が死亡率の増加を示したことからその適応については議論が続いている。使用する場合はそのリスクや保険適応外診療であること等について十分に説明し、患者および家族の理解を得た上で慎重に使用することが現実的対応と思われる。

4. おわりに

ADに対する治療薬には、コリンエステラーゼ阻害薬として本邦で唯一使用できる塩酸ドネペジルの他に、リバスチグミン、ガラントミン、またNMDA受容体阻害薬としてメマンチンがある。最近、これらの薬剤は対症的な作用だけでなく、病態の進行を抑制するdisease modifierとしての作用も期待されている。現在、A β に関する研究からA β の産生・代謝に関与する酵素阻害薬および免疫療法などが開発されてきている。一方、患者の家族にとって大きな問題

となるBPSDに対する薬物療法を今後確立することが必要と思われる。ADの発症機序は未だ明らかでない状況ではその危険因子を明らかにし、それに介入することで発症を抑制、あるいは、症状の進行を抑制するADの予防に関する科学的研究が今後重要となる。

文献

- 1) Davies P, et al. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;2:1403.
- 2) Whitehouse PJ, et al. Alzheimer disease:evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981;10:122~126.
- 3) Schenk D, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAP. *Nature* 1999;400:173-177.
- 4) Ikeda M, et al. Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community:findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:146-148.
- 5) 下濱 俊. アルツハイマー病の治療—現状と解決すべき諸問題. *日薬理誌*. 2008;131:351-356

お知らせ

サービス産業動向調査への協力について

◇情報広報部◇

総務省統計局が本年7月から新たに実施する「サービス産業動向調査」について、日本医師会を通じて協力方の依頼がありましたのでお知らせいたします。

本調査は、サービス産業全体の生産と雇用の動向を明らかにするために、サービス産業（第3次産業）の事業や活動を行っている全国の事務所・店舗等の事業所のうち、約39,000事業所を対象に毎月実施されるものです。総務省統計局に確認したところ、北海道内かつ医科の病院・診療所として53医療機関が対象になっているとのことです。

調査の内容については、本会ホームページ (<http://www.hokkaido.med.or.jp/>) の重要情報に掲載の文書をご参照ください。

対象となられた医療機関におかれましては、本調査にご協力いただきたくお願い申し上げます。