特集

「近年における精神医学の進歩 生物学的な側面から」

認知症治療の現状と治療薬開発の動向

金 野 倫 子

日本大学医学部精神医学系精神医学分野

Treatment of Dementias: Current Approaches and Disease Modifying Drugs

Michiko KONNO

Department of Psychiatry, Nihon University School of Medicine

Dementia is a serious global impairment of cognitive ability that goes beyond what might be expected from normal aging in a previously unimpaired person. Dementia is not a single disease, but rather a non-specific illness syndrome. Cognitive impairment frequently emerges together with various emotional and behavioral symptoms. Some of the most common forms of dementia are: Alzheimer's disease (AD), vascular dementia, dementia with Lewy bodies, and fronto-temporal dementia. Precise history taking, cognitive testing, laboratory tests, and imaging are necessary for the proper differential diagnosis of dementia. Although numerous research studies have indicated that the disease is associated with plaques and tangles in the brain, the causes and progression of AD are not well understood. Current approved drug treatment for patients with AD includes cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and the NMDA receptor antagonist, memantine. These drugs are relatively simple to use, although they only help alleviate the symptoms of the disease. Over the last 20 years, drug development has been directed towards 'disease modifying drugs' that could modify the pathological steps leading to AD and counteract the progression of the disease. Disease modifying drugs developed so far include drugs to reduce β amyloid ($A\beta$) production, prevent $A\beta$ aggregation, promote $A\beta$ clearance, drugs targeting tau phosphorylation and assembly and other approaches. Unfortunately none of these drugs has demonstrated efficacy in phase 3 studies. The failure of clinical trials with disease modifying drugs raises a number of questions, spanning from methodological flaws to our fundamental understanding of AD pathophysiology and biology. The use of complementary and alternative medicine (CAM) appears to be on the rise to delay cognitive symptoms. However, there is no conclusive evidence to support their benefit.

Key words: Alzheimer's disease, amyloid cascade hypothesis, symptomatic drugs, disease modifying drugs, complementary and alternative medicine

アルツハイマー型認知症, アミロイドカスケード仮説, 症状改善薬, 疾患修飾薬, 相補代替治療

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2012; 71 (6): 379–384)

はじめに

今年に入って我が国において認知症を抱える人が 300 万人を突破したと報じられた。これは専門家の予想を超えるスピードであり、罹病期間の長さや本人や家族に与える影響の大きさを考えると認知症に対する治療法の開発が焦眉の課題であることは論を待たない。本稿では認知症の概念、主な認知症の特徴を紹介し、代表的な認知症性疾患であるアルツハイマー型認知症 (dementia in Alzheimer's disease: AD) の症状、主な検査所見、神経病理を解説し、現在使用されている抗認知症薬の位置づけと、AD 治療薬開発の動向について概観する。

I. 認知症とは 中核症状とBPSD

認知症 dementia とは、いったん正常に発達した知能が、後天的な脳の器質的障害により持続的に低下する状態である¹⁾。知能の低下のなかでも特に物忘れ、すなわち記憶障害が中心となり、多くの場合それが早期から出現する。実際の症例では知能の低下とともに性格の変化なども伴い、器質精神症状群²⁾として現れてくる。診断

に第一に必要とされるのは日常生活を損なうほど記憶や思考の働きが明らかに低下していることの確認である。認知症と区別すべき病態として、せん妄、加齢による認知機能の低下 (いわゆる「年相応の物忘れ」)、うつ病による仮性認知症、精神遅滞などがあり、まず、これらを鑑別し除外することが必要となる。

先述したように認知症の症状で中核となるのは認知機能の障害である (Fig. 1)。認知機能には記憶、思考、見当識、理解、計算などさまざまな要素が含まれる。この中で記憶は、その保持間隔により、秒単位で保持される記憶、則ち、即時記憶あるいは短期記憶、数分後、一旦脳裡から消えてから再生される近時記憶、過去の出来事に関する記憶である遠隔記憶にわけられる。認知症性疾患で最も有病率の高い AD で最初期から障害されるのは近時記憶である³⁾。また、記憶は意識的に想起できる陳述記憶と、意識的には想起されない記憶である非陳述記憶にわけられる。さらに陳述記憶は「きのう友達と映画を観にいった」といった個人的体験にあたるエピソード記憶と、「スペインの首都はマドリード」といった知識にあたる意味記憶にわけられる。非陳述記憶には、楽器演奏

認知症：中核症状と BPSD

Fig. 1 Neuropsychiatric symptoms of dementia.

などのいわゆる「体が覚えている」記憶，すなわち手続き記憶などが含まれる．この分類の中では，AD で初期から障害されるのはエピソード記憶である．

更に，これらの中核症状に先行ないし併存して様々な精神症状あるいは行動上の障害がみられ，周辺症状（現在は認知症の行動・心理面の症状 behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD⁴⁾）といふことが多い）と呼ばれている (Fig. 1)．症状としては，不安，抑うつ，興奮，徘徊，不眠，幻覚，妄想，アパシー（意欲障害，抑うつとは異なる）などがこれに含まれる．これらの症状は本人の QOL を著しく低下させ，介護上も大きな問題となる．対症的な薬物療法，環境の調整，対応の工夫などで改善が期待できるため，認知機能低下抑制とともに BPSD 治療は認知症治療の大きな柱となっている．

II. 様々な認知症

認知症を引き起こす疾患のうち，最も多いのは神経変性疾患と呼ばれる一群の疾患である．AD の他に前頭側頭型認知症，レビー型小体型認知症などがここに含まれる．これに続くのが脳梗塞，脳出血などのために認知機能低下を来たすのが血管性認知症である．認知症の出現率は加齢と共に増加し，85 歳以上では 30% 近くに達する．認知症を来たす他の疾患としては中枢疾患では変性疾患としてパーキンソン病，進行性核上性麻痺，ハンチントン舞踏病など，その他慢性硬膜下血腫，正常圧水頭症，脳腫瘍などがあげられる．全身性の疾患としては甲状腺機能低下症，汎下垂体機能低下症などの内分泌障害，ビタミン B1 欠乏症（ウエルニッケ脳症），ニコチン酸欠乏症（ペラグラ），ビタミン B12 欠乏症などの代謝性

疾患，梅毒，HIV，クロイツフェルト・ヤコブ病などの感染症があげられる．

血管性認知症は脳卒中発作などの後に発症し階段状に進行することが AD などの変性疾患による認知症との鑑別に重要であるとされている．ただし多発性脳梗塞，Binswanger 脳症によるものは脳血管障害エピソードとの関連がはっきりせず緩徐に進行することが多い．高血圧症，糖尿病，脂質異常症など脳梗塞や脳出血の危険因子を有することが多い．精神神経症状は多彩であるが一部の症例を除いて記憶障害は比較的軽度のことが多い．感情失禁などがよく認められる．局所神経症状を認めることが多いので神経学的診察は不可欠である．

レビー小体型認知症は発症と進行は緩徐で AD に似る．異なる点は認知機能の変動が大きいことで，状態が良い時は認知症の存在を疑うほどであるが，悪い時には認知症の判断がその場では困難な，意識の障害と言わざるを得ない状態に陥る．小人や虫など生々しく動きを伴う幻視や誤認妄想が特徴的であり，パーキンソン症状を認める．レム睡眠行動障害などに起因する寝言や睡眠時の体動を認めることも多い．抗精神病薬をはじめ各種薬物に過敏性があるので，薬物療法を検討する前に AD とはよく鑑別しておく必要がある．

前頭側頭型認知症は発症と進行は緩徐で，多くは初老期に発症する．人格変化，時刻表的生活などの常同行動，過食，異食などの食行動異常を含む行動異常が前景に立つ．滞続言語などの言語異常がみられ，側頭葉から萎縮が始まる場合は失語症状が目立つ．初期には記憶障害や視空間認知障害は目立たない．

Fig. 2 Neuroimaging of moderate Alzheimer's disease.

III. アルツハイマー型認知症について

3-1. 臨床症状と経過

ADでは、他の認知症と同様様々な認知機能障害が緩徐に進行して日常生活に支障がでてくる。運動麻痺などの局所神経症候や歩行障害は通常みられない。まず記憶障害では近時記憶障害で内容はエピソード記憶の障害が中心であり、他の認知機能障害に比べて記憶障害が突出している場合はADを強く疑う。アパシー、抑うつなどの感情面での変化が初期から現れることも多く、趣味の減少など社会生活範囲が狭くなってくる。進行に伴い視空間認知障害や構成障害といった頭頂葉症状が加わる。見当識障害は通常進行に伴い時、場所、人物の順番に障害される。取り繕い反応はしばしばみられ、物盗られ妄想を初期から認めることもある。

ADの画像検査所見についてはCTやMRI検査では、特に海馬領域の萎縮が目立ち、SPECTやPET検査では、頭頂側頭葉や後部帯状回の血流や代謝の低下が特徴的とされている⁵⁾(Fig. 2)。形態画像上の萎縮は神経原線維変化の病態進行を反映する。発症年齢により全脳の萎縮に対する海馬や海馬傍回を主体とする内側側頭部の萎縮程度には差異がみられる。高齢発症の症例では内側側頭部の際だった萎縮が目立つのに対して若年発症の症例では側頭・頭頂葉皮質や帯状回後部の萎縮がより目立つ傾向にある。ADの脳における海馬を含む側頭葉内側部の萎縮は中核症状の一つである顕著な記憶障害と対応してい

る⁶⁾。

3-2. 神経病理所見、現在の治療薬

ADの神経病理学的な特徴は老人斑 (senile plaque)、神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT)、そして神経細胞の脱落の3つであるといわれている。アミロイド β (A β)免疫染色では老人斑が陽性に染まり、タウの免疫染色では神経原線維変化や変性神経突起からなる老人斑のクラウン部分が陽性に染まる。神経原線維変化は海馬領域が最も高密度で、一方、後期になるまで第1次視覚野や運動野は病変を免れる。老人斑は神経原線維変化と比べてより広範囲に分布する。

3-3. 今後の治療薬開発の展望

老人斑の主成分はA β 、神経原線維変化の主成分は異常リン酸化タウ蛋白であることが判明している。アミロイド前駆体タンパク (amyloid precursor protein: APP) から β セクレターゼと γ セクレターゼによってA β が切り出され、 β シート構造をとって老人斑の中心となる。それに引き続き異常リン酸化タウタンパクが重合し、2本の線維が縊り合された構造 (paired helical filament: PHF) を持つNFTが細胞内に形成される。この結果、神経細胞はシナプスや神経突起の減少を伴って変性し、最終的に神経細胞死に至る。A β 生成、細胞外沈着、異常リン酸化タウタンパク重合、神経細胞内NFT形成、神経細胞障害・神経細胞脱落というアミロイドカスケード仮説⁷⁾が現在主流の病態仮説である (Fig. 3)。

ADでは神経細胞が広範囲に脱落するが、いくつかの

アルツハイマー型認知症：アミロイドカスケード仮説

Fig. 3 Amyloid cascade hypothesis.

神経システムが特に侵されやすいことが知られている。このなかの一つがアセチルコリン (ACh) 系である。前脳基底部 (マイネルト核) のコリン作動性ニューロンは大脳皮質に投射しているが、AD では高度の脱落がみられる。塩酸ドネペジルをはじめとするアセチルコリン分解酵素阻害薬 (acetylcholinesterase inhibitors: AChEIs) による治療⁸⁾ は、認知機能に関連が深いこの系を賦活するものである。1999 年に AD 治療薬としてドネペジルが承認されて、長いこと我が国唯一の抗認知症薬であったが 2011 年には同じく AChEIs であるリバスチグミン、ガランタミン、NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンも認知機能低下の進行を遅らせる対症療法薬 (symptomatic therapy) として認可されている。ドネペジルは AChE 阻害作用が強く、リバスチグミンは AChE とブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) の両方を阻害し国内では貼付薬として上市されており、ガランタミンは AChE 阻害作用の他にニコチン性 ACh 受容体のアセチルコリン結合部位と異なる部位に結合し、アロステリック活性化リガンド (APL) として作用することで nAChR に対する ACh の作用を増強させる作用を増強するという特徴がある。メマンチンは大脳皮質や海馬に高密度に存在し、記憶の長期増強や神経可塑性に中心的な役割を担う NMDA 受容体の拮抗作用がある⁹⁾。AD ではシナプス間隙のグルタミン酸濃度が持続的に上昇し、シナプティックノイズが上昇し、記憶を形成する神経伝達シグナルが隠されるため、記憶・学習機能が障害される。また、Aβ が NMDA 受容体のグルタミン酸認識部位に結合して細胞内に Ca²⁺

が過剰に流入して神経細胞が障害されるとも言われている。NMDA 受容体拮抗薬により Ca²⁺ 流入が抑えられ、シナプティックノイズを抑制して認知機能改善作用を示し、グルタミン酸による細胞傷害が抑制されるという。

最近ではこれらの薬剤の神経保護効果も報告され¹⁰⁾、対症療法薬の枠に収まらない可能性も示されつつあるものの、異常蛋白蓄積、神経細胞死という根本的な神経病理に対してはあまり有効でない。

AD に対しては上述のアミロイドカスケード仮説に基づいて Aβ の過剰な産生・重合、沈着や分解、排泄、過剰リン酸化タウ蛋白形成の経路を種々の時点で遮断あるいは増強することによって AD の治療を行おうという疾患修飾薬 (disease modifying drug) による根治療法の開発が進められてきた¹¹⁾ (Fig. 4)。

この 20 年の AD 根治療法薬開発の主なターゲットは Aβ であった。これらは大きく 2 つに分けられる。一つはアミロイド免疫療法である。脳内に沈着したアミロイドを除去することによって AD を治療するという考えに基づいており、抗体の作用機序の詳細には議論のあるところだが動物実験では脳内アミロイド減少とともに認知機能の改善が確かめられている。エラン社による能動性免疫 β アミロイド 42 ペプチド臨床治験 (AN-1792) は 2001 年に米国及びヨーロッパにおいて第 II 相試験まで漕ぎつけたが、その後 6% が細胞免疫の賦活化が原因と考えられる無菌性髄膜炎を発症し 2002 年に中止となっている¹²⁾。しかし現在でもいくつかの免疫療法は開発が続けられている。Aβ の N 末端に対する抗体である

Aβ=amyloid β. BBS1=anti-β-site antibodies. BDNF=brain-derived neurotrophic factor. EGCg=epigallocatechin-3-gallate. IVIg=intravenous immunoglobulin. LMT=leuco-methylthionium. MTC=methylthionium chloride. NGF=nerve growth factor. NGXsc=NGX series compounds. PUFAs=polyunsaturated fatty acids. GSM=γ-secretase modulator. RCT=randomised controlled trial. *RCTs in Alzheimer's disease not ongoing. †Drugs approved for the treatment of Alzheimer's disease. (Mangialasche F et al. 2010)

Fig. 4 Drug development in Alzheimer's disease.

bapinezumab (AAB-001), Aβ中央部をエピトープとするモノクローナル抗体である sonlanezumab は第 III 相試験が我が国でも行われており結果が開示されるところである¹³⁾。その他 Aβの C 末端をエピトープとする PF-04360365 などもある。

もうひとつはアミロイド産生阻害薬である。Aβを切り出す 2 つの酵素, βセクレターゼ, γセクレターゼ各々の阻害薬が AD 治療薬と成り得ると目され開発の取り組みがなされてきた。βセクレターゼ阻害薬¹⁴⁾は複数の薬剤が検討されている。BACE 阻害薬も βセクレターゼノックアウト動物に明らかな異常は見つかっていないため候補の 1 つとして挙げられている。

また γセクレターゼの作用により切り出される 42 アミノ酸残基の Aβ42 と 40 残基の Aβ40 を比較すると, Aβ42 の方がより重合しやすく, より強い神経毒性を持つことが明らかとなり Aβ42 の産生抑制が AD 根本治療としてより重要ではないかと考えられるようになった。γセクレターゼ阻害薬は γセクレターゼ阻害薬 (gamma-secretase inhibitor: GSI) と γセクレターゼ調節薬 (gamma-secretase modulator: GSM) に分けられている¹⁵⁾。

GSI は γセクレターゼ活性を阻害することにより Aβ42, Aβ40 両者の産生を阻害する。γセクレターゼは APP 以外にも Notch タンパクなどの生理的に重要なタンパク質を基質として切断してしまうため, これによる副作用をどう乗り越えるかが課題となっている。Avegant¹⁶⁾は第 II 相試験の段階にある。Segamacetat¹⁷⁾は第 III 相試験まで進められたものの, 中間解析の段階でプラセボ群と比較してむしろ segamacetat 使用群で有意な認知機能低下が確認されたため 2010 年に中止となった。GSM とは γセクレターゼ阻害ではなく Aβ42 と Aβ40 の切り分けを調整する薬剤をいう。その他非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) のなかに Aβ42 の産生を選択的に低下させるものがあることが知られるようになり, COX2 阻害作用をもたない光学異性体である r-flurbuprofen¹⁸⁾が注目された。r-flurbuprofen は第 III 相試験まで進められたが有意な差を示すことができず 2009 年に中止となった。その他の GSM としては E2212, CHF-5024 などが第 I ないし第 II 相試験に入っている。

3-4. 認知症の相補代替医療

これまでみてきたように認知症の治療はアルツハイマー型認知症を中心に根本治療薬の開発に注目が集まっているが、現時点では根治療法は確立しておらず、対症療法が中心であり、こうした中で少しでも効果のある治療を求めて、相補代替治療 (complementary and alternative medicine: CAM) への期待が常に高いということは不思議ではない¹⁹⁾。

CAM は現段階では通常医療とみなされていない様々な医療・保健行為と定義される。(1) イチョウ葉エキスなどの植物、漢方、ビタミン、ミネラルなどの natural products, (2) ヨガ、呼吸法、鍼灸などの mind-body practice, (3) ボディワーク (manipulative and body-based practices) など、様々ある。CAM の根底には自然に身を委ね、自らの内なる治癒力を信じるといった考え方がある。「認知症疾患治療ガイドライン 2010」によれば、認知症の BPSD への非薬物療法として運動療法、回想法、現実見当識訓練、音楽療法、認知刺激療法が grade C1 (科学的根拠はないが、行うよう勧められる) とされている。CAM の効果研究は randomized controlled trial (RCT) によるものは少なく今後の知見の積み重ねが待たれるが、効果の指標としては、抗認知症薬の効果研究のような認知機能評価得点などではなく、在宅介護期間の延長や介護負担の軽減といった指標が必要となると考えられる。

おわりに

認知症の概念、主な認知症の特徴を紹介し、代表的な認知症性疾患であるアルツハイマー型認知症の症状、検査所見、神経病理を説明し、現在使用されている抗認知症薬の位置づけと、AD 治療薬開発の動向について概観した。AD の根本治療薬開発が困難を極めているという経験から開発の理論的前提となっていたアミロイドカスケード仮説の妥当性の再検討が行われている²⁰⁾。また AD が発症してからでは脳内のアミロイドを除去しても認知機能の改善は望めないという予想を背景に、より早期の介入が必要ではないかとの見方が次第に優勢となっており、AD スペクトラムという概念が提唱されるに至っている。

認知症治療はそれが正解か否かはともかくとして現在新たな段階に入ろうとしているのは確かなようである。

文 献

- 1) Tamaoka A. Alzheimer's disease: definition and National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). *Nihon Rinsho* 2011; **69** (Suppl 10): 240-245.
- 2) Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie* 6 Aufl. Berlin. Springer, 1937.
- 3) Erickson KR. Amnesic disorders. Pathophysiology and patterns of memory dysfunction. 1990; **152** (2): 159-166.
- 4) Petrovic M, et al. Clustering of behavioural and psychological symptoms in dementia (BPSD): a European Alzheimer's disease consortium (EADC) study. *Acta Clin Belg*. 2007.
- 5) Reiman EM, Jagust WJ. Brain imaging in the study of Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2012; **61** (2): 505-516.
- 6) Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; **68** (1): 1-14.
- 7) Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; **256** (5054): 184-185.
- 8) Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005593.
- 9) Cosman KM, Boyle LL, Porsteinsson AP. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007; **8** (2): 203-214.
- 10) Akaike A, Takada-Takatori Y, Kume T, et al. Mechanisms of neuroprotective effects of nicotine and acetylcholinesterase inhibitors: role of alpha4 and alpha7 receptors in neuroprotection. *J Mol Neurosci* 2010; **40** (1-2): 211-216.
- 11) Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010; **9** (7): 702-716.
- 12) Dodel RC, Hampel H, Du Y. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; **2** (4): 215-220.
- 13) Imbimbo BP, Ottonello S, Frisardi V, et al. Solanezumab for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; **8** (2): 135-149.
- 14) Ghosh AK, Brindisi M, Tang J. Developing β -secretase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2012; **120** (Suppl 1): 71-83.
- 15) Imbimbo BP, Giardina GA. γ -secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes. *Curr Top Med Chem* 2011; **11** (12): 1555-1570.
- 16) 武田雅俊. アルツハイマー病の根本的治療を目指した治療薬開発の現状と戦略. 老年精神医学雑誌, 2012; **23** (6): 714-722.
- 17) D'Onofrio G, Panza F, Frisardi V, et al. Advances in the identification of γ -secretase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Discov* 2012; **7** (1): 19-37.
- 18) Imbimbo BP, Giardina GA. γ -secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes. *Curr Top Med Chem* 2011; **11** (12): 1555-1570.
- 19) 山口晴保, 牧 陽子. 認知症高齢者の相補代替医療 (CAM). 老年精神医学雑誌, 2011; **22** (1): 9-15.
- 20) Fjell AM, Walhovd KB. Neuroimaging results impose new views on Alzheimer's disease--the role of amyloid revised. *Mol Neurobiol* 2012; **45** (1): 153-172.