アルツハイマー病の 認知機能障害に対する治療**

——抗痴呆薬開発の現状——

高 橋 正*
TADASHI TAKAHASHI

わが国では、アルツハイマー病の有病者数が増加傾向にあり、有効な治療薬の開発が急務である。狭義の抗痴呆薬とは、痴呆の中核症状（認知機能障害）を有意に改善するか、その進行を有意に抑制する治療薬を指す。現在多くの薬剤が、アルツハイマー病に対する抗痴呆薬として開発段階にあるが、その中心はコリン作動薬である。現時点での治療法は、依然として対症的な薬物療法と残存する知的・身体機能を保持するための広義のリハビリテーション療法（非薬物療法）が主体であるが、国内でも使用可能な専用治療薬が登場したことの意義は極めて大きい。国内初のアルツハイマー病治療薬として承認された塩酸ドネペジルは、軽症から中等症のアルツハイマー病の中核症状に対して進行抑制効果を有する比較的安全なアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である。しかし、本剤による薬物療法は、あくまでも補充療法であり、根治的治療法ではない。したがって、臨床医にとっては、疾患の本態を見据えた上での本剤の臨床的限界を十分に理解して投与することが重要である。今後の展望としては、基礎研究の発展から疾患の基本病理過程により密接に関与する新たな治療薬の開発が進むものと予想される。

キーワード：アルツハイマー病、抗痴呆薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、
塩酸ドネペジル、認知機能障害

はじめに

わが国では人口の急速な高齢化に伴い、アルツハイマー病（Alzheimer's disease；AD）の有病率も増加する傾向がみられ、現在では65歳以上の患者数はおおよそ60万人に上ると推計されている。ADは、主として初老期・老年期に進行性の痴呆を来す代表的な脳の変性疾患であるが、その原因や病態機序は、いまだ全容の解明には至っていないために、確固たる根本的治療法も確立していないのが現状である。したがって、さら

なる発生機序の究明とともに、有効な薬物療法を含めた治療法あるいは予防法の確立をはかることが、医学的のみならず社会的にも急務の課題であることはいうまでもない。

しかし、最近のAD研究は飛躍的な進歩がみられ、一部の家族性AD（familial AD；FAD）の原因遺伝子（変異）が同定されるなど、その発生機序は徐々に解明されつつあり、有効な治療法の確立にむけてようやく解決の糸口が得られるようになった。くしくも1906年にドイツの精神科医のアロイス・アルツハイマー（Alois Alzheimer）博士が最初のAD症例を報告してから約100年ほどが経過した1999年10月には、国内初のAD治療薬としてアセチルコリン分解酵素阻害作用を有す

*順天堂大学医学部精神医学講座

**第7回都民公開講座〔Feb. 17, 2001開催〕

〔Aug. 29, 2001 原稿受領〕

る塩酸ドネペル (donepezil hydrochloride, 商品名: アリセプト; エーザイ) が承認された。本治療薬の登場によって、ようやくわが国においてもADの薬物療法領域において新展開の第1歩が印され、痴呆医療にかつてなかったインパクトを与えることになった。本稿では、国内外で開発・使用中の新たなAD治療薬を用いた薬物療法を中心に、その現状や今後の展望について概説する。

アルツハイマー病の症状分類と治療目標

痴呆は多彩な症状を呈する一つの症候群であり、代表的な痴呆性疾患であるADにおいても様々な臨床症状がみられる。治療の観点からは、これらの臨床症状を中核症状と随伴症状に分けて理解することが重要である。

中核症状は、記憶障害や見当識障害、抽象的思考・判断力の障害などの認知機能障害からなり、疾患の脳病変と密接に関わりをもつ基本的な症状である。これらの中核症状を改善したり、あるいは進行を抑制するような真の意味での狭義の抗痴呆薬は、塩酸ドネペジルが登場するまでは国内には皆無であった。中核症状に対して有効な治療戦略をもたなかった従来の医療は、「cureよりcare」を重視し、たとえ適切な診断を受けたとしても、患者も家族も改めて不安と苦悩に直面させられることになるような消化不良の医療であった。

一方で、随伴症状は、中核症状を基盤にして環

境や周囲の人々との相互作用によって反応性に出現する種々の精神症状や行動異常からなり、最近では「痴呆の行動・精神症状群 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD)」と総括して呼ばれ、国際的にも注目されている。このBPSDは、むしろ日常生活において実際に介護者や家族を悩ませることが多い症状群であるが、従来より患者心理を適切に理解した対応・介護を行い、さらに必要に応じて抗精神病薬を中心とした向精神薬や脳循環代謝改善薬・向知性薬 (nootropics) などを用いた対症的薬物療法を併せて行うことによって、ある程度は治療可能であった。

このような痴呆の症状分類を考慮すれば、痴呆患者の治療目標としては、①中核症状の改善、②随伴症状の改善、③病状進行の阻止、④quality of life (QOL) や自立性の維持、⑤発症の遅延などを挙げることができ、各々に有効な治療法が検討されている。現時点でのADに対する治療法は、依然として対症的な薬物療法と残存する知的・身体機能を保持するための広義のリハビリテーション療法 (非薬物療法) が主体であるが、国内で使用可能な狭義の抗痴呆薬の一部に相当する治療薬が登場したことの意義は極めて大きい。

成因論からみた治療薬開発の流れ

ADの成り立ちを原因→病態→症状という流れ

表-1 アルツハイマー病の成因論

原因 (etiology)	→	病態 (pathogenesis)	→	症状 (symptoms)
不明 (遺伝的要因?) (環境因子?)		老人斑 神経原線維変化 神経細胞脱落 神経伝達物質変化 (脳血流低下) (糖代謝低下) (カルシウム代謝異常)		中核症状 随伴症状

で概括すると表-1のようになろう¹⁾。AD治療薬の開発は、この流れを逆のぼるかたちで進められているのが現状である。

ADの病態においては、最終的には神経細胞脱落や脳萎縮が認められるが、これらの部位に一致して比較的、病初期より脳血流低下やグルコース代謝の低下などが示されている。これらの事象に対して、従来より多くの脳循環代謝改善薬が開発されてきたが、ADの中核症状にはほとんど有効性は示されなかった。そこで、現時点では次段階として神経伝達物質や神経栄養因子に作用する薬物の開発が盛んに進められるようになった。パーキンソン病におけるドパミン（dopamine）補充療法がある程度の成功をおさめたように、ADに

おいても、コリン（choline）作動系を中心とした多作動系にわたる神経伝達物質の欠乏を補うような治療法が現在試みられている。

現時点では神経伝達物質異常などの病態レベルの治療薬として表-2に示すような種々の薬物が検討されている²⁾³⁾。しかし、これらはあくまでも、補充療法あるいは対症療法であり、根治的な治療法には至っていない。

コリン作動薬の開発の現状

現時点では、記憶障害との強い関連性などから、AD脳のコリン作動系の障害に着目した治療薬の開発に焦点が当てられている。AD脳においては、

表-2 わが国で開発が試みられているアルツハイマー病治療薬

(2000年10月現在)

I. アセチルコリン系作動薬	III. セロトニン系作動薬	VII. 脳循環代謝改善薬
1. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 塩酸ドネペジル ^{*1} , イピダクリン (NIK-247), リバスチグミン (SDZ-ENA-713) ^{*1} , TAK-147, メトリフォネイト (Bay-a-9826), ガランタミン ^{*1} 2. アセチルコリン受容体作動薬 1) ムスカリン性 (M1) タルサクリジン (WAL2014), YM-796 ^{*3} セビメリン (AF-102B), サブコメリン (SB202026), KAD369 ^{*2} など 2) ニコチン性 GTS21 ^{*3} , ニコチンパッチ ^{*2} 3. コリン再取り込み促進薬 MKC-231 4. コリンアセチルトランスフェラーゼ蛋白合成賦活薬 5. アセチルコリン前駆物質 ^{*3} コリン供与体 ^{*3} , アセチル基供与体 ^{*3} 6. 間接的機序によるアセチルコリン系賦活薬 1) アセチルコリン放出 ^{*2} 2) コリン作動系神経保護 ^{*2}	1. セロトニン再取り込み阻害薬 ^{*3} 2. 5-HT1A受容体作動薬 ^{*2, *3} 3. その他 FK-960など IV. GABA系作用薬 1. ベンゾジアゼピン部分的逆作動薬 S-8510など 2. 向知性薬 ネフィラセタム (DM-9384) など V. 神経ペプチド系作用薬 1. プロリルエンドペプチダーゼ (PEP) 阻害薬 ONO-1603 ^{*3} , JTP-4819 ^{*3} , Z-321 ^{*3} , Y-29794 ^{*2} など 2. パソプレッシン, コルチコトロピン (ACTH), 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH), ソマトスタチンならびに誘導体 ^{*3} など VI. 神経成長因子 (NGF) 関連作用薬 1. NGFならびに誘導体 ^{*2, *3} 2. NGF様作用薬 ^{*2, *3}	イデベノン (CV2619) ^{*3} など VIII. 疾患過程修復薬 ^{*2} 1. 抗炎症薬 1) 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) アスピリン, インドメタシンなど 2) 抗らい薬 (ダブソン) 3) シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬 COX-2阻害薬 (セレコキシブなど) 2. 抗炎症作用および抗腫瘍・免疫抑制作用薬 1) 副腎皮質ステロイド 2) 抗腫瘍・免疫抑制薬 3) 痛風治療薬 4) 抗マラリア薬 3. 女性ホルモン エストロゲン製剤など 4. アルミニウムキレート薬 デスフェロキサミンなど 5. その他 抗酸化薬 (α-トコフェロール, セレギリンなど), 神経カルシウムチャンネル阻害薬, 抗アポトーシス薬, CoQ+ビタミンB6+Fe, ビタミンB12, イチョウ葉 (Ginkgo biloba) エキス など

*1: 欧米にて (下線は本邦でも) すでに実用化されている薬物

*2: 今後開発の可能性のある候補薬物

*3: 現在は開発が中止されている薬物

無印: 現在臨床試験が進行中の薬物

大脳皮質や海馬へ投射するアセチルコリン (acetylcholine; ACh) 作動性神経系の起始核であるマイネルト核 (前脳基底核) の神経細胞が変性・脱落し、これらの領域におけるAChの合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase; ChAT) や分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (acetylcholine esterase; AChE) の活性が有意に減少しているという所見が示されている。このようなACh系の種々の指標の低下所見に基づいて、図-1に示すような機序によるACh系の賦活を目的としたACh系作動薬の開発が現在もっとも進められている²⁾³⁾。

このような流れのなかで、可逆性の非特異的AChE阻害作用を有するタクリン (tacrine; tetrahydroaminoacridine, 商品名: Cognex; ワーナー・ランバート) が、1986年にSummers WKらが報告した臨床試験結果⁴⁾によってかなり有望視され、1993年9月にアメリカの『食品医薬品局』(Food and Drug Administration; FDA)

から世界で初めてのAD治療薬として承認された。しかし、その血中半減期は2～4時間と短く、1日4回の投与を必要とし、きわめて高率に肝機能障害や消化器症状をきたすために、定期的に肝機能をモニターすることが義務づけられた。そのために、これらの副作用が少なく、比較して安全性の高い塩酸ドネペジルなどの他のAChE阻害薬

表-3 世界でアルツハイマー病治療薬として承認されているAChE阻害薬

(2000年10月現在)

アメリカ (3剤)	ヨーロッパ (4剤)	本邦 (1剤)
タクリン	タクリン	
塩酸ドネペジル	塩酸ドネペジル	塩酸ドネペジル
リバスチグミン	リバスチグミン	
	ガランタミン

Acetyl-CoA: acetyl-coenzyme A, ChAT: choline acetyltransferase, ACh: acetylcholine, AChE: acetylcholine esterase, mAChR: muscarinic ACh receptor, nAChR: nicotinic ACh receptor.

図-1 アセチルコリン系作動薬の作用部位

が登場すると、タクリンは急速に置き換えられて使用頻度は減少し、わが国では臨床試験もなされなかった。

2000年10月の時点では、ヨーロッパでは4剤、アメリカでは3剤のAChE阻害薬がAD治療薬として承認されている（表-3）。わが国でも2001年からの数年間においては、塩酸ドネペジルに続く第1次新薬ラッシュを迎えることも予想される。

塩酸ドネペジルの効果と限界

わが国において承認された唯一のAD治療薬である塩酸ドネペジルは、ピペリジン誘導体構造を有する可逆性の特異的AChE阻害薬である（図-2）。その阻害効果は、フィゾスチグミン

（physostigmine）やタクリンよりも持続的で、脳内での選択性にすぐれ、かつ用量依存的に効果を発揮することが確認され、1996年11月にタクリンに続く第二のAD治療薬として最初にFDAより承認された。その後の1999年11月の時点では、欧米を中心にわが国やアジアの一部も含めた世界41ヵ国で承認・使用されている。

わが国での承認用法・用量としては、1日1回

図-2 塩酸ドネペジルの構造

図-3 塩酸ドネペジルの継続長期投与によるADAS-cog.の経時変化（海外中間成績）⁵⁾

12週間の投与が完了した患者に2週間のウォッシュアウト後、3mgから漸増投与し、最高10mg（わが国での承認用量は5mg）まで投与した。本成績は、海外での投与98週までの中間成績である。図中の帯は、未治療のアルツハイマー病患者のADAS-cog.スコアの進行度を示す。

3mgで通常開始し、1～2週間後に副作用の出現がなければ、有効用量の5mgに増量することとされ、軽症から中等症のAD患者を適応とし、その中核症状の進行を遅延させる効果を有している。アメリカでの継続長期投与試験においては、投与開始から38週目まではAlzheimer's Disease Assessment Scaleの認知機能下位尺度(ADAS-cog.)スコアの改善がみられ、それ以降は年間平均6.6点の悪化(未治療のAD患者では、年間平均7～11点の悪化)が認められた(図-3)⁵⁾。また、投与期間中は認知機能障害の幾分の改善を認めるが、投与を中止すると、もとの状態に戻るという結果も示唆されている。末梢性のコリン系副作用や肝障害が少なく、血中半減期が70時間と長いこと1日1回の投与が可能で、治療有効域における薬物動態は線形で血中濃度が予測しやすい利点もある。

一方で、本薬剤によってコリン作動系の障害を是正したとしても、AD脳における神経伝達物質障害は多作動系にわたる異常であるため、この複雑な障害に基づく中核症状を完全に改善することは困難ではないかとの疑問が残る。つまり、本剤による薬物療法は、あくまでも補充療法であり、根治的治療法ではないことを留意する必要がある。臨床医にとっては、疾患の本態を見据えた上での本剤の臨床的限界を十分に理解して投与することが何よりも重要である。さらに、本薬剤がどのようなAD症例に有効で、認知機能障害のなかでも、どの領域に効果を示すのか、あるいは随伴症状への効果の有無などについては、さらなる臨床的検討が必要である。

アルツハイマー病治療薬開発の今後の展望

AD治療薬開発の今後の展望としては、原因あるいは中心的な病態にさらに密接に関連した次世代の中核症状に対する治療薬が開発されるものと予測される。もっとも注目されるのは、AD脳の基本病理である老人斑におけるアミロイド β タンパク(amyloid β protein; A β)の沈着や神経原

線維変化におけるタウ(tau)の異常リン酸化などに関与する薬物である。また、発症の強力な危険因子であり、A β 代謝やコレステロール代謝にも関与するアポリポタンパクE(apolipoprotein E)に作用する薬物の開発が進むことも期待できる。さらに、遺伝子異常が確認されている家族性AD患者には、将来的には遺伝子治療が導入される可能性もある。

ADの中心的な病態仮説であるアミロイドカスケード(amyloid cascade)の観点からは、アミロイド前駆体タンパク(amyloid precursor protein; APP)からA β が切り出されてプロセッシングされる過程や不溶性タンパクとして脳内に凝集・沈着していく段階でそれらを阻止する作用を有する薬物などが、治療薬として検討されるものと考えられる。具体的には、①A β を切り出すタンパク分解酵素に作用する薬物(β -および γ -セクレターゼ<secretase>阻害薬など)、②異常なアミロイドの凝集・沈着を抑制する薬物、③ミクログリアの活性化を抑制して、サイトカイン分泌や急性期タンパクの発現を抑制する脳特異的な抗炎症薬、④抗酸化薬、神経カルシウムチャンネル阻害薬、抗アポトーシス薬などの細胞障害過程を抑制する薬物などが候補となる。

基礎研究から新たな治療への展開

1999年にアムジェン社の研究グループは、 β -セクレターゼが膜結合型アスパラギン酸プロテアーゼであることを同定し、BACE(beta-site APP-cleaving enzyme)と命名した⁶⁾。 γ -セクレターゼについても、プレセニリン1(presenilin 1; PS1)との相同性や密接な関与が解明されつつあり⁷⁾、新規複合体分子(Nicastrinなど)の精製や阻害薬の開発が進められている。さらなる詳細な検討が必要であることはいうまでもないが、すでに海外ではこれらの β -および γ -セクレターゼ阻害薬の臨床応用を視野に入れている状況である。

Schenkら⁸⁾は、1995年にGamesらが作成し

たヒトAPPのロンドン型変異(717番目のアミノ酸がバリンからフェニルアラニンに置換した変異)を発現し、加齢依存的に $A\beta$ 産生および脳内にアミロイド沈着などの病理所見を生じるトランスジェニックマウス(PDAPPマウス)の6週齢を用いて、毎月1回ずつ11ヵ月間にわたって $A\beta$ 42による免疫操作を行った。本操作によって、 $A\beta$ 42の抗体値は13ヵ月齢で 10^4 以上に上昇し、脳内アミロイド沈着量が著明に減少し、全身の臓器にも悪影響を及ぼさなかった。この免疫操作で抗 $A\beta$ 抗体が産生され、抗体を分泌するモノサイトやミクログリアがプラーク周囲に集まり、アミロイド沈着を抑制するだけでなく、いったん形成されたアミロイド沈着をも除去していると考えられた。もちろん、本報告は賛否両論があるが、もし、このような免疫操作によりアミロイドの除去作用がADでも確認されとすれば、具体的な治療あるいは予防法の一つとして $A\beta$ ワクチン療法が期待できることになる。

また、Luら⁹⁾は、AD脳の神経細胞脱落は神経原線維変化と密接に関連し、過剰にリン酸化されたタウが、Pin1と呼ばれるプロリルイソメラーゼ(prolyl isomerase)と結合することにより、タウの生理活性が回復することを報告した。これらの報告は、今後の治療あるいは予防法の開発に向けて、新たな方向性を示しており、注目すべき事象である。

治療薬の開発にあたって、その臨床試験の方法にも改善すべき点が指摘できる。倫理的な配慮や十分なインフォームドコンセントを行うことはいうまでもないが、重症度・病期や精神科的現在症などを考慮した対象者の選別法、さらに、世界共通の客観的な総合的評価法の確立などが必要である。

最後に、現在もっとも待望することは、多数を占める孤発性ADの発生機序の解明である。理論的には治療薬開発のターゲットとすべき薬理作用は考えうるが、適切な薬物を効率よくスクリーニングするための疾患モデル動物の確立が急務である。

文 献

- 1) 新井平伊, 高橋 正, 柴田展人: アルツハイマー型痴呆の病因と治療——現況と展望. 精神神経学雑誌, 1997; **99**: 822~828.
- 2) 高橋 正, 新井平伊: 痴呆の薬物療法——抗痴呆薬開発の現状. 平井俊策編, よくわかって役に立つ——痴呆症のすべて. 大阪: 永井書店, 2000; 183~200.
- 3) 高橋 正, 新井平伊: 抗痴呆薬——今日の精神科治療2000. 臨床精神医学, 2000; **29** 増刊号: 163~175.
- 4) Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, *et al.*: Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. N Engl J Med, 1986; **315**: 1241~1245.
- 5) Rogers SL, Friedhoff LT: Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease; an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. Eur Neuropsychopharmacol, 1998; **8**: 67~75.
- 6) Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, *et al.*: Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science, 1999; **286**: 735~741.
- 7) Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, *et al.*: Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. Nature, 1999; **398**: 513~517.
- 8) Schenk D, Barbour R, Dunn W, *et al.*: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature, 1999; **400**: 173~177.
- 9) Lu PJ, Wulf G, Zhou XZ, *et al.*: The prolyl isomerase Pin1 restores the function of Alzheimer-associated phosphorylated tau protein. Nature, 1999; **399**: 784~788.