

アルツハイマー型認知症の治療・予防

Treatment and prevention in Alzheimer's disease

札幌医科大学医学部 神経内科学講座／教授

下濱 俊*

はじめに

超高齢社会の到来とともに認知症者数が激増している。65歳以上高齢者の約15%が認知症患者であり、2012年の認知症高齢者数は推計約462万人で、その前段階である軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)者数は推計約400万人とされている。2025年には認知症高齢者数は約700万人に達すると推測されている。

我が国では2015年1月に「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～」(新オレンジプラン)が策定され、さらに、「認知症施策推進大綱」が2019年6月18日にとりまとめられた。認知症になっても住み慣れた地域で自分らしく暮らし続けられる「共生」を目指し、「共生」の基盤の下、「予防」の取組を進めていく施策である。

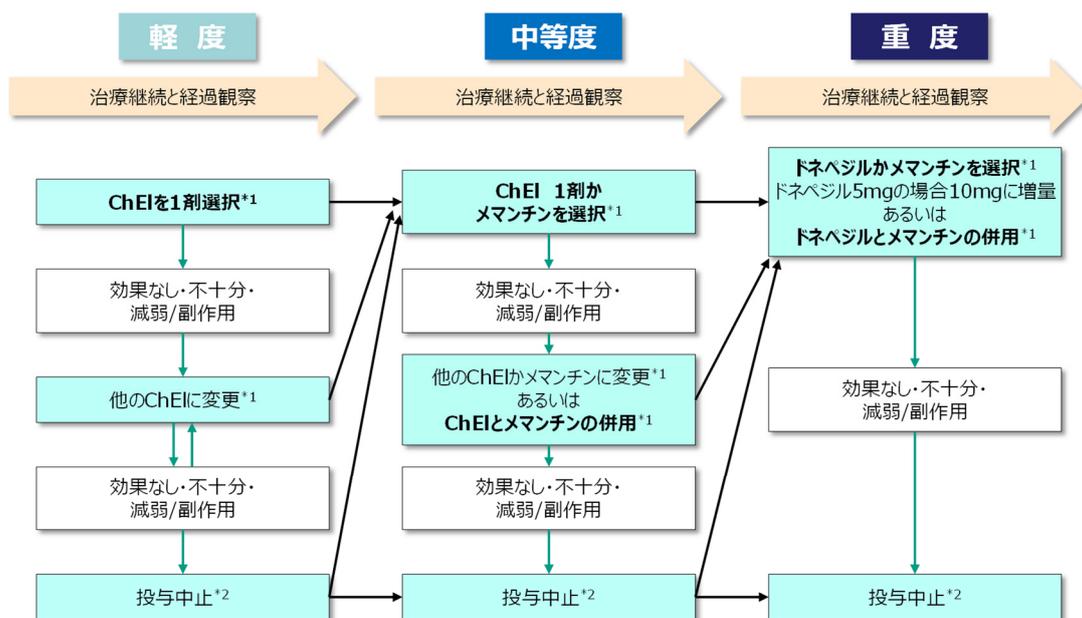
アルツハイマー型認知症治療の現状と展望

アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: AD)の病態研究に基づき治療法の開発が進められている(表1)。1970年代後半からの神経伝達物質の研究によりAD脳大脳皮質でアセチルコリン(ACh)系の障害が認知症の重症度と相関することが報告され、ACh作動性神経系の障害がADの主要な病態とするコリン仮説が提唱され、現在のコリンエステラーゼ(ChE)阻害薬による治療法の発端となった。本邦ではChE阻害薬として1999年にドネペジルが、2011年にガランタミンおよびリバスチグミンが承認された。一方、AD脳における神経細胞脱落に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、NMDA受容体に対する拮抗薬であるメマンチンも2011年に承認された。ADに対する病期別

表1 ADの病態研究と治療法の開発

1906年	Alzheimer博士による最初の症例報告 脳萎縮、老人斑、神経原線維変化の記載
1910～70年代前半	症例研究、神経病理学的研究、疫学的研究
1970年代後半～ 1980年代後半	アルツハイマー病の生化学的研究 アセチルコリン系の障害が認知機能低下と関連 コリン仮説 コリンエステラーゼ阻害剤の開発 グルタミン酸神経毒仮説 NMDA受容体拮抗薬の開発
1990年代～	老人斑や神経原線維変化の分子生物学的研究 家族性ADの原因遺伝子の発見 弧発性AD危険因子アポリポ蛋白遺伝子ε4の同定 アミロイドカスケード仮説

* Shun Shimohama: Professor and Chairman, Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine



*1 薬剤の特徴と使用歴を考慮して選択
 *2 急速に認知機能低下進行例があり、投与中止の判断は慎重に

[認知症疾患診療ガイドライン2017, p227]

図1 アルツハイマー型認知症 病期別の治療薬剤選択のアルゴリズム

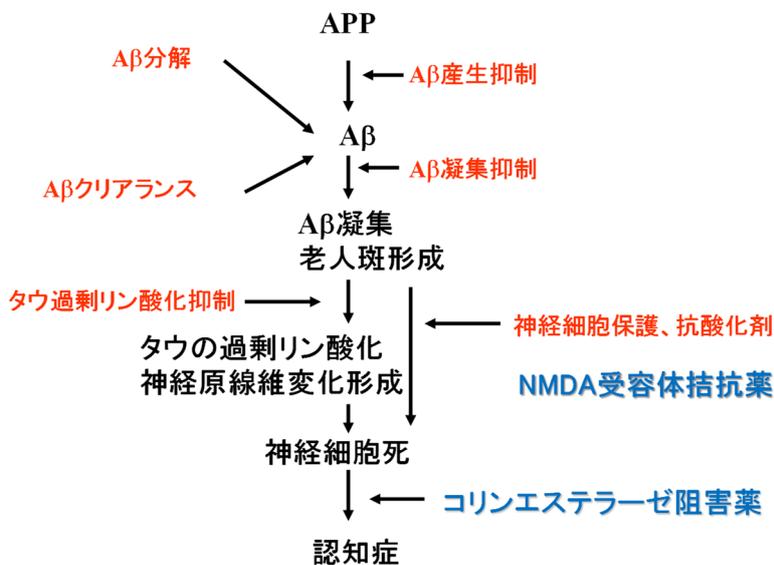
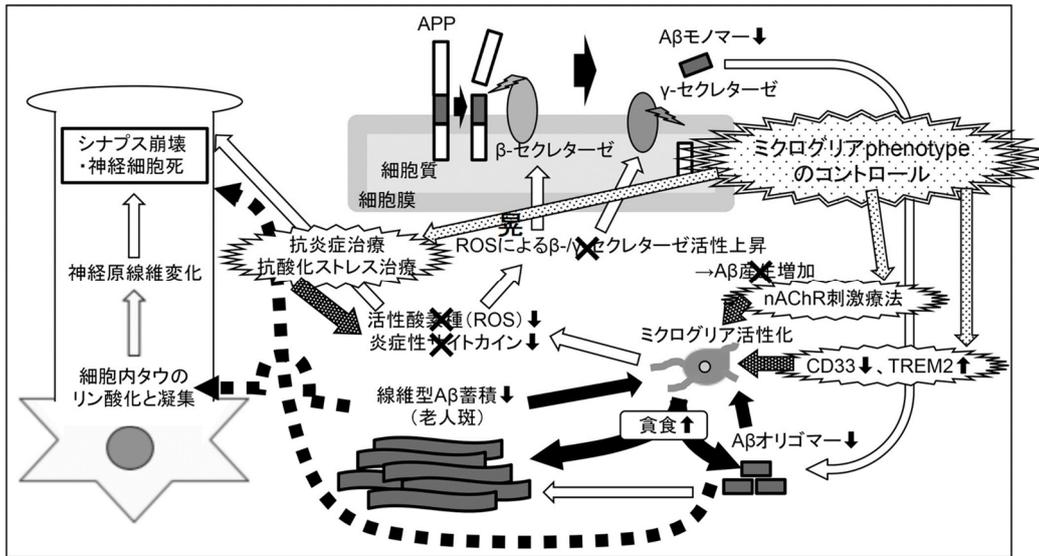


図2 アミロイドカスケード仮説に基づくアルツハイマー病の治療戦略

の治療薬剤選択のアルゴリズムを示す(図1)。
 1990年代に入るとアミロイドカスケード仮説に基づきAβの産生・代謝に関与する酵素阻害薬、凝集阻害剤および免疫療法などが開発され、臨床試験が行われている(図2)。しかし、現状は、認知症を発症しているAD患者に対する有効な新規治療薬の開発は、これまでに多数の有力候補品が、有効性お

よび安全性の両面から満足な結果が得られないまま、開発中止を余儀なくされているものの、グローバルでの臨床試験を引き続いて実施しているコンパウンドがあることも事実である。最近では、脳のアミロイドイメージングなどの画像診断を利用して、MCI、またはそれ以前のpreclinical stageからの先制医療が臨床研究として開始されている。今後は、ニューロ



(松村晃寛、下濱 俊：神経治療 35：344-347, 2018)

図3 ミクログリアをターゲットとした治療法の開発

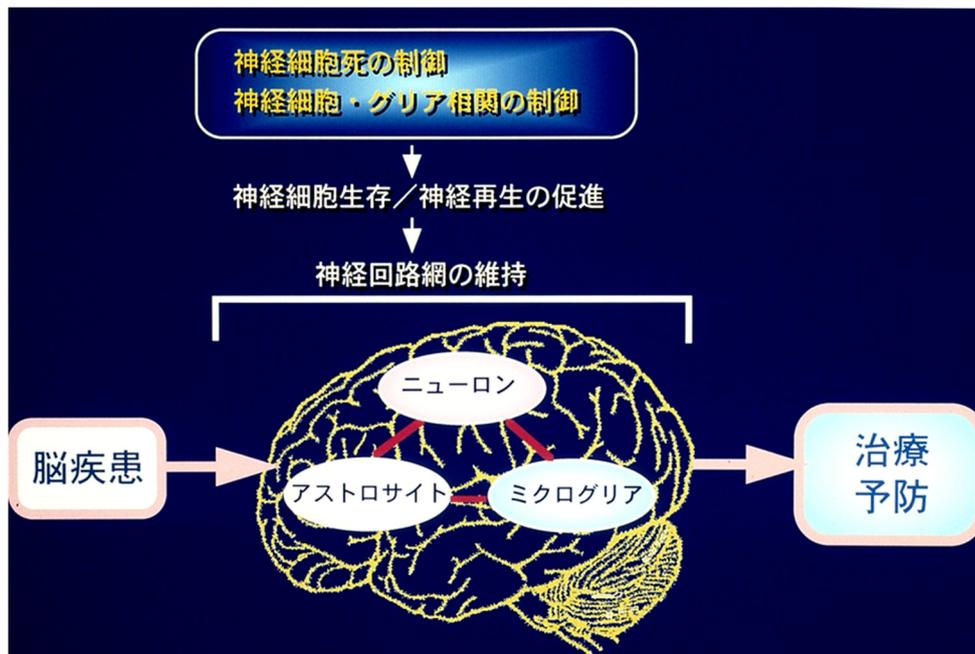


図4 アルツハイマー病の治療法の方向性

ン/グリア相関の制御による治療法開発 (図3) や再生医療の展開も重要と考えられる (図4)。

アルツハイマー型認知症予防の将来

疫学・遺伝学・生化学的な検討から、ADの危険因子を減らすことでADの発症を遅延化し、また、進行を抑制しようとする考え方が出てきた。中年期の高血圧や高コレステロール血症および糖尿病は血管性認知症だけでなく、AD発症の危険因子と捉えられ、動脈硬化の広がりやADにおける認知機能低

下の進展に関与することが示唆されている。一方、高学歴とAD発症の低リスクとに関連があるとされるなど、知的活動はADの発症リスクを低下させる可能性がある。また、運動によって高インスリン血症が改善され、AD予防につながることを示唆されている。このように、生活習慣や環境の制御・改善によりADの発症を遅延化し、また、進行を抑制する予防療法が今後益々重要になってくると考えられる²⁾ (図5)。

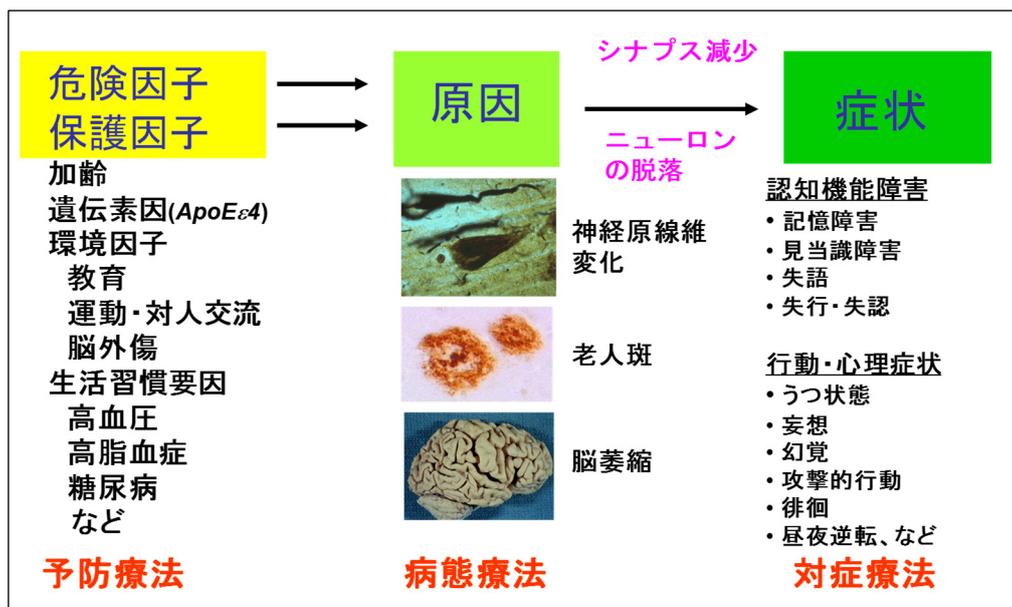


図5 アルツハイマー病の治療・予防の展望

文献

- 1) 下濱 俊：【高齢社会における認知症の課題と展望】認知症診療の現状と展望 Geriatric Medicine 54: 427-430, 2016
- 2) 下濱 俊：私の診療経験から アルツハイマー型認知症治療の現状と展望 臨牀と研究 95:697-702, 2018

この論文は、2019年10月5日(土)第23回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。