

---

---

# 脳循環代謝改善剤から抗認知症薬へ

## From Cerebral Circulation and Metabolism Improvers to Anti-Dementia Drugs

香川大学医学部精神神経医学講座

中村 祐\*

---

---

### はじめに

アルツハイマー型認知症（当時は、アルツハイマー病）は、1990年頃は、「初老期発症の痴呆を呈する疾患」とされてきた。それ以前は、老年痴呆（現在では、晩発性アルツハイマー型認知症）とは異なる初老期発症の変性疾患（現在では、若年性アルツハイマー型認知症）とされていたが、1980年代になり生化学的にも病理学的にも、老年痴呆とアルツハイマー病とはほぼ同一の所見を示すことから、1990年代になって、両者を含めてアルツハイマー病（現在ではアルツハイマー型認知症）と呼ぶようになった。さらに、変性性認知症の理解が進み、これまでアルツハイマー病として考えられていた病態の中から、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症などの疾患が見つけられた。

### 1990年代における認知症への対応<sup>1)</sup>

1990年代（アリセプトが承認を受けたのは1999年）では、アルツハイマー型認知症そのものを適応とする薬剤はなかった。当時は、認知症に伴う多彩な随伴症状に対して多くの脳代謝改善剤が使用されていた。これらの薬剤は、アルツハイマー型認知症そのものの治療を目的としたものではなく、認知機能障害を原因として惹起されるさまざまな精神症状・問題行動に対して使用された。そのため、当時では、積極的な薬剤による治療的介入以上に介護の必要性が重視されていた。

### 1990年代における認知症の薬物療法<sup>1)</sup>

当時、認知症の随伴症状に対して、多くの脳代謝改善剤が使用されていた。現在では、脳代謝改善など

の薬効を有する薬剤は正確にはない。例えば、イブジラストは脳血管障害・気管支喘息改善の薬効を有し、ニセルゴリンは、脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下を改善する薬効を有している。

当時、脳代謝改善剤は多彩な薬理作用を有しており分類は困難であるが、臨床に即した理解しやすい分類を示す（表1）。また、これらの薬物は、その作用により、賦活的薬剤、抑制的薬剤、調整的薬剤に当時分類されていた。認知症患者の精神症状の基本的な感情の高低により、これらの分類の中から適切な薬剤を選択されていた（表2）。

### アルツハイマー型認知症治療薬の開発へ

1990年代当時、抗痴呆薬として向知性薬（nootropics）の概念が提唱され、抗精神病薬のように脳機能に抑制的な作用を有するものではなく、むしろ、脳機能を活性化させる薬物の開発が試みられた。アニラセタム、ピラセタム、シタロプラムなどをプロトタイプとして、その可能性が検討されてきた。シタロプラムはZD-211という開発番号で本邦において1991年から「アルツハイマー型痴呆」を適応症として治験が行われたが、効果を実証することは叶わなかった。驚くべきことに、その光学異性体であるエスシタロプラムは、現在、うつ病、うつ状態の適応をもって広く使われている。

その後、アルツハイマー病における神経細胞脱落機序の分子レベルでの理解とともに、それらの病理過程を抑える薬理作用をもつ化合物がアルツハイマー型認知症治療薬として検討されるようになった。

アルツハイマー型認知症の特徴は、神経原線維変化(NFT)と老人斑とを伴う神経細胞の脱落であり、

---

\* Yu Nakamura: Department of Neuropsychiatry, Kagawa University School of Medicine

表1 脳代謝改善薬の分類

エネルギー代謝改善作用を主とするもの	ATP (アデホス) チトクローム (チトクロンS) CDP コリン (ニコリン) アデノシン配合剤 (アポプレクター)	脳代謝改善作用と脳循環改善作用を併せもつもの	メシル酸ジヒドロエルゴトキシン (ヒデルギン) メシル酸ジヒドロエルゴトキシン徐放剤 (リセルギン) ビンボセチン (カラン) ニセルゴリン (サアミオン) フマル酸プロビンカミン (サブロミン) フマル酸ペンシクラン (ハリドール) マレイン酸シネパジド (ブレンディール) 酒石酸イフェンプロジル (セロクラー) ペントキシフィリン (トレンター) ペントキシフィリン徐放剤 (トレンター 300) プロペントフィリン (ヘキストール) イブジラスト (ケタス)
γアミノ酪酸関連物質	GABA (ガンマロン) GABOB (ガミベター) アニラセタム (ドラガノン) ホパンテン酸カルシウム (ホパテ) γオリザノール (ハイゼット)	脳循環改善作用を主とするもの	ニルバジピン (ニバジール) 塩酸ニカルジピン (ベルジピン) 塩酸フルナリジン (フルナール) 塩酸ジラセブ (コメリアン) 塩酸モキシシリド (モキシール) トラビジル (ロコルナール) オザグレルナトリウム (カタクロット) フマル酸ニゾフェノン (エコナール)
神経ペプチド	TRH (ヒルトニン)		
ドーパミン系作用薬	塩酸アマタジン (シンメトレル) 塩酸チアプライド (グラマリール)		
脳代謝改善作用を主とするもの	ホパンテン酸カルシウム (ホパテ) イデベノン (アバン) 塩酸メクロフェノキサート (ルシドリール) 塩酸ビフェメラン (セレポート, アルナート) 塩酸インデロキサジン (エレン) マレイン酸リスリド (オイナー) 幼牛血液抽出物質 (ソルコセル) アニラセタム (ドラガノン)		

表2 賦活・抑制・調整機能による脳代謝改善剤の分類

調整的薬剤 イデベノン (アバン) メコバラミン (メチコバル) ジヒドロエルゴトキシン (ヒデルギン)
賦活的薬剤 インデロキサジン (エレン) ビフェメラン (アルナート, セレポート) シチコリン (ニコリン)
抑制的薬剤 ニセルゴリン (サーミオン) アニラセタム (ドラガノン, サープル)

神経伝達物質のレベルではアセチルコリン系の障害が特徴的であることから、アセチルコリン系を賦活する薬剤が開発された。大脳皮質のアセチルコリン系線維は前脳基底核 (マイネルト核) に起始核を有し、海馬・大脳皮質に投射している。アルツハイマー病脳ではマイネルト核の神経細胞は約 30% に低下しており、海馬・大脳皮質のアセチルコリン合成酵素や分解酵素の活性は低下している。このような当時の病態生化学の知見に基づいて、アセチルコリン作動性薬剤が、アルツハイマー型認知症の治療薬として開発された。1993年、アセチルコリン分解酵素であるコリンエステラーゼ阻害作用を有するタクリンが、アルツハイマー型認知症に対する薬剤とし

て初めて米国で承認された。しかし、タクリンは肝臓毒性が強く、広く使われるには至らなかった。

そこで、より肝臓毒性の少ないコリンエステラーゼ阻害剤などが開発されるようになった (表3)。1997年の時点では、E 2020 (ドネベジル) は、すでに米国における臨床治験が終了し、アルツハイマー型認知症の治療薬として承認されるに至っていた。本邦においても、1999年に製造承認を得るに至った。表3に示すように、1997年当時、コリンエステラーゼ阻害作用を有する薬剤として TAK-147 (開発中止)、NIK-247 (開発中止)、SDZENA-713 (リバスチグミン、経口剤としては開発中止されたが、2011年に貼付剤として承認) などの開発が進められていた。

表 3 わが国で開発中の抗痴呆薬（1997 年時点）

<p>1. コリンエステラーゼ阻害剤作用 E2020（エーザイ）（ドネペジル） SDZENA-713（サンド）（リバスチグミン） TAK-147（武田） NIK-247（日研化学）</p> <p>2. アセチルコリン放出刺激作用 MKC-231（三菱・武田）</p> <p>3. MI アゴニスト作用 AF102B（雪印，日本新薬） YM-796（山之内） SKB202026A（スミスクラインビーチャム）</p>	<p>4. 神経ペプチド系 TRH-SR（持続性 TRH） Ebiratide（ACTH アナログ） JTP-4819（プロリルエンドペプチターゼ阻害剤）</p> <p>5. その他 S-8510（ベンゾジアゼピン・インバーサアゴニスト） DM-9384（nootropics） memantine（メマンチン） nimodipine pentoxifylline</p>
---	--

### おわりに

アルツハイマー型認知症の病態がはっきりしていなかった頃には、様々な観点から、その治療が試みられ、一時的に脳循環代謝改善剤が使われた。アルツハイマー型認知症の病態の中核が判明したことにより、一群のコリンエステラーゼ阻害薬が開発され、現在に至っている。今、更に深い病態であるアミロイドに関する臨床治験が進んでおり、更に、進化したアルツハイマー型認知症の治療薬の登場が期待される。

### 文献

- 1) 武田雅俊、中村祐、工藤喬、西川隆、篠崎和弘、抗痴呆薬、「専門医のための精神医学レビュー '97-最新主要文献と解説-」、140-145、1997、総合医学社

この論文は、2023年5月20日（土）第24回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。