

図12 Galantamine と donepezil の長期間投与におけるレスポンス率の比較 (MMSE スコア12~18ベースラインが不変及び改善の患者の比率)

LOCF=last observation carried forward

*p<0.01, **p<0.005, ***p<0.001vs donepezil

Wilcock et al. : Drugs Aging, 20(10), 2003.

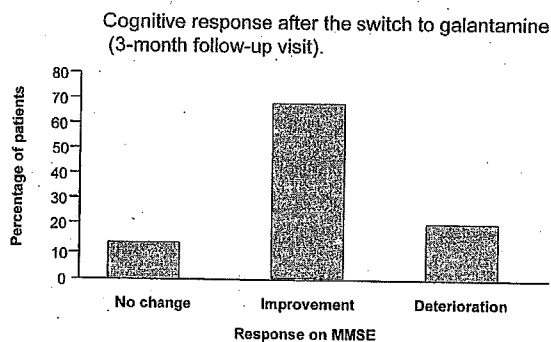


図13 Donepezil または rivastigmine から galantamine へスイッチした患者に対する効果

IPA, Chicago, Illinois, August 17-22, 2003.

す。基準は、治っているか、ベースラインにとどまっているかです。投与後13週では galantamine 群では大体 8 割の患者さんがレスポンスです。Donepezil は 6 割くらいです。26週以降では両者の間に差が認められ、週を追っていくに従って有意差が大きくなります。

図13は、donepezil や rivastigmine の効かない患者さんを galantamine にスイッチしたときにどのような反応があるのか検討したデータです。3カ月のフォローアップスタディですが、全然変わらないのが15%、変わったのは60%くらいです。非常に悪くなった方が20%くらいいます。ですから、donepezil や rivastigmine が効かないとき、スイッチすると、効く可能性があるということで、先生方の治療ツールが1つ増える可能性があります。

表4は症例が20例以上の random control trial

表4 抗認知症薬の国際ガイドライン：臨床効果の比較

Outcome domain	NICE			AAN		
	DNP	RVT	GLT	DNP	RVT	GLT
cognition	+	+	+	+	+	+
global	+	±	+	+	+	+
ADL	- ¹⁾	±	+	-	+	+
Non-cognitive	- ²⁾			+		+

RCT, N=>20, '98.1.-'99.11. 380 articles

DNP : Donepezil, RVT : Rivastigmine, GLT : Galantamine

National Institute of Clinical Excellence (UK) 2001.

American Academy of Neurology : Neurology, 56 : 1154-1166, 2001.

1) Effects of donepezil on ADL shown in Mohs et al. : Neurology, 57 : 481-488, 2001.

2) Effects of donepezil on non-cognitive symptoms shown in Feldman et al. : Neurology, 57 : 613-620, 2001.

表5 コリンエステラーゼ阻害薬の比較

	TAC	DNP	RVT	GLT
作用持続時間	短い	長い	中間	短い
用法(1日当たり)	4回	1回	2-3回	2回
用量調節の必要性	あり	あり	あり	あり
副作用による投与中断 (%)	17	5-13	25	6-21
P-450で代謝される薬物との相互作用	あり	あり	なし	あり

TAC : Tacrine

についての98年1月から99年11月までの380文献をまとめたものです。大体どの薬も認知機能、全般症状、ADL、非認知機能に効きますが、全体的に見ると、galantamine のバランスが良いという結果です。

表5は作用持続時間で比較したデータです。Donepezil は作用時間が非常に長いですから、1日1回投与ですみます。その点は患者さんのQOLに、コンプライアンス等を考えると、非常に良いと思います。他の薬は2~4回投与しなければいけません。Rivastigmine の良いところは、P450で代謝される薬物との相互作用がない点です。しかし日本ではまだ承認が得られていないの

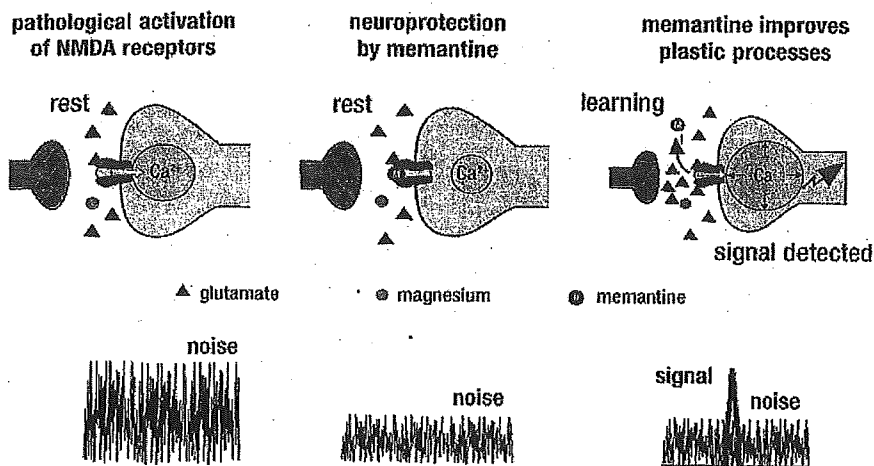


図14 Memantineによる神経保護作用とシナプスノイズの正常化
 Danysz et al. : Neurotoxicity Research, 2 : 85-97, 2000.

で使えません。

2. 非コリン作動性神経系作用薬

非コリン作動性神経系作用薬は、現在2つ、AC3933と memantine の治験が日本で進んでいます。AC3933は inverse agonist と言って、ベンゾジアゼピン受容体のアゴニスト（作動薬）作用を持っています。ベンゾジアゼピンは抗不安作用がありますが、どちらかという、いらいらさせるような薬ですから、逆アゴニスト、inverse agonist と言います。ベンゾジアゼピンは健忘作用が副作用としてあり、その逆の作用ですから、抗認知症薬になるであろうという考えです。

図14は memantine の作用を漫画にしたものです。脳虚血になると、グルタミン作動性神経系が活性化して、カルシウムが神経細胞内へどんどん入ります。アルツハイマー病の場合も NMDA 受容体のある神経が過活動を起こし、神経が死んでいきます。これをコントロールするのが memantine です。Memantine はカルシウムの流入を正常にするわけです。

しかし、グルタミン酸作動性神経は、学習に非常に大事な神経です。LTP (Long-term potentiation) 等にはグルタミン酸作動性神経が非常に大事です。もし memantine がカルシウムの流入をがっちり抑えてしまったら、MK-801のように健忘が起きてしまい、それでは困ります。Memantine はアンタゴニスト作用、拮抗作用があります

が、その親和性があまり強くないので、たとえば学習時にはグルタミン酸がたくさん遊離されてきて、そのときはグルタミン酸がこの memantine と置きかわる結果、シグナルが出て、学習には影響がないという説明です。

Memantine の効果は CIBIC-plus で調べられています。二重盲検のプラセボ群では28週後には知的機能が落ちてきますが、memantine はそれを抑えます。28週以降のオープンスタディでは両方とも memantine を投与していますが、プラセボ群も memantine 群と一緒にようになります。すなわち memantine は重篤な痴呆にも効くということです。重症患者の治験でも同じようなデータが出ています。ADLでは、時間とともにコントロール群では落ちていきますが、memantine は落ちていくのを遅らせるという結果が出ています。Memantine には神経保護作用がありますから、死滅する神経細胞を死滅させない可能性があります。Memantine とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の combination therapy も今後可能性が出てくるわけです。そういう点では治療のツールが増えるので、早く認可されると良い薬だと思います。

Ⅲ. 原因療法

図15は、原因療法をした時、考えられる治療効

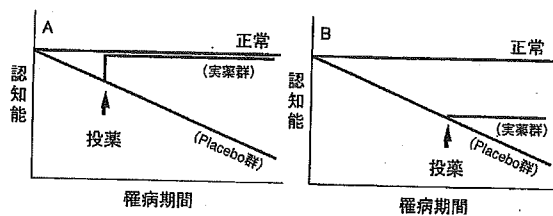


図15 原因療法

表6 アルツハイマー病と遺伝

- 1) 第21染色体:
アミロイドβ蛋白前駆体蛋白遺伝子に変異があり、アミロイドβ蛋白が増加する。
- 2) 第19染色体:
アポリポ蛋白E (ε4) の遺伝子頻度が高い。
ε4 は発症の若年化に関係する。
- 3) 第1および第14染色体:
早期発症型では、プレセニン1 (第14染色体)、プレセニン2 (第1染色体) 遺伝子に変異がある。
アミロイドβ蛋白の増加と関連がある。

果を示しています。発症初期ですと、投薬すると認知機能がほとんど正常になります (図15A)。アルツハイマー病ですから、ダメージを受けた神経細胞は回復しませんが、投薬によりそれ以降に残っている神経細胞はそのまま死滅させないで生存を続けます。その結果、認知機能はこのように正常群と平行で残るのではないかという考え方です (図15B)。

表6にアルツハイマー病と遺伝の関係を示します。アルツハイマー病とAβ蛋白に、遺伝との関係が明らかになりつつあります。最初に、21染色体上にあるAβ蛋白前駆体蛋白 (APP) 遺伝子に異常が見つかりました。その結果、Aβ蛋白の産生が非常に増えることがわかっています。この遺伝子をネズミに入れると、脳でAβの沈着がどんどん増えて、痴呆のモデル動物ができることもわかっています。

次に19染色体で見つかりました。アポ蛋白Eの遺伝子ε4のある方にアルツハイマー病の発症が多いことがわかってきました。正常の方はε2, 3がありますが、アルツハイマー病の方はε4が非常に多いのです。アポリポ蛋白は、コレステロールを運ぶ蛋白ですから、コレステロールが発症に関わっているという仮説につながるわけで

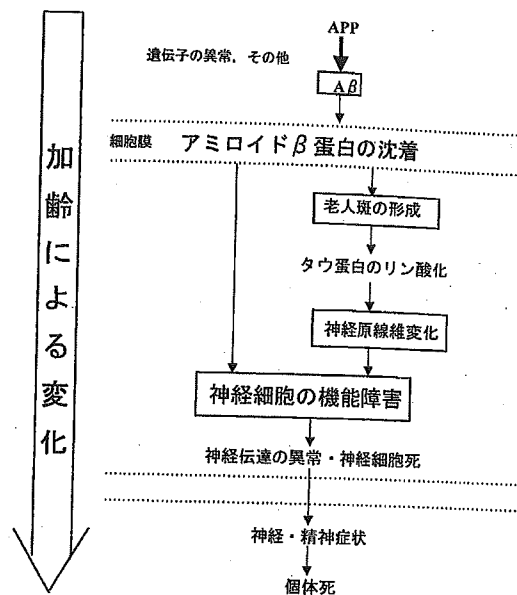


図16 アルツハイマー病のアミロイドβ蛋白仮説

す。

それから、第1および第14染色体にあるそれぞれプレセニン2とプレセニン1遺伝子に変異がみつかっています。これはAβを切り出す分解酵素の遺伝子で、やはりAβ蛋白がたくさん出てくるわけです。遺伝病に関しては、Aβの産生が非常に多いということです。

それと、Aβをin vitroやin vivoの実験で神経細胞やネズミの脳の中に入れると、神経毒性が出たり、動物の痴呆モデルができます。それから、ダウン症ではやはりAβがたくさん増え、認知症の症状が出てきます。

図16にアルツハイマー病のアミロイドβ蛋白仮説を示します。APPの遺伝子異常があるとAβがたくさん出ます。APPからAβを切り出す酵素の遺伝子に異常があると、これがたくさん出ます。フリーのAβもシナプス伝達に影響を与えると最近言われています。それから、Aβが沈着すると毒性が出ることも、in vitro, in vivoの実験からわかっています。これがどんどん溜まると老人斑ができ、Aβがタウ蛋白のリン酸化を増やす結果、神経原線維変化が起こります。そして機能障害や細胞死、神経症状が出たりして、個体死になるということです。最近では老人斑の数と痴呆症状が相

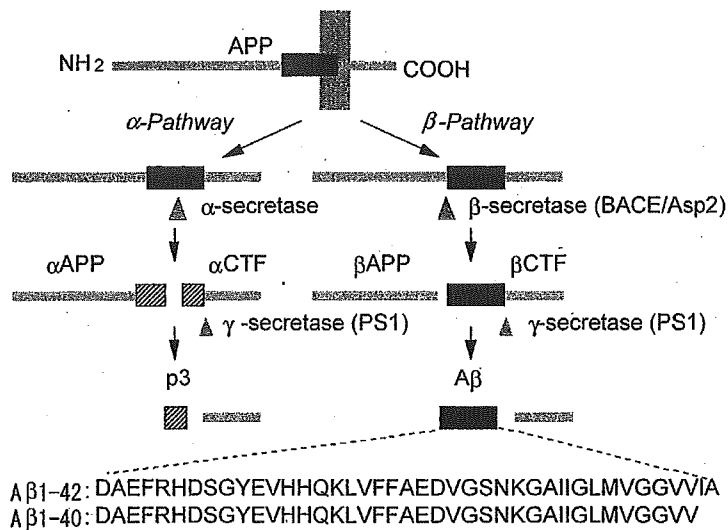


図17 アミロイドβ蛋白前駆体蛋白からのアミロイドβ蛋白の切り出し

関していないと言われています。Aβが老人斑を形成する前からすでに、Mild Cognitive Impairment (MCI) が起きており、Aβが増えるだけでシナプスで障害が起きている方が25%ぐらいあるというデータもあります。

私たちのネズミを使った実験でも、Aβを脳室内へ投与しただけで3～5日するとシナプス障害が起き、神経伝達物質の遊離が低下し、学習障害が認められます。このとき老人斑はできていません。

図17はAβがAPPからどのように産生されるかを示しています。APPは、ふだんはαパスウエーでAβの真ん中で切れます。ですから、これには毒性がありません。ところが、アルツハイマー病の方ですと、βパスウエーを進み、まずβセクレターゼが働き、次にγセクレターゼによってAβが切り出されます。これにはアミノ酸が42個つながったもの(Aβ₁₋₄₂)があり、凝集能が非常に強く、Aβ₁₋₄₀を巻き込んで沈着を起こしてきます。ですから、この産生を抑えるというのがアルツハイマー病の根本療法につながります。

ワクチン療法は、原因療法と言っても、できてしまったものを取り除こうというものです。ですが、MCIの頃に行えば原因療法になると思います。アルツハイマー病の遺伝子を入れたアルツハイマー病モデルネズミでは、Aβ蛋白が脳にいつ

PBS Aβ₄₂

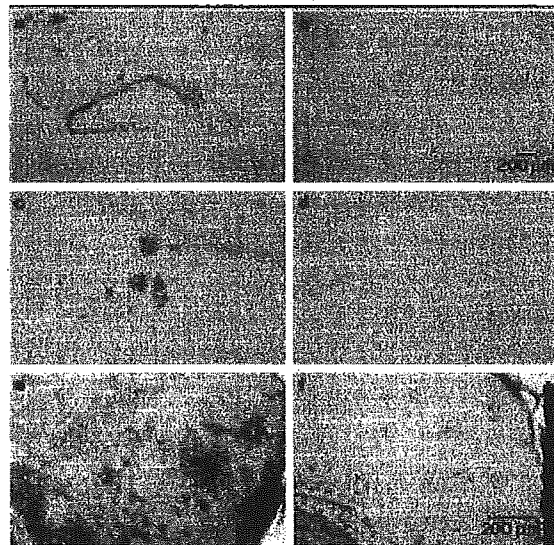


図18 アミロイドβ蛋白(Aβ₄₂)免疫によるアルツハイマー病モデルマウスにおける海馬でのAβ沈着、老人斑形成、アストロサイト活性化の抑制
Schenk et al., Nature, 400: 173-177, 1999.

ばい溜まってきたり、神経突起が短くなったり、グリア細胞が活性化したりします。

図18はその結果です。アルツハイマー病モデルネズミ(PBS群)では老人斑がたくさん出ますが、Aβでワクチン療法したネズミ(Aβ₄₂群)では全然出てきません。おもしろいことに、いった

ん老人斑ができてしまったネズミにワクチンを打っても、老人斑が消えるというデータが出ています。そこで、大規模な治験が行われたのですが、脳に炎症が起こるということで今はストップしております。しかし、死亡脳で老人斑等を見ると、ワクチン療法を行った方では老人斑が減っているというデータがスイスの研究者から出ています。認知機能もワクチンを行った方は保存されているというデータも出ていますから、これがうまくいけば非常に可能性のある治療方法だと思います。長寿医療研究センターの田平先生たちは、牛肉、牛乳、卵は、異種蛋白ですが、経口的に摂取してもなかなかアレルギーにならないということで、抗原を腸から吸収させるような免疫を考えられております。

その他、A β 蛋白の産生をストップしたり、凝集したのをばらばらにしたり、分解、排泄を促進したりする薬がすでにいろいろ合成されております。

たとえば、A β 蛋白を形成しない α パスウエー

を活性化します。そのために、 α セクレターゼの活性化薬を考えます。それから、 β セクレターゼ、 γ セクレターゼの阻害薬を考えます。そうすれば、A β は出てきません。それから、出てきたA β の分解を促進するもの。それから、A β が凝集した後、毒性が非常に強くなりますから、それをばらばらにしてやることなどが今考えられております。ハンセン氏病の患者さんは、rifampicinをずっと服用していますが、アルツハイマー病の合併症が少なく、死後脳を見てもA β の沈着が非常に少ないということです。それはrifampicinが凝集したA β をばらばらにする作用によるということがわかっています。ですから、今後こういうところをターゲットにした薬が出てくれば、アルツハイマー病も治療が可能な病気になるでしょう。おそらく10年以内にはそういう薬が出てくるのではないかと期待しております。対症療法については時間の関係で割愛します。

ご清聴、ありがとうございました。