

アルツハイマー病治療の現況と 将来の展望について

Treatment of Alzheimer's disease: Current status and future perspectives

東京大学医学部附属病院 分子脳病態科学, 神経内科/特任准教授

岩田 淳*

アルツハイマー病の分子病態への理解が進んだことで、その根本的な異常に介入する事を目的とした薬剤、すなわち根本治療薬の開発が進められてきている。これにはアミロイドβの産生の抑制、除去や凝集抑制を目的とするもの、またタウの異常リン酸化や凝集抑制を目的とするものが含まれる(図1)。しかしながら、モデルマウスにおいて顕著な効果が認められた候補物質でもヒトを対象とした大規模臨床試験の壁を乗り越えることができたものは未だない。

これにはいくつかの理由が考えられる。その中で最も重要と考えられているものが介入時期である。アミロイド・カスケード仮説が正しいとした場合、その最も上流に位置するアミロイドβの脳内蓄積は認知症発症のはるか以前より始まっており(図2、

Sperling, Alzheimer's & Dementia, 2011)、認知症発症後での介入は遅きに失していると考えられる。高脂血症や喫煙が心筋梗塞の原因の一つであるとした場合、急性心筋梗塞患者に高脂血症の治療薬を投与したり禁煙を促したりしても、目の前の心筋梗塞には全く効果がない事は自明の理であろう。このため、早期介入を可能とするために、アルツハイマー病の臨床試験における超早期段階の定義と診断基準が提案された(Dubois, Lancet Neurology, 2007, 図3)。この考えの根本には、アルツハイマー病がアミロイド蓄積はあっても全く無症状である段階から始まり、軽度認知機能障害、そして認知症へと連続的に緩徐進行する疾患ととらえる考え方である。

さらに今までのアルツハイマー病の診断が臨床症状を主体とした除外診断で行われてきたこともまた

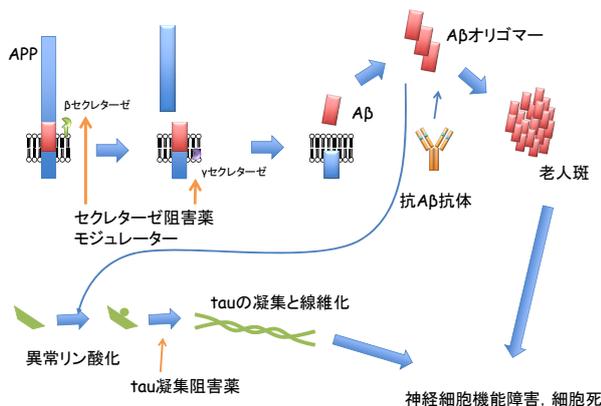
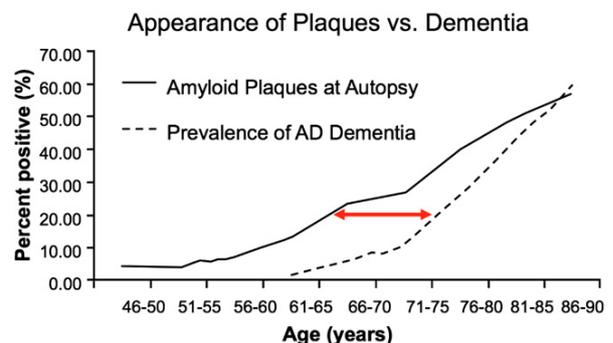


図1 根本治療のターゲットは？



Sperling, 2011

図2 アルツハイマー病の始まりはいつか？

* Atsushi Iwata, M.D., Ph.D.: Project Associate Professor, Department of Molecular Neuroscience on Neurodegeneration, Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital.

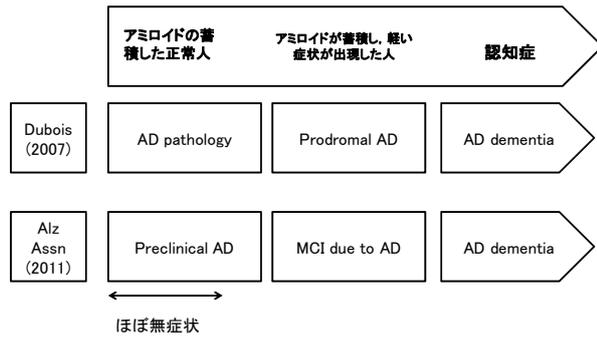


図3 早期診断に向けての基準

臨床診断の精度を下げ、その結果分子病態として適切でない症例での臨床試験が行われてきた可能性がある。これを解決するために、アルツハイマー病を客観的検査の導入によって、より積極的に診断しようとする試みがなされるようになってきている (McKhann, Alzheimer's & Dementia, 2011)。

一方で、疾患の進行度を測る評価方法が心理試験や介護者への質問といったばらつきの多い評価方法に頼っている点も効果判定を困難としてきた一因である。これらの評価方法は、検体検査などに比して

非常に時間と専門的人材を要する検査である上、アルツハイマー病の進行は非常に緩徐であるため、薬剤の効果を見いだすためには臨床試験に長い期間がかかることと併せて、製薬会社の負担が大きく、大規模な臨床試験を多数行うことが困難であるという面があった。これらを解決する意味でもアルツハイマー病におけるサロゲートマーカーの開発が必須であると認識されるようになっており、ADNI (Alzheimer's disease neuroimaging initiative) を初めとした観察研究が世界規模で行われるようになってきた。この結果、精度の高いMRIでの脳容積の測定、PETでのブドウ糖代謝や線維状アミロイド β の蓄積、脳脊髄液でのアミロイド β やリン酸化タウなどを行った客観性を持った値がその候補として検証されるようになっている。

今後、これらの諸問題が解決されることで、アルツハイマー病の根本治療薬の開発に弾みが付くことを期待したい。

この論文は、平成24年6月30日(土)第19回近畿老年期認知症研究会で発表された内容です。