

# アルツハイマー病

独立行政法人国立病院機構

医王病院 神経内科

副院長 駒井 清暢

アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症、AD）は、最も多い認知症の原因疾患であり、緩徐に進行する認知機能低下に始まり、数年から10年程度で全介助状態に至る神経変性疾患です。日本における認知症患者数は現時点で230～250万とされ、その半数はADと考えられています。ADの有病率は年齢とともに増加し、60歳人口では1%程度とされていますが、これ以後の5歳毎におおよそ2倍になっていきます。従って高齢化の進行している集団においては、認知症は医学的な問題だけでなく社会的経済的脅威とさえ言われます。

ADの基本的病態は、アミロイド仮説と呼ばれる細胞外におけるアミロイドβ蛋白の蓄積と、それに連続する細胞内の異常リン酸化タウ蛋白の蓄積と神経細胞変性にあることが明らかになっています。この過程の中で、どのような分子がどのようにして病的役割を担っているのかについても、数多くの知見が蓄積されています。その結果、治療標的となる分子の数や過程もますます増えつつあります。

認知症の臨床症状には、大別して中核症状と周辺症状があります。中核症状とは、記憶や見当識、判断力・実行機能などの障害であり、現れる時期の問題はあってもすべてのADに中核症状がみられます。周辺症状はBPSD（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia）とも呼ばれ、その出現時期や症状は個々の症例によって大きく異なります。

中核症状に対して効果の認められる薬剤として1999年に選択的アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChE-I）であるドネペジルが認可されました（米国での認可は1996年）。ドネペジルなどのAChE-I臨床応用は、その後のAD治療薬開発にも影響を与えています。すなわち、治療によって改善の期待できる症状や時期をどのように評価検定するかなどの標準化や、疾患や病態診断のバイオマーカー探索を加速させた側面があります。さらに、2011年には新たに2種類のAChE-I（リバスチグミン、ガランタミン）と1種類のNMDA受容体阻害薬（メマンチン）が処方可能となり、AD薬物治療の選択肢が拡がりました。

その一方で、対症療法であるAChE-I治療では疾患そのものの病的過程を改善することは不可

能です。アミロイド仮説の理解と解明が進むにつれて、進行を遅らせたり止めることを目標とする疾患修飾治療 (disease modifying therapy) の試みが本格化しつつあります。

2012年3月末の時点で米国FDAが認めているADを対象としたフェーズI-IIIの進行中治験数は500を越えており、この中にはアセチルコリン受容体刺激薬やAMPA受容体修飾薬、サプリメントや医用食品とされるもの、さらには $\gamma$ セクレターゼ阻害薬、アミロイド関連蛋白に対する受動免疫、タウ蛋白リン酸化修飾薬などが含まれています。特に、タウ過剰リン酸化に関連するGSK3阻害薬、凝集阻害ないしは分解促進を目的とする薬剤、アミロイド $\beta$ 凝集阻害効果を有する薬剤や分解促進を目的とする薬剤はより上流の病態を修飾する治療として効果が期待されています。

近い将来、これらの中から安全で効果の期待できる治療法が上市される可能性がありますし、新たな実験的試みの中から有望な薬剤が生まれてくることを大いに願っています。

## 略歴

駒井 清暢（こまい きよのぶ） 医師・医学博士

昭和57年3月 金沢大学医学部卒

国立山中病院、金沢大学医学部附属病院、都立神経病院、公立能登総合病院などで研修・勤務

H5～7年 California Pacific Medical Center Forbes Norris ALS Research Center (Research fellow, visiting neurologist)

H8年4月 金沢大学医学部附属病院神経内科助手

H10年4月 金沢大学医学部神経内科講師

H11年2月 同・助教授

(H13年大学改組に伴い金沢大学大学院助教授 脳医科学専攻脳老化・神経病態学)

H18年4月 独立行政法人国立病院機構・医王病院 特命副院長・第一診療部長兼務

H22年2月 同上 副院長

## 所属学会

日本神経学会（評議員・専門医・指導医）、日本内科学会（認定内科医）、日本神経治療学会（評議員）、日本神経免疫学会（評議員）、米国神経アカデミー、日本再生医療学会、日本神経化学会、日本高次脳機能障害学会、日本リハビリテーション医学会、他

## その他

金沢大学医学部臨床教授、金沢大学協力研究員、  
石川県難病相談・支援センター神経難病相談員