

アルツハイマー病の薬物開発の現状

笠貫 浩史 井関 栄三

要 約 1999年の認可以来、本邦におけるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の認知機能障害の改善を目的とした治療薬はコリンエステラーゼ阻害薬である donepezil に限られていたが、2011年に galantamine, rivastigmine, さらにグルタミン酸 NMDA 受容体阻害薬である memantine が相次いで認可され、本邦のアルツハイマー病治療薬は日常診療の場で新たな局面を迎えている。しかしこれらの薬剤は神経伝達物質の調節作用を有する薬剤であり、対症療法にとどまる。ADの病態機序としては、 β アミロイドペプチドの余剰蓄積が端緒となり、老人斑の形成、過リン酸化タウを主構成成分として神経原線維変化の形成が生じ、最終的に神経細胞脱落が生ずるとするアミロイド・カスケード仮説が有力であり、最近の多くのAD研究はこの仮説に基づき進行している。近年ADの病態そのものに根拠的に作用する disease-modifying drugsとして、アミロイド免疫療法、アミロイド β 産生抑制療法、アミロイド β 凝集阻害療法などに関して知見が蓄積されている。今後認知症診療における薬物療法の選択肢は確実に拡充していく方向にある。

本稿ではADの病態機序に関して簡単にふれた後、すでに使用可能な薬物についてはメタ解析研究の結果を中心に概説し、開発中の薬物に関しては近年の治療開発の状況を解説した。また近年 common diseases が与えるADの発症および進展に関する知見も集積されつつあるため、これらの関係についても解説した。

Key words : アルツハイマー病, コリンエステラーゼ阻害薬, グルタミン酸 NMDA 受容体阻害薬, アミロイド免疫療法, アミロイド β 凝集阻害療法

(日老医誌 2011; 48:597-605)

はじめに

1999年11月の認可以来、本邦におけるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の認知機能障害の改善を目的とした治療薬は donepezil (アリセプト) に限られていたが、2011年に galantamine (レミニール), rivastigmine (イクセロン, リバスパッチ), memantine (メマリー) が相次いで認可され、本邦のアルツハイマー病治療薬は日常診療の場で新たな局面を迎えている。最近では、disease-modifying drugsとして開発段階にあるアミロイド免疫療法、 γ セクレターゼ阻害薬などについても知見が蓄積されており、今後認知症診療における薬物療法の選択肢は確実に広がっていくと考えられる。

本稿では、ADの病態機序について簡単に触れた後、すでに使用可能な薬物についてはメタ解析の結果を中心に概説し、開発中の薬物に関しては近年の治療開発の状況を解説し、最後に common diseases とADの関係に

ついて触れる。なお、認知症の周辺症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD) に対する薬物療法である抗精神病薬や抗うつ薬などについては、本稿では紙面の都合より割愛した。

アルツハイマー病の病態機序

AD脳の病理学的特徴として、神経細胞外の老人斑 (senile plaque) の出現、神経細胞内の神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) の出現、神経細胞の変性と脱落が挙げられる¹⁾。またAD脳では、アミロイドアンギオパチーの出現、慢性炎症、酸化ダメージが生じることが明らかとなっている²⁾。

老人斑の主要な構成成分は β アミロイドペプチド (β amyloid peptide ; A β) であり、A β は21番染色体上のI型膜貫通蛋白であるアミロイド前駆体蛋白 (amyloid precursor protein ; APP) が膜貫通部位から切り出され、その断片が神経細胞外に放出され凝集することで生成される³⁾。この切り出しはアミノ基断端側の細胞外に位置する28アミノ酸残基と、それに続く膜内の12 (A β 40に相当) または14 (A β 42に相当) アミノ酸残基までの部分が⁴⁾、beta-site amyloid precursor protein-cleaving en-

K. Kasanuki, E. Iseki : 順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター PET-CT 認知症研究センター

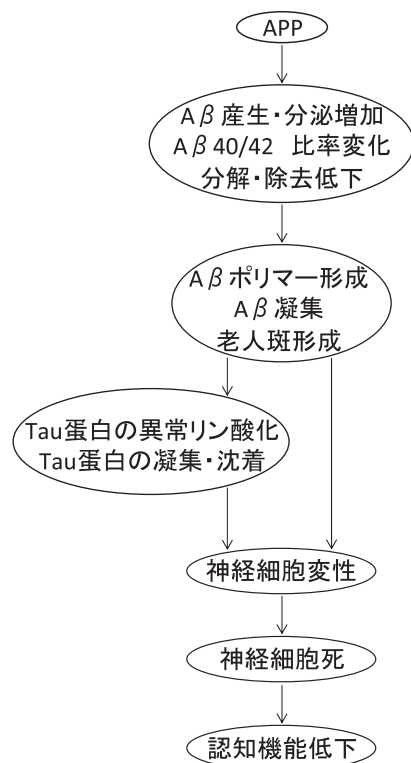


図1 アミロイドカスケード仮説

zyme 1 (BACE1) (=βセクレターゼ), γセクレターゼ (protein complex with presenilin 1) によって切断される過程である³⁾. 本来 Aβ は代謝産物として自然に生成されるペプチドで, 36 から 43 のアミノ酸残基より成る. 凝集しやすい性質を持った Aβ42 よりも, 通常は Aβ40 のモノマー (単量体) が多く存在し, その平衡が保たれているが, 生成分解のインバランス, ペプチドの凝集が Aβ 蓄積を引き起こす²⁾. Aβ42 の割合増加から可溶性オリゴマー (2 から 6 のペプチド) が形成・蓄積すると, intermediated amyloid となる⁴⁾. ここで Aβ は fibril を経て β 構造シートに形を変え, 最終的に不可溶性線維と成る. この過程の途中にあたる可溶性オリゴマーと intermediated amyloid が Aβ のなかで最も神経毒性が強いとされる⁵⁾⁶⁾.

Aβ の余剰蓄積が AD の病理過程の端緒になるという概念は, アミロイド仮説 (amyloid hypothesis) あるいはアミロイド・カスケード仮説²⁾ (図1) と呼ばれ, 多くの AD 研究はこの仮説に基づき進行している. 免疫療法をはじめとして, 現在開発中の薬物はこの病理過程の進行そのものを抑制する disease-modifying drug を目指したものである. 一方, 現在使用可能な薬剤 (米国 FDA による承認済みは 5 種類; donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, memantine, 本邦ではこのうち

tacrine のみが未承認) は認知機能に関与する神経伝達物質代謝阻害薬および神経ペプチド調節薬であり, 効果としては認知機能障害進行の遅延および一定の改善にとどまる対症療法である.

この他, 老人斑形成からタウ異常リン酸化と神経原線維変化形成に至る過程を阻害する治療法としては lithium, methylthionium chloride が, 神経細胞死そのものを生ずる過程の抑制に関しては神経保護因子, 抗酸化剤 (ビタミン E, イチョウ葉エキスなど) の効果が注目されている.

現在本邦で使用可能な薬剤

承認済みの薬物が認知機能に及ぼす臨床効果に関しては, Raina ら⁷⁾がこれまで蓄積されたエビデンスに関してメタ解析をしている. この報告では donepezil を含む上述 4 種のコリンエステラーゼ阻害薬およびグルタミン酸 NMDA 受容体阻害薬である memantine に関して, 認知機能をはじめとした各種のアウトカムについての有効性をメタ解析しており, 本稿執筆現在で信頼性が高く, かつ網羅的内容の報告であるため, 以下の項目ではこの報告を中心に解説する.

1. Donepezil

AD 脳の神経病理学的, 生化学的検討から, 認知機能障害の病態機序としてアセチルコリン作動性神経の障害が重要視され⁸⁾, この観点からこれまでアセチルコリン分解酵素であるコリンエステラーゼを阻害する薬剤が抗認知症薬として使用されている. Donepezil はブチリルコリンエステラーゼと比較してアセチルコリンエステラーゼに対する高い選択性を有し, 阻害作用を示す薬物である.

Raina ら⁷⁾のメタ解析においては, clinical trial の期間が 1986 年から 2006 年, レベルは Jadad scale 3 以上を選別の基準とした結果, 24 の研究が systematic review の条件に合致し, AD を対象としたものが 18 あった. そのうち中等度から高度 AD を対象とした研究が 2 つ, 高度 AD を対象とした研究が 1 つで, その他はすべて軽度から中等度 AD を対象としていた. その多くは用量 10 mg についての検討であった. 観察期間は 18 週から 24 週としたものが多く, 最長で 2 年間だった. 評価項目として, 認知機能は ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale), MMSE (Mini Mental State Examination), SIB (Severe Impairment Battery), 全般的機能は CIBIC-plus (Clinician-Based Impression of Change), 行動は NPI (Neuropsychiatric Inventory), その他, 日常生活機能 (Activity of daily living) と介護者の負担,

施設入所、死亡率、副作用についてメタ解析された。いずれの研究においても ADAS-cog は「臨床的な改善」とされる 4 点以上の改善を認めなかったが、メタ解析の結果、AD 患者の認知機能は「統計学的な改善」を示した。MMSE と SIB についても統計学的改善のみが認められた。CIBIC-plus に関しては、relative risk 2.01 と有意な改善が認められた。NPI は明らかな改善を認めなかった。日常生活機能については、各研究によりアウトカムの設定が異なり評価に制限があるものの、改善したとするものが多かった。施設入所に関しては 2 年間のフォローアップスタディにおいて、有意な改善はなかった⁹⁾。副作用は下痢、嘔気、嘔吐が統計学的有意差をもって出現し、用量依存性を示した。

上述のメタ解析報告以降の文献では、Black ら¹⁰⁾が在宅療養中の重度 AD 患者に対して、donepezil 10 mg でプラセボとの二重盲検試験を行い、SIB、CIBIC-Plus、MMSE スコアいずれにおいても donepezil が有意に改善したと報告している。

2. Galantamine

Galantamine はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用とニコチン受容体賦活化作用を有し、allosteric potentiating ligand に分類される薬剤である¹¹⁾。臨床効果については Raina らにより 10 の研究が解析されている⁷⁾。2 つを除いて用量は 24 mg、観察期間は 12 週から 26 週であった。8 つの研究で有意な認知機能の改善が認められ、6 つの研究で CIBIC-plus の有意な改善が認められた。5 つの研究で NPI が評価され、うち 2 つの研究で改善が認められた。日常生活機能に関しては、5 つの研究で統計学的に有意な改善を認めた。副作用で最も頻繁であったのは消化器症状（嘔気、嘔吐、下痢）、食欲不振、体重減少とめまいで、嘔気と嘔吐については女性患者、低体重患者で生じやすかった。

3. Rivastigmine

Rivastigmine はブチリルコリン、アセチルコリン双方の阻害作用を持つ薬物で、臨床応用されているコリンエステラーゼ阻害薬のなかでは唯一の貼付剤である¹¹⁾。臨床効果については Raina らにより 9 つの研究が解析されている⁷⁾。用量は 1 から 12 mg、観察期間は 14 週から 52 週であった。8 つの研究で ADAS-cog にて統計学的に有意な認知機能の改善が認められたが、SIB では改善を認めなかった。Rösler らの報告¹²⁾では低用量での効果が乏しく、一方で Corey-Bloom らの報告¹³⁾では用量によらず効果を認めたとしている。

Donepezil, galantamine, rivastigmine の効果に差があるかどうかに関しては、Hansen らによりメタ解析が

行われている¹⁴⁾。この解析では、1980 年から 2007 年の期間でこれら 3 種類の薬剤に関して実施された 4 つの直接比較試験、22 のプラセボ対照試験にもとづく計 33 の論文がレビューの対象となった。直接比較試験は 3 つのオープンラベル試験と 1 つの二重盲検試験で donepezil と galantamine, rivastigmine の比較が行われ、2 つの研究¹⁵⁾¹⁶⁾が効果に差が無いと結論づける一方、donepezil が galantamine を上回る効果を認めたとする研究¹⁷⁾、rivastigmine が donepezil を上回ったとする研究¹⁸⁾があり、一定の結論は出ていない。プラセボ対照試験のメタ解析結果は、全般的機能、認知機能、日常生活機能、行動の変化に関して、プラセボ群に比較して各薬物投与群においては総じて改善ないし安定化するとの結論であった。

4. Tacrine

Tacrine はブチリルコリン、アセチルコリン双方の阻害作用を持つ薬物で、世界で最初に AD 治療薬として承認を受けた薬物である¹⁹⁾。臨床効果については Raina ら⁷⁾により 7 つの研究が解析されている。1 つを除きすべての研究は軽度から中等度 AD を対象としていた。用量は 80 から 160 mg、観察期間は 12 から 36 週であった。1 つの研究²⁰⁾で用量 120 mg 以上の投与で ADAS-cog が統計学的に有意な改善を認めた。3 つの研究で全般的機能が評価され、うち 2 つでは統計学的に有意な改善を認めた。5 つの研究で行動が評価され、うち 4 つではプラセボとの差を認めなかった。日常生活機能、介護者負担に関しては改善はなかった。副作用に関しては alanine aminotransferase 値を含む肝機能のデータ上昇が認められ、他のコリンエステラーゼ阻害薬と同様の消化器系症状も認められた。

5. Memantine

Memantine はグルタミン酸 NMDA (N-methyl D-aspartate) 受容体阻害薬で、NMDA 受容体が調節する陽イオンチャンネルに優先的に結合し、AD で想定される過剰なグルタミン酸遊離の阻害作用を持つ²¹⁾。アメリカにおいて高度の AD に対しいち早い承認を FDA より受けた。Reisberg らによる報告²²⁾において、中等度から高度 AD に memantine が有効であることが示された。臨床効果については、Raina らにより 5 つの研究が解析されている。軽度から中等度の AD で、ADAS-cog の改善は統計学的には有意であるものの臨床的には有意には至らなかった。中等度から高度の AD においては、SIB で統計学的に有意な改善がみられている。20 mg の使用でいずれのレベルの AD においても CIBIC-Plus が有意に改善したが、一方で日常生活機能の改善、介護者の負担軽減は得られなかったとしている。また副作用による

表1 現在進行している臨床応用にむけた免疫治療アプローチ(文献23より一部改変引用)

Company	Approach	Abeta Epitope	Biological	Stage
Janssen/Wyeth (Elan)	Passive	N-terminus	Bapineuzumab	Phase III
Eli Lilly	Passive	Central domain	Solanezumab	Phase III
Baxter	Passive	IVIg-mix	Gammaguard	Phase III
Janssen/Wyeth (Elan)	Active	N-terminus	ACC-011	Phase II
Novartis	Active	N-terminus	CAD106	Phase II
Pfizer	Passive	C-terminus	Ponezumab	Phase II
GSK/Affiris	Active	Abeta mimetic	Affitope AD1 and AD2	Phase II
Roche	Passive	N-terminus + central domain	Gantunerumab R 1450	Phase I
Merck	Active	Conformational	V950	Phase I
GlaxoSmithKline	Passive		GSK933776A	Phase I
Janssen/Wyeth (Elan)	Passive	N-terminus	Bapineuzumab s.c.	Phase I
Eisai/BioArctic	Passive	Protofibrils	BAN2401	Phase I
Abbott	Passive	Conformational		Preclinical
Elan/Wyeth	Passive	Conformational	AAB-002	Preclinical
Genentech/ACImmune	Passive	Conformational		Preclinical
BiogenIdec/Neurimmune	Passive			Preclinical
Boehringer/Ablynx	Nanobodies	Abeta		Preclinical

ドロップアウトは嘔気, 下痢, 焦燥であった。

現在開発中, 治験段階にある薬剤

1. 免疫療法

アミロイド・カスケード仮説に基づき, アミロイド沈着の過程を抑制することに照準を合わせた療法である²³⁾。Schenckらにより APP トランスジェニックマウスにおいて Aβ 免疫をした結果, 脳組織で Aβ 沈着が減少したモデル動物実験の成果²⁴⁾を背景に, 2001 年 9 月から Elan/Wyeth による QS21 アジュバントと合成 Aβ1-42 (AN1792) の能動免疫(ワクチン)療法に関する Phase I, IIa スタディが欧米で実施され, 298 人が実薬投与をされた。しかしながら, IIa の段階で無菌性髄膜脳炎が 4 例に生じ, うち 1 例では肺塞栓症による死亡転帰を辿り, 2002 年 1 月に治験中止となった。その後の検討^{25)~28)}からこれらの副作用発現は抗体価と相関がなく, ワクチンにより生じた自己免疫反応であったと結論づけられた。2008 年にこの治験の Phase I に参加した 80 例の 5 年間のフォローアップスタディが Holmes ら²⁹⁾により報告され, 剖検を施行した 8 例では脳内のアミロイド蓄積が有意に改善していること, 神経原線維変化の量には変化がないことが確認された。同症例の脳血管アミロイド沈着についての検討³⁰⁾では, Aβ40, 42 のアミロイドアンジオパチー, 軟膜下アミロイド沈着が増加しており, 皮質の微小出血が認められた。これらの症例の臨床経過からは認知機能の有意な改善はみられず, 本治験の結果はアミロイド・カスケード仮説自体の妥当性に疑問を投げかける内容となっている。

これらの能動免疫の治験から, 重大な副作用は T 細胞依存性に生じるものと考えられ, モノクローナル抗体を使用した動物モデルで受動免疫の成果が示された³¹⁾ことから, その後 Janssen/Wyeth (Elan) の bapineuzumab (N 末端を Aβ の特異的エピトープとする) をはじめとした受動免疫を用いた治験が AD 患者を対象に開始されている。本稿執筆時点で計 12 の受動免疫療法が臨床応用目的に進行中である(表 1)。そのうち 3 種類 (bapineuzumab, solanezumab, gammaguard) は現在 Phase III の段階にある。Bapineuzumab では, Phase I で高用量 (5 mg/kg) 使用により 10 例中 3 例に血管原性浮腫が生じた³²⁾。Phase II では, 軽度~中等度の probable AD 234 例 (年齢 50~85 歳, MMSE 16~26) を対象に 4 種類の用量設定 (0.15, 0.5, 1, 2 mg/kg) で 6 回の bapineuzumab 注射が 13 週おきに施行され, 約 10% に血管原性浮腫が生じている³³⁾。浮腫は高用量, あるいはアポリポ蛋白 E4 保有者で生じやすかった。認知機能の改善効果は, 用量に関係なく全 6 回の抗体注射を終了したもので, かつアポリポ蛋白 E4 の非保有者に関して認められた³³⁾。現在進行中の Phase III では, アポリポ蛋白 E4 の保有者・非保有者を別個に解析中である。Solanezumab では, Phase II において安全性と忍容性が確認され, 末梢血および脳脊髄液中の Aβ 値の上昇がみられたが, 認知機能 (ADAS-cog) のスコアには改善がみられなかった³⁴⁾³⁵⁾。この結果を受けて, 軽度から中等度の AD 患者 2,000 人に対する Phase III スタディが進行中である。Gammaguard では, 血液中に高頻度に存在する抗 Aβ 自己抗体に着目し, 当初軽度 AD 8 例にヒト免疫グロブ

ロリン製剤 (0.4~2 g/kg を 0.5~4 週間) を 18 カ月間投与するオープントライアルが施行され、脳髄液中の A β 減少と MMSE での改善 (平均 2.5 点) が認められた³⁶⁾。この結果を背景に、同剤は現在 Phase III スタディまで進行している。

2. アミロイド β 産生抑制療法

APP の切り出しは β セクレターゼ、 γ セクレターゼが担うが、特に脂質二重膜構造内で膜通過タンパクを切断する切断酵素である γ セクレターゼは、4 量体を形成して、APP、Notch (胎生期のシグナル蛋白) をはじめとするさまざまな基質分子に作用する。A β 産生抑制はこの γ セクレターゼ作用の抑制によって可能となり、 γ セクレターゼの活性が γ 切断部位特異的に調節される薬剤を γ セクレターゼ・モジュレーター (GSM)、非特異的に調節される薬剤を γ セクレターゼ阻害薬 (GSI) と大別される。主な GSM に tarenflurbil、GSM-1 が、主な GSI に LY450139 (semagacestat)、BMS-708163、GSI-953 (begacestat) がある。2001 年に Weggen らによって、ibuprofen、indomethacin、sulindac sulphide などある種の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) ではシクロオキシゲナーゼ阻害作用とは別個に A β 42 凝集を抑制する作用を認めることが明らかにされた³⁷⁾。この NSAIDs 型の GSM として当初期待された薬剤が tarenflurbil であったが、Phase III の結果から有意な治療効果が否定され開発中止となっている³⁸⁾。Semagacestat はベンゾジアゼピンのアナログで、Notch に比較して APP 切断への特異性は 3 倍であり、現在本邦を含めた Phase III スタディが進行中である。BMS-708163 は APP 切断性が Notch の 193 倍と非常に高い特異性を有した薬剤であり、2010 年末より本邦でも Phase III スタディが始まっている。Begacestat は APP 特異性が Notch の 15 倍で、APP のトランスジェニックマウスでは脳脊髄液、血清中の A β 40 減少と記憶改善が認められたが、Phase I スタディでは AD 患者の脳脊髄液中で A β 40、A β 42 の減少はそれぞれ 28%、7% にとどまっており³⁹⁾、現在 Phase II に進行している。

3. アミロイド β 凝集阻害療法

A β モノマーに結合してオリゴマーの形成を阻害することに焦点を置いた治療である。In vitro の実験レベルでは、ワイン関連ポリフェノール⁴⁰⁾などが A β 凝集阻害作用を有することが明らかとなっている。現在臨床試験が行われている化合物にクルクミン、ポリ硫酸化合物、クリオキノール clioquinol (PBT1) などがある。カレーライス(ターメリック)の主成分であるクルクミン curcumin については、AD 患者 34 人に対する 6 カ月間投

与で脳内の A β 沈着が不安定化すること、血清 A β 40 濃度が上昇することが示された一方で、認知機能の有意な改善は認めなかった⁴¹⁾。なおクルクミンは抗酸化作用そのものが AD 病態へ関与しているとの指摘もある⁴²⁾⁴³⁾。

ポリ硫酸化合物については、tramiprostate が Phase II の段階で軽症 AD 例の約 70% において投与 20 カ月後の認知機能維持または改善を認めたと報告された⁴⁴⁾が、AD 1,052 例で行った Phase III では有意な結果が得られていない⁴⁵⁾。金属を介して A β オリゴマー化を抑制するキレート剤であるクリオキノールについては、クリオキノールのアナログである PBT2 の Phase IIa スタディ⁴⁶⁾で、軽度から中等度の AD 78 例への投与で前頭葉機能の有意な改善と脳脊髄液中 A β 42 の有意な減少を認めている。

4. タウ凝集阻害療法

神経細胞中の微小管関連蛋白であるタウは、過リン酸化されることでフィブリル化や凝集を生ずる。この過程の阻害を標的とした治療薬が近年 *in vitro* で複数開発されている (aminotienopyridazine⁴⁷⁾、cyanine dyes⁴⁸⁾ など)。本稿執筆時点で *in vivo* での効果があると判断され、臨床試験段階にあるものは methylene blue⁴⁸⁾のみである。軽度から中等度の AD 患者 321 名に対して同薬が投与され、プラセボ群と比較して認知機能障害が軽度にとどまったことが 2008 年の国際 AD 会議において発表されている。ただし同薬は一酸化窒素、シトクロム C オキシダーゼ、70 kDa ヒートショック蛋白などを細胞標的にし、プロテアソーム活性の増加などの作用機序を備えるため⁴⁹⁾、タウ凝集阻害という単一の作用機序が臨床的な効果の説明となりうるかどうかは明らかではなく、今後の検討課題であるといえる。

5. 神経保護薬

Dimebon は抗ヒスタミン薬であるが、コリンエステラーゼ阻害、NMDA 受容体阻害作用という薬理学的プロファイルを併せ持つ。この薬物に関する知見はロシアで実施された治験を中心に蓄積された。Doody ら⁵⁰⁾によると、軽度から中等度の AD 183 例に対して dimebon 60 mg を二重盲検試験で 6 カ月間投与した結果、プラセボ群と比較して ADAS-cog、CIBIC-plus、MMSE などの認知機能にくわえ、行動 (NPI スコア) の改善も認められたと報告している。主な副作用は口渇と抑うつ気分であった。この結果をうけ、現在 Phase III スタディが進行中である。

6. Common disease と AD

高血圧、糖尿病、高脂血症と AD との関連性については、従来より疫学的研究が複数報告されている。中年

期高血圧はAD発症のリスク因子となりうるものが縦断的研究によって明らかになっている⁵¹⁾⁵²⁾。一方で、老年期の高血圧の存在はADを含めた認知症全体との関連性が低いとする報告がある⁵³⁾。ADの発症以前に降圧療法を行うことが重要であり⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁷⁾、Honolulu-Asia Aging Studyにおいては12年以上の降圧療法実施群ではADの発症が有意に減少していた⁵⁶⁾。カルシウム拮抗薬を主体とした降圧治療介入が認知症発症に与える影響については、欧州における大規模研究において[Systolic Hypertension in Europe Study]、観察期間3.9年で治療介入群の認知症発症率が非介入群と比較して55%低下する結果となった⁵⁸⁾。アンギオテンシン受容体拮抗薬による降圧治療介入に関しては、The Study on Cognition and Prognosis in the Elderlyが実施され、MMSE 24~28点群において非介入対照群と比較して有意に認知機能が保持される結果となった⁵⁹⁾。近年、降圧薬が降圧作用以外の機序からAD病変形成の阻害作用を有している可能性を示唆する報告が相次いでいる^{60)~62)}。Ohruいらは、脳内に移行するACE阻害薬は脳内のACE活性を抑制し、サブスタンスPの分解を律速する。この機序がAβ分解に与るネプリライシンの活性化に導き、結果的にAβ蓄積が減少するとの仮説を示している。

糖尿病についても幾つかの疫学的研究が報告されている。Rotterdam Studyでは、糖尿病を有する群は非糖尿病群と比較して約2年間の追跡でAD発症リスクが有意に高まっていた⁶³⁾。Honolulu-Asia Aging Studyでは、血管性認知症と並びADの発症危険率が糖尿病群において高くなるのが約3年間の追跡期間の結果として報告された⁶⁴⁾。しかしながら、認知症発症リスク因子としての糖尿病に関する系統的レビューでは、老年期における糖尿病の罹患と認知症発症の相関は認めない⁶⁵⁾と述べられており、老年期以降の糖尿病が認知症発症に及ぼす影響については慎重に解釈する必要がある。糖尿病薬を投与することが認知症発症リスクを減少させるかどうかは、現時点で信頼に足る介入研究の報告がない。ただしインスリン分解酵素はAβも基質とするため、生体が高インスリン血症にあるとAβの分解が遅れることや、脳内インスリン受容体が海馬や大脳皮質に高濃度に分布することが明らかとなっており⁶⁵⁾、糖尿病の病態がADの病態機序に与える影響が示唆される。インスリン点鼻療法により血清Aβ40の増加が生じたとの報告⁶⁶⁾があり、興味深い。

高脂血症とADの関連については、前出のKivipeltoらによる縦断研究⁵²⁾で、中年期の高コレステロール血症が老年期におけるAD発症のリスクになると報告され

ている。治療的介入が与える発症抑制の可能性に関して、前向き縦断研究においてはスタチン投与群と非投与群との間に有意差は認めないとする報告が多い^{67)~69)}。しかしCramerらは60歳以上の対象者のうちスタチンによる介入群と非介入群を5年間フォローした結果、介入群ではAD発症が有意に減少したと報告しており⁷⁰⁾、AD発症のリスク因子としての高コレステロール血症への介入すべき適切な時期については、今後大規模なランダム化試験による更なる検討が必要であると考えられる。

今後の展望

ADの薬物療法の現状に関して、承認を得ている薬剤、開発中の薬剤、そして生活習慣病治療薬の可能性に関して述べた。disease-modifying drugsが実用化されれば、ADが治療可能な疾患となる可能性が現実となり、認知症臨床の現場は様変わりすることとなろう。アミロイドイメージングなどの診断精度の高いモダリティの確立と合わせ、今後のAD治療戦略をめぐる研究のさらなる展開が期待される。

参考文献

- 1) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259.
- 2) Querfurth HW, LaFerla FM: Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 329-344.
- 3) Goedert M, Spillantini MG: A century of Alzheimer's disease. *Science* 2006; 314: 777-781.
- 4) Kaye R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW, et al: Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science* 2003; 300: 486-489.
- 5) Walsh DM, Selkoe DJ: A beta oligomers—a decade of discovery. *J Neurochem* 2007; 101: 1172-1184.
- 6) Glabe CG: Structural classification of toxic amyloid oligomers. *J Biol Chem* 2008; 283: 29363-29643.
- 7) Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al: Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-397.
- 8) Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J: Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2004; 21: 453-478.
- 9) Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.
- 10) Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, et al: Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 459-469.

- 11) Santos MD, Alkondon M, Pereira EFR, Aracava Y, Eisenberg HM, Maelicke A, et al.: The nicotinic allosteric potentiating facilitates synaptic transmission in the mammalian central nervous system. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 1222-1234.
- 12) Rösler M, Anand R, Cifin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al.: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638.
- 13) Corey-Bloom JP, Anand JV, Veach J: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
- 14) Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE: Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Intervent Aging* 2008; 3: 211-225.
- 15) Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, et al.: A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 777-789.
- 16) Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al.: A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 441-446.
- 17) Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, et al.: A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 58-67.
- 18) Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al.: Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1317-1327.
- 19) Bentue-Ferrer D, Tribut O, Polard E, Allain H: Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors: a guide for neurologists. *CNS Drugs* 2003; 17: 947-963.
- 20) Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI: A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 1994; 271: 985-991.
- 21) Mobius H: Memantine: update on the current evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18 (Suppl 1): S47-54.
- 22) Reisberg B, Doody R, Stoffer A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ: Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
- 23) Morgan D: Immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Intern Med* 2011; 269: 54-63.
- 24) Schenck D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajida H, Guido T, et al.: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177.
- 25) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9: 448-452.
- 26) Ferrer I, Boada RM, Sanchez Guerra ML, Rey MJ, Costa-Jussa F: Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2004; 14: 11-20.
- 27) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al.: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003; 61: 46-54.
- 28) Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al.: Clinical effects of Abeta immunization (AN 1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553-1562.
- 29) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al.: Long-term effects of Abeta 42 immunization in Alzheimer's disease: follow-up of a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216-223.
- 30) Boche D, Zotova E, Weller RO, Love S, Neal JW, Pickering RM, et al.: Consequence of Abeta immunization on the vasculature of human Alzheimer's disease brain. *Brain* 2008; 131: 3299-3310.
- 31) Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, et al.: Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 2000; 6: 916-919.
- 32) Black RS, Sperling RA, Saffirstein B, Motter RN, Pallas A, Nichols A, et al.: A single ascending dose study of bapineuzumab in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 24: 198-203.
- 33) Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M, et al.: A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 2061-2070.
- 34) Siemers ER, Friedrich S, Dean RA, Gonzales CR, Farlow MR, Paul SM, et al.: Safety and changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta after a single administration of an amyloid beta monoclonal antibody in subjects with Alzheimer disease. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 67-73.
- 35) Reichert JM: Antibody-based therapeutics to watch in 2011. *MAbs* 2011; 3: 76-99.
- 36) Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, Burgut T, Monthe C, Lent RW, et al.: 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1728-1736.
- 37) Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, et al.: A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β 42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001; 414: 212-216.
- 38) Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al.: Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 2557-2564.
- 39) Glen F, Sangeeta R, Hong W: P4-366: GSI-953, a potent and selective γ -secretase inhibitor: modulation of β -

- amyloid peptides and plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. *Alzheimers Dement* 2008; 4: T781.
- 40) Ono K, Condrón MM, Ho L, Wang J, Zhao W, Pasinetti GM: Effects of grape seed-derived polyphenols on amyloid beta-protein self-assembly and cytotoxicity. *J Biol Chem* 2008; 283: 32176-321687.
 - 41) Baum L, Lam CW, Cheung SK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, et al.: Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 110-113.
 - 42) Frank B, Gupta S: A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17: 269-286.
 - 43) Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL: A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2: 131-136.
 - 44) Geerts H: NC-531 (Neurochem). *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 95-100.
 - 45) Neurochem Announces results from Tramiprostate (ALZHEMED) North American Phase III Clinical Trial. (<http://www.bellushealth.com/en/news/2007-7.php>).
 - 46) Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrison J, et al.: Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A β as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase II a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 779-786.
 - 47) Ballatore C, Brunden KR, Piscitelli F, James MJ, Crowe A, Yao Y, et al.: Discovery of brain-penetrant, orally bioavailable aminothienopyridazine inhibitors of tau aggregation. *J Med Chem* 2010; 53: 3739-3747.
 - 48) Brunden KR, Ballatore C, Crowe A, Smith AB 3rd, Lee VM, Trojanowski JQ: Tau-directed drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies: a focus on tau assembly inhibitors. *Exp Neurology* 2010; 223: 304-310.
 - 49) Medina DX, Caccamo A, Oddo S: Methylene blue reduces A β levels and rescues early cognitive deficit by increasing proteasome activity. *Brain Pathology* 2011; 21: 140-149.
 - 50) Doody RS, GavriloVA SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, et al.: Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207-215.
 - 51) Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al.: Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 49-55.
 - 52) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen M, Hallikainen M, Alhainen K, et al.: Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-1451.
 - 53) Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L: The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 8: 487-499.
 - 54) Murray MD, Lane KA, Gao S, Evans RM, Unverzagy FW, Hall KS, et al.: Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: a longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2090-2096.
 - 55) Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L: Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003; 60: 223-228.
 - 56) Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ, et al.: Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006; 37: 1165-1170.
 - 57) Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al.: Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 686-692.
 - 58) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, et al.: The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-2052.
 - 59) Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al.: Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005; 18: 1052-1059.
 - 60) Ohru T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Murayama M, Niwa K, et al.: Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63: 1324-1325.
 - 61) Savaskan E, Hock C, Olivieri G, Bruttel S, Rosenberg C, Hulette C, et al.: Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and ATI receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 541-546.
 - 62) Wang J, Ho L, Chen L, Zhao Z, Zhao W, Qian X, et al.: Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 3393-3402.
 - 63) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM: Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937-1942.
 - 64) Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ: Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256-1262.
 - 65) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P, et al.: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64-74.
 - 66) Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, et al.: Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* 2008; 70: 440-448.
 - 67) Li G, Higdon R, Kukull WA, Peskind E, Van Valen Moore K, Tsuang D, et al.: Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004; 63: 1624-1628.
 - 68) Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, et al.: Do statins reduce risk of

- incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 217–224.
- 69) Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, et al.: Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1047–1051.
- 70) Cramer C, Haan MN, Galea S, Langa KM, Kalbfleisch JD: Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008; 71: 344–350.

Current topics in the pharmacotherapeutics of Alzheimer disease

Koji Kasanuki and Eizo Iseki

Abstract

In this review, we summarize the current status of pharmacotherapeutics in Alzheimer disease (AD). In Japan, only donepezil, one of the acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs), has been approved for clinical use since 1999. In 2011, another 2 AChEIs, galantamine and rivastigmine, and memantine, an N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor inhibitor were approved. The common mechanism of AChEIs is an increase in available acetylcholine through the inhibition of the catabolic enzyme, acetylcholinesterase. Donepezil is a non-competitive, reversible AChEI, while galantamine is a competitive and reversible AChEI. Rivastigmine increases the concentration of acetylcholine through reversible inhibition of its hydrolysis by cholinesterase, and is a dual cholinesterase inhibitor, of both acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. These AChEIs are mainly indicated for the treatment of mild to moderate AD. In contrast, the mechanism of action of memantine is thought to be the inhibition of NMDA receptors. Memantine is considered to be a therapeutic option available for moderate to severe AD.

Other than these approved drugs, various 'disease modifying drugs' for AD based on the amyloid hypothesis are now under development: immunotherapy which targets amyloid β ($A\beta$) immunization (vaccination); interference with $A\beta$ deposition by anti- $A\beta$ aggregation agents such as γ -secretase inhibitors; selective $A\beta$ -lowering agents; and interference with hyperphosphorylated tau deposition by methylene blue.

In the last part of this review, as substantial etiological evidence suggests that common diseases such as hypertension and diabetes mellitus are relevant to the clinical course of dementia including AD, we provide an overview of the literature on this subject.

Key words: *Alzheimer disease, Acetylcholinesterase inhibitor, NMDA receptors blockade, Amyloid β immunization, Anti-amyloid β aggregation agent*

(*Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2011; 48: 597–605)

PET/CT Dementia Research Center, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine