

# 今月の視点

## アルツハイマー病の新たな治療薬

常任理事 上野 雄史

本県は全国よりも早いスピードで高齢化が進行している。65歳以上高齢者の人口に占める割合は年々増加しており、2050年には42.3%となると推計されている。65歳以上高齢者に対する認知症の割合は、高齢化の進行に伴い、今後も増加が見込まれており、2025年には約5人に1人、2040年には約4人に1人になると推計されている。また、国の示した調査結果では、若年性認知症の有病者数は全国で3.57万人（18～64歳人口における人口10万人当たり50.9人）と推計されており、本県における有病者数は約400人と見込まれている。

アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症の進行抑制を目的として、「レカネマブ」（商品名：レケンビ点滴静注200mg、同500mg）が2023年9月25日に薬事承認され、同年12月20日に保険適応となった。新たな認知症治療薬として効果が期待される薬である。この新薬が、社会的にも話題に上がるにあたり、「アルツハイマー病研究、失敗の構造」（みすず書房）、「アルツハイマー病征服」（角川文庫）を読んだ。研究機関、製薬メーカーの立場から、アルツハイマー病の解明、治療薬の開発・承認の経緯を記したノンフィクションで、携わった方々の熱意、努力、苦悩が感じられる書物であった。臨床の場で、認知症の患者、その家族に接し、その原因として、臨床症状からアルツハイマー病と診断し、治療、生活指導を行うことが多くあるが、改めて、「認知症とは？」と考えさせられる機会となった。

ここでは認知症、アルツハイマー病、治療薬の概念について述べたい。認知症の診断、治療、認

知症施策等に関しては文献、ガイドライン等、成書を参照していただきたい。

### 認知症の概念の変遷

認知機能の低下は加齢に伴う症状の一つであることが古くから認識されていた。紀元前6世紀のギリシャの内科医Pythagorasの記述によると、63歳以降の年代を「老年期」と称し、この時期には心身ともに機能が低下して、乳児の知能レベルに戻ると考えられていた。紀元前4世紀、Hippocratesは老年期にみられる認知低下をparanoiaと呼び、paranoiaは器質的な原因の結果生じて致命的な結果をもたらすものであると記している。本邦でも、認知機能の低下を、「ぼけ」「耄碌（もうろく）」等と称し、古くから認識されていた。7世紀後半の万葉集の中では、鷹を逃がした鷹師を「狂（たぶ）れたる醜（しこ）つ翁」と称し、11世紀（平安時代中期）の源氏物語では「こよなき ほけひと」、「年の数つもり、ほけたりける人」等の表現が用いられている。江戸時代には、老いによる身体や認知機能の低下を「老耄（ろうもう）」と称し、老耄は老いの不可避的現象なので逆らわずに受け入れるようにとの教訓が残されている。一方、医学的には、認知機能の低下を病的な状態、「健忘」としてとらえるようになった。幕末の漢方蘭方医である本間棗軒は、著書の内科秘録（5巻）の「健忘」の章で、「健忘」の状態を「夕べには旦（あさ）のことを忘れ、旦に夕べのことを忘れ、甚だしき者は今言いたる事を直ちに忘れ同じ事を幾度も言い、今聞いたる事を直ちに忘れ幾度も問い返して止まず、妻子を呼ぼうと

しても氏名を忘れ急には出ない」と説明しており、現代の認知症の臨床症状と同様の病態を記している。また、健忘応用方として、八味地黄丸、帰脾湯、補中益気湯の効能を記している。

### 「痴呆」から「認知症」へ

江戸末期から明治の初頭にかけて、西洋医学のさまざまな言葉が日本語に訳され、「Dementia (英)」、「Demenz (独)」は、明治5年の「医語類聚」では「狂ノ一種」と訳されていた。その後、「痴狂」や「瘋癲」等と訳されていたが、1908年(明治41年)、東京帝国大学教授(精神病学講座)の呉秀三先生が、スティグマを強める「癲」「狂」の字を避け、「Dementia」の訳語を「痴狂」から「痴呆」に改めることを提唱し、以後、これが定着した。

医学的には痴呆とは「成人に起こる認知(知能)障害。記憶、判断、言語、感情などの精神機能が減退し、その減退が一過性でなく慢性に持続することによって日常生活に支障をきたした状態」と定義付けられ、痴呆を来す病気として、脳血管障害によるものを「血管性痴呆」、大脳皮質の変性によるものを「アルツハイマー型痴呆」と称されていた。しかしながら、一般的に認知された「痴呆」という用語も、「痴」は「おろか」、「くるう」という意味であり、「呆」は「ぼんやり」とか「魂の抜けた」という意味であり、「痴呆」の言葉から受ける「あほう・ばか」の印象があるため、時代の変遷とともにスティグマを強める表現となったことを理由に、2004年に厚生労働省が開催した「『痴呆』に替わる用語に関する検討会」を経て、2005年6月29日に介護保険法の一部を改正する法律が公布され、「痴呆」から「認知症」への用語変更が正式に決定された。

### 認知症研究の歴史

解剖学的に脳と認知症の関連は古くから報告されており、Willis 動脈輪の発見でも有名な、英国の Thomas Willis が 1672 年、著書の中で血管性認知症の概念を dementia postapoplexy と記載。1892 年、チェコの精神科医 Arnold Pick が「老人性脳萎縮と失語の関連について」と題した剖検例で前頭葉と側頭葉の著明な萎縮を呈する精

神疾患として報告。1906 年、ドイツの精神科医 Alois Alzheimer が 1901 年に嫉妬妄想等を主訴として受診し、5 年後に死亡した Auguste Deter (51 歳 女性) に関する臨床症状と神経病理学的特徴を学会で報告し、翌年、論文として発表。後にアルツハイマー病第 1 例と認識される症例であり、剖検脳の病理学的特徴として「神経原線維変化」、「老人斑」を指摘していた。その後、同様の症状の患者報告がなされ、1910 年、ドイツの精神科医の Emil Kraepelin が著書の「Textbook of Psychiatry」の中でこの症状をアルツハイマー病と呼ぶことを提唱した。また、血管病変が認知症を呈することを初期に提唱したのも Emil Kraepelin であり、1883 年、動脈硬化性認知症 (arteriosclerotic dementia) を記載した。

本邦では、「白癡者脳髓ノ病理組織學的研究」(長澤米藏, 永井 一 日本医科大学雑誌 5(10), 1193-1214, 1934)、「老人脳の病理」(猪瀬 正 精神経誌 57, 63-96, 1955)、「老人性病変の組織科学」(石井 毅 精神経誌 60, 768-781, 1958)等の論文発表がある。1961 年、岡崎春雄先生が認知症と屈曲性四肢麻痺を呈する患者の大脳皮質に多くのレビー小体(類似構造物)がある症例を報告。1976 年、小坂憲司先生が、大脳皮質に多くのレビー小体を認める認知症の症例を報告し、1984 年びまん性レビー小体病を提唱した。

アルツハイマー病に関しては、1920 年代以降、形態学的変化に関する神経病理学的な研究が始まり、1960 年代以降の電子顕微鏡の普及により、「神経原線維変化」、「老人斑」の観察が行われた。1970 年代後半から神経伝達物質の研究が盛んに行われるようになり、1976 年、アルツハイマー病の大脳皮質で正常対照群と比較してアセチルコリン (ACh) 合成酵素のコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase; ChAT) 活性や ACh 分解酵素のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性が低下していることが発見され、さらに、AD 患者の大脳皮質 ChAT 活性と認知機能スコアが相関していることが報告された(アセチルコリン仮説)。1984 年、米国の George Geiger Glenner がアルツハイマー病患者の血管壁から「アミロイドβタンパク (Aβ)」を検出、

彼と米国の Dennis Selkoe 等により老人斑の主要構成成分が「アミロイドβタンパク (Aβ)」であることを同定。1986年、東京大学の井原康夫先生、Dennis Selkoe が神経原線維変化を精製し、精製した神経原線維変化を認識する抗体を作るという方法で神経原線維変化の主要構成成分が「タウタンパク質」であることを同定。1992年、米国の John Hardy と David Allsop が「アミロイド・カスケード仮説」を提唱。1980年後半以降、遺伝子工学の発達によりゲノム解析も進み、アミロイド前駆タンパク質 (APP)、プレセニリン1 (PSEN1)、プレセニリン2 (PSEN2) の3つの遺伝子の変異は、早期発症型の常染色体優性遺伝性アルツハイマー病の原因であること、APOE 遺伝子は、遅発型アルツハイマー病の最も強力な遺伝的リスク因子の1つであること、Aβ42 が最初に老人斑として蓄積されること、血漿中タンパク質と Aβ42 の比により脳内 Aβ の有無を判別できること等が報告された。

アルツハイマー病の原因究明には至っていないが、現在もさらなる病態解明、原因究明、新たな診断法、治療薬の開発、治験が進められている。

### アルツハイマー型認知症

#### 概念

アルツハイマー型認知症は、病理学的に神経原線維変化とアミロイド (Aβ amyloidosis : 大脳皮質、脳血管) の2つの変化を特徴とするアルツハイマー病によって大脳皮質、海馬、前脳底部で神経細胞死、シナプス減少、アセチルコリン低

下が起こり、認知症を発症した段階である。主要症状は緩徐進行性の出来事記憶障害に始まる記憶と学習の障害が典型的で、失語、遂行機能障害と人格変化などの社会的認知機能の障害に進展する。後部大脳皮質萎縮症、ロゴペニック型失語、前頭葉型などの視覚構成機能や失語、前頭葉機能障害で発症する非典型例もみられる。

#### 病態

常染色体優性遺伝性アルツハイマー病では、APP、PSEN1、PSEN2 に多数の遺伝子変異が認められており、いずれの変異も Aβ42 産生亢進を起こすことが明らかにされている。Aβの産生増加、輸送・代謝の低下により、形成された Aβ凝集体がシナプスを傷害し、神経原線維変化と神経細胞死を誘発し、これが大量に起こり、脳内のアセチルコリンが低下し、軽度認知機能障害や認知症を発症する機序が推測されている (アミロイド・カスケード仮説)。

#### 診断基準

表1、表2参照。

アルツハイマー病とアルツハイマー型認知症は同義語として扱われてきたが、近年 PET や脳脊髄液検査で、臨床症状が出現していない時期から脳内のアルツハイマー病変化がとらえられるようになってきたことにより、いずれアルツハイマー型認知症に移行するが、臨床症状のない時期を前臨床期アルツハイマー病 (preclinical AD) と表現し、脳内にアルツハイマー病変化がおり、軽度認知障害の時期 (AD による軽度認知障害 :

表1 DSM-5 における Alzheimer 型認知症の診断基準 (日本神経学会「認知症疾患診療ガイドライン2017」より抜粋、以下同様)

<p>A. 認知症の診断基準に一致</p> <p>B. 少なくとも2つ以上の認知機能領域で障害が潜行性に発症し緩徐に進行する</p> <p>C. ほぼ確実な Alzheimer 型認知症 : 1か2のどちらかを満たす</p> <p>1. 家族歴または遺伝学的検査から Alzheimer 病の原因遺伝子変異がある</p> <p>2. 以下の3つすべてがある</p> <p>a. 記憶・学習の低下および他の認知機能領域の1つ以上の低下</p> <p>b. 着実に進行性で緩徐な認知機能低下で、進行が止まることはない</p> <p>c. 混合性の原因がない (他の神経変性疾患や脳血管障害、他の神経疾患、精神疾患、全身疾患など)</p> <p>疑いのある Alzheimer 型認知症 : 1か2を満たさない場合</p> <p>D. 脳血管障害、他の神経変性疾患、物質の影響、その他の精神・神経疾患または全身疾患ではうまく説明できない</p>
---

[日本神経学会 日本語版用語集、高橋三郎、大野 裕 監訳 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル、602-603、医学書院、2014より]

表2 NIA-AA による診断ガイドライン

<p><b>ほぼ確実な Alzheimer 型認知症</b></p> <p>1. 認知症があり</p> <p>A. 数か月から年余に緩徐進行</p> <p>B. 認知機能低下の客観的病歴</p> <p>C. 以下の1つ以上の項で病歴と検査で明らかに低下</p> <p>a. 健忘症状、b. 非健忘症状 : 失語、視空間機能、遂行機能</p> <p>D. 以下の所見がない場合</p> <p>a. 脳血管障害、b. Lewy 小体型認知症、c. behavioral variant FTD、d. 進行性失語症 (semantic dementia、non-fluent/agrammatic PPA)、e. 他の内科・神経疾患の存在、薬剤性認知機能障害</p> <p><b>ほぼ確実性の高い Probable Alzheimer 型認知症</b></p> <p>認知機能検査の進行性低下例、原因遺伝子変異キャリアー</p> <p><b>疑いのある Alzheimer 型認知症</b></p> <p>非定型な臨床経過 他疾患の合併例</p> <p>a. 脳血管障害、b. Lewy 小体型認知症、c. 他の神経疾患や内科疾患、薬剤性</p> <p><b>Alzheimer 病病理が存在するほぼ確実な Alzheimer 型認知症</b></p> <p>脳 Aβ 蓄積のバイオマーカー : CSF Aβ42 低下、アミロイド PET 陽性</p> <p>2 次性神経変性や障害のバイオマーカー : 脳脊髄液総タウリン酸化タウ増加、側頭・頭頂葉の糖代謝低下 (FDG-PET) 側頭・頭頂葉の萎縮 (MRI 統計画像処理)</p> <p><b>Alzheimer 病病理が存在する疑いのある Alzheimer 型認知症</b></p> <p>非 Alzheimer 型認知症の臨床診断、バイオマーカー陽性か AD の脳病理診断</p>
---

注 : アミロイド PET、FDG-PET および脳脊髄液 Aβ42 測定はわが国では保険適用外検査である。  
[McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 ; 7 (3) : 263-269. より、一部改変]

MCI due to AD) を経て認知症を発症する全病期をアルツハイマー病と呼び、認知症を発症してからをアルツハイマー型認知症と呼ぶという考え方が提唱されている。

アルツハイマー病では脳脊髄液中の Aβ42 の低下、総タウ、リン酸化タウの上昇を認める。脳脊髄液中の Aβ42 の低下は脳内 Aβ蓄積を反映すると考えられており、アミロイドイメージング (アミロイド PET) の結果とよく相関する。アミロイドイメージングは保険適応外である。リン酸化タウの測定は認知症の補助診断を目的とした検査として保険適応となっている。またアルツハイマー型認知症に移行する軽度認知症者は、Aβ42 の低下、総タウ、リン酸化タウの上昇を認めることが報告されている。

**アルツハイマー型認知症の治療薬**

従来のアルツハイマー型認知症の治療薬として、コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) と NMDA 受容体拮抗薬がある。ChEI にはドネペジル (アリセプト、アリドネパッチ)、ガランタミン (レミニール)、リバスチグミン (イクセロンパッチ、リバスタッチパッチ) があり、ドネペジルは Ach 阻害作用、ガランタミンは Ach 阻害作用及びニコチン受容体増強作用、リバスチグミンは Ach

阻害作用及びブチリルコリンエステラーゼ阻害作用を持つ。NMDA 受容体拮抗薬にはメマンチン (メマリー) があり、記憶に関連する神経伝達物質のグルタミン酸増加による NMDA 受容体の過度な活性により生じる神経細胞の障害を防ぐ作用を持つ (治療のアルゴリズムは図を参照)。

**レカネマブ (ヒト化抗ヒト可溶性アミロイドβ凝集体モノクローナル抗体)**

コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) と NMDA 受容体拮抗薬は Ach を増加、グルタミン酸を抑制することで臨床症状を緩和することを目的とした対症療法薬である。アルツハイマー病の主因と考えられている本剤は、Aβ凝集体の除去を目的としており、いわゆる根治治療を目的とした抗体医薬である。

アルツハイマー病の神経変性過程は、脳内 Aβの産生とクリアランスの不均衡による脳内 Aβの蓄積に起因するとされている。Aβは、単量体、小さな二量体及び三量体からより大きなオリゴマー及びプロトフィブリルまでの可溶性 Aβ凝集体、そして不溶性のフィブリルと、さまざまな形態で存在する。このうち、Aβプロトフィブリルがシナプス機能を障害し、神経細胞毒性を示すことが示唆されており、これがアルツハイマー

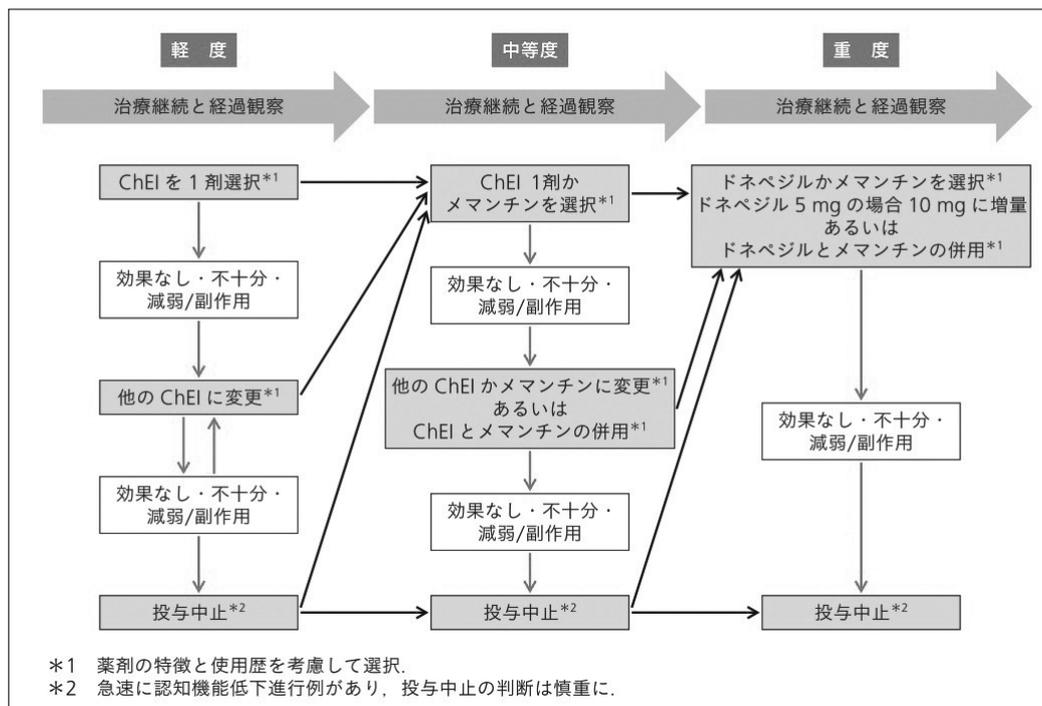


図 病期別の治療薬剤選択のアルゴリズム

病の進行に伴って臨床的に観察される認知機能低下、そして最終的には認知症を引き起こすと考えられている。本剤は、可溶性プロトフィブリルに対して、A $\beta$ モノマーよりも選択的に（1,000倍以上）、また不溶性フィブリルよりも優先的に（最大で約10倍）結合することを特徴とする。本剤は、可溶性プロトフィブリルに結合し除去することにより、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）及び軽度のアルツハイマー型認知症（軽度AD-D）の進行を抑制することが期待される。臨床試験では、投与後18か月における悪化抑制率は、臨床的認知症尺度（CDR：Clinical Dementia Rating）で27.1%、日常生活動作（ADCS MCI-ADL：Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment）で36.6%であった。

最適使用推進ガイドライン対象品目に指定され、ガイドラインに基づいた使用が推奨されている。ガイドラインは独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会、日本脳卒中学会の協力のもと作成され2023年12月19日に公表されている。

### レカネマブ使用、ガイドラインの概要

レカネマブは10mg/kgを2週間に1回、約1時間をかけて点滴静注する。投与対象となる患者は、アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症（1か月以内）で、アミロイドPET又は脳脊髄液（CSF）検査で、A $\beta$ 病理を示唆する所見が確認されている患者。無症候でA $\beta$ 病理を示唆する所見のみが確認できた者及び中等度以降のアルツハイマー病による認知症患者は適応ではない。初回投与後6か月までは、MRIの設置、ARIA（アミロイド関連画像異常）に関するMRI読影の研修、日本認知症学会又は日本老年精神医学会の実施する専門研修を受講した該当4学会（日本神経学会・日本老年医学会・日本精神神経学会・日本脳神経外科学会）専門医の複数配置など多数の施設・医師要件を満たした施設で行う。6か月後に、CDR全般スコア推移、MMSE

スコア推移、患者及び家族・介護者から自覚症状の聴取等による臨床症状の評価、5・7・14回目の投与の前、以降6か月毎にMRI検査を行い、有効性、安全性を評価し投与の可否の判断が必要。6か月以降は、初回投与施設以外の要件を満たす施設での投与可能。投与は原則18か月までで、18か月以上継続する場合は、有効性及び安全性の評価を行い継続の要否を判断する。

投与に際して留意すべき事項として、注入に伴う反応（頭痛、悪寒、発熱、吐き気、嘔吐等の症状）とARIA（アミロイド関連画像異常）がある。ARIAとは、A $\beta$ が関与して起こるMRIの異常所見であり、血管原性浮腫を反映するARIA-Eと、出血を反映するARIA-Hの2種類に大別される。抗A $\beta$ モノクローナル抗体を投与した患者ではその発現率が高い。ARIAの多くは無症状であるが、時に脳出血などの重篤な副作用をきたすことがある。

レカネマブを製造販売するエーザイの報告によると、国内では本年2月5日までに約100人へレカネマブの投与が開始され、投与患者数は来年3月末までに累計7,000人と推定している。初期投与を始めた大学病院や基幹病院などは約250か所、ARIA研修受講医師は約3,000人。同社の想定初期導入可能施設を約800～900施設としており、今後、さらに診断・治療体制が整備されるにつれ、投与対象患者は飛躍的に増加することが予想される。ガイドラインに示されたように、導入には、かなり厳しい施設基準が設けられており、本県で初期導入可能施設となるのは限られた施設となる。治療が必要な対象患者を地域差なく、安全に検査・治療継続できる体制構築が必要である。

本剤は、アルツハイマー病による軽度認知障害の患者の認知症進行抑制を期待できる薬である。しかしながら、新薬であるので当然ながら長期投与でどのような影響、副作用があるか不明であること、導入後、6か月毎のCDRでの評価が必要なこと、定期的なMRI検査が必要であること、投与後18か月以降の治療継続の要否をどのように行うかなど、不安な点も多い。また、年間の医療費も薬価だけで約298万円となり健康保険制

度の負担が増加することが懸念される。

アルツハイマー病の治療は、冒頭で紹介した、「アルツハイマー征服」(角川文庫)の中で、「治療法の開発について言えば、がんが五合目を過ぎたあたりとすれば、アルツハイマー病の解明は、今ようやく、一合目にたどり着いたというところであろうか」と表現している。イーライリリーが、レカネマブと同様の抗体医薬である「ドナネマブ」の国内の承認申請を2023年9月26日に完了しており、レムテルネタグという抗体医薬も開発中である。また、エーザイもミクログリアの受容体-アダプター複合体(TREM2/DAP12)の機能を標的とした新たな薬剤の臨床試験を2024年に行うと発表しており、今後、数年以内に複数の新たなアルツハイマー病の治療薬が出てくることが予想される。認知症治療は、新たなステージへ移行しつつある。適切な診療、治療体制の構築と、患者及びその家族への正しい情報の啓発が必要と思われる。

参考文献

- 山口県保健医療計画(令和6年3月)、山口県
- 「第八次やまぐち高齢者プラン(令和6年度～令和8年度)」
- 認知症学の芽生え～そのルーツを探る、福井俊哉、認知神経科学、Vol.15 No.3 2014
- 認知症と社会をめぐる歴史の変遷、粟田主一、2024.01.01 週刊医学界新聞(通常号):第3547号

- 認知症概念の温故知新、福井俊哉、認知神経科学、Vol.17 No.3・4 2015
- 「『痴呆』に替わる用語に関する検討会報告書」厚生労働省、平成16年12月24日、「痴呆」に替わる用語に関する検討会
- レビー小体と関連疾患、大塚成人、昭和医会誌、第72巻第1号(70-81,2012)
- 「レビー小体型認知症」疾患概念確立の歴史、および小阪憲司の業績についてーわが師「小阪憲司」の思い出と私見を含めた随筆、鶴飼克行、日本認知症予防学会誌、Vol.13 No.1, 2023
- 認知症疾患診療ガイドライン2017、「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会(編集)、医学書院
- 公益財団法人長寿科学振興財団「認知症の予防とケア」第3章 認知症の診断 1. 臨床的視点から <https://www.tyojyu.or.jp/kankoubutsu/gyoseki/ninchisho-yobo-care/h30-3-1.html>
- レケンビ点滴静注 500mg の添付文書 [https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/170033\\_1190408A1025\\_1\\_01.pdf](https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/170033_1190408A1025_1_01.pdf)
- 「レカネマブ(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン」厚生労働省、令和5年12月 <https://www.pmda.go.jp/files/000265887.pdf>
- エーザイ株式会社、2023年度第3四半期決算説明会資料 <https://www.nikkei.com/nkd/disclosure/tdnr/20240206526995/>

**多くの先生方にご加入頂いております!**

詳しい内容は、下記お問合せ先にご照会ください

**お申し込みは  
随時  
受付中です**

医師賠償責任保険
所得補償保険
団体長期障害所得補償保険
傷害保険

取扱代理店 山福株式会社  
TEL 083-922-2551

引受保険会社 損害保険ジャパン株式会社  
山口支店法人支社  
TEL 083-231-3580



**損保ジャパン**