

## 要 旨

高齢化がますます進む日本では、現時点ですでに認知症を患う人の数は 600 万人に達しているとされる。認知症の 6 割を占める原因疾患はアルツハイマー病である。世界的な大手を含む多くの製薬企業が莫大な資金を投じてアルツハイマー病の治療薬の開発を進めてきたが、次々と失敗している。

その失敗の理由としていくつかのことが指摘されている。まず、アルツハイマー病の原因が完全には特定されていないことがあげられる。現時点でその原因は、「アミロイドβ」や「タウ」が脳内に異常蓄積し、それが神経細胞を傷害することで生じると考えられている。だがその因果関係は明確な根拠をもって示されているわけではない。進行とともに患者の脳内にこれらの蛋白の蓄積が進むため「これが原因だろう」と推定されているに過ぎない。実は根本の原因は別にあり、蛋白の蓄積はエピフェノメノンである可能性も否定できない。もしそうであればそのような蛋白をターゲットにした介入は、文字通りの外れなわけである。アミロイドβをなくす抗体薬や産生を抑制する **BASE** 阻害薬の治験で有効性が示されなかったのは、いかに述べるような治験における技術的問題の如何を問わず当然のことなのである。治験の失敗を受けて、アミロイドβ仮説への疑念は膨らんでいく一方であり、別の戦略を立てるべきだという意見も大きくなっている。演者は臨床家であり、アルツハイマー病の原因については素人である。そこでアミロイドβやタウから離れて、臨床的見地から治療薬に関する手がかりを示したい。一つはアポリポ蛋白 E 4 であり、もう一つはドネペジルの神経保護作用の可能性についてである。これらはいずれもあまり注目されていないようだが、治療薬開発の手がかりになるはずと考えられる。

一方、一般的に、原因が不明であっても治療が成立しないというわけではない。原因の如何を問わず、また作用機序が正確に解明されてなくても、有効である治療は医療の中にはいくらかでも存在する。後付けで作用機序が解明されることもある。民間療法や、漢方の一部もそれにあたる。気をつけなければならないのは、そのようなものの中にはまがい物が混じっているということである。有益性が、科学的に、すなわちよく設計されたランダム化比較試験で証明されていることがその判断の基準である。例として、最近報告されたフィンランドを中心に行われた 2 つのランダム化比較試験、食事や運動による介入の認知機能に対する効果をみた **FINGER** 研究、および特定の複合栄養物摂取による介入の効果をみた **LipiDiDiet** 研究の事例を紹介したい。

さらに、治験のデザイン上の技術的問題に失敗の原因を求めているものも少なくない。このことは件の治療法の有効性が真であるはずなのに、治験でそのことを証明できないのは治験に問題があるからであると考えられるものの立場からのものである。アルツハイマー病には診断や病勢の評価に供される適切な指標がないから治験が難しいということが指摘されている。治療薬の効果判定に認知機能を測定する「認知機能評価スケール」が用いられる。確かに認知機能の測定に影響する多くの交絡因子が存在するため、脳以外の病気と比べて診断や薬効評価に曖昧

さが含まれるのは事実である。もう一つは対象患者選択に問題があるとする意見である。アルツハイマー病では一定以上症状が進んでしまうと、すなわち神経細胞が一定以上喪失してしまうと治療薬が効果を発揮しない。薬の効果が得られるのは軽症アルツハイマー病から、軽度認知障害のようなアルツハイマー病前駆状態、さらにアルツハイマー病発症前に対象が前倒しにされてきている。治療効果が出しやすいように対象患者の選択基準を狭め、その結果対象症例の集積が遅く、しかも群間差を検出しやすいように長期の追跡期間をおいているため治験の完遂には時間も費用もかかる。

果たして、そのような指摘はあたっているのだろうか。認知機能評価スケールは、かなり本質に近いものである。例え優れたバイオマーカーが開発されたとしても、それはサロゲートマーカーでしかない。患者の生活機能の維持改善が本質であり、その指標として認知機能をみることは必須である。交絡因子が多いとはいえ、臨床家としてはそれを超えて効果をみせるほどの治療法を求めたい。微細な効果ではなく、交絡因子に埋没しないような明確な有効性を期待しているのであるから、微細な変化を検出できるような評価法を求めるのは本末転倒である。一方で、効果が得やすい高度に選択された患者群に限定することも、多くの患者を集めることも、臨床では現実的ではない。どのような患者層に対しても有効であることが求められている。これらのことはいずれも治療の効果量が大きければ乗り越えられることである。ほとんどの疾患修飾薬の治験の対象患者数は1,000例を超える規模で2年間の追跡期間である。すなわち治療の効果量は極めて小さく見積もられている。成功したコリンエステラーゼ阻害薬など対症療法薬の治験の対象患者数はその半分程度であり、この治療の効果量はもっと大きい。前述のFINGER研究では1200例、LipiDiDiet研究では600例規模で2年間であった。そんなことでは治験の困難さを憂うより前に、そもそも臨床家の期待、患者の期待には応えられないし、開発者の志が低すぎる。これらのことを演者が関わった他の認知症疾患の例を取り上げて説明してみたい。一つは特発性正常圧水頭症にたいするシャント手術のランダム化比較試験、もう一つはレビー小体型認知症に対するドネペジルのランダム化比較試験である。前者ではmodified Rankin Scale、後者ではMMSEという極めて粗いスケールを主要アウトカム評価として、いずれも全体で100例までのサンプルサイズ、3ヶ月の追跡期間で、有意な効果を検出したものである。これらの研究は、認知症治療に期待される効果量を示しているし、アルツハイマー病以外の認知症性疾患（それでも患者数は膨大）の治療開発にも注目すべきだということを示している。