

アルツハイマー型認知症におけるシロスタゾールの効能・効果

東海大学八王子病院神経内科教授

北川 泰久

(聞き手 山内俊一)

抗血小板薬のシロスタゾールがアルツハイマー型認知症に有効という知見があるようです。シロスタゾールによるアルツハイマー型認知症の発症および進行の予防などについてご教示ください。

<栃木県勤務医>

山内 北川先生、シロスタゾールがアルツハイマーに有効なのではないかというのは最近かなり広く知られてきていますが、これはどういった経緯でわかったことなのでしょうか。

北川 この薬はもともと脳梗塞の再発予防に使われ、あるいは動脈硬化に有効だということで使われていた薬ですけれども、国立循環器病センターを中心として、淡路島でアリセプトを投与した群と、アリセプト+シロスタゾールを投与した群の2群間を比較したところ、シロスタゾールを投与したほうが、特に軽度の認知症に有効だということで、たいへん今注目を浴びています。認知症に対する薬はなかなか根本的にないことから、新しい視点からの治療法として注目されています。

山内 かなり広くスタディとして行われているのでしょうか。それとも、これからというところでしょうか。

北川 当時行われたスタディは、17年間、外来に通っていた患者さんと入院した人を対象にしたもので、カルテベースのレトロスペクティブスタディです。プロスペクティブスタディをやって、有効性をもう少しきちんと証明しなければいけないため、国立循環器病センターが今、臨床試験を準備しているところです。

山内 長期間であるけれども、レトロスペクティブというところに少し難点があるのですね。

北川 そうですね。あと、シロスタゾールがどうして投与されたかが問題で、例えば脳血管障害があるとか、あ

るいは脳血管認知症の既往があるとか、そういったことで投与されたことになりますと、アリセプトを単独投与した群と、アリセプト+シロスタゾール群で、ベースとなる対象が違うのではないかという意見もあるので、やはりきちんとしたスタディをやらなければいけないと、今準備している段階かと思えます。

山内 確かに評価判定がなかなか難しい領域ですので、そちらのほうでの議論もあるかもしれませんが、比較的認知されているということは、少なくとも効く症例がどうもありそうだと見てよろしいでしょうね。

北川 そうですね。特に軽症のアルツハイマー型認知症に対しては、2年間行ってみますと、認知の改善度、いわゆる認知が悪くなる度合いがアリセプトだけ投与していた群よりも、シロスタゾールを加えたほうが1.5点ぐらいよくなっているため、効くのではないかとわれています。また、テレビ等で、あるいは新聞等で紹介され、多くの患者さんがわらにもすがる思いで認知症の薬を求めていますので、非常に注目されていると思います。

山内 今少しお話がありました、原則的に軽症のところにも効くと見てよいのですね。

北川 現時点では、認知症全体としては差がなく、MMSEという認知機能のテストが22~26点の間の評価で、30

点が満点ですけれども、その間の点数の症例に対してシロスタゾールを加えたほうがより効いたと報告されています。

山内 アルツハイマーという病名自体は、昔は狭い意味では「若年性」がくっついたわけですけれども、最近は少し概念が広がっていますので、認知症全体として軽症の段階では有効だと考えてよいでしょうか。

北川 そうですね。

山内 その段階ですと、メカニズムはまだ十分わかっていないかもしれませんが、どういったあたりが想定されているのでしょうか。

北川 アルツハイマーでは β アミロイド蛋白が重要だということが知られています。マウスの実験でシロスタゾールは血管壁からアミロイドを排泄する作用があると報告されていることが一つ。

もう一つは、シロスタゾールはホスホジエステラーゼ3インヒビターで、このところをインヒビットしますと、サイクリックAMP、環状アデノシンリン酸が上昇し、これがCREB (cAMP response element binding protein) といまして、神経細胞のニューロン間を持続的に、恒久的に接続する蛋白質を転写するのに必要な因子ですが、これのリン酸化を引き起こします。CREBがリン酸化されると、神経栄養因子を活性化して、神経保護的に働く。そう

すると認知機能がよくなる、長期の記憶がよくなるという報告があります。そのような機序でシロスタゾールが効くのではないかと考えられています。

それからシロスタゾールには、血管拡張作用がありますので、血流を増やすことも関係しているのではないかと。メカニズム的にはこれから検討しなければいけないことがたくさんあるかと思いますが、今のところはこれらの機序が想定されています。

山内 アルツハイマーといえば、アミロイド沈着がすぐに出てくるわけですが、アミロイドを溶かすことは臨床研究的に盛んに行われているのでしょうか。

北川 理想的にはアミロイドがつかられないようにする原因療法ということで、アミロイド形成に関係する酵素を切る研究がいろいろ行われ、期待されたのですが、残念ながらことごとく失敗しています。今はアミロイドがつかられるのを防ぐというよりも、アミロイドをいかに排泄するか注目が集まっているのではないかと思います。

あと、ワクチン療法もあり、免疫学的に口から飲ませて、腸管免疫を利用して、ポリオのように免疫療法で、アミロイドが沈着しないようにする研究が行われていますが、これもなかなかうまくいかないのが現状です。

山内 アルツハイマー、もっと広い意味の認知症の程度とアミロイドの沈

着の量とといいますか、あるいは広範囲な沈着、そういったものはかなり相関するのでしょうか。

北川 かなり関係があるかと思いますが。アミロイド沈着は、例えば70歳で発症すると、PETスキャンではアミロイドの沈着が、20年前から始まっているのです。それが少しずつ増えていくことで、発症したときはすでにアミロイドが蓄積している状況ですので、今世界ではいかに早く発見して治療し、進行を防ぐかがトレンドになっています。

山内 糖尿病でよく沈着することが知られていますが、一方で、糖尿病ではシロスタゾールがよく使われる薬剤でもあったわけです。ひょっとするとそういったものが、多少なりとも認知症の改善作用を示していたかもしれないといえなくもないですね。

北川 そうですね。

山内 ただ、血管拡張作用も無視できないかもしれませんが、例えば抗血小板薬とか、あるいは血管拡張作用のある薬はほかにもけっこうあるわけですね。

北川 そうですね。だから、血管拡張作用だけでは説明できない。シロスタゾール特有の、先ほどお話ししましたサイクリックAMPを増やしてのCREBのリン酸化が重要と考えられます。実はシロスタゾールはその他、多面的ないろいろな作用があり、うつ状態に効

いたりとか、あるいは脳卒中後の嚥下障害に効いたり、嚥下性肺炎の予防に効いたり、これらの効果もCREBのリン酸化というのがキーワードになっています。ほかの抗血小板薬でこのような認知に関係する作用はあまり報告されていないと思います。

山内 シロスタゾールにかなり特異的と考えてよいですね。

北川 抗血小板薬の中ではそうだと思います。

山内 現在までに、アリセプトが代表ですが、たくさんの薬剤が上市され、使われてきたのですけれども、一言で言って、こういった薬剤の有効度はいかがなのでしょう。

北川 薬の効果を、例えば横軸に患者の満足度を取り、縦軸に貢献度を取ると、高血圧とか胃潰瘍の薬は一番右の上にあるのですけれども、認知症に関する薬は左の一番下に位置します。認知症の現在の薬は服用して老健の施設に入るまでの期間を1年とか2年延ばすとか、あるいは歩けなくなるまで

の時間を延ばしてあげるとか、その程度の効果で恒久的な効果というのはまだ得られていません。要するに、進行をある程度防ぐということで、もっと有効な薬が望まれているのが現状です。

山内 片一方には、どんなに頑張っても、加齢による進行も出てきてしまうので、なかなか評価が難しいところですね。

北川 加齢を元に戻す薬は、現時点ではなく、加えて病的なプロセスと両方重なっていますので、完治は望めないのが現状です。もし完全に元に戻すような薬ができて、人間が130歳とか140歳まで生きてしまうと、またこれはたいへんな社会的な問題になるかもしれません。

山内 シロスタゾールを一つは補助薬として使って、少しでもよくすればということですね。

北川 非常に期待される薬の一つだと思いますし、臨床試験の結果が非常に楽しみです。

山内 ありがとうございます。