

ISSN 2186 – 3989

認知症における新薬開発の状況と民間療法

石坂 咲来、要 衛

Status of new drug development and folk therapies in dementia

Sara Ishisaka, Mamoru Kaname

北 陸 大 学 紀 要
第58号(2025年3月)抜刷

認知症における新薬開発の状況と民間療法

石坂 咲来^{*a}、要 衛^{**}

Status of new drug development and folk therapies in dementia

Sara Ishisaka^{*a}, Mamoru Kaname^{**}

Received December 3, 2024

Accepted December 23, 2024

抄録

認知症の有病率は年齢と共に高まることが知られており、超高齢社会である我が国でも今後認知症患者数が増加していくと同時に認知症治療の需要も高まると考えられる。

本研究では、認知症の最新治療薬の開発状況を調査し、今後の開発において考えられる問題点について考察すると共に、認知症を予防する民間療法に関して調査し、予防効果について考察した。最近新たな治療薬として抗アミロイドβモノクローナル抗体薬が開発されたことで認知症治療の幅は広がったといえるが、これらは早期アルツハイマー型認知症への適応であり、早期の気づきとその診断が重要となる。そのためには日頃から初期症状の兆候に自他共に注意することや、認知症の予防のための行動をとるなどして健康的な生活習慣を心掛けることが必要である。認知症の予防策としてはサウナへの入浴の習慣化が有効である可能性が高い。今後は認知症治療の開発に期待されるほか、患者の治療を支える制度や政策がより多くの人に周知され、それが有効に活用されていくことが望まれる。本稿は、認知症を取り巻く解決すべき諸問題を挙げ、医療関係者だけでなく患者や患者家族への初期対策に関する情報提供を目的としている。

Key Words (キーワード) : Alzheimer's dementia (アルツハイマー型認知症)、
monoclonal antibody (モノクローナル抗体)、
prevention (予防)

* 北陸大学薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University

**責任著者 要衛 Mamoru Kaname m-kaname@hokuriku-u.ac.jp

a 本論文は 2024 年度薬学部学生の卒業論文「認知症における新薬開発の状況と民間療法」を元にしたものである。

はじめに

認知症の有病率は年齢と共に高まることが知られており、2007 年に超高齢社会に突入した我が国でも人口の高齢化率が現在も上昇傾向にある¹⁾ことから、今後も認知症患者数は増加していくことが予測されている²⁾。それに伴って認知症治療の需要も今後高まっていくことが考えられ、用いられる新規治療薬の開発にも期待が高まっている。

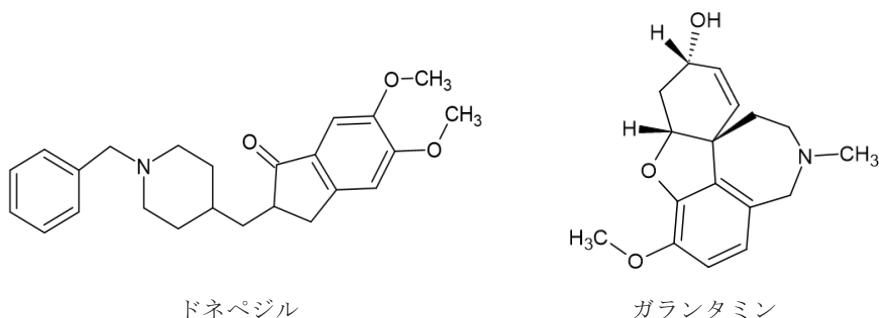
認知症治療薬の新薬開発においては、2023 年 9 月に新たに抗アミロイドβモノクローナル抗体薬であるレカネマブ（レケンビ®）が日本で正式に承認され、同種同効薬であるドナネマブも 2024 年 9 月に正式に承認された。これらを筆頭に開発が進められているが、今後これらの医薬品がより多くの患者のもとへ渡り、有効的に利用されていくためにはいくつか懸念される点がある。本研究では、レカネマブを例に挙げ、投与対象に至る（診断される）までの経緯、投与経路と通院、薬価と治療費、日本の医薬品承認制度における懸念点について調査、考察を行った。

また近年では、認知症の治療だけでなく予防にも注目が集まっており、日常生活における習慣の改善と認知症予防の関連が示唆されている。現在、認知機能への効果が期待されている植物由来成分を含有するサプリメントや一般用医薬品が販売されていたり、認知症の予防となる習慣に関する実験が行われていたりするなど、民間療法的な認知症予防へのアプローチが試みられている。

本研究では、認知症治療のための新薬の開発状況を調査し、開発において考えられる懸念点について考察した。また、認知症の予防として健康であるうちに日常生活で行うことができる行動について、サプリメントや漢方薬に含有されている植物由来成分、認知症予防効果が期待できる生活習慣と認知症との関連を記述した論文を調査し、考察した。

第一章 認知症の対症療法で用いられる治療薬

従来の認知症の治療は、主な症状である認知機能障害や BPSD（認知症の行動・心理症状：behavioral and psychological symptoms of dementia）を標的として、薬物療法と非薬物療法が組み合わせて行われていた。特に薬物療法においては、レカネマブが承認される以前はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンと NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体拮抗薬であるメマンチンの 4 剤が、認知機能障害に対して主に用いられていた³⁾。以下 Fig 1 に 4 剤の構造を示す。



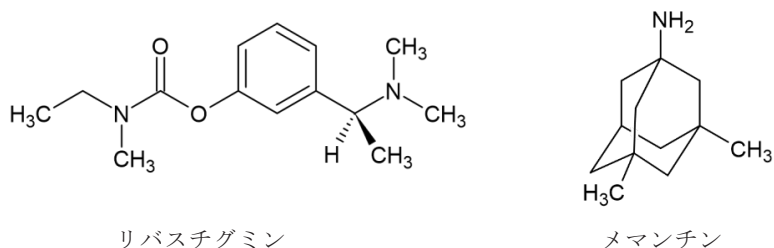


Fig 1

このうち、ドネペジルはアルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症に適応があり、ガラントミン、リバスチグミン、メマンチンの3剤はアルツハイマー型認知症のみに適応がある。

これらの作用機序は、認知症の病理学的特徴であるアセチルコリン作動性神経系やグルタミン酸作動性神経系の機能異常に基づいて設計されており、それぞれ低下している脳内アセチルコリン濃度の上昇や NMDA 受容体の過剰な活性化の抑制に作用する。この4剤を使った治療は、発現する症状に合わせて薬を使用し、症状の発現を抑制する対症療法である。

対症療法の利点は表在化している症状を緩和したり、発現を抑制したりすることにより、日々における生活の質を向上させることができる点である。しかしその一方で、症状の発現を一時的に抑えるのみであり疾患の原因に対する根本的な治療とはなっていないため、病状の進行を止めることはできない。

これらのことから、今後の認知症治療薬の新薬開発においては、疾患の原因を取り除くことができ、疾患の進行を止めるあるいは抑制することができる根本的な治療薬の開発が期待されている。

第二章 抗アミロイドβモノクローナル抗体の開発状況

モノクローナル抗体は、これまでも様々な疾患の治療で用いられてきた。例えば、分子標的薬として各種がんの化学療法で用いられている他、関節リウマチや骨粗鬆症の治療などでも利用されている⁴⁾。今このモノクローナル抗体が、アルツハイマー型認知症の新たな治療薬として注目されている⁵⁾。

アルツハイマー型認知症は、病理学的にリン酸化タウタンパク質を主成分とするタンパク質の蓄積による神経原線維の変化とアミロイドβタンパク質の凝集・蓄積による老人斑の出現の2つを特徴とし、これによって引き起こされる大脳皮質、海馬、全脳底部における神経細胞死やシナプスの減少、脳内アセチルコリン量の低下により認知症を発症した段階であるとガイドラインで定義されている³⁾。これらのうちのアミロイドに着目して開発されたのが、抗アミロイドβモノクローナル抗体である。アミロイドβは、単量体(モノマー)から、オリゴマーやプロトフィブリルおよびフィブリルへ凝集した後、細胞外でアミロイドβプラークを形成する。この凝集体は神経毒性を示し、神経細胞の破壊やシナプスの障害を起こすと考えられている⁶⁾。これを基に、抗アミロイドβモノクローナル抗体はアルツハイマー型認知症において脳内に蓄積するアミロイドβを取り除くことを目的と

して開発された。

認知症治療薬の開発における抗アミロイドβモノクローナル抗体の研究はこれまでも行われており、先日承認されたレカネマブ以外にも現在に至るまでにいくつもの抗体薬が開発されてきた。しかし、その多くが臨床試験の段階で有意な結果が得られず、最終的に開発中止となっている。そんな中でこの度新たに開発され承認されたのが、レカネマブである。

レカネマブは、日本のエーザイ社と米国のバイオジェン社で共同開発されたアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症に適応をもつヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。2023 年 7 月に米国で FDA (Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局) に正式に承認され、同年 9 月に日本でも厚生労働省に正式に承認された。作用機序としては、プロトフィブリル (可溶性アミロイドβ凝集体) に選択的に結合するほかフィブリル (不溶性アミロイドβ凝集体) にも結合し、脳脊髄液中への排出を介して脳内のプロトフィブリル及びアミロイドβプラークを減少させると考えられている⁷⁾。

また、本剤の投与は原則 18 ヶ月とされており⁸⁾、これは臨床試験における第Ⅲ相試験の試験期間が 18 ヶ月であったことに基づいていると考えられる。アルツハイマー型認知症に対するレカネマブの投与により期待される効果から考えると、レカネマブは脳内アミロイドβを取り除くことであくまでも病状の進行を緩やかにすることが期待されている。それ故、レカネマブでも認知症を完治させることができない事実がある限り、18 ヶ月以上の投与が必要となることが考えられる。そして第Ⅲ相試験の結果においてもさらに長期間の試験の必要性が示唆されている⁹⁾ ことから、投与期間の延長は予測されていた。このことについては、仮に 18 ヶ月以上投与を継続する場合には、厚生労働省が示す「最適使用推進ガイドライン」に記載されている諸項目⁸⁾を確認した上での投与継続の必要性を判断することと現時点ではなっている。本剤は昨年 9 月に承認され 12 月に薬価収載されたばかりであり、現時点では 18 ヶ月の治療を終えた患者はいないため、今後の治療の結果に注目していきたい。

その他、最近我が国で新たに承認された抗体薬としてはドナネマブがある。ドナネマブは、米国のイーライリリー社によって開発された抗体薬で、レカネマブと同じくヒト化 IgG1 モノクローナル抗体¹⁰⁾であり、同種同効薬である。現在は、2024 年 7 月に米国で FDA に正式に承認され、日本でも 2024 年 9 月に厚生労働省に正式に承認された。

しかし現状として、新薬である抗アミロイドβモノクローナル抗体薬は、治療薬ではあるがあくまで進行を遅らせるものであり、これまでと同様、認知症という疾患の進行を完全に止めるすなわち完治させることはできないままである。これを踏まえて、今後の根本的治療薬の開発や従来からある対症療法薬との併用などが検討され、より患者の QOL を維持する治療法の確立が期待される。

第三章 認知症を治療する新薬開発における懸念点

第一節 投与の要否の早期判断

抗アミロイドβモノクローナル抗体の開発により認知症の薬物治療の幅は広がったが、疾患の進行を完全に止めることができる治療薬の開発には至っておらず、今後の研究による早期開発に期待が高まっている。しかし、認知症を含め疾患の新規治療薬の開発とその実用化までの過程には、疾患の原因究明や病態への理解の他にも様々な懸念点が考えられ、有効な治療薬がより多くの患者のもとへ届くようにするためにはそれらの解決が重要とな

る。以下、今後の新規治療薬の開発において解決すべき4つの懸念点について考察を述べていく。

まずは、投与の要否の早期判断についてである。認知症における薬物治療では、診断された重症度に応じて治療薬を選択する³⁾。中でも、レカネマブはアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症に適応をもつ治療薬であり、これまで開発されてきた抗アミロイドβモノクローナル抗体薬も、その多くが同じく比較的早期のアルツハイマー型認知症への投与を想定したものである。このことから、認知症では早期診断・早期治療がより一層重要視されることとなる。しかし、認知症は本人が症状を自覚または周囲が気付いて指摘、受診しなければ発覚しないこともあり、認知症の発症に早期の段階で気付くことは難しいことである。そのため、実際には初期症状が現れ始めてから本人または周囲がそれに気付いて医療機関を受診するまでに数年かかってしまうことが多く、気付いたときには既に中等度・重症まで進行して適応外となってしまうということも起こり得る。さらに、患者が核家族であった場合には、周囲に気付いてもらえる機会が少なくなるため、尚更発見が遅れる可能性も考えられる。そこで、そうならないためには、日頃から自分や周囲が注意して初期症状の兆候を見逃さないことが重要である。

また、アルツハイマー型認知症の診断における検査としてアミロイド PET や脳脊髄液検査などがある。これらは2023年12月に保険適用となったことで以前よりも金銭的負担が軽減されたが、検査薬の投与や脳脊髄液の採取のために穿刺が必要であるため、侵襲性が高く、患者への負担が大きい。その他、検査が実施可能な施設が少ないことも問題視されているが、こちらに関しては施設数が増加傾向にあるため解決されつつある。

現在開発が進められている医薬品が比較的早期の段階での使用を想定されていることから早期発見・早期治療することが望ましいが、今後の開発においては患者への負担が少ない早期発見のための検査や中等度以降に適応のある治療薬の開発が期待される。

第二節 投与経路と通院による負担

現在開発が進められている抗アミロイドβモノクローナル抗体薬の投与経路としては、主に点滴静脈内注射での投与が実施されている。過去には皮下注射での投与が可能な抗体薬としてガントネルマブの開発も進められていたが、最終的に開発中止となっている¹¹⁾。

レカネマブ（レケンビ®）は、2週間に1回、約1時間かけて点滴静注で投与¹²⁾する。既に患者への投与を開始している施設の多くでは、初回投与は副作用等の確認のため数日の入院が必要となるが、2回目以降は外来で定期的な通院による投与が可能となっている。それにより患者の入院による負担は軽くなっているが、その一方で、投与時間を含めた院内での待ち時間が長時間となることや比較的高い頻度での通院が必要であることを考えると、それはまた別の負担となる。さらに、認知症患者が1人で通院するというのは難しいことであり、定期的な通院には付き添いが必要であることを考えると、患者家族や周囲への負担が大きくなる。つまり、入院して治療を行うことも患者側にとっては負担となるが、入院せずに通院で治療を行ったとしても負担となることが考えられる。

これらの解決の糸口となるのが、抗アミロイドβモノクローナル抗体の皮下注射及び自己注射の実用化である。入院の必要もなく、院内での投与の必要もなくなることから通院回数を減らすことができるため、通院にかかる時間などを含めた諸々の負担を軽減することができる。一方ここで懸念されるとすれば、認知症患者が自身に自己注射することは可能なのかということや、現状レカネマブの月に1回の点滴静脈内注射よりも投与頻度が上がることによるアドヒアランスの問題の可能性だが、前者についてはインスリン製剤など

の他の自己注射剤と同様になるならば医師の指導管理の下であれば代わりに患者の家族が手技を行うことも可能であり、後者については代わりに患者家族や周囲が管理するとしても高頻度の通院による負担と比較すればその負担は軽減されると考えられる。

現時点で、2024 年 5 月にレカネマブについて皮下注射オートインジェクターによる週 1 回投与に関する生物製剤承認申請（BLA）の段階的申請を FDA に対して Fast Track 指定のもと開始したことが発表されており¹³⁾、その他、他疾患領域においてはモノクローナル抗体薬で自己注射での投与が可能なものが既に実用化されているため、今後の審査での早期承認が期待される。

第三節 患者と患者家族における経済的負担

日本の薬価は、医療費削減効果や医療費の国民負担を軽減させるために定期的な薬価改定によって引き下げられる傾向にある。しかし、抗体薬などのバイオ医薬品についてはその限りではなく、開発や製造にコストがかかるために他の低分子医薬品と比較して現行では高額となっている。

レカネマブ（レケンビ®）の日本での薬価は 200mg/2mL/1 瓶あたり 45,777 円、500mg/5mL/1 瓶あたり 114,443 円と算定された¹⁴⁾。また、本剤の用法及び用量は 1 回量 10mg/kg を 2 週間に 1 回投与する¹²⁾とされており、患者の体重によって投与量が決定される。仮に体重 50kg の患者では 1 年間の治療にかかる費用を算出すると、1 人あたり約 298 万円となり非常に高額である。さらにここから医療保険の利用で実際の自己負担額はいくらか軽減されるとしても、1 割～3 割負担で年間約 29 万円～約 89 万円程度となる見込みであり依然として治療費の負担は大きい。

これらを踏まえると、今後認知症治療薬の開発が抗体薬の分野で発展するのであれば、薬価やそれをういた治療にかかる費用は高額となることが予測されるが、我が国にはこのような高額な医療費による患者の負担を軽減するための制度がある。それが高額療養費制度である。

高額療養費制度¹⁵⁾とは、同一月（1 日～月末まで）にかかった医療費の自己負担額が高額となった場合に、一定の金額を超えた分が後で払い戻される制度のことである。この制度では、払い戻しの基準として年齢及び所得状況による自己負担限度額が定められ、この額を超えた分が払い戻しの対象となる。

その他、介護保険制度下で居宅サービス等を受けた際に利用できる医療費控除¹⁶⁾や、認知症という疾患によって日常生活や仕事に支障が出ている場合に利用することができる精神障害者保健福祉手帳¹⁷⁾や障害年金¹⁸⁾といった制度もある。

医療費控除は、一般には支払った医療費が一定額を超えた際に所得控除を受けることができるもの¹⁹⁾であるが、その他にも要介護者または要支援者と認定された人が、控除の対象となる指定の居宅サービスなどを受けた際にも受けることができる¹⁶⁾。控除の対象となるのは、居宅介護サービス事業者などから提供を受ける居宅サービスなどの対価のうち、看護、医学的管理の下における療養上の世話などに相当する部分の対価として利用者が負担する金額である。以下 Table 1 に認知症関連の医療費控除の対象または対象外となる居宅サービスなどの種類の一例を示す。

Table 1 医療費控除の対象または対象外となる居宅サービスなどの種類

居宅サービスなどの種類	
①医療費控除の対象となる居宅サービスなど	居宅療養管理指導（医師などによる管理・指導） 介護予防居宅療養管理指導 など
②①の居宅サービス等と併せて利用する場合のみ医療費控除の対象となる居宅サービスなど	認知症対応型通所介護 介護予防認知症対応型通所介護 など
③医療費控除の対象外となる居宅サービスなど	認知症対応型共同生活介護 介護予防認知症対応型共同生活介護 など

認知症においては認知症対応型及び介護予防認知症対応型の通所介護すなわちデイサービスが対象となるが、これらは Table 1 で示す①の居宅サービス等と併せて利用する場合に療養上の世話を受けるために特に依頼したものからの療養上の世話等に当たるとして控除対象となる。また、認知症対応型であっても共同生活介護は生活援助を中心とした日常生活上の世話等であることから対象外となっているため、申請時には注意が必要である。

精神障害者保健福祉手帳¹⁷⁾は、一定程度の精神障害の状態にあることを認定するものである。認定により公共料金などの割引や所得税、住民税の控除などを受けることができる。対象となる人のうち認知症は高次脳機能障害にあたる。また、精神障害者保健福祉手帳には1級から3級までの等級が定められており、障害の程度によって区分される。そして申請にはその精神障害による初診日から6か月以上経過していることが条件としてあり、必要書類として申請書の作成や診断書の用意、精神障害による障害年金を受給している場合はその証書などの写しの用意が必要となる。しかし実際のところ、申請時点が初診日から6か月以上経過していることを確認することは難しいことである。確認するためには初診日まで記録を遡る必要があり、初診日から申請時点までの期間が長いほどそれは困難になる。申請は家族や医療機関関係者などが代理で行うことも可能であるが、患者本人でさえ記録を遡るのが難しい状況であれば他の人が、特に患者家族が行うのはさらに困難になると考えられる。

障害年金¹⁸⁾は、疾病や怪我により生活や仕事が制限されるようになった場合に受け取る事ができる年金である。障害年金には2種類あり、障害による初診日時時点で国民年金に加入していた場合は障害基礎年金、厚生年金に加入していた場合は障害厚生年金を請求することが可能である。また、障害基礎年金においては1級、2級、障害厚生年金においてはそれに加えてさらに3級までの障害等級が定められており、等級によって所定額の年金が支給される。障害年金も医療費控除、精神障害者保健福祉手帳と同様に患者の経済的負担を軽減する制度ではあるが、制度の利用には利用可能な年齢の上限がある。障害基礎年金、障害厚生年金共に初診日において65歳未満である必要がある。認知症において考えると、認知症も本制度の支給対象とはなりうるが、認知症は比較的高齢において発症しやすい疾患であることから、初診日において65歳を超えている場合も十分に考えられることである。しかしその時点で本制度は利用できないということになる。また、精神障害者保健福祉手帳と同様に初診日の記録が必要となるため、同様の負担が予測される。

このように、医療費の負担軽減のためにこれだけ多くの制度が我が国では存在しているが、その一方で利用には条件や制限が設けられており、その実際の利用率は高くはないといわれている。また、これらの制度に対する国民の認知度が低いことも利用率へ影響している問題として考えられる。当事者やその家族にならなければ知る機会がないという

こともあり、制度の対象となる人であっても情報を得られていないために十分に活用できていないという現状がある。その他の問題として、制度を利用するために必要な書類の作成において利用者本人が認知症であるために病状の発症やその経過、検査記録などの必要な情報が詳細に得られないことや、特に障害年金においては制度の利用に年齢の制限が設けられていることによって実際に申請まで至らないこともある。特に前者においては、申請書類の作成や記録の収集においてそれを実行できない認知症患者の代理として患者家族やその周囲が行うとなると患者周囲の負担が大きくなる。これらのことを解消するためには、今後は当事者とその家族でなくともこれらの情報を知ることができる機会を設けるなどして、これから当事者となる可能性がある人々を含めた大勢の国民への情報の周知が必要である。

第四節 医薬品承認の遅れ

我が国は、国外で開発された医薬品の承認が他国に比べて遅れている傾向にあることがいわれている。この問題は今後開発される医薬品全体が抱える大きな問題である。

レカネマブについて、承認までの流れを米国の FDA と日本の厚生労働省で比較した (Table 2)。

Table 2 レカネマブ (レケンビ®) の FDA (米国) と厚生労働省 (日本) における承認までの流れの比較

FDA (米国)	厚生労働省 (日本)
2022 年 7 月 承認申請	2023 年 1 月 承認申請
↓	↓
2023 年 1 月 6 日 迅速承認	2023 年 1 月 26 日 優先審査に指定
↓	↓
2023 年 7 月 7 日 正式に承認	2023 年 9 月 25 日 正式に承認

FDA は 2022 年 7 月に承認申請を受けて翌年 2023 年 1 月に迅速承認し、同年 7 月に正式に承認したのに対して、厚生労働省は 2023 年 1 月に承認申請を受けて同月に優先審査に指定し、同年 9 月に正式に製造販売を承認したという流れである。このことより、レカネマブの正式な承認において米国と日本との間で約 2 か月半の時間差が生じていることがわかる。

このように他国で承認されている医薬品が日本で承認されるまでに時間差が生じる状態は「ドラッグラグ」、そもそも日本で開発されない状態は「ドラッグロス」と呼ばれ、日本の新薬承認制度における大きな課題となっている。これらのことが及ぼす影響としては、国内未承認薬が増えることで保険診療において患者が受けられる治療の選択肢が狭まることや、自由診療すなわち保険外診療を選択したとしても全額自己負担かつ医薬品副作用被害救済制度の対象外となることなどが考えられている。そしてこれらが起こる原因としては、審査における人員不足や日本の医薬品承認のプロセスが煩雑であること、日本での治験の実施が困難または実施にかなりの時間がかかることなどが言われており、それによって日本での医薬品開発を遅らせていると考えられている。

一方で現在これらのうち特に「ドラッグラグ」については、厚生労働省も審査官の人員を補充したり、「国際共同治験に関する基本的な考え方」²⁰⁾を示して治験を実施しやすい環境づくりを行ったりしたことで解消されつつある。それを踏まえても、この問題の解決が今後の新規治療薬の開発においては変わらず重要である。

第四章 民間療法的な認知症予防

第一節 植物由来成分

近年、認知症治療薬の開発が進む一方で、認知症の発症要因や抑制因子などが明らかになりつつあり、それによって認知症は治療だけでなく予防も重要視されるようになった。厚生労働省が定める「認知症施策推進大綱」²¹⁾においては、認知症の「予防」は「認知症にならない」ということではなく「認知症になるのを遅らせる」「認知症になっても進行を緩やかにする」という意味であるとされている。現時点で認知症を確実に予防する方法は確立されていないが、食習慣や運動習慣などの生活習慣が認知症の発症と関連していることがわかっている。そのため現在、認知症予防に効果があるとされる日常生活での行動に関する情報が、書籍やインターネットなど様々な媒体を通じて多く発信されている。中には、いくつかの植物由来成分が認知機能に影響を与える可能性があることを示唆しているものもみられた。

現在、認知機能に影響を与える植物由来成分としてイチョウやオンジに含まれる成分がそれぞれサプリメントや漢方薬といった形で製品化され販売されている。これらはドラッグストア等で手軽に購入することができ、医療機関の受診を必要とせずに入手できるものとなっている。

まずはイチョウについて述べていく。イチョウは「イチョウ葉エキス」として主に機能性表示食品のサプリメントに含有する形で製造販売されている。消費者庁が公開している機能性表示食品の届出情報のデータベース²²⁾にて「イチョウ」というキーワードを用いて検索したところ、計 209 件の関連する届出情報が確認できた。そして、その多くが、機能性関与成分としてイチョウ葉フラボノイド配糖体、イチョウ葉テルペンラクトンを挙げ、表示しようとする機能性として「認知機能の一部である記憶力を維持する」「脳の血流を改善する」という効果を挙げていた。一般に、フラボノイドはポリフェノールの一種として抗酸化作用や血小板凝集抑制作用などを持つ²³⁾といわれており、テルペンラクトンを含むテルペノイドは抗炎症作用などをもつといわれていて、イチョウ葉エキスにおいてはこれらの成分が脳内の血流改善や活性酸素発生の抑制に作用して認知機能へ寄与しているといわれている。また、脳の血流を改善する効果から、アルツハイマー型認知症だけでなく脳血管障害が原因となる脳血管性認知症への予防効果も期待されている。

その一方で、厚生労働省 eJIM²⁴⁾で公開している情報では、イチョウは認知症または認知機能低下を予防することはできず、アルツハイマー型認知症とそれに関連する認知症の悪化を予防することはできなかったとされている。また、一部の研究ではイチョウが認知症の症状をわずかに改善させたことが示唆されているが、その一方で、その他の研究において相反する結果が得られているとして、イチョウの認知症への予防・治療効果を認めていない。このようなことがあるために、イチョウは、承認を経て製造される医薬品や特定保健用食品としてではなく、届け出により製造が許される機能性表示食品として製品化に留まっていると考えられる。

次に、オンジは「オンジエキス」として主に一般用医薬品の漢方薬という形で製造販売

されている。主な成分は *tenuifolin*、*onjisaponinA~G* などトリテルペンサポニンであり、中年期以降の物忘れ改善効果が期待されている。薬理作用として ChAT（アセチルコリン合成酵素）活性の増加、NGT（神経成長因子）活性増加作用、ChATmRNA 誘導作用などがいわれており、これらが認知機能に関与するものと考えられている。

その一方で、オンジ製剤は 2017 年に厚生労働省より「認知症の治療又は予防に用いる医薬品ではない旨の記載の付記又は標榜を必ず行うこと」とされている²⁵⁾。また、物忘れ改善効果を持つ医薬品としてのオンジの生薬製品は一貫して認知症と診断された人または認知症の疑いのある人の服用を禁忌としている。このように、オンジ製剤の認知症を予防する目的での使用は推奨されていない。また、「認知症」と、オンジ製剤の標的である「物忘れ」が、それらがもつ特徴によって明確に区別されていることから、ただ漠然と使用するのではなく、認知症が少しでも疑われた場合には早めに受診するようにするまたは促すことが良いと考えられる。

第二節 生活習慣

第四章第一節で述べたように、認知症の発症には食習慣だけでなく運動習慣も関連していることがいわれている。それを検証した研究の一つとして、フィンランドで認知症及びアルツハイマー病の発症とサウナの入浴頻度との関連を調査した研究²⁶⁾が報告されている。

この研究では、血管機能の低下及び血管系疾患が認知機能低下及び認知症の発症に関連している可能性があるとして、血流改善効果が期待できるサウナへの習慣的な入浴が認知症の発症を予防する効果があるのかということを検証する調査が行われた。実験対象者はフィンランドのクオピオまたはその周辺の農村地域に居住する 42 歳～60 歳の男性 3433 人から無作為に抽出され、それぞれサウナの入浴頻度が週に 1 回、週に 2～3 回、週に 4～7 回で分けられ、その後の認知症及びアルツハイマー病を発症したかどうかで、サウナへの入浴により発症リスクがどのくらい低下したかが検証された。

その調査結果では、認知症、アルツハイマー病共にサウナへの 1 週間の入浴頻度が高いほど発症リスクの低下が認められた。この結果を受け、*Tanjaniina L* らは、サウナへの入浴はリラックスできる生活習慣であることに加え、心血管系機能を改善し、記憶障害を予防したり発症を遅らせたりするために有用な手段である可能性を示唆している。

その一方で、この結果を確実なものにするためには実験の対象者以外（異なった条件の集団）での検証が今後必要であるとしている。この実験対象がフィンランドの中年男性に限られていることを踏まえると、今後は対象者を広げて人種差や性差、年齢などの条件を変えた集団での検証が必要であると考えられる。

サウナへの入浴を習慣化することは認知症予防に有効である可能性が高いと考えられる。しかし、認知症の発症率が高い高齢者には体力的に厳しいことが予測されることから、血流改善効果を期待するのであればサウナでなくとも湯船に浸かることでの代替が可能なかを検証すべきであると考ええる。このことはあくまで筆者の予測であるが、サウナの入浴には基本的に年齢制限はないことから自身の身体状況を鑑みて実行する必要があると考えられる。

第五章 結論と今後の展望

これまでの認知症治療は対症療法であり症状を抑制や緩和することしかできなかったが、認知症の新規治療薬の開発は日々進められており、最近新たな治療薬として抗アミロイドβモノクローナル抗体薬が開発、承認されたことで、認知症治療の幅は広がったといえる。しかし、これらは早期アルツハイマー型認知症への適応が想定されていることから、認知症の早期の気づきと診断が重要となる。そのためには、日頃から初期症状の兆候に自他共に注意することや、認知症の予防のための行動をとるなどして健康的な生活習慣を心掛けることが重要である。

また、認知症と診断されたあとは、患者本人だけでなくその家族や周囲が多なる影響を受けるため、患者側へ大きな負担があることが現状である。現在認知症治療薬や治療法はまだ開発途中であり、治療する上では患者側にも大きな負担がかかっているが、これに対して我が国にはその負担を軽減するような制度等の整備が進められており、患者はそれらを利用することで公的な支援を受けることができる。

本研究では、認知症の最新治療薬の開発状況を調査し、今後の開発において考えられる問題点について考察した。また、認知症予防のために日常生活で行える行動を調査し、予防効果について考察した。これらのことを踏まえ、今後は認知症治療の開発に期待されるほか、患者の治療を支える制度や政策がより多くの人に周知され十分に活用されていくべきである。また、新薬である抗アミロイドβモノクローナル抗体薬は、治療薬ではあるがあくまで進行を遅らせるものであり、これまでと同様、認知症という疾患の進行を完全に止めるすなわち完治させることはできないままである。これについても今後従来から用いられている対症療法における治療薬との併用などの治験が実施され、さらなる QOL の改善に期待する。

引用文献

- 1) 朝田隆, 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業, 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応, 平成 24 年度総括研究報告書, 60-62(2013).
- 2) 二宮利治, 厚生労働科学研究費補助金特別研究事業, 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書, 20-24(2014).
- 3) 認知症疾患診療ガイドライン 2017.
- 4) 国立医薬品食品衛生研究所, 日米欧で承認された抗体医薬品,
https://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/mab_T1_220319.pdf 2024 年 7 月 1 日.
- 5) 田平 武, 松本 信英, 金 海峰, 臨床神経学, 51(11), 1160-1161(2011).
- 6) Kenjiro Ono, Mayumi Tsuji, International Journal of Molecular Sciences, cited 31 January, 2020.
- 7) レケンビ®点滴静注 総合製品情報概要 2023 年 9 月作成.
- 8) レカネマブ(遺伝子組換え)最適使用推進ガイドライン 2023 年 12 月作成.
- 9) Christopher H. van Dyck, M.D., Chad J. Swanson, Ph.D., Paul Aisen, M.D., Randall J. Bateman, M.D., Christopher Chen, B.M., B.Ch., Michelle Gee, Ph.D., Michio Kanekiyo, M.S., David Li, Ph.D., Larisa Reyderman, Ph.D., Sharon Cohen, M.D., Lutz Froelich, M.D., Ph.D., Sadao Katayama, M.D., Marwan Sabbagh, M.D., Bruno Vellas, M.D., David Watson, Psy.D., Shobha Dhadda, Ph.D., Michael Irizarry, M.D., Lynn D. Kramer, M.D., and Takeshi Iwatsubo, M.D., The New England Journal

of Medicine, 388(1), 9-21(2023).

10) Mark A. Mintun, M.D., Albert C. Lo, M.D., Ph.D., Cynthia Duggan Evans, Ph.D., Alette M. Wessels, Ph.D., Paul A. Ardayfio, Ph.D., Scott W. Andersen, M.S., Sergey Shcherbinin, Ph.D., JonDavid Sparks, Ph.D., John R. Sims, M.D., Mirosław Brys, M.D., Ph.D., Liana G. Apostolova, M.D., Stephen P. Salloway, M.D., and Daniel M. Skovronsky, M.D., Ph.D., The New England Journal of Medicine, 384(18), 1691-1704(2021).

11) 「ロシュ社によるガントネルマブ、早期アルツハイマー病を対象とした第Ⅲ相 GRADUATE 試験の結果発表について」

[https://www.chugai-](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20221114153000_1258.html?category=&year=2022)

[pharm.co.jp/news/detail/20221114153000_1258.html?category=&year=2022](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20221114153000_1258.html?category=&year=2022)

2024 年 9 月 11 日.

12) レケンビ®点滴静注添付文書 2024 年 6 月改訂(第 3 版).

13) 「早期アルツハイマー病治療剤「レケンビ®」の皮下注射製剤維持投与に関する米国 FDA への生物製剤承認申請の段階的申請を Fast Track 指定の下で開始」

<https://www.eisai.co.jp/news/2024/news202430.html> 2024 年 7 月 8 日.

14) 新医薬品一覧表(令和 5 年 12 月 20 日収載予定).

<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001178092.pdf> 2024 年 7 月 9 日.

15) 全国健康保険協会, 高額医療費を支払った時(高額療養費).

<https://www.kyoukaikenpo.or.jp/g3/sb3030/r150/> 2024 年 7 月 9 日.

16) 国税庁, 医療費控除の対象となる介護保険制度下での居宅サービス等の対価,

<https://www.nta.go.jp/taxes/shiraberu/taxanswer/shotoku/1127.htm> 2024 年 9 月 11 日.

17) こころの情報サイト, 障害者手帳・障害年金,

https://kokoro.ncnp.go.jp/support_certificate.php 2024 年 9 月 11 日.

18) 日本年金機構, 障害年金,

<https://www.nenkin.go.jp/service/jukyu/shougainenkin/jukyu-yoken/20150401-01.html>

2024 年 9 月 11 日.

19) 国税庁, 医療費を支払ったとき(医療費控除),

<https://www.nta.go.jp/taxes/shiraberu/taxanswer/shotoku/1120.htm> 2024 年 9 月 11 日.

20) 「国際共同治験に関する基本的考え方について」

<https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf> 2024 年 7 月 10 日.

21) 厚生労働省, 認知症施策推進大綱

<https://www.mhlw.go.jp/content/000522832.pdf> 2024 年 7 月 11 日.

22) 消費者庁, 機能性表示食品の届出情報検索データベース

<https://www.fld.caa.go.jp/caaks/cssc01/> 2024 年 7 月 11 日.

23) 健康長寿ネット, フラボノイドの種類と効果と摂取量, 公益財団法人長寿科学振興財団

<https://www.tyojyu.or.jp/net/kenkou-tyoju/shokuhin-seibun/flavonoid.html> 2024 年 7 月 11 日.

24) 厚生労働省 eJIM, イチョウ[ハーブ・医療者], 厚生労働省

<https://www.ejim.ncgg.go.jp/pro/overseas/c04/25.html> 2024 年 7 月 11 日.

25) 「オンジ製剤の広告等における取扱いについて」

https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3005&dataType=1&pageNo=1 2024 年 7 月 11 日.

26) Tanjaniina Laukkanen, Setor Kunutsor, Jussi Kauhanen, Jari Antero Laukkanen, Age and Ageing, 46(2), 245-249(2017).