



分野： 生命科学・医学系

キーワード： アルツハイマー型認知症、反復経頭蓋磁気刺激、MMSE、ADAS-cog

日本人アルツハイマー型認知症を非侵襲の大脳刺激で改善 ～薬物に頼らない治療法に期待～

【研究成果のポイント】

- ◆ 非侵襲的に大脳皮質を刺激する事ができる反復経頭蓋磁気刺激^{※1} (rTMS)により、日本人アルツハイマー型認知症^{※2}が改善することを明らかにした。
- ◆ rTMS はうつ病治療に有効であり、2019 年から米国製機器が保険適用となっているが、アルツハイマー型認知症に対する有効性を示した検証試験はなかった。日本人アルツハイマー型認知症に関しては初めてのデータで薬物だけに頼らないアルツハイマー型認知症治療が期待できる。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の齋藤洋一特任教授(研究当時、現 大学院基礎工学研究科 特任教授)らの研究グループは、**帝人ファーマ(株)と共同開発した反復経頭蓋磁気刺激による両側前頭前野の高頻度刺激を 4 週間施行することで、軽度～中程度のアルツハイマー型認知症が、偽刺激に対して、有意な改善を認め、その効果は約 20 週継続することを明らかにしました。**

これまでアルツハイマー型認知症は、4 種類の投薬(ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、メマンチン)が保険適用とされていますが、効果は限定的です。最近、米国でアデュカヌマブが承認され、新薬レカネマブも臨床試験で有効とされていますが、軽症例が対象で、その効果も確立されていません。一方、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)は、海外でも検証試験として有効性が示されていませんでした。

今回、研究グループは在宅用 rTMS 機器開発を目指し、帝人ファーマ(株)と共同開発し、臨床研究用に開発した未承認医療機器を用いて、日本人アルツハイマー型認知症に対する有効性を検討すべく探索的臨床試験を行いました(図1左)。右図は我々が開発した偏心球面コイルを示しています。このコイルはエネルギー効率を改善させました。その結果、認知症のスクリーニング検査であるMMSE(ミニメンタルステート検査)^{※3}が30点満点中15～25点の患者(軽度～中程度の認知症)であれば、偽刺激に対して有意な認知機能の改善を認めました。その効果は約20週継続しました。その治療効果は日本発のアルツハイマー型認知症薬であるドネペジルと比較しても劣るものではなく、むしろ即効性、持続性が示唆されました。うつ症状も改善される傾向がありました。

今後、軽症～中等症の日本人アルツハイマー型認知症の新たな非侵襲的脳刺激療法として期待されます。

本研究成果は、国際誌「Frontiers in Aging Neuroscience」に、10月11日(火)(日本時間)公開されました。

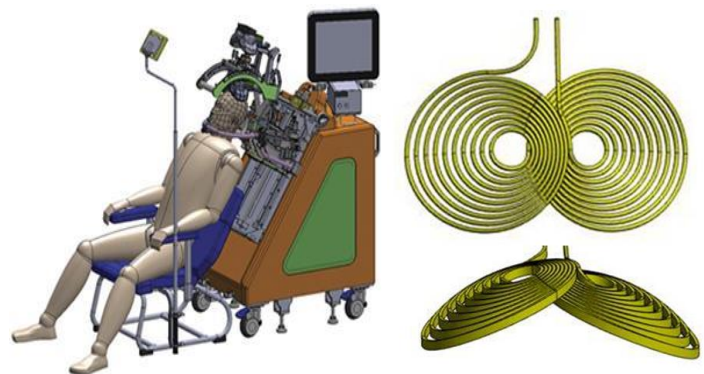


図1

❖ 研究の背景

これまで、アルツハイマー型認知症は 4 種類の投薬がなされてきました。新薬アデュカヌマブ、レカネマブに期

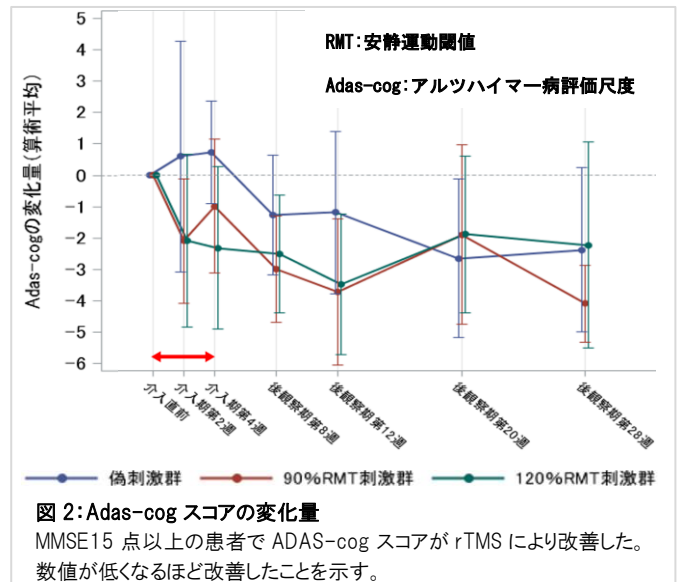


Press Release

待もありますが、軽症例が対象で、評価も定まっていません。rTMS は副作用の少ない非侵襲の脳刺激であり、うつ病に対して、米国製機器が保険適用となっています。

❖ 本研究の成果

今回、研究グループは帝人ファーマ(株)と共同開発した rTMS 機器を用い、日本人アルツハイマー型認知症の改善について、探索的研究を行いました。両側前頭前野に 10 Hz 計 1200 発(刺激強度:120%、90%安静運動閾値※4 および偽刺激)を 4 週間施行したところ、MMSE10~25 点の全患者対象では、有意な有効性が示されませんでした。MMSE15 点以上に限ると、偽刺激に対し、120%群は 4 週後に有意な ADAS-cog(アルツハイマー病評価尺度-認知行動-日本版)※5 スコアの改善が示されました(図 2)。具体的には ADAS-cog 3 点以上の改善を認めた症例が、120%群では 5/12 例(41.7%)、90%群では 3/10 例(30%)、偽刺激では 0/9 例であり、120%群は偽刺激に対して有意な改善を認めました。その効果は、約 20 週継続することが示されました。



また、MoCA-J(日本語版モンリオール認知機能検査)※6、MMSE においても同様の傾向が示されました。日本人と欧米人とは、頭部形状などが異なり、日本人における rTMS の有効性を示したことは特筆に値します。

日本発のアルツハイマー型認知症薬であるドネペジルの治験データ(Homma A, et al: Dement Geriatr Cogn Disord 2000;11:299-313)をみると、内服 12 週後から有意な ADAS-cog の改善(偽薬に対して平均 2.54 点の差)を認めています。今回の rTMS による改善は、介入直後の 4 週後から認めており、その後、20 週まで継続していることから、ドネペジルよりも即効性があり、3-4 ヶ月毎に繰り返すことで、治療できると考えられます。また本治療は患者のうつ症状にも効果があることが示されました。メカニズムとしては、1)脳内ドーパミン系が賦活される、2)前脳基底部と背外側前頭前野を結ぶコリン作動性線維連絡の強化、3)長期増強(神経細胞間シナプスにおいて伝達効率が長期的に上昇する現象)の強化、等が想定されます。よって重症例では、ドーパミン系の活性、コリン作動性線維連絡、長期増強が不可逆的に低下しているため、rTMS 治療効果が認められないと考えられます。

❖ 本研究成果が社会に与える影響 (本研究成果の意義)

これまでは軽度~中程度(MMSE15~25 点)のアルツハイマー型認知症患者の症状改善に関して、4 種類の投薬のみが投与され、効果も限定的でありましたが、本研究成果により、反復経頭蓋磁気刺激による症状改善が期待されます。その効果は即効性があり、改善量も内服薬と比べて劣りません。また反復経頭蓋磁気刺激はうつ病に有効であることから、すでに保険適用となっており、今回の試験でも、アルツハイマー型認知症患者のうつ症状が改善され、考え方が前向きになることが示されました。

❖ 特記事項

本研究成果は、国際誌「Frontiers in Aging Neuroscience」に、10 月 11 日(火)(日本時間)公開されました。

【タイトル】 Randomized, sham-controlled, clinical trial of rTMS for patients with Alzheimer's dementia in Japan

【著者名】 Youichi Saitoh¹⁾, Koichi Hosomi¹⁾, Tomoo Mano¹⁾, Yasushi Takeya²⁾, Shinji Tagami³⁾, Nobuhiko Mori¹⁾, Akiyoshi Matsugi⁴⁾, Yasutomo Jono⁵⁾, Hideaki Harada⁶⁾, Tomomi Yamada⁶⁾, Akimitsu Miyake⁶⁾

【所属】 1. 大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経機能再生学

2. 大阪大学 大学院医学系研究科 老年・総合内科学

Press Release

3. 大阪大学 大学院医学系研究科 精神医学
4. 四條畷学園大学 リハビリテーション学部
5. 奈良学園大学 保健医療学部
6. 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部

なお、本研究は、AMED 医療機器開発推進研究事業「医療費適正化に資する医療機器の実用化を目指す医師主導治験・臨床研究」研究課題名「アルツハイマー病に対する医療費削減を目指した在宅型非侵襲脳刺激療法の探索的臨床研究」と AMED 国際脳科学研究推進プログラム「マルチスケール脳回路機能解析プラットフォームの構築～回路操作と機械学習を活用した種間双方向アプローチ～」のサポートを受けて行われ、帝人ファーマ(株)の機器提供を得て行われました。

❖ 用語説明

※1 反復経頭蓋磁気刺激

非侵襲的に大脳皮質を刺激する事ができる。様々な神経疾患において研究が進んでいるが、うつ病に対して、日本でも 2019 年、米国製の機器が保険適用となった。

※2 アルツハイマー型認知症

認知症のなかで最も多いと言われており、寿命の延長と共に患者数が世界的に増加しており、治療薬に限られており、医療費だけでなく、介護費用等の急増が社会問題となっている。

※3 MMSE(ミニメンタルステート検査)

認知症のスクリーニング検査で、国際的に用いられ、短時間にできる。重症度も簡易的に判断できる。

※4 安静運動閾値

安静時に、経頭蓋磁気刺激で、ごく小さい運動誘発反応を生じさせる最小の刺激強度。

※5 ADAS-cog(アルツハイマー病評価尺度-認知行動-日本版)

認知症に薬物をはじめとする種々の治療法が行われた場合、その治療効果を測定するテストとして最もよく使用されるテスト。

※6 MoCA-J(日本語版モンリオール認知機能検査)

短時間の検査で、主に軽度認知障害の検出を目的としたもの。

【研究者のコメント】(齋藤洋一特任教授)

反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)は、適切に疾患、患者を選択すれば、薬よりも有害事象が少ない治療です。すでに米国製の機器が、うつ病に対して日本で保険適用となっていますが、しかし、米国では、すでに 20 万人を超えるうつ病患者が、rTMS 治療を受けているにもかかわらず、日本では、保険点数が低く、施設基準が厳しいため、まったく広がっていない状況です。アルツハイマー型認知症の増加は社会問題であり、医療費抑制の意味でも、rTMS 治療に産官学が光を当てるべきと考えます。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

齋藤洋一(さいとうよういち)

篤友会リハビリテーションクリニック 院長



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

Press Release

大阪大学 大学院基礎工学研究科 機能デザイン領域 特任教授

TEL: 06-6833-0131 FAX: 06-6833-0132

E-mail: neurosaitoh@mbk.nifty.com

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387 FAX: 06-6879-3399

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp