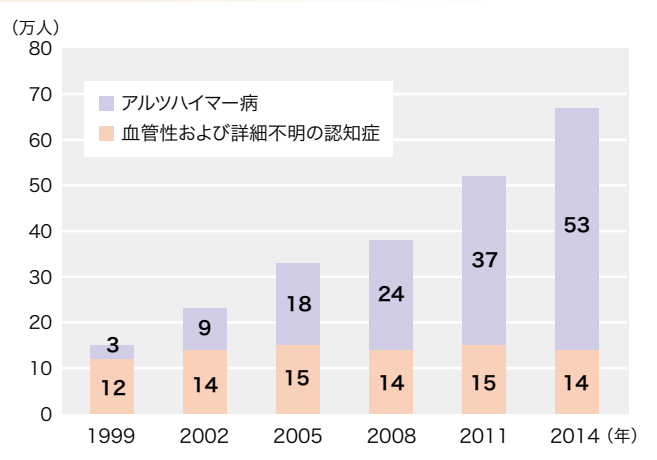
特集

アルツハイマー病を超音波で治療する

認知症は、世界で毎年1000万人、3秒に1人が新たに発症しているとされています。世界中がその根本的な治療方法を待ち望んでいるものの、治療薬の開発は苦戦を強いられています。
今回紹介する「低出力パルス波超音波治療」は、従来とは全く異なるアプローチの治療法です。ある特殊な条件の超音波を照射して自己治癒力を活性化し、改善を目指すというもので、既にアルツハイマー型認知症の患者さんを対象にした治験が始まっています。この革新的な治療法について、開発者である国際医療福祉大学大学院副大学院長（東北大学客員教授）である下川宏明氏に伺いました。

急増するアルツハイマー病

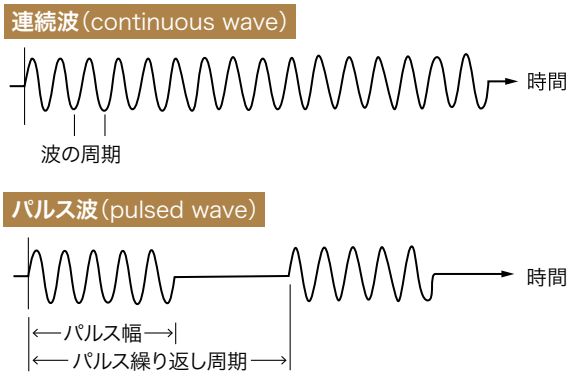


国内では、アルツハイマー病は15年間で3万人から約18倍の53万人へと大幅に増加。血管性認知症が横ばいで推移しているのと対照的。

平成28年版「厚生労働白書」――厚生労働省政策統括官付保健統計室「患者調査」より厚生労働省政策統括官付政策評価官室作成

（注）1. 2011年は、宮城県の石巻医療圏、気仙沼医療圏および福島県を除いた数値である。
2. 患者数とは、調査日現在において、継続的に医療を受けている者（調査日には医療施設で受療していない者を含む）の数を推計したものである。

◉図1　超音波治療とは



連続波は連続的に超音波を出し続けるのに対し、パルス波は断続的に超音波を出す。本治療は、32個の波を1つの塊(1パルス)として、パッ、パッ、パッと照射する。

照射条件：周波数1.875MHz、
32波のパルス波、
出力0.25W/㎠

ヘッドセット

国内の医療機器メーカーと協働で「経頭蓋超音波治療装置」を開発。コンパクトで持ち運び可。あらかじめ照射条件が設定されており難しい操作はない。

32波のパルス波超音波を照射 認知症を根本から治す

アルツハイマー病は進行性の神経変性疾患です。しかし、最近の研究から、微小循環障害を起こしている血管病と捉えることができると考えています。

糖尿病の人はそうでない人に比べ、アルツハイマー型認知症になりやすいといわれますが、アルツハイマー病は糖尿病や高血圧、脂質異常症など、動脈硬化が引き起こす血管病と共通の危険因子を有することが明らかになっています。

日本で承認されている4種類のアルツハイマー型認知症治療薬は、記憶障害や判断力の低下などの症状の進行を遅らせる症状改善薬です。一方、私たち東北大学のグループが開発した「低出力パルス波超音波治療(以下、超音波治療)」は、微小循環障害を改善して認知症を根本から治そうというものです。

照射する超音波は、1つの塊を断続的に出すパルス波です(図1)。パルス波は生体内の機械的振動によって生じる熱の発生を抑えられるため、連続波よりも強い強度での照射が可能になります。

おもしろいことに、最も効果があったのは「32波」でした。16波でも64波でもなくなぜ32波なのかは、「そういう現象だから」としか答えようがありません。生体と一番共鳴するのが32波ということなのでしょう。

照射方法は、耳の少し前の側頭部に凸型振動子を密着させ、そこから超音波を照射します(図1)。治療中、患者さんは横になっているだけ。凸型振動子はヘッドホンの耳当てのようなもので、装着したときの違和感はありません。

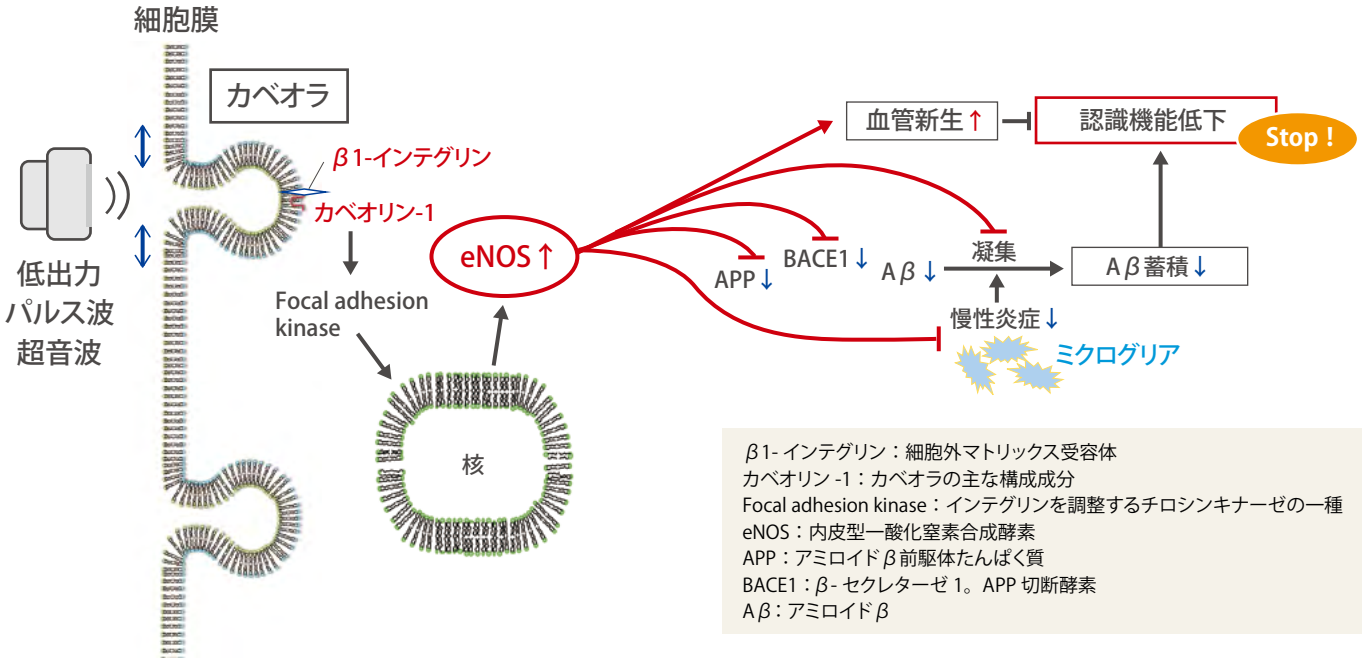
超音波でeNOSを活性化 血管新生を促し脳の血流増やす

超音波治療の作用機序は、メインプレーヤーの内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の活性化にあります。一酸化窒素(NO)には血管内皮細胞増殖因子を増やす作用があり、血管内皮細胞増殖因子は血管新生を促します。

作用機序は図2のとおりです。照射した超音波が血管内皮細胞に作用して、eNOSや血管内皮細胞増殖因子の発現を亢進、血管新生を誘導して血流を増やします。血管内皮細胞の細胞膜にある複合体を欠損させたマウスでは血管新生が起こらないことも確認しています。

有酸素運動や友人との談笑など、

◉図2　超音波治療の作用機序（アルツハイマー型認知症モデル）



超音波が血管内皮細胞の細胞膜の窪み構造（カベオラ）を振動させる。すると、カベオラにある分子（β-インテグリンとカベオリン1）の複合体が、物理刺激を感知して化学的なシグナルに変換。いくつかの分子を経て核へと伝え、eNOSを活性化させる。eNOSは、APPの産生抑制だけでなくAPP切断酵素のBACE1の働きを抑えることで、アミロイドβの蓄積を減らすと考えられる。また、炎症を惹起するミクログリアの活性を抑える作用もある。

認知症の予防によいといわれることは、脳の血流を増やしていると考えられます。超音波治療は効率よく血流を増やす方法です。

認知症治療薬の開発が難しい理由の一つに、「血液脳関門」の存在があります。血中の不要な物質が脳に容易に到達するのを防ぐ堅固なバリアーのため、脳の病変まで十分な薬が届かないのです。その点、超音波治療は物理刺激を用いたアプローチであり、血液脳関門の影響を全く受けないという利点は、この治療法の大きな特徴の一つです。

アミロイドβが顕著に減少 認知機能低下の抑制も確認

アルツハイマー病の発症機構として最も支持されているのが、脳内アミロイドβの沈着が引き金となる「アミロイド仮説」です。アルツハイマー病は記憶を司る海馬にアミロイドβがたまることで発症するといわれてきました。ところが、アルツハイマー型認知症のモデルマウスの脳を調べると、脳全体にアミロイドβが蓄積していました。

従って、超音波治療の勘所は「全脳照射」にあります。モデルマウスに全脳照射したところ、脳に蓄積していたアミロイドβが顕著に減少しました（図3）。

また、認知機能の低下を抑える効果も確認しました。認知症のモデルマウスに迷路実験を行うと、行き止まりに何度も迷い込んでゴールになかなかたどり着けません。超音波治療後は行き止まりの場所を記憶して、治療前よりも短い時間でゴールに到着することができました。このほか複数の行動テストで良好な効果が出ています。

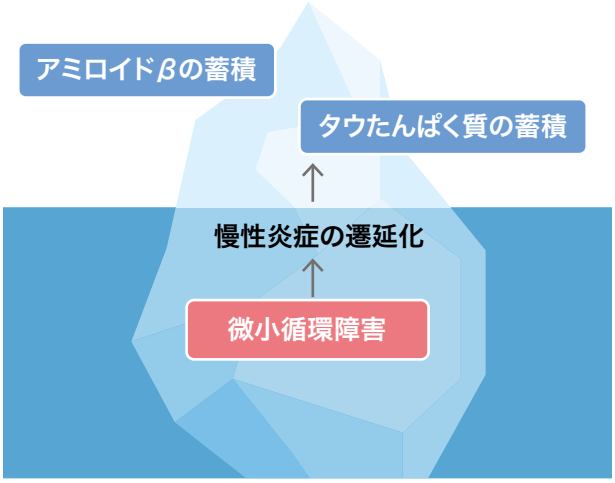
アミロイドβが脳に何らかの悪影響を及ぼしているのは間違いないとしても、それは氷山の一角にすぎません（図4）。アミロイドβだけを減らせば症状がよくなるわけでもなさそうなことが分かってきています。私は次のように考えています。微小循環障害に長期間暴露されると慢性炎症が遷延化し、その結果として、アミロイドβが蓄積される、という仮説です。

なお、脳血管性認知症のモデルマウスにも超音波治療を行い、認知機能低下の抑制などの効果を確認しています。

微小循環障害は認知症だけでなく、さまざまな疾患において、今後重要な治療ターゲットになると思われます。

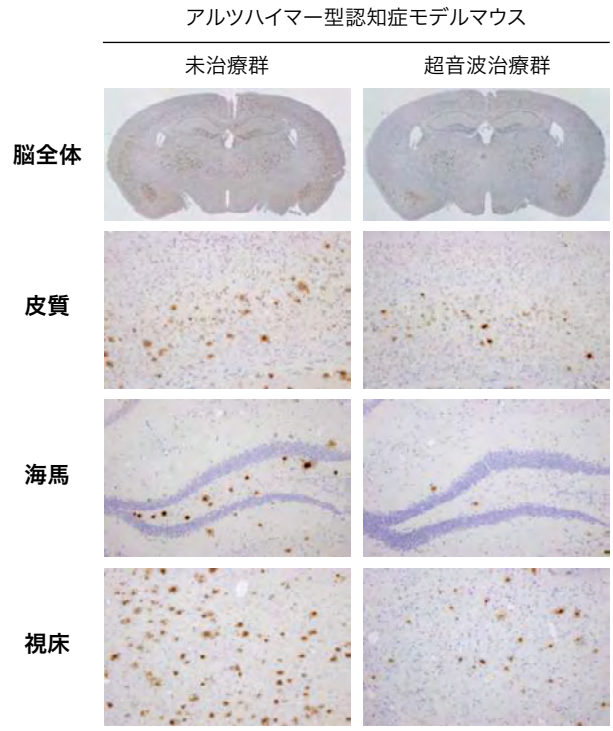
疾患に合った照射条件を設定する

◉図4　アルツハイマー病の根本に微小循環障害あり



アミロイドβもタウも、アルツハイマー病の結果であり“氷山の一角”にすぎない。根本的な原因と考えられる微小循環障害を治すことが、アルツハイマー型認知症の治療につながる。

◉図3　超音波治療でアミロイドβの蓄積が減少



アミロイドβの集積（老人斑）はアルツハイマー病の病理学的な特徴。アルツハイマー型認知症モデルマウスの脳には、海馬だけでなく大脳皮質や視床など脳全体にアミロイドβが蓄積していた。治療後はアミロイドβの集積が顕著に減少した。

ことで、虚血性心疾患や脳梗塞、心不全など応用範囲は広いと考えています。

拒絶反応なし、副作用もほぼなし 非侵襲性で安全性が高い治療法

「超音波で認知症を治す」という一見、突拍子もない治療法を開発しようとしたのは、音波による治療の成功体験があったからです。

私はもともと循環器が専門で、20年ほど前に、音波の一種「衝撃波」を使った重症狭心症の治療法の開発に着手しました。低出力の衝撃波を照射するとNOの産生が亢進するという海外の基礎実験の報告をヒントに、低出力体外衝撃波による血管新生療法を開発しました。この治療法は、2010年に先進医療に承認されるなど現在までに世界25カ国で1万人以上に行われて、安全性と有効性が確かめられています。

さらに、安全性が高く治療時間を短縮できる超音波へと治療法を展開。同様の効果をもたらす照射条件を2年かけて見いだしました。14年に重症狭心症を対象にした治験を東北大学病院など全国10カ所で開始、最終登録患者の追跡がまもなく終了します。

そうしたなかで、超音波が血管病に効果があるなら、いわば脳の血管病であるアルツハイマー病にも効果があるのではないかと考えました。脳内でNOを増やすとアミロイドβの蓄積が抑えられたとする研究もあって、14年に認知症モデルマウスによる基礎研究を始めました。

超音波治療は安全性が高い治療法といえます。患者さんがもともと持っている機能を刺激し、十分使えていない自己治癒力を活性化して自身の力で治そうとさせる方法ですから、拒絶反応はありません。また、超音波の出力は心エコー検査や腹部エコー検査などと同程度で、副作用もほとんどありません。非侵襲性なので重症患者さんや高齢患者さんにも負担が少なくて済みます。繰り返し治療を受けられる点もメリットです。

適切な超音波照射は、病的組織の血管を新生し、血流を増やします。一方で、正常な組織は反応しません。これも副作用が起こりにくい理由といえるでしょう。

よく聞かれるのは「治療をやめると効果がなくなるのか」ということです。NOの産生は血流のずり応力（マッサージ効果）によるものです。超音波でずり応力が一旦改善すると、NOの産生が促されて血流が増え、

特集

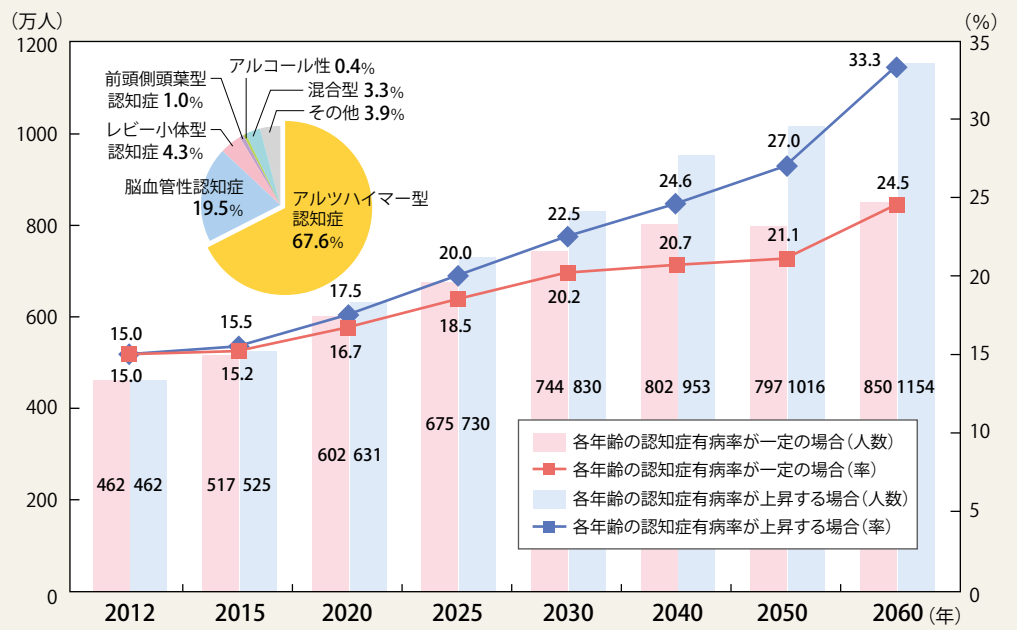
アルツハイマー病を超音波で治療する

国際医療福祉大学大学院
副大学院長、
医学部・大学院医学研究科教授

下川 宏明 氏
しもかわ ひろあき

1979年九州大学医学部卒。米国留学(Mayo Clinic)を経て、91年九州大学循環器内科助手。同講師、同助教授ののち、2005年から東北大学医学系研究科循環器内科学教授。20年、国際医療福祉大学副大学院長・教授。同年、ベンチャー会社Sound Wave Innovation社設立。音波(超音波、衝撃波など)を活用した治療法の開発を進める。

◉図5　65歳以上の認知症患者の推定者数と推定有病率



長期の縦断的な認知症の有病率調査を行っている福岡県久山町研究データに基づいた推計。出典:内閣府「平成29年版高齢社会白書」――「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年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業　九州大学二宮教授)より内閣府作成
円グラフ:「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」(H25.5報告)

65歳以上の認知症患者数は、2012年は462万人(有病率15.0%)だが、2025年は20%になるとの推計もある。認知症はその原因によりいくつか種類があり、アルツハイマー型認知症が約3分の2を占める。

血流が増えればNOがよく出るというポジティブフィードバックが起こります。実際に虚血性心疾患で効果の維持が見られており、脳でも効果を維持できる可能性は十分あると思います。

今年4月から治験第2部を開始
軽度認知症が対象

18年6月に開始した治験の対象は、軽度のアルツハイマー型認知症です。治験第1部で安全性が確認されたのを受けて、第2部は19年4月から、日本のアルツハイマー病研究の第一人者である東北大学加齢医学研究所の荒井啓行教授らと共同で、単施設盲検無作為化比較試験(40人)を東北大学病院にて行っています。

左右交互の全脳照射を1日20分×3回。月・水・金の週3日の治療を1クールとして、3カ月ごとに実施し、6クール・18カ月の治験スケジュールとなります。6カ月ごとに認知機能試験と行動試験で有効性を、頭部MRI検査で安全性を評価します。

実は、第1部(第2部と同じ治療を1クール実施)に参加した5人中4人が、第2部にも参加し治療を続けています。これは、患者さんとご家族が効果を実感して治療の継続を希望されたためです。ご家族から評価されたことをうれしく思います。

第2部は22年3月までに最終患者さんの追跡を終了する予定です。

超音波治療は、勤め帰りにクリニックで1時間、手軽に受けるスタイルをイメージしています。認知症の治療だけでなく予防としても大いに可能性があると思っています。

日本は超高齢社会の進展に伴い、65歳以上の7人に1人が認知症とされています(図5)。そのうち患者数が最も多いのがアルツハイマー型認知症です。

この治験では中等度や重度の認知症患者さんは対象にしていません。多くの患者さんに応募いただいていますが、最初にご連絡をいただいたときは条件に合っていても、治療開始前、実際に認知機能テストをすると症状が進行していて治験に入れない患者さんが多く、実際に治験に入るのは5人に1人程度です。応募からテストまでの3カ月の間に認知機能が明らかに低下した患者さんを目の当たりにし、何とかしなければという思いを強くしています。

コロナ禍で認知症の進行に拍車がかかっていることが懸念されます。一刻も早く多くの方にこの治療を受けていただけるように、研究を進めたいと思っています。