

アルツハイマー型痴呆診断・治療・ケアガイドラインを用いた老人保健及び福祉に従事する人材の養成・研修に

関する研究

アルツハイマー型痴呆と鑑別を必要とする疾患の鑑別診断に役立つ

生物学的診断マーカーの文献的検討

分担研究者 浦上克哉 鳥取大学医学部保健学科生体制御学

研究要旨

アルツハイマー型痴呆(AD)と鑑別を要する疾患にどのようなものがあり、それらを鑑別するために有用な生物学的診断マーカーが存在するか否かを Pub Med を用いて文献的に検討した。治療可能な痴呆というキーワードで検索したところ 330 件が該当し、その頻度は、多いもので 10%以上、少ないものでは 1%以下と記載されていた。内科疾患に伴う痴呆で検索したところ 95 件が、非アルツハイマー型変性痴呆では 77 件が、脳外科疾患に伴う痴呆では 554 件が該当した。AD と診断マーカーというキーワードを用いて検索したところ 702 件が該当した。AD を積極的に診断するための生物学的診断マーカーとしては、病理学的変化をよく反映するという観点から髄液中タウ蛋白が高く評価されている。特にリン酸化タウ蛋白は、感度、特異度共に 80%を越える結果を示しており、単独のマーカーとしては最も良いデータを示していた。より簡易なスクリーニング検査として、血液の診断マーカーに関する文献は 182 件とかなり減少し、さらに尿の診断マーカーに関する文献は 14 件と著減した。数も少なく内容的にも満足 of いく成果は得られておらず、今後の課題と考えられた。

キーワード:アルツハイマー型痴呆、鑑別診断、治療可能な痴呆、診断マーカー

研究協力者:谷口美也子

鳥取大学医学部保健学科生体制御学

年度は最新データを追加すると共に、これまでにまとめた内容を保健、医療、福祉関係者向けに分かりやすくまとめることを目的とする。

A. 研究目的

文献的既存の医療情報を整理、評価し、日本人の特性に配慮しつつ、科学的見地に基づく予防、診断、治療、リハビリ、看護、介護等の基本的かつ総合的なあり方を検討し、アルツハイマー型痴呆(AD)の診断・治療・ケアに関するガイドラインを作成することを目的としている。特に我々は、AD と鑑別を要する疾患にどのようなものがあり、それらを鑑別するための有用な生物学的診断マーカーが存在するか否かを検討する。本

B. 研究方法

文献検索には Pub Med を用いた。AD と鑑別を必要とする疾患については、まず治療可能な痴呆というキーワードで検索し、その後内科疾患に伴う痴呆、非アルツハイマー型変性痴呆、脳外科疾患に伴う痴呆などで検索した。有用な生物学的診断マーカーの検索は、AD と診断マーカーというキーワードで行った。検索時期、リサーチクエスチョン、キーワード、検索され

た文献数および選択基準は表1に示す。

(倫理面への配慮)

今回の検討はあくまで文献的検討であり、倫理的に問題はない。

C. 結果および考察

治療可能な痴呆というキーワードで検索したところ 330 件が該当した。“治療可能な”と同義語的に用いられる“可逆的な”痴呆というタイトルの総説論文で、その頻度を論じているが、多いもので 10%以上、少ないものでは 1%以下と述べている。部分的な改善ということであれば 0~23%まで、完全な回復ということでは 0~10%までとしている[1]。症例報告では、内科疾患に伴う痴呆になるが、シェーグレン症候群、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、ビタミン B12 欠乏症、インスリンノーマなど、脳外科疾患に伴う痴呆では正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫など、薬剤性が報告されていた。内科疾患に伴う痴呆というキーワードで検索したところ 95 件が該当した。前記と重複しないものとしては、癌によるものが含まれていた。非アルツハイマー型変性痴呆というキーワードで検索したところ 77 件が該当した。非アルツハイマー型痴呆では、前頭側頭型痴呆 (FTD)、レビー小体型痴呆 (DLB)、皮質基底核変性症 (CBD) などであった。非アルツハイマー型痴呆では、DLB、FTD、CBD、進行性核上性麻痺などの疾患があるが、特に DLB を見逃さないようにすべきである。疑われたら DLB の診断基準[2]を満足するか否かを検討する必要がある。非アルツハイマー型変性痴呆のうち、頻度は DLB が AD に次いで多い[2]。また、DLB には塩酸ドネペジルの有効性が報告されており、治療効果が期待される[3]。脳外科疾患に伴う痴呆というキーワードで検索したところ 554 件が該当した。前記と重複するが正常圧水頭症が圧倒的に多く、慢性硬膜下血腫など、その他にてんかん、脳腫瘍等があった。

AD と診断マーカーというキーワードを用いて検索したところ 702 件が該当した。これらの中で、AD とその他

の痴呆を鑑別するのに有用と思われた報告を Table1 にまとめた。AD を積極的に診断するための生物学的診断マーカーとしては、病理学的変化をよく反映するという観点から髄液中タウ蛋白とアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) が高く評価されている。タウ蛋白からみていくと、まず最初に開発された総タウ蛋白測定であるが、ある程度の診断精度が得られている。ただ、単独では感度、特異度が共に 80%以上というわけにはいかない。この理由として、コントロールとのオーバーラップが多い、Creutzfeldt-Jacob 病 (CJD) やタウオパチーなどのタウが高くなる疾患と区別ができないためである。 $A\beta$ も病理学的指標としては特異性が高いが、髄液中での測定では必ずしもそうではなく、総タウ蛋白と同様に単独では難しい。特に、感度のよい分子種である $A\beta$ 1-42 を用いても筋萎縮性側索硬化症や FTD でも AD と同様に低値を示すとの報告[4]があり、やはり単独では難しい。そこで、総タウ蛋白と $A\beta$ 1-42 を組み合わせると有用性がみられる[5,6]。

最近開発されたリン酸化タウ蛋白は、特にセリン 199 のリン酸化部位を検出するものでは、感度、特異度共に 80%を越える結果を示しており、単独のマーカーとしては最も良いデータである[7]。セリン 199 以外のリン酸化部位、スレオニン 181[8]、スレオニン 231[9]などもほぼ同様なよい結果を示している。さらにリン酸化タウ蛋白は、最近注目されている概念である Mild cognitive impairment (MCI) においても検討され、AD へ進行する MCI では高値を示すことが報告されている[10]。しかし、AD 同様にタウがリン酸化されるタウオパチーとの鑑別の問題が残されており、今後の課題と考えられる。組み合わせで検討するとさらに改善が見られる。CJD の診断に 14-3-3 蛋白の有用性が既に指摘されているが、この 14-3-3 蛋白とリン酸化タウを組み合わせると CJD と AD の鑑別精度がさらに上がる[11]。免疫系のマーカーである IL6 レセプターが AD 髄液中で減少しているとする報告[12]もあり、タウ蛋白や $A\beta$ 以外のマーカーも検討が必要と思われる。アルツハイ

マー型痴呆の鑑別診断を目的とした生物学的指標を表2に示す。

このように髄液での検討ではある程度の有用性を示す成果が得られているが、髄液検査は簡易なスクリーニング検査とはいえない。そこで髄液以外の生物学的診断マーカーを絞り込むため、AD と診断マーカーに血液のキーワードを加えたが、該当する文献は 182 件とかなり減少した。さらに、AD と診断マーカーに尿のキーワードを加えると該当する文献は 14 件と著減した。また、血液、尿の代わりに末梢サンプルというキーワードを使ってみたが、該当する文献は 4 件のみであった。数も少なく内容的にも満足 of いく成果は得られておらず、今後の課題と考えられる[13,14]。

E. 参考文献

- 1) Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H: Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? A quantitative review. *J Neurol* 242: 466-471, 1995.
- 2) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workgroup. *Neurology* 47: 1113-1124, 1996.
- 3) Rojas-Fernandez CH: Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother* 35: 202-205, 2001.
- 4) Sjogren M, Davidsson P, Wallin A, et al: Decreased CSF- β amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mistreatment of β -amyloid induced by disparate mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord* 13: 112-118, 2002.
- 5) Kanai M, Matsubara E, Ise K, et al: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40, and A β 1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* 44: 17-26, 1998.
- 6) Takeda M, Tanaka T, Arai H, Sasaki H, Shoji M, Okamoto K, Urakami K, Nakasima K, Matsubayashi T, Sugita M, Yoshida H: Basic and clinical studies on the measurement of β -amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorders: multi center study in Japan. *Psychogeriatrics* 1: 56-63, 2001.
- 7) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al: Large-scale multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 50: 150-156, 2001.
- 8) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, et al: Quantitation of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 285: 49-52, 2000.
- 9) Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R, et al: Detection of tau threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 287: 187-190, 2000.
- 10) Arai H, Ishiguro K, Ohno H, et al: CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment: a prospective study. *Exp Neurol* 166: 201-203, 2000.
- 11) Otto M, Wiltfang J, Cepek J, et al: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 22: 192-197, 2002.
- 12) Hampel H, Teipel SJ, Padberg F, et al: Discriminant power of combined cerebrospinal

fluid tau protein and the soluble interleukin-6 receptor complex in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Brain Res* 27: 104-112, 1999.

- 13) Foy CJ, Ardill J, Filmore D, et al: Plasma somatostatin and gastrointestinal peptides in Alzheimer's disease and vascular dementia. *QJM* 94: 631-635, 2001.
- 14) Ingelson M, Blomberg M, Benedikz E, et al: Tau immunoreactivity detected in human plasma, but no obvious increase in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 442-445, 1999.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 浦上克哉: アポ E. 医学書院 医学大辞典: 45, 2003
- 2) 浦上克哉: アポ E4. 医学書院 医学大辞典: 45, 2003
- 3) 浦上克哉: アポ E 遺伝子. 医学書院 医学大辞典: 45, 2003
- 4) Watanabe Y, Shimizu Y, Urakami K, Matsushima E, Nakashima K: Vertical ophthalmoplegia in a demented patient with striatopallidodentate calcification. *Psychiatry Clin Neurosci* 57(4): 447-450, 2003
- 5) Inoue M, Suyama A, Kato T, Urakami K, Nakashima K, Meshitsuka S: Development of computerized Kana Pick out test for the neuropsychological examination. *Comput Meth Programs Biomed* 70: 271-276, 2003.
- 6) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K: Population based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen Study. *Headache* (in press)
- 7) Wakutani Y, Watanabe K, Adachi Y, Isoe-Wada K, Urakami K, Ninomiya H, Hashimoto H, Saido TC, Iwatsubo T, Nakashima K. Novel amyloid precursor

protein gene missense mutation (D678N) in probable familial Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* (in press).

- 8) Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakaso K, Yasui K, Wada-Isoe K, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K. The regulatory region polymorphisms of the MTHFR gene are not associated with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* (in press).
- 9) Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakaso K, Yasui K, Wada-Isoe K, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K. A haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is protective against late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, (in press).
- 10) 涌谷陽介, 古和久典, 和田健二, 浦上克哉, 中島健二: アルツハイマー病の遺伝子研究. *遺伝子医学* 7(1): 44-50, 2003
- 11) 浦上克哉, 伊藤仲朗, 荒井啓行, 石黒幸一, 大野英人, 中島健二: アルツハイマー病における髄液中リン酸化タウ蛋白の測定. *精神神経学雑誌* 105(4): 393-397, 2003
- 12) 浦上克哉: バイオマーカー. アルツハイマー病の早期診断. *老年精医誌* 14(5): 606, 2003
- 13) 浦上克哉, 石黒幸一, 荒井啓行, 伊藤仲朗, 中島健二: アルツハイマー病. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 21(8): 923-925, 2003
- 14) 浦上克哉, 谷口美也子, 山形薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二: アルツハイマー病と酸化ストレスおよび治療に関連する遺伝子. *ゲノム医学* 3(5): 557-562, 2003
- 15) 浦上克哉: アルツハイマー病と MCI の薬物療法. *老年医学* 41(9): 1322-1324, 2003
- 16) 浦上克哉, 涌谷陽介, 和田健二, 楠見公義, 足立芳樹, 中島健二: アルツハイマー病の疫学. *Cognition and Dementia* 2(4): 9-13, 2003
- 17) 櫻井孝, 浦上克哉, 横野浩一: 脳血管性の認知障

害がオーバーラップしたアルツハイマー病の 1 例. 老年医学 41(6): 858-862, 2003

18) 浦上克哉, 谷口美也子: アルツハイマー病に対するその他の治療の試みの現況. 老年精医誌 14(5): 567-569, 2003

19) 浦上克哉: アルツハイマー型痴呆への薬の使い方. 内科専門医会誌 15(3): 433-435, 2003.

20) 浦上克哉, 谷口美也子, 足立芳樹, 涌谷陽介, 中島健二: 血管性痴呆の遺伝リスクファクター. 老年精医誌 14(11): 378-1382, 2003.

21) 浦上克哉, 谷口美也子, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二: 痴呆症学(1)-臨床編 VII. 痴呆の診断 脳脊髄液検査 生物学的マーカー検査: 総アミロイド β ペプチド. 日本臨床 61(増刊号9): 485-487, 2003.

22) 浦上克哉, 谷口美也子, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二: 痴呆症学(1)-臨床編 VII. 痴呆の診断 脳脊髄液検査 生物学的マーカー検査: アミロイド β ペプチド 40(A β 40). 日本臨床 61(増刊号9): 488-489, 2003.

23) 浦上克哉, 谷口美也子, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二: 痴呆症学(1)-臨床編 VII. 痴呆の診断 脳脊髄液検査 生物学的マーカー検査: アミロイド β ペプチド 40(A β 42). 日本臨床 61(増刊号9): 490-492, 2003.

24) 浦上克哉: 痴呆症の治療意義と適切なケアについて-主治医意見書のポイントを含めて-癌と化学療法 30(Supplement I): 49-53, 2003.

25) 浦上克哉, 谷口美也子: アルツハイマー型痴呆と鑑別を必要とする疾患の鑑別診断に役立つ生物学的診断マーカーの文献的検討. 厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業「アルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアに関するガイドラインの作成(一般向け)に関する研究」55-65, 2003.

26) Urakami K, Arai H, Itoh N, Ishiguro K, Oono H, Nakashima K: CSF tau protein is a useful diagnostic biomarker in Alzheimer's disease and related disorders.

6th International Conference AD/PD 2003: 8-12, 2003 44

27) 浦上克哉: 日常診療に役立つ「アルツハイマー型痴呆の見つけ方」DVD(VTR)のポイント. 2003.9

28) 浦上克哉: 学会印象記「第 6 回国際アルツハイマー病とパーキンソン病学会」日本痴呆学会誌 17(2): 209-211, 2003

29) 浦上克哉: 第 44 回日本人間ドッグ学会ランチョンセミナー「アルツハイマー型痴呆の早期診断に有用感度・特異性が高い タッチパネル式コンピュータ 簡易スクリーニング法」Medical Tribune 36 (43): 44, 2003

30) 浦上克哉: 第 22 回日本痴呆学会 ~髄液中リン酸化タウ蛋白質~ AD の早期診断マーカーとして有用. Medical Tribune 36(45): 20, 2003.

31) 浦上克哉: Alzheimer's Disease SLIDE KIT (医師向け講演会 編) 解説書 アルツハイマー型痴呆研究会 編著: スライドキット作成委員会 11 月 2003 年

2. 学会発表

国内学会

1) 浦上克哉, 谷口美也子, 井上仁, 涌谷陽介, 和田健二, 中島健二, 佐久間研司: アルツハイマー病簡易スクリーニングテストの有用性の検討. 第 44 回日本神経学総会 パシフィコ横浜 2003 年 5 月 15-17 日

2) 涌谷陽介, 古和久典, 楠見公義, 中曾一裕, 安井健一, 和田健二, 竹島多賀夫, 浦上克哉, 中島健二: アルツハイマー型痴呆症におけるメチレンテトラヒドロキシン葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子多型の検討. 第 45 回日本老年医学会学術集会 名古屋国際会議場 2003 年 6 月 18-20 日

3) 浦上克哉: アルツハイマー病と MCI の薬物療法. 第 45 回 日本老年医学会学術集会 イブニングシンポジウム 名古屋国際会議場 2003 年 6 月 18-20 日

4) 浦上克哉: 「アルツハイマー病の早期診断」, バイオマーカーの立場から. 第 45 回日本老年精神医学会

シンポジウム 名古屋国際会議場 2003 年 6 月 18-20 日

5) 浦上克哉: 痴呆症の治療意義と適切なケアについて; 主治医意見書のポイントを含めて. 第 14 回日本在宅医療研究会学術集会 名古屋国際会議場 2003 年 7 月 4-5 日

6) 浦上克哉: アルツハイマー型痴呆早期診断のための簡易(タッチパネル式コンピューター)スクリーニング法. 第 44 回日本人間ドック学会 ランチョンセミナー ホテルグランヴィア京都 2003 年 8 月 28-29 日

7) 浦上克哉: 早期アルツハイマー病の臨床診断 CSF バイオマーカー. 第 22 回日本痴呆学会総会 ミニシンポジウム 大田区産業プラザ 2003 年 10 月 3 日

8) 谷口美也子, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二, 浦上克哉: アルツハイマー病診断マーカーとしての髄液中 WGA 結合糖たんぱく質の有用性. 第 22 回日本痴呆学会総会 大田区産業プラザ 2003 年 10 月 3 日

9) 浦上克哉, 谷口美也子, 井上仁, 涌谷陽介, 和田健二, 中島健二: アルツハイマー型痴呆早期発見のための簡易スクリーニング法の検討. 第 22 回日本痴呆学会総会 大田区産業プラザ 2003 年 10 月 3 日

10) 涌谷陽介, 和田健二, 楠見公義, 浦上克哉, 中島健二: アルツハイマー型痴呆症における Human Aph-1 alpha, Aph-1beta, PEN2 遺伝子変異のスクリーニング. 大田区産業プラザ 2003 年 10 月 3 日

11) 網分信二, 木村有希, 中村真由子, 室谷裕子, 紙野幸子, 谷口美也子, 浦上克哉: 痴呆症へのアロマテラピーの有用性の検討. 第 22 回日本痴呆学会総会 大田区産業プラザ 2003 年 10 月 3 日

12) 浦上克哉: タッチパネル式コンピューターを用いた痴呆症スクリーニング法の検討. 「先端脳」平成 15 年

度班会議 砂防会館 2003 年 12 月 19-20 日

国際学会

1) Urakami K, Arai H, Itoh N, Ishiguro K, Oono H, Nakashima K: CSF tau protein is a useful diagnostic biomarker in Alzheimer's disease and related disorders.

6th International Conference AD/PD 2003 Spain May 8-12, 2003

2) Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakaso K, Yasui K, Isoe-Wada K, Fukuhara Y, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K: A protective haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene against late-onset Alzheimer's disease. Society for Neuroscience (New Orleans) 2003.

表1. 検索時期、リサーチクエスチョン、キーワード、検索された文献数および選択基準

文献の検索時期(年)	1960～2003	1967～2003	1967～2003	1984～2003	1981～2003	1982～2003	1991～2003	1995～2003
キーワード	治療可能な痴呆	内科疾患に伴う痴呆	脳外科疾患に伴う痴呆	非アルツハイマー型痴呆	アルツハイマー型痴呆、診断マーカー	アルツハイマー型痴呆、診断マーカー、血液	アルツハイマー型痴呆、診断マーカー、尿	アルツハイマー型痴呆、診断マーカー、末梢サンプル
リサーチクエスチョン	治療可能な痴呆はどのくらいあるか？	内科疾患に伴う痴呆はどのくらいあるか？	脳外科疾患に伴う痴呆はどのくらいあるか？	非アルツハイマー型痴呆はどのくらいあるか？	アルツハイマー型痴呆の診断マーカーとして有用なものは何か？	血液でできる診断マーカーが存在するか？	尿でできる診断マーカーが存在するか？	末梢サンプルで可能な診断マーカーが存在するか？
検索された文献数	330	95	554	77	702	182	14	4
その選択基準	患者データに基づいた調査研究	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左

表2. アルツハイマー型痴呆の鑑別診断を目的とした生物学的指標

報告者(年)	対象	方法	結果	評価
Otto et al (2002)	CJD 297, N-CTL 23	14-3-3 immunoblot total tau ELISA	Sensitivity 94.0% Specificity 92.0%	II
Sjogren et al (2002)	AD 19, FT D14, ALS 11, PD 15, CTL 17	Total tau, p-tau, A beta, ELISA	A beta 42 AD ↓ ALS ↓ FTD ↓	III
Itoh et al (2001)	AD 236, N-CTL 95, D-CTL 122, FTD 16, PSP 21, CBD 15, DLB 13, VaD 23, ME 18, CJD 11	p-tau 199 ELISA	Sensitivity 85.2% Specificity 85.0%	II
Vanmechelen et al (2000)	AD 41, N-CTL 17, FTD 18	p-tau 181, ELISA	AD vs N-CTL p<0.01 AD vs FTD p<0.01	III
Kohnken et al (2002)	AD 27, non-AD 31	p-tau 231, ELISA	Sensitivity 85.0% Specificity 97.0%	III
Arai et al (2000)	MCI 20	p-tau 231-235	13/25 (65%) developed AD	III
Hampel et al (1999)	AD 25, N-CTL 19	IL-6 receptor, ELISA	Sensitivity 92.0% Specificity 90.0%	III
Kanai et al (1998)	AD 93, N-CTL 54, D-CTL 56, non-AD 33	Total tau, A beta 40, 42 ELISA	Sensitivity 71.0% Specificity 83.0%	II
Foy et al (2001)	AD 40, VaD 18	Somatostatin, RIA	VaD vs CTL p<0.05 VaD vs AD p<0.005	IV
Ingelson (1999)	Ad 16, FTD 10, VaD 16, N-CTL 15	Total tau ELISA	20% detectable AD vs N-CTL n.s.	IV

鑑別診断

1. 治療可能な痴呆症

勧告(ガイドライン)

完全な回復が見込める治療可能な痴呆症が約 10%未満、部分的な回復が見込める治療可能な痴呆症は約 20%未満で存在するので、内科疾患に伴う痴呆症と脳外科疾患に伴う痴呆症を主対象として鑑別診断を的確に行う必要がある。(グレード A)

エビデンス

治療可能な痴呆というキーワードで検索したところ 330 件が該当した。“治療可能な”と同義語的に用いられる“可逆的な”痴呆というタイトルの総説論文で、その頻度を論じているが、多いもので 10%以上、少ないものでは 1%以下と述べている。部分的な改善ということであれば 0~23%まで、完全な回復ということでは 0~10%までとしている[1]。症例報告では、内科疾患に伴う痴呆になるが、シェーグレン症候群、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、ビタミン B12 欠乏症、インスリノーマなど、脳外科疾患に伴う痴呆では正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫など、薬剤性が報告されていた。内科疾患に伴う痴呆というキーワードで検索したところ 95 件が該当した。前記と重複しないものとしては、癌によるものが含まれていた。脳外科疾患に伴う痴呆というキーワードで検索したところ 554 件が該当した。前記と重複するが正常圧水頭症が圧倒的に多く、慢性硬膜下血腫など、その他にてんかん、脳腫瘍等があった。

解説:治療可能な痴呆とは

一見すると治療不能な痴呆のように見えるが、調べてみると他の原因疾患があり(内科的あるいは脳外科的な疾患)、それらに対して適切な治療を行うことにより直すことが可能な痴呆のこと。このような直る痴呆があることを知っておく必要がある。

参考文献

1) Weytingh E, MD, Bossuyt PM, van Crevel H: Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? A quantitative review. J Neurol 242: 466-471, 1995.

2. 非アルツハイマー型の神経変性疾患に伴う痴呆症

勧告(ガイドライン)

非アルツハイマー型変性痴呆には、レビー小体型痴呆(DLB)、前頭側頭型痴呆(FTD)、皮質基底核変性症(CBD)、進行性核上性麻痺(PSP)などであるが、特に DLB を見逃さないよう疑われたら DLB の診断基準[1]を満足するか否かを検討する必要がある。(グレード A)

エビデンス

非アルツハイマー型変性痴呆というキーワードで検索したところ 77 件が該当した。非アルツハイマー型変性痴呆

のうち、頻度は DLB がアルツハイマー型痴呆に次いで多い[1]。また、DLB には塩酸ドネペジルの有効性が報告されており、治療効果が期待される[2]。

解説:非アルツハイマー型変性痴呆とは

アルツハイマー型痴呆以外の変性性の痴呆を総称するもの。レビー小体型痴呆(DLB)、前頭側頭型痴呆(FTD)、皮質基底核変性症(CBD)、進行性核上性麻痺(PSP)などが代表的であるが、個々の疾患の頻度はアルツハイマー型痴呆に比べると少ない。DLB はアルツハイマー型痴呆に次いで多い変性性痴呆であり、特に重要である。DLB では、パーキンソニスム、幻視、繰り返す転倒などが、進行性の痴呆症状に加えて存在することが本症を疑う根拠となる。

参考文献

- 1) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB); Report of the consortium on DLB international workgroup. Neurology 47: 1113-1124, 1996.
- 2) Rojas-Fernandez CH: Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. Ann Pharmacother 35: 202-205, 2001.

3. 鑑別診断に有用な生物学的診断マーカー

あ) 髄液検査

勧告(ガイドライン)

髄液中総タウ蛋白とアミロイドβ蛋白(Aβ)1-42 分子種の組み合わせがアルツハイマー型痴呆の診断に有用である。単独なら髄液中リン酸化タウ蛋白測定がアルツハイマー型痴呆の診断に有用である。このため、髄液検査が可能な施設では施行されることを推奨する。(グレード A) 診断薬として厚生労働省から認可が得られているのは髄液中総タウ蛋白のみであるが、保険点数はついていない。Creutzfeldt-Jacob 病(CJD)の診断に 14-3-3 蛋白が有用である。CJD と鑑別が必要な症例では、これを測定することを推奨する。(グレード A)その他の診断マーカーも検討されているが、有用性は十分でない。(グレード C)

エビデンス

アルツハイマー型痴呆と診断マーカーというキーワードを用いて検索したところ 702 件が該当した。これらの中で、アルツハイマー型痴呆とその他の痴呆を鑑別するのに有用と思われた報告を Table1 にまとめた。アルツハイマー型痴呆を積極的に診断するための生物学的診断マーカーとしては、病理学的変化をよく反映するという観点から髄液中タウ蛋白とアミロイドβ蛋白(Aβ)が高く評価されている。タウ蛋白からみていくと、まず最初に開発された総タウ蛋白測定であるが、ある程度の診断精度が得られている。ただ、単独では感度、特異度が共に 80%以上というわけにはいかない。この理由として、コントロールとのオーバーラップが多い、CJD やタウオパチーなどのタウが高くなる疾患と区別ができないためである。Aβも病理学的指標としては特異性が高いが、髄液中での測定では必ずしもそうではなく、総タウ蛋白と同様に単独では難しい。特に、感度のよい分子種である Aβ1-42 を用いても筋萎縮性

側策硬化症や FTD でもアルツハイマー型痴呆と同様に低値を示すとの報告[1]があり、やはり単独では難しい。そこで、総タウ蛋白と A β 1-42 を組み合わせるとかなり良い結果が得られた[2,3]

最近開発されたリン酸化タウ蛋白は、特にセリン 199 のリン酸化部位を検出するものでは、感度、特異度共に 80% を越える結果を示しており、単独のマーカーとしては最も良いデータである[4]。セリン 199 以外のリン酸化部位、スレオニン 181[5]、スレオニン 231[6]などもほぼ同様なよい結果を示している。さらにリン酸化タウ蛋白は、最近注目されている概念である Mild cognitive impairment (MCI)においても検討され、アルツハイマー型痴呆へ進行する MCI では高値を示すことが報告されている[7]。しかし、アルツハイマー型痴呆同様にタウがリン酸化されるタウオパチーとの鑑別の問題が残されており、今後の課題と考えられる。組み合わせで検討するとさらに改善が見られる。CJD の診断に 14-3-3 蛋白の有用性が既に指摘されているが、この 14-3-3 蛋白とリン酸化タウを組み合わせると CJD とアルツハイマー型痴呆の鑑別精度がさらに上がる[8]。免疫系のマーカーである IL6 レセプターがアルツハイマー型痴呆髄液中で減少しているとする報告[9]もあり、タウ蛋白や A β 以外のマーカーも検討が必要と思われる。しかし、現在タウ蛋白、A β 、14-3-3 蛋白以外は、十分なエビデンスがあるとはいえない。

解説:

Mild cognitive impairment (MCI)とは

軽度認知障害という意味で、正常ではないが痴呆ともいえない痴呆の前段階のような状態。MCI 状態の人の経過を見ると、高率に痴呆に移行することが報告されている。このことから、MCI に注目することにより、痴呆の早期発見につながると考えられている。

タウオパチーとは

タウ蛋白のリン酸化が病因をなしていると考えられる一連の疾患こと。アルツハイマー型痴呆、前頭側頭型痴呆、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、ほか。

参考文献

- 1) Sjogren M, Davidsson P, Wallin A, et al: Decreased CSF- β amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mistreatment of β -amyloid induced by disparate mechanisms. Dement Geriatr Cogn Disord 13: 112-118, 2002.
- 2) Kanai M, Matsubara E, Ise K, et al: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40, and A β 1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. Ann Neurol 44: 17-26, 1998.
- 3) Takeda M, Tanaka T, Arai H, Sasaki H, Shoji M, Okamoto K, Urakami K, Nakasima K, Matsubayashi T, Sugita M, Yoshida H. Basic and clinical studies on the measurement of β -amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorders: multi center study in Japan. Psychogeriatrics 1: 56-63, 2001.
- 4) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al: Large-scale multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. Ann Neurol 50: 150-156, 2001.

- 5) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, et al: Quantitation of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 285: 49-52, 2000.
- 6) Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R, et al: Detection of tau threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 287: 187-190, 2000.
- 7) Arai H, Ishiguro K, Ohno H, et al: CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment: a prospective study. *Exp Neurol* 166: 201-203, 2000.
- 8) Otto M, Wiltfang J, Cepek J, et al: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 22: 192-197, 2002.
- 9) Hampel H, Teipel SJ, Padberg F, et al: Discriminant power of combined cerebrospinal fluid tau protein and the soluble interleukin-6 receptor complex in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Brain Res* 27: 104-112, 1999.

血液,尿検査など

勧告(ガイドライン)

血液、尿中の診断マーカーでアルツハイマー型痴呆診断への有用性は得られていない。(グレード C)

エビデンス

このように髄液での検討ではある程度の有用性を示す成果が得られているが、髄液検査は簡易なスクリーニング検査とはいえない。そこで髄液以外の生物学的診断マーカーを絞り込むため、アルツハイマー型痴呆と診断マーカーに血液のキーワードを加えたが、該当する文献は 182 件とかなり減少した。さらに、アルツハイマー型痴呆と診断マーカーに尿のキーワードを加えると該当する文献は 14 件と著減した。また、血液、尿の代わりに末梢サンプルというキーワードを使ってみたが、該当する文献は 4 件のみであった。数も少なく内容的にも満足のいく成果は得られておらず、今後の課題と考えられる[1,2]。

参考文献

- 1) Foy CJ, Ardill J, Filmore D, et al: Plasma somatostatin and gastrointestinal peptides in Alzheimer's disease and vascular dementia. *QJM* 94: 631-635, 2001.
- 2) Ingelson M, Blomberg M, Benedikz E, et al: Tau immunoreactivity detected in human plasma, but no obvious increase in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 442-445, 1999.

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)分担研究報告書

アルツハイマー型痴呆診断・治療・ケアガイドラインを用いた老人保健及び福祉に従事する人材の養成・研修に関する
研究

治療ガイドライン;認知障害に対する薬物療法のガイドライン

分担研究者: 東京都立保健科学大学作業療法学科 精神医学・精神保健学 繁田雅弘

研究協力者: 東京慈恵会医科大学 精神医学講座 品川俊一郎

研究要旨

アルツハイマー型痴呆(AD)の治療薬として、内外で認可されている薬剤は、現時点(平成 16 年 3 月)でコリンエステラーゼ阻害剤(AChE 阻害剤)のみである。ここでは、まず AChE 阻害剤に限らず AD の認知障害に対する各種薬剤について国内外のエビデンスに基づいて検討する。その後、本邦で認可されている薬剤(塩酸ドネペジル)について、実地臨床での使用方法や使用上の留意点について、最近の知見を引用しながら述べた。アルツハイマー型痴呆における認知障害の薬物療法には、コリンエステラーゼ阻害薬(本邦においてはアリセプト®)の投与を行うことが強く勧められる(勧告のグレード:A)。アルツハイマー型痴呆における認知障害の薬物療法には、コリンエステラーゼ阻害薬の投与を行うことが強く勧められる。具体的には、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンの4剤が、実地臨床において推奨されるだけの十分なエビデンスを有していた。ちなみに、その中で、本邦で現在認可されているのはドネペジル(アリセプト®)だけである。その他の薬剤では、いくつかの臨床試験の報告があるが、いずれの薬剤も臨床試験の結果が異なっていたり、プラセボとの有意差がわずかで臨床的な意味合いが少ないものであったり、脱落率が高かったり、アルツハイマー型痴呆という慢性疾患の治療にもかかわらず短期効果しか認められなかったりと、実地臨床で推奨するだけの証拠が認められなかった。このガイドラインは今後随時変更されるものである。

1. アルツハイマー型痴呆の認知障害に対する薬物療法のエビデンス

A. 研究目的

AD に対する治療薬は、認知障害(中核症状)の治療薬と、幻覚・妄想、焦燥感などの周辺症状の治療薬に分けることができる。認知障害の治療薬として本邦で認可されているのは、現時点で コリンエステラーゼ(acetylcholinesterase, AChE)阻害剤のドネペジルのみである。AChE 阻害剤のみならず butyrylcholinesterase をも阻害する非選択的 AChE 阻害剤の tacrine が第1世代の AChE 阻害剤とすれば、選択的に阻害するドネペジルは第2世代の AChE 阻害剤といえる。欧米ではこのほかにリバスチグミンやガランタミンも臨床に用いられおり、これら第2世代の薬剤は半減期が長いいため服用回数が少なく、また副作用の頻度が低いとされている。本研究では、アルツハイマー型痴呆の認知障害に対して上記コリンエステラーゼ阻害薬が有効か否か、さらに他の薬剤で有効なものがあるか否かについて、文献学的検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、「アルツハイマー型痴呆の認知障害に対して薬物療法が有効か否か、有効であればどういった内容の薬物療法が有効であるか (Does pharmacotherapy for cognitive symptoms improve outcomes in patients with dementia of Alzheimer type including Alzheimer's disease)」を疑問点(Research question)として設定した。この疑問点に関して情報を収集すべく、PubMed Medline を用いて、様々のキーワードで検索を行った。ここにエビデンスレベルの高い論文が抜けていないことを確認するために、Cochrane Central Register of Controlled Trials についても随時検索を行い、Medline の検索結果と比較・検討した。また、EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <4th Quarter 2002>についても上記と同様のキーワードで検索を行った。得られた論文について、アルツハイマー型痴呆の認知障害に対する薬物療法としてのエビデンスとなり得るか否かを検討した。なお、各薬剤の現時点での開発状況や副作用報告を得るために随時検索を行い、必要に応じて引用することとした。なぜならば、臨床的有用性が確認できなかった試験は、有用性が確認された試験に比べて、より論文化されない可能性があるからである。

C. 研究結果および考察

研究方法に基づいて検索を行った。データベースとして PubMed Medline を用い全登録論文を検索の対象とした。平成13年度から様々のキーワードで何回か検索を行った。最後の検索は、平成15年1月15日、午後17時35分で、キーワードは、①Alzheimer または Alzheimer* (一部に Alzheimer を含む単語)、および②Medication または drug treatment または drug therapy または pharmacotherapy とした。そこで得られた論文から、“Publication Types”を“Randomized Controlled Trial”に、“Human or Animal”を“Human”に設定して論文を絞ったところ427件が得られた。この427件のうち、まず調査・研究対象がADでない論文38編を除外した。続いて治療の標的症状が記憶障害や認知障害またはそのどちらかでもない論文82編を除外した。また治療効果の判定方法などに関する方法論に関する論文2編、一定の薬物についての治療効果を判定していない論文25編を除外した。また初期第1層試験の報告2編、および症例報告(1例)の論文1編、あらかじめパイロットスタディであることが分かっている論文1編を除外した。その結果266編の論文を得た。EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <4th Quarter 2002>の検索の結果49剤についてもレビューが得られた。上記と同様の手続きで12編のレビューが得られた。

検索によって得られたそれぞれの論文について、エビデンスとなり得るか否かを検討した。その結果を以下に示す。ただし、同一の薬剤が種々の作用を併せ持つことはまれでないが、可能な限り同一の作用ないしは類似の作用をもつ薬剤はグループにまとめて示すこととした。なお薬物の掲載順は不同である。

なお、メマンチンについては上記検索後の2003年および2004年に、薬剤の効果判定に大きく影響する大規模臨床試験の結果が報告された。したがって、メマンチンについては、2003年および2004年に発表された論文も追加して検討した。

以下に文中に用いた略号を一覧にして示す。

AAMI: age-associated memory impairment,

ACh: acetylcholine,

AChE: acetylcholinesterase,

AD: Alzheimer's disease/ Alzheimer type dementia, アルツハイマー型痴呆(病),
ADAS(-total): Alzheimer's Disease Assessment Scale,
ADAS-cog.: the cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale,
ADAS-noncog.: The behavioral noncognitive subtest (subscale) of ADAS,
ADCS-ADL19: 19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory,
ADCS-ADLsev: Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia ,
ADSS: Alzheimer's Disease Symptomatology Scale,
BGP: Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients,
BP: Behavioral Problems,
CDR-SB: Clinical Dementia Rating-Sum of the Boxes,
CDR(NH)-SB: Clinical Dementia Rating (Nursing Home Version)-Sum of the Boxes,
CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews,
CGIC: the Clinical Global Impression of Change scale,
CIBIC-plus, CIBIC-plus: the Clinician's Interview-Based Impression of Change-Plus with caregiver, CNTB: Computerized Neuropsychological Test Battery,
CVD: cerebrovascular disorder/ cerebrovascular disease 脳血管障害/ 脳血管疾患,
DB: double blind 二重盲験,
DAD: Disability Assessment for Dementia,
DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition, EIS: Efficacy Index Score,
GDS: Global Deterioration Scale,
GERRI: Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument,
ITT: intention-to-treat analysis or population VaD: Vascular dementia,
LOCF (analysis): last observation carried forward analysis,
MMSE: Mini-Mental State Examination (a measure of cognitive function),
MID: multi-infarct dementia,
NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological Disorders and Disease Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria,
NOSGER: The Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients,
NPI: Neuropsychiatric Inventory,
NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home Version,
PC: Protocol compatible (population),
PDS: Progressive Deterioration Scale (a measure of functional activities),
QOL: Quality of life,

RCT(s): randomized controlled trial(s),

SBI: Spontaneous Behavior Interview,

SIB: Severe Impairment Battery,

VaD: Vascular dementia 脳血管性痴呆

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChE 阻害薬)

塩酸ドネペジル Donepezil (Aricept®, アリセプト®)

日本で開発された AChE 阻害薬である。現在世界 63 カ国でおよそ 150 万人の軽度および中等度 AD 患者に処方されており、現時点において本邦で認可されている唯一の AD 治療薬である。一日 1 回投与にて、投与開始半年から 1 年間の記憶・認知障害の改善効果(短期効果)と、その後の進行を遅延させる効果(長期効果)を有する。今回の検索では 17 編の論文が得られた。そのうち 2 編は、多剤の臨床試験においてコントロール薬剤として用いられた報告^[1, 2]であり、本剤の治療効果に関するエビデンスからは除外した。また、2 編の論文は対象例数が少ないためエビデンスから除外した^[3, 4]。さらに、解説論文も除外した^[5]。なお二重盲検比較試験に引き続いて行われた、延長投与試験も除外した^[6-8]。エビデンスレベルの高い論文が複数得られており、AD における認知障害の治療薬として、その使用が強く推奨される。

文献 (年代順)	対象 (Patient)	試験デザイン (Intervention)	結果・考察・副作用 (Outcome)	評価 (level)
Rogers ら 1996 [9]	AD 患者 161 名	1 日 1 回投与。塩酸ドネペジル(1mg, 3mg, 5mg)およびプラセボの 14 週間投与(12 週間の DB 後に washout 2 週間)。	有効性: ADAS-cog と MMSE では、用量依存的に改善効果が認められた。5mg 群は ADAS-cog においてプラセボに比して有意に改善した。安全性: 何らかの有害事象が発現した頻度は、1mg, 3mg, 5mg 群でそれぞれ 64, 68, 67% とプラセボ群の 65% と同程度。	Ib
Rogers ら 1998 [10]	軽度及び中等度の AD 患者 468 名	1 日 1 回投与。投与群: 塩酸ドネペジル(5mg, 10mg)およびプラセボ。10mg 群は 1 週間の 5mg 投与後に増量した。15 週間投与(12 週間の DB 後に washout 3 週間)。	有効性: 5mg, 10mg とともに ADAS-cog, CIBIC-plus, MMSE においてプラセボに比して有意な改善効果が確認された。安全性: 有害事象の発現頻度は、5mg, 10mg 群でそれぞれ 68, 78% とプラセボ群の 69% と同程度。10mg では一過性に軽度の悪心、不眠、下痢が認められた。肝毒性はなく、忍容性は良好。	Ib
Rogers ら 1998 [11]	軽度及び中等度の AD 患者 473 名	1 日 1 回投与。投与群: 塩酸ドネペジル(5mg, 10mg)およびプラセボ。10mg 群は 1 週間の 5mg 投与後に増量した。	有効性: ADAS-cog, CIBIC-plus において、12, 18, 24 週及び最終評価においてドネペジル群がプラセボ群に比して有意に改善。FDA の専門委員会において、ADAS-cog が 4 点以上改善した場合に臨床的に明ら	Ib

		30週間投与(24週間のDB後にwashout6週間)。	かな効果があるとされ、10mg、5mg、プラセボ群でそれぞれ53.5、37.8、26.8%。 安全性:コリン様の副作用は10mg群は5mg群、プラセボ群より多く発現したが、一過性で軽度。	
Burnsら 1999 [12]	軽度及び中等度のAD患者 818名 (オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、アイルランド、南アフリカ、ニュージーランド、英国の9カ国82施設)	1日1回投与。 投与群:塩酸ドネペジル(5mg、10mg)およびプラセボ。 10mgは1週間の5mg投与後に増量した。 30週間投与(24週間のDB後にwashout 6週間)。 評価は投与前及び6週、12週、18週、24週、30週。	有効性:ADAS-cogは、6週以降、最終観察時期まで有意。CIBIC-plusはすべての経過観察時期でプラセボより有意。CDR-SBは、12、18、24週および最終評価において有意。IDDDは6週から投与終了までプラセボより有意。 安全性:有害事象による試験中止率はプラセボ10%に対し、塩酸ドネペジル5mg/日9%、10mg/日18%。多く見られた有害事象は、コリン作動性の消化器系症状。	lb
Hommaら 2000 [13]	軽度及び中等度のAD患者 280名	1日1回投与。 投与群:塩酸ドネペジル5mg(最初の1週間は3mg)およびプラセボを24週間投与した。4週間毎に有効性および安全性を評価。	有効性:ドネペジル群では、ADAS-Jcogの得点平均変化量は12週より最終評価時期までプラセボに有意。副次評価項目であるCDR-SB、MENFIS、CMCSにおいても12週以降、24週までプラセボに有意。 安全性:薬剤に起因すると考えられる有害事象の発現率は、塩酸ドネペジル10%、プラセボ8%であり、有意差なし。	lb
Mohsら 2001 [14]	軽度及び中等度のAD患者 430名	1日1回投与。 1年間(48週)の治験。軽度および中等度のアルツハイマー型痴呆患者431例を無作為に割り付け。 塩酸ドネペジル群は5mg/日を28日間、以後は10mg/日を投与。	有効性:ドネペジル群は、プラセボ群に比較し、ADL機能の維持において中央値で172%延長。ADFACTS 16項目の合計、CDR-SB、MMSEにおいてもドネペジル群が有意に優れた。 安全性:試験期間を通して塩酸ドネペジルの忍容性は良好。	lb
Winbladら 2001 [15]	軽度及び中等度のAD患者 286名 北欧5カ国(デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン、オランダ)	1日1回経口投与。 投与群:ドネペジル及びプラセボ、5mg/日より投与を開始、4週目に医師の判断で10mg/日に増量、開始時より年間継続。必要に応じて5mg/日への減量は可。	有効性:ドネペジル群はプラセボ群に比し、GBS、MMSEならびにPDSで有意差が認められた。 安全性:認められた有害事象の頻度は、ドネペジル群で81.7%、プラセボ群では75.7%と同等であり、年間投与でも良好な忍容性が確認された。	lb
Feldmanら 2001 [16]	中等度から高度のAD患者 290名	1日1回経口投与。投与群:ドネペジル及びプラセボ、5mg/日より投与を開始し、4週目に医師の判断で10mg/日に増量し、開始時より年間継続。必要に応じて	有効性:4,8,12,18,24の各週において、CIBIC-plus、s-MMSEは塩酸ドネペジル群がプラセボ群に比して有意に改善。また、SIBにおいても同様の結果。その他DAD、IADL、PSMS等のADLスケールでもドネペ	lb

		じて5mg/日またはプラセボへの減量及び変更は可とした。	ジル群が有意に優れた。安全性:認められた有害事象の頻度は、ドネペジル群で83%、プラセボ群で80%と同等。	
Tariotら 2001 [17]	介護施設のAD 208名。	1日1回投与。 6ヶ月(24週)の治験。ナーシングホームに入所しているアルツハイマー型痴呆患者208例を無作為に割り付け。ドネペジル群は5mg/日を28日間、以後は10mg/日を投与。	ドネペジル群は、プラセボ群に比較し、NPI-NHVにおいては有意差がなかった。MMSEにおいては8,16,20週で有意に優れていた。CDR-SBにおいては24週で有意に優れており、PSMSでは12,16,20週でプラセボを上回るスコアであった。安全性に関しては、両群に差はなかった。	1b
Birksら 2002 [18]	プラセボを含めた二重盲検比較試験。8報告。軽症または中等症2664人の対象。CDSR。	12, 24 または 52 週における評価をメタ分析。	認知機能では、5 mg/日と10 mg/日の両方で24週(ADS-cog)において、また10mg/日では52週(MMSE)において有意差が認められた。3報告による全般的臨床症状では、5 mg/日と10 mg/日の両方で12週と24週で改善が認められた。しかし自己評価によるQOLについては一定の結論は得られなかった。	1a

ガラントミン Galantamine (Reminyl®)

もとはヒガンバナ科の数種の植物(オオマツユキソウ、スズランスイセンなど)から抽出された天然成分であった(その後、欧米で販売されている成分および本邦での開発に使われている成分は合成による)。血中半減期は5~7時間とやや短いため1日2回の服用を必要とする。AChE阻害作用のほかに、AChの産生を促すニコチン受容体に対する作用も併せ持っている。

今回の検索で本剤に関して8編の論文が得られた。うち2編の論文^[19, 20]は、発表された論文に対するコメントないし解説であるため、エビデンスとして採用しなかった。なお、Erkinjunttiら2002^[21]の報告は、VaDと脳血管障害を伴うADの双方を対象とした試験であるが、その中から脳血管障害を伴うADの患者群に限っての解析もなされており、今回エビデンスとして採用した。

エビデンスレベルの高い論文が複数得られており、ADにおける認知障害の治療薬として、その使用が強く推奨される。ただし、本邦では現在第III相臨床試験が進行中であり、邦人における有効性や安全性が確認されていない。

文献 (年代順)	対象 (Patient)	試験デザイン (Intervention)	結果・考察・副作用 (Outcome)	評価 (level)
Raskindら 2000 [22]	軽度及び中等度のAD患者 636名	1日2回経口投与(二重盲検期間)投与群:ガラントミン 24mg/日、ガラントミン 32mg/日及びプラセボ、1週間毎に8mg/日増量し、各投与群の用量に達した後その用量を継続投与する。	有効性:ガラントミンはADAS-cogとCIBIC-plusにおいてプラセボに比べ統計的に有意に優れていた。またガラントミン 24mg/日の12ヶ月の治療は、ADAS-cogにおいて投与前の状態を維持。 安全性:ほとんどの有害事象(主に消化器系)はガラントミンの長期投	1b

		(オープン延長期間)	与により、その頻度は減少した。また肝毒性は見られなかった。	
Tariot ら 2000 [23]	軽度及び中等度の AD 患者 978 名	1 日 2 回経口投与、投与群: ガランタミン(8, 16, 24mg/日)及びプラセボ、4 週間毎に 8 mg/日増量し、各投与群の用量に達した後その用量を継続投与する。	有効性: ガランタミンの 16 及び 24mg/日は ADAS-cog と CIBIC-plus においてプラセボに比べ統計的に有意に優れていた。安全性: 有害事象の発現率は低く、ほとんどの事象は軽度であった。	lb
Wilcock ら 2000 [24]	軽度及び中等度の AD 患者 653 名	1 日 2 回経口投与、投与群: ガランタミン(24mg/日または 32mg/日)及びプラセボ、1 週間毎に 8 mg/日増量し、各投与群の用量に達した後その用量を継続投与する。	有効性: ガランタミンの 24 及び 32mg/日の 6 ヶ月投与は ADAS-cog と CIBIC-plus においてプラセボに比べ統計的に有意に優れていた。安全性: 有害事象は主に消化器系のものであり、ほとんどの事象は軽度から中等度であった。重篤な有害事象は全群でほぼ同じであった。	lb
Rockwood ら 2001 [25]	軽度及び中等度の AD 患者 386 名	1 日 2 回経口投与。ガランタミン (24mg/日または 32mg/日) 及びプラセボ、1 週間毎に 8 mg/日増量し、4 週目に忍容性を考慮し 24 mg/日または 32 mg/日のいずれかを投与。5 週目以降は 24 mg/日または 32 mg/日に固定。	有効性: ガランタミンの 24 及び 32mg/日の 3 ヶ月投与は ADAS-cog と CIBIC-plus においてプラセボに比べ統計的に有意に優れていた。安全性: 有害事象は他のコリンエステラーゼで報告された事象と類似しており、ほとんどの事象は軽度から中等度であった。主な事象は嘔気、嘔吐及び下痢といった消化器系に関連したものであった。	lb
Wilkinson と Murray 2001 [26]	軽度及び中等度の AD 患者 285 名	1 日 3 回経口投与。ガランタミン(18, 24, 36mg/日)及びプラセボ、2 日～3 日毎に漸増し、各投与群の用量に達した後その用量を継続投与。	有効性: ガランタミン 24mg/日の 3 ヶ月投与は ADAS-cog においてプラセボに比べ統計的に有意に優れていた。安全性: 18mg/日及び 24mg/日群の忍容性は認められたが、高用量である 36mg/日群は有害事象(主に消化器系)による早期中止例が多かった。	lb
Erkinjuntti ら 2002 [21]	VaD と AD+CVD の双方 592 名を対象。うち AD+CVD は 239 名	1 日 2 回経口投与、投与群: ガランタミン(24mg/日)及びプラセボ	AD+CVD (n=239) における解析結果では ADAS-cog および CIBIC-plus の双方においてプラセボに比べ統計的に有意に優れていた。副作用においては忍容性も良好であった。	lb
Olin と Schneider 2002 [27]	Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement	7つの臨床試験。治療期間は、2つが 12 週、1つが 13 週、1つが 5 か月、1つが 29 週、2つが 6 ヶ月。	用量依存性の効果はみられなかったが、3、5、6 ヶ月の評価で 8mg/d を超える量では一定の効果を示していた。それは全般重症度、認知障害、ADL、行動において認められた。効果の強さはドネペジル、リ	la