

効であると報告され^{3,13)}, より早い段階での投与が推奨されてきた⁵⁾。近年 donepezil は高度 AD においても効果があることが確認され^{2,6,14)}, 2007 年 8 月末にわが国においても高度 AD に対し donepezil 10 mg/日の使用が認められた。我々の研究^{8,9)}においても, 認知機能障害の進行が認められた donepezil 5 mg/日内服群において, 10 mg/日への増量により少なくとも 6 か月の間認知機能障害の進行を抑制できる可能性が示唆された。しかし, わが国において 6 か月以上 donepezil 10 mg/日を内服継続した際の効果や副作用についての報告はないことから, 現在は donepezil 10 mg/日の使用を控え, donepezil 5 mg/日を継続している症例も少なくない。今回, 我々は donepezil 10 mg/日を約 1 年間使用した際の効果や副作用を検討し, 高用量 donepezil の治療効果と AD の危険因子であるアポリポ蛋白 E4 の関連について若干の考察を加え報告する。

対象および方法

対象は順天堂東京江東高齢者医療センター通院中に ICD-10 基準で AD と診断され, 頭部 MRI ないし CT による画像所見も AD のものと矛盾しない症例である。そのうち donepezil 5 mg/日の内服により「効果あり」と判断され, 継続して同量を内服していた症例で, その他の併用薬剤を変更していないもの 61 例(男性 18 名, 女性 43 名, 平均年齢 77.9 ± 6.3 歳)に対して, donepezil を 10 mg/日に増量し, donepezil 5 mg と同様に 1 日 1 回朝食後に投与した。Donepezil 10 mg/日は軽度から中等度の AD 症例に対しては適応外である旨を本人と家族に説明し, 両者の了承を得た場合にのみ増量した。また, 増量前に clinical dementia rating (CDR) に基づいて認知症の重症度を評価し, 遺伝子解析の同意を得られた症例においては, アポリポ蛋白 E 遺伝子型の解析を行った。Donepezil 10 mg/日の投与開始 24 週前, 投与前日, 投与 4 週後, 投与 8 週後, 投与 24 週後, 投与 52 週後に, HDS-R (改訂長谷川式簡易知能評価スケール) と MMSE (mini-mental state exami-

nation) を用いて同一の臨床心理士が認知機能の評価を行った。服薬管理は同一の介護者が行うこととし, 介護者は少なくとも週に 3 日間 (1 日 4 時間以上) 付き添えることを条件とした。

統計学的検討は分散分析を用いて行い, 有意水準は 95% とし, 90% を有意傾向とした。

結果

全 61 例中, 43 例(男性 11 名, 女性 32 名, 平均年齢 78.2 ± 5.4 歳)において donepezil 10 mg/日の有効性解析が可能であった。変更前の donepezil 5 mg/日の内服期間は平均 59.1 ± 45.1 週間であった。いずれの症例でも donepezil を増量したことによる副作用は認められなかった。有効性解析が可能であった全例において, アポリポ蛋白 E 遺伝子型の解析を行った。

有効性解析ができなかった 18 例のうち, 7 例(男性 2 名, 女性 5 名)は副作用により脱落した症例であった。女性 3 例が嘔吐を認め中止, 女性 2 例が吐気を訴え, 介護者の判断で中止した。その他, 下痢を認めた男性 1 例と食欲不振の男性 1 例が中止になったが, いずれの副作用も donepezil 10 mg/日開始後 4 週間以内に認められた。徐脈となった症例はなく, 不整脈の出現も認めなかった。残りの 11 例は donepezil 10 mg/日開始 24 週間後から 52 週後の間に身体疾患のために同院や他院に入院となり服薬中止に至ったもので, うち 2 例が死亡したが, donepezil との因果関係は不明であった。

1. 対象 43 例における HDS-R・MMSE 得点の推移

Donepezil 10 mg/日を投与した対象 43 例における時期別の HDS-R・MMSE 得点の平均値の推移を図, 表 1 に示した。

1) HDS-R (図 A, 表 1)

HDS-R 得点は, 投与開始 24 週前と比べすべての時期で有意に低下していた ($p < 0.05$)。投与開始 24 週前から投与前日までの有意な低下に比べ, 投与前日から 24 週後までは明らかな有意差は認められなかった。投与 52 週後の得点は, 投

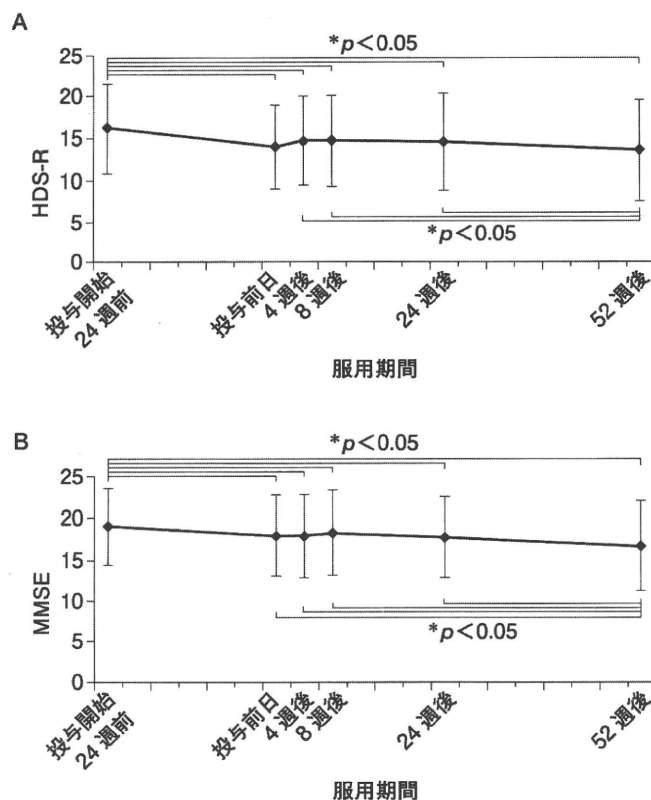


図 対象 43 例における HDS-R・MMSE 得点の推移
A：HDS-R 得点，B：MMSE 得点

表 1 対象 43 例における HDS-R・MMSE 得点の推移

| | 投与開始 24 週前 | 投与前日 | 4 週後 | 8 週後 | 24 週後 | 52 週後 | 分散分布 |
|-------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|--------------|
| HDS-R | 16.2±5.3 | 14.0±4.9 | 14.7±5.2 | 14.7±5.3 | 14.5±5.6 | 13.5±5.9 | $p < 0.05^a$ |
| MMSE | 19.0±4.6 | 17.9±4.8 | 17.9±5.0 | 18.3±5.1 | 17.8±4.8 | 16.8±5.4 | $p < 0.05^b$ |

a：24 週前と比べすべての時期で有意差あり ($p < 0.05$)。投与 52 週後の得点は投与前日を除くすべての時期と比べ有意差あり ($p < 0.05$)。

b：24 週前と比べ投与 8 週後を除くすべての時期で有意差あり ($p < 0.05$)。投与 52 週後の得点はすべての時期と比べ有意差あり ($p < 0.05$)。

与前日を除くすべての時期と比べ有意に低下していた ($p < 0.05$)。

2) MMSE (図 B, 表 1)

MMSE 得点は、投与開始 24 週前と比べ投与 8 週後を除くすべての時期で有意に低下していた ($p < 0.05$)。投与開始 24 週前から投与前日までの有意な低下に比べ、投与 8 週後は投与開始 24 週前と有意差がない得点まで改善し、投与前日から

24 週後までは明らかな有意差は認められなかった。投与 52 週後の得点はすべての時期と比べ有意に低下していた ($p < 0.05$)。

2. 重症度別の HDS-R・MMSE 得点の推移

対象者を CDR 3 の高度 AD 群，CDR 2 の中等度 AD 群，CDR 1 の軽度 AD 群に分けたところ，それぞれ高度群 14 名，中等度群 17 名，軽度群 12 名であった。それぞれの群間において時期別

表 2 重症度別の HDS-R・MMSE 得点の推移

| | 投与開始 24 週前 | 投与前日 | 4 週後 | 8 週後 | 24 週後 | 52 週後 | 分散分布 |
|--------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| HDS-R | | | | | | | |
| 高度群 (n=14) | 10.2±2.0 | 9.1±3.2 | 9.4±2.8 | 9.6±3.6 | 9.6±4.2 | 8.9±3.6 | n.s. |
| 中等度群 (n=17) | 16.4±1.6 | 14.1±2.9 | 15.1±3.9 | 15.5±3.8 | 14.6±3.9 | 12.7±4.3 | $p<0.05^a)$ |
| 軽度群 (n=12) | 22.8±2.2 | 19.3±2.7 | 19.5±3.5 | 19.5±3.8 | 20.1±3.2 | 20.0±3.8 | $p<0.05^b)$ |
| MMSE | | | | | | | |
| 高度群 (n=14) | 13.6±1.5 | 12.9±2.8 | 12.9±2.6 | 13.0±2.8 | 13.1±3.1 | 12.1±3.1 | n.s. |
| 中等度群 (n=17) | 19.9±2.4 | 18.7±3.2 | 18.2±3.2 | 19.4±3.7 | 18.3±2.7 | 16.6±3.5 | $p<0.05^c)$ |
| 軽度群 (n=12) | 23.8±2.6 | 22.7±2.8 | 23.4±2.7 | 23.2±2.7 | 22.8±3.1 | 22.6±3.9 | n.s. |

a: 24 週前と比べ投与前日, 投与 24 週後, 投与 52 週後で有意差あり ($p<0.05$)。投与 52 週後の得点は投与前日を除くすべての時期と比べ有意差あり ($p<0.05$)。

b: 24 週前と比べすべての時期で有意差あり ($p<0.05$)。

c: 24 週前と比べ投与前日, 投与 8 週後を除くすべての時期で有意差あり ($p<0.05$)。投与 52 週後の得点はすべての時期と比べ有意差あり ($p<0.05$)。

の HDS-R・MMSE 得点の平均値の推移を表 2 に示した。

1) 高度 AD 群

高度群では, すべての時期の HDS-R 得点と MMSE 得点において, 共に有意差は認められなかった。

2) 中等度 AD 群

(1) HDS-R

中等度群の HDS-R 得点は, 投与開始 24 週前と比べ投与前日, 投与 24 週後, 投与 52 週後で有意に低下していた ($p<0.05$)。投与開始 24 週前から投与前日までの有意な低下に比べ, 投与 4 週後, 投与 8 週後は投与開始 24 週前と有意差がない得点まで改善し, 投与前日から 24 週後までは明らかな有意差は認められなかった。投与 52 週後の得点は, 投与前日を除くすべての時期と比べ有意に低下していた ($p<0.05$)。

(2) MMSE

中等度群の MMSE 得点は, 投与開始 24 週前と比べ投与前日, 投与 8 週後を除くすべての時期で有意に低下していた ($p<0.05$)。投与 52 週後はすべての時期と比べ有意に低下していた ($p<0.05$)。

3) 軽度 AD 群

(1) HDS-R

軽度群の HDS-R 得点は, 投与開始 24 週前と

比べ, すべての時期で有意に低下していた ($p<0.05$)。投与開始 24 週前から投与前日までの有意な低下に比べ, 投与前日以降の時期では投与 52 週後まで有意差は認められなかった。

(2) MMSE

軽度群の MMSE 得点は, すべての時期において有意差は認められなかった。

3. Donepezil 5 mg/日 内服期間別の HDS-R・MMSE 得点の推移

Donepezil 5 mg/日 内服 52 週間以上の群 (19 名) と 52 週未満の群 (24 名) の 2 群に分けると, donepezil 5 mg/日の平均内服期間は前者 (以後 1 年以上群) が 98.7 ± 40.3 週間, 後者 (以後 1 年未満群) が 27.8 ± 11.6 週間であった。1 年以上群と 1 年未満群の 2 群間において時期別の HDS-R・MMSE 得点の平均値の推移を表 3 に示した。

1) 1 年以上群

(1) HDS-R

1 年以上群の HDS-R 得点は, 投与開始 24 週前と比べすべての時期で有意に低下していた ($p<0.05$)。投与前日から投与 24 週後までは明らかな有意差は認められなかった。投与 52 週後の得点は, 投与前日を除くすべての時期と比べ有意に低下していた ($p<0.05$)。

(2) MMSE

1 年以上群の MMSE 得点は, 投与開始 24 週前

表 3 Donepezil 5 mg/日内服期間別の HDS-R・MMSE 得点の推移

| | 投与開始 24 週前 | 投与前日 | 4 週後 | 8 週後 | 24 週後 | 52 週後 | 分散分布 |
|---------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| HDS-R | | | | | | | |
| 1 年以上群 (n=19) | 16.9±5.2 | 14.4±4.5 | 14.9±5.2 | 15.2±5.6 | 15.2±5.5 | 13.3±4.8 | $p<0.05^a)$ |
| 1 年未満群 (n=24) | 15.6±5.3 | 13.6±5.2 | 14.1±5.3 | 14.4±5.2 | 14.0±5.5 | 13.7±6.6 | $p<0.10^b)$ |
| MMSE | | | | | | | |
| 1 年以上群 (n=19) | 19.3±3.9 | 17.8±4.9 | 17.9±4.7 | 19.1±4.7 | 17.9±4.1 | 17.0±4.3 | $p<0.05^c)$ |
| 1 年未満群 (n=24) | 18.7±5.1 | 18.0±4.8 | 17.9±5.2 | 17.8±5.3 | 17.8±5.3 | 16.7±6.1 | $p<0.05^d)$ |

a: 24 週前と比べすべての時期で有意差あり ($p<0.05$)。投与 52 週後の得点は投与前日を除くすべての時期と比べ有意差あり ($p<0.05$)。

b: 24 週前と比べ投与 8 週後を除くすべての時期で有意傾向あり ($p<0.10$)。

c: 24 週前と比べ投与 8 週後を除くすべての時期で有意差あり ($p<0.05$)。投与 52 週後の得点は投与 8 週後と比べ有意差あり ($p<0.05$)。

d: 投与 52 週後の得点は投与開始 24 週前, 投与前日, 投与 4 週後と比べ有意差あり ($p<0.05$)。

と比べ, 投与 8 週後を除くすべての時期で有意に低下していたが ($p<0.05$), 投与 8 週後は投与開始 24 週前と有意差がない得点まで改善し, 投与前日から 24 週後までは明らかな有意差は認められなかった。投与 52 週後の得点は投与開始 24 週前, 投与 8 週後と比べ有意に低下していた ($p<0.05$)。

2) 1 年未満群

(1) HDS-R

1 年未満群の HDS-R 得点は, 投与開始 24 週前と比べ, 投与 8 週後を除くすべての時期で有意傾向に低下していた ($p<0.10$)。投与開始 24 週前から投与前日までの有意傾向な低下に比べ, 投与 8 週後は投与開始 24 週前と有意差がない得点まで改善し, 投与前日から投与 52 週後までは明らかな有意差は認められなかった。

(2) MMSE

1 年未満群の MMSE 得点は, 投与 52 週後で投与開始 24 週前, 投与前日, 投与 4 週後と比べ有意に低下していたが ($p<0.05$), その他の時期の得点に有意差は認められなかった。

4. アポリポ蛋白 E 遺伝子型別の HDS-R・MMSE 得点の推移

アポリポ蛋白 E 遺伝子型は, $\epsilon 4/4$ が 4 名, $\epsilon 4/3$ が 17 名, $\epsilon 4/2$ が 0 名, $\epsilon 3/3$ が 22 名, $\epsilon 3/2$ は 0 名であった。今回, アポリポ蛋白 E 遺伝子型に

より, $\epsilon 4$ を持つ群 (E4 有群) 計 21 名, $\epsilon 4$ を持たない群 (E4 無群) 計 22 名の 2 群に分けて検討した。E4 有群, E4 無群において, 時期別の HDS-R・MMSE 得点の平均値の推移を表 4 に示した。

1) E4 有群

(1) HDS-R

E4 有群の HDS-R 得点は, 投与開始 24 週前と比べすべての時期で有意に低下していたが ($p<0.05$), 投与前日以降の時期には有意差は認められなかった。

(2) MMSE

E4 有群の MMSE 得点は, 投与開始 24 週前と比べ, 投与 8 週後を除くすべての時期で有意に低下していたが ($p<0.05$), 投与 8 週後は投与開始 24 週前と有意差がない得点まで改善し, 投与前日から 24 週後までは有意差は認められなかった。投与 52 週後の得点はすべての時期と比べ有意に低下していた ($p<0.05$)。

2) E4 無群

(1) HDS-R

E4 無群の HDS-R 得点は, 投与開始 24 週前と比べ投与前日, 投与 52 週後で有意傾向に低下していたが ($p<0.10$), 投与 24 週後までは投与開始 24 週前と有意差がない得点まで改善し, その他の時期では有意差は認められなかった。

表 4 アポリポ蛋白 E 遺伝子型別の HDS-R・MMSE 得点の推移

| | 投与開始 24 週前 | 投与前日 | 4 週後 | 8 週後 | 24 週後 | 52 週後 | 分散分布 |
|--------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| HDS-R | | | | | | | |
| E4 有群 (n=21) | 16.2±5.0 | 13.2±5.3 | 13.6±5.6 | 13.9±5.4 | 13.6±6.1 | 12.7±6.6 | $p<0.05^a)$ |
| E4 無群 (n=22) | 16.1±5.5 | 14.6±4.4 | 15.3±4.7 | 15.5±5.2 | 15.4±4.9 | 14.3±5.0 | $p<0.10^b)$ |
| MMSE | | | | | | | |
| E4 有群 (n=21) | 19.0±3.5 | 17.6±4.7 | 17.4±4.9 | 17.9±4.6 | 17.7±4.6 | 16.0±5.4 | $p<0.05^c)$ |
| E4 無群 (n=22) | 18.9±5.4 | 18.2±4.9 | 18.5±5.0 | 18.8±5.5 | 18.0±5.0 | 17.6±5.2 | n.s. |

a: 24 週前と比べすべての時期で有意差あり ($p<0.05$)。

b: 24 週前と比べ投与前日, 投与 52 週後で有意傾向あり ($p<0.10$)。

c: 24 週前と比べ投与 8 週後を除くすべての時期で有意差あり ($p<0.05$)。投与 52 週後の得点はすべての時期と比べ有意差あり ($p<0.05$)。

(2) MMSE

E4 無群の MMSE 得点は, いずれの時期にも有意差は認められなかった。

考察

今回の研究で, 対象 43 例の donepezil 10 mg/日内服による HDS-R 得点の結果から, donepezil 10 mg/日内服前 24 週間は donepezil 5 mg/日を内服していたにもかかわらず認知機能障害が進行したが, donepezil 10 mg/日の内服により認知機能障害の進行を抑制することができ, その効果は約 52 週間持続すると考えられた。MMSE 得点の結果からは, donepezil 10 mg/日開始前の認知機能障害の進行と比較して, donepezil 10 mg/日の開始後 8 週間は認知機能障害が投与 24 週前と有意差がない段階まで改善していたが, その効果は 52 週後には減少していた。

海外では軽度から中等度の AD に対する donepezil 10 mg/日投与の有効性が認められ^{3,13)}, より早い段階での投与が推奨されている⁵⁾。今回対象とした症例を高度 AD 群, 中等度 AD 群, 軽度 AD 群に分けて, donepezil 10 mg/日投与の効果に差があるか否かを検討した。高度 AD 群では, 時期別の HDS-R・MMSE 得点に有意差は認められず, donepezil 5 mg/日の継続でも同様であった可能性があり, donepezil 10 mg/日投与の効果は不明であった。中等度 AD 群では, HDS-R 得点の結果から donepezil 10 mg/日投与後 8 週

間は認知機能障害が投与 24 週前と有意差がない段階まで改善がみられ, 認知機能障害の抑制効果は 52 週間持続して認められた。中等度 AD 群の MMSE 得点結果からは, 投与 24 週前と投与前日に有意差がないことから, donepezil 5 mg/日投与でも認知機能障害の進行が抑制されていた可能性があり, donepezil 10 mg/日投与の効果は 52 週後には減少していた。軽度 AD 群では, HDS-R・MMSE 得点から donepezil 10 mg/日投与後少なくとも 52 週間の認知機能障害の進行抑制が可能であると考えられた。以上より, donepezil 10 mg/日の内服は, 高度 AD のみならず, より軽度の AD に対して効果が大きいことが示唆され, 今後軽度から中等度の AD への適応拡大が望ましいと考えられた。

今回の結果から, donepezil 10 mg/日の効果は donepezil 5 mg/日の効果と同様, 約 1 年前後で減少する可能性が考えられた。そこで我々は, donepezil 5 mg/日内服 1 年以上の群 19 名と 1 年未満の群 24 名の 2 群に分け, HDS-R・MMSE 得点の推移を検討した。1 年以上群の HDS-R 得点と MMSE 得点の結果から, donepezil 10 mg/日への増量により認知機能障害の進行を抑制でき, その効果は約 52 週間持続すると考えられた。1 年以上群の MMSE 得点の結果では, donepezil 10 mg/日投与後 8 週間は認知機能障害が投与 24 週前と有意差がない段階まで改善が認められた。一方, 1 年未満群の HDS-R 得点では, do-

nepezil 10 mg/日投与開始 8 週後に認知機能障害は投与 24 週前と有意差がない段階まで改善が認められ、認知機能障害の抑制効果は 52 週間持続して認められたが、MMSE 得点では donepezil 10 mg/日の効果は 52 週後には減少していた。以前の報告から、donepezil 5 mg/日の効果は約 1 年程度であるといわれている一方で¹²⁾、長期投与の安全性と有効性についての報告もあり¹¹⁾、投与期間についてはさまざまな議論がなされている。今回の結果からは、donepezil 10 mg/日の効果も約 1 年前後で減少する可能性が考えられたが、donepezil 5 mg/日の内服期間は donepezil 10 mg/日の効果にさほど影響を与えないと考えられ、早期の増量より donepezil 5 mg/日の効果が持続している期間はそのまま継続するほうがよいと思われた。

近年、AD とアポリポ蛋白 E 遺伝子型との関連が注目され⁷⁾、E4 が AD の危険因子であることが知られている^{4,10)}。アポリポ蛋白 E 遺伝子 $\epsilon 4$ と donepezil の治療効果との関連についてもさまざまな研究がなされてきたが、現在一定の見解は得られていない。以前の報告⁸⁾で、我々はアポリポ蛋白 E 遺伝子 $\epsilon 4$ が donepezil 10 mg/日投与後 24 週間における効果を少なからず減少させる可能性を述べた。今回の研究では、 $\epsilon 4$ を持つ E4 有群の HDS-R 得点から、donepezil 10 mg/日の投与で 52 週間は認知機能障害の進行を抑制できると考えられた。また、MMSE 得点でも donepezil 10 mg/日投与後 8 週間は認知機能障害が投与 24 週前と有意差がない段階まで改善が認められたが、その効果は 52 週後には減少していた。一方、 $\epsilon 4$ を持たない E4 無群の HDS-R 得点から、donepezil 10 mg/日投与後 24 週間は認知機能障害が投与 24 週前と有意差がない段階まで改善が認められ、MMSE の結果からも認知機能障害の進行抑制効果は 52 週間持続すると考えられた。これらの結果より、アポリポ蛋白 E 遺伝子 $\epsilon 4$ の有無にかかわらず、donepezil 10 mg/日の効果は少なくとも 52 週間は持続する可能性が示唆された。今回、アポリポ蛋白遺伝子 $\epsilon 4$ は donepezil

の治療効果に影響を及ぼさないという結果であったが、以前報告した結果⁸⁾と比較して症例数が少ないなどの影響が考えられ、今後のさらなる研究が必要とされる。

今回、donepezil 10 mg/日を投与した 61 例中 7 例が、donepezil 10 mg/日内服後の副作用により中断に至った。副作用の内容はすべて消化器症状であり、donepezil 10 mg/日開始後 1 か月以内に出現しており、5 mg/日に減量後速やかに改善した。また、診察時に脈拍測定を行ったが、徐脈となった症例はなく、不整脈の出現も認められなかった。今回の症例における副作用の出現率は 11.5% であり、重篤なものはみられなかった。一方、donepezil 10 mg/日投与後 1 か月以降には副作用は認められなかったが、その他の身体疾患のため入院や転院した症例が 11 名おり、認知症治療における身体合併症の重要性を改めて認識した。

文献

- 1) 新井平伊：アルツハイマー型痴呆治療とアセチルコリン— Donepezil の薬効・薬理。臨床薬理 3 : 1001-1008, 2000
- 2) Black SE, Doody R, Li H, et al : Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer's disease. *Neurology* 69 : 459-469, 2007
- 3) Burns A, Rossor M, Hecker J, et al : The effects of Donepezil in Alzheimer's disease : Results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10 : 237-244, 1999
- 4) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al : Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261 : 921-923, 1993
- 5) Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, et al : Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58 : 427-433, 2001
- 6) Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al : Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease : A subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 20 : 559-569, 2005

- 7) Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, et al : Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeld-Jacob disease. *Brain Res* 541 : 163-166, 1991
- 8) Nozawa M, Ichimiya Y, Nozawa E, et al : Clinical effects of high oral dose of donepezil for the patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 9 : 50-55, 2009
- 9) 野澤宗央, 一宮洋介, 杉山秀樹, 他 : アルツハイマー病における高用量 donepezil の治療効果. *精神医学* 50 : 975-980, 2008
- 10) 大沼徹, 新井平伊 : アポリポタンパク E. *老年精医誌* 11 : 1361-1368, 1998
- 11) Rogers SL, Friedhoff LT : Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease : An interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 8 : 67-75, 1998
- 12) 東儀英夫, 本間昭, 今井幸充, 他 : アルツハイマー型痴呆におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 E2020 錠の長期安全性および有効性—52 週間オープン試験. *臨床評価* 28 : 97-126, 2000
- 13) Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, et al : Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease : A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 19 : 624-633, 2004
- 14) Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al : Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease : Double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Articles* 367 : 1057-1065, 2006

Summary

Clinical Effects of a High Oral Dose of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease : A 1-year Follow-up Study

NOZAWA Motohiro¹⁾, ICHIMIYA Yosuke
NOZAWA Eiko²⁾, SUGIYAMA Hideki¹⁾
MURAYAMA Norio, ISEKI Eizo
ARAI Heii²⁾

In Japan, administration of 10 mg donepezil has been authorized for cognitive impairment in patients with severe Alzheimer's disease (AD) ; however, because of the concerns regarding the side effects and long-term efficacy of this high donepezil dose (10 mg), its usage is still limited. In other countries, 10 mg donepezil is already confirmed to be effective for cognitive impairment in patients with mild to moderate AD. We have previously reported the effects of 10 mg donepezil in a 6 month study : however, no study has analyzed the long-term, i.e., >6 months, data in Japanese patients. In this study, we investigated the efficacy and safety of 10 mg donepezil in patients with mild to severe AD who had previously been administered 5 mg donepezil. Further, the relationship between the effects of 10 mg donepezil and the apolipoprotein E4 genotype was also examined. The results, showed that 10 mg donepezil inhibited the progress of cognitive impairment in mild to severe AD patients for more than 24 weeks. Although cognitive impairment progressed at 52 weeks after administration, a 10 mg donepezil dose was considered to be more effective than a 5 mg donepezil. In addition, this high dose was more effective in mild to moderate AD patients than in severe AD patients. Thus, the use of 10 mg donepezil in milder AD patients was considered to be beneficial. The apolipoprotein E4 genotype did not have any impact on the effects of 10 mg donepezil.

- 1) Department of Psychiatry, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medial Center, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan
- 2) Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine



気分障害における認知機能障害

中野 祥行^{1,2)} 馬場 元^{1,2)} 新井 平伊^{1,2)}

Key Words

気分障害, うつ病, 認知機能, 遂行機能, 記憶

1 はじめに

近年, 生物学的研究の発展により高次脳機能の解明が進み, これに関連するさまざまな研究が報告されるようになった。高次脳機能は行動の情報処理を行う「認知」, 気分と動機付けの「感情」, どのように行動が表現されるかに関係する「制御」に分けられ, そのなかでも「認知」機能を理解することは重要であり, 頭部外傷や認知症などの脳器質性障害のみならず, 最近では統合失調症や気分障害などの機能性精神障害の病態の理解や治療にも役に立つものと考えられる。気分障害における認知機能は特に最近注目を浴びており, 神経心理学的な研究ではうつ病エピソード期間中にはさまざまな認知機能が障害されるが²⁵⁾, うつ病寛解期にもその障害が残存していることも報告されている⁴⁶⁾。また, 特に高齢うつ病にみられる可逆性の仮性認知症が高率に非可逆的な認知症に移行することも知られており²⁰⁾, 高齢うつ病の既往が認知症の危険因

子として指摘されている²⁰⁾。さらにfunctional magnetic resonance imaging (fMRI) やpositron emission tomography (PET), 光トポグラフィーなどの脳機能画像研究の発達により, 気分障害における画像的脳機能の研究も盛んに行われるようになり, 賦活試験として神経心理学的課題を施行することにより気分障害の認知機能を調査する研究もなされている。このようにしてさまざまな方法論を用いて認知機能を評価し, これによって気分障害の基礎的病態を理解しようとする議論が盛んに行われている。本稿では, うつ病を中心に気分障害における認知機能障害に関連する過去の研究報告を紹介するが, これらを通常のうち病病相期における認知機能に関する報告, 年齢による違いに注目した報告, 脳血管性病変との関連性に焦点をあてた報告, そして最後に一部われわれの研究も含めて, 病相寛解期における認知機能に関する報告という最近話題となっているテーマによって分類した。

Cognitive dysfunction in mood disorder

NAKANO Yoshiyuki, BABA Hajime and ARAI Heii

¹⁾順天堂越谷病院メンタルクリニック [〒343-0032 越谷市袋山560] ²⁾順天堂大学医学部精神医学教室

2 気分障害の病相期における認知機能障害の検討

気分障害はそれ自体でさまざまな認知機能障害を生じることが知られている。うつ病では広範な認知機能障害を呈し、その認知機能には、言語性記憶(文章や単語などに関する記憶)、視覚性記憶(図形や風景などに関する記憶)、作業記憶(作業の際に利用される一時的に保存された情報に関する記憶、ワーキングメモリーともいう)、語流暢性(意味や語音に基づいて単語を算出する能力)、遂行機能(目標を設定し、計画を立て、効果的にそれを実行する能力)、注意・集中(適切な情報への意識の焦点を当て、それを維持し、情報処理を可能とする能力)、精神運動速度(刺激への反応時間とその処理スピード)などの領域が含まれる。最近の報告を総合すると、特にうつ病で障害されやすい認知機能領域として、精神運動速度、言語性・視覚性記憶、注意、作業記憶、そして遂行機能があげられている^{3,10,25,26,48,60,66,71}。ここではその中でも先行研究でその障害が広く取り上げられている「記憶機能」と「遂行(実行)機能」の2つの認知機能領域から関連した報告を紹介する。

1. 記憶機能 memory

記憶機能は「情報の保存と再生」という機能を含むが、気分障害においてもその機能障害が報告されている。一般に「記憶」と呼ばれる精神活動は単一ではなく、言語性、視覚性、作業、触覚、遠隔(エピソード)など種々の機能が含まれており、ある程度の不均衡がある。気分障害の存在によりこうした不均衡は増大する。記憶機能検査では、Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)やWechsler Memory Scale (WMS)の下位検査がよく使われ、気分障害ではエピソード記憶(遠隔記憶)の低下が報告されている^{9,26,60,66}。Elliottら²⁴は治療中の28例の単極性うつ病の患者と22例の正常健常者を比較検討し、うつ病患者には視覚性記憶機能(空間記憶)の障害があると報告している。しかし一般的に

は記憶障害は軽度であり、一方でうつ病の重症度と関連するとしている報告もある。気分障害のエピソードの回数が多くなると記憶機能が障害されるという研究もあり、MacQueenら⁴¹は、40例の単極性うつ病の患者と年齢、性別、IQをマッチさせた40例の正常健常者で比較検討したところ、現在の病態の重症度ではなく過去のうつ病エピソードの回数に関連して、記憶の再生に障害があると報告した。

2. 遂行機能(実行機能) executive function

遂行機能とは、目的をもった一連の活動を有効に成し遂げるために必要な機能であり、自ら目標を設定し、計画を立て、実際の行動を効果的に行う能力とされており、実行機能と呼ばれることもある³⁹。遂行機能を評価するにはさまざまな神経心理学的検査が用いられるが、「抽象的行動」および「構え(セット)の変換」を研究するために作成されたWisconsin Card Sorting Test (WCST)や知覚的なセットを要求に応じて変換する能力を測るStroop Test、他にVerbal Fluency Test (VFT)やTower of London (ToL)、Trail Making Test (TMT)などが多く用いられている。うつ病をはじめとした気分障害において、病相期に遂行機能障害がみられることは広く知られている^{14,18,27,66}。ToLを用いた計画遂行課題の検討⁴⁹では、治療中の単極性うつ病患者は、課題遂行成績が悪く、なおかつ遂行時間が長かったと報告している。その後、遂行機能をみる神経心理学的検査を組み合わせる検証する報告が多くなり、Degl' Innocentiら¹⁸は、WCST、Stroop Test、VFTを17例の大うつ病患者と17例の健常者に施行し比較検討した結果、これらすべての検査で大うつ病患者の成績低下が認められ、大うつ病患者の急性期には明らかな遂行機能障害を認めると報告している。Murphyら⁴⁵は、遂行機能の一つである意志決定行為(decision-making)課題を治療中の躁病とうつ病患者に施行し、ともに正常健常者と比較して検討時間が遷延し成績が悪かったとしている。さらに躁病患者は躁状態の重篤度とこの

障害の程度が相関しているとした。Benedicteら⁵⁾は、20例の大うつ病と20例の健常者にWCST, VFT, Stroop Testなど6種の神経心理学的検査を施行し、大うつ病においてすべての検査で成績の低下が認められたと報告している。

3 年齢の違いによる認知機能障害の検討

1. 加齢による変化

気分障害における認知機能の年齢による違いに関する報告を紹介するにあたり、まず加齢そのものによる認知機能の変化について関連する報告を紹介する。一般的には加齢により低下しやすい認知機能と、あまり低下しない認知機能があることが知られており⁴³⁾、注意の分配、概念の転換能力、認知的柔軟性、発散性思考、流動性知能などは加齢とともに低下をきたしやすいとされる。また短期記憶、注意の持続や選択、概念の形成能力などは加齢によって低下しにくいとされ⁹⁾、これらの機能を評価するWAISRの下位検査である「知識」「単語」「理解」といった言語性課題の成績は高齢者でも比較的保たれると報告されている¹³⁾。

2. 高齢うつ病(late-life depression; LLD)における認知機能障害

高齢者の認知機能とうつに関する大規模な追跡研究として、オランダから85歳の地域在住高齢者500名を対象とした、平均2.9年にわたる縦断的研究結果が報告されている⁶⁷⁾。この研究では、うつの症状をGeriatric Depression Scale (GDS)により評価し、調査開始の時点で注意と記憶(直後再生と遅延再生)に障害を認めた者ではGDSによるうつの症状が有意に増加していた。その中には認知症へ移行したケースもあり、うつ症状と認知機能(記憶と注意)障害が併存する場合に認知症へ進行する危険性が高いこと、そして認知症では、概して認知機能障害がうつ症状に先行して現れやすいと考察されている。LLDは認知機能障害を伴うことが多く^{53,65)}、う

つ病の症状が改善した後も認知機能の障害、特に情報処理スピード、視空間能力、遂行機能の低下が継続し、認知症に移行することが多いことが知られている^{11,59)}。高齢うつ病と若年うつ病を直接比較した研究では、うつ病の遂行機能は年齢依存性に障害されるとする報告が多い⁴⁰⁾。高齢期うつ病に注目したLockwoodら⁴⁰⁾の報告では40例のうつ病患者および40例の健常者をそれぞれ高齢群(61歳以上)と若年群(20~60歳)に分けて検討したところ、高齢うつ病群では精神運動速度の低下、遂行機能を要求される課題での成績低下が認められたとしている。一方Thomasら⁶²⁾は、75例の大うつ病患者と82例の健常者を60歳以下の若年群と60歳以上の高齢群に分けて、注意や遂行機能、言語流暢性、記憶機能、精神運動速度に対する認知機能検査を行い、言語流暢性、記憶障害、精神運動速度は高齢期うつ病では低下していたが、遂行機能障害は見られなかったと報告した。記憶機能についてBurtら⁹⁾は、うつ病が記憶機能に与える影響はむしろ若年うつ病患者の方が高齢うつ病患者よりも大きいという予想外の結論を報告した。

3. 発症年齢による比較

高齢うつ病の中でも、比較的若い時期に発症した早期発症例(early-onset depression; EOD)と発症の遅い例(late-onset depression; LOD)の神経心理学的所見を比較すると、EODではエピソード記憶の障害が目立ち、一方LODでは遂行機能障害と精神運動処理速度の低下が目立つという報告が多い³³⁾。LODでは遺伝的負因が少ない反面、皮質下白質の血管性病変などによる脳器質的脆弱性に伴い、遂行機能障害と精神運動速度の低下が認められる⁶⁹⁾。しかし、Herrmannら³⁰⁾は、EODとLODの神経心理学的検査所見を比較した過去の論文のメタ分析から、確かに遂行機能障害や精神運動速度はEODよりLODで不良であったが、エピソード記憶の障害はEODでもLODでも同等であったと報告している。Delaloyeら¹⁹⁾は、14例の

LOD(64～87歳)と14例の健常者(65歳～88歳)を対象に、VFTやTMT, Stroop Testなど11種の神経心理学的検査を施行し、LODはすべての検査で成績低下を認め、LODではワーキングメモリー、処理速度の機能障害があることを報告している。記憶機能については逆説的な報告もあり、Sallowayら⁵⁷⁾は、むしろEODよりLODの方が記憶機能は不良であったとしており、うつ病の発症時期による記憶機能の違いについては一致した見解が得られていない。

4 脳血管性病変による認知機能障害の検討

1. 脳卒中後うつ病(post-stroke depression; PSD)

PSDの認知機能障害を調査することは、気分障害の病態解明において期待される分野の一つであり、うつ病と病変部位との関連は、この分野において最も議論されている領域である。しかし、詳細な神経心理学的検査バッテリーを用いたPSDの認知機能障害の報告はまだ少ないようである。当初はMini-Mental State Examination (MMSE)を用いた認知機能の検討が多く、EastwoodらはMMSEを用いた研究で、脳梗塞後のうつ病患者と非うつ病患者の比較で認知機能の障害に有意差がないと報告²³⁾したが、その後DownhillとRobinsonは脳梗塞後の急性期患者309例の検討で、MMSE得点とうつ病の重症度との間には有意な相関があり、うつ病の重症度が高いほどMMSE得点が低いこと、大うつ病患者は非うつ病の患者に比較して有意に認知機能が障害されることを報告している²¹⁾。近年は詳細な神経心理学的検査を用いた研究も報告されるようになり、Kauhanenら³⁴⁾は、106例の脳血管障害患者を3カ月後と12カ月後に追跡調査し、記憶機能、注意、遂行機能の神経心理学的検査を行った。その結果、うつ症状が出現しPSDを呈したのは3カ月後に53例(53%)、12カ月後に39例(42%)と高率に見られ、うつ症状と認知機能障害は明らかに関連していた。PSD

はうつ病ではない脳血管障害患者に比べて、ほとんどすべての課題で成績の低下がみられたが、なかでも最も障害されていた認知機能は、言語性記憶、非言語性の問題解決(積木問題)、そして注意と精神運動速度であったと報告している。またPohjasvaaraら⁵⁴⁾は256例の脳梗塞患者に、虚血性発作後3～4カ月経過後にWCST, TMT, Stroop Test, VFTを施行し、脳梗塞患者の40.6%(104例)に遂行機能障害を認め、さらに遂行機能障害が年齢や教育歴とともにBeckのうつ病評価尺度でみたうつ症状と関連していたことを報告した。脳機能画像による部位的な検討をした研究も報告されている。Starksteinら⁵⁸⁾は脳梗塞患者のうち左半球病変そのものが認知機能と関連しているのか、うつ病の存在がより認知機能と関連しているのかを検討するために、左半球病変の部位を一致させた13組のPSDと非うつ病患者を比較し、PSD群が非うつ病群に比較して有意に認知機能が障害されていることを示した。この結果は左半球病変そのものが認知機能障害と関連しているのではなく、左半球病変による大うつ病が認知機能障害を引き起こしている可能性を示唆したものである。その後半球部位による検討についてBolla-Wilsonら⁷⁾は、重篤な言語障害がなく、左または右半球に単一病変を有する53例の脳梗塞患者を対象に、頭部CTと9種類の神経心理学的検査を行い、左半球病変をもつ患者群では、PSDが非うつ病患者に比べて見当識、言語機能、視覚的認知・構成能力、高次運動機能、前頭葉機能に関する項目が有意に障害されていることを報告した。その中でも右半球病変を有する患者群では、PSDと非うつ病患者で有意差がないことを示した。すなわち認知機能障害は右半球病変ではなく左半球病変を有するPSDに認められたことになり、その認知機能障害は言語機能に影響されたものではないことを明らかにした。

2. 皮質下白質病変の有無での比較

高齢うつ病と若年うつ病では、認知機能の障

害に違いがあることは前述したとおりである。高齢うつ病では、加齢による変化もさることながら、MRIで見いだされる深部白質病変(deep white-matter hyperintensities; DWMH)のような無症候性(潜在性)の脳血管病変が存在している症例が同年代の健常者と比較しても明らかに多いことが特徴としてあげられる^{16,28,36,37,61,64})。Alexopoulosら²⁾は高齢うつ病患者において、このような卒中発作のない無症候性(潜在性)の血管病変を有するものについて、Vascular depression (脳血管性うつ病)の一つとしてMRI-defined vascular depressionと定義している。そして、高齢期うつ病ではそのDWMHと認知機能障害に関連があるのではないかという報告が多い^{1,3,38})。Ylikoskiら⁷⁰⁾は、120例の健常高齢者をランダムに抽出して調査を行い、MRIとTMT, Stroop Testを全例に施行し、MRI所見における白質変化(leukoaraiosis)と注意や精神運動速度に相関がみられると報告した。これはうつ病を呈していなくても、DWMHが存在することで認知機能障害が認められることを示唆している。Sallowayら⁵⁷⁾は、60歳以上の高齢うつ病患者30例を60歳以降発症と60歳未満発症の2群に分け、WMS-RやCalifornia Verbal Learning Test, WCSTなど12の神経心理学的検査を施行し、MRIにおけるperiventricular hyperintensities (PVH)とDWMHを比較した。その結果高齢発症群では有意にPVHやDWMHが多く、また若年発症群と比べて語の流暢性や遂行機能、言語性あるいは非言語的記憶の成績が低下しており、DWMHが認知機能に及ぼす病的意義が高いことを示唆している。そして、Kramer-Ginsbergら³⁵⁾は、41例の高齢うつ病群(平均74.6歳)と38例の対照群(平均72.8歳)にMRIおよび認知機能検査を施行し、中等度から重度のDWMHを有する高齢うつ病患者ではこうした病変を持たない患者や健常高齢者より全体的な記憶機能や遅延再生の機能が低下しており、また遂行機能や言語性テストの成績も低下していることを報告した。これによっ

てうつ病による認知機能障害と無症候性(潜在性)の血管病変による認知機能障害の双方が高齢うつ病の認知機能に影響していることが示された。Buttersら¹¹⁾は、LODではDWMLは精神運動制止や遂行機能障害に、基底核の変化は情動と遂行機能障害に関連があると報告した。このように深部白質の血管性病変がある患者の場合、気分障害と認知機能障害が重複していることが多いが、気分障害の症状が改善した寛解期になっても認知機能障害が残存しているという報告が多いことから、深部白質の血管性病変は認知症に移行する危険因子になるのではないかと指摘している報告も多い^{12,15,59})。さらに最近では、MRI拡散テンソル解析により、白質の密度や白質繊維の方向、変性の程度を標準化して(fractional anisotropy; FA)測定できるようになり、FAと神経心理検査との関連を調査することにより、より部位的研究が可能となった。Murphyら⁴⁴⁾は、51例の大うつ病患者にFAとStroop Testとの部位的研究を行い、高齢うつ病では深部白質の線状体—辺縁系のネットワークの障害により遂行機能障害が見られると報告した。このように気分障害におけるDWMHと認知機能障害の関連については、脳機能画像の発展により多くの研究がなされ、これからも気分障害の病態解明に向けての研究がより進むことが期待されている。

5 寛解期による認知機能障害

うつ病エピソード中の認知機能障害については前述したように、多くの研究が報告されているが、うつ病が薬物療法などの治療によって寛解した後の認知機能障害についての報告も徐々に増えつつある。近年の知見としては、うつ病ではエピソード中だけではなく、寛解した後でも遂行機能など一部の認知機能の低下が持続していることが多く報告されている^{6,11,47,50,51,55,63})。Rubinszteinら⁵⁶⁾は、4カ月以上の寛解期にある18名の双極性障害患者に記憶機能と遂行機

能に関する4種類の神経心理検査を行い、寛解期での認知機能障害の存在を報告している。Weiland-Fiedlerら⁶⁸⁾は、寛解期うつ病患者28例と23例の正常健常者を比較し、寛解期うつ病では視覚情報処理、精神運動反応、空間性ワーキングメモリー課題の成績低下を認めたが、うつ病症状の残存で補正すると、持続性注意のみが有意に低下していたとしている。Paelecke-Habermannら⁵⁰⁾は、寛解期にあるうつ病患者群40例と健常対照群20例に対して、注意と遂行機能に対する6種類の課題を行い、うつ病群では健常群とくらべていずれの課題の成績も低下していることを示している。Paternitiら⁵²⁾はうつ病の症状が重症で持続する場合、認知機能障害が出現しやすいことから、抑うつ状態がある程度の期間続くと、生物学的変化が脳に作用して認知機能障害が出現するが、うつ病の症状が改善した後でも認知機能障害は改善されず徐々に認知症に移行していく過程が想定されると考察している。

筆者ら⁴⁶⁾は気分障害研究プロジェクト(Juntendo University Mood Disorder Project; JUMP)の一つとして寛解した大うつ病性障害79例と健常者85例を対象に遂行機能検査(WCST, Stroop Test, VFT)と脳血管病変を調査し、これを59歳以下の若年群と60歳以上の高齢群に分けて検討した。その結果、WCSTでは有意差は認められなかったが、Stroop Testでは、若年群と老年群でうつ病寛解期には健常群と比較して有意な低下を認めた。そしてVFTの成績は若年うつ病では低下していなかったが、高齢うつ病では有意に低下しており、さらにこの成績には深部白質を中心とする血管病変が関係していることが示された。脳機能画像研究において、うつ病患者は前頭前野と前部帯状回の障害が指摘されており^{4,17,32,42)}、前頭前野、前部帯状回、扁桃体の機能障害は寛解期にも残存していることも報告されている^{22,29,31)}。Stroop testは前頭前野や前部帯状回に関連することが知られており、うつ病寛解期にこの課題の成績が低

下していたわれわれの結果は、前述した脳機能画像研究の結果を支持するものであった。また高齢うつ病において前頭葉機能を反映するVFTの成績が、血管病変の影響を受けて低下していたことは、高齢うつ病における前頭葉機能障害の背景に白質を中心とした血管病変による前頭葉への神経投射経路が障害されている可能生が示唆されたものと考えられた。このようなうつ病寛解期の認知機能を調査することも、疫学的にみられるうつ病から認知症への移行に関する生物学的基盤を解明する一助となるものと考えられる。

6 おわりに

気分障害における認知機能研究は、神経心理学的アプローチに加え、脳機能画像研究や他の生物学的研究との関連を深めることで、より気分障害の病態解明という点で重要な役割を担っている。また臨床的にも認知機能障害はそのまま社会機能の障害として日常生活の支障となるばかりでなく、軽度であっても病相の再燃や長期化や、社会復帰などの機能予後に大きく影響していくことが考えられる。さらに認知症への移行など長期予後にも重要な要因であるため、気分障害における認知機能障害に対するさらなる理解と知見の集積が望まれる。本稿が気分障害の認知機能研究を理解することに少しでも役に立つことができれば幸いである。

文献

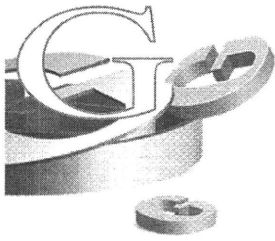
- 1) Aizenstein HJ, Nebes RD, Meltzer CC et al : The relation of white matter hyperintensities to implicit learning in healthy older adults. *International journal of Geriatric Psychiatry* 17 : 664-669, 2002
- 2) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al : Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154 : 562-565, 1997
- 3) Austin MP, Ross M, Murray C et al : Cognitive functions in major depression. *J Affect Disord* 25 : 21-30, 1992
- 4) Bench CJ, Friston KJ, Brown RG et al : The anatomo-

- my of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychological Medicine* 22 : 607-615, 1992
- 5) Benedicte G, Laetitia F, Simon AS et al : Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *J Affect Disord*, in press
 - 6) Biringer E, Lundervold A, Stordal K et al : Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255 : 373-380, 2005
 - 7) Bolla-Wilson K, Robinson RG, Starkstein SE et al : Lateralization of dementia of depression in stroke patients. *Am J Psychiatry* 146 : 627-634, 1989
 - 8) Boone KB, Miller BL, Lesser IM et al : Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subject. A threshold effect. *Archives of Neurology* 49 : 549-554, 1992
 - 9) Burt DB, Zember MJ, Niederehe G : Depression and memory impairment: a metaanalysis of the association, its pattern and specificity. *Psychol Bull* 117 : 285-305, 1995
 - 10) Burt DB, Zember MJ, Niederehe G : Depression and memory impairment; A metaanalysis of the association, its pattern and specificity. *Psychol Bull* 117 : 285-305, 1995
 - 11) Butters MA, Becker JT, Nebes RD et al : Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry* 157 : 1949-1954, 2000
 - 12) Cannata AP, Alberoni M, Franceschi M et al : Frontal impairment in subcortical ischemic vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 13 : 101-111, 2002
 - 13) Cattell RB : *Abilities; Their structure, growth and action*. Houghton Mifflin, Boston, 1989
 - 14) Channon S : Executive dysfunction in depression: the Wisconsin card sorting test. *J Affect Disord* 39 : 107-114, 1996
 - 15) Chui H : Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone* 3 : 40-51, 2001
 - 16) Coffey CE, Figiel GS, Djang WT et al : Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry* 147 : 187-189, 1990
 - 17) Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB et al : Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology* 53 : 545-574, 2002
 - 18) Degl'Innocenti A, Agren H, Backman L : Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 97 : 182-188, 1998
 - 19) Delaloye C, Baudois S, Bilbao F et al : Cognitive impairment in late-onset depression. *Eur Neurol* 60 : 149-154, 2008
 - 20) Dobie DJ : Depression, dementia, and pseudodementia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7 : 170-186, 2002
 - 21) Downhill JE, Robinson RG : Longitudinal assessment of depression and cognitive impairment following stroke. *J Nerv Ment Dis* 182 : 425-431, 1994
 - 22) Drevets WC : Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry* 48 : 813-829, 2000
 - 23) Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H et al : Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry* 154 : 195-200, 1989
 - 24) Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP et al : Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 26 : 975-989, 1996
 - 25) Elliott R : The neuropsychological profile in primary depression. (Harrison J, Owens A (Eds) : *Cognitive Deficits in Brain Disorders*. Taylor and Francis, London, pp273-293, 2002)
 - 26) Emilien G, Penasse C, Waltregny A : Cognitive impairment in depressive disorders: neuropsychological evaluation of memory and behavioural disturbances. *Encephale* 24 : 138-150, 1998
 - 27) Franke P, Maier W, Hardt J et al : Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology* 26 : 76-84, 1993
 - 28) Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR et al : MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 153 : 1212-1215, 1996
 - 29) Harrison PJ : The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 125 : 1428-1449, 2002
 - 30) Herrmann LL, Goodwin GM, Ebmeier KP : The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol Med* 37 : 1693-1702, 2007
 - 31) Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zundorf G et al : Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110 : 184-194, 2004
 - 32) Ito H, Kawashima R, Awata S et al : Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex inde-

- pression: SPECT with anatomic standardization technique. *J of Nuclear medicine* 37 : 410-414, 1996
- 33) 上島国利 : 気分障害. 医学書院, 東京, pp281-289, 2008
 - 34) Kauhanen M-L, Korpelainen JT, Hiltunen P et al : Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 30 : 1875-1880, 1999
 - 35) Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR et al : Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 156 : 438-444, 1999
 - 36) Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG : MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154 : 497-501, 1997
 - 37) Krishnan KR : Neuroanatomic substrates of depression in the elderly. *J of Geriatric Psychiatry and Neurology* 6 : 39-58, 1993
 - 38) Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM et al : Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry* 153 : 1280-1287, 1996
 - 39) Lezak MD : *Neuropsychological Assessment*, 3rd. Oxford Univ Pr. 1996
 - 40) Lockwood KA, Alexopoulos GS, van Gorp WG : Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 159 : 1119-1126, 2002
 - 41) MacQueen GM, Galway TM, Hay J et al : Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. *Psychol Med* 32 : 251-258, 2002
 - 42) Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK et al : Clinical function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 8 : 1057-1061, 1997
 - 43) 三村 將, 若松直樹: 知的機能 (cognition) の老化. リハビリテーションMOOK, 金原出版, 東京
 - 44) Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ et al : White matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression. *Biol Psychiatry* 61 : 1007-1010, 2007
 - 45) Murphy FC, Rubinszstein JS, Michael A et al : Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med* 31 : 679-693, 2001
 - 46) Nakano Y, Baba H, Maeshima H et al : Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *J Affect Disord* 111 : 46-51, 2008
 - 47) Neu P, Kiesslinger U, Schlattmann P et al : Time-related cognitive deficiency in four different types of depression. *Psychiatry Research* 103 : 237-247, 2001
 - 48) Ottowitz WE, Dougherty DD, Savage CR : The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: implication for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harvard Review Psychiatry* 10 : 86-99, 2002
 - 49) Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ et al : Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 28 : 1021-1034, 1990
 - 50) Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Lepow B : Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affective Disorders* 89 : 125-135, 2005
 - 51) Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ et al : Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *Journal of Nervous and Mental Disease* 185 : 748-754, 1997
 - 52) Paterniti S, Verdier-Taillefer MH, Dufouil C et al : Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. Longitudinal study. *Br J Psychiatry* 181 : 406-410, 2002
 - 53) Pisljar M, Pirtosek Z, Repovs G et al : Executive dysfunction in late-onset depression. *Psychiatr Danub* 20 : 231-235, 2008
 - 54) Pohjasvaara T, Leskela M, Vataja R et al : Poststroke depression, executive function and functional outcome. *Eur J Neurol* 9 : 269-275, 2002
 - 55) Reischies FM, Neu P : Comorbidity of mild cognitive disorder and depression-a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 250 : 186-193, 2000
 - 56) Rubinszstein JS, Michael A, Paykel ES et al : Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 30 : 1025-1036, 2000
 - 57) Salloway S, Malloy P, Kohn R et al : MRI and neuropsychological differences in early-and late-life-onset geriatric depression. *Neurology* 46 : 1567-1574, 1996
 - 58) Starkstein SE, Robinson RG, Prince TR : Comparison of patients with and without post-stroke major depression matched for size and location of lesion. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 247-252, 1988
 - 59) Steffens DC, Taylor WD, Krishnan RR :

- Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia. *Am J Psychiatry* 160 : 1751-1756, 2003
- 60) Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ : Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 48 : 674-685, 2000
- 61) Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR et al: White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Archives of General Psychiatry* 60 : 1090-1096, 2003
- 62) Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ et al : A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychol Med* 30 : 1-9, 2008
- 63) Trichard C, Martinot JL, Alagille M et al : Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients. *Psychological Medicine* 25 : 79-85, 1995
- 64) Tupler LA, Krishnan KR, McDonald WM et al : Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *J Psychosomatic Research* 53 : 665-676, 2002
- 65) Tyler JS, Guy GP, Deborah KA et al : Neurocognitive Correlates of Response to Treatment in Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 16 : 752-759, 2008
- 66) Veiel HOF : A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 19 : 587-603, 1997
- 67) Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML et al : Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ* 329 : 881-883, 2004
- 68) Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T et al : Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord* 82 : 253-258, 2004
- 69) 山縣 文, 三村 將: 高齢発症のうつと若年発症のうつは異なるのか. *Depression frontier* 4 : 18-25, 2006
- 70) Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T et al : White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 50 : 818-824, 1993
- 71) Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E : On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 11 : 111-119, 1998

* * *



アルツハイマー病のゲノミックス

柴田展人, 新井平伊

抄録

アルツハイマー病はAPP, PS-1, PS-2 および ApoE などのゲノムの知見から急速に病態解明が進んでいる。連鎖解析には DNA チップを用いて網羅的に原因遺伝子を検索し、大量にゲノムを判読できるようになってきている。またリスク遺伝子を見いだすために染色体ワイド、ゲノムワイドアプローチが用いられ、新規の候補遺伝子も同定されつつある。また主病態である細胞外でのアミロイド沈着と細胞内での異常リン酸化されたタウを含む神経原線維変化に関連した臨床に直結したバイオマーカーも確立しつつある。

Key words : アルツハイマー病, SNP, バイオマーカー, アミロイド, タウ, 薬理遺伝

老年精神医学雑誌 20 : 968-972, 2009

はじめに

2003年にヒトゲノムの全配列が決定され、近年のゲノム解析の技術の進歩もあり、ゲノミックス医療にかかる期待は非常に高くなっている。しかし完了したのはゲノムの配列であって、内容の解読はいまだ完了していない。個々の塩基配列の機能や役割、発現したRNAやタンパク質についての解明を行っていくことが今後の課題である。無論アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) においてもこのような“ゲノミックス”研究が、病態解明、診断、治療の礎となっていく。ADの主病態は細胞外でのアミロイド沈着と細胞内での異常リン酸化されたタウを含む神経原線維変化であり、それに引き続く神経細胞死である。ADのゲノミックスのキーワードはアミロイドとタウであるが、それに関連した、もしくはまったく新たなバイオマーカーの探求が急ピッチで進行

している。ADのゲノミックス研究はまだ黎明期にあるが、他の精神疾患 (統合失調症, 感情障害, 神経症など) に比較して、いくつかの確固たるゲノムに関連したエビデンスが確立している。

本稿ではゲノム研究を基礎にした発展するゲノミックス研究について、臨床場面への応用も含めて紹介する。

1 アルツハイマー病のゲノム研究から

ADは現在のところ特定の遺伝子における突然変異による発症 (家族性AD) とさまざまな感受性遺伝子座と環境因子が複雑に関連し発症する孤発性ADに大別されるが、“ゲノム”がその発症に関与していることは疑う余地がない。ADのゲノム-ゲノミックス研究で最もインパクトのあるブレイクスルーは後述するプレセニリン-1 (presenilin-1 ; PS-1) 遺伝子の同定と、そのPS-1タンパクを含む γ -セクレターゼの解明であった。 γ -セクレターゼがアミロイド仮説の主役であり、AD病態において最も重要な役割をもっている。

Nobuto Shibata, Heii Arai : 順天堂大学医学部精神医学教室
〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

表1 2009年3月現在のアルツハイマー病と関連の強い候補遺伝子のリスト (Alzgene)

| | | |
|-----------------------------|----------------|------------------|
| 1. ApoE (ϵ 2/3/4) | 11. hCG2039140 | 21. GWA_14q32.13 |
| 2. CHRNA2 | 12. TFAM | 22. GALP |
| 3. GAB2 | 13. CALHM1 | 23. LOC651924 |
| 4. CH25H | 14. IL1B | 24. NEDD9 |
| 5. SORL1 | 15. TF | 25. MTHFR |
| 6. CST3 | 16. TNK1 | 26. ENTPD7 |
| 7. ACE | 17. LOC439999 | 27. BDNF |
| 8. PGBD1 | 18. GAPDHS | 28. IL1A |
| 9. MAPT/STH | 19. DAPK1 | |
| 10. SORCS1 | 20. PRNP | |

PS-1 遺伝子は家族性 AD の連鎖解析研究から、遺伝子座が決定され、のちにそのタンパクの機能が明らかにされている。つまりゲノムが出发点であり、その重要性が高いことから、AD のゲノム研究が現在も盛んに行われる流れになっている。

家族性 AD は AD 全体の数 % を占めるに過ぎず、臨床的にも同胞など一親等以内に発症者のいる家族歴を有する症例は非常にまれである。ましてや大規模家系となると、わが国でもおそらく数えるくらいであろう。しかしそのような家系研究から、非常に重大な知見が見いだされることもあり、臨床場面でも家族歴を確認することは大切である。現在家族性 AD 発症の原因遺伝子として同定されているのはアミロイド前駆体タンパク (amyloid precursor protein; APP) 遺伝子、PS-1 遺伝子、プレセニン-2 (PS-2) 遺伝子であり、APP 遺伝子変異、PS-1 遺伝子変異、PS-2 遺伝子変異は常染色体優性遺伝形式をとり、浸透率が非常に高い。とくに PS-1 遺伝子変異は現在 100 以上の報告があり、最も頻度が高い。この 3 つの遺伝子、タンパクはアミロイドの異常沈着に直接影響し、AD のアミロイド仮説を支持する重要なプレーヤーである。近年では DNA チップを用いて網羅的に原因遺伝子を検索できるようになり、ダイレクトシーケンシングなどにより大量にゲノムを判読できるようになってきている。今後 γ -セクレターゼに関連して、新たな原因遺伝子の発見の可能性も秘めている。

一方孤発性 AD のリスク遺伝子の探索はこれまでに候補遺伝子アプローチによって行われてきた。500 以上の候補遺伝子についての報告があり、positive な結果についてはさまざまな人種で追試が行われている。Tanzi らのグループは 4 つ以上の異なるデータセットで相関解析が行われた候補遺伝子についてメタ解析を行っており、その情報を公開している (alzgene : <http://www.alzgene.org>)¹⁾。表 1 に、2009 年 3 月現在の AD と関連の強い候補遺伝子のリストを示した。周知のことと思われるが、Alzgene を含む ALZHEIMER RESEARCH FORUM (Alzforum : <http://www.alzforum.org/>) のホームページは現在進行形の AD 研究の情報を得ることができる有益なサイトである。現在そのなかで最も positive なエビデンスが集積されたものがアポリポタンパク E (apolipoprotein E; ApoE) 遺伝子である。

ApoE 遺伝子には ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 の 3 つの多型がある。当初、遅発性家族性 AD 症例の検討から ϵ 4 を保有する数により AD 発症のリスクが高まり、発症年齢が若年齢化することが報告された。この結果は欧米白人のみならず、多くの人種でも確認されているが、人種によって ϵ 4 の出現頻度については多少の差がある。一方で ApoE 多型 ϵ 4/ ϵ 4 の症例でも AD を発症しない症例も数多く存在し、現在のところ ApoE ϵ 4 は AD 発症の原因ではなく、発症の促進の危険因子と考えられている。また ϵ 2 については発症を抑制する因子であるとも報

告されている。その後の研究では家族性 AD のみならず孤発性 AD でも ApoE ϵ 4 はその遺伝学的危険因子であることが確認されている。さらには前頭側頭型認知症や血管性認知症などでも ϵ 4 の頻度が高いことが報告されている。ApoE はコレステロールの移送に関連しているが、直接的な AD 発症への関与はいまだ説明は不十分である。

近年ではさらに効率よく、膨大な遺伝子地図のなかから未知の新規リスク遺伝子を見いだすために染色体ワイド、ゲノムワイドアプローチが用いられている⁸⁾。これまでに第9染色体 (death-associated protein kinase ; DAPK1), 第10染色体 (α -3 catenin ; CTNNA3), 第12染色体 (α -2 macroglobulin ; A2M, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase ; GAPD) などに positive な結果が得られている。最近ではゲノムワイドに50万以上のSNPsを解析し、GRB-associated binding protein 2 (GAB2) と高齢発症 AD の強い相関が確認されている。これら遺伝子はAD病態との関連もあり、今後SNPsそのものがAD発症の決定的な要因であるのか検証されていくこととなる。本稿執筆時に最も注目されている新規遺伝子は sortilin-related receptor 1 (SORL1)¹⁰⁾ および calcium homeostasis modulator 1 (CALHM1)¹¹⁾ であり、さまざまなかたちで検証がなされている。SORL1 遺伝子は第11染色体上に位置し、SORL1 は細胞内の APP の移送に関与すると示唆されており、複数のデータセットで SORL1 遺伝子ハプロタイプと遅発性 AD との相関が報告されている。CALHM1 遺伝子は関心領域である第10染色体上に位置し、CALHM1 はカルシウムイオンのホメオスタシスに関与し、アミロイド代謝とも関連すると考えられている。

2 ゲノムから臨床へ

このように近年ゲノムからアミロイド、タウを中心としたAD病態解明に迫るアプローチが急速に進行している。一方でゲノムの知見が臨床場面に生かされつつあり、広く“ゲノミックス”医療

も展開しつつある^{3,9,16)}。アミロイド、タウ以外にもアポトーシス、炎症反応、コレステロール移送、酸化ストレスなどAD病態を修飾する要因についても臨床上重要な知見が集まりつつある。アミロイド、タウ、および修飾因子はADのバイオマーカーとして確立されつつある。

1. 診断

1) 髄液

AD診断の有効なバイオマーカーとして髄液中のアミロイド、タウが報告されている。とくに髄液中のアミロイド β 42 (A β 42) タンパクの低下はAD診断の有効な根拠とされている⁵⁾。髄液中のリン酸化タウ (p-tau) 上昇についても同様にAD診断に有用であると報告されている。髄液中 A β 42, p-tau はレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) や前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) との鑑別にも有用であるとの認識が深まってきている。

現在、新たなプロテオーム解析から他の微量タンパクの解明が進行している。とくに、二次元電気泳動 (two-dimensional gel electrophoresis ; 2-DGE) 技術を利用して、AD診断、病期診断の指標となりうるタンパクについて多くのタンパクが報告されている。一部はアルブミン、免疫グロブリンなど、非特異的であるものの、なかにはAD病態に関与する注目されるタンパクについても知見が集積されつつある。AD症例髄液中では ApoE の減少やほかにも ApoJ, ApoA-I についても低下が認められている。さらにトランスサイレチン (transthyretin), レチノール結合タンパク (retinol-binding protein), α -1 antitrypsin, plasminogen などもAD診断に有用と報告されている。酸化ストレスの指標となる isoprostane についても検討が進んでいる⁹⁾。ほかにもアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme ; ACE) や β -site APP-cleaving enzyme (BACE-1) などの酵素もADのバイオマーカーとなる可能性が指摘されている。

2) 血清

血液-脳関門の存在のため、髄液と血清における A β 42 レベルには相関がないという報告がされている。一方で AD 症例血清において A β 42 レベルが上昇していると報告する論文もある。また血清中 A β 42 は加齢とともに上昇するとされており、血清中 A β 42 は現在のところ AD 診断ツールとはなり得ないようである。

一方髄液同様、血清におけるバイオマーカー検索のため、2-DGE を用いた研究も進行している⁹⁾。AD 症例血清において正常対照群と比較して有意な変化を示したタンパクとしては、A2M の上昇、complement factor H (CFH) の上昇が報告されている。とくに第 12 染色体上に位置する A2M は前述したように連鎖解析からも positive な結果が報告されており、興味深いタンパクのひとつである。血清における AD 診断に有用ないわばアイテムは少ないが、ethanolamine plasmalogen (PlsEtn) なども今後検討される話題である¹⁵⁾。

3) 脳画像

近年の AD 画像診断において、最も画期的な方策は Pittsburgh Compound B (PIB) を用いた PET による A β 定量である^{7,13)}。PIB-PET により軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) レベルから早期に A β を定量し、早期診断が可能となった。KIBRA 遺伝子については functional MRI において海馬の活動性との相関が認められている¹⁰⁾。ほかにも遺伝子型と MRI などを組み合わせて、ApoE や脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor; BDNF)、カテコール-O-メチル転移酵素 (catechol-O-methyl transferase; COMT)、一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthetase; NOS)、ACE などがいわば脳画像とゲノミクス医療という観点から注目されている¹¹⁾。これらタンパクの遺伝子は AD の候補遺伝子であり、positive な結果が得られており、さらなる探究が待たれる。

2. 治療

1) アルツハイマー病の pharmacogenetics

現在わが国で AD に対して保険適応の認められた薬剤はドネベジル (donepezil) ただ一剤である。ドネベジルの主な代謝酵素は cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) である。薬理遺伝の研究から CYP2D6 遺伝子型が薬剤代謝能に大きく影響していることが確認されている。CYP2D6 遺伝子型は人種差が大きく、ドネベジルとの関連についてのわが国におけるデータも少ない。これまでの海外での報告では過剰代謝型の AD 症例ではドネベジルの効果が乏しいと報告されている¹⁶⁾。筆者らの本邦 AD 症例における未発表データではドネベジル血中濃度は比較的個人差は少ないが、CYP 2D6 遺伝子型とドネベジル血中濃度との関連等も今後の課題である。また ApoE ϵ 4/ ϵ 4 遺伝子型の症例もドネベジル反応性が乏しいことが報告されている²⁾。

3 今後のアルツハイマー病治療の発展とゲノミクス

現在筆者の知る範囲では、アミロイドにアプローチする治療法としてアミロイドワクチン療法と、 γ -セクレターゼ阻害薬がわが国では治験段階にある。これらもいわばゲノムから“ゲノミクス”からの発展であり、今後非常に注目を集められる。アミロイドワクチン療法のアミロイド抗原投与 (能動免疫) は当初脳髄膜炎の併発のため死亡例も報告され、一時安全性が疑問視されていた。これまでのところアミロイド抗体投与 (受動免疫) が行われつつあり、アミロイド抗原投与 (能動免疫) についてはアミロイド抗原を改善させる方法などで、また治験が進行している。今後もアミロイドワクチン療法の安全性の確認と効果発現が確認され、臨床場面での使用が可能となる日も近いと思われる。一方 γ -セクレターゼを調節することで、アミロイド沈着をコントロールできると考えられており、 γ -セクレターゼ阻害薬の治験の結果も非常に興味深い。