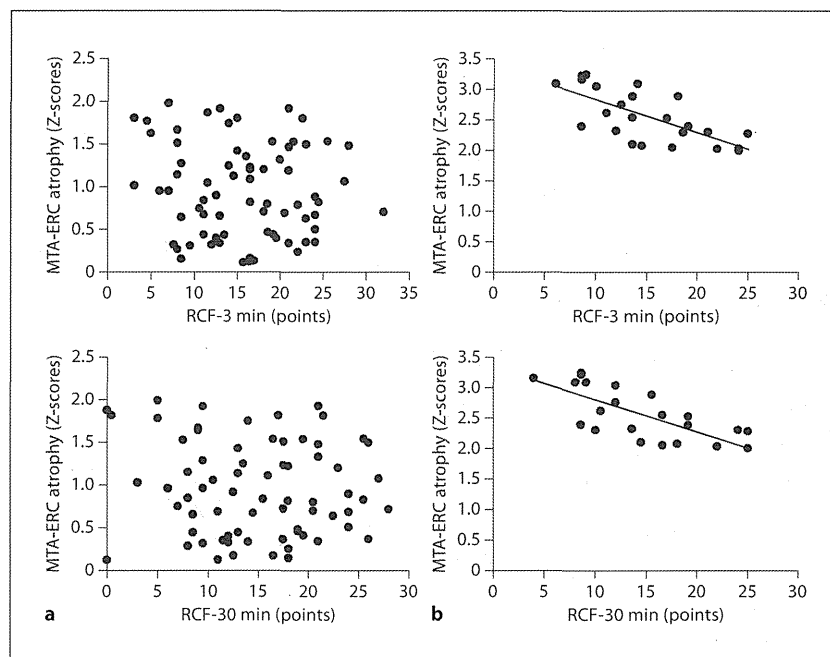


Fig. 3. Relationship between the Z-score of MTA-ERC and Rey complex figure retention test in mild to moderate atrophy and severe atrophy groups. The upper panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and RCF-3 min and the lower panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and RCF-30 min. Correlations of the mild and moderate and severe atrophy groups are shown in panels **a** and **b**, respectively. MTA-ERC atrophy was correlated significantly with RCF-3 min ($r = -0.70$, $p < 0.001$) and RCF-30 min ($r = -0.74$, $p < 0.001$) in the severe atrophy group.



dence that these brain regions are substantially affected by disease in the early stages of AD [34, 35], in accord with the finding that memory impairment is the earliest symptom of disease in most AD patients. The ERC is part of a critical pathway in the neural system underlying memory. Zola-Morgan et al. [36] reported that this area receives afferents from widespread association and limbic areas, projects to the dentate gyrus of the hippocampal formation, receives afferents from the hippocampus, and sends afferents back to association neocortex. An epidemiological study reported that ERC atrophy was greater than hippocampal atrophy in patients suffering from MCI [35]. However, the two measures were found not to differ in AD, suggesting that the ERC atrophies before the hippocampus in incipient AD [37]. An autopsy study of early AD patients reported neurofibrillary tangles in the ERC before evidence of hippocampal involvement [35]. Thus, volumetric MRI analysis of the MTA included ERC may be a sensitive predictor to identify AD conversion and decline of neuropsychological performances in MCI elderly adults.

In the current study, 25% of elderly adults with MCI exhibited severe atrophy in the MTA-ERC. The VSRAD analysis revealed that Z-scores indicating probable AD and amnesic MCI patients averaged 1.94 ± 1.24 (ranging from 0 to 4.69) [22]. Subjects exhibiting MTA-ERC

atrophy as well as probable AD were included in the present MCI study. Numerous imaging studies have reported a correlation between increasing age and decreasing brain volume [38–42]. This decline in brain volume may be due to a non-linear acceleration in rates of atrophy after 70 years of age [43]. In the current study, 72 subjects (75%) were 70 years and over. Thus, the brain volume of our sample may have been affected by advancing age. In fact, we found significant relationships between age and MTA-ERC atrophy in MCI elderly adults. Similar findings were revealed in the relationship between MTA-ERC atrophy and educational level. Educational level was also a potential confounding factor of the prevalence and risk of dementia [44–46]. Educational level is thought to construct cognitive reserve, which modifies the relationship between brain atrophy and cognitive decline [47].

In the cognitive tests, WMS-R, LM I, DSC, and SCWT-IL showed significant correlations with MTA-ERC atrophy in univariate regression analysis. However, a multivariate regression model that included age and educational level revealed that MTA-ERC atrophy, i.e. high Z-score of VSRAD, was related only to SCWT-IL score in all subjects. Functional neuroimaging studies during executive tasks suggest that dorsolateral prefrontal cortex is responsible for maintenance of task demands and preparatory deployment of attention, and anterior cingulate

cortex is responsible for monitoring performance in order to detect cognitive and behavioral conditions with potential negative outcomes, and triggering dorsolateral prefrontal cortex to increase attention or change behavior [48–52]. A volumetric MRI study showed that there was an association between left hemisphere dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex atrophy and poorer attentional control accuracy. In the right hemisphere, atrophy of the temporal-parietal junction and ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortices were associated with slower response times during attentional control on accurate trials [53]. This evidence from neuroimaging studies suggests that an executive deficit was caused by brain disorders in widespread regions that included prefrontal cortex, parietal lobe, and cingulate cortex. Neuropathological studies have shown that axonal pathology is strongly associated with cognitive impairment [54], and MCI patients may have increased white matter diffusivity in frontal and temporal regions [55]. The disruption of neural networks between the anterior and posterior cerebral areas, known as disconnection syndrome, during the initial stage of AD and MCI causes executive dysfunction, including changes in inhibition control [56–58]. Atrophy of the MTA is correlated with the degree of dementia and also with the extent of temporoparietal hypometabolism; both results are assumed to reflect changes in cerebral connectivity, especially between the MTA and the neocortex [59–61]. AD patients, as well as older adults with MCI, have shown selective disruption of default network intrinsic connectivity, most prominently in connectivity between the precuneus/posterior cingulate and medial temporal lobe regions [58, 61–64]. In diffusion tensor imaging study, the cingulum fibers, which connect the posterior cingulate gyrus and the hippocampus, may be compromised in the early stage of AD [65]. In recent years, Grambaite et al. [66] reported that frontal and temporal white matter diffusivity changes in the posterior cingulate region as well as the anterior cingulate region in MCI patients who had attention and executive dysfunctions. Reciprocal connections between the dorsolateral frontal cortex and anterior cingulate cortex [67–70] are part of a frontolimbic network [71, 72]. In the present study, MCI subjects showed a relationship between Z-score of the VSRAD and cognitive tests, especially tests of executive function. This relationship may be affected by not only MTA-ERC atrophy but also dis-connectivity among MTA, temporoparietal, anterior cingulate, and prefrontal regions.

In a sub-analysis dividing subjects into two groups, the mild to moderate atrophy group showed significant

relationships between MTA-ERC atrophy and DSC and SCWT-IL. The multivariate analysis on the mild to moderate atrophy group did not sustain the statement that DSC and SCWT-IL performances may be a reliable indicator of MTA-ERC atrophy in MCI patients. Increasing age is related closely with decreasing brain volume [38–42]. In fact, age remains the only significant variable indicating that its relative weight is too high and deletes the association between Z-scores and DSC and SCWT-IL observed in univariate models. In contrast, MTA-ERC atrophy was related closely to RCF-3 min and RCF-30 min in the severe atrophy group. In the multivariate regression model, MTA-ERC was associated independently with visual memory adjusted for age, educational level, and other cognitive functions. For the right temporal lobe there is some evidence that damage specifically in temporo-mesial structures may be the cause of impairments in non-verbal memory functions. Patients with hippocampal damage showed preoperatively [73] and postoperatively [74] impaired visual memory performance, whereas patients without hippocampal damage exhibited no deficiencies in visual memory. In line with previous operative studies, our results from MCI elderly adults with severe atrophy suggest a special involvement of MTA in visual memory performance. However, the VSRAD system was developed to measure the total atrophy in the bilateral parahippocampal gyrus and ERC. Thus, the association between visual memory and right hippocampal volume reduction should be investigated in the future.

It should be noted that this study may have been limited by a restricted sample. In addition, we did not include an analysis of genetic factors. Because genetic and physical factors such as apolipoprotein E genotype [75] and head size [76] may impact on neurodegenerative disorders and brain volume, analyzing genetic factors may extend the current results. Fitness level may have also acted as a confounding factor. Many studies have reported that physical activity can reduce the likelihood of the development of cognitive decline over time [77, 78]. Higher levels of fitness related to increased physical activity have been associated with enhanced neuronal survival in response to brain insult [79, 80], increased vascularization [81], and elevation of growth factors in areas important for memory [82]. More detailed analysis adjusting for these confounding variables will be required to further elucidate the relationship between MTA-ERC atrophy and memory function.

Overall, the present findings revealed that MTA-ERC atrophy was associated with age, educational level, and executive function, whereas no significant relationship

was found between MTA-ERC atrophy and memory tests in elderly subjects with MCI. This included the adults who had mild to moderate atrophy in MTA-ERC. In contrast, there was a significant relationship between MTA-ERC atrophy and visual memory test scores in elderly adults with severe MTA-ERC atrophy. These results suggest that executive function tests such as SCWT-IL may be useful as a screening tool to identify mild to moderate MTA-ERC atrophy. A decline of visual memory function suggested severe MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI. Future research needs to determine the relationships between cognitive functions and brain atrophy except MTA-ERC in elderly adults with MCI.

Take Home Message

- (1) MTA-ERC atrophy was significantly related to age, educational level, and executive function in elderly subjects with MCI.

- (2) The subjects with severe MTA-ERC atrophy showed significant relationships between MTA-ERC atrophy and a decline in visual memory score.
- (3) Executive function tests such as SCWT-IL may be useful as a screening tool to identify mild to moderate MTA-ERC atrophy and decline in the RCF test suggests severe MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI.

Acknowledgments

This study was supported in part by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (programs minimizing long-term care B-3 to T.S.). We would like to thank the Obu City Office for the help provided with participant recruitment, and speech therapists at the Ukai Rehabilitation Hospital for their assistance with data collection. We are also very thankful to the technical staff in the Department of Radiology, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology for MRI data acquisition.

References

- 1 Apostolova LG, Lu P, Rogers S, et al: 3D mapping of language networks in clinical and pre-clinical Alzheimer's disease. *Brain Lang* 2008;104:33–41.
- 2 Galton CJ, Patterson K, Graham K, et al: Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology* 2001;57:216–225.
- 3 Grossman M, McMillan C, Moore P, et al: What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain* 2004;127:628–649.
- 4 Van der Flier WM, Middelkoop HA, Weverling-Rijnsburger AW, et al: Neuropsychological correlates of MRI measures in the continuum of cognitive decline at old age. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:82–88.
- 5 Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, et al: Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:920–934.
- 6 Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al: Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397–1403.
- 7 Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al: Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000;55:484–489.
- 8 Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD, et al: Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005;65:1227–1231.
- 9 Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al: MRI measures of entorhinal cortex vs. hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002;58:1188–1196.
- 10 Cardenas VA, Chao LL, Studholme C, et al: Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. *Neurobiol Aging* 2011;32:572–580.
- 11 Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, et al: MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2229–2235.
- 12 Blackwell AD, Sahakian BJ, Vesey R, Semple JM, Robbins TW, Hodges JR: Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:42–48.
- 13 Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC: Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;59:1034–1041.
- 14 Taler V, Phillips NA: Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:501–556.
- 15 Belleville S, Chertkow H, Gauthier S: Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2007;21:458–469.
- 16 Chang YL, Jacobson MW, Fennema-Notestine C, et al: Level of executive function influences verbal memory in amnesic mild cognitive impairment and predicts prefrontal and posterior cingulate thickness. *Cereb Cortex* 2010;20:1305–1313.
- 17 Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT: Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:4491–4500.
- 18 Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, et al: Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;47:430–439.
- 19 Matsuda H: Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2007;48:1289–1300.
- 20 Matsuda H: The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007;27:570–577.
- 21 Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005;382:269–274.
- 22 Li X, Shimizu S, Jibiki I, Watanabe K, Kubota T: Correlations between Z-scores of VSRAD and regional cerebral blood flow of SPECT in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:284–292.

- 23 Nagata T, Shinagawa S, Ochiai Y, et al: Association between executive dysfunction and hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010;1-8.
- 24 Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
- 25 Ashburner J, Friston K: Multimodal image coregistration and partitioning - a unified framework. *Neuroimage* 1997;6:209-217.
- 26 Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821.
- 27 Wechsler D, Stone C: Wechsler Memory Scale Manual. New York, Psychological Corporation, 1973.
- 28 Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio, Psychological Corporation, 1997.
- 29 Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-662.
- 30 Osterrieth P, Rey A: Le test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychol* 1944;30:205-221.
- 31 Corwin J, Bylsma FW: Translations of excerpts from Andre Rey's psychological examination of traumatic encephalopathy and P.A. Osterrieth's the complex figure copy test. *Clin Neuropsychol* 1993;7:3-21.
- 32 Lezak MD: *Neuropsychological Assessment*, ed 4. New York, Oxford University Press, 2004.
- 33 Squire LR, Zola SM: Amnesia, memory and brain systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1663-1673.
- 34 Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL: Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984;225:1168-1170.
- 35 Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- 36 Zola-Morgan S, Squire LR, Ramus SJ: Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus* 1994;4:483-495.
- 37 Pannanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, et al: Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004;25:303-310.
- 38 Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, et al: Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2845-2849.
- 39 Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, et al: Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning five decades of life. *Am J Neuroradiol* 1995;16:241-251.
- 40 Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, et al: Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 1998;51:1555-1562.
- 41 Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:21-36.
- 42 Mu Q, Xie J, Wen Z, Weng Y, Shuyun Z: A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *Am J Neuroradiol* 1999;20:207-211.
- 43 Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC: A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2003;60:989-994.
- 44 Karp A, Kareholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L: Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 2004;159:175-183.
- 45 Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al: Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education: the Rotterdam Study. *BMJ* 1995;310:970-973.
- 46 Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 1995;45:1707-1712.
- 47 Reed BR, Mungas D, Farias ST, et al: Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain* 2010;133:2196-2209.
- 48 Cohen JD, Botvinick M, Carter CS: Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nat Neurosci* 2000;3:421-423.
- 49 Hazeltine E, Poldrack R, Gabrieli JD: Neural activation during response competition. *J Cognit Neurosci* 2000;12(suppl 2):118-129.
- 50 Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 1998;280:747-749.
- 51 Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, et al: Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1944-1948.
- 52 Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS: Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004;303:1023-1026.
- 53 Luks TL, Oliveira M, Possin KL, et al: Atrophy in two attention networks is associated with performance on a flanker task in neurodegenerative disease. *Neuropsychologia* 2010;48:165-170.
- 54 Baner C, Jellinger K, Lassmann H, Fischer P, Leblhuber F: Correlations between mental state and quantitative neuropathology in the Vienna Longitudinal Study on dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:137-146.
- 55 Wang L, Goldstein FC, Veledar E, et al: Alterations in cortical thickness and white matter integrity in mild cognitive impairment measured by whole-brain cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol* 2009;30:893-899.
- 56 Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, Walter DO, Rosenberg-Thompson S, Lachenbruch PA: Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain* 1992;115:1543-1561.
- 57 Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F: Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev* 2003;13:79-92.
- 58 Sorg C, Riedel V, Muhlau M, et al: Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18760-18765.
- 59 Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, et al: Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005;25:7709-7717.
- 60 Meguro K, LeMestric C, Landeau B, Desgranges B, Eustache F, Baron JC: Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:315-321.
- 61 Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V: Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4637-4642.
- 62 Bai F, Zhang Z, Yu H, et al: Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neurosci Lett* 2008;438:111-115.
- 63 Persson J, Lind J, Larsson A, et al: Altered deactivation in individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008;46:1679-1687.
- 64 Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P: Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005;26:231-239.
- 65 Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, et al: Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:13-19.
- 66 Grambaite R, Selnes P, Reinvang I, et al: Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white matter tracts. *J Alzheimers Dis* 2011;27:453-462.

- 67 Barbas H, Pandya DN: Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1989; 286:353–375.
- 68 Preuss TM, Goldman-Rakic PS: Connections of the ventral granular frontal cortex of macaques with perisylvian premotor and somatosensory areas: anatomical evidence for somatic representation in primate frontal association cortex. *J Comp Neurol* 1989;282: 293–316.
- 69 Barbas H: Architecture and cortical connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Adv Neurol* 1992;57:91–115.
- 70 Petrides M, Pandya DN: Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 1999;11:1011–1036.
- 71 Arikuni T, Sako H, Murata A: Ipsilateral connections of the anterior cingulate cortex with the frontal and medial temporal cortices in the macaque monkey. *Neurosci Res* 1994;21:19–39.
- 72 Barbas H: Complementary roles of prefrontal cortical regions in cognition, memory, and emotion in primates. *Adv Neurol* 2000; 84:87–110.
- 73 Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE: Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:665–669.
- 74 Milner A: Visually-guided maze learning in man: effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia* 1965;3:317–338.
- 75 Lu PH, Thompson PM, Leow A, et al: Apolipoprotein E genotype is associated with temporal and hippocampal atrophy rates in healthy elderly adults: a tensor-based morphometry study. *J Alzheimers Dis* 2011;23: 433–442.
- 76 Wolf H, Kruggel F, Hensel A, Wahlund LO, Arendt T, Gertz HJ: The relationship between head size and intracranial volume in elderly subjects. *Brain Res* 2003;973:74–80.
- 77 Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al: Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73–81.
- 78 Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K: A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001; 161:1703–1708.
- 79 Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempfski O: Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. *Stroke* 1994;25: 1862–1869.
- 80 Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I: Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci* 2001;21: 5678–5684.
- 81 Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT: Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5568–5572.
- 82 Cotman CW, Berchtold NC: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25:295–301.

■ 中核症状に対する治療戦略のトレンド ― ⑤

NMDA 受容体アゴニスト(メマンチン) を投与するタイミング

遠藤 英俊

国立長寿医療研究センター内科総合診療部 部長

Key Points

- ⊕ メマンチンは、グルタミン酸受容体サブタイプの1つである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗を作用機序とするアルツハイマー型認知症 (AD) の治療薬である。
- ⊕ AD ではグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA 受容体の過剰な活性化が原因の1つと考えられている。
- ⊕ メマンチンは、中等度および高度の AD において、認知機能障害の進行抑制をもたらすことが国内外の臨床試験より確認されている。
- ⊕ メマンチンは、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とは作用機序が異なることから、同剤との併用により、より進行遅延に対して効果が増す可能性も示唆されている。
- ⊕ メマンチンは、攻撃的行動、易興奮や食行動異常などの behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) に対して、有意に効果を示すことが示されている。これらの症状を有する患者に対して投与を推奨する。
- ⊕ メマンチン投与群で、非投与群に比較して脳萎縮の進行が抑制されたとの報告がある。これは認知症の進行そのものに対してメマンチンが何らかの効果を有することが期待される。

はじめに

アルツハイマー型認知症 (AD) 治療薬は現在 4 種類存在し、薬剤を適切に選択する時代となった。重症度や behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)、患者背景にあわせて、適切に選択する必要がある。アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬は認知機能障害の進行遅延のほか、日常生活動作に関わる介護時間の短縮、介護の見守り時間の短縮、入所時期の遅延などの効果

が報告されている。同様な効果は N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬にも認められている。AD に対する良質な長期介護があれば、治療効果も向上する。その結果として、認知症の人や家族への quality of life の向上が重要な意義がある。現在の治療薬では病気が完治しないが、病状を修飾することができ、病気の進行を遅延させることができる。これらの薬剤を病期、症状にあわせて選択することができるようになった。すなわち薬の差別化、選択が重要な課題となっている。

AD治療における選択肢

ADの4種類の薬が使用可能となり、診断の重要性とともに、ステージの診断やBPSDの存在の有無を判断して、薬剤を適切に選択する必要がある。2010年には認知症疾患治療ガイドラインも発表されており、これに従って診断、治療を行うことが望ましい。治療にあたり知識と経験が必要とされる。薬剤の種類としてはAChE阻害薬が3種類とNMDA受容体拮抗薬が1種類である(認知症疾患治療ガイドライン：グレードA)。

1 投与する時期

AD治療薬にはそれぞれ適応の時期がある

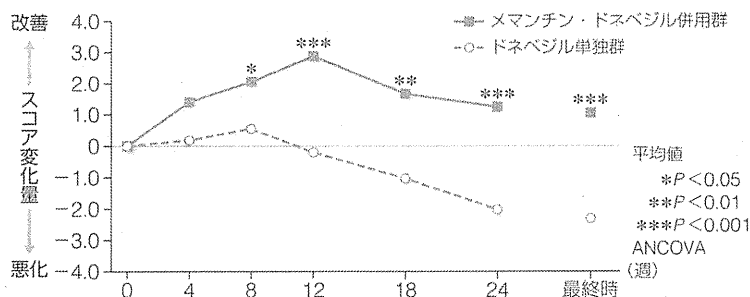
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
|---------|--------|--------|----|
| ドネベジル | ←————→ | | |
| ガラントミン | ←————→ | | |
| リバステグミン | ←————→ | | |
| メマンチン | | ←————→ | |

図1 認知症治療薬と投与時期

(図1). 承認された重症度に応じて薬剤を選択する必要があり、評価をして無効であれば、他の薬剤に変更したり、併用を検討する。図1に示したように、メマンチン(メマリー®)は中等度と高度のADの適応がある。しかし、本剤が神経保護作用をもつこと、病的な脳萎縮の進行を遅延させること(disease modifying effect)が報告されていることから、より早期に使用開始することが望ましいといえる。

2 治療薬の作用機序と併用の効果

メマンチンはAChE阻害薬とまったく違った作用機序で認知機能障害の進行を抑制することが確かめられている。ADには、グルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA受容体チャネルの過剰な活性化が原因の1つと考えられている。ADの病態時は、シナプス間隙のグルタミン酸濃度の持続的な上昇によってNMDA受容体が活性化され、細胞内へのCa²⁺イオンの流入、シナプティックノイズ



| | 0 | 4 | 8 | 12 | 18 | 24 | 最終時 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| メマンチン・ドネベジル併用群(N) | 198 | 197 | 190 | 185 | 181 | 171 | 198 |
| ドネベジル単独群(N) | 197 | 194 | 180 | 169 | 164 | 153 | 196 |

図2 メマンチン・ドネベジル併用によるSIBスコア変化量の推移

対象：50歳以上の中等度から高度のAD患者403人
 ・NINCDS-ADRDAのAD診断基準を満たす
 ・MMSEスコア5～14点
 ・ドネベジルの治療期間6ヵ月以上

方法：ドネベジル(5～10mg)を継続し、24週間メマンチンまたはプラセボを1日2回朝・昼食後に服用
 メマンチンは5mg/日より開始。1週ごとに5mg増量し、維持量は20mg/日

(文献1)より引用、一部改変

の発生などによって認知機能障害が引き起こされていると考えられている。メマンチンは、NMDA受容体拮抗作用により、神経細胞内の過剰なCa²⁺イオンの流入抑制による神経細

胞保護効果と、シナプティックノイズの抑制による記憶・学習機能障害抑制作用を有するとされている。さらにメマンチンはAChE阻害薬と併用するとより認知機能の進行を遅延

| | 軽度AD | 中等度AD | 高度AD |
|---------|----------------------|--|----------------|
| メマンチン | | 維持用量20mg/日(中等度および高度) | |
| ドネベジル | 維持用量5mg/日(軽度および中等度) | | 維持用量10mg/日(高度) |
| ガラントミン | 維持用量16mg/日(軽度および中等度) | 維持用量24mg/日(軽度および中等度) *症状に応じて24mgまでは増量可 | |
| リバスチグミン | 維持用量18mg/日(軽度および中等度) | | |

図3 日本におけるAD治療薬の治療アルゴリズム

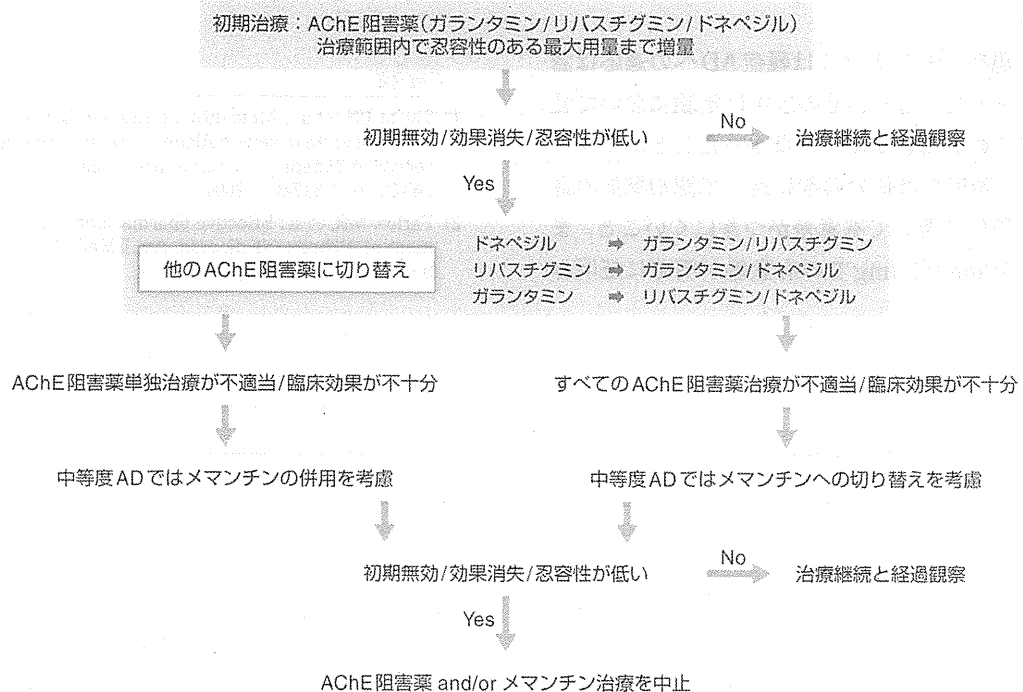


図4 軽度～中等度ADに対する治療アルゴリズム

AD：アルツハイマー型認知症

(文献2)より引用、一部改変)

させることが知られている(図2)¹⁾。効果は単独の場合より遅延し、4ヵ月後に効果のピークがあり、その後比較的長期に持続する可能性がある。

ADの一般的な治療のアルゴリズムを図3に示した。当然認知症の進行度からいえば、AChE阻害薬から開始されるが、なかには中等度で攻撃性や興奮、食行動異常などのBPSDがあるケースにはメマンチンの投与が検討されるべきである。さらにADに対する薬剤の切り替えを検討する場合には、図4²⁾に示すアルゴリズムを参考にするとよい。

最後に薬剤の中止時期については、嚥下障害などで食事が摂れなくなった時、介護施設に入所した場合、病状が悪化した時などである。また重度化し、薬剤の効果が期待できないと判断された場合である。

軽症ADの適応

現在メマンチンには軽症ADへの適応は認められていない。その理由は治験において軽度での有用性が示されなかったことにつきるが、軽度では他の薬剤に比して認知機能の進行遅延に関して有意差がつきにくいこと、また10mgと20mgでの有意差が明確に証明さ

れなかったこと、さらには可能性としてメマンチンによる昼間の傾眠傾向のあるケースが混じっていた可能性があることが考えられる。これらは推測ではあるが、筆者は前述したように神経細胞保護作用が示されていることから、理論的には早期の使用が望ましい。

おわりに

ADを早期に発見し、早期治療した場合に本剤のさらなる有用性に期待している。さらに長期使用時の効果についても一定のエビデンスが存在する。その有用性は確かであろう。しかし、日本での効果の検証は今後一定の時間を経て判断する必要がある。ただし、新薬に対する認知症の人や家族の期待は大きいですが、効果に対する過剰な期待は問題である。

引用文献

- 1) Tariot PN, et al : Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : a randomized controlled trial. JAMA, 291 : 317-324, 2004.
- 2) Farlow MR, et al : Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. Am J Med, 120 : 388-397, 2007.

認知症薬物治療の考え方

—開始時期, 併用, 増減を中心に—

国立長寿医療研究センター内科総合診療部部长

遠藤英俊

summary

アルツハイマー型認知症の治療薬は現在4種類となり, 時期や認知症の行動・心理症状(BPSD)に合わせて選択する必要がある。記憶障害の改善のみならずBPSDへの有効性も示されている。使い分けのためには適切な診断のみならず, 生活機能や家族の介護負担, 介護サービスの利用も加えて判断することが重要である。

key words

アルツハイマー型認知症, ドネペジル, ガランタミン, リバスタチグミン, メマンチン

はじめに

アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease; AD)治療薬は現在4種類存在し, 薬剤を適切に選択する時代となった。重症度や認知症の行動・心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD), 患者背景に合わせて, 適切に選択する必要がある。

ドネペジルやガランタミン, リバスタチグミンなどのコリンエステラーゼ阻害薬(cholinesterase inhibitor; ChEI)は, 過剰な期待をしてはならないが, 認知機能障害の進行遅延のほか, ADLに関わる介護時間の短縮, 介護の見守り時間の短縮, 入所時期の延期などの効果が報告されている。同様の効果はN-メチル-D-アスパラギン酸(n-methyl-d-aspartic acid; NMDA)受容体拮抗薬にも認められている。ADに対する適切な長期介護があれば, 治療効果も向上する。その結果とし

て, 認知症の患者や家族のQOL向上において重要な意義がある。

現在の治療薬ではADは完治しないが, 病状を調節し, 進行を遅延させることができる。これらの薬剤を病期, 症状に合わせて選択すること, すなわち, 薬の差別化, 選択が重要な課題となっている。

AD治療における選択肢

ADでは4種類の薬が使用可能となった。鑑別診断とともにステージ診断が重要となり, 薬剤を適切に選択する必要がある(表1)。2010年には『認知症疾患治療ガイドライン2010』も発表され, これに従って診断, 治療を行うことが望ましい。薬剤の種類としてはChEIが3種類, NMDA受容体拮抗薬が1種類で, 治療に当たっては知識と経験が必要とされる。

日本では, ドネペジルはADの軽度, 中等度, 高度で投与することが承認されている。

表1 ADの新しい治療薬

| 一般名 (製品名) | ドネペジル (アリセプト®) | リバスチグミン (イクセロン®, リバスタッチ®) | ガランタミン (レミニール®) | メマンチン (メマリー®) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| 作用機序 | ChE阻害 | ChEおよびブチリルコリン エステラーゼ阻害 | ChE阻害およびニコ チン性ACh受容体 へのAPL作用 | NMDA受容体 チャンネル阻害 |
| ADの適応症 | 軽度から高度 | 軽度および中等度 | 軽度および中等度 | 中等度および 高度 |
| 剤型 | 錠, 細粒, 口腔 内崩壊錠, 内用 ゼリー | パッチ剤 | 錠, 口腔内崩壊錠, 内用液 | 錠 |
| 投与回数 | 1回/日 | 1回/日 | 2回/日 | 1回/日 |

AD: アルツハイマー型認知症, ChE: コリンエステラーゼ, NMDA: N-メチル-D-アスパラギン酸, ACh: アセチルコリン, APL: allosteric potentiating ligand.

これをいわゆる「フルステージ診療」と呼ぶが、実際は予防から終末期医療を含めてフルステージ診療と呼ぶほうが適切であろう。このことは、主治医が1人の患者を長期にわたり終末期まで連続してフォローする意味から、シームレスケアとも呼ばれている(グレードA)。

治療薬投与の開始時期

AD治療薬にはそれぞれ投与適応時期がある(図1)。重症度に応じて承認された薬剤を選択する必要があり、評価をして無効であれば、ほかの薬剤への変更、併用を検討する。また、薬剤の投与は、認知症と診断されてからか、認知症の早期、あるいは軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)レベルから開始するのかわについては未だ十分なエビデンスはない。薬剤の基礎的データから見れば、なるべく早期に治療を開始することが望ましいと言える。

治療薬の作用機序と併用の効果

ADになると、脳内の神経伝達物質であるアセチルコリン(acetylcholine; ACh)が減

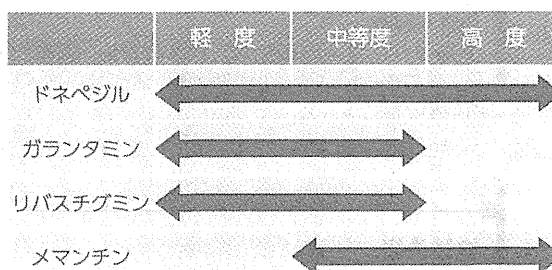
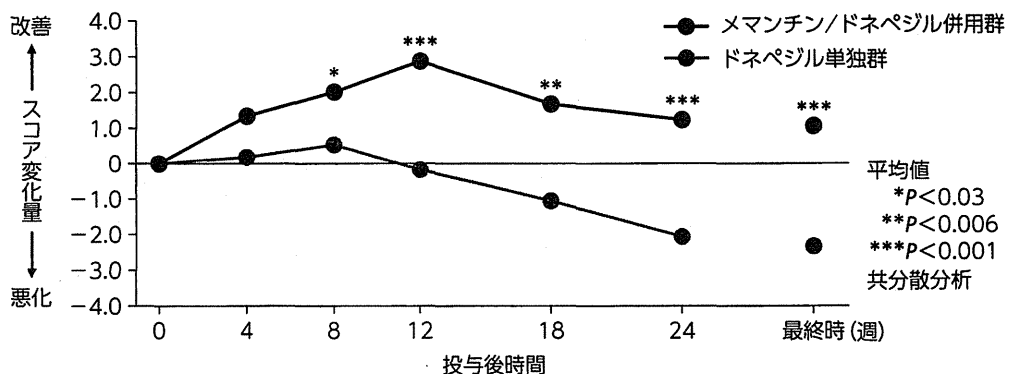


図1 AD治療薬と投与適応時期

少し、記憶障害などの認知機能障害が現れる。コリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)は、脳内のAChを分解するコリンエステラーゼを選択的に阻害することで脳内のAChを増加させる効果作用がある。

一方、メマンチンはChEIとまったく違った作用機序で認知機能障害の進行を抑制することが確かめられている。ADにはグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA受容体チャンネルの過剰な活性化が原因の1つと考えられている。ADの病態時はシナプス間隙のグルタミン酸濃度の持続的な上昇によってNMDA受容体が活性化され、細胞内へのCaイオンの流入、シナプティックノイズの発



| | | | | | | | |
|--------------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| メマンチン/ ドネペジル併用群 | (n) 198 | 197 | 190 | 185 | 181 | 171 | 198 |
| ドネペジル単独群 (n) | 197 | 194 | 180 | 169 | 164 | 153 | 196 |

対象：50歳以上の中等度から高度のAD患者404例

- ・NINCDS-ADARAのADの診断基準を満たす
- ・MMSEスコア5点以上14点以下
- ・ドネペジルの治療を6カ月以上受けている。

方法：ドネペジル (5~10mg) の治療を継続し、二重盲検下でメマンチンまたはプラセボを1日2回24週間、朝食後・昼食後に経口投与、メマンチンは5mg/日より開始し、1週間に5mgずつ増量している。20mg/日を維持用量とした。

図2 メマンチン/ドネペジル併用によるSIBスコア変化量の推移

NINCDS-ADARA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

MMSE : mini-mental state examination

SIB : severe impairment battery

(文献¹⁾より)

生などによって認知機能障害が引き起こされると考えられている。

メマンチンは、NMDA受容体拮抗作用により神経細胞内への過剰なCaイオンの流入抑制による神経細胞保護効果と、シナプティックノイズの抑制による記憶・学習機能障害抑制作用を有するとされている。さらに、メマンチンはChEIと併用すると、より認知機能障害の進行を遅延させることが知られている(図2)¹⁾。効果は単独の場合より高く、4カ月後に効果のピークがあり、その後比較的長期に持続する可能性がある。

認知症の行動・心理症状(BPSD)の治療薬

BPSDに対しては保険適用がなされていない

い薬剤が多いが、使用は認められるようになった。以前は抗精神病薬が用いられたが、最近ではリスペリドンやオランザピン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬が用いられるようになってきた。米国では、この種類の薬剤は脳卒中の発生率が高いとしてADには禁忌となっている一方、日本では有用性があるため、使用されている。これらの薬剤では副作用の発生頻度が比較的高いため、副作用を軽減するためにも少量から投与することに注意を要する。

BPSDの典型的な治療薬としては、抑肝散がよく用いられており、特にレビー小体型認知症のBPSDには有効性が高いとされている。副作用としては低カリウム血症に注意する。また、メマンチンは興奮や攻撃性などのBPSD

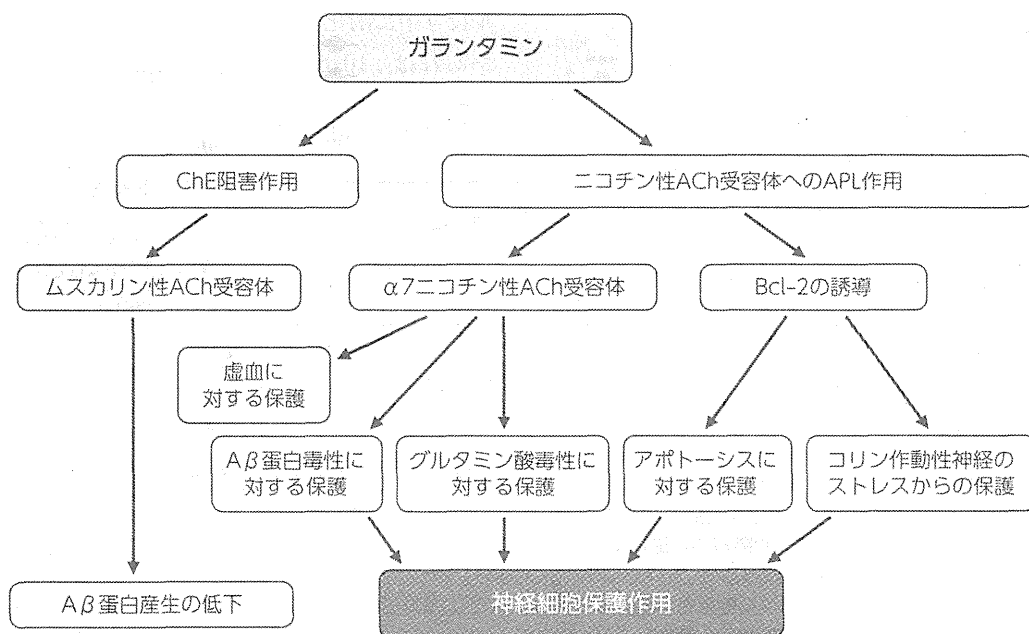


図3 ガラントミンの dual action による神経細胞保護のメカニズム

ChE：コリンエステラーゼ，ACh：アセチルコリン，APL：allosteric potentiating ligand，Aβ：アミロイドベータ，Bcl-2：B-cell lymphoma 2. (文献²⁾より)

に有効であることが知られており，副作用としては頻度は低いが傾眠傾向が報告されている。BPSDをコントロールすることは医師にとって重要であり，家族や患者本人の苦痛を軽減する意味においても重要である。

ガラントミン

ガラントミン(レミニール[®])は，軽度および中等度のADにおける認知症症状の進行抑制に適応が認められた新しい薬剤である。用量は8mg/日の少量から開始し，4週間経過観察後に順次16mg/日，24mg/日へ増量する。

本薬はChE阻害作用だけでなく，APL(allosteric potentiating ligand)作用や神経細胞保護などの他の薬剤にはない神経代謝改善作用があるため，中・長期に使用した場合に他の薬剤より高い効果が得られる。これは，

dual actionと呼ばれ，APL作用を加えることでガラントミンの長期使用時の有用性の高さが示されている。その根拠として，ガラントミンは他のChEIより長期にわたって効果を示すことや，神経細胞保護作用やアミロイド蓄積の毒性を緩和する作用が報告されている(図3)^{2)~5)}。主な有害事象は嘔気などの消化器症状である。

ガラントミンの投与に当たっては低用量から導入し，患者の状態を観察しながらゆっくと増量することで忍容性を高め，治療を継続する。

リバステグミン

リバステグミン(リバスタッチ[®])は，ChEIとして長期に投与した場合の有効性が報告されている(図4)。図に示すように，手段の日

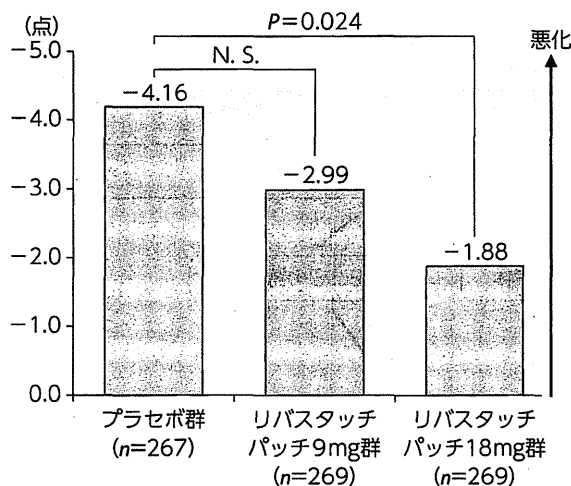


図4 IADLの改善—日常生活動作の評価 (DAD)

(国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験)
 DADの変化量 (日常生活動作評価, 24週時)
 ベースラインを共変量とする共分散分析 (平均値)
 IADL : instrumental activity of daily living
 DAD : disability assessment for dementia

常生活動作 (instrumental activity of daily living ; IADL) (DAD (disability assessment for dementia) 尺度による) の改善効果も見られるため、認知症の早期または軽症に使用するとよい。パッチ剤は、1日1回貼付の簡便な投与方法で効果が現れるという有用性も持つ。食事の有無および食事時間に配慮する必要がなく、他の併用薬剤の服薬時間による投与タイミングの制約もない。介護者などが視覚的に容易に貼付状況 (貼付の有無、投与量など) を確認できるため、アドヒアランスの向上が期待できる。

薬剤の増減について

ドネペジルは軽度・中等度であれば5mg/日の投与を行うが、高度であれば10mg/日へと増量する。メマンチンを併用する場合には中等度から併用し、その後高度になればドネペジルを10mg/日に増量する。ドネペジ

ル投与中に消化器症状や易興奮などの副作用があれば、10mgを5mgへ、5mgであれば3mgへ減量する。

ガラントミンは朝夕2回服用する。16mg/日で経過を見て、重症化するようであれば24mg/日への増量を考慮する。リバスタグミンは接触性皮膚炎などの副作用が見られることがあるが、18mg/日まで増量し、メマンチンとの併用を検討する。

これらの薬剤の一般的な治療のアルゴリズムを図5に示す。さらに薬剤の切り替えを検討する場合には図6⁶⁾のアルゴリズムを参考にするとよい。

薬剤の中止時期については、嚥下障害などで食事がとれなくなった場合、介護施設に入所した場合、経口摂取ができないなど病状が悪化した場合などである。また、重度化し薬剤の効果が期待できないと判断された場合である。

おわりに

ADを早期に発見し、早期治療した場合に、本稿で挙げた新しい治療薬のさらなる有用性に期待している。長期使用時の効果についても一定のエビデンスが存在するため、その有用性は確かであろう。しかし、日本での効果の検証は今後一定の時間を経て判断する必要がある。新薬に対する認知症の患者や家族の期待は大きいですが、効果に対する過剰な期待は禁物である。

◎文献

- 1) Tariot PN, et al : JAMA 291 : 317, 2004.
- 2) Geerts H : Brain Res Bull 64 : 519, 2005.
- 3) Raskind MA, et al : Arch Neurol 61 : 252, 2004.
- 4) Raskind MA, et al : Neurology 54 : 2261, 2000.
- 5) Feldman HH, et al : Int J Geriatr Psychiatry 24 : 479, 2009.
- 6) Farlow MR, et al : Am J Med 120 : 388, 2007.

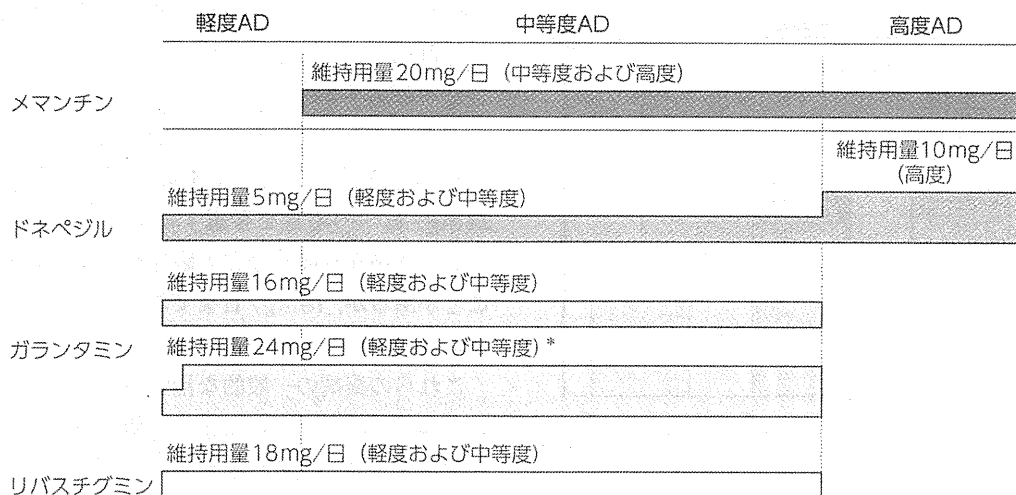


図5 日本におけるAD治療薬の治療アルゴリズム

AD：アルツハイマー型認知症

*症状に応じて24mgまでは増量可

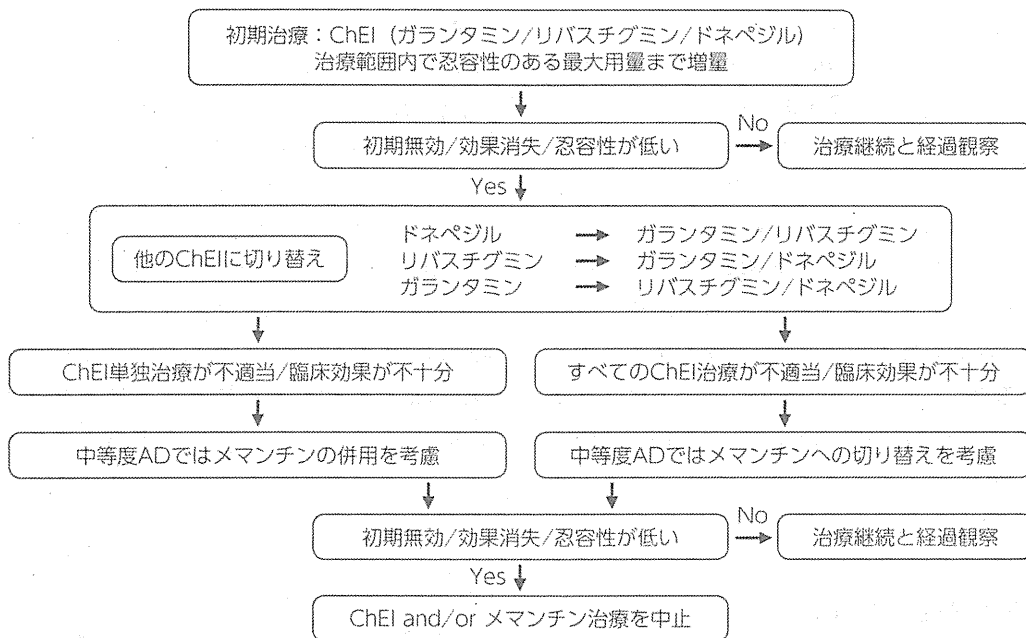


図6 軽度～中等度ADに対する治療アルゴリズム

ChEI：コリンエステラーゼ阻害薬

AD：アルツハイマー型認知症

(文献⁹⁾より)

認知症の薬物療法の実際とその効果

遠藤英俊

キーワード●アルツハイマー病, 治療薬, コリンエステラーゼ阻害薬, NMDA 受容体拮抗薬

■ はじめに

認知症診療は、今やすべての医家にとって避けては通れない状況になっている。現在アルツハイマー病治療薬は4種類存在し、重症度やBPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia)、患者背景に合わせて、薬剤を適切に選択する時代となった。ドネペジル塩酸塩 (以下ドネペジル、アリセプト[®]) やガラントミン臭化水素酸塩 (以下ガラントミン、レミニール[®])、リバスチグミン (リバスタッチ[®]、イクセロン[®])、メマンチン塩酸塩 (以下メマンチン、メマリー[®]) は認知機能障害の進行遅延のほか、ADLにかかわる介護時間の短縮、介護の見守り時間の短縮、入所時期の遅延による医療費・介護費用の削減などの効果が報告されている。さらに、認知症に対する良質なケアや脳リハビリテーションが加われば治療効果も向上し、その結果として、認知症の人や家族へのQOLの向上において重要な意義がある。そのためにも認知症診療においては家族の指導、支援が重要となる。

現在の治療薬では病気は完治しないが、病状を修飾することができ、病気の進行を遅延させることができる。すなわちこれらの薬剤の利点と欠点を知り、病期、症状に合わせて選択することが重要である。

■ アルツハイマー病治療における選択肢

アルツハイマー病の4種類の薬が使用可能となり、診断の重要性と共に、ステージ診断やBPSDの評価が重要であり、薬剤を適切に選択する必要性がある (表1)。2010年には『認知症疾患治療ガイドライン2010』も発表されており¹⁾、これに従って診断、治療を行うことが望ましい。すなわち治療に当たり、知識と経験が必要とされる。

薬剤の種類としては、コリンエステラーゼ阻害薬が3種類とNMDA受容体拮抗薬が1種類ある。日本においてはまず、ドネペジルを軽度、中等度、高度で投与することが承認された。これをいわゆる「フルステージ診療」と呼ぶが、実際は予防から終末期医療までを含めてフルステージ診療と呼ぶほうが適切であろう。これはかかりつけ医が1人の患者を長く終末期まで連続してフォローする意味で、シームレスケアとも呼ばれている (推奨グレードA)。

臨床家にとってドネペジルは長く使用経験があり、安心して用いることができる薬剤である。しかしながら実際には、認知症は早期発見し、早期治療を開始することでより効果が高まることが知られており、さらに薬剤療法にとどまらず、なじみの環境を整えることや、良いケアの提供、さらには効果的な回想療法などの脳

The effects of drugs for Alzheimer's disease

Hidetoshi Endo : Department of General Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology

国立長寿医療研究センター内科総合診療部部长

表1 アルツハイマー病の治療薬

| 一般名 (製品名) | ドネペジル (アリセプト [®]) | ガランタミン (レミニール [®]) | リバスチグミン (イクセロン [®] , リバスタッチ [®]) | メマンチン (メマリー [®]) |
|--------------|--------------------------------|--|---|-------------------------------|
| 作用機序 | アセチルコリン エステラーゼ阻害 | アセチルコリン エステラーゼ阻害 および ニコチン性アセチルコリン 受容体への APL 作用 | アセチルコリン エステラーゼ および ブチリルコリン エステラーゼ阻害 | NMDA 受容体 チャネル阻害 |
| 剤型 | 錠, 細粒, 口腔内 崩壊錠, 内服ゼリー | 錠, 口腔内崩壊錠, 内用液 | パッチ剤 | 錠 |
| 投与回数 | 1日1回 | 1日2回 | 1日1回 | 1日1回 |

(各薬剤の添付文書より作成)

リハビリテーションを併用することで効果が高まることは言うまでもない。

ドネペジルは国内においてすでに30種類を超える後発品が出てきているが、品質の悪い製剤もあるため慎重に選択すべきである。たとえ後発品であっても、院外薬局サイドが決めるのではなく、医師が自ら後発品の種類を選定すべきである。

III 治療戦略について

アルツハイマー病治療薬にはそれぞれ適応の時期がある(図1)。承認された重症度に応じて薬剤を選択する必要がある。副作用や作用を適切に評価して、無効であれば他の薬剤に変更したり、併用を検討する。また、薬剤は認知症になってから始めるか、認知症の早期に治療を開始するのか、さらにMCIレベルから開始するのかについてはまだ十分なエビデンスはない。しかしながら薬剤の基礎的データからみれば、なるべく早期に治療を開始することが望ましいといえる。

IV 治療薬の実際

アルツハイマー病になると、脳内の神経伝達物質のアセチルコリンが減少し、記憶障害などの認知機能障害が現れる。コリンエステラーゼ阻害薬は、脳内のアセチルコリンを分解するコ

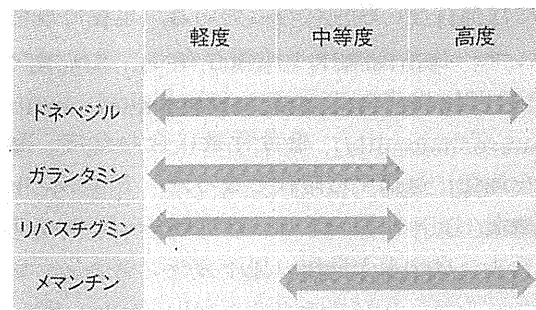


図1 認知症治療薬と適応時期

リンエステラーゼを選択的に阻害することで脳内のアセチルコリンを増加させる効果作用がある。その点でドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンはガイドラインでは推奨グレードAとされている。

1. ガランタミン

ガランタミンは軽度および中等度のアルツハイマー病における認知症症状の進行抑制に適応が認められた新しい薬剤である。1日8mgの少量から開始し、4週間の経過観察後に順次16mg、24mgへと増量する。朝夕2回に分けて服用する。

本剤はコリンエステラーゼ阻害作用だけでなく、APL(allosteric potentiating ligand)作用や神経細胞保護など他の薬剤にはない神経代謝改善作用があるため、中長期に使用した場合に他の薬剤より高い効果が得られる^{2,3)}。Dual action

と呼ばれ、APL作用を加えることでガラタミンの長期使用時の有用性の高さの根拠となる仮説である。つまりガラタミンは、他のコリンエステラーゼ阻害薬よりも長期に効果を示すことが報告されている。さらにアミロイドの蓄積に対する毒性を緩和する作用も報告されている。

主な有害事象は嘔気等の消化器症状である。ガラタミンの投与に当たっては、低用量から導入し、患者の状態を観察しながらゆっくりと増量することで忍容性を高め、治療を継続することが可能である。

2. リバスタグミン

リバスタグミンはコリンエステラーゼ阻害薬として、長期に投与した場合の有効性の報告もあり、またDAD (disability assessment for dementia) 尺度によるIADLスコアの改善効果もみられる(図2)ため、認知症の早期または軽症に使用するとよい可能性がある。

またパッチ剤の有用性として、1日1回貼付の簡便な投与方法で効果を示す。さらに食事の有無および食事時間に配慮する必要がなく、他の併用薬剤の服薬時間によって投与タイミングを制約する必要がない。介護者等が視覚的に容易に貼付状況(貼付の有無、投与量等)を確認

できるため、薬剤アドヒアランスの向上が期待できる。

3. メマンチン

メマンチンはコリンエステラーゼ阻害薬と全く違った作用機序で認知機能障害の進行を抑制することが確かめられている。アルツハイマー病にはグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA受容体チャネルの過剰な活性化が原因の1つと考えられている。アルツハイマー病

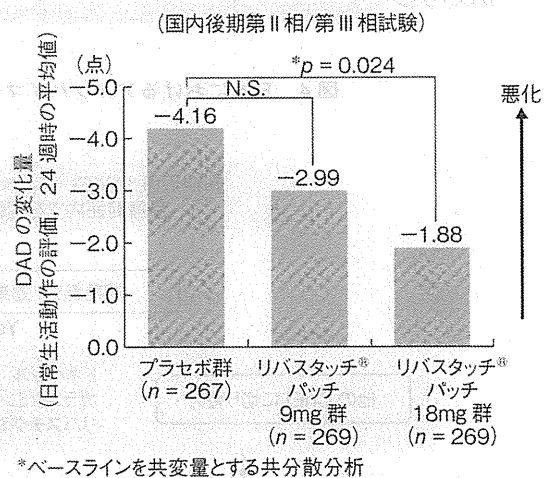


図2 IADLの改善

(小野薬品工業：承認時申請資料より引用)

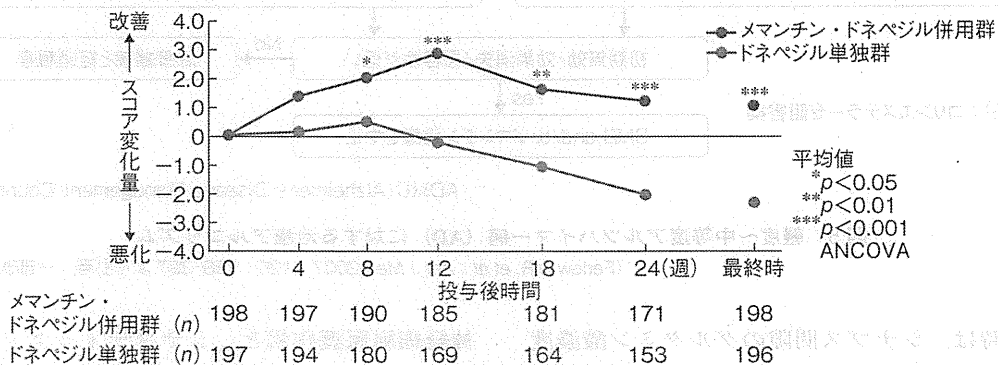


図3 メマンチン・ドネペジル併用によるSIB (severe impairment battery) スコア変化量の推移

(Tariot PN, et al: JAMA 2004: 291: 317-324より引用)

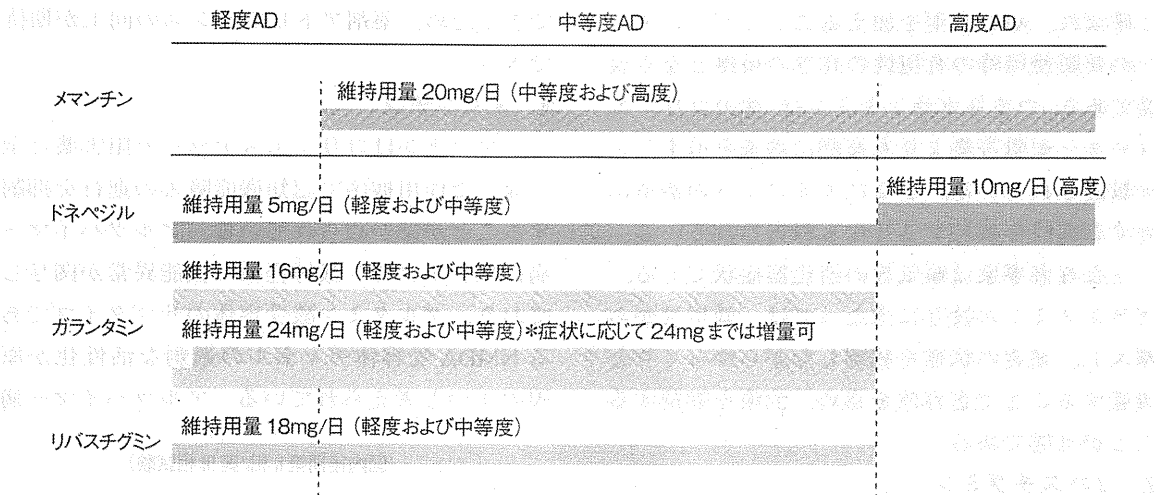
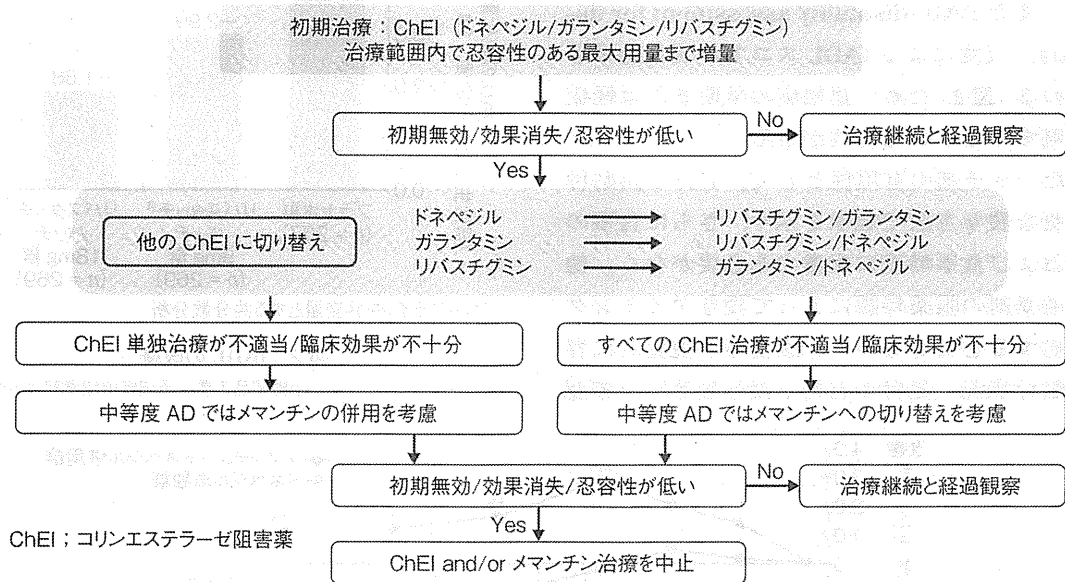


図4 日本におけるアルツハイマー病 (AD) 治療薬の治療アルゴリズム



ADMC (Alzheimer's Disease Management Council)

図5 軽度~中等度アルツハイマー病 (AD) に対する治療アルゴリズム

(Farlow MR, et al: Am J Med 2007; 120: 388-397 より引用, 一部改変)

の病態時は、シナプス間隙のグルタミン酸濃度の持続的な上昇によって NMDA 受容が活性化され、細胞内への Ca イオンの流入、シナプティックノイズの発生などによって認知機能障害が引き起こされると考えられている。メマンチンは、NMDA 受容体拮抗作用により、神経細胞内への過剰な Ca イオンの流入抑制による

神経細胞保護作用と、シナプティックノイズの抑制による記憶・学習機能障害抑制作用を有するとされている。

さらにメマンチンは、コリンエステラーゼ阻害薬と併用すると、より認知機能障害の進行を遅延させることが知られている (図3)。効果は単独の場合より遅延し、3 か月後に効果のピー

クがあり、その後比較的長期に持続する可能性がある。またメマンチンを長期投与した場合には、対照群に比べ脳萎縮の程度が抑制されたとの報告もある。

4. 薬剤の投与変更のポイント

ドネペジルは軽度、中等度のアルツハイマー病であれば5mgの投与を行うが、高度であれば10mgに増量する。メマンチンを併用する場合は、中等度になったら併用し、その後高度になったらドネペジルを10mgに増量する。また、ドネペジル投与中に消化器症状や易興奮などの副作用があれば、10mgを5mgへ、5mgであれば3mgへ減量する。

ガランタミンは朝夕2回の服用が特徴であるが、16mgで経過をみて、重症化するようであれば24mgへの増量を考慮する。リバスチグミンは接触性皮膚炎などの副作用がみられることがあるが、18mgまで増量し、メマンチンとの併用を検討する。一般的な治療のアルゴリズムを図4に示した。

さらに薬剤の切り替えを検討する場合には以下のアルゴリズムを参考にするとよい(図5)。すなわち、初期にはまずコリンエステラーゼ阻害薬から1剤を選択し、2~3か月ごとに効果を観察し、6か月程度みても効果が得られない場合には他の薬剤に変更する。その際には薬剤の特徴と共に、メマンチンの併用も選択肢として考慮する。興奮や攻撃性などのBPSDがある場合にはメマンチンを初期から投与することも考慮する。

薬剤の中止時期については、嚥下障害などで食事が摂れなくなったとき、介護施設に入所したとき、病状が悪化したときなど、また重度化して薬剤の効果が期待できないと判断された場合である。

Ⅳ BPSDの治療とケア

BPSDに関しては保険適用がとれていない薬

剤が多い。以前は抗精神病薬が用いられてきたが、最近ではリスペリドンやオランザピン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬が用いられるようになってきた。しかし米国ではこの種類の薬剤は脳卒中の発生率が高いとして、アルツハイマー病には禁忌となっている。日本では保険適用外であるが、有用性があるため、慎重に適応を判断したうえで使用されている。これらの薬剤では副作用の頻度が比較的高いため、副作用を軽減するためにも少量から投与することがポイントである。

また、漢方薬の抑肝散がよく用いられており、特にレビー小体型認知症のBPSDには有効性が高いとされている。副作用としては低カリウム血症に注意する。

メマンチンは興奮や攻撃性などのBPSDに有効であることが知られており、頻度は低いが傾眠傾向が報告されている。

BPSDをコントロールすることは、医師にとって、家族や本人の苦痛をとる意味においても重要である。

■ おわりに

アルツハイマー病を早期に発見し、早期に治療するに当たり、これら4剤のさらなる有用性に期待している。長期使用時の効果についても一定のエビデンスが存在しており、その有用性は確かであろう⁴⁾。しかし日本での効果の検証は、今後一定の時間を経て判断する必要がある。

新薬に対する認知症患者や家族の期待は大きいですが、効果に対する過剰な期待は問題である。

..... 文 献

- 1) 日本神経学会監修：認知症疾患治療ガイドライン2010。医学書院、東京、2010。
- 2) Raskind MA, et al : *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 252-256.
- 3) Raskind MA, et al : *Neurology* 2000 ; 54 : 2261-2268.
- 4) Feldman HH, et al : *Int J Geriatr Psychiatry* 2009 ; 24 : 479-488.