



特集 ■ アセチルコリンと神経疾患 — 100年目の現在地

アルツハイマー病の治療

品川 俊一郎^{1)*} 繁田 雅弘²⁾

BRAIN and NERVE 66(5) : 507-516, 2014

アルツハイマー病ではアセチルコリン系機能が低下するという研究から、治療薬としてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が開発され、現在わが国ではドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンが用いられている。これらの薬剤は認知機能や全般機能、日常生活動作の低下を抑制する効果がある。作用機序に差はあるが、有効性はメタアナリシスから同程度とされる。レヴィ小体型認知症やダウン症候群などに対する治験も開始され、適応の可能性が広がっている。

アルツハイマー病、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン

はじめに

人口の高齢化に伴い認知症高齢者の増加は世界的な問題となり、わが国でも65歳以上の認知症高齢者は400万人以上いると推計されている¹⁾。中でも約半数を占めるといわれるアルツハイマー病への対応が急がれている。現時点では根本的な予防・治療法は開発されていないが、症状改善薬としてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (acetylcholinesterase inhibitor : AChEI) が1990年代から登場し、広く臨床場面で用いられている。

本稿では、アルツハイマー病の病態とアセチルコリン (acetylcholinesterase : ACh) との関連、これまでのAChEI開発の歴史、現在わが国で保険適用があるAChEIの特徴と臨床効果の比較、現在開発中の薬剤、AChEIの他疾患への適応の可能性について最新の知見と筆者らの見解を交えて概説する。

I. アルツハイマー病の病態とコリン仮説

アルツハイマー病は主として初老期以降に発症し、緩徐進行性の経過をたどる変性疾患であり、認知症の原因疾患の約半数を占める。一般的にはアルツハイマー病は記憶障害で始まり、視空間機能障害、遂行機能障害、失語、失行といった記憶障害以外の認知機能障害が出現する。また、認知機能障害に伴い、抑うつ、不安、妄想、興奮、睡眠リズム障害などのBPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia : 認知症の行動心理学的症候) と呼ばれる症状がしばしば出現する。患者の脳にみられる変化は、蛋白質の蓄積による異常構造物の出現 (老人斑、神経原線維変化) と神経細胞脱落であり、これらが症状発現に関与すると考えられている。

1970年代の神経伝達物質の研究で、3つの独立したグループがほぼ同時にアルツハイマー病患者の脳皮質においてAChの合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼの活性が同年齢の正常対照群に比して低下していることを発見した²⁻⁴⁾。さらにPerryら⁵⁾はこの

1) 東京慈恵会医科大学精神医学講座 (〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8)

2) 首都大学東京健康福祉学部

*[連絡先] shinagawa@jikei.ac.jp

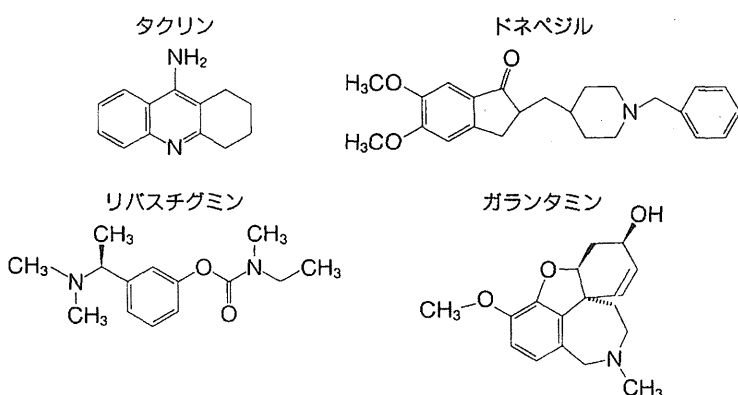


Fig.1 アルツハイマー病に用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬

アルツハイマー病患者の大脳皮質のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性と認知機能検査の点数が相関することを報告し、また Whitehouse ら⁶⁾ はアルツハイマー病患者において大脳皮質や海馬へ投射する ACh 神経系の起始核である前脳基底部マイネルト核にある神経細胞が変性・脱落していることを報告した。これらの結果から、前脳基底部のコリン作動性神経細胞に変性・脱落が生じ、脳内の ACh 活性が低下することがアルツハイマー病の主要な神経薬理学的な病態であり、認知機能の低下に ACh 系の関与があると考えられるようになった。

II. アルツハイマー病に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬開発の歴史

上記のような経緯によりアルツハイマー病のコリン仮説が提唱され、ACh 系の賦活と補充がアルツハイマー病の治療法として期待されるようになった⁷⁾。1980 年代には、前駆体としての ACh 補充、ACh 再取り込み促進、ムスカリン性受容体アゴニスト、ニコチン性受容体アゴニスト、ACh 分解酵素の阻害といった機序に基づいて、さまざまな薬剤の開発が試みられた。

この中で最も開発が成功したのが ACh 分解酵素の阻害、すなわち ACh 分解酵素の活性を抑制することで脳内のシナプス間隙での ACh 濃度を高め、これによって ACh 神経系の伝達を促進し、記憶障害などの認知機能を改善することを目的とする作用機序の薬剤である。

当初はフィゾスチグミン (physostigmine) が少数のアルツハイマー病患者で検討されたが、一定の結果は得られず、また血中半減期が短いことや末梢性の副作用が強いことなどもあり、普及はしなかった。1993 年に最初に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) によって承認された AChEI はタクリン

(tacrine) であったが、ACh に対する選択性が低く、肝毒性などの副作用も認められ、体内動態上での大きな欠点を有していた。

続いて、わが国の杉本らによって開発されたドネペジル (donepezil) が 1996 年に米国 FDA で承認され、わが国においても最初のアルツハイマー病に対する薬剤として 1999 年に最初に保険適用となった。一方でリバスチグミン (rivastigmine) はフィゾスチグミンを改良することによって開発された薬剤であり、ACh エステラーゼだけでなくブチリルコリン (butyrylcholine: BuCh) エステラーゼをも阻害する作用を有するところが他の AChEI とは異なる点である。米国では 1998 年に承認され、わが国でも 2011 年に保険適用となった。

またガランタミン (galantamine) は 1952 年にマツユキソウの球茎からロシアで初めて単離されたアルカロイドである。1960 年代に化学合成法が確立され、ロシアを中心として神経炎、神経痛、筋ジストロフィー、重症筋無力症などの治療薬として使用されていた。可逆的かつ競合的な ACh エステラーゼ阻害の作用に加え、ニコチン性 ACh 受容体に対する増強作用 (後述) を併せ持つことが明らかとなり、アルツハイマー病を適応症とした開発が行われ、2001 年に米国 FDA で承認され、わが国でも 2011 年に保険適用となった。Fig. 1 に上述の AChEI の構造式を示す。

III. 各アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の特徴と臨床効果

現在わが国で使用されている各 AChEI の特徴および各薬剤の臨床効果の報告を紹介する (Table 1)。

1. ドネペジル

コリンエステラーゼには ACh を分解する ACh エス

Table 1 わが国で用いられているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の比較

| | ドネペジル | ガラントアミン | リバスタグミン |
|----------|----------------------|--|--------------------------------|
| 分類 | ピペリジン系 | フェナントレン アルカロイド系 | カルバメート系 |
| 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、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阻害、ブチルコリンエステラーゼ阻害 |
| 可逆性 | 可逆性 | 可逆性 | 偽非可逆性 |
| 代謝 | 肝代謝 (CYP2D6, CA4) | 肝代謝 (VYP2D6, 3A4) | 腎排泄 |
| 半減期 | 70~80 時間 | 7 時間 | 3~4 時間 |
| わが国での商品名 | アリセプト | レミニール | リバスタッチ、イクセロン |
| わが国での適応* | 軽度~高度 | 軽度・中等度 | 軽度・中等度 |
| わが国での用量* | 5~10 mg/日 | 8~24 mg/日 | 4.5~18 mg/日 |
| わが国での剤形* | 錠剤, OD 錠, 細粒, ゼリー | 錠剤, OD 錠, 液剤 | 貼付 |

* 2013 年 12 月現在

テラーゼと BuCh を分解する BuCh エステラーゼとがあるが、前者は主として中枢神経系に、一方後者は末梢神経系に分布している。本剤は BuCh エステラーゼ阻害作用に比べて ACh エステラーゼ阻害の作用が強く、中枢神経系への移行性が高いのが特徴である。そのため末梢組織における抗コリン作用による消化器系の副作用が比較的少ない。また、血中半減期が 70~80 時間と長いこと 1 日 1 回の投与が可能である。有効性と忍容性とのバランス、副作用の少なさなどの点から世界中で最も多く使われている AChEI である。

一般にドネペジルをはじめとする AChEI の臨床効果は、ランダム化対照試験 (randomized controlled trials: RCT) において、認知機能および全般機能の改善あるいはこれらの機能低下の遅延として認められる。これらのほか、日常生活動作 (activities of daily living: ADL) の維持、施設入所時期の遅延などの効果も報告されている。

ドネペジルの有効性に関しては数多くの報告がなされているが、エビデンスレベルの高い大規模な治験のメタアナリシスであるコクラン・レビューにおいてもその有効性が示されている⁹⁾。それによると、認知機能に関しては、① 5 mg/日のドネペジルが 24 週の時点でプラセボに比して ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) の点数を有意に改善させる、② 10 mg/日のドネペジルが 24 週の時点でプラセボに比して ADAS-Cog の点数を有意に改善させる、③ 10 mg/日のドネペジルが 52 週の時点でプラセボに比して MMSE (mini-mental state examination) を有意に改善する、ことが明らかにされている。同レビューにおいては、全般機能においても 5 mg/日または 10 mg/日

の用量でプラセボに比して 24 週時点で有意に改善していたことや、ADL と精神症状も有意に改善したことも示されている。

2. ガラントアミン

ACh エステラーゼ阻害作用とともに、ニコチン性受容体にも働き、その構造変化を誘導して受容体機能を調整する作用がある⁹⁾。これは APL (allosterically potentiating ligand) 作用と呼ばれ、ガラントアミンに特徴的なものである。アルツハイマー病の初期には ACh 系の活性低下は軽度か、むしろアップレギュレーションのため上昇しているとされるが¹⁰⁾、その中でもニコチン性 ACh 受容体は減少していることが多いため、純粋な AChEI よりも病初期における効果が高いことが期待されている。さらにニコチン性 ACh 受容体の活性化は、ACh 系以外の神経伝達物質の異常をも調整し、神経保護作用を有する利点も併せ持つため、その面での効果も想定されている。また、ニコチン性 ACh 受容体とは異なる部位を活性化するため、受容体の感受性低下による薬剤耐性という問題も生じにくい。これが他の AChEI と比べて効果継続期間がやや長い理由とされている。

ガラントアミンの臨床効果については、10 の治験 (6,805 名) をまとめたコクラン・レビューが報告されている¹¹⁾。それによれば、① 認知機能面ではすべての用量で ADAS-cog の点数が改善したが、3 カ月時点よりも 6 カ月時点での改善が大きかった、② 全般機能においては 16 mg 以上の用量で改善が認められた、③ ADL や精神症状の点数においても改善が認められた、とされている。

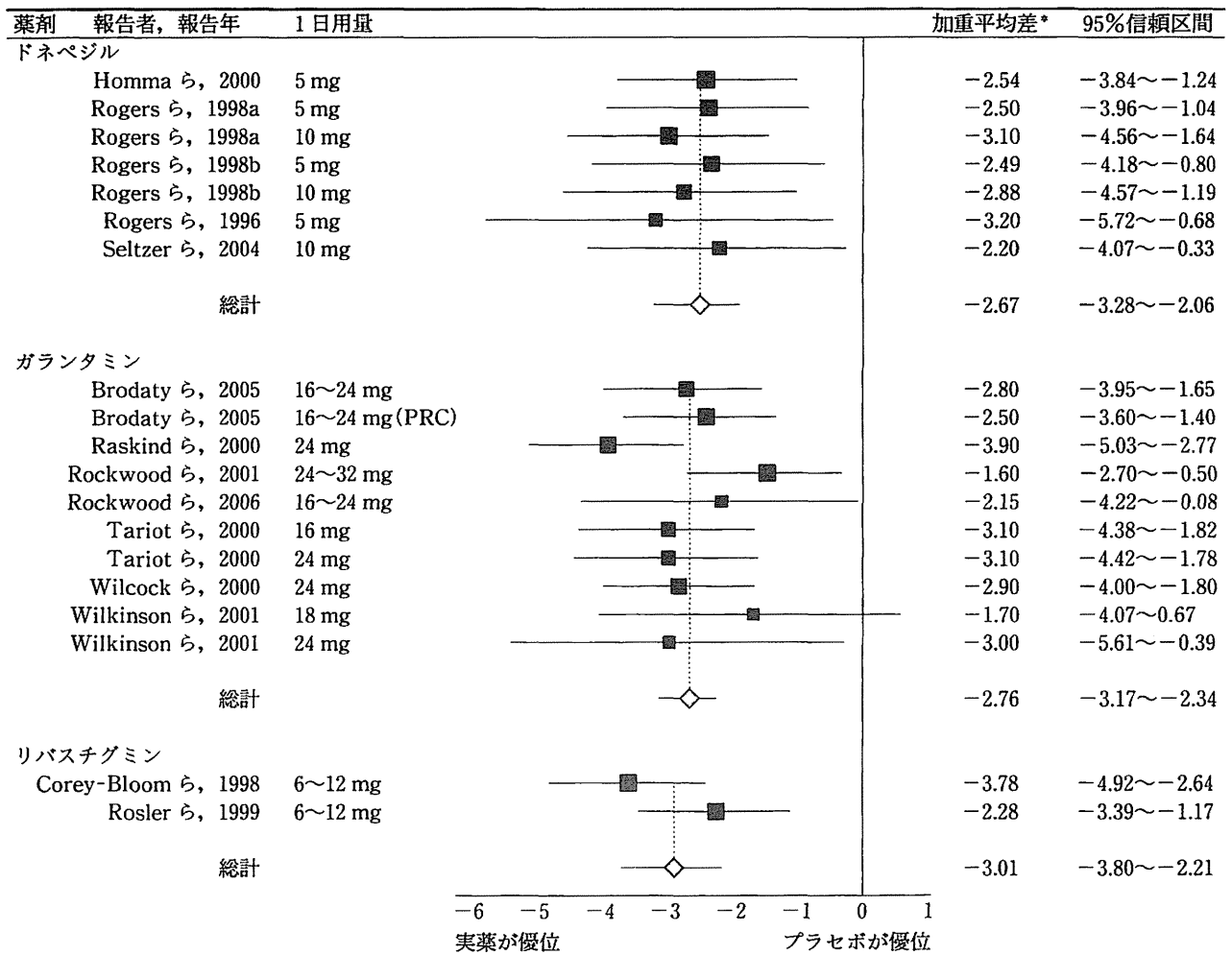


Fig. 2 各アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とプラセボとの効果比較

* : ADAS-cog 点数のベースラインから最終評価時までの変化の加重平均差。a : 投与期間 12 週, b : 投与期間 24 週
 Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, et al: Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Interv Aging 3: 211, 2008
 より改変して転載

3. リバスチグミン

リバスチグミンはコリンエステラーゼと結合した後の解離が極めて緩徐であり、偽非可逆性の作用を持つとされる。ドネペジルやガラントミンが ACh エステラーゼを特異的に阻害するのに対して、本剤は ACh エステラーゼと BuCh エステラーゼ両者の阻害作用を有するため、“dual cholinesterase inhibitor” と呼ばれる¹²⁾。アルツハイマー病では進行とともに神経細胞の脱落によって ACh エステラーゼ活性が低下し、一方でグリア細胞の増生のために BuCh エステラーゼ活性が上昇する。そのため、ACh は BuCh エステラーゼによって分解されるようになるため、リバスチグミンによって BuCh エステラーゼ活性が阻害されることにより、ACh

活性レベルが上昇することが期待されている。

しかしながら同時に末梢での BuCh エステラーゼに対する作用を持つため、嘔気や嘔吐、下痢などの消化器系の副作用が強く発現してしまい、もともとは経口剤として開発されていたが開発が中断していたという経緯がある。これらの副作用を軽減する目的で貼付剤が開発され、わが国では 2011 年に保険適用になった。

リバスチグミンの臨床効果については、9 件の治験 (4,775 名) をまとめたコクラン・レビューが報告されている¹³⁾。それによると、高用量 (6~12 mg/日: 内服薬) のリバスチグミンは 26 週時点でプラセボに比して、認知機能面では ADAS-cog の点数で有意に改善が認められ、ADL も有意な改善が認められた、とされて

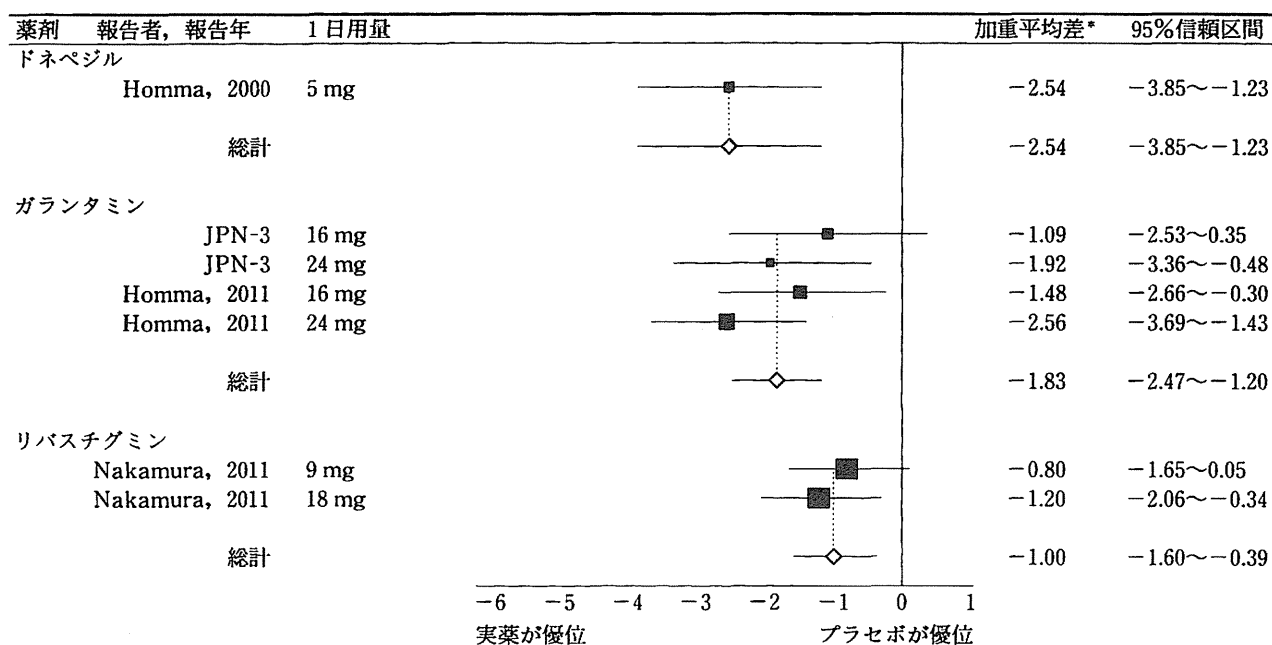


Fig. 3 わが国における各アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とプラセボとの効果比較

*: ADAS-cog 点数のベースラインから最終評価時までの変化の加重平均差

繁田雅弘, 角 徳文, 品川俊一郎: ドネペジル, ガラントミン, リバスチグミンのアルツハイマー型認知症に対する有効性の比較検討: 国内第3相試験を統合した有効性の間接比較. Geriatr Med 51: 309-315, 2013 より転載

いる。低容量では認知機能のみで改善が認められ、貼付剤の場合は、内服に比べて副作用が少なかったとまとめられている。

IV. 各アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の臨床効果に差はあるのか

では、上述の3種類のAChEIの臨床効果には差があるのだろうか。前述のような各薬剤の治験は3剤を直接比較(head-to-head comparison)したわけではなく、薬剤間の効果の差は必ずしも明らかではない。このように直接比較が困難な場合や、そのような試験が行われていない場合、各薬剤のRCTの結果を統合して間接的に薬剤を比較する方法(indirect comparison)がある。2008年にはHansenら¹⁴⁾により、そのような方法を用いた、26研究33論文のメタアナリシスが発表された¹⁴⁾。同論文における各AChEIとプラセボとの認知機能(ADAS-cog)の効果比較をFig. 2に示す。治療期間や投与量による若干の相違はあるものの、各薬剤とも治療後に有意にプラセボに比してADAS-cogの改善が認められたことがわかる。

同論文によるADLの検討では、研究ごとに評価尺度による差はあるものの、大多数の研究で有意な改善が認

められ、3種類のAChEIの間では効果に差は認められなかったとされている。また精神症状の比較では、ドネペジルがガラントミンより改善が大きかったとされている。さらに全般機能の比較では、ドネペジルとリバスチグミンがガラントミンに対して有意に改善率がよかったとまとめている。

また、2012年に改訂されたコクラン・レビューにおいては“The three cholinesterase inhibitors are efficacious for mild to moderate Alzheimer’s disease. (中略) Despite the slight variations in the mode of action of the three cholinesterase inhibitors there is no evidence of any differences between them with respect to efficacy. There appears to be less adverse effects associated with donepezil compared with rivastigmine.”(コリンエステラーゼ阻害薬の3剤は軽度から中等度のアルツハイマー病に有効である。(中略) 3剤の作用機序に軽微な差はあるが、有効性に関して差があるというエビデンスはない。ドネペジルはリバスチグミンに比べ、副作用は少ないと考えられる)と結論づけられている¹⁵⁾。

わが国での位置づけについても、日本神経学会監修の「認知症疾患治療ガイドライン 2010」¹⁶⁾では、AChEI 3剤ともグレードAの有効性として位置づけられてい

る。しかし前述の Hansen ら¹⁴⁾ のメタアナリシスは 2008 年に発表されたため、日本人を対象としたガラントミンやリバスチグミンの治験の結果は含まれなかった。そのため、筆者ら¹⁷⁾ はわが国における各薬剤の国内第Ⅲ相試験の結果を統合し、日本人アルツハイマー病患者を対象としたアルツハイマー病治療における 3 剤の有効性を間接的に比較した。その結果、認知機能についてドネペジルはガラントミンやリバスチグミンと比べて有効性が高く、リバスチグミンはガラントミンに対して低かったという結果であった (Fig. 3)。この解析は対象論文は少ないが、人種間で臨床効果が異なる可能性が否定できないことを示唆している。

以上を踏まえると、臨床場面においては個々の患者の状態を踏まえ、その患者に適合する剤形や副作用の有無に基づいて AChEI を使用すればよいと考えられる。もちろん個人レベルにおいては、患者 1 人 1 人の遺伝的素因や薬物代謝が異なり、各薬剤への反応性に違いが生じる可能性には注意が必要である。この薬剤反応性に関してはリスポンダーとノンリスポンダーと表現されており、その予測は今後の臨床課題の 1 つである。

V. 開発中のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬

上記の 3 剤以外で現在開発中の AChEI のうち、有力なものをいくつかここで紹介する。

1. Huperzine A

Huperzine A はトウゲシバ (*Huperzia serrata*) に含まれるアルカロイドであり、選択的 AChEI でありながら、NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗作用も併せ持つとされる。Huperzine A を含む植物は、中国医学において古来、炎症や血液疾患の治療に用いられてきた経緯があり、アルツハイマー病に対する治療効果も期待され、多くの治験がなされた。2008 年のコ克蘭・レビューにおいては 6 件の RCT が採用され、認知機能および全般機能の改善に有効であったと報告された¹⁸⁾。

そのため米国で国立老化研究所 (National Institute on Aging : NIA) がスポンサーとなり、軽～中等度のアルツハイマー病に対する第Ⅱ相試験が行われた¹⁹⁾。それによると、低用量群では有意な効果は認められず、高用量群においてはプラセボ群と比較して ADAS-Cog の改善が認められた、さらに全般機能と精神症状、ADL の変化では差が認められなかったという結果で

あった。現在は第Ⅲ相試験が行われている。

2. Phenserine

Phenserine はフィソスチグミンを改良することで開発された非競合的 AChEI であり、それとは別に β アミロイド産生抑制作用も持つとされている薬剤である²⁰⁾。2010 年に 12 週の治療で有意に認知機能の改善を認められたと報告され、今後の治験の進展が期待されている²¹⁾。

3. Ladostigil

Ladostigil (TV-3326) は ACh エステラーゼ阻害作用と BuCh エステラーゼ阻害作用に加え、大脳選択的なモノアミンオキシダーゼ A と B の阻害作用が *in vivo* で示されている薬剤である²²⁾。認知症を伴うパーキンソン病やうつ病に対する治験が開始されており、アルツハイマー病に対する効果も期待されている。

4. Ganstigmine

Ganstigmine は強力かつ中枢選択性の高い可逆的 AChEI である。2003 年に初めてアルツハイマー病患者に対して治験がなされたが²³⁾、その後の報告はあまり多くない。

VI. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のその他の疾患に対する効果

認知症の前駆状態や他の原因による認知症、さらにはアルツハイマー病と関連する疾患群などに対しても AChEI の有効性が期待され、さまざまな治験がなされている。以下に主要な報告を紹介する。

1. 軽度認知機能障害に対する効果

アルツハイマー病に対する予防的介入の側面から、アルツハイマー病の前駆状態と考えられている軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) に対していくつかの RCT が行われている。MCI に AChEI を使用し、アルツハイマー病の発症抑制を指標とした主要な治験結果を Table 2 に示す²⁴⁾。

Petersen ら²⁵⁾ によって行われた The Memory Impairment Study ではドネペジル (39%)、ピタミン E (41%) の投与群いずれもプラセボ群 (38%) に対してアルツハイマー病の発症率に有意差は認められなかった。リバスチグミンを用いた研究でもリバスチグミンとプラセボでアルツハイマー病への進展率に有意差はなく

Table 2 軽度認知障害 (MCI) に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の主要な治験

| 研究 | 薬剤 | 診断基準 | 患者数 | 期間 | エンドポイント | 結果 |
|---|---------|--|---------------------------------------|-----|--------------------------------|--|
| Feldman ら (InDDEx) | リバスチグミン | CDR=0.5 NYDPR < 9 HAM-D < 13 CDR=0.5 | 1,018 | 4年 | 認知機能評価の成績の変化 ADの診断までの期間 | リバスチグミンとプラセボでADへの進展率に有意差なし(17.3%対21.4%) 認知機能評価で有意差なし |
| Winblad ら | ガラントミン | CDR (記憶) ≥ 0.5 NYDPR ≤ 10 MMSE > 24 CDR = 0.5 | study1: 2年 990 study2: 1,058 | 2年 | MCIから認知症に進展した割合 | ガラントミンとプラセボで進展率に有意差なし (study1: 22.9%対22.6%; study2: 25.4%対31.2%) |
| Salloway ら | ドネペジル | ADL < 1.5 HAM-D < 12 Hachinski scale < 4 | 270 | 24週 | NYDPR ADCS CGIC-MCI | ドネペジルとプラセボでNYDPRとADCS CGIC-MCIに有意差なし |
| Petersen ら (The Memory Impairment Study) | ドネペジル | MMSE > 24 CDR = 0.5 delayed recall score 1.5~2 SD HAM-D < 12 ADCS-ADL-MCI > 45 | 769 | 2年 | possible or probable AD | ドネペジルとビタミンE, プラセボで全期間のADへの進展率に有意差なし |

(略語) AD: アルツハイマー病, ADCS: AD Cooperative Study, ADL: 日常生活動作, CDR: Clinical Dementia Rating scale, CGIC-MCI: Clinician's Global Impression of Change for MCI, HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression, InDDEx: Investigation into the Delay to Diagnosis of AD with Exelon, MMSE: mini-mental state examination, NYDPR: New York University Delayed Paragraph Recall test, SD: 標準偏差

(17%対21%), 認知機能評価でも有意差を認めなかった²⁶⁾。ガラントミンについての報告でも, 進展率でプラセボと有意差は認められなかった(22.9%対22.6%)²⁷⁾。

これらより, 現時点でAChEIにはMCIからアルツハイマー病への発症を予防する効果は認められないと考えられる²⁸⁾。MCIの概念が拡大しているため, 今後はよりアルツハイマー病に進展する可能性が高いMCIのサブグループを抽出して評価する必要がある。

2. レヴィ小体型認知症に対する可能性

レヴィ小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)は, 幻視やパーキンソニズム, 注意機能の変動などを主症状とする変性性認知症の1つであり, アルツハイマー病に次いで多い認知症の原因疾患とされている。このDLBではアルツハイマー病よりもACh系ニューロンの障害が強いことが知られており, DLBに特徴的な注意機能の変動などはACh投射系の機能不全が関与した結果出現する可能性が指摘されている。そのためDLBの治療薬としてAChEIの効果が期待され, さまざまな治験が行われてきた。

2012年のコクラン・レビューにおいては, 認知症を伴うパーキンソン病の対象とDLBの対象とが両方含まれてはいるものの, ドネペジル4件, リバスチグミン2

件, 全6件の治験が有効なRCTとして採用されている²⁹⁾。DLBのみを対象とした主要な報告としては, リバスチグミンを120例のDLBに対して投与したものがあり, 注意機能などの認知機能に加え, アパシーや抑うつ, 妄想, 幻覚といった精神症状の改善も認められたと報告されている³⁰⁾。

わが国ではMoriら³¹⁾が2012年に多施設共同RCTを行い, ドネペジルを140例のDLBに対して投与し, 認知機能および全般機能の有意な改善に加え, 前述のような精神症状の改善も認められたと報告した。また, 認容性や安全性も確認され³²⁾, この結果を踏まえて2013年10月にわが国でエーザイ株式会社がレヴィ小体型認知症に関する効能・効果の追加申請を行った(2013年12月の本稿執筆時点でその結果は不明)。

ガラントミンに関してはエビデンスレベルの高い治験は少ないが, 50例のDLBに対する観察期間24週のオープン試験があり³³⁾, 精神症状の改善が認められたと報告されている。

3. 血管性認知症に対する可能性

血管性認知症は脳血管障害に起因して出現した認知症の総称であり, 多発梗塞性認知症や戦略的重要部位の単一病変による認知症, 小血管病性認知症などさまざまな病型が存在する。血管性認知症では虚血性の大脳白質病

変によって ACh 神経系の投射路が障害され、ACh 神経系が機能低下する可能性が指摘されており、AChEI の有効性が期待されている。

この血管性認知症に対するドネペジルの効果に関しては大きな 2 つの RCT が報告されており^{34,35)}、これらの結果をまとめた combined analysis も報告されている³⁶⁾。いずれの報告もドネペジル投与によって認知機能 (MMSE, ADAS-cog)、全般的機能、ADL の改善が認められたとの結果であり、安全性や認容性も良好であったとの報告もなされている³⁷⁾。ガランタミンに関しては RCT が複数あり^{38,39)}、いずれにおいても認知機能の改善が報告されている。またリバスチグミンに対しても RCT があり⁴⁰⁾、認知機能の改善が認められたと報告されている。

しかしながら、いずれの研究においても血管性認知症とされている症例へのアルツハイマー病の混入が否定できない、血管性認知症のうちのどの病型に有効であるかが明らかでない、メタアナリシスの結果でも有効性の程度がやや小さい、などの理由から米国では FDA の承認が得られておらず、わが国でも保険適用は認められていない。

4. ダウン症候群に対する可能性

ダウン症候群は、体細胞の 21 番染色体が 3 本存在することによって発症する先天性の疾患群である。ダウン症候群の患者は高率にアルツハイマー病を発症することが知られており、平均 51 歳のダウン症候群患者 506 例を 4.7 年追跡した検討では、15% が既にアルツハイマー病を発症、23% が平均 2 年後に新たにアルツハイマー病を発症、20% が死亡に至ったことが報告された⁴¹⁾。これはダウン症候群の原因である 3 本目の 21 番染色体に、アルツハイマー病の病態に関与するアミロイド前駆蛋白質 (amyloid precursor protein: APP) が含まれるためであると推測されている。

この知見に基づきダウン症候群に対して AChEI を投与する治験も行われており、わが国の Kondoh ら⁴²⁾ は 21 例のダウン症候群に対してドネペジルの投与する RCT を施行し、プラセボ群に比して有意に ADL が改善したと報告した。その結果を踏まえてエーザイ株式会社は 2013 年 8 月にわが国でダウン症候群に対するドネペジルの治験を開始すると発表した。今後の治験の推移を見守りたい。

おわりに

AChEI の出現により、アルツハイマー病は対策可能な疾患となり、それまで BPSD への対症療法しかなかったアルツハイマー病の薬物療法は大きく変化し、患者と介護者に大きな福音をもたらした。しかしながらその患者数の増加に伴う医療コストの増加もまた大きな問題となり、比較的高価な薬剤である AChEI を使用することの意義が改めて問われることとなった。例えば英国では 2006 年に費用対効果の面から AChEI の使用を制限する案が国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE) によって打ち出され、議論を呼んだ。

AChEI に続くアルツハイマー病治療薬として期待され、開発されてきた抗アミロイド薬の治験は現時点ではなかなか成功に至っておらず、現時点での選択肢は少ない。またアルツハイマー病の早期診断が進めば進むほど、全体の治療期間が長期間にわたることになる。だからこそ医療者は AChEI をどのような患者に、どのように用いるのが最適なのかを見極める必要がある。正確に鑑別診断を行って適正な薬剤使用を行い、生活環境の調整や介護者の心理教育など薬物療法以外のケアも同時に行うことも忘れてはならない。認知症に対する薬物療法はマネジメントの一環として行われることによってこそ、最大限の効果を発揮することを最後に強調しておきたい。

文 献

- 1) 厚生労働省: 厚生労働科学研究費補助金 (認知症対策総合研究事業): 「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」総合研究報告書. 2013
- 2) Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN: Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 3: 459-496, 1976
- 3) Davies P, Maloney AJF: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2 (8000): 1403, 1976
- 4) Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE: Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet* 1(8004): 189-189, 1977
- 5) Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, et al: Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test-scores in senile dementia. *Br Med J* 2(6150): 1457-1459, 1978
- 6) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW,

- Coyle JT, et al: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* **215**: 1237-1239, 1982
- 7) Perry EK: The cholinergic hypothesis: ten years on. *Br Med Bull* **42**: 63-69, 1986
 - 8) Birks J, Harvey RJ: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD001190, 2006
 - 9) Maelicke A, Albuquerque EX: Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* **393**: 165-170, 2000
 - 10) DeKosky ST, Ikonovic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, et al: Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* **51**: 145-155, 2002
 - 11) Loy C, Schneider L: Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* CD001747, 2006
 - 12) Onor ML, Trevisiol M, Aguglia E: Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. *Clin Interv Aging* **2**: 17-32, 2007
 - 13) Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M: Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD001191, 2009
 - 14) Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, et al: Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* **3**: 211, 2008
 - 15) Birks J: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD005593, 2006
 - 16) 日本神経学会 (監), 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会 (編): 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 医学書院, 東京, 2010
 - 17) 繁田雅弘, 角 徳文, 品川俊一郎: ドネペジル, ガランタミン, リバスタグミンのアルツハイマー型認知症に対する有効性の比較検討: 国内第3相試験を統合した有効性の間接比較. *Geriatr Med* **51**: 309-315, 2013
 - 18) Li J, Wu HM, Zhou RL, Liu GJ, Dong BR: Huperzine A for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD005592, 2008
 - 19) Rafii MS, Walsh S, Little JT, Behan K, Reynolds B, et al: A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* **76**: 1389-1394, 2011
 - 20) Klein J: Phenserine. *Expert Opin Investig Drugs* **16**: 1087-1097, 2007
 - 21) Winblad B, Giacobini E, Frölich L, Friedhoff LT, Bruinsma G, et al: Phenserine efficacy in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **22**: 1201-1208, 2010
 - 22) Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Youdim MBH: A novel anti-Alzheimer's disease drug, ladostigil neuroprotective, multimodal brain-selective monoamine oxidase and cholinesterase inhibitor. *Int Rev Neurobiol* **100**: 191-215, 2011
 - 23) Jhee SS, Fabbri L, Piccinno A, Monici P, Moran S, et al: First clinical evaluation of ganstigmine in patients with probable Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol* **26**: 164-169, 2003
 - 24) Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M: Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS medicine* **4**: 1818-1828, 2007
 - 25) Petersen RC, Thomas RGR, Grundman M, Bennett DD, Doody RR, et al: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* **352**: 2379-2388, 2005
 - 26) Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, et al: Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol* **6**: 501-512, 2007
 - 27) Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, et al: Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* **70**: 2024-2035, 2008
 - 28) Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G: Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry* **203**: 255-264, 2013
 - 29) Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R: Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD006504, 2012
 - 30) McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, et al: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* **356**: 2031-2036, 2000
 - 31) Mori E, Ikeda M, Kosaka K, Donepezil-DLB Study Investigators: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* **72**: 41-52, 2012
 - 32) Ikeda M, Mori E, Kosaka K, Iseki E, Hashimoto M, et al: Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord* **36**: 229-241, 2013
 - 33) Edwards K, Royall D, Hershey L, Lichter D, Hake A, et al: Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord* **23**: 401-405, 2007
 - 34) Black S, Román GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, et al: Efficacy and tolerability of donepezil

- in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* **34**: 2323-2330, 2003
- 35) Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, et al: Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* **61**: 479-486, 2003
- 36) Román GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, et al: Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* **20**: 338-344, 2005
- 37) Wilkinson D, Roman G, Salloway S, Hecker J, Boundy K, et al: The long-term efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* **25**: 305-313, 2010
- 38) Erkinjuntti TJ, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, et al: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* **359**: 1283-1290, 2002
- 39) Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, et al: Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology* **69**: 448-458, 2007
- 40) Ballard C, Sauter M, Scheltens P, He Y, Barkhof F, et al: Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin* **24**: 2561-2574, 2008
- 41) Coppus AMW, Schuur M, Vergeer J, Janssens ACJW, Oostra BA, et al: Plasma β amyloid and the risk of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Neurobiol Aging* **33**: 1988-1994, 2012
- 42) Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, et al: Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiatry Med* **41**: 71-89, 2011

BRAIN and NERVE 66(5): 507-516, 2014 *Topics*

Title **Acetylcholinesterase Inhibitors for Treatment of Alzheimer's Disease**

Authors Shunichiro Shinagawa^{1)*}, Masahiro Shigeta²⁾

¹⁾Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan; ²⁾Faculty of Health and Sciences, Tokyo Metropolitan University

*E-mail: shinagawa@jikei.ac.jp

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder, and is the commonest cause of dementia. Acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) were developed under the cholinergic hypothesis of AD. Therapeutic strategies with these drugs aimed to enhance cholinergic neurotransmission in specific parts of the brain, and to improve the clinical symptoms of AD. Donepezil, galantamine and rivastigmine are commonly used AChEIs in pharmacotherapy for AD, slowing the progression and controlling the symptoms of AD. Although these drugs have different pharmacological properties, there is no clear evidence of differences between them with respect to efficacy. It is possible to adapt AChEIs for the pharmacotherapy of other conditions, such as vascular dementia, dementia with Lewy bodies, and Down syndrome.

Key words **Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, galantamine, rivastigmine**

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

外来で目をまわさない

めまい診療シンプルアプローチ

城倉 健

●B5 頁152 2013年
定価: 本体4,500円+税
[ISBN978-4-260-01833-3]

ありふれた症候でありながら、苦手意識を持つ医師が多い「めまい」。本書は、脳卒中の専門家である著者が、危ないめまいを見逃さないためのフローチャートを用いた簡単・便利なアプローチ法を伝授。めまいの鑑別診断からその対応まで、やさしい語り口でコンサイスに解説。さらにQRコードによる動画配信で眼振や治療法の理解がもっと深まること間違いなし。研修医から内科医、開業医まで、これ1冊でもう対応に迷わない!

