

- [85] Pennisi GG, Ferri RR, Cantone MM, Lanza GG, Pennisi MM, Vinciguerra LL, Malaguarnera GG, Bella RR (2010) A review of transcranial magnetic stimulation in vascular dementia. *Audio, Transactions of the IRE Professional Group on* **31**, 71-80.
- [86] Alberici A, Bonato CC, Calabria MM, Agosti C, Zanetti O, Miniussi CC, Padovani AA, Rossini PMP, Borroni B (2008) The contribution of TMS to frontotemporal dementia variants. *Audio, Transactions of the IRE Professional Group on* **118**, 275-280.

AUTHOR COPY

本邦における FTD に対する off-label 処方の実態について

品川俊一郎, 矢田部裕介, 繁信 和恵, 福原 竜治
橋本 衛, 池田 学, 中山 和彦


 原著

本邦における FTD に対する off-label 処方の実態について

品川俊一郎¹⁾, 矢田部裕介²⁾, 繁信 和恵³⁾, 福原 竜治²⁾
橋本 衛²⁾, 池田 学²⁾, 中山 和彦¹⁾

要 旨

全国4施設の専門外来をFTD圏の診断名で紹介された連続例87例の背景因子、紹介医の診療科および認知症症状に対する処方の内容などを調査した。紹介医は精神科医が6割で、ほか神経内科医、一般内科医、脳神経外科医などであった。約半数の例に認知症症状に対する薬剤が用いられ、コリンエステラーゼ阻害剤は様々な診療科から2割の患者に処方されていた。向精神薬は精神科医によって1/3以上の患者に処方され、抗うつ薬、抗精神病薬の処方が多かった。前頭側頭葉変性症や運動ニューロン疾患と診断されていた例には処方はなされてい

なかった。他の背景因子は薬剤使用には影響を与えなかった。FTDへの薬物療法ガイドラインの作成が望まれる。

キーワード：前頭側頭型認知症、off-label処方、コリンエステラーゼ阻害剤、向精神薬、薬物療法

1. はじめに

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) は前頭葉や側頭葉前方部に変性の中心がある変性性認知症群であり、初老期に発症する変性性認知症の中では、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) に次いで多いとされる (Ratnavalli et al., 2002)。FTDの患者は病初期から前頭葉機能の障害に伴う社会行動の変化や人格の変化を呈することが特徴であり、臨床診断基準においても、脱抑制や無為、共感性の欠如、常同行動、食行動異常といった行動変化が主要な項目として述べられている (Rascovsky et al., 2011)。これらの特徴的な行動変化から病初期から介護者の負担が大きく (Mioshi et al., 2013)、一方で精神疾患や他の認知症性疾患に誤診されていることも多いため (Woolley et al., 2011)、医療現場においても対象に苦慮することが多い疾患群である。

現時点では、本邦においても、また主要な欧米諸

Off-label medication for frontotemporal dementia in Japan
Shunichiro Shinagawa¹⁾, Yusuke Yatabe²⁾, Kazue Shigenobu³⁾, Ryuji Fukuhara²⁾, Mamoru Hashimoto²⁾, Manabu Ikeda²⁾, Kazuhiko Nakayama¹⁾

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]

Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine (3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan)

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野 [〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1]

Department of Psychiatry and Neuropathobiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University (1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan)

³⁾ 公益財団法人浅香山病院 [〒590-0018 大阪府堺市堺区今池町3-3-16]

Asakayama Hospital (3-3-16 Imaikemachi, Sakai-ku, Sakai-city, Osaka 590-0018, Japan)

国においてもFTDに保険適応のある薬剤はない(Boxer et al., 2012b). アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)に対して用いられるコリンエステラーゼ阻害剤(Cholinesterase inhibitor: ChEI)がFTDに用いられている例も臨床場面ではみとめられるが、これらの薬剤はFTDの行動障害を悪化させることが報告されている(Mendez et al., 2007). また行動障害を抑える目的で抗精神病薬が用いられることも多いが、FTDの患者は抗精神病薬に対して錐体外路症状などの危険性が高いことも報告されている(Kerssens et al., 2008). このような疾患であるFTDに対して、本邦における適応外処方の実態はこれまで明らかになっていない。

本研究の目的は専門医以外によってFTDと診断を受けた場合、1) どのような処方がなされるのか、2) 処方の内容に影響を与えるような因子があるのか、を明らかにすることである。

2. 対象と方法

2008年1月から2010年12月の期間に全国4施設(公益財団法人浅香山病院、愛媛大学医学部附属病院精神科神経科、熊本大学医学部附属病院神経精神科、東京慈恵大学医学部附属病院精神神経科)の認知症専門外来を受診した連続例から、紹介医でFTDないしはそれに類する診断名(ピック病、疑い病名を含む)で紹介された患者を抽出した。そのうえで、それらの患者の年齢、性別、教育歴、罹病期間、Mini mental state examination: MMSE得点(Folstein et al., 1975)といった背景因子、前医の診療科、前医における認知症症状に対する処方(ChEI、他の認知機能障害に対する薬剤、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、気分調整薬、漢方薬など)の有無とその内容、介護保険取得状況、専門医の最終診断などを各施設の認知症データベースより調査した。ただし、本報告は2010年末までの集計であり、ChEIとして処方されたのはDonepezilのみである。診療科別の処方割合や紹介医の診断別の処方割合については χ^2 検定およびFisherの正確検定にて検定を行い、薬剤の使用に影響を与える背景因子を検討

するための2群比較においては、 t 検定あるいは χ^2 検定およびFisherの正確検定にて検討を行った。

専門医の最終診断にあたっては、各施設に認知症学会及び老年精神医学会の専門医がおり、画像診断および共通した認知機能バッテリーを用いて、血液検査などで共通のプロトコールに則って除外診断を行い、各疾患の診断基準に基づいて診断を行っている。

本研究はデータベースを用いた調査であり介入研究ではない。患者の匿名性に関しては十分な配慮がなされており、データベースを用いる研究を行うことに関しては、各施設の倫理委員会の承認を各々得ている。

3. 結果

3.1. 患者および紹介医の背景

今回対象となった患者87例の背景を表1に示す。男女比はほぼ同等で、平均年齢が66.9歳、平均の初診時MMSE得点は18.4であった。

紹介医の診断はFTDおよび疑い、前頭側頭葉変性症(Frontotemporal lobar degeneration: FTLD)および疑い、側頭葉優位型圏内、ピック病および疑い、運動ニューロン疾患(Frontotemporal dementia with motor neuron disease: FTD-MND)圏内などであり、FTDの診断が6割以上を占めた。紹介医の属性は精神科、神経内科、内科、脳神経外科、その他であり、精神科が6割以上を占めた。

3.2. 認知症に対する薬剤を使用していた例

87例のうち、何らかの認知症に対する薬剤の使用を用いていた例はほぼ半数の49.4%(43例)であった。認知機能に対する薬剤を用いていたのは23%(20例)であり、ChEIは20.7%(18例)に用いられていた。脳代謝改善薬は2.3%(2例)に用いられていた。一方で精神症状に対する薬剤(以下向精神薬とする: 抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、気分調整薬、特定の漢方薬を含む)は35.6%(31例)に用いられていた(ChEIとの重複や、向精神薬同士での重複を含む)。抗うつ薬が16.1%(14例)に、漢方薬(全て抑肝散)が11.5%(10例)に、抗精

表 1. demographic data of patients and referring physicians

Sex (Male : Female)	42 : 45
Age	66.9 (11.6)
education (year)	11.3 (2.9)
disease duration (year)	3.0 (2.1)
MMSE score	18.4 (9.5)
Referring physicians' diagnosis (FTD/FTLD/temporal variant/Pick's disease/FTD-MND)	55/5/9/11/7
Referring physicians' background (psychiatrist/neurologist/general physician/neurosurgeon/others)	53/17/9/6/2

MMSE : Mini-Mental State Examination
 FTD : Frontotemporal dementia
 FTLD : Frontotemporal Lobar Degeneration
 FTD-MND : FTD with motor neuron disease
 mean (SD) for Age, education, disease duration, and MMSE score

神病薬が 10.3% (9 例) に、抗不安薬が 9.2% (8 例) に、気分調整薬が 1.1% (1 例) に用いられていた。

3.3. 診療科別の処方

診療科によって処方の傾向が異なるかどうかを検討した。まず ChEI の診療科別の処方率であるが、精神科では 13/53 (24.5%)、神経内科では 2/17 (11.8%)、内科では 2/9 (22.2%)、その他は 1/8 (12.5%) であった。χ² 検定 (Fisher の正確検定) にて有意差は認められなかった。一方で向精神薬は精神科では 26/53 (49.1%) に処方されていたのに対し、神経内科では 1/17 (5.9%)、内科では 2/9 (22.2%)、その他は 2/8 (25.0%) と χ² 検定 (Fisher の正確検定) にて有意 (P=0.003) に精神科で多く処方されていた。抗精神病薬が処方されていた 9 例のうち 8 例は精神科での処方であり、抗うつ薬は 14 例全例が精神科での処方であった。漢方薬 (抑肝散) は 10 例中 8 例が精神科での処方であった。向精神薬については、どの種類の薬剤でも精神科での処方が多いという結果であった。

3.4. 紹介医の診断別の処方

紹介医の診断名による処方割合についても検討した。まず、ChEI が処方されていた 18 例では FTD および疑いという診断が 11 例 (61.1%) で最も多く、FTLD および疑い、FTD-MND 圏内と診断された例には ChEI は処方されていなかった。向精神薬が処方されていた 31 例でも FTD および疑いが 21 例

(67.7%) ともっと多く、FTLD および疑い、FTD-MND 圏内と診断された例には向精神薬は処方されていたなかった。

3.5. 専門医の診断と紹介医の処方

専門医の診断は必ずしも紹介医の診断と一致しない。紹介医の過小診断や過剰診断に基づく処方も問題になりうる。そこで、専門医の診断と紹介医の処方割合についても検討した。ChEI が処方されていた 18 例のうち、専門医によって FTD と診断された例は 4 例 (28.6%) であったが、ChEI が処方されていなかった 69 例のうち、専門医によって FTD と診断された例は 20 例 (29.0%) であった。ほぼ類似した値であり、χ² 検定と Fisher の正確検定によって有意差は認められなかった。向精神薬が処方されていた 31 例のうち、専門医によって FTD と診断された例は 5 例 (16.1%) であった。一方で向精神薬が処方されていなかった 56 例のうち、専門医によって FTD と診断された例は 19 例 (33.9%) であり、向精神薬が処方されていなかった例の方が専門医によって FTD と診断される割合が高い傾向にあった。しかし χ² 検定と Fisher の正確検定によって有意差は認められなかった。

3.6. 薬剤の使用に影響を与える背景因子

ChEI の使用に影響を与えるような背景因子があるかどうか、ChEI の使用の有無によって 2 群に分け、比較を行った (表 2)。しかしながら、性別、

表 2. Factors associated with ChEI use

	No ChEI use (n=69)	ChEI use (n=18)	
Sex (Male : Female)	33 : 36	9 : 9	n.s
Age	65.7 (12.1)	71.4 (8.0)	n.s
education (year)	11.3 (3.0)	11.5 (2.8)	n.s
disease duration (year)	2.8 (2.1)	3.7 (1.8)	n.s
MMSE score	19.0 (9.5)	16.0 (9.2)	n.s
care insurance use (yes : no)	20 : 49	5 : 13	n.s

ChEI : Cholinesterase Inhibitor

MMSE : Mini-Mental State Examination

mean (standard deviation) for Age, education, disease duration, and MMSE score

表 3. Factors associated with psychotropic drug use

	No psychotropic drug use (n=56)	psychotropic drug use (n=31)	
Sex (Male : Female)	26 : 30	16 : 15	n.s
Age	67.6 (11.4)	65.7 (12.0)	n.s
education (year)	11.5 (2.8)	11.1 (3.2)	n.s
disease duration (year)	2.9 (2.1)	3.0 (2.2)	n.s
MMSE score	17.7 (9.2)	19.6 (10.0)	n.s
care insurance use (yes : no)	19 : 37	6 : 25	n.s

MMSE : Mini-Mental State Examination

mean (standard deviation) for Age, education, disease duration, and MMSE score

年齢、教育年数、罹病期間、MMSE 得点、介護保険の取得状況などいずれも 2 群間の有意差はなかった。

同様に、向精神薬の使用に影響を与えるような背景因子があるかどうか、向精神薬の使用の有無によって 2 群に分け、比較を行った (表 3)。しかしながら、性別、年齢、教育年数、罹病期間、MMSE 得点、介護保険の取得状況などいずれも 2 群間の有意差はなかった。

4. 考 察

本検討は本邦で最初の FTD に対する off-label 処方の実態調査である。その結果、約半数の例に何らかの認知症症状に対する薬剤が用いられ、ChEI は 2 割の例に処方されていることが明らかになった。

向精神薬は 1/3 以上に処方されており、中では抗うつ薬の処方が多かった。ChEI はさまざまな診療科の医師に処方されているが、向精神薬は主に精神科医によって処方されていた。

FTD に対する不適切な治療に関してはいくつかの問題がある。まず、FTD が他の疾患に誤診され、間違った治療を受けている可能性である。FTD は精神疾患や他の認知症性疾患に誤診されることも多く (Woolley et al., 2011)、そのために不適切な治療を受ける可能性がある。しかしながら、今回の対象は、紹介医によって FTD 及び類する疾患の診断がなされている例である。その例に対して 2 割に ChEI が、1/3 以上に向精神薬が処方されていた。

この本報告の ChEI の処方率の 2 割という割合を多いと判断するか、少ないと判断するかは、意見の分かれる点と思われる。例えば、他の変性疾患によ

る認知症の例では、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB) に対しての ChEI の使用は数多くの論文で有用性が示され、本邦の Mori らの多施設共同 RCT においても、認知機能、全般機能、そして精神症状も改善したと報告された (Mori et al., 2012)。実臨床においても、ChEI は多くの例に用いられていると推測される。

その一方で FTD に対する ChEI の投与の報告は多くはない (Kertesz et al., 2008 ; Mendez et al., 2007)。そしてほとんどで、有効性は認められなかったと報告され、また脱抑制と衝動性の悪化が認められたとの報告もある (Mendez et al., 2007)。筆者らも FTD の精神症状が ChEI で悪化した例を報告している (品川ら, 2009)。本報告で ChEI が処方された 2 割の FTD 例は、他に選択肢がなく ChEI を使用していると推測されるが、これはなるべく避けるべきであり、今後さらなる啓発が必要と思われる。

ChEI が処方されていた 18 例においても、ChEI が処方されていなかった 69 例においても、専門医によって FTD と診断された例は 3 割弱であった。これはつまり、例えば行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) を伴う AD のような例が紹介医によって多く FTD と誤診され、ChEI が処方されているわけではないことを意味する。さらに ChEI が用いられている対象と、そうでない対象との間には背景因子に有意差のある項目はなく、ChEI が用いられる対象の一定の傾向は認められなかった。

本報告は 2010 年末までの集計であり、2011 年に本邦で発売された、Galantamine や Rivastagmine、Memantine は今回の検討には含まれていない。Memantine は認知機能改善目的以外にも BPSD に対して有用との報告があり (Gauthier et al., 2008)、BPSD のある対象に比較的多く用いられ、Memantine が今回の調査の対象に含まれていたならば、その頻度は高かったかもしれない。しかしながら、Memantine は近年米国において大規模な無作為化試験が行われたが、プラセボに比して有意な結果を得ることはできなかった (Boxer et al., 2012a)。実際には Memantine の投与も有用でない可能性が高い。

一方で 35% という向精神薬の処方割合についてはどう考えるべきであろうか？ 2012 年の「かかりつけ医による認知症者に対する向精神薬の使用実態調査に関する研究事業報告書」によれば、認知症患者に対する向精神薬の服用は 95% とかなり高率であった (認知症ケア学会, 2012)。ただしこの数字は医師が複数の患者に対してひとりでも向精神薬を使用している割合であり、単純な比較はできない。また 2006 年の報告で、精神科医が診ている認知症患者の 62% に BPSD が認められ、そのうち 93% が薬物療法を受け、そのうち 81% に抗精神病薬が用いられていた (すなわち、精神科医が診ている認知症患者の 47% に抗精神病薬が用いられていた) という報告もある (本間, 2006)。それらに比べると本報告の数字は低い。他の疾患より行動症状が目立ち、それに伴う介護負担も大きいはずの FTD において、何故向精神薬の処方割合が低いのであろうか？ これにはいくつかの理由があると考えられる。まず、他の認知症と異なり、FTD と診断された場合、不用意に向精神薬を処方せず、専門医への紹介を優先させている可能性がある。また、本研究の例は入院例を含まない外来例であることや、処方医の診療科の比率が前述の調査と異なるため、それが処方割合に影響している可能性もある。いずれにせよ、安易な向精神薬の処方を行っていないという点では、好ましいことと思われる。

向精神薬のなかで、抗うつ薬の使用が最も頻度が高かったのは興味深い。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) の強迫性障害や神経性大食症に対する有効性を背景として、最初に Swartz らが FTD 患者に対する SSRI の使用を報告して以降 (Swartz et al., 1997)、フルボキサミンやパロキセチン、セルトラリンの有用性の報告がなされている (Ikeda et al., 2003 ; Mendez et al., 2005 ; Moretti et al., 2002)。SSRI ではないが、間接的セロトニン再取り込み阻害薬であるトラドゾンを用い、興奮、焦燥、うつなどの症状に改善がみられたという報告もあり (Lebert et al., 2004)。抗うつ薬は FTD の常同行動や食行動異常に対して有用である可能性が高い。その抗うつ薬が抗

精神薬や抗不安薬より多く用いられているということは、これらの知識が普及しているということの意味する。前述の厚生労働省の統計では、認知症全般に対して最も多く用いられる向精神薬は抗精神薬という結果であり、それに比べて好ましい結果であると言える。

抗うつ薬に比して頻度が低いとはいえ、抗精神薬も約 1 割に対して用いられていた。行動障害に対して用いられている可能性があり、この数字はある程度やむを得ないと言えるかもしれない。しかし他の認知症における BPSD 同様に、FTD においても過鎮静や錐体外路症状などの問題がある (Kerssens et al., 2008)。FTLD と診断された 100 例のうち 61 例に重篤な BPSD があり、24 例に抗精神薬が投与されたが、8 例 (33%) に錐体外路症状が認められたとの報告もある (Pijnenburg et al., 2003)。さらに抗精神薬の使用には注意を喚起していく必要がある。

漢方薬 (抑肝散) は、や抗うつ薬に次いで多く処方されていた。抗精神薬に比べ比較的 safely に使用できる点が評価されているものと考えられた。FTD に対する漢方薬の知見は少なく、本邦の木村らの 5 例のケースシリーズがある程度である (Kimura et al., 2009)。今後さらなる多数例での検討が求められる。

向精神薬が処方されていた 31 例と、向精神薬が処方されていなかった 56 例では、専門医によって FTD と診断された割合は 16.1% (前者) と 33.9% (後者) で、向精神薬が処方されていなかった例の方が高い傾向にあったが、有意差は認められなかった。そのため断言はできないが、向精神薬が処方されている例の方が、過剰診断されやすい傾向にあると考えられた。その他の背景因子に有意差のある項目はなく、向精神薬が用いられる対象の一定の傾向は認められなかった。

FTLD、FTD-MND といった診断名がついていた場合、ChEI も向精神薬も用いられていなかった点は興味深い。これらの診断名がつけられた場合、典型的な行動症状ではなく、言語症状や運動症状などの非定型的な症状が存在する可能性がある。そう

いった例に対しては ChEI も向精神薬使用せずに、専門医への紹介を優先させるという対応をとると考えられた。

本研究の限界点について述べる。まず本研究では 4 施設という限られた施設への紹介例を対象としており、いずれも精神科の認知症専門外来への紹介であり、自然と精神科からの紹介が多く、一方で FTD-MND のような例は比較的少ない。このようなサンプリングバイアスが結果に影響を与えた可能性はある。

その一方で専門外来受診例であり、重度な行動障害を有し、在宅での生活が困難で入院しているような例は含まれていない。このような患者を含めると off-label 処方の割合が変わる可能性がある。また、なお各施設の専門医の診断にあたっては、画像診断および認知機能バッテリーを用い、診断基準に基づいて診断を行っている。しかしながら全例が病理診断を受けているわけではなく、病理学的な最終診断が FTD ではない可能性は否定できない。また、各患者がどのような症状を有しており、紹介医がどの症状に対して処方をしたかに関しては、各施設の受診時には既に処方がなされた以降であり、症状が変化した可能性があるため、評価できない。今後は紹介医がどのような症状に対して処方をしたかという調査も必要である。

5. まとめ

本研究は、本邦ではじめてなされた FTD に対する off-label 処方の現状調査である。ChEI や抗精神薬などが用いられている現状が明らかとなり、今後は薬剤使用に対する啓発や、非薬物療法を含めた FTD への治療ガイドラインの整備が望まれる。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、ご指導、ご協力を頂きました愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学上野修一教授と谷向知准教授に御礼申し上げます。

----- 文 献 -----

- Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al (2012a) Memantine in Patients with Frontotemporal Lobar Degeneration: a Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Neurology* 12 : 149-156
- Boxer AL, Gold M, Huey E, Gao FB, Burton EA, Chow T, et al (2012b) Frontotemporal Degeneration, the Next Therapeutic Frontier: Molecules and Animal Models for Frontotemporal Degeneration Drug Development. *Alzheimer's & Dementia* 9 : 176-188
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) 'Mini-Mental State'. a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12 : 189-198
- Gauthier S, Loft H, Cummings J (2008) Improvement in Behavioural Symptoms in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease by Memantine: a Pooled Data Analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 23 : 537-545
- Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, et al (2003) Efficacy of Fluvoxamine as a Treatment for Behavioral Symptoms in Frontotemporal Lobar Degeneration Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 17 : 117-121
- Kerssens, CJ, Pijnenburg YA (2008) Vulnerability to Neuroleptic Side Effects in Frontotemporal Dementia. *European Journal of Neurology* 15 : 111-112
- Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al (2008) Galantamine in Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 25 : 178-185
- Kimura T, Hayashida H, Furukawa D, Miyauchi D, Takamatsu J (2009) Five Cases of Frontotemporal Dementia with Behavioral Symptoms Improved by Yokukansan. *Psychogeriatrics* 9 : 38-43
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F (2004) Frontotemporal Dementia: a Randomised, Controlled Trial with Trazodone. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 17 : 355-359
- Mendez MF, Shapira J, McMurtray A, Licht E (2007) Preliminary Findings: Behavioral Worsening on Donepezil in Patients with Frontotemporal Dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 15 : 84-87
- Mendez MF, Shapira J, Miller BL (2005) Stereotypical Movements and Frontotemporal Dementia. *Movement disorders* 20 : 742-745
- Mioshi E, Foxe D, Leslie F, Savage S, Hsieh S, Miller L, et al (2013) The Impact of Dementia Severity on Caregiver Burden in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 27 : 68-73
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A (2002) Frontotemporal Dementia: Paroxetine as a Possible Treatment of Behavior Symptoms. a Randomized, Controlled, Open 14-Month Study. *European Neurology* 49 : 13-19
- Mori E, Ikeda M, Kosaka K, Donepezil-DLB Study Investigators (2012) Donepezil for Dementia with Lewy Bodies: a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Neurology* 72 : 41-52
- Pijnenburg YA, Sampson EL, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN (2003) Vulnerability to Neuroleptic Side Effects in Frontotemporal Lobar Degeneration. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 18 : 67-72
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al (2011) Sensitivity of Revised Diagnostic Criteria for the Behavioural Variant of Frontotemporal Dementia. *Brain* 134 : 2456-2477
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002) The Prevalence of Frontotemporal Dementia. *Neurology* 58 : 1615-1621
- Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Booth R, Darby A, Wohl M, et al (1997) Behavioral Phenomenology in Alzheimer's Disease, Frontotemporal Dementia, and Late-Life Depression: a Retrospective Analysis. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 10 : 67-74
- Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP (2011) The Diagnostic Challenge of Psychiatric Symptoms in Neurodegenerative Disease. *Journal of Clinical Psychiatry* 72 : 126-133
- 品川俊一郎, 中山和彦 (2009) 塩酸ドネペジルによる精神症状・行動障害の悪化が疑われた前頭側頭型認知症の一例. *精神医学* 51 : 689-691
- 本間 昭 (2006) 認知症の精神症状・行動障害 (BPSD) に対する抗精神病薬の使用実態に関するアンケート調査. *老年精神医学雑誌* 17 : 779-783
- 日本認知症ケア学会 (2012) かかりつけ医による認知症患者に対する向精神薬の使用実態調査に関する研究事業報告書. 平成 24 年度老人保健事業推進費等補助金老人保健健康増進等事業

Off-label medication for frontotemporal dementia in Japan

Shunichiro Shinagawa¹⁾, Yusuke Yatabe²⁾, Kazue Shigenobu³⁾, Ryuji Fukuhara²⁾, Mamoru Hashimoto²⁾, Manabu Ikeda²⁾,
Kazuhiko Nakayama¹⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine

²⁾Department of Psychiatry and Neuropathobiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

³⁾Asakayama Hospital

In order to clearly the situation of off-label medication in Japan, we investigated the medication and demographic data of consecutive 87 subjects those were referred with the diagnosis of Frontotemporal dementia (FTD) syndrome. 60% of referring physicians were psychiatrists, followed by were neurologists, general physician, neurosurgeon, and other physicians. Half of the subjects were treated with some kind of medications for dementia. Cholinesterase inhibitor is prescribed for 20% of all subjects by various physicians, while psychotropic drugs were prescribed for 35% of all subjects mainly by psychiatrists. Antidepressant and antipsychotics are most common among them. Other background factors such as age, sex, duration, and MMSE scores are not associated with medication use. We need to establish guideline of pharmacological treatment for patients with FTD.

Key wards : Frontotemporal dementia, off-label medication, cholinesterase inhibitor, psychotropic drugs, pharmacological treatment

Address correspondence to Dr. Shunichiro Shinagawa, Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine (3-25-8 Nishi-shin-bashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan)

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 繁田 雅弘

BRAIN and NERVE

第66巻 第5号 別刷

2014年5月1日 発行

医学書院



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療も開始され、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。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³⁻⁴⁾。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

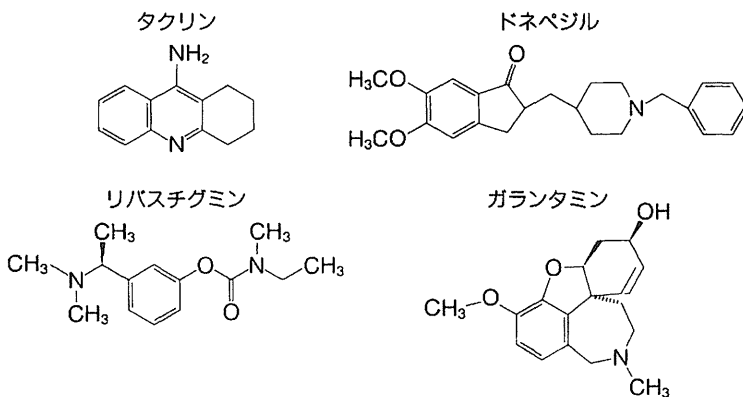


Fig. 1 アルツハイマー病に用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬

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。

またガラントアミン (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	ガランタミン	リバスチグミン
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. ガランタミン

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、ガランタ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。

ガランタ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。

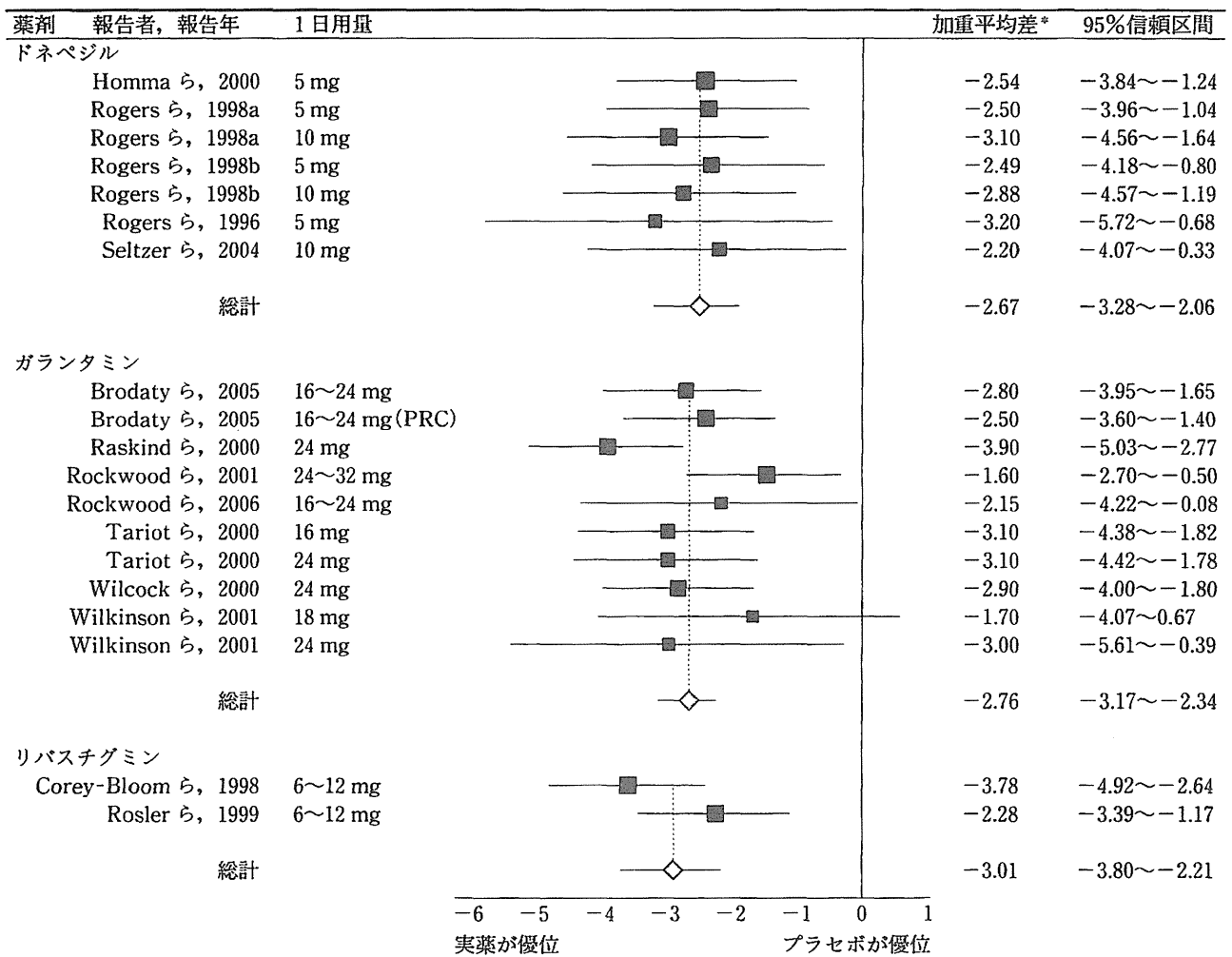


Fig. 2 各アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とプラセボとの効果比較

* : 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アミンが 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

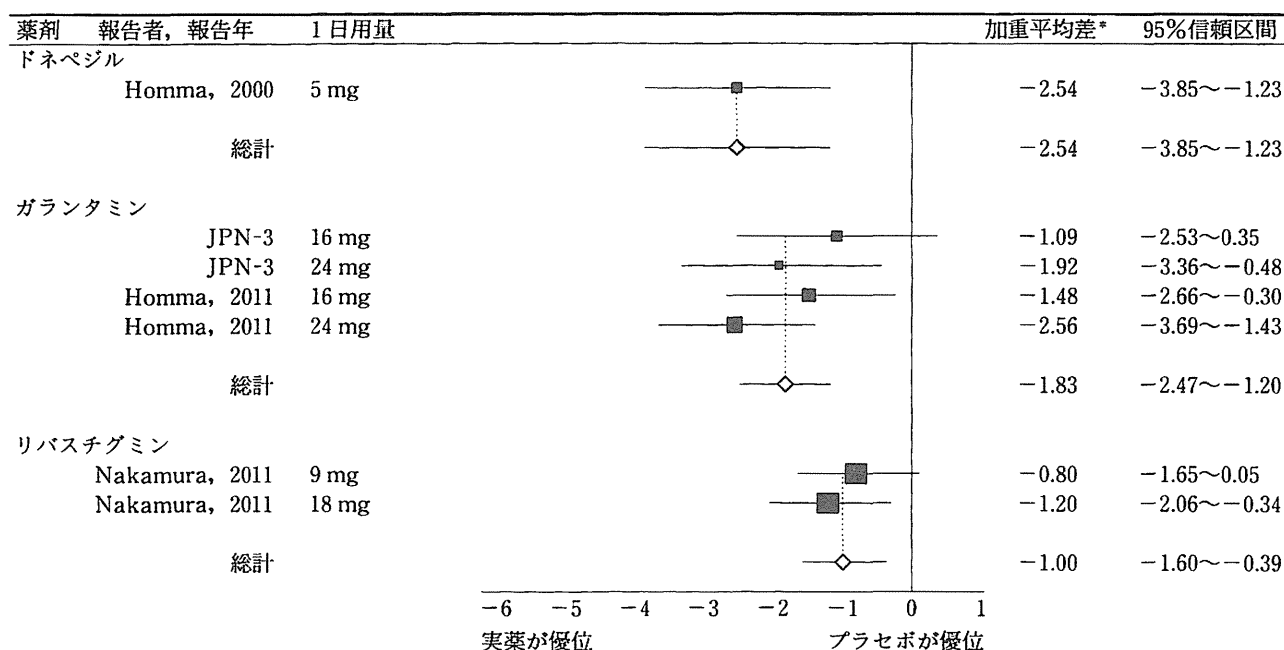


Fig. 3 わが国における各アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とプラセボとの効果比較

*: 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, ガランタミン, 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であろうか。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タ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タ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タ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タ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タ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ボンダーとノンリスボ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 年のコクラン・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 はフィゾ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%)、ビタミン 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: 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, 幻視やパーキンソンニズム, 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も 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ー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) Ruffi 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