

治療

早期治療

羽 生 春 夫

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) に対するドネペジル塩酸塩による治療は、一時的な認知機能の改善や数年間にわたる進行抑制の他に、日常生活機能の維持、介護者の負担軽減、施設入所の遅延に加えて明らかな医療経済効果も認められる。一般に、このような治療効果は、病初期において期待されることから、早期に診断し治療を開始することの重要性がつかえる。残念ながら、ある程度進行した場合、種々の精神症状や問題行動 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) <

の対応が主となり、中核症状に対する治療は主治医や介護者にとってあまり大きな問題となることは少ない。

このようにADを早期に診断し、早期に治療を開始することの有効性は理解できても、明確なエビデンスが確立されているわけではない。そこで、本稿ではこれまでの文献報告例の中でドネペジル塩酸塩による早期治療に関した代表的な論文を紹介し、早期治療のメリットについてまとめてみたい。

ADにおけるドネペジル塩酸塩の3年間投与

試験：早期および継続投与の影響²⁾

軽度～中等度AD患者において、早期にドネペジル塩酸塩投与を開始し長期継続投与することの有用性を3年間の試験で評価した。対象はMMSEスコアが10～26点の軽度から中等度のAD患者286例で、ドネペジル塩酸塩による早期投与と開始群(142例)と投与開始遅延群(プラセボ投与、144例)の無作為割り付けによる1年間の二重盲検試験とその後のドネペジル塩酸塩投与による2年間のオープンラベル試験である。

主要評価項目であるGottfrids-Brane-Stern(GBS)スケール(知的機能、運動機能、感情機能などを含む)の総スコアは、期間全体で早期投与開始群、投与開始遅延群ともに低下したが、とくに早期投与開始群の低下が少なかった。副次的評価項目として測定したMMSEスコアの低下も、投与開始遅延群に比べ早期投与開始群

のほうが期間全体および3年後において有意に少なかった。3年間のMMSEスコアの低下は、投与開始遅延群では6・20であったのに対して、早期投与開始群では4・92となり、両群ともプラセボ推定値より下がることはなかった(図)。

本研究から、3年間にわたる長期投与の有効性が示されたのと同時に、ドネペジル塩酸塩による治療は早期に投与を開始したほうがその後の認知機能低下を有意に抑制できることが確認された。

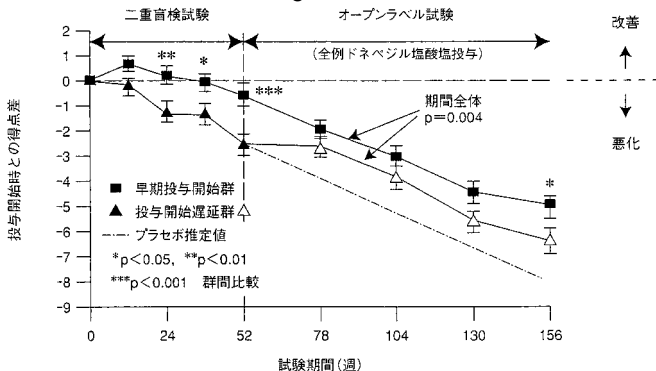
軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)に対するドネペジル塩酸塩の効果

1) MCIに対するドネペジル塩酸塩の多施設

二重盲検比較試験³⁾

健忘型MCI患者769名をドネペジル塩酸塩投与群253名、ビタミンE投与群257名、プラセボ群259名の3群に無作為に分け、3

①MMSE スコアの推移 (mixed regression 解析)



早期投与開始群	135例	121	91	76	69	63	54
投与開始遅延群	137例	120	98	68	64	60	52

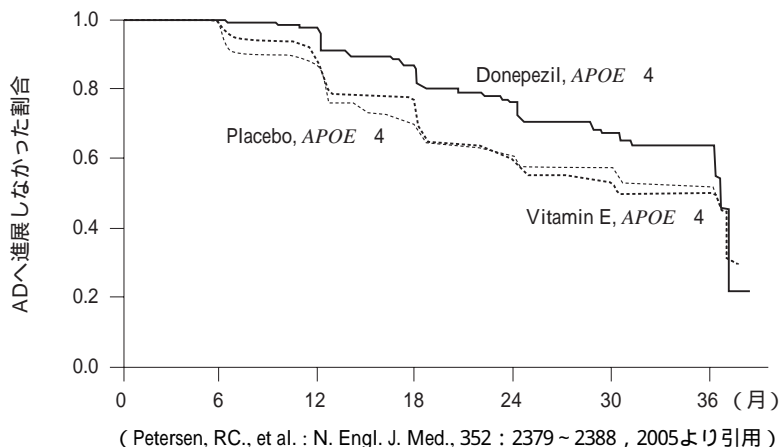
最小二乗平均値 (±SE)

二重盲検試験は早期投与開始群142例と投与開始遅延群144例で開始し、オープンラベル試験ではそれぞれ81例と76例で開始した。

年間追跡し、ADへの進展の有無を主要評価項目とした。769名中211名がADへ進展し、年間移行率は16%であった。全体で見ると、3年後の追跡で、ドネペジル塩酸塩群、ビタミンE群、プラセボ群の間でADへの移行に有意差は見られなかった。しかし、初めの6カ月、12カ月後の時点では、ドネペジル群がプラセボ群と比べてADへの移行は有意に少なかった。さらに、ApoE保持者と非保持者に分けて解析すると、ApoE4保持者はADへの移行が非保持者と比べて有意に多く見られ、ApoE4保持者に限ると、ドネペジル塩酸塩投与群は、ビタミンE投与群やプラセボ群と比べて3年後のADへの移行が有意に少なかった(図)。

本研究から、少なくともApoE4保持者に限ると、ドネペジル塩酸塩のADへの進展抑制効果が見られたことになり、対象を限定すればMCIのような前段階からの治療も有効であることが示された。

Kaplan-Meier による MCI から AD への進展率



注：アリセプトの効能・効果は、「アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」です。

2) MCI に対するドネペジル塩酸塩治療48週後の認知機能⁴⁾

多施設から得られたMCI患者をドネペジル塩酸塩投与群（最終解析226例）とプラセボ群（最終解析273例）の2群に無作為に分け、48週後の認知機能を比較した。ドネペジル塩酸塩治療群ではわずかではあるが有意な modified ADAS-Cog スコアの改善が得られたが、CDR-SB では両群で有意差が認められなかった。

本研究では、ドネペジルによるわずかな認知機能の改善は見られたが、その他の全般機能には変化が見られず、MCIに対する評価項目の感度の問題なども考慮すべきと結論づけられた。他にも、ガラントミンやリバスチグミンを用いたMCI患者からADまたは他の認知症への

移行に関するRCTが報告されている。結論としては、ADや認知症への移行を有意に抑制してきたとする成績は得られなかった⁵⁾。この理由として、多様な病理、病態からなるMCIの不均一性のため可逆的な認知機能改善例が少なからず対象患者に混入してしまっている点や、使用されてきた多くの評価スケールはAD患者を想定して作られたものであるため、MCI患者に対しては信頼性が低いなどの問題点が挙げられる。

おわりに

トネペジル塩酸塩の早期治療に関する最近の文献を紹介した。ADでは病初期からの治療開始は有効である。MCIに関しては必ずしも一致した結論が得られているわけではないが、対象の中にはADや認知症の発症抑制につながる場合もあり、対象の選定や評価スケールなどを含めた今後のさらなる検討が必要である。

文献

(東京医科大学 老年病科 教授)

- 1) 羽生春夫：抗アセチルコリンエステラーゼ薬の現況 神経進歩、49、461～470(2005)
- 2) Winblad, B., et al.: 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: Effects of early and continuous therapy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 21, 353～363 (2006)
- 3) Petersen, R.C., et al.: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.*, 352, 2379～2388(2005)
- 4) Doody, R.S., et al.: Donepezil treatment of patients with MCI. A 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, 72, 1555～1561(2009)
- 5) Raschetti, R., et al.: Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: A systemic review of randomized trials. *PLoS. Med.*, 4, 1818～1828(2007)