

治療
アルツハイマー型
認知症の治療効果

池田 学

はじめに

私事で恐縮であるが、1990年代に参加した2つの臨床治験（①アリセプト②リスペリドン・非定型抗精神病薬）は、衝撃的でした。それまで行われてきた本邦の治験とは明らかに一線を画すものであり、はつきりと評価目標を考えに入れた評価尺度の導入、評価者を集めた訓練など、その後の臨床研究にも大きな影響を与えたと思われる。その後、10年以上が経過し、アリセプトをはじめとするアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、MCI段階からの予防的投与、重症例への使用、メマンチンなど他

の抗認知症薬との併用、レビト小体型認知症など他の疾患への適用拡大など、様々な試みが実施されている。本稿では、アリセプトの治療効果とその評価に関して私見を述べてみたい。

多面的な治療効果の評価

現在、抗認知症薬の薬効評価は *dual assessment* と呼ばれる方法に則って行われている¹⁾。この方法は、2つの主要項目、すなわち客観的な指標としての認知機能検査と全般的な臨床評価 *global assessment* とがそれぞれ独立して評価され、両者ともプラセボ群と実薬群の間で有意

差が示されることが必要とされる。

アルツハイマー型認知症 (AD) の診断基準そのものが、「進行性の記憶障害ならびに記憶以外の認知機能障害 (失語、失行、失認、実行機能障害など) により、日常生活や仕事に支障をきたしていることを確認する。」ことになっており、認知機能障害に対する効果を認知機能検査の得点の改善で評価するだけでなく、臨床的な状態像の変化を独立して評価することは重要である。

精神症状の治療効果の評価

AD の全般的評価には、中核症状である認知機能障害とともに、妄想や徘徊などの精神症状・行動障害 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) と日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の障害が含まれ、Clinician's interview-based impression of change plus (CIBIC plus)² などにより習熟した

専門家によって判定されている。現在本邦で抗認知症薬として唯一認可されているアリセプトや、その他の治療中の AD に対する治療薬は中核症状の改善を標的としており、したがって CIBIC plus に加えて Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale 日本語版 (ADAS-Jcog)³ が評価尺度として採用されている。

一方、AD などの認知症には BPSD が高率に出現することが知られており、BPSD が患者や介護者の QOL を下げ、入院や入所の時期を早めることから注目を集めている⁵。今後、AD に伴う BPSD の改善を標的にした治療や、レビー小体型認知症や前頭側頭葉変性症といった BPSD が中核的症狀である認知症の治療薬を開発する際には、ADAS などの認知機能検査に代わって、Neuropsychiatric Inventory (NPI)⁶ などの精神症状の評価尺度が、全般的な臨床評価と並んで用いられる可能性が高い。実際に、臨床研究においては、アセチルコリンエステラ

ーゼ阻害薬を用いたレピー小体型認知症の治療⁷⁾や選択的セロトニン再取り込み阻害薬を用いた前頭葉変性症の治療⁹⁾に関する研究で、NPIなどの精神症状評価尺度が採用されている。

介護負担の評価

全般的な臨床評価と並んで、前述した認知機能障害、BPSD、ADLの改善を総合的に評価する方法として、主たる介護者の負担の変化を評価する方法がある。とくに、認知症のような慢性疾患で、本人の診察からだけでは十分な情報が得られない場合は、有効な治療効果の判定方法となり得る可能性がある。最近われわれは、多施設共同研究で、3カ月間のアリセプト投与によって、BPSDを伴うAD患者の介護負担が有意に減少することを明らかにした¹⁰⁾。本研究では、世界的に最も普及しているNPI介護負担尺度¹¹⁾を用いて総合的な介護負担を評価したが、NPI-D¹²⁾といった評価尺度を用いれば、

各精神症状別の介護負担の変化を評価できる可能性もある。

その他の全般的な臨床評価方法として、患者と介護者のQOLを評価する方法があり、アリセプト投与により両者とも有意に向上したという報告もある¹³⁾。しかし、QOLには介護負担以上に様々な社会的要因が影響し、本来主観的要素の強いQOLを患者の場合は介護者に評価を委ねることになるなど、より洗練された評価方法が求められる。アリセプト投与により介護関連施設への入所遅延を明らかにした報告もある¹⁴⁾。入院や入所の遅延は、施策決定に際しては極めて重要な指標と考えられるが、日常臨床における評価尺度としては、これも様々な社会的要因の影響が大きいため簡単ではない。

バイオマーカーによる評価

アリセプトをはじめとするアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、従来から対症療法

(symptomatic treatment) の治療薬と考えられていたが、神経保護作用を有するのではないかという根拠が蓄積されている。これが、事実であれば、神経保護作用すなわち病理過程を変える作用を持つこれらの薬剤は、病態改善薬 (disease modifier) でもあることになる。このような発想の端緒となったのは、米国と本邦の M R I 体積測定法を利用してアリセプトが海馬の萎縮を抑制することを明らかにした研究である。これらの知見もふまえて、現在アメリカでは、M R I 体積測定法を中心とした画像、生化学マーカー、神経心理学的検査を総合し、最も効果的な軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) A D、ならびにその治療効果の客観的評価法を確立するところを目的とする大規模な臨床観察研究「Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (ADNI)」が進行しており、わが国でも Japanese ADNI (J-ADNI) (研究総括: 岩坪 威) が展開中である。A D の治

療薬として各種の disease modifier が開発中であり、A D の病的過程を反映するサロゲートマーカーを用いた客観的評価方法の開発が急務である。

(熊本大学大学院医学薬学研究部

環境生命科学脳機能病態学 教授)

文献

- 1) 本間 昭: 認知症における薬効評価は臨床症状によるべきか、検査によるべきか (Cognition and Dementia 6, 1701 (2007))
- 2) 本間 昭: 老年期痴呆の全般臨床評価法 - Clinician's Interview-Based Impression of Change plus-Japan (CIBIC-plus) 解説と評価マニュアル、老年精神医学雑誌 8, 855-866 (1997)
- 3) 本間 昭: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成、老年精神医学雑誌 3, 647-655 (1992)
- 4) Ikeda, M., et al.: Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community: findings from the first Nakayama study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 75, 146-148(2004)

- ⑥Finkel, S.I., et al. : Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia ; A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int. Psychogeriatr.*, 8, Suppl. 3, 497~500 (1996)
- ⑦Cummings, J. L., et al. : The Neuropsychiatric Inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308~2314(1994)
- ⑧McKeith, I., et al. : Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies : a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*, 356, 2031~2036(2000)
- ⑨Mori, S., et al. : Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies : preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 60, 190~195(2006)
- ⑩Ikeda, M., et al. : Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 17, 117~121(2004)
- ⑪Hashimoto, M., et al. : Impact of Donepezil Hydrochloride on Care Burden Among Family Caregivers with Alzheimer's Disease Patients (in submission)
- ⑫Zarit, S.H., et al. : Relatives of the impaired elderly : Correlates of feelings of burden. *Gerontologist*, 20, 649~655(1980)
- ⑬Kaufert, D.L., et al. : Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease : the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 46, 210~215(1998)
- ⑭佐藤 美代 : ユネベシタル増強作用のコントロールハイパー認知症の家族の負担に健康関連問題の介入に関する研究 兼井精神医学雑誌 2009 69
- ⑮Geldmacher, D. S., et al. : Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 51, 937~944 (2003)
- ⑯Krishnan, K.R.R., et al. : Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*, 160, 2003~2011(2003)
- ⑰Hashimoto, M., et al. : Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am. J. Psychiatry*, 162, 676~682 (2005)