

アリセプト®の臨床的特徴を再考する

Attention の観点から

福井俊哉

はじめに

「注意」はアセチルコリン (ACh) に依存した脳機能であるので、ACh 系を賦活する薬剤が注意障害を改善させることが期待される。本稿では注意の種類と解剖学的・生理学的背景を解説したのち、ドネペジルに代表されるコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEi) の注意障害に対する効果を、動物実験、認知科学的、実地臨床的側面から検証する。

注意とアルツハイマー病 (AD) における

注意障害¹⁾

注意は従来独立した機能系であると考えられていたが、その後、特定の脳部位に依存するのではなく、各脳部位のネットワークにより営まれる機能であることが示唆された^{2),3)}。

ADでは病初期より近時記憶だけではなく、注意レベルの維持や実行機能の障害を伴い、その後、言語・視空間認知の障害を呈する^{3),4),5)}。脳各部位が機能的に維持されていても、そこへのコリン系入力低下すると注意障害が生じる¹⁾。未だ言語、行為、視空間認知に明らかな異常がな

注意のサブタイプ

注意のサブタイプ	内容と特徴	神経回路
選択的注意 selective attention	関係のある1つの刺激・過程に焦点を絞る 関係ない刺激から注意を外す・無視する	注意の方向付けと転換は後部頭頂葉システム 反応選択は前頭葉内側面・基底核
持続的注意 sustained attention	あるまとまった時間、注意集中を維持する	右前頭頭頂葉システム
分割注意 divided attention	2つ以上の関連刺激／過程に同時に注意を振り分ける	前頭前野外側面・前部帯状回

い段階でも、日常生活に多大な困難を呈するAD症例が存在する。家族の目には、集中できない、気が散る、簡単なことでも混乱に陥ると映る。

記憶障害は海馬の形態的変性、注意障害は脳機能的障害により生じることから、CHEIは記憶よりも注意を改善させる可能性が高い^{3,4)}。

注意の種類

注意の分類に関しては各種の説があるが、PerryとHodgesは諸説を総合して、注意を選択的注意とその切り替え(selective attention and shifting)、持続的注意(sustained attention)、および分割注意(divided attention)の3系統に分類した¹⁾(表)。

1. 選択的注意とその切り替え

選択的注意とその切り替えとは、視覚性注意の場合、(1)それまで注意を払っていた空間から注意を外す過程(後部頭頂葉の機能)、(2)新し

い空間に注意を転ずる過程（上丘）、(3)新たな指標に注意を固定する過程（視床）から成り立っている²⁾。早期のADでは、注意を指標から離脱させて、新たな指標へ転ずることが障害されている。

2. 持続的注意

ある一定の間、課題に対して持続的に注意を払い続ける能力を言う。評価には、ターゲットではない多くの刺激の中から、希少なターゲット刺激を見出す際のスピードと正確さをみる課題を用いる。外界からの刺激を受容する感度を保つという点で、*alertness*（覚醒度）と同様な意味を共有する。

Functional MRI (fMRI) やPETによる研究では、選択的注意には右頭頂葉が関与し、持続的注意には選択的注意が関わる部位とは異なる右前頭頭頂葉および前頭前野が関与する。持続的注意の時間的減衰程度は、中等度ADまで正常コントロールと同様であることから、軽度A

Dは比較的正常な持続的注意を有すると考えられる。

3. 分割注意

分割注意は二つの意味を有する。一つは単一刺激に関する複数の付帯情報に対して注意を払うこと、他方は複数刺激に対して注意を払うことである。二重課題 (*dual task*) は分割注意を良好に反映し、二重課題施行中にはfMRIにて前頭前野皮質と前部帯状回が活性化される⁶⁾。

AD症例が多人数の会話の中で話についていけない現象も、分割注意障害に基づく。多人数の会話を収録したビデオを見て、「誰が何を言ったか」課題⁷⁾も、分割注意障害を検出するため有効な検査法である。分割注意課題において、軽度ADは正常コントロールと同様な反応を示すことから、分割注意障害が明らかになる時期は中等度AD以降と考えられる。

注意の解剖学的・生化学的背景⁸⁾

注意は、前脳基底部から前頭前野へのコリン系投射の強いコントロールを受けている。⁵⁾

ラットにおいて注意を要求される課題（注意課題）施行中に、前頭頂葉から放出されるAChを微小透析法にて測定した場合、自発的に行う運動感覚課題ではACh放出が50%程度増加したのに対して、注意課題ではACh放出が最大140%増加した。この結果から、注意課題において、前脳基底部から大脳皮質に投射するACh系が、選択的に活性化されることが判明した。⁹⁾

注意課題には皮質へのACh入力システムは必須であり、また注意課題に際して、このACh入力システムが選択的に賦活される。¹⁰⁾ また、皮質コリン系は複雑な刺激や課題に対する選択的注意に関与し、皮質下コリン系は非特異的な覚醒レベル維持に関与する。¹⁰⁾

一方、動物の前脳基底核（マイネルト核）を

障害した場合や、ラットのの前頭前野にスコポラミンを注入した場合は、視覚性持続注意課題の成績が低下する。¹²⁾ ヒトでは健常若年者にAChムスカリン受容体拮抗薬であるスコポラミンを全身投与すると、視覚性持続注意に加えて作業記憶、精神活動スピード、陳述記憶が低下した。¹³⁾

注意に対するドネペジルの効果

1. 一般論

作業記憶・覚醒度課題¹³⁾、視空間的注意¹⁴⁾には、ニコチン性・ムスカリン性ACh受容体の両者が相乗的に関わる。ドネペジルは、両受容体に作用して、AD患者や前脳基底部に病変を有するマウスの注意を改善させる。⁴⁾¹⁵⁾ ADにおいては、ACh系が比較的保たれアセチルコリンエステラーゼ (AChE) レベルが高い例では、注意改善に対してドネペジルが奏効する。¹⁷⁾

2. 動物実験

アミロイド前駆タンパク、プレセニリン1、

タウタンパクに関するヒト変異遺伝子を過剰発現し、多数のA β と異常リン酸化タウを有するものの、神経細胞脱落は未だ明らかではない³。3xTgADトウスは、早期ADのモデルマウスと考えられる⁸。3xTgADマウスは記憶障害に加えて、視覚性注意維持障害と実行機能障害を呈する。

ドネペジル0・03、0・1、0・3 mg/kgまたは生理食塩液をwildマウスと3xTgADマウスに投与したところ、ドネペジルはすべての濃度で3xTgADマウスの視覚性注意課題の正答率を改善させた。見落とし率と保続性反応は改善せずwildマウスには無効であったことから、この結果は全般的なvigilance（覚醒度）の上昇によるものではなく、ドネペジルが持続的注意を特異的に改善させると解釈される⁸。

3. 認知神経学的検討

(a) fMRI

健常人では注意課題で右頭頂葉が最も賦活さ

れるが、ADでは同部位の賦活の程度が低い。ADでは単純課題（写真の背景色を判断）よりも注意課題（人物写真から年齢を判断）において成績が低く、前頭頭頂葉の賦活化の程度も低かったが、CHEI (physostigmine) 投与にて有意の改善がみられた⁵。また、軽度ADや軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)症例では、分割注意¹⁸、視覚性探索¹⁹、作業記憶に関する課題負荷に対する左前頭葉の賦活が健常例に比べて低いが、CHEI投与によりそれが改善することが確認されている⁵。

(b) voluntary attention と involuntary attention

視覚性注意は、目的意識を持つてある関連する部位に自ら注意を払うvoluntary attention（随意的注意）と、何か顕著な出来事に不随意に注意を奪われるinvoluntary attentionに分類される。前者は前頭前野から視覚連合野に向かう“top-down”注意であり、後者は視覚連合野から前頭前野に向かう“bottom-up”注意である。

20歳代の健常若年者において、ドネペジルは

事前合図とターゲット刺激の提示時間が長く（600 ms）、随意的に注意を払う余裕がある場合の反応時間を短縮したが、ターゲット提示時間が短く（40 ms）、随意的注意を払う余裕がない場合の反応時間は改善させなかった。この結果から、ドネペジルが随意的注意を改善させることが判明したが、2つの結果に乖離があることから、随意的注意の改善は全般的な覚醒度の上昇によるものではないことが示唆された。²¹⁾

(c) 選択的注意課題

真偽ターゲットが混在している中から真ターゲットのみを選択する注意課題成績、覚醒度、言語、記憶、実行機能を、ドネペジル治療中の軽度AD9例と未治療8例の間で比較した。治療群は未治療に比べて真ターゲットをより正確に認識したが、他の項目は両群で差がなかった。この結果から、選択的注意は、全般的知能やその他の認知機能よりも、CBEI治療により改善

しやすいことが示唆された。⁴⁾

(d) 複数課題処理

前述の top-down 注意には実行機能の関わりが深いことから、実行機能に対するドネペジルの急性効果が検討された。健常若年者42人を3群に割り付け、プラセボ、ドネペジル5 mg、ドネペジル7・5 mgを単回投与し、210分後に各種実行機能（情報更新能力、プランニング、抑制、転換、複数課題処理など）、覚醒状態（視覚刺激に対する反応時間）、作業記憶を比較した。ドネペジルは、複数課題処理能力と覚醒状態を有意に改善させた。覚醒状態の改善にもかかわらず、複数課題処理以外の実行機能には治療効果が認められなかったことから、ドネペジルは複数課題処理に対して独立した効果を有すると考えられる。²²⁾

4. 実地的臨床面

(a) 臨床的印象

認知症患者を治療中の271人の医師（カナ

ダ) に対して、認知症の各種の認知・感情・行動症状・生活機能に対するドネペジルの効果を質問用紙(不変・高度改善)にて調査した。改善度が大きいと判断された項目は前頭葉機能(精神的活動性、注意、発動性)、アパシー・陰鬱・落ち着きのなさ、交友活動・家庭内活動などであった。認知機能では、復唱のみが改善したと判断された。¹⁵⁾

(b) 機械操作

運転を含む機械操作には、注意が深く関与する。健常なパイロット(平均年齢52歳、18例)にドネペジルまたはプラセボを1ヵ月服薬させたところ、ドネペジル群ではプラセボ群に比べてフライトシミュレーターでの成績が有意に良好であった。²³⁾

他方、健常高齢者の自動車運転能力に対するドネペジル効果を検討する目的で、平均72歳の高齢者をランダムに2群に割り付け、ドネペジル5mgまたはプラセボを2週間投与した。投与

前後で注意・実行機能、全般的知能、模擬運転能力が検討された。模擬運転能力には、スピード変動、進路のふらつき、突風に対する反応時間、および衝突回数が含まれる。両群間で注意・実行機能と衝突回数には差がなかった。予想に反して、プラセボ群はドネペジル群よりも突風に対して0・5秒早く反応し、進路のふらつきも少ない傾向にあった。

この結果から、高齢者の運転を補助する目的でドネペジルを投与する妥当性は支持されなかった。ドネペジル群が低成績を示した理由として、Ach低下のない健常高齢者において、ドネペジルがAch系を亢進させた結果、ドパミン系との均衡を崩して運動機能を低下させた可能性が推測されている。²⁴⁾

まとめ

ドネペジル(CHEI)は注意、実行機能、覚醒度を改善させる可能性が高い。ADでは早期か

ら選択的注意とその切り替えが障害されているため、AD症例に早期からCHEIを投与することとは有用であると考えられる。注意、実行機能、覚醒度の改善により、AD症例における各種認知機能が賦活され、その結果、生活機能、感情行動などがtop-down的に改善することが期待できる。

(昭和大学横浜市北部病院 内科 教授)

文献

- ①Perry RJ, Hodges JR : Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404 (1999)
- ②Posner MI, Petersen SE : The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 13, 25-42 (1990)
- ③Lawrence AD, Sahakian BJ : Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 9 (Suppl 2), 43-49 (1995)
- ④Foldi NS, et al : Detecting effects of donepezil on visual selective attention using signal detection parameters in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20, 485-488 (2005)

⑤Bentley P, et al : Cholinesterase inhibition modulates visual and attentional brain responses in Alzheimer's disease and health. *Brain*, 131, 409-424 (2008)

⑥D'Esposito M, et al : The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378, 279-281 (1995)

⑦Alberoni M, et al : Keeping track of a conversation : impairments in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 7, 639-646 (1992)

⑧Romberg C, et al : Impaired attention in the 3xTgAD mouse model of Alzheimer's disease : rescue by donepezil (Aricept). *J Neurosci*, 31, 3500-3507 (2011)

⑨Arnold HM, et al : Differential cortical acetylcholine release in rats performing a sustained attention task versus behavioral control tasks that do not explicitly tax attention. *Neuroscience*, 114, 451-460 (2002)

⑩Sarter M, et al : Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs : interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res Brain Res Rev*, 48, 98-111 (2005)

⑪Muir JL, et al : AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain : a significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. *J Neurosci*,

14, 2313-2326 (1994)

①Robbins TW, et al : Neural systems underlying arousal and attention. Implications for drug abuse. *Ann N Y Acad Sci*, 846, 222-237 (1998)

②Ellis JR, et al : Muscarinic and nicotinic receptors synergistically modulate working memory and attention in humans. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9, 175-189 (2006)

③Greenwood PM, et al : Synergistic effects of genetic variation in nicotinic and muscarinic receptors on visual attention but not working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 3633-3638 (2009)

④Rockwood K, et al : Potential treatment effects of donepezil not detected in Alzheimer's disease clinical trials : a physician survey. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19, 954-960 (2004)

⑤Baldacci C, et al : Reversal of visual attention dysfunction after AMPA lesions of the nucleus basalis magnocellularis (NBM) by the cholinesterase inhibitor donepezil and by a 5-HT1A receptor antagonist WAY 100635. *Psychopharmacology (Berl)*, 167, 28-36 (2003)

⑥Kasuya M, et al : Greater responsiveness to donepezil in Alzheimer patients with higher levels of

acetylcholinesterase based on attention task scores and a donepezil PET study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 26, 113-118 (2012)

⑦Dannhauser TM, et al : The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 128, 1418-1427 (2005)

⑧Hao J, et al : Visual attention deficits in Alzheimer's disease : an fMRI study. *Neurosci Lett*, 385, 18-23 (2005)

⑨Saykin AJ, et al : Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment. *Brain*, 127, 1574-1583 (2004)

⑩Rokem A, et al : Cholinergic enhancement increases the effects of voluntary attention but does not affect involuntary attention. *Neuropsychopharmacology*, 35, 2538-2544 (2010)

⑪Ginani GE, et al : Acute effects of donepezil in healthy young adults underline the fractionation of executive functioning. *J Psychopharmacol*, 25, 1508-1516 (2011)

⑫Yesavage JA, et al : Donepezil and flight simulator performance : effects on retention of complex skills. *Neurology*, 59, 123-125 (2002)

⑬Rapaport MJ, et al : The effects of donepezil on

computer-simulated driving ability among healthy older adults : a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 31, 587-592 (2011)

