

アリセプト®の臨床的特徴を再考する

## Cognitionの観点から

堀 宏 治  
小 西 公 子\*

はつめい

ドネペジル（アリセプト®）はアセチルコリン（ACh）の代謝酵素であるコリンエステラーゼを阻害し、神経細胞間隙のAChを増加させることで、ACh系の伝達の増強効果を図り、その薬効を発揮していると考えられる。

今回、アルツハイマー病（AD）の cognition（認知機能）に焦点をしぼり、ドネペジルの薬理作用、投与の指標を述べる。

### AChの低下と関係した認知機能

AChの低下と関係した認知機能は、記憶力、

見当識、遂行機能などである。

Konishiらは抗コリン活性（AA：AChのムスカリン受容体結合能。通常はAAを持つ物質のほとんどはムスカリン受容体に結合しても薬理活性を持たないことから、AAが存在するとムスカリン性ACh機能低下として現れる）の指標として血清抗コリン活性（SAA）を用いて、SAA陰性群と比較し、SAA陽性群はMini-Mental State Examination（MMSE）の総得点、即時再生得点、遅延再生得点が有意に低値であったと報告している<sup>1)</sup>。

つまり、AAの出現（ムスカリン性ACh系

の機能低下)は認知機能全般、とりわけ記憶機能の障害として現れやすい。また、見当識障害はADの重症度、進展と関係するとされ、さらに、遂行機能障害もSAAと関係するとされる<sup>2)</sup>。したがって、記憶機能低下、見当識障害、遂行機能障害などの認知機能の低下が、ドネペジルにより改善されると考えられる。

こうした認知機能の低下は、ADの軽度(ないしそれ以降)の時期に関係した認知機能の低下と考えられる。われわれは、ドネペジルの臨床効果は軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) の時期にも十分発揮される<sup>4)</sup>と考え、本薬剤をなるべく早い時期から投与すべきものと考えている。この投与の指標となる症状がアパシー(無関心、自発性低下)である<sup>5)</sup>。アパシーがあるうえに、動機付け(モチベーション)が低下し、物事に関心が無くなり、覚えようとしな(記銘力低下)のである。アパシーは記銘力低下に先立ち、出現することもあり、

アパシーが存在するとADは進行速度が速いと考えられている。

このアパシーを指標として、できるだけ早い時期からドネペジルの投与を開始すべきである<sup>5)</sup>。

### AChの低下とADの病理

ADによる認知機能の低下は、AChの低下を介した(直接)作用のみではない。AChの低下は中枢および末梢の炎症系を賦活させるものと考えられており、ACh低下によりもたらされた炎症系の亢進により出現するサイトカインの一部がAAを有すると考えられ、AAは不溶性アミロイドを増加させると考えられる。アミロイドの増加はさらにAChを低下させる。ADの中等度以降はこうした悪循環が出現しているものと考えられ、われわれはAAがADにおいて内因性に出現すると推測している<sup>7)</sup>。

こうした、AAを介した悪循環をわれわれは、*“内因性抗リンカスケード”*と呼んでいる<sup>7)</sup>。

このことは今後、検証されるべきことと考えているが、もしこれが正しければ、ACh低下により出現する認知機能低下は、直接作用のみならず、内因性抗コリンカスケード<sup>3)</sup>を介した作用にも関係すると推測される。

したがって、われわれは、ドネペジルをできるだけ早い時期から投与することで、ADの進行を抑制する“疾患調節作用”もあると推測しており、ドネペジルの認知機能改善効果はこうした作用もあわさって、現れるものと推測している。

(昭和大学横浜市北部病院

メンタルケアセンター 准教授)

\* (昭和大学横浜市北部病院

メンタルケアセンター、

東京都立東部療育センター 薬剤部)

## 文献

(1) Konishi K, et al : Adverse effects of anticholinergic activity on cognitive functions in Alzheimer's disease.

Psychogeriatrics, 10, 34-38 (2010)

(2) Cushman L, et al : Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology*, 71, 888-895 (2008)

(3) Han L, et al : Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*, 56, 2203-2210 (2008)

(4) Konishi K, et al : Donepezil abolishes anti-cholinergic activity in a patient with amnesia. *Pharmacology*, 91, 86-91 (2013)

(5) 堀 宏治ら：アルツハイマー病に対する抗認知症薬の高用量投与の適応—アパシーの観点から、精神科治療学, 25, 531-538 (2010)

(6) 堀 宏治、小西公子：アリセプト10mg用量は有効か、*CLINICIAN*, 57, 392-396 (2010)

(7) Hori K, et al : Is serum anticholinergic activity a biomarker for rapid progress in Alzheimer's disease? *J Autacoids*, 2 : 2012 ; doi.org/10.4172/2161-0479.S4-001.