

アリセプト®の臨床的特徴を再考する

レスポndaーは存在するのca?

長田 乾

レスポndaーとノンレスポndaー

臨床薬理学では、ある薬がよく効く集団を「レスポndaー」、効かない集団を「ノンレスポndaー」と呼んでいる。ほとんどの薬について、レスポndaーとノンレスポndaーが存在すると見做されており、ノンレスポndaーに同じ薬を漫然と投与しても、あまり効果が期待できないので、予めレスポndaーとノンレスポndaーを鑑別する方法が見つかれば、より効果的に薬物治療を行うことができると考えられている。

ところが、ノンレスポndaーといっても全く効果がないわけではなく、簡単に区分けするこ

とができないことが多いので、ある薬への反応が良い集団と、反応が不良な集団というふうに拡大解釈されているのが現状である。以前は、レスポndaーとノンレスポndaーの差は、体質や環境の違いに関連するなど漠然と推論されていたが、最近では遺伝子多型や危険因子の違いが影響することが明らかにされている。

しかしながら、こうした議論は、そもそも何を以って薬が効いたと定義するかという原点から、きちんと整理しておくことが大切である。降圧薬であれば、薬を服用して数週間後の血圧がどの程度低下したかを目安に、単純明快にレ

スポンダーとノンレスポンドーを定義することができるが、認知症の治療薬の場合には、何を以ってその薬の治療効果と見做すか、さらに何を以って症状あるいは病態の改善と見做すかなど、不確定な要素を含むために、効果判定は必ずしも単純明快ではない。

認知症診療におけるレスポンドーの捉え方

認知症の大多数を占めるアルツハイマー病を例にとると、アルツハイマー病は進行性の経過を辿る疾患で、Mini-Mental State Examination (MMSE) の成績は1年間で2〜3点程度悪化する事が予想されるために、治療開始から数カ月あるいは1年後のMMSEの成績が少なくとも現状維持であれば、MMSEの簡便さも手伝って、ほとんどの臨床研究ではレスポンドーと評価されている。

これまでの臨床研究から、ドネペジルをはじめとするコリンエステラーゼ阻害薬の認知機能

改善作用は、エピソード記憶や空間認知能力よりも、むしろ注意力、集中力、発動性などに現れることが多いので、こうした変化がMMSEなどのテストバッテリーの成績に必ずしも十分に反映されない可能性も否めない。したがって、厳密な意味では、介護者や家族の印象なども含めた包括的な評価から、レスポンドーとノンレスポンドーを判別することが必要である。

ゲノム薬理学からみたレスポンドー

経口摂取されたドネペジルの90%は肝臓において、薬物代謝酵素CYP2D6、CYP3A4、およびCYP1A2によって代謝されるが、このなかでもCYP2D6のアイソザイムが、ドネペジルの薬物動態や臨床的效果に強く関与していると考えられている。一塩基多型(SNP)解析を用いた臨床研究などから、CYP2D6の遺伝子多型がドネペジルの臨床効果に影響を及ぼすことが示唆されている¹⁾。

CYP2D6の遺伝子多型とドネペジルの臨床的効果に注目した臨床研究²⁾では、57例のドネペジル服用中の、平均年齢75歳のアルツハイマー病患者を、ADAS-CogやMMSEの成績の6カ月間の推移から、レスポンダー38例(67%)とノンレスポンダー19例(33%)に分類すると、CYP2D6の遺伝子多型には両群間で有意差がみられたが、APOE遺伝子多型には両群間で違いはみられなかった。このことから、将来的にCYP2D6の遺伝子解析は、ドネペジルのレスポンダーを検索するうえで有効な手段になり得ると期待されている。

画像診断からみたレスポンダー

無名質の形態的变化がコリン作動性ニューロンの障害を反映することに着眼して、MRI T2強調画像冠状断において無名質の形態を解析した臨床研究³⁾では、無名質の萎縮が高度な症例ほど、ドネペジル服用後のMMSEの成績の改善

が大であったことから、無名質の萎縮に反映されるコリン作動性ニューロンの障害が強い症例ほど、ドネペジルの効果が期待されると報告している。

ドネペジル服用中のアルツハイマー病患者を対象に、MMSEの成績の推移からレスポンダーとノンレスポンダーに分類して、脳血流SP ECT所見を解析した検討⁴⁾では、ノンレスポンダーと比較して、レスポンダーでは前頭葉背外側の脳血流が保たれていたことが示され、筆者らは前頭葉機能が保たれる場合にドネペジル効果が発現し易いと考察している。

脳波解析 (low-resolution brain electromagnetic

tomography (LORETA))を用いた検討⁵⁾では、58例のアルツハイマー病患者をMMSEの成績の推移から、レスポンダー(28例)とノンレスポンダー(30例)に分類すると、ドネペジルによる治療開始前の所見で、ノンレスポンダーでは、レスポンダーと比較して、後頭部のデルタ、

アルファ1、アルファ2の活動が高かったと報告している。

背景因子からみたレスポonder

遺伝子変異や画像診断のみならず、臨床的な背景因子や所有する危険因子の解析からも、ドネペジルに対するレスポonderの条件が明らかにされつつある。

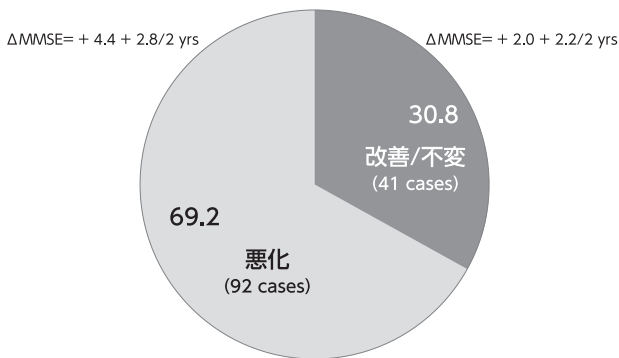
ドネペジル服用中の95例のアルツハイマー病患者を対象に、レスポonderとノンレスポonderについて解析した後ろ向き研究⁶⁾では、MMSEの成績や Clinical Dementia Rating (CDR) の推移などから維持群、悪化群、急速悪化群に分類すると、急速悪化群、すなわちノンレスポonderは対象年齢が相対的に若く、発症からドネペジル投与開始までの期間が長いことなどが明らかにされている。

アルツハイマー病133例を対象に、ドネペジル服用後2年間のMMSEの成績の推移から、

不変・改善群(レスポonder) 41例と悪化群(ノンレスポonder) 92例に分類して、治療開始前の背景因子や危険因子について解析した臨床研究⁷⁾では、Body Mass Index (BMI) が小さい、就学年数が長い、治療開始前のMMSEの成績が良い、飲酒習慣がないなどの条件が、ノンレスポonderに関連することが示された。さらに高齢者では、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、うつ血性心不全などの血管性危険因子を多く所有することが、ノンレスポonderに関連した(図)。

就学年数が長いことは、認知予備能にも含まれ、アルツハイマー病の発症に対しては保護的に影響するが、いったん発症すると就学年数が長いほうが認知機能が急速に悪化すると考えられており、こうした傾向を反映した結果と解釈された。治療開始前のMMSEが高いことがノンレスポonderに関連したことも、同様の理由と解釈された。

アルツハイマー病133例における不変・改善群（レスポンス）41例と悪化群（ノンレスポンス）92例



ドネペジル治療に対するレスポンスが存在することは異論のない事実であるが、評価方法や解析方法によってレスポンスの捉え方に違

いがあり、レスポンスの割合にも隔たりが生じることを念頭に置いて、文献を読み解くことが重要と思われる。

(秋田県立脳血管研究センター)

神経内科学研究部 部長)

文献

- (1)Seripa D, et al : Role of cytochrome P4502D6 functional polymorphisms in the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Pharmacogenet Genomics, 21 (4), 225-230 (2011)
- (2)Pilotto A, et al : Effect of a CYP2D6 polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Neurology, 73 (10), 761-767 (2009)
- (3)Hanyu H, et al : Atrophy of the substantia innominata on magnetic resonance imaging and response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. Neurosci Lett, 319 (1), 33-36 (2002)
- (4)Hanyu H, et al : Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord, 15 (4), 177-182 (2003)

- ⒸBabilioni C, et al : Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease : Responders vs. Non-Responders. *Neuroimage*, 31 (4), 1650-1665 (2006)
- ⒸInoue J, et al : Investigation of responders and non-responders to long-term donepezil treatment. *Psychogeriatrics*, 10 (2), 53-61 (2010)
- ⒸYamazaki T, Nagata K, et al : Impact of vascular risk factors on the effects of Donepezil in elderly patients with Alzheimer's disease submitted for publication.

