

アリセプト[®]の臨床的特徴を再考する

いつから投与すべきか？

朝 田 隆

はじめに

コリンエステラーゼ阻害薬 (CHE-I) であるアリセプト[®]は、軽度、中等度、そして高度のアルトハイマー型認知症 (AD) を適応疾患とする。

だから、「いつから投与すべきか？」という問いへの回答は、ADであることが診断されたらいつからでもということになる。ADの進行を止めるといふ本来の目的に対しては、ADの最初期から本剤を投与することが望ましいはずである。とすると本稿で論じるべき点は、(1) ADに前駆する軽度認知障害 (MCI) に対する

処方の有効か否か、また(2)最初期のAD診断とはいかなるものかを明らかにすることにある。

MCIに対する有効性

最近のレビュー¹⁾では、既存のCHE-Iのどれについても、MCIからADへのコンバートが遅らせる効果はないと記されている。

しかし、2005年にNew England Journal of Medicine誌に掲載された、アリセプト[®]によるMCIに対する治験成績の論文²⁾は有名である。この報告の要点は、「1年間であれば本剤の服用によって、有意に認知症への進行を抑制できる。

しかし、その後については進展防御の効果は無い」というものである。また特記すべきは、ADの危険因子として確立されたアポリポ蛋白E4遺伝子(APOE4)のキャリアーに対する効果である。このE4キャリアーにおいては、服用により、3年間にわたって防御効果が持続すると述べられている。

最近でも、うつ症状を伴うMCIのADコンバート³⁾を、2年余りにわたって抑制し得たという報告もある。つまり、MCIの中のあるグループには有効な可能性が考えられる。

初期のAD診断とは

ADも含めて認知症の診断は、2段階でなされる。まず認知症であること、すなわち後天的で慢性の認知機能障害によって、生活機能が障害されていることを確認する。次に、数多くの認知症の基礎疾患のうち、どれなのかを見定める。ここでは、ある種の症候や徴候を確認する

必要がある。その上で検査が重要になる。

ADの診断は、最近まで、DSM-IVによるADの診断基準や、アメリカのAD研究グループによるNINCDA-DRDA基準という臨床症状に重きを置いた基準に則って行うのが主流であった。ここでは、臨床的に進行性の認知機能障害を確認することが基本とされ、画像診断など生物学的な手段は補助的なものと位置づけられていた。

ところが今日、この診断基準は時代遅れのものとなった。例えば、*amnestic MCI*を *prodromal AD*として、早期発見を指向する流れはすでに定着している。また、MCIであってもADとしての病理を有すると考えられるケースを、*MCI due to AD*と呼ぶようになった。さらに注目すべきは、2011年にアメリカから新たな診断基準(National Institute on Aging/Alzheimer's Association: NIA/AA基準)^{4,5)}が提案されたことである。これによると、表に示すように、

NIA/AA 基準

診断カテゴリー	バイオマーカーによる AD 確実度	A β (PET or CSF)	神経損傷 (MRI, FDG-PET, CSF タウ)
I. AD による認知症 (1) ほぼ確実 (probable)	情報不足	未検索／不確定	未検索／不確定
	中程度	未検索／不確定	(+)
	中程度 高い	(+)	未検索／不確定 (+)
(2) 疑い例 (possible) (非典型的な臨床像)	情報不足 高い (他の原因を 否定できない)	未検索／不確定 (+)	未検索／不確定 (+)
(3) 否定例 (unlikely)	最も低い	(-)	(-)
II. MCI ・ MCI—中核的臨床診断基準による ・ AD による MCI—中程度の確実度 高い確実度 否定的	情報不足 中程度 中程度 最も高い 最も低い	未確定 (+) 未検索 (+) (-)	未確定 未検索 (+) (+) (-)

(文献 4、5 より引用改変)

AD は① AD による認知症、② AD による MCI、③ 発症前 AD に分類される。①は、臨床的にほぼ確実という probable と疑いレベルの possible に分類される。

このうち①と②は、バイオマーカーの測定結果に基づいて、診断の確実度が評価される。そのバイオマーカーとしては、まず、アミロイド PET もしくは脳脊髄液 (CSF) 中のアミロイド β (A β) 測定によって明らかにされる、A β マーカーである。次に、MRI 所見、FDG-PET の所見、そして脳脊髄液中のタウ測定値によって評価される神経損傷マーカーがある。両者とも (+) なら高確実度、一方だけなら中等確実度、いずれも (-) なら否定的と評価される。

以上の趨勢を考えると、「生活機能の障害」に依拠した従来の AD 診断では、早晚臨床の現実にそぐわなくなってくるだろう。そして今後は、初期の AD 診断は、バイオマーカーに依

扱するようになると思われる。

筑波大学 医学医療系臨床医学域精神医学

教授)

Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 270-279 (2011)

文献

- ① Delrieu J, et al : Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease : role of pharmacotherapy. *CNS Drugs*, 25, 213-226 (2011)
- ② Petersen RC, et al : Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 352, 2379-2388 (2005)
- ③ Lu PH, et al : Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology*, 72, 2115-2121 (2009)
- ④ McKhann GM, et al : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 263-269 (2011)
- ⑤ Albert MS, et al : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's

