

## 治療

# アリセプト®の治療介入 タイミングを考える

～ EBMに基づく治療方針

眞鍋雄太

## はじめに

高齢者の約15%が何らかの認知症性疾患に罹患している現代日本。原因別に占める割合は、最新の報告では Alzheimer 病 (AD) が約70%と圧倒的に多い。進行性の認知機能低下を主症状とするこの古典的疾患は、発病原因もある程度同定され、診断精度も格段に向上しているにもかかわらず、治療となるとアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChEIs) と非競合的 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体遮断薬のみで、あまりにも選択肢が少なく有効性も限定的と言わざるを得ない。期待されるセクレター

ゼ阻害剤などの疾患修飾薬も、未だ第Ⅱ相試験を通過したものが無いというのが現状であり、患者を前に、日々もどかしさを感じている実地臨床家も多いのではないだろうか。

とはいえ、失敗から学ぶことは多く、*senaracetat* や *bapineuzumab* の試験失敗は、AD 発病後に治療介入するのでは遅すぎるということをわれわれに教えてくれた。すなわち、軽度認知障害 (MCI) レベル以前での、場合によっては *preclinical stage* での治療介入が、AD における治療介入のタイミングということになる。しかし、何らの症状も認めない患者に対し、「あ

あなたは preclinical stage の AD です」と言うことも、「だから治療しましょう」と臨床に導入することも不可能であり、FAST stage 2 あるいは stage 3 の MCI レベルが治療介入の実際的なタイミングと言えるだろう。

ここで、あえて予防医学あるいは先制医療といった視点から疑問を呈したい。果たして本当に MCI にならなければ、治療介入はできないのであろうか。

### 予防医学あるいは先制医療の視点からの

#### 治療介入時期

生活習慣病が AD のリスク要因の一つであることは、大規模疫学調査を始めとする多くの研究報告から広く支持されるところである。生活習慣病は全身の動脈硬化の成因となり、連鎖反应的に産生された free radical は細胞膜脂質や DNA に酸化ストレスを加え、細胞の酸化、糖化、炎症といった aging の 3 要素を助長する。

こうした負の連鎖は中枢神経細胞系でも当然生じるわけで、昨今耳目を集めている糖尿病性認知症でも酸化ストレスは重要な鍵となる。さらに、free radical は Amyloid $\beta$  (A $\beta$ ) の産生も促進させることが分かっており、生活習慣病による病的な aging 促進機序が、血液脳関門に關与する血管内皮細胞の動脈硬化と相俟って AD の発病・進行に深く関与している。

ちなみに、高脂血症そのものは、エゼチミブなどのスタチン投与群で AD 発病が有意に少なかったなどの報告があるものの、Kritchevsky<sup>1)</sup> によるメタ解析によれば、AD 発病と血中脂質の上昇との間に直接的な関係はないとしているように、まだまだ議論の余地があるようである。したがって、有名な ApoE4/e4 遺伝子に関しては、血液脳関門を通過した脳内での HDL を介した話であり、血中コレステロールの値とは別個に考える必要があるだろう。

次に、大規模疫学調査などから高血圧が AD

の risk factor と指摘されているが、最近では、カルシウム拮抗剤投与群のほうが非投与群に比べ A D の発病率が低かったといった報告もあり、また、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を投与されていた患者の剖検脳では A  $\beta$  蓄積量が軽減していたという神経病理学的検討が、Hajjarら<sup>2)</sup>によってなされている。血圧をコントロールし脳小血管病 (cerebral small vessel disease) の進展を抑制することが、病的な aging の連鎖を断ち A D 発病を回避することにつながるであろう。

こうして考えてみると、生活習慣病の治療と free radical の制御が A D の予防であり、年齢、性別に関係なく、認知機能障害出現以前からの生活習慣病の治療、これらが preclinical stage での先制的 A D 治療と言えるのではないだろうか。ちなみに、体系立てた研究はなされていないものの、ビタミン C 製剤やビタミン E 製剤 (Vit E)、エイコサペンタエン酸 (EPA) / ドコサ

ヘキサエン酸 (DHA) などの  $\omega$ 3 系製剤には、free radical scavenger としての役割が期待されており、各個に A D での有用性を検討した報告がある。一例を挙げるならば、Vit E に関して、Dyskenら<sup>3)</sup>が Vit E、メマンチン、メマンチン + Vit E placebo の 4 群に、軽症から中等症 A D 患者を無作為割り付けした研究を報告しており、Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living (ADCS-ADL) のベースラインからの低下は Vit E 群で有意に小さかったと結論付けている。いずれにしろ、こうした知見をもとに、実際の臨床でこれらの薬剤を使用している医療者もいると聞く。

#### evidence based medicine (EBM) に

#### 基づいた治療介入時期

ここまで、予防医学あるいは先制医療といった観点から A D の治療介入時期に関して論じてきた。最後に、現時点で利用できる抗認知症薬、

AchEIs に関し、投与のタイミングを evidence の面から考えてみたい。

AchEIs には、ドネペジル、リバスチゲミン、ガランタミンが上市されているものの、これらは Amyloid $\beta$ 1-42 や過剰リン酸化 Tau の産生抑制に直接的作用を及ぼす薬剤ではない。あくまでも進行抑制薬に分類されるものであるが、これらの薬剤に予防効果はないのであろうか。

既報を見る限り、AD 発病前駆段階としての MCI (MCI due to AD) への AchEIs の有用性に関しては、否定的な報告が多いと言わざるを得ない。Feldman<sup>4)</sup>らは、リバスチゲミンを MCI 患者に用いた Randomized Controlled Trial (RCT) / 対象症例 1,018 人 (placebo 群 508 人、実薬群 510 人) を報告しているが、placebo 群の 21.4%、実薬群の 17.3% が AD へ移行したという結果で有用性は認められなかった。

ガランタミンの場合はどうか。Winblad<sup>5)</sup>ら

MCI 患者 990 例を対象とした GALIIN T-11 と、MCI 患者 1,058 例を対象とした GALIIN T-18 の 2 つの RCT を実施しているが、前者では MCI due to AD への治療介入効果が示されたのに対し、後者では有意差が認められないという結果が報告された。使用経験が最も長いドネペジルも同様で、Birks<sup>6)</sup>らによるメタ解析では、MCI に同剤を投与することに evidence はないとしている。こうしてみると、AchEIs への MCI due to AD への治療介入は negative data ばかりで、意味のないことのように思われる。

ところが、ドネペジルに関しては他の 2 剤と異なり、Doody<sup>7)</sup>らによる RCT 論文「MCI due to AD 患者において、ドネペジル投与群で ADAS-Cog が有意に改善した」や、Petersen<sup>8)</sup>らによる RCT 論文「MCI due to AD 患者へのドネペジルによる治療介入が、AD converting のリスクを軽減させた」といった positive data もある。

だとするならば、根本的治療薬および予防薬がない現状にあって患者が投薬を希望する場合、予防投与に資する AChEIs はないと断るのでなく、*risk* と *benefit* を十分に説明した上で EBM に基づき患者の希望に応えるべきなのではないだろうか。

以上、AD の治療介入のタイミングを、予防医学と MCI への AChEIs の EBM を軸に、生活習慣病に促進される AD 病理と神経変性疾患としての AD とを俯瞰しながら自説を述べた。2013 年の流行語ではないが、認知症性疾患を専門とする総合内科医として治療介入の時期はいつですかと問われれば、「今でしよう」と答えたい。

(横浜新都市脳神経外科病院 内科  
認知症診断センター 部長、  
藤田保健衛生大学 救急総合内科

(客員准教授)

## 文献

- (1) Knitwies JW, McMullen WA : The effect of apoe on dementia is not through atherosclerosis : the Rotterdam study. *Neurology*, 54, 2356-2358 (2000)
- (2) Hajjar L, et al : Impact of Angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol*, 69, 1632-1638 (2012)
- (3) Dyken MW, et al : Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease : the TEAM-AD VA cooperative Randomized trial. *JAMA*, 311, 33-44 (2014)
- (4) Feldman H, et al : Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment : the InDDEx study. *Lancet Neurol*, 6, 501-512 (2007)
- (5) Winblad B, et al : Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 70, 2024-2035 (2008)
- (6) Birks J, Flicker L : Donepezil for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 19, CD006104 (2006)
- (7) Doody RS, et al : Donepezil treatment of patients with MCI : a 48-week randomized, placebo-controlled trial.

Neurology, 72, 1555-1561 (2009)

∞Peterson RC, et al : Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med, 352, 2379-2388 (2005)

