

アリセプト®の臨床的特徴を再考する

画像バイオマーカーからみたアリセプト®の特徴

川 勝 忍

はじめに

ドネペジル(アリセプト®)は、他のコリンエステラーゼ阻害薬よりも歴史がある分、画像診断による治療効果の研究が多くなされており、症状改善作用だけでなく、パーキンソン病におけるドパミン補充療法と同様に、神経保護作用による疾患修飾薬(disease-modifying drug)としての作用もある可能性が指摘されている¹⁾²⁾。

アリセプト®と磁気共鳴画像(MRI)でみた

海馬容積との関係

海馬を含む側頭内側部の萎縮は、アルツハイ

マー病(AD)の最も重要な画像バイオマーカーであり、ドネペジル投与による変化が検討されている。

Krishnanらの検討では、24週間の治療前後での海馬容積(左右合計)は、プラセボ群で2、252・9±767・1mm³から2、109・9±827・0mm³、ドネペジル投与群で1、993・7±756・3mm³から1、965・8±707・0mm³に変化し、プラセボ群で150・9±177・2mm³の減少、ドネペジル群で27・9±217・1mm³の減少であり、ドネペジル群で有意に減少程度が少なかった。測定値の平均値

に対して標準偏差が大きく、個体差や測定精度の問題から再現性が気にはなるが、ドネペジルが海馬容積の減少を緩和させるという神経保護作用を示唆するものである。

1年間の海馬容積（左右平均）の変化をみた本邦での検討では、対照群（ドネペジル発売前のデータベース）でベースラインが2、481±457mm³、年間萎縮率5・04±2・54%、ドネペジル群で同2、502±449mm³、3・82±2・84%で、ドネペジル群で有意に海馬容積減少率が小さく、同様の結果が得られている。

Jack⁵⁾らの軽度認知障害(MCI)例での多施設研究では、海馬容積（左右合計）がプラセボ群5、084±786mm³、平均観察期間28・5±11・5カ月で年間変化率▲5・44±3・20%、ドネペジル群で同4、976±768mm³、同30・4±9カ月、▲4・60%±2・18%で、ドネペジル群で海馬萎縮進行度がやや小さいが有意差はなかった。

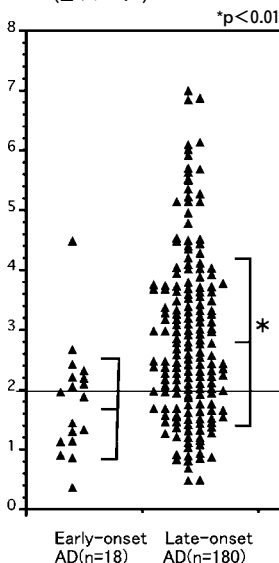
また、Schuff⁶⁾らのMCIの48週間の検討では、プラセボ群とドネペジル群で海馬容積の年間変化率は、それぞれ、▲2・23±0・64%と▲1・64±0・66%で有意差はなかったが、全脳では同▲0・54±0・14%と0・01±0・14%、脳室で▲5・63±0・81%と▲2・02±0・83%、皮質で▲0・41±0・13%と0・07±0・14%で、後三者で、ドネペジル群で萎縮率の減少の程度が有意に少ないことを認め、全脳萎縮率が進行度や治療の指標になることを示した。海馬のみならず全脳を含めて、より多数例より長期の検討が必要と思われる。

VSRADによる検討

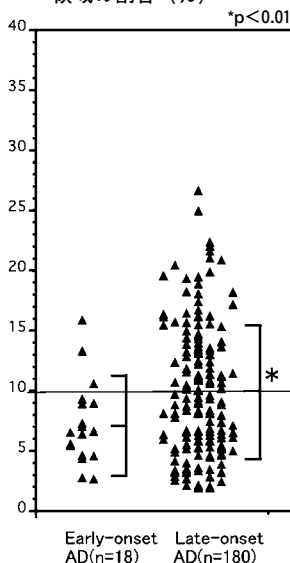
前述の海馬容積の検討は徒手的方法を必要とし時間がかかる方法であったが、近年普及しているVoxel-based Morphometry (VBM)を用いたVoxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD)によ

①VSRAD plus による早期発症型 AD と晩期発症型 AD の比較

a. 関心領域内の萎縮の程度 (Zスコア)



b. 脳全体の中で萎縮している領域の割合 (%)

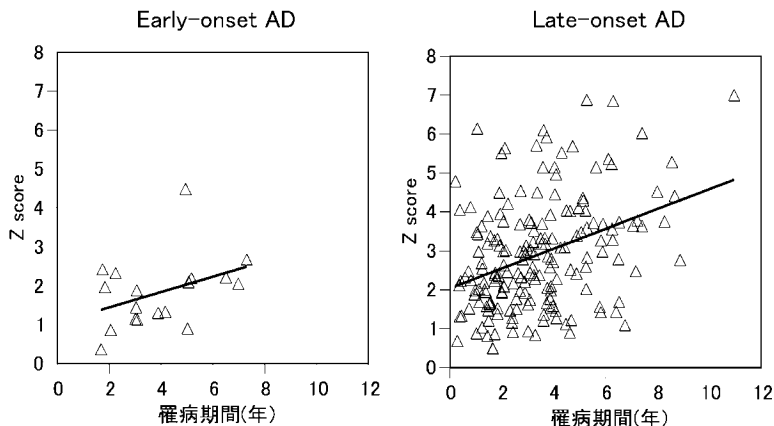


り、全自動的な解析が可能になってきた。

図①aは、ADを65歳以前の早期発症型と65歳以降の晩期発症型に分けてVSRADのZスコアを比較したわれわれの結果である⁷⁾。早期発症型では、Zスコアが2以下の萎縮が軽度な例が半数、また1以下の例もあり、側頭葉内側部の萎縮をマーカーとした場合、見逃されてしまうことに注意が必要である。これは脳全体の萎縮で見ても同様である(図①b)。

Zスコアは罹病期間と有意な相関を示すが(図②)、早期発症型では、その勾配がやや緩やかで側頭葉内側部の萎縮がより緩徐な傾向がある。このことは、ドネペジルによる側頭葉内側部萎縮の進行抑

②VSRAD plus の Z スコアと罹病期間との相関



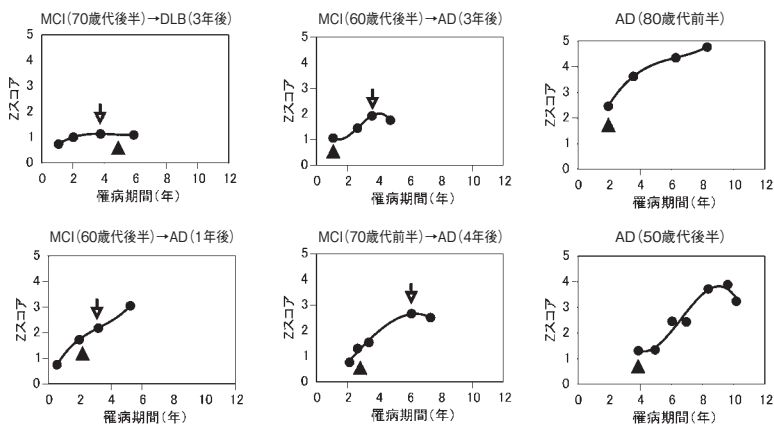
制効果を検討する際にも、ADのサブタイプを勘案する必要があることを示している。また、より長期的な経過をみた場合に、側頭葉内側部の萎縮が単に直線的に進行するとは考えにくいので、どの時期をみるかによっても神経保護作用がどの程度検出できるかが違う可能性がある。

図③は、5年以上経時的にみた6例のZスコアの経過である。レビー小体型認知症(DLB)例では、時間経ってもZスコアの増加はあまりみられなかった。MCIからADに進展する例では、コンバート以前からZスコアの増加がみられた。早期発症型ADでは、はじめはZスコアの増加がないが、かなり進行すれば増加していた。

脳血流SPECTによる評価

脳血流SPECTは、PETによるブドウ糖代謝率と同様に、ADの機能的画像診断として、臨床症状や病理所見とも対応した画像バイオマ

③ 5年以上の経過をみた症例のVSRAD plusのZスコアの経時的推移



▲印はドネペジルの開始時期。▼印は、MCIからDLBまたはADへのコンバート時期。各グラフの表題は初診時の診断と年齢、→はコンバート時の診断と年齢。

カーである。特に前述した、早期発症型、いわゆる若年性ADの場合、診断的価値が高い。ドネペジルによる脳血流変化についてはいくつかの報告があるが、プラセボ群と比較したものは少ない。Nakanoらは、ドネペジル群とプラセボ群のTc-99m-ECD-SPECTを1年間の経過で検討し、ドネペジル群で有意に血流が保たれていた部位は、両側の前部帯状回、右中側頭回、右下頭頂小葉、右前頭前野であったとした。これらの変化は、ADにおける神経細胞脱落による神経ネットワークの障害をドネペジルが代償した結果が反映されている可能性があると考察されている。このように機能画像は薬物治療の影響をうけるので、純粋な進行度の画像バイオマーカーとしては必ずしも適当ではない。

おわりに

画像バイオマーカーの意義については、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (AD

NI)による知見の蓄積が進んでいる。また、ドネペジルがアミロイド沈着にも抑制効果があるかどうかを、直接的にアミロイドPETで検討したものはない点か、今後の課題の一つであろう。

(山形大学医学部 精神医学講座 准教授)

文献

1) 武田 篤・パーキンソン病治療薬—New Standards 治療開始時期、Clinical Neuroscience '07, 509 ~ 507 (2011)

2) Mori E, et al : What Constitutes Clinical Evidence for Neuroprotection in Alzheimer Disease. Support for the Cholinesterase Inhibitors? Alzheimer Dis Assoc Disord, 20, S19-S26 (2006)

3) Krishnan KR, et al : Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry, 160, 2003-2011 (2003)

4) Hashimoto M, et al : Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? Am J Psychiatry, 162, 676-682

(2005)

5) Jack CR Jr, et al : Longitudinal MRI findings from the vitamin E and Donepezil treatment study for MCI. Neurobiol Aging, 29, 1285-1295 (2008)

6) Schuff N, et al : An MRI substudy of a donepezil clinical trial in mild cognitive impairment. Neurobiology of Aging, 32, 2318, e31-e41 (2011)

7) Shibuya Y, et al : Comparison of entorhinal cortex atrophy between early-onset and late-onset Alzheimer's disease using the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry. Int J Geriatr Psychiatry, 28 (4), 372-376 (2013)

8) Nakano S, et al : Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. J Nucl Med, 42, 1441-1445 (2001)

9) Weiner MW, et al : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : A review of papers published since its inception. Alzheimer's & Dementia, 8, S1-S68 (2012)