

CITATION: Sampson EL, Jenagaratnam L, McShane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, 2014 Issue 2. Art. No.: CD005380 DOI: 10.1002/14651858.CD005380.pub5.
CRG名: Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group

[最新版\(英語版\)はこちら](#)

英語版最終改訂年月: 09 February 2012
Clib issue No.; N/U: 2014 Issue 2; Update

アブストラクト

背景: アルツハイマー型認知症(AD)は、 β アミロイド($A\beta$)から成る細胞外老人斑の形成によって引き起こされる可能性がある。in vitro研究とマウスモデルの研究では、金属蛋白低減化合物(MPAC)が $A\beta$ の可溶化と除去を促すことが明らかになっている。

目的: アルツハイマー型認知症による認知機能障害の治療における金属蛋白低減化合物(MPAC)の有効性を検討する。

検索戦略: 2010年7月29日にALOIS、Cochrane DementiaおよびCognitive Improvement Group Specialized Registerを以下の検索語で検索した: クリオキノール(Cliquinol) OR PBT1 OR PBT2 OR 「金属蛋白(metal protein)」OR MPACS OR MPAC。

選択基準: プラセボとの並行群間比較において、アルツハイマー型認知症のある被験者に対しMPACを用いた治療が行われたランダム化二重盲検試験を選択した。

データ収集と分析: レビューア3名(RM、LJ、ELS)が個別に、Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventionsに従って試験の質を評価した。

関心対象となる主要アウトカム指標は認知機能(心理テストによる評価)とした。関心対象となる副次アウトカム指標は、以下の領域とした: QOL、機能的遂行能力、介護者への影響、バイオマーカー、安全性と有害作用、ならびに死亡。

主な結果: MPACの試験は2件同定された。1件目の試験では、患者36例を対象にクリオキノール(PBT1)をプラセボと比較し、32例でper protocol解析に十分なデータを有していた。実薬治療群とプラセボ群の間には、36週時において認知機能[Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognition(ADAS-Cog)で評価]に統計学的有意差はなかった。24週時と36週時のクリオキノール群におけるベースラインADAS-Cogスコアからの平均変化の差は、プラセボ群に比べて、それぞれ7.37[95%信頼区間(CI)1.5 ~ 13.24]と6.36(95%CI - 0.50 ~ 13.23)という違いが見られた。認知障害以外の症状または臨床的全般印象度への有意な影響はなかった。実薬治療群の被験者1例に神経学的症状(視力低下と色覚障害)が現れたが、試験治療の中止によって消失したため、本剤が原因である可能性が考えられた。

2件目の試験では、軽度アルツハイマー型認知症のある被験者78例を対象として、後継化合物であるPBT2をプラセボと比較したもので、全例がITT解析の対象となった。12週の時点では、プラセボとPBT2との間で、Neuropsychological Test Battery (NTB)複合スコアまたは記憶におけるベースラインからの最小二乗平均の変化に有意差はなかった。しかし、NTBの以下2項目の遂行機能要素テストでは、ベースラインから12週時において、PBT2 250 mg群でプラセボを上回る有意な改善が示された: カテゴリー流暢性テスト(2.8語、95% CI 0.1 ~ 5.4; P=0.041)とトレイルメイキング・パートB(-48.0秒、95%CI -83.0 ~ -13.0; P=0.009)。実行

要素Zスコアでは、プラセボに比したPBT2 250mg群におけるベースラインから12週時の最小二乗平均変化の差は0.27(0.01~0.53; p=0.042)であった。Mini-Mental State Examination(MMSE)またはADAS-Cogスケールで評価された認知機能に有意な影響はなかった。PBT2の安全性プロファイルは良好であった。

レビューアの結論: クリオキノール(PBT1)がAD患者にとって明らかな臨床的利益をもたらすかどうか、あるいは本剤が安全かどうかに関するエビデンスはない。研究の方法論的質には幾つかの懸念があった。すなわち、ランダム化後の実薬治療群と対照群のバランスは取れておらず(実薬治療群の被験者の方が、罹病前平均IQが高かった)、二次解析の結果はベースラインの認知症重症度で層別化されたものであった。予定されていたPBT1の第3相試験は取り止めとなり、本化合物の開発が中止となった。2件目のPBT2試験はより厳格に実施され、12週後では、本化合物が軽度アルツハイマー型認知症患者において安全で忍容性も良好と思われることが明らかになった。認知機能への効果を明らかにするためには、今後より大規模な試験を実施する必要がある。

平易な要約(Plain language summary)

金属蛋白低減化合物(MPAC)(PBT1またはPBT2)がアルツハイマー型認知症に有効であるというエビデンスはない

アルツハイマー型認知症の発症にはアミロイドβ(Aβ)蛋白が強く関わっており、この蛋白が塊状に凝集して脳細胞の障害や死を引き起こします。この凝集は脳内の銅や亜鉛(金属イオン)によって促進されます。金属蛋白低減化合物(MPACS)は、銅や亜鉛に強固に結合し(キレート化として知られています)、Aβの凝集を阻止し、Aβを分解して脳細胞から取り除く過程を促進します。そのため、MPACSはアルツハイマー型認知症の治療法になりうると思われます。臨床試験には2種類のMPACが使用されており、その薬剤はPBT1およびPBT2として知られています。PBT1をプラセボと比較した試験(患者数36人)では、実薬治療群とプラセボ群の間には、36週時において認知機能や記憶に統計学的有意差がないことが分かりました。したがって、現時点ではクリオキノール(PBT1)を用いた治療がアルツハイマー型認知症患者の認知機能や特に記憶(ADAS-Cogスケールで評価)に有意な効果をもたらすというエビデンスはないという結論に達しました。現在、本剤の開発は中止されています。PBT2の試験では、投与12週間後の安全性が明らかになりましたが、認知機能や記憶への有意な効果は全体として認められませんでした。

(監訳 大神 英一)

翻訳公開日: 2015年5月29日

ご注意: この日本語訳は、臨床医、疫学研究者などによる翻訳のチェックを受けて公開していますが、訳語の間違いなどお気づきの点がございましたら、Minds事務局までご連絡ください。なお、コクラン・ライブラリは年12回改定版が発行されます。Mindsでは最新版の日本語訳を掲載するよう努めておりますが、編集作業に伴うタイム・ラグが生じている場合もあります。ご利用に際しては、最新版(英語版)の内容をご確認ください。