

Citation: López-Arrieta JM, Schneider L. Metrifonate for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003155. DOI: 10.1002/14651858.CD003155.

CRG名: Dementia and Cognitive Improvement

[最新版\(英語版\)はこちら](#)

英語版最終改訂年月: 22 February 2006

Clib issue No.; N/U: 2006 issue 2; New review

背景: メトリフォネートは長時間作用型の不可逆性コリンエステラーゼ阻害薬であり、元来、住血吸虫症の治療に用いられていた。本薬剤は中枢神経系コリン作動性神経伝達の増強作用を有するとされるため、アルツハイマー病(AD)治療のための臨床試験に応用された。抗蠕虫薬としての短期間の使用中に重篤な副作用の発生率は低かったが、6か月に延長されたAD治療の研究では患者20例で呼吸麻痺と神経筋伝達に関する異常が生じた。これらの所見により、ADに対するメトリフォネート試験は中止となり、製薬会社のバイエル社はそのFDA申請を撤回した。

目的: 1) 認知、全般状態、機能的活動度、非認知症状、施設収容率、死亡率に関して、アルツハイマー病患者に対するメトリフォネートの有効性を証明する。
2) メトリフォネートの安全性と忍容性を評価する。

検索戦略: Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialized Registerを、用語「metrifonat*」を用いて、2005年12月5日に検索した。この登録は、すべての主要な保健医療データベース(MEDLINE、EMBASE、CINAHL、PsycINFO)および多数の試験のデータベースから記録され、定期的に更新されている。Metrifonate Study Groupのメンバーとして著者のうち1名(LS)が、メトリフォネート臨床試験の未発表データとなるはずのデータを入手するため、メトリフォネートの試験実施者と連絡を取る機会があった。

選択基準: AD患者においてメトリフォネートとプラセボを比較する交絡のないすべてのランダム化二重盲検比較対照臨床試験。

データ収集と分析: 2名のレビューアが別々にデータを抽出しクロスチェックして、妥当かつ可能であれば統合した。

主な結果: 大部分の研究で、認知機能、全般状態、日常生活動作、行動異常、疾患の重症度、有害事象に関する変化が評価されていた。時にメタアナリシスのデータ抽出に十分なだけの詳細な結果は報告されていなかった。治療法はさまざまで、一部の試験では初期投与量が用いられた。治療法が比較可能と考えられない限り、維持量の範囲およびその研究は統合されなかった。治療期間も6~26週間と差があるため、治療期間が同等でない限り、その研究は統合されなかった。結果はITT集団から導き出した。メトリフォネートは、一定用量や初期投与量などさまざまな用量で、プラセボと比較して認知機能に次のような有意な改善がみられたが、週1回投与ではプラセボと差がなかった: MMSE(26週の時点で初回負荷ありのメトリフォネート60~80mg/日、26週の時点での初回負荷なしの一定用量メトリフォネート50mg/日、MD 1.85, 95%CI 1.06~2.64, $p < 0.00001$)、ADAS-Cog(26週の時点で初回負荷ありのメトリフォネート60~80mg/日、MD -3.24, 95%CI -4.40~-2.08, $p < 0.00001$)。大部分の試験で、次のような臨床的全身状態の改善があった: CIBIC-Plus(26週の時点での初回負荷ありのメトリフォネート30~55mg/日、約0.65mg/体重kg, MD -0.25, 95%CI -0.41~-0.09 $p = 0.002$; 26週の時点での初回負荷なしの一定用量メトリフォネート50mg/日、MD -0.20, 95%CI -0.39~-0.01, $p = 0.04$)。日常生活動作に、薬剤とプラセボとの間で一般に有意差があったが、これはしばしばサンプルサイズおよび使用された測定法の指標に左右された: DAD(初期負荷あり、メトリフォネート30~55mg/日、0.65mg/体重kg、26週の時点、MD 2.7, 95%CI 0.66~4.77, $p = 0.01$ 、初回負荷のない一定用量、メトリフォネート50mg/日、26週の時点、MD 4.07, 95%CI 0.29~7.85, $p = 0.03$)。また、行動症状尺度、介護者負担尺度、疾患重症度尺度のスコアについても、プラセボに比してメトリフォネートに、異なる用量に応じた差があった。メトリフォネートでより頻回に生じた、有害事象は腹痛、鼓脹、徐脈、下痢、脚痙攣、吐き気、鼻炎などであり、大部分は軽度で一過性であったが、時に中等度、稀

には重度および重篤と記述された。治療終了前に軽度、中等度、重度または重篤な有害事象が少なくともひとつあった患者の数を解析した結果、プラセボとメトリフォネートには概ね、差はなかった。

レビューアの結論: メトリフォネートの1日1回投与は、軽度から中等度のアルツハイマー病患者の認知、全般的改善度、日常生活動作を改善する臨床効果を有すると考えられる。コリンエステラーゼ阻害薬から予測されるように、有害事象の忍容性は良好であるが、本レビューにおいて検出されるほどではなかったにしろ、神経筋機能障害と呼吸不全が低い頻度で出現していた。本薬剤の以後の開発は撤回されている。

翻訳公開日 : 06年7月10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、コ克蘭・ライブラリは年4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。