

Citation: Coelho Filho JM, Birks J. Physostigmine for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD001499. DOI: 10.1002/14651858.CD001499.
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: 1 June 2008

Clib issue No.; N/U: 2008 issue 4, Update

背景: アルツハイマー病(AD)治療に対する主な薬理学的アプローチは、特にシナプス間隙に分泌された後にアセチルコリンを破壊する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)を阻害することによってコリン作動性伝達を促進させる薬剤の使用に基づいている。フィズスチグミンは本来、カラバルマメから抽出されるAChE阻害薬である。薬剤の効果と抗コリン作動性症候群を引き起こす毒性を逆転させる薬剤として多くの国で認可されている。20年以上も前に実施された研究では、認知症のある人にもない人にもフィズスチグミンによって記憶が改善される可能性が示唆された。フィズスチグミンの半減期はきわめて短いためこの特性に関する検討には限界があった。この問題を解決するために様々な投与形式で薬剤が検討されており、ごく最近では放出制御(CR)経口製剤および皮膚パッチが検討されている。

目的: アルツハイマー病におけるフィズスチグミンの臨床的有効性と安全性を明らかにする。

検索戦略: 2008年1月10日、physostigmineまたはsyraptinまたはantiliriumの検索用語を用いて、Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group(CDCIG)、コクラン・ライブラリ、MEDLINE、EMBASE、PsycINFO、CINAHLおよびLILACSを検索した。CDCIG Specialized Registerにはすべての主要な医療データベース(CENTRAL、MEDLINE、EMBASE、PsycINFO、CINAHL、LILACS)からの記録のほか、多くの試験データベースおよび灰色文献ソースからの記録が含まれる。

また、追加のデータおよび臨床試験報告書については、アルツハイマー病に対するフィズスチグミンの市販化権利を有するForest LaboratoriesおよびPharmaxに提供を求めたが、いずれの情報も得られなかった。

選択基準: アルツハイマー型認知症の患者に対し、フィズスチグミンを1日を超えて投与した適格で交絡のないすべての二重盲検ランダム化プラセボ比較試験。

データ収集と分析: 2名のレビューア(JMCおよびJB)が独自にデータを抽出し、適宜、可能であれば統合し、加重平均差または標準化平均差あるいはPetoオッズ比(95%CI)を算出した。可能な場合はITT解析を用いた。

主な結果: フィズスチグミンの投与方法として4つの方法を使用していた15件の研究が含まれた。4件の研究は、29名に対し静脈内注入を使用していた。7件の研究では131名に対し、従来の経口製剤が使用されていた。4件の研究は1456名に対し放出制御経口製剤を使用されており、1件の研究の181名にはverum皮膚パッチが使用されていた。

静脈内注入

静脈内注入の試験では有用な結果は得られていない。

経口製剤

従来の経口製剤を用いた試験のわずかな結果から、プラセボと比較してフィズスチグミンの有益性は明らかにされなかった。

放出制御製剤

放出制御フィズスチグミン製剤を用いた研究4件のうち2件の結果は、先行して実施されたランダム化漸増期間中に奏効として特定された患者群にのみ適用される。至適用量のフィズスチグミンによって、6週目および12週目にプラセボと比較してADAS-Cogスコアに改善を認めた。6週目において、フィズスチグミン群ではプラセボ群と比

較して、試験を中止する患者数(22/183例および2/183例)(OR 5.82、95%信頼区間(CI)2.59~13.54、 $p<0.0001$) Care および吐き気、嘔吐、下痢、食欲不振、めまい、腹痛、鼓腸または発汗を1度以上経験した患者数が有意に多かった。12週目において、フィズスチグミン群ではプラセボ群と比較して、有害事象により試験を中止した患者数(13/83例および5/93例)(OR 3.05、95%CI 1.15~8.07、 $p=0.02$)および吐き気、嘔吐、下痢、食欲不振、めまい、腹痛、振戦、無力症または発汗を1度以上経験した患者数が有意に多くみられた。奏効した人に特定することなく、該当するアルツハイマー病の患者をすべてランダム化した場合、24週目において、一定用量のフィズスチグミン(平均33mg/日)を投与した患者はプラセボと比較して、試験を中止した患者数(234/358例および31/117例)(OR 4.82、95%CI 3.17~7.33、 $p<0.00001$)、有害事象のために試験を中止した患者数(196/358例および10/117例)(OR 6.54、95%CI 4.29~9.95、 $p<0.00001$)および吐き気、嘔吐、下痢、食欲不振、めまい、腹痛、消化不良、発汗、無力症、呼吸困難または異常夢を1度以上経験した患者数が統計学的に有意に多くみられたが、認知能に対する有益性はみられなかった。

Verumパッチ

24週目において、プラセボと比較して2倍用量を投与した場合(平均12mg/日を送達)、嘔吐、吐き気または腹部けいれんの有害事象を1度以上経験した患者数が統計学的に有意に多くみられたが、低用量(平均5.7mg/日を送達)では、消化器系愁訴を訴える患者数が統計学的に有意に多くみられた。24週目に改善がみられた患者数について(CGIC)、フィズスチグミン(高用量および低用量)とプラセボとの間に差はなかった。

レビューアの結論:アルツハイマー病の対症療法に対するフィズスチグミンの有効性を示すエビデンスは限定的である。フィズスチグミンの短い半減期に対処するために開発された放出制御製剤であっても、確信が持てるような有益な作用は認められず、有害作用は高い中止率の主な原因のままであった。

(監訳 江川賢一)

翻訳公開日:09年2月20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ありましたら、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。