

## Alzheimer 病を中心とした認知症の最新治療

北村 伸

日本医科大学武蔵小杉病院内科

## The Recent Treatment for Dementia Especially in Alzheimer's Disease

Shin Kitamura

Department of Internal Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

認知症の治療には、薬物療法、非薬物療法、医療と車の両輪である介護、介護保険をはじめとする社会資源の利用、そして認知症の人と家族を支えるネットワークが必要である。

Alzheimer 病の治療薬は現在 4 種類 (表 1) あり、医師による使い分けが必要である。重症度別に治療薬の選択と各薬剤の特徴を述べる。

## 1. 軽度の Alzheimer 病

3 種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の中から 1 剤を選択して治療を開始する (図 1)。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の薬理作用は、アセチルコリンエステラーゼを阻害してアセチルコリンの分解を抑制することでアセチルコリンを増加させる。副作用は主に吐き気や下痢などの消化器症状である。

認知機能と全般臨床症状に改善のあることが示されているドネペジルは、1999 年から使用されており、医師にとって使い慣れた薬剤である。維持量の 5 mg には、2 週間で持っていくことができる。投与回数は 1 日 1 回であり、服薬管理における介護者の負担は少ないと思われる。

ガラントミンの薬理作用は、アセチルコリンエステラーゼを阻害することに加えて、ニコチック APL (allosteric potentiating ligand) 作用を持っていることである<sup>1</sup>。ニコチン性アセチルコリン受容体において、ガラントミンがアセチルコリンとは異なる部位に結合し、アセチルコリンが受容体に結合した際の働きを増強させる作用を APL 作用という。維持量には 4

週間で達することができ、投与回数は 1 日 2 回である。臨床的な効果については、認知機能における長期的便益性があるとされている<sup>2</sup>。その他、日常生活動作の維持、そして介護者の見守り時間減少などが示されている。

Alzheimer 病では、アセチルコリンエステラーゼ活性は低下し、反対にブチリルコリンエステラーゼ陽性のグリアの増加によるブチリルコリンエステラーゼ活性が増加している<sup>3</sup>。リバスチグミンは、アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼ活性を阻害してアセチルコリン濃度を高めコリン作動性神経伝達を促進する作用がある<sup>3</sup>。リバスチグミンの剤形は経皮吸収型製剤 (パッチ剤) である。欧米ではカプセル剤が以前より使用されているが、カプセル剤とパッチ剤は同等の効果があることが示されている<sup>4</sup>。パッチ剤では、経口投与よりも緩徐な持続的なリバスチグミンの供給が 24 時間行われ、経口剤と比べて最高血中濃度は低下し、カプセル剤よりも消化器症状の出現が少ない利点がある。経口薬よりパッチ剤の方が服薬スケジュールを遵守しやすく、好ましいことが介護者へのアンケート調査では示されている<sup>5</sup>。維持量の 18 mg には 12 週間で達する。効果は認知機能の改善と日常生活動作の維持が示されている。副作用には消化器症状に加えて発赤やかゆみなどの皮膚症状があるが、軽度なことがほとんどで、治療継続は可能とされている。

2011 年まではドネペジルのみが治療薬であり、薬の選択や変更の必要がなかった。しかし、現在は治療効果が不十分な時、最初の効果が減弱した時、そして

Correspondence to Shin Kitamura, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: shink@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 アルツハイマー病治療薬

|       | コリンエステラーゼ阻害薬  |                   |                     | NMDA 受容体拮抗薬 |
|-------|---------------|-------------------|---------------------|-------------|
| 一般名   | ドネペジル         | ガラントミン            | リバスチグミン             | メマンチン       |
| 作用機序  | AChE 阻害       | AChE 阻害<br>APL 作用 | AChE 阻害<br>BuChE 阻害 | NMDA 受容体阻害  |
| 適応    | 軽度—高度 AD      | 軽度—中等度 AD         | 軽度—中等度 AD           | 中等度—高度 AD   |
| 用法    | 1日1回          | 1日2回              | 1日1回                | 1日1回        |
| 用量    | 3～10 mg       | 8～24 mg           | 4.5～18 mg           | 20 mg       |
| 剤形    | 錠剤・OD錠・細粒・ゼリー | 錠剤・OD錠・内容液        | パッチ剤                | 錠剤          |
| 主な副作用 | 消化器症状         | 消化器症状             | 皮膚症状, 消化器症状         | めまい, 傾眠, 頭痛 |

AD：アルツハイマー型認知症，AChE：アセチルコリンエステラーゼ，BuChE：ブチリルコリンエステラーゼ

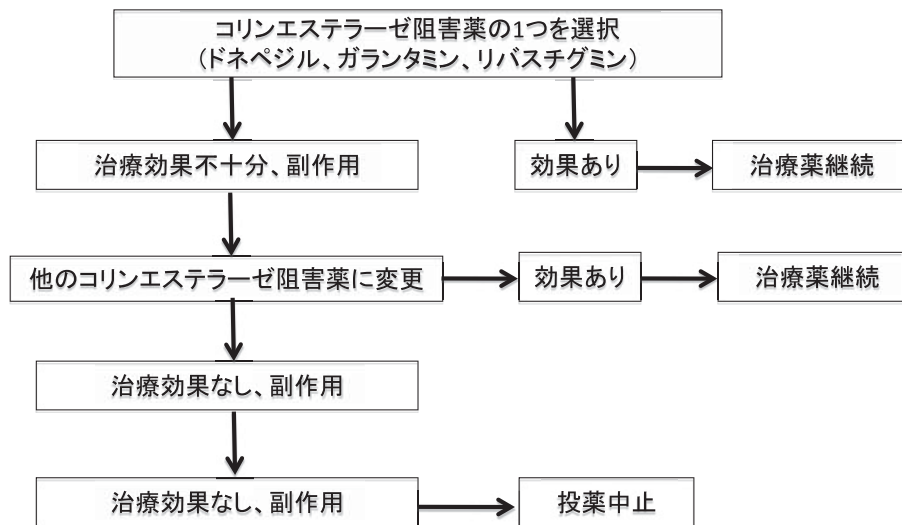


図1 軽度の Alzheimer 病の治療アルゴリズム

副作用があって服用継続が困難な時は、コリンエステラーゼ阻害薬同士の変更を考慮すべきである。患者の生活の様子を十分に把握して認知機能を評価しておくことは、薬剤の効果判定に役立つ。実際に変更する時には、副作用の出現に注意を払い、新しい薬剤を少量から開始して維持量に持って行くのが安全である。最初に服用した薬剤の安全性と忍容性に問題がない時は、休薬なしで直接変更することは可能である。最初の薬剤で副作用のあった例、低体重、心疾患などを合併している例では、薬剤の半減期に応じて7日から14日の休薬期間をもうけるか、副作用が消失してから変更をする。

## 2. 中等度の Alzheimer 病

3種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬に N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬のメマンチンが第一選択薬に加わる (図2)。メマンチンは正常な神経伝達を阻害することはなく、過剰なグル

タミン酸が存在する病態時には NMDA オープンチャネルをブロックし、 $Ca^{2+}$ 流入を防ぎ、神経細胞傷害を抑制する<sup>6</sup>。さらに、神経伝達におけるシグナル/ノイズ比を改善することにより、正常な神経伝達や LTP (long term potentiation) 形成が回復し、認知機能が改善すると考えられている。効果は、中等度および高度の Alzheimer 病患者に対して認知機能障害の進行を抑制し、言語、注意、実行および視空間能力などの悪化抑制と攻撃性、行動障害などの行動心理症状進行抑制が認められている。副作用には浮動性めまい、傾眠、頭痛、便秘などがある。

消化器症状の副作用でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が服用困難な例、そして心伝導系疾患や呼吸器疾患を合併している例でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬服用が困難な例では、メマンチンが第一選択薬である。

メマンチンはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とは薬理作用が全く異なるので、併用が可能という大きな特徴がある。6カ月以上ドネペジルを投与されてお

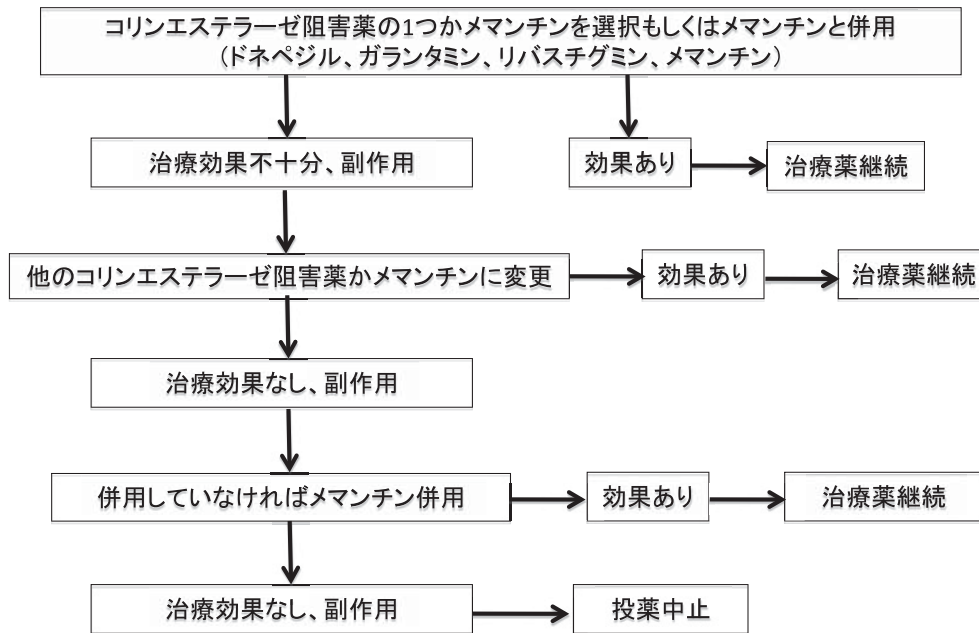


図2 中等度の Alzheimer 病の治療アルゴリズム

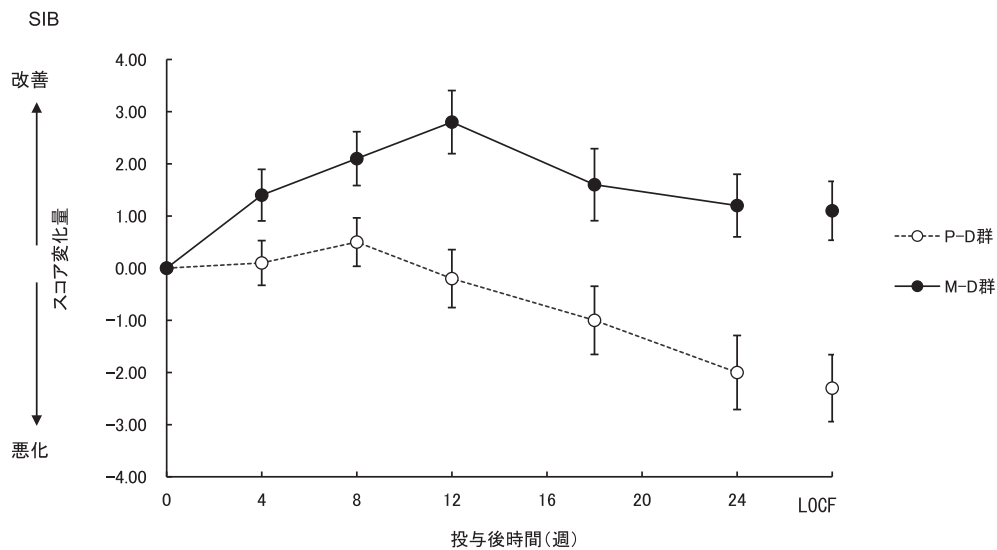


図3 ドネペジル単独群とメマンチン併用群のSIB経時的推移 (ITT) 平均±標準誤差を示した。P-D群はプラセボ+ドネペジル、M-D群はメマンチン+ドネペジル。メマンチン併用した群でSIBは維持されている。文献7より改変

り、少なくとも最近3カ月は5~10 mgの一定したドネペジルを服用している中等度から高度のAlzheimer病患者 (Mini-Mental State Examinationは5から14点) を対象とした臨床試験において、Severe Impairment Battery (SIB) で評価した認知機能は、ドネペジル単独投与群よりもメマンチンを併用している群に有意な効果が認められている<sup>7</sup> (図3)。同様に Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia

の19項目のサブセット (ADCS-ADL<sub>19</sub>) と Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-plus) においてもメマンチン併用群はドネペジル単独群よりも有意な効果が認められている。以上の結果からメマンチンとドネペジルの併用は、中等度から高度のAlzheimer病患者に、認知機能、日常生活動作、そして全般機能に有意な良い効果をもたらしている。したがって、メマンチンの併用はAlzheimer病の治療に考慮されるべきことと

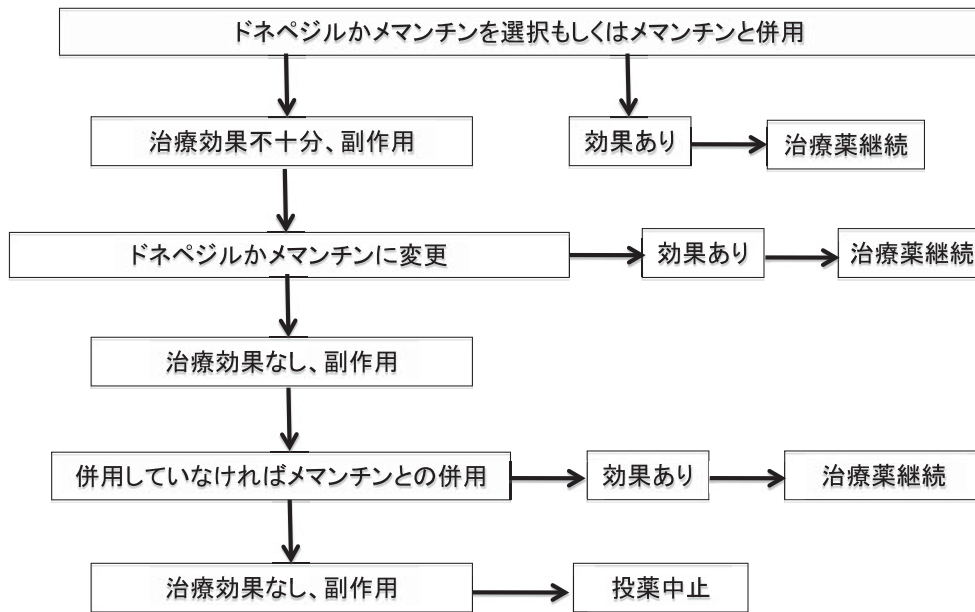


図4 高度の Alzheimer 病の治療アルゴリズム

表2 行動心理症状に対する治療薬例

| 症状      | 主な薬剤  |
|---------|---|
| 興奮, 易怒性 | クエチアピン, オランザピン, リスペリドン, アリピプラゾール<br>抑肝散, バルプロ酸ナトリウム   |
| 幻覚, 妄想  | クエチアピン, オランザピン, リスペリドン, アリピプラゾール<br>チアプライド, 抑肝散       |
| 抑うつ     | フルボキサミン, バロキセチン<br>ミルナシプラン, デュレキセチン<br>ニセルゴリン, アマンタジン |
| 不安      | タンドロスピロン  |
| 睡眠障害    | ゾルピデム, ゴピクロン, ラメルテオン                                  |

考える。

### 3. 高度の Alzheimer 病

ドネペジルとメマンチンが適応である(図4)。ドネペジルかメマンチンの単独投与でもよいが、併用することもできる。ドネペジルは10 mgまで投与できる。併用の効果については、中等度の Alzheimer 病の項目ですでに述べた。米国ではドネペジルを23 mg投与することが可能で、日本においても23 mg錠の臨床試験が進行中である。

### 4. 行動心理症状の治療

行動心理症状は、身体疾患、薬剤の副作用、家族の対応が不適切、環境の変化などにより出現するので、まずは環境調整を行う。環境調整だけでは対応しきれ

ない時には薬物治療が必要となる。薬剤を投与するときには、少量で開始して、症状が改善したら減量中止に持って行くことが基本の使用法である。保険診療の適応でない薬剤もあり、本人と介護者にその旨を十分に説明して了解を得た上で投与をする。主治医の経験などを踏まえて薬の選択がされるが、使用されている主な薬剤を表2に示した。

#### 1) 抑うつ

Alzheimer 病では抑うつがみられることがあり、うつとの鑑別が難しいこともある。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬で改善することもあるが、抗うつ薬の投与が必要な場合もある。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)などが使用される。ニセルゴリンやアマンタジンは、血管性認知症において効果が見られることがある。

## 2) 不安

副作用の点からベンゾジアゼピン系よりも非ベンゾジアゼピン系の薬剤を使用する。非定型抗精神病薬の使用も推奨されている。

## 3) 幻覚, 妄想

非定型抗精神病薬を使用することがある。パーキンソンニズムなどの副作用の出現に注意を払う必要がある。レビー小体型認知症では、非定型抗精神病薬に対する感受性が高いことを配慮して投与をする。血管性認知症にはチアプライドが投与されることがある。抑肝散は、使用しやすくしばしば投与されているが、低カリウム血症には注意が必要である。

## 4) 興奮, 易怒性

やむを得ないときには、非定型抗精神病薬が投与され、有効性が示されている<sup>8</sup>。糖尿病を合併している例ではクエチアピンとオランザピンは使用できない。このほか、バルプロ酸ナトリウムや抑肝散が使用される。

## 5) 睡眠障害

非ベンゾジアゼピン系の薬剤を使用する。ラメルテオンは、メラトニン受容体に作用し、睡眠のリズムを調整する薬剤で問題となる副作用がなく、認知症患者に使用しやすい。

## 文 献

1. 下濱 俊：ニコチン性アセチルコリン受容体を介したアルツハイマー病の新しい治療—Nicotinic APL (allosteric potentiating ligand) による神経保護作用とガランタミン—. 老年精神 2004; 15: 1077-1090.
2. Davis BM：コリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬—非 AChE 阻害特性による差異. 臨床精神薬理 2007; 10: 1364-1376.
3. Ballard CG: Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. Eur Neurol 2002; 47: 64-70.
4. Winblad B, Grossberg G, Frölich L et al: IDEAL: A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. Neurology 2007; 69: S14-S22.
5. Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Roger L, Thomas SK: Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. Neurology 2007; 69 (suppl 1): S23-S28.
6. 大野知親：アルツハイマー病治療薬 メマンチンの薬理作用. Medchem News 2006; 4: 20-25.
7. Tariot NP, Farlow MR, Grossberg TG, Graham MS, McDonald S, Gergel I: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil. JAMA 2004; 291: 317-324.
8. 日本神経学会監修：認知症疾患治療ガイドライン 2010 (認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会編), 2010; pp99-103, 金原出版 東京.

(受付：2012年6月25日)

(受理：2012年7月5日)