

3. アルツハイマー病の薬物療法の現状

本間 昭

Key words : アルツハイマー病, エステラーゼ阻害薬, NMDA 受容体拮抗薬, 治療目標

(日老医誌 2012 ; 49 : 431-436)

はじめに

従来, アルツハイマー病 (AD) の認知機能障害を対象とした治療薬は 1999 年に発売されたドネペジル塩酸塩が唯一であった。しかし, この治療薬が AD の治療において果たしてきた役割は大きい。進行遅延という対症療法的な効果であったが, 早期診断と治療の意義が明確になったからである。つまり, 1999 年以前は, 少なくとも AD の認知機能障害に対する薬物を用いた治療法はなく, ケアによる対応が大きな役割を占めていた。2011 年にわが国ではドネペジル塩酸塩に次いで新たな治療薬が 3 つ発売された (図 1, 2, 表 1)。AD の治療という意味では記念すべき年といえることができるが, 国外では最も遅く発売されたメマンチンでも 2002 年でありすでにおよそ 10 年が経過している。本稿では AD の認知機能障害を対象とした薬物療法の現状とその意義について述べるが, 250 万人とも推定されている認知症者のなかでどのくらいの割合が AD と診断され, さらに何人が適切な治療を受けることができているかの数字はない。

AD の認知機能障害を対象とした治療薬の効果

治療薬の効果は 4 つあげることができる。ドネペジル塩酸塩 (以下ドネペジル) を例にとり説明する。1 つ目は進行遅延である。CDR 0.5 と 1 の 153 例 (平均年齢ドネペジル群 73.3 ± 9.6 歳, プラセボ群 75.1 ± 8.8 歳) を対象にした早期治療試験群と米国の第 3 相試験結果の結果を ADAS cog. 得点の差分で比較すると¹²⁾, 第 3 相試験結果に比べてドネペジル投与群で改善レベルが保たれている。MMSE 得点の差分で比較した結果も同様である。

軽度の段階で治療を始めることができれば, 進行速度を 50% 遅延させることができるといわれている。先の試験は 24 週間であるが, 5 年間の経過で, 52 週までは二重盲検期であるが, その後プラセボ群に実薬を開始しても, 当初より実薬が用いられていた群のレベルまでの改善は示されていない³⁾。3 つのエステラーゼ阻害薬の 104 週までの長期試験の結果でも共通の効果として, historical placebo と比べて進行が遅延されている。メマンチンについても 28 週以下の短期および 1 年以上の長期的な効果に関して進行抑制作用が確認されている⁴⁾。

2 つ目は進行抑制の結果として日常生活動作能力 (ADL) が維持される期間が 72% 延長されることが示されている⁵⁾。このことはリバスチグミンの国内第 3 相試験結果においても同様である⁶⁾。3 つ目は介護時間に対する影響である⁷⁾。ガランタミンによる結果であるが, 見守り時間と直接介護時間がそれぞれ 82 分と 61 分短縮されることが示されている。介護時間は直接的に介護者の介護負担を左右する要因であり, この結果の示す意義は大きい。ドネペジルによっても同様に介護時間に対する影響が明らかにされている⁸⁾。また, 4 つ目の効果は BPSD に対する効果である。ドネペジルの NPI (Neuropsychiatric Inventory) の項目別の効果では, いくつかの項目で改善方向への変化がみられるが, 特に抑うつ, 不安, アパシーでは有意に改善効果が示されている⁹⁾。ガランタミンの 4 つの試験結果をプールした結果においても NPI を指標としてほぼ同様の結果が示され¹⁰⁾, BPSD の発現時期を遅延させるという結果も報告されている¹¹⁾。3 つのエステラーゼ阻害薬は併用することはできないが, メマンチンとの併用は中等度以上の AD であれば可能になる。神経学会が中心となり, 老年医学会を含むわが国の認知症関連 6 学会によりまとめられた認知症疾患治療ガイドライン 2010¹²⁾では, AD の認知機能障害に対して 4 剤は有効性を示す科学的根拠があり, 使用するよう勧められている (グレード A)。参考まで

Current status of pharmacotherapy for persons with Alzheimer's disease

Akira Homma : 認知症介護研究・研修東京センター

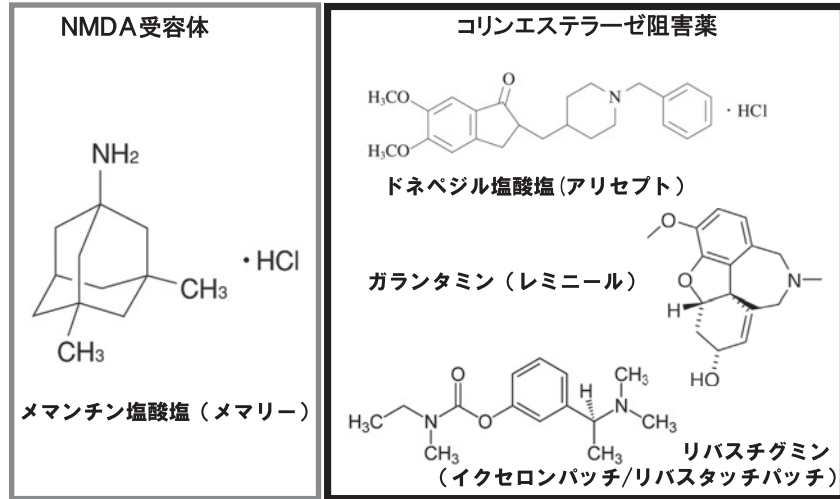


図1 現在、わが国を含め世界で発売されているアルツハイマー病治療薬

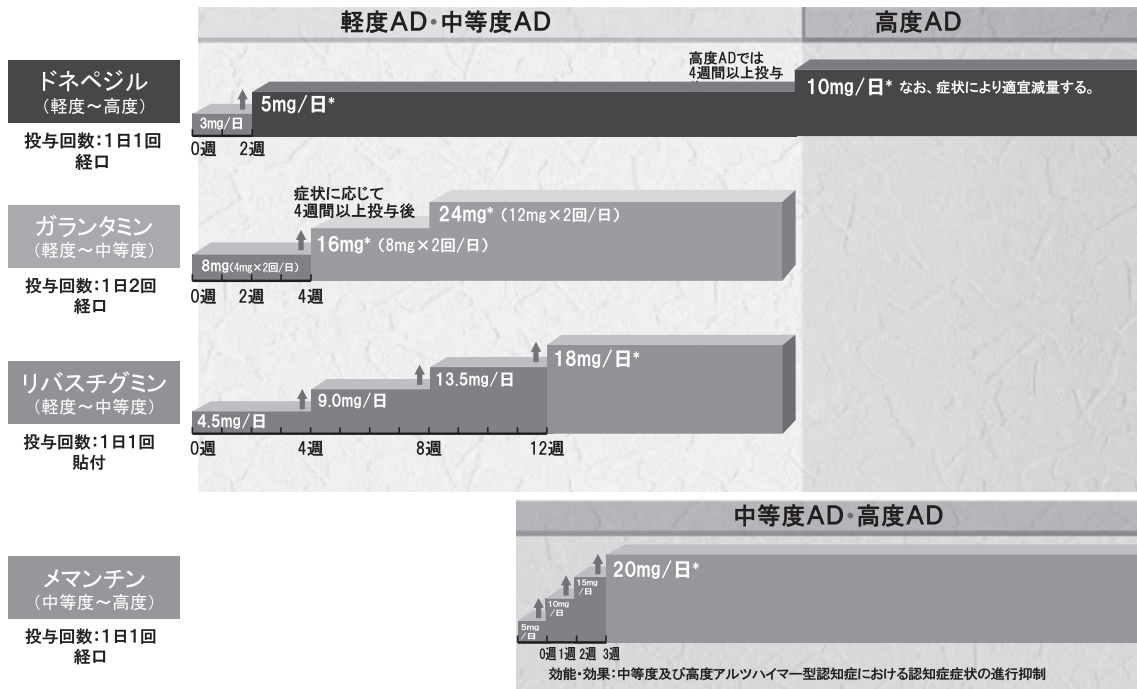


図2 アルツハイマー病治療薬の用法・用量一覧

に、4剤について現在まで実施された治験結果¹³⁾から、主要評価項目の1つである ADAS cogの変化の推定値を示す (図3, 4)。また、表1と図2にあるような忍容性あるいは用法の違いなどは治療薬を選択する際の参考にできる可能性がある。

認知症者の治療の目標

4つのAD治療薬に共通することであるが、治療薬によって、一時的に改善方向への変化がみられることは

あっても、数年後には服用を始めた時の状態に戻り、さらに悪化方向へ進行していく。一日中探し物をしている、寒くても薄着のままている、などの行動が治療薬によって短期的なIADL/ADL等の改善が認められることはあっても、長期的にみれば、すべて悪化方向に変化する。認知症の当事者あるいは家族の訴えが改善されないということにもなる。改善方向への変化が治療薬の効果と考えると、数年後には効果が失われてしまうことになる。本来の効果が進行抑制であることを考えれば、先

表1 現在わが国を含め世界で使用されているアルツハイマー病治療薬

商品名	アリセプト	レミニール	イクセロンパッチ	メマリー
一般名	ドネペジル塩酸塩	ガラントミン臭化水素塩	リバスチグミン	メマンチン塩酸塩
作用機序	エステラーゼ阻害			NMDA 受容体阻害
薬理的・臨床的特徴	抑うつや自発性低下に対する改善効果 5 mg で半減期 90 時間	ニコチン性アセチルコリン受容体の感受性を亢進 より長期間の維持効果	ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用 ADL 維持効果, 貼付して使用	興奮・攻撃性に対する抑制効果 エステラーゼ阻害薬と併用可能
適応	軽度-高度の AD	軽度-中等度の AD	軽度-中等度の AD	中等度-高度の AD
副作用 (添付文書より)	軽度及び中等度の AD 承認時までの臨床試験総症例 457 例中, 48 例 (10.5%) の副作用が 98 例 (21.4%) の臨床検査値異常変動が報告 胃腸障害 16 例 (3.5%) (承認時) 高度の AD 臨床試験総症例 386 例中, 171 例 (44.3%) の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が報告	軽度及び中等度の AD を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例 744 例中 433 例 (58.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) 主なものは, 悪心 115 例 (15.5%), 嘔吐 93 例 (12.5%), 食欲不振 62 例 (8.3%), 下痢 49 例 (6.6%), 食欲減退 42 例 (5.6%), 頭痛 37 例 (5.0%)	国内臨床試験例 858 例中 720 例 (83.9%) に臨床検査値異常を含む副作用 主な副作用は, 適用部位紅斑 370 (43.1%), 適用部位そう痒感 345 例 (40.2%), 接触性皮膚炎 249 例 (29.0%), 適用部位浮腫 119 例 (13.9%), 嘔吐 77 例 (9.0%), 悪心 75 例 (8.7%), 適用部位皮膚剥脱 52 例 (6.1%) 食欲不振 48 例 (5.6%) であった.	国内における承認前の臨床試験において, 1,115 例中 408 例 (36.6%) に副作用が認められた. 主な副作用は, めまい 4.7% (52 例) 便秘 3.1% (35 例) 体重減少 2.2% (24 例) 頭痛 2.1% (23 例)

**軽度から高度の適応はアメリカを含むいくつかの国で承認されているが, ヨーロッパでは承認されていない。

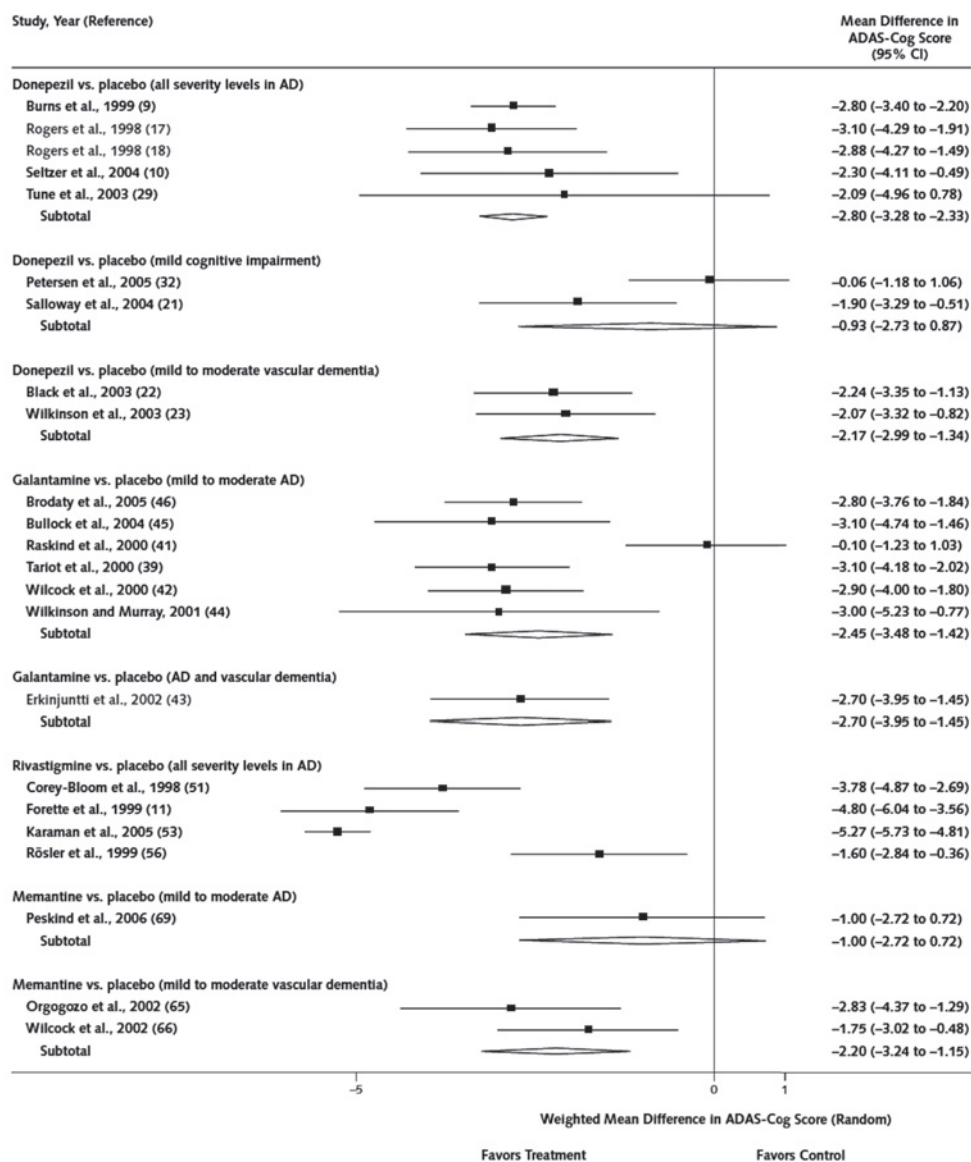
の考え方は正しくない。1 年以内に服薬を中断してしまう例が少なくないことを考える必要がある。もう 1 点, 進行抑制という治療薬の主たる効果の有無を主治医, あるいは本人, 家族が判断できないことであろう。仮に 1 年間で IADL がほとんど変化しなければ, 進行抑制という治療薬の効果と考えることができるが, 多少とも悪化方向に変化している場合に, どのように治療効果を考えればいいのか。治療薬を中止する時期についての基準も同様である。

ここで, 考える必要があることは大多数の認知症症状は複数の要因によって修飾されるという点である。大別すれば, 服薬している薬物を含む身体的要因, 心理的要因および環境・ケアであろう。つまり, これらの修飾要因に対する介入なしには薬物療法の意義は乏しい。早期に診断され, 薬物療法が開始され, 環境が整えられて良好な予後が期待できるのではないだろうか。むしろ, エビデンスはない。しかし, 先に触れたような治療薬の特徴をみれば, 認知症者を取り巻く環境整備の重要性はいうまでもない。この意味で, 認知症者に対する医療は家族を含めた多職種によるアプローチが原則である所以である。認知症者の治療を行う際の目標とするイメージを主治医がどのように考え, 本人, 家族および関係するケア提供者と共有できるかが問われる。近年, 独居および高齢者だけの世帯が増加しつつあり, 独居の認知症者も

増加していることは周知の事実であり, 治療目標を関係者間で共有しつつ, 服薬のアドヒアランス向上を含めた多職種による関わりが大きな意味を持つ。

1 つ症例を示す。84 歳の女性で, 足腰はきわめて達者で, 独居で生活している。隣の市に長女が居るが, フルタイムの仕事をしており, 週に 1 回程度顔を出す程度だという。半年ほど前より, 仕事上の長女に頻回に電話が入るようになり, 夜中に何回も救急車や警察を呼ぶことがあり, 隣家が地域包括支援センターに連絡し, 担当者 と長女と一緒に外来を受診。それまで, かかりつけ医の外来には動悸やめまいなどの訴えで頻回に受診し, 頭 CT 検査を含めて特に身体的には何ら問題ないということであった。

初診時, 歩行はしっかりしていたが, 表情は硬く, 雑談をしても表情にはほとんど変化がみられなかった。長女の話では, 元来きれい好きできちんと整頓ができていたが部屋のなかは衣類があちこちに散らばり, きちんと入浴ができていない, ゴミを決まった日に出せていない, 洗い物が台所に貯まっている, 近医より処方された内服薬も手をつけられていないという状況であった。トイレは自立していた。長女は久しぶりに会った母親の状態に当惑している様子であった。仕事中でも本人から頻回に電話があるため, 仕事に支障を来しているという訴えもあった。意識障害はなく, HDS-R は 18 点 (遅延再生 2/



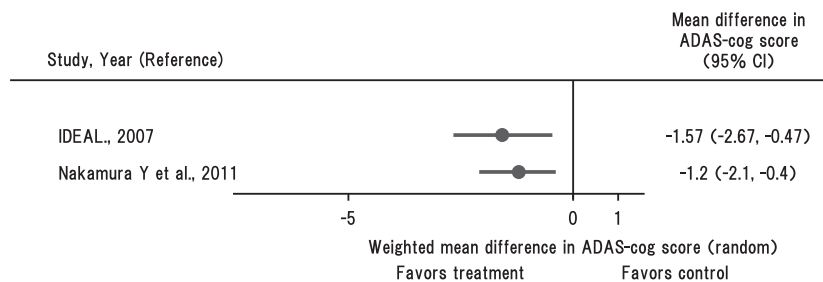
For donepezil (10 mg/d) versus placebo (Alzheimer disease [AD], all severity levels), the estimate was statistically significant ($P < 0.001$) and tests for heterogeneity were not significant ($I^2 = 0.0\%$; $P = 0.94$). For donepezil (10 mg/d) versus placebo (mild cognitive impairment), the estimate was not significant ($P = 0.31$) and tests for heterogeneity were significant ($I^2 = 75.5\%$; $P = 0.043$). For donepezil (10 mg/d) versus placebo (mild to moderate vascular dementia), the estimate was significant ($P < 0.001$) and tests for heterogeneity were not significant ($I^2 = 0.0\%$; $P = 0.84$). For galantamine (24 mg) versus placebo (mild to moderate AD), the estimate was significant ($P < 0.001$) and tests for heterogeneity were significant ($I^2 = 75.5\%$; $P = 0.001$). For galantamine (24 mg) versus placebo (mild to moderate AD and vascular dementia), the estimate was significant ($P < 0.001$). For rivastigmine (6 mg and 12 mg) versus placebo (AD, all severity levels), the estimate was significant ($P < 0.001$) and tests for heterogeneity were significant ($I^2 = 90.8\%$; $P < 0.001$). For memantine (20 mg) versus placebo (mild to moderate AD), the estimate was not significant ($P = 0.25$). For memantine (20 mg) versus placebo (mild to moderate vascular dementia), the estimate was significant ($P < 0.001$) and tests for heterogeneity were not significant ($I^2 = 11.4\%$; $P = 0.29$).

図3 いままでの治験結果における ADAS cog. の変化の推定値

6, 見当識 1/4, 流暢性 2/5) であった。頭部 CT では局在性の病変はなく、特記すべき神経所見はなかった。長女の話から健忘が進行性であることを確認し、ADで CDR1 と診断した。認知症自体の重症度は軽度であるが、独居という環境による心理的な要因により混乱状態、不安状態が前面に現れている状態と判断した。1年前に介護保険利用の申請がされていて、要支援 2 という要介護

度であった。本人の希望はこのまま一人での生活を続けたいというものであった。

このような例は最近ではしばしば外来で経験される。本人は自覚をしていないが、独居にいることによる不安症状・状態への対応がまず必要になる。服薬がきちんとできていないわけであるから抗不安薬を処方することはできない。AD という診断でもこの段階から AD の治療



リバスチグミン承認申請時資料. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100075/index.html>, (accessed 2011-01-31)
 Nakamura Y et al: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 1: 163-179, 2011

図4 ADAS-cog スコアの変化：リバスチグミンパッチ 18 mg vs. プラセボ

薬を出すこともできない。本人は、家事はできていて生活には何の支障もないし、人に手助けをしてもらうこともないと言い、ヘルパーの導入は受け入れられない可能性が高いと判断し、訪問看護の利用をサービス利用のきっかけにすることを選択した。地域包括支援センターの職員と訪問看護師、長女を交えて健康チェックを通して本人の心情的な訴えに対応するという対応をまず確認した。結果として、月に2回であったが、健康チェックやフットケアなどの身体的な関わりを通して本人との信頼関係ができ、本人が不安になったときには長女ではなく、訪問看護ステーションに電話が入るようになった。このことによって長女の心理的な負担は大きく軽減し、本人の今後についても余裕をもって考えることができるようになった。

次に服薬と食事摂取の確認を考えたが、要支援2ではサービス利用に限界があるため、介護保険の区分変更申請をしてもらった。初診後の半年間で2回の区分変更申請をすることになったが、要介護1となり、服薬確認体制ができ、デイサービスなどの利用にもつなげることができた。初診後1年後の時点で、HDS-R21点となり、独居を続けているが、長女が付き添い月1回のペースで通院している。

環境あるいは心理的要因への介入によって不安症状が消失し、独居を続けることができている例であるが、このような例では診察室のなかだけで本人への対応は完結しない。地域包括支援センターの職員、訪問看護師、家族、事業所の職員そして主治医という関係者が独居を続けるためにはどのような支援が必要なのかという共通の意識をもち、一人で生活が続けるというイメージを関係者間で共有できなければ、足並みが揃わないことになる。先の例もADの治療薬の適応になるわけであるが、一人で生活が続けるという目標のなかで薬物療法が果たす役割はいかほどであろうか。進行抑制という効果は一人

で生活をするためには大きな意味があるが、その効果をよりはっきりさせるためには、上で述べたように環境をいかに整備することができるのかにかかっている。

キーワードをあげるとすると、「生活」と「多職種協働」ということになるのではないだろうか。認知症ケアという視点で関わる目標を「生活」と考えることは容易であろう。しかし、医療においても、認知症者に対する治療では生活を支えることが目標とは必ずしも考えられていない。生活を支えるという視点が、手段が異なるのは当然であるが、多職種間の共通の目標とすべきであることを強調したい。独居の高齢者で何らかの介護保険サービスを利用している際には、まず介護支援専門員に連絡し、外来に同席を求めることから始めてはどうかであろうか。

おわりに

4つのAD治療薬を用いることの意義について主にドネペジルを例にとり解説した。また、進行性の経過を特徴とするADの治療の目標について私見を交えて述べた。4つの治療薬が揃い10年遅れで国際標準となったことははじめにで触れたが、この時期に改めてADを治療するという意味を考えてみたい。

文 献

- 1) Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 136-145.
- 2) Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, et al: Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1852-1856.
- 3) Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al: 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous ther-

apy. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 21: 353-363.

- 4) Wilkinson D: A review of the effects of memantine on clinical progression in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2011 Oct 1. doi: 10.1002/gps.2788. [Epub ahead of print].
- 5) Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, et al: A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. Neurology 2001; 57: 481-488.
- 6) 中村 祐 : Rivastigmine のアルツハイマー型認知症における臨床エビデンス : 国内開発臨床試験報告に基づく有効性, 安全性, 忍容性評価. 臨床精神薬理 2011; 14: 1151-1159.
- 7) Blesa R: Galantamine: therapeutic effects beyond cognition. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11 Suppl 1: 28-34.
- 8) Wimo A, Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al: An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. Dement Geriatr Cogn Disord 2003; 15: 44-54.
- 9) Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, et al: A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology 2001; 57: 613-620.
- 10) Kavanagh S, Gaudig M, Van Baelen B, Adami M, Delgado A, Guzman C, et al: Galantamine and behavior in Alzheimer disease: analysis of four trials. Acta Neurol Scand 2011 May 26. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01525.x. [Epub ahead of print].
- 11) Tariot PN, Solomon RR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C: A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. Neurology 2000; 54: 2269-2276.
- 12) 日本神経学会 : 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010, p238-241.
- 13) Parminder Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al: Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Prac-

tice Guideline. Ann Intern Med 2008; 148: 379-397.

理解を深める問題

問題 1. 以下のアルツハイマー病治療薬のなかでわが国で承認されていないものはどれか. 1つ選べ.

- a タクリン
- b ドネベジル
- c ガランタミン
- d リバスタグミン
- e メマンチン

問題 2. アルツハイマー病治療薬の効果で不適切なものはどれか. 1つ選べ.

- a 進行遅延
- b ADL の悪化抑制
- c BPSD の改善
- d 介護時間の短縮
- e 進行を止める

問題 3. 以下のアルツハイマー病の治療薬のなかで作用機序が異なるものはどれか. 1つ選べ.

- a タクリン
- b ドネベジル
- c ガランタミン
- d リバスタグミン
- e メマンチン