

認知症の薬物治療

鳥取大学医学部脳神経内科

教授 中島 健二

●新薬の登場で大きく変わる認知症治療●

認知症者数が急速に増加し、社会的にも認知症医療のいっそうの充実が望まれています。認知症の大部分はアルツハイマー型認知症です。複数のアルツハイマー型認知症治療薬が使用可能となり、認知症治療が大きく変貌してきています。これらの進歩を受けて、2010年に「認知症疾患治療ガイドライン2010」が、2012年には「『認知症疾患治療ガイドライン2010』コンパクト版2012」が作成されました。「アルツハイマー型認知症に対するドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの有効性が示される」と記載され、「グレードA」、すなわち、「強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる」と推奨されています。本日は、治療ガイドラインを参考に、認知症の薬物治療について述べたいと思います。

認知症治療には薬物治療と非薬物治療があり、前述の治療ガイドラインには「薬物治療を開始する前に、適切なケアやリハビリテーションの介入を考慮」と記載されています。認知症の症状には、中核症状としての認知機能障害と、攻撃性、不穏、焦燥性興奮、脱抑制、徘徊、不安、幻覚・妄想、うつ症状などの認知症の行動・心理症状BPSDがあります。認知機能障害を始めとした認知症症状の進行抑制のための症状改善薬や、BPSDに対する治療薬による薬物療法が行われます。

アルツハイマー型認知症では、脳のアセチルコリンが低下しています。アセチルコリンは、アセチルコリンエステラーゼによって分解されます。そこで、アセチルコリンエステラーゼの働きを阻害してアセチルコリンを増加させる治療の有効性が期待され、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が開発されました。

わが国では、1999年にドネペジルが使用可能になりました。3mgで開始し、1～2週後に5mgに増量します。さらに、高度の例には10mg錠も用いられます。なお、軽度から高度の例に適応が認められているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬はドネペジルのみです。認知機能の改善、認知機能低下の進行抑制が期待され、BPSDのなかでもアパシー、うつ、不安などの改善作用も示されています。副作用として多いのは消化器症状で、投与初期にみられる傾向があります。また、投与初期に焦燥・興奮などの精神症状が出現することが

あります。徐脈や不整脈が生じることもあり、心疾患患者への投与には慎重である必要があります。

●アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体拮抗薬●

2011年に、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンといった3種類のアルツハイマー型認知症治療薬が登場しました。ガランタミンとリバスチグミンはドネペジルと同じアセチルコリンエステラーゼ阻害薬で、若干の異なる特徴を有すものの、基本的な作用機序は類似しています。

ガランタミンは、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用のみならず、ニコチン性アセチルコリン受容体へのアロステリックな増強作用を有します。アロステリック作用というのは、ニコチン性アセチルコリン受容体のアセチルコリン結合部位とは異なる部位に結合して受容体の感受性を高める作用です。この作用により、臨床効果がより強い可能性も指摘されています。軽度から中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制に使用されます。また、不安、興奮、脱抑制異常行動などのBPSDの改善も指摘されています。半減期の関係から1日2回投与を行い、1日8mgから開始して4週間後に1日16mgに増量して維持します。4週間以上投与した後は、症状に応じて1日24mgまで増量できます。副作用として、前述のドネペジルと同様、嘔気・嘔吐などの消化器症状や徐脈・不整脈などを起こす可能性が指摘されています。また、主にCYP2D6やCYP3A4により代謝されますので、コリン作動薬、ジゴキシン、 β 遮断薬、抗コリン薬、抗うつ薬などとの併用時には注意が必要です。

リバスチグミンは、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用とブチリルコリンエステラーゼ阻害作用を持ちます。進行したアルツハイマー型認知症においては、ブチリルコリンエステラーゼがより重要な役割を示している可能性も指摘されています。軽度から中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制を目的に使用され、不安、アパシー、脱抑制異常行動などの改善も示されています。リバスチグミンの特徴の一つはパッチ剤であることで、吸収や血中濃度の上昇が緩徐であるメリットが期待されます。また、経口薬では患者から服薬したと言われれば服薬が疑わしい場合でも追加服薬するわけにいかず、結果的に多くの未服薬の薬剤が残っているということも時に経験されます。パッチ剤では貼付状況が目で見えて確認できることから、介護者からその使用を希望される場合もあります。1日1回4.5mgから開始し、4週ごとに4.5mgずつ増量して1日1回18mgを維持量として貼付します。副作用として多いのは皮膚症状です。また、他のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と同様に、消化器症状や徐脈・不整脈、めまいなども知られています。

メマンチンは、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル・ガランタミン・リバスチグミンとは作用機序が全く異なり、NMDA受容体拮抗作用を示します。NMDA受容体はグルタミン酸受容体サブタイプの一つで、過剰なグルタミン酸は神経細胞毒性を示し、記憶や学習障害を生じます。メマンチンは過剰なNMDA受容体の活性化を抑制して神経細胞を保護し、記憶・学習障害を抑制します。中等度から高度のアルツハイマー型認知症にお

ける認知症症状の進行を抑制します。BPSDのなかでも攻撃性、徘徊、暴言、不穏といった介護者にとって負担が大きいBPSDの改善効果を示す可能性も指摘されています。また、作用機序が異なることから、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬との併用も可能です。1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量して1日1回20mgを経口投与します。メマンチンは腎排泄型薬剤であり、高度の腎障害患者では維持量の減量が必要です。副作用としてめまいや頭痛などがあります。

●症状に応じた薬剤の選択方法●

複数になった抗認知症薬の使い分けや、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体拮抗薬の併用も可能になりました。各薬剤で効果を示すと期待されるBPSD症状も若干異なり、それらを参考に薬剤が選択される場合もあります。患者・家族に疾患や治療、薬剤の特徴、副作用などについて十分に説明し、相談しながら薬剤を選択していきます。

軽度のアルツハイマー型認知症においては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のどれかで治療を開始し、治療効果がないか副作用を認める場合には他のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬に変更します。ただし、治療効果がないと思っても中止すると症状が悪化することもあり、治療効果は慎重に判断する必要があります。中等度の例ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のいずれか、またはメマンチンを投与し、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とメマンチンとの併用も行われたりします。高度の場合にはドネペジルかメマンチンを投与し、ドネペジルの5mgから10mgへの増量や、メマンチンとの併用も行われます。

2013年にはBPSD治療について、かかりつけ医のための「BPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン」も発行されています。BPSDの発現には身体的要因や環境要因が関与することがあって対応の第一選択は非薬物的介入が原則であること、抗精神病薬の使用は適用外使用になること、処方の際に十分な説明を行って同意を本人およびあるいは代諾者より得る、といったことが記載されています。認知症高齢者においては、薬剤は少量で開始して緩やかに増量し、副作用をチェックしながら短期間のうちに薬効を評価し、服薬方法は簡易にするとともに、薬剤相互作用に注意して多剤服用を避け、服薬管理状態も確認していくようにします。

早期介入による発症や進行の予防に向けての病態改善薬・疾患修飾治療薬の開発も進められており、認知症薬物療法の今後いっそうの発展が期待されます。