

— 第12回 —

アルツハイマー病の進行を遅らせる治療薬

今月のポイント

- アセチルコリンで覚醒し、認知機能向上
- ドネペジルで易怒性がみられたら一時減量
- ガランタミンもアセチルコリンを増やす
- メマンチンはグルタミン酸による神経細胞死を防ぐ
- 新薬は2週間分しか処方できない



山口晴保

群馬大学医学部保健学科 教授・医師

専門はアルツハイマー病の神経病理学やリハビリテーション医学。認知症の進行を防ぐ脳活性化リハビリテーションにも取り組む。著書に「認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント（第2版）」（協同医書出版）など。

今回は平成23年春に発売される新薬を含め、アルツハイマー病の治療薬について解説します。基本的には進行を遅らせる薬剤です。シナプスや神経伝達物質の基礎知識は前号をお読みください。

ドネペジル

内服したドネペジル（商品名：アリセプト）は脳に入り、シナプスで放出されたアセチルコリンを分解する酵素を働かなくして、アセチルコリンの濃度を高める薬です。この作用によって認知機能が高まります。アセチルコリンは、覚醒系の神経伝達物質で、脳の働きを全般的に高めます。海馬の機能も高まり記憶障害が改善します。介護者は、投与によって意欲が出てきたと感じることが多いです。しかしドネペジルは、経過とともに進行する原因脳病変を治す薬剤ではありません。認知機能は一時的に改善しても、平均すると1年以内に再び低下し始めます（効果に個人差は大きい）。これが、進行を遅らせるという意味です。認知機能が高まることは良いことです。介護負担が増える場合もあります。

意欲が向上してやる気が出てくる、自主性が出てくる一方で、介護者に反論が増えたり、イライラして怒りっぽくなることもあります。ですから、介護環境が悪く本人がイライラしているときに投与すると、介護者への暴言・暴力に結びつくこともあります。

筆者は、アルツハイマー病の約1割の症例でこのような易怒性や暴力がみられ、ドネペジルの減量でこれらの症状が改善することを、平成22年の日本老年精神医学会で発表しました。ドネペジルは、最低投与量が5mgに決められている変わった薬剤です。しかし、5mgでは効きすぎた症例が全体の1割程度あるようです。易怒性や暴力など興奮症状がみられたら一時的な減量・中止を主治医と相談しましょう。なお、平成22年6月に、この薬剤の「使用上の注意」が改訂されたため、現在は、例外的には5mg以下の投与が認められるようになっていました。

アセチルコリンは、副交感神経系の伝達物質でもあり、脳以外の身体各部位でも働いています。このため、ドネペジルの投与で、胃痛、下痢、食欲低下、徐脈

表 アルツハイマー病治療薬（ガランタミンとメマンチンは平成23年3月発売）

一般名	商品名	常用量	適応(病期)	作用機序	作用	副作用		併用
						(脳)	(脳外)	
ドネペジル	アリセプト	5mg	軽度～重度	アセチルコリンの分解阻止	興奮・覚醒系(覚醒、意欲向上)	易怒性・暴力	胃痛、下痢、食欲低下、徐脈	}
ガランタミン	レミニール	16mg	軽度～中等度	アセチルコリンの分解阻止とアセチルコリン受容体の直接増強	興奮・覚醒系(覚醒、意欲向上)	*	下痢、食欲低下、徐脈	
メマンチン	メマリー	20mg	中等度～重度	グルタミン酸受容体の阻害	鎮静系(神経細胞死抑制)	めまい	*	

\*今後、国内で使用されて明らかにされていくと思われる

拍が毎分50以下)といった、副交感神経刺激による副作用がみられます。

ガランタミン

今春に新発売となるガランタミン（商品名：レミニール）は、ドネペジルと同じくアセチルコリンの分解を抑える薬剤ですが、それに加えてアセチルコリン受容体を直接増強する作用もあります。ドネペジルが無効な例では本剤に切り替えると効果がみられる可能性があります。

レビー小体型認知症では、後頭葉を中心に大脳皮質でのアセチルコリン放出が障害され、その程度はアルツハイマー病よりも強いとされています。したがって、レビー小体型認知症の場合のほうがアルツハイマー病の場合よりも、ガランタミンやドネペジルが効果を発揮するといわれ、実際に使用されています。しかし、ガランタミンもドネペジルもアルツハイマー病の治療薬として承認されているものの、レビー小体型認知症への正式な保険適応とはなっていません。

メマンチン

やはり、今春発売となるメマンチン（商品名：メマリー）は、興奮系の代表的な

神経伝達物質であるグルタミン酸系に働きます。これまでの薬剤とは作用機序が異なるので、ドネペジルなどと併用して、中等度～重度のアルツハイマー病に使えます。メマンチンは、グルタミン酸の受容体（NMDA受容体）に対して拮抗する薬剤で、グルタミン酸による過剰興奮が神経細胞の死を引き起こすのを抑えます。どちらかというと、鎮静系の薬剤で、ドネペジルの投与時にしばしばみられる易怒性を鎮める効果があるようです。この点でも、併用効果が期待されます。

注意や実行機能などの認知機能の改善や、興奮・攻撃、妄想などの行動・心理症状（BPSD）を抑える効果が示されています。

重度のアルツハイマー病にも使えるので、どの時期まで使ったらよいかという問題があります。それは今後、国内での使用経験から明らかにするべき課題です。なお、これらの新薬は、発売後1年間は、一度に2週間分しか処方認められません。また、これらの2剤と同時に申請されたリバスチグミンの貼付薬は少し遅れて発売となるようです。