

神経伝達物質と 認知症治療薬(1)

山口晴保

群馬大学医学部保健学科

今回と次回は、脳や心の働きに関係する神経伝達物質と、これに影響を与えることで認知症の治療に使われる薬剤についての話です。

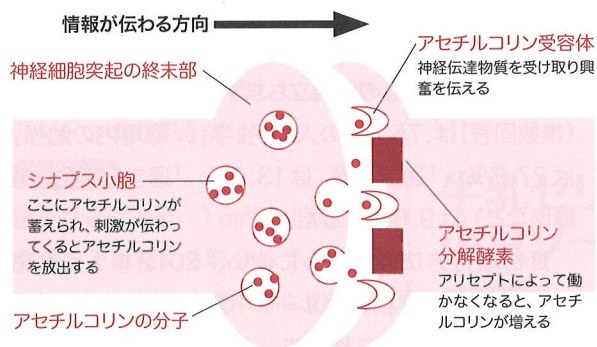
いよいよ医師の本領発揮です。

神経伝達物質とシナプス

神経細胞は長い突起を伸ばし、情報を次の神経細胞へ手渡しします。この情報伝達の場所をシナプスといいます。神経突起の終末部から神経伝達物質を放出し、次の神経細胞がこの物質を受け取って、反応します。伝達物質の種類によって、また、受け取る受容体の種類によって、受け手の神経細胞には興奮または抑制の反応を生じます。

たとえばドパミンの場合は、受け手がD1受容器を持っていると興奮し、D2受容器を持ってい

図 アセチルコリンを放出するシナプスの模式図



シナプスでは、刺激で放出されたアセチルコリンが受容体に結合して興奮を伝える。アリセプトは、アセチルコリンを分解する酵素を阻害して効果を発揮する

ると抑制されるというように、一つの伝達物質が、異なる受容体を持つ神経細胞に対して異なる作用を発揮する場合があります。このように神経細胞の興奮や抑制が複雑に絡み合っていて、脳の情報ネットワークの協調的活動を生み出しています。

神経伝達物質のなかでも、脳全体の働きを調節する働きを持つものが、今回の主役です。認知機能を高めるアセチルコリン、快楽(ご褒美)とやる気のドパミン、不安や恐怖のノルアドレナリン、そして心を穏やかにする調整系のセロトニンの4つです。

認知機能の活性化を担うアセチルコリン

アセチルコリンをつくる神経細胞は、大脳前下部の限局された領域(マイネルト核や中隔核など)だけに存在し、その小さな部位から、記憶に関する海馬や情動に関係する扁桃核、視床、大脳皮質全体に長い突起を伸ばしてアセチルコリンを放出しています(図参照)。その結果、脳は目覚め(覚醒レベルが上がる)、記憶や学習などの認知機能が向上します。アセチルコリンは、脳全体を元気にする伝達物質といえます。

アルツハイマー病を適応とする唯一の治療薬ドネペジル(商品名アリセプト®)は、シナプスで放出されたアセチルコリンを分解されにくくする作用により、アセチルコリンの濃度を高めて認知機能を上げます。アリセプトの内服を始めてから、近く買い物に行っても家に帰れるようになった、意欲が出てきて家事などに取り組むようになった、などの効果が介護者から聞かれることが多いので、効果を実感できます。

中等度までのアルツハイマー病には1日5mg、重度のアルツハイマー病には10mgまで投与可能です。幻視や症状変動、パーキンソン症状を特徴とするレビー小体型認知症でも、後頭葉を中心としてアセチルコリン濃度が低下しているので、アリセプトは有効ですが(少量で効果を示すことが多

やまぐち・はるやす ● 群馬大学医学部卒業。同大学院で神経病理学を学ぶ。現在、群馬大学医学部保健学科基礎理学療法学講座教授。主な著書に『認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント～快一徹!脳活性化リハビリテーションで進行を防ごう』『認知症予防～読めば納得!脳を守るライフスタイルの秘訣』(ともに協同医書出版)。日本認知症学会理事。日本認知症ケア学会評議員、ぐんま認知症アカデミー代表幹事



い)、保険適用にはなっていないので、医療の現場ではアルツハイマー病という「保険病名」(本当の病名ではなく保険を通すための病名)をつけてアリセプトが処方されているのが現状です。

アリセプトが効き過ぎると

アリセプトは意欲や認知機能を高める“元気系”薬剤です。投与により、「やる気が出てきた」「生活意欲が高まった」「記憶が良くなった」などの効果が出てくるのはよいのですが、この元気作用により、通常量の5mgを投与しても、易怒性が高まる(怒りっぽくなる)、暴言・暴行が悪化する、徘徊の頻度が増えるなど、行動心理症状(BPSD)が悪化するケースがあります。

このような「効き過ぎ症状」は、介護環境がよくないなどで、本人のイライラが強い場合に生じやすい傾向があります。このような場合にはアリセプトの投与量を半減することで、BPSDが改善することをしばしば経験します。

ところがアリセプトは毎日5mg以上の量を使うことがルールになっています。3mgでは有効性を示せなかったという臨床試験のデータを元に、最低投与量が決められている希有な薬剤です。

そこで、本年6月に開かれた日本老年精神医学会で、筆者自らの経験からアリセプト少量維持投与をアルツハイマー病の症例全体の1割ほどで行っていること、そして、減量によってBPSDが軽減することを示し、アリセプト少量維持投与の有効性を報告しました。

アリセプトの適量は一人ひとり異なるので、5mg以下が適量の人もいることを訴えたのです。

前頭側頭型認知症ではBPSD悪化

脱抑制や常同行動を特徴とする前頭側頭型認知症なのに、アルツハイマー病と誤診されてアリセプトを投与されている例を時々経験します。このよ

うな場合は、アリセプトを中止することでBPSDが軽減します。

昨年の日本老年精神医学会でも、18例の前頭側頭型認知症で、アリセプトを止めることでBPSDが軽減し、介護負担が軽減したと報告されました。アルツハイマー病でも、じっと座ってられない、待てないといった脱抑制の症状や、ルートの決まっている周回のような常同行動といった前頭葉症状が強い例では、アリセプトの減量や中止でBPSDが改善する可能性があります。

投薬変更は医師の了解のもとで

今回は薬剤の効果とその使い方のコツを説明しました。脳に働く薬は、急激に量を変えると興奮などの副作用が出たり、ごく希ですが悪性症候群を引き起こす可能性がありますので、投薬の調整はあくまでも主治医と相談しながら行ってください。

残念ながら、アルツハイマー病＝アリセプト5mgのような方程式処方をする医師が多く、介護職が効き過ぎによる易怒性を指摘しても、易怒性が副作用であるという認識がなく、減量を拒む医師が多いのが現状です。その背景には、5mg未満の投与を認めないことがアリセプトの添付文章に記載されていたことがあります。

しかし朗報です。本年6月28日に添付文章が改訂され、例外的ではありますが、少量維持投与が認められるようになりました。



本稿では、アルツハイマー病ならアリセプト5mgというような画一的な治療ではなく、一人ひとりの効き方に合わせてその人の適量を投与してほしいという願いを込めました。

利用者の状態が元気過ぎるのか(減量を検討)、おとなし過ぎるのか(増量を検討)、主治医に説明して、アリセプトを適量処方してもらいましょう。