

アルツハイマー型認知症の治療薬について

洛和会みささぎ病院 神経内科

木原 武士

Alzheimer's Disease Medication

Department of neurology, Rakuwakai Misasagi Hospital

Takeshi Kihara

【要旨】

2011年に入ってから、アルツハイマー型認知症の治療薬として新薬が相次いで承認された。中核症状の治療薬として、塩酸ドネペジルに加えて、同じくアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChEI）であるガランタミン、リバスチグミンが承認され、さらにN-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体拮抗薬であるメマンチンも承認された。いずれも効能・効果は「進行抑制」である。しかし、実際には「進行抑制」だけではない様々な効果を認める。ガランタミンは、アセチルコリン（ACh）が作用するニコチン性ACh受容体に対するAPL作用、ひとつのAChにより伝わる情報量が増大する作用をもつ。注意力を高める作用や、新規のBPSD発症抑制効果があり、さらに脳血管病変のあるAD患者において改善を認めている。リバスチグミンはACh分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼに加え、ブチリルコリンエステラーゼも阻害する。最大の特徴は国内初の貼付剤である点である。嚥下困難のある症例や内服の難しい症例であっても使用しやすい。国内臨床試験でADLの悪化を抑制した結果がある。塩酸ドネペジルは軽度から高度までの症例に使い、臨床効果も期待できる。メマンチンはグルタミン酸が作用するNMDA受容体の拮抗薬でありAChEIとの併用が可能である。言語・注意・実行および視空間能力などの悪化を抑制する。また攻撃性・行動障害などの進行を抑制する。また、塩酸ドネペジルとの併用で認知機能やADLの低下、BPSD出現が抑えられたと報告されている。一方、BPSD治療にも色々な薬剤が使用される。これら薬剤につき概説する。

【Abstract】

A series of new drug has been approved for the treatment of Alzheimer's disease (AD) in 2011, in addition to donepezil which has already been approved. Galantamine, rivastigmine, and memantine are now available for the treatment of core symptoms of AD, such as memory loss or disorientation. Galantamine and rivastigmine, as well as donepezil, are classified as acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs), and memantine is classified as N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist. Efficacy of these drugs is "to prevent the progress of AD core symptoms." Various additional effects have, however, been reported. Galantamine is known to act not only on AChE but also on nicotinic acetylcholine receptor. The amount of ion current induced by a single ACh on the nicotinic acetylcholine receptor is increased by galantamine. Because of this effect, galantamine is referred to as an allosterically potentiating ligand (APL). Galantamine administration raises the attention level of AD patients. It was reported that treatment with galantamine reduced onset of new Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). Efficacy of galantamine in AD combined with cerebrovascular disease was also demonstrated. Rivastigmine has a dual action to enhance ACh level. It is not only an AChEI. It also inhibits butyrylcholinesterase, which is another degrading enzyme of ACh. Another and the biggest feature of rivastigmine is the first and only transdermal patch for the treatment of AD. It is easy to use even in cases with dysphagia. Rivastigmine treatment group demonstrated significantly superior performance in ADL scores in clinical trials. Donepezil is used in all stages of AD patients, from mild to advanced. Even in advanced cases it would be effective to inhibit the progress of AD. It is possible to treat AD patients with the combination of memantine, an NMDA receptor antagonist, and AChEIs. Memantine reduces clinical worsening and also positive effects in aspects of cognition — visual-spatial ability, language, attention and executive functions. In addition, memantine inhibits the progression of behavioral disorders such as aggression. In combination with

donepezil, memantine has been reported to suppress the cognitive decline or ADL worsening, and suppress the appearance BPSD. A variety of other drugs are also used to treat BPSD. This is an overview of these drugs.

Key words : アルツハイマー型認知症、ドネペジル；アリセプト[®]、ガランタミン；レミニール[®]、リバスチグミン；リバスタッチパッチ[®]、イクセロンパッチ[®]、メマンチン；メマリー[®]
Alzheimer's disease, donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine

【はじめに】

アルツハイマー型認知症については、2011年に入ってから新薬が相次いで承認された。いずれも中核症状の進行抑制を目的に開発された薬剤である。中核症状とは疾患そのもので生じてくる症状であり、程度に差はあるも、すべての患者に共通の症状である。記憶障害（記銘力障害）や見当識障害（日付や場所、人物の認識）がこれに含まれる。他には失語（聞こえているのに言語として理解出来ない、発声に問題はないのに言語にならないなど）、失行（筋力は保たれているのに、動作が上手く出来ないなど）、失認（感覚機能は保たれているのに、認識出来ないなど）や、実行機能（計画を立てる、段取りをつけるなどの能力）の障害が中核症状である。

中核症状を基礎に、不安やストレス、疎外感といった因子が加わってくると、徘徊・攻撃・暴言・暴力・拒絶・収集などの行動障害や、興奮・幻覚・妄想・せん妄・不安感・鬱状態・不眠などの精神症状が生じることがある。これらはBPSD（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia）、「認知症の行動・心理症状」と総称される。

本稿では、選択肢のひろがったアルツハイマー型認知症治療薬について概説する。

【認知症（アルツハイマー型認知症）治療の基本と薬物療法】

アルツハイマー型認知症の治療に関しては、当院の木村院長が行っている音楽療法や回想法をはじめとする非薬物、あるいはパーソンセンタード・ケアなどの介護・ケアが重要である。また体操・運動などもある程度の効果を発揮する。本人に安心感を与えるような環境を整えることで、穏やかに過ごすこともある程度可能である。

しかし、認知機能障害の進行を抑制するエビデンスのあるのは、薬物療法である。早期に薬物を開始することで、

認知機能がある程度維持し、患者自身が自己を見つめる時間を確保することも出来るのではないかと私自身は考えている。

脳の神経細胞は、情報をやり取りするために放出する物質によって、さらにアセチルコリン系やドパミン系などに分類されている。アルツハイマー病ではアセチルコリンを用いて情報を伝える神経細胞（コリン系）が特に減少している。このコリン系は認知機能に関連すると考えられている。そして、アセチルコリンの分解を抑制することを目的に開発されたのが、現在使用されている塩酸ドネペジル、2011年に入ってから承認を受けたガランタミン、リバスチグミンである。

一方、同じく2011年になって承認されたメマンチンは、アセチルコリンとは別の神経伝達物質、グルタミン酸が作用するN-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体の拮抗薬である。アルツハイマー病の原因として、グルタミン酸がNMDA受容体を過剰に刺激することで必要なシグナルが阻害されたり、細胞死を生じたりすると考えられている。メマンチンはこのNMDA受容体への過剰な刺激を抑えることで細胞死を抑え、必要時のシグナル時には受容体から離れることで記憶・学習機能障害を抑制すると言われている。

薬物治療を行っていく際、中核症状に対するアルツハイマー型認知症治療薬は劇的な変化を来すわけではなく、効果効果として添付文書に挙げられるのは「進行抑制」である。しかしまったく変化がみられないわけではない。また患者自身やご家族が効果を実感できることが重要であり、以下のようなチェックで経過をみるのが良い。

- 1) その場にふさわしい感情表現、表情の変化ができていますか？（感情表現）
- 2) 患者自身の言いたいことが言えているか？ つじつまの合わないことを話す回数はどうか？（意思表示）

- 3) 洗面や入浴、着替えは、どのくらい自分でできるか？家事の手伝いをするにはあるか？ テレビや新聞、その他以前からの趣味に関心を持っているか？（自発性や関心）
- 4) 今日の朝食に何を食べたか覚えているか？ 片づけたものを見つけれられるか？（最近の記憶）
- 5) 家族の話についてこられるか？ また、込み入った内容は理解できるか？（会話の様子）

こうしたことが、薬剤の効果を判定するためのチェック項目となる。患者自身や家族が効果を実感できることにもつながる。

【中核症状の治療薬】

1) ガランタミン（レミニール®）

臨床効果

効能・効果は、「軽度及び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」である。

製剤としては錠剤・OD錠・液剤の3種類がある。レミニール®錠あるいはOD錠として4mg、8mg、12mgがあり、レミニール®内用液 4mg/mLもある。

1日8mg（1回4mgを1日2回）から開始し、4週間後に1日16mg（1回8mgを1日2回）に増量する。症状に応じて1日24mg（1回12mgを1日2回）まで増量できるとされている。増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後に増量することとされている。

副作用としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬共通に消化器系副作用が多い。そのため増量はゆっくりと行う必要がある。また中等度の肝障害（Child-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度（B）の肝障害）があるときは4mgを1日1回から開始、1週間後に1日8mgとし、増量するにも4週間はあけることが必要となる。ただし、1日の16mgを超えないように使用する。重度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス9mL/min未満）では投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けることとされている。

海外からの報告によると¹⁾、52週間の試験で、Mini-Mental State Examination（MMSE）が12～18点の群において、ガランタミンは塩酸ドネペジルに比べADAS-cogおよびMMSEにて有意な認知機能維持効果が見られた。また認知症症状の進行抑制効果については4年の成績が報告され

ている²⁾。

精神・神経症状を評価するNeuropsychiatric Inventory（NPI）で評価した報告では³⁾、新規の異常行動、脱抑制、不安、幻覚などのBPSD発症抑制効果が示されている。その他にもADL維持効果、介護負担の軽減効果などが報告されている⁴⁾。

さらに脳血管障害（CVD）のあるアルツハイマー病患者において26週間の試験で、認知機能の評価スケールであるADAS-cog（Alzheimer's Disease Assessment Scale）の改善を認めたことが示されている⁵⁾。これより、虚血病変を有する認知症への効果が期待できる。脳血管障害（CVD）のあるアルツハイマー病患者において2重盲検比較試験が実施されているのは唯一ガランタミンの本試験のみである。

まとめると、記憶・学習機能障害の進行を抑制する効果とともに、異常行動、脱抑制、不安、幻覚といったBPSDを抑制する効果があると考えられる。これまでの使用経験からは、覚醒度・注意力が上がる印象が強い。そのためぼんやりした感じの患者に用いるのが有効ではないかと感じる。

作用機序

脳内で情報をやり取りするための神経伝達物質のひとつ、アセチルコリンは、アセチルコリンエステラーゼにより分解される。ガランタミンはこのアセチルコリンエステラーゼを阻害する作用を持つ点で、塩酸ドネペジルと同様である。

これに加えて、アセチルコリンが作用するニコチン性アセチルコリン受容体に対するAPL（allosteric potentiating ligand）作用をもつ。アセチルコリンは、神経細胞の先端（神経終末）から放出されると、次の細胞の表面にある受容体に結合する。するとその受容体はカルシウムなどを通過させるトンネル（イオンチャネル）を開く。カルシウムが細胞に入ることによって細胞は情報を受け取り、さらに電気活動を伝えていくことになる。APL作用とは、ひとつのアセチルコリンによってトンネルを通るカルシウムの量を増やす作用である。つまり伝えられる情報が、ガランタミンがあることで何倍にもなって伝わるという作用である。

また、ガランタミンには神経保護作用があり、脳の萎縮を抑制すると考えられている。アルツハイマー病では脳内にamyloidというタンパクが異常に蓄積するが、マウスを用

いた実験ではガランタミン投与群で蓄積が減少したという報告もみられる⁶⁾。

2) リバスタグミン(リバスタッチパッチ[®]、イクセロンパッチ[®])

臨床効果

効能・効果は「軽度及び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」であり、塩酸ドネペジル(5mg)やガランタミンと同じである。1日1回、皮膚に貼る貼付剤のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である。製剤としては4.5mg、9mg、13.5mg、18mgが発売された。1日4.5mgから開始し、時間をかけながら用量を増やし、1日18mgを維持量とする。症状に応じて用量変更は必要かもしれない。

アルツハイマー病治療薬の貼付剤は国内初となる。貼付は背中や上腕、胸に行い、皮膚のアレルギー反応を避けるため同じ場所に貼らないようにする。貼付であることから、嚥下困難のある症例や内服の難しい症例であっても使用しやすく、同薬のカプセル剤に比べ悪心、嘔吐などの消化器症状が軽減できており、他剤で消化器症状のため服薬継続が困難な症例にも使えるというメリットが考えられる。

一方で食思不振や下痢といったアセチルコリンエステラーゼ阻害薬共通の副作用がみられる。また貼付剤であることから皮膚病変が生じる可能性がある。これは貼る位置を日々変えることと、次の日に貼る予定の部位を尿素クリームなどで保湿することで予防がある程度出来るようである。

軽度から中等度アルツハイマー型認知症患者において、6カ月のリバスタグミン投薬群(6~12mg/日)ではBPSDが改善あるいは抑制されたことが報告されている⁷⁾。レビー小体型認知症(DLB)の異常行動が抑制されたことも示されており、幻覚・妄想のある認知症に対してリバスタグミンは効果があると考えられている。

リバスタグミンはアルツハイマー病だけでなく、パーキンソン病に伴う認知症でも効果があると報告されている⁸⁾。パーキンソン病に伴う軽度から中等度認知症患者をリバスタグミン投薬群とプラセボ投薬群とで分け、24週間の試験を行ったところ、認知機能の評価スケールであるADAS-cogでは、プラセボ群ではベースラインより0.7ポイント悪化したのに対して、リバスタグミン投薬群(3~12mg/日)ではベースラインより2.1ポイント改善していた。米国では

パーキンソン病に伴う認知症に対しても承認を受けている。

日常生活動作も改善することが示されている。失禁の多かった患者さまが、処方開始後に自分で気をつけるようになり、汚すことが減ったという症例を経験している。

作用機序

脳内神経伝達物質であるアセチルコリンの分解を防ぎ、アセチルコリン量の低下を抑え、効果を発揮する点では、塩酸ドネペジル、ガランタミンと共通している。しかし、アセチルコリン分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼに加え、ブチリルコリンエステラーゼも阻害する唯一の薬剤とされており、この点で他剤とは異なる。

この作用により、記憶力と思考力の両方の維持、行動障害の改善、日常生活の各場面における対応力の改善の可能性があるとされている。

上記2剤はいずれも、すでに海外では使用されていて実績のある薬剤である。本邦では長らく塩酸ドネペジルのみであったが、今後は治療の幅が広がるものと期待される。いずれもアセチルコリンエステラーゼ阻害薬として承認されているが、少しずつ作用メカニズムが異なっている面もあり、今後は使い分けが可能か訴求する必要があると思われる。

3) 塩酸ドネペジル(アリセプト[®])

臨床効果

新しい薬剤が出たとはいえ、塩酸ドネペジルはやはり有効であり、今後も使用されると考えられる。発売以来12年が経過し、唯一「軽度から高度まで」の適応を有する。全般臨床症状において、軽度から高度まで有意差を持って改善している。基礎データでは神経保護作用、神経新生作用が示されている。特に高度の症例では上記2剤は適応となっていない。

塩酸ドネペジルは、1日3mgから開始して、1~2週間後に副作用のないことを確認の上、1日5mgに増量する。効能・効果は「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」である。

しかし、認知機能テストでは点数として表われないが、意欲がみられるようになり、趣味を持つようになることがある。また注意力が良くなることで、聞き返す回数が減る

こともある。表情が良くなったり、トイレなどでの失敗が減ったりすることも期待できる。

高度アルツハイマー型認知症の場合に10mgに増量する。診断時に高度の場合は、まず3mgから始めて5mgまで増やし、4週間使用した後に10mgに増量する。

目安としては、服を着ることや、入浴、トイレなどが手助けなしにできなくなることがあげられる。こうした徴候が見られた時には10mgに増量することを考えて良い。歩く、座るといった簡単な動作もできなかつたり、言葉がほとんど出なかつたりすると高度と判断できる。10mgの使用で認知症症状の進行抑制⁹⁾や、表情が良くなるなどの効果が期待できる。

副作用で多いのは、食欲不振と悪心・嘔吐である。しばらくすると消失することが多いので、ドンペリドンを併用しながら様子を見るのが良い。注意する副作用として、狭心症や心筋梗塞の既往のある方では慎重投与になるため、不整脈が増えたり、心筋虚血の症状が出現したりすることがある。気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性もある。また、パーキンソニズムが増悪することもある。興奮する患者も時に認めることがあり、減量・中止を余儀なくされることもある。

副作用があつて、デメリットがメリットを上回るのであれば、塩酸ドネペジルを中止する必要がある。ただ中止することで、遅らせていた症状が何も治療しない場合の症状と同じ状態になってしまう可能性はある。

また何を中止する指標にするか、現時点で明確な回答はない。施設入所者を調べると、塩酸ドネペジルを含む抗コリンエステラーゼ阻害薬をのんでいる人では、抗精神病薬の使用が少なかった¹⁰⁾。また服薬している人では介護に費やす時間が短かった¹⁰⁾。施設入所のような障害度が高いケースであっても、内服を継続する意義がある可能性がある。

4) メマンチン (メマリー[®])

臨床効果

唯一、作用メカニズムの全く異なる薬剤である。効能・効果は「中等度及び高度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」、つまり使用開始のステージがガラタミンや塩酸ドネペジル5mgとは異なっている。

臨床的には、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を抑制すると言われている。また攻撃性・行動障害などのBPSDの進行を抑制する。

5mg、10mg、20mgの錠剤が用意される。1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mgを経口投与する。

てんかんや痙攣の既往のある場合、発作を誘発したり悪化させたりする可能性がある。また腎排泄の薬剤であることから、腎機能障害（クレアチニンクリアランス値として30mL/min未満）があると排泄が遅延する。そのため慎重投与となっており、維持量も1日1回10mgとすることが用法・用量に記載されている。

高度認知症患者をメマンチン投薬群とプラセボ投薬群とで分け、28週間の試験を行ったところ、日常生活動作評価尺度（Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for more severe dementia: ADCS-ADLsev）では、メマンチン投薬群（20mg/日）でプラセボ群を有意に上回ったことが報告されている¹¹⁾。日常生活動作能力（ADL）を総合的に評価する尺度であるFAST（Functional Assessment Staging instrument）で評価した結果、プラセボ群では28週後の段階でスコアが低下していた一方で、メマンチン群では低下が抑制され、有意にスコアが上回っていた。これはNMDA受容体を調節することでグルタミン酸による細胞毒性が減少し、アルツハイマー病の症状進行が抑制されたものと考えられる。

また、塩酸ドネペジル10mgとの併用で、塩酸ドネペジル単独群と比べて認知機能やADLの低下が抑えられ、BPSD出現も抑えられたことが報告されている¹²⁾。

まとめると、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の進行を抑制する。さらに、攻撃性、行動障害などのBPSDの進行を抑制するのがメマンチンの特徴である。

使用経験から考えると、多くの症例では鎮静がかかるような印象がある。なかには傾眠傾向となってしまう症例もあることから、注意が必要である。その場合は減量することで改善する。10mg程度で効果があれば、あえて増量せずに維持して良いのではないと思われる。穏やかになり徘徊が減った症例は経験しており、立方体を書けるようになったといった視空間能力改善あるいは失行が改善するような症例もある。

作用機序

グルタミン酸が作用するN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の拮抗薬である。塩酸ドネペジルとはメカニズムの異なる薬剤であるため、併用が可能である。アルツハイマー病の原因として、グルタミン酸がNMDA受容体を過剰に刺激することで、神経細胞死を起こしたり、不必要なタイミングで信号が伝わる（シナプティック・ノイズ）ために記憶形成過程の障害を起こしたりすると考えられている。メマンチンはこのNMDA受容体への過剰な刺激を抑えることで細胞死を抑え、必要時のシグナル時には受容体から離れることで記憶・学習機能障害を抑制する。

【BPSDについて^{13)~15)}】

BPSDに対応するにあたっては、患者本人や介護者の心理状態、環境、性格、行動パターン、人生観などの背景を検討することが求められる。また、対応するBPSDについては、起りやすい時間帯や場所、前後の状況を検討することで引き金となることを明らかとし、介護者全員で確認して一定した対応を行うことが望ましい。

その上で、薬物療法を追加していくことが良いと思われる。ただし、疾患そのものに直接関わる要因や心理学的要因に対する根治的治療法は確立しておらず、BPSDに適応をもつ薬剤も限られている。また、薬剤は運動機能、認知機能を障害する副作用をもつものも多いことから、注意が必要である。

薬剤を使用するにあたっては、少量で開始し、少しずつ増量するのが原則である。高齢者では、若年者よりも少ない量で効果が得られる場合も多い。また多剤使用は可能な限り避けるのが望ましい。

用いられる薬剤としては、①抗精神病薬、②抗不安薬、③抗うつ薬、④睡眠導入薬、⑤漢方薬、⑥気分安定薬、などがある。

①抗精神病薬

BPSDの中で、

- a) 幻覚・妄想
- b) 身体的攻撃性と暴力的行動
- c) 敵意

といった症状は、抗精神病薬の効果が期待できる。焦燥や

攻撃性が出現するといった活動性の亢進を示すBPSDには抗精神病薬が第一選択となる。

ハロペリドール（セレネース®など）は定型抗精神病薬（従来型）に含まれ、精神運動興奮、幻覚・妄想など陽性症状に有効である。しかし認知症患者に用いる場合、ハロペリドールは行動療法やプラセボ（本物の薬のような外見だが薬の成分は入っていないもの）との間で焦燥、攻撃性に対する効果の差はないと報告されている。また錐体外路症状（薬剤性パーキンソンニズム）、過度の鎮静、遅発性ジスキネジア（口唇や身体がクネクネするような不随意運動）といった副作用が出る可能性がある。

主としてドパミンD2遮断薬である定型抗精神病薬に比べ、非定型抗精神病薬は錐体外路症状（薬剤性パーキンソンニズム）の副作用が少ないと言われている。

非定型抗精神病薬であるリスパリドン（リスパダール®）はセロトニン・ドパミン・アンタゴニストとして分類され、ドパミンだけでなくセロトニンの神経伝達も阻害する薬物として作用し、幻覚・妄想といった陽性症状に対する効果とともに、感情的引きこもり、情動鈍麻などの陰性症状にも効果がある。軽度の抗不安作用もある。

同じく非定型抗精神病薬であるクエチアピン（セロクエル®）、オランザピン（ジブレキサ®）は、多元受容体標的抗精神病薬（multi-acting-receptor-targeted-antipsychotics；MARTA）に分類され、より多くの種類の神経伝達物質受容体に作用する。クエチアピンは陽性、陰性症状を改善し、錐体外路症状の副作用は少ない。オランザピンは多受容体に同程度に作用して、陽性、陰性症状を改善するだけでなく、不安症状、うつ症状にも効果があるとされている。これらは起立性低血圧など循環系副作用を起こすことがあり、注意が必要である。著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、糖尿病患者では禁忌である。

抗精神病薬は、認知症患者にみられる、せん妄についても有効である。せん妄の場合はチアプリド（グラマリール®）から使い、リスパリドンを第二選択とするのが良いと思われる。

ただし、認知症という病名に対しては、これらの薬剤の健康保険適応が認められていないことに注意が必要である。また、認知症患者に使用することで、死亡率が上昇したと

の報告があることから、使用には本人や介護者への十分な説明と納得が必要である。

②抗不安薬

- a) 不安
- b) 緊張
- c) 易刺激性
- d) 不眠

といった症状にはベンゾジアゼピン系の抗不安薬が使用できる。

タンドスピロン（セディール®）は抗うつ作用もあり、副作用も少ない。トフィゾパム（グランダキシン®）は心気的な訴えに有効である。エチゾラム（デパス®）は不安だけでなく睡眠障害にも有効である。

しかしベンゾジアゼピン系抗不安薬には筋弛緩作用があるため、転倒やそれによる骨折の危険性が高まることから、注意が必要である。ふらつきや呼吸抑制も起こしやすい。なお、少量の抗精神病薬でも抗不安効果を得ることが出来る場合がある。

③抗うつ薬

認知症では抑うつを認めることが多いといわれている。

抗うつ薬には選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI：ルボックス®、デプロメール®、ジェイゾロフト®、パキシル®など）、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI：トレドミン®）、三環系抗うつ薬（トフラニール®、アナフラニール®、トリプタノール®など）、四環系抗うつ薬（ルジオミール®、テトラミド®など）などがある。

古くからある三環系、四環系には抗コリン作用があるために、高齢者に用いる場合に尿閉や認知機能低下といった副作用が生じることがあり注意が必要である。SSRIやSNRIは、こうした副作用が比較的少ない。

易怒性や多動、不安、食欲のないうつ症状にはスルピリド（ドグマチール®）が効果的である。ただし錐体外路系の副作用や高プロラクチン血症（乳汁分泌や女性化乳房などを起こす）には注意が必要である。

せん妄にミアンセリン（テトラミド®）やトラゾドン（レスリン®、デジレル®）を使用すると効果的な場合がある。トラゾドンは不眠に効果的なこともある。

④睡眠導入薬

認知症患者に昼夜逆転を生じることで、本人および介護者にとって負担となることは多い。さらに、夕方から夜間にかけて覚醒することで徘徊、夜間せん妄など異常行動が出現することもある。そのため、患者の睡眠をコントロールすることが求められ、睡眠薬が要求されることも多い。

使用に当たっては、入眠障害なのか早期覚醒なのか、などを確認し、作用時間を考慮して薬剤を選択する必要がある。必要時には短時間型と長時間型を組み合わせることも考える。

睡眠導入薬はベンゾジアゼピン系が多く用いられている。しかし抗不安薬と同様、筋弛緩作用や蓄積作用などの副作用も多く、注意が必要である。

最近良く用いられているゾルピデム（マイスリー®）ゾピクロン（アモバン®）、クワゼパム（ドラール®）はベンゾジアゼピン系の中でも筋弛緩作用が少なく、依存性や反跳性不眠も少ないと考えられている。（クワゼパムは半減期が長いので注意が必要）高齢者では薬物が体内に残りやすく、また若い人よりも効きやすいことがあるので、使用の際は、作用時間の短いものから始め、少量から使用する。

睡眠覚醒リズムの障害に対しては、抗精神病薬であるリスパリドンが有用である可能性がある。

夜間せん妄を伴う場合は、チアプリド、抗精神病薬、ミアンセリン、トラゾドンなどを使用する。夕方から落ち着きがなくなり寝付けない、といった例ではトラゾドンの夕食後1回投与を併用するのも有効かと思われる。

⑤漢方薬

焦燥や緊張、幻視、妄想、不安、抑うつには、抑肝散が効果的であるとされている。抑肝散や釣藤散など釣藤を含む処方ではセロトニン代謝系に作用すると考えられている。また釣藤には脳血管攣縮を抑制し、脳血流を増やす効果もある。

アルツハイマー病での認知機能を加味温胆湯が改善したことが報告されている。加味温胆湯によりアセチルコリン合成酵素の産生が増加することが示されており、塩酸ドネペジル（アリセプト®）との併用で、ドネペジル単独群よりも良い結果であったことが示されている。本来はイライラ感や不眠、うつ傾向に適応がある方剤である。

健忘に対して、八味地黄丸も用いられてきた。本来は疲

労倦怠、手足の冷え・熱感、腰痛や尿失禁に用いられる方剤である。アルツハイマー病でも認知機能が有意に改善したことが報告されている。

記憶、見当識障害および運動機能、精神状態を当帰芍薬散は改善したと報告されている。従来は冷え性などに用いられてきた。

⑥気分安定薬

抗てんかん薬であるカルバマゼピン（テグレトール®）、バルプロ酸（デバケン®）は気分を安定させる作用がある。焦燥感の強い例、感情の起伏が激しい例、暴力行為を伴う例に有効である。てんかん治療に用いられる量の数分の1で効果が発現する。

しかしエビデンスとしては、無作為二重盲検比較試験がなく、副作用にも注意を払う必要がある。眠気、ふらつきなどに注意が必要である。そのため少量から開始、徐々に増量する。

【最後に】

現在もアルツハイマー病の病態を解明するための研究が進められている。病態が明らかとなれば、根本的治療法が見つかるかもしれない。ワクチン療法・抗体療法や酵素を調整するような薬剤がやがて患者に使えるようになるかもしれない。

一方、BPSDについては、今のところ既存の抗精神病薬や抗てんかん薬、漢方薬などを使用することが多い。しかも、認知症の病名では保険適応もないのが現実である。今後は認知症のBPSDに有効な薬剤の開発も待たれるところである。

【引用文献】

- 1) A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, Bullock R, Kershaw P ; GAL-GBR-2 Study Group. *Drugs Aging*. 2003 ; 20 (10) : 777-89.
- 2) Patterns of decline and evidence of subgroups in patients with Alzheimer's disease taking galantamine for up to 48 months. Rockwood K, Dai D, Mitnitski A.

- Int J Geriatr Psychiatry. 2008 Feb ; 23 (2) : 207-14.
- 3) A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. *Neurology*. 2000 Jun 27 ; 54 (12) : 2269-76.
- 4) Treatment with galantamine and time to nursing home placement in Alzheimer's disease patients with and without cerebrovascular disease. Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, Everitt B, Van Baelen B, Schwalen S, Kavanagh S. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 May ; 24 (5) : 479-88.
- 5) Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. *Lancet*. 2002 Apr 13 ; 359 (9314) : 1283-90.
- 6) Galantamine-induced amyloid- β clearance mediated via stimulation of microglial nicotinic acetylcholine receptors. Takata K, Kitamura Y, Saeki M, Terada M, Kagitani S, Kitamura R, Fujikawa Y, Maelicke A, Tomimoto H, Taniguchi T, Shimohama S. *J Biol Chem*. 2010 Dec 17 ; 285 (51) : 40180-91.
- 7) Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. Finkel SI. *Clin Ther*. 2004 Jul ; 26 (7) : 980-90.
- 8) Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9 ; 351 (24) : 2509-18.
- 9) A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. *Neurology*. 1998 Jan ; 50 (1) : 136-45.
- 10) Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. Lopez OL, Becker JT,

- Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Mar ; 72 (3) : 310-4.
- 11) Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ ; Memantine Study Group. N Engl J Med. 2003 Apr 3 ; 348 (14) : 1333-41.
- 12) Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : a randomized controlled trial. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I ; Memantine Study Group. JAMA. 2004 Jan 21 ; 291 (3) : 317-24.
- 13) 認知症テキストブック 日本認知症学会編
- 14) 日本神経学会 認知症治療ガイドライン
- 15) かかりつけ医とケアスタッフのためのBPSD対応マニュアル
いわて盛岡認知症介護予防プロジェクトもの忘れ検診
専門医部会編