



認知症の薬物療法

大西瑞穂[†]

IRYO Vol. 71 No. 3 (132-137) 2017

【キーワード】 アルツハイマー型認知症, レビー小体型認知症, 行動・心理症状, 服薬指導

認知症のおもな薬物療法として、認知機能障害による認知症症状の進行抑制と、行動・心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)に対する治療がある。

認知機能障害に対する薬物療法

記銘力障害、思考、判断力の低下などの認知機能障害に対する治療薬として、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬 3 剤、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬 1 剤がある (表 1)。

1. AChE 阻害薬

アルツハイマー型認知症 (AD) では、前脳基底部のマイネルト基底核から大脳新皮質へ投射するコリン作動性神経系が顕著に脱落しており、これが AD の認知機能低下の要因の一つとするアセチルコリン (ACh) 仮説が提唱された。AChE 阻害薬は ACh の分解を抑制しシナプス間隙の ACh 濃度を高め、ACh 作動性神経系の伝達を促進することで認知機能障害を改善させると考えられている。

AChE 阻害薬の服薬に際しては、ACh 作動性神経の機能亢進による消化器症状 (食欲不振、嘔気、

嘔吐、下痢) や、心伝導障害等の心疾患患者での徐脈などの副作用に注意する。消化器症状は服用開始初期や増量時に発現することが多く、軽度であれば数日間で自然に改善していくことも多い。内服開始時に患者・介護者に説明し、治療中断を防ぐ必要がある。

ACh を分解するコリンエステラーゼ (ChE) には AChE とブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) がある。正常脳の ChE の大半は AChE で、BuChE は 10% 程度と少ないが、AD の進行にともない AChE 活性は低下し、BuChE 陽性のグリア細胞が増生するため相対的に BuChE 活性が上昇する¹⁾。ドネペジルは、BuChE 阻害作用に比べ AChE 阻害作用が強く末梢での ChE 阻害作用が少ない。また、軽度から高度 AD まで幅広い病期へ適応を持つ。一方、リバスチグミンは AChE と BuChE の両者を阻害する。BuChE 阻害作用の臨床的意義は明確にはなっていないが、進行期における BuChE 阻害作用が ACh 活性上昇につながる事が期待される²⁾。

ガラントミンは、AChE 阻害作用に加え、遂行機能や情報獲得などの高次認知機能の発現・維持に関係するニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の感受性を高める allosteric potentiating ligand (APL) 作用を有し、ACh 作動性神経の前シナプスにおい

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 薬剤部 †薬剤師
 著者連絡先：大西瑞穂 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 薬剤部 〒474-8511 愛知県大府市森岡町7-430
 e-mail : m-onishi@ncgg.go.jp
 (平成28年11月18日受付, 平成29年1月13日受理)
 Pharmacotherapy for Dementia
 Mizuho Onishi, National Center for Geriatrics and Gerontology
 (Received Nov. 18, 2016, Accepted Jan. 13, 2017)

Key Words: Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, behavioral and psychological symptoms of dementia, medication guidance

表 1 抗認知症薬の特徴

	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン	メマンチン
作用機序	AChE阻害	AChE阻害 nAChR活性化	AChE阻害 BuChE阻害	NMDA受容体拮抗
剤形	・錠 ・口腔内崩壊錠 ・細粒 ・ゼリー ・ドライシロップ ・口腔内崩壊フィルム	・錠 ・口腔内崩壊錠 ・内用液	・貼付剤	・錠 ・口腔内崩壊錠
特徴	・豊富な剤形を有し、アドヒアランスや介護負担に応じて適した剤形を選択できる。	・半減期が短く、1日2回の内服が必要。	・嚥下障害のある場合にも投薬できる。 ・CYPによりほとんど代謝されず薬物相互作用が少ない。 ・皮膚のケアが必要。	・腎排泄型のため薬物相互作用が少ない。 ・高度腎障害では1日10mgを維持量とする。 ・AChE阻害薬と併用できる。
血中からの消失半減期	約90時間	約8-10時間	(剥離後は約3時間)	約60-80時間 (高齢者)
慎重に投与する疾患	消化性潰瘍、NSAIDs投与中、気管支喘息・閉塞性肺疾患、てんかん、洞不全症候群・伝導障害 (洞房ブロック、房室ブロック) 等の心疾患、錐体外路症状 (パーキンソン病等)、尿路閉塞			腎機能障害、てんかん

ては ACh の放出を促進し、後シナプスにおいては電気シグナルによる情報伝達を促進する。nAChR はグルタミン酸、セロトニン、GABA、ドパミン、ノルアドレナリンといった神経系の神経終末にも存在しており、ガランタミンは APL 作用によりこれらの神経伝達物質の前シナプスからの放出を促し、興奮・不安・行動障害などの BPSD 改善効果もみられる³⁾。また、APL 作用を介した神経細胞保護作用¹⁾³⁾も報告されている。AChE 阻害作用により ACh 濃度を高めるだけでは nAChR の脱感作が生じるため、長期の持続的効果はないと考えられるが、APL 作用は長期投与において nAChR の脱感作を生じにくく、ガランタミンでは長期にわたる効果が期待できるといわれる¹⁾³⁾⁴⁾。

2. NMDA 受容体拮抗薬

AD ではグルタミン酸作動性神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA 受容体の過剰な活性化が原因の一つと考えられている。メマンチンは NMDA 受容体拮抗作用によりその機能異常を抑制する。

認知機能悪化抑制のほか、BPSD の出現抑制と改善効果が臨床的に示されている。消化器症状や心疾患・呼吸器疾患のため AChE 阻害薬が適当でない例、不穏や易怒性の目立つ過活動型に選択しやすい。内服開始初期や増量時にめまい、傾眠がみられることがあり、他の要因が考えられない場合は減量や中止を検討する。服薬を夕食後や眠前へ変更する対策

をとることもある。

3. 抗認知症薬の選択

認知症疾患治療ガイドライン2010において、4剤は AD に対する投与が同様に推奨されており⁵⁾、合併症、病期、継続しやすい剤形などの患者背景と各薬剤の特徴を踏まえ、薬剤を選択する。いずれも副作用軽減のため少量から投与を開始し、漸増する(図1)。

病期別の AD 治療薬の選択アルゴリズムを図2に示す。薬剤に対する反応性は患者ごとに異なるため、適切な薬剤と投与量を設定し開始した後も、経過を追い適宜調整する。

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB→138p を参照) の認知症症状の進行抑制にドネペジルの先発医薬品であるアリセプト[®]の保険適応が2014年9月に世界で初めて承認された。認知症疾患治療ガイドライン2010においてはリバスチグミンも同様に推奨されており、DLB でも有効性がみられる。また、認知症症状の進行抑制だけでなく、DLB で特徴的な幻視や認知機能変動に有効であることが少なくない。

なお、AChE 阻害薬は DLB のパーキンソン症状を悪化させないという報告⁶⁾もあるが、線条体のコリン系神経を亢進し症状を悪化させる可能性があり、注意を要する。

また、AD、DLB 以外の脳血管性認知症などに保険適応を有する薬剤はない。

ドネペジル	【適応】 ・軽度から 高度AD ・DLB	軽度～中等度AD			高度AD、DLB（適宜減量）	
		1-2週間 3mg	5mg/日		4週間 3mg	10mg/日
リバステグミン	【適応】 軽度から 中等度AD	4週間 4.5mg	4週間 9mg/日	4週間 13.5mg/日	18mg/日	
		4週間 9mg	18mg/日			
高度AD適応なし						
ガランタミン	【適応】 軽度から 中等度AD	4週間 8mg	4週間 16mg/日	24mg/日 (症状に応じて増量可)		
		高度AD適応なし				
メマンテン	【適応】 中等度から 高度AD	軽度AD適応なし			1週間毎に増量	20mg/日
					5mg	10mg/日

図1 抗認知症薬の保険適応と増量方法

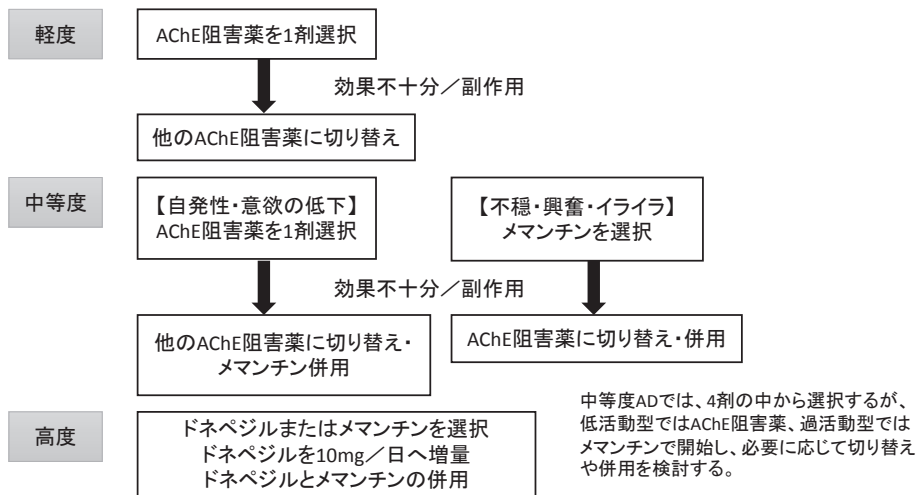


図2 病期別のAD治療薬の選択アルゴリズム

(文献8) より一部改変)

🔑 BPSD に対する薬物療法

BPSD に対して薬物療法を開始する目安は、①非薬物療法的アプローチを用いても BPSD に改善が認められない、②本人または介護者の QOL が低下している（本人に苦痛をもたらしている場合や、介護者の許容範囲を超えている場合）、③本人または介護者に危険が及ぶ、④身体合併症の治療を要する緊急性がある、などである⁷⁾。

抗認知症薬の投与により BPSD が改善する例もあるが、改善されない場合には、表2に示す事項に十分留意し、抗精神病薬・抗うつ薬等の向精神薬の投与を考慮する。BPSD を過活動症状、低活動症状に分類し、治療目標となる症状に適した薬剤を選択

する(表3)。ただし、図3に示すように、BPSD に有効性の示されている薬剤は少ない。

高齢者では薬剤の吸収・代謝・排泄機能が低下し、通常より作用が増強・遷延する可能性がある。また、DLB では抗精神病薬に対する過感受性を持つ患者が存在し、思わぬ副作用を生じることがあるため、DLB が疑われる例ではより一層慎重に使用する。図4に抗精神病薬投与によっておこる身体合併症を示す。

🌱 長寿医療研究センターもの忘れセンターにおける服薬指導

長寿医療研究センター（当院）もの忘れセンター

表2 BPSD に対する向精神薬使用時の留意事項

- BPSD に対する有効性については科学的根拠の乏しい薬剤が多い。
- 徘徊、異食、多弁、介護抵抗などの行動には、薬剤の効果は乏しい。
- 中等度から重度のBPSD、とくに焦燥、興奮、攻撃性など精神症状を治療の対象とする。
- 薬物療法の目的を明確にして開始する（本人の苦痛除去、介護負担の軽減など）。
- 治療対象となる症状を完全に取り切ろうとしない。多少症状が残っていても、日常生活への影響を考え維持量を決定する。
- 向精神薬は保険適応外の使用であることに留意し、本人または家族等へのインフォームドコンセントを十分に行う。
- 漫然と投与せず、有効性を評価しながら減量・中止が可能かどうかを常に検討する。
- 非薬物療法的アプローチを併用する。

表3 BPSD に効果が期待できる薬剤（文献9）より一部改変）

		過活動症状			低活動症状		
		幻覚・妄想	不安・焦燥	易怒性・攻撃	意欲低下	自発性低下	抑うつ
抗認知症薬	ドネペジル ガランタミン リバスチグミン				○	○	
	メマンチン		○	○			
抗精神病薬	定型抗精神病薬 (ハロペリドール等)	○	○	○			
	非定型抗精神病薬 (リスベリドン, クエチアピン等)	○	○	○			
抗うつ薬	SSRI (パロキセチン, エスタロプラム等)				○	○	○
	SNRI (ミルナシプラン等)				○	○	○
抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム, カルバマゼピン		○	○			
他	抑肝散	○	○	○			

不安	
リスベリドン	B
オランザピン	B
クエチアピン	C1

幻覚・妄想	
リスベリドン	B
オランザピン	B
アリピプラゾール	B
クエチアピン	C1
ハロペリドール	C1

睡眠障害	
ベンゾジアゼピン系	C1
リスベリドン	C1
ドネペジル	C1
抑肝散	C1

焦燥性興奮	
リスベリドン	B
クエチアピン	B
オランザピン	B
アリピプラゾール	B
バルプロ酸	C1
カルバマゼピン	C1
(抑肝散)	

うつ状態	
SNRI	C1
SSRI	C1

暴力・不穏	
リスベリドン	C1

SNRI セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SSRI 選択的セロトニン再取り込み阻害剤

推奨グレード

- A: 強い科学的根拠あり、強く勧められる
- B: 科学的根拠あり、勧められる
- C1: 科学的根拠ないが、勧められる
- C2: 科学的根拠なし、勧められない
- D: 無効or害をなす科学的根拠あり、行わないことを勧める
- ()は推奨度なし。

図3 BPSD の治療薬とその推奨度（文献10）より一部改変）

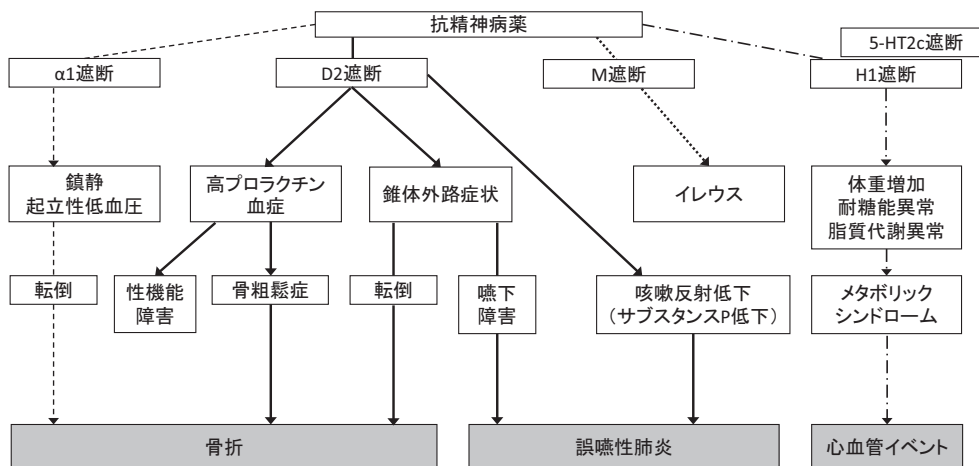


図4 抗精神病薬の受容体特性と主な身体合併症 (文献11) より一部改変)

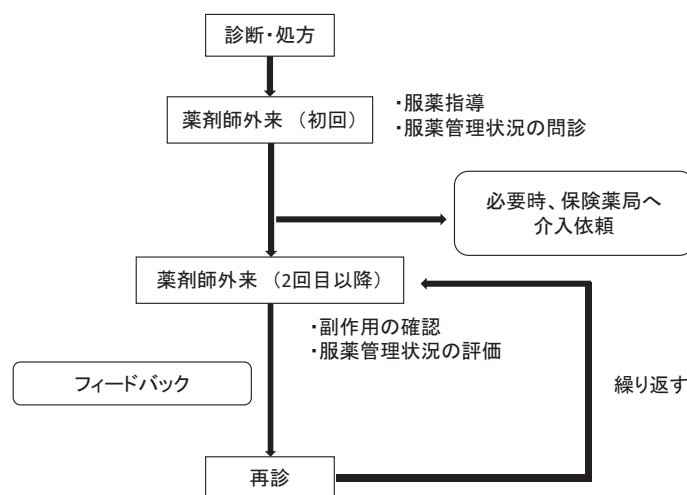


図5 もの忘れ外来における服薬指導の流れ

外来では、認知症の診断が確定し抗認知症薬の内服が開始される一部の例で、薬剤師による服薬指導を行っている (図5)。

薬の管理能力は認知症の早期から低下するため、身近な介護者が早い段階から薬剤管理に携わる必要性を説明している。すでに常用薬があり患者自身が管理している場合には、現在保たれている機能を維持しながら、介護者と患者と一緒に薬剤管理できるような関わり方を提案する。投薬方法は介護者の生活リズムに合わせる必要があるが、変更や減薬は症例毎に無理のないペースで行う。BPSDが急激に悪化する時期以前に介護サービスの導入や服薬管理への介入がなされているとよい。

抗認知症薬の効果については、あくまで症状の進行抑制を期待する薬であること、内服開始後に目に見えて症状が変化しない場合でも、現状の生活機能

が維持されていることが薬剤の効果であると考えられることを説明する。認知機能障害の進行抑制やBPSDの改善効果を得るためには長期間の服用が必要であることを導入時に説明する。この点について理解が得られていないと薬剤の自己中断につながりかねないため、内服開始後は副作用や服薬管理状況を介護者から聴取し、服薬継続に際して不安のないようにフォローすることが重要である。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) 松下隆司, 下濱 俊. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬によるアルツハイマー病の治療. 医のあゆみ 2016; 257: 423-8.

- 2) 和田健二, 中島健二. 抗認知症薬選択時のポイント. Medicament News 2012; 2090: 6-8.
- 3) 下濱 俊. 認知症治療薬の特徴と使い方-ガランタミン-. 薬事 2015; 57: 1801-5.
- 4) 繁田雅弘. ガランタミン. 認知症の最新医療 2011; 1: 68-73.
- 5) 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編. 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010: p238-41.
- 6) 森 悦朗. Lewy小体型認知症-ドネペジルによる治療-. Brain Med 2013; 25: 49-55.
- 7) 角 徳文. 認知症の行動・心理症状 (BPSD) に対応する向精神薬使用ガイドライン. 医のあゆみ 2015; 253: 857-62.
- 8) 大八木保政. 認知症の診断と治療: 最近の話題. 臨と研 2013; 90: 1124-8.
- 9) 服部英幸. 認知症患者に対する BPSD 治療薬使用時のポイント. 薬事 2015; 57: 1975-9.
- 10) 和田健二, 中島健二. 認知症疾患治療ガイドライン2010年版における薬物治療の位置付け. 臨精薬理 2012; 15: 13-7.
- 11) 渡邊衡一郎, 岸本泰士郎, 竹内啓善. 非定型抗精神病薬の登場によって統合失調症治療の副作用に対する考え方がどう変化したか? 臨精薬理 2008; 11: 29-41.