

特集 認知症、これからの診断、治療——新たな抗アルツハイマー病薬の開発をへて——

新たなアルツハイマー型認知症治療薬と今後への展開と問題点

中村 祐

2010年までは、抗認知症薬として販売されている薬剤は、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルであったが、2011年春に新しく3剤が製造承認を受けた。新しく製造承認された3剤は、コリンエステラーゼ阻害薬であるガラントミン（レミニール®）、リバスタグミン（イクセロン®パッチ、リバスタッチ®パッチ）およびNMDA受容体に対する非競合的アンタゴニストであるメマンチン（メマリー®）である。コリンエステラーゼ阻害薬であるガラントミンは軽度および中等度ADの重症度において適応を有している。また、コリンエステラーゼ阻害薬であるリバスタグミンは貼付剤（軽度および中等度ADに適応）のみの剤形である。コリンエステラーゼ阻害薬同士の併用は現在のところ認められていない。メマンチンは、中等度および高度ADにおいて適応を有し、コリンエステラーゼ阻害薬と併用投与が可能である。

今後は、これらの薬剤の併用を含めて治療の選択肢が増え、AD患者個々に適した治療法が用いられるようになることが期待される。

1. はじめに

認知症の大部分を占めるのは、アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症、以後、ADと略す）である。ADの主たる原因は加齢であり、高齢化が著しい我が国において、その治療は喫緊の課題である。根本的な病態に対する治療の開発はいまだ道半ばであるが、ADにおける中核症状（記憶障害、見当識障害、失語、失行、実行機能障害）に対しての効果を持つ薬剤に関しては、新しい抗認知症薬3剤が使用できるようになり、治療の枠組みが大きく変わりつつある。

2. ADの中核症状に対して薬効のある新薬3剤

2010年までは、抗認知症薬（AD中核症状治療薬）として薬価収載されている薬剤は、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル（アリセプト®、1999年11月薬価収載）であったが、2011年春に新しく3剤が製造承認を受けた。新しく製造承認された3剤は、コリンエステラーゼ阻害薬であるガラントミン（レミニール®）、リバスタ

グミン（イクセロン®パッチ、リバスタッチ®パッチ）およびNMDA受容体に対する非競合的アンタゴニストであるメマンチン（メマリー®）である（図1、表1）。

コリンエステラーゼ阻害薬であるガラントミンは軽度および中等度ADの重症度において適応を有している（16～24 mg/dayの用量、普通錠、

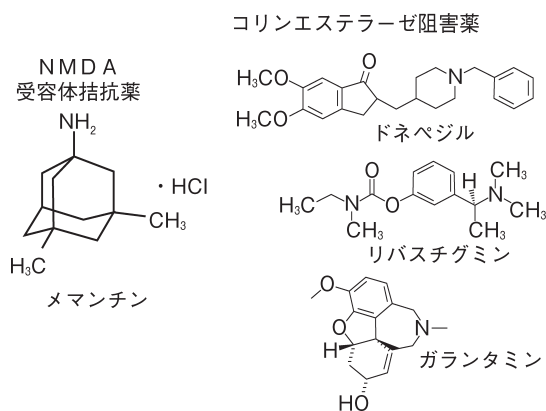


図1 現在承認されている抗認知症薬

表1

製品名	メマリー	アリセプト	レミニール	イクセロン, リバスタッチ
一般名	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	ガラントミン臭化水素塩	リバスタグミン
販売会社	第一三共	エーザイ/ファイザー	ヤンセン/武田	ノバルティス/小野
発売年月	2011年6月	1999年11月	2011年3月	2011年7月
作用機序	NMDA 受容体拮抗薬	コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)		
薬理学的特徴	NMDA 受容体拮抗薬 血中半減期が長い 健常人: 70 h	血中半減期が長い 健常人: 90 h	APL 作用 血中半減期: 8~10 h	プチリルコリン エステラーゼ阻害作用 血中半減期: 3 h
副作用	浮動性めまい 頭痛, 便秘, 傾眠	悪心, 嘔吐 下痢	吐き気 嘔吐	適応部位 皮膚症状
効能 (重症度)	中等度・高度	軽度~高度	軽度・中等度	軽度・中等度
剤形	錠剤	錠剤, OD 錠, 細粒, ゼリー	錠剤, OD 錠, 液剤	貼付剤
用法 用量	1日1回 20 mg 5~20 mg 漸増 (1週毎) ChEI と併用可能	軽~中等度: 1日1回 5 mg (3 mg で開始) 高度: 1日1回 10 mg (5 mg から増量)	1日2回 8~16 mg 漸増 (4週毎) 最大 24 mg	1日1回経皮 4.5~18 mg 漸増 (4週毎)

OD 錠, 分包装剤, 瓶入り液剤の3剤形)。また, コリンエステラーゼ阻害薬であるリバスタグミンは貼付剤 (軽度および中等度 AD に適応) のみの剤形である。コリンエステラーゼ阻害薬同士の併用は現在のところ認められていない。

メマンチンは, 中等度および高度 AD において適応を有し, コリンエステラーゼ阻害薬と併用投与が可能である (20 mg/day の用量, 普通錠のみ)。

いずれの薬剤も効能・効果は, 添付文書上では各適応のある重症度における「アルツハイマー型認知症における認知症状の進行抑制」である。

1) ガラントミン (レミニール®)

ガラントミンは, マツユキソウの球茎から分離されたアルカロイドであり, 現在は完全合成品として製造されている。本邦では, 10 年余りの開発期間を経た後, 2012 年3月に発売された。

ガラントミンは, 初めて服用する場合は, 8 mg/day (分2朝夕食後) から開始し, 4週間後

に 16 mg/day に増量する。さらに4週間後に 24 mg/day に増量することが可能である。8 mg/day, 16 mg/day の用量で段階的に馴らすことにより消化器系副作用 (吐気, 嘔吐) を抑えることができる (下痢は少ない)。ガラントミンには, アセチルコリンエステラーゼ阻害作用の他に, ニコチン性アセチルコリン受容体への APL (Allosteric Potentiating Ligand) 作用を有し, ニコチン性アセチルコリン受容体への刺激作用がある。このニコチン性アセチルコリン受容体を介した alert 作用 (注意力の向上) があることが特徴である²⁾。また, 同一重症度内の用量に幅があることも特徴であり, 16 mg/day で効果が不十分, ないしは, 症状の進行が見られた場合には増量が勧められる。本邦で行われた第三相試験においては, 用量依存性に認知機能の改善・維持作用が示されている³⁾。また, 長期的には 24 mg/day を服用することにより進行抑制効果を最大限に引き出すことができる。

また, 嘔気, 嘔吐などの消化器系の副作用が特徴的である。

2) リバスタグミン貼付剤（イクセロン[®]パッチ、リバスタッチ[®]パッチ）

リバスタグミンは、元々経口剤として開発されていたが、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器系の副作用が強く発現したために開発が中断していた。これらの副作用を軽減する目的で貼付剤が開発され、本邦でも開発が再開され、2011年7月に販売開始に至った薬剤である。本邦での第3相試験では、認知機能の他、ADLに対しての有効性が示されている⁷⁾。

特徴は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用の他に、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用を有する点にある。アルツハイマー型認知症では、進行に伴いブチリルコリンエステラーゼを持つグリア細胞が増えると考えられている。そのため、ある程度進行したアルツハイマー型認知症にも有効であると考えられている。

初めて貼付する場合は、4.5 mg (2.5 cm²) (1日1回1枚) から開始し、4週間毎に4.5 mg (2.5 cm²) ずつ増量し、18 mg (10 cm²) を維持用量とする。漸増することにより消化器系副作用（吐気、嘔吐）を低く抑えることができる。適応部位での副作用を避けるために貼付部位は変えることが肝要である。また、高齢者は皮膚が乾燥していることが多く、適応部位での副作用を避けるためには保湿剤（ヒルドイドクリーム・ローション[®]など）などによる保湿が有効である。また、貼付剤であることから、内服を嫌がるなど経口剤で治療が困難な場合にも有用であり、薬物投与を視認でき、服薬コンプライアンスの向上が期待できることも特徴である。

3) メマンチン（メマリー[®]）

メマンチンはアダマンタン骨格をもつ NMDA 受容体に対する非競合的アンタゴニストである。メマンチンは NMDA 受容体に対して低親和性に結合することから、正常なグルタミン酸を介する神経伝達には影響しないが、それ以外の過剰なグルタミン酸の刺激から神経細胞を保護する作用がある。

メマンチンはコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスタグミン）と全く異なる機序で神経保護作用を発揮することから、コリンエステラーゼ阻害薬と併用投与が可能である。メマンチンは、本邦の第3相試験において、認知機能悪化を抑制する作用以外に、徘徊や常同行為、興奮・攻撃性の予防・改善作用が認められている⁶⁾。これらの作用は、コリンエステラーゼ阻害薬と併用しても発揮されるという報告がある⁹⁾。

初めて服用する場合は、5 mg/day (1日1回) から開始し、1週間毎に5 mg/day ずつ増量し、20 mg/day を維持用量とする。基本的には、副作用などの問題がない限り、コリンエステラーゼ阻害薬は継続して使用し、切り替えることは勧められない。

また、メマンチンは副作用の頻度が低いことが特徴であり、1週間毎に5 mg/day ずつ増量することにより、浮動性めまい、頭痛などの副作用を低く抑えることができる。長期における主な副作用は、便秘と考えられる。メマンチンは腎排泄型の薬剤であるため、腎機能が高度に低下している患者（クレアチニンクリアランスで30 mL/min未満）に対しては10 mg/day (1日1回) で継続投与を行う。メマンチン投与にて眠気や浮動性めまいが現れた場合には、投与時期を夕食後に変更する、他に内服している抗精神病薬（グラマリール[®]、セロクエル[®]、リスパダール[®]など）の減量、抗不安薬（デパス[®]など）、睡眠導入剤（レンドルミン[®]など）を減量・中止する、などの対応を行う。これらの対応でも、眠気や浮動性めまいが減弱せず、持続する場合には、腎機能障害（脱水などを含めて）による血中濃度の上昇を疑い、10 mg/day (1日1回) に減量、継続投与を行う。

3. AD 薬物治療における問題点：重症度評価

今回、新しく3剤が販売されることとなり、適応の重症度や用量がそれぞれ異なることから、重症度の評価が重要となっている。重症度は臨床症状を基に判断を行い、認知機能テストの点数は

参考程度とする。以下が重症度を評価する上での目安となる。なお、抗AD薬の適応における重症度は、BPSD（認知症に伴う心理行動症状、興奮、焦燥、暴言、暴力、徘徊など）の有無や程度によらないことに留意が必要である。

軽度：主に記憶障害（物忘れ）による生活や社会活動の障害

例：頻回の置き忘れ、約束忘れ、大切なもののしまい忘れ、仕事上の失敗、複雑な料理ができない、複雑な道具・電化製品（リモコン）が使えない、など

中等度：認知機能障害による基本的な生活や社会活動の障害

例：天候や状況に合わせた服装や挨拶ができないことがある、簡単な料理で失敗、簡単な道具を使う際に失敗あり、最近の大きな出来事（災害など）の忘却、身の周りで起こっていることへの関心の低下（テレビ、新聞、雑誌を見る頻度が低下する）など

高度：認知機能障害による基本的な生活活動の著しい障害

例：ブラウスやシャツのボタンが留められない、風呂に入るのを嫌がる、待合などでじっとしてられない、家事や日課をほとんどしなくなる、など

4. 重症度に応じた薬物治療（アルゴリズム参照）

できる限り早期に治療を始めることにより、薬剤の効果が発揮されやすい。また、副作用などの問題がない限り、薬物治療を継続することが原則である。従来は、ドネペジルのみがADに対して適応を有していたが、複数の薬剤を用いることが可能となった⁸⁾。これらの薬剤の使い分けや、切り替え、併用することにより、より有用な治療の提供が可能になる。

1) 軽度

コリンエステラーゼ阻害薬の投与を行う。できる限り早期に治療を始めることが肝要である。各

コリンエステラーゼ阻害薬には、吐気、嘔吐、下痢などの消化器系副作用があり（貼付剤は少ない）、漸増することが基本である。房室ブロック（II度以上）や心房細動が見られる場合は、倦怠感や失神を生じることがある。このような場合は速やかに中止、または、減量することが必要である。なお、コリンエステラーゼ阻害薬を複数同時に投与することは添付文書上認められていない。

2) 中等度

中等度では、最も多くの選択肢がある。軽度で述べたコリンエステラーゼ阻害薬に加え、メマンチンの選択が可能となる。また、各薬剤の単独投与のみならず、コリンエステラーゼ阻害薬1剤とメマンチンを併用することが可能である。また、メマンチンは神経保護作用があることから、重症度が中等度と診断された場合、なるべく早期に投与開始することが望ましい。

中等度から初めて治療を開始する場合には、イライラ、焦燥感などの感情が不安定な状態や易刺激性が高まっている場合（いわゆる、「虫の居所が悪い」という状態）には、メマンチンを優先して使用する。そのような状態が安定したところで、軽度で述べたコリンエステラーゼ阻害薬を併用する。自発性の低下が前景に立っている場合には、軽度で述べたコリンエステラーゼ阻害薬を優先して投与し、維持用量に達してから1~2ヶ月以降にメマンチンを併用投与する。

軽度からコリンエステラーゼ阻害薬を使用し、中等度に進行した場合にはメマンチンの併用投与を行う。この場合、コリンエステラーゼ阻害薬は継続して使用し、切り替えることは勧められない。

3) 高度

高度ADに適応を持つ薬剤は、ドネペジルとメマンチンのみである。メマンチンは中等度と同一用量であるが、ドネペジルは高度では10 mg/dayが添付文書上の維持用量である。ドネペジルは5 mg/dayで4週間経過した後、10 mg/dayに増量する。しかし、実際には10 mg/dayに増量

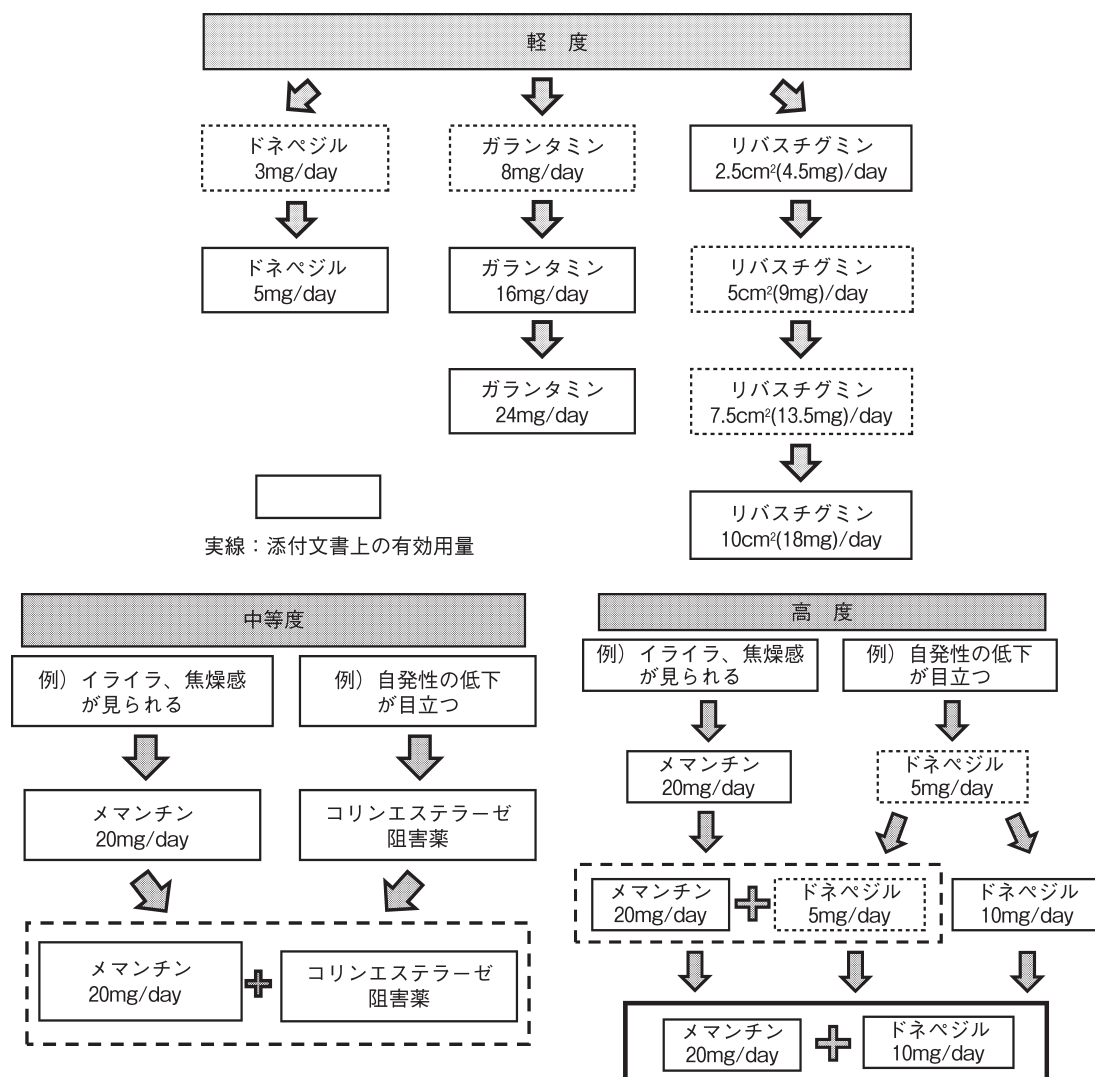


図2 AD薬物治療アルゴリズム

軽度：各コリンエステラーゼ阻害薬の特徴に関しては本文（分類・手順）を参照。

中等度：各コリンエステラーゼ阻害薬の漸増方法は軽度の項を参照。

メマンチンは1週間毎に5 mg/day ずつ増量，20 mg/day を維持用量とする。

高度：ドネペジルは初めて服用する場合は，3 mg/day から開始し，1～2週間後に5 mg/day に増量する。5 mg/day で4週間経過した後，10 mg/day に増量する。

メマンチンは1週間毎に5 mg/day ずつ増量，20 mg/day を維持用量とする。

後1～2週程度の間，食欲不振，吐気，嘔吐，下痢などの副作用がみられることが多い。各地域での保険上の考え方は異なるが，7.5 mg/day (5 mg を1.5錠) または，8 mg/day (3 mg 錠+5 mg 錠) を1ヶ月程度投与した後，10 mg/day に増量することにより先に述べた副作用を回避する

ことが可能である。

高度から初めて治療を開始する場合には，中等度と同様にイライラ，焦燥感などの感情が不安定な状態や易刺激性が高まっている場合には，メマンチンを優先して使用する。そのような状態が安定したところでドネペジルを併用する。自発性の

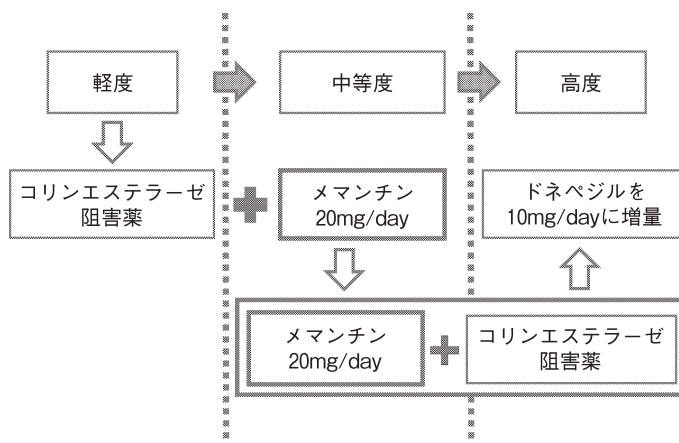


図3 重症度の進行に伴うAD薬物治療アルゴリズム

低下が前景に立っている場合にはドネペジルを優先して投与する。ドネペジル 5 mg/day まで増量した時点で、イライラ、焦燥感などが見られた場合にはメマンチンを追加する。そのような状態が安定したところでドネペジルを 10 mg/day に増量する。最終的には、メマンチン 20 mg/day およびドネペジル 10 mg/day を併用投与する。

5. その他の薬物療法における留意点

1) コリンエステラーゼ阻害薬の切り替え法

コリンエステラーゼ阻害薬の切り替え法については確立した方法はない。副作用などで継続して服用できない場合は、他のコリンエステラーゼ阻害薬へ切り替えを考慮する。この場合、切り替え期間中にコリンエステラーゼ阻害作用が減弱するために、一過性に症状が悪化するおそれのあることに留意する。

2) 消化器系副作用の対策

各コリンエステラーゼ阻害薬の消化器系副作用は、服薬中断の大きな原因になっている。漸増することにより消化器系副作用を回避できることが多い。しかし、強い吐気、嘔吐、食欲不振や胃痛がみられる場合は、一定期間（1週間～1ヶ月程度）の減量と再増量が最も効果的である。また、胃酸分泌亢進など逆流性食道炎様の症状（いわゆる

胸焼け）がみられる場合は、プロトンポンプ阻害薬（タケプロン[®]、パリエット[®]など、適応症に注意）や胃粘膜保護剤の併用が勧められる。強い吐気に対しては、ドンペリドン（ナウゼリン[®]）の頓用が有効な場合が多い。ただし、メトクロプラミド（プリンペラン[®]）はパーキンソン症状を惹起するおそれがあるので使用しない。

3) どこまで投与を続けるか⁵⁾

ADにおいて進行抑制を効能・効果とする薬剤は、安全性で問題のない限り投与を続けるのが原則である。しかし、食事の自発的摂取がない状態（全介助の状態）まで進行すれば、末期と判断し、減量・中止を検討する。

4) MRIやX線CTでラクナ（小脳梗塞巣）がみられる場合

多発性のラクナの所見がある場合多発性脳梗塞後遺症として診断する傾向があるために、ラクナなどの脳血管障害を発見した場合、ADと診断されないことがある。実際は、脳血管障害を伴うAD（AD with CVD）はAD患者の約半数を越えるという報告がある⁴⁾。AD with CVDの治療に関しては、基本的には、先に述べた抗認知症薬を用いて治療を行い、シロスタゾール（プレタール[®]）などの抗血小板剤の併用投与を行う。また、

海外では、AD with CVD に対してガラントミンが有用であるとの報告がある¹⁾。

文 献

1) Bullock, R., Erkinjuntti, T., Lilienfeld, S.: Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17; 29-34, 2004

2) Davis, B.M.: コリンエステラーゼ阻害薬の新たな課題. *臨床精神薬理*, 10; 349-367, 2007

3) 本間 昭, 中村 祐, 斎藤隆行ほか: ガラントミン臭化水素酸塩のアルツハイマー型認知症に対するプラセボ対照二重盲検比較試験. *老年精神医学雑誌*, 22 (3); 333-344, 2011

4) Meguro, K., Ishii, H., Yamaguchi, S., et al.: Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri project. *Arch Neurol*, 59; 1109-1114, 2002

5) 中村 祐: 高度 AD はどこまで薬物療法を継続

すべきか. 第104回日本精神神経学会総会認知症シンポジウム. *Japan Medicine*, 35面, 2008年6月30日

6) 中村 祐, 本間 昭, 北村 伸ほか: 新規 NMDA 受容体拮抗剤であるメマンチン塩酸塩の中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する第III相試験; 有効性および安全性の検討. *老年精神医学雑誌*, 22 (4); 464-473, 2011

7) Nakamura, Y., Imai, Y., Shigeta, M., et al.: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord EXTRA* (in press)

8) 日本神経学会監修: 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 医学書院, 東京, p.99-100, 2010

9) Tario, P.N., Farlow, M.R., Grossberg, G.T.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 29 (13); 317-324, 2004

New Anti-AD Drugs—Their Possibilities and Issues

Yu NAKAMURA

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Kagawa University

Until 2010, Donepezil, one of choline esterase inhibitors, was solely available for the treatment of AD. At spring 2011, new 3 anti-dementia drugs were launched. These 3 drugs are Galantamine (choline esterase inhibitor), Rivastigmine (choline esterase inhibitor), and Memantine (NMDA antagonist). Galantamine has the indication for mild to moderate AD, and Rivastigmine, which is available only in the patch formulation, also has the indication for mild to moderate AD. However, co-medication of choline esterase inhibitors is not allowed. Memantine has the indication for moderate to severe AD, and can be prescribed with one choline esterase inhibitor. From now on, we have a variety of therapeutic choices including the co-medication, resulting in the therapy best fit to individual AD patients.

<Author's abstract>