

新規抗認知症薬の効果と限界

服部 英幸

昨年から、アルツハイマー型認知症に対して、galantamine, rivastigmine, memantine が日本での保険適応となった。Galantamine と rivastigmine はコリンエステラーゼ阻害薬であり、memantine はグルタミン酸 NMDA 受容体拮抗薬である。Galantamine の特色として、ChEI のほかにアセチルコリンのニコチン性受容体にも働き、その構造変化を誘導して受容体機能を調整する APL 作用がある。Rivastigmine はパッチ剤でのみ使用され、butyryl cholinesterase に対する阻害作用がある。Memantine は、グルタミン酸の働きが過剰にならないようにすることで、神経細胞を保護する働きがある。これらの薬剤には認知症に伴う BPSD に対する効果もあるが、特に memantine は、攻撃性、興奮などに抑制的に作用する点が特徴である。3種の薬剤はアルツハイマー型認知症以外の疾患については保険適応がない。レビー小体型認知症には効果が期待されるが、前頭側頭型認知症には今のところエビデンスがない。認知症は経過の中で多彩な症状を示し、身体症状への配慮も欠かせない。時間的変化や医療ニーズの多彩さや、移り変わりに配慮することなく、漫然と抗認知症薬や精神系薬剤を投与し続けることは、患者の生活機能、QOL を害することになる。認知症診療にかかわる者は、臨床経過と精神・身体医療のニーズの変化につねに配慮しなければならないし、新規の抗認知症薬の使い方もこのような基礎を踏まえて使用されるべきである。

<索引用語：ガラントミン、リバスチグミン、メマンチン、ドネペジル、アルツハイマー型認知症>

I. 認知症, 特にアルツハイマー型認知症診療の基礎的背景

昨年4月から、7月にかけてアルツハイマー型認知症 (AD) に対して保険適応のある薬剤が出現した。このことは、これまでドネペジル (donepezil) のみに頼っていた AD の治療戦略を大きく塗り替えた。今回の新規薬剤は、日本における認知症の新しい薬物治療の時代がきたことを知らせるものだ。ただし、これらの薬剤は欧米では以前より使用されており、特に目新しい薬剤ではない。また、すべて基本的に「症状改善薬 (symptomatic drugs)」であって、疾患自体を改善する「疾患修飾薬 (disease modifying drugs)」ではない¹⁹⁾。

新しい薬剤の使用を考えるに当たり、もう一度、認知症、特に AD の臨床とはどのようなものであるのかを確認しておくことも重要である。AD の病態解明についてはアミロイド仮説を基本として、最近の進歩はすさまじいものがある。ただし、ここでは AD の病態解明に関連する記述はしない。それよりも AD の臨床経過全体の中でどのような医療、介護のニーズがあるのか、それが大きく変化していくことに対応することが重要であることを述べたい。

図1に AD の臨床経過と時期に応じた医療、介護のニーズを一覧で示した¹⁰⁾。AD の臨床経過は進行性であり、早期から重度・終末期に至るまでにさまざま病状を呈する。時間とともに状態が変

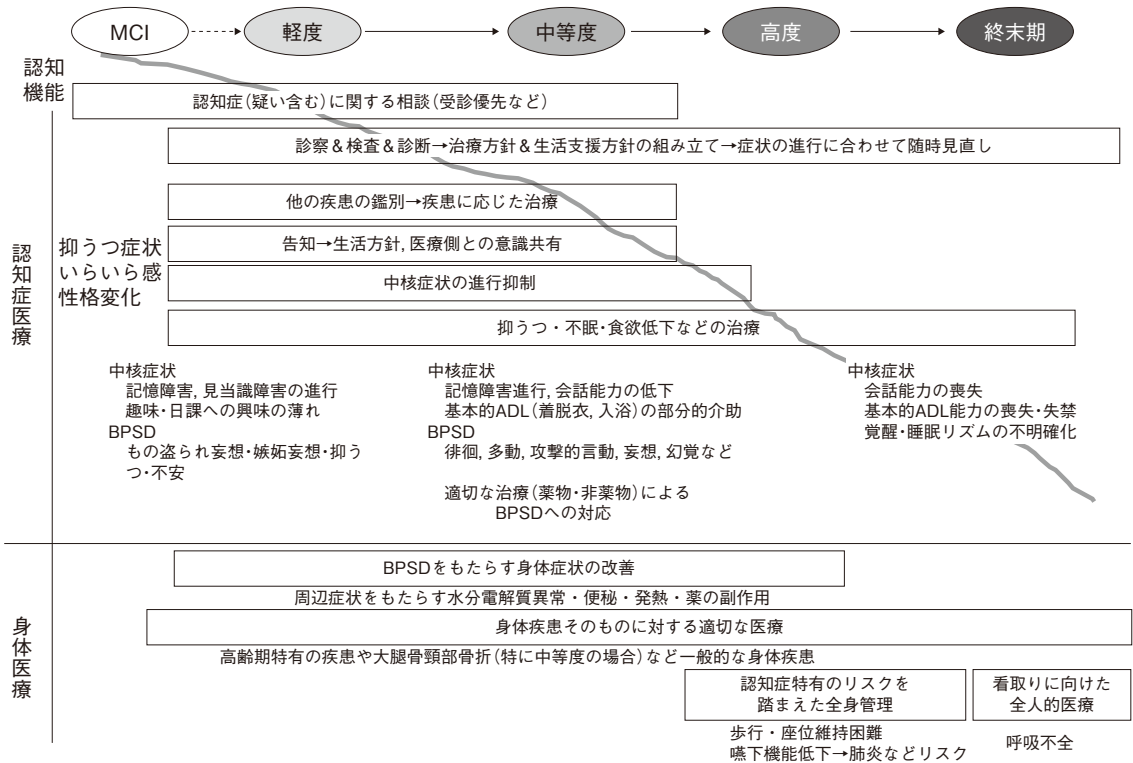


図1 認知症の経過と必要な医療（アルツハイマー型認知症など変性疾患の場合）（文献10より引用改変）
 認知症は軽度から最重度にかけて、必要とされる医療、介護のニーズが変化していく。薬物療法はその点にいつも注意して行うことが求められる。
 MCI：軽度認知障害，BPSD：認知症の精神症状・行動異常

化していくのが大きな特徴なのである。早期には記憶力障害に加えて、抑うつ、もの盗られ妄想などの精神症状・行動異常（behavioral and psychological symptoms of dementia：BPSD）も伴いやすい。生活機能障害が軽い段階での診断確定が重要なニーズである。中期になると、生活機能障害へのケアに加えて、頻度が高まる BPSD への対処が必要となる。重度となると激しい過活動型の BPSD は消退して、自発性の低下が目立ってくる。ここで重要なことは、認知症においては早期より身体医療への配慮が欠かせないということである。高齢者に多い疾患ということもあり、身体疾患を合併し、それが認知症の進行や症状の変化に大きく影響するためである。重度から終末期になると必要とされる医療ニーズは大半が身体医療となる。

AD における、時間的変化や医療ニーズの多彩さや、移り変わりに配慮することなく、漫然と抗認知症薬や精神系薬剤を投与し続けることは、患者の生活機能、QOL を害することになる。認知症診療にかかわる者は、臨床経過と精神・身体医療のニーズの変化につねに配慮しなければならないし、新規の抗認知症薬の使い方もこのような基礎を踏まえて使用されるべきである。

II. 新規抗認知症薬のプロフィール

昨年から使用可能になった抗認知症薬は3種類である。コリンエステラーゼ阻害薬（cholinesterase inhibitor：ChEI）のカテゴリーに入るガランタミン（galantamine）、リバスチグミン（rivastigmine）、グルタミン酸受容体拮抗薬のカテゴリーに入るメマンチン（memantine）である。それぞ

表1 新規抗認知症薬の種類と作用機序 (文献22より引用)

薬剤名	donepezil	galantamine	rivastigmine	memantine
分類	ピペリジン系	フェナントレン アルカロイド系	カルバメート系	アダマンタン 誘導体
作用機序	AChE 阻害	AChE 阻害 nAChR への APL 作用	AChE/BuChE 阻害	NMDA 受容体 拮抗
可逆 容量 (mg/日)	可逆性 3~10	可逆性 8~32	偽非可逆性 4.5~18 mg (パッチ剤)	— 5~20
用法 (回/日)	1	2	1	1
半減期 (時間)	70~80	8~9	2~3	50~70
代謝	肝臓 (CYP2A6, 3A4)	肝臓 (CYP2D6)	非肝臓 (腎排泄)	非肝臓 (腎排泄)

新規抗認知症薬のプロフィールをまとめた。

AChE：アセチルコリンエステラーゼ，nAChR：ニコチン性アセチルコリン受容体，APL：allosterically potentiating ligand，BuChE：ブチリルコリンエステラーゼ，NMDA：N-メチル-D-アスパラギン酸

表2 新規抗認知症薬の副作用 (文献8より引用改変)

	donepezil	galantamine	rivastigmine	memantine
頻度 >10%	下痢，頭痛，嘔気	嘔気，嘔吐	—	—
頻度 1~10%	腹部障害，事故，攻撃的 行動，興奮，食欲不振， 感冒，めまい，疲労感， 幻覚，不眠，筋けいれん， 痛み，搔痒感，発赤，失 神，尿失禁，嘔吐	腹痛，食欲不振，無力， 混乱，うつ（ごく稀に自 殺企図），下痢，めまい， 消化不良，転倒，疲労感， 発熱，頭痛，血圧上昇， 外傷，不眠，倦怠感，鼻 炎，傾眠，失神，振戦， 尿路感染症，体重減少	食欲不振，不安，腹痛， 皮膚症状（皮膚炎，紅斑， 刺激，浮腫，搔痒），無 力，疲労感，発熱，体重 減少，発赤，嘔気，嘔吐， 下痢，消化不良，うつ， 譫妄，頭痛，失神，尿路 感染症	浮動性めまい，便秘，体 重減少，頭痛

新規抗認知症薬の副作用について一覧とした。

れの薬剤の作用機序，用量，半減期，代謝などの薬理学的情報および副作用について，donepezil もあわせて，表1²²⁾，表2⁸⁾にまとめた。

Galantamine は天然の植物から抽出されたアルカロイドであり，アセチルコリンエステラーゼ (AChE) に対する選択的阻害薬である。Galantamine の特色として，ChEI のほかにアセチルコリンのニコチン性受容体にも働き，その構造変化を誘導して受容体機能を調整する作用がある (allosterically potentiating ligand: APL)¹²⁾。ニコチン性受容体はセロトニン作動性神経， γ -アミノ酪酸 (GABA) 作動性神経にも hetero-receptor として

存在している¹⁸⁾。そのため，認知機能のみならず，気分調整の側面でも効果が期待できる。Galantamine の認知機能に対する効果は，国内第III相臨床試験において投与後，24週間の追跡では ADAS-J が用量依存性に改善していた。ただし，CIBIC-plus-J では有意差はつかなかった¹⁵⁾。他の報告では，長期投与試験で，donepezil との比較において認知機能障害の進行を持続的に抑制していた¹⁵⁾ (図2²³⁾。さらに，galantamine では BPSD に対する効果も認められており，NPI (Neuropsychiatry inventory) で評価された不安，脱抑制，妄想，情緒不安定などの改善が報告されている。

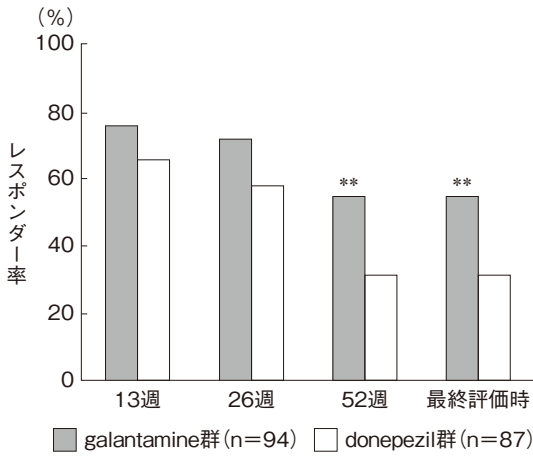


図2 52週直接比較試験におけるレスポンド率 (文献23より引用)

Galantamineは長期にわたって、効果が持続する例が多いとされる。

レスポンド率の定義：MMSEスコアがベースライン(0週)から改善または維持した症例をレスポンド率とした。 ** $p \leq 0.005$ (vs ドネペジル群), Unpaired t-test

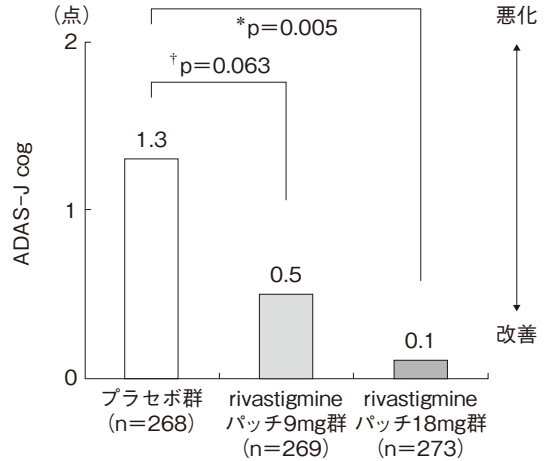


図3 Rivastigmineの認知機能に対する効果 (文献14より引用)

ADAS-J cog 24週までの変化量。用量依存性の効果発現が認められる。

*、†：ベースラインを共変量とする共分散分析平均値

Donepezilでは悪化させることが多かった焦燥や攻撃性などにも効果が期待できる^{2,7)}。Galantamineの半減期はdonepezilに比して短く8~9時間であり、1日2回の経口投与を必要とする。初回投与は1日量8mgから開始し、4週間後16mgに増量する。症例によって24mgまでの増量が保険で認められている。副作用としてはChEIの特性から、donepezilと同じく、消化器症状が多い。

RivastigmineはGalantamineと同様にChEIであるが、AChEに加えてブチリルコリンエステラーゼ (butyryl cholinesterase: BuChE) に対する阻害作用がある (dual cholinesterase inhibitor)¹⁷⁾。BuChEは脳内のACh代謝への関与は少ないが、AD患者の脳内老人斑に蓄積しているとされ、何らかの関与が考えられている²⁴⁾。また、rivastigmineはChEと結合した後の解離が極めて緩徐である〔偽非可逆性 (pseudo-irreversible)]¹¹⁾。臨床的にはrivastigmineは貼付(パッチ)剤のみが発売されており、内服薬は使用されていない。内服による消化器症状の出現を抑えるという意味あいもあるが、体内への吸収性が優れ

ていることも貼付剤での使用につながった。国内での標準的な使用法は、大きさ2.5cm²(含有量4.5mg)1枚を、1日1回、上背部、胸部、上腕部のいずれかに貼付する。4週間毎に5cm²(9mg)、7.5cm²(13.5mg)、10cm²(18mg)の順で増量していく。認知症例では、薬剤の経口投与が困難あるいは不確実なため苦勞させられることが多いが、貼付剤であることにより患者のコンプライアンス改善が期待できる。また、rivastigmineの代謝はエステラーゼによる分解が中心であり、肝臓のCYP450系に依存しないため、他の併用薬剤との薬物動態上の相互作用の懸念がない¹⁷⁾。このことは临床上、多病によりさまざまな薬剤を服用していることが多い高齢者において、安心して使用できることを示唆している。認知機能への効果に関しては、国内の第Ⅲ相試験において、ADAS-J、CIBIC-plus Jともに18mg貼付群で有意な改善がみられた¹⁴⁾(図3)。また、入浴、買い物、電化製品の扱いができるようになるなどの日常生活機能が改善した³⁾。副作用については、貼付部位の発赤、掻痒感といった皮膚症状が主体である。消

化器症状も donepezil や galantamine に比して少ないが、認められることがある (表2)。

Memantine は他の抗認知症薬とは異なった薬理作用を有している。非競合的な N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体の拮抗薬である。NMDA は脳や脊髄における主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の1つである。海馬や大脳皮質に多く認められ、シナプス可塑性の基本と考えられる長期増強 (long-term potentiation : LTP) を介した学習や記憶の形成に重要な役割を果たす。グルタミン酸は学習・記憶を促進するという機能があるが、その一方で高濃度になると神経を障害するという側面もある。AD では Aβ 蛋白がグルタミン酸による神経障害を促進する可能性が指摘されている⁹⁾。Memantine の投与により、グルタミン酸の働きが過剰にならないようにすることが神経細胞保護につながるとされる。

Memantine の半減期は 50~70 時間と長く、1 日

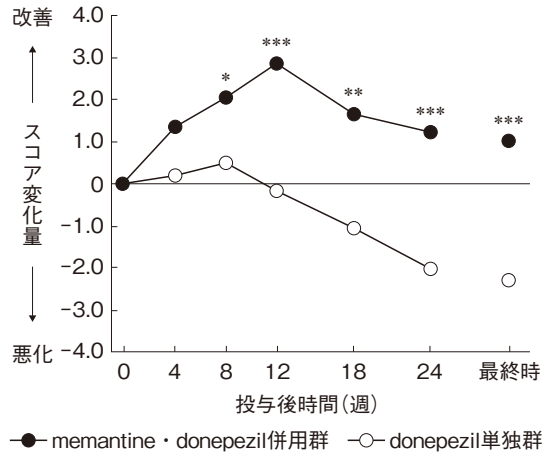


図4 Memantine・donepezil 併用による認知機能改善 (文献20より引用)
SIBスコア変化量の推移。Memantine と donepezil の併用により単独使用よりも効果があるという報告。平均値 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 ANCOVA

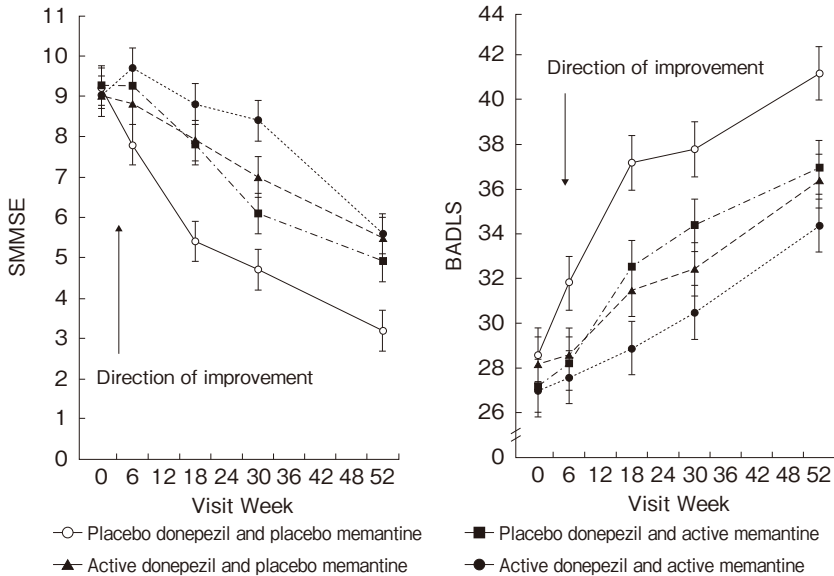


図5 Memantine・donepezil 併用は効果がない? (文献6より引用)
Memantine と donepezil の併用により単独使用よりも効果がないという報告。Memantine と donepezil はそれぞれ単独で効果があるが、併用しても単独使用と有意差を持って効果があるわけではないという。

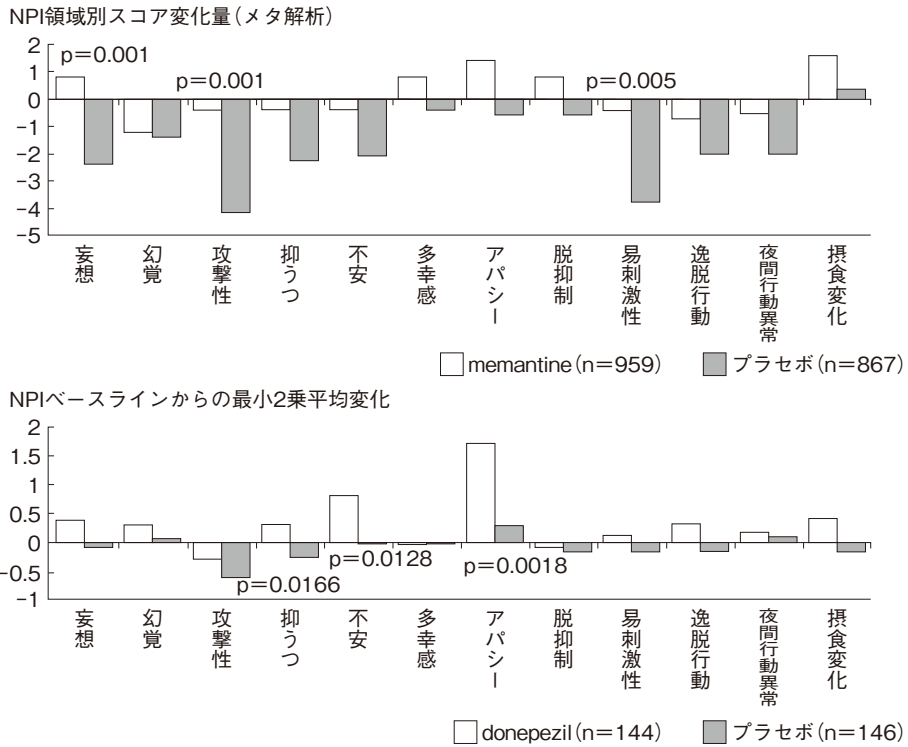


図6 Memantine と donepezil のBPSD に対する効果の比較 (文献4, 5より引用)
Donepezil は意欲低下など低活動状態に効果があるが, memantine は逆に, 攻撃性や易刺激性に効果があるようだ。

1回投与でよい。初回5 mg から開始し, 副作用がないことを確かめつつ, 1週間毎に5 mg ずつ増量して20 mg まで持っていくやり方が保険で認められている。副作用としてはめまい, 眠気を訴えることが多い。認知機能に対する効果に関しては, 国内での第Ⅲ相試験がADの重症度が中等度ないし重度 [FAST (Functional Assessment Staging) において6a 以上7a 以下] を対象として行われた。評価尺度としてADASではなくSIB (Severe Impairment Battery) が用いられた。その結果, 20 mg 投与群において24 週後プラセボとの有意差が認められた¹⁶⁾。Memantine は donepezil などのChEI とは薬理作用が異なるため, 併用による効果が期待される場所である。併用により, donepezil を上回る効果が得られたとする報告がある²⁰⁾(図4) が, 一方で単独投与との差がないと

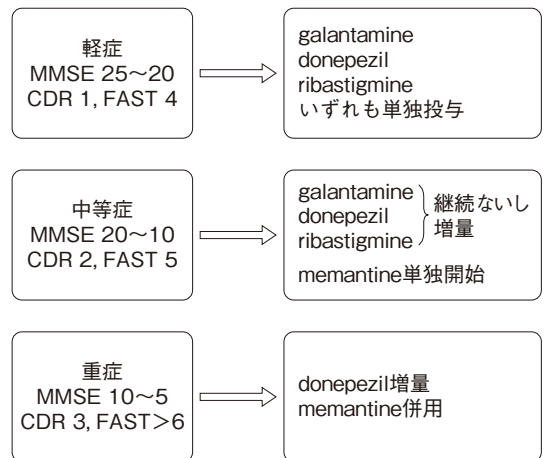


図7 経過に応じた新しい認知症治療薬の薬剤治療
アルツハイマー型認知症の重症度に応じた薬物選択が求められる。経過とあわせて一覧にまとめた。漫然と長期投与せず, つねに状態の変化に注意を払って薬剤を選択したい。

表3 認知症疾患における薬物治療とその推奨度 (文献22より引用)

		薬剤名	推奨 グレード	エビデンス レベル	備考
アルツハイマー型 認知症	認知機能障害	donepezil	A	I	治療効果には明確な差はない
		galantamine	A	I	
		rivastigmine	A	I	
		memantine	A	I	中等度・高度 単独あるいはChEIとの併用
血管性認知症	認知機能障害	donepezil	B	II	根拠は不十分
		galantamine	B	II	
		rivastigmine	C1	根拠はいまだ不十分	
		memantine	B	I, II	軽度・中等度
	自発性低下 意欲低下	nicergoline	B	II	脳梗塞後遺症に対して 保険適応
		amantadine	C1	III	
レビー小体型認知症	認知機能障害	donepezil	B	IVa	
		rivastigmine	B	II	
		galantamine	なし	IVa	
		memantine	なし	V	
	BPSD	donepezil	B	IVa	
		rivastigmine	B	II	
		quetiapine	C1	V	
		olanzapine	C1	II	
		抑肝散	C1	IVa	
		risperidone	なし	V	
	レム期睡眠行動異常症	clonazepam	C1	V	
		donepezil	C1	V	
	パーキンソニズム	levodopa	C1	VI	
	起立性低血圧	droxidopa midodrine fludrocortisone	C1	VI	
	便秘・消化管運動障害 など	緩下剤 mosapride citrate domperidone	C1	VI	
前頭側頭型認知症	行動異常	SSRI	C1		
		ChEI	なし		見解は一致していない

アルツハイマー型認知症以外の疾患に対する薬物療法のエビデンス、高いエビデンスのあるものはほとんどない。
SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬

いう報告⁶⁾(図5)もあり、まだ確定していないようにみえる。

Memantine は BPSD に対して、donepezil とは反対の効果を持っている点が興味深い。Donepezil は幻覚、妄想などにも効果があるが、特にアパシー、抑うつに対しての効果期待できる、賦活系の薬剤としての特徴がある。それが、マイナス面にとると、易怒性、攻撃性の助長を招くこともある。一方の memantine は、攻撃性、易刺激性に対して抑制的に働くことが期待できる薬剤である。従来なら、抗精神病薬などで対応していたような、認知症の過活動性の BPSD に対して memantine を投与することで抗精神病薬の中止あるいは減薬が可能になることがしばしば経験される。認知機能の改善と合わせて BPSD への効果も期待できるので、精神科医としてはさまざまな症例にうまく使っていきたい薬剤である^{4,5)}(図6)。

Ⅲ. 他の認知症患者への効果はあるのか

今回、取り上げた薬剤はすべて AD に対して保険適応があり、他の血管性認知症 (VD)、レビー小体型認知症 (DLB)、前頭側頭型認知症 (FTD) への適応は認められていない。DLB に対して ChEI が奏功し、donepezil について有効性を報告した研究があり、臨床場面でも注意深く使用されることがある²¹⁾。今回の3剤の中では、rivastigmine についてはランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (RCT) の研究があり、認知機能の改善が認められている¹³⁾。Memantine についても RCT 研究があり、全般改善度に有意差があった¹⁾。しかし、エビデンスレベルとしては AD に比して低い²²⁾。VD についても同様にエビデンスレベルの高い報告はないようである。FTD に関しては効果があるのかどうかよくわかっていない。今後の研究を待ちたいところである。

Ⅳ. 現段階における AD の治療戦略について

使用できる抗認知症薬が増えた現時点で、実際の診療場面でこれらの薬剤を用いて、認知症薬物療法はどう展開するのが良いのかを考えたい。そ

の際に鍵となるのは、最初に注意を喚起した通り、認知症では経過とともに必要な医療・介護ニーズが変化することである。記憶障害といった中核症状のみの段階から、生活機能障害が強くなり BPSD への対処を迫られ、最終的に全身状態の管理が必要となるところまでを見通して、薬物、非薬物的対応を行いたいものである。

保険で認められている使用方法は次のようである。Galantamine, rivastigmine は軽症から中等症の AD が適応となっている。Memantine は中等症から重度の AD である。Donepezil は軽症から重症までのすべての時期をカバーできる(図7)。重症度の判定は FAST, CDR などの尺度が用いられる。これらは重要な目安であるが、単純に重症度のみで薬剤選択を決められるとは限らない。個々の症例の状態をよく見極めて、認知機能障害、BPSD の有無あるいは症状の違いなどに注目し、薬剤を選択する。議論はまだあるが、ChEI 群の薬剤と memantine の併用も、症例によってはためらわずに試したいところだ。副作用についても考慮する。これまで、donepezil により消化器症状や、易怒性などの BPSD 悪化があった場合は、減量か中止を選択していたが、今後は変更という方法も見えてきた。同じ ChEI でも副作用の出方が違うので、切り替えは意味があると思われる。

繰り返しになるが、認知症は多彩な症状と経過をとる状態であり、つねに薬剤の調整の必要性を念頭において臨床に当たることが望まれる。

文 献

- 1) Aarsland, D., Ballard, C., Walker, Z., et al.: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*, 8; 613-618, 2009
- 2) 阿部康二: 新しい認知症診療と galantamine の臨床効果. *臨床精神薬理*, 15; 337-345, 2012
- 3) Alva, G., Grossberg, G. T., Schmitt, F. A., et al.: Efficacy of rivastigmine transdermal patch on activities of daily living: item responder analyses. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26; 356-363, 2011

- 4) Gauthier, S., Feldman, H., Hecker, J., et al.: Donepezil MSAD Study Investigators Group: Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 14 (4): 389-404, 2002
- 5) Gauthier, S., Loft, H., Cummings, J.: Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23 (5): 537-545, 2008
- 6) Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., et al.: Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 366: 893-903, 2012
- 7) Hori, K., Konishi, K., Tokioka, H., et al.: Galantamine for aggressive behavior in Alzheimer's disease. *J New Rem Clin*, 61: 1304-1305, 2012
- 8) Jones, R. W.: A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24: 547-553, 2010
- 9) Koh, J. Y., Yang, L. L., Cotman, C. W.: β -amyloid protein increases the vulnerability of cultured cortical neurons to excitotoxic damage. *Brain Res*, 533: 315-320, 1990
- 10) 国立長寿医療研究センター編: 認知症サポート医養成研修テキスト, 第4版. 国立長寿医療研究センター, 愛知, p.25-26, 2012
- 11) Kurz, A., Farlow, M., Lefevre, G.: Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int J Clin Pract*, 63: 799-805, 2009
- 12) Maelicke, A., Albuquerque, E.X.: Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, 393: 165-170, 2000
- 13) McKeith, I., Del Ser, T., Spano, P., et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*, 356: 2031-2036, 2000
- 14) 中村 祐: Rivastigmine のアルツハイマー型認知症における臨床エビデンス. *臨床精神薬理*, 14: 1151-1159, 2011
- 15) 中村 祐: Glantamine の開発経緯. *臨床精神薬理*, 15: 323-328, 2012
- 16) 中村 祐: 国内外で実施された memantine hydrochloride 臨床試験のレビュー. *臨床精神薬理*, 15: 35-44, 2012
- 17) Onor, M. L., Trevisiol, M., Aguglia, E.: Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. *Clin Interv Aging*, 2: 17-32, 2007
- 18) Picciotto, M. R., Caldaron, B. J., King, S. L., et al.: Nicotinic receptors in the brain: links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacol*, 22: 451-465, 2000
- 19) Rafii, M. S., Aisen, P. S.: Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. *BMC Med*, 7: 7, 2009
- 20) Tariot, P. N., Farlow, M. R., Grossberg, G. T., et al.; Memantine Study Group: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291 (3): 317-324, 2004
- 21) Thomas, A. J., Burn, D. J., Rowan, E. N., et al.: A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20: 938-944, 2005
- 22) 和田健二, 中島健二: 認知症疾患治療ガイドライン 2010 版における薬物治療の位置付け. *臨床精神薬理*, 15: 13-17, 2012
- 23) Wilcock, G., Howe, L., Coles, H., et al.: GAL-GBR-2 Study Group: A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging*, 20: 777-789, 2003
- 24) Wright, C. I., Geula, C., Mesulam, M. M.: Neurological cholinesterases in the normal brain and in Alzheimer's disease: relationship to plaques, tangles, and patterns of selective vulnerability. *Ann Neurol*, 34: 373-384, 1993

Effectiveness and Limitation of Newly Approved Drugs for Alzheimer's Disease

Hideyuki HATTORI

Department of Psychiatry, National Hospital for Geriatric Medicine

Galantamine, rivastigmine, and memantine, for the treatment of Alzheimer-type dementia, became covered by national health insurance last year in Japan. Galantamine and rivastigmine are choline esterase inhibitors, and memantine is a glutamate NMDA receptor antagonist. Galantamine also acts on the nicotinic acetylcholine receptor, in addition to ChEI, and it has an APL action and modulates the receptor function by inducing a structural change of the receptor, as its characteristics. Rivastigmine is used only in patch form, and exhibits an inhibitory effect on butyryl choline esterase. Memantine protects nerve cells by inhibiting excess actions of glutamate. These drugs are also effective for BPSD accompanying dementia. Particularly, memantine exhibits an inhibitory effect on aggressiveness and excitement, as its characteristic. The administration of these 3 drugs for diseases other than Alzheimer-type dementia is not covered by national health insurance. These are expected to be effective for dementia with Lewy bodies, but there has been no evidence reported of an effect on frontotemporal dementia. Dementia manifests diverse symptoms in the course, and consideration of the physical symptoms is indispensable. The thoughtless continuation of anti-dementia and psychiatric agents without consideration of temporary changes and diversity and changes in needs for medical care impair a patient's vital functions and QOL. Those who are involved in the treatment of dementia should always consider the clinical course and changes in needs for psychiatric and physical medical care, and novel anti-dementia drugs should be used based on these.

< Author's abstract >

< **Key words** : galantamine, rivastigmine, memantine, donepezil, Alzheimer's disease >
