

特集 アルツハイマー病における Symptomatic Drugs の使い方と使い分け

Alzheimer 病における Symptomatic Drug の有効性と副作用からみた評価

大石 智, 宮岡 等

Alzheimer 病 (AD) 治療における symptomatic drug の有効性は認知症症状の進行抑制とされている。だが国内臨床試験では認知機能評価において統計学的有意差を示したものの、1 剤を除く 3 剤は全般臨床症状評価において統計学的有意差を示していない。海外では有効性を示す報告が多くある一方、評価自体が困難で限界が多いことを指摘する報告も少なくない。診療において医師が有効性を判断するには、認知症症状の進行が抑制されているかを判断する必要がある。だが AD の症状は多様で生活環境や対人関係などから影響を受ける。症状が出現する時期は病期により一定の傾向があるものの、年単位で進行し個人差も大きい。そもそも進行抑制を測るためには標準的な進行速度と比べる必要があるわけだが、進行速度は個人差が大きく標準を見出しにくい。薬物療法は有効性がなければ中止すべきである。しかし有効性の判断が難しいので、有効性がなかったとしても漫然と処方されやすくなる。副作用という点で考えると、コリンエステラーゼ阻害薬では消化器症状、精神神経症状、錐体外路症状、循環器系症状などが代表的である。貼付剤はかゆみを生じることがある。NMDA 受容体拮抗薬もさまざまな副作用が生じることがある。AD 患者は心身の変化を自覚し周囲に伝える能力が低下していることが多い。このため副作用の発見は遅れやすい。副作用による身体症状が活気のなさや焦燥として現れると、副作用が AD の進行によるものとして、あるいは行動障害や心理症状として誤解されやすくなる。Symptomatic drug が 4 剤になり、使い分け論を聞く機会も増えた。だが使い分け論以前に使う必要性を再考する必要がある。

<索引用語：アルツハイマー病，症状改善薬，有効性，副作用，評価>

はじめに

認知症患者数が増加すると推計されているわが国では、その原因疾患として Alzheimer 病 (Alzheimer disease: AD) が最も多いこともあってか、AD に関する話題がメディアで取り上げられる機会も多い。啓発活動が自治体に課せられていることも相まって、人々の AD 治療に対する関心は高い。診療においても AD 治療薬に対する人々の期待の高さを感じる。メディアや啓発で頻繁に用いられる対策や予防というメッセージが、間接的に AD 治療薬への期待を過剰にしていないかと心配になる。

AD 治療薬は開発段階にある薬剤も含め、symptomatic drug (症状改善薬) と disease-modifying drug (疾患修飾薬) とに概念的に分けられる。今日、使用可能な薬剤は symptomatic drug に該当する。2011 年、コリンエステラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitor: ChEI) の galantamine, rivastigmine が、そして NMDA 受容体拮抗薬 (*N*-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist) である memantine が承認された。以降、symptomatic drug は使用されすぎではないかと感じる機会が増えた。著者の所属する大学病院の認知症専門外来に紹介される中には、正常加

表1 Symptomatic drug の国内臨床試験における認知機能検査および全般臨床評価とその結果

	対象	認知機能検査		全般臨床評価	
		評価尺度	偽薬/実薬群間比較	評価尺度	偽薬/実薬群間有意差
Donepezil	軽度～中等度	ADAS-Jcog	2.96	全般臨床症状評価	+
	高度	SIB	9.0(10 mg)/6.7(5 mg)	CIBIC plus	10 mg 群+ /5 mg-
Galantamine	軽度～中等度	ADAS-Jcog	1.49(16 mg)/2.59(24 mg)	CIBIC plus-J	-
Rivastigmine	軽度～中等度	ADAS-Jcog	1.2	CIBIC plus-J	-
Memantine	中等度～高度	SIB-J	3.4	Modified CIBIC plus-J	-

ADAS-Jcog：Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale, SIB：Severe Impairment Battery, CIBIC plus：Clinician's Interview Based Impression of Change plus caregiver input, +：有意差あり，-：有意差なし。（添付文書より）

齢や軽度認知障害や、慎重投与を要する患者への処方など、適切とはいえない使用に出会うことが少なくない。入所施設では発話すら困難な重度の患者に対して漫然と使用されている状況に出会うこともある。Symptomatic drug が4剤になり、使い分け論を聞く機会も増えた。だが使い分け論以前に使う必要性を再考する必要があるのではないだろうか。ここではその有効性と副作用を整理し使う必要性を再考する。

I. 有効性

有効性を考えるために国内臨床試験を総括する。国内臨床試験はいずれも評価期間24週の無作為抽出プラセボ対照試験、主要評価項目は認知機能、副次的評価項目は全般臨床症状である。添付文書にあるこれらの結果を表1にまとめた。すべての symptomatic drug は主要評価項目において有意差を示しているが、その差はわずかなものにすぎない。さらに注目すべきは副次的評価項目の結果である。全般臨床症状評価においてプラセボに対して有意差を示したのは、軽度および中等度のADに対するdonepezil 5 mg 群、高度のADに対するdonepezil 10 mg 群だけだった。

海外の調査研究ではどのように評価されているだろうか。多くは有効性を指摘するものだが、限界を指摘する報告も少なくない。2005年、Kaduszkiewiczら²⁾はChEI 3剤に関する文献調査

を実施し、解析手法の不備、症状改善が限定的であることが多いことなどから、ChEIの臨床的有用性を支持する根拠の弱さを指摘している。2006年、Lovemanら³⁾はsymptomatic drug 4剤に関する文献調査を実施し、臨床的な有用性は示唆されるものの、対象者や効果判定手法の多様性、調査期間の非統一性の問題などから一定の結論を導きだすことの困難さを指摘している。2015年、Buckleyら¹⁾はsymptomatic drug 4剤に関する文献調査を行い、その結果ChEIの有効性はわずかで臨床的な意義は乏しいこと、85歳以上の高齢者では有害事象によるリスクが有効性を上回ることを、memantineの有効性は乏しいことを指摘している。国内臨床試験、海外の研究結果からいえるのは、symptomatic drug の有効性を示唆するデータはあるが、その有効性はわずかで限界が多いということになる。

ところで薬物療法を行う際には、一般的に有効性が乏しい薬剤は中止することが求められる。では医師はsymptomatic drug の有効性が乏しいことを診療において判断できるだろうか。本剤の有効性は認知症症状の進行抑制である。その有効性を判断するためには、進行が遅くなっているかどうかを判断する必要がある。だがADの罹病期間は長期に及ぶ。進行速度は個人差が大きく標準を見出しにくい。医師が日常診療においてsymptomatic drug の有効性を判断するのは至難の技と

表 2 Symptomatic drug の副作用

	消化器系	精神神経系	錐体外路症状	循環器系	泌尿器系	その他
コリンエステラーゼ阻害薬						
Donepezil	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1～1%未満	0.1～1%未満	0.1～1%未満	
Galantamine	5%以上(悪心14.9%, 嘔吐12.4%)	不眠(1～5%未満), その他(1%未満)	1%未満	心室性期外収縮(1～ 5%未満), 徐脈(1～ 5%)	1%未満	
Rivastigmine	食思不振, 悪心, 嘔 吐(5%以上), 下痢, 腹痛, 胃炎(5%未満)	不眠(1～5%未満), その他(1%未満)	1%未満	1%未満	1%未満	接触性皮膚炎 (5%以上)
NMDA 受容体拮抗薬						
Memantine	1～5%未満	頭痛, めまい(1～5% 未満), 傾眠, 不眠, 不穏など(1%未満)	1～5%	血圧上昇(1～5%), 血圧低下(1%未満)		

(添付文書より)

いうことになる。わが国において symptomatic drug は効果がなかったとしても漫然と処方されやすい状況にあるといえる。

Ⅱ. 副作用

1. 特徴

Symptomatic drug の主な副作用とその頻度を、添付文書をもとに表2にまとめた。ChEI の副作用は消化器系、循環器系、精神神経系など多岐にわたる。消化器系副作用は比較的発現頻度が高く、悪心、嘔吐、食思不振、下痢がある。循環器系副作用は徐脈性不整脈がある。精神神経系では錐体外路症状（筋強剛、振戦、アカシジア、遅発性ジスキネジアなど）、精神症状（焦燥、易怒性、不眠、せん妄など）がある。これらの頻度はそれほど高いわけではないが決してまれではない。貼付剤の rivastigmine による接触性皮膚炎は比較的高頻度である。服薬拒否を理由に rivastigmine へ変更され、掻痒感が関与して焦燥が強まっている事例に出会うことがある。有効性に限界のある symptomatic drug を拒否があるからという理由で貼付剤に変更するということについて、倫理的な議論が不足したまま使用を勧めるような風潮には疑問を抱いている。

NMDA 受容体拮抗薬の副作用は主に中枢神経系副作用、消化器系副作用、肝機能障害、循環器系副作用がある。眠気や鎮静という副作用を利用して不眠のある AD 患者に memantine が処方されやすい傾向があるが、memantine 開始後にかえって不眠、イライラが強まった事例に出会うことも少なくない。そもそも memantine は中等度以上に進行した AD の認知症症状進行抑制を目的に使用されるべきである。その際、病期と使用目的をよく検討し、不眠に対応するのであれば服用薬剤、身体疾患、生活習慣を確認し、睡眠を妨げる要因の有無を丁寧に検討することが優先されるべきであろう。

2. 副作用への対応の困難さ

薬物療法では副作用への対応が重要になる。副作用への対応の基本は早期に察知し原因薬剤を中止することである。日常診療において副作用の察知は患者からの申告か、医師の副作用を意識した診察によるところが大きい。では symptomatic drug の使用において、副作用の察知は容易だろうか。

AD の症状は身体的な不調の察知とそれを介護者や医師に伝えることの困難さを患者にもたら

す。ChEI による下痢が生じていても、「薬を飲むようになってからお腹が痛くて下痢を繰り返している」と自ら申告できないまま活気がなくなりトイレを探してうろうろするようになると、「なんとなく元気がなくて落ち着かなくなった」などと理解され、「認知症が進行した」とか「認知症の精神症状だ」と誤解されやすくなる。副作用として精神症状が生じると、認知症の行動障害および心理症状 (behavioral and psychotic symptoms of dementia : BPSD) として認識されやすくなり、薬剤の中止ではなく向精神薬の追加に至りやすくなる。宮村⁴⁾も指摘するように、BPSD の背景要因には symptomatic drug が関与していることが少なくない。啓発が進む中で BPSD という言葉は広く知られるようになったが、BPSD の背景要因の考え方については十分に理解が進んでいないような気がしている。こうした状況は BPSD という人々の記憶に残りやすい略語がもたらす影響といえるのかもしれない。

Ⅲ. 有効性と副作用からその使用を再考する

Symptomatic drug の有効性と副作用を整理した。有効性には限界があり、診療において有効性を評価することは困難で、有効性がなくても漫然と継続されやすい。そして副作用は頻度が低いとはいえず、AD の症状のために副作用は察知されにくい。身体的な副作用あるいは精神症状として生じる副作用は、BPSD として認識されると薬剤の追加投与につながりかねない。遅発性ジスキネジアのような回復困難な副作用が生じれば患者の QOL を損なうことになりかねない。

こう述べる著者が symptomatic drug の使用を否定しているのかのように受け取られかねないが、使用を否定するつもりはない。その恩恵にあずかる人もいるだろう。重要なのは医師がこうした特性をよく理解し、その使用を検討する際には患者と家族に十分な説明を行い、使用する場合には副作用が生じたときの対応について理解が深まるよう努めることにある。説明不足の処方患者や家族の薬物療法に対する過大な期待を肯定する

ことになりかねない。「これしか使える薬はない」という意識は、有効性がわずかでも中止という判断を鈍らせる。副作用と判断しても有効性がわずかにすぎない他剤への置換の繰り返しになりかねない。それは結局、患者や家族に裏切られる可能性の高い期待を抱かせ、経済的な負担を強いることになるのではないだろうか。

おわりに

2011 年以降、symptomatic drug の使い分け論を聞く機会が増えた。BPSD を標的症状に据え、本来の目的とは異なる意図で symptomatic drug の使い分けを推奨するかのよう意見聞くこともある。

しかし AD のある人を援助する本来の目的は「認知症の人の意思が尊重され、できる限り住み慣れた地域のよい環境で自分らしく暮らし続けること」にある。2015 年 1 月に公表されたいわゆる「新オレンジプラン」においても、その冒頭でそう強調している。医師は AD の治療において本人の意思を見出そうと努力し、認知機能を見定めながら本人が安心して張り合いのある生活を送ることができるよう、家族や援助職たちと目標を共有しながら検討することが求められる。それは薬物療法によって得られるものではない。AD 治療における symptomatic drug について、使い分け論以前に使う必要性を見直すことが求められる。

利益相反 (平成 26 年度)

大石 智：旅費 (アステラス製薬株式会社)

宮岡 等：奨学寄付 (エーザイ株式会社)、旅費 (吉富薬品株式会社)

文 献

1) Buckley, J. S., Salpeter, S. R. : A risk-benefit assessment of dementia medications : systematic review of the evidence. *Drugs Aging*, 32 (6) : 453-467, 2015

2) Kadoszkiewicz, H., Zimmermann, T., Beck-Bornholdt, H. P., et al. : Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease : systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*, 331 : 321-327, 2005

3) Loveman, E., Green, C., Kirby, J., et al.: The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, gallant and memantine of Alzheimer's disease. Health Technol Assess, 10 ; iii-iv, ix-xi, 1-160, 2006

4) 宮村季浩, 安田朝子, 木之下徹ほか: 行動・心理症状 (BPSD) に対する不適切な薬剤使用について, 老年精神医学雑誌, 23 (1) ; 63-73, 2012

Evaluation of Efficacy and Adverse Effects of Symptomatic Drugs for Alzheimer Disease

Satoru OISHI, Hitoshi MIYAOKA

Department of Psychiatry, Kitasato University School of Medicine

The symptomatic drugs used for the treatment of Alzheimer disease (AD) are considered to exert their effect by suppressing the progression of dementia symptoms. Although clinical trials conducted on the drugs in Japan have revealed statistically significant differences in assessments of change in cognitive function, three of the four drugs have not shown any statistically significant differences in the clinician's global impression. There are many overseas reports indicating the efficacy of these drugs, whereas many other reports also indicate that the assessment procedures themselves are difficult and have many limitations. In order to determine the efficacy of the drugs in clinical practice, physicians need to determine whether the progression of dementia symptoms is inhibited. However, AD symptoms vary and are affected by the patient's living environment, personal relationships, and other factors. Although there are certain trends in the time of symptom onset according to disease stages, the symptoms progress by the year and greatly vary among patients. Comparison of progression rates to the average rate is a primary requirement for measurement of the drugs' inhibitory effects on progression. However, because progression rates greatly vary among patients, it is difficult to determine the average rate. In principle, drug therapy should be discontinued if it is not effective. However, because it is difficult to determine whether the drugs are effective, they are likely to be unnecessarily prescribed even when there is a lack of efficacy. The typical adverse effects of cholinesterase inhibitors (ChEIs) include gastrointestinal, neuropsychiatric, extrapyramidal, and cardiovascular symptoms. Transdermal patch formulations of ChEIs may cause pruritus. *N*-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists may also cause various adverse effects. Patients with AD often have impaired ability to recognize psychosomatic changes and to inform people around them of the changes. Thus, detection of adverse effects is likely to be delayed. If the somatic symptoms caused by adverse effects appear as a lack of animation or irritation, the changes due to adverse effects will be likely misunderstood as symptoms caused by progression of AD, behavioral and psychological symptoms. Since the four symptomatic

drugs became available, there have been more opportunities to discuss how the use of the drugs can be differentiated. However, the need for using these drugs should be reevaluated before differentiation of their use.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : Alzheimer disease, symptomatic drug, efficacy, adverse effect, evaluation>
