
 総 説

アルツハイマー病の新たな治療展開

阿部 祐士*

はじめに

2011年、待望の新しいアルツハイマー病治療薬3剤が相次いで上市された。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[®]）がその薬剤である。1999年にドネペジル（アリセプト[®]）が発売されてから12年を経た今、ようやく我々は欧米と同じ治療薬の選択肢をもつことが可能となった。

ドネペジルが認知症治療に革命的な進歩をもたらしたことは言を俟たない。しかし、食欲不振、下痢、多弁、易怒性などの副作用や、さらには服薬拒否のために処方断念せざるを得なかった患者も少なくはない。また、服用できたとしても効果に乏しく、薬物治療の恩恵に浴することができなかった患者も存在する。

新薬が発売される直前、アルツハイマー病患者の家族を対象にガランタミンとメマンチンへの期待度に関するアンケート調査を行った。新薬に対する期待感は予想以上に大きく、患者家族が藁にも縋る思いで新薬の登場を待ち望んでいたことを再認識させられる結果であった（図1、2）。

これまではアルツハイマー病と診断されれば、「なにはともあれドネペジル」という時代であったが、これからは「4種類のアルツハイマー病治療薬を上手く使い分けていく」時代に入ったといえる。そこで、本稿では新薬の薬理作用、臨床効果を概説し、各薬剤の使い分けをどう考えればよいのかについて検討する。そして、最後にアルツハイマー病薬物治療の新しいアルゴリズムを提唱

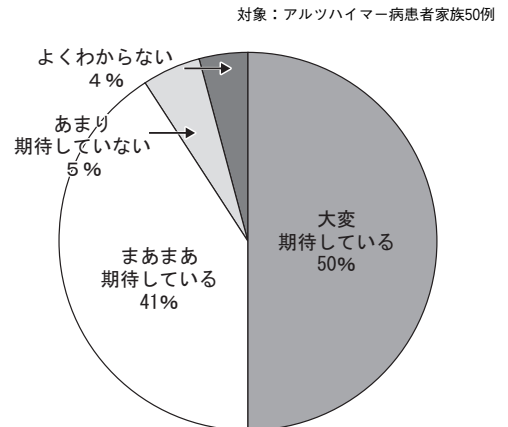


図1 「ガランタミンにどれくらい期待していますか？」に対する回答

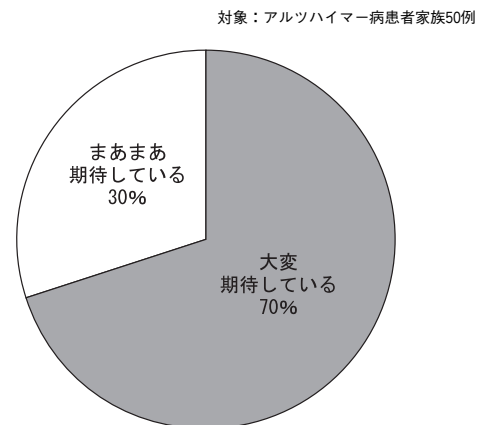


図2 「メマンチンにどれくらい期待していますか？」に対する回答

したいと思う。

I. アルツハイマー病新薬の薬理作用と臨床効果

新しいアルツハイマー病治療薬のうち、ガランタミン、リバスチグミンはドネペジルと同じアセ

*メドック健康クリニック
（あべ・ゆうじ）

チルコリンエステラーゼ阻害薬であり、メマンチンはNMDA受容体拮抗薬という全く新しいタイプの薬剤である。ここでは各薬剤の薬理作用と臨床効果について概説する。

1. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

アルツハイマー病では、マイネルト基底核、中核核、対角帯核におけるアセチルコリン作動性神経の強い変性脱落が起こる。アセチルコリン作動性神経は海馬をはじめ脳のほぼ全域に行き亘っているため、その変性脱落は記憶、判断力、実行機能、さらには失認、失行など一連の“中核症状”を引き起こすと考えられている。

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬はアセチルコリンの分解を防ぎ、シナプス間隙におけるアセチルコリンの低下を抑制する作用をもつ。従って、アセチルコリン作動性神経の変性脱落によりアセチルコリンが減少しているアルツハイマー病では、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与により非効率な神経情報伝達が改善され、その結果“中核症状”の軽減が期待できる。

ガラントミン (レミニール[®])

1) 薬理作用

ガラントミンはマツユキソウから単離されたアルカロイドの一種である。ガラントミンの薬理作用における最大の特徴は、アセチルコリンエステラーゼを阻害し、脳内アセチルコリンを増やすだけでなく、アセチルコリンに対するニコチン性アセチルコリン受容体の感受性を高める allosteric potentiating ligand (APL) 作用をもっていることである¹⁾。これはガラントミン特有の作用であり、他のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬では確認されていない。ガラントミンはニコチン性アセチルコリン受容体のアセチルコリン結合部位とは別の部位に結合し、アセチルコリンに対する感受性を増強することで、アセチルコリンの反応による細胞内への陽イオン流入を加速させることが証明されている。また、アセチルコリンに対するニコチン性アセチルコリン受容体の感受性を低下

させることなく神経伝達を持続的に促進させることがわかっており、アルツハイマー病における認知機能障害の長期にわたる改善効果が期待されている。さらに、ガラントミンには、 β アミロイドの神経毒から細胞を保護する効果やミクログリアを介しての β アミロイド除去促進作用があることも培養実験や動物実験から示唆されている。

2) 臨床効果

本邦における軽度～中等度のアルツハイマー病患者を対象とした臨床治験第Ⅲ相では、認知機能を評価する ADAS-J cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale 日本版 認知機能下位尺度) において、16mg/日群、24mg/日群共に優位性が示され、ガラントミンの有効性が確認された²⁾。従来薬であるドネペジルとの直接比較では、52週にわたる長期試験において、認知機能スクリーニング検査である MMSE (Mini Mental State Examination) が「改善」または「不変」と判定された患者の割合が有意にガラントミン群で高かった、という海外での報告がある³⁾。周辺症状に関しても易興奮性、不安、脱抑制、異常行動に対しての効果が示されている。

副作用としては、他のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と同様、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢などの消化器症状が主として挙げられる。しかし、ガラントミンは夜間の睡眠に悪影響を及ぼさないことから睡眠障害を伴う認知症患者には使いやすい薬剤といえる。

リバスチグミン

(リバスタッチパッチ[®]、イクセロンパッチ[®])

1) 薬理作用

リバスチグミンの薬理作用における特徴は、アセチルコリンエステラーゼだけでなくブチリルコリンエステラーゼも同等に阻害する作用も持ち合せていることである⁴⁾。アルツハイマー病の進行に伴い、アセチルコリンエステラーゼ活性は低下していくことがわかっている。反対にもう一つのコリンエステラーゼであるブチリルコリンエステラーゼ活性は増加することが示されている。従っ

て、アルツハイマー病が進行するとアセチルコリン活性はブチリルコリンエステラーゼからの影響をより大きく受けることとなる⁴⁾。リバスチグミンはアセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼを二重に阻害することで、シナプス間隙におけるアセチルコリンをより高濃度に維持することが可能となり、スムーズな神経伝達が期待できる。また、ブチリルコリンエステラーゼが β アミロイドの神経毒性を増加させるという培養研究の結果から、リバスチグミンの神経保護作用も示唆されている。

リバスチグミンのもう一つの大きな特徴は“経皮吸収型貼付剤”という剤形の特殊性である。貼付剤とすることで、様々な臨床場面においてその優位性が発揮されている。これについては後述したい。また、持続的に経皮吸収されるため24時間安定した血中濃度が維持でき、それにより消化器症状の副作用が軽減されている。さらに、ドネペジル、ガラントミンはCYP3A4およびCYP2D6により代謝されるため、薬物相互作用という点で十分に留意する必要があるが、リバスチグミンにはその心配は少ない。

2) 臨床効果

軽度～中等度のアルツハイマー病患者を対象とした国内臨床試験では、ADAS-J cogにおいて、維持用量である18mg群でプラセボ群に比べ有意な効果が確認された。また、日常生活動作能力を表すDAD (Disability Assessment for Dementia)、さらに認知機能・精神機能を評価するMENFIS (Mental Function Impairment Scale)において、プラセボ群に対し18mg/日群で有意差が認められている。ドネペジルと比較した2年間の試験では、中等度～やや高度のアルツハイマー病患者において、リバスチグミン群の方が日常生活動作と全般機能の両方で大きな改善がみられたと報告されている⁵⁾。

副作用の点では、海外臨床試験において、カプセル剤では悪心が23.1%、嘔吐が17.0%に認められたが、貼付剤では悪心が7.2%、嘔吐が6.2%と消化器系副作用が著減していることが示された⁶⁾。

2. NMDA 受容体拮抗薬

メマンチン (メマリー[®])

1) 薬理作用

メマンチンは他のアルツハイマー病治療薬と全く異なる薬理作用機序をもつ薬剤である。

アルツハイマー病では、シナプス間隙におけるグルタミン酸濃度の持続的な上昇により、グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体が過剰に活性化していることがわかっている。このNMDA受容体の持続的な活性化は、細胞内への Ca^{2+} の過剰流入を招き、その結果神経細胞傷害を引き起こす。さらに、持続的な電気シグナルであるシナプティックノイズの増大が常態化し、記憶を形成する神経伝達シグナルを覆い隠してしまうため、記憶・学習機能が障害されると考えられている。

NMDA受容体拮抗薬であるメマンチンは、NMDA受容体の過剰な活性化を抑えることで、細胞内への過剰な Ca^{2+} 流入を抑制し、神経細胞保護作用を発揮する。また、シナプティックノイズを抑制することはもちろんのこと、記憶を形成する一過性の高濃度のグルタミン酸が遊離された場合、すなわち真に必要な神経伝達シグナルが伝わった際は、速やかにNMDA受容体から解離するため、記憶・学習機能障害を軽減することが可能となる。

2) 臨床効果

メマンチンは中等度～高度のアルツハイマー病において有効とされている。中等度～高度のアルツハイマー病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、高度認知症患者向けの評価スケールであるSIB-J (The Severe Impairment Battery 日本語版)において、臨床維持用量である20mg/日群の有効性が確認されている⁷⁾。とくに「注意」、「実行機能」、「視空間認知」及び「言語」の領域において有意差が認められている。また、攻撃性、行動障害などの進行を有意に抑制するという結果も得られており、行動・心理症状の治療に難渋している認知症患者に対してその効果が期待される。さらに、日常生活動作の低下も抑制すると報告されている。

メマンチンはドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンとは作用機序が全く異なるため、これらのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と併用できるという利点がある。メマンチンをドネペジルに追加投与した場合、ドネペジル単独投与群に比べ、「記憶」、「実行機能」及び「言語」の障害を有意に抑制し⁸⁾、かつ「興奮・攻撃性」、「易刺激性」、「食欲・食行動変化」などの行動・心理症状を改善するとの報告がある⁹⁾。中等度以上のアルツハイマー病治療において、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とメマンチンの併用療法がスタンダードとなることを支持するエビデンスと考えられる。

II. アルツハイマー病治療薬の使い分けをどう考えるか？

1. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬をどう使い分けるか？

われわれが最も知りたいのは、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンのうち認知機能障害の進行抑制効果が一番強いのはどれか？という点である。しかし、残念ながら現在その解答は得られていない。上述したとおり、ガランタミンやリバスチグミンがドネペジルより有効であったという報告がある一方、その逆の研究データもある。メタ解析によれば3剤の間でその効力には有意差がない、というのが現時点での結論である¹⁰⁾。今後の研究結果が俟たれるが、とくに日本人におけるデータの蓄積が必要である。

では認知機能低下の抑制効果が同等と考えられる3剤をどう使い分けたらよいのか？今のところ使い分けのポイントは図3に集約されると考えられる。「適応」、「用法」、「剤形」、「代謝」の違いを判断材料に、最も妥当と考えられる薬剤を選択することとなる。

「適応」に関しては、ドネペジルのみが唯一、高度の症例まで一貫して使用することが可能である。「用法」ではドネペジル、リバスチグミンが1回/日の投与で済むという利点がある。服薬管理が困難な認知症患者では2回/日より1回/

	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン
適応	軽度～高度	軽度～中等度	軽度～中等度
用法	1日1回	1日2回	1日1回
剤形	錠、OD錠 細粒、ゼリー	錠、OD錠 内用薬	パッチ
代謝	肝臓 (CYP 2 D 6,3 A 4)	肝臓 (CYP 2 D 6)	非肝臓 (腎排泄)

図3 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬は「適応」、「用法」、「剤形」、「代謝」の違いを考慮して使い分ける。

日の方がアドヒアランスの向上につながることは言うまでもない。そして、薬剤の選択に最も大きく影響を及ぼすのが「剤形」の相違であろう。ガランタミンには新しいタイプである「内用液」が用意されている。錠剤の苦手な患者、拒薬する患者にとっては朗報である。リバスチグミンは“貼付剤”のみの発売である。貼付剤の利点はいくつかある。まず、脳血管障害等の合併による嚥下障害を伴う患者に有用である。また、認知症患者の場合、服薬したかどうかの確認が困難であるが、貼付剤であれば視覚的にチェックすることができる。さらに、副作用が発現した場合、即、身体から貼付剤を剥がすことで、その有害性を軽減することが可能となる。“内用液”と同様、拒薬患者への使用も期待できる。最後に「代謝」であるが、ドネペジルとガランタミンは肝臓でCYP 3 A 4およびCYP 2 D 6により代謝されるため、一部の抗うつ薬や抗真菌薬との相互作用に注意する必要がある。

実臨床では“個人差”という観点も重視すべきである。ドネペジルよりもガランタミンの方がより有効という症例を時々経験する。もちろんその逆もある。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のうちどの薬剤がその患者に適切なのか、実際に使用・変更を繰り返しながら見極めていくことも必要であろう。

2. メマンチンをどう使うか？

前述したとおり、メマンチンに認知症の進行を

抑制しようというエビデンスが存在する以上、患者が中等度に進行した時点でメマンチンの使用を考慮すべきである。軽度のときからフォローされている患者であれば、副作用がない限りアセチルコリンエステラーゼ阻害薬がすでに投入されていると考えられるので、中等度になった時点でメマンチンをアセチルコリンエステラーゼ阻害薬に追加投与するという流れとなろう。また、すでに中等度または高度に進行してしまった患者が初診されるケースも少なくない。その際、興奮、攻撃性、易刺激性、食行動変化などの行動・心理症状が極めて強い場合にはメマンチンから投与を開始するという選択肢もありうる。

Ⅲ. アルツハイマー病薬物治療のアルゴリズム

これまでの知見をもとに、現時点で考えられるアルツハイマー病薬物治療のアルゴリズムを考察してみる。

適応病期が各薬剤により異なるため(図4)、治療に入る前に、まず当該患者の認知症の重症度を把握する必要がある。アルツハイマー病の重症度分類としてはClinical Dementia Rating(CDR)、Functional Assessment Staging(FAST)など存在するが、実際の臨床現場では時間に制限があるため、これら評価法を用いるのはよほど使い慣れていない限り困難である。そこで、大雑把ではあるが、簡便な方法として次のような分類法を参考にするとよいと思われる。

- 軽度：日常生活はほぼ自立しているが、社会生活では支障あり
- 中等度：日常生活においても部分的に介助が必要
- 高度：日常生活で常に介護が必要

	軽度	中等度	高度
ドネペジル	←————→		
ガランタミン	←————→		
リバスチグミン	←————→		
メマンチン		←————→	

図4 アルツハイマー病治療薬の適応病期

以下に、重症度に基づいた新しい薬物治療アルゴリズムを提唱する。

軽度のアルツハイマー病患者が受診した際は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のみを使用することになる。3種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のうちどの薬剤を使用するかは前章の「アセチルコリンエステラーゼ阻害薬をどう使い分けるか？」を参考に決定する。初めに選択した薬剤が有効であれば使用を継続する。副作用が発生、または無効と判断した場合は他のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬に変更する。さらにその薬剤においても副作用が発生、または無効と判断された際は残りのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を使用する(図5)。

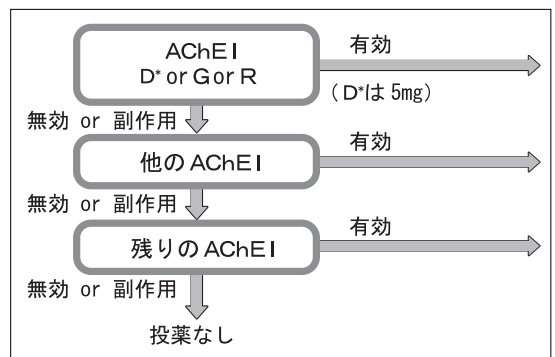


図5 軽度アルツハイマー病の薬物治療アルゴリズム
AChEI：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
D：ドネペジル、G：ガランタミン、R：リバスチグミン

中等度のアルツハイマー病患者には第一選択としてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が推奨される。どのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を使うかは軽度の場合と同様である。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が有効の場合、前述したように進行抑制のエビデンスをもつメマンチンを後に追加投与する。追加までの推奨期間は今のところ未定であり、今後の検討課題である。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が無効、または副作用が出現した場合はメマンチンに変更する。興奮、攻撃性、易刺激性、食行動変化などの行動・心理症状が極めて強い場合にはメマンチンから開始するのも一法である(図6)。

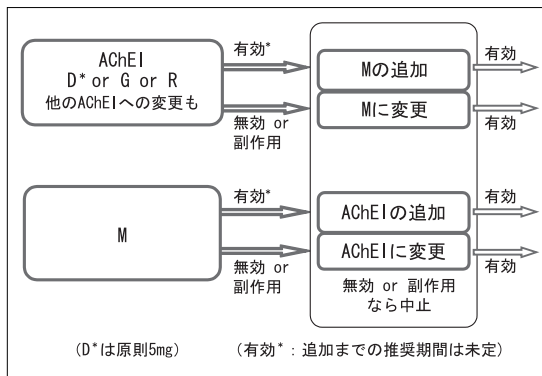


図6 中等度アルツハイマー病の薬物治療アルゴリズム
 AChEI：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
 D：ドネペジル、G：ガランタミン、R：リバスチグミン、M：メマンチン

高度のアルツハイマー病患者に使用可能なアセチルコリンエステラーゼ阻害薬はドネペジルのみである。用量は10mg/日に増量する。ドネペジルが有効の場合、後にメマンチンを追加投与する。ドネペジルが無効、または副作用が出現した場合はメマンチンに変更する。中等度と同様、行動・心理症状に合わせてメマンチンから開始するという選択肢もありうる（図7）。

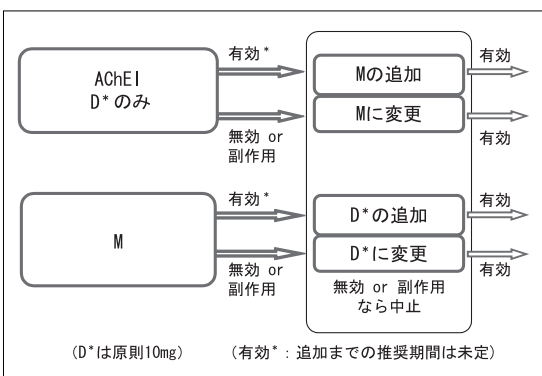


図7：高度アルツハイマー病の薬物治療アルゴリズム
 AChEI：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
 D：ドネペジル、M：メマンチン

おわりに

以上、アルツハイマー病新薬の薬理作用、臨床効果を概説し、各薬剤の使い分けをどう考えればよいのかについて考察した。アルツハイマー病薬物治療の新しいアルゴリズムも含め、拙稿が実臨床でお役に立てれば幸いである。

文献

- 1) Lilienfeld S: Galantamine a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Reviews*. 8: 159-176, 2002.
- 2) 本間昭, 中村祐, 斎藤隆行 他: ガランタ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: 333-345, 2011.
- 3) Wilcock G, Howe I, 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.
- 4) Ballard CG: Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. *Eur Neurol* 47: 64-70, 2002.
- 5) Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al.: Livastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 21: 1317-1327, 2005.
- 6) Winblad B, Grossberg G, Frolich L, et al.: IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 69(4 Suppl 1): 14-22, 2007.
- 7) 中村祐, 本間昭, 北村伸 他: 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: 464-473, 2011.
- 8) Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, et al.; for the Memantine MEM-MD-02 Study Group: Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 20: 255-262, 2006.
- 9) Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, et al.; Memantine MEM-MD-02 Study Group: Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 67: 57-63, 2006.
- 10) Birks J: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1 CD 005593, 2006.