
認知症治療薬の エビデンスとエクスペリエンス

Evidence-based and Experience-based Medicine on Dementia

神戸大学大学院医学研究科神経内科学分野／准教授

古和久朋*

はじめに

本邦でも欧米同様アルツハイマー病（AD）の治療薬が4種類使用できるようになり2年半あまりが経過した。処方例は確実に増えているものの、その使い分けについては、治療ガイドラインなどを参照しても明確な記載はなく、処方医の判断に委ねられている。本講演では、4剤使い分けに参考となるエビデンスの整理と自験例の検討から、現時点での抗認知症薬使い分けのポイントを考察した。

抗認知症薬4剤の使い分けに関するエビデンス

欧米では本邦に10年以上先行して、抗認知症薬4剤が使用されてきているが、その使い分けについて明確な基準などは示されていない。互いの優劣を直接比較した研究も少ないが、比較的エビデンスレベルの高いと思われる研究を以下に紹介する。

JonesらはMMSEが10～24点のアルツハイマー病新規診断120例を対象にドネペジルとガラントミンの有用性を比較した欧州14施設共同の無作為12週投与オープン試験を行った¹⁾。脱落症例数は、ドネペジル群で4.7%、ガラントミン群で7.1%と両者に変化なかった。薬剤の満足度・使用簡便性を、医師、介護者に質問票で調査した結果、両者とも4、12週後いずれの時期でもドネペジル群がガラントミン群に有意に優った。認知機能は、ADAS-cogは12週後と最終評価時、MMSEは最終評価時でドネペジル群がガラントミン群に有意に優った。

Wilcockらは、MMSE 9～18点のアルツハイマー病患者182例を対象としたガラントミンとドネペジ

ルの無作為52週投与比較試験を報告した²⁾。52週後、Bristol ADLスケールの変化量は2剤で有意差なく、ADLが投与前に比し維持改善されていた症例も、ガラントミン群39.3%、ドネペジル群39%と同等だった。52週後の認知機能は、MMSEでガラントミン群はドネペジル群にくらべ有意に維持された。ADAS-cogでは52週後の変化量に2群間の有意差を認めなかったが、投与前MMSEが12～18点のADに限ると、ガラントミンが有意に優った。介護者の負担に関する評価は、主観的評価、客観的評価ともガラントミンが有意に優った。

このようにドネペジルとガラントミンの比較では論文により異なる結果となった。

リバスチグミンとドネペジルの比較は、軽度中等度アルツハイマー病（MMSE10～26点）111例を対象とした、3カ国19施設共同の12週無作為オープン試験の報告がある³⁾。12週の試験を満了したのはドネペジル群89.3%でリバスチグミン群69.1%に比し有意に多かった。認知機能は投与開始4週、12週後とも両群間で差はなく、医師・介護者への質問票による評価で投与開始4週、12週後いずれも、ドネペジルがリバスチグミンに有意に優った。なお、本報告のリバスチグミンは本邦で未発売の経口薬であることに留意する必要がある。

メマンチンについては、ドネペジル単独治療群とメマンチン併用群とを比較した報告がある⁴⁾。50歳以上の中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者でドネペジルによる治療歴を6ヶ月以上有する（平均1日内用量は9.25 mg）404例を対象として、

* Hisatomo Kowa, M.D., Ph.D.: Associate Professor, Department of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine.

メマンチンまたはプラセボを add on し比較した。MMSE のスコアでメマンチン併用群はドネベジル単独群にくらべて8週後より有意差をもって認知機能が改善し、24 週後もその効果は持続し、なおかつ併用開始時よりも認知機能を高く維持できたと報告した。

自験例でみる抗認知症薬の使い分け

抗認知症薬 4 剤の長期処方が可能となった 2012 年 7 月以降 2013 年 9 月までに、神戸大学医学部附属病院で私が担当したメモリークリニック受診患者 131 名（男性 43 名、女性 88 名。受診時の平均年齢は 76.0 歳、MMSE の平均スコアは 22.0 点）について、初診時の内服状況と当院診断後の処方内容について後方視的に検討した。受診者の中には、正常 21 例、神経症領域の方 14 例なども含まれていた。認知症あるいは軽度認知機能障害 79 例の内訳は図 1 の通りである。ここで memory loss dementia とは、高齢発症で ADL に影響する記憶に関する障害は確実に存在するが、他の皮質症状をその後の経過中にも伴わず、病理学的に tangle dementia と考えられる群である。

当院初診時には 26 例ですでに抗認知症薬が開始されていた（図 2）。当院での診断の後、41 例で何らかの抗認知症薬剤が（継続も含め）処方された。一方でドネベジル中止 4 例を含め 28 例は処方なく経過観察となっている。

現時点での抗認知症薬の使い分けアルゴリズム案

現在処方可能な薬物療法で、劇的に記銘力や記憶を回復することは、患者家族の期待が非常に大きいですが、実際には難しい。医師として心苦しい状況であ

るが、この点は最初に説明しご理解を頂いている。

その上で、記憶以外で改善を希望される症状を把握し、それが陽性症状と考えられる場合にはメマンチンから、陰性症状によると考えられる場合にはコリンエステラーゼ阻害薬から開始している。もし記憶以外の症状に困っていなければ理由を説明し、非薬物療法のみで経過観察することもしばしばである。

コリンエステラーゼ阻害薬の中での選択は、早期 AD の場合、ドネベジルでは効果が強く陽性症状を導いてしまうことが少なからず経験するので、ガラントミンから処方することが多い。独居で内服管理が困難な場合は、1 日 1 回内服のドネベジルを選択し、内服量の把握が問題であれば貼付剤のリバスタチグミンがよい適応となる。

重要なことは、初期の薬剤の選択のみならず、症状に変化が起こった場合の薬剤調整である。開始当時には適切であった薬物の選択や投与量が、病期の進行とともに脳内の神経伝達物質の動態が変化し、抗認知症薬が症状を助長させている可能性が出てくる。その場合、別の薬物を併用することも選択枝だが、まずは処方薬の減量あるいは中止し、改めて認知症症状の評価とそれに基づいた治療薬の選択をする必要がある。

おわりに

認知症の根本治療薬開発の成功が待たれるが、眼前の認知症患者さんの症状を把握しその機序を考え、最もふさわしい薬物を選択することが認知症診療の重要課題であることは明白である。今後も処方経験を積みながら、エビデンスを発信できればと願っている。

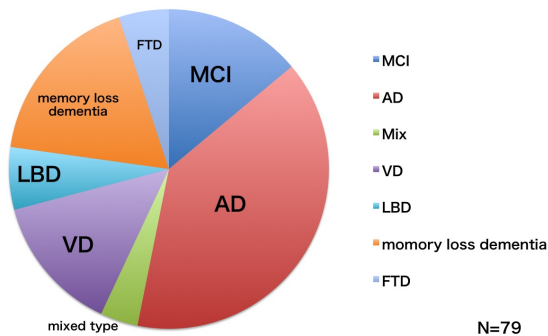


図 1 認知症患者の診断

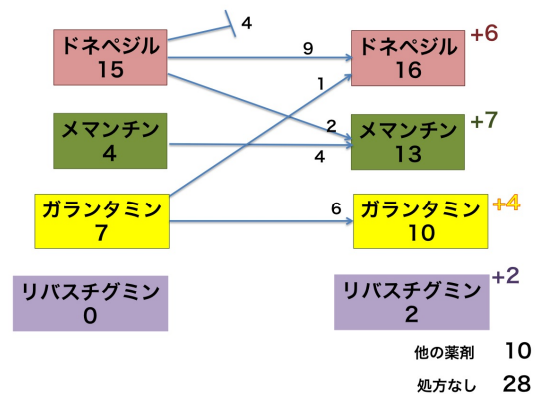


図 2 抗認知症薬の処方状況

文献

- 1) Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, Zhang R, Bahra R. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jan;19(1):58-67.
- 2) Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, Bullock R, Kershaw P; GAL-GBR-2 Study Group. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2003;20(10):777-89.
- 3) Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, Maud CM, Engelbrecht I,

Hock C, Ieni JR, Bahra RS.

A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2002 Jul-Aug; 56(6):441-6.

- 4) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317-24.

この論文は、平成 25 年 10 月 19 日（土）第 20 回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。