

認知症治療薬 再考

山口晴保

群馬大学大学院保健学研究科

2011年に発売されたアルツハイマー型認知症治療薬、メマンチン(メマリー[®])、ガランタミン(レミニール[®])、リバスチグミン貼付剤(イクセロン[®]・リバスタッチ[®])の3剤について、本連載の第10回で解説しました。あれから2年、たくさんの方にこれら新薬を処方し経験を積んだので、今回は薬の使い方のコツについて触れます。

薬剤は、多数例に投与して薬剤の効果を検討する臨床試験によって用量や使い方が決められます。そして発売後はその使い方処方するように求められますが、薬剤への反応には個人差があります。したがって、製薬メーカーが言うとおりに一律に薬を投与するのではなく、症状を観察しながら薬をさじ加減することが大切であり、それには介護者からの適切な情報が必須です。

身体機能や嚥下機能が悪化したら アリセプト[®]からパーキンソン病治療薬に変更

まずは新薬ではなく、10年来使われてきたドネペジル(アリセプト[®])から考察します。本剤は、アセチルコリン分解酵素を阻害してアセチルコリン濃度を高め、記憶などの認知機能を高める薬剤です。家族や介護者が感じる手応えとしては、意欲向上や活動的になることです。私は「元気系薬剤」と分類しています。主な副作用は腹痛・下痢・食欲低下などの胃腸障害ですが、時に(一割程度)易怒性や暴力などが出現します。これらの副作用

は、減量や中止で消失します。アリセプト[®]の血中濃度半減期は約3日なので、1週間休薬すると、薬剤が血中から消え副作用かどうかがわかります。

高度のアルツハイマー型認知症には10mgが適応なので、寝たきりになっても投与されている例があります。しかし、10mgの有効性を示した臨床試験では、寝たきりの人は含んでいません。むしろ、アリセプト[®]はパーキンソン病症状を悪化させる薬剤なので、身体の動きや嚥下機能が悪化したら中止するのが無難です。終末期の嚥下障害にはパーキンソン病治療薬が有効なことを連載の第7回で触れました。マドパー[®]などのパーキンソン病治療薬は、サブスタンスPの濃度を高めて嚥下機能を向上させます。身体機能や嚥下機能が悪化したら、アリセプト[®]からパーキンソン病治療薬に変更することが終末期のコツです。アルツハイマー型認知症は死因にならないと考える方が多いですが、厳密に言うと、アルツハイマー型認知症により脳の働きが悪化して随意運動ができなくなり、嚥下が困難になって死に至るのです。

ガランタミン(レミニール[®])は 朝だけの服用も視野に

レミニール[®]は、アリセプト[®]と同様にアセチルコリンを増やす元気系薬剤です。副作用も同様ですが、胃腸障害、特に嘔吐が起りやすい傾向にあります。ドーパミンやセロトニンなどアセチルコリン以外の神経伝達物質も増やすので、アリセプト[®]が無効な例で有効なことがあります。

半減期が短いレミニール[®]は、朝夕1日2回内服することになっています。しかし、脳を目覚めさせる(覚醒作用)アセチルコリンの脳内濃度は、昼高く夜低いパターンを持っているので、朝の内服が有効です。夜間はアセチルコリン濃度が低いほうが熟眠できるので、夕方は内服しないという投与方法を私は時々用います。特に夜間頻尿や不眠がある場合には、朝だけの服用を試してみましょう。

やまぐち・はるやす ●群馬大学医学部卒業。同大学院で神経病理学を学ぶ。現在、群馬大学大学院保健学研究科リハビリテーション学講座教授。主な著書に『認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント～快一徹！脳活性化リハビリテーションで進行を防ごう』『認知症予防～読めば納得！脳を守るライフスタイルの秘訣』（ともに協同医書出版）。日本認知症学会副理事長。日本認知症ケア学会評議員、ぐんま認知症アカデミー代表幹事。



リバスチグミン貼付剤 発赤やかゆみなどに注意

上記2剤と同様にアセチルコリンを増やす元気系薬剤です。内服では胃腸障害が高頻度で、半減期が短く血中濃度も平坦ではないため、貼り薬で胃腸障害を減らし、しかも持続的に吸収されて血中濃度を平坦に維持できます(変動が少ない)。しかし、粘着剤による発赤やかゆみなどの皮膚症状が高頻度に出現します。貼る前から保湿剤を塗っておく、剥がした後をきれいに拭き取る、毎日違う場所に貼るなどの注意をすれば皮膚症状を減らせますが、それでもしばしば遭遇します。

印象としては、生活意欲を高める効果が他剤よりも強く、易怒性が他剤よりも出現しにくい傾向を感じています。投与開始量の4.5mgでも有効で、常用量の18mgまで増量する必要がないケースもあります。胃腸障害が出た場合は、9mgなど中間の用量で継続すれば副作用が消えます。

メマンチン(メマリー®) 興奮性のBPSDには抑肝散も有効

メマリー®は、上記3剤とは作用機序が全く異なります。興奮性のグルタミン酸受容体を部分的に阻害するので、筆者は「穏やか系薬剤」と分類しています。初期量5mg～中間量10mgで、妄想や易怒性などの興奮性BPSDに有効です。常用量20mgでは活動性が落ちて、「よく寝るようになった」と家族から言われることが多く、約半数では10mgを維持しています。

副作用は、浮動性めまいや高血圧症、胃腸障害などですが、めまいやふらつきは転倒事故の原因になるので注意が必要です。以前、メマリー®を投与した44例のデータをまとめましたが、そのうち9例が副作用で中止でした。介護者へのアンケートでは、「イライラ」「穏やかさ」で改善が多く示されました。本来は中等度以上のアルツハイマー型認

知症に使う薬剤ですが、初期でも「怒りっぽくて困っている」ケースには良く効きます。また、前頭側頭型認知症でも、少し穏やかになります。ただし、レビー小体型認知症では注意が必要です。5mgを1回投与で強い幻覚・興奮が出たケースがあります。その一方で、20mgで幻視がほぼ消失したケースもあります。慎重に様子を見ながら使うと、レビー小体型認知症にも有効です。

妄想や幻覚など興奮性のBPSDには、穏やか系の抑肝散を(1～)2包・(昼)夕に内服するのも有効です。レビー小体型認知症では午後から症状が悪化するケースが多いので、昼夕に処方することが多いです。また、夜間せん妄のケースでは、夕方1包の処方が有効です。抑肝散は1日3包が常用量ですが、低カリウム血症を引き起こしやすいので、なるべく少量のほうが安全です。特にカリウムを排出するタイプが多い利尿剤との併用は注意が必要です。カリウムを高める利尿剤(アルダクトンA®)に変更すれば安心です。また、タンドスピロン(セディール®)は、カリウムを下げずに抑肝散と同じくセロトニン系に効くので、抑肝散と同じような効果が期待できます。

☆

このほかにも筆者が多用する薬剤として、「昼夜逆転や夜間せん妄」では、①抗うつ剤であるトラゾドン(デジレル®・レスリン®)の少量投与(半錠の12.5mg)が有効(ただし昼まで眠気が残る傾向あり)、②睡眠物質のメラトニンと同様に働くラルメテオン(ロゼレム®)は効果が弱い副作用が少なく使いやすい、「食欲低下」では六君子湯2包(朝夕)が有効です。

薬剤は医師しか処方できませんが、処方には介護者からの情報を元に行われます。介護者に薬の知識があれば、「この人は元気すぎて困っているのに元気系の薬が出ている」ことに気づきます。多職種連携の時代、医師を「裸の王様」にしないよう情報を的確に伝えてください。