認知症ケアの新しい風 ●第10回

# 新しい認知症治療薬

山口晴保
群馬大学医学部保健学科

これまでアルツハイマー型認知症を適応とする薬剤はドネペジル(商品名アリセプト®)に限られていましたが、この春に2剤が、そして少し遅れて初夏に1剤が、発売となります。これら3剤のうちの2剤はドネペジルの仲間で、認知機能を高めるアセチルコリンを増やす薬剤です。ドネペジルとこれら3剤は根本的治療薬ではありませんが、進行を遅らせる作用があります。

## アセチルコリン受容体にも働くガランタミン

初期から中期のアルツハイマー型認知症に適応となったガランタミン(商品名レミニール®)は、元来、ヒガンバナ科の植物から抽出された成分ですが、薬剤は合成で作られます。

ガランタミンは、シナプスでアセチルコリンを分解する酵素を阻害してアセチルコリンを増やし、認知機能を高めます。この機序は、ドネペジルを取り上げた2010年7・8月号で詳しく解説しましたので、ご覧ください。

ガランタミンは、上記作用に加えて、アセチルコリンの受容体に直接働きかけて作用を増強するという、他剤にはない特徴を持っています。シナプス前終末(軸索終末)のアセチルコリン受容体にも直接作用して、アセチルコリンだけでなく、ドパミンやセロトニンなどの神経伝達物質の放出も増加させます。さらに、この作用により、脳の中のミクログリアという掃除担当細胞が活性化されて、アルツハイマー病の原因となるタンパクゴミの蓄積が取り除かれることが報告されていますので、この点でも進行を遅らせる効果が期待されます。

中枢神経系以外にも作用するので、副交感神経機能が高まり、胃液の分泌が増えて胃痛や食欲不振が起きる、消化管の動きが高まって下痢になる、脈が遅くなるなど、ドネペジル類似の副作用がみられることがあります。

ドネペジルは、時に易怒性が悪化して暴言や暴行に結びつくことがありますが、ガランタミンではそのようなことは少ないようです。

ガランタミンは、代謝されるスピードが比較的早く、半減期(薬の成分の血中濃度が半分になる時間)がドネペジルの70時間に対して9時間と短いので、1日2回、朝夕の内服が必要です。このため、独り暮らしの方だと、毎回きちんと服用することが難しくなるので、服薬カレンダーを使うなどの工夫が必要です。

ガランタミンの剤形には内服液もありますので、飲み物に混ぜて内服することも可能です。

## 他剤と併用できるメマンチン

メマンチン(商品名メマリー®)は、アミノ酸の一つであるグルタミン酸という興奮性の伝達物質の受容器に結合して、その働きを弱めます。つまり神経細胞の興奮を抑える方向に働くのです。記憶に関係する海馬の神経細胞は、興奮し続けることで記憶を保つメカニズムを持っていますが、このことが神経細胞死を生じやすくしています。実際、海馬の神経細胞は少しずつ死に、代わりの神経細胞が少しずつ生まれて入れ替わっています。

ちなみに、うま味調味料の主成分はグルタミン酸です。私が子どもの頃は、「味の素」®を摂ると神経細胞が興奮して頭がよくなるという風評があ

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、群馬大学医学部保健学科基礎理学療法学講座教授。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。

りました。その後1970年頃には、中華料理をたくさん食べると頭痛やしびれなどの症状が出現する「中華料理店症候群」が有名になりました。原因は、料理にグルタミン酸を多量に加えられたからだと疑われましたが、確証はありません。グルタミン酸は血液から脳に移行するので、摂り過ぎはよくないようです。

グルタミン酸は、記憶や学習に関係する大切な興奮性アミノ酸ですが、働き過ぎてもいけません。アルツハイマー病では海馬の神経細胞が減少していきます。すると残された神経細胞は負荷が増えてたくさん働かなければなりません。そこでメマンチンを投与することによって働き過ぎが抑えられ、神経細胞死が減ると推測されます。

メマンチンは抑制系の薬剤なのですが、認知機能を高めて進行を遅らせる効果が示されています。また、暴言・暴行や妄想などの行動・心理症状にも有効性が示されています。

メマンチンは、中等度から重度のアルツハイマー病に適応を持つ点でも他の薬と異なります。

また、作用機序が異なるので、ドネペジルやガランタミン、リバスチグミンとの併用が可能です。併用することによって認知機能の改善効果が増強され、行動・心理症状への効果も増強されることが臨床試験で示されています。

## 副作用が少ない貼り薬 リバスチグミン

先の2剤より遅れて初夏に発売となるリバスチグミン（商品名イクセロン®／リバスタッチ®）も、アセチルコリン分解酵素阻害薬です。

この薬剤の特徴は、貼り薬（パッチ）であることです。分子量が小さく皮膚から吸収されやすいので、このような投与法になりました。経口投与では、薬剤の血中濃度が一気に上がり、時間の経過とともに下がってしまいますが、経皮投与だと徐々に吸収されるので、血中濃度が穏やかに上がり維持されます。この薬剤は経口摂取では悪心などの胃腸系副作用が高頻度に出現するため、経皮投与することで薬剤が胃腸を通過せず、胃腸系の副作用が減るのです。

ところでこの薬、どこに貼るか悩みますよね？おでこに貼ったら、脳にしみこんでよく効くのでしょうか？　いいえ、頭蓋骨があるので、直接はしみこまないでしょう。皮膚が薄いところであれば、身体のどこに貼っても大丈夫ですが、海外では上腕・胸・背中などに貼って使われています。

脳の中のアセチルコリン分解酵素には、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の2種類があり、リバスチグミンはこの両方を阻害する点が他剤と異なる特徴です。アルツハイマー型認知症が進行すると、アセチルコリンエステラーゼが減って、ブチリルコリンエステラーゼが増加します。したがって、前者にしか作用しない他剤では進行とともに効果が落ちますが、リバスチグミンは両方の分解酵素に効くので、効果が続くことが期待されています。

◆

今回の新薬登場で、アセチルコリン増強効果を持つ薬は3剤となります。それぞれ異なった特徴があるので、一人ひとりに合った薬を選んで使います。メマンチンは、これら3剤と併用することが多くなるでしょう。

新薬は、発売後1年間は14日しか処方できませんので、これらの薬剤を使う場合は頻回の受診が必要になります。

認知症の人には朗報ですが、ドネペジルだけでも数千億円の医療費が発生しており、新薬の登場によって、これがどこまで増大するのか、という財政上の問題が出てきます。また、認知症の進行が遅くなって治療期間が長引くことで、医療費がますます増大することを考えると、膨大な財政赤字を抱える日本がどこまで耐えられるのか、新たな問題も派生してきます。