



編集元
Team CO-U-ME
毎月1日発行

こうめちゃんがお届けします。
—つなげる つながる 医療の輪!!—

薬剤部 DI ファーマ^{シー}紙 No. 120

第120号

R3年8月号



DI ファーマ紙 No.120

医薬品情報管理室では、副作用報告を積極的に行っていきたいと考えています。ご面倒でも、有害事象があった場合は病棟担当薬剤師にご一報いただきますよう何卒よろしくお願い致します。

TOPICS アルツハイマー型認知症とその治療薬について

【はじめに】

現存のアルツハイマー型認知症の治療薬は 4 種類あり、進行を遅らせるために使用されています。現在、アルツハイマー型認知症によって脳で増加するアミロイドβを除去し、認知機能の低下（悪化）を抑制できると期待される治療薬が開発されています。そこで今回は既存のアルツハイマー型認知症の治療薬と新薬についてご紹介します。

【認知症について】

○認知症の種類

認知症は、脳の病気や障害など様々な原因により、認知機能が低下し、日常生活全般に支障が出てくる状態を言います。認知症にはいくつか種類があり、日本の認知症の基礎疾患の割合は厚生労働省の「認知症の実態把握に向けた総合的研究（平成 21～平成 22 年調査）」によるとアルツハイマー型認知症が 66.2%、血管性認知症 19.6%、レビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病 6.2%、前頭側頭型認知症 1.1%と報告されています。アルツハイマー型認知症は認知症の中で最も多く、脳神経が死滅し、脳の一部が萎縮していくことで起きる認知症です。症状はもの忘れが多く、ゆっくりと進行します。

○原因

アルツハイマー型認知症を発症する原因は、アミロイドβやタウタンパクというタンパク質が、脳全体の神経細胞に蓄積することにより大脳皮質、海馬、前脳底部での神経細胞が死滅し減少することで発症すると言われています(図 1)。それに伴いアセチルコリンなどの神経伝達物質の低下が起こり、認知機能に障害が現れます。アミロイドβやタウタンパクの蓄積は症状が現れる約 20 年前から始まっていると言われています。

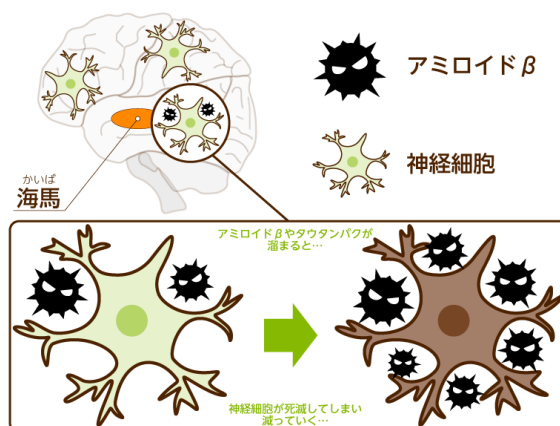


図 1.アルツハイマー型認知症の発症原因

(※【認知症で最も多い】アルツハイマー病とは？(発症のしくみ・症状・進行) みんなの介護より引用)

○症状

認知症の症状は大きく中核症状と BPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)の2つに分けられます。

<中核症状>

中核症状は脳の障害によって直接起こる症状で、認知症患者に必ずみられます。記憶障害や判断力の低下などがあります(図2)。

日常生活では約束を忘れる、財布や眼鏡などの身の回りの物の置き場所がわからなくなる、財布や眼鏡などの身の回りの物の置き場所がわからなくなる、同じ内容を繰り返し話すことが多くなります。

<BPSD>

BPSDは中核症状に付随して引き起こされる二次的な症状で、興奮、うつ状態、妄想などがあります(図2)。BPSDは中核症状に比べて個人差が大きく、環境にも影響されます。自発性や意欲の低下なども生じることがあります。中核症状より BPSDは患者や家族の悩みや負担の原因となる場合が多いです。





図2 認知症の中核症状とBPSD

(※みんなの介護 【図解】認知症の周辺症状(BPSD)とは?対応方法も解説より引用)

○経過

個人差はありますが65歳以上で発症しやすいと言われています。男女比はおよそ1:2です。進行は緩徐ですが、進行とともに認知機能が全般的に障害され、末期には高度の知能低下、身体機能低下に至ります。アルツハイマー型認知症の経過について表1にまとめました。

表 1.アルツハイマー型認知症の経過

		初期	中期	後期
症状	記憶障害	<ul style="list-style-type: none"> • 新しいことが覚えられない • 物の名前を思い出せない • 同じことを何度も聞く • 置き忘れ、しまい忘れがみられる 	<ul style="list-style-type: none"> • 新しいことだけでなく、古い記憶も障害される 	<ul style="list-style-type: none"> • 記憶はほとんど失う • 意思の疎通が困難になる • 自分の生年月日を忘れる
	記憶障害以外の認知機能障害	<ul style="list-style-type: none"> • 年月日の感覚が不確かになる • 文字がスラスラ読めない • 片付けができない 	<ul style="list-style-type: none"> • 自分の家を認識できなくなる • 攻撃、徘徊、興奮、奇声などがみられる • 道具の使用や着衣が困難になる 	<ul style="list-style-type: none"> • 肉親がだれかわからなくなる • 自発語も減少し、会話も理解できない • 意思疎通をはかることが困難になる
	生活上の障害・その他	<ul style="list-style-type: none"> • 物とられ妄想、被害妄想が出現する • 自発性の低下、だらしなくなる • 興味や関心の低下がみられる • 身の自立は可能である 	<ul style="list-style-type: none"> • 季節に合った服、釣り合いのとれた服が選べない • 深刻さは乏しく、しばしば多幸を呈する • 日常生活には介助が必要である 	<ul style="list-style-type: none"> • 尿便失禁がみられる • 筋固縮、歩行障害、神経症状がみられる • 嚥下障害が出現する • 最終的には無動・無言となり、寝たきりになる

(※病気がみえる vol.7 より改変)

【認知症の治療薬】

アルツハイマー型認知症に対しては、コリンエステラーゼ阻害薬（ChE）阻害薬であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの3剤とグルタミン酸（NMDA）受容体拮抗薬であるメマンチンが治療薬として承認されています。それぞれの薬の作用について①～④に、当院採用のアルツハイマー型認知症治療薬の特徴を表2にまとめました。

① コリンエステラーゼ（ChE）阻害作用

脳は神経伝達物質を介して記憶・学習を行っていますが、アルツハイマー型認知症では神経伝達物質の1つであるアセチルコリンが脳内において減少していることが知られています。神経伝達に参与するアセチルコリンですが、これを分解する酵素が存在し、この酵素をコリンエステラーゼ（ChE）といいます。この酵素を阻害すると、アセチルコリンが分解されずに済みます。ドネペジル、ガランタミン（レミニール[®]）、リバスチグミン（リバスタッチ[®]）はコリンエステラーゼの作用を阻害することで、シナプス間隙のアセチルコリンの濃度を高め神経伝達を助けます。（図3）それによって認知機能を改善します。

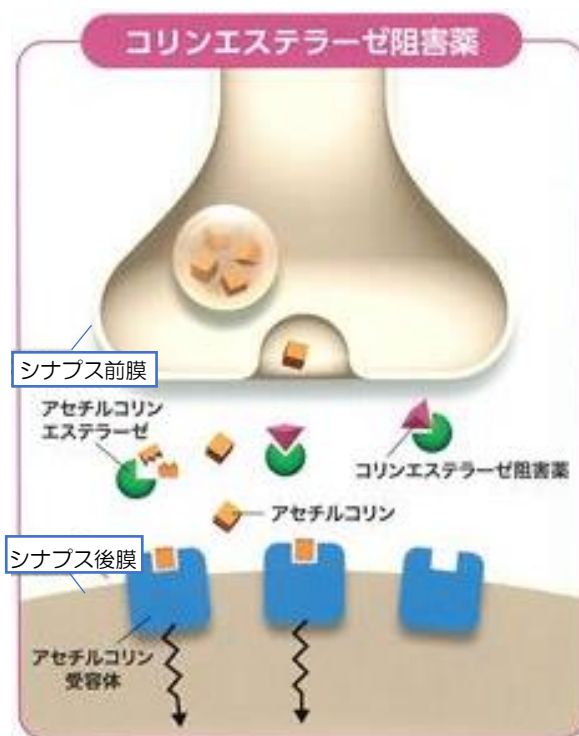


図3.コリンエステラーゼ阻害薬の作用機序
（※公益社団法人 認知症の人への服薬介助の工夫より引用）

② ニコチン性アセチルコリン受容体（nACh 受容体）へのアロステリック作用

脳内のシナプス前膜とシナプス後膜にはニコチン性アセチルコリン受容体（nACh 受容体）という受容体があります。ガランタミン（レミニール[®]）はnACh 受容体のアセチルコリン結合部位とは違う部位（アロステリック部位）に結合し、アセチルコリンによる情報伝達を補強します。情報伝達の補強によりシナプス前膜からのアセチルコリンの放出が促進されます。

③ ブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）阻害作用

アルツハイマー型認知症の進行に伴って ChE 活性は低下し、相対的にブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）活性が増加します。この BuChE も ChE のようにアセチルコリンを分解してしまいます。なので BuChE も阻害することで、アセチルコリンの量が増えて、アルツハイマー型認知症の症状を改善することができます。この BuChE 阻害作用を持つのがリバスチグミン（リバスタッチ[®]）です。

④ グルタミン酸(NMDA)受容体阻害薬

グルタミン酸は脳での記憶や学習に関わっています。アルツハイマー型認知症の患者さんはグルタミン酸が常に放出されている状態となっています。そのため、グルタミン酸（NMDA）受容体が必要以上に活性化され過剰なカルシウムの流入が起き、記憶・学習障害が起きてしまいます。メマンチン（メマリー®）はグルタミン酸（NMDA）受容体を阻害することで、カルシウムの流入を防ぎ、脳の異常な興奮を抑えます。（図4）

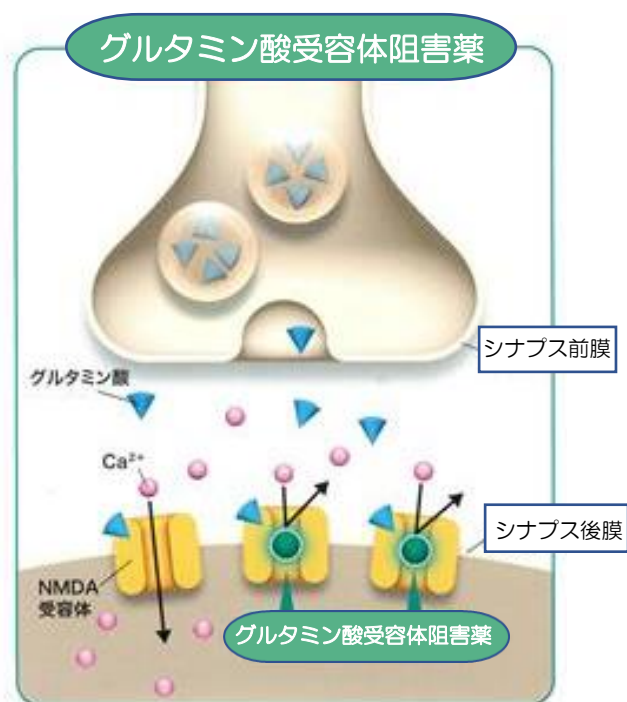


図4.メマンチン（メマリー®）の作用機序
（※公益社団法人 認知症の人への服薬介助の工夫より引用）

表2. アルツハイマー型認知症治療薬の特徴

商品名	作用機序	用法・用量	副作用
ドネパジル OD錠 5mg 	① コリンエステラーゼ阻害	1日1回3mgから開始し 1～2週間後に5mgに増量 高度の場合 5mgで4週間以上経過後、 10mgに増量	発疹、掻痒感、 食欲不振、嘔気、嘔吐 下痢、腹痛、便秘、流涎、 嚥下障害
レミニール®OD錠 4mg 	① コリンエステラーゼ阻害 ② nACh受容体アロステリック作用	1日2回1回4mgから開始し、 4週間後 1日2回1回8mgに増量 症状に応じ1日2回1回12mg まで増量可能（増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後 に増量する）	食欲不振、食欲減退 悪心・嘔吐、下痢
リバスタッチ®パッチ 4.5mg 	① コリンエステラーゼ阻害 ③ プチリルコリンエステラーゼ阻害	1日1回4.5mgから開始し、 4週毎に4.5mgずつ増量する 症状に応じて1日1回9mgを開始 用量とし、4週後に18mgに増 量することも可能 本剤は背部、上腕部、胸部のい ずれかに貼付し、24時間毎に貼 り替える	貼付剤による 紅斑、掻痒感、浮腫 接触性皮膚炎 食欲減退、悪心、嘔吐、 消化器症状は他の経口剤に 比べて発現頻度が低い
メマリー®OD5mg,20mg 	④ NMDA受容体阻害	1日1回5mgから開始し、 1週毎に維持量として 1日1回20mgを投与	めまい、頭痛、体重減少 肝機能異常 便秘、食欲不振 血圧上昇、血糖値上昇

※赤字は当院採用です

○症状に応じた薬剤の選択方法

アルツハイマー型認知症治療薬は、重症度によって異なりますがコリンエステラーゼ阻害薬と NMDA 受容体阻害薬の併用も可能となりました。アルツハイマー型認知症の重症度と薬剤の選択について表 3 にまとめました。

表 3. アルツハイマー型認知症の重症度と薬剤の選択について

軽度	中等度	重度
・コリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル、ガランタミン、 リバスチグミン) のいずれかを選択 して投与	コリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル、 ガランタミン、リバスチグミン) の 1 剤 か メマンチンを選択して投与	ドネペジル 5~10mg、あるいは、 メマンチン、両者の併用を考慮
効果がないか不十分、効果減弱、あ るいは、副作用で継続できなくな った場合には、他のコリンエステラー ゼ阻害薬への変更を考慮	効果がないか不十分、効果減弱、あるいは 副作用で継続できなくなった場合には、他 のコリンエステラーゼ阻害薬かメマンチン に変更あるいは、併用を考慮	副作用等で継続できなくなった場合には投与 中止も考慮するが薬剤の中断により認知機能 低下が急速に進行する例があり、投与中止の 判断は慎重に行う
ドネペジル		
ガランタミン・リバスチグミン		
メマンチン		

【新薬「ADUHELM™ (アデュカヌマブ)」について】

2021 年 6 月 8 日に ADUHELM™ (一般名：アデュカヌマブ) が脳内のアミロイドβを減少させることにより、アルツハイマー型認知症の病理に作用する初めて且つ唯一のアルツハイマー型認知症治療薬として、米国食品医薬品局 (FDA) により迅速承認されました。

アデュカヌマブはアミロイドβを標的とするモノクローナル抗体*です。臨床試験において、脳内のアミロイドβを減少させ、アルツハイマー型認知症の疾患の原因となる病態生理に作用し、認知機能の低下 (悪化) を抑制し、金銭管理、家事 (掃除、買い物、洗濯など) や単独での外出などの日常生活動作の悪化抑制が期待されます。



図5.アデュカヌマブ

(※時事通信ニュースから引用)

アデュカヌマブは日本では現在未承認のため、今後も情報収集が必要です。

※モノクローナル抗体…1 種類の B 細胞から作られた抗体で特定の細胞だけを攻撃するもの

【おわりに】

今回はアルツハイマー型認知症治療薬についてご紹介しました。薬品ごとに作用の仕方や用法に違いがあるため、その違いについて知って頂けたらと思います。また、新薬アデュカヌマブはアルツハイマー型認知症の認知機能低下を抑制することができる可能性があり、日本での承認が期待されています。アデュカヌマブについて今後も情報収集に努めていきたいです

＜文責 薬剤部＞

参考文献

- 1) 認知症診療ガイドライン 2017
https://neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo_2017.html/ /2021/6/8
- 2) エーザイ株式会社
<https://www.eisai.co.jp/news/2021/news202142.html> /2021/6/8
<https://www.eisai.co.jp/news/2021/news202141.html> /2021/6/8
<https://www.eisai.co.jp/news/2020/news202083.html> /2021/6/8
- 3) 公益社団法人 認知症の人と家族の会
https://www.alzheimer.or.jp/?page_id=6388 /2021/6/24
- 4) 病気がみえる vol.7 メディックメディア P344～P345
- 5) 月刊薬事 9月臨時増刊号 認知症の治療・ケアガイド P96～103
- 6) アルツハイマー病の疫学と診断の現状と課題
https://www.jstage.jst.go.jp/article/faruawpsi/55/9/55_833/_article/_char/ja /2021/7/2
- 7) アルツハイマー病治療戦略の新展開-多様な治療選択肢をどのように使い分けるか P6～7 ページ
- 8) 薬がみえる vol.1 メディックメディア p178～183
- 9) バイオジェン アデュカヌマブ、アルツハイマー病治療薬として米国 FDA へ生物製剤ライセンス申請完了
https://www.biogen.co.jp/ja_JP/news-insights/japanaffiliatenews/2020-07-08-news2.html /2021/6/17
- 10) 認知症で最も多い】アルツハイマー病とは？（発症のしくみ・症状・進行）
<https://www.minnanokaigo.com/guide/dementia/type/alzheimer/2021/6/8>
- 11) みんなの介護 【図解】認知症の周辺症状（BPSD）とは？対応方法も解説
<https://www.minnanokaigo.com/guide/dementia/symptom/support/2021/7/19>
- 12) 公益社団法人 認知症の人への服薬介助の工夫
https://www.alzheimer.or.jp/?page_id=6388 /2021/6/24
- 13) 医薬品の写真は各社ホームページより引用 /2021/7/19
<https://sp.m.jiji.com/article/show/2595412>
<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/product.php?id=0000000000000000000373>
https://www.takedamed.com/medicine/detail/?medicine_id=148
<https://www.ononavi1717.jp/area/dementia/rivastach/drug-info>
https://www.medicallibrary-dsc.info/di/memary/?product=memary_tablets_20mg

【副作用報告件数】 7月 0件

【輸血副作用報告件数】5月 0件、6月 0件、7月 0件