

アルツハイマー型認知症の治療について — 薬物療法 —

医療法人 康成会
植村病院 植村 健



平成24年9月6日、13日 鹿児島市西部保険センターにて

アルツハイマー型認知症の治療

薬物療法

・コリンエステラーゼ阻害薬

アリセプト

レミニール

リバスタッチ、イクセロン

・NMDA受容体拮抗薬

メモリー

非薬物療法

・ Person-centered care

・ 音楽療法

・ 運動療法

・ 回想療法

・ 現実見当識訓練

・ アロマ療法

・ バリデーション療法

2011年、アリセプトに続き新たな治療薬が承認された

アルツハイマー型認知症治療薬 効能・効果、用法・用量一覧

コリンエステラーゼ阻害剤

受容体拮抗薬

NMDA



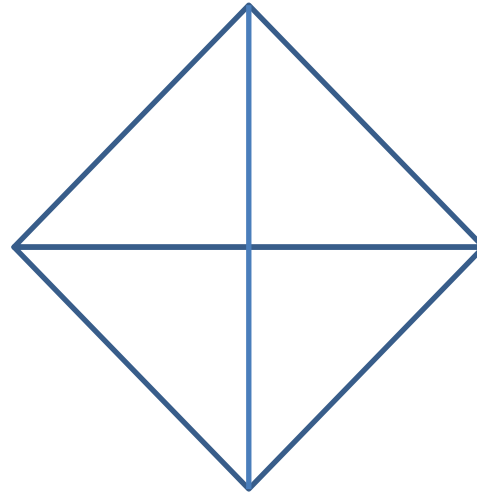
薬物療法を行う意義： 4つの柱

薬物療法の原則

- ・ 長期的に利点があること
- ・ 安全であること

認知機能低下
の遅延

行動、心理症状
の改善



日常生活動作能力
の維持

介護に要する
時間の短縮

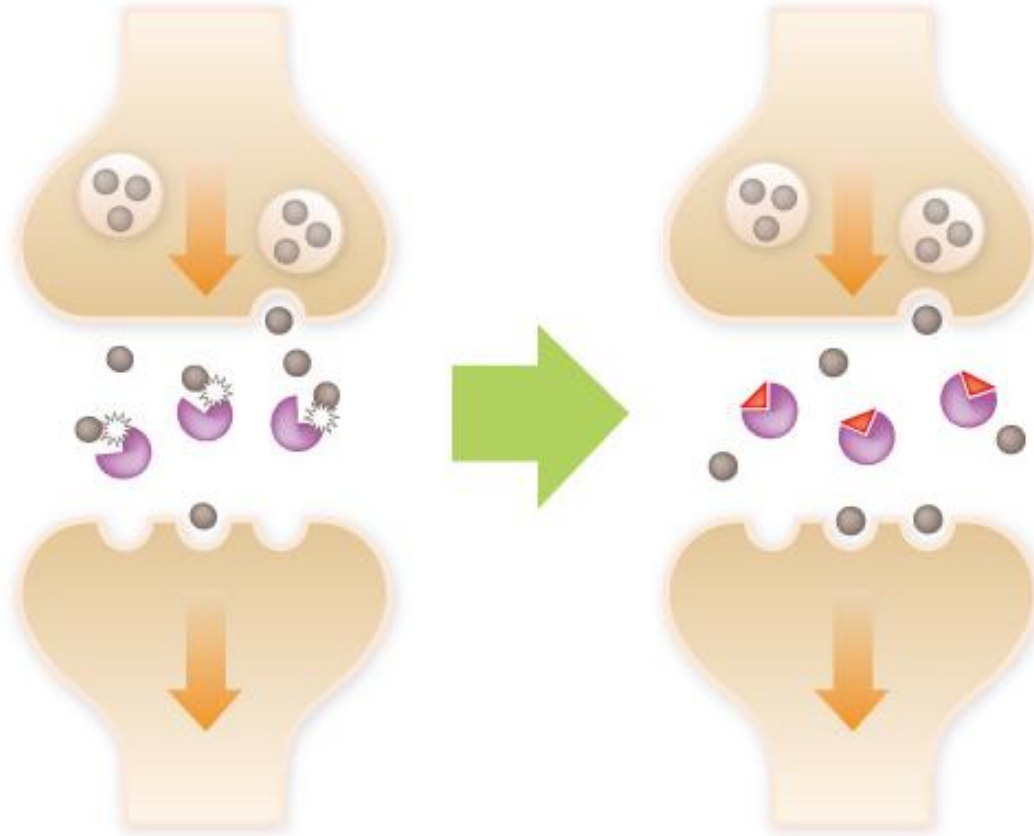
薬物療法の種類 1. -コリンエステラーゼ阻害薬-

アルツハイマー型認知症

コリンエステラーゼ阻害薬の働き

薬物療法

- ・コリンエステラーゼ阻害薬
- ・NMDA受容体拮抗薬



情報を伝達する物質 (アセチルコリン) が分解されてしまう

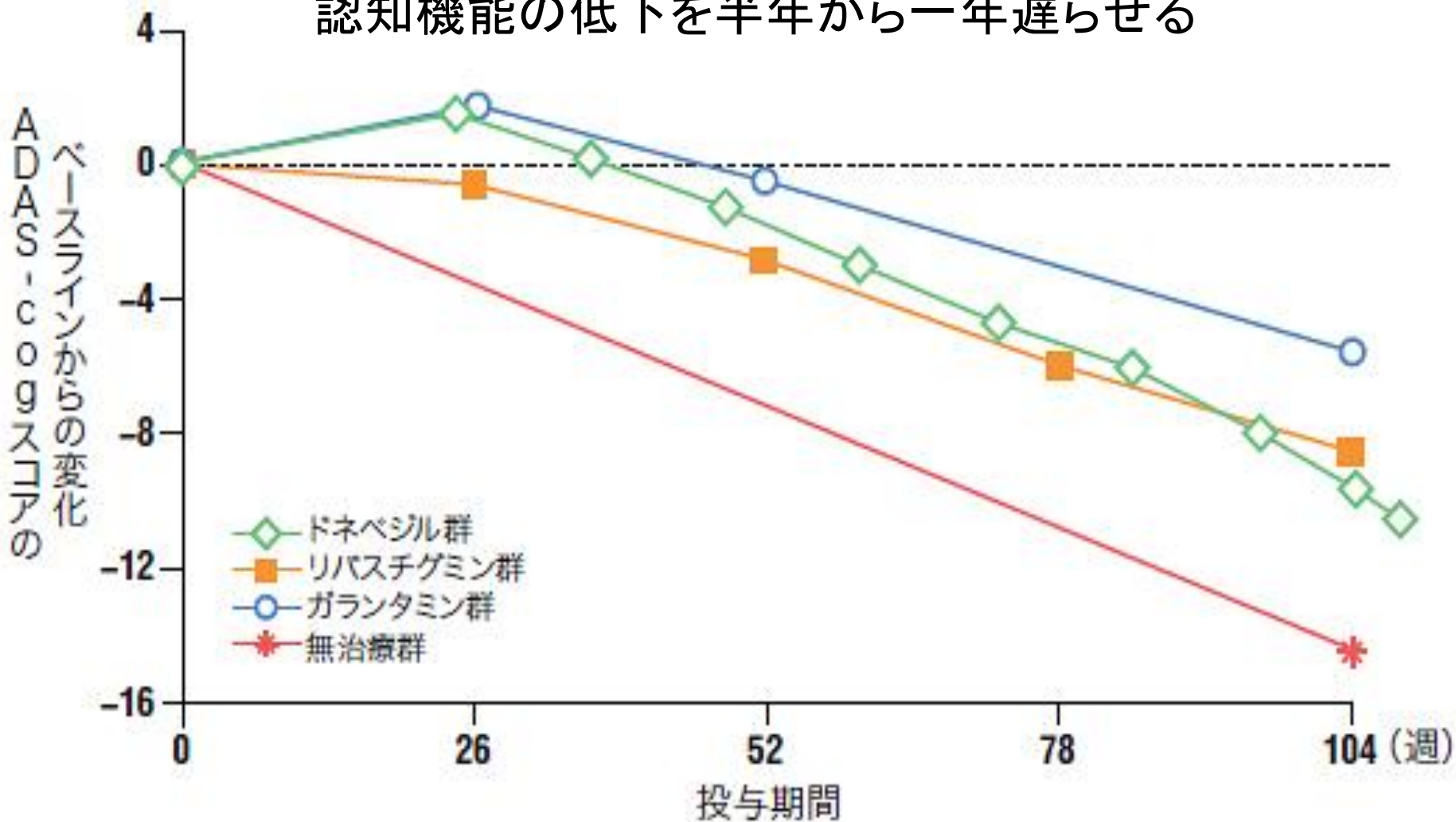
伝達の邪魔をする分解酵素 (アセチルコリンエステラーゼ) が働かないようにする

- 分解酵素(アセチルコリンエステラーゼ)
- 神経伝達物質(アセチルコリン)

▲ コリンエステラーゼ阻害薬

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の効果

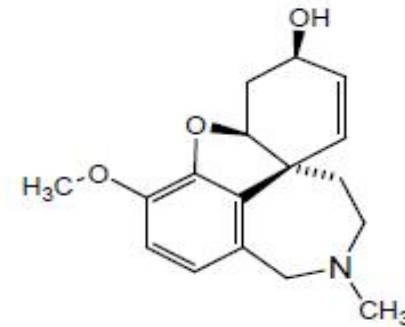
認知機能の低下を半年から一年遅らせる



ガランタミン レミニール® の特徴



第3級アルカロイド



ガランタミン
(商品名 レミニール)
ヤンセン社

Caucasian snowdrop

Galanthus woronowii

Amaryllidaceae family

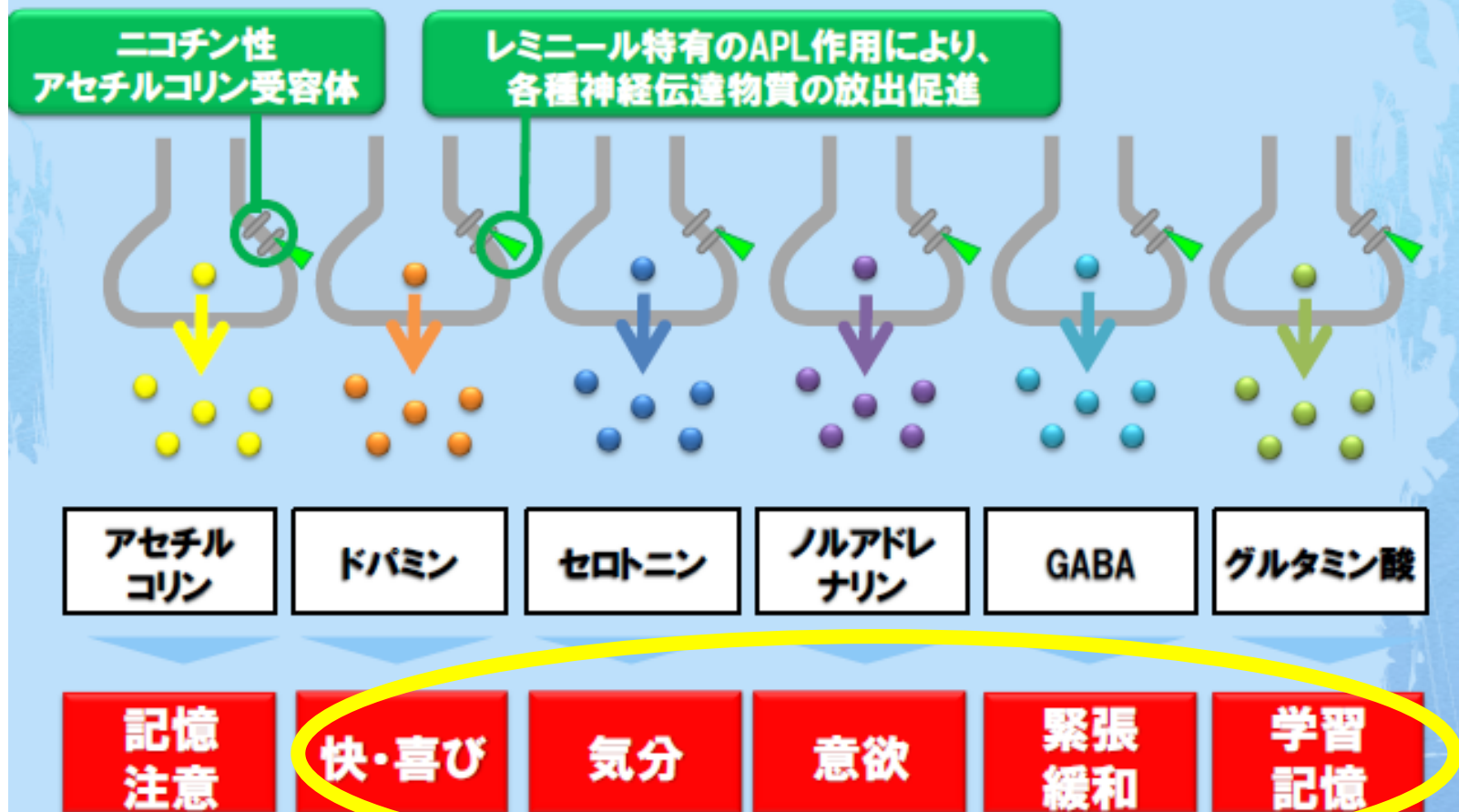
日本ではヒガンバナ、キツネノカミソリ、ナツズイセンに含まれる

ガランタミンというラッパズイセン、ヒガンバナから抽出して採れる物質が記憶によいということでギリシャ時代からメディカルハーブとして使われていた。

3200年前のギリシャの英雄、オディセイが記憶を競うクイズでチャンピオンになったときに、ガランタミンを摂っていたという逸話がある。

レミニールに期待されるアリセプトにない効果

レミニールは、プレシナプスのnAChRへのAPL作用により、各種神経伝達物質の放出促進する

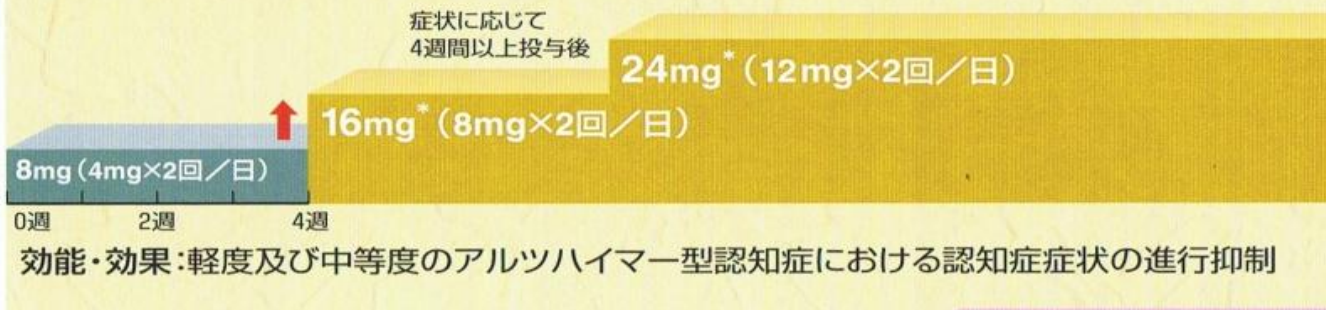


従来の作用 + APL作用(黄色)

ガランタミン レミニール® には様々な剤形がある

ガランタミン²⁾ (軽度～中等度)

投与回数:1日2回



レミニール®は、錠剤、OD錠（口腔内崩壊錠）、
内用液の3種類から飲みやすい剤形を選ぶことができます。

それぞれの剤形の特徴

錠剤

水又はぬるま湯と一緒に服用します。



口腔内崩壊錠 (OD錠)

口の中で溶けるため、水なしで服用できます。*



内用液

固形物を飲み込みにくい方、固形のお薬を好まない方に適しています。



飲みやすい剤形を選ぶことで、患者さんがお薬の
服用を続けやすくなるのが期待できます。



*ただし、薬水または粉剤で服用する場合は、水又はぬるま湯と一緒に服用してください。

リバステグミン リバスタッチ®、イクセロン® の特徴

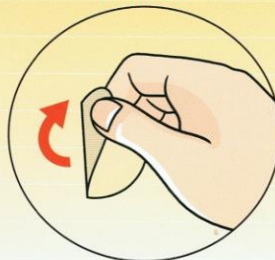
貼付剤

ゆっくり吸収されるために
吐気、食欲低下など副作用が少ない

一日一回、御家族で管理ができる

リバスタッチ®パッチの使用にあたって 皮膚症状を予防するための大切なポイント

やさしくゆっくり
はがす



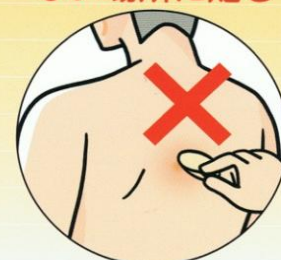
パッチをはがすときは、
やさしくゆっくりとはがし、
一気にはがさなように
します。

同じ場所に
続けて貼らない



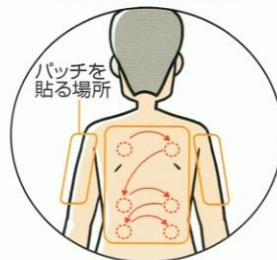
古いパッチをはがし、毎日
新しいパッチに取りかえるとき、
同じ場所に続けて貼らないように
します。

皮膚のトラブルが
ない場所に貼る



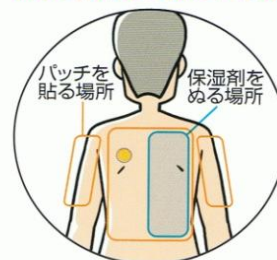
傷口や湿疹のあるところ
には貼らないように
します。

左右
交互に貼る



パッチを貼る場所は、毎日
左右を交互にすること
をおすすめします。

貼った側と左右反対
側に保湿剤をぬる



パッチを貼っていない側
に保湿剤をぬって、翌日
の貼付にそなえます。

お風呂上がりに
保湿剤をぬる



お風呂を出た直後で、
皮膚が湿っているときに
保湿剤をぬると効果的
です*。



薬物療法の種類 2. -NMDA 受容体拮抗薬 -

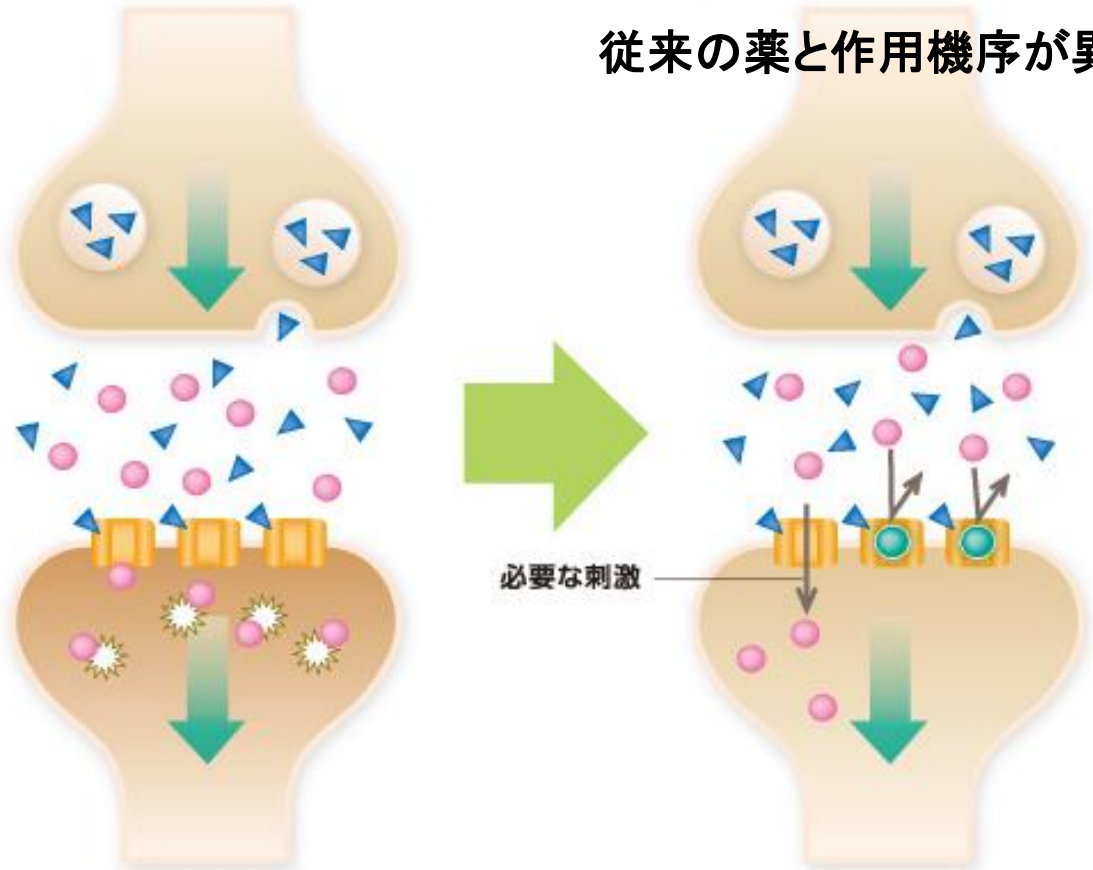
アルツハイマー型認知症

NMDA受容体拮抗薬の働き

従来の薬と作用機序が異なる

薬物療法

- ・コリンエステラーゼ阻害薬
- ・NMDA受容体拮抗薬



NMDA受容体の過度な活性化によって、過剰な刺激が起こり、神経細胞が傷害される

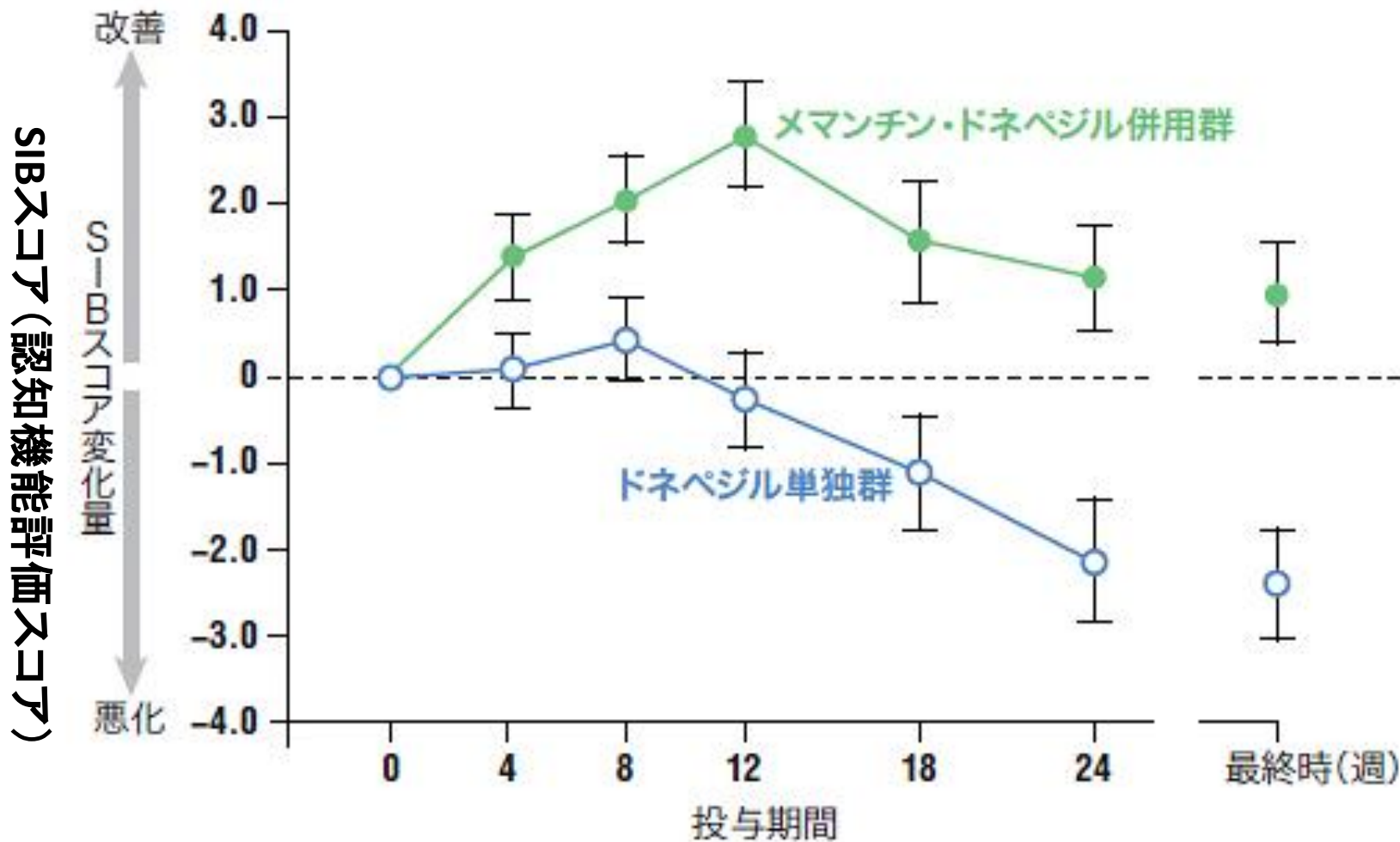
過剰な刺激を抑えて神経細胞を保護する

- ▲ 神経伝達物質 (グルタミン酸)
- カルシウムイオン
- NMDA受容体

● NMDA受容体拮抗薬

NMDA:
N-メチル-D-アスパラギン酸

メマンチンは高度アルツハイマー型認知症に対して アリセプトと併用できる

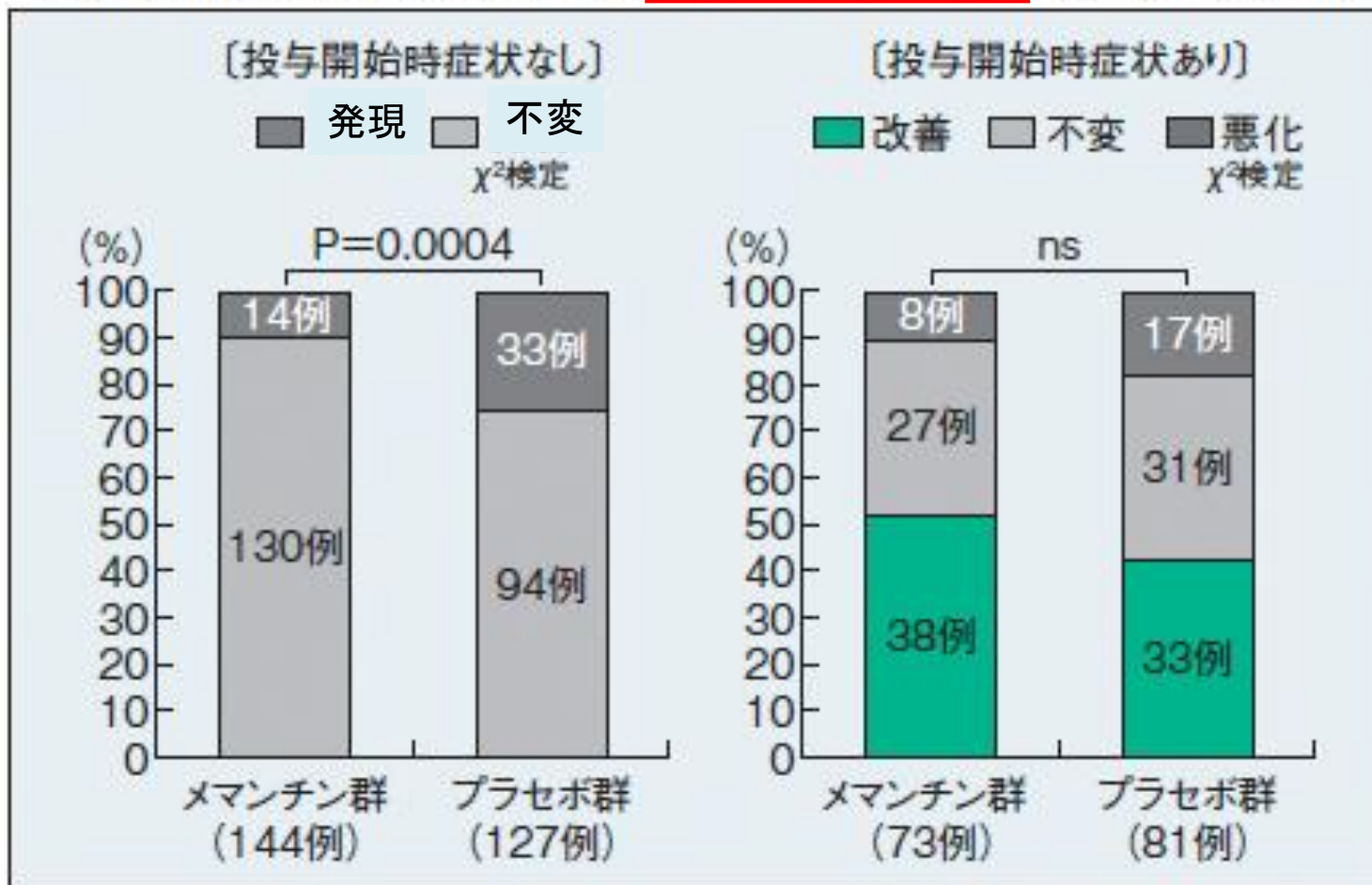


メマンチン併用群 (n)	198	197	190	185	181	171	198
ドネペジル単独群 (n)	197	194	180	169	164	153	196

メマンチンのドネペジルへの追加投与の効果 (出典: Tariot PN, et al. JAMA 2004; 291: 317-24.)

メモリーは中等度から高度アルツハイマー型認知症でしばしば問題となる BPSD に対して有効な治療薬としても期待されている

〈図〉開始前症状の有無による攻撃性の発現抑制効果(層別解析)

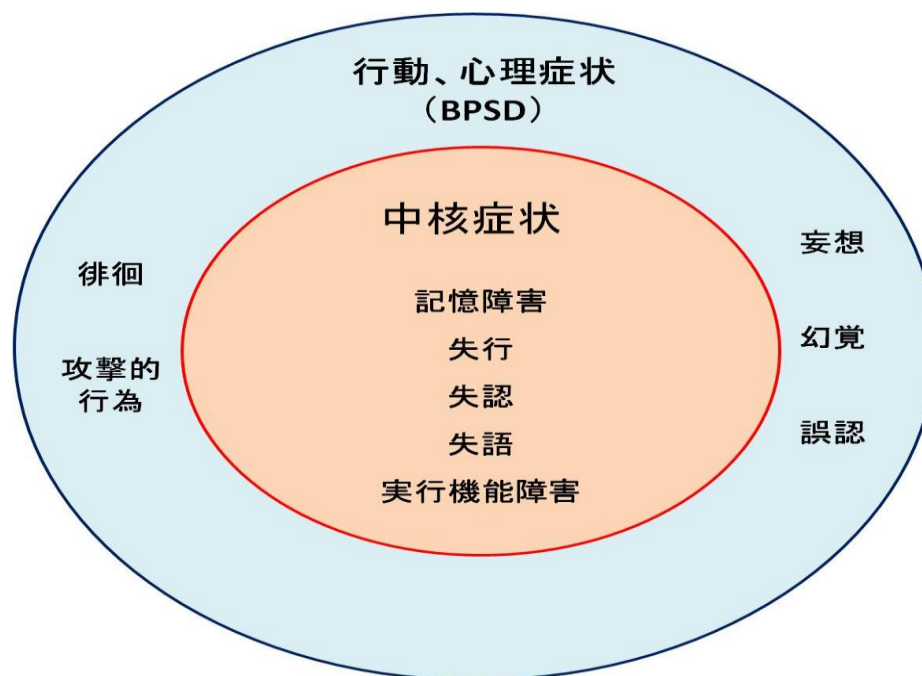
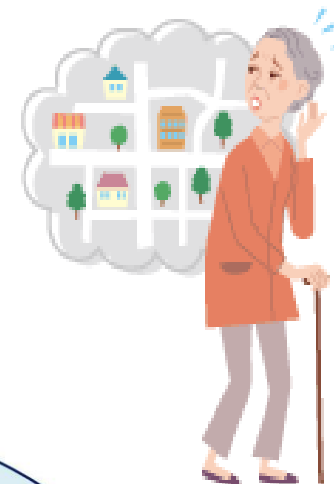


(承認時評価資料)

補足資料： BPSD の復習

行動・心理症状 (BPSD)

- イライラする場面が多くなる
- 些細なことで腹を立てることが多くなる
- 今までの日課をしなくなる
- 誰もいないのに、誰かいると主張する(幻覚)
- 自分のものを誰かに盗まれたと主張する(もの盗られ妄想)
- 無目的に屋外に出て歩き回る(徘徊)



BPSD に対する薬物療法にあたっての注意点

2005年にアメリカ食品医薬品局 (FDA) より「非定型抗精神病薬を高年齢者認知症患者のBPSD治療に用いるとプラセボに比べて死亡率が有意に上昇する(1.6倍～1.7倍)」という勧告が出されている。

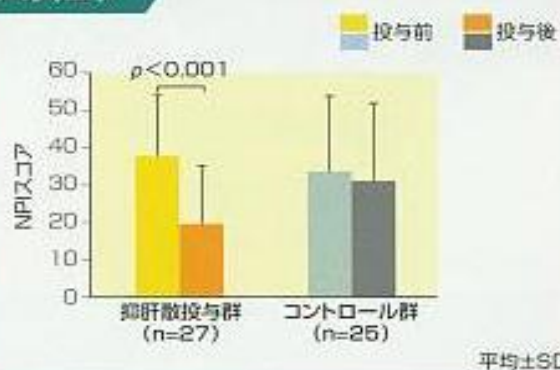
これを受けて議論を重ねた結果 2011年9月28日付 厚生労働省通達にて器質的疾患に伴うせん妄、精神運動興奮状態、易怒性 に対してクエチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン、リスペリドンの使用に言及した(セロクエル®、セレネース®、ルーラン®、リスパダール®)

高齢者では副作用が出現しやすいため、少量から慎重に用いる必要がある。

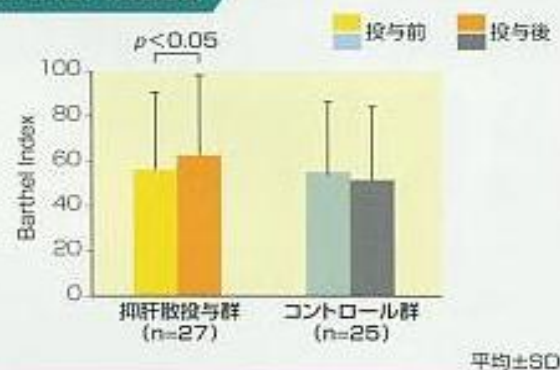
錐体外路症状の改善を目的とした抗コリン薬は認知機能の悪化を来たすことがあり、注意を要する。

抑肝散は認知症患者の
日常生活動作 (ADL) を低下させることなく、
周辺症状 (BPSD) ※を改善します。

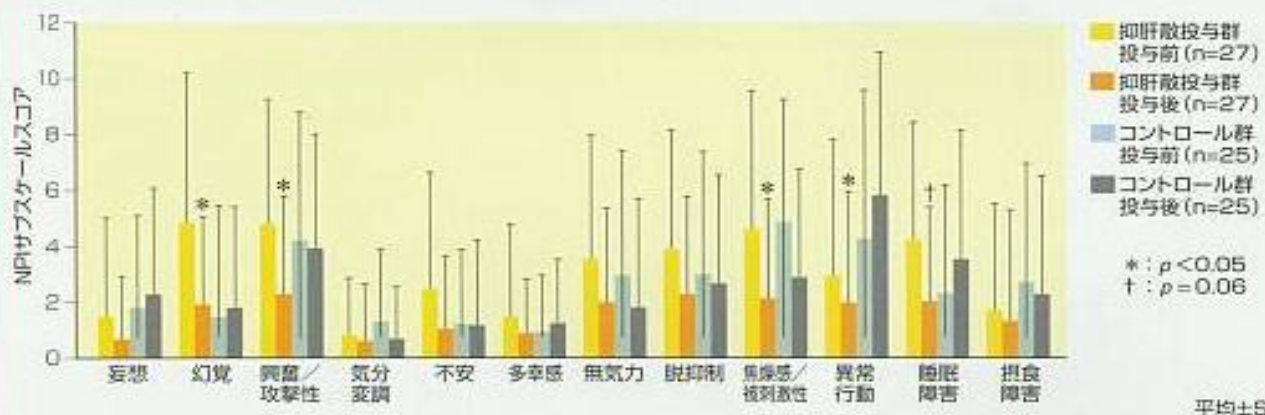
NPIスコア



Barthel Index



NPIサブスケールスコア



	抑肝散	釣藤散	黄連解毒湯
対象疾患	アルツハイマー病 レビー小体型認知症 脳血管性認知症、FTD	脳血管性認知症	脳血管性認知症
証	中間から虚症 (虚証では 抑肝散加陳皮半夏)	虚証	実証
対象症状	易怒性、興奮、うつ 不安、幻覚・妄想、	睡眠障害、せん妄、 多動、幻覚・妄想	易怒性、不機嫌 うつ、不安
認知機能への 影響	なし	改善の報告あり	改善の報告あり
ADLへの影響	改善の報告あり	改善の報告あり	改善の報告あり
時に見られる 副作用	消化器症状 低K血症	消化器症状	消化器症状 肝障害

図3 BPSD に用いられる代表的な漢方薬

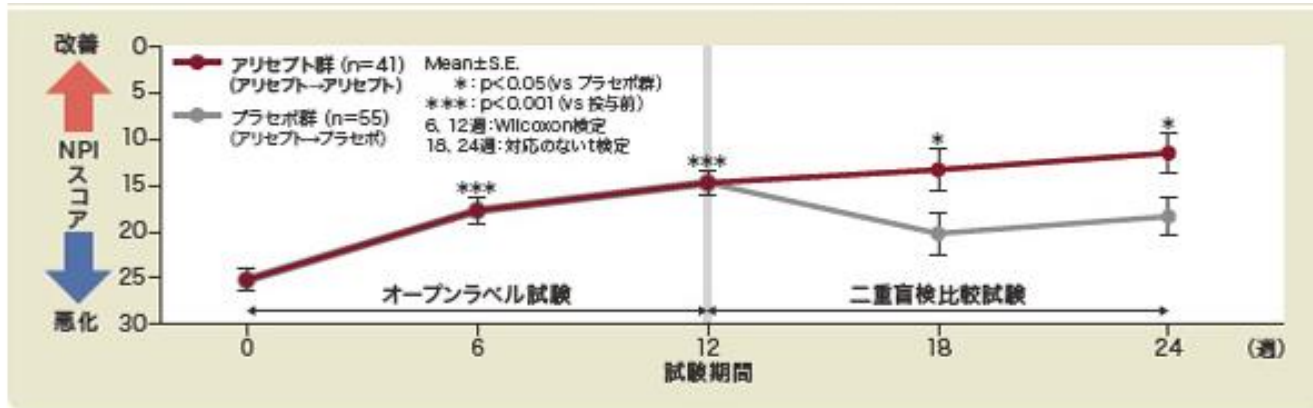
BPSDの治療

Pharmacotherapy for BPSD

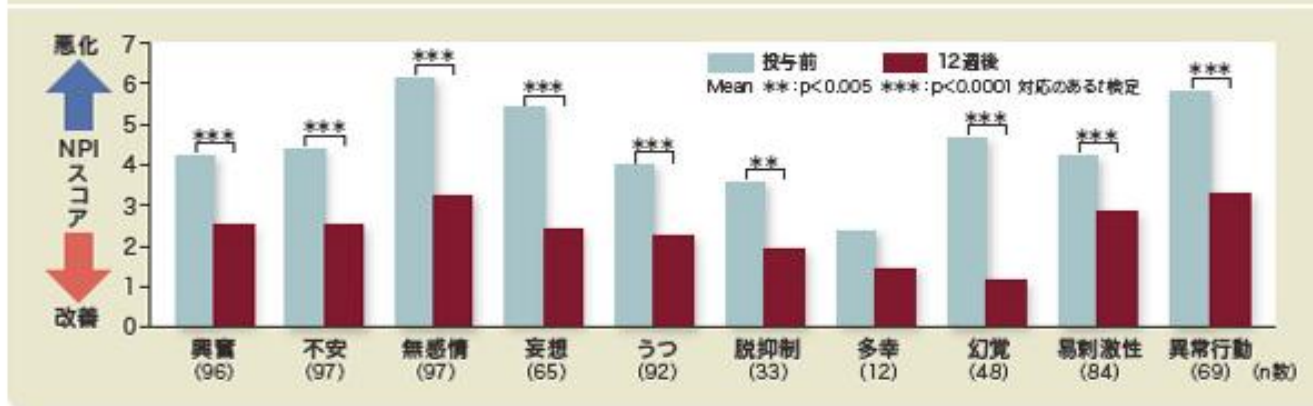
筑波大学大学院人間総合科学研究科精神病学分野/准教授

水上勝義*

アリセプトの投与による BPSD 改善の報告



オープンラベル試験における項目別NPIスコアの変化(海外データ)¹⁾



【試験概要】

Trinh, N.H. et al.: JAMA, 289, 210-6 (2003)

対象: 著しい神経精神症状が認められた軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者 134例

方法:

オープンラベル試験 (12週)

アリセプト5mg/日を6週間、
その後10mg/日を6週間投与 (n=134)

二重盲検比較試験 (12週)

アリセプト10mg/日投与 (n=41)

プラセボ投与 (n=55)

ドネペジルとメマンチンのBPSDに対する効果の比較試験 (Systematic Review)



Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2011;1:212-227
 DOI: 10.1159/000330012
 © 2011 S. Karger AG, Basel
 Published online: July 20, 2011
 www.karger.com/idea

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 License (www.karger.com/OA-license), applicable to the online version of the article only. Distribution for non-commercial purposes only.

Original Research Article

The Efficacy of Licensed-Indication Use of Donepezil and Memantine Monotherapies for Treating Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Patients with Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis

I.A. Lockhart^a M.E. Orme^b S.A. Mitchell^c

^aPfizer Ltd., Tadworth, ^bICERA Consulting Ltd., Swindon, and ^cAbacus International, Bicester, UK

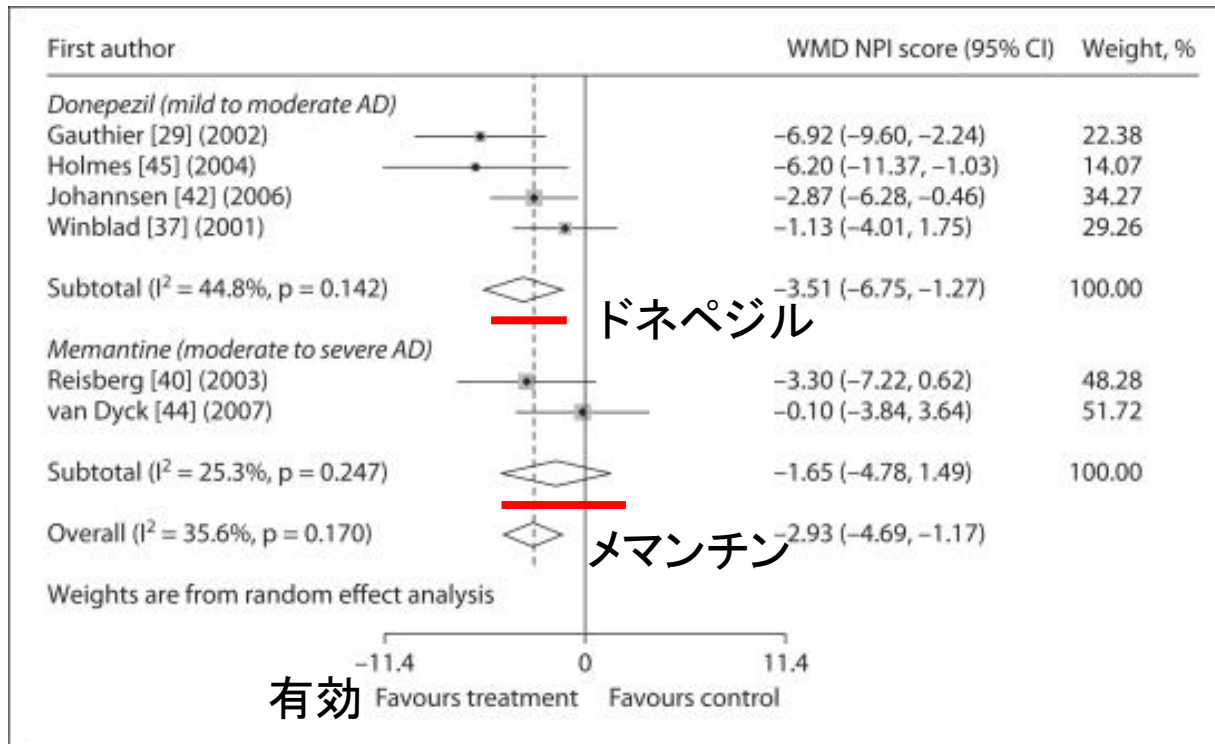
Key Words

Alzheimer disease · Behavioural/psychiatric symptoms of dementia · Behavioural medicine · Community Mental Health Services · Geriatric psychiatry · Home nursing · Meta-analysis · Preventive psychiatry · Systematic reviews

Abstract

Background/Aims: Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Alzheimer's disease (AD) greatly increase caregiver burden. The abilities of donepezil and memantine to manage BPSD within their licensed indications in AD were compared. **Methods:** A systematic review, random effects meta-analysis and Bucher indirect comparison were conducted. **Results:** Six randomised controlled studies (4 donepezil and 2 memantine) reported use within the licensed indication and had Neuropsychiatric Inventory (NPI) data suitable for meta-analysis. BPSD showed significant improvement with donepezil compared with placebo [weighted mean difference (WMD) in NPI -3.51, 95% confidence interval (CI) -5.75, -1.27], whereas this was not the case for memantine (WMD -1.65, 95% CI -4.78, 1.49). WMD in NPI for donepezil versus memantine favoured donepezil but was not statistically significant (-1.86, 95% CI -5.71, 1.99; p = 0.34). **Conclusion:** Within its licensed indication, donepezil is efficacious for the management of BPSD in AD compared with placebo.

Copyright © 2011 S. Karger AG, Basel



BPSDに対してドネペジル(アリセプト)の方がやや有効であるが、統計的に有意差は得られていない

BPSD showed significant improvement with donepezil compared with placebo, whereas this was not the case for memantine.

WMD in NPI for donepezil versus memantine favoured donepezil but was not statistically significant.

Donepezil Combined with Natural Hirudin Improves the Clinical Symptoms of Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A 20-Week Open-Label Pilot Study

De-qiang Li, Yu-ping Zhou, Han Yang[✉]

Department of Integrated Internal Medicine, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, P.R. China.

✉ Corresponding author: Tel: +86-(0)571-87236809; Email: lucyok@emsip.edu.cn.

© Ivyspring International Publisher. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>). Reproduction is permitted for personal, non-commercial use, provided that the article in its whole, unmodified, and properly cited.

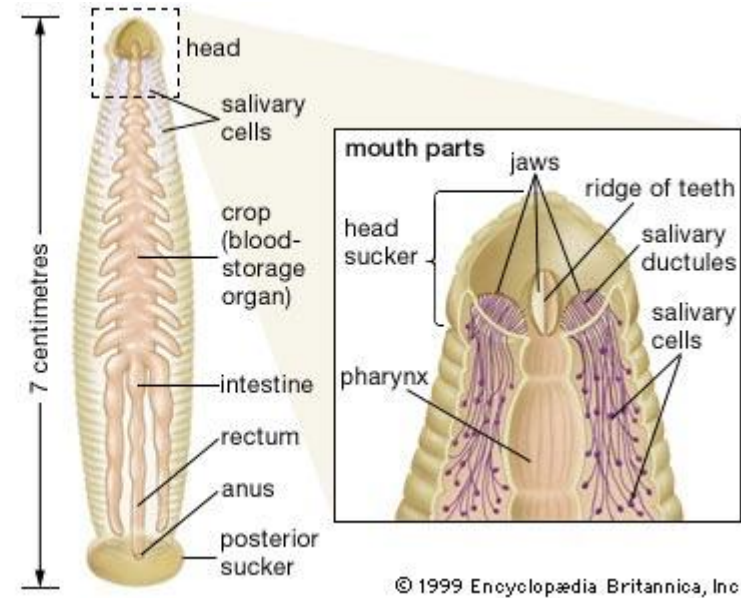
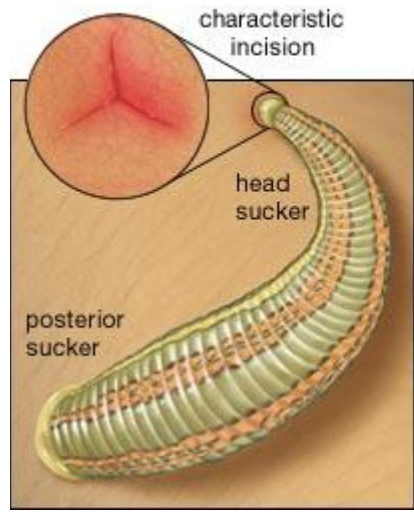
Received: 2012.03.13; Accepted: 2012.05.01; Published: 2012.05.07

Abstract

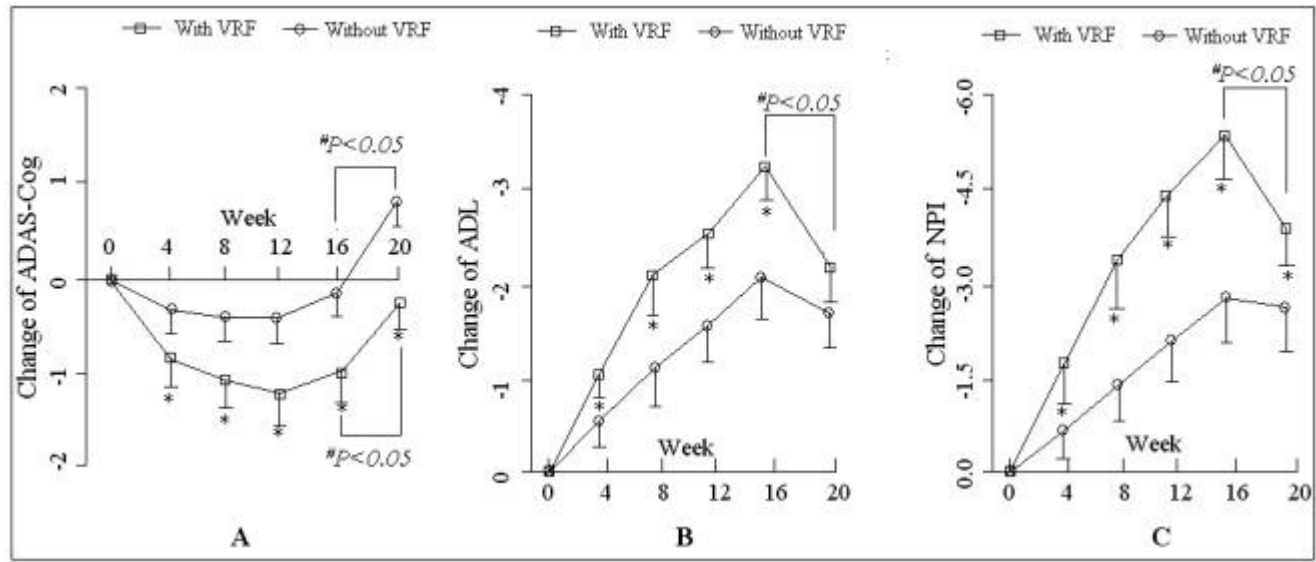
Aim: To evaluate the efficacy and safety of donepezil plus natural hirudin in patients with mild-to-moderate Alzheimer's Disease. **Methods:** In the 20-week, randomized, open-label and controlled study, 84 patients received either donepezil (5 mg/day for the first 4 weeks and 10 mg/day thereafter) or donepezil plus natural hirudin (3 g/day) treatment. Efficacy was reflected by the change of the total scores of Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-Cog), Activities of Daily Life (ADL) and Neuropsychiatric Inventory (NPI). **Results:** The patients with the donepezil plus natural hirudin treatment showed more significant improvement in the daily activities and the decline of the cognition than those with donepezil treatment. Significant difference was present in the groups since the 8th week. No group difference was found in the NPI change. However, within the hirudin treatment group, more powerful efficacy including NPI assessment was found in the patients with vascular risk factors (VRF) as compared to with those without VRF. The combination of donepezil and natural hirudin was well tolerated. The dropout rate was greater in the donepezil and natural hirudin (50%) treatment group than in the donepezil (39%) treatment group. Similar result was found in the incidence of adverse events (23.8% vs 19.0%), but there was no statistical difference between the two groups. Adverse events were the most common reason for the dropout. Although hemorrhage and hypersensitivity were more common in donepezil plus Mabsuekang treatment (11.9% and 7.1%) group than in donepezil treatment (2.4% and 2.4%) group, no significant difference was present between the two groups. Economic problem was another important reason for the patients' withdrawal. **Conclusions:** Compared with the donepezil treatment in the patients with mild-to-moderate AD, our results suggest that donepezil combined with natural hirudin may improve the treatment effects in the ADL, BPSD and cognition of the patients. Furthermore, this joint treatment is safe.

ドネペジルとヒルジンを組み合わせたBPSD に対する治療 — 中国からの新たな取り組み —

European medicinal leech (*Hirudo medicinalis*)



© 1999 Encyclopædia Britannica, Inc.



Hirudin とは
ヒルの唾液腺(だえきせん)から分泌され、血液の凝固を阻止する働きをもつポリペプチド。

アルツハイマー型認知症治療のまとめ

治療は薬物療法と非薬物療法に分けられる。

現在治す薬はないが、進行を半年から1年遅らせることができる。

2011年からそれぞれの状態に合った薬を選択できるようになった。

BPSD に対する薬物治療は時に悪化を招くことがあり慎重を要する。