

話 題

アルツハイマー型痴呆と治療薬

日本医科大学内科学第2教室 坂本 静樹, 片山 泰朗

1. アルツハイマー型痴呆

最近のわが国の痴呆をきたす疾患の疫学調査によると, 以前はアルツハイマー型痴呆/脳血管性痴呆の有病数比は1.0以下であったが, 現在では1.0ないし1.0以上になっていて, アルツハイマー型痴呆の有病者は高齢者の増加に伴い, その絶対数も増加している. アルツハイマー型痴呆の病因は, 詳細は未だ不明であるが, いくつかの仮説に基づいた理論から薬剤が考案され, 平成11年にはdonepezilがわが国ではじめて保険適応となった. 開発中の薬剤も含め治療薬の見聞について述べる.

2. コリン系に作用する薬剤

現在ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬がアルツハイマー型痴呆の治療の中核をなす. これは1980年前後に検討されたコリン仮説によって, 患者脳でみられるアセチルコリン減少に対し, その分解酵素の働きを止めて相対的に増加をはかるものである. tacrineとdonepezilが米国で臨床に使用されている.

tacrineは患者の30%で知的機能改善をしめすということで世界最初の抗アルツハイマー型痴呆薬として1993年米国で認可された. しかし, 悪心・嘔吐, 下痢などの末梢性コリン系副作用と40%で肝機能障害を認めることで, 次に述べるdonepezilが使用可能になった後は米国での使用量は激減した.

donepezilはわが国で開発されたが, すでに日本より早く欧米を中心として世界中で広く使用されている. コリン系に共通する悪心・嘔吐などの副作用は少ない. 米国および日本でそれぞれ二重盲検法による治験結果が報告されている. Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-cog)による知的機能評価で, 使用24週後で5 mg/day, 10 mg/day投与でそれぞれ2.49点, 2.88点の改善を認め, placeboと有意差を認めた. ウォッシュアウトにより効果は6週後には消失した. donepezilは患者の40~50%で知的機能改善を認めるが, すべての患者に効果が得られるのではなく, 効果がある場合は投薬開始の数週間以内にその兆しが現れるので, 数週間投与して効果のない患者に漫然と投与すべきでない. 本薬はアルツハイマー型痴呆の早期に使用することによって, 認知機能のレベルアップは期待できるが, 病態そのものの進行を抑制する薬ではないことに留意する必要がある. 使用にあたって, 1)ピペリジン系薬物に過敏症の場合は禁忌で, 2)洞不全症候群, 心房ないし房室接合部伝導障害のある場合, 3)消化性潰瘍の既往, 非ステロイド系消炎鎮痛薬の使用例, 4)気管支喘息ないし閉塞性肺疾患の既往のある症例には慎重に使用す

ることが必要である. また, コリン系に作用する薬剤との併用により作用の減弱, 増強が起こる. 本薬の代謝にはチトクロームP450が関連しているため, これを阻害するquinidine sulfate, erythromycinなどは本薬の作用を増強し, これを誘導するcarbamazepine, phenytoin, phenobarbitalなどの抗痙攣薬, dexamethasone, rifampicinなどは本薬の作用を減弱させる. 副作用は10%程度の例にみられ, 主にコリン系刺激による悪心・嘔吐, 腹痛などであるが, その程度は一般的には軽度であり, 最初3 mg/dayで開始し, 1~2週してから5 mg/dayに増量することによって副作用の頻度を減らすことができる. なお, 有効症例において服薬中止によって急速な悪化(リバウンド)がみられやすい点に注意が必要である.

rivastigmineは1998年5月, EC諸国で軽度から中等度のアルツハイマー型痴呆に対して承認された. 2,000人以上を対象として治験が行われ, 4 mg/dayでは無効だが, 6~12 mg/day(1日2回)だとdonepezilと同等の有効性があるという. 副作用は食欲不振, 悪心・嘔吐, めまい, 体重減少で, 程度と頻度は比較的軽度である. donepezilとは異なり, 気管支喘息が禁忌でないという利点がある. 一方, 介護者にとってはdonepezilは1日1回の服用であるが, rivastigmineは1日2回服用させなければならないという負担がある. 英国での薬価は1カ月あたりdonepezil, rivastigmineとも約60ポンドである.

metrifonateは有機リン化合物で殺虫剤や住血吸虫の治療薬として使用されてきた. 血漿中の半減期は2時間と短い, 非可逆性のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するため, 脳で長時間作用するという特徴がある. 米国での治験結果によれば40~80 mg/dayの投与で認知機能の悪化を遅らせることができる. 一方, metrifonateは他の薬剤と異なり, いわゆる問題行動や精神症状に対して有効であったとの報告がある.

以上述べた薬剤の他にもコリン再取り込み促進薬(MKC 231), ムスカリン作動薬(AB 202026), NMDAオープンチャンネル阻害薬(memantine)などのコリン系に作用する薬剤が治験中である.

3. その他の薬剤

selegilineはmonoamine oxidase B(MAO-B)を阻害して中枢のモノアミン系を増強させ, 代謝産物が気分や覚醒に影響し, そして神経保護作用を持つことから理論的にアルツハイマー型痴呆への効果が期待される. 脂溶性のビタミンEは細胞膜と相互に作用してフリーラジカルを抑制し, 細胞傷害の連鎖反応を阻止する. 米国でselegilineとビタミンEを用いた治験が行われて, selegiline単独, ビタミンE単独, 両者の併用いずれも中等度のアルツハイマー型痴呆の進行を遅らせたと報告されている.

従来から用いられている脳循環代謝改善薬のpropentophyllineおよびidebenoneの容量を増やすことによってアルツハイマー型痴呆に対する効果が現在検討されている.

(受付: 2000年6月23日)

(受理: 2000年7月3日)