

今年も残すところあと2ヶ月になりました。2011年は、今まで日本では使用できなかったアルツハイマー病（AD）の治療薬が3つも新登場しました。今月はこれらの新たなAD治療薬についてご説明します。

ADは認知症の約6割を占める代表的な認知症の原因疾患です。脳の変性により、記憶障害、見当識障害、判断力低下、実行機能障害などの症状が出現

し、徐々に進行します。

「記憶障害」はいわば物

忘れ、「見当識」は今が何年の何月何日で自分が今どこにいるのかの認識のことです。「判断力」は例えば、隣の家の火事を目撃したらどうするべきかを判断する能力、「実行機能」は夕飯の献立を考えて、買い物をして料理をする等、計画を立てて実行する能力のことです。どれも日常生活を送る上では不可欠な能力です（詳しくはみどり9号をご参照ください）。

残念なことに、ADを完治させる薬はまだありません。症状の進行を遅らせる飲み薬ドネペジルが1999年から日本で使用されていますが、これまで治療薬として日本で使用することができたのはドネペジルのみで、内服薬のみでした。今年12年ぶりに新しいAD治療薬が日本で発売され、中にはドネペジルと作用機序が異なる

薬もあります。薬を飲むことが難しい方にも使用できる、貼り薬も登場しました。

## 0. ドネペジルの作用点

ADの認知機能低下は、脳内の神経伝物質であるアセチルコリン（ACh）合成酵素の活性低下が原因の一つと考えられています。AChは神経細胞の末端で合成され、他の神経細胞に情報を伝達します。今までは、ドネペジルの作用で

ACh系の神経伝導路を活性化し、神

## アルツハイマー病の新しい治療薬

池田祥恵

経伝達機能を効率よくすることでADの治療を行ってきました。ドネペジルは、AChを分解してしまうアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を阻害して、AChが分解されて減少することを防ぐAChE阻害薬です。1日1回内服します。錠剤、口腔内崩壊錠、細粒、内服ゼリー剤の4種類の剤型があります。

## 1. ガラントアミン

ガラントアミンは1日2回服用する飲み薬で、2011年3月下旬に日本でも販売されるようになりました。ガラントアミンはヒガンバナ科植物のアルカロイド（塩基性の植物成分）です。ガラントアミンの特徴は、AChE阻害によって脳内のACh濃度を上昇させるだけでなく、ニコチン性アセチルコリン受容体に対する増強効果を併せもっていることです。

軽度から中等度の AD 進行抑制に効果的とされ、錠剤、口腔内で溶ける OD 錠、内服液の 3 つの剤型があります。

頻度の高い副作用としては、吐き気や食欲低下、軟便、下痢、めまいや頭痛があげられます。これらは服用で ACh 濃度が上昇することによるものです。頻度は少ない副作用ですが、徐脈や不整脈、それに伴う失神もあり、心臓に持病がある方は特に注意が必要です。

## 2. リバスチグミン

2011 年 7 月から使用できるようになりました。AChE 阻害薬であることはドネペジルやガランタミンと同様ですが、国内で市販されたリバスチグミンは貼り薬であることが大きな特徴です。1 日 1 枚、皮膚（背部か上腕、胸部にいずれか）に貼って使用します。

軽度から中等度の AD の進行抑制に使用されます。ドネペジルの服用で効果が見られなかった患者さんでも、リバスチグミンは効果的であったとする報告もあります。

ガランタミンでも見られた副作用の他に皮膚炎や痒みなどの副作用はありますが、下記のメリットがあります。

- ① 薬剤を皮膚に貼ってゆっくりと吸収させることで、血中濃度の急激な上昇や低下も防ぐことができ、悪心や下痢などの副作用の軽減につながる。
- ② 使いやすい。誰がみてもその日薬を使用しているかどうかが目瞭然。治療の継続につながる。

他にも、リバスチグミンを代謝する酵素の特性から、他の薬との相互作用が比較的少ないことも特徴です。

## 3. メマンチン

AChE 阻害薬とは異なり、NMDA 受容体阻害作用により効果を発揮する AD 治療薬です。

2011 年 6 月から使用できるようになりました。

AD では ACh の活性低下の他にも、やはり神経伝達物質であるグルタミン酸の異常（活性低下や活性の病的亢進）も指摘されています。

記憶や学習で使用する脳の中の海馬はグルタミン酸で活性化されますが、AD の患者さんの脳は、グルタミン酸の活性低下やグルタミン酸受容体の仲間である NMDA 受容体 N-methyl-D-aspartic acid 受容体) の減少も認めます。しかし一方で、過剰なグルタミン酸は神経細胞を傷害することも知られています。AD の患者さんの脳の生化学的分析の結果では、グルタミン酸トランスポーター（グルタミン酸の濃度調節役）の活性低下も認めており、グルタミン酸神経系の過活動が神経細胞死を助長していると考えられています。NMDA 受容体阻害薬は、NMDA 受容体阻害によりその機能異常を調整します。

1 日 1 回内服する錠剤で、中等度から高度の AD に対して有効です。作用機序が異なるため、ドネペジルやガランタミン、リバスチグミンと併用することも可能です。副作用に、頭痛やめまい、便秘などがあげられます。

### 終わりに

AD の新しい治療薬について解説していただきました。いまだに根本的治療という高い山の頂上は見えてきません。しかし、有意義な生活を送れる日が少しでも延びて、介護負担の軽減も期待できるという点では、ここで紹介された 4 種類の薬の意義は大きいと思います。これらの抗 AD 薬の使用経験を蓄積して、早急に患者さんに還元していきたいと思えます (M.T)。