

アルツハイマー型認知症治療薬の意義をどう考えればよいか

1. 今、なぜ考える必要があるのか（問題意識）

4種類の認知症治療薬が臨床に用いられるようになり、少しでも効果があればという期待の下、積極的に処方されている。しかし臨床試験の結果をみると効果がそれほど大きいとは言えず、薬価も高い。このような状況の中、薬剤を用いるかどうかは、医師以外の方の判断も入れながら社会全体で検討していく必要があると考える。

2. アルツハイマー型認知症治療薬臨床試験結果のおさらい

分類	薬剤	対象	デザイン	観察期間	PE/SE
ChE阻害薬	ドネペジル	軽～中等度	RCT	24w	+/+
		高度	RCT	24w	+/+
	ガランタミン	軽～中等度	RCT	24w	+/-
	リバスチグミン	軽～中等度	RCT	24w	+/-
NMDA受容体拮抗薬	メマンチン	中等度～高度	RCT	24w	+/-

PE：Primary Endpoint（認知機能）、SE：Secondary Endpoint（全般臨床症状）

3. 海外の報告

- *Ritchie, et.al, Am J Geriatr Psychiatry, (2004)*

1992年から2002年までに報告された2,285の報告から121の原著論文あるいは抄録及び、34の総説をもとに、ADに対するドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの用量別の効果、治験の完遂率について有効性に関するメタ解析を実施。

3つのChE阻害薬とも、プラセボよりも実薬が認知機能検査結果では優れている。ドネペジルはBuChE阻害作用に比べて、AChE阻害作用が強く、ガランタミンはニコチン性受容体の増強作用が強い、リバスチグミンはAChE、BuChE両方を阻害するという作用機序の違いがあるが、効能効果に実質的な有用性の差はない。

4. 24週の観察期間とADAS-cogという評価尺度

- *Carina, et.al, Gerontologist (2011)*

880名のAD患者を対象に3年間観察し、認知機能、ADL、サービスの利用状況、ChE阻害薬服用と施設入所の関連を検討している。認知機能の低下が最も強く相関し、ChE阻害薬に関しては平均投与量が少ないことが施設入所に相関していた。

- *Wallin, et.al, Dement Geriatr Cogn Disord (2007)*

認知症治療薬の評価は臨床試験では短期間であるという問題から、長期間の評価を実施。観察期間は3年。対象は435名の患者。評価項目はMMSE、ADAS-cog、CIBIC、IADLを使用。非服用者に比べていずれの項目も有効であるという結果。

- *Kaduszkiewicz, et.al, BMJ (2005)*

3種類のChE阻害薬を対象に、1989年から2004年の間に実施された22のRCTを対象に、ChE阻害薬間の臨床的な有効性の特徴を検討することではなく、主に治験デザインからみてChE阻害薬全体の有効性を検討している。臨床試験で使用されている評価尺度で測定された有効性は軽微で、試験自体に方法論的な欠点が多いと指摘している。

表3 最終評価時のADAS-J cog

投与群	例数	ベースライン 最終評価時 mean ± SD	変化量 mean ± SD	プラセボ群との比較		p 値*
				LSM の差 (95%CI)		
プラセボ群	191	26.46 ± 7.10				
	191	27.36 ± 10.12	0.90 ± 5.89			
GAL 16 mg/日群	191	26.55 ± 7.16	-0.58 ± 5.87	-1.49 (-2.64 ~ -0.34)	← favors placebo	p = 0.0113
GAL 24 mg/日群	192	27.29 ± 8.31	-1.66 ± 5.37	-2.59 (-3.74 ~ -1.44)	← favors placebo	p < 0.0001
	192	25.63 ± 9.62			→ favors GAL	

* ベースライン得点を共変量とした共分散分析, SD: 標準偏差, LSM: 最小二乗平均値, CI: 信頼区間

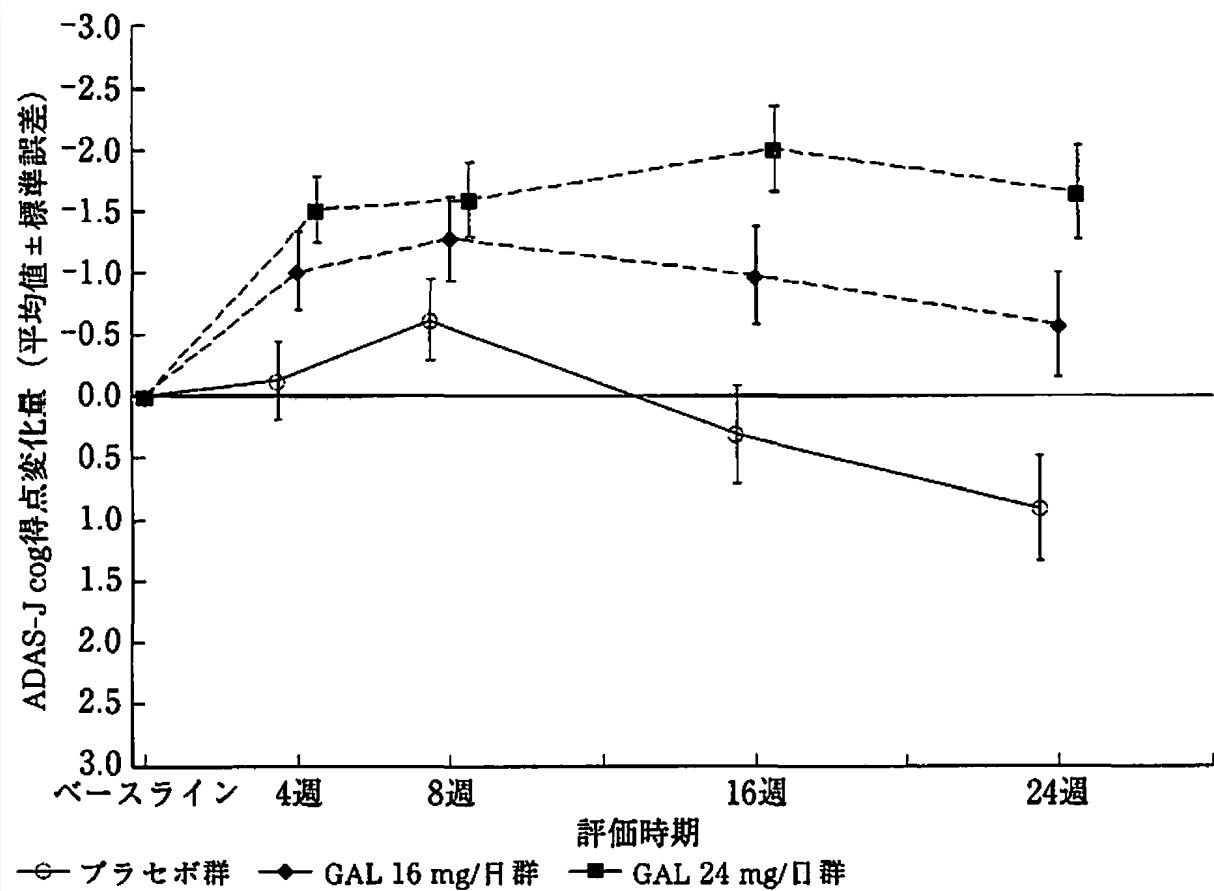


図4 ADAS-J cog の経時推移

本間昭, 中村祐, 斉藤隆行, 難波幸治, 石田亮: ガランタミン臭化水素酸塩のアルツハイマー型認知症に対するプラセボ対照二重盲検比較試験, 老年精神医学雑誌 22: 333-345, 2011

● ADAS-J cog. 採点表

被検者 No: _____ 被検者名: _____
 施設名: _____ 被検者区分: 患者・健常人 評価時期 _____
 評価者: _____ 評価日: 19__年__月__日 所要時間: _____分
 教育年数: _____

項目	評価基準	得点
1. 単語再生	正解数〔①____ ②____ ③____ 平均____〕 10- (平均正解数) →	
2. 口頭言語能力	0: 支障なし 1: ごく軽度 2: 軽度 3: 中等度 4: やや高度 5: 高度	
3. 言語の聴覚的理解	0: 支障なし 1: ごく軽度 2: 軽度 3: 中等度 4: やや高度 5: 高度	
4. 自発話における喚語困難	0: 支障なし 1: ごく軽度 2: 軽度 3: 中等度 4: やや高度 5: 高度	
5. 口頭命令に従う	従えた命令の数〔 _____ 〕 5- (従えた命令の数) →	
6. 手指および物品呼称 (不正解の数)	0: 0~2 1: 3~5 2: 6~8 3: 9~11 4: 12~14 5: 15~17	
7. 構成行為 (描画) (不正解な図形の数)	図形の正確性: <input type="checkbox"/> 円 <input type="checkbox"/> 2つの長方形 <input type="checkbox"/> ひし形 <input type="checkbox"/> 立方体 なぞり書き: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	
	0: 0 (すべて正確) 1: 1 図形のみ 2: 2 図形 3: 3 図形 4: なぞり書き, 囲い込み 5: 書かれていない	
8. 観念運動	各段階の正確性: <input type="checkbox"/> 1段階 <input type="checkbox"/> 2段階 <input type="checkbox"/> 3段階 <input type="checkbox"/> 4段階 <input type="checkbox"/> 5段階 各段階ごとの教示: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (1 2 3 4 5)	
	できた動作の数〔 _____ 〕 5- (できた動作の数) →	
9. 見当識	正解数〔 _____ 〕 8- (正解数) →	
10. 単語再認	〔①____ ②____ ③____ 平均____〕 10- (平均正解数) →	
11. テスト教示の再生能力	0: 支障なし 1: ごく軽度 2: 軽度 3: 中等度 4: やや高度 5: 高度	
合計得点	(得点範囲: 0-70)	

本間昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎, 長谷川和夫, Mohs RC: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成, 老年精神医学雑誌 3: 647-655, 1992

5. 考察

現在のAD治療薬は、観察期間、評価尺度が果たして妥当なのかという、根本的な課題を抱えたまま使用されている。さらに、その効能効果は判断しにくく、有害事象がなければ、漫然と継続処方されやすい。

作用機序の違いから特定の薬剤の有効性を強調する根拠、併用を推奨する根拠はみあたらない。今回は取り上げていないが、特定の薬剤に有害事象の出現頻度がより少ないことをことさら強調する根拠も無い。

抗精神病薬のExpert Consensus GuidelineのようにAD治療薬も最近では精神症状から特定の薬剤を推奨するかのような意見もきかれることがあるが、特定のBPSDに特定の薬剤が有効とする根拠もしめされていない。

もたらされるメリットをことさら強調して説明するようなことはせず、起こりうるデメリットも十分に説明し、あえて服用しないという選択肢も肯定する姿勢があっても良いはずである。治療開始時のみならず、開始後も、こうした点を患者、家族に十分に説明する姿勢が求められる。認知症ケアは薬物療法で解決できるものではない。薬物療法が果たせる役割はわずかである。

発売された新規薬剤にばかり注目が集まりがちだが、求められるのは、医療と介護のシームレスな連携と、ケアスキルの質向上・標準化である。高齢者人口はさらに増加する。認知症患者数もおそらく増加するだろう。根本治療薬開発以上に認知症ケアのために必要な地域ケア体制の構築、人材育成が急務である。