

---

# 認知症治療薬の 切り替え療法の臨床効果

## Therapeutic effects of drug switching in patients with dementia

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経病態内科学

太田康之\* (講師) 阿部康二\*\* (教授)

---

### 諸言

認知症は日本を含め世界的に患者数が増加傾向であり社会的問題になっているが、認知症の原因疾患で最も頻度が多いのはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) である。現在、日本で使用できる認知症の治療薬には、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (acetylcholinesterase inhibitor; ChEI) である、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンに、NMDA 受容体阻害薬であるメマンチンがあるが、4 剤とも主にアルツハイマー病の治療薬として使用され、日本人 AD に対する認知機能悪化抑制効果は証明されている。薬の使用法は、ChEI のドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンは、3 剤のうちどれか 1 剤をアルツハイマー病の初期の認知症軽症時期に使用し、メマンチンは中等度に進行した時期に使用することが推奨されており、ChEI と併用が可能である。よってアルツハイマー病初期には、ChEI のいずれかを選択することになるが、薬の特徴に加え使用方法に対する患者および介護する家族の希望やコンプライアンスも含め検討することになる。しかし、いずれか 1 種類の ChEI を選択しても、日常臨床では、薬の副作用や患者および家族のコンプライアンスの問題や、使用に関わらず認知機能低下が続くなどの薬剤抵抗性のために、使用し続けることが困難となり、他の ChEI に変更することがある。ChEI 変更の治療効果については、海外からドネペジルから他の 2 剤への変更の報告が複数あり、変更することによって認知機能および情動、Activities of daily living (ADL) の改善を認めることがあること

が報告されている。しかし、ガランタミンから他の 2 剤への変更およびリバスチグミンからドネペジルの変更については報告がなく、ChEI 変更の治療効果については特に日本人 AD について十分に検討されていない。

そこで、岡山大学認知症外来の 171 人の AD 患者を対象に、ChEI 同士の薬剤変更治療効果について、認知機能、情動、ADL の点において評価した<sup>1)</sup>。

### 方法

岡山大学認知症外来通院中の 171 人の AD 患者を対象に、3 剤の ChEI 同士の薬剤変更治療効果を後ろ向きに、認知機能 (mini-mental state examination (MMSE))、長谷川式認知症スケール (HDS-R)、情動としてうつ (geriatric depression scale (GDS)) とアパシー (apathy scale (AS)) と阿部式 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) スコア (Abe's BPSD score (ABS))<sup>2)</sup>、ADL (Alzheimer's Disease Co-operative Study - Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL)) を、ChEI 変更 6 か月前、変更時、変更 3 か月後および 6 か月後に評価し、統計解析では変更時と変更 6 か月前または変更 3 か月後、6 か月後の比較を Mann-Whitney U-test で検定した。

### 結果

患者数は、ドネペジルからガランタミンへの変更 (D→G) が 90 人、リバスチグミンへの変更 (D→R) が 11 人。ガランタミンからドネペジルへの変更が 17 人 (G→D)、リバスチグミンへの変更 (G→R)

---

\* Yasuyuki Ohta (Assistant Professor), \*\* Koji Abe (Professor): Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

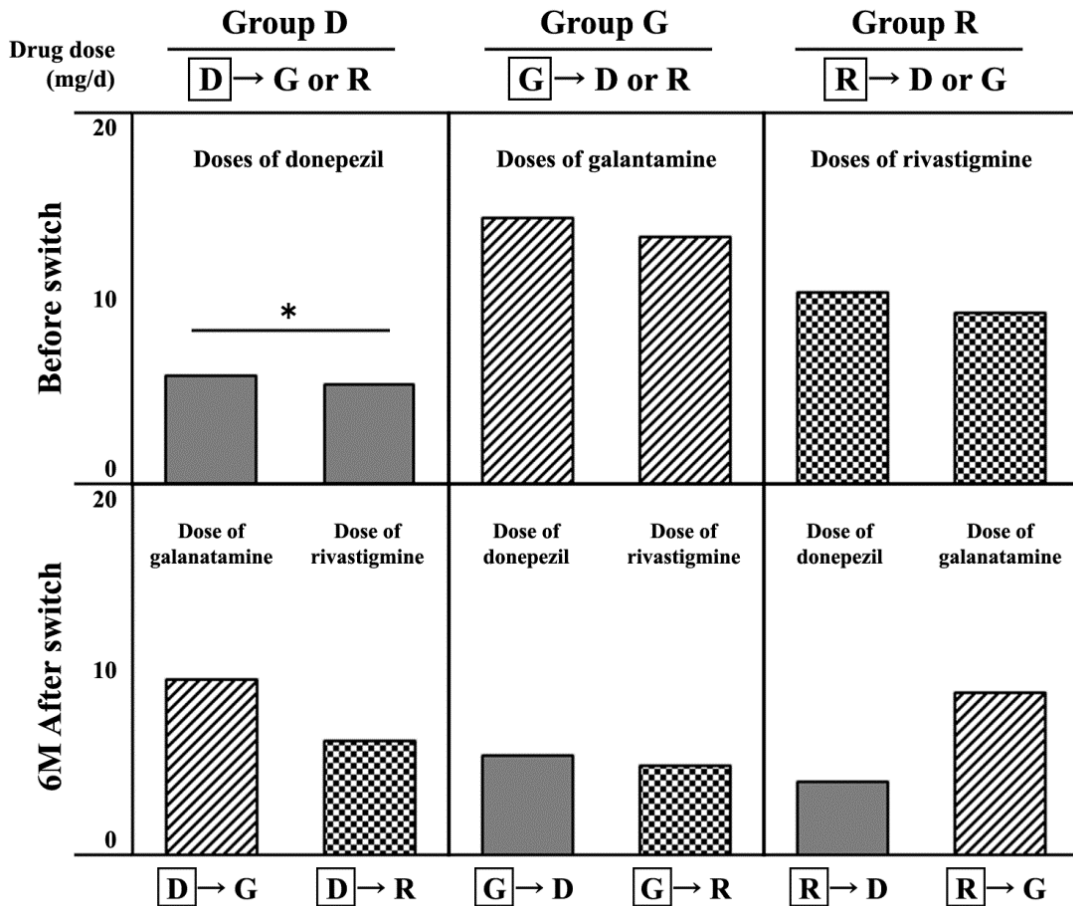


Fig. 1 Drug doses before and after drug switch

が32人。リバスチグミンからドネペジルへの変更が9人 (R→D)、ガランタミンへの変更 (R→G) が12人だった。年齢、性別、教育歴、ChEI 変更時の高次脳機能 (MMSE、HDS-R)、情動 (GDS、AS、ABS)、ADL において6群間で有意差はなかった。

ChEI の平均1日服用量は、変更前 (ドネペジル  $5.8 \pm 2.7$  mg、ガランタミン  $13.7 \pm 5.4$  mg、リバスチグミン  $9.7 \pm 4.9$  mg) に比べ、変更後は3剤とも有意差をもって少量だった (ドネペジル  $4.8 \pm 3.2$  mg、ガランタミン  $9.3 \pm 3.1$  mg、リバスチグミン  $5.0 \pm 2.4$  mg、3剤とも  $P=0.000$ , Fig. 1)。またChEI 変更前のドネペジル服用量は、ガランタミンへの変更群 (D→G) に比べリバスチグミンへの変更群 (D→R) が少量であったが ( $5.8 \pm 2.7$  mg vs  $5.3 \pm 3.5$  mg,  $P=0.020$ )、他の群間で差はなかった。

ドネペジルからガランタミンへの変更群 (D→G) では変更後に認知機能低下を抑制し (MMSE、HDSRとも変更6か月前  $P=0.000$ , Fig. 2ab)、リバスチグミンへの変更群 (D→R) でも同様の効果を示した。情動ではASがリバスチグミンへの変更群 (D→R)

で変更3か月後に悪化した ( $P=0.046$ , Fig. 2d)。ADLはガランタミンへの変更群 (D→G) で変更後に低下傾向を認めた (変更3か月後  $P=0.020$ 、変更6か月後  $P=0.042$ , Fig. 2f)。

ガランタミンからドネペジルへの変更群 (G→D) では変更後に認知機能低下を抑制した (変更6か月前 MMSE;  $P=0.003$ , HDSR;  $P=0.005$ )。リバスチグミンへの変更群 (G→R) では変更3か月後にMMSE改善を認めたが ( $P=0.023$ )、変更6か月後にMMSE、HDS-Rとも悪化した ( $P=0.021$ ,  $P=0.010$ , Fig. 2gh)。情動では、ABSが両群とも変更3か月後に改善を認めた (G→D;  $P=0.042$ , G→R;  $P=0.035$ , Fig. 2k)。ADLはリバスチグミンへの変更群 (D→R) で変更後に低下を抑制した (変更6か月前  $P=0.031$ , Fig. 2l)。

リバスチグミンからの変更は、認知機能とADLに影響しなかった (Fig. 2mnr)。情動ではABSが、ガランタミンへの変更群 (R→G) で変更後に悪化抑制を認めた (変更6か月前  $P=0.048$ , Fig. 2q) が、ドネペジルへの変更群 (R→D) で変更6か月後に悪化を認めた ( $P=0.043$ , Fig. 2r)。

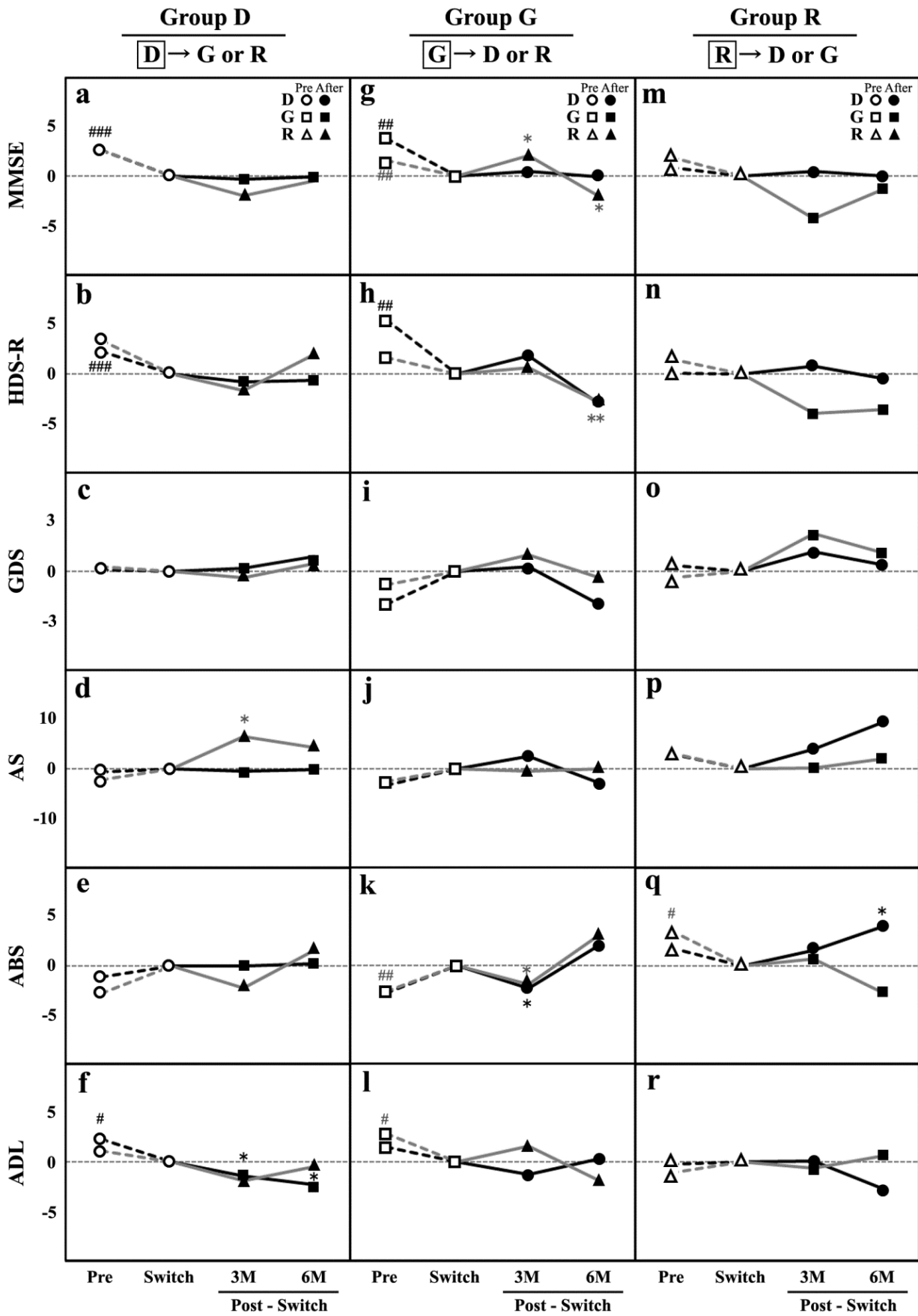


Fig. 2 Clinical assesment of patients before and after drug switch

## 結 語

我々の検討において、ChEI 服用量は変更前に比べ 3 剤とも変更後は有意に少量であったが、変更 6 か月以内において、日本人 AD 患者の認知機能、情動、ADL の改善または悪化に影響を与えた。つまり投与量に関わらず ChEI 変更そのものが治療効果を発揮することが示唆された。日常臨床においては、個々の患者の認知機能、情動、ADL の特徴を考慮したうえで、ChEI 変更を検討すべきである。

## 参考文献

- 1) Ohta Y, Darwish M, Hishikawa N, Yamashita T, et al. Therapeutic effects of drug switching between acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2017; Epub ahead of print.
- 2) Abe K, Yamashita T, Hishikawa N, Ohta Y, et al. A new simple score (ABS) for assessing behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Neurol Sci* 2015; 350: 14-17.

この論文は、平成 29 年 4 月 15 日(土)第 21 回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。