

根拠 evidence と 実臨床 medicine と薬効

新 井 平 伊



はじめに

アルツハイマー病 (AD) に対しては、アリセプト[®] (ドネペジル) を始めとするいわゆる対症治療薬 (symptomatic drug) が確立し、将来的には根治薬 (Disease-Modifying Drugs : DMD) の誕生も現実味を帯びつつある。そこでここでは、AD 治療薬をめぐる、薬効に関わる様々な要因を挙げながら、アリセプト[®] の臨床的意義にふれることとする。

evidence と medicine

まず、臨床研究面で最重要視されている根拠 evidence と実臨床 medicine の観点から、薬効評価を考えてみる。このための国際標準は無作為化二重盲検プラセボ対照試験 double-blind randomized placebo-controlled clinical trial であり、これがまさに evidence-based medicine の象徴の一つと言える。もちろん、これに異を唱えるつもりはなく、純粹に有効性を評価できる手

法として認識しているが、ここでは投与対象となる症例を厳密に選択し、有効性や副作用出現頻度を検討する。つまり、その結果は一定の管理下で得られた情報でしかないとも言える。

一方、言うまでもなく実臨床では、その薬剤が様々な要因を有する症例に投与されることになる。学術的に言えば、実臨床での投与も、臨床試験と同じ基準で投与症例を選択した上で行えばよいということになるが、それは非現実的であり、それがゆえに市販後調査(第4相臨床試験)や「緊急安全性情報」「安全性速報」が重要となってくることも納得できる。ここに、evidence と medicine の間の乖離があることは、臨床家なら誰でも認識していることであろう。

薬効を引き出すには

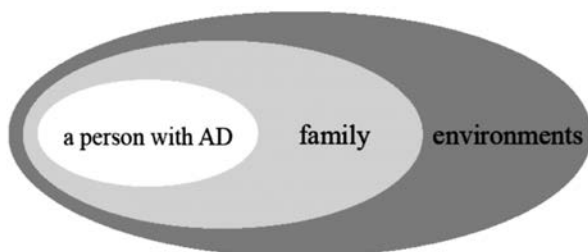
一方、いかに高い薬効の evidence を持った薬剤でも、実臨床でその有効性が発揮されるにはいくつもの前提条件がある。とくに、認知機

能や行動はそのときの精神状態・症状に大きく影響され、さらにその精神状態は、人間関係や環境因に大きく左右され動揺することは言うまでもない。したがって、有効性が適切に発現する前提条件は、図①に示すように患者、家族、環境の三重円を常に念頭にいれ、その人間に影響する様々な要因の調整を考慮しておく必要がある。

非薬物療法

もちろん、中核症状である認知機能への治療は薬物療法に限ったことではない。認知機能改善への効果はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChE-I) ほどではないものの、回想法や運動療法などの非薬物療法においても確認されており、また残存する脳機能や身体機能を維持するリハビリテーションも重要である。そして、これら薬物療法・非薬物療法は、以下に述べる様々な支援も含めて、認知症の包括的治療とし

①薬効に影響を及ぼす要因



て治療の基本である。
る。

環境調整

独居や老老介護

・ 認認介護といっ

た状況は言うまで

もなく、基本的な

日常生活がある程

度送れる状況にな

いと、生活自体が

認知症の人にはス

トレス要因となる。

また、家族だけで

の介護、しかもそ

れが家族の犠牲的

精神に頼ってけれ

ば、長期的には破

綻することが自然

の流れである。認知症の人と家族の両者にとつて大きなストレス要因となるこれらの問題は、早期から社会資源やサービスを導入することによって解決する必要があることも言うまでもない。

家族の心理

家族支援の観点では、デイサービスやヘルパー導入など社会資源や介護サービスの利用により、時間的・身体的支援とともに、精神的支援を考へることも重要である。とくに、家族が認知症を受け入れるまでには時間を要することから、それまでの間は行動・心理症状(BPSD)に影響しかねない不適切な対応を家族が取りやすい。前原と飯塚¹⁾は、このような際に患者側には不適応に対するコーピングの結果として、精神的動揺に至る心理的機序があることを指摘し、介護における対応の重要性とその治療的効果を述べている。また、通常の外来でも、認知症の

人の診察・面接とともに、家族の疑問や心労に対応し家族の精神的安定を図ることは、薬物療法に劣らない重要性を有している。

サプリメント

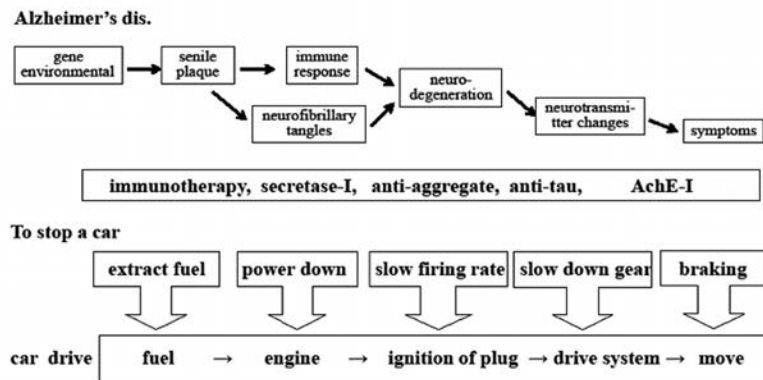
様々なサプリメントが販売されており、認知症発症や増悪の予防効果を期待して服用している人も少なくない。その中には、欧州で治療薬として承認されているものや、次世代AD治療薬として開発されながら中断に至ったものまである。それぞれの有効性には確固たるevidenceは不足しているので、治療者として摂取を積極的に勧める必要はない。しかし、いわゆるプラセボ効果もあるし、さらにこれをきっかけに生活全般を見直すことに繋がれば、相応の効果が得られる可能性もある。したがって、本人および家族の「藁をもすがる思い」や、闘病に対する前向きな姿勢を否定することに繋がる言動は、避けるべきである。

AChE-Iの臨床的意義

薬物療法の有効性に影響しうる以上のような要因を調整した上で、evidenceが確立しているAChE-I²⁾については、倫理的観点からも診断後なるべく早く服用することが望ましい。そこで最後に、アリセプト[®]を中心とするAChE-Iの臨床的意義を考えてみる。

つまり、将来的に根治的治療薬としてDMDが上市された段階では、対症療法symptomatic therapyに分類されるAChE-Iの臨床的意義は薄れていくかという疑問である。もちろん今後の開発の展開にもよるが、筆者の私見としては、AChE-Iの臨床的役割は今後も高いまま継続すると思う。これは、ADの進行を車の走行と例えればよく理解できる(図②)。車が走るのは、ガソリンが入りプラグの発火によりエンジンが回転し駆動系により車輪が動き出すことによる。一方、車を止めたり遅くするには、前記の各段階に介入すれば可能となる。

②アルツハイマー病の治療と自動車の減速システム



ここで重要なのは、動き出す前であればガソリンを抜き出すのが最善であるが、動き出した車の場合にはブレーキが最も有効であり、それがゆえに実際にも採用されていると言える。ブレーキは最終段階での介入であるが、むしろ効果は速やかにはつきりと現れやすい。ここで、ブレーキ系がAChE-Iに、ガソリンがA β 蛋白に該当すると考えれば、ガソリンを抜くことがDMDに相当する。つまり、動き出した車で効果を出すのがブレーキであるように、発病後のAD治療としては、AChE-Iが直接的効果を現すのに最も有効ではないかと筆者は考える。

結語

1976年にADのコリン仮説を裏づける神経伝達物質関連の大発見があり、その後20年を経てアリセプト®が上市された。つまり、それだけの年月を要して初めて有効性が高い実薬が誕生する。これをみてもDMDの誕生はまだ先

と理解できるが、もし上市された段階でもAD
が根絶されない限り、Ache-I治療の臨床的意
義は薄れることはないであろう。

(順天堂大学大学院医学研究科

精神・行動科学 教授)

文献

- 1) 前原勝矢, 飯塚禮二・痴呆の治療, 神経内科, 11,
237~246 (1979)
- 2) Homma A, et al: Clinical efficacy and safety of
donepezil on cognitive and global function in patients
with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter,
double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020
Study Group. Dement Geriatr Cogn Disord, 11, 299-313
(2000)