

私にとってアリセプト®とは

葛原 茂 樹



緒言

1999年10月に、わが国初のアルツハイマー型認知症（AD）治療薬として、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ACHEI）のドネペジルが、アリセプト®という商品名で承認・発売された。本薬はわが国の製薬会社エーザイによって開発された化合物であったが、承認と上市は米国から3年遅れになった。爾来、すでに13年以上が経過したが、2011年に、ACHEIのガラントミンとリバスタグミン、およびグルタミン酸NMDA受容体拮抗薬のメマンチンの3薬が加わるまでの約10年間は、わが国のAD治療はアリセプト®を中心に展開したと言っても過言ではない。

アリセプト®の登場の意義と、それを契機に始まったわが国の認知症医療の変化について、感想を述べてみたい。

アリセプト[®]承認・発売までの期待と危険

緩徐進行性の神経変性疾患の中で、薬物治療で顕著な症状改善効果が得られる成功例は、現時点ではレボドパによるパーキンソン病(PD)のドパミン補充療法だけである。PDは、黒質のドパミン神経細胞の選択的変性疾患であり、神経終末がシナプスを形成する線条体においてドパミン欠乏状態が起こるが、受容体が保存されているために、レボドパが脳内に移行してドパミンに変換されることにより症状が改善する。

一方、ADの神経変性は広範で脳全体に及び、低下している神経伝達物質も、アセチルコリンを筆頭に多数ある。このような広範障害の変性疾患に有効な薬が果たして存在するのだろうか、という疑問がまず頭をよぎった。また、臨床治験の段階でも、著効例には遭遇しなかったので、1980年代に広範に使用された脳循環代謝改善薬の二の舞にならないか、という危惧もあった。

発売後の薬物効果と波及効果

実際に患者に使用してみた手応えは予想通りで、軽度～中等度改善程度のものが多かった。研究会で聞く使用経験や、会社の市販後調査でも、著効例は少なく、中等度～軽度の改善が大多数であった。薬物効果は限定的であろうことは、ADという病気の性質からも、アリセプト[®]の薬効からも納得できるもので、企業からの説明も冷静で適切であると感じた。

私にとつて予想を超えたアリセプト[®]効果として映ったのは、日本社会に起こった認知症に向き合う意識と姿勢の大きな変化であった。それまで認知症は老化現象と見なされ、治療介入すべき病気という認識は低かった。アリセプト[®]登場はこの認識を変化させ、医療関係者、患者や介護者だけでなく、国民をも巻き込んで、認知症克服に取り組む転機になったように思う。アリセプト[®]による薬物治療の限界も併せて明示されたことにより、周辺症状(認知症の行動心

理学的症候・BPSD)に対処する介護の重要性も広く受け入れられた。

幸運であったのは、介護保険制度が翌2000年から施行されたことで、よい介護法の普及と実践、認知症患者の介護環境整備に制度面から大きく貢献した。在宅介護を支える家族と施設の介護職員に対する啓発や研修も積極的に行われた結果、認知症患者の介護の質と、患者と家族の生活の質(QOL)は大きく向上した。アリセプト®の承認・発売と介護保険制度施行が重なった1999～2000年は、わが国のAD治療の転換点となった時期と言えよう。

レビー小体型認知症(DLB)の

精神症状改善効果

DLBはわが国の小阪憲司教授によって解明された認知症で、ADに次いで多い変性性認知症である。DLBでは、精神症状の変動性、体系的で明瞭な幻視、妄想などの精神病様症状が

出現し、患者は混乱し介護は困難になる¹⁾。定型・非定型の抗精神病薬はDLBの精神症状には有効であるが、ドパミン受容体遮断作用薬への過敏反応によって、パーキンソン症状が悪化する。そのために治療場面では「狂気を選ぶか、寝たきりを選ぶか? (Madness or immobility?)」の非常に難しい薬剤選択を迫られる。

AChEIがDLBの精神症状改善作用を有することは、1995年に英国で開催された第一回DLB国際ワークショップ(写真)でも、大きく取り上げられていたが、ドネペジル出現によってこの難問解決に、一筋の光明が射すことになった。ドネペジルは、パーキンソン症状悪化作用が軽微で、精神症状を顕著に改善するので、比較的安全に使用できる。DLBに対する有効性はこれまでも報告されていたが、2012年には、森・池田・小阪²⁾により多数例を対象にした無作為二重盲検法で有効性が実証された。これらの成果が、DLB治療に一日も早く反映

1995年 New Castle upon Tyne 第1回 DLB 国際ワークショップ



1995年にイングランドの New Castle upon Tyne で開催された第1回 Dementia with Lewy bodies 国際ワークショップの参加者集合写真。

日本人参加者は①小阪憲司教授、②故・斎藤綱男教授（当時、University of California, San Diego）、③筆者の3人。主催者の④IG McKeith 教授、⑤RH Perry 教授と⑥EK Perry 教授。

されることを期待したい。

ドラッグラグを再認識させた「苦い良薬」

アリセプト[®]はわが国の製薬会社で合成された化合物であったにもかかわらず、商品化では欧米が先行し、世界市場でドル箱的医薬品になった。海外に比べてわが国で新薬の承認が遅れる「ドラッグラグ」問題を、官民学に突きつけたという意味では、「苦い良薬」になったと言える。同様の事例は、抗がん剤など他の分野にも少なからずあることが指摘されている。国を挙げての取り組みでドラッグラグが解消され、わが国の創薬の成果が遅滞なく日本国民に届けられ、ひいては世界市場を席卷する日が来ることを期待したい。

おわりに

アリセプト[®]は、AD治療薬としての効果は限定的であるが、その承認・発売は介護保険施行

との相乗効果もあって、わが国におけるAD治療と認知症対策に大きなインパクトを与え、認知症の包括的医療推進に大きな波及効果があったと言える。将来は、DLBの精神症状改善にも威力を発揮することが期待される。その効能と限界を考慮した適正使用を通じて、激増し続ける認知症高齢者の医療とQOLの向上に、一層の有用性を発揮することを期待したい。

(鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部

医療福祉学科 教授、

三重大学 名誉教授 (神経内科学))

文献

- (1)McKeith IG, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the Consortium on DLB International Workshop. *Neurology*, 47, 1113-1124 (1996)
- (2)Mori E, et al : Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 72, 41-52 (2012)