重度認知症患者に対する抗認知症薬の適正使用

(減量と中止のタイミングを考える)

アルゴリズム(手順)



平成30年度老人保健事業推進費等補助金 循環型の仕組みの構築にむけた円滑な退院・退所や在宅復帰支援の 推進に関する調査研究事業 公益社団法人日本精神科病院協会

目 次

1. 三大認知症について

1)アルツハイマー型認知症とは・・・・・・・・・・・・・・・・・・2
2)レビー小体型認知症とは・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3
3)血管性認知症とは・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3
2. 認知症の進行段階について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
3. 重度アルツハイマー型認知症患者に対する抗認知症薬の使用アルゴリズムについて・・・
4. 重度アルツハイマー型認知症患者に対する抗認知症薬の使用アルゴリズム(図)・・・・・6
5. 諸外国の状況7
6. 中止を考慮する状況について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
7.中止の方法について ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8
8.抗認知症薬の効果と有害事象 (副作用)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
9. 用語解説··············10

1.三大認知症

1) アルツハイマー型認知症 (ATD) とは

▶原因

ベータたんぱくやタウたんぱくという異常なたんぱく質が脳にたまって神経細胞が死んでしまい、脳が萎縮して(縮んで)しまいます。記憶を担っている海馬という部分から萎縮が始まり、だんだんと脳全体に広がります。

▶主な症状

①認知機能障害

新しく経験したことを記憶できず、すぐに忘れます。食事をしたこと自体を忘れてしまうのはそのためです。また、日付、昼か夜か、今いる場所、家族の顔などがわからなくなることもあります。さらに判断する力や理解する力が落ちて、食事を作ったり、おつりを計算することができなくなったりします。

②BPSD(行動·心理症状)(*)

経過中に無為・無関心、妄想、徘徊、抑うつ、興奮や暴力などの症状が現れる ことがあります。

*:P10 用語解説を参照

2) レビー小体型認知症 (DLB) とは

▶原因

脳の神経細胞の中に「レビー小体」と呼ばれる異常なたんぱく質の塊がみられます。このレビー小体が大脳に広くに現れると、その結果、認知症になります。

▶主な症状

①認知機能障害

注意力がなくなる、ものがゆがんで見えるなどの症状が現れます。レビー小体型認知症では、最初は 記憶障害が目立たない場合も あります。

②認知機能の変動

時間帯や日によって、頭がはっきりしていて物事をよく理解したり判断したりできる状態と、ボーッとして極端に理解する力や判断する力が低下している状態が入れ替わり起こります。

③BPSD(行動·心理症状)

【幻視】:実際には見えないものが本人にはありありと見える症状です。

【睡眠時の異常言動】:眠っている間に大声で叫んだり、怒鳴ったり、奇声をあげたり、暴れたりする ことがあります。

3) 血管性認知症(VaD)とは

▶原因

脳の血管が詰まる「脳梗塞」や血管が破れる「脳出血」など脳血管に障害が起きると、その周りの神経細胞がダメージを受けます。脳を水平に輪切りにしたMRIの画像を見ると、障害の跡がわかります。

▶主な症状

①認知機能障害

障害される能力と残っている能力があります(まだら認知症)。 意欲や自発性がなくなったりしますが、 判断力や記憶は比較的保たれています。

②BPSD(行動·心理症状)

感情の起伏が激しくなったり、突然興奮したり騒いだりする「せん妄」が起きることがあります。

③身体面の症状

脳血管障害によって、手足に麻痺や感覚の障害など神経症状が現れることがあります。ダメージを受けた場所によっては言語障害などが出る場合もあります。

2.アルツハイマー型認知症の進行段階について

認知	正常なレベル	軽度 認知機能 障害状態 (MCI)	認知症			
症の進行		物忘れが多いが自立して生活できる。	初期 (軽度)	中期(中等度)	後期 (重度)	
			認知症の 疑い 認知症を有 するが日常 生活は自立	りがあれば 助け・1	活に手 介護が 必要	
本人の様子		記憶害の訴えがある目にはいる日間題的問題がない年齢を響のない年齢のおりのははでした。は概ない年齢のおりののでははでする認知症ではない認知症ではない	●「物を盗まれた」等のトラブル増える ●失敗を指するといれることは多いが、 ●ないのでは、 ●約度も同じことを ●がのである。 ●何く ●日付いる。 ●日からなどのでは、 ●本をでは、 ●では、 ●では、 ●では、 ●では、 ●では、 ●では、 ●では、 ●	●徘徊や幻覚、妄想、 不潔行為などが現れる ●着替えや食事、トイレ がうまくいかなくなる ●ついさっきのことも、 忘れる ●時間や場所などが わからない ●知っている場所で 迷子になる ●季節にあった服が 着られない ●着替えや入浴を いやがる ●すぐ興奮する	●表情が乏しい ●尿や便の失禁が増える ●ほぼ寝たきりで、意思疎通が難しい ●日常生活全般にいつも介護が必要 ●話さなくなる ●ご家族の顔、着替え、入浴、食事や排泄の手順などもわからなくなる	
家族の心構え	●地域行事やボランティアなど 社会参加を働きかける ●趣味やレクリエーションを楽しむように働きかける ●家庭内でも役割を持ち、継続できるようにする ●いつもと違う、何かと様子がおかしい、と思ったら早めに地域包括支援センターに相談する (家族の「気づき」がとても大事)		○接し方の基本的なコツなどを理解する○家族間で介護のことについて話し合う○相談で困ったことがあったら抱え込まず、早めに担当ケアマネージャーや地域包括支援センターに相談する	●介護者自身の健康 管理を行う ●介護サービスを 上手に利用する ●介護の負担が増え るため、困ったことが あったら抱え込まず、 早めに担当ケアマネ ジャーや地域包括支 援センターに相談す る	 ○日常生活でできないこと(食事・排泄・清潔を保つなど)が増え、合併症を起こしやすくなることを理解する ○どのような終末期を迎えるか家族間でよく話し合う 	

3.重度アルツハイマー型認知症患者に対する 抗認知症薬の使用アルゴリズムについて

本アルゴリズム(手順書)は、抗認知症薬を用いた重度アルツハイマー型認知症(ATD)の診 療(保険適用は、抗認知症薬のコリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルとメマンチン)に対する参 考情報を提供することを意図して作成されました。つまり、重度ATD患者に対する抗認知症薬 の適切な使用を目指すものであり、使用中止を含めた検討のプロセスを提示するものです。

ただし薬剤調整は医師の指示により行われます。医師の指示無く使用を中止したり再開す ることは控えてください。

認知症が著しく進行した段階(嚥下・摂食不能、寝たきり状態など)、認知症薬の効果が疑 わしい場合、抗認知症薬の効果が期待できるBPSDがみられない場合、期待される効果より リスクが上回る場合などは減量・中止を検討します。認知症の進行については検査結果 (MMSE・FAST*)、日常生活の様子(ADL*)などを参考にしながら臨床的に総合的に判断しま す。

一方、重度ATD注5患者に対する治療でもつとも重要なことは安全性の確保です。抗認知症 薬のドネペジルによる循環器症状(不整脈・徐脈など)や消化器症状(食思不振・嘔吐など)、 抗認知症薬のメマンチンによる傾眠・ふらつき・腎機能の悪化などは中止を考慮する有害事 象(副作用)となります。身体症状が抗認知症薬と関係がないと判断された場合、身体疾患の 治療を行い、経過をみながら抗認知症薬を慎重に再開する場合もあります。

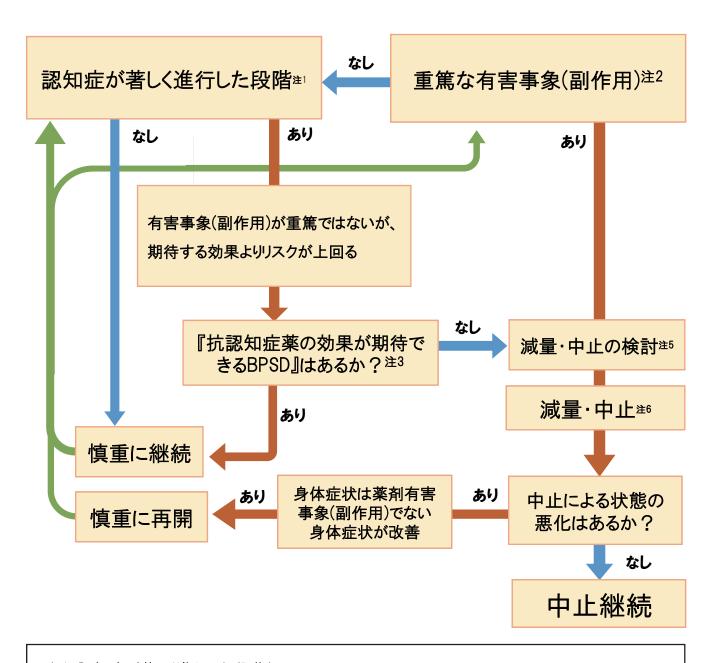
中止を考慮する場合、ご家族に充分な説明を行い、本人の予測される思いを考慮しつつ家 族の理解を得る必要があります。減量・中止後に症状が悪化した場合、効果が示唆されたと して慎重に再開を検討します。

なお、抗認知症薬のガランタミンとリバスチグミンは重度ATDに対する保険適用ではありま せんが、実際は使用中に重度認知症に進行している事も多くあります。この2剤の重度ATD に対する効果についてはとくに慎重な判断が必要です。また抗認知症薬のドネペジル(アリセ プト®のみ)はレビー小体型認知症(DLB)に対する保険適用もあります。 DLB注6についても 基本的にこのアルゴリズムが適用可能です。

*:P10 用語解説を参照

注5:ATD:アルツハイマー型認知症 注6:DLB:レビー小体型認知症

4.重度アルツハイマー型認知症患者に対する 抗認知症薬の使用アルゴリズム



注1:認知症が著しく進行した段階とは

·摂食·嚥下困難

·言語的疎通困難

・寝たきり状態

・効果は疑わしい

・期待する効果よりリスクが上回る

「認知症が著しく進行した段階において 減量・中止を考慮する状況」を参考(P8)

注2:有害事象

- **■**ドネペジル(リバスチグミン、ガランタミン^{注4})
 - ・循環器症状(不整脈・徐脈など)
 - ・消化器症状(食思不振・嘔吐など)
- ■メマンチン
 - ・傾眠・ふらつき・腎機能の悪化など

注3: 抗認知症薬の効果が期待できるBPSD

・ドネペジル:うつ、不安、アパシー(*)など

・メマンチン: 行動障害、攻撃性など

注4:リバスチグミンとガランタミンの保険適 用は軽症、中等症

注5:中止を検討する場合、家族に充分な

説明を行い、理解を得る。

注6:「減量·中止の方法」を参考(P8)

5.諸外国の状況

▶英国

2011年、NICE (National Institute for Health and Care Excellence) による抗認知症薬のガイドラインでは、診断と最初の処方は専門医(精神科医、神経科医)でなければならない。

重症度指標にMMSEが紹介され、10点未満を重度(高度)認知症と定めている。 (MMSEだけで重症度を決定しないよう注意喚起もされている)

▶カナダ

GDS (Global Deterioration Scale) で重症認知症を規定している。 GDSの stage7 で抗認知症薬治療の継続を考えるべきだと言われている。

▶アメリカ

FAST (Functional Assessment Staging) で重症度を規定している。FAST7で、抗認知症薬治療の継続を考えるべきだと言われている。

▶フランス

2018年6月、抗認知症薬による効果が十分に得られないという事で、医療保険の適応外薬品に決定した。

6.認知症が著しく進行した段階において 減量・中止を考慮する状況

我が国における85歳以上の認知症患者に対する抗認知症薬の処方率は48%と他の国に比べても高率である。開始した抗認知症薬をいつまで服用し続けるかについては今のところ明らかな指標は存在しないが下記のようなことは目安となるのではないか。

- ▶ターミナルステージ (ねたきり、言語機能や基本的なADLの著明な低下) ※【1】P11
- ▶継続治療で利益が望めないような段階 (例;GDS7)
- ▶治療により認知機能、生活機能、行動面が治療前よりも低下した場合 ※【2】P11
- ▶FAST6e^(*)以上の緩和ケア患者に対して ChEl^(*) と メマンチン はとも に適切ではない。 ※【3】P11 *:P10·11 用語解説を参照
- ▶治療開始3ヶ月後に効果が認められない場合や、治療継続から得られる利益がみられない状態まで認知症が進行した場合、中止もありうる。ただし中止の時期を特定するようなエビデンス(*)は乏しい。
 ※【4】P11 *: P10 用語解説を参照

7.減量・中止の方法

- ▶効果がないと考えられる場合、 中止の前に1-3ヶ月かけて減薬する。 その間に状態の悪化がみられた場合、治療を再開 ※【5】P11
- ▶神経精神症状の出現をモニターしながら2-4週かけてChElやメマンチンを減薬(幻覚、妄想が以前みられていた患者には特に再燃に注意) ※【6】P11
- ▶極度に進行したATDでも抗認知症薬の効果がある (という報告もあり効果を確認しながら減薬) ※【7】、[8】P11

8.抗認知症薬の効果と有害事象(副作用)

▶概要

現在、アルツハイマー病の治療薬(抗認知症薬)として4種類の薬が認可されています。いずれもアルツハイマー病の中核症状(*)を対象とした対症療法に用いられ、作用機序の違いから2系統に大別されます。

*:P10 用語解説を参照

①アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

アセチルコリンという知的伝達機能に関わる神経伝達物質が分解 されるのを抑えて、認知機能障害の進行にブレーキをかける薬です。

②NMDA受容体拮抗薬

興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸は、過剰になると興奮毒性 を示して神経細胞を破壊してしまいます。そのグルタミン酸の量を調節し、 神経細胞を保護する薬です。

▶効果と有害事象(副作用)

-般名 ドネペジル ガランタミン リバスチグミン メマンチン イクセロン®パッチ、リバス メマリー® 商品名 アリセプトなど® レミニール® タッチ®パッチ アセチルコリンエステラー アセチルコリンエステラー アセチルコリンエステラー 薬理作用 NMDA受容体拮抗作用 ゼ阻害作用 ゼ阻害作用 ゼ阻害作用 アセチルコリンエステラー プチリルコリンエステラー グルタミン酸の興奮毒性 ニコチン受容体に対する 作用の特徴 ゼを強力に阻害 アロステリック(APL)作用 ゼも阻害 を抑制 胃腸障害·徐脈、精神症 胃腸障害・徐脈、精神症 局所皮膚症状、胃腸障害 副作用 ふらつき、眠気、便秘など 状など 状など

9.用語解説

語句	意味				
中核症状	「中核症状」は脳の神経細胞が壊れることによって、直接起こる症状です。記憶障害、判断力障害、実行機能障害、問題の解決能力の障害、見当識障害、失行・失認・失語などです。				
BPSD	BPSDは「認知症の行動と心理症状」を表わす英語の「Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia」の頭文字を取ったものです。陽性症状として妄想・幻覚・不安・焦燥・多弁・多動・暴言・暴力徘徊、陰性症状として抑うつ・意欲低下・自発性の低下、その他として作話・不潔行為・食行動の異常などがあります。				
アルゴリズム	関連する分野において、問題を解くための手順を定式化した 形で表現したものを言います。				
アパシー	周囲の事象に対してだけでなく、自分自身の身の回りのことでさえ、無気力・無関心になってしまう状態を指します。				
エビデンス	医学および保健医療の分野では、ある治療法がある病気・怪我・症状に対して、効果があることを示す証拠や検証結果・臨床結果を指します。				
ADL	日常生活動作(ADL)とは、日常生活を送るために最低限必要な日常的な動作で「起居動作・移乗・移動・食事・更衣・排泄・入浴・整容」動作のことです。				
ChEl	コリンエステラーゼ阻害薬(cholineaterase Inhibitor: ChEI)				
MMSE	ミニメンタルステート検査(Mini Mental State Examination、MMSE)は、認知症の診断用に米国で1975年、フォルスタインらが開発した質問セットです。30点満点の11の質問からなり、見当識、記憶力、計算力、言語的能力、図形的能力などをカバーします。				

語句	意味				
	FAST(Functional Assessment Staging)の分類 FASTは、アルツハイマー型認知症の病状ステージを、生活機能の面から分類した観察式の評価尺度です。ステージ1~7までの7段階に分類されています。				
	FAST stage	臨床診断	FASTにおける特徴		
	1.認知機能の障害なし	正常	主観的および客観的機能低下は認められない		
	2.非常に軽度の認知機能低下	年齢相応	物の置き忘れを訴える。喚語困難		
	3.軽度の認知機能低下	境界状態	熟練を要する仕事の場面では機能低下が同僚によって認め られる。新しい場に旅行することは困難		
	4.中等度の認知機能低下	軽度のAD	夕食に客を招く段取りをつけたり、家計を管理したり、買い物をしたりする程度の仕事でも支障を来す		
FAST	5.やや高度の認知機能低下	中等度のAD	介助なしでは適切な洋服を選んで着ることができない。入 浴させるときにもなんとかなだめすかして説得することが 必要なこともある		
	6.高度の認知機能低下	やや高度のAD	a)不適切な着衣 b)入浴に介助を要する。入浴を嫌がる		
			c)トイレの水を流せなくなる		
			d)尿失禁		
			e)便失禁		
	7.非常に高度の認知機能低下	高度のAD	a)最大限約6語に限定された言語機能の低下		
			b)理解しうる語彙はただ1つの単語となる c)歩行能力の喪失		
			d)着座能力の喪失		
			e)笑う能力の喪失		
			f)昏迷および昏睡		

引用文献

- [1] Deardorff WJ, Grossberg GT. Expert Opin rmacother. 17;1789-1800, 2016
- [2] Herrmann N et al, Alzheimers Res Ther. 2013;5(Suppl 1):S5
- [3] Herrmann N et al, Alzheimers Res Ther. 2013;5(Suppl 1):S5
- [4] Glynn-Servedio BE, Ranola TS. Consult Pharm. 2017;32(9):511-518
- [5] Herrmann N et al, Alzheimers Res Ther. 2013;5(Suppl 1):S5
- [6] Deardorff WJ, Grossberg GT. Expert Opin Pharmacother. 17;1789-1800, 2016
- [7] Hong YJ et al, J Alzheimers Dis. 2018;63(3):1035-1044
- [8] Adlimoghaddam A et al. CNS Neurosci Ther. 2018;24(10):876-888