

薬害寸前？「認知症の薬」：低用量投与が認可！

認知症の薬の解説をしてもらえないかと頼まれてネタ探しに本屋へ行き目についたのが『認知症の薬をやめると認知症がよくなる人がいるって本当ですか？僕が「コウノメソッド」で変わった理由』という名前の本である。よくある逆説的なタイトルで胡散臭い本かなと思いつち読みしてみたが示唆に富んでいたの思わず買ってじっくりと読んでみた次第。本の著者は兵庫県尼崎市(私が小学校時代を過ごした地)で開業する長尾和宏医師、コウノメソッドの草案者は愛知県名古屋市で名古屋フォレストクリニックを開業する河野和彦医師である。私が興味を魅かれた点は次の二点でした。

- ①アセチルコリン作用増強型の抗認知症薬は興奮系薬剤であり少量投与で副作用なく効く人が多い
 - ◆メーカーが提唱する漸増型高用量設定では副作用(患者の易怒性・興奮性)に苦しむ介護者が大勢いる。少量でも効く人がいる事実を厚労省は認めるべきである。今回はこちらが話題です。
- ②周辺症状を陽性症状と陰性症状に分け患者の症状によって周辺症状の薬を使い分ける
 - ◆陽性症状を呈する患者には抑制系の薬で鎮静化してから中核症状治療薬を使うべきである。

1) アセチルコリン作用増強型抗認知症薬の易怒の副作用

アリセプト、レミニール、イクセロン/リバスタッチの3成分製剤が該当しますが、著書によるとこれらの薬剤では興奮性の副作用として易怒(怒りっぽくなる)が意外に多いとあります。

アリセプトの添付文書では易怒性や攻撃性の頻度は**1%未満**となっていますが、河野医師の集計では**20%**に達します(後述の平川医師は**3割**とも)。

このような相違が見られるのは現に介護にあたる家族や職員などからの本音の情報をもとにしてある要因もあるようで大病院とは違う町医者との患者との接触法によるものかもしれません。

「易怒はあくまで薬効の現われであり、そのまま減量・中止せずに継続すべき」という医師もいるようですが介護する者にとっては辛い選択になります。

2) 易怒への対応

河野医師はアリセプト(安いジェネリック薬で)通常1日5mgのところを**1.5mg**もしくは**2.5mg**で様子を見ます。同様の考え方をもち誠宏会池袋病院平川亘医師では**2.5mg**が多く次いで**5mg**、**1.5mg**、**1mg**と続きます。そうすると易怒を減らせるのでドネペジルを中止したり、易怒症状を抑える他薬を追加せずにコントロールが可能だとしています。河野医師によればドネペジルのもつ興奮作用とドパミン阻害作用は他剤と比べ最も強いとしています(興奮性に関しては次いで、レミニール>イクセロン/リバスタッチ)。

3) 興奮性副作用へのアセチルコリンの関与

- ・脳内アセチルコリンの作用は複雑ですが煙草を吸うと一時的な興奮作用がありことが知られています。グッドマンギルマン薬理書(XI版 764p)にニコチンの中枢神経系ニコチン受容体への作用で被刺激性、苛立ち、敵意がみられるとの記載があります。ニコチン受容体はあくまでアセチルコリンの受容体ですから同様の作用がアセチルコリンでも起こっている可能性があります。
- ・パーキンソン病の機序から推測しても分かるようにドパミン神経系にはアセチルコリン神経が介在している部分がありアセチルコリンが優位になると相対的にドパミンの作用が減弱しパーキンソン様症状が出てきます。ドネペジルの脳内アセチルコリン増強作用がパーキンソン様症状の引き金になり副作用発現にもつながります。
- ・つまり菅野彊氏の理論を応用すれば『アリセプトによる易怒性や興奮性、パーキンソン様症状(振戦、

嚥下障害など)は**本来の薬理作用の延長線上**の副作用』と解釈でき、このような場合は服用量を減らすのが基本でした。副作用を軽減して本来期待される薬理作用(今回の場合は記憶障害の一時的改善や認知症状悪化の遅延)が強調されてでてくることが期待できるわけです。まさにコウノメソッドの裏付けにもなりそうです。

4) アリセプトの易怒性・興奮性の副作用頻度は本当に高いのか？

アリセプトを服用する認知症患者の傍にいつもいない立場の一般薬剤師の私にとってみると添付文書に記載された1%未満をはるかに超える**20%~30%の副作用頻度はありうるのか？**という疑問が残ります(私の母は十数年前アリセプトを飲んで胃潰瘍になり即中止になりましたが)。

ある医療機関の過去5年間にわたる副作用集計表を拝見させていただいたところ、認知症の薬に関する報告は下表のようでした(ゴシック字体を興奮系と判断)。

アリセプト(後発含)	不穏(1例) 、手の震え(1例)、眠気(1例)、嘔気・嘔吐(2例)、食欲不振(1例)
リバスタッチ	幻覚・ふらつき(1例) 、かぶれ(2例)
レミニール	嘔気・胃部不快感(1例)
メモリー	興奮(1例) 、 攻撃性・反抗態度出現(1例) 、ふらつき(1例)、めまい(1例)、眠気(1例)

アリセプトに限定すると過去5年間で報告された**アリセプト**による興奮系の副作用(不穏)報告は**たった1例**しかありませんでした。つまり易怒・興奮性の副作用発生頻度は**添付文書レベル**だったと言えます。

5) 何故、コウノメソッドと副作用発生率が違うのか

易怒性や興奮性は認知症の**周辺症状**にも見られます。もし**易怒性や興奮性**が薬の**副作用**だという**認識**が患者や介護する人のみならず薬剤師や他の医師を含めた**医療人にもなかったら**どうでしょうか？当然副作用としての報告漏れにつながります。薬理作用の延長上の副作用であれば減量もしくは休薬によって症状の改善がみられるのが道理です。そこまで追求する姿勢がこれまで私たち薬剤師や医療人側にあったでしょうか？と思うわけです。隠れた副作用を見つけ服用量を減量することで易怒を無くし本来の薬効を**束の間の期間**でも保持できていた人がいたかもしれません。

6) 立ちはだかるレセプトの壁の崩壊

患者家族への**易怒性への副作用注意喚起**、医療人による**聞き取り強化**、患者の状況に合わせた**適宜減量**という流れになりますが、その流れの先には**レセプト請求返戻の厚い壁**が立ちはだかります。アリセプトの用法には最近「なお症状により適宜減量する」と記載されていますが実際には消化器症状の観点からその症状が改善されれば増量することを前提に製薬会社は記載しているそうです。

平成27年11月22日の北日本新聞の記事で抗認知症治療薬の少量療法による査定状況が掲載されていました。それによると査定ありが数県に認められ地域差が問題になっていました。

国保：査定あり(9県)、査定例無し(富山県含む26都県)、少量は認めるべき(12県)

基金：神奈川県(7件)、北海道、栃木、埼玉、熊本(各1件)の査定(2015年7月実績)

査定の理由：高齢者では投与量に個人差が大きいため常用量で副作用が出ることも多いが少量投与有効性の科学的な根拠が無い。添付文書に記載がないなど。

長尾医師らの**主張が正しければ**「認知症患者が常用量の薬を飲んだがために攻撃性が増える。かといって減量すると医療機関にペナルティがかかる。そのため現状量の継続か中止する結果、**介護する人とされる人の両者を疲弊させ介護問題に悪影響を与えてしまう**。つまり介護問題の悪影響に**認知症の薬が一役かっている**」こととなります。これは**新たな薬害**と言えるのではないのでしょうか？

そのような中、**6月1日付で厚労省は患者の状況により最小限用量以下の投与も認める**発表をしました。**医師の裁量権を最大限に認める**というものです。

これまで苦しんできた介護する家族や介護職員にとっては今さらかもしれませんが、今後、新たな薬害を引き起こさずに済みそうな環境になったようです。

(おわり)