

1-4

特集 アルツハイマー型認知症治療薬の新時代

抗認知症4薬剤を知る ガランタミンの臨床 (使い方と留意点)

真田順子

医療法人鳴子会 菜の花診療所 理事長

ガランタミンは、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nicotinic acetylcholine receptor ; nAChR) を賦活させる APL 作用を併せ持つアセチルコリンエステラーゼ(acetylcholinesterase inhibitor : AChE)阻害薬である。

認知機能に対する効果はドネペジルやリバスチグミンと同等以上であり、耐性が生じにくいので長期間にわたる臨床効果が期待できる。また、休薬によって認知機能が悪化しても再投与することで回復する。APL作用によって興奮、不安、脱抑制、異常行動などの周辺症状を抑制する効果が期待でき、睡眠障害も生じにくい。

有害事象としては、他のAChE阻害薬同様に消化器症状に注意を要する。他のAChE阻害薬からのスイッチング時に休薬は必要ない。

1日2回投与であるので、確実な服用に工夫が必要かもしれない。

ガランタミンの特徴

ガランタミンは、AChE阻害薬としての作用と、nAChRを賦活させるAPL作用を併せ持っている。ガランタミンの臨床使用においては、APL作用を意識して処方するとうまくいくように思う。

ガランタミンはアセチルコリンと競合的にAChEに結合するだけなので、AChE阻害薬としての作用は弱い¹⁾。シナプス間隙のアセチルコリンが不足してくるとガランタミンはAChEに結合してアセチルコリンの分解を妨げる。そのため過剰な賦活が起こらない。また、ドネペジルよりも耐性が生じにくいので、長期間にわたる臨床効果が期待できる²⁾。

他方、nAChRは、さまざまな伝達物質作動性ニューロ

ンに存在する。ガランタミンはそのAPL作用で、アセチルコリンのみならず、ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、GABA、グルタミン酸の放出を促進して、心地よい状態を作ると理解してほしい(図1)。

認知障害に対する効果

投与初期の効果—国内GAL-JPN-5試験³⁾から—

軽度～中等度のアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease ; AD) 患者580例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、ガランタミンの投与量は16 mg/日および24 mg/日であった。認知機能はADAS-J cog.で評価した。

プラセボ群のADAS-J cog.は、投与4週および8週はベー

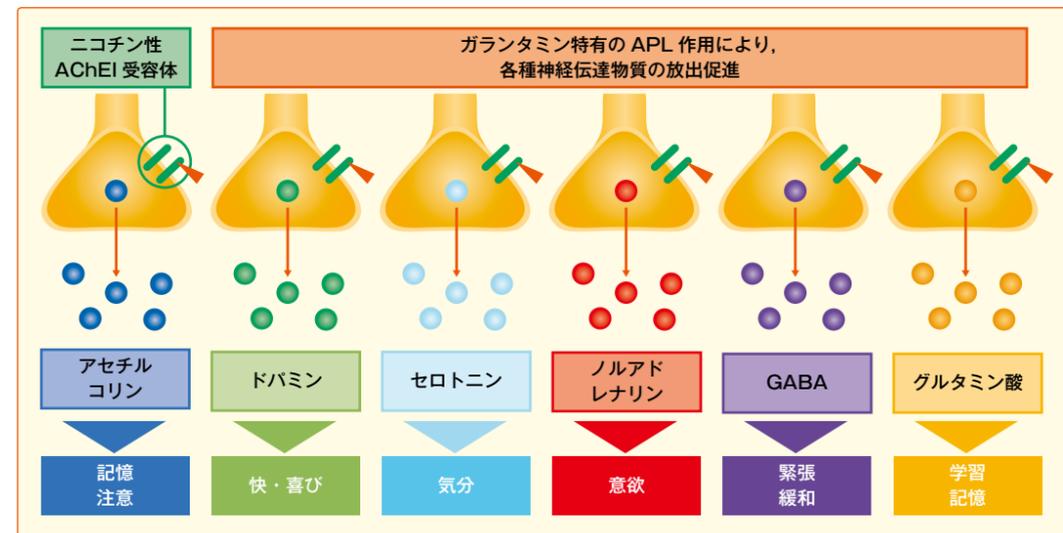


図1 ガランタミンのAPL作用と臨床効果への期待
ニコチン性アセチルコリン受容体は各種シナプス前膜に存在する。そのアロステリック部位にガランタミンが可逆的に結合してnAChRを賦活(APL作用)し、各種神経伝達物質の放出が促進される

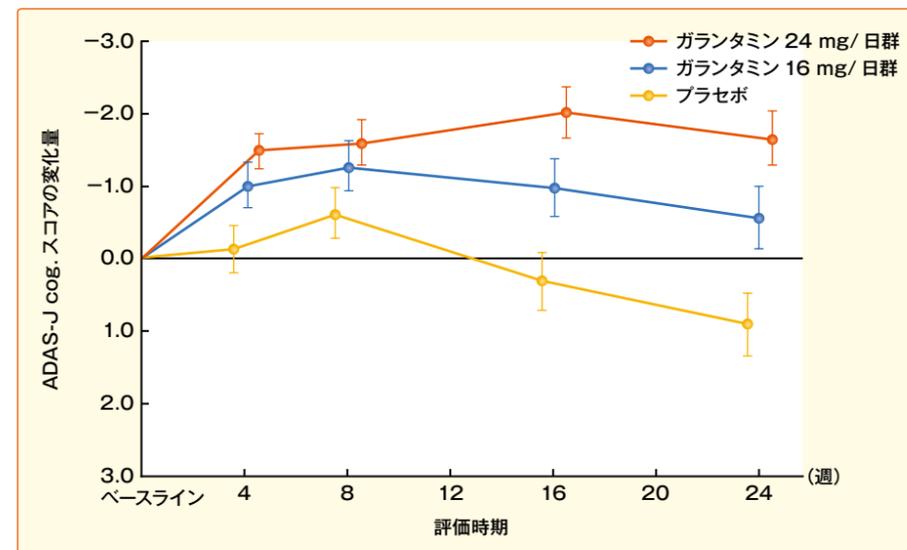


図2 ADAS-J cog.の経時推移(GAL-JPN-5)
ガランタミン24 mg/日群はどの時期にもガランタミン16 mg/日群よりもADAS-J cog.の改善の度合いが大きかった。

スラインよりもよかったが、投与16週、24週にはベースラインを下回った。

ガランタミン16 mg/日群および24 mg/日群では試験期間を通してベースラインよりもよい状態が維持された。また、試験期間を通して、24 mg/日群は16 mg/日群よりも改善の度合いが大きかった(図2)。

長期投与の効果

ガランタミンのプラセボ対照二重盲検比較試験に参加した軽度～中等度のAD患者194例を対象として、ガラン

タミン24 mg/日を36ヵ月間投与した⁴⁾。

36ヵ月後、ガランタミン24 mg/日群のADAS-cog.は10.2 ± 0.9悪化していた。未治療患者の経時的評価から算出した悪化の程度⁵⁾は3年間で20.5～22.0であることから、ガランタミン24 mg/日による治療は、ADAS-cog.の低下を50%程度抑制していた(図3)⁶⁾。または、36ヵ月後のガランタミン群のADAS-cog.が未治療患者の18ヵ月後の得点とほぼ同等であることから、ガランタミン24 mg/日は、ADAS-cog.の悪化をおよそ18ヵ月遅らせると読むこともできる(図3)。