



メマンチンとガラントミンの併用で若年性認知症に見られる行動・心理症状が軽減した1例

葉 室 篤

要 旨

症例は、53歳でアルツハイマー病を発症した男性である。発症から2年後より妄想、焦燥、暴力が出現し入退院を繰り返した。そこでメマンチン20mgとガラントミン8mgを併用したところ、2週後より焦燥は軽減し妄想、暴力は消失したため、他の向精神薬を中止することが出来た。若年性認知症で見られる行動・心理症状の軽減策としてメマンチンとガラントミンの併用が、選択肢のひとつとなる可能性が示唆された。

1. はじめに

65歳未満で発症した認知症を若年性認知症という。疫学的に若年性認知症の中で、脳血管性認知症の次に多いのがアルツハイマー病（以下、early-onset Alzheimer's disease ; EOADと記す）である

Combination therapy with galantamine and memantine improves Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in patients with early-onset Alzheimer's disease

Atsushi Hamuro

天久台病院 精神科 [〒900-0005 沖縄県那覇市天久1123]
Amekudai Hospital, Department of Psychiatry (1123 Ameku, Naha, Okinawa 900-0005, Japan)

（池嶋，朝田，2010）。EOADと65歳を超えて発症する老年期のアルツハイマー型認知症は、病理所見で老人斑と神経原線維を主に有するという点で同じであるが、臨床症状、遺伝背景の違いも示唆されている。また介護負担もより多大でかつ、薬物療法も困難であることが多い（中村，2010）。

わが国において新規の抗認知症薬は発売されて1年以上経過するが、著者が調べる限りEOADで見られる行動・心理症状（以下、Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia ; BPSDと記す）に、これらの抗認知症薬のみで調整が可能であった報告は知らない。今回著者は、抗認知症薬のうちメマンチンとガラントミンの併用でEOADに見られるBPSDが軽減した症例を経験したので報告する。なお本研究の発表について本人と家族に説明し、文書で同意を得た。

2. 症 例

（症 例） 53歳 男性 右利き
（教育歴） 大学卒
（生活歴） 幼少期は大過なく過ごす。20歳代で結婚し、3人の子供をもうける。
（職 業） IT関連の会社

(既往歴) 特記なし

(家族歴) 特記なし

(現病歴)

X年秋頃から曜日や時間を間違えることや不眠がみられた。他院にて適応障害という診断を受けたが、家族より認知症の懸念があるとX年12月に当院初診となった。「スケジュールの管理が出来ない」「言葉が浮かばない」などの自覚症状があった。Mini Mental State Examination (以下、MMSE と記す) は18点で、遅延再生は0点図形模写も不可であった。頭部CTは側脳室体部の拡大、脳溝の開大、前頭葉や頭頂葉の萎縮が認められた。これらの結果からEOADと診断された。その後退職となり日中は本を読んで過ごしていた。X+1年1月より当院のリバスチグミンの治験に参加した。自宅で療養していたが、睡眠や食欲も良好であった。同時期に家族の希望から他院で頭部MRIとSPECTが施行され、頭

頂葉の萎縮、側脳室の拡大、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer’s Disease (VSRAD) は1.73で、両側の後部帯状回から楔前部および頭頂葉に中程度の血流低下がみられた。

結局、X+2年6月に退職となった。同年7月、洋服のコーディネートが出来なくなった。同年8月で治験が終了となりドネペジル3mgが開始され、1か月後に5mgに増量された。同年9月より「人が見ている感じがする」と焦燥感や易怒性が亢進した。同年11月、息子に対して被盜妄想、暴言、暴力が認められたため、当院に1回目の医療保護入院となった。この時のMMSEは11点であった。急性期病棟に入院したが奇声、暴力が認められたため、やむを得ず隔離室が使用された。薬物療法で軽快し、退院後デイケアに通所するも被害妄想、暴言、暴力にてX+4年8月までに計3回の入退院を繰り返した。X+4年3月の時点でMMSEは4点で遅延再生

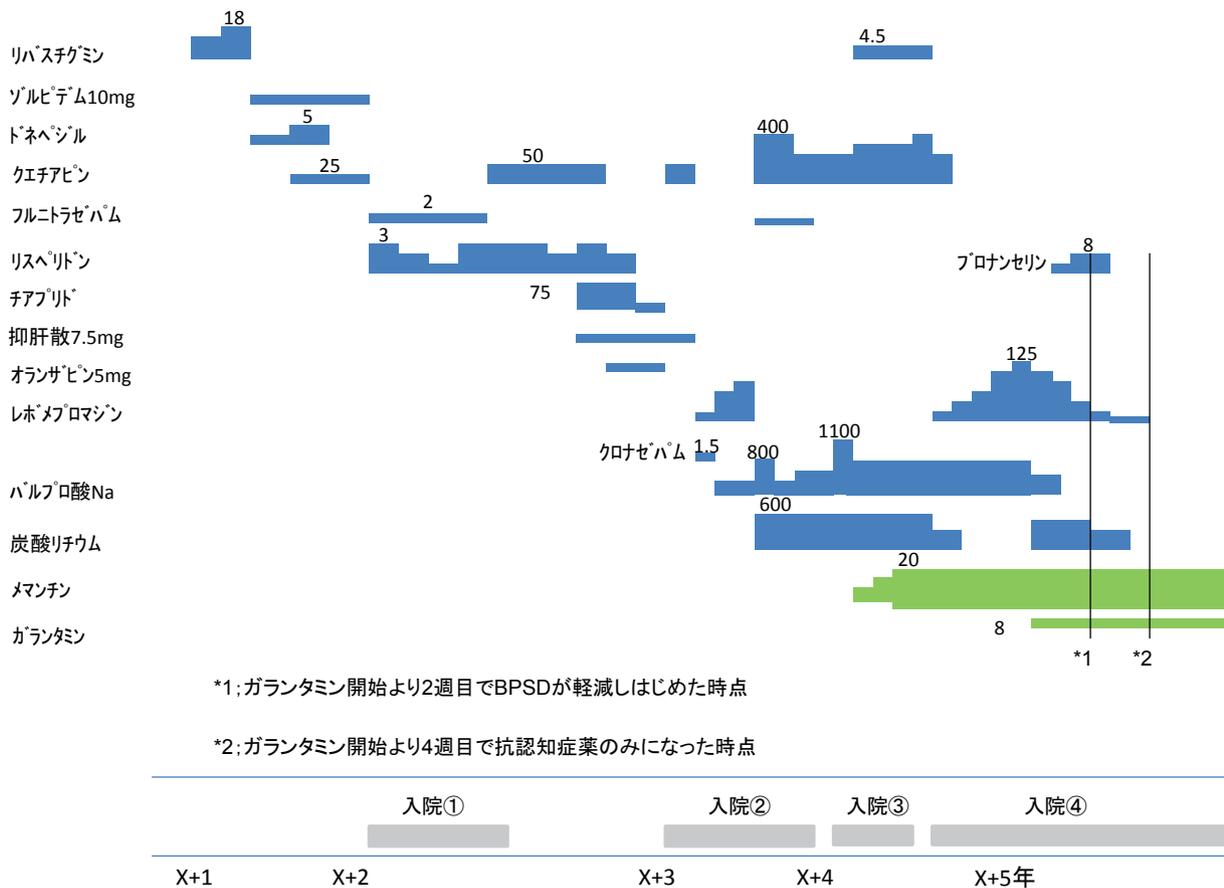


図 1. 薬歴の経過図

は0点図形模写も不可であった。暴言、暴力の悪化時は、向精神薬の併用とならざるを得なかった。鎮静効果はあるものの体幹の右側や後方への傾斜や流涎がみられ、薬物調整が困難であった。メマンチンが焦燥感に効果があるとの報告(中村, 2012)があったため、X+4年8月にメマンチンを5mgから開始され、20mgまで増量されたところ暴言、暴力が軽減したため、同年10月に退院した。しかし同年11月より再び暴力や被害妄想がみられ、4回目の入院となった。ガラントミンがBPSDに有用であるという報告も見られたため(遠藤ら, 2011)、X+5年3月に8mgより開始された。開始2週目ぐらいから笑顔がみられるようになり、妄想、暴言、暴力も消失した。体幹の傾斜や流涎は依然としてみられたため、処方していたレボメプロマジン55mg、炭酸リチウム400mg、プロナンセリン8mgの全てをその後2週間かけて漸減し中止した。向精神薬の使用状況は、図1の通りであった。現在この2剤のみの処方から4ヶ月以上経過するが、向精神薬を再度処方することや体幹の傾斜や流涎もなく認知症疾患治療病棟で経過観察され、院内でのレクリエーション活動の参加や外出も可能となっている。

3. 考 察

EOADの薬物療法は、BPSD軽減のために向精神薬の多剤併用や慢性的に保護室を使うなど難渋することが少なくない。今回の症例も向精神薬の多剤併用と副作用で調整に苦慮したが、メマンチンを投与しその後にガラントミンを追加することでBPSDが軽減し、向精神薬を中止することが出来た。その後4ヶ月以上BPSDの悪化により向精神薬が再度処方されていないことから、この2剤のみでBPSDがコントロールされている可能性が示唆された。一方、認知機能には反応がなかった。

メマンチンは、NMDA(N-メチルグルタミン酸)受容体拮抗作用があり、過剰となったグルタミン酸を調整することで、神経細胞障害を抑制する作用を有すると言われている。一方ガラントミンは、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用、ニコチン性アセ

チルコリン受容体に対する作用、 γ -アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid; GABA)、ドーパミン、セロトニン、グルタミン酸などの神経系の作用も言われている(鍋島, 2011)。この2剤の併用に関してGeertsらは、ガラントミンはグルタミン酸神経前シナプスのニコチン性アセチルコリン受容体の増強作用があり、持続的な Ca^{2+} の流入(所謂、シナプティックノイズ)を防ぐメマンチンと併用することで、シグナルとノイズの比が改善されグルタミン酸の生理的な神経伝達が増強される可能性を指摘している(Geerts & Grossberg, 2006)。今回、グルタミン酸の過剰とそれによる興奮毒性が抑制された可能性はあるが、まだ不明な点も多い。本研究の限界点としては、薬効とは無関係にEOADの進行過程とBPSDが収まる時期が偶然、重なっただけではないかという疑念とガラントミンを先に投与していても有用であったのではないかという点である。しかし経験的にアセチルコリンエステラーゼ阻害剤全般にかえて興奮や焦燥が悪化することがあり、BPSDが顕著な症例に処方しづらいこともある(Briks, 2006)。一方メマンチンは、浮動性めまいや傾眠に注意を要する(Tariot et al., 2004)が焦燥感を抑えた症例が見られる(中村, 2012)。以上よりこのような順番になった。

4. 結 論

EOADで見られるBPSDの軽減策として、メマンチンとガラントミンの併用は、選択肢のひとつとなる可能性が示唆された。

文 献

- Birks J (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD005593
遠藤英俊, 三浦久幸, 佐竹昭介 (2011) 介護者に対するアルツハイマー病治療薬のメリット. *Cognition and Dementia* 10: Suppl 1, 55-58
Geerts H, Grossberg GT (2006) Pharmacology of acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-d-aspartate receptors for combination therapy in the treatment of Alzheimer's disease.

J of clinical pharmacology 46 : 8S-16S

池嶋千秋, 朝田 隆 (2010) 若年性認知症はどのくらいの患者数になるのか? 精神科治療学 25 : 1281-1287

鍋島俊隆 (2011) ガラントミンの薬理作用— APL 作用による各種神経伝達物質の遊離—. 老年精神医学雑誌 22 増 II : 33-39

中村重信 (2010) アルツハイマー病: 初老期発症型と老年

期発症型の相違. 精神科治療学 25 : 1293-1298

中村 祐 (2012) 新たなアルツハイマー型認知症治療薬と今後への展開と問題点. 精神経誌 114 : 255-261

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al (2004) Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : a randomized controlled trial. JAMA 291 : 317-324

Combination therapy with galantamine and memantine improves Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in patients with early-onset Alzheimer's disease

Atsushi Hamuro

Amekudai Hospital, Department of Psychiatry

The patient was a man in whom Alzheimer's disease (AD) occurred when he was 53 years old. Since 2 years after the onset of AD, the patient has been in and out of hospital because of symptoms such as delusion, irritation and violence. For the treatment of these symptoms, a combination therapy using memantine (20 mg) and galanthamine (8 mg) was prescribed. From 2 weeks after the start of the combination therapy, the patient showed a remission of irritation as well as resolutions of delusion and violence ; therefore, the patient was able to discontinue use of other psychotropic drugs. As a measure to alleviate behavioral and psychological symptoms of early-onset AD, it was suggested that memantine/galanthamine combination therapy could be a therapeutic option.

Address correspondence to Dr. Atsushi Hamuro, Amekudai Hospital, Department of Psychiatry (1123 Ameku, Naha, Okinawa 900-0005, Japan)