

症例報告

ラメルテオンによりアルツハイマー型認知症患者の
周辺症状が軽減できた2症例の検討畠中 岳¹⁾, 伊藤 良²⁾, 小林靖奈¹⁾, 山元俊憲¹⁾¹⁾ 昭和大学薬学部 薬物療法学講座 臨床薬学部門²⁾ 医療法人伊藤内科医院

要 旨

不眠症による生活リズムの乱れは、集中力の低下や記憶力・学習能力の低下など認知機能にかかわる能力に影響を及ぼす。そのため、アルツハイマー型認知症の患者では、認知機能のみならず、不眠症の改善も重要である。メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンは、メラトニン受容体の刺激により生理的な睡眠を促す薬剤として開発された。ラメルテオンは、ベンゾジアゼピン系をはじめとした既存の睡眠薬と異なり、鎮静作用や抗不安作用を有さず、ふらつきが少ないこと、依存性や薬剤耐性が認められないこと、心臓への影響や電解質への影響などが少ないことから、心疾患を有する認知症患者の不眠症に使用しやすい。一方、アルツハイマー型認知症治療薬には、心疾患や電解質異常を伴う患者において重篤な不整脈に移行しないように基本的注意事項が喚起されている薬剤がある。

今回、アルツハイマー型認知症治療薬やベンゾジアゼピン系睡眠薬の投与が推奨されない患者に対し、ラメルテオンを投与することで不眠症や認知症周辺症状を軽減することができた2症例を経験したので報告する。

キーワード：不眠症, アルツハイマー型認知症, 認知症周辺症状, 心疾患, ラメルテオン

緒 言

アルツハイマー型認知症に伴う周辺症状は、患者や介護者を悩ます代表的な障害のひとつで、不眠症と密接に関連し、生活の質の低下を招きやすい。また、不眠症による生活リズムの乱れは、集中力の減退、記憶力や学習能力の低下、感情のコントロール不良、作業効率の低下などをはじめとした様々な認知にかかわる能力に障害を来す¹⁾。それ故、認知症周辺症状を有する患者では、睡眠の質の改善を目指した治療が必要である。

不眠症に汎用されるベンゾジアゼピン系睡眠薬

は筋弛緩・反跳性不眠・依存性などの懸念される作用を有するほか、前向き健忘をはじめとした認知機能に影響を及ぼす²⁻⁶⁾。それに対し、ラメルテオン(商品名：ロゼレム錠8mg)は、メラトニン受容体(MT1およびMT2)に対するアゴニストで²⁻⁴⁾、不眠症における入眠困難を改善し、鎮静作用、抗不安作用、依存性や薬剤耐性が認められないこと、心疾患や電解質異常への影響などが少ない特徴を有する⁵⁻⁷⁾。

本報告の執筆段階において、ラメルテオンの認知機能にかかわる明確なエビデンスは存在していない。そこで、今回、心疾患や電解質異常を伴い、

かつアルツハイマー型認知症治療薬の投与が推奨されない患者に対し、ラメルテオンを投与することで不眠症や認知症周辺症状を軽減することができた症例について報告する。

症例 1

年齢：90代
 性別：女性
 現病歴：アルツハイマー型認知症，高血圧症，骨粗鬆症，うつ病，変形性膝関節症，不眠症，ジストニア
 障害高齢者自立度：A2⁸⁾

介護状況：20XX年に認知症高齢者グループホームへ入居し，入居時から医師や薬剤師の居宅療養管理指導を受けた。

*屋内での生活は概ね自立しているが，介助なしには外出しない。外出の頻度が少なく，日中も寝たり起きたりの生活をしている⁸⁾。

Rp.1

プロチゾラム 1回0.25mg (1日1回寝る前)
 アミトリプチリン塩酸塩 1回10mg (1日3回朝・昼・夕食後)
 大建中湯エキス 1回2.5g (1日2回9時・16時)
 ベニジピン塩酸塩 1回4mg (1日2回朝・夕食後)
 酸化マグネシウム 1回500mg (1日2回朝食後・寝る前)
 アルファカルシドール 1回0.25μg (1日1回朝食後)

Rp.2

プロチゾラム 1回0.25mg (1日1回寝る前)

アミトリプチリン塩酸塩 1回10mg (1日2回朝食後・寝る前)
 以下，Rp.1に同じ

Rp.3

ラメルテオン 1回8 mg (1日1回寝る前)
 アミトリプチリン塩酸塩 1回10mg (1日1回寝る前)
 以下，Rp.1に同じ

Rp.4

ラメルテオン 1回8 mg (1日1回寝る前)
 トラゾドン塩酸塩 1回25 mg (1日1回寝る前)
 以下，Rp.1に同じ

経過概略

患者は，自分自身で可能な日常生活動作か否かを判断する能力に支障をきたし，椅子やベッドから転落をくり返していた(CDR2)。また，過去にアルツハイマー型認知症治療薬の服薬歴があったが，血圧上昇・ジストニア・精神行動異常・転倒や転落傾向の増悪などが認められたため処方が中止されていた(Rp.1)。患者は適切に医療機関を受診しないまま，認知症高齢者グループホームへ入居し，医師や薬剤師による居宅療養管理指導が開始された。居宅療養管理指導開始当初，高齢であることに加え，高血圧症をはじめとした循環器系疾患を有し，乏尿傾向や末梢性浮腫などが認められ，アミトリプチリン塩酸塩による影響が懸念された⁹⁾。そこで，本患者に対し，アミトリプチリン塩酸塩の減量を開始したが(Rp.2)，排尿回数が増える可能性は理解できたが，乏尿傾向の改善

Table.1

医師および薬剤師の訪問記録とそれに伴う処方内容

	医師	薬剤師	処方	CDR10,11)	不安感
20XX年X月2日	訪問診療	医師と同行	Rp.1	2	有
20XX年X月5日		居宅療養管理指導		2	有
20XX年X+1月7日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	2	有
20XX年X+1月9日		居宅療養管理指導		2	有
20XX年X+2月4日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	2	有
20XX年X+2月7日		居宅療養管理指導		2	有
20XX年X+3月2日	訪問診療	医師と同行	Rp.3	2	有
20XX年X+3月5日		居宅療養管理指導		2	有
20XX年X+3月16日		居宅療養管理指導		1	軽減
20XX+1年Y月6日	訪問診療	医師と同行	Rp.4	1	無
20XX+1年Y月9日		居宅療養管理指導		1	無

The clinical dementia rating scale (CDR)では、認知機能障害に起因する生活機能障害を評価する^{10,11)}。

が必要なことが理解できなかった。特に、夜間排尿の回数が増えたことによる不安を感じ、寝られなくなった(CDR2)。そこで、認知症周辺症状や夜間排尿に伴う不眠症の改善、転倒に直結するふらつきのリスクの軽減を目的として、プロチゾラムからラメルテオンへ処方変更された(Rp.3)。その結果、不眠症が改善した。現在では、移動時の杖の使用をはじめとした日常生活動作も適切になり、不必要な不安感などの認知症周辺症状も軽減している(Rp.4,CDR1)。

症例 2

年齢：90代

性別：女性

主病名：アルツハイマー型認知症、高血圧症、慢性心不全、脂質異常症、不眠症、過活動膀胱、夜間頻尿

障害高齢者自立度：B2⁸⁾

介護状況：20XX年にケアハウスへ入居し、入居時から医師や薬剤師の居宅療養管理指導を受けて日常生活を維持していた。

*屋内での生活は何らかの介助を要し、日中もベッド上での生活が主体であるが、座位を保つ。介助により車いすに移乗する⁸⁾。

Rp.1

ゾピクロン 1回7.5mg (1日1回寝る前)
 リスペリドン 1回0.5mg (1日1回寝る前)
 アムロジピンベシル酸塩 1回5mg (1日1回朝食後)
 プラバスタチンナトリウム 1回 10 mg(1日1回朝食後)
 スピロラクトン 1回25mg (1日1回朝食後)
 コハク酸ソリフェナシン 1回2.5mg (1日1回夕食後)

Rp.2

ラメルテオン 1回8mg (1日1回寝る前)
 リスペリドン 1回0.5mg (1日1回寝る前)

以下、Rp.1に同じ

Rp.3

ラメルテオン 1回8mg (1日1回寝る前)
 リスペリドン 処方中止

以下、Rp.1に同じ

経過概略

患者は、アルツハイマー型認知症により、夜間せん妄をはじめとした精神行動異常などの認知症周辺症状が認められ、過去にアルツハイマー型認知症治療薬の服薬歴があった。しかし、精神行動異常の他にも、心不全に伴う末梢性浮腫や低酸素血症、転倒や転落傾向の増悪などが認められたため、処方が中断されていた。また、それまでベンゾジアゼピン系睡眠薬が処方されていたが、ベッ

Table.2

医師および薬剤師の訪問記録とそれに伴う処方内容

	医師	薬剤師	処方	CDR ^{10,11)}	せん妄
20XX年Z月4日	訪問診療	医師と同行	Rp.1	3	有
20XX年Z月6日		居宅療養管理指導		3	有
20XX年Z月18日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	3	有
20XX年Z月20日		居宅療養管理指導		3	有
20XX年Z+1月1日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	3	軽減
20XX年Z+1月3日		居宅療養管理指導		3	軽減
20XX年Z+1月15日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	3	軽減
20XX年Z+1月17日		居宅療養管理指導		3	軽減
20XX年Z+2月6日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	2	無
20XX年Z+2月8日		居宅療養管理指導		2	無
20XX年Z+2月20日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	2	無
20XX年Z+2月24日		居宅療養管理指導		2	無
20XX+1年A月10日	訪問診療	医師と同行	Rp.3	2	無
20XX+1年A月12日		居宅療養管理指導		2	無

運動麻痺や痛みなど、明らかに身体的な原因で基本的な日常生活動作が障害されている場合には、CDRでは「障害されている」とは評価しない^{10,11)}。

ドから転落したり、眠りが浅いなど不眠症も持続していた。そこで、リスペリドンが処方されたが、精神行動異常に一定の効果が認められたのみで(CDR3)、車椅子からの転落が続き、増量は困難と考えられた。そのため、睡眠深度の進展が精神行動異常の改善に与える影響を考慮し、不眠症に対してゾピクロンが追加された(Rp.1)。その結果、不眠症に一定の効果は認められたが、ゾピクロンの効果の持続時間は限られた。更に、睡眠時間帯以外の夜間帯に精神行動異常などが持続した。以上の経過から、医師と薬剤師のカンファレンスにより、超短時間型であるゾピクロンから、精神行動異常などにかかわる生理的な睡眠の改善を促し、生活リズムを補正する観点からも効果を見込みやすいラメルテオンへ処方変更された(Rp.2)。その結果、即効性はなかったが不眠症、精神行動異常などが徐々に軽減し(CDR2)、リスペリドンの服薬を中止することができた(Rp.3)。現在、本患者はアルツハイマー型認知症による短期記憶障害についてある程度認識できるようになり、本や新聞を読めるようになるなど生活の質が改善されている(CDR2)。

考 察

本報告は、循環器系疾患やアルツハイマー型認知症を有する2名の患者に対し、医師と薬剤師のカンファレンスにおいてラメルテオンの処方を検討することを通じて、認知症周辺症状や不眠症を軽減できた症例報告である。

一般に、不眠症に対して汎用されるベンゾジアゼピン系睡眠薬は、脳幹毛様体、辺縁系、海馬、小脳、脊髄、大脳辺縁系など広範囲に存在するGABA_A受容体に作用して鎮静型睡眠を誘発し、多様な生理機能に関与するといわれている²⁻⁴⁾。そのため、筋弛緩作用の他、前向き健忘や学習記憶障害などの認知機能に影響を及ぼし、更に反跳性不眠や依存性を惹起する²⁻⁶⁾。それに対し、ラメルテオン(商品名：ロゼレム錠8mg)は、主に視床下部視交叉上核に存在するメラトニン受容体(MT1およびMT2)に対するアゴニストで²⁻⁴⁾、鎮静作用・抗不安作用・依存性・薬剤耐性を伴わず、

不眠症における入眠困難を改善する⁵⁻⁷⁾。

コリン作動性のアルツハイマー型認知症治療薬は、徐脈、心ブロック、QT延長などがあらわれることがある。特に心筋梗塞、弁膜症、心筋症などの心疾患を有する患者や低カリウム血症などの電解質異常のある患者では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うよう重要な基本的注意事項が喚起されている¹²⁾。そのような中、本報告のように、アルツハイマー型認知症治療薬の投与が推奨されない症例が臨床では認められる。

メラトニン受容体アゴニストのラメルテオンは、メラトニン受容体刺激による生理的な睡眠を促す薬剤として開発された²⁻⁴⁾。ラメルテオンは、鎮静作用や抗不安作用を有さず、ふらつきや依存性、薬剤耐性などを認めず、また、心疾患や電解質への影響などが少ない⁵⁻⁷⁾。そのため、ラメルテオンの使用は、本症例のようにアルツハイマー型認知症治療薬の投与が推奨されないケースを含め、精神行動異常をはじめとした認知症周辺症状・不眠症・心疾患を併存する高齢者に有用であると考えられた。

ラメルテオンは、「不眠症における入眠困難の改善」のみの効能に限られ、執筆段階において認知機能にかかわる明確なエビデンスは得られていない⁷⁾。しかし、結果的に、ラメルテオンの処方により不眠が改善したことを通じて、認知症周辺症状が軽減され、ゾピクロンやリスペリドンが不要となった。この結果から、既存の睡眠薬や抗精神病薬の弱点を補完する位置づけとして、特にアルツハイマー型認知症治療薬の投与が推奨されない認知症周辺症状に悩まされるケースにおいては、注目すべき薬剤と考える。

今後、ラメルテオン投与症例の蓄積及び検討により、アルツハイマー型認知症患者の不眠症が軽減され、高齢の患者とそれを看護する家族の居宅生活の質が向上することが期待される。

引用文献

- 1) Dawson D, Reid K : Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* 388 (6639) , 235, 1997.

- 2) Yukuhiro N, Kimura H, Nishikawa H, et al : Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys. *Brain Res.*, 1027, 59-66, 2004.
- 3) Erman M, Seiden D, Zammit G, et al : An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.*, 7, 17-24, 2006.
- 4) Erman M, Seiden D, Zammit G, et al : Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J. Clin. Sleep Med.*, 3, 495-504, 2007.
- 5) Zammit G, Wang-Weigand S, Rosenthal M, et al : Effect of ramelteon on middle-of-the-night balance in older adults with chronic insomnia. *J. Clin. Sleep Med.*, 15, 34-40, 2009.
- 6) Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, et al : Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, 32, 351-360, 2009.
- 7) ロゼレム添付文書情報, 武田薬品工業, 2011.
- 8) 厚生労働省 : 要介護認定 認定調査員テキスト, 114-157, 2009.
- 9) トリプタノール添付文書, 日医工, 2012.
- 10) Hughes CP, Berg L, Danziger W, et al.: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140, 566-572, 1982.
- 11) Morris J: The clinical dementia rating scale (CDR) : current version and scoring rules. *Neurology* 43, 2412-2414, 1993.
- 12) レミニール添付文書情報, 武田薬品工業, 2012.

Analysis on the Two Reports that Ramelteon ameliorated adjunct Symptoms of Alzheimer's Disease

Takashi Hatanaka¹⁾, Ryo Itoh²⁾, Yasuna Kobayashi¹⁾, Toshinori Yamamoto¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacotherapeutics, Division of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Showa University

²⁾ Itoh Medical Clinic

Abstract

Insomnia causes the disorder of the life balance, and as a result, it affects abilities which are related to cognitive function, such as concentration, memorization, learning ability, emotional control and working efficiency. Because of it, as for the patients who have dementia of Alzheimer type, it is important not only to treat their symptom of dementia, but also to relieve their insomnia.

A melatonin receptor agonist, ramelteon, was developed as a drug for promoting physiological sleep by stimulating melatonin receptors.

Unlike existent sleeping pills including benzodiazepine, it does not have lenitive and antianxiety function, and it relatively reduces the side effects like stagger, dependence on and tolerance for medicines. In addition, it seldom affects heart disease and abnormal electrolyte. These characteristics make ramelteon easy to use for insomnia in the patients who have symptom of dementia and heart diseases.

On the other hand, important information on some medicines for dementia of Alzheimer type alerts people who have heart disease or abnormal electrolyte to a risk that those medicines might get their arrhythmia worse.

In this case report, we introduce two clinical cases. Although two patients had been diagnosed as inappropriate to use medicines for dementia of Alzheimer type and benzodiazepine sleeping pills, ramelteon ameliorated insomnia and adjunct symptoms of dementia.

Key word : Insomnia, Dementia of Alzheimer Type, Symptoms of Dementia, Heart disease, Ramelteon

Received 7 May 2013 ; accepted 7 June 2013