



診療と新薬 Web

アルツハイマー型認知症患者に対する アリドネ[®]パッチの使用経験： 認知機能と食欲に対する影響について

社会福祉法人 州鵬会 グリーンバードクリニック

吉元和浩

● 要旨

目的：アルツハイマー型認知症患者に対するアリドネ[®]パッチの有効性と安全性、食欲に対する影響を検討することとした。

方法：単施設後ろ向き観察研究にて当院でアルツハイマー型認知症と診断され、アリドネ[®]パッチが投与された患者のうちデータ取得が可能だった患者 40 例を対象に Mini-mental state examination (MMSE), Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ), 食事摂取量、安全性について 24 週間検討した。

結果：アリドネ[®]パッチ投与 24 週後では MMSE については有意な変動は認められなかった。施設入所者を対象に食欲に対する影響を検討したところ SNAQ は投与前 6.7 ± 1.7 から 16 週後に 17.2 ± 2.2 に増加し ($n = 18$, $p < 0.001$), 食事摂取量の変化率は 16 週後 $157.9 \pm 12.5\%$ に増加した ($n = 10$, $p < 0.01$)。副作用として皮膚および皮下組織障害が 40 例中 5 例 (12.5%) に認められた。

結論：中等度アルツハイマー型認知症患者に対してアリドネ[®]パッチの使用により認知機能は維持され、食欲改善が認められた。コリンエステラーゼ阻害薬の食欲に対する影響は投与経路に依存する可能性がある。

キーワード：アルツハイマー型認知症、アリドネ[®]パッチ、食欲、認知機能、投与経路

はじめに

アルツハイマー型認知症は、脳萎縮、アミロイド斑（老人斑）および神経原線維変化を特徴とする神経変性疾患である¹⁾。また、神経科学的研究から、脳内アセチルコリン作動性神経系の機能低下がアルツハイマー型認知症の主因であるとする「コリン仮説」が提唱されるようになった¹⁾。ドネペジルは、アセチルコリンエステラーゼを阻害することで脳内アセチルコリン濃度を高める作用をもつアルツハイマー型認知症治療薬であり²⁾、臨床現場で広く使用されている。

認知症症状は記憶障害や見当識障害などの中核症状と、幻覚、興奮、抑うつ、アパシーなどの

Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) に大別される³⁾。アパシーは、アルツハイマー型認知症の症状でも出現頻度が高い BPSD である⁴⁾。アパシーの状態では、意欲の低下や無関心から食欲がわからなくなり、食事に興味を示さなくなることが懸念される。また、アルツハイマー型認知症の 80% 以上に摂食障害や嚥下障害がみられ、このことがさらなる認知障害、精神神経症状、栄養不良のリスクを高めている可能性が指摘されている⁵⁾。さらには、食欲を評価する Council on Nutrition Appetite Questionnaire (CNAQ) や Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ) 等のスコアが介護施設入居者の 1 年後死率と関連するという報告⁶⁾もあり、認知症の予後

表1 患者背景

年齢(歳)	83.4 ± 6.4
男性 / 女性(例)	8/32
罹病歴(年)	3.7 ± 3.4
施設入所者 / 外来通院患者(例)	20/20
合併症(例)	
高血圧	8
脳血管障害	7
糖尿病	3
前治療薬 あり / なし(例)	0/40
MMSE	13.8 ± 2.1
NPI-12 スコア(頻度 × 重症度)	21.2 ± 12.2
NPI-12 スコア(負担度)	7.9 ± 3.6

n = 40

平均値 ± 標準偏差

を考える上で、食欲は重要な因子の一つであると捉えることができる。

ドネペジル塩酸塩経口剤は、しばしば吐き気、嘔吐、下痢など消化器症状の副作用を引き起こし²⁾、食欲を減退させて体重減少につながることが懸念されており、ドネペジル塩酸塩経口剤の減量や中止による食事摂取量の増加が報告されている⁷⁾。一方、経皮吸収型製剤であるコリンエステラーゼ阻害薬リバスチグミンにおいては新規投与および他のコリンエステラーゼ阻害薬からの切り替えによって食欲が改善することが報告されているが^{8)~10)}、食欲への影響がコリンエステラーゼ阻害薬の投与経路に起因するのか、成分による影響なのかは定かではない。

2023年4月に発売となったアルツハイマー型認知症治療薬アリドネ[®]パッチはドネペジルを新有効成分とした経皮吸収型製剤である。一般的に経皮吸収型製剤では血中薬物濃度が緩やかに上昇し、定常状態に達した後は長時間にわたって一定に維持されることから、安定した効果が期待できる。アリドネ[®]パッチにおいてもドネペジル塩酸塩経口剤と比較して安定した血中濃度の推移を示すことが報告されている¹¹⁾。市販後の有効性と安全性については原田らが報告しているが¹²⁾、食欲に対する影響は明確に分かっていない。

本研究では、アリドネ[®]パッチが投与されたアルツハイマー型認知症患者の有効性と安全性、食欲に対する影響を単施設後ろ向き観察研究にて検討した。

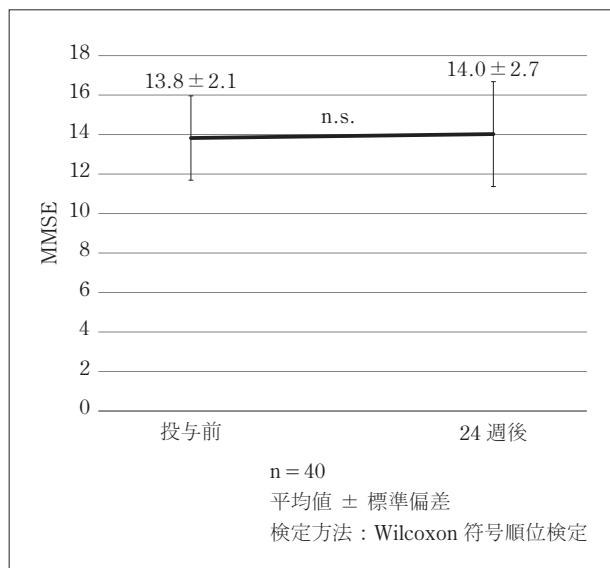


図1 MMSEの変化

対象と方法

2023年5月～2023年11月の期間に当院でアルツハイマー型認知症と診断され、アリドネ[®]パッチが投与された患者を対象とした。

電子添文の用法・用量に従い、1日1回アリドネパッチ27.5 mgを背部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に張り替えを行った。

評価項目として投与前、投与24週後に実施されたMini-mental state examination (MMSE)を集計した。

施設入所者を対象として投与前、アリドネ[®]パッチ投与4週後、8週後、12週後、16週後に実施された食欲に関する質問票である日本語版SNAQと食事摂取量を集計した。食事摂取量の評価は朝食、昼食、夕食の主食、副食の摂取量をそれぞれ10段階であらわし(1食における主食/副食:全量摂取時は10/10とし、1日における主食/副食:全量摂取時は30/30とした)、アリドネ[®]パッチ投与前の摂取量を100%としたときの変化率について1週間の平均を算出した。

統計解析は投与前後の比較にWilcoxon符号順位検定を用い、有意水準は5%とした。数値は平均±標準偏差で表した。

なお本研究に際し、臨床データの利用については事前に患者およびその家族に承諾を得ており、社会福祉法人州鵬会の倫理委員会の承認を得ている。

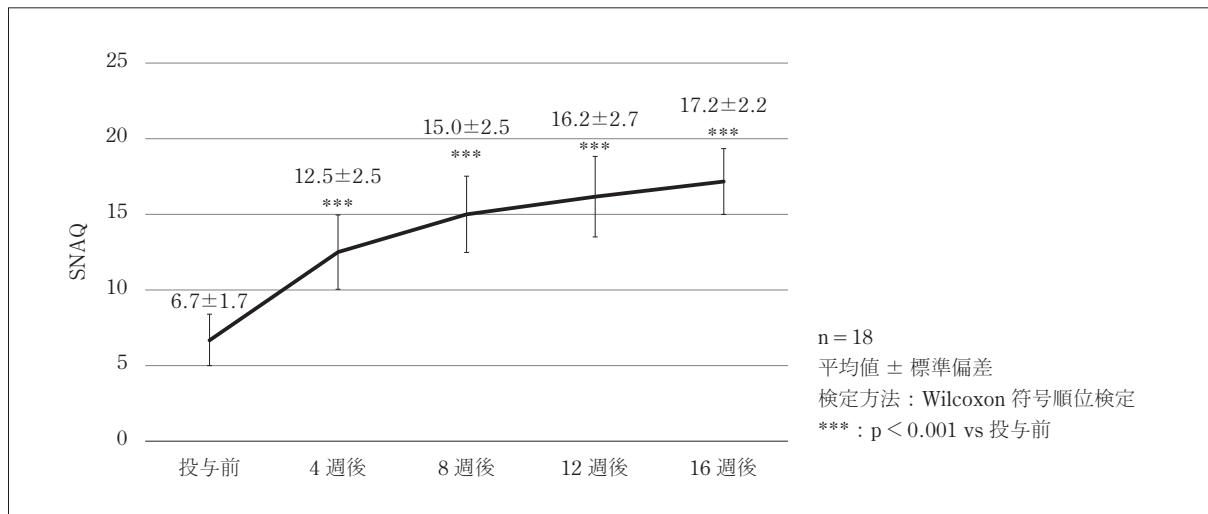


図2 SNAQの変化

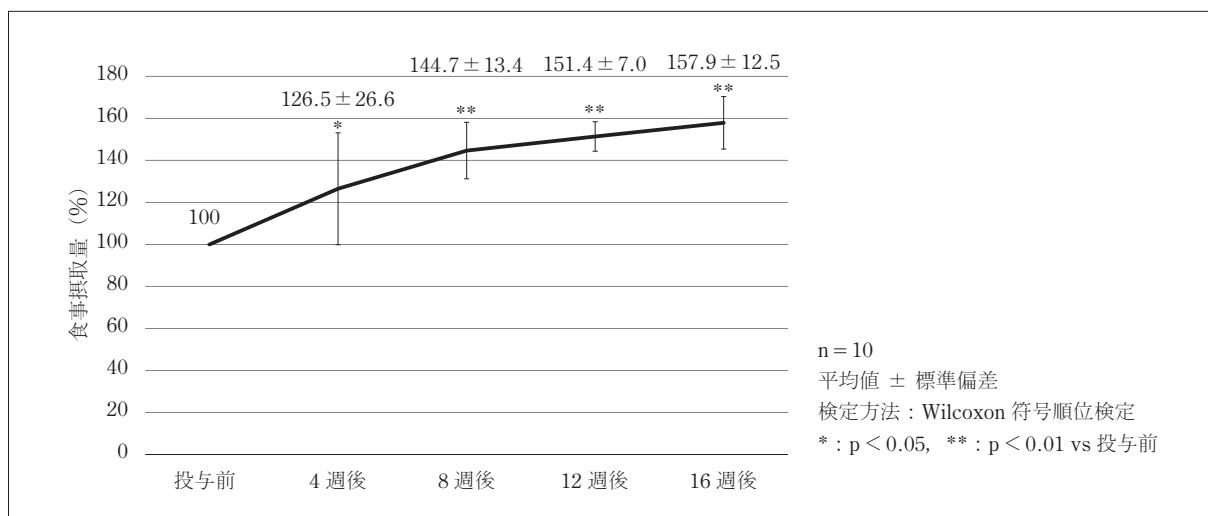


図3 食事摂取量の変化

結 果

1. 患者背景

表1に患者背景を示す。アリドネ®パッチ投与患者のうちMMSEを測定できた40例において、男性8例、女性32例、平均年齢は83.4 \pm 6.4歳、平均罹病歴は3.7 \pm 3.4年、施設入所者は20例、外来通院患者は20例であった。合併症としては、高血圧が8例、脳血管障害が7例、糖尿病が3例に認められた。MMSEは13.8 \pm 2.1、Neuropsychiatric Inventory 12項目版 (NPI-12) (頻度 \times 重症度) は21.2 \pm 12.2、NPI-12 (負担度) は7.9 \pm 3.6であった。アルツハイマー型認知症として前治療薬がある患者はおらず、期間中に睡眠薬や抗精神病薬は併用

されなかった。

2. MMSEの変化

アリドネ®パッチ投与前は13.8 \pm 2.1であった。投与24週後では14.0 \pm 2.7で有意な変動は認められなかった(図1)。

3. SNAQと食事摂取量の変化

施設入所者のうちSNAQを測定できた18例において、SNAQはアリドネ®パッチ投与前6.7 \pm 1.7から4週後では12.5 \pm 2.5、8週後では15.0 \pm 2.5、12週後では16.2 \pm 2.7、16週後では17.2 \pm 2.2であり、いずれの測定時期においても有意に増加した(図2)。

施設入所者のうち食事摂取量を測定できた10例において、食事摂取量の変化率はアリドネ®パッチ

投与4週後では $126.5 \pm 26.6\%$ 、8週後では $144.7 \pm 13.4\%$ 、12週後では $151.4 \pm 7.0\%$ 、16週後では $157.9 \pm 12.5\%$ であり、いずれの測定時期においても有意に増加した(図3)。

4. 副作用

皮膚および皮下組織障害が40例中5例(12.5%)に認められたが、ステロイドを塗布することで症状が軽快し、継続投与が可能であった。重篤な副作用、中止に至った症例は認められなかった(表2)。

考 察

我々はアリドネ[®]パッチ投与症例の認知機能評価としてMMSE、食欲の評価としてSNAQ、食事摂取量を検討した。アリドネ[®]パッチ投与後、MMSEについては有意な変動は認められなかったが、SNAQ、食事摂取量については有意に増加することが認められ、皮膚および皮下組織障害が40例中5例(12.5%)に認められた。

本研究では、原田らの報告¹²⁾と同様にMMSEについては有意な変動が認められなかったが、過去のアルツハイマー型認知症の研究を対象とするmeta-analysisでは、MMSEの年次変化率は-3.3(95%信頼区間-2.2から-3.7)と推定されていることから¹³⁾、アリドネ[®]パッチはアルツハイマー型認知症患者のMMSEを維持していると肯定的に考えられる。

食欲の評価として施設入所者におけるSNAQと食事摂取量を検討したが、いずれも増加傾向が認められた。本研究はコリンエステラーゼ阻害薬投与後のSNAQを評価した初めての報告である。Tsunoらの報告¹⁰⁾ではリバストグミン新規投与後の食事摂取量は投与前 192.0 ± 139.5 gから16週後には 304.3 ± 155.8 gに増加しており、増加率は158.5%であった。本研究におけるアリドネ[®]パッチ投与16週時の食事摂取量 $157.9 \pm 12.5\%$ と同様の結果が認められた。

食欲の改善効果についてはいくつかの要因が考えられる。1つ目に、アリドネ[®]パッチ投与によってアセチルコリン濃度が増加したことによる嚥下機能が改善した可能性である。アルツハイマー型認知症は、コリン作動性ニューロンの広範な喪失を伴う進行性のコリン作動性障害を特徴としている¹⁴⁾。コリン作動性ニューロンが正常な嚥下機能の調節に関与して

表2 副作用一覧

副作用	例(%)
皮膚および皮下組織障害	5(12.5)
感染症	0(0)
胃腸障害	0(0)
QT延長	0(0)

n=40

いる可能性があることが示されており¹⁵⁾、コリン作動性機能障害が進行したアルツハイマー型認知症患者の嚥下反射を損なう可能性があることを示している¹⁴⁾¹⁵⁾。2つ目に、アセチルコリン濃度増加に伴う抗炎症効果が影響した可能性である。炎症誘発性サイトカインは視床下部でのレプチニン受容体を増やし、レプチニン類似作用を起こして食欲を低下させるが¹⁶⁾、コリン作動性抗炎症経路においてアセチルコリンは炎症性サイトカインの産生を抑制する。3つ目に、嗅覚および味覚の改善効果である。嗅覚粘膜および味蕾におけるアセチルコリン濃度増加により嗅覚および味覚の改善効果が示されている¹⁷⁾¹⁸⁾。4つ目に、貼付剤であるアリドネ[®]パッチは吸収の際に消化管を通過しないこと、血中薬物濃度が緩やかに上昇することから、食欲に対するコリンエステラーゼ阻害薬によるポジティブな影響が現れやすかった可能性が考えられる。

アリドネ[®]パッチの国内第III相試験では副作用として適用部位の搔痒感(24.9%)、適用部位紅斑(24.3%)、接触皮膚炎(13.1%)が報告されている¹⁹⁾。今回の検討では皮膚および皮下組織障害は40例中5例(12.5%)に認められた。アリドネ[®]パッチ使用患者全例にスキンケアの指導をし、皮膚症状がある場合は、ステロイドスプレーを塗布し、乾いた後にアリドネ[®]パッチを貼付した。それでも改善されない患者にはステロイド軟膏を塗布した。また貼付部位のローテーションが確実に実施されたことと皮膚のメンテナンスが適切に実施されたことで、皮膚障害に関する副作用を比較的抑制でき、脱落を抑制できたと考えられる。アリドネ[®]パッチの薬物層にはSIS(スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体)の基剤が使われており、粘着力は控えめであるが、24時間安定して貼付するために、皮膚への付着性を高める固定用シートと一体型になっている。アリドネ[®]パッチは薬物層に対して

固定用シートの面積が小さいという剤型上の特性も皮膚症状発現を起こしにくくしている可能性がある。

本研究の限界として、第一に後ろ向き研究であるため、症例の選択にバイアスがかかっている可能性がある。第二に単施設での研究であり症例数が少なく観察期間も短いため、さらに症例を集積し長期的に検討していく必要がある。第三に食欲の増加はスタッフによるこまめな声掛けの影響である可能性も考えられるため、施設入所者とそれ以外の患者においても同様に食欲が増加するのか比較検討していく必要がある。

結 論

中等度アルツハイマー型認知症患者に対してアリドネ[®]パッチを使用したところ、認知機能は維持され、食欲改善が認められた。消化器症状は認められず、皮膚症状などの副作用は皮膚のメンテナンスを行うことで継続可能であった。アリドネ[®]パッチはアルツハイマー型認知症患者に対する新たな治療選択肢として有用であると考えられる。コリンエステラーゼ阻害薬による食欲への影響は投与経路に依存する可能性がある。

利益相反

著者は興和株式会社主催の講演会でアリドネ[®]パッチに関する講演を行い、講演料を受理した。本研究は著者により独自に行われた研究であるが、本論文掲載にあたっては興和株式会社より論文投稿にかかる費用の支援を受けた。

参考文献

- Breijeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020; **25**(24): 5789.
- 杉本八郎. ドネペジル: 開発と治療の発展. *日薬理誌*. 2004; **124**(3): 163-70.
- 倉田智子, 阿部康二. 認知症の治療ガイドライン. *岡山医学会雑誌*. 2014; **126**(2): 155-7.
- Mirakhur A, Craig D, Hart DJ, et al. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; **19**(11): 1035-9.
- Kai K, Hashimoto M, Amano K, et al. Relationship between eating disturbance and dementia severity in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2015; **10**(8): e0133666.
- Mikami Y, Watanabe Y, Edahiro A, et al. Relationship between mortality and Council of Nutrition Appetite Questionnaire scores in Japanese nursing home residents. *Nutrition*. 2019; **57**: 40-5.
- 本田 圭, 小島直子, 横川紗枝子, 他. 認知症患者の摂食不良に対するドネペジル塩酸塩減量の有効性についての検討. *日本静脈経腸栄養学会雑誌*. 2018; **33**(1): 654-8.
- Soysal P, Isik AT. Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors on Nutritional Status in Elderly Patients with Dementia: A 6-month Follow-up Study. *J Nutr Health Aging*. 2016; **20**(4): 398-403.
- Furiya Y, Tomiyama T, Izumi T, et al. Rivastigmine Improves Appetite by Increasing the Plasma Acyl/Des-Acyl Ghrelin Ratio and Cortisol in Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2018; **8**(1): 77-84.
- Tsuno N, Mori T, Ishikawa I, et al. Efficacy of rivastigmine transdermal therapy on low food intake in patients with Alzheimer's disease: The Attitude Towards Food Consumption in Alzheimer's Disease Patients Revive with Rivastigmine Effects study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; **19**(7): 571-6.
- 池田志孝, 柏田紘輝, 金麗. 日本人健康高齢男性におけるアルツハイマー型認知症治療薬ドネペジルテープ剤反復投与の安全性および薬物動態. *薬理と臨床*. 2022; **50**(10): 1787-99.
- 原田薰雄, 石井滋之, 神原 浩. アルツハイマー型認知症に対するアリドネ[®]パッチ投与の臨床的検討. *診療と新薬*. 2024; **61**(9): 529-36.
- Han L, Cole M, Bellavance F, et al. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination: a meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2000; **12**(2): 231-47.
- Davis KL, Mohs RC, Marin D, et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA*. 1999; **281**(15): 1401-6.
- Dixit DV, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 2004; **114**(1): 57-66.
- Jia YX, Li JQ, Matsui T, et al. Neurochemical regulation of swallowing reflex in guinea pigs. *Geriatr Gerontol Int*. 2001; **1**(1-2): 56-61.
- Dando R, Roper SD. Acetylcholine is released from taste cells, enhancing taste signalling. *J Physiol*. 2012; **590**(13): 3009-17.
- Schofield PW, Finnie S, Yong YM. The role of olfactory challenge tests in incipient dementia and clinical trial design. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; **14**(9): 479.
- 興和株式会社. アリドネ[®]パッチ 27.5 mg, アリドネ[®]パッチ 55 mg添付文書. 2025年4月改定(第4版).