

## 週刊 日本医事新報

No. 4926

2018/9/22

9月4週号

## 特集 27 切除可能膵癌の術前・術中・術後

解く 01 画像診断道場 実はこちらだった  
びまん性の発赤・浮腫状粘膜…潰瘍性大腸炎か？

聞く 12 インタビュー：日本医師会新常任理事  
小玉弘之、城守国斗、平川俊夫、長島公之、江澤和彦

連載 08 難渋症例から学ぶ診療のエッセンス  
二次孔型心房中隔欠損症に対するカテーテル閉鎖術後の僧帽弁逆流悪化

10 頻用薬 処方作法  
悪心・嘔吐—ドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗薬

24 長尾和宏の町医者で行こう!!  
フランスでの抗認知症薬の保険適用除外をどう受けとめる

48 J-CLEAR通信  
英国のGP制度と日本の専門医制度の今後の方向性

NEWS 18 インフルエンザワクチン製造量、昨季上回る見込み ほか





長尾和宏の

まちいしゃ  
町医者で  
行こう!!

第89回

「フランスでの抗認知症薬の保険適用除外  
をどう受けとめる」

「医療上の利益不十分」

フランス保健省は8月1日より実質的に抗認知症薬を保険適用除外とした。フランスで使われていた抗認知症薬は日本と同様、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの4種類である。フランスでは医療技術の評価を担う高等保健機構(HAS)が薬の有用性を5段階で評価して保険償還のあり方を定期的に見直しており、有用性のレベルに応じて国が負担する割合が決まる。たとえば致死性疾患に必須の薬なら100%、通常の薬なら概ね65%を負担するという具合だ。有用性が不十分なら今回の除外措置のように国の負担はゼロとなる。HASは、4種類の抗認知症薬は患者の行動障害やQOL、死亡率への影響が確立されていない一方、潜在的に重篤な副作用があることから「医療上の利益が不十分である」と判断した。有用性が乏しい薬剤よりも介護や地域包括ケアに重点を置いた。薬物療法よりもユマニチュードなどの非薬物療法を評価した措置と言えよう。

一方、日本では4種類の抗認知症薬が現在も積極的に処方されている。医療経済研究機構のレセプトベースの調査によると抗認知症薬の処方率は、85歳以上の高齢者の17%に上るといふ。しかも年間処方量の半分近くが85歳以上である。過剰ともいえる処方が続いている主な理由は、専門医学会が診療ガイドラインでアルツハイマー型認知症の人への抗認知症薬の使用を強く推奨しているからであろう。

増量規定撤廃後も周知不十分

そもそも抗認知症薬には易怒性、悪心・嘔吐、歩行異常、高度徐脈などの副作用がある。その結果、

体重減少、サルコペニア、寝たきり、心停止などに陥ることがある。抗認知症薬に対する脳の感受性には大きな個人差がある。しかし一旦薬を開始したら、その後は機械的に2~3段階増量しなければならない、という「増量規定」なるものが存在した。ドネペジルであれば3mgで開始して2週間後には必ず5mgに増量しないとレセプトが査定された。本来、薬剤とは感受性、年齢、体重、重症度、要介護度などを考慮して必要最低量で使うべきものだ。しかし「必ず最高量まで増量」という宣伝が広くなされてきた。その結果、認知症医療で最も大切な個別性よりも機械的な増量が優先されてきた。増量に伴い出現した「興奮や易怒」を「認知症が良くなった証だ」と評価する専門医がいるが、私は副作用だと思う。

私たちは2015年9月に一般社団法人「抗認知症薬の適量処方を実現する会」を設立した。抗認知症薬の副作用で暴れたため施設や精神病院に入れられたと、後悔する家族が全国各地に多数いるからだ。怒れる被害者・家族たちは「薬害認知症裁判」まで想定していた。そこでHP上で抗認知症薬の副作用で苦しむ全国の事例を集積し国会で議論を行った。その結果、2016年6月に増量規定は撤廃され、少量投与を含む適量処方が可能となった。厚生労働省内で2回、記者会見を開いたが、共同通信系以外の大手メディアはほとんど報じなかった。厚生省や日本医師会から「増量規定撤廃」の通知が出たものの現在でも撤廃を知らない医師がいる。明らかな副作用が出現しても「最高量まで増量しないと効果が無い」と信じている医師がいる。増量規定撤廃をいまだに知らずに少量投与をレセプト査定している審査機関もある。いまだに「易怒は副作用ではなく良い

ことなので絶対に中止してはいけない。飲み続けることが大切」と説いて回る専門家もいる。

## フランスと日本が乖離する理由

どうしてフランスと日本で大きな乖離があるのだろうか。なぜフランスで有用性が否定されたものが日本では大量に使われ続けるのだろうか。ドネペジルを例にとって検証した。第1相から第3相臨床試験が1989年から1998年の10年間に実施され発売根拠とされた。1998年の第2相試験の論文(今井幸充, 他: 臨床評価. 1998; 26(2): 145-164)では1mgと2mgの少量投与群で検討している。それぞれ約4割に改善を認めるも有意差を認めず、これが17年間、少量投与を否定する根拠とされてきた。しかし1mg、2mg投与においても副作用があるとともに有用である症例が存在する。また維持量5mgの根拠とされた論文の1つ(新井寧夫, 他: 臨床精神薬理. 2000; 3(10): 1019-1025)には、さらなる検討の必要性を指摘する記載がある。一般に、副作用による多くの脱落例を外して検討すれば過大評価となりがちだ。また第2、第3相試験の対象者の平均年齢は70歳前後で、処方量の半数が85歳以上という現状とは大きく乖離した検討と言わざるを得ない。

一方、2004年の発売後のランダム化比較試験では、脱落例はプラセボ群6.4%に対して、ドネペジル群12.8%であった。12週間投与後のMMSEは改善したというが統計学的に有意差はない。重篤な有害事象はプラセボ群23人に対してドネペジル群29人、死亡は53人対63人であった。いずれもドネペジル群に多いがこの差は「同程度」としている。重篤な有害事象と死亡を合計するとプラセボ群25.8%に対してドネペジル群32.6%であり、危険度はドネペジル群の方が1.39倍高い。さらに最初の12週間で脱落した人も加えるとプラセボ群36.4%に対して、ドネペジル群では50.0%と、危険度はドネペジル群が1.75倍高い。ドネペジル群では7人に1人は死亡を含めた不都合が起きていた。

しかし日本にはフランスのHASのような独立した評価機関がないため、薬の利益と不利益に関する客観的評価が困難な状況にある。今後の日本における対応は以下の3つあると思う。1) フランスでの動きを無視する、2) 新たに検討しフランスに追従

する、3) 有用なケースもあるという前提に立ち、個別性を重視した少量・適量処方を徹底させると同時に「中止基準」も明示する。私は2ないし3の対応であるべきと考える。他の国でもフランスの決定に追従する動きであるため早晚、日本も大きな岐路に立たされるであろう。

## 問われる医学界のオートノミー

我が国の認知症施策を眺めたとき、不可解なことが多い。例えば各地で開催されている市民フォーラムでは「認知症、早期発見・早期投薬」が定番である。本来は予防法や非薬物治療を説くべきだろうが、薬物療法に偏りすぎていると感じる。その結果、今も医原性の認知症が増え続けている。上記の「薬剤起因性認知症」のほかにも「多剤投薬起因性認知症」や高齢者には推奨されない薬剤投与による認知症もある。また認知症ガイドラインでは、認知症診断をする上で甲状腺機能検査の実施を推奨しているが、抗認知症薬を投与されている人の7割で検査が未実施だ。こうした現実を考えると、本物の認知症よりも医原性認知症のほうが多いのではないかとさえ思う時がある。製薬会社から有力医師に支払われた講演料が公開される時代である。多額の講演料を受け取っている教授はいくら実働所得とはいえ市民感覚からすると到底理解されないだろう。その弟子や研修医はどんな風に育っていくのか。今回のフランスの動きを日本の医学界や国がどう受け止めるのか注視したい。また認知症に限らず、市場が大きい生活習慣病治療薬や抗がん剤領域における医学界のオートノミーが問われていると感じている。

いずれにせよ、フランスのHASのように強い権限を持つ評価機関の設置が急務ではないか。その守備範囲はジェネリック薬にも及ぶべきである。チェック機構なしに営利優先の宣伝が野放しになっている現状を見直すべきではないか。このような状況下で増え続ける薬剤費を一体どうすればいいのか。国民皆保険制度堅持を真剣に願うのであれば、まずは薬の厳しいチェックを国家課題とすべきだと思う。

ながお かずひろ：1984年東京医大卒。95年、尼崎市に複数医師による年中無休の外来・在宅ミックス型診療所「長尾クリニック」を開業。近著に『痛い在宅医』『男の孤独死』（ブックマン社）など