

○認知症に関するかかりつけ医の疑問に答える

### 認知症の治療

認知症の薬物治療はいつまで  
継続すべきですか

回答者 柿木 達也

### はじめに

認知症の薬物療法は記憶障害を中心とする認知機能の維持・改善が最大のテーマである。周辺症状のコントロールは病期により変化してゆくが認知機能の障害は進行性に悪化してゆく。現時点では完全に進行を止めたり改善したりする薬物療法は存在しない。

ドネペジルの高度アルツハイマー型認知症に対する効果

認知機能に対しては現在ドネペジルが唯一本邦で使用できる薬物である。効果としては認知症状の進行抑制である。当初ドネペジルは初期から中等度のアルツハイマー型認知症の人を対象に効果が認められるとして認可された。平成19年8月からはアルツハイマー型認知症の重症度の制限がなくなった。

アルツハイマー型認知症は進行性の疾患であり、中等度になる以前からドネペジルを服用し始めても結果として高度に移行してゆくことは避けられない。その際には厳密にいうと従来の適応症では使えなくなってしまう。しかし、平成19年8月より重症度による使用の制限がなくなり、高度アルツハイマー型認知症であっても効果が認められ、副作用に留意しながら使用することが意味のあることであるとされた。高度アルツハイマー型認知症に対する効果は、

# ①アルツハイマー病患者における ADAS スコアおよび海馬萎縮率の年間変化

Variable	Donepezil-Treated Group						Control Group					
	One or Two Apolipoprotein E (APOE) 4 Allele (s) Present (N=35)		APOE 4 Allele Absent (N=19)		Total (N=54)		One or Two APOE 4 Allele (s) Present (N=50)		APOE 4 Allele Absent (N=43)		Total (N=93)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Baseline Alzheimer's Disease Assessment Scale score	14.0	4.8	16.3	5.6	14.8	5.2	15.9	4.9	16.9	5.0	16.4	4.9
Annual change in Alzheimer's Disease Assessment Scale*	-0.2	3.8	2.5	4.9	0.8	4.4	3.0	6.4	4.4	7.6	3.6	7.0
Baseline hippocampal formation volume (mm <sup>3</sup> )	2496	428	2514	496	2502	449	2391	461	2585	435	2481	457
Annual hippocampal atrophy rate (%) <sup>a, b</sup>	4.15	2.32	3.21	3.60	3.82	2.84	5.59	2.15	4.40	2.81	5.04	2.54

\* Significant effect of treatment.

<sup>b</sup> Significant effect of APOE 4 allele.

# ②ドネペジルの24週間無作為二重盲検プラセボ対照試験における海馬体積の変化

Hippocampal Volume	Patients Receiving Donepezil <sup>a</sup>				Patients Receiving Placebo				p <sup>b</sup>
	Mean	SD	Change From Baseline to Endpoint		Mean	SD	Change From Baseline to 24 Weeks		
			Mean	SD			Mean	SD	
Total (mm <sup>3</sup> ) Baseline 24 weeks (or endpoint)	1993.7 1965.8	756.3 707.0	-27.9	217.1	2252.9 2109.9	767.1 827.0	-150.9	177.2	n.s. <0.02
Right (mm <sup>3</sup> ) Baseline 24 weeks (or endpoint)	1018.8 1018.7	387.8 373.3	-0.09	141.8	1145.7 1075.6	369.5 421.4	-72.7	124.6	n.s. <0.04
Left (mm <sup>3</sup> ) Baseline 24 weeks (or endpoint)	974.9 947.0	383.6 363.7	-27.8	141.4	1107.2 1034.3	426.5 422.0	-78.2	108.2	n.s. 0.13
Percent change <sup>c</sup> Right Left Total	1.4 -1.7 -0.4	16.0 15.0 2.9			-7.6 -7.8 -8.2	12.0 10.5 9.9			<0.02 0.09 0.01

<sup>a</sup> Dose=5 mg/day for the first 28 days and 10 mg/day thereafter.

<sup>b</sup> Unpaired (two sample) t test.

<sup>c</sup> Based on an intent-to-treat, last-observation-carried-forward analysis. For patients receiving donepezil, N=32. For patients receiving placebo, N=31 (all baseline measures) or N=30 (all endpoint measures including percent change).

CIBIC plus での全般改善度で見ると若干の改善以上の割合は5 mg服用群で32・3%、10 mg服用群で46・7%であった。高度アルツハイマー型認知症に対しては10 mg投与でさらに効果が期待できることが分かった。なお、軽度〜中等度アルツハイマー型認知症に対しては1日最大5 mg投与はいままででありである<sup>1)</sup>。

## ドネペジルの海馬萎縮抑制効果

ドネペジルの効果は認知症症状の進行抑制であり、病態そのものの進行を抑制するものではない。アルツハイマー型認知症の病態は海馬をはじめとする脳の神経細胞の減少と結果としての脳の萎縮である。海馬の年間萎縮率は5・04

(46ページよりつづく)

%や8・2%である。ドネペジルはその萎縮率を改善し年間3・82%や0・4%とする。適応症はあくまでも認知症症状の進行を抑制する、遅らせるということであるが、病態そのものである海馬の萎縮をも抑制する可能性があることが報告されている(表①、②)。

### ドネペジルはいつまで継続すべきか

認知症の薬物療法はいつまで継続すべきかという問題については、1. 高度アルツハイマー型認知症であつてもドネペジルの量を増やすことで効果が認められること、2. アルツハイマー型認知症の病態そのものである海馬の萎縮に対しても抑制効果が期待できることなどを考え併せると、できるだけ長期にわたり副作用に注意しながら使用するべきであると考ええる。ただし病状の進行の結果、寝たきり状態になった場合に意味があるのかという問題が残る。個人的には寝たきり状態であつても、ドネペジルを服用

し続けることで経口的食事摂取が維持できているなどの点が見出せるなら使用するべきではないかと考える。例えば経鼻経管栄養になると管理上のリスクを伴つし、胃瘻には処置が必要となり、それなりにリスクを伴つことになる。また経口的に食事を摂取できることは生活の質という点から考えても重要であると考ええる。

(兵庫県立西播磨総合リハビリテーションセンター 診療部長 高次脳診療科)

### 文献

- 1) 高度アルツハイマー型認知症承認申請資料(エーザイ製品情報概要)
- 2) Hashimoto, M., et al.: Am. J. Psychiatry, 162, 676(2005)
- 3) Krishnan, KKR., et al.: Am. J. Psychiatry, 160, 2003 (2003)