

塩酸ドネペジルのによる認知症治療の実践

塩酸ドネペジルの維持効果についてどう考えるか

◆ 長尾 毅彦

はじめに

アルツハイマー型認知症における塩酸ドネペジルは、抗認知症薬として最も長い歴史を持ち、病状の軽重を問わず、世界的なゴールドスタンダードとなっているといっても過言ではない。長期間の治療症例の蓄積も豊富であり、年単位での認知症の薬物治療のあり方についても、多くの議論がなされている薬剤である。

臨床現場での塩酸ドネペジルの効果

本剤では、内服後に意欲や生活水準の改善など、介護者が感じられる効果は約3割に認めら

れるとされている。「会話が増え、表情が明るくなった」「しばらく止めていた植木の水遣りを再開した」「食事後に進んで食器洗いをしようになった」などの証言が得られる場合が多い。外来診察時にも、医師からの問いかけに対して、今までは依存的な言動に終始していたが、内服開始後には表情豊かに積極的に返答することも実感できることがある。残念ながら、臨床的にこのような有効性が認められる症例でも、もの忘れの改善効果はほとんど感じられず、内服後も緩やかに悪化していく症例がほとんどである。軽症例では自身のもの忘れの自覚が明瞭

になり、結果としてうつ的な症状を呈する場合もある。

これとは別に、日常生活上明らかな変化は見られない場合でも、その後の症状が内服後長期間「悪くならない」という症例も少なくない。これが、ドネペジルの症状維持効果と考えられる。内服後でも症状が依然として進行していく、non-responder、を除けば、半数以上の症例でドネペジルの何らかの臨床効果が認められているといえる。

しかしながら、ドネペジルの「症状維持効果」はあくまで一時的であり、一定期間の後には再び症状は進行を始める。欧米での大規模臨床試験での結果から見ると、認知障害の指標では、その効果は半年から1年で投与前のレベルを下回ると報告しているものが多い。

実際の臨床現場では、ドネペジルの臨床効果（維持効果）は担当医、介護者からは、1年以上あると感じられる症例が大半である。ある調

査によれば、認知症診療に携わっている医師の約半数はドネペジルの平均的な有効性は1年から2年、25%の医師は2年以上持続すると感じている。有効性は3カ月程度の観察期間で判定できるが、「症状不変」の判断に関しては半年以上の観察が必要であろう。したがって non-responder の判断も含めて、ドネペジルの内服は最低半年は継続すべきと筆者は考えている。

ドネペジルの「維持効果」を考える

介護者心理としては、患者のものの忘れが少しでも改善してくればとの気持ちになるのも無理からぬところであるが、その点を評価の主要項目とされてしまうと、大半の症例でもの忘れは悪化してしまうことから「無効例」と解釈されてしまう危険がある。専門外の医師も記憶障害が改善しないことから、「この薬剤は効かない」と判断していることがあるとも聞いている。筆者は介護者との面談の際に、ドネペジルの効

果について記憶障害の直接の改善は期待できず、それ以外の生活状況で効果を判断するよう強調して指導している。この指導によって、多くの介護者は「もの忘れは徐々に悪化しているが、以前のとおり生活は自立できている」と判断するようになる。実際には症状は緩やかに進行していると思われるが、介護上の破綻をきたすことにはならない。また、症状の著しい悪化が遅延することによって、介護者の認知症への受容教育が進み、親族間での意見調整や施設入所の検討などの猶予期間も延長できる利点がある。

このような視点で介護者とともに症例の経過を追っていると、多くの症例は2年近く安定した経過を辿ると筆者は感じている。維持効果が減弱してくると、患者は比較的急速に意欲の低下や日常生活での混乱が生じ、介護者がその変化に気づく場合が大半である。また、脳血流SPECT検査などでも所見の進行が並行して見られる場合が多い。「最近、またボーツとして

いることが多くなった」「拒否的な返答が増えた」「衣類を自分で選択できなくなった」などの証言をする介護者が多い。体調不良や生活環境の変化など外因的な要素が考えにくい場合には現状での薬剤治療の限界の可能性を考慮し、ドネペジルの増量を検討する必要がある。

高度症例に対するドネペジル増量について

高度アルツハイマー型認知症に対する塩酸ドネペジル10mg投与は2007年適応追加となった(開発治験時の対象は、Mini Mental State Examination (MMSE) で12点以下、FASTでステージ6以上)。実際には、記憶障害の進行に加えて、着衣失行(衣類の重ね着)やトイレ操作の不備、入浴、更衣の拒否などが目立つ時期に相当する。臨床現場では、高度の症例が初診で外来を受診し、新規にドネペジルを導入する確率は少なく、大半は軽症、中等症の診断ですでに長期にドネペジルを内服中に、症状進

行に伴って増量するケースであると思われる。

開発時には、10 mg 導入の際、とくに5 mg から10 mg に増量すると1カ月以内に4割以上の症例で消化器系合併症が出現し問題となったが、治療のように初回に一気に高用量まで導入する方法とは異なり、年単位ですでに5 mg の内服を継続している症例では、10 mg への増量の際には消化器系副作用の出現は非常に少ないと思われる。むしろ興奮や易怒性の増強、落ち着きのなさなど、過剰刺激とも解釈できる症状で増量が困難となることがあり、この際には元の投与量まで減量するか、少量のチアプリド、スルピリドを併用する。夜間の不眠にはミアンセリンが比較的 safely に投与できる。筆者の経験では、増量後約4割の症例で意欲低下の再度の改善などの有効性が示唆され、多くの症例では増量後半年以上効果が持続している感触がある。

おわりに

アルツハイマー型認知症に対する塩酸ドネペジル投与は、実際の臨床現場では1年以上その効果が持続することが多い。明らかな症状改善がなくとも、症状進行が一時的に停止する「維持効果」も多くの症例で認められる。症状が再び進行した場合には、ドネペジルの増量を検討することをお勧めする。

(東京都保健医療公社 荏原病院

神経内科 医長)

