

ドネペジルの使い方と留意すべき点

## 消化器系との関連を踏まえて どう治療を継続するか

丸 木 雄 一

### はじめに

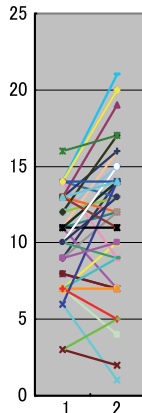
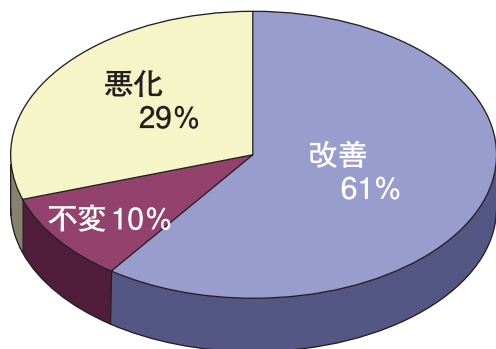
アリセプト<sup>®</sup>による末梢ムスカリン様の副作用として消化器症状を呈することは周知され、その対策として3mgの1〜2週の前投与で、5mg投与時の副作用を約1/4に減少できることから、この漸増法が守られている。漸増法を用いても副作用が出現する症例においては、増量後1〜2週間での発現が多く、副作用に対しては一般的な整腸剤、下痢止め、制吐剤の一時的な投与でほとんどの例で対処可能であることを家族によく説明しておくと同調な内服継続が得られる。一方、2007年8月より、高度アルツ

ハイマー型認知症（AD）患者に対して、10mg内服が認可され、増量時の消化器系の副作用を危惧する意見をよく耳にする。そこで今回はわれわれが経験した10mgへの増量時における効果ならびに副作用に関して述べさせていただく。

### アリセプト<sup>®</sup>10mgへの増量

2007年9月より2008年12月までの間にアリセプト<sup>®</sup>を5mgから10mgへ増量した高度AD患者58例を対象とした。患者はすべてFAS T6以上、男性17例、女性41例、平均年齢は79・5歳（65〜95歳）。58例中41例において増量

①アリセプト®10mgへ増量時の認知機能に及ぼす効果 n=41



アリセプト®を5mgから10mgへ増量した高度AD患者41例においてHDS-RもしくはMMSEは41例中25例(61%)で改善を認め、4例(10%)で不変、12例(29%)で悪化を認めた。投与前HDS-Rは平均10.4点(3~17点)、MMSEは9.7点(7~16点)から投与後HDS-R12.4点(2~20点)、MMSE11.3点(4~21点)へと改善した。

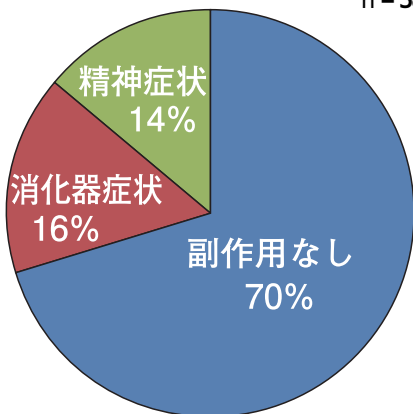
前後(平均観察期間72日間)の簡易知能スケール《改訂長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)もしくはMini-mental scale examination(MMSE)》を測定した。投与前HDS-Rは平均10.4点(3~17点)、MMSEは9.7点(7~16点)から投与後HDS-R12.4点(2~20点)、MMSE11.3点(4~21点)へと改善した(図①)。41例中25例(61%)でいずれかのテストにおいて改善を認め、4例(10%)で不変、12例(29%)で悪化を認めた。ここで症例を2つ紹介する。

症例①80歳代半ば、女性、主訴はもの忘れ。

3年前もの忘れが出現、テレビの内容が分からなくなり、感情の起伏が激しくなる。2年前初診、MRIにて側頭葉内外側の萎縮を認め、HDS-R15点、ADと診断し、アリセプト®の投与を開始、5mg内服3カ月後にはHDS-R17点に改善した。しかしながら、その後徐々にもの忘れ、もの盗られ妄想の悪化を認め、5mg投

## ②アリセプト®10mg投与例の副作用

n = 58



58例の10mg投与例において、消化器系の副作用を呈した症例が9例（16%）、易興奮性など精神症状8例（14%）であった。

与1年後にはHDS・R14点へと低下したため、アリセプト10mgへ増量。その3カ月後にはHDS・R21点へ改善。この症例はアリセプト5mgにresponder、10mgにもresponderであった。

症例② 70歳代半ば、男性、主訴はもの忘れ、3年前頃より、電話の内容を覚えていない、怒りっぽくなる、トイレを汚す、トイレから電気を使わないで出てくるようになる。1年前には

失禁を認め、当科初診、MRIで側頭葉内外側の萎縮、HDS・R14点、ADと診断し、アリセプトの投与を開始したが、5mg投与3カ月後にはHDS・R11点に悪化、アリセプト10mgへ増量、その3カ月後にはHDS・R16点へ改善を認めた。この症例は5mgにnon-responder、10mgにはresponderであった。

以上のように高度AD患者において6割以上の患者が10mgへの増量により認知機能の改善を認めた結果は、当初の私の予想を超える好結果であり、かつ事前に10mg増量のresponderか否かは5mg投与の効果の結果では推測されにくいことより、認知機能障害が高度となった症例には10mgへの増量を試す価値があるのではないかと考えた。そこで問題となるのが消化器系の副作用である。58例の10mg投与例において、消化器系の副作用を呈した症例が9例（16%）であった（図②）。この値は本邦における高度ADの臨床治験における5mgから10mgへの増量後

(0~10週)に出現した消化器系副作用17・1%とほぼ同等であり、米国での臨床治験における5mgを4週間以上内服した患者に10mgへ増量した際に出現した副作用15% (悪心6%、下痢9%)とほぼ同等であった。9例中下痢が3例、嘔気・食思低下が6例であった。下痢の3例中、2例はピオフェルミン3・0gの内服併用療法、残りの1例はロペミン、ピオフェルミンの併用でアリセプト<sup>®</sup>10mgの内服継続は可能であった。嘔吐・食思低下を呈した6例中5例はすべてドンペリドンの内服併用でアリセプト<sup>®</sup>10mgの内服継続が可能であった。残りの1例は患者本人がアリセプト<sup>®</sup>の内服継続を強く拒絶したため、制吐剤の併用なく、その後のアリセプト<sup>®</sup>内服は中止となった。

嘔気・食思低下を呈した症例③ 70歳代後半、女性、主訴はもの忘れ。2年前にももの忘れが出現、その後おかずの品数が減った、家が汚れてきた、お金に執着するようになる症状が出現し

ため、1年前に初診。MRIにて側頭葉内外側の軽度萎縮を認め、HDS・R24点、ADと診断し、アリセプト<sup>®</sup>の投与を開始したが、5mg内服3カ月後にはHDS・R20点、1年後には11点へと低下を認め、アリセプト<sup>®</sup>10mgへ増量。しかしながら増量後食思低下、嘔気を認め、ドンペリドン30mg/日を併用、嘔気も治まり10mg内服継続により、2カ月後にはHDS・R14点へ改善。

下痢を呈した症例④ 90歳代前半、女性、主訴はもの忘れ。4年前にももの忘れが出現、家族の名前が分からなくなり、薬の管理ができなくなり、もの盗られ妄想が出現した。90歳代前半の時に初診、MRIにて脳萎縮を認め、MMSE14点、ADと診断し、アリセプト<sup>®</sup>の投与を開始したが、5mg内服3カ月後にはMMSE12点、半年後よりアリセプト<sup>®</sup>10mgへ増量。増量後2回便失禁したため、ピオフェルミン3・0g/日を併用、便失禁も治まり10mg内服継続によ

り、3カ月後にはMMSE 13点へ改善を認めた。

### おわりに

ADに対してアリセプト®のフルステージ対応が可能となり、今後ますます需要が多くなると考えられる。治療継続中に高度ADに進行した際にも、著効例を含め6割以上の患者に認知機能の改善を認め、かつ副作用に関しても、増量初期に出現すること、一般的な下痢止め、整腸剤、制吐剤の一時的な併用にて対処可能であることを家族にも十分説明しておけば、順調に内服継続が可能であること(58例中 drop out 1例)を今回の結果は示していると考ええる。消化器系の副作用と並んで多く認められる易興奮性などの精神症状も漢方薬、非定型抗精神病薬(塩酸クエチアピンなど)の併用ですべて内服継続が可能であったことをつけ加えておく(図②)。

(埼玉精神神経センター センター長)