

ドネペジルの使い方と留意すべき点

精神神経系との関連を踏まえて どう治療を継続するか

中村 祐

ドネペジル（アリセプト[®]）の特徴

アルツハイマー型認知症（AD）脳において最も顕著な変化を示す神経伝達物質はアセチルコリン系である。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジル（アリセプト[®]）はこの病態をターゲットとして開発された薬剤である。ドネペジルは、血中半減期が長い（5 mg 経口投与で約90時間）ことが特徴である。全世界でのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用状況を見ると、ドネペジルが最も多く使用されている。吐き気などの副作用が発現しにくいことや1日1回投与が可能であり、コンプライアンス

が高いことがこの理由として考えられる。

ドネペジルの薬効

ドネペジルは、脳内のアセチルコリンの分解を抑制し、見かけ上シナプス間隙でのアセチルコリンの濃度を上昇させる作用がある。この作用により、情動の安定化、注意力の上昇、活動性の上昇が期待できる。また、ドネペジルの効能として重要なのは、「進行抑制」である。松田らのグループは、ドネペジルによってADの進行による血流低下を抑制したという報告¹⁾をしている。また、24週間ドネペジルを投与してM

RIにより海馬容積の計測を行った結果、プラセボ群では明らかに海馬の体積が減少したのに対して、ドネペジル投与群では減少がほとんど見られなかったという報告がある²⁾。しかし、日常の生活や一般的な外来診察においては、この「進行抑制」作用を実感することは難しい。

見えにくい「進行抑制」効果

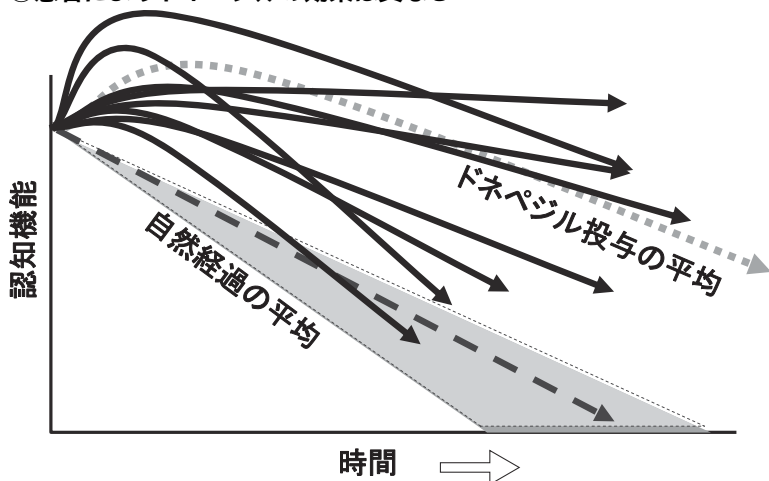
ドネペジル投与開始後、間もなく現れる「情動の安定化」、「注意力の上昇」、「活動性の上昇」などの作用は注意深く観察すると実感することは容易であり、介護者にも容易に実感することができる作用である。しかし、「進行抑制」効果は、正確な認知機能検査、定量的なMRI検査、定量的なSPECT検査（脳血流検査）などを定期的に行うなどの定量的な定点観察をしないとつきりとその効果を見ることは難しい。また、ADは個々の患者でその進行の様相は異なり、ドネペジルへの反応性もまちまちである

ことから、一人の患者だけを観察してもドネペジルの「進行抑制」効果を見ることが難しい場合がある（図①）。ドネペジルの薬効を理解する上で最も難しいのは、その主たる薬効である「進行抑制」効果が見えにくいからである。しかし、多数のドネペジルの投与を受けている患者を長期にわたり観察すると、その「進行抑制」効果を見ることが困難ではない。

「進行抑制」の意義

それでは、「進行抑制」効果の意義はどこにあるのだろうか。筆者はドネペジルなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が出現する以前から「認知症」の診療を行っている。ドネペジル登場前は、「認知症」に対して、脳循環代謝改善剤などが使用されていた。ドネペジルは、これらの薬剤に比べると圧倒的な効果を発揮するのである。ADの進行に関与する最大の要因は、「加齢」である。したがって、ADの進行

①患者によりドネペジルの効果は異なる



ドネペジルのアルツハイマー型認知症進行抑制効果は患者により異なる。

を抑制することは、「加齢現象」を止めることであり、太陽を西から東に向かわせるに匹敵する位の難事である。ドネペジルには、大きな個人差があるにしても、幾分かの「進行抑制」効果を有していることは素晴らしいといわざるをえない。現在、開発中の多くの根本治療薬もドネペジルの併用を前提としていることもその薬効を世界が認めていることに他ならない。

現在のところ、全く不治であるADに対して「進行抑制」効果があることは、患者とその家族に対して大きな希望を与えるものである。「進行抑制」効果により、より強力な「進行抑制」効果を持つ薬剤の登場を待つこともできる。また、いわゆる天寿（身体的な寿命）が先にやってくるかもしれない。ドネペジルを継続して服用することは、以前には「認知症」患者が受けられなかった大きな恵みであるといえる。

②平成7年度（アリセプト発売前）東京都による認知症の重症度と精神行動症状（BPSD）の出現頻度に関する調査⁴⁾

症 状	認知症の重症度			合計 (n=116)
	軽度 (n=32)	中等度 (n=39)	高度 (n=45)	
自発性低下	37.5	46.2	44.4	43.1
睡眠障害	25.0	41.0	28.9	31.9
不安症状	15.6	20.5	31.1	23.3
気分の易変	9.4	35.9	20.0	22.4
易 怒	12.5	20.5	17.8	17.2
焦 燥	12.5	20.5	15.6	16.4
徘 徊	0.0	17.9	26.7	16.4
攻撃的言動	3.1	20.5	20.0	15.5
妄 想	3.1	15.4	24.4	15.5
拒 絶	3.1	17.9	22.2	15.5
多 動	3.1	17.9	17.8	13.8

ドネペジルの副作用として見られる

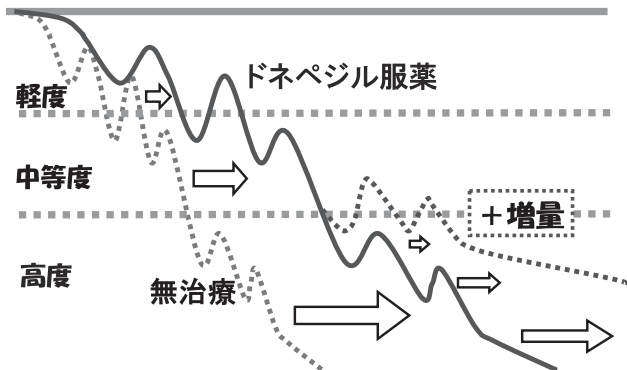
精神神経症状

ドネペジルの副作用として見られる精神神経症状には、不眠、易刺激性、易興奮性、落ち着きのなさ、攻撃性、パーキンソン症候群などがある。これらの副作用の頻度は、治験のデータでは消化器系の副作用に比べるとはるかにその頻度は低い³⁾。例えば、「落ち着きのなさ」は、高度ADの治験において高用量群（10mg投与群）では2・1%しか見られていない（偽薬群でも1%見られている³⁾）。治験の現場では、注意深く観察するので、通常診療よりは副作用は多めに判定されるのが常である。したがって、ドネペジルの副作用として見られる精神神経症状はそれほど多いとはいえない。

いわゆる「興奮」はドネペジルの副作用か？

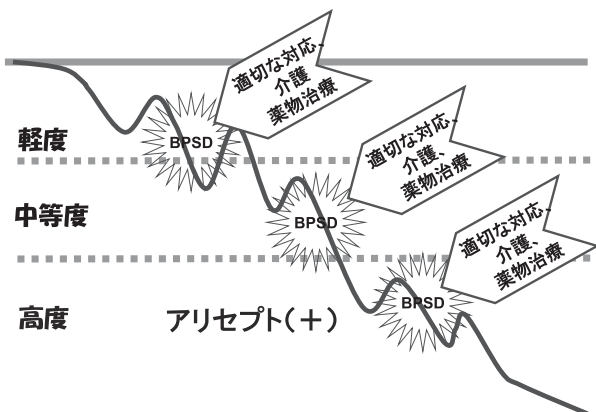
ドネペジルを服用すると「興奮」しやすいという意見が一部にある。ドネペジルは、少なく

③アルツハイマー型認知症の進行は「山あり谷あり」である
もともとの能力



アルツハイマー型認知症は基本的には緩徐であるが、実際の進行は全く平坦なものではない。ドネペジルは、この進行の凹凸をある程度平坦にすることが可能だが、全く平坦にするものではないと考えられる。

④BPSD に対してはドネペジルを中止せずに適時適切な対応、介護、薬物治療を行う



アルツハイマー型認知症の進行は、実際は山あり谷ありで、認知機能が大きく変動する時期、環境や身体状態が変化する時期などに様々な精神行動症状 (BPSD) を呈すると考えられる。BPSD に対してはドネペジルを中止せずに適切な対応、適切な介護、短期的な薬物治療を行う。

とも「興奮剤」の類ではない。その証左として健康成人にドネペジルを投与しても、決して興奮「することはしない。健康成人にドネペジルを投与すると、むしろ、消化器系の作用から「気分」は低下する。また、薬理メカニズムから考えてもドネペジルは「興奮剤」ではない。

それでは、ドネペジルの投与後に現れるという意見もある、「いわゆる興奮」とは何であろうか？ドネペジル市販以前の調査では、睡眠障害、不安症状、気分の易変、易怒、焦燥、徘徊、攻撃的言動などの精神症状は、認知症において極めて頻度の高い症状であることが判明している（表②）。また、認知症の進行は、実際は山あり谷ありで、認知機能が大きく変動する時期、環境や身体状態が変化する時期には様々な精神行動症状（BPPSD）を呈すると考えられる（図③・④）。

したがって、ドネペジル投与中に「いわゆる興奮」が出現した場合には、その症状が起きて

いる原因や背景を、家族や介護者への問診などを通じてよく考察することが重要である。ドネペジルの投与を中断せずに、適切なケア、環境の調整、場合によっては短期的な薬物治療によってその時期を乗り越えるべきであると考え（図③・④）。それは、ドネペジルの中断により、かけがえのない「進行抑制」効果が失われてしまうからである。

おわりに

従来は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は一過性に現れてまた消えていく薬剤と考えられていた。しかし現在開発中の根本治療薬の有効性・安全性に限界があることを考えると、ドネペジルは認知症の治療薬として継続して使われていく薬剤であると思われる。ドネペジルを使いこなすことは、認知症治療において極めて重要であると考え。

（香川大学医学部 教授 精神神経医学講座）

文獻

- 1) Nakano, S., et al. : Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. J. Nucl. Med., 42, 1441~1445 (2001)
- 2) Krishnan, K.R., et al. : Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. Am. J. Psychiatry, 160, 2003~2011(2003)
- 3) Homma, A., et al. : Donepezil Treatment of Patients with Severe Alzheimer's Disease in a Japanese Population : Results from a 24-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial Dement Geriatr Cogn Disord, 25, 399~407(2008)
- 4) 本間 昭 : 薬米ロドナに動脈硬化の診断 和丹 韓英医外雑誌 11 (4) 358~359 (2000)