

治療

アリセプト10mg用量は有効か

堀 宏 治
西 公 子*

はじめに

1999年11月から、本邦でも軽度から中等度のアルツハイマー型認知症・アルツハイマー病 (Alzheimer's disease、以下、AD) に限ってドネペジル (アリセプト) の5mg投与が認可されていたが、2007年8月から高度のADに対してもドネペジル10mgの投与 (以下、高用量投与) が認可された。これは、軽度のADより高度のADにおいてACh低下が顕著であり、AChの低下を改善するにはより高用量のドネペジルが必要とされることから、高度のADにおいて高用量のドネペジルの投与が必要であると

判断されているからである。

今回、筆者らに与えられたテーマは「アリセプト10mg用量は有効か」であるため、ドネペジル高用量投与の有用性を述べた後に、ドネペジル高用量投与をどの段階で行うべきか、何を指標にドネペジル高用量投与を行うべきかを述べる。

アリセプト10mgの有用性

本邦で施行されたドネペジル高用量投与の治療では、高度のADに対してドネペジルの有効性が認められ¹⁾、有効性は用量依存性であること

が示された。また、その後の継続治療でもドネペジルの高用量の早期投与および継続投与の有効性が示された。²⁾

ドネペジルの高用量投与が認可された以降、野澤らがADに対するドネペジルの高用量投与の臨床研究を精力的に行い、彼らはドネペジルの5mg投与で経過している様々な重症度の57例のADに対してドネペジル高用量投与を行い、半年後のMMSEによる認知機能の低下を測定したところ、7症例が脱落した。残りの50症例を重症度毎に分類し解析すると、軽度、中等度、重度のどの段階においても認知機能の得点(MMSE)に変化が認められなかった(認知機能の低下が認められなかった)ことを報告した。³⁾⁴⁾

この結果、彼らはドネペジルの高用量投与はADのどの段階でも効果があることを示し、欧米ではドネペジルの10mg投与が認められていることと合わせて、本邦でもADの重症度にかかわらずドネペジルの高用量投与を推奨している。

しかも、彼らはドネペジルの10mg投与による効果は軽度の段階で最もよく現れると記述している。⁵⁾

以上の結果から、本演題に対する回答、すなわち「ドネペジルの高用量投与は有効か」に対する答えは有効であるとなる。

ドネペジル高用量投与を

どの段階で行うべきか

認知症の重症度は通常、日常生活動作(以下、ADL)の介護度からみて、監視、見守りが必要な軽度、ADLに一部介護が必要な中等度、ADLに全介護が必要な重症に分類されるが、これは認知機能の観点からみた重症度とはほぼ一致する。ドネペジルの高用量投与は高度のADLに限って許可されているが、野澤らも報告しているように、介護度、認知機能からみた重度ADではなく、むしろ軽度のADに対してドネペジルの高用量投与がより有効を示すことが報告

されている。⁶⁾

また、ドネペジルの薬理作用は言うまでもなく、アセチルコリンの代謝酵素の一つであるアセチルコリンエステラーゼを選択的に阻害して、シナプス内の有効アセチルコリン量を増加させることである。したがって、その作用はアセチルコリンを伝達物質として使用している神経細胞 (pre synaptic neuron。以下、pre-SN) に局限されていると考えてよい。つまり、ドネペジルはADによる神経細胞の変性がpre-SNに限定されているときに最大限の効果を發揮すると考えてよい。裏から言えば、ADが比較的軽度の段階で、よりの確にアセチルコリンが限定的に低下している症例 (pre-SNが選択的に障害されている症例) を選択し、ドネペジルの高用量投与を行う必要があると考えた。このことから、われわれはアセチルコリンの低下が選択的に〃重度に〃低下している場合を〃高度のAD〃と提唱したい。

このアセチルコリンの低下が選択的に〃重度に〃低下している〃高度のAD〃をよりの確に選択するためには、(1) ADの低下と特異的に関係している症状で、(2) ADの初期から(ないしは正常との境界段階で) 比較的高頻度に出現し、(3) 通常見落とされている症状を指標にドネペジルの高用量投与を行うべきものと考ええる。

この点に関して、福井はドネペジルを高用量に増量することにより、周囲への注意・関心、反応性・覚醒度、自発性・積極性、脈絡(連続性)などの注意・作業記憶・実行機能の領域に改善が認められたことを報告している。⁶⁾つまり、注意・作業記憶・実行機能の領域が特異的に高度に障害されているときに、〃高度のAD〃と考えるべきであろう。福井は軽度や中等度の適応拡大を期待しているが、ADLの介護度や認知機能からみると軽度であっても、こうした症状の障害が〃重度〃であれば、〃高度のAD〃と判断すべきと考える。

われわれも自発性低下（アパシー）を指標に、ドネペジルの高用量投与を報告しているが、⁷⁾ 実際的にはドネペジル5mgの通常量投与を行っても、こうした注意、覚醒度、集中・積極性、アパシーなどの症状が残存しているときに、「高度のAD」としてドネペジルの高用量投与を行うべきと考える。

まとめ

ドネペジルの高度のADに認可されているが、「高度のAD」をADLや認知機能や指標によって決定するのではなく、ADによる神経細胞の変性がpre-SNに局限している場合、すなわちアセチルコリンの限局性低下を示す症状を指標に判断すべきものと考ええる。

（昭和大学横浜市北部病院

メンタルケアセンター 准教授）

*（東京都立東部療育センター 薬剤部）

文献

- 1) Honma, A., et al.: Donepezil treatments with severe Alzheimer's disease in a Japanese populations: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 25, 399 ~ 407(2008)
- 2) Honma, A., et al.: Long-term safety and efficacy of Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: results from a 52-week, open-label, multicenter, extension study in Japan. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 27, 232 ~ 239(2009)
- 3) 野澤宗央ら：アルツハイマー病における高用量donepezilの治療効果。精神医学, 50, 975 ~ 980 (2008)
- 4) Nozawa, M., et al.: Clinical effects of high dose of donepezil for patients with Alzheimer's disease in Japan. *Psychogeriatrics*, 9, 50 ~ 55(2009)
- 5) 野澤宗央ら：アルツハイマー病における高用量donepezilの1年間の治療効果。精神医学, 51 (12), 1147 ~ 1154 (2009)
- 6) 福井俊哉：ドネペジル増量時に期待する治療効果、10mg増量にて得られるものは？ 老年精神医学誌, 20 (増刊号), 1233 ~ 1237 (2009)

7) 堀 宏治ら…アルツハイマー病に対する抗認知症薬
の高用量投与の適応、アパシーの観点から、精神科
治療学、25、印刷中（2010）

