

治療

## アリセプト10mg用量の留意点 は何か

内海 久美子

はじめに

1999年ドネペジル塩酸塩が発売となり10年が経った。アルツハイマー型認知症（AD）を診る臨床医の立場にとつて、これまで手立てがなかった疾患に対して薬物療法が可能になったことは大きな福音であった。そして2007年高度ADに対する10mg用量の認可は、第二の福音となったことは言うまでもない。なぜならば5mg用量が軽度から中等度までの適応であったため、確実に進行していくADの患者様や介護者の苦悩を目の当たりにして、医療としてなす術がない無力感に直面しなければならなかつ

たからである。しかし10mgの使用が可能になり、再び患者様や介護者にエールを送ることができるようになった。

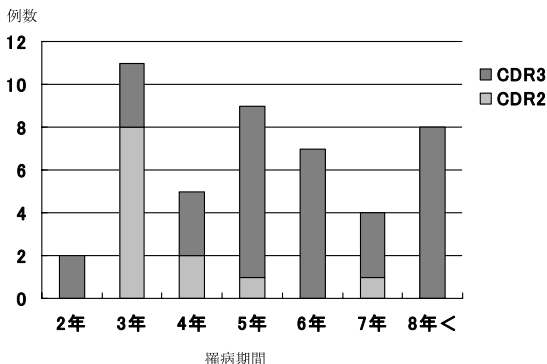
さてドネペジル塩酸塩10mgの使用にあたって、どのような点に留意しなければならないかについて、これまで経験した46症例の結果を中心に述べていく。

### 10mg投与のきつかけとなった症状と改善点

対象は男性18例、女性28例の46例。平均年齢は77・4歳（59～85歳）。平均罹病期間は5・5年（2～12年）。重症度はClinical Dementia

## ①重症度と罹病期間

(注：CDR：Clinical Dementia Rating)



CDRは認知症の有無を評価する観察法の代表的なもので国際的に広く用いられている。患者本人と家族に対する認知機能に関する6項目の質問によって構成されており、評価は正常の0、疑い例の0.5、軽度の1、中等度の2、重症度の3までの5段階で行われ、CDR0.5は、最軽度アルツハイマー型認知症 (very mild AD) と位置づけられている。

Rating (CDR) は、CDR2が12例 (平均罹病期間3・7年)、CDR3が34例 (平均罹病期間6・1年)。重症度と罹病期間の關係 (図①) を見てみると、罹病期間3年ではCDR3は3割弱であるが、4年になると逆転してCDR3

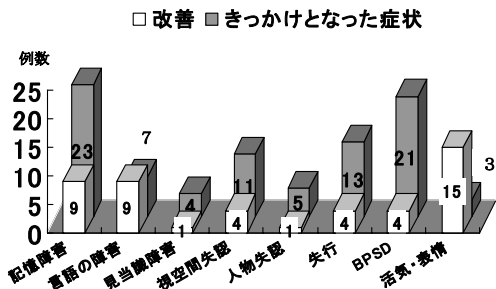
のほうが多くなることから、高度への臨界期は4年前後であろうことが伺われる。10mgへの増量を考慮するきっかけとなった状態を、①記憶力低下の進行 ②言語の障害 ③見当識障害 ④視空間失認 ⑤人物失認 ⑥失行 ⑦BPSD (徘徊など) ⑧

活気・表情 (何もしなくなるなど) の8項目に分類し延数で見ると、最も多いのが記憶力の低下で23例、2番目はBPSDの21例であった (図②)。

増量方法として、8mgを2週間投与した後に10mgに増量するという中間用量を用いた症例が16例で、30例は5mgから10mgへの増量とした。

効果判定は、投与6カ月以内に介護者が認めた改善点について聞き取り調査を行った。複数回答を

## ②10mg増量のきっかけとなった症状と効果



可能として、前記の増量のきっかけとした8項目について分類してみると(図②)、改善を最も多く認めたのは活気・表情の改善で15例、次に記憶障害と言語の障害がそれぞれ9例であった。46例中、一つの項目でも改善ありと判定されたのは30例、65%で効果が認められた。活気

がなくなったことが増量のきっかけとなったのはわずか3例であったが、投与後、ゲームに参加するようになった、笑顔がでてきた、など活動性の向上や表情の明るさを取り戻すなどの効果が多く認められることが示唆された。重症度別に改善率を見ると、CDR2では50%であったが、CDR3では70・6%と高い改善率を示した。

### 副作用

副作用の発現件数は21件、症例数としては15例(32・6%)。その内訳を表③に示す。中止例は、洞性徐脈、口唇の不随意運動、嘔吐の計3例(6・5%)であった。転帰としては、口唇の不随意運動例は中止により改善。嘔吐例は、中間用量として8mgの増量段階で尿路感染のため入院となり中止。洞性徐脈例はその後心拍数50前後で変化なし。よって後者2例は、同剤との因果関係ははっきりしない。5mgへの減量

### ③副作用（全症例数：46例）

副作用症状	中止 3例(6.5%)	減量 5例(10.9%)	継続 7例(15%)	計(%)
下痢	1	2		3(6.5)
軟便			2	2(4.3)
悪心			1	1(2.2)
食思不振		1		1(2.2)
口唇の不随意運動	1			1(2.2)
振戦		1	1	2(4.3)
歩行不安定			1	1(2.2)
唾液分泌過多			1	1(2.2)
攻撃性		2	1	3(6.5)
被害妄想		1		1(2.2)
不眠		1	1	2(4.3)
洞性徐脈	1			1(2.2)
房室ブロック			1	1(2.2)
倦怠感		1		1(2.2)
発現件数 計	3	10	8	

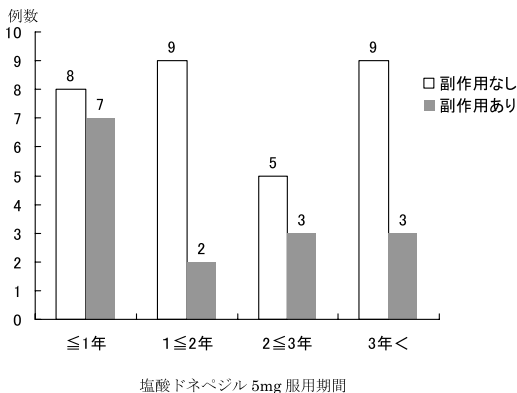
例は5例（10・9％）で、発現件数としては10件。症状はいずれも軽度であるが症状が複合しているため減量した例が多く、減量によって副作用症状の軽減・消失が得られた。この5例中8mgの中間用量を使用したのは3例であるが、

8mgで副作用が発現したため減量したのは1例で、他の2例は10mgに増量してからの副作用発現であった。10mg継続投与可能であったのは7例（15・2％）で計8件であった。

以上の副作用発現率を10mg承認時のデータと比較してみると、嘔吐・悪心・下痢・軟便などの消化器症状は承認時には各5～8％であるのに対して、今回の調査では実際には少なかった。一方、振戦・不随意運動の神経症状は承認時には0％であったが、それぞれ2例・1例に観察されており、注意を要する副作用である。同様に承認時の循環器系副作用として心室性期外収縮、房室ブロック、洞性徐脈などは1％前後であるが、今回の調査では房室ブロック、洞性徐脈が各1例に見られ、発現率としては2・2％と高くなっており、生命に関わる副作用でもあり注意しなければならない。

5mg内服期間と副作用発現の関係を見ても（図④）、5mgの内服期間が1年以下の場合

#### ④ 塩酸ドネペジル 5 mg服用期間と副作用発現



は15例中7例(46・7%)と高率であった。一方、5 mgの内服期間が1年を超える例では31例中8例(25・8%)であった。これまでも5 mgの内服期間が長いほうが副作用の発現率が低いという報告(野澤ら<sup>1)</sup>、川畑<sup>2)</sup>)があり、それ

を支持する結果であった。

また今回は、中間用量として8 mgを経由した16例中、副作用を認めたのは9例(56・3%)で、そのうちの2例が8 mgの段階で副作用が発現したため減量または中止した。残りの7例は10 mgになってからの副作用発現であった。このことから、必ずしも中間用量を設けることが副作用発現率を軽減することにはならないが、8 mgの段階で中止や減量ができるため副作用の重症化を防ぐことができると考える。

#### 投与時の工夫と副作用に対する対策

ドネペジル塩酸塩の承認時の副作用発現率を見てみると、5 mg承認時では15・4%、10 mg承認時では44・3%と約3倍で、10 mg投与に際してはより一層の注意が必要であることは言うまでもない。確かに今回の調査でも32・6%の発現率であった。

まず10 mg投与時には具体的な副作用を説明し

て、万が一疑わしい症状に気づかれたときには、遠慮なく主治医にTELもしくは受診するように伝えておくことが安心感を与える。

悪心や嘔吐・食思不振などの消化器症状に対しては、軽度であれば数日間経過観察をすると多くは症状が軽減していく。しかし嘔吐や下痢が2日以上続けば高齢者の場合、容易に脱水になりやすく、数日間中止してもらうか5mgに減量して再開してもらっている。そのため10mg初回処方では5mg錠を2錠で処方する。10mgを確実に服用できることを確かめて10mg錠を処方する。軽度ではあるものの症状が続く場合は、整腸剤や止痢剤を投与する。

攻撃性や易怒性などの精神症状に対しては、まずは介護者の対応について助言を行い、それでも改善が見られず介護者にとって大きな負担となっているときには減量を行う。

循環器系の症状では、徐脈や不整脈に留意しなければならず、そのためには投与前後の心電

図をチェックしておくことが肝要である。筆者は心拍数が50/分以下の場合や房室ブロックなどが出現した場合は、循環器科に受診していた。だき専門医の判断を仰いでいる。

洞不全症候群などの心疾患や、気管支喘息・閉塞性肺疾患、消化性潰瘍既往、パーキンソン症状のある患者さんの場合には、本剤のコリン作動性作用によって各症状を悪化させる可能性が予測されるため、8mgなどの中間用量を使用して慎重な観察のもとに10mgへの増量にもっていくことが有用であると考ええる。

### まとめ

今回、CDR2または3の中等度から高度の46症例に対するドネペジル塩酸塩10mgの有用性と忍容性・安全性について調査したところ、65・2%に効果が認められ、CDR2では50%、CDR3では70・6%と高い改善率を示した。

認知症状が高度になってくると、しばしば治療

に對して消極的になりがちだが、この結果はわれわれ臨床医にまだまだ積極的治療を諦めてはならないということを示唆している。しかし10mgは5mgに比べ副作用発現が確かに高いため躊躇しがちであるが、10mgの処方方法を工夫しながら慎重にかつ細心な観察を行い、副作用発現時には随時対処していくことが大切であり、躊躇すべきではないと考える。

(砂川市立病院 精神神経科 部長)

#### 文献

- 1) 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 (2008)
- 2) 川畑信也…ドネペジル増量のポイント、老年精神医学雑誌、20 (Suppl 1)113(2009)