

アリセプト®の臨床的特徴を再考する

アリセプト®を
いつまで投与すべきか？

内海久美子

はじめに

1999年にドネペジル（アリセプト®）が上市され、本邦においても、アルツハイマー型認知症（以下AD）における薬物治療が幕開けして十数年が経過した。2011年には新しく抗AD薬3剤が加わり、新たな治療戦略を手に入れ、第2の黎明期を迎えた。

アリセプト®が発売されてから高度ADに対する10mg用量が承認された2007年までの期間は、5mg用量が中等度までの適応であったため、高度になったときアリセプト®を中止すべきかは、臨床現場で大きな論点であった。そして10mgの

使用が承認され、フルステージで薬物治療が可能になった現在、今度はいつまで投与すべきかが問いただされることになった。

現在の薬物療法は、根本的に認知機能障害を治すものでも進行を止めるものでもなく、進行を遅らせる効果でしかないため、ADが後期から終末期になった場合などでは投与する意味があるのかと、誰でも疑問を持たざるを得ない。これについては、現在のところ明確なコンセンサスがないまま、各臨床医の裁量で投与中止の判断を行っている。

本稿ではこの問題について、自験例における

ドネペジルの重度ADに対する効果の検証を足掛かりに論考していきたい。

重度ADや86歳以上の高齢者でも、

ドネペジルの効果があるのか？

(1)ドネペジル10mgの効果¹⁾

対象・・・2007年から2010年の3年間で10mgを投与した63例（男性25例、女性38例）。平均年齢は77・6歳（59～89歳）。平均罹病期間は5・1年（1・5～12年）。重症度はClinical Dementia Rating（CDR）で、CDR2（中等度）が21例（平均罹病期間3・9年）、CDR3（重度）が42例（平均罹病期間5・8年）。10mg投与開始の半年以内にスクリーニングテストを実施した41例の、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）は平均10・0点（範囲2～18点）、Mini-Mental State Examination（MMSE）は平均15・7点（範囲8～23点）であった。

効果判定・・・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。

分析方法・・・①記憶障害 ②言語障害 ③見当

識障害 ④視空間失認 ⑤人物失認 ⑥失行

⑦BPSD（徘徊等） ⑧活気・表情（何もし

なくなる等）の8項目に分類して、改善例数（複数回答）をまとめた。

結果・・・改善を最も多く認めたのは、⑧活気・

表情の改善16例（25・4％）で、ゲームに参加するようになった・笑顔が出てきたなど、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た。次に記憶障害の改善11例、言語障害の改善が9例であった。63例中、1つの項目でも改善ありと判定されたのは36例と、57％で効果が認められた。

重症度別に改善率をみると、CDR2では47％であったが、CDR3では62・5％と高い改善率を示した。このことから、重度になっても薬効は認められることが示された。活気や

表情が改善されて言葉数が増えて明るさを取り戻し、コミュニケーションができるようになることは、介護者にとってなにより嬉しいことではないかと思われる。

(2) 86歳以上の高齢者や治療開始時点で

すでに重度となった症例においても、

ドネペジルは有効か²⁾

対象…2008年1月から2011年12月までに、ドネペジル3mgを2週間投与後5mgを維持量として1年間で服した118例（男性35例、女性83例）。投与開始の平均年齢は77・6歳（52～88歳）。なおこの期間、向精神薬の投与例はなし。

方法…投与前と投与1年±2カ月後にMMSEを実施。年齢別と投与前のMMSE得点別に分類して、投与後のMMSEの増減を解析。

結果…投与前の平均は21・2点、投与後は20・5点と、1年の変化は▲0・7点であった。

未治療の場合、1年後の推移は約▲3・3点と

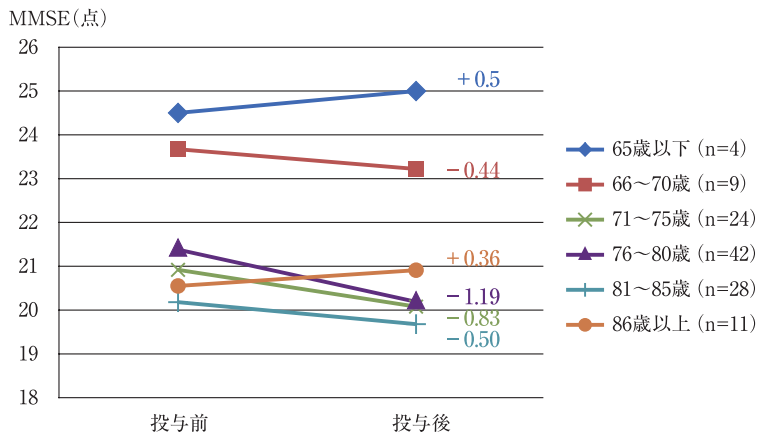
いう報告³⁾があり、ドネペジルの認知機能への効果が確認された。

各症例別にみても、改善35例（30%）、不変17例（14%）で、1年後も維持した不変例も加えると44%に効果が認められた。

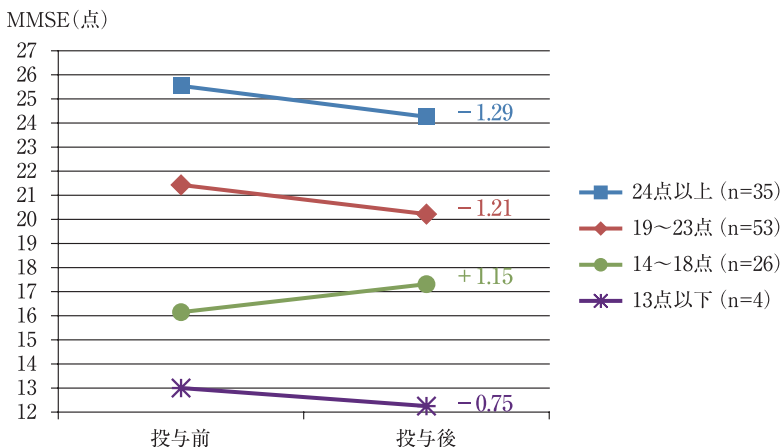
5歳毎の年齢別でみると（図①）、65歳以下群（4例）で+0・5点、86歳以上の群（11例）で+0・36点と改善している。その他の4群では▲0・44、▲1・19と低下していた。症例毎の増減をみると、65歳以下の4例では改善が3例（75%）、86歳以上の11例中4例（36%）が改善していた。このことから、86歳以上の高齢者でも認知機能の改善は期待しえる。

投与前のMMSEの得点別で比較してみると（図②）、14～18点の群（26例）では+1・15点と増加しており、他の3群はいずれも低下していたが、13点以下の群（4例）が▲0・75点と最も低下の程度は軽かった。得点が改善した14～18点群と、低下した19～23点群（53例）・24

①ドネペジル投与1年後のMMSEの変化：年齢別



②ドネペジル投与1年後のMMSEの変化：投与前点数別



点以上の群（35例）との間で統計学的有意差を認めたが、13点以下の群では認められなかった。このことから、13点以下の重度群でもドネペジルの有効性を期待できるのではないかと考える。

抗A D薬をいつ中止すべきか？

以上自験例のデータ分析および使用経験から、認知機能が重度になっても、かつ86歳以上の高齢者においても、認知機能の面ではMMSEでの低下を最小限に食い止め、日常生活場面では意欲や情緒面での効果を期待しえると考えられる。このことから、副作用がない限り、いかに重度になってもいかに高齢になっても、薬物療法をあきらめるべきではないのではないだろうか。

しかしそうは言っても、終末期になり経口摂取が不能になって胃瘻になったり、言語表出や理解が不能になってコミュニケーションがとれず寝たきりになったときには、抗A D薬の効果

を他覚的に実感できず、中止して生命を維持することに重点がおかれた対策が優先されるべきであろう。また癌や肺炎・心筋梗塞などの重篤な身体疾患を併発したときには、認知症が中等度くらいならば身体疾患の治療を優先し一時中断後、身体疾患が回復したのちに抗A D薬の再開を検討し、認知症が重度の場合は、生命予後を優先して中止すべきではないかと考える。

まとめ

抗A D薬をいつまで投与すべきかという問いに、治療効果という側面からは、これまでの使用成績より、いかに高齢になってもいかに重度になっても期待しえるという結果であったが、医療経済面からすれば費用対効果は少ないという意見もあるであろう。しかし、重度になっても人間的情緒交流が残されている限りにおいては、医学進歩の恩恵を受けてよいのではないだろうか。

(砂川市立病院 精神科 部長、

認知症疾患医療センター センター長)

文献

- 1)内海久美子・ドネペジル塩酸塩の投与開始と増量の
タイミングと留意点、薬局、61(13)、51～56(2
010)
- 2)内海久美子・総合病院精神科における抗認知症治療
薬使用経験と使い分け、日本精神科病院協会雑誌(2
013年4月号掲載予定)
- 3)Han L, et al : Tracking cognitive decline in Alzheimer's
disease using the mini-mental state examination ; A
meta-analysis. Int Psychogeriatr. 12 (2), 231-247 (2000)