

DLBに対するアリセプト®の 至適用量とは

鵜飼 克行

はじめに

2014年9月、わが国において、世界で初めてレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) に対する薬物の保険適用が認められた。わが国の製薬企業であるエーザイ株式会社は1990年代に開発したドネペジル (商品名アリセプト®) である。アリセプトは、日

本では15年以上前に、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer disease : AD) に対して保険適用を取得している。しかし、そのADへの効果は、筆者の個人的な印象では、「確かに、客観的認知機能評価尺度であるMMSE (Mini-Mental

State Examination) や ADAS-Jcog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version) で比較してみると点数上は多少改善するが、臨床上・日常生活上では目に見える効果は多いとは言えない」というのが正直なところであった。

DLBに対するアリセプト®の効果

ところが、DLBに対しては、アリセプト®の効果はしばしば劇的である。もちろん、睡眠薬や鎮痛薬のように数時間で著効するわけではなく、数日から数週間で、認知機能のみならず、

議に思える。

D L Bに対するアリセプト®の至適用量

D L Bの最も頻度が高い症状である幻視に対しても効果を示すことが多いように思う。幻視に対する有効性は、統合失調症の幻聴に対する抗精神病薬の効果に匹敵すると思う。よって、今回の適応拡大は認知症の治療史においても画期的なことである。もともと臨床的には、アリセプト®がD L Bに有効であることは、少なくとも専門家の間では以前から知られていた¹⁾⁷⁾。

ただ、今回のアリセプト®のD L Bに対する保険適用の承認は、「認知症症状の進行抑制」に對してであり、「精神症状・行動障害に対する有効性は確認されていない」という「効能・効果に関連する使用上の注意」が付記されている。これは国内第Ⅲ相試験での結果を踏まえての記述であると思うが、臨床的には精神症状・行動障害 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) に対しても有効であるという印象がある。むしろ、国内第Ⅲ相試験で、なぜ有意差が付かなかったのか、筆者には不思

本稿のテーマである「D L Bに対するアリセプト®の至適用量」についてであるが、これは未だ確立されていないと言うべきであろう。添付文書の「用法・用量」では、国内第Ⅲ相試験の結果に基づいて、「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3 mgから開始し、1〜2週間後に5 mgに増量し、経口投与する。5 mgで4週間以上経過後、10 mgに増量する。なお、症状により5 mgまで減量できる」と記されている。しかし、患者には体重や体質、病期・病態などによる個人差があるのが当然であって、統計的な結果に基づいて画一的に処方することは論理的とは言えない。だからこそ「通常」や「以上」という文言も付されているのであろう。

「用法・用量」を無視するかのごとくの好き勝手な裁量処方認められないが、画一的処方も

同様に好ましくない。

DLBの幻視は必ず再発する

では、「精神症状・行動障害に対する有効性は確認されていない」ことを再度確認しつつ、「精神症状・行動障害に対する」アリセプト[®]の至適用量について考察してみたい。昨年12月の筆者らの論文⁸⁾では、この至適用量について言及したが、その論文の要旨は以下である。... To the best of our knowledge, an appropriate dose of donepezil for the treatment of DLB at each stage has not been discussed... Eight patients suffering from DLB with visual hallucinations were treated with donepezil. We summarize the effects of donepezil on these visual hallucinations chronologically in all cases and discuss its efficacy and characteristics. Donepezil contributed to the complete disappearance of visual hallucinations in all cases, and its effects were

maintained for more than 6 months. However, relapses of visual hallucinations also occurred in all cases. Against these relapses, an increased dose of donepezil was very effective in resolving them again in almost all cases in this study... このように、アリセプト[®]は、DLBの幻視に対し著効する(多くの場合、3~5mg/日)。しかし、おそらく病理・病態の進展・悪化によると思われるが、幻視の再発は必至である。その場合、アリセプト[®]を増量(10mg/日)すれば、再発した幻視にも著効を示す。ただし、その後の再々発も、これまた必至であった。この段階に至った場合、どう対応したらよいのであろうか。これは今後の重要な検討課題であると思う。また、早い段階から10mgを投与しておくほうがより良い予後を得られるのか、これも不明である。

ところで、筆者はほとんど経験したことがないのだが、聞くところによると「DLBの幻覚妄想状態にアリセプト[®]を試したが、期待したほ

どには効果がない」という場合もあるらしい。これはおそらく、筆者の勤務している病院には精神科病床がないため、そもそも「切羽詰まったBPSDを呈したDLB患者が受診していない（のかもしれない）」というバイアスがかかっているためではないかと推測される。最近、筆者も、アリセプト®10mgを処方していても幻視の再発に至っていた患者が、ついに幻視との距離を取ることができなくなり、幻覚妄想状態・興奮状態に陥った症例を、立て続けに経験した。このような緊急性のあるBPSDへの対応法も今後の重要な検討課題の一つであろうが、筆者はやむなく抗精神病薬の使用を選択した（器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性）に対してクエチアピン・ハロペリドール・ペロスピロン・リスペリドンが、「パーキンソン病に伴う幻覚」に対してはリスペリドンの保険適用外使用が認められている⁹⁾。その結果は、当然であるが、極めて有効であった。

では、このような場合、アリセプト®はどうすべきであろうか？ 筆者は、抗精神病薬を使用する際にもアリセプト®を継続して併用することで、より少ない量の抗精神病薬で抗幻覚効果が得られた（のではないか）という印象を持っている⁸⁾。すべての抗精神病薬は、多かれ少なかれ、必然的に薬剤性パーキンソニズムを惹起するので、パーキンソニズムを中核的特徴とするDLBにとつて⁴⁾、抗精神病薬の量は、たとえ投与せざるを得ない状態にあっても、なるべく少なくするべきであることは当然である⁵⁾。この併用の効果を客観的に証明するためは、極めて大変な臨床試験が必要になると思われるので、その実現は難しいかもしれないが、せめて専門家の臨床経験でのコンセンサスが得られるといいと思うのだが、さて、どうであろうか。

まとめ

DLBに対するアリセプト®の効果と治療経過、

DLB治療の今後の課題を述べて、本稿を終わりとしたい。

1. DLBに対するアリセプト®の効果はしばしば劇的である。数日から数週間で、認知機能のみならず、DLBの最も重要な精神症状である幻視に対しても著効を示す。

2. DLBに対するアリセプト®の至適用量は、未だ確立されていない。

3. DLB病理・病態の進展・悪化により、幻視の再発は必至である。

4. アリセプト®の増量は、再発した幻視にも著効を示す。

5. アリセプト® 10 mgを投与していても、幻視のさらなる再発・悪化は、やはり必然的である。

6. 幻視に対してアリセプト® 10 mgでは抑制できなくなった場合の対応法の確立は、今後の重要な検討課題である。

(社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院)

老年精神科 部長)

文献

- (1) Fergusson E, Howard R: Donepezil for the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15, 280-281 (2000)
- (2) Lanctot KL, Herrmann N: Donepezil for behavioral disorders associated with Lewy bodies: a case series. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15, 338-345 (2000)
- (3) Rajas-fernandez CH: Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother*, 35, 202-205 (2001)
- (4) McKeith IG, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65, 1863-1872 (2005)
- (5) Mori S, et al: Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: Preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60, 190-195 (2006)
- (6) Kosaka K: Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics*, 8, 134-136 (2008)

- 7) Ikeda M, et al: Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: Results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 36, 229-241 (2013)
- 8) Ukai K, et al: Long-term efficacy of donepezil for relapse of visual hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics*, 2014, DOI: 10.1111/psyg.12089
- 9) 平成23年9月28日付厚生労働省保険局医療課長通知
保医発09228第1号

