―臨床および実験報告―

アルツハイマー型痴呆治療薬である塩酸ドネペジル（アリセプト）は効果があるのか

伊藤　敬雄　　山寺　博史
日本医科大学付属多摩永山病院精神神経科

The Efficacy of Donepezil in Alzheimer's Disease

Takao Ito and Hiroshi Yamadera
Department of Neuropsychiatry, Tama Nagayama Hospital, Nippon Medical School

Abstract

Several studies have reported the efficacy of donepezil (a cholinesterase inhibitor) in patients with Alzheimer's Disease, not only for memory disturbances but also for psychotic and behavioral disturbances.

We have experienced one such case that was a 74-year-old female patient with Alzheimer's Disease. Donepezil remarkably improved, for the most part, these symptoms in this case.

The scale of Mini-Mental State Examination (MMSE) was improved from 21/30 to 26/30, and the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) was improved from 21.7/70 to 16.3/70. It took about 8 weeks of treatment with donepezil to achieve these results, although some adverse effects associated with the use of donepezil were found in this case. It became difficult for the nursing staff to give care because of hyperactivity and self-assertion.

However, the relationship between donepezil and these behavioral disturbances was not clear.

This case indicates that donepezil may exacerbate symptoms in Alzheimer's Disease patients who have psychotic and behavioral problems.

From a clinical point of view, we concluded that donepezil is therapeutically efficacious for Alzheimer's Disease sufferers, but that some problems still exist.

(J Nippon Med Sch 2002; 69: 379–382)

Key words: donepezil, Alzheimer's Disease

はじめに

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬塩酸 donepezil（DPZ）は，Alzheimer 型痴呆（AD）治療薬として1996 年に米国で最初に認可された．本邦では 1999 年10 月に認可され，介護負担増加の立場から DPZ 散剤の販売も始まった. そして発売以来, その有効性などに数多くの報告がなされている．今回，当外来において DPZ によって，記憶障害と共に精神症状・行動障害が軽減した自験例を紹介する．そして DPZ の AD 治療薬としての有効性に関して，文献的考察を加えて報告する．

症　例

74 歳，女性.

生活歴，家族歴に特記事項なし.

Correspondence to Takeo Ito, Department of Neuropsychiatry, Tama Nagayama Hospital, Nippon Medical School, 1-7-1 Nagayama, Tama-shi, Tokyo 206-8512, Japan
Journal Website (http://www.nms.ac.jp/jnms/)

現病歴：66歳まで和裁教室を主宰していた．教室を閉じた後，68歳1994年頃から物忘れが徐々に目立ち出した．簡単な家事はこなしていたが，70歳1996年6月に長男夫婦と同居するために北海道から上京．当初は洗濯程度を日課としてこなしていた．同年10月頃から終日臥床傾向となり，テレビ鑑賞などの意欲も乏しくなった．同年11月に近医精神科を受診．長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）は16/30点にて老年期痴呆の診断を受けた．脳循環改善剤による治療を受けるが症状の改善がないために治療は中断した．73歳頃から家事遂行困難や道に迷い目的地にたどり着けないなどの実行機能障害が出現した．またテーブルを叩く，タンスの引き出しを開け閉めしては衣類を散らかすといった異常行動が出現し，注意をすると不穏状態を呈した．このため，74歳2000年5月に当科初診となった．初診時，記憶障害，時・場所の見当識障害，着衣失行，構成失行，易怒性，刺激性亢進がみられた．HDS-R 8/30点，Mini-Mental State Examination（MMSE）21/30点，Alzheimer's Disease Assessment Scale（ADAS）21.7/70点であった．頭部MRIで側脳室拡大と全般性大脳皮質萎縮を，頭部SPECTでは両側の前頭葉から側頭葉にかけて対称性の血流低下を認めた．脳波ではdiffuse slow α patternを示した．DSM-IVに従ってADと診断された．

DPZ使用経過：2000年7月11日にDPZ 3 mgから開始し，2週間後に5 mgに増量した．4週間目から自発性，集中力，抑うつ感の改善が徐々に家族に感じられるようになった．8週間目にはテーブル叩きは消退し，引き出しの開閉回数も明らかに減った．介護役の夫の話に耳を傾けるようになり，刺激性も軽減した．診察の場面でも反応性の改善と発語量の増加が認められた．患者自ら「怠け者になって」と語った．12週間目には庭に出ては植木に水をやり，台所に自ら立って簡単な炊事をするようになった．ただ夫から「怒ることは減ったが，わがままを言うことが多くなった」と報告された．同年9月20日，HDS-Rは13/30点，MMSEは26/30点，ADASは16.3/70点と各評価スコアの改善が認められた．

考　察

最近，DPZは記銘力障害の進行抑制剤[1]ばかりでなく，ADの精神症状・行動障害の改善効果が期待されている[2,3,4]．Megaらは，DPZは向精神作用を有し，AD患者のとくに妄想・興奮・抑うつ・不安などに効果があり，行動障害に対する改善効果は用量依存性を認めると報告した[5]．精神病性興奮を呈した症例にはDPZとクエチアピンの併用投与が有効という報告もある[6]．さらに介護負担感の軽減もDPZによる治療目標とされている[7]．Cummingsらは DPZによって，AD患者での行動障害や介護者負担感が軽減し向精神薬投与が少なく済んだことから，患者・介護者の生活の質を改善させると報告した[8]．本症例においても以上の報告と同じように，DPZによってADの精神症状・行動障害への治療有効性が強く示唆された．しかし現在のところ，DPZの精神症状・行動障害の有効性に対する作用機序は明らかにされてはいない．

一方，DPZの副作用報告では英国での約2年間にわたる1,762例の調査[9]がある．この報告ではDPZの副作用として，悪心・嘔吐，下痢といった消化器症状に次いで，倦怠感，めまい，興奮，頭痛，不眠，頻尿・尿失禁が順に多く認められた．ここ数年では，意識障害や精神症状・行動障害の副作用報告が多く認められ，以下にそのいくつかを紹介する．

意識障害に関しては9カ国の共同研究で，DPZを投与された818例のうち7％に意識障害が認められたが，プラセボとの間に有意差はなかったとされ，DPZと意識障害の因果関係は明確化されていない[10]．しかし，DPZとせん妄の因果関係を指摘した報告もある[11]．Wengelらは，DPZが断酒後のせん妄[12]や術後せん妄[13]に有効であったという臨床経験から，アセチルコリン系の機能異常として惹起されたせん妄をDPZが正常化させると報告した．また，DPZを使用した221例にせん妄が現れなかったとして，DPZは大脳機能のバランス調整作用を持つという報告もある[14]．DPZの投与で躁状態を呈した4症例報告ではDPZの中止での改善が図られた[15]．また，DPZによって行動障害が発現した症例では，暴力，活動性亢進，自傷行為，徘徊など多様な異常行動が指摘され，DPZの中止での改善例，ハロペリドール単剤投与やチアプリドとカルバマゼピン投与での改善例などが報告されている[16]．DPZによって，ADLは改善したものの介護拒否，易怒性・性欲の亢進を生じた症例では，DPZの中止で活動性は収束したものの易怒性が残存したとされる[17]．本症例では易怒性の改善は図られたものの自己主張が強くなったため，この点においては介護負担が増えたともいえる．DPZのこうした副作用の発現機序に関しても明らかにはなっていない．

DPZはアセチルコリン（Ach）の加水分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ（AchE）を可逆的に阻害することにより，AchEの分解を抑制し脳内作用部位でのAch濃度を高める．AchE阻害薬である

physostigmineは中枢性のコリン系を刺激することで，ノルアドレナリン系とドーパミン系をも刺激して気分高揚を来すといわれている[15]．よって，DPZに伴う精神症状・行動障害の発現の際には，作用機序はわからないもののphysostigmineと同様の機序が関係していることが推察される．さらに，DPZによる錐体外路系の副作用では，ピザ症候群（体幹が僅かに後方に旋回しながら一側性に持続的に彎曲し歩行時に憎悪）[18]やチアプリド併用によるパーキンソニズム[19]の発現が報告されている．

ADではその臨床経過において，自然経過や環境因・身体因などから精神症状・行動障害を来しやすい．よって，精神・行動障害とDPZとの因果関係を直接的に証明することは困難である．DPZは6から12カ月前にAD患者の「時間を戻す」ことによって記銘力障害の改善を図るとされている[20]．しかし元々，精神症状・行動障害をもったAD患者は，「時間が戻る」ことによって容易にこうした障害も再発しやすいと考えられる．刺激性・病的体験といった精神症状，異常行動・徘徊といった行動障害がDPZ使用以前にみられていた症例では，以上の理由からDPZ使用に際して十分な注意が必要である．また上記のような副作用が生じた場合にはDPZの減量・中止，あるいは少量の抗精神病薬の追加使用といった対応策が必要である[21]．

このように最近の研究報告から，DPZにはアセチルコリン系の機能異常を改善させるばかりでなく，悪化させる作用もあることが指摘された[22]．従って，DPZは一部患者には記銘力障害のみならず，精神症状・行動障害などの痴呆周辺症状にも著しい改善が認められるものの，その治療効果は万全ではないことが徐々に判って来た．

結　論

自験例を通して，DPZのAD治療薬としての有効性に関して，文献的考察を加えて報告した．

① DPZは記銘力障害の進行抑制剤ばかりでなく，ADの精神症状・行動障害といった痴呆周辺症状の改善効果が期待され，患者・介護者の生活の質を改善させる．

②一方，DPZによる意識障害や痴呆周辺症状の副作用報告が多く認められ，ADLは改善したものの介護負担が増える場合もある．

③しかし現在のところ，DPZの痴呆周辺症状への作用機序，またその憎悪といった副作用の発現機序に関しても明確化されていない．

④よって，痴呆周辺症状がDPZ使用以前にみられていた症例では，DPZ使用に際して十分な注意が必要である．

⑤また，副作用が生じた場合にはDPZの減量・中止，あるいは少量の抗精神病薬の追加使用といった対応策が必要である．

⑥ DPZのADに対する治療効果は万全ではないと考えられる．

文　献

1. 森　　敏，中島健二：Alzheimer型痴呆患者に対する塩酸ドネペジルの効果―Alzheimer病評価尺度（ADAS-Jcog）による評価．医学のあゆみ 2000; 194: 711–718.
2. Cummings JL: Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. Am J Psychiatry 2000; 157: 4–15.
3. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al: A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology 2001; 57: 613–620.
4. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, et al: Open-Label, Multicenter, Phase 3 Extension Study of the Safety and Efficacy of Donepezil in Patients With Alzheimer Disease. Arch Neurol 2001; 58: 427–433.
5. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, et al: The Spectrum of Behavioral Responses to Cholinesterase Inhibitor Therapy in Alzheimer Disease. Arch Neurol 1999; 56: 1388–1393.
6. Parsa MA: Treatment of dementia patients with psychotic and behavioral symptoms with quetiapine and donepezil. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10: P. S 302.
7. 武田雅俊，篠崎和弘，西川隆，他：海外におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の現状．臨床精神薬理 2000; 3 : 1009–1013.
8. Cummings JL, Donobobue JA, Brooks RL: The Relationship Between Donepezil and Behavioral Disturbances in Patients with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2000; 8 : 134–140.
9. Dunn NR: Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. J Psychopharmacology 2000; 14: 406–408.
10. Burns A, Rossor M, Hecker J, et al: The effects of donepezil in Alzheimer's disease: Results from a multinational trial. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10: 237–244.
11. 高田知二：塩酸donepezilによってせん妄が誘発されたと思われるアルツハイマー型痴呆．精神医学 2001; 43: 667–669.
12. Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ: Donepezil improves symptoms of delirium in dementia: Implications for future research. J Geriatr Psychiatry Neurol 1998; 11: 159–161.
13. Wengel SP, Burke WJ, Roccaforte WH: Donepezil for postoperative delirium associated with Alzheimer's

disease. J Am Geriatr Soc 1999; 47: 379—380.
14. 河野和彦：Donepezil の臨床的評価（第 1 報）—3 ヶ月以上追跡できたアルツハイマー型痴呆，ピック病 221 例における改善率 51%．臨床精神薬理 2000; 3 : 1053–1060.
15. Benazzi F: Mania associated with donepezil. J Psychiatry Neurosci 1999; 24: 468–469.
16. 増元康紀：ドネペジル服用後に出現した異常行動．老年精神医学 2001; 12: 65–70.
17. 牧　徳彦：塩酸ドネペジル使用により，介護負担が増したアルツハイマー病の 1 例．精神医学 2001; 43: 1077–1080.
18. Miyaoka T: Pisa Syndrome Due to a Cholinesterase Inhibitor (Donepezil). J Clin Psychiatry 2001; 62: 573–574.
19. 荒井元美：ドネペジルとチアプリド併用により発現した Parkinsonism．臨床神経学 2000; 40: 627.
20. Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ, et al: Behavioral complications associated with donepezil. Am J Psychiatry 1998; 155: 1632–1633.
21. 篠原幸人，天野隆弘，朝田隆，他：Donepezil の使用経験—Donepezil の使い方と副作用への対処．臨床精神薬理 2000; 3 : 1009–1017.
22. Jeffry LC, Jane AD, Racbelle LB: The Relationship Between Donepezil and Behavioral Disturbances in Patients With Alzheimer's Disease. Am J Geriatr Psychiatry 2000; 8 : 134–140.

（受付：2002 年 1 月 22 日）
（受理：2002 年 3 月 5 日）