

『高齢者認知症患者における薬物療法における治療効果の実態把握に係る研究』

研究代表者 新畑 豊 国立長寿医療センター 第二アルツハイマー型認知症科医長

研究要旨

アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルには最低用量の制約が設けられているが、個々の患者においては規定量の使用で治療に問題が生じ、少量投与が有益とされることがある。少量治療の実態を明らかにするため専門医を対象に郵送式質問紙調査を行なうとともに、各分担研究施設において後ろ向きカルテ調査を行った。過去2年間に受診したAD患者を対象にカルテ調査を行った結果、少量投与の頻度はドネペジル投与アルツハイマー病患者の約2-9%で、治療開始の1月以内にその必要性が生じることが多く、減量により、問題となった副作用が軽減消失し、3ヵ月後の認知機能も比較的良好に保たれているケースが多いことが示された。一方専門医への調査では、約76%が少量維持治療を行った経験があり、50%がその保険審査で問題視された経験があり、90%が最低使用量制限の緩和を望んでいる実態が明らかとなった。[11C]Donepezil PETによる客観的薬理学的評価では、ドネペジルの血中濃度が同程度でも脳内移行、活性には個人差が大きい可能性があることが示唆された。

研究分担者

谷内 一彦 (東北大学)
山口 晴保 (群馬大学)
玉井 顯 (敦賀温泉病院)
栗田 主一 (東京都健康長寿医療センター)
熱田 直樹 (名古屋大学)
川畑 信也 (八千代病院)
鷺見 幸彦 (国立長寿医療センター)

拡大が認可されている。副作用軽減のため投与開始時は3mg/1日1回とし、1-2週後に最小薬用量とされる5mgに増量するよう、その用法・用量が定められており、最小薬用量が定められているという点では他の中枢神経治療薬には類のない薬剤である。しかしながら個々の患者の治療にあたっては、規定量である5mg/日の使用では、消化器症状の出現、興奮性や過活動性の増強などの理由により治療継続が困難であるが、3mg/日での継続投与や5mgの隔日投与など、5mg/日未満の少量を用いることが有益と判断されることがあり、少用量の投与がなされることがある。一方、これらの投与方法を行った場合、認可された用法・用量を外れる投与方法とみなされ、保険基金よりの支払いが認められないなどの問題も生じていることが見聞きされる。しかしながら、現在のところ実際に医師がどのようなケースにどのように処方をしているかなどの実態は明らかではない。これらの現状を調査し、ドネペジルの少量投与の臨床的意義を明らかとする事は、今後のADの治療において、臨床的、医療経済的に重要である。本研究ではこれらの実態を調査し明らかとするとともに、臨床的、薬理学的評価を加える。

A. 研究目的

認知症を引き起こす疾患で最も頻度が高く重要な疾患はアルツハイマー病 (AD) である。塩酸ドネペジルはアセチルコリン分解酵素 (AChE) 阻害剤阻害剤の一つで、1999年に認可を受けた我が国において唯一のAD治療薬である。その効果としては、認知機能の改善のみならず、進行抑制効果、介護負担の低減、ひいては、総医療コストの低減効果などが知られている。塩酸ドネペジルは当初軽度から中等度のADに対して5mg/1日1回を投与量として認可され、2007年より重度ADへの10mg/1日1回投与の適用

B. 研究方法

1) ドネペジル少量(2週間を超えて5mg未満の用量のドネペジル投与)を用いた治療の現状や保険審査上の問題などを明らかとするため、認知症診療の専門家を対象に質問紙式調査を行った。

2) ドネペジル少量投与患者の詳細を知る目的で、各研究分担者施設において、2007年4月1日より2009年3月31日までの受診AD患者を対象に、後ろ向きカルテ調査を実施した。少量投与治療が行われている頻度、少量投与を行うこととなったきっかけ、患者の臨床的特徴(罹病期間、重症度、認知機能、ドネペジル投与開始から少量投与へ移行するまでの期間、その後の認知機能の変化、内服の継続状況)につき、調査検討を行った。

3) 研究分担者である東北大学の谷内らにより開発、臨床応用されたポジトロンCT (PET) トレーサーである¹¹C-Donepezilを用いて脳内AChE活性を測定することにより、塩酸ドネペジルのAChE活性阻害について分子イメージングを用いて客観的に評価を行った。今後ドネペジル5mgと少量投与によるAChE活性阻害程度の差の検討をすすめる予定である。

(倫理面への配慮)

質問紙調査については無記名回答方式とし、回答者を特定不能の形で実施した。カルテ調査研究は倫理委員会承認の下、匿名化を行い実施した。また、PETを用いた臨床研究については、東北大学とその関連施設の倫理委員会、薬剤委員会の承認を経て実施した。

C. 研究結果

専門医を対象に質問紙調査を行なった結果、約76%がドネペジル少量維持治療を行った経験があり、少量維持投与に関して、保険審査の上では50%以上が問題視された経験があり、39%が”個人差があるので最低使用量を定めるべきではない”とし、50%が”医師の裁量で許容されるべきである”との意見であった。

6施設のカルテ調査の結果、調査期間中にドネペジル内服治療を受けているAD患者は2219名であった。このうち少量維持投与の頻度は施設により2-9%と頻度に差はみられるが合計65名、(3%)であった。治療開始の1月以内にその必要性が生じた例がこのうちの63%であった。年齢は最小62歳から最大89歳(各施設毎平均で72-84歳)であり、ADとして特に若年あるいは超高齢といった特定の年齢層に見られているわけではなかった。ADの重症度であるF

AST Stageは2-7に広く分布しており、認知機能検査であるMMSE得点も0-29点と広く分布していた。少量投与の開始理由は全体では34%が興奮・易怒性のためであり、次いで消化器症状が31%であった。調査施設による頻度差もあるが、17%が錐体外路症状の出現・悪化のためであった。少量投与開始後3ヶ月後の内服は70%が少量維持で、通常投与量の5mgに移行されたものが18%、内服中止が8%であった。ドネペジルの減量投与により、当初問題となった食欲不振や易怒性などの好ましくない症状が軽減消失したものが77%、不変が11%であった。3ヵ月後の全般的な認知機能については、維持または向上と判定されたものが71%、悪化が9%であった。

また、介護・看護職への質問紙調査では、興奮などの「効き過ぎ症状」が出現したとき、主治医に減量してもらえず困った経験が15%に存在するという実態が報告された。

[¹¹C]Donepezilを用いたPETによる評価では、谷内らの従来の検討においてドネペジルはAChE活性を阻害するため5mgのドネペジル経口投与下においては35-40%の活性阻害を呈することが報告されている。今回、AD患者のドネペジル治療前後に[¹¹C]Donepezil-PETを行い、認知機能試験検査によりドネペジルの”responder”と判定されたAD患者の治療前に行った[¹¹C]Donepezil-PETの脳内分布が”non-responders”より高く、治療による変化が有意に大きいという結果が得られた。

D. 考察

カルテ調査は研究開始によるバイアスをできるだけ除外するため、本研究開始前の2年間を後ろ向き調査期間とすることを原則として行った。ADに対するドネペジル少量投与に関する専門医への質問紙調査、カルテ調査からは、ドネペジル少量維持投与治療を要する頻度はAD患者全体の中で2-9%程度と多いものではないが、専門医の約76%はこれを行った経験を有しており、90%が最低使用量制限の緩和を望んでいる実態が明らかとなった。郵送式質問紙調査の回収率が66%と良好な点も、この話題への専門医への関心の高さを反映したものと考えられる。カルテ調査からは年齢、体重などの身体因子、認知症の重症度などに少量投与患者の特定傾向は明らかでなかった。

ドネペジルの内服が困難となる状況は、大きく2種に大別される。一つは、特に投与初期に多い食欲不振などの消化器症状の出現である。これを理由に内服が不可能な場合、ドネペジルを用いた治療そのものを、当初よりあきらめざ

るを得ないということになるが、カルテ調査よりは、少量を長期使うことにより、認知機能低下が防がれていると考えられる場合や、あるいは規定量である 5mg への移行が可能であった例が存在する。一方、興奮や易怒性といったドネペジルの「効き過ぎ症状」により、5mg 以上の継続が困難となるケースがあり、これらのケースにおいては、減量投与することにより、「効き過ぎ症状」が消失し、良好な状況が保たれるケースがあることが示された。

AD 治療薬として認可を受けた薬剤は現時点ではドネペジルが唯一のものであり、患者や家族の内服治療継続への期待も高い。ドネペジルは、発売当初は軽度から中等度の AD に対して 5mg/日の適応のみであり、認知症の進行がある程度進むと内服を中止されていた可能性が高いが、重度 AD への適用拡大が認可され、さらに家族などの内服治療継続への期待が高まるとともに、「効き過ぎ症状」により BPSD の生じやすい重度患者のケアをかえって困難とするケースも存在する。個々の患者にあった使用量を検討し、これを上手く用いた治療が臨床的には必要であると思われ、認知症治療に携わる専門医師の多くがこれが可能となることを望んでいる状況にあるものと考えられた。次年度以後、質問紙調査の対象を地域の認知症診療中核医などに広げ、より幅広い実態調査をするとともに、各施設において前向き患者観察研究を行い、ドネペジル少量投与患者の経過追跡を行う予定である。

[¹¹C]Donepezil-PET を用いた客観的薬理学的評価では同量(5mg/日)のドネペジル内服をし、血漿中濃度が同程度でも responder は non-responder より脳内 AChE 活性の抑制程度が大きいことが示された。これは ドネペジルの脳内での作用の個人差を示すものであり、responder に相当する患者では、少量でも効果発現が出現しやすい可能性があることを示唆するものと考えられる。今後ドネペジル 5mg と少量投与による AChE 活性阻害程度の差の検討を進める予定である。

結論

アルツハイマー病患者治療においてドネペジル通常用量での内服治療継続が何らかの理由で困難な場合、その少量維持投与は患者の個々の特性に応じて考慮されてもよい選択枝であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙

2. 学会発表
別紙

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし