

虹彩レトラクターの使用は5眼であった。後囊の破裂及び硝子体液の減少は2例に認められた。術後第1日目に眼圧のピークが見られたのは4例であった。

フィンランドの調査チームの報告でも、タムスロシン服用歴6ヶ月～5年間の患者の中7例の術中虹彩緊張低下症候群発症が報告されている²⁾。

両側性障害：米国では、741名(900例)の白内障手術患者を対象にプロスペクティブな調査も実施された³⁾。虹彩緊張低下症候群は16名(2.2%;21眼)に認められ、全員が男性であった。このうち14名はタムスロシンを服用中であった。タムスロシンを服用し虹彩緊張低下症候群をきたした患者のうち両眼手術を受けた者は5名いたが、いずれも虹彩緊張低下がみられたのは後から手術した側の眼であった。別の1人の患者(16名中の1人)は、1年以上前からタムスロシン服用を中止していたが、この患者では、後から手術した眼にも虹彩緊張低下症候群は起こらなかった。又16名中残りの1名は、 α 遮断薬の服用歴が不明であった。

虹彩緊張低下症候群を起こさなかった患者725名では、タムスロシン服用歴がなかった。

タムスロシン投与中止後、リスク消失までの期間は現在はっきりとしていない。FDA(米国食品医薬品局)は、同症候群について医師への安全性警告の中で、タムスロシン投与中止後2～14日後、中には5週間～9ヵ月後の発現症例に言及している⁴⁾。

主としてタムスロシンが関与：これらのデータはタムスロシンでは特にリスクが高いことを示している。そのメカニズムとしてはタムスロシンによる α 遮断作用が関与しているとみられており、動物実験では虹彩中に同受容体が発見されている。他の α 遮断薬と比較してタムスロシンの関与が高頻度なものは、同剤がより広範囲に使用されているからであるかもしれない。別の解釈としては、タムスロシンが虹彩上に存在する $\alpha-1$ 受容体サブタイプに特異的に結合するからかもしれない⁵⁾。2006年にFDAは、同じ α 遮断剤であるドキサゾシンに関連して、虹彩緊張低下症候群がみられたことを報告している⁶⁾。

実地診療に際して—患者への説明とタムスロシン使用回避：白内障手術を受ける可能性のある患者には本リスクを説明し、担当眼科医にはタムスロシン服用事実を報告すべきである。他の α 遮断剤では虹彩緊張低下症候群をきたすリスクがより低いと考えられること、また、タムスロシンが他の α 遮断薬に比して危険対益バランスが優れているわけではないことから⁶⁾、白内障手術を受けていない男性に対しては、同薬の投与を避けるべきである。

●虹彩緊張低下症候群(hypotonic or floppy iris syndrome)は、タムスロシン服用中の患者が白内障手術を受ける際に観察される。同剤は α 遮断薬の1種

で、良性前立腺肥大症治療に使用される。

虹彩緊張低下は手術を困難にし、合併症、特に虹彩レトラクター使用に関連して起こる合併症のリスクが増大する。

- 患者数百名を対象とした複数調査により、本症候群におけるタムスロシンの役割は証明されている。手術前いつ頃からタムスロシンを中止すべきかは明確にされていないが、これまでの文献では、投与中止から2日～9ヵ月後の発現症例が報告されている。
- 他の α 遮断薬でも同様の影響があるかどうかは不明である。
- 診療にあたっては、タムスロシンの危険対益バランスが他の α 遮断薬と比較して勝っているわけではないので、白内障手術未経験の男性に対して本剤を投与することは避けるべきである。

文 献

- 1)Prescriber editorial staff. *Prescribe Int.* 1998; 7(33):2-4.
- 2)Pärssinen O. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2005;83(5):624-6.
- 3)Chang DF et al. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:664-73. +2239
- 4)U.S.Food and Drug Administration "CarduraXL(doxazosin mesylate extended release ablets)" Feb 2006. Website <http://www.fda.gov>. accessed 21 June 2006: 13pages
- 5)U.S.Food and Drug Administration "Important drug information for physicians" Nov 2005.Website <http://www.fda.gov> accessed 3 March 1page
- 6)Prescriber Rédaction Rev *Prescribe* 2004; 24(252):532-5.

認知症に対するドネペジル——有効か無効か?

浜 六郎*

現在、認知症(痴呆)という病名に適應が認められている薬剤は、アルツハイマー病(アルツハイマー型認知症)に対するドネペジル(商品名アリセプト、エーザイ)のみである。老年精神病における症状に関連して適應が承認されているものに、チオリダジン(商品名メレリル、ノバルティス)とベゲタミンAおよびB(クロルプロマジンとプロメタジン、フェノバルピタールの合剤)、脳梗塞後遺症における症状に関連して適應が承認されているものに、チアプリド(商品名グラマリールなど)、ニセルゴリン(サアミオンなど)、アマンタジン(シンメトレル

など)がある。また、適應外であるが、現実には周辺症状に対してハロペリドールなどの神経遮断剤、リスベリドンなどの非定型抗精神病剤が、危険性が指摘されながらもしばしば使用されている¹⁾。いずれも、認知症の周辺症状に対する適應であり、認知症の中核症状としての認知能障害の軽減や改善につながるものではない。

一方、ドネペジルの添付文書には、「軽度および中等度のアルツハイマー型痴呆と診断された患者にのみ使用する」「アルツハイマー型痴呆の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない」「アルツハイマー型痴呆以外の痴呆性疾患において有効性は確認されてい

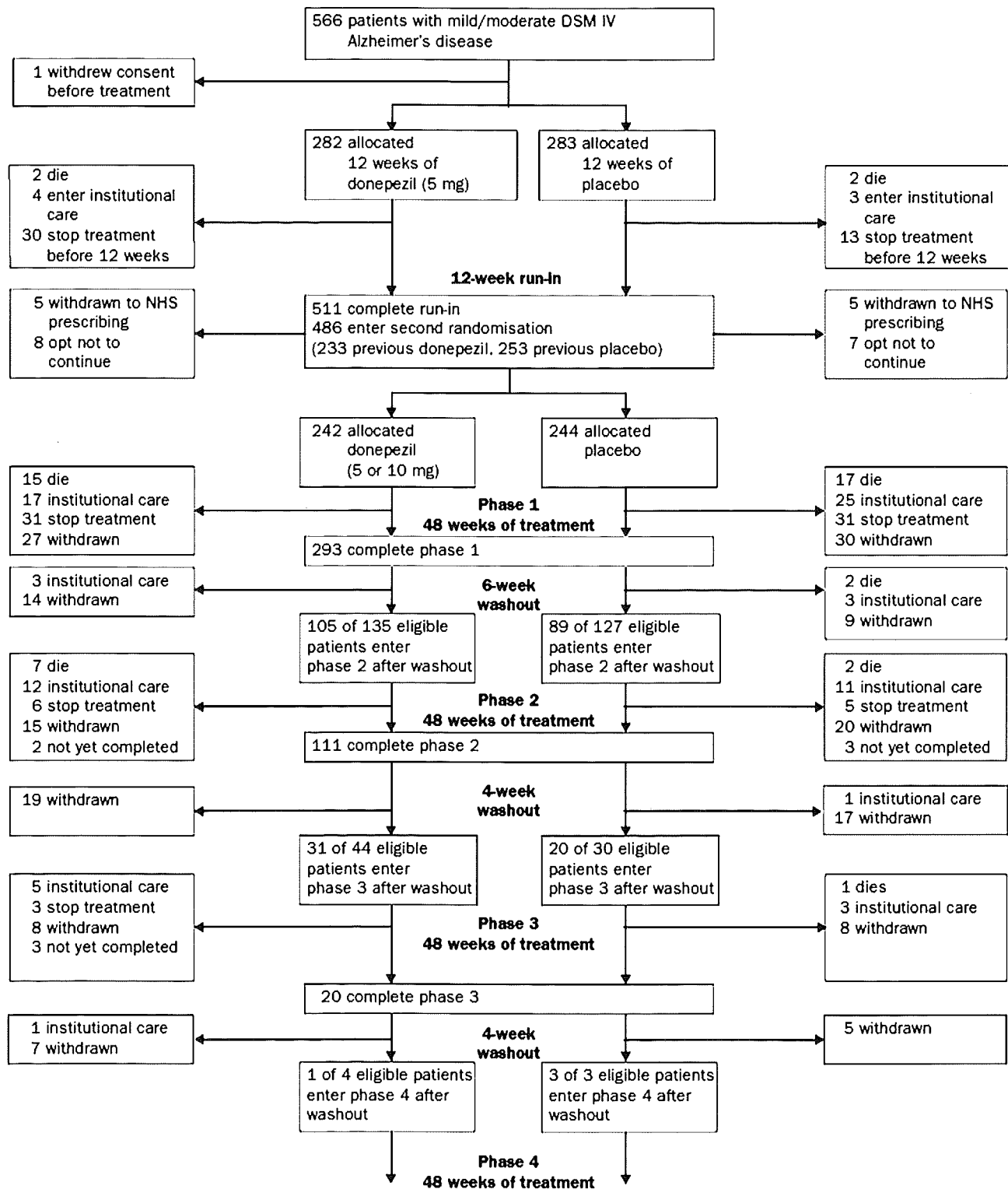
ない」という適應に関する但し書きがついている。

また、ドネペジルを長期に使用し、介護の負担等も含めた現実的利点や不都合について調査したランダム化比較試験(RCT)が2004年に公表された²⁾。メーカーによるRCTは通常、典型的な症例のみを扱うが、この試験では、一般の医師により臨床的に診断されたアルツハイマー型認知症を扱っており脳血管障害のある例もない例も含まれている。そのため、現実に臨床使用した際の有効性(effectiveness)を知ることができるという点が注目されている³⁾。

その結果について、十分批判的吟味を行い、実際的価値と問題点について考察することは重要と考える。

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

図1: AD2000 共同研究グループによる臨床試験のデザイン



試験方法の概略

当初 3000 人をランダム化することが試みられたが、最終的には 566 人が DSM-IV で軽症～中等症のアルツハイマー病と診断され、ランダム化の対象となり、開始前に 1 人同意を撤回したため、565 人となった。ドネベジル 5mg 群 282 人、プラセボ群 283 人に割付られ、まず 12 週間の準備試験を実施した。この間、

各群 2 人が死亡し、施設入所がドネベジル群 4 人、プラセボ群 3 人、治療を中断した人はドネベジル群 30 人 (10.6%)、プラセボ群 13 人 (4.6%) であった。中断者の割合はドネベジル群に有意に多かった (オッズ比 2.47; 95% 信頼区間 1.21-5.12, $p=0.0067$, NNH=17)。さらに、残りの人を一緒にしてランダム割付をし直したが、その過程で、各群 5 人が NHS

承認処方薬剤に変更のため脱落し、続けたくないとして脱落した人がドネベジル群 8 人、プラセボ群 7 人であった。このようにして、死亡や施設入所、中断、継続希望せずなど、不都合が生じた割合は、ドネベジル群 (49 人, 17.4%) が、プラセボ群 (30 人, 10.6%) より有意に多かった (オッズ比 1.77, 95% 信頼区間 1.07-2.97, $p=0.02024$, NNH=15)。

この試験でまず注意が必要なのは、以上のような手続きで、初期12週間にドネペジルで不都合なことが生じるなどの理由で継続しない人が15人に1人生じるが、それらの人が除かれ、以後は、初期の試験の使用に耐えられた人についての成績であるという点である。

結局、2回目のランダム割付に参加したのは、ドネペジル群が当初より49人少ない233人、プラセボ群は30人少ない253人、合計486人であった。この2回目の割付で48週間(約1年間)継続した(これが「第1相」とされている)。ただし、試験期間の12週間と2回目のランダム割付の間には、wash outの期間はおかれていない。したがって、その後の期間で不都合が生じて、それが試験期間の影響によるものか、第1相の割付の影響なのかの判断が困難である。

第1相を終了後、6週間のwash out期間において、3回目のランダム割付が実施され、48週間追跡され(第2相)、ついで4週間のwash out期間において、4回目のランダム割付が実施され、48週間追跡され(第3相)、4週間のwash out期間において、5回目のランダム割付が実施され、48週間追跡された(第4相)。ただし、第3相を終了できたのは20人であり、うち13人がwash out期間に脱落、7人(ドネペジル群4人、プラセボ3人)がランダム割付されたものの、第4相に入ったのは、ドネペジル群1人とプラセボ群3人となった(図1:死亡は、図示された以外にもあるので注意)。

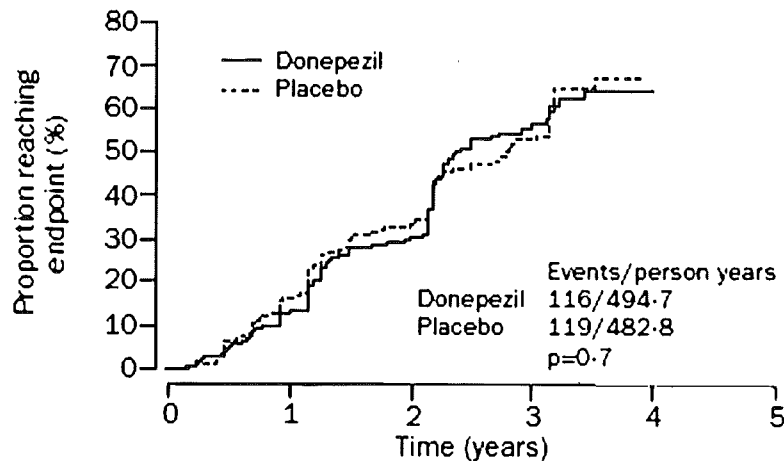
この試験では、(1)服用休止期間が4~6週間入っている。(2)同一人物の服用するものが、途中でドネペジルからプラセボに、あるいは、プラセボからドネペジルに変わっている。

このような服用方法は現実の診療の場ではありえないため、効果や毒性(害反応)の現われ方の解釈が困難である。

特に休止期間を全く置かず第1相に入ったため、ドネペジル群からプラセボ群に入った人にドネペジルの影響による不都合が生じた場合でも、その不都合な事象(有害事象)がプラセボ群に生じたことになりうる。

ドネペジル服用で耐性(効果の減弱)が生じうる可能性が指摘されているが、wash out期間が入ることにより、再度効果が復活するといった現象が現れる可能性があり、実際その現象がこの試験において確認されている。

図2: ADLの喪失* and/or 施設入所に至るまでの期間



Number at risk

Donepezil	281	203	126	45	1
Placebo	282	199	122	50	0

*日常生活動作のうち2つの基本動作、または6つの器具動作が損なわれた場合をADLの喪失と定義

MMSEでみた効果は平均0.8点、3か月の進行の遅れが1年間

MMSE(mini-mental state examination 簡易認知能テスト)の結果をみると0週から12週の準備試験期間中に5点以上改善した人数は、プラセボ群6人に対して、ドネペジル群は20人いた。平均点は0.93点ドネペジル群が高かった。10点以上低下した人はプラセボ群にはいなかったが、ドネペジル群には2人いた。

1年後(第1相終了時)のプラセボ群とドネペジル群の比較では、ドネペジル群の点数のほうが平均0.8点高かった。この状態が1年程度は持続した。しかし、ドネペジル群がプラセボ群と同じ点数に達する期間は、約3か月遅くなる程度であった。

繰り返しになるが、この結果は、12週間の準備試験期間で目立つ不都合が生じなかった人だけを対象にした結果であることを念頭においておく必要がある。また、プラセボ服用期間中に死亡など不都合なことが生じたとしても、それがドネペジルの影響でないといいきれるのかどうか、極めて判断が困難となるような割付け方法であったことなどを考慮すると、ある程度信頼性のあるデータは、最初の1年間にしか過ぎない。

自立度に差はなかった

最も重要な目標と考えるべき「施設入所までの期間」や「重度介護になるまでの期間」は両群で全く差がなかった。「施設入所までの期間」は相対危険0.97(95%

信頼区間0.72-1.30)であり、「重度介護になるまでの期間」は相対危険1.02(95%信頼区間0.72-1.45)であった。

図2は、自立消失まで、もしくは施設入所までの期間の比較である。全く違いがないことが一目瞭然である。行動異常の症状や、介護者の疲労度、介護時間、介護費用などにも有意の差がなかった。

死亡や有害事象はドネペジルに多かった

重篤(serious)な有害事象はドネペジル群29人、プラセボ群23人、死亡は63人と50人で、いずれもドネペジル群に多かった。この差を論文では「同程度」と言っているが、重篤な有害事象と死亡を加えると92人(32.6%)対73人(25.8%)である(オッズ比1.39, 95%信頼区間0.95-2.04, p=0.074)。ドネペジル群に多い傾向があり、決して同程度とはいえない。

また、最初の12週間で服用を中止し、本試験に入ることができなかった人(図1の「12週間の準備期間」に死亡、施設入所、服用中止、第1相試験のランダム割付を受けた後脱落)を加えると、ドネペジル群139人(49.3%)対プラセボ群101人(35.7%)と、ドネペジル群に不都合なことが圧倒的に多かった(オッズ比1.75, 95%信頼区間1.23-2.49, p=0.0011, NNH=7)。

ドネペジルは主にCYP3A4で代謝され、固体差が大きい

ドネペジルの主代謝経路はN-脱アル

キル化反応で、次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられ、N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆されている。また全体としては、主として薬物代謝酵素CYP3A4および一部CYP2D6で代謝される(添付文書)。したがって、いずれにしても、代謝(ひいては効果や害反応出現)の個人差は極めて大きいと考えなければならない。さらには、CYP3A4やCYP2D6で代謝される薬剤が多数あるため、それらの影響を受け易い。ちなみに、睡眠剤の多く、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤はほとんどがCYP3A4で代謝され、競合するため、ドネペジルのクリアランスを低下させ作用が増強されうる。

害反応は少なくない

害反応(副作用)としては、吐き気や嘔吐、下痢が強く現れることがある。また、副交感神経を緊張させるため、徐脈傾向のある人は増悪する可能性があり、おそらく徐脈によるアダムス・ストークス症候群のためと思われる失神が指摘されている。最悪、心停止を起こし、突然死の原因にもなり得るので注意が必要である。

アルツハイマー病(アルツハイマー型認知症)に対する総合評価

初期の12週間を続けることができた人だけで比較すれば、ドネペジルはプラセボに比較してMMSEの点数で平均0.93点認知能が改善した。また、その後平均0.8点の認知能の改善が約1年は持続した。同じ点数に到達する時期は、約3か月間遅らせることができた。したがって、その間に重要な判断を要することが可能となる可能性はありえよう。

しかしながら、「施設入所までの期間」や「重度介護になるまでの期間」、行動異常の症状や、介護者の疲労度、介護時間、介護費用には有意の差はなかった。

重篤な害反応や死亡について、論文の著者は同程度としているが、両者を合わせると32.6%対25.8%でドネペジル群に多い傾向があった($p=0.074$)。さらに本試験(第1相)前に脱落した人には不都合が生じたとしてこれらも加えると、不都合はドネペジル群49.3%対プラセボ35.7%と顕著な差があった($p=0.001$, $NNH=7$)。副作用が多くなることで、そ

のための介護に必要な労力や時間がかかり、結局のところ、介護にかかる労力や満足度、費用などは差がなくなったのではないかと考えられる。

脳血管性認知症への使用で死亡率が増加

2004年、脳血管性痴呆(認知症)を対象としたドネペジルの3件目のRCTで、ドネペジル群の死亡率が有意に高いことが判明した(アリセプト添付文書)。死亡は、ドネペジル群648人中11人(1.7%)、プラセボ群326人中0人(0%)であった($p=0.020$)。

最初の臨床試験⁴⁾でプラセボ群の死亡率が極めて高く、半年足らずで199人中7人(3.5%)が死亡(年率10万人対7000人の死亡)していた。次の臨床試験⁵⁾では193人中1人(0.5%)、3つ目の臨床試験では上述のごとく0人(0%)であり、後の2つの試験結果はよく一致していたのでこれらを併合すると、ドネペジル群の死亡率(1.7%)はプラセボ群の死亡率(0.19%)より有意に多かった。3つの試験全体として見ても、プラセボ群の死亡率は1.1%、ドネペジル群のほうは有意ではないとはいえ、1.7%と高かった。

これらのデータから、死亡に対するドネペジルの影響は無視できず、脳血管性認知症に対するドネペジルの適応は承認されなかった。

レビー小体型認知症にも適応はない

ドネペジルはレビー小体型認知症にも適応は認められていない。ただし、レビー小体型認知症に対する治療薬剤としては、従来の抗精神病剤(神経遮断剤)や、非定型抗精神病剤に比べると害が少なく、最も安全かもしれないため第1選択とする考えもある(英国安全性委員会が引用したガイドラインの解説¹⁾参照)。

ただし、日本はもちろん、欧米の主要な国でレビー小体型認知症にドネペジルが承認されている国はない。なぜ承認されないのかは不明だが、その理由として最も重要と考えられるのは、ドネペジルがパーキンソン症状を誘発あるいは悪化させる可能性があることである。

もともと、レビー小体はパーキンソン病患者の大脳基底核神経細胞内に発見されたものである。レビー小体型認知症では、大脳基底核以外の神経細胞内にレビー小体が蓄積し認知症が生じるが、しばしばパーキンソン症状を合併する。また、ドネペジルはコリン作動剤であり、抗コリン剤系抗パーキンソン剤と逆の作

用を有する。したがって、潜在しているパーキンソン病をドネペジルが顕在化させる危険性がアルツハイマー病よりも高いことが容易に推察される。

実際、ドネペジルが使われパーキンソン症状が見過ごされ悪化し悪性症候群による横紋筋融解症で死亡した例が報告されている⁶⁾。十分な注意が必要である。

認知症治療の原則⁷⁾

1) 認知症と診断する前に

- ①せん妄の原因になる疾患の鑑別¹⁾
- ②周囲の接し方やストレスなど、問題はなにか→問診による見直し
- ③せん妄の原因となる物質は、嗜好品としてアルコールは?
- ④せん妄の原因となる薬剤のチェックを¹⁾

2) 認知症の型鑑別(アルツハイマー型、レビー小体型、脳血管型、その他)

3) アルツハイマー型でも必要性は(効果の限界、害も含め家族とよく話を)

4) 処方した場合にも個人差が大きいことに十分配慮のこと。最低量から開始し、徹底的に害反応(副作用)症状をチェックのこと。過度の期待は禁物である。また、パーキンソン症状や徐脈など危険な徴候が少しでもあれば早めに中止すべきである。

参考文献

- 1) オーストラリアガイドライン委員会著、向精神薬治療ガイドライン(原著 Therapeutic Guideline Psychotropic 4th ed, 日本語版:4版改訂増補版), 訳補6「老年痴呆の治療」, NPO 医薬ビジランスセンター, 2004年
- 2) Courtney C, Farrell D, Gray R, et al ; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004 ; 363 (9427): 2105-15.
- 3) Schneider LS. AD2000: donepezil in Alzheimer's disease. *Lancet*. 2004 ; 363 (9427): 2100-1.
- 4) Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, Perdomo C, Kumar D, Pratt R; Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003 ; 34(10): 2323-30
- 5) Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, Pratt RD; Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003 ; 61(4): 479-86.
- 6) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.214, 2005.6 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/06/h0623-1.html#chapter1>
- 7) 薬のチェック編集部, 『認知症とせん妄(薬のチェックは命のチェック)』No.27, 2007.7