

症例報告

レビー小体型認知症に対してリバスチグミンからの切り替えて
低用量長期間ガラントミン投与が有効だった1症例濱野宏美¹, 土井正剛¹, 武隈洋², 菅原満², 一木崇宏³¹株式会社サンメデイカル調剤薬局山鼻店, ²北海道大学大学院薬学研究院,³医療法人社団棕櫚の会ホサナファミリークリニックA Case of Dementia with Lewy Bodies Effectively Treated by Switching from
Rivastigmine to Long-Term Low-Dose Galantamine AdministrationHiromi Hamano¹, Seigou Doi¹, You Takekuma², Mitsuru Sugawara² and Takahiro Ichiki³¹Sun Medical Pharmacy Yamahana Branch,²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University,³Hosanna Family Clinic, Juro no Kai Medical Corporation

Received, December 3, 2018; Accepted, March 18, 2019

Abstract

For seventeen months, a pharmacist visited an elderly care facility with the family doctor and continuously monitored a patient who was receiving medication. In July and August 20XX, this patient was hospitalized because of asymptomatic cerebral infarction. She had been receiving treatment for Lewy body dementia at the facility. After release from hospital in September and October 20XX, she repeatedly, developed dermatitis, whenever a rivastigmine patch was used. Also, her symptoms of parkinsonism, such as muscular rigidity, was not seen to improve. Rather, her symptoms worsened. In November 20XX, when the doctor and pharmacist visited her for diagnosis, the pharmacist told the doctor that her dermatitis was severe. The patient's prescription was changed from rivastigmine patches to galantamine (8 mg/day). In January the following year, the family doctor increased the dose of galantamine to 16 mg/day. After that, she was hospitalized for feeling nausea, in February of that year. The administration of galantamine was stopped and she returned to her elderly care facility in April of that year. The pharmacist in charge suggested the doctor prescribe a low dose of galantamine as some improvement in her symptoms were observed in December 20XX. The pharmacist recorded the patient's condition on an analogue scale and made an assessment based on the NM scale and N-ADL using medication history and information from caregivers at the facility. As a result, it became clear that there is some possibility of improving Lewy body dementia by the long-term administration of low-dose galantamine without any associated side effects.

Key words : Lewy body dementia, NM scale, N-ADL, long-term administration of low-dose galantamine

緒言

2016年5月まで、抗認知症薬の用法用量には増量規定があり、初回投与量を数週間投与した後、規定用量まで増量することが求められていた。しかし、患者によっては規定用量通りの投与により、易怒、歩行障害、嘔吐等の副作用が現れるとの事例が数多く報告されている¹⁾。さらに、抗認知症薬の適量処方求められているが、少量投与の有効性を示す科学的根拠が不足しており、個別性を重視した至適用量での投与はまだ普及していないのが現状である²⁾。そのような中ではあるが、2016年6月1日付け厚労省から審査支払基金に対して、

認知症治療薬の少量投与の場合でも一律に査定を行うのではなく、個々の症例に応じて医学的に判断するよう通達が出されている³⁾。認知症患者が住み慣れた地域で快適な生活を送るための適量処方を考える上で、症例の集積が必要である。

現在、ドネペジルは保険診療においてレビー小体型認知症（以下、DLBと略す）への適用が認められている。一方でガラントミン（以下、GALと略す）については適用外ではあるが、2007年にEdwardsらがGALの服用は、DLBに対して有効性があり安全性のある薬物治療であることを報告している⁴⁾。その後、Stintonらが行ったメタアナリシスではGALの使用は有益性がある

連絡先：濱野宏美 〒063-0004 北海道札幌市西区山の手4条7-4-15 クリオネ山の手薬局

と述べられているが⁵⁾、まだデータが限られているので GAL の DLB への使用例は、さらにデータとして蓄積されていく必要があると報告している。そこで、我々は今回「レビー小体型認知症に対してリバスチグミンからの切り替えて低用量長期間ガランタミン投与が有効だった 1 症例」を報告する。

対象および評価方法

対象は、高齢者施設に入居中で訪問診療を受けている患者である。

20XX 年 7 月から 20XX+1 年 12 月までの訪問診療同行時の薬歴、施設介護者からの情報をもとに、薬剤師が患者の状態を N 式老年者用精神状態尺度（以下、NM スケール・NM と略す）と N 式老年者用日常生活動作能力評価尺度（以下、N-ADL と略す）に基づいて、経時的に数値化し評価した^{6,7)}。NM の評価項目、評価点については表 1 を使用した。寝たきりの人（N-ADL で歩行・起坐が 1 点以下のとき）の場合は、会話、記録・記憶、見当識の 3 項目の評価点の合計で暫定的に評価する。N-ADL の評価項目には、<1> 歩行・起坐、<2> 生

活圏、<3> 着脱衣・入浴、<4> 摂食、<5> 排泄の 5 項目が設定されている。N-ADL の評価項目、評価点については表 2 を使用し <1>、<2>、<4> の 3 項目で評価した。評価しない項目はいずれの場合も 0 点とした。

患者は、重度認知症を患っているため認知症検査で通常行われる質問形式の HDS-R（長谷川式簡易知能評価スケール）や MMSE（簡易精神機能検査）での評価を行うことはできなかった。NM と N-ADL は行動観察による評価法であり併せて判定すると、認知症の病像をある程度推測することが可能である⁶⁾。

倫理的配慮

当該患者ご家族に、本研究を症例報告として作成・報告する目的および内容を文書にて十分説明を行った。さらに、学術雑誌に投稿し掲載されることに対して、当該患者ご家族の同意書を得た。

症例報告

1. 症例

患者：70 歳代 女性

表 1 N 式老年者用精神状態尺度の評価項目と評価点

	0 点	1 点	3 点	5 点	7 点	9 点	10 点
【会話】 訪問診療時の医師との会話状況 施設介護者との日常の会話状況	呼びかけに無反応	呼びかけに一応反応するが自ら話すことはなし	ごく簡単な会話のみ可能 辻褄が合わないことが多い	簡単な会話は可能 辻褄が合わないことがある	話し方は、なめらかではないが簡単な会話は通じる	日常会話はほぼ正常複雑な会話がやや困難	正常
【記録・記憶】	不能	古い記憶がまれにある 新しいことはまったく覚えられない	最近の記憶はほとんどない 古い記憶多少残存 生年月日不確か	最近の出来事の記憶困難 古い記憶の部分的脱落 生年月日正答	最近の出来事をよく忘れる 古い記憶はほぼ正常	最近の出来事を時々忘れる	正常
【見当識】 訪問診療時、会話の相手が医師であると認識している 施設介護者との日常で相手が誰であるか認識している	全くなし	ほとんどなし 人物の弁別困難	家族と他人との区別はできるが誰かかわからない	医師・施設介護者等の区別ができる 日時・年齢・場所など不確か	時々、場所を間違えることがある	時々、日時を間違えることがある	正常

表 2 N 式老年者用日常生活動作能力評価尺度の評価項目と評価点

	0 点	1 点	3 点	5 点	7 点	9 点	10 点
【歩行・起坐】	寝たきり (坐位可能)	寝たきり (坐位不能)	寝たり起きたり・手押し車の支えがいる	つたい歩き・階段昇降不能	杖歩行・階段昇降困難	短時間の独歩可能	正常
【生活圏】	寝床上 (寝たきり)	寝床周辺	室内	屋内	屋外	近隣	正常
【摂食】	経口摂食不能	経口全面介助	介助を多く要する (途中で止める・全部細かくきざむ必要あり)	部分介助を要する (食べにくいものをきざむ必要あり)	配膳を整えてもらうとほぼ自立	ほぼ自立	正常

診断名：レビー小体型認知症

既往歴：無症候性脳梗塞

逆流性食道炎

アレルギー性鼻炎

障害高齢者自立度（寝たきり度）：「C2」

認知症高齢者自立度：ランクⅣ

介護状況：当該患者は、起立不能で日常生活は全介助を必要とした。

ほとんどベッド上で過ごし、DLBによる四肢固縮が強いので自力で寝返りをうてなかった。介助なしでは、車椅子に移乗することはできなかった。車椅子上で座位を保つことができるので高齢者施設のリビングで過ごすことがあった。車椅子に座り、介助を受けてテーブルで食事をした。排泄・着替えにおいて介助を要した。日常生活に支障をきたすような症状、行動や意思疎通の困難さが頻繁に見られ、常に介護を必要とした。

2. 経過

かかりつけ医が当該患者を引き継ぐ前、アルツハイマー型認知症（以下、ADと略す）の診断にて、ドネペジル5mg/日を服用していた。かかりつけ医が当該患者を引き継いだ20XX-1年7月、患者は食欲があり自立歩行も可能であったが、DLB特有の幻視の出現があった。20XX年3月処方は、ドネペジル5mg/日からGAL8mg/日へ変更された。ドネペジルは10mg/日まで増量可能だが、かかりつけ医は易怒性や易刺激性、攻

撃性といった陽性症状の出現、食欲不振等の出現を考え、あえてドネペジル10mg/日の投与を行わなかった。20XX年5月かかりつけ医は、患者が車椅子に座っている際、体が左へ傾くパーキンソニズムを確認した。

20XX年4月から当薬局は、患者が療養している高齢者施設の処方箋を応需することになった。患者はGAL8mg/日、メマンチン20mg/日の服用をしていた。20XX年4月～20XX+2年1月までの処方薬と服用期間を図1に示した。20XX年5月から、かかりつけ医の要請で、薬剤師も訪問診療に同行した。20XX年7月、かかりつけ医は傾眠傾向が強い患者を近隣脳外科へ紹介したところ右脳梗塞があることが判明した。しかし、傾眠傾向とは無関係で無症候性脳梗塞であった。その1カ月後20XX年8月から再び患者は傾眠傾向が強くなり、左側脳梗塞が判明したが20XX年7月と同様に無症候性脳梗塞であった。かかりつけ医は2回とも明らかな麻痺の出現と認知機能低下、嚥下障害の進行を認めなかった。

退院後20XX年8月ニセルゴリン錠5mg、20XX年9月レボドパ・カルビドパ配合錠服用が開始された。20XX年9月リバスタグミンパッチ（以下、RIVと略す）4.5mg/日使用開始し、20XX年10月RIV9mg/日に増量した。貼付開始後から当該患者は皮膚炎を発症し、ステロイド外用薬を使用した改善しなかった。施設職員は、当該患者が常に5～6個の皮膚炎を起こしていることを確認し、薬剤師がその情報を聴取した。加えて当該患者の筋固縮等のパーキンソニズム改善は見られず、むしろ症状は悪化していた。20XX年11月訪問診療時、

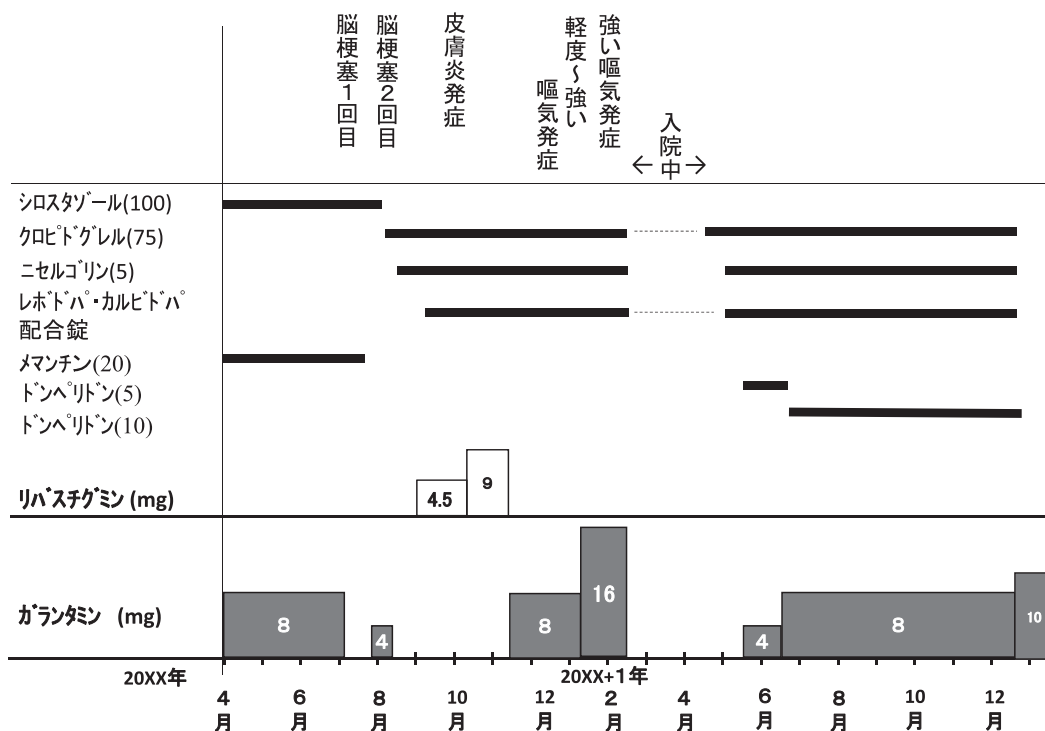


図1 処方薬と服用期間

薬剤師がかかりつけ医へ皮膚炎が重度であることを伝えた。その結果、処方がRIVからGAL 8mg/日へ変更された。皮膚炎のためやむを得ずGAL服用へ処方変更されたが、20XX年12月当該患者は、会話にはならないが発語が増加し、右手でコップを掴めるようになった[NM 会話スコアの改善(図2-①)]。さらに薬剤師は、食事時患者の口の開きが良くなったという情報を施設職員から聴取した。また、20XX年7月~20XX年11月まで当該患者は寝床上のみでの生活だったが、20XX年12月車椅子に座りリビングで過ごせるようになった

[N-ADL 生活圏スコアの改善(図3-⑤)]。20XX+1年1月処方はGAL 16mg/日へ増量され、当該患者は軽い嘔気を発症し、20XX+1年2月強い嘔気のため近隣病院へ入院した。入院中GAL服用は中止されたが、クロピドグレル(75)とレボドパ・カルビドパ配合錠服用は継続されていた。

20XX+1年4月、当該患者は近隣病院から退院し、高齢者施設に再入居した。当該患者は、発語は少ないが挨拶程度は可能な状態であった。退院2日後、当該患者が夕方まで目覚めなかったため、かかりつけ医は脳梗塞

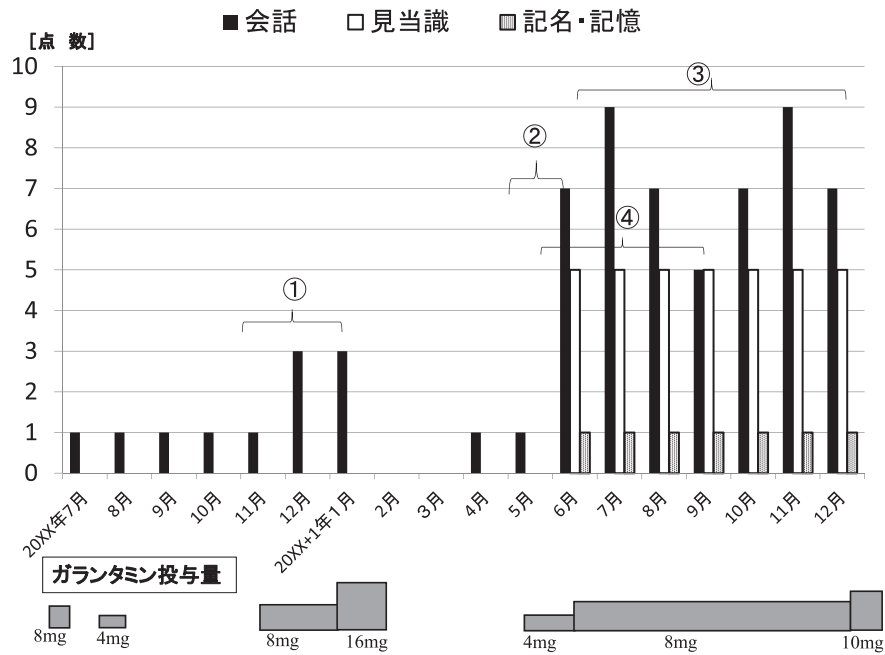


図2 N式老年者用精神状態尺度による精神状態の推移と GAL 服用状況

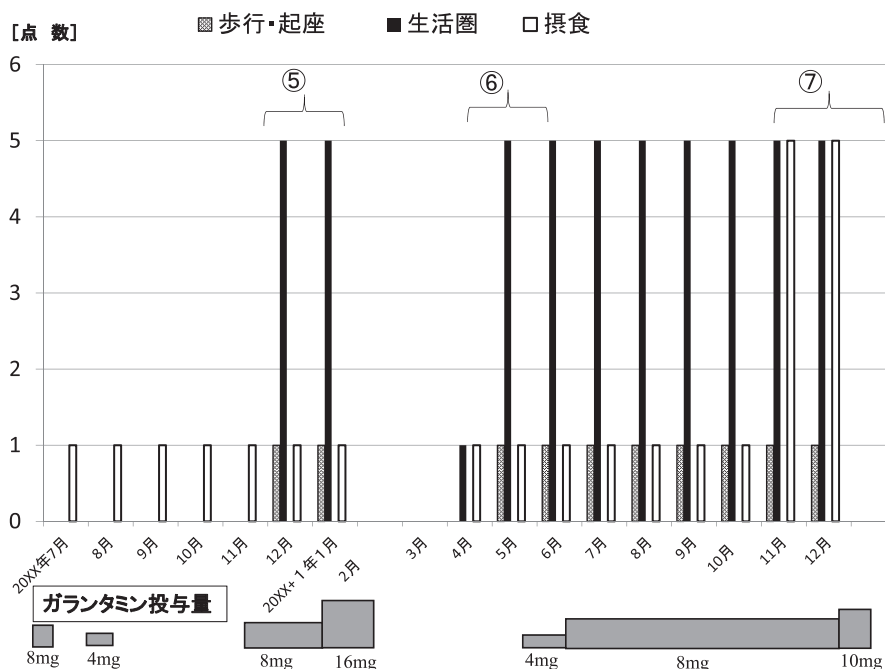


図3 N式老年者用日常生活動作能力評価尺度による日常生活動作能力の推移と GAL 服用状況

の恐れを考え、当該患者を脳外科に受診させたが異常はなかった。DLBによる覚醒レベルの低下と考えられた。20XX+1年5月薬剤師の訪問診療同行が再開した。薬剤師は20XX年12月にGAL服用後、症状に改善が見られた経緯を考え、GAL低用量をかかりつけ医へ提案した。当該患者は、GAL 4mg/日服用を開始したところ、悪化していた覚醒レベルは徐々に回復し、寝床上のみでの生活から車椅子に座り、リビングで過ごせるようになった〔N-ADL 生活圏スコアの改善 (図3-⑥)〕。当該患者は、GAL服用量4~8mg/日では嘔気を起こしていなかったが、ドンペリドン5mg/日も処方された。

20XX+1年6月訪問診療時、処方はGAL 8mg/日・ドンペリドン10mg/日へ増量された。その後当該患者は、かかりつけ医と簡単な会話が成立し〔NM 会話スコアの改善 (図2-②)〕、会話の辻褄は合っており会話の相手が医師であると認識(見当識)していた〔NM 見当識スコアの改善 (図2-④)〕。また薬剤師は、ごく稀にはあるが当該患者が家族について(昔の記憶)話すことがあると施設介護者から聴取した(NM 記憶スコアの改善; 0点→1点)。

さらに当該患者が右手を大きく曲げて自分の頭を掻くことから、利き手の固縮は進行していないことがわかった。20XX+1年7~12月の訪問診療時、当該患者は20XX+1年6月と同等もしくは、それ以上の詳しい会話をかかりつけ医とすることができた〔NM 会話スコアの改善 (図2-③)〕。

食事時、患者は全面介助を必要としていた。しかし20XX+1年11~12月、施設介護者と薬剤師は、食べやすく整えられたお膳ではあるが、当該患者が自らスプーンを使用し、食事する行動を確認した〔N-ADL 摂食スコアの改善 (図3-⑦)〕。

20XX+1年12月、薬剤師がドンペリドン10mg/日の中止を提案し、ドンペリドン10mg/日は中止された。かかりつけ医と薬剤師とで相談した結果、処方副作用を生じないと思われるGAL 10mg/日へ増量された。その後薬剤師は、当該患者が副作用等の問題なく療養していることを確認した。

今回の症例は、もともとADでGALの使用経験はあり、後からDLBの症状も重なって出現した。一方、DLBに対してGALは適用外ではあるが、有効性および安全性があるとする報告もあることから、かかりつけ医から家族と本人に説明の上で、DLBに対してもGALを処方した。

考 察

GALによるDLB(ADを合併)の治療例として次の2症例が報告されている⁸⁾。⑦1症例目は、薬剤誘発性せん妄を示したDLB(ADを合併)の76歳女性である。

ドネペジル5mg/日が処方され、せん妄状態となりドネペジルの中止し、GAL 4mg/日投与に変更したところ2~4週間後には、夜の徘徊、幻視、幻聴、妄想が安定した。DLBはアセチルコリンエステラーゼ(以下、AchEと略す)阻害薬に過敏性があるため、極少量から開始する必要があるとコメントされている。①2症例目は、急激な幻視の悪化をきたしたDLBの84歳女性である。GAL 4~8mg/日の投与で幻視が消失し6カ月安定した。その後、転倒を機に幻視が急激に悪化し、メマンチン5mg投与で幻視、徘徊、不眠が消失した。DLBはメマンチンにも過敏性をもつ可能性があるとしてコメントされている。

上記症例⑦および①の患者は、外来受診が可能であり幻視、幻聴、妄想の症状を医師へ詳しく伝えることができている。そのことから、当該患者の障害高齢者自立度や認知症高齢者自立度は症例⑦および①に比べて低いことがうかがえる。投与量に関しては、本症例と同様GAL 4~8mgでの低用量投与である。しかし、当該患者は症例⑦および①の患者より悪い全身状態からの改善であることがわかる。さらに、長期に渡る経過をモニタリングすることで、低用量GAL投与が効果発現までに時間はかかるものの改善に寄与することが示唆された点に新規性がある。GAL服用後のNMとN-ADLスコア改善が低用量長期間GAL投与の有用性を明示している。

本症例は、RIVからGALへ処方切り替えたことを機に、症状の改善へとつながった。薬服用後の症状変化についてひとつひとつ検討し、GALの作用機序についての考察も加える。

まず第一に、〔NM 会話スコアの改善 (図2-①)〕、〔N-ADL 生活圏スコアの改善 (図3-⑤)〕について考察する。RIV使用中は寝たきり状態であったが、GALへ切り替えることで〔N-ADL 生活圏スコアの改善 (図3-⑤)〕が現れた。さらに、口の開きが良くなり、発語が増加し〔NM 会話スコアの改善 (図2-①)〕が現れた。GALとRIVの添付文書には、錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソニズム症候群等)のある患者に対し慎重投与との記載がある。GALの臨床的効果は弱いとされておりGAL 16mgのアセチルコリン(以下、Achと略す)作用の強さを1とするとRIV 18mgでは8、ドネペジルでは5mgは6という見解がある⁹⁾。RIV使用では作用が強過ぎたが(Achが過剰な状態)、GAL投与では強過ぎたAch作用が弱まった(過剰なAchが減って、当該患者に適正な状態)ため症状に〔NM 会話スコアの改善 (図2-①)〕、〔N-ADL 生活圏スコアの改善 (図3-⑤)〕が現れたと考えられる^{10,11)}。また、DLBでは抗向精神薬のみならず、AchE阻害薬やメマンチンにも過敏性があるとされている⁸⁾。症例の患者はRIV最少量4.5mg/日の使用にも過敏に反応し効果

が強く出たため、症状が改善しなかったと考えられる。

次に、強い嘔気発症について考察する。予測がつかなかったのだが GAL 16mg/日は常用量ではあるが患者には用量が多過ぎたと考えられる。強い嘔気が起こる前から軽い嘔気は出ていたようである。当該患者は、RIV 最少量 4.5mg だけではなく、GAL 常用量 16mg においても過敏に反応し副作用を起こすことが判明した。

嘔気発症により入院し、GAL 服用は中止された。しかし、退院後 GAL 服用が再開され、新たな改善点の出現に繋がることになった。[NM 会話スコアの改善 (図 2-①)], [N-ADL 生活圏スコアの改善 (図 3-⑤)] については GAL 投与の効果だけではなく RIV 使用の影響下であったのに対し、[NM 会話スコアの改善 (図 2-②, ③)], [NM 見当識スコアの改善 (図 2-④)], [N-ADL 生活圏スコアの改善 (図 3-⑥)], [N-ADL 摂食スコアの改善 (図 3-⑦)] は、RIV 使用による影響はなく GAL 投与による改善と考えられる。

DLB の症状の 1 つに覚醒レベルの変動が挙げられる。GAL 服用中止時、当該患者は夕方まで目覚めない症状の出現があったが、GAL 服用再開により当該患者の覚醒レベルの低下が改善され、[NM 会話スコアの改善 (図 2-②, ③)], [NM 見当識スコアの改善 (図 2-④)], [N-ADL 生活圏スコアの改善 (図 3-⑥)] に繋がった。その後 GAL 8mg/日に増量され、さらに会話についての NM の点数は上昇し、[NM 会話スコアの改善 (図 2-②, ③)] の結果となった。

次に抗パーキンソン薬のレボドパ・カルビドパ配合錠と GAL との関係について考える。レボドパ・カルビドパ配合錠と RIV との組み合わせでは、NM と N-ADL スコアの改善はみられなかった。20XX+1 年 2 月入院中、当該患者は GAL 服用を中止し、レボドパ・カルビドパ配合錠の服用を継続していた。退院後、当該患者の覚醒レベルの低下がみられ、NM と N-ADL の評点も低かった。しかし、GAL 服用を再開したところ、[NM 会話スコアの改善 (図 2-②)], [N-ADL 生活圏スコアの改善 (図 3-⑥)] がみられた。以上のことから、レボドパ・カルビドパ配合錠のみではスコアの改善はみられないが、GAL を服用することでスコアの改善がみられる可能性が考えられる。

Wang らは、フェンシクリジン (以下、PCP と略す) 処理された動物モデルにおいて GAL のみとリスペリドン同時投与での効果について検証した。PCP は、ヒトとげっし目動物において精神異常状態 (陽性症状・陰性症状・認知障害) を同時に引き起こしたが、GAL 投与は PCP 処理したマウスにおいて、社会的関わりと潜在的視覚的空間認識と記憶障害を改善した¹²⁾。GAL 投与により、当該患者へのかかりつけ医や介護者からの話しかけに対して、当該患者の会話量・コミュニケーション

が増加し [NM 会話スコアの改善 (図 2-②, ③)] を示したのは、GAL による陰性症状の改善ではないかと考える。GAL には、ニコチン受容体に対するアロステリック活性化作用の他に前頭前野においてドパミン遊離を増加させ、その遊離されたドパミンがドパミン D1 受容体を活性化する作用機序があることが報告されている¹³⁾。また、陰性症状には、前頭前野のドパミン D1 受容体の機能低下が関与している可能性がある¹⁴⁾、GAL による前頭前野のドパミン D1 受容体活性化が会話量・コミュニケーションの改善に関与した可能性があると推察する。

さらに、副作用が生じない範囲で GAL を長期に服用すると、10 カ月ほどしてから著明な効果を現すことが意味性認知症などで観察されることが知られている¹⁵⁾。GAL の意味性認知症に対する科学的根拠は、今のところ説明できていない状況ではあるが、今回の症例と同様に会話・言葉の改善に関して GAL が何らかの作用を示すと考えられる。今回の症例では副作用を生じない低用量長期間 GAL 投与で即効性というより徐々に効果を現す傾向を示した。

GAL 投与では、進行した固縮を改善することができないため N-ADL の <1> 歩行・起坐や <3> 着脱衣・入浴、<5> 排泄は改善しなかったと考えられる。しかし GAL 投与後、当該患者は右手で物を掴む・頭を掻く・食事をする運動 [N-ADL 摂食スコアの改善 (図 3-⑦)] の発現が見られた。

Chicken らは、ドキシサイクリンを投与することにより、一定期間線条体におけるドパミン D1 受容体の発現を調節できる遺伝子改変マウスを開発した。ドキシサイクリンを投与していない状態ではドパミン D1 受容体は作られるが、ドキシサイクリンを投与するとドパミン D1 受容体は作られなくなる。マウスの行動をドパミン D1 受容体がある時とない時に調べたところ、ドパミン D1 受容体がない時にマウスの運動量が減少することを報告している¹⁶⁾。また、*in vivo* での GAL によるマウス線条体におけるドパミン放出については、まだ報告されていないが Zhang らは、マウス線条体脳スライスを使用した検討において、GAL はドパミン放出を高めると報告している¹⁷⁾。

ドパミン D1 受容体を介する情報伝達がなくなると、運動が起こりにくくなり、ドパミン D1 受容体を介する情報伝達が運動発現に不可欠であることから、GAL 投与により線条体のドパミン D1 受容体が活性化されることにより、進行した固縮の改善とまではいかないが右手で物を掴む・頭を掻く・食事をする運動の発現につながった可能性がある。四肢固縮は強いものの、普段よく動かす右手 (利き手) の機能は保たれていることから、固縮の症状が出現しても体を動かすことで進行は抑えら

れることが推察される。

加えて、[N-ADL 摂食スコアの改善 (図3-⑦)] については、精神面での改善も関わっていると考えられる。Stinton らの行ったメタアナリシスでは次のように報告している。GAL の DLB 患者への投与では、認知変動・睡眠障害・精神症状に対して改善があった。認知症を合併したパーキンソン病 (PDD) 患者への GAL 投与では、認知・精神症状・幻覚・不安・アパシー・睡眠について改善が見られた⁵⁾。

全介助だった摂食において、覚醒レベル・認知力の状態が良い場合に限りではあるが当該患者は、月に数回介助なしで食事を行うことができた。食事に対する関心・意欲面での精神症状が、GAL 投与により改善された可能性があると考えられる。

介助なしで食事をする運動の発現は、GAL 再開 6 カ月 (24 週間) 後に見られた。Edwards らが行ったオープン試験の結果では、50 人の中等度 DLB (平均年齢 76.5 歳) に対する 24 週間 GAL の効果を次のように報告している⁴⁾。GAL 8mg/日を 4 週間、16mg/日を 4 週間、続いて 24mg/日のトータル 24 週間の服用により、患者は徐々に改善を示した。本症例は GAL 低用量長期間投与の症例ではあるが、当該患者は徐々に改善を示し、オープン試験の結果同様 24 週間後に、当該患者の NM と N-ADL の点数はピークに達した。コウノメソッド流臨床認知症学の中で「ガラントミンは長期戦型」との表現に加えて、GAL が徐々に効果を発揮していく作用期間のイメージの記載がある¹⁸⁾。この GAL の作用期間のイメージと今回の症例を照らし合わせると、GAL 休薬期間はあるものの効果の出現パターンが一致する。

GAL は AchE 阻害作用とともに、アロステリック活性化作用を有している。GAL は Ach 系以外の神経伝達物質の異常を調整し、さらに神経保護作用も有しており、効果継続期間が他の AchE 阻害薬よりもやや長いとされている¹⁹⁾。今回の症例において、低用量長期間 GAL 投与により徐々に効果が現れたのは、神経保護作用の働きも関与している可能性があると推察する。

Tsurkan らが行ったヒト赤血球由来 AchE を用いた酵素阻害実験結果では、ドネペジルの AchE 阻害作用は RIV と GAL の AchE 阻害作用の 100 倍以上強く、RIV は GAL の 100 倍以上弱いことが示されている²⁰⁾。

RIV は他 2 剤にはないブチルコリンエステラーゼ阻害作用があることと、剤型や代謝の違いにより効果に差が出ることも考えられるが、GAL は AchE 阻害作用が強いのに関わらず臨床的には弱い作用を示すのは、GAL 特有のアロステリック活性化作用によるものと思われる。Ach を増加させるにあたってアロステリック活性化作用が調節的に作用しているのかもしれない。

結 論

かかりつけ医が薬剤師と相談しながら GAL1 日 8mg の低用量にて治療を続けた結果、当該患者は、会話・見当識・日常生活動作等において改善が見られた。副作用が生じない範囲の低用量長期間 GAL 投与で DLB の改善ができる可能性が示された。

謝 辞

本論文の作成において、ファルメディコ株式会社代表取締役社長、狭間研至先生には、「薬剤師が薬服用後の患者の状態をフォローアップする」重要性について御指導を賜りました。大阪大学大学院薬学研究所薬剤学分野、吾郷由希夫准教授には、GAL の作用機序と AchE 阻害作用について多くの有益な御助言と御指導を賜りました。2 名の先生方の御支援と御指導を賜りましたことに心から感謝の意を表します。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

- 1) 「抗認知症薬の適量処方を実現する会」, <<https://www.tekiryo.jp>>. cited 27 October, 2018.
- 2) 「55 年通知」の周知で問われる医師の倫理観, 抗認知症薬の少量投与はなぜ広がる, 医薬経済 7 月 1 日号, 医薬経済社, 東京, 2016, p16-17.
- 3) 厚生労働省保健局医療課, 疑義解釈資料, 2016 年 5 月 26 日, <<https://www.pmda.go.jp/files/000218343.pdf>>. cited 16 August, 2018.
- 4) Edwards K, Royall D, Hershey L, Lichter D, Hake A, Farlow M et al, Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 23, 401-405.
- 5) Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E et al., Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis, *Am J Psychiatry*, 2015, 172 (8), 731-742.
- 6) 大塚俊男, 本間昭: 第二章 行動観察尺度 (観察式), 高齢者のための知的機能検査の手引き, 第 25 版, ワールドプランニング, 東京, 2017, p81-86.
- 7) 大塚俊男, 本間昭: 第三章 ADL (日常生活動作能力) 評価尺度, 高齢者のための知的機能検査の手引き, 第 25 版, ワールドプランニング, 東京, 2017, p89-93.
- 8) 田平武: 実践編第 2 章 認知症診療の実践—各論, かかりつけ医のための認知症診療テキスト, 診断と治療社, 東京, 2014, p44-45.
- 9) 平川亘: 第四章 認知症のかんたん治療<外来編>, 明日から役立つ認知症のかんたん診断と治療, 第 1 版, 日本医事新報社, 東京, 2017, p219.
- 10) 平川亘: 第三章 認知症治療薬の使いこなし, 明日から役立つ認知症のかんたん診断と治療, 第 1 版, 日本医事新報社, 東京, 2017, p158-159.
- 11) 平川亘: 第四章 認知症のかんたん治療<外来編>, 明日から

- 役立つ認知症のかんたん診断と治療, 第1版, 日本医事新報社, 東京, 2017, p218-219.
- 12) Wang D, Noda Y, Zhou Y, Nitta A, Furukawa H, Nabeshima T, Synergistic effect of galantamine with risperidone on impairment of social interaction in phencyclidine-treated mice as a schizophrenic animal model, *Neuropharmacology*, 2007, 52, 1179-1187.
- 13) Yano K, Koda K, Ago Y, Kobayashi H, Kawasaki T, Takuma K et al., Galantamine improves apomorphine-induced deficits in prepulse inhibition via muscarinic Ach receptors in mice, *Br J Pharmacol*, 2009, 156, 173-180.
- 14) Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O et al., Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET, *Nature*, 1997, 385, 634-636.
- 15) 河野和彦：第1章 総論, コウノメソッド流臨床認知症学, 第1版, 日本医事新報社, 東京, 2015, p82, 252.
- 16) Chiken S, Sato A, Ohta C, Kurokawa M, Arai S, Maeshima J et al., Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintain information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements, *Cereb Cortex*, 2015, 25, 4885-4897.
- 17) Zhang L, Zhou FM, Dali JA, Cholinergic drugs for Alzheimer's disease enhance in vitro dopamine release, *Mol Pharmacol*, 2004, 66, 538-544.
- 18) 河野和彦：第1章 総論, コウノメソッド流臨床認知症学, 第1版, 日本医事新報社, 東京, 2015, p80.
- 19) 品川俊一郎, 繁田雅弘, アルツハイマー病の治療, *Brain Nerve*, 2014, 66 (5), 507-516.
- 20) Tsurkan LG, Hatfield MJ, Edwards CC, Hyatt JL, Potter PM et al., Inhibition of human carboxylesterases hCE1 and hiCE by cholinesterase inhibitors, *Chem Biol Interact*, 2013, 203, 226-230.