短報

Rivastigmineにより幻視が消失したレビー小体型認知症の1例*

林　真紀[1)]　長嶋信行　増田慶一　冨田洋平
樽本尚文　萬谷昭夫[2)]　山下英尚[3)]　山脇成人

抄録

海外ではレビー小体型認知症(DLB)の認知症周辺症状(BPSD)に対するコリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)の有用性に関する報告が散見される。今回我々は87歳の女性，主訴が幻視のDLB患者に対してChEIを主剤に治療を行った。しかしdonepezil，galantamineでは副作用により中止せざるを得なかったが，rivastigmineパッチ剤では副作用なく治療することができ，幻視などのBPSDの改善を認めた。経口剤に比べてパッチ剤では安定した血中濃度を維持することで副作用を認めず使用できたと考えられた。本症例を通してrivastigmineはDLBのBPSD治療において第一選択のひとつとなり得ると考えた。

Key words

Rivastigmine, Cholinesterase inhibitors, Dementia with Lewy bodies, Behavioral and psychological symptoms of dementia

はじめに

レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies；DLB)は認知症の15～25%程度と報告され，老年期の変性性認知症の中ではアルツハイマー型認知症に次いで頻度が高い疾患である[6)]。DLBの臨床診断基準では，必須症状として進行性の認知機能障害，中核症状として注意や覚醒レベルの変動を伴う認知機能の動揺，現実的で詳細な内容で繰り返し現れる幻視，パーキンソニズムが挙げられる[8)]。DLBに対する根本的治療は現時点では確立しておらず，認知症様症状，パーキンソニズム，認知症周辺症状(behavioral and psychological symptoms of dementia；BPSD)に対する対症療法が主体である。DLBは認知症の中でもBPSDを呈しやすく[1)]，現実的で鮮明な幻視が繰

2012年4月27日受稿，2012年7月27日受理

* Effect of Rivastigmine for Visual Hallucinations in a Patient with Dementia with Lewy Bodies

1) 吉田総合病院精神神経科(〒731-0595 広島県安芸高田市吉田町吉田3666)，HAYASHI Makoto, NAGASHIMA Nobuyiki, MASUDA Yoshikazu, TOMITA Yohei, TARUMOTO Naofumi：Department of Psychiatry, Yoshida General Hospital, Akitakata, Japan

2) まんたに心療内科クリニック，MANTANI Akio：Mantani Mental Clinic

3) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻先進医療開発科学講座，YAMASHITA Hidehisa, YAMAWAKI Shigeto：Department of Psychiatry and Neurosciences, Division Frontier Medical Science Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

0488-1281/12/¥500/論文/JCOPY

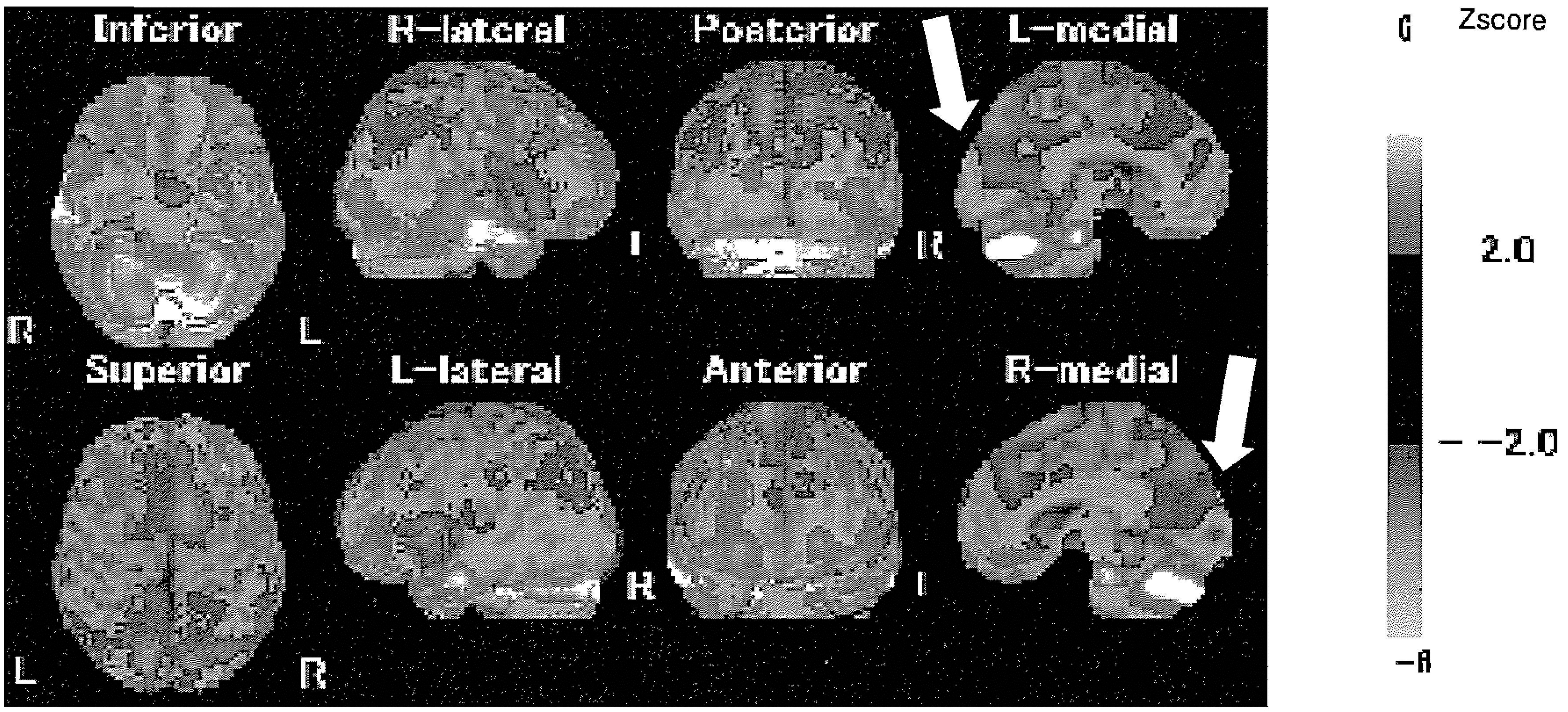

図1 脳血流SPECT検査
eZIS解析により後頭葉の血流低下(矢印部)を認める。

り返し起こることで不安，焦燥，不眠，不穏などを伴いやすく，薬物療法を必要とすることが多い。DLBにおけるBPSDに対して抗精神病薬が有効であるとの報告が散見されるが[10]，抗精神病薬に対する過敏性によりパーキンソニズムなどの副作用が出現しやすく，他の認知症のBPSDと比較して薬物療法に困難を来すことも少なくない[5]。

Rivastigmineは他のコリンエステラーゼ阻害剤(cholinesterase inhibitors；CheI)と異なり，経皮的に吸収が可能である。パッチ剤として使用することにより安定した血中濃度を維持でき，副作用の軽減が期待される[4,12]。海外ではDLBのBPSDに対するCheIの有用性に関する報告が散見されるが[2,7,11]，我々が調べた限りにおいては本邦においてrivastigmineによりDLBのBPSDが改善したとの報告はみられなかった。今回我々はDLB患者の幻視，抑うつ気分，不眠などのBPSDがrivastigmine投与により速やかに改善した症例を経験したので報告する。なお，同剤が適用外使用である旨を患者および家族に文書で説明し，同意を得た。また症例の匿名性を十分配慮し，論旨に差し支えない範囲で病歴の修正を行った。

症例

〈症例〉 87歳，女性。

主訴 幻視。

既往歴 特記すべきことなし。

家族歴 特記すべきことなし。

生活歴 同胞4人の第4子。出生，生育とも大きな問題なし。23歳で結婚し，2女をもうける。農業を80歳までされる。飲酒，喫煙歴はない。

現病歴 X-3年，夫が他界し独居で生活していた。その後より次第に抑うつ気分，食欲低下，意欲低下，不眠，心気症状が出現するようになり，近医内科にてsertraline 25 mg/日などで加療をうけるも改善は乏しかった。X年9月頃より「ピンク色の虫や猫が壁や布団にいる」，「ピンク色の魚が天井を泳いでいる」などの生々しく具体的な幻視，「虫や猫，魚などを手で振り払うおうと」など幻視に伴う不穏行動などを認めるようになり，X年12月に娘とともに当科を受診となる。

初診時所見 疎通性は良好で礼節は保たれている。抑うつ気分，意欲低下を認め臥床傾向で普段は過ごしている。「夜間によくピンク色の虫や魚，

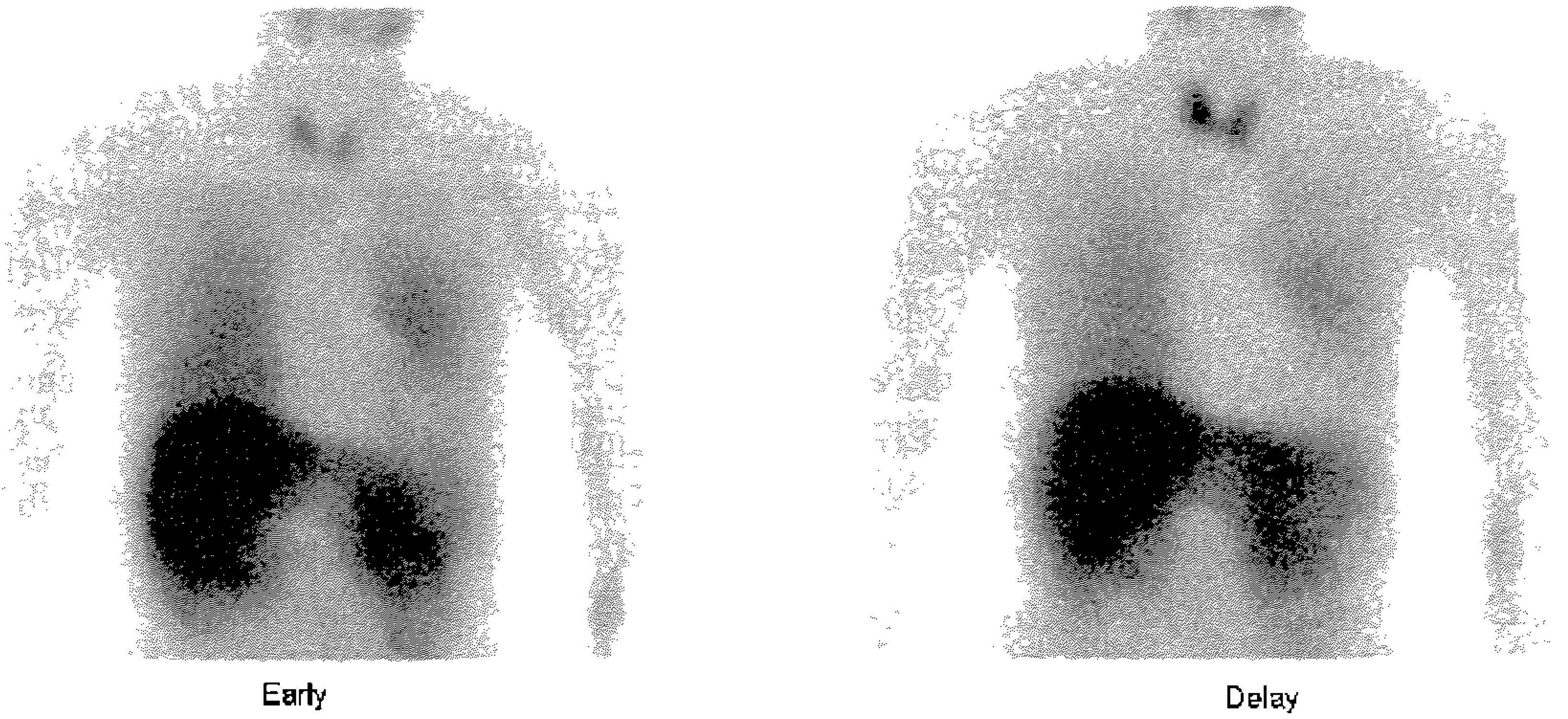

図2　MIBG心筋シンチグラフィー
H/M比early 1.41, delay1.61と集積低下を認める。

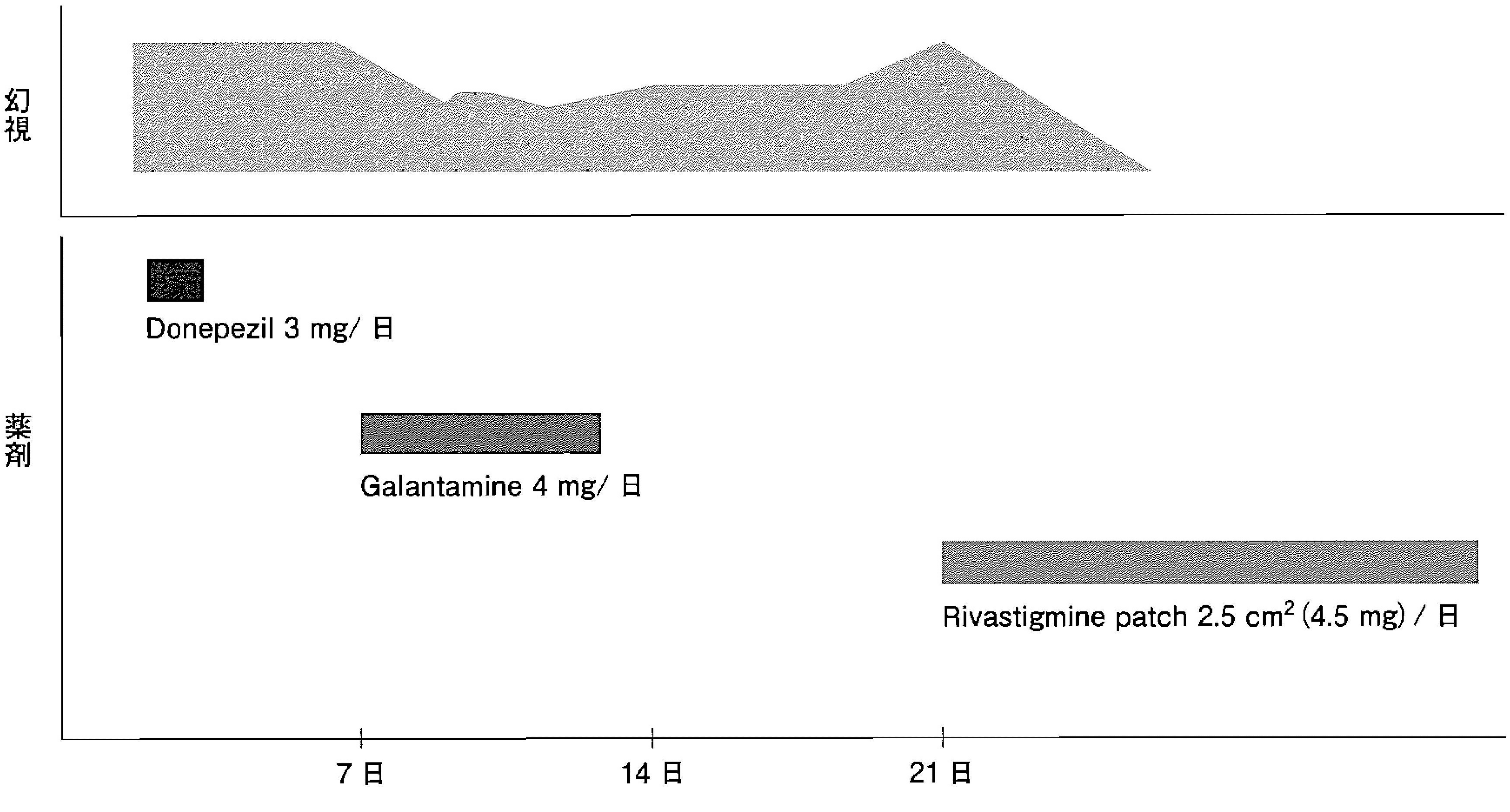

図3　臨床経過

猫などが部屋に出る」など生々しい幻視を認める。時に「ピンク色の猫や虫などを追い払おうとする」などの不穏行動を認める。仮面様顔貌，頸部，体幹，左優位の四肢筋固縮，安静時振戦，小刻み歩行とパーキンソニズムを認める(Hoehn-Yahr重症度分類　II度)。尿失禁，便秘を認める。

検査所見　長谷川式簡易認知能評価スケール(HDS-R)：26/30。Mini-mental state examination(MMSE)：26/30(計算，逆唱，遅延再生で失点)。血液検査：一般血液検査，甲状腺ホルモン，$VitB_1$，$VitB_{12}$，葉酸含め異常所見なし。心電図：異常所見なし。頭部MRI検査：大脳萎縮と年齢相応の血管病変を認める。^{99m}Tc-ECD脳血流

SPECT検査：頭頂葉，後頭葉に血流低下を認める(図1)。I^{123}-MIBG心筋シンチグラフィー：H/M比early 1.41, delay1.61(図2)。

臨床経過　認知機能の低下，パーキンソニズム，幻視を認め，検査所見からDLBと診断した。パーキンソニズムに対しては生活上，粗大な障害を認めておらず経過観察とし，認知機能障害，幻視などのBPSDに対して薬物療法を開始した。Donepezil 3 mg/日にて内服開始したところ食欲低下，嘔気と消化器症状を認めたため初診2日目に中止した。7日目よりgalantamine 4 mg/日に変更し幻視の改善を認めたが，ふらつきを認めるため，13日目に内服を中止した(図3)。内服中止に伴い幻視の再燃を認めたため，21日目よりrivastigmineパッチ剤2.5 cm^2(4.5 mg)/日開始したところ，23日目より幻視が消失し，明らかな副作用も認めなかった。幻視の消失に伴い抑うつ気分，意欲低下，不眠などの症状も改善を認め，以後良好に経過した。

考察

本症例は第3回国際ワークショップによるDLB臨床診断基準に基づく必須項目である認知機能の低下に加え，繰り返される幻視，特発性パーキンソニズムの2項目の中核症状を満たしていた。また抑うつ症状，尿失禁などの自律神経障害，脳血流SPECT検査での後頭葉の血流低下，MIBG心筋シンチグラフィー検査での取り込み低下などの支持的特徴もみられることから，probable DLBの診断は妥当であったと考えられた。

DLBのBPSDに対する薬物療法は抗精神病薬が効果的であるとの報告が散見されるが[10]，過敏性によりパーキンソニズムなどの副作用が出現しやすく，細やかな用量設定や副作用の観察が必要である[5]。DLBはアルツハイマー型認知症よりさらにアセチルコリン合成酵素活性が低くコリン神経系の機能低下が重篤であり，BPSD治療においてもCheIが有効であるとの報告がみられる[9]。Thomasらはdonepezilによりアパシー，うつ状態，妄想，幻覚などが有意に改善したと報告しており[11]，Edwardsらのオープン試験ではgalantamineにより幻覚，睡眠障害の有意な改善を認めている[2]。RivastigmineについてはMcKeithらの二重盲検プラセボ対象試験にてアパシー，不安，妄想，幻覚が有意に改善しており，D_2阻害薬よりもCheIのほうがBPSDには合理的であると報告している[7]。本症例でもgalantamine，rivastigmineにより幻視の改善を認めており，DLBにおけるBPSDに対してCheIが有用であると言える。

Winbladら[12]は，アルツハイマー型認知症の患者にrivastigmineのパッチ剤，カプセル剤による有効性，安全性，忍容性を比較した二重盲検プラセボ対象試験を報告した。それによるとパッチ剤10 cm^2(18 mg)/日とカプセル剤12 mg/日の有効性は同等であったが，パッチ剤10 cm^2(18 mg)/日による消化器症状の副作用はプラセボと同程度であり，カプセル剤12 mg/日の1/3の頻度であった。またパッチ剤はカプセル剤と比較して忍容性にも優れていた。Lefèvreら[4]は，アルツハイマー型認知症の患者を対象としたrivastigmineのパッチ剤，カプセル剤による有効性，安全性，忍容性を比較したオープン試験を行ったが，パッチ剤はカプセル剤に比べて最高血中濃度(Cmax)が低く，最高血中濃度到達時間(Tmax)が長く，薬物の総吸収量を反映する血中濃度曲線下面積(AUC)が大きかったと報告し，最高血中濃度と最低血中濃度の間の変動は少なく安定していた。またパッチ剤10 cm^2(18 mg)/日では悪心8%，嘔吐4%だったのに対し，12 mg/日カプセル剤では悪心28%，嘔吐17%とパッチ剤のほうが副作用が少なかったと報告している[4]。ChEIの副作用は急激な血中濃度上昇や用量に関連すると報告されている[3]。本症例ではこのような機序によりdonepezil，galantamineが副作用をもたらしたと思われ内服を中止せざるを得なかった。もし，初期投与量を減量して投与していたら，副作用なく幻視の改善を認めた可能性があると思われる。これとは逆にrivastigmineパッチ剤では急激な血中濃度の上昇を抑制することができ，安

定した血中濃度を維持することで経口剤に比べて副作用を認めず使用できたと考えられた[4,12]。本症例を通してrivastigmineはDLBのBPSD治療において第一選択のひとつとなり得ると考えられた。

文献

1) Borroni B, Agosti C, Padovani A : Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB) : Frequency and relationship with disease severity and motor impairment. Arch Gerontol Geriatr 46 : 101-106, 2008
2) Edwards K, Royall D, Hershey L, et al : Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies : A 24-week open-label study. Dement Geriatr Cogn Disord 23 : 401-405, 2007
3) Imbimbo BP : Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. CNS Drugs 15 : 375-390, 2001
4) Lefèvre G, Sedek G, Jhee SS, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. Clin Pharmacol Ther 83 : 106-114, 2008
5) McKeith I, Fairbairn A, Perry R, et al : Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. BMJ 305 : 673-678, 1992
6) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). Report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 47 : 1113-1124, 1996
7) McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al : Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies : A randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet 16 : 356 : 2031-2036, 2000
8) Mckeith IG, Dickson DW, Lowe JA, et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB Consortium. Neurology 27 : 65 : 1863-1872, 2005
9) Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al : Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. Neurology 54 : 407-411, 2000
10) Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, et al : Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies : A case series. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 27 : 549-553, 2003
11) Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, et al : A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. Int J Geriatr Psychiatry 20 : 938-944, 2005
12) Winblad B, Grossberg G, Frölich L, et al : IDEAL : a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. Neurology 69 : 14-22, 2007

MEDICAL BOOK INFORMATION —— 医学書院

双極性障害の心理教育マニュアル 患者に何を，どう伝えるか

Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder

原著 Colom F., Vieta E.
監訳 秋山 剛・尾崎紀夫

●B5 頁200 2012年
定価3,570円(本体3,400円＋税5%)
[ISBN978-4-260-01548-6]

昨今、その重要性が高まってきている双極性障害患者に対する心理教育のノウハウをまとめた本邦初の実践書。病気の特徴や原因、薬物療法や早期発見のポイントなど、医療関係者が患者に伝えるべき内容や手順を実際の心理教育プログラムの流れに沿って解説。また巻末には付録として患者の生活リズムなどを記録するのに使える表も紹介しており、精神科診療の現場でそのまま使える内容となっている。