

症 例 報 告

重症レビー小体型認知症において

メマンチンの短期間投与で有効性が示唆された 1 例

～適切な認知機能検査選択の重要性と薬剤師における今後の課題～

佐久間若菜,^{a*} 宇野 堯,^b 岡田 浩司,^{b,c} 藤盛 寿一,^d 薄井 健介,^{b,c} 大河原雄一,^e 渡辺 善照^{b,c}

Effectiveness of Short-Term Treatment of Memantine Hydrochloride on Severe Dementia with Lewy Body

～Importance of the Appropriative Choice of Cognitive Function Test and Future Problem to Pharmacist～

Wakana SAKUMA,^{a*} Takashi UNO,^b Kouji OKADA,^{b,c} Juichi FUJIMORI,^d
Kensuke USUI,^{b,c} Yuichi OHKAWARA,^e and Yoshiteru WATANABE^{b,c}

^aDepartment of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

^bDepartment of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital; ^cDepartment of
Clinical Pharmaceutics and Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and
Pharmaceutical University; ^dDepartment of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital;

^eDepartment of Experimental Allergy and Immunology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical
and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2017)

In this case, we added NMDA antagonist memantine hydrochloride to cholinesterase inhibitor rivastigmine as the off-label use to further improve the cognitive function of a patient with severe Lewy body dementia. Although the treatment period with the medicine was as short as 10 days, improvements in cognitive function and physical function were clearly confirmed by mental state (NM scale) and activities of daily living (N-ADL) but not Mini-Mental State Examination (MMSE) which is usually used. And after discontinuing administration of the medicine because of the development of liver dysfunction, these improvements gradually disappeared. Based on these results, it was shown that the effect of memantine hydrochloride on symptoms of patients with Lewy body dementia may be observed even in a short period of administration, and that it is important for the pharmacists in the medical field to properly evaluate the effects of medicine using not only the usual cognitive function test but also other ones depending on the patient's pathophysiological situation.

Key words — dementia with Lewy body, memantine hydrochloride, off-label use, cognitive function test

緒 言

我が国は高齢化社会を迎え、認知症を有する高齢者の急増が大きな医療・社会問題となっている。厚生労働省が 2015 年 1 月に発表した「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～（新オレンジプラン）」の中では、認知症を患う人の数が 2025 年には 700 万人を超え

るとの推計値が発表されている。¹⁾ これは、65 歳以上の高齢者のうち 5 人に 1 人が認知症に罹患する計算となる。以上のことから、認知症を早期に、しかも適切に診断し、患者の病態や QOL に合わせたテーラーメイド治療が必要であると考えらる。

認知症を病因で分類すると、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease, AD)、血管性認知症 (vascular dementia, VaD)、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies, DLB)、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia, FTD) などが挙げられ、これらの認知症ではその基本病態を考慮した治療法が行われている。

中でも DLB に対しては、原則としてコリンエス

^a 東北医科薬科大学薬学部薬理学教室, ^b 東北医科薬科大学病院薬剤部, ^c 東北医科薬科大学薬学部病院薬剤学教室, ^d 東北医科薬科大学病院神経内科, ^e 東北医科薬科大学薬学部病態解析学教室

*e-mail: 21751502@is.tohoku-mpu.ac.jp

テラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitor, ChEI) が使用されるが, 副作用等の問題やさらなる症状・QOL の改善を期待して他の治療薬への変更や作用機序の異なる治療薬の追加が必要となる場合がある。

今回, ChEI のリバスチグミンに保険適応外ではあるが NMDA 受容体アンタゴニストであるメマンチン塩酸塩を追加し, 投与期間が 10 日間と短期間であるため Mini-Mental State Examination (MMSE) による認知機能評価では改善は確認できなかったが, N 式老年者用精神状態尺度 (NM スケール), N 式老年者用日常生活動作能力評価尺度 (N-ADL) を用いた評価では改善が認められた症例を経験した。DLB に対するメマンチン塩酸塩の短期間投与における有効性ならびに認知症治療薬の効果判定における MMSE 以外の重症度判定評価スケールの有用性について考察を含めて報告する。

症 例

患 者: 84 歳, 女性。

主 訴: 発熱, 後頸部痛。

既往歴: DLB, 胸部大動脈瘤上行置換術後完治 (11 年前), 右硝子体出血, 高血圧。

生活歴: 喫煙, 飲酒, アレルギーなし。

副作用歴: なし。

現病歴:

79 歳の時に DLB と診断され, 以後デイサービスなどに通いながら生活を送っていた。今回の入院約 2 週間前までは家族と一緒に食事に行くことができていた。X 年 5 月 17 日に 37℃ 台の発熱があった以降, 自力による食事の経口摂取が不能となり, 入院前の数日間は食事介助が必要な状態で, 入院 2 日前の夜からは水分しか摂取しない状態になっていた。5 月 21 日の夕方, 頭痛, 後頸部痛, 立てないなどの症状が出現し救急車にて来院した。来院時, 名前は聞き取りにくいものの言える状況であったが会話は成立せず, 軽度の意識障害を認めた。四肢では明らかな麻痺は認められなかったが, 不随意に動いているのが認められ, 項部硬直も認められた。尿検査では混濁は認められなかったが白血球エラスターゼ陽性で, 血液検査では WBC の増加と CRP の上昇を認め炎症反応が陽性であった。頭部 CT で脳の萎縮を認めたが, 胸腹部 CT では同年 5 月 10 日の外来受診時に撮影したものと比較して著変なく, 肺野で認められた陰影は陳旧

性炎症によるものと考えられた。意識障害, 頭痛, 項部硬直, 炎症反応陽性などの所見からウイルスまたは細菌感染による感染性髄膜炎が最も疑われ, 神経内科にコンサルテーションした結果, 精査・加療目的で入院となった。

入院時持参薬

バルサルタン (ディオバン®) 錠 80 mg

1 回 1 錠

1 日 2 回 朝・夕食後

カルベジロール (アーチスト®) 錠 10 mg

1 回 1 錠

1 日 1 回 朝食後

ニフェジピン (アダラート®) L 錠 10 mg

1 回 2 錠

1 日 1 回 朝食後

シルニジピン (アテレック®) 錠 10 mg

1 回 1 錠

1 日 1 回 夕食後

トリクロルメチアジド錠 2 mg

1 回 1 錠

1 日 1 回 朝食後

ラフチジン (プロテカジン®) 錠 10 mg

1 回 1 錠

1 日 2 回 朝・夕食後

モサプリド (ガスモチン®) 錠 5 mg

1 回 1 錠

1 日 3 回 毎食後

テプレノン (セルベックス®) カプセル 50 mg

1 回 1 カプセル

1 日 3 回 毎食後

フェブキシスタット (フェブリク®) 錠 20 mg

1 回 1 錠

1 日 1 回 朝食後

リバスチグミン (リバスタッチ®) パッチ 18 mg

1 日 1 回 1 枚貼付

ヘパリン類似物質 (ヒルドイド®) クリーム 0.3%

1 日 1 回 塗布

ツムラ抑肝散エキス顆粒 2.5 g/包

1 回 1 包

1 日 3 回 毎食後

入院時身体所見

身長: 155 cm, 体重: 49 kg, 血圧: 165/101 mmHg, 脈拍: 80 回/min, JCS: I-3.

入院時検査所見

〈血液〉

白血球 8,700/ μ L (分節核球 84.4%, 好酸球 0.5%, 好塩基球 0.3%, リンパ球 7.8%, 単球 7.0%), 総リンパ球 679/ μ L, 好中球数 7,343/ μ L, 赤血球 339 万/ μ L, Hb 10.2 g/dL, 血小板 19.3 万/ μ L, Ht 31.5%, MCV 92.9 fL, MCH 30.1 pg, MCHC 32.4%, 総ビリルビン 0.6 mg/dL, AST 20 U/L, ALT 13 U/L, LDH 200 U/L, ALP 207 U/L, γ -GTP 28 U/L, CK 68 U/L, BUN 40 mg/dL, Cre 1.45 mg/dL, UA 5.5 mg/dL, eGFR 27 mL/min/1.73m², TP 7.5 g/dL, Alb 4.0 g/dL, T-Chol 221 mg/dL, Na⁺ 139 mEq/L, K⁺ 3.7 mEq/L, Cl⁻ 106 mEq/L, Ca²⁺ 9.6 mg/dL, CRP 8.74 mg/dL, 随時血糖 126 mg/dL, D ダイマー 5.22 μ g/mL, BNP 170.2 pg/mL, プロカルシトニン 0.15 ng/mL.

〈尿〉

U-肺炎球 (-), U-レジオネラ (-), 糖 (-), 蛋白 (2+), ウロビリノーゲン (\pm), ビリルビン (-), ケトン体 (-), 比重 1.012, pH 5.5, 潜血 (2+), 亜硝酸 (+), 白血球エラストーゼ (3+), 色調 L YELLOW, 混濁 (-).

入院経過

入院時, 意識障害と頸部硬直, 炎症反応陽性が認められたことから当初感染性髄膜炎が疑われた

が, 髄液検査の結果では髄膜炎は否定的であった. 胸部 CT で認められた陰影が感染源としての可能性が高いと考えられ, 誤嚥性肺炎も考慮した抗菌薬投与による治療が開始となった. 抗菌薬投与により全身状態および覚醒状態が改善したことから, 在宅医療に向けて栄養管理について調整を行うこととなった. 認知症状が改善すれば入院前のように経口摂取が可能になると判断されたため, 入院後開始された半消化態栄養食のメディエフ®バッグ経鼻胃管投与から経口栄養摂取に切り替える方針とし, 認知症治療薬のリバスチグミンにメマンチン塩酸塩を追加投与することになった. これまでに, メマンチン塩酸塩の DLB に対する有効性は報告されているが, 我が国において DLB に対するメマンチン塩酸塩の投与は保険適用外であることから, 家族に十分説明し同意が得られた上で投与を開始した.

入院1カ月後の6月19日から, メマンチン塩酸塩1日5mgの投与と経口摂取開始食であるプロッカ®Znが開始となった. メマンチン塩酸塩は投与開始から1週間後の6月26日に1日10mgに増量となり, そのまま維持量とした. 認知機能評価目的でメマンチン塩酸塩投与期間中の6月19日から

Table 1. Results of MMSE during Take Memantine in DLB (written in Jananese).

	6/19 (月)	6/20 (火)	6/21 (水)	6/22 (木)
点 数	5/30	3/30	0/30	5/30
得点内容	即時想起 (3点) 口頭指示 (2点)	時間の見当識 (1点) 即時想起 (2点)		時間の見当識 (1点) 即時想起 (3点) 書字指示 (1点)
回答内容	何曜日ですか →日曜日 何月ですか →5月	何日ですか →8日 何曜日ですか →土曜日 何月ですか →6月	何日ですか →3日 何年ですか →23年 何曜日ですか →土曜日 何月ですか →3月 何階ですか →4階 (正解: 6階)	何日ですか →2日 季節は →夏 何曜日ですか →日曜日 何階ですか →5階 100から順番に7を引いて →17
その他のエピソード	・MMSEの図形模写に対してペンを握るも実施不可	・MMSEの図形模写に対して「そんなのはできない」と拒否 ・子供の頃は東京に住んでいたが戦争のためここに引っ越したとの話あり (ご家族に正しいことを確認)	・MMSEの書字指示は問題の説明文も読むが実施できず ・子供の頃にどこに住んでいたか聞くと「東京にいた」と昨日と同じ回答が得られる ・会話を続けようとするも「ちょっと眠るから」とはっきりと断られる	・天気を尋ねると外を見てくもりと答える (正解) ・兄弟について質問すると「兄が3人, 妹が2人」と返答(実際は妹1人, 弟2人の4人兄弟) ・名前の一文字を書く (線は歪んでいる) ・薬剤師の名札を注視して読む

Table 2. Result of NM scale.¹²⁾ Green Shows during Therapy by Memantine and Red Shows before or after Therapy by Memantine (written in Japanese).

	会話	記録, 記憶	見当識
0 点	・呼びかけに無反応	・不能	・全くなし
1 点	・呼びかけに一応反応するが, 自ら話すことはない	・新しいことは全く覚えられない ・古い記憶がまれにある ・名前が言える	・ほとんどなし ・人物の弁別困難 ・男女の区別はできる
3 点	・ごく簡単な会話のみ可能 ・辻褄の合わないことが多い ・ありがとう, ごちそうさま, おはよう等が言える	・最近の記憶はほとんどない ・古い記憶が多少残存 ・生年月日不確か ・出生地を覚えている	・失見当識著明 ・家族と他人は区別できるが誰であるかわからない ・自分の年齢をかけ離れた歳で答える
5 点	・簡単な会話は可能であるが, 辻褄が合わないことがある	・最近の出来事の記憶困難 ・古い記憶の部分欠落 ・生年月日正答	・失見当がかなりあり (日時, 年齢場所など不確か, 道に迷う) ・看護師, 医師, 寮母の見分けができる
7 点	・話し方はなめらかではないが, 簡単な会話は通じる ・相手の話が理解できる	・最近の出来事をよく忘れる ・古い記憶はほぼ正常 ・物をしまい忘れて騒ぐ ・服薬の自己管理が難しい	・時々場所を間違えることがある ・目的の場所へ行こうとするが時に迷う
9 点	・日常会話はほぼ正常 ・複雑な会話がやや困難	・最近の出来事を時々忘れる ・1人で受診できるが診察日を忘れる	・時々日時を間違えることがある
10 点	・正常	・正常	・正常

Table 3. Result of N-ADL.¹²⁾ Green Shows during Therapy by Memantine, Red Shows before or after Therapy by Memantine and Blue Shows Nothing Changes by Memantine (written in Japanese).

	0 点	1 点	3 点	5 点	7 点	9 点	10 点
歩行・起座	寝たきり (座位不能)	寝たきり (座位不能)	寝たきり, 起きたり手押し車などの支えがいる	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
着脱衣入浴	全面介助	ほぼ全面介助 (指示に多少従える)	着衣困難, 脱衣も部分介助を要する入浴も部分介助を多く要する	脱衣可能, 着衣は部分介助を要する自分で部分的に洗える	遅くて, 時に不正確 頭髮・足など洗えない	ほぼ自立, やや遅い 体は洗えるが洗髪に介助を要する	正常
摂食	経口摂食不能	経口全面解除	介助を多く要する (途中でやめる, 全部細かく刻む必要あり)	部分介助を要する (食べにくいものを刻む必要あり)	配膳を整えてもらうとほぼ自立	ほぼ自立	正常
排泄	常時, 大小便失禁 (尿意・便が認められない)	常時, 大小便失禁 (尿意・便意があり, 失禁後不快感を示す)	失禁することが多い (尿意・便意を伝えることが可能, 常時おむつ)	時々失禁する (気を配って介助すればほとんど失禁しない)	ポータブルトイレ・尿瓶使用後始末不十分	トイレで可能 後始末は不十分なことがある	正常

6月22日までの4日間MMSEを実施したが, その結果では明らかな認知機能の改善は認められなかった (Table 1). しかし, メマンチン塩酸塩投与後, 質問に対する返答は誤っているものの質問内容に関連する返答ができるようになり (例えば, 曜日に関する質問では曜日に関しての返答), 通常の会話においても子供の頃は東京に住んでいたな

どの辻褄の合う具体的な内容を話すことができるようになり, さらに「ちょっと眠るから」と言って会話を拒否するなど, はっきりと自分の意思表示ができるようになったことから認知機能の改善傾向が認められた. 意識レベルも Japan Coma Scale (JCS) でメマンチン塩酸塩投与前は I-3 から II-10 程度であったが, 投与期間中は I-2 から 3

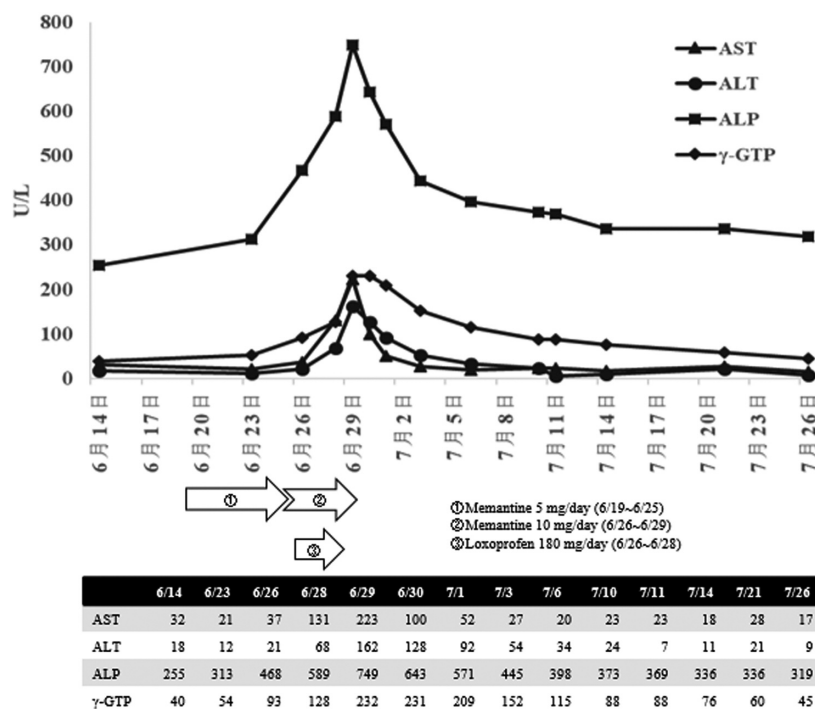


Fig. 1. Change of the Liver Function Test Level.

と改善を認めた。また、投与期間前は寝たきりの状態であったが、その後、病床上で一部支えられながらも座位が可能となり、姿勢保持機能などの運動機能においても改善傾向が認められた。そこで、N式老年者用精神状態尺度（NMスケール）、N式老年者用日常生活動作能力評価尺度（N-ADL）を用いて再度評価を行ったところ、NMスケールでは1点から9点へ、N-ADLにおいては0点から2点への改善が確認できた（Table 2, 3）。

その一方で、メマンチン塩酸塩を10 mgに増量した6月26日に左足関節偽痛風関節炎を発症したため、ロキソプロフェンナトリウム水和物の内服が開始となった。しかし、その3日後の6月29日、肝機能検査値の悪化（Fig. 1）が認められ、消化器内科での精査の結果、胆嚢内結石が確認されたが、薬剤性のものも否定できず被疑薬としてメマンチン塩酸塩とロキソプロフェンナトリウム水和物の2剤が投与中止となった。メマンチン塩酸塩の投与中止以降、徐々に意識レベルが低下（会話量の低下、JCSでI-3程度からII-10への低下）して経口摂取不能となり、7月10日に胃ろうを増設して8月28日に退院となった。

退院時処方薬

アムロジピン OD錠 2.5 mg
1回2錠

1日1回 朝食後
オルメサルタン（オルメテック®）OD錠 20 mg
1回2錠
1日1回 朝食後
ランソプラゾール OD錠 15 mg
1回1錠
1日1回 朝食後
レボドパ・カルビドパ（ドパコール®）配合錠 L100
1日4錠 朝：1.5錠、昼：1.5錠、夕：1錠
1日3回 毎食後
リバスチグミン（イクセロン®）パッチ 18 mg
1日1回 1枚ずつ貼付

考 察

本症例では、DLBに対して現在我が国では保険適応外のメマンチン塩酸塩をChEIのリバスチグミンに追加投与したところ、認知機能ならびに身体機能の改善が認められた。特にこれらの改善はメマンチン塩酸塩投与10日間と短期間で認められ、通常使用される認知機能評価のMMSEでは評価できなかったが、認知機能の重症度など患者の状況を考慮して選択したNMスケールとN-ADLによる評価では明らかな認知機能の改善が認められた。以上のことから、DLBに対するメマンチン塩酸塩

の効果は投与期間が短期間でも認められる可能性があること、さらにその効果の判定には通常用いられる認知機能検査のみならず患者の状況に合わせた認知機能検査を用いて適切に評価することが重要であることが示された。

DLB に対する薬物治療では、原則としてコリンエステラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitor, ChEI) のドネペジル塩酸塩を使用する。その理由として、DLB ではアセチルコリン (acetylcholine, ACh) を産生するマイネルト基底核や中隔核の神経細胞にレビー小体やレビー神経突起が出現し神経細胞の変性・脱落が AD より強いこと、²⁾ 大脳皮質の ACh 濃度も AD よりも低いことが生化学的分析や陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography, PET) を用いた研究により明らかにされていることなどが挙げられる。^{3,4)} 本症例においても DLB と診断された当初はドネペジル塩酸塩が処方されていたが、消化器系の副作用が出現したため消化器系の副作用がより少ないリバスチグミンによる治療が行われていた。我が国では保険適応外であるが、メマンチン塩酸塩は DLB に対して認知機能改善効果を示すとの報告^{5,6)} があることから、在宅医療に向けて悪化した DLB の認知機能改善目的で、退院前にメマンチン塩酸塩が追加処方された。メマンチン塩酸塩の認知機能や言語能力の改善効果は、NMDA 受容体に対する非競合的遮断作用により細胞内への過剰な Ca^{2+} 流入を抑制し神経細胞を保護すること、および持続的なグルタミン酸 (Glu) の過剰遊離によるシナプティックノイズを抑制し、記憶・学習機能障害を改善することによる。^{7,8)} したがって、今回認められたメマンチン塩酸塩併用による DLB の改善効果は、上記のような ChEI とは異なるメマンチン塩酸塩の作用機序によるものと考えられる。しかしながら、メマンチン塩酸塩の DLB に対する効果を検討した報告では、メマンチンの投与期間は 16 週間や 24 週間、3 カ月と長期間となっており、今回、本症例で認められたような短期間での有効性はいまだ報告されていない。メマンチン塩酸塩の DLB に対する短期間での作用機序に関して今後検討される必要がある。

本症例のように認知機能改善目的に新たな薬剤が投与された場合、その効果判定や副作用発現の早期発見に関して薬剤師が積極的に臨床の場で関与することが求められる。患者の認知機能を客観的に評価する際に使用されるものとして、MMSE

と長谷川式簡易知能スケール (HDS-R) がある。DLB に対しメマンチン塩酸塩の有効性を検討したこれまでの報告⁶⁾ では、MMSE を使用していること、MMSE は HDS-R の検査項目をカバーしつつ動作性知能も評価できることなどを考慮して、本症例においても当初 MMSE を使用した。しかし、MMSE を実施した 4 日間の結果 (Table 1) では、認知機能が改善したか否か判断が難しい結果となった。このような結果となった原因として、本症例のような重度認知症患者に対して MMSE で認知機能の評価する場合、床効果により適切に評価できなかった可能性が考えられる。実際、メマンチン塩酸塩の有効性を報告した論文では MMSE の点数が 5 点から 14 点の患者に絞って検討している。また、MMSE は口頭の質問による評価を行うものであるため、本症例のように意思疎通が困難で、かつ、点数が 5 点以下で推移する最重度認知症患者の評価には対応できなかったと考えられた。したがって、本症例のような重症認知症患者に対する使用薬剤の効果を適切に評価するためには、その患者の状況にあった評価スケールで評価する必要がある。

重症認知症者向けの認知機能検査として、古いものでは 1990 年に Saxton らが報告した Severe Impairment Battery (SIB)、新しいものでは 2015 年に Tanaka らが報告した Cognitive Test Severe Dementia (CTSD) などいくつか挙げられる。しかし、これらの評価スケールには最初の実施した MMSE の結果や患者の会話の内容、病床上での様子の記録内容だけでは検討できていない項目がいくつかあったため、本症例においては使用することができなかった。一方、NM スケールと N-ADL は MMSE の実施結果を含め病床上での変化から認知機能の評価することができる評価スケールである。NM スケールは、意思疎通を必要とせず、被験者の日常生活の行動を観察することによって認知症の評価を行うことが可能であり、N-ADL は日常生活動作能力を多角的にとらえ、点数化して評価する行動評価尺度となっている。実際本症例では、寝たきりの状態であったため NM スケールの 5 項目のうち「会話」、「記録・記憶」、「見当識」の 3 項目のみで評価を行ったが、これら 2 つの評価スケールいずれにおいてもメマンチン塩酸塩投与により認知機能の改善が認められた (Table 2, 3)。NM スケールと N-ADL は信頼性や妥当性を検討し

た報告⁹⁾がなされており、また、重症度の量的評価が可能であることを考慮すると、これら2つの評価方法は、本症例における薬物治療の効果判定やその後の対応を検討するうえで適切な評価法であったと考える。

副作用発現に関しては、メマンチン塩酸塩は腎機能の低下に伴い血中薬物濃度の $t_{1/2}$ 延長とAUCの増大が認められる¹⁰⁾こと、本症例患者が高齢であることから腎機能を考慮してその投与量を決定する必要がある。本症例ではメマンチン塩酸塩投与開始直前の血清クレアチニン値は1.14 mg/dLと高値で、クレアチニンクリアランス値(計算値)は28 mL/minと30 mL/min未満のため、高度腎機能低下状態であった。腎機能が基準値内である場合の維持量は1日20 mgであるが、本症例においては安全性を確保するために1日1回5 mgから開始して1週間に5 mgずつ慎重に増量し、10 mgを維持量とした。さらに、DLBに対するメマンチン塩酸塩の投与は保険適応外であるため、薬効評価だけではなく検査値のモニタリングなど副作用発現にも十分に注意を払い経過を観察した。

しかし、投与開始7日目の6月26日に左足関節の偽痛風関節炎を発症し、その3日後の6月29日には肝機能の検査値が悪化(Fig. 1)したため、肝機能検査値悪化の被疑薬として、メマンチン塩酸塩と偽痛風関節炎発症時に処方されたロキソプロフェンナトリウム水和物を直ちに中止した。メマンチン塩酸塩は過去に肝障害と黄疸関連症例が9例報告されているほか、死亡に至った2例のうち1例はメマンチン塩酸塩との因果関係が否定できないことから、添付文書の重大な副作用の欄に肝障害と黄疸関連疾患が追加された経緯がある。¹¹⁾その後の消化器内科での精査の結果で、胆嚢内結石や胆泥の落下による一過性の閉塞性肝障害が今回の肝機能悪化の原因である可能性が高いことが示唆されたが、本症例は高齢で高度腎機能低下状態であったことから、メマンチン塩酸塩の腎からの排泄遅延で肝障害が生じた可能性を完全に否定できないと最終的に判断した。その後、肝障害は改善し、さらなる重篤な副作用発現にも至らなかったのは、以上のような注意深い薬剤師の対応もあったからと考える。

DLBに対する薬物療法の選択肢は非常に狭く、本症例に対して保険適応外のメマンチン塩酸塩を使用したことは、在宅医療に向けてさらなる認知

機能改善が必要であった本症例において必然的な選択肢の1つであると考え。本症例に限らず、臨床においては保険適応外の薬物使用を考慮する場面が少なからず存在する。しかし、保険適応外使用で重篤な副作用が発現した場合、副作用被害救済制度の対象とはならず、公的な安全性に対する保障がない。臨床上必要な保険適応外使用を安全に実施するには、薬の安全性に精通している薬剤師が深く関わるべきであると考え。まず、薬剤師は保険適応のある代替薬を提案し、その上で適応外使用が必要となった場合にはその必要性や有用性、効果と安全性を薬学的視点から確認・検討し、評価することで有効で安全性を担保した薬物療法が実施できると考える。さらに、個々の医療機関において行われた保険適応外使用に関する経験、情報の共有をすすめることは薬剤師の責務でもあり、本報告はその点においても意義があると考え。

超高齢社会に突入した日本の医療の現場において、認知症は避けて通ることができない疾患である。薬剤師は、認知症患者の意思が尊重され、自分らしく暮らし続けることができる社会の実現に向けて、医薬品に関わる専門的立場から医療・介護・福祉チームの一員として積極的に医療の現場に参画していくことが求められる。したがって、薬剤師は評価に必要な認知機能検査やADL尺度を適切に選択し、それらを用いて個々の患者の認知機能や全身状態を病態に基づいて正確に把握できる能力を取得する必要がある。その結果、認知症患者とその家族、介護者に対して薬学的視点を踏まえた適切な対応、ケア、ADL支援が可能となり、患者個々に対応したテーラーメイド医療の実践に薬剤師が貢献できるものと考え。

謝辞 本症例報告を作成するにあたって御指導いただいた東北医科薬科大学薬学部病態生理学教室 高橋 知子 教授に深謝致します。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) 「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～(新オレンジプラン)」,

- 厚生労働省 : 〈<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000064084.html>〉 (アクセス 2017 年 9 月 15 日).
- 2) Fujishiro H., Umegaki H., Isofjima D., Akatsu H., Iguchi A., Kosaka K., *Acta Neuropathol.*, **111**, 109–114 (2006).
- 3) Klein J. C., Eggers C., Kalbe E., Weisenbach S., Weisenbach S., Hohmann C., Vollmar S., Baudrexel S., Diederich N. J., Heiss W. D., Hilker R., *Neurology*, **74**, 885–892 (2010).
- 4) Tiraboschi P., Hansen L. A., Alford M., Sabbagh M. N., Schoos B., Masliah E., Thal L. J., Corey-Bloom J., *Neurology*, **54**, 407–411 (2000).
- 5) Wang H. F., Yu J. T., Tang S. W., Jiang T., Tan C. C., Meng X. F., Wang C., Tan M. S., Tan L., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **86**, 135–143 (2015).
- 6) 内海久美子, 老年精神医学雑誌, **23**, 1079–1082 (2012).
- 7) メマリー® 製品情報第一三共株式会社ホームページ : 〈https://www.medicallibrary-dsc.info/di/memary_tablets_20mg.php〉 (アクセス 2017 年 9 月 15 日)
- 8) Michael T., Kathryn B., Oscar L. L., Robert K. H., Vojislav P., Michael L. M., Judith S., *Aphasiology*, **28**, 236–257 (2013).
- 9) 小林敏子, 日本臨床, **61**, 増刊号 9, 187–191 (2003).
- 10) メマリー® OD 錠 5 mg 医薬品インタビューフォーム第 12 版 (2017 年 6 月改訂).
- 11) メマンチン塩酸塩 : 〈<http://www.jshp.or.jp/cont/15/0219-2-1.pdf>〉 (アクセス 2017 年 9 月 15 日).