

研究と報告

レビー小体型認知症の周辺症状における
高用量塩酸ドネペジルの有用性

眞鍋 雄太 小阪 憲司

精神医学

第51巻 第12号 別刷

2009年12月15日 発行

医学書院

研究
と
報告レビー小体型認知症の周辺症状における
高用量塩酸ドネペジルの有用性*眞鍋雄太¹⁻³⁾ 小阪憲司⁴⁾

抄録

精神医学 51:1165-1172 2009

変性性認知症患者の介護困難をもたらす一番の要因は、攻撃性および易怒性の亢進、あるいは介護への抵抗や暴力といった、周辺症状(BPSD)である。我々は、CDLBガイドライン改訂版(consortium on dementia with Lewy bodies guideline-revised)によりレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)と診断し、すでに塩酸ドネペジル5 mg/日が投与されている症例で、易怒・興奮、暴言・暴力などのBPSDが再燃したため入院することとなった6症例に対し、塩酸ドネペジルの10 mg/日投与し、その効果を検討した。全例で評価期間内に興奮や易刺激性だけでなく、その他のNPI(neuropsychological inventory)の各評価項目でも改善を認めた。有害事象は認められなかった。

Key words

DLB, ATD, BPSD, Cholinesterase inhibitors, Donepezil, NPI

はじめに

現時点で、進行性の変性性認知症に対する根本的治療、すなわち、神経細胞の変性を止め、認知機能障害を元の状態へ回復させる治療法は存在し

ない。これはレビー小体型認知症(DLB)に関しても同様で^{8,9)}、認知症症状、パーキンソン症状、幻視などの認知症周辺症状(behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD)の対症療法が主体となる^{4,5,10)}。また、認知症介護研究・研修大府センター主催の「認知症高齢者の自立支援及びQOLとケアの向上に関する研究事業」において、小阪が主任研究員となり筆者も一員として参加した「アルツハイマー型認知症(ATD)・レビー小体型認知症のケアに関する研究」では、DLB患者の介護を困難なものとし、認知機能が比較的保持されているにもかかわらず施設入所が必要となる要因に関して、“ATDに比べ幻視の出現頻度が有意に高いことがその要因の1つとして示唆される”としている。この報告は臨床家として納得のいく内容であり、DLBのBPSDである幻視は往々にして行動障害を伴い、介護環境の整備だけでは解決されず、薬物療

2009年3月9日受稿, 2009年6月15日受理

* Efficacy of High-Dose Donepezil in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Cases of Dementia with Lewy Bodies

- 1) 桶狭間病院(☎470-1168 豊明市栄町南館3-879), MANABE Yuta: Okehazama Hospital, Toyoake, Japan
- 2) 東京都立松沢病院内科(現勤務先), Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital, Department of Internal Medicine
- 3) 藤田保健衛生大学病院一般内科, Department of General Internal Medicine, Fujita Health University Hospital
- 4) 横浜ほうゆう病院, KOSAKA Kenji: Yokohama Houyuu Hospital

法の併用を必要とすることが多い。DLB の場合、疾患の特徴として抗精神病薬への過敏性 (neuroleptic hypersensitivity) があり、ドパミン D₂ 受容体を強力に遮断する従来型神経遮断薬はもちろんのこと、新規の非定型抗精神病薬ですら使用しづらい面がある。こうした中、McKeith ら⁷⁾は、コリンエステラーゼ阻害剤の 1 つ、リバスチグミンを用いて多施設間二重盲検で BPSD 治療を行った結果、D₂ 受容体を遮断する抗精神病薬による治療より、コリンエステラーゼ阻害剤のほうが BPSD 治療には合理的な選択であると報告した。実際、ATD の BPSD に対し塩酸ドネペジルが有効であるとの報告は数多くあり、塩酸ドネペジル 10 mg/日を 6 週間用い、BPSD の推移を NPI (neuropsychological inventory) で評価した Holmes らの報告²⁾も McKeith らの論文を追認する結果であった。

このような背景を踏まえ、我々は、CDLB ガイドライン改訂版 (consortium on dementia with Lewy bodies guideline-revised) により probable DLB と診断され、すでに塩酸ドネペジル 5 mg/日の投与を受けている症例で、新たに易怒・興奮、暴言・暴力、介護への抵抗といった BPSD の再発・再燃が認められた患者を対象に、塩酸ドネペジルを 10 mg/日へ増量することで症状の改善を再度認めるか否かを検討した。

方法

CDLB ガイドラインの臨床診断基準改訂版で probable DLB と診断され、SPECT および心筋シンチグラフィ、頭部 MRI にて上記と矛盾しない全 6 症例 (平均年齢 76.3 ± 6.34 歳) を対象症例とした。男性 : 女性は 3 : 3 で、男性平均年齢 76.3 ± 8.14 歳、女性平均年齢 76.3 ± 5.85 歳であった。これらの症例は、全例ですでに塩酸ドネペジル 5 mg/日をはじめとして、BPSD のコントロールを目的に抑肝散あるいはクエチアピンといった漢方製剤や非定型抗精神病薬の投与を受けているにもかかわらず、BPSD が再燃・再発した患者群である。観察期間は全例 28 日間とし、症状評価

に NPI を用いて投与前、投与開始 14 日目、投与開始 28 日目の計 3 回で評価を行った。再燃・再発した BPSD に対する治療薬は、塩酸ドネペジル 10 mg/日のみとし、その他の漢方製剤や抗精神病薬によるレスキュー薬の投与は認めず、以前より投与されていた各種薬剤の投与量は観察期間中変更しなかった。また、パーキンソン病治療薬に関しては、Hoehn-Yahr 重症度分類 (H-Y) で 1 以上の悪化があった時のみ既投与抗パーキンソン病薬の増量を行うと設定した。なお、QT 延長といった心臓電気生理学的有害事象の発現有無に関しては、各評価時に 12 誘導心電図 (ECG) を施行し評価し、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状に関しては、本人への問診と看護師による排便の性状の確認で評価した。

本研究においては、当院倫理審査委員会の承認を受けたのち、同剤が適応外使用である旨を患者およびその家族に文書で説明し、同意を得たうえで行った。

症例

以下に、パーキンソン症状を伴う症例と、パーキンソン症状を伴わない大脳型と想定される症例を 1 例ずつ提示し、症状推移の実際を示す。なお、症例は、個人情報保護の観点から、論旨に影響を及ぼさない範囲内で変更してある。

〈症例 1〉 67 歳、女性。

診断 レビー小体型認知症 (probable)。パーキンソン症状を伴うもの (びまん性新皮質型)。

継続併用薬 ①カベルゴリン 4 mg/日、② L-dopa/DCI 200 mg/日、③ランソプラゾール 15 mg/日、④テプレノン 150 mg/日、⑤アスコルビン酸・パントテン酸 600 mg/日、⑥ゾピクロン 7.5 mg/日

入院時評価 H-Y : 3, 認知機能評価 (MMSE) : 18/30, NPI : 妄想 12, 幻覚 12, 興奮 3, うつ・不快 1, 不安 8, 無為 8, 易刺激性 3, 異常行動 6, その他の項目は評点なし。ECG : QTc : 0.41, HR 72/分/chronic Af。

現病歴 時期不詳であるが、夜間睡眠中に四肢の粗大運動や嬌声をあげるといった REM 睡眠行動障害と思われる症状を認めていた。64 歳頃より、“白い虫が集まっている” と言い、床を拭くといった行動が散見された。65 歳頃より上肢の安静時振戦を認めるようになり、徐々に小刻み歩行も表れた。かかりつけ医よりパーキンソン病の疑いと指摘され、物忘れ外来を紹介され受診。受診時、視覚認知機能障害として、“白い蛇が天井から落ちてくる。窓枠にへばりついて私を見ている” といった生々しく具体的な内容の幻視と、interlocking pentagon の模写障害を認めた。臨床症状および経過、SPECT/iSSP 統計解析での後頭葉皮質に限局した血流低下と Z-score の上昇、心筋 MIBG/MIBI シンチグラフィで MIBG 心集積の欠損 (MIBI : EF 78%) と H/M 比 1.54 (早期相)、1.22 (後期相) などの支持的所見から、CDLB ガイドライン改訂版に則り probable DLB と診断した。塩酸ドネペジル 3 mg/日と、カベルゴリン 2 mg/日より開始し、塩酸ドネペジル 5 mg、カベルゴリン 4 mg/日、L-dopa/DCI 200 mg/日にて外来治療を継続していた。なお、NPI での妄想および幻覚の評点は、それぞれ 0、3 へ改善していた。67 歳時、以前と同じ内容の幻視が再燃し、床をつまむ、引き出しを開けてまわるといった行動異常も出現した。幻視に由来する BPSD は経時的に増悪し、自分の頸を締める行為や介護主体への暴言暴力を認めるようになったため、BPSD 治療目的で入院となった。

経過 塩酸ドネペジル 10 mg/日投与開始後 4 日目の回診時には、すでに“最近表れなくなった” と幻視の存在を否定するようになった。また、この間に消化器症状の発現を認めなかった。投与開始 14 日目の評価時では、パーキンソン症状は H-Y : 3 のままで不変、NPI は妄想 0, 幻覚 1, 興奮 0, うつ・不快 0, 不安 0, 無為 4, 易刺激性 0, 異常行動 0 へと改善を認めた。有害事象としての消化器症状はなく、ECG 変化も認められなかった。投与開始 28 日目の最終評価でも、パーキンソン症状の増悪はなく、NPI も妄想 0,

幻覚 1, 興奮 0, うつ・不快 0, 不安 0, 無為 4, 易刺激性 0, 異常行動 0 で、変化を認めなかった。消化器症状や致死性不整脈の出現も認めなかった。

〈症例 3〉 72 歳、女性。

診断 レビー小体型認知症 (probable)、パーキンソン症状を伴わないもの (大脳型)。

入院時評価 H-Y : 0, MMSE : 26/30, NPI : 妄想 8, 幻覚 8, 興奮 6, うつ・不快 8, 不安 3, 多幸 3, 異常行動 6。その他の項目は評点なし。ECG : QTc : 0.36, HR 88/分/sinus rhythm。

継続併用薬 ①クエチアピン 50 mg/日、②抑肝散 7.5 g/日、③アムロジピン 5 mg/日、④テルミサルタン 40 mg/日

現病歴 60 歳代より夜間睡眠中に嬌声をあげ、四肢の粗大な動きを認めることが度々あった。68 歳頃より同じ内容の話を何回もする繰り返し言動や、時間に関する見当識障害、物品の置き忘れといった認知症症状を認めるようになった。69 歳時、“ピアノの上にたくさんの子どもが乗っている” “弦の間に小さな子どもが挟まれて死んでいく” といった内容の幻視を訴え、趣味であるピアノの演奏を止めてしまった。また、“宗教の信者たちが自宅の庭へ無断で入り、屋根の上で教祖を拜んだ後、隣家へ消えていく” といった幻視に影響されて、自宅の門を針金で固定するなどの異常行動も出現した。70 歳時にももの忘れ外来へ受診となったが、的外れ応答を頻繁に認めたものの、多段階従命行為を問題なく遂行することが可能な状態であった。MMSE では詳細な時間に関する見当識と interlocking pentagon 描画課題で障害を認めた。パーキンソン症状を伴わず、他の神経症候も認められなかった。SPECT/iSSP 統計解析で後頭葉皮質の血流低下と Z-score の上昇を認め、心筋 MIBG/MIBI シンチグラフィでは MIBG の心集積欠損 (MIBI : EF 75%) と、H/M 比 1.31 (早期相)、1.19 (後期相) といった支持的所見が得られた。CDLB ガイドラインの臨床診断基準に則り、パーキンソン症状を欠く

表 NPI 下位項目平均値の推移

下位項目	評価時期		
	投与前	14 日目	28 日目
妄想	6.66	2	2
幻覚	9.33	3	2.33
興奮	8.16	2.33	1.5
うつ不快	0.16	0	0.5
不安	3.83	1.16	1.16
多幸	1.83	1.83	1.83
無為	3.33	2.66	2.66
脱抑制	2	2	1.33
易刺激性	6.5	2.33	1.66
異常行動	6.66	2	1.33

probable DLB と診断し、塩酸ドネペジルを 3 mg/日より投与開始した。同剤を 5 mg/日へ増量しても視覚認知機能障害の改善が得られないことより、クエチアピン 10 mg/日を夕食後に投与開始し、外来にて加療継続していた。最終的には、クエチアピン 50 mg/日で、“信者たちは毎日庭を歩いて行くけど、気にしても仕様がなし、あまり気にならなくなった”と応じ、NPI 妄想および幻覚は、それぞれ評点 4 へ改善し、これを維持したまま推移していた。75 歳時、“信者たちが教祖を中心に太鼓をたたいたり、大きな声で祈りをあげたりして困る”と、警察や役所に電話をかける、屋根に向かって放水するといった行動異常が再燃。BPSD は経時的に増悪し、易怒的になることが多くなり、家族の介護負担および疲労が顕著となった。

経過 ドネペジル 10 mg/日投与開始 14 日目の評価時では、パーキンソン症状を認めず、NPI は妄想 4、幻覚 4、興奮 0、うつ・不快 0、不安 3、多幸 3、異常行動 0 へと改善を認めた。有害事象としての消化器症状はなく、ECG 変化も認めなかった。投与開始 28 日目の最終評価でも NPI の各項目に変化なく、外来通院時と同程度の症状への改善を維持していた。消化器症状や不整脈の出現も認められなかった。

結果

NPI NPI の 10 項目を平均値の推移でみたの

が表である。“多幸”は評価期間内で評点に変化なく、“うつ不快”の項目で評点の悪化が認められたものの、その他の妄想や幻覚、興奮、易刺激性、異常行動といった項目は 14 日目の段階までに改善を認めている。“うつ不快”に関しては、症例 1 で初回評価時 1 であったものが第 2 回評価時に 0 へと改善しているものの、当初評点 0 であった症例 6 が第 3 回目評価で 3 へ悪化した。症例ごとの評価項目の推移を見ると、症例 4 が“妄想” (図 1)、症例 3 が“不安” (図 4) で、それぞれ観察期間内における評点の変化を認めなかったが、“幻覚” (図 2)、“興奮” (図 3)、“易刺激性” (図 5)、“異常行動” (図 6) に全例で改善を認めた。

消化器症状 悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状は、患者からの訴えおよび看護師からの報告ともに認められなかった。

心電図異常・不整脈 QTc 時間 (QT 間隔/RR 間隔の平方根、正常 0.35~0.44) の異常は認められず、元から有していた不整脈以外の、新規の伝導障害を認めなかった。

パーキンソン症状 H-Y 重症度分類で 1 以上の増悪は認められなかった。

考察

今回、我々は、BPSD が再燃した probable DLB に対し、McKeith らの「D₂ 受容体を遮断する抗精神病薬よりコリンエステラーゼ阻害剤のほうが BPSD 治療には合理的な選択である」という無作為割り付け二重盲検試験 (RCT) の結果を踏まえ、高用量の塩酸ドネペジルを投与することで再度症状の終息が得られるのではないかと、という仮説を立て検証した。BPSD は、変性性認知症だけでなく、原疾患の種類を問わず認知症全般にしばしば認められる症状であり、介護を継続するうえで重要な要素であることはいうまでもない。BPSD の治療に関しては国際老年精神医学会が指針を出しているが、その指針でも DLB に関しては、従来型はもちろんのこと新規の非定型抗精神病薬であっても、その使用は推奨されていない。

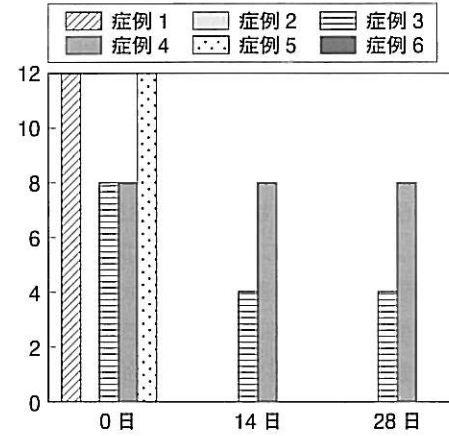


図 1 NPI 妄想

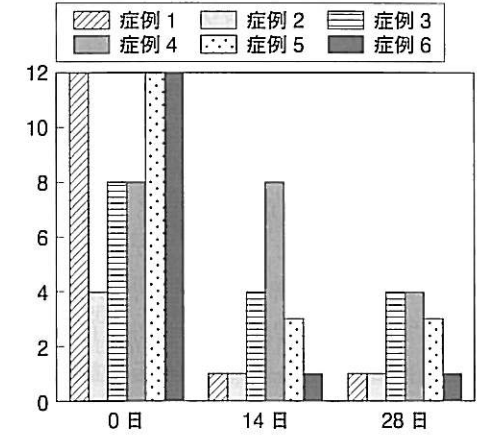


図 2 NPI 幻覚

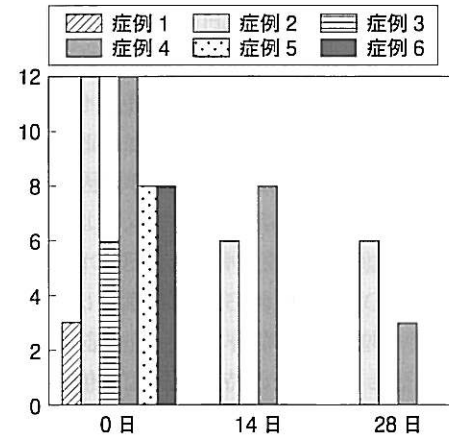


図 3 NPI 興奮

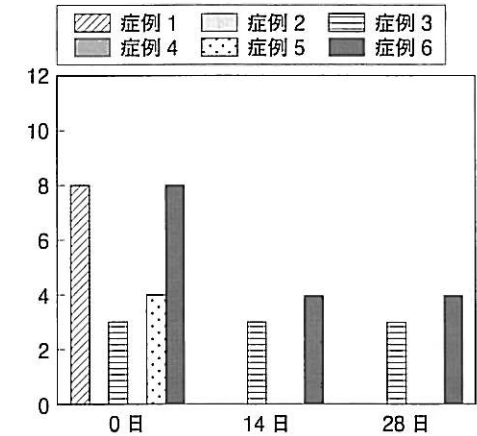


図 4 NPI 不安

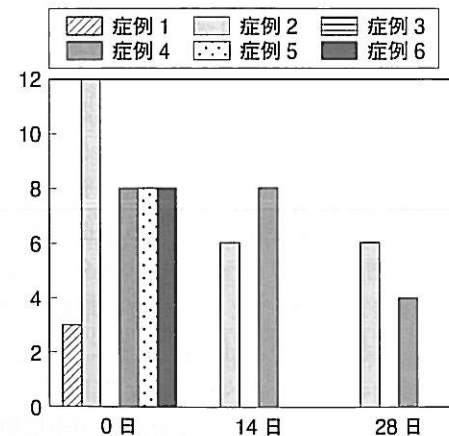


図 5 NPI 易刺激性

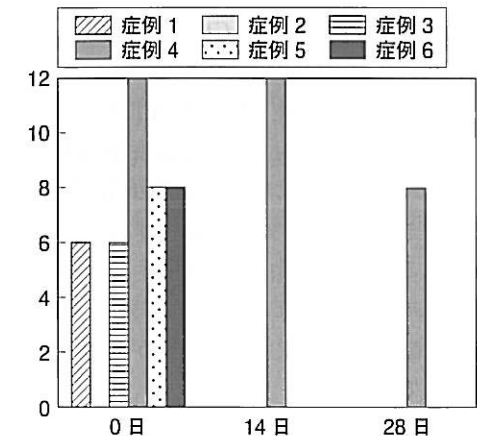


図 6 NPI 異常行動

こうした現状にあって、より安全性の高いBPSD治療が求められ、その1つに最近注目されている漢方薬の抑肝散があり⁶⁾、DLBに伴うBPSDに対して同剤の有効性を検証する、多施設間での治験も行われた¹⁵⁾。

より安全で有用なDLBにおけるBPSD治療の試みは多々行われており、コリンエステラーゼ阻害剤もその1つである。そもそも、DLBの根本的治療、すなわち、神経細胞の変性を止め、認知機能障害を元の状態へと回復させる治療法は存在していない。したがって、DLBの治療は認知症症状、パーキンソン症状、幻視などのBPSDそれぞれへの対症療法が主体となるわけであるが、こうした現状にあって、認知症症状に対する治療薬としてCDLBガイドラインが第一選択に挙げているのがコリンエステラーゼ阻害薬である。

本来、ATDにおける認知機能改善あるいは進行抑制のための抗認知症薬として開発された塩酸ドネペジルではあるが、Sheaらによる報告¹³⁾によると、5~10 mg/日をDLBの9例に投与したところ7例で認知障害が改善したとされ¹³⁾、Samuelら¹²⁾は、ADよりDLBでMMSEの評点が著明に改善したと報告している。さらに、FergussonとHoward¹⁴⁾も塩酸ドネペジルを12週間投与した9例のうち7例で認知障害が改善したと報告している。こうした結果に関しては、①DLBやパーキンソン病/認知症を伴うパーキンソン病(PD/PDD)といったレビー小体病(LBD)で、脳内のアセチルコリン(ACh)起始核であるマイネルト基底核および中隔核にレビー小体が発現するため神経細胞の変性・脱落がATDより強いこと、②大脳皮質におけるACh濃度がATDよりDLBでより低いこと、などを理由に、塩酸ドネペジルがDLBでより効果を発揮するものと想定される。こうした理由から、DLBに対して塩酸ドネペジルが投与されるわけであるが、BPSDでは特に行動障害や幻覚妄想、焦躁が改善されると既報されている。

2000年にLancetに報告されたMcKeithらのリバスチグミンの有用性に関するRCT論文⁷⁾に

よると、リバスチグミン6~12 mg/日投与群では対照群に比べ無為、不安、幻覚・妄想といったBPSDが改善したという。また、D₂受容体を遮断する抗精神病薬よりコリンエステラーゼ阻害剤のほうがBPSD治療には合理的であるとも結論づけた。Sultzerら¹⁴⁾によれば、BPSDの発生は側頭葉および前頭葉の代謝低下と関連しており、ATDの場合にはこの部位のコリン作動性ニューロンに塩酸ドネペジルが作用することで、認知症に伴う行動障害の改善が得られるという。今回の我々の研究では、全例において幻覚、興奮、易刺激性、異常行動の改善を認めたが、この結果はATDにおける先行論文と類似しており、DLBに伴うBPSDの改善にも同様の機序が想定される。また、DLBでは、ATDより高度にコリン作動性ニューロンの脱落があり、大脳皮質でのACh濃度が低下しているという知見を上述したが、こうした背景が、DLBに伴うBPSDの改善に塩酸ドネペジルが効果を発揮している要因の1つになっていると推測される。

今回は、塩酸ドネペジル5 mg/日をすでに投与されているDLB症例のBPSD再燃群に、同剤を10 mg/日へ増量した場合の効果を検討したわけだが、上述したDLBの特徴と、用量依存性による効果発現の増強といった塩酸ドネペジルの薬理特性とが、再燃したBPSDの改善に寄与したと考えられる。これに関しては、2001年にRojas-Fernandez¹¹⁾が、PerryやNordbergらの研究を踏まえて同様の考察を述べている。

最後に、有害事象に関する検討であるが、塩酸ドネペジルで最も多い有害事象は消化器症状であり、インタビューフォームによれば、5 mg/日の場合、嘔吐2.0%、下痢1.0%の頻度で発現するとされている。用量依存性薬剤という特徴を有する同剤では、増量によりこうした有害事象も前者が12.5%、後者が4.2%へと発現頻度の増加を認めると報告されており、Hommaらによる重度ATDに対する塩酸ドネペジルによるRCT³⁾でも同様に、用量依存性に消化器症状の出現が増加しているが、今回の症例群では、全例で消化器症状

の発現は認められなかった。心電図異常も認められなかった。症例2, 3, 5で第2回評価時のQTcが投与前に比べやや延長しているが、第3回評価時にはこれも改善した。これについては、用量依存性に一時的に増加したのかもしれないが、あくまでも正常範囲内での変化であることから特別な問題はないと考えられる。

以上のことから、症例数の問題はありと思われるが、10 mg/日へ増量する段階で、元々心電図異常を有する症例や5 mg/日で1度でも消化器症状などを認めたことのあるhigh risk症例を確実に除外し、注意深く対応していけば、重篤な有害事象の発現あるいは重篤な病態への進展を回避でき得るものと考えられる。今回は入院環境下でのトライアルであったが、上述した点を踏まえ、適応症例を明確化し投与する場合は、外来での使用も可能ではないだろうか。治療者が注意と安全性への配慮をもって対応し、患者あるいは介護者の得る利益が多いと考えられる場合には、高用量塩酸ドネペジルは有効性と安全性の両面からDLBに伴うBPSDにおいて有用であり、積極的に投与してもよいといえるであろう。今後は、有効性の確認のためにも症例数を増やす、あるいはRCTによるより詳細な検討と、ブラインド評価の必要性が希求されるだろう。

文献

- 1) Fergusson E, Howard R : Donepezil for the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 15 : 280-281, 2000
- 2) Holmes C, Wilkinson D, Dean C, et al : The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology* 63 : 214-219, 2004
- 3) Homma A, Imai Y, Tago H, et al : Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population : Results from 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25 : 399-407, 2008
- 4) 小阪憲司, 勝瀬大海 : レビー小体型痴呆の治療. 中村重信 編. 痴呆疾患のガイドライン. ワールドプランニング, pp 98-99, 2003

- 5) 小阪憲司 : 「今日の精神科治療指針」レビー小体型認知症. *臨精医* 35 (増刊号) : 26-29, 2006
- 6) 小阪憲司 : インタビュー レビー小体型認知症の精神症状と抑肝散. *漢方医学* 31 : 156-159, 2007
- 7) McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al : Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies : A randomized, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 356 : 2031-2036, 2000
- 8) McKeith IG, Dickson DW, Kowe J, et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65 : 1863-1872, 2005
- 9) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). *Neurology* 47 : 1113-1124, 1996
- 10) McKeith IG, Galasko D, Wilcock GK, et al : Lewy body dementia-diagnosis and treatment. *Br J Psychiatry* 167 : 709-717, 1995
- 11) Rojas-Fernandez CH : Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother* 35 : 202-205, 2001
- 12) Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, et al : Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies : A preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 15 : 794-802, 2000
- 13) Shea C, MacKnight C, Rockwood K : Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies : A case series of nine patients. *Int Psychogeriatr* 10 : 229-238, 1998
- 14) Sultzer DL, Mahler ME, Mandelkern MA, et al : The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 7 : 476-484, 1995
- 15) ツムラ学術企画部 : レビー小体型認知症に対するTJ-54抑肝散の臨床研究—第二回中間報告. 2007

Summary

Efficacy of High-Dose Donepezil in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Cases of Dementia with Lewy Bodies

MANABE Yuta¹⁻³⁾, KOSAKA Kenji⁴⁾

Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) are the most important problems in patients in nursing homes with degenerative dementia. Several treatments exist for BPSD, but treatment with cholinesterase inhibitors such as donepezil is recommended. Therefore, we examined the efficacy of 10 mg/d donepezil in 6 patients diagnosed with probable dementia with Lewy bodies (DLB) according to the Consortium on dementia with Lewy bodies Guideline-Revised (CDLB) guidelines-revised. All the patients had been previously

administered 5 mg/d donepezil. They were admitted to our hospital because of BPSD, namely, agitation, violence, and hallucination. We assessed BPSD by using the neuropsychiatric inventory (NPI) at 3 stages: at hospitalization and on the 14th and the 28th days after the administration of 10 mg/d donepezil. We aimed to assess BPSD and the side effects of donepezil, such as critical cardiac arrhythmia, parkinsonism, and gastrointestinal symptoms. This resulted in a significant improvement in the NPI scores, and no severe side effects were noted.

- 1) Okehazama Hospital, Toyoake, Japan
- 2) Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital, Department of Internal Medicine
- 3) Department of General Internal Medicine, Fujita Health University Hospital
- 4) Yokohama Houyuu Hospital

違法コピーに注意!!

そのコピーは大丈夫ですか?

現代社会において、コピー（複写）はなくてはならないものになっていますが、その手軽さゆえに違法コピーが後を絶ちません。あなたが日常的に行っているコピーは大丈夫ですか？ 著作権法に定められた例外、つまり、個人または家庭内等で使うために自らコピーする場合や図書館において調査研究等のため一部分をコピーする場合（著作権法第 30、31 条等）のごく限られた範囲以外のコピーは、すべて著作権者の許諾を得なければ違法となります。企業や研究施設等で職務上利用するコピーはすべて許諾が必要となりますので、ご注意ください。

違法コピーは健全な創作活動、出版活動の障害となり、ひいては文化・学術の発展を阻害する大きな要因となります。今一度、著作権についてお考えください。

許諾の手続きは簡単です!

医学や関連領域の出版物の多くは、(社) 出版者著作権管理機構 JCOPY に複写権の管理・運営が委託されています。複写される場合は事前に JCOPY に連絡し許諾を得てください。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構

TEL03-3513-6969 FAX03-3513-6979 info@jcopy.or.jp

JMPA 一般社団法人
日本医書出版協会

不正なコピーは 許さない!

Q&A サイト「それは違法かも。」

「これって違法?」著作権に関するよくある質問にわかりやすくお答えしています。

<http://www.ihokamo.net/>

情報受付窓口「不正コピー情報ポスト」

不正コピーなど、明らかに違法なものを見つけたら、こちらまで情報をお寄せください。

<https://www2.accsjp.or.jp/piracy/>
フリーダイヤル 0120-765-175



社団法人 コンピュータソフトウェア著作権協会
<http://www2.accsjp.or.jp/>