


 原著

# 本邦における FTD に対する off-label 処方の実態について

品川俊一郎<sup>1)</sup>, 矢田部裕介<sup>2)</sup>, 繁信 和恵<sup>3)</sup>, 福原 竜治<sup>2)</sup>  
橋本 衛<sup>2)</sup>, 池田 学<sup>2)</sup>, 中山 和彦<sup>1)</sup>

## 要 旨

全国 4 施設の専門外来を FTD 圏の診断名で紹介された連続例 87 例の背景因子, 紹介医の診療科および認知症症状に対する処方の内容などを調査した。紹介医は精神科医が 6 割で, ほか神経内科医, 一般内科医, 脳神経外科医などであった。約半数の例に認知症症状に対する薬剤が用いられ, コリンエステラーゼ阻害剤は様々な診療科から 2 割の患者に処方されていた。向精神薬は精神科医によって 1/3 以上の患者に処方され, 抗うつ薬, 抗精神病薬の処方が多かった。前頭側頭葉変性症や運動ニューロン疾患と診断されていた例には処方はなされてい

なかった。他の背景因子は薬剤使用には影響を与えなかった。FTD への薬物療法ガイドラインの作成が望まれる。

キーワード: 前頭側頭型認知症, off-label 処方, コリンエステラーゼ阻害剤, 向精神薬, 薬物療法

## 1. はじめに

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) は前頭葉や側頭葉前方部に変性の中心がある変性性認知症群であり, 初老期に発症する変性性認知症の中では, アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) に次いで多いとされる (Ratnavalli et al., 2002)。FTD の患者は病初期から前頭葉機能の障害に伴う社会行動の変化や人格の変化を呈することが特徴であり, 臨床診断基準においても, 脱抑制や無為, 共感性の欠如, 常同行動, 食行動異常といった行動変化が主要な項目として述べられている (Rascovsky et al., 2011)。これらの特徴的な行動変化から病初期から介護者の負担が大きく (Mioshi et al., 2013), 一方で精神疾患や他の認知症性疾患に誤診されていることも多いため (Woolley et al., 2011), 医療現場においても対象に苦慮することが多い疾患群である。

現時点では, 本邦においても, また主要な欧米諸

Off-label medication for frontotemporal dementia in Japan  
Shunichiro Shinagawa<sup>1)</sup>, Yusuke Yatabe<sup>2)</sup>, Kazue Shigenobu<sup>3)</sup>, Ryuji Fukuhara<sup>2)</sup>, Mamoru Hashimoto<sup>2)</sup>, Manabu Ikeda<sup>2)</sup>, Kazuhiko Nakayama<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京慈恵会医科大学精神医学講座 [〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8]

Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine (3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan)

<sup>2)</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野 [〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1]

Department of Psychiatry and Neuropathobiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University (1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan)

<sup>3)</sup> 公益財団法人浅香山病院 [〒 590-0018 大阪府堺市堺区今池町 3-3-16]

Asakayama Hospital (3-3-16 Imaikemachi, Sakai-ku, Sakai-city, Osaka 590-0018, Japan)

国においてもFTDに保険適応のある薬剤はない(Boxer et al., 2012b). アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)に対して用いられるコリンエステラーゼ阻害剤(Cholinesterase inhibitor: ChEI)がFTDに用いられている例も臨床場面ではみとめられるが、これらの薬剤はFTDの行動障害を悪化させることが報告されている(Mendez et al., 2007). また行動障害を抑える目的で抗精神病薬が用いられることも多いが、FTDの患者は抗精神病薬に対して錐体外路症状などの危険性が高いことも報告されている(Kerssens et al., 2008). このような疾患であるFTDに対して、本邦における適応外処方の実態はこれまで明らかになっていない。

本研究の目的は専門医以外によってFTDと診断を受けた場合、1) どのような処方がなされるのか、2) 処方の内容に影響を与えるような因子があるのか、を明らかにすることである。

## 2. 対象と方法

2008年1月から2010年12月の期間に全国4施設(公益財団法人浅香山病院、愛媛大学医学部附属病院精神科神経科、熊本大学医学部附属病院神経精神科、東京慈恵大学医学部附属病院精神神経科)の認知症専門外来を受診した連続例から、紹介医でFTDないしはそれに類する診断名(ピック病、疑い病名を含む)で紹介された患者を抽出した。そのうえで、それらの患者の年齢、性別、教育歴、罹病期間、Mini mental state examination: MMSE得点(Folstein et al., 1975)といった背景因子、前医の診療科、前医における認知症症状に対する処方(ChEI, 他の認知機能障害に対する薬剤、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、気分調整薬、漢方薬など)の有無とその内容、介護保険取得状況、専門医の最終診断などを各施設の認知症データベースより調査した。ただし、本報告は2010年末までの集計であり、ChEIとして処方されたのはDonepezilのみである。診療科別の処方割合や紹介医の診断別の処方割合については $\chi^2$ 検定およびFisherの正確検定にて検定を行い、薬剤の使用に影響を与える背景因子を検討

するための2群比較においては、 $t$ 検定あるいは $\chi^2$ 検定およびFisherの正確検定にて検定を行った。

専門医の最終診断にあたっては、各施設に認知症学会及び老年精神医学会の専門医がおり、画像診断および共通した認知機能バッテリーを用いて、血液検査などで共通のプロトコールに則って除外診断を行い、各疾患の診断基準に基づいて診断を行っている。

本研究はデータベースを用いた調査であり介入研究ではない。患者の匿名性に関しては十分な配慮がなされており、データベースを用いる研究を行うことに関しては、各施設の倫理委員会の承認を各々得ている。

## 3. 結果

### 3.1. 患者および紹介医の背景

今回対象となった患者87例の背景を表1に示す。男女比はほぼ同等で、平均年齢が66.9歳、平均の初診時MMSE得点は18.4であった。

紹介医の診断はFTDおよび疑い、前頭側頭葉変性症(Frontotemporal lobar degeneration: FTLD)および疑い、側頭葉優位型圏内、ピック病および疑い、運動ニューロン疾患(Frontotemporal dementia with motor neuron disease: FTD-MND)圏内などであり、FTDの診断が6割以上を占めた。紹介医の属性は精神科、神経内科、内科、脳神経外科、その他であり、精神科が6割以上を占めた。

### 3.2. 認知症に対する薬剤を使用していた例

87例のうち、何らかの認知症に対する薬剤の使用を用いていた例はほぼ半数の49.4%(43例)であった。認知機能に対する薬剤を用いていたのは23%(20例)であり、ChEIは20.7%(18例)に用いられていた。脳代謝改善薬は2.3%(2例)に用いられていた。一方で精神症状に対する薬剤(以下向精神薬とする: 抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、気分調整薬、特定の漢方薬を含む)は35.6%(31例)に用いられていた(ChEIとの重複や、向精神薬同士での重複を含む)。抗うつ薬が16.1%(14例)に、漢方薬(全て抑肝散)が11.5%(10例)に、抗精

表 1. demographic data of patients and referring physicians

Sex (Male : Female)	42 : 45
Age	66.9 (11.6)
education (year)	11.3 (2.9)
disease duration (year)	3.0 (2.1)
MMSE score	18.4 (9.5)
Referring physicians' diagnosis (FTD/FTLD/temporal variant/Pick's disease/FTD-MND)	55/5/9/11/7
Referring physicians' background (psychiatrist/neurologist/general physician/neurosurgeon/others)	53/17/9/6/2

MMSE : Mini-Mental State Examination  
 FTD : Frontotemporal dementia  
 FTLD : Frontotemporal Lobar Degeneration  
 FTD-MND : FTD with motor neuron disease  
 mean (SD) for Age, education, disease duration, and MMSE score

神病薬が 10.3% (9 例) に、抗不安薬が 9.2% (8 例) に、気分調整薬が 1.1% (1 例) に用いられていた。

### 3.3. 診療科別の処方

診療科によって処方の傾向が異なるかどうかを検討した。まず ChEI の診療科別の処方率であるが、精神科では 13/53 (24.5%)、神経内科では 2/17 (11.8%)、内科では 2/9 (22.2%)、その他は 1/8 (12.5%) であった。 $\chi^2$  検定 (Fisher の正確検定) にて有意差は認められなかった。一方で向精神薬は精神科では 26/53 (49.1%) に処方されていたのに対し、神経内科では 1/17 (5.9%)、内科では 2/9 (22.2%)、その他は 2/8 (25.0%) と  $\chi^2$  検定 (Fisher の正確検定) にて有意 ( $P=0.003$ ) に精神科で多く処方されていた。抗精神病薬が処方されていた 9 例のうち 8 例は精神科での処方であり、抗うつ薬は 14 例全例が精神科での処方であった。漢方薬 (抑肝散) は 10 例中 8 例が精神科での処方であった。向精神薬については、どの種類の薬剤でも精神科での処方が多いという結果であった。

### 3.4. 紹介医の診断別の処方

紹介医の診断名による処方割合についても検討した。まず、ChEI が処方されていた 18 例では FTD および疑いという診断が 11 例 (61.1%) で最も多く、FTLD および疑い、FTD-MND 圏内と診断された例には ChEI は処方されていなかった。向精神薬が処方されていた 31 例でも FTD および疑いが 21 例

(67.7%) ともっと多く、FTLD および疑い、FTD-MND 圏内と診断された例には向精神薬は処方されていなかった。

### 3.5. 専門医の診断と紹介医の処方

専門医の診断は必ずしも紹介医の診断と一致しない。紹介医の過小診断や過剰診断に基づく処方も問題になりうる。そこで、専門医の診断と紹介医の処方割合についても検討した。ChEI が処方されていた 18 例のうち、専門医によって FTD と診断された例は 4 例 (28.6%) であったが、ChEI が処方されていなかった 69 例のうち、専門医によって FTD と診断された例は 20 例 (29.0%) であった。ほぼ類似した値であり、 $\chi^2$  検定と Fisher の正確検定によって有意差は認められなかった。向精神薬が処方されていた 31 例のうち、専門医によって FTD と診断された例は 5 例 (16.1%) であった。一方で向精神薬が処方されていなかった 56 例のうち、専門医によって FTD と診断された例は 19 例 (33.9%) であり、向精神薬が処方されていなかった例の方が専門医によって FTD と診断される割合が高い傾向にあった。しかし  $\chi^2$  検定と Fisher の正確検定によって有意差は認められなかった。

### 3.6. 薬剤の使用に影響を与える背景因子

ChEI の使用に影響を与えるような背景因子があるかどうか、ChEI の使用の有無によって 2 群に分け、比較を行った (表 2)。しかしながら、性別、

表 2. Factors associated with ChEI use

	No ChEI use ( <i>n</i> =69)	ChEI use ( <i>n</i> =18)	
Sex (Male : Female)	33 : 36	9 : 9	n.s
Age	65.7 (12.1)	71.4 (8.0)	n.s
education (year)	11.3 (3.0)	11.5 (2.8)	n.s
disease duration (year)	2.8 (2.1)	3.7 (1.8)	n.s
MMSE score	19.0 (9.5)	16.0 (9.2)	n.s
care insurance use (yes : no)	20 : 49	5 : 13	n.s

ChEI : Cholinesterase Inhibitor

MMSE : Mini-Mental State Examination

mean (standard deviation) for Age, education, disease duration, and MMSE score

表 3. Factors associated with psychotropic drug use

	No psychotropic drug use ( <i>n</i> =56)	psychotropic drug use ( <i>n</i> =31)	
Sex (Male : Female)	26 : 30	16 : 15	n.s
Age	67.6 (11.4)	65.7 (12.0)	n.s
education (year)	11.5 (2.8)	11.1 (3.2)	n.s
disease duration (year)	2.9 (2.1)	3.0 (2.2)	n.s
MMSE score	17.7 (9.2)	19.6 (10.0)	n.s
care insurance use (yes : no)	19 : 37	6 : 25	n.s

MMSE : Mini-Mental State Examination

mean (standard deviation) for Age, education, disease duration, and MMSE score

年齢, 教育年数, 罹病期間, MMSE 得点, 介護保険の取得状況などいずれも 2 群間の有意差はなかった。

同様に, 向精神薬の使用に影響を与えるような背景因子があるかどうか, 向精神薬の使用の有無によって 2 群に分け, 比較を行った (表 3)。しかしながら, 性別, 年齢, 教育年数, 罹病期間, MMSE 得点, 介護保険の取得状況などいずれも 2 群間の有意差はなかった。

#### 4. 考 察

本検討は本邦で最初の FTD に対する off-label 処方の実態調査である。その結果, 約半数の例に何らかの認知症症状に対する薬剤が用いられ, ChEI は 2 割の例に処方されていることが明らかになった。

向精神薬は 1/3 以上に処方されており, 中では抗うつ薬の処方が多かった。ChEI はさまざまな診療科の医師に処方されているが, 向精神薬は主に精神科医によって処方されていた。

FTD に対する不適切な治療に関してはいくつかの問題がある。まず, FTD が他の疾患に誤診され, 間違った治療を受けている可能性である。FTD は精神疾患や他の認知症性疾患に誤診されることも多く (Woolley et al., 2011), そのために不適切な治療を受ける可能性がある。しかしながら, 今回の対象は, 紹介医によって FTD 及び類する疾患の診断がなされている例である。その例に対して 2 割に ChEI が, 1/3 以上に向精神薬が処方されていた。

この本報告の ChEI の処方率の 2 割という割合を多いと判断するか, 少ないと判断するかは, 意見の分かれる点と思われる。例えば, 他の変性疾患によ

る認知症の例では、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB) に対しての ChEI の使用は数多くの論文で有用性が示され、本邦の Mori らの多施設共同 RCT においても、認知機能、全般機能、そして精神症状も改善したと報告された (Mori et al., 2012). 実臨床においても、ChEI は多くの例に用いられていると推測される。

その一方で FTD に対する ChEI の投与の報告は多くはない (Kertesz et al., 2008 ; Mendez et al., 2007). そしてほとんどで、有効性は認められなかったと報告され、また脱抑制と衝動性の悪化が認められたとの報告もある (Mendez et al., 2007). 筆者らも FTD の精神症状が ChEI で悪化した例を報告している (品川ら, 2009). 本報告で ChEI が処方された 2 割の FTD 例は、他に選択肢がなく ChEI を使用していると推測されるが、これはなるべく避けるべきであり、今後さらなる啓発が必要と思われる。

ChEI が処方されていた 18 例においても、ChEI が処方されていなかった 69 例においても、専門医によって FTD と診断された例は 3 割弱であった。これはつまり、例えば行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) を伴う AD のような例が紹介医によって多く FTD と誤診され、ChEI が処方されているわけではないことを意味する。さらに ChEI が用いられている対象と、そうでない対象との間には背景因子に有意差のある項目はなく、ChEI が用いられる対象の一定の傾向は認められなかった。

本報告は 2010 年末までの集計であり、2011 年に本邦で発売された、Galantamine や Rivastagmine, Memantine は今回の検討には含まれていない。Memantine は認知機能改善目的以外にも BPSD に対して有用との報告があり (Gauthier et al., 2008), BPSD のある対象に比較的多く用いられ、Memantine が今回の調査の対象に含まれていたならば、その頻度は高かったかもしれない。しかしながら、Memantine は近年米国において大規模な無作為化試験が行われたが、プラセボに比して有意な結果を得ることはできなかった (Boxer et al., 2012a). 実際には Memantine の投与も有用でない可能性が高い。

一方で 35% という向精神薬の処方割合についてはどう考えるべきであろうか？ 2012 年の「かかりつけ医による認知症者に対する向精神薬の使用実態調査に関する研究事業報告書」によれば、認知症患者に対する向精神薬の服用は 95% とかなり高率であった (認知症ケア学会, 2012). ただしこの数字は医師が複数の患者に対してひとりでも向精神薬を使用している割合であり、単純な比較はできない。また 2006 年の報告で、精神科医が診ている認知症患者の 62% に BPSD が認められ、そのうち 93% が薬物療法を受け、そのうち 81% に抗精神病薬が用いられていた (すなわち、精神科医が診ている認知症患者の 47% に抗精神病薬が用いられていた) という報告もある (本間, 2006). それらに比べると本報告の数字は低い。他の疾患より行動症状が目立ち、それに伴う介護負担も大きいはずの FTD において、何故向精神薬の処方割合が低いのであろうか？ これにはいくつかの理由があると考えられる。まず、他の認知症と異なり、FTD と診断された場合、不用意に向精神薬を処方せず、専門医への紹介を優先させている可能性がある。また、本研究の例は入院例を含まない外来例であることや、処方医の診療科の比率が前述の調査と異なるため、それが処方割合に影響している可能性もある。いずれにせよ、安易な向精神薬の処方を行っていないという点では、好ましいことと思われる。

向精神薬のなかで、抗うつ薬の使用が最も頻度が高かったのは興味深い。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) の強迫性障害や神経性大食症に対する有効性を背景として、最初に Swartz らが FTD 患者に対する SSRI の使用を報告して以降 (Swartz et al., 1997), フルボキサミンやパロキセチン、セルトラリンの有用性の報告がなされている (Ikeda et al., 2003 ; Mendez et al., 2005 ; Moretti et al., 2002). SSRI ではないが、間接的セロトニン再取り込み阻害薬であるトラドゾンを用い、興奮、焦燥、うつなどの症状に改善がみられたという報告もあり (Lebert et al., 2004). 抗うつ薬は FTD の常同行動や食行動異常に対して有用である可能性が高い。その抗うつ薬が抗

精神病薬や抗不安薬より多く用いられているということは、これらの知識が普及しているということの意味する。前述の厚生労働省の統計では、認知症全般に対して最も多く用いられる向精神薬は抗精神病薬という結果であり、それに比べて好ましい結果であると言える。

抗うつ薬に比して頻度が低いとはいえ、抗精神病薬も約1割に対して用いられていた。行動障害に対して用いられている可能性があり、この数字はある程度やむを得ないと言えるかもしれない。しかし他の認知症におけるBPSD同様に、FTDにおいても過鎮静や錐体外路症状などの問題がある (Kerssens et al., 2008)。FTLDと診断された100例のうち61例に重篤なBPSDがあり、24例に抗精神病薬が投与されたが、8例(33%)に錐体外路症状が認められたとの報告もある (Pijnenburg et al., 2003)。さらに抗精神病薬の使用には注意を喚起していく必要がある。

漢方薬(抑肝散)は、や抗うつ薬に次いで多く処方されていた。抗精神病薬に比べ比較的 safely に使用できる点が評価されているものと考えられた。FTDに対する漢方薬の知見は少なく、本邦の木村らの5例のケースシリーズがある程度である (Kimura et al., 2009)。今後さらなる多数例での検討が求められる。

向精神薬が処方されていた31例と、向精神薬が処方されていなかった56例では、専門医によってFTDと診断された割合は16.1%(前者)と33.9%(後者)で、向精神薬が処方されていなかった例の方が高い傾向にあったが、有意差は認められなかった。そのため断言はできないが、向精神薬が処方されている例の方が、過剰診断されやすい傾向にあると考えられた。その他の背景因子に有意差のある項目はなく、向精神薬が用いられる対象の一定の傾向は認められなかった。

FTLD, FTD-MNDといった診断名がついていた場合、ChEIも向精神薬も用いられていなかった点は興味深い。これらの診断名がつけられた場合、典型的な行動症状ではなく、言語症状や運動症状などの非定型的な症状が存在する可能性がある。そう

いった例に対してはChEIも向精神薬使用せずに、専門医への紹介を優先させるという対応をとると考えられた。

本研究の限界点について述べる。まず本研究では4施設という限られた施設への紹介例を対象としており、いずれも精神科の認知症専門外来への紹介であり、自然と精神科からの紹介が多く、一方でFTD-MNDのような例は比較的少ない。このようなサンプリングバイアスが結果に影響を与えた可能性はある。

その一方で専門外来受診例であり、重度な行動障害を有し、在宅での生活が困難で入院しているような例は含まれていない。このような患者を含めるとoff-label処方の割合が変わる可能性がある。また、なお各施設の専門医の診断にあたっては、画像診断および認知機能バッテリーを用い、診断基準に基づいて診断を行っている。しかしながら全例が病理診断を受けているわけではなく、病理学的な最終診断がFTDではない可能性は否定できない。また、各患者がどのような症状を有しており、紹介医がどのような症状に対して処方をしたかに関しては、各施設の受診時には既に処方がなされた以降であり、症状が変化した可能性があるため、評価できない。今後は紹介医がどのような症状に対して処方をしたかという調査も必要である。

## 5. まとめ

本研究は、本邦ではじめてなされたFTDに対するoff-label処方の現状調査である。ChEIや抗精神病薬などが用いられている現状が明らかとなり、今後は薬剤使用に対する啓発や、非薬物療法を含めたFTDへの治療ガイドラインの整備が望まれる。

## 謝 辞

本研究の遂行にあたり、ご指導、ご協力を頂きました愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学上野修一教授と谷向知准教授に御礼申し上げます。

----- 文 献 -----

- Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al (2012a) Memantine in Patients with Frontotemporal Lobar Degeneration : a Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Neurology* 12 : 149-156
- Boxer AL, Gold M, Huey E, Gao FB, Burton EA, Chow T, et al (2012b) Frontotemporal Degeneration, the Next Therapeutic Frontier : Molecules and Animal Models for Frontotemporal Degeneration Drug Development. *Alzheimer's & Dementia* 9 : 176-188
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) 'Mini-Mental State'. a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12 : 189-198
- Gauthier S, Loft H, Cummings J (2008) Improvement in Behavioural Symptoms in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease by Memantine : a Pooled Data Analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 23 : 537-545
- Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, et al (2003) Efficacy of Fluvoxamine as a Treatment for Behavioral Symptoms in Frontotemporal Lobar Degeneration Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 17 : 117-121
- Kerssens, CJ, Pijnenburg YA (2008) Vulnerability to Neuroleptic Side Effects in Frontotemporal Dementia. *European Journal of Neurology* 15 : 111-112
- Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al (2008) Galantamine in Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 25 : 178-185
- Kimura T, Hayashida H, Furukawa D, Miyauchi D, Takamatsu J (2009) Five Cases of Frontotemporal Dementia with Behavioral Symptoms Improved by Yokukansan. *Psychogeriatrics* 9 : 38-43
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F (2004) Frontotemporal Dementia : a Randomised, Controlled Trial with Trazodone. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 17 : 355-359
- Mendez MF, Shapira J, McMurtray A, Licht E (2007) Preliminary Findings : Behavioral Worsening on Donepezil in Patients with Frontotemporal Dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 15 : 84-87
- Mendez MF, Shapira J, Miller BL (2005) Stereotypical Movements and Frontotemporal Dementia. *Movement disorders* 20 : 742-745
- Mioshi E, Foxe D, Leslie F, Savage S, Hsieh S, Miller L, et al (2013) The Impact of Dementia Severity on Caregiver Burden in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 27 : 68-73
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A (2002) Frontotemporal Dementia : Paroxetine as a Possible Treatment of Behavior Symptoms. a Randomized, Controlled, Open 14-Month Study. *European Neurology* 49 : 13-19
- Mori E, Ikeda M, Kosaka K, Donepezil-DLB Study Investigators (2012) Donepezil for Dementia with Lewy Bodies : a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Neurology* 72 : 41-52
- Pijnenburg YA, Sampson EL, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN (2003) Vulnerability to Neuroleptic Side Effects in Frontotemporal Lobar Degeneration. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 18 : 67-72
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al (2011) Sensitivity of Revised Diagnostic Criteria for the Behavioural Variant of Frontotemporal Dementia. *Brain* 134 : 2456-2477
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002) The Prevalence of Frontotemporal Dementia. *Neurology* 58 : 1615-1621
- Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Booth R, Darby A, Wohl M, et al (1997) Behavioral Phenomenology in Alzheimer's Disease, Frontotemporal Dementia, and Late-Life Depression : a Retrospective Analysis. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 10 : 67-74
- Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP (2011) The Diagnostic Challenge of Psychiatric Symptoms in Neurodegenerative Disease. *Journal of Clinical Psychiatry* 72 : 126-133
- 品川俊一郎, 中山和彦 (2009) 塩酸ドネペジルによる精神症状・行動障害の悪化が疑われた前頭側頭型認知症の一例. *精神医学* 51 : 689-691
- 本間 昭 (2006) 認知症の精神症状・行動障害 (BPSD) に対する抗精神病薬の使用実態に関するアンケート調査. *老年精神医学雑誌* 17 : 779-783
- 日本認知症ケア学会 (2012) かかりつけ医による認知症者に対する向精神薬の使用実態調査に関する研究事業報告書. 平成 24 年度老人保健事業推進費等補助金老人保健健康増進等事業

### Off-label medication for frontotemporal dementia in Japan

Shunichiro Shinagawa<sup>1</sup>, Yusuke Yatabe<sup>2</sup>, Kazue Shigenobu<sup>3</sup>, Ryuji Fukuhara<sup>2</sup>, Mamoru Hashimoto<sup>2</sup>, Manabu Ikeda<sup>2</sup>,  
Kazuhiko Nakayama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Neuropathobiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

<sup>3</sup>Asakayama Hospital

In order to clarify the situation of off-label medication in Japan, we investigated the medication and demographic data of consecutive 87 subjects those were referred with the diagnosis of Frontotemporal dementia (FTD) syndrome. 60% of referring physicians were psychiatrists, followed by neurologists, general physician, neurosurgeon, and other physicians. Half of the subjects were treated with some kind of medications for dementia. Cholinesterase inhibitor is prescribed for 20% of all subjects by various physicians, while psychotropic drugs were prescribed for 35% of all subjects mainly by psychiatrists. Antidepressant and antipsychotics are most common among them. Other background factors such as age, sex, duration, and MMSE scores are not associated with medication use. We need to establish guideline of pharmacological treatment for patients with FTD.

Key words : Frontotemporal dementia, off-label medication, cholinesterase inhibitor, psychotropic drugs, pharmacological treatment

---

Address correspondence to Dr. Shunichiro Shinagawa, Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine (3-25-8 Nishi-shin-bashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan)