

表1 痴呆疾患の有病率

地域調査年	診断基準	対象	有病率(全体)	65～69	70～74	75～79	80～85	85以上	文献
東京都 1996	独自の診断基準	65歳以上 地域住民	4.1						3
群馬県 1991/1992	NINCDS-ADRDA Hachinski	65歳以上 地域住民	3.0	0.6	1.8	3.0	5.7	13.3	4
神奈川県 1992	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	65歳以上 地域住民	3.8	0.6	2.2	3.2	8.5	17.5	5
鳥取県 大山町 1990	DSM-III Hachinski	60歳以上 地域住民	3.7						6, 7
広島市 1992～1996	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	60歳以上 地域住民	男 6.5 女 7.5						8
長崎県 1995	DSM-IV ICD-10	60歳以上 地域住民	6.2	1.1	2.7	5.5	10.8	18.9	9
愛媛県 松山市 1997～1998	NINCDS-ADRDA DSM-IV	65歳以上 地域住民	4.8						10
京都府 1998	DSM-III-R NINCDS-ADRDA NINDS-AIREN	65歳以上 地域住民	3.8	0.8	1.4	3.0	7.1	11.2	11
宮城県 田尻町	DSM-IV ADDC NINDS-AIREN	65歳以上 地域住民	8.5						12

県⁴⁾、横浜市⁵⁾、鳥取県⁶⁾⁷⁾、広島県⁸⁾、長崎県⁹⁾、愛媛県¹⁰⁾、京都府¹¹⁾、宮城県¹²⁾など多くの報告がある。有病率は地域よってばらつきはあるが3～8%の間に分布し、わが国の65歳以上の高齢者の痴呆有病率は約5%と考えられる。1980年代と1990年代を比較した研究では^{25)~27)}いずれもアルツハイマー型痴呆と血管性痴呆の比率が逆転し、アルツハイマー型痴呆の比率が高くなっているのが特徴である。画像も加えて検討した報告ではIkedaらは血管性痴呆の比率は従来の報告と変わらなかったと報告し¹⁰⁾、Meguroら¹²⁾は純粋な血管性痴呆はむしろまれと述べており意見の一致をみていない。

国外では米国¹³⁾、カナダ¹⁴⁾、フランス¹⁵⁾、イタリア¹⁶⁾、フィンランド(85歳以上を対象)¹⁷⁾などの報告があり、アジアでは中華民国¹⁸⁾、韓国¹⁹⁾での報告がある。これらの報告では有病率にばらつきがあり、米国、フランス、中華民国はわが国と同様であるが、カナダでは8.0、韓国では10.8と高い値となっている。方法や診断基準は様々だがこのような有病率を比較・検討する場合、本間は1)対象の選び方2)痴呆の診断基準の問題3)軽度の痴呆をどの程度まで採用するか、またその採用の基準をどのようにするか4)診断に際してどの程度画像診断を採用するかなどの問題点をあげている²⁰⁾。85歳以上の高齢者のADの有病率について最終的な剖検によって確認したフィンランドからの報告では¹⁷⁾、臨床的症状から診断されたADの有病率は16%に対し剖検では33%で

あったという。

2) 痴呆患者の新規発症率 (表2)

一方発症率 (incidence rate) に関する検討は本邦では少なくMinamiらによる仙台での検討²¹⁾、Yoshitakeらの久山町研究²²⁾、福西らによる香川県三木町での検討がある²³⁾。これらの結果から、わが国においては、65歳以上全体では年間約1,000人に10人程度(1%)の発症率と考えられる。また痴呆の発症率は加齢とともに急激に増加する。外国のデータとしてはオランダ(ロッテルダム)²⁴⁾、イタリア²⁵⁾、米国(ロチェスター)²⁶⁾、米国(フラミンガム)²⁷⁾、米国(東ボストン)²⁸⁾、カナダ²⁹⁾、英国³⁰⁾、デンマーク³¹⁾などがある。診断基準、対象年齢などは必ずしも一律ではない。

3) 痴呆患者の患者数

それでは痴呆患者は実数としてどのくらい存在するのであろうか。西暦2000年のわが国の65歳以上の総人口は2,227万1,000人(国民衛生の動向より)であり、前述のように65歳以上の痴呆患者の有病率を5～7%と考えると約110～160万人と推計される。また高齢者介護研究会が2003年6月に発表した介護保険の要介護認定者における痴呆性高齢者のデータでは、2002年における痴呆性老人自立度2以上は149万人であり65歳以上人口比では6.3%に相当した³²⁾。日本の総人口が1億2,000万人、米国の総人口が2億8,000万人であり65歳以上の痴呆の有病率が同様で、日本の方が65歳以上の

表2 痴呆疾患の新規発症率

〔本邦〕								
地域調査年	診断基準	対象重症度	発症率 (年間 1,000 人あたり)					文献
			65～69	70～75	75～59	80～84	85<	
仙台市 1988/1991	DSMⅢ-R	65歳以上 地域住民	男性 5.0 女性 8.7	9.3 8.2	20.7 24.4	31.3 40.5	68.9 96.9	21
久山町 1985・1991	DSMⅢ-R NINCDS-ADRDA NINDS-AIREN	65歳以上 地域住民	男性 19.3 女性 20.9					22
香川県 三木町 1987/1988	DSMⅢ-R	65歳以上 地域住民	3	5	8	22	45	23
〔海外〕								
地域調査年	診断基準	対象重症度	痴呆発症率 (年間 1,000 人あたり)					文献
			65～69	70～75	75～79	80～84	85<	
オランダ 1990/1994	DSMⅢ-R	軽症～重症 55歳以上 地域住民	男性 0.8 女性 1.9	4.5 3.6	14.8 17.8	25.1 25.2	28.6 50.4	24
イタリア 1992/1993	NINCDS-ADRDA DSMⅢ-R	軽症～重症 65歳～84歳 地域住民	男性 3.9 女性 4.1	6.6 10.6	13.8 21.8	39.6 26.7		25
米国 ロチェスター 1975/1984	NINCDS-ADRDA DSMⅢ-R Hachinski	軽症～重症 50歳以上 地域住民	男性 3.18 女性 1.26	4.70 4.39	11.2 8.67	21.8 24.9	34.2 38.8	26
米国 フラミンガム 1976/1982	NINCDS-ADRDA DSMⅢ-R	軽症～重症 65歳以上 在宅地域住民	7.0	26.6	51.6	80.6	118.0	27
米国 東ボストン	NINCDS-ADRDA	軽症～重症 65歳以上 在宅地域住民	6 (ADのみの 発症率)	10	20	33	84	28
カナダ 1991/1992 1996/1997	NINCDS-ADRDA DSMⅢ-R	65歳以上 在宅地域住民	5.4	10.6	20.5	35.1	69.8	29
英国1990	NINCDS-ADRDA Hachinski	65歳以上 在宅地域住民	8	6	37	39		30
デンマーク 1999	DSMⅢ-R NINCDS-ADRDA	65歳～84歳 地域住民 very mild to severe	12.4	22.5	41.3	82.2		31

人口比が高いことを考えると現在のアルツハイマー病患者数が日本で約 160 万人，米国で約 300 万人という数字は整合性のある数字と考えられる。

4) アルツハイマー病の自然経過

AD の発症率が前述の様であるとして経済効果を検討するために必要な要素として AD の自然経過がある。合併症を有しない典型的な AD の経過では，明らかな神経症候を伴わず，記憶障害を初発症状として徐々に痴呆が発症し進行する。稲垣らは老人施設における老年期痴呆の 5 年後の予後調査を行い，その死亡率を 56.3% (非痴呆例では 31.8%) と報告した³³⁾。植木らは兵庫県老人痴呆センターの受診患者 120 名の追跡調査を行い，死亡した群 (35 名) の罹病期間は 5.1±2.4 年であったと報告している³⁴⁾。

最近カナダのグループが高齢者の大規模疫学研究の

データ (Canadian Study of Health and Aging: CSHA) を用いて痴呆の生存期間の見直しを促す報告を行っている³⁵⁾。従来痴呆発症後の平均余命は 5 年³⁶⁾から 9.1 年³⁷⁾といわれていたが，これまでの研究は研究開始時点に痴呆があった症例の経過を観察して算出されていた。この方法では研究開始時には痴呆がなくその後発症し急速に悪化して死亡した症例が見落とされることがあり，結果として平均余命を長く算出していた可能性があることを指摘している。そのため研究開始時ではなくあくまで痴呆の症状発症時を基準として検討すると全年齢では probable AD で 3.1 年，possible AD で 3.5 年，血管性痴呆で 3.3 年となった。発症した年齢で解析すると 65～74 歳では 5.7 年，75～84 歳では 4.2 年，85 歳以上では 2.8 年であった。

5) 治療・介護にかかる総費用

表3 薬物療法の cost-effectiveness

薬剤名	国	発表年	対象	有用性	文献
tacrine	Sweden	1997	中等度 AD	有用	46
donepezil	UK	1998	AD	効果 有用 費用 増加	53
donepezil	USA	1999	軽度・中等度 AD	有用	48
donepezil	Canada	1999	中等度・高度 AD	中等度 有用 高度 費用増加	52
donepezil	Sweden	1999	軽度・中等度 AD	有用	49
donepezil	Japan	2002	軽度・中等度 AD	有用	50, 51
galantamine	Canada	2001	軽度・中等度 AD	有用	54
propentofylline	Canada	2000	AD VD	効果 有用 費用 増加	55

国家全体として痴呆に関連してどのくらいの費用がかかるかいくつかの推計がある。米国の Ernst ら³⁸⁾ Huang ら³⁹⁾はいずれも国家として直接費用、間接費用すべてで1,000億ドル以上と推計している。米国製薬業界の年次報告書⁴⁰⁾、米国アルツハイマー協会の報告書⁴¹⁾もこれらのデータを引用してアルツハイマー病対策に要する費用としている。

診断、治療、介護に関する費用経済効果

1) 痴呆の診断に関する費用経済効果

McMahon らは AD に特化した診療において機能画像を用いることによる経済効果を評価している⁴²⁾。著者らはアルツハイマー病センターの仮定の cohort によって生じる費用経済効果について decision model を用いて算出した。造影 MRI は QALY (quality-adjusted life years) あたり 479,500 ドルであった。一方診断という点において定性あるいは定量の SPECT は経費もかかり効果も低かった。この結果は診断の感受性・特異性の問題、薬物療法の効果、診断の重症度に左右されるためこれらのパラメータを修正した経済効果は QALY あたり造影 MRI で 24,680 ドルから 8,600,000 ドルと見積もられた。SPECT では QALY あたり 180,200 ドルから 6,000,000 ドルであった。著者らは、機能画像を実施することが現時点における治療法にもたらされる効果に経済的に見合わないものであると結論している。これに対して米国 UCLA のグループは PET によって初期の AD の局所脳代謝を測定し評価することによる経済効果を検討している⁴³⁾。この報告では PET を用いることによって、診断の偽陽性や偽陰性が減り、正しい診断 1 例につき 1,138 ドルの総経費削減につながるという。米国では 1,661 ドルという高価な検査である PET を使ってもなお正確な診断をしたほうがコスト減につながるという点で興味深

い報告である。

2) 薬物療法による費用経済効果 (表3)

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬市販後、薬物療法による経済効果を検討した論文はここ数年増加してきている。Knapp らは英国および各国でのケアの現状とそれに対していかに高価なコストがかかっているかを報告し⁴⁴⁾、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬に対する期待を延べている。期待される効果としては 1. 周辺症状の改善による介護者の負担軽減、2. 日常生活動作の改善による介護者の負担軽減、3. 施設入所導入時期の延長がありこれらの効果により費用の削減が期待される。しかし費用の削減という観点のみが一人歩きしないことも重要であり、患者がよりよい生活を送れるということが究極の目的であることを認識することが必要であると述べている。

Tacrine は初めて市販されたアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり donepezil が発売されるまでは代表的なコリンエステラーゼ阻害薬であったが⁴⁵⁾、副作用が多く現在では使用頻度が減っている。スウェーデンにおいて MMSE が 10~24 点のアルツハイマー病患者に tacrine を投与して未治療者を対照に費用削減効果を検討した報告がある⁴⁶⁾。その結果 1.3% の費用削減効果がみられた。患者一人あたりでは年間 2,900 スウェーデンクローネ (320US ドル) の減になる。また早期から投与するほうが、遅れて投与するよりも費用削減効果が大きい。

本邦で開発された塩酸 donepezil は、他のコリンエステラーゼ阻害薬と比べ、副作用が少なく 1 日 1 回投与でよいなどの長所から本邦も含め世界的に使用されている⁴⁷⁾。Neumann らは Donepezil を軽度から中等度の AD 患者に投与した際の経済効果を検討した⁴⁸⁾。認知機能が改善したことによるケアに対する費用の減少や、よ

り費用のかかる重症の時期への進展を遅らせたことにより donepezil を投与することによる費用の増加の一部を相殺することができた。費用の削減や、薬物の生活の質への影響が最大になるのは仮定されたモデルでは薬物の効果がどのくらい続くかという点に依存しているが、コントロールデータに乏しい。このモデルでは軽度の AD に対しては donepezil の効果が 2 年以上続くならば、薬剤を投与した治療効果のみで投与することによってかかる費用を完全に相殺できる。donepezil は経済効果があると考えられるがさらに長期間の投与データが必要である。スウェーデンでも同様の報告がある。Jönsson らは donepezil を軽度から中等度の AD 患者に投与した際の経済効果を検討した⁴⁹⁾。5mg 投与群、10mg 投与群、プラセボ群の 3 群で 24 週検討した。5mg 投与群、10mg 投与群いずれにおいても認知機能テストで評価した認知機能の改善によって、2 年間投薬できれば約 20%、5 年間投薬できれば 30% の費用の削減がみこまれる。池田らは日本においての donepezil の経済評価を検討した⁵⁰⁾⁵¹⁾。費用は診療報酬点数および介護保険における在宅の給付限度額を参考に推計し薬剤の有効性は国内臨床試験の成績を基にしている。その結果 2 年間では軽度、中等度の AD 患者に対して donepezil を投与することによって既存治療に比べて患者の状態が改善するとともに、医療介護費用が節減されることが明らかになった。

カナダの O'Brien らは donepezil をミニメンタルテスト (MMSE) で 10~26 点の軽度から中等度の AD 患者に 1 日 5mg 投与した際の経済効果を検討した⁵²⁾。5 年以上の投与によって患者一人あたりのケアに対する費用は 929 カナダドル削減できた。介護者の時間コストは 48 カナダドル増加したため全体としては 882 カナダドルの削減となった。MMSE が 10 点以下の重症例になると治療のための費用が増大し 1,554 カナダドルかかる。カナダでの 5 年間の検討では投与群は非投与群と比べ費用を削減できる。一方 Stewart らは、Jönsson ら⁴⁹⁾と同様の解析法を用いて donepezil の経済効果を検討しているが、donepezil 群の方が効果は高いが費用も高い⁵³⁾と報告している。国による医療制度、薬価の違いが問題になる。

カナダで新しく発売になったアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である galantamine の AD 患者に対する経済効果を調べた報告がある⁵⁴⁾。Galantamine 投与群と薬物療法を行わなかった群で full-time care (FTC) が必要になるまでの時間を比較した。その結果 galantamine は FTC になるまでの時間を延長させることはなかったが FTC の期間を約 10% 減少させた。軽度から

中等度の患者の FTC 期間を 1 年短縮できれば galantamine を投与していても 528US ドル、中等度の患者では 2,533US ドルの総費用の削減につながる。Propentofylline は脳代謝改善剤として本邦でも発売されていたが、(商品名ヘキストール) 現在は発売されていない。Bachynsky らはカナダで propentofylline を AD と血管性痴呆の患者に投与した際の経済効果を通常のケアのみ行った群と比較検討した⁵⁵⁾。48 週の投与で治療効果は有効であったが、薬物投与による費用の上昇は在宅ケアの費用や介護者の費用の減少をうまわった。薬剤としての有効性は認められたが、費用の点では薬剤費を相殺するまでの効果はえられなかった。

3) 非薬物療法による費用経済効果

痴呆に対する非薬物療法がいくつか試みられている⁵⁶⁾。非薬物療法の経済効果については興味深い報告は少ない。イタリアで 17 例の軽度から中等度の AD 患者に対して、8 カ月間リアリティーオリエンテーション療法 (ROT) をおこないその臨床効果と経済効果を検討した報告がある⁵⁷⁾。治療の結果 MMSE で 3.2 点の改善を認めた。一方 8 カ月間で ROT によってかかったコストは患者一人あたり 621.6US ドルであり 1 カ月に MMSE を 1 点改善するためにかかった費用は 24.3US ドルであった。ROT のような非薬物療法は安価で経済性が高い可能性が示唆されるが、この論文は letter to editor であり、full paper ではない。また対照群を設定していないためイタリアにおける月約 75US ドルの費用が薬物療法に比べてどの程度安価なのか比較できない。本邦でも検討が望まれる。

4) 痴呆のケアに関する費用経済効果

様々な重症度の AD 患者が施設に入所しているか否かで、入院の頻度、期間、費用について検討した報告がある⁵⁸⁾。痴呆が進行した際に、在宅の患者では入院の確率が高まる。一方施設入所患者では入院の確率は減少する。さらに入院回数、入院期間、費用のすべてが施設入所患者で減少する。Medicare を利用している AD 及び AD の類縁疾患の患者に合併症が生じると痴呆のない対照患者に比してどの程度コストが上昇するかを調査した報告がある⁵⁹⁾。比較的発現頻度の高い 10 種類の合併症のいずれにおいても痴呆群でコストが増加した。これは心筋梗塞や脳血管障害といった急性疾患よりも慢性心不全や糖尿病といった慢性疾患でより顕著であった。コストの上昇は受診回数の増加や入院頻度や期間の増加が影響している。この結果は AD 患者のケアや治療をよくすることによって合併症による費用を減少させることができることを示唆している。アルツハイマー病の重症度

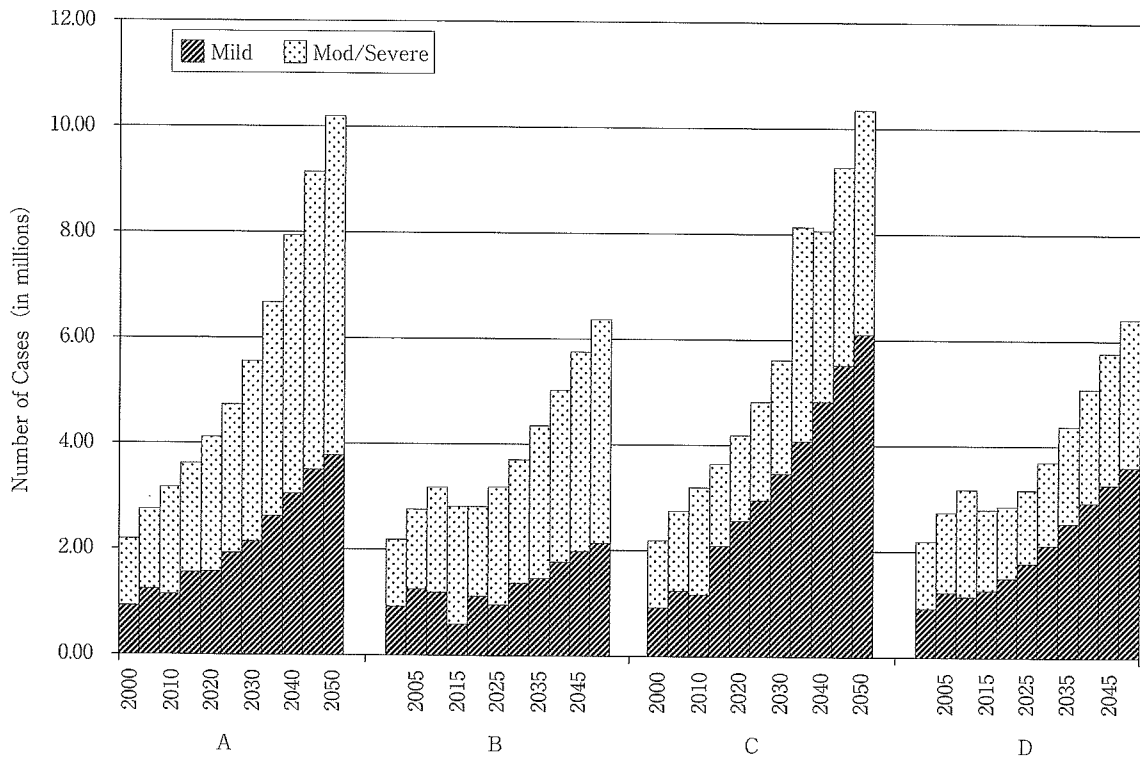


図1 アルツハイマー病患者数の将来予測

2000年から2050年までのA:治療の進歩がみられなかった場合 B:発症を遅らせることができた場合 C:症状の進行を抑えることが可能になった場合 D:発症を遅らせかつ進行をおさえられた場合

進行を抑えるのみでは有病率は低下しないが、軽症例が増加する。

(Sloaneら 文献61)

とかかる費用の関係を調べた報告がある⁶⁰⁾。

直接費用として入院費、救急外来受診費、医師の往診を受けた費用を算定し間接的費用として、介護者が本来の仕事を行えなかった損失分、介護に費やした時間を費用として算定した。その結果半年間で直接費用が3,129ドル、間接費が26,080ドルかかった。また症状の重症化によって間接費用が有意に増加した。

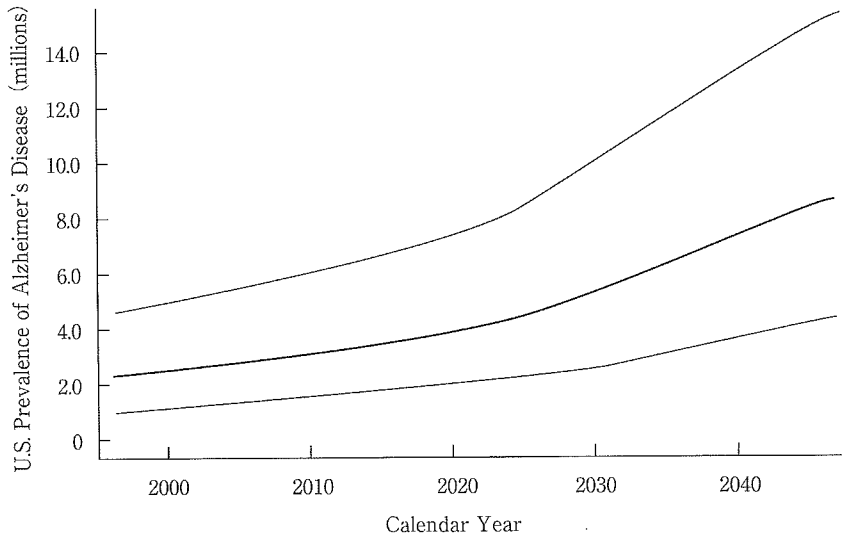
この結果から薬物、非薬物療法によって痴呆の症状をおさえることは痴呆にかかるコストの削減に大きな意味をもつことが示されている。

将来予測・治療効果の試算に関する報告

高齢者介護研究会が2003年に発表した介護保険の要介護認定者における痴呆性高齢者データでは、痴呆性老人自立度2以上の患者数は2015年には250万人、2030年には353万人、2045年には378万人になると推定している³²⁾。米国ノースカロライナ大学のグループはもし有効な治療法が開発されなければ、2050年にはアルツハイマー病患者は現在の約300万人の3倍の1,000万人

になると推測した⁶¹⁾(図1)。また彼らはうっ血性心不全をモデルにした発症時期の遅延とパーキンソン病をモデルにした進行遅延という2つのモデルおよび2つの混合型という3つのモデルを利用し、新薬開発のアルツハイマー病患者数に対する影響について推定した。2010年までに発症遅延を可能にする治療法が実用化されれば、2050年のアルツハイマー病患者数は38%減少するという。また進行遅延の治療が2010年までに実用化されれば2050年のアルツハイマー病患者数は減少しないが軽症がふえ施設介護が不要になるとのべている。

Brookmeyerらは米国におけるAD患者の発症率や有病率を推計し、治療的介入による発症率や有病率の低下がどの程度の費用削減につながるかを検討した⁶²⁾(図2)。1997年の米国におけるADの有病者数は232万人でありそのうち68%が女性、32%が男性である。年代ごとのAD患者の割合は75歳4.3%、80歳8.5%、85歳16%、90歳では28.5%をしめる。ADの43%が75~85歳の間に分布している。また毎年約36万人が発症していると推計される。将来の有病者数について述べると次



治療的介入による 相対危険度	治療により何年 発症を遅らせる ことができるか	アルツハイマー病の有病率 (100万人)		
		2007	2027	2047
1.00	0	2.89	4.74	8.64
0.95	0.5	2.79	4.52	8.26
0.90	1.0	2.68	4.31	7.87
0.75	2.0	2.32	3.64	6.70
0.50	5.0	1.74	2.49	4.60

図2 治療的介入による有病率への影響

1997年から2047年までの米国でのアルツハイマー病の有病率の推移。
米国のこれまでの4つの疫学研究から推定している。

下の表は治療的介入によってアルツハイマー病の発症を遅らせることができた場合の有病率の変化。
(Brookmeyerら 文献62)

の50年間で有病者数は864万人まで増加し新規発症者も114万人となることが予想される。ADの発症を遅らせることの潜在的な効果を評価すると1998年から治療的介入を開始しADの発症を5年遅らせることができると10年後には115万、50年後404万人有病者が減少する。2年遅らせるだけでも50年後には194万人減少させることができる。実際のところは6カ月から1年発症を遅らせることがせいぜいであろう。しかし1年であっても10年後には21万人、50年後には77万人ADに苦しむ人が減少し、わずか6カ月であっても10年後には10万人、50年後には38万人の減少が見込まれる。これを費用の点で計算すると、1990年には一人のAD患者に年間47,000ドルかかっているため発症を1年遅らせると10年後には約100億ドルの費用節減になる。ひかえめに6カ月遅らせたとしても10年で47億ドル、50年では180億ドルの費用削減になると報告した。

下方らは痴呆の発症を2年送らせた場合の費用削減効果を試算しており⁶³⁾、それによると期待される患者数減

少は16万人、医療費用削減効果は1,600億円、介護費用削減効果は4,000億円、合計の費用削減効果は5,600億円にのぼるといふ。ErnstらはAD患者の進行を抑制したり、認知機能を改善することによって薬物や他の治療法による経費をどの程度抑制できるのかを試算した⁶⁴⁾。64名のprobable ADの患者を対象に直接かかる費用と、間接的にかかる費用のうち介護者によるサービスによる費用を算定した。認知機能の評価はMMSEで行った。その結果、軽度と最重度の患者では認知機能の改善は費用の削減につながらなかったが、中等度から重度の患者では経済効果を認めた。たとえばMMSE7点の在宅AD患者では、MMSEの低下を2点抑えられると年間3,700ドルの、2点減少するところを逆に2点増加すると7,100ドルもの経済効果があると試算した。

まとめ

痴呆疾患における医療経済的検討に関する論文をreviewした。donepezilの経済効果についてはいずれも短

期間のデータであるが、部分的には費用削減効果があるという結論である。長期的なデータはプラセボを長期間服薬することに対する倫理的な問題や、薬剤の長期的な有効性を示すデータに乏しいことから短期データを元に予測したデータになるが、長期的に服薬できればさらに費用削減効果は高くなると考えられる。

多くの報告では痴呆症に対して適切な診断、治療を積極的に行うことによりコストが削減されるという結果が示されている。本邦と欧米諸国では医療体制、保険制度の相違はあるが、このような費用対効果研究では痴呆患者がどのようなケアや治療をうけているのか全国的な正確な調査が基盤になる。また正確な経費削減効果を予測するには年齢ごとの発症率および痴呆疾患の各病型ごとの自然経過を知ることが必要となる。このような点でのデータは不足しており今後の調査・研究の成果がまたれる。

文 献

- 2002年国民衛生の動向。厚生統計協会, p222.
- Ernst RL, Hay JW: Economic research on Alzheimer disease: A review of the literature. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1997; suppl6: 135—145.
- 柄澤昭秀: 日本における原因疾患の変遷, ①東京都。老年期痴呆 1999; 13: 143—149.
- 平井俊策: 老年期痴呆の最近の疫学調査より—群馬県一。老年期痴呆 1994; 8: 321—327.
- 今井幸充, 長谷川和夫, 本間 昭: 老年期痴呆の最近の疫学調査より—神奈川県一。老年期痴呆 1994; 8: 313—320.
- 浦上克哉, 斎藤 寛, 中島健二, 高橋和郎: 老年期痴呆の最近の疫学調査より—鳥取県(大山町)一。老年期痴呆 1994; 8: 339—343.
- Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, Isoe K, Ji Y, Takahashi K et al.: Epidemiologic and genetic studies of dementia of Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 294—298.
- Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J et al.: Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. *Radiation Effects Research Foundation. J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 189—195.
- Hatada K, Okazaki Y, Yoshitake K, Takada K, Nakane Y: Further evidence of westernization of dementia prevalence in Nagasaki, Japan, and family recognition. *International Psychogeriatrics* 1999; 11: 123—138.
- Ikeda M, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Tachibana N, Komori K et al.: Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology* 2001; 57: 839—844.
- Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe M, Yamori Y: Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2001; 55: 21—25.
- Meguro K, Ishii H, Yamaguchi S, Ishizaki J, Shimada M, Sato M et al.: Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri project. *Arch Neurol* 2002; 59: 1109—1114.
- Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A et al.: Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology* 1992; 42: 115—119.
- Canadian Study of Health and Aging Working Group: Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 899—913.
- Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Comenges D, Barberger-Gateau P et al.: The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147: 225—230.
- Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, Luciani P, Turtu F, Caverzeran F et al.: Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology* 1990; 40: 626—631.
- Polvikoski T, Sulkava R, Myllykangas L, Notkola LL, Kinistö L, Verkkoniemi A et al.: Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people. A prospective neuropathological study. *Neurology* 2001; 56: 1690—1696.
- Liu HC, Chou P, Lin KN, Wang SJ, Fuh JL, Lin HC et al.: Assessing cognitive abilities and dementia in a predominantly illiterate population of older individuals in Kinmen. *Psychol Med* 1994; 24: 763—770.
- Park J, Ko HJ, Park YN, Jung CH: Dementia among the elderly in a rural Korean community. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 796—801.
- 本間 昭: 老年期痴呆の疫学。老年精神医学雑誌 1999; 10: 895—900.
- Minami Y, Tsuji I, Keyl PM, Hisamichi S, Asano H, Sato M et al.: The prevalence and incidence of dementia in elderly urban Japanese: The Sendai Longitudinal Study of Aging. *J Epidemiol* 1993; 3: 83—89.
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K et al.: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama study. *Neurology* 1995; 45: 1161—1168.
- 福西勇夫, 早原敏之, 森岡英五, 泉 弘文, 細川 清: 在宅痴呆老人の疫学研究—とくに、香川県三木町における有病率と発症率について。精神神経学誌 1989; 91: 401—428.
- Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A: Incidence and risk of dementia The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 574—580.
- Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S et al.: Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 41—48.
- Rocca WA, Cha RH, Waring SC, Kokmen E: Incidence of dementia and Alzheimer's disease. A reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 51—62.
- Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al.: Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: The Framingham Study. *Neurology* 1993; 43: 515—519.
- Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, Chown MJ et al.: Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*

- 1995; 273: 1354—1359.
- 29) The Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada. *Neurology* 2000; 55: 66—73.
 - 30) Boothby H, Blizard R, Livingston G, Mann AH: The Gospel Oak Study stage III: the incidence of dementia. *Psychol Med* 1994; 24: 89—95.
 - 31) Andersen K, Nielsen H, Lolk A, Andersen J, Becker I, Kragh-Sorensen P: Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark: The Odense Study. *Neurology* 1999; 52: 85—90.
 - 32) 2015年の高齢者介護～高齢者の尊厳を支えるケアの確立に向けて～高齢者介護研究会. 2003: 72—75.
 - 33) 稲垣俊明, 山本俊幸, 野倉一也, 橋詰良夫, 新美達司, 長谷川良平ほか: 老人施設における老年期痴呆の5年後の予後調査に関する研究. *日本老年医学会雑誌* 1992; 29: 729—734.
 - 34) 植木昭紀, 三好功峰, 藤田宏史, 真城英孝, 中島貴也, 岩崎滋徳ほか: 老人性痴呆センターにおける疫学調査—痴呆の予後とその関連要因—. *日本老年医学会雑誌* 1995; 32: 656—663.
 - 35) Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M' Lan CE, Ostbye T, Rockwood K et al.: A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1111—1116.
 - 36) Mölsa PK, Marttila RJ, Rinne UK: Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 103—107.
 - 37) Walsh JS, Welch HG, Larson EB: Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann Intern Med* 1990; 113: 429—434.
 - 38) Ernst RL, Hay JW: The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *Am J Pub Health* 1994; 84: 1261—1264.
 - 39) Huang LF, Cartwright WS, Hu TW: The economic cost of senile dementia in the United States. *Public Health Report* 1988; 103: 3—7.
 - 40) Market-based delivery of health care. PhRMA annual report 1999. <http://www.pharma.org/publications/>
 - 41) 2001-2002 Progress report on Alzheimer's disease. National Institute on Aging. <http://www.alzheimers.org/pr01-02/fulltext.htm>
 - 42) McMahan PM, Araki SS, Neumann PJ, Harris GJ, Gazelle GS: Cost-effectiveness of functional imaging tests in the diagnosis of Alzheimer disease. *Radiology* 2000; 217: 58—68.
 - 43) Silverman DHS, Gambhir SS, Huang H-WC, Schwimmer J, Kim S, Small GW et al.: Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: A comparison of predicted costs and benefits. *J Nucl Med* 2002; 43: 253—266.
 - 44) Knapp M, Wilkinson D, Wigglesworth R: The economic consequences of Alzheimer's disease in the context of new drug developments. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 531—543.
 - 45) Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI: Controlled trials of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 985—991
 - 46) Wimo A, Karlsson G, Nordberg A, Winblad B: Treatment of Alzheimer disease with tacrine: A cost-analysis model. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1997; 11: 191—200.
 - 47) Rogers S, Farlow MR, Doodly RS, Mohs R, Friedhoff LT and Donepezil Study Group: A 24-week, double blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil study group. *Neurology* 1998; 50: 136—145.
 - 48) Neumann PJ, Hermann RC, Kuntz KM, Araki SS, Duff SB, Leon J et al.: Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1138—1145.
 - 49) Jönsson L, Lindgren P, Wimo A, Jönsson B, Winblad B: The cost-effectiveness of donepezil therapy in Swedish patients with Alzheimer's disease: A Markov model. *Clinical Therapeutics* 1999; 21: 1230—1240.
 - 50) 池田俊也, 山田ゆかり, 池上直己: 抗痴呆薬ドネペジルの経済評価. *医療と社会* 2000; 10: 27—38.
 - 51) Ikeda S, Yamada Y, Ikegami N: Economic evaluation of donepezil treatment for Alzheimer's disease in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 33—39.
 - 52) O'Brien BJ, Goeree R, Hux M, Iskedjian M, Blackhouse G, Gagnon M, et al.: Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 570—578.
 - 53) Stewart A, Phillips R, Dempsey G: Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease; A Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 445—453.
 - 54) Getsios D, Caro JJ, Caro G, Ishak K: Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) Galantamine treatment in Canada. *Neurology* 2001; 57: 972—978.
 - 55) Bachynsky J, McCracken P, Lier D, Alloul K, Jacobs P: Propentofylline treatment for Alzheimer disease and vascular dementia: An economic evaluation based on functional abilities. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2000; 14: 102—111.
 - 56) 小川 修, 井口昭久: 老人性痴呆症の非薬物的アプローチ. *現代医学* 1998; 46: 189—193.
 - 57) Zanetti O, Bianchetti A, Trabucchi M: Cost effectiveness of non pharmacological interventions in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1481.
 - 58) Fillenbaum G, Heyman A, Peterson BL, Pieper CF, Weiman AL: Use and cost of hospitalization of patients with AD by stage and living arrangement. *CERAD XXI. Neurology* 2001; 56: 201—206.
 - 59) Hill JW, Futterman R, Dutttagupta S, Mastey V, Lloyd JR, Fillit H: Alzheimer's disease and related dementias increase costs of comorbidities in managed Medicare. *Neurology* 2002; 58: 62—70.
 - 60) Small GW, McDonnell DD, Brooks RL, Papadopoulos G: The impact of symptom severity on the cost of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 321—327.
 - 61) Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, Reed P, Wang L, Boustani: The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. *Annu Rev Public Health* 2002; 23: 213—231.
 - 62) Brookmeyer R, Gray S, Kawas C: Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998; 88: 1337—1342.
 - 63) 下方浩史, 安藤富士子: 長期縦断研究からみた老年疾患の動向. *日本老年医学会雑誌* 2002; 39: 275—278.
 - 64) Ernst RL, Hay JW, Fenn C, Tinklenberg J, Yesavage JA: Cognitive function and the costs of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 687—693.

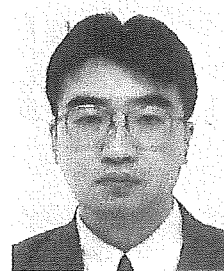
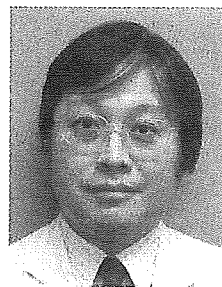
アルツハイマー病を防ぐ

国立長寿医療センター外来診療部長、社会復帰支援室長

鷺見 幸彦

国立長寿医療センター先端医療部(神経内科)
先端医療部第2アルツハイマー型痴呆科医長

新畑 豊



はじめに

疾患の予防には三つの段階がある。一次予防とは疾患を予防することによって発生そのものを減らす(発生率を減らす)最も本質的な意味での予防であり、二次予防とは早期発見、早期治療によって有病率を減らす予防をいう。三次予防とはリハビリテーションやケアの工夫によって障害の程度をできるだけ軽減するに留まり、患者数そのものには影響しない予防をいう。

アルツハイマー病(AD)は脳内にアミロイドβ蛋白よりなる老人斑、異常リン酸化タウ蛋白よりなる神経原線維変化をその病理学的特徴とする神経変性疾患である。アポリポ蛋白E4などをはじめとする種々の遺伝的背

景と、様々な環境因子がその発病に関与する可能性が考えられているが、その正確な発症機序は未だ不明である。したがって、ADの根本的な予防法は確立されたものは存在せず、三次予防の段階にある。一方後述するように高血圧や高脂血症の治療がADを予防するという報告が見られるようになり、動脈硬化の危険因子がADの危険因子と重なることが明らかになってきた。表1に動脈硬化の危険因子を示したが、この中でADを含む痴呆疾患に関する報告をまとめた。

1. 動脈硬化性疾患危険因子の除去

ADが生活習慣病であるという明確なevidenceは存在しないが、生活習慣病と共通の性格を有することが知られてきている。¹⁾加齢

プロフィール

Yukihiko Washimi

1987年 信州大学大学院卒業、飯田市立病院内科医長 90年 名古屋大学神経内科 93年 名古屋掖済会病院 神経内科医長 97年 名古屋掖済会病院 神経内科部長 99年 国立療養所中部病院神経内科医長 04年 国立長寿医療センター外来診療部長、社会復帰支援室長を兼任 専門分野は神経内科、内科、痴呆症の臨床。

Yutaka Arahata

1988年 長崎大学医学部卒業、名古屋市立東市民病院研修医 91年 中津川市民病院神経内科 94年 名古屋大学神経内科研究生 01年 英国ハーマスミス病院ポジトロン核医学神経内科部門留学 02年 国立療養所中部病院神経内科 04年 現職 専門分野は神経内科学、医学博士。

表1 動脈硬化の危険因子

1. 高血圧
2. 糖尿病
3. 高脂血症
4. ホモシステイン血症
5. 食事因子
6. 身体運動活動

とともに疾患頻度が増加する²⁾遺伝だけでは説明がつかず後天的因子が関与する。³⁾高血圧や高脂血症の治療がADを予防するという報告が見られるようになり、動脈硬化の危険因子がADの危険因子と重なることなどである。動脈硬化性疾患危険因子の除去は脳血管性痴呆のみならず、ADの予防となる可能性が種々の検討より明らかとされてきている。1990年よりオランダのロッテルダム近郊の55~106歳の住民7,983人を対象として行われた大規模疫学研究であるロッテルダムスタディでは、動脈硬化と痴呆の関連を検討している¹⁾。発症より3年以内の痴呆患者は284人で、このうち207名がAD、50名が脳血管性痴呆、その他は27名であった。ランダムに選ばれた痴呆を有していない参加者1,698名を対照群として検討が行われた。頸動脈エコーによるプラーク、壁厚、および下肢と上肢の血圧比を用いて動脈硬化度を測定したところ、これらの動脈硬化度の指標のオッズ比は脳血管性痴呆では1.9-3.2であり、ADでは1.3-1.8であった。すなわち、脳血管性痴呆よりは程度は強くないものの、ADにおいても動脈硬化はその危険因子であることが示されたことになる。ADにおいても脳血管のアミロイドアング

オパチーの合併がみられる点、脳CT、MRIでは、白質病変が決してまれではない点など、虚血性変化が、ADの臨床症状を増悪している可能性が考えられるとともに、血管障害により、脳内アミロイド蛋白の蓄積が増悪する可能性など、ADそのものの進行を促進している可能性も示されてきている²⁾。

2. 高血圧

Skogら²⁾のスウェーデンにおける15年の縦断的研究では痴呆発症者では非発症者より拡張期、収縮期ともに血圧が有意に高いという結果が得られた。この中で、ADを発症した群では70歳時点の血圧が痴呆非発症群より有意に高く、さらに高齢になると血圧はむしろ低下が見られた。また、フィンランドでの平均21年の縦断的研究では中年期に収縮期血圧が160mmHg以上であったものは正常血圧者の2.3倍の頻度でADに罹患する事が示されている³⁾。ADの発症とは別に、Tzourioらの1,373人を対象とした4年間の縦断研究では、当初に高血圧があった参加者は、そうでない者より4年後の認知機能スクリーニング検査であるMMSE得点低下率が高く、とくに高血圧治療を行っていないものはその危険が高い事が示されている⁴⁾。

高血圧の治療と痴呆の予防効果に関しては、ヨーロッパにおける大規模疫学研究であるSyst-Eur Studyにおいて、カルシウム拮抗薬であるニトレンジピンによるADの予防効果が示されている⁵⁾。この研究は、痴呆がない60歳以上で収縮期血圧が160以上の高血圧患者2,418人を対象とし行われた。降圧目標として収縮期血圧を20mmHg以上の下降、150mmHg以下となるようにニトレンジピン

または偽薬を投与、必要に応じACE阻害剤であるエナラプリル、サイアザイド剤であるヒドロクロチアジドの併用が行われ、平均2年の観察期間がおかれた。さらに2年は全対象者に実薬が投与され追跡された。認知機能はmini mental state examination (MMSE) で評価され、DSM-III-Rにしたがい痴呆の診断がなされた。2年後の痴呆の発症は実薬群で11人 (3.8人/1,000人・年) に対し偽薬群では21人 (7.7人/1,000人・年) で、実薬群に有意に少ない結果がみられた。痴呆のタイプ別では、両群合わせてADが33例中23例と約3分の2を占め、血管性は2例、混合型と診断されて者が7例であった。ADは実薬群8例に対し偽薬群で15例で、ニトレンジピン投与群に有意にADの発症が少ない事が示された。4年後における痴呆の発現は、偽薬投与を受けていた群では43例 (7.1人/1,000人・年) であったのに対して、実薬治療群では21例 (3.3人/1,000人・年) と、約55%のリスク減少が認められた。すなわち、この調査結果よりは、ACE阻害剤、サイアザイド剤では痴呆発症の抑制効果が明らかではないが、カルシウム拮抗薬であるニトレンジピンではその効果がみられたということになる。降圧効果のみではなくカルシウム拮抗剤の血管内皮保護作用、抗血小板作用など、何らかの作用が痴呆抑制効果を示した可能性があるが、はたしてカルシウム拮抗薬のみがADの予防効果があるのか否かの結論は、新たな追試を待つ必要があるものと思われる。

3. 糖尿病

Ottらはロツテルダムスタディにおいて6,370名の当初は痴呆のない参加者を平均2.1

年追跡調査し、糖尿病と痴呆発症の関連を検討した⁶⁾。126名が痴呆を発症し、その内89名がAD、18名が脳血管性痴呆と診断された。全痴呆患者のうち糖尿病をあわせ持つものは27%で、非痴呆者では10.5%であった。年齢と性別を補正した後の糖尿病のAD発症に対する相対危険度は1.9で、脳血管性痴呆の2.0と同程度であったが、痴呆の相対危険度はインスリン使用者ではさらに高く4.3であった。この結果は糖尿病はADの危険因子である事を示すとともに、糖尿病の重症化、あるいはインスリン治療そのものが痴呆の危険因子となる可能性を示唆している。同様にLuchsingerら⁷⁾の1,262名を対象とした疫学調査においても糖尿病とADの関連性が支持されている。Xuらはスウェーデンでの地域住民対象の研究で⁸⁾、糖尿病を有すると痴呆全体では1.5、ADは1.3、脳血管性痴呆では2.6相対危険率が上がり、さらに収縮期血圧の高値があると、脳血管性痴呆の危険度は7.4まで上昇することを報告している。その一方、MacKnightら⁹⁾の5,524人の5年間の調査では、糖尿病は脳血管性痴呆との関連はあるがADとの関連は明らかではないとする結論が出されており、完全な結論の一致は見えていない。しかしながら、他の動脈硬化促進因子とADの関連を示唆する多くの報告よりは、糖尿病が間接的、あるいは直接的にその危険因子となりうる可能性は高いものと思われる。

4. 高脂血症

アポリポ蛋白E4 (apoE4) アレルは以前よりADの危険因子であることが知られているが、apoE自体は脂質代謝に関与する血清蛋白である。ロツテルダムスタディにおいては、

apoE4アレルをもつものは痴呆のリスクがあがるとともに、動脈硬化の指数も上昇することが示されている¹⁾。

Notkolaら¹⁰⁾は70～89歳の444人の解析より、高コレステロール血症の既往はapoE4アレルと年齢の因子を除去した場合にもAD発症の危険因子となりうることを、また、AD発症の前に血清コレステロール値が低下する事を報告している。Evansらの報告では¹¹⁾、443名のAD患者において、apoE4アレルを持たない高コレステロール血症の群では、apoE4アレルの有無双方の正常コレステロール群より30週間の間で痴呆の進行が早かったと報じており、発症のみならず痴呆進行の危険因子である可能性も示唆されている。また、Kivipeltoらの縦断的研究³⁾では、中年期の高コレステロール血症は後のAD発症率が高く、高コレステロール血症は単独でも危険因子となるが、高血圧の合併がある者では、さらに危険率が高いことが示された。病理学的変化の報告として、PappollaらはapoE3ホモのアレルをもつものに限定をした40～55歳と56歳以上の2群の剖検脳と比較を報告している。この報告では、生前に高コレステロール血症のあった若年の群において脳のアミロイド沈着が有意に高く、中年期の高脂血症がADの早期の病理変化をもたらす一因である可能性が示唆されている¹²⁾。

一方、高脂血症治療薬のAD予防効果についてであるが、スタチン剤（HMG-CoA還元阻害剤）に関してのいくつかの証拠が報告されている。Wolozinらはロバスタチン またはプラバスタチンの投与を受けていた者では、非服用者、降圧剤などの他の心血管系疾患治療薬を服用していたものよりも、AD発症率の有意な低下がみられたと報告している¹³⁾。

Jickらの研究ではスタチン投与を受けている者は、未治療の高脂血症があるもの、高脂血症がないもの、スタチン以外の高脂血症治療薬投与を受けているものよりも、痴呆の頻度が少ないと報告している¹⁴⁾。この研究においてはスタチン以外の抗高脂血症薬は痴呆抑制効果はみられていないが、Rockwoodらの報告では、スタチン以外の高脂血症薬も80歳未満の者に対しては、痴呆、特にADの発症リスクをおさえると報告されている¹⁵⁾。

これらの報告をまとめると、高コレステロール血症は、特に中年期においてそれが存在する場合に、後のADの発症危険因子となり、スタチン剤をはじめとする高脂血症治療薬は何らかの脳内の病理学的変化過程を修飾し、その発症を抑制する可能性があることを示しているものと考えられる。

5. 高ホモシステイン血症

ホモシステインは必須アミノ酸の一つであるメチオニンが肝臓での代謝を受ける過程で一時的に産生されるアミノ酸である。メチオニン、システインへの代謝過程においてビタミンB6、B12、葉酸が消費されるが、この代謝過程が何らかの形で阻害されることにより、血中のホモシステインが上昇した状態が生ずることとなる。高ホモシステイン血症は、動脈硬化の促進因子として知られるが、近年では、ADの危険因子としても認知されるに至っている。

Seshadri らは1986－1990年にかけて、平均年齢76歳の1,092人の参加者に対して、ホモシステインの血中濃度とともに、認知機能の検査を2年に1回行いながら、平均8年間の追跡調査を行った¹⁶⁾。111人が痴呆症と診断

され、このうち83人が、ADであった。加齢とともに、ホモシステインの血中濃度も高くなる傾向がみられ、血中ホモシステイン濃度の高値群が痴呆症になるリスクは、対照群より高く、ADに限っても1.9倍高いという結果がみられた。このホモシステインの影響は、対象者の年齢、性別、肥満度、血圧、学歴、喫煙、糖尿病、アルコール摂取量など他の痴呆症の危険因子を除去した場合にも有意であったとされている。同様に、Gallucciら¹⁷⁾、McIlroyら¹⁸⁾の横断的研究によっても血中ホモシステインの高値は脳血管性痴呆とともにADの危険因子となると結論づけられている。Clarkeらの報告では、病理学的に確定された76名を含む164名のADの解析で、血清ホモシステインの濃度はコントロール群より高値であり、3年の観察期間中、当初の高ホモシステイン血症のある者では脳画像診断上、脳萎縮が進みやすい事を示した¹⁹⁾。また、Hogervorstらは血中ホモシステイン濃度が高いほど脳CTスキャン上での白質病変が強くみられる事を示している²⁰⁾。しかしながら、より新しい報告として、Luchsingerらの縦断的研究ではAD128人を含む909人の血液サンプリングを行い、ホモシステイン高値はその危険因子と結論できないと報告している²¹⁾。

完全に結論の一致はみないものの、多くの報告よりはホモシステインの高値はADの危険因子であり得る可能性は高い。メチオニン代謝経路に関連するビタミンB6、B12、葉酸の必要充分量の摂取が高ホモシステイン血症の予防となり、ADの発症予防となる可能性がある。

6. 食事因子

食事因子の研究としてはオランダのロッテルダムでの大規模研究 (Rotterdam Study) が知られている²³⁾。脂肪摂取と痴呆発症の関係をみるために、痴呆のない55歳以上の地域住民5,386人を平均2.1年経過観察した。年齢、性、教育歴、エネルギー摂取量を考慮して検討したところ、痴呆全体では総脂質が2.4、飽和脂肪酸が1.9、コレステロールが1.7の相対危険率であった。ことに総脂質と飽和脂肪酸の過剰摂取が血管性痴呆および血管障害を合併するADの発症と関連した。一方n-3系多価不飽和脂肪酸摂取に重要な魚の摂取は痴呆の相対危険因子が低く (RR=0.4 95%CI: 0.2-0.9) ことに血管性の要因をもたないADの発症リスクを低下させた。Barberger-Gateauらもこの研究を支持する報告を出している²⁴⁾。毎日魚を摂取する場合に比して、一週間に一度の摂取ではAD発症の危険性は1.64倍、一週間に一回以下では2.24倍、まったく食べないと5.29倍となる。一方肉食との間にはこのような関係はみられなかった。植木らは食品栄養調査票を用いてAD患者の食事傾向を調査した²⁵⁾。それによるとAD患者では発症以前から偏食傾向が強く、魚や緑色野菜、海藻の摂取が有意に低く、肉の摂取が多かったという。この他、ビタミンC、E、B6、B12やワイン摂取がADのリスクを下げるという報告があるが一定の結論が得られていない²⁶⁾。

7. 身体活動・運動

これまで運動の認知機能に対する直接効果は少ないと考えられてきたが、近年身体運動が認知機能の改善効果があるとする報告が散見されるようになった。Rogersらは退職年齢に達した65歳時点で、退職せずに仕事をし

ている群、定期的に身体運動をしている退職者の群、運動をほとんどしない退職者の群にわけ認知機能と脳血流を検討した。運動をほとんどしない群では4年後の脳血流、認知機能のいずれも低下していた²⁷⁾。横断的研究ではFriedlandらはAD患者では20-60代で身体活動が対象よりも低いことを報告した²⁸⁾。Laurinらはカナダにおける大規模な前向き研究において、4,615例を5年経過観察し、週3回以上歩行より強い運動を行なう群〈高運動群〉、週3回以上歩行と同程度の運動をする群（中等度運動群）、それ以下の運動しかしない群（低運動群）にわけ、年齢、性別、教育歴を考慮して痴呆の発症リスクについて検討した。その結果週3回以上歩行より強い運動を行なう群は低運動群に比べて軽度認知機能障害、AD、全痴呆いずれも有意に少ないと報告し定期的な運動が痴呆発症を抑制することを示した²⁹⁾。

8. 知的活動はADを防ぐか

Hultschらはカナダでの6年間の追跡研究で老化による認知機能の低下を検討している³⁰⁾。その結果文章を読む、文章を書く、頭を使うゲームをする、語学の学習をするといった、新しい情報を処理する日常的知的活動が重要と報告し、Use it, or lose it 機能を使いなさい、さもないと機能を失いますよと提唱している。Wilsonらも平均4.5年にわたる長期縦断前向き研究を行い、新聞を読む、雑誌を読む、知的なゲームをする、博物館に行く等知的活動とAD発症の関係を検討した。801例中111例がADに移行したが、知的活動の頻度が高いほど発症率が低いことを示した³¹⁾。SnowdonらはNun Studyの成果から平均22歳

の時の言語能力が平均58年後（80歳時）のADの病理変化と関連していると報告した³²⁾。修道女たちは修道院に入ってまもなく自分の生い立ちを自ら記録に残す。その文章の内容の豊かさや、文法能力と、後年75-95歳時の認知機能との関連を調べた。若いころの文章能力の低かった群で高齢期の認知機能が低かった。また剖検の得られた14例では側頭葉、頭頂葉、前頭葉、Subiculum、海馬のCA1の神経原線維変化の数との関係を調べた。これらのいずれの部位でも若いころの文章能力の低かった群で、神経原線維数が多かった。Fratiglioniらは対人的な接触の必要性について注目し、一人暮らしで子供や友人との接触頻度が1週間に1回以下の群と家族と同居し接触頻度1週間に1回以上ある群では痴呆の年間の発症率が8倍違うことを見出した³³⁾。

文献

- 1) Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study.[see comment]. Lancet 1997; 349 (9046):151-154.
- 2) Skoog I, Kalaria RN, Breteler MM. Vascular factors and Alzheimer disease. Alzheimer Disease & Associated Disorders 1999;13 (3):Oct-Dec.
- 3) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. Bmj 2001; 322(7300):1447-1451.
- 4) Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P et al. Cognitive decline in individuals with high

- blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53 (9) : 1948-1952.
- 5) Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial.[see comment]. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347-1351.
- 6) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study.[see comment]. *Neurology* 1999; 53 (9): 1937-1942.
- 7) Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154 (7): 635-641.
- 8) Wu WL, Qiu CX, Wahlin A et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. *Neurology* 2004; 63: 1181-1186
- 9) MacKnight C, Rockwood K, Awalt E et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 2002; 14 (2): 77-83.
- 10) Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998; 17 (1): 14-20.
- 11) Evans RM, Hui S, Perkins A et al. Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 62 (10): 1869-1871.
- 12) Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003; 61 (2): 199-205.
- 13) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors.[see comment]. *Archives of Neurology* 2000; 57 (10): 1439-1443.
- 14) Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al. Statins and the risk of dementia.[erratum appears in *Lancet* 2001 Feb 17;357(9255):562]. *Lancet* 2000; 356 (9242): 1627-1631.
- 15) Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Archives of Neurology* 2002; 59 (2): 223-227.
- 16) Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2002; 346 (7): 476-483.
- 17) Gallucci M, Zanardo A, De Valentin L et al. Homocysteine in Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of Gerontology & Geriatrics Supplement* 2004; 9:195-200.
- 18) McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT et al. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland.[see comment]*Stroke* 2002; 33(10):

2351-2356.

19) Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease.[see comment]. *Archives of Neurology* 1998; 55 (11): 1449-1455.

20) Hogervorst E, Ribeiro HM, Molyneux A et al. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 2002; 59 (5): 787-793.

21) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S et al. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 62 (11): 1972-1976.

22) Weller RO, Yow HY, Preston SD et al. Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of Abeta from the aging human brain: implications for therapy of Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;977:162-168.

23) Kalmijn S, Launer LJ, Ott A et al: Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997; 42: 776-782

24) Barberger-Gateau P et al : Fish, Meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 923-933

25) 植木 彰：アルツハイマー病の危険因子としての食事栄養素：脂肪酸摂取バランスの重要性。 *Dementia Japan* 1999; 13: 69-77

26) Luchsinger JA, Mayeux R: Dietary factors and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 2004; 3: 579-587

27) Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF: After

reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 123-128

28) Friedland RP, Smith K, Esteban-Santillan C et al (Iqbal K, Winblad B, Wisniewski H eds): Premorbid environmental complexity is reduced in patients with Alzheimer's disease (AD) as compared to age- and sex-matched controls: result of case control study. In *Proceedings of the Fifth International Conference on Alzheimer's disease and related disease.*, John Wiley & Sons, New York, 1997, 33-37

29) Laurin D, Verreault R, Lindsay J et al: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch. Neurol* 2001; 58: 498-504

30) Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ et al: Use it or lose it: Engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging ?. *Psychology and Aging* 1999; 14: 245-263.

31. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL et al: Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 742-748

32) Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA et al: Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. *JAMA* 1996; 275: 528-532

33) Fratiglioni L, Wang H-X, Ericsson K et al: Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000; 355: 1315-1319

痴呆診療の現在と未来 —もの忘れ外来からみえてきたこと—

鷺見 幸彦*

キーワード：もの忘れ外来、Mild cognitive impairment、塩野ドネベジル、J-COS-MIC、痴呆の予防

痴呆専門外来の有用性、現在の治療法、診断法の進歩について、また現在知られている危険因子について概説する。

1. はじめに

老年病の中でも痴呆疾患はその患者数が急速に増加してきている。本邦の痴呆の有病率 (prevalence rate) は地域によってばらつきはあるが、3 - 8%の間に分布し、65歳以上の高齢者の痴呆有病率は約5%と考えられる¹⁾。西暦2000年のわが国の65歳以上の総人口は2227万1000人 (国民衛生の動向より) であり、65歳以上の痴呆患者の有病率を5 - 7%と考えると65歳以上の痴呆患者数は約110 - 160万人と推計される。また高齢者介護研究会が2003年6月に発表した介護保険の要介護認定者における痴呆性高齢者のデータでは、2002年における痴呆性老人自立度2以上は149万人であり、65歳以上人口比では6.3%に相当した²⁾。同じ報告では、痴呆性老人自立度2以上の患者数は2015年には250万人、2030年には353万人、2045年には378万人になると推定している³⁾。米国ノースカロライナ大学のグループはもし有効な治療法が開発されなければ、2050年にはアルツハイマー病患者は現在の約300万人の3倍の1000万人になると推測した³⁾。このような状況下で、一般臨床医が痴呆疾患患者にはたす役割は著しく増大しており、痴呆疾患に対する診療体制を整備することは急務である。本稿では痴呆の早期診断の重要性と

2. 早期痴呆の概念と物忘れ外来

1) 早期痴呆の概念

痴呆を早期発見することの意義は、a) 痴呆における治療可能な部分をできる限り早期に見だし治療をすること、b) 早期に診断することによって自己決定権を尊重できること、c) 介護者に病気であることを知ってもらう、痴呆症とはどのような病気か理解してもらうことによって、痴呆患者本人と介護者の生活の質を維持できることがあげられる。後述する治療、診断の進歩により、より早期の痴呆症の診断が可能になった。臨床的にはPetersenらの提唱したMCI (mild cognitive impairment) の概念が注目を集めた⁴⁾⁵⁾。MCIの中核をなすamnesic MCIの診断基準は、a) 本人または家族によるもの忘れの訴えがある、b) 全般的な認知機能は正常、c) 日常生活動作は自立している、d) 痴呆ではない、e) 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在するというものである。PetersenらはMCIと診断した患者を4年追跡し、1年間で10 - 12%がアルツハイマー病 (AD) に移行し、4年後には半数がADと診断されるが、健常者では1 - 2%の移行率であることを報告した⁶⁾。MCIはADの前駆段階としての臨床的意味があると考えられるが、異論も多く⁷⁾ 現在その概念は混乱している。

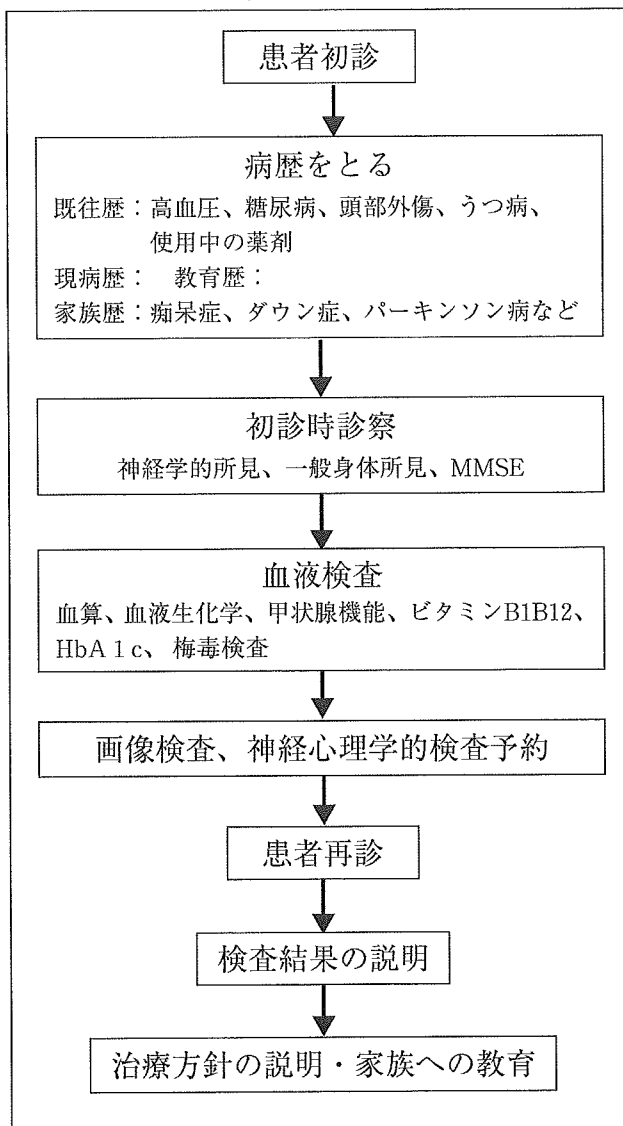
2) もの忘れ外来における専門外来診療

2000年以降全国に痴呆専門外来が増加してきた

* 国立長寿医療センター 外来診療部
(わしみ ゆきひこ)

のは a) アルツハイマー病患者の増加、b) 核家族が進み痴呆患者を在宅でかかえることが困難になったこと、c) 認知機能検査、画像診断、バイオマーカーの進歩による早期診断力の向上、d) 塩酸ドネペジルの発売による早期治療の有用性、などがその背景にあるものと考えられる。当院においても2001年4月から「もの忘れ外来」として痴呆症専門外来を開設した。当初は週2回午後12時に神経内科医1名と精神科医1名の診療体制で開設したが、現在は月曜から金曜の午後と月曜、火曜、水曜の午前に拡大し、神経内科医4名、精神科医2名、老年科医1名で診療している。単科ではなく複数の科の医師が診療する利点は、痴呆患者に対して、それぞれの科の専門性も生かした複数のアプローチができる点にある。そのため画像を中心とした検討会を定期的に関き診断力の向上に努めている。もの忘れを主訴に受診された場合、まず重要なことは真に痴呆症かどうかを鑑別することにある。痴呆症と紛らわしい病態としては、感染や脱水、新たな血管障害などによってひき起こされる譫妄状態や抑うつ状態があげられる。図1にももの忘れ外来における治療までの流れを示した。初診時には患者、家族からの病歴聴取、一般身体所見、神経学的所見、ミニメンタルテスト(MMSE)を行い45-60分を要する。再診時には画像を含めた検査結果の説明とその時点で考えうる診断を告げ、治療方針について相談する。この際にも30-45分の診療時間を設定している。患者・家族への指導は重要である。個々の患者における問題点は多様であるため一般論として述べにくいだが、要点のみ示す。

図1 物忘れ外来 患者初診後のフローチャート



ることを認識してもらうためにできる限り正確な病気に対する知識を与える。それと同時に今後も様々な形で相談にのることを保証する。中等症以上の患者でも患者本人の病識はある程度保たれていることが多いが、この時期には行動・精神症状が出現してくるため介護者の負担が急激に増加してくる。介護保険制度を最大限に活用し長期ケア施設への入所も検討する必要がある。いつまで在宅で介護できるかは一概にいえませんが、患者の行動によって患者自身に事故の危険が出てきた際(弄火、暴力、高度の徘徊など)には何らかの形で保護が必要になる。

痴呆専門外来を開設して家族からよせられた意

見の多くは、これまでどの科にかかればよいのかわからなかった、かかっても十分に説明してもらえなかった、というものであった。筆者自身も神経内科外来で痴呆症の患者を診察していた際には時間を十分かけられない思いがあったが、一般の外来では本外来のように時間をかけることは現実的ではない。高度な画像診断ができることだけでなく、痴呆専門外来の存在意義はこの点にもあり、十分時間をかけて患者・家族と向き合うことによって、信頼関係を築くことができる。最近インターネットで情報を得て、他府県から受診される例も多いが、初期診断が終了し、治療方針が決定した後は地元の主治医の先生にお願いして治療を続けていただくようにする。このように地域の診療所と連携することが重要である。開設以来新患は500人をこえ、需要の高さを痛感しているが、一人の患者に時間をかけるために効率は悪く予約が入りにくくなるという問題点がある。

3. 痴呆の治療の進歩

1999年11月、わが国では初めてAD治療薬 塩酸ドネペジル (アリセプト®) が発売され、痴呆に対する薬物療法の時代が幕を開けた。痴呆症であることがわかって、なす術がなかった時代から、痴呆症の病型や重症度に応じて治療方針を決定し、患者家族に指導しうる時代をようやく迎えようとしている。

ADの治療法には大別して薬物療法と非薬物療法があり、治療の対象となる症状には、記憶障害、見当識障害といった中核症状、抑うつ、幻覚、妄想、徘徊、介護への抵抗といった精神症状、行動障害がある。痴呆症状の病態、重症度に応じてこれら二つの治療法を組み合わせる治療することが基本的な治療戦略となる。またADに限らず痴呆症の治療では、患者本人のみでなく介護者に対するケア・教育も重要である。そのためには痴呆症の正確な診断と早期発見、症状、重症度の評価が真に必要なとなる。

1) 中核症状に対する薬物療法

ADではアセチルコリン (Ach) 神経系の機能

低下によって、認知機能障害が生じているという仮説に基づいてさまざまなAch伝達改善薬が開発されてきた。理論的には、(1)Ach前駆体の補給、(2)Ach遊離促進、(3)ムスカリン性Ach受容体アゴニスト、(4)M2アンタゴニスト、(5)ニコチン作動薬、(6)Achエステラーゼ阻害薬、などが考えられるが、現在認可され開発が進んでいるのはAchエステラーゼ阻害薬である。前述のように現在唯一投与可能な塩酸ドネペジルは本邦の製薬企業によって開発された可逆性のAchエステラーゼ阻害薬であり、Achに対する選択性が強く脳内移行性に優れている。また血漿半減期が50-70時間と長く生物学的活性が高いため1日1回投与を可能にしている。痴呆症の患者にとって投与法はできうる限り単純であることが望ましく、他に開発されているAchエステラーゼ阻害薬が1日2回以上の投与が必要であることに比べて有利な点である。

適応は軽度から中等度のADであり、重症例には適応がないが、最近カナダのグループからMMSEで5-7点という重症例にドネペジルを投与しその有効性と安全性を検討する報告がでて⁸⁾。24週の二重盲検試験でCIBIC plus (clinician's interview-based impression of change with caregiver input) (下位項目にMMSE, severe impairment battery, disability assessment for dementia, neuropsychiatric inventoryを含む総合的な評価尺度) が全項目で改善し、一方有害事象の頻度は偽薬群と差がないと報告した。

重度のAD患者に対して有効な治療法がない現状では魅力的な報告ではあるが、重度のADではAch神経系の機能低下だけではなく広範な系の障害が起こっていると考えられ、その効果は限定的である可能性が高い。後述するように副作用もまれではないことから、現時点では重症例への使用は慎重であるべきである。一方早期のADではどのくらいの期間投与するべきかという問題がある。

本間らは投与12週からプラセボとの間に認知機能障害の改善に有意差が生じると報告しており⁹⁾副作用がなければ最低3カ月は投与する必要があ

る。長期投与に関しては本邦での報告はない。米国で144週投与した報告では108週まで効果は持続し¹⁰⁾、北欧からも投与後1年で実薬群が偽薬群にまさっていたという報告がある¹¹⁾。実際にはMMSEが一桁のレベルまで進行した時点で様子を見ながら中止するのが現実的であろう。

表1に主な副作用をあげた。重篤な副作用が多い薬剤ではないが、患者は一般に高齢であり、症状を正確に報告できない可能性もあるため、介護者にも副作用についてよく話しておくことが重要である。最も頻度が高いのは消化器系の副作用であり、嘔気、食欲不振、下痢などである。軽度の場合は投与継続可能であるが、嘔吐が出現したり、下痢が高度の際には中止せざるを得ない場合もある。消化管出血の発生率は偽薬群と差がないとされているが¹²⁾、胃十二指腸潰瘍の既往や非ステロイド系消炎鎮痛剤を常時服用している場合には注

意が必要である。高齢者では心伝導ブロックの増悪や閉塞性肺疾患を悪化させることもあり投与前に心電図、胸部写真を一度は調べておくことが望ましい。

表2に現在試みられている中核症状に対するその他の治療を列挙した。このうちgalantamine、rivastigmine、塩酸セレギリン(エフピー®)、memantineは海外では認可されており、国内で治験中の薬剤もある。

ADの真の発症機構が明らかでない現在、本当の意味での原因療法は不可能であるが、今後は現時点では最も有力なアミロイド仮説に基づき、アミロイドβ (Aβ) 産生を抑制する治療法が主流となってくるものと考えられる。スタチン系高脂血症改善薬がAβ産生を抑制したという報告¹³⁾、脳炎様症状が出現したため現在中断されているがAβワクチンによる治療¹⁴⁾¹⁵⁾γ-secretase阻害薬による治療が考えられている。

2) 精神症状、問題行動に対する薬物療法

中期以後の痴呆患者では中核症状である認知機能障害に加えて、感情や意欲の障害や幻覚、妄想といった精神症状、徘徊、暴力といった行動障害を伴ってくることもある。これらの症状を痴呆の行動・精神症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD) と総称する¹⁶⁾。これらの症状は患者家族の介護負担を著しく増大させ¹⁷⁾、時には在宅介護を困難にする。BPSDに対してはまず行動療法を試みるべき¹⁸⁾という報告もあるが、家族が病院へ来る時点では家庭での対

表1 塩酸ドネペジルの副作用

1. 消化器系：嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、胃十二指腸潰瘍、消化管出血、肝炎、肝障害
2. 循環器系：徐脈、失神、心伝導障害、心筋梗塞
3. 神経系：不眠、興奮、めまい、易怒性
4. 呼吸器系：喘息発作や慢性閉塞性肺疾患の増悪
5. 泌尿器系：尿失禁の増悪、尿閉
6. その他：脱力感、体重減少

表2 現在試みられている中核症状に対する治療薬

1. アセチルコリン伝達改善薬 galantamine, rivastigmine, metrifonate
2. アセチルコリン伝達改善薬以外の薬物療法 女性ホルモン、非ステロイド系消炎鎮痛剤、 神経保護薬：スタチン系高脂血症改善薬、α-tocopherol (ビタミンE) 塩酸セレギリン(エフピー®) memantine 銀杏の葉などの植物製剤 Aβワクチン γ secretase阻害薬