

ケースもかなりある。塩酸ドネペジルをより有効に使うための1つの手段として口腔内崩壊錠への切り替えが考えられる。切り替え後にまた症状が改善してくることをしばしば経験する(図7)。

中村らは、AD患者と介護者に塩酸ドネペジル口腔内崩壊錠の服薬感についてアンケート調査を行い、44%が「服薬しやすくなった」と回答し、100%が「今後も服薬を続けたい」と答えたことと報告している¹⁸⁾。今井らは口腔内崩壊錠を利用することで、介護者家族の負担を軽減する可能性を指摘している¹⁹⁾。

10. アルツハイマー病以外の認知症への効果

レビー小体病(DLB)ではAD同様にアセチルコリン系神経系が障害されているため、塩酸ドネペジルが有効と考えられている。脳血管性認知症では欧米で二重盲検比較試験がすでに行われており、有意な改善効果が報告されている。統合失調症やダウン症候群の認知機能低下にも改善効果がみられたとする報告もなされている。

11. 今後期待される根本治療薬

近年、ADの治療薬開発は根本的な治療を目指した研究が世界的規模で、極めて精力的に行われている。現在最も進んでいるのは β および γ セクレターゼ阻害剤とアミロイド β 蛋白ワクチン療法などである。どちらもADの最も早期病変と考えられるアミロイド β 蛋白(A β)の沈着を防ぐ、あるいは除去する治療的アプローチである。

12. 今後の検討課題

ADの治療では、薬物療法だけではなく非薬物療法との併用が有効である可能性がある。そのような観点から、さまざまな非薬物療法が試みられており、われわれもアロマセラピーについて検討した。その結果、軽度から中等度のAD患者において、自発性および感情機能のみならず知的機能にも改善傾向が示された(図8)²⁰⁾。今後はさらに

多数例で検討していきたいと考えている。非薬物療法的介入の薬物療法との併用効果について明らかにしていくことも大切である。

おわりに

ADは「不治の病」から「治療可能な病気」へと大きく変貌しようとしている。多くの臨床医の先生方に認知症治療に関心を持ってほしいと考える。

＜文 献＞

- 1) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, et al. Dement Geriatr Cogn Disord 1998 ; 9 : 294-298.
- 2) 浦谷陽介, 石崎公郁子, 足立芳樹, ほか. Dementia Japan 2001 ; 15 : 40.
- 3) 浦上克哉, 浦谷陽介, 中島健二. 診療と新薬 2000 ; 37 : 1087-1091.
- 4) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, ほか. 内専医誌 2002 ; 14 : 424-428.
- 5) Hopman-Rock M, Tak EC, Staats PG. Int J Geriatr Psychiatry 2001 ; 16 : 406-414.
- 6) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE. Lancet 1995 ; 344 : 895.
- 7) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al. Ann Neurol 1998 ; 44 : 17-26.
- 8) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al. Ann Neurol 2001 ; 150 (2) : 150-156.
- 9) Kohken R, Buerger k, Zinkowski R, et al. Neurosci Lett 2000 ; 287 : 187-190.
- 10) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, et al. Neurosci Lett 2000 ; 285 : 49-52.
- 11) Urakami K, Mori M, Wada K, et al. Neurosci Lett 1998 ; 259 : 1-3.
- 12) Urakami K, Wada K, Arai H, et al. J Neurol Sci 2001 ; 183 : 95-98.
- 13) 浦上克哉, 中島健二. 臨床神経学 2002 ; 42 : 1162-1164.
- 14) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, ほか. 老年精医誌 2002 ; 13 : 5-10.
- 15) Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T, et al. Neurology 2001 ; 56 : 1528-1533.
- 16) 浦上克哉, 谷口美也子, 山形 薫, ほか. クリニカ 2002 ; 29 : 53-57.
- 17) 浦上克哉, 谷口美也子, 山形 薫, ほか. ゲノム医学 2003 ; 3 : 557-562.
- 18) 中村 祐, 降矢芳子, 芳野浩樹, ほか. 日老精医誌 2006 ; 17 : 332-336.
- 19) 今井幸充. 治療 2005 ; 87 : 433-442.
- 20) 木村有希, 綱分信二, 谷口美也子, ほか. Dementia Japan 2005 ; 19(1) : 77-85.

ANTI-AGING MEDICINE

別刷

メテカルビュー社

〒541-0046 大阪府中央区平野町1-7-3 吉田ビル TEL 06-6223-1468
〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11イトーピア湯島ビル TEL 03-3835-3041

アルツハイマー型認知症の予防医学

Preventive Medicine for Alzheimer's Disease

Katsuya Urakami 浦上 克哉

(鳥取大学大学院医学系研究科保健学専攻・病態解析学分野)

E-mail: kurakami@grape.med.tottori-u.ac.jp

Key Words

- アルツハイマー型認知症
- 軽度認知障害
- ファイブコグ
- 物忘れ相談プログラム
- TDAS

Summary

At present, dementia is observed in 1 in every 10 persons aged ≥ 65 years and regarded as a "common disease". However, its initial symptoms such as forgetfulness tend to be overlooked because people consider that "It can not be helped due to aging". Alzheimer-type dementia as the main type of dementia at present can be treated with drugs, and therefore, its early detection is necessary. In addition, the possibility of preventing dementia by its early detection has been shown, and screening for dementia has attracted attention. We report the present status of dementia screening, although there is a lack of convincing data as this screening has just started. The prevention of dementia is a very important issue for the future. The establishment of simpler and more accurate methods and accumulation of evidence are necessary.



著者プロフィール
浦上 克哉

鳥取大学大学院医学系研究科保健学専攻
病態解析学分野教授
岡山市生まれ。

1988年 鳥取大学医学部大学院博士課程
修了

1989年 鳥取大学医学部脳神経内科助手

1996年 鳥取大学医学部脳神経内科講師

2001年 鳥取大学医学部保健学科生体
制御学環境保健学分野教授

2005年 現職

専門分野：アルツハイマー型認知症および
関連疾患の原因，病態，ケアに関する
研究

賞罰：第13回ノバルティス老化および
老年医学研究基金受賞，第9回日本認定
内科専門医会研究奨励賞受賞

その他：Dementia Geriatric Cognitive
Disorders, Psychogeriatrics の Editorial
Board

はじめに

現在65歳以上の10人に1人が認知症であり，“ありふれた疾患”と位置づけられている。しかし，もの忘れなどの初期症状は「年だから仕方がない」と見過ごされがちである。徘徊や暴力行為といった問題行動などが出て，家族が困ってから病院へ行くケースは多いが，これは症状がすでに進行しているもので早期発見になっていない。このような早期発見が難しくできていないことが，認知症診療の大きな問題点である。現在，認知症の大半を占めるアルツハイマー型認知症は塩酸ドネ

ベジル（商品名：アリセプト®）による治療が可能であり，早期発見が求められる。また，早期発見して認知症を予防できる可能性も指摘され，認知症検診が注目されている。まだ取り組みがなされて間もない状況で，高いエビデンスをもったデータは少ないが，認知症検診の現況を紹介したい。これまでなされている検診で最も重要な差異は，一次スクリーニングに用いる方法である。そこで，一次スクリーニングで用いる方法別に概説をしていきたい。

問診表を用いる方法

問診表を用いる方法は手軽にできるという利点がある。医師会主導で行われている検診に多く、岩手県盛岡市、群馬県、徳島県徳島市などで取り組みが行われている。岩手県盛岡市では2002年度から実施しているが、一次検診と二次検診では医師会が作成した問診表を用いる。かかりつけ医を中心とする45ヵ所の医療施設で、希望者を対象としてももの忘れ検診を実施した。一次検診では、「配偶者の有無」、「同居家族の有無」、「朝食の内容を全部思い出せない」、「野菜を5種類以上言えない」などの15項目のうち3項目以上答えられないと二次検診になる。二次検診では、「今、何月ですか」、「何年生まれですか」といった10項目を聞き、2項目以上間違えると専門医療機関へ紹介した。2002年度は473人が受診し、アルツハイマー型認知症17名、脳血管性認知症7名、うつ病、その他が3名であった。2003年度は95施設が参加し、2,336人が一次検診を受診した。うち1,037人が二次検診を受診し、117人が三次検診の対象となった。未受診や受診拒否の42名を除き、三次検診受診者75名の内訳は、アルツハイマー型認知症26名、脳血管性認知症6名、その他の認知症6名、軽度認知障害17名、うつ病4名、異常なし16名であった。一次検診受診者のうち2.1%が認知症あるいは軽度認知障害であった。

徳島県徳島市医師会では、2005年度40歳以上基本検診対象者53,290名のうち希望者3,643名がもの忘れ検診を受

診した。一次検診は問診表を用いており、1,061人に精査が必要とされ、うち755人が二次検診を受診した。二次検診にはMini mental state examination (MMSE) を用いて医師が実施した。その結果、755人中210人が認知症を疑われて精密検査を実施し、アルツハイマー型認知症97名、脳血管性認知症31名の計128名が認知症と診断された。受診者の3.5%が認知症であった。

群馬県の検診は60歳以上を対象とし、一次スクリーニングとして、事前配布した20項目からなる自記式アンケートをチェックし、基本検診会場へ持参してもらう。5項目未満は異常なしと判定し、5項目以上あると二次スクリーニングとしてMMSEを保健師などの専門職が実施する。MMSE 25点以上は異常なし、MMSE 24点以下はかかりつけ医あるいは専門医へ診察依頼を行う。2003年度は群馬県内の新町、妙義町、北橋村、粕川村、黒保根村、榛名町を対象として実施し、一次スクリーニング受診者5,139名、5項目以上のチェックがあり二次スクリーニングを受診した者1,633名(31.8%)で、うちMMSE 24点以下が281名(5.5%)で、精査の結果異常なしが111名(2.2%)、かかりつけ医で経過観察が119名(2.3%)、専門医で精検が53名(1.0%)であった。2004年度は新町、妙義町、北橋村、粕川村、黒保根村、榛名町、大間々町を対象として実施し、一次スクリーニング受診者6,921名、5項目以上のチェックがあり二次スクリーニングを受診した者1,429名(20.6%)で、うちMMSE 24点以下が228名(3.3%)

で、精査の結果異常なしが88名(1.3%)、かかりつけ医で経過観察が70名(1.0%)、専門医で精検が70名(1.0%)であった¹⁾。

ファイブコグを用いる方法

65歳以上茨城県利根町民約3,000人を対象に、一次スクリーニングとして気分状態(GDS)、ADL・IADL評価、認知機能テスト(ファイブコグ)を実施する。ファイブコグとは前駆状態診断に特化した認知テスト(記憶、注意、推論、言語、視空間認知)で、プロジェクターで表示され、最大50名までの集団で施行が可能、所要時間は30分である。二次調査としては構造化面接と個別テストを行う。GDSからうつが疑われる者はすべて、他は無作為に対象を選別：精神科医師が認知機能と精神状態の診断を行う。対象者の70%が参加し、集団テストの他に個別訪問、施設調査、介護保険申請書により調査を行った。結果として、認知症の頻度は65歳以上町民の10%と推定され(従来のわが国調査では6%程度)、前駆状態の頻度はMCI: 3%(5歳幅の各年齢層で一定)、AACD1memory: 7%であった²⁾。

タッチパネル式 コンピューターを使った認知症 スクリーニング機器を用いる方法

アルツハイマー型認知症49例、健常対照群30例を対象とした。タッチパネル式コンピューターは音声と映像によ

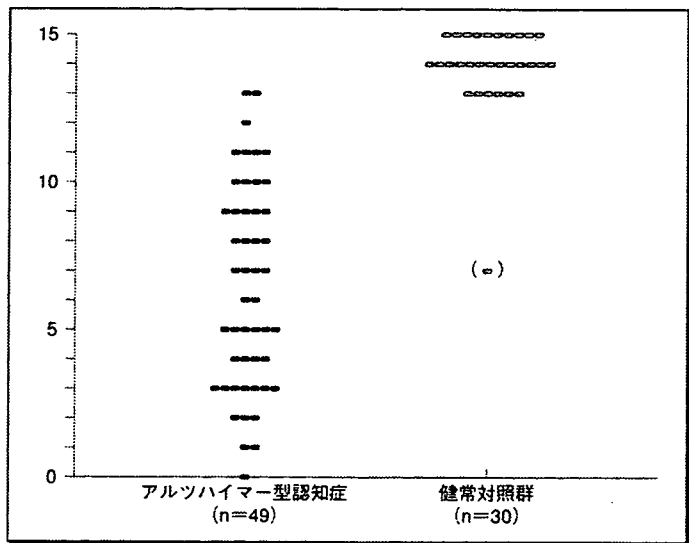


図1. タッチパネル式認知症スクリーニング検査をアルツハイマー型認知症患者と健常対照者に施行した結果

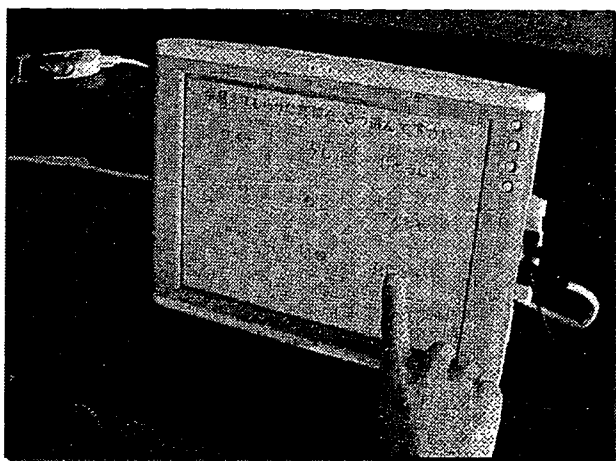


図2. タッチパネル式認知症スクリーニング機器（物忘れ相談プログラム）の実物

る対話形式で、質問に答えながらゲーム感覚で検査を受けることができる。言葉や日時に関する質問、立方体を識別する質問など合計5問で構成され、所要時間は結果の印刷まで含めて合計5分以内で可能である。15点満点でアルツハイマー型認知症ではほとんどの

例が12点以下であり（図1）、専門医への受診が望まれる。感度（疾患がある場合、検査が陽性になる割合）96%、特異度（疾患がない場合、検査が陰性になる割合）97%と高い信頼性を示した³⁾。この信頼性に加えて、この方法の利点としては、質問者による差がな

い、精神的・身体的ストレスが少ない、どこでも簡単に施行できるなどがあげられる。このようなことから、タッチパネル式コンピューターを用いた認知症のスクリーニング機器は、“物忘れ相談プログラム”という商品名で日本光電工業株式会社から販売され、一般に利用していただくことが可能となっている（図2）。現在、定期的に行うことで、確実に認知症の早期発見に役立てることが可能である。この機器を用いて行われた検診を以下に紹介する。

1. 山口県周防大島町での検診

山口県周防大島町は瀬戸内海に浮かぶ人口約2万2000人の町である。ここでの検診は65歳以上高齢者すべてを対象とし、一次スクリーニングテストとしてタッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器（物忘れ相談プログラム）を用いている。15点満点のうち13点未満の者を二次検診の対象としている。二次検診ではMMSE、IADL、健康生活調査を行っている。MMSE 24点以下を要精密検査とし、専門医療機関へ紹介としている。2004年度は979名が一次検診を受診され、13点以下が237名（24.2%）であった。この237名に二次検診を実施し、29名（13.8%）が要精密検査となった。2005年度は、724名が一次検診を受診され、13点以下が163名（22.5%）であった。この163名に二次検診を実施し、56名（35.6%）が要精密検査となった。2005年度は、MCIを落とさないようにするためMMSEの二次検診でのカットオフ値を26点以下としたため、56名

(35.6%)と要精密検査が著増した。いずれにしても、一次検診でタッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器を用いると、この段階での漏れが少ないことが容易に考えられる。

2. 鳥取県東伯郡琴浦町での検診

2004年9月1日に東伯町と赤碕町が合併して琴浦町となった。人口20,119人で、65歳以上人口5,782人、高齢化率28.7%である。一次スクリーニングテストとしてタッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器を用いている。15点満点のうち13点未満の者を二次検診の対象としている。二次検診ではタッチパネル式コンピューターを用いたADAS (TDAS)を行っている⁴⁾。2004年度(旧 東伯地区)は対象者2,767名、受診者558名(受診率20%)、二次検診受診者208人(37.3%)で、MCIあるいは軽度認知症と考えられた者が93名(16.7%)であった。

3. 青森県五所川原市での検診

認知症の一次スクリーニングとして脳健康度チェックとタッチパネル式スクリーニング検査を、二次検診としてMMSEとTDASを行った。それぞれ両方法の有効性を比較した。また、被検者と検者にアンケート調査を実施した。一次スクリーニングは、脳健康度チェック表で5項目以上の者、タッチパネル式検査で15点満点中13点以下の者を二次スクリーニング対象者とした。二次検査は、MMSEは24点以下の者、TDASは7点以上の者を陽性者

としてピックアップした。要精密検査と考えられた者は専門医療機関へ紹介した。結果は、基本検診受診者302名中154名(51%)が一次スクリーニングを受けた。二次検査としてMMSEを受けた者21名(13.6%)、TDASを受けた者32名(20.8%)であった。MMSE陽性者7名、TDAS陽性者6名であった。このうち6名が専門医療機関で精査を受け、5名が認知症、1名が精神発達遅滞と診断され、的中率は85%であった。アンケート結果では、タッチパネル式スクリーニング検査は「楽しかった」、「ゲームみたい」、「もっとやりたい」などと大変好評であった⁵⁾。

4. 群馬県高崎市榎名町の検診

対象者73名中一次スクリーニングとして脳健康度チェックを受けた者73名、タッチパネル式スクリーニング検査を受けた者66名であった。二次検査として、MMSEは脳健康度チェックを受けた73名中16名が対象となり、うち5名が陽性であった。TDASはタッチパネル式スクリーニング検査を受けた66名中11名が対象となり、10名に実施され、5名が陽性と判定された。うち3名がかかりつけ医に相談し、1名が専門医へ紹介となった。アンケート結果では、タッチパネル式スクリーニング検査は「楽しかった」、「簡単だった」、「近代的方法で良いと思う」などと大変好評であった。二次検査のTDASについても「やや難しい」というコメントもあったが、「良い」と「やや良い」が80%以上を占めていた⁵⁾。

認知症検診の方法に関する考察

問診表を用いる方法は費用がかからず、検診を行う際の負担も少ないが、検出率が低いように思われる。認知症患者は病識がなくなるため、進行するものの忘れを自覚しなくなる。このために問診に記載しないということが起こる。また初期の段階であれば、もの忘れを自覚していながらわざとチェックをしないということもある。我々の地域でも、問診表の段階で異常なしと判定された者に、タッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器を実施したところ、異常者を多く検出した。ファイブコグは、直接検査を行うので問診表より良く、またデータからみると認知症の検出力は高く、優れた方法と考えられる。ただ問題点としては、集団検査であること、検査時間が30分と長いことである。タッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器を用いる方法は、個別に検査でき、時間も短く(約3分間)、最も優れた方法と考える。ただこの方法の問題点は、この機器の購入に費用がかかることである。

今後、認知症予防は大変重要な課題であり、より簡便でかつ精度の良い方法論を構築し、エビデンスを出していくことが求められる。

認知症予防教室とその効果

前述の鳥取県東伯郡琴浦町における認知症予防教室の効果について報告す

る。

タッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器を用いた検診で、15点満点中13点未満で、認知症ではなく軽度認知障害（MCI）と考えられた者を対象に認知症予防教室を実施した。週1回2時間で計12回（約3ヵ月）施行し、前後でTDASを用いて評価した。その結果、約70%に有意な改善がみられ、その効果は3ヵ月のみならず約3年にわたって認められ、短期効果だけでなく長期効果も確認でき

た。認知症予防教室を同様な方法で、鳥取県のその他の地域や福岡県大牟田市でも実施しているが、いずれも類似した改善効果を示している⁵⁾。

●文 献

- 1) 月岡関夫, 鈴木憲一, 乾 純和, 他: 群馬県における「ものわずれ検診」. 日老医誌 42: 42-44, 2005
- 2) 根本清貴, 山下典生, 大西 隆, 他: 軽度認知障害の脳血流および形態変化—茨城県利根町における縦断的研究. Dementia Japan 18: 263-273, 2004
- 3) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 他: アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. 老年精医誌 13: 5-10, 2002
- 4) 齊藤 潤, 井上 仁, 浦上克哉, 他: 認知症予防教室における対象者の判別法と評価法の検討. Dementia Japan 19: 177-186, 2005
- 5) 浦上克哉, 大谷るみ子, 千葉 潜, 他: 軽度認知障害に対する予防介入効果の検討. 厚生労働省科学研究費補助金平成18年度報告集

Medical Practice

2007 vol. 24 no. 8 別冊

アルツハイマー型認知症への薬物療法

浦上克哉

東京 文光堂 本郷

アルツハイマー型認知症への薬物療法

浦上克哉

鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座/うらかみ・かつや

はじめに●

わが国で現在市販されている認知症の中核症状に有効な薬剤は、アルツハイマー型認知症(AD)に対する塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)のみである。アリセプトは単に認知機能の改善だけではなくQOLの改善をもたらす多くの恩恵を与えている。今後より有効な薬剤が市販されると考えられるが、現時点ではこのアリセプトを効果的に使うことができるかが、われわれ臨床家に問われるところである。そこで本稿では、アリセプトの効果、より良い使いかた、注意点、AD以外の認知症への効果などを紹介し、今後の展望について述べる。

ADに対する塩酸ドネペジル (アリセプト)の効果●

アリセプトは、ADの脳内で減少したアセチルコリン(Ach)を増やすことによって記憶を改善する対症療法薬と位置づけられる。

自験例での有効性をまとめると、49%(21例)に改善がみられ、不変が35%(15例)、悪化7%(3例)、中止9%(4例)であった¹⁾。この結果は、国内におけるその他の報告とも一致している。改善例の中には、行きつけの店へも買い物に行けなくなった74歳の女性が、塩酸ドネペジル内服により忘れずに覚えていることが多くなっただけでなく、幼稚園の先生をしている娘さんの仕事の手伝いをきちんとできるようになった著効例もある。

また現在、アリセプトは軽度から中等度のADが適応となっているが、重症例でも有効例がある。われわれは会話がほとんどかみあわなくなった重症例で、アリセプトの投与により意欲的となって会話の内容もかみあうようになり、さらに絵を描けるようになった症例を経験した。最初は

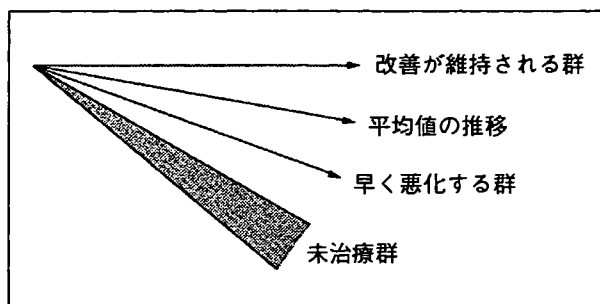


図1 アリセプトの長期経過

色を塗りつぶすだけであったが、しだいに線が書け、ついで丸が書けるようになり、形を成すようになった。その後、3年を経過した現在も絵を続けて描いていて、しかもクレヨンから絵の具へと使う道具にも進歩がみられている²⁾。

ADは進行性の病気であり、“不変”の考えかたが重要である。例えば腹痛など通常の病気であれば、不変は改善していないことになるが、ADでは不変イコール進行抑制と考えることができる。また、図1のように、アリセプト投与後、約1年経過すると徐々に悪化してくるといわれているが、全例がそうなるわけではなく、良好な状態が維持される症例もある。そういう点からもアリセプトによる症状の進行抑制はQOLの維持、通院加療期間の延長などにつながり、医療経済学的にみても非常に有用である。

very mild ADに対するアリセプトの効果●

very mild ADを対象とした多施設臨床試験が最近米国でなされ、大変興味ある結果が得られた。153例のvery mild ADを対象として、アリセプト10mg/日で24週間投与するrandomized, double-blind, placebo-controlled studyが施行された。対象の選定基準としては、clinical dementia rating (CDR) 0.5~1.0で、mini-mental state examination (MMSE)は21~26点とし、有効性

- 現在のところ、わが国で市販されているアルツハイマー型認知症(AD)治療薬は塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)のみである。
- アリセプトは対症療法薬ではあるが、単に認知機能の改善だけでなくQOLの改善をもたらす多くの恩恵を与えている。
- このための、より早期の段階で治療する試みがなされてきている。

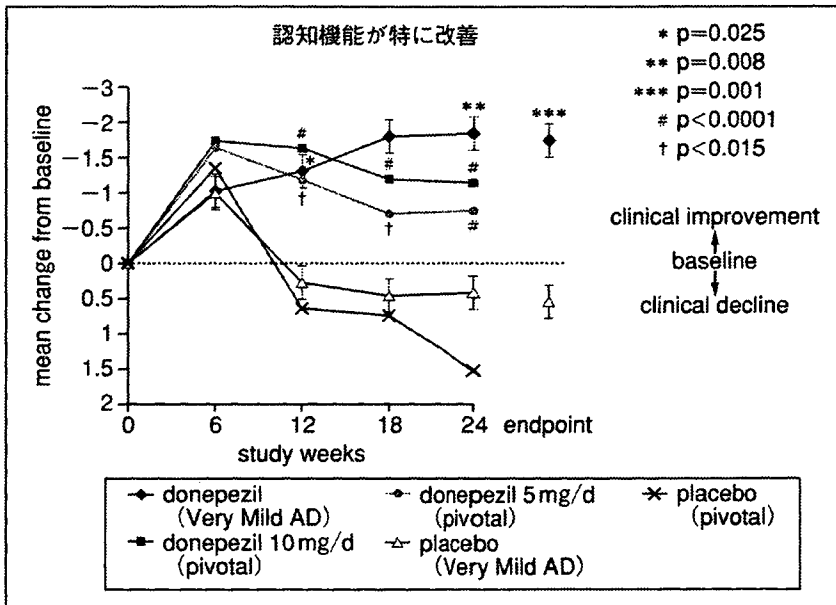


図2 Modified ADAS-cog Total Score

(Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S. et al. : A24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology 50 : 136-145, 1998)

の評価は Modified Alzheimer's disease assessment scale cognitive subscale (ADAS)-cog と MMSE を用いている。その結果、Modified ADAS-cog の total score, MMSE とともにアリセプト投与群でプラセボ群と比較して有意な改善がみられた。最も興味深いのは図2に示すごとく Modified ADAS-cog の cognitive performance において、特に very mild AD 群で最も良い改善効果を示したことである。また、MMSE でも同様の結果を示した。アリセプトを AD のより早期から投与する意義が証明されたものと考えられる。

軽度認知障害(MCI)に対する アリセプトの効果●

AD の前段階として MCI という概念が提唱されている。Petersen らが提唱した MCI の定義は ① 自覚的な物忘れの訴えがある、② 客観的な記憶障害を認める、③ 記憶障害以外の高次機能障害がない、④ 日常生活動作は保たれている、

⑤ 認知症の診断基準を満たさない、というものである。この MCI の定義には現在のところ一致した見解が得られていないが、少なくとも正常と AD の間に移行期のような状態が存在することは確かであり、認知症の前段階あるいはきわめて早期の AD をとらえられている可能性がある。

わが国では MCI に対するアリセプトの適応はないが、自験例で「物忘れが改善した」あるいは「頭がスッキリした」という自覚が得られ、長谷川式簡易知能検査—改訂版(HDS-R)あるいは MMSE などのスコアの改善もみられた症例を経験した。

欧米ではアリセプトをはじめ各種薬剤の MCI に対する臨床試験が行われている。米国での MCI 患者 270 例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験では、プラセボ投与群に比しアリセプト投与群で 24 週後の ADAS-cog スコアが有意に改善することが示された。また、患者の全般評価においても悪化例はプラセボ群に多く、アリセプト投与群では改善例が多いという結

○欧米で MCI や very mild AD を対象として治験がなされているが、
 どちらも有効性を示す結果が得られている。

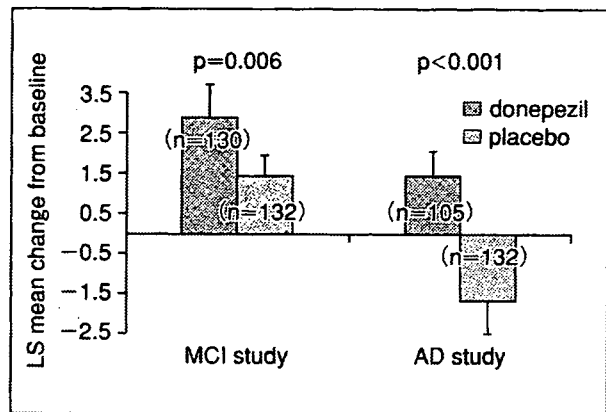


図3 Modified ADAS-cog Total Score at Week 24

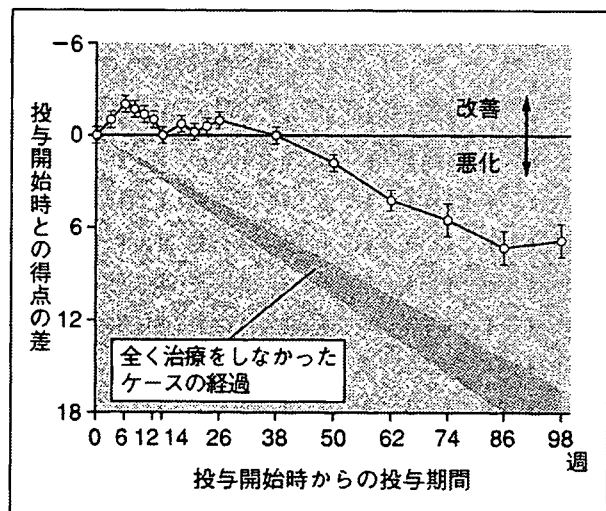


図4 アリセプト長期投与中の ADAS-cog の経時変化

果が得られている(図3)。

口腔内崩壊錠の意義●

図4のごとく、約1年程度を経過してくると徐々にもの忘れが増えてくる例が多い。アリセプトをより有効に使うための一つの手段としてあげられるのが、口腔内崩壊錠であるアリセプトD錠の処方である。アリセプトD錠はAD患者さんの服薬支援を目的に「つまみやすさ」「飲み込み

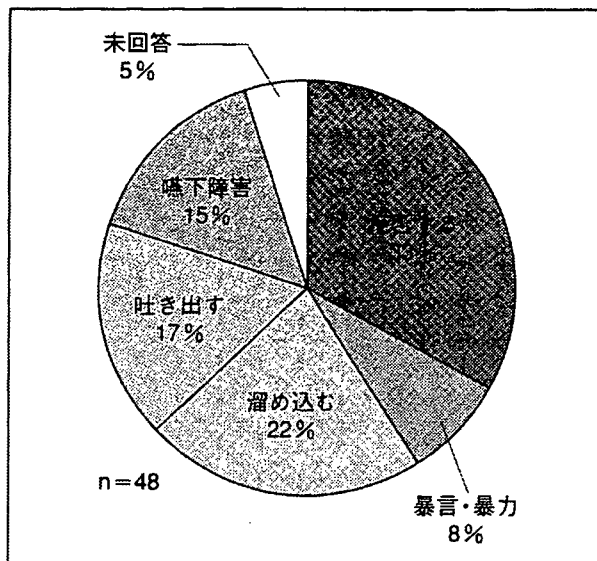


図5 Q:服薬援助の困った経験はどのような場合ですか
 (藤本直規監修:滋賀痴呆ケア・ネットワークを考える会、
 おくすりのアンケートより)

やすさ」などの工夫がされている。実際にADのアリセプト治療中に、図5のごとく服薬ができていないケースは意外と多い。外来通院中のADの患者さんで症状が悪化してきて、家族から「何かほかにも有効な薬はありませんか?」などによく相談を受ける。その際、詳しく服薬状況を確認してみると薬の飲み忘れや薬が内服できていないことがわかることが少なくない。理由は、図5のように服薬を拒否する、薬を口の中に溜め込む、そして吐き出してしまふ、などが多い。医師が思っているよりも、患者さんの薬のコンプライアンスはかなりよくないのである。また、もの忘れの症状が増えて、そのために薬を飲み忘れる、そしてさらにももの忘れが増えるという悪循環に陥っているケースもかなりある。そこで、一つの方法としてアリセプトからアリセプトD錠への切り替えが考えられる。口腔内崩壊錠に切り替えてからはじめて家族から「実はこれまであまり薬がきちん

- 近年、ADの治療薬開発は根本的な治療を目指した研究が世界的規模で、きわめて精力的に行われている。
- このような根本治療薬開発がなされてきている中で、アリセプトの将来的意義としては、① 来たるべき根本治療薬への重要なリリーフ役、② 対症療法薬として今後も重要な役割を持つ、の二つがあると考えられる。

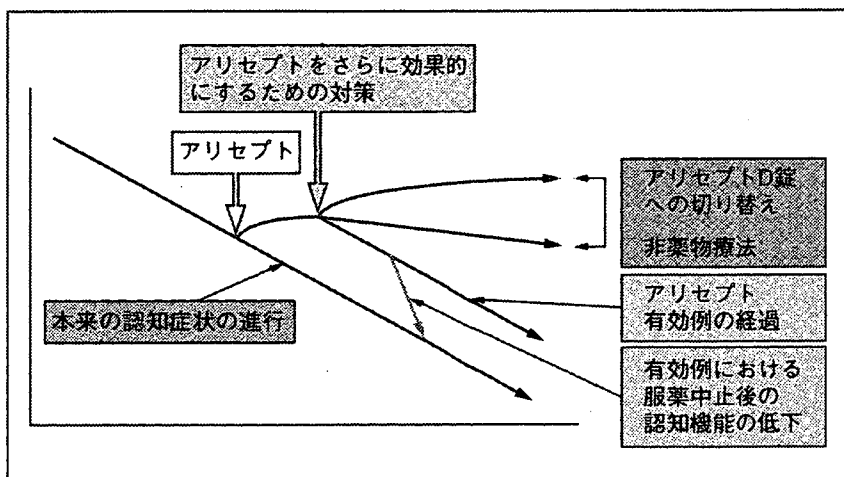


図6 ADの臨床症状の経過と期待されるアリセプトの効果
(高橋 智ほか：臨牀と研究, 77 (6) : 1084, 2000より一部改変)

と飲んでいなかったんです。後から飲むといってそのまま飲み忘れていたり、口に入れても飲み込まず溜め込み、自分がみていないところで吐き出したりしていたようなのです。口腔内崩壊錠に切り替えていただいて、口に溜め込んでいてもそのまま溶けるし、とてもよくなりました」と話してくださいることがよくある。それまでのコンプライアンス不良な状況を、実は遠慮して(?)医師に伝えていないことがよくあり、変更してはじめて気づくことが多いことに驚いた。このため、口腔内崩壊錠への切り替え後にまた症状が改善してくることをしばしば経験する。中村らは、AD患者さんと介護者にアリセプトD錠の服薬感についてアンケート調査を行い、44%が「服薬しやすくなった」と回答し、100%が「今後も服薬を続けたい」と答えたと報告している³⁾。今井はアリセプトD錠を利用することで、介護者家族の負担を軽減する可能性を指摘している⁴⁾。アリセプトの処方で症状が悪化している患者さんに、口腔内崩壊錠への変更は試してみたい対策の一つである(図6)。

AD以外の認知症への効果●

レビー小体型痴呆(DLB)ではAD同様にアセチルコリン系神経系が障害されており、このためアリセプトが有効と考えられている。脳血管性認知症(VD)では欧米で二重盲検比較試験がすでに行われており、有意な改善効果が報告されている。統合失調症やダウン症候群の認知機能低下にも改善効果がみられたとする報告もなされている。

期待される根本治療薬とアリセプトの

将来的意義●

近年、ADの治療薬開発は根本的な治療を目指した研究が世界的規模で、きわめて精力的に行われている。現在最も先端をいっているのはβおよびγセクレターゼ阻害剤とアミロイドβ蛋白ワクチン療法などである。どちらもADの最も早期病変と考えられるアミロイドβ(Aβ)蛋白の沈着を防ぐ、あるいは消去する治療的アプローチである。このような根本治療薬開発がなされてきている中で、アリセプトの将来的意義としては、① 来たるべき根本治療薬への重要なリリーフ役、

○また、リリーフ役として有効に活用する方法として口腔内崩壊錠であるアリセプトD錠を処方することがあげられる。

○今後の課題の一つとして、ADに対する効果に関して、反応が良好な群(responder)と良好でない群(non-responder)の差異の解明が求められている。

② 対症療法薬として今後も重要な役割を持つ、の二つがあると考えられる。①についてはアリセプトの症状の進行抑制効果であるが、少しでも進行を防ぐことができれば、来たるべき根本治療薬に間に合う可能性が出てくるということである。②については、根本治療薬ができて対症療法薬が不要になることはないということである。神経内科領域では、重症筋無力症という病気があるが、すでに胸腺摘出術やステロイド療法といった根本療法が確立されているが、対症療法であるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は不要になっていない。実際、この対症療法薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与したときが患者さんにとって筋力回復を自覚でき、最も喜ばれるのである。このような事実からも、対症療法薬であるアリセプトは今後も重要な役割を担っていくと考えられる。

今後の検討課題●

ADの治療では、薬物療法だけではなく非薬物療法との併用が有効である可能性がある(図6)。そのような観点から、さまざまな非薬物療法が試みられており、われわれもアロマセラピーについて検討した。その結果、軽度から中等度のAD患者において、自覚性および感情機能のみならず知的機能にも改善傾向が示された(図7)。今後はさらに多数例で検討していきたいと考えている。非薬物療法的介入の薬物療法との併用効果について明らかにしていくことも大切である。

前述のように根本治療薬の開発が進んでいるが、対症療法は根本治療が可能になったとしてもいつでも必要なものであり、アリセプトはリリーフ役としても重要な役割を担っている。しかし、現時点ではADに対する効果に関して、反応が良好な群(responder)と良好でない群(non-

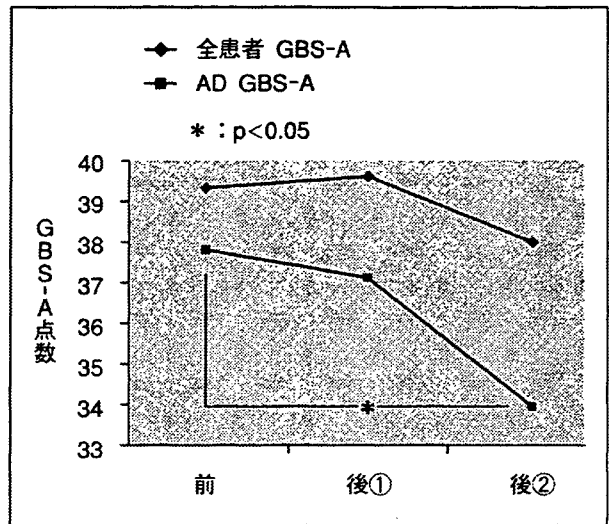


図7 アロマセラピーによる知的機能(GBS-A)

responder)の存在が知られており、その差異の解明が大きな課題となっている。われわれはAch受容体(AchR)に着目し、AchR $\alpha 7$ の遺伝子多型の検討によりnon-responder群に比しresponder群でヘテロの頻度が有意に多いことを明らかにした²⁾。まだ例数が少なくさらなる検討が必要であるが、AchR $\alpha 7$ 遺伝子多型の検査がアリセプトの有効性の予知に役立つ可能性が示唆される。今後、真のresponderとnon-responderを区別するパラメーターの解明が必要である。

まとめ●

今臨床医は認知症医療において、使用可能なアリセプトをいかに、少しでも有効に使うかが問われている。また、その努力は来たるべきADの根本治療薬が使用可能になったときに大きな力になると考えられる。セクレターゼ阻害剤やA β 蛋白のワクチン療法などが開発の最先端を行っているが、これらの開発状況を見てみると本当に近い将来に使用可能となると思われる。ADは「不

- われわれはアセチルコリン受容体(AchR) $\alpha 7$ の遺伝子多型の検討により non-responder 群に比し responder 群でヘテロの頻度が有意に多いことを明らかにし, AchR $\alpha 7$ 遺伝子多型の検査がアリセプトの有効性の予知に役立つ可能性を指摘した。
- 今後, responder と non-responder を区別するパラメーターのさらなる解明が必要である。

治の病」から「治療可能な病気」へと大きく変貌しようとしている。多くの臨床医の先生方に認知症治療に関心を持っていただきたいと考える。

文 献

- 1) 浦上克哉, 涌谷陽介, 中島健二: アルツハイマー病における塩酸ドネペジル(アリセプト)の使用経験; 絵の描けるようになった著効例の報告. 新薬と臨床 37: 1087-1091, 2000
- 2) 浦上克哉ほか: アルツハイマー病における塩酸ドネペジルの有効性とアセチルコリンエステラーゼ及びアセチルコリンレセプター遺伝子多型との関連の検討. 内科専門医会誌 14: 424-428, 2002
- 3) 中村 祐, 降矢芳子, 芳野浩樹ほか: アルツハイマー型認知症患者における口腔内崩壊錠の意義—OD錠アンケート結果より—. 日老精医誌 17: 332-336, 2006
- 4) 今井幸充: 痴呆性高齢者の在宅服薬管理と介護負担の関連について. 治療 87: 433-442, 2005

内科外来での個別診療を中心に解説した
新しい手引書!



好評
発売中!

A5判・530頁・2色刷
定価 7,350円 (本体 7,000円+税5%)

内科外来診療
実践ガイド 縮刷版

個別診療を重視したこれからの診療のすべて

編集 Medical Practice 編集委員会

個別診療の重要性が高まるなか、これからの内科外来に必須の虎の巻として好評を博した内科総合誌『Medical Practice』2004年 (vol.21) 臨時増刊号を、より使いやすいようハンディなサイズにした縮刷版。内科外来で実施できる個別診療のすべてを迅速に把握できるよう簡潔にまとめ、診断のフローチャート、ガイドラインに基づいた治療の進め方や治療薬一覧表、また専門機関への紹介などについても解説。

文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

連載—第2回

ここまで

早期発見はすすんだ

—タッチパネルを用いた認知症スクリーニング—



Urakami Katsuya 浦上克哉

鳥取大学大学院医学系研究科保健学専攻病態解析学分野・教授

タッチパネル式コンピュータを用いた 認知症のスクリーニング機器の開発

認知症の早期発見の必要性を前号で述べたが、認知症を早期に発見することは容易ではない。そこで、認知症の早期発見を簡単に手助けできる機器の開発を試みた。対象は、アルツハイマー型認知症49例、健常対照群30例（図1）である。タッチパネル式コンピュータを用いて音声と映像による対話形式（図2）で、質問に答えながらゲーム感覚で検査を受けることができる。

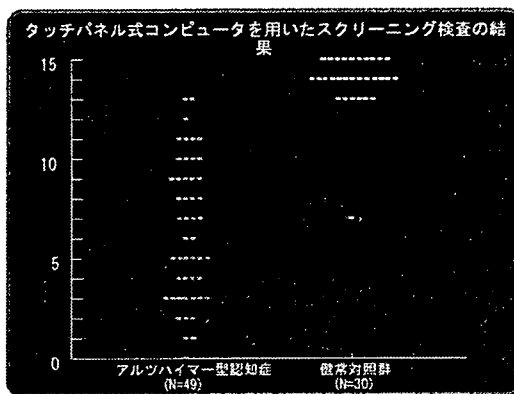
3種類の言葉の記憶、日時の見当識に関する質問、立方体を識別する視空間認知機能を評価する質問など合計5問で構成し、所要時間は結果の印刷まで含めて合計5分以内で可能である。感度（疾患がある場合、検査が陽性になる割合）96%、特異度（疾患がない場合、検査が陰性になる割合）97%と高い信頼性を示した。この信頼性に加えて、この方法の利点としては、質問者による差がない、精神的、身体的ストレスが少ない、どこでも簡単に施行できる、などがあげられる。このタッチパネル式コンピュータを用いた認知症のスクリーニング機器で特許を取得することができ、これを定期的に行なうことで、確実に認知症の早期発見に役立てることが可能である。そこで、次号で紹介する予定の認知症検診および予防教室の評価に臨床応用が可能である。

早期発見の意義として、①治療可能な認知症を治療できること、②アルツハイマー型認知症に対して症状の進行を抑制できる薬（塩酸ドネペジル）を投

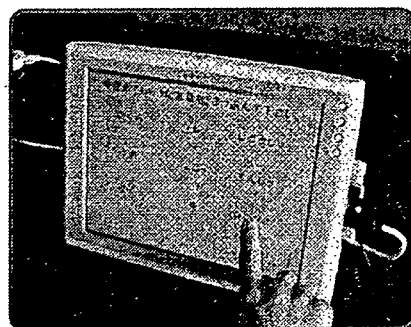
与することができること、③治療薬がない認知症でも、早期から疾患にあったケアをできる、④将来の意思決定ができること、などがあげられる。

この物忘れ相談プログラムを有効に活用すれば、認知症の早期発見が可能となり、認知症の発症予防、進展防止などが実現できると考えられる。

（つづく）



（図1）15点満点でアルツハイマー型認知症ではほとんどの例が専門医への受診が望まれる12点以下である



（図2）「物忘れ相談プログラム」という商品名で日本光電社より市販されている

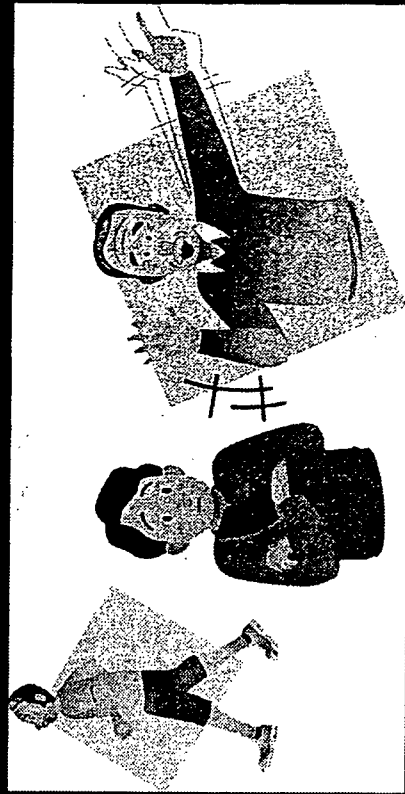
⑤アリセプト®による症状改善の例



浦上克哉ら：診療と新薬、37、1087 (2000)

③アリセプトを服用すると①

活発になったり、やる気が出すぎることがあります



この様な症状はお薬の効果の可能性と考えられます。

④アリセプト®自験例のまとめ②

改善	48%	(14例)
不変	35%	(10例)
悪化	7%	(2例)
中止	10%	(3例)

の外来で患者さんや家族に経過を尋ねると、約2割程度しか自分から「よくなりました」と言われる方はない。私は、この約2割の方は著効例であると考え。その他の方は、大部分が「お

薬を飲んでいかがでしたか？」と尋ねるとたいてい「変わりありませんでした。」と答えられる。これで、「ああ、そうですか。変わりありませんでしたか。」で終わってしまうと、これらが皆不変例になってしまう。私は、以下のように必ず具体的に聞いてみるようにしている(図⑤)。例えば、記憶に関しては「同じことを聞き返す頻度が減少していませんか?」、意欲については「意欲的に何かに取り組むようになったようなことはありませんか?」。しばしば、認知症患者さんは出不精になるので、「買い物に出かけるなど外出の機会が増えていませんか?」。その他、「トイレでしくじる回数が減ったということはありませんか?」など比較的頻度の多い改善例を具体的に挙げて聞いている。そうすると、最初は「とくに変わりありません。」と答えた家族が、「そういえば、忘れて聞き返す頻度が少なくなっていますね。」「そういえば、自分から台所仕事の手伝いを進んでするよ

いらら感に次が多い副作用であるが、改善過程の途中で見られることも少なくない(図③)。少しよくなってきて何かしたいと思うようになるが、改善が不十分なためにうまくできず、いららして興奮気味になられるのである。これを即座に副作用と判断し薬剤を中止してしまうと、適切な評価ができずに終わってしまう。

アリセプト®の有効性

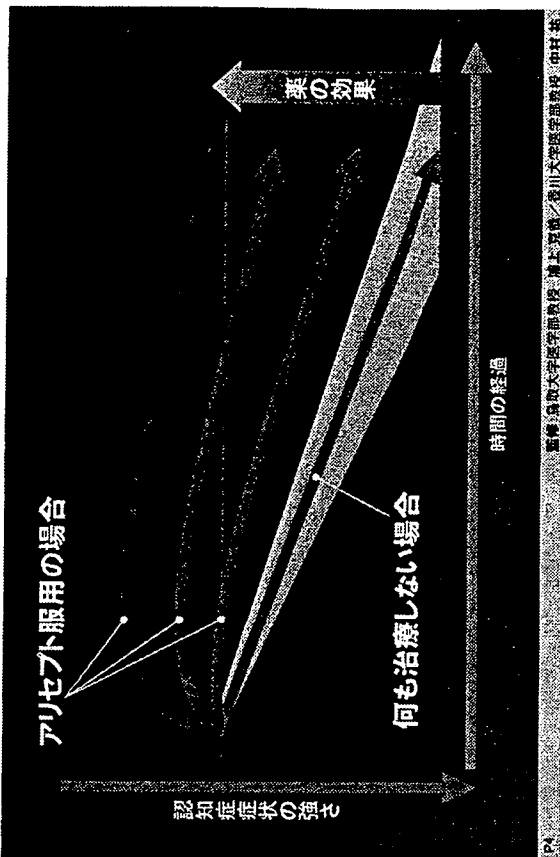
図④は自験例においてアリセプト®の有効性をまとめたものであるが、約5割に有効例が認められる。よくかかりつけ医の先生から、私のデータのように「効かない、改善例がもともと少ない」という声を聞く。しかし、私の経験でもアリセプト®を初回に投与して、次

⑦TDASの実施風景³⁾



ため、全例がそのような経過をとると思われている傾向がある。しかし、全例がそうではなく図⑥のごとく経過は様々である。経過のよいケースでは、かなり長期にわたってよい経過を維

⑥お薬の効果発現は様々です¹⁾



監修：鳥取大学医学部内務学講座・鳥取大学大学院医学部内務学専攻・中村 浩

うになりました。」「そういえば、先日、私が何も言わないのに、自分から庭へ出て草取りをしていました。」「そういえば、トイレでくじめる回数が減りましたね。」など、変化に気づいて話されることが多い。本人も家族も、アリセプトの薬物効果を何をもって評価してよいか分かっていないのである。実際効果が出ているケースを多く見落としている可能性があり、「変わりない。」と答えられても、是非2-3の具体例を挙げて聞いてみていただきたい。そうすれば、今よりもっと多くの改善例を見出せると考える。薬剤による治療評価は、臨床的な効果判定が最も重要なので、参考にしていただきたい。

アリセプト[®]の治療経過

アリセプト[®]の治療経過についてであるが、約1年程度は改善効果が見られるが、それを過ぎると徐々に悪化してくるといわれている。その

持できている。また、高度アルツハイマー型認知症への適応拡大が認可され、改善効果の延長が期待される。

治療評価スケール

臨床的評価に加えて、客観的な検査による評価も必要である。現在、客観的な評価として、改訂版「長谷川式簡易知的機能評価スケール(HDS-R)」やミニメンタルステート検査(MMSE)を用いていることが多い。しかし、これらはスクリーニング検査であり、治療評価法として適切とはいえない。現在世界的に最も信頼性が高く、治験などで汎用されている治療評価スケールにADAS (Alzheimer's disease assessment scale)がある。アリセプトもADASによって評価され、薬剤として認可された。ADASは最もよい評価スケールであるが、臨床心理士のような専門家を必要とし、検査時間も約1時間を要し、一般臨床現場で実施が難し

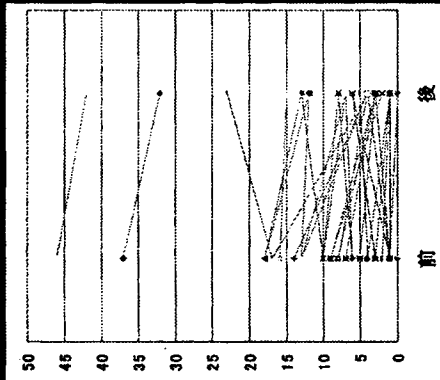
⑨認知症予防教室の効果

認知症予防教室
の効果



平均2.1点の低下
(改善傾向)

3例(4%)



有意差あり P<0.005

⑧TDAS³⁾

これから12題の単語を順番に表示します
声に出して読んで、覚えて下さい。

ライオン

答えに触れることで
質問に回答する。

ペンチは、先ほど表示した単語の中にありますか。

あった なかった わからない

くほとんど用いられていない。そこで、われわれはこれをタッチパネル式コンピュータに導入してADASを手軽に行えるようにした(T

(鳥取大学大学院医学系研究科 教授

保健学専攻・病態解析学分野)

文献

- 1) エーザイ作成のアルツハイマー型認知症治療コミュニケーションファイル。
- 2) 浦上克哉、漕谷陽介、中島健二:アルツハイマー病における塩酸ドネピジル(アリセプト[®])の使用経験―絵が描けるようになった著効例の報告。診療と新薬 37, 1087-1091 (2000)
- 3) 斉藤潤、浦上克哉ら:認知症予防教室における対象者の判別法と評価法の検討, Dementia Japan 19(2), 177-186(2005)

DAS、図⑦と図⑧³⁾。この方法だと専門の臨床心理士でなくても施行可能で、約20分程度で施行可能である。単語再認・口頭命令・図形認識・郵便概念の理解・名称の記憶・日時の見当識・金銭計算の理解・道具用途の理解・時計の理解などの課題を用いて認知機能障害の程度を点数化する。TDASを使えば、容易に客観的な薬物治療効果判定が可能である。図⑨は認知症予防教室の評価に使用した例であるが、軽度認知障害レベルの方に対する認知症進展への予防効果を適切に評価できている。

おわりに

アルツハイマー型認知症に対してアリセプト[®]をいかに有効に活用するかは、われわれ臨床医に課せられた重要な役割である。本稿で述べた内容を参考にして、治療評価を適切に行い、患者さんや家族に多くの恩恵をもたらしていただきたいと考える。

EDITORIAL

Prevention of dementia

Katsuya URAKAMI

Department of Biological Regulation, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

Correspondence: Dr Katsuya Urakami MD, PhD, Nishimachi 86, Yonago 683-8503, Japan. Email: kurakami@grape.med.tottori-u.ac.jp

At present, one in every 10 people aged ≥ 65 years has dementia and dementia is regarded as a 'common disease'.^{1,2} In addition, the initial symptoms of dementia, such as forgetfulness, tend to be overlooked because people consider that 'it cannot be helped due to aging'. Patients often visit a hospital after developing behavioral problems, such as wandering and violence, which is not early detection because the symptoms have already progressed. Thus, difficulties with the early detection of dementia are major problem in its treatment. Alzheimer-type dementia, as the main type of dementia at present, can be treated with donepezil hydrochloride (Aricept; Eisai, Tokyo, Japan) and early detection is necessary. The possibility of preventing dementia by early detection has also been demonstrated⁵⁻⁷ and dementia screening has attracted attention. Herein, I describe the present status of dementia screening, although there is a lack of convincing data because this type of screening has just started. The main difference among the different screening procedures that have been used until now is the method used at the first-stage screening. Therefore, the present status of screening is discussed according to the first-stage screening method.

SCREENING METHOD USING A QUESTIONNAIRE

The screening method using a questionnaire can be readily performed. This method is often used in screenings led by medical associations and performed in Morioka City, Iwate Prefecture, Gunma Prefecture, and Tokushima City, Tokushima Prefecture. In

Morioka City, Iwate Prefecture, this screening was initiated in 2002 and a questionnaire developed by the medical society is used in both the first- and second-stage screenings. In 45 medical institutions, mainly institutions with which the examinees' primary care physicians are affiliated, a forgetfulness test was performed. In the first-stage screening, examinees who could not answer at least three of 15 questions (such as 'presence/absence of a spouse', 'presence/absence of a family living with the examinee', 'cannot remember all contents of breakfast', and 'cannot describe five kinds of vegetable') were required to undergo second-stage screening. In the second-stage screening, examinees who gave the wrong answer to two or more of the 10 items (such as 'What month of the year is it now?' or 'What is your date of birth?') were referred to medical institutions with specialists. In 2002, Alzheimer-type dementia was detected in 17 of 473 examinees, cerebrovascular dementia was detected in seven and depression and other diseases were detected in three subjects. In 2003, 95 institutions participated and there were 2336 examinees in the first-stage screening, of whom 1037 underwent the second-stage screening and 117 required third-stage screening. After exclusion of 42 examinees who have either not yet undergone or refused third-stage screening, 75 underwent the third-stage screening and Alzheimer-type dementia was detected in 26 examinees, cerebrovascular dementia in six, other types of dementia in six, mild cognitive impairment (MCI) in 17, depression in four and no abnormalities in 16. Thus, of the examinees in the first-stage screening, 2.1% had dementia or MCI.