

# 遺伝的要因のほかに高血圧や高脂血症、糖尿病などが影響

## 糖尿病だとそうでない人と比べ、2倍ほど認知症になりやすい

認知症の危険因子として生活習慣病を挙げる報告があり、アルツハイマー病では遺伝的要因のほか環境要因が大いに関係していることが考えられています。環境要因としては、高血圧、糖尿病、高脂血症などが挙げられています。

高血圧と認知症発症との関連については、適切な降圧療法がアルツハイマー病発症の抑制に有効との結果が示されていますが、降圧治療中の極端な拡張期血圧の低下（65mmHg以下）は逆にアルツハイマー病を発症させるとの報告もあり、過剰な降圧治療には注意が必要です。

糖尿病と高次脳機能障害との関連については、2型糖尿病患者では記憶力の障害を中心になんらかの認知機能障害を生じやすいという報告が多くなされています。糖尿病は脳血管性認知症だけでなくアルツハイマー病発症の危険因子であるとする報告が多く、糖尿病でない人と比べて2倍前後のリスクを持つと考えられています。また、高インスリン血症もアルツハイマー病発症のリスクを高めるという報告があります。さらに最近では、喫煙がアルツハイマー病のリスクを増大させるという大規模調査もあります。

## 予防のカギは抗酸化物質の摂取、適度な運動と30分以内の昼寝

多くの基礎研究がアルツハイマー病と酸化ス

トレスの関連を示しています。このためビタミンC、ビタミンE、カロテンなどの抗酸化物質の摂取が予防に役立つと考えられています。魚に多く含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸は抗酸化作用、抗炎症作用、そのほか多くの神経細胞調節作用によってリスクを低下させると期待されています。

また、30分以内の昼寝をする人はアルツハイマー病発症のリスクが5分の1まで減少するとの報告がなされています（ただし、60分以上だと逆に2.6倍に高まります）。夜間の睡眠効率低下を昼寝で補い、認知機能や精神機能に好影響を及ぼしていると考えられます。さらに、適度なウォーキングがアルツハイマー病のリスクを低下させると報告されています。


## タッチパネル式コンピュータで認知症を早期発見

生活習慣病としての側面があるとするなら、生活習慣を是正することにより認知症を予防できる可能性が考えられます。しかし、それには認知症になる前の予備群の状態、たとえば軽度の認知機能障害（MCI）や軽度の認知症を早期に発見することが必要です。

そこで、われわれは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を開発しました。タッチパネルを用いて解答し、音声と映像による対話形式の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ます。

表1 もの忘れスクリーニング検査

言葉や日時に関する質問、立方体と三角柱（これが5問目になります）を識別する質問など合計5問で構成し、所要時間は結果の印刷まで含めて合計5分以内です。15点満点でMCIは13点、アルツハイマー病ではほとんどが12点以下です。

第1問	これから言う3つの言葉を言ってみてください。 あとでまた聞きますから、よく覚えておいてください。 (以下の系列のいずれか1つで、採用した系列に○印をつけておく) 1: a) 桜 b) 猫 c) 電車 2: a) 梅 b) 犬 c) 自動車		0	1
			0	1
			0	1
第2問	今日は何年の何月何日ですか 何曜日ですか  (年月日、曜日が正解でそれぞれ1点ずつ)	年	0	1
		月	0	1
		日	0	1
		曜日	0	1
第3問	先ほど覚えてもらった言葉をもう一度言ってみてください。 (自発的に回答があれば各2点、もし回答がない場合は以下のヒントを与えて正解であれば1点) a) 植物 b) 動物 c) 乗り物		a: 0	1 2
			b: 0	1 2
			c: 0	1 2
第4・5問	下の図と同じ図を描いてください。		0	1 2
			0	1 2

## 〈検査の手順〉

第1問目では、出題者は1または2のいずれかの系列を選択し、「覚えて答えてください」と言って、a) b) c) 全部を言う。たとえば1を選択したなら、「桜、猫、電車」と言う。

次に被験者に同じ単語（桜、猫、電車）を覚えてもらう（正解につき各1点）。

第2問目では、今日の年・月・日・曜日をそれぞれ覚えてもらう（正解につき各1点）。

第3問目では、第1問目の答えを覚えているかどうかを確認する。

ノーヒントの場合は、順番に関係なく正解であれば、正解につき各2点を与える。答えられなければ、「植物でしたね」「動物です」「乗り物です」などのヒントを与え、正解につき各1点を与える。

第4問・第5問目では、図の立方体および三角柱を同じように書いてもらう。

ほぼきちんと書ければ2点、書けなければ0点、きちんとではないがまずまず書けた場合は1点とする。ただし、判断基準は感覚になる。

図1 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症スクリーニング検査機器（もの忘れ相談プログラム）



コンピュータ画面の文章と音声による指示に従い、指でタッチするだけで行える簡単な検査です

この方法は感度（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ました。そのほかの利点としては、質問者に

よる差がない、精神的・身体的ストレスが少なく、どこでも簡単に実施できる、などが挙げられます。



○認知症に関するかかりつけ医の疑問に答える

## 治療薬の評価

認知症の薬物治療評価をどのようにすべきですか

回答者 浦上 克哉

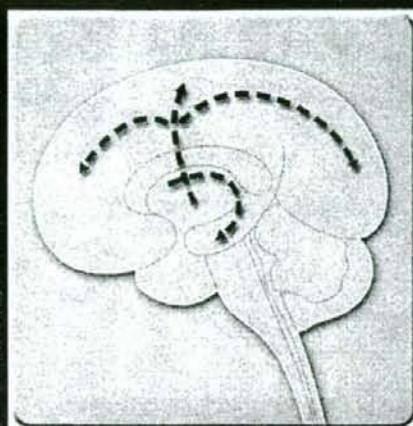
## アリセプト<sup>®</sup>の薬物評価

認知症の治療評価は難しい。今薬物治療ができるのはアルツハイマー型認知症であり、薬剤としては塩酸ドネペジル<sup>®</sup>(商品名 アリセプト<sup>®</sup>)のみである。アリセプト<sup>®</sup>の薬物評価を適切に行うに当たってまず大事なことは、病名ならびに薬剤の薬理作用などをきちんと説明することである。最近セカンドオピニオンを求めて専門医を受診する機会も増えているが、その際すでに

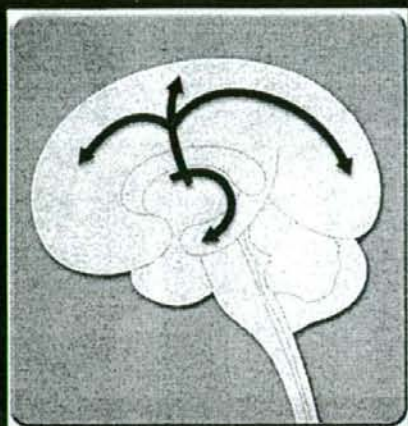
アリセプト<sup>®</sup>が処方されていることが少なくない。しかし、本人および家族は自分の病名が何で、何の薬を処方されているかを全く理解していないことが多い。病名告知についてはいろいろ異論があるが、本人および家族がどのような病気で何の薬を飲んでいるかを全く分かっていないと適切な評価に至らないと思われる。そこで、私の場合は病名がアルツハイマー型認知症であること、アリセプト<sup>®</sup>は図①のように脳内で減少したアセチルコリンを増やす働きがあり、記憶力を改善させるという薬理作用を説明している<sup>1)</sup>。また、同時に薬剤投与の際に副作用についてもきちんと説明をしておく必要がある。副作用で最も出現頻度が多いのが消化器症状であるが、アセチルコリンが腸管の働きを促進することで起こる(図②)。元々便秘気味な方では、便通がよくなり喜ばれるケースも少なくない。副作用と一口に言っても、直接人体に有害作用があるものと、そうでないものがある。また、興奮、

①どんな薬ですか<sup>1)</sup>

病気によって減少している脳内の情報を伝える物質  
—「アセチルコリン」を増やすことで、神経の伝達を良くします



アリセプト



P3

監修：鳥取大学医学部教授 浦上 克哉／香川大学医学部教授 中村 祐

②アリセプトを服用すると<sup>1)</sup>

■ 軽い吐き気がでたり、便が軟らかくなることがあります



多くの方は、お薬に体が慣れると  
消えていきます。

●この様な症状は消化管の働きが良くなる  
ためにあらわれると考えられます。

P5

監修：鳥取大学医学部教授 浦上 克哉／香川大学医学部教授 中村 祐



### ③アリセプトを服用すると<sup>1)</sup>

■活発になったり、やる気が出すぎる場合があります



●このような症状はお薬の効果の可能性と考えられます。

P6

監修：鳥取大学医学部教授 浦上 克哉／香川大学医学部教授 中村 祐

### ④アリセプト<sup>®</sup>自験例のまとめ<sup>2)</sup>

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

いらら感に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<sup>1)</sup> (図③)。少しよくなっ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

らい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<sup>®</sup>の有効性

図④は自験例においてアリセプト<sup>®</sup>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<sup>2)</sup>。よくかかりつけ医の先生から、私のデータのようには「効かない」「改善例がもっと少ない」という声を聞く。しかし、私の経験でもアリセプト<sup>®</sup>を初回に投与して、次

## ⑤アリセプト®による症状改善の例



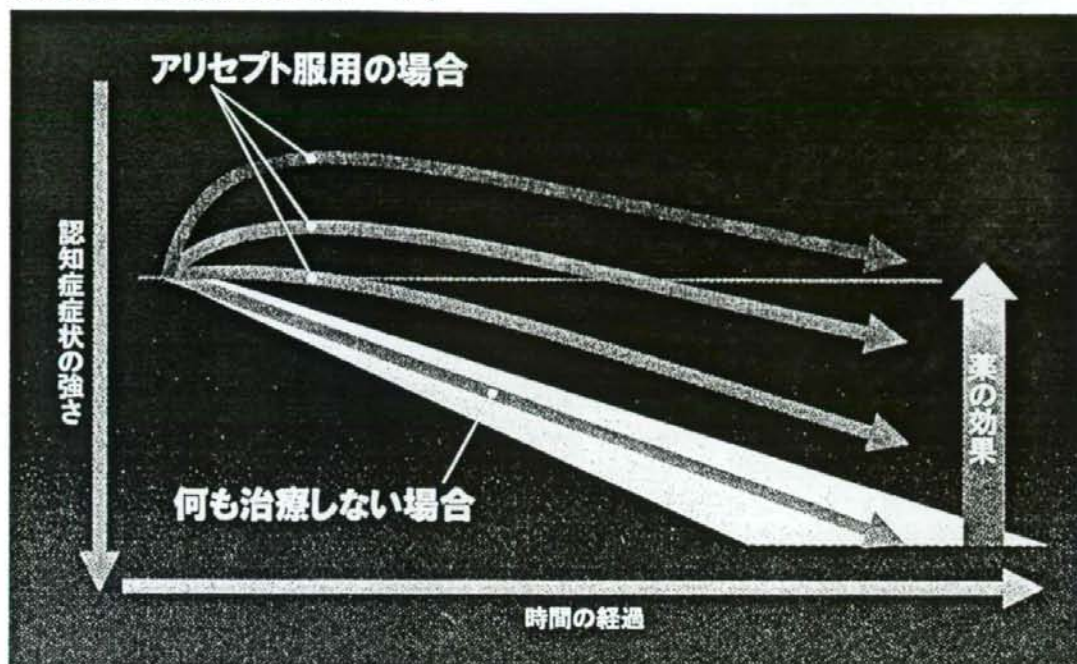
浦上克哉ら：診療と新薬、37、1087 (2000)

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ている。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、「そういうえば、忘れて聞き返す頻度が少なくなっていますね。」「そういうえば、自分から台所仕事の手伝いを進んでするよ



⑥お薬の効果発現は様々です<sup>1)</sup>



P4

監修：鳥取大学医学部教授 浦上 克哉／香川大学医学部教授 中村 祐

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<sup>®</sup>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思われる。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<sup>®</sup>の治療経過

アリセプト<sup>®</sup>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

### ⑦TDASの実施風景<sup>3)</sup>



ため、全例がそのような経過をとると思われる傾向がある。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

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、改訂版ー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(MSE)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<sup>®</sup>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



⑧TDAS<sup>3)</sup>

これから12個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

ベンチ は、先ほど表示した単語の中にありましたか。

あった

なかった

わからない

答えに触れることで  
質問に回答する。

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ーに導入してADASを手軽に行えるようにした(T

DAS、図⑦と図⑧<sup>3)</sup>。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

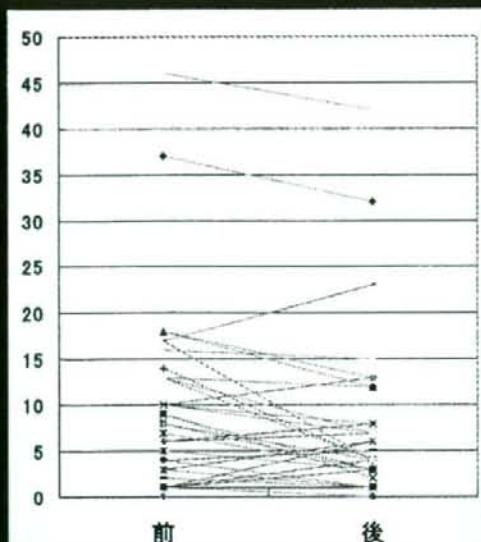
アルツハイマー型認知症に対してアリセプト<sup>®</sup>をいかに有効に活用するかは、われわれ臨床医に課せられた重要な役割である。本稿で述べた内容を参考にして、治療評価を適切に行い、患者さんや家族に多くの恩恵をもたらしていただきたいと考える。

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)



有意差あり  $P<0.005$

(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ションファイル。
- 2) 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)



(総 説)

## 認知症診療に期待されるかかりつけ医の役割

浦上克哉

鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座 環境保健学

## Role of general physicians in dementia practice

Katsuya URAKAMI

*Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation,  
School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago*

**要旨** 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。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ペジルという薬剤による治療が可能であり, 早期発見・早期診断が求められている。また, 現在アルツハイマー型認知症の根本治療薬の開発が急速な勢いで進展中である。そのような状況の中で, 認知症の早期発見・早期診断に重要な役割を期待されているのがかかりつけ医である。本稿では, かかりつけ医に必要な認知症診断および治療のノウハウを紹介する。

**Key words:** アルツハイマー型認知症, 塩酸ドネペジル, タッチパネル式コンピューター, 物忘れ相談プログラム

## 認知症とは

認知症は, もの忘れ(記憶力障害)により日常生活や社会生活に支障をきたす状態をいう。認知症という, 徘徊, 暴力行為, 幻覚・妄想などの周囲を困らせる症状を起こすものを考えられていることが多いが, 主症状ではなく必ず起こってくるものではない。認知症の症状には, 中核症状と周辺症状があり(表1), 徘徊, 暴言・暴力, 幻覚, 妄想などを周辺症状という。分りにくい症例はあるが, 中核症状を欠く認知症は存在しない。

## 認知症の頻度

認知症は近年増加の一途をたどっている。最近の疫学調査から, 認知症は65歳以上の10人に1人の頻度でみられ, “ありふれた疾患”と位置づけられている。以前本邦では, 脳血管性認知症が多かったが, 現在はアルツハイマー型認知症の頻度が多く, 欧米型化した病型パターンとなっている。

## 認知症診療の主役はかかりつけ医

なぜ, かかりつけ医が認知症を診るべきなのか? 前項で述べたごとく認知症は65歳以上の10人に1人の頻度でみられ, 専門医だけで対応できる疾患ではない。また,

表1 中核症状と周辺症状

中核症状	周辺症状
記憶障害	徘徊
判断力の障害	妄想
見当識障害	幻覚, 幻聴, 幻視
言語障害(失語)	暴言・暴力行為
失行	興奮
失認	睡眠障害
実行機能障害	不安, 抑うつ, 焦燥
問題解決能力の障害	せん妄
	異食, 過食
	不潔行為
	介護への抵抗
	多弁, 多動

専門医のいる大病院への通院が困難な患者も多い。さらに、認知症の好発年齢である65歳以上の高齢者は、何らかの疾病に罹患しており、かかりつけ医にかかっていることが多い。日ごろから世話になっているかかりつけ医に相談することが、最も理にかなっている。このことから、認知症診療の主役はかかりつけ医ということで、厚生労働省もかかりつけ医向けの“認知症診療対応向上研修”を企画している。

### 認知症の早期発見

今認知症の早期発見が求められているが、認知症は気づくことが最も難しい病気である。まず、最も大きな問題は認知症のことを“年のせいだ”と思っている人が多いことにある。これは、言い換えると認知症を病気だと認識していないということであり、これでは病院受診につながらない。また、もの忘れが本格的に起こりだすと、“もの忘れをすることを忘れてしまう”ため本人の病識がなくなり、自分から医師へ相談をすることがなくなる。

では、どのようにして気づけばよいのか？認知症患者との会話の例を紹介する。表2のごとく、本人からもの忘れを訴えない、このため診察中の会話の中で気づくことがかなり難しい。しかし、家族から話を聞くと表3のごとく本人の話と家族の話が全く違うことが分かり、もの忘れの存在に容易に気づくことができる。このことから、最も簡単な気づき方は、家族や介護者から情報を得ることである。ただし、かかりつけ医に受診する際に家族が同伴することは極めて少ない。そこで、半年に1回あるいは年に1回介護保険の書類を作成する際などに、家族に連絡をとり一緒に受診をして頂くことをお勧めする。

次の方法としては、コメディカルスタッフから情報を得ることである。コメディカルスタッフは、医師よりも認知症を疑うためのより多くの情報を得る可能性がある。受付の職員は、受診日を間違える、履物を間違える、お金の計算でもめる、などに気づくことがしばしばある。看護師では、検査の説明をしても理解できない、覚えられない、絶食を指示しても忘れてくる、などがある。薬剤師では、薬の内服がきちんとできない、薬の服薬指導をしても忘れてしまう、などである。コメディカルスタッフから情報を得られるように、フィードバック機構を作ることが近道と考える。

### 認知症の診断

認知症の疑いが持たれたら、専門医に直接紹介して良い。ただ、前項で述べたごとくかかりつけ医が典型的な

例は診断をして、治療まで結びつけることが望ましい。特にアルツハイマー型認知症は現在治療薬があり、かかりつけ医にも診断が可能である。アルツハイマー型認知症の臨床的特徴としては、楽天的な雰囲気（あまり深刻な雰囲気が無い）、ゆっくりと症状が進行する、などがある。発症時期も明瞭でない。もし、発症時期が明確であれば、たとえば何月何日というように分れば、アルツハイマー型認知症以外の認知症を考えるべきである。また、ゆっくりと進行するのが特徴であり、急に悪化することはまれである。急に悪化した場合は、アルツハイマー型認知症が悪化したのではなく、別の要因が加わったと考えた方がよい。

#### 1 かかりつけ医のための認知症簡易スクリーニング法

認知症のスクリーニング検査としては、改訂版長谷川式簡易知能機能検査（HDS-R）、ミニメンタルステートテスト（MMSE）などがあり汎用されている。しかし、かかりつけ医にとっては、HDS-RもMMSEもかなり負担となる。そこで、もっと簡単に短時間で可能なスクリーニングテストが望まれる。そこで、遅延再生、時間の見当識、視空間認知機能の3つのみを検査するより簡易なスクリーニング法を開発した（図1）。

#### 2 タッチパネル式コンピューターを用いたスクリーニング機器（物忘れ相談プログラム、日本光電社製）

時間的に難しいとの“かかりつけ医”からの要望があり、人が直接質問しなくても可能なタッチパネル式コンピューターを用いた方法を検討した。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。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2）、

表2 患者の話

- |   |             |
|---|-------------|
| 1 | もの忘れはない     |
| 2 | 病院を楽しみにしている |
| 3 | 毎日畑仕事をしている  |

表3 患者と家族の話の相違

患 者	家 族
物忘れはない	物忘れはある
病院へ行くのが楽しみ	病院へ行くのを嫌がる
毎日畑仕事に行く	デイサービスへいく



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<sup>1)</sup>。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。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。現在この機器は物忘れ相談プログラムという商品名で日本光電株式会社から販売されている（図3）。このような早期発見の意義のひとつとして、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にある。医療機関で適切な診断、治療を受け、介護者が正しい知識を持って介護すれば、アルツハイマー型認知症の患者も質の高い生活をする事ができ、介護する家族も安心して暮らすことが可能となる。

3 かかりつけ医にできるアルツハイマー型認知症の簡易診断法（表4）

かかりつけ医にも簡単にできる診断法として、前記した遅延再生、時間の見当識、視空間認知機能の3つを検

これから言う3つの言葉を言ってみて下さい あとでまた聞きますからよく覚えておいて下さい。 (以下の系列のいずれか1つで、採用した系列に○印をつけておく)		0	1
1: a) 桜 b) 猫 c) 電車		0	1
2: a) 梅 b) 犬 c) 自動車		0	1
今日は何年の何月何日ですか 何曜日ですか  (年月日、曜日が正解でそれぞれ1点ずつ)	年	0	1
	月	0	1
	日	0	1
	曜日	0	1
先ほど覚えてもらった言葉をもう一度言ってみて下さい。 (自発的に回答があれば各2点、もし回答がない場合は以下のヒントを与えて正解であれば1点)		a: 0	1 2
a) 植物 b) 動物 c) 乗り物		b: 0	1 2
		c: 0	1 2

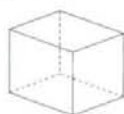


図1 もの忘れスクリーニング検査  
かかりつけ医向けの簡単なもの忘れスクリーニングテスト

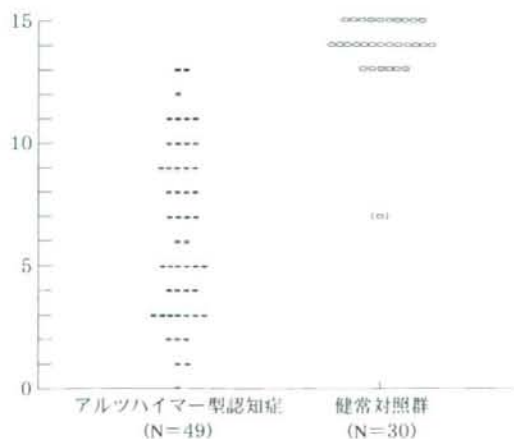


図2 タッチパネル式コンピューターを用いたスクリーニング検査の結果



図3 物忘れ相談プログラム

査し、尿検査、血液検査、生化学検査、画像検査(CT/MRI)を施行する。生化学検査では、甲状腺機能検査(TSH、フリーT3、フリーT4)を是非含めて欲しい。画像検査は、一般的に積極的な診断には役に立たないが、正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、他の器質的疾患の除外に役立つ。

## 認知症の薬物治療

### 1 中核症状への治療

中核症状への治療薬としては、塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)しかない。塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤で、アセチルコリンの分解を遅らせ、アセチルコリン濃度の低下を防ぐ薬である。アルツハイマー型認知症では脳内のアセチルコリンが減少し、このために記憶障害が出現する。根本治療薬ではなく、対症療法薬という位置づけになる。図4のごとく、一定期間改善を示すが、1年を経過する頃から徐々に症状は進行してくる。しかし、これはあくまで集団としてみた場合の平均値であり、個々の症例ではいろいろな経過をたどるものがある。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<sup>2)</sup>。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、塩酸ドネペジルは軽度から中等度のアルツハイマー型認知症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、塩酸ドネペジル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。最初は色を塗りつぶすだけであったが、次第に線が

書け、次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<sup>3)</sup>。

以上のようなデータを紹介すると、よくわかりつけ医から私のデータのように「効かない」、「改善例がもっと少ない」という声を聞く。しかし、私の経験でも塩酸ドネペジルを初回に投与して、次の外来で患者や家族に経過を尋ねると、約2割程度しか自分から「良くなりました」と言う人はない。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?」と尋ねるとたいい「変わりありませんでした。」と答える。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)。たとえば、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かいかがですか?」など比較的頻度の多い改善例を具体的にあげて聞いている。そうすると、最初は「特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」、「自分から台所仕事の手伝いを進んでするようになりました」、「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」、「トイレでしくじる回数が減りましたね。」など、変化に

表4 アルツハイマー型認知症の簡易診断法

1	記憶の検査
	日時の見当識—今日が何月、何日であるか?
	遅延再生—桜、猫、電車
2	図形の模写
	立方体の絵
3	血液・尿検査
	血液一般、生化学(肝・腎・甲状腺機能、ほか)
	TSH、フリーT3、フリーT4
4	頭部CT/MRI(器質的疾患の除外)

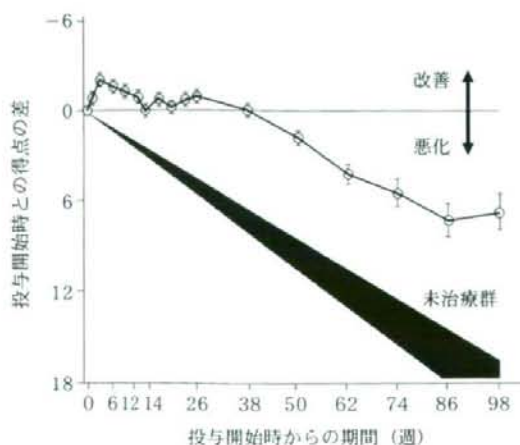


図4 塩酸ドネペジルの長期効果をADAS-cogで評価した結果



気づいて話すことが多い、本人も家族も、塩酸ドネペジルの薬物効果を何を持って評価してよいか分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、「変わらない。」と答えても、是非2～3の具体例をあげて聞いてみて頂きたい。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、参考にして頂きたい。

塩酸ドネペジルの治療経過についてであるが、約1年程度は改善効果がみられるが、それを過ぎると徐々に悪化してくると言われている。そのため、全例がそのような経過をとると思われる傾向がある。しかし、全例がそうではなく図6のごとく経過はさまざまである。経過の良いケースでは、かなり長期にわたって良い経過を維持できている。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、10mg錠が使用できるようになり、改善効果の延長が期待される。

## 2 塩酸ドネペジル口腔内崩壊錠（商品名アリセプトD錠）の活用

図4のごとく、実際約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。有効に使うためのひとつの手段としてあげられるのが、口腔内崩壊錠（アリセプトD錠）の処方である（図7）。口腔内崩壊錠はアルツハイマー型認知症患者の服薬支援を目的に「つまみやすさ」「飲み込みやすさ」等の工夫がされている。実際にアル

ツハイマー型認知症の塩酸ドネペジル治療中に、図8のごとく服薬ができていないケースは意外と多い。外来通院中のアルツハイマー型認知症の患者で症状が悪化してきて、家族から「何か他に有効な薬はありませんか？」などよく相談を受ける。その際、詳しく服薬状況を確認してみると薬に飲み忘れや薬が内服できていないことが分ることが少なくない。理由は、図8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う、などが多い。医師が思っているほど、患者の薬のコンプライアンスはかなり良くないのである。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、ひとつの方法として通常の塩酸ドネペジル錠から口腔内崩壊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初めて家族から「実はこれまであまり薬がきちんと飲めていなかったんです。後から飲むと言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、自分が見ていないところで吐き出したりしていたようなのである。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。」と話すことがよくある。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、

意欲がみられるようになった  
—趣味を持つようになった—



忘れて聞き返す頻度が  
減少した



挨拶ができるようになった  
—表情がよくなった—



トイレでしくじらなくな  
った



図5 塩酸ドネペジルによる症状改善の例<sup>1)</sup>

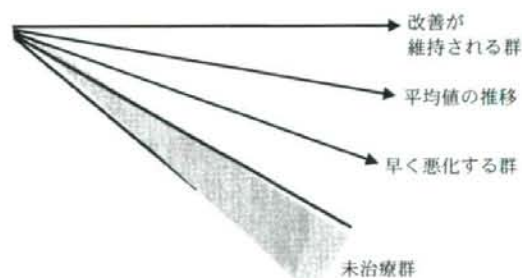


図6 塩酸ドネペジルの長期経過

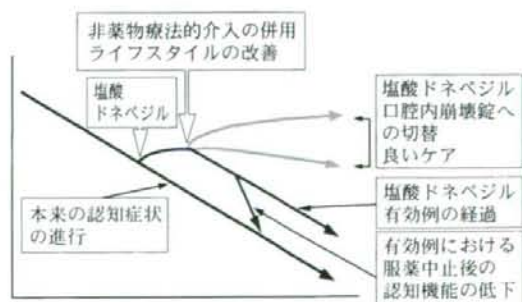


図7 アルツハイマー型認知症の臨床症状の経過と期待される塩酸ドネペジルの効果<sup>1)</sup>

変更して初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。通常の塩酸ドネペジル錠の処方では症状が悪化していている患者に、口腔内崩壊錠への変更は試してみたい方法のひとつである。

中村らは、アルツハイマー型認知症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」と答えたと報告している<sup>3)</sup>。今井らは塩酸ドネペジル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<sup>4)</sup>。

### 3 周辺症状への治療

表1のような周辺症状が現れた際の対応として、まず大事なことは直ぐに薬物療法を行うのではなく、周辺症状が出現する原因を検討して欲しい。通常、急激な生活環境の変化や家族あるいは介護者の不適切な対応によって出現していることが多い。そのような問題点を改善することで、周辺症状が消失、軽減する。それでも、改善がみられない場合や軽減が不十分な場合に薬物療法を開始する。薬物療法としてお勧めなのは、塩酸チアプリド（グラマリール）である。副作用もほとんどみられず、脳梗塞後遺症の際に通常使用しており、かかりつけ医に処方しやすい薬剤である。私の経験ではたいていの周辺

症状は本剤のみで対応可能である。しかし、この薬剤でコントロールが難しい場合は、リスベリドン（リスパダール）などを用いるが、副作用の問題もあるので、精神科医に紹介するのが良いと考える。

### ケアスタッフとの連携

デイサービス、デイケア、ショートステイ、施設入所を有効に活用するためのケアマネジャーとの連携が求められる。地域連携の中で最もできていないもののひとつが、かかりつけ医とケアマネジャーとの連携であり、スムーズな連携体制の構築が最も期待されている。

### 認知症検診および予防教室への取り組み

ケアや予防の観点から良い環境を提供すると、マウスの神経幹細胞が発達する（神経細胞の再生）、アミロイドβ蛋白前駆体（APP）トランスジェニックマウスにおいてアミロイドβ蛋白の沈着が減少するという科学的な根拠となる報告がなされている。この知見は、アルツハイマー型認知症の可逆性を証明するものであり、予防の可能性を示唆するものと思われる<sup>7)</sup>。そこで、われわれは前述したタッチパネル式コンピューターを用いた認知症スクリーニング機器（物忘れ相談プログラム）を、スクリーニングに使用して認知症の住民検診を開始した<sup>8)</sup>。鳥取県K町の65歳以上の住民で介護保険を受けていない方を対象とし、1次検診として物忘れ相談プログラムを実施し13点以下（15点満点）を2次検診対象者とした。2次検診としてタッチパネル式コンピューターを用いたAlzheimer's Disease Assessment Scale（ADAS）を施行し、6点以下は正常範囲、7点～13点を認知症予防教室対象者とし、14点以上を専門医療機関への紹介とした。認知症予防教室は週1回2時間、3か月間実施した。3か月後にADASを行って予防教室参加前と比較したところ有意な改善が得られた（図9）。さらに3年後の追跡調

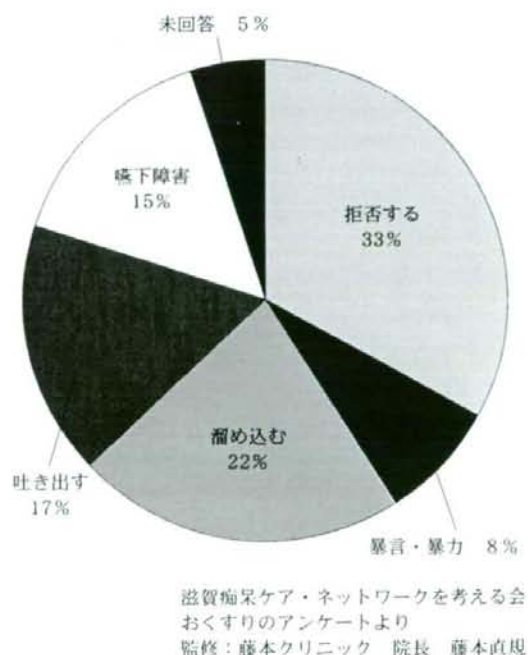
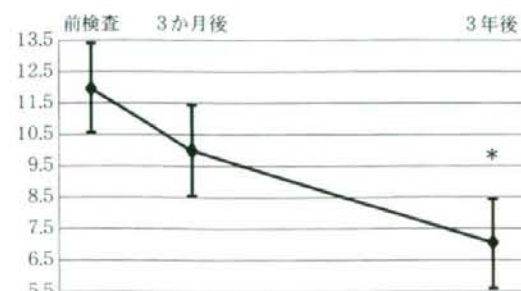


図8 服薬援助に困った場合 (n=48)



\*P<0.05 (統計解析はANOVA)

図9 認知症予防教室の短期および長期効果



査でも有意な改善が続けて認められた(図9)。認知症は治療や予防の可能性が期待でき、今後更なる早期発見が期待されるところとなっている。地域の包括支援センターを中心とした認知症検診のみならず、医師会レベルでの検診も期待されるところである。

### 認知症診療の今後の展望

アルツハイマー型認知症の根本治療薬、治療薬評価のためのJ-ADNI (Japan-Alzheimer's disease neuroimaging initiative) がスタートしようとしている。

今かかりつけ医は認知症医療において、今使用可能な塩酸ドネペジルをいかに有効に使うかが問われている。また、その努力は来るべきアルツハイマー型認知症の根本治療薬が使用可能になった時に大きな力になると考えられる。セクレターゼ阻害剤やアミロイドβ蛋白のワクチン療法などが開発の最先端としてなされているが、これらの開発状況を見ていると本当に近い将来に使用可能となると思われる。アルツハイマー型認知症は「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。多くのかかりつけ医に認知症診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, 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 2002;13:5-10.

2) 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 2000;37:1087-1091.

3) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 他. 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 2002;14:424-428.

4) 高橋 智, 東儀英夫. ドネペジルの臨床効果. 臨床と研究 2000;77:1084-1087.

5) 中村 祐, 降矢芳子, 芳野浩樹, 他. 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—. 老年精医誌 2006;17:332-336.

6) 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 2005;87:433-442.

7) 浦上克哉. 痴呆症の治療意義と適切なケアについて—主治医意見書のポイントを含めて—. 癌と化学療法 2003;30:49-53.

8) 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 2005;19:177-186.

平成19年4月14日、京王プラザホテル(東京都新宿区)でアルツハイマー病研究会「第8回学術シンポジウム」が開催された。認知症に関する基礎および臨床の学問的向上を目的に実施するシンポジウムで、「診断技術」や「治療」、「社会的側面」などのテーマに沿って最新の情報や動向が紹介された。

同研究会で世話人代表を務める平井俊策先生(群馬大学名誉教授)は開会に先立ち、「当研究会には、全国から精神科、神経内科をはじめ内科、脳外科など多くの診療科からご参加いただいている。その甲斐もあり、会員数は3000人を超えた。今後も、先生方はもとより一般の患者やその家族の要望にも応えていきたい」とさらなる活動の充実へあらためて決意を示した。



アルツハイマー病研究会世話人代表  
群馬大学名誉教授  
平井 俊策 先生

## プレナリーセッション

# 1

# アルツハイマー型認知症の 実地診療に関わる課題を考える —この症例をどうみるか—

座長



首都大学東京  
繁田 雅弘 先生



鳥取大学  
浦上 克哉 先生

今回のプレナリーセッションも昨年と同様、双方向のコミュニケーションを意識したかたちで進められた。

4人の演者が提示する症例に関して、フロアの参加者が自身の見解を備えつけのトータライザーで回答。集計結果を即時にスクリーンに映し出し、診断の傾向を把握したうえで議論を深めるという形式がとられた。

提示された症例はいずれも判断に迷うもので、フロアに集まった参加者の見解にバラツキが見られるケースが相次いだ。症例提示後のディスカッションではいずれのケースにおいても活発な意見交換が展開された。

疾患のみならず患者の日常生活についても難しい判断を迫られる認知症。関わる医師には、患者へのアプローチの多様性が求められるということを再認識する有意義なセッションとなった。

## 症例提示—1

財団新横浜病院  
松本 光央 先生



初診時にアルツハイマー病(AD)と診断され、その段階で運転上の問題が見られた男性の症例では、運転を中止するタイミングが話題になった。会場の意見は「危険と判断されたとき」がおよそ半数を占め、「診

断確定時」、「初診時」と続いた。

松本先生は「この患者さんの場合はご家族から「危険性が高い」という客観的な情報が得られ、それを踏まえて運転中止を勧めた」としたものの、症例提示後のディスカッションでは「(危険性は)何を基準に判断すればよいのか」という声が上がった。これに対しては「医師は、患者さんが免許更新時に記入する病状申告書の内容によっては意見を求められることがある。しかし運

転上の危険性の有無や程度を判断するための基準や指針は整備されていない」と現状の問題点を指摘した。

また、「運転を中止することで認知症が進行してしまった」という意見には、「その人の活動のツールを奪ってしまうことを考えると簡単に中止を勧めることはできない。しかし、自動車は第三者を被害に巻き込む可能性を持つ。Social safetyの観点から、中止を優先せざるを得ないのでは」との考えを示した。



## 症例提示-2

こだまクリニック  
木之下 徹 先生



幻視、妄想が激しく通院困難だったパーキンソン病の80代男性の症例では、薬剤調整を中心に話が進められた。

木之下先生は介護疲れが著しい男性の妻に代わり、長男とのやり取りを

中心に薬剤調整を実施した。初診時にはチアブリド(25)やアマタジン(25)、L-dopa製剤(100)、ラフチジン(10)が処方されていたが、まずチアブリドとアマタジンを中止。さらにラフチジンをラベプラゾールに変更、L-dopa製剤の漸減などを行った。これにより男性の幻視、妄想は著しく改善し、妻の介護負担も軽減されたという。

薬剤に関する質問が相次ぐ一方で、会場からは「non-pharmacologicalなア

プローチをもう少し重視してもいいのでは」「地域ケアを組織することも大事なのでは」という意見も出された。木之下先生は「たまたまこの症例はご家族の協力が得られた。ケアマネジャーやヘルパーを主体とした連携が支える場合ももちろんある」とアプローチの方法はケースバイケースで、患者や家族の状況に合わせた対応を心がけるべきと強調した。

## 症例提示-3

東京都老人医療センター  
(現 東京都老人総合研究所)  
協力研究員  
坂田 増弘 先生



異常行動と性格変化を主訴とする70代後半の女性の症例では、会場の判断がADと前頭側頭型認知症に分かれた。

対人接触は保たれ、神経心理検査では記憶力および遂行能力の障害を認め、髄液検査ではタウ、リン酸化タウ、

アミロイドβ蛋白(Aβ)がそれぞれ異常値を呈しており、さらにApoE遺伝子もε3とε4のヘテロであるなど、ADを強く示唆する所見であった。しかし、FDG PETの結果を基にした統計画像では、後部帯状回や右頭頂葉といったADに合致する代謝低下の所見が認められる一方で、それ以上に目立ったのが前大脳縦裂や右前頭葉、右側頭葉下部、側頭葉内側における低下だった。

この段階で、会場の反応は大きく前頭側頭型認知症に傾いたが、坂田先生

は「ADに前頭側頭葉の症状が加わった病態であると考えられる。その背景病理としては、二次性αシヌクレイノバチーを伴う扁桃核の高度な変性が関与した可能性がある」とし、二次性αシヌクレイノバチー(扁桃核型)を伴うADと結論づけた。そして「ADの臨床症状の多彩さに関して、背景病理との対応とそれに基づく細かい介入が、今後重要になってくるだろう」とこの症例を提示したねらいに触れ、自らの発表を締めくくった。

## 症例提示-4

順天堂大学  
望月 秀樹 先生



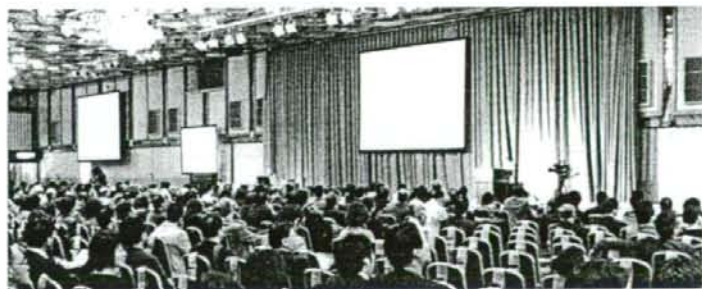
手足の震え、歩行時の足の引きずり、意欲の低下などを主訴とし順天堂大学脳神経内科を受診した40代男性(死亡時50代)の症例では、L-dopa合剤による一時的な改善が見られたことから、会場の反応は「家族性パーキンソン病」が多数を占めた。望月先生も「最初は家族性パーキンソン病を疑った」と振り返っており、現に男性の父をはじめとする同胞7名中4名に認知症とパーキンソンニズムの症状が認められ、常染色体の優性遺伝形式を呈していた。

しかし、都立荏原病院精神科へ転院

後に撮影したMIBG心筋シンチグラフィ(パーキンソン病やDLBで低下が認められる)では、異常は見られなかったという。さらに死亡直前のMRIでは前頭葉や側頭葉の萎縮が認められたほか、遺伝子診断においてもタウ遺伝子exon10の279番目アスバラギンがリジンに置換していたことなどから、順天堂病院における最終的な臨床診

断はFTDP17(家族性前頭側頭型認知症)とされた。

この症例について座長の浦上先生は、「パーキンソン症状が初発で、それが前面に立ちながらも次第に認知症の症状を来してきたケース。比較的まれな症例といえるが、ADを鑑別診断していくうえで非常に意義深い」との見解を示した。



## 座談会

## 認知症をめぐる一早期発見から治療、予防に向けて

〔同会〕 浦上克哉  
鳥羽研二  
荒井啓行  
遠藤英俊

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

杏林大学医学部高齢医学/物忘れセンター

東北大学大学院医学系研究科老年病態学分野/先進漢方治療医学講座

国立長寿医療センター包括診療部



◀写真左より  
遠藤英俊先生  
浦上克哉先生  
荒井啓行先生  
鳥羽研二先生

浦上 認知症はいま、根本治療薬の開発が見えてきて、治らない病気から治る病気に移行する、大きく変貌する時代を迎えていると思います。本日は、認知症の早期発見、治療、予防をテーマにお話しをうかがっていききたいと思います。

## 外来における早期発見

浦上 最初に早期発見について、鳥羽先生から、杏林大学に新しくつくられた物忘れセンターの取り組みをご紹介しますでしょうか。

鳥羽 早期発見といいますと、ご家族が気づくような日常生活上の変化から始まって、質問表や評価法、画像、診断マーカーとさまざまなツールがありますが、専門的なより確診度の高い診断に結びつけるには、まず日常生活の微細な変化から患者さんをスクリーニングする方法が必要だと思います。

私どもの物忘れセンターは、認知機能の低下だけでなく、転倒や体重減少といった認知症に合併する症状を持った人も集めて、早期診断の窓口を広げていこうとしています。もちろん地域連携の中で早期診断の手がかりを提供しています。最近

イタリアから発表されたものにヒントを得て、昨日の夕食が思い出せない、お孫さんの名前が言えないといった、通過率の低い認知症を疑う症状を載せたパンフレットを作成して、このようなことがあったら当センターに紹介してくださいと呼びかけています。

もう1つは院内の窓口の拡大を図っています。院内の患者さんの3割は軽度認知機能障害(mild cognitive impairment: MCI)であるという論文もありますので、MCI発見の宝庫である他科の外来の患者さんも啓発していこうとしています。物忘れセンター、the Center for Comprehensive Care on Memory Disordersの意味は、このように窓口を広げた早期発見の体制を取るのだと思っています。

浦上 一般の方は、物忘れが起こって心配になっても、どこに相談に行ったらよいかかわからないとよくいわれるので、物忘れセンターという名前がついていると行きやすいのではないかと思います。

鳥羽 そうですね。私は呆けていない、記憶力も悪くないと納得されない方がいますが、体重が減ってきたり、ちょっとつまずいたりしたら、