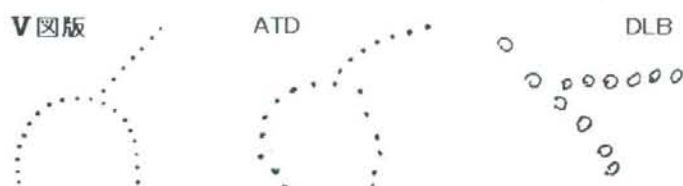


表2 BGTの下位評価22項目で異常と評価された割合

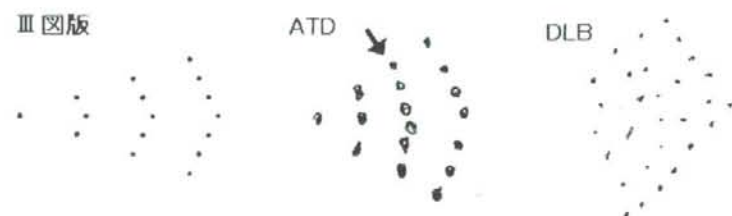
図版	番号	項目	DLB群	ATD群	健常群
I	5	ボツ点の数の過不足	25.0%	3.3%	0.0%
II	7	小円の接触	20.0	0.0	0.0
II	11	小円の列の誤り	40.0	3.3	0.0
II	39	図形の誤り	35.0	0.0	0.0
III	5	ボツ点の数の過不足	85.0	20.0	28.6
III	39	図形の誤り	55.0	0.0	0.0
III	40	歪み	85.0	16.7	33.3
IV	15	弧線と方形のズレ	70.0	33.3	23.8
IV	40	歪み	20.0	0.0	0.0
V	5	ボツ点の数の過不足	25.0	0.0	4.8
V	36	太い描きすぎ	55.0	20.0	4.8
VI	20	交差点のズレ	90.0	46.7	47.6
VI	37	ふるえ	100.0	73.3	61.9
VI	40	歪み	30.0	0.0	0.0
VII	29	角の欠如	40.0	13.3	4.8
VII	38	回転	20.0	0.0	4.8
VII	39	図形の誤り	35.0	0.0	0.0
VII	40	歪み	55.0	0.0	0.0
VIII	32	不必要なボツ点, ダッシュ	50.0	20.0	9.5
VIII	35	繰り返し	55.0	23.3	14.3
VIII	40	歪み	25.0	3.3	0.0
構	1	図形Aの位置	55.0	26.7	4.8

DLB-ATD群間における直接確率計算法の結果, 有意であった項目のみ表示した ( $p < .05$ ).



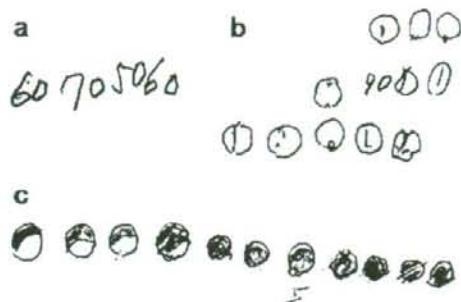
図版<sup>23)</sup>と比較して, ATD群は下が閉じた描画を示すのに対し, DLB群はゲシュタルトが崩壊したような描画を示すことが多い。

図1 V図版の歪みの例



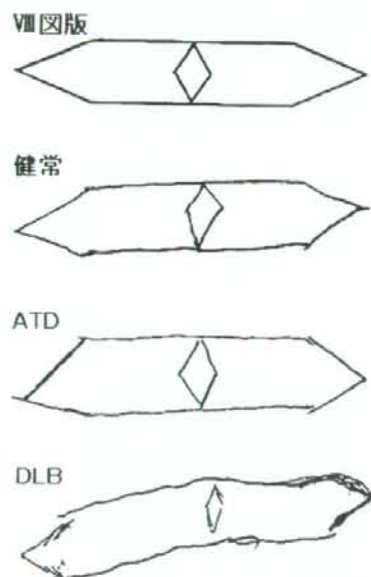
図版<sup>23)</sup>と比較して, ATD群はボツ点を1ないし2個ほど多く描くのに対し(矢印), DLB群はゲシュタルトが崩壊したような描画を示すことが多い。

図2 III図版の歪みの例



DLB群は、ポツ点が数字に変形したり (a)、小円のなかに模様を描くことがある (b)。また、意図的にポツ点を月が満ち欠けたように描くことがある (c)。

図3 DLB群のポツ点、小円の歪みの例



DLB群のふるえは、ATD群や健常群よりも高度であることが多い。

図4 各群のふるえ

中12人(60%)、ATD群では30人中0人(0%)、健常群では21人中0人(0%)に認められ、より顕著な差が示された ( $p < .01$ )。

このように「歪み」はDLB群に特徴的な異常であると考えられるが、Pascal-Suttell法ではI図版とII図版の「歪み」は採点しない。しかし、たとえば修正版Hutt-Briskin法<sup>12)</sup>では、コラムが

ランダムに描かれている場合、コラムがいくつか分割されている場合、ポツ点やコラムが6個以下の場合など、ゲシュタルトが崩壊している場合に「歪み」に相当する「Fragmentation」として採点することができる。この基準に当てはまる描画結果はATD群と健常群には認められなかったが、DLB群には認められた。また、このほかにも、DLB群はI、II図版で従来の採点法では評価できないようなポツ点ないし小円の独特な歪みを多く示していた(図3)。修正版Hutt-Briskin法の「Fragmentation」とポツ点・小円の歪みをI、II図版の「歪み」として採点した場合、I図版はDLB群では20人中7人(35%)、ATD群では30人中0人(0%)、健常群では21人中0人(0%)に、II図版はDLB群では20人中11人(55%)、ATD群では30人中0人(0%)、健常群では21人中0人(0%)に認められ、検定結果はいずれも有意であった ( $p < .05$ )。

また、DLBにおける臨床診断基準の中核症状のひとつであるパーキンソニズムは、BGTでは線などのふるえとして評価することができる。本研究でも、DLB群はATD群や健常群よりも明らかにふるえが強かった(図4)。しかし、Pascal-Suttell法では健常高齢者にも生じるようなわずかなふるえも採点されるため、ATD群や健常群にも比較的高頻度で認められ、DLB群が採点される頻度との間に有意差はなかった。そこで、健常高齢者に一般的に現れるようなわずかなふるえを基準から除外して採点した場合、たとえばVIII図版ではDLB群は20人中14人(70%)、ATD群は30人中6人(20%)、健常群は21人中9人(10%)に認められ、有意な偏りが示された。

以上の結果を基に、DLB鑑別のための簡易採点法を作成した(表3)。ATD群に生じにくいDLB群に特徴的な障害は「歪み」と「ふるえ」であり、各図版におけるこれらの障害を採点することで、DLBをより簡便に鑑別できると考えられる。それぞれの項目を1点として加算した場合(計16点)、DLB群の中央値(最小値~最大値)は8.7(3~16)、ATD群は1.6(0~5)、健常群は

表3 DLB鑑別のためのBGT簡易採点法

図版	項目	採点基準*1	得点*2
I	1. 歪み*3,4	a 列の歪み：2列に描かれる、ボツ点が6個以下など、図版から著しく逸脱しゲシュタルトが崩壊しているような場合に加算する。 b ボツ点の歪み：意図的にボツ点に影が描かれる、ボツ点が数字として描かれるなど、ボツ点自体の歪みが認められた場合に加算する（小円やダッシュなどへの変形は加算しない）。	0・1
	2. ふるえ*5	点や線が大きくふるえた場合に加算し、健常高齢者に一般的に現れるような小さなふるえは加算しない。	0・1
II	3. 歪み	a 列の歪み：コラムがランダムに描かれる、コラムがいくつか分割されている、コラムが6列以下など、図版から著しく逸脱しゲシュタルトが崩壊しているような場合に加算する。 b 小円の歪み：意図的に小円のなかに余分な図形が描かれる、小円が数字として描かれるなど、小円自体の歪みが認められた場合に加算する（ボツ点やダッシュなどへの変形は加算しない）。	0・1
	4. ふるえ	I 図版と同様。	0・1
III	5. 歪み	矢のように見えない場合や、ボツ点が不規則にかたまっている場合など、図版から著しく逸脱しゲシュタルトが崩壊しているような場合に加算する。しかし、Pascal-Suttell法とは異なり、ボツ点の過不足が1, 2個程度であってゲシュタルトが崩壊していないような場合は加算しない。 I 図版と同様に「b ボツ点の歪み」は加算する。	0・1
	6. ふるえ	I 図版と同様。	0・1
IV	7. 歪み	図版から著しく逸脱しゲシュタルトが崩壊しているような場合に加算する。	0・1
	8. ふるえ	I 図版と同様。	0・1
V	9. 歪み	弧線のボツ点が5個以下の場合、線で描かれている場合、ボツ点がランダムに混在している場合、図版から著しく逸脱した場合など、図版から著しく逸脱しゲシュタルトが崩壊しているような場合に加算する。しかし、Pascal-Suttell法とは異なり、ボツ点で円のように閉ざされている場合だけでは加算しない。 I 図版と同様に「b ボツ点の歪み」は加算する。	0・1
	10. ふるえ	I 図版と同様。	0・1
VI	11. 歪み	一方の波線が他のものと著しく異なっている場合、2つの波線が交叉していない場合など、図版から著しく逸脱しゲシュタルトが崩壊しているような場合に加算する。	0・1
	12. ふるえ	I 図版と同様。	0・1
VII	13. 歪み	一方が他方の約2倍に描かれている場合、双方が重なっていない場合、極端に重なっている場合など、図版から著しく逸脱しゲシュタルトが崩壊しているような場合に加算する。	0・1
	14. ふるえ	I 図版と同様。	0・1
VIII	15. 歪み	長さとの比が極端に割合を欠いている場合、ひし形が六角形の1/3以上に重なっている場合など、図版から著しく逸脱しゲシュタルトが崩壊しているような場合に加算する。	0・1
	16. ふるえ	I 図版と同様。	0・1
合計			/16点

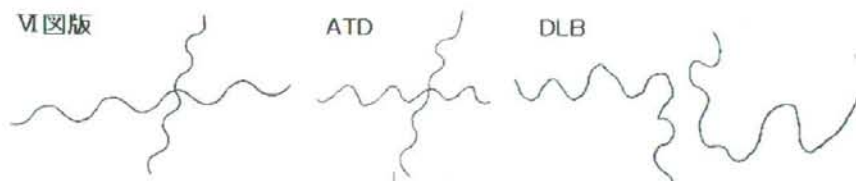
\*1 日本語版 Pascal-Suttell 法<sup>27)</sup> および修正版 Hutt-Briskin 法<sup>12)</sup> 参照。

\*2 採点基準を満たした場合に1点を加算する。

\*3 a, b のいずれかが認められた場合に加算する（両方認められても1点）。

\*4 修正版 Hutt-Briskin 法では Fragmentation に相当する。

\*5 修正版 Hutt-Briskin 法では Motor Incoordination に相当する。



VI図版<sup>23</sup>は一般的にATD群や健常群のように波線が交叉した図形として認知されるものの(よい連続の要因), DLB群はそのような認知をしないことがある。

図5 よい連続の要因とその崩壊

0.5 (0~6), 平均±標準偏差はそれぞれ $8.7 \pm 2.8$ ,  $1.7 \pm 1.2$ ,  $1.1 \pm 1.7$ であった。ROC曲線に基づいてカットオフポイント5点以上をDLBとした場合, DLB群は20人中19人(95%), ATD群は30人中1人(3%), 健常群は21人中1人(5%)が当てはまった。そのため, 感度は0.95, 特異度はATD群が0.97, 健常群が0.95であり, 簡易採点法はPascal-Suttell法によるBGT得点と同様に高い鑑別力を示した。

### Ⅲ. 考 察

本研究では, DLB群とATD群で, 認知症重症度はCDRとGDSにおいて統制されていたが, BGT得点はDLB群のほうがATD群よりも有意に高得点であった。また, ATD群は健常群に比べて認知症重症度が明らかに重篤であったが, BGT得点に有意差は認められなかった。この結果から, DLBではATDとは異なり, BGTで示される特有の認知機能障害を有することが示唆された。とくに, DLB患者の多くにゲシュタルト崩壊を示す「歪み」が認められたことは, ATD患者と最も異なる点であった。ゲシュタルト(gestalt)とは, ある対象を全体的な関連によってまとまりとして認知することを示す心理学用語であり, 近接や閉合などいくつかの要因が挙げられている<sup>18)</sup>。ゲシュタルトの崩壊とは, この要因が崩れて認知されることを示す。たとえば, VI図版は一般的に波線が交叉している図形として認知されるが, これは「よい連続の要因(factor of good continuity)」が関係している。しかし, DLB患者の一部は, 交叉していると認知していない描画結果を示すこと

があり, この要因の崩壊が示唆される(図5)。また, DLB群は意図的にボツ点を数字に変形させたり, 月の満ち欠けのような影や小円のなかに模様などを描くことが多い(図3)。これらは, しばしば検査中に患者によって「このように見える」と言及されることから, DLBの視覚認知障害と関係していると考えられる。

DLBの視覚認知障害は, これまで臨床場面のなかでみられる幻視や錯視, 変形視, 誤認などの有無でとらえられることが多く, DLB患者の言動を基に間接的に評価されていた。一方, BGTはDLBの視覚認知障害を直接かつ客観的に評価でき, 幻視などを伴わない軽度の視覚認知障害も早期に検出できる可能性が高く, DLBの臨床診断の感度を向上させるのに有用であると考えられる。近年, DLB患者には高頻度に, 機能画像による後頭葉の血流<sup>19)</sup>や糖代謝<sup>20)</sup>の低下, 神経病理学的に視覚路のレビー病変が認められることが報告されており<sup>21)</sup>, 幻視として示される視覚認知障害との関係が注目されている。本研究で示されたBGTのゲシュタルト崩壊と機能画像所見や脳のレビー病変との相互関係は, DLBの視覚認知障害の病態機序を明らかにするうえで, 今後の重要な課題であると考えられる。

また, DLB患者はATD患者や健常高齢者と比較して強いふるえを示すことが多く, パーキンソニズムの影響が示唆された。さらに, 図6に示した点や小円の数の明らかな増加は, 視覚認知障害だけでなく, 保続や行動中止困難などの実行機能障害とも関係している可能性がある。このように, BGTは視覚認知障害のみならず, パーキンソニ

### I 図版

.....

### DLB

.....

### III 図版

### DLB



DLB群は、ATD群や健常群よりもボツ点などが図版<sup>22)</sup>より明らかに増加することがある。

図6 DLB群のボツ点や小円の明らかな増加

ズムや実行機能障害などDLB患者における多様な機能障害を検討できるため、DLBの鑑別を目的に実施する心理検査として他の描画式検査よりも有用であると考えられる。

本研究では、Pascal-Suttell法をもとに、DLB患者に特有な機能障害を考慮した新しい簡易採点法を作成した。Pascal-Suttell法の採点項目が105項目であるのに対し、この採点項目は16項目であり、評価が簡便である。また、DLB患者の視覚認知障害とパーキンソンズを反映した項目が選ばれている一方で、ATD患者と共通の異常を示す項目は除かれているため、鑑別力が高い。この簡易採点法は、Pascal-Suttell法をはじめとする従来のBGT採点法よりも、DLBを簡便に鑑別するのにさらに有用であると考えられる。

本研究は、財団法人順天堂精神医学研究所の助成金により行われた。関係者の方々に感謝いたします。

### 文 献

- 1) Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghobrial MW, et al.: Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **70** (4): 483-488 (2001).
- 2) Bender L: A visual motor gestalt test and its clinical use. American Orthopsychiatric Association, Research Monographs (No. 3), American Orthopsychiatric Association, New York (1938).
- 3) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State"; A practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatr Res*, **12** (3): 189-198 (1975).
- 4) Freeman RQ, Giovannetti T, Lamar M, Cloud BS, et al.: Visuoconstructional problems in dementia; Contribution of executive systems functions. *Neuropsychology*, **14** (3): 415-426 (2000).
- 5) Gaestel Y, Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, et al.: Cube drawing performances in normal ageing and Alzheimer's disease; Data from the PAQUID elderly population-based cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **21** (1): 22-32 (2006).
- 6) Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A: Clock-face drawing to differentiate Lewy body and Alzheimer type dementia syndromes. *Lancet*, **347** (9002): 696-697 (1996).
- 7) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, et al.: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, **140**: 566-572 (1982).
- 8) Iseki E, Marui W, Nihashi N, Kosaka K: Psychiatric symptoms typical of patients with dementia with Lewy bodies; Similarity to those of levodopa-included psychosis. *Acta Neuropsychiatrica*, **14** (5): 237-241 (2002).
- 9) Ishii K, Imamura T, Sasaki M, Yamaji S, et al.: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology*, **51** (1): 125-130 (1998).
- 10) Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H, Imamura T, et al.: Regional cerebral blood flow difference between de-

- mentia with Lewy bodies and AD. *Neurology*, **53** (2) : 413-416 (1999).
- 11) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹ほか: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. 老年精神医学雑誌, **2** (11) : 1339-1347 (1991).
  - 12) Lacks P : Bender Gestalt screening for brain dysfunction. 2nd ed., J. Wiley & Sons, New York (1999).
  - 13) Margolis RB, Williger NR, Greenleaf CL, Durn EJ, et al.: The sensitivity of the Bender-Gestalt Test as a screening instrument for neuropsychological impairment in older adults. *J Psychol*, **123** (2) : 179-186 (2001).
  - 14) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al.: Consortium on DLB ; Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies - Third report of the DLB consortium. *Neurology*, **65** (12) : 1863-1872 (2005).
  - 15) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease ; Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, **34** (7) : 939-944 (1984).
  - 16) 村山憲男, 井関栄三, 山本由記子, 小高愛子ほか: 痴呆性疾患患者における HDS-R と MMSE 得点の比較検討. 精神医学, **48** (2) : 165-172 (2006).
  - 17) Murayama N, Iseki E, Yamamoto R, Kimura M, et al.: Utility of the Bender Gestalt Test for differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients showing mild to moderate dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **23** (4) : 258-263 (2007).
  - 18) 大山 正: 群化の要因を挙げよ. (東洋, 大山正, 詫摩武俊, 藤永 保編) 心理学用語の基礎知識, 99, 有斐閣ブックス, 東京 (1996).
  - 19) Pascal GR, Suttell BJ : The Bender Gestalt Test. Grune & Stratton, New York (1951).
  - 20) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T : Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull*, **24** (4) : 661-663 (1988).
  - 21) Storandt M : Bender-gestalt test performance in senile dementia of the Alzheimer type. *Psychol Aging*, **5** (4) : 604-606 (1990).
  - 22) 高橋省己: ベンダーゲシュタルトテストハンドブック. 三京房, 京都 (1968).
  - 23) Watkins CE, Campbell VL, Nieberding R, Hallmark R : Contemporary practice of psychological assessment by clinical psychologists. *Professional Psychology: Research and Practice*, **26** (1) : 54-60 (1995).
  - 24) Yamamoto R, Iseki E, Murayama N, Minegishi M, et al.: Investigation of Lewy pathology in the visual pathway of brains of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci*, **246** (1-2) : 95-101 (2006).

## アルツハイマー病の治療はどこまで進んでいるか？

新井 平伊\*  
 HEI ARAI

アルツハイマー病 (AD) 治療のための薬物療法に関して最近の進歩を紹介した。今はまだ対症療法や補充療法といった治療法が主体であるが、ADの病因・病態の解明が進みつつある中で、その重要な位置を占める脳内におけるアミロイド蛋白の重合や沈着過程に直接介入する治療薬が開発されつつある。欧米では既に第3相の臨床試験まで進んでいるが、わが国では補充療法の薬剤すらまだ一剤しか承認されていない状況の中で、新薬の臨床試験もまだ第1相でしかない。しかし、諸外国に遅れは取っているものの、今後の5年では、ADの進行を止めることが期待されている免疫療法が大きく進歩することも考えられる。また、いかに治療法が進歩しても、薬物療法と並んでリハビリテーションや回想法、さらには家族が介護者の対応の工夫といった非薬物療法が重要であることは言を待たない。そして、家族を含めて生活の質を確保することによって、ADに罹患したとしてもその後にくく長い人生を少しでも充実させていくことを目指していくことが重要である。

キーワード：アルツハイマー病、薬物療法、最近の進歩、免疫療法

### はじめに

### 原因の解明

高齢社会の到来と共に、認知症は医学的のみならず社会的にも大きな関心と呼び、その対策は解決すべきわが国の大きな課題となっていることはいうまでもない。その中で、内外の最近の疫学的調査研究により、メタボリック症候群が関わる生活習慣病が脳血管性認知症のみならず認知症の半数以上をしめるアルツハイマー病 (AD) の危険因子でもあることが明らかとされてきた。そこで、メタボリック症候群から認知症までの一連の流れを良く理解し対策を取ることによりそれらを少しでも克服することが、中高年の世代に健やかな生活を確保するために重要であると思われる。

そのためには、まずは予防が重要であり、メタボリック症候群と認知症の一次予防対策が重要になる。またADに罹患したとしても根治療法や対症療法により治すことや進行を抑えたり、症状を抑えることが大切な対策となる。そして、それらの治療のためには、早期発見により軽症の段階で治療を開始することも重要になる。今回の都民公開講座はこの流れに沿って内容を構成したが、本稿ではADの治療は今後の新しい展開によりかなり期待できることを紹介したい。

ADでは全般性脳萎縮が見られ、それは最近の脳画像検査によって早期から確認することができ臨床診断の大きなポイントとなっているが、その背景には海馬を含む大脳皮質や皮質下の重要な部位 (マイネルト基底核、青斑核、縫線核などを含む) での神経細胞数の減少がある。神経細胞の変性によるもので、その結果として神経伝達物質異常が引き起こされる。ADにおける主な伝達物質の変化を表-1に示したが、記憶障害と深く関連していると考えられているアセチルコリン作動系異常を始め、セロトニンやノルアドレナリン作動系の障害、さらには神経ペプチドやアミノ酸の一部などの異常が認められている。一方、この細胞変性が引き起こされる原因としては、図-1に示すようにA $\beta$ 蛋白とリン酸化されたタウ蛋白の異常な沈着が想定されている。通常の健康な状態では、アミロイド前駆体物質から $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ セクレターゼによりさまざまに切り出さるが、ADではどういいうわけかA $\beta$ 蛋白の部位

表-1 主な神経伝達物質の異常

アセチルコリン	↓↓
セロトニン	↓↓
ノルアドレナリン	↓↓
ドーパミン	↓
グルタミン酸	↓↓
ソマトスタチン	↓

\*順天堂大学医学部精神医学講座教授

\*\*第22回都民公開講座 (June 21, 2008 開催)  
 [July 10, 2008 原稿受領]

のみが集まり沈着してくる(図2)。ADの原因としては遺伝要因と環境要因が想定され、疫学的研究や遺伝学的研究からいくつかの危険因子も見つかってきているものの、これらの要因がどのようなメカニズムで異常蛋白の沈着に結びついてくるのかはまだ明らかでない。このような流れを踏まえて、ADの病因論としては図3に示すようなアミロイドカスケード仮説がもっとも有力である。

今でも可能な治療

上述のアミロイドカスケード仮説をふまえて、治療法を考えていくと、現在でも実施可能な治療法は、症状に対する対症療法と、伝達物質異常を是正するような補充療法である。

一方、治療法を考える際に重要なことはADの症状を正しく理解しておくことである。この症状の理解はADに特有のものではなく、認知症疾患が示す症状全般に対する考え方であることも重要である。つまり、認知症で見られる症状は、中核症状とそれに随伴してくる行動心理学的症状(BPSD)に大別できるということである。中核症状とは、記憶障害や見当識障害、大脳巣症状などといった認知機能障害であり、一方BPSDは中核症状を有する人間が周囲との交流の中で示すさまざまな精神症状や行動障害である(図4)。ADの治療薬としては中核症状の改善が確認される必要があるが、日常生活の中でQOLを考えればまずはBPSDの治療が重要であるし、逆にBPSDが目立つと在宅療養が難しくなり、入院治療を余儀なくされることも少なくない。そして、これらの症状が出現する様式を図式化すると図5のようになるが、症状形成にかかわる神経伝達物質異常により中核症状が出現し、それに引き続いて精神症状が現れてくる経路、これには物取られ妄想や焦燥や攻撃性といったものが当てはまると思われる。また、セロトニンやノルアドレナリン作動系の異常により直接的にBPSDの一部、つまり抑うつや睡眠障害などが現れてくることも考えられ

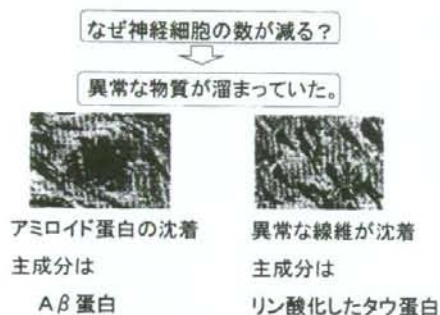


図-1 アルツハイマー病の病態

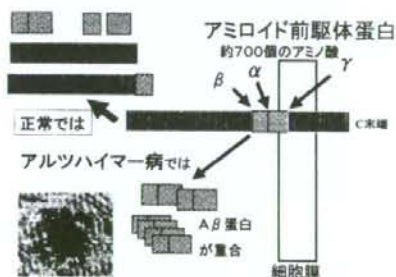


図-2 老人斑のアミロイド沈着

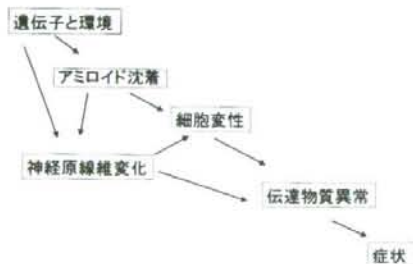


図-3 アルツハイマー病の病態



精神的動揺→生活の質の問題  
介護者の精神的負担 →入院治療の危険因子  
図-4 中核症状とBPSD(随伴症状)

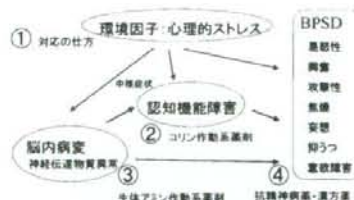


図-5 4種類の治療法



る。さらに、環境因子や心理的ストレスは、どの要素へも及ぶ作用があるものと思われる。したがって、治療法としては、①介護や福祉の領域も関与するが対応の仕方がもっとも重要な治療法の一つであり、さらに②中核症状に対する薬物としてコリン作動系の薬物、③抑うつなどの症状には生体アミン作動系薬剤、そしてこれらの治療によっても改善効果が得られない場合には、④抗精神病薬や漢方薬を駆使する、といった治療戦略を用いることが重要である。つまり、ここで一番重要なのは、ADの治療というと塩酸ドネペジルを投与するだけで、他には治療法がないと短絡的に考えられてしまうことが少なくない現状の中で、実は今の段階でも他にも多くの治療手段をわれわれは有していると認識することであろう。

また、もう一つわれわれが認識しておく必要があることは、もっとも重要な治療法である中核症状に対する治療薬の開発がわが国では諸外国と比べてはるかに遅れているということである。表-2にADの治療薬を挙げてみたが、これらはほとんどアセチルコリンの分解酵素阻害剤であり同種同効薬といえそうなるが、わが国ではドネペジルのみが投与可能であるが、諸国では多数の治療薬の中から選択ができるという有利な状況にある。この立ち遅れにはさまざまな要因が絡んでいると考えられるが、政府も国際的に協調し遅れを

なるべく出さないような方向を目指していることもあり、今後に期待できる薬剤についてはこのようなことがないように心がけていきたいところである。

### 現在開発中の治療薬

さて、以上のような研究開発状況と臨床の現状をふまえて、現在開発中の薬剤について述べてみたい。そこで、今後の薬物の意義をこれまでの薬物とのそれと比較してみると、表-3のようになる。まず抑えておくべきことは、ADに対する治療薬が対症療法や非特異的脳機能改善薬だけの時代から、ADを対象とした特異的治療薬としての補充療法が発展したことは大きな一歩であったことである。しかし、この補充療法は残念ながら約一年を経過すると症状が再度悪化していくことは避けられないという限界を持つ治療である。そこで、今後はADの細胞変性過程に介入し細胞変性を阻止したり、細胞の伸張や再生を再度促進させるといった機序の薬物に注目が寄せられている。

これらの中で、現在一番注目されているのがA $\beta$ 蛋白のオリゴマー形成や重合を阻止することを目指した治療薬である。それらの期待を持った薬剤の代表的機序を表-4に示した。A $\beta$ 蛋白の量を減らすための免疫療法、A $\beta$ 蛋白の産生をセクレターゼの阻害により減少させようとする薬剤、分解を促進させようとする薬剤、そして凝集阻害や解きほぐし促進といった作用を持つ薬剤などなど、多くの開発が行われている。その中で、比較的先行しているのは免疫療法であるが、まず米国ですでに臨床試験に入っているものをあげると表-5のようになる。中には、第3相試験に入っているものもあるので、期待と共に注目されているところである。一方、日本でのADに対する臨床試験の状況をまとめると表-6のようになる。わが国では、すでに欧米で承認されているような3種の薬剤がまだ第3相試験にあるので、日本ではいかに欧米より遅れているかが良く理解できる。しかし、この中で免疫療法の一つであるAAB-001の臨床試験が遅ればせながらわが国でも実施されていることは注目される。

さて、これまでの薬剤と違って、これらの新しい治療薬ではどのような治療効果が期待できるのであろうか？ 上述したように、これまでの補充療法では約一

表-2 アルツハイマー病の治療薬

- タクリン：  
アメリカ、ヨーロッパで承認
- ドネペジル：  
アメリカ、ヨーロッパ、日本で承認
- リバスチグミン：  
アメリカ、ヨーロッパで承認
- ガランタミン：  
アメリカ、ヨーロッパで承認
- メマンチン：  
アメリカ、ヨーロッパで承認

表-3 アルツハイマー病の治療薬の展望

	GroupA	B	C	D	E	F
効果	抑制 精神症状 問題行動	維持 全般性 脳機能	補充 認知 機能	阻止 神経細 胞変性	促進 神経 伸張	置換 遺伝子 異常
代表 薬物	抗精神 病薬剤	アルカ ロイド	タク リン	阻害薬	成長 因子	置き 換え
時期	現在	現在	1995- 2005	2010 以降	2010 以降	200? (限定)

表-4 A $\beta$ 蛋白の重合に対する治療戦略

1. A $\beta$ 量減少化：ワクチン療法
2. A $\beta$ 産生抑制：セクレターゼ阻害剤
3. A $\beta$ 量減少化：A $\beta$ 分解療法
4. 凝集体形成阻害または解きほぐし促進

表-5 アメリカで実施されている免疫療法の臨床試験

会社名	名	免疫の種類	現状
エラン/ワイズ	AAB-001	受動	第三相
エラン/ワイズ	ACC-001	能動	第一相
エラン/ワイズ	AN 1792	能動	第二相-中断
イーライリリー	m266	受動	第二相
ファイザー	RN1219	受動	第一相
ノバルティス	CAD-106	能動	第一相
ロッシュ	HuCAL R-1450	受動	第一相
メルク	ACU-5A5	能動	第一相
AC イミュン		受動	前臨床

表-6 本邦で開始・検討されている臨床試験薬

メマンチン	第三相	アスピオファーマ/第一三共
ガランタミン	第三相	ヤンセンファーマ
リバスチグミン	第三相	ノバルティスファーマ/小野
Rosiglitazone	第二相	グラクソスミスクライン
AAB-001	第一相	エラン/ワイズ(免疫療法)
LY-2052340	第一相	イーライリリー
SR-57667B		サノフィアベンティス
Ispronicline : AZD-3480		アストラゼネカ
AZD-1080 :		アストラゼネカ

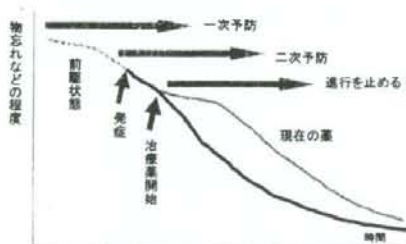


図-6 新しい治療薬に期待される効果

年後には再び病状が進行し始めてしまうが、今後の根本的治療薬では進行をとめることが期待されているといえる(図-6)。早期発見により、より早い段階で治療が開始できれば二次予防が、さらに前駆状態で発見できるようになれば一次予防も可能になるのではと期待されている。

### 薬とならんで重要なこと

さて、薬物療法が発展し根治的治療法が開発されれば薬物療法だけの対応で済むことになるかもしれない

い。しかし、感染症やビタミン欠乏症などでは根治が期待できるかもしれないが、神経変性疾患においてはいかに根本的治療法が開発されても発症をなくすることは不可能であろうし、中には治療法が奏功せずに進行してしまう場合もあると思われる。まして今はまだ補充療法しかない状況の中では、薬物療法と共に重要な治療法があることも忘れてはならない。

それらはひとまとめに非薬物療法と呼ばれるが、残存する精神のおよび身体的機能を保持するためのリハビリテーション、認知機能、特に記憶機能の改善や保持を目指した回想法や音楽療法、そして介護においてその対応にさまざまな工夫を加える、などが挙げられる。とくに、対応の工夫は、負荷が多い家族にとっては余裕もなく、また身内であればこそその感情的動揺もあることから、実際には難しい部分も多いが、この対応の仕方によってBPSDが良くも悪くもなることから、薬物療法よりも高い有効性を示すこともある。

### おわりに

ADにおける薬物療法は、今後の5年間で大きな進歩が期待できる。そうなる、たとえ病気がなっても、より早期に見付けることがますます重要になってくる。早期発見・早期治療がADにおいてより意義深く思われる。

しかし一方で、今の段階でADという疾患を考えると、罹病期間は20年に及ぶ、病気になったとしても、それが病を伴った日々ではあるが、人生はまだかなり残っているともいえる。この療養期間においては、様々な補助制度を利用して家族が犠牲にならない療養生活を確保することがもっとも重要である。つまり、家族全員の生活の質を保つことができれば、どこかの段階でアルツハイマー病を伴った人生を受容することが可能になるかもしれないし、それを手助けするのが医療・看護・介護の役目ともいえる。患者さんとご家族にはADを伴っていたとしても人生をそして生活を充実させることができるように、専門外来を通して少しでも応援できたらと思っている。

### 文 献

- 1) 新井平伊: 認知症への取り組み, 老年病科医学, 2007; 22: 353~357.
- 2) 新井平伊: 認知症の最新医療, 外来精神医療, 2008; 7: 18~20.



## 神経梅毒

野澤宗央\*<sup>1</sup>, 一宮洋介\*<sup>1</sup>, 新井平伊\*<sup>2</sup>

### 抄録

認知症をきたす疾患のひとつである神経梅毒は近年減少傾向にあるとされているが、認知機能障害のみならず、幻覚妄想や興奮、錯乱、せん妄などさまざまな精神症状を呈することが知られており、臨床現場において常時鑑別診断が必要となる。治療はペニシリン大量静注療法が推奨されているが治療効果の評価や再治療の必要性の判断などはさまざまな報告があり、一定の見解は得られていない。

Key words : syphilis, neurosyphilis, dementia paralytica, tabes dorsalis, dementia

老年精神医学雑誌 19 : 970-974, 2008

### はじめに

認知症の原因疾患としてアルツハイマー病をはじめ、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などが知られており、現在の医学ではそれらの疾患の進行を止め改善に至ることはむずかしい。その一方で治療可能な認知症と呼ばれる一群があり、神経梅毒もこれに含まれる。本疾患は臨床の現場において比較的頻度は少ないが、決して見落としてはいけないもののひとつである。

神経梅毒は *Treponema pallidum* の感染後、2～3か月から20数年の間に種々のかたちで中枢神経系の症状、徴候が出現し、それらを総称して神経梅毒 (neurosyphilis, または neuroluës) という<sup>1)</sup>。なかでも実質型神経梅毒である進行麻痺においては、認知症症状をはじめ、統合失調症類似の多彩な精神症状などを呈する。

本稿では神経梅毒の精神症状や神経学的症候に

ついて、認知症様症状を呈する進行麻痺を中心に述べることにする。

### 疫学

わが国では、届け出梅毒患者数は1960年代と1980年代後半にやや増加がみられたが、現在減少傾向にある。しかしアメリカにおいては2001年、2002年に第1期、第2期梅毒の急激な増加が認められており、わが国でも今後注意が必要と思われる。また性感染症 (sexually transmitted disease ; STD) の代表疾患であり、HIVをはじめとする他のSTDとの合併も多い<sup>1)</sup>。女性より男性に多く、初期梅毒は25～29歳をピークとする若年成人が多い<sup>1)</sup>のに対し、進行麻痺は30歳～50歳代に最も頻度が高い<sup>1)</sup>。

### 2 梅毒の主な分類

梅毒感染症は初期梅毒 (I, II期) と後期梅毒 (III, IV期) に分けられ、神経梅毒は後期梅毒に属する。神経梅毒は臨床的に大きく無症候性、髄膜血管型、実質型の3型に分類される<sup>1)</sup> (表1)。

\*1 Motohiro Nozawa, Yosuke Ichimiya : 順天堂大学医学部 順天堂東京江東高齢者医療センターメンタルクリニック

\*2 Heli Arai : 順天堂大学医学部精神医学教室

\*1 〒136-0075 東京都江東区新砂 3-3-20

表1 神経梅毒の分類

型	病理像
I. 無症候型	髄膜炎 (リンパ球, 形質細胞浸潤)
II. 髄膜および血管型	
1. 脳髄膜型	
a. 広範性	髄膜炎 (リンパ球, 形質細胞浸潤, 線維増殖), 時に動脈炎合併
b. 限局性	限局性肉芽腫 (ゴム腫)
2. 脳血管型	脳軟化を伴う動脈炎
3. 脊髄髄膜型	髄膜炎, 髄膜肥厚, 神経根と脊髄の神経線維減少, 動脈炎像もみられる
4. 脊髄血管型	脊髄軟化を伴う動脈炎
III. 実質型	
1. 進行麻痺	慢性髄膜脳炎 (髄膜, 脳実質血管周囲に細胞浸潤, 大脳皮質細胞消失, 桿状細胞)
2. 脊髄癆	後根, 後索の神経線維減少, 初期には軽度の髄膜炎症あり

(Merritt HH, Adams RD, Solomon HC: Neurosyphilis. Oxford U.P., New York, 1946)

### 1. 無症候性神経梅毒

無症候性神経梅毒とは神経学的に無症状、無徴候 (瞳孔異常は認めることがある) であるが、髄液の梅毒脂質抗原使用反応 (standard serological tests for syphilis) が陽性で、リンパ球増多、タンパク増加の認められる場合を指している。定義上は無症状とされているが、イライラや不眠、食欲不振、易疲労性などのさまざまな不定愁訴がみられることがあり、その数も増加している<sup>17)</sup>。

### 2. 髄膜血管型神経梅毒

初感染後1~5年で発症する。主病変が梅毒性髄膜炎で、髄膜刺激症状や脳圧亢進症状、さらには脳脊髄の神経根麻痺が前景にでる場合を髄膜型神経梅毒と呼び、脳脊髄の梅毒性血管炎が主体で、脳卒中症状を呈する場合を血管型神経梅毒という。両者間においては移行することもしばしば認められ、それぞれの病変の組合せにより、実に多彩な症状が出現するため、総称して髄膜血管型神経梅毒という場合が多い。病変の分布から表1に示すように大きく4つに分類される。脳神経麻痺や筋萎縮、感覚障害など神経内科領域の疾患が鑑別となることが多い<sup>4)</sup>。精神症状としては、焦燥、情緒不安定、人格変化などが認められる。

### 3. 実質型神経梅毒

初感染後20年ほどで発症する。実質型神経梅毒は主病変の部位により進行麻痺と脊髄癆の2つに分類される。進行麻痺は主に大脳皮質と皮質下諸核をおかす梅毒性慢性髄膜炎である。そのため大脳皮質機能が高度に障害され、進行性に種々の精神症状を呈し、末期には運動機能も障害される。脊髄癆は病理学的に脊髄後根と後索の変性を示し、臨床的には電撃痛、括約筋障害、失調、腱反射消失、根性の痛覚障害、瞳孔異常が特徴である。実質型神経梅毒は現在著明に減少しているが、典型的な皮膚・泌尿生殖器症状を経さないで発症するものが多い<sup>10,16)</sup>。

### 3.1 進行麻痺の臨床症状

進行麻痺は *T. pallidum* の長期にわたる髄膜脳炎が本質的病態で、長期の髄膜感染に引き続いて皮質細血管から血管周囲腔、実質内にリンパ球、組織球が浸潤し神経細胞の脱落とグリア細胞の増生がみられ、前頭葉および側頭葉を中心とした大脳皮質の萎縮と脳室の拡大がもたらされる。

#### 1. 精神症状

進行麻痺の精神症状は多彩であるが中核症状は認知症症状である。Bostrom<sup>18)</sup>は進行麻痺の病像

表2 Bostroemによる進行麻痺の臨床類型

Bostroemの類型		出現率
単純認知症	Einfache Demenz	34.0%
多幸性認知症	Euphorische Demenz	29.0
誇大型	Expansive Form	10.0
軽躁型	Hypomanische Demenz	0.5
抑うつ型	Depressive Form	7.0
せん妄	Delirien	3.5
錯乱状態	Verwirrheitszustande	7.5
運動興奮	Motorische Erregung	5.5
分裂病像	Schizophrenes Bild	3.0

(Bostroem A: Die Progressive Paralyse. Handbuch d. Geisteskrankheit (Bunke), Bd VIII, S147, Springer, Berlin, 1930)

を横断的に検討し、表2に示したような分類を試みている。わが国においては認知症症状が目立たず、統合失調症類似の多彩な精神症状を示す症例が多いことを指摘している報告もある<sup>11)</sup>。発症は通常緩徐であるが、突然の激しい精神症状で発症する場合もある。初期症状として頭重感、易疲労感、易刺激性、不安などを認め、情緒不安定や感情失禁もみられる。しかし、周囲の人が気づかず見逃される場合も多い。しだいに記憶力障害が目立つようになり、注意集中力や理解力の低下、見当識障害も認められる。その後だらしくなり、粗野で無関心、多幸傾向などを呈する。そのほか躁状態を呈するもの、幻覚妄想を呈するもの、精神運動興奮や錯乱、せん妄状態を呈するものなど精神症状は多種多様である。妄想のなかでも誇大妄想が特徴的とされているが、これを欠くこともまれではない。

## 2. 身体症状

のっぺりと弛緩した特有の顔貌 (paralytic face)、言葉のもつれ、不明瞭さなど言語障害を認める (言語礎跌)。対光反射が消失し、輻輳反射が保持される Argyll Robertson 瞳孔が典型的であるが、不整円型、左右不同や縮瞳など種々の瞳孔異常がみられる。また四肢の筋トーンの低下、深部腱反射の低下もしくは亢進、感覚鈍麻、振戦などを呈する。けいれん発作や脳卒中様発作を認

めることもある。臨床的に巣症状を認め、解剖学的にはそれに対応した限局性の高度の萎縮によって特徴づけられる Lissauer 型進行麻痺もある。

## 3. 検査所見

血清および髄液の梅毒反応が陽性となる。梅毒には、rapid plasma regain circle card test (RPR)、ガラス板法 (Venereal Disease Research Laboratory slide test; VDRL)、凝集法、緒方法などのカルジオリピンを抗原とする非特異的血清反応 (Serologic Tests for Syphilis; STS) と、Treponema pallidum Hemagglutinin Test (TPHA) や Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption (FTA-ABS) などの *T. pallidum* の菌体成分を抗原とする特異的血清反応がある。STSには全身性エリテマトーデス (SLE) や関節リウマチ、橋本病、肝疾患、悪性腫瘍などで生物学的偽陽性となることがあり、また長期梅毒に罹患している例では陰性となることもあるため注意が必要である。そのため神経梅毒を疑った場合は非特異的血清反応のみならずTPHA、FTA-ABSなどの特異的血清反応の検査を施行する必要がある。髄液においてもまた積極的に採取し血清学的検査を行うべきである<sup>7)</sup>。

画像所見では頭部CT、MRIにて前頭葉、側頭葉を中心とする大脳皮質の萎縮、脳室の拡大を認めることが多い。またPETやSPECTの有用性についても検討されており、前頭葉から側頭葉にかけて血流低下を認める例が多い。

進行麻痺の脳波異常については広範性の基礎律動の徐波化、不規則化、局在性のある徐波の混入、けいれん発作を伴う場合の突発波の出現など非特異的な変化が主で、正常範囲の脳波を示す症例も多い<sup>9,12,14)</sup>。また周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge; PSD) が出現した報告もある<sup>12,15)</sup>。

## 4. 治療

進行麻痺の治療には、以前よりペニシリン (penicillin; PC) が第一選択薬として使用されている。PCの1日投与量や投与回数、持続期間な

表3 アメリカのCDCによる梅毒治療方針(2006年)

I 第1期・第2期梅毒	
成人:	benzathine penicillin G 240万単位筋注
小児:	benzathine penicillin G 5万単位/kg筋注(1回投与は最大240万単位)
II 潜伏梅毒	
成人, 早期の潜伏梅毒:	benzathine penicillin G 240万単位筋注
成人, 末期の潜伏梅毒および感染期間不明:	benzathine penicillin G 合計720万単位(1日240万単位を週1回ずつ3回筋注)
小児, 早期の潜伏梅毒:	benzathine penicillin G 5万単位/kg筋注(1回投与は最大240万単位)
小児, 末期の潜伏梅毒および感染期間不明:	benzathine penicillin G 5万単位/kg(1回投与は最大240万単位, 週1回ずつ3回筋注)
III 第3期梅毒	
benzathine penicillin G	720万単位,
	1日3回 240万単位を筋注で1週間おきに投与
IV 神経梅毒	
aqueous crystalline penicillin G	1日に18~24万単位(1回3~4万単位静注4時間ごと)もしくは持続注入(静注)を10~14日間
コンプライアンスが確実な場合以下の方法でも可	
procaine penicillin	2.4万単位筋注を1日1回10~14日間に加え probenecid 500mg 1日4回経口投与を10~14日間
(神経梅毒の投与期間は, 神経梅毒の症状が見えない末期患者に対してよりも短くなっている。そのため数名の専門家は, 週に一度の benzathine penicillin 240万単位の筋注を, 与えられている同類の総治療時間の後, 3週間続けて投与している)	
penicillin アレルギーの場合	
ceftriaxone	は神経梅毒の代替の治療として使用することができる。10~14日間の間に ceftriaxone を毎日2g筋注か点滴を推奨している専門家もいる。

(Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease treatment guidelines 2006. *MMWR*, 56: 332-336, 2007)

どについてさまざまな見解がみられるが、近年では大量・頻回の点滴静注(大量静注療法)が必要であるといわれている<sup>7)</sup>。またアメリカのThe US Centers for Disease Control (CDC)ガイドライン2006年版を表3に記す<sup>3)</sup>。

PC大量静注療法の過程において治療開始24時間以内に、発熱、発汗、頻脈、見当識障害、不穏、けいれん発作、瞳孔や腱反射などの異常、脳波の徐波化などの所見がみられるJarisch-Herxheimer (JH)反応と呼ばれる現象が起こることがある<sup>11)</sup>。JH反応の原因や治療効果との関連などについてはさまざまな議論がなされており、JH反応により必ずしも治療を中断する必要はないが、治療開始後48時間は2時間おきに心血管系の機能をモニターし、体温を調節することが有用であるといった報告<sup>10)</sup>やステロイド投与の有効性<sup>11)</sup>が報告さ

れている。

PCアレルギーなどの問題で長期投与が困難である場合においては、エリスロマイシン(erythromycin)などのマクロライド系やテトラサイクリン(tetracycline)などの抗生物質のほか、セフェム系抗生物質の有効性の報告があるが、CDCガイドライン<sup>3)</sup>におけるPCアレルギーにおける推奨例を表3に示した。

治療の有効性や再治療の判断には、髄液における細胞数の減少や髄液中のIgMの濃度を指標とする見解があるが、賛否両論であり、一定の見解を得られていない。そのなかで特異的IgM抗体の一種でTPHA抗体のIgM分画である血中TPHA-IgMの陰性化が最も頼りになる指標とする見解が強く推奨されている<sup>7)</sup>。

治療後の経過観察として、CDCガイドライン

によれば、髄液細胞数増加が病初にみられた場合、髄液細胞数が正常になるまで、髄液検査を6か月繰り返すべきであるとしている。治療後の髄液STSやタンパク量でも追跡可能であるが、これらの指標の変化がより緩徐であるため、異常所見が持続しても重要性に乏しい。万一6か月経っても髄液細胞数が減らなかつたり、髄液が2年経っても正常化しない場合は、再治療を考慮するとしている。また近年のHIV患者の神経梅毒データにおいて、髄液検査の異常者は治療期間を延長することを推奨している。

#### 文 献

- 1) Aronson IK, Soltani K : The enigma of pathogenesis of the Jarisch-Herxheimer reaction. *Br J Venereal Dis*, **52** : 313-315 (1976).
- 2) Bostrom A : Die Progressive Paralyse. Handbuch d. Geisteskrankheit (Bumke), Bd VIII, S147, Springer, Berlin (1930).
- 3) Centers for Disease Control and Prevention : Sexually transmitted disease treatment guidelines 2006. *MMWR*, **56** : 332-336 (2007).
- 4) 伊東文行 : 五類感染症 梅毒. 日本医師会雑誌, **132** (12) : 216-219 (2004).
- 5) Merritt HH, Adams RD, Solomon HC : Neurosyphilis. Oxford U.P., New York (1946).
- 6) 長根亜紀子, 鈴木利人, 新井平伊 : 進行麻痺および梅毒感染症. 精神科治療学, **21** : 258-259 (2006).
- 7) 中島 直, 赤松智考 : 神経梅毒の診断と治療について. 臨床精神医学, **29** : 439-448 (2000).
- 8) 中野今治 : 神経梅毒. (豊倉康夫編) 神経内科学書, 502-511, 朝倉書店, 東京 (1987).
- 9) 大熊輝雄 : 臨床脳波学, 第5版, 313, 医学書院, 東京 (1999).
- 10) Rowland LP, Stefanis L : Spirochete infections. Neurosyphilis. In Merritt's neurology, ed. by Rowland LP, 10, 182-188, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2000).
- 11) Schoth PEM, Wolters EC : Penicillin concentrations in serum and CSF during high-dose intravenous treatment for neurosyphilis. *Neurology*, **37** : 1214-1216 (1987).
- 12) 下出淳子, 丸山路之, 伊藤裕乃, 小倉直子ほか : 一過性に出現した周期性同期性放電の推移を観察し得た神経梅毒治療例. 神経治療, **21** : 729-734 (2004).
- 13) 寺田整司, 家守紀光, 横田 修, 三島睦憲ほか : 進行麻痺; 自験5例のまとめと近年の報告例について. 臨床精神医学, **30** : 169-178 (2001).
- 14) 梅野 充, 入谷修司, 大塚直尚, 分島 徹ほか : 近年発症の神経梅毒5例の臨床的特徴. 臨床精神医学, **26** : 1407-1415 (1997).
- 15) 梅崎博敏 : 周期性異常波. 神経内科, **9** : 538-546 (1978).
- 16) Victor M, Ropper AH : Adams and Victor's principles of neurology. 7, 762-768, McGraw-Hill, New York (2001).
- 17) Wolters EC : Neurosyphilis ; A changing diagnostic problem? *Eur Neurol*, **26** : 23-28 (1987).
- 18) Zifko U, Lindner K, Wimberger D, Volc B, et al. : Jarische-Herxheimer reaction in a patient with neurosyphilis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **57** : 865-867 (1994).

## 研究

## 報告

## アルツハイマー病における高用量 donepezil の治療効果\*

野澤宗央<sup>1)</sup> 一宮洋介 杉山秀樹 野澤詠子<sup>2)</sup>  
 榛沢 亮<sup>1)</sup> 内海雄思 山本涼子 村山憲男  
 熊谷 亮 井関栄三 新井平伊<sup>2)</sup>

抄録

精神医学 50:975-980 2008

高度アルツハイマー病の認知機能障害に対し donepezil 10 mg がわが国においても認可された。今回 57 名のアルツハイマー病患者に対し 10 mg へ増量した際の効果と副作用、アポリポ蛋白 E4 との関連について検討した。その結果、投与開始 2 か月間において donepezil 10 mg の効果はアルツハイマー病の重症度、donepezil 5 mg 内服期間、アポリポ蛋白 E 遺伝子型には関係なく認知機能障害の進行を抑制できると考えられた。副作用出現率は 12.3% と治験時の 40% 以上の副作用出現率と比較し低値であり、5 mg を長期間内服していることが、10 mg に増量した際の副作用の軽減につながる可能性が示唆された。

Key words

Donepezil, Alzheimer's disease, Dementia, High oral dose, Apolipoprotein E4

## はじめに

アルツハイマー病の中核症状である認知機能障害において、現在わが国で保険適応を受けている唯一の薬剤が donepezil である。Donepezil はアセチルコリンエステラーゼを阻害してシナプスにおけるアセチルコリン濃度を高めることにより、認知機能の改善を目指した薬剤で<sup>1)</sup>、認知機能障害の進行を遅延させる有効性と長期投与の安全性

とが認められている<sup>1)</sup>。従来 donepezil は軽度から中等度のアルツハイマー病に有効である<sup>3,12)</sup>とされ、より早い段階での投与が推奨されてきた<sup>6)</sup>。高度アルツハイマー病に対する有効性については、当初よりいろいろな見解を認めていたが、近年 donepezil は高度アルツハイマー病においても効果があることが確認され<sup>2,7,14)</sup>、2007 年 8 月末に、わが国においても高度アルツハイマー病に対し donepezil 最大 10 mg/日までの使用が

2008 年 3 月 3 日受稿、2008 年 5 月 2 日受理

\* Clinical Effects of High Oral Dose of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease

- 1) 順天堂大学医学部順天堂東京江東高齢者医療センター・メンタルクリニック (〒136-0075 東京都江東区新砂 3-3-20), NOZAWA Motohiro, ICHIMIYA Yosuke, SUGIYAMA Hideki, HANZAWA Ryo, UTSUMI Yushi, YAMAMOTO Ryoko, MURAYAMA Norio, KUMAGAI Ryo, ISEKI Eizo: Department of Psychiatry, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan
- 2) 順天堂大学医学部精神医学教室, NOZAWA Eiko, ARAI Heii: Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine



表1 全対象者におけるHDS-R, MMSE得点の推移

	投与前日	4週間後	8週間後	分散分析
HDS-R	13.9±5.5	14.2±5.6	14.5±5.7	n.s.
MMSE	17.7±5.6	17.7±5.6	17.9±5.6	n.s.

認められた。これまでの報告において donepezil 5 mg/日から 10 mg/日への増量は約 4~6 週間と短期間で行われている。しかし donepezil 5 mg/日での治療を行ってきたわが国においては、4 週間以上継続して donepezil 5 mg/日を服用している症例が大多数を占めている。Donepezil 5 mg/日を長期服用していた症例において donepezil 10 mg/日に増量した際の効果や副作用を検討し、高用量の donepezil 治療効果とアルツハイマー病の危険因子であるアポリポ蛋白 E4 の関連について若干の考察を加え報告する。

## 対象および方法

対象は、順天堂東京江東高齢者医療センター通院中で ICD-10 基準にてアルツハイマー病と診断され、画像診断 (MRI, CT) の結果がアルツハイマー病所見と一致している症例である。これまで我々は、アルツハイマー病の認知機能障害に対する donepezil 5 mg/日の効果を HDS-R (改訂長谷川式簡易知能評価スケール) にて投与前と比べた際得点の上昇が認められ、介護者が明らかに認知症症状が改善したと認める「効果あり」群、得点が投与前後で変わらない「不変」群と、投与後に認知症の進行を認める「効果なし」群の 3 つに分けて検討した<sup>8)</sup>。今回は donepezil 5 mg/日内服時に「効果あり」と判断され、継続して同量を内服していた症例で、その他の併用薬剤を変更していない 57 例 (男性 16 名, 女性 41 名) を対象とし、donepezil を 10 mg/日へ増量した。なお、軽度から中等度のアルツハイマー病症例に対しては、適応外である旨を本人、家族に説明を行い、両者の了承を得た者のみ増量を行った。さらに、遺伝子解析の同意を得られた症例においては、アポリポ蛋白 E4 の解析を行った。また Clinical Dementia Rating (CDR) に基づいて認知症の重症

度を評価した。Donepezil 10 mg/日投与前日、投与 4 週間後、投与 8 週間後にそれぞれ HDS-R, MMSE (mini-mental state examination) を用いて認知機能の評価を行った。投与管理は同一の介護者が行うこととし、介護者は少なくとも週に 3 日間 (1 日 4 時間以上) 付き添えることを条件とした。Donepezil 投与は 1 日 1 回朝食後に行った。

統計学的検討には、2 群間の有意差の検定は t 検定を、3 群間以上の有意差の検定は分散分析を用いて行った。いずれも有意水準は 95% とした。

## 結果

全 57 例中 50 例 (男性 14 名, 女性 36 名, 平均年齢 78.1±5.7) において有効性解析が可能であった。このうち 43 例においてアポリポ蛋白 E4 の解析を行った。Donepezil 5 mg/日の内服期間は平均 59.4±48.6 週間であった。

脱落した 7 例 (男性 2 名, 女性 5 名) はすべて副作用によるものであった。女性 3 例が嘔吐のため中止、女性 2 例が吐気を訴え、介護者の判断にて中止、その他下痢を認めた男性 1 例と食欲不振の男性 1 例が中止に至った。

Donepezil 10 mg/日を投与したそれぞれの時期における HDS-R・MMSE 得点の平均値を表 1 に示した。それぞれの時期における HDS-R・MMSE 得点の変化を分散分析によって検討した結果、有意差は認められなかった。

CDR 3 の高度アルツハイマー病群, CDR 2 の中等度アルツハイマー病群, CDR 1 の軽度アルツハイマー病群に分けたところ、それぞれ高度群 16 名, 中等度群 20 名, 軽度群 14 名であった。それぞれの群間において、時期における HDS-R・MMSE 得点の平均値を表 2 に示した。それぞれの群間において時期における HDS-R・MMSE 得点の変化を分散分析によって検討した

表2 高度、中等度、軽度アルツハイマー病群における HDS-R, MMSE 得点の推移

		投与前日	4週間後	8週間後	分散分析
HDS-R	高度群(16名)	8.1±2.6	8.5±2.4	9.0±3.3	n.s.
	中等度群(20名)	14.9±1.6	15.4±2.9	15.6±2.9	
	軽度群(14名)	20.2±1.5	19.9±3.1	20.2±3.2	
MMSE	高度群(16名)	12.5±2.5	12.7±2.4	13.1±2.9	n.s.
	中等度群(20名)	19.2±3.3	18.7±3.2	19.7±4.1	
	軽度群(14名)	22.7±2.8	23.4±2.8	22.3±2.6	

表3 Donepezil 5 mg 内服期間別 HDS-R, MMSE 得点の推移

		投与前日	4週間後	8週間後	分散分析
HDS-R	1年以上群(22名)	14.5±4.4	14.9±5.1	15.3±5.6	n.s.
	1年未満群(28名)	18.5±5.2	18.5±5.0	19.6±4.7	
MMSE	1年以上群(22名)	14.0±5.7	14.1±5.5	14.4±5.3	n.s.
	1年未満群(28名)	17.7±4.9	17.8±5.2	17.3±5.1	

表4 アポリポ蛋白 E 遺伝子型別 HDS-R, MMSE 得点の推移

		投与前日	4週間後	8週間後	分散分析
HDS-R	E4/4(4名)	13.1±5.5	13.1±5.7	13.8±5.5	n.s.
	E4/3(17名)	15.8±4.6	15.0±3.4	14.8±3.8	
	E3/3(20名)	15.5±4.9	16.0±4.7	15.9±5.3	
MMSE	E4/4(4名)	17.4±5.2	17.9±5.4	17.7±4.9	n.s.
	E4/3(17名)	18.4±2.7	17.2±3.3	20.0±3.4	
	E3/3(20名)	19.1±5.3	19.1±5.2	19.1±5.4	

結果、有意差は認められなかった。

Donepezil 5 mg/日内服期間 52 週間(約 1 年)以上の群(22 名)と 52 週未満の群(28 名)の 2 群に分けると、それぞれの donepezil 5 mg/日平均内服期間は前者(以後 1 年以上群)が 102.5±42.6 週間、後者(以後 1 年未満群)が 25.5±12.5 週間であった。1 年以上群と 1 年未満群の 2 群間において、時期における HDS-R・MMSE 得点の平均値を表 3 に示した。2 群間において時期における HDS-R・MMSE 得点の変化を t 検定によって検討した結果、有意差は認められなかった。

アポリポ蛋白 E 遺伝子型は E4/4 が 4 名(平均年齢 80.8±5.0 歳)、E4/3 が 17 名(平均年齢 75.8±5.8 歳)、E4/2 が 1 名(年齢 73 歳)、E3/3 が 20 名(平均年齢 79.1±5.4 歳)、E3/2 は 0 名であった。E4/4 群、E4/3 群、E3/3 群において各時期における HDS-R・MMSE 得点の平均値を表

4 に示した。E4/4 群、E4/3 群、E3/3 群において、各時期における HDS-R・MMSE 得点の変化を分散分析によって検討した結果、有意差は認められなかった。

## 考察

アルツハイマー病は現在認知症の中で最も多い疾患とされており、アルツハイマー病脳においては、大脳皮質や海馬などのアセチルコリン神経系の起始核であるマイネルト核の神経細胞が変性・脱落<sup>13)</sup>、これらの領域における ACh の合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼの活性が有意に減少しているという所見が認められている<sup>5)</sup>。これらの知見から、アセチルコリン分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼを阻害してシナプスにおけるアセチルコリン濃度を高め、認知機能の改善を目指したアセチルコリン補充療

法が研究開発された<sup>1)</sup>。これまでに tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine が欧米で認可されている。Donepezil は海外において 10 mg/日まで使用可能であるうえ、軽度から重度の幅広い認知機能障害のアルツハイマー病に対して有効であるとされている<sup>2,3,6,7,12,14)</sup>。わが国では 1999 年に軽度から中等度アルツハイマー病の治療薬として認可され、2007 年 8 月末に、高度アルツハイマー病に対し donepezil 10 mg/日まで使用可能となった。

今回検討した症例の donepezil 5 mg/日の内服期間は、平均  $59.4 \pm 48.6$  週間であった。わが国においては、治験段階において donepezil 5 mg/日を 4 週間内服した後、10 mg/日に増量した際に、5 mg/日内服群、プラセボ内服群と比較し、認知機能の進行の抑制効果を認めている。しかし、donepezil 5 mg/日を長期投与した後、10 mg/日に増量した際の認知機能障害に対する効果や、副作用などについての報告はない。

Donepezil 10 mg/日投与前日、開始 4 週後、8 週後の HDS-R、MMSE の変化においては統計学上有意差を認めなかったが、それぞれの平均値は投与前日 HDS-R  $13.9 \pm 5.5$  点、MMSE  $17.7 \pm 5.6$  点、開始 4 週後 HDS-R  $14.2 \pm 5.6$  点、MMSE  $17.7 \pm 5.6$  点、開始 8 週後 HDS-R  $14.5 \pm 5.7$  点、MMSE  $17.9 \pm 5.6$  点であり(表 1)、明らかな点数の減少は認められていないことから、8 週間という期間において donepezil 10 mg/日を内服することにより認知機能障害の進行の抑制が可能であると考えられた。

Donepezil 5 mg/日の効果は約 1 年程度とされており、その後認知機能障害の進行を余儀なく認める。そこで我々は、donepezil 5 mg/日の内服期間に注目し、donepezil 5 mg/日内服 52 週間以上の群 22 名と 52 週間未満の群 28 名の 2 群に分け donepezil 10 mg/日投与前日、開始 4 週後、8 週後の HDS-R、MMSE の変化について検討した。Donepezil 10 mg/日投与前日、内服 4 週間後、8 週間後ともに統計学上有意差を認めなかった(表 3)。このことから、これまでは経過を見守

るしかなかった症例においても、10 mg/日に増量することにより donepezil 本来の効果である認知機能障害の進行を遅らせることが再度可能であると考えられた。Donepezil の効果は約 1 年程度であるという報告がある一方で、長期投与の安全性と有効性についての報告もあり<sup>11)</sup>、投与期間においてはさまざまな議論がなされており、一定の見解は得られていない。今後さらに半年後、1 年後と長期的に経過を見ていく必要がある。

ところで、海外の報告では軽度から中等度のアルツハイマー病に対する 10 mg/日投与の有効性が認められ<sup>3,12)</sup>、より早い段階での投与が推奨されている<sup>6)</sup>。今回対象とした症例を高度アルツハイマー病群、中等度アルツハイマー病群、軽度アルツハイマー病群に分けて、donepezil の効果に差があるか検討したが、(高度群 16 名、中等度群 20 名、軽度群 14 名)各群間において、各時期における HDS-R・MMSE 得点の変化に有意差は認められなかった(表 2)。これは重度アルツハイマー病だけでなく、軽度から中等度のアルツハイマー病に対しても、donepezil 10 mg/日は認知機能の進行抑制という形で効果があることを示唆するものである。

近年、アルツハイマー病とアポリポ蛋白 E 遺伝子型との関連が注目されており<sup>9)</sup>、Corder ら<sup>4)</sup>や大沼と新井<sup>10)</sup>などの多くの研究で E4 が AD の危険因子であることが示唆されている。その後 E4 と donepezil の治療効果との関連においてもさまざまな研究がなされてきたが、現在一定の見解は得られていない。今回検討した症例のアポリポ蛋白 E 遺伝子型は E4/4、E4/3、E4/2、E3/3 であったが、各群において各時期における HDS-R・MMSE 得点の変化に有意差は認められなかった(表 4)。このことから、アポリポ蛋白 E4 の有無は donepezil 10 mg/日の治療効果に影響を与えないと考えられた。しかし、全体の症例数が少なく、加えて 5 mg/日内服期間や発症年齢など均一ではなく、決して有効な検討とはいえないと考えられる。

今回検討した 57 例中 7 例が donepezil 10 mg/

日内服後の副作用により中断を余儀なくされた。副作用はすべて donepezil 10 mg/日開始1か月以内に出現しており、5 mg/日に減量後速やかに症状は改善した。また、診察時に脈拍測定を行ったが、徐脈となった症例はなく、不整脈の出現も認められなかった。開始1か月以内に副作用を認めなかった例はすべて2か月以上経過しているが、donepezilが原因と思われる副作用は認められていない。我々の症例における副作用の出現率は12.3%であった。わが国の donepezil 10 mg/日の治験において副作用の発現率は40%以上と高値であり、消化器症状をはじめ、さまざまな副作用を認めている。副作用の出現した7例に共通点がないか既往歴などを調べたが、特に共通した点は認められなかった。しかしながら、7例の donepezil 5 mg/日内服期間は平均  $22.9 \pm 27.0$  週間(最短7週間, 最長83週間)と全症例数の平均  $59.4 \pm 48.6$  週間と比べ短く、5 mg/日を長期間内服していることが、10 mg/日に増量した際の副作用の軽減につながる可能性も考えられる。

今後我々は6か月、1年と経過を追い、donepezil 5 mg/日を継続している群と比較し、長期間 donepezil 5 mg/日を内服している症例において10 mg/日に増量した際の効果について検討していく予定である。

#### 文献

- 1) 新井平伊:アルツハイマー型痴呆治療とアセチルコリン—Donepezilの薬効・薬理. 臨床薬理 3:1001-1008, 2000
- 2) Black SE, Doody R, Li H, et al: Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer's disease. *Neurology* 69: 459-469, 2007
- 3) Burns A, Rossor M, Hecker J, et al: The effects of donepezil in Alzheimer's disease: Results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 237-244, 1999
- 4) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261: 921-923, 1993
- 5) Davies P: Neurotransmitter-related enzymes in senile dementia of the Alzheimer type. *Brain Res* 171: 319-327, 1979
- 6) Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, et al: Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58: 427-433, 2001
- 7) Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al: Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: A subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 20: 559-569, 2005
- 8) 熊谷亮, 宇田川正子, 飯塚美乃, 他:アルツハイマー病の危険因子—順天堂浦安病院老人性痴呆疾患センター相談例における検討. 順天堂医学 50: 392-398, 2004
- 9) Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, et al: Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jacob disease. *Brain Res* 541: 163-166, 1991
- 10) 大沼徹, 新井平伊:アポリポタンパク E. 老年精医誌 11: 1361-1368, 1998
- 11) Rogers SL, Friedhoff LT: Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: An interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 8: 67-75, 1998
- 12) Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, et al: Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 19: 624-633, 2004
- 13) Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, et al: Alzheimer disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 10: 122-126, 1981
- 14) Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al: Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: Double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Articles* 367: 1057-1065, 2006