

【表1】 認知症の主な特性

1	一見楽天的にみえたり、症状や現状を強く否認したりするが、基本的には強い不安と自信喪失の中にいる。
2	症状の現れ方が相手によって変わる。より身近な介護者に対して、認知症の症状がより強くでる。外来受診やケアスタッフが訪れた際には、一番よい状態をみせている。
3	正常な部分と認知症として理解すべき部分が混在する。初期から末期まで、通してみられる。
4	感情は保たれているという認識が必要。
5	説得や否定はこだわりを深めるのみ。本人が安心できるように配慮することが大切。
6	一見異常に見える行動や症状も、基本的には理解可能として接する。

【表2】 一般外来で認知症を疑う言動(例)

1	最近、血圧や糖尿病のコントロールが急に悪くなった。本人に確認しても、薬はきちんと飲んでいてという。
2	予約の日を間違えたり、しばしば連絡なくキャンセルする。
3	不定の訴えが増え、受診のたびに訴えるが、検査しても客観的な異常が見い出せない。
4	検査や新しい治療に対して、わけもなく拒否的であったり、パニックになる。
5	前回は行った検査を全く覚えていない。
6	受診のたびに同じ話を繰り返す。
7	入院すると不穏になる。
8	原因不明の失神発作や睡眠中の異常行動がある。

機嫌で、時には悪口を言ったりすることすらある。もの盗られ妄想の対象が、身内に向けられるのも、その一つの現れと考えられる。

診療やケアをする立場の方は、外来受診やケアスタッフが訪れた際には一番よい状態をみせていると認識する必要がある。

このような特性があるため、認知症は「認知症の可能性」を常に念頭において積極的に診断しないと見逃されやすい。

図1に当センターで用いているスクリーニングテストを示した。表2に一般外来で認知症を疑うきっかけとなる出来事を列挙した。このような状況が見られた際にすべて認知症とは限らないが、認知症を疑ってかかる必要がある。

* アパシー： apathy 感情純麻、無気力、無感動、無関心な心理症状

【図1】 簡単な認知症のスクリーニング検査

1	おいづつになられましたか？
2	TVや新聞はみますか？ 最近のニュースで、印象に残っているニュースがありますか？
3	ところで今日は何月ですか？ 今、季節は春・夏・秋・冬のどこですか？

1は2年以内の誤差で年齢をいければ1点。それ以外は0点
2は多くの認知症の人は取り繕い反応によってみていると答える。しかし具体的な内容はでてこない。最近のニュースをいければ1点。それ以外は0点
3は月と季節が合致すれば1点。それ以外は0点
これらのうち一つでも0点なら、より精密なスクリーニングテストを行う。

【表3】 認知症の行動・心理症状(BPSD)

心理症状	1) 妄想 2) 幻覚 3) 誤認	4) 抑うつ状態 5) アパシー 6) 不安
行動症状	1) 徘徊 2) 暴言 3) 暴行	4) 不穏 5) 暴言・暴行 6) 盗られ妄想

【表4】 認知症の人への支援

- もの忘れがあっても充実感を持ち、安心して暮らせるように、できる限りの治療や支援を行うことを本人に伝える
- もの忘れを自覚する辛さを受け止め、残された能力が十分あることを伝える
- 認知症の人の前での家族に対する病状説明は、慎重に行う
- 家庭の役割分担、社会参加やデイサービスの利用を勧める
- 介護保険の申請
- 身体疾患を早めに見つけて治療をする

2) 認知症の精神症状

表3に認知症に見られる行動・心理症状を列挙した。

活動が活発になる徘徊や暴言、暴力といった症状は目立ちやすいが、頻度としてはアパシー*や抑うつといった抑制的な症状も多く、見逃されやすい。

意欲がなくなった、ひきこもりがちになったといった症状は、本人も家族も「歳のせい」と考えやすく注意が必要である。

また高齢者のうつは、若年者のうつと比較して悲哀感や自責感が乏しく、心情的な訴えや体の不調感を訴えることが多いため、見逃されやすい。うつが認知症の初発症状であった

り、合併することもあるため、鑑別は容易ではない。

高齢者のうつを診療する際には、認知症の合併を常に注意する必要がある。

③ 外来でのかかわりかた

表1に示したような認知症の人の特性に対する理解が治療者・介護者にないと、治療・介護はきわめて困難なものになる。表4に認知症の人への支援のポイントをまとめた。

[表5]

■ 認知症に合併しやすい身体症状

運動症状	パーキンソニズム、不随意運動、痙攣、運動麻痺
席用症候群	筋萎縮、拘縮、心拍出量低下、低血圧、肺活量減少、尿失禁、便秘、誤嚥性肺炎、褥瘡
老年症候群	転倒、骨折、脱水、浮腫、食欲不振、体重減少、肥満、嚥下困難、低栄養、貧血、ADL低下、難聴、視力低下、関節痛、不整脈、睡眠時呼吸障害、排尿障害、便秘、褥瘡、運動麻痺
その他	嗅覚障害、慢性硬膜下血腫、悪性症候群

■ 認知機能に影響を与えやすい薬剤

・抗パーキンソン病薬、抗コリン剤	・抗癌剤
・抗不安薬 抗うつ剤	・ステロイド
・循環器用剤：ジギタリス、βブロッカー、利尿剤	・総合感冒薬
・H ₂ ブロッカー	

1) 我々が行うすべての薬物療法や支援は、本人とその家族が安心して暮らせるためにある

認知症の人は自己評価の障害があるために、一見楽天的にみえたり、症状や現状を強く否認したりすることがある。しかし基本的には強い不安と自信喪失の中におり、そのため本人のできなくなっていることを求めたり、新しいことを行うことに対して、拒否的な反応を示すことがある。

初診時には認知症の人は受診することに納得していない場合もあり、しかも緊張状態にある。まずはリラックスできる雰囲気を作り出すことが肝要である。

また認知症の人にとっては、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)やミニメンタルステート検査(MMSE)といった簡易認知機能検査でも、大きな負荷になることを十分意識して行う。

認知機能検査を始めるには、少し時間をかけて会話をした後、「今からいくつか質問をします。答えにくい質問もあるかもしれませんが、その時はわからないと言ってくださいね」な

どと、予告してから始める。顔を合わせたとたんに、認知機能検査を始めることは避けるべきである。

2) もの忘れを自覚する辛さを受け止め、残された能力が十分あることを伝える

認知症の人は、すべての能力が低下しているわけではない。初期からかなり高度に進行した状態でも、この傾向は保たれる。

悪化した能力、できなくなった機能にどうしても目が行くのは家族にとってはやむをえない。しかし我々医療者は認知症の人の残された能力に目を向け、そこを活性化するように持っていくことが重要である。

3) 認知症の人の前での家族に対する病状説明は慎重に行う

どうせ忘れるからと本人を前にして、「治療法はありません、何もかもわからなくなります、最終的には食べられなくなり寝たきりです」などと説明することは論外である。

話の内容は忘れても、その時感じたいやな思いや、怖い思いをしたという記憶は残り、医療者やその場へ連れていった介護者との関係は悪化する。

4) 家庭の役割分担、社会参加やデイサービスの利用を勧める

家族の中には、自分がかんばらなければという気持ちから、また時には世間体から認知症の人を自分ひとりでかかえこんでしまうことがある。外へ出たがらない本人が、その傾向をさらに助長する。

しかし前述のように、①認知症の人は他人の中にいるほうが能力を発揮できるし、②ケアには専門性もいるため、③家族だけで頑張らない、ことを指導する。

5) 介護保険の申請

上記①～③のためにも、介護保険の申請は必須である。

6) 身体疾患を早めに見つけて治療をする

様々な身体合併症で認知症は修飾される。表5に起こりやすい身体合併症と認知機能に影響を与え、せん妄を引き起こす原因となる薬剤を列挙した¹⁾。

H₂ブロッカーや総合感冒薬など、中枢神経系とは関係のなさそうな薬剤もあることに注意が必要である。

㊦ 連携のポイント

1) 地域の認知症介護サービス諸機関との連携

かかりつけ医と地域包括支援センターとの連携が必要となるのは、以下のa)～d)が想定される。

a) かかりつけ医が早期の認知症と気づいたが、患者が独居や様々な理由で介護者が存在しない場合

b) 専門医療機関での診断や治療が必要と判断したが、その地域の専

門医療機関の情報がない場合

c) かかりつけ医が介護サービスを活用したほうがよいと判断した場合

d) 逆に地域包括支援センターから住民が認知症ではないかと相談や連絡を受けた場合

地域包括支援センターのケアマネジャーとの連携は認知症診療においてきわめて重要であるが、現状ではこの両者を連携させる具体的なツールが欠けている。

藤本らの「滋賀認知症ケアネットワークを考える会」では毎月、かかりつけ医、専門医、一般病院勤務医、介護スタッフ、ケアマネジャー、行政職などが合同の勉強会を行っており、ひとつの方向性を示している²⁾。

このように大規模な形式以外に、ケアマネジャーや介護スタッフとの小さなミーティングの積み重ねが必要と考えられる。

2) 地域の人たちへの啓蒙活動

厚生労働省は2005年4月に、認知症の人を支え、誰もが暮らしやすい地域を作ることを目標に、「認知症を知り、地域を作る10カ年」キャンペーン

を開始した。

「認知症サポーター100万人キャラバン」はその活動のひとつで、国民に認知症への正しい理解と認知症の人に対する支援の機運を高めるために始められた。認知症サポーターとなるためには市町村がコーディネートする認知症サポーター養成講座を受講する。講座の講師を務めるのは、別に養成されたキャラバンメイトである。

講座は60～90分で標準的なテキストとDVDを用いて行われる。当初100万人を目指したが、平成23年12月31日現在3,091,354人に達しており、一般の人たちの認知症への関心の高まりを物語っている。

サポーターはなにか特別な役割を担うわけではなく、認知症の人の理解者であることを認識して、認知症の人や家族を温かい目で見守り、可能な手助けをしたり、適切な窓口へ支援のための橋渡しができることなどが期待されている。

かかりつけ医には、キャラバンメイト養成指導者としての役割が期待される。

[表6]

認知症対応で、医師に期待される役割

- 1) 早期発見
- 2) 専門医療機関との連携
- 3) 一般的な身体的対応、健康管理
- 4) 家族への理解
- 5) 介護との連携
- 6) 啓蒙活動 など

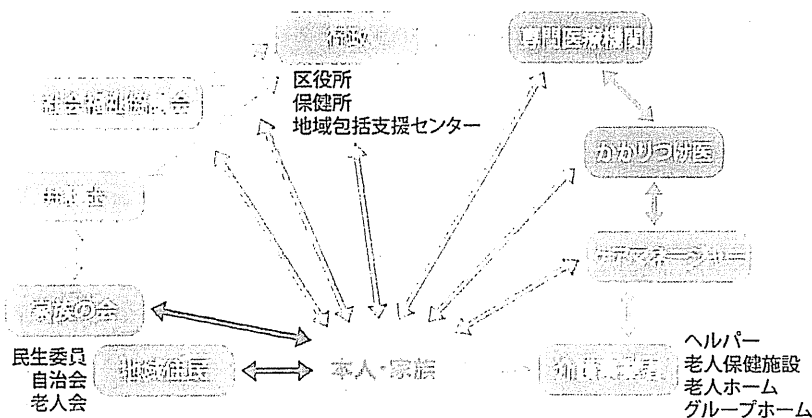
5) まとめ

患者数が多く、経過が長期にわたり、ケアが支援の大きな部分を占める認知症を、一人の医師だけでみていくことは困難である。その中で医師は表6のような役割が期待され、知識・理解の向上が求められている。

今後は図2に示すような認知症の人と家族にかかわる、多くの職種のコーディネーターとしての機能も求められていくようになる。

最初に述べたように認知症は、いまや特別な診療科のまれな疾患ではない。あらゆる診療科の外来で、対応が求められる時代なのである。

[図2] 認知症患者・家族にかかわる多職種のコーディネーター(例)



文献

- 1) 鷲見幸彦. 認知症の身体合併症—予防医療管理— ころの科学. 161: 33-37, 2011
- 2) 藤本直見, 奥村典子, 望月加奈子. もの忘れクリニックを中心とした認知症ケアネットワークについて: 地域保健・福祉施設と利用適応他. Progress in Medicine. 10: 87-91, 2004

Profile

独立行政法人 国立長寿医療研究センター
 認知症診療部 部長 もの忘れセンター神経内科部長
 在宅医療・地域連携診療部 部長

鷲見 幸彦 (わしみ ゆきひこ)

1987年 信州大学大学院医学系研究科卒業, 1987年 飯田市立病院 内科医長, 1997年 名古屋掖済会病院 神経内科部長, 1999年 国立療養所中部病院神経内科医長, 2004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, 2010年 現職に至る
 専門領域: 神経内科 認知症の臨床
 神経学会専門医 認知症学会専門医、内科学会総合内科専門医

特集

認知症の地域連携を推進するための方法論

かかりつけ医制度の現状と課題

鷲見幸彦

抄録

認知症ケアと医療の地域連携の必要性についてかかりつけ医の視点から述べた。かかりつけ医には①早期段階での発見・気づき、②専門医療機関への受診誘導、③一般患者として日常的な身体疾患対応、健康管理、④家族の介護負担、不安への理解、⑤地域の認知症介護サービス諸機関との連携、⑥地域の人たちへの啓発活動などの役割が期待され、知識・理解の向上が求められている。地域連携の構築にはかかりつけ医を支える複数のシステム（認知症サポート医、専門医療機関、医師会の協力、地域包括支援センター）が必要であるが、地域ごとの実態は明らかでなく地域差が大きいことが推測される。

Key words : 認知症, 地域連携, かかりつけ医, サポート医

老年精神医学雑誌 23 : 287-293, 2012

はじめに

この10年間に認知症のケアは個人から地域全体によるケアへと大きく変化しつつある。その背景には介護保険制度の開始による認知症介護に関する議論の高まりや、認知症に対する啓発活動によって、家族だけのケアから社会全体で支えるケアへ、介護サービスを中心に第三者の力を借りる、という方向へ考え方が変化してきていることが挙げられる¹⁾。認知症はいまや特殊な脳の変性疾患ではなく、common disease となってきた。このような状況下で認知症になっても安心して生活できる社会を早期に構築するために、平成20年度から厚生労働省において「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」が開始された。このなかで認知症の医療に関する主な課題が以下のとおりまとめられた。

- ①専門医療を提供する医師や医療機関の数が不十分
 - ②認知症を専門としない医療関係者の認知症に関する理解が不十分
 - ③認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD) の治療が未確立
 - ④身体合併症の治療が適切に行われていない
- このプロジェクトにおいては、これらの課題に対して、専門医療体制の強化、専門医とかかりつけ医、介護サービスの連携体制の強化が提言された。本稿では、平成18年度から施行された介護保険制度改革のなかで示されている、地域包括支援センターを拠点とする地域包括支援ケアシステムを念頭におき(図1)、認知症ケアと医療の地域連携の必要性についてかかりつけ医の視点から述べ、地域連携のなかで医師を中心とした医療者の果たすべき役割、問題点と検討課題を提示する。

Yukihiko Washimi : 国立長寿医療研究センター在宅医療・地域連携診療部、脳機能診療部
〒474-8511 愛知県大府市春岡町源吾 35

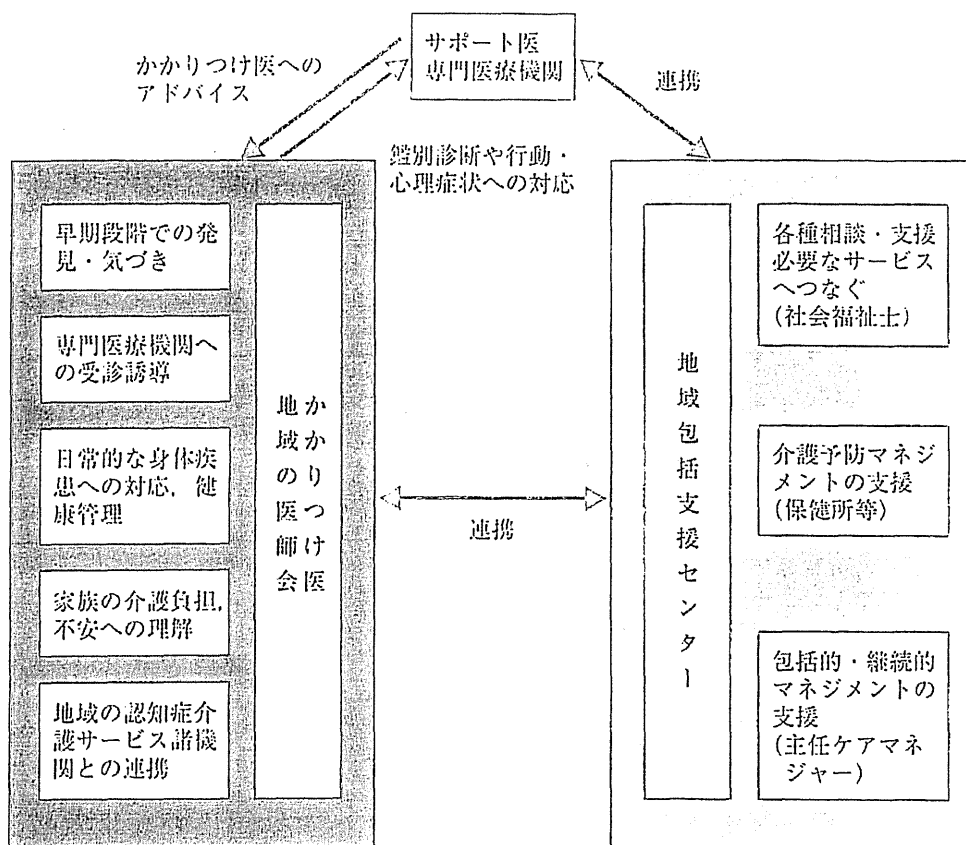


図1 かかりつけ医が参画した早期からの認知症高齢者支援体制

1 認知症の地域連携のなかでかかりつけ医に求められるもの

図1に示したように、認知症地域連携ネットワークにおける医師の役割はきわめて重要かつ多様である。地域における認知症対応のネットワークにおいてかかりつけ医には①早期段階での発見・気づき、②専門医療機関への受診誘導、③一般患者として日常的な身体疾患対応、健康管理、④家族の介護負担、不安への理解、⑤地域の認知症介護サービス諸機関との連携、⑥地域の人たちへの啓発活動などの役割が期待される。一般にはかかりつけ医という用語の定義に明確なものはないが、認知症地域連携ネットワークにおけるかかりつけ医とは勤務形態（病院か診療所か）や診療科専門性に関係なく、地域において認知症患者の医療を含めた生活全般の相談ができる医師をいう。

1. 早期段階での発見・気づき

認知症を早期に発見することの意義は、①本人および家族の両者に対して、認知症は病気であるという意識と、治療により、進行抑制や改善する認知症があるという希望をもたせることができる、②家族や介護者がBPSDに対する対応方法や公的福祉制度への知識を得ることで、介護が容易になり虐待が減る、③医師は早期診断・早期治療を通じて認知症の症状の改善や進行抑制、日常生活の指導が可能となり、治療意欲が生じる、④行政は医療費の削減が可能となり医療経済効果が期待できる¹¹⁾ことが挙げられている¹²⁾。2003年に本間¹³⁾が行った調査では、家族が相談した際に否定的な対応（家族がもの忘れなどで相談した際に、歳のせいと片づけてしまう、治らないので仕方がないといった対応）が初診時の医師の30%近くにみられていた。また神経内科や脳外科でMRIを撮ってもらったが異常なしと言われたので放置してい

表1 このようなときには背景に認知症がないか疑う

1. 最近血圧や糖尿病のコントロールが急に悪くなった、本人に確認しても薬はきちんと飲んでいると言う
2. 予約の日をまちがえたり、しばしば連絡なくキャンセルする
3. 不定の訴えが増え、受診のたびに訴えるが検査しても客観的な異常が見いだせない
4. 検査や新しい治療に対して、わけもなく拒否的であったり、パニックになる
5. 前回行った検査をまったく覚えていない
6. 受診のたびに同じ話を繰り返す
7. 入院すると不穏になる
8. 原因不明の失神発作や睡眠中の異常行動がある

(鷺見幸彦：一般外来で認知症に気が付けるか、*Modern Physician*, 31 (7) : 890, 2011)

表2 専門医がかかりつけ医に望む認知症の人の情報

- ・施行してあればCTやMRIの貸し出し
- ・抗アルツハイマー病薬を処方していれば、使用開始後の変化の有無
- ・施行してあれば認知機能検査の結果（得失点のプロフィールも重要なのでコピー添付が望ましい）
- ・現在内服中の薬剤
- ・合併している身体疾患についての情報
- ・介護保険申請の有無と介護保険サービス利用状況

(武田章敏：認知症サポート医に求められる役割とフォローアップ研修の目的・方法、認知症サポート医フォローアップ研修資料, 2010)

たという訴えも多い。しかし一般診療のなかで、初期の認知症に気がつくことは必ずしも容易ではなく、技術を要する。表1に外来での早期発見のポイントを示した¹⁰⁾。また短い診療時間内に外来を受診した高齢者すべてに改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)やミニメンタルテスト(MMSE)を行うことは困難であり妥当ではなく¹¹⁾。さらには患者によっては以後の受診に拒否的になることすらある。筆者らは入院時の認知症の有無をスクリーニングする目的で3項目の質問を行っており、有用である¹²⁾。高齢者が訪れる機会の多い外来では、認知症の人が受診している可能性を常に意識することが必要であり、受付事務や看護師などからの情報も重要である。

2. 専門医療機関への受診誘導

認知症が疑われた場合にどのような病型なのか

表3 認知症に合併しやすい身体症状

1. 運動症状
パーキンソニズム, 不随意運動, 痙攣, 運動麻痺
2. 廃用症候群
筋萎縮, 拘縮, 心拍出量低下, 低血圧, 肺活量減少, 尿失禁, 便秘, 誤嚥性肺炎, 褥瘡
3. 老年症候群
転倒, 骨折, 脱水, 浮腫, 食欲不振, 体重減少, 肥満, 嚥下困難, 低栄養, 貧血, ADL低下, 離脱, 視力低下, 関節痛, 不整脈, 睡眠時呼吸障害, 排尿障害, 便秘, 褥瘡, 運動麻痺
4. その他
嗅覚障害, 慢性硬膜下血腫, 悪性症候群

(鷺見幸彦：認知症の身体合併症：予防、医療、管理、*こころの科学*, 161号 : 33-37, 2011より改変引用)

を確定することは治療方針、経過を考えるうえで重要である。また専門医療機関へ紹介することによって入院が必要となる状況に対して連携の糸口となる。紹介する際には専門医療機関からは表2⁹⁾のような内容の情報が期待されている。診断面では、専門医療機関が少なく、予約から受診までに時間がかかることが多いことから、CTやMRIが撮像してあると、急を要する脳血管障害や脳腫瘍が機を逸せずに除外できる。治療ではすでに抗アルツハイマー病薬を処方していれば、使用開始後の変化の有無の情報が有用である。また施行してあれば認知機能検査の結果（得失点のプロフィールも重要なのでコピー添付が望ましい）は参考になる。身体合併症の情報では、合併している身体疾患と現在内服中の薬剤についての情報は必須である。介護面では介護保険申請の有無と要介護度、介護保険サービス利用状況が伝達できることが望まれる。

3. 一般患者として日常的な身体疾患対応、健康管理

認知症専門外来では日常的な身体疾患対応、健康管理は逆に不十分である。高血圧の管理、糖尿病の管理などいわゆる生活習慣病の管理はかかりつけ医で行う。表3にかかりつけ医が注意すべき身体合併症を挙げた¹⁴⁾。

4. 家族の介護負担、不安への理解

認知症患者の家族の負担は大きい。進行した時期には肉体的な負担も大きくなるが、日常生活に大きな支障はないがさまざまな遂行機能障害が出ている初期～中期には、介護者は振り回されるうえ、認知症患者の発揮できる能力は相手や時間帯によって変動するため周囲の理解が得られず、精神的な負担がきわめて大きい。介護者自身も「わざとやっているのではないか」と疑心暗鬼になっていることも多い。介護者のおかれているこのような状況を複雑な家族関係のなかで理解し、共感的に介護者を支える必要がある。

5. 地域の認知症介護サービス諸機関との連携

かかりつけ医と地域包括支援センターとの連携が必要となるのは、①かかりつけ医が早期の認知症と気づいた場合で患者が独居やさまざまな理由で介護者が存在しない場合、②専門医療機関での診断や治療が必要と判断したがその地域の専門医療機関の情報がない場合、③かかりつけ医が介護サービスの活用を図ったほうがよいと判断した場合¹³⁾、逆に④地域包括支援センターが住民から認知症ではないかと相談や連絡を受けた事例をかかりつけ医に依頼する場合が想定される。図1で示したように在宅介護支援センター（地域包括支援センター）のケアマネジャーとの連携は認知症診療においてきわめて重要であるが、現状ではこの両者を連携させる具体的なツールが欠けている。藤本ら²⁾の「滋賀認知症ケアネットワークを考える会」では毎月、かかりつけ医、専門医、一般病院勤務医と介護スタッフ、ケアマネジャー、行政職と合同の勉強会を行っており、一つの方向性を示している。このように大規模な形式以外に、ケアマネジャーや介護スタッフとの小さなミーティングの積み重ねが必要と考えられる。

6. 地域の人たちへの啓発活動

厚生労働省は2005年4月に認知症の人を支えだれもが暮らしやすい地域をつくることを目標に、「認知症を知り、地域を作る10カ年」キャンペーンを開始した。「認知症サポーター100万人キャ

ラバン」はその活動のひとつであり、国民に認知症への正しい理解と認知症の人に対する支援の機運を高めるために始められた。認知症サポーターとなるためには市町村がコーディネートする認知症サポーター養成講座を受講する必要がある。この講座の講師を務めるのが別に養成されたキャラバン・メイトである。講座は60～90分で標準的なテキストとDVDを用いて行われる。当初100万人を目指したが、平成23年3月31日現在252万4513人に達しており、一般の人たちの認知症への関心の高まりを物語っている。サポーターはなにか特別な役割を担うわけではなく、認知症の人の理解者であることを認識して認知症の人や家族を温かい目で見守り、可能な手助けをしたり適切な窓口へ伝えることができることが期待されている。かかりつけ医はキャラバン・メイト養成指導者としての役割が期待される。

2 現状と課題

このような状況下で連携を推進するためには、かかりつけ医に認知症に対するいっそうの知識と技術が必要となる。厚生労働省では平成16年度老人保健事業推進費等補助金による事業として「地域における認知症性高齢者の早期発見・対応のあり方に関する調査研究事業」を立ち上げ、「認知症患者の増加に対応した、かかりつけ医の対応向上研修のあり方に関する研究会」を発足させた¹⁶⁾。その目的はかかりつけ医の認知症対応向上のための研修のあり方や、かかりつけ医の診療および地域における役割を支援する認知症診療に習熟した医師（サポート医）との連携方法およびシステムのあり方などについて幅広く検討し、あわせて研修のモデル事業を実施することであった。認知症診療においては、医療の役割分担が重要であるとともに、介護スタッフや行政との連携も必要となる。これを実践するには、かかりつけ医が参画した、早期からの認知症高齢者支援体制の確立とそのための医師と介護スタッフの教育が急務といえる。この問題に対応すべく、厚生労働省で

表4 地元へ根差した多職種による認知症地域連携の構築における注意点

- ・ どこかの組織に所属すると一部の分野は発達するが必要な分野が欠けるので中立性が必要（自分の組織という自覚は必要）
- ・ 会議の開催時間により参加者が固定されてしまうことへの配慮（ケア関係の人の出席しやすい日時と医療関係者の出席しやすい日時が食い違うことが多い）
- ・ 公的な住民組織の参加には役所からの具体的な指示が必要
- ・ 参加者はお客さんにならないよう行動してもらいように気を配る
- ・ 少なくとも始まりは信頼のおける人だけの集まりとする（営業に利用されないため）
- ・ （医師ではなくできれば利用者である家族も含め）バランス感覚のよい積極的な人（複数）の参加が望ましい
- ・ 営業に利用されないように配慮が必要（お勤めできない業者ほど積極的）
- ・ 介護保険事業者は具体的なメリットがないと参加しない（できない）
- ・ なるべく多くの人々が顔を合わせてお互いになじみになることが基本
- ・ 新しい情報の共有が必要（技術的なことだけでなく事故などについても）
- ・ これからの事業には常に法律的考えが必要
- ・ 方向性がずれていかなないように時々修正が必要（全体を見渡せる人が必要）
- ・ 男性より女性のほうが積極的（男性参加者には具体的な行動目標が必要）
- ・ 皆ボランティアで行うもの、年間30～70万円程度の予算は必要（ちらし作製費等）
- ・ 効果的な広報は回覧板、しかし配布には行政からの依頼が確実
- ・ 困難事例等の解決に実際に役に立つことを見せられること
- ・ 組織を明確にすると皆に参加意識ができる（参加者は平等な立場で）

（黒川 豊：千種区認知症地域連携の会の取り組み、認知症サポート医フォローアップ研修資料、2010より改変引用）

は認知症地域医療支援事業として、地域の認知症患者支援体制の中核となる医師を認知症サポート医と名づけ、平成17年から認知症サポート医養成研修事業を行い、平成23年度末までに2,149人の認知症サポート医が誕生した¹⁵⁾。また、サポート医を中心に平成18年度からかかりつけ医認知症対応力向上研修事業が開始され、同研修を修了した医師の数も平成22年度末までに29,150人に上っている。このように人材育成に関しては進捗がみられるが、問題点も多数存在する。

1. 地域連携構築の困難さ

黒川⁹⁾は名古屋市で認知症ケアシステム名古屋市認知症安心安全プロジェクトの構築に関与し、地元へ根差した多職種による認知症地域連携の構築における注意点を述べている（表4）。地域住民も含めた地域連携を構築する際には行政の協力が必要であり、ことに住民への広報活動には行政の協力が不可欠である。認知症の連携構築に対して行政がどの程度協力しているかに関するデータはない。平成23年に行われた行政およびサポート医に対する調査では、サポート医に対して行政

の支援があるかどうかについて56.9%がないと回答していた⁹⁾。また地域の医療資源の調査には医師会の協力は必須であるが、各地域の医師会がどの程度の支援を行っているかのデータはない。

2. 必要な医療、介護資源の不足

全国の認知症サポート医研修やかかりつけ医研修に参加すると、連携をしたくても診断のための専門医療機関の不足、BPSDに対応できる医療機関の不足、身体合併症発症時に受け入れてもらえる医療機関が少ないといった声上がる。またケアとの連携でも地域包括支援センターが多忙で動けない、連携がとりにくい、ケアスタッフと交流する時間がとれないといった声も多い。図2に医療サイド、ケアサイドから起こりやすい不満について示した。東京都¹⁰⁾や八王子市³⁾のように地域の資源を調査・公表している地域も存在するが、全国的な実態調査のデータはなく、地域格差は大きいものと推測される。

3. 診療報酬の問題

平成24年度診療報酬改定では認知症対策の推進が謳われ、かかりつけ医に対しても、新たな診

ケアサイドからの不満

書類の記載が遅い
字が読めない
記載内容に乏しい

書類を拒否されることも

十分に話を聞いてくれない

薬の相談をしても相手にしてくれない

認知症と身体合併症を両方診てくれるところがない

医療サイドからの不満

書類が多すぎる
書くだけ書かせて、結果についての説明もない

専門外の書類は書けない

忙しい外来に来られると外来が止まってしまう

半端な知識で意見されるのは迷惑

身体抑制が許されにくい今、病棟での認知症患者治療はむずかしい

図2 医療とケアの連携に際して起こりやすい不満

療報酬が設定され、専門医療機関で認知症と診断された患者について、かかりつけ医が専門医療機関と連携し、その後の管理を行った場合の評価として認知症療養指導料350点（月1回6か月まで）が新設された。認知症という長期にわたって経過観察が必要な新患に対して6か月間という期間限定ではあるが、専門医療機関との連携に対して一定の診療報酬がついたことになる。今後はさらに多職種での連携構築に対してのインセンティブが期待されるが、この点ではまだ十分に反映されていない。

おわりに

「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」における「認知症の人と家族の会」代表理事の要望「たとえ認知症の専門家ではなくても、命の専門家として素人の家族に向き合っていて私は専門家ではないからよくわからないけれども、一緒に認知症に向かっていきましょうとおっしゃっていただけたら、それだけで家族はすごく勇気づけられるし、力を得ることになると思います」は重い意味をもつ。問題点を抱えながらもかかりつけ医が認知症地域連携のキーパーソンであることはまちがいないが、認知症の人を包括的に支えていくためには、一施設、一医療機関の

努力だけではむずかしい。医療面では専門医療施設である認知症疾患医療センターが、連携の中核としてかかりつけ医を支えていけることが望まれる。またケアでは地域包括支援センターとの連携が必要であり、自分の抱えている症例の相談から連携の第一歩を始めることになる。

文 献

- 1) Brodaty H, Clarke J, Ganguli M, Grek A, et al.: Screening for cognitive impairment in general practice ; Toward a consensus. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12: 1-13 (1998).
- 2) 藤本直規, 奥村典子, 望月加奈子, 宮崎智香: もの忘れクリニックを中心にした痴呆ケアネットワークについて: 地域保健・福祉施設と利用適応. *PROGRESS IN MEDICINE*, 24: 2473-2477 (2004).
- 3) 八王子市医師会どんとこいドクターホームページ. <http://www.hachiouji-d-net.com/>
- 4) 本間 昭: 痴呆性高齢者の介護者における痴呆に対する意識・介護. 受診の現状. *老年精神医学雑誌*, 14: 573-591 (2003).
- 5) 高齢者介護研究会: 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. 72-75, 厚生労働省老健局, 東京 (2003).
- 6) 黒川 豊: 千種区認知症地域連携の会の取り組み. 認知症サポート医フォローアップ研修資料 (2010).
- 7) 宮永和夫: ワークショップII: 地域に生きる「痴

□特集

- 呆」-物忘れ早期発見・早期診断と介護予防 1. 早期発見の意義. 日老医誌, 42:40-41 (2005).
- 8) NPO シルバー総合研究所: 認知症サポート医フォローアップ研修の充実に関する調査研究事業報告書. 62-65. NPO シルバー総合研究所, 東京 (2011).
- 9) 武田章敬: 認知症サポート医に求められる役割とフォローアップ研修の目的・方法. 認知症サポート医フォローアップ研修資料 (2010).
- 10) とうきょう認知症ナビ. http://www.fukushiho-ken.metro.tokyo.jp/zaishien/ninchishou_navi
- 11) 鷺見幸彦, 太田壽城: 痴呆疾患に関する医療経済的検討. 日老医誌, 41:451-459 (2004).
- 12) 鷺見幸彦: 身体合併症発症時の一般病院での認知症対応システムの確立. 平成21年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 認知症の総合的な予防・治療・介護の確立に関する研究. 研究報告書, 93-95 (2010).
- 13) 鷺見幸彦: 一般外来で認知症に気が付けるか. *Modern Physician*, 31 (7):890 (2011).
- 14) 鷺見幸彦: 認知症の身体合併症: 予防, 医療, 管理. こころの科学, 161号:33-37 (2011).
- 15) 鷺見幸彦: 認知症の重症化に伴う医学的諸問題. 認知症を扱う医療スタッフの養成. サポート医と介護研修. 日本臨牀, 69 (10, 増刊号 認知症学(下):その解明と治療の最新知見):561-564 (2011).
- 16) 財団法人日本公衆衛生協会: 認知症患者の増加に対応したかかりつけ医の対応向上研修のあり方に関する研究会報告書. 3. 財団法人日本公衆衛生協会, 東京 (2004).

新規抗認知症薬の効果と限界

服部 英幸

昨年から、アルツハイマー型認知症に対して、galantamine、rivastigmine、memantine が日本での保険適応となった。Galantamine と rivastigmine はコリンエステラーゼ阻害薬であり、memantine はグルタミン酸 NMDA 受容体拮抗薬である。Galantamin の特色として、ChE のほかにアセチルコリンのニコチン性受容体にも働き、その構造変化を誘導して受容体機能を調整する APL 作用がある。Rivastigmine はパッチ剤でのみ使用され、butyryl cholinesterase に対する阻害作用がある。Memantine は、グルタミン酸の働きが過剰にならないようにすることで、神経細胞を保護する働きがある。これらの薬剤には認知症に伴う BPSD に対する効果もあるが、特に memantine は、攻撃性、興奮などに抑制的に作用する点が特徴である。3種の薬剤はアルツハイマー型認知症以外の疾患については保険適応がない。レビー小体型認知症には効果が期待されるが、前頭側頭型認知症には今のところエビデンスがない。認知症は経過の中で多彩な症状を示し、身体症状への配慮も欠かせない。時間的変化や医療ニーズの多彩さや、移り変わりに配慮することなく、漫然と抗認知症薬や精神系薬剤を投与し続けることは、患者の生活機能、QOL を害することになる。認知症診療にかかわる者は、臨床経過と精神・身体医療のニーズの変化に対応しなければならぬし、新規の抗認知症薬の使い方もこのような基礎を踏まえて使用されるべきである。

索引用語：カランタミン、リバスチグミン、スマンテン、ドネペジル、アルツハイマー型認知症

1. 認知症、特にアルツハイマー型認知症診療の基礎的背景

昨年4月から、7月にかけてアルツハイマー型認知症 (AD) に対して保険適応のある薬剤が出現した。このことは、これまでドネペジル (donepezil) のみに頼っていた AD の治療戦略を大きく塗り替えた。今回の新規薬剤は、日本における認知症の新しい薬物治療の時代がきたことを知らせるものだ。ただし、これらの薬剤は欧米では以前より使用されており、特に目新しい薬剤ではない。また、すべて基本的に「症状改善薬 (symptomatic drugs)」であって、疾患自体を改善する「疾患修飾薬 (disease modifying drugs)」ではない¹⁹⁾。

新しい薬剤の使用を考えるに当たり、もう一度、認知症、特に AD の臨床とはどのようなものであるのかを確認しておくことも重要である。AD の病態解明についてはアミロイド仮説を基本として、最近の進歩はすさまじいものがある。ただし、ここでは AD の病態解明に関連する記述はしない。それよりも AD の臨床経過全体の中でどのような医療、介護のニーズがあるのか、それが大きく変化していくことに対応することが重要であることを述べたい。

図1に AD の臨床経過と時期に応じた医療、介護のニーズを一覧で示した¹⁹⁾。AD の臨床経過は進行性であり、早期から重度・終末期に至るまでにさまざま病状を呈する。時間とともに状態が変

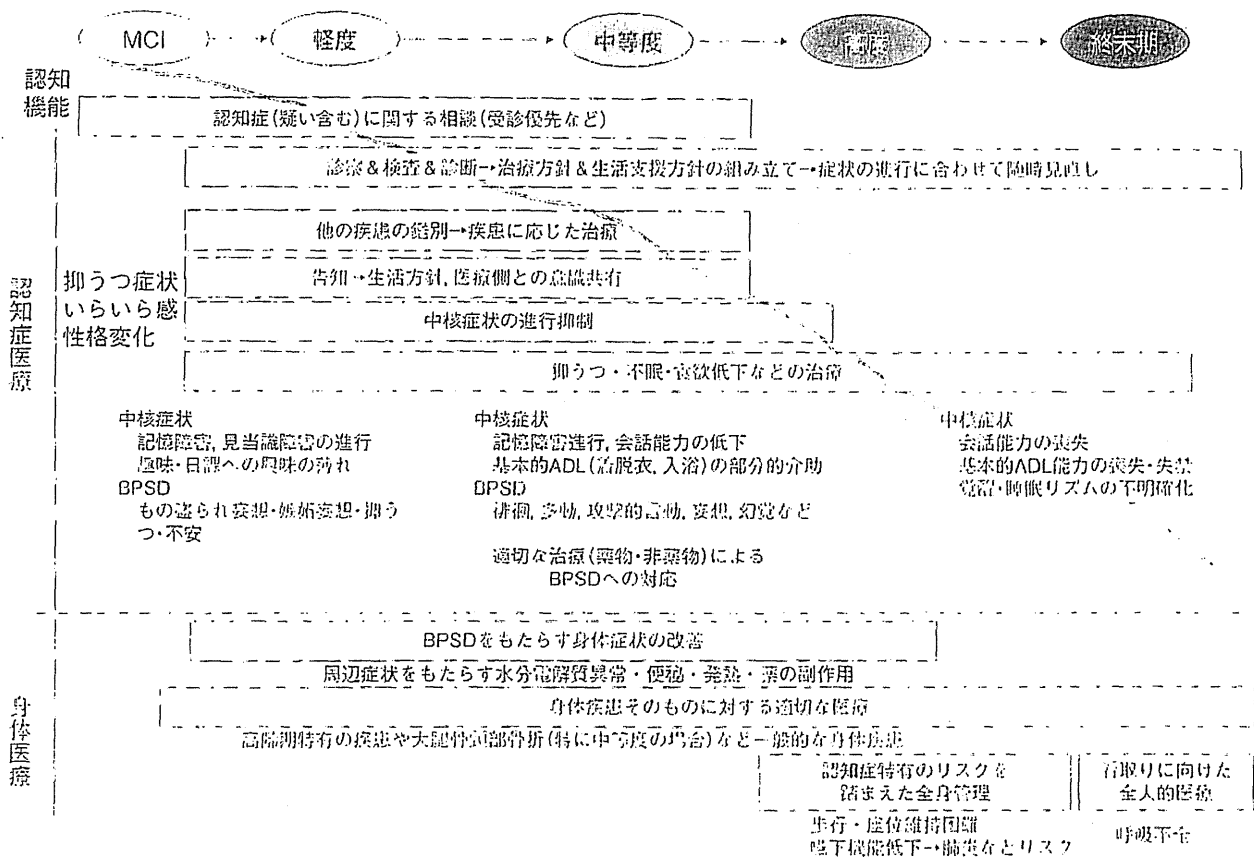


図1 認知症の経過と必要な医療 (アルツハイマー型認知症など変性疾患の場合) (文献10より引用改変)
 認知症は軽度から最重度にかけて、必要とされる医療、介護のニーズが変化していく。薬物療法はその点にいつも注意して行うことが求められる。
 MCI: 軽度認知障害, BPSD: 認知症の精神症状・行動異常

化していくのが大きな特徴なのである。早期には記憶力障害に加えて、抑うつ、もの盗られ妄想などの精神症状・行動異常 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) も伴いやすい。生活機能障害が軽い段階での診断確定が重要なニーズである。中期になると、生活機能障害へのケアに加えて、頻度が高まる BPSD への対処が必要となる。重度となると激しい過活動型の BPSD は消退して、自発性の低下が目立ってくる。ここで重要なことは、認知症においては早期より身体医療への配慮が欠かせないということである。高齢者に多い疾患ということもあり、身体疾患を合併し、それが認知症の進行や症状の変化に大きく影響するためである。重度から終末期になると必要とされる医療ニーズは大半が身体医療となる。

AD における、時間的変化や医療ニーズの多様さや、移り変わりに配慮することなく、漫然と抗認知症薬や精神系薬剤を投与し続けることは、患者の生活機能、QOL を害することになる。認知症診療にかかわる者は、臨床経過と精神・身体医療のニーズの変化につれに配慮しなければならないし、新規の抗認知症薬の使い方もこのような基礎を踏まえて使用されるべきである。

II. 新規抗認知症薬のプロフィール

昨年から使用可能になった抗認知症薬は3種類である。コリンエステラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitor: ChEI) のカテゴリーに入るガランタミン (galantamine)、リバスナグミン (rivastigmine)、グルタミン酸受容体拮抗薬のカテゴリーに入るメマンチン (memantine) である。それぞ

表 1 新規抗認知症薬の種類と作用機序 (文献 22 より引用)

薬剤名	donepezil	galantamine	rivastigmine	memantine
分類	ピペリジン系	フェナントレン アルカロイド系	カルバメート系	アダマンタン 誘導体
作用機序	AChE 阻害	AChE 阻害 nAChR への APL 作用	AChE/BuChE 阻害	NMDA 受容体 拮抗
可逆 容量 (mg/日)	可逆性 3~10	可逆性 8~32	偽非可逆性 4.5~18 mg (パッチ剤)	— 5~20
用法 (回/日)	1	2	1	1
半減期 (時間)	70~80	8~9	2~3	50~70
代謝	肝臓 (CYP2A6, 3A4)	肝臓 (CYP2D6)	非肝臓 (腎排泄)	非肝臓 (腎排泄)

新規抗認知症薬のプロフィールをまとめた。

AChE: アセチルコリンエステラーゼ, nAChR: ニコチン性アセチルコリン受容体, APL: allosterically potentiating ligand, BuChE: ブチリルコリンエステラーゼ, NMDA: N-メチル-D-アスパラギン酸

表 2 新規抗認知症薬の副作用 (文献 8 より引用改変)

	donepezil	galantamine	rivastigmine	memantine
頻度 >10%	下痢, 頭痛, 嘔気	嘔気, 嘔吐	—	—
頻度 1~10%	腹部障害, 事故, 攻撃的行動, 興奮, 食欲不振, 感冒, めまい, 疲労感, 幻覚, 不眠, 筋けいれん, 痛み, 掻痒感, 発赤, 失神, 尿失禁, 嘔吐	腹痛, 食欲不振, 無力, 混乱, うつ (ごく稀に自殺企図), 下痢, めまい, 消化不良, 転倒, 疲労感, 発熱, 頭痛, 血圧上昇, 外傷, 不眠, 倦怠感, 鼻炎, 傾眠, 失神, 振戦, 尿路感染症, 体重減少	食欲不振, 不安, 腹痛, 皮膚症状 (皮膚炎, 紅斑, 刺激, 浮腫, 掻痒), 無力, 疲労感, 発熱, 体重減少, 発赤, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 消化不良, うつ, 譫妄, 頭痛, 失神, 尿路感染症	浮動性めまい, 便秘, 体重減少, 頭痛

新規抗認知症薬の副作用について一覽とした。

れの薬剤の作用機序, 用量, 半減期, 代謝などの薬理学的情報および副作用について, donepezil もあわせて, 表 1²²⁾, 表 2⁸⁾にまとめた。

Galantamine は天然の植物から抽出されたアルカロイドであり, アセチルコリンエステラーゼ (AChE) に対する選択的阻害薬である。Galantamine の特色として, ChEI のほかにアセチルコリンのニコチン性受容体にも働き, その構造変化を誘導して受容体機能を調整する作用がある (allosterically potentiating ligand: APL)¹²⁾。ニコチン性受容体はセロトニン作動性神経, γ -アミノ酪酸 (GABA) 作動性神経にも hetero-receptor として

存在している¹⁸⁾。そのため, 認知機能のみならず, 気分調整の側面でも効果が期待できる。Galantamine の認知機能に対する効果は, 国内第 III 相臨床試験において投与後, 24 週間の追跡では ADAS-J が用量依存性に改善していた。ただし, CIBIC-plus-J では有意差はつかなかった¹⁵⁾。他の報告では, 長期投与試験で, donepezil との比較において認知機能障害の進行を持続的に抑制していた¹⁵⁾ (図 2²³⁾。さらに, galantamine では BPSD に対する効果も認められており, NPI (Neuropsychiatry inventory) で評価された不安, 脱抑制, 妄想, 情緒不安定などの改善が報告されている。

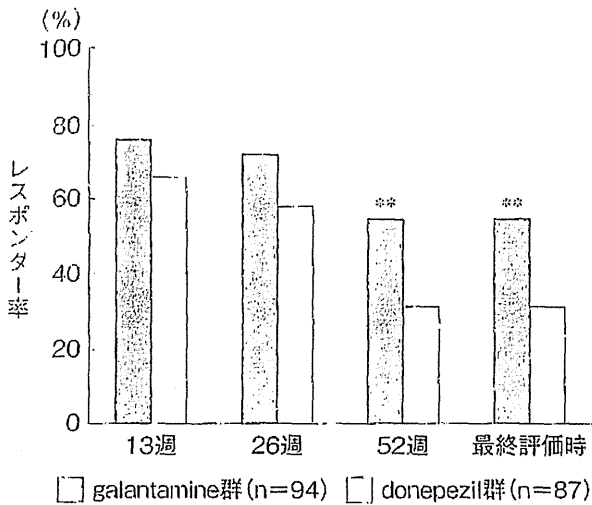


図2 52週直接比較試験におけるレスポナー率 (文献23より引用)

Galantamineは長期にわたって、効果が持続する例が多いとされる。レスポナーの定義：MMSEスコアがベースライン(0週)から改善または維持した症例をレスポナーとした。**p≦0.005 (vs ドネペジル群), Unpaired t-test

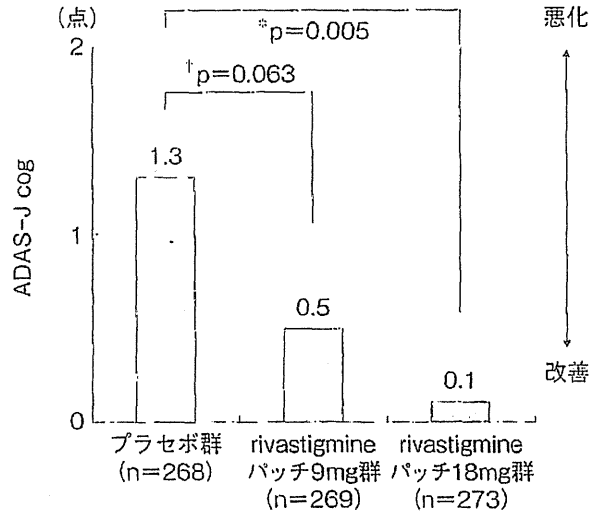


図3 Rivastigmineの認知機能に対する効果 (文献14より引用)

ADAS-J cog 24週までの変化量。用量依存性の効果発現が認められる。
*†: ベースラインを共変量とする共分散分析平均値

Donepezilでは悪化させることが多かった焦燥や攻撃性などにも効果が期待できる²⁷⁾。Galantamineの半減期はdonepezilに比して短く8~9時間であり、1日2回の経口投与を必要とする。初回投与は1日量8mgから開始し、4週間後16mgに増量する。症例によって24mgまでの増量が保険で認められている。副作用としてはChEIの特性から、donepezilと同じく、消化器症状が多い。

RivastigmineはGalantamineと同様にChEIであるが、AChEに加えてブチリルコリンエステラーゼ (butyryl cholinesterase: BuChE) に対する阻害作用がある (dual cholinesterase inhibitor)¹⁷⁾。BuChEは脳内のACh代謝への関与は少ないが、AD患者の脳内老人斑に蓄積しているとされ、何らかの関与が考えられている²⁴⁾。また、rivastigmineはChEと結合した後の解離が極めて緩徐である〔偽非可逆性 (pseudo-irreversible)]¹¹⁾。臨床的にはrivastigmineは貼付 (パッチ) 剤のみが発売されており、内服薬は使用されていない。内服による消化器症状の出現を抑えるという意味あいもあるが、体内への吸収性が優れ

ていることも貼付剤での使用につながった。国内での標準的な使用方法は、大きさ2.5cm² (含有量4.5mg) 1枚を、1日1回、上背部、胸部、上腕部のいずれかに貼付する。4週間毎に5cm² (9mg)、7.5cm² (13.5mg)、10cm² (18mg)の順で増量していく。認知症例では、薬剤の経口投与が困難あるいは不確実なため苦勞させられることが多いが、貼付剤であることにより患者のコンプライアンス改善が期待できる。また、rivastigmineの代謝はエステラーゼによる分解が中心であり、肝臓のCYP450系に依存しないため、他の併用薬剤との薬物動態上の相互作用の懸念がない¹⁷⁾。このことは临床上、多病によりさまざま薬剤を服用していることが多い高齢者において、安心して使用できることを示唆している。認知機能への効果に関しては、国内の第III相試験において、ADAS-J、CIBIC-plus Jともに18mg貼付群で有意な改善がみられた¹⁴⁾ (図3)。また、入浴、買い物、電化製品の扱いができるようになるなどの日常生活機能が改善した³⁾。副作用については、貼付部位の発赤、掻痒感といった皮膚症状が主体である。消

化器症状も donepezil や galantamine に比して少ないが、認められることがある (表 2)。

Memantine は他の抗認知症薬とは異なった薬理作用を有している。非競合的な N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体の拮抗薬である。NMDA は脳や脊髄における主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の 1 つである。海馬や大脳皮質に多く認められ、シナプス可塑性の基本と考えられる長期増強 (long-term potentiation: LTP) を介した学習や記憶の形成に重要な役割を果たす。グルタミン酸は学習・記憶を促進するという機能があるが、その一方で高濃度になると神経を障害するという側面もある。AD では Aβ 蛋白がグルタミン酸による神経障害を促進する可能性が指摘されている⁹⁾。Memantine の投与により、グルタミン酸の働きが過剰にならないようにすることが神経細胞保護につながるとされる。

Memantine の半減期は 50~70 時間と長く、1 日

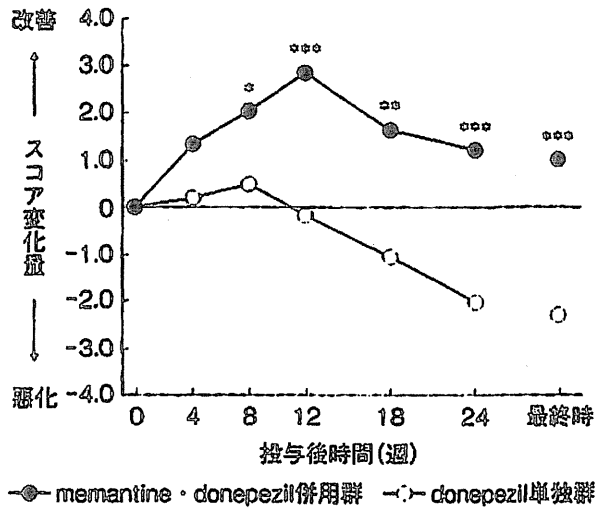


図 4 Memantine・donepezil 併用による認知機能改善 (文献 20 より引用)

SIBスコア変化量の推移。Memantine と donepezil の併用により単独使用よりも効果があるという報告。平均値 □ $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ ANCOVA

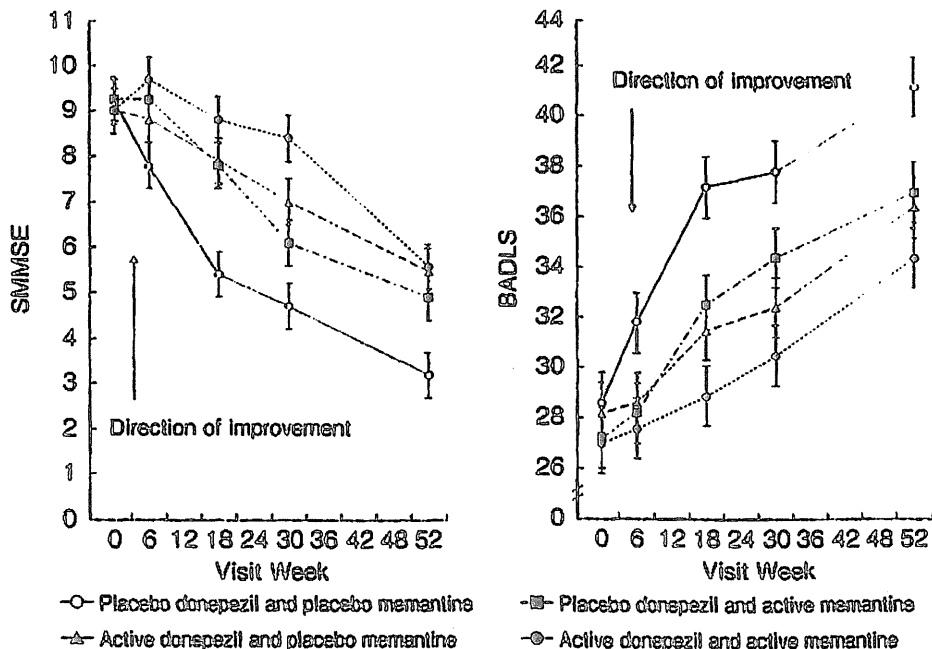


図 5 Memantine・donepezil 併用は効果がない? (文献 6 より引用)

Memantine と donepezil の併用により単独使用よりも効果がないという報告。Memantine と donepezil はそれぞれ単独で効果があるが、併用しても単独使用と有意差を持って効果があるわけではないという。

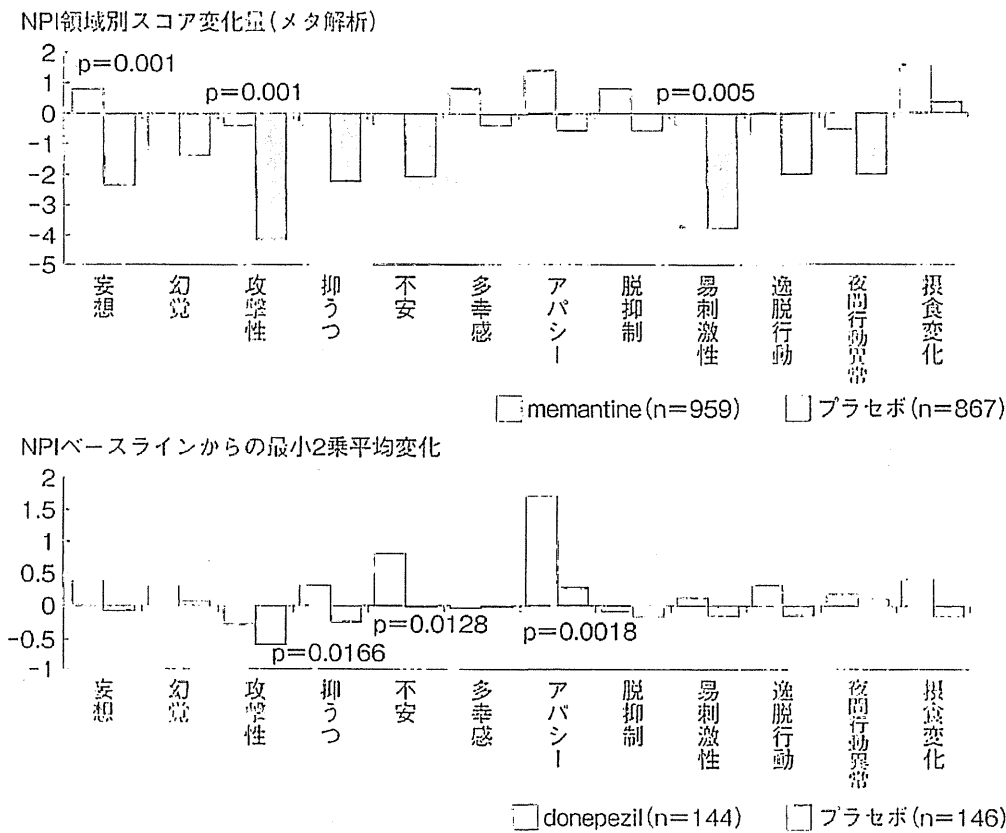


図6 MemantineとdonepezilのBPSDに対する効果の比較(文献4, 5より引用)
Donepezilは意欲低下など低活動状態に効果があるが, memantineは逆に, 攻撃性や易刺激性に効果があるようだ。

1回投与でよい。初回5 mgから開始し, 副作用がないことを確かめつつ, 1週間毎に5 mgずつ増量して20 mgまで持っていくやり方が保険で認められている。副作用としてはめまい, 眠気を訴えることが多い。認知機能に対する効果に関しては, 国内での第Ⅲ相試験がADの重症度が中等度ないし重度[FAST (Functional Assessment Staging)において6a以上7a以下]を対象として行われた。評価尺度としてADASではなくSIB (Severe Impairment Battery) が用いられた。その結果, 20 mg投与群において24週後プラセボとの有意差が認められた¹⁶⁾。MemantineはdonepezilなどのChEIとは薬理作用が異なるため, 併用による効果が期待される場所である。併用により, donepezilを上回る効果が得られたとする報告がある²⁰⁾(図4)が, 一方で単独投与との差がないと

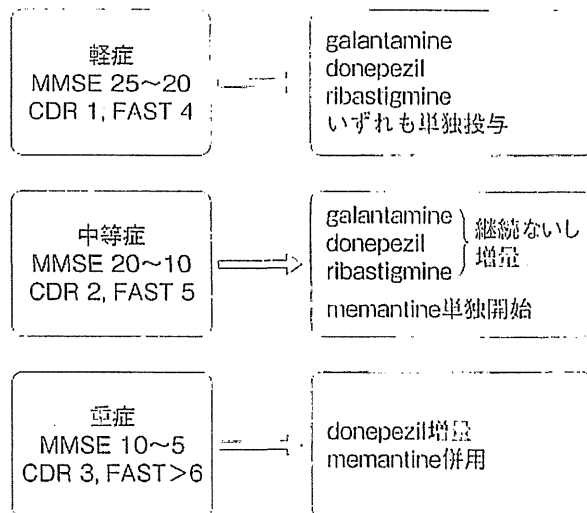


図7 経過に応じた新しい認知症治療薬の薬剤治療
アルツハイマー型認知症の重症度に応じた薬物選択が求められる。経過とあわせて一覧にまとめた。漫然と長期投与せず, つねに状態の変化に注意を払って薬剤を選択したい。

表 3 認知症疾患における薬物治療とその推奨度 (文献 22 より引用)

		薬剤名	推奨 グレード	エビデンス レベル	備考
アルツハイマー型 認知症	認知機能障害	donepezil	A	I	治療効果には明確な差はない
		galantamine	A	I	
		rivastigmine	A	I	
		memantine	A	I	中等度・高度 単独あるいは ChEI との 併用
血管性認知症	認知機能障害	donepezil	B	II	根拠は不十分
		galantamine	B	II	
		rivastigmine	C1	根拠はいまだ 不十分	
		memantine	B	I, II	
	自覚性低下 意欲低下	nicergoline	B	II	脳梗塞後後遺症に対して 保険適応
		amantadine	C1	III	
レビー小体型認知症	認知機能障害	donepezil	B	IVa	
		rivastigmine	B	II	
		galantamine	なし	IVa	
		memantine	なし	V	
	BPSD	donepezil	B	IVa	
		rivastigmine	B	II	
		quetiapine	C1	V	
		olanzapine	C1	II	
		抑肝散	C1	IVa	
		risperidone	なし	V	
	レム期睡眠行動異常症	clonazepam	C1	V	
		donepezil	C1	V	
	パーキンソニズム	levodopa	C1	VI	
	起立性低血圧	droxidopa midodrine fludrocortisone	C1	VI	
	便秘・消化管運動障害 など	緩下剤 mosapride citrate domperidone	C1	VI	
	前頭側頭型認知症	行動異常	SSRI	C1	
ChEI			なし		見解は一致していない

アルツハイマー型認知症以外の疾患に対する薬物療法のエビデンス、高いエビデンスのあるものはほとんどない。
SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬

いう報告⁶⁾(図5)もあり、まだ確定していないように見える。

Memantine は BPSD に対して、donepezil とは反対の効果を持っている点が興味深い。Donepezil は幻覚、妄想などにも効果があるが、特にアパシー、抑うつに対しての効果期待できる、賦活系の薬剤としての特徴がある。それが、マイナス面にでると、易怒性、攻撃性の助長を招くこともある。一方の memantine は、攻撃性、易刺激性に対して抑制的に働くことが期待できる薬剤である。従来なら、抗精神病薬などで対応していたような、認知症の過活動性の BPSD に対して memantine を投与することで抗精神病薬の中止あるいは減薬が可能になることがしばしば経験される。認知機能の改善と合わせて BPSD への効果も期待できるので、精神科医としてはさまざまな症例にうまく使っていきたい薬剤である¹⁵⁾(図6)。

Ⅲ. 他の認知症疾患への効果はあるのか

今回、取り上げた薬剤はすべて AD に対して保険適応があり、他の血管性認知症 (VD)、レビー小体型認知症 (DLB)、前頭側頭型認知症 (FTD) への適応は認められていない。DLB に対して ChEI が奏功し、donepezil について有効性を報告した研究があり、臨床場面でも注意深く使用されることがある²¹⁾。今回の 3 剤の中では、rivastigmine についてはランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (RCT) の研究があり、認知機能の改善が認められている¹³⁾。Memantine に関しても RCT 研究があり、全般改善度に有意差があった¹⁾。しかし、エビデンスレベルとしては AD に比して低い²²⁾。VD についても同様にエビデンスレベルの高い報告はないようである。FTD に関しては効果があるのかどうかよくわかっていない。今後の研究を待ちたいところである。

Ⅳ. 現段階における AD の治療戦略について

使用できる抗認知症薬が増えた現時点で、実際の診療場面でこれらの薬剤を用いて、認知症薬物療法はどう展開するのが良いのかを考えたい。そ

の際に鍵となるのは、最初に注意を喚起した通り、認知症では経過とともに必要な医療・介護ニーズが変化することである。記憶障害といった中核症状のみの段階から、生活機能障害が強くなり BPSD への対処を迫られ、最終的に全身状態の管理が必要となるところまでを見通して、薬物、非薬物的対応を行いたいものである。

保険で認められている使用方法は次のようである。Galantamine、rivastigmine は軽症から中等症の AD が適応となっている。Memantine は中等症から重度の AD である。Donepezil は軽症から重症までのすべての時期をカバーできる (図7)。重症度の判定は FAST、CDR などの尺度が用いられる。これらは重要な目安であるが、単純に重症度のみで薬剤選択を決められるとは限らない。個々の症例の状態をよく見極めて、認知機能障害、BPSD の有無あるいは症状の違いなどに注目し、薬剤を選択する。議論はまだあるが、ChEI 群の薬剤と memantine の併用も、症例によってはためらわずに試したいところだ。副作用についても考慮する。これまで、donepezil により消化器症状や、易怒性などの BPSD 悪化があった場合は、減量か中止を選択していたが、今後は変更という方法も見えてきた。同じ ChEI でも副作用の出方が違うので、切り替えは意味があると思われる。

繰り返しになるが、認知症は多彩な症状と経過をとる状態であり、つねに薬剤の調整の必要性を念頭において臨床に当たることが望まれる。

文 献

- 1) Aarsland, D., Ballard, C., Walker, Z., et al.: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 8; 613-618, 2009
- 2) 阿部康二: 新しい認知症診療と galantamine の臨床効果. *臨床精神薬理*, 15; 337-345, 2012
- 3) Alva, G., Grossberg, G. T., Schmitt, F. A., et al.: Efficacy of rivastigmine transdermal patch on activities of daily living: item responder analyses. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26; 356-363, 2011

- 4) Gauthier, S., Feldman, H., Hecker, J., et al.: Donepezil MSAD Study Investigators Group: Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 14 (4): 389-404, 2002
- 5) Gauthier, S., Loft, H., Cummings, J.: Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23 (5): 537-545, 2008
- 6) Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., et al.: Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 366: 893-903, 2012
- 7) Hori, K., Konishi, K., Tokioka, H., et al.: Galantamine for aggressive behavior in Alzheimer's disease. *J New Rem Clin*, 61: 1304-1305, 2012
- 8) Jones, R. W.: A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24: 547-553, 2010
- 9) Koh, J. Y., Yang, L. L., Cotman, C. W.: β -amyloid protein increases the vulnerability of cultured cortical neurons to excitotoxic damage. *Brain Res*, 533: 315-320, 1990
- 10) 国立長寿医療研究センター編: 認知症サポート医養成研修テキスト, 第4版, 国立長寿医療研究センター, 愛知, p.25-26, 2012
- 11) Kurz, A., Farlow, M., Lefevre, G.: Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int J Clin Pract*, 63: 799-805, 2009
- 12) MacLicke, A., Albuquerque, E.X.: Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, 393: 165-170, 2000
- 13) McKeith, I., Del Ser, T., Spano, P., et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*, 356: 2031-2036, 2000
- 14) 中村 祐: Rivastigmine のアルツハイマー型認知症における臨床エビデンス. *臨床精神薬理*, 14: 1151-1159, 2011
- 15) 中村 祐: Glantamine の開発経緯. *臨床精神薬理*, 15: 323-328, 2012
- 16) 中村 祐: 国内外で実施された memantine hydrochloride 臨床試験のレビュー. *臨床精神薬理*, 15: 35-44, 2012
- 17) Onor, M. L., Trevisiol, M., Aguglia, E.: Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. *Clin Interv Aging*, 2: 17-32, 2007
- 18) Picciotto, M. R., Caldaron, B. J., King, S. L., et al.: Nicotinic receptors in the brain: links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacol*, 22: 451-465, 2000
- 19) Rafii, M. S., Aisen, P. S.: Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. *BMC Med*, 7: 7, 2009
- 20) Tariot, P. N., Farlow, M. R., Grossberg, G. T., et al.: Memantine Study Group.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291 (3): 317-324, 2004
- 21) Thomas, A. J., Burn, D. J., Rowan, E. N., et al.: A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20: 938-944, 2005
- 22) 和田健二, 中島健二: 認知症疾患治療ガイドライン 2010 版における薬物治療の位置付け. *臨床精神薬理*, 15: 13-17, 2012
- 23) Wilcock, G., Howe, L., Coles, H., et al.: GAL-GBR-2 Study Group: A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging*, 20: 777-789, 2003
- 24) Wright, C. I., Geula, C., Mesulam, M. M.: Neurological cholinesterases in the normal brain and in Alzheimer's disease: relationship to plaques, tangles, and patterns of selective vulnerability. *Ann Neurol*, 34: 373-384, 1993

Effectiveness and Limitation of Newly Approved Drugs for Alzheimer's Disease

Hideyuki HATTORI

Department of Psychiatry, National Hospital for Geriatric Medicine

Galantamine, rivastigmine, and memantine, for the treatment of Alzheimer-type dementia, became covered by national health insurance last year in Japan. Galantamine and rivastigmine are choline esterase inhibitors, and memantine is a glutamate NMDA receptor antagonist. Galantamine also acts on the nicotinic acetylcholine receptor, in addition to ChEI, and it has an APL action and modulates the receptor function by inducing a structural change of the receptor, as its characteristics. Rivastigmine is used only in patch form, and exhibits an inhibitory effect on butyryl choline esterase. Memantine protects nerve cells by inhibiting excess actions of glutamate. These drugs are also effective for BPSD accompanying dementia. Particularly, memantine exhibits an inhibitory effect on aggressiveness and excitement, as its characteristic. The administration of these 3 drugs for diseases other than Alzheimer-type dementia is not covered by national health insurance. These are expected to be effective for dementia with Lewy bodies, but there has been no evidence reported of an effect on frontotemporal dementia. Dementia manifests diverse symptoms in the course, and consideration of the physical symptoms is indispensable. The thoughtless continuation of anti-dementia and psychiatric agents without consideration of temporary changes and diversity and changes in needs for medical care impair a patient's vital functions and QOL. Those who are involved in the treatment of dementia should always consider the clinical course and changes in needs for psychiatric and physical medical care, and novel anti-dementia drugs should be used based on these.

< Author's abstract >

< **Key words** : galantamine, rivastigmine, memantine, donepezil, Alzheimer's disease >