

アルツハイマー型認知症

国立長寿医療研究センター脳機能診療部 鷺見幸彦

アルツハイマー型認知症(AD)は認知症の中でもっとも頻度が高く、今後増加が予想される疾患である。そのため日常診療の中で遭遇する機会が多い。また一般に認知症という疾患群を理解する際に、ADを基本的な概念として考えることが多く、すべての内科医にとって重要な疾患である。なおアルツハイマー型認知症とアルツハイマー病は同義である。

■ 診断基準

ADの診断基準として代表的なものは米国精神医学会診断統計便覧第4版(DSM-IV-TR)による診断基準(Table 1)¹⁾と1984年に米国の国立精神

研究所(NINCDS)とアルツハイマー病協会(ADRDA)が共同で製作したNINCDS-ADRDA基準(Table 2)²⁾である。

DSM-IVによるADの診断基準は、米国精神医学会が1994年に作成した診断基準である。記憶を含む複数の認知機能障害とは、記憶以外にa)失語、b)失行、c)失認、d)実行機能の障害を指し、これらのうちの1つ、またはそれ以上の障害があることがA)の基準を満たすことになる。高齢者の認知症では、失語、失行、失認が初期から出現することはまれで、記憶障害+実行・遂行障害、記憶障害+見当識障害の組み合わせが多い。DSM-IVでは、AD、血管性認知症、一般身体疾患による

Table 1. DSM-IV(米国精神医学会診断統計便覧第4版)によるアルツハイマー型認知症の診断基準

-
- A) 記憶を含む複数の認知機能障害
1. 記憶障害
 2. 以下の認知障害がひとつ以上存在
 - a. 失語 b. 失行 c. 失認 d. 実行機能障害
- B) 社会的・職業的な機能の障害/病前の機能の著しい低下
- C) ゆるやかな発症と持続的な認知機能の低下
- D) A)の障害が下記によらない
1. 中枢神経系疾患(脳血管障害、パーキンソン病、ハンチントン病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍)
 2. 全身性疾患(甲状腺機能低下症、VB₁₂/葉酸/ニコチン酸欠乏症、高カルシウム血症、神経梅毒、HIV感染症)
 3. 物質誘発性の疾患
- E) せん妄の経過中にのみ現れるものではない
- F) 障害が他の第1軸の疾患では説明されない
- 大うつ病性障害、統合失調症など
-

[文献1)より引用]

Table 2. NINCDS-ADRDA の診断基準

臨床的確診(probable AD)の診断基準
<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的および神経心理学的検査で認知症が認められる ・2つ以上の認知機能の障害 ・記憶と他の認知機能の進行性の悪化 ・意識障害がない ・40歳～90歳の間の発症 ・進行性の記憶と認知障害の原因となる全身・脳の疾患がない
臨床的疑診(possible AD)の診断基準
<ul style="list-style-type: none"> ・認知症を起こすに十分な他の神経学的、精神医学的、全身的な異常所見がないにもかかわらず認知症が存在 ・発症の仕方、症候、臨床経過が典型的でない ・二次的に認知症を起こすような全身性疾患や脳疾患があっても、それが患者の認知症の原因とはみなしがたい場合 ・他に特殊な原因がなく、しだいに進行する重篤な単独の認知障害の場合は、研究上 possible AD とする

[文献2)より引用]

認知症、物質誘発性の持続性認知症、複数の病因による認知症、特定不能の認知症に分け鑑別診断の基準を示しているのが特徴である。

NINCDS-ADRDA: probable AD の診断基準は、診断が確定(definite)、臨床的確診(probable)、臨床的疑診(possible)の三段階からなり、診断確定は臨床的に probable の基準を満たしかつ病理学的に AD の所見があることによる。したがって臨床診断だけでは AD とは確定できず、臨床診断としてもっとも確度が高いのは probable AD ということになる。この診断基準の特徴は、① 診断基準に階層性をもたせたこと、② 発症年齢に関する規定があること、③ probable AD らしくない病像をとりあげることがあげられる。具体的に probable AD らしくない病像とは、a) 卒中のような突然の発症、b) 初期からみられる局所性の神経所見(片麻痺、感覚障害、小脳性失調、視野障害など)、c) 発症時あるいは初期にみられる痙攣や歩行障害があげられている。

2001年に米国神経アカデミーは、NINCDS-ADRDA の probable AD と DSM-III-R をもっと

Table 3. FAST によるアルツハイマー型認知症の重症度評価

1. 正常
2. 年相応 物の置き忘れなど
3. 境界状態 熟練を要する仕事の場面では、機能低下が同僚によって認められる。新しい場所に旅行することは困難
4. 軽度のアルツハイマー型認知症 夕食に客を招く段取りをつけたり、家計を管理したり、買物をしたりする程度の仕事でも支障をきたす
5. 中程度のアルツハイマー型認知症 介助なしでは適切な洋服を選んで着ることができない。入浴させるときにもなんとか、なだめすかして説得することが必要なこともある
6. やや高度のアルツハイマー型認知症 不適切な着衣。入浴に介助を要する。入浴を嫌がる。トイレの水を流せなくなる。失禁
7. 高度のアルツハイマー型認知症 最大約6語に限定された言語機能の低下。理解しうる語彙はただ1つの単語となる。歩行能力の喪失。着座能力の喪失。笑う能力の喪失。昏迷および昏睡

[文献6)より引用]

も信頼性の高い基準として推奨した³⁾。またこの診断基準は病理所見と対比した検討がなされている点でも信頼性が高い。ピッツバーグ大学アルツハイマー病センターのグループは、NINCDS-ADRDA を診断基準として、1,139例の probable AD を1980年代(1983～1989年)と1990年代(1990～2000年)に分けて検討した^{4,5)}。295名が剖検されており、80年代では感度94%、特異度52%、90年代では感度98%、特異度88%と上昇していた(平均感度97%、特異度80%)。特異度は他の認知症の診断基準ができ、診断能が上がったことによる。probable AD の診断に血管病変の存在は影響を与えると考えられるが、7%に脳血管障害の合併がみられた。また血管性の危険因子と考えられる脳室周囲白室病変(PWML)は30.5%にみられたが、PWMLの有無ではHachinski Rating Scale と New York University Scale for parkinsonism に差がみられたのみであった。probable AD は臨床的には均一な群と考えられる。

Table 4. 認知症の重症度評価 Clinical Dementia Rating CDR

	健康 CDR 0	認知症の疑い CDR 0.5	軽度の認知症 CDR 1	中等度認知症 CDR 2	高度認知症 CDR 3
記憶	記憶障害なし。時に若干の物忘れ	一貫した軽い物忘れ	中等度記憶障害、特に最近の出来事。日常生活に支障	重度記憶障害 高度に学習した記憶は保持。新しい記憶はすぐに忘れる	重度記憶障害。 断片的な記憶のみ残存
見当識	見当識障害なし	見当識障害なし	時間に対しての見当識障害あり。場所、人物の失見当識なし。時に地理的失見当識	常時、時間の見当識障害。時に場所の失見当	人物への見当識のみ
判断力と問題解決	適切な判断力。問題解決	問題解決能力の障害が疑われる	複雑な問題解決に関する中等度の障害。社会的判断力は保持	重度の問題解決能力の障害。 社会的判断力の障害	判断不能 問題解決不能
社会適応	仕事、買い物、ビジネス、金銭のとりあつかいなど普通の自立した機能	左記の活動の軽度な障害または疑い	左記の活動にかかわっていても自立した機能が果たせない	家庭外(一般社会)では独立した機能は果たせない	同左
家庭状況 趣味関心	家庭での生活 趣味、知的関心が保持されている	同左、または若干の障害	軽度の家庭生活の障害。複雑な家事の障害。高度の趣味関心の障害	単純な家事のみ。 限定された関心	家庭内不適応
介護状況	セルフケア完全	同左	時々激励が必要	身の回りのことに介助が必要	日常生活に十分な介助が必要。失禁頻繁

[文献7)より引用]

■ 重症度

ADの重症度評価尺度としては、FAST (functional staging of dementia of the Alzheimer type) と CDR (Clinical Dementia Rating) がしばしば用いられる。FASTはADの重症度を判定することを目的としており、Table 3のように病期を7段階に分類している。この病期は認知症の重症度と対応している。旅行や買い物、運転といった日常家庭生活の具体的な状態が臨床指標として示されており、行動面から観察し評価できることが特徴である。そのため、正確な評価のためには介護者からの情報が必要となる。CDRは1982年にADの病期を全体的に評価する目的で開発された。評価する対象は、記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家庭状況および趣味関心、介護状況の6項目で、それぞれを問題なし(CDR 0)、障害の疑いあり(CDR 0.5)、軽度障害(CDR 1)、中等度障害(CDR 2)、重度障害(CDR 3)の5段階に評価す

る(Table 4)。このうち社会適応、家庭状況および趣味関心、介護状況については家族や介護者から情報を得る。評者間での信頼性が高く、他の認知症スケールとの妥当性も良好である。

■ 軽度認知機能障害(MCI)

近年、新しい治療薬の開発に関係して画像、バイオマーカーを使ってより早期の認知症を見出すという研究が盛んに行われている。そのため

Table 5. 軽度認知機能障害健忘型: amnesic MCI (mild cognitive impairment) の概念

1. 記憶障害の訴えが本人、または家族から認められている
2. 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する
3. 日常生活動作は自立
4. 全般的認知機能は正常
5. 認知症ではない

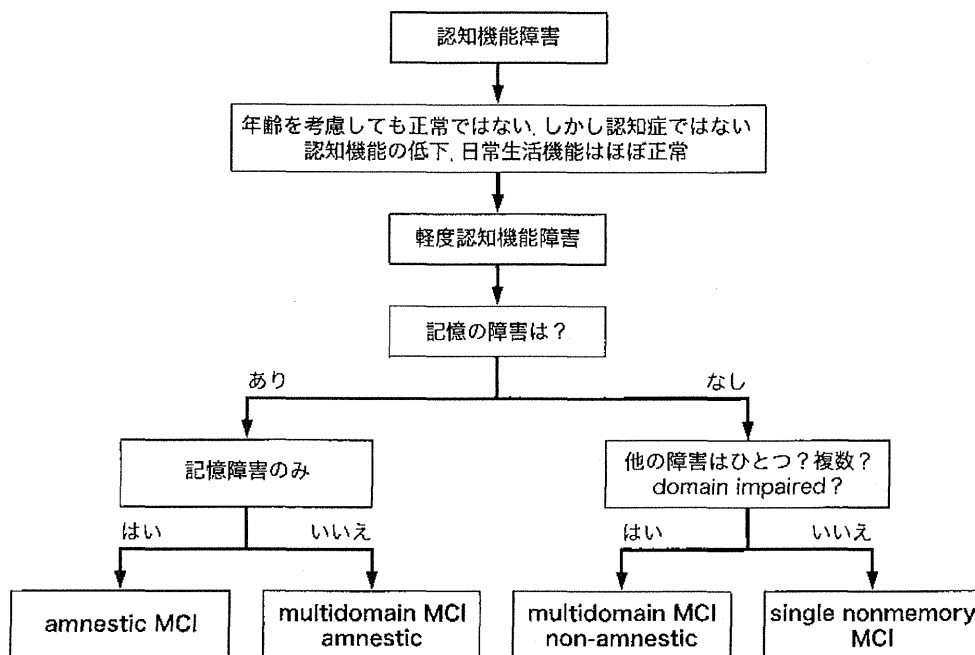


Fig. 1. 軽度認知機能障害の分類チャート

ADの前駆段階としてMCI(mild cognitive impairment)ことに健忘型MCIについての関心が高まっている。米国のPetersenらのグループは主としてADの前駆段階としてMCIの概念を提唱した。その定義として、①自覚的な記憶障害の訴えがある、②日常生活動作は正常、③全般的認知機能は正常、④年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在し、標準化された記憶検査で平均より1.5SD以下、⑤認知症ではない、⑥CDRのスコアは0.5とした。このMCIの概念への批判がいくつかあり、主な論点は、この定義でのMCIの有病率が約4%と低く年間12%が認知症に移行するのでは認知症の年間発症率を説明できない、本人の自覚的な記憶障害はあてにならない、などである。

2003年9月にスウェーデンのストックホルムでMCIに関するConsensus Meetingが行われ、その内容は2004年の『Journal of Internal Medicine』に掲載された⁸⁾。ここではMCIの臨床型のheterogeneityとその原因の多様性が強調され、可能性のある原因としては、変性性、血管性、代謝障害、外傷性、精神疾患、その他があげられた。MCI

と診断した後は記憶障害が存在するかどうかで2群に分かれ、記憶障害のある群ではさらに記憶障害のみなのか他の領域にも認知機能障害があるのかでamnestic MCIとmultidomain MCI amnesticに分類される。一方、記憶障害のない群では障害が単一の領域なのか複数あるかによって、multidomain MCI non-amnesticとsingle nonmemory MCIに分類される(Table 5)。このうちamnestic type: 健忘型が従来のMCIに相当する。この健忘型のクライテリアをFig. 1に示した⁹⁾。

文献

- 1) American Psychiatry Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV), 1994
- 2) McKhann G 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: 939, 1984
- 3) Knopman DS et al: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56: 1143, 2001
- 4) Lopez OL et al: Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology* 55: 1854, 2000

- 5) Lopez OL et al : Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades : II. *Neurology* **55** : 1863, 2000
- 6) Reisberg B et al : Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Ann NY Acad Sci* **435** : 481, 1984
- 7) Hughes CP et al : A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* **140** : 566, 1982
- 8) Winblad B et al : Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus : report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Int Med* **256** : 240, 2004
- 9) Petersen RC et al : mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* **62** : 1160, 2005

表1 認知症サポート医の役割

- ①都道府県・指定都市医師会を単位とした、かかりつけ医を対象とした認知症対応力の向上を図るための研修の企画立案・講師
 - ②かかりつけ医の認知症診断等に関する相談役・アドバイザーとなるほか、他の認知症サポート医(推進医師)との連携体制の構築
 - ③各地域医師会と地域包括支援センターとの連携づくりへの協力
- 地域における「連携」の推進役を期待されている

※認知症サポート医は必ずしも専門医である必要はない。

2) 認知症サポート医

図1のような役割分担のもとで連携を推進するためには、かかりつけ医に一層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。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サポートする認知症診療に習熟した医師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る(表1)。平成17年から認知症サポート医養成研修事業を開始し、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を開始した。認知症サポート医養成

研修事業は、認知症の早期診断等に関するかかりつけ医への助言や、認知症医療体制の中核的な役割を担う「認知症サポート医」の養成をめざしている。実施は国立長寿医療センターに委託して行われ平成17年度にテキストおよび研修用DVDの作成を行い、初年度の平成18年度は札幌、東京、福岡、大府(2回)で研修が行われ、318名(44都道府県、13指定都市)のサポート医が誕生した。受講希望者は各県および、政令指定都市の医師会の推薦をうけて受講する。平成22年度もすでに東京(第1回)、福岡で実施されさらに今年度内に京都と名古屋、東京で実施予定である。今年度内には1500人のサポート医が誕生する。サポート医のうち55%は精神科、神経内科、老年科といった認知症のひとつがもとも受診しやすい科の医師であるが、45%は循環器や泌尿器科医といった本来は認知症を専門としない科の医師であった。サポート医の97%がかかりつけ医対応力向上研修に係る活動に関与し、69.2%が地域における認知症の人の支援体制の構築に係る活動をしていた。サポート医の増加に対して、サポート医間の連携、さらなる認知症対応力の向上を目指して、平成21年度からサポート医フォローアップ研修が開始された。またサポート医の連携を高めるためのポータルサイトも開設される予定である。

3) 認知症疾患医療センター(図2)

平成元年度から平成18年度まで、「老人性認知症センター事業」として国庫補助が行われていたが、

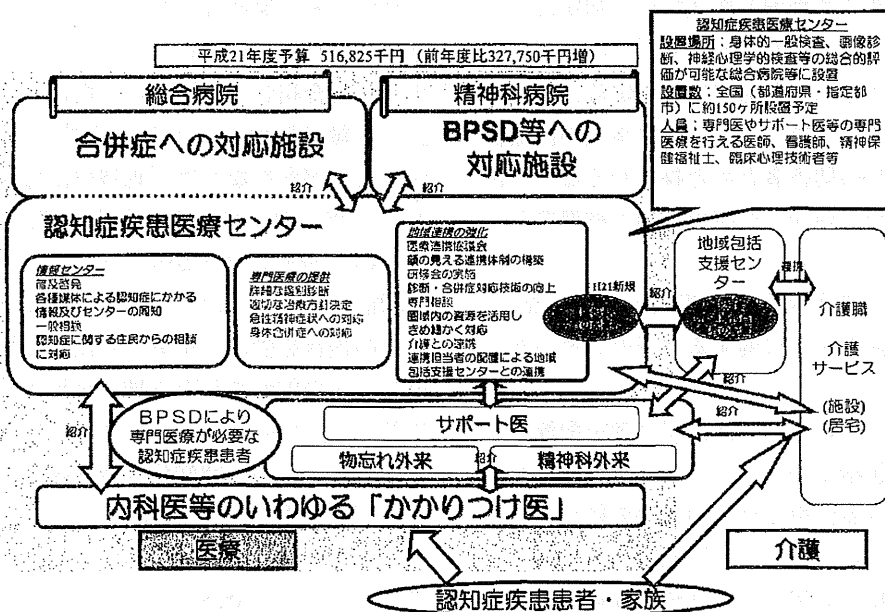


図2 認知症疾患医療センター運営事業

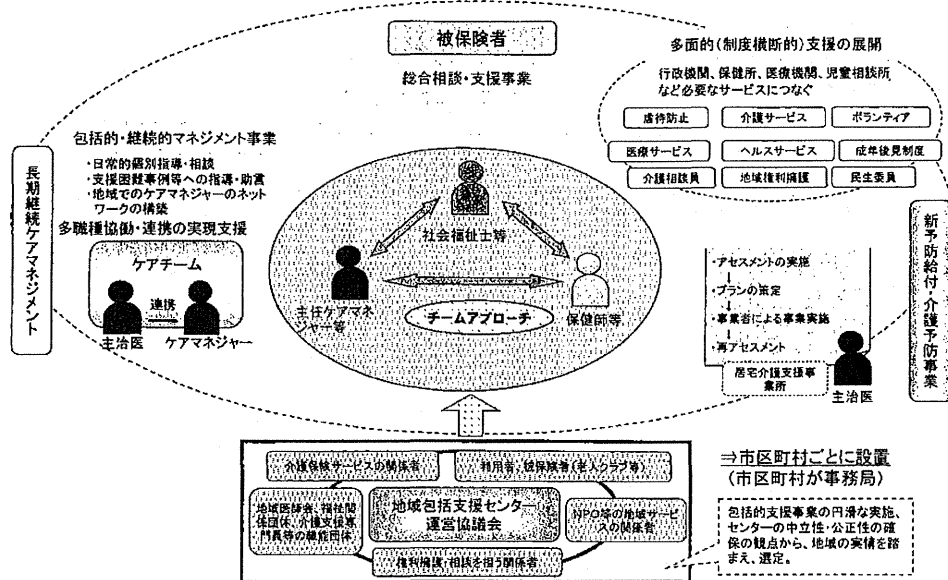


図3 地域包括支援センター（地域包括ケアシステム）のイメージ

各施設の機能のばらつきや、地域における関係諸機関の連携の中心として十分な機能を果たしていないといった課題が明らかになっていた。そのため平成20年度から指定基準をより厳格なものとした「認知症疾患医療センター運営事業」が創設された。本事業における認知症疾患医療センターの役割は以下の通りである。

- ①認知症疾患について、鑑別診断や周辺症状への対応、身体合併症への対応を行う専門医療機関としての機能
- ②周辺症状への対応や身体合併症への対応を行う医療施設の空床情報の把握と情報提供、病態に応じた他の医療機関への紹介、かかりつけ医等地域の医療関係者への専門的な医療研修の実施、協議会の開催や専門的な相談への対応など地域の医療機関や介護施設等の関係者との連携を行うなど、認知症疾患に関わる地域の医療機能の中核機関としての機能
- ③地域住民に対する普及啓発や相談への対応など、認知症疾患に係る医療に関する情報センターとしての機能

また、平成21年度から、④連携担当者を配置することにより地域包括支援センターとの連携機能を強化し、地域における医療と介護の連携の拠点としての機能が、加えられ、さらに、平成22年度予算においては、⑤認知症の周辺症状や身体合併症に対する双方の医療を担う基幹的な機能を果たす総合病院型

のセンターを新たに位置付けられることとなった。

現在、県内に8ヶ所整備されている県がある一方で、1ヶ所も整備されていない都道府県も多く存在する状況である。また上記の機能がある程度有し、すでに地域連携が十分構築されている地域では新たに申請しない状況も見られる。

◆Ⅲ) 地域包括支援センターの重要性 (図3)

地域包括支援センターは平成18年度から地域において高齢者の生活を支える役割を果たす総合機関として設置が開始され、現在全国で約4,000所に設置されている。保健師・主任ケアマネジャー・社会福祉士の3職種が、包括的・継続的ケアマネジメント事業、総合相談・支援事業、虐待対応などの権利擁護、介護予防マネジメント事業などを行っているが、業務が多忙なため、地域の認知症の方を支えるという点において十分な機能を果たしていない地域包括支援センターが少なくないとの指摘もある。「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」の提言を受け、平成21年度から認知症疾患医療センターの整備された地域の地域包括支援センターに認知症ケアの専門家を配置し、医療と介護の連携を強化するという認知症地域連携強化事業が開始されたが、未だ十分に実施されているとは言えない。より実施しやすい事業への改善に向け、検討が行われているところである。

◆IV) 地域の人たちをまきこむ

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目標に、「認知症を知り、地域を作る10ヵ年」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。この講座の講師をつと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、現在166万人に達しており、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。

付記：本稿の作成に当たっては長寿医療研究センター第二脳機能診療科医長の武田章敬先生から多くの助言をいただいた。



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。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 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巧み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。

索引用語：ガランタミン、リバスチグミン、メマンチン、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¹⁰⁾。

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¹⁰⁾。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

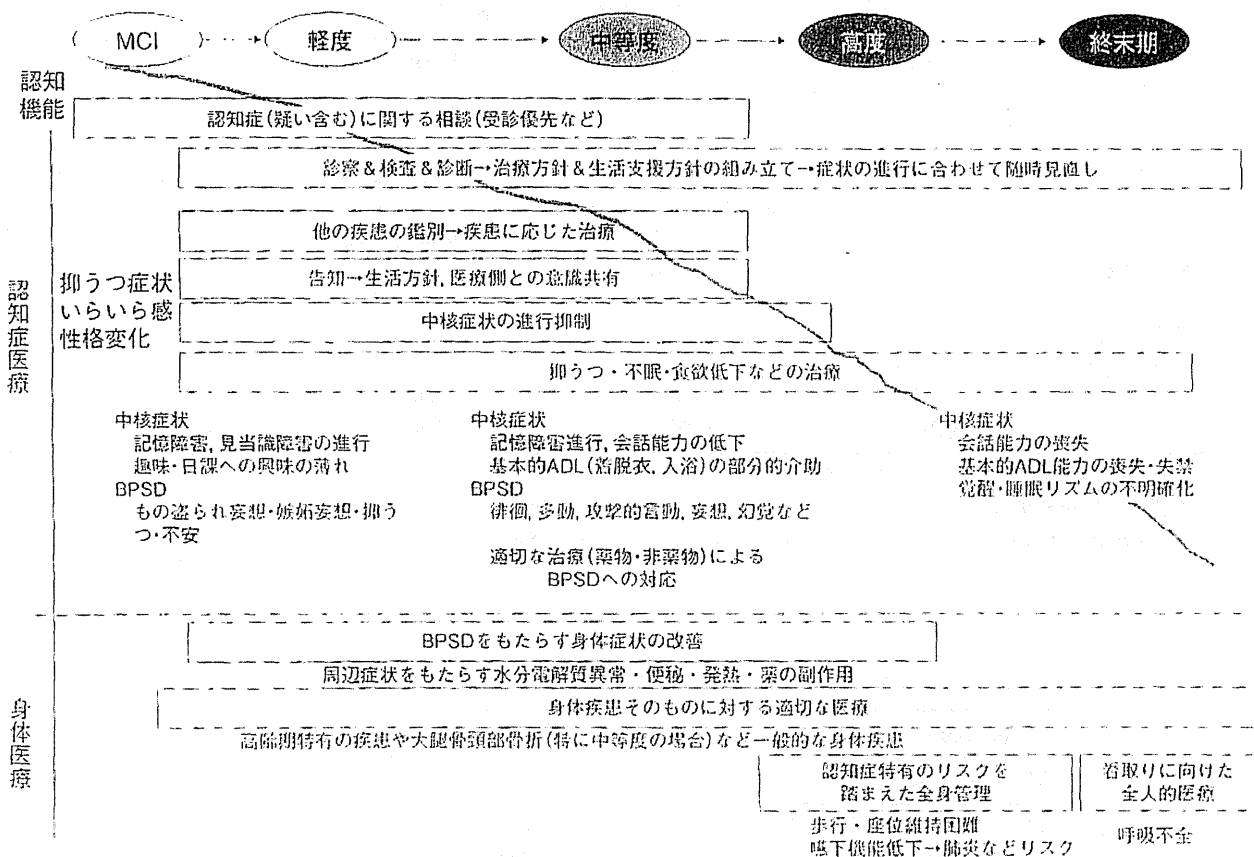


図1 認知症の経過と必要な医療（アルツハイマー型認知症など変性疾患の場合）（文献10より引用改変）

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ね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トアミン（galantamine）、リバスチグミン（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覧とした。

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。

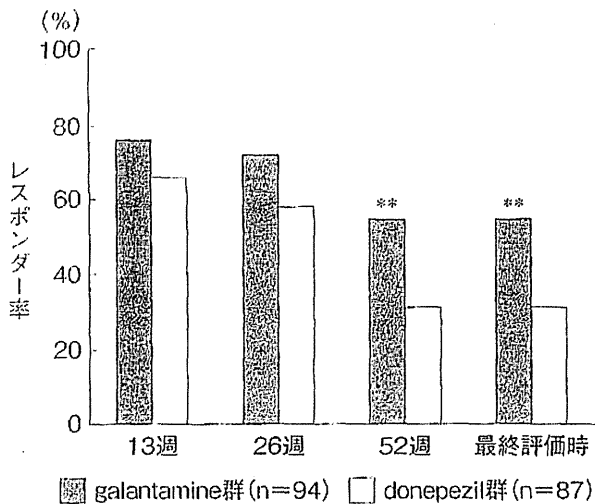


図2 52週間直接比較試験におけるレスポンド率 (文献23より引用)

Galantamineは長期にわたって、効果が持続する例が多いとされる。レスポンド率の定義：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ンド率とした。** $p \leq 0.005$ (vs ドネペジル群), Unpaired t-test

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^{2,7)}。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

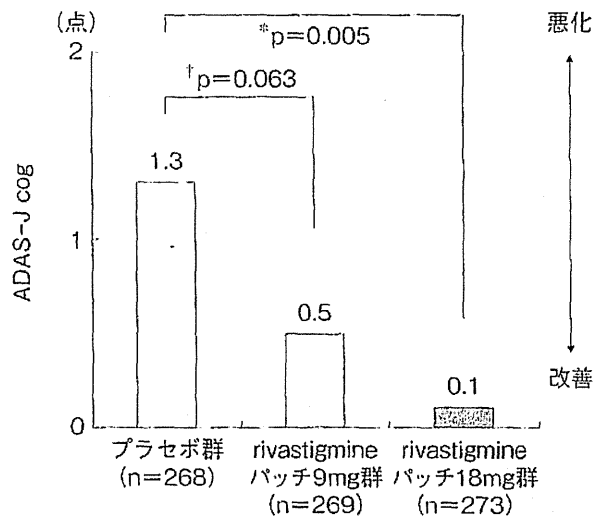


図3 Rivastigmineの認知機能に対する効果 (文献14より引用)

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

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⁾。このことは臨床で、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 F

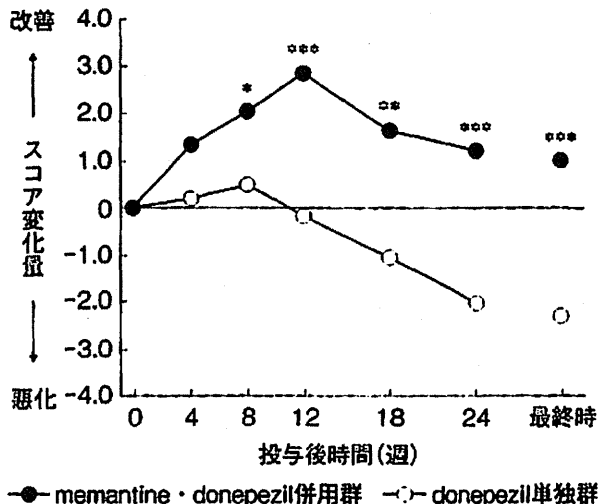


図 4 Memantine・donepezil 併用による認知機能改善 (文献 20 より引用)

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

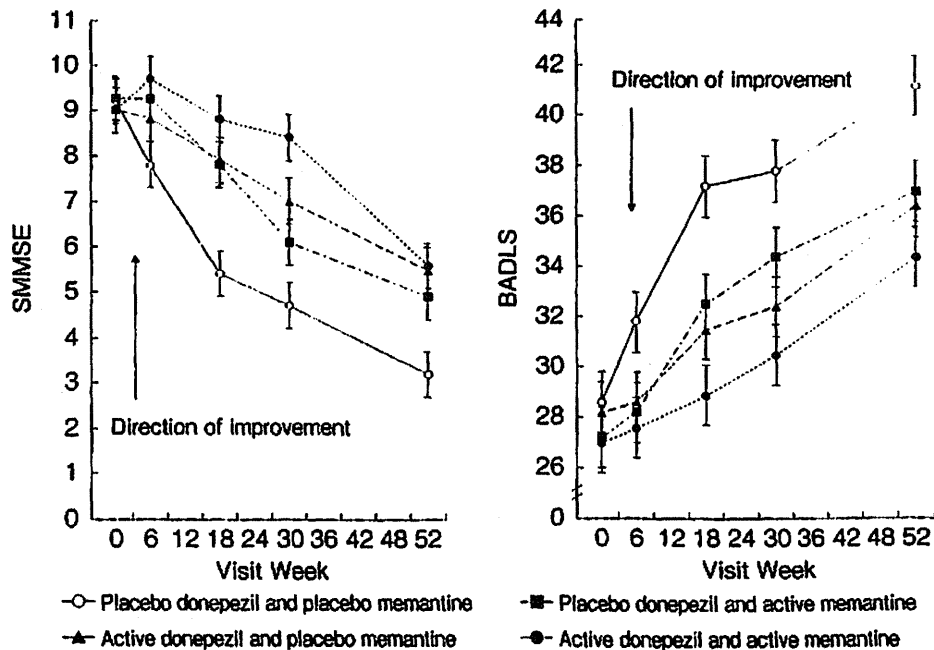


図 5 Memantine・donepezil 併用は効果がない? (文献 6 より引用) Memantine と donepezil の併用により単独使用よりも効果がないという報告。Memantine と donepezil はそれぞれ単独で効果があるが、併用しても単独使用と有意差を持って効果があるわけではないという。

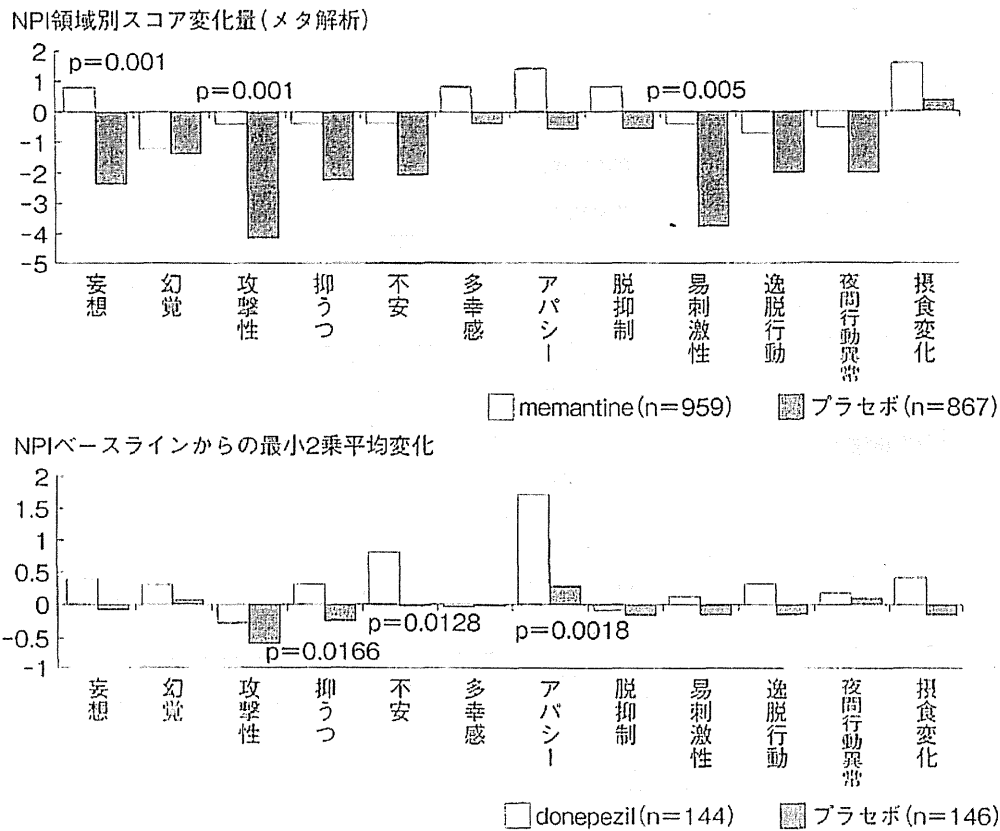


図6 Memantine と donepezil のBPSD に対する効果の比較 (文献4, 5より引用)
Donepezil は意欲低下など低活動状態に効果があるが, memantine は逆に, 攻撃性や易刺激性に効果があるようだ。

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

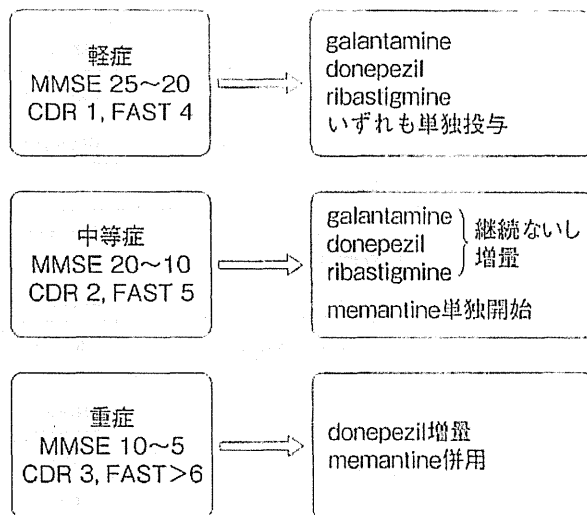


図7 経過に応じた新しい認知症治療薬の薬剤治療
アルツハイマー型認知症の重症度に応じた薬物選択が求められる。経過とあわせて一覧にまとめた。漫然と長期投与せず, つねに状態の変化に注意を払って薬剤を選択したい。

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	軽度・中等度
	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に興味深い。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^{4,5)}(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., Lindsay, 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) Maelicke, 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, I., 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 >

特集

認知症治療の最前線—包括的ケアを踏まえた新しい治療戦略—

Seminar

1. 非薬物療法と啓発活動

3) 「BPSD 初期対応ガイドライン」
と期待される効果

福田 耕嗣 服部 英幸

KEY WORD

- BPSD
- 介護負担
- 介護職員
- ガイドライン
- マニュアル

SUMMARY

■ 専門医のいない介護施設において BPSD が生じた場合、その対応には大変な困難が生じる。BPSD は大きな介護負担となり、介護職員に BPSD を呈した入所者への陰性感情を惹起させ、その陰性感情がさらに BPSD を誘発する悪循環を形成する。そこでわれわれは介護施設で生じた BPSD への実践的な初期対応マニュアルとして、『BPSD 初期対応ガイドライン』を作成した。症状別の項目立てとフローチャートを図示することで、介護の現場に専門医から指示を出すようなイメージをもたせ、今まさに生じている BPSD で使用できるよう構成した。本ガイドラインが介護負担を軽減させ、ひいては BPSD を軽減させることを期待している。

はじめに

認知症に伴う行動心理学的症候(以下、BPSD)には様々な症状が含まれ、また認知症の病型によっても症状の出現頻度が異なることから、認知症全体における BPSD の出現頻度を正確に記することは困難である。しかしながら、アルツハイマー型認知症患者の約 9 割に BPSD が認められるという報告もあり¹⁾、一般に BPSD は認知症患者の多くに併存していると考えられている²⁾。BPSD は、患者とその家族もしくは介護者の間の関係を悪化させる要因となるばかりでなく³⁾、生命予後を短くする因子ともなり得る⁴⁾。

『BPSD 初期対応ガイドライン』の意義

現在、わが国にはおよそ 400 万人の認知症患者がいると推計されている⁵⁾。それに伴い介護職員数も年々増加傾向にあり、平成 21 年度時点での全介護職員は 133 万人に達しているが、介護保険施設で働く介護職員は 34 万人程度であり⁶⁾、介護保険施設の整備は高齢化に追いついていないといわれる⁷⁾。

BPSD が専門医師のいない介護施設において突発的に生じた場合、その対応には大変な困難が生じる。常日頃行っている介護方法で対応可能な BPSD であればまだしも、施設対応の許容範囲を超えるような BPSD が生じた場合に、その対応は困難を極めるであろうことは想像に難くない。こういった BPSD に関しては専門医の

藤ふくだ こうじ、はっとり ひでゆき(国立長寿医療研究センター行動心理療法部)