

認知症の治療ガイドライン

倉田 智子^{a*}, 阿部 康二^b

^a岡山大学病院 神経内科, ^b岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

Guidelines for the treatment of dementia

Tomoko Kurata^{a*}, Koji Abe^b

^aDepartment of Neurology, Okayama University Hospital, ^bDepartment of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

日本神経学会の「認知症疾患治療ガイドライン(2010年改訂版)」を中心にここでは本邦の認知症の原因第一位であるアルツハイマー型認知症を中心に解説し¹⁾, いくつか最近のトピックスを追記したい。

認知症の症状と診断

1. 定義

認知症とは、一度正常に達した認知機能が後天的な脳の障害によって持続的に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態をいい、それが意識障害のないときにみられる。ICD-10による認知症の定義は「通常、慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、判断など多数の高次脳機能の障害からなる症候群」とされている。日本では65歳以上の高齢者の認知症有病率は3.8~11.0%である。

2. 診断

国際的に広く用いられる認知症の診断基準として世界保健機関によるICD-10や米国精神学会によるDSM-IIIおよびDSM-IV-TRがある(表1)。ただし、それぞれの診断基準に多少の相違点がある。

認知症の治療

1. 症状別の治療法(薬物療法)

認知症の主な症状は以下に述べる中核症状と周辺症状があり(図1), それぞれに応じた対処が必要である。いずれの場合も、薬物療法を開始した場合、治療者は患者の状態を把握するのみでなく、介護者の観察内容を調査する必要がある。また、定期的に mini-mental state examination

や介護者の観察をチェックし、全体的に評価しなければならない。

1) 中核症状に対する治療

中核症状は記憶障害、失語、失行、失認、遂行機能障害などの認知機能障害からなり、現在、コリンエステラーゼ阻害薬が主として用いられ、その進行を遅らせることが示されている。従来、本邦で開発されたピペリジン系コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルが、本邦で唯一発

表1 認知症診断基準 (文献1より改変引用)

ICD-10による認知症診断基準の要約
G 1. 以下の各項目を示す証拠が存在する。 1) 記憶力の低下: 新しい事象に関する著しい記憶力の減退, 重症例では過去に学習した情報の想起も障害され, 記憶力の低下は客観的に確認される。 2) 認知能力の低下: 判断と思考に関する能力の低下や情報処理全般の悪化. 従来の遂行能力からの低下を確認。
G 2. 周囲に対する認識(意識混濁がないこと)がG 1の症状を証明するのに十分な期間, 保たれている。
G 3. 以下のうち, 1項目以上を認める。 1) 情緒易变性, 2) 易刺激性, 3) 無感情, 4) 社会的行動の粗雑化
G 4. G 1の症状が明らかに6ヶ月以上存在していて, 確定診断にいたる。
DSM-III-Rによる認知症診断基準の要約
A. 記憶(短期・長期)の障害。 B. 以下のうち少なくとも1項目以上を認める。 1) 抽象的思考の障害, 2) 判断の障害, 3) 高次皮質機能の障害(失語・失行・構成障害), 4) 性格変化 C. A・Bの障害により仕事・社会生活・人間関係が損なわれる。 D. 意識障害のときには診断しない(せん妄の除外)。 E. 病歴や検査から脳の器質的疾患の存在が推測できる。
DSM-IV-TRによる認知症診断基準の要約
A. 多彩な認知障害の発現, 以下の2項目がある。 1) 記憶障害(新しい情報を学習したり, 以前に学習した情報を想起する能力の障害) 2) 次の認知機能の障害が1つ以上ある。 a. 失語, b. 失行, c. 失認, d. 実行機能 B. 上記の認知障害は社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし, 病前の機能水準からの著しい低下を示す。 C. せん妄の経過中に上記が現れたものではない。

平成24年5月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7365
FAX: 086-235-7368
E-mail: toko11@cc.okayama-u.ac.jp

売されていた薬剤であったが、2011年にガラントミン、リバスチグミンが、さらに、同年、コリンエステラーゼ阻害薬以外ではメマンチンも発売され、治療の選択肢が広がっている。各薬剤の特徴については以下の通りである（表2）。

(1) コリンエステラーゼ阻害薬

a) ドネペジル

軽度から重度のアルツハイマー型認知症患者に有用で特に中核症状に効果を示す。エビデンスが豊富である。

b) ガラントミン

アルカロイド系薬剤であり、コリンエステラーゼ阻害作用に加えて、allosterically potentiating ligand (APL) としてのニコチン受容体増強作用を有する。

c) リバスチグミン

カルバメート誘導剤で、腎排泄型であるため、肝代謝される薬剤との相互作用がない。さらに、パッチ剤があり、経口薬に比べ、投与直後の血中濃度の急峻な上昇がないため、高い忍容力が期待される薬剤である。

(2) N-メチル-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗薬

a) メマンチン

コリンエステラーゼ阻害薬とは別の作用機序を示すことから上記薬剤との併用が可能である。中等度から重度のアルツハイマー型認知症患者に対する認知、ADL、臨床全般評価の改善が報告されている。しかし、軽度から中等度の患者に対する治療効果は境界線上にあると報告されている。

2) Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia (BPSD) に対する治療

BPSDには幻覚、妄想、不安、興奮、攻撃性が含まれ、アルツハイマー型認知症患者の50~90%に生じる。これらは患者の生活を困難とし、特に、介護者に影響を与えるものは治療の対象となる。まず、その原因（健康状態、うつ、疼痛や不快、薬剤の副作用、心理的・環境的側面）を評価し、必要に応じてそれらの改善を図る。BPSDが高度でない場合は、まず、非薬物療法を試みてから薬物療法（抗精神病薬は有害事象の危険があるためなるべく控える）を

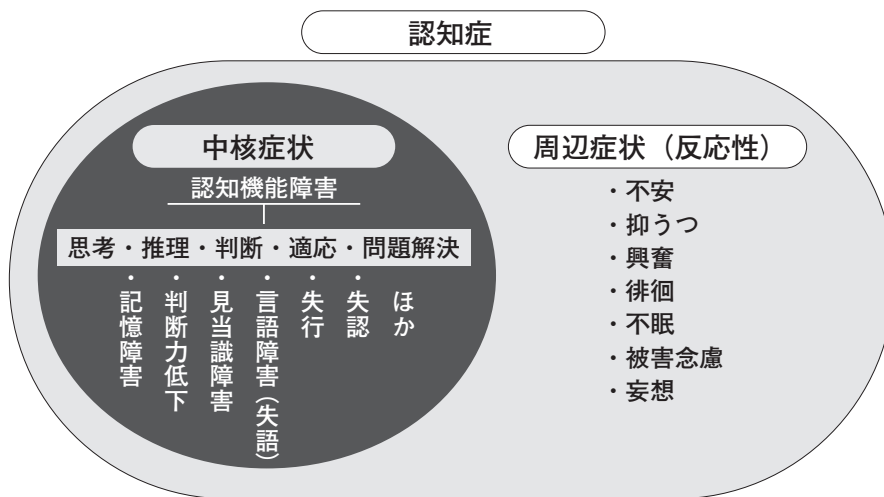


図1 認知症の症状（中核症状と周辺症状）

表2 アルツハイマー型認知症の治療薬の種類と特徴

一般名	塩酸ドネペジル	リバスチグミン	ガラントミン	メマンチン
製品名	アリセプト	リバスタッチ イクセロンパッチ	レミニール	メモリー
作用機序	コリンエステラーゼ阻害	コリンエステラーゼ阻害 BuChE 阻害作用	コリンエステラーゼ阻害 アロステリック効果 (APL 作用)	NMDA 受容体阻害
アルツハイマー型 認知症の適応基準	軽度～高度	軽症～中等度	軽度～中等度	中等度～高度
製剤型	錠剤，口腔内崩壊錠， 散剤，ゼリー	貼布薬	錠剤，口腔内崩壊錠， 内服液	錠剤
投与回数	1日1回	1日1回	1日2回	1日1回
特記事項	陰性症状に効果 中核症状に効果 使用実績が豊富である	貼り薬である DLB/PDDにも効果？ 進行例にも効果？	長期的に効果 血管障害合併例に効果 中止した場合 認知機能低下が mild.	周辺症状に効果 コリンエステラーゼ阻害 薬との併用で進行を抑制

試すが、高度で患者や周囲に危害が及ぶ危険性がある場合は、まず薬物療法（抗精神病薬など）を考慮する。このとき、認知機能や標的症状の定期的な評価を行うこと、薬物用量は少量より開始すること、期間を限定し、定期的（およそ3ヵ月ごと）に治療を見直すことなどに注意する。BPSDは適切な対応により症状が消失する可能性がある。

各BPSDの症状別の薬物療法については以下のとおりである。

(1) 焦燥性興奮

不適当な言語、音声、運動上の行動とされ、ベンゾジアゼピン、抗精神病薬、コリンエステラーゼ阻害薬、トラゾドン、クエチアピンなどが有効とされる。

(2) 攻撃性

暴言や暴行が含まれ、日本の認知症患者の30%に認められる。ベンゾジアゼピン、コリンエステラーゼ阻害薬、トラゾドン、クエチアピンなどが有効とされる。

(3) 脱抑制

衝動的で不適切な行動をとり、注意が保てず、感情が不安定で、社会的行動がとれず、泣く、多幸感、自傷、性的な行動、徘徊などがみられる。トラゾドン、ベンゾジアゼピン、コリンエステラーゼ阻害薬、クエチアピンなどが有効とされる。

(4) 睡眠障害

抑肝散、リスペリドンなどが有効である。

(5) うつ状態

意欲が低下し、趣味や楽しみにも関心を示さない状態で、アルツハイマー型認知症患者の40~50%にうつ症状を認める。選択的セロトニン再取り込み阻害薬が有効とされている。

(6) 精神症状

全般的な改善を示すというもので

はベンゾジアゼピン、コリンエステラーゼ阻害薬、トラゾドン、クエチアピンなどが有効である。

2. 非薬物療法

軽度から中等度の認知症にはその疾患や薬物療法の有無によらず、脳を活性化させるようなリハビリや適切なケアが重要である。治療介入の標的とされるのは認知、刺激、行動、感情の4つである。用いられる手法は心理学的なもの、認知訓練、運動や音楽など芸術的なものに大別される。

1) リハビリ療法

認知症の中核症状をなす記憶や注意などの認知機能そのものの向上を目的としたリハビリテーションは認知症に対する認知機能向上効果の有意性は示されていない。しかし、廃用を防ぎ、残存機能を高め、全般的な脳活性化を介して意欲や学習能力を向上させることが期待でき、回想法や各種の学習などのリハビリの価値は否定できない。

2) 認知症ケア

「いつでも、どこでも、その人らしく」暮らせるように支援し、本人の言動を本人の立場で考えてみるのが認知症ケアの基本である。

3. 将来の治療法について

アルツハイマー型認知症の新しい治療法としてアミロイドβ産生抑制薬やアミロイドβ凝集抑制薬、アミロイドβ分解促進薬などの薬剤開発、ワクチン療法、ホルモン療法、遺伝子治療などの研究が進んでいるが、現在、本邦ではまだ、日常診療レベルでは実用化されておらず、今後のさらなる発展が望まれる。

認知症の予防について

現在のところ、アルツハイマー型認知症を予防する方法は確立していない。これは介入試験の困難さ、特

に生活習慣に関連する因子に関しては厳密な意味でのランダム化比較試験が困難であるためである。しかし、多くの観察研究の結果からは危険因子として遺伝的危険因子、血管性危険因子（高血圧、糖尿病、高コレステロール血症）、喫煙が挙げられ、防御因子としては定期的な運動、食事因子、余暇活動、社会的参加、活発な精神活動、認知訓練が挙げられている。当教室でも認知機能と生活習慣病に焦点を当てて研究を続けており、アルツハイマー病モデルマウスを用いた実験でその関連性を示してきた²⁻⁴⁾。今後も認知症患者の増加が予想され、治療と共に予防が重要になってくると考える。

文 献

- 1) 日本神経学会監修：認知症疾患治療ガイドライン2010（2010年改訂版）。
<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html>（平成24年5月閲覧）
- 2) Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, Morimoto N, Ohta Y, Ikeda Y, Abe K: Progressive neurovascular disturbances in the cerebral cortex of Alzheimer's disease-model mice: protection by atorvastatin and pitavastatin. *Neuroscience* (2011) 197, 358-368.
- 3) Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, Panin VL, Morimoto N, Ohta Y, Nagai M, Ikeda Y, Matsuura T, Abe K: Atorvastatin and pitavastatin improve cognitive function and reduce senile plaque and phosphorylated tau in aged APP mice. *Brain Res* (2011) 1371, 161-170.
- 4) Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, Morimoto N, Ohta Y, Ikeda Y, Abe K: Atorvastatin and pitavastatin reduce senile plaques and inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurol Res* (2012) 34, 601-610.