

初期アルツハイマー病 (Clinical Practice) NEJM、June 10, 2010

Early Alzheimer's Disease 西伊豆早朝カンファランス H23.11

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

NEJM の June 10, 2010 に初期アルツハイマー病の総説 (Clinical Practice) がありました。  
著者はコロンビア大学 Taub Institute の Richard Mayeux 医師です。

<http://www.cumc.columbia.edu/dept/taub/index.html>

(Taub Institute: アルツハイマー病と脳の老化研究所)

この医師はイーライリリー社からデータ提供で謝礼を受け取っていますが、イーライリリー社は認知症薬は販売してないようです。

今まで認知症の薬はアリセプト (donepezil) しかありませんでしたが、この 1, 2 年で次々に新薬 (レミニール、イクセロン、メマリー) が出てきました。それでこの総説が掲載されたようです。米国でも使えるのはこの 4 種類だけです。

小生も認知症の患者さんには今までアリセプトを出してきましたが、著効したと思ったことは一度もありませんし、ご家族から感謝されたこともありません。

これら 4 種類の薬の薬価は大変高価であり一日維持量ではどれも同じ位の値段です。

- ・アリセプト (5 mg) 1 錠/日 427 円
- ・レミニール (8 mg) 2 錠/日 427.6 円
- ・イクセロンパッチ(18 mg) 1 枚 427.5 円
- ・メマリー (20 mg) 1 錠 427.5 円

実際のところ、これらの薬効はどうなのか知りたかったのでまとめてみました。

以前、救急外来で認知症のおばあさんが尿失禁していたのでおむつに替えようとしたところ、「何をする！ このドスケベがっ！」と叩かれてしまいました。

小生、スケベ呼ばわりされたのはこれが人生初めてです。

また 20 代の頃、天竜川の奥の国保の病院にいたのですが、往診依頼があり気軽に自分の車で行ったところ認知症の肺炎患者だったので、後部座席に乗せて病院に戻りました。ところが降ろそうとしたところ何と大便失禁をしているではありませんか！ それ以来、往診には必ず病院の車を使うことにしましたが、その後、小生の車は「動く便器」の異名をとり、つとに有名でした。

アルツハイマー病 (AD) は常に進行性なのだそうで、1, 2 年プラトー状態になることはあってもその後悪化していきます。

初期アルツハイマーに先行して軽度認知障害 (MCI: Mild Cognitive Impairment) と言われる状態があります。

MCI は「その年齢で、正常老化よりも記憶障害が強いがアルツハイマー病ほどではなく機能障害もない状態」です。

MCI からアルツハイマー病 (AD) への進展率は高いのだそうです。

以前、近所の高校の、カナダから来た ALT (Assistant Language Teacher) が、「あたし、この頃ハーフハイマーになったみたい」と言うので「何それ?」と聞いたところ、half + Alzheimer で「半ボケ」のことだそうです。

アルツハイマーの初期症状は近時記憶障害で遠時記憶は保たれます。

初期に妄想や異常行動がある時はレビー小体型認知症を考えるのだそうです。

以前、ご家族からレビー小体認知症ではないかと付き添われてきた老人が外来に来ました。

病理は神経細胞の外ではβアミロイド蛋白の沈着 (老人斑)、神経細胞内では神経原線維変化 (neurofibrillary tangles) が見られます。この両者と神経細胞脱落の3つがなければアルツハイマー病とは言わないそうです。これら病理変化が海馬の嗅内皮質で始まりやがて広汎に広がって行きます。

[http://www.horizon-bcbsnj.com/myhealthyhorizon/webmd/encyclopedia/articles/Alzheimer's%20Disease/alzheimers\\_basics.asp](http://www.horizon-bcbsnj.com/myhealthyhorizon/webmd/encyclopedia/articles/Alzheimer's%20Disease/alzheimers_basics.asp)

(老人斑と神経原線維変化の絵：わかりやすいです)

神経原線維変化とは神経細胞内でタウ蛋白が異常リン酸化とユビキチン化を受けたものです。こんなタウ蛋白が蓄積する疾患をまとめてタウオパチーといい進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症も含まれます。

βアミロイド蛋白の蓄積量と認知能に相関はないのですが、神経原線維変化量と認知症とは相関するのだそうです。

FTDP17 (frontotemporal dementia with Parkinsonism, linked to chromosome 17) という疾患ではβアミロイド蛋白がなく神経原線維変化のみがあるタウオパチーですが認知症が起こるそうです。

家族歴はアルツハイマー病のリスク因子だそうで晩年発症アルツハイマー病の一親等 (本人、親、子) の生涯発症リスクは2倍になります。

小生の母親が晩年、アルツハイマーでしたのでこれにはギクリです。

もし小生が変なことを言い出したら、どうか皆さま御注進下さい。  
家内に言ったら「今でも十分変だ」とのことでした。

以前、何かの川柳で「ぐれてやる、よし、それならば呆けてやる」というのがありました。  
よっぽど恐ろしい。

晩年発症 AD で apolipoprotein(APOE)  $\epsilon$  4 遺伝子変異があるそうです。  
これって SRL かどこかで検査できるかと思いましたが見つかりませんでした。

JAMA の July 6, 2011 に「スポーツによる脳震盪の診断治療」

Diagnosis and Management of Sports-Related Concussion

がありましたがこれによると、脳震盪が悪化する遺伝子があり、特にアルツハイマーで見られる Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele (対立遺伝子)があると脳震盪リスクは3倍になるのだそうです。

また多発脳震盪で認知能が低下し、パーキンソンを伴う前頭側頭葉型痴呆の tauopathy (FTDP17: タウ遺伝子異常)と通ずるものがあるそうです。

小生が、「母親が変だな」と最初思ったのは、妹の結婚式の時でした。

昼間に結婚式を挙げたのですが、キャンドルサービスが終わったあとカーテンが開いたら  
「あれ、今、夜じゃなかったの」と母が言ったのです。

時間軸が崩れはじめたのです。

また母は料理が大変上手だったのですが、料理の味がおかしくなっていました。

観念性失行（言語優位半球の頭頂葉障害）で料理手順がわからなくなったのでしょうか。

やがて着衣失行（右頭頂葉症状）、道順障害（頭頂葉内側病変）も始まり近所へ外出すると迷子になってしまいました。

毎日、毎日家の中のトイレの場所を尋ねられる家内、父には誠に気の毒でした。

家内は子育ての真っ最中でした。子供は教えれば日々成長、賢くなっていきますが、認知症では、日々悪化するばかりです。

快方はもう望めず、特別養護老人ホーム入所を申し込み、13年ほど入所、最終的に植物状態となり肺炎で死亡しました。最期まで褥創ひとつできませんでした。施設の方々には今でも感謝しております。

このような社会資源を利用できたことは本当にありがたかったです。それがなければ我が家も崩壊していたでしょう。ですから、今でも認知症患者のご家族には積極的に社会資源を利用することをお勧めしています。

アルツハイマーでは海馬が萎縮しますが頭頂葉はそれほどの萎縮ではありません。しかし、FDG-PET では頭頂葉の血流が低下しますから母の症状はこれによる頭頂葉症状だったのでしょう。

記憶障害を見た時、他の原因も検索しなければなりません。

即ち脳血管障害、水頭症、甲状腺機能低下、VB12 欠乏、中枢神経系感染、HIV 関連認知障害、薬剤、癌などです。

AD 患者は交通事故を起こしやすいので運転能力を評価せよとのことです。

Clinical Dementia Rating (CDR)スコアはアルツハイマー病の最も強い予測因子だそうです。下記が CDR スコアです。これは各 6 つのカテゴリーを総和するのではなく 3 点満点です。皆さまもご自分のいや、ご両親の認知度を採点してみてくださいはいかがでしょう。

<http://www.pref.toyama.jp/sections/1211/chiho/kakarirukei/sansyo/h6cdrscr.pdf>

(Clinical Dementia Rating, 日本語訳)

スコア 6 つのカテゴリーで最も重要なのは記憶であり、その他はあくまでも二次的なのだそうです。ですから以下のように採点を調節します。

- ・ 記憶=0 でその他の CDR>0.5 の時は CDR 0.5 とする。
- ・ 記憶=0.5 でその他の CDR>1 の時は CDR 1 とする。
- ・ 記憶>0 でその他の CDR=0 の時は CDR 0.5 とする。

現在、国内で使用可能な認知症薬はアリセプト (donepezil)、イクセロン(rivastigmine)、レミニール(galantamine)、メマリー(memantine)の 4 つです。

このうち、Cholinesterase inhibitors がアリセプト、イクセロン、レミニールの 3 つ。

N-methyl-D-aspartate receptor antagonist がメマリーで作用機序が ChE inhibitor とは異なります。

ChE inhibitor (アリセプト、イクセロン、レミニール) で確かに有意差をもって認知能、日常機能、行動が改善するのですが、ごくわずか (marginal benefit) なのです。

70 点満点のアルツハイマー評価スケールでプラセボに比しわずか 2, 3 点の改善に過ぎません。有意差はあるにしても臨床的にはほとんど気付かぬ位です。

例えば、95 歳のおばあさんに「この薬高いけど、飲めば確実に 2, 3 歳若返りますよ」と言われて果たして飲むでしょうか？

以前、95 歳のおばあさんに「あなたは十歳は若く見える」とおだてましたが少しも喜びませんでした。

ChE inhibitor はどれも一日 427 円ですから 1 カ月 (31 日) では 13237 円になってしまいます。

副作用は吐気、嘔吐、下痢、めまい、体重減少ですが、アリセプトの副作用はイクセロン、レミニールよりやや少ないとのこと。

また日常機能、行動でアリセプトはイクセロンやレミニールより若干優れているそうです。ですから、イクセロンやレミニールはアリセプトを凌ぐものではありません。

メモリーは認識能、機能でわずかの改善があります。

薬の使い方は、使うとすればまず ChE inhibitor (アリセプト、イクセロン、レミニール) から開始します。この著者はアリセプトから使用しています。

もし効果なし、あるいは副作用があるようなら別の ChE inhibitor に変更します。

これらで効果なければメモリーを追加します。

しかし、二剤では薬価は 855 円/日にもなります。

AD のうつ状態には SSRI (パキシル、ジェイゾロフト、デプロメール、ルボックス) を主に使います。

三環系抗鬱剤 (アナフラニール、ノリトレン、トリプタノール、アモキササン、トフラニール、スルモンチール、アンプリット、プロチアデン) は抗コリン作用によって錯乱 (confusion) がひどくなるので使うなどのことです。

アミロイド結合性化合物、例えば carbon 11-labeled Pittsburgh compound B (PIB) による PET スキャンで初期アルツハイマー病を検出できるかもしれないとのこと。

髄液のタウ蛋白、tau phosphorylated at threonine 181 上昇はアルツハイマーを疑いますがその閾値は決まっていません。

下記は米国のアルツハイマー協会のサイトです。

[www.alz.org](http://www.alz.org)

(Alzheimer's Association)

この中で、「初期アルツハイマー患者と生きる 10 のコツ」がありました。

1. 良い日もあれば悪い日もあるさ。
2. あなたの苦労話を他の人と分かちなさい。
3. 患者との関係をカウンセラーと相談しなさい。
4. AD により起こった変化を友人、家族らに話しなさい。
5. AD に関わり町のボランティアになり、代弁者になりなさい。
6. ボスとあなたの仕事の調節を相談しなさい。
7. 社会資源を利用しなさい。

8. あなた自身の健康に注意しストレスを減らしなさい。
9. 家の中を安全にしなさい。
10. 活動的でありなさい。最愛の患者との思い出を作り経験を啓発の糧としなさい。

NEJM, 「初期アルツハイマー病」の最重要点は下記 36 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

NEJM 「初期アルツハイマー病」要点

1. アルツハイマーは常に進行性である。
2. 1, 2 年進行がプラトーになることはある。
3. 初期アルツハイマーに先行して軽度認知機能障害 (MCI) がある。
4. 初期症状は近時記憶障害で遠時記憶は保たれる。
5. 初期に妄想、異常行動がある時はレビー小体型認知症を考える。
  
6. 病理は  $\beta$  アミロイド蛋白沈着 (老人斑) と神経原線維変化 (リン酸化タウ蛋白)。
7.  $\beta$  アミロイド蛋白は細胞外、神経原線維変化は細胞内。
8. 病理変化は海馬の嗅内皮質で始まり広汎に広がる。
9. 家族歴は AD のリスク因子である。
10. 常染色体優性の稀な AD があり Amyloid 前駆体蛋白 (presenilin) 遺伝子変異である。
  
11.  $\beta$  amyloid 蛋白集積により老人斑ができる。
12. 晩年発症 AD の一親等 (本人、親、子) の生涯発症リスクは 2 倍。
13. 晩年発症 AD で apolipoprotein(APOE)  $\epsilon$  4 遺伝子変異がある。
14. 軽度認知障害 (MCI) は正常老化より記憶障害強いが AD ほどでなく機能障害もない。
15. MCI の AD への進展率は高い。
  
16. 記憶障害の他の原因を検索せよ。
17. 即ち脳血管障害、水頭症、甲状腺機能低下、VB12 欠乏、感染、HIV、薬剤、癌。
18. Clinical Dementia Rating(CDR)スコアは AD の最も強い予測因子である。
19. AD 患者は交通事故を起こしやすいので運転能力を評価せよ。
20. FDA 認可の認知症薬はアリセプト、イクセロン、レミニール、メマリーの 4 つ。
  
21. ChE inhibitors はアリセプト、イクセロン、レミニール。
22. N-methyl-D-aspartate receptor antagonist はメマリー。
23. ChE inhibitor で認知能、日常機能、行動でわずかの有意な改善あり。

24. ChE inhibitor で認知症の悪化ペースがゆっくりになる。
25. ChE inhibitor で AD 評価スケール（70 点満点）でプラセボに比し 2, 3 点改善。
26. 日常機能、行動でアリセプトはイクセロンやレミニールより若干優れる。
27. ChE inhibitor の副作用は吐気、嘔吐、下痢、めまい、体重減少。
28. アリセプトの副作用はイクセロン、レミニールよりやや少ない。
29. メマリーは認識脳、機能でわずかの改善あり。
30. まず ChE inhibitor で開始、効ないか副作用あれば他の ChE inhibitor 使用。
31. ChE で効なければメマリー追加。
32. AD のうつ状態に SSRI を。三環系抗鬱剤は錯乱起こすのでやめよ。
33. AD の看護者のカウンセリングとサポートを。
34. FDG-PET で頭頂葉の代謝と血液還流低下。
35. アミロイド結合性化合物（PIB）による PET で初期 AD を検出できるかも。
36. 髄液のタウ蛋白、tau phosphorylated at threonine 181 上昇は AD 疑う。

.....

## 初期アルツハイマー病 (Clinical Practice)

### Early Alzheimer's Disease

西伊豆早朝カンファランス H23.11

著者：Richard Mayeux, M.D.

コロンビア大学タウブ・アルツハイマー病・脳老化研究所

#### 症例

いまだ証券会社で投資業務を行っている 72 歳男性、過去 2 年間に亘り悪化する記憶障害を主訴として妻に促され来院。時折記憶が飛ぶ (lapses in memory) ことを心配している。アポの約束について妻に頻回に尋ねるが、それを指摘すると怒りだす。身体所見は正常だが短い物語の記憶が困難で内容を少し変えてしまう。MMSE (Mini-Mental State Examination) 30 点満点中 28 点で認知能が軽度低下している。初期アルツハイマー病が疑われる。あなたならこの患者の評価と治療をどうするか？

#### 1. The Clinical Problem

アルツハイマー病は西欧では最も多い認知症の原因であり米国で 500 万人、世界で 1700 万人が罹患している。60 代、70 代では毎年 1% ずつ増加し 85 歳以上では 6 から 8% である。

平均寿命が 80 歳以上の国々では、アルツハイマーは 80 歳以上の老人の 30%に達し、更に増え続けている。発症は徐々におこり軽度の記憶障害から重度の認知能低下へと進行する。

移行状態を軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment) と言いいアルツハイマー初期に先行する。アルツハイマー病の経過は常に進行性 (inevitably progressive) であり、精神的、機能的に不具となり死に至る。1, 2 年認知障害進行が安定してプラトーとなることもあるがそれ以後はまた進行性となる。

近時記憶障害が初期の症状であり遠時記憶は保たれる。

進行とともに他の認知能の障害、例えば言語、抽象的推理、管理能力、意思決定が障害され仕事、家事や、社会的地位を保つのが困難になってくる。

記憶障害とともに気分 (mood)、感情(affect)の変化を伴うことが多い。

妄想 (delusion) や精神異常行動 (psychotic behavior) は典型的症状ではないが経過中に起こりうる。認知症初期に精神病を呈する時は、レビー小体型認知症 (DLB: dementia with Lewy bodies) を考える。

アルツハイマー患者の剖検で最もよく見られる脳の病理変化は diffuse plaques および neuritic plaques(変性ニューロンの要素を含む plaque) での細胞外  $\beta$  アミロイド蛋白沈着である。細胞内変化としては、hyperphosphorylated tau protein、微小管集合蛋白 (microtubule assembly protein) が神経原線維濃縮体 (neurofibrillary tangles) の形で存在する。

これらの変化は最初海馬の嗅内皮質 (entorhinal region) で出現しやがて広範囲に広がる。時と共に、ニューロン、シナプスの欠落が広範に起こっていくがその病的メカニズムは分かっていない。

認知症の家族歴は一定して報告されているアルツハイマー病のリスク因子である。

常染色体優性の稀なアルツハイマー病のケースが報告されており 30 歳から 50 歳代で発症する。これらのケースの半数は、アミロイド前駆体蛋白の presenilin 1、presenilin 2 をエンコード (暗号化) する遺伝子の変異による。

これら変異遺伝子の研究からアルツハイマー病はベータアミロイドペプチドの産生と集積により neuritic plaque が形成されることによることが断定された。

しかし数百家系はこれらの遺伝子変異があるが、症例の 1%以下に過ぎない。

晩年発症アルツハイマー病の一親等 (本人、親、子供) の生涯発症リスクは 2 倍である。

二卵生双生児よりも一卵性双生児の方がより発症率が高い。

晩年発症アルツハイマー病が家族に複数いる家系のメンバーは認知症を発症するリスクは高いがメンデルの遺伝法則に一致することは稀である。



晩年発症アルツハイマーで唯一確立された遺伝子変異は apolipoprotein(APOE) ε 4 をエンコード（暗号化）する遺伝子である。

APOE ε 4 対立遺伝子 (allele) によるアルツハイマーのリスクは 60 歳から 80 歳代である。この対立遺伝子が一つでもあると（ヘテロ）生涯発症リスクは 2 倍、3 倍になり、二つあると（ホモ）5 倍以上になる。

アルツハイマーとその他の遺伝子との関連としては、 sortilin-related receptor 1(SORL1)、clusterin、phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein、complement component(3b/4b) receptor 等が報告されているがこれらとの関連のメカニズムは不明である。

## 2. Strategies and Evidence

記憶障害はアルツハイマー病の典型的な初期症状である。しかし友人の名前や最近の出来事を思い出すのが困難などといったことは正常の老人でもよくあることである。

アルツハイマーの初期症状なのか正常の老化なのかの区別は難しい。

Mild cognitive impairment (軽度認知障害)は、その年齢で、正常老化よりもより記憶障害がつよいがアルツハイマー病ほどではなく機能障害もない中間の状態である。

Mild cognitive impairment の患者のアルツハイマー病への進展率は高い。

患者がアルツハイマー病初期と判断するのは難しい。

病的に老人斑、neuritic plaques、神経原線維濃縮体 (neurofibrillary tangles) などが十分にあっても認知障害がない患者もいる。

他の記憶障害の原因、即ち脳血管障害、水頭症、甲状腺機能低下症、ビタミン B12 欠乏、中枢神経系感染、HIV 関連認知障害、薬剤の副作用、薬物中毒、癌などの鑑別も必要である。

言語記憶の低下や失行もアルツハイマー初期の典型的症状であるが正式の神経精神テストなしでは記載が難しい。日常生活で依存的になることが家族から聞き出せばもっとも強い予測因子になる。機能的状態は Clinical Dementia Rating (CDR) Scale で測定できる。これは認知能と機能的パフォーマンスを、0 から 3 までのスケールで評価するものである。

この評価には患者の依存性を知るに近親者からの情報が必要であるがプライマリーケアの現場で使用でき正式の神経精神テストにアクセスできないような臨床医に有用である。

この評価には 30 分から 45 分かかる。

<http://www.pref.toyama.jp/sections/1211/chiho/kakarirukei/sansyo/h6cdrscr.pdf>

(Clinical Dementia Rating, 日本語訳)

CDR スコアは 6 つのカテゴリー（記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家庭状況と趣味、パーソナルケア）があるがこの内一番重要なのは記憶でありその他はあくまでも二次的なものである。従って以下のように採点を調節する。

- ・ 記憶=0 でその他の CDR>0.5 の時は CDR 0.5 とする。
- ・ 記憶=0.5 でその他の CDR>1 の時は CDR 1 とする。
- ・ 記憶>0 でその他の CDR=0 の時は CDR 0.5 とする。

CDR スコアは認知症のない一般ボランティアでのスタディから、アルツハイマー病の最も強い予測因子であることがわかった。臨床で、アルツハイマー初期患者を効率よく拾い出すことができる。

正式の神経精神テスト（formal neuropsychological testing）で言語記憶、実行機能（executive function）の実質的低下はアルツハイマー病の診断を支持するものであるが、テストの実行と結果の解釈には専門家が必要である。

時に初期アルツハイマー病が記憶障害よりも言語障害や知覚障害（perceptual dysfunction）を呈することがあるが、時とともに記憶障害や機能障害も明らかとなる。

初期アルツハイマー病では交通事故を起こす危険が高い。米国神経学会では運転能力の注意深い評価を勧めている。近親者に運転能力、交通違反通知（traffic citation）、交通事故について聞け。運転能力を見るに視覚や連続作業能力（sequential task performance）などの認知能力評価も役に立つ。

各州の自動車局には運転シミュレーターがあり低料金で運転能力を評価できる。運転障害のあるドライバー評価の資料は下記にある。

[www.nhtsa.dot.gov](http://www.nhtsa.dot.gov)

(国立ハイウェイ交通安全局：National Highway Traffic Safety Administration)

### 3. Treatment Options

#### a. 薬剤治療

FDA(Food and Drug Administration)によって認可されている認知症薬は 4 種類である。

即ち Cholinesterase inhibitors の donepezil (アリセプト)、rivastigmine (イクセロン)、galantamine (レミニール)と、N-methyl-D-aspartate receptor antagonist の memantine (メマリー)である。

Cholinesterase inhibitors (アリセプト、イクセロン、レミニール)のランダム、プラセボコントロール臨床試験は、主に軽症から中等症の Alzheimer 患者で行われ、認知能 (cognition)、日常機能 (daily function)、行動 (behavior) に対し、有意ではあるが臨床的にはわずかの (marginal benefits) 改善が得られた。

これらの薬剤を内服していると 1 年かそこら安定しやがて悪化していくが、未治療群よりはペースがゆっくりであった。

これらの 3 種類の薬剤を直接比較した試験はわずかしかなかく、27 のランダムトリアルの systematic review、meta-analysis の結果では、これらの薬剤間で認知能 (cognitive performance) 改善に差はなかった。

3 から 6 カ月程の間にこれらの薬剤の標準量を投与したところアルツハイマー病評価スケール (70 点満点、高いほど正常) でプラセボグループに比べ認知能で平均 2 から 3 点の改善が見られたか或いは悪化が遅かった (約 3 点差、臨床的に差が出るのは 4 点から)。

日常機能 (daily function) を測定した 14 の研究からは、donepezil (アリセプト) は rivastigmine (イクセロン) に比し若干 (modestly) 有意差を持って効果的であった。

行動 (behavior) に関しては、Neuropsychiatric Inventory (144 満点、高いほど重症) で計測すると、donepezil (アリセプト) は rivastigmine (イクセロン) や galantamine (レミニール) より若干 (modestly) 有意差を持って優れていた。

<http://www.medafile.com/cln/NPI-Qa.htm>

(Neuropsychiatric Inventory)

Donepezil (アリセプト) 内服群ではベースラインスコアは 4.3 点改善し、rivastigmine (イクセロン) と galantamine (レミニール) では 1.4 点の改善であった。

プラセボと比較して、アリセプトでは 1.9 倍改善し、イクセロンでは 1.2 倍改善、レミニールで 1.6 倍の改善であった。

副作用としてはこれら 3 種の薬とも、吐気、嘔吐、下痢、めまい、体重減少があるが、アリセプトはイクセロン、レミニールよりやや頻度が少なかった。

N-methyl-D-aspartate receptor antagonist の memantine (メマリー) での中等度から重症アルツハイマー病でのランダム試験では認識障害 (cognitive deterioration) で有意差を持

ってわずかな改善が見られた。

軽症から中等度のアルツハイマーでのランダムトリアルでは 6 カ月に亘って軽度の改善 (marginal benefits) が見られ、認識、機能評価で 1%ポイントの絶対的変化が見られた。しかし初期アルツハイマー病では memantine の効果はなかった。

Memantine (メマリー)は晩期アルツハイマーでも cholinesterase inhibitors (アリセプト、レミニール、イクセロン)と併用して使われ、Severe Impairment Battery and the activities of daily living inventory of the Alzheimer's Disease Cooperative Study でそこそこの改善 (modest improvement) が見られた (スコアで 2 から 5%)。初期アルツハイマーで治療の最良のタイミングを決めるにはまだデータが必要である。

アリセプト (donepezil) の小規模ランダム・プラセボコントロール試験で前年に初期アルツハイマーと診断された患者では 24 週に亘って認識能に改善が見られた。オープンラベル試験では初期に治療した患者は未治療群に比べわずかに改善度が良かった。他の観察研究では cholinesterase inhibitor や memantine による 3 年間の治療で、認識能、日常生活機能の低下は有意にゆっくりになった。

臨床では cholinesterase inhibitor や memantine の治療により主観的には改善しても客観的改善は計測されたとしてもわずかである。

合理的アプローチは、まず cholinesterase inhibitor (アリセプト、イクセロン、レミニール) を使用し、効果が無いか副作用があれば他の cholinesterase inhibitor に替える。Cholinesterase inhibitor 単独で効果がなければ memantine (メマリー) を追加する。

## b. その他の治療

アルツハイマー予防に NSAID、エストロゲン、antioxidant vitamins、スタチン、などが試されたがランダム試験では無効だった。

Complementary therapy として ginkgo biloba (銀杏)、curcumin、periwinkle、huperzine A、piracetam、acetyl-L-carnitine、phosphatidylserine などのランダム試験が行われたが無効だった。

認知トレーニング、リハの 9 つのランダム臨床試験も無効であった。

## c. 精神症状の治療

典型的にはアルツハイマー病の進行と共に行動、精神症状が増加していく。

しかし抑うつ、不安はアルツハイマー病初期でも頻繁に見られる。

あるスタディではアルツハイマー病患者の 25%が発症時または発症前に鬱病 (depression) の診断を受けている。

薬物療法が妥当とされた場合、SSRI (selective serotonin-reuptake inhibitor: パキシル、ジェイゾロフト、デプロメール、ルボックス) が主に使われる。

三環系抗鬱剤 (アナフラニール、ノリトレン、トリプタノール、アモキササン、トフラニール、スルモンチール、アンプリット、プロチアデン) は抗コリン作用によって錯乱 (confusion) がひどくなるので一般的には使用されない。

初期アルツハイマーで幻覚 (hallucination)、妄想 (delusion) が稀に起こる。

病初期に興奮 (agitation)、妄想 (delusion)、幻覚 (hallucination)、短気 (irritability) などが見られる場合、レビー小体痴呆 (dementia with Lewy bodies) などを考える。

この場合、抗精神薬が役に立つこともあるが、副作用 (パーキンソニズム、錐体外路症状、鎮静、混迷) には十分注意する必要がある。

#### d. 看護者 (caregiver) のサポート

アルツハイマー病患者の家族や看護者 (caregiver) は、病初期から感情的ストレスに曝される。

旅行、趣味、更には仕事さえあきらめなければならないからだ。

看護者には定期的にカウンセリング、サポートが必要である。

看護者のサポートの情報源には以下のサイトがある。

[www.alz.org](http://www.alz.org)

(Alzheimer's Association)

#### 4. まだよくわからないこと (Areas of Uncertainty)

初期アルツハイマーを検出する脳画像診断、バイオマーカーの更なる研究が必要である。

MRI で側頭葉下部、とりわけ海馬の限局的萎縮は軽度認知障害 (MCI) のアルツハイマー病への進展を予測するものである。しかし臨床上、脳萎縮を測定する標準的方法はないし MRI の感度、特異度も不明である。

FDG-PET (18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography) で頭頂葉の代謝と血液還流が低下していることは、MRI での限局性萎縮と同じくらいに「軽度認知障害からアルツハイマーへの進展予測」に正確な所見である。

しかし PET スキャンは高価であるし診断的役割もまだ不明である。

アミロイド結合性化合物、例えば carbon 11-labeled Pittsburgh compound B (PIB)による PET スキャンで初期アルツハイマー病を検出できると言われる。

認知症のない正常老人でもアルツハイマー患者のような PIB 蓄積が見られることがある。しかし PIB 蓄積のある軽度認知障害 (MCI) 患者では、そうでない患者に比べ、アルツハイマーへの進展がより速くアミロイド蓄積はアルツハイマー初期のバイオマーカーとなる可能性がある。

初期アルツハイマー診断に髄液のマーカー測定も提案されてきた。

軽度認知障害 (MCI) でトータルの tau 蛋白と、tau phosphorylated at threonine 181 の上昇はアルツハイマー診断を疑うものである。

しかし評価には腰椎穿刺が必要であるし、診断の閾値 (threshold) もスタディにより異なる。

これらのマーカーは現在商業ベースで使用できるようになったが臨床での位置づけはまだ不明である。

## 5. ガイドライン

神経学会ヨーロッパ連盟 (The European Federation of Neurological Societies) がアルツハイマー病の診断、治療のガイドラインを出版している。

ランダムトライアルの結果から、軽症あるいは初期アルツハイマーのうちから cholinesterase inhibitor (アリセプト、レミニール、イクセロン) の処方を推奨している。3つの内、どの薬剤を推奨するかは特定していない。

アメリカ神経学会 (The American Academy of Neurology) は 2001 年にガイドラインを出版したがその後改定されていない。

2006 年に米国老年精神連盟 (The American Association for Geriatric Psychiatry) がガイドラインを出した。認知症に対して認可薬を処方し、うつ状態や精神症状に対しては対症治療を勧め、ドライブ、独居、投薬の安全に注意を払うよう述べている。

## 6. 結論、推奨

さて冒頭症例に戻ろう。

症例

「いまだ証券会社で投資業務を行っている 72 歳男性、過去 2 年間に亘り悪化する記憶障害

を主訴として妻に促され来院。時折記憶が飛ぶ (lapses in memory) ことを心配している。アポの約束について妻に頻回に尋ねるが、それを指摘すると怒り出す。身体所見は正常だが短い物語の記憶が困難で内容を少し変えてしまう。MMSE (Mini-Mental State Examination) 30 点満点中 28 点で認知能が軽度低下している。初期アルツハイマー病が疑われる。あなたならこの患者の評価と治療をどうするか？」

この 72 歳男性は記憶障害、機能障害の病歴があるが Mini-Mental State Examination のスコアは比較的高く、神経症状はない。基本的な血液生化学検査を行い、thyrotropin (TSH)を測定する。脳 MRI で他の脳疾患を否定し脳萎縮を評価する。暫定診断のため神経精神的評価を行う。

アルツハイマーと診断されたら、患者、看護者と居住環境、車の運転などの安全対策について話し合う。

Cholinesterase inhibitor (アリセプト、イクセロン、レミニール)を開始するが著者は donepezil (アリセプト)5 mg就寝前の投与を行う。

4 週から 6 週毎に外来フォローして薬の効果、副作用を見、MMSE (Mini-Mental State Examination)を繰り返す。アリセプトは許容できれば 10 mgまで増量できる。患者を良く観察し 2 年以内に神経精神的評価を繰り返す。

.....  
NEJM「初期アルツハイマー病」要点

1. アルツハイマーは常に進行性である。
2. 1, 2 年進行がプラトーになることはある。
3. 初期アルツハイマーに先行して軽度認知機能障害 (MCI) がある。
4. 初期症状は近時記憶障害で遠時記憶は保たれる。
5. 初期に妄想、異常行動がある時はレビー小体型認知症を考える。
  
6. 病理はβアミロイド蛋白沈着 (老人斑) と神経原線維変化 (リン酸化タウ蛋白)。
7. βアミロイド蛋白は細胞外、神経原線維変化は細胞内。
8. 病理変化は海馬の嗅内皮質で始まり広汎に広がる。
9. 家族歴は AD のリスク因子である。
10. 常染色体優性の稀な AD があり Amyloid 前駆体蛋白 (presenilin) 遺伝子変異である。
  
11. amyloid 蛋白集積により老人斑ができる。
12. 晩年発症 AD の一親等 (本人、親、子) の生涯発症リスクは 2 倍。

13. 晩年発症 AD で apolipoprotein(APOE) ε 4 遺伝子変異がある。
14. 軽度認知障害 (MCI) は正常老化より記憶障害強いが AD ほどでなく機能障害もない。
15. MCI の AD への進展率は高い。
  
16. 記憶障害の他の原因を検索せよ。
17. 即ち脳血管障害、水頭症、甲状腺機能低下、VB12 欠乏、感染、HIV、薬剤、癌。
18. Clinical Dementia Rating (CDR)スコアは AD の最も強い予測因子である。
19. AD 患者は交通事故を起こしやすいので運転能力を評価せよ。
20. FDA 認可の認知症薬はアリセプト、イクセロン、レミニール、メマリーの 4 つ。
  
21. ChE inhibitors はアリセプト、イクセロン、レミニール。
22. N-methyl-D-aspartate receptor antagonist はメマリー。
23. ChE inhibitor で認知能、日常機能、行動でわずかの有意な改善あり。
24. ChE inhibitor で認知症の悪化ペースがゆっくりになる。
25. ChE inhibitor で AD 評価スケール (70 点満点) でプラセボに比し 2, 3 点改善。
  
26. 日常機能、行動でアリセプトはイクセロンやレミニールより若干優れる。
27. ChE inhibitor の副作用は吐気、嘔吐、下痢、めまい、体重減少。
28. アリセプトの副作用はイクセロン、レミニールよりやや少ない。
29. メマリーは認識脳、機能でわずかの改善あり。
30. まず ChE inhibitor で開始、効ないか副作用あれば他の ChE inhibitor 使用。
  
31. ChE で効なければメマリー追加。
32. AD のうつ状態に SSRI を。三環系抗鬱剤は錯乱起こすのでやめよ。
33. AD の看護者のカウンセリングとサポートを。
34. FDG-PET で頭頂葉の代謝と血液還流低下。
35. アミロイド結合性化合物 (PIB) による PET で初期 AD を検出できるかも。
36. 髄液のタウ蛋白、tau phosphorylated at threonine 181 上昇は AD 疑う。