

## アルツハイマー病の治療 (Series) The Lancet, Sept.27,2025

僻地で世界最先端 西伊豆健育会病院早朝カンファ 2026.3 仲田和正

付けたり:アルツハイマーの母、重度認知症対応、スケベ呼ばわり、ハーフサイマー、空手型猿臂、Lewy の幻覚、座敷わらし、貼り絵作り、特攻隊のお婆さん、桜花搭乗員、天草海軍航空隊、一式陸攻整備兵、長谷川テスト、ツキヨタケ、戦艦ミズリ突入、戦技捻り込み、技量の錬磨

## Treatment for Alzheimer's disease The Lancet, Sept.27,2025

著者

●Nick C Fox,

Dementia Research Center Department of Neurodegenerative Disease,  
UCL Queen Square Institute of Neurology, University of London

●Christopher Belder et.al,

UK Dementia Research Institute at UCL, University College London,

The Lancet, Sept. 27, 2025 にアルツハイマーの主に英国医師による Series3 部作があり、この中の治療の部をまとめました。

小生、今回一番驚いたのはアルツハイマー病の BPSD で一番多い agitation(焦燥、精神運動興奮)で一番有効な薬剤はなんと NSAIDs(非ステロイド系消炎鎮痛剤)であるという点でした。

これは「主に疼痛が agitation の重要な原因であるため」です。

認知症患者では疼痛の訴えが困難であり、これによる不快感が agitation や攻撃的行動として表現されることが多くあると言うのです。 今回の総説ではとくに BPSD の対応方法が詳述され日常診療に大変役に立ちます。

The Lancet, Sept.27,2025「アルツハイマー病の治療」最重要点は下記 14 点です。

- ① アルツハイマーは記憶障害で始まり BPSD:うつ,興奮,攻撃,妄想,不眠,無気力,体力↓に至る。
- ② BPSD をストレス関連(疼痛,抗コリン,鎮静,内科疾患,視聴覚↓)と神経変性疾患に2分。抗コリン一覽。
- ③ 興奮に向精神薬が適用外使用。うつ・無気力に個別 activity,運動有用で効果量 0.2-0.5。
- ④ 興奮に高エビデンスは NSAIDs で偏差値 54.8、SSRI 53.0 点。
- ⑤ 興奮にリスパダール,レキサルテイ,セネース。抗精神薬一般に禁忌(死亡率↑),救急でのみ。セロケル小効果。
- ⑥ 興奮以外の BPSD に薬効果? 不眠にレスリン,デ'エビゴ,ヘルソムラ。BZD 禁忌(転倒、混乱)。
- ⑦ BPSD で抗精神病薬は種類減らし少量から漸増。抗コリン薬さげよ。効なしは 6 週で変更。
- ⑧ 抗 ChE 剤で MMSE 下降 0.2-1.4 点,無使用で 1.1-3.4 点。死亡率 RRR27-42%減。
- ⑨ レミニール偏差値 55、アリセプト 54、アリセプト+メマンチン 57.6。Lewy でイクセロン著効例あり第1選択。
- ⑩ 抗βアミロイドは即開始,遅延のリカバー不能。抗 ChE 剤とメマリーは症状軽快、開始時期拘らぬ。

- ⑪ 抗βアミロイドで脳浮腫(ARIA-E),出血(ARIA-H)起こす。APOE 遺伝子は高リスク。禁忌一覧。
- ⑫ 抗βアミロイドで認知症 0.5-0.7/18 点の改善に過ぎぬが初期認知症でこの差は大きい。
- ⑬ 抗βアミロイドで輸注反応,ARIAあり要MRI。他副作用。死亡7例。第3世代 trontinemab。
- ⑭ 抗βアミロイドでプラーク減少により脳容積減少、脳室拡大例あり。認知能低下なし。

なお2024年にも the Lancet に抗βアミロイドモノクローナル抗体の総説がありますので併せてお読みください。この時点ではまだレケンビ(lecanemab)のみで第2世代のケサンラ(donanemab)はまだ市販されていませんでした。

現在第3世代の trontinemab が開発中で副作用減少が期待されます。

[conference\\_2024\\_25.pdf](#)

(アルツハイマー病に対する抗アミロイドβ受動免疫療法 The Lancet, Nov.30, 2024, 西伊豆早朝カンファ)

1. アルツハイマーは記憶障害で始まりBPSD:うつ,興奮,攻撃,妄想,不眠,無気力,体力↓に至る。

小生の母親がアルツハイマーでした。子供らを育て終わった60代初めに発症しました。

小生が「母親が変だな」と最初に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。時間軸が崩れ短期記憶障害が始まったのです。外の草取りをしながら終戦後、満州からの逃避行で亡くした長女の名前を「ゆき子、ゆき子」と呼び続けていました。それまで母から長女の事など聞いたことがなかったので、我が子の死がそんな大きなトラウマとして母の心に残っていたことを知り大変驚きました。

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。

父の話だと毎日毎日ひたすら、シャケの塩焼きとトマトのスライスになったとのことでした。

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。ただ agitation(焦燥、精神運動興奮)はありませんでした。

家内は子育ての真最中でした。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。我が子の顔も判らなくなりました。母にとって我が子は小さかった頃の姿なのです。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、最終的に無気力、無関心、体力低下、植物状態となり肺炎で死亡しました。最期、肺炎となった時は転院、抗菌薬もお断りしました。苦しそうな呼吸の母を見るのは大変つらかったです。

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(介護保険、施設)を最大限利用することをお勧めしています。「患者自身も、  
ご家族も楽になる」のです。

重度認知症の対応では下記 NEJM 総説(2015)があります。過去、これをアップロード  
した時は大変大きな反響を呼びました。

[conference-27\\_09.pdf](#)

(重度認知症 NEJM, June 25, 2015, 西伊豆早朝カンファ)

上記総説によると重度認知症では代理人(proxy)に次の3つを話せとのことです。

- i) 認知症は治りません。
- ii) 今後、1) 食事の問題、2) 発熱、3) 感染症(特に肺炎と尿路感染)が出てきます。
- iii) 以前の患者本人の指示、意向がありますか？

そして患者本人の指示がなければ代理人(proxy)が「患者の主義に沿う形で方針を  
決定」します(代理人自身の意見ではない!)。肺炎なら治療選択は次の三択です。

- i) 苦しまぬようにだけする「comfort only (肺炎なら解熱剤、酸素のみ)」
- ii) 「抗菌薬投与まで」は行う(the middle-of -the road approach: 道半ば療法)
- iii) 延命(呼吸器使用)する。

肺炎に対し抗菌薬投与は CASCADE 研究で「重度認知症の肺炎に抗菌薬投与で平均 273 日  
(9 カ月)寿命が延びる」とのことで延命が目的なら抗菌薬使用は合理的です。

抗菌薬で肺炎発症前の状態には戻りますからこれを the middle-of -the road approach  
(ただ肺炎だけ治す療法)と言います。言い得て妙です。

前向き研究(prospective study)では代理人の 90%以上はゴールを「苦しめない、  
comfort only」とするそうです。また悪化した場合、施設から病院への入院をさせるか  
どうかも決めておきます。入院希望しない(a do-not-hospitalize order)ならその意向に沿います。

Alzheimer は初期は記憶障害で始まりやがて BPSD( behavioral and psychological symptoms  
of dementia)を起こしていきます。Alzheimer は世界で 1 億人が罹患し BPSD は 90%で見られます。

BPSD とは,agitation(焦燥、精神運動興奮), aggression(攻撃性), delusions(妄想),  
insomnia(不眠)などであり最終的に体力低下(physical decline)、apathy(無気力、  
無関心)となります。初期には depression(うつ)が多く、psychosis(精神病)は中等度  
進行してからで、重症になると不眠や無気力となります。

その頻度は agitation(焦燥、精神運動興奮)>50%、anxiety(不安)30-40%、apathy(無気力、  
無関心)1/2、irritability(易刺激性、易怒性)1/3、うつ・興奮・睡眠障害1/4です。

agitation が一番多いようです。

まとめますとアルツハイマーは記憶障害で始まり BPSD: うつ,興奮,攻撃,妄想,不眠,無気力,体力↓に至ります。

## 2. BPSD をストレス関連(疼痛,抗コリン,鎮静,内科疾患,視聴覚↓)と神経変性疾患に2分。抗コリン一覽。

以前、救急外来で認知症のお婆さんが運ばれ尿失禁をしていたのでおむつに替えようとしたところ突然「興奮」、起き上がり「何をする！このドスケベがッ！」と叩かれてしまいました。小生、人からスケベ呼ばわりをされたのはこれが人生初めてです。

そう言えば近くの高校に ALT (Assistant Language Teacher) で来ていたカナダの女性も任期が終わるころにはたくさんの日本語のスラング(ださい、すけべ、エッチなど)を覚えて帰っていきました(用例:教頭先生はスケベだ)。

この ALT が「最近あたしハーフサ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。ゲーリーという名の ALT は自分の名前を漢字で「下痢」と書いていました。

数年前このカナダ女性が 18 年振りで子供さんを連れて西伊豆を訪れ我が家に数泊しました。18 年前、彼女が帰国する時、残していったエンジェルストランペット(木立朝鮮朝顔)が庭で大きく育っているのを見て感動していました。彼女が通っていた空手道場を訪れ師範に挨拶した後、お好み焼き屋で小生達と一緒に食べていたところ道場生達が駐車場に駆け付け見事な空手型「猿臂(えんぴ)」の集団演武をしてくれ動画を撮りながら涙ぐんでいました。

### [Enpi of Shotokan, Dai-ni Shitei Karate Kata #6 空手道形教範 第二指定形 エンピ\(松涛館流\)](#)

「BPSD はその病態生理により大きく 2 つのカテゴリーに分け治療が異なります。」

ストレス関連(stressor-associated)BPSD には慢性疼痛、鎮静薬、抗コリン薬、内科疾患、周囲の介助者や身体的環境などのストレスがあります。また視力、聴力障害は幻聴、幻覚リスクを高めます。BPSD の治療にはその原因となるこれらの stressors を探ることが重要です。

ストレス関連 BPSD に対しては「慢性疼痛を治療し鎮静剤や抗コリン薬を中止」します。これで効果がなければ神経変性疾患を考え、初めて抗精神病薬を考慮するのです。

なお「入院患者の譫妄」については下記 NEJM 総説が素晴らしくまとまっています。著者はハーバート大学、Beth Israel Deaconess の医師です。

### [conference-29\\_10.pdf](#)

(高齢入院患者の譫妄 NEJM, Oct,12, 2017 西伊豆早朝カンファ)

この譫妄総説の特に重要なポイントには以下のようなことがあります。

- ・暴れる譫妄を薬で静かにできるが死亡率は上昇する。
- ・譫妄に有効な薬はなく極力、非薬物治療を行え。

- ・拘束避け眼鏡・補聴器付け、歩かせ、トイレ誘導、下剤使用、H2拮抗薬避けよ。
- ・尿閉、便秘は譫妄起こす。トイレ時間誘導し緩下剤だせ！
- ・とにかく座らせ、立たせ、歩かせよ！

- ・1日3回「時間、場所、人」を繰り返し教えよ(reorientation)!
- ・病棟に時計、カレンダー置き、自宅のお気に入りを持って来させよ。
- ・ベンゾジアゼピン使用は、BZDやアルコールの離脱症状の時のみ!
- ・眠剤は極力避けるがどうしても使うならロゼレム。
- ・抗コリン薬、第1世代抗ヒスタミン薬、抗H2拮抗薬を中止せよ!
- ・疼痛は譫妄起こす! 鎮痛薬は頓服でなく定時(round the clock)処方せよ。

当、西伊豆健育会病院では患者の抑制(ミド、4点柵、壁付け2点柵、経鼻胃管、尿道バルーン留置)を原則禁止しており行った場合は2日以内に理事長にメールを入れることになっています。

なお紛らわしいので触れますが、抗コリン薬(Ach↓)と抗ChE剤(Ach↑、アルツハイマーで使用)の作用は真逆です。恥ずかしながら小生自身、以前は勘違いしていました。

抗コリン薬はアセチルコリンを抑えて減らしますが、抗ChE剤はアセチルコリンを分解する酵素ChE(コリンエステラーゼ)を阻害しますのでアセチルコリンは増え認知症に使います。有機リン剤やサリンは抗ChE剤ですのでアセチルコリンが増えて副交感神経症状が前景に出ます。

アルツハイマー病に抗ChE(コリンエステラーゼ)を使用してアセチルコリンを増加させる理由は、アルツハイマー病患者では脳内のコリン作動性神経が選択的かつ進行性に障害され、アセチルコリン(ACh)のシナプス間隙での濃度が低下し、記憶や認知機能の障害が生じるためです。

繰り返しますが抗コリン薬はAch↓、抗ChE剤はAch↑です。認知にコリン系はキー(鍵)となります。抗コリン薬で脳神経伝達物質のアセチルコリンが低下します。BPSDを疑ったら下記の薬剤中止を考えます。

抗コリン薬(Ach↓)は下記のようなものがあります。

### **【抗コリン薬(アセチルコリン↓)一覧】**

- ・過活動膀胱治療薬:ポラキス、ハップフォー、ベシケア、デトルシール、ウリス、ステープラ、トビエース。
- ・消化器系鎮痙薬:ブスコパン、セステン、ダクチル、プロバンサイン、トランコロン、コリオパン、チアトン。
- ・気管支拡張薬:スピリーバ、アトロベント、シーフリ、エンクラッセ。
- ・パーキンソン病薬:アーテン、アキネトン、トリモール。
- ・眼科用散瞳薬:ミドリンM、サイプレジン。
- ・多汗症薬:エクロックゲル、アポハイ卜ローション
- ・その他:アトロピン
- ・抗コリン作用を持つほかの薬:第一世代抗ヒスタミン剤:ポララミン、レスタミン
- ・一部抗精神病薬:コントミン/ウィンタミン(フェノチアジン系)、クロザリル(MARTA)

BPSD に以上のような「stressor の慢性疼痛、鎮静薬、抗コリン薬、内科疾患、周囲の介助者や身体的環境」などが見当たらない場合に、初めて神経変性疾患を考慮します。神経変性疾患では脳の位置によりつぎのような症状(脱抑制、妄想)が出ます。

●「眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex) 障害により脱抑制」(disinhibition: 衝動を抑えられない) が起こります。

[Dorsolateral prefrontal cortex - Wikipedia](#)

眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex) と背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC の位置

●「背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 障害により妄想)」が起こります。DLPFC は理性、思考、計画を行う中心で丁度、サッカーでヘディングをする位置です。AI 様に尋ねたところサッカーのヘディングと認知症発生はある程度関連があるようです。イングランドやスコットランドでは子供のヘディング制限が導入されています。

DLPFC 障害は統合失調、うつ病、ADHD、前頭葉梗塞・出血、FTD などで見られます。これらによる BPSD は stressor associated BPSD よりも症状が強く、抗精神病薬が必要なことが多いのです。

Alzheimer で神経変性による BPSD は重症の場合に多く、不眠、motor restlessness (落ち着きのなさ)、vocalisation(異常発声)などがあります。

disinhibition(脱抑制:社会的に不適切な言動、衝動的行動、性的脱抑制、食行動の乱れ、他者への過度な接近や干渉、我慢が効かず思いついた行動をすぐ実行)は前頭側頭型認知症 (FTD, frontotemporal dementia)に多く、視覚的な幻覚は Lewy 小体型認知症に多くなります。

小生の外来に来ていた Lewy の老人は奥さんとオランダ旅行中に発症しました。ホテルの窓から外を見てアラブ難民が押し寄せていると言い出したのが初発でした。ベッドの毛布がモコモコ波打っているとそれぞれが人の顔に見え、またテレビ画面の中にさえ幻覚で人が見えると言うのです。小生の外来に通っていた頃は幻覚を除いては全く普通でした。

岩手県の伝承の「座敷わらし(座敷に現れる子供の精霊で見た人には幸運が訪れる)」は Lewy の幻覚なのでしょうか。下記の Lancet の Lewy 総説によると「Lewy とアルツハイマー鑑別の最大のポイントは幻視の存在」です！ アルツハイマーに幻視なんて起こりません。

また「幻視は人、子供、動物が多い」とのことでした。

以前、回診していたら、「亡くなった親戚が来ている」という爺さんがいて「どこにいますか？」と聞いたら「そこにいる」と小生の横の空間を指したのには、ギクッとしました。

FTD、Lewy、血管性認知症の詳細は下記総説を御覧ください。

●[conference-27\\_15.pdf](#)

(前頭側頭型認知症、The Lancet, Oct.25,2015、西伊豆早朝カンファ)

●[conference-28\\_01.pdf](#)

(レヴィ小体型認知症、The Lancet, Oct.25, 2015、西伊豆早朝カンファ)

●[conference-28\\_03.pdf](#)

(血管性認知症、The Lancet, Oct.24, 2015、西伊豆早朝カンファ)

まとめますとBPSDをストレス関連(疼痛,抗コリン,鎮静,内科疾患,視聴覚↓)と神経変性疾患関連に2分します。まず stressor の原因を除外した後に、神経変性疾患を考えます。

Lewy とアルツハイマー鑑別の最大のポイントは幻視(人、子供、動物)の存在です。アルツハイマーに幻視なんて起こりません。

### 3. 興奮に向精神薬が適用外使用。うつ・無気力に個別 activity,運動有用で効果量 0.2-0.5。

専門家のガイドラインでは BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia) で、とくに agitation(焦燥、精神運動興奮)に対しては第 1 選択としては非薬物的な介入がまず推奨されます。そう言えば昔、学生運動盛んな頃、扇動演説をアジ演説、演説することをアジルと言っていました。フランス語で agir (アジール)は行動するという意味です。

向精神薬は重大な副作用が多いのですが「agitation やその他の BPSD に対し当局から認可されている薬はほとんどなく向精神薬が off label(適用外)使用」されています。

非薬物学的治療としては個別対応のアクティビティ(personalized activity)や楽しい運動(enjoyable exercise)はうつや無気力(apathy)に有用でその効果量(effect size: d)は 0.2(偏差値で言うと 52 点)から 0.5(偏差値で言うと 55 点)です。

なお効果量d(Cohen's d)とは 2 つの群の平均差を SD(標準偏差)で割ったもので、偏差値に例えると偏差値は1SD が 60 点、2SD が 70 点なので効果量 0.2-0.5 は偏差値 52-55 点ということになります。ただし偏差値は正規分布が前提であり効果量は正規分布とは限らないので全く同じ意味ではありません。

当、西伊豆健育会病院の病棟ではケアワーカー主導によりテイルームでグループ単位の貼り絵作りや塗り絵などを活発にやっています。昨年(2025)の 12 か月分の貼り絵を集めて縮小プリントして 2026 年度のカレンダーを作り病棟の各部屋に掲げています。小生、今までこういうことにあまり重要性を感じていなかったのですが、このような activity がうつや無気力に予想外に有用だということでしょう。

偏差値 52 から 55 点なので変な薬を出すよりはるかに有効です。

ストレス要因関連(stressor associated)のBPSDは非薬物的対応が望ましいですが実臨床ではあまり行われません。

これは介助者のトレーニング不足、時間不足、BPSD理解不足、人員不足によります。

BPSDの分析に「DICE approach」というのがありBPSDを見たら、問題を書き出し(Describe the problem)、原因を調べ(Investigate the cause)、計画を立て(Create a plan)、評価する(Evaluate the effectiveness)のだそうです。

まとめますと興奮に向精神薬は副作用が多く認可薬はほとんどなく適用外使用されています。うつ・無気力に個別 activity、運動は有用で効果量 0.2-0.5 (偏差値 52-55 点)です。

#### 4. 興奮に高エビデンスは NSAIDs で偏差値 54.8、SSRI 53.0 点。

以前、海岸の集落から仲良し婆さん 2 人が小生の外来に通っていました。1 人は独居、もう 1 人は爺さんと 2 人暮らしです。いつも爺さんが軽自動車で 2 人を乗せて当院にやって来ます。運転中いつも爺さんが「今日はどこへ行くんだっけ？」と聞くのだそうです。「西伊豆健育会病院だじゃあ！」と言うと「ああ、そうだそうだ」と納得するのですが 10 分程すると「今日はどこへ行くんだっけ？」とまた尋ねると言うのです。

独居の婆さんは病院へ来る時はいつも仏壇で「どうか無事に帰って来られますように」とお祈りして「特攻隊」のように決死の覚悟でやってくると言うのです。「病院の無料バスで来たらどうですか」と言ったら「いや、相手に悪くて言えない」とのことです。やがて爺さんは亡くなり独居のばあさんは施設に入所されました。先週、この婆さんが血尿で入院、3 年振り位で会いました。認知症になっていましたが小生の顔と名前は憶えていました。声を掛けた瞬間「仲田先生！」と言われました。「Ribot(リボト)の逆行律(記憶障害は新しい記憶から先に失われ古い記憶ほど残りやすい)」です。

BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia)に向精神薬、眠剤、SSRI、BZD、抗癲癇薬が使われますがそのエビデンスは乏しい(scarce)のです。多くの医師はガイドラインと関係なく使い慣れた薬を使用しています。この総説では特殊な薬剤は避け、危害を回避する単純なルールを提示しています。

小生、実に驚いたのは BPSD の agitation(焦燥、精神運動性興奮)を避けるに最もエビデンスがあるのはなんと NSAIDs を含む非オピオイド鎮痛薬(non-opioid analgesics)使用であり効果量(effect size d, Cohen's d)0.48(偏差値でいうと 54.8 点)と高値だと言うのです！！！！

次いで SSRI(Serotonin reuptake inhibitor, レキサプロ、ジェイゾロフト、パキシル CR、テプロメール、ルボックス)の citalopram(国内未、その光学異性体がレキサプロ)の効果量 0.3(偏差値で 53.0 点)です。

アルツハイマーの agitation(焦燥、興奮)に対してなぜ NSAIDs が有効なのか OE(Open Evidence)様に尋ねてみました。それによると、これは第 2 章で述べたように「主に疼痛が agitation の重要な原因であるため」です。

認知症患者では疼痛の訴えが困難であり、これによる不快感が agitation や攻撃的行動として表現されることが多くあると言うのです。

ですから鎮痛薬で「未治療の疼痛という修正可能な原因に対処できる」というのです。ただただ驚くばかりです。

まとめますと興奮に高エビデンスは NSAIDs であり偏差値 54.8、SSRI は 53.0 点です。

5. 興奮にリスパダール、レキサルティ、セレネース。抗精神薬一般に禁忌(死亡率↑)、救急でのみ。セロクエル小効果。

認知症患者の agitation-aggression(強い興奮性と攻撃性)に対し認可されているのは欧州、カナダでは risperidone(リスパダール、SDA:セロニン・ドパミン遮断薬)、米国・カナダ・スイスで brexpiprazole(レキサルティ、ドパミン受容体部分作動薬、DPA)、ドイツで haloperidol(セレネース、ブチロフェノン系抗精神病薬)です。

小生、これを読んで最近、夜間の病棟徘徊患者さんにやむなくリスパダールを使ってみたら著効しました。リスパダールは SDA (serotonin dopamine antagonist) です。

本日の総説によると個人的経験や文献的エビデンスからは citalopram(国内未、SSRI。この光学異性体が escitalopram のレキサプロ、日本では副作用の少ない escitalopram が選択された)や quetiapine(セロクエル、MARTA、鎮静強い)は「agitation に対し小さいながらも有意な効果」が、特に開始 3 カ月以内にあるそうです。

Mirtazapine(リフレックス,NaSSA)は agitation に無効です。

なお典型的な抗精神薬 (antipsychotics) はアルツハイマーの BPSD には救急室を除き一般に禁忌です。認知脳、機能、運動を特に最初の数週間で悪化させ、「死亡率も軽度上昇」します。アルツハイマーで向精神薬は ASAP(as soon as possible)で中止します！

小生以前は精神病の薬がさっぱり分からなかったのですが下記の 2018 NEJM 総説「精神病」を読んでやっと理解できるようになりました。

[conference-30\\_14.pdf](#)

精神病 NEJM, July 19, 2018 西伊豆早朝カンファ

精神病は、たった2つのことを覚えておくだけで、とってもよく理解できるようになります。  
即ち「統合失調、双極性障害はドーパミン、グルタメートの過剰、うつ病はセロトニン、ノルエピネフリンの低下」  
の2つです。

- 統合失調、双極性障害はドーパミン、グルタメートの過剰である。だからこれを下げればよい。  
ドーパミン拮抗薬は陽性症状(幻覚・妄想)を抑制するが陰性症状(感情鈍麻)改善なし。  
第1世代抗精神病薬(セネース、ウインタミン)はドーパミンD2受容体をブロックする。  
セロトニン拮抗薬で陰性症状(感情鈍麻)と錐体外路症状が改善する。  
第2世代薬抗精神病薬(SDA serotonin dopamine antagonist、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン  
など)はドーパミンとセロトニン両者をブロックする。
- うつ病はセロトニン、ノルエピネフリンの低下である。SSRI、SNRIでこれらが増加する。  
SSRI(ジェイゾロフト、デプロメール、ルボックス、パキシル、レキサプロ)は選択的セロトニン再取り込み阻害薬  
(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)で、シナプス前細胞からシナプス間隙に放出された  
セロトニンがまたシナプス前細胞にSDGsよろしく回収して使い回すのをブロックして間隙のセロトニン  
濃度を増やして鬱状態を改善するというものです。  
SNRI(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors:サインバルタ、トレドミン、イフェクサーSR)  
はセロトニンとノルエピネフリンの回収をブロックして両者を増やします。

MARTA 多受容体作用型抗精神病薬(Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics)は  
クエチアピン、オランザピン、クロザピン、アセナピンなどがあります。複数受容体即ち抗セロトニン(5HT2A),  
ドーパミン受容体(D2), ヒスタミン受容体(H1), 交感神経( $\alpha 1$ ), コリン作用(M1)などに働き  
多くの受容体に触れながら全体として抗精神病作用を発揮し、鎮静作用や体重増加が出やすいようです。

まとめますと興奮・攻撃性に各国の認可薬はリスパダール(SDA), レキサルティ(DPA), セネースです。  
小さなエビデンスがあるのはセロケル(MARTA)です。統合失調、双極性障害はドーパミン、グルタメート  
の過剰です。だからこれを下げます。うつ病はセロトニン、ノルエピネフリンの低下です。SSRI、  
SNRIでこれらが増加します。

## 6. 興奮以外のBPSDに薬効果？不眠にレスリン, デエビゴ, ベルソムラ。BZD 禁忌(転倒、混乱)。

特攻隊と言えは患者さんに元ゼロ戦の指導教官で神雷部隊の有人ロケット特攻兵器「桜花」  
の搭乗員だった方がいました。もともと戦艦陸奥の水上偵察機搭乗員でした。  
水上偵察機で軍艦への着艦は一体どうするのか聞いたところ戦艦を走らせた航跡の  
ところは波が立たないのでそこに着水してウインチで船に上げるのだそうです。  
水上飛行機は現在も戦前と同じ川西飛行機が製造しています。

桜花は大型機、一式陸攻の胴体にワイヤで吊り下げて沖縄戦に出撃しました。敵艦を  
確認すると火薬でワイヤを切って固体ロケットを9-10秒噴射して時速650 km/h以上、降下時は

800km/h 以上になりました。しかし一式陸攻でヨタヨタ飛んでいるところをいち早く撃墜され、また航空母艦に接近しても何万発もの弾幕を周囲に打ち上げられ 10 回の出撃、55 機の桜花で駆逐艦 1 隻撃沈、3 隻大破程度の戦果に過ぎず 55 名が戦死しました。

桜花は翼が小さくて非常に操縦しにくかったとのことでした。訓練は桜花に櫓(そり)を付けて 1 回だけ行われました。靖国神社の遊就館に行くと桜花が展示されています。爆弾そのものに小さな翼が付いたような特攻機で思わず息をのみました。

「Agitation(焦燥、興奮)以外の BPSD 症状に対する薬物治療のエビデンスははっきりしません」。アルツハイマー病のうつ(depression)に対して SSRI(selective serotonin reuptake inhibitors)は、なんと効果がありません。

しかし臨床では重症例に認知脳低下を承知の上で使用されています。

睡眠障害に trazodone(レスリン,抗うつ剤)と orexin antagonist(デエビゴ、ベルソムラ、クービビック、ボルズイ)が利益・リスク比が良好で説得的証拠(persuasive evidence)があります。

Melatonin 作動薬(ロゼレム)のエビデンスは乏しいようです。

Alzheimer の不安(anxiety)の薬剤治療は RCT が少なくはっきりしません。

非薬物的治療が好まれます。

不安に benzodiazepine(レンドルミン、ネルボン、ハルシオン、ワイパックス、セルシン、バランスなど)は転倒、confusion(混乱、見当識障害)を起こすことから避けます。

米国では過去 20 年で眠剤処方パターンが大きく変わりました。「BZD(benzodiazepine)の危険性」が医師の常識となり BZD 使用は着実に減少しました。

詳細は下記を御覧ください。

● [conference\\_2024\\_13.pdf](#)

不眠治療(Clinical Practice) NEJM, July 18, 2024

● [conference-29\\_04.pdf](#)

ベンゾジアゼピン依存症の治療(Review)NEJM, March 23,2017

前述の通り、典型的な抗精神薬(antipsychotics)は Alzheimer の BPSD には救急室を除き一般に禁忌です。認知脳、機能、運動を特に最初の数週間で悪化させ「死亡率も軽度上昇」します。Alzheimer で向精神薬は ASAP(as soon as possible、エイサップ)で中止します。

Amisulpride(国内未承認),domperidone(ドンペリドン)、flunarizine(フルナル、Ca 拮抗薬、片頭痛、めまいに使用、抗ドパミン作用がある)は Lewy 病(DLB)で重篤な錐体外路症状、死亡に至ることもあり厳禁です。DLB 患者は抗ドパミン作用に非常に敏感で、パーキンソニズムの悪化、意識障害、悪性症候群を起こします。

Alzheimer の BPSD に対し cholinesterase inhibitors(アリセプト、レミニール、イクセロン/リバスタッチ)は有効です。

まとめますと興奮以外の BPSD に薬の効果は不明です。不眠にレスリン,デービゴ,ベルソムラ。

アルツハイマーに BZD (ベンゾジアゼピン)は禁忌です(転倒、混乱)。

7. BPSD で抗精神病薬は種類減らし少量から漸増。抗コリン薬さげよ。効なしは 6 週で変更。

前述のゼロ戦指導教官は天草海軍航空隊でゼロ戦の操縦を教えていました。

よく天草や基地のあった本渡(ほんど)の話をされ小生、一度本渡を訪れたことがありました。有明海に湯島という小さな島があり本渡から湯島往復がゼロ戦操縦の訓練ルートだったとかで、こんなところで訓練していたのだなあ大変感慨深く眺めました。

ゼロ戦から西伊豆を見ると天草の下島西岸にそっくりだったとおっしゃっていました。

パイロットの後部座席に座って指揮棒でパイロットに触れながら指導したそうです。

本渡の天草キリタン館では歴史教科書によく出てくる天草四郎陣中旗があつてひたすら感動しました。その後、島原半島に渡り天草四郎の原城を見学しました。

### 【BPSD に対する薬剤の実践的アドバイス】

●risperidone(リスパダール:SDA, serotonin dopamine antagonist, ドパミンに拮抗)は強力なドパミン拮抗作用があり抗精神病作用あるがパーキンソニズムを起こす可能性がある。

●quetiapine(セロクエル,MARTA, Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics, 多受容体作用型抗精神病薬)は軽度ドパミン作用と抗ヒスタミン作用から抗精神病作用が弱くパーキンソニズムのリスクがあり鎮静作用は強い。

●抗コリン作用薬を避けよ(第 2 章参照)。

TCA(Tricyclic Antidepressants)、paroxetine(パキシル,SSRI)、olanzapine(ジプレキサ,MARTA)は抗コリン作用から混迷、口乾燥、視力障害(blurred vision)、尿閉、便秘、眼圧亢進を起こすので 65 歳以上の老人では厳禁!

●抗精神病薬の種類を減らせ!

BPSD は色々な症状(うつ、不眠、興奮、不安)がクラスターで起こる。個々の症状に対する薬を複数使うより極力1つの薬で複数作用のある薬剤を使用せよ。

日中に興奮不眠がある患者では、日中に risperidone(リスパダール、SDA:セロニン・ドパミン遮断薬)、眠前に benzodiazepine を使用するよりも、trazodone(レスリン、抗うつ、抗5HT2A とセロニン↑)を日中と、より高用量で眠前にも使用する。

●低量からゆっくり増量、変更せよ。

「成人量の1/8 から1/4 で開始し 2-4 週かけてゆっくり titrate(滴定)し頻回に見直す。」

BPSD は本質的に(inherently)一過性であり治療を決して永続してはならない。

3 カ月で症状が落ち着いたら減量する。

●計画に沿って切り替えよ (switch with a scheme)。

薬剤を普通 6 週以上使用して効果がなかった場合、中止するか代替薬に変更する。

まとめますと BPSD で抗精神病薬は種類減らし少量から漸増。抗コリン薬さげよ。効なしは 6 週で変更します。

8. 抗 ChE 剤で MMSE 下降 0.2-1.4 点, 無使用で 1.1-3.4 点。死亡率 RRR27-42% 減。

桜花を吊り下げた一式陸攻と言えば外来患者さんにラハウルで一式陸攻の整備兵だったという方がいました。ミカン栽培農家でした。草刈機や耕運機の発動機は音を聞いただけでどこが悪いか一発でわかるとおっしゃっていました。

よく外来で「先生、1馬力の定義知ってる？」などと聞かれました。

戦前に飛行機の整備兵ですから今で言えば種子島のロケットの技術者のようなものです。最先端の工学知識、技術を持った整備兵が戦後、全国の農村、漁村に一斉に戻ったわけですから戦後の一次産業の器械化には彼らの貢献は大きかったんだろうなと思います。小生の小さい頃の遊び友達の父親も農家でしたが陸軍の戦闘機鐘値(しょうき)や隼(はやぶさ、両者とも中島飛行機、現スバル)の整備兵でした。その地域で最初に軽トラックを購入したのは彼の家でした。

MMSE 下降は抗 ChE 剤を使わぬ場合 1.1-3.4 点ですが使った場合は 0.2-1.4 点です。Alzheimer 病に ChE inhibitors を使用するの認知にコリン系 (cholinergic system) が鍵だからです。

アルツハイマー病にコリンエステラーゼ阻害薬を使用する理由は、アルツハイマー病患者では脳内のコリン作動性神経が選択的かつ進行性に障害され、アセチルコリン (ACh) のシナプス間隙での濃度が低下し、記憶や認知機能の障害が生じるためです。

米国で 1999 年に donepezil (アリセプト)、2000 年に galantamine (レミニール)、2001 年に rivastigmine (イクセロン) が認可されました。

生化学的機序としては、コリンエステラーゼ阻害薬はアセチルコリンエステラーゼ (AChE) やブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) を阻害し、ACh の分解を抑制することでシナプス間隙の ACh 濃度を上昇させ、残存するコリン作動性神経伝達を増強します。これにより、認知機能や行動症状の一時的な改善や進行抑制が期待されます。

代表的な薬剤にはドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンがあり、いずれも FDA (米国食品医薬品局) で承認されています。

Alzheimer では serotonin, dopamine, norepinephrine,  $\gamma$ -aminobutyric-acid 系に欠損が起きますがこれらの神経伝達物質をターゲットとした薬剤は効果がありませんでした。

例外は glutaminergic system で memantine (メマリー) が認可されました。

ただし抗 ChE 剤の最低 3 カ月使用の RCT での効果は低く、解析で MMSE の改善は 3 カ月から 12 カ月でなんと 1 点だったのです。

小生、フランスで抗 ChE 剤が使われなくなると聞いてから処方をつつかりやめていました。しかし本日のこの総説によると抗 ChE 剤の非ランダム化試験では投与しなかった場合の MMSE 下降は 1.1–3.4 点ですが使った場合は 0.2–1.4 点であり、2–8 年間で死亡率の相対リスク減少 (RRR, relative risk reduction) は 27–42% でした。また使ってみようかなあ。

### [MMSE.pdf](#)

(MMSE 検査シート:HDS-R と同様 30 点満点だが自由文を書いたり図形模写を含む。  
< 23 点で認知症疑い、24–27 点で軽度認知障害 (MCI))

MMSE (Mini-Mental State Examination) は、認知機能を簡便に評価するための検査であり、主に以下の 5 つの認知領域を問診形式で評価します：  
見当識 (時間・場所)、記憶 (即時・遅延)、注意と計算、言語、構成能力です。

MMSE は全部で 11 項目 (20 問) から構成されており、各項目の得点を合計した満点は長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) と同じ 30 点です。長谷川との違いは MMSE では文章の読み書き、図形模写が入る点です。点数の内訳は、見当識 (10 点)、記憶 (6 点)、注意と計算 (5 点)、言語 (8 点)、構成 (1 点) となっています。  
長谷川テストや MMSE は認知症の重症度評価や経過観察に広く用いられていますが、単独で認知症の診断に用いるべきではなく、他の臨床情報と併用することが推奨されています。

長谷川のテストと言えば「桜、猫、電車を覚えてください。後で聞きますからね。」と言いながら後で聞くのを、こちらが忘れてたりするよなと思います。

西伊豆の爺さんに長谷川のテストの野菜の種類を聞くと大根にも色々種類があるのだそうで「青首大根、三太郎、春大根、紅大根、紫大根」とびっくりするくらい沢山出てきます。

ヨーロッパの多くの国々で抗 ChE 剤とメマリーまたはその組み合わせが使用され、またその費用が償還 (reimburse、払い戻し) されています。フランスではこの 2 剤は償還されず、そのため 2009 年から 2019 年にかけて 86% の医師は処方しなくなりました。  
ドイツでは科学的エビデンスを欠く銀杏 (ぎんなん、gingko) も広く使われ償還されているそうです。後進国ではこれらの薬剤使用はとくに memantine は制限があります。

まとめますと抗 ChE 剤で MMSE 下降 0.2–1.4 点、無使用で 1.1–3.4 点。死亡率 RRR 27–42% 減でした。

9. レミニール偏差値 55、アリセプト 54、アリセプト+メマンチン 57.6。Lewy でイクセロン著効例あり第1選択。

一式陸攻は以前、東京お台場の船の博物館にあり見学しました。  
戦前にこんな大きな飛行機が造られていたことに大変驚きました。  
この一式陸攻は現在、山梨県河口湖自動車博物館・飛行館に展示されています。  
靖国神社の遊就館にラハウル飛行場の整備兵達を描いたカラーの絵が展示されており、  
この絵葉書を売っていたので患者さんの整備兵だった方にあげたところ  
「ああ、これはラハウルの山にあった飛行場だなあ」と懐かしそうに見入っていました。  
ラハウルでは山と海岸の2か所に飛行場があったとのことでした。

メタ解析では galantamine > 24 mg(レミニール, 4, 8, 12mg 分 2)の効果量 0.5(偏差値 55 点), donepezil(アリセプト 3, 5, 10mg、アトネ 27.5, 55mg パッチ)10 mgの効果量 0.4(偏差値 54 点)。 memantine(20mg)と donepezil(10mg)併用の利益が最も大きく効果量 0.76 (偏差値 57.6 点)であり中等から重症では推奨すると言うのです。

コリンエステラーゼ阻害薬の副作用はムスカリン作用(自律神経の臓器側)によります。  
嘔気、嘔吐は1/4 人か 1/7 人にありますが増量をゆっくりすれば減ります。  
1/10 人で筋痙攣、疲労、不眠、食欲減退、幻覚、悪夢があります。  
徐脈、1 度房室ブロック、QT 延長に注意し最初に EKG を取り QT 延長を起こす薬剤には注意します。

経皮 rivastigmine(リバスタッチ)は嘔吐、嘔気を 3 倍減らしますが 1/10 人で皮膚刺激を起こすことがあります。また過活動性膀胱に似た頻尿を起こすことがあります不必要な抗コリン剤を処方しないように注意します。

ここで自律神経のニコチン受容体、ムスカリン受容体を簡単に復習します。ニコチン受容体は自律神経節(交感、副交感どちらにもある)にあり神経から神経へ信号を渡すスイッチです。つまりニコチン受容体は「神経節」にあります。一方、ムスカリン受容体は「臓器側」にあり心臓、平滑筋、唾液腺、汗腺など、副交感神経の最終的な働きを実行します。ムスカリンはベニテングダケなどのキノコに含まれる毒成分でアセチルコリンと似た働きで副交感神経を強く刺激します。ムスカリンが反応する受容体という意味でムスカリン受容体と名付けられました。

小生昔、天竜川上流の山の中の病院にいた時、ツキヨタケというキノコ中毒による嘔吐、下痢、腹痛を見たことがありました。

[https://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/kinoko\\_06.html](https://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/kinoko_06.html)

(自然毒のリスクプロファイル:キノコ:ツキヨタケ 厚生労働省)

抗 ChE 剤は重度認知症への進行や全死亡率、脳卒中を改善します。  
「抗精神薬で死亡率が上昇する」ことはよく知られており、この「抗 ChE 剤が全死亡率を改善する」ことはリスク・利益比の検討時、考慮すべきであり抗 ChE 剤は Alzheimer 治療薬として残すべきである」とこの総説は言っています。

抗 ChE 剤中止の一番多い原因は治療に無反応の場合です。しかし無反応であるか否かの判断は難しいのです。Cochrane review では中止により認知、神経精神状態の悪化を招く可能性があり中止には慎重さが必要としています。

「抗 ChE 剤は Alzheimer 以外に Parkinson の dementia、Lewy bodies の dementia にも有効」です。「Lewy では rivastigmine (イクセロン、リバスタッチ、リバルエン) が認知能、行動に著効 (remarkable efficacy) することがあり」無気力 (apathy)、不安 (anxiety)、妄想 (delusions)、幻覚 (hallucination) 治療の第 1 選択です。

なお Alzheimer で髄液の amyloid  $\beta$  陽性の場合、抗 ChE 剤の作用は減退します。

「memantine (メマリー)」は N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ですが中等-重度 Alzheimer の認知能改善に軽度の効果 (small beneficial effect) がありますが「軽度認知障害では効果がありません」。

Memantine の認知能効果の NNT (number needed to treat) は 3-8 人ですが抗 ChE 剤は 4-14 人です。Memantine はしばしば donepezil と併用され単一治療よりも認知能、日常生活改善に優れます。

Agitation (興奮、不穏) はプラセボ群 12% に対し memantine 群 8% でした。

高血圧、傾眠、便秘、嘔吐、異常歩行が軽度多く、プラセボ群で 2-3%、memantine 群で 3-4% でした。

抗 ChE 剤と memantine は患者自身の報告による QOL 改善も優れ、また介助者の QOL も改善されました。

抗 ChE 剤の軽度認知障害での使用は議論が多いそうです。14RCT のメタ解析では プラセボ群との比較で改善はありませんでしたが認知症への進展は遅れ、転倒も 少なかったそうです。

アミロイド陽性患者で認知能の安定、神経精神症状が減少しました。

軽度認知障害患者でアミロイド陽性の場合に抗 ChE 剤使用が考慮されます。

まとめますとレミニール偏差値 55、アリセプト 54、アリセプト+メマンチン 57.6。Lewy でイクセロン著効例あり第 1 選択です。

10. 抗アミロイド抗体は即開始、遅延のリカバー不能。抗 ChE 剤とメマリーは症状軽快、開始時期拘らぬ。

前述のゼロ戦指導教官の方が「親友が戦艦ミズーリに体当たりした」とおっしゃって 1 冊の本 (戦艦ミズーリに突入した零戦 可知晃 光人社 2005) を下さいました。

戦艦ミズーリは 1999 年、引退して真珠湾に展示されています。

小生、家内と真珠湾に行った時、ミズーリ記念艦を訪ねました。艦尾の星条旗のところでは入隊水兵の宣誓式が行われていました。ミズーリは 1945 年、東京湾で日本が降伏文書に調印した舞台でもあります。

日本側が降伏文書に調印した場所は円形の金属板でマーキングされています。

### [Battleship Missouri Memorial](#)

(この時の特攻機の突入直前の写真と、凹んだミズーリ舷側の写真があります)

記念艦のガイトに特攻機のことを尋ねたところすぐにわかりました。

ミズーリの右舷中央あたりにわずかに凹んだところがありここが体当たりした所で説明板もあります。1945 年 4 月 11 日 12 時 15 分、鹿児島島の鹿屋(かのや)を第五建武隊 13 機のゼロ戦が飛び立ちました。建武隊はロケット特攻機桜花の訓練を受けた部隊です。その中の 1 人、石野節雄二等飛行兵曹(岡山県和気郡出身 19 歳)が奄美大島南方でミズーリ後方 から体当たりし舷側で爆発したのです。

彼が鹿屋から家族に最期に送った遺書には

「今日あるは かねて覚悟のあずさ弓 敵の母艦に真一文字」とあります。

戦艦ミズーリの説明板によると 1945 年 4 月 11 日、ミズーリのレーダーは 艦から 7km 後方の地点に複数の未確認機(bogey、ホギー)を捉え対空防御(air defense)のアラームと同時に対空砲で猛射撃を行います。

鹿屋の本部では同時刻に 7 機から「敵機動部隊見ユ」の打電の後、次々と「突入」の無線が入りました。小生が高校生の時、化学の先生が戦時中、特攻隊の無線を受信していました。突入の瞬間になるとツ————と、連続音となり途切れた時が 体当たりの瞬間だったとのことです。いくつものツ————が鳴り響き、次々に消えていくのです。

米側は、未確認機はゼロ戦、つまり Zeke(ジーク)、Mitsubishi A6M Zero と確認しました。ゼロ戦は被弾し煙を吐いて高度を落としましたが持ち直し接近、14 時 43 分左翼が戦艦右舷 に接触、戦闘機の先頭部分が衝突、爆発し火災を起こしました。しかし直ちに消火され 大きな被害はありませんでした。

残骸の中から上半身の遺体が発見されました。

艦長 William M. Callaghan は、乗組員が大反発したものの「このパイロットは祖国日本の為に義務を尽くしたのだ」として遺体を棺に納め、カンバスに日の丸を縫い付けて棺に被せ空砲を撃って荣誉礼の儀式を行い従軍牧師が「We commit his body to the deep(彼を海の深みにゆだねる)」と海中に葬りました

抗アミロイドモノクローナル抗体が使用できるようになり Alzheimer の自然歴の下降を遅らせられるようになりました。

Alzheimer の病理の特徴は 2 点で、神経細胞「外」にアミロイドが、神経細胞「内」に tau(neurofibrillary tangles)が沈着します。

[Resurrecting Tau in the Search for an Alzheimer's \(and Potentially, Parkinson's\) Cure – Shake It Up](#)  
(神経細胞「外」にアミロイドが沈着し神経細胞「内」に tau(neurofibrillary tangles)が沈着)

抗 ChE 剤や memantine は症状軽減しますが  $\beta$ -amyloid や tau の沈着を変えるわけではありません。2023 年に抗  $\beta$  アミロイドモノクローナル抗体 (anti- $\beta$  amyloid monoclonal antibodies) の [lecanemab\(レケンビ\)](#)と [donamemab\(ケサンラ\)](#)の phase3 trial が成功し市場に出ました。2025 年 8 月現在で 45 ヶ国で市販されています。下記の The Lancet 総説が 2024 年に出たときはまだレケンビだけでケサンラは発売されていませんでした。

[conference\\_2024\\_25.pdf](#)

(アルツハイマー病に対する抗アミロイド  $\beta$  受動免疫療法 The Lancet,Nov.30, 2024,西伊豆早朝カンファ)

レケンビとケサンラは  $\beta$ -amyloid をターゲットとする [humanized IgG-1 monoclonal antibodies](#) でありレケンビは  $\beta$ -amyloid42protofibrils を、ケサンラはアミロイドプラーク上の N-terminal pyroglutamate  $\beta$ -amyloid epitope を標的とします。

後発のケサンラは PET 上 tau のより軽症のステージで著明な効果があります。ただしレケンビ、ケサンラともに安全上のモニタリングが必要です。

アルツハイマーでは以下のようなものを確認します。

●tau のリン酸化

- plasma tau phosphorylated at Thr181 (p-tau181)と
- plasma tau phosphorylated at Thr217(p-tau217)、

●glial reactivity(GFAP)、

●神経変性 (total tau や neurogranin、neurofilament light polypeptide)

これらの disease-modifying drugs(疾患修飾薬)と従来の抗 ChE 剤、memantine との大きな違いは、前者は治療開始を ASAP(as soon as possible)で開始することであり、「遅延のリカバーができない」ことです。一方、「抗 ChE 剤と memantine は症状のみの改善」であり開始時期にはそれほどこだわりません。

まとめますと、抗アミロイド抗体は即開始、遅延のリカバー不能。抗 ChE 剤とメマリーは症状軽快、開始時期にこだわりません。

11. 抗  $\beta$  アミロイドで脳浮腫(ARIA-E),出血(ARIA-H)起こす。APOE 遺伝子は高リスク。禁忌一覧。

ゼロ戦指導教官の話を当時、西伊豆にいた米国人 ALT(Assistant Language Teacher)に話したところ、是非、会って話を聞きたいとのことで小生、通訳を兼ねて土肥のご自宅

を訪問しました。ALT は本物のカカゼパイロットに会えたが大興奮していました。  
内容を ALT の機関紙に投稿したらしく他の ALT 達も知っていました。

抗βアミロイドモノクローナル抗体の開始で鍵となるのは「初期」アルツハイマーによる認知症と確認することと禁忌の確認です。更に頻回の注射、定期的 MRI モニター、副作用リスクを理解していることが必要であり、これはフレイルの患者は難しいし介助者の協力なしではできません。

抗βアミロイドモノクローナル抗体のトライアルで利益があったのは軽度認知障害(MCI)から軽度(mild)認知症に限られます(認知「障害」と認知「症」の違いに注意！)。  
重症にはそもそも適応はありません。

日常生活での認知能を評価し、脳アミロイド沈着を髄液 biomarkers か amyloid -PET で確認します。従って Alzheimer 以外の認知症患者や中等から重度 ADL 障害の患者は除外されます。

認知症がないが amyloid biomarkers 陽性患者で主訴が、認知能低下の自覚やそれを心配する患者は現在のところ除外しますが、これらの患者についてはトライアル (TRAILBLAZER-ALZ3、AHEAD3-45) が進行中です。

利益・リスク比に影響する 5 因子があります。

#### 【抗βアミロイドモノクローナル抗体の利益・リスク比に影響する 5 因子】

- i) アルツハイマーの病理が進行している。  
high neocortical tau の患者は治療反応が乏しいが tau-PET は現在クリニックでは一般的でなく実施は無理である。
- ii) Amyloid cascade 表出が不十分な患者  
アミロイドが陽性でも tau が陰性の患者はケサンラ使用で除外された。
- iii) 認知障害が Alzheimer 病と脳血管障害、精神病と合併している場合。  
効果は低くなる。
- iv) MRI を撮ることが出来ない患者。
- v) ARIA 異常リスクの高い患者。

抗βアミロイドモノクローナル抗体で脳浮腫や脳出血を起こすことがありこれを ARIA (amyloid-related imaging abnormality)と言います。脳浮腫は ARIA-E(edema)、脳出血を ARIA-H(haemorrhage)と言います。

#### 【ARIA (amyloid-related imaging abnormality)】

- ARIA-E:脳浮腫、脳溝浸出液の存在。
- ARIA-H:脳出血: 微小脳出血 (cerebral microbleeds)、皮質性脳表ヘモジデリン沈着症 (cortical superficial siderosis)、稀に脳葉内出血 (intracerebral haemorrhage) >1cm.

ARIA のリスクの高いのは脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy) 即ち微小脳出血 (cerebral microbleeds)、皮質性脳表ヘモジデリン沈着症 (cortical superficial siderosis) のある時です。

また  $\epsilon 4$  allele of APOE gene は対立遺伝子 (alleles) が多いほどリスクが高く英国、EU ではこの検査を推奨し、また血液感受性の高いシーカンスの MRI を推奨 (T2\* weighted image や susceptibility-weighted imaging) は anti- $\beta$  amyloid monoclonal antibodies 治療の際は必須です。

現在、前年以降の MRI は必須であり以下の場合は治療除外です。

### **【抗 $\beta$ アミロイドモノクローナル抗体投与の禁忌】**

- i) 現在または過去の脳出血歴
- ii) 皮質性脳表ヘモジデリン沈着症 (cortical superficial siderosis)
- iii) 微小脳出血 (cerebral microbleeds) 4つ以上。
- iv) 重度白質病変
- v) 抗凝固剤の使用
- vi) モニターのための MRI が撮影できない場合。
- vii) 抗血小板薬は可能だが追加情報を集める。
- viii) EU、英国、オーストラリアでは APOE  $\epsilon 4$  の homo 接合体の場合は ARIA の危険のため禁止。  
ただし米国では APOE  $\epsilon 4$  陽性であってもレケンビ、ケサンラ使用が可能である。  
これは donanemab(ケサンラ)では ARIA のリスクが高まるものの薬剤用量の漸増で homo 接合体で ARIA は1/3 に、hetero 接合体で 40%減少でき、また ARIA の重症度は遺伝子型により差がないからである。

ARIA-E の 70%は最初の 3 カ月に、90%は最初の 6 カ月に起こります。

ほとんどの ARIA-E は自然に寛解するか、重症度にもよりますが治療中止 2 カ月以内に消退します。X 線学的に浮腫がひどい場合ステロイドを使用します。

留意すべきは ARIA の 80%は無症候であり、その 80%は 4 カ月以内に起こり、80%は 4 カ月内に治癒します。

臨床的に重篤な ARIA はレケンビは 299 人に 1 人、ケサンラは 66 人に 1 人起こります。

まとめますと、抗 $\beta$ アミロイドで脳浮腫(ARIA-E)、出血(ARIA-E)起こします。APOE 遺伝子は高リスクです。禁忌一覧参照。

12. 抗 $\beta$ アミロイドで認知症 0.5-0.7/18 点の改善に過ぎぬが初期認知症でこの差は大きい。

元ゼロ戦指導教官が亡くなられた時、奥様から色々遺品を頂きました。

トンボのマークの赤サングのネクタイピン(たぶん霞ヶ浦予科練の戦友会記念)、海軍各志願兵試験問題集と模範解答(昭和 11 年)、操縦員の葉など貴重なものばかりでした。

飛行機搭乗員は凄い競争率だったようです。お墓には石のゼロ戦像を付けたとのことでした。

頂いた「操縦員の葉(しおり)」で小生特に感動したのは次の文です。

「技量の練磨:航空機の戦闘力発揮は一に懸かって人にあるは言を俟たず。如何に優秀なる性能を有する航空機と雖もその搭乗員にして技量拙劣ならんか、其の能力発揮は望み得べからず。是に反して技量優れたるものは性能劣れる航空機を持ってするも能く戦闘の目的を達成し得たるものなり。故に搭乗員たるものは 自己の技量の練磨を一日も疎かにすべからず。」

感動しません？ 医師も全く同じだよなあと思います。いかに病院のハードが優れていても医師の技量が 劣っては何もなりません。「自己の技量の練磨を一日も疎かにすべからず」です。

レケンビ、ケサンラともに Alzheimer で脳アミロイドは劇的に減少します。

ケサンラは脳 PET で 18 カ月でアミロイドは 80%減少します。

しかし臨床効果はさほどでもなく認知・行動能の下降をレケンビで 27%、ケサンラは 36%遅らせ CDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes)は 0-18 点での評価ですが 0.5-0.7 点改善するに過ぎません。これが臨床的に意味があるのかは議論が多いのです。

認知症スケール CDR-SB、18 点満点でわずか 0.5 の改善なんて意味があるんかいなと思いますが、この総説によるとそもそも抗 βアミロイドモノクローナル抗体はアルツハイマーの軽症患者にしか使わないので CDR-SB 0.5 点の差は、車の運転を自分でできるか、外出に監視が必要かくらいの差になると言うのです。

抗 ChE 剤や memantine の効果は短期間での症状改善であり、その後効果は一定か減少します。一方、抗 βアミロイドモノクローナル抗体は疾患修飾薬 (disease modifying) であり時間と共に蓄積し数年の範囲では違った軌道 (trajectory) を描くと言うのです。

まとめますと、抗 βアミロイドで認知症 0.5-0.7/18 点の改善に過ぎませんが、初期認知症でこの差は大きいのです。

13. 抗 βアミロイドで輸注反応,ARIA あり要 MRI。他副作用。死亡 7 例。第 3 世代 trontinemab。

レケンビもケサンラも急性輸注関連反応 (IRRs : acute infusion-related reactions) を起こすことがあります、レケンビで 4 人に 1 人、ケサンラで 13 人に 1 人あります。

悪寒、頭痛、悪心・嘔吐、発熱、紅斑、顔面紅潮、呼吸困難、発汗、血圧上昇/低下、胸痛などです。

IRRs の 3/4 はレケンビで最初の 30 分、ケサンラでは 2 回目から 5 回目の注射で起こります。

まれにアナフィラキシー、血管浮腫を起こしますが、IRRs で中止になることは稀であり

中止になったのはレケンビで 898 例中 12 例 (1.3%)、ケサンラで 853 人中 31 例 (3.6%) でした。

抗βアミロイド投与で最大の問題はARIAでありMRIフォローが必要です。とくにAPOE ε 4のキャリアは非キャリアの3-6倍になります。

ケサンラで853人中314人(36.8%)、レケンビで898人中193人(21.5%)であった。

しかし用量の漸増で劇的に(drastically)減少します。

高血圧(平均動脈圧>107mmHg)の降圧は唯一の修正可能リスクです。

レケンビでは患者の2/3は非焦点性の神経症状すなわち、頭痛、視力障害、めまい、昏迷、全般性強直間代性痙攣、刺激に対する反応低下、行動障害、幻覚を起こします。

20-25%は非神経症状即ち耳鳴り、網膜出血、嘔気嘔吐、疲労感、筋力低下、転倒があります。10-15%は焦点性(focal)神経症状の複視、健忘、失語、執行、しびれ、構音障害、焦点性痙攣→全般性発作があります。

レケンビとケサンラの phase 3 trial 中に死亡が7例見られ年齢は65-85歳、2例はAPOE ε 4のホモ接合体、2例はヘテロ接合体、3例は非キャリアでした。

7例中5例は脳卒中様症状を呈し、2例は嘔気嘔吐、頭痛でした。

死亡は一般にARIA-Eに合併した脳出血でした。

MCI(軽度認知障害)やごく軽い認知症ではARIA-Eの発症は少なく3/164人で1.8%でした。ARIA-Eの発症はAPOE ε 4の非キャリア→ヘテロ→ホモの順で増加します。

しかしX線学的にARIA-Eが起こってもその重症度はAPOE ε 4の genotype により変わりはありません。

これが米国でAPOEであっても抗βアミロイドが使用される理由です。

伝聞では(anecdotally)クリニックで最低2名以上の死亡が見られましたが両者ともAPOE ε 4のホモ接合体でした。

ARIA-Eを伴わずARIA-Hは治療が原因ではないと信じられています。

単独ARIA-Hはレケンビで9%、ケサンラで13%、プラセボで12%でした。

症候性のARIA-Hはレケンビで6/898人0.7%、プラセボで2/897人0.2%。

大きな脳内出血はレケンビで5例、ケサンラで3例、プラセボで2例でした。

ケサンラでは少量からゆっくと漸増すればARIAをAPOE ε 4ホモ接合体では3倍、ホモ接合体では40%減らすことができるとのことです。

切迫した(pressing)疑問としてプラセボと治療群の軌道カーブが疾患修飾により時と共に広がっていくのかどうかであり今後、18カ月以上のフォローが必要です。

レケンビもケサンラも抗ChE剤やmemantineなどの症候軽減薬との併用が認められています。

理論上では症候軽減薬に修飾薬が時間とともに効果を発揮していくと期待されます。

ただ抗ChE剤もmemantineも既に多くの国々で使用されているのでランダム試験ができません。

なお第3世代薬のtrontinemabが開発中で副作用軽減、効果増大が期待されています。

治療モニターには定期 MRIs を理想的には同じ MRI スキャナーで行ないベースラインの MRI 像と比較を行ないます。

まとめますと、抗βアミロイドで輸注反応,ARIA あり要 MRI です。他副作用を掲げました。死亡 7 例あります。第 3 世代 trontinemab が開発中です。

14. 抗βアミロイドでプラーク減少により脳容積減少、脳室拡大例あり。認知能低下なし。

抗βアミロイドのいくつかのトライアルで脳容積減少と脳室拡大が見られました。  
この容積変化はβ-amyloid 減少と ARIA を起こした例に特徴的でした。  
これは脳実質のプラーク除去とプラーク関連炎症の消退や、ARIA-E による CSF ダイナミクス変化によると思われ、これによる認知能低下はありませんでした。

米国 FDA (Food and Drug Administration) からレケンビとケサンラの毎月の維持量が承認されましたが抗βアミロイドモノクローナル抗体 (anti-β amyloid monoclonal antibodies) を副作用は別として休止、中止してよいのか分かっていません。

EMA (European Medicines Association) によるとレケンビは MCI (mild cognitive impairment, 軽度認知障害) とアルツハイマーによる軽度認知症 (mild dementia) にも使用可能としており暗黙的に (implicitly) 重症になった場合の中止を示唆しています。しかし FDA では治療は MCI と軽度認知症で始めることから、より重症でも治療は継続することになります。

薬剤投与で認知症進行が止まらない、悪化する場合は中止を考慮しますが個々の患者でこの評価のむずかしさは悪名高い (notorious) のです。  
Amyloid PET が可能ならアミロイドの減少を確認して薬剤量を減量して維持量とすることはできます。しかし 18 カ月以上の長期成績はまだ出ていません。  
血漿マーカーは現在のところ評価中であり将来的に使用できるかもしれません。

early onset Alzheimer は現在評価中です。生物学的改善はありますが認知症の改善はないのです。レケンビと anti-tau therapy のトライアルが現在行われています。

MRI や PET、CSF biomarker は治療に不可欠ですが普通に使える国は少ないのです。  
今後、血液バイオマーカーが使えるればアクセスは大幅に改善されるでしょう。  
英国では認知症患者の 35% は診断を受けていないと推定されます。

まとめますと、抗βアミロイドで輸注反応,ARIA あり要 MRI。他副作用。死亡 7 例。第 3 世代 trontinemab が開発中です。

それでは皆様、The Lancet, Sept.27,2025「アルツハイマー病の治療」最重要点 14 の怒涛の反復です。

- ① アルツハイマーは記憶障害で始まり BPSD:うつ,興奮,攻撃,妄想,不眠,無気力,体力↓に至る。
- ② BPSD をストレス関連(疼痛,抗コリン,鎮静,内科疾患,視聴覚↓)と神経変性疾患に2分。抗コリン一覽。
- ③ 興奮に向精神薬が適用外使用。うつ・無気力に個別 activity,運動有用で効果量 0.2-0.5。
- ④ 興奮に高エビデンスは NSAIDs で偏差値 54.8、SSRI 53.0 点。
- ⑤ 興奮にリスパダール,レキサルティ,セレネース。抗精神薬一般に禁忌(死亡率↑),救急でのみ。セロクエル小効果。
  
- ⑥ 興奮以外の BPSD に薬効果? 不眠にレスリン,デエビゴ,バルソムラ。BZD 禁忌(転倒、混乱)。
- ⑥ BPSD で抗精神病薬は種類減らし少量から漸増。抗コリン薬さげよ。効なしは 6 週で変更。
- ⑦ 抗 ChE 剤で MMSE 下降 0.2-1.4 点,無使用で 1.1-3.4 点。死亡率 RRR27-42%減。
- ⑨ レミニール偏差値 55、アリセプト 54、アリセプト+マンチン 57.6。Lewy でイクセロン著効例あり第1選択。
- ⑩ 抗βアミロイドは即開始,遅延のリカバー不能。抗 ChE 剤とメマリ-は症状軽快、開始時期拘らぬ。
  
- ⑪ 抗βアミロイドで脳浮腫(ARIA-E),出血(ARIA-H)起こす。APOE 遺伝子は高リスク。禁忌一覽。
- ⑫ 抗βアミロイドで認知症 0.5-0.7/18 点の改善に過ぎぬが初期認知症でこの差は大きい。
- ⑬ 抗βアミロイドで輸注反応,ARIA あり要 MRI。他副作用。死亡 7 例。第 3 世代 trontinemab。
- ⑭ 抗βアミロイドでプラーク減少により脳容積減少、脳室拡大例あり。認知能低下なし。