

な福音となる。扁桃摘は全く安全な手術であり、医療経済的にも極めて有効といえる。これらの疾患を扱う多くの臨床医が今後さらに扁桃病巣疾患について注目していただくことを切に希望したい。

認知症医療の進歩 —アルツハイマー病を中心に—

砂川市立病院認知症疾患医療センター長

内海久美子



内海先生

【要旨】

認知症医療はこの10数年で大きな変貌を遂げている。特にアルツハイマー型認知症（AD）における画像診断と薬物治療面での進歩は目覚ましい。画像診断ではMRIやSPECTにおけるコンピューター解析ソフトが普及して、早期診断を容易にした。

そして薬物療法でも、1999年に上市されたアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChE阻害薬）塩酸ドネペジルに加え、2011年には新たに3剤が加わった。当院における塩酸ドネペジル5mg使用症例をデータ分析してみると、投与1年後のMMSEの変化では-0.7点、5年後の長期効果においても年平均-0.8点と長期においてもその薬効が認められた。一方NMDA受容体拮抗薬メマンチンの効果は、易怒性・興奮の改善などAChE阻害薬とは異なる特徴を持っていることが示された。

【はじめに】

平成25年6月、厚生労働省は65歳以上の認知症高齢者が462万人、軽度認知障害（MCI）が400万人という驚くべき数値を発表した。65歳以上の4人に1人が認知症かもしくはその予備軍ということになる。いまや認知症対策は喫緊の課題である。

認知症の中でもADが約6割前後を占め、治療薬

が使用可能になった現在、いかに早い段階で正しく診断して治療を開始するかが重要である。

そこで画像診断におけるポイントと、抗AD薬の特徴を自験データを示して解説する。

I. ADの画像診断

1) ADの病態に応じたバイオマーカー

当院では2004年よりも忘れ専門外来を開設して、精神科・神経内科・脳外科の3科で協働診療をおこなっている^{1) 2)}。9年間の認知障害と診断した532例中、AD（血管障害合併も含む）が65%であった。2番目に多かったのはMCIの11%で、いかに早い段階の受診行動となっているのかが分かる。

ADでは記憶力低下や見当識障害などの認知障害が顕れる前から、脳の病理変化は顕れ進行している。AD脳の特徴は、多数のアミロイドβが沈着してできる老人斑（senile plaque:SP）と神経原線維変化（neurofibrillary tangle:NFT）で、これらの病理変化の結果、神経細胞死が引き起こされる。40歳代からSPが生理的変化でも見られるようになるが、ADの場合は増大していく。それに遅れること10年前後してNFTが出現して次第に神経細胞は脱落し始める。この段階ですぐに認知症状が顕れる訳ではなく、さらに数年後経過してから記憶障害がみられるようになる。この時期がMCIである。そして病理変化がさらに進行することによって社会生活や日常生活に支障をきたすまでの認知症を発症する³⁾。

Sperlingら⁴⁾は、これらの病態変化を捉えるために、以下のようなバイオマーカーの仮説的モデルを提唱している。まず最も早期に顕れる変化のアミロイドβに対しては、生化学的には脳脊髄液のアミロイドβ42の低下として、画像検査ではアミロイドPETで沈着像を検出できる。次にシナプスの機能障害が顕れ、これはFDG-PETやfunctionalMRIで検出可能と考えられる。しかしこれらの検査は保険適応にはなっていない。次に顕れるNFTに対しては、脳脊髄液のリン酸化タウ蛋白の増加として捉えられ最近保険適応となった。そして最後の変化である神経細胞の脱落は、脳の委縮としてMRIやCTで検出できる。形態変化である委縮が検出される前に脳の機能変化は顕れており、臨床現場では機能の低下を血流低下として捉えられるSPECTが利用可能である。

そこでMRIとSPECTにおけるADの特徴について解説する。

2) MRIにおけるADの特徴

ADにみられるMRIの特徴としては、海馬や頭頂葉の委縮があげられる。海馬の委縮を見るには、水平断や冠状断で側脳室下角の拡大として捉えることができる。しかし早期の場合には委縮があるかどうかを判断するのは実は難しい。なぜならば脳は生理的変化で加齢とともに委縮していくため、正常加齢の

委縮度合いがどれくらいかを知っておかなければならない。そこで図1に、64歳と84歳における正常例とAD例の海馬と頭頂葉のMRIを対比して例示した。MMSE (mini mental state examination) は64歳正常例30点、AD例26点、84歳正常例29点、AD例17点である。64歳のAD例では海馬と頭頂葉の双方とも正常例に比べ委縮しているが、頭頂葉の方がより明らかである。Whitwellら⁵⁾は、解剖病理所見と生前のMRIより、ADを海馬温存型と典型型と辺縁型の3型に分類しており、海馬温存型は他の2型より発症年齢が若いことを報告している。確かに65歳前の若年発症ではどちらかという和海馬の変化より頭頂葉の変化の方が目立つ。また84歳のAD例では、海馬の委縮が顕著であるが、頭頂葉は正常例と比べ大差がない。

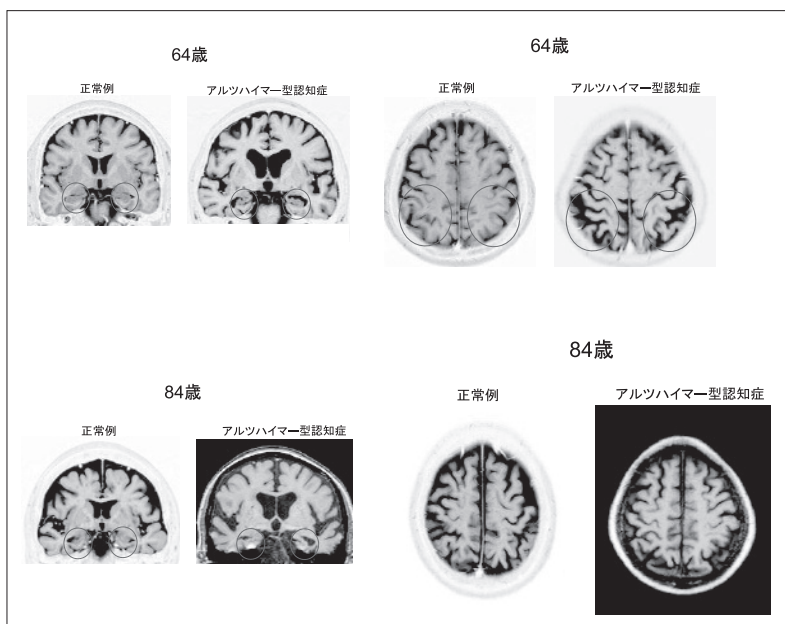


図1 年齢別にみた正常例とAD例のMRIの比較

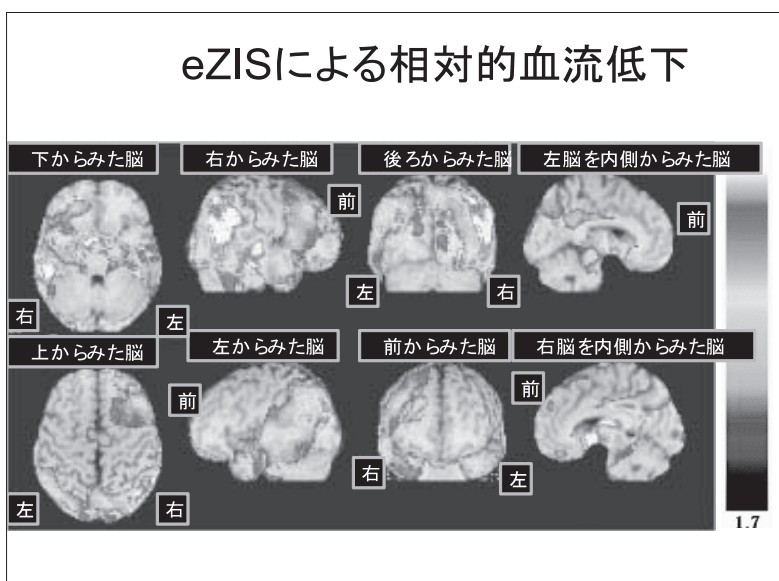


図2 ADのSPECT画像

3) SPECTにおけるADの特徴

SPECTは脳の各部位の血流量を検出する機能画像検査として用いられている。これまで経験に頼らざるを得ない視認法での評価方法であったが、近年eZISや3DSSPなどのコンピューター解析により客観的な評価が可能になった。これらの解析方法から、ADの特徴としては病初期から帯状回後部の低下がみられ、さらに頭頂葉や海馬の低下を示す⁶⁾。図2に自験例を示す。これらの変化は、MRIでまだ委縮が見られない段階でも検出され、MCIレベルや早期ADでは非常に有用な検査である。

II. 抗AD治療薬

AChE阻害薬としては、現在塩酸ドネペジル・ランタミン・リバスチグミンの3剤が使用可能になっている。後者2剤はまだ発売になって2年しか経過していないため、当院では十分な使用経験がなく、塩酸ドネペジルについてのMMSEにおける変化をまとめてみた⁷⁾。

対象は118例(平均年齢77.6歳)。投与前平均21.2±3.9点であったが、投与1年後は20.5±4.2点になり-0.7点の減少(図3)。改善した例数は35例(30%)、不変17例(14%)で、44%に改善維持効果を認めた。ADでは未治療の場合、メタ解析においてMMSEで年間平均-3.3点という結果⁸⁾から、塩酸ドネペジルの効果は十分あると言える。

しかし1年後の短期的効果を実証されたとはいえ、慢性疾患で確実に進行していくADでは長期的効果がより重要である。そこで5年という長期で観察し5年後にスクリーニングテストを実施していた19例の連続症例(平均年齢74.6歳)を解析した。10mg増量例は9例。投与前平均23.4点であったが、5年後は19.4点で年平均-0.8点と、前述した1年後の減少とほぼ同様であった(図3)。この結果は、長期においてもその薬効が持続していることが確かめられた。

またMMSEという認知機能の評価だけでなく、生活全般にみられる心理面や行動面への効果について、塩酸ドネペジル10mg投与での変化を検証した⁹⁾。対象は63例(平均年齢77.6歳)。介護者からの評価では、最も多く認めた改善点は活気・表情の改善であった。

次にコリンエステラーゼ阻害薬とはまったく異なる作用機序であるメマンチンの特徴を明らかにするために、122例(平均年齢81歳)の解析をおこなった結

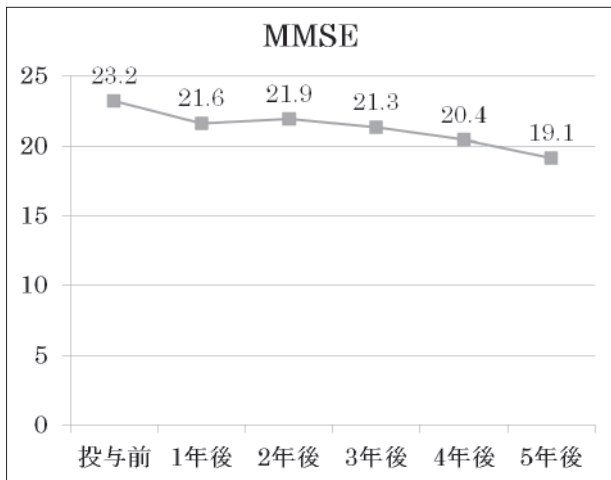


図3 早期AD (19例) に塩酸ドネペジル投与した5年間の変化

果、日常生活上で改善を示した例は60例 (49.2%) で、怒らなくなったなどの易怒性・興奮の改善が33例と最も多く27%であった¹⁰⁾。メマンチンの攻撃性・興奮に対する効果はこれまでも多くの報告⁶⁾があり、コリンエステラーゼ阻害剤とは異なる特徴を持っている。

抗AD薬の選択として、軽度ADの場合は3剤のAChE阻害薬のどれか1剤を選ぶことになる。中等度以降については、アパシーやうつ症状が目立つ例ではAChE阻害薬、一方興奮や易怒性が目立つ例や徐脈や不整脈がある例ではメマンチンが第一選択薬とした方が良いだろう。中等度後期になった時には、両剤の併用を、そして重度に進行した時には塩酸ドネペジルを10mgに増量することが推奨される。

【おわりに】

抗AD薬の効果は他の疾患の治療薬に比べ実感しにくい薬剤であることは確かだが、画像診断の進歩により、早期発見が可能になった現在、抗AD薬が使用できる以前に比べ、長期的視点に立っても明らかにADの進行は遅くなっている。またその病像に対してAD薬の選択肢が増えたことは喜ばしいことである。

文 献

- 1) 内海 久美子, 佐々木 竜二, 森井 秀俊. 地域で認知症を支える—砂川市における取り組み— *Cognition and Dementia* 2008; 8: 84-89
- 2) 内海久美子. 地域連携の諸形態—地方都市における試み— *Geriatric Medicine* 2011; 49: 1203-1207
- 3) 岩坪 威. AD研究からみた将来のAD診療 *Prog Med*. 2010; 30: 2075-2079
- 4) R.A. Sperling, P.S. Aisen, L.A. Beckett, D.A. Bennett, S. Craft, A.M. Fagan, T. Iwatsubo,

C.R. Jack, J. Kaye, T.J. Montine, D.C. Park, E.M. Reiman, C.C. Rowe, E. Siemers, Y. Stern, K. Yaffe, M.C. Carrillo, B. Thies, M.M. Bogorad, M.V. Wagster, C.H. Phelps. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*: 2011; 1-13

- 5) J.L. Whitwell, D.W. Dickson, M.E. Murray, S.D. Weigand, N. Tosakulwong, M. Senjern, D.S. Knopman, B.F. Boeve, J.E. Parisi, R.C. Petersen, C.R. Jack, K.A. Josephs. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* : 2012; 11: 868-877
- 6) 羽生春夫 脳血流SPECT「認知症 神経心理学的アプローチ」辻 省次編 中山書店. 東京: 2012: pp102-105
- 7) 内海久美子. 総合病院精神科における抗認知症治療薬使用経験と使い分け *日精協誌* 2013: 32: 364-370
- 8) Han L, Cole M, Bellavance F, et al: Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination; A meta-analysis. *Int Psychogeriatr*, 2000; 12: 231-247
- 9) 内海久美子. ドネペジル塩酸塩の投与開始と増量のタイミングおよび留意点 *薬局* 2010; 61: 51-56
- 10) 内海久美子. メマンチンの臨床的特徴 *老年精神医学雑誌* 2012; 23: 1079-1082