アルツハイマー病

羽生 春夫

Key words: アルツハイマー病, 診断, 治療, 総合的機能評価

(日老医誌 2013; 50: 622-624)

はじめに

高齢者の急増により認知症患者は増えつづけ、最近発表された厚生労働省研究班（代表研究者 朝田隆 筑波大教授）からの調査ではすでに460万人（65歳以上の15%）を超え、さらにその前段階である軽度認知障害（mild cognitive impairment, MCI）も400万人前後にのぼると推定されている¹⁾。MCIの半数以上は数年以内に認知症へと進展することから、5, 6年後には600万人以上へと増加するものと考えられる。このうち、過半数はアルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）であり、高齢になるほどADの割合も増え、高齢者認知症の中ではADへの対応が最も重要となってくる。本稿では、特に老年医学の立場から高齢AD患者の臨床像の特徴や対応について述べる。

高齢ADの診断と鑑別

高齢者のADはその臨床像や経過において、若年者の場合とは種々の点で相違がみられる。病理学的分布からは、若年者ほど大脳後方連合野が優位に障害される場合が多く、一方老年者では辺縁系に変性が限局するタイプが多い。若年ADでは大脳巣症状が主症状となり、進行は早く、記憶障害が初発症状とならないことも少なくないが、高齢ADでは大多数が記憶障害で発症し、大脳巣症状の発現は少なく、進行もより緩慢となる²⁾。高齢になるほど、純粋なADは少なくなり、血管性病変（cerebrovascular disease, CVD）を合併したAD（AD with CVD）またはADと血管性認知症（vascular dementia, VaD）の合併した狭義の混合型認知症（mixed dementia, MD）の割合が増加してくるため、それぞれの鑑別

が問題となってくる（図1）。MRIなどの形態画像からだけでは、AD+CVD, MD, VaDの区別が困難な場合もあるが、脳血流SPECT検査を加えることによって大脳後方連合野（頭頂側頭葉や後部帯状回）の血流低下所見の有無から、AD病変の関与を推定することもできる³⁾。さらに、ベンゾジアゼピン受容体の分布を観察できるイオマゼニルを用いると神経細胞のintegrityの評価が可能となる。イオマゼニルSPECTでは、AD+CVDと比べてVaDやMDで前頭葉の集積が低下し、VaDと比べてMDやAD+CVDで頭頂側頭葉の集積低下がみられることから、各病型の鑑別に役立つ³⁾。一般に、AD病変が優位となるほど認知機能障害の進行が早く抗認知症薬による早期の治療開始が重要となってくるが、一方CVD病変がみられる場合には抗血栓療法による再発予防が必要となってくる。ただし、MRI T2*強調画像で観察すると、微小出血（microbleeds, MBs）はVaDでは大脳基底核部中心に約80%に観察され、ADでも大脳後方皮質領域に約20~30%に観察されることから、抗血小板薬の使用には注意が必要である。

高齢ADの治療

中核症状に対しては、若年ADと同様に抗コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）やNMDA受容体拮抗薬（メマンチン）の有効性が認められている。BPSD（behavioral and psychological symptoms of dementia）に対する薬物療法についても、若年者と同様に陽性症状（焦燥、興奮、幻覚など）に対しては漢方、抗てんかん薬、メマンチン、非定型抗精神病薬が、陰性症状（不安やうつなど）に対してはベンゾジアゼピンやSSRI/SNRIなどの抗うつ薬が用いられる。ただし、高齢者では過鎮静、傾眠、転倒などの副作用が出現しやすく最小限度に使用すべきである。米国食品医薬品局（FDA）は非定型（定型）抗精神病

Alzheimer's disease

Haruo Hanyu: 東京医科大学高齢診療科

図1 AD, AD with CVD, 混合型認知症, VaD の位置関係

東京医大老年病科外来 221例(平均年齢 82歳、男90例 / 女131例)

図2 高齢者非認知症, 認知症患者の転倒既往と下肢運動機能障害

薬によって高齢者の死亡リスクが高まることを警告しているが、最近のナーシングホーム入所者 75,000 例以上の薬品別の死亡リスクを比較すると、risperidon と比較

して haloperidol の死亡リスクは約 2 倍と高く、一方 quetiapine は 0.8 倍とやや低いことが報告された⁴⁾。

アミロイドカスケード仮説に基づいて、疾患修飾薬の

開発が進められているが、残念ながら第III相臨床試験で有効性が確認されたものはない。昨年8月には、 β アミロイドに対するモノクローナル抗体である bapineuzumab の国際共同第III相試験が中止となり、同じく solanezumab も認知機能および日常生活機能に関する主要評価項目は達成できなかったと発表された。本年5月には IVIG 免疫グロブリン治療第III相試験も失敗に終わり中止となった。ADを発症してしまってからでは神経細胞障害はすでに完成しており免疫療法の効果は期待できず、発症前からの臨床試験が開始されている。

高齢ADの包括的対応

高齢患者が種々の身体疾患を合併するように (multiple pathology)、高齢AD患者でも複数の内科疾患を合併していることが多い。我々が平均年齢76歳の初診のAD患者連続178例について調べた成績では、1人の患者は平均2.3個の内科疾患を合併し、このうち多くみられたのは生活習慣病で、高血圧が42%、糖尿病(耐糖能異常を含む)が19%、脂質異常症が48%であった。これらの生活習慣病(または心血管系危険因子)を治療しないと、認知症の進行が促進され、たとえ適切に治療されていたとしても、複数の血管性危険因子を持つ場合は一つも持たない場合と比べて、認知機能障害の進行が加速され、脳血流低下の悪化も著しい⁵⁾。特に、高血圧はADの進行に関与し、一方糖尿病はADの発症を促進する。

高齢患者では種々の身体的機能障害も多くみられる。総合的機能評価 (comprehensive geriatric assessment, CGA) のスクリーニング版として当科で開発された「Dr. SUPERMAN」⁶⁾を用いて高齢AD患者について検討すると、中等度障害では転倒の既往は40%に、3mの timed

up and go test を用いた下肢の機能障害は80%にみられた(図2)。摂食・嚥下障害の頻度も有意に多くなった⁷⁾。認知症患者では、転倒や骨折リスクが2~3倍高くなり、また骨折後の死亡リスクも数倍高くなることから、転倒や骨折、誤嚥や肺炎の予防は重要である。CGAは、認知症患者の中から多面的な機能障害を検出し、包括的な対応をする上で重要なアプローチとなる。

おわりに

高齢のAD患者では、臨床像や病態が若年者の場合とは多少異なり、診断や治療、ケアにおいて留意すべきポイントを述べた。

文 献

- 1) 朝田 隆: 認知症の人はどのくらいいるのか. こころの科学 2012; 161: 12-16.
- 2) Whitwell J, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, et al.: Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. Lancet Neurol 2012; 11: 868-877.
- 3) 羽生春夫: 混合型認知症の診断と治療. Brain Nerve 2012; 64: 1047-1055.
- 4) Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, et al.: Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. BMJ 2012; 344: e977.
- 5) 羽生春夫: 高齢者認知症をめぐる新たな展開と諸問題. 生活習慣病の観点から. 日老医誌 2012; 49: 284-287.
- 6) 岩本俊彦, 羽生春夫: 高齢者医療における「Dr. SUPERMAN」のすすめ. 日本医事新報 2013; 4649: 54-59.
- 7) Namioka N, Hanyu H, Hatanaka H, Fukasawa R, Sakurai H, Iwamoto T: Comprehensive geriatric assessment in elderly patients with dementia. (submitted).