6. 認知症の診断と治療の実際

玉岡 晃

Key words : Alzheimer病, 血管性認知症, Lewy小体型認知症, コリンエステラーゼ阻害薬, 非定型抗精神病薬

はじめに

65 歳以上の高齢者における認知症の有病率は本邦では 3.8%～11.0% と報告されているが, その内訳では, Alzheimer病(Alzheimer's disease : AD), 血管性認知症(vascular dementia : VaD) に次いでLewy小体型認知症(dementia with Lewy bodies : DLB)の頻度が高いとされている^{1,2)}。本稿では, 三大認知症であるAD, VaD, DLBの診断と治療の実際について概説する。薬物に関しては 2010 年の時点で本邦で発売されているものを中心とし, カタカナ表記としたが, それ以外は英語表記とした。

1. 認知症の症状

認知症とは, 一度正常に発達した認知機能が後天的な脳の障害により持続的に低下し, 日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態であり, 意識障害を伴わない。アメリカ精神医学会による「精神障害の診断と統計マニュアル第 4 版」(Diagnostic and Statistical Manual of

Mental Disorders-IV : DSM-IV)では, 認知症をきたす疾患の診断基準として, 記憶障害と記憶以外の失語, 失行, 失認, 遂行機能の障害が 1 つ以上あることが共通して挙げられており³⁾, これらの高次脳機能障害が認知症の中核症状とされている。一方, 認知症に伴う行動異常及び精神症状を周辺症状と呼び, 最近では認知症の行動・心理症状behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)と称されている。

2. 認知症の診断

ADは潜行性に発症し, 緩徐に進行する。近時記憶障害で発症することが圧倒的に多く, 進行に伴い見当識障害や頭頂葉症状(視空間認知障害, 構成障害)が加わる。初老期発症のADでは, 失語症などの記憶以外の認知機能障害が前景にたつことも多い。病識の低下, うつ, アパシーなどの精神症状や取り繕い反応といった特徴的な対人行動がみられる。比較的初期から, 物盗られ妄想や夕暮れ症候群が認められる場合がある。これらの臨床的特徴を有する場合ADを疑い, 更に画像検査を行う。ADではCT (computed

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻神経病態医学分野 (臨床医学系神経内科)

Programs for Continuing Medical Education : A session ; 6. Practical diagnosis and treatment for dementia.

Akira Tamaoka: Department of Neurology, Majors of Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Japan.

3D-SSP Analysis : Decrease

図 1. AD (55 歳男性) の頭部MRIと脳血流SPECT
MRI (冠状断) にて海馬を含む側頭葉内側に萎縮がみられ (a), SPECT (3D-SSP) では両側側頭・頭頂葉と楔前部・後部帯状回に血流低下が認められる (b).

tomography) やMRI (magnetic resonance imaging) 検査で内側側頭葉の萎縮が認められ、機能画像である ^{123}I -IMP 脳血流SPECT (single photon emission computed tomography) やFDG-PET (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) にて両側側頭・頭頂葉と楔前部・後部帯状回の血流低下や糖代謝障害が認められる (図 1).

VaD の診断の要点は、①認知症があること、②脳血管障害 (cerebrovascular disease : CVD) があること、③両者に因果関係があること、の

3点である。①は病歴、簡易知能検査、高次脳機能検査などにより診断し、②は病歴、神経症候、画像診断による。③についてはCVD発症と認知症発症との時間的關係および部位的關係が認知症の責任病巣として妥当かどうかの判断による。神経症候や知的機能の急激または段階的な増悪がなく、緩徐潜行性にCVDを発症してくる例もある。VaDの画像所見は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血のいずれも認知症の原因となり得るため、多彩な所見を呈する。後大脳動脈灌流域、

3D-SSP Analysis : Decrease

図 2. VaD (85 歳男性) の頭部MRIと脳血流SPECT
MRI (水平断) にて大脳深部白質に斑状のT2 高信号域が多数みられ (a), SPECT (3D-SSP) では左側優位に側頭・頭頂・前頭葉の血流低下が認められる (b).

角回周辺, 視床, 前大脳動脈灌流域 (前部帯状回) の虚血性病変や広範な皮質梗塞または出血は単一病変でも認知症をきたし得る. 多発する小病変は, 多発梗塞性認知症 (multi-infarct dementia) や皮質下性血管性認知症 (subcortical vascular dementia) の責任病巣となり得, 主幹動脈の境界領域や脳室周囲白質の脳梗塞は低灌流に起因する緩徐進行性の認知症を生じ得る. 機能画像では血管障害の病巣に応じた様々の血流低下や代謝障害を呈する (図 2).

DLBの臨床的特徴は, 変動する認知機能障害, パーキンソニズム, 繰り返す具体的な幻視, うつ・妄想・アバシー・幻視以外の幻覚などの精神症状, 転倒や失神, レム睡眠行動異常などである. 病初期には認知症は必ずしも前景に立たず, 精神症状がめだつことがしばしばある. ^{123}I -MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチグラフィーでMIBGの取り込み低下が認められ, 脳血流SPECTでは後頭葉の血流低下が特徴的である (図 3). 糖代謝のPETにて後頭葉の代謝低

図 3. DLBの ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィーと脳血流SPECT
 ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィーでMIBGの取り込み低下が認められ (a),
 脳血流SPECT (3D-SSP) では側頭葉に軽度、頭頂・後頭葉に中等度の血
 流低下がみられる (b)。

下が認められる。認知症を伴うParkinson病 (PDD) はDLBと同一のスペクトラム (Lewy小体病) に属しているとみなされており、パーキンソニズムと認知症の出現する順序の違いによると考えられている。

3. 認知症の治療の実際

1) ADの薬物治療

(1) 中核症状に対して

①コリンエステラーゼ阻害薬 (choline esterase inhibitor : ChEI)

軽度から中等度のADに対しChEIの有用性についての報告は多数あり、ランダム化二重盲検

試験のメタ解析によって、ドネペジル塩酸塩、galantamine, rivastigmineの3剤の有用性をそれぞれ確認したという報告がある⁴⁾。これらのChEIによってAD患者の認知機能障害、日常生活活動低下、行動障害の改善や進行抑制作用が認められており、ドネペジル塩酸塩、galantamine, rivastigmineの治療効果には明確な差はないとされている。ChEIの副作用としては食欲不振、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状が多いが、安全性や忍容性は確認されている。

ドネペジル塩酸塩は軽度から中等度AD患者に対して朝食後3mg1錠から開始し、1~2週間使用して副作用がみられなければ5mg1錠に増量し継続投与する。高度のAD患者には5mg/日で

4週間以上経過後、副作用がなければ朝10mg1錠に増量して維持する。症状により適宜減量する場合もある。口腔内溶解錠があり、患者や介護者負担軽減に有用である。ドネペジル塩酸塩は症状を緩和させる対症療法薬であり、治療を継続しても症状は進行することを説明し、過大な期待を抱かせないようにする。

②memantine

N-メチルD-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗薬のmemantineはメタ解析で中等度～高度のAD患者の認知機能障害などを改善することが報告されている。また、ドネペジル塩酸塩を既に内服している中等度～高度のAD患者に対する併用効果もRCT(randomized controlled trial)において認められている。

(2) 周辺症状に対して

①非定型抗精神病薬

リスペリドン、オランザピン、クエチアピンが不安症状の改善に推奨されている。焦燥性興奮や暴力に対してもこれらやアリピプラゾールの有効性が実証されている。リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾールは幻覚・妄想に対しても使用が推奨されている。暴力、不穏、徘徊、睡眠障害に対してはリスペリドンの使用を考慮しても良い。性的脱抑制にも非定型抗精神病薬が考慮される。非定型抗精神病薬は適応外使用であり、本人と家族に十分に説明して、副作用に留意しながら慎重に投与すべきである。

②抗てんかん薬

カルバマゼピンやバルプロ酸の焦燥性興奮や暴力に対する有効性が報告されており、使用を考慮しても良い。

③ChEI

ドネペジル塩酸塩の投与により、アパシー、抑うつ、不安、攻撃性などの改善がみられたとの報告があり⁵⁾、使用を考慮しても良い。

④抗うつ薬

認知症の抑うつ症状とアパシーとの鑑別が容易ではない場合があるが、ミルナシプランやミ

ルタザピンなどが抑うつ症状に有効であったと報告されており⁶⁻⁸⁾、エビデンスレベルは低いものの使用を考慮しても良い。性的脱抑制にもパロキセチンなどのSSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)やトラゾドンが考慮される。

2) VaDの薬物治療

(1) 中核症状に対して

①コリンエステラーゼ阻害薬

VaDではアセチルコリン作動性神経系が障害される可能性があり、コリンエステラーゼ阻害薬の有効性が報告されているが、合併するADに対する効果も否定出来ない。ドネペジル塩酸塩はVaDの認知機能の悪化を抑制するという報告があり^{9,10)}処方でもよいが、メタ解析の結果では有効性の程度は小さく科学的根拠は不十分である。本邦での保険適応は認められていない。

②脳循環代謝改善薬

ニセルゴリンはプラセボとの比較試験においてVaDの認知機能の改善に有用であり¹¹⁾、本邦では「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下」に対して保険適応が認められている。具体的には、「ニセルゴリン・5mg×3回/日」のように処方されている。

(2) 周辺症状に対して

VaDではADより不安、抑うつ、自発性低下などのBPSDが顕著である。治療薬として確立されたものはないが、リスペリドンは低用量で攻撃性や焦燥などの精神症状を緩和する¹²⁾。また、抗てんかん薬のカルバマゼピンが攻撃性や焦燥を抑制し¹³⁾、バルプロ酸が行動異常に効果を示した¹⁴⁾という報告がある。シンメトレルは「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下」に対して保険適応が認められており、VaDの認知機能改善に有効との報告がある¹⁵⁾。釣藤散はVaDの全般的精神症状の改善に有用であり、特に自発性低下、感情障害、行動異常などに効果が報告されている¹⁶⁾。本邦未発売のものでは、rivastigmineがVaDの行動異常を抑制することが報告されている。また、

表. 認知症の治療の実際

	Alzheimer病	血管性認知症	Lewy小体型認知症
中核症状	<ul style="list-style-type: none"> ●コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩 galantamine rivastigmine ●NMDA受容体拮抗薬 memantine 	<ul style="list-style-type: none"> ●コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩 ●脳循環代謝改善薬 ニセルゴリン 	<ul style="list-style-type: none"> ●コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩 galantamine rivastigmine
周辺症状 (BPSD)	<ul style="list-style-type: none"> ●非定型抗精神病薬 リスペリドン オランザピン クエチアピン アリピプラ ゾール ●ハロペリドール ●抗てんかん薬 カルバマゼピン バルプロ酸 ●コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩 ●抗うつ薬 ミルナシبران ミルタザピン パロキセチン トラゾドン 	<ul style="list-style-type: none"> ●非定型抗精神病薬 リスペリドン ●抗てんかん薬 カルバマゼピン バルプロ酸 ●シメトレル ●釣藤散 ●コリンエステラーゼ阻害薬 rivastigmine ●NMDA受容体拮抗薬 memantine 	<ul style="list-style-type: none"> ●コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩 galantamine rivastigmine ●非定型抗精神病薬 クエチアピン オランザピン リスペリドン ●抑肝散

(2010 年現在 本邦発売はカタカナ表記. 未発表は英語表記)

memantineはVaDの認知機能の悪化の抑制効果とともに気分障害や行動異常に対する効果が認められている。

3) DLBの薬物治療

(1) 中核症状に対して

①ChEI

DLBにおいてもChEIの有効性が複数の臨床試験で報告されており、ドネペジル塩酸塩, rivastigmine, galantamineで認知機能の改善が認められている。本邦ではMoriらが12例のDLB患者にドネペジル塩酸塩5mg/日を12週間投与したオープン試験を行っており、4週時点においてADAS-Jcog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version) の有意な改善を認めている¹⁷⁾。

(2) 周辺症状に対して

①ChEI

小規模のRCTやオープン試験において、DLB患者の精神・行動症状、特に幻覚、妄想、無感情、抑うつ、行動異常に対するドネペジル塩酸塩などのChEIの有効性が報告されている。レム睡眠行動障害に対してもドネペジル塩酸塩を考

慮しても良い。

②非定型抗精神病薬

DLB患者に対して、クエチアピンによる興奮、幻覚、妄想の改善、オランザピンによる幻覚、妄想の改善、リスペリドンによる妄想、猜疑心、幻覚、行動異常の改善が報告されている。従って、DLB患者のBPSDに対して非定型抗精神病薬の使用を考慮してもよいが、原則的に少量投与とし、運動機能の悪化や抗精神病薬過敏性作用などの副作用に注意して慎重に観察を行わなければならない。

③抑肝散

小規模オープン試験において抑肝散7.5g/日・1カ月の投与により、DLB患者の幻視や精神症状が改善したという報告が本邦よりなされている¹⁸⁾。

おわりに

三大認知症であるAD, VaD, DLBの診断と治療の実際について概説した。それぞれ中核症状と周辺症状に分けて、2010年現在本邦で使用可

能な薬物を中心に紹介した(表)。いずれの薬物も副作用に注意しながら慎重に投与する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：玉岡 晃：報酬(中外製薬)

文 献

- 1) Wada-Isoe K, et al : Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 32 (2) : 101-106, 2009.
- 2) Mastui Y, et al : Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly : the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 (4) : 366-370, 2009.
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV), APA, Washington D.C., 1994.
- 4) Richie CW, et al : Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 12 (4) : 358-369, 2004.
- 5) Gauthier S, et al : Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 14(4) : 389-404, 2002.
- 6) Mizukami K, et al : Efficacy of milnacipran on the depressive state in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 (7) : 1342-1346, 2006.
- 7) Raji MA, Brady SR: Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 35 (9) : 1034-1037, 2001.
- 8) Mossello E, et al : Is antidepressant treatment associated with reduced cognitive decline in Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord* 35 (4) : 372-379, 2008.
- 9) Wilkinson D, et al : Donepezil in vascular dementia : a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 61 : 479-486, 2003.
- 10) Black S, et al : Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia : positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 34 : 2323-2330, 2004.
- 11) Hermann WM, et al : A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Dogn Disord* 8 : 9-17, 1997.
- 12) Brodaty H, et al : A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 64 : 134-143, 2003.
- 13) Tariot PN, et al : Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 155 : 54-61, 1998.
- 14) Mellow AM, et al : Sodium valproate in the treatment of behavioral disturbances in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 6 : 205-209, 1993.
- 15) 小林祥泰 : 脳血管性痴呆の病態と対応 脳血管性痴呆の治療と予防. *脳卒中* 15 : 472-476, 1993.
- 16) Shimada Y, et al : 脳血管性痴呆に対する釣藤散の効果. プラセボを対照とした比較試験による研究. *和漢医薬学雑誌* 11 : 246-255, 1995
- 17) Mori S, et al : Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies : preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci* 60(2) : 190-195, 2006.
- 18) Iwasaki K, et al : Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 66 (12) : 1612-1613, 2005.