

# 2024年度平成塾通信講座

## － 第1回 －

－ 超高齢社会における薬剤師のための薬物療法 －

**シリーズ1 まず習得したい！**

**神経・筋疾患と神経疾患の病態生理と薬物療法**

- (1) 統合失調症・神経症の病態生理と薬物療法
- (2) 認知症・脳血管疾患の病態生理と薬物療法



受講者の皆様へ

一般社団法人昭薬同窓会・平成塾通信講座を受講して頂き誠にありがとうございます。教科書として「薬物治療学(南山堂)」を採用いたしております。本書は教科書として評判の良い書であり、本年は昨年の改訂 12 版から改訂 13 版となり、最新の情報が掲載されております。さらに、本年度の入学生より適用されている薬学教育コアカリキュラム（コアカリ）にも対応しております。このコアカリは医学・歯学・薬学に共通の価値観を共有すべく設定されており、学部学生のみならず医療人としての生涯教育にも重要な指針が示されております。本改訂版をお持ちでない方は入手して研鑽されることを強くお勧めします。

本解説書では今回研修のテーマについて簡単に解説してありますので、教科書を読む際の道しるべとしてご活用ください。後半の【理解度チェック】は四者択一形式の問題となっております。解答ははがきによる郵送かあるいはインターネットによる方式のどちらかが選択できます。いずれも正答率 60%以上で単位シールを受け取れます。60%未満の場合には 60%を超えるまで年度内であれば何度でも解答できます。

さらに、年間を通じて 8 単位取得された方には「修了証」を発行しております。この修了証 2 枚で翌年の受講料 20 パーセントの割引が適応されますので、「修了証」は大切に保管ください。

また、認定薬剤師の申請（新規・更新）にも平成塾をご愛用ください。平成塾は現在消費税免除事業者のため消費税は掛からず、1 万円丁度の手数料で申請できます。是非、ご検討ください。

シリーズ1 まず習得したい！

『統合失調症・神経症の病態生理と薬物療法』

『認知症・脳血管障害の病態生理と薬物療法』

(1) 統合失調症・神経症の病態生理と薬物療法

【統合失調症】疾患番号79 577～593頁

[定義] [疫学]

「定義」（578頁）

統合失調症とは、脳の機能障害により、主に幻覚や妄想といった陽性症状と意欲の低下、自閉傾向（閉じこもりがちなこと）といった陰性症状、認知機能障害が現れる疾患である。病態は陽性症状、陰性症状、認知機能障害等の症状により、以下に分類される。

統合失調症の3つのタイプ

① 妄想型

幻覚、幻聴等の知覚障害と妄想が特徴、人格水準低下が少ない

② 破瓜型

不適切な感情表出、退行性の行動、減裂した会話や嗜好が特徴

③ 緊張病型

顕著な精神運動性障害（過動、昏迷）、不自然な態度や姿勢が長時間持続、暴力的な興奮エピソードが特徴

「疫学」（578頁）

思春期から青年期（20代）に発症する事が多く、小児期の発症や老年期での発症もみられる。一般に破瓜型（解体型）に比べて妄想型は発症年齢が遅いとされ、30～40代での発症が多い。

男性と比較して女性は平均発症年齢が遅く閉経後にも小さな発症のピークがある。

一卵性双生児では発症の一致率は30.5%であり、割合的には高いが100%ではないところから遺伝的要因と環境的要因の両方が発症に関与していると考えられている。生涯発症率は約0.85%（120人に1人）であり、稀な病気ではない。

### 「成因」（578頁 図1参照）

正確な成因は明確ではないが、脳の機能の障害により働きが阻害され発症する病気である。

#### ① 脆弱性ストレスモデル

体の原因、心因の両方を折衷したモデル

#### ② 神経発達論的成因仮説

成育早期の軽微な脳損傷、過程モデル、遺伝的要因

#### ③ 神経化学的なドパミン仮説

D2受容体の関与、ドパミンの過活動

#### ④ 精神生理学的な情報処理障害仮説

過剰な刺激に対する情報処理不足

### 「病態」（578～579頁）

#### A 神経伝達物質

統合失調症の病態との関連が推定されている神経伝達物質にはドパミン、ドパミンと同じモノアミン類のセロトニン、ノルアドレナリン、ヒスタミン、モノアミン類ではないアセチルコリンが知られている。

#### B ドパミン仮説（579頁 図2参照）

脳側坐核等辺縁系においてドパミンD2受容体を介したドパミン刺激が過剰になり、情報の選別が出来なくなり精神症状が生じる。抗精神病薬はこのD2受容体刺激を制御することで症状を緩和する。

ドパミン神経路は中脳辺縁系、中脳皮質系、黒質線条体系、隆起漏斗系の4つに分類されている。統合失調症では中脳辺縁系におけるドパミンの働きが過剰になるために陽性症状が起こり、中脳皮質におけるドパミンの働きが低下しているために陰性症状が生じていると考えられている。黒質線条体系、隆起漏斗系でのドパミン機能低下により錐体外路症状や高プロラクチン血症生じる。

## 「症状」(580～582頁)

### A シュナイダーの一級性症状 (580頁 表1参照)

陽性症状を中心とした8つの基本的な症状

### B プロイラーの基本症状 (580頁 表2参照)

陰性症状を中心とした4つの症状

### C 知覚の障害

- ① 幻聴 ② 体感幻覚 ③ 幻触 ④ 幻嗅 ⑤ 幻味

### D 思考内容の障害

- ① 一次妄想、② 二次妄想

### E その他の思考内容・自我の障害 (観念の変化)

- ① 概念の障害 ② 言語新作

### F 自我障害 (自我意識障害)

### G 思考の障害

- ① 連合弛緩 ② 減裂思考 ③ 言葉のサラダ ④ 思考途絶  
⑤ 思考奪取 ⑥ 迂遠

### H 感情の障害

- ① 感情疎通性の障害 ② 感情鈍麻 ③ 感情両価性

### I 陽性症状と陰性症状 (581頁 表3参照)

- ① 陽性症状（幻覚、妄想、思考生涯・猜疑心）
- ② 陰性症状（引きこもり・感情鈍麻・疎通性の障害・自発性の欠如・意欲の低下）

## J 認知機能障害

外界からの情報を知覚、獲得、理解し反応する能力である。注意、記憶、問題か池知能力の障害である。近年、認知機能障害は統合失調症の基礎的な障害であると考えられている。

## 「診断」（582頁）

DSM-5 精神障害の診断と統計のマニュアル第5版の診断基準

ICD-11 WHO国際疾病分類第11版の診断ガイドライン

## 「治療」（582～584頁）

治療の目標は再発を予防して、社会適応能力を維持向上させることにある。治療は薬物療法を中心にして他の方法もある。

### A 精神療法

- ①個人精神療法
- ②心理教育的家族療法

### B リハビリテーション

- ①作業療法
- ②レクレーション療法
- ③デイケア
- ④ SST（生活技能訓練）

### C 薬物療法

中心となるのは抗精神病薬である。ドパミンの過剰分泌を抑制する。現在の第2世代・非定型抗精神病薬の発売前にはクロルプロマジンやハロペリドールに対して錐体外路症状の少ないスルピリドなどが使われ、これらが非定型と呼ばれていた。現在、非定型抗精神病薬の定義は①難治性の幻覚・妄想、陰性症状、認知機能障害の精神症状への効果、②錐体外路症状の減弱・消失、③プロラクチン上昇を起こさない薬剤とされている。

## D 電気けいれん療法

頭部の運動領に100V前後の交流を数秒間通電し、てんかん大発作様の痙攣をおこさせて精神症状を改善する。

### [治療薬] (584～589頁)

#### A 第一世代(定型)抗精神病薬(584頁 表5, 表6参照)

第一世代の特徴はD2受容体をはじめとした様々な受容体の遮断作用を持ち、陽性症状には有効である。しかし、陰性症状には効果が乏しく、治療抵抗性の患者には効果が期待できない。

##### ① クロルプロマジン

フェノチアジン系抗精神病薬、ドパミンD2受容体を遮断した抗精神病作用のほかに制吐作用、体温降下作用を有しており、D2受容体をはじめ、アドレナリン $\alpha$ 1、ヒスタミンH1受容体遮断作用もある。抗精神病作用はブチロフェノン系抗精神病薬ハロペリドールより劣るが鎮静作用は強力である。

##### ② ハロペリドール

ブチロフェノン系抗精神病薬、強力なD2受容体遮断作用により、陽性症状を改善するが、副作用としてパーキンソン病様症状を起こし易い。

##### ③ フルフェナジン

フェノチアジン系抗精神病薬、ハロペリドールと同様な抗精神病作用を持つが、ハロペリドールよりも鎮静作用は強い。

#### ※薬学管理

共通の副作用として錐体外路症状、自律神経症状、プロラクチン上昇がある。D2受容体遮断による悪性症候群、発熱、筋強直、ミオグロビン尿や抗利尿尿ホルモン不適合分泌による低Na血症、高張尿等が現れる事がある。

#### B 第二世代抗精神病薬(585頁 表7参照)

第二世代抗精神病薬の登場により薬物療法は多剤併用大量療法ではなく、患者自身が精神症状と上手に向き合い、社会生活の継続に重点が置か

れるようになった。入院治療から外来、地域での治療を可能にした。現在国内では、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、アリピプラゾール、ブロナンセリン、クロザピン、パリペリドン、アセナピン、ブレクスピプラゾール、ルラシドンが使用可能である。

① セロトニン・ドパミン受容体拮抗薬 SDA

ドパミン受容体遮断作用と各種セロトニン遮断作用を併せ持ち、特にセロトニン受容体に対する親和性がドパミン受容体の親和性を上まっていることが特徴である。D2受容体遮断作用により薬原性錐体外路症状（相対的なアセチルコリン活性亢進により起こる）が発現するが、SDAでは起こりにくいとされている。SDAにはリスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、クロザピン、パリペリドン、ルラシドンがある。ブロナンセリン・ロナセンは薬理学的特徴はSDAとは言えないが効果的にSDAに入れてもよいとされている。

② 急速仮仮設（クロザピン、クエチアピン）

クロザピン・クロザリル、クエチアピン・セロクエル等は脳内のD2受容体に対する親和性の低さが知られている。第一世代が70%の親和性に対し、50%以下でも効果を発現する。投与直後には高率で受容体を占拠し、その後急速に乖離する。

③ ドパミン受容体部分作動薬 DSS

アリピプラゾール・エビリファイはD2受容体に強い親和性は持つが、内因性ドパミン30%の活性を持ち、ドパミンの活性を完全遮断するのではなくパミン濃度に応じて刺激の伝達を調整する。ブレクスピラゾールはアリピプラゾールよりもドパミン活性は弱い。

④ 多元受容体標的化光線新病薬 MARTA

D2受容体、セロトニン 5HT2受容体の他にも様々な受容体に親和性をもち、これらの作用が相互的に関連して抗精神病作用を持つ。クエチアピン、オランザピン・ジプレキサ、クロザピン等がある。（第一世代ゾテピンにも作用があるが、分類的には認知されていない。）

⑤ セロトニンドパミン アクティブモジュレーター SDAM

D2受容体5HT2受容体に統合して部分作動薬として働く。

セロトニン1A受容体には作動薬、2A、2C受容体には拮抗薬として働く。

※薬学管理

588頁 表8, 表9参照

C 効性注射製剤 LAI

統合失調症の再発予防に2～12週間効果持続

「薬物療法」589～592頁参照

「症例」592～593頁参照

【不安症】 疾患番号 81 610～618頁

【定義】

不安症は心因性精神障害と考えられており、不安症、心気症、強迫症、解離症、恐怖症等であり、不安、焦燥、抑うつ、不眠、自律神経症状が主症状である。

「病態」(611～613頁)

「成因」

性格因子（親等の過干渉、ストレス耐性の低さ）

環境因子（対人関係の葛藤、大災害等）

「症状」

原因が器質的によらない精神疾患の総称の為、症状は多様である。

① 不安症

全般不安症、パニック症、社会不安症、広場不安症等  
漠然とした不安を感じる事で生じる。

② 恐怖関連症

外部の特定のものや事物に恐怖心を抱き、生活に支障をきたす。

③ 強迫症

ある思考や行動を不合理と認識しつつも止める事が出来ない。

(手洗い、戸締り窓の異常な確認など)

④ ストレス関連症群

親の死や生命の危機等から強いショックで無力感、恐怖を感じる。

P T S D・心的外傷後ストレス症恐怖関連症もこれに入る。

⑤ 解離症群

困難な現実回避の為、意識・記憶を失う、身体が麻痺するなど

⑥ 心気症

自分が重病と思ひ込み、医学的説明でも修正されず持続する等

「治療」「治療薬」「薬物療法」 613～617 頁

「治療」

1 精神療法

①支持的精神療法 ②認知療法 ③行動療法

2. 薬物療法

①ベンゾジアゼピン系抗不安薬 (ロラゼパム、アルプラゾラム、ジアゼパム等) 不安症、脅迫症、恐怖関連症群に有効ある。

②アザピロン系抗不安薬 (タンドスピロン・セディール)

不安、焦燥、睡眠障害、不安症での抑うつ・恐怖に有効

③β遮断薬 (プロプラノロール、ピンドロール)

不安に伴う身体症状改善に用い、不安症に有効

④抗うつ薬 SSRI、三環系抗うつ薬

不安発作の予防にSSRIフルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム) や口内適応ないが三環系抗うつ薬 (イミプラミン、クロミプラミンが用いられる。

※症例も参照

## (2) 認知症・脳血管疾患の病態生理と薬物療法

認知症には以下に分類される。

アルツハイマー型認知症

血管性認知症

レビー小体型認知症

【アルツハイマー型認知症】 疾患番号74 537～549頁

認知症とは後天的に脳の器質的な病変により生じる認知機能、又は精神機能の衰退あるいは崩壊を生じる疾患である。アルツハイマー型認知症は認知症の1種であり、記憶障害、失語、視空間障害（失認・失行、）遂行機能障害等の主症状が徐々に進行し、その後、徘徊、妄想などの行動異常が現れ、身の回りのことがうまくできなくなり、末期には寝たきりとなる。

「定義」538頁

アルツハイマー型認知症は神経変性障害による認知障害であり、アミロイドβオリゴマー（凝集したAβ）により神経伝達が障害され、その後神経細胞が萎縮、脱落する事により起こると考えられている。40～50代に発症する家族性（遺伝性）のものと65歳以上で発症する孤発性のもがある。

「疫学」538頁

認知症は65歳以上では15.7%（7人に1人）、85歳以上では40%以上の人が発症すると推計されており、2025年には薬700万人になる。

このうち、アルツハイマー型認知症は約70%である。2020年には推計約602万人の認知症患者を抱えているとされる。

「成因」538頁

### A アミロイドカスケード仮説

家族性アルツハイマー型認知症では、アミロイド前駆蛋白、プレセリニン遺伝子の変異が認められる。孤発性では、老化によるAβ分解酵素のネプリライシンの活性低下が認められ、Aβ42および40タンパクが産生増加し、神経細胞外で凝集し

神経毒性の強いAβオリゴマーを形成し神経障害を惹起する。また、ミクログリアアストロサイトが活性死インターロイキン等のサイトカインを発生し、酸化ストレスを増加する。また、タンパク質リン酸化酵素、脱リン酸化酵素の活性バランス異常によりタウタンパクが異常にリン酸化され、新軽原線維変化がおこり、コリン作動性神経が委縮し神経伝達障害が起こる。

#### 「分類」539頁

A 家族性アルツハイマー型認知症は1～6%を占める。

B 孤発性アルツハイマー型認知症は94～99%を占める。

#### 「症状」539頁

初期症状は即時記憶（60秒迄）や遠隔記憶（昔の事）はできるが、近時記憶（数分後）が障害され、質見当識（場所、時間、人物が不明）、失行（何をどうしたらいいかわからない）、失認（場所は見えているのに近所で迷う）などの視空間障害、失語（声は出るが、物の名前は言えない）、遂行機能障害などが認められる。

認知症の行動・心理症状（BPSD）として嗜好の変化、自発性低下、妄想（物を盗られた）、最近だらしくなった等が認められる。

#### 「合併症」539頁

- ① せん妄； 錯覚、幻覚が多く軽度の意識障害を伴う。
- ② 肺炎； 誤嚥の関与が大きく、年齢別死亡率の90%以上が65歳以上。
- ③ 尿路感染； 尿路に細菌、ウイルス、真菌等の感染で起こる。
- ④ 褥瘡； 圧迫性壊疽の1つ、長時間病床にある場合に衣類、寝具により圧迫を受けて起こる。

#### 「検査・診断」539～540頁

D S M - 5, 長谷川子規簡易認知症知能評価スケール（H D S - R）などにより診断、P E T, C T, M R Iなども使用して診断。

#### 「治療」540～541頁

A 薬物療法；抗A $\beta$ 抗体薬、アセチルコリン分解酵素コリンエステラーゼ阻害薬、NMDA受容体拮抗薬等により治療する。

B 非薬物療法；脳機能に刺激与え異常行動を改善、進行遅延の為に精神療法、心理社会的療法・精神的ケアを行う。

## 「治療薬」545頁

### A 抗アミロイド $\beta$ 抗体薬

アミロイド $\beta$ の蓄積は認知症の発症の十数年前から起こる。

早期のアルツハイマー型認知症患者に抗A $\beta$ 抗体を投与して、可溶性のA $\beta$ オリゴマーや沈着したA $\beta$ 排出を促進できれば、疾病の進行をストップして症状を改善する効果が期待できる。

#### ① レカネマブ・レケンピ

最も神経毒性の高いA $\beta$ プロトフィブリルに選択的に結合する。

※ほかにアデュカヌマブもあるが未承認である。

### B コリンエステラーゼ阻害薬

アルツハイマー型認知症では早期の段階より、海馬、大脳皮質のアセチルコリン（学習・記憶に重要な役割）が低下しアセチルコリン作動神経系の機能障害がみとめられている。アセチルコリン低下を改善するため、アセチルコリン分解酵素のコリンエステラーゼ阻害薬が開発された。

#### ① ドネペジル・アリセプト

コリンエステラーゼを可逆的に分解する。

#### ② ガランタミン・レミニール

マツユキソウから得られた誘導体、ドネペジルと同様なコリンエステラーゼ阻害作用、さらにニコチン性アセチルコリン受容体のアロステリック部位に結合して受容体を活性化（アロステリック活性化リガンド作用）アセチルコリン、ノルアドレナリン、ドパミン、グルタミン酸等の神経伝達物質の有利を促進する。

#### ③ リバスタチグミン・リバスタッチ/イクセロンパッチ

アセチルコリンエステラーゼ阻害作用、抹消に分布するブチリルコリンエステラーゼ阻害作用を持つ。外用薬のみ発売。

### C グルタミン酸作動性神経薬・NMDA受容体拮抗薬

#### ① メマンチン・メマリー

アルツハイマー型認知症ではグルタミン酸作動性神経の機能異常が関与している。グルタミン酸作動性神経のサブタイプのNMDAの過剰活性を阻害するためNMDA受容体チャネルを阻害する。

「薬物療法」545～547頁

- A 軽度アルツハイマー型認知症；レカネマブ投与
- B 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症；消化器系の副作用を抑えるためにドネペジルを1日1回導入、3 mgで1週間投与し5 mgに増量、ガランタミンは4 mg 1日2回食後投与、様子を見て8mg1日2回、16mgが維持量、無効の場合1日24mg迄投与リバスチグミンは1日1回4.5mgから導入、維持量として1日1回18 mg投与。
- C 重度のアルツハイマー型認知症；ドネペジルを5m g から導入、様子を見て10mgに増量、メマンチンは1日1回5mgから開始、1週間に5mgずつ増量し維持量は1日20 mg。
- D アルツハイマー型認知症；の行動・心理症状・B P S Dの異常行動。  
幻覚、妄想、興奮には抑肝散、妄想・幻覚にはリスパリドン、抑うつ症状にはパロキセチン、睡眠障害にはゾルピデムなどを必要に応じて投与する。  
※症例547～549頁も参照

### 【血管性認知症】 疾患番号75 551～554頁

血管性認知症とは、脳梗塞、脳塞栓、脳出血やアミロイド血管症などの脳血管障害によって脳組織が損傷し、その結果発症する認知症である。

「定義」551頁

血管性認知症は記憶障害、自発性低下、意欲低下、無関心、感情失禁などの症状は見られるが病識、判断力、理解力、人格は比較的保たれる、「まだら認知障害」を起こす事が多い。

「疫学」551頁

認知症のうち、血管性認知症は2～3割程度とされている。

「成因」551頁

血管性認知症は脳梗塞、脳塞栓、脳出血部位から先へ血液が循環されず脳が虚血状態となり、グルコース、酸素が欠乏するために神経伝達が障害され、神経細胞が脱落する事により発生すると考えられている。

「病態・症状」551頁

主な認知機能障害はアルツハイマー型認知症と同じ認知機能の低下であるが、アルツハイマー型認知症と違う特徴は脳血管が詰まることによって突然認知障害症状が出たり、段階的に悪化する点である。時には症状が変動する。

- ・認知機能障害；認知機能の低下〔記憶障害、失語、視空間障害（失行、失認）、遂行機能の障害〕
- ・認知症の行動・心理症状（BPSD）；自発性低下、意欲低下無関心、うつ感情失禁
- ・局所的神経徴候等；腱反射の亢進、病的反射、仮性球麻痺、歩行障害、転倒等

「検査・診断」551～552頁

頭部CT、MRI等の画像検査によって脳梗塞、脳血管狭窄、閉塞の有無を調べる。脳の血管を調べるMRA、又脳の血流を調べる脳血流シンチグラフィ、PETも有効な検査である。

DSM-5における診断基準は以下のとおりである。

- ① 認知症又は軽度の認知症の一定基準を満たす。
- ② 臨床特徴が認知欠損の発症が1回以上の脳血管性発作と時間的に関係、又は認知機能の低下が複雑性注意及び前頭葉性実行機能で顕著のどちらかの血管性の病因に合致。

③ 病歴、身体観察、及び/又は神経認知度欠損を説明できる画像診断から脳血管障害を示す証拠がある。

④ これらの症状は他の脳疾患や全身性疾患では説明できない。

#### 「治療」552～553頁

血管性認知症の記憶障害を改善する薬は開発されておらず、再発予防と症状への対症療法をする。脳血管障害の危険因子である高血圧、糖尿病、心疾患、脂質異常などをコントロールする。

#### A 薬物療法

① 脳梗塞の予防、治療；抗血小板薬で非心原性脳梗塞を防ぐ。

アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾール

心原性脳梗塞はダビガトラン、リバーロキサバン、エドキサバン、ワルファリンで予防・管理する。

② 脳梗塞後遺症；脳梗塞後のめまいに対してイブジラスト・ケタスを、イフェンプロジル、ニセルゴリン・サアミオンは抗血小板作用を持ち、単独で脳梗塞再発防止の可能性が示されている。

③ 認知機能；認知障害にはドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチン等の処方が考慮される。

④ 認知症のBPSD；うつ症状には三環系抗うつ薬のノルトリプチン、トラゾドン、又SSRIのパロキセチン、セルトラリン、又アマンタジン・シンメトレルを用いる。攻撃的な行動にはチアプリド・グラマリールも用いられる。

#### B 非薬物療法

① 認知機能訓練 ② 認知機能刺激 ③ 日常生活動作訓練

④ 音楽療法 ⑤ 回想法 ⑥ 運動療法

【レビー小体型認知症】 疾患番号 76 555～560 頁

レビー小体型認知症はレビー小体・LB の存在を特徴とする、変動する認知機能障害である。パーキンソニズム、繰り返す具体的な幻想、うつ症状、妄想、アパシー、

幻想以外の幻覚、レム期睡眠行動異常等の精神症状が現れる。レビー小体病はパーキンソン病も含む。

「成因」556 頁

リン酸化アルファシヌクレイン遺伝子の変異により凝集物を主成分とするレビー小体が脳に沈着し、後頭葉における血流及び代謝を低下させ、認知機能を障害する。又、大脳基底核におけるドパミン取り込みが減少し、行動・神経症状が発言する。

「定義」「疫学」556 頁

「病態・症状」 556 頁

- ① 認知機能障害；認知機能の低下（病初期には必ずしも怒らない場合がある。注意や覚醒レベルに顕著な変動を伴う。）
- ② 認知症の行動・心理症状（BPSD）；具体的で詳細な内容の、繰り返し出現する幻視、うつ症状、妄想、レム期睡眠行動異常。
- ③ その他の症状；自然発生の（誘因のない）パーキソニズム、転倒や失神、高度の自律神経障害（起立性低血圧、尿失禁等）がみられる。
- ④ 神経病理学的特徴；脳脊髄液中、 $\alpha$ シヌクレインが低下、リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン凝集物が主成分のレビー小体が沈着する。後頭葉における血流低下、代謝低下、大脳基底核におけるドパミン低下が認められる。

「検査・診断」556～557 頁

「治療」558 頁

A 薬物療法；薬物に過敏に反応し、特に抗精神病薬により副作用が出やすい。アルツハイマー型認知症やパーキンソン病薬を通常量で投与すると逆に症状が悪化する事が多い。

- ① 認知機能障害にはドネペジル（適応あり）適応外であるが、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンを投与する。
- ② 認知症の行動・心理症状（BPSD）にはリバスチグミン、ドネペジル、メマンチン、クエチアピン・セロクエル、オランザピン・ジプレキサ、抑肝散を投与する。レム期行動異常にはクロナゼパム・リボトリール/ランドセンを用いる。

- ③ その他の症状には環境整備、理学療法、眼鏡補聴器などの補助具を用い、薬物療法は以下の通りである。

パーキンソニズムにはレポ度パ、起立性低血圧にはドロキシドパ・ドプス、ミドドリン・メトリジン、フルドロコルチゾン・フロリネフ

便秘・消化器運動障害には緩下剤、モサプリド・ガスモチン、ドンペリドン・ナウゼリンを用いる。その他の自律神経症状に対してはパーキンソン病の治療に準じて薬物療法を行う。歩行をよくしたい場合にはペルゴリド・ペルマックスを使用する。

#### B 非薬物療法；精神療法、心理社会的療法（精神的ケア）

脳機能に対して刺激を与えて認知機能障害、BPSD、パーキンソニズムや自律神経を改善し、進行を遅延する。

### 【脳血管疾患】 疾患番号 68 470～485 頁

脳血管疾患は脳梗塞、脳出血、及びくも膜下出血に代表される脳疾患の総称である。脳血管疾患の中で急激に発症したものを脳卒中と呼ぶ。

#### 「疫学」

1980年以降、脳卒中は日本人の死亡原因としてがん、心血管に次いで第3位となっている。患者の確定診断の内訳は脳酵素が75.9%と一番多く、脳出血が18.5%、くも膜下出血が5.6%であった。脳梗塞では脂質の摂取量増加により、アテローム血栓症が全体の28.5%を占め最多となっている。

#### 「成因」471～472 頁

頭蓋内の血管に異常が発生し、出血や虚血により発症する。

#### 「分類」「病態」472～475 頁

#### A 脳梗塞

- ① アテローム血栓性脳梗塞；主幹動脈の粥状硬化が原因
- ② ラクナ梗塞；細動脈硬化に起因する長径1.5cm以下の小高速

③ 心原性脳梗塞；塞栓原としては心房細動、弁膜疾患、心筋梗塞等の心疾患や動脈硬化性病変が多い。

#### B 脳出血

動脈破裂により、脳実質内へ直接出血する。

① 皮質化出血 ②被殻出血 ③視床出血 ④脳幹出血 ⑤小脳出血

#### C くも膜下出血

主な原因は脳動脈瘤の破裂であり、突然の激しい頭痛と嘔吐を呈する。

#### D 一過性脳虚血発作

「検査・診断」475～476 頁

「治療」「薬物療法」476～483 頁（479 頁 表 3 参照）

#### A 脳梗塞

発症 4.5 時間以内であれば血栓溶解薬アルテプラゼ等、発症 24 時間以内にはエダラボンなど使用、慢性期には再発予防に抗血小板薬、心原性脳梗塞に対しワルファリン、直接阻害経口薬のダビガトラン、リバーロキサバンなどが用いられる。

#### B 脳出血

ニカルジピン、ジルチアゼム等の Ca 拮抗薬、硝酸薬、高張グリセロール等で血圧低下、中枢性消化管出血には H2 拮抗薬、PPI 使用

#### C くも膜下出血

外科的療法の主になる。遅発性脳血管攣縮にファスジルやトロンボキサラン A2 合成阻害薬オザグレルが有効

D 一過性脳虚血発作脳梗塞の予防を主として急性期に 48 時間以内にはアスピリンが第一選択、慢性期には抗血小板薬のクロピドグレル、シロスタゾール等が使用されている。抗血小板薬の中にはプラスグレル・エフィエントもある。

※症例も参照

## 【理解度チェック】

まず習得したい！

### 神経・筋疾患と神経疾患の病態生理と薬物療法

- (1) 統合失調症・神経症の病態生理と薬物療法
- (2) 認知症・脳血管疾患の病態生理と薬物療法

はがき解答の方は以下の問題を解いて解答を同封のハガキに記入し、ご返送ください。正答率60%以上を合格といたします。60%未満の場合はお知らせいたしますので再度解答をお送りください。

合格の方には次々回発送時に今回の「解答と解説」を同封いたします。

インターネット経由解答の方は配信通知にしたがって解答をお送りください。正答率60%以上を合格といたします。60%未満の場合は再度解答をお送りください。（合格不合格ともメール通知でわかります。）

正答率が60%未満の場合、単位発行はできませんのでご注意ください。

## (1) 統合失調症・神経症の病態生理と薬物療法

- 問題 1 統合失調症は3つのタイプに大別される。幻覚幻聴等の知覚障害と妄想が特徴的なのは次のどれか？
- a) 妄想型
  - b) 破瓜型
  - c) 緊張病型
  - d) 上記全部
- 問題 2 統合失調症の3つに大別されたタイプの内、渦動、混迷等の顕著な精神運動性障害が特徴的なのは次のどれか？
- a) 妄想型
  - b) 破瓜型
  - c) 緊張型
  - d) 上記全部
- 問題 3 統合失調症の疫学に関する記載の内で適切なものは以下のどれか？
- a) 一般に破瓜型に比較して妄想型は発症年齢が早い
  - b) 男性と比較して女性平均発症年齢が早い
  - c) 女性は閉経後にも発症することがある
  - d) 統合失調症は思春期から青年期にかけて発症することが多く、老年期では発症しない

問題4 統合失調症の一卵性双生児での発症の一致率は以下のどれが最も近いか？

- a) ほぼ100%
- b) おおよそ50%
- c) おおよそ30%
- d) ほとんど0%

問題5 統合失調症の病態には様々な神経伝達物質との関連が推定されている。統合失調症の病態との関連が推定されている神経伝達の中で**該当しない**のは以下のどれか？

- a) ドパミン
- b) セロトニン
- c) アセチルコリン
- d) プロスタグランジン

問題6 統合失調症の治療薬には第一世代・定型抗精神病薬と第二世代抗精神病薬がある。以下の治療薬のうち、第一世代抗精神病薬に属するのはどれか？

- a) クロルプロマジン・コントミン
- b) リスペリドン・リスパダール
- c) ペロスピロン・ルーラン
- d) クエチアピン・セロクエル

問題 7 統合失調症の治療薬には第二世代において、セロトニン・ドパミン受容体拮抗薬・SDA がある。以下の薬剤で SDA に属さないものはどれか？

- a) リスペリドン・リスパダール
- b) オランザピン・ジプレキサ
- c) ハロペリドール・セレネース
- d) クエチアピン・セロクエル

問題 8 統合失調症の第二世代治療薬のうち、急速乖離仮説に基づき、脳内ドパミン D 2 受容体に投与直後に結合するが、その後急速に解離することを特徴とする薬剤はどれか？

- a) クロザピン・クロザリル
- b) オランザピン・ジプレキサ
- c) リスペリドン・リスパダール
- d) アリピプラゾール・エビリファイ

問題 9 不安症は病因が器質的なものによらない精神疾患の総称の為、症状は多様である。不安症の症状の内、PTSD・心的外傷後ストレス症が属するものは以下のどれか？

- a) 不安症
- b) 恐怖関連症
- c) 脅迫症
- d) ストレス関連症群

問題 10 不安症の治療に**用いない**とされる薬剤は以下のどれか？

- a) ベンゾジアゼピン系抗不安薬
- b) アザピロン系抗不安薬（ダンドスピロン）
- c)  $\beta$ 作動薬
- d) 抗うつ薬

## (2) 認知症・脳血管障害の病態生理と薬物療法

問題 1 アルツハイマー型認知症は家族性（遺伝性）のものと孤発性のものがある。家族性のアルツハイマー型認知症の発症は以下のどの年代で起こりやすいか？

- a) 20～30代
- b) 40～50代
- c) 65歳以上
- d) 特に年齢を選ばず幼児期より発症

問題 2 アルツハイマー型認知症は日本で発症する認知症のうち、どのくらいの割合を占めるか？以下から選べ。

- a) 約50%
- b) 約60%
- c) 約70%
- d) 約80%

問題3 アルツハイマー型認知症には家族性・遺伝性と孤発性の分類がある。家族性アルツハイマー型認知症の割合はどれくらいか？

- a) 1～6%
- b) 7～11%
- c) 12～18%
- d) 19～25%

問題4 アルツハイマー型認知症の初期症状として当てはまる記憶に対する記載の内、正しいのはどれか？

- a) 60秒以内の即時記憶が出来ない
- b) 遠隔記憶（昔の事）も全く出来ない
- c) 近時記憶（数分後）が出来なくなる
- d) 初期から、全ての記憶が出来ない

問題5 以下のアルツハイマー型認知症の治療薬の中でアミロイドβ抗体薬は以下のどれか？

- a) レカネマブ・レケンピ
- b) ドネペジル・アリセプト
- c) ガランタミン・レミニール
- d) メマンチン・メマリー

問題6 以下のアルツハイマー型認知症の治療薬の中で、コリンエステラーゼ阻害薬に**属さない**ものはどれか？

- a) ドネペジル・アリセプト
- b) ガランタミン・レミニール
- c) リバスチグミン・リバスタッチ/イクセロンパッチ
- d) メマンチン・メマリー

問題7 以下の認知症の治療薬の中で、マツユキソウ・スノードロップの誘導体から得られた薬剤はどれか？

- a) ドネペジル・アリセプト
- b) ガランタミン・レミニール
- c) リバスチグミン
- d) メマンチン・メマリー

問題8 認知症にはアルツハイマー型認知症、血管型認知症、レビー小体型認知症があるが、その内で、脳梗塞、脳塞栓、脳出血後に発症しやすいのはどの認知症か？

- a) アルツハイマー型認知症
- b) 血管性認知症
- c) レビー小体型認知症
- d) 上記全部

問題 9 血管性認知症の治療薬として、認知症の BPSD に用いられるのは以下のどの薬剤か？

- a) アスピリン等の抗血小板薬
- b) ダビガトラン等の直接阻害型経口抗凝固薬
- c) ドネペジル等のコリンエステラーゼ阻害薬
- d) 三環系抗うつ薬

問題 10 レビー小体型認知症の特徴のレビー小体が現れる精神神経系疾患は以下のどれか？

- a) パーキンソン病
- b) うつ病
- c) 統合失調症
- d) 不安症