

# 2019年度平成熟通信講座

## － 第2回 －

### シリーズ2 高齢化で増加する認知症の薬物療法

(3) アルツハイマー型認知症の薬物療法

(4) 血管性認知症・レビー小体型認知症の薬物療法



## シリーズ2：高齢化で増加する認知症の薬物療法

### (3) アルツハイマー型認知症の薬物療法

#### (4) 血管性認知症・レビー小体型認知症の薬物療法

### (3) アルツハイマー型認知症の薬物療法

日本はいま、かつて人類が経験したことのない超高齢社会になっている。現在、85歳以上の4人に1人は認知症で、65歳以上の7人に1人は認知症か、その予備軍とされている。認知症とは「生後いったん正常に発達した種々の精神機能が慢性的に減退・消失することで、日常生活・社会生活を営めない状態」である。アルツハイマー病はドイツのフランクフルトの精神科医師であるアロイス・アルツハイマーが発見した。進行性の記憶障害と「夫が浮気をしている」といった嫉妬妄想を持つ51歳の女性を診察したことがきっかけであった。その女性の死後、脳を解剖し、老人斑、神経原繊維変化など病変の顕微鏡所見を1906年ドイツの精神医学会で最初に報告した。

アルツハイマー型認知症を根治できる薬物療法は存在しないが、現状で使用されている薬物にはドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、メマンチンがある。これらの治療薬は、あくまでも記憶障害や抑うつ症状といった中核症状や周辺症状をやわらげ、その進行を抑えるものである。その中で認知機能障害に対してはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンおよびグルタミン酸受容体拮抗薬のメマンチンが用いられている。認知症の自発性低下、うつ状態、不安、不眠、妄想、徘徊等の治療薬にはリスパリドン、パロキセチン、ゾルピデムなどが必要に応じて使用される。

◆アルツハイマー型認知症 疾患番号 74 (526頁 - 537頁) \_\_\_\_\_

アルツハイマー型認知症は海馬・大脳皮質の神経細胞脱落、シナプス減少や神経伝

達物質のアセチルコリン低下が起り発症する。また、その病理学的所見はアミロイドβタンパクと神経原繊維変化の2つの変化が特徴である（アミロイド・カスケード仮説）。一口に言えば、脳の中でアミロイドβタンパクといわれる強靱な繊維性タンパク質が、神経細胞の外側に過剰に蓄積して老人斑を形成する。老人斑の出現と並列的に神経細胞の内部に異常にリン酸化されたタウタンパクといわれるタンパク質が凝集して蓄積すると、神経原繊維変化を起こして神経細胞が次々と死んでいくと考えられている。

<定義、疫学、成因、分類> (527-528 頁 参照)

<症状、合併症、検査・診断> (528-529 頁 参照)

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る。すなわち、思考や行動、感情を1つの目的に沿ってまとめていく能力、統合する能力が長期間にわたって低下し、その経過中にある種の幻覚、妄想、ひどくまとまりのない行動が見られる病態である。

その症状には「中核症状」と呼ばれるものと、「Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD（行動・心理症状）」があり、BPSDは、中核症状に対して以前は「周辺症状」と言われてきた。現在は「BPDS（行動・心理症状）」といわれている。「中核症状」は脳の神経細胞が壊れることによって、直接起こる症状である。すなわち、「記憶障害(もの忘れ)」「判断力の障害」「問題解決能力の障害」「実行機能障害（ものごとを実行できなくなる）」「見当識障害（いつ・どこがわからない）」「失行（ボタンをはめられないなど）」「失認（触れたものや聞こえてくる音が何なのかわからなくなる）」「失語(言語障害)」などがある。一方、BPSDは本人がもともと持っている性格、環境、人間関係などさまざまな要因がからみ合って現れる症状を示す。アルツハイマー型認知症のさまざまな症状のなかでも、暴言、暴力に象徴される興奮・攻撃性は、患者さん本人の尊厳を損なうだけでなく、家族や介護者にとって大きな負担になっている。

この症状を第1期から第3期に分類する。

第1期(知的能力の低下の2、3年前)

軽度の人格変化（頑固になる、自己中心的など）、不安・抑うつ、睡眠障害、幻視、妄想などがある。


第2期「混乱期」（2～8年）

高度の知的障害、失語、失行、失認など、錐体外路症状（筋固縮、無動など）などがある。

第3期「認知症期」（8～12年）

高度な認知症の末期ではしばしば痙攣、失禁、拒食・過食、反復運動などがある。

<治療> 各論（530～534頁 参照）

・薬物療法：（531頁 )


・非薬物療法：

<治療薬>（530～533頁 参照）

・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

・グルタミン酸作動性神経受容体拮抗薬（メマンチン）

・アルツハイマー型認知症の薬物療法（531頁 )

<薬物療法・症例>（533～537頁 参照）

## **（8）血管性認知症・レビー小体型認知症の薬物療法**

血管性認知症は原因は脳梗塞や脳出血などの脳の血管障害によって起こる。脳の血管が詰まる「脳梗塞」や血管が破れる「脳出血」など脳血管に障害が起きると、その周りの

神経細胞が死に至る。脳の画像解析を見ると、傷害の跡がわかり、以前に脳血管障害に罹患して、高血圧、糖尿病、心疾患など脳血管障害の危険因子を持っている人に起こりやすく、アルツハイマー型認知症を併発していることも多い。主な症状は、日常生活に支障を来すような記憶障害とその他の認知機能障害(言葉、動作、認知、計画を立てて行う能力など)だが、歩行障害、手足の麻痺、呂律が回りにくい、パーキンソン症状、転びやすい、排尿障害(頻尿、尿失禁など)、抑うつ、感情失禁(感情をコントロールできず、ちょっとしたことで泣いたり、怒ったりする)、夜間せん妄(夜になると意識レベルが低下して別人のような言動をする)などの症状が早期から見られることもある。根本的な治療法はないが、脳の働きや血流を改善する薬などを使って、症状の改善を図る。

◆ **血管性認知症** 疾患番号 75 (538 頁 - 542 頁) \_\_\_\_\_

<定義、疫学、成因、病態・症状> (539 頁 参照)

脳梗塞・脳塞栓や脳出血などによって発症する認知症で、脳の場所や障害の程度によって、症状が異なる。そのため、できることとできないことが比較的是っきりと分かれていることが多い。すなわち、障害される機能と残っている機能があり、症状にばらつきがある。これをまだら認知症という。手足の麻痺などの神経症状が起きることもあり、脳出血や脳梗塞の後、急激に発症し、その後も脳出血や脳梗塞にともない症状が段階的に進行する。「せん妄」が起きて突然認知機能が悪化することもある。一方で、判断力や記憶は比較的保たれている。

<検査・診断> (539 - 540 頁 参照)

頭部 CT や MRI によって脳梗塞の有無や脳血管の狭窄や閉塞の有無を検査する。部位としては小さくても、非常に大きな役割をもつ場所に生じた脳梗塞では、脳梗塞が起こ

った場所だけでなく、その部位と機能的に密接な関係のある領域の障害が脳血流 SPECT 検査で認められることがある。

＜治療＞ 各論（540－541 頁 参照）

・薬物療法：脳梗塞の予防・治療、脳梗塞後遺症

血管性認知症および血管性認知障害の予防には、脳卒中危険因子の管理が重要で、とくに中年期の血圧管理が老年期の認知機能に影響する。アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)、カルシウム拮抗薬などの降圧薬が推奨される。血管性認知症の中核症状の治療には、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンのコリンエステラーゼ阻害薬、および NMDA 受容体阻害薬であるメマンチンが推奨される(本邦未承認)。脳梗塞後の意欲低下に対してはニセルゴリンが推奨される。いずれの降圧薬にも「血管性認知症の予防」という保険適応はない。ドネペジルは、アルツハイマー病の治療に対して承認されているが、血管性認知症に対しては本邦未承認である。ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンも本邦未承認である。ニセルゴリンは、「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善」に対してのみ保険上承認されている。

・非薬物療法：認知機能訓練、認知刺激、日常生活動作訓練、音楽療法、

回想法、運動療法（540－541 頁 参照）

＜症例＞（541－542 頁 参照）


◆ **レビー小体型認知症** 疾患番号 **76**（543 頁－548 頁）

<定義、疫学、成因、病態・症状> (544 頁 – 545 頁 参照)

レビー小体型認知症は、アルツハイマー型認知症と同様に大脳皮質の神経細胞内に特殊なタンパク質の $\alpha$ -シヌクレインが異常に蓄積したレビー小体が認められ、脳の神経細胞が減少することによって起こる。脳の神経細胞が徐々に減っていき、特に記憶に関連した側頭葉と情報処理をする後頭葉が萎縮するため幻視が出やすいと考えられている。 $\alpha$ -シヌクレインは脳以外にも、消化管、心臓にゆっくりと蓄積する。女性に多く見られるアルツハイマー型認知症とは対照的に、レビー小体型認知症は男性に多く見られる認知症で、男性の患者数は女性の約 2 倍と言われている。

$\alpha$ -シヌクレインとは主としてシナプス前終末で発現する 140 のアミノ酸からなるタンパク質で、パーキンソン病やレビー小体型認知症、多系統萎縮症等の神経変性疾患において、神経細胞またはグリアで凝集体として観察される。

レビー小体型認知症では発症初期から「知らない人がいる」といった実際には見えないものが生々しく見える症状の幻視がしばしば現れる。この幻視は、他の認知症と比較してレビー小体型認知症として区別できる、特徴的な症状である。「壁に虫が這っている」、「子供が枕元に座っている」「ふとんが人の姿に見える」といった錯視がしばしばみられる。これらの視覚性の認知障害は夜間に現れやすくなる。さらに、症状は良い時と悪い時とムラがある。

<検査・診断> (544 – 545 頁 参照) , (545 頁 )

- 1 症状（本人、家族、その他の介護者に質問することで特定する） 洩
- 2 身体診察と精神状態検査の結果から特定する。 洩
- 3 脳の MRI 検査が行われ脳全体の萎縮を認めるが、アルツハイマー型認知

症と比較すると海馬の萎縮は軽度である。また脳の血流をみる SPECT 検査では頭頂葉・側頭葉・後頭葉で血流低下を認める。

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)は脳血流シンチグラフィと呼

ばれ脳の血流を測定する検査でレビー小体型認知症の診断にも使用される。

<治療> 各論 (546-547頁 参照)

・薬物療法

レビー小体型認知症そのものを治す薬物療法はない。現状ではそれぞれの症状に対する薬を用いている。現在、レビー小体型認知症への治療薬は「ドネペジル」がある。ドネペジルはアルツハイマー型認知症患者へ処方されていたものですが、レビー小体型認知症への効果があることも判明したため、2014年に保険が適用されるようになった。ドネペジルは脳内にあるレビー小体を排除する働きがあるわけではないので、薬による根本的な治療は、アルツハイマー型認知症と同様に困難である。

症状には日によって波があることから、家族は根気強く認知症高齢者と接していく必要がある。特に幻視・幻聴については、実在しないものでも本人にとっては極めてリアルに見えるため、むげに幻視や幻聴の内容を否定するような発言は絶対にしてはいけません。また、レム睡眠行動障害によって、夜中に目が覚め、急に騒ぎだす、暴れだすといった症状が出る可能性もある。パーキンソン病の症状が強く出ることが大きな特徴である。

アルツハイマー病の治療に用いられる薬剤、特にリバスチグミンは、レビー小体型認知症やパーキンソン病に伴う認知症の治療にも使用することができる。

・非薬物療法 (546-547頁 参照)

<症例> (547-548頁 参照)



## 【理解度チェック】

### シリーズ2 精神疾患の病態生理と薬物療法

#### (3) アルツハイマー型認知症の薬物療法

#### (4) 血管性認知症・レビー小体型認知症の薬物療法

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。

合格の方には次回以降正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寄せください。

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。（合格不合格とも通知でわかります）年度末まで何度でもチャレンジできます。

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。