

—臨床医のために—

高齢者のアルツハイマー病の治療と対応

中野 博司

日本医科大学内科学講座老年内科

Treatment and Management of the Elderly Patients with Alzheimer's Disease

Hiroshi Nakano

Division of Geriatric Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in older people. Cerebral deposition of amyloid plaques containing amyloid beta-peptide (A β) has traditionally been considered the central feature of AD. γ -Secretase is the pivotal enzyme in generating the C terminus of A β , that determines its aggregability and propensity for deposition. Drugs that regulate the production of A β by inhibiting gamma-secretase activity could provide an effective therapeutics for AD, however we can't use these drugs clinically now. Anti-amyloid immunotherapy for AD has received considerable attention following reports that amyloid pathology was reduced in an amyloid precursor protein (APP) transgenic mouse model on vaccination with aggregated A β 42. Clinical trials were terminated after four early reports of autoimmune meningoencephalitis, but a post-mortem study in one patient showed evidence of plaque reduction. Currently, no effective pharmacologic interventions have been researched enough to support their use in prevention of AD. Many epidemiological studies suggest that apolipoprotein E type 4 allele, diabetes, obesity, hypertension, and hyperlipidemia were associated the risk factor for late onset AD. Two key treatment approaches for AD have been driven by retrospective epidemiology: non-steroidal anti-inflammatory drugs and cholesterol-lowering statins. In both cases, the exact target in the disease cascade remains to be elucidated. In constant, only one acetylcholinesterase inhibitor, donepezil has been proven effective and used for patients with mild or moderate AD in Japan. Donepezil have demonstrated the effectiveness in stabilizing cognitive function and delaying behavioral symptoms. Given the likelihood that agents will become available that reliably delay onset and/or slow progression of AD, it will be important to detect preclinical AD as early as possible for maximal treatment effect. Cognitive function is generally examined by Mini-mental State Examination (MMSE), revised version of Hasegawa's Dementia Rating Scale (HDS-R) and Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R). The positron emission tomography or the single photon emission computed tomography were used for diagnosis of early stage AD. Caregivers should analyze behaviors and environmental factors which precede harmful abnormal conduct and try to avoid them.

(日本医科大学医学会雑誌 2006; 2: 145-147)

Key words: Alzheimer's disease, treatment, management, elderly

Correspondence to Hiroshi Nakano, Division of Geriatric Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nakano@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

はじめに

知能は20歳を過ぎても緩やかに上昇し、60歳前後を頂点として以後は緩やかに低下する。高齢者の知的機能に影響を及ぼす因子としては、性（女性のほうが知的機能低下の程度が大きい）、教育歴、身体健康が代表的である。加齢とともに認知症の有病率は増加し、85歳以上の高齢者に限ると、本邦では約25%が、米国では約半数がアルツハイマー病（AD）であるとの報告もある。本稿では、高齢者のADの治療と、対応について概説する。

アルツハイマー病の発症予防

ADの原因は不明であるが、アミロイドβ（Aβ）原因説が有力である。本説は、Aβ前駆体蛋白がβおよびγセクレターゼにより切り出されAβ蛋白が産生されるが、Aβが過剰に産生され神経細胞に障害性が作用するとするものである¹。したがって、β、γセクレターゼを阻害するか、Aβの神経毒性を抑制することができればADの発症予防が可能となる。現在、β、γセクレターゼに対する阻害薬は未だ開発段階である。Aβに対するワクチン療法は動物実験で有効性が示され²、臨床治験が実施されたが自己免疫性脳炎が高率に合併したため現在治験は中断している。したがって、現時点でADの有効な根治療法はない。

疫学成績から発症に関連する因子も研究されている。最も発症に密接に関連するのはApoE-ε4遺伝子である。ADの遺伝歴がある未発症例を、ε4の対立遺伝子の有無別に経年観察を行うと、対立遺伝子を有さない例、1対の遺伝子を有する例、2対の遺伝子を有する例の順にADの発症率は高率になる³。しかし、ε4を有する全例がADを発症するわけではないので、ε4はADの発症促進因子であると考えられているが、どのような形でその発症に関連しているかは不明である。

近年、動脈硬化と関連する耐糖能異常、肥満、高血圧、高脂血症などがADの発症に関連することが報告されている。いずれも25～30年の経年観察結果であるが、糖尿病⁴、肥満度、高血圧、高総コレステロール血症^{5,6}が、将来のAD発症と有意に関連すると同時に、観察終了時のこれらの因子とAD発症との間には関連性がないことが報告されている^{4,5}。従来、脳血管性認知症の危険因子とされていたこれら生活習慣病がいかなる機序でADの発症に関連するのか、またこれらの病態をコントロールするとADの発症率が

低下するかは今後の課題である。

近年、粥状硬化症に起因する諸疾患に対するスタチンの効果が報告されている。AD発症に対するスタチン療法のサブ解析では、スタチンはADの発症を有意に抑制しており⁷、現時点ではスタチンは臨床的に使用可能なAD発症抑制効果を示す唯一の薬剤である。

アルツハイマー病の対症療法

ADは、病初期には健忘が出現し、その後側頭葉内側の嗅内野・海馬・頭頂葉を責任病変とする症状（時間の失見当識・即時記憶障害・暗算障害・書字障害など）が現れ、大脳基底核・海馬傍回・帯状回後部・頭頂・後頭領域への病変の広がりを示唆する症状（健忘失語・地誌的障害・場所や人の失見当識・相貌認知障害、鏡現象・遠隔記憶の想起障害・易怒性・幻視・妄想などの精神症状）などが出現する。この進展過程が、脳内のアセチルコリン作動性ニューロンの分布に一致すること、AD患者の脳内アセチルコリン量が減少しており、その程度と記憶障害が相関すること⁸などから、ADの病初期の病変の主座はアセチルコリン作動性ニューロンの機能障害ではないかと考えられ、アセチルコリンの分解酵素であるコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル；商品名アリセプト[®]）が治療薬として開発され、臨床的有効性も証明されている⁹。本剤は、壊死に陥った神経細胞機能を改善する薬剤ではないため、病初期を中心に臨床的効果を発揮し、ADの進行を遅らせる薬剤であるとされている¹⁰。このような特徴から、本剤は病初期のできる限り早い時期から服用を開始するのが良く、この際重要になるのがADの早期診断である。

アルツハイマー病の臨床的な早期診断法

認知症の主な診断法にはウェクスラー式成人用知能診断検査（WAIS-R）、テスト法、行動評価法がある。WAIS-Rは課題量が多く75歳を超える高齢者には不適である。本邦ではテスト法としての改定長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）¹¹および行動評価法としての痴呆性老人の日常生活自立度判定基準が主に用いられている。

テスト法を実施する際には以下のようなADの特徴に留意すべきである。取り繕い反応（日付の質問には「今日は新聞を見てこなかった」、年齢を問うと「もう歳は関係ない」などと、自分ができない事項を他の要因に置き換えようとする）はADの特徴であり、

即時記憶（数十秒以内の事項の記憶）の障害は加齢に伴うもの忘れではみられない。また、エピソード記憶（旅行に行った思い出など時間的・空間的に定位されるような事象の記憶）はADでは早期に障害される場合が圧倒的に多いのに対し、意味記憶（野菜の名前などのあるカテゴリーに属する単語の列記で評価する一般的知識に関する記憶）は、ADのごく初期には侵されにくい。HDS-Rは、これらを実評価する項目を組み込んで作成されており、患者の回答内容を分析することにより、ADの早期の疑診が可能である。Mini mental state examination (MMSE)¹²は世界的に用いられているテスト法で、文章構成能・描画能を測る項目がある点がHDS-Rと異なる。構成障害の診断にはHDS-Rより適するが、教育歴により得点に相違が出る欠点がある¹³。

以上で認知症の疑いがある場合、大脳の機能評価を行いADか否かを診断する。ADの初期は側頭葉および後部帯状回の機能低下が特徴であり、positron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) が用いられる¹⁴。その評価に際しては、梗塞等を除外するためにCTやMRIの同時実施が必須である。

アルツハイマー病の対応と管理

ADの患者に対する対応・管理は、その病期により異なるが、患者の自尊心を傷つけないことが基本となる。家族は失われた機能の回復や、退行の遅延を期待して患者に訓練を強いることがある。このような行為により患者の自尊心は傷つき、消極的になり、残された機能も失われてゆく。AD患者への対応の基本は残された機能を保つことであり、このためには孤独に放置せず、患者の目線に立つことが基本である。

日常生活では、環境を整え、規則正しいリズムある生活を心がけ、患者に恥をかかせない様に配慮し、疾病の兆候を見逃さないことが肝要である。環境整備は進行例においてより重要で、精神症状や転倒・転落の予防にもつながる。

文 献

1. Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353-356.
2. Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, Chishti MA, Horne P, Heslin D, French J,

Mount HTJ, Nixon RA, Mercken M, Bergeron C, Fraser PE, St George-Hyslop P, Westaway D: A β peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-982.

3. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-923.
4. Schnaider Beeri M, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, Schmeidler J, Ravona-Springer R, Sverdluck A, Davidson M: Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004; 63: 1902-1907.
5. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A: Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1556-1560.
6. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K: Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005; 330: 1360-1362.
7. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA: Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-1631.
8. Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE: Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet* 1977; 1: 189.
9. Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG: Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 624-633.
10. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR: Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 195-203.
11. 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老年精神医学雑誌* 1991; 2: 1339-1347.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189.
13. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF: Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269: 2386-2391.
14. Soonawala D, Amin T, Ebmeier KP, Steele JD, Dougall NJ, Best J, Migneco O, Nobili F, Scheidhauer K: Statistical parametric mapping of (99m) Tc-HMPAO-SPECT images for the diagnosis of Alzheimer's disease: normalizing to cerebellar tracer uptake. *Neuroimage* 2002; 17: 1193-1202.

(受付: 2006年4月12日)

(受理: 2006年5月16日)