

脳血管性痴呆とアルツハイマー病の治療

北村 伸

日本医科大学内科学第2教室

Treatments for vascular dementia and Alzheimer's disease

Shin Kitamura

Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

痴呆は、老年期における解決されなくてはならない問題の一つである。臨床医としては、痴呆の診断とその原因を正確に鑑別して、治療や悪化の予防を行うことが大切である。老年期に痴呆を呈する疾患は数多くあるが、脳血管性痴呆とアルツハイマー病を扱うことがほとんどである。脳血管性痴呆は、原因が脳血管障害であるので、痴呆発症と悪化を予防することは可能である。アルツハイマー病の原因はまだ解明されていないが、発症メカニズムが分子細胞生物学的な面から明らかにされてきており、治療の可能性が開かれてきている。以下に脳血管性痴呆の治療とアルツハイマー病治療薬の現状について解説をする。

1. 脳血管性痴呆

記憶障害や認知障害などの痴呆の中核症状を治療することは困難であるが、予後を改善するためには、脳血管障害発症のリスクファクターのコントロール、薬物療法、リハビリテーション、ケア、そして合併症の予防を行わなくてはならない。図1に痴呆を悪化させる因子とその対策を示し、図2に現在臨床で実際に行われている予後の改善のための対策と痴呆の発症から悪化までの関係を示した。

(1) 脳血管障害発症のリスクファクターの管理

脳血管性痴呆発症と悪化を防ぐためには、脳血管障害をおこさないようにすることである。したがって、予防の第1は高血圧、高脂血症、糖尿病などの脳血管障害発症のリスクファクターのコントロールである。なかでも血圧の管理は重要である。脳出血については低めに血圧をコントロールした方がよいと思われるが、脳梗塞再発予防のためにどのくらい降圧すべきかは個々の例によって異なっている。高血圧による血管病変の進展した例では、降圧によりCBFが低下して

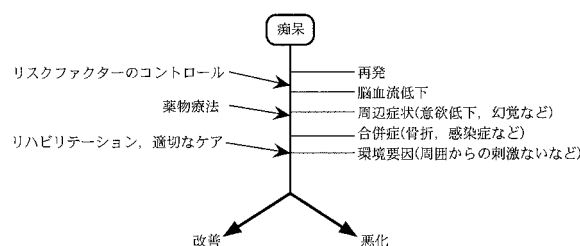


図1 脳血管性痴呆の悪化因子とその対応

脳梗塞を発症することがある。脳梗塞再発と血圧の関係をみた検討によると、ラクナ梗塞では拡張期血圧 80 ~ 84 mmHg で最も再発率が低く、主幹脳動脈血栓症では拡張期血圧 85 ~ 89 mmHg で最も再発率が低かった¹。主幹脳動脈に狭窄があると過度の降圧により CBF が減少して血行力学的な梗塞をおこすことを示している。高血圧を有する多発梗塞性痴呆患者の収縮期血圧を 135 ~ 150 mmHg にコントロールした例では、認知機能に改善が認められ、135 mmHg より下にコントロールした例では認知機能の悪化を認めたという報告²がある。このことは、過度の降圧により小さな虚血性病変を生じて認知機能の低下を生じていることを示していると考えられる。したがって、高血圧のある患者の血圧を下げすぎないようにすることが大切であり、脳梗塞再発予防の面からは、病型別に降圧の目標を定めてコントロールしていかなくてはならない。

既往に明らかな脳卒中発作はないが経過や neuroimaging 所見から脳血管性痴呆と診断することのできる例がある。このような例が無症候性脳梗塞と関連して生じた痴呆なのかもしれないが、無症候性脳梗塞が血管性痴呆に進展していくという十分な証拠はまだない。しかし、脳血管障害のリスクファクターを持った患者に無症候性脳梗塞をみたときには、症候性脳梗塞と同じように取り扱っていくことが痴呆発症の予防となると考える。脳ドックは、このことについてよい役割を果たすものと考えられる。

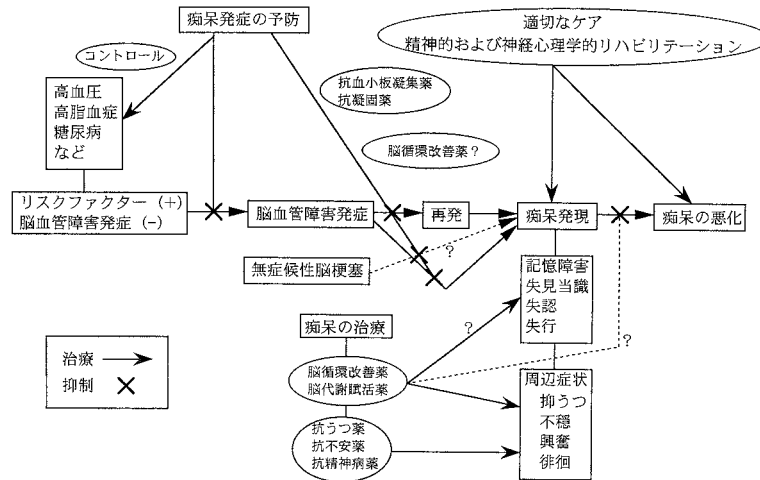


図2 脳血管性痴呆の発症予防と悪化を防ぐ対策

(2) 薬物療法

具体的に脳血管性痴呆の予後を改善するための薬物療法について考えてみると、まず脳梗塞再発予防については、抗血小板凝集薬や抗凝固薬の投与が必要である。このほかりスクファクターの治療のための降圧薬や抗高脂血症薬も使用される。降圧薬については、脳血流を低下させないような薬剤を使用する方がよい。

痴呆症状を改善するような薬剤はまだなく、記憶障害や認知障害などの痴呆症状が明らかに出現してしまうと、その症状を改善することは困難である。痴呆患者では脳血流は低下しており、脳循環改善薬の投与前後で脳血流を測定した検討では、脳血流を増加させることが示されている³。しかし、血流を改善することで痴呆症状の改善はできなくても悪化を止めることができるかということについてはまだ明らかにされていない。

脳血管性痴呆では、不安、抑うつ、記憶障害にもとづくと考えられる妄想状態、周囲の状況を認識できないことからの不穏や興奮により暴力をふるうなどの脱抑制状態、そして徘徊などもみられることがある。これらの問題行動は介護を困難にするので、コントロールしておく必要がある。抑うつ状態には、抗コリン作用の弱い抗うつ薬を投与することもある。時に単純な不安を訴えることがあるが、これには副作用の少ない抗不安薬を投与する。不穏や興奮により暴力をふるうなどの脱抑制状態や妄想状態に対しては、抗精神病薬の投与が必要なものもある。いずれの薬剤も少量より投与を開始して、副作用に注意して過量にならないようにすることが必要である。また、これらの周辺症状の消退を注意深く観察して、改善があれば速やかに薬を減量して中止の方向に持っていく。

(3) リハビリテーションとケア

運動麻痺により身体活動が制限されることは、自発

性低下を引き起こして痴呆症状の悪化につながることもある。したがって、早期からのリハビリテーションが必要であり、寝たきりにしないことが予後の改善につながる。麻痺のような運動障害に対するリハビリテーションだけでなく、記憶、認知、判断、行動などを活性化させるような周囲からの働きかけが痴呆の発症を抑えることや治療につながる。脳血管性痴呆患者に言語刺激を与え、¹¹C-glucose PET study でグルコース代謝を半定量した検討では、痴呆の軽度な例では前頭葉と側頭葉でグルコース代謝の増加と考えられる所見が得られている⁴。このことは、周囲からの働きかけが、残存している神経機能を賦活して知的機能の改善につながることを示唆している。話しかけたり興味のあることを話させたりして患者に刺激を与え、歌やゲームなどに参加させることは、脳機能を賦活することになるので積極的に行っていくべきである。脳血管性痴呆の特徴は斑痴呆であり、機能のいくつかは保たれており、人格は保持され病識も保たれている。したがって、残された機能を積極的に活用することで、社会生活への参加も可能である。このためには、精神のおよび神経心理学的なリハビリテーションの果たす役割は重要である。

(4) 合併症の予防

合併症の存在は、脳血管性痴呆の予後を悪くする。麻痺などの運動障害を後遺症に持っている例では歩行が不安定であり、転倒しやすく骨折をおこすことがある。それをきっかけにして寝たきりとなり、痴呆症状の悪化や廃用性の筋萎縮で、さらに運動障害が悪化していくという悪循環に陥ってくる。また、呼吸器感染症や尿路感染症の合併も acute confusional state をおこしたり、痴呆症状を悪化させる要因となることがある。したがって、これらの合併症を予防することが必

要である。そのためには、リハビリテーションや日常のケアが適切に行わなければならない。

2. アルツハイマー病

神経伝達物質の変化を始めとしてアルツハイマー病の病態が明らかにされてきたことから、治療の可能性が示唆され、いくつかの薬剤が開発されて治験が行われている。最近の治療についてのレビュー^{5,6}を参照していただきたいが、試みられている治療薬としてはアセチルコリン系賦活薬が最も多い。このほか、神経ペプチドに関連した薬、神経成長因子に関連した薬、抗炎症薬、ステロイド、そして女性ホルモンなどがある。

(1) アセチルコリン系賦活薬

アルツハイマー病では、記憶や学習と関係しているアセチルコリン系の活性低下が認められることから、アセチルコリン系賦活薬が治療に試みられている。日本ではまだ認可されたものはないが、アメリカではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の tacrine と donepezil が認可され治療に用いられている。両者とも placebo との二重盲検試験で認知機能に有意な改善が認められている⁷。Tacrine は、副作用として肝機能障害を高率に引き起こすことが知られているが、病期の進行を遅らせて長期予後にもよいことが示されている⁸。Donepezil は、問題となるような副作用もなく、日本においても認可される期待がある。このほかのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、アセチルコリンの前駆物質、そしてアセチルコリンの release を増加させる薬剤などについても治験が行われている。

(2) 抗炎症薬

アルツハイマー病の脳では、急性期反応蛋白の増加や老人斑周囲に活性化されたミクログリアの蓄積などがあり、アルツハイマー病の病因に炎症プロセスが関与していることが考えられている。疫学的な検討からは、非ステロイド系の抗炎症薬の使用がアルツハイマー病の発生を減少させることが示されている^{9,10}。抗炎症薬は、アルツハイマー病の発症や悪化を遅らせる可能性があるが、治療薬としての臨床的な検討は十分に行われていない。

(3) 女性ホルモン

Estrogen はコリン作用性神経の栄養要素として働き、認知機能を強化することが考えられている。疫学的な検討では、estrogen がアルツハイマー病の発症を減少させること¹¹ や女性において Benton 視覚記憶検査における加齢による低下を防ぐこと¹² が示されている。女性のアルツハイマー病患者において、tacrine と estrogen の併用が認知機能の改善によいことも示

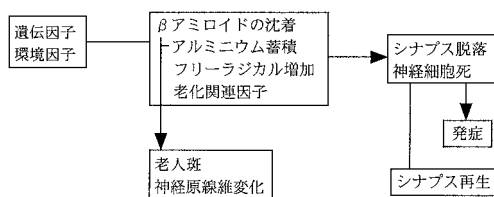


図3 アルツハイマー病の発症メカニズム

されている¹³。

(4) 抗酸化薬

脂質の過酸化と脳の神経変性を引き起こす酸化ストレスとフリーラジカルの蓄積がアルツハイマー病に関連している。Oxidative deamination を阻害して神経障害を抑制するモノアミン酸化阻害薬の selegiline と細胞膜に作用してフリーラジカルを捉えて細胞障害に至る連鎖反応を抑える alpha-tocopherol がアルツハイマー病の悪化を遅らせることが示されている¹⁴。Selegiline はパーキンソン病の治療薬として、日本においても最近認可されている。alpha-tocopherol はすでに使用されている薬剤であり、副作用も少なく、使用しやすいが、アメリカでの検討では2,000単位/日という高用量であった。

(5) その他

認知機能の改善だけでなく、脳血管性痴呆と同様に痴呆に伴う問題行動と精神症状 (behavioural psychological symptoms of dementia : BPSD) のコントロールは患者だけでなく介護者にも必要なことである。向精神薬が使用されることもあるが、近年このBPSDに対する risperidon の有効性が認められている。

(6) 治療の展望

以上に述べてきたように、アルツハイマー病の治療薬がアメリカでは認可され、日本においても治験段階にあるが、その多くが減少したアセチルコリンを補うことを目的とした薬剤である。アルツハイマー病の発症機序を考えると、図3に示したように種々の神経伝達物質の現象が生じてくるのは、病気がある程度進んだ時期であり、神経伝達物質を補充しても根本的な治療にはつながらない。したがって、より有効な治療は、老人斑の形成や神経原線維変化をおこさないような段階で行われる必要がある。アルツハイマー病の発症メカニズムの解明により、根本的な治療が開発されることが期待される。

文 献

1. Irie K, Yamaguchi T, Minematu T, Omae T : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993 ; 24 : 1844 - 1849.

- 2 . Meyer JS, Judd BW, Tawaklna T, Rogers RL, Mortel KF : Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia. JAMA 1986 ; 256 : 2203 2209.
- 3 . 酒寄 修,北村 伸,三品雅洋,山崎峰雄,赫 彰郎 : 脳血管選択性 Ca 拮抗薬(Nilvadipine)投与による慢性期脳梗塞例の精神症候および非特異的自覚症状と局所脳血流量の変化について : SPECT-ARG 法による検討 . 脳卒中 1997 ; 19 : 397 405.
- 4 . 氏家 隆,赫 彰郎,添田敏幸,北村 伸,加藤利昭,飯尾正明 : 加齢および脳血管性痴呆における¹¹C グルコースを用いたポジトロン CT . 脳神経 1984 ; 36 : 559 566.
- 5 . 北村 伸,赫 彰郎 : 痴呆 . 神経治療 1997 ; 14 : 297 299.
- 6 . 北村 伸,赫 彰郎 : 痴呆 . 神経治療 1998 ; 15 : 345 347.
- 7 . Knopman D, Schneider L, Davis K, Talwalker S, Smith F, Hoover T, Gracon S : Long-term tacrine (Cognex) treatment : Effects on nursing home placement and mortality. Neurology 1996 ; 47 : 166 177.
- 8 . Rogers SL, Friedhoff LT, the donepezil study group : The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease : Results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Dementia 1996 ; 7 : 293 303.
- 9 . McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG : Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease : A review of 17 epidemiologic studies. Neurology 1996 ; 47 (2) : 425 432.
- 10 . Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ : Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. Neurology 1997 ; 48 : 626 632.
- 11 . Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E : A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease : The Baltimore longitudinal study of aging. Neurology 1997 ; 48 : 1517 1521.
- 12 . Resnic SM, Metter EJ, Zonderman AB : Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory : A possible protective effect? Neurology 1997 ; 49 : 1491 1497.
- 13 . Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda JM : Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. Neurology 1996 ; 46 : 1580 1584.
- 14 . Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ : A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, both as treatment for Alzheimer's disease. N Eng J Med 1997 ; 336 : 1216 1222.

(受付 : 1998 年 11 月 4 日)

(受理 : 1998 年 12 月 4 日)
