

## 所沢市医師会学術講演会

平成 27年2月26日(木) 19:20～(本講演は19:30～)

ベルヴィ ザ・グラン

座長 平沢記念病院 院長 平澤 秀人 先生

講師 社会福祉法人シナプス理事長

埼玉精神神経センターセンター長

さいたま市認知症疾患医療センターセンター長

丸木 雄一 先生

「認知症の治療 -レビー小体型認知症を含めて-

## 抄録

### 【はじめに】

我が国の認知症患者は 462 万人に達することが報告され、将来 1000 万人に達するという報告も散見する。一方、1999 年アルツハイマー病 (AD) 治療薬として塩酸ドネペジルが発売され、日本の AD 治療の扉が開かれた。その後早期の治療効果が優れていることが報告され、認知症においても早期診断・早期治療の時代となった。患者数の増加ならびに早期診断・早期治療の両者を解決するためには認知症のネットワーク作りが不可欠となった。厚生労働省は認知症ネットワークを地域包括支援センター、医師会を中心としたかかりつけ医のネットワーク、認知症疾患医療センターを 3 本柱で作り上げることを推奨した。我々は 2009 年さいたま市から認知症疾患医療センターを受託し、連日のもの忘れ外来を始めとして、診断と治療ならびにネットワーク作りを行っている。

### 【診断】

2009 年 4 月認知症疾患医療センターを受託時より、もの忘れ外来を連日に増やした。その結果、鑑別疾患を目的に来院した新患者数は図 1 に示した如く、2009 年度は 500 例であったものが 2013 年度 811 例まで増加した。その内訳は 2013 年度 811 例中、アルツハイマー病は約 60% の 499 例(図 2)、次に多いのは正常 78 例、軽度認知障害 72 例であり、軽度のもの忘れを主訴に来院している患者が多いことがわかる。疾患でアルツハイマー病に次いで多かったものがレビー小体型認知症 34 例であった。特筆すべきは正常圧水頭症 20 例を認め、全例に Tap test を行った。その他の 58 例の中には脳炎後遺症 4 例、一過性全健忘 3 例、大脳皮質基底核変性症 3 例、進行性核上麻痺 2 例、注意欠如・多動性障害 (ADHD) 2 例、老人性妄想症 2 例、神経梅毒 1 例、プリオン病 1 例を認めた。ADHD に対しては薬物療法により職場でのミスが減ったとの喜びの報告を受けた。神経梅毒の症例は 42 歳男性で髄液にて最終診断を行った。認知症のみを主訴に外来にて来院した梅毒患者は私には初めての経験であった。プリオン病はほぼ毎年 1 例の割合で受診してきている。プリオン病の発病率は 100 万人に 1.5 人とされており、さいたま市の人口

125 万人であるため、納得のいく数字であると思えた。

認知症は様々な原因で発現する疾患であることは理解しているものの、以上の結果を見直した時に、もの忘れの診断の重要性を再認識した。

#### 【治療】

1999 年 AD 治療薬として塩酸ドネペジル (DPZ) が発売され、日本の AD 治療の扉が開かれた。また、2011 年に相次いでガランタミン、メマンチン、リバスチグミンの使用が認可され、遅ればせながら我が国においても World Standard な 4 剤体制となった。欧米では 10 年以上前から 4 剤体制となっていたため、わが国で 4 剤体制となっても新しい知見はさほど得られないと思われた。しかしながら、4 剤それぞれの薬理作用に裏付けされた特徴を有し、この 3 年間で特徴を生かした治療法の工夫がなされている。軽度の場合、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChE 阻害剤) であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの内服・貼付を始める。もう少し症状が進んで中等症になると NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンも併用できるようになった。更に進んで排泄の失敗が出現したり、季節にあった衣服が選択できなくなったり、入浴時に洗髪・洗体が出来なくなると高度の認知症となり、アリセプト・メマンチンの使用が保険で許されている。いずれの治療法も使用開始後の認知機能の改善をご家族は期待し、確かに開始後 6-12 ヶ月は機能の改善が維持される。しかしながら上記 4 薬剤の最も重要な効果は進行抑制である。内服していないと心理テストで 1 年間に 3-4 点の悪化を認めるが、確実に内服を続けていると 1 年間に 1 点程度の悪化で済む。このような進行抑制の効果が積み重なると、施設に入所するまでの期間を 2 年間も先延ばし出来るという結果も報告されている。現在使用可能な 4 剤の認知症治療薬の特徴を簡単に述べる。

ドネペジル：1999 年から 5mg の使用が認められ、2007 年から高度 AD に対して 10mg の内服が認められ、唯一 AD のフルステージに使用できる AChE 阻害剤である。全世界的にみても、最も売り上げが多く、一日一回投与、効果と副作用の面から最も使いやすい AChE 阻害剤と考えられる。

ガランタミン：ガランタミンはドネペジルと同様に、AChE 阻害作用によりシナプス間隙のアセチルコリン濃度を上昇させ、ガランタミン特有の作用としては、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) のアセチルコリンが結合する部位とは異なる部位 (アロステリック部位) に直接結合し、受容体の感受性を高めるニコチニック APL (allosteric potentiating ligand) 作用も有している。このため、内服後の改善の程度、改善状態の持続がドネペジルに比し、良好であるとの報告も認める。しかしながら、消化器系の副作用出現の頻度が高かったり、一日 2 回の内服をしなければならないなどのデメリットも指摘されている。

リバスチグミン：リバスチグミンは AChE 阻害作用に加えて、AD になると増加するブチリルコリンエステラーゼ BuChE をも阻害することにより、他の 2 剤に比し、より効果発現が良好であるとされている。またこの薬剤の特徴は貼付剤であり、従来のカプセル

と比較して、副作用を格段に減少させることが出来た点、内服拒否の患者に対しては使いやすい点などが挙げられる。しかしながら、発赤・掻痒などの皮膚症状の出現率が非常に高く患者がはがしてしまうデメリットも有している。

メマンチン：作用機序が他の AChE 阻害剤と違い、NMDA 受容体拮抗薬であるが最も大きな特徴である。単独で投与した場合、AChE 阻害剤ほどの認知機能改善&維持機能は期待でき無いが、AChE 阻害剤が副作用で使用できない症例や攻撃的な問題行動を有している症例にはファーストチョイスとなると考えられる。この薬剤の最も使用される場面は AChE 阻害剤との併用が出来る点で、中等度以上の認知機能障害患者では併用療法がスタンダードになる可能性が高い。

さいたま市よりの委託事業として、年 2 回認知症実践者研修を行っている。認知症実践者研修は市内の介護保険施設での中堅どころの職員約 30 名を対象に、1 週間、当センターに缶詰になり、認知症の病態生理から介護・連携などを研修する事業である。研修の始めには毎回私が認知症に関する最新の知識を含めた医療の取り組みの講義を行っている。毎年 60 名の介護保険関連の専門家が、この地に認知症疾患医療センターがあるという事を認識するところだけでも大いに意義のある事業と考える。

また、さいたま市では 2013 年度より認知症対策推進事業を開始した。この事業において認知症疾患医療センターとして積極的に参加している。13 年度には認知症地域連携パス (図 3) を作成、2014 年 7 月より、軽度な認知症患者を対象としてこのパスが利用されている。

2014 年度の認知症対策推進事業として、2015 年度から開始予定の認知症初期集中支援チームの設置ならびに認知症ケアパスの作成を任されている。

#### 【レビー小体型認知症 (DLB)】

症例 88 歳 男性 主訴もの忘れ。87 歳時にもの忘れ出現、話をしているうちに、何を話しているのか判らなくなった。椅子に座るとすぐに眠くなり、涎をたらす。夜一人で寝ている部屋に知らない人がいる。このような幻覚が毎日出現。88 歳時の 10 月 3 日に当センター初診、HDSR13 点、MMSE18 点 CT 上脳萎縮を認める。筋固縮も認め、DLB と診断。アリセプト投与 5mg 内服 4 週間後、嘘のように良くなったとの本人・家人の印象。幻覚は全く消失。5mg 内服 16 週後 HDSR29 点、MMSE24 点へと著明改善を認めた。

この症例の如く、DLB 患者にアリセプトを投与し、劇的に改善する症例を数多く経験していた。これに対し DLB におけるアリセプトの効果判定に関して国内第 II 相試験、第 III 相試験が施行され、2014 年レビー小体型認知症におけるアリセプトの認知症状進行抑制の保険適応が認可され、ここに晴れてアリセプトが DLB に使用可能となった。現在私が外来診療中の DLB 患者は 53 例中、アリセプト内服前後で HDSR を測定できた 26 例の結果を図 4 に示す。26 例中、改善が 20 例、不変が 3 例、悪化が 3 例であった。特記すべきは改善した 20 例中 HDSR が 5 点以上改善した著効例が半分以上の 11 例に見られた事で

ある。アルツハイマー病に対するアリセプトの効果では考えられないような反応良好な結果である。アリセプトが DLB に対してこのような良好な反応性を来すため、DLB の診断治療の価値があると考えられた。

#### 【今後の展開】

2014 年度の新たな事業としては病院従事者向けの認知症対策事業を、さいたま市全 30 病院の職員を対象に行う。認知症サポーター養成講座を小学校などへの出前講座も含め、月一回の割合で行っていく。2015 年度からは認知症初期集中支援チームのモデル事業を受託する予定である。

#### 【おわりに】

過去 5 年間認知症疾患医療センターを運営した印象としては、積極的に事業に参加すればするほど需要は広がることである。また、行政と医師会を結びつける調整役としての役割も重要であると感じた。認知症疾患医療センターという看板を掲げることにより、医療・福祉関係者ばかりでなく家族などの非専門家にとって、まずここに連絡を取ってみようという選択肢が出来たように感じる。

#### ご略歴

- 1980年 日本医科大学卒業、卒業後埼玉医大神経内科に入局
- 1984年 医学博士、埼玉医大助手
- 1985年 国保連福生病院内科主任
- 1987年 国立循環器病センター研究員
- 1988年 米国ボルチモアのジョーンズ・ホプキンス大学に留学
- 1991年 埼玉精神神経センター神経内科部長兼院長補佐
- 1997年 埼玉精神神経センターセンター長
- 2011年 社会福祉法人シナプス理事長&埼玉精神神経センターセンター長



