

認知症とうまく付き合う： 認知症にならないために

Since 2006

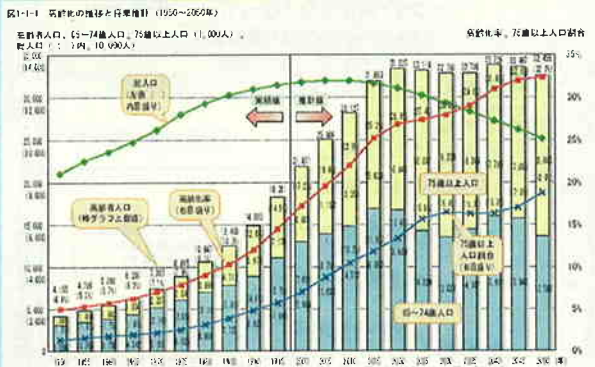
J-DO
特定非営利活動法人
医薬品適正使用推進機構

鍋島 俊隆
NPO医薬品適正使用推進機構 理事長
名古屋大学 名誉教授
名城大学 比較認知科学研究所 所長
大学院薬学研究所 教授

今日の講演内容

- ・ 認知症とは？
- ・ アルツハイマー病(AD)の脳の変化
- ・ ADは遺伝するか？
- ・ 認知症の見つけ方
- ・ ADのくすりでの治療：未来と現在
- ・ 認知症治療薬の効き方
- ・ 新しい認知症治療薬の効き方
- ・ 今ある治療薬から新しい治療薬への切り替え
- ・ 今ある治療薬と新しい作用があるくすり、
メマンテンとの併用
- ・ 認知症患者への接し方
- ・ 認知症患者への支援
- ・ 認知症にならないために

日本の老年人口割合

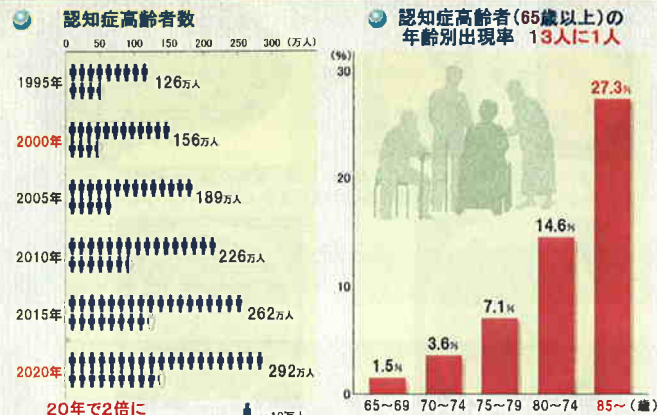


厚生白書 平成12年度版

ROBERT E. RICKLEFS
CALBE FINCH



認知症は「身近な病気」です。85歳以上の4人に1人が認知症です。



認知症は「病気」です

「単なるもの忘れ」と「認知症のもの忘れ」主な違い

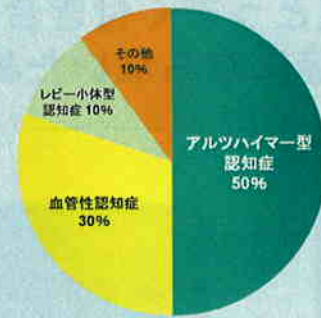
	単なるもの忘れ	認知症のもの忘れ
記憶	<ul style="list-style-type: none"> ●置き忘れ ●食事の内容を忘れることがある 	<ul style="list-style-type: none"> ●内容のすべてを忘れてしまう ●食べたことを忘れる
見当職	<ul style="list-style-type: none"> ●人の名前が出てこない ●場所はわかる ●月日はわかる 	<ul style="list-style-type: none"> ●人の顔を忘れてしまう ●場所がわからない ●月日がわからない
判断力 計算	<ul style="list-style-type: none"> ●判断はできる ●計算はできる 	<ul style="list-style-type: none"> ●判断ができない ●計算ができない

認知症を起こす種々の疾患

原因疾患	診断名
退行変性病変	アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症(ピック病)、ハンチントン病
脳血管障害	脳出血、脳梗塞、ピンスワンガー病
分泌・代謝性疾患	甲状腺機能低下症、ビタミンB ₁₂ 欠乏、サイアミン欠乏症、肝性脳症、透析脳症、肺性脳症、低酸素症
中毒性疾患	各種薬物、金属、有機化合物などの中毒、アルコール中毒
感染性疾患	クロイツフェルト-ヤコブ病、各種脳炎ならびに髄膜炎、進行麻痺、エイズ
腫瘍性疾患	脳腫瘍、転移性腫瘍
外傷性疾患	頭部外傷後遺症、慢性硬膜下血腫
その他	正常圧水頭症、多発性硬化症、神経ベーチェット病 など

長谷川和夫、認知症診断のこれまでとこれから 2006, p.62, 永井書店より改題

認知症の原因疾患別患者比率



長谷川和夫、認知症の知りたいことガイドブック 2006, p.33, 中央法規より改題

「経過」と「神経症候」が見分けの主なポイントです

アルツハイマー型認知症と血管性認知症との違い

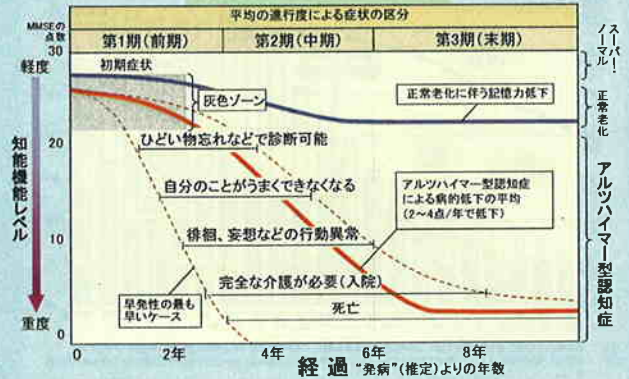
	アルツハイマー型認知症	血管性認知症
神経症候	神経症候はあっても軽い	歩行障害、反射の異常、パレー微候 [*] 、仮性球麻痺 [#] のいずれかを認めることが多い
鑑別の手がかりになる随伴症状	<ul style="list-style-type: none"> ● 深刺味がない ● 時に多幸感 ● 蓋集(服指なく物を集める)や徘徊が多いという報告もある 	<ul style="list-style-type: none"> ● 感情失禁 ● 抑うつ
経過	<p>特別の誘因(引越し等)がない限り、なだらかな坂道状に悪化する。</p>	<p>長期的にみれば階段状に悪化する。ただし、短い期間(1日~数日内)で見ると、症状は動揺していることが多い</p>
検査	CT, MRI: 全般的脳萎縮、とくに海馬 脳波: 初期は変化が少ない ただしに全般的徐波化	CT, MRI: 脳梗塞をみることが多い 脳波: 局所性異常(左右差)をみることが多い

* 両手両足に力が入らなくなる症状 # 嗜下機能麻痺

<監修> 東京理科大学 作業療法学科 繁田 雅弘

アルツハイマー型認知症は今まで出来ていたことが「一つずつ出来なくなっていく」疾患です

アルツハイマー型認知症の進行



テスト: 年月日、場所、物品名、引き算、物品名思い出し、これはなんですか、文章をくり返す、命令に従う、文章を読み、従う、文章を書く、図形を描く

アルツハイマー病: 廣田洋一郎著(岩波新書)

アルツハイマー病のおこり方

健康な人

物忘れ 暗算 年齢 時間 場所 名前

アルツハイマー病

最初のおこり方は徐々に健康な人と同じような「物忘れ」がひどくなる。続いて暗算が出来なくなったり、自分の年齢を忘れたり、さらに時間の概念がおかされ、場所の失見当がおこり、ついには自分の名前も分からなくなる。

長谷川徹、現代のエスプリ 224:9 (1986)

A: 人の顔 (41.3.9.)

B: 丸の中に目、鼻、口を描き入れる (42.4.9.)

C: 日本地図を見て方向と都市を書き入れる。

D: 「今日はお天気がす」の書き取り、失言と反復傾向

菅川正男 Dementia 2: 309 (1988)

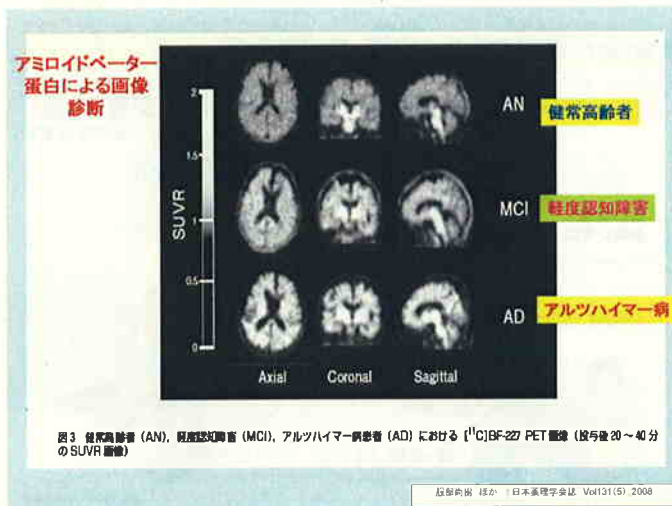
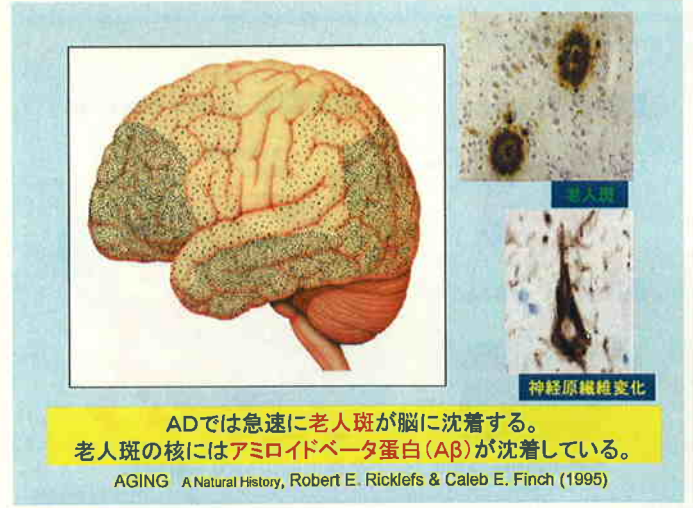
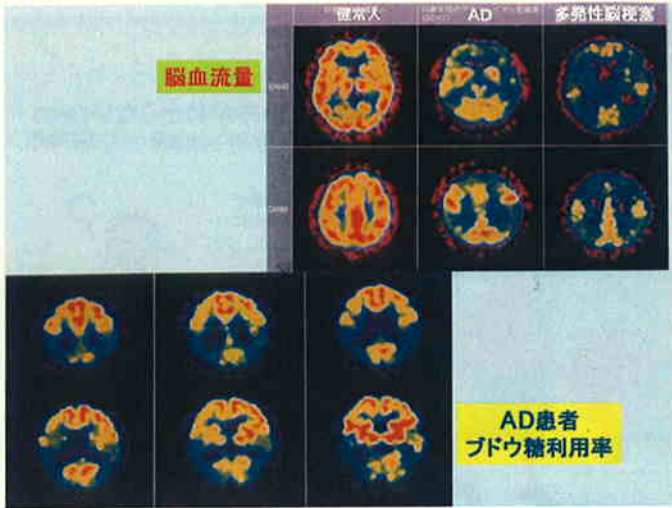


アルツハイマー病により著しく萎縮した脳。健康な脳なら隙間の少ない脳表面の溝が、皮質の萎縮により大きく拡大している。



77歳、女性
アルツハイマー病I期で年齢相応の脳萎縮を呈するのみである。

88歳、女性
アルツハイマー病II期で脳回萎縮を中心とする中等度の脳萎縮である。



アルツハイマー病の分類

家族性アルツハイマー病 (FAD)

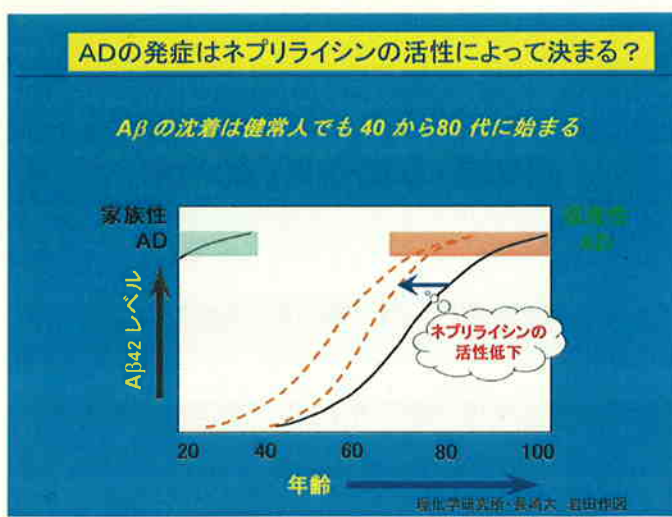
アルツハイマー病患者の約1%を占め、早期(30-50代)から発症する例が多い
APPやγ-セクレターゼの遺伝子変異により、Aβ42の産生量により発症
常染色体優性遺伝 (どちらかの親がFADであれば2分の1の確率で罹患)

例: APPにおける遺伝子変異
スウェーデン型 (R595L) ロンドン型 (E693G)

スウェーデン型: β-セクレターゼ (BACE) によって切断されやすい変異
ロンドン型: γ-セクレターゼによってAβ42を切断する部位が切れやすい変異

孤発性アルツハイマー病 (SAD)

ほとんどのアルツハイマー病患者を占め、65歳以降から発症する例がほとんど
APOEなどの遺伝子変異が危険因子として考えられているが不明な部分が多い



認知症の症状

必ずみられる症状 [中核症状]

もの忘れ、判断力の低下など

反応性の症状 [周辺症状]

抑うつ、妄想、幻覚、不穏など
環境や人間関係などが関係しておこる

P9

監修: 首都大学東京 岩田 伊朗

■ 中核症状: 記憶障害

即時記憶—60秒まで



近時記憶—数分後まで覚えている



遠隔記憶—昔のこと



記憶の種類を時間でわけた場合アルツハイマー病では、おもに近時記憶が失われやすくなります。

香川大学 中村 祐美生 教授
監修 首都大学東京 栗田 雅弘

■ 中核症状: 失認、失行

近所で道に迷う(失認)
物を見ても何かわからなくなる



物の使い方がわからない(失行)
しなくてはいけないことは解っているが動作ができない



香川大学 中村 祐美生 教授
監修 首都大学東京 栗田 雅弘

■ 中核症状: 失語、実行機能障害

言葉がでない(失語)



目的にあった買物ができない(実行機能障害)



香川大学 中村 祐美生 教授
監修 首都大学東京 栗田 雅弘

■ 周辺症状: 嗜好の変化、妄想、自発性低下

好みが変わった(嗜好の変化)



物事への関心が薄くなる
(自発性低下)



「物を盗られた」という妄想

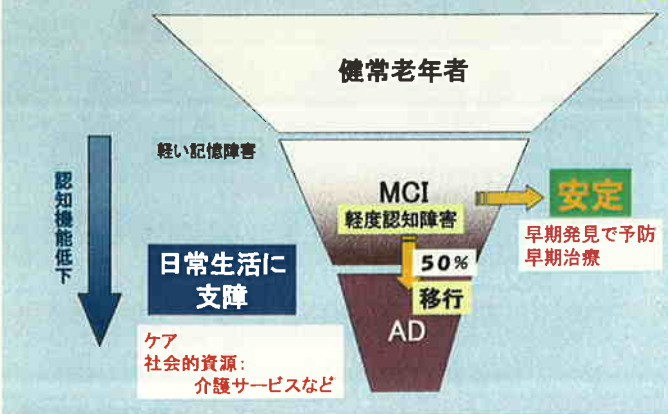


香川大学 中村 祐美生 教授
監修 首都大学東京 栗田 雅弘

アリセプト教室

アルツハイマー型認知症(AD) への進行

Successful aging



監修 東京医科大学 老年病科 助教授 羽生寿夫

認知症・早期発見のめやす

思いあたること、ありませんか？

家族の中に認知症の方が いらっしゃるかもしれません

家族が気づきやすい症状

もの忘れがひどい



- 今切ったばかりなのに電話の相手の名前を忘れる
- 同じことを何度も言う・問う・する
- しまい忘れ置き忘れが増え いつも探し物をしている

認知症を知るホームページ、エーザイ株式会社ホームページ、認知症患者さんのためのインフォームド・コンセントファイル(監修: 黒田朝弘)より一部抜粋

判断・理解力が衰える



- 料理・片付け・計算・運転などのミスが多くなった
- 新しいことが覚えられない
- 話のつじつまが合わない
- テレビ番組の内容が理解できなくなった

認知症を知るホームページ、エーザイ株式会社ホームページ、すばり療法(監修: 川原信也)より一部抜粋、改変

時間・場所がわからない



- 約束の日時や場所を間違えるようになった
- 慣れた道でも迷うことがある

認知症を知るホームページ、エーザイ株式会社ホームページ、患者様とのコミュニケーションツールより一部抜粋、改変

意欲がなくなる



- 下着を替えず、身だしなみを構わなくなった
- 趣味や好きなテレビ番組に興味を示さなくなった
- ふさぎ込んで何をするのも億劫がり いやがる

認知症を知るホームページ、エーザイ株式会社ホームページ、コミュニケーションファイル(監修: 中村純)より一部抜粋、改変

不安感が強い



- ひとりになると怖がったり寂しがったりする
- 外出時 持ち物を何度も確かめる
- 「頭が変になった」と本人が訴える

認知症を知るホームページ、エーザイ株式会社ホームページ、認知症患者さんのためのインフォームド・コンセントファイル(監修: 黒田朝弘)より一部抜粋

人柄が変わる



- 些細なことで怒りっぽくなった
- 周りへの気づかいがなくなり頑固になった
- 自分の失敗を人のせいにする
- 「このごろ様子がおかしい」と周囲から言われた

認知症を知るホームページ、エーザイ株式会社ホームページ、認知症患者さんのためのインフォームド・コンセントファイル(監修: 黒田朝弘)より一部抜粋

家族が認知症に気づいた変化

同じことを何度も言ったり聞いたりする	45.7%
ものの名前が出てこなくなる	34.3%
置き忘れやしまい忘れが目立つようになった	28.6%
時間や場所の感覚が不確かになった	22.9%
病院からもらった薬の管理ができなくなった	14.3%
以前はあった関心や興味が失われた	14.3%

そのほかガス栓の締め忘れ、計算の間違いが多い、怒りっぽくなったなど

出典 東京都福祉局、「高齢者の生活実態及び健康に関する調査・専門家報告書」、1996年より引用

Successful aging

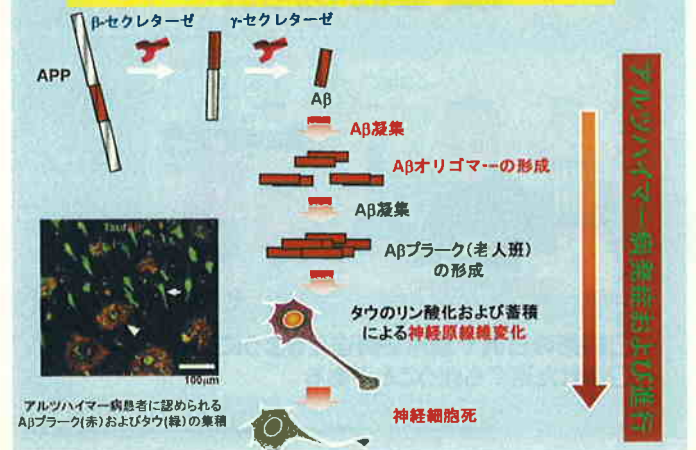
どうしたらいいのかわかっている

**軽度のうちに専門医にみてもらうよう
ちょっと背中を押してあげる**

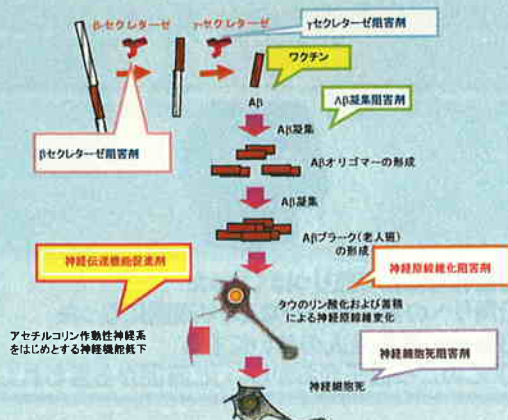
認知症早期発見
チェック用紙

未来の認知症治療薬

アルツハイマー病発症カスケード



アルツハイマー病発症カスケードに基づいた治療薬の開発



アデノ随伴ウイルスベクターを用いた経口ワクチンの効果は新聞およびテレビにおいて報道され、多くの反響を呼びました



Alzheimer's vaccine works safely in mice

Researchers are preparing for the start of clinical tests on human patients.

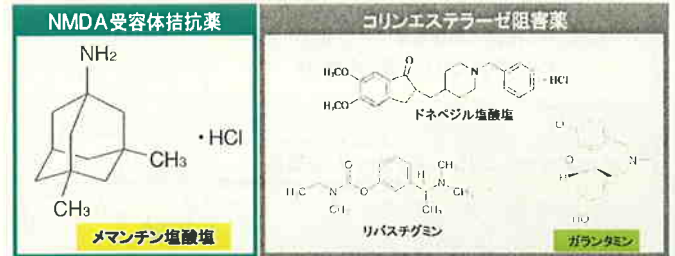
2007年3月29日付け朝日新聞の朝刊全国一面

TV 朝日放送(とくダネ!)
ロイター
ABCTV

3月30日のヘラルドトリビューン紙

現在の認知症治療薬

現在、世界で発売されている抗認知症薬



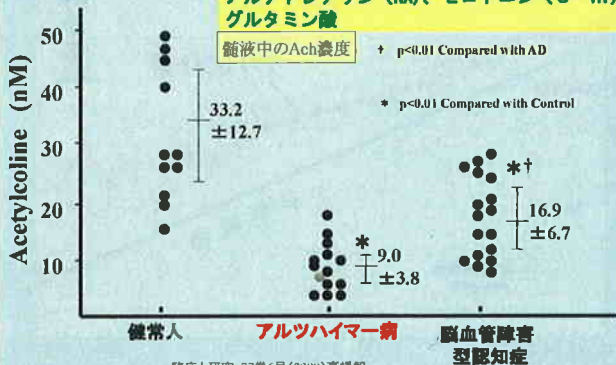
NMDA受容体に対する非競合的アンタゴニストであるメマンチンは、正常な神経伝達には影響しないが、持続的で比較的低濃度のグルタミン酸の遊離による神経細胞傷害に対しては保護作用を発揮すると考えられている。現在、コリンエステラーゼ阻害薬以外の作用機序を有している唯一の薬剤。ドネペジルとの併用効果がみられたことから、**米国ではコリンエステラーゼ阻害薬との併用が行われている。**

Rp 2019, Vol.9, No.3 改定

アルツハイマー病の特徴

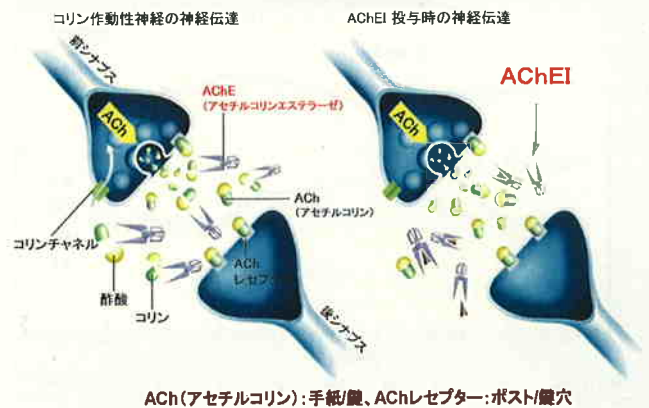
神経伝達物質の減少

アセチルコリン(ACh)、ドパミン(DA)、ノルアドレナリン(NA)、セロトニン(5-HT)、グルタミン酸



臨床と研究・77巻6号(2000)高橋智

AChEIは脳内のアセチルコリンの量を増加させます



アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

第一世代

タクリン (Tacrine) 1993年9月

- ・ 世界初のアルツハイマー病治療薬
- ・ 抗認知症効果について議論が多い。
- ・ 肝毒性が強い。

第二世代

ドネペジル (Donepezil) 1996年11月

- ・ 脳選択的および可逆的阻害薬
- ・ 肝機能障害などの臨床検査値の異常が認められず、肝毒性が少ない。

リバスチグミン (Rivastigmine) 1997年7月

- ・ 脳選択的および偽非可逆的阻害薬

ガラントミン (Galantamine) 2000年10月

- ・ 阻害作用に加えて、ニコチン受容体を活性化し、他の伝達物質を遊離

各種アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤の作用点

	ドネペジル	ガラントミン	リバスチグミン
AChE阻害作用	非競合的・可逆的 ^{1,2)}	競合的・可逆的 ³⁾	非競合的・(偽)可逆的 ⁴⁾
BuChE阻害作用	なし	なし	あり
APL作用	なし	あり	なし
α4β2-nAChRへの作用	あり	あり(+APL)	あり
α7-nAChRへの作用	なし	あり	なし

BuChE: プチルコリンエステラーゼ、AChEI: アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
APL: allosteric potentiating ligand、nAChR: ニコチン性アセチルコリン受容体

(文献 1: アリセプト®添付文書、2010年6月改訂(第21版)
2: Bohnen N et al, J Neurol Neurosurg Psychiatr 76: 315-319, 2005
3: Lopee C et al, J Pharmacol Exp Ther 322(1): 48-58, 2007
4: Kaasinen V et al, J Clin Psychopharmacol 22(6): 615-620, 2002