

第 103 回日本精神神経学会総会

専門医のための特別講座

アルツハイマー型認知症の診断と治療

中村 祐 (香川大学医学部精神神経医学講座)

1) 認知症とは

認知症とは、「一旦正常に発達した知的機能が持続的に低下し社会生活に支障を来すようになった状態」をいう。認知症の中心をなすものは記憶障害とそれ以外の認知機能障害（失語、失行、失認、実行機能障害）である。認知症は、アルツハイマー型認知症（AD）、脳血管型認知症（VaD）、その他の認知症の3つに大別される。ADは、主に加齢により発症するもので、現在では認知症の約2/3を占めると考えられている。

2) アルツハイマー型認知症の病態

2-1) ADの神経病理学的所見

神経原線維変化、老人斑が主なADの神経病理学的所見である。神経原線維変化は現在では微小管結合蛋白であるタウ蛋白が高度かつ異常にリン酸化したものが主要な構成成分であることが判明している。

2-2) 神経薬理学的病態と抗認知症薬

神経薬理学的な病態としては、アセチルコリン作動性神経細胞に変性・脱落が生じる為に脳内のアセチルコリンの減少が生じることが主たる病態である。アセチルコリン作動性神経細胞の変性・脱落は、アルツハイマー型認知症の病態では最下流に位置すると考えられており、症状の発現に最も密接に関係していると考えられている。アセチルコリン作動性神経細胞は、前脳基底核（マイネ

ルト神経核、中隔核、ブローカ対角帯）から大脳新皮質・海馬に投射し、脳全体の活性化に関与している。アセチルコリン作動性神経細胞に変性が生じる為に初期から中期にかけてみられる症状が発生する。この病態に対して、アセチルコリンの分解を抑制する塩酸ドネペジル（アリセプト[®]）、リバスチグミン（エクセロン[®]）、ガランタミン（レミニール[®]、ラザダイン[®]）などのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が開発され、ADの治療薬として現在使用可能なものの大部分を占めている。

2-3) 老人斑とアミロイド

老人斑には中央部にアミロイド β 蛋白（ $A\beta$ ）の蓄積がみられる定型的（古典的）な老人斑と瀰漫性に $A\beta$ が蓄積した瀰漫性老人斑の2種類がある。定型的な老人斑に沈着しているものは、コンゴレッドなどにより重屈折性を示すものであり、瀰漫性老人斑にみられるものは、 $A\beta$ に対する抗体でのみ染めだすことのできるものである。 $A\beta$ はアミロイド β 前駆体蛋白（amyloid β protein precursor; APP）の細胞外部分と膜貫通領域の一部である³⁾。 $A\beta$ が生成されるためには、まず β セクレターゼによりN末端側が切断され、次にC末端側の断片は、さらに γ セクレターゼによりC末端側が切断される必要がある。 β セクレターゼとして、BACE1 (beta-site APP-cleaving enzyme 1) がクローニングされている⁹⁾。

一方、早発性家族性 AD の家系より同定された蛋白 presenilin 1 が γ セクレターゼの一部を形成していることが判明している⁸⁾。生成された A β は凝集し、神経細胞に対して毒性を発揮し、一部がアミロイドとして沈着すると考えられている。

3) 認知症の症状

3-1) 中核症状

中核症状は認知症の中核をなすものであり、記憶障害とそれ以外の認知機能障害である。

3-1-1) 記憶障害

アルツハイマー型認知症 (AD) では最近の記憶 (近時記憶) の障害が初期より明らかである。いわゆる「物忘れ」が初期よりみられる。初期の段階では生活に大きな支障はないが、記憶障害が進行すると社会生活に支障を来すようになり、また、遠隔記憶 (昔の記憶) や即時記憶 (オウム返しに答える) にも障害がみられるようになる。AD でみられる近時記憶の障害は、記憶全体が抜け落ちるような記憶障害であり、ヒントを出しても思い出せないことが特徴である。

3-1-2) 記憶障害以外の認知機能障害

記憶障害以外の認知機能障害は、失語、失行、失認、実行機能障害という形で現れる。

失語は、AD の初期においては語想起の低下 (語彙見の障害) として現れ、末期においては反響言語を呈するようになる。AD でみられる失語は、「○○」でしようと言うと、「ああ。○○ですね」と答えられるのが特徴であり、運動失語や意味失語 (言葉の意味がわからない) とは異なる。AD では、意味記憶は保たれるが、ピック病などの前頭葉側頭葉型認知症では、意味失語が著明である。

失行とは運動機能が損なわれていないにもかかわらず動作を遂行する能力が障害されていることである。初期では立方体の模写などが困難となる構成失行がみられ、進行すると道具が使えなくなる観念失行や衣服の着脱が困難となる着衣失行がみられる。

失認は、主に空間的なものと時間的な失見当識

に分類される。初期から視空間失認がみられることが多い。目算障害や目測障害の形でみられることや「よく知っているはずの場所で道に迷う」ことなどの形でみられる。一方、時間見当識が障害されると、時間の流れる速さ自体に対する感覚が障害され、最近の出来事から経過した時間の長さを判断することが困難になる。

実行機能障害は、計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化するなどの能力の障害であり、初期よりみられることがある。「トンチンカンなことをする」、「料理が下手になる」、「碁、将棋が弱くなる」などが実行機能障害により起こる。

3-2) 周辺症状

AD や他の認知症において前述の中核症状に続発ないしは併発する障害 (周辺症状) がみられる。これは種々の精神症状や行動上の障害として現れる。周辺症状としては、不安、焦燥、うつ状態、興奮・焦燥、心気症状、不眠などの精神症状、物盗られ妄想、嫉妬妄想などの妄想、カプグラ症候群 (「自分のよく知っている人物 (家族など) が、見かけ上全く同じである替え玉にすり替えられている」という訴えをする症状) などの妄想性誤認症候群、徘徊、多動、攻撃行動などの行動異常、過食、拒食、異食などの食行動異常、失禁、便秘、弄便などの排泄行動異常、せん妄や日没症候群、病識の欠如 (特に AD) などがみられる。

4) アルツハイマー型認知症の診断

AD の診断は、DSM-IV (米国精神医学会) の診断基準⁷⁾ によると以下のような 7 step の手順で進める (図)⁶⁾。

Step 1: 意識障害のないこと

呼びかけや合図に対する応答の迅速性や表情から意識障害の有無は多くの場合判断可能である。呼びかけや合図に対する応答が遅い場合や表情が暗く活気がない場合は、意識障害 (睡眠不足、せん妄も含む) やうつ状態を考慮する必要がある。また、著しく活動性が亢進している場合は、せん

STEP1: 診断時に意識障害がない(せん妄に注意)

↓ **Yes**

STEP2: 記憶障害があること

- ・最近の記憶
- ・昔の記憶
- ・認知機能検査を施行

↓ **Yes**

STEP3: その他の認知障害があること

以下の内1項目以上

- 1-失語(語発見の障害、健忘性失語)
- 2-失行(運動機能がない動作を遂行する能力の障害)
- 3-失認(特に視空間知覚の障害)
- 4-実行機能(計画を立てる、順序立てるなど能力の障害)

↓ **Yes**

STEP4: 他の中枢神経系疾患ではない

! できる限りX線CT検査を施行することが望ましい

- 1-明らかな脳血管障害や脳占拠性病変によらないこと
 - (1)-虚血性脳血管障害の除外
Hachinskiの脳虚血スコア7点以上の場合、アルツハイマー型認知症でない可能性が考えられる。
 - (2)-脳出血性病変、脳内占拠性病変、正常脳圧水頭症の除外
- 2-脳炎症性病変によらないこと
- 3-明らかなパーキンソン症状を伴わないこと
- 4-明らかな他の中枢神経系変性疾患でないこと
前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症など

↓ **Yes**

STEP5: 全身性の認知障害を呈する疾患・障害を除外する

- ・血液検査(末梢血液検査、肝・腎機能、血糖)
- ・胸部単純写、心電図

- 1-代謝性障害(腎・肝機能障害、高度の耐糖能障害)を伴わないこと
- 2-脱水・栄養障害を伴わないこと(夏期だけに限らない)
- 3-循環・呼吸不全を伴わないこと
- 4-明らかな内分泌異常を伴わないこと
(特に甲状腺機能低下症: 疑いがあればTSHの測定)

↓ **Yes**

STEP6: 現在服用している薬剤、アルコールが原因でない

- 1-認知障害が現在服用している薬剤によらない
抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、三・四環系抗うつ薬、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬特に抗コリン剤)、抗痙攣薬、5FUなど抗癌剤、抗不整脈薬など
- 2-アルコールによらない

↓ **Yes**

STEP7: うつ状態など明らかな精神的な疾患によらない

疑われる場合、身体疾病を除外した上で、経過を注意深く観察もしくは少量の抗うつ薬や抗不安薬を投与して治療的診断

[高齢者のうつの症状の特徴]

- ・自分の身の回りの事は出来ることが多い。
- ・気分の落ち込みと自発性の低下。
- ・不定愁訴症状、心氣的症状ないしは身体症状を訴えることが多い。

↓ **Yes**

アルツハイマー型認知症

認知障害の診断の補助となる検査
 ・改訂(版)長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R): 通常の教育歴のある場合で20点以下(満点30点)は認知症を疑う。
 ・Mini-Mental State Examination (MMSE): 23点以下(満点30点)は認知症を疑う。

図 アルツハイマー型認知症の診断フローチャート⁶⁾

妄、時に躁状態を考慮する必要がある。意識障害の有無の判定が困難な場合は、全身状態の検索や脳波検査を行うべきである。但し、過去の病歴において意識障害やせん妄が疑われる状態があっても、診断を行う際にみられていなければ、ADは除外されない。

(参考) せん妄

意識障害の有無を診断する際に最も鑑別が困難なのはせん妄であり、せん妄を疑う具体的な症状についての説明を追加する^{4,6)}。下記のような症状が比較的短時間(数時間～数日)に起こり、一日を通して観察した場合、動揺がみられる。特に日没から夜間にかけて強くみられる。

(1) 注意の集中・維持・転換の障害

- ・ぼんやりしていて、診察者の話をしっかり聞いていない。
- ・呼びかけに対する返答が遅い、ないしは何度か呼ばないと返事をしない(自分の名前がしっかり言えることを前提とする)。
- ・暗算をさせた時に不注意による間違いがあり、かつその間違いにすぐに気が付く(認知症では気が付かない、もしくは答えに自信がある)。
- ・一つの一連の作業に集中できない(手紙を出す手順など実際にさせてみる)。
- ・別の話題に急に移った場合、話についてこれない。

(2) 部分的な記憶の欠落

- ・後述の最近の記憶障害に関する質問に対して記憶障害がある部分とそうでない部分が混在する(夕食の内容は答えられるのに、朝からのことは全く覚えていない)。但し、過去の記憶障害がなく、最近の記憶障害のみがみられる場合はこの限りでない。

(3) 些細な単語の言い間違い(語性錯語が多い、意味はわかっているがその意味を指す言葉を言い違えてしまう)——(1)とも関連する。

(4) 感情・意欲の不安定さ

- ・急にはしゃいだり、不機嫌に黙り込んだりする。また、無表情、無欲である。

(5) 被害的な内容の異常体験・妄想(妄想は幻覚に起因するものであるか、またはその異常体験・妄想に対応する幻覚があること)

- ・カーテンの後ろに誰かが居て私を狙っているなど。

(6) 幻覚(幻視が多く、夜間に多い)

- ・ベッドの上に鳩などが居る。
- ・壁や天井に蛇や虫がたくさん居る。自分の体に虫が這っている。
- ・子供などの泣き声が聞こえる。

(7) 昼夜の逆転

- ・夜間に出かける。夜中に仕事へ行こうとする。

(8) 一過性の認知障害

- ・物を見間違える、取り違える。

Step 2: 記憶障害のあること〔最近の記憶の障害(物忘れ)があること〕

最も初期から出現し、また、診断に必須である。症状として、頻回の置き忘れや探し物、発話や動作の反復(同じ物を何度も買ってくる、同じことを何度も言うなど)、馴染みのない場所での迷子がある。診察においては、昨日の夕食または当日の昼食の内容など最近の出来事について尋ねる。また、3～5の物品を順番に記憶させ、後で何があったかを問うと参考になる。ADにおいては、昔の記憶(学歴や職歴など)の障害は、最近の記憶の障害に遅れて出現し、初期では障害がほとんどみられない。

Step 3: その他の認知機能障害のあること

①～④の症状が少なくともひとつ存在すること。

①失語(言葉が出てこない、語彙の障害、健忘失語)

「あれ」、「それ」といったような言い方が目につくようになり、言葉を思いつかなかったり、言葉を取り違えて言ってしまったたり、聞き手の様子をみてすぐにごまかしたりすることがみられる。

②失行(道具が使えない)

運動機能が障害されていないにもかかわらず、動作を遂行することができないことをいう。AD

の初期には、構成失行（立方体の模写などの遠近画法の障害など）がみられる。次に物品使用のジェスチャー（金槌を使う真似をするなど）が障害される。検査としては、立方体の模写や時計（10時10分、4時20分）を描かせると有用である。

③失認（道に迷う、時間感覚がおかしい）

初期から視空間失認（目算障害や目測障害の形でみられる視空間知覚の障害及び、馴れた場所で迷う地誌的失見当識）がみられることがある。

④実行機能の障害（とんちんかんなことをする）

計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化するなどの機能の障害である。「簡単な食事の献立を計画して、買い物へ行き、その食事を作ることができますか？」、「財産の適切な管理ができますか？（預金の管理など）」、「以前と大きく変わらず趣味がやれていますか？」などを尋ねるとこれらの障害の発見に役立つ。

Step 4：他の中枢神経系疾患ではないこと

①症状などにより他の中枢神経系疾患を除外する

意識障害と他の症状の推移に注意することにより脳炎やパーキンソン病を除外する。

②画像検査により他の中枢神経系疾患を除外する、脳血管型認知症との鑑別

DSM-IVの診断基準では、画像検査を行うことを必須であるとしていないが、実際はX線CT検査やMRI検査などの画像検査がないと除外することが困難であり、これらの画像検査を行うことが推奨される。急性の脳血管障害、脳腫瘍、正常脳圧水頭症などを除外する。

Point 1) 慢性の脳血管障害や脳血管障害後遺症の取り扱い：脳血栓・脳塞栓に罹患し、その後3カ月以内または急激に認知障害の発症がある場合は、脳血管型認知症を考える。それらの間に3カ月以上の間隔があり、認知障害の発症が緩徐である場合は、ADを考える。また、脳血管型認知症と考えるには認知障害と障害部位に何らかの関連が認められることが必要であ

り、広範な脳梗塞でない場合は脳血管型認知症でない場合が多い。

Point 2) 虚血性病変の取り扱い：lacunar（小脳梗塞巣）、PVH（periventricular hyperintensity area、脳室周囲高信号領域、T2強調でみられる）がみられる場合も、非常に高度なものでない限りADは否定しない。

③他の主な認知症を除外する

以下のような特徴的な症状を呈している場合、他の中枢神経系変性疾患を考える。

・児童的性格変化（モリア）を伴う多幸症、言語・動作の常同症、無関心。

→前頭側頭型認知症：

1) ADの1/100程度の頻度であり、若年発症においても頻度は約1/3～1/10程度。

2) 画像診断（MRI）：両側の前頭葉（底面または内側面）の強い萎縮、もしくは両側の側頭葉（特に底面）の強い萎縮がみられる。

・パーキンソン症状、鮮明な幻視（せん妄を除く）、症状の変動が強い、抗精神病薬に過敏。

→レビー小体型認知症（Diffuse Lewy Body Disease）

1) パーキンソン（錐体外路）症状が先行することが多い。

2) 子供の幻視や子供の声の幻聴がみられることが多い。

3) 動揺性の経過をとることが多い。

4) MIBG（Metaiodobenzylguanidine）心筋シンチグラムにおける心臓の陰影の欠落。

・垂直注視麻痺、頸部ジストニア（後ろに転倒しやすい）

→進行性核上性麻痺

Step 5：全身性の認知障害を呈する疾患・障害を除外する

栄養障害、代謝障害、循環・呼吸不全、甲状腺機能低下症など明らかな内分泌異常を伴わないことを確認する。

Step 6: 認知症様症状が現在服用している薬剤、アルコールによらないこと

認知機能障害を引き起こしやすい、または悪化させる薬剤か、現在投与されている薬剤について調べる。そのような可能性のある薬剤を投与されている場合は、可能であれば中止する必要がある。また、腎機能低下などにより薬剤の血中濃度が予想外に上昇していることがあり、年齢、投与量、全身状態を検討する必要がある。また、薬物代謝系への影響 (CYP 酵素の阻害) によっても薬剤の血中濃度が予想外に上昇することがあり注意が必要である。

そのような薬剤には次のようなものがある。

- ベンゾジアゼピン系薬剤: 特にトリアゾラム (ハルシオン®) のようなベンゾジアゼピン受容体に親和性の高い超短時間作用型の薬剤では認知機能の悪化やせん妄を生じやすい。
- 三環系抗うつ薬: 抗コリン作用の強い三環系抗うつ薬の投与ないし長期の連用により特に高齢者でせん妄、認知障害が生じやすい。
- 四環系抗うつ薬: 抗コリン作用は三環系抗うつ薬よりも弱いが眠気が強い薬剤が多い。
- フェノチアジン系/ブチロフェノン系の薬剤: 高齢者の場合、少量でも作用が強く現れることがあるので留意する。
- 非定型抗精神病薬 (ジプレキサ®, リスパダール®, セロクエル®, ルーラン®, エビリファイ®)
- 抗ヒスタミン薬: アレルギー疾患 (花粉症や接触性皮膚炎) や感冒に対して使われる H1 受容体遮断薬 (抗ヒスタミン薬) は副作用として眠気が強いものも多く、認知機能障害の原因となることが多い。
- 抗痙攣薬: フェノバルビタールやアレピアチンは認知障害を惹起することがしばしばある。これらを投与している場合は血中濃度の測定は不可欠である。
- カルバマゼピン (テグレトール®): 慢性疼痛に対して用いられることも多いので注意を要する。
- 抗パーキンソン病薬: 抗コリン薬 (トリヘキシフェニジル等)、他の抗パーキンソン病薬 (Lドーパ、アマンタジン) はせん妄をきたすことがある。
- その他の抗コリン薬: PL などの総合感冒薬の一部、抗コリン作用を有する利尿治療薬。
- 5FU など抗癌剤。
- インシュリン、血糖降下薬: 低血糖により認知障害を起こす。
- 抗不整脈薬: ジキタリス製剤やリドカインなどの抗不整脈薬にてせん妄や認知障害を起こすことがしばしばある。

Step 7: 認知症症状がうつ状態など明らかな精神的な疾患によらないこと

高齢者において認知症との鑑別で実際難しいのは、「うつ」である。高齢者のうつ症状の特徴として、以下のような特徴がある。

- 身の回りの事はできることが多い。
- 気分の落ち込みと自発性の低下が目立つ。
- 不定愁訴症状、心気的でない身体症状を訴えることが多い (不眠、易疲労感、めまい、頭重、頭痛、肩こり、食思不振、便秘、下痢、腹痛、胸痛など)。
- 訴えが強い割には、丁寧に改訂 (版) 長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) などを行うと点数が高い。

「うつ状態」が疑われる場合、身体疾病を除外した上で、経過を注意深く観察する。もしくは少量の抗うつ薬や抗不安薬を投与して治療的診断を行う。

5) 認知症の薬物治療

現在我が国で唯一アルツハイマー型認知症に対する薬剤として認可されているのが塩酸ドネペジル (アリセプト®) である。塩酸ドネペジルは、現在「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制 (承認当時は痴呆症という用語が使用されていたため)」という適応を有している。塩酸ドネペジルは、肝毒性が低く、

また、血中の半減期が長いことが特徴である（5 mg 経口投与で約 90 時間）。なお、他の認知症を適応とする薬剤は現在のところない。

塩酸ドネペジルは、アセチルコリンの分解を抑制し、見かけ上シナプス間隙でのアセチルコリンの濃度を上昇させる作用があると考えられている。見かけ上アセチルコリン濃度を上昇させることにより、情動の安定化、注意力の上昇、活動性の上昇が期待できる。また、塩酸ドネペジルは患者家族コミュニケーション機能を維持する効果を持つという報告がある²⁾。

松田らのグループは、塩酸ドネペジルによって AD の進行による血流低下を抑制したという報告を行っている⁷⁾。また、24 週間塩酸ドネペジルを投与して MRI により海馬容量の計測を行った結果、プラセボ群では明らかな海馬体積の減少がみられたことに対して、塩酸ドネペジル投与群では減少はほとんどみられなかったという報告があり、進行を抑制した可能性が考えられている⁵⁾。

6) 周辺症状に対する薬物治療

認知症でみられる種々の周辺症状に対して適応を持つ薬剤は実際には少なく、処方には十分な注意、インフォームドコンセント（説明と同意、場合によっては文書で確認する）が必要である。

6-1) 幻覚・妄想

認知症でみられる幻覚・妄想のほとんどは誤認症状であることから基本的に統合失調症でみられる幻覚・妄想とは異なることに留意する。クエチアピン（セロクエル[®]）の低用量（25 mg/day から開始し徐々に増量）もしくはリスペリドン（リスパダール[®]）の低用量（0.5 mg/day から開始し徐々に増量）などの非定型抗精神病薬が奏功することが多い。しかし、FDA より Black Box Warning が出ており、非定型抗精神病薬の投与に関しては慎重を期する必要がある。Black Box Warning の内容は、「認知症高齢者における臨床試験においてプラセボ（偽薬）投与群に比して、

非定型抗精神病薬投与群の死亡率が増加する為に、精神病症状を伴う認知症高齢者に非定型抗精神病薬の投与は承認しない」というものである。決して禁止している訳ではないが、やむなく投与する場合は、本人、家族に十分なインフォームドコンセントを行うべきであり、同意書に相当するものを取得することが望ましい。

塩酸チアプリド（グラマリール[®]）が幻覚や妄想に対しても有効なことがあり、まず、本薬剤を試すことが勧められる（興奮・焦燥の項参照）。

また、幻覚がしばしばみられるレビイ小体型認知症の場合は、非定型抗精神病薬に感受性が強く、錐体外路症状などの副作用が出現しやすいので、原則使用しないことが勧められる。

6-2) 興奮、焦燥、敵意、攻撃行為

興奮や焦燥、不眠などに対しては、塩酸チアプリド（グラマリール[®]）が奏功することが多い。塩酸チアプリドは脳梗塞後遺症としての精神症状に対して適応を有しており、認知症高齢者に対して比較的投与しやすい薬剤である。25 mg/day 位から開始し、徐々に増量（通常 150 mg/day まで）することが望ましい。また、抑肝散（7.5 g/day）がこれらの症状に対して有効な場合がある。抑肝散は漢方製剤としては比較的服用しやすく、また副作用も少ないので実際の診療においては処方しやすいと考えられる。

6-3) うつ症状

認知症の初期では、うつ症状を伴うことが多く、うつ病と鑑別することが困難なことが多い。認知症と診断された場合でも、うつ症状が認められた時は、SSRI（パキシル[®]、ジェイゾロフト[®]、ルボックス[®]、デプロメール[®]）や SNRI（トレドミン[®]）の投与を考慮する。いずれも低用量から開始し徐々に増量することが望ましい。これらの薬剤は、高齢者においては吐き気や嘔吐以外に眠気や認知障害を悪化させることがあるので用量には注意する。また、CYP 阻害などの薬物相互作用についても留意する（ジェイゾロフト[®] は CYP

阻害作用が弱いことが特徴である。尚、塩酸ドネペジルとの併用においては、いずれの薬剤も併用は可能である)。

また、抗コリン作用の強い三環型抗うつ薬は勧められない。

6-4) 不眠

認知症高齢者の不眠は、入眠困難、途中覚醒、早朝覚醒などがみられるが、概して、日内リズムのズレに起因していることが多い。生活リズムの是正が第一であり、薬剤の使用はなるべく避けるべきであるが、実際は睡眠導入剤を用いて強制的に生活リズムを作る必要あがる。このような場合は、筋弛緩作用のあるベンゾジアゼピン系睡眠導入剤は避けるべきである。筋弛緩作用により転倒・骨折に至ることが多いからである。したがって、仕方なく睡眠導入剤を用いる場合は、筋弛緩作用の弱い非ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤（塩酸ゾルピデム、ゾピクロン）を低用量から用いるべきである。比較的睡眠導入作用の強い塩酸ゾルピデム（マイスリー®）は、5 mg/day から開始する。

文 献

1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994

2) 長谷川和夫, 本間 昭, 武田雅俊ほか: アルツハイマー型痴呆患者に対してドネペジルを使用した際の家族

または介護者の印象評価—ドネペジルは患者と家族のコミュニケーションの一助となるか?—。Geriatric Medicine, 41; 733-743, 2003

3) Kang, J., Lemaire, H.G., Unterbeck, A., et al.: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature 325; 733-736, 1987

4) 原田憲一: 意識障害を診わかる。精神科選書。診療新社, 大阪, p. 32-48, 1980

5) Krishnan, K.R., Charles, H.C., Doraiswamy, P. M., et al.: Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry, 160; 2003-2011, 2003

6) 中村 祐, 武田雅俊: アルツハイマー型痴呆の診断。アルツハイマー型痴呆の診断・治療マニュアル (アルツハイマー型痴呆の診断・治療マニュアル制作委員会編)。日本老年精神医学会, p. 43-100, 2001

7) Nakano, S., Asada, T., Matsuda, H., et al.: Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. J Nucl Med, 42; 1441-1445, 2001

8) Sherrington, R., Rogaev, E.I., Liang, Y., et al.: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature, 375; 754-760, 1995

9) Vassar, R., Bennet, B.D., Babu-Khan, S., et al.: β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science 286; 735-741, 1999