

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

アルツハイマー病治療薬はいつまで投与すべきか？

中 村 祐（香川大学医学部精神神経医学講座）

はじめに

アルツハイマー病は現在のところ、根本的な治療法がない進行性の変性疾患である。疾患の性質上、いわゆる末期という状態に最終的には至ることになる。しかし、アルツハイマー病は晩発性の場合、その経過は非常に長く10年を上回る。若年性の場合であっても、5年を下回することは希である。したがって、その治療期間は長く、逆にその治療期間内での治療は経過に大きな影響を与えられと考える。

現在、アルツハイマー病に対して国内で使用可能な薬剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジル塩酸塩（アリセプト®）のみである。2007年、ドネペジル塩酸塩に高度アルツハイマー型認知症への適応が追加され、投与可能な範囲が遙かに大きくなった。アルツハイマー病の治療をどこまで行うかについて、再考する必要があると考えられる。

1. ドネペジル塩酸塩（アリセプト®）による高度アルツハイマー型認知症の治療

2007年8月に我が国ではドネペジル塩酸塩の適応と用法用量が変更され、高度の認知障害を呈するアルツハイマー型認知症（AD）に対して従来の2倍量に当たる10 mg/dayまでが使用可能となった。これは我が国のAD治療において画期的なことである。以前は進行した高度ADに対してはドネペジル塩酸塩の適応はなかったが、現在では積極的に治療することが可能となった。我が国で行われた6ヶ月間のプラセボ対照二重盲

検試験においては、10 mg/day群はプラセボ群に対して認知機能テスト（SIB）、全般臨床改善度（ADCS-CGIC）の双方において優越性を示した（図1）¹⁾。SIB（Severe Impairment Battery）は100点満点の認知機能テストであるが、10 mg/day群はプラセボ群に対して平均で約9点の差が6ヶ月後に見られた（図1）。プラセボ群では6ヶ月間で約4点悪化することから、9点の差は約1年分の進行に相当すると考えられる。したがって、高度ADに対してドネペジル塩酸塩を10 mg/day投与することにより、大きな個人差はあるとしても、平均して約1年の進行抑制は期待できると考えられる。

2. 高度ADとは？

5 mg/dayのドネペジル塩酸塩で治療されている場合いつ10 mg/dayに増量するかが、現在ADの薬物治療で注目されていることである。言い換えると、高度ADはどのような状態を指すかということになる。現在、世界で汎用されている認知症の重症度の評定法のひとつにFAST（Functional Assessment Staging）がある⁵⁾。

FASTは、主にADL（activity of daily living）の程度に着目し、重症度を評定する方法であり比較的重い患者の重症度の評定に使いやすいという特徴がある⁵⁾。重症度は正常（stage 1, 2）、認知症の疑い（stage 3）、軽度（stage 4）、中等度（stage 5）、高度（stage 6）、極めて高度（stage 7）の7段階に評価する。FAST stage 5（中等度AD）の定義は、「状況や天候に合わせた

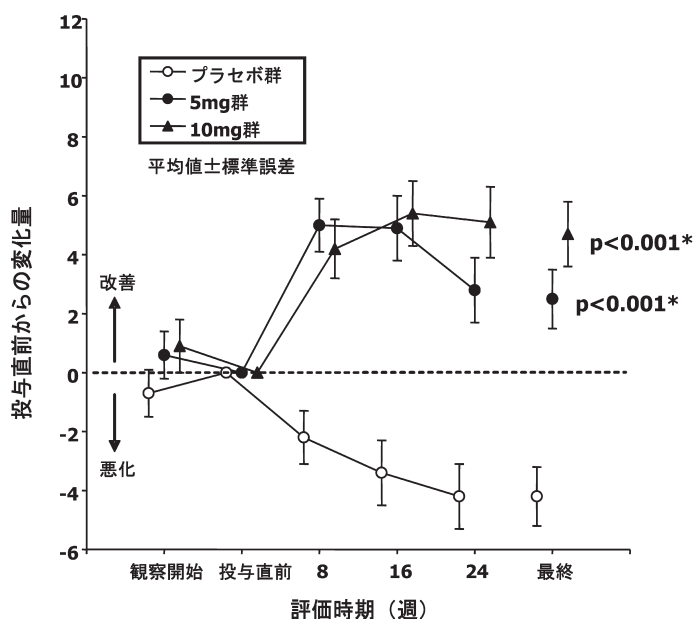


図1 ドネペジル塩酸塩の高度アルツハイマー型認知症を対象とした
プラセボ対照二重盲検比較試験結果 (SIB 得点の変動)¹⁾

ドネペジル塩酸塩 5 mg 群, 10 mg 群ともに最終時においてプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。最終時における 5 mg 群とプラセボ群との変化量の差は+6.7 ($p<0.001$), 10 mg 群とプラセボ群との変化量の差は+9.0 ($p<0.001$) であった。

服を選ぶ際に助けが必要である, 風呂に入るときを時々忘れるなど正しい判断ができない, 独りでは社会活動ができない」状態である。一方, FAST stage 6a (moderately severe AD, やや高度 AD) の定義は, 「患者がきちんと服を着る為に身体介助を要することにより介護者負担の増加がある。着衣において身体介助を要する。」というものである。この中で, 「きちんと服を着る」とは, 「正しい順で着る, 靴ひもを結ぶ, 靴の左右をはき間違えない, ボタンを止める, チャックを上げる, ブラウス, シャツ, パンツ, スカートを正しく着る」と定義されている。FAST の基準によれば, この stage 6a 以上の重症度であれば高度認知症と診断されることになる。

また, Clinical Dementia Rating (CDR) という重症度の判定法がある^{2,3)}。この評価尺度は各評価項目 (記憶, 見当識, 判断力と問題解決, 社

会適応, 家庭状況と趣味, 介護状況の 6 項目) からなっており, 各項目について健康 (CDR 0), 認知症の疑い (CDR 0.5), 軽度認知症 (CDR 1), 中等度認知症 (CDR 2), 重度認知症 (CDR 3) の 5 段階に評価する。症状全体から一定の規則に従い重症度を決定する方法である。以前調査したデータを分析すると, 最終的に重度認知症 (CDR 3) と評定された患者の下位項目の評価で特徴的な項目は, 「家庭状況と趣味」である (図 2)。CDR 3 と評定された患者の大部分の「家庭状況と趣味」の評価は 3 (家庭では意味のあることができない) であり, 言い換えると, 総合的に CDR 3 と評定された患者の大部分は, 「家事をほとんどできない, ないしは, 「家事をほとんどしない」状態であると考えることができる。次いで, CDR 3 と評定された患者で特徴的な下位項目は, 「社会適応」である。この項目の評価 3 は, 「家庭

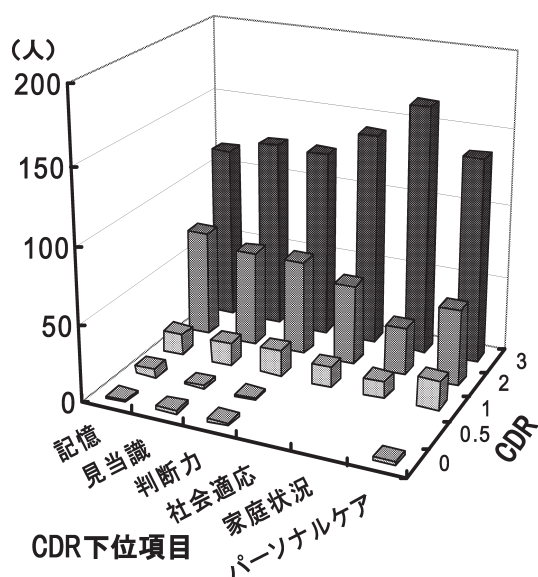


図2 CDR=3（重度）と評定された患者の各CDR下位項目の分布（文献4のデータより作成）

老人性認知症療養病棟または老人保健施設認知症専門病棟に入院または入所している高齢者290例においてCDR判定を行い、CDR=3と評定された患者の各CDR下位項目（記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家庭状況と趣味、介護状況の6項目）の分布を解析した（縦軸は症例数）。

外では自立した機能は果たせない、一見して家庭外での活動に参加できるようには見えない」であり、言い換えると、CDR 3と評定された患者の大部分は、「近隣の住人からお宅のお祖母ちゃん（ないしは、お祖父ちゃん）は具合が悪いのではないと言われる程度の認知機能障害がある」と考えることができる。従って、「家事をほとんどしない」状態、ないしは、「お隣に指摘される程度の認知・生活・社会機能の低下がある」状態であれば、高度の認知機能障害があると考えられる。

3. 高度認知症と軽・中等度の認知症での介護上の違いは？

本邦での高度認知症を対象としたドネペジル塩酸塩の治験がMMSEスコア12点以下を対象として実施された。そこでMMSE 12点以下（高

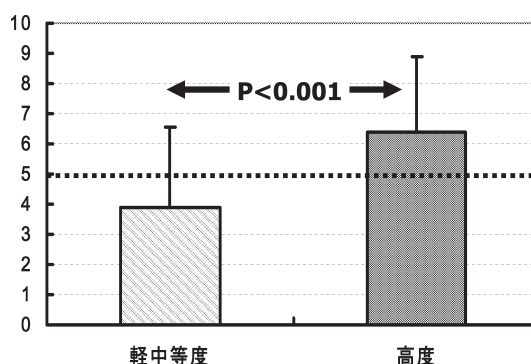


図3 介護負担の全般的な印象と重症度の関係（文献4のデータより作成）

老人性認知症療養病棟または老人保健施設認知症専門病棟に入院または入所している高齢者290例において主たる職業的介護者が介護負担の全般的に受ける印象を10等分されたバー（全く手がかからない～非常に手がかかる）の中で任意の箇所にマークした。印象の程度は、マークが記載された箇所の数値を四捨五入し、0から10の数値に変換を行った。さらにMMSEの得点で12点以下（高度）と13点以上（軽・中等度）に分類し、介護負担の印象についてマンホイットニの検定により解析した。

度）と13点以上（軽・中等度）で仮に分けたときに介護がどのように違うかを検討した。以前行った調査で介護者への負担を同時に visual analog scale で0～10で評価したところ、12点以下（高度）と13点以上（軽・中等度）の間に非常に大きな差がみられた（図3）⁴⁾。5を中心として職業的介護者で評価を行ったところ、非常にはっきりとした介護負担の差がみられた。したがって、介護負担の観点からは、高度認知症は介護者にとって非常に負担が重く、医療面、ないしは介護ケア面で何らかの手を差し伸べる必要がある、非常に重要な部分であるということになる。

また、要介護度（旧判定基準）で検討すると、MMSE 12点以下（高度）の多くは要介護3以上に判定されていた（図4）⁴⁾。一方MMSE 13点以上（軽・中等度）はほとんどが2以下に判定されていた。したがって、要介護度の高いところに、MMSE 12点以下の症例が多いということが言え、高度認知症では介護負担が大きいことが、このデータからも推測される。

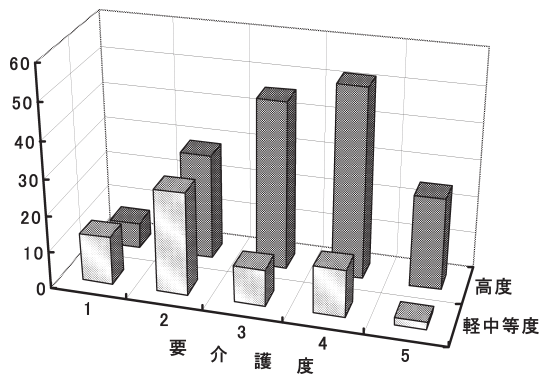


図4 要介護度（旧認定）と重症度の関係（文献4のデータより作成）

老人性認知症療養病棟または老人保健施設認知症専門病棟に入院または入所している高齢者290例において要介護度（旧認定基準）を調査した。さらにMMSEの得点で12点以下（高度）と13点以上（軽・中等度）に分類し、要介護度の分布について解析した（縦軸は症例数）。

4. 高度認知症が抱える様々な課題

患者、その家族と介護者、また医療関係者の観点で高度認知症を捉えた場合、次のような負担と現実があると考えられる。

- ・介護負担の増大（時間、労力、経済面）：高度認知症においては見守り時間を含めた介護時間が急激に増加し、失禁が始まると介護労務量が急増する。また、介護保険の利用が増えると経済負担が増大し、また、介護時間の増加により、介護者が仕事に就くことを妨げてしまう。
- ・本人の意思の確認が非常に困難：実際には、高度認知症における最大の問題点である。患者本人の意思・気持ちの理解が難しい為に、本人の意向に沿わない介護や補助を行ってしまい、結果として、意思疎通の低下、焦燥や興奮などのBPSDの原因となってしまう。
- ・自宅での介護が困難になる：見当識障害などの為に、多くの場合バリアフリー化されていない自宅での介護が困難となるが、通常、入所が困難な為に対処に苦慮することが多い。
- ・BPSDの増加：先に述べた理由などにより徘徊、攻撃性などが増加することが多い。

- ・医療機関へ受診することが困難：受診には付き添いが必ず必要であり、身体面を含めた検査や医療を受けるチャンスが減ってしまい、対応が後手に回ってしまうことが多い。
- ・失禁：尿意の喪失や失見当識による失禁が始まると介護負担が急増する。
- ・集団での介護が難しい：デイケアなどでは個別の対応が必要となる場合が急増する。

このように高度認知症においては様々な問題があり、介護負担の増加、患者本人のQOLの低下、本人の意志表示・伝達困難が主な問題であると考えられる。

5. 認知症の進行と治療薬増量のタイミング

アルツハイマー型認知症は、徐々に発症し、その初期には不安やうつ状態が見られることが多い。不安やうつ状態が収まって来ると、「何度も同じことを言う」など近時記憶の障害による症状が明らかになってくる（図5）。このような状態は軽度認知症であると考えられる。さらに、進行すると社会活動に支障を来すようになり、従来行っていた役目、職務、複雑な家事（料理など）を行うことが困難になる。このような状態は中等度認知症であると考えられる。この状態より、更に進化した状態が、高度認知症である。高度と言っても、その幅は非常に広い。「服を自分で正しく着られない、家事がほとんどできない、法事、結婚式や診察室などでじっと座ってられない」という「やや高度」の重症度から、「家族の顔がわからない、失禁、家の中で迷う」といった「より高度」の重症度までである。

したがって、ドネペジル塩酸塩を10 mg/dayに増量するタイミングとしては、いわゆる「きちんと服を着る」ことが困難になった時点がひとつの目安になる。そのほか、風呂に自分で入ることができない、トイレを自分で済ませることができないなども、ADLの観点から目安になる状態である。早期に増量することにより、より高度の認知症へ進行することを抑制することが期待される（図6）。より高度な認知症では、失禁、自発性の

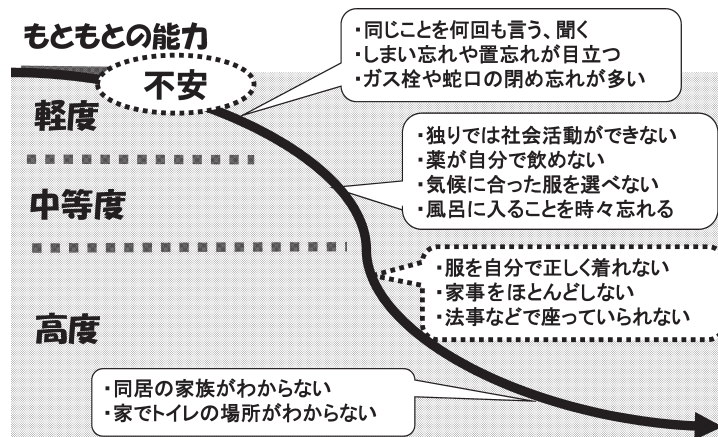


図5 アルツハイマー型認知症の経過と重症度（模式図）

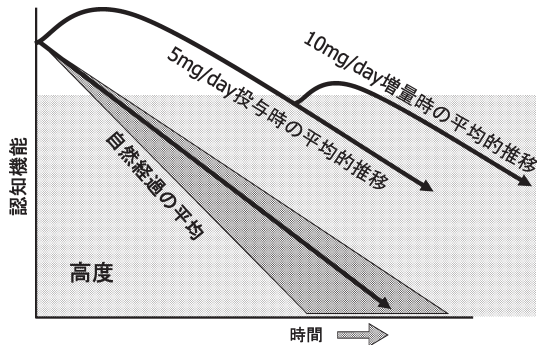


図6 アルツハイマー型認知症の進行とドネペジル塩酸塩による治療効果（模式図）

アルツハイマー型認知症の進行とドネペジル塩酸塩による認知機能低下抑制作用を模式図化したものである。ドネペジル塩酸塩による認知機能低下抑制作用は平均的な効果であり、5 mg/day 投与時、10 mg/day に増量時ともに患者毎にその作用は異なる。

低下、記憶の断片化、場所の見当識の喪失などが生じることにより、介護負担の著しい上昇が起ってくると考えられる。また、より高度な認知症では患者本人の自己決定能力もほとんど喪失する。患者本人、介護者、双方の立場からなるべく早い時期に 10 mg/day に増量する意義は大きいと考えられる。

6. いつまで投与するか？

高度の認知症においては、介護負担の上昇が顕

著にみられることから、進行の抑制は介護上大きな意味を持つと考えられる。また、ある程度の自己決定する能力をいつまで保持できるかも治療の継続の上で重要である。しかし、歩行が困難になり、寝たきりの状態に陥れば、認知症の治療の継続に関しては検討を要すると考えられる。もちろん、再び歩行可能となる状態であれば、投与の継続は考えるべきであるが、嘔吐などの副作用に関しては注意を要すると考えられる。論議の結果、「いつまで投与するか？」について、以下のよう

- 1) 可能であれば通院できる限り投与する：自己決定能力の温存、介護負担の軽減が期待できる。
- 2) 入所した後も効果は期待できる：但し、介護保険では経済的に薬剤の使用が困難なことから、老人保健施設での薬剤使用などに問題が残されている。
- 3) 寝たきりになると誤嚥のおそれがあるので中止を検討する。
- 4) 心ブロックなどの症状が出現すれば、減量ないしは中止を検討する。
- 5) 全介助の状態（自力で食事を摂取しようとしなくなった状態、食事を口まで運ばないと嚥下しない状態）に陥ったら中止を検討する。

尚、何れの場合も家族の同意が必要と考えられる。

おわりに

現在の治療法では進行抑制しかできないが、全くなすべがなかった以前に比べれば大きな進歩である。また、ドネペジル塩酸塩が高度 AD に適応を得たことにより、治療可能な範囲が広がり、AD 経過全体を通して治療が可能となった。高度 AD においても、適切にドネペジル塩酸塩を使用することにより、患者本人の意志、自己決定能力を温存することが可能であり、また、介護負担の軽減が期待できると考えられる。

文 献

- 1) Homma, A., Imai, Y., Tago, H., et al.: Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-Week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25; 399-407, 2008
- 2) 本間 昭: 痴呆の客観的評価法. *脳と神経*, 45; 1119-1133, 1993
- 3) Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., et al.: A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiat*, 140; 566-572, 1982
- 4) 岸本年史, 新貝憲利, 竹林和彦ほか: 介護保健における痴呆患者のケアの実態と評価に関する調査研究・広報啓発事業」介護保健施設における痴呆患者の介護医療の実態と評価に関する研究—痴呆療養病棟における痴呆患者ケアの実態に関する研究—. 2002
- 5) Reisberg, B.: Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*, 24 (4); 653-659, 1988