

Ann Intern Med

<注目の論文> 認知症の薬物療法—エビデンスとガイドライン

Qaseem A, et al. 2008 ;148:370-378. American College of Physicians and University of Pennsylvania, USA.

Raina P, et al. 2008 ;148:379-397. McMaster University, Canada.

中村 重信 洛和会京都治験・臨床研究支援センター所長

NEJM

軽度認知症患者はPETで識別できる

Small GW, et al. 2006;355:2652-2663. University of California, USA.

橋本 順 慶應義塾大学医学部放射線科専任講師

Ann Intern Med

非定型抗精神病薬は高齢認知症患者の死亡リスク上昇と関連

Gill SS, et al. 2007;146:775-786. Queen's University, Canada.

加藤 元一郎 慶應義塾大学医学部精神・神経科准教授

JAMA

運動による認知機能低下の予防効果

Lautenschlager NT, et al. 2008;300:1027-1037. University of Western Australia, Australia.

東海林 幹夫 弘前大学神経内科教授

BMJ

アルツハイマー病の検出に有効な自問式検査法(TYM)

Brown J, et al. 2009;338:b2030. Addenbrooke's Hospital, UK.

岩田 淳 東京大学大学院医学系研究科分子脳病態科学特任准教授

サポート!ドクター&コ・メディカル

<医療の森>

認知症の根本治療に取り組む地域医療

浦上 克哉 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座教授

# 軽度認知症患者はPETで識別できる

軽度認知機能障害におけるPETによる脳アミロイドとタウ蛋白の検出  
 PET of Brain Amyloid and Tau in Mild Cognitive Impairment

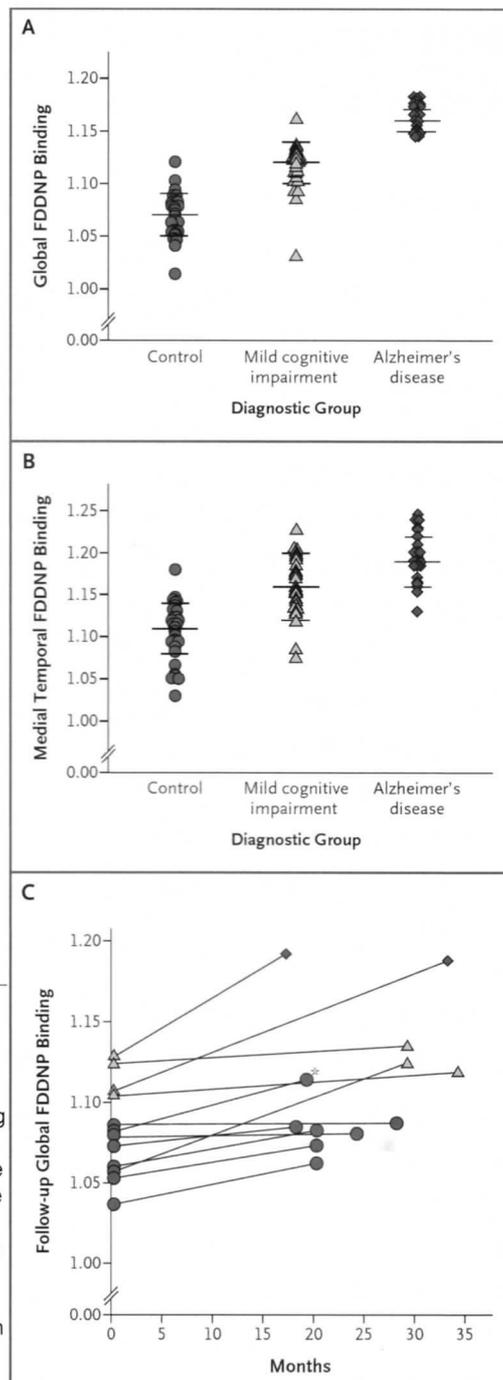
■**背景** アミロイド蛋白の蓄積による老人斑とタウ蛋白による神経原線維変化は、アルツハイマー病の神経病理学的特徴であり、アルツハイマー病のリスクを有する軽度認知機能障害患者の大脳皮質領域に蓄積する。これらの異常蛋白の検出を目的とした非侵襲的方法は、創薬や診断法に向けた代理指標を開発するうえで有用である可能性がある。

■**方法** 記憶障害があると自己報告し、神経学的・精神医学的評価ならびに陽電子放射断層撮影(PET)を受けたボランティア83人を登録した。認知機能検査に基づき、25人をアルツハイマー病、28人を軽度認知機能障害、30人を認知機能障害なし(健常対照者)と分類した。PETは、*in vitro*で老人斑や神経原線維変化に結合する分子である2-(1-[6-(2-[F-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl)ethylidene)malononitrile(FDDNP)の注入後に実施した。また、全被験者に対して、2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose(FDG)PETを実施し、72人には磁気共鳴画像法(MRI)を実施した。

■**結果** 全体のFDDNP-PET結合値(側頭部、頭頂部、後部帯状回、前頭部に対する値の平均値)は、対照群では軽度認知機能障害群よりも低く( $P < 0.001$ )、軽度認知機能障害群ではアルツハイマー病群よりも低かった( $P < 0.001$ )。

図 診断群による全脳でのFDDNP結合(A)、側頭葉内側部での結合(B)、およびFDDNP-PET追跡値(C)

**Figure 2. Baseline Values for FDDNP Global Binding (Panel A) and Medial Temporal Binding (Panel B), and Follow-up Values for FDDNP-PET (Panel C), According to Diagnostic Group.**  
 Values for FDDNP global binding and medial temporal binding differed significantly among the three groups ( $P < 0.001$ ). Although the condition of one control subject (indicated by the asterisk) did not meet the diagnostic criteria for mild cognitive impairment at follow-up, the subject's scores on five of seven memory subtests indicated a decline, and the score on the test for selective reminding was more than 1 SD below age-corrected norms. Long horizontal bars represent means, and short bars represent SDs. FDDNP binding is expressed in terms of the DVR derived by the Logan graphic method, with the cerebellum as the reference region.



FDDNP-PET 結合は、FDG-PETでの代謝やMRIでの脳容積に比べて、診断群の識別に優れていた。

■結論 FDDNP-PET スキャンによって、軽度認知機能障害患者をアルツハイマー病患者や認知機能障害のない人から識別することができる。この手法は、アミロイド蛋白による老人斑やタウ蛋白による神経

原線維変化の、大脳内での分布パターンを決定するための非侵襲的方法として、有用である可能性がある。

©2006 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.  
Translated with permission.

## 解説

### PETによるアルツハイマー病の発症前診断

橋本 順 慶應義塾大学医学部放射線科専任講師

今年アルツハイマー病(AD)の症例が文書で報告されてから100年目にあたる年であるが、ここ数年のAD研究の進歩には目をみはるものがある。昨年*Nature Medicine*にAD研究の第一人者を対象に行われたあるアンケート調査の結果が掲載された。“2003年以降に発表されたADの研究論文のなかで最も重要であるものはどれか”という質問に対する回答として最も多かったものがPETを用いたアミロイドの画像化に関するものであった(*Ann Neurol* 2004;55:306~319)。いまAD研究においてPET検査が注目されている。

ADの脳で見られる老人斑の主要成分が凝集したアミロイドβ蛋白(Aβ)であることが1980年代に特定された。その後ADの合併頻度が高いダウン症候群などの研究から、臨床的にADを発症するよりも20年以上前にすでにアミロイドの沈着が始まっていることが推定された。さ

らに、Aβの増加により認知機能が悪化し、Aβを低減させることで認知機能の改善が得られる可能性が動物実験や臨床研究で示され、アミロイドの蓄積が引き金となって神経細胞の変性が生じ、ADの発症にいたるといふ“アミロイドカスケード仮説”が今日では広く信じられている。神経原線維の主成分であるリン酸化タウ蛋白(タウ)の沈着もこの途中の過程に関与する。

以上のことから、AD発症前の軽度認知機能障害(MCI)やさらに前の段階である脳にAβやタウが蓄積しているが無症状である状態を検出するためのマーカーを探す研究が精力的に行われてきた。脳脊髄液中のAβ計測が優れていることが判明したが、より低侵襲の診断法の開発が望まれていた。そのような状況においてPETによるアミロイドの画像化という手法が登場した。

NEJM誌の本論文においては、PETイメージング用の放射性ト

レーサーとしてAβやタウに親和性のあるフッ素18標識のFDDNPが用いられている。フッ素18は半減期が110分と比較的長いことから、実用化されれば製薬会社からのデリバリーによって病院に供給することが可能となる利点がある。MCIにおけるFDDNPの集積はADよりも低く、正常例よりも高いというデータからAD、MCI、正常例の鑑別が可能であると結論付けている。MCIのなかでADに移行する症例と安定して経過する症例とを区別することが可能であるのかという重要な問題については今後の検討が必要だが、PETによるADの発症前診断が可能になり、有害作用の少ないAβ低下療法の開発も進められており、人類がADを克服する日もそう遠くないのではという印象を持っている。

# 非定型抗精神病薬は高齢認知症患者の死亡リスク上昇と関連

## 認知症を有する高齢者における抗精神病薬物使用と死亡率

Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia

■**背景** 抗精神病薬は安全性に懸念があるものの認知症における行動・心理学的症状の臨床管理に広く使われている。

■**目的** 抗精神病薬(定型、非定型)による治療と全死亡率の関連を調べる。

■**研究デザイン** 一般住民対象の後向きコホート研究。

■**設定** カナダ・オンタリオ。

■**患者** 1997年4月1日～2003年3月31日にかけて追跡した認知症を有する高齢者。

■**評価項目** 抗精神病薬が最初に調剤されたときを起点に、30、60、120と180日目に死亡リスクを測定した。2種類の対応のある比較(ペアワイズ比較)を行った:①非定型抗精神病薬使用者と抗精神病薬の非使用者の比較②定型抗精神病薬使用者と非定型抗精神病薬使用者の比較。対象群は居住地(地域在住者か長期介護施設入所者)で層別化した。傾向性スコアのマッチングを用いて試験開始時の健康状態の差を補正した。

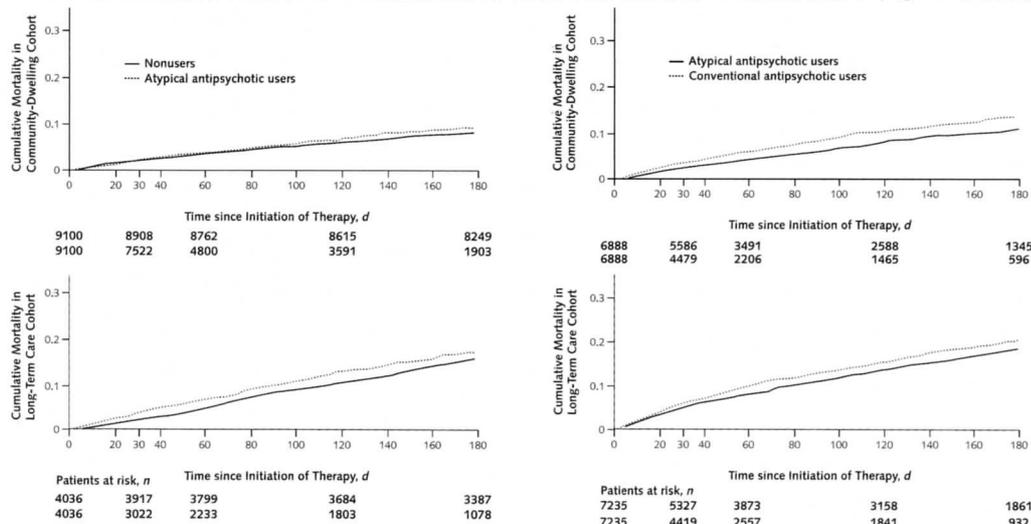
■**結果** 合計27,259組の対応するペアが特定された。非定型抗精神病薬の新規使用は不使用と比べて、両コホートにおいて30日死亡リスクの統計学的に有意な上昇に関連していた:地域在住コホート(補正ハザード比[HR], 1.31; 95%信頼区間[CI], 1.02～1.70; 絶対リスク差, 0.2%ポイント)、長期介護施設コホート(補正HR, 1.55[95% CI, 1.15～2.07]; 絶対リスク差, 1.2%ポイント)。死亡リスクの上昇は180日目まで持続するように思われたが、両群間には追跡中の打ち切り率に差異がみられ、これらの結果に影響を及ぼした可能性が示唆された。非定型抗精神病薬の使用と比べて、定型抗精神病薬使用はすべての時点で死亡リスクの上昇と関連していた(図)。感度解析により、死亡リスクを上昇させる未測定の交絡因子が、観察された関連を減弱あるいは消失させた可能性が示された。

■**限界** 死因に関する情報は入手できなかった。治療1カ月後に、多くの患者が初回に割り付けられた治療を続けていなかった。未測定 of 交絡因子は関連性に影響を及ぼした可能性がある。

■**結論** 非定型抗精神病薬の使用は不使用と比べて、認知症を有する高齢者において死亡リスクの上昇と関連している。死亡リスクは、定型抗精神病薬のほうが非定型抗精神病薬より高い可能性がある。

©2007 by the American College of Physicians.

図 非定型抗精神病薬(左)と定型抗精神病薬(右)使用者の累積死亡率(Fig1&2より抜粋)



## 解説

## 高齢認知症薬物治療では心血管疾患や呼吸器疾患を考慮すべき

加藤 元一郎 慶應義塾大学医学部精神・神経科准教授

認知症患者では、記憶障害などの認知障害以外に、行動障害や精神症状を伴う。最もよくみられる症状は、幻覚・妄想、夜間せん妄、攻撃性の増大(暴力・暴言)などである。これらの症状が出現した場合、臨床的には、少量とはいえいわゆる抗精神病薬の使用を余儀なくされる場合が多い。特に、認知症例において自傷他害のおそれがあったり、介護者の負担が限界に近づいたり、施設全体の環境への影響が激しい場合には、抗精神病薬の服用が勧められるかもしれない。従来は、この抗精神病薬として、定型抗精神病薬(conventional antipsychotics)、すなわち、ハロペリドールやクロルプロマジンなどが使用されてきた。この定型抗精神病薬を使用した場合には、パーキンソン症状を含む錐体外路症状やプロラクチン上昇、そして過鎮静、不快感、認知機能の低下などが認められ、さまざまな問題が引き起こされた。これらの副作用のために、近年では、定型抗精神病薬に代わって非定型抗精神病薬(atypical antipsychotics)が処方されることが多い。現在わが国で使用できるものとしては、リスペリドン、オランザピ

ン、クエチアピン、ペロスピロン、アリピプラゾールがある。これらの薬剤では、上記の副作用が少なく、特にパーキンソン症状の出現率が低く、臨床的には非常に使用しやすい。

ところが、2005年4月に米食品医薬品局(FDA)は、この非定型抗精神病薬が、プラセボに比べて高齢の認知症患者の死亡リスクを高めるというエビデンスを重視し、警告を行った。これ以後、この問題に関して多くのデータが報告され、また、臨床家は認知症患者に対する非定型抗精神病薬の使用に過敏とさえ言えるほど慎重になった。しかし、これまでの臨床試験では、非定型抗精神病薬の短期使用の影響しか検討されておらず、また、高齢認知症の死亡リスクに与える定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の影響の比較についての大規模な一般住民対象の検討は行われていなかった。本研究は、上記の2点に焦点を当てた重要な検討である。

解析の結果、従来の指摘と一致して、高齢認知症に対して非定型抗精神病薬を使用した場合、これらを使わなかった場合に比べて、死亡リスクの上昇が認められた。そして、この影響

は、使用後1カ月において明らかであっただけでなく、使用6カ月後の調査においても継続した。しかし、死亡リスクの上昇は、非定型抗精神病薬の使用に比べて、定型抗精神病薬を使用した場合のほうが高かったという。この結果は、どうしても使用せざるを得ない場合には、身体疾患の精査、慎重な薬剤の選択、家族の同意などの過程を経たうえで、定型抗精神病薬よりは非定型抗精神病薬を使用することが好ましいこと、また死亡リスクの上昇は半年後も継続されるので、行動障害や精神症状などの問題が解決された場合には、できるだけ早急に投薬を漸減・中止すべきであることを示唆している。

なお、この研究では、死因についての情報が欠如している。死亡リスクの上昇に関連した死因としては、QT延長という副作用に関連した不整脈や突然の心臓死、吸引症候群や窒息などの呼吸器疾患、肺塞栓を含めた静脈血栓塞栓症、脳血管障害などが考えられている。高齢認知症の薬物治療の際には、これらの病態を考慮に入れることが重要である。

# 認知症の薬物療法—エビデンスとガイドライン

認知症適応の薬物として米国では4種類のコリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン)と神経ペプチド修飾薬メマンチンの計5種類の薬物が承認されている。今回取り上げた2つの論文はこれら5種類の薬物の効果に関するエビデンスと、それに沿ったガイドラインをまとめたものだ。解説者の洛和会京都治験・臨床研究支援センターの中村重信所長によると、

これら5種類の薬物のうち、タクリンは肝障害が強く米国では使われていない。日本で承認されているのはアルツハイマー病に対するドネペジルだけだが、ガランタミンとリバスチグミン、メマンチンについても現在試験中であることから、両論文によるエビデンスやガイドラインは将来日本でも重要になるという。

## ANN INTERN MED

Qaseem A, et al. 2008 ;148:370-378. American College of Physicians and University of Pennsylvania, USA.

### 認知症の最新薬物療法:

#### 米国内科学会・米国家庭医学会合同の臨床診療ガイドライン

Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians

■**背景** 認知症に対する現行の薬物療法に関して、米国内科学会(ACP)と米国家庭医学会(AAFP)は既存のエビデンスをもとにガイドラインを作成した。

■**方法** 米食品医薬品局(FDA)により承認された5種類の認知症治療薬について文献を検索して、ガイドラインを作成した。とくに認知機能、全般性機能、行動/情動、生活の質(QOL)/日常生活動作(ADL)などの項目における有効性に関するエビデンスを評価した。

■**勧告1** 医師は個々の患者の状態を評価しながら、コリンエステラーゼ阻害薬(訳注:ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン)またはメマンチンによる治療の試みを始めることを基本とすべきである(お勧め度:弱い推奨、エビデンス・レベル:中等度)。

■**勧告2** 医師は薬剤の忍容性、有害作用、使いやすさ、費用に基づいて、薬剤を選択することを基本

とすべきである。なお、認知症の治療に関して、種々の薬剤の効果を比較するための十分なエビデンスは集積されていない(お勧め度:弱い推奨、エビデンス・レベル:低い)。

■**勧告3** 認知症に対する薬物療法の臨床効果に関するさらなる研究を至急行う必要がある。

©2008 by the American College of Physicians.

## コリンエステラーゼ阻害薬およびメマンチンの認知症に対する治療効果： 臨床診療ガイドライン作成のためのエビデンス評価

Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline

■**背景** 米食品医薬品局 (FDA) から認知症の治療に承認されている5種類の医薬品について、臨床的に有意な改善の達成率に基づく効果は明らかではない。

■**目的** コリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン) および神経ペプチド修飾薬メマンチンの認知症患者における有効性、おもに認知機能、全般性機能、行動、生活の質 (QOL) における臨床的に有意な改善に関するエビデンスをレビューする。

■**データ源** Cochrane Central Register of Controlled Trials、MEDLINE、PREMEDLINE、EMBASE、Allied and Complementary Medicine Database、CINAHL、AgeLine および PsycINFO を用いて、1986年1月～2006年11月の期間で検索した。

■**研究の選択** 認知症と診断された成人を対象に薬剤の効果を評価した無作為化対照試験で、介入のクロスオーバーはなく、Jadad スケール<sup>訳注</sup>で質のスコアが3点以上、そして英語で発表された研究を本

表 認知症に対する薬物の効果

(Figure 2, 3より抜粋)

Study	No. of studies	Mean Difference in ADAS-Cog Score (95% CI)
<b>Summary estimates for the change in Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog#) scores</b>		
Donepezil vs. placebo (all severity levels in AD)	5	-2.80 (-3.28 ~ -2.33)*
Donepezil vs. placebo (mild cognitive impairment)	2	-0.93 (-2.73 ~ 0.87)
Donepezil vs. placebo (mild to moderate vascular dementia)	2	-2.17 (-2.99 ~ -1.34)*
Galantamine vs. placebo (mild to moderate AD)	6	-2.45 (-3.48 ~ -1.42)*
Galantamine vs. placebo (AD and vascular dementia)	1	-2.70 (-3.95 ~ -1.45)*
Rivastigmine vs. placebo (all severity levels in AD)	4	-3.78 (-4.87 ~ -2.69) -4.80 (-6.04 ~ -3.56) -5.27 (-5.73 ~ -4.81)** -1.60 (-2.84 ~ -0.36)
Memantine vs. placebo (mild to moderate AD)	1	-1.00 (-2.72 ~ 0.72)
Memantine vs. placebo (mild to moderate vascular dementia)	2	-2.20 (-3.24 ~ -1.15)*
<b>Summary relative risks for improvement or stabilization from baseline on the clinician-based impression of change scale, with caregiver input (CIBIC-plus\$)</b>		
Donepezil vs. placebo (all severity levels in AD): improved	3	2.01 (1.58 ~ 2.57)*
Donepezil vs. placebo (all severity levels in AD): improved/stabilized	1	1.50 (1.20 ~ 1.89)*
Donepezil vs. placebo (mild to moderate vascular dementia): improved/stabilized	2	1.08 (0.78 ~ 1.51)
Galantamine vs. placebo (mild to moderate AD): improved/stabilized	4	1.22 (1.12 ~ 1.33)*
Galantamine vs. placebo (mild to moderate AD/vascular dementia): improved/stabilized	1	1.25 (1.08 ~ 1.45)**
Memantine vs. placebo (all severity levels in AD): improved/stabilized	3	1.25 (1.11 ~ 1.40)*
Rivastigmine vs. placebo (all severity levels in AD): improved	3	1.76 (1.35 ~ 2.29)*
Rivastigmine vs. placebo (all severity levels in AD): improved/stabilized	1	2.63 (0.79 ~ 8.70)**

\* $P < 0.001$ ; significant, \*\* $P = 0.002$ ; significant, # ADAS-cog : アルツハイマー病評価尺度認知機能検査、\$ CIBIC-plus : 医師の面談および介護者の情報による変化の印象、AD : アルツハイマー病

レビューの対象とした。

■**データの抽出** 研究の特徴および有害事象を含む転帰に関するデータを抽出した。効果サイズを算出し、適切な場合にはデータを統合した。

■**データの統合** 59件の独立した試験を基にして発表された96編の論文が本レビューの組み入れ基準を満たしていた。コリンエステラーゼ阻害薬とメマンチンはともに認知機能と全般性機能の評価項目では一貫した効果を有していたが、要約した推定値によると薬物の効果は乏しかった。行動およびQOLの領域に関する転帰を評価している研究は少なく、効果の一貫性が認めにくかった。ほとんどの研究は試験期間が短く(平均6カ月間)、認知症の発症や進行を遅らせる効果に対する検出力が不十分であった。3件の研究は異なるコリンエステラーゼ阻害薬を直接比較していたが、認知機能および行動に関し

て薬剤間に有意差は示されなかった。

■**限界** 報告されている研究には以下のような限界が存在した:試験期間が短い、軽症~中等症のアルツハイマー病患者のみが対象に含まれている、有害事象に関する報告が不十分である、統計学的有意水準の定義が明確に示されていない、行動やQOLの項目に関して十分な評価がなされていない、異なる薬剤間の直接比較が不足している。

■**結論** コリンエステラーゼ阻害薬およびメマンチンによる認知症の治療は、認知機能および全般性機能の指標において統計学的に有意な改善をもたらすが、臨床的な改善はわずかである。

©2008 by the American College of Physicians.

訳注: Jadaad スケールは臨床試験の質を評価するために用いられる基準である。無作為性、盲検性、脱落の記載など5項目を検討するものである。

解説

認知症患者に対する薬物療法

中村 重信 洛和会京都治験・臨床研究支援センター所長

高齢者が多いわが国では認知症は避けて通れない問題である。認知症は疾患であり、薬物による治療は医療上、重要な課題である。現在、わが国で承認されている認知症に適応のある薬物はアルツハイマー病に対するドネペジル(アリセプト®)のみであるが、米国では5種類の薬物が承認されている。

本論文ではこれら5種類の薬物の効果に関するエビデンスとそれに沿ったガイドラインが述べられている。上記5種の薬物のうち、4種類はアセチルコリンの分解を阻害して、脳内アセチルコリン濃度を増加させる薬物(AChEI)である。他の1つはグルタミン酸毒性を制御する薬物である(メマンチン)。

4種類のAChEIのうち、タクリンは肝障害が強く、米国でも使用されていない。残り3種類のうち、ドネペジル以外の2薬物とメマンチンは現在、わが国で試験中である。したがって、本論文でのエビデンスやガイドラインは将来わが国でも重要になるであろう。

ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの3種類のAChEIはいずれもプラセボと比較して、ADAS-cogやMMSEにより測定された認知機能やCIBIC-plusで測定された全般性機能の改善が認められている。

ドネペジルはアルツハイマー病(AD)患者のADAS-cogの得点(スコア)を有意に低下させ、CIBIC-plusの得点を有意に上昇させた。軽度認知障害(MCI)ではドネペジルによるADAS-cogの得点の低下は有意ではなかった。なお、MCIの検討では研究間の差が大きく、MCIの不均一性を示唆していた。血管性認知症(VD)患者に対して、ドネペジルはADAS-cogの有意な低下を示したが、CIBIC-plusでは有意差は認められなかった。

ガランタミンはADのADAS-cogの得点を有意に低下させ、CIBIC-plusの得点を有意に上昇させた。ADおよびVDでもガランタミンはADAS-cogの得点を有意に低下させ、CIBIC-plusの得点を有意に上昇させた。

リバスタグミンのADAS-cogの得点変化は表に示すように、試験による差が大きく、全体としての検討はできなかったが、ADAS-cog得点の低下は有意であった。CIBIC-plusの得点はリバスタグミンによって有意に上昇した。

メマンチン(20mg)も認知機能や全般性機能の改善度に関して、プラセボと比較して有意な効果が認められた。ADに対するメマンチンの効果に関して、ADAS-cogにおける変化は有意ではなかったが、CIBIC-plusの得点は有意に上昇した。VDを対象にすると、ADAS-cogの得点は有意に低下した。

副作用についての検討もされている。もっとも顕著な副作用はタクリンによる肝障害である。それ以外に、リバスタグミンによる消化器症状が挙げられている。リバスタグミンによる消化器症状を回避する目的で、現在貼付剤による試験がわが国でも進行中である。

さらに、これらの薬物のうちいずれを選択すべきかに関して指針となるデータを示している試験は少ない。また、少ない試験から得られたデータでは、決定的な結論を導くのは難しい。ただし、わが国の現状ではドネペジルのみが使用可能であるため、今後の問題とすべきであろう。

認知機能のADAS-cogでは4点以上、MMSEでは3点以上の変化を前掲の論文では臨床的に重要な改善の基準としている。平均値がこの基準を満たしている試験は少ない(表)。それゆえ、統計学的には有意であるが、臨床的には重要な改善ではないと結論している。

一方、Qaseemらは全般改善度に関して、CIBIC-plusで得点の変化があるものは臨床的に重要な改善としている。ドネペジル、ガランタミン、メマンチンはプラセボと比較してCIBIC-plusで有意な改善を示す(表)。しかし、CIBIC-plusが個々の医師の感性に依存している点に問題があるとしている。

本論文でADAS-cogでは4点以上、MMSEでは3点以上という臨床的に重要な改善基準を設けたことには議論の余地がある。この基準は個々の症例を対象にする場合は重要であり、ADAS-cogで4点

以上、MMSEで3点以上の変化があれば有意な改善と考えてよい。

しかし、多数例での検索でこの基準を適用することは必ずしも適切な解析法とはいえない。著者らも述べているように、薬物に反応する患者群と効果のない患者群が混在する可能性がある。両群を含めた形で統計処理をすると、表のような結果となるであろう。

したがって、検索をする前に薬物に反応する群と反応しない群をあらかじめ分ける方法がある。本論文による解析では両群を区別して検討した試験は含まれていない。現在、両群を区別したうえで試験する試みも進行中である。一例として、APO ε4などの遺伝子による層別解析が行われ始めている。

今後、認知症の薬物治療として、遺伝子などを手掛かりとする“pharmacogenomics”を利用するオーダーメイド・メディシンの方向が模索されるであろう。一方で、遺伝子による層別化が病気に関する患者や家族の感情に及ぼす影響などにも配慮する必要がある。

また、認知機能などをわずかでも改善すればケアやリハビリテーションを行いやすくなるといった表に出にくい効果も忘れてはならない。さらに、改善効果が患者や家族の感情に訴える点も考慮すべきである。

現在、わが国でも従来の痴呆疾患治療ガイドライン<sup>1-5</sup>を改訂して、新しい認知症治療ガイドラインを作成中である。

#### 文献

1. 痴呆疾患治療ガイドライン作成小委員会: 痴呆疾患治療ガイドライン. 臨床神経 2002; 42: 781.
2. 中村重信編: 痴呆疾患の治療ガイドライン, ワールドプランニング, 東京, 2003
3. 中村重信: 痴呆疾患治療ガイドラインのフローチャート. 臨床神経 2004; 44: 211.
4. 中村重信: 痴呆疾患治療ガイドラインに関する補遺. 臨床神経 2005; 45: 531.
5. Nakamura S. A guideline for the treatment of dementia in Japan. *Int Med* 2004; 43: 18.



# 運動による認知機能低下の予防効果

アルツハイマー病発症の高リスク高齢者において身体運動が認知機能に及ぼす影響：  
無作為化試験

Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease : a randomized trial

〈背景〉身体活動(運動)が認知機能低下のリスクを抑制することは多くの観察研究において示されているが、無作為化試験に基づくエビデンスは非常に少ない。

〈目的〉認知症の発症リスクが高い高齢者において、運動が認知機能低下の進行を抑制するかどうか明らかにする。

〈研究デザイン・設定〉ウエスタン・オーストラリア州パースの大都市部において2004～07年に実施した、運動に対する24週間の介入に関する無作為化対照試験。認知機能の評価者には割り付け結果が伏せられている。

〈参加者〉記憶に問題があると自己報告しているが認知症の診断基準に合致しないボランティアを登録した。50歳以上の男女311人をスクリーニングし適格性を評価した結果、89人が不適格と判定され、52人は試験への参加を辞退した。合計170人の参加者を無作為に割り付け、138人が18カ月間の評価を完了した。

〈介入〉参加者を①患者教育+通常治療(対照群)も

しくは②24週間の在宅運動プログラム<sup>訳注</sup>(介入群)に無作為に割り付けた。

〈主要評価項目〉18カ月間におけるAlzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog)スコア(最大範囲、0～70)の変化。

〈結果〉包括解析(intention-to-treat解析:ITT)において、介入群の参加者では介入終了時のADAS-Cogスコアが0.26点(95%信頼区間[CI], -0.89～0.54)改善したのに対し、通常治療(対照)群では1.04点悪化した(95%CI, 0.32～1.82)。介入群と対照群の介入終了時における評価項目(ADAS-Cogスコア)の絶対値の差は-1.3点(95%CI, -2.38～-0.22)であった。18カ月後、介入群のADAS-Cogスコアは0.73点(95%CI, -1.27～0.03)改善したのに対し、対照群における改善は0.04点(95%CI, -0.46～0.88)であった。Word list delayed recall(単語リスト遅延再生)とClinical Dementia Rating (CDR)sum of boxesはいずれも若干改善したが、word list total immediate recall(単語リスト即時再生合計)、digit symbol coding(符号テスト)、verbal fluency(言語流暢性テスト)、Beck depression score(うつ症状スコア)、Medical Outcomes 36-Item Short-Form (SF-36)の身体的・精神的項目のスコア合計に関して有意な変化はみられなかった。

〈結論〉自覚的記憶障害を有する成人において、本研究で実

表 認知機能、精神状態、生活の質(QOL)に対する介入の効果 Table 2より抜粋

Measure, mo	Mean Difference From Baseline (95% CI)		P Value ANCOVA for Repeated Measures <sup>b</sup>	
	Exercise Group (n = 85)	Control Group (n = 85)	Between Participants	Within Participants
Total ADAS-Cog score				
6	-0.26 (-0.89 to 0.54)	1.04 (0.32 to 1.82)	.04	.54
12	-0.55 (-1.15 to 0.20)	0.04 (-0.66 to 0.64)		
18	-0.73 (-1.27 to 0.03)	-0.04 (-0.46 to 0.88)		
Word list total immediate recall				
6	1.09 (0.42 to 1.77)	0.91 (0.21 to 1.61)	.48	.18
12	1.20 (0.40 to 2.00)	1.17 (0.49 to 1.84)		
18	1.56 (0.88 to 2.23)	1.19 (0.5 to 1.88)		
Word list delayed recall				
6	0.45 (0.03 to 0.87)	0.38 (-0.01 to 0.77)	.02	.10
12	0.37 (-0.07 to 0.82)	-0.22 (-0.66 to 0.22)		
18	0.76 (0.41 to 1.10)	-0.02 (-0.36 to 0.32)		
CDR sum of boxes				
6	-0.16 (-0.32 to 0.01)	0.03 (-0.13 to 0.18)	.05	.05
12	-0.21 (-0.36 to -0.05)	-0.02 (-0.17 to 0.13)		
18	-0.33 (-0.46 to -0.2)	-0.20 (-0.33 to -0.03)		

施した6カ月間の運動プログラムにより18カ月間の  
追跡中に認知機能が若干改善した。

臨床試験登録番号: ACTRN12605000136606(anzctr.org.au)

©2008, American Medical Association. All rights reserved.

訳注: 中強度の運動を1週間に150分以上(主としてウォーキング  
1セッション50分を週3回)実践するよう指導された。

解説

## 急がれる認知機能リハビリテーションのエビデンス

東海林幹夫 弘前大学神経内科教授

アルツハイマー病(AD)ではドネペジルを中心としたコリンエステラーゼ阻害薬やメマンチンなどの薬物療法が広く行われており、この数年間に大規模無作為化対照試験の結果とそのメタアナリシスの報告が出そろい、エビデンスが確立してきた。しかし、認知症を対象とした認知機能リハビリテーションなどの非薬物的介入のエビデンスはほとんどないのが現状である。本研究では軽度認知障害(MCI)を含む記憶障害を自覚的に訴えるボランティア170人を1回50分のウォーキングを週3回、6カ月間行う群と、記憶障害、ストレスマネジメント、お酒やアルコールなどの生活習慣上の注意点の教育のみを行った群の2つに分けて、6、12、18カ月目に神経心理検査を行い有用性を検討したもので、この分野では初めての無作為化対照試験の結果である。

対象はうつ病などの精神疾患、飲酒者、慢性脳疾患を除く50歳以上、Mini-Mental State examination(MMS)で24点以上、Clinical Dementia Rating(CDR)0.5以上でICD-10による認知症の診断基準を満たさない例が選択された。両群とも平均年齢は69歳で、IQはそれぞれ115と116、性差、教育歴、既往歴、健康状態、*ApoE4*の保有率に差はみられない。主観的もの忘れのみ、Amnesic MCI, Non-amnesic MCIのそれぞれの群における割合は運動群で43.5%、44.7%、11.8%、対照群では36.5%、55.3%、8.2%であった。したがって、本研究は認知症患者における運動リハビリテーションの効果ではなく、健常あるいはMCIを対象とした認知症発症の予防効果の検討であることに注意が必要である。

18カ月後のintention-to-treat解析ではADAS-Cog( $P = 0.04$ )と単語リスト遅延再生( $P = 0.02$ )で運動

(介入)群が良好な結果を示した。MCI群のみの検討でもADAS-Cogが良好であった( $P = 0.02$ )。脱落例を除いた138例の解析ではADAS-Cog( $P = 0.009$ )、単語リストの遅延再生( $P = 0.01$ )とCDR( $P = 0.003$ )に有意差が認められた。単語リスト即時再生、符号テスト、言語流暢性テスト、うつ症状スコア、SF-36の身体的・精神的項目には有意な変化はみられなかった。

身体活動度では運動群で6、12カ月目で1週間9,000歩、18カ月目で6,000歩歩行量が多く、18カ月目の段階で78.2%が運動を続けていた。週に70,000歩以上歩く人の割合は、運動群、対照群それぞれで6カ月で25%、17.6%、12カ月目で29.4%、17.6%、18カ月目で両群とも18.8%であった。研究から10例が合併症により脱落しており、他の脱落者は両群とも女性でADAS-Cogスコアが高い例に多く認められた。*ApoE4*を保有しない例では両群でADAS-Cogスコアが良好であった。

以上の効果をまとめると、ウォーキングの効果は6カ月目には明らかとなり、さらに12カ月間持続したと思われる。6カ月目にADAS-Cogは1.3点改善し、MCI患者を対象に行われたドネペジルの試験結果(Petersen RC, et al. *N Engl J Med* 2005;352:2379~2388)よりも良好であった。

本研究は対象が比較的若く、認知症患者は含まず、少数例の単一施設試験で、神経心理学検査も少数で、脳画像やバイオマーカーなどの検討がなされていない。しかし、認知症の非薬物的治療の初めての無作為化対照試験としての意義はきわめて高く、今後、多施設での同様な検討が期待される。



# アルツハイマー病の検出に有効な自問式検査法 (TYM)

自問式認知機能スクリーニング検査 (TYM) を用いたアルツハイマー病の検出: 横断的研究  
Self administered cognitive screening test (TYM) for detection of Alzheimer's disease : cross sectional study

〈目的〉アルツハイマー病の検出法として認知機能検査、TYM(test your memory)を評価する。

〈研究デザイン〉横断的研究。

〈設定〉メモリークリニック(もの忘れ外来)を含む、3病院の外来部門。

〈参加者〉18～95歳の対照参加者<sup>訳注</sup>540人、認知症/健忘性軽度認知機能障害を有するメモリークリニック受診患者139人。

〈介入〉回答作業がごく短時間ですみ、専門家以外による使用にも適するよう開発した認知機能検査。

〈主要評価項目〉健常対照者にTYMを実施したときの成績。アルツハイマー病患者のTYM成績を年齢が一致する対照者の成績と比較した。TYMの妥当性について、2種類の標準検査法(minimental state examination [MMSE]、Addenbrooke's cognitive examination-revised [ACE-R])と比較検証した。アルツハイマー病の検出におけるTYMの感度と特異度を評価した。

〈結果〉健常対照者におけるTYMの成績は、平均スコアが47点であった(満点50)。TYMスコアは、2つの標準検査法と非常に良好な相関を示した。TYMスコアが42点以下の場合、アルツハイマー病の診断に関する感度は93%、特異度は86%であった。アルツハイマー病の検出において、TYMはMMSEより感度が高く、TYMの93%に対しMMSEでは52%にとどまった。TYMのカットオフ値を42点以下にした場合、アルツハイマー病有病率10%の集団に対する陰性的中率は99%、陽性的中率は42%であった。非アルツハイマー病の認知症患者31人におけるTYMスコアは平均39点であった。

〈結論〉TYMは、健常対照者が短時間で正確に回答可能である。この記憶検査法は、アルツハイマー病の検出において精度が高く、妥当なスクリーニング検査である。

©BMJ Publishing Group Limited 2009. All rights reserved.

訳注:対照者の大部分は、患者の受診時に同伴した近親者から選択された。

図1 対照群における年齢別のTYMスコア

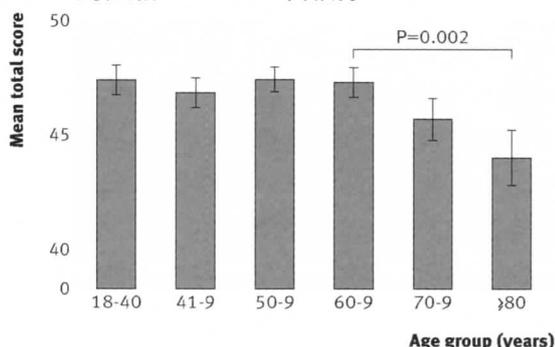


Fig 1 Mean total TYM scores (out of maximum possible score of 50) in control participants grouped according to age (decade). Errors bars are 2SE. Post-hoc testing showed significant impairment in performance for participants aged >80 compared with all younger age groups except age 71-80 (mean difference in score between age groups 61-70 and >80 was 2.7, P=0.002)

図2 TYMスコアによる健常対照者とアルツハイマー病患者の識別能 (ROC 曲線)

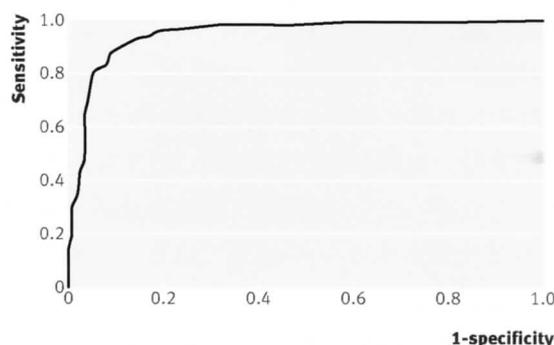


Fig 2 Receiver operating characteristic curve for TYM scores differentiating between healthy controls (n=282) and patients with Alzheimer's disease (n=94)

## アルツハイマー病の効率的なスクリーニングに有用な検査とは

岩田 淳 東京大学大学院医学系研究科分子脳病態科学特任准教授

アルツハイマー病は認知症性疾患の中でもっとも多く、全世界の患者数は3000万人と推定されている。年齢とともに有病率は上昇し、65～69歳では1.3%、80歳以上で12%と非常に多い疾患である。認知症の進行が与える社会的なインパクトは大きく、労働人口の喪失とともに、介護に必要とする人的資源の確保のための労働人口の消費という、大きなデメリットを社会にもたらしている。それが故に、数多い神経変性疾患の中でも原因の究明に対する研究が進展し、現在では症状緩和薬だけでなく、根本治療薬の候補も数多く開発され、精力的に臨床試験が進められている。

アルツハイマー病の診療において、もっとも問題となるのはその診断である。実際にアルツハイマー病であると確定診断可能な方法は、現在では病理学的検索のみであり、臨床の場面においては病歴、臨床症状、画像所見、時には脳脊髄液の所見から臨床的診断を行うわけであるが、認知症性疾患にはアルツハイマー病以外のものも多く、認知症のスペシャリストにとっても診断が困難な場合が多い。また、社会的な認知度の問題もあり、物忘れを「年のせい」や「難聴のせい」と片付けられる場面も少なくなく、プライマリケアの場面においてアルツハイマー病患者が有効に拾い上げられているかについては疑問が残る。

近い将来に、実際にアルツハイマー病の根本治療薬が使用可能となった場合、効率よく、しかも正確に患者を拾い上げることができ、特別な知識がない一般診療医にとっても使用可能なスクリーニング検査が必要となることは、容易に想像できる。現在、認知症のスクリーニング検査として広く用いられているものには、わが国で開発された長谷川式簡易知能評価スケールや世界的に使用されているミニメンタルス

ケールがあるが、いずれも対面式であり、人的資源を必要とする割に感度、特異度は高くない。このため、本論文の著者らはTYM(test your memory)という“自問式”の検査を開発し、その有用性を本研究で検証した。

TYMは被検者が自ら記入することで見当識、短期記憶、書字、一般的知識、計算力、語の流暢性、判断力、呼称、構成障害の有無、視空間認知機能障害の有無を判定可能な検査法である。50点満点で採点され、標準化された採点法が規定されている。この点において、さまざまな高次機能についての検査が可能となっており、何より自問式のために、スクリーニング検査としては簡便である。本研究で、NINCDS-ARDRAに基づくアルツハイマー病の診断基準による診断との整合性を検討した場合、最大で感度が93%、特異度が86%であったということを見ると、有用性は非常に高いことが想像される。

問題としては、アルツハイマー病のすくい上げが本検査で十分か、という点に尽きるであろう。すなわち、本検査で異常とされる被検者がアルツハイマー病であったとした場合、根本治療薬で対処すべき程度のアルツハイマー病であるか、という点である。典型的なアルツハイマー病の場合、健忘性軽度認知機能障害(amnestic MCI)より進展することが想定されるが、実際にスクリーニングで拾い上げるべきはこの段階であり、進行したアルツハイマー病ではないのではないかと、との疑問が残る。早期のアルツハイマー病患者やMCI患者を、一般臨床医レベルで拾い上げることのできる方法の確立も、今後検討が必要な課題であろう。

# 認知症の根本治療に 取り組む 地域医療



国民の65歳以上の10人に1人が認知症という時代になった。診断法も治療法も長足の進歩を遂げているが、とりわけアルツハイマー型認知症については初期の段階で診断することがきわめて難しい。近い将来、根本治療薬が開発されても、発見が遅れば効果は期待できない。焦燥感を募らせる専門医が、地域のかかりつけ医との連携で、早期発見の仕組みづくりを始めている。(宇佐美 裕史)

## ▶ 早期に気づくことは困難

認知症のなかでも近年、アルツハイマー型認知症が増加している。原因はまだ明らかになっていないが、高齢化によって認知症自体が増えていることがまず考えられる。日本人の食事を中心とする生活スタイルが変化してきたのも主要因の1つだ。欧米化した食事による影響のなかでも、最大の因子として脂質異常の関与が示唆されている。それがエビデンスとして提示されるには時を待たなくてはならないが、傍証としては例えば、高脂血症治療薬によってアルツハイマー型認知症の発症率が低下するというデータが、すでに報告されている。



タッチパネル式コンピュータの操作を説明する浦上さん(左)

鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座教授の浦上克哉さんは、まだ認知症がほとんど注目されていない1980年代からアルツハイマー型認知症の研究を始めた。20年以上の経験から、この疾患の厄介なところは、病状がある程度進行しないと「気がつきにくいことだ」という。「家族などが気づいて受診する時点では、病態はかなり進んでいるので診断しやすい。しかし、認知症の初期、ましてやその前段階である軽度認知障害に気づくことは、専門医でも至難の業だ」。発症初期の段階で「芽」を摘み取るには、医師だけの力では限界があるようだ。

## ▶ “浦上式”簡易スクリーニング法

現在、認知症のスクリーニング法で広く用いられているのが、改訂長谷川式簡易知的機能検査(HDS-R)やミニメンタルステートテスト(MMSE)。検査に10分以上時間がかかるため、多忙な医師には使いづらい面がある。そこで開発されたのが「もの忘れスクリーニング検査」、別名「浦上式簡易スクリーニング」で、3～5分以内で検査できるようになっている。さらに、検査を簡易にするタッチパネル式コンピュータの「もの忘れ相談プログラム」が開発され、主に県内の医療機関のほか地域包括支援センターなどでも使用されるようになった。15点満点で評価し、12点以下の場合にアルツハイマー型認知症を疑う。感度96%、特異度97%と信頼性は高い。

アルツハイマー型認知症の診断は、問診、内科学的・神経学的診察、神経心理学的検査、検尿・血液一般、血液生化学検査、内分泌学的検査、生理学的検査、画像検査、髄液検査などを駆使して行われる。浦上さんは診断

マーカーの研究・開発にも力を入れており、〈糖鎖異常をもったトランスフェリンは、アルツハイマー型認知症では健常者に比べて有意に高値を示すこと〉を明らかにしている。「トランスフェリンは鉄の運搬に働く蛋白だが、アミロイドの産生・沈着に関与している可能性が強く、診断マーカーとして期待できる」と浦上さんは話す。

## ▶ 薬効を見極めることが重要

わが国唯一のアルツハイマー型認知症治療薬である塩酸ドネペジルが登場して10年になる。浦上さんは同薬剤は50%の患者で改善効果があるとみているが、アルツハイマー型認知症の特徴的な病態から、「不変」を「経時的な進行の抑制」ととらえると「80%で効果あり」と解釈できる。ただ、難しいのは「改善」の評価であり、一見副作用にみえる状態が実は「著効」であったりするため、見極める臨床力が必要になる。

浦上さんがアルツハイマー型認知症の研究を始めた当初は、診断基準もなければ治療法もなく、疾患の実態を調査するしかなかった。治療薬ができるまではと、研究を積み重ねてきた。そのための研究助成を国に申請しても「治療薬がないのに診断法を研究しても意味がない」との理由で却下された。塩酸ドネペジルが開発されると状況は一変した。だが逆に、治療薬ができて、どうやって診断して治療したらよいのか分からない、という事態が実際に起こった。

現在、アミロイドβ蛋白を除去する根本治療薬の開発が進行中だが、「薬剤が登場した時の診療態勢を前もって整えておくべき」と浦上さんは訴えている。つまり、脳内にアミロイドβ蛋白が蓄積しても、神経細胞が生きている段階で薬剤を投与しなければ意味がない。早期発見、早期治療が重要なのはそのためで、アルツハイマー型認知症の検診・診療システムを地域で早急に整備する必要があるという。

## ▶ 嗅覚刺激が根本治療・予防法の鍵

浦上さんは、2003年から鳥取県内で地域包括支援センターと連携して、65歳以上で介護保険を受けていない住民を対象に、タッチパネル式コンピュータを使って検診を進めている。1次・2次検診で軽度認知障害がある人をスクリーニングし、認知症予防教室に誘導してケアをする。こうして、教室参加者の3カ月後、3年後の状態を調べると、「参加前に比べて有意な改善が認められた」という。

検診後の“受け皿”として、かかりつけ医の役割が重要

になる。浦上さんが理想とする医療連携は、①典型的なアルツハイマー型認知症はかかりつけ医が診断し(塩酸ドネペジルによる治療を行う)②少しでも診断に迷うような症例は専門医を紹介し、専門医が診断して治療方針を決定した後、再びかかりつけ医が診療にあたる③その後かかりつけ医が診療で対応に苦慮する場合、再び専門医を紹介する——という仕組みだ。

専門医の養成も緊急の課題だ。認知症診療は大きく分けると、神経内科医と精神科医が携わっているのが現状。特に都市部では、進行初期の段階は神経内科医がかかわり、中等度・高度の症例には精神科医があたるといったすみ分けができてきている。「全国的には神経内科医が不足しており、地域によっては精神科医が早期診断からターミナルケアまでカバーする専門医の養成が必要になる」と浦上さんは指摘する。

浦上さんの1週間は、月曜・火曜は大学の講義、水曜・木曜は外来診療、金曜は住民検診の補助、土曜・日曜は市民フォーラムや医師会での講演と多忙だ。医師としての活動はそれだけにとどまらず、認知症の研究成果を社会に還元するための、大学発ベンチャー企業「ハイパーブレイン」の役員も務める。

認知症の初発症状は「もの忘れ」と言われるが、浦上さんは20年以上にわたってアルツハイマー型認知症の発症と嗅覚機能の関連について研究し、「もの忘れより、嗅覚障害が先行すること」を突き止めている。その成果が嗅覚機能低下抑制のためのアロマセラピーに用いる天然精油の製品化につながった。アルツハイマー型認知症の根本治療、予防法開発への大きな足がかりだという。

## J-ADNIアルツハイマー病進行度評価の基準づくりプロジェクト

アルツハイマー病の進行過程を適切に評価するための基準づくり、「J-ADNI (Japanese-Alzheimer's disease neuroimaging initiative)」が2008年から進められている。厚生労働省、経済産業省と製薬企業10社が研究資金を出し、全国の大学医学部、付属病院など35施設が臨床研究を行う。評価法が確立すると、アルツハイマー型認知症の早期診断が可能になり、治療薬や予防法の開発につながる。

60～84歳の軽度認知障害300例、軽度アルツハイマー型認知症と健常高齢者各150例の協力を得て、2～3年間にわたってMRI、脳ブドウ糖PET、βアミロイドPETイメージングなどについて追跡調査を行う。