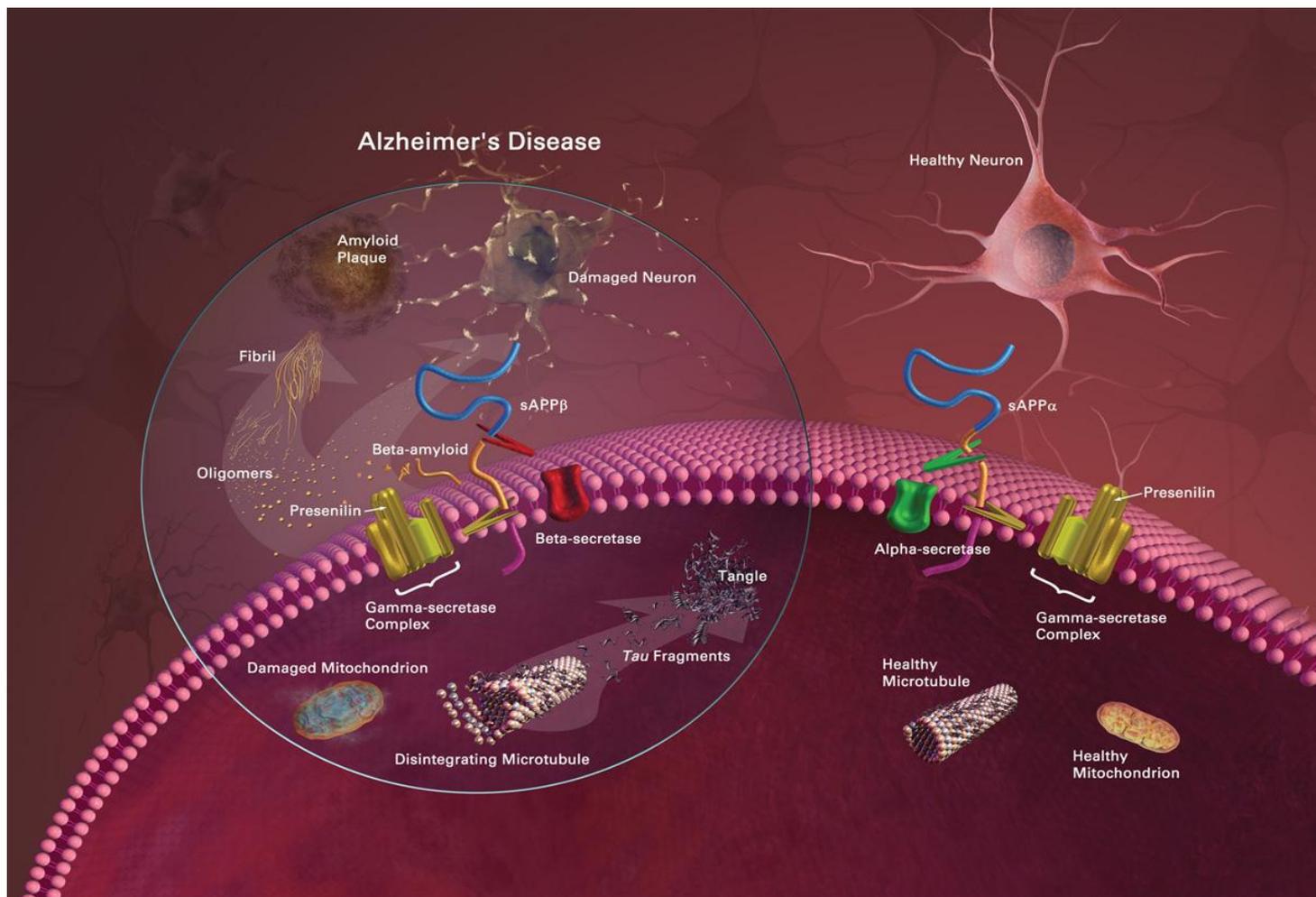


認知症の治療とケア

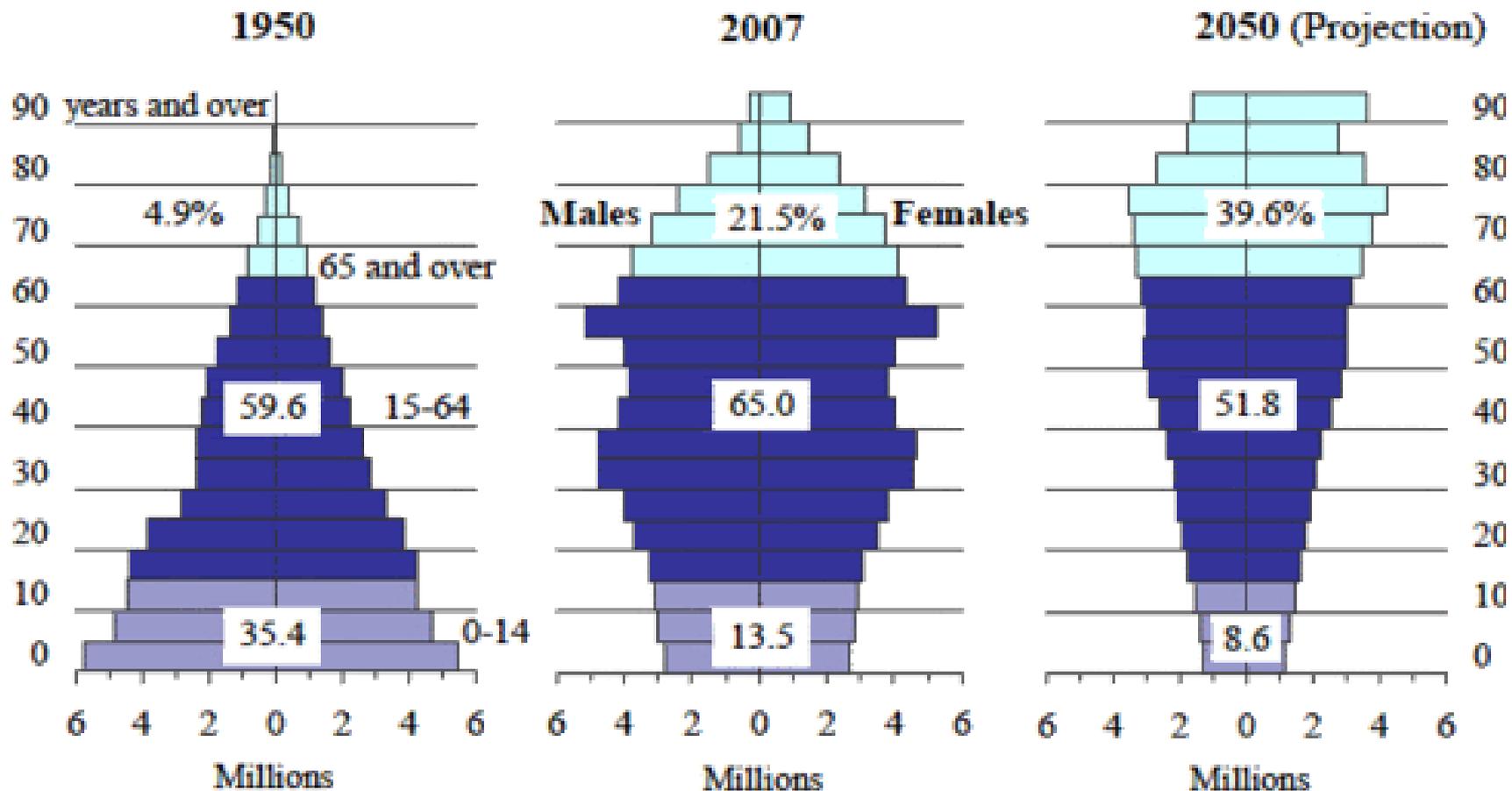


医療法人 康成会 植村病院
植村 健

鹿児島県認知症疾患医療センター
かかりつけ医認知症対応力向上研修会資料
平成24年7月28日

Changes in the Population Pyramid

高齢化社会へ



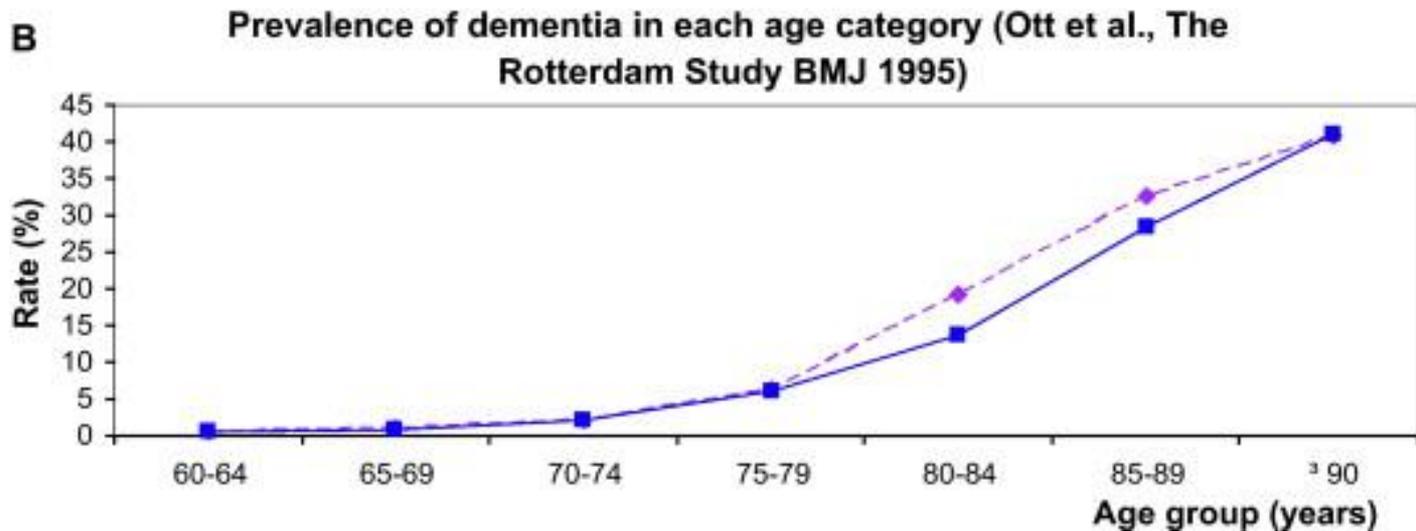
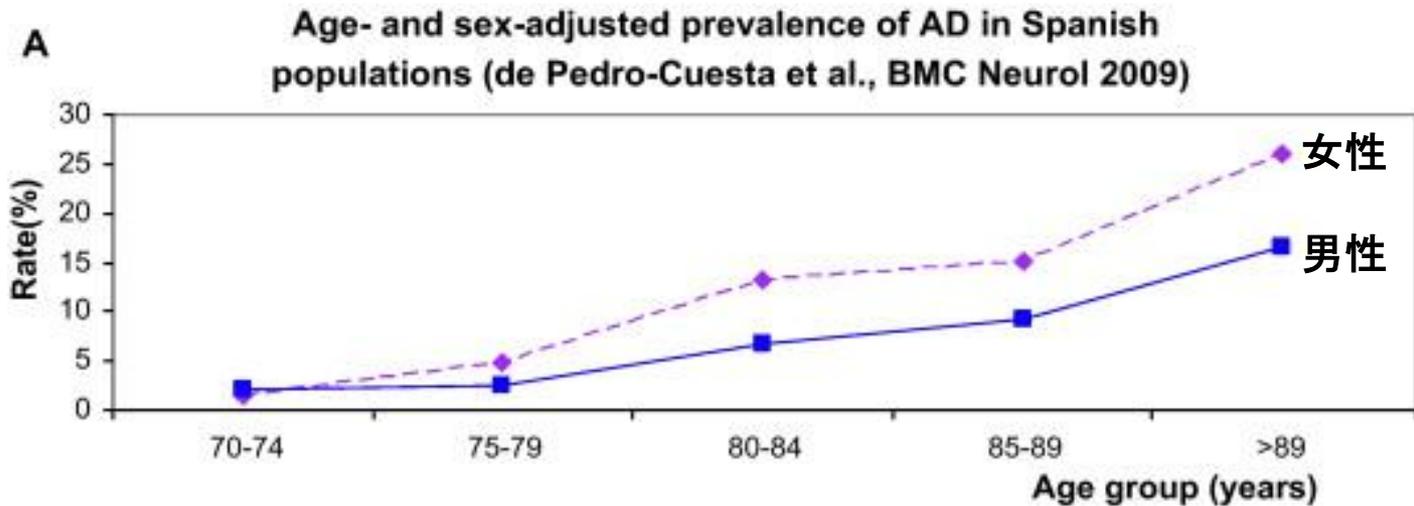
Source: Statistics Bureau, MIC; Ministry of Health, Labour and Welfare.

生産年齢人口の減少 → 日本経済の縮小

年金受給バランスの崩壊 → 世代間闘争へ

認知症の増加 → 治療とケアにかかるコスト増

認知症高齢者の推計



高齢者介護研究会報告書『2015年の高齢者介護』(2003)によれば、認知症がある高齢者は、2015年までに250万人、2025年には323万人になると推計されている。



予想を超えた速さで、現在450万人を超えている可能性がある。

WHO によるレポート 2012年

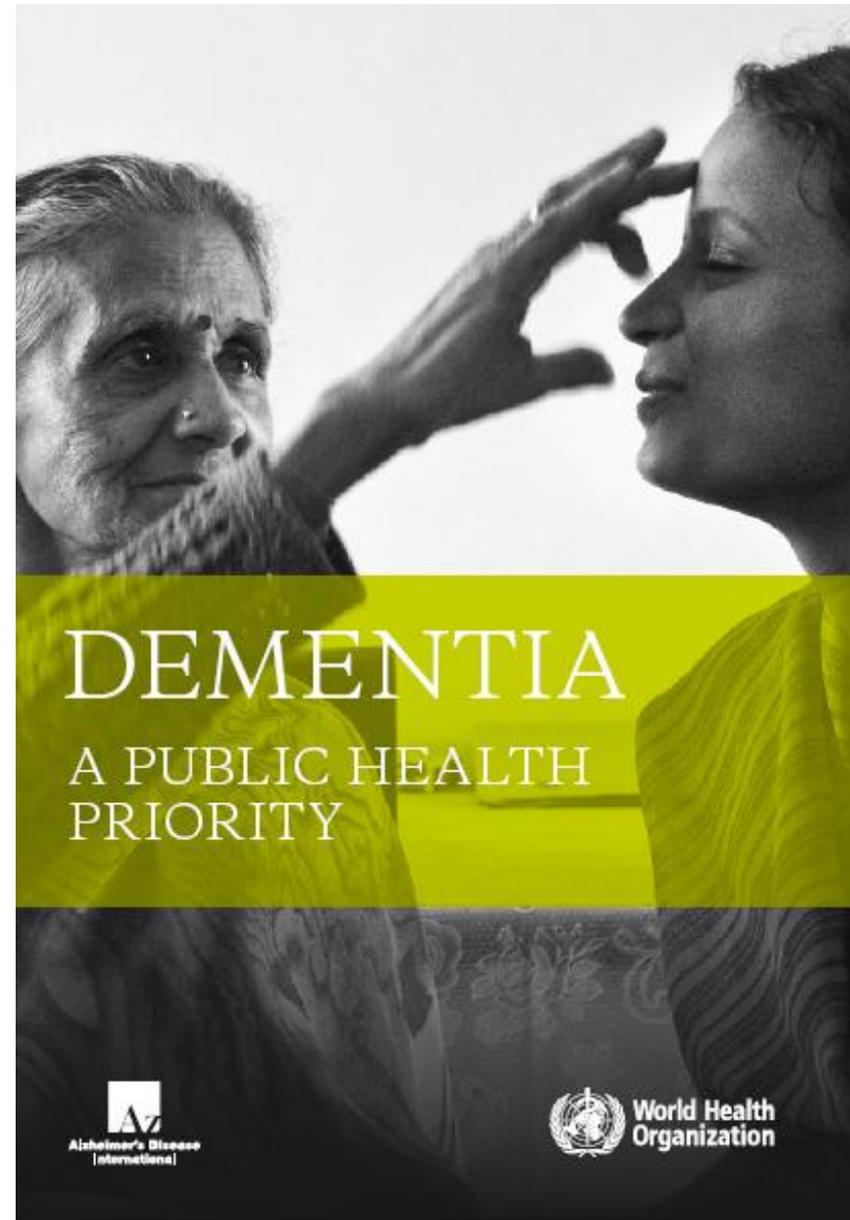
認知症は世界中の健康にとって脅威

認知症の早期発見の重要性

疾患への理解、一般市民への啓蒙

支援体制の強化

政治的介入

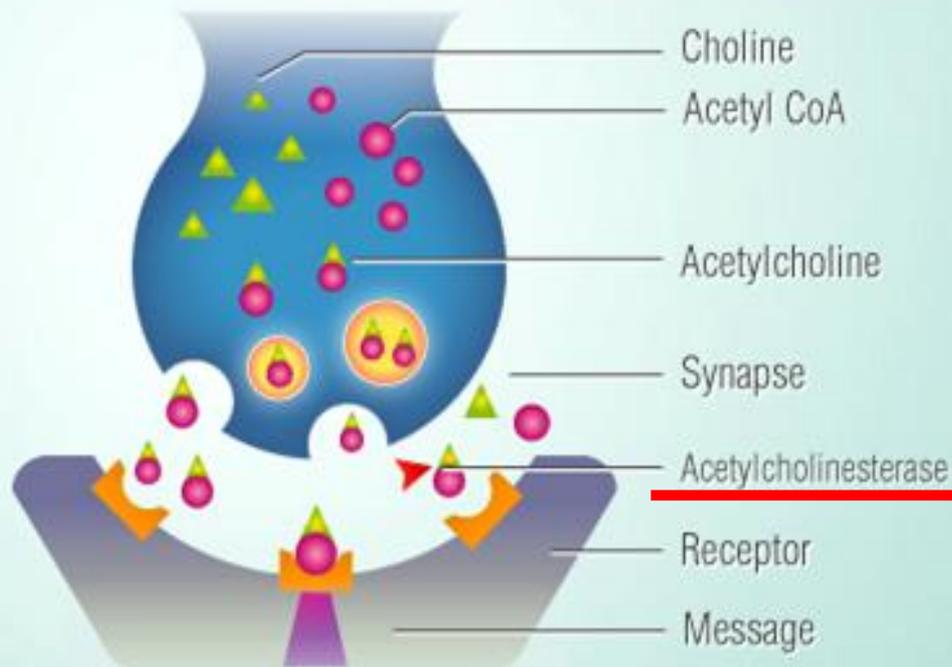


認知症に対する治療とケア

－ 本日の講演内容 －

- ・認知症がおこるメカニズム
- ・薬物療法 特徴と使い分け
- ・治験薬の現在の進捗状況
- ・BPSD(周辺症状)の治療と対応
- ・非薬物療法の種類と実際
- ・認知症の予防と環境リスク
- ・血管性認知症
- ・レビー小体型認知症
- ・高齢者のうつ
- ・MCI (軽度認知機能障害)
- ・国際アルツハイマー疾患学会
AAIC2012 におけるトピック

Acetylcholine



- 1) Acetyl CoA and Choline join
- 2) Acetylcholine is formed
- 3) Acetylcholine is packaged up to leave the axon
- 4) Acetylcholine leaves the neuron
- 5) Acetylcholine reaches the other side of the synapse and binds to the receptor causing the message to be sent
- 6) After the message is sent, Acetylcholinesterase is released into the synapse
- 7) Acetylcholinesterase breaks down Acetylcholine, inactivating it

アルツハイマー型認知症

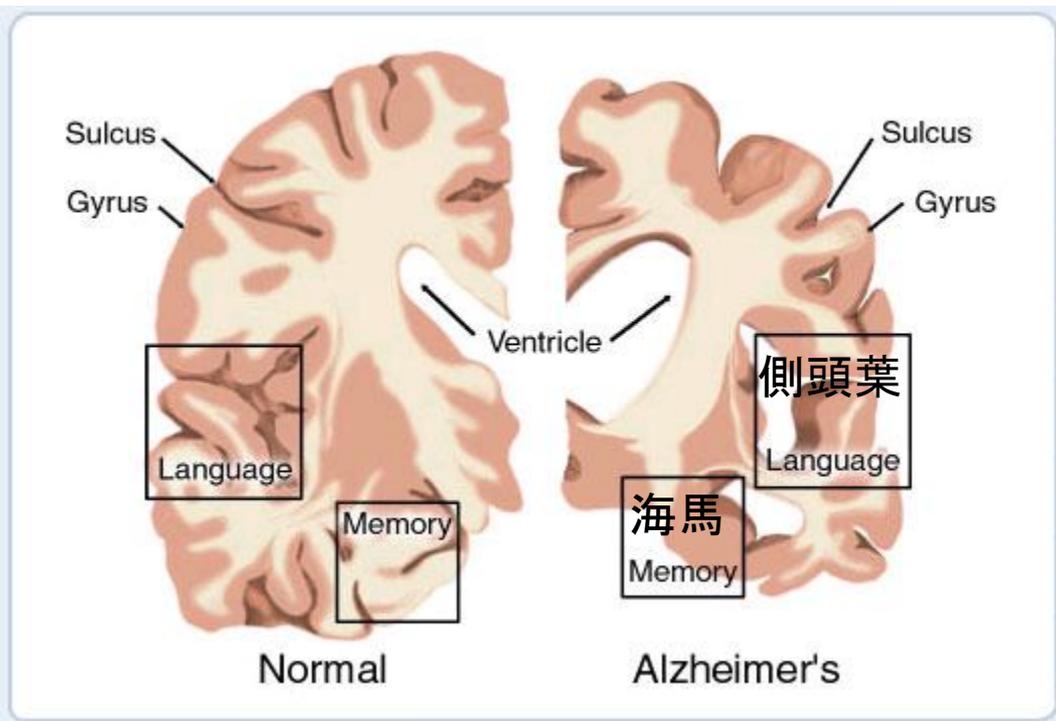
コリン仮説

1976年 Bowen らがアルツハイマー型認知症剖検から脳内のアセチルコリン低下が認知機能に関与していると報告

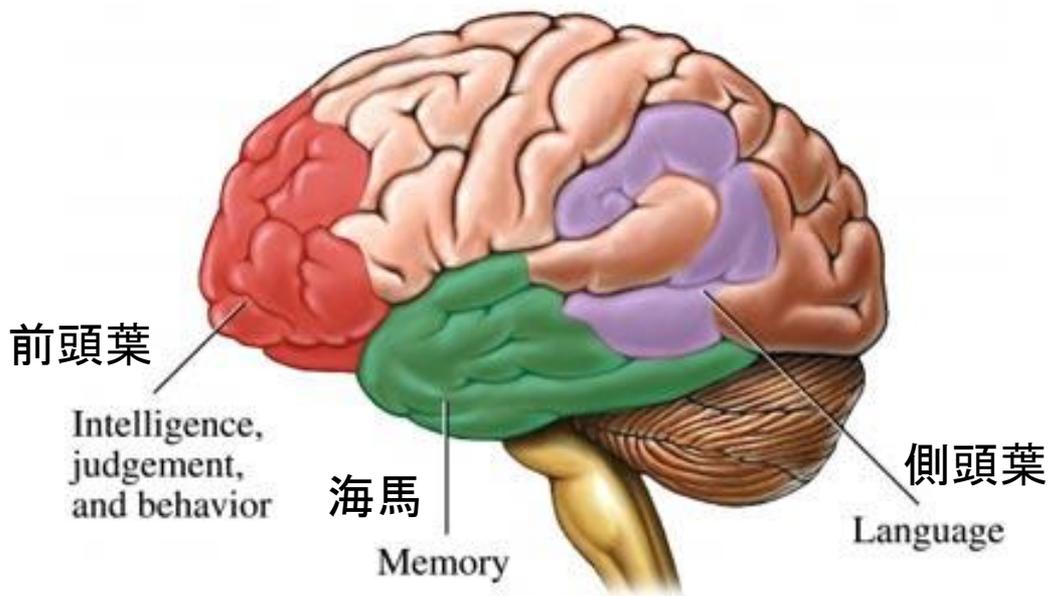


アセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼの働きを止める事により脳内のアセチルコリン濃度を高めたら記憶が改善できるのではないか？

<http://www.dementiaguide.com>_より



病期	障害部位	症状
初期	海馬	記憶障害
中期	側頭葉	失語など
末期	前頭葉	人格障害など

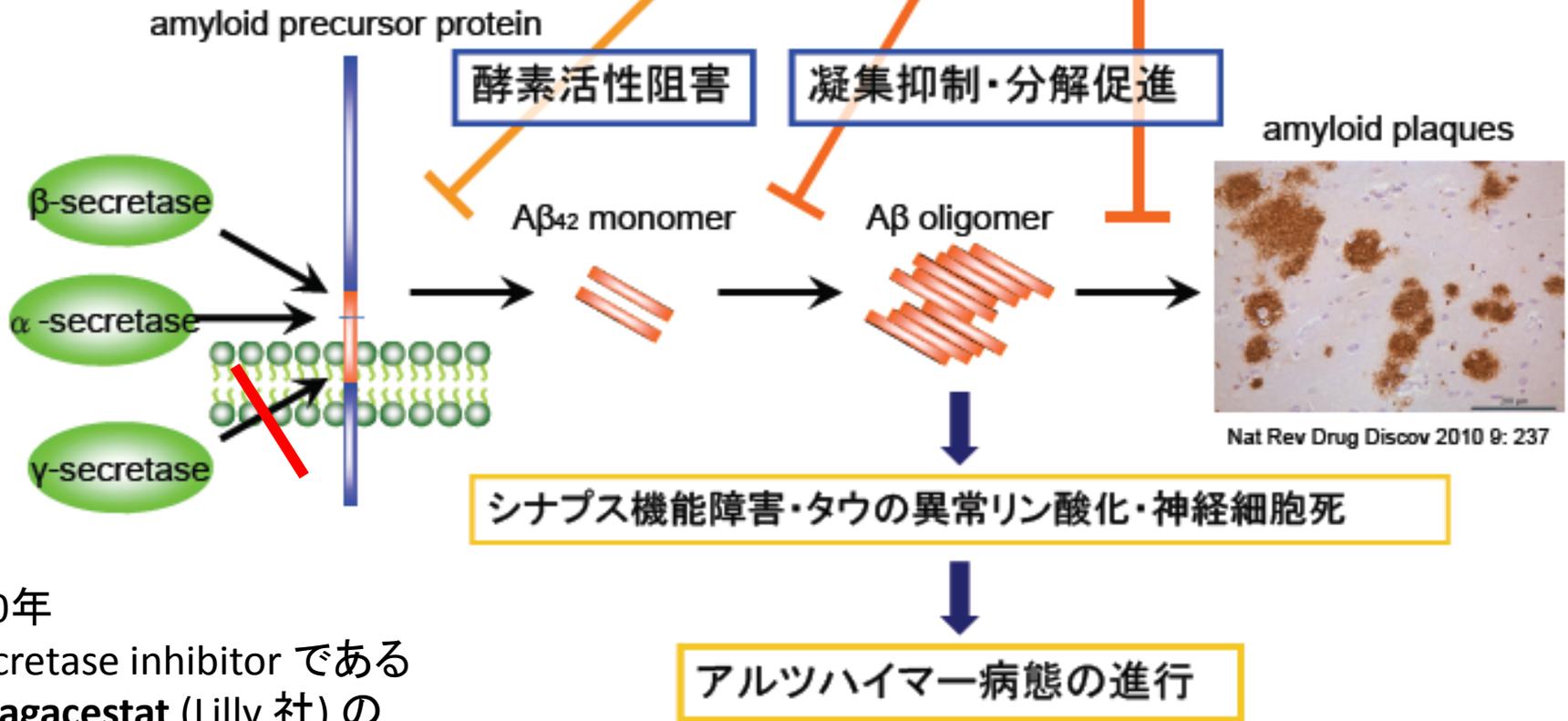
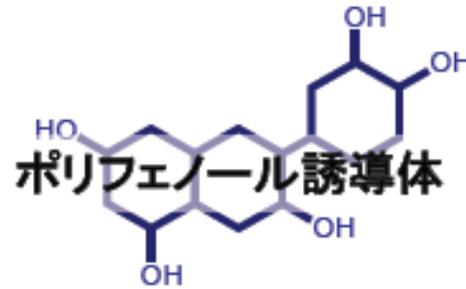


→ 老人斑
 (ベータアミロイドの凝集塊)

→ 神経原線維変化
 (タウタンパク質の凝集塊)

〈原図〉金沢大学 神経内科 山田 正仁
 メセナミン-Bodian 染色

アミロイド仮説に基づいた 治療薬の可能性



2010年
 γ -secretase inhibitor である
Semagacestat (Lilly 社) の
第3相臨床試験において
認知機能の低下を認め開発が中止された

現在治験中のモノクローナル抗体を用いた治療薬について

2012年7月 Wall Street Journal の記事より

What's News –

AS PRINTED ON 2012年7月16日月曜日

Welcome, Takeshi UEMURA

Alzheimer's Drugs Poised for the Test

By Shirley S. Wang, Jonathan D. Rockoff and Jeanne Whalen

Drug makers including Eli Lilly & Co., Pfizer Inc. and Johnson & Johnson have spent hundreds of millions of dollars pursuing what could be the first treatments to address the underlying mechanism of Alzheimer's disease.

Soon they'll know whether those bets have paid off and they have the industry's next blockbusters—or just the latest debacles.

Anticipation is running high for late-stage trial results on the compounds furthest along in development: Pfizer, Johnson & Johnson and their partner Elan Corp. are expected to report first, issuing initial findings as early as next month for their drug bapineuzumab. Lilly is expected to reveal this fall how its experimental therapy solanezumab fared.

"This is a watershed year" for Alzheimer's research, said Norman Relkin, a neurologist and neuroscientist at the Weill Cornell Medical College in New York, who isn't involved with any of the trials.

The findings are expected to have a significant impact on the companies' stocks, and on the industry's commitment to pursuing Alzheimer's treatments. They will be widely viewed as a referendum on the prevailing theory in Alzheimer's drug development, which focuses on sticky clumps of protein that build up in the brain, known as beta amyloid.

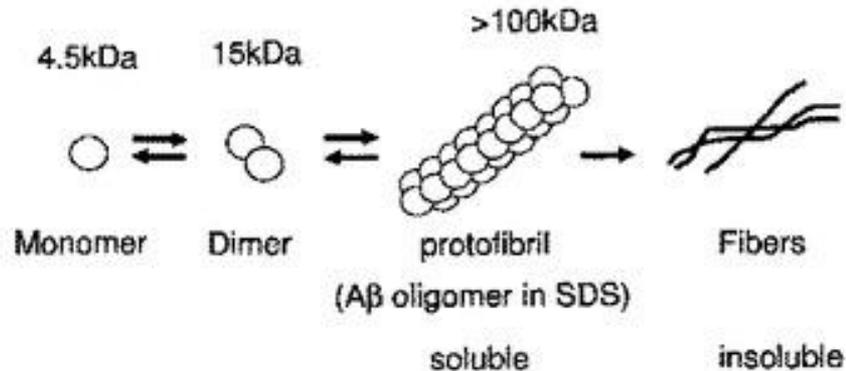
The hypothesis holds that these so-called amyloid plaques are a culprit in the disease's devastating symptoms, and that removing them or preventing growth could stymie Alzheimer's.

However, amyloid may be only

one factor in Alzheimer's, and growing evidence shows that plaques form relatively late in the disease process, leading some scientists to think that attacking amyloid once the clumps have already formed is too late.

Alzheimer's is a form of dementia that progressively robs patients of their memories and affects their thinking and behavior. Some 36 million people world-wide, including five million in the U.S., suffer from the disease and the numbers are expected to grow in coming years. Up to now, drugs for Alzheimer's have treated only the symptoms and eventually stop working. The market for drugs that could treat the underlying process and at least slow the disease's steady march is estimated by analysts to be \$10 billion a year or more.

A β fibrillogenesis



モノクローナル抗体を用いて毒性のあるアミロイド β のプロトフィブリルを無毒化し、脳内からこれを除去する新しい治療薬の開発

アセチルコリン阻害薬に代わる薬となりうるか？

図表5 主な疾患領域と販売または開発または開始されている抗体医薬および標的分子（販売中／開発中の主な抗体医薬）

	一般名	商品名	標的分子		
自己免疫疾患	関節リウマチ	インフリキシマブ	レミケード	TNF- α	
		アダリムマブ	ヒュミラ	TNF- α	
		トシリズマブ	アクテムラ	IL-6受容体	
		セルトリズマブベゴル	シムジア	TNF- α	
		[ゴリムマブ]	シンボニ	TNF- α	
		[オフアツムマブ]	アルゼラ	CD20	
		[オクレリツマブ]	アルゼラ	CD20	
	多発性硬化症	ナタリズマブ	タイサブリ	α 4-インテグリン	
		[アレムツズマブ]	キャンパス	CD52	
	全身性エリテマトーデス	[エブラツズマブ]	リンフォサイド	CD22	
		[ペリムマブ]	リンフォスタット-B	BLyS	
がんと関連疾患	血液がん	リツキシマブ	リツキサン	CD20	
		ゲムツズマブ	マイロターグ	CD33	
		アレムツズマブ	キャンパス	CD52	
		イブリツモマブ	ゼヴェリン	CD20	
		チウキセタン			
		トシツモマブ	ベクサール	CD20	
		[ベバシズマブ]	アバステン	VEGF	
		[ガリキシマブ]		CD80	
		[ザノリムマブ]	HuMax-CD4	CD4	
		[オフアツムマブ]	アルゼラ	CD20	
			トラスツズマブ	ハーセプチン	HER2
			ベバシズマブ	アバステン	VEGF
			[パーツズマブ]	オムニターグ	HER2
	ベバシズマブ	アバステン	VEGF		
	セツキシマブ	アービタックス	EGF受容体		
	パニツムマブ	ベクティビックス	EGF受容体		
	セツキシマブ	アービタックス	EGF受容体		
	[パニツムマブ]	ベクティビックス	EGF受容体		
	[セツキシマブ]	アービタックス	EGF受容体		
	[デノスマブ]	プロリア	RANKL		
	[トラスツズマブ]	ハーセプチン	HER2		
	[イビリムマブ]	MDX-010	CTLA-4		
心血管系疾患	心筋梗塞	アブシキシマブ	レオプロ	I1b/IIIa	
感染症	RSV感染症	バリビズマブ	シナジス	RSV F タンパク質	
		[モタビズマブ]	ニューマックス	RSV F タンパク質	
神経疾患	アルツハイマー病	[バビネウズマブ]		A β	
		[ソラネズマブ]		A β	
その他	黄斑変性症	ラニビズマブ	ルセンティス	VEGF	
	喘息	オマリズマブ	ゾレア	IgE	
	骨粗鬆症	[デノスマブ]	プロリア	RANKL	

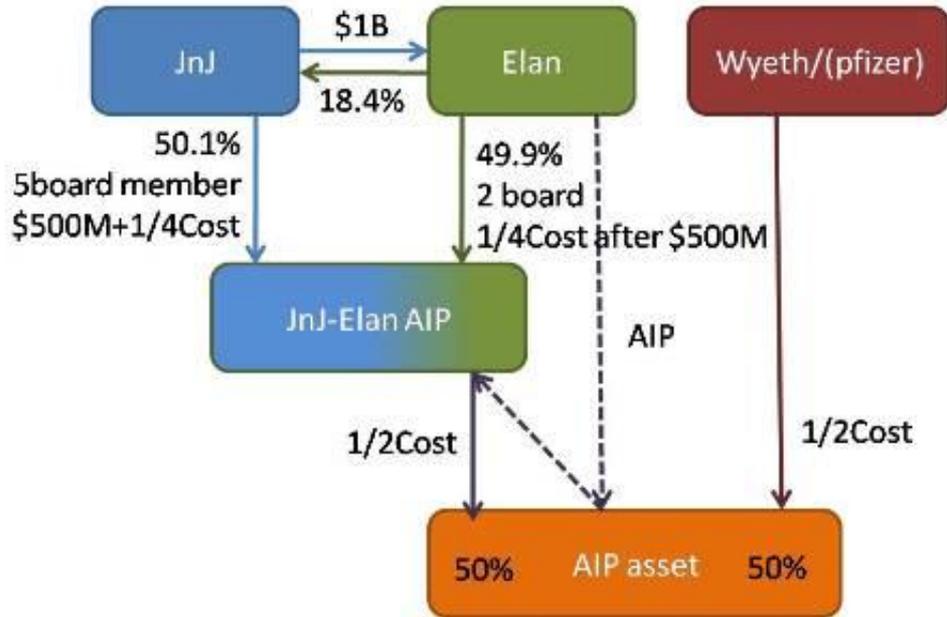
抗体医薬の特長

- ①特異性が高い
- ②生体内安定性が高い
- ③毒性が低い
- ④生産や精製法の共通性が高い

第3相試験を開始した2剤

Bapineuzumab

Pfizer 社を中心とした複雑な資本関係



Solanezumab

Lilly 社の第3相試験開始を受けた株価の動き



第2相試験では明らかな認知機能の改善はみられていない。
第3相試験の結果が今年10月頃に出る見込み

市場は15%の成功を見込んでいる

ApoE4 キャリア (アルツハイマー型認知症に関する遺伝子) かどうかによって
効果が異なるかもしれない。

アルツハイマー型認知症の複雑なメカニズムを解説した代表的な文献

Cell

Leading Edge
Review

Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies

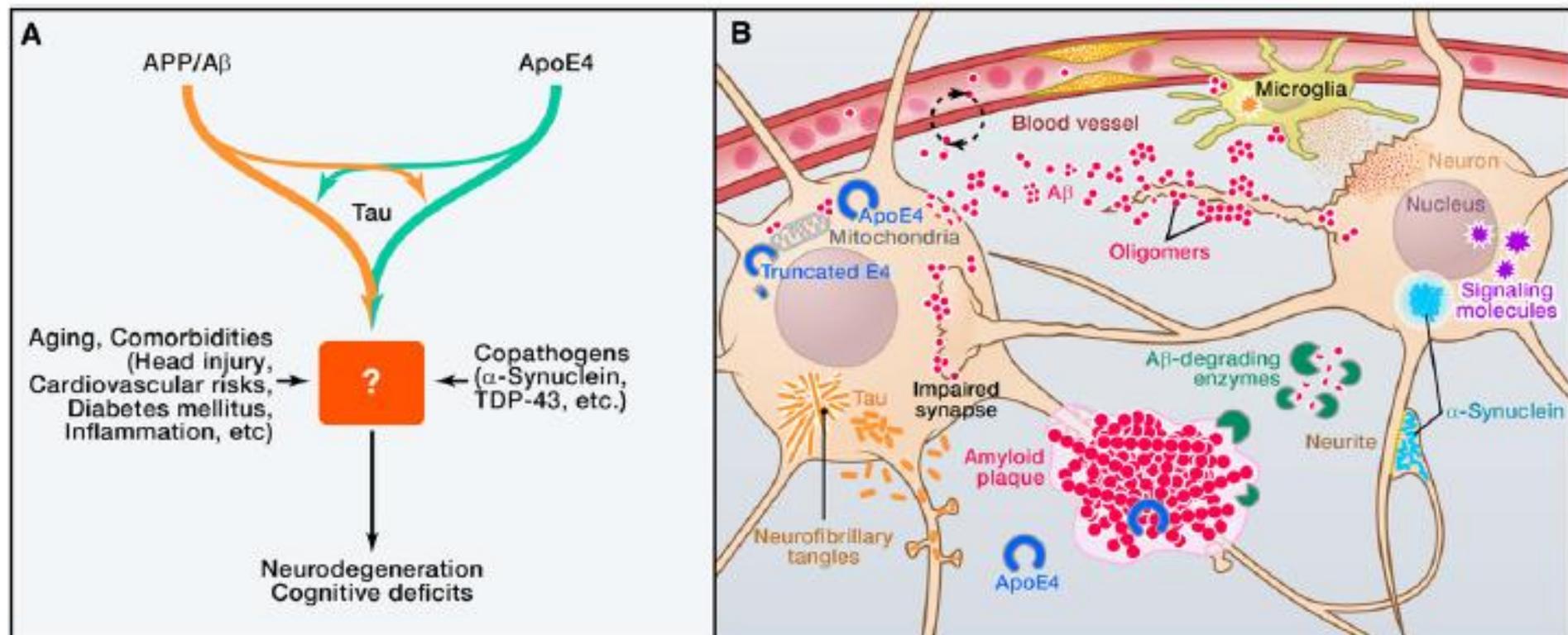
Yadong Huang^{1,2} and Lennart Mucke^{1,2,*}

¹Gladstone Institute of Neurological Disease, San Francisco, CA 94158, USA

²Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94158, USA

*Correspondence: lmucke@gladstone.ucsf.edu

DOI 10.1016/j.cell.2012.02.040



**アルツハイマー型認知症に対する
薬物療法の実際**

認知症の病気の説明

1. いつ、どのタイミングで行うか？
2. どのように内容を説明するか？
(診断、治療、介護、予後)
3. 誰に行うか？
 - ・本人
 - ・家族
 - ・その他
4. 告知後に、どのようにフォローするか？
 - ・カウンセリングや心理的ケア

御本人、御家族の受けとめるまでの心理状態、葛藤に十分配慮する

御家族が複数ある場合、遠方におられることも考慮する

初期治療：ChEI（ドネペジル/ガランタミン/リバスチグミン）
治療範囲内で忍容性のある最大用量まで増量

初期無効/効果消失/忍容性が低い

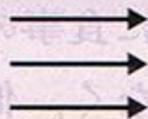
No

治療継続と経過観察

Yes

他の ChEI に切り替え

ドネペジル
ガランタミン
リバスチグミン



リバスチグミン/ガランタミン
リバスチグミン/ドネペジル
ガランタミン/ドネペジル

ChEI 単独治療が不適當/臨床効果が不十分

すべての ChEI 治療が不適當/臨床効果が不十分

中等度 AD ではメマンチンの併用を考慮

中等度 AD ではメマンチンへの切り替えを考慮

初期無効/効果消失/忍容性が低い

No

治療継続と経過観察

Yes

ChEI and/or メマンチン治療を中止

ChEI；コリンエステラーゼ阻害薬

ADMC (Alzheimer's Disease Management Council)

図 5 軽度～中等度アルツハイマー病 (AD) に対する治療アルゴリズム

(Farlow MR, et al : Am J Med 2007 ; 120 : 388-397 より引用, 一部改変)

	剤形	効能・効果	適応	用法
アセチルコリンエステラーゼ阻害薬				
ドネペジル	錠剤・口腔内崩壊錠・内服ゼリー (3、5、10mg)、細粒 (0.5%)	症状の進行抑制	軽度～重度	1日1回
ガラタミン	錠剤・口腔内崩壊錠 (4、8、12mg)、内服液 (4mg/mL)	症状の進行抑制	軽度～中等度	1日2回
リバステグミン	経皮吸収型製剤 (4.5、9、13.5、18mg)	症状の進行抑制	軽度～中等度	1日1回
NMDA 受容体拮抗薬				
メマンチン	錠剤 (5、10、20mg)	症状の進行抑制	中等度～重度	1日1回

アルツハイマー型認知症治療薬 効能・効果、用法・用量一覧



* 各薬剤の効能・効果に対する有効・維持用量 注) 週数は各薬剤の有効・維持用量に達するまでの期間を表す

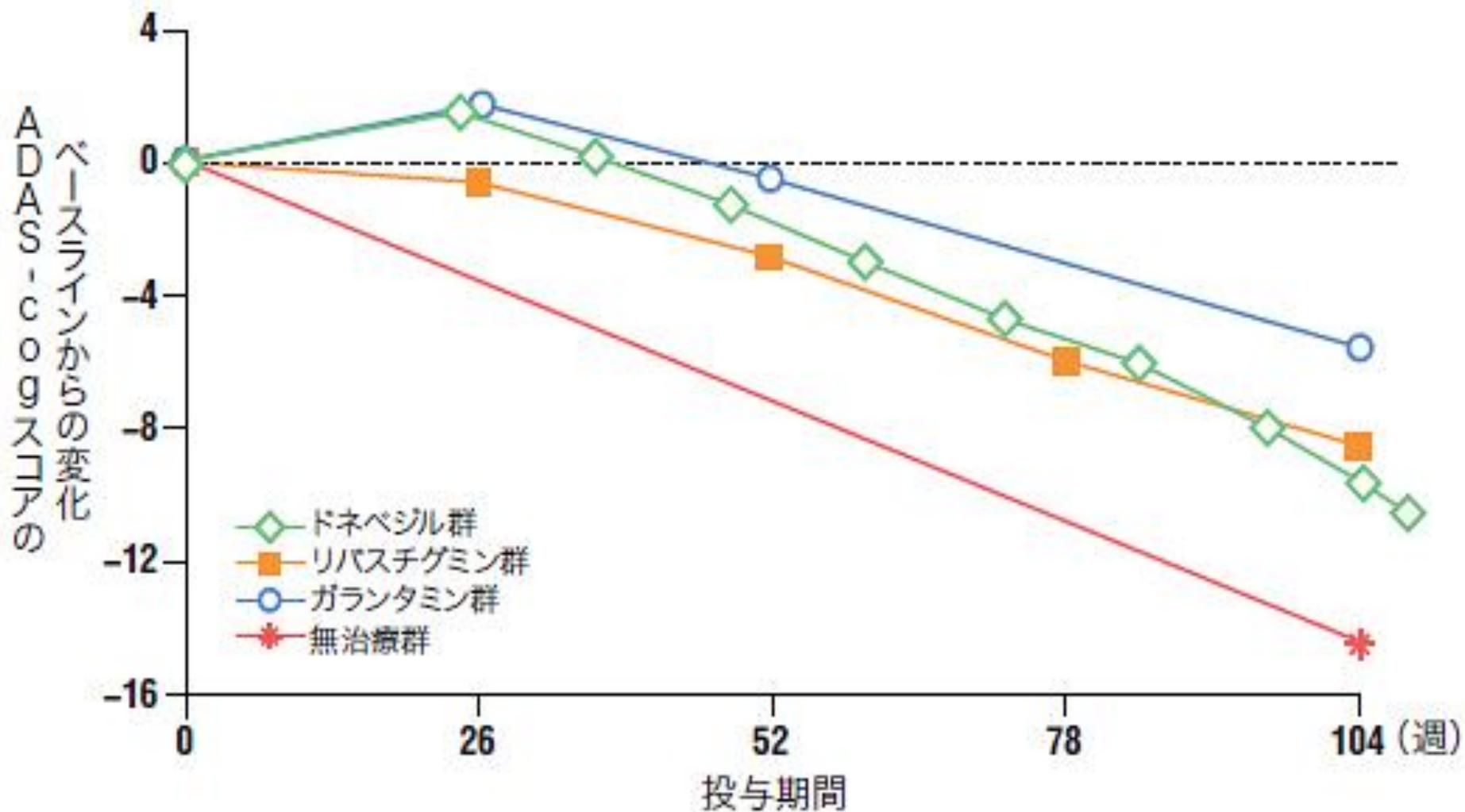
1) アリセプトインタビューフォーム 2011年5月改訂(改訂第23版)より作図

2) 平成22年12月24日付 薬事・食品衛生審議会分科会 報道発表用資料より作図

3) 平成23年3月25日付 薬事・食品衛生審議会分科会 報道発表用資料より作図

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の効果

進行を約半年から1年遅らせる事が可能



アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の薬剤選択の際のポイント

患者様や御家族の状態に合った剤形を選ぶ。

血中半減期が長いドネペジルや貼付剤のリバスタチグミンは1日1回投与が可能。

錠剤、口腔内崩壊錠、内用液、貼付剤の選択肢がある

介護する御家族が服薬介助できるか？

投与調整などで頻繁な来院にも御家族が付き添っていただけるか？

アセチルコリンエステラーゼ
阻害剤内服の際に気をつける
副作用

胃部不快感や食欲低下，下痢などの消化器症状

心臓の伝導障害

服薬開始時には，いらいらする，落ち着かないなどの精神症状を呈することもある

Table 1 Frequency of cardiovascular adverse effects for donepezil, galantamine and rivastigmine¹

<i>Adverse effect</i>	<i>Frequency, %</i>
Dizziness and syncope	1-10
Bradycardia, atrial arrhythmias, myocardial infarction, angina, seizures	0.01-1
Sino-atrial and atrioventricular block	0.001-0.1

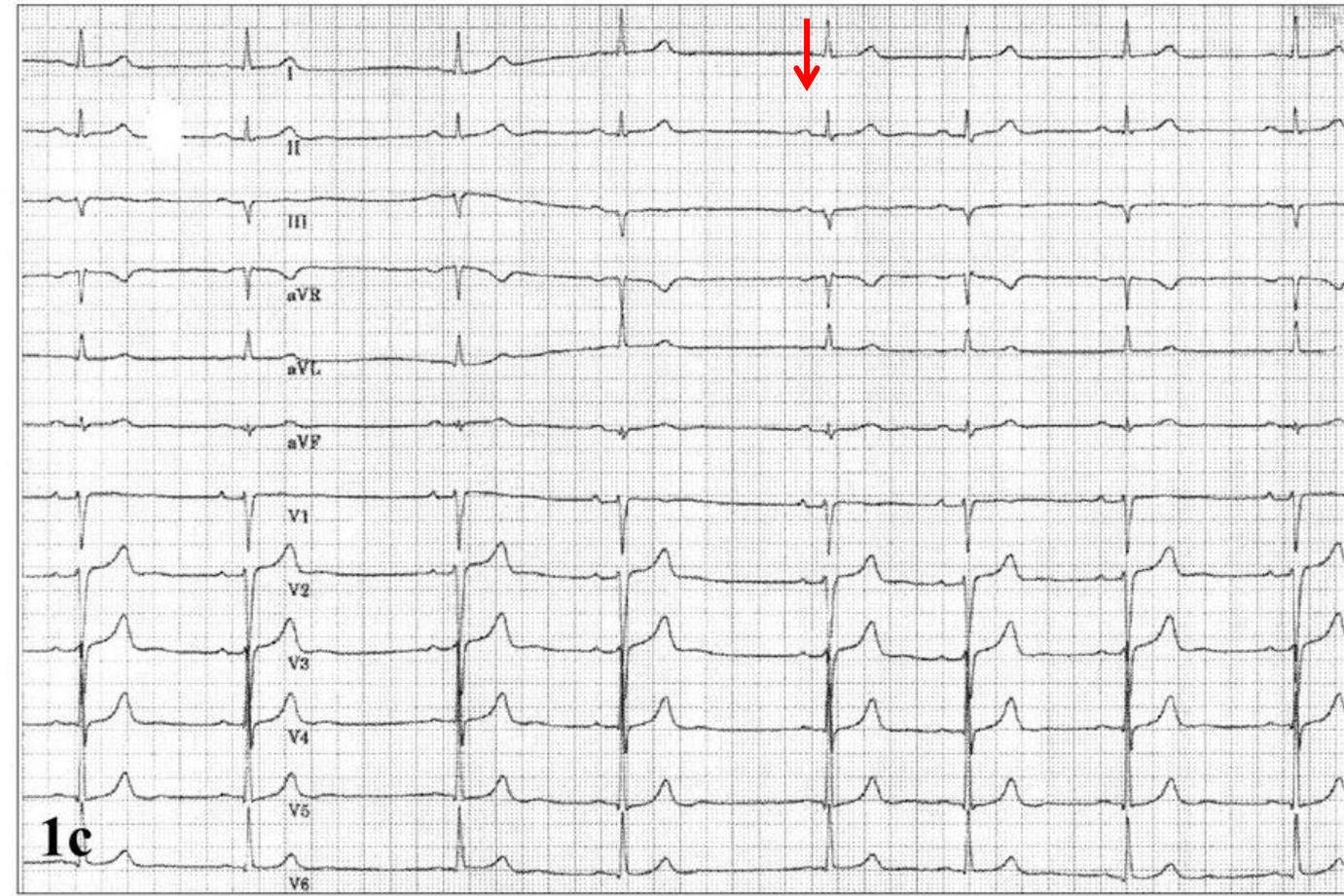
1. Sources: Shire Pharmaceuticals Ltd, 2005; Eisai Ltd, 2006; Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, 2007.

ドネペジルの重篤な心伝導障害の頻度は比較的少ないと報告されている。

Alzheimer Dis Assoc Disord. 2010 ; 24(2): 209-211. doi:10.1097/WAD.0b013e3181b7642b.

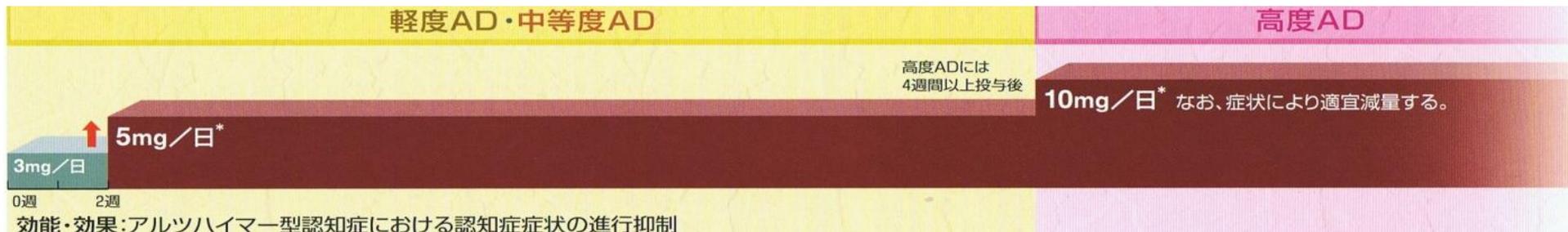
Donepezil Associated Bradyarrhythmia in a Patient with Dementia with Lewy Bodies (DLB)

Michael H Rosenbloom, MD,



Donepezil 内服中に出現した洞性不整脈例

ドネペジル アリセプト® の治療の柱

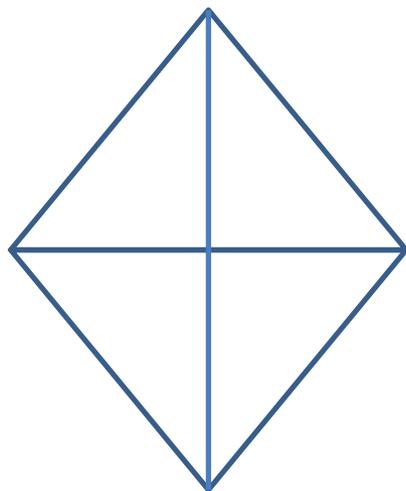


認知機能低下
の遅延

特徴

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の中で唯一高度のアルツハイマー型認知症に適応を有す。

周辺症状
の改善



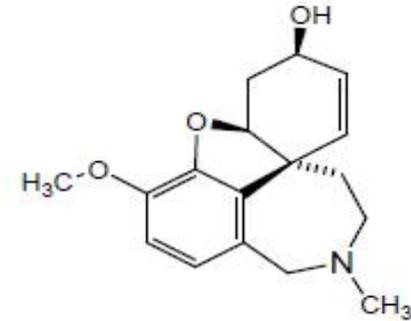
日常生活動作能力
の維持

介護時間
の短縮

ガラントミン レミニール® の特徴



第3級アルカロイド



ガラントミン
(商品名 レミニール)
ヤンセン社

Caucasian snowdrop
Galanthus woronowii
Amaryllidaceae family

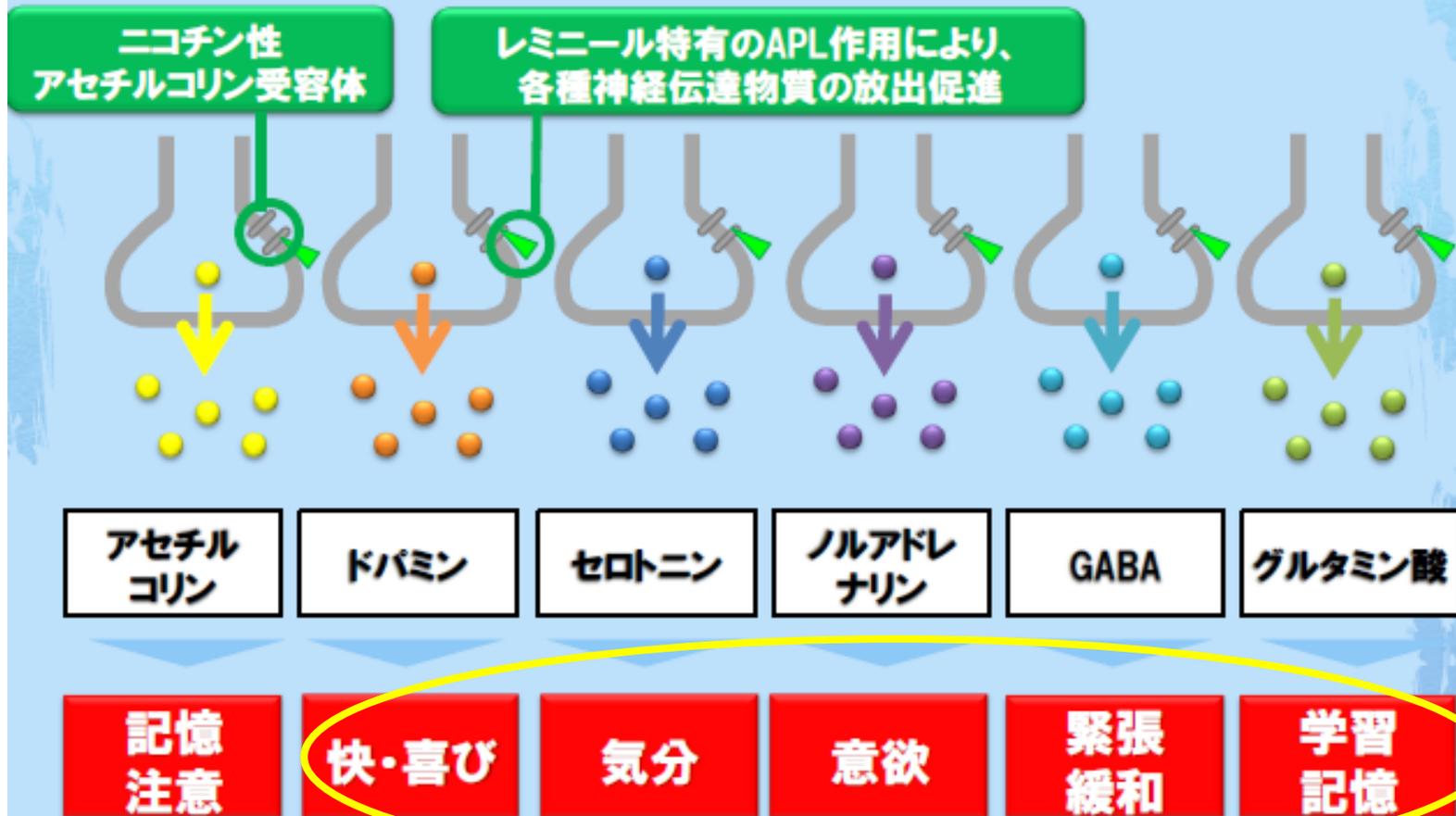
日本ではヒガンバナ、キツネノカミソリ、ナツズイセンに含まれる

ガラントミンというラッパズイセン、ヒガンバナから抽出して採れる物質が記憶によいということでギリシャ時代からメディカルハーブとして使われていた。

3200年前のギリシャの英雄、オディセイが記憶選手権でチャンピオンになったときに、ガラントミンを摂っていたという逸話が残っている

ニコチン性アセチルコリン受容体刺激により 臨床で期待されること

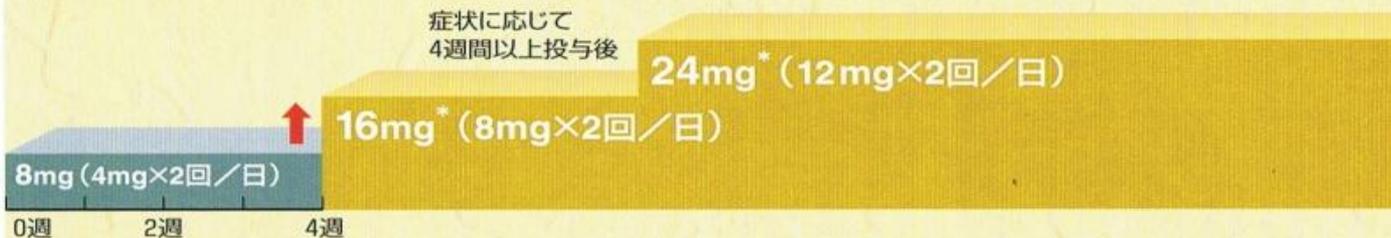
レミニールは、プレシナプスのnAChRへのAPL作用により、
各種神経伝達物質の放出促進する



従来の作用 + APL作用(黄色)

ガランタミン²⁾ (軽度～中等度)

投与回数:1日2回



効能・効果:軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

レミニール[®]は、錠剤、OD錠（口腔内崩壊錠）、 内用液の3種類から飲みやすい剤形を選ぶことができます。

それぞれの剤形の特徴

錠剤

水又はぬるま湯と一緒に服用します。



口腔内崩壊錠 (OD錠)

口の中で溶けるため、水なしで服用できます。^{*}



内用液

固形物を飲み込みにくい方、固形のお薬を好まない方に適しています。



飲みやすい剤形を選ぶことで、患者さんがお薬の
服用を続けやすくなるのが期待できます。



¹⁾ 特許

²⁾ 特許

^{*}ただし、薬の成分が溶けて服用する場合は、水又はぬるま湯と一緒に服用する必要があります。

リバスチグミンの特徴 イクセロン®、リバスチン®

添付薬により最高血中濃度に到達する時間の延長 (Tmax) と最高血中濃度 (Cmax) の低下をもたらし、その結果血中濃度を一定に保てる。

- ・悪心、嘔吐の副作用が1/3
- ・消化管機能や嚥下機能が低下例にも使える
- ・介護者が1日1回添付することでアドヒアランスが保てる

2つのコリンエステラーゼ阻害作用 (アセチルとブチリル) をもち、ブチリルコリンエステラーゼ活性が高い進行性アルツハイマー型認知症にも有効性が維持され则认为られる。

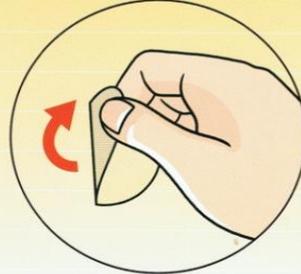
Exceed 試験 アリセプトとの長期(104週)比較 MMSE不変、ADL がより改善
Bch-e変異型 野生型に効果あり Bullock et.al. Curr Med Res opin 2005

レビー小体型にも有効であったとの報告がある Touchon Curr.Med Res Opin 2006

皮膚症状への 対応と予防策

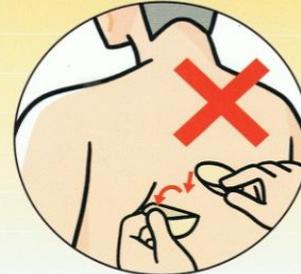
リバスタッチ®パッチの使用にあたって 皮膚症状を予防するための大切なポイント

やさしくゆっくり
はがす



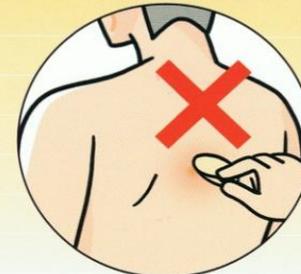
パッチをはがすときは、やさしくゆっくりとはがし、一気にはがさなようにします。

同じ場所に
続けて貼らない



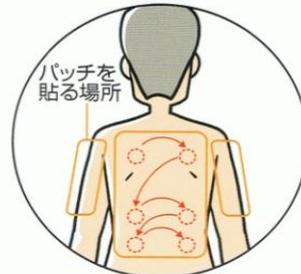
古いパッチをはがし、毎日新しいパッチに取りかえるとき、同じ場所に続けて貼らないようにします。

皮膚のトラブルが
ない場所に貼る



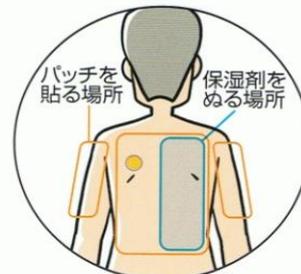
傷口や湿疹のあるところには貼らないようにします。

左右
交互に貼る



パッチを貼る場所は、毎日左右を交互にすることをおすすめします。

貼った側と左右反対
側に保湿剤をぬる



パッチを貼っていない側に保湿剤をぬって、翌日の貼付にそなえます。

お風呂上がりに
保湿剤をぬる

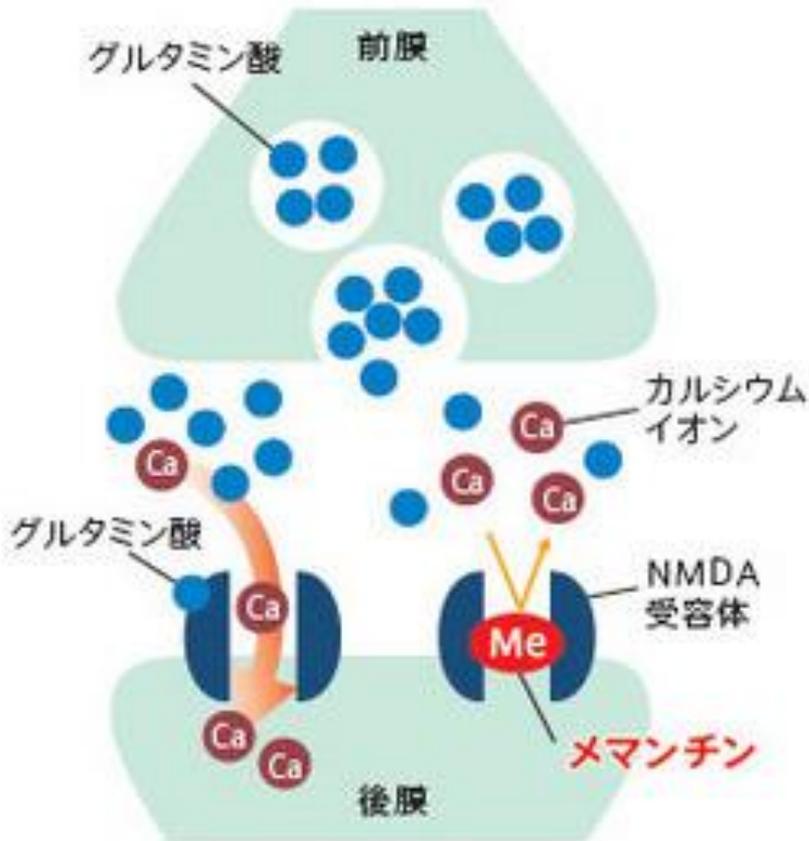


お風呂を出た直後で、皮膚が湿っているときに保湿剤をぬると効果的です*。

*デイケア、デイサービス等で入浴サービスを受けられている場合には、保湿剤を持参いただき、処置を受けていただくことをおすすめします。

メモリー メマンチン® の特徴

図6 メマンチンの作用機序



認知症ではNMDA受容体が減少しており、

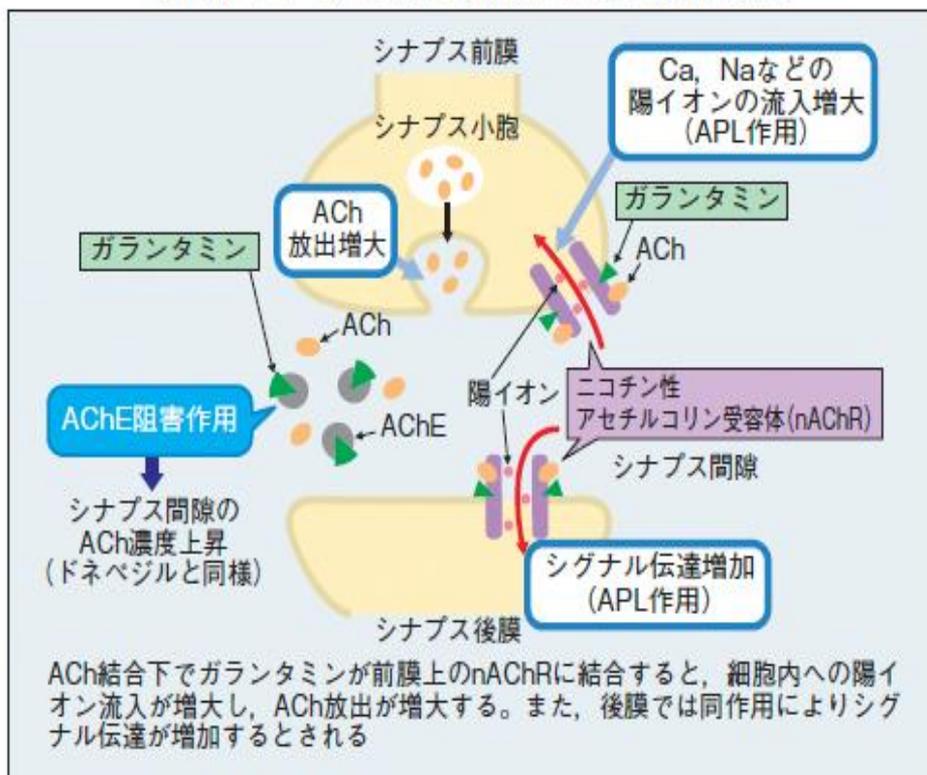
NMDA受容体は過剰に活性化している。

その為に細胞外からカルシウムイオンが過剰に流入し、神経細胞が障害される

メマンチンはNMDA受容体に拮抗することでカルシウムイオンの過剰流入を防ぐ。

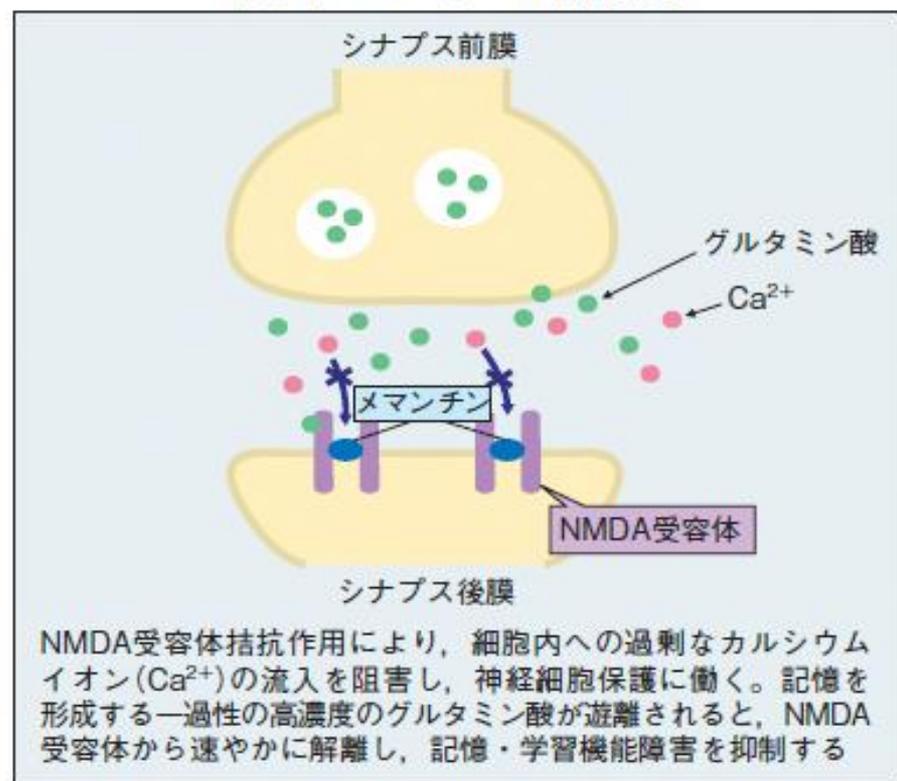
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは作用機序が異なる。

〈図1〉ドネペジルおよびガラタミンの作用機序



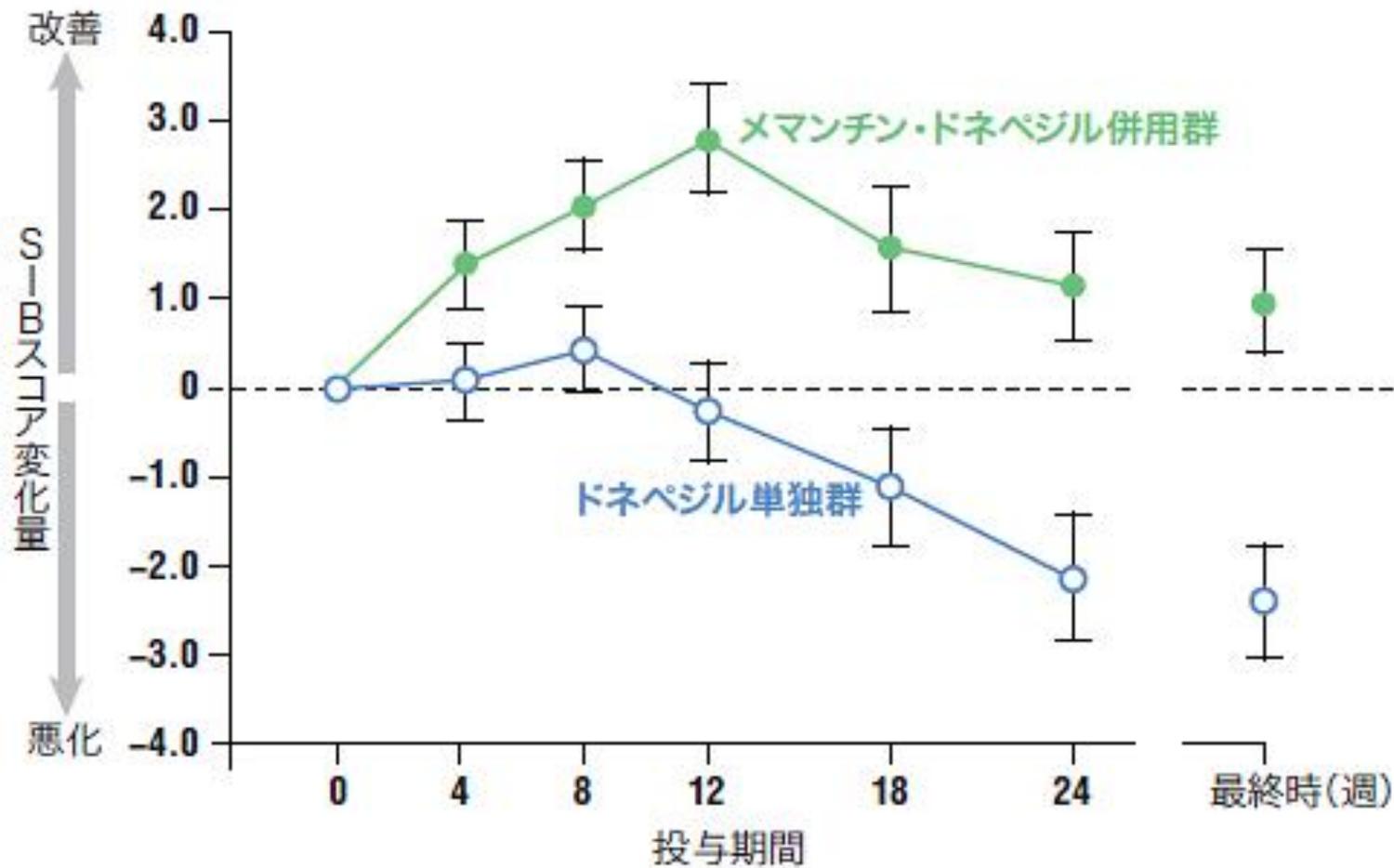
APL：アロステリック活性化リガンド，ACh：アセチルコリン，AChE：アセチルコリンエステラーゼ

〈図2〉メマンチンの作用機序



NMDA：N-メチル-D-アスパラギン酸

SIBスコア (認知機能評価スコア)

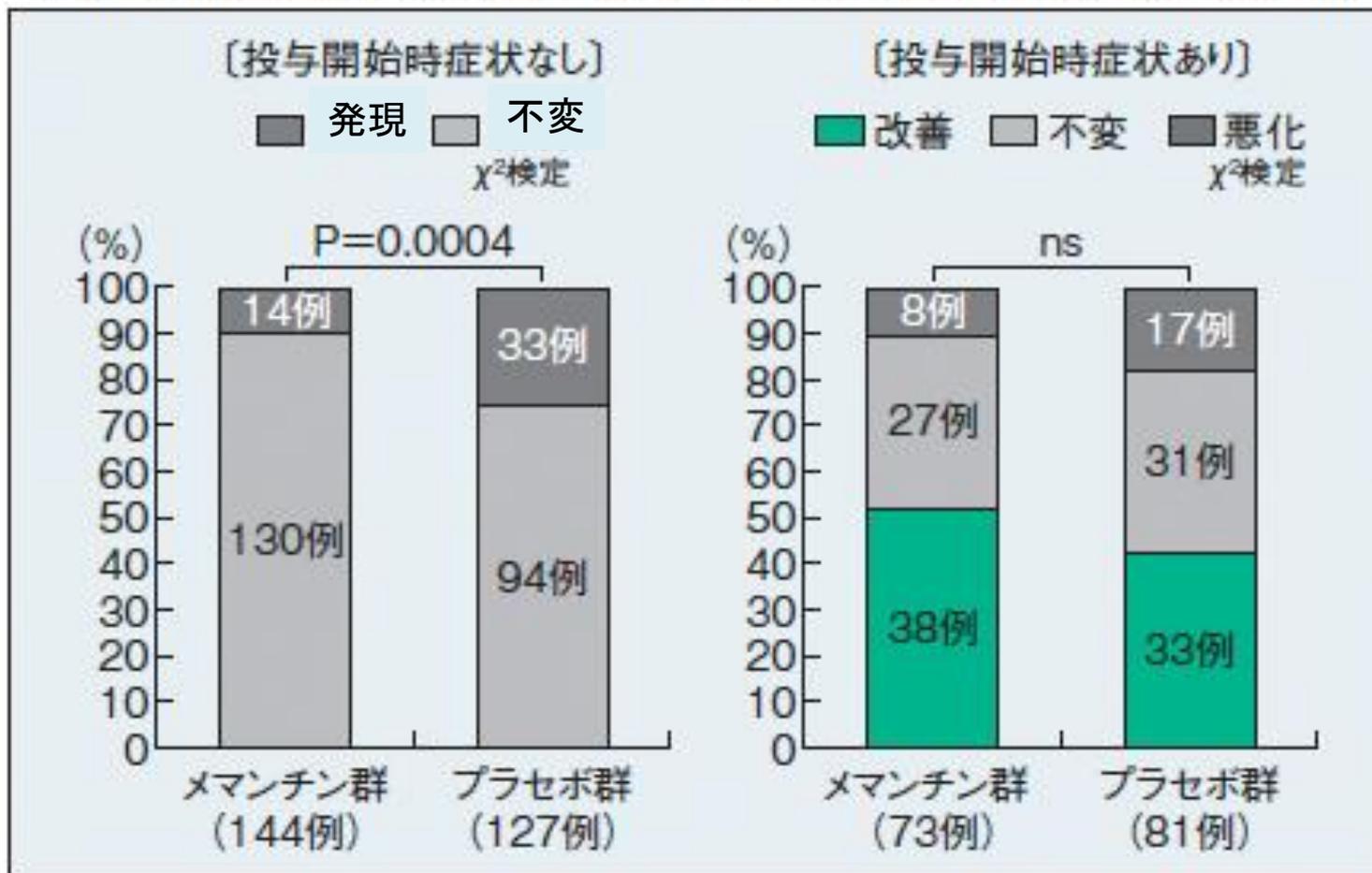


メマンチン併用群 (n)	198	197	190	185	181	171	198
ドネペジル単独群 (n)	197	194	180	169	164	153	196

メマンチンのドネペジルへの追加投与の効果
(出典: Tariot PN, et al. JAMA 2004; 291: 317-24.)

中等度から高度アルツハイマー型認知症でしばしば問題となる BPSD に対して有効な治療薬として期待される

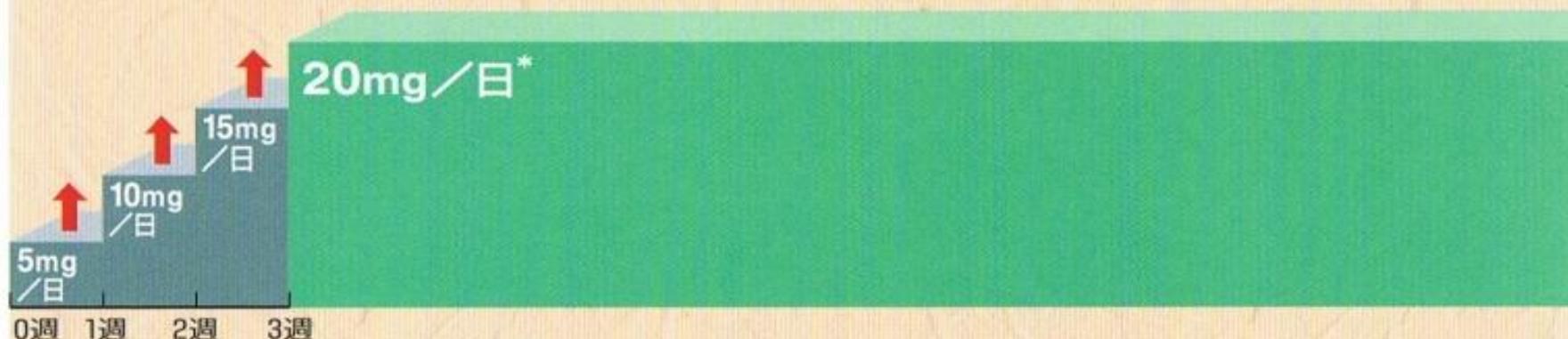
〈図〉 開始前症状の有無による攻撃性の発現抑制効果 (層別解析)



(承認時評価資料)

メマンチンの内服方法と副作用

中等度AD・高度AD



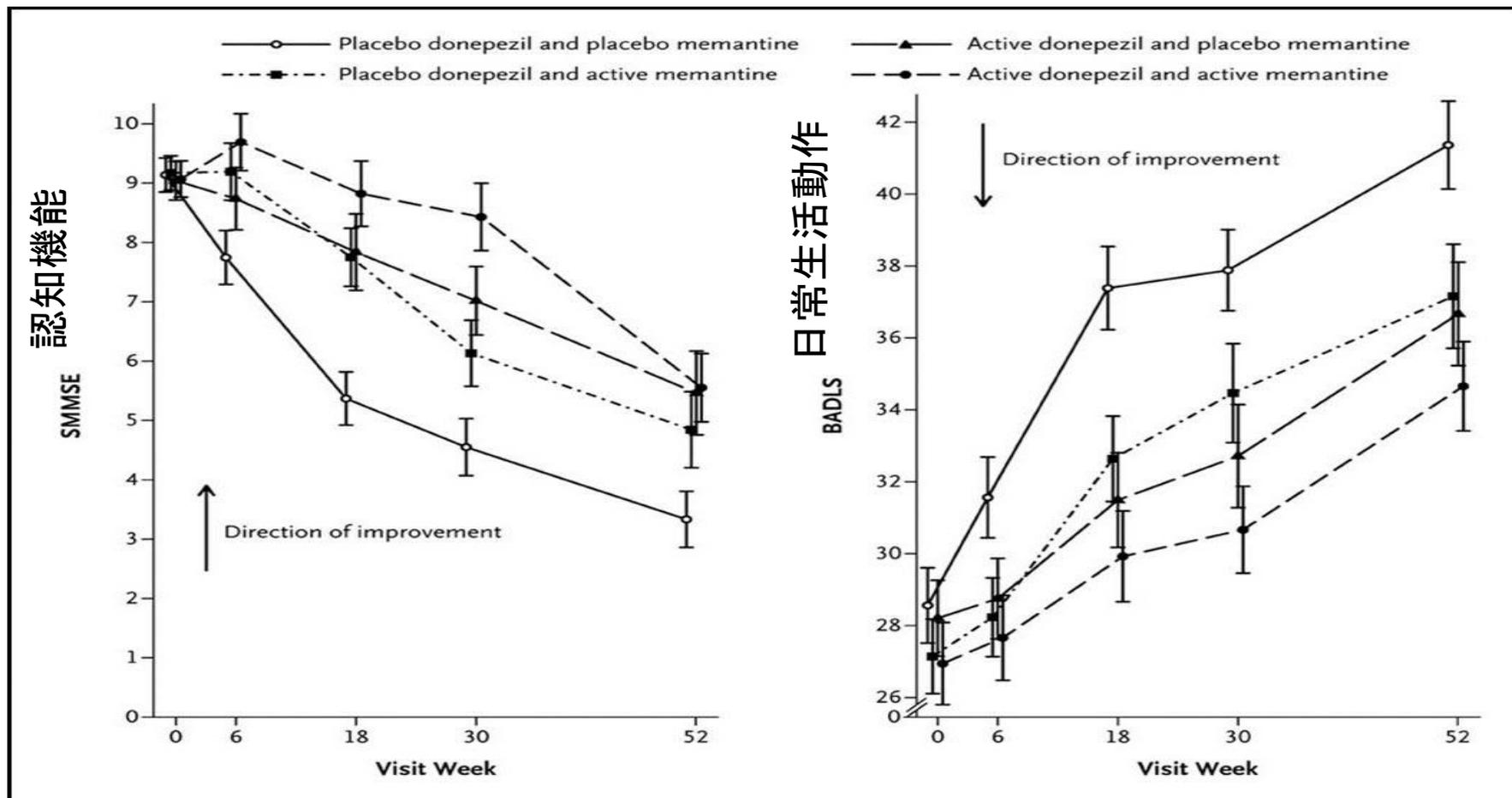
効能・効果: 中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

メマンチン の副作用

便秘13.6%, 血圧上昇4.1%, 頻尿4.1%

海外では頻度は低いがめまい, 頭痛, 傾眠などの中枢性の副作用が報告されている。それを防ぐため, 用量は1日5mgから開始し, 1週間に5mgずつ増量する漸増法が取られる。

Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease



今年3月にNEJMに掲載された論文

ドネペジルとメマンチンの併用に、ドネペジル単独を上回る有意な利益は認められなかった

この論文への反論意見

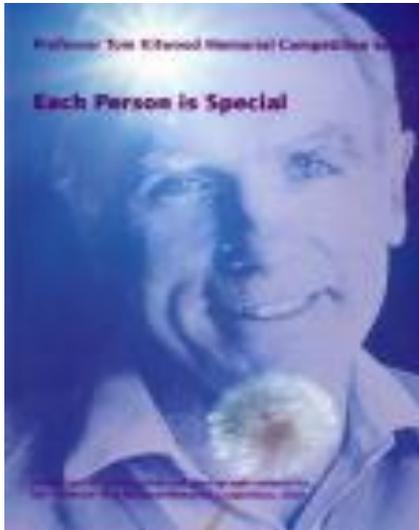
- ・症例数295例と小さく、統計学的検出力不足
- ・ドネペジルとメマンチンの併用群では中止例が少ないことを評価すべき

非薬物療法

- Person-centered care
- 音楽療法
- 回想療法
- 現実見当識訓練
- 認知症リハビリテーション
- アロマ療法

パーソンセンタードケア person-centered care

Tom kitwood (1937-1998)が提唱した
認知症ケアにおける基本的理念



Person-centred care: 4 main elements (Brooker, 2004)

- Valuing people with dementia and those who care for them (V)
- Treating people as individuals (I)
- Looking at the world from the perspective of the person with dementia (P)
- A positive social environment in which the person living with dementia can experience relative well-being (S)

ポイント

- ・その人らしさの尊重
- ・この人は認知症だから、何も分からないだろうという認識は避ける
- ・記憶障害に伴う不安感を理解し、受容する

音楽療法

Youtube Man In Nursing Home Reacts To Hearing Music From His Era より

Youtube サイトでご覧ください



ポイント

- ・音楽を聴くことでリラックスしたり、昔のことを思い出すきっかけとなる。昔よく歌われていた曲を選ぶ。できれば季節にあった曲は見当識を刺激する
- ・歌ったり、リズムをとって体を動かす生活リハビリにもなる

回想療法

作業回想法 従来の回想法に古い生活用具を使う作業を組み合わせる

認知症のかたが人に教える事を通じて意欲や生き甲斐をひきだす

現実見当識訓練

スタッフが外界の現在の情報(時間、場所、人物など)を与え続けることで誤った外界認識を改善させる

アロマ療法

嗅覚を効果的に刺激することで嗅神経から海馬が刺激され中核症状を改善させる可能性

昼間 レモンとローズマリーの配合

夜間 ラベンダーとオレンジの配合が効果的 (浦上克哉先生による)

BPSD（周辺症状）

behavioral and psychological symptoms of dementia に対する治療

1. BPSD を評価し、治療対象となる兆候を明らかにする

感染症、便秘、脱水などないか確認

治療薬の副作用でないか確認（抗コリン、抗不安剤など）

2. 非薬物療法を試みる
3. 薬物療法を試みる

BPSD の評価方法

NPI-D 法による評価 が有名
(neuropsychiatric inventory)
介護者へ質問する形式

Behavioral domain

Delusions

妄想

Hallucinations

幻覚

Agitation/Aggression

興奮

Dysphoria

うつ

Anxiety

不安

Euphoria

多幸

Apathy

無為

Disinhibition

脱抑制

Irritability/Lability

易刺激性

Aberrant Motor Behaviors

異常行動

Nighttime Behavior Disturbance

睡眠障害

Appetite/Eating Disorders

食異常行動

BPSD に対する薬物療法にあたっての注意点

2005年にアメリカ食品医薬品局 (FDA) より「非定型抗精神病薬を高年齢者認知症患者のBPSD治療に用いるとプラセボに比べて死亡率が有意に上昇する(1.6倍～1.7倍)」という勧告が出されている。

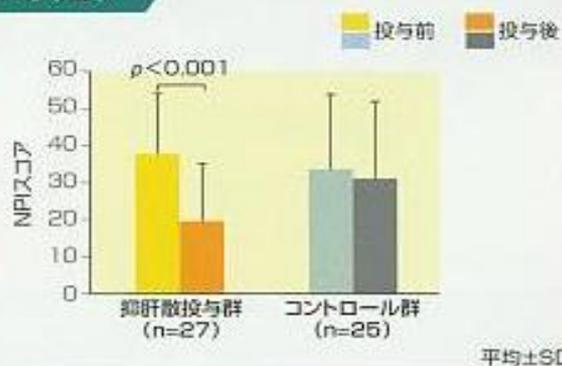
これを受けて議論を重ねた結果 2011年9月28日付 厚生労働省通達にて器質的疾患に伴うせん妄、精神運動興奮状態、易怒性 に対してクエチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン、リスペリドンの使用が認められた (セロクエル®、セレネース®、ルーラン®、リスパダール®)

高齢者では副作用が出現しやすいため、少量から慎重に用いる必要がある。

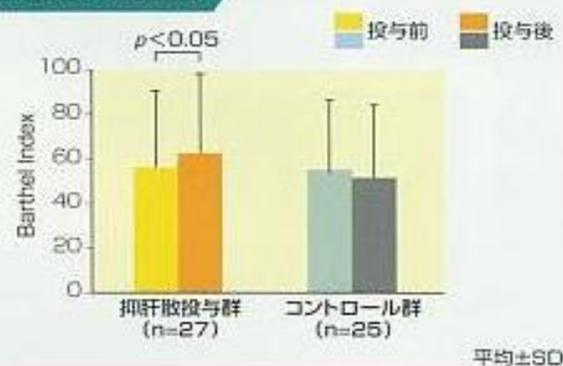
錐体外路症状の改善を目的とした抗コリン薬は認知機能の悪化を来たすことがあり、注意を要する。

抑肝散は認知症患者の
日常生活動作 (ADL) を低下させることなく、
周辺症状 (BPSD) ※を改善します。

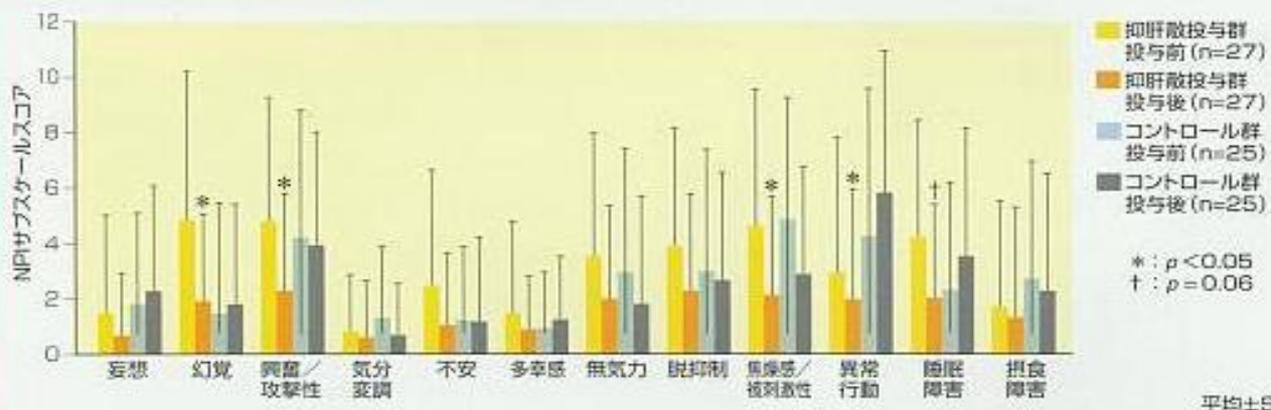
NPIスコア



Barthel Index



NPIサブスケールスコア



	抑肝散	釣藤散	黄連解毒湯
対象疾患	アルツハイマー病 レビー小体型認知症 脳血管性認知症、FTD	脳血管性認知症	脳血管性認知症
証	中間から虚症 (虚証では 抑肝散加陳皮半夏)	虚証	実証
対象症状	易怒性、興奮、うつ 不安、幻覚・妄想、	睡眠障害、せん妄、 多動、幻覚・妄想	易怒性、不機嫌 うつ、不安
認知機能への 影響	なし	改善の報告あり	改善の報告あり
ADLへの影響	改善の報告あり	改善の報告あり	改善の報告あり
時に見られる 副作用	消化器症状 低K血症	消化器症状	消化器症状 肝障害

図3 BPSD に用いられる代表的な漢方薬

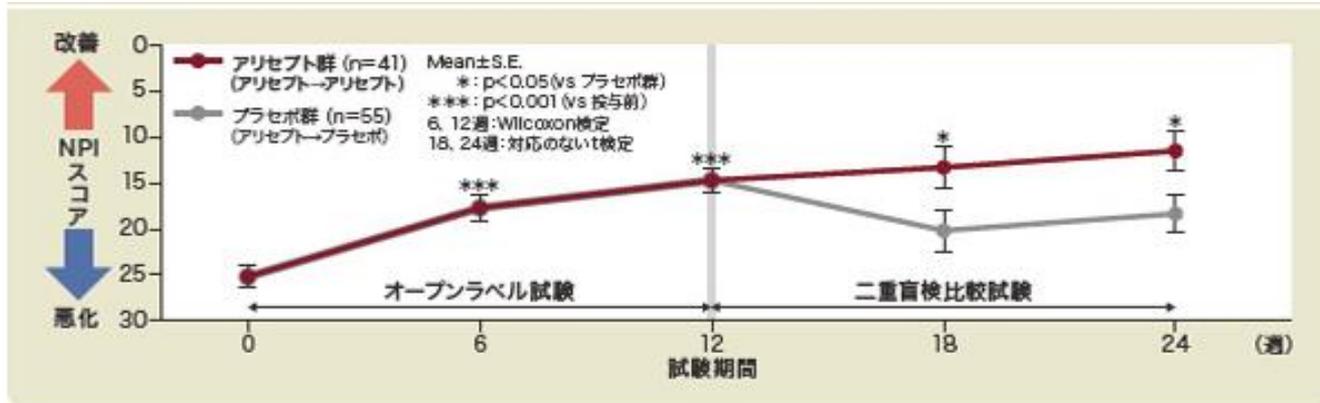
BPSDの治療

Pharmacotherapy for BPSD

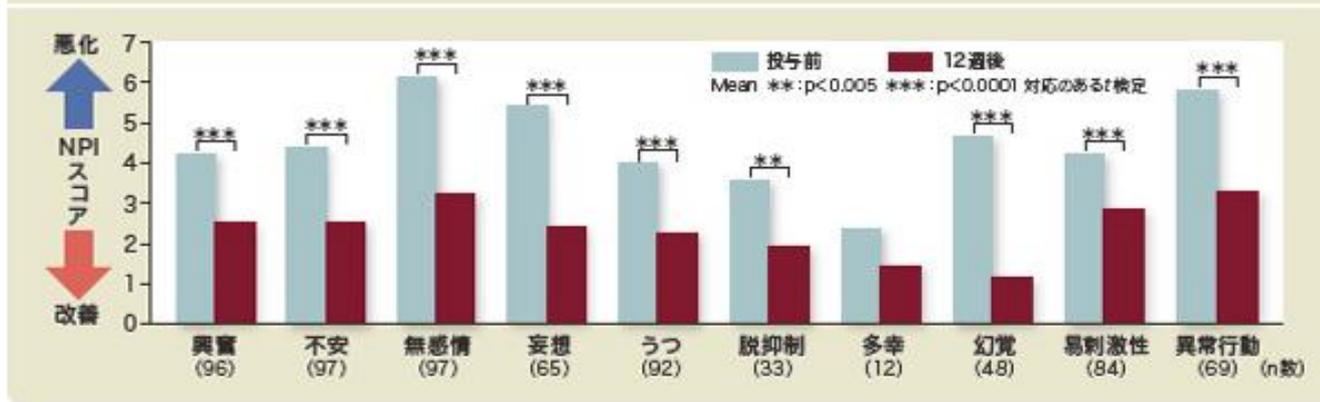
筑波大学大学院人間総合科学研究科精神病態医学分野/准教授

水上勝義*

アリセプトの投与による BPSD 改善の報告



オープンラベル試験における項目別NPIスコアの変化(海外データ)¹⁾



【試験概要】

Trinh, N.H. et al. : JAMA, 289, 210-6 (2003)

対象: 著しい神経精神症状が認められた軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者 134例

方法:

オープンラベル試験 (12週)

アリセプト5mg/日を6週間、
その後10mg/日を6週間投与 (n=134)

二重盲検比較試験 (12週)

アリセプト10mg/日投与 (n=41)

プラセボ投与 (n=55)

ドネペジルとメマンチンのBPSDに対する効果の比較試験 (Systematic Review)



Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2011;1:212-227
 DOI: 10.1159/000330012
 © 2011 S. Karger AG, Basel
 Published online July 20, 2011
 www.karger.com/idea

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 License (www.karger.com/CMAA), applicable to the online version of the article only. Distribution for non-commercial purposes only.

Original Research Article

The Efficacy of Licensed-Indication Use of Donepezil and Memantine Monotherapies for Treating Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Patients with Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis

L.A. Lockhart^a M.E. Orme^b S.A. Mitchell^c

^aPfizer Ltd., Tadworth, ^bICERA Consulting Ltd., Swindon, and ^cAbacus International, Bicester, UK

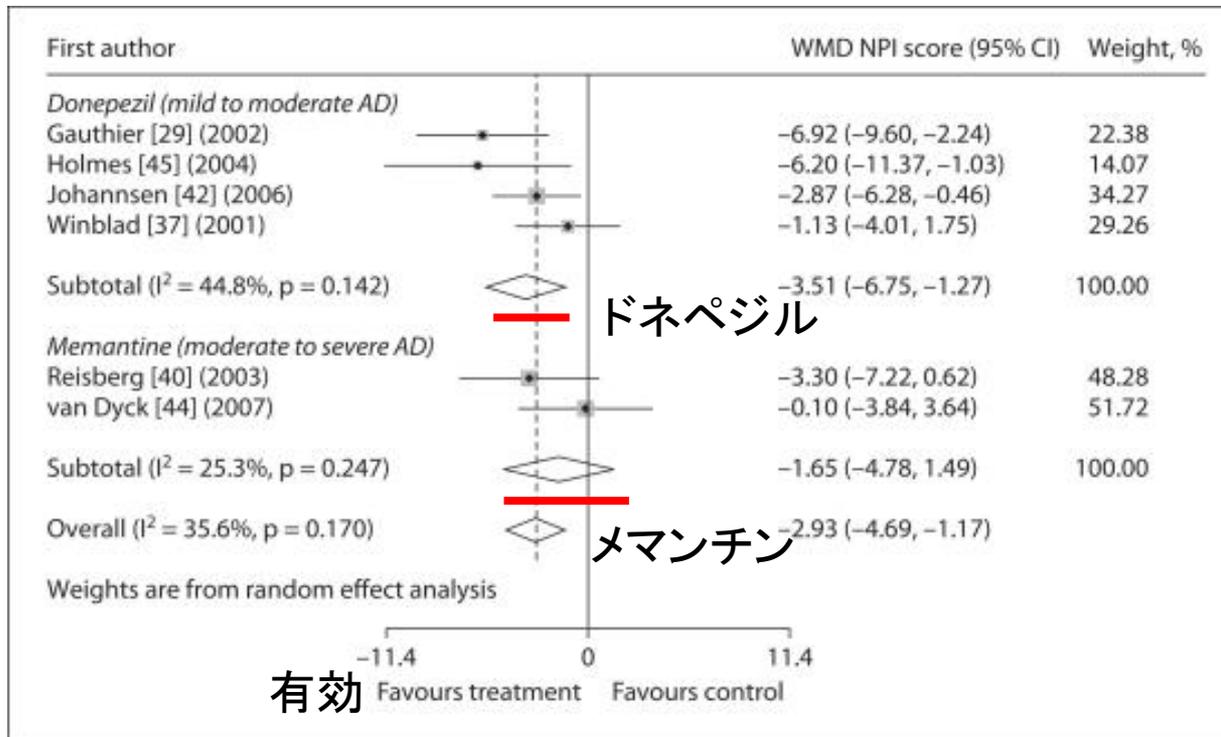
Key Words

Alzheimer disease · Behavioural/psychiatric symptoms of dementia · Behavioural medicine · Community Mental Health Services · Geriatric psychiatry · Home nursing · Meta-analysis · Preventive psychiatry · Systematic reviews

Abstract

Background/Aims: Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Alzheimer's disease (AD) greatly increase caregiver burden. The abilities of donepezil and memantine to manage BPSD within their licensed indications in AD were compared. **Methods:** A systematic review, random effects meta-analysis and Bucher indirect comparison were conducted. **Results:** Six randomised controlled studies (4 donepezil and 2 memantine) reported use within the licensed indication and had Neuropsychiatric Inventory (NPI) data suitable for meta-analysis. BPSD showed significant improvement with donepezil compared with placebo [weighted mean difference (WMD) in NPI -3.51, 95% confidence interval (CI) -5.75, -1.27], whereas this was not the case for memantine (WMD -1.65, 95% CI -4.78, 1.49). WMD in NPI for donepezil versus memantine favoured donepezil but was not statistically significant (-1.86, 95% CI -5.71, 1.99; $p = 0.34$). **Conclusion:** Within its licensed indication, donepezil is efficacious for the management of BPSD in AD compared with placebo.

Copyright © 2011 S. Karger AG, Basel



BPSD showed significant improvement with donepezil compared with placebo [weighted mean difference (WMD) in NPI -3.51, 95% confidence interval (CI) -5.75, -1.27], whereas this was not the case for memantine (WMD -1.65, 95% CI -4.78, 1.49).

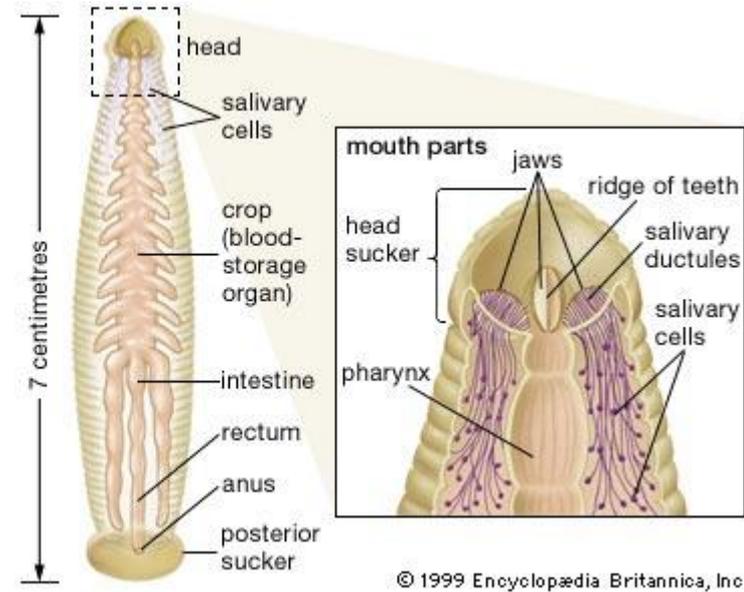
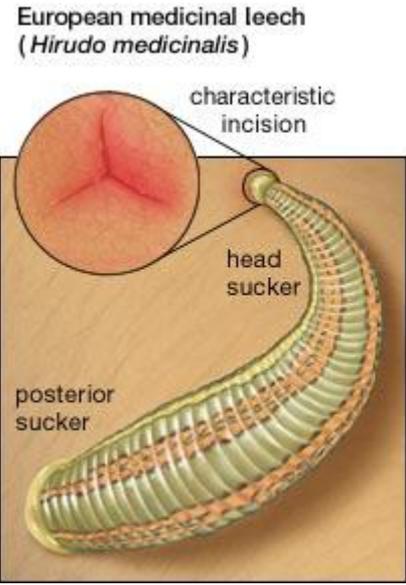
WMD in NPI for donepezil versus memantine favoured donepezil but was not statistically significant (-1.86, 95% CI -5.71, 1.99; $p = 0.34$).

Research Paper
Donepezil Combined with Natural Hirudin Improves the Clinical Symptoms of Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A 20-Week Open-Label Pilot Study

De-qiang Li, Yu-ping Zhou, Han Yang[✉]
 Department of Integrated Internal Medicine, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, P.R. China.

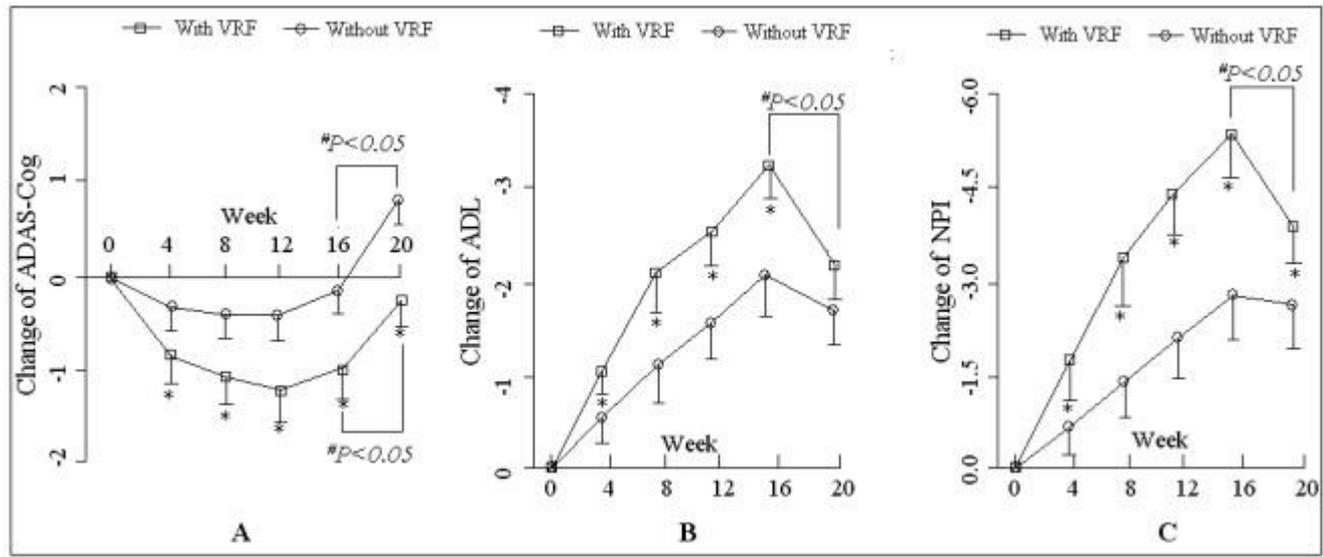
✉ Corresponding author: Tel: +86-(0)571-87236809; Email: lucyok@emsip.edu.cn
 © IvySpring International Publisher. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>). Reproduction is permitted for personal, non-commercial use, provided that the article in its whole, unmodified, and properly cited.
 Received: 2012.03.13; Accepted: 2012.05.01; Published: 2012.05.07

ドネペジルとヒルジンを組み合わせたBPSD に対する治療
 — 中国からの報告 —



© 1999 Encyclopædia Britannica, Inc.

Abstract
Aim: To evaluate the efficacy and safety of donepezil plus natural hirudin in patients with mild-to-moderate Alzheimer's Disease. **Methods:** In the 20-week, randomized, open-label and controlled study, 84 patients received either donepezil (5 mg/day for the first 4 weeks and 10 mg/day thereafter) or donepezil plus natural hirudin (3 g/day) treatment. Efficacy was reflected by the change of the total scores of Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-Cog), Activities of Daily Life (ADL) and Neuropsychiatric Inventory (NPI). **Results:** The patients with the donepezil plus natural hirudin treatment showed more significant improvement in the daily activities and the decline of the cognition than those with donepezil treatment. Significant difference was present in the groups since the 8th week. No group difference was found in the NPI change. However, within the hirudin treatment group, more powerful efficacy including NPI assessment was found in the patients with vascular risk factors (VRF) as compared to with those without VRF. The combination of donepezil and natural hirudin was well tolerated. The dropout rate was greater in the donepezil and natural hirudin (50%) treatment group than in the donepezil (39%) treatment group. Similar result was found in the incidence of adverse events (23.8% vs 19.0%), but there was no statistical difference between the two groups. Adverse events were the most common reason for the dropout. Although hemorrhage and hypersensitivity were more common in donepezil plus Mabsuekang treatment (11.9% and 7.1%) group than in donepezil treatment (2.4% and 2.4%) group, no significant difference was present between the two groups. Economic problem was another important reason for the patients' withdrawal. **Conclusions:** Compared with the donepezil treatment in the patients with mild-to-moderate AD, our results suggest that donepezil combined with natural hirudin may improve the treatment effects in the ADL, BPSD and cognition of the patients. Furthermore, this joint treatment is safe.



Hirudin とは
 ヒルの唾液腺(だえきせん)から分泌され、血液の凝固を阻止する働きをもつポリペプチド。

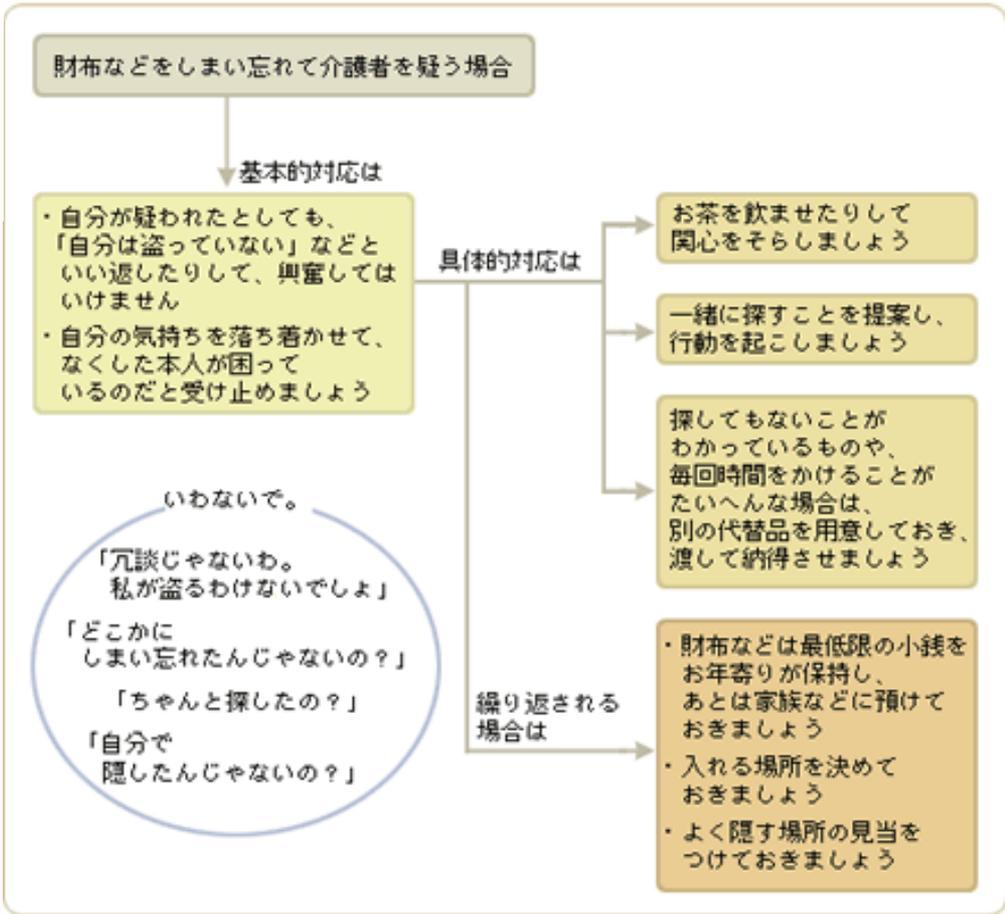
もの盗られ妄想への対応

- アルツハイマー型認知症の半数弱に、経過中何らかの妄想が出現し、そのうち約75%がもの盗られ妄想
- 初期に出現しやすい
- 最も身近なひと、介護してくれる人に対して出現しやすい
- 前もってご家族に説明しておけば(介護者教育)、約3割は治療が不要
- デイサービス・デイケアの適切な利用により妄想の対象となっている介護者との接触を減らすことで約3割が解決
- 上記の方法でも対応が難しい場合は薬物療法を考慮

Ikeda M et al. Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18:527-532.
 矢田部裕介ほか: Geriatric Medicine. 2009;47:41-45.

責められる側もつらい

自分に関心を向けてほしいという思いもある。
 不安な気持ちがあるということに理解を示す。



不眠への対応

- ・不眠
- ・昼と夜の取り違え
- ・眠りが浅い
- ・早く目が覚めたり、夜中に目を覚まし昼と勘違いする
- ・混乱している
- ・大声をあげて騒ぐ

医療的対応

身体状態のチェック
薬物療法を行う

具体的対応

夜であることを話し、
眠るように促しましょう

基本的対応

眠らせるための工夫を
しましょう

具体的対応

- ・入浴させてから寝かせましょう
- ・快適な寝具（暖かくて軽い）を用意しましょう
- ・興奮させるようなテレビを見せるのはやめましょう
- ・隣に寝てあげましょう
- ・軽食や温かい飲み物をとらせてあげましょう
- ・寝る前に布団の上で軽い体操・マッサージをしましょう

予防的対応

日中を活動的にしましょう

具体的対応

- ・会話を心がけましょう
- ・散歩をすすめましょう
- ・軽い作業（家事、庭仕事、ペットの世話など）をしてもらいましょう。
- ・軽い運動（体操、踊りなど）をしてもらいましょう
- ・デイケアを利用しましょう

セクハラ行為に対する対応

認知症だからといって、性的欲求がなくなるとか、持ってはいけないということはありません。しかし、認知症の方の場合には、性的欲求の満たし方がわからずに、周囲を驚かすようなことにもなります。

介護していると、性的な話をしたり、体にさわってくることがあります。認知症が進むと、性的な欲求をコントロールできなくなり、不安や寂しさが強いと、よけいにごでることもあります。

無邪気なものなら、「おいたをしてはいけません」などと言って上手にあしらいましょう。家族のだれかに一緒にいてもらうのが、いちばんです。それが出来ないときには、セクハラが出にくい環境をつくること。本人が好きな音楽や興味を引くものを渡して、それについて話をしながら介護する、外に連れ出して気分転換をさせてたり、入浴時に背中を流してあげてスキンシップの機会を持つなど工夫をします。もし、性器をみせたり、性行為をせまるなどの行為にでたら、理由をつけてすぐにその場から離れましょう。

問題行動の把握

対応

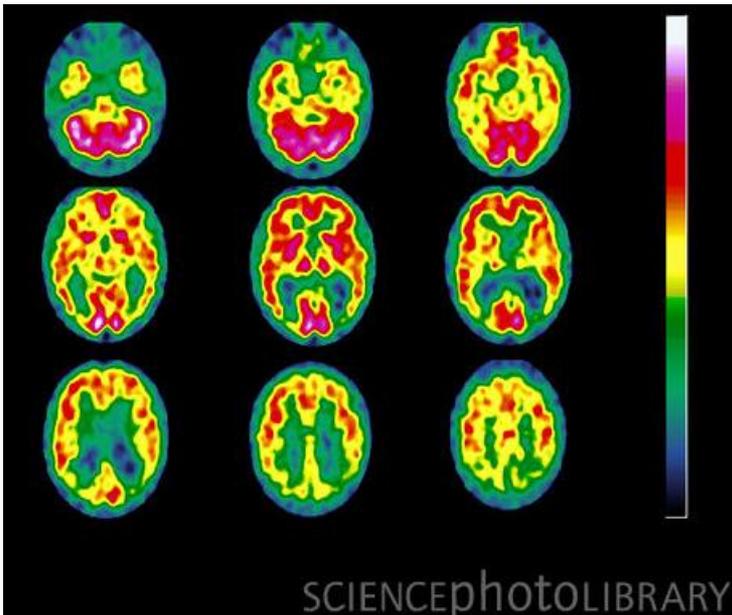
- ①【誰に】性的行動の対象は誰か？
- ②【どのような】実際の性的行動はどのようなものか？
- ③【いつ】性的行動のある時間帯は？
- ④【どこで】性的行動を起こす場所は？



- ①環境の変更
- ②2名対応、職員でのチームの結成、家族との連携
- ③内服薬追加
- ④施設内での役割、興味・関心の対象を提供する
- ⑤動物とのふれあい、園芸療法、音楽療法

レビー小体型認知症の特徴

- ・認知機能の変動：初期には記銘力障害は軽度
- ・幻視：人、虫など鮮明
- ・パーキンソニズム：姿勢反射障害、歩行障害強い、振戦は軽微
- ・REM睡眠行動障害：悪夢、大声、ベッド周りを歩き回る
- ・抗精神病薬に過敏性：急激なパーキンソニズムの悪化



画像所見
脳SPECTでの後頭葉血流低下が特徴

レビー小体型認知症の注意点

- 認知機能の変動しやすいので状態をみながらリハビリテーション等を行う。
- 転倒しやすいことを伝える。
- 血圧の変動も大きいので注意を要する。
- 薬剤過敏性があることが多い。
(過鎮静と錐体外路徴候)
- 幻覚は完全に抑制しなくても良い場合がある。

- ・レビー小体型認知症に対する適応症をもった公式な治療薬はない。
- ・アセチルコリン系の薬で効果が得られない場合には抑肝散を試してみる。それでも効果がない場合には抗精神病薬を使う
- ・BPSDには抑肝散が幻覚や妄想を中心に効果がある。(2005年)
- ・パーキンソニズムにはL-ドーパを少量から、その際は精神症状の悪化に注意する。

血管性認知症

臨床経過による分類

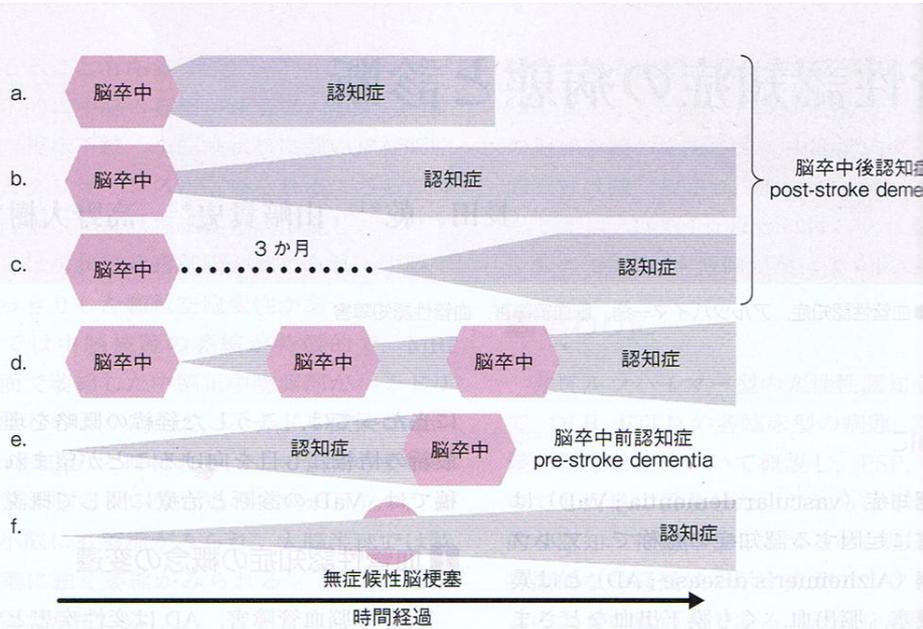


図 2 脳卒中と認知症の時間的関連性

病巣部位による分類

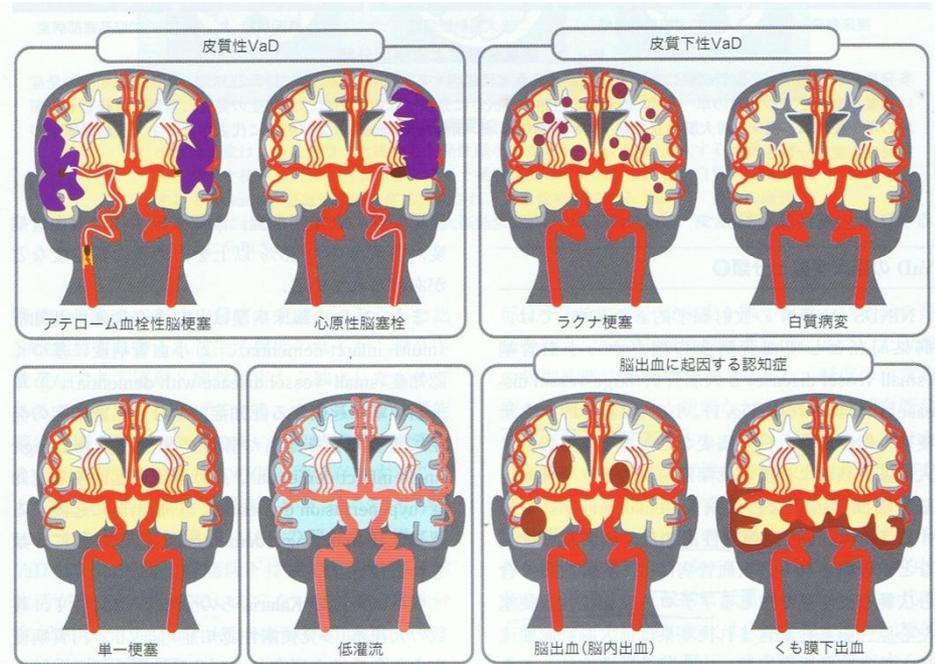


Fig. 4. 脳卒中の病型に従った分類

血管性パーキンソニズムの特徴:

前頭葉虚血一下半身優位、動作緩慢、振戦の欠如

以下のパーキンソン症状を呈する疾患との鑑別が難しい

- ・レビー小体型認知症
- ・パーキンソン病
- ・薬剤性パーキンソニズム

血管性認知症の注意点

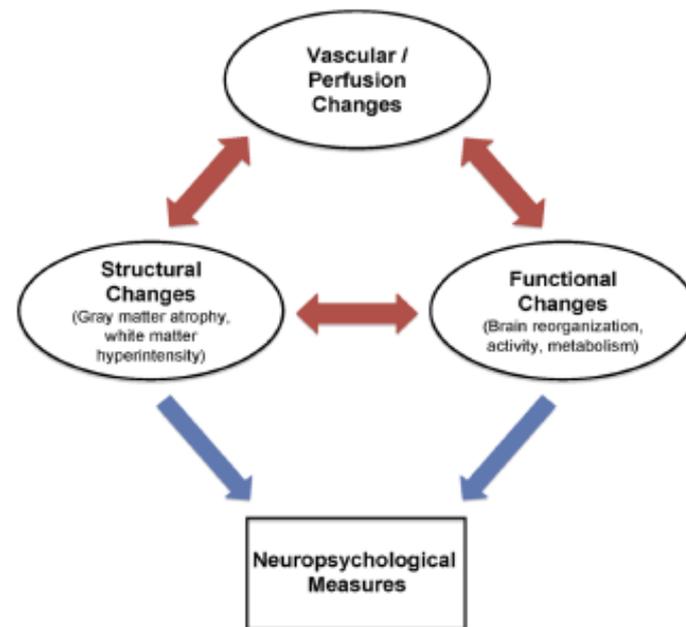
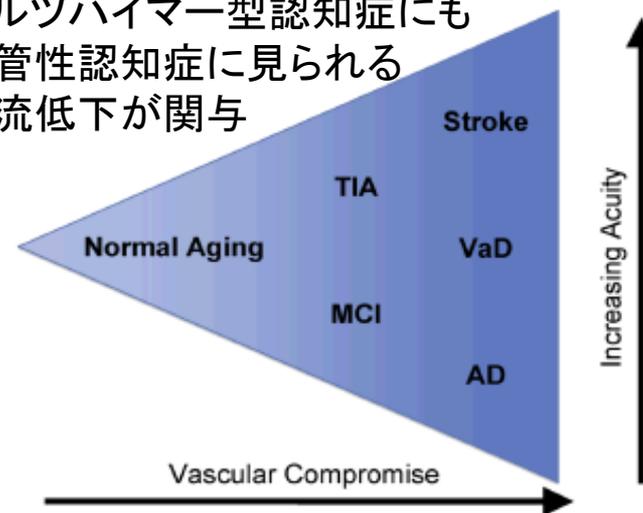
- 脳血管障害の再発予防及び危険因子(高血圧症、糖尿病、不整脈等)の管理
- 廃用症候群になりやすいため、デイケアやデイサービス等を利用して活動性をあげる
- 嚥下障害や歩行障害などを伴うことが多いため誤嚥や転倒に注意する

治療薬

- **Cholinesterase inhibitors** — including donepezil (Aricept), galantamine (Razadyne) and rivastigmine (Exelon) — work by boosting levels of a brain cell chemical messenger involved in memory and judgment. Side effects can include nausea, vomiting, muscle cramps and diarrhea.
- **Memantine (Namenda)** regulates another brain cell chemical messenger important for information processing, storage and retrieval. Side effects can include headache, constipation, confusion and dizziness.

ニセルゴリン、イチョウ葉エキスにもエビデンスあり

アルツハイマー型認知症にも血管性認知症に見られる血流低下が関与



J Alzheimers Dis. 2011 ; 26(Suppl 3): 123-133. doi:10.3233/JAD-2011-0010.

Effects of Hypoperfusion in Alzheimer's Disease

高齢者うつ病

老年期発症うつ病の約93%に潜在性脳梗塞認められる

脳卒中患者の30%にうつ病が認められ、特に左前頭葉梗塞が脳卒中後うつ病（Post-stroke depression）のリスクとなる

45歳以上で発症したうつ病には深部白質病変が関与している事が多い。

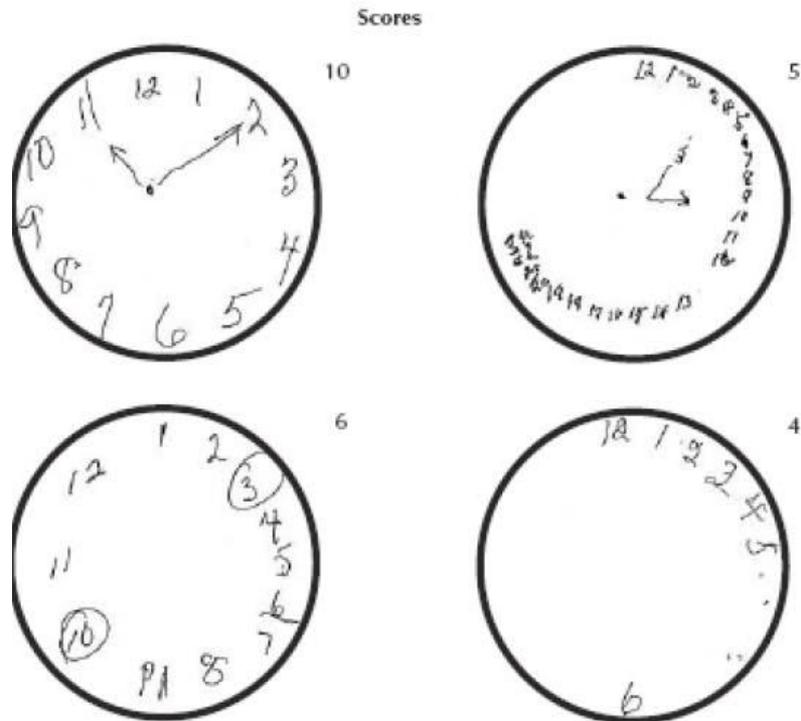
- ・甲状腺疾患の有無を確認する。
- ・内服薬 副作用の確認 β ブロッカー、カルシウムブロッカー、リドカイン、
H2ブロッカー はうつ病の発症リスクを上昇させる可能性がある。
- ・近親者の喪失体験、身体機能の低下、役割の喪失がきっかけとなる。

高齢者うつ病では仮性認知症が非常に多い。

仮性認知症とアルツハイマー型認知症の鑑別

仮性認知症： 反応速度の低下

アルツハイマー型認知症： 取り繕い。 また質問に対して回答できない場合正答を聞いてもそれを正当と認識できない。
clock drawing test ができない。



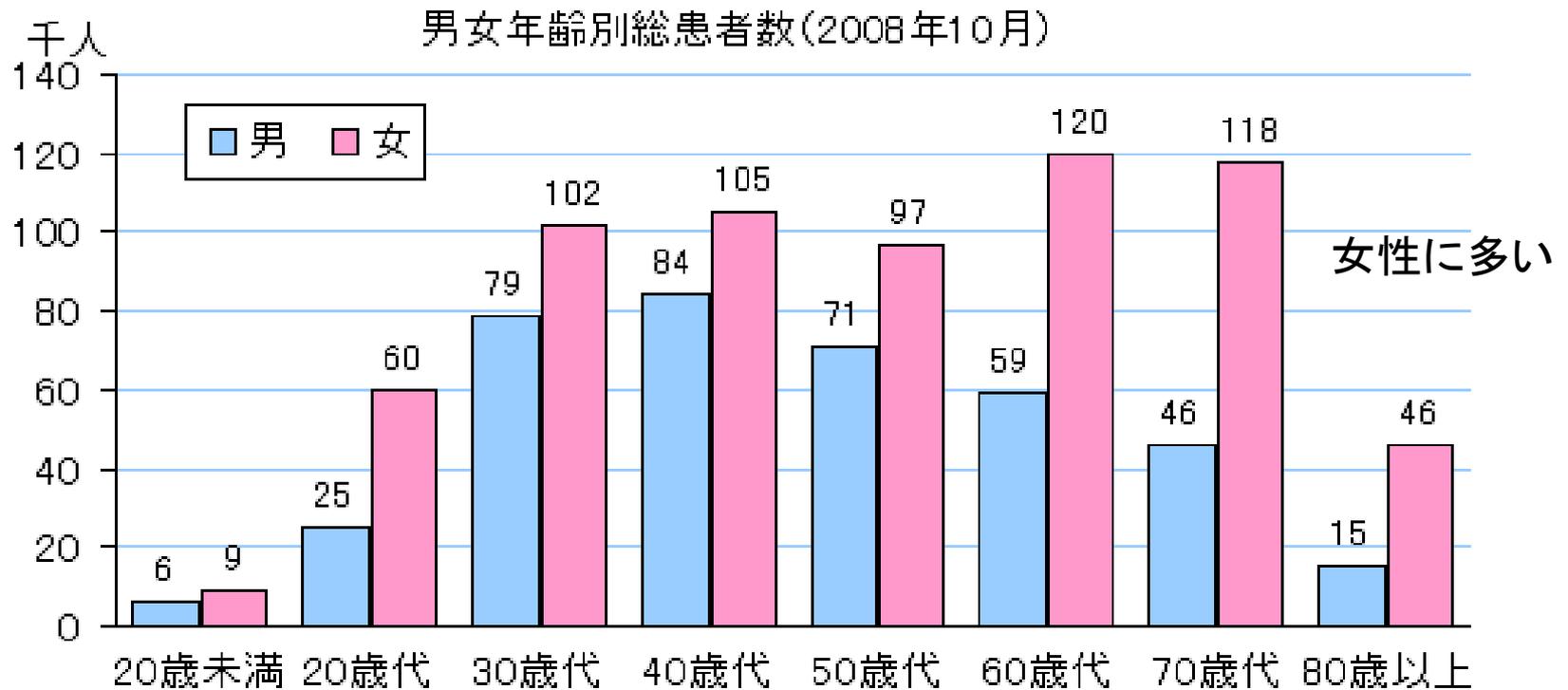
Clock drawing test とは

認知症における実行機能をスクリーニングするテストで、円の中に時計の数字と11時10分の長短針を書かせて評価する方法

Standard Instructions

1. Use pre-drawn circle
2. "Please draw the numbers of the clock." Allow them to complete.
3. "Please set the time at ten minutes after eleven."

日本におけるうつ病の年齢別、男女別人口



(注) 「気分[感情]障害(躁うつ病を含む)」(ICD-10: F30-F39)の総患者数であり、うつ病及び躁うつ病(双極性障害)の患者が中心。総患者数とは調査日に医療施設に行っていないが継続的に医療を受けている者を含めた患者数(総患者数=入院患者数+初診外来患者数×平均診療間隔×調整係数(6/7))

(資料)厚生労働省「患者調査」

うつ病 → 仮性認知症 → そのうち9割が認知症へ移行する

高齢者うつ病に対する治療方法のエビデンス

DEPRESSION IN THE ELDERLY	
Pharmacotherapy	
The elderly should also be offered antidepressants, with dosage adjustments for age where appropriate. A	
SSRIs should be considered as first line antidepressants. A	
Psychotherapy	
Psychological therapy should also be offered to the elderly with depression. A	
Electroconvulsive therapy (ECT)	
ECT is recommended if there is a life-threatening condition such as refusal to eat or high suicidality due to the depressive illness. B	
ECT may be considered for the acute treatment of moderate or severe depression for short-term therapeutic benefits. A	
Exercise therapy	
Elderly patients with mild to moderate depression can be recommended for exercise therapy. A	
Exercise therapy can be prescribed as an adjunct to pharmacotherapy. B	

OTHER THERAPIES	
St. John's Wort (SJW)	
Although there is evidence for the effectiveness of SJW, its prescription is not recommended. A	
Acupuncture	
There is insufficient evidence with regards to the use of acupuncture in depression. A	

抗うつ薬の種類と特徴

三環系

抗コリン作用の副作用(口渇、便秘、尿閉、緑内障)が高齢者に向かない

四環系

抗うつ効果がマイルド、眠気の副作用

SSRI selective serotonin reuptake inhibitors

1999年日本で上梓。吐気、下痢の副作用が日本人に多い(急激な血中濃度の上昇による)。効果発現が2週間からと遅い

SNRI serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

NaSSA noradrenagic and serotogenic antidepressant

セロトニンやノルアドレナリンの放出そのものを促進
効果発現までの時間が短い、嘔吐下痢の副作用が少ない



Comparison of risk factors for dementia, AD, and VaD, in developed and developing world regions

Lancet Neurol 2008 September · 7(9) · 812–826

	Developed regions (North America, Europe, Japan)	Asia (China, Guam, India, South Korea, Taiwan [†])	Africa (Egypt, Nigeria, Kenya, South Africa)	Latin America (Argentina, Brazil, Venezuela)
Increasing age	Positive	Positive	Positive	Positive
Female sex	Positive	Positive	Unclear	Unclear
Family history	Positive	Positive	..	Positive
Head injury	Positive	Positive
Genes (<i>APOE</i> ε4 allele)	Positive	Positive	No risk	Unclear
Illiteracy or lack of education	Positive	Positive	Positive	Positive
MCI or cognitive impairment without dementia	Positive	Positive	..	Positive
Urban living	Unclear	Unclear	Negative	Positive
Low socioeconomic status or poverty	Unclear	Positive	..	Positive
Occupation as housewife	Negative	Positive	Unclear	Positive
Depressive illness	Positive	Positive	Positive	Positive
Vascular disease [†]	Positive	Positive	Positive	Unclear
Low fibre diet	Unclear	Positive	Positive	..
Smoking	Positive	Positive	..	Unclear

認知症(とパーキンソン病)の環境リスク因子

Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales☆

J. Campdelacreu

Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, España

Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales

Tabla 1 Factores de riesgo más importantes para EP y EA	アルツハイマー型認知症	
	EP	EA
Aumentan riesgo, evidencia fuerte	Pesticidas	Pesticidas HTA (edad media) Colesterol (edad media) Hiperhomocisteinemia Tabaco TCE grave
増悪因子		
Aumentan riesgo, evidencia débil	Leche (hombres) Ingesta alta de hierro Anemia crónica	Aluminio (agua potable) CEM (redes eléctricas) DM e hiperinsulinemia Obesidad (edad media) Alcohol (excesivo) Anemia crónica
Reducen riesgo, evidencia fuerte	Hiperuricemia Tabaco Café	Alcohol (moderado) Ejercicio físico THS (perimenopáusica) Reserva cognitiva
軽減因子		
Reducen riesgo, evidencia débil	Vitamina E Alcohol Té Ejercicio físico vigoroso AINE	Dieta mediterránea Café AINE

Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence.

Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Loqroscino G, Imbimbo BP, Pilotto A.

Department of Geriatrics, Center for Aging Brain, Memory Unit, University of Bari, Bari, Italy.

Abstract

Preventing or postponing the onset of Alzheimer's disease (AD) and delaying or slowing its progression would lead to a consequent improvement of health status and quality of life in older age. Elevated saturated fatty acids could have negative effects on age-related cognitive decline and mild cognitive impairment (MCI). Furthermore, at present, epidemiological evidence suggests a possible association between fish consumption, monounsaturated fatty acids and polyunsaturated fatty acids (PUFA; in particular, n-3 PUFA) and a reduced risk of cognitive decline and dementia. Poorer cognitive function and an increased risk of vascular dementia (VaD) were found to be associated with products. However, the consumption of whole-fat dairy products may be associated with cognitive decline in t may be associated with a reduced risk of incident dementia and AD, while for VaD, cognitive decline and pre evidence is only suggestive of a protective effect. The limited epidemiological evidence available on fruit and v generally supports a protective role of these macronutrients against cognitive decline, dementia and AD. Only Mediterranean-type diet was associated with decreased cognitive decline, although the Mediterranean diet (M macro-nutrients already separately proposed as potential protective factors against dementia and predementia studies provided evidence that higher adherence to a Mediterranean-type diet could be associated with slowe progression from MCI to AD, reduced risk of AD and a decreased all-cause mortality in AD patients. These fir MeDi may affect not only the risk of AD, but also of predementia syndromes and their progression to overt de concerning these factors, no definitive dietary recommendations are possible. However, following dietary advic and metabolic disorders, high levels of consumption of fats from fish, vegetable oils, nonstarchy vegetables, l foods with added sugars and with moderate wine intake should be encouraged. Hopefully this will open new c management of dementia and AD.

認知症の予防 食生活の観点から

1価不飽和脂肪酸

Trans-fatty acids

トランス脂肪酸

Trans-fatty acids are found in fried foods, commercial baked goods, processed foods and margarine



ADAM

Busting the Myths about Fats

Monounsaturated Fat

Dark, flavorful oils from plant products. *the good guys*

myth: all fats are the same
BUSTED: Most consider monounsaturated fatty acid (MUFA) the healthiest type of fat. Research shows that a high MUFA diet (35-40% of calories from mostly MUFA) can lower the risk of heart disease.

myth: all fats are bad for you
BUSTED: Enjoy foods like nuts, olives, avocados and peanut butter because a high mono, hearthealthy diet may achieve better results than low-fat diet.

myth: fats raise cholesterol levels
BUSTED: Monounsaturated fatty acids lower bad cholesterol, lower triglycerides (circulating fat in the blood) and maintain good cholesterol.

myth: all cooking oil is the same
BUSTED: MUFAs such as olive, canola, sesame and peanut oils are the best choice for cooking. They have a high smoke point which helps them stand up to high heat without burning.

COOK WITH CANOLA OIL
EAT MORE AVOCADOS
SPREAD ON PEANUT BUTTER
TRY SOME OLIVES
CRACK ON ALMONDS

Monounsaturated fats originated mostly in the Mediterranean and trace back to ancient times.

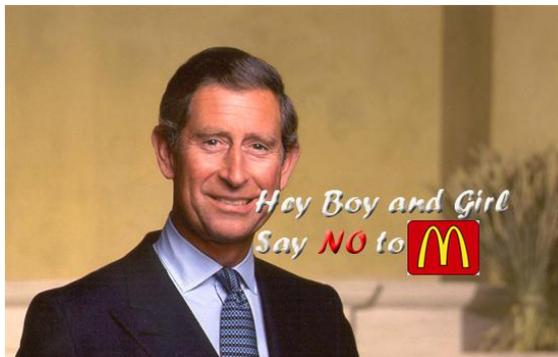
© 2011 American Dietetic Association. All rights reserved. For more information, visit www.dietaryguidelines.gov

ファーストフードとトランス脂肪酸、企業の動き



ファーストフードを毎日
毎食食べたなら体にどうい
う変化が起きてくるかを
記録したドキュメンタ
リー映画

2004年 米国



The Prince of Wales entered the debate on childhood obesity by appearing to call for a ban on McDonald's.
2007年2月

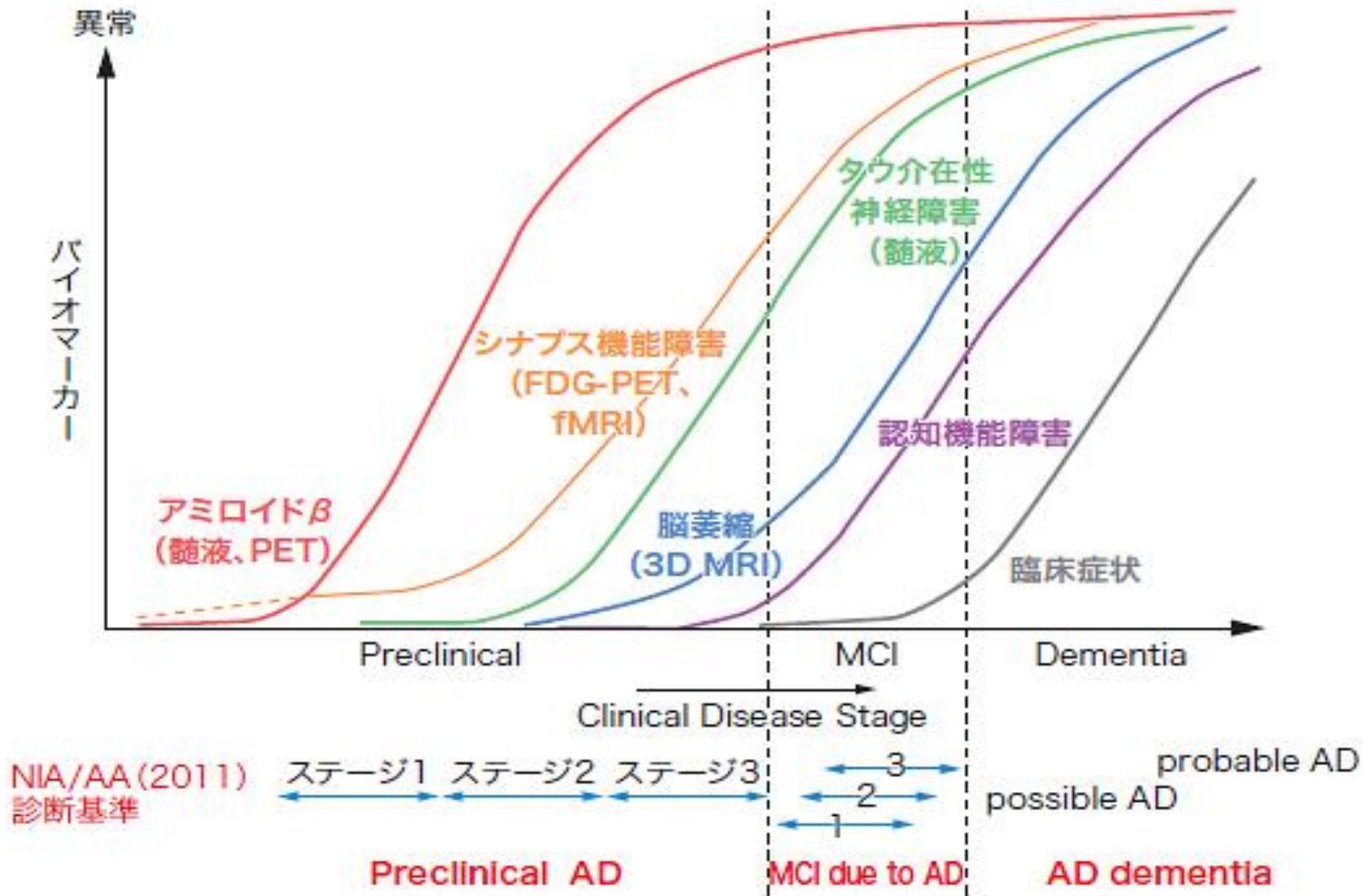


McDonald's fries are now trans fat-free in
U.S., Canada 2008年5月

MCI (mild cognitive impairment)

軽度認知機能障害に対する治療

早期診断と早期介入の時代へ



早期診断法1 Amyloid PET

アミロイドイメージングは、アルツハイマー病(AD)におけるもっとも早期のイベントと考えられるアミロイドβ(Aβ)の脳内蓄積を非侵襲的に画像化することのできる

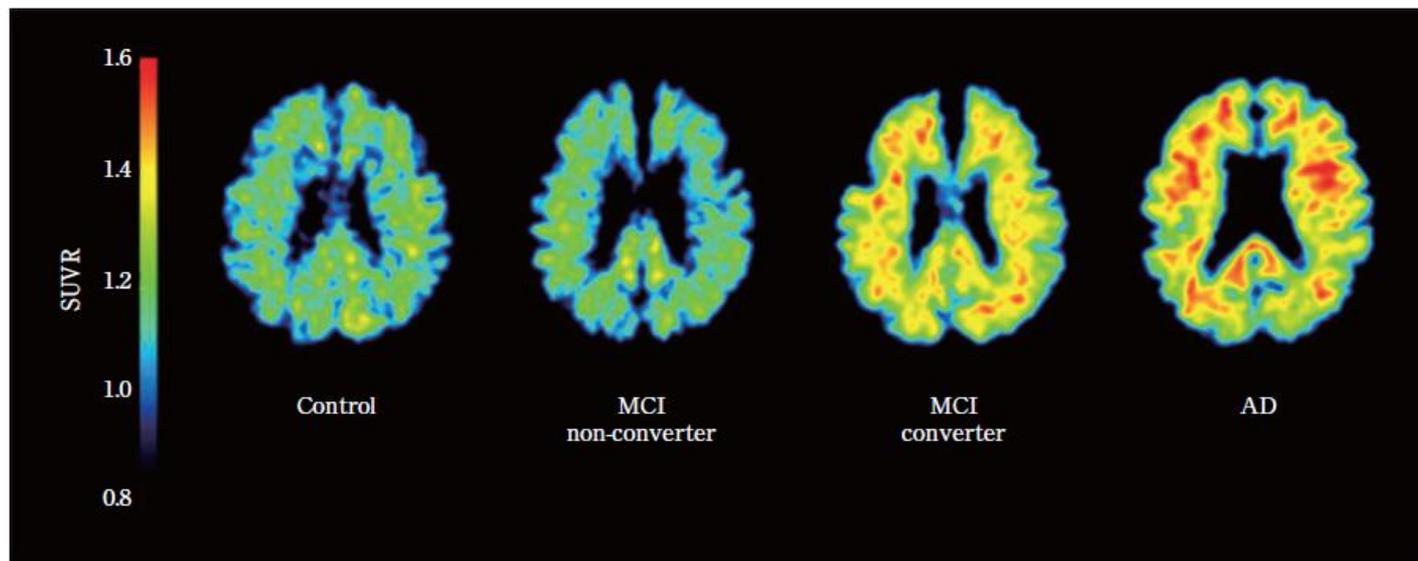
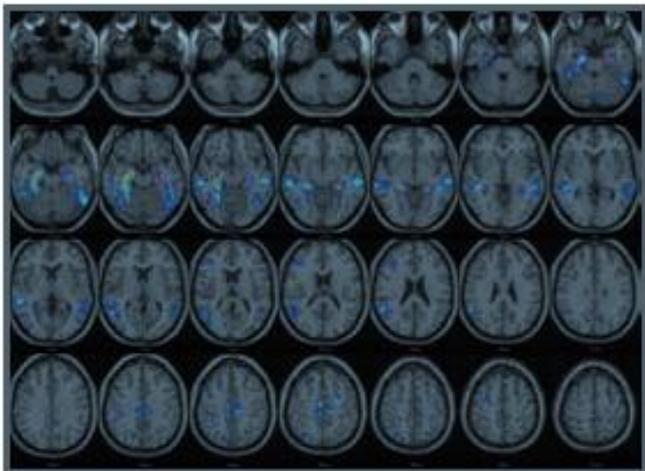


Fig. 2 健常成人 (Control), 軽度認知障害 (MCI) 非進行例 (non-converter) と進行例 (converter), アルツハイマー病患者 (AD) の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 画像 (投与 20 ~ 40 分後の SUVR 画像)

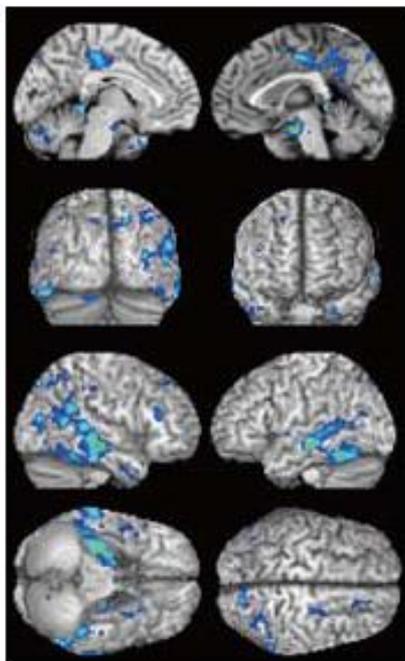
APOE ϵ 4 型保有者は非保有者にくらべアミロイドPET陽性率が格段に高く, APOE ϵ 4 は A β 蓄積を底上げすることによりAD のリスクとなっていると考えられる.

軽度認知障害 (MCI) では60~70% の症例でPiB-PETが陽性であり, 陽性症例は陰性症例と比較して短期間で高率にAD に移行する.



標準脳:スライス一覧(横断像)

VSRADは前駆期を含む早期アルツハイマー型認知症に特徴的にみられる内側側頭部(海馬・扁桃・嗅内野の大部分)の萎縮の程度をMRI画像から読み取るための画像処理・統計解析ソフトウェア



標準脳:脳表

Zスコア解析結果(自動算出)	
<p>(1)関心領域内の萎縮の程度</p> <p>[解説]関心領域内の萎縮の強さを表す指標です。 (参考) 0~1...関心領域内の萎縮はほとんど見られない 1~2...関心領域内の萎縮がやや見られる 2~3...関心領域内の萎縮がかなり見られる 3~...関心領域内の萎縮が強い</p>	<p>2.54</p>
<p>(2)脳全体の中で萎縮している領域の割合 (Zスコア2.0を超えるボクセルの割合)</p> <p>[解説]脳全体の状態を表す指標です。 (参考) 10~...脳全体の萎縮が強い</p>	<p>2.13 %</p>
<p>(3)関心領域の中で萎縮している領域の割合 (Zスコア2.0を超えるボクセルの割合)</p> <p>[解説]関心領域内の萎縮の広がりを表す指標です。 (参考) 0~30...萎縮している面積が狭い 30~50...萎縮している面積がやや広い 50~...萎縮している面積が広い</p>	<p>68.22 %</p>
<p>(4)関心領域の萎縮と脳全体の萎縮との比較 (脳全体の萎縮を1とした割合)</p> <p>[解説]関心領域内の選択的な萎縮を表す指標です。 (参考) 0~4...選択性があるとはいえない 4~8...選択性が見られる 8~...選択性が強い</p>	<p>32.02 倍</p>

早期診断法 3

バイオマーカー 脳脊髄液A β 42

MCIからADへの移行を予測する有用なバイオマーカーとして、脳脊髄液A β 42(脳内にA β が蓄積すると低値になるため、脳内A β 量と負の相関が見られる)が最も敏感だった。

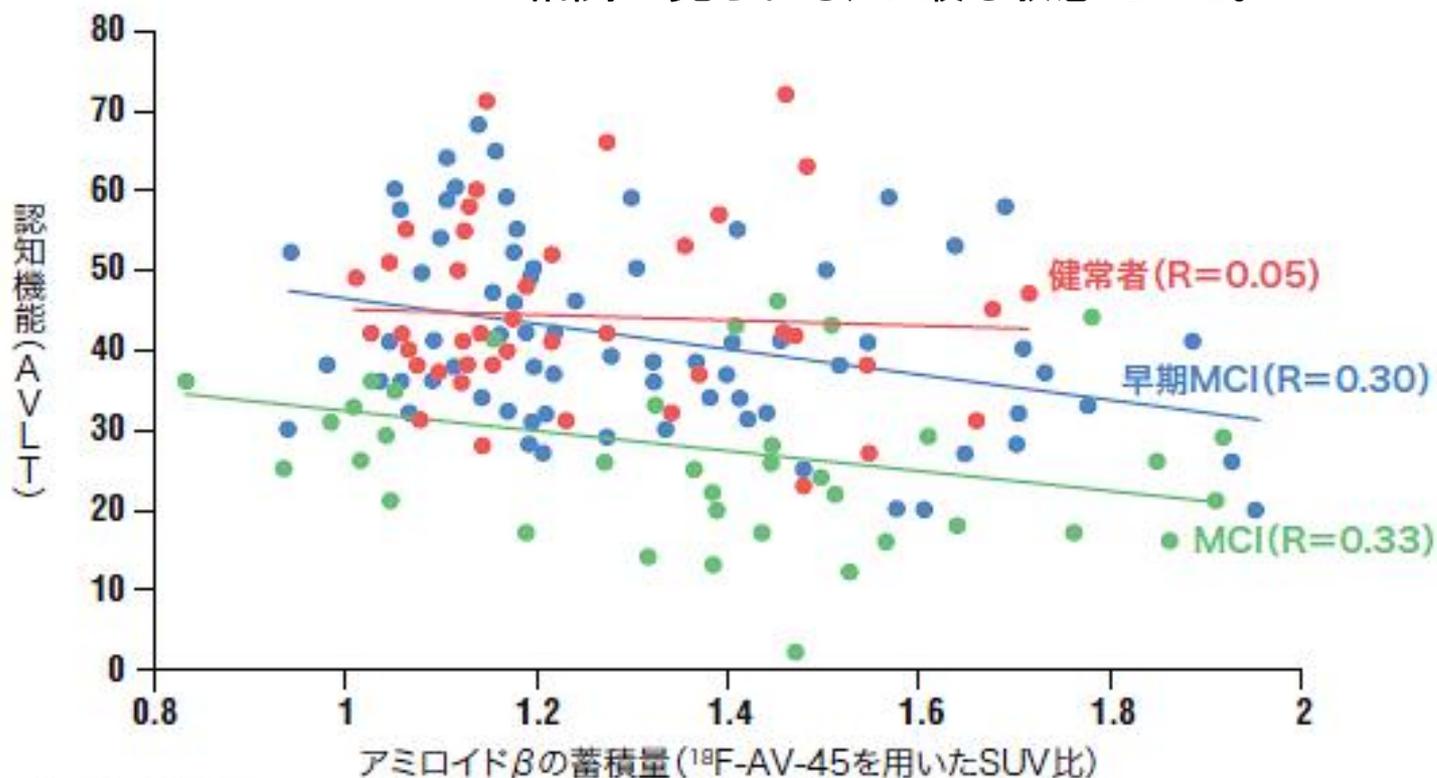


図4●認知機能とアミロイド β との関係 (ADNI-GOデータ)
(出典: AAIC2011でのWilliam Jagust氏の発表より)

MCI に対する治療

No treatments for MCI have been approved by FDA.

Results of a large, federally funded trial showed that 10 milligrams of donepezil (Aricept) daily reduced the risk of progressing from amnestic MCI to Alzheimer's disease **for about a year, but the benefit disappeared within three years.** (Mayo Clinic, 2009)

The study's principal investigators said the results were not strong enough to clearly recommend donepezil as a treatment for MCI. However, it might be reasonable for patients and their physicians to talk about the **possible benefits and risks** of such treatment **on an individual basis.**

国内でもMCI レベルから治療を開始すべきだ主張する意見があるが、薬物、非薬物療法のエビデンスの構築が待たれる。

Differential Diagnosis

本当にMCIかどうか正確な診断が求められる

Alzheimer disease (AD)

Cerebrovascular disease

Parkinson disease

Frontotemporal degenerations

Thyroid disease

HIV infection

Depression

Metabolic and endocrine disease

Adverse central nervous system effects of drugs and toxicants

Cerebral infection

Traumatic brain injury

Cognitive adverse effects of sleep disorders

Cobalamin deficiency

Chronic psychological stress

適応外で販売促進もしくは処方すると訴訟の際に敗訴する

的確な診断が求められる

エビデンスを積み重ねる

ガイドラインに沿って処方する慎重さが求められる

Overpromoted pills

US fines for big drug companies, for promoting drugs as treatments for conditions for which they were not approved by the Food and Drug Administration

Company	Date	Fine, \$bn	Drugs	Promoted as a treatment for:
GlaxoSmithKline	Jul 2012	3.0	Paxil Wellbutrin	Depression in under-18s Sexual dysfunction, weight gain, ADHD*
Abbott Laboratories	May 2012	1.5	Depakote	Aggression in dementia patients and schizophrenia
Merck	Nov 2011	1.0	Vioxx	Arthritis (also fined for alleged misleading statements)
AstraZeneca	Apr 2010	0.5	Seroquel	Anxiety, fatigue, depression, aggression (charges denied)
Pfizer	Sep 2009	2.3	Bextra	Acute pain at high doses
Eli Lilly	Jan 2009	1.4	Zyprexa	Dementia in elderly

Sources: US Department of Justice; ProPublica; *The Economist*

* Attention Deficit Hyperactivity Disorder

The
Economist

The economist
July 7th-13th 2012 より

MCI に関するその他の話題

今後 MCI と AAMI (age-associated memory impairment 加齢現象) の鑑別が重要になる

AAMI

50歳代の40%

60歳代の50%

80歳代の80%

MCI → AD へ移行 **conversion**

AD → MC へ移行 **reversion** する例がある

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ADNI II 研究がスタートし、結果が待たれる。

Amnestic MCI : 記憶障害が前面に出てくる MCI
主にアルツハイマー型認知症の前段階のMCI

Non-amnestic MCI : 記憶障害以外(言語、遂行、視空間認知など)の
障害が前面に出てくる MCI
主にアルツハイマー型認知症以外の認知症の前段階MCI

alzheimer's  association®

AAIC  **12**

Alzheimer's Association International Conference®

Vancouver, British Columbia, Canada

July 14 - 19, 2012

国際アルツハイマー疾患学会

AAIC2012 におけるトピックより

運動療法は認知機能を改善させる

Four Clinical Trials Further Clarify the Role of Physical Activity in Cognitive Function and Dementia

Resistance Training Emerging as Particularly Valuable for Older Adults

VANCOUVER, July 15, 2012 –Four studies reported today at the Alzheimer's Association International Conference® 2012 (AAIC® 2012) describe the ability of targeted exercise training to promote improved mental functioning and reduced risk for cognitive impairment and dementia in cognitively healthy older adults and those with mild cognitive impairment (MCI).

Moderate walking may grow brain region related to memory; increase nerve growth factor

Resistance training may improve thinking and memory in older adults with MCI

Higher functioning older adults may be more likely to show cognitive benefits from resistance training

Combination training (aerobic + strength + balance) may improve memory in people with MCI

Aerobic training

有酸素運動

Resistance training

筋肉に一定の負荷をかけて筋力を鍛えるトレーニング



Examples of Exercises



Chest Press



Shoulder Press



Front Raise



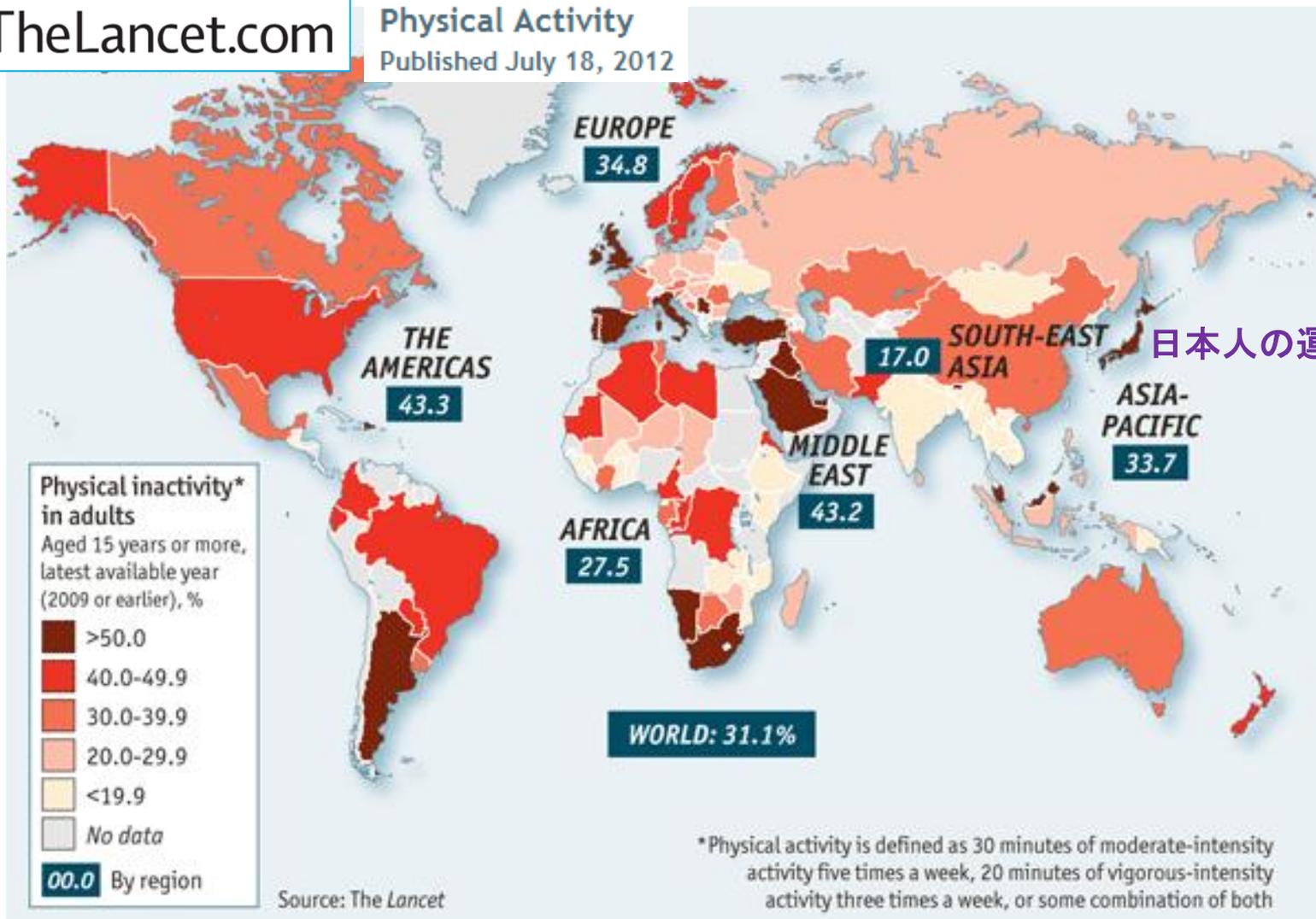
Bent Row



Bicep Curl



Step Up



Physical inactivity is responsible for 6% of the burden of coronary heart disease and 7% of the burden of type 2 diabetes . In addition, the research group notes than one in 10 breast and colon cancers are attributed to a lack of exercise.

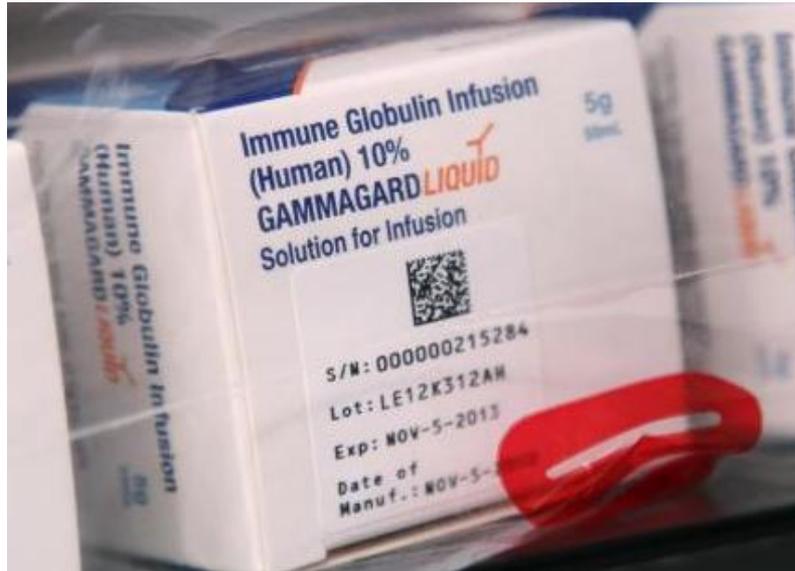
女性の晩期の飲酒は認知機能の悪化を招く

Late-Life Binge Drinking and Other Patterns of Alcohol Use May Increase Risk of Cognitive Decline

Women who reported drinking more in the past than at the beginning of the study were at 30% increased risk of developing cognitive impairment.

Moderate drinkers at baseline or at midpoint had similar risk of cognitive impairment to non-drinkers; however, moderate drinkers in the late phase of the study were roughly 60% more likely to develop cognitive impairment.

Women who changed from nondrinking to drinking over the course of the study had a 200% increased risk of cognitive impairment.



免疫療法の報告

The treatment is an immune therapy called IVIG/Gammagard that has been given intravenously for three years to a small group of participants. The findings on the treatment, made by Baxter International, follow a frustrating nine-year research period.

The participants **did not show improvement in most of the symptoms of Alzheimer's** they already had, but **nor did they show any further decline on measures of cognition, memory, daily functioning or mood over the three years.**

認知症の進行と歩行に関する5演題

Gait Changes Correlate with Dementia Symptoms in an "Old-Old" Population

Gait Analysis Shows that Stride Speed and Variability May Track with Cognitive Impairment

Specific Aspects of Gait may be Associated with Specific Cognitive Abilities and Functions

Reduced Gait Velocity, Cadence, and Stride Length may be Associated with Cognitive Decline

Continuous In-Home Monitoring may be a More Accurate Measure of Gait than Single Tests

歩行検査項目例

Rhythm (reflecting stride time and cadence)

Pace (reflecting stride length and velocity)

Phases (reflecting the amount of time spent on one or both feet)

Variability (reflecting the variation in gait within persons)

Base of Support (reflecting step width and stride width)

Tandem (the amount of errors in a tandem walk)

Turn (the amount of time and steps needed to turn around)

おわりに

本スライドは平成24年7月28日 鹿児島県認知症疾患医療センターが主催する
かかりつけ医認知症対応力向上研修会の際に作成した医師向けの資料です。

認知症の問題は皆様をご存知のように教科書通りにやれば上手くいくというもの
ではなく、時に多大な労力、御家族の大変なお悩み、解決の難しさを伴います。

日本の様々な問題が浮き彫りにされている昨今、認知症は今後、社会全体で
取り組んでいく課題のひとつであると認識しています。

地域医療に携わる医師として、これからさらに重みを増していくであろう認知症の
問題に対して学びを深めていき、社会に貢献していけたらと考えています。

鹿児島県鹿児島市草牟田 1-4-7
医療法人 康成会 植村病院
植村 健