第107回 健康セミナー

テーマ

もの忘れ

認知症は、超高齢社会を迎えた日本で誰もがかかり得る病として知られています。すでに身近な人が苦しんでいるかもしれません。認知症と診断され、症状が進行すると、本人はもちろんのこと、ケアに当たる家族の時間的、身体的、精神的な負担も大きくなります。認知症とは何か、どのように進行していくのか、どう対処すべきなのか、誰もが避けては通れないのか、病の克服に向けてできることは？大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学　竹屋　泰先生に「今認知症にできること」を聞いてみましょう。

演題　今認知症にできること

大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学　竹屋　泰　先生

認知症の背景

「もの忘れ」の多くの原因はアルツハイマー病です。アルツハイマー病は1907年、ドイツのアロイス・アルツハイマー博士が、40歳代のもの忘れの患者さんを看取った後、脳を解剖をすることで発見された「老人斑」から研究が始まりました。アルツハイマー病の患者の脳には必ず老人斑があり、老人斑があるのがアルツハイマー病の絶対条件になっています。

2013年、ニューイングランド・ジャーナル紙に載った論文は私たちに大きなインパクトを与えました。アルツハイマー病の根本治療となる薬の発売に踏み切る矢先の最終段階で研究が中止になったというものでした。

その後の研究で、アミロイドβというタンパクが老人斑の正体だとわかってきました。神経細胞の細胞膜を貫いて存在しているアミロイド前駆体タンパク（APP）が「ハサミ」の役割をするβセクレターとγセクレターの酵素により、2カ所で切断されることでアミロイドβができます。これが神経細胞の外側で凝縮・蓄積し、老人斑を形成します。健常者にもみられますが、通常はすぐに分解され、脳に過剰蓄積されることはありません。しかし、加齢や病的代謝のもとでは分解除去能力が低下すると考えられます。

このアミロイド仮説（図1）に基づいて米国のイーライリリー社が開発中の薬はγセレクターというハサミをブロックするもので、アミロイドβができなくなれば、アルツハイマー病は治るのではないか、根本治療だということで、社運をかけたものでした。

治験対象は73歳前後、初期～中等症のアルツハイマー型認知症の人で、患者を500人ずつに分け、プラセボ（偽薬）、セマガセスタット投与低容量、セマガセスタット投与高容量の3つのグループに分けて2年間追跡したものです。結果は、プラセボと比較してセマガセスタット投与群では、薬を飲めば飲むほどに認知機能と日常生活機能が悪化し、皮膚症状の有害事象（上皮細胞がん、脱毛、脱色など）が多く、低容量より高容量の人のほうが悪化していました。委員会の勧告に基づき、治験完了前に研究そのものが中止されたのが報道されたものです。

2013年頃は同様の報告が相次ぎ、「連戦連敗、失敗続き」の報道がされるほどの時代で、アルツハイマー病に関する研究は世界中で頓挫したのでした。我々も今後10年くらいは根本治療薬の開発は無理だろうと話し合っていました。

2011年のSF映画『猿の惑星　創生紀』では、アルツハイマー病治療薬を猿が盗んで持ち帰り、うっかり落として気体となって広がり、吸い込んだ猿たちの脳細胞が活性化して人間社会を凌駕してしまうというエピソードがありましたが、アルツハイマー病の薬の

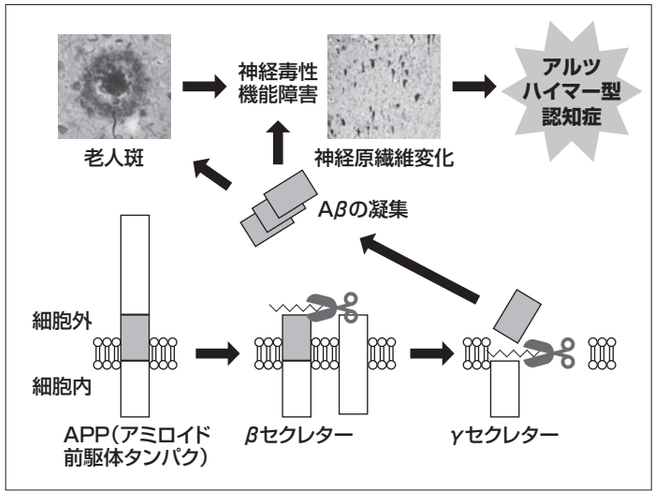


図1　アミロイド仮説

神経細胞の細胞膜にあるアミロイド前駆体タンパク（APP）が2種類の酵素によって切断されてアミロイドβ（Aβ）が生成▶アミロイドβの濃度が上昇▶繊維化が促進▶老人斑が形成。
アミロイドβが神経毒性を発揮して神経の変性を招き▶タウの蓄積が誘導▶神経細胞が脱落▶アルツハイマー型認知症を発症。

アルツハイマー病
進行性の神経変性疾患で、脳の中の細胞が徐々に死滅し、脳全体が萎縮して最終的には死に至る病。

アミロイド仮説
アミロイドβやインスリン分解酵素の働きを高めて、アミロイドβが蓄積するのを防止、抑制、あるいは分解を促してアルツハイマーの進行を止めるという考え。

キーワードは、●生活習慣病の予防 ●今ある薬物療法・非薬物療法 ●ケア です。医療が早期診断・早期介入することで、アルツハイマーの根本的治療が開始されるまでに私たちができることがあると思っています。

治療薬から予防薬へのシフト

その「もの忘れ」認知症ですか

認知症の診断（図2）はそんなに難しくありません。私たちが行っていることは2つです。

1つは、認知症であることの診断です。うっかり人の名前が出てこないなど、よくあるもの忘れが病的なものかどうかを判断をします。認知症ではない一般的なせん妄なのか、認知症の一歩手前なのか、生理的もの忘れや年相応のもの忘れとの見極めが一番難しいかも知れません。

認知症を診断すると、その原因の5～6割はアルツハイマー病です。若い人では血管障害も増えてくるでしょう。認知症には70疾患くらいあって中には治る認知症もあります。しっかり原因疾患を調べることが2つ目です。

認知症の診断基準で知っておいてほしいのは3種（図3）です。

1 ICD-10
WHOが出している、あらゆる疾病について診断基準が載っている代表的なもの。

2 DSM-IV-TR
米国の精神科の先生がつくった診断基準（最新は第5版）。

3 NINCDS-ADRDA 診断基準
米国の神経内科の先生がつくった診断基準。

微妙に異なりますが、内容はほとんど同じです。診断で最もよく使われるのは、米国の精神科の先生による診断基準（図4）です。内科医として易しく要約すると次のようになります。

Aの1⬇ もの忘れがある。
Aの2⬇ もの忘れだけではなく、もう一つ認知機能障害がある（時間や場所がわからないなど。もの忘れがどんなにひどくても、それだけでは認知症にならない）。
B⬇ これらの認知障害で困っている（生活に全く支障がないのなら認知症にはならない）。

認定はかかりつけ医の判断に

認知症に携わりはじめたころは、Bの「困っている」を医者が判断してよいのかと、抵抗を感じて独断はできませんでした。自分の常識や感性が当てはまっているのかどうか自信が持てなかったのです。

困っているかどうかはその人によるもので、性格のおおらかな人は、明らかに困っていても「全く平気」と言うだろうし、診察の結果、心配ないと思っても「父は絶対認知症です。お薬をください」という家族もいると思われます。ここは、主治医（かかりつけ医）の腕の見せ所で、今の時代を住んでいる環境や仕事の環境を考えて、「この人は日常生活で多分困るな」と判断して決めるものです。かかりつけ医が正解に近い答えをもっているのではないかと思われます。

「辞書で調べる」は「ネット検索」に、「現金で支払い」は「ATM」に、「手紙」は「メール」に変化している現代では、社会の変化による認知症があります。昔ならATMやスマホを使えなくて当たり前でしたが、今の時代では困っていれば認知症の診断がついてしまいます。こういうことが加味されて認められているのが認知症の判断基準だということも理解いただきたいのです。3世代で住んでいる田舎では困らないことも都会では困ることもあります。

これはアルツハイマー病の診断基準に当てはまるものですが、専門医以外に診ていただきたいのはアルツハイマー病です。

認知症の前にMCIという概念

アルツハイマー病は昔、もの忘れが出て診断されたものですが、もの忘れが出た段階では、どれだけ介入してもよくならないとわかってきて、老人斑が出る前（20～30年前）の早い段階に遡って介入しないと良くならないのではないかということが議論されてきました。

A. 多彩な認知障害の発現。以下の2項目がある。
1）記憶障害（新しい情報を学習したり、以前に学習していた情報を想起する能力の障害）
2）次の認知機能の障害が1つ以上ある:
　a 失語（言語の障害）
　b 失行（運動機能は障害されていないのに、運動行為が障害される）
　c 失認（感覚機能は障害されていないのに、対象を認識できない）
　d 実行機能（計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化する）の障害

B. 上記の認知障害は、その各々が、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、また、病前の機能水準から著しい低下を示す。

C. それらはせん妄の経過中にのみ現れるものではない。

ただし、現時点で推奨度の高い認知症基準はない。
実際、これらの診断基準は日本神経学会の「認知症疾患治療ガイドライン2010」でも推奨グレートはB～C1である。

図4　DSM-IV-TRによる認知症診断基準の要約

1　ICD-10 by WHO
WHOによる国際疾病分類第10版。

2　DSM-IV-TR（精神疾患の診断・統計マニュアル第4版）by APA
米国精神医学会で定義している精神疾患の分類と診断基準。アルツハイマー型認知症の診断基準も掲載している。

3　NINCDS-ADRDA診断基準 by NINCDS-ADRDA work group別
米国の国立神経障害・脳卒中研究所（NINCDS）とアルツハイマー病・関連障害協会（ADRDA）が合同で作成したもの。
1984年の作成以来、改訂されることなく使用されている。

4　その他
FAST, ADAS-cog, CAMDEX, CERAD batteryなど。

図3　認知症の診断基準

① 認知症であることの診断
「本当に認知症か?」
「せん妄や軽度認知機能障害や生理的もの忘れではないか?」

② 認知症の原因疾患の診断・鑑別
「認知症であればどのタイプの認知症なのか?」
「認知症の原因とされる70疾患のうち、どの疾患か?」

図2　認知症の診断

せん妄
軽度または中度の意識混濁があり、忘覚と精神的な興奮を伴う状態。慢性アルコール中毒、認知症、代謝障害にみられる。

前述の神経内科の先生がつくった診断基準は3年前、27年ぶりに改訂になっています（図5）。

「認知症ではないが、もの忘れがあって普通ではない」をＭＣＩと名付け、「もの忘れはないが頭の中を調べてみると老人斑がたまりつつある状態」をプレクリニカル、前臨床的アルツハイマーといいます。ここ2～3年、無症状の段階からアルツハイマー病とする診断基準に変わってきています。

すなわち、もの忘れがあるのがアルツハイマー型認知症でＡＤデメンティア、もの忘れが軽くても軽度認知障害（ＭＣＩ）、もの忘れがなく、40歳くらいでも、画像診断で頭の中に変なものがたまっていればプレクリニカルＡＤ、合わせてアルツハイマー病（図6）になります。アルツハイマー病が進行し、もの忘れが出てくればアルツハイマー型認知症という病名がつくわけです。ＭＲＩやアミロイドイメージングなどの画像診断の進歩と、髄液中のアミロイドβ、タウタンパクなどの新しいバイオマーカーの知見によって、無症状の段階での診断基準が提案されたのです。この段階での治療介入が望ましいのではないかと考えられています。

ＭＣＩの認定はつい最近（２００３年）です。軽度認知機能障害という概念は10～20年間議論されてきました。認知症ではないが、もの忘れが気になる状態をヨーロッパでは生理的加齢現象として捉え、米国では積極的に障害や病気として捉えることで議論されてきましたが、頭の中に異常なものがたまってくることがわかり、結果的に病気だということで１９９９年、病名として認められました。２００３年、『ＭＣＩシンポジウム』で診断基準を改定し、現在に至っています。

ＭＣＩの概念は

- 正常と認知症の中間に位置するもの
- 本人または家族が認める「もの忘れ」がある
- 日常生活能力は自立あるいは軽度の障害を認める程度であるということで、一人暮らしができるということです。これだけでは、私自身もＭＣＩではないかと思うことはありますが、このあたりから早期に薬剤を介入する必要があるのではないかといわれています。

薬剤「ドネペジル」は１９９６年から米国で、日本でも１９９９年から販売開始され、２００９年、ＭＣＩに対する有効性が報告されています。

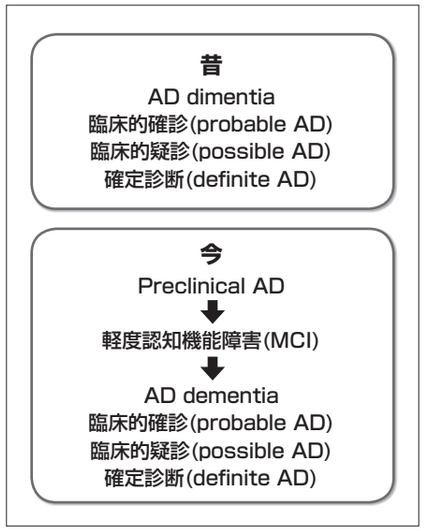
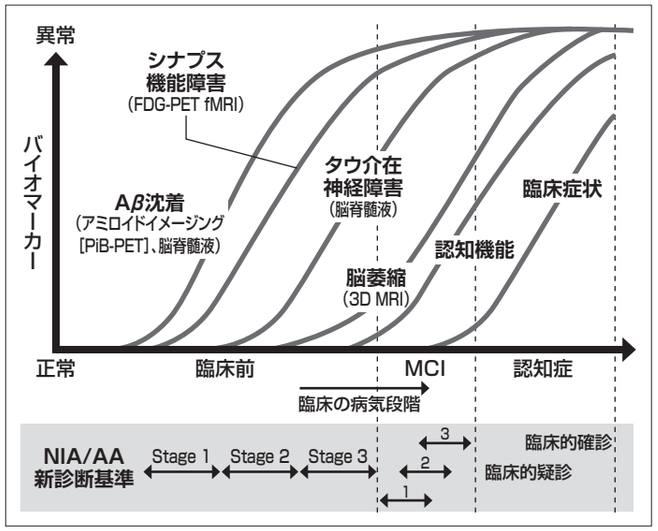


図6　NINCDS-ADRDAの診断基準の改訂



Alzheimer's & Demntia, May 2011

図5　アルツハイマー病の診断基準

認知機能診断テスト（ＭＭＳＥ）

図7は認知障害の異変を知る目安です。

- ●日常生活でもの忘れがある
- ●もの忘れ以外にもう一つ認知障害（時間と場所の失見当識など）がある
- ●せん妄など他の原因を除外して、日常生活に困っている、

これが認知症の判断基準です。

MMSE

認知機能診断テスト。1975年、米国で開発された認知度の診断用質問セット。見当識、記憶力、行動力、計算力、言語的能力、図形的能力など30点満点の11問。

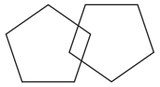
	注意点	点数	回答	得点
1	今日は平成何年ですか。 今の季節は何ですか。 今は何月ですか。 今日は何日ですか。 今日は何曜日ですか。	各1点 （合計5点）	年 日 月 日 曜	
2	ここは、何県ですか。 ここは、何市ですか。 ここは、何病院ですか。 ここは、何階ですか。 ここは、何地方ですか。	各1点 （合計5点）	県 市 階	
3	検者は物品名3個の名前を1秒間に1個ずつ言う。その後被検者に繰り返させる。	各1点 （合計3点）		
4	100から順に7を引く（5回まで）。	各1点 （合計5点）		
5	上の3で示した物品名を再度復唱させる。	各1点 （合計3点）		
6	（時計をみせながら） これは何ですか。 （鉛筆をみせながら） これは何ですか。	各1点 （合計2点）		
7	次の文章を繰り返す。 「みんなで、力を合わせて綱を引きます。」	1点		
8	（3段階の命令） 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上においてください」	各1点 （合計3点）		
9	（次の文章を読んで、その指示に従ってください）	1点		
10	（なにか文章を書いてください）	1点		
11	（次の図形を書いてください） 	1点		
			得点合計	／30

図7　認知機能診断テスト

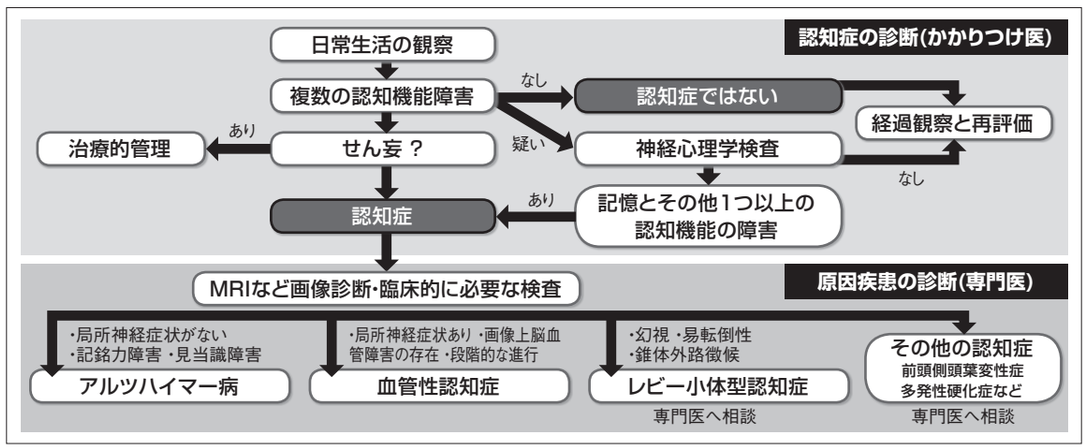


図8　認知症診断のフローチャート

認知症診断の流れは図8のとおりです。認知症かどうかという診断はかかりつけ医に、原因は専門医に任せてもらい、後のフォローはまた、かかりつけ医にお願いすることがあると思います。

生活習慣病の予防

リタイアされた人の、ちょっとしたもの忘れを心配した家族から、薬を飲むほど悪くないというときに、何をすればよいのかを聞かれます。私は「できることの一つは生活習慣病の予防」と答えます。生活習慣病の中でも特に「糖尿病」に注意してほしいと思います。

糖尿病と認知症発症リスク

糖尿病は全ての認知症発症リスクが3～5倍に上がります。アルツハイマー病のリスクはさらに高くなります（図9）。糖尿病以前のインスリン抵抗性の段階や高インスリン血症でも、値が高ければ高いほど認知機能を低下させます（図10）。血液の質といわれる血糖変動性（ヘモグロビンA1cでは現れない血糖の大きな変動）も高ければ高いほど認知機能が落ちてきます（図11）。

また、高血糖だけではなく低血糖も認知症を悪化させます（図12）。縦軸のリスク1・5は1・5倍認知症になりやすいということです。横軸は4年間の間に重症低血糖（病院での処置が必要だった）の回数で、頻度に比例して認知症が増えています。糖尿病は何から何まで認知症に悪いとデータは示しています。

平均血糖値と発症リスク

ここにもう一つ、ジャーナル紙に載った衝撃の論文『血糖と認知症』があります。非糖尿病患者において「血糖値がより高いことで認知症のリスクが上昇するか」がテーマです。1994年に開始された前向きコホート研究であるATC研究に参加したワシントン在住の65歳以上の高齢者2067人を対象に、血糖値やHbA1cの数値を個々に複数回測定し、平均6・8年間の観察期間において、その間の認知症の発症と血糖値のレベルとの関連性を検証したものです（図13）。

非糖尿病患者はさらに高いほど認知機能を低下させます（図10）。血液の質といわれる血糖変動性（ヘモグロビンA1cでは現れない血糖の大きな変動）も高ければ高いほど認知機能が落ちてきます（図11）。

また、高血糖だけではなく低血糖も認知症を悪化させます（図12）。縦軸のリスク1・5は1・5倍認知症になりやすいということです。横軸は4年間の間に重症低血糖（病院での処置が必要だった）の回数で、頻度に比例して認知症が増えています。糖尿病は何から何まで認知症に悪いとデータは示しています。

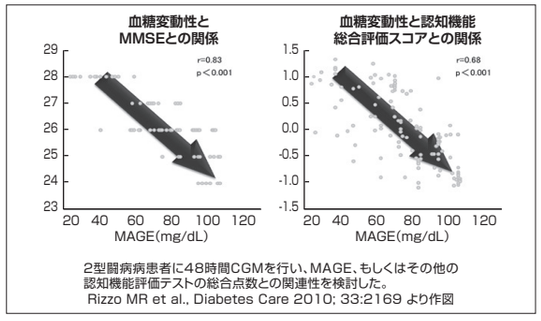
平均血糖値と発症リスク

ここにもう一つ、ジャーナル紙に載った衝撃の論文『血糖と認知症』があります。非糖尿病患者において「血糖値がより高いことで認知症のリスクが上昇するか」がテーマです。1994年に開始された前向きコホート研究であるATC研究に参加したワシントン在住の65歳以上の高齢者2067人を対象に、血糖値やHbA1cの数値を個々に複数回測定し、平均6・8年間の観察期間において、その間の認知症の発症と血糖値のレベルとの関連性を検証したものです（図13）。

非糖尿病の場合は4・8に比べて5・1はリスクが高いのですが、糖尿病の場合は5・1より4・8のほうがリスクが高いとなると、もしかすると糖尿病の目標値は変わり、認知症に関しては4・8だと治療をしないといけないということになってしまうかもしれません。糖尿病でなくても血糖値がより高いだけで認知症の危険因子になることが示唆されたというのが結論になります。糖尿病でなければ自分のHbA1c値を正確に覚えていないものです。一度確認いただければと思います。

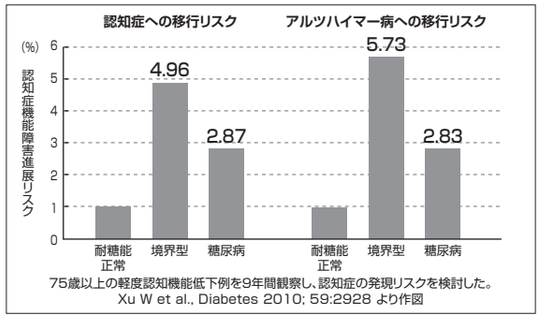
高血圧と認知症発症リスク

糖尿病はどの世代でも認知症のリスクになり、特に中年期においては厳密な治療を要します。高血圧は65歳までは確認されていますが、65歳以上は疑問符です。中年期（45～65歳）の高血圧は高齢期の認知症やアルツハイマー病の危険因子になっているため、積極的に治療すべきですが、高齢期の高血圧と認知症との関連は明確ではなく、降圧目標は定まっていません。



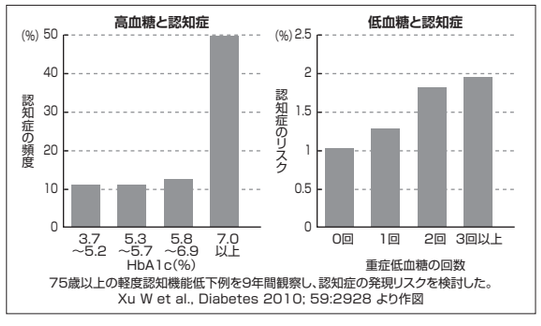
2型糖病病患者に48時間CGMを行い、MAGE、もしくはその他の認知機能評価テストの総合点数との関連性を検討した。
Rizzo MR et al., Diabetes Care 2010; 33:2169 より作図

図11　血糖変動性と認知機能



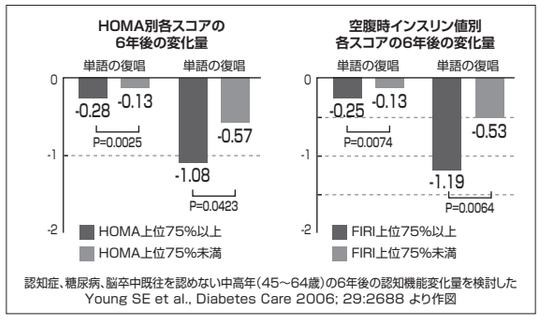
75歳以上の軽度認知機能低下例を9年間観察し、認知症の発現リスクを検討した。
Xu W et al., Diabetes 2010; 59:2928 より作図

図9　糖尿病と認知症発症のリスク



75歳以上の軽度認知機能低下例を9年間観察し、認知症の発現リスクを検討した。
Xu W et al., Diabetes 2010; 59:2928 より作図

図12　血糖値と認知症発症のリスク



認知症、糖尿病、脳卒中既往を認めない中高年（45～64歳）の6年後の認知機能変化量を検討した
Young SE et al., Diabetes Care 2006; 29:2688 より作図

図10　インスリン抵抗性、高インスリン血症と認知機能低下

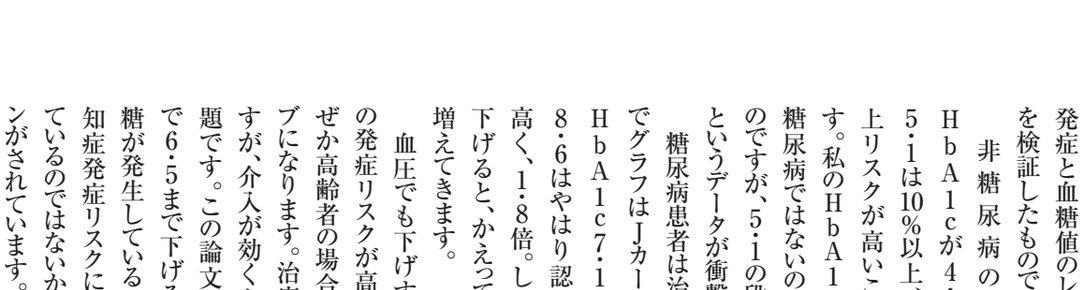


図13　平均血糖値と認知症のリスク

コホート研究

分析疫学における手法の一つ。特定の要因に暴露した集団と暴露していない集団を一定期間追跡し、研究対象となる疾病の発生率を比較することで要因と疾病発生の関連を調べる観察的研究。

メタ解析

複数の研究の結果を統合し、より高い見地から分析した解説。

二重盲検試験識

医学の試験・研究で薬や治療法などの性質を、医師からも患者からも不明にして行う方法。プラセボ効果や観察者バイヤスの影響を防ぐ。

治療薬	比較対照薬				
	プラセボ	Ca拮抗薬	ACE阻害薬	β遮断薬	利尿薬
ARB	**0.60±0.18 (p=0.02)**	0.57±0.24 (p=0.06)	**0.47±0.17 (p=0.04)**	**0.67±0.18 (p=0.01)**	**0.54±0.19 (p=0.04)**
Ca拮抗薬	0.02±0.19 (p=0.91)		-0.11±0.22 (p=0.65)	0.10±0.17 (p=0.58)	-0.03±0.24 (p=0.89)
ACE阻害薬	0.13±0.17 (p=0.49)			0.21±0.15 (p=0.23)	0.07±0.17 (p=0.70)
β遮断薬	-0.08±0.13 (p=0.59)				-0.13±0.19 (p=0.50)
利尿薬	0.06±0.17 (p=0.76)				

表中の数字：MMSEなどの認知機能スコアを（フォローアップ時スコアーベースライン時スコア）/標準偏差で示す。数字が大きいほど、治療薬の改善効果が大きいとみなされる。17の二重盲検試験（13,734例）結果を基にメタ解析を行い、降圧薬別の認知機能への影響の違いを検討した。の違いを検討した。

J Hypertent. 2013 Jun;31(6):1073-82.

図14　降圧薬別の認知機能への影響（メタ解析）

65歳以上の患者には動脈硬化や心血管イベントの観点から、『高血圧治療ガイドライン』に則った基準でフォローしていくのが大事です。

では、薬はどんなのがよいかといえば、あまりよくわかっていないのですが、可能性がありそうなのはARBです。

図14は約13000人の観察研究です。飲んでいる降圧薬とその後の認知症の発症を観察したもので、ARBを飲んでいる人のほうが認知症が少なく、メカニズムはわかっていないが、降圧薬の種類では今のところARBが一歩リードというところでしょうか。

脂質異常と認知症発症リスク

脂質異常症も65歳まではアルツハイマー病のリスクになることはわかっていますが、65歳以上はわかりません。多くの観察研究では中年期の高コレステロール血症が高齢期のアルツハイマー病の危険因子になっており、中年期には血清脂質のコントロールが望ましいとされています。

高齢者では高コレステロール血症とアルツハイマー病との関連性が明確ではなく、高齢者におけるコレステロール低下薬のスタチンの投与には慎重を要します。65歳まではコレステロールをしっかり下げ、65歳からは認知症に関しては厳格には下げなくてもよいことになります。

食生活と認知症

どんなものを食べればよいかといえば、まもなく『2017年認知症疾患ガイドライン』が出ますが、医学的に根拠がありそうなのは野菜、果物、魚です。

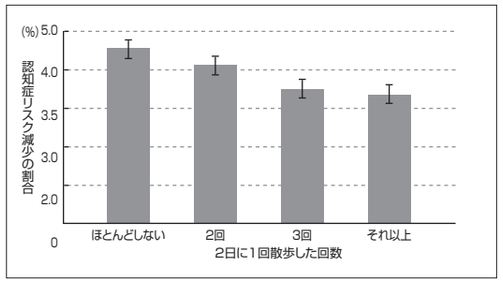
特定の栄養素・食物・食事パターンと認知症・アルツハイマー病の発症予防や認知症の進行抑制を示す確定的な結果は得られてはいません。どれくらい摂ればよいかはわかっていませんが、肉か魚か迷えば魚にしてください。野菜・果物・魚を多く摂る食習慣のある人は認知症になりにくいことがわかっています。

アルコールの飲み過ぎは脳の萎縮を進めるという報告があります。赤ワイン効果もまだよくわかっていませんが、適度な飲酒（ワインなら100mlほど、ビールなら250mlほど）は悪くないと思っています。

運動と認知症

一番いいのは運動です。これほど予防効果が強いものは他にありません。食物の何倍も予防してくれます。日常的に運動をすればするほど認知症のリスクは下がります。図15は2日に1回30分以上のブラブラ散歩のデータです。これで3～4割のリスクが下がるわけです。ここ1年では、「週に2日以上、1回30分以上の速歩き（隣の人と会話ができる程度、息が切れない程度）」を勧めています。

多くの観察研究において、定期的な運動が高齢者の認知症やアルツハイマー病の予防や認知機能低下を抑制するとの結果が出ており、積極的に推奨すべきです。また、すでに発症したアルツハイマー病の進行を抑制する二次予防にも効果があるとの報告



Arch Intern Med 2001

図15　運動と認知症

も出ています。

その他、脳トレの効果については、英国で1万人以上が参加して効果の試験が行われています。脳トレの課題の成績は上達したが、新しい課題を与えた場合の脳トレの効果は出なかったので、残念ながら効果はないという報告（ネイチャー誌）になりました。私は、脳トレでコミュニケーションをしたり、会話をしたり、出かけたりなど、意欲につながるので悪くはないと思っています。

薬物療法について

『認知症疾患治療ガイドライン2010』（2017年早々に改訂されますが、内容に大きな変化はない）によると、認知症の認知機能障害に対する有効な薬物として、効果は限定的であるが使用を勧めるのは4剤です（図16）。科学的根拠があって強く勧められるのがグレードAです。根拠があるということは2つ以上の信頼できるRCTがある、強く勧められるということは、その効果が2以上（前向きの報告）のものが2つある、もしくは5以上が1つあることです。

薬は神経細胞を守るメマンチン（NMDA受容体拮抗剤）とアセチルコリンの減少を防ぐコリンエステラーゼ阻害剤の2種類で、実際に相乗効果も科学的に認められています（図7）。

アルツハイマー病患者の脳には神経伝達物質アセチルコリンが減少しています。アセチルコリンを壊す酵素をブロックするのがコリンエステラーゼ阻害薬です。患者さんへは「何かを伝えたいとき、認知症の人は声が小さいので、声を大きくする薬」と説明しています。

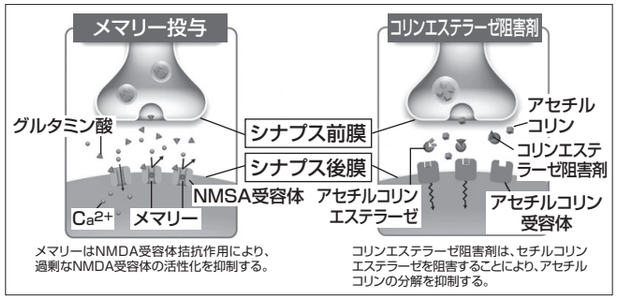
また、カルシウムイオンは細胞膜の硬膜のノイズを惹起し、本来伝えたいスパイクがノイズでかき消されます。メマンチンはこれを押さえる薬で、「周りが騒がしくて聞こえないのでシーッ、静かにと言ってあげる薬」と説明します。

認知機能の低下を遅らせるのが本来の目的なのですが、メマンチン（NMDA受容体拮抗剤）と他の3剤（コリンエステラーゼ阻害剤）には別の効果もあると後になってわかりました。一般にメマンチンはイライラ、焦燥感などを穏やかにし、意欲が低下している人を元気にするのがコリンエステラーゼです。作用が異なるので、症状をみて服薬の順番を考える必要があります。過剰な効果が出るようなら、すぐに薬を止めるようアドバイスをしなければなりません。

推奨
AIzheimer病（AD）やLevy小体型認知症（DLB）の認知機能を改善する目的でコリンエステラーゼ阻害薬の使用が推奨され、認知機能障害の進行抑制に有効である。ADに対するドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの有効性が示され（グレードA）、DLBに対するリバスチグミン、ドネペジルの有効性が指摘されている（グレードB）。

推奨
AD患者の認知機能障害に対してドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの有効性を示す科学的根拠があり、使用するように薦められる（グレードA）。

図16　認知症疾患治療ガイドライン2010



Parsons CG,et al:Neuropharmacology 2007;53(6):699-723 より作図
McGleenon BM,et al:Br J Clin Pharmacol 1999;48(4):471-480 より作図

図17　メマンチンとコリンエステラーゼ阻害剤の作用機序

RCT
ランダム化比較試験。評価の偏りを避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法。

NMDA
記憶や学習、また、脳虚血後の神経細胞死などに関わる受容体

ケアとBPSD

私が最も伝えたいことの一つがケアです。

認知症の症状の中核症状は認知機能障害です(図18)。アルツハイマー病の場合、海馬という記憶に関する細胞が異常なスピードで死滅していくので治すことはできません。進行速度をゆるめるのが薬で、少し改善するのが生活習慣、運動、食事になります。

記憶障害、言葉が出ないなどの中核症状から起こってくる不安やイライラから派生する暴言・暴力などを周辺症状(BPSD)といいます。実は、ご家族が困るのは、もの忘れより徘徊、暴行、妄想などのBPSDです。この症状は薬を使わずに、ケアである程度対応できるのではないかと考えています。そのために認知症の進行と心理状態の変化をイメージしてみてください(図19)。

今現在、しっかりした人と思われている人も、もしかしたら、頭の中に異常なものがたまっているかもしれません。20年もすれば海馬が萎縮してくるわけです。今は、本人も自信があるし、家族も信頼しています。ところが、何度も同じことを聞いたり言い始めると、家族は何かおかしい、年のせいか、疲れているのかと思い、本人は最近、失敗も多いと少し不安を感じます。それから2~3年経つと、誤りが増え、なぜ○○しないの! と叱られたりすると、本人に自覚がないので不安と反発が起こってきます。それから2~3年経って異常な言動が出てくると、手がかかる厄介者扱いされるのです。不安と反発から本人はだんだん寂しくなります。「家族はみんな眉間にしわを寄せている」と、わかります。

認知症は本人と周囲の人との関係を破壊する病気です。アルツハイマー病の振る舞いをするだけで、厄介者になってしまいます。かといって、介護も大変です。

患者本人の思いを理解する

医療、介護人の役割は早期に介入すること、壊れていたら関係性を修復することです。そのためには家族と患者双方の思いを知ることが大事になります。

家族の思いはよく聞けばわかります。「かっこよくてスポーツマンで、大恋愛して…」それが悔しくてついつい怒ってしまう、どなってしまうというところでしょうか。

患者本人の思いは一筋縄では聞き出せません。思いそのものが揺れ動いているし、交錯していたり、本人の状態を把握できません。たとえば「もの忘れしますか」と問うと「大事なことは忘れないんですけど」などの取り繕い(図20)をします。「もの忘れするので迷惑をかけています」という人は滅多におりません。

昔は「取り繕いはずるい」とか「病識がない」といわれることがありましたが、この考えは2004年、40歳代でアルツハイマー病と診断されたクリスティン・ボーデン(オーストラリアの政府高官、IQは世界トップクラス、首相の直属部下)が残した本『私は誰になっていくの?』が出版された頃から少し変わってきました。

見覚えのある人を前に、名前が思い出せないとき、とっさに忘れていることを隠して会話で探ったり、取り繕うことは誰にもあることです。それは相手を傷つけたくないからです。「取り繕い」は誰もがするごく普通のことをしているだけだとわかって以来、アルツハイマー病という不治の病に侵された人が「必死に尊厳を守ろうとしている」のだと考えられています。

「もの取られ妄想」は、失敗が増え、叱られてばかりいると、これまでのように上手くいかないのは、「誰かが私を困らせている」というところから始まっています。

「徘徊」は、邪魔者扱いされて、こんな安らげないところが自宅であるはずはない、場所の失見当識もあって、ある日、ドアを開けて自宅を探す旅に出るわけです。今、認知症の行方不明者は約1万人です。寒い時期は溺死と低体温で亡くなっています。自宅が安らぎの場所ではないわけですから、何十㎞歩いても見つかるわけはありません。死ぬまで歩き続けるのです。お金やものを確認することで不安を解消できない、決して薬で抑えられるような問題ではありません。

図21はBPSD対処法(実際の症例をもとにした学生の試験問題)の例です。正解は一つではありません。

失見当識

現在の時間、場所、周囲の人、状況などが正しく認識できなくなること。

「もの忘れをしますか」
年だから多少はありますが、
別に困ってはいません
大事なことは忘れないんですけど…

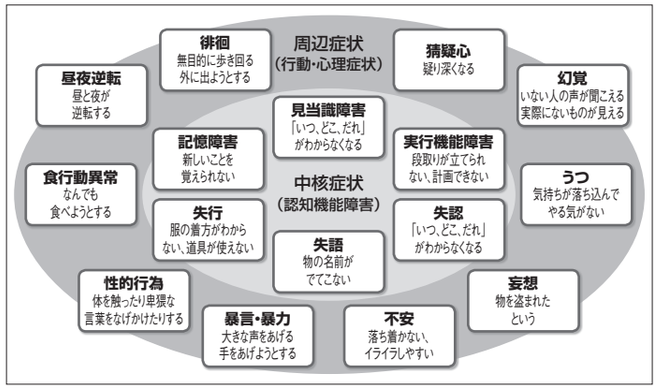
「今日は何日ですか」
この年になったら、日にちは関係ないから
今日は新聞を見てこなかったから

「今の総理大臣の名前は」
普段は分かっているのに、
こういう時はダメですね
ここまで出ているんですけど出てきません

図20　取り繕い

クリスティ・ボーン著『私は誰になっていくの?』から

「‥私は自分の「症状」のために周囲の人を困惑させたりしないように、できたら心地よく過ごしてもらうために、「普通のふり」をすることに全身全霊を投入する。その疲労は想像を絶する(中略)人生最大の危機に直面しながら、なおかつ、周囲を気遣い、威厳を保とうと全力を尽くす‥」



BPSD:Behavioral and Psychologial Symptoms of Dementia 認知症患者にしばしば出現する知覚や思考内容気分あるいは行動の障害
川畑信也:知っておきたい認知症の基本 2007;p.63-83,集英社　日本認知症学会 編:認知症テキストブック 2008;p.64-80,中外医学社より作図

図18　認知症のBPSD(周辺症状)

	周囲の人	本人
しっかりした人	信頼	自信
➡何かおかしい	疑問(年のせい)	不安
➡誤りが増える	注意叱責	不安と反発
➡異常な言動	手がかかる、厄介者	不安と反発、疎外感、孤立感

図19　認知症の進行と心理状態の変化

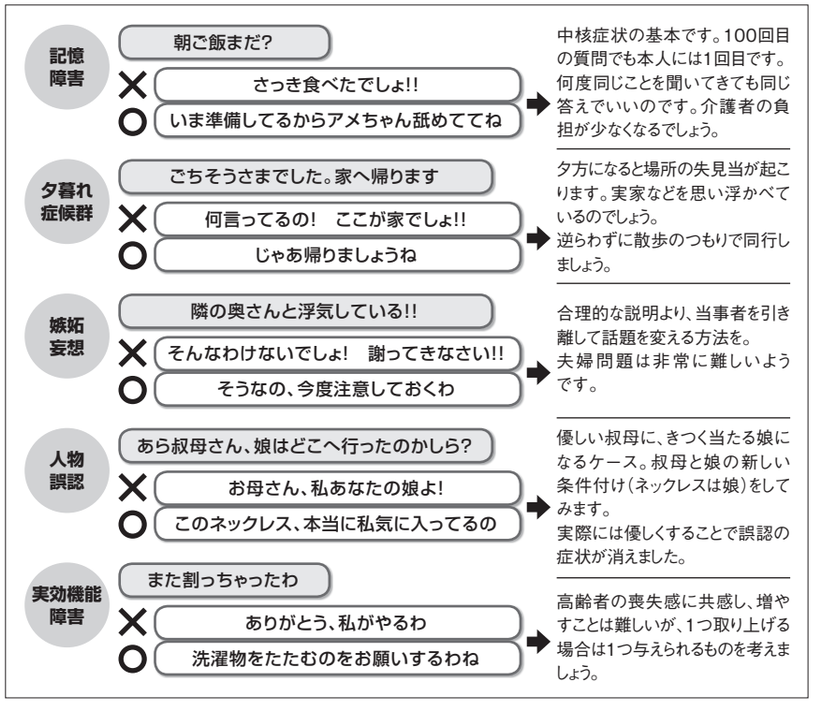


図21　BPSD対処法

フレイルの早期発見と可逆が鍵

高齢者の多様性

老年医学会の『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン』（図22）では、対象は75歳以上の後期高齢者だけではなく、75歳以下でもフレイルあるいは要介護状態の高齢者も含まれます。『高血圧治療ガイドライン』でも75歳以上は１５０／90㎜Hg未満、65歳～74歳でも６ｍ歩行を完遂できないケースは個別に判断する、65歳～74歳は１４０／90㎜Hg未満としており、両者とも、65歳以上も1つにまとめることはできないとしています。

糖尿病学会も今年５月、『ＳＧＬＴ２（エスグリット）阻害薬の適正使用に関する解説』では「高齢者に対する投与は慎重に適応を考えたうえで開始する」から「75歳以上の高齢者あるいは65歳から74歳で老年症候群（サルコペニア、認知機能低下、ＡＤＬ低下）などのある場合には慎重に投与する」に改訂しています。その後、高齢者糖尿病の血糖コントロール目標を3段階に変えました（図23）。しかし、たとえば、カテゴリーⅡの手段的ＡＤＬの判断を下せるかどうかは難しいでしょう。

高齢者に関する言葉は運動器不安定症、フレイル、老年症候群、サルコペニア、手段的ＡＤＬ、ポリファーマシー、ロコモティブシンドローム、廃用症候群など、定義を説明しにくいものばかりです。

診断は難しい「老年症候群」

老年症候群（図24）はジェリアトリックシンドロームと呼ばれ、40年ほど歴史は深く、ネットなどでも「心身の機能が低下して生じる、医療だけでなく看護や介護が必要な高齢者の症状で50種ほどあるとされている。それ以上あるかもしれない。具体的な症状としては、めまい、ふらつき、腰痛、しびれ、疲れやすさ、不眠、尿失禁、もの忘れ、うつ、口腔機能低下、息切れなどがあり、生活に支障をきたす」と書かれていますが、これでは診断はできません。

老年症候群の特徴は、めまいがあっても ●明確な疾病ではなく、●致命的ではなく、●日常生活への障害が初期には小さい、とされています。図25は老年症候群の具体例です。

若い人のめまいはメニエール病であったり、中年者では高血圧または糖尿病による小脳血管の閉塞であったりしますが、高齢者のめまいの原因（図26）は多様です。加齢に伴う生理的、社会的機能低下がベースにあって、うつやバランス不良など、いろいろな要因が起こったり、虚血性疾患で低血圧が起こり、めまいを起こしているかもしれません。多くのことから最終的にめまいが起こってくるので専門診療では太刀打ちできない「めまい」で、しかも明らかに「めまい」はあるわけです。

対応方法は難しいのですが、まず、薬を闇雲に使うのはよくありません。その他に ●魚、野菜、果物を積極的に摂る ●週に３回以上、無理なくウオーキングを行う ●積極的に趣味やレクレーションを行うことを勧めるとともに ●かかりつけ医に、積極的に症状の変化を報告する、などの予防に取り組むことが必要になります。

老年症候群の中にも致命的なものがあるかも知れません。かかりつけ医は見逃さないのが大事です。

科学的判定できる「フレイル」

老年症候群（１９５７年）、メタボリックシンドローム（１９９８年）、ロコモティブシンドローム（２００７年）について２０１４年、フレイル（図27・図28）が登場します。フレイルのもとの言葉はFrailty（虚弱、衰弱、老衰）で、●ストレスへの抵抗力が低下し、健康障害を来しやすい状態 ●生活機能は自立しているが、風邪、転倒などがきっかけで、要介護状態になる危険の高い高齢者をいいます。

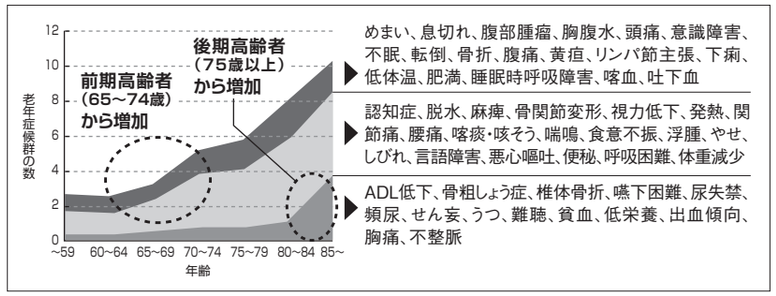
同じような健診データなのに、若い人は改善しても、なぜか高齢者は亡くなってしまうことがよくあるのはなぜか、高齢者に薬の副作用が出やすいのはなぜかを、わかっていても科学的に説明できませんでした。

これをサイエンスにしたのがフリード博士です。「虚弱」という言葉から連想される要素をできうる限り連想し、身体の縮み、動きの少なさ、弱々しさなどを「ある・なし」の２群に分け、その後（転倒、入院など）を追跡し、Frailtyの

		カテゴリーⅠ	カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
患者の特徴・健康状態		①認知機能正常 かつ ②ADL自立	①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的ADL低下、基本的ADL自立	①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など）の使用	あり	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
	なし	65歳以上 75歳未満 7.5%未満（下限6.5%） / 70歳以上 8.0%未満（下限7.0%）	8.0%未満（下限7.0%）	8.5%未満（下限7.5%）

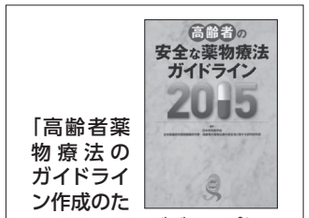
日本糖尿病学会　2016年5月20日

図23　高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c）



鳥羽研二　老年病ガイドブックより抜粋

図24　老年症候群の症状



「高齢者薬物療法のガイドライン作成のためのワーキンググループ」

東京大学	秋下雅弘（代表）
東北大学	荒井啓行
東北大学	高山　真
筑波大学	水上勝義
東京大学	小島太郎
東京大学	石井伸弥
東京大学	江頭正人
国立長寿	鳥羽研二
国立長寿	荒井秀典
国立長寿	古田勝経
杏林大学	須藤紀子
杏林大学	松井敏史
順天堂大学	堀江重郎
名古屋大学	鈴木裕介
大阪大学	樂木宏実
大阪大学	猪阪善隆
大阪大学	竹屋　泰

図22　高齢者の安全な薬物療法ガイドライン

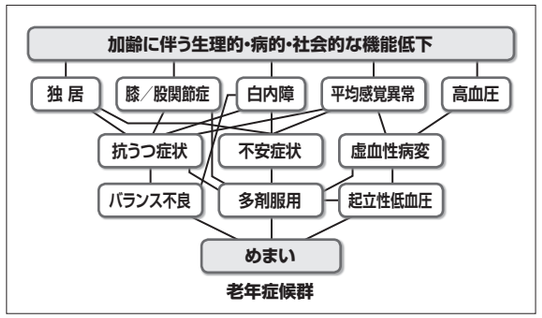


図26　高齢者の「めまい」

83歳　女性

【現病歴】
独居。5年以上前より慢性のめまいがあり、吐き気を伴うこともある。耳鼻科では年齢相応の平均感覚の低下、神経内科では年齢相応の脳萎縮と虚血性病変、眼科では白内障を指摘された。心療内科では老年期抗うつ傾向と診断された。
【既往歴】 45歳　高血圧（降圧薬3剤内服中）
72歳　変形性膝／股関節症
【生活歴】 アルコール:なし、たばこ:なし
めまいに対して耳鼻科から2剤、神経内科から2剤、心療内科から2剤、内服薬が処方されている。

図25　老年症候群の具体例

定期的に行いましょう
- かかりつけ医をつくって、定期的に健診を受けましょう
- 感染予防（ワクチン接種も）に心掛けましょう

フレイルを考慮した薬物療法

75歳くらいになると薬で予期せず副作用が出てしまい、肝機能など多臓器障害を引き起こす重症例が多く、長期入院の要因になります（図29）。

薬が多い状態をポリファーマシーといいますが、何剤からかの定義はありません。海外の論文では5剤以上ですが、日本では6剤以上の人に有害作用が増えるいう報告があります（図30）。外来では5剤以上で転倒が増えるのはわかっています（図31）。かかりつけ医が必要だと思って慎重に処方した10剤はポリファーマシーではなく、不必要に漫然と処方した4剤はポリファーマシーになるという考え方もあり、定義は難しいところです。

高齢者は疾患が多く、いろいろな科でかかっているので同じような薬が出されていたり、慢性疾患が多いので長期服用になります。症状が非定型で、誤診に基づく誤投薬、対症療法による多剤併用もあります。薬物動態の加齢変化（機能が低下して代謝や排泄が遅れること）による過量投与は、たとえば、降圧薬では夏季にふらつきが起こったり、利尿剤で脱水を起こしたりはよくあります（図32）。常に見逃しやすいのが薬です。何か変化があれば薬を疑ってみることが大事です。密かに飲んでいる薬もしっかりチェックするのは重要

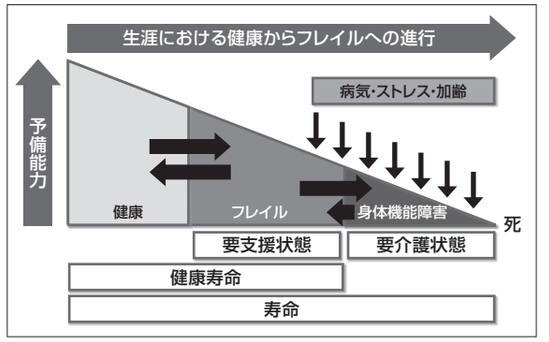
コンプライアンス
医療者の指示通りに処方された薬の服薬遵守。

アドヒアランス
患者の理解、意志決定、治療協力に基づく内服遵守。

- □ やせた
- □ 歩くのが遅くなった
- □ 握力が低下した
- □ しんどい
- □ ばてやすい

該当項目	
0個	健常
1～2個	前フレイル（プレフレイル）
3個以上	フレイル

図27　フレイルの証しと判定



出典：Lang,PO.Gerontology.2009;55:539-549.

図28　フレイルという概念

です。

薬物動態からみた対処法は
- 最大血中濃度の増加 ➡ 投与量を減らす
- 半減期の延長 ➡ 投与回数を減らす
- 臓器機能（腎機能、肝機能）の測定 ➡ 少量投与から開始

長期的には減量を考慮します。

アドヒアランス低下と誤服用

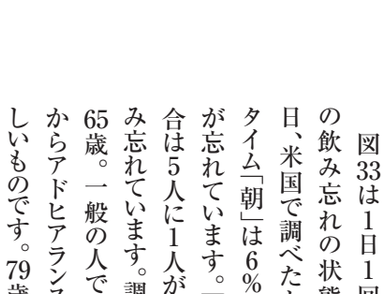
薬の飲み忘れや中断など服薬アドヒアランス、コンプライアンスの低下も薬物有害作用を増加する要因になります。はたして、薬は飲まれているのでしょうか。

図33は1日1回の高血圧の薬の飲み忘れの状態を、延べ48万日、米国で調べたものです。服薬タイム「朝」は6％、「夕方」は10％が忘れています。「いつでも」の場合は5人に1人が、5日に1回飲み忘れています。調査対象は平均65歳。一般の人で、この状態ですからアドヒアランスはなかなか難しいものです。79歳（平均）になると、「服用していない」が48・4％（東京都老人医療センター調べ）。その理由は以下のとおりで、医者の立場がない手強いものです。

- うっかり忘れる　72％
- 食事を摂らなかった、外出していた　22％
- 病気がよくなったから　15％
- 数が多すぎるから　9％
- 副作用が心配だから　6％
- 自分で調整しているから　5％
- 飲むと具合が悪くなるから　5％

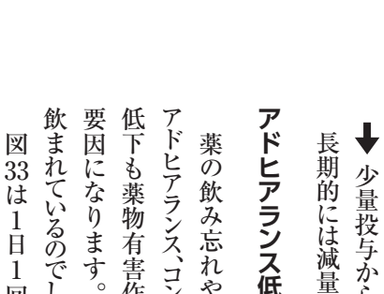
79歳の人はこんなことを考えているのです。真面目に回答しているのです。我々も79歳になると同様かも知れません。医師はこれを知らないといけません。

そして、認知症になると「飲むのはいや」「放っておけ」とケンカになるわけです。ＢＰＳＤが悪化することもあります。介護が必要な高齢者の家族を対象に、服薬に関する調査を行ってみると、服薬が困難な場合、どうしているかといえば、半数が何もしていません（図34）。在宅服薬にかかる時間は平均7・1分／1回で、服を着せたりする時間に匹敵します。



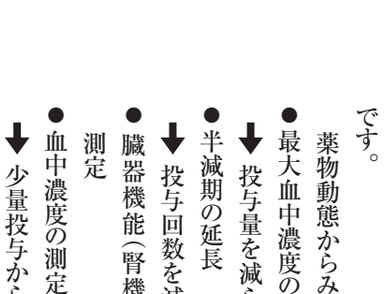
Kojima T et al. Geriatr Gerontol Int, 12:425-430,2012

図31　服薬数と転倒発生頻度



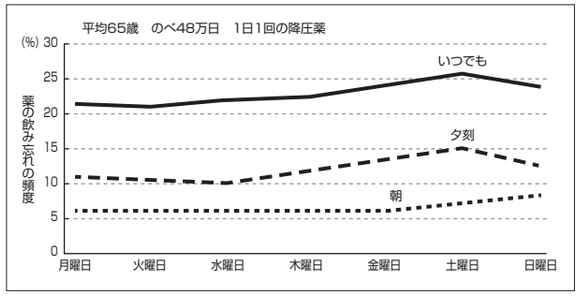
Kojima T et al. Geriatr Gerontol Int, 12:761-761,2012

図30　服薬数と薬物有害作用の頻度



鳥羽研二ほか：日本老年医学雑誌1999

図29　年齢別薬物有害作用の頻度



Vrijens B et al. BMJ. 2008;336(7653):11114-11117

図33　服薬アドヒアランス

薬剤	有害事象
降圧薬	立ちくらみ、ふらつき
利尿薬	脱水、頻尿、尿失禁
経口抗凝固薬	消化管出血
糖尿病薬	低血糖
非ステロイド性消炎鎮痛薬	胃潰瘍
抗うつ薬、抗不整脈薬	便秘、口渇、排尿障害
精神神経用剤	健忘、混乱、せん妄、運動障害

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2005：日本老年医学会編

図32　薬効増強による有害事象

薬を出すときには、どういう人がどういう状況で患者に飲ませるのかをイメージしなければなりません。私たちでも飲み忘れるわけですから。

服薬コンプライアンスの重要性

症例で考えてみましょう。図35は症例1とその結末です。この例はコンプライアンスが悪かっただけなので、コンプライアンスを上げるだけで治療になりました。

図36は症例2とその結末です。コンプライアンスはよかったが、不適切な治療だったので、治療を変えた例です。

症例3（図37）はどうでしょうか。

Q1　彼女が処方通りに服薬していることに自信が持てますか

Q2　彼女の服薬アドヒアランスについて、より良い病歴を知る方法はありますか

Q1は「持てない」、Q2は「確立された方法はない」という科学的な答えが出ています。飲んだかどうかの確実な答えは、何を聞いてもわからないということです。アドヒアランス評価のための最も感度の高い質問は「あなたは先週、いずれかの薬を飲み忘れましたか?」かも知れません。

コンプライアンス不良を見つける実用的な方法として

- 薬を出しても効果が全くない患者や、予約に受診しない患者に着目する
- 薬容器の吟味や補充の日付と補充数を確認する
- 患者に、自信の投薬内容を述べるように求める

などが考えられます。

症例3の結末は、いつ服薬すればよいのか混乱していることが分かり、再度服薬指導をした後、復唱してもらい、本人の了解を得た上で付き添いの夫に治療内容を説明し、服薬メモを渡しました。知識や理解を促すアドヒアランスを高める努力が必要です。

服薬アドヒアランスを知るための優れた参照基準も、理想的なアドヒアランスがどの程度なのか一般的な合意も存在しません。医療者は自信の最良の判断を用いなければなりません。

アドヒアランス低下の要因は

- 用法、薬効の理解度
- 認知機能
- 薬剤容器の開封能力
- 処方薬剤数
- 処方変更

などにあり、特に処方変更は混乱します。次の外来で再確認することが大事です。医師は認知機能、視力、聴力、握力の変化など、患者とのコミュニケーションからより的確な服薬方法を探り出さなければなりません。

アドヒアランスをよくする工夫（図3）はわかってはいるけれど、限られた時間では相当な努力が必要です。

このように、根本治療薬を待つ間にMCIの早期発見や生活習慣病の予防など、医療として、個人としてできることは少なからずあります。情報や知識の不足によるアルツハイマー病への偏見が不必要な恐怖や早期発見の妨げになっているかも知れません。アルツハイマー病に正しく向き合うことが大事になります。

（2016年12月15日 収録）

竹屋（たけや） 泰（やすし） 先生

1997年3月　大阪大学医学部卒業
1997年4月　大阪大学第4内科　研修医
1998年6月　国立大阪南病院　循環器内科
2002年6月　大阪大学加齢医学大学院
2009年6月　大阪大学医学部附属病院　シニア医員
2010年5月　大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学　特任助教
2010年10月　大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科　病棟医長
2011年5月　大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学　助教
2012年10月　大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学　医学部講師
2015年1月　大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学　医学部講師

服薬数を少なく	降圧薬や胃薬など同薬効2～3剤を力価の強い1剤か合剤にまとめる
使用方の簡便化	1日3回服用から2回あるいは1回への切り替え 食前、食直後、直後30分など 服用方法の混在を避ける
介護者が管理しやすい服用法	出勤前、帰宅後などにまとめる
剤型の工夫	口腔内崩壊錠、貼付剤、注射薬の選択
一包化調剤の指示	長期保存できない、途中で用量調節できない 欠点あり
服薬カレンダーの利用	

図38　アドヒアランスをよくするための工夫

症　例　3

65歳の女性。利尿薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬を処方されているが、血圧コントロールは不十分な状態が続いている。薬用器に指示されている通りに服用していると彼女は自発的に申告するが、容器は持参していなかった。
医師は別の降圧薬の追加を検討しているが、すでに彼女は他疾患に対して6つの薬剤を服用している。

JAMA版　論理的診察の技術

図37　症例3

症　例　1

28歳の女性。3日前から喘息が憎悪、急性の呼吸困難で救急外来を受診。彼女の処方薬は吸入β2刺激薬と吸入ステロイドがある。吸入を1～2回だけ忘れることを認めた。

結　末

より詳細に尋ねると、吸入ステロイドを定期的に使用せず、外的なアレルギー刺激因子の変化はないのに喘息コントロールが徐々に悪くなっていたことが判明。

JAMA版　論理的診察の技術

図35　症例1とその結末

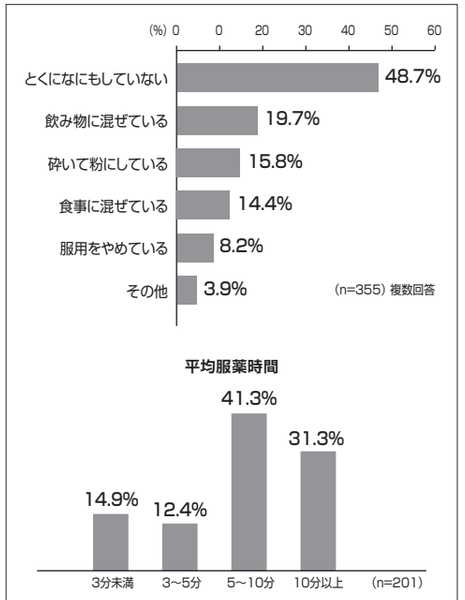
症　例　2

55歳の男性。外傷後てんかんの患者で受傷以来フェニトインを内服。コントロールされていたのに最近、毎週発作がある。服薬を忘れたことは一度もないと憤慨して答えた。

結　末

フェニトインの血中濃度は治療域にあると判明。患者のコンプライアンスが確認され、長期コントロールを改善するために2種類目の薬剤が必要になった。

図36　症例2とその結末



今井幸充　治療87(2):433-422,2005

図34　認知症高齢者の在宅服薬管理