

アリセプト®の臨床的特徴を再考する

QOLの観点から

目黒謙一

はじめに

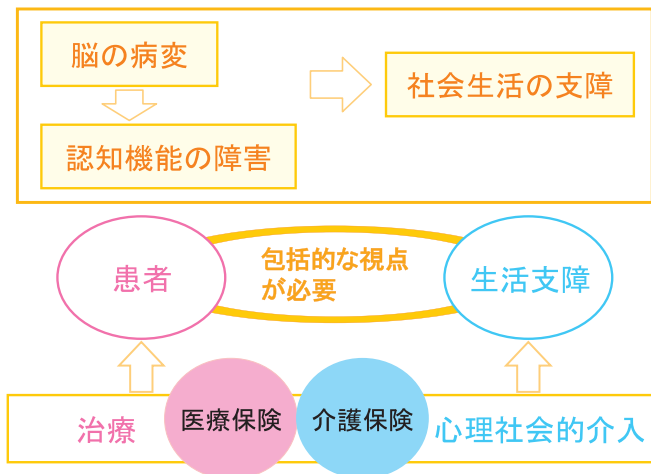
認知症は、その定義にある通り、脳の病変があつて認知機能の障害を引き起こし、社会生活に支障を来した状態を言う。すなわち、脳疾患患者に対する治療と、生活に支障をもつた高齢者に対する支援の両方の視点が必要になる。薬物療法と心理社会的介入を包括的に行わなければならないことは、まさに認知症の定義から言えることに他ならない(図①)。

認知症の捉え方

ここで、認知症の捉え方の二つの立場を述べ

る。一つは、筆者言うところの「直列モデル」である。すなわち、脳の病気があつて記憶障害その他が「中核症状」として出現し、介護者との関係その他が「周辺症状」として影響していくと捉えるものである。長所は、認知症を正しく脳の病気と捉え、ジャーナリストイックに社会問題を論ずる「渦」に巻き込まれないことは良い。しかし、「脳の薬を出してそれで終わり」という短絡思考に陥りやすい。ドネペジルによって患者の認知機能低下が遅延され、結果的に介護者負担感も減少するという仮説は暫時検討されるが、結果はネガティブであることが多い。

① 認知症の概念（定義）（DSM-III R）



画像診断やバイオマーカー等の早期診断の技術にのみ目を奪われ、リハビリテーションや長期ケアの視点に欠けてしまうことが欠点である。生活の質（QOL）の視点も、本人のみの問題が重要であるため、「認知症患者にQOLはない」云々の極論に通じる場合がある。

もう一つは「複合モデル」である。まず、地域共同体としての高齢者の生活空間があつて、認知症の発症がその中で症状として認識されると捉えるものである。世界保健機関（WHO）で言へる「Bio-Psycho-Social」なアプローチにも関連するが、認知症を社会の中で捉える視点は良い。しかし、前述の「直列モデル」の逆、すなわち社会的な「渦」に巻き込まれやすく、認知症を脳の病気と捉え難いことが欠点である。QOLについても本人や介護者を含む共同体としての問題が生じやすく、社会的な疎外現象について論じやすい。実は脳の発達自体、社会の中で形成されるのであるが（social brain）、このモ

②CDR 判定の生活における意義

	正常	認知症 疑い	認知症		
			軽度	中程度	重度
CDR	0	0.5	1	2	3
記憶					
見当識					
判断力と 問題解決					
地域生活					
家庭生活					
介護状況					

図表には、認知機能（軽度・中程度）、社会生活（軽度・中程度）、衣食住（軽度）の領域にそれぞれ異なる色の楕円が重なって表示されています。

デルに基づく場合、集団としての脳を対象にできない脳科学の致命的な限界により、認知症医療における脳の視点それ自体を失ってしまいかねない。

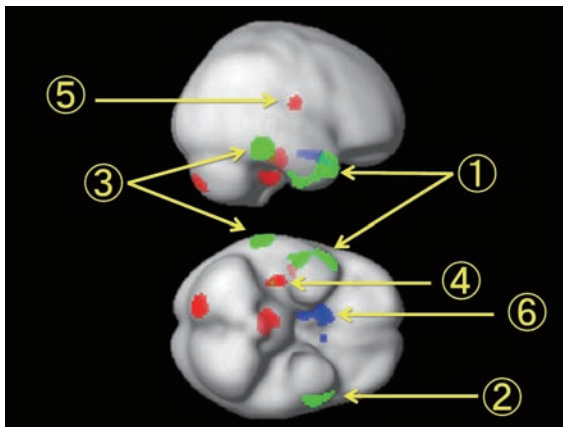
近年の認知症医学の中に単純素朴な「直列モデル」、すなわち「バイオマーカーで診断し薬剤投与のみで事足れり」という動きがあり、残念である。重要なことは、両者の統合的な視点である。それを表現する用語として「生活機能」という言葉も散見するが、もともと臨床的認知症尺度（CDR）²⁾は、衣食住・社会生活・認知機能という両者の統合的視点を有していたことを強調したい（図②）。その意味では、CDRはQOL尺度と言うこともでき、単純な心理検査とは異なる。

患者個人の脳所見は、

人間関係の「反映」でもある。

QOLを議論する上で重要な結果について述べる。筆者らは、アルツハイマー病（AD）のBPSDの中でも妄想に注目し、その下位項目と神経基盤の関連を検討した。Behavioral Pathology in AD Frequency Weighted Severity Scale

③妄想の下位分類と関連する脳部位



緑：物盗られ妄想、赤：見捨てられ妄想、青：「ここは自分の家でない」妄想
 ①右側頭極、②左側頭極、③右下側頭回、④右海馬傍回、⑤右島後方、⑥右扁桃核

(文献3より)

(BEHAVE-AD-FW)は妄想を、物盗られ妄想、不義妄想、見捨てられ妄想、ここは自分の家でない妄想、カプグラ症候群等の計7つに分類するもので、筆者らは日常臨床で用い

ている。AD患者初診時の妄想下位分類得点とSPECTで測定した脳血流量との関係を分析した結果、「物盗られ妄想」と「見捨てられ妄想」は、それぞれ神経基盤が異なるものの、正

相関を認め同じ挙動を示すことが分かった(図③)。

妄想という患者本人だけでなく介護者にとつてもQOLを低下させる行動障害は、「神経」と「心理」の両方が関係している可能性があり、前述の「複合モデル」を支持する。要するに、患者個人の状況と、患者と介護者との相互関係の両者が、患者個人の脳に投影されていると考えられる。

薬物療法のアウトカムとしての

心理社会的介入

心理社会的介入は、前記「複合モデル」を前提にしたものである。ADに対する

心理社会的介入に関して検討すべき点の一つに、アウトカムの妥当性が挙げられる。薬物療法の場合、Mini-Mental State Examination (MMSE) が3点以上増加した場合、「有効」と判定する。しかし、MMSEの上昇がわずかであっても、精神機能が明らかに改善したと考えられる症例は少なからず経験されるため、より適切な尺度が求められている。

われわれは以前、AD患者を「心理社会的介入のみ」(ドネペジル承認前)、「ドネペジル+心理社会的介入」、「ドネペジルの各々12例からなる3群に分類し、認知機能をMMSE、QOLをQOL-ADで評価した。心理社会的介入において統制できた内容は、見当識訓練のみである。その結果、どの群も介入後に認知機能は低下したものの、「心理社会的介入のみ」および「ドネペジル+心理社会的介入」群において、QOLの改善を認めた⁴⁾。その中には、MMSEは変化がなく、ドネペジル「無効例」に

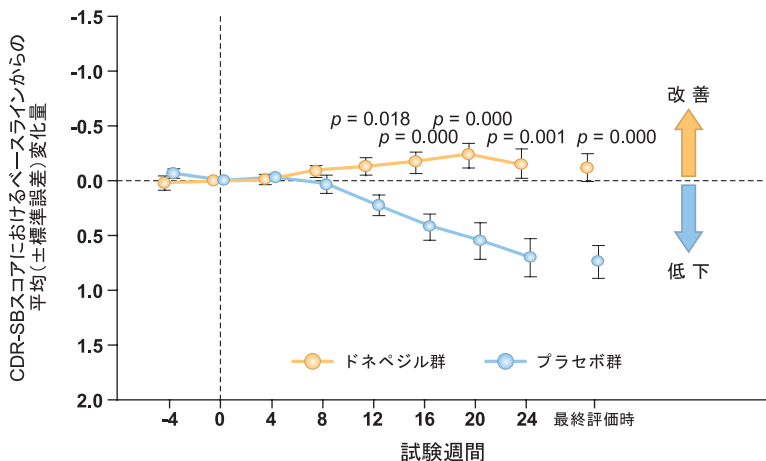
分類される症例であっても、本人の精神世界は極めて豊かになっていった場合が認められた⁵⁾。

これはドネペジルと心理社会的介入の相乗作用ということも言えるし、ドネペジルの効果も心理社会的介入によって最大化させたということとも言える。重要なことは、アウトカムとしてのMMSEはほとんど変化がないことである。このような精神面の変化が豊かに表れた例を、「無効例」として処理することは、意味がない。むしろ精神面の変化をいかに表現できるかというアウトカムの改善こそを議論すべきである。

ドネペジルの治験データの再検討

そこであらためて原点に返り、ドネペジル承認に関連する治験データを検討してみる。1999年市販前の軽度～中程度AD患者対象の治験では、認知機能低下遅延の他にCDRの改善が見られている(図④)。また、介護保険施行後の2000年で高度AD患者対象の治験では、

④CDR-SB スコアにおけるベースラインからの平均変化量



介護保険サービスを統制していないが、QOL
ADおよびEQ-5Dを用いたQOL尺度の
改善が認められている。⁶⁾⁷⁾ 介護保険サービスの影
響を統制していないため検討の余地は残るが、
ドネペジルは「生活機能」と「QOL」に有効
であることを示唆している。

まるで本論文の結論を先取りしていたような
結果であるが、はやりのデータのみには踊らされ
てこのような患者にとつての基本的なデータが
「灯台もと暗し」にならないことを期待したい。
CDRの特に家庭生活や地域生活の項目と、心
理社会的介入の効果についての考察が進めば、
さらに薬剤の有効性が認められると思われる。

(東北大学大学院医学系研究科

高齢者高次脳医学 教授)

文献

- 1) Traphagan JW: Senility as disintegrated person in Japan. *J Cross-Cultural Gerontol*, 17, 253-267 (2002)
- 2) 目黒謙一: 認知症早期発見のためのCDR判定ハン

ドブック、医学書院、東京（2008）

- ㉓ Nakatsuka M, Meguro K, et al : Content of delusional thoughts in Alzheimer's disease and assessment of content-specific brain dysfunctions with BEHAVE-AD-FW and SPECT. *Int Psychogeriatr*. 2013 Feb 22 : 1-10 [Epub]
- ㉔ Meguro M, Meguro K, et al : Comprehensive approach of donepezil and psychosocial interventions on cognitive function and quality of life for Alzheimer's disease : the Osaki-Tajiri Project. *Age Ageing*. 37. 469-473 (2008)
- ㉕ Meguro M, Meguro K : Activated thalamic glucose metabolism after combined donepezil and psychosocial intervention. *Br J Neurosci Nurs*. 6, 176-180 (2010)
- ㉖ Homma A, et al : Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population : results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 25, 399-407 (2008)
- 7) 本間 昭 : 高度のアルツハイマー型認知症に対するドネペジル塩酸塩10mg/日投与の安全性及び有効性(アリセプト®特定使用成績調査中間報告)、『Geriatr Med』49(4)397-407 (2011)