



第5回レビー小体型認知症研究会

2011年11月5日[土]

新横浜プリンスホテル

ご挨拶

2006年に第4回 DLB 国際ワークショップを私が横浜で主催した翌年の2007年に第1回 DLB 研究会を開催して以来、今年で5回目になります。

今回は、5周年記念として、ランチョン・セミナーに岩田誠先生をお招きしてご講演をいただくことになりました。また、5周年記念シンポジウムとして、「レビー小体型認知症の治療をめぐる」と題し、専門の先生方にご講演をいただくことになりました。ちょうど今年は、アルツハイマー型認知症の3新薬が発売されたこともあり、DLB の薬物治療においてもそれらに期待するところが少なくはありません。

DLB は、現在ではわが国でも三大認知症の一つとしてよく知られるようになってきましたが、まだ十分には浸透していませんし、誤診されていることも多く、適切な治療が行われているとはかぎりません。

当会とともに、「レビー小体型認知症家族を支える会」の活動も活発化し、全国に13支部が生まれています。また、横浜の本部では毎月1回交流会が開催され、活発な議論が行われています。このような動きを背景に、今後ますます DLB がよく知られるようになり、適切な診断と治療が行われることを期待しています。

代表世話人 小阪憲司

プログラム

11:00-12:00 世話人会 (40階・レストラン羽衣)

12:10-12:25 ご挨拶・総会……………小阪憲司

12:30-13:20

5周年記念ランチオン・セミナー

災害認知能力の調査から——恐怖がないという恐怖

……………岩田誠

13:25-16:45

5周年記念シンポジウム

レビー小体型認知症の治療をめぐって

座長……………小阪憲司・山田正仁

講演1 ◆DLBにおけるドネペジルの効果……………森悦朗

講演2 ◆DLBの認知機能障害の治療……………朝田隆

講演3 ◆DLBのBPSDの治療……………眞鍋雄太

コーヒーブレイク (15分)

講演4 ◆DLB のパーキンソン症状の治療……………葛原茂樹

講演5 ◆DLB の自律神経障害の治療……………織茂智之

総合討論◆DLB 治療の今後の展開を含めて

16:50-17:00 ご挨拶……………水野美邦

5周年記念ランチオン・セミナー

災害認知能力
の調査から
恐怖がないという恐怖

座長・宮田真由美 [よこはま夢倶楽部]

演者・岩田誠 [メディカルクリニック柿の木坂]

人間は誰でも恐怖を抱くことがある。特定の対象に対する恐怖反応は、例えば蛇をみた時に、蛇をまったく見たことのない民族においても観察されるということから、ある程度生まれつきのものであると考えられている。

地震に対する恐怖反応も同じで、生まれて初めて体験した地震に対しても、多くの人々は恐怖反応を示す。このことは、災害に対する避難行動を引き起こす上できわめて重要な能力である。

今年3月の東日本大震災では、関東地区でも震度5強から5弱の地震を感じたが、この時の個々人の行動とその記憶に関する調査は、個々人の災害認知能力を判定するための貴重な情報を与えてくれた。

認知能力に障害を持つ人々の、危機認知能力を予め把握しておくことは、これらの人々を安全に避難させるために必須の作業であると思う。

5周年記念シンポジウム

レビー小体型
認知症の
治療を
めぐって

座長

小阪憲司 [メディカルケアコートクリニック]

山田正仁 [金沢大学]

DLB における ドネペジルの 効果

最新の知見を含めて

講演 1

森悦朗 [東北大学]

DLB には認知障害と精神症状に加え、パーキンソニズムや自律神経症状がある。それぞれの症候をターゲットとした薬物治療は他の症状を増強することがあって困難を来す。すなわち抗精神病薬に対して感受性が高く重篤なパーキンソニズムを来すことはよく知られている。逆に抗パーキンソン病薬は精神症状を増悪させる。DLB ではコリン系神経の欠損が顕著であり、注意障害を中心とする認知障害および幻覚や妄想の発現に関与していることが示されている。そこに ChEI の可能性がある一方で、それによるパーキンソニズムや自律神経症状の増悪が危惧される。いくつかの症例研究や小規模な臨床試験はドネペジルを含む ChEI の可能性を示し、リバスチグミンに関しては一つの RCT が限定的ではあるが有効性と安全性を示している。しかし、DLB の治療薬として ChEI 一般、あるいはドネペジルに関して十分に高いエビデンスが存在しているとはいえない。ここでは DLB に対する ChEI の臨床研究を概観するとともに、134 例の DLB 患者を対象として行われた多施設共同プラセボ対照 RCT の結果に基づいて、DLB に対するドネペジルの有効性と安全性について述べる。

DLB の 認知機能障害 の治療

講演 2

朝田隆 [筑波大学]

AD との比較において DLB の認知機能障害の最大の特徴は、初期から spatial working memory に難があることである。この機能はワーキングメモリーの中央実行系に依拠しており、この機能検査にはコンピュータテストや trail making test A & B が用いられる。第 2 の特徴として視空間機能の障害がある。軽度の段階でも DLB は AD に比べてこの機能が低下していることが、時計描画テストの模写において示されている。

臨床経験的に、認知機能低下のスピードは AD よりも DLB のほうが速いと言われる。長期間の臨床観察の後に病理解剖された症例の検討として、純粋な AD40 例と AD+DLB25 例との間で MMSE 得点の変化を比較したものがあある。その結果、確かに DLB 例はより急速に低下するが、コリンエステラーゼ阻害薬(ChE-I)を服用していると多少はスローダウンすると報告されている。

ChE-I の認知機能への効果を期待してドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンが使用され、いずれにおいても効果が報告されている。とくにリバスチグミンは欧米で DLB や PDD への適応を有しているだけにその効果は比較的確立したものと思われる。さまざまな認知機能の中でも ChE-I は注意力や反応時間に対して改善効果を示すようだ。なお、メマンチンについても認知機能

への効果を期待させる報告がなされている。

認知症性疾患の治療を考える際、我々は「治療対象となる標的症状に優先順位をつけ、evidence に基づいた、より安全で効果的な治療法を選択する」という治療の原則を常に意識して治療にあたるわけであるが、DLB の場合、他の変性性認知症とは異なり、core features に BPSD が含まれ、さらに neuroleptic hypersensitivity という特徴も有する。したがって、DLB の BPSD 治療に関しては、一層の治療内容の妥当性が検討されなければならない。

現時点において、BPSD の薬物治療における第一選択がコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) であることは、evidence の質および量的に問題はないだろう。その理由として、Sultzer らが BPSD の発生は側頭葉および前頭葉の代謝低下と関連しており、Alzheimer 型認知症 (ATD) の場合にはこの部位のコリン作動性ニューロンに同剤が作用することで、認知症に伴う行動障害の改善が得られると報告し、McKeith らは、リバスチグミンを用いた RCT の結果を、D₂ 受容体を遮断する抗精神病薬による治療より、ChEI の方が BPSD を治療するには合理的な選択である、と結論づけている。DLB に伴う BPSD に対し ChEI が有効であるとする研究結果は、ドネペジルを筆頭にリバスチグミン、ガランタミンを含め多数報告されており、演者らもドネペジルが容量依存性の薬理特

性を示すことに注目し、すでにドネペジル 5mg/日が投与されている probable DLB で、幻視や行動異常、易怒性の亢進といった BPSD が再燃した 6 症例に対して、同剤を 10mg/日へ増量することで安全性を確保しつつ再度 BPSD の改善を認めたという報告を行っている。また、非競合的 NMDA 受容体遮断薬メマンチンでも、その有効性が Emre らによって報告されているが、メマンチンは作用機序の違いから ChEI に併用することが可能であり、同剤を ChEI で治療を開始した症例のさらなる改善や、効果不十分症例に add-on することで、病態の改善が見込まれている。その他、有効性が証明されている薬剤に抑肝散の存在を忘れてはならない。演者も参加した同剤の DLB に伴う BPSD への有効性を検証する多施設間での治験の結果は、抑肝散が有効性と安全性の両面から有用であるという結果が得られた。ChEI 投与後の併用薬剤選択の順序、メマンチンの併用が先か抑肝散の投与が先かという課題に関しては、今後症例を増し検討してゆく必要があるだろう。

一方で、ChEI の開始と増量、メマンチンや抑肝散の併用でも BPSD の改善が得られない症例が存在することも事実であり、こうした場合に第三の選択肢として、抗精神病薬の投与を検討する必要がある。第 3 回 DLB/PDD 国際ワークショップでは、脳血管イベントの発症リスクを増大させるとする米国 FDA の警告を踏まえ、患者および家族に十分な説明と同意を得た上で、非定型抗精神病薬、なかでも特にクエチアピンの使用が推奨されている。

当日は文献や自験を紹介しつつ、DLB に伴う BPSD に関して詳説する予定である。最後に、第 29 回日本認知症学会における DLB シンポジウムで演者が述べた BPSD の治療戦略を付記する。

1. どの症状を優先課題とするかを患者および家族、治療者とで確認。
2. 認知機能や BPSD などを優先すべき治療課題とする場合、先ずは ChEI を導入する。
3. 認容性に問題がある際には減量しての再試行、ドンペリドンなどの併用も行いつつ漸次 maximum dose へ増量する。
4. これでも改善が得られないようであれば、抑肝散を併用する、もしくは非競合的 NMDA 受容体遮断薬を add-on する。
5. ここまで行っても治療目標が達成できない場合、この段階で初めて低容量からの非定型抗精神病薬（特にクエチアピン）を開始する。
6. 非定型抗精神病薬の増量によりパーキンソン症状の増悪を始めとする副作用が出現し、薬物治療が行き詰まった場合、患者の得る利益がリスクに優り、十分な説明と同意が得られれば、mECT や TMS といった somatotherapy の導入を検討する。

DLB の パーキンソン 症状の治療

講演 4

葛原茂樹 [鈴木医療科学大学]

DLB とパーキンソン病 (PD) を伴う認知症 (PDD) の治療についての研究の大部分は、認知症症状と BPSD への対応に関してで、パーキンソン症状治療についての研究は極めて少ない。診断基準に従えば、DLB は初期にはパーキンソン症状は顕著ではないが、進行するにつれて固縮無動型の症状が出現してくることが多い。DLB のパーキンソン症状についての L-ドパの効果と、PD と比較した研究では、効果はあるが改善度は PD よりも劣るというものであった。アゴニストに関する研究は見いだせなかった。

日本神経学会等の「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」では、認知症合併 PD 例の初期治療では、効果と副作用の観点からアゴニストよりも L-ドパの方が推奨されている。認知機能と実行機能の低下を誘発する可能性のある抗コリン薬は、認知症のある PD では使用を控えることが推奨されている。また、治療中の PD/PDD 患者に精神症状が出た時には、[抗コリン薬、アマンタジン、セレギリン]、[アゴニスト、エンタカポン、ゾニサミド]の順に減量・中止し、最後に L-ドパを減量することが推奨されている。抗パーキンソン病薬減量によりパーキンソン症状が悪化した場合には、L-ドパを増量する。精神症状が出現しても投与が必要な場合には、パーキンソン症状悪化が少なくして精神症状を

改善する薬物として、まず抗コリンエステラーゼ薬（ドネペジル、リバスチグミン）、次いでクエチアピンの併用が推奨される。

このような知見からは、DLB/PDD のパーキンソン症状の治療は、精神症状やBPSD が出現する薬物を避けて、L-ドパ単独で行うのが安全であり、運動症状改善も期待でき推奨される。抗コリン薬、アマンタジン、セレギリンは使用しない方がよい。精神症状が出現しても L-ドパ投与維持が必要な場合に、精神症状改善に推奨されるのは、ドネペジル、リバスチグミン、クエチアピンのいずれかの併用である。

DLB の 自律神経障害 の治療

講演 5

織茂智之 [関東中央病院神経内科]

DLB ではパーキンソン病と同様に、脳・脊髄の自律神経系のみならず心臓、腸管、膀胱などを支配する末梢自律神経系にもレビー小体やレビー神経突起が認められ、このためにさまざまな自律神経症状が、しかも高率に起こる。Horimoto らは剖検で確認された 29 例の DLB 患者において、尿失禁 (97%)、便秘 (83%)、低血圧 (66%)、失神発作 (28%) などの自律神経症状が認められたと報告している。ここでは、DLB に認められる代表的な自律神経症状 (起立性低血圧、排尿障害、消化管運動障害) に対する治療について解説する。

起立性低血圧の治療は薬物療法に加え生活指導などの非薬物療法も重要である。薬物治療は、ベースラインの血圧が低い時には、droxidopa を使用する。ただし、臥位高血圧がある場合には血圧が高くなりすぎないように投与量を調節する。また amezinium や midodrine を単独または併用で使用する。食事性低血圧の場合には、特に症状の強い食事の直前に半量から投与することがある。さらにコントロールが難しい場合には、fludrocortisone を少量から使用するが、副作用として臥位高血圧、浮腫、低カリウム血症、心不全などがあるので注意が必要である。DLB に伴う排尿障害の主体は蓄尿障害による症状なので、膀胱排尿筋の収縮力、あるいは緊張を低下させ、膀胱容量を増大させる薬剤を

使用する。抗 choline 薬 (抗 muscarine 薬) では、oxybutinine、propiverine、tolterodine、trospium、propantheline、solifenacine がある。また膀胱容量を増やし、同時に尿道の筋肉の収縮力を高め尿が漏れるのを防ぐ三環系抗うつ薬の amitriptyline を少量用いることがある。消化管運動障害については、生活指導、薬物療法を行う。消化管運動低下に対する薬物治療としては、domperidone、mosapride、大建中湯を単独または併用で使用する。

世話人会

| | | |
|---------------|-------|-------|
| 代表世話人 | 小阪憲司 | |
| 副代表世話人 | 水野美邦 | 岩坪威 |
| 世話人 | 朝田隆 | 天野直二 |
| | 新井平伊 | 池田学 |
| | 井関栄三 | 岩田誠 |
| | 内海久美子 | 織茂智之 |
| | 木之下徹 | 葛原茂樹 |
| | 篠遠仁 | 東海林幹夫 |
| | 田北昌史 | 中島健二 |
| | 長濱康弘 | 布村明彦 |
| | 羽生春夫 | 福井俊哉 |
| | 堀口淳 | 前田潔 |
| | 村山繁雄 | 三村将 |
| | 森悦朗 | 森秀生 |
| | 山口晴保 | 山田正仁 |
| 監事 | 水上勝義 | 都甲崇 |

賛助会員

エーザイ株式会社・ジャパン／アジアクリニカルリサーチ創薬ユニット推進部

エーザイ株式会社・ジャパン／アジアクリニカルリサーチ PCU 臨床開発ニューロサイエンス室

エーザイ株式会社・エーザイ・ジャパン医薬マーケティング部脳神経領域室

株式会社ツムラ・医薬営業部

株式会社ツムラ・医薬企画部

ヤンセンファーマ株式会社・CNS 事業本部レミニールマーケティング部

ノバルティスファーマ株式会社・中枢神経領域ビジネスフランチャイズ部 PD/MS マーケティンググループ

Meiji Seika ファルマ株式会社

エフピー株式会社・医薬情報部

富士フイルム RI ファーマ株式会社・学術企画部脳神経グループ

日本メジフィジックス株式会社・製品企画第一部中枢領域グループ

グラクソスミスクライン株式会社・臨床開発部

小野薬品工業株式会社

第一三共株式会社

寄付

ノバルティスファーマ株式会社

エーザイ株式会社

株式会社ツムラ

小野薬品工業株式会社

第一三共株式会社

ヤンセンファーマ株式会社

ファイザー株式会社

アステラス製薬株式会社

2011年11月5日発行

レビー小体型認知症研究会

神奈川県横浜市青葉区荏田西 3-23-25

メディカルケアコートクリニック内

TEL045-914-7111 ◆ FAX045-914-7010

office@d-lewy.com ◆ <http://www.d-lewy.com>