

# 認知症の最近の話題

- I : 新型コロナが認知症に  
及ぼす影響
- II : 新薬レカネマブへの  
期待と効果

鈴木医院 木原 幹洋

1 : 新型コロナが  
認知症に及ぼす影響

# 新型コロナが認知症に及ぼした影響

- **患者様の周囲環境の変化：**
    - 周囲の環境変化が認知症患者様に悪影響を及ぼした
  - **家族の心の変化：**うつ病・情緒不安などの発症
- 
- **脳への直接の影響：**
    - 脳が新型コロナの直接感染を受けた
    - 脳が新型コロナの抗体による間接影響を受けた

# 新型コロナウイルス感染症の環境変化が 認知症に及ぼした影響：悪循環形成

## ・患者様への影響

- ・ ① 感染防止への行動制約
- ・ ↓
- ・ 理解できず環境変化の不適応誘発
- ・ ↓
- ・ 暴言・暴力などの周辺症状誘発
- ・ ② サービスの縮小・家族による利用控え  
→ 認知症患者の心身の健康損害
- ・ ③ ホームヘルプの減少 → 在宅介護の質  
の低下 → 家族のストレス増強 → 虐待  
増加
- ・ ④ 感染後脳症：Fog Brain



悪循環

## ・家族様への影響

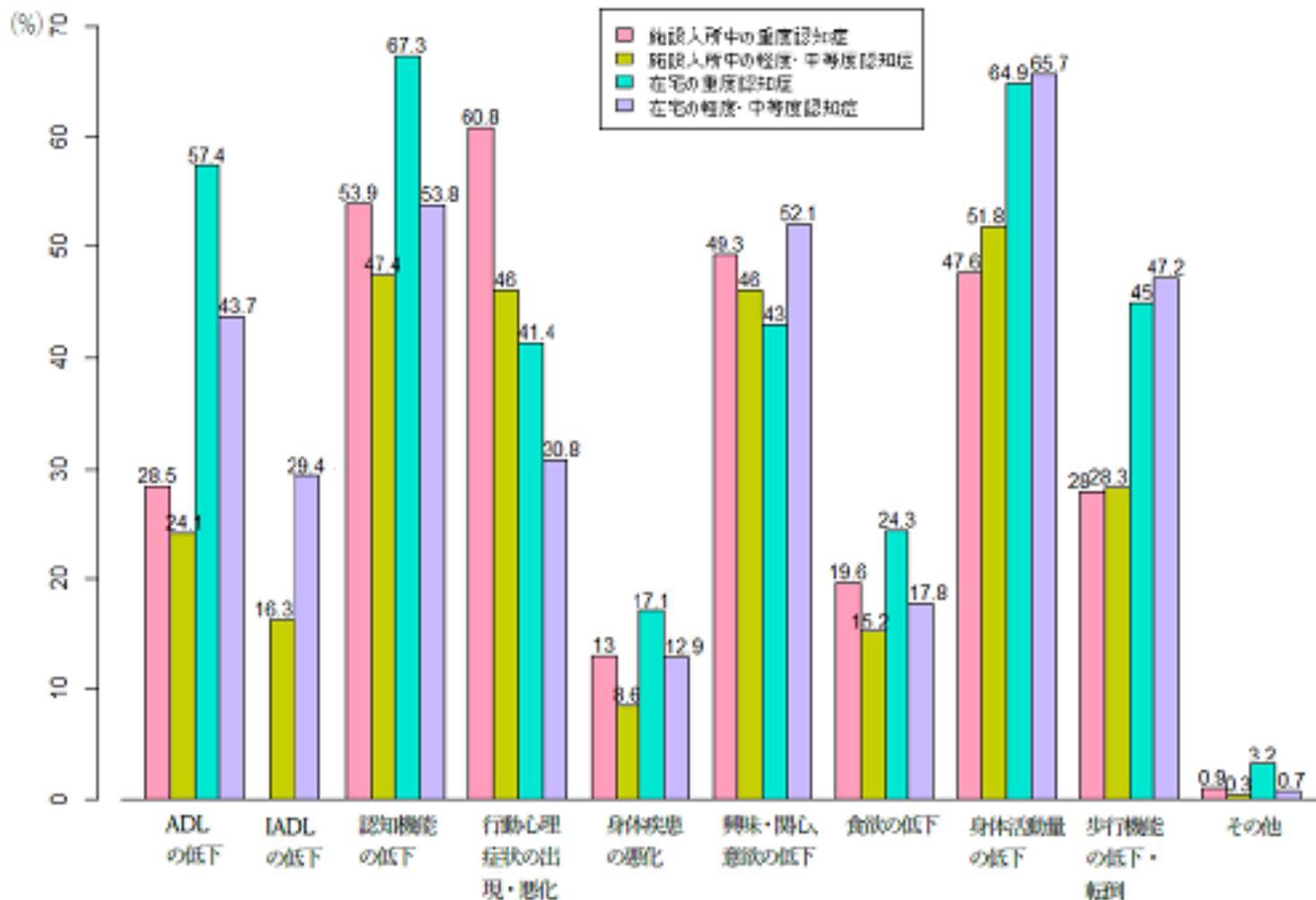
- ・ ① 自身・家族・利用者様への感染恐怖
- ・ ↓
- ・ 不安の誘発：うつ状態
- ・ ② 感染防止の為の行動制約
- ・ ↓
- ・ ストレス：虐待誘発
- ・ ③ 経済状態への悪化
- ・ ↓
- ・ サービスの低下・接触時間の長期化

# コロナ感染症による環境変化が 認知症患者様側に及ぼした影響

- 感染拡大下における認知症患者への影響が認められたのが40%（全て悪化している）

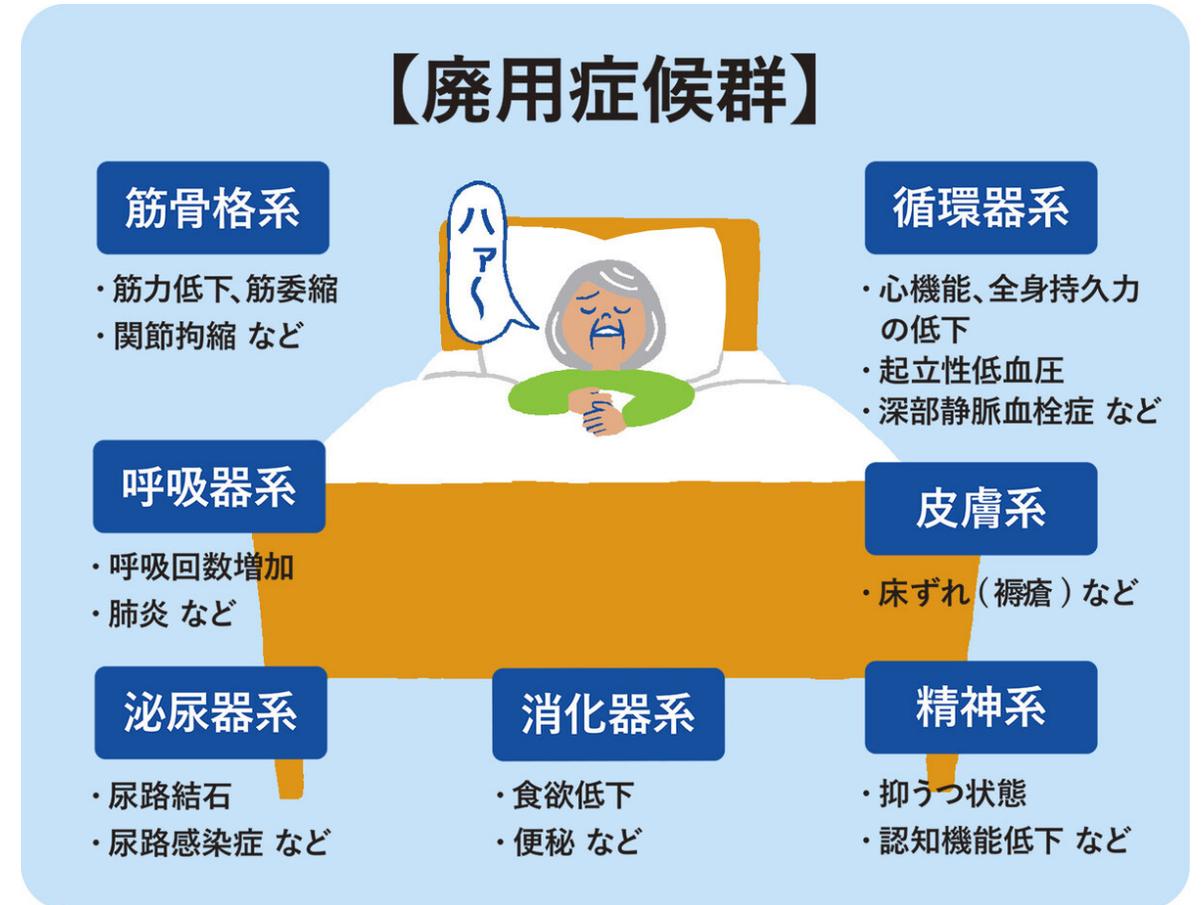


- 特に頻度高いもの
- ①身体活動量の低下（65%）
- ② 認知機能の低下（60%）
- ③ 行動心理症状（周辺症状）の新たな出現・症状悪化（50%）
- ④ 意欲の低下（45%）



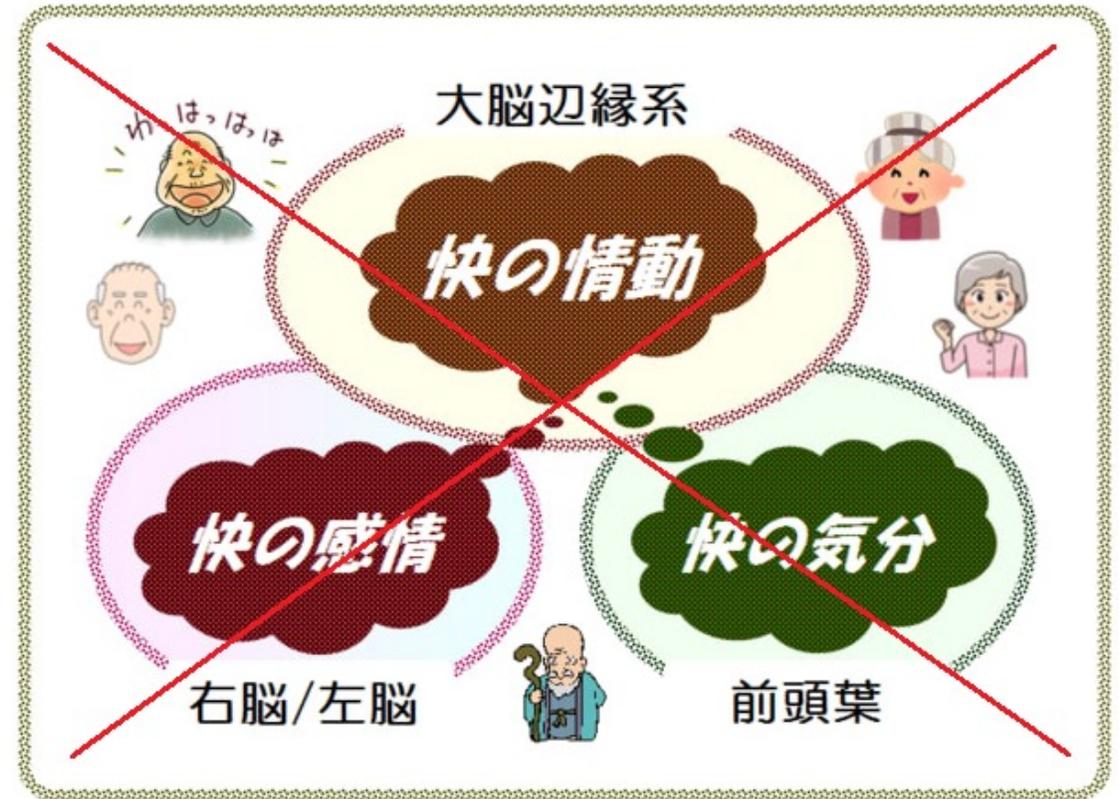
# ① 新型コロナ感染による行動制限 患者様の身体活動量低下

- 外出自粛や施設における行動制限など感染予防の取り組み
- リハビリなどのサービスの減少
- 新型コロナ感染により隔離・ベッド上安静
- ↓
- 身体活動量低下
- ↓
- 寝たきりを誘発
- ↓
- 廃用症候群を誘発



## ② 新型コロナ感染症による患者様への影響 周囲からの刺激の減少

- 面会制限・活動制限
- ↓
- 単独で過ごす時間が増加
- ↓
- 快刺激・知的刺激減少
- ↓
- 脳全体萎縮（海馬など）
- ↓
- 認知症状の悪化（軽度）



快刺激が全くなくなってしまった

# 新型コロナウイルス感染症による隔離環境の強制 重度認知症悪化：拘禁反応

- 感染症の隔離
  - 独りで長時間過ごす
  - ↓
  - 数日～数週経過
  - ↓
  - 激しいストレスの結果
  - 拘禁反応出現
- 拘禁反応
  - 呼びかけに反応しない
  - 理由もなく怒り出す
  - 記憶障害が著しくなる
  - トンチンカンな解答をする



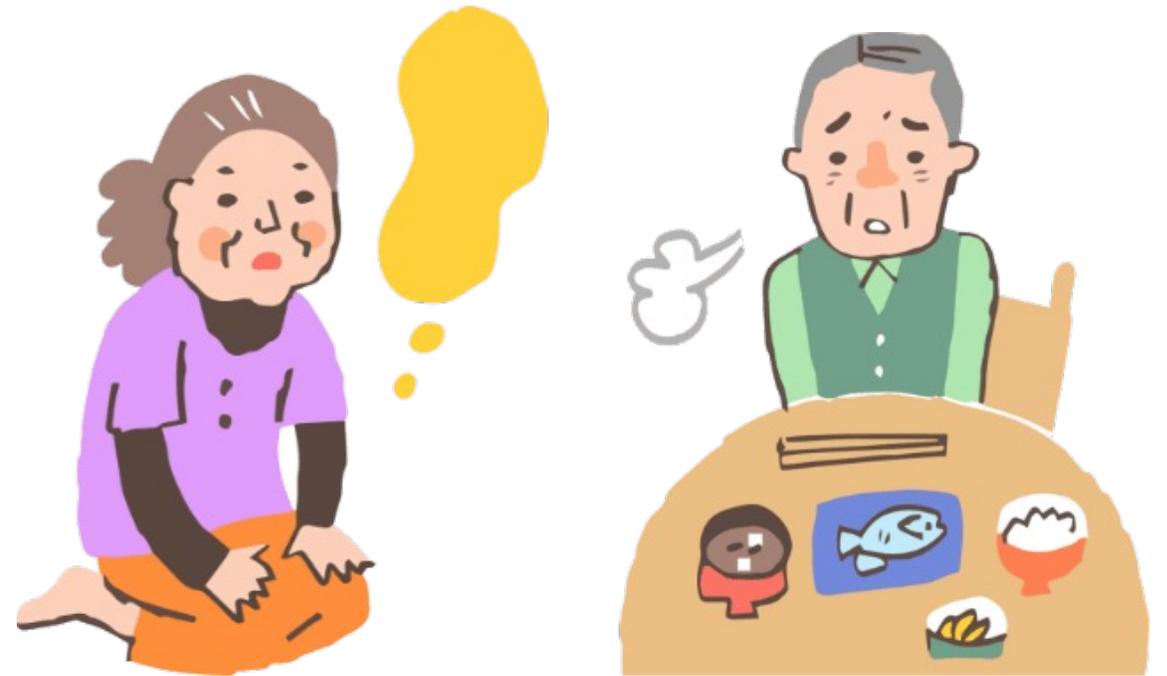
### ③新型コロナウイルス感染症による制限強制

- 新型コロナウイルス感染症に伴う行動制限
- 侵入禁止区域・マスクの着用・消毒の実施 など行動制限
- ↓
- 理解できず、抑制強要
- ↓
- 自分への攻撃と判断
- ↓
- 周辺症状発症
- 介護抵抗・易怒性・暴力行為など



## ④新型コロナウイルス感染による環境刺激の低下

- 感染による人との接触制限
- 色々な日常のデイサービス活動の中止
- ↓
- 日中、孤独で過ごす時間増加
- ↓
- 意欲の低下（Brain Fog）
- ↓
- アパシー（無欲）の発症



# 患者様の環境変化への対応変化：原因

- 入所者サービス
- 外出自粛や施設における面会制限などの感染予防のための取組



- 行動制限（身体機能の低下や行動心理症状の増悪など）の悪影響が認知症者に生じてた
- 施設が入所者の日常的なリハビリ活動などに制限され、ベッド上にいる時間が長くなった（廃用性変化）

- 通所系や訪問系サービス
- 利用者の78.7%の認知症者が少なくとも一部のサービスが受けられなくなった、受けなくなった。



- 会話など知的刺激減少
- 認知症症状悪化

- 認知症の方が感染した場合  
感染への恐怖・不安  
隔離による孤独  
日常の対応の不十分（摂食・排尿・排便）  
必要最小限の抑制帯の使用



過剰ストレス



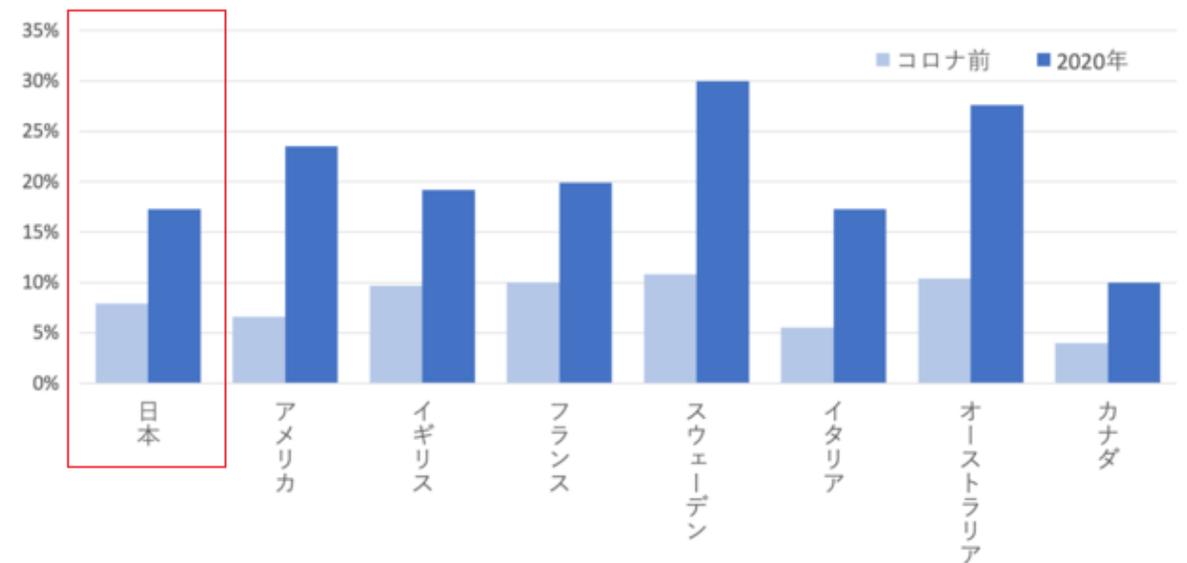
- 行動心理症状の出現・悪化、認知機能の低下、身体活動量の低下等

# 家族への影響： 認知症患者様への対応の変化

## ・激しいストレス

- ・患者様へ感染させてしまうかもしれない恐怖
- ・自分も感染するかもしれない恐怖
- ↓
- ・著しい不安症を発症
- ↓
- ・情緒不安・うつ病などを発症
- ↓
- ・自宅介護の障害

OECD各国でのコロナ前後でのうつ病・うつ状態の全国推計値



# 家族への影響：脱行動抑制

- 感染防止の為の行動規制
- 消毒の徹底・マスク使用の徹底・集会の禁止 など
- ↓
- 激しいストレス
- ↓
- 精神的不安定誘発
- ↓
- 易怒性発言：虐待誘発



# 家族への影響：うつ病発症

- 介護放棄発生
- 心中の危険性も！
- 事故防止には
- 周囲のサポートが欠かせない  
ができない・・・



# 家族への影響：社会的影響

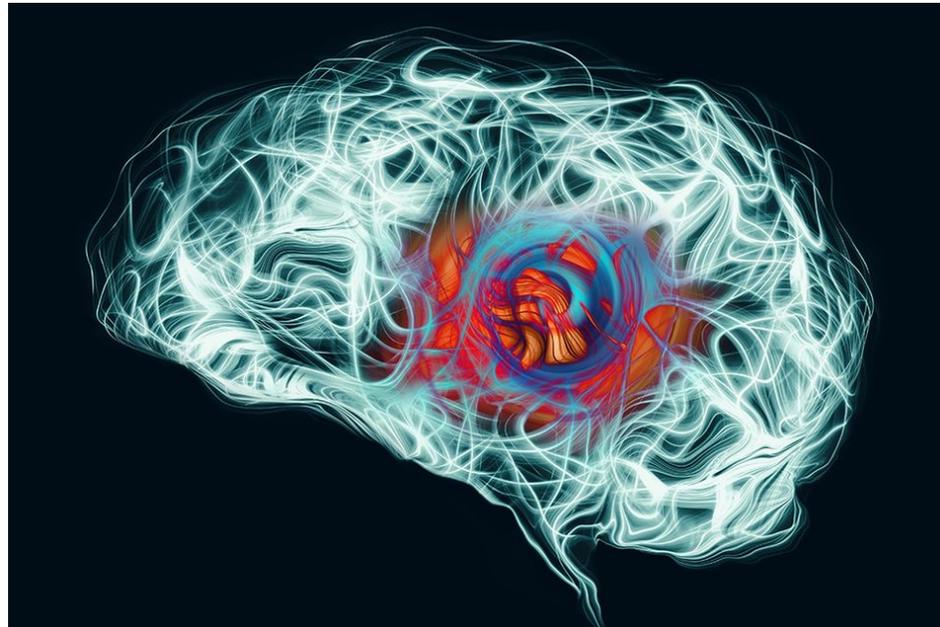
- 日常の介護保険サービスが受けられなくなった
- ↓
- 家族が介護を代行（72.6%）
- ↓
- なれない介護負担のため精神的・身体的な負担が増加
- ↓
- ストレスの増加
- 仕事を休むための経済的問題の発生

## • 悪循環の形成



# 新型コロナウイルスが脳に障害させた

- 直接的侵襲：ウイルスによる
- 新型コロナ脳炎
- 間接的侵襲：抗体による
- ブレインフォグ
- (Brain Fog)





# 新型コロナ脳炎

- MRI拡散強調画像
- 
- 治療：
  - 抗体薬投与
  - ソトロビマブ
  - ステロイド投与
  - 全身管理



# 新型コロナウイルスによる 医療体制の不備

- 認知症に対応できる新型コロナ  
ウイル病床が少ない
- ↓
- 高齢者施設・自宅での訪問医  
のみでの対応
- 検査・投薬・人工呼吸器・酸  
素投与など不十分
- ↓
- 脳炎・肺炎の発症増加
- 死亡率の増加



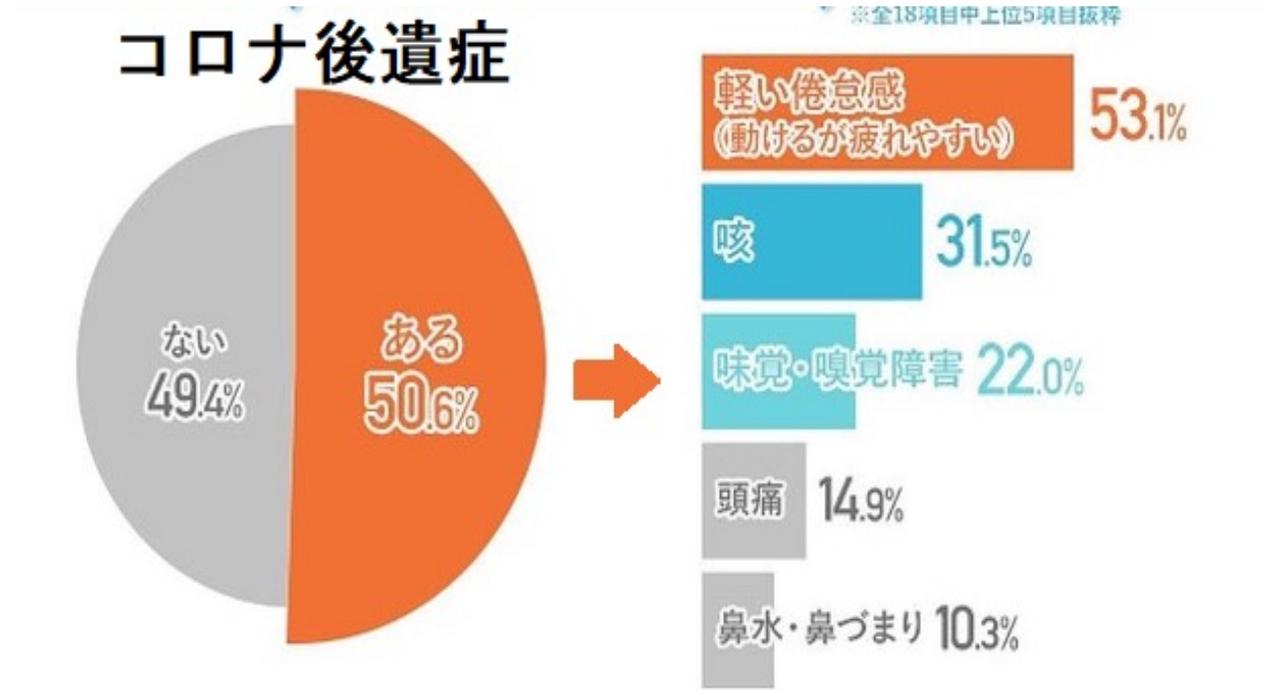
入院拒否

在宅医療  
で対応



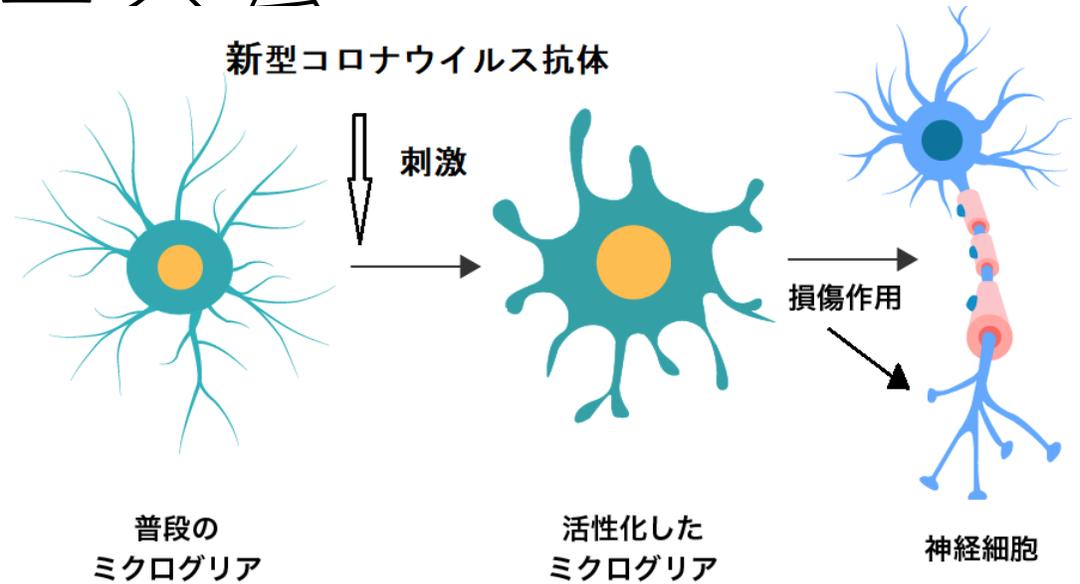
# ブレイン・フォグ (Brain Fog)

- 新型コロナの発症から3か月以内に以下の症状が出る
  - 以下の症状が少なくとも2か月以上続く
  - 「頭にモヤがかかった状態」
  - 記憶障害や集中力の低下
  - 頭痛 など
- 新型コロナ後遺症患者の53%を占める。



# Brain Fogの発生メカニズム

- 新型コロナウイルスに暴露
- ↓
- 新型コロナウイルス抗体産生刺激
- ↓
- ウイルスそのものでなく抗体が働く
- ミクログリア活性化
- ↓
- **脳神経前頭前谷細胞機能低下**
- +
- **環境の悪化・ストレス（必須）**
- ↓
- バベッツ回路の機能低下
- Brain Fog発症



対応：

新型コロナウイルスに出会わない



感染防御の徹底

環境対策  
対症療法

# 前半のまとめ

- 新型コロナウイルス感染症は
- 間接的・直接的影響を認知症患者様に及ぼした。
- 影響は全て悪い影響で、良い影響は無かった。
- 認知症患者様への間接的影響には、
  - 種々の行動制約の強制
  - 提供サービスの低下
  - などがあった。
- 認知症患者様への直接的影響には
  - 新型コロナウイルス脳炎
  - Brain Fog
  - があった。
- 認知症介護家族にも、新型コロナウイルス感染症は悪い影響を与えた。

## II : 新薬レカネマブへの期待と効果

# アルツハイマー型認知症の病態生理

# アルツハイマー型認知症 海馬の細胞でこのAPP蛋白の産生処理障害が発症する

正常

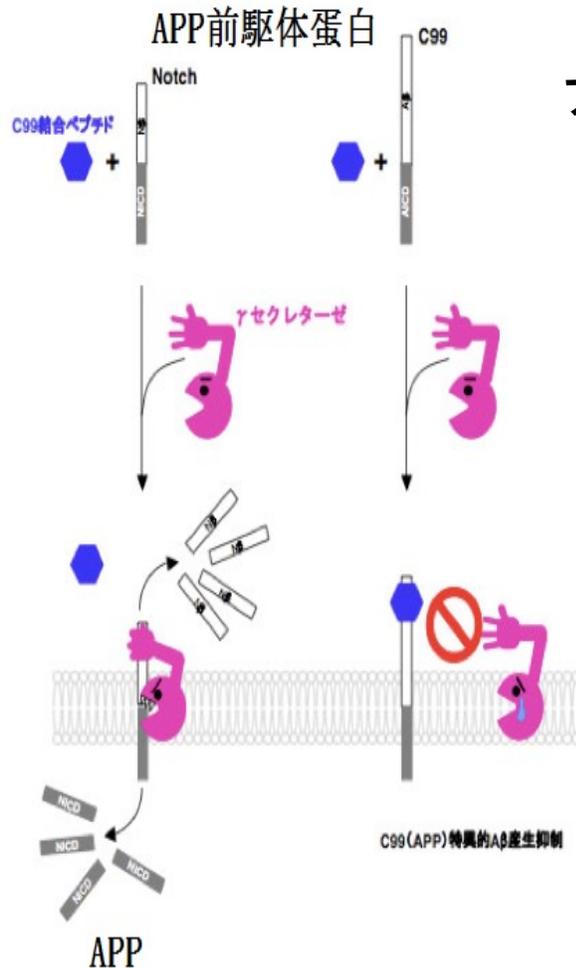


$\alpha$  セレクターゼ

切られる(オートファジー)



体外排出



アルツハイマー型認知症



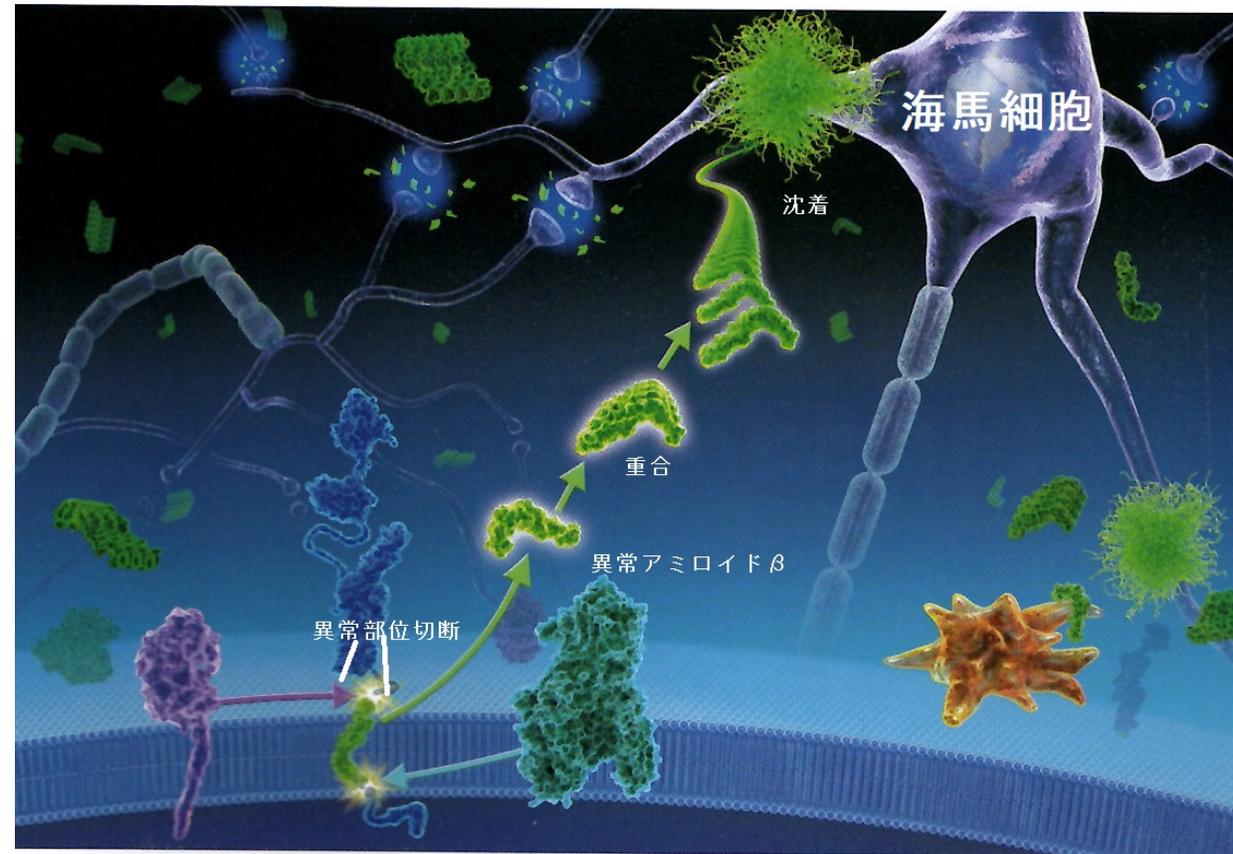
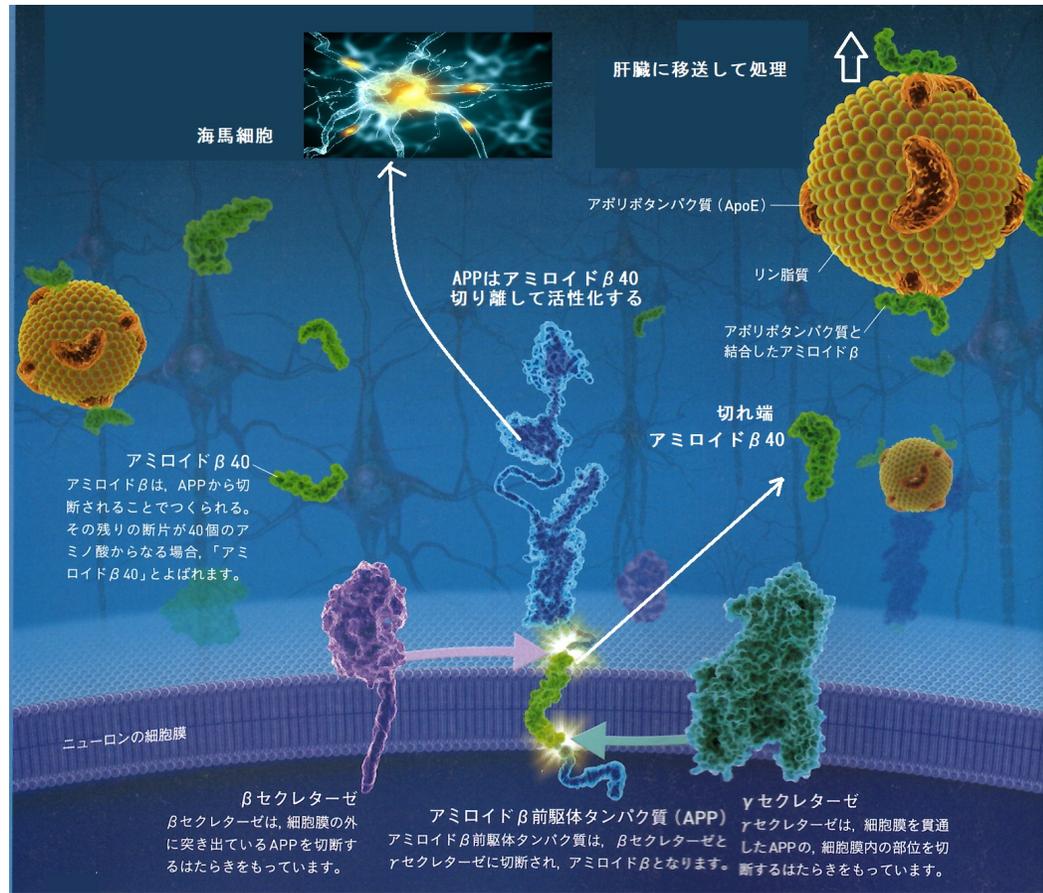
$\alpha$  セレクターゼ障害

切れない(オートファジー異常)

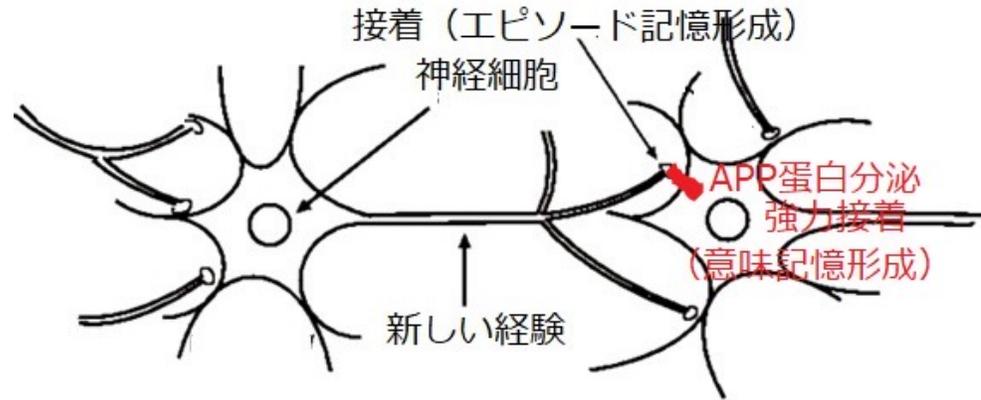
アミロイド蛋白形成  
脳内沈着



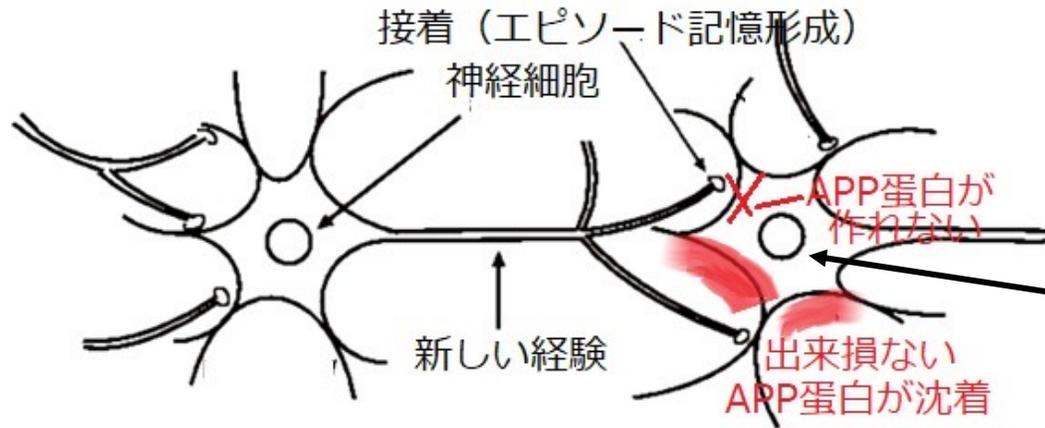
# アルツハイマー一型認知症の病態生理



# アルツハイマー型認知症の病態



正常

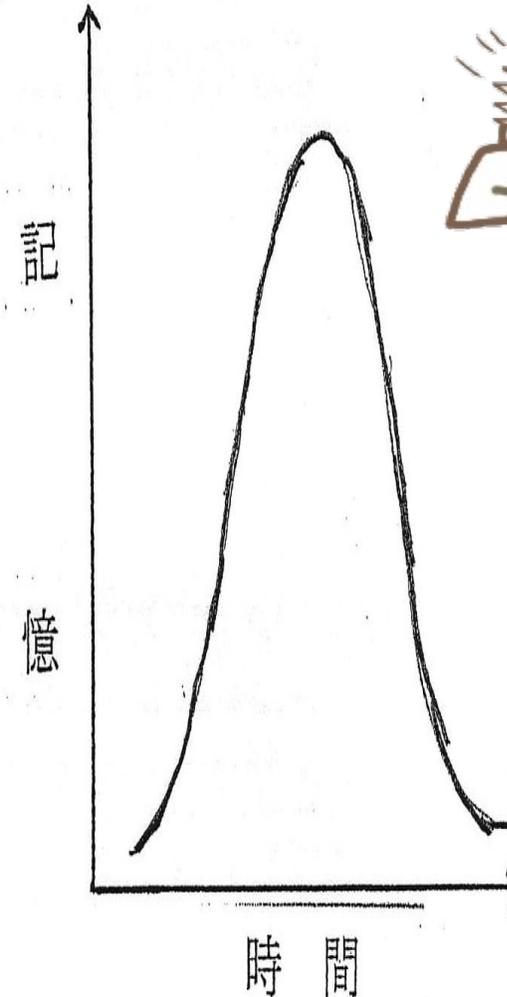
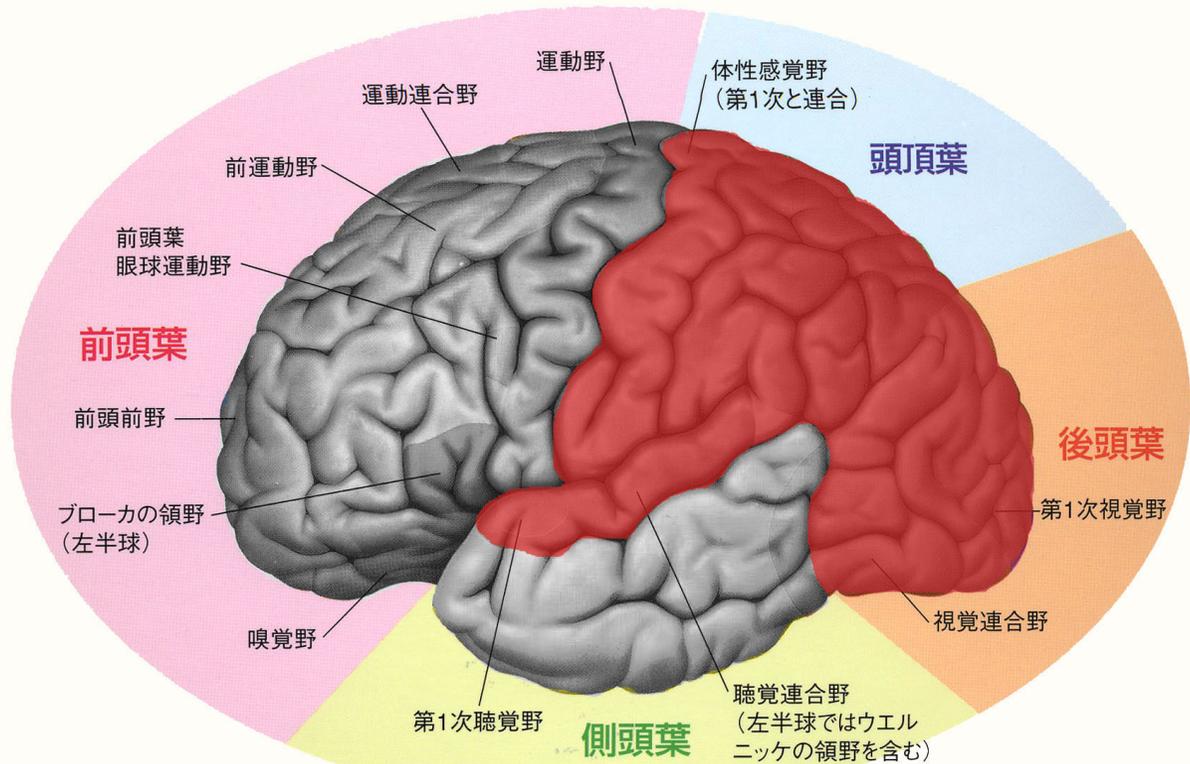


アルツハイマー型認知症

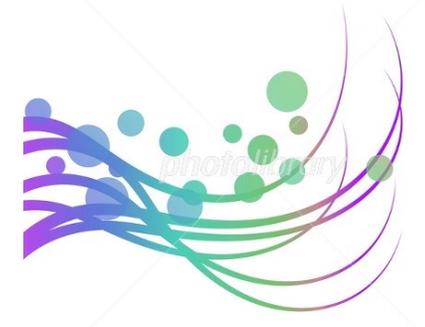
海馬神経細胞ミトコンドリア破壊  
↓  
神経細胞死亡

# 海馬神経細胞の働き： エピソード記憶中枢

## ● 大脳の機能地図 ● (左大脳半球)



一夜漬け勉強



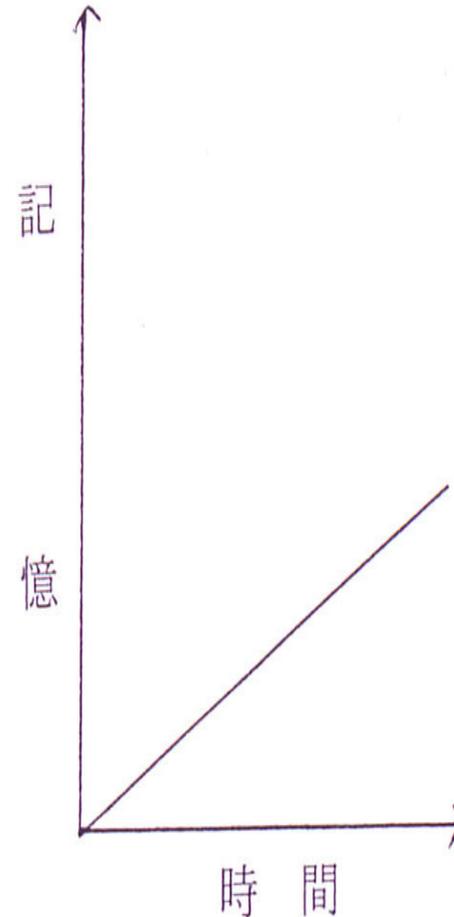
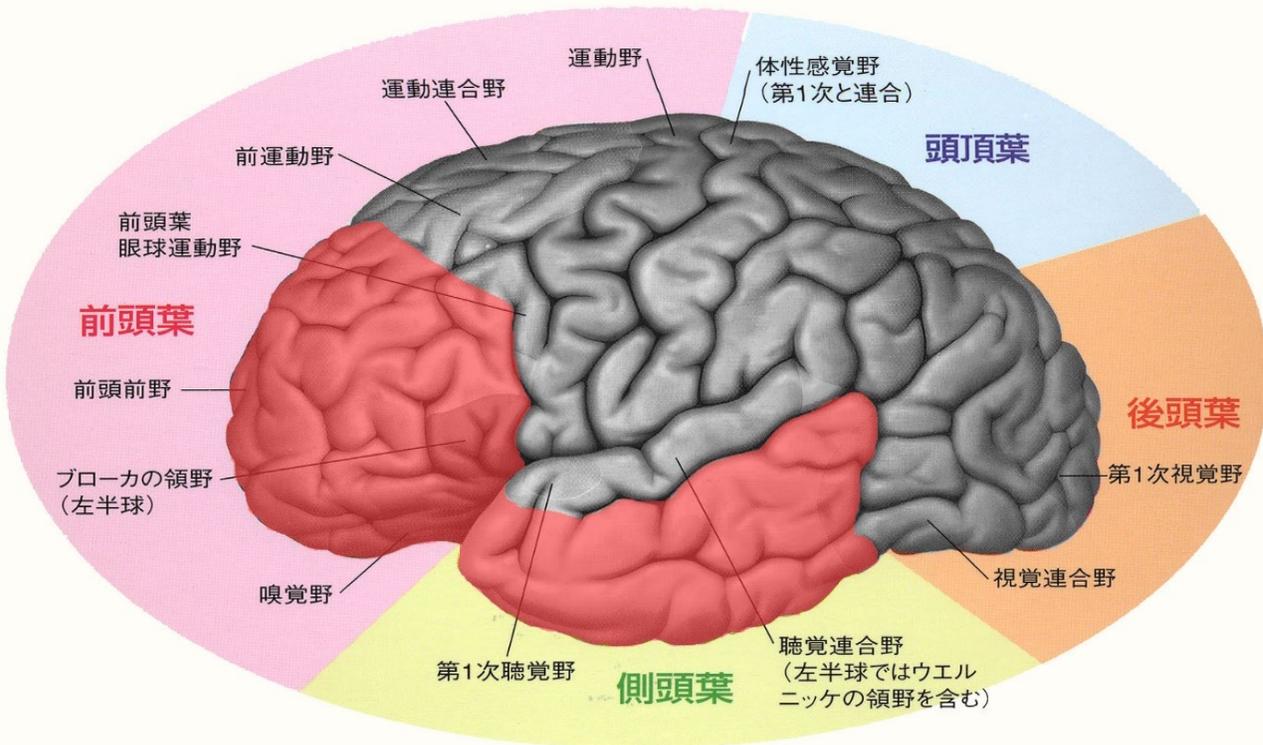
試験後知識は消える

# 意味記憶の中枢

種差があり、人間が特に優れる

この能力は老人の知恵と呼ばれる

## ● 大脳の機能地図 ● (左大脳半球)



# アルツハイマー型認知症とは？

新しい物事記憶をする（エピソード記憶）

↓ 学習効果

↓ 体験・感動・運動・音楽等が効果的

× **アルツハイマー型認知症**

知恵として保存（意味記憶）

↓ 取り出し

実践する



# アルツハイマー型認知症を DVDの機械で例えると

正 常



録画も再生も可能

アルツハイマー型認知症



再生のみ可能

# アルツハイマー病中心症状

- 短期記憶の障害

何か新しいものを始めると顕著となる。

転居・転職など。



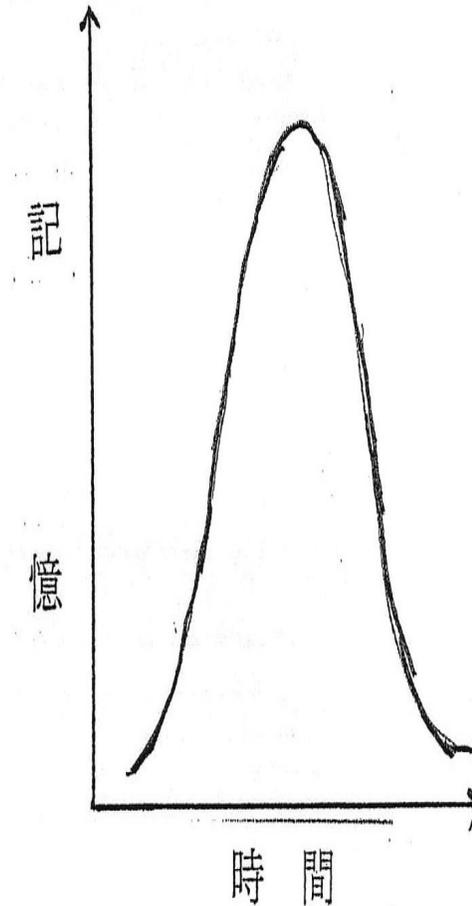
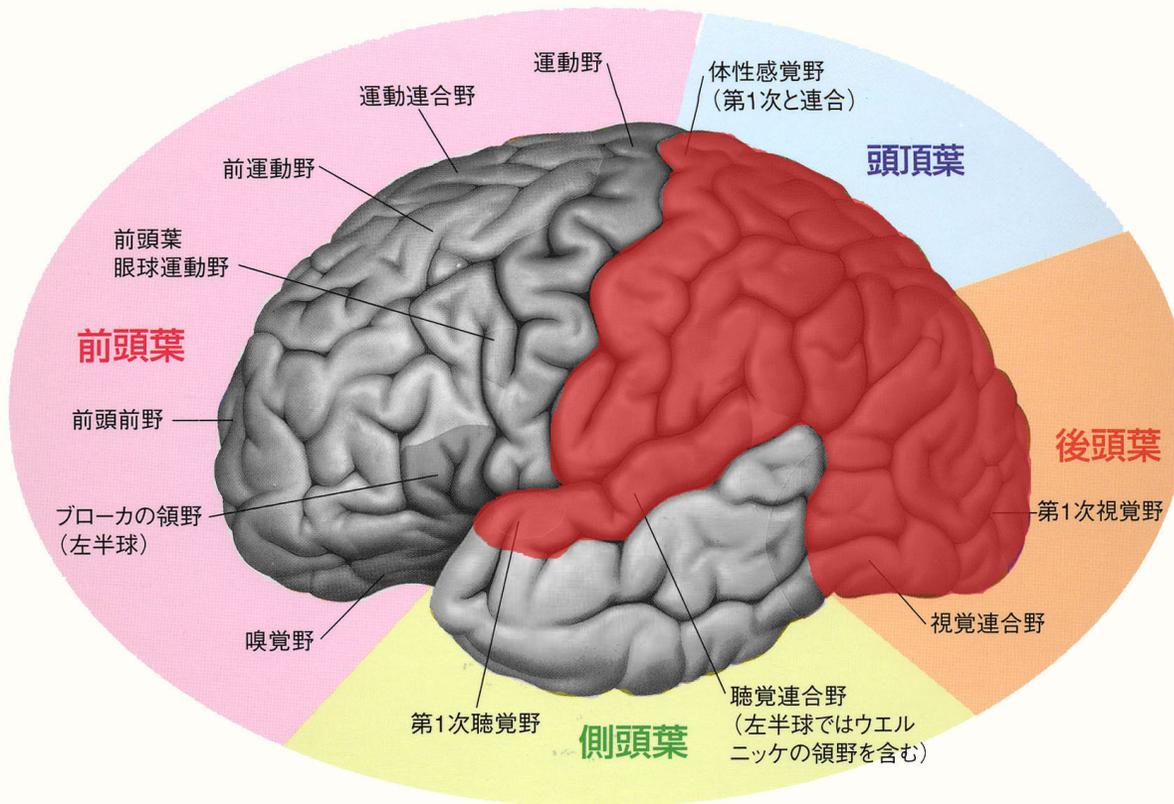
- 長期記憶の障害はない！

趣味、昔の友人などは忘れない。



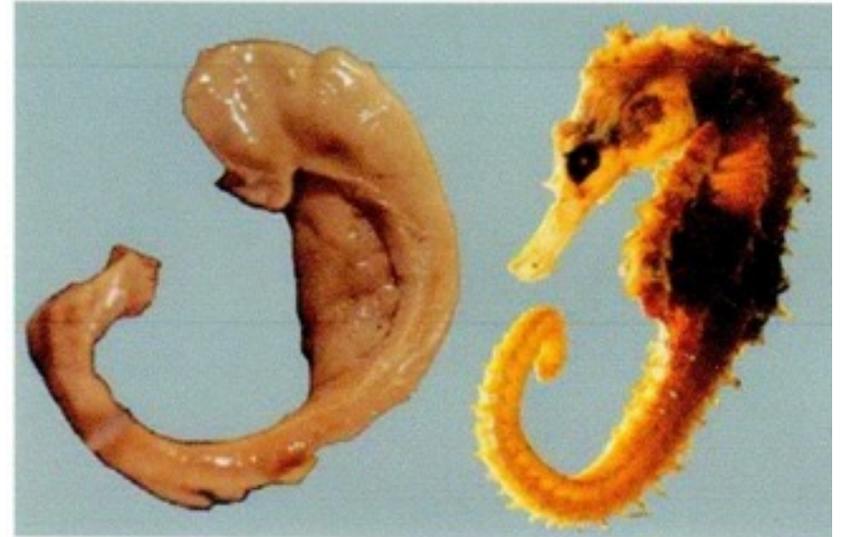
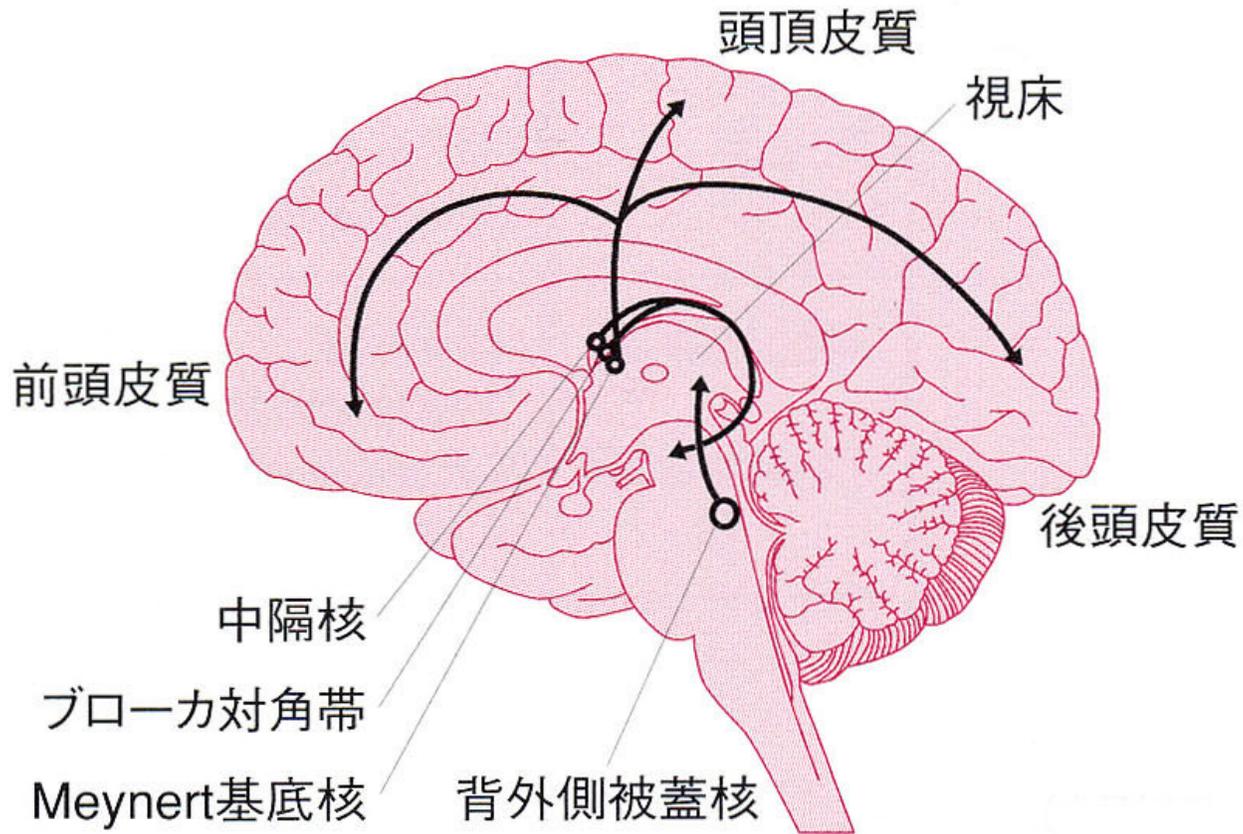
# エピソード記憶中枢

## ● 脳の機能地図 ● (左大脳半球)

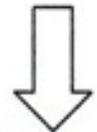


# 記銘力（エピソード記憶）の細胞：海馬

## アセチルコリンの投射系



タツノオトシゴ

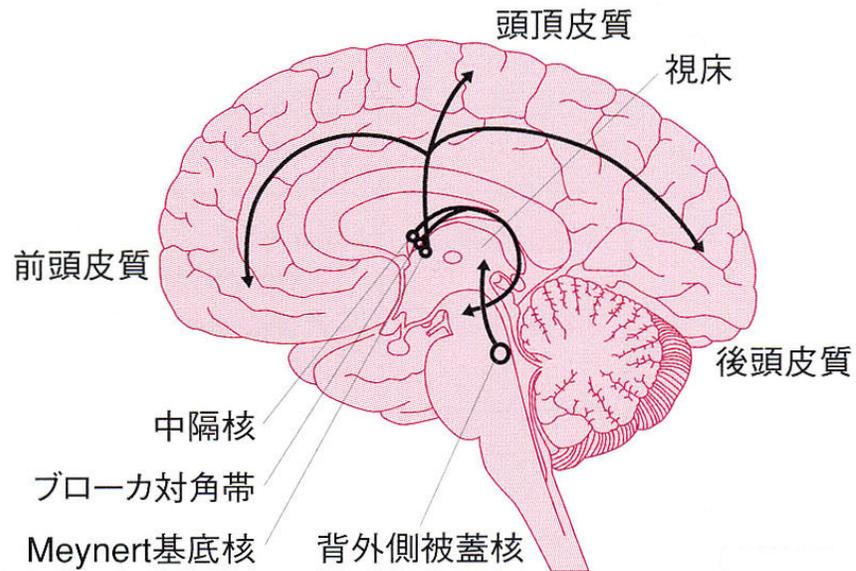


中国語で海馬。

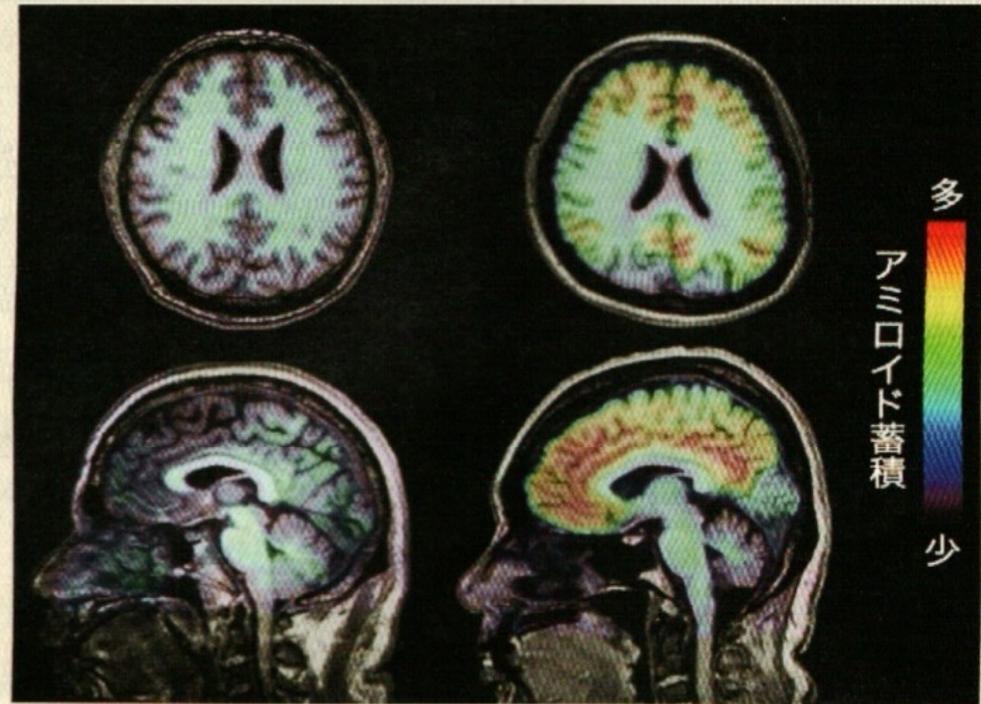
アルツハイマー型認知症の検査所見  
レカネマブ治療に重要となる！

# アルツハイマー型認知症 アミロイド付着部位

## アセチルコリンの投射系



## [<sup>11</sup>C]PiB-PETによるアミロイドイメージング



アミロイド蓄積なし

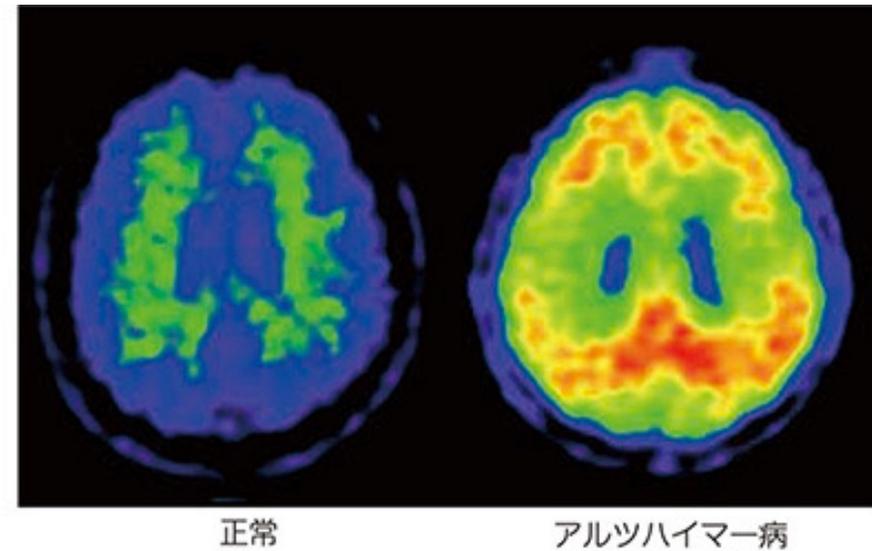
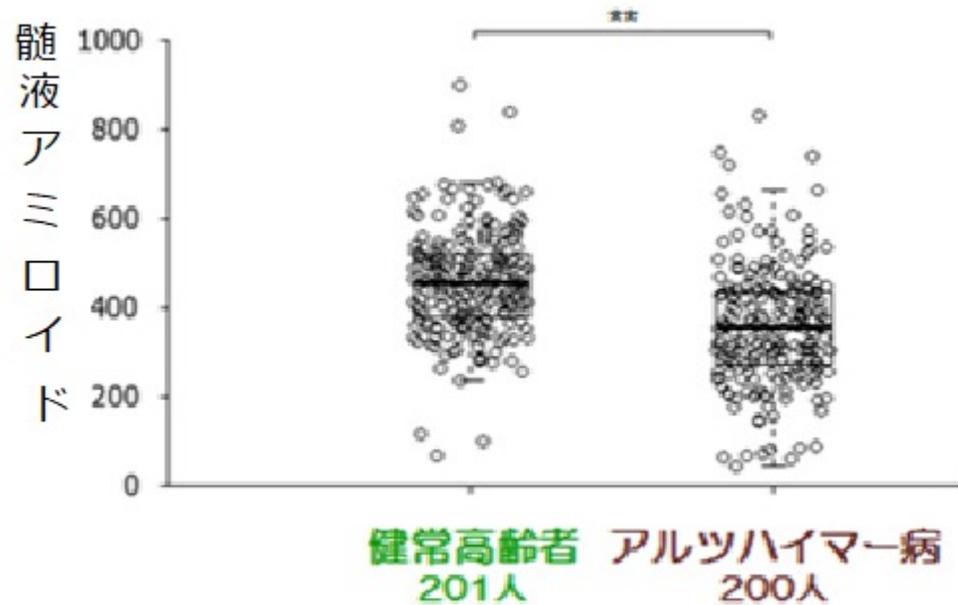
アミロイド蓄積あり

正常

アルツハイマー型認知症

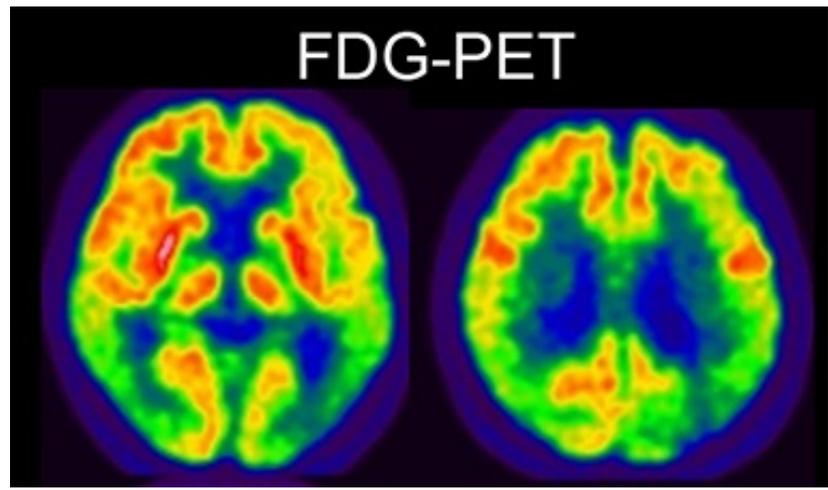
# ①初期の診断法：症状出現の20年前

- 髄液アミロイドの低下
- アミロイドPETで沈着
- (脳内に沈着するため)

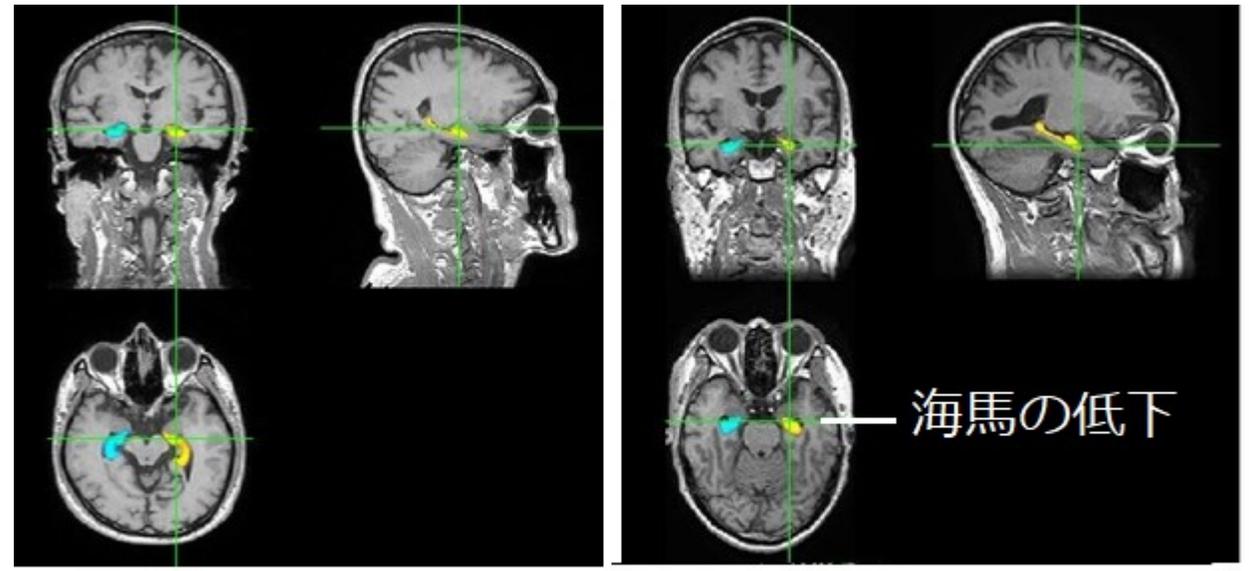


## ②進行期：発症数年前（MCI初期）

- FDGペット：脳血流の低下
- FMRI



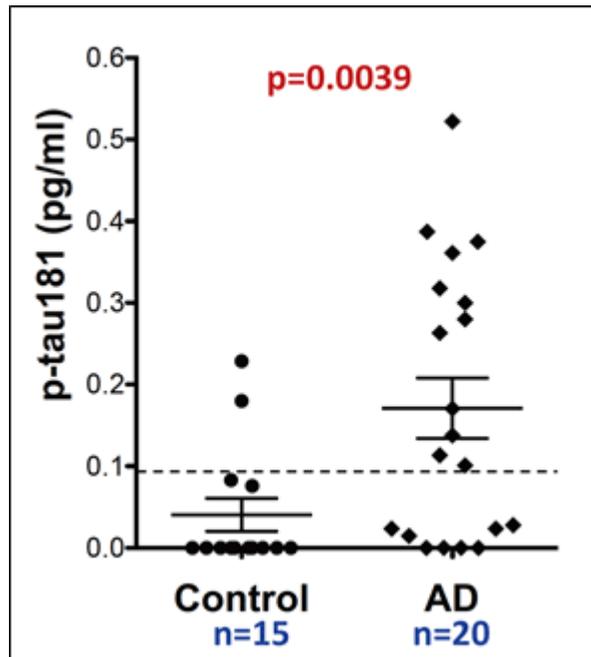
正常      アルツハイマー型認知症



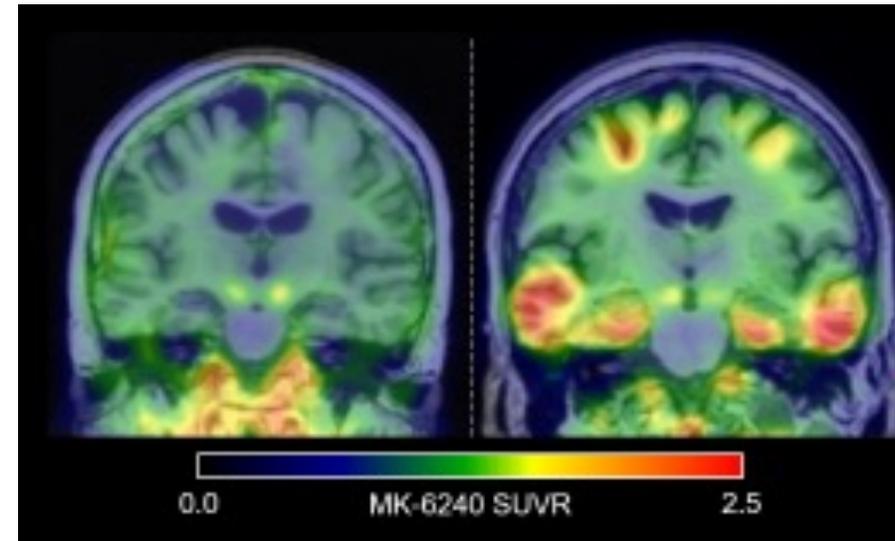
正常      アルツハイマー型認知症

### ③終末期：症状出現

- 髄液タウ上昇



- タウPET陽性



正常      アルツハイマー型認知症

- A：髄液アミロイドβ、T：髄液リン酸化タウ、N：髄液総タウ

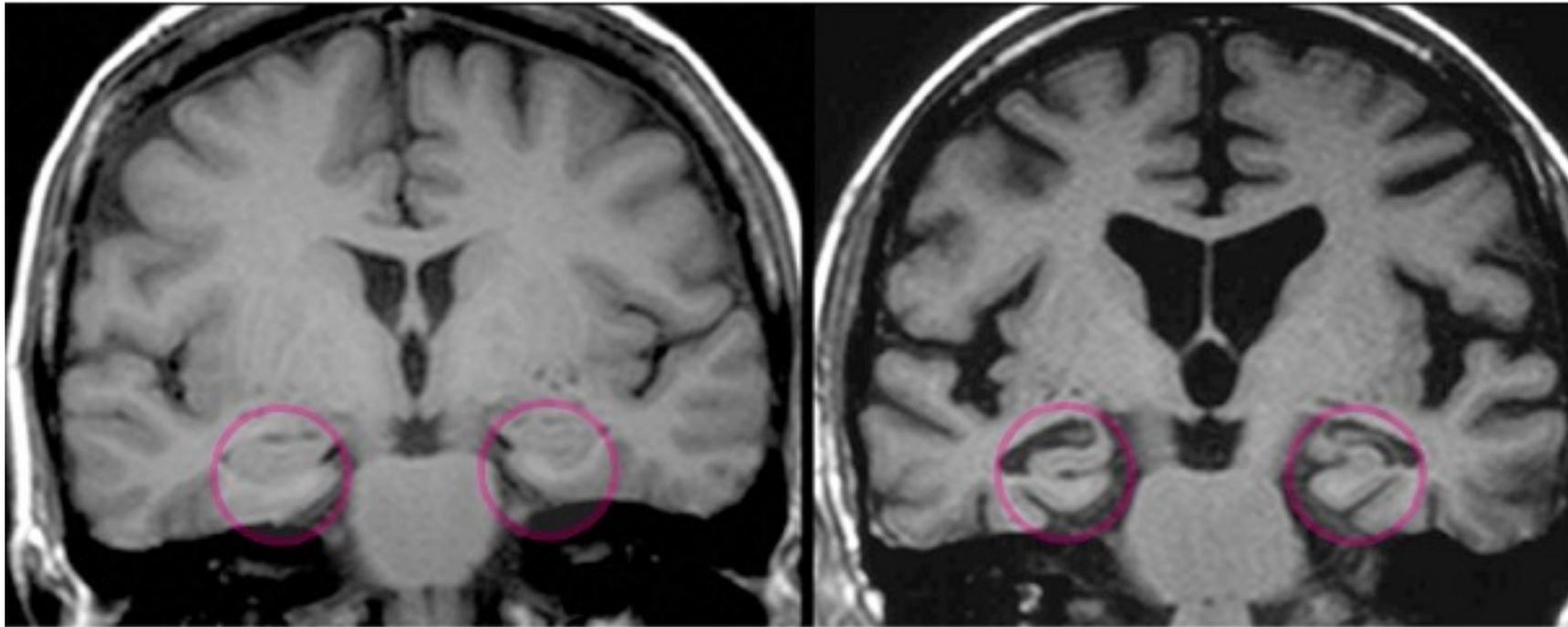
A	T	N	バイオマーカー分類
-	-	-	ADバイオマーカー：陰性
+	-	-	AD性病変変化、 →AD発症リスク高値 (※)
+	+	-	AD } AD発症
+	+	+	AD } AD発症
+	-	+	AD性病変変化に非AD性病変の合併
-	+	-	非AD性病変変化
-	-	+	
-	+	+	

アルツハイマー連続体  
(AD病理の進展)

Aが陽性なら、Tが陰性でもAD発症の可能性高い

A(アミロイド)陰性ならADではない

# アルツハイマー型認知症：MRI検査 症状が出た後に変化出現（最後の段階）

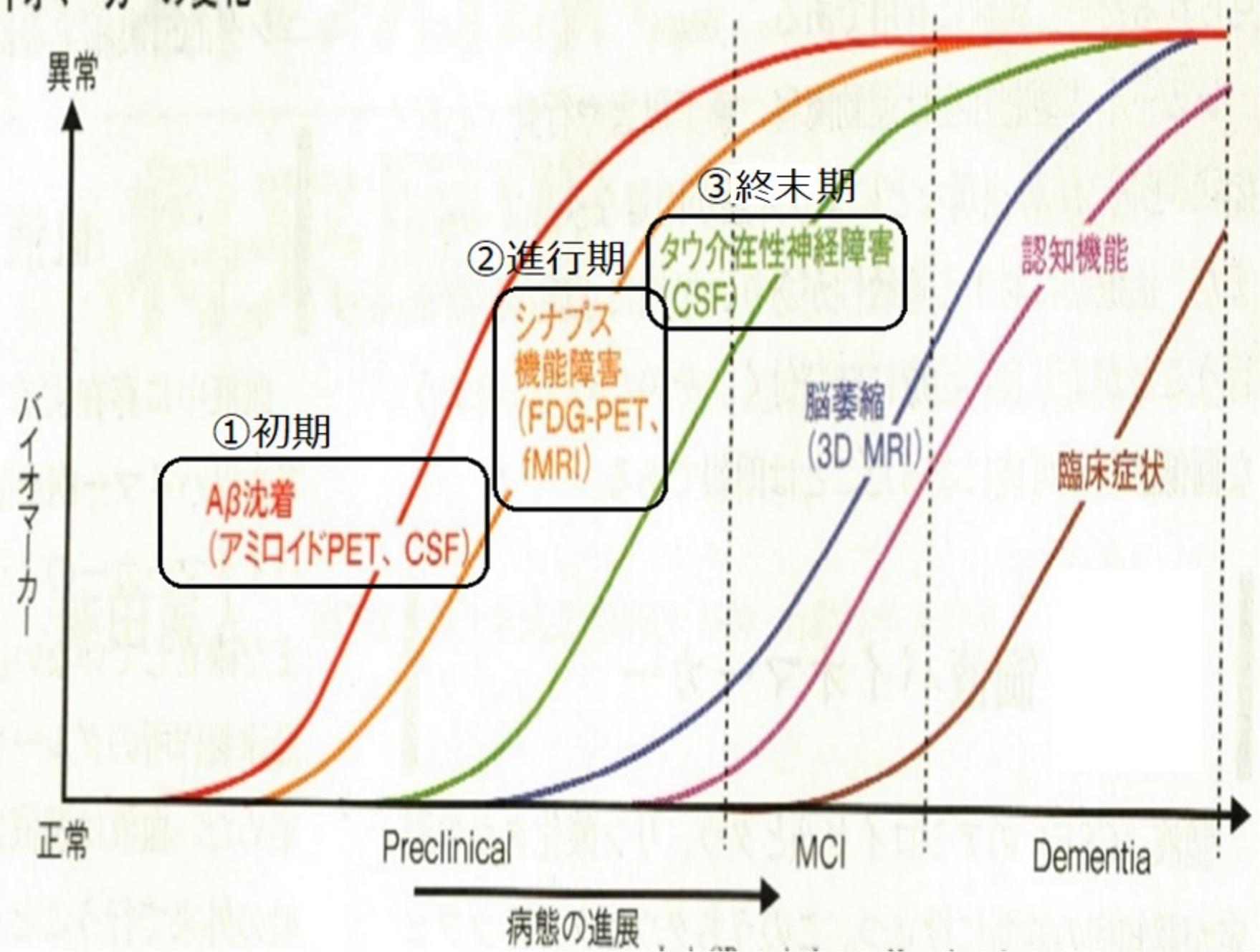


健常者

アルツハイマー病

# アルツハイマー病進展におけるバイオマーカーの変化

- アミロイドβ (CSF、アミロイドPET)
- シナプス機能障害 (FDG-PET、fMRI)
- タウ介在性神経障害 (CSF)
- 脳萎縮 (3D MRI)
- 認知機能
- 臨床症状

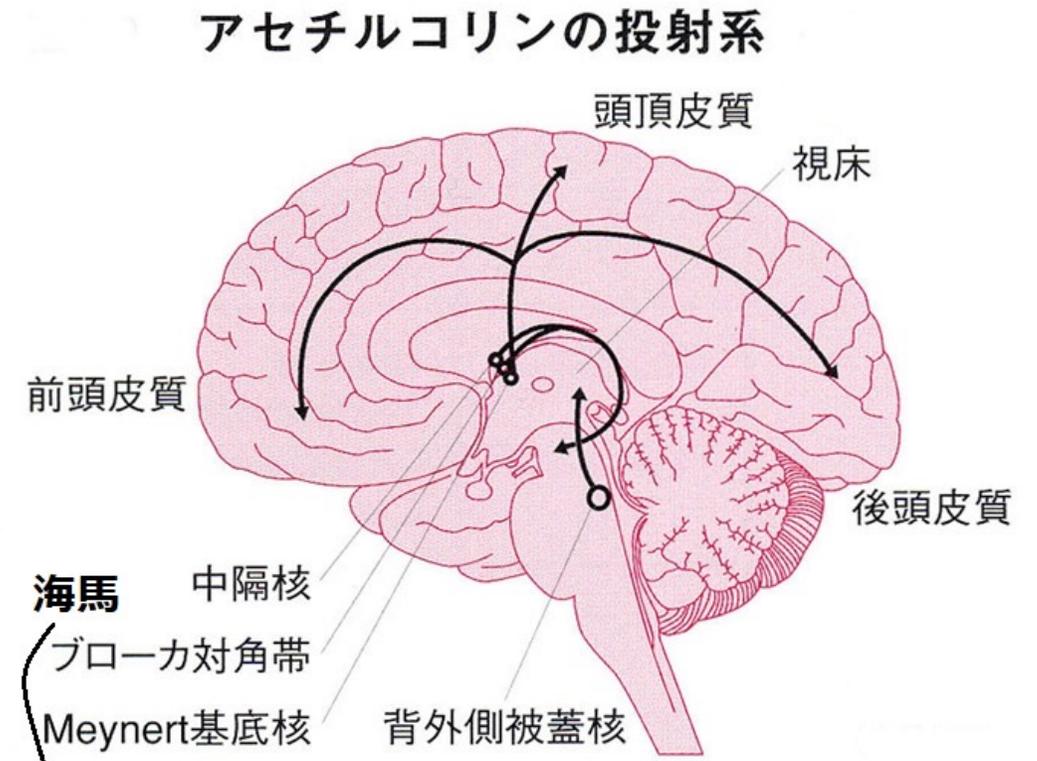


# アルツハイマー型認知症の治療

薬物治療と非薬物治療

# アルツハイマー型認知症の薬剤治療

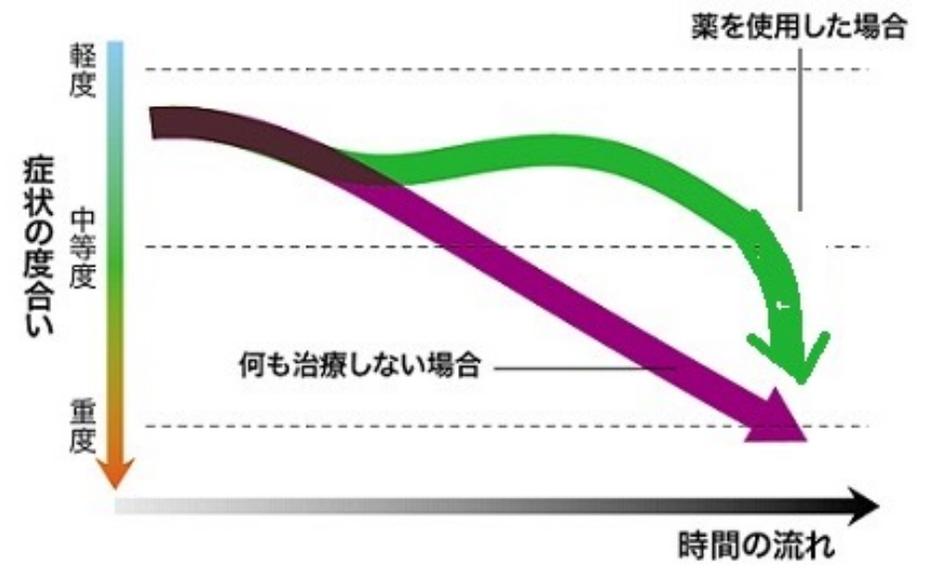
- 薬物治療：
  - アセチルコリン賦活剤
  - ドネペジル
  - ガランタミン
  - リバスチグミン
  - メマンチン塩酸塩
  -



# アセチルコリン賦活剤の効果



## アルツハイマー型認知症の進行の例



# アルツハイマー型認知症の治療薬

## コリンエステラーゼ阻害薬の種類

一般名	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン
作用機序	AChE阻害作用	AChE阻害作用 ニコチン受容体刺激作用	AChE阻害作用 BuChE阻害作用
適応	軽度～高度	軽度・中等度	軽度・中等度
投与方法	1日1回 内服	1日2回 内服	1日1回 貼付
投与量	3mg/日 1～2週間 5mg/日 維持量 (4週間以上経過後) 10mg/日 最大量	8mg/日 4週間 16mg/日 維持量 (4週間以上経過後) 24mg/日 最大量	9mg/日 4週間 18mg/日 維持量

- ドネペジルのみが、軽度から高度認知症まで使用可能
- ドネペジルは1回/日、ガランタミン2回/日、リバスチグミン貼付剤
- ドネペジルだけが、レビー小体型認知症の適応をもっている。

# アセチルコリン賦活剤の効果の限界

生きている細胞が無くなったら効果はない

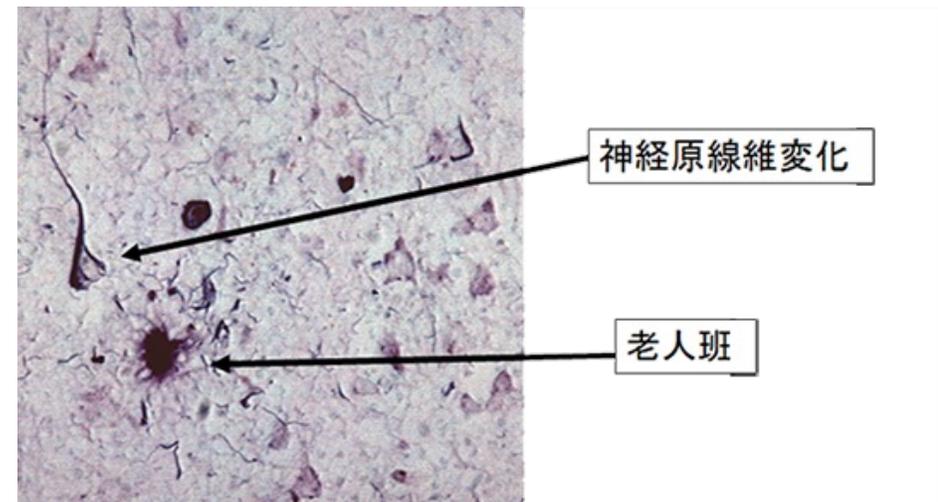
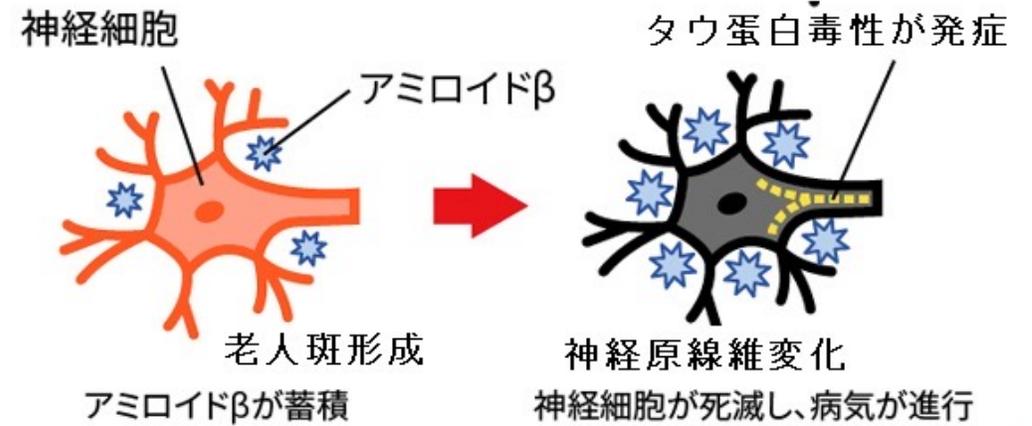
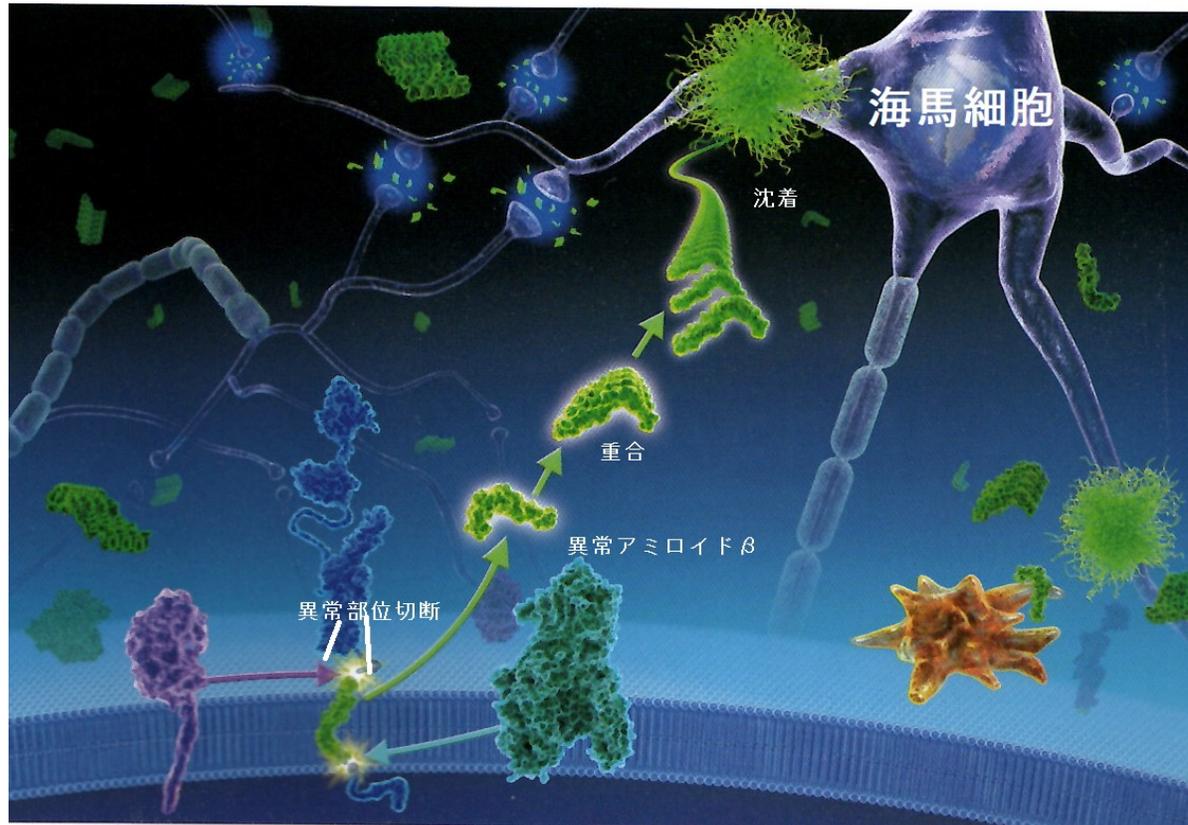


アルツハイマー型認知症末期には効果  
ないばかりでなく副作用も強くなる

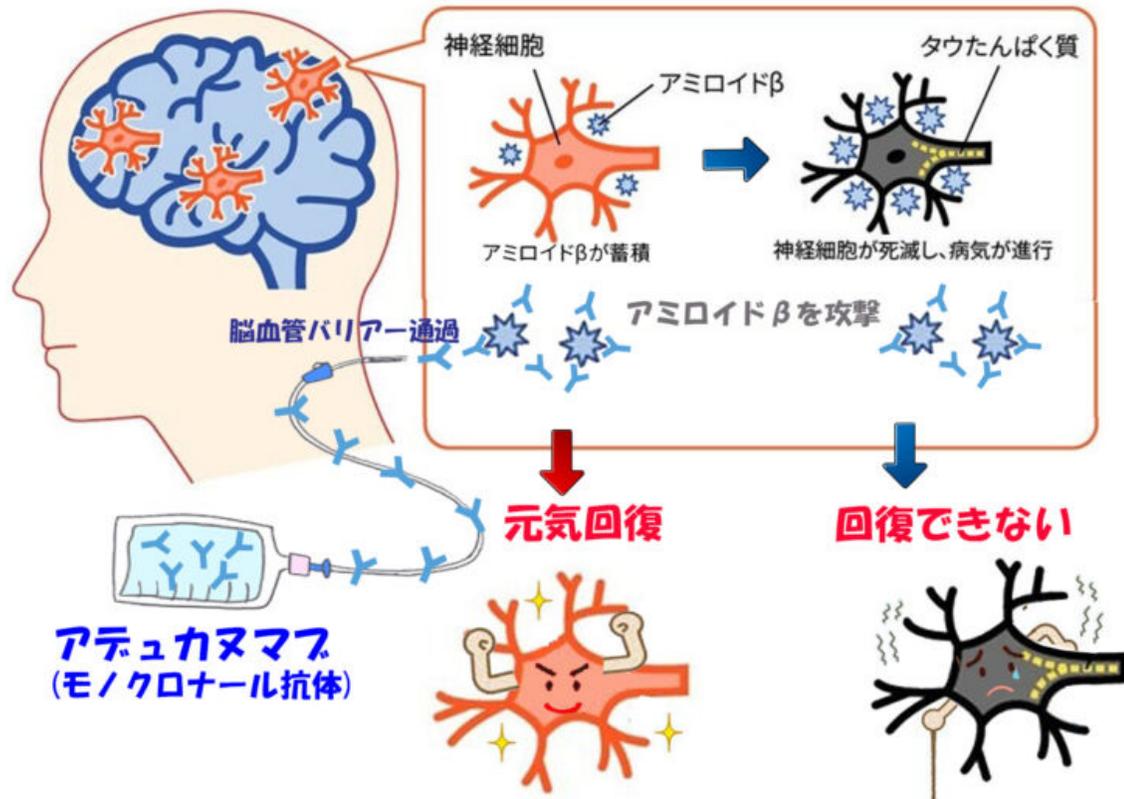


- 副作用
  - 消化器症状
    - 吐き気・下痢
  - 神経症状
    - めまい・眠気・錯乱
  - 循環器
    - 不整脈

# アルツハイマー病の病因の復習



# アミロイド沈着防止：レカネマブ



溜まってしまった細胞は回復できない（効果がない）

溜まる前の細胞に効果はある



発症前の30～40歳代に投与する必要がある。

アミロイドの発生を防ぐのではないので、定期的に投与する必要がある。

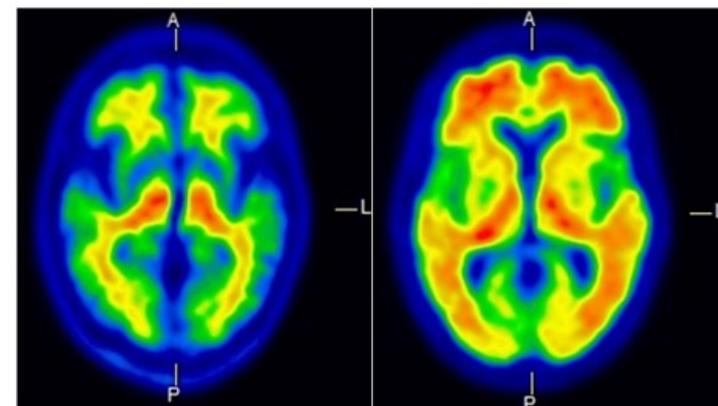
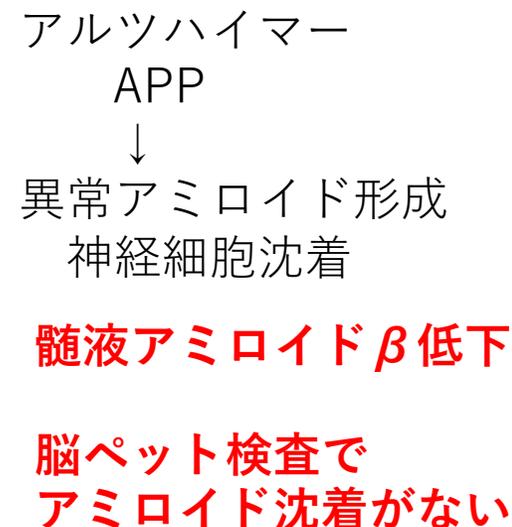
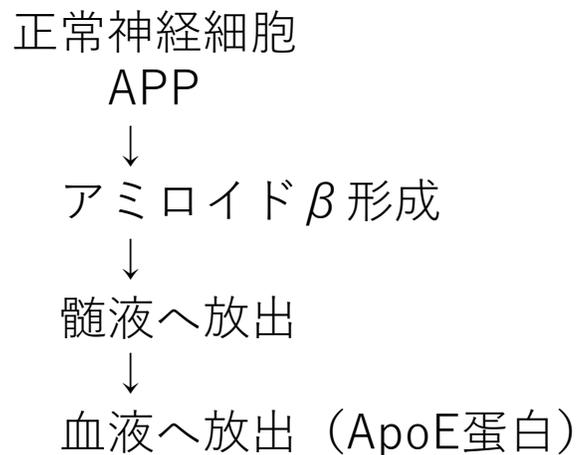
（1回/2週間点滴・約340万円）

+

検査料金（30万円程度）

# レカネマブの投与計画

- 30歳代に脊髄液検査（発症前）
- ↓
- 髄液アミロイド低下
- 脳アミロイドPETで沈着なし
- ↓
- 2週間に1回レカネマブ投与
- ↓
- 終生継続

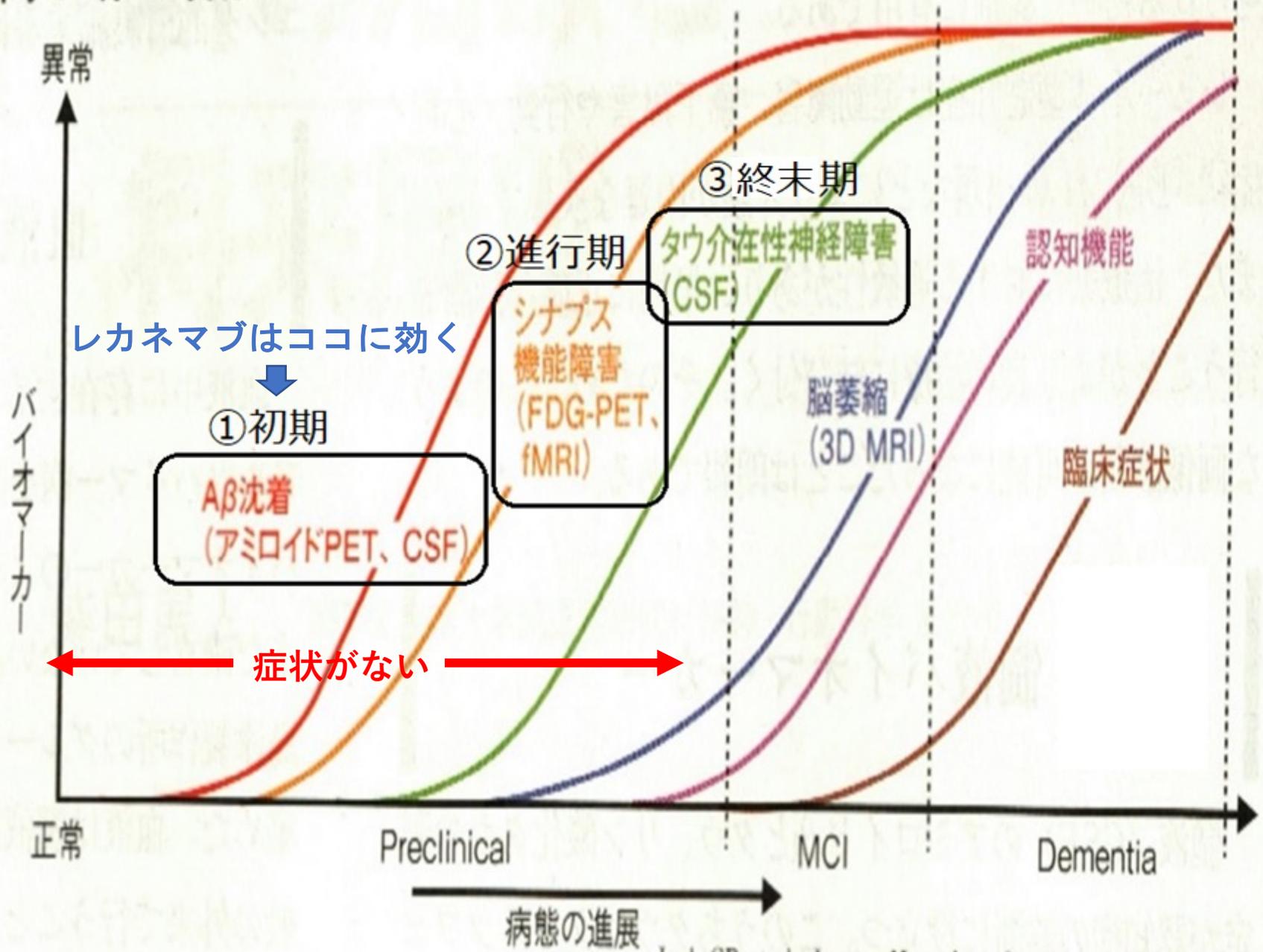


アミロイド陰性  
適応あり

アミロイド陽性  
適応なし

# アルツハイマー病進展におけるバイオマーカーの変化

- アミロイドβ (CSF、アミロイドPET)
- シナプス機能障害 (FDG-PET、fMRI)
- タウ介在性神経障害 (CSF)
- 脳萎縮 (3D MRI)
- 認知機能
- 臨床症状

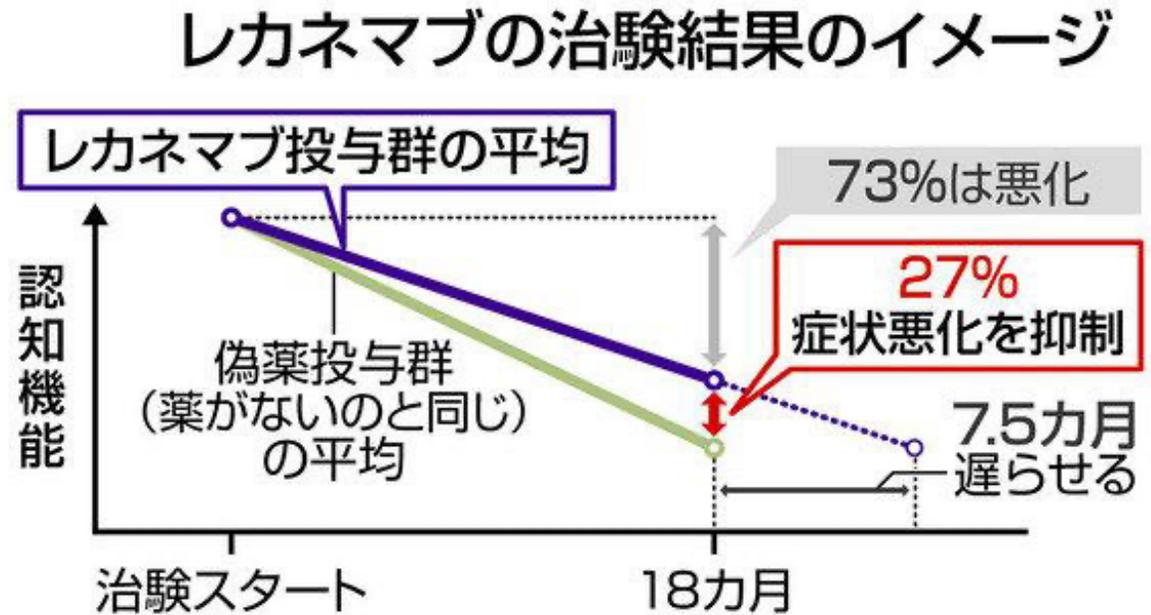
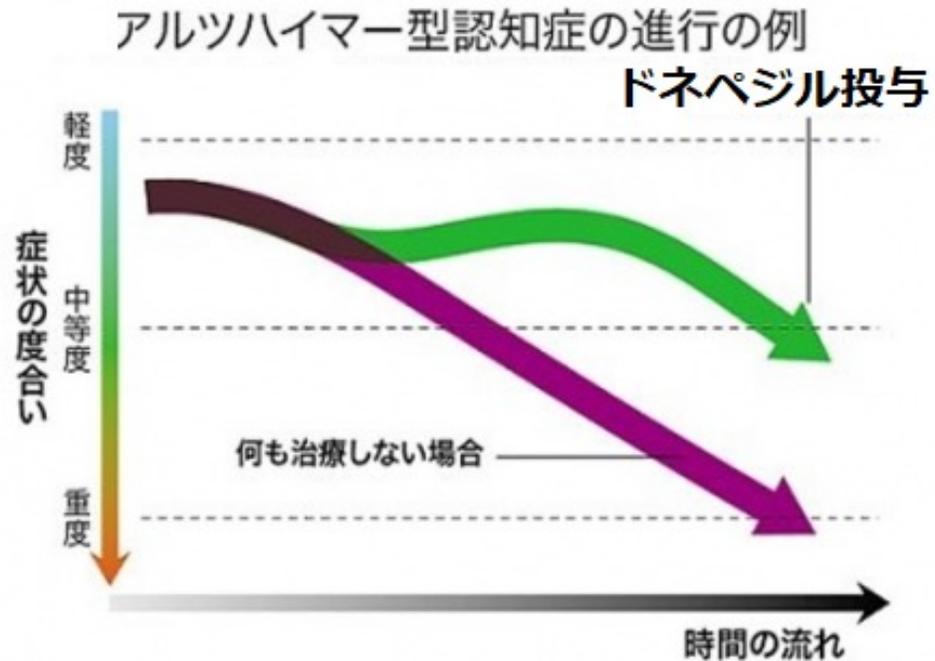


# レカネマブは夢の薬？



- レカネマブはアミロイドβ産生を止める薬ではない
- レカネマブで守られる神経細胞は一部（25%）程度
- 傘に似ている。さしている部分では濡れないが、水を止まる訳ではない。
- やがて一面びしょ濡れになるのは時間の問題。
- 病気の進行は遅くするが停止させることや、回復させる事はできない。

# ドネペジルもレカネマブも差なし??

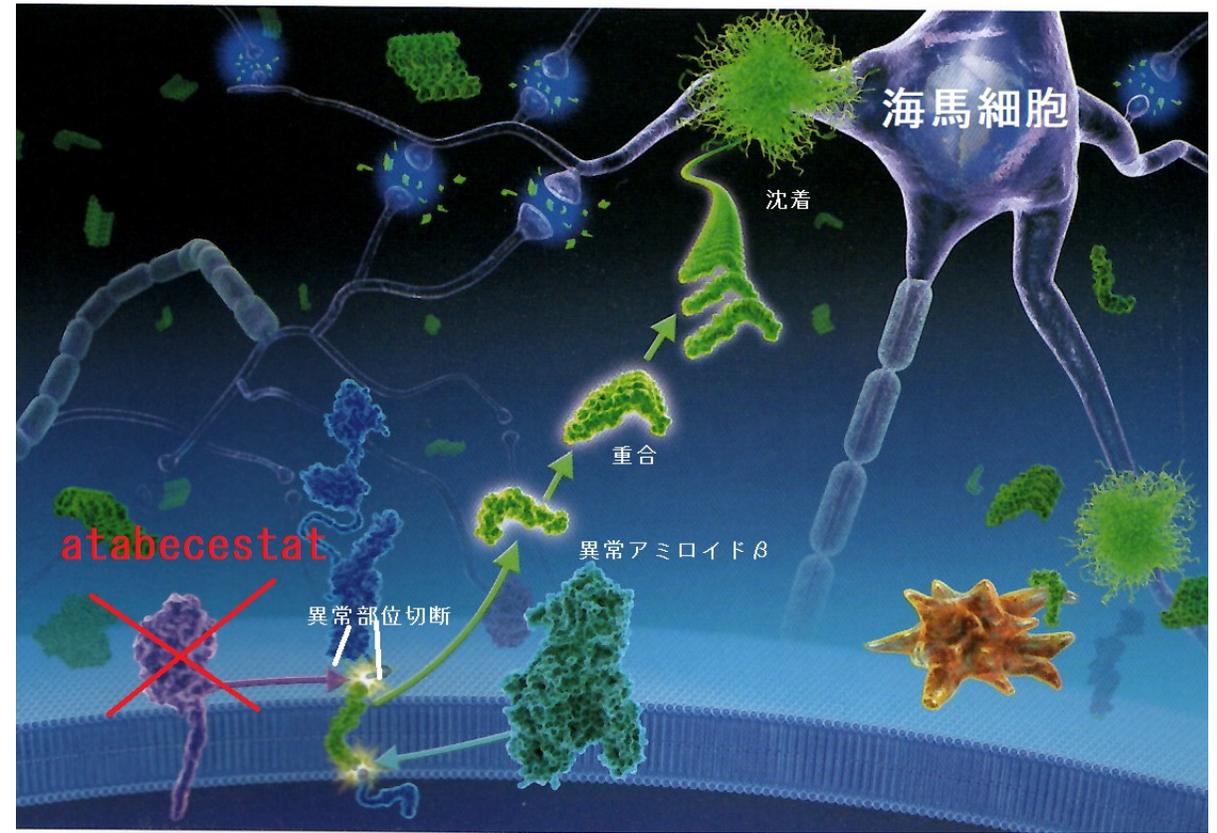


※イーザイの発表資料  
を基に作成



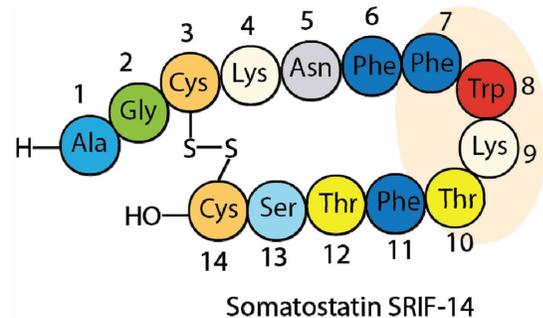
# 若年性アルツハイマー型認知症の新治療 Bセクレターゼ阻害薬

- 塩野義製薬は、 $\beta$ セクレターゼ阻害薬のatabecestatを、アミロイド $\beta$ の沈着が進んでいる発症前のアルツハイマー病患者に投与したフェーズ2b/3試験EARLYは、プラセボ群に比べ高用量atabecestatを投与された患者の認知機能が低下するという想定外の結果になり、開発は中止された。



# 現在開発の新薬

- ソマトスタチン
- ↓
- アミロイド $\beta$ の凝集を防ぐ可能性がある
- 
- 但し、全身副作用が強い
- 右記の副作用のないソマトスタチンを開発中

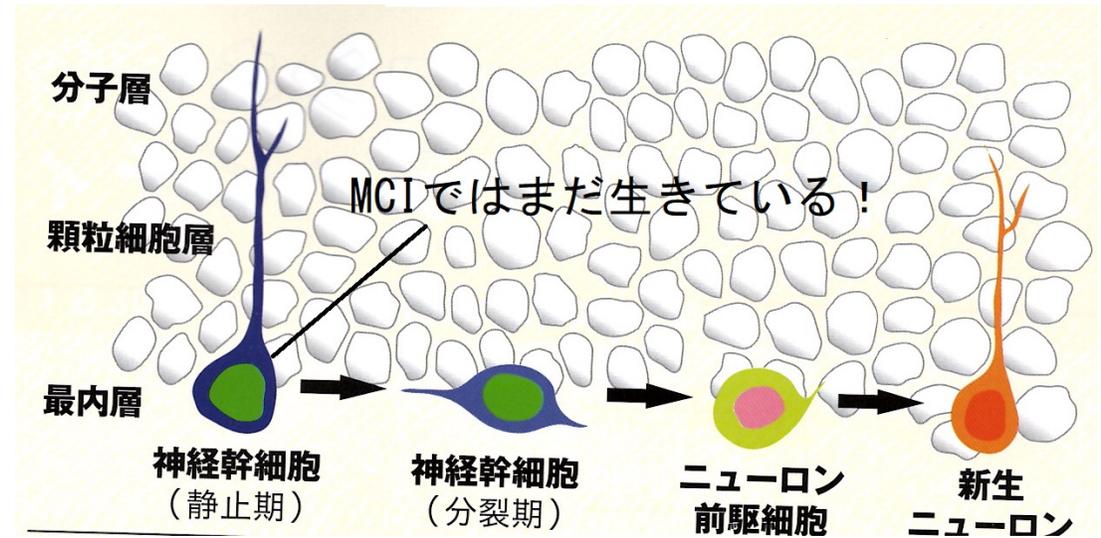


- ソマトスタチンの全身作用
- 下垂体からの成長ホルモンおよび甲状腺刺激ホルモンの分泌の抑制：**甲状腺機能低下症**
- ランゲルハンス島からのインスリンおよびグルカゴンの産生・分泌の抑制：**糖尿病**
- 消化管からの栄養吸収の抑制
- セクレチン・ガストリン、胃液、胃酸の分泌の抑制：**食欲低下・イレウス**

# アルツハイマー型認知症 非薬物療法

# 海馬には予備細胞が生きている

- MCIでは、海馬にある予備細胞（神経幹細胞）がまだ生きている
- ↓
- トレーニング・リハビリで新しい神経細胞として機能を開始する。
- MCIを過ぎると神経幹細胞も死滅してしまう





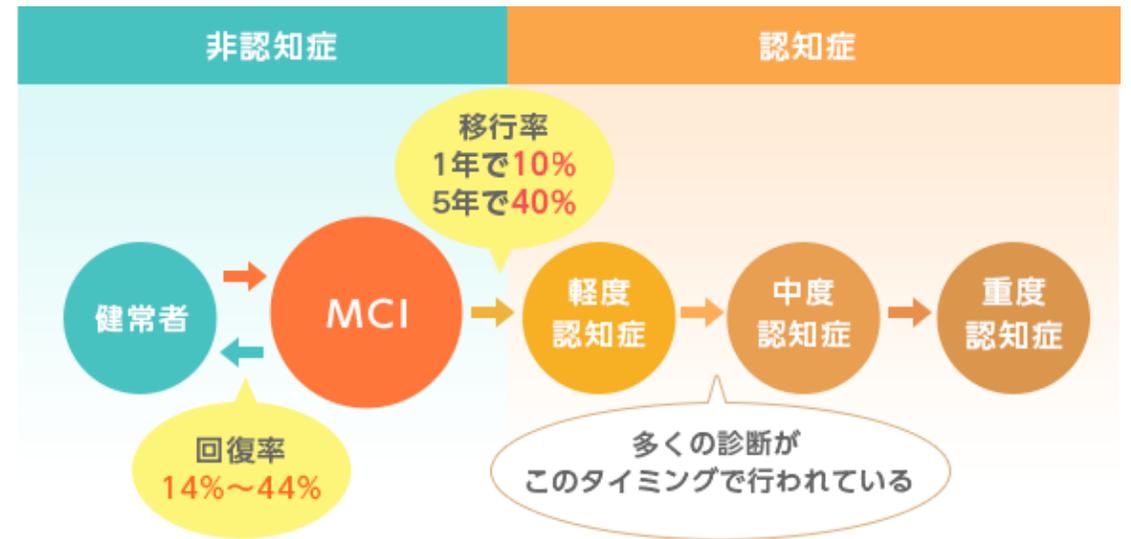
# アルツハイマー病の 非薬物治療（主体）

- 脳血流増加でアミロイドを洗う
- 有酸素運動
- ↓
- 脳循環促進
- ↓
- 神経付着アミロイドを洗い流す



# アルツハイマー型認知症の 早期介入程効果が高い

- MCI（アルツハイマー型認知症初期）の人口は862万人
- ↓
- 65歳以上の4人に1人。
- 早期介入で45%がアルツハイマー型認知症の新交防止
- ↓
- 初期対応が重要



これで  
おしまいです

おつかれさまでした!



はいはい

