

アルツハイマー病周辺症状の病態解明へのアプローチ

Approaches for investigation of BPSD of Alzheimer's Disease

順天堂大学大学院 スポーツ健康科学研究科／教授

柴田 展人*

はじめに

アルツハイマー病(AD)の周辺症状(BPSD)への対応は、まず環境調整などの非薬物療法的なアプローチの検討が必要である。かかりつけ医向けのガイドライン(図1)でもそのアルゴリズムが示されているが、一方で激しいBPSDについては、薬物療法を選

択せざるを得ないケースもある。そのような症例のBPSDを予測し、適切な薬物療法、介護に結び付けることは非常に重要である。筆者らはADと統合失調症との症状、遺伝学的背景の共通性から、BPSDに対してオーダーメイド的なアプローチについて研究を継続しており、本稿で示す。

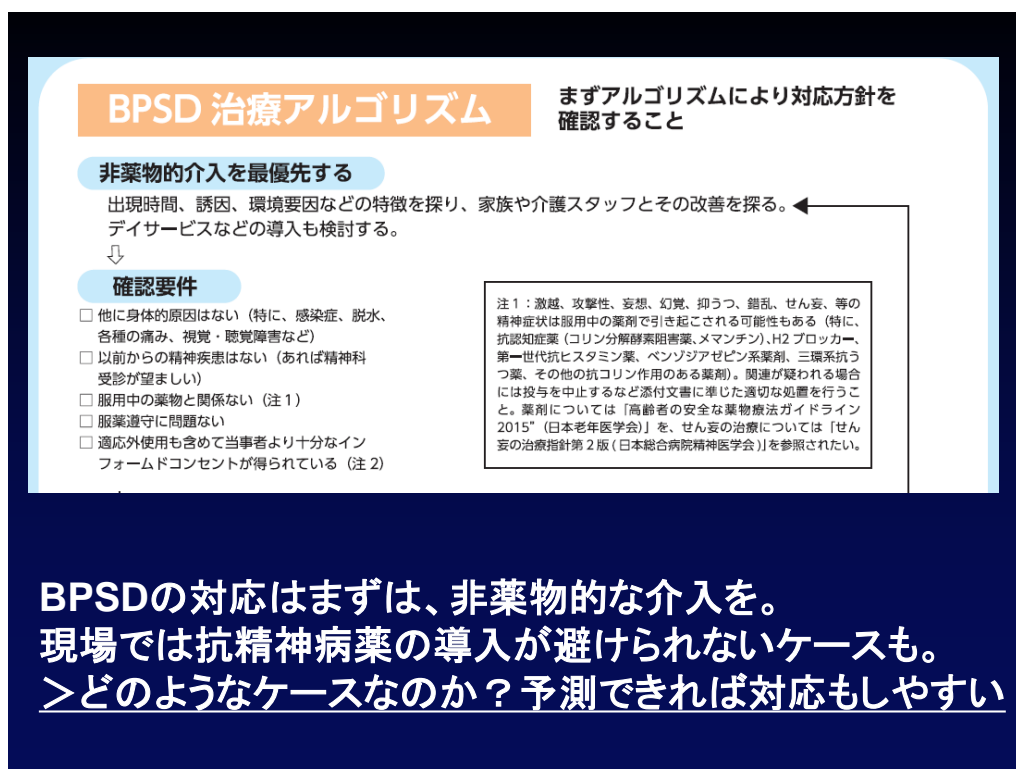


図1

* Nobuto Shibata: Professor, Graduate School of Health and Sports Science, Juntendo University

介護者を悩ませるADのBPSDは 予測できるのか？

- オーダーメイド医療(介護)のために
- 現状の抗精神病薬使用では、副作用予測も難しい
- さらに
抗認知症薬の精神神経系、消化器系、心血管系の副作用予測も困難
- 環境調整が大切だが、適正・適量の抗精神病薬の使用も不可避
- これまでのキーワード>dopamine, Serotonin, Noradrenaline

若年性ADの臨床経験から、、、

中核症状の進行が早く、初期から妄想・易怒性などのBPSDが出現
介護負担が大きく、通院が困難となり、入院・入所を余儀なくされる依存症・中毒ではないレベルのアルコール多飲歴のある症例が多い(特に男性症例)

高齢発症ADとは異なる臨床像

>Toda らの報告: Psychogeriatrics. 2013 Jun;13(2):94-8.

図 2

介護者がうつ病に！！

- 介護者がうつ病になるリスクは一般人の約3倍と報告(報告によっては100倍?)
- 介護者のストレスが高い認知症の症状は、
周辺症状！！
特に 妄想、攻撃性、脱抑制、易怒性、異常行動
- 肉体的に弱い女性が未だ身体的な活動性の高い男性配偶者の介護で疲弊
- 男性介護者では、ストレス発散の手段として、飲酒行動などに走るケースも
- Care of the caregiver !!

図 3

1. AD の BPSD の問題

筆者らが所属する順天堂医院では、若年性 AD の臨床経験から、激しいBPSDを有する患者群の治療・介護をした経験から、予測の重要性を感じている(図2)。介護者のストレスが高いのは、妄想、攻撃性、脱抑制、徘徊などであり、介護者はうつ病に罹患するリスクも高い(図3)。

2. AD の遺伝子研究

家族性 AD の遺伝子研究は非常に進んでおり、アミロイド前駆体蛋白遺伝子、プレセニン-1,-2 遺伝子が同定されている。一方で、孤発性 AD では、APOE4 遺伝子がリスク遺伝子として報告されている。APOE4 遺伝子は、中核症状の進行の予測因子となっているが、BPSD については、その関連性は乏しい。BPSD の遺伝学的背景はまだ解明されていない現状にある。

介護者を悩ませるBPSD

幻覚・妄想、易怒性、>>統合失調症(Schizophrenie)の陽性症状と共通？
精神医学的には異なる点も

幻覚：幻視(AD, Lewy Body Disease(LBD), Parkinson病などの
神経変性疾患や、アルコール性認知症で)
幻聴(統合失調症の代表的な症状)

妄想：もの盗られ妄想(ADの代表的なBPSD)
>対象が家人、隣人など具体的
被害関係妄想(Schizophrenie)
>対象が他者(社会、あまいな誰か)

- 遅発性パラフレニーという病態も
(初老期～老齢期になり 近隣への妄想が主症状)

図 4

Chr. 22q11.2欠損症候群 (Velo-cardio-facial syndrome)

- 心疾患、口蓋裂、特異的な顔の骨格、副甲状腺縮小(機能低下)、
胸腺形成不全(機能低下)
- 知的障害、ADHD(注意欠陥多動性障害)、自閉症スペクトラム、
統合失調症 との類似
- COMT遺伝子のほかに、TBX1遺伝子、DGCR8遺伝子でも検索が
進んでいる
(Chr. 22q11.2重複症候群でも、認知運動機能低下、小顎、視聴覚異常などが特徴)

ADにおけるCOMT遺伝子研究
主にはBPSD(特に幻覚・妄想、攻撃性など)との相関を示唆するデータあり
一部のAD症例のBPSDの発症の機序を説明できる可能性

図 5

3. AD(認知症)と統合失調症の共通点・異なる点 (COMT 遺伝子について)

図 4 に示すように、幻覚・妄想は共通の精神症状であるが、その内容には異なる点がある。統合失調症患者でも、高齢化すると認知機能の低下も見られる。

COMT(Catechol-O-Methyltransferase)は、脳内のドパミン代謝に関連し、その遺伝子異常があると、図 5 に示すように染色体 22q11.2 欠損症候群(Velo-cardio-facial syndrome)を引き起こすことが知られてい

る。同疾患では、統合失調症の陽性症状に類似した症状を呈し、代表的な遺伝子多型 rs4680 (Val>Met) は統合失調症のリスク遺伝子の可能性があり、多くの研究が行われている。筆者の所属する順天堂大学医学部精神医学教室においても、この rs4680 も含めて COMT 遺伝子上のいくつかの遺伝子多型について、統合失調症、AD、両疾患で解析を行った。

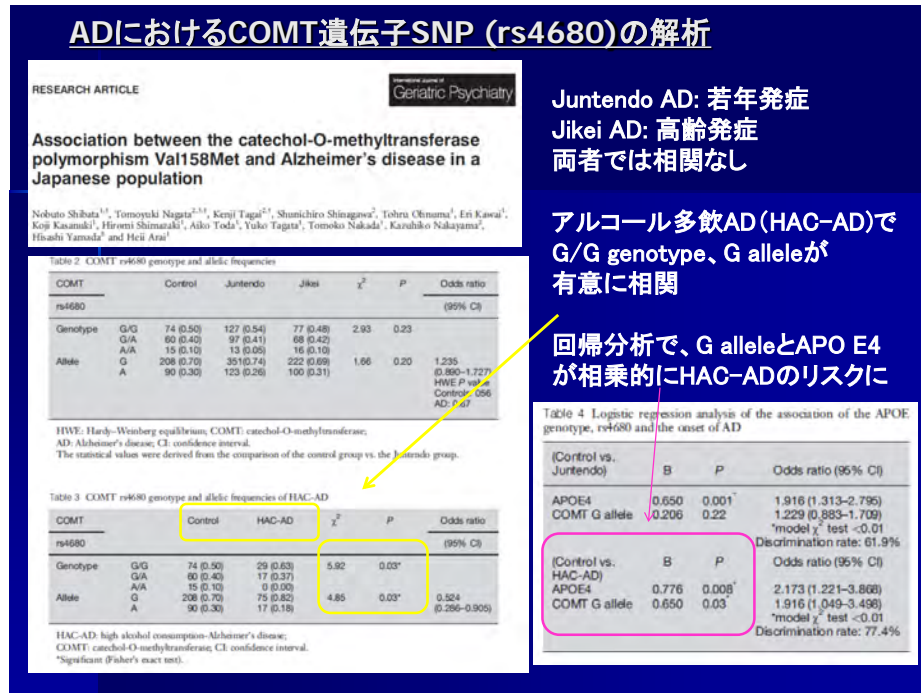


図 6

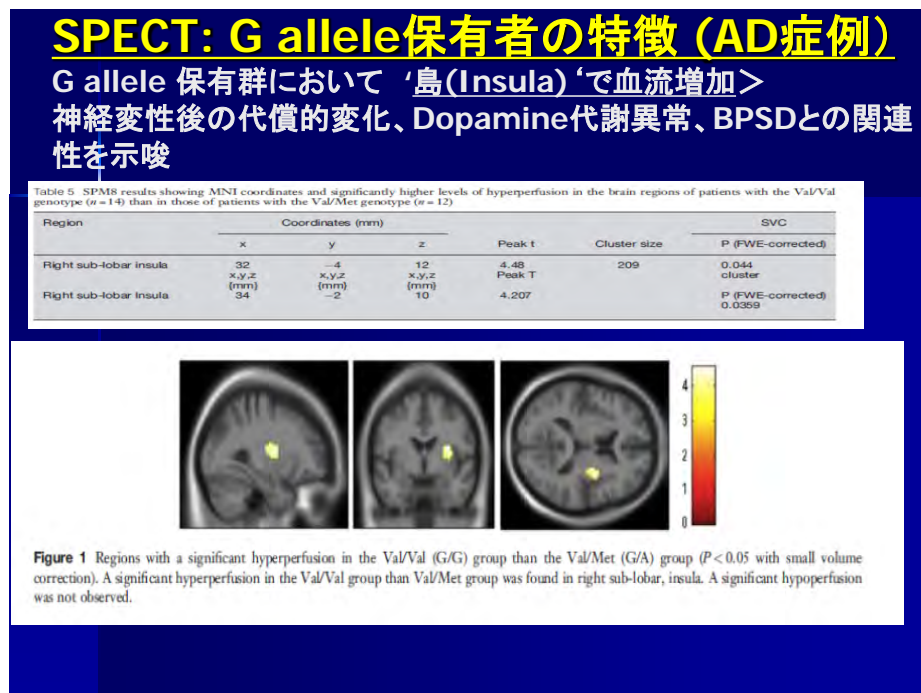


図 7

4. COMT 遺伝子と AD の BPSD の関連

COMT 遺伝子は、統合失調症において、rs4680 以外の遺伝子多型がリスク遺伝子となっていることを示した¹⁾。一方、図 6 に示すように、我々の解析からは、若年性 AD 群の特にアルコール多飲者群において、rs4680 G/G 多型がそのリスク遺伝子となっていることを示した²⁾。

また SPECT 解析からは、図 7 に示すように、rs4680 G/G 多型を保有している AD 群では、'島 (とう)' において脳血流が上昇していることが示された。このことは、AD の病態生理において神経細胞変性後に、代償的に血流増加が生じ、結果的にドパミン代謝を亢進させ、BPSD を生じさせていることを示していると考えられた (図 8)。

統合失調症関連遺伝子(COMT)からのアプローチ

- 同じCOMT遺伝子領域でも、相関のある多型が、統合失調症とADとで異なる
- 機能画像と併せると、Dopamineの代謝異常が示唆
- 神経変性に伴う反応性(代償?)が示唆される
- 統合失調症、ADのサブタイプ?について、今後の遺伝子研究が進む必要

図 8

ADのBPSDについてのアプローチの今後

- ADをタイプ分けしていく必要 オーダーメイド化
- APO E4は中核症状進行の予測因子となりうる
- BPSDは介護の対応、環境調整が第一であるが、、、予測が可能?
- 脳内でのDopamine代謝異常>激しい幻覚・妄想、易怒性、興奮
- 事故となるようなBPSD症例の薬物治療は不可欠

↓

**BPSDに特化した高齢者に安全に使用できる抗精神病薬
危険もあるのでRCTが難しい
既存の抗精神病薬の薬理的な効果・副作用を再度見直す必要**

図 9

おわりに：ADのBPSD治療へのアプローチ(図9)
筆者らは、統合失調症とADのBPSDについて、遺伝学的な解析を行い、COMT遺伝子について、ドパミン代謝異常などの病態を見出した。ドパミン代謝異常が、幻覚・妄想、易怒性、興奮など介護者のストレスの高い症状を引き起こしている可能性について示した。ADのBPSDに対して、適切に予測・

薬物治療を行うためには、遺伝学的背景からのアプローチ(オーダーメイド化)も重要な視点である。現在、ADのBPSDに対しては、対症的に統合失調症治療薬である抗精神病薬を使用している現状にある。高齢者への安全性が確立できるような治療薬についても今後開発が待たれている。

参考文献

- 1) Higashiyama R, Ohnuma T, Takebayashi Y, Hanzawa R, Shibata N, Yamamori H, Yasuda Y, Kushima I, Aleksic B, Kondo K, Ikeda M, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Arai H. Association of copy number polymorphisms at the promoter and translated region of COMT with Japanese patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016 Feb 7. doi: 10.1002/ajmg.b.32426.
- 2) Shibata N, Nagata T, Tagai K, Shinagawa S, Ohnuma

T, Kawai E, Kasanuki K, Shimazaki H, Toda A, Tagata Y, Nakada T, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Association between the catechol-O-methyltransferase polymorphism Val158Met and Alzheimer's disease in a Japanese population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014 Dec 9. doi: 10.1002/gps.4237.

この論文は、平成 29 年 10 月 21 日（土）第 22 回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。