

目的

認知症の症候，評価尺度を理解し，必要な検査を行い，認知症の診断を的確に行う。

症状

記憶，言語，視空間認知などの認知機能の障害と，それに伴う認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) からなる。疾患ごとの機能低下部位を反映し，複数の認知機能に障害が認められる。BPSD は認知機能障害を基盤に，身体的要因，環境的要因，心理的要因などの影響を受けて出現する。症状の見逃しを防ぎ，経時的変化をみるために，種々の評価尺度が考案されている。診察に加えて，患者の状態に応じた適切な評価を選択・実施することが，診断や治療効果の判定に有用である。

問診

問診は患者本人と家族・介護者それぞれに対して行う。患者本人に対する問診から，記憶，言語，思考などの認知機能，病識の程度，心理症状などを推察できる。家族に対しては，具体的な症状とその経過を尋ね，日常生活で何が問題になっているのかも明らかにする。患者の利き手，教育歴，職業，趣味，家庭環境，喫煙・飲酒歴などの生活歴も含めて聞き取り，病前能力の推定，危険因子の抽出，BPSD 発現の機序の考察などに役立てる。

認知症で認められる認知機能障害にはどのようなものがあるか

回答

疾患ごとの機能低下部位を反映し、複数の認知機能に障害が認められる。主な認知機能障害としては、全般性注意障害、健忘、失語、視空間認知障害、失行、遂行機能障害などがある。

解説・エビデンス

認知症では疾患ごとの機能低下部位を反映し、複数の認知機能に障害が認められる。認知症で障害される主な認知機能としては、注意、遂行機能、記憶、言語、視空間認知、行為、社会的認知などがあげられる^{1,2)}。神経診察の一環として、神経心理学的診察を行うことで、特徴的な認知機能障害を捉えることができる（表1）。

1. 全般性注意障害

全般性注意は周囲の刺激を受容・選択し、それに対して一貫した行動をするための基盤となる機能である。認知症では、原因疾患によらず、比較的早期から全般性注意の持続、選択性、その配分が障害されることが多く、いろいろな個別の認知機能に影響する。全般性注意が低下すると、一度に処理できる情報量が減るため、やや複雑なことについて、理解したり、記憶したり、反応したりすることが困難となる。

2. 遂行機能障害

目的をもって、計画を立てて物事を実行し、その結果をフィードバックしながら進めていく機能を遂行機能という。前頭葉外側面が重要な役割をもち、両側損傷で遂行機能障害が生じる。前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) で典型的にみられるが、他の認知症でも認められることがある。遂行機能は少し複雑な行為すべてに関連し、仕事や家事などを段取りよく進められなくなることで気づかれる。

3. 記憶障害

記憶は、新しい経験が保存され、その経験が意識や行為のなかに再生される機能である³⁾。経験を記憶し、それを一定期間把持（貯蔵）して、その後に再生（想起）する過程を含む。記憶は、記憶すべき内容、貯蔵する時間により以下のように分類される。

a. 内容による分類

言葉で表せて意識化できる記憶を陳述記憶、技術の記憶など言葉にできない記憶を非陳述記憶と呼ぶ。陳述記憶は出来事記憶と意味記憶に分けられる。

表 1 | 認知症で認められる主な認知機能障害

認知機能	症状名		初期から発現しやすい認知症 ^{*1}
全般性注意	全般性注意障害	必要な作業に注意を向けて、それを維持し、適宜選択、配分することができない。いろいろな作業でミスが増える。ぼんやりして反応が遅い。	各種 認知症
遂行機能	遂行機能障害	物事を段取りよく進められない。	前頭側頭葉変性症 ほか
記憶	健忘	前向性健忘：発症後に起きた新たなことを覚えられない。 逆行性健忘：発症前のことを思い出せない。	Alzheimer 型認知症 Lewy 小体型認知症 嗜銀顆粒性認知症
言語	失語	発話、理解、呼称、復唱、読み、書きの障害	原発性進行性失語症 (前頭側頭葉変性症、Alzheimer 型認知症)
	失書	書字の障害。文字想起困難や書き間違い。	各種 認知症
計算	失算	筆算、暗算ができない。	各種 認知症
視空間認知	構成障害	図の模写、手指の形の模倣などができない。	Alzheimer 型認知症 Lewy 小体型認知症
	地誌的失見当識	よく知っている場所で道に迷う。	Alzheimer 型認知症
	錯視、幻視	無意味な模様などを人や虫などに見間違える。実際はないものが見える。	Lewy 小体型認知症
行為	失行	肢節運動失行：細かい動きが拙劣で円滑な動きができない。 観念運動性失行：パイパイなどのジェスチャーができない。 観念性失行：使い慣れた道具をうまく使えない。	大脳皮質基底核変性症
社会的認知	脱抑制など	相手や周囲の状況を認識し、それに適した行動がとれない。	前頭側頭葉変性症

^{*1} 原因疾患によらず進行とともに種々の認知機能障害が出現するので、初期に各認知機能障害が目立ちやすい認知症をあげた。

出来事記憶は、「5分ほど前に隣の猫が庭を横切るのを見た」「今朝、家でミカンを食べた」「去年、友人と隣町の温泉に行った」というように、いつ、どこでという内容を含む出来事の記憶である。診察中に単語を覚えさせて5分後に想起させるのも、出来事記憶に相当する。出来事記憶の障害を健忘と呼ぶ。健忘は多くの認知症で中核となる症状であり、特にAlzheimer型認知症では早期に出現することが多い。出来事記憶の障害のうち、発症前の出来事を想起できないのが逆行性健忘、発症後の出来事を想起できないのが前向性健忘である。Alzheimer型認知症では初期には逆行性健忘は前向性健忘より目立たない。

一方、意味記憶は、物や言葉の意味などの知識に相当する。例えば、オタマジャクシの名前、形態、成長するとカエルになることがわかるのは、意味記憶が保たれているためである。意味性認知症では意味記憶が徐々に障害されていくため、まずオタマジャクシという名前が想起できなくなり、やがてオタマジャクシと聞いても何のことかわからなくなり、さらに進行すると実物や写真を見てもそれが何かわからなくなる。健忘だけであれば意味記憶は保たれるため、このような症状はみられない。

非陳述記憶は、自転車乗りやスポーツのような技能としての手続記憶や、プライミングなど意識されない記憶からなる。健忘のある患者でも非陳述記憶は保たれるので、日常生活動作を保つうえで有用なことがある。

b. 貯蔵する長さによる分類

刺激を貯蔵する時間の長さからは即時（短期）記憶、近時記憶、遠隔記憶に分けられる。こ

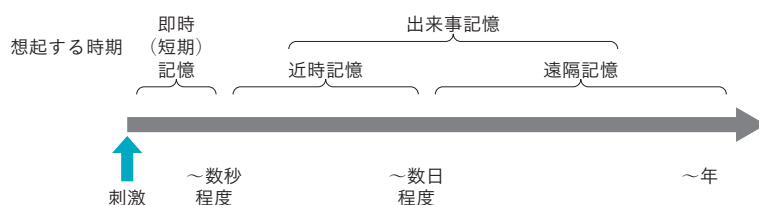


図1 | 想起するまでの時間による記憶の分類

出来事記憶の障害が健忘である。

のうち即時記憶は全般的注意などに関連する機能で、近時記憶と遠隔記憶が出来事記憶である（図1）。即時記憶は刺激を数秒程度把持してすぐに再生する機能で、数字の順唱などで検査できる。近時記憶は数分から数日程度貯蔵して再生する機能、遠隔記憶はそれより長い期間貯蔵して再生する機能だが、両者の時間的な境目ははっきりしない。認知症で健忘の有無をみるためには出来事記憶を検査する必要がある。刺激を記録させてから他の課題や診察を行って、数分以上経ってから想起させる。

c. その他の記憶

作業記憶は、即時記憶を使って情報を把持しながら、それに対して認知的な作業を行う機能である。100 から7を順に引いていく課題などもこれに相当する。予定記憶はこれからすべきことを覚えておいて、適切な時期・状況で実行する機能である。いずれも単純な記憶ではなく、前頭葉機能の関与が示唆され、遂行機能に影響する。

4. 失語

構音運動、聴覚など基本的な機能が保たれ、言語レベルで障害されている状態を失語と呼ぶ。認知症では構音障害など運動レベルでの障害を合併することもあるので、鑑別を要する。

失語が初発症状で、経過を通じて前景に立つ一群を原発性進行性失語（33頁CQ2-6参照）と呼ぶが、それ以外にも失語を伴う認知症は少なくない。言語優位半球のSylvius裂周囲領域の機能低下がある場合に出現し、前頭葉中心の機能低下では非流暢性失語に、側頭頭頂葉の機能低下で流暢性失語となる。意図した単語を思い出せない喚語困難は、どの型の失語でもよくみられる。

5. 視空間認知障害

視空間認知障害は、大脳後方の機能低下が主となるAlzheimer型認知症やLewy小体型認知症でよくみられる。構成障害は図形の模写や手指肢位模倣の異常として検出可能である。Lewy小体型認知症では錯視や鮮明な幻視がみられ、パレイドリアテストでは無意味な図形を顔と見誤ることが増える。日常生活では、視覚運動統合の障害からバック駐車が下手になったり、よく知った道で迷う地誌の失見当識がみられたりすることもある。視空間認知障害が前景に立つ認知症は後部大脳皮質萎縮症posterior cortical atrophy（PCA）と呼ばれ、原因疾患としてはAlzheimer型認知症が多い。

6. 失行

慣習的動作や道具使用の障害で、運動や対象認知などの障害で説明できないものを失行と呼

ぶ。肢節運動失行は主に上肢の運動が拙劣な状態を指し、大脳皮質基底核変性症で見られることがある。ジェスチャーや慣習的動作の障害である観念運動性失行、道具の使用障害である観念性失行、着衣動作の障害である着衣失行も種々の認知症で生じうる。ただし、視空間認知障害や錐体外路症状なども加わり、複雑な病態を呈することも少なくない。

7. 社会的認知の障害

顔の表情などから情動を読み取ったり、状況を認識したりする能力が低下する。状況を認識できたとしても、それに応じた行動のとれない適応行動障害、脱抑制など、社会的に適切でない行為がみられることもある。

文献

- 1) Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders : the DSM-5 approach. Nat Rev Neurol. 2014 ; 10 (11) : 634-642.
- 2) 日本精神神経学会 日本語版用語 監修, 高橋三郎, 大野 裕 監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京 : 医学書院 ; 2014.
- 3) 山鳥 重. 記憶の神経心理学. 東京 : 医学書院 ; 2002.

認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)にはどのようなものがあるか

回答

BPSD は認知機能障害を基盤に、身体的要因、環境的要因、心理的要因などの影響を受けて出現する。焦燥性興奮、攻撃性、脱抑制などの行動面の症状と、不安、うつ、幻覚・妄想をはじめとする心理症状がある。

解説・エビデンス

BPSD は、認知機能障害を基盤に、身体的要因、環境的要因、心理的要因などの影響を受けて出現し、さまざまな症状を呈する¹⁻³⁾。European Alzheimer Disease Consortium は 2,354 人の Alzheimer 型認知症患者の Neuropsychiatric Inventory (NPI) のデータをもとに、BPSD を活動亢進 (hyperactivity)、精神病様症状 (psychosis)、感情障害 (affective symptoms)、アパシー (apathy) の 4 つの要因に分けて整理した^{4,5)}。この分類をもとに、他の認知症における BPSD も加えて以下に概説する。

1. 活動亢進が関わる症状

焦燥性興奮 (agitation)、易刺激性 (irritability)、脱抑制、異常行動などが含まれる。もの忘れなどを自覚し、不安、焦燥感が出現すると、いらいらして些細なことで不機嫌になる易刺激性につながる。それに周囲の不適切な対応が加わることで、暴言・暴力などの攻撃性、焦燥性興奮へと発展することもある。異常行動には徘徊や攻撃的行動などがある。徘徊は、その背景として地誌の失見当識や自宅を再認できない健忘など種々の認知機能障害があり、個々に応じた対応が必要となる。攻撃的行動は見当識が低下した状態で身体接触を誘因に出現したり、妄想を基盤に出現したりとその背景は様ではない。

前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) では、早期から脱抑制が目立ち、攻撃的行動がみられることがある。

2. 精神病様症状

幻覚・妄想、夜間行動異常などが含まれる。妄想は訂正のきかない誤った思い込みで、健忘や誤認などを背景に心理的要因などが加わって生じる。Alzheimer 型認知症では健忘を背景としたもの盗られ妄想や被害妄想、Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) では誤認や幻視・錯視を背景にした嫉妬妄想や幻の同居人妄想などがよく知られている。DLB における幻視やレム期睡眠行動異常は BPSD というより、中核症状と捉えられる。

3. 感情障害に関わる症状

不安やうつ状態は Alzheimer 型認知症では早期に認められることが多い。認知機能低下の自覚から不安、焦燥を生じ、環境的要因なども加わってうつ状態を合併することがある。一方、健忘型軽度認知障害の段階から不安を示す例はその後 Alzheimer 型認知症となる率が高いこと、早期からの青斑核の病理学的変化などから、不安症状は反応性ではない可能性もある。DLB では経過中、過半数の症例にうつ状態が認められ、DLB の診断基準の支持的特徴に含まれる。うつ状態が DLB の初発症状となることも少なくない。

4. アパシーに関わる症状

アパシーは自発性や意欲の低下である。情緒の欠如などの感情面、不活発などの行動面、周囲への興味の欠如などの認識面に表れる。症状の類似性からうつ状態との鑑別が問題となるが、悲哀感や自責感などを欠くのが特徴である。アパシーは FTLD で Alzheimer 型認知症より高頻度にみられるが、Alzheimer 型認知症でも BPSD のなかでは最もよくみられる症状である。DLB でも過半数にアパシーが認められる。

主に FTLD で認められる異食・過食も因子分析ではこの項目に分類されるが、前頭葉内側底面の機能低下が共通するためと考えられる。

文献

- 1) Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol*. 2012 ; 3 : 73.
- 2) Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia : a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr*. 1996 ; 8(Suppl. 3) : 497-500.
- 3) Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K, et al. Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community : findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 ; 75(1) : 146-148.
- 4) Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium : Part I. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007 ; 24(6) : 457-463.
- 5) Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, et al. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias : results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008 ; 25(1) : 1-8.

認知症の認知機能障害を評価する際に有用な評価尺度と実施上の注意点は何か

推奨

認知症の認知機能障害を評価する際に有用な評価尺度として、スクリーニングには Mini Mental State Examination (MMSE) が臨床および研究において国際的にも広く用いられている。評価の対象、目的、環境などに応じて必要な検査を追加し、各患者の背景や状態を勘案して解釈することが望ましい。

2C

解説・エビデンス

認知機能障害のスクリーニングとしては MMSE が臨床および研究において国際的にも広く用いられている。一般に 23 点以下を認知症の疑いとするカットオフ値が使われている。内容としては、見当識、言語性記憶、全般性注意・計算、言語といずれも言語機能を用いる検査が 29 点、図形模写が 1 点の合計 30 点である。このため、MMSE は軽症例、病前能力の高い場合、視空間認知障害が主症状となる場合には感度が低く¹⁾、一方、軽度でも言語障害のある場合には低得点となる。わが国では改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) も一般的に使われており、MMSE と高い相関がある。HDS-R はすべて言語を用いる検査で、記憶に関する項目は MMSE より多く、一般に 20 点以下を認知症の疑いとする。

軽度の認知症や軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) の場合、Montreal Cognitive Assessment-Japanese version (MoCA-J) や Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) 日本語版などが使用される (151 頁 CQ4B-4 参照)。また、MMSE にトレイルメイキングテスト、語列挙課題などの神経心理学的検査を加えると軽度の認知症の診断率が高まる²⁾。Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale Japanese version (ADAS-Jcog) は Alzheimer 型認知症で早期から障害されやすい記憶、視空間認知などを中心にしたバッテリーで、Alzheimer 型認知症患者の症状の推移を評価するのに使われる。

各認知機能についてより詳細な検討が必要な場合は、表 1 の検査を適宜選択して施行する。また、上記の方法ではほとんど得点できないような重度認知症患者に対する評価法として、Severe Impairment Battery (SIB)^{3,4)}、Severe Cognitive Impairment Rating Scale (SCIRS)^{5,6)} があり、日本語版での有用性が確認されている。

いずれの評価法を用いる場合においても、各評価法のカットオフ値だけで異常かどうか判断するのではなく、病前能力や診察時の心身の状態などを十分考慮して、病前に比べてどう変化したかを的確に捉える必要がある。

表 1 | 主な認知機能検査

関連する主な機能		略称	日本語名	区分
複合的		MMSE	ミニメンタルステート検査	—
		HDS-R	改訂長谷川式簡易知能評価スケール	—
		MoCA-J	日本語版 MoCA	—
		ACE-III	(日本語版は ACE-R)	—
		N-D test	N 式老年者用精神状態評価尺度	—
		COGNISTAT	日本語版 COGNISTAT 認知機能検査	容易
		ADAS-Jcog	日本語版 Alzheimer 病評価スケール	極複雑
		SIB	SIB 日本語版	—
知能		WAIS-III	Wechsler 成人知能検査 第 3 版	極複雑
		RCPM	Raven 色彩マトリックス検査	容易
病前知能の推定		JART	JART 知的機能の簡易評価	容易
記憶	全般	WMS-R	Wechsler 記憶検査	極複雑
		RBMT	日本語版 Rivermead 行動記憶検査	複雑
	視覚性	ROCFT	Rey 複雑図形検査	複雑
		BVRT	Benton 視覚記憶検査	複雑
	言語性	S-PA	標準言語性対連合学習検査	複雑
言語		WAB	WAB 失語症検査-日本語版	極複雑
		SLTA	標準失語症検査	極複雑
視空間認知		ROCFT	Rey 複雑図形検査(模写)	複雑
		Kohs	Kohs 立方体組み合わせテスト	容易
		VPTA	標準高次視知覚検査	極複雑
注意機能		CAT	標準注意検査法	極複雑
方向性注意		BIT	BIT 行動性無視検査	—
前頭葉機能		TMT	トレイルメーカーキングテスト	—
		FAB	(Frontal Assessment Battery)	
		WCST	Wisconsin カード分類検査	複雑
		BADS	BADS 遂行機能障害症候群の行動評価	複雑

診療報酬上、「認知機能検査その他の心理検査」は検査および結果処理に要する時間により 3 つに大別される。容易：40 分以上、複雑：1 時間以上、極めて複雑：1 時間半以上。

診療報酬点数は、容易：80 点、複雑：280 点、極めて複雑：450 点(2016 年度現在)。

文献

- 1) Velayudhan L, Ryu SH, Raczek M, et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. Int Psychogeriatr. 2014 ; 26(8) : 1247-1262.
- 2) Wouters H, Appels B, van der Flier WM, et al. Improving the accuracy and precision of cognitive testing in mild dementia. J Int Neuropsychol Soc. 2012 ; 18(2) : 314-322.
- 3) Saxton J, McGonigle-Gibson KL, Swihart A, et al. Assessment of the severely impaired patient : description and validation of a new neuropsychological test battery. Psychol Assess. 1990 ; 2(3) : 298-303.
- 4) 新名理恵, 本間 昭, 須貝佑一ら. SIB 日本語版および改訂 ADCS-ADL 日本語版の信頼性・妥当性・臨床的有用性の検討. 老年精医誌 2005 ; 16(6) : 683-691.
- 5) Choe JY, Youn JC, Park JH, et al. The Severe Cognitive Impairment Rating Scale—an instrument for the assessment of cognition in moderate to severe dementia patients. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008 ; 25(4) : 321-328.
- 6) 田中寛之, 植松正保, 永田優馬ら. 重度認知症者のための認知機能検査 : Severe Cognitive Impairment Rating Scale 日本語版の臨床的有用性の検討. 老年精医誌 2013 ; 24(10) : 1037-1046.

■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 7 月 15 日(水)

#1 ("Dementia/diagnosis" [Majr] OR (dementia [TI] AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic))) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Majr] OR ((cognition disorder* [TI] OR cognitive disorder* [TI]) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic))) AND ("Neuropsychological Tests" [Majr] OR neuropsychological test* [TI] OR "Psychiatric Status Rating Scales" [Majr] OR assessment scale* [TI])

医中誌検索：2015 年 7 月 15 日(水)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能/TI) AND (神経心理学的検査/TH OR 神経心理学的検査/TI OR 神経心理学的テスト/TI OR 精神医学の評価尺度/TH OR 評価尺度/TI)

認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), 日常生活動作 activities of daily living (ADL), 全般的重症度を評価する際に有用な評価尺度と実施上の注意点は何か

推奨

BPSD の評価尺度として Neuropsychiatric Inventory (NPI) が, ADL の評価尺度として Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) が, 全般的重症度の評価として Clinical Dementia Rating (CDR) が広く使われており, 日本語版も利用可能である.

2C

解説・エビデンス

BPSD, ADL, 全般的重症度は, いろいろな状況での認知症者の行動を他者が観察することにより評価される. このような行動観察法は観察者の技量や状態に影響されることがあるため, 介護者を含めた環境を考慮して, 適切な評価法を選択して用いる (表 1).

1. BPSD の評価

認知症者でよく認められる行動異常や精神症状は, 認知症者の行動をよく知る介護者への半構造化面接に基づいて評価される. NPI は 10 項目の精神症状 (妄想, 幻覚, 興奮, うつ, 不安, 多幸, 無関心, 脱抑制, 易怒性, 異常行動) の有無, 頻度, 重症度を評価するもので, 最近では夜間行動, 食行動の 2 項目を追加した 12 項目版がよく使われている. 国際的に広く使われており, わが国でも市販されている. NPI には質問紙によるアンケート版 (NPI-Q)¹⁾, 介護施設用 (NPI-NH) もある. Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Behave-AD) では, 25 項目について重症度を 4 段階で評価し, 総得点を求める. Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) は 29 項目の agitated behavior の出現頻度を 7 段階で評価するもので, Behave-AD の攻撃性と行動障害に相当する. 常同行動の指標としてわが国で作られた Stereotypy Rating Inventory (SRI) は, 特に前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) で用いられる.

2. ADL の評価

認知症では生活障害があり, その中心となるのが ADL の低下である. PSMS は基本的 ADL 6 項目 (排泄, 食事, 着替え, 身繕い, 移動能力, 入浴), Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) は道具使用の ADL 8 項目 (電話, 買物, 食事の支度, 家事, 洗濯, 移動・外出, 服薬管理, 金銭管理) を介護者が評価するもので, 国際的に広く使われており, 日本語版も利用可能である²⁾. 中等度～重度認知症の評価に適するものとして Alzheimer's Disease Cooper-

ative Study Activities of daily living inventory (ADCS-ADL) より 19 項目を選択した ADCS-ADL-severe が使われている。わが国で作られたものとして N 式老年者用日常生活動作能力評価尺度 (N-ADL) がある。在宅の Alzheimer 型認知症を対象とした Disability Assessment for Dementia (DAD) も日本語版が利用されている。

3. 全般的重症度の評価

CDR は、記憶、見当識、判断力と問題解決、地域生活、家庭生活、介護状況の 6 項目に関して、介護者への半構造化面接に基づいて判定する評価法で、国際的に広く使われている。各項目の障害を評価し、全体として 0：健常、0.5：認知症の疑い、1：軽度認知症、2：中等度認知症、3：重度認知症の 5 段階に分けられる。CDR 0.5 を便宜的に軽度認知障害 (MCI) とする場合もある。介護者からの情報が十分得られない場合や、評価者の訓練が十分でない場合には評価者間の一致度が十分でないことがあり、注意が必要である。CDR をもとに、患者に対する簡単な認知機能検査を参考にする方法、6 項目の総得点を用いる方法、改訂短縮版も提案されている³⁾。わが国で開発された N 式老年者用精神状態評価尺度は、記銘・記憶、見当識、関心・意欲交流、会話、家事・身辺整理の 5 項目について観察に基づいて各 10 段階で評価するものである。薬効評価に用いられることのある Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC-plus)⁴⁾ は 2 時点での変化をみるもので、問診をもとに、全般的臨床症状の変化を大幅な改善 (1 点)～大幅な悪化 (7 点) の 7 段階で評価する。下位の症状領域として認知機能、ADL、その他の精神症状の 3 群を設定し、日本語版では Mental Function Impairment Scale (MENFIS)、DAD、Behave-AD で評価する。

表 1 | 観察による認知症の評価法

評価内容	検査名	略称	日本語版
行動・心理症状	Neuropsychiatric Inventory	NPI	○
	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease	Behave-AD	○
	Cohen-Mansfield Agitation Inventory	CMAI	○
	Stereotypy Rating Inventory	SRI	○
ADL	Physical Self-Maintenance Scale	PSMS	○
	Instrumental Activities of Daily Living Scale	IADL	○
	N 式老年者用日常生活動作能力評価尺度	N-ADL	○
	Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of daily living inventory	ADCS-ADL	○
	Disability Assessment for Dementia	DAD	○
	Erlangen Test of Activities of Daily Living	E-ADL-Test	
	Direct Assessment of Functional Status	DAFS	
	Direct Assessment of Functional Abilities	DAFA	
	Test of Everyday Functional Abilities	TEFA	
	Independent Living Scales	ILS	
全般的重症度	Clinical Dementia Rating	CDR	○
	N 式老年者用精神状態評価尺度	NM スケール	○
	Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input	CIBIC-plus	○

太字は広く使われている検査。

文献

- 1) Luttenberger K, Schmiedeberg A, Graessel E. Activities of daily living in dementia : revalidation of the E-ADL test and suggestions for further development. BMC Psychiatry. 2012 ; 12 : 208.
- 2) Sikkes SA, de Lange-de Klerk ES, Pijnenburg YA, et al. A systematic review of instrumental activities of daily living scales in dementia : room for improvement. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 ; 80 (1) : 7-12.
- 3) Duara R, Loewenstein DA, Greig-Custo MT, et al. Diagnosis and staging of mild cognitive impairment, using a modification of the clinical dementia rating scale : the mCDR. Int J Geriatr Psychiatry. 2010 ; 25 (3) : 282-289.
- 4) Nakamura Y, Usui M, Nishikawa T, et al. CIBIC Plus-J assessment using a videotaped method in Alzheimer's disease patients. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2012 ; 2 (1) : 271-277.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 15 日 (水)

#1 ("Dementia/diagnosis" [Majr] OR (dementia [TI] AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic))) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Majr] OR ((cognition disorder* [TI] OR cognitive disorder* [TI]) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic))) AND ("Neuropsychological Tests" [Majr] OR neuropsychological test* [TI] OR "Psychiatric Status Rating Scales" [Majr] OR assessment scale* [TI])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 15 日 (水)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能/TI) AND (神経心理学的検査/TH OR 神経心理学的検査/TI OR 神経心理学的テスト/TI OR 精神医学の評価尺度/TH OR 評価尺度/TI)

認知症者の quality of life(QOL)はどのようにして評価されるか

推奨

認知症者の QOL 評価法にはさまざまな観点があり、標準的方法はないが、認知症者の重症度や環境などを考慮して適宜選択して使用することができる。

2C

解説・エビデンス

QOL は、心身の機能、日常生活動作の能力、社会的活動などを総合した概念であり、どのように捉えるかにより評価法も異なる。認知症者では QOL の低下が懸念されるが、QOL をアウトカムとした研究は十分には行われていない¹⁾。QOL 評価の方法として自己評価、他者評価、両者の組み合わせに大別されるが(表 1)、自己評価は認知症が進むほど回答困難となり、他者評価は観察者バイアスを含むなどの問題がある²⁾。

全般的な健康関連 QOL の自己評価法として、Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)、EuroQol Instrument (EQ-5D) などは国際的に広く用いられており、健常者や他の疾患と比較できるという利点がある。しかし、進行した認知症者が回答するには複雑で、認知症者における妥当性なども高くはない¹⁾。

認知症に特化した QOL 評価法は英語圏では 15 以上あるが³⁾、QOL の定義や着眼点が評価法により異なり、基準とされているものはない。対象とする患者の重症度や環境などを考慮のうえ、適宜評価法を選択する。

表 1 | 認知症者の QOL 評価法

対象	検査名	自己評価	他者評価	日本語版
一般	Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)	○		○
	EuroQol Instrument (EQ-5D)	○		○
	WHO QOL 26	○	○	
認知症	Quality of Life in Alzheimer's Disease (QoL-AD)	○	○	○
	Dementia Quality of Life (DQOL)	○		○
	Bath Assessment of Subjective Quality of Life in Dementia (BASQID)	○		
	QOL-D		○	○
	Dementia Care Mapping (DCM)		○	○
	Alzheimer's Disease Related Quality of Life (ADRQL)		○	
	Quality of Life Measure for People with Dementia (QUALIDEM)		○	

Quality of Life in Alzheimer's Disease (QoL-AD)⁴⁾ は、自己評価と他者評価を併用した簡便な評価法で、中等症までの Alzheimer 型認知症に適し、臨床研究でも広く使われている⁵⁾。自己評価法としては、QOL は患者の主観の反映であるとする Dementia Quality of Life (DQOL)^{6,7)}、QOL は認知症の症状に影響されるとする Bath Assessment of Subjective Quality of Life in Dementia (BASQID)⁸⁾ がある。他者評価法としては、わが国で作成された中等度から重度認知症向けの QOL-D⁹⁾、患者の行動をもとに QOL を評価する Alzheimer's Disease Related Quality of Life (ADRQL)¹⁰⁾、QOL は個人と環境の関係に基づくとする Quality of Life Measure for People with Dementia (QUALIDEM)¹¹⁾ がある。Dementia Care Mapping (DCM) は、介護者ではなく第三者が認知症者とそのケア環境の両方を観察評価するもので、ケアを改善させる意図で作成され、重度認知症に向いている^{12,13)}。

文献

- 1) Smith S, Lamping D, Banerjee S, et al. Measurement of health-related quality of life for people with dementia : development of a new instrument (DEMQL) and an evaluation of current methodology. *Health Technol Assess.* 2005 ; 9(10) : 1-93.
- 2) Gräske J, Meyer S, Wolf-Ostermann K. Quality of life ratings in dementia care-across-sectional study to identify factors associated with proxy-ratings. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 ; 12 : 177.
- 3) Perales J, Cosco TD, Stephan BC, et al. Health-related quality of life in the Cambridge City over-75s Cohort (CC75C) : development of a dementia-specific scale and descriptive analyses. *BMC Geriatr.* 2014 ; 14 : 18.
- 4) Logston RG, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Quality of life in Alzheimer's disease : patient and caregiver reports. *J Ment Health Aging.* 1999 ; 5(1) : 21-32.
- 5) Matsui T, Nakaaki S, Murata Y, et al. Determinants of the quality of life in Alzheimer's disease patients as assessed by the Japanese version of the Quality of Life-Alzheimer's disease scale. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006 ; 21(3) : 182-191.
- 6) Brod M, Stewart AL, Sands L, et al. Conceptualization and measurement of quality of life in dementia : the dementia quality of life instrument (DQoL). *Gerontologist.* 1999 ; 39(1) : 25-35.
- 7) 鈴木みずえ, 内田敦子, 金森雅夫ら. 日本語版 Dementia Quality of Life Instrument の作成と信頼性・妥当性の検討. *日老医誌.* 2005 ; 42(4) : 423-431.
- 8) Trigg R, Skevington SM, Jones RW. How can we best assess the quality of life of people with dementia? the Bath Assessment of Subjective Quality of Life in Dementia (BASQID). *Gerontologist.* 2007 ; 47(6) : 789-797.
- 9) Terada S, Ishizu H, Fujisawa Y, et al. Development and evaluation of a health-related quality of life questionnaire for the elderly with dementia in Japan. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002 ; 17(9) : 851-858.
- 10) Rabins PV, Kasper JD, Kleinman L, et al. Concepts and methods in the development of the ADRQL : an instrument for assessing health-related quality of life in persons with Alzheimer's disease. *J Ment Health Aging* 1999 ; 5(1) : 33-48.
- 11) Ettema TP, Dröes RM, de Lange J, et al. QUALIDEM : development and evaluation of a dementia specific quality of life instrument-validation. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 ; 22(5) : 424-430.
- 12) Kitwood T, Bredin K. Towards a theory of dementia care : personhood and well-being. *Ageing Soc.* 1992 ; 12(3) : 269-287.
- 13) 鈴木みずえ, 水野 裕, Dawn Brooker ら. Quality of life 評価手法としての日本語版認知症ケアマッピング(Dementia Care Mapping : DCM)の検討 : Well-being and Ill-being Value(WIB 値)に関する信頼性・妥当性. *日老医誌.* 2008 ; 45(1) : 68-76.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 15 日(水)

#1 ("Dementia" [Majr] OR dementia [TI] OR "Cognition Disorders" [Majr] OR cognition disorder* [TI] OR cognitive disorder* [TI]) AND ("Neuropsychological Tests" [Majr] OR neuropsychological test* [TI] OR "Psychiatric Status Rating Scales" [Majr] OR scale* [TI]) AND ("Quality of Life" [Majr] OR "quality of life" [TI])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 15 日(水)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能/TI) AND (神経心理学的検査/TH OR 神経心理学的検査/TI OR 神経心理学的テスト/TI OR 精神医学的評価尺度/TH OR 評価尺度/TI) AND (生活の質/TH OR 生活の質/TI OR "Quality of Life"/TI)

原発性進行性失語 primary progressive aphasia (PPA) の分類と評価はどのように行うか

回答

原発性進行性失語は、①非流暢性/失文法型、②意味型、③ロゴペニック型に分けられるが、いずれにも含まれない例もある。臨床的分類は、言語・意味記憶に関する評価および病巣分布をもとに行う。

C

解説・エビデンス

変性性認知症のうち、失語症で初発し、経過を通じて失語症が前景に立つ一群は原発性進行性失語と呼ばれる。失語症の特徴から表1に示すように3型に分けられ、MRIによる萎縮部位、SPECT/PETによる血流/代謝低下部位は各型に特徴的な分布を呈する¹⁾。

失語症の臨床的特徴から失語の臨床型を診断するためには、自発話の流暢性（構音の歪み、発話時の努力性の有無など）、単語レベルでの聴覚性理解、呼称、復唱の機能を診察する。

非流暢性/失文法型は、発語失行と呼ばれる不規則な音の歪みと、発話/理解における文法の障害が特徴的であるが、一方だけを呈する症例もある。典型的には不規則な音の歪みがある努力性の発話で単語の理解は保たれるが、文の理解が障害される。左前頭葉後部から島にかけての萎縮/血流低下がみられる。類縁の病態として原発性進行性発語失行が知られており、発語失行だけで理解障害はない。原発性進行性発語失行は、失構音が目立つ非流暢性/失文法型PPA症例と萎縮部位が類似している^{2,3)}。

意味型は、名詞の想起/理解の障害が中核症状で、ものの知識などの意味記憶の障害へと進行する。発話は流暢で復唱は保たれるが、単語レベルでの理解障害、呼称障害がある。進行すると言語だけでなく意味記憶が障害され、ものを見てもそれが何であるかがわからなくなる。左側頭葉前部の萎縮/血流低下がみられる。

ロゴペニック型は、自発話は流暢だが単語の想起困難があり、呼称も不良である。単語レベルの理解と復唱は可能だが、句や文などの復唱は不良で、音韻の誤りが目立つ。左側頭葉後部から頭頂葉にかけての萎縮/血流低下を示す。

PPAの分類は、以上のような各言語機能の障害の特徴をもとに行われる。半定量的な評価にはWestern Aphasia Battery (WAB) 失語症検査や標準失語症検査などが使われるが、状況図の説明だけでも特徴を抽出できるとする報告もある^{4,5)}。PPA3型の分類が提唱されて以来、多数例での検証が行われている。しかし、いずれにも当てはまらない症例が約1/3あることや、2つの型に当てはまってしまう症例もあることがわかり、分類の見直しも進められている^{5,6)}。

PPAの分類は臨床的なものであるため、特定の原因疾患とは必ずしも対応しない。病理学的診断との対応では、非流暢性/失文法型は前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) が77% (タウ; 51%, TDP-43; 26%), Alzheimer病が21%, 意味型はFTLD

表 1 | 原発性進行性失語の分類と診断基準

		非流暢性/失文法型	意味型	ログペニック型
I. 臨床診断	中核症状	1 つ以上	2 つとも	2 つとも
		・発話における失文法	・呼称障害 ・単語の理解障害	・自発話における語想起障害と呼称障害 ・文や句の復唱障害
		・努力性で滞りのみられる発話		
		・不規則な音韻の誤りや歪み(発語失行)を伴う		
	その他の症状	2 つ以上	3 つ以上	3 つ以上
		・文法的に複雑な文の理解障害 ・個々の単語理解は保たれる ・ものについての知識は保たれる	・ものについての知識の障害(特に低頻度や低親密度のもの) ・表層性失読または表層性失書 ・復唱は保たれる ・発話(文法および運動面)は保たれる	・自発話と呼称における発話の(音韻的)誤り ・単語の理解とものの知識は保たれる ・発話の運動面は保たれる ・明らかな失文法は認めない
II. 画像を含めた診断		臨床診断に合致し以下の1 つ以上	臨床診断に合致し以下の1 つ以上	臨床診断に合致し以下の1 つ以上
	MRI (顕著な萎縮)	左前頭葉後部から島	左側頭葉前部	左 Sylvius 裂領域後部および頭頂葉
	SPECT/PET (血流/代謝低下)	左前頭葉後部から島	左側頭葉前部	左 Sylvius 裂領域後部および頭頂葉

[Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 ; 76(11) : 1006-1014.]

88% (タウ : 15%, TDP-43 : 73%), Alzheimer 病 12%, ログペニック型は FTLD 36% (タウ : 11%, TDP-43 : 24%), Alzheimer 病 56%であった^{7,8)}。おおまかには非流暢性/失文法型は FTLD-tau, 意味型は FTLD-TDP との関連が強く, ログペニック型は Alzheimer 病が多いものの, 原因疾患は一様でない。

文献

- 1) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 ; 76(11) : 1006-1014.
- 2) Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome : primary progressive apraxia of speech. *Brain*. 2012 ; 135(5) : 1522-1536.
- 3) Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, et al. Syndromes dominated by apraxia of speech show distinct characteristics from agrammatic PPA. *Neurology*. 2013 ; 81(4) : 337-345.
- 4) Ash S, Evans E, O'Shea J, et al. Differentiating primary progressive aphasias in a brief sample of connected speech. *Neurology*. 2013 ; 81(4) : 329-336.
- 5) Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, et al. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurology*. 2014 ; 82(13) : 1119-1126.
- 6) Botha H, Duffy JR, Whitwell JL, et al. Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. *Cortex*. 2015 ; 69 : 220-236.
- 7) Harris JM, Gall C, Thompson JC, et al. Classification and pathology in primary progressive aphasia. *Neurology*. 2013 ; 81(21) : 1832-1839.
- 8) Harris JM, Jones M. Pathology in primary progressive aphasia syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 ; 14(8) : 466.

■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 7 月 15 日(水)

#1 ("Aphasia, Primary Progressive/classification" [Majr] OR ("primary progressive aphasia" [TI] AND classification) OR (("Aphasia, Primary Progressive/diagnosis" [Mesh] OR ("primary progressive aphasia" [TI] AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic))) AND ("Neuropsychological Tests" [Mesh] OR neuropsychological test* [TI]) AND assessment*)) OR (("Aphasia, Primary Progressive/diagnosis" [Majr] OR ("primary progressive aphasia" [TI] AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic))) OR (("Aphasia, Primary Progressive/diagnosis" [Mesh] OR ("primary progressive aphasia" [TI] AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic))) AND ("Neuropsychological Tests" [Mesh] OR neuropsychological test* [TI]))) AND (three variant* OR (variant* AND (criteria [TI] OR "Diagnosis, Differential" [Mesh] OR "differential diagnosis" [TI] OR classification [TI] OR classification [SH] OR assessment* [TI]))))

医中誌検索：2015 年 7 月 15 日(水)

#1 (失語症-原発性進行性/TH OR 原発性進行性失語症/TI) AND (分類/TH OR 分類/AL OR 評価/AL OR 基準/AL OR 変異/TH OR 変異/AL OR 異型/AL)

認知症の診断と鑑別はどのように行うか

回答

認知症の臨床診断は病歴聴取と身体的および神経学的診察が重要であり、認知症の有無、症状、重症度を包括的に把握するように努める。認知機能検査、形態画像検査（CTまたはMRI）、脳機能画像検査、血液・脳脊髄液検査などを行い、認知症の病型診断を行う。この過程で、治療可能な認知症を見逃さないように努め、せん妄、うつ病、薬剤誘発性認知機能障害を除外する。

解説・エビデンス

認知症は「獲得した複数の認知・精神機能が、意識障害によらないで日常生活や社会生活に支障をきたすほどに持続的に障害された状態」とまとめられる。認知症の診断は2つのステップを要する。まず、認知症であるか否か、すなわち後天的かつ慢性の認知機能障害により日常生活機能が障害されていることを包括的に確認する^{1,2)}。この過程では、問診と認知機能検査を行う。認知症の定義および診断基準としては、国際疾病分類第10版（ICD-10）³⁾、精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5）⁴⁾、米国国立老化研究所/Alzheimer病協会ワークグループ National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup（NIA-AA）基準⁵⁾がある。認知症の基準を満たさない状態であると判断されても、背景に存在する認知機能障害から軽度認知障害の範疇に入ると考えられる場合もある。

次のステップは、認知症の基礎疾患を見極める過程である。この過程では、身体所見、神経学的診察、画像検査、血液・脳脊髄液検査など各種検査を必要に応じて行う。治療可能な認知症を見逃さないために、認知症と診断した場合には、頭部CTもしくは頭部MRIの形態画像検査を実施することが望ましい⁶⁻⁸⁾。血算、血液生化学、甲状腺ホルモン、電解質、空腹時血糖、ビタミンB₁₂、葉酸の測定が推奨される。血清梅毒検査とヒト免疫不全ウイルス human immunodeficiency virus（HIV）検査は、病歴上、診断が疑われる場合に実施する。脳脊髄液は非典型病型など鑑別が困難な症例に実施することが奨励される⁶⁻⁸⁾。若年性認知症の鑑別診断は多岐にわたるため、専門医に紹介することを考慮する^{1,2)}。

認知症学会が作成した認知症診断フローチャート（2008年）⁹⁾、前回の本ガイドライン（2010年）に掲載されたフローチャートを改訂した認知症診断フローチャートを図1に示した。

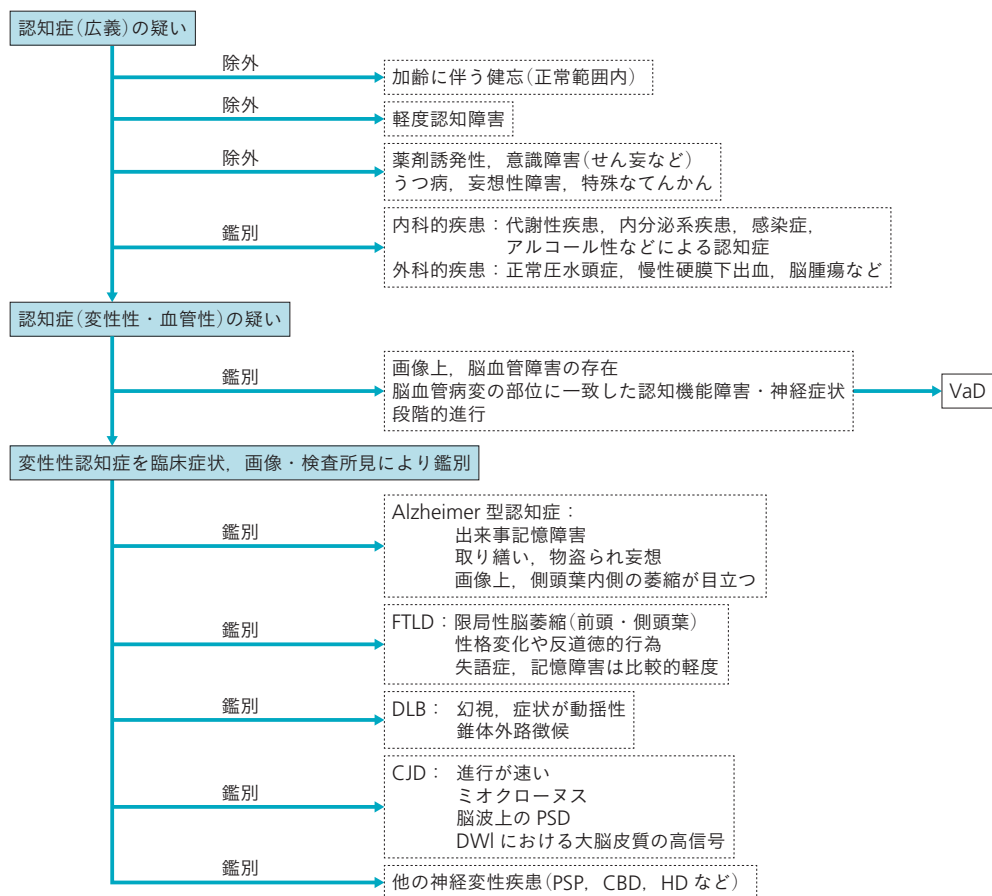


図1 | 認知症診断のフローチャート

VaD : vascular dementia, FTLD : frontotemporal lobar degeneration, DLB : dementia with Lewy bodies, CJD : Creutzfeldt-Jakob disease, PSD : periodic synchronous discharge, DWI : diffusion weighted image, PSP : progressive supranuclear palsy, CBD : corticobasal degeneration, HD : Huntington's disease

文献

- Galvin JE, Sadowsky CH. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. J Am Board Fam Med. 2012 ; 25 (3) : 367-382.
- Moore A, Patterson C, Lee L, et al. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia : recommendations for family physicians. Can Fam Physician. 2014 ; 60 (5) : 433-438.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva : World Health Organization ; 1993.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5. Arlington, VA : American Psychiatric Association ; 2013.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 ; 7 (3) : 263-269.
- Noel-Storr AH, McCleery JM, Richard E, et al. Reporting standards for studies of diagnostic test accuracy in dementia : The STARDdem Initiative. Neurology. 2014 ; 83 (4) : 364-373.
- Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol. 2012 ; 19 (9) : 1159-1179.
- Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. Age Ageing. 2015 ; 44 (1) : 25-33.
- 新井平伊. 認知症の診断. 日本認知症学会 編. 認知症テキストブック. 東京 : 中外医学社 ; 2008 : 158-163.

■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 7 月 1 日(水)

#1 ("Dementia/diagnosis" [Majr] OR (dementia [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI])) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Majr] OR ((cognition disorder* [TI] OR "cognitive dysfunction" [TI]) AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Diagnosis, Differential" [Majr] OR "differential diagnosis" [TI] OR "Diagnostic Errors" [Majr] OR diagnostic error* [TI] OR misdiagnosis [TI])

医中誌検索：2015 年 7 月 1 日(水)

#1 (認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (鑑別診断/MTH or 鑑別/TI or 誤診/MTH or 誤診/TI)

認知症の画像検査はどのように進めるか

推奨

形態画像検査（CT/MRI）を行い、治療可能な認知症を除外する。MRI 検査により得られる脳局所の萎縮パターンと信号変化の有無と分布は、認知症の鑑別診断に有用である。脳血流 SPECT、ドパミントランスポーターシンチグラフィ、MIBG 心筋シンチグラフィなどの機能画像は認知症の鑑別診断に有用である。

1B

解説・エビデンス

治療可能な脳外科的な認知症、例えば慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、正常圧水頭症などを除外するために形態的画像検査（CT/MRI）を実施することが望ましい¹⁾。MRI は CT と比較して優れた空間解像度を有しており、血管性病変の描出に優れている。また、MRI は脳萎縮のパターン判別に優れており鑑別診断に有用である（図 1）²⁾。MRI による信号変化の評価は脳血管障害、白質脳症、脳炎、脱髄性疾患などの鑑別診断に有用である（図 2）²⁾。

基本的な MRI シークエンスは T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR 画像である。脳腫瘍、炎症性病変、感染性病変が疑われる場合には造影剤検査を行い、造影効果の有無を調べる³⁾。拡散強調画像は、急性期脳血管病変および Creutzfeldt-Jakob 病における大脳皮質、もしくは線条体・視床の高信号病変の検出に優れている。T2* 強調画像および susceptibility-weighted imaging (SWI) はアミロイド血管症などでみられる微小出血の検出に優れている。

大脳萎縮の評価には voxel-based morphometry (VBM) 解析が有用であり、わが国では voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) 解析が広く行われている。VSRAD 解析により得られる Z スコアは、内側側頭部の萎縮の程度を表す指標であり、Alzheimer 型認知症の診断や除外診断、重症度診断を Z スコアの値のみでは判断できない点は留意すべきと思われる。

脳血流 SPECT は血流低下部位による認知症の鑑別診断に有用である。脳血流 SPECT では ¹²³I-IMP、^{99m}Tc-ECD などの核種が用いられる。脳血流 SPECT の所見は視覚読影による判断に加え、統計学的な手法を用いた解析（3D-SSP、eZIS など）が用いられる。Alzheimer 型認知症では後部帯状回、楔前部、頭頂葉連合野の血流低下が特徴である⁴⁾。FDG-PET は糖代謝の低下を検出し、脳血流 SPECT よりも感度が高いが、保険適用はない⁵⁾。Lewy 小体型認知症では、心臓交感神経の障害に伴う MIBG シンチグラフィにおける MIBG の取り込みが低下する⁶⁾。¹²³I-FP-CIT を用いたドパミントランスポーターシンチグラフィは、線条体におけるドパミントランスポーターの密度を反映すると考えられており、Lewy 小体型認知症と Alzheimer 型認知症の鑑別を目的とした検査として保険適用が認められ、臨床応用が進んでいる。

分子イメージングとしてはアミロイド β ($A\beta$) とタウを可視化する技術が確立されている⁷⁾。 $A\beta$ を標的とするリガンドとして ¹¹C-PIB、¹⁸F-Florbetapir、¹⁸F-Flutemetamol、¹⁸F-Florbetaben などが開発されている⁸⁾。アミロイド PET 検査の臨床的意義付けについては CQ6-6

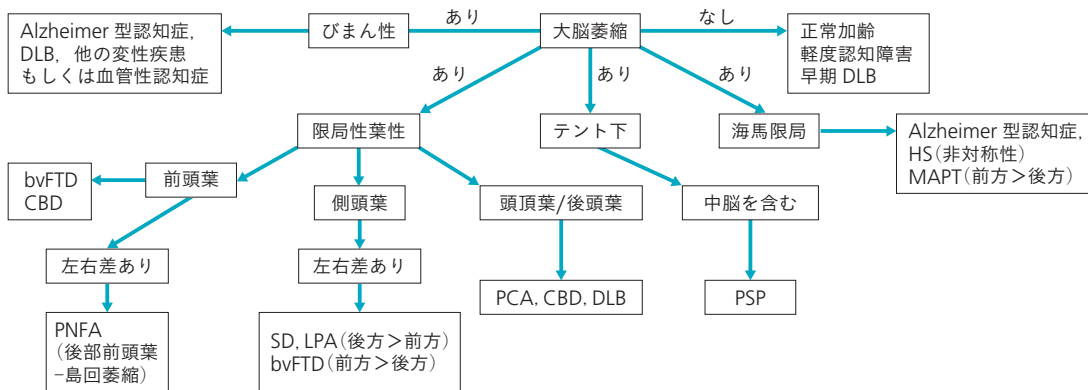


図 1 | 大脳萎縮パターンによる診断アプローチ

DLB : dementia with Lewy bodies, bvFTD : behavioral variant frontotemporal dementia, CBD : corticobasal degeneration, PNFA : progressive nonfluent aphasia, SD : semantic dementia, PCA : posterior cortical atrophy, PSP : progressive supranuclear palsy, MAPT : microtubule associated protein tau, HS : hippocampal sclerosis
 [Harper L, Barkhof F, Scheltens P, et al. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 ; 85(6) : 692-698. より一部改変]

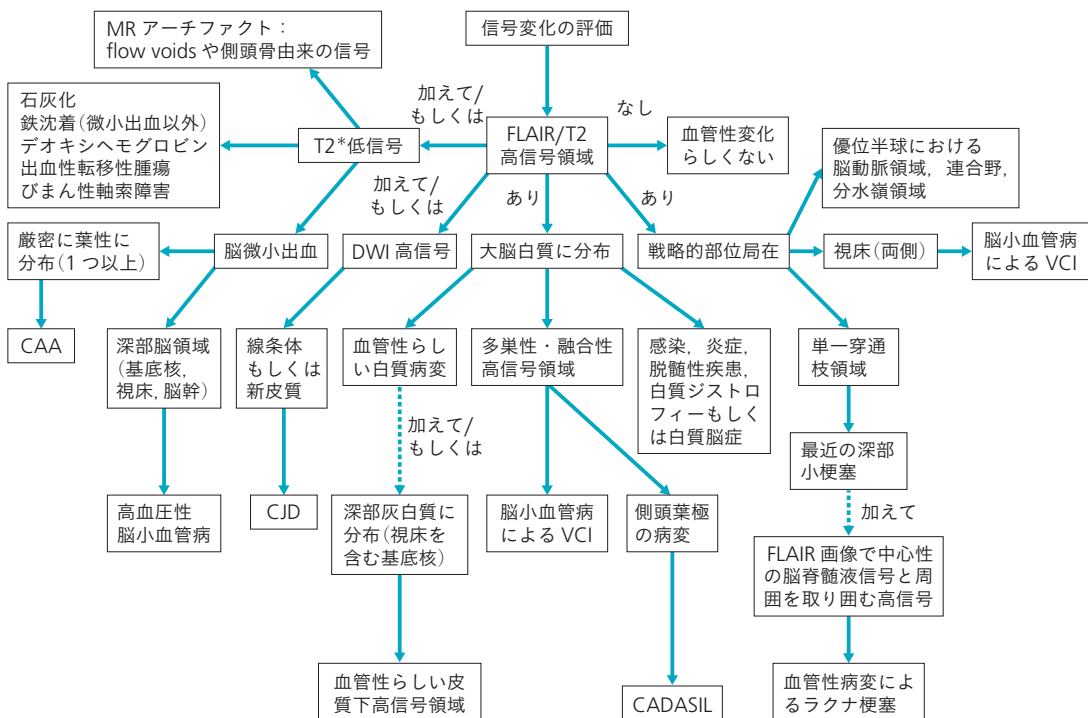


図 2 | MRI 信号変化による認知症の鑑別診断

FLAIR : fluid attenuated inversion recovery, CAA : cerebral amyloid angiopathy, CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CJD : Creutzfeldt-Jakob disease, VCI : vascular cognitive impairment
 [Harper L, Barkhof F, Scheltens P, et al. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 ; 85(6) : 692-698. より一部改変]

(221 頁)を参照のこと。タウを可視化するリガンドとしては ^{11}C -PBB3、 ^{18}F -T807、 ^{18}F -THK5351などが開発されている。これらの技術は主に研究目的で使用されており、現在、保険適用はない。

文献

- 1) Filippi M, Agosta F, Barkhof F, et al. EFNS task force : the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol.* 2012 ; 19(12) : e131-e140.
- 2) Harper L, Barkhof F, Scheltens P, et al. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 ; 85(6) : 692-698.
- 3) Mortimer AM, Likeman M, Lewis TT. Neuroimaging in dementia : a practical guide. *Pract Neurol.* 2013 ; 13(2) : 92-103.
- 4) Yeo JM, Lim X, Khan Z, et al. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013 ; 263(7) : 539-552.
- 5) Shivamurthy VK, Tahari AK, Marcus C, et al. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 ; 204(1) : W76-W85.
- 6) King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord.* 2011 ; 26(7) : 1218-1224.
- 7) Pearson SD, Ollendorf DA, Colby JA. Amyloid- β positron emission tomography in the diagnostic evaluation of alzheimer disease : summary of primary findings and conclusions. *JAMA Intern Med.* 2014 ; 174(1) : 133-134.
- 8) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging : dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Alzheimers Dement.* 2013 ; 9(4) : e106-e109.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 1 日(水)

#1 ("Dementia/diagnosis" [Majr] OR (dementia [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI])) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Majr] OR ((cognition disorder* [TI] OR "cognitive dysfunction" [TI]) AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Diagnostic Imaging" [Majr] OR imaging [TI] OR neuroimaging [TI] OR MRI [TI] OR CT [TI] OR SPECT [TI] OR PET [TI] OR MIBG [TI])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 1 日(水)

#1 (認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (画像診断/MTH or 画像/TI or MRI/TI and CT/TI or SPECT/TI or PET/TI or MIBG/TI)

認知症の診断に有用な血液・脳脊髄液検査は何か

回答

内科的疾患に伴う認知症を鑑別するために血液検査を実施する。変性性認知症の鑑別に有用な血液検査は確立されていない。脳脊髄液検査は中枢神経の感染症、腫瘍、炎症性疾患の除外を目的として行われる。脳脊髄液中のアミロイド β 42 ($A\beta$ 42) 低下とリン酸化タウの上昇が Alzheimer 型認知症で報告されている。

B

解説・エビデンス

内科的疾患に伴う認知症および認知機能低下を生じる病態を鑑別するために血液検査を行うことが推奨される。血算、血液生化学、甲状腺ホルモン、電解質、空腹時血糖、ビタミン B_{12} 、葉酸の測定が推奨される。血清梅毒検査と human immunodeficiency virus (HIV) 検査は、病歴上、診断が疑われる場合に実施する¹⁾。

脳脊髄液検査は非典型例など認知症の病型診断が困難な症例に実施する²⁾。中枢神経の感染症、腫瘍（悪性リンパ腫や転移性腫瘍）、炎症性疾患について一般検査、細胞診により除外する。

Alzheimer 型認知症ではアミロイド β 42 ($A\beta$ 42) の低下、総タウ、リン酸化タウの上昇を認める^{3,4)}。脳脊髄液中の $A\beta$ 42 の低下は脳内 $A\beta$ 蓄積を反映すると考えられており、アミロイド PET の結果と相関する⁵⁾。これらバイオマーカーの特徴は Alzheimer 型認知症の診断基準〔International Working Group (IWG)-2 基準⁶⁾、National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup (NIA-AA) 診断基準⁷⁾〕に組み入れられている。リン酸化タウの測定は認知症の補助診断を目的とした検査として保険適用となっている。 $A\beta$ 42 の測定は保険収載されていない。また、脳脊髄液バイオマーカーの測定は臨床治験の組み入れ基準や効果判定に応用されている。Alzheimer 型認知症にコンバートする軽度認知障害は、 $A\beta$ 42 の低下、総タウ、リン酸化タウの上昇を認めることが報告されている^{1,2)}。

認知症各病型における代表的な脳脊髄液バイオマーカーの変化を表 1 に示した。Lewy 小体型認知症では、Alzheimer 型認知症と比較して脳脊髄液中 α -シヌクレインが低下していることがメタ解析により報告されているが、実用化はされていない⁸⁾。また、前頭側頭葉変性症のバイオマーカーも研究段階であり実用化されたものはない。Creutzfeldt-Jakob 病の補助診断を目的とした脳脊髄液・総タウの測定が保険収載されている。

血液および脳脊髄液バイオマーカー検査の問題点として、検体採取および処理、また測定方法の標準化が十分行われていないことがある。そのため、診断のためのカットオフ値が測定キットや測定施設により異なっている。この点をふまえ、わが国を含めた各国が共同してバイオマーカーの標準化を目指した国際プログラムを展開している⁹⁾。

表 1 | 認知症各病型における代表的な脳脊髄液バイオマーカーの変動

疾患名	脳脊髄液マーカー	結果	コメント
Alzheimer 型認知症	Aβ42 総タウ	低下 上昇	脳アミロイド沈着と相関 神経細胞変性を反映。他の病態でも上昇 することあり 神経原線維変化と相関 Alzheimer 型認知症に対しての特異性が 高い 診断目的で保険診療により測定可能
	リン酸化タウ	上昇	
Lewy 小体型認知症	α シヌクレイン	低下	Parkinson 病でも低下
前頭側頭葉変性症	リン酸化タウ/総タウ比率 プログランユリン	FTLD-TDP で低下 GRN 変異保因者で低下	ハプロ不全が原因
Creutzfeldt-Jakob 病	総タウ 14-3-3 異常プリオン蛋白	著増 増加 陽性	診断目的で保険診療により測定可能 RT-QUIC 法で検出

RT-QUIC : real-time quaking-induced conversion

文献

- 1) Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, et al. Biomarkers in dementia : clinical utility and new directions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 ; 85(12) : 1426-1434.
- 2) Noel-Storr AH, Flicker L, Ritchie CW, et al. Systematic review of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. Alzheimers Dement. 2013 ; 9(3) : e96-e105.
- 3) Agarwal R, Tripathi CB. Diagnostic Utility of CSF Tau and Aβ(42) in Dementia : A Meta-Analysis. Int J Alzheimers Dis. 2011 ; 2011 : 503293.
- 4) van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, et al. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia : a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2011 ; 49(3) : 353-366.
- 5) Wurtman R. Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Metabolism. 2015 ; 64(3 Suppl 1) : S47-50.
- 6) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014 ; 13(6) : 614-629.
- 7) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 ; 7(3) : 263-269.
- 8) Lim X, Yeo JM, Green A, et al. The diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein analysis in dementia with Lewy bodies—a systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2013 ; 19(10) : 851-858.
- 9) Mattsson N, Andreasson U, Persson S, et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. Alzheimers Dement. 2013 ; 9(3) : 251-261.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 1 日(水)

- #1 ("Dementia/diagnosis" [Majr] OR (dementia [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI])) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Majr] OR ((cognition disorder* [TI] OR "cognitive dysfunction" [TI]) AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Biological Markers" [Majr] OR biological marker* [TI] OR biomarker* [TI] OR "Hematologic Tests" [Mesh] OR hematologic test* [TI] OR blood test* [TI] OR "Cerebrospinal Fluid" [Mesh] OR "cerebrospinal fluid" [TI] OR "cerebrospinal fluid" [SH])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 1 日(水)

- #1 (認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (生物学的のマーカー/MTH OR 生物学的のマーカー/TI OR 生物マーカー/TI OR 血液学的の検査/TH OR 血液学的の検査/TI OR 血液検査/TI OR 髄液検査/TH OR 髄液検査/TI)

認知症の診断の際に留意すべき身体的・神経学的所見は何か

回答

認知症を診断するプロセスにおいて身体的診察および神経学的診察を行う。身体的診察により見出された所見が、内科的疾患に伴う治療可能な認知症の診断につながることもある。神経学的診察で得られた所見は、変性性認知症の病型診断の鑑別に有用である。

解説・エビデンス

認知症を診断する最初のステップにおいて、身体的診察および神経学的診察を実施する¹⁾。

身体的診察としては、①頭髮、皮膚、②眼瞼結膜、瞳孔、③口腔粘膜、咽頭、舌、④頸部：リンパ節、甲状腺、血管雑音の聴取、⑤脈拍と血圧、⑥胸部、⑦腹部、⑧四肢：皮膚、関節、浮腫の有無について確認する¹⁾。頸部血管雑音、脈拍不整は脳血管病変の存在を示唆する。聴覚障害を伴う耳鼻科的疾患の有無に留意する。脱毛、甲状腺腫脹、下肢の非圧痕性（non-pitting）浮腫は甲状腺機能低下症で認められる。結節性紅斑、口腔内アフタ、陰部潰瘍は神経 Behçet 病でみられる身体所見である。アステリキシスは肝性脳症で認められる。

神経学的診察としては、①意識レベル、②認知機能検査、③脳神経領域、④四肢の運動系、⑤深部腱反射と病的反射、⑥不随意運動、⑦感覚系、⑧姿勢・歩行、⑨自律神経系について調べる^{2,3)}。

意識障害の有無はせん妄との鑑別に必要である。半盲があれば脳血管性病変が脳内で生じている可能性がある。検眼鏡を用いて眼底を観察し乳頭浮腫があれば、頭蓋内圧亢進を生じる頭蓋内病変の存在を考慮する。対光反射が減弱していて輻輳反射が保たれる Argyll Robertson 瞳孔は神経梅毒を疑う所見である。垂直性眼球運動障害は進行性核上性麻痺で高頻度に認める。眼球運動制限と複視は Wernicke 脳症で認められる。肢節運動失行、観念運動性失行は大脳皮質基底核変性症に特徴的な徴候である。舌の萎縮、線維束れん縮は認知症を伴う運動ニューロン疾患で認められる。舞踏運動は Huntington 病、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症で認める。安静時振戦は Lewy 小体型認知症や Parkinson 病で認められる。ミオクロヌスは Creutzfeldt-Jakob 病、大脳皮質基底核変性症、Alzheimer 型認知症などで認められる。把握反射や吸引反射などの前頭葉徴候は、前頭側頭葉変性症の患者で認められる。四肢遠位部の感覚障害はビタミン B₁₂ 欠乏症による末梢神経障害で生じる。深部知覚障害は神経梅毒による脊髄痙や亜急性連合性変性症で認められる。小刻み歩行とすくみ足歩行は Lewy 小体型認知症に特徴的な歩行である。開脚位のすり足歩行は正常圧水頭症でみられる歩行である。起立性低血圧、排尿障害、便秘などの自律神経障害は Lewy 小体型認知症で認められる⁴⁾。

文献

- 1) Ames D, Burns A, O'Brien J 編. Dementia, Fourth edition. Boca Raton, FL : CRC Press ; 2010.
- 2) 水野美邦. 神経内科ハンドブック：鑑別診療と治療，第4版 編. 東京：医学書院；2010.
- 3) 柴崎 浩. 神経診断学を学ぶ人のために，第2版. 東京：医学書院；2013.
- 4) Idiaquez J, Roman GC. Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias. J Neurol Sci. 2011 ; 305(1-2) : 22-27.

検索式

PubMed 検索：2015 年 7 月 1 日(水)

- #1 ("Dementia/diagnosis" [Majr] OR (dementia [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI])) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Majr] OR ((cognition disorder* [TI] OR "cognitive dysfunction" [TI]) AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Physical Examination" [Mesh] OR physical examination* [TI] OR physical finding* [TI])

医中誌検索：2015 年 7 月 1 日(水)

- #1 (認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (理学的検査/MTH OR 理学的検査/TI OR 身体所見/TI)

認知症の診断に影響を及ぼす薬剤はどのようなものがあるか

推奨

認知機能低下の背景に薬剤が影響している可能性を念頭に置く必要があり、服薬内容を確認する。高齢者、肝・腎機能低下、多剤併用の際に薬剤性の認知機能低下が生じやすい。薬剤による認知機能低下は、せん妄のほかに潜在性または亜急性に発症するものがある。抗コリン薬およびベンゾジアゼピン系薬剤は認知機能低下および認知症発症のリスクとなる。

1B

解説・エビデンス

薬剤による認知機能低下には次のような特徴がある¹⁻³⁾。①注意力低下が目立つ、②薬物服用による認知機能障害の経時的変化がみられる、③せん妄に類似した症状を呈することがある、④薬剤中止により認知機能障害が改善する、⑤薬剤の過剰投与により認知機能が悪化する。高齢者、肝・腎機能低下、多剤併用の際に薬剤性の認知機能低下が生じやすい。また、Alzheimer 型認知症などの変性性認知症、脳血管障害、Parkinson 病などの神経疾患は、薬剤誘発性の認知機能障害の発現閾値を低下させる。

認知機能障害を呈する患者のなかで薬剤と関連すると思われる割合は2～12%と推定される²⁾。ただし、薬剤と認知機能障害の因果関係を証明することが困難な場合も少なくない。いくつかの薬剤はせん妄を起こすことも知っておくべきである。入院中の高齢者で認められるせん妄の11～30%は薬剤性であると報告されている²⁾。

認知機能低下を誘発しやすい薬剤のカテゴリー（表1）と薬剤リスト（表2）を示した。向精神薬のなかでは抗コリン作用を有するフェノチアジン系抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬、三環系抗うつ薬が認知機能低下を招きやすい。そのほか、抗 Parkinson 病薬、オピオイド系鎮痛薬、NSAIDs や副腎皮質ステロイドは認知機能低下を起こしやすい薬物である。そのほかにも注意すべき薬剤としては、一部の降圧薬、抗不整脈薬、ジギタリス、利尿薬などの循環器病薬、抗菌薬・抗ウイルス薬、抗腫瘍薬、抗コリン作用を有する過活動膀胱薬、抗喘息薬や抗コリン作用、抗ヒスタミン作用を有する消化器病薬がある。

高齢者における抗コリン薬は認知機能低下、および認知症発症のリスクを上昇させることが報告されている⁴⁾。抗コリン薬による認知機能障害としては、記憶力低下、注意力低下、せん妄があげられ、特に高齢者で生じやすい⁵⁾。

ベンゾジアゼピン系薬剤は、辺縁系および大脳皮質のベンゾジアゼピン受容体と関連し、GABA 受容体機能を亢進させ、これらの部位の神経過剰活動を抑制させると考えられている。GABA-ベンゾジアゼピン受容体は海馬を中心に分布しているため、ベンゾジアゼピン系薬剤により海馬の記憶機能が抑制され記憶障害が生じると考えられている。ベンゾジアゼピン系薬

剤の長期服用により生じる認知機能障害として、空間認知障害、言語性記憶および注意力の障害が報告されている⁶⁾。また、ベンゾジアゼピン系薬剤の内服は、認知症のリスクになることがメタアナリシスにより報告されている⁷⁾。

高齢者に対する多剤併用や過剰投与の適正化を図る目的で作成された「適切な薬剤処方を明確に定義する基準」として Beers 基準がある⁸⁾。また、日本老年医学会より「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」が発刊されており、高齢者に対する処方における注意点について参照されたい⁹⁾。また、医薬品医療機器総合機構のホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) から医療用医薬品の添付文書の閲覧が可能であり、個々の薬剤の有害事象を検索することができる¹⁰⁾。

表 1 | 認知機能低下を誘発しやすい薬剤

向精神薬	向精神薬以外の薬剤
抗精神病薬	抗 Parkinson 病薬
催眠薬	抗てんかん薬
鎮静薬	循環器病薬(ジギタリス、利尿薬、一部の降圧薬など)
抗うつ薬	鎮痛薬(オピオイド、NSAIDs)
	副腎皮質ステロイド
	抗菌薬、抗ウイルス薬
	抗腫瘍薬
	泌尿器病薬(過活動膀胱治療薬)
	消化器病薬(H ₂ 受容体拮抗薬、抗コリン薬)
	抗喘息薬
	抗アレルギー薬(抗ヒスタミン薬)

表 2 | 中枢神経系の有害事象を引き起こす可能性がある薬剤

抗精神病薬など	抗認知症薬	躁病・うつ状態治療薬		
クエチアピン	ドネペジル	リチウム	ドスレピン	フェノバルビタール
クロルプロマジン	ガラントミン	抗酒癖薬	トラゾドン	ブリミドン
スピペロン	リバスチグミン		トリミプラミン	トピラマート
スルピリド	メマンチン	ジスルフィラム	ノルトリプチリン	レベチラセタム
チアプリド	抗 Parkinson 病薬	中枢神経刺激薬	パロキセチン	ラモトリギン
チミペロン			フルボキサミン	抗不安薬・マイナー トランキライザー
ネモナプリド	アマンタジン	ベモリン	マプロチリン	
ハロペリドール	エンタカボン	メチルフェニデート	ミルナシبران	アルプラゾラム
ピモジド	カベルゴリン	モダフィニル	ロフェプラミン	クロキサゾラム
プロクロルペラジン	セレギリン	脳代謝促進薬	ミアンセリン	クロチアゼパム
プロナセリン	タリベキソール		デュロキセチン	クロラゼパム
プロペリシアジン	トリヘキシフェニジル	γ-アミノ酪酸	ミルタザピン	クロラゼパム
ペロスピロン	ドロキシドパ	選択的ドパミン作動薬	アトモキセチン	クロルジアゼポキシド
モサプラミン	ビペリデン		ベンラファキシン	ジアゼパム
レボメプロマジン	ブラミベキソール	抗うつ薬	抗てんかん薬	フルジアゼパム
クロカプラミン	プロフェナミン	アミトリプチリン	アセタゾラミド	フルタゾラム
ブロムペリドール	プロモクリプチン	アモキサピン	エトスクシミド	フルトラゼパム
ピバンペロン	ベルゴリド	イミプラミン	ガバペンチン	プロマゼパム
アリピプラゾール	マザチコール	クロミプラミン	カルバマゼピン	メキサゾラム
クロザピン	レボドパ	セチプチリン	クロナゼパム	クロラゼパム
パリペリドン	ロピニロール	セルトラリン	クロバザム	ロラゼパム
オランザピン	イストラデフィリン		スルチアム	トフィソパム
	ロチゴチン		ゾニサミド	睡眠導入薬
	アポモルヒネ		トピラマート	
			バルプロ酸	アモバルビタール
				エスタゾラム

(次頁につづく)

表 2 | 中枢神経系の有害事象を引き起こす可能性がある薬剤(つづき)

クアゼバム ゾピクロン ゾルピデム トリアゾラム トリクロホスナトリウム ニトラゼバム ハロキサゾラム フルニトラゼバム フルラゼバム プロチゾラム プロモバレリル ベントバルビタール ミダゾラム リルマザホン ロルメタゼバム 抱水クロラール セコバルビタール ラメルテオン スボレキサント エスゾピクロン	チベピジン コデインリン酸塩 クレンブテロール メキタジン ペントキシペリン	メロベナム モキシフロキサシン リネゾリド リファブチン	インターフェロンガンマ-1a インターフェロンガンマ-n1	メチルプレドニゾン フルドコルチゾン トリアムシノロン
	消化器病薬	抗ウイルス薬	造影剤	鎮痛・鎮静薬
	オメプラゾール シメチジン ニザチジン ピレンゼピン ファモチジン プチルスコボラン メベンゾラート ラベプラゾール ラニチジン ブリジノール チメピジウム チキジウム ラモセトロン ランソプラゾール	アシクロビル アタザナビル エトラビリン エファビレンツ エムトリシタビン オセルタミビル ガンシクロビル サキナビル サニルプジン ジドブジン・ラミブジン ダルナビル ネビラビン ネルフィナビル バルガンシクロビル ファミシクロビル ホスカルネット マラビロク ラルテグラビル リバビリン アタザナビル ロビナビル・リトナビル ペラミビル	イオキサグル酸 イオパミドール イオプロミド イオヘキソール イオメプロール	アヘナルカロイド オキシコドン コカイン フェンタニル ブプレノルフィン ベチジン モルヒネ インドメタシン ジクロフェナク アセメタシン メロキシカム ブレガバリン
麻酔薬・鎮静薬など	泌尿器科系薬剤	抗アレルギー薬など	抗悪性腫瘍薬	抗コリン薬
デクスメトミジン ドロペリドール プロポフォール ロピバカイン	イミダフェナシン ソリフェナシン トルテロジン プロピベリン バルデナフィル	エメダスチン クレマスチン クオルフェニラミン メキタジン ジフェニルピラリン ホモクロルシクリジン シプロヘプタジン ジフェニヒドラミン ヒドロキシジン アリメジン セチリジン トリプロロジン	イリノテカン イボスファミド イマチニブ ゴセレリン スニチニブ ソラフェニブ ダサチニブ タモキシフェン テガフル テモゾロミド ドキシフルリジン ドキシソルピシン ニロチニブ ネララビン ピカルタミド フルオロウラシル フルタミド ボルテゾミブ ミトタン リツキシマブ リュープロレリン レトロゾール	アトロピン
循環器系薬剤	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	免疫抑制薬	抗リウマチ薬	抗癌縮薬
ジソピラミド アテノロール エフェドリン エブレネン カンレノ酸 ジゴキシン テルミサルタン ドキサソシン デスラノシド フロセミド ベタキソロール メキシレチン メチルジゴキシン メトプロロール メフルシド リドカイン シベンゾリン プロパフェノン レセルピン	シンバスタチン ロスバスタチン	抗アレルギ薬など	副腎皮質ステロイド	バクロフェン ブリジノール
	抗菌薬など	インターフェロン		抗めまい薬
	アムホテリシン B アモキシシリン イソニアジド イトラコナゾール イミベナム オフロキサシン クラリスロマイシン ゲンタマイシン ジアフェニルサルホン シタフロキサシン シプロフロキサシン トブラマイシン ノルフロキサシン パズフロキサシン フルコナゾール ボリコナゾール メフロキン	インターフェロンアルファ インターフェロンベータ インターフェロンアルファ-2b インターフェロンアルファコン-1	デキサメタゾン ヒドロコルチゾン プレドニゾン ベタメタゾン	ジフェニドール
呼吸器系薬剤				活性型ビタミン D₃ 製剤
アミノフィリン オキシメテパノール ジプロフィリン				カルシトリオール
				造血幹細胞移植前治療薬
				ブスルファン
				口腔内乾燥症状改善薬
				セビメリン
				血液凝固Ⅷ因子製剤
				ルリオクトコグアルファ

〔独立行政法人医薬品医療機器総合機構、医療用医薬品の添付文書情報、http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html より〕

文献

- 1) Larson EB, Kukull WA, Buchner D, et al. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. Ann Intern Med. 1987 ; 107(2) : 169-173.
- 2) Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. Drugs Aging. 1999 ; 15(1) : 15-28.
- 3) 篠原もえ子, 山田正仁. 薬剤による認知機能障害. Brain Nerve. 2012 ; 64(12) : 1405-1410.
- 4) Carrière I, Fourrier-Regat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population : the 3-city study. Arch Intern Med. 2009 ; 169(14) : 1317-1324.
- 5) Rudolph JL, Salow MJ, ANgelini MC, et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older

persons. Arch Intern Med. 2008 ; 168 (5) : 508-513.

- 6) Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia : prospective population based study. BMJ. 2012 ; 345 : e6231.
- 7) Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al. Association between Benzodiazepine use and dementia : A meta-analysis. PLoS One. 2015 ; 10 (5) : e0127836.
- 8) Campanelli CM. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012 ; 60 : 616-631.
- 9) 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 編. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 東京: メジカルビュー社; 2015.
- 10) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品の添付文書情報. http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 1 日 (水)

- #1 ("Dementia/diagnosis" [Majr] OR (dementia [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI])) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Majr] OR ((cognition disorder* [TI] OR "cognitive dysfunction" [TI]) AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Physiological Effects of Drugs" [Mesh] OR "Pharmacologic Actions/adverse effects" [Mesh] OR ("Chemicals and Drugs Category" [Majr] AND "adverse effects" [SH]))

医中誌検索 : 2015 年 7 月 1 日 (水)

- #1 (認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND ((SH = 毒性・副作用, 化学的誘発, 有害作用) OR 物質関連障害/TH OR 薬物の生理学的作用/MTH)

認知症の診断に有用な遺伝子検査はあるか

回答

Mendel 遺伝形式をとる遺伝性認知症の原因遺伝子が同定されており、遺伝子変異を同定することで診断を確定することが可能である。遺伝子診断は、被検者の同意が原則であり、強要すべきではない。必要に応じて遺伝カウンセリングを提供する。APOE 多型は Alzheimer 型認知症の遺伝的因子であり、Alzheimer 型認知症者では APOE ε4 保因者の比率が有意に高い。APOE 多型を Alzheimer 型認知症の補助診断として実施することは勧められない。

解説・エビデンス

Mendel 型遺伝形式を呈する家族性認知症の原因遺伝子を表 1 に示した。原因遺伝子に病的変異が同定された場合、診断は確定される。家族性 Alzheimer 病の原因遺伝子として APP, PSEN1, PSEN2 が知られており、わが国でも 100 例以上の症例が報告されている¹⁾。遺伝子変異を有する家族性 Alzheimer 病は 40～50 歳代に発症することが多い (図 1)^{1,2)}。家族性 Lewy 小体型認知症の原因遺伝子としては SNCA のミスセンス変異、および重複変異がある。前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) の原因遺伝子は複数報告されており、遺伝子診断アルゴリズムが提唱されている (図 2)³⁾。わが国の遺伝性 FTLD では MAPT 変異が多く、GRN 変異はまれである¹⁾。

疾患の罹患しやすさを規定する感受性遺伝子としては、Alzheimer 型認知症の APOE 多型がある⁴⁻⁶⁾。Alzheimer 型認知症者では APOE ε4 の頻度が高い。日本人多数例を用いた解析によると、約半数の Alzheimer 型認知症者は APOE ε4 が陽性である⁷⁾。Alzheimer 型認知症の補助診断として APOE 多型を検査することは推奨されない^{8,9)}。大規模 Alzheimer 型認知症サンプルを用いたゲノムワイド関連解析が行われ、19 個の有意な感受性遺伝子が報告されたが、それぞれのオッズ比は高くない¹⁰⁾。

遺伝子診断は被検者の同意が原則であり、強要すべきではない¹¹⁾。遺伝子診断により遺伝的疾患が確定されるという心理的負担や、同一家系の家系員への影響は配慮されるべきである¹²⁾。必要に応じて遺伝カウンセリングの機会を提供することを考慮する。

表 1 | Mendel 型遺伝形式をとる家族性認知症の主要な原因遺伝子

Alzheimer 型認知症

遺伝子名	略語	OMIM*	遺伝子座	遺伝形式	蛋白	病理所見
Amyloid precursor protein	<i>APP</i>	104760	21q21.3	常染色体優性	APP	A β , tauopathy
Presenilin 1	<i>PSEN1</i>	104311	14q24.2	常染色体優性	Presenilin 1	A β , tauopathy
Presenilin 2	<i>PSEN2</i>	600759	1q42.13	常染色体優性	Presenilin 2	A β , tauopathy

前頭側頭葉変性症

遺伝子名	略語	OMIM*	遺伝子座	遺伝形式	蛋白	病理所見
Microtubule-associated protein tau	<i>MAPT</i>	157140	17q21.31	常染色体優性	tau	tauopathy
Progranulin	<i>GRN</i>	138945	17q21.31	常染色体優性	progranulin, granulin	TDP-43 proteinopathy
Chromatin-modifying protein 2B	<i>CHMP2B</i>	609512	3p11.2	常染色体優性	charged multivesicular body protein 2b	P62-positive inclusion
Valosin-containing protein	<i>VCP</i>	601023	9p13.3	常染色体優性	transitional endoplasmic reticulum ATPase	TDP-43 proteinopathy
Chromosome 9 open reading frame 72	<i>C9orf72</i>	614260	9p21.2	常染色体優性孤発例	chromosome 9 open reading frame 72	TDP-43 proteinopathy

Lewy 小体型認知症

遺伝子名	略語	OMIM*	遺伝子座	遺伝形式	蛋白	病理所見
α -synuclein	<i>SNCA</i>	163890	4q22.1	常染色体優性	α -synuclein	synucleinopathy

血管性認知症

疾患名	遺伝子名	OMIM*	遺伝子座	遺伝形式	蛋白	病理所見
CADASIL	<i>NOTCH3</i>	125310	19p13.12	常染色体優性	Notch3	vasculopathy of small arteries
CARASIL	<i>HTRA1</i>	600142	10q26.13	常染色体劣性	Htra1	vasculopathy of small arteries

*Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>), CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL : cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

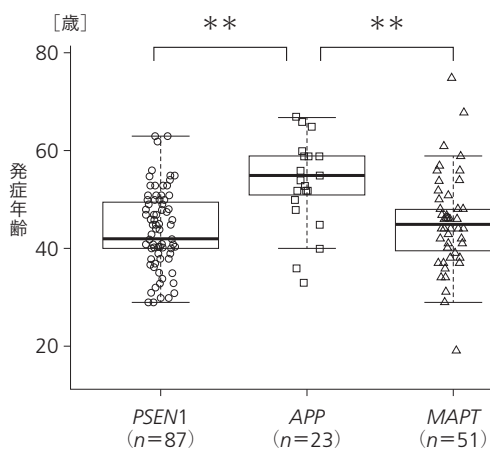


図 1 | わが国の家族性 Alzheimer 型認知症および FTDP-17 の発症年齢

PSEN1 変異を伴う Alzheimer 病患者の発症年齢は 44 ± 8 歳 (平均 $\pm$ 標準偏差), APP 変異は 54 ± 9 歳, MAPT 変異は 45 ± 10 歳である。
** : $p < 0.01$.

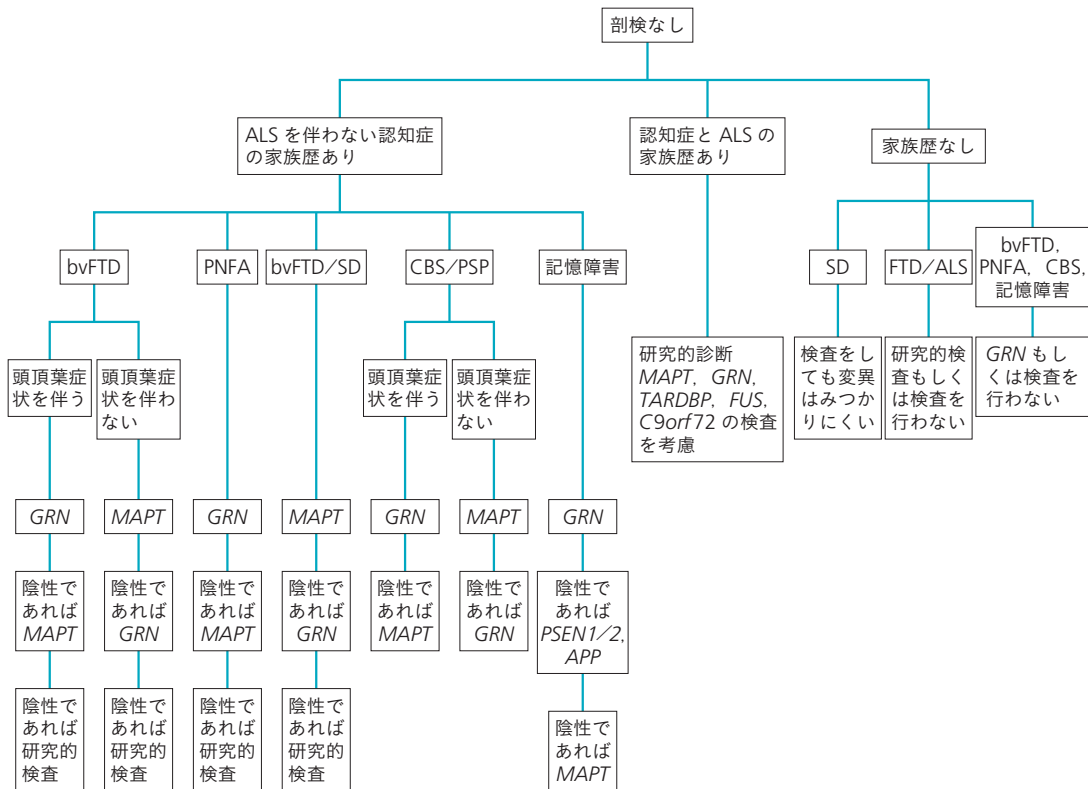


図2 遺伝性前頭側頭葉変性症の遺伝子解析アルゴリズム

ALS : amyotrophic lateral sclerosis, bvFTD : behavioral variant frontotemporal dementia, CBS : corticobasal syndrome, FTD : frontotemporal dementia, FUS : fused in sarcoma, MAPT : microtubule-associated protein tau, GRN : progranulin, PNFA : progressive nonfluent aphasia, PSP : progressive supranuclear palsy, SD : semantic dementia
 [Pelicano Paulos J, Massano J. Clinical, genetic and neuropathological features of frontotemporal dementia : an update and guide. Acta Med Port. 2013 ; 26(4) : 392-401. より一部改変]

文献

- 1) Kasuga K, Kikuchi M, Tokutake T, et al. Systematic review and meta-analysis of Japanese familial Alzheimer's disease and FTDP-17. J Hum Genet. 2015 ; 60(5) : 281-283.
- 2) Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2013 ; 12(1) : 92-104.
- 3) Pelicano Paulos J, Massano J. Clinical, genetic and neuropathological features of frontotemporal dementia : an update and guide. Acta Med Port. 2013 ; 26(4) : 392-401.
- 4) Schellenberg GD, Montine TJ. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2012 ; 124(13) : 305-323.
- 5) Arribas-Ayllon M. The ethics of disclosing genetic diagnosis for Alzheimer's disease : do we need a new paradigm? Br Med Bull. 2011 ; 100(1) : 7-21.
- 6) Howard KL, Filley CM. Advances in genetic testing for Alzheimer's disease. Rev Neurol Dis. 2009 ; 6(1) : 26-32.
- 7) Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, et al. Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. J Alzheimers Dis. 2014 ; 41(4) : 1031-1038.
- 8) Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease : joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genet Med. 2011 ; 13(6) : 597-605.
- 9) Šerý O, Povová J, Balcar VJ. Perspectives in genetic prediction of Alzheimer's disease. Neuro Endocrinol Lett ; 35(5) : 359-366.
- 10) Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nat Genet. 2013 ; 45(12) : 1452-1458.
- 11) 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会 編, 日本神経学会監修. 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009. 東京 : 医学書院 ; 2009.
- 12) Cassidy MR, Roberts JS, Bird TD, et al. Comparing test-specific distress of susceptibility versus deterministic genetic

■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 7 月 1 日(水)

#1 ("Dementia/diagnosis" [Majr] OR (dementia [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI])) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Majr] OR ((cognition disorder* [TI] OR "cognitive dysfunction" [TI]) AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Genetic Testing" [Mesh] OR "Heterozygote Detection" [Mesh] OR "Genetic Predisposition to Disease" [Mesh] OR "Molecular Diagnostic Techniques" [Mesh] OR "Mutation" [Majr] OR genetic test* OR genetic diagnos* OR mutation [TI])

医中誌検索：2015 年 7 月 1 日(水)

#1 (認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (遺伝学の検査/TH OR 遺伝学の検査/TI OR 遺伝子検査/TI OR 遺伝子診断/TI OR 遺伝子分析/TI OR 遺伝子解析/TI)