

目的

Alzheimer 型認知症の診断、治療、ケアと社会的対応に関する最近の報告をレビューし、エビデンスと推奨グレードを明らかにする。

概念

Alzheimer 型認知症は、病理学的に神経原線維変化 (tauopathy) とアミロイド ($A\beta$ amyloidosis; 大脳皮質、脳血管) の 2 つの変化を特徴とする Alzheimer 病によって大脳皮質、海馬、前脳底部で神経細胞死、シナプス減少、アセチルコリン低下が起こり、認知症を発症した段階である。主要症状は緩徐進行性の出来事記憶 episodic memory 障害に始まる記憶と学習の障害が典型的で、失語、遂行機能障害、視空間機能障害と人格変化などの社会的認知機能の障害に進展する。後部大脳皮質萎縮症 posterior cortical atrophy, ロゴペニック型失語 logopenic aphasia, 前頭葉型 frontal variant などの視覚構成機能や失語、前頭葉機能障害などで発症する非典型例もみられる。

病態

常染色体優性遺伝性 Alzheimer 病では *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* に多数の遺伝子変異が認められており、いずれの変異も $A\beta_{42}$ 産生亢進を起こすことが明らかにされている。 $A\beta$ の産生増加、輸送・代謝の低下により、形成された $A\beta$ 凝集体 (オリゴマー) がシナプスを障害し、神経原線維変化と神経細胞死を誘発し、軽度認知障害や認知症を発症する機序が推定されている (Amyloid β -tauopathy カスケード仮説)。

症状の進行と経過

特徴的な症状は海馬・側頭葉内側面の障害によるもの忘れと記憶力障害、側頭・頭頂・後頭領域障害による語健忘、視空間性障害、失行、側頭葉外側面の障害による意味記憶障害、前頭葉障害による病識・自発性低下である。出来事記憶の障害が特徴的で、取り繕いや振り返りもしばしばみられる。中等度では即時記憶障害と近い順からの長期記憶障害が進行し、意味記憶障害と失語による使用できる単語の減少が加わる。重度ではほとんどすべての記憶が障害される。

構成障害がよくみられ、時計、立方体や複雑な図形の描画模写がまず障害される。観念性失行による日常用いる道具の使用障害、複数物品の使用障害、観念運動失行による口頭・視覚命令による模倣の障害、肢節運動失行などの皮質症状が加わってくる。着衣失行も中等度 Alzheimer 型認知症でよくみられる症状で、これらの失行は習い覚えた動作としての手続き記憶の障害と合併して進行する。記憶障害とともに仕事や家事を行う遂行機能能力低下が初期に気づかれる。進行すると行動の発動の低下、保続や固執、衝動性や脱抑制となり、自己修正も困難となる。病識もなく、にこにこしている場合が多い。最終的に整容、着衣、食事、トイレ、入浴などのセルフケア、言葉の理解や発語もできなくなる。立つ、座る、歩くなどの基本的な運動能力の喪失へと進行し、寝たきり状態となる。末期の低栄養や脱水、誤嚥性肺炎などの感染症などの合併症によって死亡する。経過では、MMSE は 3.3~3.4 点/年ずつ減少し、軽症例ほど減少速度が遅い。重症度評価法である臨床認知症評価法 (Clinical Dementia Rating :

CDR) の経過は、1 年ごとに、CDR 0.5~1 の軽度 Alzheimer 型認知症では CDR 0.5 の 65% が CDR 1 に進行し、CDR 1 の 45%、CDR 2 の 33% に CDR の悪化がみられる。それぞれの年率の悪化は CDR sum of boxes では +3.9/ +3.8、日常生活動作 (activities of daily living ; ADL) score は -0.5/ -1.3、手段的日常生活動作 (instrumental activities of daily living ; IADL) では -1.3/ -1.2、Neuropsychiatric inventory (NPI) では +4.2/ +3.3 である。平均生存期間はおよそ 10 年で、死亡原因の第 5 位 (女性) と第 10 位 (男性) を占めている。

およそ 80% に進行とともに行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) が出現し、家族・介護者の負担となっている。初期の抑うつ、アパシーから易怒性、暴言暴力、焦燥興奮、拒絶、幻覚、せん妄、不眠、徘徊などがみられ、重症では歩行障害、失禁、ミオクローヌスやパーキンソニズム、けいれんなどがみられる。軽度認知障害から認知症発症までの観察研究である米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究では、記憶障害を有する軽度認知障害 (amnesic MCI) から認知症発症は 1 年で 16%、2 年で 24%、3 年で 49% であった。

Alzheimer 型認知症の精神神経症候の特徴と診断のポイントは何か

回答

Alzheimer 型認知症は、①潜行性に発症し、緩徐に進行する、②近時記憶障害で発症することが多い、③進行に伴い、見当識障害や遂行機能障害、視空間障害が加わる、④アパシーやうつ症状などの精神症状、病識の低下、取り繕い反応といった特徴的な対人行動がみられる、⑤初老期発症例では、失語症状や視空間障害、遂行機能障害などの記憶以外の認知機能障害が前景に立つことも多い、⑥病初期から著明な局所神経症候を認めることはまれである。

解説・エビデンス

Alzheimer 型認知症の臨床症候を研究する際には、臨床診断と病理診断の乖離を考えると¹⁾、病理診断された対象を用いた研究が望ましいが、実際には臨床診断に基づく研究がほとんどであることに留意が必要である。

1. 認知機能障害

認知機能障害のうち、最も中核的な症候は記憶障害である。具体的には、保持時間に基づく分類では近時記憶の障害が、また内容に基づく分類では出来事記憶 episodic memory の障害が特徴的である。約束を忘れたり、物の置き場所がわからなくなったり、話したことを忘れて同じ話を繰り返したりする。Alzheimer 型認知症の記憶障害を捉えるには遅延再生課題が最も鋭敏であり、ヒントが与えられても正解が出にくい点が特徴的である^{2,3)}。近時記憶とは対照的に、遠隔記憶は比較的保たれる。

多くの例では、記憶障害に引き続き、見当識障害や遂行機能障害、視空間障害、言語障害などが加わる。見当識障害は時間→場所→人の順番に進むことが多い。遂行機能障害は比較的早い時期から認められることが多く、仕事や家事などの日常業務に支障をきたす。視空間障害により図形の模写が困難となり、近所でも迷うようになる。進むと失行（物を使えない）も目立ってくる。言語面では、物の名前がわからなくなる健忘失語に加え、語性錯語が目立ち、言語理解が不良となる。流暢性や復唱は比較的末期まで保たれ、超皮質性感覚失語の像を呈する。なお、社会認知の障害も認められるが、前頭側頭型認知症と比較すると程度は軽い⁴⁾。日常生活機能に関しては、手段的日常生活動作 instrumental activities of daily living (IADL) 能力は比較的早期から障害される一方、日常生活動作 (ADL) の障害は病気が進行してから出現する⁵⁾。進行とともに全般的に知的機能が障害され、次第に周囲に対する認知ができなくなり、会話が通じなくなり、最終的には無言となる。

2. 認知症の行動・心理症状

認知機能障害に加えて、意欲や感情の障害、妄想、幻覚、徘徊、興奮などの認知症の行動、心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) を呈することが多い。Neuropsychiatric inventory (NPI) を用いて評価した報告では、アパシーは 30～80% の患者で出現する最も頻度の高い症状であり⁶⁻¹⁰⁾、自発性低下・無関心により日常生活に支障をきたすことが多い。うつ状態も頻度の高い症候であり、63 研究のレビューによると、DSM 診断 (DSM-Ⅲ, DSM-Ⅲ-R, DSM-Ⅳ, DSM-Ⅳ-TR) による大うつ病は 12.7% で、認知症に特化した基準によるうつ状態は 42% で認められる¹¹⁾。一般住民に比べ、受診患者を対象とした調査で、より高い数値が報告されている¹¹⁾。精神病症候は、55 研究のレビューによると、妄想の頻度は 36% で、物盗られ妄想が最も多く (50.9%)、幻覚は 18% で認められ、幻聴より幻視が多い¹²⁾。認知症の程度が中等症以上になると、徘徊や興奮、易刺激性が目立つようになり、多動や落ち着きのなさを示し、繰り返し行動もみられる。

3. 局所神経症候

Alzheimer 型認知症では、家族性 Alzheimer 病の一部を除けば、錐体外路症状やミオクローヌス、けいれん発作などの明らかな神経症候を初期から認めることは少ない。病初期から著明な神経所見を認める場合は Alzheimer 型認知症以外の疾患を疑う。

4. 非典型例

非典型的な症候をきたす Alzheimer 型認知症も全体の 6～17% を占める¹³⁻¹⁵⁾。そのなかには、頭頂後頭葉の限局性萎縮により視覚認知障害が前景に立つ型¹⁶⁾や、前頭葉の変性が強く行動異常や遂行機能障害が目立つ型¹⁷⁾、言語障害のみが目立つ型などがある。進行性失語のうち、ログペニック型失語症を呈する例では、Alzheimer 病病理を有する例が多い¹⁸⁾。また、剖検例の検討では、病理診断が Alzheimer 病であっても、海馬が比較的保たれ新皮質の病変が強い例が 11% を占めている¹⁹⁾。

5. 診断のポイント

初期の場合、記憶障害の特徴や他の症候に注意を払うことが、正常老化によるもの忘れやうつ病、せん妄との鑑別に重要である。正常老化によるもの忘れでは、十分な自覚 (病識) を有し、記憶障害の程度は軽く、年齢相当かごく軽度の低下にとどまる。うつ病患者では、自分のもの忘れを過大に訴えることが多い。老年期うつ病の場合、全身倦怠感・頭痛・肩こり・便秘などの身体愁訴が前景に立ち、うつ気分が目立たない場合もある。Alzheimer 型認知症がうつ状態を合併していることも少なくないことに注意する。

記憶障害などの認知障害が認められても、発症が急で、症状が変動し、意識障害が強く疑われる場合には、せん妄を考える。環境変化、電解質異常などの身体的要因、せん妄をきたしやすい薬剤 (抗不安薬、抗 Parkinson 病薬、抗コリン作用のある薬剤など) をチェックする。せん妄は、しばしば Alzheimer 型認知症に合併する。せん妄のエピソード以前から、緩徐進行性の記憶障害があれば、Alzheimer 型認知症合併の可能性を考える。診断する際には、頻用されている診断基準を参照するよう努める²⁰⁾。Alzheimer 型認知症は、潜行性に発症し、緩徐に進行する。日や時間の単位で発症する場合には、血管障害やせん妄が疑われる。他疾患 [Lewy 小体型認知症, dementia with Lewy bodies (DLB)、前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD)] の主要徴候の有無を確認し、除外診断する。病識のなさや取り繕い反応、振り返り徴候も診断の一助と

なる。

なお、臨床診断は Alzheimer 型認知症だが³、病理診断が非 Alzheimer 病だった場合の病理所見としては、神経原線維変化型老年期認知症、嗜銀顆粒病、前頭側頭葉変性症、脳血管障害、Lewy 小体型認知症、海馬硬化症などが報告されている^{1,21)}。

文献

- 1) Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 ; 71 (4) : 266–273.
- 2) Mathias JL, Burke J. Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia : a meta-analysis. *Neuropsychology*. 2009 ; 23 (4) : 411–423.
- 3) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 ; 13 (6) : 614–629.
- 4) Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease : a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 ; 86 (7) : 714–719.
- 5) Delva F, Auriacombe S, Letenneur L, et al. Natural history of functional decline in Alzheimer's disease : a systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2014 ; 40 (1) : 57–67.
- 6) Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Mental and behavioral disturbances in dementia : findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000 ; 157 (5) : 708–714.
- 7) Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment : results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002 ; 288 (12) : 1475–1483.
- 8) Mirakhor A, Craig D, Hart DJ, et al. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 ; 19 (11) : 1035–1039.
- 9) Aalten P, Verhey FR, 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.
- 10) Hirono N, Mori E, Tanimukai S, et al. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999 ; 11 (4) : 498–503.
- 11) Chi S, Wang C, Jiang T, et al. The prevalence of depression in Alzheimer's disease : a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2015 ; 12 (2) : 189–198.
- 12) Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease : a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry*. 2005 ; 162 (11) : 2022–2030.
- 13) Lopez OL, Becker JT, Klunk W, et al. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades : I. *Neurology*. 2000 ; 55 (12) : 1854–1862.
- 14) Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, et al. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease : a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000 ; 123 (Pt 3) : 484–498.
- 15) Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*. 2007 ; 43 (7) : 835–845.
- 16) Alves J, Soares JM, Sampaio A, et al. Posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease : a meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. *Brain Imaging Behav*. 2013 ; 7 (3) : 353–361.
- 17) Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease : clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015 ; 138 (Pt 9) : 2732–2749.
- 18) Teichmann M, Kas A, Boutet C, et al. Deciphering logopenic primary progressive aphasia : a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain*. 2013 ; 136 (Pt 11) : 3474–3488.
- 19) Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics : a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2011 ; 10 (9) : 785–796.
- 20) 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.
- 21) Shim YS, Roe CM, Buckles VD, et al. Clinicopathologic study of Alzheimer's disease : Alzheimer mimics. *J Alzheimers Dis*. 2013 ; 35 (4) : 799–811.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 2 日 (木)

#1 ("Alzheimer Disease/diagnosis" [Majr] OR (Alzheimer [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnostic [TI]))) AND (sign [TI] OR signs [TI] OR symptom [TI] OR symptoms [TI] OR symptomatology [TI])

医中誌検索：2015 年 7 月 2 日(木)

#1 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))) AND (特徴/TI OR 徴候/TI OR 症状/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)

Alzheimer 型認知症の診断基準は何か

回答

Alzheimer 型認知症の臨床診断は、米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）あるいは米国国立老化研究所と Alzheimer 協会（NIA-AA）による診断基準の使用が推奨される。厳密な診断と研究の目的には、国際ワーキンググループによる IWG-2 AD 先端研究診断基準がある。

A

解説・エビデンス

米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアルによる認知症と Alzheimer 型認知症の診断基準が 2013 年、19 年ぶりに 5 版に全面改訂された。dementia の用語を廃止し、major neurocognitive disorder（認知症（DSM-5））に改められた。Alzheimer 型認知症の診断は認知症であること（基準 A）、潜行性の発症と緩徐な進行（基準 B）と他の疾患の除外（基準 D）に基づいて、ほぼ確実（probable）と疑い（possible）の水準に分類された（基準 C）（表 1）。アミロイド PET や脳脊髄液中の Aβ42 の低下の診断的意義は記載されたが、APP、PSEN1/2、APOE ε4 の遺伝学的解析や脳脊髄液総タウ、リン酸化タウ、MRI による海馬・側頭葉皮質萎縮、FDG-PET による両側頭頂葉の糖代謝低下は今後の臨床応用とされた¹⁾。

2011 年に、米国国立老化研究所 National Institute on Aging (NIA) と Alzheimer 協会 Alzheimer's Association (AA) による認知症と Alzheimer 型認知症の診断基準が提案された（表 2）。Alzheimer 病は脳病理を反映する用語となり、病期と臨床症状により無症候期 Alzheimer 病（preclinical Alzheimer 病）、Alzheimer 病による軽度認知障害（MCI due to Alzheimer 病）、認知症を発症した Alzheimer 型認知症と細分された。緩徐進行性の記憶あるいは非記憶領域の客観的認知機能障害の存在が、臨床主要基準として提案された。アミロイド蓄積のバイオマーカーとしての脳脊髄液 Aβ42 低下と PiB アミロイド PET による Aβ 蓄積、神経変性のバイオマーカーとしての脳脊髄液総タウとリン酸化タウ上昇、FDG-PET による糖代謝低下、MRI による進行性脳萎縮、遺伝学検査などの進歩も記載され、研究用診断基準としても整備された²⁾。NIA-AA の臨床診断基準を Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) コホートでの脳脊髄液 Aβ42 低下あるいは PIB-PET で検証した probable Alzheimer 型認知症の診断感度は 91%である。前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) を鑑別できる感度と特異性は、それぞれ 66%と 94%である。

2014 年に国際ワーキンググループ International Working Group (IWG) と NIA-AA により Alzheimer 型認知症の臨床症状をより明瞭に分類し、バイオマーカー所見を採用した Alzheimer 病先端研究診断基準（IWG-2 診断基準）が提案された（表 3）³⁾。出来事記憶 episodic memory 障害から始まり、他の領域の大脳皮質症状に進展する典型的な Alzheimer 型認知症と、近年明らかにされた後部大脳皮質萎縮症 posterior cortical atrophy、ログペニック型失語 logopenic aphasia、前頭葉型 frontal variant などの特殊な臨床症状から始まる非定型 Alzheimer

型認知症に大きく臨床型を分類し、脳アミロイド PET、総タウカリン酸化タウ増加を伴う脳脊髄液 Aβ42 低下、遺伝学的検査を必須検査としたものである。脳脊髄液バイオマーカーの診断感度は 90～95%、診断特異性は 90%で、florbetapir (AV-45) 核種による脳アミロイド PET と剖検脳病理所見との一致率は 96%であることから、本診断基準の診断感度は 93～100%と推定される。

表 1 | DSM-5 における Alzheimer 型認知症 (major neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease) の診断基準

- A. 認知症の診断基準に一致
- B. 少なくとも 2 つ以上の認知機能領域で障害が潜行性に発症し緩徐に進行する
- C. ほぼ確実な Alzheimer 型認知症：1 か 2 のどちらかを満たす
 - 1. 家族歴または遺伝学的検査から Alzheimer 病の原因遺伝子変異がある
 - 2. 以下の 3 つすべてがある
 - a. 記憶・学習の低下および他の認知機能領域の 1 つ以上の低下
 - b. 着実に進行性で緩徐な認知機能低下で、進行が止まることはない
 - c. 混合性の原因がない(他の神経変性疾患や脳血管障害、他の神経疾患、精神疾患、全身疾患など)
- 疑いのある Alzheimer 型認知症：1 か 2 を満たさない場合
- D. 脳血管障害、他の神経変性疾患、物質の影響、その他の精神・神経疾患または全身疾患ではうまく説明できない

[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、602-603、医学書院、2014 より]

表 2 | NIA-AA による診断ガイドライン

ほぼ確実な Alzheimer 型認知症

1. 認知症があり

- A. 数か月から年余に緩徐進行
- B. 認知機能低下の客観的病歴
- C. 以下の 1 つ以上の項で病歴と検査で明らかに低下
 - a. 健忘症状、b. 非健忘症状：失語、視空間機能、遂行機能
- D. 以下の所見がない場合
 - a. 脳血管障害、b. Lewy 小体型認知症、c. behavioral variant FTD、d. 進行性失語症 (semantic dementia, non-fluent/agrammatic PPA)
 - e. 他の内科・神経疾患の存在、薬剤性認知機能障害

ほぼ確実性の高い Probable Alzheimer 型認知症

認知機能検査の進行性低下例、原因遺伝子変異キャリアー

疑いのある Alzheimer 型認知症

非定型な臨床経過

他疾患の合併例

- a. 脳血管障害、b. Lewy 小体型認知症、c. 他の神経疾患や内科疾患、薬剤性

Alzheimer 病病理が存在するほぼ確実な Alzheimer 型認知症

脳 Aβ 蓄積のバイオマーカー：CSF Aβ42 低下、アミロイド PET 陽性

2 次性神経変性や障害のバイオマーカー：

脳脊髄液総タウリン酸化タウ増加、側頭・頭頂葉の糖代謝低下 (FDG-PET)

側頭・頭頂葉の萎縮 (MRI 統計画像処理)

Alzheimer 病病理が存在する疑いのある Alzheimer 型認知症

非 Alzheimer 型認知症の臨床診断、バイオマーカー陽性か AD の脳病理診断

注：アミロイド PET、FDG-PET および脳脊髄液 Aβ42 測定はわが国では保険適用外検査である。

[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. より、一部改変]

表 3 | Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : IWG-2 診断基準

1. 典型的 Alzheimer 型認知症 (A + B)

A. 特徴的臨床症状

早期の有意なエピソード記憶障害の障害か他の認知機能・行動障害

6 か月以上の記憶の緩徐進行性変化

他覚的海馬型記憶障害がエピソード記憶検査で障害

B. Alzheimer 病病理の存在 (以下のうち 1 つ)

CSF t-tau カリン酸化タウ上昇を伴う Aβ42 減少

アミロイド PET 陽性

PSEN1, *PSEN2*, *APP* の原因遺伝子変異

除外基準

病歴：突発性、歩行障害、けいれん、行動障害の早期出現

臨床症状：局所神経症状、早期錐体外路症状、早期の幻視、認知機能変動

他の原因：非 Alzheimer 型認知症、うつ病、脳血管障害、中毒、炎症、代謝障害、MRI FLAIR や T2 で側頭葉内側面に感染や血管障害がある

2. 非定型 Alzheimer 型認知症 (A + B)

A. 特徴的臨床症状 (以下のうち 1 つ)

• Posterior variant Alzheimer 型認知症

後頭側頭葉型：早期に対象、シンボル、言葉や顔の視覚認知機能障害

両頭頂葉型：Gerstmann 症候群、Bálint 症候群、肢節運動失行や無視など

視空間機能障害

• Logopenic variant Alzheimer 型認知症

語意、文法や発語において語想起と文の復唱が早期で著明な進行性障害

• Frontal variant Alzheimer 型認知症

アパシー、脱抑制、遂行機能障害が早期に著明な進行性行動障害

• Down 症候群

B. Alzheimer 病病理の存在 (以下のうち 1 つ)

脳脊髄液総タウカリン酸化タウ上昇を伴う Aβ42 減少

アミロイド PET 陽性

PSEN1, *PSEN2*, *APP* の原因遺伝子変異

非定型 Alzheimer 型認知症除外基準

病歴：突発性、エピソード記憶障害の早期の著明な出現

関連する症状が他の原因で起こっている (うつ病、脳血管障害、中毒、炎症、代謝障害)

3. 混合型 Alzheimer 型認知症 (A + B)

A. 臨床症状とバイオマーカーによる Alzheimer 病の証拠 (2 者が必要)

海馬型記憶障害か非定型 Alzheimer 型認知症のどれかの症状

脳脊髄液総タウカリン酸化タウ上昇を伴う Aβ42 減少あるいはアミロイド PET 陽性

B. 臨床症状とバイオマーカーによる混合型病理の証拠

脳血管障害

脳卒中の既往か局所神経症状あるいは両者

MRI で対応する病巣、小血管病や戦略的部位のラクナ梗塞、脳出血の存在

Lewy 小体病

錐体外路症状、早期の幻視、認知機能の変動

ドバミントランスポーター PET の異常

[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. Erratum in : Lancet Neurol. 2014 Aug ; 13(8) : 757. より]

文献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Fifth Edition : DSM-5. Arlington, VA : American Psychiatric Association : 2013.
- 2) 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.
- 3) 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. Erratum in : *Lancet Neurol*. 2014 Aug ; 13(8) : 757.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 22 日 (水)

#1 ("Alzheimer Disease/diagnosis" [Majr] OR (Alzheimer* [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ((criteria [TI] AND diagnos* [TI]) OR "Diagnosis, Differential" [Mesh] OR "Diagnostic Errors"

[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity" [Mesh] OR "differential diagnosis" [TI] OR sensitivity [TI] OR specificity [TI] OR diagnostic error* [TI])

医中誌検索：2015年7月22日(水)

#1 Alzheimer病/TH OR Alzheimer病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI)) AND ((基準/TI AND 診断/TI) OR ((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/TH OR 鑑別診断/TI OR 誤診/TH OR 誤診/TI OR 感度と特異度/TH OR 感度/TI OR 特異度/TI))

Alzheimer 型認知症の画像所見の特徴は何か

回答

Alzheimer 型認知症の画像所見の特徴は、①CT-MRI 検査での内側側頭葉、特に海馬の萎縮、②SPECT, FDG-PET における両側側頭・頭頂葉および帯状回後部の血流や糖代謝の低下、③アミロイド PET における前頭葉、後部帯状回、楔前部のアミロイド蓄積が認められる。

A

解説・エビデンス

CT, MRI, SPECT, PET の画像検査による Alzheimer 型認知症の診断精度を検討した 20 研究で、病理診断された Alzheimer 型認知症と健常者および非 Alzheimer 型認知症の鑑別は、感度 86.8% (95%CI 81.9~91.7%), 特異度 78.7% (95%CI 70.3~87.1%) であった¹⁾。MRI を用いた 12 研究で側頭葉内側の萎縮による Alzheimer 型認知症と健常者の鑑別は、感度は 85%, 特異度 88% であった²⁾。また、海馬萎縮は、Braak stage および MMSE と相関し、APOE ε4 キャリアと関連した³⁾。脳血流 SPECT による 775 研究のうち 49 研究のメタ解析において、^{99m}Tc-HMPAO SPECT は Alzheimer 型認知症対前頭側頭型認知症で感度 79.7%, 特異度 79.9%, Alzheimer 型認知症対血管性認知症で感度 74.5%, 特異度 72.4%, Alzheimer 型認知症対 Lewy 小体型認知症で感度 70.2%, 特異度 76.2%, Alzheimer 型認知症対健常者で感度 76.1%, 特異度 85.4% で鑑別した⁴⁾。FDG-PET (図 1) による Alzheimer 型認知症の診断精度に関する 119 研究で Alzheimer 型認知症と健常者の鑑別は、感度 90% (95%CI 84~94%), 特異度 89% (95%CI 81~94%) であり、Alzheimer 型認知症と非 Alzheimer 型認知症 (軽度認知障害を含む) の鑑別は、感度 92% (95%CI 84~96%), 特異度 78% (95%CI 69~85%) であった⁵⁾。Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) 研究において、PIB-PET (図 2) によるアミ

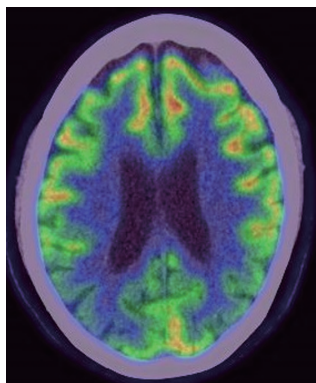


図 1 | FDG-PET

両側側頭葉に糖代謝低下を認める(矢印)。

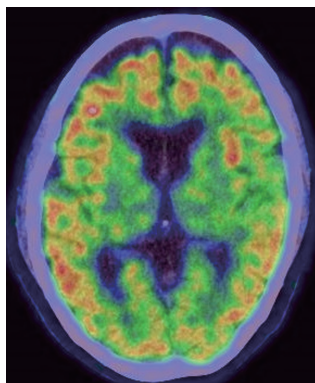


図 2 | PIB-PET

大脳皮質に広汎にアミロイド β(Aβ) の蓄積を認める(赤)。

ロイドの蓄積は発症の 15 年前から認められることが報告されている⁶⁾。Alzheimer 型認知症および非 Alzheimer 型認知症のアミロイド PET による陽性率のメタ解析では、Alzheimer 型認知症 88% (95%CI 85~90%)、Lewy 小体型認知症 51% (95%CI 33~69%)、血管性認知症 30% (95%CI 21~42%)、前頭側頭型認知症 12% (95%CI 8~18%) であった⁷⁾。アミロイド PET による Alzheimer 型認知症に進行する軽度認知障害の診断予測は、感度 94.7% (95%CI 89.8~97.7%)、特異度 57.2% (95%CI 50.1~64.2%) であり、長期経過観察で感度と特異度が増加した⁸⁾。

アミロイド PET の適正使用に関しては CQ6-6 (221 頁) を参照されたい。

アミロイド PET と FDG-PET はわが国では保険適用外検査である。

文献

- 1) Cure S, Abrams K, Belger M, et al. Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy in Alzheimer's disease and other dementia using autopsy as standard of truth. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(1) : 169-182.
- 2) Scheltens P, Fox N, Barkhof F, et al. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia : beyond exclusion. *Lancet Neurol.* 2002; 1(1) : 13-21.
- 3) Liu Y, Yu JT, Wang HF, et al. APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease : systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(2) : 127-134.
- 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) Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 26(4) : 627-645.
- 6) Benzinger TL, Blazey T, Jack CR Jr, et al. Regional variability of imaging biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(47) : E4502-E4509.
- 7) Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes : a meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313(19) : 1939-1949.
- 8) Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease with different lengths of follow-up : a meta-analysis. *Medicine.* 2014; 93(27) : e150.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 22 日(水)

#1 ("Alzheimer Disease/diagnosis" [Majr] OR (Alzheimer* [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Diagnostic Imaging" [Mesh] OR "magnetic resonance imaging" OR "single-photon emission computed tomography" OR "positron emission tomography" OR "amyloid imaging" OR "tau imaging" OR MRI OR SPECT OR PET)

医中誌検索 : 2015 年 7 月 22 日(水)

#1 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/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/TH OR MRI/TI OR 磁気共鳴画像法 OR 磁気共鳴断層撮影 OR 磁気共鳴映像法 OR 核磁気共鳴画像法 OR PET/TI OR ポジトロン放出断層撮影 OR 陽電子放射型断層撮影法 OR SPECT/TI OR 単一光子放射断層撮影 OR 単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 OR 単光子コンピュータ断層撮像 OR 単光子放射型コンピュータ断層撮影法 OR シングルフォトン核医学断層撮影法)

Alzheimer 型認知症の診断に *APOE* 遺伝子検査は有用か

回答

APOE 遺伝子 $\epsilon 4$ は日本人の Alzheimer 型認知症発症における強力な遺伝子的危険因子で、 $\epsilon 4$ アリル・ホモ保有者は $\epsilon 4$ アリル・ヘテロ保有者より発症リスクが高まることが知られている。*APOE* 遺伝子多型の日常診療におけるルーチン検査は現時点として推奨されない。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠し、患者への説明と同意の取得、遺伝相談による支援、専門施設での遺伝学的検査が推奨される。

C

解説・エビデンス

アポリポ蛋白 Apolipoprotein E (*APOE*) の遺伝子多型の $\epsilon 4$ アリルが Alzheimer 型認知症発症の危険因子であり¹⁾、 $\epsilon 4$ アリル数が増加するにつれて発症率が高まることが示された²⁾。しかし、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 保有者でも Alzheimer 病を発症しない場合があり、*APOE* 遺伝子 $\epsilon 4$ は原因遺伝子ではなく、遺伝子的危険因子として理解すべきと考えられる。米国神経学会や欧州神経学会のガイドラインにおいても、*APOE* 遺伝子多型のルーチン検査は推奨されていない^{3,4)}。米国精神医学会による DSM-5 においても、*APOE* 遺伝子解析検査の有意義性について明らかにされていない⁵⁾。2011 年に NIA-AA により改訂された Alzheimer 型認知症の診断基準では、*APOE* 遺伝子 $\epsilon 4$ の保有は Alzheimer 型認知症の診断として特異性は十分ではないと記載されている⁶⁾。*APOE* 遺伝子型の開示に関して、*APOE* 遺伝子 $\epsilon 4$ 陰性であると知らされた成人では検査関連ストレスの低下がみられたものの、遺伝子検査を受ける前の心理的ストレスが強い成人では、開示後も心理的ストレスが強い傾向がみられた。*APOE* 遺伝子型の開示では短期的に重大な心理的リスクにはならなかった⁷⁾。

遺伝子検査については文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（2014 年 11 月 25 日一部改正）が公表されており、日本神経学会による「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009」も参照されたい⁸⁾。

文献

- 1) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E : high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 ; 90(5) : 1977-1981.
- 2) Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology. 1993 ; 43(8) : 1467-1472.
- 3) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter : diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001 ; 56(9) : 1143-1153.

- 4) Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia : EFNS guideline. Eur J Neurol. 2007 ; 14(1) : e1-26.
- 5) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition : DSM-5. Arlington, VA : American Psychiatric Association ; 2013.
- 6) 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.
- 7) Green RC, Roberts JS, Cupples LA, et al. Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2009 ; 361(3) : 245-254.
- 8) 「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.

■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 23 日(木)

#1 ("Alzheimer Disease/diagnosis" [Majr] OR (Alzheimer* [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Apolipoproteins E" [Mesh] OR "Apolipoproteins E" [TI])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 22 日(水)

#1 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/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 ("Apolipoproteins E"/TH OR "Apolipoproteins E"/TI OR "Apolipoprotein E"/TI OR ApoE [TI])

Alzheimer 型認知症の診断に有用なバイオマーカーは何か

回答

脳脊髄液 (CSF) $A\beta 42$ の低下、総タウあるいはリン酸化タウの上昇は、Alzheimer 型認知症の診断と発症予測のバイオマーカーとして多くの前向き大規模研究によってエビデンスが明らかにされている。常染色体優性 Alzheimer 病の観察研究 Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) では、 $A\beta 42$ は予測発症年齢の 25 年前から減少し、総タウは 15 年前から上昇することが示された。NIA-AA 基準では Alzheimer 型認知症や軽度認知障害の研究時の使用が推奨されたが、IWG-2 Alzheimer 型認知症先端研究診断基準では必須となっている。

A

解説・エビデンス

脳脊髄液 cerebrospinal fluid (CSF) $A\beta 42$ の低下は脳 $A\beta$ 沈着量と相関する。CSF 総タウおよびリン酸化タウの上昇は神経原線維変化と神経細胞死を反映する。これらは、多数の前向き多施設大規模研究によってバイオマーカーとしてのエビデンスが明らかにされている。単独では $A\beta 42$ が最も優れ (感度 81~96%, 特異度 77~89%), $A\beta 42$ と総タウまたはリン酸化タウを組み合わせることでさらに診断の正確度を上げることができる (感度 60~92%, 特異度 47~93%) (表 1)。また、健常者または軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) から Alzheimer 型認知症を発症する予測のマーカーとしても多くの報告がなされている ($A\beta 42$ と総タウまたはリン酸化タウの組み合わせで感度 83~98%, 特異度 38~90%) (表 2)。

2004 年に米国で開始された Alzheimer 型認知症の早期診断・発症に関わる因子の解明を目指す The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) は、バイオマーカー研究に多くのエビデンスをもたらした¹⁾。Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) study では常染色体優性遺伝性 Alzheimer 病において CSF $A\beta 42$ が予測認知症発症年齢の 25 年前から減少することが明らかにされ、最も早期に変化するバイオマーカーとして確立した。CSF タウの上昇は 15 年前から検出され、二次的な細胞障害性のマーカーとされている²⁾。2011 年には、NIA-AA による Alzheimer 型認知症の新しい診断基準の Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process にバイオマーカーとして組み入れられた³⁾。さらに 2014 年には Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease (IWG-2 criteria) において、総タウかリン酸化タウ上昇を伴う $A\beta 42$ 減少が、Alzheimer 型認知症の診断に必須な Alzheimer 病病理所見を反映するマーカーとして取り入れられた⁴⁾。臨床診断は主要臨床診断基準のみで可能であるが、臨床研究や介入研究には測定が推奨される。

CSF バイオマーカーを臨床診断に用いるうえでの問題点は、施設ごとの測定値の違い、採取法や保存条件による値の変動である。そのため CSF の取り扱いや測定法および cut-off

point の標準化が必要とされており，標準検査法が提唱されている⁵⁾．Alzheimer 型認知症と正常対照との診断感度や特異度は高いが，他の認知症疾患とはオーバーラップがある．特に Lewy 小体型認知症では CSF A β 42 が低下するため，これのみでは鑑別は困難とされる⁶⁾ (表 3)．現在，CSF 総タウが Creutzfeldt-Jakob 病の診断目的に，リン酸化タウは認知症の鑑別診断目的に保険診療が可能となった．

表 1 | CSF バイオマーカーによる Alzheimer 型認知症診断

研究	年	Alzheimer 型 認知症数	正常対照数	バイオマーカー	感度 (%)	特異度 (%)
Shaw LM (ADNI 研究)	2009	100	114	A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	81 59 85 90 75	80 64 42 47 65
		56 剖検例	52 剖検例	A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	96.4 69.6 67.9 91.1 85.7	76.9 92.3 73.1 71.2 84.6
Schoonenboom NS	2012	512	405 (SMC + PSY)	A β 42 総タウ リン酸化タウ	92	88
Duits FH	2014	631	251	A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	82 82 86 85 85	87 81 61 88 90
				A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	79 47 47 68 60	89 76 84 93 87
Ewers M	2015	167	55	A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	79 47 47 68 60	89 76 84 93 87

SMC : subjective memory complaints 自覚的なものの忘れを訴える者, PSY : psychiatric disorder 精神疾患

表 2 | CSF バイオマーカーによる Alzheimer 型認知症発症予測

研究	年	対象	対象数	Alzheimer 型 認知症発症率	追跡年数	バイオマーカー	感度 (%)	特異度 (%)
Shaw LM (ADNI 研究)	2009	軽度認知障害	196	37 (18.9%)	1	A β 42 総タウ/A β 42	86.5 89	
Mattson N	2009	軽度認知障害	750	271 (36.1%)	3 (2~11)	A β 42/ リン酸化タウ 総タウ	83	72
Buchhave P	2012	軽度認知障害	137	72 (53.7%)	9.2 (4.1~11.8)	A β 42/ リン酸化タウ	88	90
Vos SJ	2013	非健忘型軽度認知 障害	75	20%	2.5 (1~5)	A β 42 総タウ A β 42/総タウ	55 60 90	71 78 54
		健忘型軽度認知障害	156	38%	2.5 (1~5)	A β 42 総タウ A β 42/総タウ	75 74 98	58 61 38

表 3 | CSF バイオマーカーによる他の認知症疾患との鑑別

研究	年	Alzheimer 型 認知症数	対照疾患と例数	バイオマーカー	感度 (%)	特異度 (%)
Lewczuk	2008	53	他認知症疾患 15	A β 42 総タウ リン酸化タウ	75.5 77.4 66	60 77.3 80
Tapiola T	2009	79	他認知症疾患 29 と 他神経疾患 15	リン酸化タウ/A β 42	74.2	89.7
Schoonenboom NS	2012	512	他認知症 259	A β 42 総タウ リン酸化タウ	92	66
Duits FH	2014	631	他認知症	A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	85 85 85 85 85	72 63 59 80 75
Ewers M	2015	167	血管性認知症 69 Lewy 小体病 26 前頭側頭型認知症 39	A β 42	85 85 85	46 42 77

文献

- 1) Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement.* 2015 ; 11(6) : e1-e120.
- 2) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012 ; 367(9) : 795-804.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis : a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement.* 2014 ; 10(6) : 808-817.
- 6) Ewers M, Mattsson N, Minthon L, et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. A large-scale international multicenter study. *Alzheimers Dement.* 2015 ; 11(11) : 1306-1315.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 23 日(木)

#1 ("Alzheimer Disease/diagnosis" [Majr] OR (Alzheimer* [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 CSF [TI] OR "cerebrospinal fluid" [subheading])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 23 日(木)

#1 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/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 血液学的検査/TH OR 血液学的検査/TI OR 血液検査/TI OR 髄液検査/TH or 髄液検査/TI)

Alzheimer 型認知症の診断にアミロイド PET 検査は有用か

回答

アミロイド PET 検査は、Alzheimer 型認知症で約 98%、軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) は約 68%、健常高齢者の 33%で陽性である。アミロイド PET 陰性は非 Alzheimer 型認知症の鑑別に有用である。NIA-AA 基準や IWG-2 Alzheimer 病先端研究診断基準では、脳アミロイド蓄積のバイオマーカーとして必須項目となっている。臨床研究への参加には同意が必要で、一般の臨床的使用は適正使用ガイドラインに準拠すべきである。アミロイド PET 検査はわが国では保険適用外検査である。

A

解説・エビデンス

Alzheimer 型認知症の発症前からアミロイド β ($A\beta$) が蓄積することは多数の研究で示されている。生前から脳アミロイド蓄積量を推定できるアミロイド PET 検査は臨床研究においては必須であり、NIA-AA 基準や IWG-2 AD 先端研究の診断基準では必須項目の 1 つとなっている。しかし、アミロイド蓄積は 50 歳で 10.4%、90 歳で 43.8%の健常高齢者で認められる。また、Lewy 小体型認知症など Alzheimer 型認知症以外の認知症疾患でも認められる。したがって、アミロイド PET は Alzheimer 型認知症と非 Alzheimer 型認知症の鑑別に有用であるが、臨床診断にアミロイド PET を用いる際には、患者選択や結果の解釈に注意が必要とされている。さらに、同意、開示、カウンセリング、教育、心理サポートの必要性も強調されている。

米国核医学会と国際 Alzheimer 協会は合同で、アミロイド PET を診療に用いるうえでの世界初の適正使用の基準を 2013 年に作成した¹⁾。アミロイド PET の使用に求められることとして、①認知症の専門家が患者を評価して客観的な認知機能障害を認めること、②専門家がすべての利用可能な臨床所見、検査所見を検討して、障害の原因が不明であり、Alzheimer 型認知症やその前駆状態で説明が可能なこと、③そして脳アミロイドの有無が診断の確定に役立ち、治療計画やケアを変化させると専門家が結論づけることとしている。また、実際の適用例と不適用例をあげている (表 1)。さらに追加の論文で①認知症専門家の定義と、専門家が患者のアミロイド PET の必要性についての書類を作成すること、②アミロイド PET が必要な軽度認知障害群は限られること、③アミロイド PET 適正使用のための教育プログラムを開発することについて述べている²⁾。

イタリア共同ワーキンググループのアミロイドイメージングの臨床使用勧告では、原因不明の客観的な認知機能障害をもち、結果が診断の正確性と治療に役立つ患者のみを対象とするように定めている³⁾。わが国では 2015 年 4 月に定められた日本核医学会、日本認知症学会、日本神経学会の合同ワーキンググループによるアミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドラインに準拠すべきである⁴⁾ (表 2)。これによると適切な使用例は①臨床症状が非

表 1 | 米国核医学会と国際 Alzheimer 協会によるアミロイド PET の適正使用の基準

- **アミロイド PET 適用**
 1. 持続的または進行性の軽度認知障害(MCI)。ただし、検査によって患者の病態診断が確かなものとなり、治療やケアが変化する場合
 2. 非定型的な臨床経過や混合性の要因が考えられて、Alzheimer 型認知症の疑いがある患者
 3. 進行性で非典型的に若年発症(通常 65 歳以下)の患者
- **アミロイド PET 不適用**
 4. 典型的な発症年齢で診断基準により臨床的にほぼ確実と診断される場合
 5. 認知症の重症度決定
 6. 認知症の家族歴や *APOEε4* をもつみの場合
 7. 臨床的に客観的な異常所見のない自覚的訴えのみの場合
 8. 遺伝子変異のキャリアーの遺伝子検査の代わりに行うこと
 9. 無症候の人
 10. 法、保険や雇い入れ時の検査など非医学的利用

表 2 | アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン

- 臨床使用の適正化(1)
- 適切な使用**
- (1) 臨床症状が非定型的であり、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例(例えば、Alzheimer 型認知症と前頭側頭葉変性症の鑑別を必要とする場合)

具体的には、NIA-AA による新しい Alzheimer 型認知症診断基準(2011)に基づくほぼ確実の基準を満たす、臨床経過が非典型的な場合や、病因が混在する場合である。このような症例はアミロイド PET を行わないと臨床的確定診断のために長い経過観察が必要となり、その間に不必要な検査や不適切な治療が繰り返される可能性がある。
 - (2) 発症年齢が非定型的(65 歳未満の発症)であるため、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例

注：軽度認知障害(MCI)の取り扱いについて
認知機能障害はあるが臨床的に認知症に至っていない「軽度認知障害(MCI)」の患者においては、アミロイド PET 検査の診療上の有益性が未確立であり、現時点では診療目的のアミロイド PET 検査は推奨されない。アミロイド PET 検査が陽性であれば、Alzheimer 病による軽度認知障害(MCI)の可能性が高いと示唆される可能性はあるが、現時点ではいずれの病理背景による軽度認知障害(MCI)であっても、保険適用薬を含め有効性の確立した治療法がないことがその理由である。
- 臨床使用の適正化(2)
- 不適切な使用：**以下の目的や対象者に対して検査を実施することは不適切な使用である。
- (1) 進行した重度の認知症症例
 - (2) 症状・経過が典型的であり、Alzheimer 型認知症の臨床的診断が明らかな場合

具体的には、米国精神医学会の診断基準(DMS-IV)、NINCDS-ADRDA work group による診断基準(NINCDS-ADRDA)、あるいは NIA-AA 診断基準においてほぼ確実(probable)と診断される場合
 - (3) 無症候者に対する Alzheimer 型認知症の発症前診断
 - (4) 認知症の家族歴を有していたり、*APOEε4* の保有者であったりするというだけの理由
 - (5) 自覚的なもの忘れなどを訴えるが客観的には認知機能障害を認めない場合
 - (6) Alzheimer 型認知症の重症度の判定
 - (7) Alzheimer 型認知症の治療効果の判定
 - (8) 医療以外の目的(雇用時健康診断や保険契約目的など)
 - (9) 検査結果のもたらす心理的・社会的影響について配慮ができない場合

〔厚生労働省研究班「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究」。アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン、第 1 版。2015。より一部改変〕

定型的であり、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例と、②発症年齢が非定型的(65 歳未満の発症)であるため、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例とされ、軽度認知障害は推奨されないとされた。

文献

- 1) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET : a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2013 ; 9(1) : e1-e16.
- 2) 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.
- 3) Guerra UP, Nobili FM, Padovani A, et al. Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice. *Neurol Sci.* 2015 ; 36(6) : 1075-1081.
- 4) 厚生労働省研究班「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究」. アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン, 第 1 版. 2015.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 23 日(木)

- #1 ("Alzheimer Disease/diagnosis" [Majr] OR (Alzheimer* [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Positron-Emission Tomography" [Mesh] OR "positron emission tomography" OR PET [TI]) AND (Amyloid [Mesh] OR amyloid* [TI])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 23 日(木)

- #1 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/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 ("amyloid pet"/TI OR アミロイド PET/TI OR ((陽電子放射型断層撮影/TH OR PET/TI OR ポジトロン放出断層撮影 OR 陽電子放射型断層撮影法) AND (Amyloid/TH OR Amyloid/TI OR アミロイド/TI)))

Alzheimer 型認知症の薬物療法と治療アルゴリズムは何か

推奨

Alzheimer 型認知症者の認知機能改善のために、現在使用可能な薬剤は、コリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI) のドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの3種類と NMDA 受容体拮抗薬メマンチンである。いずれも有効性を示す科学的根拠があり、使用するように勧められる。

1A

解説・エビデンス

1. コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)

現在、使用可能な ChEI にはドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの3剤がある。Cochrane Database of Systematic Reviews では軽度から重度の Alzheimer 型認知症患者を対象とした 10 のランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) の解析がなされている。ChEI 投与で Cognitive part of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) で平均 2.37 点認知機能が改善し、担当医は全般的に良好と判断し、日常生活動作や行動にも効果がみられた。重度の Alzheimer 型認知症に対しても効果は同様であったが、RCT は 2 つのみでエビデンスに乏しかった。プラセボ群に比べて嘔気、嘔吐、下痢の有害事象が有意に多かった。3 剤の作用機序に若干の違いはあるが、効果に明らかな差は認められず、軽度から中等度の Alzheimer 型認知症に ChEI の使用が推奨された¹⁾。

ChEI とメマンチンの 59 の臨床試験に関する 96 の論文のシステマティックレビューでは、ChEI とメマンチンによる認知症治療は統計学的に有効性を示したが、認知機能や全般的評価での臨床的改善は軽度であった²⁾。Hansen らのシステマティックレビューとメタ解析では、ChEI 3 剤に認知機能に対する効果に違いはみられないが、全般的機能と行動障害に対する効果と有害事象の頻度のわずかな違いが指摘されている³⁾。ChEI 3 剤とメマンチンに関するグローバルな報告のシステマティックレビューとメタ解析では、ガランタミンカプセル 32 mg/日を含む 4 剤すべてに認知機能に対する効果がみられた。ドネペジル 10 mg/日およびガランタミン 24 mg/日のみが行動障害に有効であった。ドネペジル 5 mg/日では機能予後に影響はなかった。プラセボ群に比べ ChEI 群で臨床試験脱落と有害事象が有意に多かった⁴⁾。

リバスチグミンカプセル (6~12 mg/日) と貼付剤 (9.5 mg/日) に関する 7 つの RCT のシステマティックレビューでは、両者ともに軽度から中等度の Alzheimer 型認知症の認知機能低下と ADL 低下の速度を軽減し、担当医による全般的評価も良好で、カプセルよりも貼付剤で副作用が少なかった⁵⁾。わが国でのリバスチグミン貼付剤に関する 24 週間の RCT では、18 mg/日で ADAS-J cog の改善がみられ、重篤な有害事象はまれと報告された⁶⁾。

ごく軽度の Alzheimer 型認知症に対するドネペジル投与は海馬萎縮の進行を抑えなかった

が⁷⁾、軽度認知障害患者に 1 年間ドネペジルを投与すると海馬萎縮の進行を 45%抑えたことが報告されている⁸⁾。

2. NMDA 受容体拮抗薬：メマンチン

中等度から重度の Alzheimer 型認知症 252 例に対して 20 mg/日、28 週間投与した Memantine Study Group による RCT では、全般的機能を Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus)、日常生活動作を Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia (ADCS-ADLsev)、認知機能を Severe Impairment Battery (SIB) で評価し、いずれの項目でも有意差が認められ、メマンチンが有効であるとされた⁹⁾。Cochrane Database of Systematic Reviews では、中等度から重度の Alzheimer 型認知症に対するメマンチンの 2 つの RCT が検討されている。SIB、ADCS-ADLsev、Neuropsychiatric Inventory (NPI)、CIBIC-Plus のいずれの検査でも軽度改善を認めた。重度の Alzheimer 型認知症では興奮性焦燥の発現を減らし、忍容性は良いと報告された¹⁰⁾。

Doody らの 6 つの RCT のメタ解析では、メマンチンはすべての段階の Alzheimer 型認知症に有効で、特に中等度から重度では行動障害に、軽度から中等度では認知機能に効果がみられた¹¹⁾。Wilkinson らの中等から重度 Alzheimer 型認知症の 9 つの RCT のメタ解析では、メマンチン 20 mg/日は認知機能、ADL、全般的評価スケールに有効で、臨床的悪化を軽減させた¹²⁾。Jiang らの軽度から重度 Alzheimer 型認知症に関する 13 の RCT のメタ解析では、認知機能、精神状態、ADL、臨床的全般的印象いずれも有用であることが確認され、有害事象の総数、重篤な有害事象や死亡を増加させなかったが、傾眠のリスクは上昇していた¹³⁾。日本人を対象とした第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験では、同様に中等度から重度の Alzheimer 型認知症に有効性が示されている¹⁴⁾。

軽度から中等度 Alzheimer 型認知症に対する 3 つの RCT のメタ解析では、軽度の Alzheimer 型認知症において ADAS-cog、CIBIC-Plus、ADCS-ADL sev、NPI の改善はなく、有効性は見出せなかった¹⁵⁾。

3. 重度 Alzheimer 型認知症

ドネペジルに 4 つの RCT とガランタミンに 1 つの RCT があり、1 つのメタ解析がある。Winblad らの RCT では、ドネペジル 5～10 mg 開始 6 か月後の SIB、ADCS-ADLsev に改善がみられた。ドネペジル群に有害事象のために使用中止例が多かったが、重度の Alzheimer 型認知症でも認知機能、ADL を保つのに有効であることが示された¹⁶⁾。Black らの RCT では SIB、CIBIC-Plus と Mini-Mental State Examination (MMSE) に効果がみられたが、ADCS-ADLsev、NPI、Caregiver Burden Questionnaire (CBQ) と Resource Utilization for Severe Alzheimer Disease Patients (RUSP) に効果はみられなかった¹⁷⁾。Homma によるわが国の 6 か月の RCT とその後の 52 週のオープンラベル多施設試験では効果と安全性が少なくとも 1 年間持続したが、ドネペジル 10 mg/日を中断なく服用していた群で効果が持続していた¹⁸⁾。わが国の重度の Alzheimer 型認知症における 23 mg/日と 10 mg/日の RCT では SIB と CIBIC-Plus に有意差はみられず、わが国においては 10 mg/日が適量であることが示された¹⁹⁾。

ガランタミン 24 mg/日の重度 Alzheimer 型認知症に対する 1 つの RCT では認知機能 (SIB) は改善したが、ADL の改善に効果はなかった²⁰⁾。Alzheimer 型認知症の重症度と ChEI、メマ

ンチンの有効性のメタ解析では、いずれの薬剤も重症度に関わらず、認知機能、ADL、BPSDに軽度改善を示したが、メマンチンのADL改善効果は重度患者でより顕著であった²¹⁾。

4. ChEI とメマンチン併用

ドネペジル内服中の中等度から重度のAlzheimer型認知症患者にメマンチン 20 mg を 24 週間投与した RCT では、SIB、ADCS-ADL19、CIBIC-Plus が有意に改善した²²⁾。同じ RCT で行動異常を NPI で評価すると、メマンチン併用はドネペジル単独と比べて、NPI のスコアを有意に減少させ、12 項目のうち、興奮/攻撃性、食欲、易刺激性/不安定を有意に改善させた²³⁾。295 例の中等度から重度のAlzheimer型認知症患者にドネペジル 10 mg を 3 か月投与した後にランダムにメマンチンを併用・非併用し、52 週間検討した DOMINO-AD 研究がある。ドネペジル群とドネペジル脱落群、メマンチン併用群とプラセボ併用群ではともに MMSE、Bristol Activity of Daily Living Scale (BADLS) に差を認めたが、いずれも統計学的有意差はなく、ドネペジル単独に対してドネペジル、メマンチン併用の利点は見出せなかった²⁴⁾。DOMINO-AD 研究終了後 3 年間追跡調査した二次解析では、最初の 1 年間にドネペジルを中止した群でナーシングホーム入所のリスクが上昇したことから²⁵⁾、薬剤の中断には注意が必要である。

ChEI 内服中の中等度から重度のAlzheimer型認知症患者にメマンチン 28 mg を 24 週間投与した RCT では、メマンチン併用で SIB、CIBIC-Plus、NPI、verbal frequency test を有意に改善したが、ADCS-ADL19 に有意差はなかった²⁶⁾。併用療法のシステマティックレビューは少ない^{27,28)} が、Farrimond らによる中等度から重度のAlzheimer型認知症に対するメマンチンと ChEI の併用療法に関する 3 つの RCT のシステマティックレビューとメタ解析では、併用 6 か月後に、全般的スコア、認知機能、行動や気分軽度の改善が示されている²⁷⁾。

軽度から中程度のAlzheimer型認知症患者に対する ChEI とメマンチンの併用療法の利点は得られなかった²⁹⁾。

Alzheimer 型認知症の進行を遅らせる抗認知症薬の効果判定には RCT のみならず、長期間の観察研究が重要であることが指摘されている³⁰⁾。201 人のAlzheimer型認知症患者を 6 年間追跡した縦断的観察研究では、ChEI は機能障害や死亡までの期間を、メマンチンは死亡までの期間を延長させることが示された³¹⁾。

5. 各薬剤の使用方法

わが国での保険診療ではいずれの薬剤も副作用に注意しながら漸増し、重度Alzheimer型認知症にはドネペジル 10 mg までの増量が認められている。メマンチンは中等度から重度のAlzheimer型認知症に適用が認められ、ChEI との併用も可能である。リバスチグミンパッチではこれまでの 3 ステップ漸増法に加え、忍容性が良好な症例には 9 mg/日から 18 mg/日の 1 ステップ漸増法が可能となった (表 1)。副作用の詳細については、各薬剤の添付文書と CQ3A-6 (65 頁) を参照されたい。

6. 治療のアルゴリズム (図 1)。

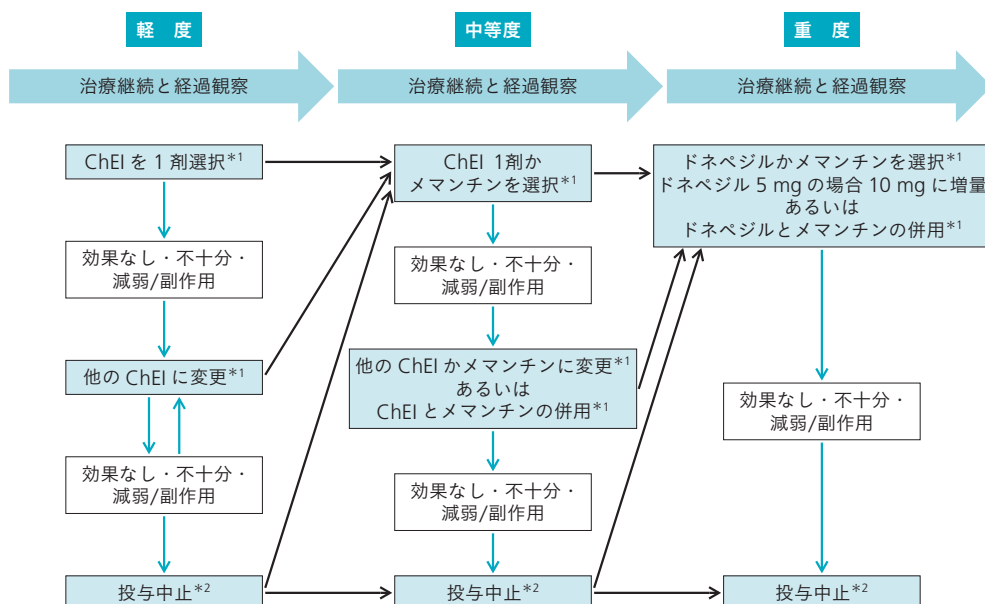
- ①軽度：各薬剤の特徴を考慮して、ChEI のいずれか 1 剤を選択して投与する。効果がないか不十分、効果減弱、あるいは、副作用で継続できなくなった場合には、他の ChEI への変更を考慮する。
- ②中等度：各薬剤の特徴を考慮して、ChEI の 1 剤かメマンチンを選択して投与する。効果が

ないか不十分，効果減弱，あるいは，副作用で継続できなくなった場合には，他の ChEI かメマンチンに変更，あるいは，ChEI とメマンチンとの併用がされていない場合には併用を考慮する。

表 1 | Alzheimer 型認知症治療薬の特徴

薬剤	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン	メマンチン
分類	ピペリジン系	アルカロイド系	カルバメート系	アダマンタン誘導体
作用機序	AChE 阻害	AChE 阻害 nAChR アロステリック 増強作用	AChE 阻害/BuChE 阻害	NMDA 受容体拮抗
適用	①軽～中等度 5 mg ②重度 10 mg	軽～中等度 24 mg	軽～中等度 18 mg	中等～重度 20 mg
用量	① 3 mg(2 週) →5 mg ② 5 mg(1 月) →10 mg	8 mg(1 月)→16 mg(1 月) →24 mg	① 4.5 mg(1 月) →9 mg(1 月) →13.5 mg(1 月) →18 mg ② 9 mg(1 月)→18 mg	5 mg(1 週)→10 mg(1 週) →15 mg(1 週)→20 mg
用法	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 1 回 パッチ剤	1 日 1 回
半減期 (時間)	70～80	5～7	3.4	60～80
最高濃度到達 (時間)	3～5	0.5～1	8	1～7
代謝	肝臓 CYP3A4, 2D6	肝臓 CYP2D6, 3A4	非 CYP	腎排泄

副作用については，各薬剤の添付文書と CQ3A-6(65 頁)を参照。



*1 薬剤の特徴と使用歴を考慮して選択。

*2 急速に認知機能低下進行例があり，投与中止の判断は慎重に。

図 1 | 病期別の治療薬剤選択のアルゴリズム

- ③重度：ドネペジル 5～10 mg、あるいは、メマンチン、両者の併用を考慮する。いずれの薬剤も効果がなかったり、副作用で継続できなくなった場合には投与中止も考慮するが、薬剤の中断により認知機能低下が急速に進行する例があり、投与中止の判断は慎重に行う。

文献

- 1) Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 ; (1) : CD005593.
- 2) Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia : evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008 ; 148(5) : 379-397.
- 3) Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease : a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008 ; 3(2) : 211-225.
- 4) Tan CC, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease : a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014 ; 41(2) : 615-631.
- 5) Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ; 9 : CD001191. [Epub ahead of print].
- 6) Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, et al. A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011 ; 1(1) : 163-179.
- 7) Wang L, Harms MP, Staggs JM, et al. Donepezil treatment and changes in hippocampal structure in very mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2010 ; 67(1) : 99-106.
- 8) Dubois B, Chupin M, Hampel H, et al ; Hippocampus Study Group. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 ; 11(9) : 1041-1049.
- 9) Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 ; 348(14) : 1333-1341.
- 10) McShane R, Arcosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 ; (2) : CD003154.
- 11) Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, et al. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007 ; 3(1) : 7-17.
- 12) Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C. Memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease : meta-analyses using realistic definitions of response. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014 ; 37(1-2) : 71-85.
- 13) Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2015 ; 36(9) : 1633-1641.
- 14) Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease : results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 ; 15(7) : 913-925.
- 15) Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011 Aug ; 68(8) : 991-998.
- 16) Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al ; Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease : double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006 Apr 1 ; 367(9516) : 1057-1065. Erratum in : *Lancet*. 2006 ; 368(9548) : 1650. *Lancet*. 2006 ; 367(9527) : 1980.
- 17) Black SE, Doody R, Li H, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 ; 69(5) : 459-469.
- 18) Homma A, Imai Y, Tago H, et al. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with severe Alzheimer's disease : results from a 52-week, open-label, multicenter, extension study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009 ; 27(3) : 232-239.
- 19) Homma A, Atarashi H, Kubota N, et al. Efficacy and Safety of Sustained Release Donepezil High Dose versus Immediate Release Donepezil Standard Dose in Japanese Patients with Severe Alzheimer's Disease : A Randomized, Double-Blind Trial. *J Alzheimers Dis*. 2016 ; 52(1) : 345-357.
- 20) Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study) : a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2009 ; 8(1) : 39-47.
- 21) Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, et al. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013 ; 35(2) : 349-361.
- 22) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al ; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 ; 291(3) : 317-324.
- 23) Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, et al ; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006 ; 67(1) : 57-63.
- 24) Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 ; 366(10) : 893-903.
- 25) Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to

Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial : secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol. 2015 ; 14(12) : 1171-1181.

- 26) Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg) : a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. CNS Drugs. 2013 ; 27(6) : 469-478.
- 27) Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease : a systematic review. BMJ Open. 2012 ; 2(3). pii : e000917.
- 28) Matsunaga S, Kishi T, Iwata M. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease : A systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2015 ; 1-11.
- 29) Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al ; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res. 2008 ; 5(1) : 83-89.
- 30) Rountree SD, Atri A, Lopez OL, et al. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. Alzheimers Dement. 2013 ; 9(3) : 338-345.
- 31) Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, et al. Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2013 ; 9(6) : 733-740.

■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 23 日(木)

- #1 ("Alzheimer Disease/drug therapy" [Majr] OR (Alzheimer* [TI] AND ("drug therapy" [TI] OR chemotherapy [TI] OR pharmacotherapy [TI] OR "pharmacological therapy" [TI]))) AND (Algorithms [Mesh] OR algorithm* [TI] OR NMDA antagonist* [TI] OR "Receptors, N-Methyl-D-Aspartate/antagonists and inhibitors" [Mesh] OR "N-Methylaspartate/antagonists and inhibitors" [Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors" [Mesh] OR cholinesterase inhibitor* [TI])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 22 日(水)

- #1 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))) AND ((SH = 薬物療法) OR 薬物療法/TH OR 薬物治療/TI OR 薬物療法/TI OR 向精神剤/TH OR 治療薬/TI) AND (アルゴリズム/TH OR アルゴリズム/TI OR Algorithm/TI OR "NMDA Receptor Antagonists"/TH OR "NMDA Receptor Antagonist"/TI OR NMDA 受容体拮抗/TI OR NMDA アンタゴニスト/TI OR NMDA 受容体遮断/TI OR NMDA 受容体阻害/TI OR (("NMDA Receptors"/TH) AND (SH = 拮抗物質・阻害物質)) OR ("NMDA Receptor"/TI AND (拮抗/TI OR 阻害/TI)) OR ((N-Methylaspartate/TH) AND (SH = 拮抗物質・阻害物質)) OR ((N-Methylaspartate/TI) AND (拮抗/TI OR 阻害/TI)) OR "Cholinesterase Inhibitors"/TH OR "Cholinesterase Inhibitors"/TI)

Alzheimer 型認知症の非薬物療法の効果は

推奨

非薬物療法の治療効果は、患者の嗜好や実施者の力量に大きく左右されるため、治療法の優劣を決めることに意味は乏しい。患者が進んで参加できることが大切であり、必要に応じて複合的に行われることが望ましい。

2C

解説・エビデンス

非薬物療法は、認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の治療に際しては、薬物療法に優先して考慮され実施されるべきである。ただ、非薬物療法であっても、特に認知に焦点をあてたアプローチは、ネガティブな影響を引き起こす可能性があることに留意しておかなければならない¹⁾。Alzheimer 型認知症での有効性に関する高いレベルのエビデンスは、今後の課題である。なお、認知症全般に対する非薬物療法については CQ3A-7-1, 2 (67~70 頁), CQ4C-1 (161 頁) を、BPSD に対する非薬物療法の効果については CQ3B-1~7 (71~91 頁) を参照されたい。

1. 認知に焦点をあてたアプローチ

reality orientation (RO) は、患者に対し正しい日時や場所、人物などの情報を繰り返し教示することで、現実見当識を高めようとする、認知に焦点をあてた介入である。最近のレビューでは、集団で行われる定型 RO は、認知刺激（療法）に属するものとして扱われることも多い^{2,3)}。

認知刺激（療法）は、元来 RO から発展してきたものだが、集団で行う活動や話し合いに参加することで、認知機能や社会的機能を全般的に強化しようとする治療法であり種々雑多なものが含まれている。Alzheimer 型認知症に対する効果については、認知機能に対して一定の効果が期待できるとされるが、エビデンスレベルはまだ高くはない³⁾。

認知機能訓練（認知トレーニング）と認知リハビリテーション（認知リハ）の意味する内容については CQ3A-7-1 (67 頁) を参照されたい^{3,4)}。ただ、これらの用語は、厳密な区別がされずに使用されていることが多いため、注意が必要である。

認知症患者に対する認知トレーニング 11 研究〔ランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT)〕のメタアナリシスでは、有意な効果は認められていない⁴⁾。Alzheimer 型認知症で、全般的認知機能に有益とするメタアナリシスもあるが⁵⁾、各研究の質の問題および研究間の異質性が高いため、解析の妥当性には疑問が残る⁴⁾。また、認知リハの RCT 研究では、自覚症状や手段的日常生活動作 instrumental activities of daily living (IADL) に有効とする報告もあるが^{6,7)}、症例数は少なく、エビデンスレベルは低い。

2. 認知以外に焦点をあてたアプローチ

回想法は、認知症者が過去を回想し、周囲が受容的・共感的に傾聴することで、人生の再評価を促し自尊心の向上を図る治療法である。Alzheimer 型認知症を対象とした RCT は少なく、有効性の有無を確言することは現時点では困難である⁸⁻¹¹⁾。

運動療法は、Alzheimer 型認知症者における身体機能や日常生活動作 activities of daily living (ADL) の増悪を軽減する¹²⁻¹⁴⁾。また、認知機能の低下をより緩徐にする可能性も指摘されている¹⁵⁾。ただ、研究間の異質性が大きいことには注意が必要である¹⁴⁾。

音楽療法は、心身の健康のために音楽を治療法として応用することと定義される。不安をはじめとする BPSD 改善にいくらか有効とされるが、研究の質および研究間の異質性の問題があるため、現時点でのエビデンスレベルは低い^{16,17)}。

光療法に関しては、Alzheimer 型認知症の睡眠障害に対して有望な治療法とされるが¹⁸⁾、質の高い研究はいまだ少なく、報告間の異質性も大きいいため、解釈には慎重を要する¹⁹⁾。

文献

- 1) APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Am J Psychiatry. 2007 ; 164(12 Suppl) : 5-56.
- 2) Olazarán J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease : a systematic review of efficacy. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010 ; 30(2) : 161-178.
- 3) Woods B, Aguirre E, Spector AE, et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; 2 : CD005562.
- 4) Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 ; (6) : CD003260.
- 5) Alves J, Magalhães R, Thomas RE, et al. Is there evidence for cognitive intervention in Alzheimer disease? A systematic review of efficacy, feasibility, and cost-effectiveness. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2013 ; 27(3) : 195-203.
- 6) Clare L, Linden DE, Woods RT, et al. Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease : a single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. Am J Geriatr Psychiatry. 2010 ; 18(10) : 928-939.
- 7) Thivierge S, Jean L, Simard M. A randomized cross-over controlled study on cognitive rehabilitation of instrumental activities of daily living in Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2014 ; 22(11) : 1188-1199.
- 8) Woods B, Spector AE, Jones CA, et al. Reminiscence therapy for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2005 ; (2) : CD001120. (Woods B, Spector A, Jones C, Orrell M, Davies S. Reminiscence therapy for dementia. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, Cochrane Database Syst. Rev. 2009 ; 1)
- 9) Cotelli M, Manenti R, Zanetti O. Reminiscence therapy in dementia : a review. Maturitas. 2012 ; 72(3) : 203-205.
- 10) Subramaniam P, Woods B. The impact of individual reminiscence therapy for people with dementia : systematic review. Expert Rev Neurother. 2012 ; 12(5) : 545-555.
- 11) Huang HC, Chen YT, Chen PY, et al. Reminiscence therapy improves cognitive functions and reduces depressive symptoms in elderly people with dementia : A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Med Dir Assoc. 2015 ; 16(12) : 1087-1094.
- 12) Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease : a 1-year randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2007 ; 55(2) : 158-165.
- 13) Pitkälä K, Savikko N, Poysti M, et al. Efficacy of physical exercise intervention on mobility and physical functioning in older people with dementia : a systematic review. Exp Gerontol. 2013 ; 48(1) : 85-93.
- 14) Forbes D, Forbes SC, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia. Cochrane Database Syst. Rev. 2015 ; (4) : CD006489.
- 15) Farina N, Rusted J, Tabet N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease : a systematic review. Int Psychogeriatr. 2014 ; 26(1) : 9-18.
- 16) Vink AC, Bruinsma MS, Scholten RJPM. Music therapy for people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2004 ; (3) : CD003477. (Vink AC, Bruinsma MS, Scholten RJPM. Music therapy for people with dementia. Cochrane Database Syst. Rev. 2013 ; 9)
- 17) Ueda T, Suzukamo Y, Sato M, et al. Effects of music therapy on behavioral and psychological symptoms of dementia : a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2013 ; 12(2) : 628-641.
- 18) Salami O, Lyketsos C, Rao V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2011 ; 26(8) : 771-782.
- 19) Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, et al. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging

behavior, and psychiatric disturbances in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; (2) : CD003946.
(文献 3, 8-11, 13, 14, 16-19 はハンドサーチによる)

■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 7 月 2 日(木)

#1 ("Alzheimer Disease/therapy" [Majr] OR (Alzheimer [TI] AND (therapy [TI] OR therapeutic [TI] OR treatment [TI]))) NOT ("Alzheimer Disease/drug therapy" [Mesh] OR (Alzheimer [TI] AND ("drug therapy" [TI] OR chemotherapy [TI] OR "endocrine therapy" [TI])))

医中誌検索：2015 年 7 月 2 日(木)

#1 ((Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))) AND ((SH = 治療の利用, 治療, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) OR 治療/TI OR 療法/TI) NOT ((Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))) AND ((SH = 薬物療法) OR 薬物療法/TH OR 薬理作用/TH OR 薬物療法/TI OR 薬物治療/TI OR 化学療法/TI))

Alzheimer 型認知症のケアのポイントは何か

推奨

患者の意向を尊重し、敬意と共感をもって対応することが重要である。Alzheimer 型認知症に特化したケアの手法は確立されていないので、一般的な認知症ケアが Alzheimer 型認知症にも適用される。パーソンセンタードケアという理念やバリデーションなどの技法が提唱されている。

2C

解説・エビデンス

ケアの領域は医学的エビデンスを出しにくい分野であり、エビデンスレベルが低いことが、ケアが無効なことを意味するわけではないことに留意しなければならない。認知症者の意向を尊重し、敬意と共感をもって対応することは、人としての尊厳に関わることであり、エビデンスの有無にかかわらず守るべき原則である。なお、認知症全般に対するケアや指導支援については、CQ3A-7-1（67 頁）および CQ4C-1~5（161~169 頁）を参照されたい。

介護者の患者に対する姿勢として、米国精神医学会（APA）の治療ガイドラインの中で推奨されている一般的原則は以下のとおりである¹⁾。

- ・患者の能力低下を理解し、過度に期待しない。
- ・急速な進行と新たな症状の出現に注意する。
- ・簡潔な指示や要求を心がける。
- ・患者が混乱したり怒りだしたりする場合は要求を変更する。
- ・失敗につながるような難しい作業を避ける。
- ・障害に向かい合うことを強めない。
- ・穏やかで、安定した、支持的な態度を心がける。
- ・不必要な変化を避ける。
- ・できる限り詳しく説明し、患者の見当識が保たれるようなヒントを与える。

ケアの領域で重視されている理念や技法について解説する。パーソンセンタードケアは、イギリスの心理学者 Tom Kitwood が提唱した、認知症を有する人々の視点を重視した認知症ケアの理念であり、具体的には、存在自体の絶対的な価値、独自性を尊重したアプローチ、その人の視点からの理解、ニーズを満たし支え合う環境の提供、を4つの柱としている。Alzheimer 型認知症のみを対象にしたランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) は見当たらない。認知症全般を対象とした研究でも質の高い RCT は少数である²⁻⁴⁾。焦燥の減少に有効とする報告もあれば^{5,6)}、否定的な報告もある⁷⁾。

バリデーションは、米国のソーシャルワーカー Naomi Feil により提唱されたコミュニケーションの具体的な技法であり、認知症者の感じている世界や現実を否定せずに寄り添うことを原則とし、認知症者の混乱した行動の裏には必ず理由があると考え、Alzheimer 型認知症および類似疾患を「認知の混乱」「日時・季節の混乱」「繰り返し動作」「植物状態」という4段

階の変化として捉え、各段階に応じた関わり方を提案している。RCT はいくつか報告されているが質の高い研究は少なく、現時点で有効性について確定的なことを述べることはできない⁸⁾。

ユマニチュードは、フランスで体育学を専攻していた Yves Gineste と Rosette Marescotti により開発された、包括的コミュニケーションに基づいたケア技法であり、「あなたは大切な存在である」というメッセージが相手が理解できる形で伝えることを目的としている。その人に適したケアのレベルを設定し、「見る・話す・触れる・立つ」ことの援助を4つの柱としている。ユマニチュードの有効性を検討した質の高い研究はないため、エビデンスはこれからの課題である。

介護者への介入についても記載しておく。Alzheimer 型認知症を対象とした RCT 研究から、介護者への教育や支援、ストレスマネジメントが、認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) や介護負担、介護者の抑うつを軽減し、患者の施設入所時期を遅らせるとの報告もみられる⁹⁻¹²⁾。ただ、介入方法の多様さなど研究間の異質性も高く、現時点でのエビデンスレベルは低い。

文献

- 1) APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Am J Psychiatry. 2007 ; 164(12 Suppl) : 5-56.
 - 2) Brownie S, Nancarrow S. Effects of person-centered care on residents and staff in aged-care facilities : a systematic review. Clin Interv Aging. 2013 ; 8 : 1-10.
 - 3) Li J, Porock D. Resident outcomes of person-centered care in long-term care : a narrative review of interventional research. Int J Nurs Stud. 2014 ; 51(10) : 1395-1415.
 - 4) Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia : systematic review of randomised controlled trials. Br J Psychiatry. 2014 ; 205(6) : 436-442.
 - 5) Chenoweth L, King MT, Jeon YH, et al. Caring for Aged Dementia Care Resident Study (CADRES) of person-centred care, dementia-care mapping, and usual care in dementia : a cluster-randomised trial. Lancet Neurol. 2009 ; 8(4) : 317-325.
 - 6) Rokstad AM, Røsvik J, Kirkevold Ø, et al. The effect of person-centred dementia care to prevent agitation and other neuropsychiatric symptoms and enhance quality of life in nursing home patients : a 10-month randomized controlled trial. Dement Geriatr Cogn Disord. 2013 ; 36(5-6) : 340-353.
 - 7) van de Ven G, Draskovic I, Adang EM, et al. Effects of dementia-care mapping on residents and staff of care homes : a pragmatic cluster-randomised controlled trial. PLoS One. 2013 ; 8(7) : e67325.
 - 8) Neal M, Barton Wright P. Validation therapy for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003 ; (3) : CD001394. (Neal M, Wright PB. Validation therapy for dementia. Cochrane Database Syst. Rev. 2009 ; 1)
 - 9) Livingston G, Johnston K, Katona C, et al. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. Am J Psychiatry. 2005 ; 162(11) : 1996-2021.
 - 10) Olazarán J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease : a systematic review of efficacy. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010 ; 30(2) : 161-178.
 - 11) Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. Am J Psychiatry. 2012 ; 169(9) : 946-953.
 - 12) Jensen M, Agbata IN, Canavan M, et al. Effectiveness of educational interventions for informal caregivers of individuals with dementia residing in the community : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Geriatr Psychiatry. 2015 ; 30(2) : 130-143.
- (文献 2-7, 9-12 はハンドサーチによる)

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 2 日 (木)

#1 ("Alzheimer Disease/therapy" [Majr] OR (Alzheimer [TI] AND (therapy [TI] OR therapeutic [TI] OR treatment [TI]))) AND ("Counseling" [Mesh] OR counsel* [TI] OR "Patient Care" [Majr] OR care [TI] OR intervention [TI])

医中誌検索 : 2015 年 7 月 2 日 (木)

#1 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))) AND (患者管理/TH OR カウンセリング/TH OR ケア/TI OR カウンセリング/TI)

Alzheimer 型認知症の社会的支援にはどのようなものがあるか

回答

介護負担を軽減するためには、初期から社会的支援を積極的に活用することが必要である。利用可能な制度や社会的支援について、ある程度知っておくことが望ましい。

解説・エビデンス

若年性認知症に対する経済的支援、生活支援の詳細については、CQ5C-1～4（192～198 頁）を参照されたい。

1. 公的介護

40 歳以上であれば、認知症疾患は介護保険の対象となる¹⁾。介護保険の申請・認定を経てのサービス利用を早い時期から積極的に考えておくことが必要である。

在宅介護支援（居宅サービス）としては、訪問サービス（訪問介護、訪問看護など）、デイサービス（通所介護）/デイケア（通所リハビリテーション）、ショートステイが重要である^{1,2)}。訪問介護では、ホームヘルパーが居宅を訪問し日常生活上の介護を行う。デイサービス/デイケアでは、昼間に施設に通所して介護あるいはリハビリを受ける。ショートステイでは、施設介護支援を提供する施設に短期間入所する。グループホーム（認知症対応型共同生活介護施設）も介護保険上は在宅介護支援となる¹⁾。その他の在宅介護支援としては、訪問リハビリテーションや訪問入浴介護などがある³⁾。

施設介護支援としては、介護老人福祉施設（特別養護老人ホーム）、介護老人保健施設（老人保健施設）、介護療養型医療施設（療養型医療施設）の 3 種がある¹⁾。さらに、地域密着型サービスの 1 つとして、小規模多機能型居宅介護があり、一施設で通所・訪問・泊まりのサービスを提供することが可能となっている^{1,4)}。

2. 医療

認知症疾患医療センターは、都道府県および政令指定都市により設置される認知症を専門とした、地域で中核的な役割を担う医療センターであり、その役割は、認知症の診断、認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) への対応、専門医療相談などである⁴⁾。また、医療で提供されるデイケアとしては重度認知症者デイケアがあり、入院施設としては認知症疾患治療病棟がある¹⁾。

3. 所得補償

認知症疾患のために、長期にわたり日常生活や社会生活が困難になった場合、一定レベル以上の障害を有し、受給要件を満たしていれば、障害年金の対象となる¹⁾。また、特別障害者手当は「精神または身体に著しい重度の障害を有するために日常生活において常時特別の介護を

必要とする在宅で 20 歳以上の者」に対して支給されるが、所得制限があり、施設に入所している場合は支給されない¹⁾。

4. 他の支援

通院医療費の助成（自立支援医療制度）は、指定医療機関において通院医療費の自己負担額が軽減される制度である⁴⁾。また、精神障害者保健福祉手帳は、精神障害のために長期にわたって日常生活や社会生活に制約があると認められた場合に、障害に応じて交付される⁴⁾。これらの詳細については、**CQ5C-2**（194 頁）を参照されたい。

5. 成年後見制度と日常生活自立支援事業

成年後見制度は、認知症などの疾患により意思能力を損なわれた人々が、残された能力を活用し、安全で自分らしい生活を送ることを可能にするための制度であり、法定後見制度（後見、保佐、補助）と任意後見制度を含む⁵⁾。また、日常生活自立支援事業は、社会福祉協議会が中心となって運営している制度であり、判断能力が不十分な人が、福祉制度を活用し自立した生活が可能になるよう、本人との契約により援助する制度である¹⁾。両者の詳細については、**CQ5B-2**（186 頁）を参照されたい。

6. 利用可能な各種機関

地域において、認知症に関する最初の相談窓口になるのが、「地域包括支援センター」である。高齢者の在宅生活を支えるために、総合相談・支援、権利擁護、ケアマネジメント、介護予防などを行う公的機関である⁶⁾。また、認知症診断へのアクセスとその後の支援を一体的に提供することを目的として、「認知症初期集中支援チーム」が（2017 年度末までに）全市町村に設置される予定である²⁾。さらに、認知症に関わる当事者団体としては、「公益社団法人 認知症の人と家族の会」があり、全都道府県に支部をもつ民間団体として活動しており、「認知症の電話相談」を行っている¹⁾。

文献

- 1) 三宅貴夫. 社会資源(第 4 章 治療とケア). 田平 武 編. 最新医学別冊, アルツハイマー型認知症, 改訂第 2 版. 大阪: 最新医学社; 2014: 184-193.
- 2) 栗田主一. 認知症の人を支える地域のしくみ. Bio Clin. 2014; 29(7): 635-639.
- 3) 遠藤英俊. 包括医療・連携(第 4 章 治療とケア). 田平 武 編. 最新医学別冊, アルツハイマー型認知症, 改訂第 2 版. 大阪: 最新医学社; 2014: 131-137.
- 4) 本間 昭. 認知症者・家族に対する社会的支援: この 10 年と今後: アルツハイマー病への新たな挑戦 AD 治療薬登場後の 10 年と今後. Prog Med. 2010; 30(8): 2121-2125.
- 5) 田山輝明, 金川 洋. 成年後見制度を自分の意思で利用する. 老年精医誌. 2015; 26(4): 384-390.
- 6) 武田章敬. 認知症の人を地域で支えるために医師に期待されること(トラックセッション 3 認知症を包括的に支援するために). 老年精医誌. 2011; 22(増刊 1): 149-154.
(文献 1, 3 はハンドサーチによる)

検索式

PubMed 検索: 2015 年 7 月 2 日(木)

#1 ("Alzheimer Disease" [Majr] OR Alzheimer [TI]) AND ("Social Support" [Mesh] OR social support* [TI] OR "Health Resources" [Mesh] OR health resource* [TI] OR social resource* [TI] OR health care system* [TI] OR healthcare system* [TI] OR "Social Welfare" [Mesh] OR "social welfare" [TI] OR "welfare system" [TI])

医中誌検索: 2015 年 7 月 2 日(木)

#1 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))) AND (社会的対応/TH OR 社会的支援/TH OR 社会的支援/TI OR 保健医療資源/TH OR 保健医療資源/TI OR 社会資源/TI OR 保健医療サービス/TI OR 保健サービス/TI OR 社会福祉/TH OR 社会福祉/TI OR 福祉制度/TI)