

## CO 16-1

## ビタミン欠乏症による認知機能低下の特徴は何か

## 回答

ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症は急性の代謝脳症である Wernicke 脳症を発症し、意識障害、眼球運動障害、運動失調を主徴とする。Wernicke 脳症は治療が奏効しなければ不可逆の Korsakoff 症候群に移行し、失見当識、健忘、作話、病識欠如などの症状を呈する。

ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症では記憶障害や精神症状をきたし、葉酸欠乏症についても、ビタミン B<sub>12</sub> と同様の認知機能障害を呈するといわれている。近年、ビタミン D 欠乏症についても、認知機能障害をきたす可能性が示唆されている。

## 解説・エビデンス

ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症は、アルコール症や偏食で散見され、進行すると意識障害、眼球運動障害、失調歩行を 3 主徴とする<sup>1)</sup> Wernicke 脳症を発症する。しかし、この 3 主徴をすべて満たす例は少なく、Caine らは、①栄養失調、②眼球症状、③小脳失調、④意識障害あるいは認知機能障害のうち 2 つを満たせば Wernicke 脳症と診断されるという基準を提唱した<sup>2)</sup>。そのほか、せん妄、脱力感、アパシー、目の前の状況に対する認識の障害、集中力の障害を認めることがあり、昏睡をきたし死に至る可能性もある<sup>3,4)</sup>。Wernicke 脳症は 85% が Korsakoff 症候群に移行するといわれ、近時記憶のより強い障害、前向き健忘、作話を認める。意味記憶障害の程度は差があり、手続記憶は保持されることが多い<sup>4)</sup>。

ビタミン B<sub>6</sub> は、食品に多く含まれるため欠乏することは少ないとされるが、アルコール症、吸収障害を伴う腸疾患、ピリドキシン不活化薬剤（イソニアジド、サイクロセリンなど）の服用などにより欠乏症をきたし、貧血、末梢神経障害、けいれん発作のほかペラグラ様症状（後述）を生じることがある。

ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症や葉酸欠乏症は、アルコール症や偏食のほか、吸収障害を伴う腸疾患に認められ、高ホモシステイン血症を介して認知機能低下をきたすとされる。

ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症では、貧血や大赤血球症を伴わずとも、思考緩慢、記憶障害、注意障害などの認知機能障害、抑うつ症状、妄想、幻覚、思路障害、せん妄などの精神症状、運動、感覚、自律神経障害などの神経症状を認める。一部、躁との関連についても報告されている<sup>5)</sup>。

葉酸欠乏症の精神神経症状は、Shorvon らによるとビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の場合と共通しているが、気分障害の頻度はビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の約 2 倍であると報告され<sup>6)</sup>、血中葉酸値の低下が認知機能低下と関連しているとも報告されている<sup>7)</sup> が、見解は一定していない。

ナイアシン（ニコチン酸、ニコチンアミド）欠乏症は、古くからペラグラ（4D：皮膚炎 dermatitis、下痢 diarrhea、認知症 dementia、死 death）として知られるが、診断上皮膚所見が重要である<sup>8)</sup>。

近年、ビタミンD欠乏症は高齢者に少なくないとされ、認知機能の関連について報告したメタアナリシスが存在するが<sup>8</sup>、記憶障害や遂行機能のリスクと関連があるとする<sup>9</sup>報告があるが、一定の見解はまだない。

## 文献

- 1) 小山勝志. Wernicke's encephalopathy の症状. ビタミン. 2012 ; 86(11) : 620-624.
- 2) Caine D, Halliday GM, Kril JJ, et al. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics : identification of Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 ; 62(1) : 51-60.
- 3) Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy : new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007 ; 6(5) : 442-455.
- 4) Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, et al. The Korsakoff syndrome : clinical aspects, psychology and treatment. Alcohol Alcohol. 2009 ; 44(2) : 148-154.
- 5) Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012 ; 24(1) : 5-15.
- 6) Shorvon SD, Carney MW, Chanarin I, et al. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. Br Med J. 1980 ; 281(6247) : 1036-1038.
- 7) Michelakos T, Kousoulis AA, Katsiardanis K, et al. Serum folate and B12 levels in association with cognitive impairment among seniors : results from the VELESTINO study in Greece and meta-analysis. J Aging Health. 2013 ; 25(4) : 589-616.
- 8) 丹羽 篤. 第3章 認知症の診断, 4 診察. 中島健二ら編. 認知症ハンドブック. 東京 : 医学書院 ; 2013 : 131.
- 9) Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, et al. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. J Alzheimers Dis. 2013 ; 37(1) : 147-171.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 27 日(土), 2015 年 7 月 21 日(火)

#1 ((("Dementia" [Mesh] OR dementia OR "Cognition Disorders" [Mesh] OR cognition disorder\* OR "cognitive impairment") AND ("Avitaminosis" [Mesh] OR avitaminosis OR "vitamin deficiency")) OR (((("Thiamine" [Mesh] OR "Vitamin B 1" [TI] OR "Vitamin B1" [TI]) AND ("Korsakoff Syndrome" [Mesh] OR Wernicke Korsakoff Syndrome\* [TI] OR Korsakoff Psychos\* [TI])) OR "Vitamin B 6" [Mesh] OR "Vitamin B 6" [TI] OR "Vitamin B6" [TI] OR "Vitamin B 6 Deficiency" [Mesh] OR "Vitamin B 12" [Mesh] OR "Vitamin B 12" [TI] OR "Vitamin B12" [TI] OR "Vitamin B 12 Deficiency" [Mesh] "Vitamin D" [Mesh] OR "Vitamin D" [TI] OR "Vitamin D Deficiency" [Mesh] OR "Folic Acid" [Mesh] OR "folic acid" [TI] OR folate [TI]) AND ("Executive Function" [Mesh] OR cognitive function\* [TI]) OR ((("Avitaminosis" [Mesh] OR avitaminosis [TI]) AND ("Hyperhomocysteinemia" [Mesh] OR hyperhomocysteinemia\* [TI]) AND ("Cognition Disorders" [Mesh] OR "cognition disorder\*" [TI] OR "cognitive impairment" [TI] OR "cognition disorder\*" OR "cognitive impairment" OR "cognitive decline" [TI]))

医中誌検索 : 2015 年 6 月 27 日(土), 2015 年 7 月 21 日(火)

#1 ((認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能低下/TI) AND (ビタミン欠乏症/TH OR ビタミン欠乏/TI)) OR ((認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能低下/TI) AND (((Thiamine/TH OR Thiamine/TI OR チアミン/TI OR ビタミン B1/TI OR "Vitamin B1"/TI OR "Vitamin B 1"/TI) AND (Korsakoff 症候群/TH OR Korsakoff 症候群/TI OR コルサコフ症候群/TI OR コルサコフ精神病/TI)) OR "Vitamin B6"/TH OR "Vitamin B6"/TI OR ビタミン B6/TI OR ビタミン B6 欠乏症/TH OR "Vitamin B12"/TH OR "Vitamin B12"/TI OR ビタミン B12/TI OR ビタミン B12 欠乏症/TH OR "Vitamin D"/TH OR "Vitamin D"/TI OR ビタミン D/TI OR ビタミン D 欠乏症/TH OR "Folic Acid"/TH OR "Folic Acid"/TI OR 葉酸/TI OR 葉酸欠乏症/TH OR ((ビタミン欠乏症/TH OR ビタミン欠乏/TI) AND (高ホモシステイン血症/TH OR 高ホモシステイン血症/TI)))

## 甲状腺機能低下症による認知機能低下の特徴は何か

### 回答

顕性甲状腺機能低下症は、認知機能障害や抑うつ症状をきたす。潜在性甲状腺機能低下症については、認知機能に明らかな影響はないという報告が多いが、一定の見解はない。橋本脳症では、急性の意識障害、せん妄、幻覚などの精神症状、認知機能障害、慢性の症状では抑うつ症状や不安を認める。

C

### 解説・エビデンス

甲状腺機能低下症は、甲状腺自体に機能不全のある原発性と、上位内分泌臓器の下垂体や視床下部に異常のある中枢性に大別される。原発性は血中TSHが上昇していることが多く、中枢性では血中TSHと甲状腺ホルモンがともに低下していることが多い。橋本病（慢性甲状腺炎）は、甲状腺機能低下症の原因として最も頻度が高く、び慢性甲状腺腫大があることと検査所見の1つ以上〔抗甲状腺マイクロゾーム（またはTPO）抗体陽性、抗マイクログロブリン抗体陽性、細胞診でのリンパ球浸潤〕を有する場合に診断される<sup>1)</sup>。

顕性甲状腺機能低下症では、認知機能は広範に障害され、一般知能、注意・集中力、記憶、知覚機能、言語、遂行機能の障害を認めるが、特に記憶障害、言語記憶が一貫して報告されている<sup>1-3)</sup>。また、顕性甲状腺機能低下症と抑うつ症状の関連が存在すると結論づけている研究が多い。

潜在性甲状腺機能低下症では、一般に抑うつ症状や不安、広範ないしは重篤な認知機能障害は起こらないとされているが、その見解は確立されていない<sup>2)</sup>。

橋本脳症では、認知機能障害、喚語困難、てんかん発作、行動障害、ミオクロスムス、歩行失調、失語、振戦、反射亢進、運動機能障害、精神病症状、抑うつ症状、混乱、睡眠障害などを認めると報告されている<sup>4)</sup>。特に抗NAE（ $\alpha$ -エノラーゼN末端）抗体陽性の場合、急性脳症型を呈することが多く、意識障害の頻度が高く種々の精神症状や認知機能障害がよく認められる症状である。それに対し慢性の経過をとる症例では、抑うつ症状や不安、小脳失調などを認めることが多いとされる。甲状腺自己抗体としては、抗甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）抗体や抗サイログロブリン（Tg）抗体などをさまざまな組み合わせで有するといわれ、甲状腺機能は大部分（72%）で正常と報告されている<sup>5)</sup>。

### 文献

- 1) 日本甲状腺学会. 甲状腺疾患診断ガイドライン 2013.  
<http://www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/japanese.html>
- 2) Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 ; 21(5) : 377-383.
- 3) Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med.* 1998 ; 158(13) : 1413-1418.

- 4) de Holanda NC, de Lima DD, Cavalcanti TB, et al. Hashimoto's encephalopathy : systematic review of the literature and an additional case. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011 ; 23(4) : 384-390.
- 5) 米田 誠. 橋本脳症分子精神医学. 2013 ; 13(3) : 178-184.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 27 日(土), 2015 年 7 月 7 日(火), 2015 年 9 月 12 日(土)

#1 (("Dementia" [Mesh] OR dementia OR "Cognition Disorders" [Mesh] OR "cognition disorder\*" OR "cognitive impairment") AND ("Hypothyroidism" [Mesh] OR hypothyroid\* OR "Hashimoto's disease" OR "Hashimoto disease")) OR (("Executive Function" [Mesh] OR "Cognition" [Mesh] OR cognitive function\* OR "Cognition Disorders" [Mesh] OR cognition disorder\* OR cognitive disorder\* OR cognitive impairment\*) AND ("Hypothyroidism" [Mesh] OR hypothyroid\* OR "Hashimoto Disease" [Mesh] OR "hashimoto encephalopathy" OR "hashimoto's encephalopathy" OR Hashimoto's disease\* OR Hashimoto disease\*)) OR ("Thyroid Diseases/diagnosis" [Majr] AND manifestation [TI])

医中誌検索 : 2015 年 6 月 27 日(土)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能低下/TI) AND (甲状腺機能低下症/TH OR 甲状腺機能低下/TI OR 橋本病/TI)

## 神経梅毒による認知機能低下の特徴は何か

### 回答

神経梅毒は梅毒トレポネーマ (*T. pallidum*) による神経感染症である。初感染後、神経系への浸潤をきたし、感染後 15~20 年以上経過してから発症する。晩期梅毒においては、長期間の慢性髄膜炎と脳実質への浸潤・炎症の波及の結果として生じ、認知症を呈する進行麻痺や後索・後根の障害による脊髄癆がみられる。認知症症状としては見当識障害、記憶力障害・判断力低下などのほか、幻覚・妄想・易怒性・けいれんなどを呈する。

### 解説・エビデンス

梅毒は性交や血液を介した感染後、時に中枢神経系への浸潤をきたし、初感染後 15~20 年以上経過してから認知症を呈する進行麻痺をきたす。慢性的な髄膜炎や脳実質への浸潤・炎症波及の結果として生じる進行麻痺においては、認知症の症状として、見当識や記銘力障害、判断力や計算力の低下に加え、反社会的な言動や異常行動、または幻覚や妄想、抑うつ、精神病症状といった精神症状を呈することが知られ、多彩な症状を示すが特に神経梅毒に特徴的な症状はない。そのため、認知症の鑑別として神経梅毒は常にあげられる。臨床診断は血清の非トレポネーマ試験 (VDRL および RPR) や梅毒特異抗原 (TPHA)、および髄液検査 (髄液中の TPHA, FTA-ABS) を行い診断する。進行麻痺における実質型神経梅毒の脳 MRI などの画像所見では、前頭葉や側頭葉を中心とする脳萎縮や白質高信号などが見られることが多いが、いずれも非特異的所見であり画像のみからの診断は困難である。また神経梅毒ではまれに辺縁系脳炎に類似した画像・経過を示す例が報告されている<sup>1,2)</sup>。

治療はペニシリン G 1,800~2,400 万単位/日を持続的静注または 4 時間ごとの点滴静注にて、10~14 日間点滴するが、改善があまりみられず後遺症が残存する例もみられる。

詳細は「性感染症診断・治療ガイドライン」(<http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2011.pdf>) を参照されたい。

### 文献

- 1) Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis : a systematic review. JAMA. 2014 ; 312(18) : 1905-1917.
- 2) Ghanem KG. REVIEW : Neurosyphilis : a historical perspective and review. CNS Neurosci Ther. 2010 ; 16 : e157-e168.

### 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 30 日(火)

#1 ("Neurosyphilis" [Mesh] OR neurosyphilis OR "general paresis" OR "progressive paralysis") AND ("Dementia" [Mesh] OR dementia [TI] OR "Cognition Disorders" [Mesh] OR "cognition disorder\*" OR "cognitive dysfunction")

医中誌検索 : 2015 年 6 月 30 日(火)

#1 (梅毒-神経/TH OR 神経梅毒/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI OR 認知機能低下/TI)

# 肝性脳症 hepatic encephalopathy(HE)による認知機能低下の特徴は何か

## 回答

肝性脳症（HE）では注意力、情報処理能力、視運動協調が早期から障害されやすく、パーキンソニズムや舞蹈病様運動などの局所神経徴候を伴うことがある。

## 解説・エビデンス

HEは急性または慢性の肝機能不全に起因する神経精神症候の一群であり、肝細胞障害や門脈体循環シャントによってアンモニアなどの中毒性物質が肝臓で解毒されずに体循環をめぐることによって発症すると考えられている<sup>1,2)</sup>。特に、先天性、あるいは重度の肝疾患による後天性肝機能障害の患者では門脈体循環シャントが生じやすい。

近年では、①認知機能障害のない状態（unimpaired）、②急性発作性HEを含む不安定な状態（unstable）、③慢性的に認知機能障害が持続する状態（stable）の各ステージを流動的に行き来すると考えられている<sup>3)</sup>（図1, 2）。各ステージにおける重症度の判定は、意識レベル、知的機能と行動、神経徴候の3項目によってステージ0からステージ4の5段階に分類する（表1）<sup>4)</sup>。

急性発作性HEは急性の錯乱状態を指し、重症例では昏睡にまで至る。消化管出血や便秘、感染などの明らかな誘因を伴う場合と、特に誘因なくシャント血流が増大することによって発症する場合がある。脳MRIではT1強調画像で両側対称性に淡蒼球や中脳腹側が高信号を呈する<sup>5)</sup>ことや、慢性肝炎の急性悪化時に拡散強調画像やfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で視床、内包後脚、脳室周囲の白質が高信号を呈する<sup>6)</sup>ことが報告されている。

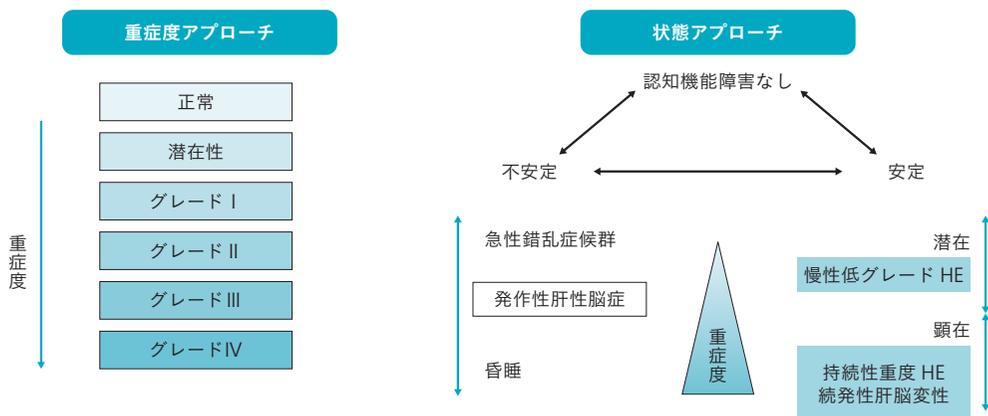


図1 | 肝性脳症の認知機能評価

[Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2011; 54(5): 1030-1040.]

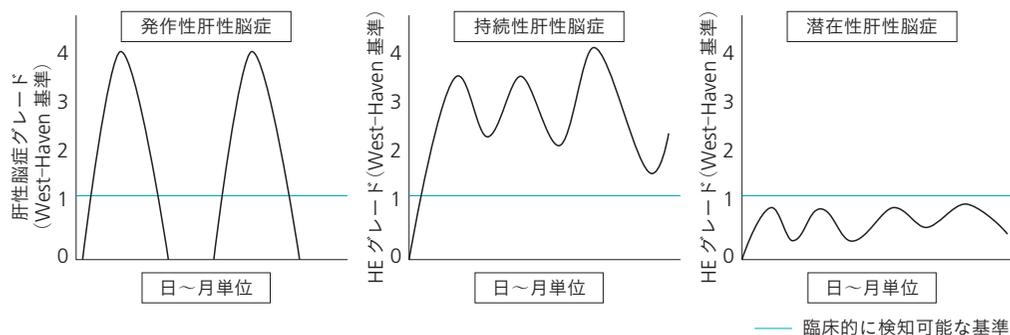


図 2 | 肝性脳症の病型ごとの臨床経過

[Bajaj JS. Review article the modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2010 ; 31(5) : 537-547.]

表 1 | West-Haven 基準

病期	意識	知性と行動	神経学的所見
0	正常	正常	異常所見なし 精神運動評価で異常があれば潜在性 HE (MHE)
1	軽度認識欠如	注意持続力の短縮： 足し算引き算不能	軽いアステリクシス、もしくは振戦
2	嗜眠	失見当： 不適切な行い	明らかなアステリクシス： 断続性言語
3	傾眠だが刺激で覚醒	著しい見当識障害： 奇怪な行動	筋強剛とクローヌス： 腱反射亢進
4	昏睡	昏睡	除脳姿勢

[Bajaj JS. Review article the modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2010 ; 31(5) : 537-547.]

潜在性 HE は標準的な神経診察では明らかな異常がなく、神経精神評価でのみ異常を捉えられる状態を指し、注意力や情報処理能力の低下<sup>3)</sup>、アステリクシス、視運動協調の障害を呈する。自動車事故の危険性などが著しく増大するといわれ<sup>7)</sup>、肝硬変患者のおよそ 55%がこの状態にあると指摘されている<sup>7)</sup>。

慢性的に認知機能障害が持続する状態でも、症状が進行するとパーキンソニズムや舞踏様運動、脊髄症などの運動症状まで呈するようになる。

## 文献

- 1) Taniguchi E, Kawaguchi T, Sakata M, et al. Lipid profile is associated with the incidence of cognitive dysfunction in viral cirrhotic patients : a data-mining analysis. Hepatol Res. 2013 ; 43(4) : 418-424.
- 2) Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy : role of inflammation and oxidative stress. World J Gastroenterol. 2010 ; 16(27) : 3347-3357.
- 3) Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2011 ; 54(5) : 1030-1040.
- 4) Bajaj JS. Review article : the modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2010 ; 31(5) : 537-547.
- 5) Pujol A, Pujol J, Graus F, et al. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. Neurology. 1993 ; 43(1) : 65-69.
- 6) McKinney AM, Lohman BD, Sarikaya B, et al. Acute hepatic encephalopathy : diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery findings, and correlation with plasma ammonia level and clinical outcome. AJNR Am J Neuroradiol.

2010 ; 31(8) : 1471-1479.

- 7) Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents : a cost-effectiveness analysis. Hepatology. 2012 ; 55(4) : 1164-1171.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 30 日(火)

#1 ("Hepatic Encephalopathy" [Mesh] OR "Liver Diseases/complications" [Mesh] OR "Liver Diseases" [Majr]) OR "hepatic encephalopathy" OR "liver dysfunction" [TI] OR liver disease\* [TI]) AND ("Dementia" [Mesh] OR dementia [TI] OR "Cognition Disorders" [Mesh] OR "cognition disorder\*" OR "cognitive dysfunction")

医中誌検索 : 2015 年 6 月 30 日(火)

#1 (肝性脳症/TH OR 肝性脳症/TI OR 肝性昏睡/TI OR 門脈大循環性脳症/TI OR 門脈体循環性脳症/TI OR 肝臓疾患/TH OR 肝機能障害/TI OR 肝機能異常/TI OR 肝機能不全/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI OR 認知機能低下/TI)

# 特発性正常圧水頭症 idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) の認知症症状の特徴と診断および治療方針はどのようなものか

## 回答

iNPH で障害されやすく、かつ脳脊髄液排除によって改善しやすい認知機能は、精神運動速度、注意機能、作業記憶、記憶機能である。診断および治療方針については、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」(2011)を参照する。

B

## 解説・エビデンス

iNPH の患者では、軽症例でも精神運動速度が低下し、注意機能、作業記憶が障害されると報告されている<sup>1,2)</sup>。診断および治療方針については、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」(2011)<sup>1)</sup>に従う。

### 文献

- 1) 日本正常圧水頭症学会, 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会 編. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版. 東京: メディカルレビュー社; 2011.  
<http://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0038/G0000352/0001>
- 2) Saito M, Nishio Y, Kanno S. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2011; 1(1): 202-211.

### 検索式

PubMed 検索: 2015年5月28日(木)

#1 "Hydrocephalus, Normal Pressure" [Mesh] AND ("idiopathic normal pressure hydrocephalus" OR iNPH)

医中誌検索: 2015年5月28日(木)

#1 水頭症-正常圧/TH AND (特発性正常圧水頭症/AL OR "idiopathic normal pressure hydrocephalus"/AL OR iNPH/AL)

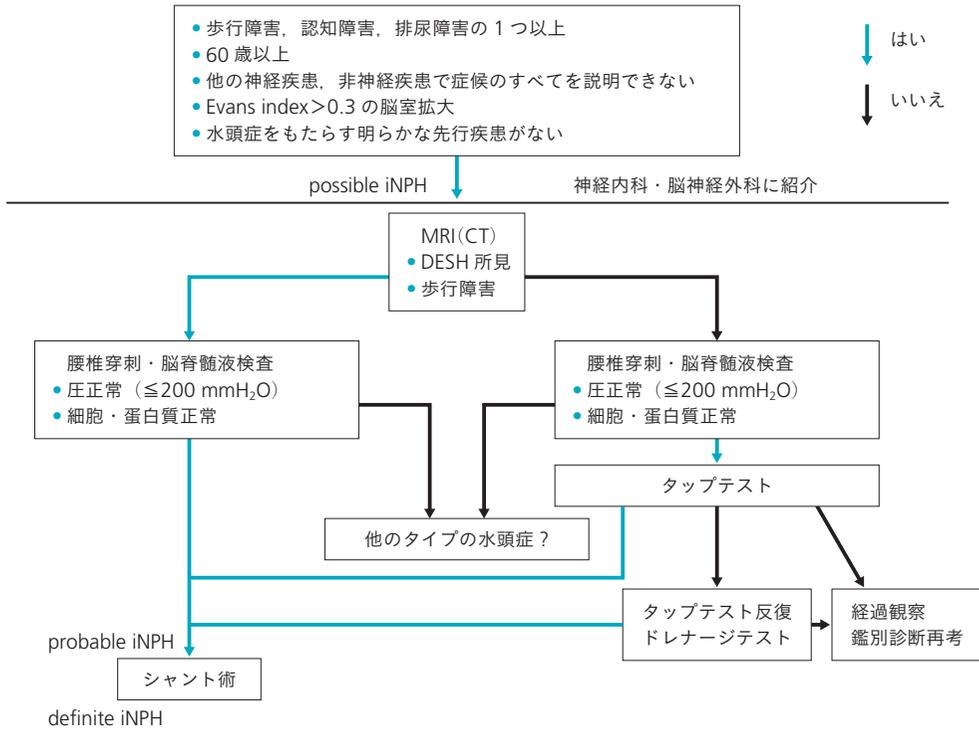


図 1 | 特発性正常圧水頭症の診断と治療に関するフローチャート

DESH: disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus. くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症: 脳室の拡大に加えて, くも膜下腔が高位円蓋部および正中中部で狭小化し, シルビウス裂や脳底槽では拡大している所見を示す水頭症. [日本正常圧水頭症学会, 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会 編. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版. 東京: メディカルレビュー社; 2011: 52-55. より一部改変]