

認知症の診断

CQ 2-1

認知症の中核症状と周辺症状とは

推奨

認知症の中核症状は記憶障害をはじめとする認知機能障害であり、周辺症状は幻覚、妄想等の心理症状と脱抑制等の行動異常からなる。認知症の中核症状と周辺症状を合わせたものが認知症症状である(グレードなし)。

背景・目的

認知症の中核症状と周辺症状について適切な知識を提供する。

解説・エビデンス

認知症は、ICD-10¹⁾の定義で「通常、慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断等多数の高次脳機能の障害からなる症候群」とされている。高次脳機能障害と認知機能障害の定義、異同については議論があるが、本ガイドラインでは高次脳機能障害とは脳の器質的障害に起因する認知機能障害全般を指し、基本的に認知機能障害と同義であると定義する。DSM-IV²⁾では独立した認知症の診断基準がないが、認知症をきたす疾患の診断基準では、記憶障害と、記憶以外の失語、失行、失認、遂行機能の障害が1つ以上あることを共通して挙げている。これら認知機能障害が認知症の中核症状と言える。一方、認知症に伴う行動異常および心理症状を周辺症状と呼び、最近では認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)と呼んでいる。認知症の中核症状(認知機能障害)と周辺症状を合わせたものが認知症症状である。認知症の行動異常として攻撃性、不穏、焦燥性興奮、脱抑制、収集癖等があり、心理症状としては不安、うつ症状、幻覚、妄想が挙げられる。本邦で行われた大規模な疫学調査では1996年の東京都全域での調査³⁾、2001年の愛媛県中山町研究⁴⁾でBPSDの検討が行われており、全認知症者におけるBPSDの合併率は東京都の調査で79.3%、中山町研究で85%と高率である。

文献

- 1) World Health Organization. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10th Revision. Geneva: World Health Organization; 1993.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
- 3) 東京都福祉局. 高齢者の健康と生活に関する実態調査：専門調査結果報告書. 1996.
- 4) Ikeda M, Hokoishi N, Maki A, et al. Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology*. 2001; 57(5): 839-844.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 19 日)

("Dementia/physiopathology" [MAJR])AND(("Signs and Symptoms" [MH])OR(symptom OR symptoms))AND("Dementia/diagnosis" [MAJR])AND(((("Dementia/physiopathology" [MAJR]))OR("Dementia/diagnosis" [MAJR])))=599 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 2-2

記憶の分類にはどのようなものがあるか

推奨

記憶は情報内容から陳述記憶と手続き記憶に分けられ、陳述記憶はエピソード記憶と意味記憶からなる(グレードB)。

背景・目的

記憶の分類について、適切な知識を提供する。

解説・エビデンス

記憶は大きく分けて①貯蔵時間からの分類、②記憶内容からの分類、③言語性と非言語性からの分類が可能であり、それに加えて④作業記憶という概念がある。

1. 貯蔵時間による分類

1) 即時記憶 immediate memory

情報が入力された後それを約1分間保持する能力である。検者が数字を数桁言って、その直後に患者に復唱させる。正常では7桁前後可能である。目の前に任意に置かれた数個の物品を検者が触れ、それと同じ順序で触らせてもよい。

2) 近時記憶 recent memory

情報が入力された後、3～4分間ほど情報を保持する能力である。3つの単語を言い、まず繰り返させて即時記憶が正常であることを確認する。その後、他の課題を与えて注意をそらせ(干渉を入れる)、3～4分後に最初に与えた3つの単語を答えさせる。

3) 遠隔記憶 remote memory

発病する以前の健康時に学習されたはずの、個人の生活史や歴史的イベントの再生能力である。家族構成、職業等の生活史、歴史的イベントを尋ねる。

2. 記憶内容による分類

Tulving¹⁾やSquire²⁾によって記憶を情報内容別に分類することが示された(図1)。

1) 陳述記憶 declarative memory

学習によって獲得された事実や知識に関する記憶で、いわゆる頭で覚えるものである。記憶の内容は言語的な表現によってイメージとして頭に浮かべることができる。内容が言葉で説明できるので陳述記憶と呼ばれる。これはさらにエピソード記憶と意味記憶とに分かれる。

- ① エピソード記憶：最終学歴、職業歴、結婚、子どもの出生等の個人の生活史や自分が体験した歴史上の出来事等の特定の場面と結びつく記憶である。個人の出来事につ

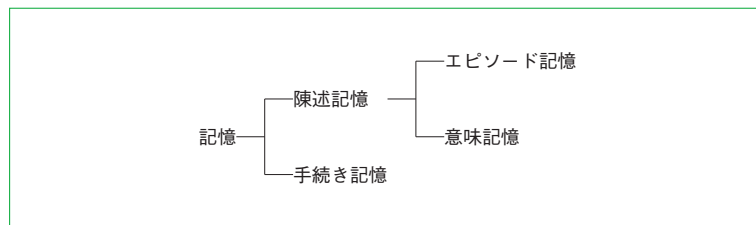


図1 記憶内容による分類

(Squire LR, Zola-Morgan S. The neuropsychology of memory: new links between humans and experimental animals. Ann N Y Acad Sci. 1985; 444: 137-149.)

いて、時期を区切って述べさせる自伝的記憶インタビュー³⁾や、例えば1970年代等、10年程度ごとの代表的事件、人名、顔等についての質問を作成して検査する社会的出来事テスト⁴⁾を用いる。

- ② 意味記憶：日常生活に必要な世間一般の知識の記憶であり、社会生活のなかで繰り返し記憶され、思考の素材となり、特定の場面とは結びつく性格のものではない。言語機能も意味記憶の一つと考える場合もある。

2) 手続き記憶

技能のような操作に関する記憶で、無意識のうちに獲得される。自動車の運転技能、楽器の演奏技術、スポーツ、知恵の輪等がこれに該当し、いわゆる体で覚えるものといえる。

3. 言語性記憶と非言語性記憶

記憶を言語性と非言語性に分けることがある。

① 言語性記憶

検査法：三宅式記銘力検査⁵⁾、Rey 聴覚言語性学習検査⁶⁾、日本版 Wechsler 記憶検査法⁷⁾、対連合学習、物語の再生

② 非言語性記憶

検査法：Benton 視覚記銘検査⁸⁾、Rey 複雑図形検査⁹⁾、日本版 Wechsler 記憶検査法⁷⁾、視覚再生

4. 作業記憶

作業記憶とはある課題遂行に必要な情報を、それが必要とされる期間、一時的に貯蔵するシステムをいう。具体的には、メモを見て電話番号を記憶して電話をかける、いくつかの数を聞きそれを記憶して暗算する、等の際に働く記憶で、通常、課題終了とともに消失する。作業記憶は複雑な脳機能であり、現在のところこれに関与する脳部位の全体像は明らかにされていないが、前頭葉が重要な役割を持つと考えられている¹⁰⁾。

文献

- 1) Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, editors. Organization of Memory. New York: Academic Press; 1972.
- 2) Squire LR, Zola-Morgan S. The neuropsychology of memory: new links between humans and experimental animals. Ann N Y Acad Sci. 1985; 444: 137-149.
- 3) Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD. The autobiographical memory interview: a new assessment

- of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989; 11 (5): 724-744.
- 4) 深津玲子, 藤井俊勝, 佐藤睦子, 他. 長期記憶に対する年齢の影響. *臨神経*. 1994; 34: 777-781.
 - 5) 三宅鑑一, 内田勇三郎. 記憶ニ關スル臨牀的實驗成績. *精神神経誌*. 1924; 23: 458-488, 523-565, 24: 12-45.
 - 6) Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995: 438-445.
 - 7) 杉下守弘. 日本版ウエクスラー記憶検査法. 東京: 日本文化科学社; 2001.
 - 8) Benton AL (高橋剛夫訳). *ベントン視覚記銘検査*. 京都: 三京房; 1966.
 - 9) Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995: 569-578.
 - 10) Baddeley A. Working memory. *Science*. 1992; 255(5044): 556-559.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 18 日)

("Memory" [MAJR] AND #2 Classification AND (episodic memory OR #4 semantic memory OR #5 procedural memory) OR "Memory/classification" [MAJR]) Limits : Publication Date from 1983 to 2008, Humans, English, Japanese = 128 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 22 日/検索年限 1989-2009)

(記憶/TH or 記憶/AL) and SH = 分類 AND (PT = 会議録除く) = 6 件

CQ 2-3

認知症で障害される主な認知機能にはどのようなものがあるか

推奨

認知症でみられる主な認知機能障害として記憶障害、失語、失行、失認、遂行機能障害がある(グ
レードB)。

背景・目的

認知症で障害される認知機能について、適切な知識を提供する。

解説・エビデンス

1. 記憶障害

1) 貯蔵時間による分類

即時記憶、近時記憶、遠隔記憶に分けられる。Alzheimer 病(AD)では早期より近時記憶が障害されるのが特徴であり、症状が進むにつれて即時記憶や遠隔記憶が障害される。

2) 情報内容による分類

エピソード記憶、意味記憶に分けられる¹⁾。エピソード記憶は個人の生活史や自分が体験した歴史上の出来事等の特定の場面と結びつく記憶で AD をはじめとする認知症で障害されることが多い。意味記憶は日常生活に必要な世間一般の知識の記憶であり、前頭側頭葉変性症(FTLD)の一表現型である意味性認知症 semantic dementia で障害される²⁾。

2. 失語(表1)

認知症でみられる失語には健忘性失語、超皮質性感覚性失語、運動性失語、語義失語がある。AD では喚語障害、語想起障害を主徴とする健忘性失語を呈する³⁾。また FTLD の一表現型である進行性非流暢性失語 progressive non-fluent aphasia では運動性失語⁴⁾、意

表1 認知症にみられる失語

失語の種類	特徴
健忘性失語	喚語障害、語想起障害を呈するが、発話は流暢で言語理解は良好。
超皮質性感覚性失語	他の人が言った語や句を繰り返す反響言語を特徴とし、言語理解は著しく障害されている。発話は流暢。
運動性失語	非流暢な発話、発話量の減少、構音の障害、言語理解は比較的保たれる。
語義失語	超皮質性感覚性失語に似るが、語の意味が理解できないことを特徴とする。

表 2 失行の種類と特徴

失行の種類	特徴
構成失行	空間的形態処理の障害。立方体の模写、積み木の組立の障害がみられる。
着衣失行	衣服がうまく着られない。障害は着衣に限られる。検査時だけでなく、日常生活でもみられる。
肢節運動失行	動作の拙劣症。運動麻痺や錐体外路症状、運動失調はない。
観念運動性失行	検者の口頭命令に従った動作や、模倣がうまくできない。日常生活上の自発的動作は行うことができる。
観念性失行	複数の対象物を用いたいくつかの運動からなる系列行為で障害が明らかになる。

表 3 失認の種類と特徴

失認の種類	特徴
視覚性失認	視力・視野が保たれているにもかかわらず視覚的に呈示された物品がわからない。
視覚性認知障害	物体の大きさや形の弁別、錯綜図の同定ができない。
地誌的失見当識	熟知しているはずの場所や風景がわからない(街並失認)。熟知しているはずの道順を説明できない、地図が描けない(道順障害)。

味性認知症では語義失語²⁾、Pick 病を含む前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD)では反響言語を特徴とする超皮質性感覚性失語を呈する⁴⁾。

3. 失行(表 2)

麻痺がないにもかかわらず日常の習熟動作ができなくなる障害で、主に頭頂葉が障害される認知症でみられる。立方体の模写ができなくなる構成失行や服が着られなくなる着衣失行は AD で認める³⁾。肢節運動失行や観念運動性失行、観念性失行は大脳皮質基底核変性症(CBD)でしばしば認める⁵⁾。

4. 失認(表 3)

感覚機能に異常がないのに物体を認知できない障害で、進行性の視覚性失認がみられる posterior cortical atrophy (PCA)の病因で最も多いものに AD が知られている⁶⁾。Lewy 小体型認知症(DLB)では幻視がみられることが特徴であるが、視覚性認知障害があることも知られている⁷⁾。AD の患者がよく知った場所で道に迷ってしまうのは地誌的失見当識である³⁾。

5. 遂行機能(表 4)

計画を立てて、実際の行動を行う能力で前頭葉の機能とされている⁸⁾。遂行機能として検査で検討されるものに思考の柔軟性、抽象的思考、注意の分配等がある。血管性認知症では前大脳動脈の閉塞により早期から障害される場合がある。FTD では早期から障害される⁴⁾。

表4 遂行機能の種類と検査

遂行機能の種類	検査
セットの転換(思考の柔軟性)	Wisconsin Card Sorting Test, Trail making test, 等.
語の流暢性	語列挙(「か」で始まる言葉等)
注意の分配	Stroop test
意思決定	Iowa gambling test

表5 認知症症状を呈する疾患と認知症症状の特徴

疾患	認知症症状の特徴
Alzheimer 病	記憶障害, 健忘性失語, 着衣失行, 構成失行
Lewy 小体型認知症	視覚性認知障害, 構成失行
前頭側頭型認知症	遂行機能障害, 超皮質性感覚性失語
進行性非流暢性失語	運動性失語
意味性認知症	語義失語
大脳皮質基底核変性症	肢節運動失行, 観念運動性失行, 運動性失語

表6 認知症症状を呈する疾患と言語障害の特徴

疾患	言語障害の特徴
Alzheimer 病	喚語困難, 語想起障害, 語間代
前頭側頭型認知症	常同言語, 反響言語
進行性非流暢性失語	非流暢な発話, 発話量の減少, 構音の障害
意味性認知症	喚語困難, 語の理解障害, 類音的錯読

6. 疾患別にみられる主な認知症症状(表5)

ADでは記憶障害, DLBでは幻視等の視覚性認知障害, 前頭側頭型認知症では遂行機能障害がみられる。FTLDの表現型として進行性非流暢性失語, 意味性認知症が知られている。CBDでは肢節運動失行がしばしばみられる。

7. 疾患別の言語障害の特徴(表6)

意味性認知症では語の理解障害が特徴的で日常の会話では語の意味がわからず聞き返すことで家族が症状に気づくことがある(「新聞をとってください」に対し「新聞ってなんですか」等)。また「海老」を「かいろう」と読む類音的錯読が特徴である²⁾。

文献

- 1) Squire LR, Zola-Morgan S. The neuropsychology of memory: new links between humans and experimental animals. Ann N Y Acad Sci. 1985; 444: 137-149.
- 2) 石川智久, 小森憲治郎, 池田 学. 高次脳機能障害のすべて: 高次脳機能障害各論: 記憶障害 意味記憶障害. 神経内科. 2008; 68(Suppl 5): 515-522.
- 3) 数井裕光, 武田雅俊. アルツハイマー病: 基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム: 臨床編: アル

ツハイマー病の診断：臨床症状：中核症状(記憶とその他の認知障害). 日本臨牀. 2008; 66(Suppl 1): 220-223.

- 4) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration, a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51(6): 1546-1554.
- 5) Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain*. 2005; 128(Pt7): 1480-1497.
- 6) Renner JA, Burns JM, Hou CE, et al. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology*. 2004; 63(7): 1175-1180.
- 7) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65(12): 1863-1872.
- 8) 加藤元一郎. 高次脳機能障害のすべて：高次脳機能障害各論：遂行機能障害, 注意障害：遂行機能障害とその検査. 神経内科. 2008; 68(Suppl 5): 523-531.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 18 日)

("dementia" [MAJR] AND (Higher brain functions OR High brain functions)) = 185 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 22 日/検索年限 1989-2009)

((認知症/TH or 認知症/AL) or (認知症/TH or 痴呆/AL)) and 高次脳機能障害/TH and (PT = 会議録除く)
= 159 件

CQ 2-4

認知症でみられる不安、焦燥性興奮 agitation, 幻覚・妄想, うつ症状, 睡眠障害, さらに暴力, 徘徊, 不穏, 性的脱抑制等の行動症状はどういうものか

推奨

認知症の症状には認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)があり, 本邦では周辺症状や随伴症状と呼ばれることがある。BPSD は行動症状と心理症状の2つに分けられ, 行動症状には, 身体的攻撃性, 鋭く叫びたてる, 不穏, 焦燥性興奮, 徘徊, 文化的に不適切な行動, 性的脱抑制, 収集癖, 罵る, つきまとう等が含まれ, 心理症状には, 不安, うつ症状, 幻覚・妄想がある(グレードなし)。

背景・目的

認知症に伴う心理症状, 行動異常について具体的に理解する。

解説・エビデンス

BPSD は, 観察に基づいて理解できる行動症状と, 患者や家族との面接に基づく心理症状の2つに分けられる。行動症状には, 身体的攻撃性, 鋭く叫びたてる, 不穏, 焦燥, 徘徊, 文化的に不適切な行動, 性的脱抑制, 収集癖, 罵る, つきまとう等が含まれ, 心理症状には, 不安, うつ症状, 幻覚・妄想がある。BPSD は薬物療法や非薬物的な介入に反応し, 症状が消退する可能性が高く, 介護によるさまざまな負担が軽減する。

1. 不安

不安とは漠然とした恐れであり, 特に軽度の認知症者では, 認知機能障害の悪化に対して病識あるいは病感を持ち, 不安を抱くことがある。今までにそれほど気にしていなかった財産や, 自分の記憶を含む健康状態を憂慮し, 日常生活における些細なことにも心配が広がる。さらに認知症が進行すると, これらのことを患者自身が歪曲した形で認識するようになり, 焦燥や徘徊等の他の問題行動とも密接に関係する。不安の出現する形としては, 残存した思考力が生産的な方向に向かず, 将来について何度も必要以上に尋ねることであり, 介護者にとって大きな負担となる。自分一人が取り残されるのではないかという不安もみられ, 一人になるのを異常に怖がり, 家の中にいても介護者や家族の後をつきまったりする。

2. 焦燥性興奮

焦燥性興奮は, 一般的には苛立ち焦ることを意味するが, 英語圏における agitation にはより広い意味があり, 意識障害による錯乱から直接生じたとは考えられない不適当な言語, 音声, 運動上の行動をとることと定義され, ほとんどの agitation は不快感と不満を示すと

される¹⁾。具体的行動としては、不平を言う、奇妙な音を出す、無視する、物を隠すといったことから、部屋の中を行ったり来たりする、言語的あるいは身体的暴力を振るうといった内容まで含んでいる。この agitation は認知機能の中等度の障害がある患者で頻繁にみられる²⁾。

3. 幻覚・妄想

認知症者の幻覚・妄想は介護者を最も悩ませる症状の一つである。その幻覚・妄想には下記のような特徴がみられる。幻覚の発現率は12～49%と報告されており、最も多いのは幻視であり、ほぼ30%に認められ、疾患別ではAlzheimer病(AD)よりもLewy小体型認知症(DLB)に特徴的である³⁾。ADでは約19%、DLBでは約80%で発現する。妄想の発現頻度は報告によってかなり異なっており、ADで10～73%である。ADのほうが血管性認知症より頻度が高いとされ、DLBではさらに高率である。最もよくみられる妄想は、自分の物が盗まれるという物盗られ妄想であり、18～43%の頻度とされ、見捨てられるという妄想も比較的多く3～18%と報告されている⁴⁾。比較的まれであるが、配偶者が性的な不実等を働いていると思いつく場合がある。認知症における妄想は内容が変化しやすいうえに短絡的であることが多い。妄想の対象は家族や介護者等身近な人物であることが一般的であり、人間関係、特に介護に携わっている人との関係の悪化につながることも多く、周囲の負担をより軽くするためにも適切な対応が必要である。その他、妄想と解釈されやすい徴候に、「ここは自分の家ではない」と言って荷物をまとめて「家に帰りたい」と行動に移したり、「(配偶者や介護者を)偽者だ」と言って攻撃する人物誤認等がある。

4. うつ症状

脳の器質的変化はうつ病を惹起しやすい。うつ病の背景にある器質性変化として、加齢に伴う脳萎縮、脳血管障害、神経変性疾患、脳の炎症、頭部外傷、脳腫瘍等がある。意欲減退という視点ではうつ病は「精神運動抑制」であり、器質因が高度になるとアパシーの状態に入り、何もやる気がなくなり、いずれ寝たきりとなる。また、高齢者の場合にうつ病によって表面的には器質性認知症と見分けがつかないレベルの認知障害が現れることがあり「偽性認知症」と呼ばれ、この偽性認知症はうつ病の改善とともに消失するが、偽性認知症も経過によっては認知症にいつの間にか移行する例が多い。

ADの初期症状としてうつ症状がみられるが、ADにおけるうつ病の併発率をみると、大うつ病症候群が15～20%であり、一般にAD初期に発現し、ほとんどは3年以内に発現する⁵⁾。初期には身体的精神的能力の低下を、家族から指摘されたり非難されたり、自覚することによって自責の念や悲哀感に駆られたり、同世代の家族や友人をなくす等の喪失体験が影響する。認知症に随伴するうつ症状の特徴は、悲哀感、罪責感、低い自己評価のような古典的症状よりも、喜びの欠如や身体的不調感のような非特異的な気分変調が多いこと、大うつ病よりも小うつ病や気分変調症の頻度が高いこと、抗うつ薬に対する反応性が相対的に低く、抗コリン性の有害事象が現れやすいこと等が指摘されている⁶⁾。

一般に、うつ病の診断は、初期であればコミュニケーションがよくとれるので比較的容易であるが、認知症とうつ病性偽性認知症との鑑別が大切である。一方、認知症が進行すると、身体的、神経学的状態が悪化し、コミュニケーションの問題以外にもアパシー、体

重減少、睡眠障害等の症状が増え、日常生活も制限されることが多いため、うつ病の診断そのものが難しくなる。

アパシーは以前行っていた趣味や家事等日常の活動や、身の回りのことに興味を示さなくなり、意欲が喪失し、かかわり合いを避け、発動性が低下する状態を言う。BPSD ではうつ症状より頻度が高く、最も高率に認められる。コリンエステラーゼ阻害薬により改善する可能性もあり、うつ病との鑑別がしばしば問題となる。その鑑別のポイントとして、アパシーではうつ病でみられる不快な気分や、自律神経症状は伴わない²⁾。

5. 暴力・徘徊・不穏・性的脱抑制等の行動症状

1) 暴力

広い意味での焦燥性興奮には暴言、暴力等の攻撃性が含まれるが、暴言、暴力は自傷行為を含め対象が存在するのに対し、焦燥性興奮ではそれがはっきりせず、まとまりのない行動として示される。大声で叫ぶ、罵る、かんしゃくを起こす等の暴言や、叩く、押す、ひっかく、噛む等の暴力は周囲が最も対応に苦慮するものの一つである。欧米の調査では、暴力行為は認知症者の18～65%にみられ、異常な声を出す認知症者は施設入所者の11～30%に上るとの報告もある⁴⁾。認知機能障害が高度な男性に暴力はみられやすいとされ、うつ症状や身体的不調と暴言が関連しやすい。その他にも対人関係の不得意な患者には暴言、暴力はみられやすい。疾患としては、性格変化をきたす前頭側頭型認知症が、ADより暴言の頻度は高い。攻撃行動には多方面からの検討が必要である。介護者等との人間関係で、患者自身の失敗を指摘されたり、非難され自尊心が傷つけられた時、行動を制止させられたり命令された時等に認められることが多く、介護者の対応により改善する可能性もある。しかし、幻覚・妄想、誤認、せん妄等を背景とした異常行動である場合も少なくなく、薬物療法等の積極的な治療も必要となる。

2) 徘徊

徘徊とは一般的にはどことなく歩き回っていること、ぶらぶらしていることを示すが、その詳しい定義は研究者の間で必ずしも一致せず、焦燥性興奮との区別が曖昧なものも認められる⁷⁾。徘徊の出現率は3～53%と報告によって幅がある⁴⁾。徘徊は認知症にしばしばみられる問題行動であり、ADでは長期にわたり認められる症状である。介護者に抵抗して外に出て行こうとしたり、暴力を振るうこともある。介護者が目を離れた隙にも外に出て行き、事故に遭遇する可能性もあり、介護者に心理的、時間的に大きな負担が重なり、自宅での生活が困難となる場合も少なくない。背景に性格変化や不安、落ち着きのなさ等の心理症状のためにじっとしていられず動き回ったり、また地誌的失見当識のために、さまよい歩くことがある。睡眠覚醒障害から徘徊に発展すること多いため睡眠のコントロールも重要となる。

3) 不穏

不穏とは文字どおり穏やかでないことであり、落ち着かない状態を意味する。しかし、不穏 restlessness を明確に定義しようとすると難しい。英語圏では agitation が一番近い言葉として使用されるが、aggression や overactivity という意味合いがある他、wandering との関係も曖昧である。また、agitation の一項目として restlessness を挙げる場合も

ある等、それぞれの区別は必ずしも明確ではない⁴⁾。Behave-ADでは攻撃性の一項目として不穏が問われ、怒りの表情や態度、あるいは抵抗の有無、感情や身振りに現れるかどうかを評価することになっている。一般臨床において不穏という言葉が散見するが、その意味合いにはかなりの多様性がある。不穏も介護者が困惑する症状である。

4) 性的脱抑制

認知症者では、一般に不適切な性的言動は認められても、行動にまで至ることはそれほど多くない。性的問題行動にはいろいろなケースがあり、地誌的失見当識や着衣失行、あるいは陰部の皮膚疾患や泌尿器疾患のために、周囲からあたかも問題となる性的問題行動と捉えられてしまったり、対象者が配偶者や嫁やあるいは施設の職員かによっても、その行為に対する受け止め方が違ってくる。不自然な自己露出やマスターベーションを認めた場合は、プライベートな場所への移動を促したり、他のことをさせて注意をそらす等の日常生活上の対応がまず必要となる。より問題となる性的問題行動に対しては毅然とした態度をとる。しかし、幻覚や妄想に左右されて、暴力的で異常な性行為を繰り返すような重篤なケースであっても、対象が配偶者の場合は治療者にその事実を伝えることを躊躇し深刻化する場合がある。時には触法行為となり得るため注意を要する。

文献

- 1) Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. J Am Geriatr Soc. 1986; 34(10): 711-721. Review.
- 2) Luxenberg J, Tune L. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia(BPSD) Educational Pack: Module 2: Clinical issues. International Psychogeriatric Association; 2002.
- 3) McKeith I, Fairbairn A, Perry R, et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. BMJ. 1992; 305(6855): 673-678.
- 4) 山下功一, 天野直二. BPSD とその対応. 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: 70-80.
- 5) Locca JF, Büla CJ, Zumbach S, et al. Pharmacological treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in nursing homes: development of practice recommendations in a Swiss canton. J Am Med Dir Assoc. 2008; 9(6): 439-448.
- 6) Amore M, Tagariello P, Laterza C, et al. Subtypes of depression in dementia. Arch Gerontol Geriatr. 2007; 44(Suppl 1): 23-33. Review.
- 7) 堀 宏治, 富永 格, 小西公子, 他. BPSD の生物学: 徘徊, 落ち着きのなさ. 老年精医誌. 2005; 16(1): 36-43.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 4 月 18 日)

精神症状-agitation

((((dementia[MAJR]) AND ((“psychomotor agitation” [MH]) OR (“anxiety” [MH])))) AND (“drug therapy” [SH])) AND (meta-analysis[MH] OR meta-analysis[PT] OR medline[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR “meta analysis” OR overview*[TIAB] OR clinical trial[PT] OR multicenter study[PT] OR evaluation studies[PT] OR validation studies[PT] OR review[PT] OR systematic review* OR systematic[SB])) = 171 件

精神症状-delusions

((((dementia[MAJR]) AND ((“Delusions” [MH]) OR (“Hallucinations” [MH])))) AND (“drug therapy” [SH])) AND (meta-analysis[MH] OR meta-analysis[PT] OR medline[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR

“meta analysis” OR overview* [TIAB] OR clinical trial [PT] OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR review [PT] OR systematic review* OR systematic [SB]) = 46 件

精神症状-depression

((dementia [MAJR])) AND (“Depression/drug therapy” [MH])) AND(((meta-analysis [MH] OR meta-analysis [PT] OR medline [TIAB] OR metaanaly* [TIAB] OR “meta analysis” OR overview* [TIAB] OR clinical trial [PT] OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR review [PT] OR systematic review* OR systematic [SB])) OR (comparative study [PT] OR placebos [MH] OR clinical trial [PT] OR random* [TIAB] OR controlled clinical trial [PT] OR randomized controlled trial [PT] OR double blind method [MH] OR practice guideline [PT])) = 47 件

精神症状-sleeplessness

(dementia AND (“Sleep Initiation and Maintenance Disorders/drug therapy” [MH])) = 32 件

行動異常

((dementia [MAJR])) AND (((((((“physical aggression”) OR (“Violence” [MH])) OR (“Wandering Behavior” [MH])) OR (wandering)) OR (restlessness)) OR (“sexual disinhibition”)) OR (“Sexual Behavior” [MH])) AND (drug therapy [subheading])) AND (((comparative study [PT] OR placebos [MH] OR clinical trial [PT] OR random* [TIAB] OR controlled clinical trial [PT] OR randomized controlled trial [PT] OR double blind method [MH] OR practice guideline [PT])) OR (meta-analysis [MH] OR meta-analysis [PT] OR medline [TIAB] OR metaanaly* [TIAB] OR “meta analysis” OR overview* [TIAB] OR clinical trial [PT] OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR review [PT] OR systematic review* OR systematic [SB])) = 171 件

CQ 2-5

認知機能低下をもたらす薬物にはどのようなものがあるか

推奨

向精神薬のみならず，身体疾患に対する種々の薬剤も認知機能低下の原因になり得る．薬物による認知機能障害には，せん妄の他に，潜行性または亜急性に発症するものもある．高齢，肝・腎機能低下，薬物の高用量投与，多剤併用の際に出現しやすい(グレードなし)．

背景・目的

薬剤が認知機能に及ぼす影響は，意識状態，注意力，記憶，見当識，行動に変化をもたらし，うつ症状，躁症状，不安・焦燥，せん妄，妄想，幻覚等の症状として現れ，認知症状として見誤られることがある．特に高齢者では器質的脳病変の合併，薬物代謝・排泄動態の変化，易感染性，転倒等による ADL 低下の危険性，薬剤の多剤併用等の要因を含んでいるため薬剤に関連した脳不全状態に陥りやすい．

解説・エビデンス

認知機能低下では，常に薬物によるものの可能性を念頭に置く必要があり，精神症状出現や進行性認知障害の症状の増悪がみられた際には，薬剤に起因した可能性を考慮し薬剤の追加，変更等の薬剤の服用状態を確認する．薬剤の関連性が考えられた際には，心身状態に応じた必要最小限の薬剤のみを継続すべきであるが，服用中止による身体症状の悪化やある種の薬剤では服用を中止することによりせん妄状態を誘発する場合があるため，原則的に中止しようとする薬剤は漸減する．

認知症様症状を誘導しやすい薬剤のカテゴリーを表 1 に示した．中枢神経系の有害事象を生じやすい薬剤は向精神薬であるが，なかでも抗コリン作用を持つ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，三環系抗うつ薬の危険性が高いとされる．その他，抗 Parkinson 病薬，オピオイド系鎮痛薬や NSAIDs や副腎皮質ステロイドは認知症様症状を起こしやすい薬剤である．その他に注意が必要な薬剤として降圧薬，抗不整脈薬，ジギタリス，利尿薬等の循環器病薬，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治療薬，抗喘息薬や抗コリン作用や抗ヒスタミン作用を有する消化器病薬がある．

抗コリン薬あるいは抗コリン作用は中枢神経系への有害事象として記憶力や注意力障害，せん妄を誘導することが知られているが，認知機能障害の発現に関しては，患者個人のベースラインの認知機能，電解質異常，感染症等の全身合併症および併用薬の薬物動態等複数の要因が関連する．認知機能の低下には一剤ずつの抗コリン作用ではなく，服用薬

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 催眠薬・鎮静薬 抗うつ薬	抗 Parkinson 病薬 抗てんかん薬 循環器病薬(降圧薬, 抗不整脈薬, 利尿薬, ジギタリス) 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 Anticholinergic Risk Scale

3 点	2 点	1 点
アミトリプチン アトロピン製剤 イミプラミン オキシプチニン クロルフェニラミン クロルプロマジン シプロヘプタジン ジサイクロミン ジフェンヒドラミン チオリダジン チザニジン トリフロペラジン ヒドロキシジン ヒヨスチアミン製剤 フルフェナジン プロメタジン ペルフェナジン メクリジン benztropine carisoprodol thiothixene	アマンタジン オランザピン シメチジン セチリジン トリプロリジン トルテロジン ノルトリプチリン バクロフェン プロクロルペラジン ロベラミド ロラタジン clozapine cyclobenzaprine desipramine	エンタカボン カルビドバ-レボドパ クエチアピン セレギリン トラゾドン ハロペリドール パロキセチン プラミペキソール ミルタザピン メトカルバモール メトクロプラミド ラニチジン リスペリドン ziprasidone

剤の総抗コリン負荷 total anticholinergic load が重要とされ, コリン作用性有害事象のリスクを表す指標 (Anticholinergic Risk Scale, 表2) が作成されている¹⁾。

1990年代はじめ, 米国において高齢者に対する薬剤の多剤併用や過剰投与の適正化を図る目的で専門家らのコンセンサスにより選考する手法で「適切な薬剤処方を明確に定義する基準」として Beers 基準が作成された。当初は介護施設入所者を対象にしたものであったが, 1997年には, 日常診療における65歳以上のすべての高齢者に対象が拡大され, 2010年6月現在では2003年版が使用されている。本邦においては2008年に日本版が作成され, 表3に中枢神経系(CNS)に関連するものを記載した²⁾。

表3 高齢者において疾患・病態によらず一般に使用を避けることが望ましい薬剤

薬剤	問題点	重篤度
フルラゼパム	高齢者における半減期が極めて長く、長期間にわたり鎮静作用を示すため、転倒および骨折の頻度が高くなる。中～短期作用型ベンゾジアゼピンが望ましい	高
フルニトラゼパム	高齢者における半減期が極めて長く、長期間にわたり鎮静作用を示すため、転倒および骨折の頻度が高くなる。中～短期作用型ベンゾジアゼピンが望ましい	高
短期作用型ベンゾジアゼピン系薬 (一日あたり用量が以下に示す値を超える場合) ロラゼパム (3 mg), アルプラゾラム (2 mg), トリアゾラム (0.25 mg), エチゾラム (3 mg)	これらの薬剤は、一日あたり用量が一定量を超えないことが望ましい。高齢者では、ベンゾジアゼピンに対する感受性が高くなっているため、比較的低用量でも有効性が得られ、かつ安全であると考えられる	高
長期作用型ベンゾジアゼピン系薬 クロルジアゼポキシド, ジアゼパム, クアゼパム, クロラゼパム	高齢者における半減期が長く、長期間にわたり鎮静作用を示すため、使用することで転倒および骨折の危険が高くなる。ベンゾジアゼピンが必要とされる場合には、中～短期作用型ベンゾジアゼピンが望ましい	高
超長期作用型ベンゾジアゼピン系薬 ロフラゼパムエチル, フルトプラゼパム, メキサゾラム, ハロキサゾラム, クロキサゾラム	これらの薬物は長期間にわたり鎮静作用を示すため、転倒および骨折の危険が高くなる。ベンゾジアゼピンが必要とされる場合には、中～短期作用型ベンゾジアゼピンが望ましい	高
すべてのバルビツール酸系薬(痙攣発作コントロールに用いる場合を除く)	習慣性が高く、高齢者においてほとんどの鎮静薬または催眠薬よりも多くの有害事象を引き起こす	高
ガバペンチン	眠気、倦怠感、めまい等により転倒の危険を増大させるおそれがある	高
インドメタシン	NSAIDsの中でCNS有害事象が最も多い	低
ペンタゾシン	他の同種薬剤と比較して、錯乱および幻覚等のCNS有害事象の頻度が高い	高
アンフェタミン類(メチルフェニデートおよび摂食障害治療薬を除く)	CNS刺激作用	高
アマンタジン	幻覚・せん妄をきたすおそれがある	高
MAO阻害薬: セレギリン	CNS刺激作用	高
アミトリプチリン	抗コリン作用および鎮静作用が強い	高
胃腸鎮痙薬 塩酸ジシクロペリン, 臭化プロバンテリン, 臭化チメピジウム, メチル硫酸N-メチルス コボラミン, 臭化メチルオクタトロピン	強力な抗コリン作用を持ち、かつ有効性がはっきりしていない。そのため、これらの薬剤の使用は避けることが望ましい(特に長期投与)	高
ジゴキシン (一日あたり0.125 mgを超える場合。ただし心房性不整脈治療時を除く)	高齢者における腎クリアランスの低下により、毒性発現の危険が高まるおそれがある	高
ジソピラミド	すべての抗不整脈薬の中で最も強力な陰性変力作用を有するため、高齢者において心不全を誘発するおそれがある。また、強力な抗コリン薬でもある	高
レセルピン (一日あたり0.25 mgを超える場合)	うつ病、性交不能、鎮静および起立性低血圧を誘発するおそれがある	高
メチルドパ	高齢者において徐脈およびうつ病悪化を引き起こすおそれがある	高
クロニジン	起立性低血圧およびCNS有害事象を引き起こすおそれがある	高

(次頁に続く)

表3 (続き)

薬剤	問題点	重篤度
シメチジン	錯乱を含む CNS 有害事象を引き起こすおそれがある	高
H ₂ ブロッカー	せん妄をきたすおそれがある	高
スルピリド	錐体外路症状をきたすおそれがある。軽症のうつ病に対しては、より安全な代替薬を使用することが望ましい	高
ジフェンヒドラミン	鎮静(および錯乱)状態を引き起こすおそれがあるため、使用を避けることが望ましい(睡眠薬としては使用すべきでなく、アレルギー反応の治療に使用する際には、できる限り用量を少なくするとともに、極めて慎重に使用すべきである)	高
抗コリン作用の強い抗ヒスタミン薬 dl-マレイン酸クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、シプロヘブタジン、プロメタジン、d-マレイン酸クロルフェニラミン	高齢者においてアレルギー反応の治療を行う場合には、抗コリン作用の弱い抗ヒスタミン薬が望ましい	高

(Beers 基準より抜粋)

認知機能低下をもたらす薬物を表4(42～43頁)にまとめた。極めてまれな例外的な薬剤を含めれば膨大な量に及び、下記の表では網羅できない。日本老年医学会より高齢者に対する薬物治療ガイドライン「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005」が発刊されており、注意点を参照されたい。また、独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」のホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)の医療用医薬品の添付文書情報を用いることにより個々の薬剤の有害事象を検索することができる。

文献

- 1) 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.
- 2) 今井博久. 高齢者に不適切な薬剤処方の基準(ピアーズ基準日本版)の開発と意義(1). 日本医事新報. 2008; 4395: 57-63.
- 3) 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・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 18 日)

(dementia[MAJR]AND("Cognition/drug effects" [MAJR]OR "Cognition Disorders/chemically induced" [MAJR])) = 238 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 22 日/検索年限 1989-2009)

(((認知症/TH or 認知症/AL or 痴呆/AL)or(認知障害/TH or 認知機能障害/AL))and((神経系疾患/TH or 神経系疾患/AL)and SH=化学的誘発 and (PT=会議録除く))and(((薬物/TH or 薬物/AL)and SH=有害作用・毒性)or((薬物/TH or 薬物/AL)and SH=毒性・副作用))) = 14 件

表4 中枢神経系の有害事象を引き起こす薬剤

循環器系薬剤	ロスバスタチン	ヒドロキシジン	クロキサゾラム	フルオロウラシル
ジソピラミド	抗菌薬等	アリメマジン	クロチアゼパム	フルタミド
アテノロール	アムホテリシンB	セチリジン	クロラゼパ酸二カリウム	ボルテゾミブ
エフェドリン	アモキシシリン	トリプロリジン	クロルジアゼボキシド	ミトタン
エブレノン	イソニアジド	インターフェロン	ジアゼパム	リツキシマブ
カンレノ酸カリウム	イトラコナゾール	インターフェロンアルファ	ブラゼパム	リユープロレリン
ジゴキシシン	イミベネム	インターフェロンベータ	フルジアゼパム	レトロゾール
テルミサルタン	オフロキサシン	インターフェロンベータ	フルタゾラム	免疫抑制薬
ドキサゾシン	クラリスロマイシン	インターフェロンアルファ-2b	フルトブラゼパム	シクロスボリン
デスラノシド	グリセオフルビン	インターフェロンアルファコン-1	プロマゼパム	タクロリムス
フロセミド	ゲンタマイシン	インターフェロンアルファコン-1	メキサゾラム	ミコフェノール酸モフェチル
ベタキソロール	ジアフェニルスルホン	インターフェロンガンマ-1a	メダゼパム	メトトレキサート
メキシレチン	シタフロキサシン	インターフェロンガンマ-n1	ロフラゼパ酸エチル	抗リウマチ薬
メチルジゴキシシン	シプロキサシン		ロラゼパム	アダリムマブ
メトプロロール	トブラマイシン		トフィソパム	インフリキシマブ
メフルシド	ノルフロキサシン	造影剤	睡眠導入薬	
リドカイン	バズフロキサシン	イオキサグル酸	アモバルビタール	副腎皮質ステロイド
シベンゾリン	フルコナゾール	イオキサグル酸	エスタゾラム	デキサメタゾン
プロパフェノン	ボリコナゾール	イオパミドール	クアゼパム	ヒドロコルチゾン
レセルピン	メフロキン	イオプロミド	ゾピクロン	ブレドニゾロン
呼吸器系薬剤	メロベネム	イオヘキソール	ゾルピデム	ベタメタゾン
アミノフィリン	モキシフロキサシン	イオメプロール	トリアゾラム	メチルブレドニゾロン
オキシメテパノール	リネゾリド	抗うつ薬	トリクロホスナトリウム	フルドコルチゾン
コリンテオフィリン	リファブチン	アミトリプチリン	ニトラゼパム	トリアムシノロン
ジプロフィリン	抗ウイルス薬	アモキサピン	ニメタゼパム	鎮痛・鎮静薬
チベピジン	アシクロビル	イミプラミン	ハロキサゾラム	アヘンアルカロイド
リン酸コデイン	アタザナビル	クロミプラミン	フルニトラゼパム	オキシコドン
クレンプテロール	エトラビルン	セチプチリン	フルラゼパム	コカイン
メキサジン	エファビレンツ	セルトラリン	プロチゾラム	フェンタニル
ベントキシベリン	エムトリシタビン	ドスレピン	プロモバレリル尿素	ブプレノルフィン
消化器病薬	オセルタミビル	トラゾドン	ベントバルビタール	ベチジン
オキサピウム	ガンシクロビル	トリミプラミン	ミダゾラム	モルヒネ
オメプラゾール	サキナビル	ノルトリプチリン	リルマザホン塩酸	ブトルファノール
シメチジン	サニルブジン	パロキセチン	ロルメタゼパム	複方ヒコデノン
ニザチジン	ジドブジン・ラミブジン	フルボキサミン	抱水クロラル	麻酔薬・鎮静薬等
ピレンゼピン	ダルナビル	マプロチリン	セコバルビタール	デクスメドミジン
ファモチジン	ネビラビン	ミルナシラン	抗悪性腫瘍薬	ドロペリドール
ブチルスコボラミン	ネルフィナビル	ロフェブラミン	イリノテカン	プロボフェール
メベンゾラート	バルガンシクロビル	ミアンセリン	イホスファミド	ロピバカイン
ラベプラゾール	ファムシクロビル	抗てんかん薬	イマチニブ	抗コリン薬
ラニチジン	ホスカルネット	アセタゾラミド	カルモフル	アトロピン製剤
臭化ブリフィニウム	マラビロク	エトスクシミド	ゴセレリン	抗痙攣薬
ブリジノール	ラルテグラビル	ガバベンチン	ジノスタチン スチマラマ	バクロフェン
チメジウム	リバビリン	カルバマゼピン		ブリジノール
チキジウム臭化物	アタザナビル	クロナゼパム	スニチニブ	抗めまい薬
ラモセトロン	ロピナビル・リトナビル	クロバザム	ソラフェニブ	ジフェニドール
チエモニウム	抗アレルギー薬等	スルチアム	ダサチニブ	NSAIDs
ランソプラゾール	エメダスチン	ゾニサミド	タモキシフェン	インドメタシン
泌尿器系薬剤	クレマスチン	トピラマート	テガフル	ジクロフェナクナトリウム
イミダフェナシン	クロルフェニラミン	バルプロ酸ナトリウム	テモゾロミド	アセメタシン
ソリフェナシン	メキタジン	フェノバルビタール	ドキシフルリジン	メロキシカム
トルテロジン	ジフェニルピラリン	ブリミドン	ドキシソルピシン	抗精神病薬等
プロピベリン	ホモクロルシクリジン	抗不安薬	ニロチニブ	
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	シプロヘプタジン	マイナートランクライザー	ネララビン	アリビプラゾール
シンバスタチン	ジフェンヒドラミン	アルブラゾラム	ビカルタミド	オランザピン

表4 (続き)

抗精神病薬等			抗認知症薬	選択的ドパミン作動薬
カルピブラミン	プロクロルペラジン	セレギリン	ドネペジル	テルグリド
クエチアピン	プロナンセリン	タリベキソール	躁病・躁状態治療剤	活性型ビタミンD ₃ 製剤
クロルプロマジン	プロペリシアジン	トリヘキシフェニジル	リチウム	カルシトリオール
スピペロン	ペロスピロン	ドロキシドパ	抗酒癖剤	勃起不全治療剤
スルピリド	モサブラミン	ビペリデン	ジスルフィラム	バルデナフィル
ゾテピン	レボメプロマジン	ブラミベキソール	中枢神経刺激剤	造血幹細胞移植前治療薬
スルトブリド	クロカブラミン	プロフェナミン	ペモリン	ブスルファン
チアブリド	ブロムペリドール	ブロモクリブチン	メチルフェニデート	口腔内乾燥症状改善薬
チミペロン	ピバンペロン	ベルゴリド	モダフィニル	セビメリン
ネモナブリド	Parkinson 病薬	マザチコール	脳代謝促進剤	血液凝固第Ⅷ因子製剤
ハロペリドール	アマンタジン	レボドパ	γ-アミノ酪酸	ルリオクトコグアル
ピモジド	エンタカボン	ロピニロール		ファ
	カベルゴリン	塩酸メチキセン		

CQ 2-6

認知症診断の手順はどのようなものか

推奨

認知症を診断するにあたり、病歴、現症、身体所見、神経心理検査、血液検査、画像検査等で鑑別診断を行う。単純CTまたはMRIによる形態画像検査が推奨される。治療可能な認知症の発見に努め、せん妄、うつ病(偽性認知症)、妄想性障害、薬剤誘起性障害を除外する(グレードなし)。

背景・目的

米国精神医学会が作成した精神疾患の診断・統計マニュアル改訂第3版(DSM-Ⅲ-R)¹⁾が広く用いられてきた。DSM-Ⅲ-Rを踏襲しその後改訂されたDSM-Ⅳでは、各認知症に共通する項目として認知症の包括的概念が述べられている。American Academy of Neurology (AAN)が2001年に発表したevidence-based reviewにおいては認知症の診断はDSM-Ⅲ-Rに準拠することを推奨している²⁾。

解説・エビデンス

AANは認知症診断のevidence-based reviewを2001年に発表した²⁾。このレビューで設定された設問は、①現在使用されている認知症診断のクライテリアは信頼に足り得るものか、②現在使用されている各認知症疾患の診断クライテリアは、多くの高齢者が発症する各認知症疾患の診断に有用であるか、③各種検査法は認知症疾患の臨床診断の正確性を向上させ得るか、④認知症の最初の診断においてどのような合併疾患に注意すべきかという4点である。約300件の報告をレビューし、推奨レベルを高い順に“Standard”“Guideline”“Practice Option”“Practice Advisory”の4段階に分類した。レビューの結論としては以下の4点を挙げている(エビデンスレベル2a)。

- ① 認知症の概念としては、DSM-Ⅲ-Rを用いてよい(Guideline)。
- ② The National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)またはDSM-ⅣにおけるAlzheimer病診断基準とCreutzfeldt-Jakob病(CJD)の診断基準は用いてよい(Guideline)。しかし血管性認知症、Lewy小体型認知症、前頭側頭型認知症の診断基準については使用してもよいが、まだ十分なものとはいえない(Practice Option)。
- ③ CT、MRIによる形態画像検査は推奨されるが、PET、SPECT等の機能画像検査はまだ十分なエビデンスに至っていない。また遺伝子マーカーも診断のためのルーチン検査としては推奨されない(Guideline)。
- ④ 認知症の鑑別診断のためうつ病、ビタミンB₁₂欠乏症、甲状腺機能低下症のスクリー

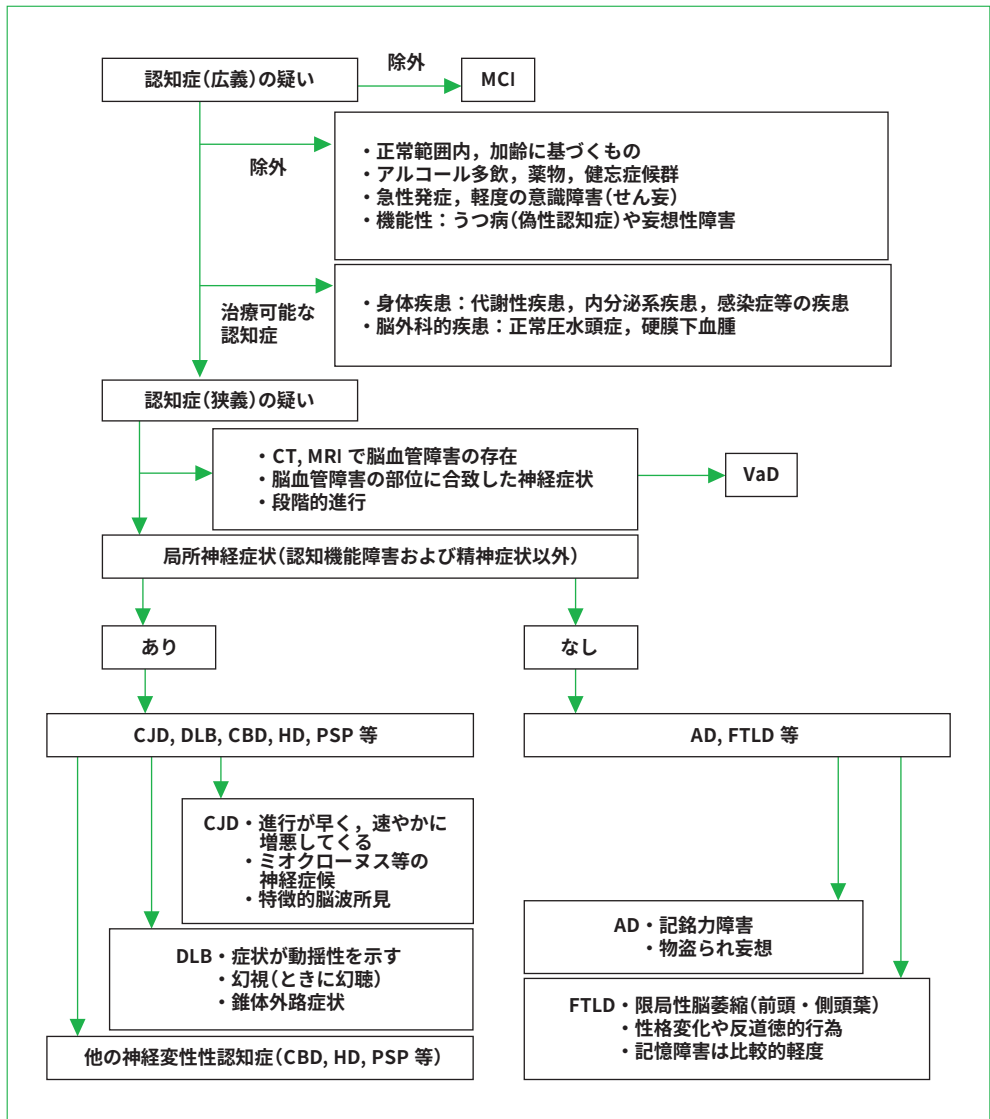


図1 認知症診断のフローチャート

AD=Alzheimer 病, CBD=大脳基底核変性症 corticobasal degeneration, CJD=Creutzfeldt-Jakob 病, DLB=Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies, FTLD=前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration, HD=Huntington 病, MCI=軽度認知障害 mild cognitive impairment, PSP=進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy, VaD=血管性認知症 vascular dementia

ニングは必要である(Guideline)。神経梅毒を疑った際は、血清梅毒検査を行うべきである(Guideline)。

また DSM-Ⅲ-R の認知症の定義はその後のレビューで十分に信頼が得られているが、DSM-Ⅳについてはいまだ十分なレビューがなされていないので、DSM-Ⅲ-R の定義が現在のところ推奨される。

以上より DSM-Ⅲ-R の考え方に沿って認知症の診断を進めることが望ましい。病歴の聴取、身体診察、神経心理検査、血液検査等を用いての鑑別診断を行い、CT または MRI

は必須の画像検査として行うべきである。また本邦では日本認知症学会が認知症診断のフローチャートを2008年に発表している³⁾。そのフローチャートを参考にし、今回は図1を作成した。ここでは認知症の概念(ICD-10)にあてはまるものすべてを「広義の認知症」とし、血管性認知症、CJD、変性疾患をまとめて「狭義の認知症」と定義した。

文献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994: 135-155.
- 2) 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.
- 3) 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・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 20 日)

("Dementia/diagnosis" [MAJR : noexp] AND ("flow chart" OR "flow diagram" OR flowchart OR procedure OR procedures OR protocol OR step OR steps)) AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Practice Guideline" [PT] OR Review[PT]) = 133 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 2-7

認知症のスクリーニング検査にはどのようなものがあり、最も汎用されているものは何か

推奨

Mini-Mental State Examination (MMSE) は国際的に最も広く用いられており、感度、特異度、簡便さ、これまでのデータの蓄積量から最も推奨されるスクリーニング検査である。しかし認知症の診断には複数の検査を組み合わせることが推奨される。

MMSE は総得点 30 点で、見当識、記銘力、注意・計算、言語機能、口頭命令動作、図形模写など複数の認知機能を簡便に評価でき、一般に 23 点以下を認知症の疑いとする判定が用いられる(グレードなし)。

背景・目的

認知症のスクリーニングのための神経心理検査について理解し、推奨されるスクリーニング検査を適切に施行する。

解説・エビデンス

認知症の評価スケールの使用目的は大きく 3 つに分類される。1 つは初診時に認知症かそうでないかを判別するスクリーニングのためのもの、2 つ目は診断確定後、認知症の進行度、重症度、治療薬の効果を評価するためのもの、3 つ目は多様な認知症の鑑別診断の補助を目的にしたものである。本項では最初のスクリーニング検査について検討する。これまでに作成され、広く導入されているスクリーニング検査を表 1 に示す¹⁾。

Holsinger らは 24 種類の認知症スクリーニング検査スケールについてメタ解析を行った¹⁾(エビデンスレベル 2a)。この論文では陽性および陰性尤度比 positive and negative Likelihood Ratio (pLR and nLR) を検査の有用性の指標としている。MMSE は 1975 年 Folstein らにより報告され、国際的に最も広く使用されてきたものであるが²⁾、MMSE の pLR の中央値は 6.3、nLR の中央値は 0.19 であった。一報告ではあるが、MIS は、pLR=33、nLR=0.08 という好成績が得られている(エビデンスレベル 3b)。時計描画テスト (CDT) の pLR と nLR の中央値はそれぞれ 4、0.3 であった(エビデンスレベル 3a)。

さらに、英語圏において「最も優れた認知症のスクリーニング検査は何か?」という問いに答えるメタ解析が 2006 年³⁾(エビデンスレベル 2a)と 2008 年⁴⁾(エビデンスレベル 2a)に発表されている。興味深いことにいずれの報告においても GPCOG、Mini-Cog、MIS の 3 種が最も適切なスクリーニング検査と結論づけられている。

一方、表 1 の B のように介護者からの情報をもとに行うスクリーニング検査法がある

表 1 認知症スクリーニングのための神経心理検査

A. 被検者への質問式の検査
・ Mini-Mental State Examination (MMSE) ・ 改訂版長谷川式簡易知能評価スケール Hasegawa's Dementia Scale-Revised (HDS-R) ・ 時計描画テスト Clock Drawing Test (CDT) ・ The Seven Minutes Screen (7MS) ・ N 式精神機能検査 ・ The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) ・ Memory Impairment Screen (MIS)
B. 介護者からの情報による検査
・ Short Memory Questionnaire (SMQ) ・ Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)
C. 日本語版のないもの
・ General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG) ・ Mini-Cog ・ Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)

が、被検者の日常生活状況を十分把握している信頼のおける介護者の存在が不可欠なので、第一選択のスクリーニング法とするのは困難がある。

本邦では改訂版長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) が広く用いられている。21 点以上を正常域、20 点以下を認知症の疑いとみなした場合、感度と特異度はそれぞれ 0.93 と 0.86 と報告されている⁵⁾。MMSE と HDS-R はいくつかの検査項目を共有しており、互いの相関は非常に高い。両者の比較としては、韓国のグループが両検査を同じ被検者群に施行したところ、area under the curve (AUC) の値は MMSE = 0.902、HDS-R = 0.952 と HDS-R のほうが高い (優れた) 値を示した⁶⁾ (エビデンスレベル 3b)。

上記のとおり英語圏におけるメタ解析では MMSE より優れたスクリーニング検査がいくつか提示されている。しかし HDS-R を含めた日本語版におけるスクリーニング検査のメタ解析の報告はない。HDS-R は日本国内では MMSE と同等かまたはそれ以上に普及したスクリーニング法であり、AUC 値は MMSE より優れているとの上記報告もある。しかし、MMSE のスクリーニング法としての感度、特異度、尤度比は十分満足のいくものであり、現在、世界的に最も多く使用され、これまでに得られたデータの豊富さを鑑みても、MMSE は最も優れたスクリーニング検査であるといえる。

また、MMSE、HDS-R といった全般的スクリーニング検査に加えて CDT 等の視覚動作性検査や N 式老年者用精神状態尺度 (NM スケール) 等の介護者からの情報収集を行い、それらを組み合わせて診断を導くことが推奨される¹⁾。

文献

- 1) Holsinger T, Deveau J, Boustani M, et al. Does this patient have dementia? JAMA. 2007; 297 (21): 2391-2404.
- 2) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the

- cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975; 12(3): 189-198.
- 3) Brodaty H, Low LF, Gibson L, et al. What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use? Am J Geriatr Psychiatry. 2006; 14(5): 391-400.
 - 4) Milne A, Culverwell A, Guss R, et al. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. Int Psychogeriatr. 2008; 20(5): 911-926.
 - 5) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 他. 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. 老年精医誌. 1991; 2(11): 1339-1347.
 - 6) Kim KW, Lee DY, Jhoo JH, et al. Diagnostic accuracy of Mini-Mental Status Examination and Revised Hasegawa Dementia Scale for Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005; 19(5-6): 324-330.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 20 日)

((((((("Dementia/diagnosis" [MAJR]))OR("Cognition" [MAJR]))AND("Mini-Mental State Examination"))AND("Meta-Analysis" [PT]OR "Practice Guideline" [PT]OR Review[PT]))OR((((("Mini-Mental State Examination"))AND("Dementia/diagnosis" [MAJR : noexp]))AND(screening)))=275 件
 医中誌(検索 2009 年 1 月 23 日/検索年限 1989-2009)

((認知症/TH or 認知症/AL)or(認知症/TH or 痴呆/AL))and(集団検診/TH or スクリーニング/AL)and
 ("Mini-Mental State"/TH or "mini-mental state examination"/AL)and(PT=会議録除く)=48 件

CQ 2-8

認知症を評価するにあたっての有用な評価尺度にはどのようなものがあるか

a. 記憶機能の評価尺度にはどのようなものがあるか

推奨

記憶機能の評価尺度には、① Wechsler 記憶検査改訂版 Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、② 日本語版 Rivermead 行動記憶検査 (RBMT)、③ 聴覚性言語性学習検査 Rey's Auditory Verbal Learning Test (AVLT)、④ Benton 視覚記銘検査 Benton Visual Retention Test (BVRT)、⑤ 自伝的記憶検査 Autobiographical Memory Interview (AMI)、⑥ 三宅式記銘検査、⑦ Rey-Osterrieth の複雑図形等があるが、WMS-R が最も一般的な評価尺度である (グレードなし)。

背景・目的

記銘力障害は認知症中核症状の中でも必須の症状であり、記憶機能検査の必要性は高い。初期の Alzheimer 病においては、意味記憶や手続き記憶は障害されず、個人的体験記憶(エピソード記憶)が強く障害されるため、正確にエピソード記憶機能进行评估することが求められている。

解説・エビデンス

認知症の症状は多彩であり、その症状によって生じる生活、介護での問題也多岐にわたる。各症例における認知症の諸症状を項目ごとに評価することは、治療法やケアの選択において非常に重要となる。本項では記憶機能の評価法について検討する。

- ① WMS-R：Wechsler により 1987 年に開発されたものであり世界で広く用いられている記憶検査法である¹⁾。2001 年、杉下による標準化された日本語版が作成されている²⁾。特に 25 文節からなる物語の 30 分後の再生(論理記憶の遅延再生)は、健忘性軽度認知機能障害の検出に優れているとされている。
- ② RBMT：日常生活における障害を予測するために、普段の生活で記憶に加えられる負荷を予測する目的で、普段の生活で記憶に加えられる負荷を想定して作成されたものである。一定の方法に従ってスクリーニング点合計と標準プロフィール点合計が算出され、前者は記憶障害の有無、後者は日常生活上の行動の把握や治療効果等の評価に用いる。数井らによる日本語版の有用性が検討されている³⁾。
- ③ AVLT：言語性素材(単語)の学習能力を評価する検査である。短期記憶の容量を超えた単語のリストを繰り返し、その度に再生を行わせ、その内容を記録し、干渉後の再生と遅延再生、再認の成績も評価する。
- ④ Benton 視覚記銘検査(BVRT)：複数の図形が提示され、被検者は提示時間後に図形

を記憶によって描画する。正解した施行数(正答数)、およびすべての試行で生じた誤りの数(誤答数)の2つの尺度により評価がなされる。

- ⑤ AMI: 個人の生活史を childhood, early adult life, recent life の3期に分けて、それぞれにおける質問項目が定められている。質問は personal semantic と autobiographical incidents から成り立っている⁴⁾。
- ⑥ 三宅式記銘検査: 題材として2つの単語が対になったものを10組含んだ単語リストを用い、それぞれを記憶させた後、単語の一方のみを提示し、もう一方の単語を再生させる。
- ⑦ Rey-Osterrieth の複雑図形: 視覚性記憶の代表的な検査であり、18のコンポーネントからなる複雑な幾何学図形を用い、図形を模写した後、見本を取り去り、直後再生と遅延再生を施行する。

これらの評価尺度を認知症症例において詳細に比較し、優劣を判断した研究は乏しい。現時点では国内外において WMS-R が最も広く用いられており、Word List Acquisition と WMS-R を組み合わせると健常者と軽度認知症の鑑別に非常に有用(感度 100%, 特異度 94.59%)との報告がある(エビデンスレベル 3b)⁵⁾。

文献

- 1) Wechsler D. WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised Manual. New York: The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich; 1987.
- 2) Sugishita M, Omura K. Learning Chinese characters may improve visual recall. Percept Mot Skills. 2001; 93(3): 579-594.
- 3) 数井裕光, 綿森淑子, 本多留実, 他. 日本版リバーミード行動記憶検査(RMBT)の有用性の検討. 神研の進歩. 2002; 46(2): 307-318.
- 4) Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD. The autobiographical memory interview. Thames Valley Test Company; 1990.
- 5) Derrer DS, Howieson DB, Mueller EA, et al. Memory testing in dementia: how much is enough? J Geriatr Psychiatry Neurol. 2001; 14(1): 1-6.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(abcd 含む)(検索 2008 年 12 月 20 日)

((((((((((("Dementia/diagnosis" [MAJR] OR "Dementia/physiopathology" [MAJR]) AND(("Weights and Measures" [MAJR]) OR (scale OR evaluation[TI] OR measures[TI])))) AND(memory))) AND(severity)) AND(Review[PT])))) OR((((("Dementia/diagnosis" [MAJR] OR "Dementia/physiopathology" [MAJR]) AND(("Weights and Measures" [MAJR]) OR (scale OR evaluation[TI] OR measures[TI])))) AND(("Behavioral and psychological symptoms") OR(BPSD)))) OR((((("Dementia/diagnosis" [MAJR] OR "Dementia/physiopathology" [MAJR]) AND (scale OR evaluation[TI] OR measures[TI])) AND ("Activities of Daily Living" [MH])))) OR((((("Dementia/diagnosis" [MAJR] OR "Dementia/physiopathology" [MAJR]) AND(("Weights and Measures" [MAJR]) OR (scale OR evaluation[TI] OR measures[TI])))) AND(memory)) AND(Review[PT])) OR((((("Dementia/diagnosis" [MAJR] OR "Dementia/physiopathology" [MAJR]) AND(("Weights and Measures" [MAJR]) OR (scale OR evaluation[TI] OR measures[TI])))) AND("Memory" [MAJR] AND "Memory Disorders" [MAJR])))) = 218 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 23 日/検索年限 1989-2009)

((認知症/TH or 認知症/AL) or (認知症/TH or 痴呆/AL)) and ((行動評価尺度/TH or 行動評価尺度/AL) or (知能検査/TH or 知能評価/AL)) AND 記憶/TH AND (PT = 会議録除く) = 64 件

CQ 2-8

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

推奨

BPSD の評価尺度には、① Neuropsychiatric Inventory (NPI)、② Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Behave-AD)、③ Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) 等がある (グレードなし)。

背景・目的

認知症が進行していく過程で、適切な治療法、介護手段を選択するために、BPSD を正確に評価することは非常に重要である。

解説・エビデンス

BPSD の評価尺度には以下のようなものが作成、使用されている。

- ① NPI：妄想、幻覚、興奮、うつ症状、不安、多幸、無為、脱抑制、易刺激性、異常行動の 10 項目の精神症候を評価する。介護負担の評価が加わる NPI-D、施設入所者用の NPI-NH、質問紙を用いる NPI-Q 等の各種バージョンが作成されている。博野らによって日本語版が作成されている。NPI-Q は Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究で採用されている。日本、台湾等のアジア圏諸国においても西欧諸国の結果と高い相関が得られている²⁾(エビデンスレベル 3a)。
- ② Behave-AD：Alzheimer 病の BPSD を評価するもので、新薬の治験でよく用いられる。介護者等の情報提供者からの情報に基づいて 7 つの解釈度の 25 項目について 0～3 までの 4 段階で重症度を評価する。また、直接観察による評価尺度として Empirical Behave-AD (E-Behave-AD) も作成されているが³⁾、日本語版はない。
- ③ CMAI：認知症高齢者における一定期間内の具体的な行動障害の出現頻度を、介護者が評価する。攻撃的行動、非攻撃的行動の 2 つのカテゴリーに分けて評価される。Behave-AD の 2 つの下位尺度の代替として使用可能である⁴⁾。

これらの評価尺度を使用した薬剤評価については、CQ 3A-3(82 頁)を参照されたい。

文献

- 1) 本間 昭. 認知症の検査, 評価尺度. 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: 114-138.
- 2) Fuh JL, Lam L, Hirono N, et al. Neuropsychiatric inventory workshop: behavioral and psychologic

symptoms of dementia in Asia. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006; 20(4): 314-317.

- 3) Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, et al. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. J Clin Psychiatry. 1987; 48 Suppl: 9-15.
- 4) De Deyn PP, Wirshing WC. Scales to assess efficacy and safety of pharmacologic agents in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. J Clin Psychiatry. 2001; 62(Suppl 21): 19-22. Review.

検索式・参考にした二次資料

PubMed は CQ 2-8a を参照.

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 2-8

c. 日常生活動作 activities of daily living (ADL) の評価尺度にはどのようなものがあるか

推奨

ADL の評価尺度には ① Physical Self-Maintenance Scale (PSMS)/道具的日常生活動作能力 Instrumental Activities of Daily Living (IADL), ② N 式老年者用日常生活動作能力評価尺度 New Clinical Scale for Rating of Activities of Daily Living of the Elderly (N-ADL), ③ 認知症のための障害評価票 Disability Assessment for Dementia (DAD), ④ Alzheimer's Disease Cooperative Study-ADL Scale (ADCS-ADL) 等がある (グレードなし).

背景・目的

認知症では、運動機能障害がなくとも認知機能障害のために ADL が損なわれる。まず、やや複雑な ADL (IADL) が basic ADL (移動, 摂食, 排泄, 着替え, 整容) より先に障害されるため, IADL の評価の意味は大きい。ADL レベルに応じた治療, リハビリテーション, 介護が必要とされる。

解説・エビデンス

ADL の評価尺度は下記のものが使用されている¹⁾。

- ① PSMS/IADL: 家族, 介護者からの情報に基づき評価する。極めて簡便で日常診療の中で活用可能である。検者の職種(医師, 看護師, 臨床心理士等)間で高い相関が得られた²⁾(エビデンスレベル 3b)。
- ② N-ADL: 日常生活動作能力をいくつかの項目に分類し, それぞれを点数化して評価する。動作能力は日常生活での動作能力, すなわち歩行/起座, 生活圏, 着脱衣/入浴, 摂食, 排泄といった項目に分類されている。長谷川式簡易知能評価スケール得点との高い相関が確認されている³⁾(エビデンスレベル 4)。
- ③ DAD: 基本的には在宅の Alzheimer 病 (AD) 患者を対象とした尺度である。家族や介護者等の認知症患者のケアに関わるものを対象にしている。身体的な運動機能障害の影響を除くために, 運動機能障害のない患者に対して行われるべきである。合計得点を算出する場合に, 該当しない項目は用いないように作成されている⁴⁾(エビデンスレベル 4)。
- ④ ADCS-ADL: 家族, 介護者からの情報を基に評価がなされる。主に AD 患者を対象とした治験で用いられる。再テストでの信頼度は高く, Mini-Mental State Examination (MMSE) のスコアと良い相関が得られている⁵⁾(エビデンスレベル 3b)。

文献

- 1) 本間 昭. 認知症の検査, 評価尺度. 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: 114-138
- 2) Hokoishi K, Ikeda M, Maki N, et al. Interrater reliability of the Physical Self-Maintenance Scale and the Instrumental Activities of Daily Living Scale in a variety of health professional representatives. *Aging Ment Health*. 2001; 5(1): 38-40.
- 3) 石井徹郎, 新名理恵, 本間 昭, 他. N 式老年者用精神状態評価尺度(NM スケール)の臨床的妥当性. *社老年学*. 1993: 37: 58-62.
- 4) Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, et al. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther*. 1999; 53(5): 471-481.
- 5) Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997; 11(Suppl 2): S33-39.

検索式・参考にした二次資料

PubMed は CQ 2-8a 参照.

医中誌(検索 2009 年 1 月 23 日/検索年限 1989 年-2009)

((認知症/TH or 認知症/AL) or (認知症/TH or 痴呆/AL)) AND ((行動評価尺度/TH or 行動評価尺度/AL) or (知能検査/TH or 知能評価/AL)) AND ((日常生活活動/TH or (日常生活活動/TH or ADL/AL) or "Activity of Daily Living"/AL)) AND (PT = 会議録除く) = 213 件

CQ 2-8

d. 全般的重症度の評価尺度にはどのようなものがあるか

推奨

全般的重症度の評価尺度には、① Neurobehavioral Cognitive Status Examination (COGNISTAT)、② Clinical Dementia Rating (CDR)、③ Functional Assessment Staging (FAST)、④ N 式老年者用精神状態尺度 New Clinical Scale for Rating of Mental States of the Elderly (NM スケール)、⑤ Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)、⑥ Global Deterioration Scale (GDS)、⑦ Cognitive Drug Research System (CDR system) 等がある¹⁾。Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究では CDR が採用されている (グレードなし)。

背景・目的

認知症の臨床症状および家族、介護者に与える影響は多岐にわたる。記憶、BPSD 等の各項目への正しい評価がなされたうえで、全般的重症度を評価することは治療、ケアの選択において非常に重要である¹⁾。

解説・エビデンス

全般的重症度の評価尺度には下記のものがある。

- ① COGNISTAT：覚醒水準、見当識、記憶、言語等を多面的に評価する。
- ② CDR：観察式の認知症評価法として国際的に最も汎用されており、家族、介護者からの情報を得た後に、被検者に質問を行う。ADNI 研究で採用されている。
- ③ FAST：Alzheimer 病 (AD) の重症度を主として ADL に重点を置いて 7 段階に分類する。
- ④ NM スケール：高齢者の日常生活における実際的な生活能力を観察法により評価する。
- ⑤ RBANS：老人性認知症や統合失調症に代表される精神神経疾患等の早期診断や経過観察、および治療効果の判定に威力を発揮し、脳血管障害や頭部外傷後の後遺症、すなわち高次脳機能障害の判定にも有用であると考えられている。
- ⑥ GDS：面接と介護者の両方の立場から認知症の程度を 7 段階に評価する。
- ⑦ CDR system：近年、欧米で新薬の治験で用いられているが、本邦ではまだ普及していない。

また重症度のスケールではないが、薬の治験やケアの評価において以下のスケールも頻用されている。

- ⑧ ADAS-Cog：AD で強く障害される、記憶、言語、行為、構成に重点が置かれた評価

スケールである。ADNI 研究で採用されている。AD 患者の認知機能の経時的変化に敏感であるため、AD の新薬治験においてゴールドスタンダードと言われてきたが、Cognitive Drug Research System のほうが優れているとの報告もある²⁾(エビデンスレベル 3a)。

- ⑨ SIB：重度認知症者を対象にしたものである。障害された領域と保たれている領域、およびその経時変化を見ることにより、ケアについての有用な情報が得られるとされる³⁾。
- ⑩ CIBIC-plus-J：臨床像の全般的評価および変化の抽出という枠組をふまえて作成された。

上記のとおり各種の評価尺度が存在する。欧州でよく使われているのは CDR と GDS であった⁴⁾。また ADNI 研究で採用されているものは ADAS-Cog と CDR であり、国内外でのこれまでのデータの蓄積も鑑みて、これらは使用を推奨されるに値するものと思われる。

参考文献

- 1) 本間 昭. 認知症の検査, 評価尺度. 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: 114-138
- 2) Wesnes KA. Assessing change in cognitive function in dementia: the relative utilities of the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale and the Cognitive Drug Research system. *Neurodegener Dis.* 2008; 5(3-4): 261-263.
- 3) Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, et al. The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11(Suppl 2): S51-56.
- 4) Paulino Ramirez Diaz S, Gil Gregório P, Manuel Ribera Casado J, et al. The need for a consensus in the use of assessment tools for Alzheimer's disease: the Feasibility Study (assessment tools for dementia in Alzheimer Centres across Europe), a European Alzheimer's Disease Consortium's (EADC) survey. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005; 20(8): 744-748.

検索式・参考にした二次資料

PubMed は CQ 2-8a を参照。

医中誌(検索 2009 年 1 月 23 日/検索年限 1989-2009)

(認知症/TH or 認知症/AL or 認知症/TH or 痴呆/AL) AND 重症度指標/TH AND (評価基準/TH or 評価基準/AL or 重症度/TI) = 63 件

CQ 2-9

認知症補助診断のための血液検査にはどのようなものがあるか

推奨

認知症が疑われる場合には、血液検査は認知症および認知症様症状をきたす内科疾患との鑑別に重要である。血算、血沈、一般生化学(肝機能、腎機能、電解質等)、血糖、アンモニア、甲状腺ホルモン、ビタミン B₁、B₁₂、梅毒血清反応の検査項目等が推奨される(グレード C1)。

背景・目的

Alzheimer 病(AD)等の変性性認知症の診断における除外診断に血液検査が必要である。しかし、一般に認知症を同定する血液検査項目はない。AD における脳脊髄液 cerebrospinal fluid(CSF)アミロイド蛋白濃度低値とタウ濃度高値は AD のサロゲートマーカーとして活用されつつある。これらの CSF バイオマーカーよりも侵襲なく繰り返し採取が可能な血液サンプルにおいても、AD の診断マーカーが模索されているが、いまだ研究段階である。したがって現段階で AD を同定し得る血液検査項目はない。

解説・エビデンス

赤血球数、電解質、血糖、尿素窒素/クレアチニン、葉酸、ビタミン B₁、B₁₂、甲状腺ホルモンのチェックは、治療可能な認知症の診断に有用である^{1,2)}(エビデンスレベル 1a)。

1. 認知症者の外来レベルで検査されるべき項目

血算、一般生化学、血糖、HbA1c、アンモニア、検尿、血沈、コレステロール、電解質、血液ガス、fT₃、fT₄、TSH、ビタミン B₁、B₁₂等の項目がある。近年の本邦における性行為感染症流行の状況を考慮し、生活歴、既往歴から可能性があれば梅毒血清反応(TPHA、RPR)も被検者の同意のうえに施行することが推奨される。これらの検査項目の結果から、代謝性脳症(甲状腺機能低下症、肝性脳症、糖尿病性昏睡、低ナトリウム血症)が鑑別され得るが、これらは厳密には認知症ではなく意識障害であることに留意する。Wernicke 脳症、アルコール性脳症は生活歴、既往歴等の問診が重要である。

2. 鑑別のためのより詳細な検査項目

1) 薬物血中濃度

薬剤性脳症(レセルピン、チアプリド、スルピリド、フェノチアジン系薬物、ブチロフェノン系薬物、抗コリン薬、脳代謝改善薬、メトクロプラミド、H₂遮断薬、カルモフル、テガフル、メトトレキセート)、重金属(鉛、マンガン等)、抗不安薬、睡眠導入薬、有機化合物中毒等の鑑別に有用である。

2) 腫瘍マーカー, HCG, α -fetoprotein, NSE, IL-2R 等

原発性, 転移性脳腫瘍, 悪性リンパ腫および傍腫瘍性脳神経症候群の経過で認知症様症状を呈し得る。これらの鑑別に有用である。

3) 各種自己抗体

CNS ループス, Sjögren 症候群, 神経 Behçet 病, サルコイドーシス, 辺縁系脳炎, isolated CNS angiitis 等の臨床経過中に見られる認知症症状の鑑別に有効な場合がある。

4) HIV 抗体, JC ウイルス, 風疹ウイルス, 麻疹ウイルス

進行性多巣性白質脳症(PML), 亜急性硬化性全脳炎(SSPE), 進行性風疹全脳炎等の慢性進行性脳炎の鑑別に有効な場合がある。

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗体測定は後天性免疫不全症候群(AIDS)脳症の鑑別に有用であるが, 生活歴, 既往歴から同疾患が疑われ, 被検者の同意のうえでの施行が推奨される。

5) 血液バイオマーカーは正常から AD への進行を予測するか?

血漿 A β 42 は APP や *presenilin* 遺伝子異常を呈する家族性 AD 家系, 第 10 番染色体に連鎖する晩期発症 AD 家系や Down 症患者で上昇することが知られている³⁾。2006 年に報告されたロッテルダム研究では, 血漿 A β 40 値が高くかつ A β 42 値が低い組み合わせでは, 発症のリスクが非常に高いことが示された⁴⁾(エビデンスレベル 2b)。2007 年, Graff-Radford らによって行われた健常高齢者 563 例を対象にした前向き研究の結果では, 血漿 A β 42/A β 40 比が低い下位 25% で認知障害の発症が上昇しており, ApoE4 や年齢で補正しても血漿 A β 42/A β 40 比の低値が発症リスクであることが示された⁵⁾(エビデンスレベル 2b)。これらの研究は将来的に血漿 A β 測定が, AD 発症予測のバイオマーカーになる可能性を示唆しているが, 血漿 A β 40 や A β 42 が脳由来であることは明確にされておらず, かつこれらを正確かつ再現性よく測定できる方法の標準化も行われていないため, 今後の検討が待たれる。

文献

- 1) 東海林幹夫. 血液・脳脊髄液検査. 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: 138-144.
- 2) 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.
- 3) Kosaka T, Imagawa M, Seki K, et al. The β -APP717 Alzheimer mutation increases the percentage of plasma amyloid- β protein ending at A β 42(43). *Neurology*. 1997; 48(3): 741-745.
- 4) van Oijen M, Hofman A, Soares HD, et al. Plasma A β (1-40) and A β (1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol*. 2006; 5(8): 655-660.
- 5) Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma A β 42/A β 40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007; 64(3): 354-362.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 20 日)

(((((((((“Dementia/diagnosis” [MAJR]))AND(“Hematologic Tests” [MH]))))OR(“Dementia/blood” [MAJR]))))AND(“Meta-Analysis” [PT]OR “Practice Guideline” [PT]OR Review[PT]))OR(“Dementia/blood” [MAJR : noexp]))AND(((evaluat*))OR(diagnosis)) = 78 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 2-10

認知症補助診断のための脳脊髄液 cerebrospinal fluid (CSF) 検査にはどのようなものがあるか

推奨

CSF 検査は慢性の髄膜脳炎等の頭蓋内疾患の鑑別に有用である。Alzheimer 病 (AD) の補助診断として CSF tau 上昇と A β 42 蛋白低下、および Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の補助診断として髄液 14-3-3 蛋白の出現は診断的価値が高いが、現時点では、保険適用外検査である (グレード C1)。

背景・目的

CSF 検査は慢性の髄膜脳炎等の治療可能な疾患の鑑別に重要である。さらに AD の特徴的な病理変化である脳アミロイドと神経原線維変化のそれぞれの主要構成成分である A β とタウが CSF 中に存在し、CSF-A β 42、総タウやリン酸化タウ測定は AD の病理像を反映するサロゲートバイオマーカーになり得る可能性が報告されている。

解説・エビデンス

認知症の補助診断に髄液検査が用いられている (表 1)。

表中の疾患が除外された後に、AD の補助診断として CSF 中 A β 42 とタウ濃度の測定が考慮される。AD では、CSF 中の総タウ蛋白量が増加する。これは、変性した軸索や神経細胞から、タウ蛋白が放出されるためと考えられる。髄液中の総タウ蛋白量は、AD 以外の脳神経疾患 (脳梗塞急性期、髄膜脳炎、CJD 等) でも増加するが、髄液中のリン酸化タウ蛋白量は、AD に特異的に増加することから AD 特異的マーカーとしてリン酸化タウの測定が期待されている。AD 以外の認知症疾患や神経疾患では脳血管性認知症、Parkinson 病、進行性核上性麻痺、HIV 感染症では上昇はなく、前頭側頭型認知症、Lewy 小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、CJD 等で上昇する場合がある。

AD における A β 42 とタウ蛋白については、1995 年に Motter らが AD 患者の CSF で A β 42 が選択的に低下することを報告した¹⁾。同年、本邦において Arai らにより AD で総タウが CSF において上昇することが示された²⁾。続いて本邦で 1998 年に大規模多施設追跡調査 [3 施設, GTT1 (Gunma Tottori Tohoku 1)] が行われ³⁾、CSF A β 42 は AD 群で他群と比較し有意に低下し ($p < 0.01$)、A β 40/A β 42 比は高値を示し、感度 71%、特異度 83% が示された³⁾。2003 年に Sunderland らは、カットオフ値を CSF A β 42 で 444 pg/mL、CSF タウで 195 pg/mL とした場合、AD と対照を鑑別する感度と特異度は各々 92%、89%であることを報告した⁴⁾。彼らにより meta-analysis の結果が公開され、CSF A β 42 と CSF タウの臨床的有用性のエビデンスもほぼ確認された⁵⁾。1999 年には、Ishiguro らが最初に

表 1 脳脊髄液(CSF)の正常値と異常所見

検査項目	正常値	異常所見	疾患
髄液圧	70～180 mmH ₂ O (側臥位初圧), 終圧	200 mmH ₂ O 以上	頭蓋内圧亢進
性状	水様透明	血性, キサントクロミー	くも膜下出血, 髄膜炎
Queckenstedt テスト	陰性 (100 mmH ₂ O/10 min)	陽性	くも膜下ブロック (腫瘍, 出血, 椎間板ヘルニア, くも膜炎等)
細胞数	0～5 個/ μ L	多核球増加	細菌性髄膜炎, 脳膿瘍
		単核球増加	ウイルス性髄膜炎・脳炎, 結核性・真菌性髄膜炎, AIDS 認知症候群等
		腫瘍細胞	脳脊髄腫瘍, 転移腫瘍, 白血病, 髄膜癌腫症
		ATL 様細胞	HTLV-1 ミエロパチー
蛋白	15～45 mg/dL	増加	髄膜炎, 脳炎, 脳脊髄腫瘍
糖	50～80 mg/dL (血糖比 0.6～0.8)	減少	細菌性・結核性・真菌性髄膜炎, 髄膜癌腫症
Cl	118～130 mEq/L	減少	細菌性・結核性・真菌性髄膜炎
トリプトファン反応	陰性	陽性	結核性髄膜炎
検鏡	Gram 染色, 墨汁染色, Ziel-Neelsen 染色		結核, 結核菌, クリプトコッカス, 癌性髄膜炎
ウイルス抗体価, PCR 診断, 抗原抗体価	血清抗体価の 1/100～200	上昇	ウイルス性髄膜炎・脳炎, PCR (HSV, 結核, 真菌), 真菌抗原 (クリプトコッカス, カンジダ, アスペルギルス)
β -D-グルカン/D-アラビニトール		上昇	真菌, カンジダ
乳酸・ピルビン酸	10～20 mg/dL	増加	ミトコンドリア脳筋症
ミエリン塩基性蛋白	<4 ng/mL	増加	多発性硬化症, ADEM
オリゴクローナルバンド	なし	出現	多発性硬化症, ADEM
TPHA	陰性	上昇	神経梅毒, 進行麻痺
ACE		上昇	サルコイドーシス
ADA		上昇, 陽性	結核
β 2-ミクログロブリン/CEA/CA19-9/NSE/IL-2R		上昇	腫瘍
14-3-3 蛋白		上昇	Creutzfeldt-Jakob 病

(東海林幹夫. 血液・脳脊髄検査. 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: 141-142 より一部改変)

Ser199 リン酸化タウ・Thr231/Ser235 リン酸化タウの N 末端断片が AD で有意に上昇していることを報告し⁶⁾, 2001 年には Itoh らにより世界多施設共同研究で Ser199 リン酸化タウが単独の診断マーカーとして感度 85.2%, 特異度 85%であることが報告された⁷⁾. 2000 年以降は軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) についても検討が多くなされ, CSF A β , 総タウ, およびリン酸化タウの測定が MCI から AD への進展の予測に有用

であることが報告された⁸⁾。

一方, CJD では, CSF 中 14-3-3 蛋白の出現が診断的価値が高く, 2006 年に Zerr らは, 孤発性 CJD において CSF 中 14-3-3 蛋白およびタウ濃度測定の診断感度は各々 85% と 86% で同等であったと報告した⁹⁾。

MCI の CSF 検査については CQ 4B-4(195 頁), AD の CSF 検査については CQ 5-5(233 頁), CJD の CSF 検査については CQ 12-2(353 頁) も参照頂きたい。

文献

- 1) Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1995; 38(4): 643-648.
- 2) Arai H, Terajima M, Miura M, et al. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1995; 38(4): 649-652.
- 3) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol*. 1998; 44(1): 17-26.
- 4) Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 2003(16); 289: 2094-2103.
- 5) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8): 734-746. Review.
- 6) Ishiguro K, Ohno H, Arai H, et al. Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1999; 270(2): 91-94.
- 7) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001; 50(2): 150-156.
- 8) Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006; 5(3): 228-234.
- 9) Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006; 67(4): 637-643.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 20 日)

(“Dementia/diagnosis” [MAJR] AND “Dementia/cerebrospinal fluid” [MAJR]) = 126 件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 2-11

認知症補助診断のために有用な画像検査にはどのようなものがあるか

推奨

血管障害の確認に MRI 等の画像所見は有用である。Alzheimer 病 (AD) では早期から MRI で側頭葉内側部の萎縮、機能画像所見 (FDG-PET, SPECT) で楔前部から帯状回後部にかけての糖代謝低下あるいは脳血流低下を認め補助診断として有用であるが、FDG-PET は認知症診断の保険適用はない (**グレート B~C1**)。

背景・目的

CT や MRI は AD 以外の認知症様症状を呈する疾患の除外に重要である。AD の早期診断に関しても、画像統計解析を用いた MRI、脳血流 SPECT、PET の画像診断、画像統計解析法の進歩により、AD 特異的な脳代謝あるいは脳血流低下パターンが非侵襲的補助診断として用いられている。本邦では、PET の認知症の保険適用はいまだ認められておらず、AD の画像診断においては主に MRI と脳血流 SPECT が用いられている。さらに AD の病理所見である老人斑に特異的に結合するトレーサの開発により、アミロイド PET による AD の病態解析、早期診断が研究されている。

解説・エビデンス

通常の CT、MRI、MRA 撮像は脳血管障害、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍、頭蓋内硬膜動静脈瘻、脳炎、脱髄疾患による認知症様症状をきたす疾患の鑑別に有用である。

AD の補助診断として、MRI、脳血流 SPECT、PET (FDG-PET、アミロイド PET) による評価が推奨される。MRI は形態学的変化の描出に優れる。voxel-based morphometry (VBM)¹⁾ は各個人の脳の形態情報を標準化したうえで、健常者の標準脳の平均的な形状と比較し、voxel 単位で統計処理し、脳の萎縮部位を評価する方法である。客観的に全脳領域の萎縮を定量的に評価することが可能であり、縦断的な萎縮の評価にも極めて有用である²⁾。VBM を簡便に行うことができるソフトウェア voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD)³⁾ も使用されている。AD の初期あるいは軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) の段階から嗅内皮質を中心とする側頭葉内側部の萎縮がすでに認められる。ただし、発症年齢により全脳の萎縮に対する海馬や海馬傍回を主体とする内側側頭部の萎縮程度に差異がみられる。高齢発症例では、選択的に内側側頭部の萎縮が目立つのに対して、初老期発症例では、側頭・頭頂葉皮質の萎縮がより目立つ傾向にある⁴⁾。MCI から AD への移行例は非移行例に比較し、MCI の段階において前

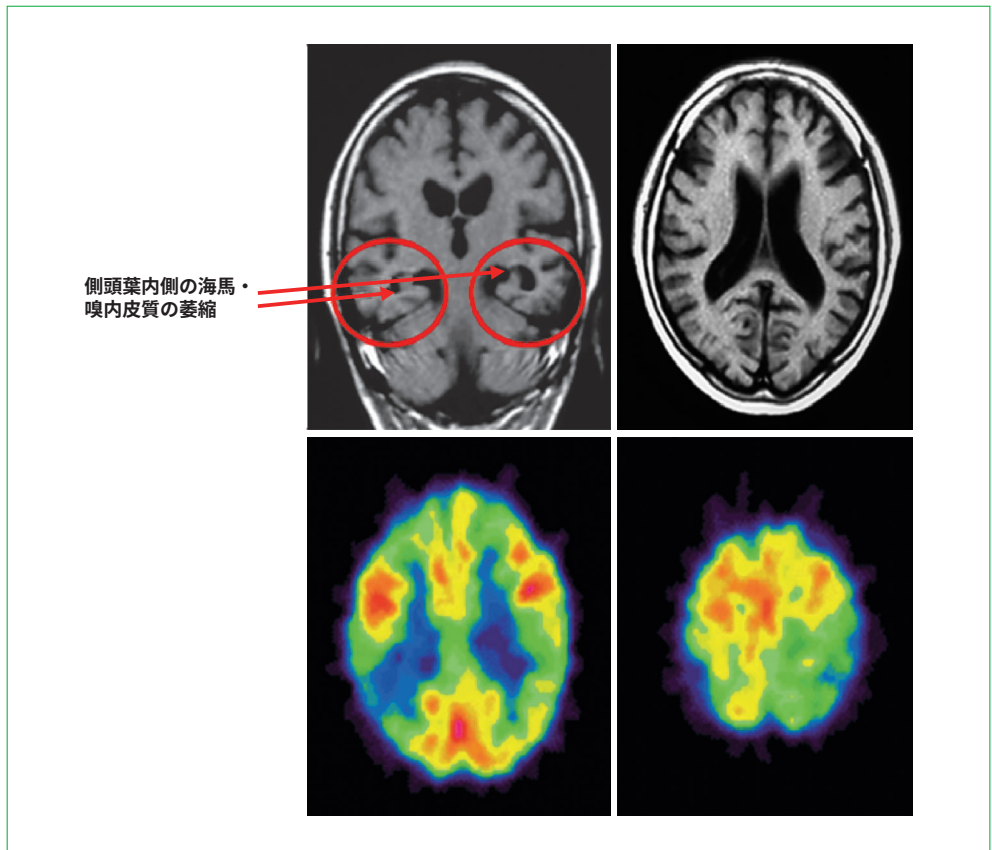


図1 Alzheimer 病のMRI と SPECT

MRI(上段)では、大脳の萎縮と脳室の拡大が目立つ。AD は側頭葉内側に初期病理変化を起こすので、海馬や海馬傍回の萎縮や側脳室下角の拡大が見られるが、MCI 段階や病初期には見られないこともあるので、萎縮がないから正常と判断しないように留意する必要がある。SPECT(下段)では、側頭葉から頭頂葉にかけての連合野における血流の低下所見が報告されている。AD が進行するにつれて、血流低下範囲は前方へ進む。一方、一次感覚・運動野、一次視覚野、一次聴覚野では進行しても血流が保たれる。また、橋被蓋、小脳、基底核でも血流は保たれる。

頭葉皮質や内側側頭部、帯状回後部から楔前部の萎縮が強いと報告されている⁵⁾。Lewy 小体型認知症(DLB)は大脳皮質の萎縮は軽度で、中脳被蓋、無名質および視床下部での萎縮が強いが、AD では正常対照に比較し側頭頭頂連合野皮質や内側側頭部の萎縮が目立つ⁶⁾。

FDG-PET や脳血流 SPECT による AD の画像診断は、SPM(statistical parametric mapping) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), 3D-SSP(three-dimensional stereotactic surface projection)⁷⁾, easy Z-score imaging system(e-ZIS)⁸⁾等の解析法が用いられ、AD では頭頂・側頭部連合野や、嗅楔前部から帯状回後部にかけての糖代謝低下あるいは脳血流低下が MCI の段階から認められる^{9,10)}。

PET によるアミロイドイメージング(アミロイド-PET)¹¹⁾は、老人斑を描出できるトレーサー(¹¹C-PIB¹²⁾, FDDNP¹³⁾, BF-227¹⁴⁾等)が開発され、各々集積分布が微妙に異なる

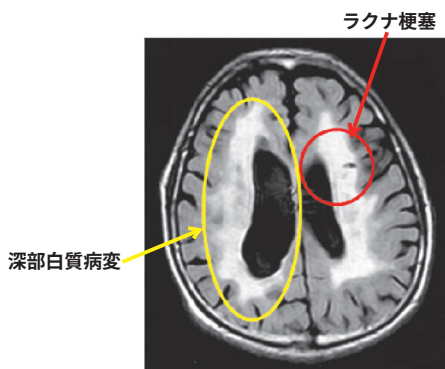


図2 Binswanger 病の MRI (FLAIR 画像)

ラクナ梗塞を伴う Binswanger 病を示した。深部白質病変は慢性的な脳虚血に起因する大脳白質の広範な不全軟化(髄鞘崩壊)であり、神経回路網の離断が生じる。Binswanger 病では、深部白質病変は脳室周囲のみならず、皮質下の U-fiber にまで達する。

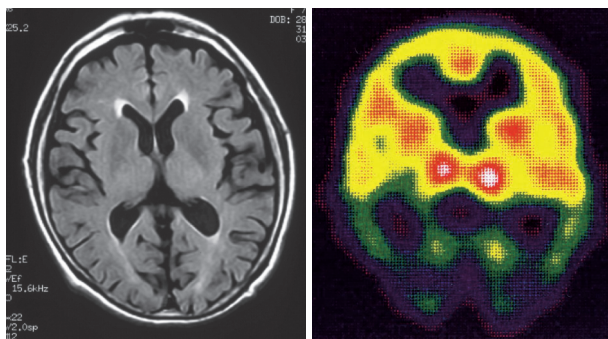


図3 Lewy 小体型認知症の MRI と SPECT 画像

MRI では、大脳もびまん性萎縮が見られるが、AD に比して海馬や海馬傍回の萎縮は強くなく、側脳室下角の拡大も軽度のことが多い。MRI で所見が乏しいにもかかわらず、SPECT では、血流低下が一次視覚野を含んで広範に頭頂・後頭領域に及ぶのが特徴とされる。

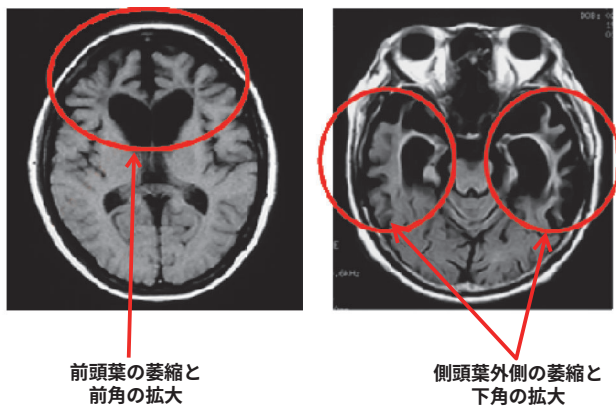


図4 前頭側頭型認知症の MRI 画像

前頭葉の萎縮と側脳室前角が拡大するタイプ(左)と、側頭葉外側の萎縮と側脳室下角が拡大するタイプ(右)がある。

が、老人斑の蓄積の有無、蓄積量から AD の病理所見を反映するとされる。 ^{11}C -PIB-PET がよく使用され、AD で前頭前野や楔前部から帯状回後部等の集積が見られるのに対し、正常例では大脳皮質の集積は乏しい^{15,16)}。最近、2 年間の追跡期間中の MCI から AD へのコンバート率が PIB 陽性群で 80% にみられ、これは、PIB 陰性群の 8% に比べて高いことが報告され、アミロイドイメージングは AD の早期診断に有用であることが示されている¹⁷⁻¹⁹⁾。一方、 ^{11}C -PIB-PET では、健常高齢者でも 10~20% 程度の陽性率を認めることから、これが偽陽性であるか、MCI を経て AD に進展する AD 予備軍であるかについて

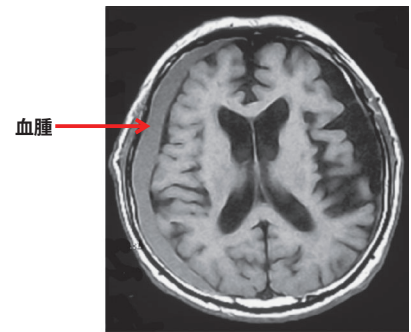


図5 慢性硬膜下血腫のMRI画像

AD患者に発生した慢性硬膜下血腫である。対側では脳萎縮があり、脳表面は頭蓋骨内板より離れ硬膜下腔が拡大していることがわかる。罹患側では、血腫により脳が圧迫され脳溝が狭小化していることがわかる。

追跡研究が必要である^{20,21)}。さらに、アミロイドイメージングは前頭側頭型認知症等の非AD型認知症との鑑別にも有用であるが²²⁾、AD以外にもA β 蓄積に伴うDLBやアミロイドアンギオパチーにおいても集積を認めることに留意すべきである²³⁾。

ADにおける画像検査については、CQ 5-4(229頁)、MCIの画像検査についてはCQ 4B-5(197頁)を参照頂きたい。

代表的疾患の画像を図1～5に示す。

文献

- 1) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000; 11 (6 Pt 1): 805-821. Review.
- 2) Testa C, Laakso MP, Sabattoli F, et al. A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 19(3): 274-282.
- 3) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*. 2005; 382(3): 269-274.
- 4) Frisoni GB, Testa C, Sabattoli F, et al. Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(1): 112-114.
- 5) Bozzali M, Filippi M, Magnani G, et al. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2006; 67(3): 453-460.
- 6) Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, et al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*. 2007; 130(Pt3): 708-719.
- 7) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*. 1995; 36(7): 1238-1248.
- 8) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, et al. Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28(4): 731-736.
- 9) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997; 42(1): 85-94.
- 10) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2000; 41(7): 1155-1162.
- 11) Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20(4): 398-402. Review.
- 12) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004; 55(3): 306-319.

- 13) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2006; 355(25): 2652-2663.
- 14) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et al. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med*. 2007; 48(4): 553-561.
- 15) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005; 25(11): 1528-1547.
- 16) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46(12): 1959-1972.
- 17) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*. 2006; 59(3): 512-519.
- 18) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008; 131(Pt3): 665-680.
- 19) Frapp J, Bourgeat P, Acosta O, et al. Appearance modeling of 11C PiB PET images: characterizing amyloid deposition in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging. *Neuroimage*. 2008; 43(3): 430-439.
- 20) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [11C]PiB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006; 67(3): 446-452.
- 21) Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol*. 2008; 65(11): 1509-1517.
- 22) Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Pike KE, et al. The ART of loss: Abeta imaging in the evaluation of Alzheimer's disease and other dementias. *Mol Neurobiol*. 2008; 38(1): 1-15.
- 23) Edison P, Rowe CC, Rinne JO, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PiB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(12): 1331-1338.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 20 日)

((("Dementia/radiography" [MAJR] OR "Dementia/radionuclide imaging" [MAJR] OR "Dementia/ultrasonography" [MAJR]))AND("Meta-Analysis" [PT]OR "Practice Guideline" [PT]OR Review[PT])) = 133 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 2-12

認知症において明らかにされている遺伝子異常にはどのようなものがあるか

推奨

家族性 Alzheimer 病 (AD) では amyloid β protein precursor (APP), プレセニリン 1 *presenilin-1* (PSEN1), プレセニリン 2 *presenilin-2* (PSEN2), trisomy21 等の変異を認める。孤発性 AD ではアポリポ蛋白 E (ApoE) 遺伝子の $\epsilon 4$ 対立遺伝子が感受性遺伝子である。家族性前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) では、タウ遺伝子の変異や *progranulin* 遺伝子の変異を認める。遺伝性プリオン病ではプリオン遺伝子の変異を認める家系がある。常染色体優性遺伝性脳血管性認知症 cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) では *Notch3* の遺伝子変異, 常染色体劣性遺伝性脳血管性認知症 cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) では TGF- β シグナルに關与する *HTRA1* 遺伝子の変異が見られる (グレードなし)。

背景・目的

近年, 遺伝性を有する AD, FTLD, プリオン病等の認知症の原因遺伝子あるいは疾患感受性遺伝子が同定されてきた。これらの原因遺伝子の同定と機能解析は, 孤発性認知症の分子病態解明や創薬にも寄与し, 根本治療薬が開発された場合には, 早期診断法の一つとして有用になる可能性がある。

解説・エビデンス

1. AD の原因遺伝子

65 歳以下で発症する早期発症型 early-onset AD (EOAD) の約 10% が常染色体優性遺伝形式をとる家族性 AD (FAD) である。FAD には, APP, PSEN1, PSEN2 の 3 種の病因遺伝子が同定されている。なお, AD の遺伝子異常に関しては, CQ 5-6 (236 頁) も参照頂きたい。

1) APP 遺伝子変異

老人斑の主要構成成分である A β の前駆体である APP は最大 770 のアミノ酸からなる。APP 遺伝子は 21 番染色体長腕に位置 (21q21) する。1991 年 Goate, Hardy らのグループは早期発症型家族性 AD (EOFAD) 16 家系を調査し, 2 家系に APP ミスセンス変異 (V717I) が存在することを報告した¹⁾。これまでに 20 種類のミスセンス変異が報告されており, いずれも A β の周辺と内部に集中している²⁾。すなわち, 上述の V717I (London 型変異) をはじめとする A β の C 末端側の変異, A β の N 末端に接した 2 アミノ酸の置換を生じる K670N/M671L (Sweden 型変異), A β 中間部分に生じる A692G (Flemish 型), E693G

(Arctic 型), E693D(Dutch 型)変異等に分類される. 本邦でも, V717I 変異が見出されており, 最近では D678N 変異(鳥取型変異)や E693 欠損変異が報告されている. 1994 年 Suzuki らは V717I の突然変異が APP の切断に影響を及ぼし, 凝集性の高い A β 42 の産生比率が増加することを *in vitro* の実験系で示した³⁾. また Sweden 型変異は β セクレターゼ(BACE1)による切断を促進し, A β の産生総量が増大すること⁴⁾, Arctic 変異が A β の凝集性を亢進させることが明らかとなり⁵⁾, 変異 APP 遺伝子を過剰発現するトランスジェニックマウス脳にも β アミロイドが蓄積することが判明した. 2006 年に APP 遺伝子を含む遺伝子座の二重化 duplication による FAD が欧州で報告された⁶⁾. これらは, APP のプロセッシング修飾や APP 蛋白質ならびに A β の過剰産生によって AD が発症し得ることを示すものと考えられ, アミロイド仮説に強い支持を与えた. 一方で, 2008 年に本邦において Tomiyama らは E693 欠損 APP 変異遺伝子(E693Delta)により 22 番目のグルタミン酸が欠落した変異 A β (E22Delta)が作られる AD 家系を報告した. この変異 A β (E22Delta)を有する AD 患者脳では A β の凝集と不溶化は起こりにくく, むしろ可溶性 A β オリゴマー量が増加することから, 神経シナプスに対する A β オリゴマー毒性が AD 発病に関与する可能性を示唆した⁷⁾.

2) PSEN1 および PSEN2 変異

最も頻度の高い EOFAD の原因遺伝子座は第 14 番染色体長腕にマッピングされていたが, 1995 年, 原因遺伝子として PSEN1 が同定された⁷⁾. その相同性をもとに第一番染色体上にマッピングされる PSEN2 の変異が Volga German 家系の原因遺伝子であることが判明した⁸⁾. PSEN1, PSEN2 とともに γ -セクレターゼの活性中心サブユニット蛋白質と考えられている. PSEN1 変異は EOFAD の原因として最も頻度が高く, その 18~56% を占めるとされる. 変異 PSEN1 の種類は 165 種にのぼり, 世界で三百数十家系以上, 本邦でも複数の家系で見出されている. PSEN2 の変異は上記の Volga German 家系の N141I をはじめ, 10 種類の変異が報告されているが, その頻度は低く世界で十数家系にとどまる²⁾. PSEN 変異は, それ自体が構成する γ -セクレターゼの APP のプロセッシングを修飾し, A β の産生, 蓄積を介して AD の発症を招くという仮説が有力である. PSEN1 変異の FAD の多くは 30~50 歳代に発症し, 浸透率ほぼ 100% であり, 臨床症状も重症である. 認知症症状に加え, ミオクロームスや痙攣性対麻痺を呈する症例もある. 一方で, PSEN2 変異例の発症年齢は 40~88 歳と幅が広く, 高齢になっても発症しない症例もある.

3) ApoE 遺伝子(AD の疾患感受性遺伝子)

1993 年, Roses らにより ApoE の対立遺伝子 ϵ 4(表現型: Apo E4)の頻度が晩発性家族性 AD 患者で高いこと, また ϵ 4 の遺伝子数が増加するほど AD の発症年齢が低下し, 発症率が増加していることが報告された⁹⁾. その後, 孤発性 AD 患者全般において高いことが明らかとなった. 299 アミノ酸からなる ApoE をコードするヒト ApoE 遺伝子には ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 の 3 つの対立遺伝子が存在し, それぞれ第 112/158 アミノ酸残基が, Cys/Cys, Cys/Arg, Arg/Arg となる. 各々の対立遺伝子頻度は, 対照では ϵ 2 が 5%, ϵ 3 が 85%, ϵ 4 が 10% 前後だが, AD 患者では ϵ 4 の頻度が 30~40% に上昇する. ϵ 4 アリルを 1 個有した場合, 2 個有した場合の AD 発症相対リスクはそれぞれ 2~4 倍, 5~30 倍に上昇するとさ

れ^{10,11)}、発症年齢も早まる。逆に $\epsilon 2$ 対立遺伝子は防御因子として働き、発症年齢を遅延する。しかし、 $\epsilon 4$ を持たない AD 患者が存在すること、また、 $\epsilon 4$ を持っても発症しない場合があることから、 $\epsilon 4$ 対立遺伝子を持つことは AD 発症の直接的な原因ではなく、強力な遺伝的危険因子として理解されている。ApoE の $\epsilon 4$ 対立遺伝子が AD 発症のリスクとなるメカニズムの詳細は不明である。

4) その他の AD 疾患感受性遺伝子

これまで、第 7, 10, 12, 19, 20 番染色体に候補遺伝子が見出されているが、病因遺伝子は同定されていない。すでに報告されている AD 疾患感受性遺伝子の関連解析のメタアナリシスの結果は AlzGene サイト (<http://www.alzgene.org/>) から閲覧可能である。最近、本邦で $\epsilon 4$ を持たない晩発発症型 AD のリスク遺伝子として、10 番染色体長腕上の DNMBP (ダイナミン結合蛋白質) が同定され¹²⁾、同じく 10q に位置する CTNNA3 (α T-catenin) には女性に特異的なリスク遺伝子多型が見出された¹³⁾。

2. FTLD

1) タウ遺伝子変異

脱抑制、認知症、パーキンソニズム、筋萎縮を主症状とする前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) のなかで、常染色体優性遺伝形式を示しパーキンソニズムを高頻度に伴う家系があることが知られていた。1994 年に原因遺伝子座が第 17 染色体長腕上 (17q21-22) に存在することが明らかになり、第 17 染色体遺伝子に連鎖しパーキンソニズムを伴う家族性 FTD [frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)] と呼ばれた。1998 年に Schellenberg ら、Hutton ら、Spillantini らにより、FTDP-17 がタウ遺伝子の変異によることが報告された¹⁴⁻¹⁶⁾。FTDP-17 のタウ遺伝子変異は現在までに世界 118 家系で 40 種以上が報告されている²⁾。

2) progranulin 遺伝子変異

タウと同じ 17q21 領域に連鎖を示すが、タウ遺伝子変異やタウ蛋白蓄積を呈さず、タウ陰性ユビキチン陽性封入体を特徴とする家系は FTLD-U と分類されていた。2006 年に Hutton ら、van Broeckhoven らにより、染色体 17q21 領域に存在する progranulin 遺伝子の変異が同定された^{17,18)}。現在までに世界 111 家系で 40 種以上の変異が同定されている²⁾。progranulin 遺伝子変異による progranulin 蛋白の機能低下が発病に関与していると推測されているが、FTLD-U の病理像に見られるユビキチン陽性封入体は、progranulin 陰性である。一方で、2006 年に Neumann らにより、FTLD-U や孤発性筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) に見られるユビキチン陽性封入体が、染色体 1p36 に存在する TAR DNA binding protein 遺伝子産物である TDP-43 に陽性を示すことが示された¹⁹⁾。progranulin と TDP-43 の関連は明らかではないが、TDP-43 の突然変異が一部の家族性 ALS および孤発性 ALS 家系でも報告されており、また ALS に見られる skein 様封入体が TDP-43 陽性を示すことも報告され、TDP-43 が FTLD-U や ALS の共通の神経変性の分子病態に関与していることが示唆されている²⁰⁻²³⁾。

3. Lewy 小体型認知症 (DLB) : シヌクレイン遺伝子変異

まれであるが遺伝性を示す DLB の原因遺伝子として、 α シヌクレイン遺伝子の dupli-

cation, triplication²⁴⁾, ミスセンス変異²⁵⁾, β シヌクレインの変異²⁶⁾等が報告されている。

4. プリオン病

家族性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS), 致死性家族性不眠症 familial fatal insomnia(FFI)等の遺伝性プリオン病ではプリオン遺伝子の変異を認める(CQ 12-7, 12-8, 12-9 参照)。プリオン遺伝子の P102L 変異は, アミロイド斑の広範な蓄積を伴う古典型 GSS を生じる。D178N 変異はコドン 129 がメチオニン (Met)をとった場合に FFI, バリン (Val)の場合は家族性 CJD となる。孤発性 CJD においてもコドン 129 が Met 型のホモ接合体(MM 型)の場合は海綿状変化を伴う典型像となるが, バリン型では長期経過をとる例, アミロイド斑の蓄積を伴う症例が多い²⁷⁾。

5. 家族性脳血管性認知症(CADASIL および CARASIL)

CADASIL は, 常染色体優性遺伝形式を示す家族性脳血管性認知症であり, 病理学的には動脈壁の肥厚部分に granular osmiophilic material (GOM)と呼ばれる顆粒様物質の蓄積を認め, 大脳皮質, 白質に多発脳梗塞を認める。1996 年に CADASIL の原因遺伝子が 19p に存在する *Notch3* 遺伝子の変異であることが報告された²⁸⁾。本邦では, 常染色体劣性遺伝形式を示す家族性脳血管性認知症で禿頭や脊椎症を伴う CARASIL が報告されており, 2009 年に Onodera らにより, $\text{TGF-}\beta$ の signaling に関与すると推測される 10q に存在する *HTRA1* 遺伝子の変異が報告された²⁹⁾。

文献

- 1) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991; 349(6311): 704-706.
- 2) Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database
<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>
- 3) Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, et al. An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science*. 1994; 264(5163): 1336-1340.
- 4) Haass C, Lemere CA, Capell A, et al. The Swedish mutation causes early-onset Alzheimer's disease by beta-secretase cleavage within the secretory pathway. *Nat Med*. 1995; 1(12): 1291-1296.
- 5) Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation. *Nat Neurosci*. 2001; 4(9): 887-893.
- 6) Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*. 2006; 38(1): 24-26.
- 7) Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, et al. A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol*. 2008; 63(3): 377-387.
- 8) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995; 375(6534): 754-760.
- 9) Duff K, Eckman C, Zehr C, et al. Increased amyloid- β 42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature*. 1996; 383(6602): 710-713.
- 10) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993; 261(5123): 921-923.
- 11) Maestre G, Ottman R, Stern Y, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: ethnic variation in genotypic risks. *Ann Neurol*. 1995; 37(2): 254-259.
- 12) Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology*. 1996; 46(3): 673-677.
- 13) Kuwano R, Miyashita A, Arai H, et al. Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer's Disease.

- Dynamin-binding protein gene on chromosome 10q is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(13): 2170-2182.
- 14) Miyashita A, Arai H, Asada T, et al. Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer's Disease. Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. *Hum Mol Genet.* 2007; 16(23): 2854-2869.
 - 15) Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* 1998; 43(6): 815-825.
 - 16) Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(13): 7737-7741.
 - 17) Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature.* 2006; 442(7105): 916-919.
 - 18) Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature.* 2006; 442(7105): 920-924.
 - 19) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006; 314(5796): 130-133.
 - 20) Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, et al. TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol.* 2008; 63(4): 535-538.
 - 21) Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2008; 319(5870): 1668-1672.
 - 22) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, et al. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2008; 63(4): 538-542.
 - 23) Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet.* 2008; 40(5): 572-574.
 - 24) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 2003; 302(5646): 841.
 - 25) Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol.* 2004; 55(2): 164-173.
 - 26) Ohtake H, Limprasert P, Fan Y, et al. Beta-synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2004; 63(5): 805-811.
 - 27) 水澤英洋. プリオン病—わが国の現状と最近の進歩. *臨床神経.* 2008; 48(11): 861-865.
 - 28) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996; 383(6602): 707-710.
 - 29) Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med.* 2009; 360(17): 1729-1739.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 20 日)

("Dementia/genetics" [MAJR] AND (mutation*[TI] OR famil*[TI] OR gene[TI] OR genetic[TI])) = 2971 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

検索外 14 件