

CQ 5-1

Alzheimer 病 (AD) の精神・神経症候の特徴は

推奨

AD の認知機能障害としては近時記憶障害が特徴的であり、特に記憶課題の遅延再生が健常者や他の認知症疾患との鑑別にも有用である。AD では妄想、うつ症状、アパシー等の多彩な精神症状を高頻度に認める。AD では、病初期から認知機能障害や精神症状以外の局所神経症候を認めることはまれである(グレードなし)。

背景・目的

認知症では原因疾患に特徴的な症候があり、鑑別診断、治療、ケアを実施するためにはその症候を適切に捉えることが必要となる。ここでは AD に特徴的な臨床症候を解説する。

解説・エビデンス

AD の臨床症候の研究では、病理学的に診断された対象を用いた研究が望ましいにもかかわらず、実際にはほとんどの研究が臨床診断に基づく研究であり、診断そのものの信頼性の問題や、臨床症候をもとに診断した対象を用いて臨床症候を研究するという方法論的な問題があることを理解しておく必要がある。

ここでは AD の臨床症候を、認知機能障害、精神症状、局所神経症候の 3 つの症候に分けて解説する。

1. 認知機能障害

AD の認知機能障害のうち最も中核的な症候は近時記憶障害である。中でも、日々のエピソード記憶障害が特徴的で、いったん記銘した事柄も脳裏から離れると再び想起することができず、再認すら困難となる。日常生活上では、約束を忘れていたり、物の置き場所がわからなくなったり、同じことを初めて話すかのように繰り返したりすることで気付かれる。このような記憶の障害が潜在性に発症し緩徐に進行する。AD の記憶障害を捉えるには記憶検査の遅延再生課題が最も鋭敏であり、健常者や他の認知症との鑑別にも有

用であるとされる¹⁾。近時記憶の障害と対照的に、遠隔記憶は比較的保たれるとされる。また実行機能障害や知覚スピードの低下も初期から認められやすい障害とされている¹⁾。ADでは海馬、海馬傍回等の側頭葉内側領域で始まった変性過程がその後、頭頂葉・側頭葉に広がるが²⁾、この病理学的変化の進展に対応するように、記憶障害に引き続き、視空間障害、計算障害、書字障害、言語障害等の認知機能障害が加わってくる³⁾。視空間障害により複雑な図形の模写ができなくなり、進行すれば家の中やよく知った近所でも迷うようになる。言語面では、喚語困難のため会話の中で「あれ」「それ」といった指示語が増えてくる。その後、物の名前がわからなくなる健忘性失語に加え語性錯語が目立ち始め、言語の理解が不良になる。しかし発話における流暢性や復唱などの側面は比較的末期まで保たれる等、超皮質性感覚失語像を呈する。計算障害や失行(物が使えない)、書字障害等も加わり全般的な知的機能が障害されてくる。さらに進行すると周囲に対する認知ができなくなり、発語は錯語ばかりになり会話も全く通じなくなり、最終的には無言となる³⁾。病初期から一貫した記憶障害以外にはADに特徴的な認知機能障害はなく、むしろ病初期から視空間障害が目立つケースや、認知機能の変動が著明なケースでは他の認知症疾患も検討すべきであろう⁴⁾。

2. 精神症状

ADでは認知機能障害に加えて感情や意欲の障害、妄想、幻覚、徘徊、興奮等の精神症状・行動障害を伴うことが多い。初期には人格や社会的行動は比較的保たれているため、周囲から認知症の存在に気付かれないことが多い。AD患者では、比較的病初期から自覚性低下、無関心等のアパシーが認められ、複雑な仕事の遂行や家事等の日常生活動作に支障をきたす。Neuropsychiatric Inventory (NPI)を用いてAD患者の精神症候を検討した海外⁵⁾ならびに本邦からの報告⁶⁾のいずれにおいても、アパシーは70~80%のAD患者で出現するとされる等、最も頻度の高い精神症状と考えられている。感情障害であるうつ状態も比較的病初期から認められ、Lyketsosらの報告ではAD患者の31%に⁷⁾、Mirakhurらの報告では54%にうつ状態を認めている⁵⁾。本邦では、Hironoらは40%弱のAD患者でうつ状態を認めたとしている⁶⁾。妄想や幻覚等の精神病症状については、Ropackiらの55の研究を対象としたレビューによると、妄想の頻度は36%で内容としては物盗られ妄想が最も多かった(50.9%)⁸⁾。一方、幻覚は18%の患者で認められるとされ、幻視の頻度のほうが幻聴よりも高かった(それぞれ18.7%と9.2%)。また幻覚、妄想については発症から3~4年の間に出現のピークに達するとされている⁹⁾。本邦では、妄想は半数以上のAD患者に認められ、内容としては物盗られ妄想等の被害妄想が多かった⁶⁾。中等症以上になると徘徊や興奮、易刺激性等が目立つようになり、患者は多動や落ち着きのなさを示し、徘徊や引き出しを開けたり閉めたりするような繰り返し行動が見られるとされる³⁾。なお、これらの精神症状の頻度については、対象となる患者群の選択方法や、使用する評価尺度によって異なってくることに留意が必要である。

3. 局所神経症候

ADでは、一部の家族性ADを除けば¹⁰⁾、進行期に至るまで筋強剛等の錐体外路症状やミオクローヌス、痙攣発作等の神経症候を認めることはまれである。病初期から神経所見

を認める場合は AD 以外の他の疾患を疑うべきとされている⁴⁾。

4. 非典型例

上記のような典型的な AD の症候を示さず、非典型的な症候をきたす AD も一定の割合で存在し、それらは全体の 6~14% を占めると報告されている^{11,12)}。その中には、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や、前頭葉の変性が強く行動異常が目立つ型、言語障害のみが前景に立つ型等がある。しかし、多くの場合、進行に伴い記憶障害が目立つようになる。

文献

- 1) Bäckman L, Jones S, Berger AK, et al. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*. 2005; 19(4): 520-531.
- 2) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991; 82(4): 239-259.
- 3) Cummings JL, Benson DF. Cortical dementias in the extrapyramidal disorders. In: Cummings JL, Benson DF, editors. *Dementia: A clinical approach*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann Medical; 1992: 45-64.
- 4) Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8): 734-746.
- 5) 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.
- 6) Hirono N, Mori E, Tanimukai S, et al. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999; 11(4): 498-503.
- 7) Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA*. 2002; 288(12): 1475-1483.
- 8) Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of the 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.
- 9) Paulsen JS, Salmon DP, Thal LJ, et al. Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology*. 2000; 54(10): 1965-1971.
- 10) Larner AJ, Doran M. Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *J Neurol*. 2005; 253(2): 139-158.
- 11) 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.
- 12) Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, et al. Atypical and typical presentation of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000; 123: 484-498.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 17 日)

Alzheimer Diseases AND Neurologic Manifestations AND Diagnosis AND (meta-analysis OR Randomized controlled trial OR (sensitivity and specificity)) AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Practice Guideline" [PT]) = 107 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 5-2

Alzheimer 病 (AD) の症状・診断のポイントは

推奨

AD は潜行性に発症し、緩徐に進行する。近時記憶障害で発症することが圧倒的に多く、進行に伴い見当識障害や頭頂葉症状(視空間認知障害、構成障害)が加わる。初老期発症の AD では、失語症状や視空間認知障害・視覚構成障害等の記憶以外の認知機能障害が前景に立つことも多い。病識の低下、うつ症状やアパシー等の精神症状、場合合わせや取り繕い反応といった特徴的な対人行動がみられる。比較的初期から、物盗られ妄想が認められる場合がある。病初期から局所神経症候を認めることは少ない(グレードなし)。

背景・目的

AD に特徴的な症状を捉えることは、初期には正常老化やうつ病、せん妄状態との鑑別、さらには他の認知症疾患との鑑別に必須である。ここでは、臨床診断基準の内容に準じて、これらの状態像や疾患との鑑別に重要な AD の症状と診断のポイントを概説する。

解説・エビデンス

ルーチンで使用されるべき AD の臨床診断基準として推奨されている米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル、改訂第 4 版(DSM-IV)¹⁾あるいは The National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)研究班の診断基準²⁾を用いる場合に、留意すべき症状・診断のポイントをまとめる。

両診断基準ともに、記憶障害の存在を最重視している。初期 AD の場合、記憶障害の特徴を捉えることが、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³⁾。AD 患者は、初期から記憶障害等に関する深刻な自覚(病識)が乏しくなる。したがって、ごく初期を除いて、単独で認知症ないしもの忘れを心配して受診することはまずない。記憶障害の内容は、最近のエピソードそのものを思い出せない近時記憶障害である。一方、正常老化によるもの忘れの場合、十分な自覚を有し、しばしば単独で受診する。記憶障害の内容は、とっさに人名や日付が思い出せないといったものである。うつ病との鑑別も、記憶障害に関する病識の有無がポイントである。うつ病患者は、むしろ大げさに自分のもの忘れを訴えることが多い。老年期のうつ病の場合は、全身倦怠感、肩こり、便秘等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。注意・集中力低下により見かけ上のもの忘れが出現し、認知症のスクリーニングテストを実施すると、初期の AD と同程度の成績を示すので、テストの成績だけに診断を頼ると誤診につながる。初期 AD や初老

期発症 AD はうつ状態を合併していることも多く^{4,5)}，AD とうつ病両方の診断技術が必要である。記憶障害等の認知障害が認められても，それが変動し，意識の変容，幻視が存在すれば，まずせん妄を考える。急激な環境変化，電解質異常等の身体的要因，薬剤(抗不安薬，抗 Parkinson 病薬，抗コリン作用のある薬剤，利尿薬等による)等をチェックする。しかし，せん妄はしばしば AD に合併するので，慎重に診断する必要がある。せん妄のエピソード以前から，緩徐進行性の記憶障害が捉えられれば，AD の診断につながる。

AD の臨床的確診には，記憶障害以外に，失語，失行，失認，遂行機能障害といった認知機能障害が一つ以上必要とされる。初老期発症 AD では，記憶障害とともにこれらの大脳巣症状が初期から出現してくることが多く，診断基準を適応することは比較的容易である。しかし，老年期発症 AD の場合は，一貫して記憶障害が中心で，初期からさまざまな認知障害がみられる例のほうが少ない。比較的高頻度に捉えられるのは，遂行機能障害である³⁾。前頭葉機能検査の一部や，日常生活上の変化，アパシーとの関連で明らかにできることが多い^{5,6)}。アパシーは，特に初期の段階では見逃されやすい精神症状であるが，他の認知症と同様に AD でも半数以上に認められる。

両診断基準が提出された時点では，他の認知症疾患やうつ病など精神病性疾患の除外が重視されたが，その後の症候学や画像検査の進歩により，AD の特徴を捉えた積極的な診断が可能になりつつある。上述した特徴的な認知機能障害だけでなく，AD に特徴的な精神症状や行動障害を捉えることが重要である。アパシーと並んで妄想は高頻度に認められる症状であるが⁷⁾，特に比較的初期から認められるのは物盗られ妄想である⁸⁾。一方，幻視等の幻覚がみられることは少ない^{5,7)}。中等症以上になると徘徊や興奮等が目立つようになり，患者は多動や落ち着きのなさを示し，引き出しを開けたり閉めたりするような繰り返し行動がみられるとされる⁹⁾。徘徊は，Pick 病を中核とする前頭側頭葉変性症でもみられるが，同じコースを周遊し，進行期まで道に迷うことがほとんどない点が AD と異なる。認知機能障害や精神症状以外の局所神経症候を認めることはまれで，初期から神経所見を認める場合は AD 以外の他の疾患を疑うべきとされている¹⁰⁾。

文献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- 2) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34(7): 939-944.
- 3) Backman L, Jones S, Berger AK, et al. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*. 2005; 19(4): 520-531.
- 4) Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA*. 2002; 288(12): 1475-1483.
- 5) Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, et al. Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(9): 896-901.
- 6) Cook K, Fay S, Rockwood K. Decreased initiation of usual activities in people with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a descriptive analysis from the VISTA clinical trial. *Int Psychogeriatr*. 2008; 20(5): 952-963.

- 7) Hirono N, Mori E, Tanimukai S, et al. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999; 11(4): 498-503.
- 8) Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(6): 527-532.
- 9) Cummings JL, Benson DF. Cortical dementias in the extrapyramidal disorders. In: Cummings JL, Benson DF, editors. *Dementia: A clinical approach*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann Medical; 1992: 45-64.
- 10) Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8): 734-746.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 12 日)

(((((“Alzheimer disease” [MAJR])) AND (“Clinical manifestation” OR symptoms OR progression OR stage* OR “clinical diagnosis” OR “cognitive function”)) AND (“diagnosis, differential” [MH])) AND (“sensitivity and specificity” [MH] OR diagnostic errors[MH] OR sensitivity[TIAB] OR specificity[TIAB] OR predictive value* OR likelihood ratio* OR false negative* OR false positive* OR controlled clinical trial [PT] OR randomized controlled trial[PT] OR double blind method[MH] OR single blind method[MH] OR practice guideline [PT] OR diagnosis, differential [MH] OR consensus development conference [PT] OR random* [TIAB] OR random allocation[MH] OR single blind* [TIAB] OR double blind* [TIAB] OR triple blind* [TIAB] OR likelihood functions[MH] OR area under curve[MH] OR reproducibility of results[MH]) AND (“Clinical Trial” [PT] OR “Meta-Analysis” [PT] OR “Practice Guideline” [PT])) = 1146 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 5-3

Alzheimer 病 (AD) の診断基準は

推奨

AD の臨床診断に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、改訂第4版 (DSM-IV) (表1)¹⁾あるいは National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) 研究班の診断基準 (表2)²⁾の使用が推奨される (**グリーンド B**)。

背景・目的

AD の臨床診断に広く使用されている診断基準の根拠を提示し、本邦における AD の臨床診断を標準化し、支援する。

解説・エビデンス

2001 年の American Academy of Neurology のシステマティックレビュー³⁾では3つの Class II 研究があり、診断基準の信頼性は中等度とされ、1 年間の経過観察を行った場合の診断感度は 95% であった。妥当性の神経病理学的検証には 13 の研究が選択され、3つの Class I 研究と 10 の Class II 研究のシステマティックレビューが行われた。DSM-IV ある

表1 DSM-IV による Alzheimer 病の診断基準

- A. 以下の両方により明らかにされる多彩な認知障害の発現
 - (1) 記憶障害 (新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害)
 - (2) 以下の認知障害の一つ以上
 - a) 失語, b) 失行, c) 失認, d) 遂行機能障害 (計画を立てる, 組織化する, 順序立てる, 抽象化することの障害)
- B. 基準 A (1) および A (2) の認知障害はその各々が社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示す
- C. 経過は緩やかな発症と持続的な認知機能の低下により特徴づけられる
- D. 基準 A (1) および A (2) の認知障害は以下のいずれによるものでもない
 - (1) 記憶や認知に進行性の欠損を引き起こす中枢神経系疾患 (例: 脳血管性疾患, Parkinson 病, Huntington 病, 硬膜下血腫, 正常圧水頭症, 脳腫瘍)
 - (2) 認知症を引き起こすことが知られている全身性疾患 (例: 甲状腺機能低下症, ビタミン B₁₂ または葉酸欠乏症, ニコチン酸欠乏症, 高カルシウム血症, 神経梅毒, HIV 感染症)
 - (3) 物質誘発性の疾患
- E. その障害はせん妄の経過中にのみ現れるものではない
- F. その障害は大うつ病性障害, 統合失調症等精神病ではうまく説明されない

(American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. より一部改変)

表2 NINCDS-ADRDA 研究班による Alzheimer 病の診断基準

<u>臨床的確診 (probable AD) の診断基準</u> 臨床検査および Mini-Mental Test, Blessed Dementia Scale あるいは類似の検査で認知症が認められ、神経心理検査で確認される。2つまたはそれ以上の認知領域で欠損がある。記憶およびその他の認知機能領域で進行性の低下がある。意識障害がない。40～90 歳の間に発病し、65 歳以後が最も多い。記憶および認知の進行性障害の原因となる全身疾患や他の脳疾患がない。 <u>Probable AD の診断は次の各項によって支持される。</u> 特定の認知機能の進行性障害：言語の障害(失語)、動作の障害(失行)、認知の障害(失認)等。日常生活動作(ADL)の障害および行動様式の変化。同様の障害の家族歴がある。特に神経病理学的に確認されている場合。 臨床検査所見(髄液は通常の検査で正常。脳波は正常あるいは徐波活動の増加のような非特異的变化。CT は経時的検査により進行性の脳萎縮が証明される) <u>AD 以外の認知症の原因を除外したのち、probable AD の診断と矛盾しない他の臨床的特徴</u> 経過中に進行が停滞することがある。うつ症状、不眠、失禁、妄想、錯覚、幻覚、激しい精神運動性興奮、性行動の異常、体重減少等の症状を伴う。特に進行した症例では筋トーンの亢進、ミオクロヌス、歩行障害等の神経学的異常所見がみられる。進行例では痙攣がみられることがある。年齢相応の正常な CT 所見。 <u>Probable AD の診断が疑わしい、あるいは probable AD らしくない特徴</u> 突発的な卒中発作。神経学的局所症状：片麻痺、知覚脱失、視野欠損、共同運動障害が病初期からみられる。痙攣発作や歩行障害が発症時あるいはごく初期から認められる。 <u>臨床的疑診 (possible AD) の臨床診断</u> 認知症が基盤にあり、原因となる他の神経学的、精神医学的、全身疾患がなく、発症、表現型、経過が典型的でない。原因となり得る他の全身疾患あるいは脳疾患が存在するが、現在の認知症の原因になっているとは考えられない。単一の徐々に進行する重度の認知症があり、他に明らかな原因がない(研究を目的とする場合)。 <u>AD の確実な診断 (definite) の基準は、probable AD の臨床診断基準と生検あるいは剖検による神経病理学的証拠に基づく。</u> 研究の目的で AD の疾患分類をする際、次のようなサブタイプを鑑別する。 家族性発症、65 歳以前の発症、21 トリソミーの存在、Parkinson 病のような他の関連疾患の合併。

[McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984; 34(7): 939-944. より一部改変]

いは NINCDS-ADRDA 診断基準とも probable AD では診断感度 81% (49～100%)、特異度 70% (47～100%)、possible AD では感度 93% (85～96%)、特異度 48% (32～61%)であり、両基準がルーチンに使用されるべきガイドラインとして推奨された³⁾。

1986 年に開始された欧米 29 大学と他 9 施設による大規模共同研究、Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) では、NINCDS-ADRDA 診断基準における記憶障害進行の観察期間が 12 か月に延長され、90 歳以上の高齢者も含んだ診断基準として改訂され、臨床的研究や剖検所見との対応等さまざまな検討がなされている。2003 年の Hogervorst らの記憶と加齢に関するオックスフォードプロジェクトに参加した 600 例の高齢者のうちの 204 例の剖検例を、CERAD の神経病理学的診断基準を用いて DSM-IV、NINCDS-ADRDA、血管性認知症 (NINDS-AIREN, ADDTC)、血管性認知障害 (VCI) の診断基準の妥当性と信頼性を検討した結果では、NINCDS-ADRDA 診断基準には中等度の評価者間信頼性があり、感度・特異度ともに 81% であった⁴⁾。2008 年の CERAD の 20 年間の成果のまとめでは、総計 1,094 例の AD と 463 例の正常を対象として、この

表3 NINCDS-ADRDA 診断基準の研究用改訂版

Probable AD：主要症状 A と一つ以上の B, C, D あるいは E の支持所見が必要
主要診断基準：
A. 早期の有意なエピソード記憶障害の存在
1. 自覚・他覚的な 6 か月以上の緩徐進行性の記憶障害
2. 客観的検査による有意なエピソード記憶障害
3. エピソード記憶障害のみか、進行に伴った他の領域の認知障害
支持する所見：
B. 内側側頭葉萎縮(海馬、嗅内皮質、扁桃体の MRI)
C. A β 42 低下、総タウか p-タウ増加
D. PET (FDG 低下、PIB 陽性)
E. 遺伝子変異の存在
除外基準：
・病歴(急性発症、早期の歩行障害、痙攣、行動異常)
・臨床症状(局所神経症状、早期の錐体外路症状)
・他の記憶障害を呈する疾患の除外(非 AD 型認知症、大うつ病、脳血管障害、中毒、代謝障害等)
Definite AD
診断基準：
・臨床症状と脳病理所見が明らか(NIA-Reagan 病理診断基準)
・臨床症状と遺伝子変異が明らか

[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.]

うち 204 例の剖検脳が研究された。probable と possible AD を含めた病理所見との一致率は 87.6% で、脳血管障害の合併は 32%、Parkinson 病の合併所見は 23% に認められた⁵⁾。

日本人 AD の遺伝的危険因子を同定するための脳科学の先端的研究(先端脳)「ゲノム班」が 2000 年に組織され、確実に均一な AD 患者と正常対照者の遺伝子を対比検討するために、診断基準と神経心理学的検査や検査所見等のシステマティックレビューが行われ、AD の診断基準の標準化を提案した⁶⁾。2007 年には、NINCDS-ADRDA 診断基準も研究用改訂版を提案している(表 3)⁷⁾。この基準では病期が新設され、AD 発症以前を preclinical AD、MCI 期の症候性前認知症期を prodromal AD、明らかな認知症を呈する時期を AD dementia と分類された。従来の失語、失行、失認の大脳皮質症状の必要性や社会・日常生活の遂行障害という認知症の定義自体も取り除かれている。上記の 2 つの診断基準の提案には、今後、ランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) およびメタ解析によるエビデンスの検証が必要である。

DSM-IV と NINCDS-ADRDA の診断基準の要点は、① 記憶障害が主要、② 失語、失行、失認や物事を計画、組織化し、順序立てて行う遂行機能障害の存在、③ 緩徐な発症と進行性の経過、④ これらの症状による社会生活や日常生活の障害、⑤ 非 AD 型認知症の鑑別・除外に要約される。NINCDS-ADRDA 診断基準では Mini-Mental State Examination (MMSE) 等の具体的な検査が指定されており、一定期間観察して、症状の進行を確認すべきであるとされている。CERAD では 12 か月間の経過観察と改訂され、診断感度の改善がみられている。現時点では標準化された神経心理検査によって認知症の程度を評価し、

非 AD 型認知症を鑑別し、12 か月以上の緩徐な症状進行を確認する必要がある。このように推奨された DSM-IV と NINCDS-ADRDA 診断基準に準拠して診断を行い、患者・介護者への診断と予後の告知、その後の治療・介護計画が立てられるべきである。

文献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- 2) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34(7): 939-944.
- 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) Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, et al. The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003; 16(3): 170-180.
- 5) Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement*. 2008; 4(2): 96-109.
- 6) 東海林幹夫, 桑野良三, 朝田 隆, 他: アルツハイマー病診断・評価基準試案. *臨神経*. 2005; 45(2): 128-137.
- 7) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 2 月 26 日)

((Alzheimer's disease))AND(Diagnostic criteria))AND(Clinical guideline)=53 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 5-4

Alzheimer 病 (AD) の画像所見の特徴は

推奨

- (1) CT あるいは MRI 検査で治療可能な認知症に認められる脳内異常構造物がなく、内側側頭葉の萎縮が認められる (**グレード A**).
- (2) SPECT, FDG-PET による両側側頭・頭頂葉と後部帯状回の血流低下や糖代謝障害が認められる (**グレード B**).
- (3) PIB-PET によるアミロイドの蓄積が認められる (**グレード C1**).

背景・目的

AD の CT や MRI 所見は、治療可能な認知症の鑑別が重要とされてきた。現在では MRI における内側側頭葉萎縮が特徴的との報告がある。SPECT, FDG-PET は非 AD 型認知症の鑑別、軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) や早期 AD の診断に有用である。Pittsburgh compound B amyloid imaging PET (PIB-PET) は脳アミロイドを可視化するもので、本邦では研究目的で限られた施設のみで使用されているが、今後の普及が望まれる。AD における各種画像診断の特徴と診断感度の理解を支援する。

解説・エビデンス

AD の画像所見については、以下の特徴が指摘されている。なお、認知症診断における画像診断の有用性については CQ 2-11 (64 頁)、MCI の画像検査については CQ 4B-5 (197 頁) も参照頂きたい。

1. CT や MRI による治療可能な認知症や他疾患の鑑別

2 つの Class II 研究で脳内異常構造物を除外する感度・特異度ともに 90% 以上であった。CT と病理所見との相関は感度 95%、特異度 40% であった (エビデンスレベル I)¹⁾。CT によって、もの忘れ外来患者 513 例のうち、7.2% の患者が治療可能と発見された。費用効果効率も高く、診断に 12%、介護に 11% の改善効果が示されている²⁾。非造影 CT や MRI (T1, T2, FLAIR, T2*) がルーチン検査として行われるべきである。

2. MRI による内側側頭葉萎縮¹⁻⁶⁾

側頭葉内側面萎縮は数 10 例レベルの 12 研究で感度 85%、特異度 88% であった⁷⁾。AD と正常対照の比較が 20 報告、前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) や Lewy 小体型認知症 (DLB) との比較が 5 報告、MCI との比較が 6 報告あり、正常対照との鑑別には有用であるが、非 AD 型認知症や MCI の除外の信頼性は不十分であった⁸⁾。AD では加齢とは独立して海馬が萎縮し^{9,10)}、海馬萎縮は Braak stage, Mini-Mental State Examina-

tion (MMSE) score と有意に相関し^{11,12)}, AD と DLB および血管性認知障害 vascular cognitive impairment (VCI) の鑑別に有用である¹³⁾. tensor-based morphometry (TBM) 等のコンピュータ統計処理画像は, AD における大脳萎縮, バイオマーカーや病理所見との相関, MCI における側頭葉萎縮と MMSE, Clinical Dementia Rating (CDR), logical/verbal learning memory scores との相関, MCI から AD を発症する例の同定に有用であった¹⁴⁻¹⁷⁾. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究では MCI と AD 群で 6, 12 か月で海馬萎縮が認められ, ApoE ϵ 4 は AD 群で海馬萎縮を促進し, MCI 群で脳脊髄液 (CSF) A β 42 低下は海馬萎縮と関連していた¹⁸⁾.

3. SPECT

^{99m}Tc-HMPAO-SPECT による 301 研究のうち 48 研究のメタ解析では AD 対血管性認知症 (VaD) で感度 71.3%, 特異度 75.9%, AD 対 FTD で感度 71.5%, 特異度 78.2% であった. 病理所見との相関では SPECT (74%) よりも臨床診断基準 (81%) が優れていたが, 他疾患の鑑別には臨床診断よりも SPECT が優れていた (91% 対 70%)¹⁹⁾. ¹²³I-IMP-SPECT と 3D-SSP を用いた比較研究では AD と DLB の鑑別の精度は 65%, 視診と組み合わせた場合は 66% であった²⁰⁾.

4. FDG-PET

FDG-PET による進行性認知症の 2.9 年の追跡調査と病理学的確認による AD の診断感度は 94%, 特異度 73% であった²¹⁾. メタ解析の平均感度は 86%, 特異度は 86% であった²²⁾. 多施設大規模研究による FDG-PET, 3D-SSP による評価では 95% の AD, 92% の DLB, 94% の FTD, 94% の正常対照を鑑別できた. MCI では 81% が後部帯状回と海馬の代謝低下を示した. AD に特徴的な PET パターンは multiple domain の障害された MCI の 79%, amnesic MCI の 31% に観察された. 認知障害のない MCI における FDG-PET 像は FTD や DLB PET 像パターンまでさまざまであった²³⁾.

5. PIB-PET²⁴⁻²⁶⁾

AD の 96%, MCI の 61%, 健常高齢者の 22% に PIB 貯留が認められ, MCI と健常高齢者群でエピソード記憶障害と PIB 貯留に相関が認められた²⁷⁾. ADNI 研究では 1 年間に各群に PIB 蓄積の変化はみられず, MRI 所見との併用が有用とされた²⁸⁾.

文献

- 1) 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.
- 2) Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. EFNS. 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.
- 3) 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.
- 4) De Leon MJ, George AE, Golomb J, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1997; 18(1): 1-11.
- 5) Laakso MP, Soininen H, Partanen K, et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging*. 1998; 19(1): 23-31.

- 6) Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997; 49(3): 786-794.
- 7) 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.
- 8) Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging*. 2005; 16(6): 427-437.
- 9) Laakso MP, Lehtovirta M, Partanen K, et al. Hippocampus in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up MRI study. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(6): 557-561.
- 10) van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, et al. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology*. 2006; 66(2): 236-238.
- 11) Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 2002; 58(5): 750-757.
- 12) Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, et al. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*. 2002; 58(10): 1476-1482.
- 13) Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain*. 2009; 132(Pt 1): 195-203.
- 14) Hua X, Leow AD, Parikshak N, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage*. 2008; 43(3): 458-469.
- 15) Leow AD, Yanovsky I, Parikshak N, et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative: a one-year follow up study using tensor-based morphometry correlating degenerative rates, biomarkers and cognition. *Neuroimage*. 2009; 45(3): 645-655.
- 16) Klöppel S, Stonnington CM, Barnes J, et al. Accuracy of dementia diagnosis: a direct comparison between radiologists and a computerized method. *Brain*. 2008; 131(Pt 11): 2969-2974.
- 17) Vemuri P, Whitwell JL, Kantarci K, et al. Antemortem MRI based STructural Abnormality iNdex (STAND)-scores correlate with postmortem Braak neurofibrillary tangle stage. *Neuroimage*. 2008; 42(2): 559-567.
- 18) Schuff N, Woerner N, Boreta L, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*. 2009; 132(Pt 4): 1067-1077.
- 19) Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12(6): 554-570.
- 20) Ishii K, Kanda T, Uemura T, et al. Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36(5): 831-840.
- 21) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001; 286(17): 2120-2127.
- 22) Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, et al. Alzheimer disease: operating characteristics of PET—a meta-analysis. *Radiology*. 2004; 231(1): 73-80.
- 23) Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*. 2008; 49(3): 390-398.
- 24) 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.
- 25) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006; 129(Pt 11): 2856-2866.
- 26) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*. 2007; 68(20): 1718-1725.
- 27) Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*. 2007; 130(Pt 11): 2837-2844.
- 28) Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and

MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009; 132(Pt 5): 1355-1365.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 2 月 27 日)

((((Alzheimer's disease)) AND (MRI OR (Positron emission tomography) OR SPECT OR (amyloid imaging))) AND (meta-analysis) = 15 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 5-5

Alzheimer 病 (AD) のバイオマーカーはどのようなものがあるか

推奨

脳脊髄液 (CSF) $A\beta_{42}$ の低下, 総タウ値あるいはリン酸化タウ (p-タウ) 値の上昇は AD の診断マーカーとして推奨される (**グレード B**)。

背景・目的

AD および MCI では CSF $A\beta_{42}$ 値の低下, 総タウ値と p-タウ値上昇がみられることが, 既に多数の前向き多施設比較研究の報告から明らかにされている。いまだに本邦では保険適用ではないが, バイオマーカー値の変動に適切な判断が下せるように支援を行う。

解説・エビデンス

AD のバイオマーカーとしては CSF $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, 総タウ, p-タウが最も研究されている。1998 年の本邦の大規模多施設追跡研究に始まり, これまでに数多くの報告がなされている (表 1)¹⁻⁴⁾。CSF $A\beta_{42}$ 低下と総タウ値上昇の組み合わせの研究が多く, 2001 年に発表された米国神経学アカデミーによる認知症診断の実践的指針では感度 85%, 特異度 87% と評価され, ガイドラインとして推奨された⁵⁾。コミュニティの患者を対象とした前向き追跡研究⁶⁾や病理所見との比較研究も行われている⁷⁾。2003 年には 17 施設における CSF $A\beta_{42}$ の報告と 34 施設における CSF 総タウの報告 (合計 3,133 例の AD と 1,481 例の正常対照における比較) のメタ解析が行われ, 診断感度は 92%, 特異度は 89% と一定の結果が認められた⁸⁾。健常高齢者⁹⁾や測定系の国際的な標準化も報告された¹⁰⁾。CSF p-タウでは本邦から p-タウ 199 の大規模多施設共同研究が報告され¹¹⁾, 国際的標準化の検討では診断感度を 85% 以上に設定すると特異度は p-タウ 231 で 83%, p-タウ 181 で 79%, p-タウ 199 で 60~71% であった¹²⁾。2003 年のシステマティックレビューでは CSF 総タウの 41 研究 (AD 2,500 例, 対照 1,400 例), $A\beta_{42}$ の 15 研究 (AD 600 例, 対照 450 例), p-タウの 11 研究 (AD 800 例, 対照 370 例), 早期 AD の 5 研究 (Mild AD) と MCI に関する 9 研究が検討され, $A\beta_{42}$ と総タウの組み合わせによる診断感度は 85~94%, 特異度は 83~100% であった。早期 AD と MCI では p-タウ値の上昇が重要とされた^{13,14)}。

血漿 $A\beta_{42}$ と $A\beta_{40}$ の比の低下が AD 発症の危険因子であると報告されている。認知症のない高齢者 1,125 人を 4.6 年間経過追跡した研究では研究開始時の血漿 $A\beta_{42}$ の高値は AD 発症のリスクを 3 倍上昇させた¹⁵⁾。6,713 例から無作為に抽出された 1,756 例を平均 8.6 年前向きに追跡研究した Rotterdam 研究では開始時の血漿 $A\beta_{40}$ が認知症発症のリスクと相関していた¹⁶⁾。平均 78 歳の 563 例が参加した Mayo クリニックの平均 3.7 年の追

表1 ADにおける主なCSFバイオマーカーの11研究(1998~2008)

研究報告	年	対象	バイオマーカー	感度	特異度	その他
Kanai	1998	93AD, 54cont, 33nAD, 56ND	A β 40, A β 42, tTau	71~91%	83%	multicenter, prospective (GTT1)
Hulstaert	1999	150AD, 100cont, 79nAD, 84ND	A β 42, tTau	85%	86%	Europe 10 centers
Knopman	2001	3 Class II, III研究	A β 42, tTau	80~97%	86~95%	systematic review, AAN
Andreasen	2001	163AD, 23VaD, 20MCI, 9DLB, 8ND, 18cont	A β 42, tTau	75~94%	89~100%	1y-prospective
Itoh	2001	236AD, 239nAD/ND, 95cont	pTau199	85%	85%	multicenter
Shoji	2002	366AD, 181cont, 168nAD, 316ND	tTau	59%	90%	multicenter
Clark	2003	106dementia, 73cont	A β 42, tTau	85%	84%	2~8y follow autopsy confirmed
Sunderland	2003	17A β 42研究, 34tau研究 (3,133AD vs 1,481cont)	A β 42, tTau	92%	89%	meta-analysis
Blennow	2003	41Tau研究 (2,500AD vs 1,400cont) 15A β 42研究 (600AD vs 450cont) 11p-Tau研究 (800AD vs 370cont)	A β 42, tTau, pTau A β 42/tTau	86%, 90%, 92% 85~94%	90%, 81%, 80% 83~100%	systematic review early AD, MCI
Hampel	2004	161AD/FTD/DLB/VaD, 45cont	pTau231, pTau181, pTau199	85%	83%, 79%, 60~71%	international harmonization
GTT3	2004	243AD, 91cont, 152nAD, 157ND	A β 40, A β 42, tTau	80%	84%	continuous GTT1

AD=Alzheimer 病, cont=対照, nAD=非 AD 型認知症, ND=認知症を伴わない神経疾患, tTau=総タウ, pTau=リン酸化タウ

跡研究では A β 42/40 比の低い群で認知機能の有意な低下を認めた¹⁷⁾.

認知症における血液バイオマーカーについては CQ 2-9(58 頁), 髄液バイオマーカーについては CQ 2-10(61 頁), MCI から AD へのコンバート予測に関するバイオマーカーについては CQ 4B-4(195 頁)を参照されたい.

文献

- 1) 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.
- 2) Shoji M, Kanai M, Matsubara E, et al. Taps to Alzheimer's patients: a continuous Japanese study of cerebrospinal fluid biomarkers. Ann Neurol. 2000; 48(3): 402.
- 3) Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al. Improved discrimination of AD patients using β -amyloid(1-42) and tau levels in CSF. Neurology. 1999; 52(8): 1555-1562.
- 4) Shoji M, Matsubara E, Murakami T, et al. Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group. Neurobiol Aging. 2002; 23(3): 363-370.
- 5) 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.
- 6) Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Arch Neurol. 2001; 58(3): 373-379.

- 7) Clark CM, Xie S, Chittams J, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch Neurol*. 2003; 60(12): 1696-1702.
- 8) 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; 289(16): 2094-2103.
- 9) Bouwman FH, Schoonenboom NS, Verwey NA, et al. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009; 30(12): 1895-1901.
- 10) Lewczuk P, Beck G, Ganslandt O, et al. International quality control survey of neurochemical dementia diagnostics. *Neurosci Lett*. 2006; 409(1): 1-4.
- 11) 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.
- 12) Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(1): 95-102.
- 13) Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003; 2(10): 605-613.
- 14) 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.
- 15) Schupf N, Tang MX, Fukuyama H, et al. Peripheral Abeta subspecies as risk biomarkers of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(37): 14052-14057.
- 16) van Oijen M, Hofman A, Soares HD, et al. Plasma Abeta (1-40) and Abeta (1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol*. 2006; 5(8): 655-660.
- 17) Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma Abeta42/Abeta40 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 2009 年 2 月 26 日)

((((((Alzheimer's disease))AND(Cerebrospinal Fluid))AND(plasma))AND(Biomarker))AND(sensitivity and specificity)))OR(((Alzheimer's disease))AND(Biomarker))AND(((randomized controlled trial))OR(meta-analysis))) = 73 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 5-6

Alzheimer 病 (AD) の遺伝学的診断は

推奨

常染色体遺伝形式の家族歴を有する認知症者や軽度認知障害者では amyloid precursor protein (APP), *presenilin-1* (PSEN1), *presenilin-2* (PSEN2) の遺伝子解析による AD の診断が可能である。ApoE 遺伝子多型のルーチン検索は現時点では差し控えるべきである。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠し、患者の同意、遺伝子相談による支援、専門施設での遺伝学的検査の遂行が推奨される (グレードなし)。

背景・目的

AD の約 1% を占める常染色体遺伝形式を示す家族性 AD では APP, PSEN1, PSEN2 の遺伝子変異が発症の原因として明らかにされている。ApoE 遺伝子多型は AD 発症を促進する最も強力な疾患関連遺伝子である。ゲノムワイド研究やメタ解析からオッズ比は比較的低いものの約 24 の疾患関連遺伝子が解明されている。本邦では遺伝学的検査の倫理規定、適用、専門医による遺伝学的相談や検査等も整備されてきており、AD の診断および鑑別、予後および治療介入における遺伝学的検査の適切な判断を支援することが重要である。

解説・エビデンス

常染色体遺伝形式を示す家族性 AD は 3 つの遺伝子変異に原因している。APP (21q21.3) では A β 配列や近傍における遺伝子変異の集積や locus duplication が同定され、これまでに 78 家系 29 の遺伝子変異が報告されている。 γ -secretase の構成成分である PSEN1 (14q24.3) では 362 家系 166 の遺伝子変異、PSEN2 (1q32-42) では 18 家系 10 遺伝子変異が報告されている。疾患関連遺伝子としては ApoE 遺伝子多型が最も強力な危険因子であり、他の疾患関連遺伝子も AlzGene データベースに公開されている¹⁾。33 研究のメタ解析では、ApoE ϵ 4 以外に 13 の候補遺伝子があり、AD との関連に関するオッズ比は危険アリルが 1.11~1.38、防御アリルが 0.92~0.67 であった²⁾。ApoE ϵ 4 は発症年齢を促進し、所有数と AD の発症に有意差がある。 ϵ 4 を 2 つ有すると 84 歳、 ϵ 4 を 1 つ有すると 94 歳、 ϵ 4 を持たないと 95 歳で発症率がプラトーとなり、約半数の人口は 100 歳でも AD を発症しない³⁾。2001 年に発表された米国神経学会のガイドラインでは ApoE ϵ 4 を検索すると診断の感度が上昇するとされたが、ApoE 遺伝子多型や他の遺伝子のルーチン検索は推奨されなかった⁴⁾。欧州神経学会連合のガイドラインでは、典型的な臨床症状や常染色体遺伝形式を有する認知症の場合には適当な遺伝学的カウンセリングが受けられる専門セ

ンターで遺伝学的検査が行われるべきであるとし、*ApoE* 遺伝子多型のルーチン検査は推奨されなかった⁵⁾。米国精神医学会のガイドラインも同様な勧告を行っている⁶⁾。最近発表された改訂 NINCDS-ADRDA 診断研究基準では記憶障害のコアの症状に加えた支持検査所見となっている⁷⁾。本邦では、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が明らかにされており、遺伝学的検査における同意および遺伝学的相談は本倫理指針に準拠して行われるべきである⁸⁾。今後、根本的な予防・治療法が開発され治療適用の重要な因子となるまで、*ApoE* 遺伝子多型のルーチンの遺伝子検索は控えるべきと考えられる。

なお、認知症の原因遺伝子については、CQ 2-12(69 頁)も参照されたい。

文献

- 1) Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(10): 768-778.
- 2) Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet*. 2007; 39(1): 17-23.
- 3) Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, et al. APOE genotype predicts when—not whether—one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet*. 1998; 19(4): 321-322.
- 4) 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.
- 5) Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. EFNS guideline. 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.
- 6) APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, 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.
- 7) 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.
- 8) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 2008 年一部改正. http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/40_126.pdf

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 2 月 26 日)

(Alzheimer's disease)AND(Genetics OR APP OR presenilin-1 OR presenilin-2 OR APOE OR "associated gene" OR "genome-wide study")AND (meta-analysis) = 139 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 5-7

Alzheimer 病 (AD) の認知機能障害に対する有効な薬物療法はあるか

推奨

AD 患者の認知機能障害に対してドネペジル, galantamine, rivastigmine, memantine の有効性を示す科学的根拠があり, 使用するよう薦められる (**グレード A**).

背景・目的

世界各国において AD 患者に対してコリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI: ドネペジル, galantamine, rivastigmine) と N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬 memantine が使用されており, メタアナリシスによりそれぞれの薬剤の安全性や有効性が報告されている.

解説・エビデンス

1. コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)

1) メタアナリシスによるエビデンス

ChEI は, 主にドネペジル, galantamine (本邦未発売) および rivastigmine (本邦未発売) の 3 種類があり, Cochrane メタアナリシス (エビデンスレベル I) によりそれぞれの薬剤の安全性および有効性が報告されている¹⁻⁴⁾. さらに, 複数のメタアナリシスやシステマティックレビュー (エビデンスレベル I) により AD 患者に対する認知, 日常生活動作 (ADL), 行動障害の改善および進行抑制作用が報告されている⁵⁻¹¹⁾. 一部の試験で ChEI の種類の違いによる治療効果の差異が報告されているものの, ドネペジル, galantamine および rivastigmine の治療効果には明確な差はないとされている^{4,6,7,10,11)}. ChEI の有害事象としては食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢等の消化器症状が多く, 一部の患者で継続が困難な症例があるが^{5,7,9)}, いずれの薬剤とも安全性および忍容性が報告されている. それぞれの ChEI の特徴等については, CQ 3B-1 (93 頁) を参照されたい.

本邦において現在認可されているドネペジルのエビデンスを中心に以下に解説する. 他の ChEI である galantamine や rivastigmine のエビデンスについては, CQ 3B-1 (93 頁) を参照頂きたい. なお, ChEI の有効性が複数の試験により証明されているものの実際の治療効果は必ずしも大きくはなく^{5,6,8,11)}, 新たな治療法の開発が望まれている.

2) 早期 AD, 重度 AD, 長期試験に関するエビデンス

早期 AD 患者 (CDR 0.5~1, MMSE 21~26 点) を対象とした 24 週間の RCT (エビデンスレベル II)¹²⁾ では, ドネペジル治療により ADAS-cog, MMSE スコアの有意な改善が認められている. さらに, ナーシングホーム入所中の重度 AD 患者 (MMSE 1~10 点,

FAST スコア 5～7c)を対象としたドネペジル 10 mg/日・24 週間の RCT(エビデンスレベルⅡ)¹³⁾や、重度 AD 外来患者(MMSE 1～12 点, FAST スコア 6 以上)を対象としたドネペジル 10 mg/日・24 週間の RCT(エビデンスレベルⅡ)¹⁴⁾においても、認知機能や全般機能の改善効果が示されている。AD 患者に対するドネペジル治療のエビデンスとしてドネペジル 254 週投与の長期間のオープン試験(エビデンスレベルⅣ)¹⁵⁾や AD2000 Collaborative Group による 3 年間の RCT(エビデンスレベルⅡ)¹⁶⁾で長期間の有効性が報告されている。

3) 本邦におけるエビデンス

(1) 軽度～中等度 AD 患者を対象とした RCT および長期オープン試験

軽度～中等度 AD 患者を対象とした RCT(エビデンスレベルⅡ)¹⁷⁾では、ドネペジル 5 mg/日の投与 12 週以降に ADAS-Jcog(認知機能)の有意な改善が示されている。この試験に引き続いて行われた 52 週間の長期オープン試験(エビデンスレベルⅣ)¹⁸⁾では、MMSE の得点はドネペジル投与 4～24 週後まで投与直前の得点と比較して有意な改善を認めている。

(2) 重度 AD を対象とした RCT および長期オープン試験

重度 AD 患者(MMSE 1～12 点, FAST スコア 6 以上)に対するドネペジル 5 mg/日および 10 mg/日の RCT(エビデンスレベルⅡ)¹⁹⁾では、投与 8～24 週後の Severe Impairment Battery (SIB; 認知機能)の有意な改善が示されている。この RCT に引き続き行われた重度 AD に対するドネペジル 10 mg/日の長期試験(エビデンスレベルⅣ)²⁰⁾により RCT 期間を含めた少なくとも 1 年間の認知機能(SIB スコア)の改善効果が示されている。

2. memantine

NMDA 受容体拮抗薬の memantine のメタアナリシス(エビデンスレベルⅠ)^{11,21,22)}では、中等度～重度 AD 患者に対する認知、ADL、臨床全般評価の改善が報告されている。しかし、軽度～中等度 AD 患者に対する治療効果は境界線上にあると報告されている。ドネペジルを既に内服している中等度～重度 AD 患者に対する memantine 併用療法の RCT(エビデンスレベルⅡ)²³⁾において、ドネペジルと memantine 併用による認知、ADL、全般評価、行動の改善効果が報告されている。

なお、認知機能障害に対する薬物治療については CQ 3B-1(93 頁)を、BPSD の各症状に対する薬物治療については CQ 3B-2(96 頁)～3B-7(112 頁)を参照されたい。

文献

- 1) Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 1: CD001190.
- 2) Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 1: CD001747.
- 3) Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 4: CD001191.
- 4) Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 1: CD005593.

- 5) Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003; 169(6): 557-564.
- 6) Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289(2): 210-216.
- 7) Ritchie CW, Ames D, Clayton T, et al. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12(4): 358-369.
- 8) Kadoszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005; 331(7512): 321-327.
- 9) Takeda A, Loveman E, Clegg A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21(1): 17-28.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol*. 2004; 61(12): 1852-1856.
- 13) Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006; 367(9516): 1057-1065.
- 14) 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.
- 15) Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, et al. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000; 10(3): 195-203.
- 16) Courtney C, Farrell D, Gray R, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double blind trial. *Lancet*. 2004; 363(9427): 2105-2115.
- 17) Homma A, Takeda M, Imai Y, M et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *E2020 Study Group Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000; 11(6): 299-313.
- 18) 東儀英夫, 本間 昭, 今井幸充, 他. アルツハイマー型痴呆患者におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 E2020 錠の長期安全性および有効性—52 週間オープン試験—. *臨評価*. 2000; 28(1): 97-126.
- 19) Homma A, Imai Y, Tago H, et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25(5): 399-407.
- 20) 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.
- 21) McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2: CD003154.
- 22) Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24(1): 20-27.
- 23) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 17 日)

alzheimer disease/drug therapy AND (Cholinesterase Inhibitors OR AChE- I) AND (meta-analysis[PT]
OR randomized controlled trial[PT]) = 323 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 11 日)

((Alzheimer 病/TH) and (SH=薬物療法)) and ((薬物/TH or Donepezil/TH or ドネベジル/TA or Rivastigmine/TH or リバスチグミン/TA or Galantamine/TH or ガランタミン/TA or Memantine/TH or メマンチン/TA or AChE- I /AL or “Cholinesterase Inhibitors”/TH) and (SH=治療的利用)) and ((臨床試験/TH or 臨床試験/AL) or (準ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/AL) or (第 I 相試験/TH or 第 I 相試験/AL) or (第 II 相試験/TH or 第 II 相試験/AL) or (第 III 相試験/TH or 第 III 相試験/AL) or (第 IV 相試験/TH or 第 IV 相試験/AL) or (ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL or RCT/AL or 無作為化比較試験/AL or 無作為臨床試験/AL) or (比較研究/AL or 比較臨床試験/AL or CCT/AL) or (ランダム割付け/TH or ランダム割付け/AL or 無作為割付け/AL or 無作為化/AL) or (二重盲検法/TH or 二重盲検法/AL or 二重盲検/AL) or ランダム/AL or (システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/AL) or (メタアナリシス/TH or メタアナリシス/AL) or (プラセボ/TH or プラセボ/AL or 偽薬/AL) or (診療ガイドライン/TH or 診療ガイドライン/AL)) = 106 件

検索外 6 件

CQ 5-8

Alzheimer 病 (AD) に対する有効な非薬物療法はあるか

推奨

非薬物療法として主なものに、リアリティオリエンテーション reality orientation (RO)、回想法、認知刺激療法、運動療法、音楽療法、光療法等がある (**グレード C1**)。これらの治療法はいずれも AD に対して有効である可能性はあるが、十分なエビデンスはない。脳脊髄液シャント手術は無効と考えられている (**グレード D**)。

背景・目的

AD に対する根本的な治療法がない現在、薬物療法には限界があるため臨床症状の改善を期待してさまざまな非薬物療法が実施されている。しかし、効果判定の難しさ、盲検化の困難さ等からいずれの治療法も十分なエビデンスがあるとは言い難い。ここでは非薬物療法の現状とその限界を解説する。

解説・エビデンス

AD に対する非薬物療法として、RO、回想法、認知刺激療法、運動療法、音楽療法、光療法、脳脊髄液シャント手術等が報告されている。これらの効果を順に述べていく。なお、研究の対象が AD に限定されていない報告は原則として除外した。

1. リアリティオリエンテーション (RO)

RO は、認知症者の現実見当識を強化することにより、誤った外界認識に基づいて生じる行動や感情の障害を改善することを目的とする。AD 患者を対象を限定して実施されたランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) は知り得た限り 2 報告で、一つは Onder らの報告¹⁾である。彼らはドネペジル内服中の AD 患者を対象に 1 日 30 分間、25 週の訓練を実施し、MMSE (Mini-Mental State Examination)・ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) 等の認知機能には効果はあったが、行動や ADL には効果はなかったと報告している。しかしこの研究ではドネペジル内服中の患者が対象であるため、薬物の影響を除外できない問題がある。McGilton らは施設入所中の AD 患者に、1 か月間施設内の配置地図を用いてトレーニングを行った結果、介入群では食堂を見つける能力が向上するが、その効果は 3 か月後までは持続しなかったとした²⁾。また後ろ向き研究にはなるが Metitieri らは、RO 訓練により認知機能の低下が予防され施設入所の比率が低下すると報告している³⁾。AD を対象を限定しなければ、Spector らは 2004 年に 6 つの RCT のメタアナリシスを行い、認知と行動面への効果を確認している⁴⁾。一方で 2005 年のシステムティックレビューでは RO の認知症全般に対する効果に対して否定的な見解も示されてい

る⁵⁾。適切な RCT が少なくエビデンスには乏しいが、RO については一定の効果がある可能性がある。

2. 回想法

回想法は、過去の体験を振り返りその過程に対して共感的、受容的に対応することで高齢者の心理的安定や人格的統一を図ることを目的とする。国内では活発に実施されている回想法であるが、これまでの報告では AD に対する効果は極めて限定的なものであり、有効性を実証するエビデンスは乏しい^{6,7)}。

3. 認知刺激療法

認知刺激療法は障害への対処法としての現実的な知識そのものの獲得ではなく、脳に刺激を与え認知機能そのものの改善を期待する手法である。AD を対象とした RCT は Cahn-Weiner ら⁸⁾と Loewenstein ら⁹⁾の報告があるのみである。Cahn-Weiner らの報告では、AD 患者において6週間の記憶訓練の結果、日常生活上の記憶や ADL の改善は見られなかったが、訓練で用いられた素材の想起は改善した。Loewenstein らはシステム化された認知リハビリテーションは、コリンエステラーゼ阻害薬服用中の軽度 AD 患者において、特定の認知機能課題の成績を維持する効果を有することを示した。しかし訓練実施中は脳機能が保たれていても、中止後の効果の持続期間については明らかではなく、また RO を含めたこの種の介入法では、治療効果が一般的な機能には般化しにくいことや、患者の不満や介護者のうつ症状を引き起こす可能性も報告されており¹⁰⁾、現時点では AD に対して有効であると結論づけるほどのエビデンスはないと考える。

4. 運動療法

運動療法についてはその内容や強度は千差万別であり、効果はその負荷に応じた結果であるため有効性に対する評価はさまざまである。施設入所中の AD 患者を対象に実施した Rolland らの RCT では、運動療法群では、12 か月後も ADL と身体機能の低下は有意に少なかったが、行動障害やうつ症状、栄養状態には差がなかったとした¹¹⁾。また運動による明らかな弊害もなかった。Williams らは、中等症から重度の AD 患者 45 人を、包括的な運動療法、歩行、会話の3群に割付けし、16 週の介入前後でうつ症状を評価したところ、包括的な運動療法で最も改善が大きいことを示した¹²⁾。一方で AD に対して歩行の効果はないとする運動療法に否定的な報告もあり¹³⁾、実際のところ運動の種類や程度、効果の判定法によって結果は一定ではなく、AD に対する運動療法の有効性についてのエビデンスは十分とはいえない。

5. 音楽療法

音楽療法とは、音楽が人間の生理と心理に及ぼす機能的効果を利用して、心身の健康のために音楽を心理療法として応用することと定義される。認知症者への効果としては、身体機能の維持、残存機能の活用、情動の安定、リラクゼーション、脳機能の刺激等が挙げられる。AD に対して実施された RCT は Lord らの報告のみであり、音楽療法群ではパズル実施群や通常のレクリエーション実施群よりも幸福感が強く、また過去の自己の記憶の想起も良好であった¹⁴⁾。また少数例やケースコントロール試験の結果ではあるが、音楽療法によって攻撃性や不安が減ったとの報告もある^{15,16)}。AD に対する音楽療法の効果を断

定できるほどのエビデンスではないが、一定の効果が期待できる治療法である。

6. 複数の治療法の組み合わせ

単独の治療法だけではなくいくつかの治療法を組み合わせた研究もある。Teri らは AD 患者 153 人を無作為に 2 群に割付け、患者には運動プログラムを、介護者には行動障害への対応法の指導といった患者と介護者の両面からの介入を実施した群と対照群で比較したところ、介入群では身体面の健康が維持され、さらにうつ症状が改善した¹⁷⁾。Tappen らは AD 患者において歩行と会話を組み合わせて実施した場合、歩行や会話を単独で実施する場合よりも身体機能の低下が有意に少ないことを示し、この効果は会話により歩行に対する意欲の高まりが得られたと結論づけている¹⁸⁾。さらに Olazaran らは MCI と、軽度 AD を対象に認知運動的介入(現実見当識訓練、認知訓練、ADL トレーニング、精神運動訓練の組み合わせ)の効果を検討し、これらの治療法を組み合わせることににより認知機能が維持されたと報告した¹⁹⁾。実際のケアの現場では非薬物的介入を単独で行うことは少ないためいくつかの治療法を組み合わせることは現実には即してはいるが、どのような組み合わせが有効であるか等のエビデンスはない。

7. 光療法

光療法は高照度の光を一定時間照射することにより認知症者の睡眠覚醒リズムや、夜間の行動異常を減少させる目的で実施されている。AD に対する光療法の有効性については、Neuropsychiatric Inventory (NPI) のスコアは改善したが臨床的に意味のある程度ではなかったとの報告や²⁰⁾、骨密度が有意に高く骨折者数が有意に少なかったとする肯定的な報告もあるが²¹⁾、血管性認知症と比べて AD では効果はなかったとする効果に否定的な報告もある等一定した見解は得られていない^{22,23)}。また、光療法が AD の認知機能を改善するとしての報告はない。

8. 脳脊髄液シャント手術

Silverberg らは髄液中のアミロイド蛋白などのクリアランスを脳脊髄液シャントを行うことによって改善し、その結果 AD の進行を抑制できるとの仮説をもとに、AD 患者を対象に、脳脊髄液シャント手術の RCT を実施した²⁴⁾。治療群と対照群の間で効果に有意な差はなく、一方でシャント手術による感染等の有害事象が両群ともに一定の割合で生じた。現時点では AD に対して脳脊髄液シャント手術は無効であり、むしろ有害である可能性があり行わないように薦められる。

なお、認知症の非薬物治療については、CQ 3C-1(115 頁)、3C-2(117 頁)も参照されたい。

文献

- 1) Onder G, Zanetti O, Giacobini E, et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2005; 187(11): 450-455.
- 2) McGilton KS, Rivera TM, Dawson P. Can we help persons with dementia find their way in a new environment? *Aging Ment Health*. 2003; 7(5): 363-371.
- 3) Metitieri T, Zanetti O, Geroldi C, et al. Reality orientation therapy to delay outcomes of progression in

- patients with dementia. A retrospective study. *Clin Rehabil.* 2001; 15(5): 471-478.
- 4) Spector AE, Orrell M, Davies SP, et al. Reality orientation for dementia. (Cochrane Reviews) In *The Cochrane Library*. 2004; Issue 4, Chichester, John Wiley & Sons.
 - 5) 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.
 - 6) Tadaka E, Kanagawa K. Effects of reminiscence group in elderly people with Alzheimer disease and vascular dementia in a community setting. *Geriatrics Gerontology.* 2007; 7(2): 167-173.
 - 7) 藤原恵真, 大塚耕太郎, 道又 利, 他. 老人保健施設に入所中の中等度アルツハイマー型痴呆患者に対する回想法の効果. *精神科治療.* 2004; 19(4): 513-518.
 - 8) Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Rebok GW, et al. Results of a randomized placebo-controlled study of memory training for mildly impaired Alzheimer's disease patients. *Appl Neuropsychol.* 2003; 10(4): 215-223.
 - 9) Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, et al. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004; 12: 395-402.
 - 10) Brodaty H, Peters KE. Cost effectiveness of a training program for dementia carers. *Int Psychogeriatr.* 1991; 3(1): 11-22.
 - 11) 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.
 - 12) Williams CL, Tappen RM. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging Ment Health.* 2008; 12(1): 72-80.
 - 13) Cott CA, Dawson P, Sidani S, et al. The effects of a walking/talking program on communication, ambulation, and functional status in residents with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002; 16(2): 81-87.
 - 14) Lord TR, Garner JE. Effects of music on Alzheimer patients. *Percept Mot Skills.* 1993; 76(2): 451-455.
 - 15) Clark ME, Lipe AW, Bilbrey M. Use of music to decrease aggressive behaviors in people with dementia. *J Gerontol Nurs.* 1998; 24(7): 10-17.
 - 16) Svansdottir HB, Snaedal J. Music therapy in moderate and severe dementia of Alzheimer's type: a case-control study. *Int Psychogeriatr.* 2006; 18(4): 613-621.
 - 17) Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290(15): 2015-2022.
 - 18) Tappen RM, Roach KE, Applegate EB, et al. Effect of a combined walking and conversation intervention on functional mobility of nursing home residents with Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2000; 14(4): 196-201.
 - 19) Olazaran J, Muñoz R, Reisberg B, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 2004; 63(12): 2348-2353.
 - 20) Dowling GA, Graf C, Hubbard EM, et al. Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's Disease. *West J Nurs Res.* 2007; 29(8): 961-975.
 - 21) Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(8): 1327-1333.
 - 22) Mishima K, Hishikawa Y, Okawa M. Randomized, dim light controlled, crossover test of morning bright light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int.* 1998; 15(6): 647-654.
 - 23) Dowling GA, Mastick J, Hubbard EM, et al. Effect of timed bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005; 20(8): 738-743.
 - 24) Silverberg GD, Mayo M, Saul T, et al. Continuous CSF drainage in AD. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2008; 71(3): 202-209.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 17 日)

(alzheimer disease/therapy NOT alzheimer disease/drug therapy) AND rehabilitation AND (Meta-Analysis[PT]OR Randomized Controlled Trial[PT]) = 55 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 11 日)

(Alzheimer 病; 治療/TH not Alzheimer 病; 薬物療法/TH)or (Alzheimer 病/TH and 非薬物療法/AL)or 認知機能/TA or (記憶障害; 治療/TH not 記憶障害; 薬物療法/TH)or (記憶障害/TH and 非薬物療法/AL) and ((リハビリテーション/TH or rehabilitation/AL) or 心理社会的介入/AL or (集団精神療法/TH or グループワーク/AL)) and ((臨床試験/TH or 臨床試験/AL) or (準ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/AL) or (第 I 相試験/TH or 第 I 相試験/AL) or (第 II 相試験/TH or 第 II 相試験/AL) or (第 III 相試験/TH or 第 III 相試験/AL) or (第 IV 相試験/TH or 第 IV 相試験/AL) or (ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL or RCT/AL or 無作為化比較試験/AL or 無作為臨床試験/AL) or (比較研究/AL or 比較臨床試験/AL or CCT/AL) or (ランダム割付け/TH or ランダム割付け/AL or 無作為割付け/AL or 無作為化/AL) or (二重盲検法/TH or 二重盲検法/AL or 二重盲検/AL) or ランダム/AL or (システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/AL) or (メタアナリシス/TH or メタアナリシス/AL) or (プラセボ/TH or プラセボ/AL or 偽薬/AL) or (診療ガイドライン/TH or 診療ガイドライン/AL)) = 138 件

CQ 5-9

Alzheimer 病 (AD) のケアのポイントは

推奨

AD に対応したケアの手法は確立されておらず、一般的な認知症ケアが AD にも適用されている。これらのケアは AD においても一定の効果があり、実施するように薦められる。介護者教育、介護者のストレスマネジメント(**グレード B**)、パーソンセンタードケア person-centered care、バリデーション療法(**グレード C1**)が行われる。

背景・目的

AD では長期にわたりさまざまな介護が必要となる一方で、妄想や徘徊等の認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)のため介護者に大きな負担が強られる。AD の根治療法がない現状ではケアマネジメントが最も重要となるが、どのようなケアや介入法が AD 患者の精神状態の安定や、介護者の健康の維持、負担の軽減、ひいては AD の進行抑制に効果があるかについては明らかではない。

解説・エビデンス

認知症では原因となる疾患によって症状が異なるため、認知症のケアマネジメントを行うためには原因疾患の正確な診断が必須であり、それぞれの疾患特徴を適切に捉え、症状に応じたケアが重要となる。AD は最も頻度の高い認知症疾患であるにもかかわらず、AD に対応したケアはいまだ確立されていない。またさまざまなケアや介入の有効性についても、対象を AD に限定し検討した研究は少数であり、AD のケアに関するエビデンスは極めて乏しいものである。ここではケアの原則を中心に解説する。

最初に介護者が患者に対する姿勢として米国精神医学会の治療ガイドライン¹⁾の中で推奨されている一般的原則を紹介する。

- ・患者の能力の低下を理解し、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出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

このような姿勢がAD患者の病状にどのような効果をもたらすかといったエビデンスはないが、内容を考慮すればAD患者の介護者に推奨すべき姿勢と考える。

APAのガイドラインでは、認知症ケアマネジメントに携わる医師は、患者および患者家族と密に協力し、認知機能障害や認知機能以外の障害の本態や原因を精神医学的、神経学的、一般医学的に適切に評価し、その評価に基づいた認知症者の治療をすることが推奨されている。さらに患者の生活環境の安全性を評価し、適切な助言を行い、無視や虐待がないかを評価することと同様に、自殺や自傷他害の危険性、攻撃性について評価することも望まれている。家族への教育も医師の重要な役割であるが、担当医師は、認知症を引き起こしている疾患についての予後、治療法をわかりやすく説明し、さらに適切な介護プランを立てるため現在の症状と今後予想される症状の理解を得るように推奨されている。またBPSDは脳の障害によって起こってくるものであり、認知機能障害の進行は抑制できないが、BPSDは改善し得ることを知らせることも必要であるとされる。さらにBPSDへの対応法等の指導も適宜必要とされる。家族教育の効果についてはADのみを対象とした2つのRCTで効果があると報告されている^{2,3)}。また認知症者を対象とした30の介入研究のメタアナリシス⁴⁾でも有意に効果があったと報告される等、認知症ケアにおける家族教育のエビデンスは高い。

家族は厳しいケアと自分自身の時間が確保できないこと等により精神的に圧倒されている。その家族の負担を軽減し、長期にわたるケアによるストレスやうつ状態を軽減することも重要である。その介入法として、うつ状態や不満、ストレスへの対応法の指導(カウンセリング、介護者の運動療法、ストレス対処法のワークショップ等)が推奨されている。またサポートグループや、介護資源(ヘルパー、デイサービス、ショートステイ等)の活用を家族に提案することも重要である。さらに患者の能力の欠落に伴う財産や法律的問題を検討するうえでの助言をすることも重要である。AD患者に対するこれらの介入法の有効性を検討した研究として、介護者に対してカウンセリングが有効である⁵⁻⁸⁾、介護者へのストレスマネジメントの指導が効果的である⁹⁾、チームで行うケアマネジメントが有効である¹⁰⁾、介護教育やストレスマネジメントの組み合わせが有効である¹¹⁾等がある。

前述した認知症者を対象とした30の介入研究のメタアナリシスでは、介入が有効であるための条件として、介護者のみならず患者も巻き込み、介護者の実践的なサポート、主介護者以外の家族への介入、構造化された個人カウンセリング等のプログラムが介護者の求めるものを満たすべく柔軟に設定されていることとした。また一般的に介入の量が多いものほど心理負担を軽減する効果が大きかった。逆に教育プログラムの実施期間が短いものの、支援グループだけによる介入、一度だけの介入、長期にわたって接触しないものは成功していない。実際の介入を行う場合これらの条件を考慮し、患者の行動障害への対応を含め、個々のニーズに合わせて実施すべきである。

最後に、近年の認知症ケアでは“パーソンセンタードケア”が注目されている。これは従来の医学的対応を基盤に置くケアに対して、personhood(その人らしさ)を維持することを大切にするケアである。重度ADに対してのパーソンセンタードケアの有効性、妥当性、信頼性を示すエビデンスはないが¹²⁾、人格の尊重、人道的観点、倫理的観点において、

進行期に至っても自尊心が損なわれにくい AD の場合は特にパーソンセンタードケアは重視されるべきであると考えられる。パーソンセンタードケアに類似した認知症ケアの実践の一方法としてバリデーション療法がある。バリデーション療法とは、認知症者の混乱した行動や非現実的な言葉にも必ず理由があり、その背後にある意味を認め受容と共感の対応を示す手法である。AD を対象として有効性を検討した報告はないが、認知症全般を対象とした報告では行動面への効果があったとの報告がある一方で¹³⁾、対照群との間で有意差はないとの報告^{14,15)}もあり、現時点ではバリデーション療法の効果について結論を出すことは困難と思われる。

なお、認知症の非薬物治療・ケアに関しては、CQ 3C-1(115 頁)、3C-2(117 頁)も参照されたい。

文献

- 1) APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias. Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, 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) Wright LK, Litaker M, Laraia MT, et al. Continuum of care for Alzheimer's disease: a nurse education and counseling program. *Issues Ment Health Nurs*. 2001; 22(3): 231-252.
- 3) Gerdner LA, Buckwalter KC, Reed D. Impact of a psychoeducational intervention on caregiver response to behavioral problem. *Nurs Res*. 2002; 51(6): 363-374.
- 4) Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51(5): 657-664.
- 5) Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, et al. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996; 276(21): 1725-1731.
- 6) Mittelman MS, Roth DL, Coon DW, et al. Sustained benefit of supportive intervention for depressive symptoms in caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(5): 850-856.
- 7) Mittelman MS, Roth DL, Clay OJ, et al. Preserving health of Alzheimer caregivers: impact of a spouse caregiver intervention. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007; 15(9): 780-789.
- 8) Gaugler JE, Roth DL, Haley WE, et al. Can counseling and support reduce burden and depressive symptoms in caregivers of people with Alzheimer's disease during the transition to institutionalization? Results from the New York University caregiver intervention study. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(3): 421-428.
- 9) Burns R, Nichols LO, Martindale-Adams J, et al. Primary care interventions for dementia caregivers: 2-year outcomes from the REACH study. *Gerontologist*. 2003; 43(4): 547-555.
- 10) Callahan CM, Boustani MA, Unverzagt FW, et al. Effectiveness of collaborative care for older adults with Alzheimer disease in primary care: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295(18): 2148-2157.
- 11) Marriott A, Donaldson C, Tarrier N, et al. Effectiveness of cognitive-behavioural intervention in reducing the burden of care in carers of patients with Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 2000; 176: 557-562.
- 12) Edvardsson D, Winblad B, Sandman PO. Person-centered care of people with severe Alzheimer's disease: current status and ways forward. *Lancet Neurol*. 2008; 7(4): 362-367.
- 13) People M. Validation therapy versus reality orientation as treatment for the institutionalized disoriented elderly. Unpublished master's thesis. University of Akron, College of Nursing; 1982.
- 14) Robb SS, Stegman CE, Wolanin MO. No research versus research with compromised results: a study of validation therapy. *Nurs Res*. 1986; 35(2): 113-118.
- 15) Toseland RW, Diehl M, Freeman K, et al. The impact of validation group therapy on nursing home residents with dementia. *Journal of Applied Gerontology*. 1997; 16(1): 31-50.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 12 月 11 日)

alzheimer disease[MAJR]AND (Patient Care Management[MAJR]OR Therapeutics[MAJR]OR counseling[MAJR]OR Life Support Care[MAJR]OR Models, Educational[MAJR]OR Palliative Care[MAJR]OR Terminal Care[MAJR]OR “end of life care” [TIAB]) AND ((Meta-Analysis[PT]OR Practice Guideline [PT]OR Randomized Controlled Trial[PT]) = 147 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.