

## II

# 認知症の診断

## CQ II-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**）。

**解説・エビデンス** 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して使用する。DSM-IV<sup>1)</sup>では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。

### 文献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.

『認知症疾患治療ガイドライン2010』参照 CQ II-1 (p. 24)

## CQ II-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)。

**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。

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、繰り返させて即時記憶が正常であることを確認した後、他の課題を与えて注意をそらせ、3~4分後に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、個人の生活史や歴史的事件の再生能力である。家族構成、職業等の生活史、歴史的事件を尋ねる。

### 2. 記憶内容による分類<sup>1)</sup>(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ある。内容が言葉で説明できるので陳述記憶と呼ばれる。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体験等と結びつく記憶である。個人の出来事について、時期を区切って述べさせる自伝的記憶インタビュー<sup>2)</sup>や、10年程度ごとの代表的事件、人名等について検査する社会的出来事テスト<sup>3)</sup>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、思考の素材となる。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 procedural memory** 技能のような操作に関する記憶で、無

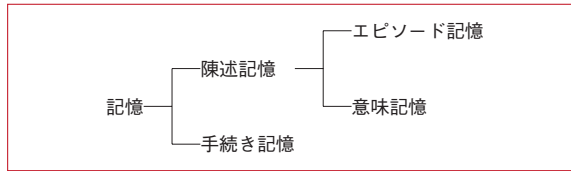


図1 記憶内容による分類

(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.)

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、スポーツ等がこれに該当する。

### 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。言語性記憶の検査法としては三宅式記銘力検査, Rey 聴覚言語性学習検査, 日本版 Wechsler 記憶検査法, 対連合学習, 物語の再生があり, 非言語性記憶の検査法としては Benton 視覚記銘検査, Rey 複雑図形検査, 日本版 Wechsler 記憶検査法, 視覚再生がある〔CQ II-9(33頁)を参照〕。

#### 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) 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.
- 3) 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.

## CQ II-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)。

### 解説・エビデンス

#### 1. 記憶障害

Alzheimer 病(AD)では早期より近時記憶が障害され、進行につれて即時記憶や遠隔記憶が障害される(表1)。エピソード記憶はADなどで障害される。意味記憶の障害は、意味性認知症 semantic dementia で特徴的である<sup>1)</sup>。

#### 2. 失語

認知症では健忘性失語、超皮質性感覚性失語、運動性失語、語義失語がみられる(表2)。ADでは健忘性失語<sup>2)</sup>、進行性非流暢性失語 progressive non-fluent aphasia では運動性失語、意味性認知症では語義失語<sup>1)</sup>、前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia(FTD)では超皮質性感覚性失語を呈する。

#### 3. 失行(表3)

麻痺がないのに日常の習熟動作ができなくなる障害で、主に頭頂葉障害でみられる。構成失行や着衣失行はADで認める<sup>2)</sup>。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 corticobasal degeneration(CBD)でしばしば認める。

表1 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

## II 章 認知症の診断

表 2 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 3 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.

## 4. 失認(表 4)

感覚機能に異常がないのに物体を認知できない. 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 がある<sup>3)</sup>. Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) では幻視がみられ, 視覚性認知障害も知られている. AD 患者がよく知った場所で道に迷うのは地誌的失見当識である<sup>2)</sup>.

## 5. 遂行機能(表 5)

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る<sup>4)</sup>. 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.

## 6. 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, 日常の会話で語の意味がわからず聞き返す(「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

表 4 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)。

表 5 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 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

「海老」を「かいろう」と読む類音的錯読が特徴である<sup>2)</sup>。

## 文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Renner JA, Burns JM, Hou CE, et al. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. Neurology. 2004; 63(7): 1175-1180.
- 4) 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.

## CQ II-4

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

**推奨** BPSD は、本邦では周辺症状と呼ばれることがある。BPSD の行動症状には、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、つきまとう等があり、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**)。

**解説・エビデンス** BPSD は薬物療法や非薬物的な介入に反応する。

### 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不安を抱く。自分一人が取り残されるという不安もみられ、一人になるのを異常に怖がり、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、言語的・身体的暴力まで含む<sup>1)</sup>。

### 3. 幻覚・妄想

幻覚で多いのは幻視であり、Alzheimer 病(AD)よりも Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) に特徴的である。妄想は AD で血管性認知症より頻度が高く、DLB ではさらに高率である。よくみられる妄想は物盗られ妄想であり、見捨てられるという妄想も比較的多く<sup>2)</sup>、配偶者が性的な不実等を働いていると思いつき込む場合がある。妄想の対象は身近な人物であることが一般的である。妄想と解釈されやすい徴候に、「ここは自分の家ではない」と言って家から出ようとしたり、「(配偶者や介護者を)偽者だ」と言って攻撃する誤認等がある。

### 4. うつ症状

AD における大うつ病症候群は 15~20% であり、一般に AD 初期に発現する<sup>2)</sup>。認知症に随伴するうつ症状は、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。

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る状態を言う。うつ症状より頻度が高い。コリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI) により改善する可能性もある。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<sup>2)</sup>。

## 5. 暴力・徘徊・不穏・性的脱抑制等の行動症状

1) **暴力** 暴力行為は認知機能障害が高度な男性にみられやすく、うつ症状や身体的不調と暴言が関連しやすい。対人関係の不得意な患者に暴言、暴力はみられやすい。前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) が AD より暴言の頻度は高い。患者自身の失敗を指摘されたり、非難されたり、行動を制止させら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。

2) **徘徊** 徘徊とはどこともなく歩き回ることを示す。介護者が目を離した際にも外に出て行き、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。睡眠覚醒障害から徘徊に発展することも多いため、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。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。

4) **性的脱抑制** 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。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。

## 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) 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.

## CQ II-5 認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の頻度はどの程度であるか

**推奨** それぞれの BPSD の頻度は, 対象集団によって異なり, 報告によって差がある (**グレードなし**).

**解説・エビデンス** 本邦の大規模疫学調査では 1996 年の東京都全域での調査<sup>1)</sup>, 2001 年の愛媛県中山町研究<sup>2)</sup>で BPSD の検討が行われ, 全認知症者における BPSD の合併率は東京都で 79.3%, 中山町で 85%と高率である.

BPSD 個々の症状出現の頻度としては, 74 例の市民病院精神科入院患者に関する日本の報告(表 1)<sup>3)</sup>, 435 例の外来患者について全経過中の発症率を示したアイルランドの報告(表 2)<sup>4,5)</sup>, シカゴ周辺の 6 施設で登録された 735 例についての米国での報告(表 3)<sup>6)</sup>等がある. 血管性認知症においてはうつ状態が多く, Alzheimer 病(AD)ではアパシー(無気力), 妄想, 幻覚, 易刺激性, 異常行動等を認める(表 1~3). ベルギーでの研究によると AD と混合型認知症では活動性低下や攻撃性が 80%以上の患者にみられ, 前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) ではアパシーが多く(70%), 妄想や幻覚はまれである. Lewy 小体病では幻覚が特徴的で, 脱抑制も 65%と高率である.

表 1 AD における BPSD の出現頻度(日本)

アパシー(無気力)	97%
妄想	62
易刺激性	60
不快感	53
不安	51
異常行動	47
興奮	45
脱抑制	31
幻覚	26
快活/多幸	14

[Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. Psychiatry Clin Neurosci. 2005; 59 (3): 327-336. より一部改変]

表2 ADにおけるBPSDの出現頻度  
(アイルランド)

アパシー(無気力)	76%
異常行動	65
食欲/摂食障害	64
易刺激性/動揺性	63
興奮/暴力行為	63
うつ状態/不快感	54
睡眠障害	54
不安	50
妄想	50
脱抑制	30
幻覚	28
快活/多幸	17

[小林祥泰. BPSDの生物学:抑うつと無気力(アパシー). 老年精医誌. 2005;16(1):16-23.  
および Mirakhur A, Craig D, Hart DJ, et al. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2004; 19(11): 1035-1039. より一部改変]

表3 ADにおけるBPSDの出現頻度  
(米国)

興奮	29%
うつ状態	24
アパシー(無気力)	22
異常行動	17
不安	15
パラノイア	12
幻覚	11
妄想	9
感情の不安定性	6

[Cohen D, Eisdorfer C, Gorelick P, et al. Psychopathology associated with Alzheimer's disease and related disorders. J Gerontol. 1993; 48(6): M255-260. より一部改変]

## 文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. Psychiatry Clin Neurosci. 2005; 59(3): 327-336.
- 4) 小林祥泰. BPSDの生物学:抑うつと無気力(アパシー). 老年精医誌. 2005; 16(1): 16-23.
- 5) Mirakhur 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) Cohen D, Eisdorfer C, Gorelick P, et al. Psychopathology associated with Alzheimer's disease and related disorders. J Gerontol. 1993; 48(6): M255-260.

## CQ II-6 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**）。

**解説・エビデンス** 薬剤は，意識，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，せん妄等の症状として現れることがある。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，転倒等による日常生活動作 activities of daily living (ADL) 低下の危険性，薬剤の多剤併用等の要因を含み，薬剤に関連した脳機能不全に陥りやすい。

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き，薬剤の追加，変更，服用状態等を確認する。薬剤の関連性が考えられた際には，必要最小限の薬剤のみを継続すべきであるが，急な服用中止による身体症状の悪化やせん妄状態の誘発があるため，原則として薬剤は漸減する。

中枢神経系の有害事象を生じやすい薬剤は向精神薬で，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（表 1）。抗コリン薬あるいは抗コリン作用は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。認知機能の低下には服用薬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<sup>1)</sup>。

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「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。本邦においては 2008 年に日本版が作成された<sup>2)</sup>。また，日本老年医学会より「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005」が発刊されている。

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 <sub>2</sub> 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
アミトリプチリン アトロピン製剤 イミプラミン オキシブチニン 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 トリプロロジン 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 クロザピン cyclobenzaprine desipramine	エンタカボン カルビドパ-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 プラミベキソール 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

## II 章 認知症の診断

## 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基準(ビアーズ基準日本版)の開発と意義(1). 日本医事新報. 2008; 4395: 57-63.

『認知症疾患治療ガイドライン2010』参照 CQ CQ 2-5(p. 38)

## CQ II-7 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**）。

**解説・エビデンス** 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)<sup>1)</sup>が広く用いられてきた。American Academy of Neurology (AAN)は認知症診断の evidence-based review を2001年に発表している<sup>2)</sup>(エビデンスレベル2a)。

認知症の診断は、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<sup>3)</sup>。次頁の図1はそのフローチャートを参考にしたものである。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.

II 章 認知症の診断

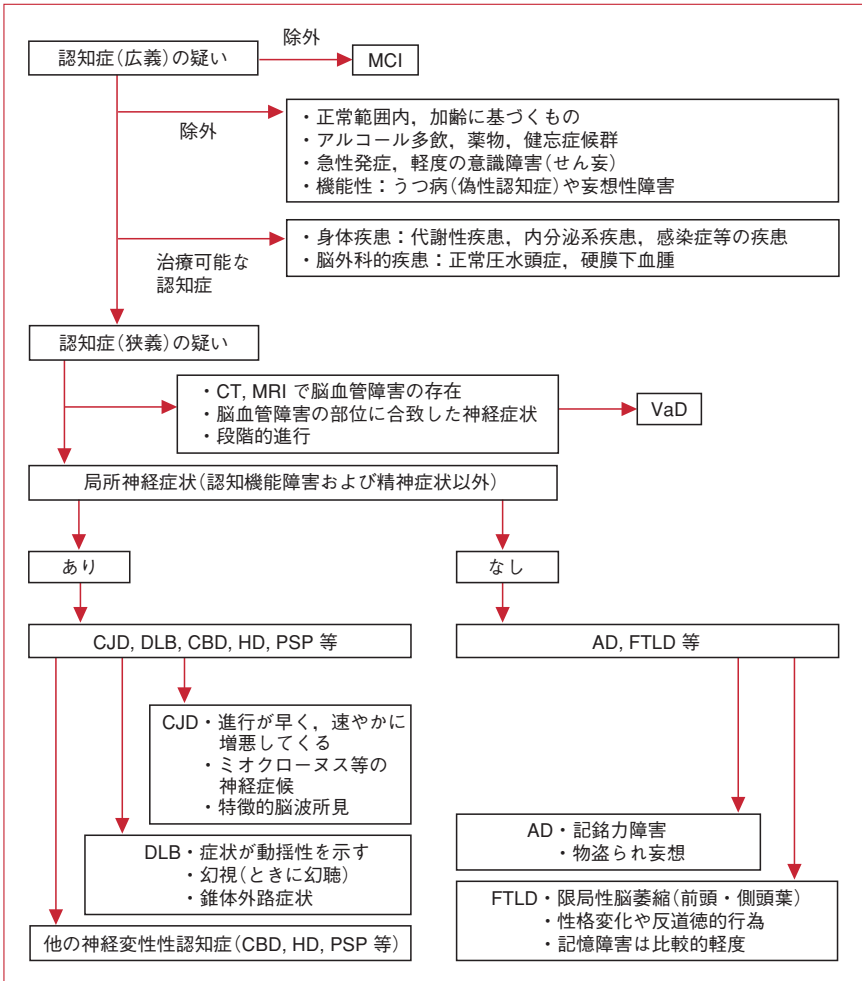


図 1 認知症診断のフローチャート

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



## CQ II-8

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**)。

**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。広く導入されているスクリーニング検査を表 1 に示す<sup>1)</sup>。

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)

## II 章 認知症の診断

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<sup>5)</sup>。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, 韓国のグループが同じ被検者群に施行し, 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(エビデンスレベル3b)<sup>6)</sup>。

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<sup>1-4)</sup>。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。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, 時計描画テスト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<sup>1)</sup>。

## 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.

## CQ II-9

認知症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

**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 Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT)、③ 聴覚性言語性学習検査 Rey's Auditory Verbal Learning Test (AVLT)、④ Benton 視覚記憶検査 Benton Visual Retention Test (BVRT)、⑤ 自伝的記憶検査 Autobiographical Memory Interview (AMI)、⑥ 三宅式記憶検査、⑦ Rey-Osterrieth の複雑図形等があるが、WMS-R が最も一般的である(グレードなし)。

**解説・エビデンス** 初期の Alzheimer 病では、個人的体験記憶(エピソード記憶)が障害されるため、正確にエピソード記憶機能を評価する必要がある。

- ① WMS-R<sup>1)</sup>：物語の 30 分後の再生(論理記憶の遅延再生)は、健忘性軽度認知障害の検出に優れ、記憶機能の評価に現時点では国内外で最も広く用いられている。
- ② RBMT：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、後者は日常生活の行動把握や治療効果等の評価に用いる。
- ③ AVLT：言語性素材(単語)の学習能力を評価する検査である。
- ④ 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。
- 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。
- ⑥ 三宅式記憶検査：2つの単語が対になったものを 10 組用い、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：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。

## 文献

- 1) Wechsler D. WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised Manual. New York: The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich; 1987.

## CQ II -9b 認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の評価尺度

**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**).

**解説・エビデンス** BPSD の評価尺度には以下のようなものがある<sup>1)</sup>.

- 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.
- ② Behave-AD: Alzheimer 病 (AD) の BPSD を評価するもので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.
- ③ CMAI: 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<sup>2)</sup>.

### 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) 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.

『認知症疾患治療ガイドライン 2010』参照 CQ CQ 2-8b(p. 52)

## CQ II-9c 日常生活動作 activities of daily living (ADL) の評価尺度

**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**)。

**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<sup>1)</sup>。

- ① PSMS/IADL：家族、介護者からの情報に基づき評価する。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<sup>2)</sup>(エビデンスレベル 3b)。認知症では、やや複雑な 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。
- ② N-ADL：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。
- 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<sup>3)</sup>(エビデンスレベル 4)。運動機能障害のない患者に対して行われる。
- 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。

### 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) 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.

## CQ II -9d 全般的重症度の評価尺度

**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式老年人用精神状態尺度 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 (**グレードなし**)。

**解説・エビデンス** 下記<sup>1)</sup>のうち、欧州でよく使われるのは② CDR と⑥ GDSであった<sup>2)</sup>。

- 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：介護者から情報を得た後に被検者に質問を行う。Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) で採用されている。
- ③ FAST：ADL に重点を置いて7段階に分類する。
- ④ NM スケール：日常生活における生活能力を観察法により評価する。
- ⑤ RBANS：早期診断や経過観察，治療効果判定に有用である。
- 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。  
重症度のスケールではないが，薬の治験やケアの評価に以下も頻用される。
- ⑧ ADAS-Cog：Alzheimer 病 (AD) の認知機能の経時的変化に敏感で，新薬治験に使われた。
- ⑨ SIB：重度認知症者を対象にした評価法である。
- ⑩ CIBIC-plus-J：臨床像の全般的評価と変化の抽出をふまえて作成された。

### 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) 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.

『認知症疾患治療ガイドライン 2010』参照 CQ CQ 2-8d(p. 56)

## CQ II -9e 認知症者の quality of life (QOL) を測定することは可能か

**推奨** 特定の重症度の認知症者を対象に特定の目的のために QOL を測定することは可能である (**グレード C1**)。

**解説・エビデンス** Whitehouse<sup>1)</sup>は, QOL は認知機能, 日常生活動作 activities of daily living (ADL) 能力, 社会的活動, 心理的ウェルビーイングを総合した概念であると定義しているが, 現在までにさまざまな領域を通してコンセンサスが得られている測度はない. 一般的には, 軽度の認知症者では自身の評価に対して極めて楽観的な判断が下されることが多いし, 軽度以上に進行した例では判断すること自体が困難となる. 多くの認知症は長期的にみれば経過は進行性である. したがって, 短期的な変化をみる場合はともかくとしても, 長期的な変化を評価するための指標として適切であるのかという疑問がある<sup>2)</sup>. さらに, QOL はあくまで主観的判断であるという考えに立てば認知症者の QOL という概念は成り立たない. 実際には, 軽度から中等度の認知症では自己評価のみ, あるいは自己評価と他者評価の組み合わせ, 中等度から高度の認知症では他者評価が用いられることが多い.

Schölzel-Dorenbos<sup>3)</sup>は 9 つの QOL 測度についてレビューを行い, 最適な QOL 測度には認知症の重症度, ケアのタイプ, 施設/在宅等の対象者が置かれている状況, 目的に合った特定の領域を評価するための項目が含まれていることが条件となり得ることを報告した.

### 文献

- 1) Whitehouse PJ, Orgogozo JM, Becker RE, et al. Quality-of-life assessment in dementia drug development. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11 (Suppl 3): 56-60.
- 2) Lawton MP. Quality of life in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1994; 8 (Suppl 3): 138-150.
- 3) Schölzel-Dorenbos CJ, Ettema TP, Bos J, et al. Evaluating the outcome of interventions on quality of life in dementia: selection of the appropriate scale. *Int J Geriatr Psychiat.* 2007; 22 (6): 511-519.



## CQ II-10

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、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。血液一般、赤沈、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B<sub>1</sub>、B<sub>12</sub>、梅毒血清反応の検査項目等が推奨される(グレードC1)。

**解説・エビデンス** 認知症を同定する血液検査項目はないが、治療可能な認知症の診断に有用である<sup>1)</sup>。

### 1. 認知症者の外来レベルで検査される項目

血液一般、一般生化学(コレステロール、電解質、血液ガス)、血糖、HbA1c、アンモニア、検尿、赤沈、fT<sub>3</sub>、fT<sub>4</sub>、TSH、ビタミン等がある。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。

### 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(チアプリド、スルピリド、フェノチアジン系薬物、プ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、H<sub>2</sub>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・睡眠導入薬や有機化合物による中毒等の鑑別に有用である。

2) **腫瘍マーカー、HCG、 $\alpha$ -fetoprotein、NSE、IL-2R等** 原発性、転移性脳腫瘍、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。

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 progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)、亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)、進行性風疹全脳炎等の鑑別に有効な場合がある。生活歴、既往歴から後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)脳症が疑われれば、被検者の同意のうえでヒト免疫不全ウイルス human immunodeficiency virus (HIV)抗体を測定する。

5) **血漿A $\beta$ 42** 血漿A $\beta$ 40値が高くかつA $\beta$ 42値が低い場合にAlzheimer

## II 章 認知症の診断

病 (AD) 発症のリスクが高いことが示された<sup>2)</sup> (エビデンスレベル 2b). 血漿 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比が低い下位 25% で認知障害の発症が上昇し, ApoE4 や年齢で補正しても血漿 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比の低値が発症リスクであることが示された<sup>3)</sup> (エビデンスレベル 2b). 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) van Oijen M, Hofman A, Soares HD, et al. Plasma A $\beta$ (1-40) and A $\beta$ (1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol.* 2006; 5(8): 655-660.
- 3) Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2007; 64(3): 354-362.

『認知症疾患治療ガイドライン 2010』参照 CQ CQ 2-9(p. 58)

## CQ II-11

## 認知症補助診断のための脳脊髄液検査 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 $\beta$ 1-42 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)。

**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(42 頁)〕。AD の補助診断として CSF 中 A $\beta$ 42 とタウ濃度の測定が考慮される。AD 患者の CSF で A $\beta$ 42 が選択的に低下する。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 以外の認知症疾患や神経疾患では血管性認知症、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。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 特異的のマーカースとして期待される<sup>1)</sup>。

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 of 診断感度は各々 85%と 86%で同等であったと報告した<sup>2)</sup>。

MCI の CSF 検査については CQ IVB-3(112 頁)、AD の CSF 検査については CQ V-4(135 頁)、CJD の CSF 検査については CQ XII-2(211 頁)も参照頂きたい。

## 文献

- 1) 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.
- 2) 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.

## II 章 認知症の診断

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 <sub>2</sub> O (側臥位初圧), 終圧	200 mmH <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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/ $\mu$ 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)
$\beta$ -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
$\beta$ 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)

## CQ II-12

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 MRI で側頭葉内側部の萎縮, FDG-PET や SPECT で楔前部から帯状回後部の脳血流低下を認める (**グレード A~B**)。

**解説・エビデンス** 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。

MRI は形態学的変化の描出に優れる。voxel-based morphometry (VBM)<sup>1)</sup> は健常者の標準脳の平均的な形状と比較して脳の萎縮部位を評価する。VBM を簡便に行うことができる voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD)<sup>2)</sup> も使用される。AD の初期あるいは軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) の段階から側頭葉内側部の萎縮が認められる<sup>3)</sup>。Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) は AD と比べて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<sup>4)</sup>。FDG-PET や脳血流 SPECT による画像診断は, statistical parametric mapping (SPM), three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP), easy Z-score imaging system (e-ZIS)<sup>5)</sup> 等の解析法が用いられる。

AD の画像検査については CQ V-3 (133 頁), MCI の画像検査については CQ IVB-4 (113 頁) を参照頂きたい。

## 文献

- 1) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. Neuroimage. 2000; 11 (6 Pt 1): 805-821. Review.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

## II 章 認知症の診断

- 5) 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.

『認知症疾患治療ガイドライン2010』参照 CQ CQ 2-11 (p. 64)

## CQ II-13

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** ① 家族性 Alzheimer 病 (AD) では amyloid  $\beta$  protein precursor (*APP*), *presenilin-1* (*PSEN1*), *presenilin-2* (*PSEN2*), trisomy21 等の変異を認める。② 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。③ 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。④ 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。⑤ 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- $\beta$  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**)。

*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・遺伝子解析研究に關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**)。

## 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、*APP*, *PSEN1*, *PSEN2* が同定されている。

1) **APP 遺伝子変異** 老人斑の主要構成成分である  $A\beta$  の前駆体である *APP* 遺伝子 (21q21.3) 変異は、78 家系 29 が報告されている。

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、原因遺伝子として *PSEN1* が同定された<sup>1)</sup>。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。 $\gamma$ -secretase の

## II 章 認知症の診断

構成成分である *PSENI* (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。

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  $\epsilon 4$  (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  $\epsilon 4$  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<sup>2)</sup>。2001 年に発表された米国神経学会のガイドラインでは *ApoE*  $\epsilon 4$  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査は推奨されなかった<sup>3)</sup>。同様に欧州神経学会連合や米国精神医学会のガイドラインでも, *ApoE* 遺伝子多型のルーチン検査は推奨されなかった<sup>4,5)</sup>。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いる<sup>6)</sup>。なお, 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009」も参照されたい<sup>7)</sup>。

4) その他の AD 疾患感受性遺伝子 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。AD 疾患感受性遺伝子の関連解析のメタ解析や genome wide association study (GWAS) 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<sup>8)</sup>, 同じく 10q に位置する *CTNNA3* ( $\alpha$ 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<sup>9)</sup>。

## 2. FTLD

1) タウ遺伝子変異 1998 年に, 第 17 染色体遺伝子に連鎖しパーキンソン症を伴う家族性前頭側頭型認知症 [frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)] が *MAPT* 遺伝子の変異によることが報告された<sup>10,11)</sup>。FTDP-17 の *MAPT* 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<sup>1)</sup>。

2) *progranulin* 遺伝子変異 2006 年に, タウと同じ染色体 17q21 領域に存在する *progranulin* 遺伝子の変異が同定された<sup>12,13)</sup>。TDP-43 の突然変異が一部の家族性筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) および孤発性 ALS 家系でも報告されており, 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<sup>14)</sup>。



### 3. Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) : シヌクレイン遺伝子変異

遺伝性 DLB の原因として,  $\alpha$ -synuclein 遺伝子の duplication, triplication<sup>15)</sup>, ミスセンス変異<sup>16)</sup>,  $\beta$ -synuclein の変異<sup>17)</sup>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蛋白遺伝子の変異を認める (CQ XII-7 参照)。

### 5. 家族性血管性認知症 (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<sup>18)</sup>。

常染色体劣性遺伝形式を示す家族性血管性認知症で禿頭や脊椎症を伴う CARASIL では, 10q に存在する *HTRA1* 遺伝子の変異が報告された<sup>19)</sup>。

## 文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56(9): 1143-1153.
- 4) Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

## II 章 認知症の診断

2008年一部改正. [http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/40\\_126.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/40_126.pdf)

- 7) 日本神経学会監修. 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会編. 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009. 東京:医学書院; 2009
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Cruts M, Gijselinck 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.
- 14) Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, et al. TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol.* 2008; 63(4): 535-538.
- 15) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 2003; 302(5646): 841.
- 16) 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.
- 17) Ohtake H, Limprasert P, Fan Y, et al. Beta-synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2004; 63(5): 805-811.
- 18) 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.
- 19) 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.

『認知症疾患治療ガイドライン 2010』参照 CQ CQ 2-12(p. 69), CQ 5-6(p. 236)