

第102回日本精神神経学会総会

専門医を目指す人の特別講座

アルツハイマー病の診断とその対応

朝田 隆 (筑波大学臨床医学系精神医学)

中枢神経系の疾患をはじめとして、様々な疾患が認知症の原因になり得る。認知症の診断では、家族歴、生活歴、病前性格、既往歴、現病歴を丁寧に聴取する。とくに現病歴の聴取に際しては、行動上の変化と精神症状などについて詳しく尋ねる。アルツハイマー病 (AD) の臨床経過は初期、中期、末期に分けて論じられてきた。最近では根治療法の実現も視野に入れ、前駆期が注目されている。今日世界で最も流通している AD 治療薬はコリンエステラーゼ阻害薬 (ChE-Is) である。精神症状・行動異常に対して漢方薬や抗不安薬が注目される一方で非薬物療法は基本である。

1 アルツハイマー病の診断

1) 認知症とは

認知症とは、「生後いったん正常に発達した種々の精神機能が、慢性的に減退・消失することで日常生活・社会生活を営めない状態」をいう。後天的原因による知能の障害である点で知的障害とは異なる。

今日、認知症の診断に最も用いられる診断基準の1つがアメリカ精神医学協会による DSM-IV¹⁾ である。各種の認知症性疾患ごとにその定義は異なるが、認知症として共通する診断基準は表1に示した4項目がある。中枢神経系の疾患をはじめとして、様々な疾患が認知症の原因になり得る。そのうちアルツハイマー病 (以下 AD と略) が最多であり、脳血管障害による血管性認知症 (以下 VD と略) がこれに続く。

2) 認知症の診断はどう進めるか

認知症診断のエッセンスは、上述した DSM-IV の基本症状に加えて行動・心理症状が持続的にみられ、かつ原則として不可逆であることを確認する点にある。

オーソドックスには、まず家族歴、生活歴、病前性格、既往歴、現病歴を丁寧に聴取する。とくに現病歴の聴取に際しては、行動上の変化と精神症状などについて詳しく尋ね、こうした症状が認知症と診断するにふさわしいかどうかを判断する。実際には発症の仕方 (徐々にか、急速にか) もしくは時点、記憶障害の有無、行動異常・精神症状の内容、短時間内の症状変動の有無、進行性か否かに注目する。まずは頻度の高い AD や VD などを念頭に置く。

そして改訂長谷川式簡易知能評価スケールや Mini Mental State Examination などによって、認知機能をスクリーニング評価する。これにより認知症の有無や大雑把な程度がわかる。この種の簡易テストは、診断の上で有用だが、被験者にしばしばトラウマを惹起するので注意が必要である。「こんな簡単な質問にも答えられない」と自信を喪失し、屈辱感をもたらす。「このテストは一見簡単そうだけれども、実は相当工夫されていて回答は難しいかもしれない」と予め伝えておくのが望ましい。また同様の意味で、本人とは別席で家族からの聴取をすることも勧められる。

表1 DSM-IVによる認知症の診断基準

-
- 1) 多彩な認知欠損。記憶障害以外に、失語、失行、失認、遂行機能障害のうちの1つ以上。
 - 2) 認知欠損は、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著しく低下している。
 - 3) 認知欠損はせん妄の経過中にのみ現れるものではない。
 - 4) 認知症症状が、原因である一般身体疾患の直接的な結果であるという証拠が必要。
-

外に、可能なら Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) も撮りたい。これによりかなりの精度で認知症の基礎疾患を明らかにできる。そして治療を開始する。

3) アルツハイマー病とは

① AD の診断基準

DSM-IVによるADの診断基準を表2に示した。骨格は記憶を中心とする認知機能の障害が進行性に悪化すること、それ故に社会・職業機能が損なわれる点にある。

臨床的に頻用される他のADの診断基準に、NINCDS-ADRDA基準がある³⁾。この診断基準は診断の確度により、高いほうから definite, probable, possible の3段階に分類される。definite ADとは病理学的診断がなされたものを行い、probableであれば一応満足し得る診断精度がある。

4) アルツハイマー病の鑑別診断

鑑別診断のポイントを述べる。

① 純粋な血管性認知症 (VD) は多くない

教科書的には、発病様式、経過、卒中発作、高血圧の既往、眼底所見などをチェックすることでADとVDの鑑別は可能とされる。しかし、実際には両者が併存する混合型 (Mixed type) が多い。例えば頭部MRI所見で多発脳梗塞や脳動脈硬化性の所見を伴ってもADと診断されることは多い。また従来はVDの危険因子とされた高脂血症、糖尿病、高血圧などが近年ADの危険因子として注目される。このような所見を伴う例を以前はVDと診断しがちであった。

しかし、臨床経過や症候に画像所見としての海馬萎縮や脳血流の特徴的なパターンなどを併せて総合的に診断するのが望ましい。すなわち典型的なADの臨床所見とVDのそれとを頭の中で天秤にかけてどちらに偏っているかを判断するのである。

② ADのようでも実はレビー小体型認知症

鑑別に関して、最近レビー小体型認知症

表2 DSM-IVによるアルツハイマー型認知症の診断基準

-
- A. 多彩な認知欠損の発現で、それは以下の両方により明らかにされる。
 - A1 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)。
 - A2 以下の認知障害の1つかそれ以上。
 - (a)失語
 - (b)失行
 - (c)失認
 - (d)実行機能 (計画の立案, 組織化, 順序立て, 抽象化) の障害
 - B. 基準A1およびA2の認知欠損は、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著しく低下している。
 - C. 経過は、ゆるやかな発症と持続的な認知の低下により特徴づけられる。
 - D. 基準A1およびA2の認知欠損は、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他の中枢神経系疾患 (例: 脳血管性疾患, パーキンソン病, ハンチントン病, 硬膜下血腫, 正常圧水頭症, 脳腫瘍)
 - (2)痴呆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)
 - E. 認知欠損はせん妄の経過中にのみ現れるものではない。
 - F. その障害は他の1軸の疾患 (例: 大うつ病性障害, 統合失調症) ではうまく説明されない。
-

次に脳卒中の既往や麻痺・感覚障害の有無、高血圧の既往・治療歴など身体的要因をチェックする。こうしてある程度、診断が見えてきたら画像診断が望まれる。CTやMRIなどの形態画像以

(DLB) が注目されている。なかには AD の半数以上の有病率とした報告がある。この疾患の臨床的特徴はパーキンソン病 (PD) と AD とが合併した状態とまとめられる。これとは別に「PD に伴う認知症 (PDD)」という疾患概念がある。両者の相違として、病理学的にはレビー小体の分布パターンの相違がある。臨床的には認知症発症が、PD 症状の発現に先行するか発現後の 1 年以内である場合が DLB、1 年以降が PDD とされる (1-year rule)。DLB が AD と異なる点に、パーキンソン症候以外に幻視を伴いやすい、症状が変動しやすい、向精神薬の副作用が出やすいなどがある。

③うつを認知症と見誤ってはならない

うつとの鑑別も重要である。伝統的に器質的背景のない高齢者に生じた重度の内因性うつ病の認知機能障害である仮性認知症が有名である。つまり「I don't know Answer」、例えば「わかりません」、「ああこんなこともわからなくなった」といった発言を認めやすい。実際うつ病でも記銘障害を認めがちである。そのメカニズムは、記銘という認知行為の前提となる注意や集中の低下にあると考えられる。

2 アルツハイマー病の臨床経過

従来 AD の臨床経過は初期、中期、末期に分けて論じられた。最近では根治療法となる可能性を有する薬物の出現により、早期からさらに前駆期が注目されている。

1) AD の前駆期とは

現在のところ AD の病因は老人斑を構成するアミロイドに求められている。アミロイドの蓄積に起因して神経原線維変化を生じ、さらに神経細胞死へと至るという考え方をアミロイドカスケード説という。最近の知見によれば、発症に気付かれる 10 年も前から海馬近傍の内嗅野ではアミロイドの沈着がみられるとされる。根治療法が実現したとき、この段階での発見と治療開始が求められる。そこで最近ではこれを正確に指摘する努力

がなされている。

① Mild Cognitive Impairment (MCI) とは加齢に伴うもの忘れのしやすさと AD の前駆期・初期の症状としての記憶障害の間を意味する概念として今日最も注目されているのが MCI である⁹⁾。すなわち今のところ痴呆でも正常でもないが近い将来 AD などの認知症へ進行する可能性の高い状態を指す。具体的な定義を示す。

- a. 自覚的な記憶障害の訴えがあり、家族によってそれが確認される。
- b. 運転や家計などの日常生活能力は保たれている。
- c. 記憶以外の全般的な認知機能は正常。
- d. 年齢に比し記憶力が低下している (記憶検査では平均値より 1.5 SD 以上の低下)。
- e. 認知症はない。

この概念の提唱者らが MCI と診断された個人を 4 年間追跡したところ、1 年間で 10~12% が、最終的に約半数が AD へと進行した。また MCI と判断された個人を死亡時点まで追跡したところ、大部分の脳で AD として矛盾のない所見を認めたとする報告もある。したがって MCI の多くは、概ね早期の AD と考えられている。

②生活レベルでの前駆期の特徴とは生活レベルでは以下の 3 点に注目する。

- a. 記憶障害については、本人による訴えよりもむしろ家族の評価のほうが当てになる。とくに、家族によって無理に受診させられた人では頑なに物忘れを否定しがちである。逆にスーパーノーマルともいえる高能力の高齢者に限って記憶力の低下を嘆きがちである。
- b. 道具的 ADL (IADL) の障害に注目すべきである。すなわち交通機関の利用、旅行の計画と実行、金銭の取り扱い、電話を利用する能力など IADL と呼ばれるものをチェックする必要がある。予想外に早くから IADL に支障をきたすことが少なくない。
- c. 女性の場合は料理に関して変化に気づかれやすい。いつの間にか料理のレパートリーが減る。また手の込んだものを避け、単純なものを繰り返

返し作らようになる。

③神経心理学検査のどこに注目するか

既述した認知症のスクリーニング用の簡易尺度の総得点は前駆期診断にはさほど有用でない。これに対して「記憶」とくに新たに覚える能力（記銘力）と「注意」とをチェックすることが有用である。記銘力を調べる簡便な方法に、改訂長谷川式簡易知能評価スケールの「桜，猫，電車」の遅延再生課題がある。前駆期にはこの能力が選択的に落ちていることが多い。

2) 初期以降の経過²⁾

初期は、記憶ことに記銘力の障害で特徴付けられる。日常生活レベルでは、自動支払機による金銭の出し入れが困難になったり、知人との約束をすっばかしたりして驚かれることも多い。また料理のメニューの幅が減り、買い物では既にあるものをまた買ってくることもある。慣れない土地では道に迷ったり、旅館の自室に戻れなかったりすることもある。また通帳などを自分でしまっておいてそれを忘れ、「盗まれた」と猜疑心や被害妄想を發展させる。

中期には、記憶障害は進行するが、新しい記憶に比べると古い記憶は割合よく保たれている。中期を最も特徴付けるのはいわゆる行動異常である。とくに厄介なのが、被害妄想と結びついた暴言・暴力、徘徊・行方不明である。また女性患者に特徴的な行為に「仮性作業」がある。引き出しや箆箆を開けて、衣類を出し入れしているうちにすっかり散らかしてしまうようなことが典型である。また判断力や問題解決能力の障害を露呈しがちになる。衣類の着脱に際して、いわゆる着衣失行が現れがちである。ボタンの掛け違い、裏表・左右の誤り、季節や場所柄に合わない装いがみられる。道に迷うことも稀でない。家庭生活では、テレビ番組ではドラマなどストーリーを追うものは好まず、歌謡番組や相撲の放映などを好みがちとなる。女性の場合、味付けがおかしくなったり料理ができなくなったりする。買い物に際して、金額にかかわらずレジでは1万円札ばかりを出すようにな

る人もある。こうして在宅介護は次第に困難となってゆく。

後期には、認知機能ばかりでなく、身体機能も低下して日常生活動作に介助が必要となってくる。また誤嚥して嚥下性肺炎を生じたり、転倒によって大腿骨頸部骨折を負ったりすることも稀でない。大脳障害の進行に起因して、てんかん発作を繰り返す例も多い。多くの問題行動は影をひそめてゆくが、睡眠・覚醒リズムが乱れがちである。また弄便行為もしばしばみられる。上述の誤嚥性肺炎、転倒・骨折などにより全身の機能が低下するとともに四肢の屈曲拘縮が進む。そこにMRSAをはじめとする慢性の感染症が加わる。そして何度かの危篤状態を経た末に死亡することが多い。

3 薬物治療の現状

1) コリンエステラーゼ阻害薬の実力

今日世界で最も流通しているのがコリンエステラーゼ阻害薬 (ChE-Is) である。これらはマイネルト核など中枢神経系におけるコリン作動系の障害がADの基本だとする観点から開発された。現在わが国で入手できるADを適応症とする薬物は唯一1999年に発売が開始された塩酸ドネペジル (アリセプト) である (1日の維持量は、日本では5mg, 欧米では10mgである)。なおわが国では現在、塩酸ドネペジルに類似した性質をもつ数種類の薬剤 (ガランタミン, リバスタグミン) が治験段階にある。

ChE-Isの適応は初期・中期のADに限られている。効果が明瞭なケースは全体の3割くらい、他の多くの例では不変と評される。1年間弱の期間にわたって進行を止めることが可能で、記憶に対する効果というよりも意欲や集中力という面に改善が現れやすい。総じて本剤は副作用が比較的に目立たず、行動障害にも多少とも有効である。

2) NMDA 受容体拮抗剤とは

NMDA 受容体の非競合的拮抗剤であるメマンチンは、中等度から重度のAD患者において、認知機能と身体機能の低下率を有意に抑制すると

される。ドイツでは、市販後調査まで行われており、今のところ重篤な副作用は報告されていない。またドネペジル単剤で維持療法する場合より本剤との併用でより優れた効果が得られる。

4) 精神症状・行動異常への薬物対応

妄想や暴力など行動異常に対して従来は抗精神病薬が、最近では効果と副作用の両面で優れた新しい非定型抗精神病薬が用いられていた。しかし2005年にアメリカの食品医薬品局からこれらの使用に警告がなされた結果、今では処方大幅に減少している。そこである種の漢方薬や抗不安薬が代用薬として注目されている。

なおせん妄への対応、睡眠導入剤という2つの目的から筆者は、ミアンセリンやセチプロチン、あるいはマプロチリンなどを好んで使っている。また睡眠導入剤としてはベンゾジアゼピン系の薬剤よりも抗ヒスタミン作用性の薬物が使いやすいという印象がある。

4 非薬物的な対応

薬物以外の治療法には様々なものがある。これらの多くには効果についてのエビデンスが得られていない。例外的に、デイケア・デイセンターの有効性が実証的に示されている。これら自身によるリハビリ的な効果に、介護者を休養させる効果も相俟って望ましい結果が得られると思われる。

以下に代表的な非薬物療法を紹介する。

1) リアリティオリエンテーション

現実見当識を標的とする治療法である。現在と過去の違いを明確にすること、活動性の向上などを通してこの能力を強化する。時間・場所・人や身近な生活情報の提示をカレンダーや掲示板などの補助用具を用いて反復する。具体的には、「ここは何処ですか?」、「今は何時ですか?」、「今日の天気は?」などと問いかける。もし誤答したなら、正答を示す。

2) 回想法

回想法には単なる昔語りや断片的な追想ばかりではなくそこからの派生するものも含まれる。個人で行う方法と数人のグループで行うものとあるが、多くの場合は後者である。具体的な話題には、休日の過ごし方、皇室、戦争中の思い出、学校時代の思い出、趣味、職業、家族などがある。また言語的な刺激ばかりでなく、写真、ビデオ、音楽そして遊び道具など五感を刺激する様々な事物が用いられる。1回のセッション時間は、30~60分が多い。

3) 芸術療法 (音楽療法、美術療法など)

まず音楽療法の活動は実に幅広い。懐かしのメロディを聴くことやカラオケから始まって、大掛かりになると多くの楽器による合奏まである。欧米ではこれは感覚刺激療法と位置づけられている。

美術療法についてもその内容は多岐にわたる。患者の能力に応じて適切な課題を選択するのは勿論である。しかし単なる「お絵描き」では情緒面はともかく認知面に対する効果は期待し難いと思われる。

文 献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual Version IV. American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994
- 2) Cummings, J.L., Benson, D.F., eds.: Dementia, 3rd ed. Butterworth Heinemann, London, 2002
- 3) 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, 34; 939, 1984
- 4) Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., et al.: Mild Cognitive Impairment; Clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 56; 303, 1999