

認知症の診断と治療

山口 登 (聖マリアンナ医大神経精神科)

1. 認知症の症状 (図1)

認知症とは、いったん知能を獲得し成熟した脳組織が何らかの原因 (脳器質性変化) により損傷され、病前にあった知能を中心とする精神機能が低下し、そのために日常生活に支障を来した状態を言う。認知症の中心となる症状 (中核症状) は知的機能障害である。知的機能には、記憶のほか言語、計算、理解、認識、思考などの認知機能が含まれる。その中でも代表的な症状は記憶機能障害である。特に、認知症の第一の原因疾患であるアルツハイマー型認知症 (AD) では新たに覚えることが非常に困難となる。例えば、直前の体験を覚えていない、何回も同じことを言う、毎日探し物をするなどである。それに加え、高次精神機能障害、すなわち実行機能障害、失行、失認、場所や時間の失見当などの症状が見られる。更にこれらと共にあるいは前後して、抑うつ、幻覚、妄想、不安、夜間不眠、暴言、徘徊などの問題行動 (周辺症状) が出現する。これらの周辺症状は認知症に特異的ではないが、しばしば出現し、周囲の方々の介護負担を増大させる。

2. 認知症の診断

認知症の診断には、認知症の中核症状により社会的・職業的機能が妨げられる状態となることが必須である。したがって、以下の3つの障害を確認することにより認知症と診断される³⁾。

1) 記憶の障害

記憶の過程 (記銘-保持-想起) での障害を記憶機能障害というが、この過程のいずれの段階の障害においても「想起 (再生) できないこと」で気づかれる。大切なものを失くす、先ほど体験した出来事を忘れる、約束を忘れるなどの事象として明らかとなる。

2) 認知 (高次精神) 機能障害 (次のうち1つ以上が生ずる)

①抽象思考の障害、②失見当、③失語、④失認、⑤失行、⑥実行機能障害、⑦判断の障害。

3) 生活の障害・変化

①職業・日常の社会生活に支障をきたす。
②周囲の人とトラブルを起こす。
③人格変化や人格水準低下が起きる。

診断の効率化と客観化を図るために一定の質問による評価スケールが用いられる。簡便かつ正確な認知症のスクリーニング法として以下の二つがある。

①長谷川式認知症スケール (改訂長谷川式簡易知能評価スケール, Hasegawa's Dementia Scale Revised: HDS-R)⁷⁾: 見当識、記憶、計算、数字の逆唱など9項目から成り、30点満点で、21点未満で認知症が疑われる³⁾。

②Mini-Mental State Examination:

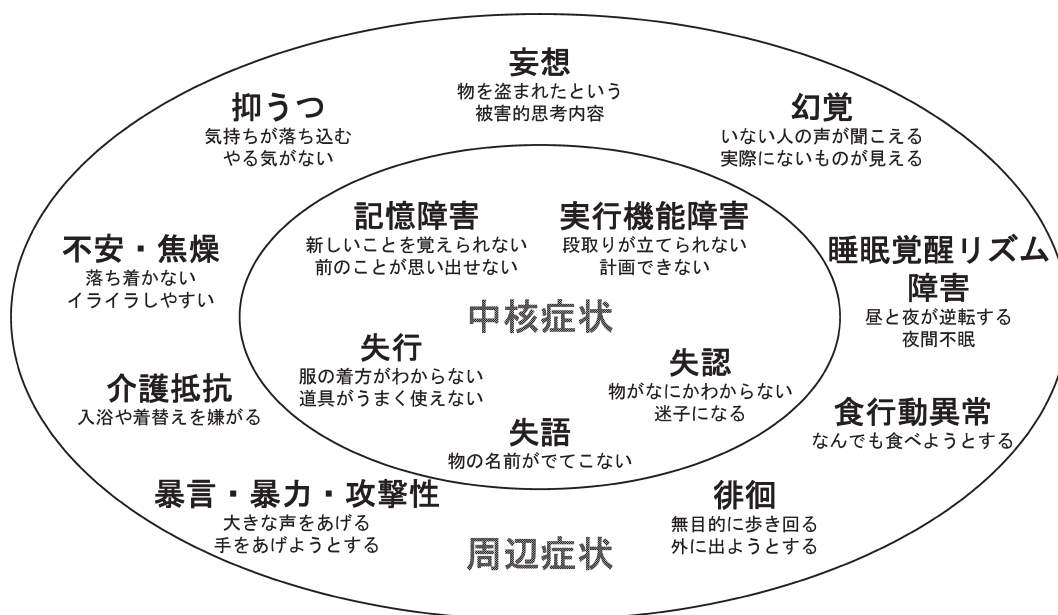


図1 認知症の中核症状と周辺症状

MMSE²⁾：国際的に広く使用されている認知機能検査である。HDS-R に類似しており、日付や計算など11項目から成り、30点満点で、24点未満では認知症が疑われる。

また、診断基準としては、精神疾患の分類と手引き—改訂第4版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition：DSM-IV) (米国精神医学会)¹⁾、ICD-10 (WHO)¹¹⁾、NINCDS-ADRDA 研究班によるもの⁸⁾ などがある。これらの診断基準は、認知症があること、発症と経過ならびに臨床症状の特徴、他の原因疾患や類似疾患を除外すること (除外診断) などから構成されている。

3. 認知症の重症度判定

患者本人の日常生活上の行動を観察することによって行われる。患者の協力が得られない状況においても臨床症状を全般的に評価することにより重症度を判定することができる。したがって、評価者は同居している家族や介護人から情報を入手し評価する。

1) 柄沢式「老人知能の臨床的判定基準」⁶⁾

日常生活における言動や態度、作業遂行能力などから判定する。評価は「日常生活能力」「日常会話・意思疎通」「具体的例示」を参考にし、ぼけなし状態から最重度までの6段階で評価される。能力低下は重い方を重視して判定する。

2) Clinical Dementia Rating：CDR⁴⁾

本人との面接および家族や介護人からの情報をもとに「記憶」「見当識」「判断力と問題解決」「社会適応」「家庭状況および趣味」「介護状況」の6項目について「障害なし」から「高度障害」までの5段階で評価する。6項目を総合して判定するが、6項目の判定レベルが一致しない場合には、記憶の項目に重点を置いて重症度を判定する。

3) Functional Assessment Staging：FAST⁹⁾

第三者からの情報をもとに対象者の日常生活機能を総合的に評価するものである。認知症、特にADの重症度判定に有用である。「認知機能の障害なし」から「非常に高度の認知機能障害」まで

表1 原因による認知症の分類

一次性認知症 (変性疾患による認知症)	◆アルツハイマー型認知症 ◆レビー小体型認知症 ◆前頭側頭型認知症 (ピック病) ◆進行性核上性麻痺
二次性認知症 (続発性認知症)	◆脳血管性認知症 ◆正常圧水頭症 ◆慢性硬膜下血腫 ◆感染症: エイズ, 梅毒, ヘルペス脳炎など ◆クロイツフェルト・ヤコブ病 ◆内分泌疾患: 甲状腺機能低下症, 低血糖など ◆低酸素血症, 高度の貧血 ◆中毒: 一酸化炭素, アルコールなど

の7段階評価である。

4. 認知症の原因と分類

認知症は原因により大きく二群に分類される。原因不明の脳の変性疾患による原発性認知症 (一次性認知症) と, ある疾患に付随して起きる続発性認知症 (二次性認知症) の二つである (表1)¹²⁾。前者の代表的疾患がADやレビー小体型認知症, 後者の代表疾患が脳血管性認知症である。認知症の原因疾患は70を超えるといわれているが, 第一の原因疾患はADであり, 過半数を占める。第二の原因疾患は脳血管性認知症, 第三はレビー小体型認知症, 第四は前頭側頭型認知症 (ピック病) であり, これら4疾患で9割を超える。

5. 認知症の原因疾患

1) アルツハイマー型認知症 (AD)

大脳皮質の神経細胞が変性・死亡・脱落し, 脳が萎縮していく疾患である。

組織学的所見として, 老人斑, 神経原線維変化が特徴的である。老人斑はアミロイド β ($A\beta$) 蛋白から, 神経原線維変化は過剰にリン酸化されたタウ蛋白から成る。病因論的に有力な仮説として, アミロイド・カスケード仮説 (図2) がある。何らかの原因で遺伝子変異が起こり, これに老化

や環境要因が加わり, $A\beta$ 蓄積が促進され, 数年から十数年かけて過剰リン酸化タウ蛋白ができ, 神経細胞死が始まり, 認知症の症状が出現するという仮説である。

病変は側頭葉 (海馬周辺) から始まり, 頭頂葉や前頭葉などへ次第に広がる。病変が側頭葉にある場合は, 記憶機能障害が主な症状となり, 特に近時のエピソード記憶の障害や自伝的記憶の障害が顕著となる。頭頂葉に進行すると, 失行, 失認, 失計算, 失読, さらに前頭葉に及ぶと, 自発性の低下や計画を立て遂行する能力などの高次機能障害や人格変化, 言動異常などが出現するため「全般性認知症」と言われる。緩徐な発症と進行性経過で特徴付けられる。運動や感覚の中樞は変化が少ないため病気が進行しても歩行や動作など運動機能は保持されることが多い。

2) 脳血管性認知症

脳梗塞や脳出血などが原因となる。太い血管が梗塞を起こすと広範囲の神経細胞が死滅し, 急激に認知症や神経学的症候・運動機能障害 (片麻痺など) が出現する。一方, 障害を受けた領域が小さいと認知症などの障害が出現しないこともあるが, たとえ一つ一つは小さな梗塞であっても繰り返し起こり, 次第に認知症化する「多発梗塞性認知症」や主に皮質下の白質の虚血性病変によるも

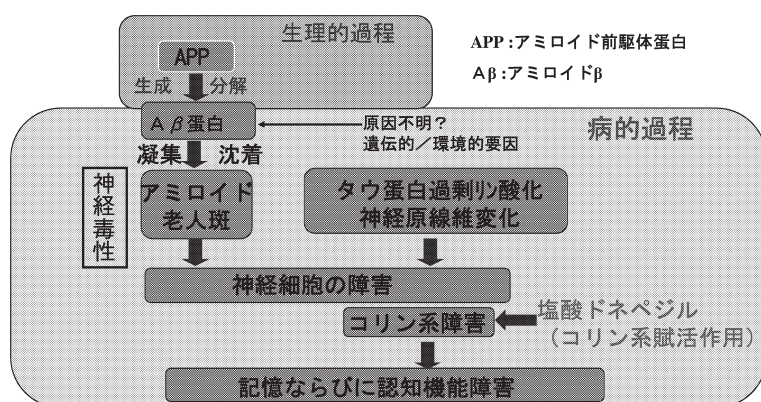


図2 アルツハイマー病の発症機序（アミロイド・カスケード仮説）

の（ビンスワンガー脳症）もある。初期より頭痛・頭重・しびれ感・眩暈などの身体的自覚症状を訴える。脳動脈硬化が進行すると、感情失禁がしばしば見られ、また、せん妄（意識障害）を合併しやすい。梗塞巣の分布が不均等で知的機能低下が一様でなく、まだら状に障害されるためADの「全般性認知症」に対し、脳血管性認知症では「まだら認知症」と言われる。経過は、原則的には脳血管障害発生に伴い、段階状に悪化することが多い。

3) レビー小体型認知症

脳全体にレビー小体が沈着する原因不明の疾患である。レビー小体とは、パーキンソン病患者脳で神経細胞内に特有な小体（エオジン好性の封入体）としてはじめて報告されたものである。その主な構成成分は α -synucleinである。レビー小体型認知症では認知症症状とパーキンソン症状（前傾・突進歩行、小刻み歩行、転倒、手指振戦など）が出現するが、必ずしも両者が同時に出現するわけではなく、どちらかが先行することが多い。注意や明晰さの変化を伴う認知機能の変動、失神、「見知らぬ人や動物が家の中に現れる」など現実的な幻視体験や系統的な妄想を繰り返し訴えることがある。

4) 前頭側頭型認知症（ピック病）

初老期に好発する。ADのように大脳皮質全体が徐々に萎縮していくのとは異なり、前頭葉と側頭葉に局限した萎縮が見られる。症状の特徴は、記憶機能障害よりも、人格変化・反社会的言動・衝動的行動などが顕著に認められ、徐々に進行する。別人のような奇妙な言動、たとえば、万引きや破廉恥な言動、無頓着、無精、自分勝手なわが道を行くような行動、同じ言動の繰り返しなどが特徴的的症状である。したがって、初期には認知症よりも他の精神障害（統合失調症、双極性感情障害、強迫性障害など）が疑われることもある。側頭葉（優位半球）に局限した萎縮の場合には意味性認知症となる。語義失語とも言われ、意味記憶障害（語の辞書的意味または物品の理解の障害）が初期より見られる一方で、ADで特徴的なエピソード記憶障害や自伝的記憶障害は認められないかあるいはきわめて軽症である。

5) その他

①慢性硬膜下血腫：頭部打撲、外傷により、二次的に生じる疾患である。徐々に発症するので本人も周囲の方々も気づきにくく、頭部打撲1～2ヵ月以降から認知症の症状が出現してくることが多い。脳外科的治療（血腫除去）により回復する可能性がある。

②正常圧水頭症：成人において認知症症状など

の精神機能低下症状の他に歩行障害や尿失禁が出現する。特発性（原因不明）のものと頭部外傷やくも膜下出血に続発するものがある。脳外科的治療（シャント手術）により回復可能な認知症である。

③クロイツフェルト・ヤコブ病：急速に進行し、発症後2年以内に死亡することが多い。急速に悪化する認知機能障害のほか、随意運動の減少、痙攣（ミオクローヌス）、病的反射、歩行障害（小脳失調）など神経症状が出現する。プリオン（蛋白質性感染因子：DNA や RNA を持たず、自己複製が不能な物体）が病原体と考えられているが、プリオンの発生由来は未だ明らかではない。羊のスクレイピーや狂牛病もプリオン病ではないかと推定されている。

④感染症：エイズ・梅毒・ヘルペス脳炎などに続発する認知症もある。

6. 治療

二次性認知症に対しては、原因疾患に対する治療が必須である。また、一次性認知症には、患者個別の臨床症状・状態に応じた対症療法が原則となる。

1) 薬物療法

認知症の中核症状および周辺症状それぞれに対する薬物療法が行われる（図3）。

ADの中核症状に対して、アミロイド・カスケード仮説に基づき、種々の臨床試験が行われている。現状では、神経伝達物質アセチルコリン系の賦活を目的とした治療薬が開発されており、世界的に見ると、4種のアセチルコリン分解酵素（acetylcholinesterase）阻害薬が承認されている。わが国においては、塩酸ドネベジルが唯一市販されている（図2）。AD患者における認知症症状の進行抑制が証明されている。その他、グルタミン酸系（NMDA）受容体阻害薬 memantine が重度AD患者に対して、また抗酸化作用物質 ginkgo（イチョウ葉エキス）などが海外では治療薬として承認されている。AD脳に沈着してい

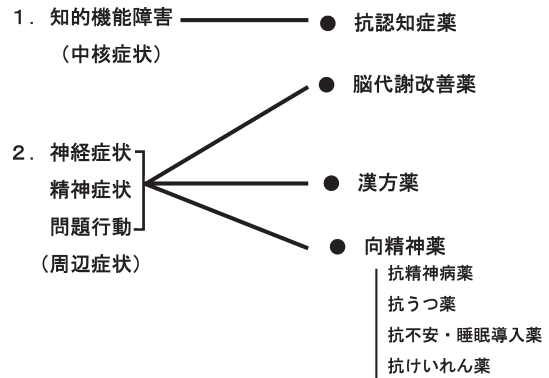


図3 認知症の薬物治療

る $A\beta$ 蛋白を脳から除去するあるいは沈着を阻止する作用を持つワクチンの開発も進められている。また、脳血管性認知症の危険因子と考えられる基礎疾患（高脂血症、高血圧など）に対する治療薬（スタチン類や降圧薬など）がADの症状悪化の抑制や予防に対する効果が期待できるという意見も存在する。したがって、生活習慣（ライフスタイル）の是正等により生活習慣病の治療や予防、身体機能の維持ならびに改善がAD発症予防や症状進行抑制に重要である。

また、脳梗塞後遺症または脳出血後遺症に伴う慢性脳循環障害による諸症状（意欲の低下、情緒障害など）の改善を目的とした脳循環代謝改善薬がある。しかし、ADや脳血管性認知症の中核症状への直接的改善効果は認められていない。

レビー小体型認知症には、ADと同じようにアセチルコリン分解酵素阻害薬が有効であるとの研究もあり、今後の臨床試験での証明が期待されている。また、パーキンソン症状出現症例には抗パーキンソン病治療薬が使用されることも多く、その副作用により幻覚・妄想などの周辺症状が出現しやすくなるおそれがある。

周辺症状には、それぞれの症状・状態に応じて一部の向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬など）が使用される。脳梗塞合併症に伴う攻撃的態度や興奮やせん妄に対してチアプリドが唯一保険適応とされているが、その他認知症への保険

表2 高齢認知症患者への抗精神病薬投与時の留意点

- 1) 身体疾患の精査
- 2) 慎重な薬剤選択
 - ①従来型抗精神病薬より新規抗精神病薬の方が好ましい
 - ②併用は避ける
- 3) 投与量への配慮
 - ①少量から投与する
 - ②できるだけ早急に投与削減・中止を心掛ける
- 4) Informed Consent (IC) 取得

適応薬はない。2005年4月米国食品医薬品局 (FDA) から、「新規抗精神病薬を使用した場合、プラセボに比べて死亡率が1.7倍になること、ならびに、適応外使用であること」が警告された。さらに、従来型抗精神病薬では新規抗精神病薬に比べて、投与初期、高投与量、抗精神病薬の併用でさらに死亡率が高くなると報告された^{5,10)}。したがって、高齢認知症患者では身体疾患の精査とともに薬物療法は十分な説明と同意の下、慎重に実施されるべきである。留意点を表示する (表2)。

2) 非薬物療法

「人間らしく生きる権利の回復」を目的にし、回想法、リアリティオリエンテーション (RO)、音楽療法、回想法、デイケアなどの非薬物療法 (認知リハビリテーション療法) が試みられている。中核症状 (記憶ならびに認知機能障害) に対する効果については否定的意見が多いが、感情・情緒面を中心にした残存機能の維持については肯定的意見がある。残存機能を生かすこと、特に感情・情緒の安定化を介した認知機能の維持向上が期待されている。楽しみ・喜びといった情緒面からの介入による感情的活性化、さらに運動・軽作業などを介した身体機能の維持と向上により、間接的に認知機能の維持 (機能低下を最小限に抑える) を目指した活動である。これにより施設入所の遅延、介護者の負担軽減、介護意欲や介護肯定感の高進につながるものと考えられる。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994
- 2) Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R.: "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 12; 189-198, 1975
- 3) 長谷川和夫: 名医に学ぶ。認知症診療のこれまでとこれから。永井書店, 大阪, 2006
- 4) Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., et al.: A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry, 140; 566-572, 1982
- 5) Kales, H.C., Valenstein, M., Kim, H.M., et al.: Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. Am J Psychiatry, 164; 1568-1576, 2007
- 6) 柄澤昭秀: 老人ぼけの臨床。医学書院, 東京, 1986
- 7) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志ほか: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成。老年精神医学誌, 2; 1339-1347, 1991
- 8) 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, 24; 939-944, 1984
- 9) Reisberg, B., Ferris, S.H., Anand, R., et al.: Functional staging of dementia of Alzheimer type. Ann NY Acad Sci, 435; 481-483, 1984
- 10) Wang, P.S., Schneeweiss, S., Avorn, J., et al.: Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med, 353; 2335-2341, 2005
- 11) World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders; Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva, 1992
- 12) 山口 登: 痴呆はどうして起こるのか。痴呆, 予防と介護 (長谷川和夫監修)。PHP 研究所, 東京, p. 36-62, 1997