

1. アルツハイマー病の臨床診断

神崎 恒一

要 約 アルツハイマー病は記憶障害と複数の認知機能に障害が現れる緩徐進行性の認知症である。初期は記憶障害のみでMCIとの鑑別が困難である。進行すると実行機能障害に伴い手段的ADLや基本的ADLに障害が認められるようになる。診断にはDSM-IVやNINCDS-ADRDAの診断基準が用いられるが、フローチャートにしたがって、患者と生活を伴にし日常生活の様子をよく知る者からの病歴の聴取（意識障害、うつの有無、服用薬剤に注意）、身体診察、神経心理検査（必用に応じて選択）、血液検査、画像検査（MRI、SPECTなど）、髄液検査（Aβ42、総タウ、リン酸化タウ）を行い、総合的に診断する。

Key words : ADL, FAST, DSM-IV, NINCDS-ADRDA, うつ

(日老医誌 2012 ; 49 : 419-424)

アルツハイマー病の症状（初期）

アルツハイマー病（AD）は認知症の原因の約半数を占め、症状の出現と進行は緩徐で持続的である。初期の症状は主として記憶障害であり、同じことを何度も言う、しまったものが見つからない、よく知っている人の名前が出てこないなどの症状が現れる。それでも、日常生活に大きな支障がなければ軽度認知障害（mild cognitive impairment ; MCI）と診断される。しかしながら、MCIは将来ADをはじめとする認知症に進行する可能性がある（1年で10～15%）ので経過を観察する必要がある。記憶障害に続いて、実行機能（献立を考えて必要な食材を買い複数の料理を作る、電話で用件を聞きメモをとって課題を実行する、お金を振込むなど）の障害、見当識障害（時間と場所の認識の間違い）、失行（リモコンが使えない、お湯が沸かせない、切符を買って電車に乗ることができないなど）、失認（迷子になる、血縁者の関係を間違える、左右を間違える）などの症状が加わると社会生活や日常生活に支障が生ずるようになる。この段階で認知症と診断される。

アルツハイマー病の症状（中期以降）

ADが進行すると、記憶障害の進行に加えて手段的日常生活動作（ADL）（図1）や基本的ADL（図2）に障

害が見られるようになる（図3）。手段的ADLは独居機能をはかる指標であり、認知症による障害は、介護保険主治医意見書の認知症高齢者の日常生活自立度判定基準でランクIIに相当する。基本的ADLは屋内生活の基本動作であり、移動やセルフケアの能力をはかる指標である。認知症による障害は、ランクIIIのレベルに相当する。認知症のために手段的ADLや基本的ADLに障害が及んでいる場合、実行できない機能を補完するために、介護保険を利用したホームヘルプの利用が勧められる。ADの進行度については世界的にFAST（表1）がよく用いられる。FASTはADL障害の程度によって進行度を7段階に分類したものであり、これを用いて患者の病気の進行度や、今後予想される症状について説明することができる。なお、経過中に不安、抑うつ、不眠、興奮、易怒性、被害念慮、徘徊、幻覚、妄想などのBPSD（周辺症状）が出現することがあり、環境の整備や適切なケア、薬物療法が必要になることがある。後期には重度のADLの低下に伴い、摂食・嚥下障害や肺炎、転倒・骨折などを併発し、終末期を迎える。

アルツハイマー病の診断

ADの診断にはDSM-IV（表2）やNINCDS-ADRDA研究班の診断基準（表3）が用いられる。いずれの基準でも、記憶障害のほかに実行機能障害、失行、失認、失語など複数の認知機能に障害が進行性に認められること、除外条件として意識障害や他の神経、精神、全身性疾患がないことが求められる。なお、2007年には



図1 手段的 ADL

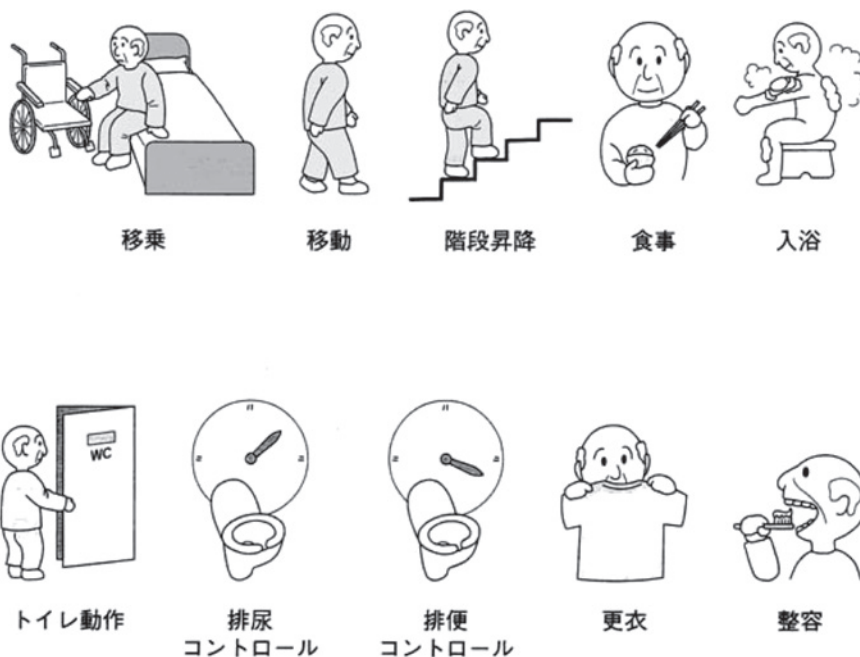


図2 基本的 ADL

NINCDS-ADRDA の研究用改訂版が出された⁴⁾。そこでは早期診断に重点が置かれ、AD 発症以前を preclinical AD、MCI を含む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 として区別している。

わが国では日本神経学会監修の「認知症疾患治療ガイ

ドライン」で認知症診断のためのフローチャートで示されている⁵⁾ほか、日本老年医学会では日本認知症学会や日本老年精神医学会らの協力のもと健康長寿診療ハンドブックを作成し⁶⁾、そのなかで認知症診断のフローチャートを提示している（図4）。

アルツハイマー病診断の流れ

認知症診断のためには詳細な病歴の聴取が必要であり、特に患者と生活を伴にし日常の生活の様子をよく知る者から話を聞く必要がある。発症時期、経過が急か緩徐か、せん妄などの意識障害、うつ状態はないか、また服用薬剤に注目する。なお、中核症状と周辺症状は区別する。続いて、身体診察、神経心理検査、血液検査、画像検査を行う。

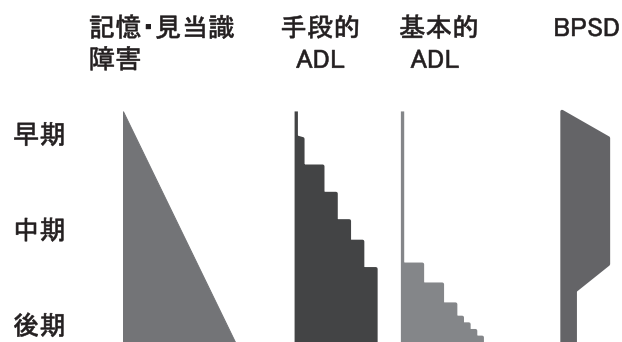


図3 アルツハイマー型認知症の進行過程

1. 神経心理検査

認知機能検査として広く用いられているスクリーニング検査にMini-Mental State Examination (MMSE) と長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) がある。どちらも30点満点で、HDS-Rでは21点以上を正常域、20点以下を認知症の疑いと見なした場合、感度と特異度はそれぞれ0.93と0.86とされる。年齢や教育年数の影響を受けず、再現性やMMSEとの相関は高い。MMSEは世界で最も一般的な簡易認知機能検査法である。23点以下で認知症の疑い、20点以下で認知症が強く疑われ、感度83%、特異性93%とされる。いずれの検査も10分程度で実施可能である。

MMSEやHDS-Rはグローバルな認知機能評価バッテリーとして汎用性に優れているが、より詳細な検査が必要な場合以下の検査を行う。Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) は日本語で標準化された知能検査と記憶テストである。薬剤の効果を見るためにはしばしばAlzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS cog) もしくはその日本語版 (ADAS-J cog) が用いられる。視空間認知能力を簡便にみるためにはClock Drawing Test (CDT) が適している。失語の評価には標準失語症検査 Standard Language Test of Aphasia (SLTA) やWAB失語症検査日本語版などが用いられる。その他、日本で開発された比較的簡易でMMSEやHDS-Rよりも多面的な認知機能評価バッテリーとしてCOGNISTATがありMCIの評価に有用である。

表1 アルツハイマー病の進行ステージ (Functional Assessment Staging of Alzheimer's Disease)

ステージ	臨床診断	特徴
1	正常成人	主観的にも客観的にも機能障害なし
2	正常老化	物の置き忘れ、もの忘れの訴えあり。換語困難あり。
3	境界領域	職業上の複雑な仕事ができない。熟練を要する仕事の場面では機能低下が同僚によって認められる。新しい場所への旅行は困難
4	軽度	パーティーの計画、買い物、金銭管理など日常生活での複雑な仕事ができない
5	中等度	TPOに合った適切な洋服を選べない。入浴させるために説得することが必要なこともある
6a	やや重度	独力では服を正しい順に着られない
b		入浴に介助を要する。入浴を嫌がる
c		トイレの水を流し忘れてたり、拭き忘れる
d		尿失禁
e		便失禁
7a	重度	最大限約6個に限定された言語機能の低下
b		理解しうる語彙は「はい」など、ただ1つの単語となる
c		歩行能力の喪失
d		坐位保持機能の喪失
e		笑顔の喪失
f		頭部固定不能、最終的には意識消失 (混迷・昏睡)

Sclan SG et al. Int Psychogeriatr. 1992 ; 4 Suppl 1 : 55-69. (文献1) より作成

表2 DSM-IV 分類によるアルツハイマー病の診断基準

A. 多彩な認知障害の発現。以下の2項目がある。
1) 記憶障害
2) 実行機能障害, 失行, 失認, 失語のうち1つ以上の障害がある。
B. 上記の認知障害は, 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, また, 病前の機能水準からの著しい低下を示す。
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. 上記 A に示した認知機能の障害は以下のいずれによるものでもない。
1) 記憶と認知に進行性の障害を引き起こす他の中枢神経疾患(例:脳血管障害, 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 B ₁₂ 欠乏症, 葉酸欠乏症, ニコチン酸欠乏症, 高 Ca 血症, 神経梅毒, HIV 感染症)
3) 外因性物質による痴呆
E. 上記の障害は, 意識障害(せん妄)の期間中だけに出現するものではない。
F. 障害は他の主要精神疾患(例:うつ病, 精神分裂病など)ではうまく説明されない。

文献 2

表3 NINCDS-ADRDA の診断基準

Probable AD の臨床診断基準
<ul style="list-style-type: none"> ・認知障害が臨床経過や知能検査で認められ, 神経精神医学的に確認される ・2つ以上の分野における認知機能障害がある ・記銘と他の認知機能に進行性の低下がある ・意識障害がない ・40～90歳の間で発病している(多くは65歳以上) ・記憶や認知機能を進行性に悪化するような全身性または他の脳疾患がない
Probable AD を支持する所見
<ul style="list-style-type: none"> ・失語, 失行, 失認などの認知機能障害が進行性に悪化する ・ADL の障害と行動パターンの変化 ・同様の疾患の家族歴がある, 特に病理的に確認されている場合 ・検査では髄液検査正常, 脳波では slow-wave activity などの非特異的变化 ・CT 等により経時的に脳萎縮が見られる
Probable AD の診断が妥当でない場合
<ul style="list-style-type: none"> ・急激な卒中様発症 ・病初期に片麻痺, 知覚脱失, 視野障害, 共同運動障害等を認める ・発症の極初期に痙攣や歩行障害を認める
Possible AD の診断
<ul style="list-style-type: none"> ・認知症であり, 他の神経, 精神, 全身性疾患が原因になっているとは考えられない場合

文献 3

ADL の評価としては手段的 ADL, 基本的 ADL のほか Disability Assessment for Dementia (DAD), FAST (前出), Clinical Dementia Rating (CDR) が行われる。CDR を行うにはトレーニングが必要である。ADL の評価には患者の日常生活を十分に把握している家族や介護者からの情報が不可欠である。

BPSD の評価には Dementia Behavior Disturbance scale (DBD) や Troublesome Behavior Scale (TBS), 異常行動と精神症状には Behave-AD, 精神症状の評価

には Neuropsychiatry Inventory (NPI) などが用いられる。一方, 介護者の負担を評価するための尺度として Zarit burden interview (ZBI) や改定クリクトン尺度などがある。

そのほか, うつの程度を評価するための Geriatric Depression Scale (GDS) -15 や生活意欲評価尺度である vitality index なども有用である。以上の検査を目的に応じて適宜行い, 経時的に評価する。

なお, AD の早期発見を目的とした Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) 研究では CDR, MMSE, WMS-R 論理的記憶 I, II, ADAS-Cog, CDT, 符号, 積木模様, 数唱, 知識, 言語流暢性, トレイルメイキングテスト A&B, ボストン呼称テスト, GDS, NPI-Q, Functional activity questionnaire がバッテリーとして使用されている。

2. 身体診察

身体診察では, 利き手, 運動麻痺, 錐体路徴候, 協調運動障害, ミオクロノス, 嚥下障害, 失語, 構音障害, 歩行障害, 排尿障害, パーキンソン徴候, その他の錐体外路徴候に注意する。

3. 血液検査

血液検査では一般的な血算, 生化学検査のほか, 甲状腺機能, ビタミン B₁, B₁₂, 葉酸, 梅毒, 血糖値を確認し, 肝硬変が疑われれば肝炎ウイルスやアンモニア, 大量飲酒家であればアルコール濃度などをチェックする。いずれも全身性疾患に伴う二次的な認知障害の鑑別のために必要である。

4. 画像検査

画像検査として CT または MRI は必須である。硬膜下血腫や正常圧水頭症が見つかることがあり, いずれも外科治療の対象となる。AD 患者の MRI では側頭葉内



認知症診断のフローチャート

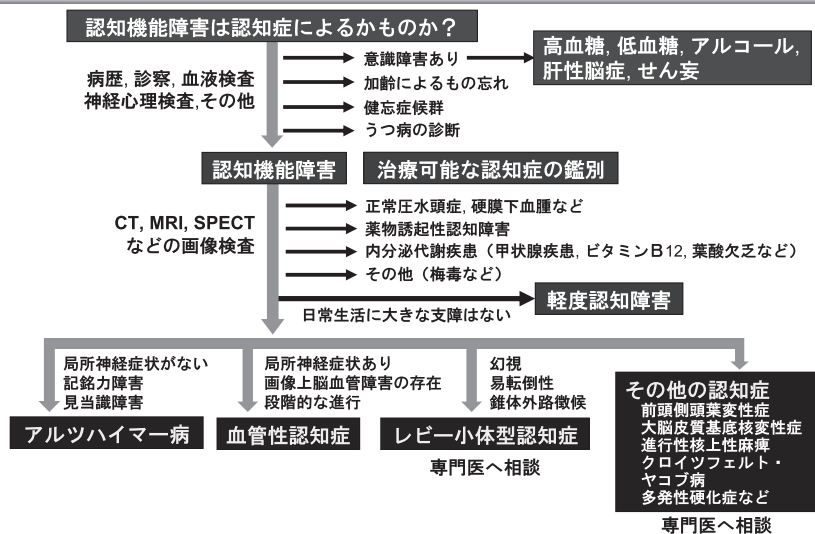


図 4

側部（海馬領域）の萎縮が特徴的である。VSRADは画像に統計処理を加えることにより同部位の萎縮度を定量化した数値（健常者の平均値から何SD離れているか）であり、現在多くの施設で用いられるようになった。その他、脳血流シンチグラム（SPECT）やFDG-PET（保険適用外）を適宜行い診断の補助とする。なお、SPECTにおいても統計処理画像によるe-ZISや3D-SSPの利用により血流低下部位が明示されるようになり、診断精度の向上に役立っている。ADにおいてPapez回路として嗅内皮質と密接な線維連絡を持つとされている帯状回後部や楔前部での血流や糖代謝の低下がMCIの段階からみられることが報告されているほか、頭頂側頭葉の血流や糖代謝の低下はADに特異的と言われている。

J-ADNIではPETを用いたアミロイドイメージングを行っており、認知症発症前における脳内アミロイド沈着が可視化でき、発症前診断に役立つとの報告が集積しつつある。

5. その他

ADの補助診断として脳脊髄液中のA β 42（ADで低下）、総タウ、リン酸化タウ（ADで上昇）、の測定が有用との報告があり、J-ADNI研究で検証中である。

おわりに

現状ではADの診断は、他の認知障害を呈する疾患を除外することから成り立っている。そのためには、意識障害やうつの鑑別、認知障害を呈する二次性の疾患、

そして非アルツハイマー型認知症を鑑別する必要がある。しかしながら、認知症の早期の段階では正確な診断をつけることが困難であることは少なくない。このような場合、経過を観察したのちに最終的な診断をつけることになる。この点は患者や家族への十分な説明と理解が必要である。

文 献

- 1) Scian SG, Reisberg B: Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 1992; 4 Suppl 1: 55-69.
- 2) American Psychiatric Association: In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
- 3) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- 4) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al: Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
- 5) 日本神経学会：「認知症疾患治療ガイドライン2010」, 医学書院, 2010, p44-46.
- 6) 日本老年医学会編：健康長寿診療ハンドブック, メジカルビュー社, 2011.

理解を深める問題

問題1. 手段的 ADL はどれか.

- a 歯磨きをする
- b 風呂に入る
- c トイレで排泄をする
- d 薬をのむ
- e 階段で2階にあがる

問題2. 介護者からの情報が必要な検査はどれか. 3つ
選べ.

- a GDS
- b ADAS
- c CDR
- d FAST
- e vitality index

問題3. BPSD の評価でないのはどれか.

- a DAD
- b DBD
- c TBS
- d Behave-AD
- e NPI

問題4. 70歳の女性. 右利き, 身長154.5 cm, 体重50 kg, MMSE26点(計算-4点). 頭部MRI冠状断写真, 脳血流シンチグラフィ(ECT) e-ZISを示す.

鑑別診断のために最も有用な検査はどれか.

- a HDS-R
- b ZBI
- c CDT
- d SLTA
- e Trail making test B

問題5. Preclinical ADとして最も早期に異常を示す検査はどれか.

- a FDG-PET
- b functional MRI
- c SPECT
- d 髄液 A β 42 濃度
- e 髄液タウ濃度

