

### 6. 非アルツハイマー型認知症の臨床

山梨大学大学院医学工学総合研究部  
精神神経医学講座  
(前 旭川医科大学医学部精神医学講座)

布村明彦

#### 1. はじめに

「非アルツハイマー型認知症(dementias of the non-Alzheimer type)」という用語が指し示す疾患群は、狭義にはアルツハイマー型認知症(dementia of the Alzheimer type: DAT)以外の変性性認知症(非アルツハイマー型変性性認知症 primary degenerative dementias of the non-Alzheimer type)であるが、広義にはDAT以外のすべての認知症疾患である。現在、認知症患者の約半数あるいはそれ以上をDATが占

めると考えられているが<sup>1)-3)</sup>、DAT以外の認知症疾患は種々のカテゴリーに亘って多数列挙される(表1)。本稿では、これら非アルツハイマー型認知症のうち、以前からDATと対比されてきた血管性認知症(vascular dementia: VaD)をはじめ、非アルツハイマー型変性性認知症であるレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)や前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration: FTL)など比較的頻度の高い疾患に限って概説する。

#### 2. 血管性認知症(vascular dementia: VaD)

##### (1) 病態と頻度

VaDは脳血管障害に起因する認知症であり(表1)、その大半は脳虚血に起因する。従来わが国では欧米と異なり、認知症の原因疾患としてDATよりもVaDの頻度が高いと報告されていた。しかし、近年の報告ではわが国でもDATが最も高頻度で認知症の5割から6割を占め、VaDは2割程度であるという報告が多い<sup>2),3)</sup>。ここで注意すべき点は、DATと診断される中には脳血管病変を伴わない純粋型のDAT例よりも脳血管病変を合併するDAT例の方が多いことであり、後者に対して「混合型認知症」という従来の呼称は用いるべきでないという指摘がある<sup>3)</sup>。近年、VaD発症の危険因子である生活習慣病の多くが共通してDATの危険因子であることが解明されており<sup>3)</sup>、高血圧や高脂血症の既往と脳

表 1. 非アルツハイマー型認知症の原因疾患

神経変性疾患(非アルツハイマー型変性性認知症)	レビー小体型認知症 前頭側頭葉変性症(ピック病、運動ニューロン病を伴う認知症、第17染色体に連鎖する前頭側頭型認知症・パーキンソニズム(FTDP-17)などを含む) 神経原線維変化型老年認知症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 嗜銀顆粒性認知症、パーキンソニズム・認知症複合、パーキンソン病 ハンチントン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症 遺伝性脊髄小脳変性症(歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症など) 遺伝性プリオン病(ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、視床変性症など)
脳血管障害(血管性認知症)	脳出血、脳梗塞(広範梗塞、多発梗塞、限局性単梗塞など) ビンスワンガー型白質脳症、遺伝性血管性白質脳症(CADASIL, CARASIL)
内分泌疾患	甲状腺機能低下症、副甲状腺機能低下症または亢進症 副腎皮質機能低下症、クッシング症候群、下垂体機能低下症、反復性低血糖
代謝性・中毒性疾患	ビタミンB <sub>1</sub> 欠乏、ニコチン酸欠乏(ペラグラ)、ビタミンB <sub>12</sub> 欠乏、葉酸欠乏 肝性脳症、ウィルソン病、シトルリン血症、尿毒症性脳症、透析脳症、電解質異常 ポルフィリン症、慢性心肺機能不全、アルコール性認知症(ウェルニッケ脳症など) 一酸化炭素中毒、薬物(医薬品)中毒、金属中毒、有機化合物中毒
感染性疾患	脳炎・髄膜炎、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病など)、亜急性硬化性全脳炎、進行性多巣性白質脳症、脳膿瘍、脳寄生虫、神経梅毒、エイズ脳症
腫瘍性疾患	脳腫瘍(原発性、続発性)、髄膜癌腫症
外傷性疾患	慢性硬膜下血腫、頭部外傷後遺症、ボクサー認知症
脱髄性・自己免疫性疾患	多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、バーチエット病、シェーグレン症候群
その他	正常圧水頭症、ミトコンドリア脳筋症、脳リポドーシス、副腎白質ジストロフィー

(布村, 2005<sup>3)</sup>; 一部改変)

表2. アルツハイマー型認知症と主な非アルツハイマー型認知症の画像所見の比較

	形態画像 (CT/MRI) 所見	機能画像 (SPECT/PET) 所見
アルツハイマー型認知症	側頭葉内側部 (海馬・扁桃核) 萎縮 (側脳室下角開大)、病期の進行とともに大脳皮質全体の萎縮 (脳溝開大、脳室拡大*)	後部帯状回、楔前部および側頭・頭頂葉の血流・代謝低下、病期の進行とともに前頭葉でも血流・代謝低下
血管性認知症 1) 多発梗塞性 2) 限局性単梗塞性 3) ビンスワンガー型	1) 梗塞巣の散在 2) 視床、海馬などの限局性梗塞 3) 側脳室周囲白質のびまん性変化 (CT低吸収域、MRI T <sub>2</sub> 強調画像高信号域)、脳室拡大*	梗塞性病変は形態画像よりも広範な変化を示す 1) 多発性、びまん性の非対称性血流・代謝低下 2) 梗塞部位および前頭葉の血流・代謝低下 3) 前頭葉優位の広範な血流・代謝低下
レビー小体型認知症	アルツハイマー型認知症と鑑別困難だが、海馬の萎縮は比較的軽度	アルツハイマー型認知症の所見に加えて後頭葉の血流・代謝低下、PETによる線条体ドパミン代謝低下
前頭側頭葉変性症	前頭葉および側頭葉前方部の萎縮 (顕著な左右差を示す場合がある)	前頭葉および側頭葉前方部の血流・代謝低下 (顕著な左右差を示す場合がある)

\*脳室拡大が高度で脳溝開大が目立たない場合は、正常圧水頭症(normal pressure hydrocephalus, NPH)を疑う (布村、2005<sup>9)</sup>；一部改変)

MRI上の多発性梗塞から安易にVaDと診断すべきではない。一方で、視床や海馬など認知症成立に重要な部位の脳血管病変は単発性でもVaDを引き起こし得ることに注意が必要である。

(2) 症状・診断

脳血管病変の首座により症状が異なるが、VaDの多くは皮質下認知症の病像を呈する。すなわち、自発性低下や抑うつが目立ち、遂行機能が障害されやすいのに対して理解力・判断力は比較的保たれる特徴がある。感情失禁、強迫泣・強迫笑、運動麻痺、仮性球麻痺による嚥下障害・構音障害などの存在はVaDの診断を支持する症候である。形態画像において病歴や神経症候と合致する脳血管障害が証明されることが診断上重要であるが、DATとの鑑別においては機能画像も非常に有用である (表2)。

(3) 治療・介護

VaDでは自発性低下や抑うつと運動機能障害を合併していることが多く、心身機能の廃用を招くことで認知機能障害の進行をきたす恐れがあるため、初期から積極的にデイサービスなどの利用を計画する。

薬物療法では、脳卒中再発に対する予防的アプローチとしてアテローム血栓性脳梗塞予防のための抗血小板療法 (アスピリンなど) や心原性脳塞栓予防のための抗凝固療法 (ワルファリンなど) が挙げられる。VaDの認知機能低下に対してドネペジルなどアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の有効性が検討されているが、現時点で広く臨床的な使用を支持する十分なエビデンスは得られていない。自発性低下や抑うつに対しては、ニセルゴリン、アマンタジン、あるいは少量の新世代抗うつ

薬 (ミルナシプランなど) を試みるべきである。易怒性や興奮に対しては、チアプリド、バルプロ酸、抑肝散などが用いられ、幻覚・妄想やせん妄に対してもチアプリドや抑肝散などが用いられる。定型および非定型抗精神病薬は認知症患者の死亡リスクを高めるという警告があり、慎重に使用されるべきである。

3. レビー小体型認知症

(dementia with Lewy bodies: DLB)

(1) 病態と頻度

α-シヌクレインを主要構成成分とするレビー小体は、以前からパーキンソン病の脳幹病変を特徴付ける神経細胞内封入体として知られていた。レビー小体が脳幹のみならず大脳皮質や扁桃核の神経細胞に広範に出現し、初老期から老年期に進行性の認知症を呈する神経変性疾患が後に発見され、今日DLBと呼称されている。DLBはすべての認知症の約1割を占め、DATとVaDに次いで頻度の高い認知症疾患と考えられている<sup>2)</sup>。

(2) 症状・診断

初期には記憶障害が目立たず、注意、実行機能、および視空間機能の障害が特に目立つことがある。DLBに特徴的な症状として、①注意や明晰さの著明な変化を伴う認知機能の変動、②構築され、具体的な内容の繰り返される幻視体験、および③特発性パーキンソニズムが挙げられる。さらに、REM睡眠行動障害、抗精神病薬に対する著しい過敏性、繰り返す転倒、自律神経症状などもDLBの診断を支持する。DATとの鑑別上、脳の形態・機能画像所見は有用であり (表2)、加えてMIBG心筋シンチグラフィにおける低集積もDLBの診断を支持する

ことが知られている。

### (3) 治療・介護

初期には認知機能障害よりも幻視、妄想、抑うつなどの精神症状が前景に立つことが多く、家族の困惑・不安が強い。以下の薬物療法を開始する前に、家族に対して疾患について十分に説明する。

認知機能障害に対してはDAT同様、ドネペジルなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が有効である。幻視や妄想などの認知症周辺症状に対してもアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が有効なことがある。同薬が無効である場合、錐体外路性副作用が少ない非定型抗精神病薬（クエチアピンなど）が選択されていたが、非定型抗精神病薬による死亡リスク増加の警告によって投与は慎重を要するようになった。最近では抑肝散の有効性が注目されている。不穏・興奮に対してはバルプロ酸、抑うつに対しては新世代抗うつ薬も考慮される。パーキンソニズムに対するL-Dopaなどの投与は精神症状を悪化させる場合があるので慎重に行う。

## 4. 前頭側頭葉変性症

(frontotemporal lobar degeneration: FTL D)

### (1) 病態と頻度

DATが初期には脳の後方部の障害が顕著であるのに対して、FTLDでは脳の前方部が主に障害され、初期には記憶障害よりも人格変化や行動障害が目立つ。FTLDは、①前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) (従来の前頭葉優位型ピック病にほぼ相当)、②意味性(語義)認知症 (semantic dementia: SD) (従来の側頭葉優位型ピック病にほぼ相当)、および③進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia: PA) から成る臨床的、遺伝的、病理学的に多様な疾患群である。FTLDは病理学的には、ピック球などタウの蓄積を病理学的特徴とするタウオパチーとTDP-43の蓄積を病理学的特徴とするユビキチン陽性封入体を伴うFTLD (FTLD-U) に分けられる<sup>1)</sup>。FTLD-U例では運動ニューロン病を伴うことがある。FTLDの3割から5割の症例で家族性の発症が認められ、近年その原因遺伝子が複数同定されている。

FTLD以外に、タウオパチーとして神経原線維変化型老年認知症、嗜銀顆粒性認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症などがあり、これらとFTLDを総合するとすべての認知症の約1割を占めるとい<sup>2)</sup>。また、初老期の認知症に限れば、FTLDだけで1割から2割を占める<sup>1)</sup>。

### (2) 症状・診断

FTLDのサブタイプのひとつであるFTDでは、性格変化と社会的行動の障害が発症から疾患の経過を通して優位な特徴であり、知覚、空間的能力、行為、記憶といった道具的認知機能は比較的保たれ

る。SDでは言語・物品の意味記憶障害、PAでは言語表出の障害が主徴であるが、いずれにおいても進行とともにFTDと類似の行動異常が認められる。FTDの診断に必須の主要症候として①潜行性の発症と緩徐な進行、②社会的対人行動の早期からの障害、③自己行動の統制の早期からの障害、④早期からの情意鈍麻、および⑤早期からの病識欠如が挙げられる。また、支持的症候として易転導性、口唇傾向と食餌嗜好の変化、言語および行動上の保続と常同性などが挙げられる。他の認知症疾患との鑑別上、画像診断は非常に有用である (表2)。

### (3) 治療・介護

早期からの介入により問題行動に対処することで家族の介護負担の軽減を図る必要がある。FTLDの人格・行動障害が交通違反・事故や万引きのような軽犯罪を引き起こすことがあり、注意を要する。作業・レクリエーション療法への導入に当たっては言語的指示よりも視覚的な刺激を用いるように工夫し、平易な作業から段階的に本人の趣味を組み込んで習慣化するように導く (常同性の利用)。

薬物療法としては、従来、問題行動の抑制に抗精神病薬やバルプロ酸などが用いられてきた。しかし、FTLDの脱抑制、常同行動、食行動異常などに新世代抗うつ薬SSRI (フルボキサミンなど) の有効性が知られるようになり、試みる価値がある。疾患の進行を抑制する効果のある薬剤は見出されていない。

## 5. いわゆる “treatable dementia”

認知症または認知症様症状を示すことのある疾患で、その原因疾患に治療法があり、早期に治療すれば認知症を残さずに回復可能な疾患は多数あり、それらはtreatable dementiaとしてまとめられる<sup>2)</sup>。その代表的疾患には、脳外科的に治療可能な正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍などがあり、内科疾患では甲状腺機能低下症、ビタミン欠乏、慢性心肺機能不全による低酸素脳症などがある (表1)。認知症患者の診療に当たってこれらの疾患も念頭に置く必要がある。

### 参考文献

- 1) 日本認知症学会ホームページ. 認知症の主な疾患. <http://dementia.prit.go.jp/g3.html>
- 2) 山口晴保. 認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント. 協同医書出版社, 東京, 2005
- 3) 目黒謙一. 痴呆の臨床. 医学書院, 東京, 2004
- 4) 布村明彦. 老年期痴呆. 薬局56 (増刊号: 病気と薬の説明ガイド2005) : 111-121, 2005
- 5) 布村明彦. 認知症の予防. In: 軽度認知障害 (MCI) : 認知症に先手を打つ, 朝田隆 (編) 中外医学社, 東京, 2007, pp 74-89