

5. アルツハイマー病と軽度認知障害(MCI)の臨床

砂川市立病院 精神神経科

内海 久美子

1. はじめに

超高齢化社会を迎えたわが国においては、認知症高齢者が180万人ともいわれ認知症は今やありふれた疾患となった。もの忘れなどの認知症状に気付いたとき、果たしてどの科に受診してよいのかと迷うことが多く、各科にまたがった受診行動をとっている。認知症の診断は、その症状の経過や特徴、画像所見、神経学的所見などを総合的に判断して行なわなければならない、診断に苦慮することも多い。なかでもアルツハイマー病(AD:Alzheimer Disease)については、1999年に塩酸ドネペジルが発売になり臨床の現場ではいかに正しい診断を行なうかが課題となった。

そこで当院では2004年2月から、精神神経科・脳外科・神経内科の3科協働でもの忘れ専門外来を開設した¹⁾。4年間経過して、これまでに診断がついた290名について解析したところ、認知症症状を認めたのは237名でその内訳はADが134名(56.5%)と半数を占めている。全認知症におけるADの割合は、報告によってさまざまであるが、いずれにしても最も多い認知症であることは間違いない。そこで本稿では、ADとADの予備軍として注目されている軽度認知障害(MCI:Mild Cognitive Impairment)について解説を加える。

2. 臨床診断基準について

ADの臨床診断基準は、国際的にはICD-10やDSM-IVあるいはNINCDS-ADRDAが広く用いられている。いずれも緩徐進行性の記憶障害以外に他の認知症状を認め、日常生活でも明らかな機能障害があり、かつ他疾患を除外することが必要であるが、小阪²⁾はこれらの診断基準ではごく初期のものには当てはまらずもっと積極的な診断基準の必要性を指摘している。特に最近話題になっているMCIなど早期の認知症状

に対しては適応されない問題を指摘して試案を提示しており表1に示す。

ADの初期症状は、やはり何といたっても記憶障害であり徐々に進行していくのが特徴的であるが、初期では記憶障害以外に目立った症状はないが、画像所見ではADの特徴的所見(後述)が認められ、ADと診断することがある。彼の試案では、ADについてのこれまでの研究成果で明らかになっている画像所見やMCIについても言及されており、かつADの経過ごとの症状の特徴や神経心理学的・神経学的所見についても注目しており、実際の臨床場面にとっては使いやすい基準となっている。

表1. アルツハイマー病の積極的臨床診断基準(小阪試案)

- I. 物忘れで始まる、緩徐進行性の皮質性、後部型の痴呆を示すが、痴呆が明らかになる前には軽度認知機能障害(mild cognitive impairment)で経過することが多い。それが明らかでない場合でも、判断を迫られるような負荷がかかると困惑状態になることが少なくない。痴呆が進行すると全般性痴呆へ進展する
- II. 発症は40歳以降であり、65歳以降に多い。例外的に40歳以下で発症することもある
- III. アルツハイマー病らしさ(もっともらしい対人接触のよさ→進行すると、人格の形骸化、多幸、早期からの病識の欠如→さらに進行すると、無意味な多動・徘徊、仮性作業・仮性対話、鏡現象など)
- IV. 進行すると、健忘失語、視空間失認、着衣失行などの特定の認知機能の進行性障害が加わる。稀には初期から緩徐進行性失語や失行を示すこともある
- V. 初期には神経症状はないが、進行すると尿便失禁、動作緩慢、筋固縮、Gegenhalten、ミオクローヌス、稀に痙攣が加わる
- VI. 検査所見として、脳波検査での全般性徐波化(初期はごく軽度、進行すると θ 波が目立つ)。CTやMRIでの、早期からの側脳室下角の拡大と進行性のびまん性脳萎縮。SPECTやPETでの、早期の後部帯状回や後部連合野の血流低下や代謝低下→進行につれて大脳全般へ拡大。可能であれば、髄液検査でのtau蛋白の高値 $A\beta$ (特に $A\beta$ 42蛋白)の低値
- VII. 支持的所見
 - ・家族歴に同様の症状を示した者がいる(病理学的診断が下されていれば、より可能性が高い)
 - ・重要な危険因子であるapolipo蛋白E4の存在
 - ・一般的血液検査・髄液検査で著変なし
- VIII. 確定診断は神経病理学的診断による
- IX. ほかの痴呆をきたす疾患の除外ができれば、より可能性が高くなる

3. 診察のポイント

認知症を正しく診断するためには、やはりいかに正しい情報を聴取するかがポイントである。当外来では家族にまず問診表に記載してもらった後に、最初に家族から情報を聴取する。いつごろからか、進行性か、もの忘れ症状以外に人や物の名前がでてこない、月日が分からなくなる、新聞を読まなくなるなどの日常生活場面での変化について聞く。また多くの認知症高齢者の変化として観察されるのが、自発性や意欲・活動性の低下であり、時には些細なことで怒りっぽくなるなどの性格の変化も重要である。前もって家族構成や病歴、最近おきた非日常的な出来事やその日の朝食の内容についても聞いておき、本人の診察場面でこれらについて正しく答えられるかなど記憶障害の有無について判断する。

認知症患者本人は実際には気が進まないまま連れてこられることが少なくなく、診察場面では自尊心を害さないよう配慮することが肝要である。そこでまずフリートークで気分を和らげながら、発話の流暢性や理解力についても観察する。ADに見られる失語としては、健忘失語(喚語困難)が初期から観察されるため、身近な物品を用いて呼称させる。また失行としては構成失行もたびたび見られ、両手で鷲の形の模倣、立方体の模写、時計を描画してもらう。最後にMini Mental State Examination(MMSE)と改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)を実施する。

次に神経内科医によって、神経学的所見をとる。他の認知症疾患除外のためには、欠かせない診察である。とくに変性性認知症疾患の中でADに次いで多いとされるレビー小体型認知症では、パーキンソン症状を伴っていることが多く、典型的なパーキンソン病とは異なり振戦は少なく軽度な筋固縮やパーキンソン様姿勢や歩行などが観察されるため、鑑別には必須である。

4. 症状(病期と重症度)と経過

ADの経過は主に初期・中期・末期の3期に分けられている。ごく初期では記憶障害のみのMCIの時期もあり、この時期には不安や抑うつなどの精神症状も認められることがある。初期の記憶障害はまず近時記憶から障害され最近の出来事を想起することが難しくなり、見当識では日付けが分からなくなる。抽象的な思考や判断力も低下して複雑な仕事や家事などにも支障が現れる。中期になると、近時記憶障害のみならず遠隔記憶も障害され、自分の生活史や家族構成などについても不確かになる。この時期には、周辺症状が顕在化してくる。最近は行動心理症状(BPSD:Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)と呼ばれるようになったが、ADでは特に物盗られ妄想が多い。これは物のしまい場所などを忘れてしまう記憶障害が基盤にあるためである。

また自宅にいるのに「家へ帰る」と戸外に出る、道に迷って帰宅できなくなるなどBPSDがこの時期に出現して家族にとっては負担の大きくなる時期で、施設入所を早める大きな要因になっている。末期になると、全ての日常生活行動で介助を要するようになる。

重症度を評価する場合、MMSEで分類すると、21点以上は軽度、20点から11点は中等度、10点以下は重度の認知症とみなすことができる。また行動観察によつての重症度判定では、臨床認知症評価尺度(CDR: Clinical Dementia Rating)が用いられる。これは記憶・見当識・判断力と問題解決・社会適応・家族状況および趣味への関心・介護状況の6項目からなるが、その評価点から健康:CDR 0, 認知症の疑い:CDR 0.5, 軽度:CDR 1, 中等度:CDR 2, 重度:CDR 3とする。

5. 検査

画像検査としては、形態画像検査であるCT・MRI、機能画像検査であるPET・SPECTが実施されている。CTでは側脳室下角の拡大として変化を捉えられるが、やはりMRI検査が望ましい。ADでは海馬を含めた側頭葉内側部や頭頂葉の萎縮が特徴とされている。しかし萎縮の視覚評価は評価者によって異なり、最近松田らによって開発された脳座標解析(VSRAD:Voxel-based specific region analysis of AD)によって海馬傍回の萎縮変化を客観的手法でもって評価されるようになってきたところで、その妥当性については今後の知見の集積が待たれるところである。

機能画像としては、臨床現場ではSPECT検査が行なわれている。AD早期ではMRIでは変化が認められない段階でも、SPECTでは帯状回後部や楔前部あるいは頭頂葉(角回など)の低下として検出される。以前は視認法で行なわれていたため評価者の経験などに評価が左右されていたが、最近の画像統計解析法の進歩により、3D-SSPやeZISが用いられ客観的な評価が可能になっている。

生化学的検査としては、脳脊髄液(CSF)のA β 42と総タウ蛋白が上昇していることよりAD Index(tau \times A β 42/A β 40)を用いた場合、感度・特異度とも80%を超え診断的価値が高いが、侵襲性が高いことと自費検査であることが難点である。

遺伝子マーカーとしては、家族性ADの原因遺伝子としてこれまでアミロイド β 蛋白前駆体(β APP)、プレセニリン1、プレセニリン2が同定されているが、多くの孤発例では遺伝子異常は発見されていない。しかし孤発例のADでは、アポリポ蛋白E4(ApoE4)がAD発症の最強の危険因子と考えられている。

6. 治療

まず中核症状に対する薬物療法として、本邦ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルのみが認知症状の進行を抑制する治療薬とし

て認可されている。最近本邦でも高度なADに対して10mgの使用が可能になり、その有用性と忍容性についてはこれから知見が集積されていくであろう。欧米では塩酸ドネペジル以外のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬としてガラントミンやリバスチグミンが既に使用されているが、本邦では現在治験中である。

ADのBPSDに対する治療薬は現在保険適応になっている薬剤はなく、実際の臨床現場では幻覚・妄想などの精神症状や不穏・攻撃性などの行動障害に対して非定型向精神病薬が使用されているのが現状である⁹⁾。高齢者への使用は嚥下障害や歩行障害などの副作用が発現しやすく、十分な観察をおこなって慎重に使うべきであり、本人・家族へは保険適応外使用であることとその副作用を説明して、了解を得てから使用すべきである。またADではうつ症状を伴っていることがしばしば見受けられ、SSRIやSNRIなどを使用することがある。

非薬物療法としてはADに特異的なものはなく、認知症全般に対して回想法、音楽療法、運動療法など多岐にわたっている。生活の活動性を上げ睡眠障害や廃用性の低下を予防したり、不適応行動の減少やコミュニケーション能力の改善に効果があると考えられ、筆者は積極的にデイサービスの利用を促している。

7. 軽度認知障害 (MCI) について

近年MCIの研究が盛んに行なわれるようになった。その背景には、いかに早く認知症発症を予測し予防できるかという期待が高まっているからである。現在一般的に使用されているMCIの概念は、Petersenらが提唱し改訂がなされ⁹⁾、現在は認知機能は正常ではないが認知症の診断基準を満たさず、本人や家族から認知機能の低下があるという訴えがあり、基本的な日常生活は自立し、複雑な日常生活の障害が軽度にとどまるとされている。MCIが認知症に移行する

割合は年間10数%、4年で半数が認知症になるといわれており、認知症の前駆状態を捉えている可能性が示唆されている。MCIは臨床的にも病因論的にも多様性をもった概念であるが、ADへの移行がもっとも多いと考えられるのはAmnesic MCIである。ADへ移行するMCIの予測因子として、画像診断では前述したADの特徴的所見、CSFのA β 42と総タウ蛋白の上昇、ApoE4があげられる。

AmnesicMCIと診断した時、画像検査で上述した所見が得られた場合、ADへ移行する確率が高く、現在まで得られている知見を説明して本人・家族の希望があれば塩酸ドネペジルを投与している。MCIへの塩酸ドネペジル投与の有用性については、ADへ移行する確率は、プラセボ群に比べ1年後は有意に少なかったが2年後では有意差がなく、ApoE4保有者では3年経過した時点でも有意に低いという興味深い報告⁹⁾があり、今後更なる知見の集積が待たれるところである。

参考文献

- 1) 内海 久美子:認知症を支えるための地域ネットワークの試み
老年精神医学雑誌第17巻増刊号-II:119-124(2006)
- 2) 小阪 憲司 :アルツハイマー病の診断基準
診断と治療 91:231-235 (2003)
- 3) 内海久美子 白坂知彦:総合病院におけるBPSDへの対応と課題
老年精神医学雑誌第18巻:1325-1332(2007)
- 4) Petersen RC, Morris JC: Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arc Neurol.* 62:1160-1163 (2005)
- 5) Petersen RC, Thomas RG, et al.: Vitamin E and Donepezil for the treatment of Mild Cognitive Impairment. *New Engl. J. Med.* 352 (23):2379-2388

北海道医報ファイルについて

北海道医報本誌を1年分綴ることができるファイルを用意しております。

ご希望の方には無償にてお送りいたしますので、下記まで送付先ならびに希望数をご連絡ください。

記

申込先:北海道医師会事業第一課

〒060-8627 札幌市中央区大通西6丁目

Tel. 011-231-7661 Fax. 011-252-3233

E-mail ihou@m.douj.jp

