

特 集

—脳研究の最前線—

認知症の診断, 治療, 医療連携 (最新動向を含めて)

獨協医科大学 日光医療センター 脳神経内科

渡邊 由佳

はじめに

日本は今, どの国も経験したことのない速度で高齢化が進んでおり, 2019年の総務省統計局の報告では, 総人口における65歳以上の高齢者の割合は28.4%と過去最高を記録している。日光医療センターのある日光市はすでに3分の1が65歳以上の高齢者となっている。高齢者の単身世帯の割合も多く, 山間部という地理的条件の悪さもあり, 介護支援の難しさに直面している。高齢者が増えると, 認知機能低下を起こす認知症の割合も増加する。2012年度に公表された新しい推計によれば¹⁾, 日本の認知症高齢者数は2012年の約462万人から, 2025年には約675万人になると予想されている。超高齢社会における認知症対策は最も緊急な課題であり, 予防からケアに至るまで細かな対応が求められている。ここでは, 認知症の診断と治療の最近の動向, 栃木県における医療連携, 院内の認知症対策について解説する。

1. 早期診断の有用性

認知機能低下を起こす疾患には, 最も多いAlzheimer病や血管性認知症, Lewy小体型認知症, 前頭側頭葉変性症のほか, 甲状腺機能低下症, 慢性硬膜下血腫, 正常圧水頭症, ビタミン欠乏症, てんかんなどの可逆性の疾患がある。認知症の原因を正しく鑑別することにより, 可逆性の疾患であれば早期治療により認知機能が改善する可能性が高い。また, Alzheimer病であっても早期に進行抑制効果のある薬物療法を行うことが可能となる。早期診断されることにより, 本人と家族に時間と心の余裕ができ, 今後の進行に伴う準備ができる。早期に介護保険サービスを利用したり, 専門家への相談をすることにより, 症状の進行抑制や家族の心的負担を減らすことが可能となる。認知症の初期段階で診断を受けることにより本人が病気について理解することが容易となり, 任意後見人制度の利用により自分の意思決定を生かして経済損失を防止することもできる。初老期発症の認知症の

場合, 就労, 子育て中であり, 経済問題も関連してくる。早期受診により, 各種制度をより早期に利用することで経済的負担の軽減につながる。例をあげると, 精神障害者保健福祉手帳交付の申請には初診から6か月以降の診断書が必要であり, 障害年金は初診から1年半経過した日を障害認定日としている。たとえ根治することはない進行性の認知症であっても早期に受診, 診断, 治療, 心理社会的介入によるメリットは大きいと言える。

2. 認知症の診断

認知症の診断基準の代表的なものには, 世界保健機関による国際疾病分類第10版²⁾ (ICD-10) や米国国立老化研究所/Alzheimer病協会ワーキンググループ National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup (NIA-AA) 基準³⁾, 米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第5版⁴⁾ (DSM-5) がある。DSM-5は現在最も使用される診断基準⁵⁾である。少なくとも1つの認知領域(複雑性注意, 遂行機能, 学習および記憶, 言語, 知覚-運動, 社会的認知)で有意な機能障害があり, 日常の社会生活や対人関係に支障をきたし, せん妄や, その他の精神病(うつ病, 統合失調症)が否定されれば認知症と診断される(表1)。DSM-5において, 記憶障害は必須ではなくなり, neurocognitive disorders (神経認知障害群)という新たな用語が導入され, これまで使用されてきたdementiaの代わりに, major neurocognitive disorderという用語が用いられた。これらの診断基準は, 数値や測定値が明確に示されているものではない。我々が認知症の診断をする場合, 病歴や神経学的所見からその障害部位を想定し, CTやMRIの画像診断やバイオマーカーなどから, 病理を推定するあくまでも臨床診断である。最終的な診断は病理診断となるが, 臨床診断と病理診断が乖離することはよく知られている⁶⁾。

また, 認知症の高リスク群になると考えられている, 記憶障害を中心とする概念で, 認知症ではない, 軽度認

表1 DSM-5による認知症 (DSM-5) の診断基準

- A. 1つ以上の認知領域 (複雑性注意, 遂行機能, 学習および記憶, 言語, 知覚-運動, 社会的認知) において, 以前の行為水準から有意な認知の低下があるという証拠が以下に基づいている:
- (1) 本人, 本人をよく知る情報提供者, または臨床家による, 有意な認知機能の低下があったという概念, および
 - (2) 標準化された神経心理学的検査によって, それがなければ他の定量化された臨床的評価によって記録された, 実質的な認知行為の障害
- B. 毎日の活動において, 認知欠損が自立を阻害する (すなわち, 最低限, 請求書を支払う, 内服薬を管理するなど) の, 複雑な手段の日常生活動作に援助を必要とする
- C. その認知欠損は, せん妄の状況でのみ起こるものではない.
- D. その認知欠損は他の精神疾患によってうまく説明されない (例: うつ病, 統合失調症)

表2 認知障害を呈する主要な疾患

代表的な疾患	Alzheimer 病 血管性認知症 Lewy 小体型認知症 前頭側頭葉変性症 その他の認知症
可逆性の疾患	甲状腺機能低下症 慢性硬膜下血腫 正常圧水頭症 ビタミン欠乏症 てんかん

知障害 (mild cognitive impairment (MCI)⁷⁾ がある. 平均で1年間に MCI の約 10% が認知症に移行するといわれている⁸⁾.

3. 認知症の原因疾患

認知症の診断で最初に行う最も重要なことは, 可逆性, つまり治療により認知機能が改善する可能性のある疾患⁹⁾ の鑑別である (表2). 甲状腺機能低下症やビタミン B 群欠乏症は稀でない. また, 高齢者の亜急性の経過で進行する認知機能障害で多いものは慢性硬膜下血腫がある. 高齢者に多くてんかんに非けいれん性てんかん重積があり認知症と誤認されることがある. 病歴や神経所見, 採血, 画像, 脳波検査を組み合わせで診断を行う. もの忘れ専門外来で一般的に行われている検査を表3に示す.

わが国における認知症の病型の調査では, Alzheimer 病が 67.6% で最も多く, 次に血管性認知症が 19.5%, Lewy 小体型認知症 / 認知症を伴う Parkinson 病が 4.3% であった¹⁰⁾. Lewy 小体型認知症 / 認知症を伴う Parkinson 病, 前頭側頭葉変性症の有病率の経年的変化の詳細な報告はない¹¹⁾.

Alzheimer 病の特徴は, 潜行性に発症し, 緩徐に進行する. 近時記憶障害で発症し, 進行に伴い見当識障害や

遂行機能障害, 視空間認知障害が加わる. アパシーやうつ症状などの精神症状や病識の低下, 取り繕い反応や物盗られ妄想が見られる. 病初期から著明な局所神経症候を認めることは稀である¹¹⁾. DSM-5 の診断基準⁵⁾ を表4に示す.

4. 画像診断

CT や MRI の構造画像や SPECT や PET による機能画像診断の進歩で, ある程度の認知症診断が可能となった. Alzheimer 病では, CT, MRI 検査での内側側頭葉, 特に海馬の萎縮を認める. MRI では, VBM (voxel-based morphometry) を用いた解析が有用であり, 日本では脳萎縮評価支援システム (ブイエスラド[®]) が 2020 年 3 月医療機器として承認され, もの忘れ外来で広く使われている. ブイエスラド[®] 解析による Z スコアは, 内側側頭部の萎縮の程度を表す指標となる. 留意すべき点として, Alzheimer 病の診断や除外診断, 重症度診断を Z スコアの値のみでは判断できない. SPECT, FDG-PET における両側側頭葉・頭頂葉および帯状回後部の血流低下や糖代謝の低下, アミロイド (PIB) -PET における前頭葉, 後部帯状回, 楔前部のアミロイド蓄積が認められる¹²⁾ (図1). PIB-PET と FDG-PET はわが国では保険適用外検査である. MRI では, 他の認知症疾患の鑑別に有用である. 海馬に萎縮, 異常信号がある場合には, 海馬硬化症が考えられる. 側脳室の拡大, 円蓋部の脳溝の消失, シルビウス裂の拡大がある場合には正常圧水頭症である. 拡散強調画像で皮質や視床など血管分布と合わない高信号があれば Creutzfeldt-Jakob 病を疑う. 拡散強調画像で皮髄境界に沿った高信号域があれば神経核内封入体病の可能性もある. また側頭葉内側面の萎縮であっても, 左右差があれば嗜銀顆粒性認知症, 後方の海馬領域の萎縮が強い場合には神経原線維変化型認知症といったアミロイド β (Amyloid β ; A β) の蓄積が目立たない認知症や, ALS との関連が指摘されている大脳辺縁系優位型老年期 TDP-43 脳症 (LATE) など,

表3 認知症診断に必要な検査（もの忘れ専門外来で一般的に行われているもの）

問診	通常の現病歴、既往歴、家族歴、嗜好歴のほか、生育歴、教育歴、職業、家族構成、自動車運転の有無など
神経学的所見	意識の状態、質問に対する反応、言語、パーキンソニズム、歩行など
検査	
採血検査	電解質、アンモニア、血糖、甲状腺機能、梅毒、ビタミン
認知症スクリーニング	長谷川式簡易認知症スケール、Mini Mental State Examination
神経心理学的検査	SHAPSのやる気スコア、Beckの抑うつ評価、パレイドリア誘発テスト、ADAS-J cog、前頭葉機能検査
介護者・家族の評価	Behave-AD、Zaritの介護負担尺度
画像検査	頭部CT、頭部MRI (VSRAD)
髄液検査	髄液圧、細胞数、ウイルス抗体価、Tap test
脳波	てんかんの鑑別

表4 DSM-5によるAlzheimer型認知症 (DSM-5) の診断基準

- A. 認知症の診断基準に一致
- B. 少なくとも2つ以上の認知機能領域で障害が潜行性に発症し緩徐に進行する
- C. ほぼ確実なAlzheimer型認知症：1か2のどちらかを満たす
1. 家族歴または遺伝的検査からAlzheimer病の原因遺伝子変異がある
 2. 以下の3つすべてがある
 - a. 記憶・学習の低下およびほかの認知機能領域の1つ以上の低下
 - b. 着実に進行性で緩徐な認知機能低下で進行が止まることはない
 - c. 混合性の下人がない（ほかの神経変性疾患や脳血管障害、他の神経疾患、精神疾患、全身疾患など）
- 疑いのあるAlzheimer型認知症：1か2を満たさない場合
- D. 脳血管障害、他の神経変性疾患、物質の影響、そのほかの精神・神経疾患または全身疾患ではうまく説明できない

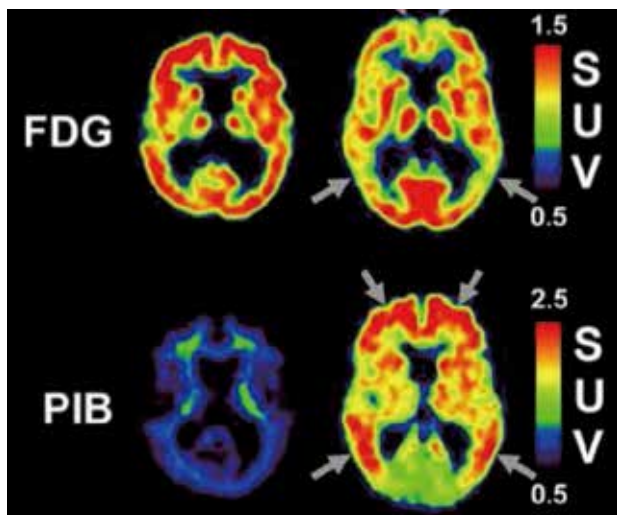


図1 正常(左)とAlzheimer病(右)のFDG-PETとPIB-PET画像
Alzheimer病(右)では、FDG-PETで糖代謝が低下し、PIB-PETでアミロイド蓄積が見られる(矢印)。

Alzheimer型認知症ではない認知症が最近注目されている。側頭葉内側の萎縮があっても病理学的にはAlzheimer型認知症ではない可能性も考えられる。

5. Alzheimer病のバイオマーカー

Alzheimer病の病理では、老人斑と神経原線維変化が認められる。 $A\beta$ の蓄積によって老人斑が形成され、リン酸化タウ蛋白(phosphorylated tau: p-tau)の蓄積によって神経原線維変化がおこり、神経細胞の脱落、脳萎縮、記憶障害、認知症を発症する¹³⁾(図2)。Alzheimer病患者の髄液では、 $A\beta_{42}$ の低下、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比の低下、総タウ蛋白(total tau: t-tau)の上昇、p-tauの上昇がみられる。2012年4月に、Creutzfeldt-Jakob病の鑑別に、髄液中のt-tauとp-tauの測定が保険収載となった。しかし、基準値に関しては様々な報告があり、施設間差もあり、明確に設定されていないのが現状である。血漿では、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比の低下、t-tauの上昇がみられる¹⁴⁾。診断に、PIB-PETはコストがかかり、髄液の $A\beta$ の測定は保険適用がない。t-tauとp-tauの測定に高齢者に侵襲度が高い髄液検査をルーチンとすることは難しい。さらに、 $A\beta$ の蓄積があっても認知機能が

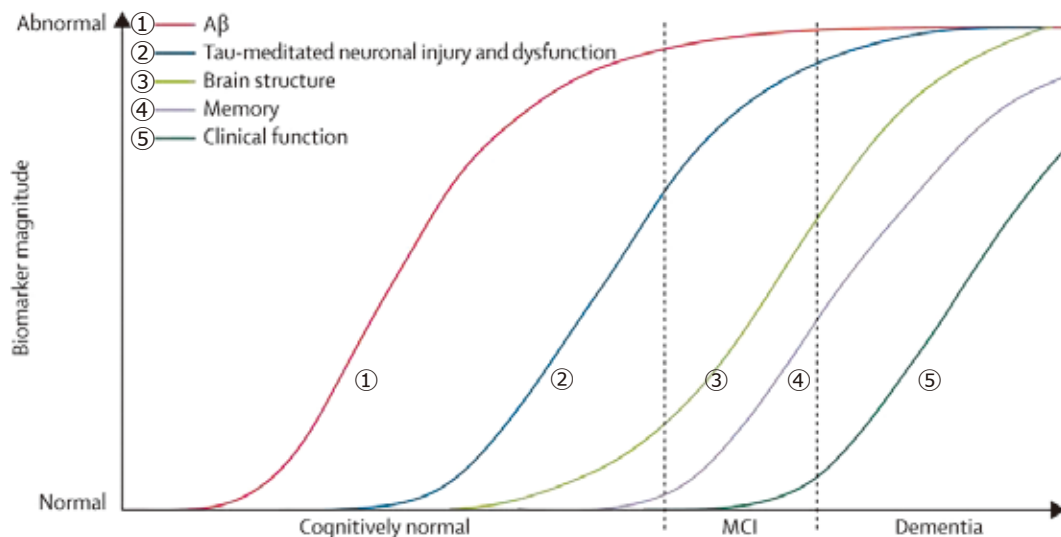


図2 Alzheimer 病理のカスケードとバイオマーカーの推移

アミロイドβ 蛋白の蓄積が最初にかかる。その後、リン酸化タウ蛋白の蓄積によって神経細胞障害が起こり、脳に器質的な異常をきたし、記憶障害を引き起こし、認知症を発症する。

一般名 (商品名)	ドネペジル (アリセプト®)	リバスチグミン (イクセロンパッチ® リバスタッチ®)	ガランタミン (レミニール®)	メマンチン (メマリー®)
作用機序	アセチルコリン エステラーゼ阻害	アセチルコリンエステラーゼ・ブ チリルコリンエステラーゼ阻害	アセチルコリンエステラーゼ阻 害・ニコチン受容体増強作用	NMDA 受容体 アンタゴニスト
アルツハイマ ー病の適応症	軽度から高度	軽度および中等度	軽度および中等度	中等度および高度
剤型	錠剤, 口腔内崩壊錠, 細粒剤, ゼリー剤	パッチ剤	錠剤, 口腔内崩壊錠, 経口服液剤	錠剤
投与回数	1日1回	1日1回	1日2回	1日1回
他疾患の適応	レビー小体型認知症			

図3 認知症治療薬

正常な例もあり、Alzheimer 病発症の根本的な原因が Aβ の蓄積であるかはまだ明らかでない。将来、Aβ や t-tau と p-tau といったバイオマーカーが簡易に測定可能となり、臨床症状にどう関連するか明らかにされることが期待される。

6. Alzheimer 病の治療

現時点では Aβ をターゲットとする疾患修飾薬の開発はまだ厳しい状況にある。認知症の患者での認知機能改善効果が認められた薬剤は 4 剤あり、コリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル, ガランタミン, リバスチグミン) と、NMDA 受容体拮抗薬 (メマンチン) がある (図 3)。認知症疾患診療ガイドラインでは、1A に位置付けられ、使用するよう勧められている¹¹⁾。コリンエステラー

ゼ阻害薬の副作用には、吐気、嘔吐、下痢の副作用があり、少量から開始し漸増する。錠剤の他、ゼリー剤やパッチ剤があり、患者の状態によって使い分けが可能である。唯一の NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンは中等度以上の Alzheimer 病に適応がある。浮動性めまいの副作用があり少量から開始し漸増する。軽度の場合には、コリンエステラーゼ阻害薬を、中等度以上の場合には、コリンエステラーゼ阻害薬または NMDA 受容体拮抗薬を選択する。効果がないか不十分、効果減弱、副作用で継続できなくなった場合には、他の薬剤に変更、またはコリンエステラーゼ阻害薬と NMDA 受容体拮抗薬併用を考慮する。

行動、心理症状 (BPSD) への対応は、環境調整や非薬物療法から行うのが望ましいが、焦燥性興奮や暴力行



図4 栃木県内の認知症疾患医療センターの設置状況

為、幻覚妄想が著しく、改善しない場合には、非定型抗精神病薬を検討する。非定型抗精神病薬は、過鎮静や死亡を含む副作用のリスクや、クエチアピンなど糖尿病に禁忌の薬剤もあり注意する。また、抑肝散もよいが、低カリウム血症の副作用に注意する。抑肝散加陳皮半夏もよく使用される。

7. 認知症の医療連携（栃木県を例に）

獨協医科大学病院（壬生）は、平成2年7月2日に老人性痴呆疾患センターとして栃木県で初めての指定・開所となり、その後、平成17年に老人性認知症センターと名称変更後、平成21年4月1日より認知症疾患医療センターとして活動している（図4）。認知症疾患医療センターは、栃木県内には10か所あり、地域における認知症の専門医療の提供の他、介護サービス事業者との連携を担う中核機関である。当院では精神神経科と脳神経内科で認知症診療を行っている。栃木県では、かかりつけ医からの認知症の相談を受けたり、認知症疾患医療センターとの連携を担う「とちぎオレンジドクター」登録制度がある。認知症サポート医養成講座を修了した地域のサポート医が登録可能であり、平成30年度末には、139人のオレンジドクターが登録している。地域の医師間の連携を強化し、認知症の容態に応じた適時適切な医療の提供、支援体制づくりが望まれる（図5）

8. 入院中の認知症対応

認知症ケアチーム

高齢者が増加すると、入院する認知症患者の割合も増える。認知症の患者は、入院すると、慣れない環境への不安、理解力の低下から、認知機能が悪化することが多い。認知症患者はせん妄をきたすことが多いことから、入院中の規則正しい生活、ベッド周辺の環境整備、栄養管理、リハビリテーション、不穏時の不適切な対応（不必要な身体拘束）を避ける、薬物治療、退院後の生活支援の助言などを目的とした、認知症ケアチームを結成した。日光医療センターでは令和元年6月より活動し、カンファレンスやラウンドを行っている。「認知症高齢者の日常生活自立度判定表」におけるランクⅢ以上に該当する入院患者を対象としている（身体的拘束を実施しない場合には14日以内の入院期間では1日150点算定可能）。チームメンバーには、医師（著者）、認知症看護認定看護師、精神保健福祉士、作業療法士、薬剤師、栄養士、地域連携医療部が在籍し、病棟看護師と共に多職種で連携を取りながら、その人らしい入院生活が継続できるよう支援している。認知症看護認定看護師や、精神保健福祉士らが、病棟内の明るい雰囲気作りとなり、認知症患者にとっても好評である。

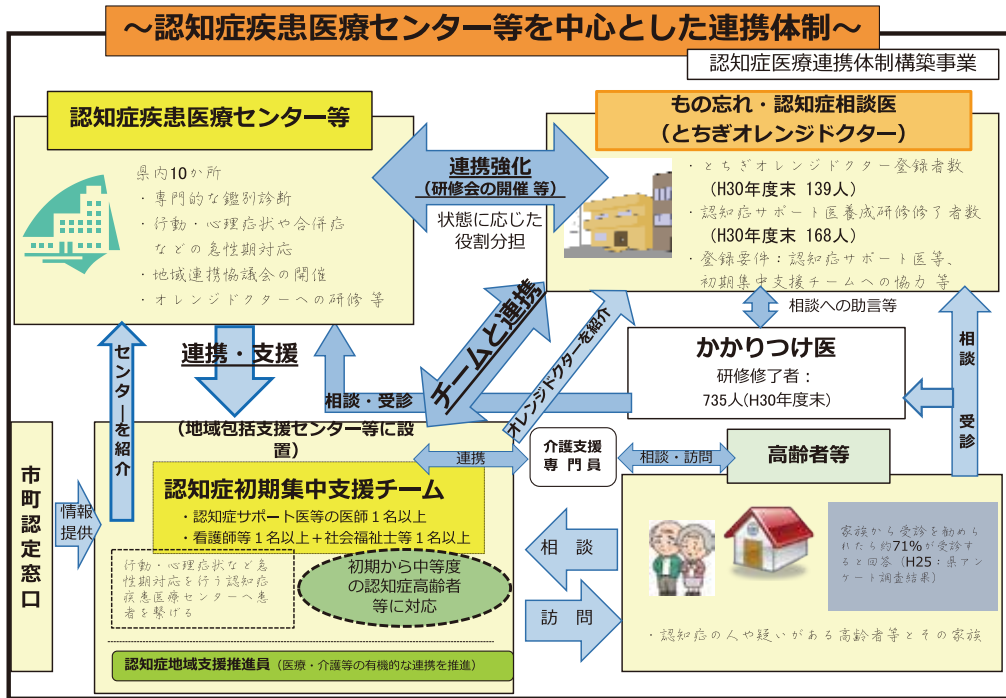


図5 認知症医療連携体制の構築

表5 せん妄のハイリスク患者のチェックリスト

1. せん妄のリスク因子の確認

- ・ 70歳以上
- ・ 脳器質的障害
- ・ 認知症
- ・ アルコール多飲
- ・ せん妄の既往
- ・ リスクとなる薬剤の使用
- ・ 全身麻酔を要する手術後またはその予定がある
- ・ リスクなし

2. ハイリスク患者に対するせん妄対策

- ・ 認知機能低下に対する介入
- ・ 脱水の治療・予防
- ・ リスクとなる薬剤の使用
- ・ 早期離床の取り組み
- ・ 疼痛管理の強化
- ・ 適切な睡眠管理
- ・ 本人及び家族へのせん妄に関する情報提供

3. 早期発見

ハイリスク患者に、せん妄対策を実施し、定型的な観察を行う

せん妄ハイリスクスクリーニング

せん妄になると、転倒転落から骨折などの外傷、点滴の自己抜去、出血や、安静が保てないことによる心肺負荷による心不全・呼吸不全、原疾患の治療が困難、入院期間の延長、認知機能障害の悪化などにより、ADLの低下や生命を脅かす可能性がある。令和2年度より日光医療センターでは、入院早期にせん妄のリスク因子(表5)を確認し、ハイリスク患者に適切なせん妄予防の対応を行うことについて新たな評価を行っている(せん妄ハイリスク患者ケア加算100点算定可能)。

9. 認知症は「共生」と「予防」の方針へ

令和元年6月18日、認知症施策推進関係閣僚会議において、認知症施策推進大綱がとりまとめられた。認知症はだれもがなりうるものであり、家族や身近な人が認知症になることなどを含め多くの人にとって身近なものとなっている。認知症の発症を遅らせ、認知症になっても希望を持って日常生活を過ごせる社会を目指し、社会的活動の推進や正しい知識と理解に基づいた予防に重点を置く、「共生」と「予防」の方針となる。認知症の人ができる限り住み慣れた地域で自分らしく暮らし続けることができる、認知症の人の尊厳を重視した社会づくりが求められている。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金特別研究事業. 日本における認知症高齢者人口の将来推計に関する研究. 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 日本における認知症高齢者人口の将来推計に関する研究班, 2015.
- 2) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva: World Health Organization, 1993.
- 3) McKann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**: 263-269, 2011.
- 4) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013.
- 5) 日本精神神経学会日本語版用語監修, 高橋三郎, 大野裕監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 東京, 医学書院, 2014.
- 6) Beach TG, Monsell SE, Philips LE, et al: Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol* **71**: 266-273, 2012.
- 7) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **58**: 1985-1992, 2001.
- 8) Bruscoli M, Lovestone S: Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* **16**: 129-140, 2004.
- 9) 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター編: 認知症サポート医養成研修テキスト; 令和元年度改定.
- 10) 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 平成 23 年度~平成 24 年度総合研究報告書, 2013.
- 11) 日本神経学会 (監修): 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 (編集) 医学書院.
- 12) Cohen AD, Klunk WE: Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *J Nucl Med* **48**: 547-552, 2014.
- 13) Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* **9**: 119-128, 2010.
- 14) Molinuevo JL, Ayton S, Batrla S, et al: Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol* **136**: 821-853, 2018.