

## 第3章 アルツハイマー病の診断

# 評価スケール

### 要旨

現在アルツハイマー病の診断の際、判断材料の一つとして汎用されている評価スケールを本稿では概説する。評価スケールを、スクリーニング検査、詳細な神経心理学的検査・高次機能検査のためのスケール、観察式認知機能評価スケール、その他のスケールに分けて特徴を解説する。さらに、新規スクリーニング法としてタッチパネル式コンピューターを用いたアルツハイマー病の簡易スクリーニング法を紹介する。アルツハイマー病の早期診断のための簡易スクリーニング法と確定診断に役立つ有用な評価スケールが望まれる。

### はじめに

現在アルツハイマー病の診断は、各種の診断基準に合致するか否かでやっている。その際の判断材料の一つとして汎用されているものに評価スケールが存在する。本稿では各種の評価スケールを紹介し、その利点、欠点、使い方のポイントについて概説する。

#### 1. スクリーニング検査

スクリーニング検査として用いる評価スケールとして代表的なものに、長谷川式簡易知的機能検査—改訂版 (HDS-R)、ミニメンタルステート検査 (MMSE) がある。共にスクリーニングを目的としたスケールで日常診療の中で汎用されている。HDS-R は本邦で作成されたものであり、MMSE は欧米で作成されたものである。HDS-R の特徴としては、最後の問題で言葉の流暢性を調べる検査があり、これは前頭葉の機能を反映する実行機能を見ており、これが MMSE にはない。一方 MMSE は、図形の模写や文章作成などの動作性検査が含まれている点の特徴である。ただ、図形の模写が、平面図形であるため平易であり、軽度の構成失行を検出できない。

### ● キーワード

痴呆  
観察式  
質問式  
スクリーニング  
タッチパネル式  
コンピューター

表1 アルツハイマー病評価スケール (ADAS)

## ADAS-Jcog 採点表

検査日： 年 月 日 患者名： 男・女 歳  
 検査者： 所要時間： 分  
 その他観察：

項目	評価基準	得点
1. 単語再生*	正解数 [①] ② ③ 平均 ] 10- (平均正解数)	
2. □頭言語能力	0 : 全く支障なし 1 : ごく軽度 2 : 軽度 3 : 中程度 4 : やや重度 5 : 重度	
3. 言語の聴覚的理解	0 : 全く支障なし 1 : ごく軽度 2 : 軽度 3 : 中程度 4 : やや重度 5 : 重度	
4. 自発語における喚語困難	0 : 全く支障なし 1 : ごく軽度 2 : 軽度 3 : 中程度 4 : やや重度 5 : 重度	
5. □頭命令に従う	各段階の正確数 : □1段階 □2段階 □3段階 □4段階 □5段階 従えた命令の数 [ ] 5- (平均正解数)	
6. 手指および物品呼称	(不正解の数) 0 : 0~2 1 : 3~5 2 : 6~8 3 : 9~11 4 : 12~14 5 : 15~17	
7. 構成行為 (描画) (不正解な図形の数)	図形の正確性 : □円 □2つの長方形 □ひし形 □立方体 なぞり書き : □なし □あり 0 : 0 (すべて正解) 1 : 1 図形のみ 2 : 2 図形 3 : 3 図形 4 : 4 図形またはなぞり書き、囲い込み 5 : 書かれていない	
8. 観念運動	(一括指示時に達成できなかった動作) □1段階 □2段階 □3段階 □4段階 □5段階 一括指示でできた動作の数 [ ] 5- (平均正解数) (部分指示の有無) □なし □あり □1段階 □2段階 □3段階 □4段階 □5段階 (部分指示時に達成できなかった動作) □1段階 □2段階 □3段階 □4段階 □5段階	
9. 見当識	正解数 [ ] 8- (平均正解数)	
10. 単語再認*	正解数 [①] ② ③ 平均 ] 12- (平均正解数)	
11. テスト指示の再生能力	0 : 全く支障なし 1 : ごく軽度 2 : 軽度 3 : 中程度 4 : やや重度 5 : 高度	
合計得点	(得点範囲 : 0~70)	/70

\*単語再生と単語再認は小数点以下第2位を四捨五入して第1位までを記入する。

表2 ウェクスラー成人知能評価スケール改訂版 (WAIS-R)

Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R)		
検査日:	年 月 日	患者名: 男・女 歳
職業:	最終学歴:	所要時間: 時間 分
検査者:		
その他観察:		
言語性検査		動作性検査
粗点 評価点 (SS)		粗点 評価点 (SS)
1 知識		2 絵画完成
3 数唱		4 絵画配列
5 単語		6 積木模様
7 算数		8 組合せ
9 理解		10 符号
11 類似		
言語性評価点合計 (VSS)		動作性評価点合計 (PSS)
VIQ	PIQ	IQ

略語：巻末の略語集参照

## 2. 詳細な神経心理学的検査・高次機能検査のためのスケール

### 1) アルツハイマー病評価スケール (ADAS)

新薬の治験や薬物療法の効果判定に国際的に用いられている検査である(表1)<sup>1)</sup>。認知機能検査 (ADAS cog) と非認知機能検査 (ADAS non cog) から成り、認知機能検査には、① 単語再生、② 口頭言語能力、③ 言語の聴覚的理解、④ 自発語における換語困難、⑤ 口頭命令に従う、⑥ 手指および物品呼称、⑦ 構成行為、⑧ 観念運動、⑨ 見当識、⑩ 単語再認、⑪ テスト教示の再生能力、の 11 の尺度から評価項目がある。非認知機能検査には、① 涙もろさ、② 抑うつ気分、③ 集中力の欠如、④ 検査に対する協力度、⑤ 妄想、⑥ 幻覚、⑦ 徘徊、⑧ 多動、⑨ 振戦、⑩ 食欲の亢進・減少、の 10 の尺度から成っている。アルツハイマー型痴呆の治療の治験には ADAS cog のみが独立して使用されることが多い。満点は 70 点 (全く答えられない場合) で、15 点は MMSE 26 点相当と考えられる。施行は約 30

表3 機能評価ステージ (FAST)

Functional Assessment Staging (FAST)			
検査日: 年 月 日		患者名: 男・女 歳	
FAST stage	臨床診断	FAST の特徴	臨床的特徴
1. 認知機能障害なし	正常	主観的および客観的機能低下は認められない。	5～10年前と比較して職業あるいは社会生活上、主観的および客観的にも変化は全く認められず支障を来すこともない。
2. 非常に軽度の認知機能低下	年齢相応	物の置き忘れを訴える。喚語困難。	名前や物の場所、約束を忘れていたりすることがあるが年齢相応の変化であり、親しい友人や同僚にも通常は気がつかれない。複雑な仕事を遂行したり、込み入った社会生活に適応していくうえで支障はない。多くの場合、正常な老化以外の状態は認められない。
3. 軽度の認知機能低下	境界領域	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。新しい場所に旅行することは困難。	重要な約束を忘れてしまうことがある。初めての土地への旅行のような複雑な作業を遂行する場合には、機能低下が明らかになる。買い物や家計の管理あるいはよく知っている場所への旅行など日常行っている作業をするうえで支障はない。熟練を要する職業や社会的活動から退職してしまうこともあるが、その後の日常生活の中では障害は明らかとはならず、臨床的には軽微である。
4. 中等度の認知機能低下	軽度のアルツハイマー病	夕食に客を招く段取りを付けたり、買い物をしたりする程度の仕事でも支障を来す。	買い物で必要な物を必要な量だけ買うことができない。誰かがついて行かないと買い物の勘定を正しく払うことができない。自分で洋服を選んで着たり、入浴したり、行き慣れている所へ行ったりすることには支障はないために日常生活では介助を要しないが、社会生活では支障を来すことがある。単身でアパート生活している老人の場合、家賃の額で大家とトラブルを起すようなことがある。
5. やや重度の認知機能低下	中等度のアルツハイマー病	介助なしでは適切な洋服を選んで着ることができない。入浴させるときにも何とかなだめすかして説得することが必要なこともある。	家庭での日常生活でも自立できない。買い物を1人ですることはできない。季節に合った洋服が選べず、明らかに釣り合いがとれていない組み合わせで服を着たりするために、きちんと服をそろえるなどの介助が必要となる。毎日の入浴を忘れることもある。なだめすかして入浴させなければならない。自分で体をきちんと洗うことができるし、お湯の調節もできる。自動車を適切かつ安全に運転できなくなり、不適切にスピードを上げたり下げたり、また、信号を無視したりする。無事故だった人が初めて事故を起すこともある。大声をあげたりするような感情障害や多動、睡眠障害によって家庭で不適応を起し医師による治療的かわりがしばしば必要になる。

<p>6. 重度の認知機能低下</p>	<p>やや重度のアルツハイマー病</p>	<p>(a) 不適切な着衣</p>	<p>寝間着の上に普段着を重ねて着てしまう。靴紐が結べなかったり、ボタンを掛けられなかったり、ネクタイをきちんと結べなかったり、左右間違えずに靴を履けなかったりする。着衣も介助が必要になる。</p>
		<p>(b) 入浴に介助を要する。入浴を嫌がる。</p>	<p>お湯の温度や量の調節ができなくなり、体もうまく洗えなくなる。浴槽への出入りもできにくくなり、風呂から出た後もきちんと体を拭くことができない。このような障害に先行して風呂に入りたがらない、嫌がるという行動が見られることもある。</p>
		<p>(c) トイレの水を流せなくなる。</p>	<p>用を済ませた後、水を流すのを忘れて、きちんと拭くのを忘れる。あるいは済ませたあと服をきちんと直せなかったりする。</p>
		<p>(d) 尿失禁</p>	<p>時に (C) の段階と同時に起るが、これらの段階の間には数ヶ月の間隔があることが多い。この時期に起る尿失禁は、尿路感染や他の生殖器泌尿器系の障害がなく起る。この時期の尿失禁は、適切な排尿行動を行ううえでの認知機能の低下によって起る。</p>
		<p>(e) 便失禁</p>	<p>この時期の障害は、(c) や (d) の段階で見られることもあるが、通常は、一時的にしる別々に見られることが多い。焦燥や明らかな精神病様症状のために医療施設を受信することも多い。攻撃的行為や失禁のために施設入所が考慮されることが多い。</p>
<p>7. 非常に重度の認知機能低下</p>	<p>重度のアルツハイマー病</p>	<p>(a) 最大限約6個に限定された言語機能の低下</p>	<p>語彙と言語能力の貧困はアルツハイマー病の特徴であるが、発語量の減少と話し言葉のとぎれがしばしば認められる。さらに進行すると完全な文章を話す能力が次第に失われる。失禁が見られるようになると、話し言葉は幾つかの単語あるいは短い文節に限られ、語彙は2、3単語にのみ限られてしまう。</p>
		<p>(b) 理解しうる語彙はただ1つの単語となる</p>	<p>最後に残される単語には個人差があり、ある患者では“はい”という言葉が肯定と否定の両方の意志を示すときもあり、逆に“いいえ”という返事が両方の意味を持つこともある。病気が進行するに従って、このようなただ一つの言葉も失われてしまう。一見、言葉が完全に失われてしまったと思われてから数ヶ月後に突然最後に残されていた単語を一時的に発語することがあるが、理解しうる話し言葉が失われた後は叫び声や意味不明のぶつぶつ言う声のみとなる。</p>
		<p>(c) 歩行能力の喪失</p>	<p>歩行障害が出現する。ゆっくりとした小刻みの歩行となり階段の上り下りに介助を要するようになる。歩行ができなくなる時期に個人差はあるが、次第に歩行がゆっくりとなり、歩幅が小さくなっていく場合もあり、歩くときに前方あるいは後方や側方に傾いたりする。寝たきりとなって数ヶ月すると拘縮が出現する。</p>

		(d) 着座能力の喪失	寝たきりの状態であっても初めのうち介助なしで椅子に座っていることは可能である。しかし、次第に介助なしで椅子に座っていることもできなくなる。この時期ではまだ笑ったり、掴んだり、握ることはできる。
		(e) 笑う能力の喪失	この時期では刺激に対して眼球をゆっくり動かすことは可能である。多くの患者では把握反射は嚙下運動とともに保たれる。
		(f) 昏迷および昏睡	アルツハイマー病の末期とも言えるこの時期は、本疾患に付随する代謝機能の低下と関連する。

～60分かかり、多忙な日常診療の中で用いることはかなり難しい。

## 2) ウェクスラー成人知能評価スケール改訂版 (WAIS-R)

IQが算出でき、言語性IQと動作性IQに分けて評価できる(表2)。高次機能評価のスケールとして信頼性が高いが、適用年齢が74歳までとなっており、痴呆性高齢者は75歳以上に多く見られ施行が限定される。また、施行に1～2時間要し、患者の負担が大きい欠点がある。

## 3. 観察式認知機能評価スケール

前述の詳細な神経心理学的検査・高次機能検査は、高齢者には精神的にも肉体的にも負担が大きい。観察式検査はこのような欠点がなく有用である。ただ観察者に観察力が要求される。

### 1) 精神機能障害スケール (MENFIS)

認知機能障害(場所の見当識、時間の見当識、最近の記憶、昔の記憶、会話理解の障害、意思表示の障害、判断の障害)、動機付けの機能障害(自発性の障害、興味・感心の障害、気力の障害)、感情機能障害(感情表現の多様性の障害、感情表現の安定性の障害、感情表現の適切性の障害)合計13項目について、0(全く障害なし)から6(完全な障害)までの7段階で評価する。

### 2) 機能評価ステージ (FAST)

日常の行動の観察から重症度を評価するスケールであり、痴呆の病期を7段階に分類している(表3)<sup>2)</sup>。重症度の指標となる症状が記載されており、比較的判断しやすく有用なスケールである。正常とは

表4 臨床的痴呆評価 (CDR)

Clinical Dementia Rating (CDR)					
検査日： 年 月 日		患者名：		男・女 歳	
	健康 (CDR 0)	痴呆の疑い (CDR 0.5)	軽度痴呆 (CDR1)	中等度痴呆 (CDR2)	重症痴呆 (CDR3)
記憶	記憶障害なし 時に若干のもの の忘れ	一貫した軽い もの忘れ 出来事を部分的 に思い出さず 良性健忘	中等度記憶障 害、特に最近 の出来事に対 するもの 日常生活に支障	重度記憶障害 高度に学習し た記憶障害は 保持、新しい ものはすぐに 忘れる	重度記憶障害 断片的記憶の み残存
見当識	見当識障害 なし	同左	時間に対して の障害あり、 検査では場所、 人物の失見当 なし、しかし 時に地誌的失 見当あり	常時、時間の 失見当、時に 場所の失見当 あり	人物への見当 識のみ
判断力 と問題 解決	適切な判断力、 問題解決、	問題解決能力 の障害が疑わ れる	複雑な問題解 決に関する中 等度の障害 社会的判断力 は保持	重度の問題解 決能力の障害 社会的判断力 の障害	判断不能 問題解決不能
社会適応	仕事、買い物、 ビジネス、金 銭の取り扱 い、ボランテ ィアや社会的 グループで、 普通の自立し た生活	左記の活動の 軽度障害もし くはその疑い	左記の活動の 幾つかにかか わっていても、 自立した機能 が果せない	家庭内（一般 社会）では独 立した機能は 果たせない	同左
家庭状況 および趣 味・関心	家での生活趣 味、知的関心 が保持されて いる	同左、もしく は若干の障害	軽度の家庭生 活の障害 複雑な家事は 障害 高度の趣味・ 関心の喪失	単純な家事の みに限定され た関心	家庭内不適応
介護状況	セルフケア完全	同左	ときどき激励 が必要	着衣、衛生管 理などの身の 回りのことに 介助が必要	日常生活に十 分な介護を要 する しばしば失禁
総合 CDR : _____					

図1 痴呆簡易スクリーニングのためのタッチパネル式コンピューター



言えないが痴呆とも言えないという“境界状態”が分類されており、現在注目されている軽度認知障害 (MCI) に相当するものと思われる。また、“重度”と“極めて重度”などを詳細に分類しているところも特徴である。

### 3) 臨床的痴呆評価 (CDR)

痴呆の重症度評価法の一つで、近年汎用されている (表4)<sup>3)</sup>。評価項目は ① 記憶, ② 見当識, ③ 判断力と問題解決, ④ 社会適応, ⑤ 家庭状況および趣味・関心, ⑥ 介護状況の6項目から成る。この6項目について5段階の評価を行った後、総合的な重症度を判定する。従来の判定方法が複雑であるため、近年簡易な判定方法が示されている。ちなみに、MCI は CDR 0.5 程度として評価されていることが多い。

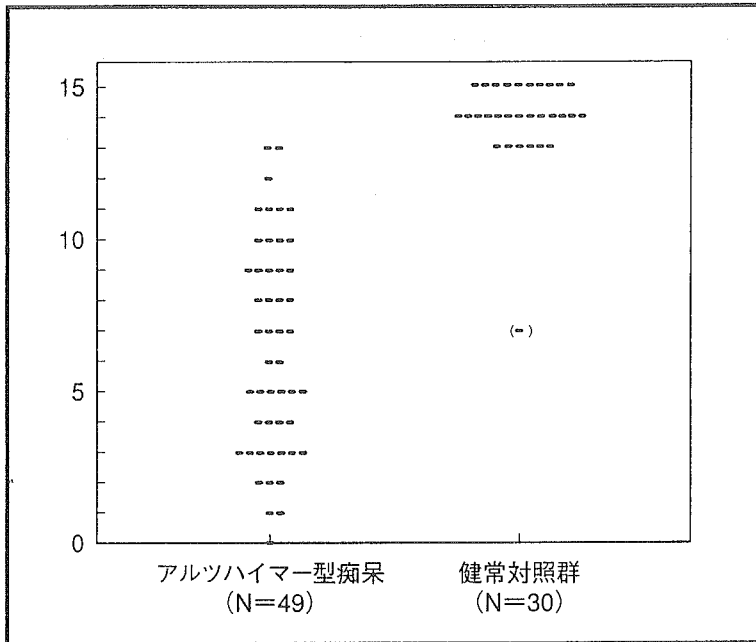
### 4. その他のスケール

#### 1) 高齢者うつ病評価スケール (GDS)

高齢者うつ病のスクリーニングテストとして汎用されているスケールである<sup>4)</sup>。痴呆症の診断に際し、うつ病との鑑別は重要であり、鑑別診断の一つの指標として用いられる。



図2 タッチパネル式コンピューターを用いた痴呆の簡易スクリーニング法の結果



## 5. 新規スクリーニング法

我々は、タッチパネル式コンピューターを用いたアルツハイマー病の簡易スクリーニング法を開発した(図1)<sup>5)</sup>。この内容としては、遅延再生、時間の見当識、視空間失認などの最もアルツハイマー病検出に鋭敏な項目のみを選択し、コンピューターで施行可能にしたものである。その有用性を検討したところ、感度 96%、特異度 97% と極めて有用な結果が得られた(図2)。この方法の利点として、

手軽にどこでも簡便に行え、非侵襲的で、検者による差もなく、かつ精度も高いことである。今後は、自動血圧計によって血圧測定がどこでも手軽に簡易に行えるように、“もの忘れ”の検査も行えるようになることが期待される。

## おわりに

アルツハイマー病治療薬として塩酸ドネペジル(商品名アリセプト<sup>®</sup>)が本邦でも発売され治療が可能となり、効果が期待されている<sup>6)</sup>。このことから、アルツハイマー型痴呆の診断が早期にかつ的確にできるか否かが重要なポイントとなってくる。このためには、簡易なスクリーニング法と確定診断に役立つ有用な評価スケールが望まれる。

浦上 克哉・谷口美也子

## 文献

- 1) Rosen W, et al: A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141: 1356-1364, 1984.
- 2) Reisberg B, et al: Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Ann NY Acad Sci* 435: 481-483, 1984.
- 3) Hughes CP, et al: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140: 566-572, 1982.
- 4) Sheikh JI, et al: Geriatric depression scale (GDS), recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontologist* 5: 165-173, 1986.
- 5) 浦上克哉, 他: アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. *老年精医誌* 13: 5-10, 2002.
- 6) 浦上克哉, 他: アルツハイマー病における塩酸ドネペジル (アリセプト) の使用経験 - 絵の描けるようになった著効例の報告 -. *診療と新薬* 37: 1087-1091, 2000.

特集：痴呆の早期診断・治療と総合的機能評価—もの忘れ外来の現状と役割—

II. 痴呆治療の基礎

1. 中核症状に対する薬物療法

Urakami Katsuya  
浦上 克哉

ライフ・サイエンス



## 痴呆の早期診断・治療と総合的機能評価 —もの忘れ外来の現状と役割—

### II. 痴呆治療の基礎

## 1. 中核症状に対する薬物療法

Urakami Katsuya  
浦上 克哉\*

\*鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座教授

#### はじめに

本邦で現在市販されている痴呆症の中核症状に有効な薬剤は、アルツハイマー型痴呆(以下、AD)に対する塩酸ドネペジルのみである。塩酸ドネペジルは、単に認知機能の改善だけではなくQOLの改善をもたらし、多くの恩恵を与えている。今後、より有効な薬剤が市販されると考えられるが、現時点ではこの塩酸ドネペジルを効果的に使うことができるかが、われわれ臨床家に問われるところである。

そこで本稿では、塩酸ドネペジルの効果、使い方、注意点、AD以外の痴呆への効果などを紹介し、今後の展望について述べる。

#### ADに対する塩酸ドネペジルの効果

塩酸ドネペジルは、ADの脳内で減少したアセチルコリン(Ach)を増やすことによって、記憶を改善する対症療法薬と位置づけられる。

自験例での有効性をまとめると、対象43例中49%(21例)に改善がみられ、不変が35%(15例)、悪化7%(3例)、中止9%(4例)であった<sup>1)</sup>。この結果は、国内におけるその他の報告とも一致している<sup>2)</sup>。改善例の中には、行きつけの店へも買い物に行けなくなった74歳の女性が、塩酸ドネペジル内服により、忘れずに覚えていることが多くなっただけでなく、幼稚園の先生をしている娘さんの仕事の手伝いをきちんとでき

るようになった著効例もある。

また現在、塩酸ドネペジルは軽度から中等度のADが適応となっているが、重症例でも有効例がある。われわれは、会話がほとんどかみ合わなくなった重症例で、塩酸ドネペジルの投与により意欲的となって会話の内容もかみ合うようになり、さらに絵を描けるようになった症例を経験した。最初は色を塗りつぶすだけであったが、次第に線が書け、次いで丸が書けるようになり、形を成すようになった。その後、3年を経過した現在も絵を続けて描いていて、しかもクレヨンから絵の具へと、使う道具にも進歩がみられている<sup>3)</sup>。

ADは進行性の病気であり、“不変”の考え方が重要である。例えば腹痛など通常の病気であれば、不変は改善していないことになるが、ADでは不変イコール進行抑制と考えることができる。また、図1のように、塩酸ドネペジル投与後、約1年経過すると徐々に悪化してくるといわれているが、全例がそうなるわけではなく、良好な状態が維持される症例もある。そういう点からも、塩酸ドネペジルによる症状の進行抑制はQOLの維持、通院治療期間の延長などにつながり、医療経済学的にみても非常に有用である。

#### 軽度認知障害(MCI)に対する 塩酸ドネペジルの効果

ADの前段階として、MCI(mild cognitive impairment)という概念が提唱されている。Petersenら<sup>4)</sup>が提唱したMCIの定義は、①自覚的なもの忘れの訴えがある、②客観的な記憶障害を認める、③記憶障害以外の

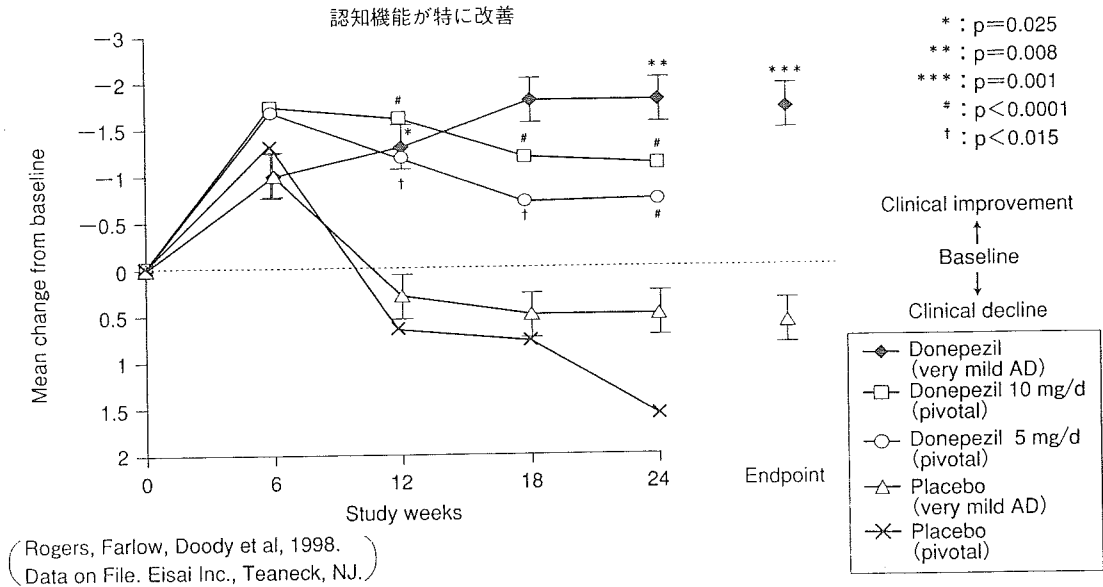


図3 Modified ADAS-cog total score

酸ドネペジルの、症状の進行抑制効果であるが、少しでも進行を防ぐことができれば、来るべき根本治療薬に間に合う可能性が出てくるということである。②については、根本治療薬ができて対症療法薬が不要になることはないということである。神経内科領域では、重症筋無力症という病気があり、既に胸腺摘出術やステロイド療法といった根本療法が確立されているが、対症療法であるAchE阻害薬は不要になっていない。実際、この対症療法薬であるAchE阻害薬を投与したときが患者にとって筋力回復を自覚でき、最も喜ばれるのである。このような事実からも、対症療法薬である塩酸ドネペジルは今後も重要な役割を担っていくと考えられる。

必要なものであり、塩酸ドネペジルはリリーフ役としても重要な役割を担っている。しかし、現時点ではADに対する効果に関して、反応が良好な群(responder)と良好でない群(non-responder)の存在が知られており、その差異の解明が大きな課題となっている。われわれはAch受容体(AchR)に着目し、AchR  $\alpha 7$ の遺伝子多型の検討によりnon-responder群に比しresponder群で、ヘテロの頻度が有意に多いことを明らかにした<sup>13)</sup>。まだ例数が少なくさらなる検討が必要であるが、AchR  $\alpha 7$ 遺伝子多型の検査が塩酸ドネペジルの有効性の予知に役立つ可能性が示唆される。今後、真のresponderとnon-responderを区別するパラメータの解明が必要である。

### 今後の検討課題

ADの治療では、薬物療法だけではなく非薬物療法との併用が有効である可能性がある<sup>11)</sup>。そのような観点から、様々な非薬物療法が試みられており、われわれもアロマセラピーについて検討した。その結果、軽度から中等度のAD患者において、自覚性および感情機能のみならず知的機能にも改善傾向が示された。今後は、さらに多数例で検討していきたいと考えている。非薬物療法的介入の薬物療法との併用効果について明らかにしていくことも大切である<sup>12)</sup>。

前述のように、根本治療薬の開発が進んでいるが、対症療法は根本治療が可能になったとしてもいつでも

### 文献

- 1) 浦上克哉, 涌谷陽介, 中島健二: アルツハイマー病における塩酸ドネペジル(アリセプト)の使用経験; 絵の描けるようになった著効例の報告. 新薬と臨床 37: 1087-1091. 2000
- 2) Homma, A. et al. (E2020 study group): Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease; 24-week, multicenter double-blind, placebo-controlled study in Japan. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 11: 299-313. 2000
- 3) 浦上克哉ほか: アルツハイマー病における塩酸ドネペジルの有効性とアセチルコリンエステラーゼ及びアセチルコリンレセプター遺伝子多型との関連の検討. 内

- 科専門医会誌 14 : 424-428, 2002
- 4) Petersen, R. C. et al. : Mild cognitive impairment ; clinical characterization and outcome. Arch. Neurol. 56 : 303-308, 1999
  - 5) Salloway, S. et al. : Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment : a randomized placebo-controlled trial. Neurology 63 : 651-657, 2004
  - 6) Samuel, W. et al. : Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies : a preliminary study. Int. J. Geriatr. Psychiatry 15 : 794-802, 2000
  - 7) Wilkinson, D. et al. : Donepezil in vascular dementia : a randomized, placebo-controlled study. Neurology 61 : 479-486, 2003
  - 8) Risch, S. C. et al. : A double-blind placebo-controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient : functional MRI correlates. Neurocase 7 : 105-110, 2001
  - 9) Lott, I. T. et al. : Down syndrome and Alzheimer disease. Response to donepezil. Arch. Neurol. 59 : 1133-1136, 2002
  - 10) Schenk, D. et al. : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400 : 173-177, 1999
  - 11) 浦上克哉ほか : アルツハイマー病へのアプローチ : 内科的治療. J. Clin. Rehabil. 12 : 116-119, 2003
  - 12) 浦上克哉, 谷口美也子 : アルツハイマー病に対するその他の治療の試みの現況. 老年精医誌 14 : 567-569, 2003
  - 13) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司ほか : アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. 老年精医誌 13 : 5-10, 2002

#### 要 旨

現在のところ, わが国で市販されているアルツハイマー型痴呆(以下, AD)治療薬は塩酸ドネペジルのみである。塩酸ドネペジルは対症療法薬ではあるが, 単に認知機能の改善だけではなくQOLの改善をもたらし, 多くの恩恵を与えている。このための, より早期の段階で治療する試みがなされてきている。欧米でMCIやvery early ADを対象として治験がなされているが, どちらも有効性を示す結果が得られている。近年, ADの治療薬開発は, 根本的な治療を目指した研究が世界的規模で極めて精力的に行われている。このような根本治療薬開発がなされてきている中で, 塩酸ドネペジルの将来的意義としては, ①来るべき根本治療薬への重要なリリーフ役, ②対症療法薬として今後も重要な役割をもつ, の2つがあると考えられる。今後の課題の1つとして, ADに対する効果に関して, 反応が良好な群(responder)と良好でない群(non-responder)の差異の解明が求められている。われわれは, アセチルコリン受容体(AchR)  $\alpha 7$ の遺伝子多型の検討により, non-responder群に比しresponder群でヘテロの頻度が有意に多いことを明らかにし, AchR  $\alpha 7$ 遺伝子多型の検査が塩酸ドネペジルの有効性の予知に役立つ可能性を指摘した。今後, responderとnon-responderを区別するパラメータのさらなる解明が必要である。

# 痴呆性高齢者の診断と検査

ここでは、アルツハイマー型痴呆の診断を中心に述べる。アルツハイマー型痴呆は近年わが国でも増加してきており、痴呆性疾患の約半数を占めている<sup>1,2)</sup>。また、近年塩酸ドネペジル（商品名アリセプト）が日本でも発売され治療が可能となり、効果が期待されている<sup>3)</sup>。このことから、アルツハイマー型痴呆の診断が早期にかつ的確にできるか否かが重要なポイントとなってくる。

## 1. 診断

現在のアルツハイマー型痴呆診断の主体は除外診断である。詳細な問診、内科学的診察、神経学的診察、神経心理学的検査、検尿一般、血液一般、血液生化学検査、内分泌学的検査、生理学的検査、画像検査、髄液検査などを行い、DSM-IV、NINCDS-ADRDAの診断基準を満たすものをアルツハイマー型痴呆と診断している。基本概念としては、緩徐に進行する痴呆症状のために日常的、社会的生活に支障を来すということである。しかし、この概念の日常的、社会的生活に支障を来すということには、著しい個人差が存在することが問題であり、科学的根拠に基づいていない。しかも、この基準は治療がなかった時代の診断基準であり、できる限り確実に診断しようとした頃のものである。塩酸ドネペジル（商品名アリセプト）というアルツハイマー型痴呆の薬剤が発売された今日、より早期診断が求められ、科学的根拠に基づいた早期診断が可能な診断基準の作成が望まれる。

問診では、物忘れなどの症状の発症時期が明確でなく、徐々に進行していくことが本症の特徴である。家族性アルツハイマー病の若年発症のケースでは進行が急速なことがあるが、65歳以上で発症してくる老年発症のアルツハイマー型痴呆ではほぼ当てはまる。鑑別診断で最も重要な脳血管性痴呆では、発症時期が比較的明確であり、典型例では階段状に悪化していく。また、主訴が物忘れではなく、性格変化や周囲を困らせる症状で来院する

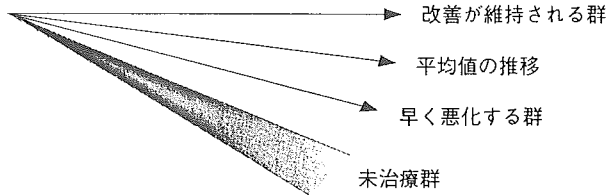


図1 塩酸ドネペジルの長期経過

高次機能障害がない、④日常生活動作は保たれている、⑤痴呆の診断基準を満たさない、というものである。このMCIの定義には現在のところ一致した見解が得られていないが、少なくとも正常とADの間に移行期のような状態が存在することは確かであり、痴呆症の前段階あるいは極めて早期のADをとらえている可能性がある。

わが国ではMCIに対する塩酸ドネペジルの適応はないが、自験例で「もの忘れが改善した」あるいは「頭がスッキリした」という自覚が得られ、長谷川式簡易知的機能検査-改訂版(HDS-R: Hasegawa's dementia scale-revised)あるいはMMSEなどのスコアの改善もみられた症例を経験した。

欧米では塩酸ドネペジルをはじめ、各種薬剤のMCIに対する臨床試験が行われている。米国でのMCI患者270例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験では、プラセボ投与群に比し塩酸ドネペジル投与群で24週後のmodified ADAS-cog total scoreが有意に改善することが示された(図2)<sup>5)</sup>。また、患者の全般評価においても悪化例はプラセボ群に多く、塩酸ドネペジル投与群では改善例が多いという結果が得られている。

### Very mild ADに対する 塩酸ドネペジルの効果

Very mild ADを対象とした多施設臨床試験が最近米国でなされ、大変興味ある結果が得られた。153例のvery mild ADを対象として、塩酸ドネペジル10 mg/日で24週間投与する多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験が施行された。対象の選定基準としては、CDR (clinical dementia rating) 0.5~1.0で、MMSE (mini mental state examination) は21~26点とし、有効性の評価はmodified ADAS (Alzheimer's disease assessment scale)-cogとMMSEを用いている。その結果、modified ADAS-cogのtotal score、MMSEともに塩酸ドネペジル投与群でプラセボ群と比較して有意な改善

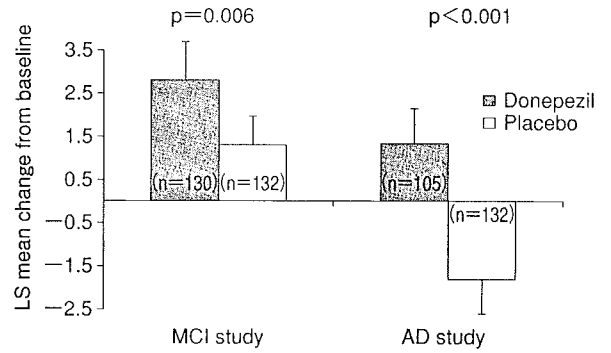


図2 MCIとADを対象とした塩酸ドネペジルの24週目のmodified ADAS-cog total score

がみられた。最も興味深いのは、図3に示すごとくmodified ADAS-cogのcognitive performanceにおいて、特にvery mild AD群で最も良い改善効果を示したことである。また、MMSEでも同様の結果を示した。塩酸ドネペジルをADのより早期から投与する意義が証明されたものと考えられる。

### AD以外の痴呆への効果

レビー小体型痴呆(DLB)では、AD同様にアセチルコリン系神経系が障害されており、このため塩酸ドネペジルが有効と考えられている<sup>6)</sup>。脳血管性痴呆(VD)では、欧米で二重盲検比較試験が既に行われており、有意な改善効果が報告されている<sup>7)</sup>。統合失調症<sup>8)</sup>やダウン症候群<sup>9)</sup>の認知機能低下にも改善効果がみられたとする報告もなされている。

### 期待される根本治療薬と 塩酸ドネペジルの将来的意義

近年、ADの治療薬開発は、根本的な治療を目指した研究が世界的規模で極めて精力的に行われている。現在最も先端を行っているのは、 $\beta$ および $\gamma$ セクレターゼ阻害薬とアミロイド $\beta$ 蛋白ワクチン療法<sup>10)</sup>などである。どちらもADの最も早期病変と考えられるアミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )の沈着を防ぐ、あるいは消去する治療的アプローチである。詳細は本誌別稿で述べられるので、そちらを参照されたい。このような根本治療薬開発がなされてきている中で、塩酸ドネペジルの将来的意義としては、①来るべき根本治療薬への重要なリリーフ役、②対症療法薬として今後も重要な役割をもつ、の2つがあると考えられる。①については塩



場合、前頭側頭型痴呆（ピック病）であることが多い。

アルツハイマー型痴呆に特徴的というわけではないが、痴呆患者の病歴で配偶者を亡くして症状が発症、悪化したということをしばしば聴取する。症状の中で、物盗られ妄想はアルツハイマー型痴呆に必ずしも特異的ではないが、アルツハイマー型痴呆で見られる妄想の大半を占める。患者の雰囲気として、割合あっけらかんとして深刻みがない楽天的な痴呆が特徴的である。もちろん、病初期には“物忘れ”を自覚して深刻に悩み、鬱的な訴えで受診することもある。

一方脳血管性痴呆では、一般的に“物忘れ”を深刻に受け止める傾向が強く、悲観的な印象がある。アルツハイマー型痴呆では、家族と一緒に診察室にいる際、医師からの質問のたびに、家族の方を振り向いて確認を求める動作（head rolling sign）がしばしば見られ診断の参考になる。薬剤の使用状況は必ず聞いておく必要がある。特発性パーキンソニズムに用いる抗コリン薬（塩酸トリヘキシフェニジル〈商品名アーテン〉）、抗ドパミン薬（チアプリド〈商品名グラマリール〉）、睡眠薬などはしばしば痴呆様症状を来し、これら薬剤の中止により改善が得られる。

内科学的診察では、紙面の関係上詳細は割愛するが、内科疾患に伴う治療可能な痴呆を見逃さぬよう所見をとる必要がある。

神経学的診察では、局所神経兆候を見逃さないようにする。治療可能な神経疾患、主に脳外科的疾患となるが脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、ほかでは、通常神経兆候が見られる。脳血管性痴呆では、構語障害、前頭葉兆候、麻痺、パーキンソニズムなどが見られる。大脳皮質基底核変性症では、パーキンソニズム、症候の左右差、動きのぎこちなさ、などが認められる。

アルツハイマー型痴呆では、比較的末期まで明確な神経所見を呈することはまれで、異常な神経所見がないことが診断する際重要なポイントとなる。しかし、重症になってくると筋トーンの亢進、ミオクローヌス、歩行障害、パーキンソニズムや原始反射などが見られるようになる。

## 2. 検査

### 1) 検尿一般、血液一般、血液生化学検査、内分泌学的検査

内科疾患に伴う治療可能な痴呆を見逃さないために行う。甲状腺ホルモン、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸などを、通常の肝・腎機能検査に加えて行う必要がある。特に甲状腺機能低下症は頻度が多いので、ぜひTSH、フリーT<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>などを測定することを推奨する。

## 2) 生理学的検査

生理学的検査では、アルツハイマー型痴呆を積極的に診断するのに役立つものはない。脳波検査では、肝性脳症の3相波、クロイツフェルトヤコブ病の周期性同期性放電(PSD)などが特徴的で診断に役立つ。

## 3) 神経心理学的検査

### (1) 痴呆スクリーニング検査

改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、Mini-Mental State Examination(MMSE)がスクリーニング検査として汎用されている。HDS-Rの特徴としては、検査最後の問題で言葉の流暢性を調べており、これは前頭葉の機能を反映する実行機能を見ており、この機能がMMSEにはない。一方MMSEは、図形の模写や文章作成などの動作性検査が含まれている点が特徴である。

### (2) 詳細な神経心理学的検査・高次機能検査

#### ① Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)

新薬の治験や薬物療法の効果判定では国際的に用いられている検査である。施行は約30～60分かかる。満点は70点(全く答えられない場合)で、15点はMMSEの26点相当と考えられる。

#### ② Wechsler Adult Intelligent Scale-Revised (WAIS-R)

IQが算出でき、言語性IQと動作性IQに分けて評価できる。高次機能評価のスケールとして信頼性が高いが、適用年齢が74歳までとなっており、痴呆性高齢者は75歳以上に多く見られるため施行が限定される。また、施行に1～2時間要し、患者の負担が大きい欠点がある。

### (3) 観察式認知機能評価

前述の詳細な神経心理学的検査・高次機能検査は、高齢者には精神的にも肉体的にも負担が大きい。観察式検査はこのような欠点がなく有用である。ただし、観察者に観察力が要求される。

#### ① Mental Function Impairment Scale (MENFIS)

認知機能(場所の見当識、時間の見当識、最近の記憶、昔の記憶、会話理解の障害、意思表示の障害、判断の障害)、動機づけの機能障害(自発性の障害、興味・感心の障害、気力の障害)、感情機能障害(感情表現の多様性の障害、感情表現の安定性の障害、感情表現の適切性の障害)など合計13項目について、0(全く障害なし)から6(完全な障害)までの7段階で評価する。

## ②Functional Assessment Staging (FAST)

日常の行動の観察から、重症度を評価するスケールである。

### 3. 画像検査

頭部CT/MRIは、アルツハイマー型痴呆では一般的には脳萎縮を示すのみであり、直接的な診断の助けとはならない。ただ、頭部CT/MRIは治療可能な神経疾患、主に脳外科的疾患となるが、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症など、除外診断のために重要である。脳血管性痴呆では脳血管障害の所見を有するが、逆に脳血管病変があったからといって脳血管性痴呆と短絡的に診断してはならない。認知機能低下がCT/MRIで示された血管病変の部位・大きさから説明可能か否かを慎重に判断する必要がある。脳血管性痴呆との鑑別は最も重要であり、表8にまとめを示す。

脳血流シンチ (SPECT) では、アルツハイマー型痴呆では側頭頭頂葉の血流低下が特徴的で、そのほかの痴呆では前頭葉の血流が低下することが多い。最近では、アルツハイマー病の初期に後部帯状回や楔前部の血流低下がみられることがわかってきた。

### 4. 髄液検査

腰椎穿刺による脳脊髄液検査では、アルツハイマー型痴呆に対して直接役立つ検査としては、後述する（診断マーカー研究の進歩）髄液中総タウ蛋白、アミロイドβ蛋白、リン酸化タウ蛋白があるが、まだ一般臨床で使える段階に至っていない。現段階での意義で大きいことは、慢性あるいは亜急性の髄膜炎や脳炎との鑑別である。これらの炎症の場合、細胞数増多が認められ、神経梅毒ではIgGの増加や梅毒反応の陽性所見、ヘルペス脳炎ではヘルペス抗体価の上昇、ほかが見られる。

表8 アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の鑑別点のまとめ

	アルツハイマー型痴呆	脳血管性痴呆
雰囲気	楽天的	悲観的
痴呆症状	物忘れ	意欲低下
麻痺	なし	あり
随伴症状	物盗られ妄想	感情失禁
脳血流低下	側頭・頭頂葉	前頭葉
経過	徐々に	階段状

## 5. 診断マーカー研究の進歩

現在アルツハイマー型痴呆を積極的に診断できるマーカーが存在しない。このために、前記のごとく煩雑な診断プロセスを必要としている。有力な診断マーカーとしては、髄液中総タウ蛋白、アミロイド $\beta$ 蛋白、リン酸化タウ蛋白がある。髄液中総タウ蛋白、アミロイド $\beta$ 蛋白の組み合わせにより、概ね信頼できる感度、特異度が達成できている<sup>4)</sup>。単独でということになると、髄液中リン酸化タウ蛋白が最も良いと考えられる。現在リン酸化タウはわれわれのグループが報告しているセリン199のリン酸化部位を見る方法<sup>5)</sup>とスレオニン181<sup>6)</sup>、スレオニン231<sup>7)</sup>のリン酸化部位を見る方法が報告されている。いずれも良い成績であり、現時点では優劣がつけがたい。今後、これら3者の比較検討試験が必要と思われる。

さらに、診断精度を上げるためには、大脳皮質基定核変性症や進行性核上性麻痺などに代表されるタウオパチーとの鑑別力を上げていく試みが必要と思われる<sup>8~10)</sup>。一般臨床ということ考えると、やはり単独でのマーカーが望ましく髄液中リン酸化タウ測定が最短距離にあるものと考えられる。ただし、髄液検査は手軽にできないため、これにつなげるためのスクリーニング検査が必要と考える。1つは、尿や血液でできる検査であるが、残念ながらまだ有力なマーカーが開発されていない。私たちは、タッチパネル式コンピュータを用いた痴呆簡易スクリーニング法を開発し(写真1)、その有用性を報告した。これは、手軽にどこでも簡便に行えるもので、非侵襲的で、かつ感度96%、特異度97%と極めて有用な結果が得られている<sup>11)</sup>(図2)。クロイツフェルトヤコブ病では髄液中14-3-3蛋白が90%以上の症例で陽性となり診断的価値が高いと報告されている<sup>12)</sup>。

遺伝子検査では、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子としてアミロイド $\beta$ 前駆体蛋白



写真1 痴呆簡易スクリーニングのためのタッチパネル式コンピュータ

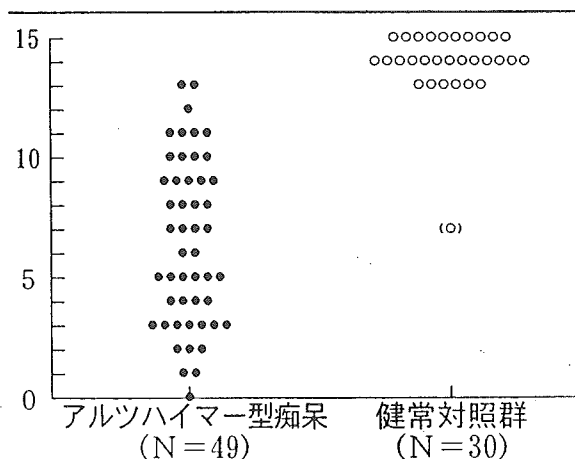


図2 タッチパネル式コンピュータを用いた簡易痴呆スクリーニング法の結果