

表3 認知症を疑う日常生活上の変化～女性において参考になるポイント～

<ul style="list-style-type: none"> • 身だしなみにかまわなくなる —衣服がほころびていたり薄汚れていたりしていても、無関心 —いつも同じ服を着ている など • 化粧をしなくなる • 髪の毛が乱れたままである、それまで染めていたのにそれをしなくなる • 料理の献立の変化がなくなる • 手のこんだ料理を作らなくなる • 料理の品数が少なくなる • 人数に見合った適切な量を作れなくなる —少人数なのにやたらに多く作ってしまう • 料理の手際が悪くなる • 味付けがおかしくなる —味付けが極端に濃くなったり、調味料の使い方を間違えたりする

動機が強い場合には、本人、家族同席でも必要な情報を支障なく得ることができることがある。しかし、その場合でも本人のプライドを傷つけたり、気まずい思いをさせたりしないような配慮は必要である。

①まず本人に受診理由、経緯、既往歴、生活歴などについて尋ねる。

- ・本人自身もの忘れが心配で病院を受診することにしたと述べるようであれば、認知障害があっても軽度であることが推測できる。
- ・自分では何ともない、あるいは年相応のもの忘れと思っているのに、家族が心配して受診することになったと述べる場合には、言外にしぶしぶ来院したという思いが込められている可能性がある。そこで、「それでは不本意ながらいらっしゃったわけですね」と本人の気持ちをくみとるようなコメントをはさむと、緊張がほぐれてその後の診察がスムーズに運ぶようになる。

②本人に断った上で、家族がどんなことを心配しているのか尋ねる。

③スクリーニングテストとしてHDS-RあるいはMMSを施行する。成績の評価、注意点は先に述べた通りである。点数の高低だけで判断するのではなく、どの項目で低下しているか、どのような態度で応じているか（傍にいる家族にすぐ助けを求め、答えられないことに対する言い訳が多い、すぐに正答できず試行錯誤するなど）といった情報も重要である。

④本人の了解を得た上で、家族のみから話を聞く。ここでは、本人の前では話しづかったことも含めて、受診に至るまでの経過について詳細に話を聞くようにする。女性の場合、身だしなみに対する配慮や家事能力が認知障害の程度の目安になる。家事の中でも、特に調理は実行機能のよい指標になる。というのも、調理の際には、家にある食材をみてその日の状況・嗜好によって献立を考える、足りないものを必要な分だけ買い揃える、煮物をしている間に他の野菜を刻んだり茹でたりなどいくつかの作業を並行して行う、一定の時間に間に合うように手際よく進めるなど、計画を立てたり物事を順序立てて行うといった実行機能そのものを反映する一連の行為が行われるからである。認知症を疑う日常生活上の変化として、女性において参考になるポイントを表3に挙げたので、経過を聞く際に念頭に置いておくとよい。

3. 診断のための検査

(1) 血液検査

治療可能な認知症を見逃さないためにも、症状や診断に応じて薬物療法を行う場合に備えるためにも、血算、生化学一般の検査を行って身体的な状況を把握しておく。必要に応じて甲状腺機能（TSH, FT₃, FT₄）、ビタミンB₁₂、葉酸、アンモニアなどもチェックするほか、ジギタリス製剤、テオフィリン、抗てんかん薬など治療

域が設定されているような薬物を服用している場合には、その血中濃度も調べておく。

(2) 画像検査

自施設での施行が困難な場合は、病診連携の利用や専門外来への紹介で対応する。

①頭部CT/MRI

脳血管障害病変や慢性硬膜下血腫、水頭症、頭蓋内腫瘍の有無を確認することができる。アルツハイマー型認知症では、水平断における側脳室下角の拡大、冠状断における海馬、海馬傍回の萎縮が特徴的な所見として認められる。

②SPECT

アルツハイマー型認知症では、側頭葉～頭頂葉連合野の脳血流が低下することが特徴である。レヴィ小体型認知症では、後頭葉での血流低下がみられる。

また、最近では3D-SSP、e-ZISをはじめとする画像統計解析手法が普及し、正常データベースと各人の画像データとの間の隔たりを示すZスコアを画像化して表示できるようになっている。この手法では、アルツハイマー型認知症のごく初期の段階から後部帯状回や楔前部での血流低下が認められる。

4. 認知症の鑑別診断

(1) 軽度認知障害

最近、認知症と正常の境界に位置し、将来アルツハイマー型認知症に移行する可能性が高い群として、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI)²⁾ が注目されるようになってきている。この診断基準は以下の通りである。

- ①人または家族によるもの忘れの訴えがある。
- ②全般的な認知機能は保たれている。
- ③日常生活活動は維持されている。
- ④年齢に比して記憶力が低下。
- ⑤認知症の診断基準を満たさない。

医療機関を受診したMCIの10～15%が1年後にアルツ

ハイマー型認知症に移行するとされており³⁾、専門医に紹介して定期的な経過観察を受けるようにすることが勧められる。

(2) アルツハイマー型認知症

徐々に進行するもの忘れとともに、見当識障害や物事を計画的に行ったり段取りをつけたりする能力の低下がみられるようになって、日常生活に支障を来たしている場合にはアルツハイマー型認知症が考えられる。これまで行っていた日課や趣味活動に関心を示さなくなることが、初期症状であることも少なくない。

(3) 血管性認知症

脳卒中後に認知障害が明らかになった場合 (3カ月以内が目安) や、動揺性の経過を取ったり、症状が段階的に悪化したりしている場合には、血管性認知症が疑われる。歩行障害や構音障害、片麻痺の存在はこれを支持する所見である。単に頭部CTやMRIでラクナ梗塞がみられるからという理由で、安易に血管性認知症と診断すべきではない。脳血管障害エピソードと認知障害出現の時間的関連や、神経学的徴候の存在を重視すべきである。

(4) レヴィ小体型認知症

もの忘れとともにパーキンソン症状やありありとした幻視がみられ、日によって、あるいは時間帯によって症状が変動しやすいような場合には、レヴィ小体型認知症が疑われる。向精神薬の副作用が出やすいことも本疾患の特徴の1つである。

(5) せん妄

ある時点から急にもの忘れや見当識障害が目立つようになり、しかも1日の中でも時間帯によって症状の変動がみられる場合には、せん妄が疑われる。せん妄は意識障害の一種であるので、注意集中が困難で、どことなく落ち着きがなかったりぼんやりしていたりといった様相を呈する。脱水、感染症、脳血管障害などの身体疾患の

ほか、抗パーキンソン薬、H₂-ブロッカー、ジギタリス製剤、抗うつ薬などの薬剤が原因となることが多い。

(6) うつ病

「ぼけてしまった」、「頭が働かない」などと訴え、実際の障害や周囲の評価以上に本人が能力低下を気にしている場合には、うつ病が考えられる。伏し目がちで表情に生彩がなく、動作も緩慢であるといった外見的特徴が参考になるほか、本人（あるいは家族）によく話を聞くことにより、不眠や食思不振、抑うつ気分、意欲低下など、“もの忘れ”以外の症状が明らかになる。

5. 専門医との連携

“もの忘れ”は、ありふれてはいるが、認知症のサインであるかもしれないという意味で見過ごすことのできない症状である。これに適切に対処していくためには、プライマリ・ケア医、かかりつけ医などと専門医との連携がますます重要になっていくものと思われる。そこで最後に、どのような場合に専門医に紹介すべきであるかについてまとめると、

- ①正常範囲内の“もの忘れ”かどうかの判断に迷うとき
→詳細な認知機能検査、画像検査を

- ②MCIが疑われるとき

→詳細な認知機能検査、画像検査を

- ③通常のアルツハイマー型認知症の経過、症状と異なるとき

- ・経過が急激である
- ・初期からパーキンソン症状や転倒、失禁などが目立つ
- ・性格変化が目立つ など

- ④幻覚、妄想等の認知症の周辺症状が目立ち専門的薬物療法を要するとき

- ⑤うつ病か認知症か判断に迷うとき

- ⑥うつ状態が重症であるとき

- ・十分に食事をとれない状態が続く場合
 - ・自殺念慮、企図がみられる場合
 - ・妄想を伴う場合
- などが挙げられる。

参考文献

- 1) 大藏健義：更年期に好発する症状・疾患とその対策 もの忘れ・うつ。産婦治療 88：1269-1275, 2004.
- 2) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al：Mild cognitive impairment：Clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56：303-308, 1999.
- 3) 谷向知, 朝田隆：軽度認知障害 (MCI)。老年精医誌16：296-301, 2005.



巻頭言

アルツハイマー病の診断を、外来で臨床症状のみからつける傾向は、本邦では比較的頻繁に行われているという印象を受けます。この疾患は、本来剖検診断が確定診断であり、私は診断を本人並びにご家族に告げる時には、あくまで私は神様ではないし、確定診断は脳を検索しない限りつかないので、あくまで臨床診断であることを強調しています。私たちは、目の前にいる患者様に実際起きている病的過程を、できる限り客観的な評価を行うことで、診断をできる限り確かなものにし、的確な治療・介入を行い、不慮の転帰をとられた時は、できる限り剖検を得て、病理学的確定診断を得、フィードバックすることを、一貫して行ってきました。

本書は、このような我々の哲学に共鳴し、実地診療に携わっている方々に、実地医家に役に立つという観点で執筆いただきました。

アルツハイマー病と鑑別しなければならない疾患として、脳血管障害性認知症が最右翼です。しかし、その他にも、レヴィー小体型認知症、我々が高齢者タウオパチーと呼ぶ、嗜銀顆粒性認知症と神経原線維変化優位型認知症は、アルツハイマー病とは生命予後・認知障害の予後が異なる点が重要です。レヴィー小体型認知症は、全身自律神経系と運動障害を伴う点、並びに薬剤感受性が強い点に注意が必要です。内科的観点が必要ですが、中枢性コリンエステラーゼ阻害薬が著効を呈する症例をしばしば経験し、救いもあります。高齢者タウオパチーは進行がゆるやかで、薬剤反応性は乏しいですが、精神療法やリハビリテーションがより有効な点は重要です。脳血管障害性認知症の場合は、運動障害がより問題となるだけでなく、危険因子による、全身動脈硬化による、生命予後への影響が、より深刻です。

これらの病的プロセスは、独立であり、高齢者の場合ふたつ以上の病理を呈することも、珍しくありません。高齢者の心疾患では、弁病変、冠動脈病変、心房を中心として蓄積する心アミロイドーシス、心筋構成蛋白の良性遺伝子変異による心筋症が、相加的に心機能に影響を与えることはよく知られています。ヒト脳の老化においても、老人斑の原因物質であるアミロイド β 蛋白、神経原線維変化や嗜銀顆粒の原因であるタウ蛋白、レヴィー小体の原因である α -シヌクレインが、お互いに相乗効果を及ぼしながら、独立に蓄積していくことが問題であり、脳血管障害も同様です。

以上より、本書では、アルツハイマー病の病理学的変化を、臨床的にどのように的確に診断するかを中核としました。アミロイド β 蛋白と、タウ蛋白が同時に蓄積していく病態は、単一蛋白がたまる病態より手強いことは明らかです。

今回第10回国際アルツハイマー会議が、2006年7月にスペインのマドリードで開かれました。その全セッションに参加して、欧米では、客観的神経心理検査に基づく臨床所見、MRI形態画像並びに統計画像、PET・SPECTなどの機能統計画像、髄液・血液バイオマーカーを組み合わせるだけでなく、縦断的に研究し、剖検で確認するだけでなく、これらのアプローチを、組織的・系統的にすることで、アルツハイマー病をはじめとする認知症と闘う姿勢が明確に示されていました。

本書は、アルツハイマー会議の結果をふまえ、最新の知識を提供することをこころがけました。本書が認知症の克服に、役立つことを祈念しております。

2006年7月

村山 繁雄

序 アルツハイマー病の早期診断・早期治療のために

【軽度認知障害の前方視的・後方視的研究（厚生労働省長寿科学総合研究事業平成 14-16 年）の総括と、軽度認知障害の、推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発（厚生労働省長寿科学総合研究事業平成 18-20 年）の展望】

軽度認知障害の背景病理解明のための クリニカルパス

アルツハイマー病（Alzheimer's disease；AD）の早期診断・早期治療のためには、軽度認知障害（mild cognitive impairment；MCI）を介したアプローチが、不可欠である。

MCI は、Petersen らにより、正常と AD の中間段階で、年率 12% で AD に移行するため、AD の早期診断・予防において、極めて重要な群として定義された¹⁾。折しも、中枢性コリンエステラーゼ阻害薬の出現とマッチし、注目を浴びることとなった。

もの忘れ外来をベースにした場合、Petersen の本来の定義である、1. 記憶障害の自覚的・他覚的訴えがあり、2. スタンダードな記憶検査で 1.5 SD 以下、3. clinical dementia rating (以下 CDR, 神経心理検査の項参照) 0.5, 4. 生活全般の障害はない、5. 認知症でない、という操作的抽出法は有効であり、当施設もの忘れ外来受診者でも、同定義にあてはまる症例はかなりの数に上る。一方、一般住民を対象とした場合、上記の定義で抽出できる症例は 3% 程度で、極めて少ないことが指摘された。これに対し、Petersen らは MCI の概念を拡大することで対応した。

MCI の概念が混乱している原因として、病理学的背景への配慮を欠く点がある。われわれは、在宅高齢者連続剖検例よりなる高齢者ブレインバンクを構築しており、後方視的に MCI 該当例を抽出、神経病理学的背景を明らかにする努力を行っている。これまでの結果では、AD 初期と考えられる症例が最多であるが、レビー小体型認知症（dementia with Lewy body；DLB）初期に加え、われわれが高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症^{2,3)}、神経原線維変化優位型認知症）と呼んでいる症例群、血管障害性認知症初期と考えられる例も抽出できる。それらの内訳は、認知症例における背景疾患とほぼ一致するが、進行が遅いと考えられる、高齢者タウオパチーの頻度が相対的に高い。重要なのは、責任病理が同定できず、可逆性の病態、あるいは形態変

化に反映されない精神症状を反映する可能性が考えられる症例が相当数を占める点である。これは、MCIの短期経過をみた時、1/6が回復、1/3が無変化、1/2が進行という、大まかな見解とほぼ一致する。

この後方視的研究結果をもとに、もの忘れ外来受診者に、認知機能検査、形態・機能画像、髄液バイオマーカーを適用し、背景病理を明らかにしたうえで、個別に的確に介入するクリニカルパスを作製、web上に公開(www.mci.gr.jp)、前方視的に追求する試みを開始した。

記憶検査としてのリバーミード行動記憶検査(Rivermead behavioral memory test; RBMT)の有用性については、栗崎の項を参照されたい。またSPECT統計画像は汎用性にまさること、MRI統計画像が有用であることは、松田らの項を参照されたい。PET統計画像は、感度・特異度ともにSPECTにまさり、米国では標準検査となっている。石井による糖代謝PETの項は、未来を見据えた時の必須事項である。さらに、アミロイドβプローブによる早期診断は、今後の重要な課題である。髄液バイオマーカーは、次元の異なる情報を提供することが明らかであり、コストパフォーマンスの点でスウェーデンでは標準検査となっている。金丸の項を参照されたい。

各論としては、アルツハイマー病、タウオパチー、シヌクレイノパチー、運動ニューロン疾患型ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭型認知症、血管障害性認知症は、すべて必須事項であるが、実地臨床科に役に立つという観点で、執筆いただいている。

本章では、AD早期診断の前提として、MCIの病理学的背景と、その解明のためのクリニカルパスの構築と、介入法の選択について、現時点での知見を述べる。

軽度認知障害の定義

MCIは、現在、Petersenらのオリジナルな定義から、自覚的訴えは予後と相関しないとして基準から除外され、また標準記憶テストでの1.5SD以下という基準、CDR 0.5という条件も除外されている。一方、オリジナルなMCIは記憶障害型(amnestic)MCIとされ、これのみがADに高率に移行するとされた。一方、記憶障害を含み複数の領域で障害のあるamnestic multi-domain MCI、記憶障害以外の領域の1つで問題があるnon amnestic single domain MCI、non amnestic multi-domain MCIという概念が新たに導入されたが、さらに混乱が生じているのは、池田らの項に詳しい。

PetersenのMCIの最初の定義は、正常群と認知症群の中間に属し、認知症群へ一定の比率で進行する点で、生理的老化という範疇でなく、病的老化予備群として、医療の対象になるという概念を提出した点にオリジナリティがあり、もの忘れ外来をベースとする場合、最も適切である。本章では混乱を

さけるため、記憶障害型 MCI のみを、MCI と呼ぶことにする。われわれは、MCI の病理学的背景を、在宅高齢者連続剖検例の病歴を後方視的に検討することで、明らかにすることをまず試みた。次いで、それをもとに、背景病理の鑑別診断上必要な検査項目を選択し、MCI 診療のクリニカルパスを作成した。さらに現在、病理学的背景ごとに介入法を選択することで、認知症予防をより効率的に行うかの検討を開始している。

軽度認知障害の背景病理の解明

1972 年からの東京都老人医療センター蓄積剖検例のブロックと標本、病歴の整備を行い、高齢者ブレインバンクを構築、検索・参照可能な状態とした。またこれら症例の臨床所見・神経病理学的所見をデータベース化した。

1995 年度より、剖検承諾書のもと、後頭極の凍結材料保存が開始されており、これらより DNA を抽出し、全例のアポリポ蛋白 E (アポ E) 遺伝子多型解析を、DNA の品質管理の意味も含め、施行した。

DNA リゾース例については、齊藤の項にも述べてあるごとく、少なくとも 2 人の神経内科専門医が病歴を再検討し、CDR、最終運動機能(独立歩行・介助歩行・車椅子・寝たきり)を全例につき再評価した。東京都老人医療センターでは、受け持ち医が入院時 mini-mental state examination (MMSE) を、受け持ち看護師が、入退院時 BADL (basic ADL : Barthel index)、退院時 IADL (instrumental ADL) による評価を行うことになっており、それを含め、詳細に検討した。後方視的検索を担当した 2 人の評価が一致する場合はそのまま採用し、一致しない場合は再度検討し、必要に応じ、受け持ち医、場合によっては受け持ち医の許可のもとに、主たる介護者にインタビューを行った。他院での既往病歴の参照には、遺族の文書同意を得た。

放射線画像についても、頭部 CT, MRI, 脳血流シンチグラフィ (SPECT), positron emission tomography (PET) 所見のデジタルデータベース化構築を行い、総合評価を神経放射線専門医と行った。

神経病理学的には、通常染色として、Hematoxylin & Eosin, Klüver-Barrela 染色に加え、高感度鍍銀染色である改良メセナミン銀染色, Gallyas-Braak 染色を追加, 国際標準との相関をとるため, Bielschowsky 染色も行った。免疫染色としては、各種抗タウ (AT 8, Alz 50, PHF 1, APP 422, 4 リピートタウ, 3 リピートタウ), A β (11-28, 1-42, 1-40), α -シヌクレイン (N 末端, 中間部 : LB 509, C 末端, リン酸化部位), ユビキチン (多クローン, 単クローン) 抗体を採用, グリオシスの評価に抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP), HLA-DR 抗体 (CD 68), 中枢神経系の構成内容の評価には、抗ミエリン塩基蛋白抗体, 抗神経細糸抗体を用い, Ventana NX 20 自動免疫染色装置を用いて免疫染色を行った。これらの結果をデータベース化し

表 1 脳血管障害の評価

臨床情報データベース	
・脳卒中発作の回数	0～3
・放射線画像の有無と撮像回数	CT, MRI, SPECT, PET
神経病理データベース	
・塞栓 (embolism)	E, e
・血栓 (thrombosis)	T, t
・ラクナ梗塞 (lacuna)	L, l
・脳内出血 (hemorrhage)	H, h
・くも膜下出血	SAH

心臓弁膜症にならない、臨床症状に寄与していれば大文字、死戦期のものは括弧内に入れた。血管障害は、いかなるものも何らかの機能障害をもたらす、繰り返すとさらに障害をもたらすという観点で整理した。塞栓性梗塞か血栓性梗塞かについては、臨床的判断を重視した。(文献8より引用)

た。免疫染色においては、市販抗体をできる限り用いることとし、方法は公表し、同じ装置を採用している外注検査会社に依頼すれば、日本全国で、同じ染色結果が得られる体制を構築した。

血管障害の評価には、臨床的な脳卒中発作の有無と臨床症状、放射線画像、対応する病理所見を、血栓性、塞栓性、ラクナ梗塞、白質病変に分類し記載、臨床症状に関与するか二次変性を伴うかを記述し、データベース化した(表1)。この部分が最も問題で、当施設にかかる前の、血管障害の発症と認知障害との関係は、しばしば不明であり、当施設にかかったあとも、無症候性脳梗塞に関しては当然ながら、関連づけが困難であった。

変性型老化の病理については、国際標準に基づき半定量化することで、施設バイアスができる限りかからないようにつとめた。神経原線維変化のステージは、Braak 分類に基づいた⁴⁾。老人斑のステージも Braak らの分類によった。パーキンソン病関係としては、Consensus Guideline で定められたレヴィー小体スコア⁵⁾と、臨床症状を組み合わせたわれわれの分類を用いた⁶⁾。嗜銀顆粒については、迂回回よりはじまり、前方・後方に広がり、前頭葉に及ぶとするわれわれの分類を用いた⁷⁾(表2)。

MCI 該当剖検例としては、CDR 0.5 で、年齢相応のもの忘れあるいは呆けの記載があり、記憶障害に基づく病氣療養上の問題の既往があるが、認知症の診断を受けていないか、あるいは家族・医師・看護師間で認知症の有無の判断に相違がある例を、抽出した。せん妄、うつ病などの精神障害、死に連続する身体状況での認知障害は、評価より除外した。

ゲノムとの関係を見るため、アポ E 遺伝子多型が決定できた、1,120 剖検例を検討したところ、170 例 (15.2%) が、MCI 相当症例として抽出された。内訳として、男女比 100 : 70 = 1.44, 平均年齢 82.0 歳, 平均脳重 1,220 g で、

表 2 東京都高齢者ブレインバンク臨床神経病理データベース

A/G	CDR	PMI	NFT	SP	Grain	AA	Lewy	τ -astro	ubq	apoE	NPD
92 F	3	15:35	6	3	0	3	2L	0	1	44	AD/AA
A/G	年齢, 性										49-108/MF
CDR	clinical dementia rating										0-3
PMI	死後時間										時間:分
NFT	神経原線維変化, Braak ステージ ⁴⁾										0-6
SP	老人斑, Braak ステージ ⁴⁾										0-3
Grain	嗜銀顆粒 ³⁾ , 筆者ら (東京都高齢者ブレインバンク) のステージ ⁵⁾										0-3
AA	アミロイドアンギオパチー, 筆者らのステージ										0-3
Lewy	レヴィー小体病, 筆者らのステージ ⁹⁾										0-5
τ -astro	タウ免疫染色陽性アストログリア, 筆者らのステージ										0-3
ubq	抗ユビキチン抗体陽性顆粒, 筆者らのステージ										0-3
apoE	アポ E 遺伝子多型										ϵ 2, 3, 4/3, 4
NPD	神経病理学的所見										略号表記

嗜銀顆粒のステージ (0:なし, 0.5:免疫染色のみで検出, 1:迂回回およびその近傍に限局し出現, 2:側頭葉内側面に出現, 3:前帯状回, 島回, 中隔野, 側坐核に進展). アミロイドアンギオパチーのステージ (0.5:免疫染色のみで検出, 1:小血管壁に沈着, 2:血管平滑筋に沈着し, 変性を伴う, 3:アミロイドアンギオパチーによる出血・梗塞を伴う). レヴィー小体病のステージ (0:なし, 0.5:免疫染色のみで検出, 1:偶発的レヴィー小体, 2:レヴィー小体に基づく変性を認めるが, それに伴う臨床記載がない, 3:認知症を伴わないパーキンソン病, 4:DLBと認知症を伴うパーキンソン病で, レヴィー小体スコアから移行型に分類されるもの, 5:DLBと認知症を伴うパーキンソン病で, レヴィー小体スコアから新皮質型に分類されるもの). タウ免疫染色陽性アストログリアのステージ (0:なし, 1:thorn shaped astrocytesが出現, 2:bush-like astrocytesが出現, 3:tuft-shaped astrocytesないし astrocytic plaqueが出現). 抗ユビキチン抗体免疫染色陽性顆粒のステージ (0:なし, 1:嗅内野に少数出現, 2:嗅内野に多数出現, 3:CA1の錐体細胞周囲にも出現). (文献8より引用)

知的正常例 395 例の男女比 241:154=1.56 (当施設剖検例は男性優位), 平均年齢 77.2 歳 ($p<0.0001$), 平均脳重 1,260 g ($p=0.001$) と, 認知症例 430 例の男女比 197:233=0.84 ($p=0.00031$) (AD が女性優位である影響を受け, 認知症例は女性優位となる), 平均年齢 83.8 歳 ($p=0.0174$), 平均脳重 1,170 g ($p=0.0004$) との中間に入る結果であった。

アポ E 遺伝子多型は, 正常群では ϵ 2/ ϵ 3:38 例, ϵ 3/ ϵ 3:307 例, ϵ 3/ ϵ 4:50 例, ϵ 4/ ϵ 4:0 例であり, MCI 群では ϵ 2/ ϵ 3:18 例, ϵ 3/ ϵ 3:121 例, ϵ 3/ ϵ 4:29 例, ϵ 4/ ϵ 4:2 例, 認知症群では ϵ 2/ ϵ 3:0 例, ϵ 3/ ϵ 3:346 例, ϵ 3/ ϵ 4:70 例, ϵ 4/ ϵ 4:14 例で, やはり MCI は正常と認知症の中間に入った。

以上, われわれの方法で, MCI が的確に抽出されていること, これらが正常と認知症の中間に属し, 両者に向かう症例を包含することが示唆される結

表 3 アルツハイマー病変

老人斑 Braak ステージ C	
神経原線維変化 Braak ステージ V	2 例
	IV
	2 例
	III
	14 例
	II
	1 例
老人斑 Braak ステージ B	
神経原線維変化 Braak ステージ III	6 例
計	25 例

他の随伴病変の程度が，ここに記載したアルツハイマー病変の程度より軽い症例を抽出した。Braak ステージで，老人斑 C，神経原線維変化 II の症例は，他に神経病理学的異常所見を伴わない症例であること，Consortium to establish registry for Alzheimer disease (CERAD) の基準では definite Alzheimer disease の基準を満たすため含めた。

表 4 MCI/CDR 0.5 におけるタウオパチー

嗜銀顆粒性疾患	
ステージ 3	9 例
ステージ 2	2 例
計	11 例
神経原線維変化優位型疾患	
高度	4 例
中等度	7 例
計	11 例
両者の合併	
計	1 例
計	
	23 例

嗜銀顆粒性疾患についてはわれわれのステージ 3，および 2 でも他の老年性変化・血管障害病変が著しく軽いものを選んだ。神経原線維変化優位型認知症については，Braak の神経原線維変化ステージ 3~4 で老人斑のステージが A 以下，さらに他の随伴病変が軽いものを抽出した。

果と考えられた。

神経病理学的背景については，さらに症例を増やし，1,417 連続剖検例を対象としたところ，220 例 (15.5%) が MCI 該当例として抽出された。

変性疾患の型別にみると，AD 型 MCI が最も頻度的に高く，嗜銀顆粒型 MCI，神経原線維変化優位型 MCI，レヴィー小体型 MCI およびその組み合わせの順となった。

アルツハイマー型 MCI としては，老人斑ステージ B 以上で，神経原線維変化 III 以上のものを選んだ。純粋型 31 例，重複病変を示すもの 7 例が該当した (表 3)。嗜銀顆粒型 MCI は，嗜銀顆粒ステージ II で老人斑 A 以下および嗜銀顆粒ステージ III を選んだ。老人斑が全くない 11 例が純粋型であった (表 4)。神経原線維変化優位型 MCI は，老人斑 A 以下，神経原線維変化ステージ III 以上とした。11 例が該当し，老人斑がない 5 例はすべて，嗜銀顆粒を伴っていた。レヴィー小体型 MCI 純粋型は 10 例であった (表 5)。

脳血管障害型 MCI としては，無症候性で，変性型病変を欠く症例を抽出した。そのように限定しても，35 例が抽出された (表 6)。

これらの症例の病理の特徴としては，病変の程度が認知症例に比べ軽かった。アルツハイマー型 MCI が頻度的に最も高いことは，文献的臨床報告の結果と一致した。嗜銀顆粒型 MCI と神経原線維変化優位型 MCI は，われわれが高齢者タウオパチーと総括している群に属するが，両者を足すと，アルツハイマー型 MCI に匹敵した。脳血管障害型 MCI のうち 12 例は塞栓型で，大きさと部位からは，動脈から動脈への塞栓が疑われ，頸動脈病変を含む頭蓋

表 5 レヴィー小体病変

レヴィー小体型軽度認知障害 (パーキンソン症状の記載なし)	
脳幹型	5例
移行型 (辺縁型)	3例
新皮質型	2例
(パーキンソン症状あり)	
パーキンソン病	3例
計	13例

パーキンソン症状の記載のない例については、レヴィー小体が出現し、変性を認める症例(われわれのステージII)のなかで、MCIを呈し、他の随伴病変の程度が相対的に軽いものを選んだ。この群は、これまで後方視的病理学的検討でなければ存在の確認は困難であったが、MIBG心筋シンチグラフィにより、今後は抽出が可能となる可能性がある。なお、パーキンソン病については、他の精神・神経疾患を持たないとするMCIの本来の定義からははずれるが、後方視的にもMCIにとどまる例が存在することが確認された。なお、他のパーキンソン病剖検例は、すべて認知症を伴っていた。

表 6 MCI/CDR 0.5における血管病変

脳卒中発作を伴う脳梗塞	27例
(うちビンスワンガー様病変)	2例
無症候性脳梗塞	35例
脳出血	7例
くも膜下出血	1例
計	72例

変性型変化が軽い症例を抽出した。無症候性脳梗塞は、知的に正常の症例にも一定の数認めるため、この病変がMCIに関与しているかどうかについては、前方視的検討による確認が必要と考えられる。ただし、他に神経学的所見がないとする、MCIの本来の定義からは、無症候性脳梗塞のなかに、いわゆる血管障害性MCIが含まれることになる。

外動脈硬化の重要性が示唆された。なお、高齢者の脳には、種々の病的過程が併存していることが一般的であり、それぞれの病変の認知症への重み付けは、後方視的研究では限界があり、前方視的研究が不可欠と考えられた。

背景病理を推定し、軽度認知障害レベルでアルツハイマー病を診断するためのクリニカルパス

後方視的病理研究を基本とし、以下の診断プロセスを構築した。

一次スクリーニングとして、付き添い者より患者の記憶障害が確かであることを確認した。次いでMMSEと改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)を行い、MMSEが24/30以上の例を、MCI候補とした。HDS-Rは、記憶障害をより鋭敏にとらえるので、MMSEとの差をMCIの可能性の指標とした。頭部CTは、慢性硬膜下血腫と血管障害の除外を目的とし、画像の持参がない場合は、診療前必須検査として行った。

二次スクリーニングとして、RBMT、MRI容量スキャン、脳血流シンチ統計画像検査を行った。RBMTの有用性の検討のため、国際標準記憶検査とされている、Wechsler memory scale-revised (WMS-R)をできる限り行うこととした。

MRI については、容量計測スキャンを標準とし、海馬の長軸に垂直な面で冠状断を再構成、対照と比較した。施行不能の施設は、海馬に垂直な冠状断 T1WI で撮像することにした。SPECT については、統計画像として、SPSS、easy Z-score imaging system (eZIS) のいずれかを行うこととした。また、DLB が疑われる場合には、MIBG 心筋シンチグラフィを行うこととした。

前方視的縦断研究へのエントリーは、二次スクリーニングで MCI を満たす症例を、インフォームド・コンセントのうえにスクリーニングした。

臨床検査は、髄液バイオマーカーとして、タウ、リン酸化タウ、アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) 1-42 を測定、東京都老人医療センターでは、HVA (ドパミン代謝産物)、5 HIAA (セロトニン代謝産物) も測定した。また、アポ E 遺伝子多型を決定した。なお、髄液タウは、唯一クロイツフェルト・ヤコブ病の診断項目に含まれているため、保険点数はついていないが、医薬検査として採用されており、外注で測定可能である。単独での特異度・感度は低いが、クロイツフェルト・ヤコブ病と血管障害急性期、脳炎など、AD との鑑別が問題とはならない症例を除外すれば、特異度・感度とも、リン酸化タウと匹敵し有用である。ただし、早期に上昇する傾向は、リン酸化タウでより顕著である。

PET に関しては、当施設では 18 fluoro-deoxy glucose (FDG)-PET をできる限り行うこととし、同時撮像の MRI 容量測定スキャンと重ね合わせ、statistical parametric mapping (SPM) 統計処理を行い、萎縮補正を行った場合と、行わない場合の 2 種類で、年齢平均対照と検定比較を行い、有意差のある部位を明示するかたちで、統計解析を行った。

倫理面への配慮として、参加施設全部において、本研究班への参加、髄液バイオマーカー測定、アポ E 遺伝子多型決定のそれぞれについて、本人の文書同意を前提とし、参加・不参加で診療上差別を受けないこと、結果を知りたいか知りたくないかは本人が希望して選択できること、いつでも参加同意を撤回できることを条件とし、倫理委員会の承認を得た。

クリニカルパスの適用結果と妥当性の検討

クリニカルパスに沿って参加全施設でスクリーニングを行い、2004 年 12 月までに、200 例の登録を得ることができた。しかし、髄液バイオマーカーを必須とした場合、国公立病院以外で同意を得ることは極めて困難である状況が判明した。現在、社会保険が医療の基本である欧州では髄液バイオマーカーが重視されており、そうでない米国では全く普及していないこととの相似がみられる結果であった。

RBMT の有用性については、詳しくは栗崎らに譲るが、MCI レベルでは、MMSE とは全く相関がみられなかった (図 1)。一方、RBMT の展望記憶課

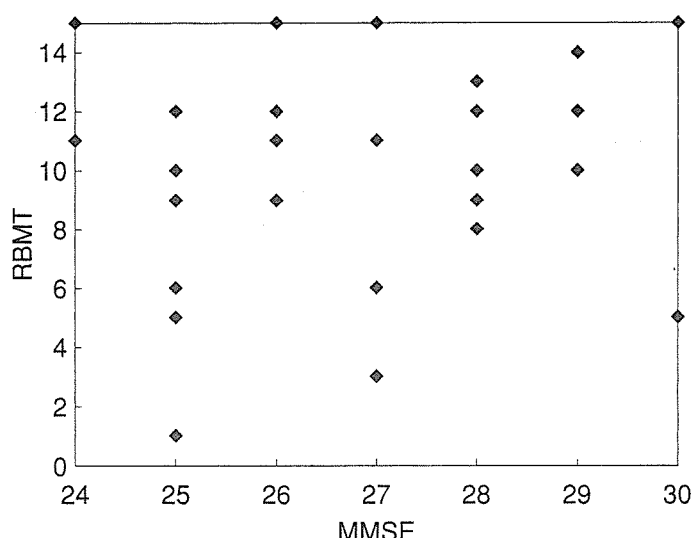


図 1 mini-mental state examination (MMSE) とリバーミード行動記憶検査 (RBMT) との相関
MMSE 24 点以上, RBMT 標準プロフィール (SP) 点 15 点以下の症例の両者は, 全く相関しない。

題 (表 7) のみ取り出したところ, 正常群と MCI 群, 正常群と認知症群との間に有意差を認め, MCI 群と認知症群には差がなく, 展望記憶単独でも, 正常と MCI の鑑別が可能という結果を得た (図 2)。しかし, 記憶の総合的評価という観点からみた時, RBMT は, 長期記憶のなかで手続き記憶 (自転車に乗る, ひもを結ぶなど) の項目を欠き, 短期記憶のなかでは複雑な図形の模写に代表されるような視覚的記憶課題を持たない。また WMS-R の下位検査にある「図形の記憶」「視覚性対連合」「言語性対連合」を持たない。最も問題なのは, 日常生活の疑似空間を検査室に作り, そこで検査するというスタイルである。以上より, スクリーニングとしては優れるが, MCI の記憶の症状を正確に評価していくためには, WMS-R など他の検査の併用が必要である点が指摘された¹⁰⁾。

髄液バイオマーカーの有用性については金丸の項に詳細は譲るが, 髄液のバイオマーカーを測定し, 剖検を得ることができた 49 例で, 髄液中 A β 1-42 は, 老人斑・アミロイドアンギオパチーの程度と強い逆相関を示し, リン酸化タウは神経原線維変化, 老人斑のステージと強い正相関を示した。DLB と診断された症例は, HVA, 5 HIAA は一貫して低値であり, タウ, リン酸化タウは正常, A β 1-42 は一般に低値をとった。このように, 病理との対応が物質レベルで直接図れる点が, 重要であると考えられた。

変性型症例における統計処理 SPECT 画像の診断的有用性については, 繰り返し報告されているとおりである。しかし, AD で強調されている後部帯状回の血流低下は, MCI 期をみると, AD, DLB, 高齢者タウオパチー (嗜銀顆粒性認知症, 神経原線維変化優位型認知症) のいずれにおいても観察され,

表 7 リバーミード行動記憶検査内の展望記憶課題

1. ハンカチを診察の最初に借り、机の引き出しに隠し、診察終了時に返してくれと言うよう指示する（持ち物課題）。
 2. アラームを用意し、それがなったら次回の診察はいつか聞いてもらう（約束課題）。
 3. 歩く道順を示し、封筒を経路の途中の椅子に置くよう指示。遅延再生時に、ちゃんと置けるかを見る（道順遅延再生課題）。
- (1) 診察の終わりに応対があり、場所とものの両方が言えれば満点。どちらか一方だと1点。「何かお借りしていませんか？」と問いかけをして、思い出せればやはり1点。持ち物をかごにいれたり、杖を預かったり、対光反射をみる時にはずした眼鏡をどこかに入れることで、診察の場面でも無理なく行うことができる。
 - (2) この約束を覚えていれば満点。キューで思い出せば1点。
 - (3) 本人の歩行状態をみる時、知覚検査用の筆をとって、特定の場所に置くことをみせ、同じように試行してもらい、一定の時間の経過後、さっきと同じように歩いて下さいと言って、筆をとって歩き、同じ場所におければよい。

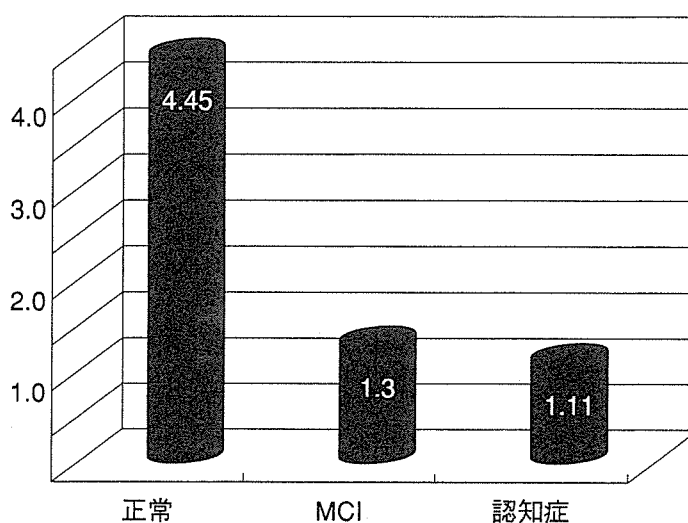


図 2 展望記憶検査の有用性

RBMT 中、展望記憶（満点 6 点）のみを抜き出したところ、正常群と MCI、認知症群ではっきりした有意差が出、この項目のみでもスクリーニングに用いる可能性が示された。

経過を追うと、ADでは頭頂葉優位のかたちになるのに対し、DLBにおいては後頭葉から前頭・側頭葉へ進展する傾向を示し、嗜銀顆粒性認知症の場合は側頭葉内側面に広がる傾向を、神経原線維変化優位型認知症の場合は後部帯状回のみ低下にとどまる傾向を示す事実が蓄積されつつあり、経過を追って観察していくことが重要と思われる。統計処理においては、記憶検査と同様、高齢者の正常データベースが存在しないことが挙げられる。ADやDLBで報告されている特徴的血流低下は、進行期では認めにくくなるという点にも注意する必要がある。

心臓交感神経節後終末を評価する目的で開発されたMIBG心筋シンチグラフィは、パーキンソン病およびDLBの診断に極めて有用である事実が蓄積されつつある。ただ、高齢者においては正常範囲が広い可能性がある点には注意が必要である。また、高齢者ADでは1/3に低下がみられるという報告もあり、ADとDLBの合併の可能性には常に留意が必要である。

MRI voxel based morphometryによる嗅内野計測については松田らの項を参照されたい。ただし、嗅内野は、ADだけでなく、DLB、高齢者タウオパチーのいずれにおいても障害が最初に現れ、最も強いことが想定される場所であるため、これら変性型認知症の抽出には問題ないが、そのなかでの鑑別には、他の方法が必要となると考えられた。

FDG-PET画像の有用性について、正常加齢変化を厳密に評価するため、健常者50名(21~81歳)にFDG-PETとMRI volumetric studyを施行し、脳ブドウ糖代謝と灰白質分布の加齢変化を検討した。糖代謝の加齢による低下は直線的ではなく、初老期にまず側頭葉先端部が低下し、老年期に入り前頭葉の糖代謝低下が進行する。これはおおむね萎縮を反映するが、灰白質分布画像で萎縮の影響を補正しても、前頭葉の糖代謝は加齢とともに低下した。神経内科外来を受診したMCI 28症例のFDG-PETについて、この正常加齢変化を加味した統計画像法(SPM)による診断を行ったところ、9割は変性型MCIと診断できることがわかった。その約半数はアルツハイマー型、2割が後部帯状回代謝低下型(初期AD疑い)、2割は前頭側頭型認知症のパターンを呈していた。また、後部帯状回代謝低下型を経時観察すると、一部はADに移行したが、非アルツハイマー型認知症が強く疑われる症例も存在した。萎縮補正をした画像での検出力についても検討したが、ADの検出精度はやや改善する傾向にある一方、前頭側頭型認知症の検出精度は逆に低下した。萎縮補正は、萎縮不相応に代謝が低下するADの場合は良いが、萎縮相応の代謝低下が初期からみられる前頭側頭型認知症のような疾患の診断には適さず、早期鑑別診断には必ずしも有効でないと考えられた。

記憶障害型MCIの予後については、現在検討中である。MCIで武蔵病院初診、臨床的にADの診断で、早期に大腿骨頸部骨折後寝たきりとなり、褥瘡より敗血症を起こし死亡、東京都老人医療センターで剖検に付され、DLBとADの合併と病理診断された1例は、後頭葉固有域の血流低下が確認でき、

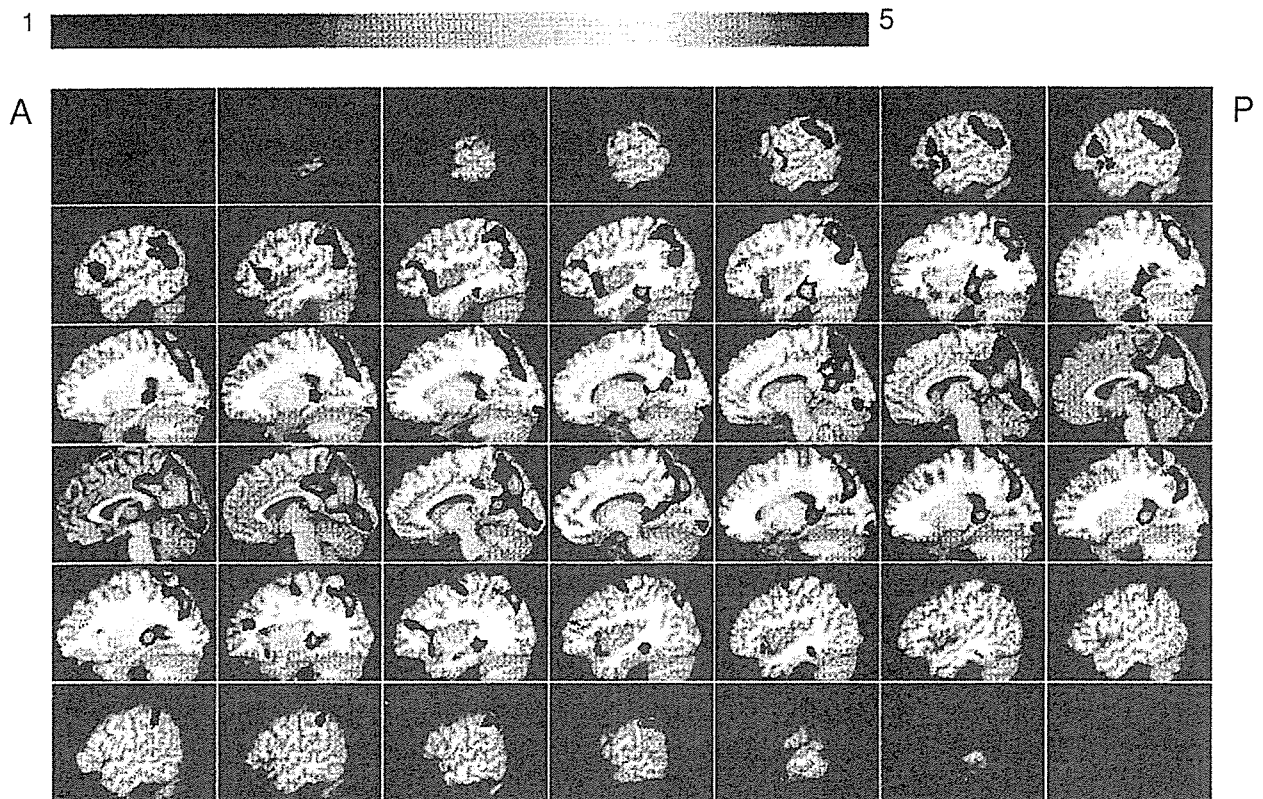


図 3 Tc-99 m eZIS 画像
AD と DLB の合併。後頭葉固有域の血流低下を認める。

SPECT 統計画像の有用性が確認できた (図 3)。

全体的知能を評価する指標として MMSE, 記憶障害の視標として RBMT を採用し, MMSE 24 以上, RBMT 1.5 SD 以下すなわちプロフィール標準点 15 点以下を MCI として機械的に抽出した場合, 神経内科診療において最も頻度が高いのは, パーキンソン病と脳血管障害であった。高齢者の QOL を考えていく時に, MCI を治療の対象とするかしないかで大きな違いがあり, 今後の高齢者医療において重要な示唆を与える所見と考えられる。

背景病理に基づく介入法の選択

介入として, 変性型 MCI が疑われる症例には, AD 初期の可能性が否定できないことより, 説明のうえ, 中枢性コリンエステラーゼ阻害薬による治療を行い, 治療前後で効果判定を行った。また全例に, 音楽を中心とする, 芸術を用いた記憶のリハビリテーションを試みた。高齢者タウオパチーが疑われる症例には, カウンセリングによる介入を試みた。レヴィー小体型 MCI が疑われる症例には, 転倒予防訓練を追加した。血管障害型 MCI 疑い例には,

頸動脈エコー・MRA を、頭蓋内検索に追加した。さらに、危険因子管理を、神経内科担当医がより厳密に行った。これらの情報を web 上に公開し、医師からの紹介、患者からの直接のアプローチが可能な状態を構築した。

現段階ではまだ期間が短く、予防効果の有無については、はっきりしていない。

アルツハイマー病の早期診断に向けてのまとめ

現時点までの知見として、後方視的研究では、MCI は AD だけでなく種々の疾患群を含むこと。レヴィー小体型 MCI の病理を持つ場合は、運動機能障害・末梢自律神経障害の両者で、生命予後への配慮が必要であること。高齢者タウオパチーは、経過が長い点と、遂行機能が比較的保たれる点が重要であること。また、脳血管障害型 MCI では、内頸動脈の評価が重要であることが示されてきている。

また、前方視的研究では、MMSE に RBMT の展望記憶を加えるだけで、日常外来臨床で、記憶障害型 MCI を鑑別できる可能性があることが判明した。さらに、髄液バイオマーカー中リン酸化タウが早期診断には最も鋭敏である可能性が示された。さらに、FDG-PET を経時的に撮像することによる診断は、最終病理との関係では、最も感度・特異度ともに高いと結論された。

しかし問題点として、髄液バイオマーカーは、精神科、脳血管障害を中心としている救急病院、私立病院では、患者同意を得ることが困難であることも明らかとなった。また PET に関しては保険適用がないため、当施設に限定して行わざるを得ない状況が続くことが予想される。SPECT に関しては、AD における後部帯状回の血流低下、DLB における後頭葉の血流低下については、すでに有用性が確立しており、再確認する結果が得られた。

今後、RBMT の高齢者標準値の作成、MIBG 心筋シンチグラフィの MCI 鑑別診断における有用性、さらに MCI の時期に介入することの正当性を、新たな課題とする研究を現在進行中である。

おりしも第 10 回国際アルツハイマー会議 (2006 年 7 月マドリッド) で、ワシントン大学のモリス教授により、ワシントン大学では軽度認知障害の診断名は使わず、早期アルツハイマー病、早期レヴィー小体型認知症、早期タウオパチー、早期血管障害性認知症、うつ病、異常なしと、正確に診断するようにしているとの教育講演があった。彼の主張とわれわれの意図するところは同じであり、早期診断・早期治療のための努力の成果が、今後問われるものと考えられる。

(村山 繁雄)

文 献

- 1) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al : Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56 : 303-308, 1999
- 2) Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, et al : Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. J Neuropathol Exp Neurol 61 : 789-796, 2002
- 3) Braak H, Braak E : Argyrophilic grains : characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. Neurosci Lett 76 : 124-127, 1987
- 4) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 82 : 239-259, 1991
- 5) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 47 : 1113-1124, 1996
- 6) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al : Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. J Neuropathol Exp Neurol 63 : 742-749, 2004
- 7) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al : Staging of argyrophilic grains : an age-associated tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol 63 : 911-918, 2004
- 8) 村山繁雄, 齊藤祐子, 笠畑尚喜 : 軽度認知機能障害の神経病理. 神経進歩 48 : 441-449, 2004
- 9) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al : Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. J Neuropathol Exp Neurol 62 : 644-654, 2003
- 10) 山崎久美子 : 記憶の種類と日本リバーミード行動記憶検査. 厚生労働省科学研究補助金, 長寿科学総合研究事業, 軽度認知障害の前方視的・後方視的研究, 平成 15 年度総括・分担報告書, 2004, pp 111-115

附記 :

厚生労働省長寿科学総合研究事業「軽度認知障害の前方視的・後方視的研究 www.mci.gr.jp」は, 主任研究者: 村山繁雄, 分担研究者, 有馬邦正 (国立精神・神経センター武蔵病院もの忘れ外来責任者), 栗崎博司 (独立行政法人国立病院機構 (NPO) 東京病院神経内科), 本吉慶史 (NPO 下志津病院神経内科), 金丸和富 (東京都老人医療センター神経内科), 小尾智一 (NPO 静岡てんかん・神経医療センター神経内科), 石井賢二 (東京都老人総合研究所附属診療所), 加藤貴行 (東京都老人医療センターリハビリテーション科), 松田博史 (埼玉医科大学放射線科), 坂田増弘 (東京大学医学部附属病院精神科) と, 研究協力者, 山崎峰雄 (日本医科大学神経内科), 片山禎夫 (NPO 柳井病院神経内科), 嶋田裕之 (大阪市立大学医学部老年内科・神経内科), 山崎久美子 (早稲田大学人間科学部), 池田学 (愛媛大学医学部精神科), 齊藤祐子 (東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク) を構成員として行われた。本書籍はこの研究事業の集大成である。

前事業の発展型として, 平成 18 年より, 厚生労働省長寿科学総合研究事業「軽度認知障害の, 推定背景病理に基づく, 最適認知症進展予防法の開発」が三年計画で開始された。上記研究者に加え, 長谷川一子 (NPO 相模原病院神経内科), 高尾昌樹 (慶應義塾大学医学部法医学), 小山恵子 (東京都老人医療センター精神科・もの忘れ外来責任者), 徳丸阿耶 (同放射線科) が新たに加わっている。

臨床症状（もの忘れ外来を基盤として）

本章では、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) を臨床診断するために、臨床症状の特徴を記述する。AD に疾患特異的な症状はない。個々の症状を全般的な認知症の程度を勘案して評価する必要がある。臨床症状は大脳皮質に主座をおく中枢神経系障害の局在（側頭葉内側、頭頂葉、前頭葉弓隆面など）とその時間的・空間的進展様式を反映している（表1）¹⁾。時間的経過のなかで症状の出現様式を把握すること（各臨床病期における症状の把握）が臨床診断のうえで重要である。また、診断のためには、他の認知症疾患、せん妄、うつ病（気分障害）、物質関連精神障害などを除外することが必要である。

AD の臨床症状は、認知機能障害を中心とした中核症状（器質的欠落症状）と辺縁症状（今日では“認知症の行動と心理症状”，behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD と呼ばれる）に分けられる。ここでもそれに従って記述する。

認知機能の障害

1. 記憶障害

まず記憶について略述する。記憶過程は、登録 (registration)、把持 (reten-

表 1 後方型認知症症候の理解

AD の症候の理解

全体的行動の変容：取り繕い・場合わせ反応
単位的機能の変化：健忘・失語・失行・失認

AD の症候学

記銘力障害-側頭葉内側部
意味記憶障害-側頭葉外側部
視空間性障害-頭頂葉
自発性低下-前頭葉

(田邊敬貴：痴呆の症候学，東京，医学書院，2000，表3より)¹⁾