

文献

1. Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Comm* 1985; 129: 701-706.
2. Gejyo F, Narita I. Current clinical and pathogenetic understanding of β 2-m amyloidosis in long-term haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8 Suppl: S45-49.
3. Drüeke TB. β 2-microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 15 Suppl 1: 17-24.
4. Cruz DN, de Cal M, Ronco C. Oxidative stress and anemia in chronic hemodialysis: the promise of bioreactive membranes. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 89-98.
5. 島田久基, 鈴木正司. アミロイド症. 透析合併症. 腎・尿路疾患の診療指針'06. 腎と透析 2006; 61: 573-577.
6. Nishi S, Ogino S, Maruyama Y, Honma N, Gejyo F, Morita T, et al. Electron-microscopic and immunohistochemical study of β 2-microglobulin-related amyloidosis. *Nephron* 1990; 56: 357-363.
7. Laurent G, Calémard, Charra B. Dialysis related amyloidosis. *Kidney Int Suppl* 1988; 24: S32-34.
8. Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Druke T, Treves R, Dryll A. Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome *Arthritis Rheum* 1984; 27: 369-375.
9. Kùchle C, Fricke H, Held E, Schiffel H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 484-488.
10. Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S, La Greca G, Loureiro A, Martín-Malo A, et al. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol* 1999; 12: 85-88.
11. 青池郁夫. High performance membrane (HPM) と透析アミロイドーシス 腎と骨代謝 2001; 14: 53-58.
12. Baz M, Durand C, Ragon A, Jaber K, Andrieu D, Merzouk T, et al. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 681-685.
13. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int* 1999; 55: 286-293.
14. Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, et al. Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 2004; 28: 371-380.
15. Bardin T, Lebaill-Darmé JL, Zingraff J, Laredo JD, Voisin MC, Kreis H, et al. Dialysis arthropathy: outcome after renal transplantation. *Am J Med* 1995; 99: 243-248.
16. Mourad G, Argilés A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse β 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 798-804.

Ⅲ. 各論：[5] 老人性全身性アミロイドーシス

1. 概 説

【サマリー】

老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis : SSA) は高齢者の心臓を主に侵すアミロイドーシスである。本疾患のアミロイド構成蛋白は野生型(正常型)トランスサイレチン(TTR)であり、心臓への沈着は、80歳以上の剖検例の25~28%にみられる。臨床的には60歳代の後半から心症状または手根管症候群として出現する。心症状の初発は心房細動が多く、最終的には心不全に陥る。手根管症候群が心症状の発現に数年先行することがある。診断は生検組織におけるTTR由来アミロイド沈着の証明と遺伝子解析でTTR遺伝子に変異がないことの確認である。生検組織はアミロイド沈着量からは心筋がよいが、手技的にリスクが高い。他の部位では腹壁の皮下脂肪組織がよい。SSAに伴う心アミロイドーシスは他のアミロイドーシスより比較的予後がよく、対症療法にて数年延命できうる。

【本 文】

(1) 疾患概念

加齢に伴って心臓へ大量にアミロイド沈着を生じて、難治性の不整脈と心不全を来す病態は“老人性心アミロイドーシス：senile cardiac amyloidosis”¹と呼ばれていた。しかし1980~90年代に本疾患のアミロイド構成蛋白が血清蛋白の一種であるprealbumin(TTR)関連²であり、このTTRが野生型³であることが明らかにされた。また本疾患のアミロイドは心臓のみでなく、肺、腎臓、全身の小血管壁に分布する^{4,5}ことが判明した。以降本病態を老人性全身性アミロイドーシス(SSA)と呼ぶようになった。

尚、腱・関節滑膜に局限したTTR由来アミロイドーシス(Amyloid localized to tenosynovium)という疾患概念⁶があるが、後述するごとく本病態はSSAの部分症状をみている可能性が高い。

(2) 疫学

頻度は欧米の調査において80歳以上の剖検例の25~28%⁵、90歳以上では37%とされているが⁷、最近では60歳代の後半から臨床診断されている^{8,9}。また男女比は圧倒的に男性優位である。

(3) アミロイド構成蛋白

アミロイド構成蛋白は野生型TTRである³。TTRは分子構造上 β -sheet部分が多く含まれており¹⁰、この β -sheet構造部分が重合してアミロイド細線維を生じる。アミロイドを形成しているTTR-fragmentsはそのアミノ酸配列がN末端から46または49の部位から始まることが多い。

(4) 病理組織像

剖検時心重量は400g以上を示し、600g以上も稀でなく⁵、1000g近くまで増量している例もある⁷。断面では心室中隔の肥厚($\geq 1.6\text{cm}$)が目立つ。アミロイドは作業心筋内へ塊状に沈着しているが、刺激伝導系へのアミロイド沈着は相対的に軽い¹¹。その他肺と腎臓で⁵アミロイド沈着が多く見られ、また全身臓器の中小動脈壁にも種々な程度のアミロイド沈着が存在する^{4,12}。

(5) 臨床症状

心症状と手根管症候群が主体である。前者の初発症状は心房細動であり、脚ブロックを有することもある。次いで心不全を呈する⁸。高血圧を有する患者も少なくない。手根管症候群は両側性であり¹³、心不全の出現に数年先行する。肘関節症候群を合併する患者¹⁴もいる。

2. 診 断

【診断基準／診断ガイドライン】

SSA の診断ガイドラインを表 1 に示す。

表 1 老人性全身性アミロイドーシス (SSA) の診断ガイドライン

I.	対象者：60 歳以上
II.	臨床症状：不整脈(心房細動)、心不全、手根管症候群
III.	補助診断 心エコー：心筋壁の肥厚、エコー輝度の上昇 心筋シンチ： ^{99m} Tc-PYP 核種による陽性像
IV.	組織生検 部位：心筋、皮膚、胃粘膜、手根管部の腱組織(手術時) TTR 免疫反応性のアミロイド沈着
V.	TTR 遺伝子解析 Mass spectrometry による血清 TTR のスクリーニング TTR 遺伝子の全エクソンの sequencing →変異なし

【解 説】

SSA が疑われる契機となるのは心エコー所見である。心室中隔の肥厚(≥13mm)と同部位のエコー輝度の上昇、心室の拡張障害が早期から出現する。心電図では肢誘導の低電位、右側胸部誘導の QS pattern が見られる。より特異的な所見は technetium-99m pyrophosphate を核種とする心筋シンチグラム¹⁵、造影 MRI¹⁶ で得られる。特に後者では造影後期相において心内膜心筋層がび漫性に陽性画像を呈することが心アミロイドーシスの存在を示唆する。

アミロイド沈着を証明する生検部位としては心内膜心筋生検が最も適しているが、本法は心不全その他で全身状態が不良な患者には施行できない。また内視鏡下の胃または直腸粘膜生検も高齢者に施行することがしばしば困難である。他の部位として腹壁の皮膚生検がある。その際重要なことは皮下脂肪組織層を十分深く採取することであり、本疾患のアミロイド沈着は同部位に斑状に分布している。また本疾患のアミロイド沈着は Congo red 色素との親和性が低く、偏光も弱い点⁵を病理組織学的検索に際して注意する必要がある。

アミロイド沈着が確認されれば、アミロイド蛋白の免疫組織化学的検索を行う。組織アミロイドが抗 TTR 抗体で特異的に染色されれば、次に TTR 遺伝子の検索を施行する。スクリーニング法としては血清中の TTR を mass spectrometry で分析する¹⁷ことが有用である。最終的には TTR 遺伝子の DNA sequencing を行い、遺伝子変異がないことを証明する。

鑑別疾患

高齢発症で心病変を主体とする家族性アミロイドーシス(FAPを含む)と原発性全身性 AL アミロイドーシスが挙げられる。前者は病歴聴取にて家族歴が得られる率が低いが、TTR 遺伝子の検索で変異が見出されて判明する。後者は生検組織のアミロイド蛋白の免疫組織化学的検索で免疫グロブリン軽鎖(AL)由来と判断されるが、血清中に M 蛋白が存在すれば原発性全身性 AL アミロイドーシスが強く示唆される。SSA と原発性全身性 AL アミロイドーシスを鑑別することは心病変の予後が大きく異なるため重要である¹⁸。

3. 治療

【推奨文】

SSA の治療は心不全、不整脈に対する対症療法が主体である。心症状出現後の平均余命は5年である。

【解説(エビデンス)】

(1) 心臓移植

60歳代後半に高度な心不全で発症した患者に心臓移植が有用であったとの報告¹⁹がある(エビデンスレベルV)。

(2) 手根管・肘部管開放術

神経圧迫症状が明瞭な患者では適応となる。従来、複数の症例報告^{13,14}がある(エビデンスレベルV)。

(3) 薬物療法

最近、FAPの治療としてTTRがアミロイド細線維へ変換することを抑制する薬物療法の開発が急速に進められている。その詳細はFAPの項を参照されたい。既に抗炎症薬の一種であるジフルニサル²⁰の臨床試験がFAP患者を対象に行われている。本薬剤はFAPのアミロイド前駆蛋白である変異型TTRのみでなくSSAの野生型TTRに対してもアミロイド形成過程の抑制作用があると推測される。今後、臨床試験等での検討が必要である。

(4) 対症療法

心不全に対してはフロセミドを中心とする利尿剤を投与する。ジギタリス製剤は中毒を起し易いため、避けるべきである。人工ペースメーカーの適応例には積極的に植え込む。

文献

1. Comwell GG III, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkänen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 1983; 75: 618-623.
2. Sletten K, Westermark P, Nativig JB. Cardiac amyloid is related to prealbumin. *Scand J Immunol* 1980; 12: 503-506.
3. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Comwell GG III. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2843-2845.
4. Pitkänen P, Westermark P, Comwell GG III. Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol* 1984; 117: 391-399.
5. Westermark P, Bergström J, Solomon A, Murphy C, Sletten K. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003; 10(Suppl 1): 48-54.
6. Kyle A, Gertz MA, Linke RP. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. *Am J Pathol* 1992; 97: 250-253.
7. Tanskanen M, Kiuru-Enari S, Tienari P, Polvikoski T, Verkkoniemi A, Rastas S, et al. Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old Finnish population. *Amyloid* 2006; 13: 164-169.
8. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, Li C-Y, Edwards WD, Olson LJ, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med* 1996; 171: 395-400.
9. Yamano M, Azuma A, Yazaki M, Ikeda S, Sawada T, Matsubara H. Early cardiac involvement in senile systemic amyloidosis: a case report. *Amyloid* 2008; 15: 54-59.
10. Chung CM, Connors LH, Benson MD, Walsh MT. Biophysical analysis of normal transthyretin: implication for fibril formation in senile systemic amyloidosis. *Amyloid* 2001; 8: 75-83.
11. Johansson B, Westermark P. Senile systemic amyloidosis: a clinico-pathological study of twelve patients with massive amyloid infiltration. *Int J Cardiol* 1991; 32: 83-92.
12. Ikeda S, Tojo K, Suzuki-Tsuchiya A, Akamatsu T, Hashimoto T, Higuchi K. Significant deposition of wild type transthyretin-derived amyloid in the gastrointestinal tract of aged individuals. *Amyloid* 2009; 16: 174-177.
13. Takei Y, Hattori T, Gono T, Tokuda T, Saitoh S, Hoshii Y, et al. Senile systemic amyloidosis presenting as bilateral carpal tunnel syndrome. *Amyloid* 2002; 9: 252-255.
14. Takei Y, Hattori T, Tokuda T, Matsuda M, Saitoh S, Hoshii Y, et al. Senile systemic amyloidosis starting as bilateral carpal and left ulnar tunnel syndrome. *Intern Med* 2003; 42: 1050-1051.
15. Ikeda S. Cardiac amyloidosis: heterogenous pathogenic background. *Intern Med* 2004; 43: 1107-1114.
16. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1022-1030.
17. Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li Y-F, et al. Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 1999; 6: 282-288.
18. Ng Belinda, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure. A comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1425-1429.
19. Fuchs U, Zittermann A, Suhr O, Holmgren G, Tenderich G, Minami K, et al. Heart transplantation in a 68-year-old patient with senile systemic amyloidosis. *Am J Transpl* 2005; 5: 1159-1162.
20. Tojo K, Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Diflunisal stabilizes familial amyloid polyneuropathy-associated transthyretin variant tetramers in serum against dissociation required for amyloidosis. *Neurosci Res* 2006; 56: 441-449.

Ⅲ. 各論：[6] 脳アミロイドーシス

(1) アルツハイマー病

1. 概 説

【サマリー】

Alzheimer 病 (Alzheimer's disease: AD) は中高年に発症する緩徐進行性認知症疾患で脳はアミロイドβ蛋白 (Aβ) を主成分とするアミロイド沈着、神経原線維変化の出現、神経細胞脱落を示す。主要症状は記憶障害で、失語、失行、失認と遂行機能障害が加わり、行動・心理学的症状 (BPSD) が合併する¹。認知症全体の約 50% を占め、平均罹病期間は 8 年から 10 年である。診断では標準化された神経心理検査で認知機能低下を確認し、非 AD 型認知症を除外する。MRI 上の海馬、側頭頭頂葉の進行性萎縮、後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉における血流・代謝低下、アミロイド PET の陽性所見、脳脊髄液 Aβ42 低下と tau 上昇が参考になる。治療にはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ACE-I) (ドネペジル塩酸塩) が有効で、行動・心理学的症状には計画的介護が重要で抗精神病薬の慎重投与も考慮する。

【本 文】

(1) 概念と分類

AD では Aβ40、Aβ42 が凝集したアミロイド細線維が大脳皮質に老人斑として、脳血管にアミロイドアンギオパチーとして沈着する。神経原線維変化や神経細胞脱落をともなって緩徐進行性の認知症を呈する。常染色体遺伝性の家族性 AD など稀な病型も存在する。

(2) 疫学

脳アミロイド蓄積は加齢と伴に増加し、40 歳代 6%、50 歳代 16%、60 歳代 33%、70 歳代 54%、80 歳代 70%、90 歳代は 80% に認める。神経原線維変化を認め AD と診断されるのは 60 歳代 1%、70 歳 5%、80 歳代 10%、90 歳代 20% である^{2,3}。本邦の地域認知症有病率調査では 65 歳以上の人口の 1.7% から 7% に AD が認められ、平均有病率は 3.2% である⁴⁻¹⁴。

(3) 病理

The National Institute on Aging と Reagan Institute によって CERAD^{15,16}、Braak¹⁷ による病理学的診断基準の組み合わせが推奨される¹⁸。AD による認知症である可能性が高い、中間、低いに分類される。

(4) 病期

重症度分類として Clinical Dementia Rating (CDR)¹⁹ が使用されており、0 は正常、0.5 は認知症の疑い、1 は軽度、2 が中等度、3 が高度に分類される。

(5) 主要症状

記憶障害に始まり、失語、失行、失認の大脳皮質症状が加わり、BPSD を合併し、最終的には無言、無為・無関心の状態へ進行する。置き忘れなどの記憶障害や財布が盗まれたなどの妄想などで発症し、見当識障害、性格の変化、注意・理解力低下、仕事や家事動作の遂行機能の障害が認められる。即時記憶は良好だが、近時記憶、エピソード記憶、遅延再生の障害が顕著で、遠隔記憶は保たれる。時計や複雑な図形の模写で構成失行がみられ、日常用いる道具や複数物品の使用障害 (観念性失行) などが加わる。中等度では長期記憶や意味記憶の障害と失語が進行し、着衣失行、失認が加わり、徘徊やせん妄、興奮などの BPSD もよくみられる。病識がなく、ここにこしていることが多い。高度では認知機能の全般的障害が進行し、時間や自宅の区別、自分や家族の区別もできなくなり、人物誤認があり、慣れている場所でも迷うようになる。整容、食事、トイレ、入浴などのセルフケアができなくなり、失禁も始まり、食べる、歩くなどの基本的な運動能力の喪失へと進行する²⁰⁻²³。

2. 診 断

【診断基準／診断ガイドライン】

臨床診断にはアメリカ精神医学会の診断基準第4版(DSM-IV)(表1)²⁴あるいはNINCDS-ADRDA研究班の診断基準(表2)²⁵を用いる。両診断基準の要点は、1)記憶障害が主要症状であること、2)失語、失行、失認の大脳皮質症状や物事を計画、組織化し、順序立てて遂行する遂行機能障害があり、3)緩徐な発症と進行性の経過をとり、4)これらの症状によって発症以前に較べて社会生活や日常生活の遂行が障害されていること、5)認知症の原因として非AD型認知症疾患が鑑別されている、6)6～12ヶ月間観察して症状の進行を確認すべきであると要約される。このように推奨された診断基準に準拠して診断し、患者・介護者への診断と予後の告知、治療・介護計画が立てられるべきである²⁶。

表1 DSM-IVのAlzheimer病の診断基準³²

- A. 以下の両方により明らかにされる多彩な認知障害の発現
- (1) 記憶障害(新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害)
 - (2) 以下の認知障害の一つ以上
 - a)失語、 b)失行、 c)失認、 d)遂行機能障害
(計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化することの障害)
- B. 基準A1およびA2の認知障害はその各々が社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示す
- C. 経過は緩やかな発症と持続的な認知機能の低下により特徴づけられる
- D. 基準A1およびA2の認知障害は以下のいずれによるものでもない
- (1) 記憶や認知に進行性の欠損を引き起こす中枢神経系疾患(例:脳血管性疾患・Parkinson病、Huntington病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍)
 - (2) 認知症を引き起こすことが知られている全身性疾患(例:甲状腺機能低下症、ビタミンB12または葉酸欠乏症、ニコチン酸欠乏症、高カルシウム血症、神経梅毒、HIV感染症)
 - (3) 物質誘発性の疾患
- E. その障害はせん妄の経過中にのみ現れるものではない
- F. その障害は大うつ病性障害・精神分裂病など精神病ではうまく説明されない

表2 NINCDS—ADRDA 研究班による Alzheimer 病の診断基準³³

<p><u>臨床的確診 (probable AD) の診断基準</u></p> <p>臨床検査および Mini-Mental Test、Blessed Dementia Scale あるいは類似の検査で認知症が認められ、神経心理学的検査で確認される。2つまたはそれ以上の認知領域で欠陥がある。記憶およびその他の認知機能領域で進行性の低下がある。意識障害がない。40歳から90歳の間に発病し、65歳以後が最も多い。記憶および認知の進行性障害の原因となる全身疾患や他の脳疾患がない。</p> <p><u>Probable AD の診断は次の各項によって支持される。</u></p> <p>特定の認知機能の進行性障害：言語の障害(失語)、動作の障害(失行)、認知の障害(失認)など。日常生活活動の障害および行動様式の変化。同様の障害の家族歴がある。特に神経病理学的に確認されている場合</p> <p>臨床検査所見(髄液は通常の検査で正常。脳波は正常あるいは徐波活動の増加のような非特異的变化。CTは経時的検査により進行性の脳萎縮が証明される。)</p> <p><u>AD 以外の認知症の原因を除外したのち、Probable AD の診断と矛盾しない他の臨床的特徴</u></p> <p>経過中に進行が停滞することがある。抑うつ。不眠、失禁、妄想、錯覚、幻覚、激しい精神運動性興奮、性的異常、体重減少などの症状を伴う。特に進行した症例では筋トナーズの亢進、ミオクローヌス。歩行障害などの神経学的異常所見がみられる。進行例ではけいれんがみられることがある。年齢相応の正常な CT 所見</p> <p><u>probable AD の診断が疑わしい、あるいは probable AD らしくない特徴</u></p> <p>突発的な卒中発作。神経学的局所症状：片麻痺、知覚脱失。視野欠損。共同運動障害が病初期からみられる。けいれん発作や歩行障害が発症時あるいはごく初期から認められる。</p> <p><u>臨床的疑診 (possible AD) の臨床診断</u></p> <p>認知症が基盤にあり、原因となる他の神経学的、精神医学的、全身疾患がなく、発症、表現形、経過が典型的でない。原因となりうる他の全身疾患あるいは脳疾患が存在するが、現在の認知症の原因になっているとは考えられない。単一の徐々に進行する重度の認知障害があり、他に明らかな原因がない(研究を目的とする場合)。</p> <p><u>AD の確実な診断 (definite) の基準は、probable AD の臨床診断基準と生検あるいは剖検による神経病理学的証拠に基づく</u></p> <p>研究の目的で AD の疾患分類をする際、次のようなサブタイプを鑑別する。</p> <p>家族性発症。65歳以前の発症。21 トリソミーの存在。Parkinson 病のような他の関連疾患の合併</p>

【解 説】

両診断基準の感度・特異性はともに 81% で²⁶⁻²⁸、病理所見との一致率は 88% であった²⁹。非 AD 型認知症の鑑別には脳血管性認知症³⁰、Lewy 小体型認知症³¹、進行性核上性麻痺³²、前頭側頭葉変性症³³⁻³⁵、嗜銀顆粒性認知症³⁶や神経原線維変化型老年期認知症³⁷に注意する。

認知機能検査には長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R)³⁸ と Mini-Mental State Examination (MMSE)³⁹ があり、カットオフ値は 20 点、23 点である²¹。重症度評価には CDR が頻用される。標準失語症検査など^{40, 41}、標準高次動作性検査⁴²と標準高次視知覚検査⁴³が使用できる。BPSD の評価には Behave-AD⁴⁴、Neuropsychiatric Inventory (NPI)⁴⁵が使用される。知能検査には Wechsler 成人知能検査 (WAIS)-III⁴⁶があり、記憶検査には Wechsler 記憶検査 (WMS)-R が推奨される⁴⁷。他に Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)^{48, 49}、日本版リバーミード行動記憶検査⁵⁰など⁵¹⁻⁵³が使われる。

治療可能な認知症の鑑別に頭部 CT か MRI、胸部 XP、心電図、脳波、血算、血沈、血糖、一般生化学検査、電解質、腎機能、アンモニア、甲状腺機能、梅毒の検査が必須で、血液ガス、脳脊髄液検査、ビタミン B12、ビタミン B1、葉酸およびニコチン酸、HIV 抗体などの検査を行う(グレード A)^{26, 27, 54}。

MRI による側頭葉内側面、海馬の進行性萎縮⁵⁵⁻⁵⁸、脳血流 SPECT および糖代謝 PET 検査(保険適応外)による後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉の障害が認められる⁵⁹⁻⁶²(グレード B)。アミロイド PET (保険適応外)臨床研究が進行している⁶³⁻⁶⁵。

AD と軽度認知障害 (MCI) では脳脊髄液 Aβ42 低下、総 tau とリン酸化 tau 上昇がみられる。(保険適応外) (グレード B)⁶⁵⁻⁷³。

家族性 AD では amyloid precursor protein、presenilin-1、presenilin-2 に遺伝子変異が見られる場合がある。アポリポ蛋白 E 遺伝子多型が AD 発症促進の危険因子である⁷⁴⁻⁷⁶。遺伝子検査における同意や遺伝子相談はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠する⁷⁷。

3. 治療

【推奨文】

認知機能改善のために ACE-I のドネペジル塩酸塩、リバスチグミン(本邦未発売)、ガランタミン(本邦未発売)の3種類と、N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体を部分的に抑制し、グルタミン酸の過剰な刺激を阻害して記憶や学習を改善するとされるメマンチン(本邦未発売)が推奨される。ドネペジルは軽症～中等症に 5mg、高度 AD には 10mg を使用する(グレード A)。BPSD に対する非定型抗精神病薬使用(保険適応外)では有害事象に留意し十分なインフォームド・コンセントが必要である。

【解説(エビデンス)】

ドネペジルでは 24 の無作為対照試験(RCT)と 4 つの比較試験で認知機能改善があり、下痢、吐き気、嘔吐の副作用が認められた。ガランタミンでは 10 個の RCT で認知機能改善が認められ、吐き気、嘔吐と下痢、食欲低下や体重減少、めまいがみられた。リバスチグミンは 9 個の RCT で ADAS-cognitive subscale (cog) の改善がみられた。メマンチンでは 5 個の RCT で Severe Impairment Battery (SIB) と NPI に改善がみられ、3 つの RCT で ADL 改善と介護負担軽減が認められた。副作用に吐き気、めまい、下痢、興奮がみられた⁷⁸⁻⁸⁵。本邦ではドネペジル 5mg の多施設二重盲検試験で ADAS-cognitive subscale Japanese version (J cog) に改善を認めた⁸⁶。AD2000 Collaborative group⁸⁷や重症例でも効果が認められた^{88,89}(エビデンスレベル I)。

BPSD に関する 29 報告のメタ解析では定型抗精神病薬の効果は少なかった。非定型抗精神病薬には 6 つの RCT でオランザピンとリスペリドンに効果が認められたが、脳血管障害の危険率上昇が認められた⁹⁰。ACE-I とメマンチンにも改善効果がみられた⁹¹。非定型抗精神病薬では死亡率増加の報告があり、保険適応外使用、有害事象に留意し、十分なインフォームド・コンセント、慎重投与が必要である^{92,93}。

長期介護と BPSD による肉体的・精神的負担の軽減には心理的サポートが重要で、状況を把握して信頼される環境を構築する。診断と病態、予想される経過と治療については患者本人と家族に原則的に告知する。介護保険、成年後見制度、かかりつけ医、介護支援専門員、地域の公的支援制度、老人介護施設やグループホーム、家族会、支援組織などの有益な情報の定期的供与をおこなう。BPSD としての暴力行為、転倒、徘徊、失禁、火の不始末などに的確な支援が必要である。CDR1 となった時点で自動車の運転は停止する。転倒による骨折・外傷、便秘や尿路感染症、嚥下性肺炎、摂食障害による脱水や栄養状態の低下、虐待などを見逃さず対処すべきである。合併症に対する外科手術を含む医学的治療に対するコンサルトを行う。胃瘻造設に関してはあらかじめ発症初期に本人と家族の意向を確かめておく必要がある(エビデンスレベル VI)。

文献

1. 厚生労働省特定疾患調査研究班. 脳アミロイドシスの診断基準. 難病の診断と治療指針 1 三訂版. 疾病対策研究会編集. 東京六法出版; 2005. pp280-282.
2. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 351-357.
3. 山口晴保(編). 認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント: 快一徹! 脳活性化リハビリテーションで新興を防ごう. 協同医書; 2005. pp 18-30.
4. Fukunishi I Hayabara T Hosokawa K. Epidemiological surveys of senile dementia in Japan. *Int J Soc Psychiatry*. 1991; 37: 51-56.
5. Shiba M, Shimogaito J, Kose A, Fujiuchi S, Nishiyama H, Yoshimasu F, et al. Prevalence of dementia in the rural village of Hanazono-mura, Japan. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 32-36.
6. Nakamura S, Shigeta M, Iwamoto M, Tsuno N, Niina R, Homma A, et al. Prevalence and predominance of Alzheimer type dementia in rural Japan. *Psychogeriatrics* 2003; 3: 97-103.
7. Ikeda M, Hokoishi N, Maki A, Nebu N, Tachibana K, Komori K, et al. Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology* 2001; 57: 839-844.
8. Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe M, Yamori Y. Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 21-25.
9. Wakutani Y, Kusumi M, Wada K, Kawashima M, Ishizaki K, Mori M, et al. Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics* 2007; 7: 150-154.
10. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 101-106.
11. 武藤 隆, 融 道男, 小片 寛, 巽 信夫, 庄田秀志, 山本雄士 他. 長野県における痴呆老人の疫学調査. *精神神経学雑誌* 1990; 92: 227-241.
12. 今井幸充, 本間 昭, 長谷川和夫, 平川由美子, 小坂敦二, 老川賢三 他. 神奈川県痴呆性高齢者の有病率. *老年精神医学* 1994; 5: 855-862.
13. Hatada K, Okazaki Y, Yoshitake K, Takada K, Nakane Y. Further evidence of westernization of dementia prevalence in Nagasaki, Japan, and family recognition. *Int Psychogeriatr* 1999; 11: 123-138.
14. 鈴木道雄, 福田 孜, 成瀬優知, 数川 悟, 飯田恭子, 石川 啓. 富山県における老人性痴呆実態調査からみた痴呆有病率の推移. *老年精神医学* 2003; 14: 1509-1518.
15. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 479-486.
16. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 96-109.
17. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 239-225.
18. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18 (4 Suppl): S1-2.
19. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiat* 1982; 140: 566-572.
20. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1447-1455.
21. 東海林幹夫. アルツハイマー病, 5. 臨床症状と臨床経過. 認知症テキストブック(日本認知症学会編), 中外医学社; 2008. pp234-248.
22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
23. 東京都福祉局. 高齢者の生活実態及び健康に関する調査. 専門調査報告書. 1995.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
25. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
26. 東海林幹夫, 桑野良三, 朝田隆, 今川正樹, 樋口進, 浦上克哉 他. アルツハイマー病診断・評価基準試案. *臨床神経学* 2005; 45: 128-137.
27. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
28. Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Irani SR, Smith AD. The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 170-180.
29. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 96-109.
30. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
31. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
32. 湯浅龍彦, 櫻場郁子, 飛田宗重, 船川各, 西宮仁. 進行性核上性麻痺診断基準(神経臨床研究班)の sensitivity と specificity. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する調査研究班」2002 年度研究報告書. 2003. pp119-121.
33. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.
34. 森松光紀, 根来清. 症候学とくに暫定的臨床診断基準による CBD 症例の全国施設調査. *臨床神経* 2002; 42: 1150-1153.
35. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al. Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic

- diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 5-22.
36. Tolnay M, Clavaguera F. Argyrophilic grain disease: a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology* 2004; 24: 269-283.
 37. Yamada M. Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 2003; 23: 311-317.
 38. 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 他. 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. *老年精神医学雑誌* 1991; 2: 1339-1347.
 39. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
 40. 標準失語症検査制作委員会. 標準失語症検査. 鳳鳴道書店; 1975. 改訂版. 新興医学出版社; 1997.
 41. WAB 失語症検査(日本語版)作成委員会. WAB 失語症検査 日本語版. 医学書院; 1986.
 42. 日本失語症学会高次動作性検査法制作小委員会. 改訂版標準高次動作性検査—失行症を中心として. 新興医学出版社; 1999.
 43. 日本高次機能障害学会編. 標準高次視知覚検査(Visual Perception Test for Agnosia: VPTA) 改訂版. 新興医学出版社; 2003.
 44. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
 45. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
 46. 日本版 WAIS-III 刊行委員会. 日本版 WAIS-III 成人知能検査. 日本文化科学社; 2006.
 47. 杉下守弘. 日本版ウェクスラー記憶検査法. 日本文化科学社; 2001
 48. 本間昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎, 長谷川一夫, Mhos RC. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成. *老年神経医学雑誌* 1992; 3: 645-655.
 49. 山下光, 博野伸次, 池尻義隆, 池田学, 今村徹, 下村辰雄, 他. Alzheimer's disease Assessment Scale 日本語版(ADAS-Jcog)の有用性の検討. *老年精神医学雑誌* 1998; 9: 187-194.
 50. 綿森淑子, 原寛美, 宮森孝史, 江藤文夫. 日本版リパーミード行動記憶試験(解説と資料). 千葉テストセンター; 2002.
 51. 若松直樹. Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). 日本臨床増刊号. *痴呆症学* 1. 2003; 279-284.
 52. 小林祥泰. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). 日本臨床増刊号. *痴呆症学* 1. 2003; 344-349.
 53. 磯部千明. Disability Assessment for Dementia (DAD). 日本臨床増刊号. *痴呆症学* 1. 2003; 146-153.
 54. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: e1-26.
 55. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain* 2009; 132: 195-203.
 56. Hua X, Leow AD, Parikshak N, Lee S, Chiang MC, Toga AW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage* 2008; 43: 458-469.
 57. Leow AD, Yanovsky I, Parikshak N, Hua X, Lee S, Toga AW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. a one-year follow up study using tensor-based morphometry correlating degenerative rates, biomarkers and cognition. *Neuroimage* 2009; 45: 645-655.
 58. Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al.; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. 2009; 132(Pt 4): 1067-1077.
 59. Ishii K, Kanda T, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Shimada K, et al. Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 831-840.
 60. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286: 2120-2127.
 61. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET-a meta-analysis. *Radiology* 2004; 231: 73-80.
 62. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008; 49: 390-398.
 63. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, et al. β -amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2837-2844.
 64. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al.; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132: 1355-1365.
 65. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Nägren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology* 2009; 73: 754-760.
 66. Kanai M, Matsubara E, Ise K, Urakami K, Nakashima K, Arai H, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40, and A β 1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* 1998; 44: 17-26.
 67. Shoji M, Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, Kanai M, et al. Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 363-370.
 68. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
 69. Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, et al. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at

- serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 50: 150-156.
70. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 605-613.
 71. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapiak-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009; 65: 403-413.
 72. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385-393.
 73. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 619-627.
 74. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 768-778.
 75. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007; 39: 17-23.
 76. Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Wyse BW, et al. APOE genotype predicts when—not whether—one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet*. 1998; 19: 321-322.
 77. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針, 告示第1号. 2000.
 78. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
 79. National Institute for Health and Clinical Excellence: Quick reference guide, Dementia. 2006.
 80. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementia. 2nd edition. 2007.
 81. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-397.
 82. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forciea MA, Hopkins R Jr, Shekelle P, et al.: American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148: 370-378.
 83. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagei J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: S14-22.
 84. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ.; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
 85. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57-63.
 86. Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 299-313.
 87. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.
 88. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, et al. Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367: 1057-1065.
 89. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 459-469.
 90. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
 91. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al. CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1382-1392.
 92. 痴呆疾患治療ガイドライン作成小委員会. 日本神経学会治療ガイドライン. 痴呆疾患治療ガイドライン 2002. *臨床神経学* 2002; 42: 786-833.
 93. 中村重信. 痴呆疾患治療ガイドラインに関する補遺. *臨床神経学* 2005; 45: 531-532.

Ⅲ. 各論：[6] 脳アミロイドーシス

(2) 脳アミロイドアンギオパチー

1. 概 説

【サマリー】

脳アミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy: CAA)は脳血管のアミロイド沈着症であり、脳血管障害(脳出血、白質脳症など)の原因となる。アミロイドβ蛋白(Aβ)が沈着するAβ型 CAAは高齢者やAlzheimer病(AD)でしばしば認められる。CAAでは多発・再発性の脳葉型脳出血がみられ、血栓溶解療法、抗血小板・凝固薬の使用などが誘因となる。時にCAA関連炎症・血管炎がみられ免疫療法の対象となる。

【本 文】

(1) CAAの概念と分類

CAAは、脳血管のアミロイド沈着症であり、高齢者やAD患者でしばしば認められ、脳血管障害(脳出血、白質脳症など)の原因となる¹。

CAAはアミロイド蛋白の種類とそれに対応する臨床病型により表1のように分類される¹。Aβ型CAAはADと同様にAβ沈着を特徴とする。高齢者やAD患者でみられるCAAは孤発性Aβ型である。

(2) CAAの疫学

孤発性CAAは加齢と共に増加し、60歳以上の10-50%にみられ^{1,2}、90歳以上では74%に達する¹。AD患者の80~90%にはCAAがみられる^{1,2}。わが国のCAA関連脳出血の有病率は人口(≧55歳)10万対7.49人である³。

(3) CAAの病理

CAAは主に髄膜と皮質血管にみられ、後頭葉により高度で、大脳基底核、視床、脳幹、白質、脊髄には稀である¹。CAAに関連し、血管壁の重複化、内膜の閉塞性変化・ヒアリン化、微小動脈瘤様拡張、フィブリノイド壊死などがみられ、脳出血(脳葉型大脳出血、小脳出血、皮質微小出血)、白質脳症、皮質小梗塞などの基盤となる^{1,2}。

(4) 病歴および症候上の特徴

CAAは再発、多発する脳葉型の脳出血を特徴とし、意識障害、片麻痺、視野障害、失語などの高次脳機能障害、頭痛などを呈する^{1,2,4}。出血の誘因として血栓溶解療法、抗血小板・凝固薬の使用、脳外科手術、頭部外傷などが報告されている。進行性の認知症がしばしばみられる⁵。時にCAAに関連して炎症や肉芽腫性血管炎がみられ、亜急性白質脳症を呈し、早期に生検診断すれば免疫療法で治療しうる⁶⁻¹³。

表1 脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の分類(文献1を引用改変)

アミロイド蛋白	臨床病型
1. アミロイドβ蛋白(Aβ)	1. 孤発性 2. 遺伝性あるいは染色体異常に関連 a. APP 遺伝子変異に関連するもの(CAA と関連が深い点変異、遺伝子重複) : オランダ型 HCHWA ほか b. プレセニリン遺伝子変異に関連するもの(CAA と関連が深い点変異) c. ダウン症候群に関連するもの
2. シスタチンC(ACys)	アイスランド型 HCHWA (シスタチンC 遺伝子 ⁶⁶ Leu→Gln 変異に伴う)
3. トランスサイレチン(ATTR)	遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスにおける髄膜脳血管へのアミロイド沈着(TTR 遺伝子変異に伴う)
4. ゲルゾリン(AGel)	遺伝性ゲルゾリン型アミロイドーシス(家族性アミロイドーシス、フィンランド型)にみられる髄膜脳血管へのアミロイド沈着(ゲルゾリン遺伝子変異に伴う)
5. プリオン蛋白(PrP) (AScr)	Alzheimer 病類似の経過を示すプリオン病 (PrP 遺伝子変異 Y145Stop、Y163Stop、Y226Stop)
6. ABri/ADan	1. 英国型家族性 CAA (家族性英国型認知症) (BRI 遺伝子の停止コドン変異に伴う) 2. ADan (家族性デンマーク型認知症) (BRI 遺伝子の decamer 重複に伴う)

APP: アミロイドβ前駆蛋白

HCHWA: アミロイドーシスに伴う遺伝性脳出血

2. 診断

【診断基準／診断ガイドライン】

CAA 関連脳出血の診断基準として Boston 診断基準(表 2-1)、さらに高血圧例を除外した『アミロイドーシスに関する調査研究班』による診断基準(表 2-2)がある。

表 2-1 脳アミロイドアンギオパチー(CAA) 関連脳出血に関するボストン診断基準¹⁶

確定(definite CAA)

剖検による完全な脳の検索により以下の3点が証明される: 1. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、2. CAA 関連血管変化*を伴う高度な CAA、3. 他の原因病変の欠如。

ほぼ確定(生検組織の陽性所見を伴う)(probable CAA with supporting pathology)

臨床データおよび病理組織(血腫吸引標本あるいは皮質生検)が以下の3点を示す: 1. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、2. 標本内に CAA、3. 他の原因病変の欠如。

臨床的にほぼ確定(probable CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の3点を示す: 1. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下に限局する多発性出血(小脳出血を含む)、2. 年齢 55 歳以上、3. 他の出血の原因**の欠如。

疑い(possible CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の3点を示す: 1. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下の単発性出血、2. 年齢 55 歳以上、3. 他の出血の原因**の欠如。

*CAA 関連血管変化: フィブリノイド壊死を伴う微小動脈瘤形成など

**他の出血の原因: ワーファリン過量(INR>3.0)、頭部外傷、虚血性脳血管障害、脳腫瘍、血管奇形、血管炎、血液疾患あるいは凝固異常

表 2-2 脳アミロイドアンギオパチー(CAA) 関連脳出血に関する「アミロイドーシスに関する調査研究班」による診断基準(2003)³

ボストン診断基準で除外すべき「**他の出血の原因」に、「高血圧症(収縮期血圧 160mmHg 以上、または拡張期血圧 95mmHg 以上、または降圧剤内服歴があるのどれか)にあてはまること」を加え変更したもの

【解説】

CAA の確定診断は病理学的証明による。脳生検、血腫除去術等で得られた組織、あるいは剖検によって病理診断される。

頭部 CT や MRI では、CAA による脳出血は脳の脳葉に好発するが、高血圧性脳出血の好発部位である基底核領域、視床、橋には通常は起こらない¹。しかし、脳葉型出血であれば CAA によるものであるとは必ずしもいえず、CAA 以外の原因の鑑別が重要であり、非定型の高血圧性脳出血、外傷性脳出血、全身出血傾向、脳動脈瘤・動静脈奇形による出血、腫瘍に伴う出血などを除外する¹。CAA による脳出血は再発、多発しやすいため、新しい出血とともに古い出血がしばしばみられる。CAA では皮質に微小出血が散在することが多く、その検出に MRI gradient-echo 法(T2*強調画像)が有用である^{14,15}。また、白質脳症を示唆する側脳室周囲の深部白質の CT 上の低吸収域、MRI T2 強調あるいは FLAIR 画像上の高信号域がみられる場合がある^{1,2}。

CAA の脳血流 SPECT や糖代謝 PET(保険適応外)における特徴は報告されていないが、アミロイド PET(保険適応外)では後頭葉優位の集積パターンが報告されている¹⁶。

AD では脳脊髄液中の A β ₄₂ の低下やリン酸化タウの上昇が診断上有用である(保険適応外)。最近、CAA では A β ₄₂ に加え A β ₄₀ も低下していることが報告された¹⁷。遺伝性 CAA ではアミロイド(前駆体)蛋白遺伝子(表 1)に変異がみられる(保険適応外)。

CAA 関連脳出血の診断基準として Boston 診断基準(表 2-1)がある¹⁸。わが国では高血圧性脳出血が多いため¹⁹、2003 年から研究班が行った CAA 関連脳出血の全国調査では Boston 基準の除外項目である「他の出血の原因」に高血圧を含め、より特異度の高い診断基準を使用した(表 2-2)³。高血圧は CAA と共存しうるが、高血圧のみでも CAA 類似の脳葉型出血を来すことがあることに留意すべきである。

3. 治療

【推奨文】

1. CAA 関連脳出血に対し血腫吸引術等の外科的処置を行った場合に、保存的療法よりも予後がよいという科学的根拠はない。
2. MRI で皮質・皮質下微小出血が多数みられた場合、CAA の可能性を考慮する。脳葉型出血の既往がありアポリポ蛋白 E (ApoE) 遺伝子ε2 を有する患者では、脳出血再発のリスクが高く、このような症例に血栓溶解療法や抗凝固療法を行うと、さらに脳出血のリスクを上げる可能性があり勧められない(グレード C2)。
3. CAA 関連血管炎あるいは炎症では免疫抑制薬投与を考慮する(グレード C1)。

【解説(エビデンス)】

CAA 自体の治療の報告はないが、CAA 関連病態の治療について報告がある。

(1) CAA 関連脳出血に対する外科的処置

CAA 関連脳出血に対する外科的処置の報告^{4,20-26}は、何れも症例報告や横断研究の域を出ない(エビデンスレベル V)。術後 2 日以内の経過については、82 例中死亡が 2 例、再出血が 5 例である。手術後の長期経過、予後については手術例と非手術例との間で比較した報告はない。

(2) 血栓溶解療法・抗凝固療法中の脳出血

血栓溶解療法中の脳出血の報告は症例報告や横断研究の域を出ていない(エビデンスレベル V)²⁷⁻³²。これらの中で、組織学的検討が行われた症例 10 例のうち 7 例が CAA であり、同年代での CAA 症例の割合に比較して高率であった(エビデンスレベル V)³³。

CAA 患者における抗凝固療法については^{34,35}、ワルファリン内服中に脳出血を起こした 65 歳以上の 59 例中 41 例(69%)が CAA であった(エビデンスレベル V)³⁵。また、CAA の出血の危険因子とされているアポリポ蛋白 E (ApoE) 遺伝子ε2 を持つことは、ワルファリン内服中の脳出血の有意な危険因子であり(OR 3.8、95% CI 1.0 to 14.6)(エビデンスレベル IVb)³⁵、病理学的な検索が可能であった 11 例中 7 例に CAA を認めた(エビデンスレベル V)³⁵。

(3) CAA 関連血管炎あるいは炎症に対する治療

主に亜急性白質脳症の病像を呈する CAA 関連血管炎あるいは炎症について、副腎皮質ステロイドやシクロフォスファミドといった免疫抑制薬が有効であった症例が多数報告されている(エビデンスレベル V)⁷⁻¹³。

文献

1. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology* 2000; 20: 8-22.
2. Zhang-Nunes SX, Maat-Schieman ML, van Duinen SG, Roos RA, Frosch MP, Greenberg SM. The cerebral β -amyloid angiopathies: hereditary and sporadic. *Brain Pathol* 2006; 16: 30-39.
3. 廣畑美枝, 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチーの疫学と病態。 *医学のあゆみ* 2009; 229: 409-414.
4. Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S-I, Tamaoka A, Kuzuhara S, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 823-829.
5. Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M. Vascular variant of Alzheimer's disease characterized by severe plaque-like β protein angiopathy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 163-168.
6. Yamada M, Itoh Y, Shintaku M, et al. Immune reactions associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996; 27: 1155-1162.
7. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004; 55: 250-256.
8. Harkness KA, Coles A, Pohl U, Xuereb JH, Baron JC, Lennox GG. Rapidly reversible dementia in cerebral amyloid inflammatory vasculopathy. *Eur J Neurol* 2004; 11: 59-62.
9. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007; 68: 1411-1416.
10. Oh U, Gupta R, Krakauer JW, Khandji AG, Chin SS, Elkind MS. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2004; 62: 494-497.
11. Riemer G, Lamszus K, Zschaber R, Freitag HJ, Eggers C, Pfeiffer G. Isolated angitis of the central nervous system: lack of inflammation after long-term treatment. *Neurology* 1999; 52: 196-199.
12. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, Mazanti I, Gray F, Mikol J, et al. A β -related angitis: primary angitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005; 128: 500-515.
13. Machida K, Tojo K, Naito KS, Gono T, Nakata Y, Ikeda S. Cortical petechial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage and corticosteroid-responsive leukoencephalopathy in a patient with cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 2008; 15: 60-64.
14. Lee SH, Kim SM, Kim N, Yoon BW, Roh JK. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2007; 258: 111-114.
15. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco JJ, Smith EE, Betensky RA, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58: 459-462.
16. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2007; 62: 229-234.
17. Verbeck MM, Kremer BPH, Rikkert MO, Van Domburg PH, Skehan ME, Greenberg SM. Cerebral fluid amyloid β_0 is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2009; 66: 245-249.
18. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537-539.
19. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Otomo E, Miyatake T. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 1993; 116: 135-141.
20. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 49-1982. A 63-year-old man with recurrent intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1982; 307: 1507-1514.
21. Greene GM, Godersky JC, Biller J, Hart MN, Adams HP Jr. Surgical experience with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1990; 21: 1545-1549.
22. Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, Yamashita K, Ito H. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999; 30: 29-33.
23. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Cerebral amyloid angiopathy causing intracranial hemorrhage. *Ann Neurol* 1984; 16: 321-329.
24. Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, Villemure JG, Pokrupa R. Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 1991; 29: 712-718.
25. Matkovic Z, Davis S, Gonzales M, Kalnins R, Masters CL. Surgical risk of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1991; 22: 456-461.
26. Torack RM. Congophilic angiopathy complicated by surgery and massive hemorrhage. A light and electron microscopic study. *Am J Pathol* 1975; 81: 349-366.
27. Kase CS, O'Neal AM, Fisher M, Girgis GN, Ordia JI. Intracranial hemorrhage after use of tissue plasminogen activator for coronary thrombolysis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 17-21.
28. Leblanc R, Haddad G, Robitaille Y. Cerebral hemorrhage from amyloid angiopathy and coronary thrombolysis. *Neurosurgery* 1992; 31: 586-590.
29. Pendlebury WW, Iole ED, Tracy RP, Dill BA. Intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy and t-PA treatment. *Ann Neurol* 1991; 29: 210-213.
30. Ramsay DA, Penswick JL, Robertson DM. Fatal streptokinase-induced intracerebral haemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 336-341.
31. Sloan MA, Price TR, Petito CK, Randall AM, Solomon RE, Terrin ML. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology* 1995; 45: 649-658.
32. Wijdicks EF, Jack CR Jr. Intracerebral hemorrhage after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Stroke* 1993; 24: 554-557.
33. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004; 3: 484-492.
34. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 22-1996. Cerebral hemorrhage in a 69-year-old woman receiving warfarin. *N Engl J Med* 1996; 335: 189-196.
35. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55: 947-951.

[IV] 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chen WP, Samuraki M, Yanase D, Shima K, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Nishimura S, Yamada M, Matsunari I	Effect of sample size for normal database on diagnostic performance of brain FDG PET for the detection of Alzheimer's disease using automated image analysis.	Nucl Med Commun	29	270-276	2008
Matsumoto Y, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Yamada M	Cerebrospinal fluid/serum IgG index is correlated with medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease.	Dement Geriatr Cogn Disord	25	144-147	2008
Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, Shibata-Hamaguchi A, Furukawa Y, Yanase D, Ishida C, Sakajiri K, Yamada M	Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus.	J Neurol Sci	270	133-140	2008
Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, Kasai T, Ono K, Nakagawa M, El-Agnaf OMA, Yamada M	CSF α -synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease.	Brain Res	1251	1-6	2009
Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M	Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008.	Emerg Infect Dis	15	265-271	2009
Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H	Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes.	Neuropathology	209	609-618	2009
Yamada M	Editorial: Anti-amyloidogenic/protein-misfolding therapies in amyloidosis and other protein-misfolding disorders.	Curr Pharm Design	14	3203-3204	2008