

Fig. 2 右側頭葉優位型 SD 患者の 3D-SSP 解析画像

IMP-SPECT 画像を 3D-SSP で解析した Z-score 像。解析には自施設健常者データベースを使用し、参照部位は全脳、Z-score > 1 の領域をカラー表示している。カラーバーは Z-score を表す。

[略語] RT. LAT : right lateral, LT. LAT : left lateral, SUP : superior, INF : inferior, ANT : anterior, POST : posterior ; RT. MED : right medial; LT. MED : left medial

た研究がある<sup>37)</sup>。この研究で用いられた単語は、一般的な規則に従って綴りから発音が推測できる規則単語、一般的な規則に従わない発音をする不規則単語、実在しない偽単語で、規則的単語と不規則的単語については低頻度語と高頻度語とが用意された。そして SD 患者と健常者がこれらの単語を読むときの脳活動を機能的 MRI で測定したところ、被験者群と単語間で賦活に最も大きな差を認めた領域は左の頭頂間溝で、健常者が偽単語を読んでいるときに、SD 患者が低頻度の不規則単語を読んでいるときに強く賦活された。さらに SD 患者においては、不規則単語を一般的規則に従って読もうとした度合いが強いほどこの部位の賦活が大きかった。子供は大人よりも読字の際にこの領域が強く賦活するとの発達研究もあることから、この領域が綴り(文字形態)から音に変換するのに重要な部位で、SD 患者では、意味記憶が障害された不規則単語を読むときに、綴り→音変換機能を用いて代償するため、この領域が強く賦活されたと解釈されている。

#### IV. SD の神経病理学的異常

FTLD は以前、Pick 病と呼ばれていた疾患を含む概念である。Pick 病は Onari と Spatz<sup>38)</sup> によって、前頭側頭葉に高度の限局性萎縮を呈する疾患として初めて病理学的に定義されたが、この際、Pick 球(嗜銀性神経細胞

内封入体)の有無は問わなかった。したがって、Pick 球を伴う Pick 病と伴わない Pick 病が存在することになった。近年、免疫組織学的研究が進み、Pick 球を伴う Pick 病は、タウ陽性の封入体を有する FTLD (FTLD-tau)に含まれ、Pick 球を伴わない Pick 病がユビキチン陽性タウ陰性封入体を有する FTLD に関連することがわかってきた<sup>39)</sup>。また、ユビキチン陽性封入体を構成する蛋白が TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) であることが明らかにされ<sup>40,41)</sup>、この封入体を有する FTLD を FTLD-TDP と呼ぶようになった。

そして Mackenzie ら<sup>42)</sup>や Sampathu ら<sup>43)</sup>がユビキチン陽性タウ陰性封入体の形態によって FTLD-TDP をタイプ分類した。その後、この病理学的タイプ分類と臨床型との関連が報告されている。病理学的に FTD-TDP と診断された 42 例の患者を Mackenzie らの分類に基づいて分類した研究では、タイプ 1 が 22 例、タイプ 2 が 9 例、タイプ 3 が 11 例で、タイプ 2 は全例臨床的には SD であった<sup>44)</sup>。また、病理学的に FTLD-TDP と診断された 28 例を Sampathu らの分類に従って分類した別の研究では、タイプ 1 が 9 例、タイプ 2 が 5 例、タイプ 3 が 10 例、分類不能が 4 例であった<sup>45)</sup>。そして臨床的に SD であった症例はすべてタイプ 1 であった。

Mackenzie らの分類のタイプ 2 は Sampathu らの分類ではタイプ 1 に相当するため、両研究の結果は一致し

ており、SD は病理学的に均一な疾患である可能性が高くなってきた。すなわち、SD では病理学的に、前頭側頭葉皮質表層のユビキチン陽性変性神経突起を主体とし、ユビキチン陽性神経細胞質内封入体や核内封入体はほとんどみられないという特徴<sup>46)</sup>を有する。

前述した SD-MND については、病理報告例が 1 例あり、この症例は Mackenzie らの分類のタイプ 3 であった<sup>30)</sup>。このタイプ 3 は前頭葉の後方に目立つ萎縮を有し、臨床的には FTD-MND であることが多いとされている<sup>44)</sup>。したがって、SD-MND は病理学的には SD よりも FTD-MND に近いのかもしれない。

## おわりに

SD は、頻度は多くないが、特徴的な神経心理学的・精神行動学的症状と神経画像学的所見を呈するため、この疾患を疑いさえすれば、臨床診断は容易な疾患である。また、病理学的にも均一な疾患であることが明らかになってきたため、今後、病態解明が進み、治療薬の開発研究も進むと予想される。同時に本疾患の病態解明により、意味記憶の脳内メカニズムについての新たな知見も得られると思う。今後の研究が期待される。

## 謝辞

本総説の研究の一部は、「平成 21 年度科学研究費補助金 (21591514)」および「平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業補助金 (H23-認知症-一般-003)」の助成で行われた。

## 文 献

- Pick A: Über einen weiteren Symptomenkomplex im Pahren der Dementia senilis, bedingt durch umschriebene stärkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie). *Monatsschr Psychiatr Neurol* **19**: 97-108, 1906
- Snowden JS, Goulding PJ, Neary D: Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol* **2**: 167-182, 1989
- Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E: Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* **115 (Pt 6)**: 1783-1806, 1992
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* **51**: 1546-1554, 1998
- Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H: Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* **17**: 265-268, 2004
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR: The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* **58**: 1615-1621, 2002
- Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, et al: Comparison of family histories in FTL D subtypes and related tauopathies. *Neurology* **65**: 1817-1819, 2005
- 井村恒郎: 失語—日本語に於ける特性—。 *精神神経誌* **47**: 196-218, 1943
- 藤田郁代, 物井寿子, 奥平奈保子, 植田 恵, 小野久里子, 他: 失語症語彙検査 単語の情報処理の評価. エスコアール, 君津, 2000
- 伊藤皇一, 中川賀嗣, 池田 学, 山田典史, 橋本 衛, 他: 語義失語における語の意味カテゴリー-特異性障害. *失語症研究* **14**: 221-229, 1994
- 田辺敬貴, 池田 学, 中川賀嗣, 山本晴子, 池尻義隆, 他: 語義失語と意味記憶障害. *失語症研究* **12**: 153-167, 1992
- Hodges JR, Graham N, Patterson K: Charting the progression in semantic dementia: implications for the organisation of semantic memory. *Memory* **3**: 463-495, 1995
- Woollams AM, Ralph MA, Plaut DC, K P: SD-squared: on the association between semantic dementia and surface dyslexia. *Psychol Rev* **114**: 316-339, 2007
- Nakagawa Y, Tanabe H, Ikeda M, Kazui H, Ito K, et al: Completion phenomenon in transcortical sensory aphasia due to various etiologies. *Behav Neurol* **6**: 135-142, 1993
- 数井裕光, 田辺敬貴, 池田 学, 橋本 衛, 山田典史: 特異的な人物の同定障害を呈した限局性脳萎縮の 1 例. *No To Shinkei* **47**: 77-85, 1995
- Nishio Y, Kazui H, Hashimoto M, Shimizu K, Onouchi K, et al: Actions anchored by concepts: defective action comprehension in semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**: 1313-1317, 2006
- 近藤正樹, 望月 聡, 小早川睦貴, 鶴谷奈津子, 河村 満: 側頭葉型 Pick 病 (意味性認知症) における行為表出・行為理解障害. *高次脳機能研究* **29**: 268-276, 2009
- Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR: Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia* **38**: 1207-1215, 2000
- 田辺敬貴: 語義失語症者・その人となり—器質性病変と性格の変容—. *神経心理* **8**: 34-42, 1992
- Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, et al: The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res* **110**: 175-187, 2002
- Miller BL, Cummings J, Mishkin F, Boone K, Prince F, et al: Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology* **51**: 978-982, 1998
- Kashibayashi T, Ikeda M, Komori K, Shinagawa S,

- Shimizu H, et al: Transition of distinctive symptoms of semantic dementia during longitudinal clinical observation. *Dement Geriatr Cogn Disord* **29**: 224-232, 2010
- 23) Mitsuyama Y: Presenile dementia with motor neuron disease in Japan: clinico-pathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **47**: 953-959, 1984
- 24) Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ, et al: Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **53**: 23-32, 1990
- 25) Jeong Y, Park KC, Cho SS, Kim EJ, Kang SJ, et al: Pattern of glucose hypometabolism in frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Neurology* **64**: 734-736, 2005
- 26) 色井淳子, 大熊泰之, 深江治郎, 藤島健次, 後藤啓五: 漢字の失読と語義失語を伴った筋萎縮性側索硬化症の1例. *No To Shinkei* **54**: 903-907, 2002
- 27) Yokota O, Tsuchiya K, Itoh Y, Ishizu H, Akiyama H, et al: Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin pathology: an autopsy case presenting with semantic dementia and upper motor neuron signs with a clinical course of 19 years. *Acta Neuropathol* **112**: 739-749, 2006
- 28) 木藤友実子, 數井裕光, 吉田哲彦, 久保嘉彦, 高屋雅彦, 他: 経時的に詳細な言語機能評価をした運動ニューロン疾患を伴う意味性認知症の1例. *Brain Nerve* **62**: 625-630, 2010
- 29) Gainotti G, Ferraccioli M, Quaranta D, Marra C: Cross-modal recognition disorders for persons and other unique entities in a patient with right frontotemporal degeneration. *Cortex* **44**: 238-248, 2008
- 30) Ostberg P, Bogdanovic N: Semantic dementia with lower motor neuron disease showing FTL-D type 3 pathology (sensu Mackenzie). *Neuropathology* **31**: 271-279, 2010
- 31) Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, et al: The pathological basis of semantic dementia. *Brain* **128**: 1984-1995, 2005
- 32) Rohrer JD, Warren JD, Modat M, Ridgway GR, Douiri A, et al: Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* **72**: 1562-1569, 2009
- 33) Rohrer JD, McNaught E, Foster J, Clegg SL, Barnes J, et al: Tracking progression in frontotemporal lobar degeneration: serial MRI in semantic dementia. *Neurology* **71**: 1445-1451, 2008
- 34) Desgranges B, Matuszewski V, Piolino P, Chetelat G, Mezenge F, et al: Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol Aging* **28**: 1904-1913, 2007
- 35) Patterson K, Nestor PJ, Rogers TT: Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci* **8**: 976-987, 2007
- 36) Agosta F, Henry RG, Migliaccio R, Neuhaus J, Miller BL, et al: Language networks in semantic dementia. *Brain* **133**: 286-299, 2010
- 37) Wilson SM, Brambati SM, Henry RG, Handwerker DA, Agosta F, et al: The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. *Brain* **132**: 71-86, 2009
- 38) Onari K, Spatz H: Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Grosshirnrinden-Atrophie "Picksche Krankheit". *Ztschr Ges Neurol Psychiatr* **101**: 470-511, 1926
- 39) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, et al: Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* **117**: 15-18, 2009
- 40) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, et al: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* **351**: 602-611, 2006
- 41) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* **314**: 130-133, 2006
- 42) Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Jaros E, et al: Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* **112**: 539-549, 2006
- 43) Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M, et al: Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol* **169**: 1343-1352, 2006
- 44) Whitwell JL, Jack CR, Jr., Parisi JE, Senjem ML, Knopman DS, et al: Does TDP-43 type confer a distinct pattern of atrophy in frontotemporal lobar degeneration? *Neurology* **75**: 2212-2220, 2010
- 45) Rohrer JD, Geser F, Zhou J, Gennatas ED, Sidhu M, et al: TDP-43 subtypes are associated with distinct atrophy patterns in frontotemporal dementia. *Neurology* **75**: 2204-2211, 2010
- 46) 吉田眞理: FTL-D-U の病理. *Brain Nerve* **61**: 1308-1318, 2009

# Treatable dementia

## —正常圧水頭症，慢性硬膜下血腫，薬剤性認知症の診断と治療

*Treatable dementia - Diagnosis and treatment of normal pressure hydrocephalus, chronic subdural hematoma and drug-induced dementia*

杉山 博通 数井 裕光 武田 雅俊\*  
SUGIYAMA Hiromichi KAZUI Hiroaki TAKEDA Masatoshi

認知症

Key words 正常圧水頭症 慢性硬膜下血腫 薬剤性認知症 治療可能な認知症

認知症は、「一度発達した知的機能が，脳の器質的障害によって広汎に継続的に低下した状態」と定義される。アルツハイマー病に代表されるような神経変性性の疾患や，脳血管障害により，神経細胞が死滅すれば，回復することはない。それゆえ，ほとんどの認知症性疾患は不治の病である。しかし，すべての認知症性疾患が不治の病ではなく，適切な時期に適切な治療を行えば，ある程度の改善を見込めるものもある。正常圧水頭症，慢性硬膜下血腫，薬剤性認知症，甲状腺機能低下症がその例である。treatable といっても，適切な時期に治療が行われなければ，脳に不可逆的な損傷が生じ，さらに廃用性変化も加わり，十分な改善を得ることはできない。認知症患者の診療にあたっては，常に treatable dementia を念頭におき，早期に，鑑別診断を行う必要がある。本稿では，日常診療でしばしば遭遇する，正常圧水頭症，慢性硬膜下血腫，薬剤性認知症について述べるが，これらの病態では，共通して注意障害を認めるので，まず注意障害について説明する。

### 注意障害

注意機能は，選択性，持続性，転導性，多方向性などの下位機能からなる複合的な機能である。選択性とは，多数の外在刺激のなかから必要なものに注意を向ける機能，持続性とは選択した刺激に向けた注意を一定時間持続する機能，転導性とはそれまで向けていた注意を中断してほかの重要

な刺激に注意を向ける機能，多方向性とは注意を一つの刺激に向けつつ同時に周囲に注意を怠らない機能である。注意機能はすべての高次脳機能の基礎となり，記憶や言語機能，視空間認知機能などさまざま高次脳機能に影響を与える。このため，注意障害の有無をみることは重要である。臨床場面で注意機能を評価するには，数唱課題が簡便でよい。数唱には順唱と逆唱とがあり，ともにいくつかの数字を1秒に1数字ずつのスピードで単調に聴覚的に提示して，同じ順序で繰り返させる(順唱)，あるいは逆の順序で繰り返させる(逆唱：例

大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座精神医学 \*教授

例えば2-8-3と教示すればと3-8-2答えさせる)。少ない桁数から初め、徐々に桁数を増やしていく。順唱が5桁あるいは逆唱3桁ができなければ注意障害があると考えてよいが、逆唱のほうが障害に鋭敏である。

## 正常圧水頭症とは

正常圧水頭症(Normal Pressure Hydrocephalus : NPH)は、歩行障害、認知障害、尿失禁の3徴を呈し、脳室拡大はあるが、髄液圧は正常で、髄液シャント術によって症状が改善する病態として、1965年にHakim, Adamsらによって報告された<sup>1)</sup>。臨床的には、NPHは、くも膜下出血、髄膜炎、外傷などの先行する先行疾患に引き続いて起こる二次性NPH(secondary NPH : sNPH)と、先行疾患が明らかでない特発性NPH(idiopathic NPH : iNPH)とに分けられる。両者はさまざまな点で異なり、別の病態と考えたほうがよい。すなわちiNPHはsNPHと比較して、症状発現までの期間が長く、頭部MRIでシルビウス裂の拡大が目立ち、シャント術に対する反応性が悪い。またsNPHは先行疾患に引き続いて発現するため、通常診療の過程で発見されることが多く見逃されることは少ない一方、iNPHはしばしば他疾患と間違えられ発見が遅れることが多い。またiNPHは最近、わが国で行われた疫学研究の結果から、一般高齢者の0.5~2.9%<sup>2)-4)</sup>の頻度で存在する可能性が指摘され、適切に診断することの重要性が増している。そこでここではiNPHを中心に解説する。

### 1. 臨床症状

3徴がすべて揃わないこともあるが、歩行障害はほぼ必発である。歩行障害の特徴は、小歩で、すり足、開脚歩行である<sup>5)-7)</sup>。歩行は遅く、不安定となる<sup>6)8)</sup>。歩行開始時や狭い場所を歩く時、方向転換時に、足が床に膠着したようになる現象(すくみ足)が顕著となることがある<sup>9)</sup>。パーキン

ソン病とは異なり、号令や目印となる線などの外的なきっかけによる歩行の改善効果は少ない<sup>6)</sup>。

認知障害については、軽症の患者でも思考緩慢となり、注意障害を認める<sup>10)11)</sup>。記憶障害も初期から認めるが、再生(覚えた情報を自発的に想起すること)の障害と比較すると、再認(想起すべき情報が提示されたときに、その情報があったことを思い出すこと)は保たれていることが多い。重度のiNPH患者では、全般的な認知障害を呈する<sup>12)</sup>。

排尿障害としては、切迫性尿失禁を認めるが、頻尿、尿意切迫のみ認める場合もある。

精神行動障害については、アルツハイマー病と比較すると少ないが、無為が最も多く、次いで不安や興奮が多い<sup>13)</sup>。

### 2. 神経画像検査所見

頭部Computed Tomography(CT)あるいはMagnetic Resonance Imaging(MRI)検査において、脳室の拡大を認め、典型的には、さらにシルビウス裂の拡大と高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化が認められる(図1)。このような画像所見を示す水頭症をDisproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus(DES)呼ぶことが提唱されている<sup>14)</sup>。くも膜下腔の狭小化は、頭頂部で認められることが多い。一部の脳溝が孤立して卵形に拡大していることもある<sup>15)</sup>。高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化は高い感度と特異度でアルツハイマー病における萎縮と鑑別できる<sup>15)-17)</sup>(図2)。

### 3. 治療・予後

脳室・腹腔短絡術(ventriculo-peritoneal shunt : VP shunt)が行われることが多いが、最近では、腰部くも膜下腔・腹腔短絡術(lumbo-peritoneal shunt : LP shunt)が行われることも多い。手術により、歩行障害が最も改善しやすい。また介護者の介護負担感も減少する<sup>18)</sup>。合併症として、感染、シャント機能不全、髄液過剰排出による頭痛

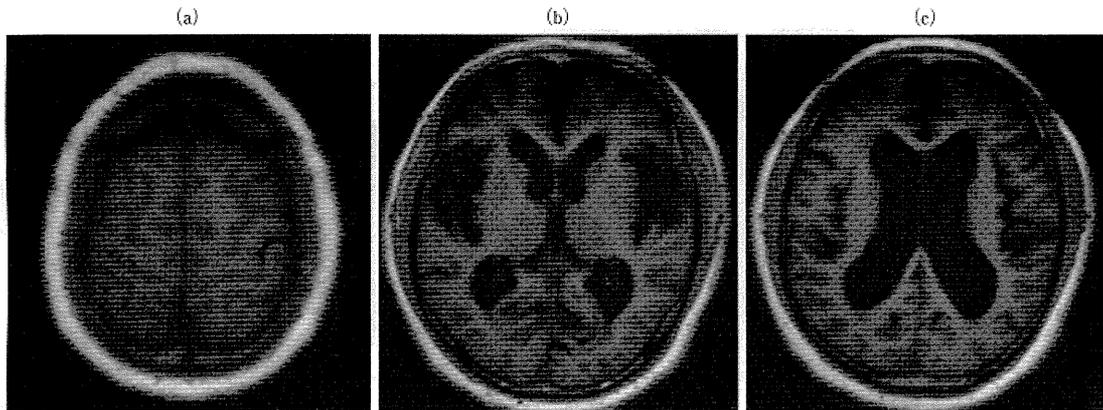


図1 iNPHのMRI水平断画像

(a)高位円蓋部のくも膜下腔は狭小化しており，脳溝は一部消失しているように見える．(b)シルビウス裂は開大している．(c)側脳室は拡大している．

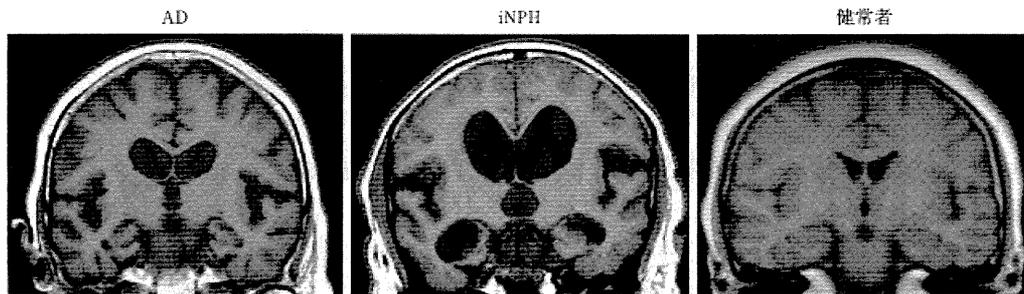


図2 iNPHとAD，健康者のMRI冠状断像の比較

iNPHでは，健康者，ADと比較して脳室系の拡大が顕著である．iNPHは，典型的には高位円蓋部の脳溝および，くも膜下腔の狭小化を認め，ADとの鑑別に有用である．

や硬膜下水腫・血腫などがある．何らかの合併症は18.3%<sup>19)</sup>と頻度は比較的高く，術後の定期的な経過観察が必要となる．廃用症候群が加わらないよう，歩行や認知機能に関して，積極的にリハビリテーション行うことが望ましい．術後5年間の長期観察を行った研究では72%<sup>20)</sup>，あるいは91%<sup>21)</sup>の症例に効果が持続する．

### 慢性硬膜下血腫とは

頭部打撲の後，徐々に，頭蓋骨と脳表の間隙に血腫が形成され，脳を圧迫することによって生じる疾患である．慢性と接頭語がついているものの，血腫は数週間から数ヶ月で増大し，臨床的には亜急性の経過をとる．男性，アルコール多飲歴のある患者で多い．慢性硬膜下血腫の原因となる頭部

打撲は軽微なものも多く，また外傷から血腫の増大や症状を呈するまでの期間が数週間～数ヶ月と長いために，患者や家族が原因となった頭部外傷をしばしば認識していない<sup>22)23)</sup>ことがある．

### 1. 臨床症状

臨床症状は，血腫の生じた場所や大きさにより異なるが，頭痛，注意障害，霧視や複視など頭蓋内圧亢進による症状や片麻痺，失語など局所圧迫による症状を呈する<sup>22)24)</sup>．頭痛は腹臥位よりも立位，座位で増悪し，多弁，易刺激性，睡眠障害，うつ状態・躁状態などの精神症状もしばしばみられる<sup>22)</sup>．進行すると意識障害，昏睡に至る．

片麻痺などの局所神経症候を伴う場合は，画像診断が行われ，発見されやすいが，局所神経症候を欠く場合は，見逃される危険性がある．

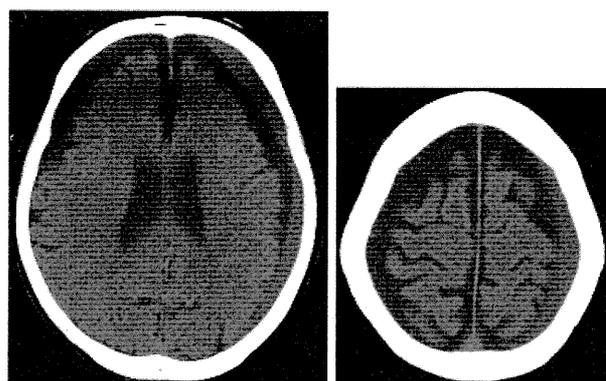


図3 慢性硬膜下血腫の頭部CT画像

左側の硬膜下に三日月状の血腫が認められる。血腫は基本的には、高吸収域であるが、経過とともに、上のような等吸収域となることもある。

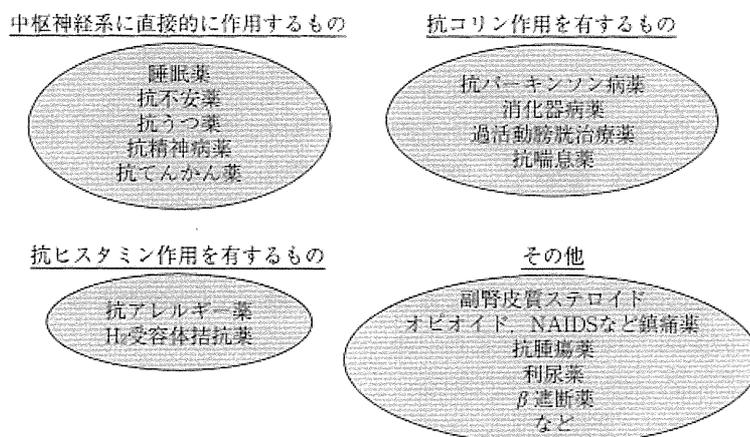


図4 薬剤性認知症の原因となりうる薬剤

## 2. 神経画像検査所見

頭部CTまたはMRIによって行い、三日月状の血腫が認められる。血腫は基本的に高吸収域であるが、経過とともに、等吸収域となる(図3)。

## 3. 治療・予後

治療は、穿頭術により血腫を吸引、除去する。血腫が早期に除去されれば、脳は血腫による圧迫される前の大きさに戻り、臨床症状も劇的に改善する<sup>25)</sup>。再発率は5～30%<sup>25)26)</sup>であり、術後ドレーンを留置するほうが、再発率は低い<sup>27)</sup>。術後の長期予後の報告は少ないが、65歳以上の連続209例を後方視的に解析した研究では、術後の生存期間の中央値は4.4年、術後1年の死亡率は32%であ

り、他疾患の併存による影響が大きいと報告されている<sup>28)</sup>。

## 薬剤性認知症とは

認知症の定義に「脳の器質的障害」を必須とすると薬剤性認知症という用語は不適切かもしれない。しかし一般的に薬剤性認知症という用語も使用されているので本項目の題は薬剤性認知症とした。薬剤のなかには、認知障害を引き起こすものがある。一般に高齢者は、肝・腎機能が低下し、代謝・排泄が遅延しやすい。また、合併症の併存により投与薬剤数が増加する傾向があり、薬物相互作用が起きやすい。このため、とくに高齢者で

は薬剤による認知障害がしばしばみられる。

中枢神経系に作用する向精神薬は薬剤性認知障害を引き起こしやすいが，その他にも，日常診療でよく用いられ，しばしば原因となる薬剤として，抗コリン作用を有する過活動膀胱治療薬や消化器病薬，抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬， $H_2$ 受容体拮抗薬などがある(図4)．向精神薬や抗ヒスタミン薬で認知障害が起こるのは，鎮静作用に伴う覚醒レベルの低下によるが，抗コリン薬では，マイネルト基底核から大脳皮質に投射するアセチルコリン系を抑制することによって認知障害が出現する。

### 1. 臨床症状

注意障害が主体となる。体験した出来事や会話の内容に対して，十分に注意が向いていないために，そのことを覚えておらず，見かけ上，物忘れがあることもある。しかし，注意障害は通常，変動を認めるため，調子のよい時と悪い時とで，物忘れをはじめ，その他の認知機能は多少なりとも変動を認めることが多い。意欲低下や活動性の低下を認めることが多いが，逆に，過活動であることもある<sup>29)</sup>。長期の抗コリン薬投与例で，半年以上経過してから症状が出現した場合は，注意障害

よりも記憶障害が顕著となることが報告されており，この場合も異常行動や意欲低下などの精神行動障害を認めることがある<sup>30)</sup>。

### 2. 治療・予後

薬剤性認知障害が疑われる場合は，原因となる薬剤の中止または減量を行う。これが難しい場合，作用時間や半減期の短い薬剤に切り替えることもある。薬剤を中止してから改善するまでに要する期間は，その薬剤の半減期や，脂溶性か水溶性かなどもによって異なると思われるが，長期投与例でも2～4週程度で改善すると報告されている<sup>30)</sup>。



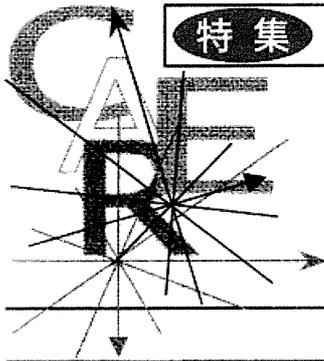
### おわりに

今後ますます高齢化が進行し，日常診療で認知症患者に遭遇する機会は増えるものと思われる。認知症は原疾患によって，症状や経過が異なり，治療法や対応も異なる。treatable dementiaを含め，認知症が疑われる場合は，早期に鑑別診断を行う必要がある。プライマリケアの場において，早期発見，早期治療，必要な場合の専門医への早期紹介が重要と考える。

### 文 献

- 1) Hakim S, Adams RD: The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 2: 307-327, 1965.
- 2) Hiraoka K, Meguro K, Mori E: Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. *Neurol Med Chir (Tokyo)*; 48: 197-199; discussion 199-200, 2008.
- 3) Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, et al: Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaka-Tajiri project. *Neuroepidemiology* 32: 171-175, 2009.
- 4) Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, et al: Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci* 277: 54-57, 2009.
- 5) Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drucke H, et al: Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus--which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol* 111: 1678-1686, 2000.
- 6) Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drucke H, et al: Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 289-297, 2001.
- 7) Williams MA, Thomas G, de Lateur B, et al: Objective assessment of gait in normal-pressure hydrocephalus. *Am J Phys Med Rehabil* 87: 39-45, 2008.

- 8) Bugalho P, Alves L : Normal-pressure hydrocephalus : white matter lesions correlate negatively with gait improvement after lumbar puncture. *Clin Neurol Neurosurg* 109 : 774-778, 2007.
- 9) Miyoshi N, Kazui H, Ogino A, et al : Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20 : 71-76, 2005.
- 10) Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, et al : Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21 : 113-119, 2006.
- 11) Hellstrom P, Edsbacke M, Archer T, et al : The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* ; 61 : 1219-1226 ; discussion 1227-1218, 2007.
- 12) Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ, et al : Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease : a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 : 723-732, 1999.
- 13) Kito Y, Kazui H, Kubo Y, et al : Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behav Neurol* 21 : 165-174, 2009.
- 14) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al : Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme : a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 7 : 18, 2010.
- 15) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al : CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus : morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 19 : 1277-1284, 1998.
- 16) Ishii K, Kawaguchi T, Shimada K, et al : Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25 : 329-335, 2008.
- 17) Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, et al : Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 52 : 381-386, 2010.
- 18) Kazui H, Mori E, Hashimoto M, et al : Effect of shunt operation on idiopathic normal pressure hydrocephalus patients in reducing caregiver burden : Evidence from SINPHONI. *Dement Geriatr Cogn Disord*, in Press.
- 19) Mori K : Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus : a multiinstitutional study conducted in Japan. *J Neurosurg* 95 : 970-973, 2001.
- 20) Savolainen S, Hurskainen H, Paljarvi L, et al : Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test. *Acta Neurochir (Wien)* ; 144 : 515-523 ; discussion 523, 2002.
- 21) Raftopoulos C, Massager N, Baleriaux D, et al : Prospective analysis by computed tomography and long-term outcome of 23 adult patients with chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery* 38 : 51-59, 1996.
- 22) Sambasivan M : An overview of chronic subdural hematoma : experience with 2300 cases. *Surg Neurol* 47 : 418-422, 1997.
- 23) Gelabert-Gonzalez M, Iglesias-Pais M, Garcia-Allut A, et al : Chronic subdural haematoma : surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clin Neurol Neurosurg* 107 : 223-229, 2005.
- 24) Kaminski HJ, Hlavin ML, Likavec MJ, et al : Transient neurologic deficit caused by chronic subdural hematoma. *Am J Med* 92 : 698-700, 1992.
- 25) Weigel R, Schmiedek P, Krauss JK : Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma : evidence based review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 937-943, 2003.
- 26) Santarius T, Hutchinson PJ : Chronic subdural haematoma : time to rationalize treatment? *Br J Neurosurg* 18 : 328-332, 2004.
- 27) Santarius T, Kirkpatrick PJ, Ganesan D, et al : Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma : a randomised controlled trial. *Lancet* 374 : 1067-1073, 2009.
- 28) Miranda LB, Braxton E, Hobbs J, et al : Chronic subdural hematoma in the elderly : not a benign disease. *J Neurosurg* 114 : 72-76, 2011.
- 29) Stagno D, Gibson C, Breitbart W : The delirium subtypes : a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliat Support Care* 2 : 171-179, 2004.
- 30) 西山和利, 水野智之, 作田 学ほか : 抗コリン剤長期投与中のパーキンソン病症例における慢性発症の痴呆症の検討 神経心理学的検討と PET および SPECT による検討. *臨床神経学* 31 : 625-631, 1991.



特集

認知症の診断と疾患別にみたケアのポイント

## 認知症はどのようにして診断されるか

数井裕光, 武田雅俊 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

### ● 抄録

認知症の鑑別診断には、病歴聴取、臨床症状の評価、神経画像検査が重要である。病歴とはどのような症状がどのように出現し、どのように変化したかについての情報であり、これだけでもおおよその診断がつく。臨床症状は認知機能障害、精神行動障害、神経症状の3つの観点から把握する。認知機能障害の評価にはMMSEなどの認知機能検査が有用で、障害されている機能と保たれている機能を明らかにする。また遅延再認は記憶障害の評価に有用である。精神行動障害はNeuropsychiatric Inventoryのような評価尺度で、日常のようすを聴取して把握する。特徴的な神経症状を有する認知症もあり、神経学的診察も必要である。以上の診察から疑われる疾患を思い浮かべ、神経画像検査を行う。そして想定していた疾患で認められるとされる異常所見が患者の頭部MRI、脳血流SPECT検査で認められることを確認し、臨床診断を決定する。

**Key Words** : 認知症, 鑑別診断, 病歴聴取, 臨床症状評価, 神経画像検査

日本認知症ケア学会誌, 10(1)114-121, 2011

### I. はじめに

近年、認知症患者数の増加と介護保険制度などの支援制度の普及に伴い、認知症に対する認識が高まっている。認知症と診断される患者数も増加しているが、認知症の原因疾患まで特定され、かつその結果に基づいて、治療を受けたり、介護支援を受けたりしている患者は必ずしも多くない。それは認知症の鑑別診断がどこの施設でもできるわけではないこと、認知症の原因疾患の診断を受けることにより認知症患者の生活の質がどのように改善し、患者を取り巻く人との関係がどのように良好なものになるのかが十分に認識されていないことによる。原因疾患の診断がもっとも有用な疾患としては、脳外科的手術によって完治可能な慢性硬膜下血腫や特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus ; iNPH) がある。

とくに iNPH は、最近わが国で行われた疫学研究によって地域在住の一般高齢者の 0.51%<sup>1)</sup>、あるいは 1.4%<sup>2)</sup> という高率で存在することが明らかになり、見逃してはならない疾患である。また完治が見込めない疾患であっても、原因疾患によって出現しやすい症状はおおむね決まっているため、留意すべき点、患者と接する際の対応のコツもおおむね決まっている。したがって、原因疾患の診断を受けることは大切である。さらに医療機関で診断作業を円滑に受けるために、患者とその家族、ケアスタッフなど患者を取り巻く多くの方が診断の流れを知っておくことも重要である。

そこで本稿では、認知症が疑われる患者に対して、どのように診断作業が進められるのかについて解説する。

### II. 病歴聴取

病歴とは、どのような症状がどのように出現し

Hiroaki Kazui, Masatoshi Takeda  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 D3

てきたか、そしてその症状がどのように変化し現在の状態に至ったのかという、症状の始まりから診察時までの症状の変遷についての情報である。認知症の診断作業では病歴聴取はとても重要であり、これだけでおおよその診断がつくといっても過言ではない。まずもっとも目立つ症状、困っている症状である主訴を質問することから始めると絞りやすい。認知症患者の場合、自分の状態を把握できなくなる(病識の障害)ことが多い<sup>3)</sup>ため、主訴は患者本人と患者の状態をよく知っている人から別々に聴取する。患者のことをよく知らない人がつき添い人として来院したときには、今回は患者のことをよく知っている人と来院するよう依頼する。介護者が訴える初発症状としては、もの忘れがもっとも多く、その他に、言葉の障害、徘徊、易怒性、妄想、幻視、歩行障害などがある。

次に、これらの症状がいつごろからどのように出現したかを聞く。いつごろからという質問は「何歳ごろから」と「どのくらい前から」という両方の観点が必要である。「何歳ごろから」という情報は、発症年齢からの鑑別診断に有用である。前頭側頭型認知症(Frontotemporal dementia; FTD)は初老期に発症することが多く、レビー小体型認知症(Dementia with Lewy Bodies; DLB)やiNPHは高齢期に発症することが多い。「どのくらい前から」という情報からは、患者さんの経過年数と現在の状態とに矛盾がないかを確認するために有用である。経験のある診察者であれば、「〇〇病は何年くらい経過するとどのような状態になる」というおおまかな知識を有している。

症状がどのように出現したかも重要である。症状の出現の仕方は、おおまかには〇月〇日という特定の日、あるいは数日の間に症状が完成する急性発症、1か月から数か月の間に出現し進行する亜急性発症、いつごろからとはなかなか特定しがたく、あえて表現すると数年前から徐々にというような慢性発症とに分けられる。急性発症する認知症としては、血管性認知症(Vascular dementia; VaD)、頭部外傷などによる認知症がある。亜

急性発症する認知症としては、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、クロイツフェルト-ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)、精神安定剤や睡眠薬の副作用による認知症類似状態などがある。慢性発症する認知症としては、認知症の原因疾患のほとんどを占める変性性認知症(原因は不明であるが、脳の神経細胞が徐々に破壊されていく病気が当てはまり、アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)、FTD、DLBなどがある。これらの疾患の場合、よいときと悪いときがあるものの、月単位、年単位でみていくと、症状はゆっくりと進行していく。

ADとFTDの典型的な病歴を参考のために提示する。ADでは70歳前後、あるいはそれ以降にもの置き忘れや同じ質問を繰り返すなどの健忘症状が出現し、これが徐々に顕著となる。患者自身は自分のもの忘れを十分に認識しておらず、もの忘れはあまりないと思っている。失った物品をだれかが盗んだと言うこともある。その後、自分のいる場所が分からなくなることがあり、自宅にいるのに家に帰るなどと言うようになる。そして家人がみていない間に、外出して道に迷って行方不明になったりする。また、このころになると季節に合った服が選べなくなったり、着方が分からなくなったりする。FTDでは、60歳前後からい加減になる、自分勝手になる、がまんができなくなる、周囲の状況を省みず社会的に認められていない行動をするなどの人格変化がゆっくりと出現し、徐々に目立つようになってくる。また、注意が散漫になり、仕事上でケアレスミスが増えて退職や配置転換を余儀なくされる。その一方で、意欲が低下し、自ら行動を起こすことが減ってくる。しかし、もの忘れはあまり目立たず、道に迷うことも少ない。両疾患では共に中期までは明らかな運動障害を認めない。

### Ⅲ. 臨床症状の評価

認知症患者にはさまざまな症状が出現する。

これらの症状は、認知機能障害、精神行動障害、神経症状の3つの観点から整理すると把握しやすい。

## 1. 認知機能障害

認知症の中核的な症状である。一般的には Mini-Mental State Examination (MMSE) などの認知機能障害のスクリーニング検査から評価を始めることが多い。MMSE は世界的によく用いられている検査で、見当識、記憶、注意機能、言語機能、視覚構成機能などを評価する複数の下位検査からなる。本稿では、大阪大学医学部附属病院神経科精神科で用いている MMSE (図 1) を提示しながら、認知機能障害の評価法について説明する。

MMSE の最初は見当識課題である。見当識とは、時間、場所、他人および自己などに対する認識のことで、それぞれを時間の見当識(いまが何年何月何日何曜日で季節はいつか、時間は何時ごろか、など)、場所の見当識(いまいるところはどこか、家か病院か、何県何市か、など)、他者に対する見当識(家族などがだれであるか)、自己に対する見当識(自分はなにものであるか)などとよぶ。MMSE には時間と場所の見当識課題が設定されている。見当識の維持には記憶が重要であることは容易に想像される。したがって、記憶障害が顕著となる AD のような疾患であれば、ごく初期を除くと見当識課題で失点を認める。また DLB でも顕著な見当識の障害を認めることが多い。この2疾患と比べると FTD, iNPH, VaD は見当識障害が軽度であることが多い。

3 単語記銘課題は、高頻度で無関係な 3 単語を聴覚的に提示し、ただちにこれらを繰り返させる課題である。本検査は記憶の検査ではない。記憶とは、入力された情報が一度脳裏から消え去った後に再び想起する作業のことである。ここでは、3 単語の情報を保持し続けることが要求されるので、注意機能の課題に分類される。この課題では、一度の施行で正答できた単語数が得点となる。もしも 1 回で 3 単語とも正答できなかった場合は、

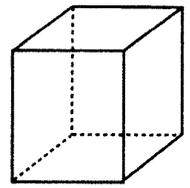
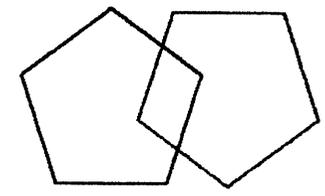
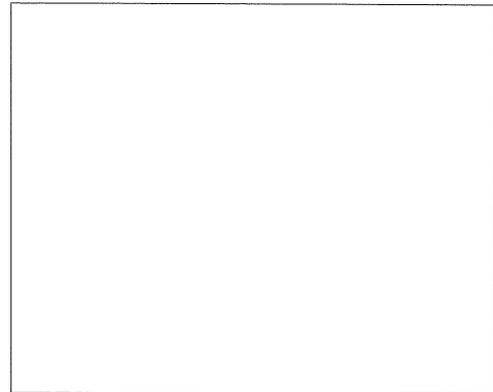
3 単語すべて正答できるまで繰り返させる。これは後に行う 3 単語の遅延再生課題のために、3 単語の情報を入力したという状態をつくるためである。

Serial 7 は、7 を引くということ覚えながら、暗算で引き算をしていくという 2 つの認知作業を並行して行う課題である。そのため途中で被験者に「なにを引くのですか」と質問されても「7 を引く」ことを再教示してはならない。注意機能、あるいは作動記憶を評価する検査に分類されるが、3 単語記銘課題よりも難易度が高い。3 単語記銘課題で失点を認めたり、Serial 7 でいちじるしく成績が低下したりする一方で、以下に述べる再記憶が保たれている場合は、せん妄や confusional state とよばれる意識障害である確率が高い。また認知症疾患のなかでは、注意機能が障害されやすい VaD や iNPH を考える。AD では記憶障害は顕著であるが注意機能は保たれるのが一般的である。

MMSE では言語機能の評価のために、復唱、3 段階命令、書字作文、読字理解、物品呼称の 5 つの課題が用意されている。言語機能は、脳内のさまざまな領域がかかわる複数の機能から成り立つため、一般的にこの 5 つの機能に加え、発語面の評価、すなわち自発話が流暢か、発語に努力を要していないか、音の歪みはないか、音が他の音に入れ替わっていないかなどの評価を行う。言語障害が顕著となる認知症としては、進行性非流暢性失語症 (Progressive non-fluent aphasia ; PNFA) (原因疾患としては FTD, AD, 大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration ; CBD) など) や意味性認知症のような言語障害が前景となる疾患や AD の中期以降などがある。

筆者らの MMSE では、3 単語記銘課題から遅延再生課題までの遅延時間を 5 分間十分にとるよう設定している。すなわち 3 単語すべてを記銘できた時間を「記銘課題を行った時刻」欄に記入し、すぐにその 5 分後の時刻を「再生課題を行う時刻」欄に記入する。そしてその時刻になったら遅

目を閉じなさい



MMSE		検査日: _____ 年 ____ 月 ____ 日 曜日	
氏名		検査者: _____	
男・女		生年月日: M・T・S・H 年 ____ 月 ____ 日生 歳	
内容	教示	回答	得点
見当識(時間) (先ず時計を離す)	今年は何年ですか。(平成、西暦など問わない)	年	/1
	今の季節は何ですか。		/1
	(腕時計を見ないでお願いします)今、何時くらいですか。 (±1時間までを正答)		/1
	今日は何月何日ですか。(±1日までを正答)	月 日	/1 /1
見当識(場所)	ここは都道府県でいうと、どこですか。		/1
	ここは何市ですか。		/1
	ここは何病院ですか。		/1
	ここは何階ですか。 ここは何地方ですか。例えば東北地方		/1
3 単語記憶	今から、いくつかの単語を言いますので覚えておいてください。 (無音時に2回行う場合は、他の組合せから)検査者は1秒に1語ずつ提示 被験者に繰り返させ、3語全て言うまで繰り返し、要した回数を記録。 後でまた聞くので覚えておいて下さい。(強調) (①~④のどの系列を行なったかを○で囲んで明記する事)	① 検査電 ② 検査電 ③ テレビ ④ 山	3
Serial 7	100から7ずつ引き算をして下さい。被験者の理解が悪い場合は再度100から7ずつ引き算をして下さい」と伝える。 途中で7を引くことを忘れても、教えてはいけない。再度上記指示を繰り返す。 最初の回答から連続的に正答した部分までに得点を与える。	93 86 79 72 65	5
復唱	今から読む文章を最後まで正確に繰り返して下さい。 「みんなで、力を合わせて綱を引きます。」		/1
3段階命令	大小の紙2枚を検査の前に置く。 今から説明しますので、私が言い終わりましたらその通りに行ってください。 ①小さい方の紙を取って ②それを半分に折って ③大きい方の紙の下に入れてください。(①②③続けて読む。)		/3
図形模写	次の図形を書いてください。(ダブルペンタゴンのみで採点) 交点が正しい2つの五角形が描かれていたら正解とする。 (立方体も同様に模写してもらいますが、MMSEの採点には含まない)	立方体模写 (可/不可)	/1
書字作文	何か文章を書いてください。 不可ならば、「何々が何々した、というような主題、述語がある文章を書いてください」と教示。		/1
読字理解	これを読んでこの通りにしてください。 →「眼を閉じなさい」(裏面) 「これを読んでこの通りにしてください」と指示し読むだけで何もしない場合は、再度「この通りにしてください」と指示する。これで正答すれば1点。この指示でも目を閉じない場合は0点とする。		/1
遅延再生 (再認・虚再認)	(即時再生から5分後に行う) 先程幾つかの単語を覚えて頂いたのですがそれは何でしたか。 (MMSEの採点には含まない。)再認と虚再認の有無をチェック 「○はありましたか?」(再生できた語は省略) 「あった」と反応した語に○を付ける。(下線は再認識) ① 電 / 電話 / 旗 / サル / りんご / 電車 ② 松 / 犬 / 旗 / ふた / 自転車 / 自動車 ③ うどん / そば / 本屋 / ラジオ / 月 / テレビ ④ 雑誌 / 山 / サッカー / 海 / テニス / 新聞	再認正答数 ( ) 虚再認 (有/無)	3
物品呼称	(時計を見せながら)これは何ですか。 (鉛筆を見せながら)これは何ですか。		2
【重要】患者の様子や反応を、全て記載すること!		合計	/30

記号課題を行なった時刻

再生課題を行なった時刻

施行法、採点法を可能な限り検査用紙に書き込み、これ1枚で初心者でも検査ができるように工夫している。

図 1 大阪大学医学部附属病院神経科精神科版 Mini Mental State Examination (MMSE)

延再生を行う。一般的な MMSE では 3 単語記銘課題の後に Serial 7 のみを挟んで遅延再生課題を行うことが多いが、これでは遅延時間が短くなることもある。なぜなら Serial 7 は MMSE の下位検査のなかでもっとも患者がいやがりやすい検査であり、即座にあきらめてしまう人もいるからである。この遅延再生課題が記憶の検査である。ここでは被験者自ら 3 単語を想起する自由再生を評価し得点とする。3 単語とも自由再生できない場合、筆者らの MMSE では遅延再認を評価することとしている。再認とは、正答を提示されたときにそれが正答であることを認識する想起の一形態で、AD では早期から再認ができなくなる。逆に再認ができる場合は、記憶障害があっても比較的軽度と考えられる。たとえば、健常老化、うつ病などの非認知症疾患、認知症のなかでは記憶障害が比較的軽度な VaD、iNPH、FTD、軽症の DLB などである。ただし提示されなかった単語をあったと回答する虚再認があると、再認正答数の信頼性が乏しくなることに留意しなければならない。

図形模写課題は視覚構成能力を評価する検査である。一般的にはダブルペンタゴンとよばれる 2 つの五角形が重なった図を模写させる。立方体を模写させることもある。共に位置の情報を視覚的に把握し、それを再現できるか否かを評価する。両図形の差異は、3 次元図形である立方体はむずかしく、2 次元図形であるダブルペンタゴンは比較的容易であるという難易度である。図形模写課題で障害を認めやすい認知症は、DLB と AD、とくに若年発症の AD である。逆に FTD では視覚構成能力は保たれやすい。

MMSE では、合計得点の 23 点がカットオフとされており、23 点以下であれば異常な認知機能である可能性が高いとされている。しかし MMSE はあくまでスクリーニング検査であるため、この検査で異常が疑われた場合は、より詳しい診察・検査を行い、障害を確認することが望ましい。たとえば、記憶をより詳細に評価する場合は、ウエクスラー記憶検査(Wechsler Memory Scale-Re-

vised ; WMS-R)や日本版 RBMT リバーミード行動記憶検査(The Rivermead Behavioral Memory Test)が使用可能である。記憶の評価については、このような検査とともに患者が体験した出来事を覚えているか否かを確認することも大切である。たとえば、前回の診察時にどのような話をしたか、先日受けた検査はどのような検査であったかを質問し、再生と再認を評価する。いわゆる記憶検査でよい成績をとるためには記憶以外の意欲や集中力などが保たれている必要がある。FTD や iNPH など意欲低下や集中力低下が顕著な患者では、実際の記憶障害の程度以上に記憶検査で低得点になることがある。また AD 患者に対して日常の出来事の記憶を評価する際に留意すべきこととしては、AD 患者では古い記憶<sup>4)</sup>と感情を伴う記憶<sup>5)</sup>は保たれやすいという知見である。したがって、古い記憶やとても印象深い出来事の記憶が保たれていたからといって AD を否定することはできない。言語機能を評価する検査には標準失語症検査(Standard Language Test of Aphasia ; SLTA)が、視覚認知検査には標準高次視覚検査(Visual Perception Test for Agnosia ; VPTA)がある。しかし必ずしもこれら検査の全項目を行う必要はなく、診察者が当該患者に必要な課題を行うだけで臨床診断には事足りることが多い。

## 2. 精神行動障害

かつては周辺症状、最近は行動・心理症状(Behavioural and psychological symptoms of dementia ; BPSD)ともよばれる精神行動障害は、認知症患者の生活の質を低下させ、介護者の介護負担を増大させるため、早期からの施設入所の原因となる重要な症状である。FTD 典型例のように BPSD が強い患者であれば、診察中の短い時間でも脱抑制や社会的逸脱行動などの BPSD が明らかになるが、多くの場合、家人から日常生活上の BPSD を聴取する必要がある。わが国では Neuropsychiatric Inventory (NPI)<sup>6)</sup>がもっともよく使用されている。これは妄想、幻覚、興奮、うつ・不快、不

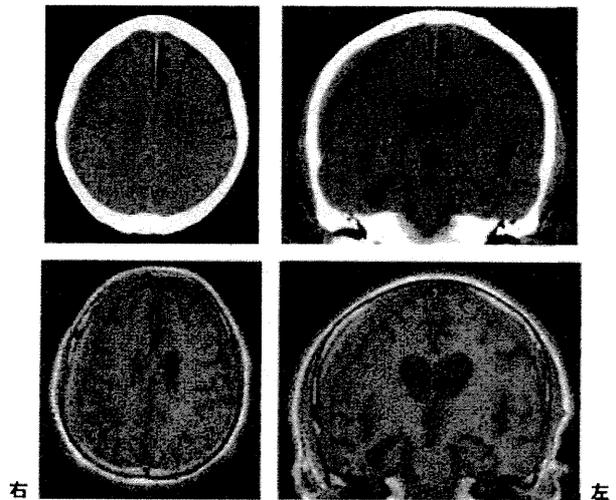
安、多幸、無為・無関心、脱抑制、易怒性、異常行動それぞれについて、頻度と重症度を評価していくスケールである。その後、介護負担尺度が追加された NPI-Caregiver Distress Scale (NPI-D)、睡眠障害と食行動異常の項目が追加されたアンケート版 NPI-Brief Questionnaire Form (NPI-Q)<sup>7)</sup>が作成された。さらに施設で使用可能な Neuropsychiatric Inventory in Nursing Home Version (NPI-NH)も開発された<sup>9)</sup>。認知症の原因疾患によって出現しやすい BPSD が異なるため、精神行動障害を把握することも診断に役立つ。たとえば、DLB は幻視が多く、脱抑制、多幸は FTD に多い<sup>9)</sup>。FTD が疑われた場合には常同行動を評価することも有用であり、そのためには Stereotypy Rating Inventory (SRI)<sup>10)</sup>が使用可能である。さらに FTD では、他者の動作をまねせずにはいられない模倣行動とよばれる症状を呈することがある。模倣しないよう患者に指示しても、模倣せずにいられない場合は FTD である確率が高いこと<sup>11)</sup>が知られており、これも診断的価値がある。

### 3. 神経症状

神経学的所見も診断に有用である。AD では末期まで神経学的異常所見が目立たないのが特徴である。一方、VaD は脳の損傷部位に対応した神経学的異常所見を呈し、DLB ではパーキンソンズム、CBD では左右差のある拙劣症、錐体路・錐体外路徴候、皮質性感覚障害などを認める。また iNPH ではワイドベースで小歩という特徴を有する歩行障害と病初期からの頻尿と切迫性尿失禁を呈する。FTD では口とがらし反射、強制把握などの前頭葉性の異常所見を呈しやすい。

### 4. 日常生活活動 (Activities of Daily Living ; ADL) の障害

以上の認知機能障害、精神行動障害、神経症状が重なりあって ADL の障害を形成する。ADL の評価は、診断のためというよりも適切な介護支援を検討するために重要であり、臨床的には評価尺



右 左  
AD に慢性硬膜下血腫が合併した症例の CT (上段) と MRI (下段) である。CT と MRI は同じ日に撮影。両側に血腫が存在。右側の血腫は 2 層になっているが、外側のほうが高吸収域となっているため内側よりも新しい出血であると考えられる。

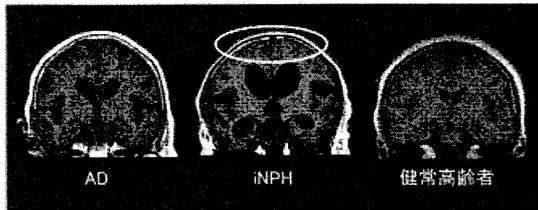
図 2 慢性硬膜下血腫患者の MR 画像

度を用いて評価することが多い。簡便でよく用いられる尺度としては、Lawton's Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) と Instrumental ADL (IADL)<sup>12)</sup>がある。

## IV. 検査

### 1. 神経画像検査

認知症は、厳密にいうと脳の障害を神経画像検査で確認できてはじめて診断できる。したがって神経画像検査は必須である。慢性硬膜下血腫のように画像検査のみで診断可能な認知症もある (図 2)。また iNPH のように画像検査でシャント術の効果予測がおおむね可能な疾患もある<sup>13)</sup> (図 3)。脳の形態を調べる検査としては、頭部のコンピュータ断層診断 (Computed Tomography ; CT) と磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging system ; MRI) があるが、認知症の診断に重要となる脳の萎縮や脳梗塞を検出するうえでは MRI のほうが優れている。また機能画像検査としては脳血流 Single Photon Emission Computed Tomogra-



比較のためにAD患者と健常高齢者の冠状断像を並べている。INPHでは側脳室、第三脳室が著明に拡大している。これに加え高位円蓋部の脳溝と大脳縦裂(橋円で囲んだところ)の狭小化を認める。この脳室拡大と高位円蓋部の脳溝・大脳縦裂の狭小化を認める症例では、シャント術後の1年の時点で認知機能障害、歩行障害、排尿障害の3徴において改善を認める確率が77%と報告されている。

図3 INPHのMR画像冠状断像

phy(SPECT)検査が有用である。ADやFTD、DLBなどの変性疾患では、MRIでは明らかな異常を呈さないような早期でも脳血流SPECT検査では異常を認めることがあり、とくに早期診断に有用である。さらにDLBに対しては、metaiodobenzylguanidine(MIBG)心筋シンチグラフィ検査も診断に利用されている。

## 2. 血液検査

血液検査で診断できる認知症はないが、甲状腺機能低下症、ビタミンB<sub>1</sub>およびB<sub>12</sub>欠乏症、肝性脳症、尿毒症など認知症に類似した症状を呈する身体疾患と認知症との鑑別診断には有用である。

## 3. 脳波検査

認知症の診断のためにすべての患者に必須の検査ではないが、診断に有用な場合がある。たとえば、特異的ではないが、periodic synchronous discharge(PSD)とよばれる特徴的な脳波異常がCJDの診断基準には含まれている。一般的には、脳機能の低下を意味する基礎波の徐波化と徐波の混入が多くの認知症で認められる所見である。ADでは進行に伴ってこの所見が顕著になっていく。一方、DLBでは病初期からこれらの所見を認めやすいという特徴がある。また、せん妄でもこの所見が目立つ。逆にFTDでは末期まで脳波異

常を伴わないのが特徴である。

## V. おわりに

認知症の診断は、以上のように病歴聴取、臨床症状の評価、神経画像検査を中心とし、これに血液検査、脳波検査などを補足して行う。認知症の診断のおおまかな流れを多くの人に知ってもらうことにより、認知症患者が適切に原因疾患の診断を受け、それに基づいた治療、介護支援を受けられるようになることを願う。

## 【文献】

- 1) Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, et al. : Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly ; a prospective study in a Japanese population. *Journal of the Neurological Sciences*, 277(1-2) : 54-57(2009).
- 2) Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, et al. : Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan ; the Osaki-Tajiri project. *Neuroepidemiology*, 32(3) : 171-175(2009).
- 3) Kazui H, Hirono N, Hashimoto M, et al. : Symptoms underlying unawareness of memory impairment in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19(1) : 3-12(2006).
- 4) Kazui H, Hashimoto M, Hirono N, et al. : A study of remote memory impairment in Alzheimer's disease by using the family line test. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11(1) : 53-58(2000).
- 5) Kazui H, Mori E, Hashimoto M, et al. : Impact of emotion on memory ; Controlled study of the influence of emotionally charged material on declarative memory in Alzheimer's disease. *The British Journal of Psychiatry*, 177(4) : 343-347(2000).
- 6) 博野信次, 森 悦朗, 池尻義隆, ほか : 日本語版 Neuropsychiatric Inventory ; 痴呆の精神症状評価法の有用性の検討. *脳と神経*, 49(3) : 266-271(1997).
- 7) 松本直美, 池田 学, 福原竜治, ほか : 日本語版 NPI-D と NPI-Q の妥当性と信頼性の検討. *脳と神経*, 58(9) : 785-790(2006).

- 
- 8) 繁信和恵, 博野信次, 田伏 薫, ほか: 日本語版 NPI-NH の妥当性と信頼性の検討. *BRAIN and NERVE*; 神経研究の進歩, **60** (12): 1463-1469 (2008).
  - 9) Hirono N, Mori E, Tanimukai S, et al.: Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **11** (4): 498-503 (1999).
  - 10) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al.: The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Research*, **110** (2): 175-187 (2002).
  - 11) Shimomura T, Mori E: Obstinate imitation behaviour in differentiation of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Lancet*, **352** (9128): 623-624 (1998).
  - 12) Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people; self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, **9** (3): 179-186 (1969).
  - 13) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al.: Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme; a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Research*, **7** (1): 18 (2010).

## III. 臨床編

認知症診療に用いられる評価法と認知機能検査 各論

## Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III)

山本大介 数井裕光 武田雅俊

Key words : WAIS-III, 認知症, 群指数, 短縮版

## はじめに

WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale-III) は 1955 年に作成された WAIS に改訂を重ね、1997 年 (日本語版は 2006 年) に刊行された知能検査である。開発者である David Wechsler によると、知能とは '目的的に行動し、合理的に思考し、効率的に環境を処理する個人の総体的能力である' と定義されている<sup>1)</sup>。そこで、WAIS-III にも多くの異なる知的能力を測定する下位検査が複数設定されている。

本稿では前半で本検査の概要を説明し、後半で認知症診療における有用性を説明する。

## 1. WAIS-III の概要

## a. 下位検査

WAIS-III は以下の 14 の下位検査から成り立っている<sup>2)</sup>。

(1) 絵画完成：'ソブが描かれていないドアの絵' など、一般的な物品の線画を見せて欠けている部分を答えさせる。視覚刺激への反応性、視覚的長期記憶を調べる。

(2) 単語：'ベッド' '電車' などの単語を定義させる。言語発達水準と単語の知識をみる。

(3) 符号：数字と記号の対と数字のみが羅列された用紙が用意され、羅列されている数字に

対となっている記号を制限時間 2 分で可能なかぎり多く記入させる。指示に従う力、事務的処理の速さと正確さ、動作の機敏さ、視覚的短期記憶を調べる。

(4) 類似：'げた-靴' 'ピアノ-太鼓' など 2 つの言葉の共通点を答えさせる。抽象思考、論理的範疇的思考を調べる。

(5) 積木模様：モデルとなる模様と同じ模様を、ブロックを用いて作らせる。全体を部分に分解する能力、非言語的概念形成力、視空間イメージ化の能力を調べる。

(6) 算数：'4 人と 5 人を合わせると何人になるか' など、算数の文章題を暗算で答えさせる。計算力を調べる。

(7) 行列推理：一部分が空欄になっている図版を見せて、その下の 5 つの選択肢から空欄にあてはまるものを選ばせる。視覚刺激への反応性、論理的範疇的思考を調べる。

(8) 数唱：'5-8-2' など検査者が読み上げた一連の数字を順唱もしくは逆唱させる。聴覚的短期記憶を調べる。

(9) 知識：'1 年は何カ月か' '水は何度で沸騰するか' など一般的な知識を答えさせる。知識の量と範囲を調べる。

(10) 絵画配列：'家が完成していく順' など、11 枚の絵カードを適切な順序に並べさせる。

Daisuke Yamamoto, Hiroaki Kazui, Masatoshi Takeda: Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科 精神医学

0047-1852/11/¥60/頁/JCOPY

III

臨床編

結果の予測, 時間概念を調べる。

(11) 理解: ‘食べ物を煮たり焼いたりして調理するのはなぜか’ など, 日常的な問題や社会的ルールについて答えさせる。実用的, 常識的知識とその評価, 利用の能力を調べる。

(12) 記号探し: 左側の2つの記号と右側の5つの記号を見比べ, 同じ記号があるかを判断させる。制限時間2分で可能なかぎり多くの課題をこなすよう求められる。視覚的探索の速さをみる。

(13) 語音整列: 読み上げられる数字とかなの組み合わせを, 数字は小さいものから順番に, かなは五十音順に並べ替えて答えさせる。注意力, 短期間の保持と処理の能力(作動記憶)を調べる。

(14) 組み合わせ: 6-9個のピースを手渡し, それを組み合わせさせて男性, 横顔, 象などの絵を完成させるパズル課題。部分の絵から全体への統合能力を調べる。

これらの下位検査は1つずつでも標準化されているため, それぞれの機能を評価する検査として使用可能である。評価点は平均が10, 標準偏差が3に尺度化されている。よって評価点8から12を平均とし, 7が境界域, 6以下が異常低下である。

#### b. IQ

従来から WAIS の下位検査は言語性および動作性という2つの領域にまとめられてきた。それぞれの下位検査の成績を組み合わせで算出される指標が言語性IQと動作性IQで, 両者を総合したIQが全検査IQである。

(1) 言語性IQ: 獲得された知識, 言語的推理, 言語刺激への注意を測定したもの。主に左大脳半球の機能を反映している。

(2) 動作性IQ: 流動性推理, 空間的処理, 詳細な部分への注意を測定したもの。右半球にとどまらず両側大脳の機能を反映している。

WAIS-IIIの標準化にあたっては16-89歳の13の年齢群に分け, 年齢群ごとに標準化されたIQが算出される。IQは平均が100, 標準偏差が15に尺度化されている。そしてIQ 80以上120未満が平均的得点で, 70以上80未満が

境界域, 70未満が異常低下である。また言語性IQと動作性IQの差も重要な指標で, 差の絶対値をdiscrepancyと呼ぶ。WAIS-IIIでは, 年齢ごとに, どれくらい以上のdiscrepancyならば異常と考えられるかが明示されている。

#### c. 群指数

因子分析の結果から, 更に独立した他の要因が抽出できることがわかり, WAIS-IIIでは言語理解, 知覚統合, 作動記憶, 処理速度の4因子が抽出された<sup>1)</sup>。これらを群指数と呼ぶ。この群指数が計算されることがWAIS-IIIの最も大きな特徴である。

(1) 言語理解(verbal comprehension): 理解と表現の両方を含む言語の能力水準。獲得された言語的知識, 言語的推理を反映している。

(2) 知覚統合(perceptual organization): 非言語性の流動性推理, 詳細な部分への注意, 視覚運動統合を反映している。

(3) 作動記憶(working memory): 短期記憶の概念を発展させたもの。単なる貯蔵のための記憶だけではなく, 処理・操作のための記憶の側面を反映している。

(4) 処理速度(processing speed): 短期記憶, 記号化などの視覚的能力と反応の速さを反映している。

## 2. 認知症患者における WAIS-III の有用性と臨床使用の実際

Mini-Mental State Examination (MMSE) は認知症のスクリーニング検査として広く使用されているが, 認知機能の経時的変化を検討するための指標として優れた感度を示すことには否定的な意見が多い<sup>3)</sup>。また Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) では Alzheimer 病 (AD) の認知機能の経時的な変化を鋭敏にとらえることができるが, 認知機能の中で特に AD によって障害を受けやすい記憶, 言語, 構成を含む行為の3つの領域しか評価できない<sup>4)</sup>。これに対して WAIS-III には前述したような様々な認知機能検査が含まれているため, 障害の特徴を詳しく評価することができる。ここでは認知症患者の評価に有用な幾つか

表1 日本語版 WAIS-III における AD 43 人の下位検査の評価点(±SD)(著者が翻訳し一部改変)

下位検査	F3	F4	F5	F6	多重比較	p
<b>言語性検査</b>						
単語	8.8±2.0	8.8±2.5	7.2±1.4	6.9±1.7		NS
類似	8.4±2.7	7.7±2.2	4.8±2.6	4.0±3.1	F3>F5, F3>F6, F4>F5, F4>F6	<0.05
知識	8.3±2.7	7.4±1.2	6.8±1.2	6.6±2.1		NS
理解	7.9±3.0	7.7±2.9	5.8±1.8	4.7±1.8	F3>F6, F4>F6	<0.05
算数	10.0±3.4	9.3±2.8	6.9±1.6	6.4±1.1	F3>F5, F3>F6	<0.05
数唱	9.9±3.9	10.3±2.0	6.8±1.6	8.3±1.4	F4>F5	<0.05
語音整理	10.7±3.7	7.6±2.7	7.1±1.0	4.0±1.9	F3>F6, F4>F6, F5>F6	<0.05
<b>動作性検査</b>						
絵画完成	9.0±2.9	9.0±3.2	6.2±2.9	6.7±2.9		NS
積木模様	9.1±2.3	8.8±2.3	7.5±2.5	6.1±3.4		NS
行列推理	9.2±2.8	9.7±3.2	9.1±2.7	6.7±2.4		NS
絵画配列	9.9±2.6	9.0±3.0	7.2±2.3	7.0±1.6		NS
符号	8.6±3.0	8.5±2.4	7.2±2.5	4.6±1.3	F3>F6, F4>F6	<0.05
記号探し	9.1±3.9	7.9±2.1	6.4±2.0	4.3±2.8	F3>F6, F4>F6	<0.05

F: functional assessment staging, F3: borderline, F4: mild AD, F5: moderate AD, F6: somewhat severe AD.  
NS: not significant.

の使用方法を紹介する。

#### a. AD における成績低下の特徴

Izawa<sup>6)</sup>は、43人のAD患者においてWAIS-IIIの下位検査の成績が疾患の進行に伴いどのように変化するかを検討した。彼らは進行度の評価尺度としてFunctional Assessment Staging (FAST)を用いた。FASTでは重症度を7段階に分類するが、FAST1, 2は正常範囲、FAST3が境界域、FAST4～FAST7が病的状態に相当する。彼らの対象患者はFAST3, FAST4(軽度)、FAST5(中程度)、FAST6(やや高度)の患者で、FAST3の患者ではすべての下位検査の平均点が正常範囲内、あるいは境界域上限であった(表1)。以下に彼らのデータを4つの群指数を構成する下位検査ごとに整理する。

##### 1) 言語理解

かつては教育や学習により構成される結晶性知能の低下がAD患者の特徴とされていたが<sup>6)</sup>、その後、認知症患者では結晶性知能が比較的保たれる一方で、新しい状況に適應するために必要な流動性知能が低下しやすいとの報告もなされ<sup>7)</sup>、結果に一致をみていなかった。Izawaらのデータでは、結晶性知能を必要とする‘単語’や

‘知識’の平均点はステージが悪くなるにつれて低下したが、統計学的検定においては、FAST3と比較して有意に低得点であったステージはなかった。このことより結晶性知能の低下はADにおいては限定的であると考えられた。一方、流動性知能を反映する‘類似’(論理的思考や範疇的思考が必要)と‘理解’(過去の経験を使用して日々の問題を解決する能力が必要)<sup>8)</sup>の成績はFASTのステージが悪くなるにつれて有意に低下した。以上の結果より、AD患者では流動性知能の方が低下しやすいと考えられた。また言語理解という群を構成する認知機能は2分され、障害されにくい機能とされやすい機能が混在していると考えられた。

##### 2) 知覚統合

‘絵画完成’‘積木模様’‘行列推理’‘絵画配列’ではFASTのステージが悪くてもFAST3と比べて有意に成績が低下することはなかった。この結果から推理、詳細な部分への注意、視覚運動統合での低下はADでは限定的で、知覚統合に含まれる流動性知能は障害されにくいと考えられた。