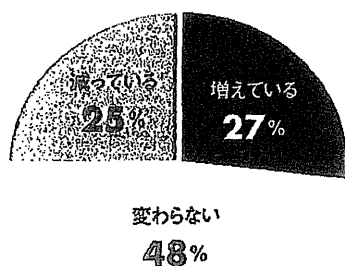


要な医療が提供されるべきだが、残念ながら制度に大きく動かされるのが事実」と問題提起した。これに対し吉野氏は、「制度で解決するのではなく、私としては地域ネットワークの可能性を信じる。地域一体型の胃ろう管理のなかで、胃ろうの適応について、それぞれの地域に見合った答えを見出していくべきだろう」と答えた。

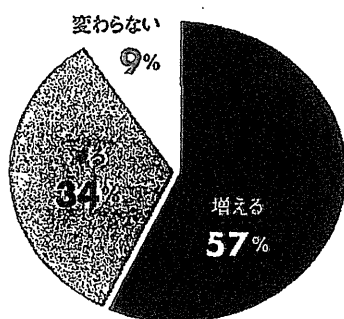
途中、会場の参加者からいくつかの質問があった。ある医師は療養型病院で起こっている一例として、「胃ろう管理のみでは医療区分1であるが、TPN(中心静脈栄養)ならば無条件で医療区分3となるので高い入院費が取れるため、病院の経営陣もすぐ取ろうという動きがある。鳥羽先生のおっしゃるPEGの保険を切るお話は、PEGに向かつて来た流れが、TPNに向かつてしまっただけなのでは？」と問題提起。これに対し司会の鈴木氏は「正にそのとおりになってしまふ。厚労省の大失態である」と答えた。鳥羽氏も、「医療行為が多くかかるADLの悪い人をたくさん診たところには医療費も多く払いますよ」という発想はよかったです、本来労力に支払われる仕組みにしなければいけないのに、機器や薬剤に支払われる仕組みとなってしまうっており、(鳥羽氏自身がつくった区分ではないが)実際は大失敗でしょうね」と同

図 アンケート結果抜粋

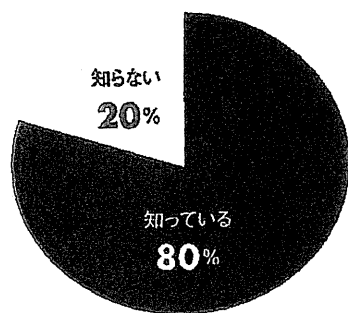
最近、胃ろうの症例数に変化はございますか？



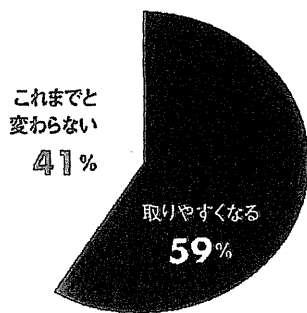
今後の日本の胃ろう患者数はどうなっていくとお考えですか？



老年医学会のガイドラインをご存じですか？



老年医学会のガイドラインにより、胃ろうの差し控え、中止という選択肢が取りやすくなりますか？



意した。そこに司会の鈴木氏が、「20年前、日本はTPNの件数が世界一、抗生物質の消費量も世界一であった。研究会やNST活動でようやくそれが見直されてきた。これをまたおかしな方向に向けてしまっってはいけない」と付け加えた。

また別の医師が質問に立ち、「この問題は死生観にもかかわりますが、パネリストの先生方は、自分が認知症の終末期になったら胃ろうを選択されますか？」と問うた。

司会の鈴木氏や丸山氏は「自分はないが、2人称になると変わると思う」、鳥羽氏は「終末期医療は苦しむことが基本ですから、胃ろうで苦しくならないならしていただきたいし、粗末な環境に置かれるなら遠慮したい」、パネリストの鈴木氏は「日本人は自己決定の文化がありません。自分もそうなので、周囲の人に生きてほしいと思ってもらえるなら胃ろうをしてももらってかまわない」、山口氏は「基

本的にはNOだが、むせながら食べさせられるくらいなら胃ろうにしてほしいと思います。また、家族がその死を受け入れるための準備期間として胃ろうをしたいと思えます」、吉野氏は「幸せな胃ろう生活を送れる環境であれば胃ろうをしていただきたい」とそれぞれが回答した。パネラーの間でもさまざまな意見が出るように、1つの答えを求めることの難さがわかる。

最後に司会の鈴木氏は、「胃ろうをめぐるこの問題は、高齢者がどう生きるか、どう最期を迎えるのか、答えを出すことである。時間はもうほとんどない。我々は今後も話し合い、早急に答えを出さなければならぬ」と述べ、討論を締めくくった。

セッション終了後、日本コヴィアディエン株式会社は、参加者に行なったアンケートを集計した(図)。結果、老年医学会のガイドラインの認知度はかなり高く、このガイドラインによって胃ろうの差し控えや中止を選択しやすくなるとの回答が多く得られ、増加傾向だった胃ろう造設数が、最近では変わらないという意見が多かった。一方で、将来的には胃ろうは再び増加するとの意見が大半を占めた。理由としては、「適応の厳格化は進むが超高齢社会の進行により相対的には胃ろうが増える」という意見が多かった。



認知症の診断と 非薬物性治療について

鳥羽 研 独立行政法人国立長寿医療研究センター病院長

認知症は国民病 有病率は14%を超える

筑波大学の朝田隆教授が行った認知症高齢者の実態調査によると、有病率は平均で14%を超え、認知症患者数は400万人、同じく予備群も400万人、合計で800万人と推計された（2008年当時）。800万人という数字は糖尿病患者数と同じであることから、認知症は国民病と呼ぶにふさわしい。いずれ認知症患者数は予備群も含むと1千万人になることが予測されている。

認知症の症状はとても多様で、かなり複雑である。認知症の症状は大きく2つに分けられる。まず、どの患者にも現れる中心的な症状を意味する「中核症状」がある。代表的な症状に記憶障害があり、これがないとうつ病などの精神疾患である可能性がある。

その人が置かれた環境や人間関係によって見られたり見られなかったりする「周辺症状」がある。周辺症状は国際的にはBPSD（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia）、「認知症の行動・心理症状」と呼ばれている。代表的な症状に徘徊やせん妄などがある（図）。

周辺症状・独居機能の喪失が 家族の介護負担となっている

老健施設を利用する方の多くは認知症が進行し

た重い方である。その方たちを在宅復帰させることだけが問題になるかという、実はそうではない。むしろその逆で、軽度の方はケアによって問題となる行動を起こすことが少なくなる場合がある。そうした方はケアのなかで見過ごされてしまい、周辺症状が在宅復帰後に現れ、問題が生じることもある。施設側は入所中からそのようなことに気をつけ、在宅を見据えたケアを考えなければならない。

家族などの介護負担感と周辺症状の発生頻度との関係を調査した結果、周辺症状が多く発生するに伴い介護負担度（Zarit Caregiver Burden Interview：ZBI）が重くなることがわかっている。つまり、家族は周辺症状がみられるようになると症状が悪化したと思い、家でみることはできないと考える。周辺症状をいかに悪くしないかが老健施設において、あるいはデイケアで非常に重要なことになる。

2番目に、介護負担感を高める要因に独居機能の喪失がある。一人で買い物・炊事・服薬管理のほか、交通機関を使って通院することができると、家族は家でのケアが大変だとは感じない。

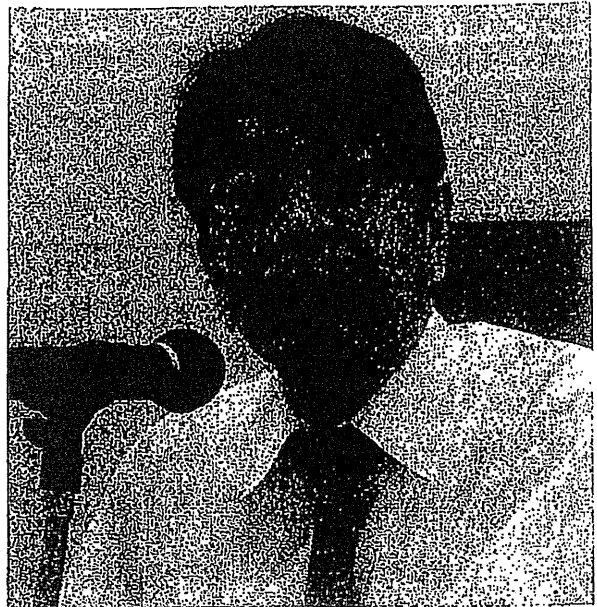
地域でサポートするために かかりつけ医の教育が課題

地域で認知症高齢者を支えていくためにはさまざまな課題がある。なかでもかかりつけ医教育の

必要性は高い。現在行われているサポート医研修には約2,000名がこれまでに参加している。また、かかりつけ医対応力向上研修とって、サポート医の先生が医師会で講師となり研修するものもある。受講者は累計で約2万8,000名にのぼる。受講後の医師の能力を第三者に評価してもらった結果、研修を受けていない医師に比べて地域連携の能力・鑑別診断の能力・周辺症状の外来対応機能・かかりつけ医機能・在宅医療機能などがはるかに優れていることが明らかになった。

精神科の医師がいる診療所ではもちろん周辺症状への対応が優れている。しかしながら、かかりつけ医機能・在宅医機能・連携機能などが一般の医師よりも劣っていることから、精神科の医師だけに認知症を診ることを任せる時代ではない。

認知症の診断に関しても問題点がある。それは診断だけをしてフォローアップしないことである。認知症と診断をした後、その診断に沿った治療・ケア・介護に対する十分な説明をせずに診断だけ、または処方のみを行う医師がいると言われている。そのため、一部では「診断はいらぬ」との声も聞こえる。これは診断がいらぬのではなくて、「診断だけしかしない医師はいらぬ」と解釈で



鳥羽研二氏

きる。そのため、あくまで役に立つ認知症の診断が必要とされている。

問診を通じて 早期発見へつなげる

認知症診断の基本となるのが問診である。問診を通じた認知症の中核症状の鑑別を行うことで早期発見につながることも多い。大事なことは本人

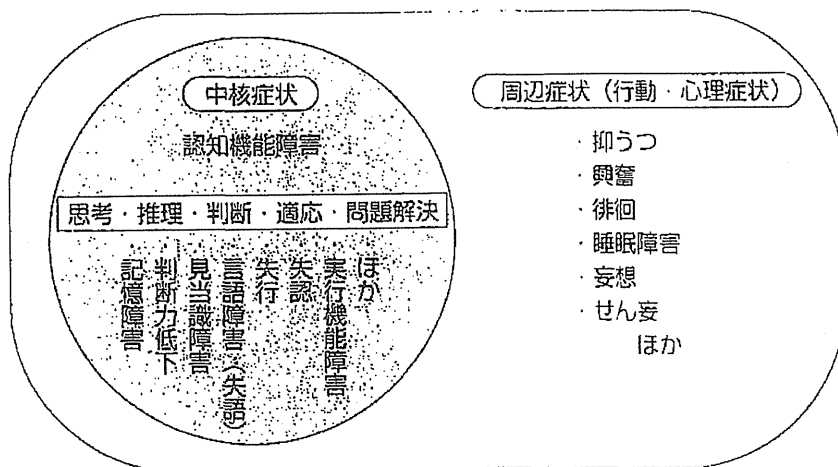


図 認知症の中核症状と周辺症状（行動・心理症状）



だけではなく、家族からも話を聞くことである。

IADL尺度における日常生活の自立度を本人・家族から聞くと、早期に起きるものとしては記憶障害がある。男女とも「買い物」でその兆候が見られる。同じものを買ってきてしまう、冷蔵庫を開けたら同じものがたくさんあって腐らせてしまうなどの情報は鑑別への重要な手がかりになる。

また、問診時に家族から遺伝的要因について相談されることが多い。しかし、生活習慣にもっと目を向ける必要がある。異常に痩せすぎで、BMI18.5の栄養状態の悪い人は遺伝的な素因よりも発症のリスクが高いことがわかっている。

いきなり物忘れのことを本人に聞くと怒る場合がある。そのため、認知機能について話を聞くよりも前に身体のことや既往歴を聞いてみる。そして必要に応じて内科的検査を行う。貧血や高血圧はないか、また動脈硬化が強いことは1つのポイントになる。このときの一般身体所見は診断の大きな手がかりとなるので、血圧と体温は必ず測定する。

心理検査の総合得点ではなく 各項目に目を向ける

買い物や料理に関しては施設ではほとんど管理することがないため、有益な情報が得られない場合がある。また、うつの方は一般所見だけではなかなか判断が難しい。従って、早期の鑑別には心理検査が必要となってくる。

まず認知機能検査の代表的なツールにミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination: MMSE) と改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の簡易知能スケールがある。なかでも3つの単語の直後再生の得点で簡単にスクリーニングできる。私自身はこの項目だけでも実施できれば十分だと考えている。またどちらの

簡易知能スケールにも共通している時間見当識・計算・遅延再生の3つだけができない人は典型的な初期の認知症、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) である。

MCIのスクリーニングには、Basic Italian Cog Qという検査がある。これは「あなたのお孫さんの名前は」などの4つの質問から成る検査である。このうち2つ以上間違えるとMCIと判断できる。お孫さんの名前を聞くことはとても自然なので、私自身よく使用している。

心理検査を実施する上で重要なことは、それぞれの検査結果の内容の意味を理解することである。単に総合得点に注目するだけではなく、個々の項目がどのような状態を表しているかを理解し診断してほしい。

治る認知症を発見するため 複合的なアプローチを

問診、一般身体的所見の後、神経学的所見→血液・尿検査→画像診断などさまざまな検査を行い診断する。

神経学的所見ではレビー小体型認知症に特徴的な振戦の有無、筋肉が固くないかなどのパーキンソニズムに注目する。よぼよぼした歩き方、パーキンソン病のような小刻みな突進歩行、正常圧水頭症のような足幅を広く開いたような歩き方、この3つは診察室に入ってくるときに、あるいは日常生活のなかでしっかりと観察する必要がある。

血液・尿検査を行うことで、急に悪くなったときの早期介入が可能になる。血圧が高くなると状態が悪化することがわかっているため、血圧は必ず診ていただきたい。急に状態が悪くなったときには、血圧の変化と貧血を診てほしい。

認知症の原因疾患を特定する上で脳部位の萎縮状態や血流量の程度は大きな手がかりになる。脳

の形状を調べるMRI（核磁気共鳴画像法）や脳の機能を可視化するSPECT（単一光子放射型コンピュータ断層撮影）などを状況に応じて使いわけてほしい。これらの脳画像検査装置は診断を非常に助けてくれる。

例えば、正常圧水頭症の鑑別では画像所見が大いに役立つ。正常圧水頭症は治療可能な認知症でありながらもアルツハイマー病と症状が類似しているため、診断が難しいとされてきた。主症状に注意力障害、物忘れなどをはじめとする精神活動の低下・歩行障害・尿失禁があり、三徴候と呼ばれる。尿失禁がなければほかの原因疾患であるかという、そうではない。症状にはパリエーションがあって、脳内のどの部位が圧迫されるかは個人差があるので、三徴候のすべてがなくても正常圧水頭症を疑わなければいけない。

そのとき判断のヒントになるのがエバンスインデックス（Evans index）である。これは両側側脳室前角の最大幅／同一平面における頭蓋内腔の最大幅で算出した客観的に脳室拡大の程度を評価する指標であり、0.3以上であった場合に正常圧水頭症を疑う。そのほかに非侵襲的な腰椎穿刺による髄液排除試験（tap test）といった診断もある。髄液を50ml抜いて3mの距離を往復で歩かせ、処置前よりも早く歩けるようになるかを判定する。

このように、治る認知症の早期発見や悪化の進行を食い止めるという意味でも問診や複数の検査を行い、複合的なアプローチで診断してほしい。

アルツハイマー型と脳血管型認知症の鑑別

脳画像所見においてどういう箇所に注目するか。

アルツハイマー型認知症の場合は海馬、側頭葉、頭頂葉などである。後部帯状回を通して視床を結ぶパペッツの回路という記憶に関する神経回路を

中心に神経細胞が萎縮し機能が低下する病気のため、前面から脳画像を見たときに海馬が小さくなっているかどうかを見る。血流量の分布を見ると、後部帯状回の血流量が低下する。うつなどと違って前頭部の血流量低下は初期には目立たない。これが特徴的なアルツハイマー型のパターンである。

しかし、アルツハイマー型の萎縮の進行程度は微細な変化なので、5年や10年の幅を持って行かないと変化がわからないこともある。

これに対して、脳血管型認知症の進行は早い。脳血管型は、発症原因となった血管障害の種類や生じた場所によっていくつかのタイプに分類することができる。

最も症例が多いものは大脳皮質より深い部分の細い血管が詰まる皮質下血管性認知症で、ラクナ梗塞とピンスワンガー白質脳症がある。ラクナ梗塞は穿通枝という血管が詰まり発症する。ピンスワンガー白質脳症は白質に病変が集中し、失調性歩行や頻尿などが特徴的で個人差が強い。

そのほか太い血管が詰まる大脳皮質型血管性認知症があり、脳や首の動脈硬化が原因で発症するアテローム血栓性脳梗塞や近年罹患者が急増している心房細動に伴う心原性脳塞栓などがある。

脳血管型認知症は血管障害の発症位置がどこにあっても前頭葉の血流が落ちることが特徴である。従って、意欲低下がみられる。対してアルツハイマー型では頭頂葉から側頭葉にかけての血流量が低下する。

アルツハイマー型とレビー小体型認知症の鑑別

レビー小体型認知症の患者数は近年増加傾向にあり、誤診の多い認知症として知られている。

発症原因は α シヌクレインというタンパクが黒質線条体や大脳皮質から沈着することが原因と言



われており、同タンパクが脳幹に沈着することで発症するパーキンソン病と同じ病気である。

レビー小体型認知症の特徴的な症状に幻視とパーキンソニズムがある。このほか、転倒・レム睡眠行動障害・自律神経障害などの特徴的な症状がある。

脳画像所見でアルツハイマー型と違う点は、画像の最終処理を担う部位である後頭葉楔部の視野における血流量の低下が顕著であること。この血流低下と幻視症状の間には何らかの関係があると言われている。

しかし、レビー小体型認知症では必ず後頭葉の血流量低下が現れるとは限らない。最近では、病気の見落としや誤診を防ぐため心臓の画像診断(MIBG心筋シンチグラフィ)が採用されている。これはMIBG(メタヨードベンジルグアニジン)という薬剤を静脈注射した後、胸部を撮影するものである。健常者では心臓の形が写るのに対して、レビー小体型認知症の人は自律神経系の機能に障害をきたしているため、MIBGが取り込まれず心臓の形は写らない。

認知症鑑別を生かし 状態に合ったケアの提供を

「総合的機能評価(CGA)を加味した認知症鑑別診断まとめ」では、いくつかの症状ごとの特徴がみられる(表)。「意欲低下」はどのタイプでも認められ、なかでも前頭側頭型において顕著にみられる。「抑うつ」が強いのはレビー小体型で、抑うつにおいてみられるドーパミン欠乏はレビー小体型でも生じるので区別がつきにくい場合がある。そのため初期のうつではレビー小体型を疑う。また「アリセプト®」が一番効くのはレビー小体型である。「認知リハビリ」の反応は、文献では脳血管性認知症に効果あるとよく言われている。

鑑別診断は単に鑑別だけではなくて、利用者の状態に合ったケアの提供につなげることができる。例えば、前頭側頭型の方は常同行動が多い。この方はいつも15時にどうしても同じところに行かないと気が済まない。そこで、そうした常同行動を生かしたケアを取り入れることで、無理にその方の行動を制限する必要がなくなる。

認知症短期集中リハビリは 周辺症状の改善に効果的

認知症治療の柱の1つに薬物療法がある。アリセプト®をはじめとする薬剤が重度の方に効果的であることはよく知られているが、その反面副作用も強いので、薬剤の取り扱いは大変難しい。

それに対して、認知症短期集中リハビリは非薬物性の治療なので、薬剤を使用しないことから副作用がないなどの利点がある。

認知症短期集中リハビリの1つである「回想法」では、昔のことを思い出してもらい、話してもらう。同じ話をした際、「また同じ話をしている」と言うのではなく、「そのときどうしたの」と聞いたり、当時の道具を持ち出して劇場的に話をふくらましたりすることが効果的である。「音楽療法」でも同様に昔の歌を歌い、当時のエピソードを思い出して話をしてもらう。集団で行うことでより効果が得られる。

認知症の進行に伴い、時間や季節の感覚が低下する。常時適温の室内で年中過ごすと同様の感覚が低下し、昼間は寝てばかりの生活になる。すると昼夜逆転の生活になるので、睡眠が不足がちになり、徘徊も増える。そのため、「オリエンテーション」を通じて季節感覚を養う。

これらの認知症短期集中リハビリは特に周辺症状の改善に効果的である。周辺症状は本人の体調・感情・周囲の環境・人間関係などの影響を受

表 総合的機能評価 (CGA) を加味した認知症鑑別診断まとめ

	アルツハイマー	脳血管性	前頭側頭型	レビー小体型	うつ
あいさつ	愛想がよい	律義	ぶっきらぼう	おっくう	律義
認知低下	不便ではない	自覚	不愉快		強く訴える
言い逃れ	あり	なし	転換		わかりません
見当識	時間↓	保持	場所保持		保持
立体図形	異常			異常	正常
自立低下		強い			強い
意欲低下	軽い	中程度	強い	中程度	中程度
抑うつ	軽い	中程度	中程度	強い	うつ状態
転倒		多い	多い	頻繁	
排尿障害	初期なし	あり		あり	自覚
幻覚				多い	
常同行動	軽い		多い		
パーキンソン	±	+	なし	++	なし
MRI萎縮	海馬	少ない	前頭・側頭葉	後頭葉	前頭葉
SPECT					
血流低下	海馬	病変部	前頭葉	楔部	前頭葉
	後部帯状回	白質			
	楔前部	前頭葉			
アリセプト反応	+			++	
認知リハ反応	+	++			++
介護負担		身体症状	陽性症状	意欲低下	

けるため、その方の気持ちを穏やかにすることで、ある程度の改善が可能となる。特に「物をなくす」、「意欲低下」、「無関心」、「昼夜逆転」、「徘徊」に有意な効果がある。なかでも介護負担感が高い「物をなくす」、「夜間徘徊」が改善できることは在宅復帰への足がかりとなる。

残った能力をどうやって 見つけるかが大事

認知症のケアにおいて大事なことは、本人が子どもに帰っていくなかで残った能力をどうやって見つけるかである。

例えば、意味性認知症が相当進んだ人でも切り

絵が得意な方ならば、とても上手に切ることができる。声かけで薦めると本人も大変満足そうな顔を見せ、意欲的に取り組むようになる。症状が進んだ方にとってもこのようなことは心の安定に非常に役立つ。

症状が完全によくなることはない。いくら手を尽くしてもだんだん悪くなっていく。認知症医療は最終的には“負ける医療”であるが、負けるなかで少しでもよいことを残すためにはどうしたらよいか。認知症短期集中リハビリは相当に善戦をする“よい武器”なので、ぜひ各施設で活用していただきたい。

〈原 著〉

特発性正常圧水頭症とアルツハイマー型認知症の定量的画像指標の比較

小林 義雄¹⁾ 長谷川 浩¹⁾ 守屋佑貴子¹⁾ 輪千安希子¹⁾
 中居 龍平¹⁾ 神崎 恒一¹⁾ 鳥羽 研二²⁾

要 約 目的：本邦の特発性正常圧水頭症（以下 iNPH）診療ガイドラインでは、possible iNPH の診断基準を満たす症例に対して髄液排除試験を行うよう推奨されている。しかし頭部 MRI 所見が類似したアルツハイマー型認知症（以下 AD）例が possible iNPH の診断基準を満たすことも多いため、髄液排除試験の奏功率はあまり高くない。そのため AD と iNPH の鑑別、および possible iNPH における髄液排除試験の有効性を予測できる簡便な定量的画像指標の探索を行った。**方法：**臨床的に possible iNPH と診断され髄液排除試験を施行した 18 例（髄液排除試験有効 12 例、無効 6 例）と、外来通院中の probable AD 症例 19 例を対象とし、頭部 MRI 画像の VSRAD の Z スコア、Evans Index、側脳室前角幅比、鉤回間距離、内側側頭葉最小厚、海馬高、脈絡膜裂高、側脳室下角横径と縦径、シルビウス裂最大高の左右平均値を測定し、probable AD 症例と possible iNPH 症例、および possible iNPH 症例の髄液排除試験有効例と無効例で、それぞれ比較した。**結果：**probable AD 症例に比べて possible iNPH 症例で、VSRAD の Z スコア、Evans Index、側脳室前角幅比、側脳室下角横径と縦径、シルビウス裂最大高が有意に高値であり、VSRAD の Z スコア、Evans Index を除くカットオフ値はそれぞれ、0.31、6.0 mm、3.13 mm、7.6 mm であった。また possible iNPH 症例に対する髄液排除試験無効例に比べて有効例では、内側側頭葉最小厚が高値であり、そのカットオフ値は 11.0 mm であった。**結論：**頭部 MRI を用いた簡易な定量評価を行うことにより possible iNPH と probable AD の鑑別、possible iNPH 症例に対する髄液排除試験の有効性の予測ができる可能性が示された。

Key words：特発性正常圧水頭症、アルツハイマー型認知症、MRI

（日老医誌 2012；49：731-739）

緒 言

2004 年に本邦で特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: 以下 iNPH) 診療ガイドライン¹⁾が発表され、それに基づく新たな知見が近年報告されつつある。本ガイドラインでは possible iNPH の診断基準に基づき「高齢発症」、「三徴（歩行障害、認知障害および尿失禁）のうち一つでも症状がある」、「画像上の脳室拡大 (Evans Index > 0.3)」を満たす症例に髄液排除試験の実施が推奨されている。しかしながら臨床所見も頭部 MRI 所見も類似したアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: 以下 AD) が髄液排除試験対象になることが少なくないため、iNPH の髄液排除試験の有効率は一定しない²⁾⁻⁴⁾。

また AD と iNPH を鑑別するための頭部 MRI 上の画

像の特徴として、Evans Index 以外に高位円蓋部脳溝の狭小化、くも膜下腔の狭小化などが挙げられており⁵⁾⁻⁸⁾、voxel-based morphometry (VBM) を用いてこれを定量化する手段も報告されている⁹⁾が、現時点でこの方法は一般には普及しておらずアーチファクトの問題も解決されていない。このことより、頭部 MRI 所見から両者を簡易に鑑別する方法は未だに確立されていない。

今回我々は、AD と iNPH の鑑別、および possible iNPH における髄液排除試験の有効性を予測しうる、頭部 MRI による簡易な定量的画像指標の探索を行った。

方 法

【対象】

もの忘れを主訴に杏林大学医学部付属病院もの忘れセンターを受診し、面接、診察、神経心理検査、血液検査、頭部 MRI、99mTc-ECD 脳血流シンチ検査を施行し、複数名の医師の合議により診断名が確定された患者 37 名（男性 19 例、女性 18 例）を対象とした。そのうち

1) 本邦の特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの診

1) Y. Kobayashi, H. Hasegawa, Y. Moriya, A. Wachi, R. Nakai, K. Kozaki: 杏林大学高齢医学もの忘れセンター

2) K. Toba: 国立長寿医療研究センター

受付日: 2011.9.12, 採用日: 2012.7.10

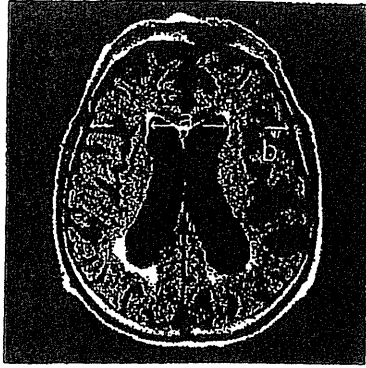


図1 側脳室前角脳幅比 (bifrontal index)
側脳室前角の先端間の距離 (a) を同位置の脳の幅 (b)
で除した数値 (a/b)

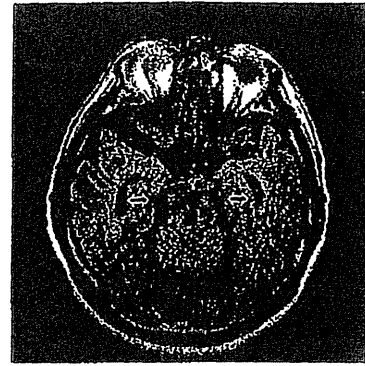


図3 内側側頭葉最小厚 (minimum thickness of the
medial temporal lobe)
水平断で測定される内側側頭葉の最小厚

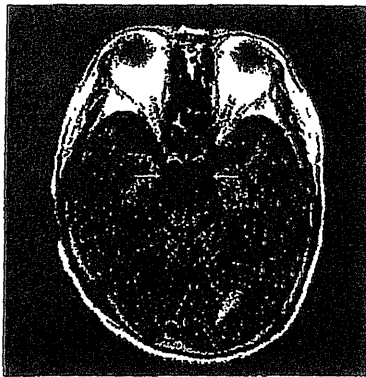


図2 鉤回間距離 (interuncal distance)
鞍上槽レベルで測定した鉤回間距離

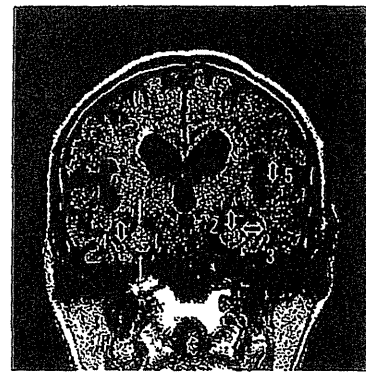


図 4

1. 海馬高 (hippocampal height)
海馬体 (歯状回, 本来の海馬, 海馬傍回と海馬台を含めた)
の最大高
2. 脈絡膜裂高 (choroidal fissure height)
海馬高と同軸で測定される脈絡膜裂の高さ
3. 側脳室下角横径 (width of the temporal horn)
海馬高と同軸で測定される側脳室下角の幅
4. 側脳室下角縦径 (height of the temporal horn)
海馬高と同軸で測定される側脳室下角の高さ
5. シルビウス裂最大高 (maximum height of Sylvian
fissure)
海馬高と同平面で測定されるシルビウス裂の最大高

〔頭部 MRI〕

頭部 MRI は杏林大学医学部付属病院放射線科で使用している東芝メディカルシステムズ社製 1.5T の standard head coil を使用した。撮像条件は T1 強調画像 (repetition time [TR] = 496 msec, echo time [TE] = 12 msec) とし、水平断は前交連と後交連を結ぶ平面、冠状断は水平断に直交する平面にてそれぞれスライス厚 5 mm で撮影した。また本邦の特発性正常圧水頭症診療ガイドラインより両側側脳室前角間最大幅をその部位に

断基準で possible iNPH と診断された後、3 日間の検査入院で腰椎穿刺を行い 30 ml の髄液排除を達成できた 18 例。このうち同ガイドラインの臨床症状重症度基準 JNPHGS-R の歩行障害、認知障害、排尿障害のいずれかの項目で 1 点以上の改善、もしくは 3 m Up & Go テストで 10% 以上の短縮、MMSE で 3 点以上の改善のいずれかを認めた髄液排除試験有効例が 12 例、いずれも認められなかった無効例が 6 例。

2) 特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの診断基準で possible iNPH の診断基準を満たさず NINCDS-ADRDA¹⁰⁾ 診断基準にて probable AD と診断された 19 例。

なお本研究に参加した被験者全員には、臨床情報の利用について文書で同意を得ている。

〔神経心理検査〕

認知機能検査として Mini-Mental State Examination (以下 MMSE)¹¹⁾ を施行した。

表1 probable AD症例とpossible iNPH症例の比較

	probable AD (n=19)	possible iNPH (n=18)	P
年齢	81.9±4.1	80.5±6.7	n.s.
性別	男6, 女13	男12, 女6	0.033
MMSE	18.6±4.7	17.6±6.2	n.s.
VSRADのZスコア	2.6±1.1	5.1±2.7 (4.4±2.0) *1	0.0005 (0.002) *1
Evans Index	0.27±0.02	0.35±0.05	>0.0001

*1. segmentationが適正にされていない3例を除いた値

*2. 年齢, MMSE, VSRADのZスコア, Evans Indexはunpaired-t検定, 性別はχ二乗検定で比較.

表2 probable AD症例とpossible iNPH症例のMRI画像測定値の比較

測定項目	probable AD (n=19)	possible iNPH (n=18)	p
側脳室前角脳幅比	0.28±0.03	0.32±0.03	0.001
鉤回間距離	29.32±3.89	31.11±4.30	n.s.
内側側頭葉最小厚	9.45±2.72	11.53±2.18	n.s.
海馬高	14.60±1.90	14.36±2.03	n.s.
脈絡膜裂高	6.58±2.00	7.74±1.79	n.s.
側脳室下角横径	5.02±1.89	8.67±3.77	0.006
側脳室下角縦径	2.16±1.43	4.20±2.36	0.009
シルビウス裂最大高	6.30±2.03	8.73±3.23	0.009

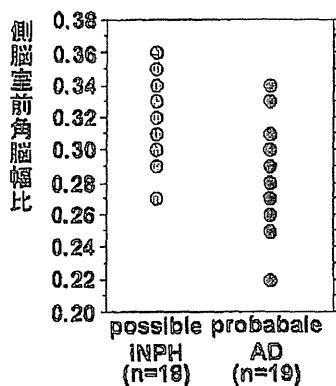


図5 probable AD例とpossible iNPHを判別するために有効な側脳室前角脳幅比の分布

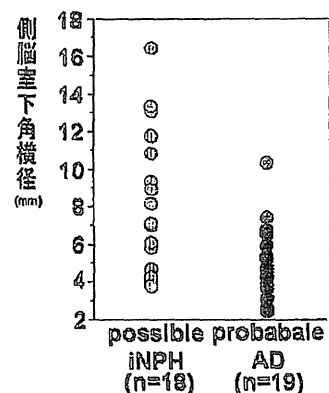


図6 probable AD例とpossible iNPHを判別するために有効な側脳室下角横径の分布

おける頭蓋内腔幅で除した Evans Index¹²⁾を測定した。加えてVSRAD¹³⁾で内側側頭葉の萎縮の程度をZスコアで算出した。過去のADの頭部MRI上の特徴を検討した文献^{14)~16)}から、頭部MRI T1強調画像における側脳室前角脳幅比 (bifrontal index), 鉤回間距離 (interuncal distance), 内側側頭葉最小厚 (minimum thickness of the medial temporal lobe), 海馬高 (hippocampal height), 脈絡膜裂高 (choroidal fissure height), 側脳室下角横径 (width of the temporal horn), 側脳室下角縦径 (height of the temporal horn), シルビウス裂最大高 (maximum height of Sylvian fissure) を同一者が測定し, それらの

左右を平均した値を統計解析に用いた。なお測定は診察医が臨床診断名を知った上で行った。測定部位を図1~4に示す。

各測定部位の定義を以下に示す。側脳室前角脳幅比は、側脳室前角の先端間の距離が最大となる水平断で測定し、同測定値を同レベルの脳幅で除したものと定義した。鉤回間距離は鞍上槽のレベルの前後交連平面に平行な平面で、両側側頭葉鉤間の距離として定義した。内側側頭葉最小厚は内側側頭葉の厚さが最も狭くなる水平断で測定した数値と定義した。

海馬高は、海馬体が最も高く描出される脳幹を含んだ

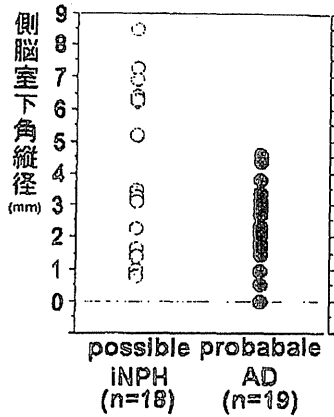


図7 probable AD例と possible iNPH を判別するために有効な側脳室下角縦径の分布

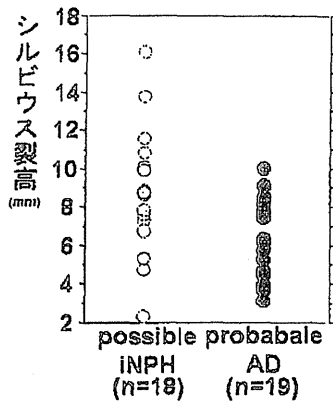


図8 probable AD例と possible iNPH を判別するために有効なシルビウス裂最大高の分布

冠状断で測定した数値と定義した。同様の断面で測定した海馬体と脈絡膜の垂直幅を脈絡膜裂高、側脳室下角の垂直幅と水平幅を側脳室下角縦径と側脳室下角横径と定義した。またシルビウス裂最大高は冠状断に平行な断面で最大幅となる数値と定義した。

[統計解析]

統計解析は Microsoft Windows XP 上で動作する StatView5.0 パッケージで行い、ROC 曲線の作成は PASW Statistics 18 パッケージで行った。

probable AD 群と possible iNPH 群で、前述の MRI 画像測定値、VSRAD の Z スコア、Evans Index について unpaired-t 検定で比較を行った。次に possible iNPH 群の髄液排除試験有効例と無効例の 2 群で、同様に MRI 画像測定値、VSRAD の Z スコア、Evans Index について unpaired-t 検定を行った。

表3 probable AD 症例と possible iNPH 症例の MRI 画像測定値のカットオフ値と感度および特異度

側脳室前角脳幅比	感度	特異度	偽陽性率
0.30	83.3%	63.2%	36.8%
0.31	61.1%	77.8%	38.9%
0.32	44.4%	89.5%	10.5%

脳室下角横径	感度	特異度	偽陽性率
5.5 mm	77.8%	68.4%	31.6%
6.0 mm	72.2%	78.9%	21.1%
6.5 mm	66.7%	78.9%	21.1%

脳室下角縦径	感度	特異度	偽陽性率
3.00 mm	72.2%	68.4%	31.6%
3.13 mm	72.2%	73.7%	26.3%
3.14 mm	66.7%	78.9%	21.1%

シルビウス裂高	感度	特異度	偽陽性率
7.5 mm	66.7%	63.2%	36.8%
7.6 mm	66.7%	68.4%	36.8%
7.7 mm	61.1%	68.4%	31.6%

結 果

1) probable AD 症例と possible iNPH 症例の年齢、性別、MMSE、VSRAD の Z スコア、Evans Index の比較を表 1 に示す。

probable AD と possible iNPH 群において平均年齢、MMSE に有意差は見られなかった。男女比については probable AD 群で女性が多く、iNPH 群では男性が多かった。VSRAD の Z スコアは probable AD 群が平均 2.6 に対して、possible iNPH 群では平均 5.1 と有意に高かったが、3 例で灰白質、白質、脳脊髄液とそれ以外の成分への分割 (segmentation) が適正に行われていなかった。それらを除外した possible iNPH 群の Z スコアは平均 4.4 でやはり probable AD 群より有意に高かった。また Evans Index は iNPH 群で有意に高値であった。

2) probable AD 症例と possible iNPH 症例の MRI 画像測定値の比較を表 2 に示す。

unpaired-t 検定を行った結果、各測定項目のうち側脳室前角脳幅比、側脳室下角横径および縦径、シルビウス裂最大高において iNPH 群で有意に高値であった。

3) probable AD 症例と possible iNPH 症例の側脳室前角脳幅比、側脳室下角横径および縦径、シルビウス裂最大高の分布を図 5~8 に示す。

次にこれらの値を独立変数とし possible iNPH の診断を説明変数とした場合の感度及び特異度を表 3 に示す。

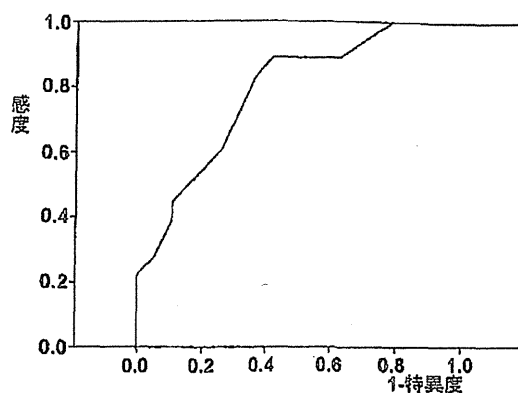


図9 probable AD例と possible iNPHを判別するために有効な側脳室前角幅比のROC曲線

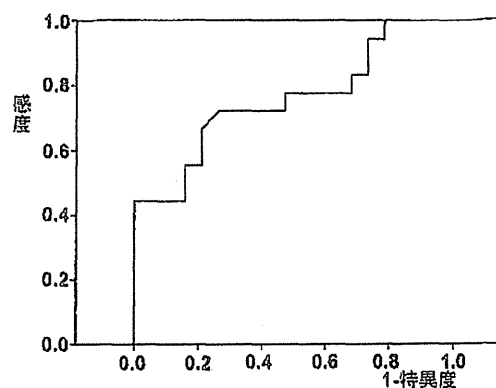


図11 probable AD例と possible iNPHを判別するために有効な側脳室下角縦径のROC曲線

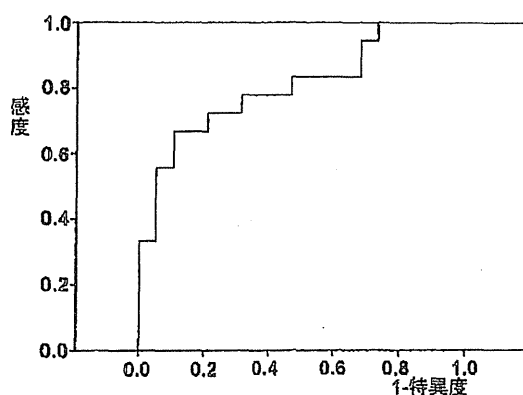


図10 probable AD例と possible iNPHを判別するために有効な側脳室下角横径のROC曲線

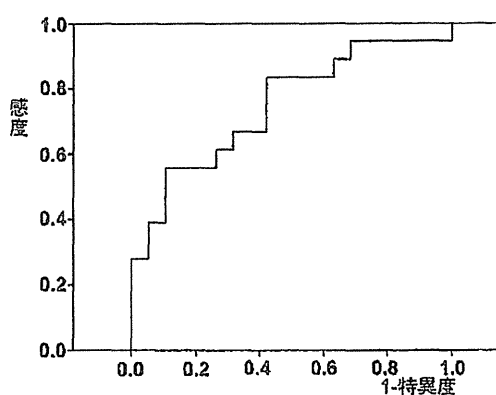


図12 probable AD例と possible iNPHを判別するために有効なシルビウス裂最大高のROC曲線

以上より probable ADと possible iNPHを判別するために有効な側脳室前角幅比、側脳室下角横径および縦径、シルビウス裂高、のカットオフ値は、それぞれ0.30～0.31、5.5 mm～6.5 mm、3.00 mm～3.14 mm、7.5 mm～7.7 mm、の間に存在すると考えられた。以下の図9～12に示すROC曲線を作成してカットオフ値を算出した結果、有効な側脳室前角幅比、側脳室下角横径および縦径、シルビウス裂高、のカットオフ値は、それぞれ0.31、6.0 mm、3.13 mm、7.6 mmが最も適当であることが示された。

4) possible iNPH症例の髄液排除試験有効例と無効例の比較を表4に示す。

髄液排除試験有効例と無効例とも平均年齢、MMSE、VSRADのZスコア、Evans Indexに有意な差は見られなかった。VSRADについては灰白質、白質、脳脊髄液とそれ以外の成分への分割(segmentation)が適正に行われていなかった有効1例と無効2例を除外しても優

位な差は見られなかった。性別において有効例は男性が多く、無効例は女性が多かった。

5) possible iNPH症例の髄液排除試験有効例と無効例のMRI画像測定値の比較を表5に示す。unpaired-t検定を行った結果、各測定項目のうち内側側頭葉最小厚のみ髄液排除試験有効例のiNPH群で有意に高値であった。

6) 髄液排除試験有効例と無効例の内側側頭葉最小厚の分布を図13に示す。

髄液排除試験有効例と無効例の内側側頭葉最小厚のカットオフ値の算出を行い、内側側頭葉最小厚を独立変数とし髄液排除試験有効を説明変数とした場合の感度及び特異度を表6に示す。

この結果より possible iNPHの髄液排除試験有効例と無効例を判別するために有効な内側側頭葉最小厚のカットオフ値は8 mm～12 mmの間に存在すると考えられた。次に髄液排除試験有効例と無効例を判別するための

表4 possible iNPH 症例における髄液排除試験有効例と無効例の比較

	髄液排除試験有効例 (n=12)	髄液排除試験無効例 (n=6)	p
年齢	81.1±4.7	79.7±7.6	n.s.
性別	男10,女2	男2,女4	0.033
MMSE	17.3±5.6	18.1±8.0	n.s.
VSRAD の Zスコア	4.6±2.0 (4.5±2.1) *1	6.3±3.6 (4.2±2.3) *1	n.s. (n.s.) *1
Evans Index	0.35±0.06	0.34±0.04	n.s.

*1. segmentation が適正にされていない3例を除いた値

*2. 年齢, MMSE, VSRAD の Zスコア, Evans Index は unpaired-t 検定, 性別は χ^2 乗検定で比較.

表5 possible iNPH 症例における髄液排除試験有効例と無効例の MRI 画像測定値の比較

測定項目	髄液排除試験有効例 (n=12)	髄液排除試験無効例 (n=6)	p
側脳室前角/脳幅比	0.32±0.03	0.31±0.03	n.s.
鉤回間距離	30.87±3.91	31.59±5.35	n.s.
内側側頭葉最小厚	12.43±1.90	9.74±1.56	0.009
海馬高	14.41±2.19	14.25±1.84	n.s.
脈絡膜裂高	7.36±1.74	8.51±1.78	n.s.
側脳室下角横径	8.63±3.92	8.75±3.80	n.s.
側脳室下角縦径	4.17±2.62	4.26±1.96	n.s.
シルビウス裂最大高	9.34±3.83	7.52±0.77	n.s.

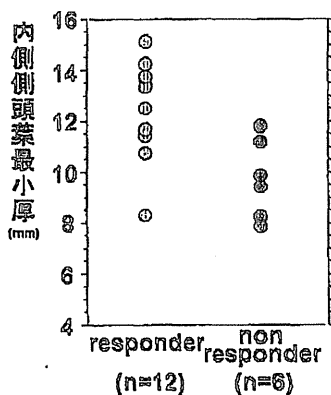


図13 髄液排除試験有効例と無効例を判別するために有効な内側側頭葉最小厚の分布

内側側頭葉最小厚のカットオフ値を, 図14に示すROC曲線を作成し算出した結果, 11.0 mmがカットオフ値として最も適当であることが示された.

考 察

possible iNPH と probable AD を鑑別する画像的指標として従来 Evans Index が広く用いられてきた¹²⁾が, 本試験の結果からはこれに加えて VSRAD の Zスコアや

表6 possible iNPH 症例における髄液排除試験有効例と無効例の MRI 画像測定値のカットオフ値と感度および特異度

内側側頭葉最小厚	感度	特異度	偽陽性率
8.3 mm	100%	33.3%	66.7%
10.0 mm	91.7%	66.7%	33.3%
11.0 mm	66.7%	75%	25%
12.0 mm	58.3%	100%	0%

側脳室前角脳幅比, 側脳室下角横径および縦径, シルビウス裂最大高の値によって両疾患を鑑別することが可能と考えられる. しかし特に possible iNPH に対して VSRAD を行った場合 segmentation を適切に行えない事があるため, 解析過程を確認した上で用いる必要がある. 側脳室前角脳幅比は測定部位が Evans Index とほぼ同一であるため, 脳室の体積変化を表していると考えられる. possible iNPH 症例では選択的に Evans Index の高い例を抽出しているため, 側脳室前角脳幅比も probable AD より有意に高値であったと解釈できる. また側脳室下角横径と縦径の拡大については, CT における肉眼所見や MRI による VBM 等で側脳室下角の体積を測定した結果から, possible iNPH の方が probable AD

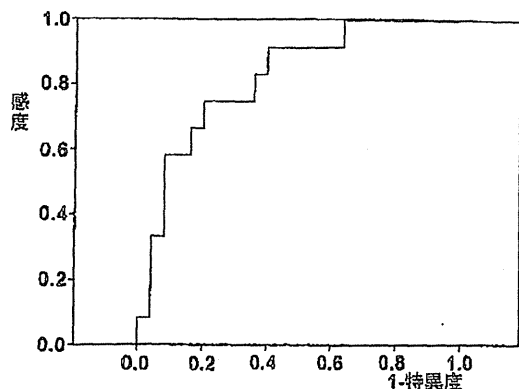


図14 髄液排除試験有効例と無効例を判別するために有効な内側側頭葉最小厚のROC曲線

よりも高い値を示すことが報告されている⁵¹⁾⁵³⁾¹³⁾¹⁷⁾。本研究の結果はこれらの報告に一致する。しかしながら、本研究で用いた指標は、前述の報告で用いられている特殊な画像処理ツールを必要とせず、簡易な距離測定のみで鑑別ができる点で汎用性が高い。またシルビウス裂最大高も possible iNPH が probable AD より高値であり、本邦のガイドラインにおける possible iNPH 診断基準のシルビウス裂の開大を裏付ける結果である。これについては、iNPH に特徴的な disproportionary enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH⁹⁾を構成する要素の一つであるにもかかわらず過去に直接定量化を行った報告はなく、今後簡易な診断基準として有用性が期待できる。

今回の結果から、possible iNPH と probable AD を鑑別する画像指標として、側脳室前角幅比で 0.31 以上、側脳室下角横径および縦径が 6.0 mm および 3.13 mm 以上、シルビウス裂が 7.6 mm 以上でより iNPH の可能性が高いことが示された。

possible iNPH 症例に対する髄液排除試験の有効性を予測する画像指標については、内側側頭葉最小厚の高値が有用である可能性が示され、内側側頭葉最小厚 11 mm 以上の possible iNPH 症例では髄液排除試験が有効である可能性が高いと考えられる。過去の研究⁹⁾では内側側頭葉厚と高位円蓋部の髄液腔狭小化やシルビウス裂開大との関連は指摘されているが、放射線科医による肉眼的評価のみで定量化されておらず、定量化を行った上でのカットオフ値の算出は本研究が初めてである。ただし 1 人の測定医が臨床診断を知った上で測定しているため、機械的に算出される VBM 等に比較して評価者内変動が大きい可能性がある。また今回の報告は症例数が十分とは言えず、また VP シャント術後の変化まで追跡してい

ないため、今後これらを検討していく必要がある。

また possible iNPH 診断基準を満たす髄液排除試験無効例については、AD 症例や、iNPH の変化が不可逆的となった症例が含まれている可能性があり、AD と iNPH は合併し得ることを考慮しなければならない。

近年では MRI 拡散テンソル画像における海馬の微細構造の差異¹⁸⁾や後頭頭頂葉境界の帯状溝狭小化¹⁹⁾、VBM における髄液腔の体積の差²⁰⁾で iNPH と AD を鑑別できるとする報告もあるが、有病率の高い AD 患者に普及度の低い機器を用いて診断を行うことは現実的とは言えない。また比較的普及している VSRAD のような解析ソフトウェアも、iNPH では segmentation を適正に行えない問題があり、Z スコアをそのまま鑑別に用いることは難しい。特に頭部 MRI 所見の類似性と有病率の高さから AD 症例が髄液排除試験無効例に多く含まれている可能性を考えれば、無用な侵襲を避けるためにも本研究結果で示される汎用性の高い画像指標は実臨床において有用と考えられる。

文 献

- 1) Ishikawa M: Clinical guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica* 2004; 44: 222-223.
- 2) Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J: The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Archives of neurology* 1995; 52: 783-789.
- 3) Damasceno BP, Carelli EF, Honorato DC, Facure JJ: The predictive value of cerebrospinal fluid tap-test in normal pressure hydrocephalus. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 1997; 55: 179-185.
- 4) Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT, Vanneste JA: The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2002; 72: 503-506.
- 5) Vassilouthis J: The syndrome of normal-pressure hydrocephalus. *Journal of neurosurgery* 1984; 61: 501-509.
- 6) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T: CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR. American journal of neuroradiology* 1998; 19: 1277-1284.
- 7) W-J Lee, Wang SJ, Hsu LC, Lirng JF, Wu CH, Fuh JL: Brain MRI as a predictor of CSF tap test response in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology* 2010; 257: 1675-1681. Epub 2010 May 29.
- 8) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N: Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal fluid research* 2010; 7: 18.

- 9) Ishii K, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Miyamoto N, Kanda T, et al.: Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2008; 25: 329-335. Epub 2008 Mar 5.
- 10) 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.
- 11) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 1975; 12: 189-198.
- 12) Evans WA Jr: An encephalographic ratio for estimating the size of the cerebral ventricles. *Arch Neurol Psychiatry* 1942; 47 (6): 931-937.
- 13) Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narumi S, et al.: Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 2010; 52 (5): 381-386. Epub 2009 Oct 22.
- 14) Giovanni B, Frisoni GB, Beltramello A, Weiss C, Geroldi C, Bianchetti A, et al.: Linear measures of atrophy in mild Alzheimer disease. *AJNR. American journal of neuroradiology* 1996; 17: 913-923.
- 15) Giovanni B, Frisoni GB, Geroldi C, Beltramello A, Bianchetti A, Binetti G, et al.: Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2002; 23: 35-47.
- 16) Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, et al.: Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992; 14: 340: 1179-1183.
- 17) Holodny AI, Waxman R, George AE, Rusinek H, Kalnin AJ, de Leon M: MR differential diagnosis of normal-pressure hydrocephalus and Alzheimer disease: significance of perihippocampal fissures. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 813-819.
- 18) Hong YJ, Yoon B, Shim YS, Cho AH, Lim SC, Ahn KJ, et al.: Differences in microstructural alterations of the hippocampus in Alzheimer disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 1867-1872. Epub 2010 Jul 29.
- 19) Adachi M, Kawanami T, Ohshima F, Kato T: Upper mid-brain profile sign and cingulate sulcus sign: MRI findings on sagittal images in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease, and progressive supranuclear palsy. *Radiat Med* 2006; 24 (8): 568-572.
- 20) Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narumi S, et al.: Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 2010; 52: 381-386. Epub 2009 Oct 22.

Comparison of quantitative image indexes of brain MRI between differentiates idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer disease, predict positive response of the CSF drainage in possible idiopathic normal pressure hydrocephalus

Yoshio Kobayashi¹⁾, Hiroshi Hasegawa¹⁾, Yukiko Moriya¹⁾, Akiko Wachi¹⁾, Ryuhei Naka¹⁾, Koichi Kozaki¹⁾ and Kenji Toba²⁾

Abstract

Aim: The clinical guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan recommend cerebrospinal fluid (CSF) drainage. The positive response rate of the diagnostic CSF drainage is not very high because brain MRI findings of Alzheimer disease (AD) are similar to those of iNPH. Therefore, we sought to determine simple, quantitative indexes of head MRI to differentiate iNPH from AD and to predict positive response of the CSF drainage in possible iNPH.

Methods: Eighteen patients with the clinical criteria of possible iNPH who had undergone diagnostic CSF drainage were evaluated. Nineteen patients with the clinical criteria of probable AD were used as controls. VSRAD, Evans index, and previously reported indicators were measured on brain MRI in all patients. These parameters were compared between AD and iNPH, and between iNPH responders and non-responders.

Results: VSRAD, Evans index, bifrontal index, width and height of the temporal horn, and the maximum height of the Sylvian fissure were higher in iNPH than AD. The cutoff value of the bifrontal index, width and height of the temporal horn, and maximum height of the Sylvian fissure were 0.31, 6.0 mm, 3.13 mm, and 7.6 mm, respectively. The minimum thickness of the medial temporal lobe was higher in the CSF drainage responders than the non-responders. The cutoff value of the minimum thickness of the medial temporal lobe was 11.0 mm.

Conclusions: Our results suggest that simple image indexes of brain MRI could distinguish iNPH from AD and predict positive response to CSF drainage in iNPH.

Key words: *Idiopathic normal pressure hydrocephalus, Alzheimer disease, Magnetic resonance imaging*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2012; 49: 731-739)

1) Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine

2) National Center for Geriatrics and Gerontology

1. アルツハイマー病

鷺見 幸彦
WASHIMI Yukihiko

Key Point

- 認知症におけるアルツハイマー病（AD）の比率は脳血管性認知症より低いとされてきたが、最近ではADが多いという報告が多く、臨床的には約50%がADとされる。
- AD脳の病理学的特徴は、大脳皮質、海馬を中心とした神経細胞脱落、細胞外に沈着するアミロイドを核にもつ老人斑の形成と血管周囲のアミロイド沈着、細胞内に蓄積する神経原線維変化である。
- 最初に起こる臨床症状は記憶障害である。さらに1～3年経つと実行・遂行障害や時間の見当識障害が加わり、以前はあった興味・関心が失われる、日課をしなくなる、怒りっぽくなるなどの性格の変化も出現する。このようになると日常生活の困難さがみられるようになり、家族も気づくようになる。
- スクリーニングテストとしては、MMSEやHDS-Rが用いられる。重症度評価としてはFASTやCDRが、記憶障害を中心とした中核症状の検査としてはWAIS-R、WAIS-III、ADASなどが用いられる。

概念

アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）は認知症のなかで最も頻度が高く、今後増加が予想される疾患である。そのため日常診療のなかで遭遇する機会が多い。また、一般に認知症という疾患群を理解する際に、ADを基本的な概念として考えることが多く、医療に関わるすべての職種にとって重要な疾患である。なお、アルツハイマー病とアルツハイマー型認知症は同義に扱う。

1. 疫学

わが国における認知症の65歳以上の有病率は従来5～8%とする報告が多かったが¹⁾、最近の新しい報告では

10%を超える可能性が示唆されている²⁾。認知症におけるADの比率は従来、脳血管性認知症より低いとされてきたが、最近ではADが多いという報告が多く、臨床的には約50%がADとされる。また、病理学的な検討でも50%前後がADという報告が多い³⁾。

2. 危険因子

ADの危険因子としては、表1のような因子があげられている。遺伝的危険因子であるApoE ε4アレルはADの遺伝的危険因子として確立しており、アレルが一つ増えるとリスクが数倍高まり、発症が早まる⁴⁾。ダウン症候群では40歳頃から認知症を呈し、AD類似の脳病理所見を呈する。生活習慣に関わる危険因子としては、高血圧、糖尿病といった動脈硬化を介した血管因子に関する

表1 アルツハイマー病の危険因子

1. 遺伝的危険因子
ApoE ε 4, ダウン症候群
2. 血管性因子
高血圧, 糖尿病
3. 生活習慣や環境の危険因子
食事 (抗酸化物質)
アルコール
4. その他の危険因子
年齢, 頭部外傷

もの、ポリフェノールやフラボノイドなど食品に関連した防御因子が知られているが、単独での発症への影響力は強くない。

病態——病理学的背景

AD脳の病理学的特徴は、大脳皮質、海馬を中心とした神経細胞脱落、細胞外に沈着するアミロイドを核にもつ老人斑の形成と血管周囲のアミロイド沈着、細胞内に蓄積する神経原線維変化である。

神経細胞脱落は大脳の広い範囲に起こるが、ことにアセチルコリン系の中核であるマイネルト基底核の神経細胞脱落が強く、その結果、記憶との関連が強いアセチルコリン系が障害される。これは治療でアセチルコリン補充薬が使われる根拠となる。老人斑や脳血管内に蓄積するアミロイドの主要成分はアミロイドβ蛋白、ことにアミロイドβ₁₂が重要である。老人斑は正常人にもみられるが、ADではより広範囲にかつ大量に出現することが知られており、この変化は神経細胞の障害が起こる前から始まっていることがわかっている。神経細胞内に起こる神経原線維変化の構成成分はタウ蛋白であり、AD脳ではリン酸化、ユビキチン化されている。タウの蓄積と神経細胞死との関係、アミロイドの蓄積がタウの蓄積とどのように結びつくかに関しては依然として解明されていない。

診断

1. 診断基準

ADの診断基準として代表的なものは、米国精神医学会

「精神疾患の診断・統計マニュアル第4版」(DSM-IV-TR)による診断基準⁹⁾(表2)と、1984年に米国の国立精神研究所(NINCDS)とアルツハイマー病協会(ADRDA)が共同で作成したNINCDS-ADRDA基準⁹⁾(表3)であるが、最近バイオマーカー研究の進展を加え、より早期の診断に重点を置いた新しい診断基準が提唱された⁷⁾(表4)。1984年のNINCDS-ADRDAのprobable AD例は全例この基準を満たすことが確認されている。

DSM-IVによるADの診断基準は、米国精神医学会が1994年に作成した診断基準である。記憶を含む複数の認知機能障害とは、記憶以外にa. 失語, b. 失行, c. 失認, d. 実行機能の障害を指し、これらのうちの1つ、またはそれ以上の障害があることがA)の基準を満たすことになる。高齢者の認知症では、失語、失行、失認が初期から出現することはまれで、記憶障害+実行・遂行障害、記憶障害+見当識障害の組み合わせが多くみられる。DSM-IVでは、AD、脳血管性認知症、一般身体疾患による認知症、物質誘発性の持続性認知症、複数の病因による認知症、特定不能の認知症に分け鑑別診断の基準を示しているのが特徴である。

NINCDS-ADRDA: probable ADの診断基準は、診断が確定(definite)、臨床的確診(probable)、臨床的疑診(possible)の3段階からなり、診断確定は臨床的にprobableの基準を満たし、かつ病理学的にADの所見があることによる。したがって臨床診断だけではADとは確定できず、臨床診断として最も確度が高いのはprobable ADということになる。この診断基準の特徴は、①診断基準に階層性をもたせたこと、②発症年齢に関する規定があること、③probable ADらしくない病像を取り上げていることがあげられる。具体的にprobable ADらしくない病像としては、a) 卒中のような突然の発症、b) 初期からみられる局所性の神経所見(片麻痺、感覚障害、小脳性失調、視野障害など)、c) 発症時あるいは初期にみられる痙攣や歩行障害があげられている。2001年に米国神経アカデミーはNINCDS-ADRDAのprobable ADとDSM-III-Rが最も信頼性の高い基準として推奨した⁸⁾。また、この診断基準は病理所見と対比した検討がなされている点がより信頼性を高めている

表2 米国精神医学会「精神疾患の診断・統計マニュアル第4版」(DSM-IV)によるアルツハイマー型認知症の診断基準

- A) 記憶を含む複数の認知機能障害
1. 記憶障害
 2. 以下の認知障害が1つ以上存在
 - a. 失語 b. 失行 c. 失認 d. 実行機能障害
- B) 社会的・職業的な機能の障害/病前の機能の著しい低下
- C) ゆるやかな発症と持続的な認知機能の低下
- D) A) の障害が下記によらない
1. 中枢神経系疾患(脳血管障害, パーキンソン病, ハンチントン病, 硬膜下血腫, 正常圧水頭症, 脳腫瘍)
 2. 全身性疾患(甲状腺機能低下症, ビタミンB₁₂/葉酸/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) せん妄の経過中にのみ現れるものではない
- F) 障害が他の第1軸の疾患では説明されない
大うつ病性障害, 統合失調症など

American Psychiatry Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
4th edition (DSM-IV), American Psychiatry Association, 1994より引用, 改変!

表3 NINCDS-ADRDAによるアルツハイマー型認知症の診断基準

臨床的確定 (probable AD) の診断基準

- 臨床的および神経心理学的検査で認知症が認められる
- 2つ以上の認知機能の障害
- 記憶と他の認知機能の進行性の悪化
- 意識障害がない
- 40~90歳の間の発症
- 進行性の記憶と認知障害の原因となる全身・脳の疾患がない

臨床的疑診 (possible AD) の診断基準

- 認知症を起こすのに十分な他の神経学的, 精神医学的, 全身的な異常所見がないにもかかわらず認知症が存在
発症の仕方, 症候, 臨床経過が典型的でない
- 二次的に認知症を起こすような全身性疾患や脳疾患があっても, それが患者の認知症の原因とはみなしがたい場合
- ほかに特殊な原因がなく, 次第に進行する重篤な単独の認知障害の場合は, 研究上possible ADとする

McKhann, G. et al: Neurology, 31: 939-944, 1984より引用, 改変!

表4 NIAA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) によるアルツハイマー型認知症の診断基準 (Probable AD dementia: Core clinical criteria)

1. 認知症の診断基準を満たしていること。それに加えて以下のような特徴を有すること
 - A. 緩徐な発症: 月~年の単位での進行であり, 時間や日で突然発症しない
 - B. 認知機能の悪化の明確な病歴
 - C. 以下に示すような最初のそして最も主たる認知機能の低下が存在する
 - a. 健忘: 最も一般的な徴候。認知症のクライテリア5で示した領域の障害が1つは存在することが必要
 - b. 非健忘症状:
 - ・ 言語の障害
 - ・ 視空間認知の障害
 - ・ 遂行障害
 - D. 以下が存在しないこと
 - (a) 認知機能を悪化させたり生じさせたりする脳血管障害: 多発脳梗塞, 高度の白質病変
 - (b) レビー小体型認知症の存在だけでなく, レビー小体型認知症の中核症状の存在
 - (c) 行動異変型の前頭側頭型認知症の主要症状の存在
 - (d) 語彙失語型の進行性失語症, 非流暢性/語彙型の進行性失語症
 - (e) その他の神経疾患, 内科的疾患, 薬物で認知機能に影響を与えるもの

確実性の高いprobable AD dementia

認知機能検査の進行性低下例: 原因遺伝子変異キャリア

ADの病理過程の証拠を伴うprobable AD dementia

脳アミロイドβ蓄積のバイオマーカー: 脳脊髄液アミロイドβは低下, アミロイドPET陽性

二次性神経変性や障害のバイオマーカー: 脳脊髄液タウ, リン酸化タウ増加, FDG-PETでの頭頂側頭葉の過代謝低下, MRI 統計画像処理での頭頂葉, 側頭葉の萎縮 (診断目的のルーチン使用は現時点では勧められない。臨床研究や治療, 測定可能な施設で, 臨床医によって必要とされた場合のみ適用)

!McKhann GM, et al: Alzheimers Dement, 7: 263-269, 2011より引用, 改変!

2. 臨床症状

最初に起こる症状は記憶障害である、具体的には、同じことを何度も聞く、置き忘れやしまい忘れが目立つ、人や物の名前が出てこないといった症状がみられる。これらの症状は正常高齢者にもみられ、この段階ではなかなか病気が気がつきにくい（軽度認知機能障害の稿を参照）。この時期が1～3年続いた後に、物事を計画的に段取りよくできない（実行・遂行障害）や時間の見当識障害が加わってくる。また、以前はあった興味や関心が失われる、日課をしなくなる、だらしなくなる、怒りっぽくなるといった性格の変化が出現する。このような症状が出現すると日常生活の困難さがみられるようになり、家族が気づくようになる。この段階でMini-Mental State Examination（MMSE）や改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）といった標準的なスクリーニングテストを行うと、3単語の再生と時間の見当識で失点するという特徴的なパターンを呈する。また、取り繕い反応がしばしば観察される。具体例を示すと、「今日は何月ですか」という質問に対して、「今日は新聞もテレビも見えてこなかったものですから」という、日常生活で家事をしなくなったという情報に対して、最近苦手になったり、困ったりすることはないかと尋ねると「いいえ、何でも普通にやっています。困ることもありません」と答える。前者は時間の見当識障害を、後者は実行・遂行障害があることを取り繕っている。患者はこのようなことを聞かれることが不本意であるという表情を浮かべて、決然と取り繕う。言語機能そのものに問題がない場合には、非常にもっともらしい説明となることがあるので、介護認定の評価や成年後見の診断書を作成する場合には注意が必要である。また、家族は患者が適当なことを言いつつつまを合わせ、平気な様子でいることにいら立つことが多い。若年の認知症では実行・遂行障害が最も仕事に影響するため気づかれやすい。また、末期になるまで運動症状が出ないのも特徴であるが、最終的には言語の理解や発声が困難になり、歩行障害、嚥下障害が出現し、臥床状態となる。

3. 神経心理学的評価（表5）

スクリーニングテストとしてはMMSEやHDS-Rが用

表5 代表的な神経心理学的評価

スクリーニングテスト
・ MMSE (Mini-Mental State Examination)
・ HDS-R (Hasegawa Dementia Scale-Revised)
重症度評価
・ FAST (Functional Assessment Staging)
・ CDR (Clinical Dementia Rating)
中核症状の検査（主に記憶障害）
・ WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised), WAIS-II
・ ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale)
記憶の評価尺度
・ WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised)
空間認知機能の評価
・ RCPM (Raven's Colored Progressive Matrices)
・ Kohs立方体検査
言語機能の評価
・ SLTA (Standard Language Test of Aphasia)
・ WAB (Western Aphasia Battery)
前頭葉機能の評価
・ WCST (Wisconsin Card Sorting Test)
・ TMT (Trail Making Test)
・ FAB (Frontal Assessment Battery at bedside)

いられる。HDS-Rでは20点以下を認知症としたときに最も鑑別力が高く、感度は0.93、特異度は0.86である。MMSEでは23点以下を認知症と判定した場合に感度0.76～0.87、特異度0.82～0.97を示す。重症度評価としてはFunctional Assessment Staging（FAST）やClinical Dementia Rating（CDR）が用いられる。記憶障害を中心とした中核症状の検査としては、知能全般をみるWechsler Adult Intelligence Scale-Revised（WAIS-R）とその改訂版であるWAIS-III、経過観察に有用なAlzheimer's Disease Assessment Scale（ADAS）が代表的な評価尺度である。記憶の評価尺度としてはWechsler Memory Scale Revised（WMS-R）が代表的であり精度も高いが、検査に時間を有するのが欠点である。空間認知機能の評価にはRaven's Colored Progressive Matrices（RCPM）やKohs立方体検査が用いられる。言語機能の評価にはStandard Language Test of Aphasia（SLTA）やWestern Aphasia Battery（WAB）を使用する。前頭葉機能の評価は必ずしも容易ではないが、詳細な検査としてはWisconsin Card Sorting Test（WCST）が、簡易なテストとしてはTrail Making Test（TMT）やFrontal Assessment Battery at bedside（FAB）が用いられる。

このほかにも、精神症状の評価としてNeuropsychiatric