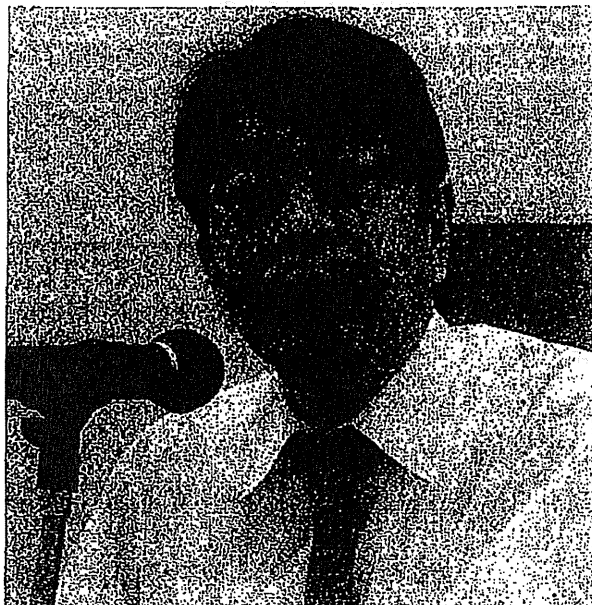


必要性は高い。現在行われているサポート医研修には約2,000名がこれまでに参加している。また、かかりつけ医対応力向上研修とあって、サポート医の先生が医師会で講師となり研修するものもある。受講者は累計で約2万8,000名にのぼる。受講後の医師の能力を第三者に評価してもらった結果、研修を受けていない医師に比べて地域連携の能力・鑑別診断の能力・周辺症状の外来対応機能・かかりつけ医機能・在宅医療機能などがはるかに優れていることが明らかになった。

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

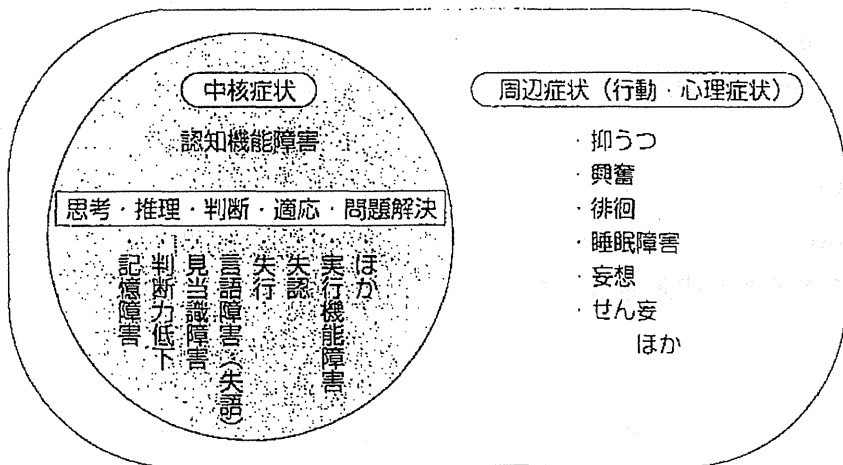


図 認知症の中核症状と周辺症状（行動・心理症状）



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く判断が難しい。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ので、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。症状にはバ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。後部帯状回を通っ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いため、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、負けるなかで少しだけ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、髄液排除試験の奏効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、側脳室前角脳幅比、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、側脳室前角脳幅比、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⁾⁻⁹⁾、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

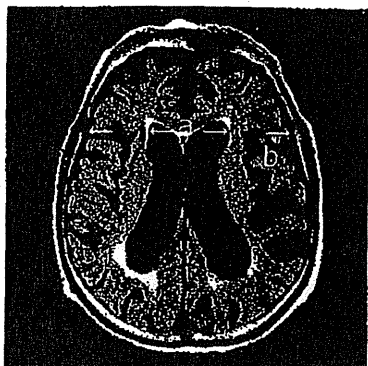


図1 側脳室前角脳幅比 (bifrontal index)
側脳室前角の先端間の距離 (a) を同位置の脳の幅 (b)
で除した数値 (a/b)

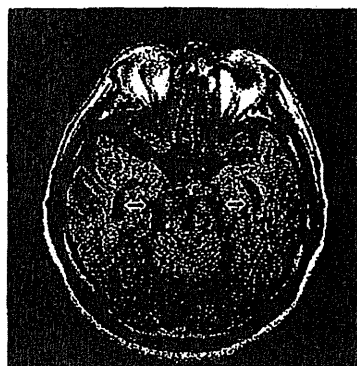


図3 内側側頭葉最小厚 (minimum thickness of the
medial temporal lobe)
水平断で測定される内側側頭葉の最小厚

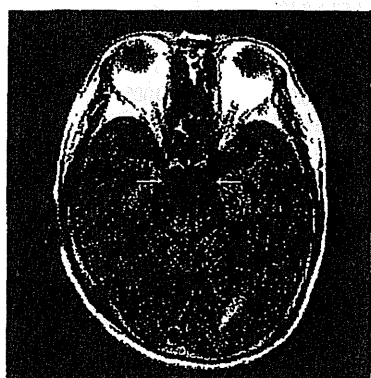


図2 鈎回間距離 (interuncal distance)
鞍上槽レベルで測定した鈎回間距離

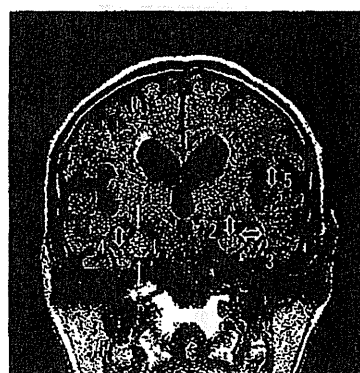


図 4

1. 海馬高 (hippocampal height)
海馬体 (齒状回, 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

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 3m 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.

[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

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^2 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

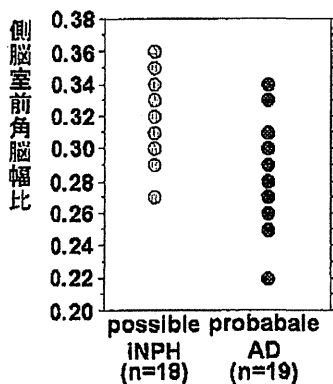


図 5 probable AD 例と possible iNPH を判別するために有効な側脳室前角脳幅比の分布

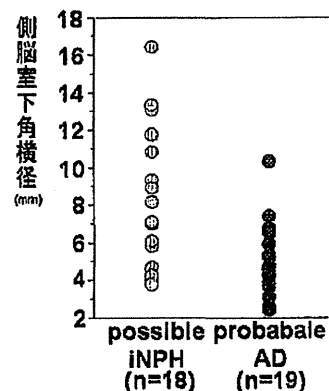


図 6 probable AD 例と possible iNPH を判別するために有効な側脳室下角横径の分布

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

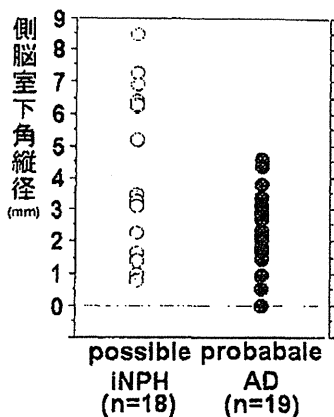


図7 probable AD例とpossible iNPHを判別するために有効な側脳室下角縦径の分布

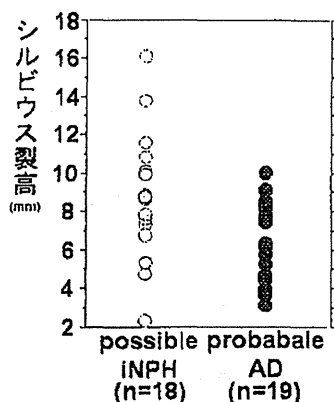


図8 probable AD例とpossible iNPHを判別するために有効なシルビウス裂最大高の分布

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。

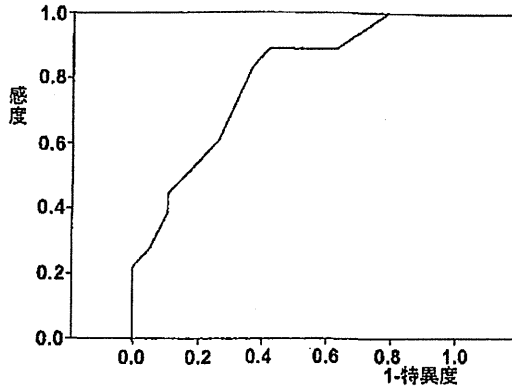


図9 probable AD例と possible iNPHを判別するために有効な側脳室前角脳幅比のROC曲線

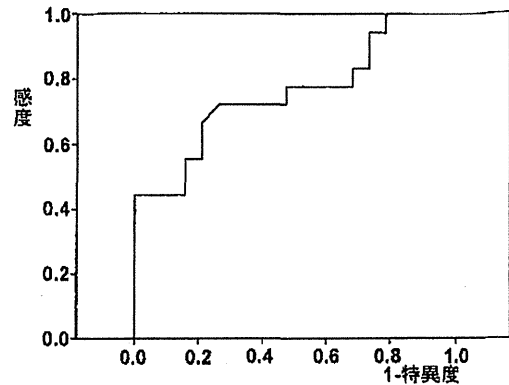


図11 probable AD例と possible iNPHを判別するために有効な側脳室下角縦径のROC曲線

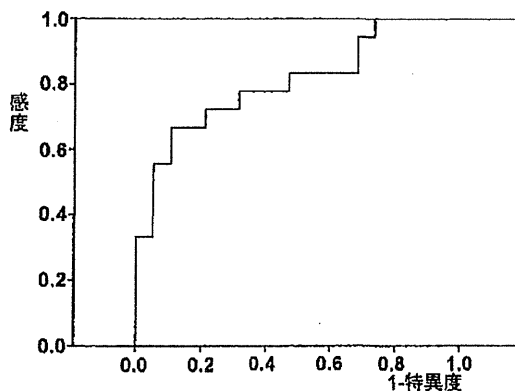


図10 probable AD例と possible iNPHを判別するために有効な側脳室下角横径のROC曲線

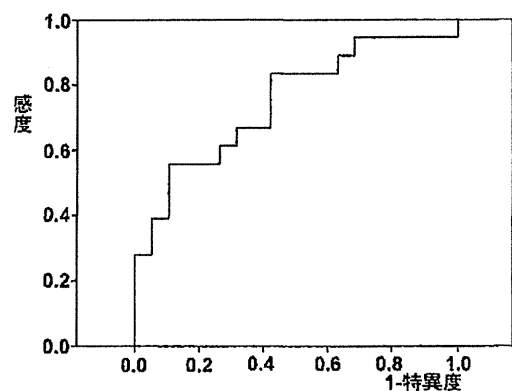


図12 probable AD例と possible iNPHを判別するために有効なシルビウス裂最大高のROC曲線

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脳幅比、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、有効な側脳室前角脳幅比、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二乗検定で比較.

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.

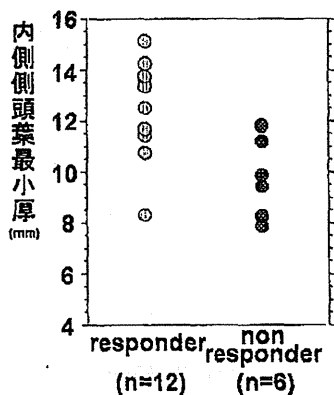


図13 髄液排除試験有効例と無効例を判別するために有効な内側側頭葉最小厚の分布

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

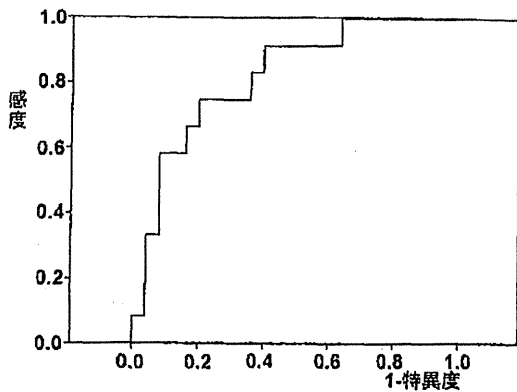


図 14 髄液排除試験有効例と無効例を判別するために有効な内側側頭葉最小厚の ROC 曲線

よりも高い値を示すことが報告されている⁵⁾⁶⁾⁹⁾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 disproportionate enlarged subarachnoid-space hydrocephalus : DESH[®]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⁷⁾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 Nakai¹⁾, 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

認知症の周辺症状に対する 抑肝散のエビデンス

鳥羽 研二 国立長寿医療研究センター 病院長

わが国の高齢化は急速に進んでおり、それに伴って認知症の患者数は現在の208万人から2015年には250万人を超えると推定され、認知症治療は重要度を増している。抑肝散は神経症や不眠症、小児の夜泣きに用いられてきたが、2005年に岩崎らが幻覚、妄想、徘徊、攻撃的言動といった認知症の周辺症状(BPSD)に対する効果をランダム化比較試験にて示したことから、BPSDに対する臨床研究が数多く報告されるようになった。ここでは抑肝散のBPSDに対する効果を検討した4報のRCTについて概説する。

はじめに

抑肝散は古くから神経症や不眠症、小児の夜泣きの改善に用いられてきたが、近年では認知症の周辺症状(BPSD)のほか、透析患者やパーキンソン病患者に伴う周辺症状、高齢者の心臓大血管術後にみられるせん妄、統合失調症、難治性の神経障害性疼痛、眼瞼痙攣、レム睡眠行動障害、むずむず脚症候群、幻視を主徴とするシャルル・ボネ症候群などにも用いられ、多彩な効果が報告されている。なかでも、BPSDに対する改善効果は、エビデンスレベルの高いRCTにより裏付けられている。

わが国では75歳以上の後期高齢

者の占める割合は急激に増加しており、同時に認知症患者も増加の一端をたどっている。アルツハイマー病(AD)治療では、ドネペジルが発売から10数年を経過し、2011年にはメマンチン、ガランタミンといった新たな選択肢が導入された。認知症治療に関心が寄せられるなかで、BPSDへの対応策として抑肝散が注目されている。

抑肝散はBPSD、ADLを有意に改善する

Iwasakiらは、認知症患者の行動障害と日常生活行動(ADL)に対する抑肝散の効果と安全性についてはじめてRCTで検討し、価値のあるエビデンスを報告した(表1)。4

週間投与後の検討で、抑肝散投与群はベースライン時に比べNPIスコアが有意に改善し(図1: $p < 0.001$)、NPIサブスケールでは「幻覚」「興奮/攻撃性」「焦燥感/易刺激性」「異常行動」が有意に改善し、「夜間睡眠障害」には改善の傾向が認められた。BPSDで用いられる抗精神病薬では転倒や誤嚥性肺炎といったリスクを増加させることから、ADLを低下させると考えられているが、抑肝散はベースラインに比べBarthel Indexを有意に改善した($p < 0.05$)。一方、MMSEについては抑肝散群、非投与群ともに変化は認められなかった。

また、非投与群では25例中11例がチアプリドの追加投与を要したが、抑肝散群では不要であった。

チアプリドを追加投与した6例でめまい、体位動揺が認められている。一方、抑肝散群では観察期間終了後に投与を継続した2例で過鎮静が認められたが、7.5g/日分3から5.0g/日分2に減量することで症状は消失した。体重が少ない症例やBPSDのなかでも意欲がない、無関心などの陰性症状の強い症例では、抑肝散により過鎮静やADLの低下が生じていると考えられた場合には、5.0g/日分2への減量を検討すべきであろう。筆者の臨床経験から抑肝散は5.0g/日分2でも十分に効果があると思われる。

また、睡眠障害や昼夜逆転といった症状のみられる症例は、夕方から夜にかけて症状が強みられる傾向があることから、筆者は抑肝散は昼・夕の1日2回投与が有効だと考えている。

本試験はAD、血管性認知症、レビー小体型認知症(DLB)、脳血管障害を伴うADと、さまざまな認知症が混在していることに加え比較的進行した認知症が対象となっている。Iwasakiらは、本報告後にDLB患者15例に抑肝散を4週間投与し、特に幻覚スコアを著明に改善したと報告している。抑肝散はどのような認知症に対して効果が高いのか、さらなる検討が必要であろう。

中止後も1~2カ月続く持ち越し効果

Iwasakiらの報告を受けて、Mizukamiらは、より軽症のAD(混合型を含む)およびDLBを対象とし

表1 認知症患者の行動障害とADLに対する抑肝散の効果と安全性

- 目的
認知症患者の行動障害とADLに対する抑肝散の有効性及び安全性評価
- 研究デザイン
ランダム化比較試験(RCT)
- セッティング
病院(長期療養型病床群)3施設
- 参加者
アルツハイマー病、脳血管障害、レビー小体病による認知症患者でMini-Mental State Examination(MMSE)スコア24未満、neuropsychiatric inventory(NPI)スコア6より高値の60名で解析数は52名
- 介入
Arm 1: ツムラ抑肝散エキス顆粒7.5g/日を1日3回で食前に4週間内服。27名
Arm 2: 非投与群25名
- 主なアウトカム評価項目
MMSE, Barthel Index, NPI
- 主な結果
MMSEは両群で変化を認めなかった。Arm 1で開始時に比較しBarthel Indexは56.4±34.2から62.9±35.2, NPIスコアは37.9±16.1から19.5±15.6と有意な改善を認めた。NPIのサブスケールでは幻覚、興奮攻撃性などでArm 1は開始時に比較し有意な改善を認めた。Arm 2ではtiapride hydrochloride (dopamine D1 selective neuroleptic)の追加投与を11名で要したが、Arm 1では不要であった。
- 結論
抑肝散は、認知症患者の行動障害とADLの改善に有効である。

Iwasaki K. et al. J Clin Psychiatry. 2005, 66(2), p.248-252

日本東洋医学会EBM特別委員会: 漢方治療エビデンスレポート2010より

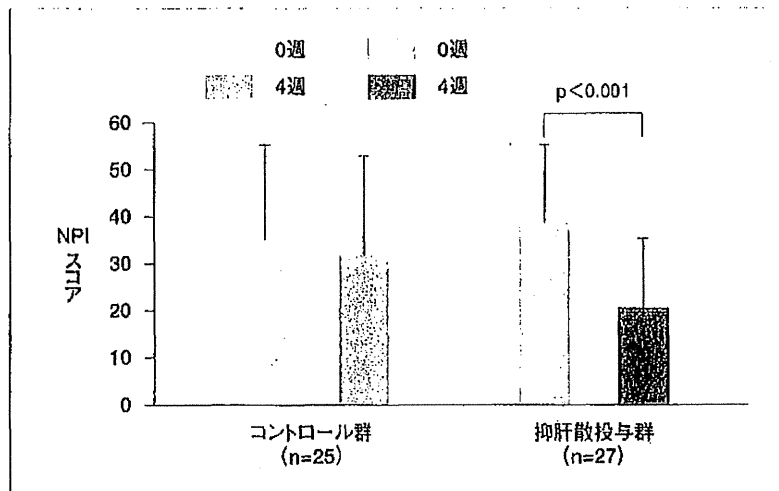


図1 抑肝散4週投与後のNPIトータルスコアの変化

Iwasaki K. et al. J Clin Psychiatry. 2005, 66(2), p.248-252より

表2 認知症のBPSDに対する抑肝散の効果

- 目的
抑肝散の認知症の行動と心理症状に対する有効性と安全性
- 研究デザイン
ランダム化比較試験 (RCT-cross over)
- セッティング
医療機関20施設 (著者は筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻精神病態医学分野)
- 参加者
55~85歳の混合型認知症を含むアルツハイマー病ならびにレビー小体型認知症と診断された106名、外来患者59名 (男性20名、女性39名、平均年齢78.7±5.4歳)、入院患者47名 (男性19名、女性28名、平均年齢78.5±6.7歳)。
- 介入
Arm 1: 最初の4週間ツムラ抑肝散2.5gを1日3回内服し、wash-out 期間なしに引き続き4週間非投与で経過観察 54名
Arm 2: 最初の4週間非投与で経過観察し、引き続き4週間ツムラ抑肝散2.5gを1日3回内服 52名
- 主なアウトカム評価項目
認知症の行動と心理症状 (BPSD) は神経精神科検査票であるNPI (Neuropsychiatric Inventory) で、認知機能はMMSE (Mini-Mental State Examination) で評価した。日常生活動作は、外来患者を手段的日常生活動作であるIADL (Instrumental Activities of Daily Living) で、入院患者をBarthel Indexで評価した。評価は、開始時、4週後、8週後に実施した。
- 主な結果
Arm 1, Arm 2ともNPIの総計は抑肝散開始時に比べて4週後に有意に改善した。しかし、抑肝散非内服時にはArm 1, Arm 2とも変化を認めなかった。また、NPIの各項目では、Arm 1では、妄想、幻覚、興奮/攻撃性、焦燥感/易刺激性が抑肝散投与前後で改善を認め、Arm 2では、興奮/攻撃性、うつ、不安、焦燥感/易刺激性が抑肝散投与前後で改善を認めた。
- 結論
抑肝散の内服は、認知症に伴う行動と心理症状の改善に有効である。

Mizukami K. et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2009.12. p.191-199

日本東洋医学会EBM特別委員会：漢方治療エビデンスレポート2010より

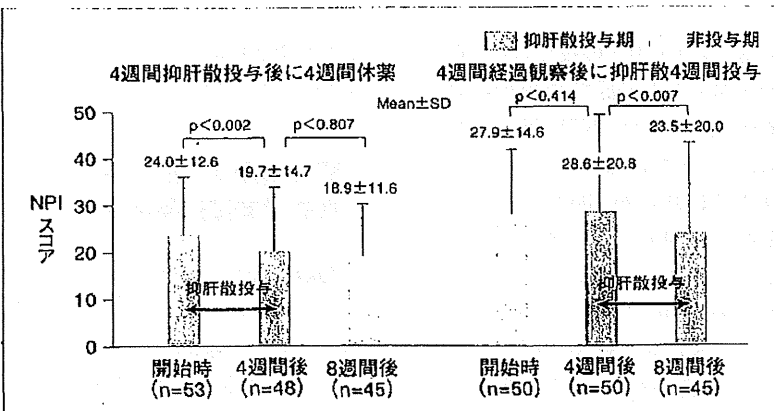


図2 抑肝散投与期間のNPIスコアの推移と持ち越し効果

Mizukami K. et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2009.12. p.191-199より

て、4週間抑肝散を投与した後に4週間休薬する群 (Arm 1) と、4週間経過観察後に4週間抑肝散を投与する群 (Arm 2) を比較する無作為化クロスオーバー比較臨床試験を行った (表2)。BPSDの評価にはNPIを、入院患者のADLにはBarthel Indexを用いた。

その結果、抑肝散投与により両群ともNPIスコアを有意に改善したが (Arm 1: p=0.002, Arm 2: p=0.007)、抑肝散の非投与期間では改善が認められなかった。NPIのサブスケールでは、Arm 1群では「妄想」「幻覚」「興奮/攻撃性」「焦燥感/易刺激性」が、Arm 2群では「興奮/攻撃性」「抑うつ」「不安」「焦燥感/易刺激性」が有意に改善した。

MMSE, Barthel Index, IADLには変化が認められなかった。IADLはADLに比べると認知症早期に低下する指標であることから、IADLを維持した抑肝散の効果は非常に高く評価すべきである。副作用としては、3例に「嘔吐」「下痢」「嘔気」「心窩部痛」が、2例に低カリウム血症が認められたが、投与中止により速やかに改善している。加えて1例に下肢浮腫が認められた。

本報告で最も注目すべき結果は、抑肝散の投与中止後も効果が1カ月間持続していたことである (図2)。BPSDは一度悪化すると介護者との関係が悪くなって相乗的に症状が悪化する傾向があるが、抑肝散は認知症患者と介護者のよい関係をつくるきっかけになるのではないだろうか。

筆者の経験から、この持ち越し効果の期間は2カ月間程度と考えて

いる。認知症治療の中心となるかかりつけ医は副作用のチェックが頻繁には実施できない、そのような場合でも、抑肝散を1~2カ月投与して1カ月休薬し、副作用のチェックを行ってから再投与することで、副作用の出現は大きな問題とならずに、安全に使用できると思われる。本研究の結果から、このような抑肝散の臨床上の利点が導き出されている。

スルピリドとの併用で 抗精神病薬を減量可

Iwasakiら、Mizukamiらの報告のサブ解析をふまえると、抑肝散はADよりもDLBのほうが効果が高いことがうかがえたことから、Monjiらはスルピリドを2週間投与してもMMSEスコアが6以上23以下で、NPIサブスケールにおいて「妄想」「幻覚」「興奮/攻撃性」「脱抑制」「焦躁感/易刺激性」「異常行動」のいずれかの項目のうちスコアが6以上あるAD患者を対象とし、スルピリド+抑肝散併用投与とスルピリド単独投与を比較した(表3)。その結果、スルピリド+抑肝散群のNPIは、投与8週、12週後にベースラインに比べて有意に改善したが(それぞれ $p<0.01$, $p<0.001$)、スルピリド単独投与群では変化が認められなかった。また、Barthel IndexおよびMMSEは、両群とも変化が認められなかった。

抑肝散+スルピリド群では2例に「低カリウム血症」を、1例に「錐体外路症状」を認め、スルピリドを150mg/日から100mg/日へ減量して

表3 アルツハイマー病のBPSDに対する抑肝散+スルピリドの効果

- 目的
抑肝散の認知症のBPSDに対する高齢者アルツハイマー病における有効性と安全性
- 研究デザイン
ランダム化比較試験(RCT)
- セッティング
九州大学関連病院
- 参加者
認知症はDSM-IVにより診断し、アルツハイマー病はNINCDS-ADRDAにより診断した患者。開始前にsulpiride 50 mg/dayを2週間継続投与してMMSE (Mini-Mental State Examination) が6以上23以下でNPI (Neuropsychiatric Inventory) が6以上の患者(男性2名、女性13名、平均年齢80.2±4.0歳) 15名
- 介入
Arm 1: sulpiride 50 mg/dayの内服を継続し、さらに抑肝散2.5g (1.08gエキス含有)を1日3回内服、12週間投与、10名
Arm 2: sulpiride 50 mg/dayの内服を継続のみ、5名
なお、sulpiride 50 mg/dayは4週毎の評価中にNPIの各サブスコアの1つ以上が8以上になる場合は増量し、すべて4未満になる場合は減量した。
- 主なアウトカム評価項目
認知症の行動と心理症状(BPSD)は神経精神科検査票であるNPIで、認知機能はMMSEで、日常生活動作はBarthel Indexで評価した。評価は、開始時、4週後、8週後、12週後に実施した。
- 主な結果
Arm 2の1名が著しい浮腫のため除外された。NPIがArm 1で開始時に比べ8週後、12週後に有意に改善した(それぞれ $p<0.01$, $p<0.001$)だが、Arm 2では変化を認めなかった。12週後のsulpirideの投与量において、Arm 1はArm 2に比べて少なかったが、有意差はなかった。MMSEとBarthel IndexはArm 1、Arm 2とも開始時に比べ変化しなかった。
- 結論
抑肝散は高齢者アルツハイマー病の認知症のBPSDの改善に有効で、抗精神病薬の使用量を減量できる可能性がある。

Monji A. et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009, 33, p.308-311

日本東洋医学会EBM特別委員会：漢方治療エビダンスレポート2010より

いる。スルピリドの投与量は、抑肝散+スルピリド群でやや少ない傾向が認められた。NPIが改善したらスルピリドを減量するため、当然の結果ではあるが抑肝散は抗精神病薬の使用量を減量できる可能性がある。日常診療ではスルピリドと抑肝散を併用するケースが少なくないが、本研究の結果からこれら2剤の併用療法の安全性が実証された。今後、抑肝散とスルピリドの効果を二重盲検試験で比較検討する

ことができれば、さらに有意義な知見が得られるであろう。

既存治療薬の副作用を 増強せずに効果を増幅

Okaharaらは、日常の診療下でドネペジルを4週間以上投与しているADを対象に抑肝散投与群、非投与群の効果を検討した(表4)。その結果、抑肝散群のNPIは、ベースライン時および抑肝散非投与群のNPI

表4 アルツハイマー病のBPSDに対する抑肝散投与群, 抑肝散非投与群の効果

- 目的
通常診療下でのアルツハイマー病のBPSDに対する抑肝散の効果の評価
- 研究デザイン
非盲検ランダム化比較試験 (RCT)
- セッティング
宮崎大学関連18施設
- 参加者
ドネペジルを4週間以上投与しており, NPIサブスケールが1つでも4以上のBPSDを伴うアルツハイマー病患者63名
- 介入
Arm 1: ツムラ抑肝散エキス顆粒7.5g/日を1日3回食前, ドネペジルを4週間投与 29名
Arm 2: ドネペジルを4週間投与 32名
- 主なアウトカム評価項目
NPI, MMSE, DAD (Disability Assessment for dementia), SDS, Zarit Burden Interview, 血清カリウム
- 主な結果
Arm 1のNPIスコアはArm 2に比べ, 有意な改善が認められた。MMSE, DAD, SDS, Zarit Burden Interviewは両群で差は認められなかった。
- 結論
抑肝散はアルツハイマー病のBPSDに対する治療に有効かつ安全である。

Okahara K, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010. 34. p.532-536

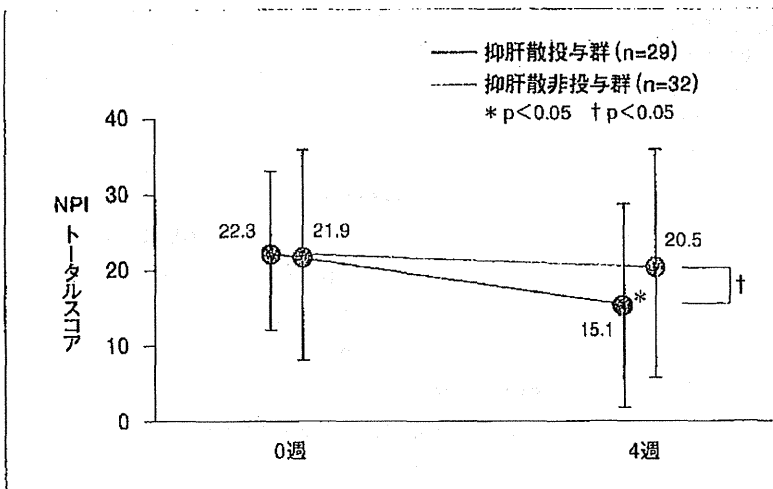


図3 抑肝散投与群, 抑肝散非投与群のNPIスコアの推移

Okahara K, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010.34. p.532-536より

に比べ有意に改善した(図3: $p < 0.05$). 特に, 抑肝散非投与群では効果がみられていない「妄想」「興

奮/攻撃性」「うつ」「不安」「無関心」「焦燥感/易刺激性」といったBPSDが有意に改善している($p < 0.05$).

MMSE, DADの変化は認められなかった。また, 両群とも「低カリウム血症」「浮腫」は認められなかった。

本問らによってドネペジルが認知症BPSDに対して効果があることが報告されている。ドネペジルは前頭葉の血流を改善し, 記憶力が落ちて不安になることに対して自信を回復してBPSDを改善していると考えられる。一方, 抑肝散ではBPSDの作用機序としてグルタミン酸神経系などを介した作用が明らかになっている。

本研究において, 抑肝散はドネペジルの副作用を増強することがほとんどなく, 効果を増幅させた。

今後認知症の治療薬としてグルタミン酸神経系への作用機序を持ったメマンチン(NMDA受容体拮抗薬)が上市されるが, 臨床場においてドネペジルと併用されることも多くなると考えられる。本研究は, 副作用などにより, メマンチンが投与できない場合, 抑肝散を選択肢として考慮できるということを示した報告といえるだろう。

抑肝散のBPSDに対する有効性は, 専門医の間では十分に認識されている。西洋薬にはない独特な効果をもつ薬剤だけに, 今後はより詳細な臨床効果や特徴を明らかにし, 認知症治療の中心となる一般医家に活用されてゆくことが望まれる。今後もより適切な臨床試験を重ね, 臨床的なエビデンスの集積を期待したい。

アルツハイマー病における中核症状とBPSDの治療の基本

Comprehensive care for core symptoms and BPSD in patients with Alzheimer disease

国立長寿医療研究センター病院長・もの忘れセンター長

Kenji Toba 鳥羽研二

Summary

認知症に対する包括的アプローチは患者・家族もチーム医療の一員とし、①時間軸を考え、年齢によって予防・治療・ケアの知識を提供し、②疾患別に進行度・重症度によって現れる周辺症状への対応を説明し、③中核症状だけでなく周辺症状も含めた全体像で治療効果を判定し、④合併する身体疾患への対応をすること、に要約される。

認知症の全体像の中で、中核症状とされる認知機能障害はごく一部でしかなく多様な周辺症状に彩られており、これらは家族の介護負担に大きな影響をもたらす。周辺症状は「反応性」の症状の部分があり、非侵襲的な非薬物療法は価値が高い。一方、薬物療法は激しい症状の緩和に、家族だけではなくケアスタッフの安全面からもその要望は強い。しかしながら認知症といえども、ADLを含めた心身の予後が重要視されつつあり、包括的な予後を改善する薬物療法が求められている。

Key words

- 包括的アプローチ
- CGA(高齢者総合的機能評価)
- BPSD(認知症の行動・心理症状)
- ADL(H常生活活動度)
- 心身の予後



はじめに

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)に限らず、認知症の中核症状や認知症の行動・心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD)治療の基本となるのは、まず自分が患者や家族だったらどのような気持ちになるか、何が心配で、何が不便かといった包括的アプローチである。まず学術用語が「日常生活上のような言葉で苦勞として語られているか」を知ることが第一歩となる。包括的とは英語ではcomprehensiveと訳され、単なる理解でなく、懐に包み込むように相手の立場に立って事柄が胸に落ちることである。

第二に、中核症状やBPSDの治療は、薬物療法単独では効果が薄いばかりか、BPSD治療による薬物有害作用が前景にでることも多い。このような場合には、非薬物療法との併用が効果的である。そのため、医師以外のパラメディカルとの協働や、介護サービスなどの福祉資源の積極的活用が必要である。

治療効果判定は、中核症状である認知機能は改定長谷川式簡易知能評価スケール(Hasegawa Dementia Scale-Revised; HDS-R)、ADAS(Alzheimer's Disease Assessment Scale)、MMSE(Mini-mental State Examination)、BPSDはNPI(Neuropsychiatric Inventory)やDBD(Dementia Behavior Disturbance)scaleなどの評