

*abstract***Critical Pathways of Community Cooperation in the Treatment of Dementia****Hiroaki Kazui, Masatoshi Takeda**

In the treatment and care of patients with dementia, critical pathways of community cooperation (cooperative pathways) are effective for : 1) promoting the understanding of normal treatment and care procedures which are necessary for dementia patients and their families, 2) demonstrating the roles of people involved in the treatment and care of patients to promote their mutual cooperation, and 3) contributing to the enlightenment of early consultation with doctors and improvement of the prognosis by releasing cooperative pathways. In order to start preparing cooperative pathways, it is important to share ideas of basic treatment and care procedures among those involved. Subsequently, types and quantities of dementia-specialized hospitals that prepare cooperative pathways, medical resources, such as general practitioners who are actively involved in the treatment of dementia, and care facilities, such as day care and short-stay centers, must be organized. The various roles of a facility can vary according to each community. We developed a cooperative pathway in which the treatment course was divided into three parts : "From recognition of dementia to diagnosis", "ordinary recuperation at home", and "special treatment". Concerning "ordinary recuperation at home" which is the most important part of the pathway, we proposed the concomitant use of an information-sharing tool, as we considered that the single use of the critical path schedule may not be sufficient. In the preparation of cooperative pathways, the process where people involved in the treatment of dementia in the community come together and discuss is more important than a completed schedule itself. The dissemination and establishment of cooperative pathways in clinical settings is more difficult than their preparation. This can be achieved by showing examples of their successful establishment in the community.

Jpn Bull Soc Psychiat 22:109-115, 2013

Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

アルツハイマー病の早期診断における 臨床診断基準と神経心理検査の有用性

数井 裕光, 田中 稔久, 安野 史彦, 武田 雅俊

アルツハイマー病の早期診断における 臨床診断基準と神経心理検査の有用性

数井 裕光¹⁾, 田中 稔久¹⁾, 安野 史彦²⁾, 武田 雅俊¹⁾

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の超初期, 例えば Mild cognitive impairment (MCI) の基準を満たす段階, あるいは, さらにその前段階の AD 患者の診断のために, 髄液中のアミロイド β 42, リン酸化タウの測定やアミロイド Positron Emission Tomography (PET) 検査は有用である. しかしこれらの検査を MCI 段階の患者, および MCI よりも軽度の記憶低下を有する人全てに行うことは非現実的である. そこで本稿では, AD の髄液バイオマーカー検査やアミロイド PET 検査を受けるべき患者の診断基準を考え, またそのような患者の神経心理検査結果の特徴を明らかにする. そのために, まず, これまでの研究論文における pre-MCI, prodromal AD の代表的な診断基準を紹介する. 次に早

期診断に役立つ神経心理検査とその結果をよりよく利用する方法を紹介する. この結果を踏まえて, 大阪大学神経科精神科神経心理研究室のデータベースに蓄積されているデータを解析した結果を提示する. そして最後に AD 患者の早期診断に必要な臨床的, 神経心理学的エッセンスをまとめる.

2. Pre-MCI の診断基準

MCI の前段階として Pre-MCI が定義されている. ここではまず過去の研究で用いられた 2 つの Pre-MCI の診断基準を紹介する.

ワシントン大学の AD research center の縦断研究 (1985-2004年) で用いられた Pre-MCI の基準 (Storandt et al., 2006) は, ① Mini Mental State Examination (MMSE) ≥ 24 , ② Clinical Dementia Rating (CDR) 0.5 の両基準を満たすというものである. CDR0.5 は, 臨床医の半構造化面接で, 認知機能低下があり, これにより日常生活の何らかの活動に支障を来している状態とされている. 具体例があげられており, 同じ質問や発言を繰り返す, 物の置き忘れがある, 家庭の財産管理, 家事, 自動車運転に支障がある, 社会交流が低下したり, 趣味活動が減少したりしている状態である. この Pre-MCI の基準は満たすが, MCI の基準を満たさない 276 名の対象者が MCI のどの基準を満たさなかったかについてこの研究では

Clinical diagnostic criteria for the early diagnosis of Alzheimer's disease, and the usefulness of neuropsychological examinations Hiroaki Kazui¹⁾, Toshihisa Tanaka¹⁾, Fumihiko Yasuno²⁾, Masatoshi Takeda¹⁾

¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野 [〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 D3]

Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine (D3, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan)

²⁾ 奈良県立医科大学精神医学教室 [〒 634-0813 奈良県橿原市四条町 840]

Department of Psychiatry, Nara Medical University (840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8521, Japan)

検討されている。その結果、認知検査の成績が「健常者の平均点より 1.5 SD 以上低下している」の基準を満たさない対象者が 76% と最も多かった。その他、進行性であるという基準を満たさなかった対象者が 21%、記憶障害の訴えがない対象者が 3% であった。すなわちほとんどが認知検査の成績がよかったために MCI の基準を満たさなかったのである。この研究では、この 276 名の Pre-MCI 患者の経過を MCI の診断基準を満たす患者とともに観察している。17 年後まで経過観察しているが、13 年後頃までに Pre-MCI 患者の約 80% が CDR1 の認知症レベルになり、MCI 患者は、約 10 年後頃までに約 85% が CDR1 になった。CDR1 に達するまでの年数の中央値は、Pre-MCI 患者が 7.82 年、MCI 患者が 3.93 年で Pre-MCI 患者の方が長かった。さらに Pre-MCI 患者のうち 47 例には剖検がなされたが、その中の 91% の患者に AD に特徴的な病理学的異常所見を認めた。従って、この研究の Pre-MCI 基準は一般的な MCI 基準よりも早期の AD 患者を検出できる可能性がある。

この研究 (Storandt et al., 2006) では、早期の AD の診断には、以前より機能が低下しているという情報提供者からの情報が有用であること、記憶の評価だけよりも視空間機能、実行機能の評価もあわせた総合評価の方が有用であることも報告している。ただし、ApoE 遺伝子多型の E4 を有する患者においては、(物語) 記憶検査だけの方が鋭敏であると報告されている。この結果は、アポ E4 を有する患者の方が有さない患者よりも海馬、側頭葉内側部の障害が強く記憶障害がより重度であるというこれまでの知見 (Hashimoto et al., 2001; Mori E et al., 2002;

Hirono et al., 2003) と一致する結果である。

もう 1 つの Pre-MCI の診断基準は Duara ら (2011) が、Florida AD Research Center で行った縦断研究で用いたものである。ここでは、まず医師による診断である Physician's Cognitive Diagnosis (PhyDx) と神経心理士による診断である Neuropsychological Diagnosis (NPDx) を独立して行う。PhyDx では、患者の病歴、生活機能、CDR、MMSE、様々な背景情報などを基本にして Normal, MCI, Dementia の区別を行う。一方、NPDx では、記憶、言語、視空間認知、遂行機能などの様々な認知検査の結果から、Normal, Nonamnesic MCI, amnesic MCI, Dementia に区別する。そして両者の結果から表 1 を用いて Algorithmic Consensus Cognitive Diagnoses (AlgDx) という診断を行う。すなわち、NPDx では Normal と診断されるが、PhyDx で MCI, または Dementia と診断される人が AlgDx で Pre-MCI と診断される。

この基準で診断された 42 名の Pre-MCI 患者を 2-3 年間観察したところ、Normal に戻った人が 18 名 (42.9%) と最も多かった。また Pre-MCI のままであった人が 10 名 (23.8%)、Unclassified になった人が 2 名、naMCI に移行した人が 5 名、aMCI に移行した人が 6 名、Dementia に移行した人が 1 名であった。この研究の観察期間が 2-3 年間と短かったため naMCI, aMCI, Dementia に移行した患者が少なかった可能性があるが、Normal に戻った人が多く、この方法で AD の超早期患者を鋭敏に検出することは難しそうである。またこの研究の Pre-MCI 患者は健常者と比較すると、アパシーの頻度が高く、UPDRS の得点が高く、Category Fluency 検査と

表 1. Pre-MCI 診断のための AlgDx

		Neuropsychological Diagnosis			
		Normal	Nonamnesic MCI (naMCI)	Amnesic MCI (aMCI)	Dementia
Physician's Cognitive Diagnosis	Normal	Normal	Unclassified	Unclassified	aMCI
	MCI	Pre-MCI	naMCI	aMCI	aMCI
	Dementia	Pre-MCI	naMCI	Dementia	Dementia

(Duara ら (2011) の表を筆者らが改変)

Digit Symbol 検査で低得点であった。これはレビ-小体型認知症、血管性認知症で認めやすい所見であるため、naMCIに移行した患者がaMCIに移行した患者とほぼ同数いたという点は理解しやすい。

ここで紹介した2つの研究はMCIより早期のAD患者の同定に神経心理検査を用いず、専門医の臨床評価を重視している点で一致している。臨床評価の手順はともに明らかにされていないし、これを完全にマニュアル化することは困難であろうが、患者の生活機能が進行性に低下している証拠を明らかにすることが重要と考えている。

3. ADNI-GOにおけるEarly MCIの選択基準

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)とはMRI検査による海馬萎縮評価やPET検査、体液バイオマーカー、ApoE遺伝子多型などを組み合わせてADの発症、進行過程をモニターし、発症予測法、治療効果の判定法を確立しようとの目的で2004年に米国で始まった大規模臨床観察研究である。我が国でもJapanese ADNI (J-ADNI)が行われている。ADNIでは、健常者、MCI患者、AD患者が対象となっているが、米国ではこのADNIでは対象にならなかった早期のMCI (Early MCI)患者を対象としたADNI Grand Opportunity (ADNI-GO) (http://adni.loni.ucla.edu/wp-content/uploads/2008/07/ADNI_Go_Protocol.pdf)という研究が、2010年から開始されている。そしてADNIで対象となったMCI患者は、ADNIGOではLate MCIと表現されている。このEarly MCIとLate MCIの区別、Early MCIの選択基準はADNIGOの後に行われているADNI2でも踏襲されている。これらの研究のEarly MCIは、WMS-Rの物語の遅延再生の得点が、健常者の平均点から0.5~1.5 SD低下した範囲の患者とされている。ADNIと同様に教育年数によって、実際の基準となる得点は異なり、教育年数が16年以上の患者、8-15年の患者、0-7年の患者それぞれで、WMS-Rの物語の遅延再生の得点が9-11点、5-9点、3-6点とされている。その他の選択基準はADNIのMCI (すなわちLate MCI)と共通である。

ADNIGO, ADNI2では前項の2つの研究とは異なり神経心理検査の得点でMCIより早期の患者を選定する方法を採用している。これはADNIが多施設共同研究であることも理由の一つであろう。

4. 早期のAD診断に有用な神経心理検査

ここでは“MCI due to AD”の診断基準 (Albert et al., 2011) で推奨されている神経心理検査を紹介する。エピソード記憶の検査、中でも直後再生と遅延再生が評価でき、遅延後の保持率 (忘却率とも考えられる) が評価できる検査が推奨されている。また単語リスト学習課題も挙げられており、学習率、最大学習率を評価することが付け加えられている。具体的な検査としては、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) の物語課題 (直後再生と遅延再生)、WMS-Rの図形課題 (直後再生と遅延再生)、Auditory Verbal Learning Testがあげられている。エピソード記憶以外の認知機能の中では、遂行 (実行) 機能、視空間認知、注意機能、言語を評価することが有用とされており、具体的な検査としては、Trail Making Test (TMT)、語頭音/カテゴリーをキューとする語流暢性課題 (Word fluency (WF) test)、数唱課題、図形模写課題、ボストン呼称課題などがあげられている。

5. ADの早期診断のための神経心理検査の工夫

AD患者をMCIの段階、すなわち「健常者の平均点より1.5 SD以上低下した状態」よりも前に神経心理検査で検出するために主として2つの方法が検討されている。一つは前述のADNI-GOでearly MCI患者を健常者の平均点より0.5-1.5 SD低い得点範囲にある患者と定義したように従来のMCIよりもややよい得点を設定する方法である。もう一つは個人内の低下に着目する方法である。個人内の低下は、病前に神経心理検査がなされていれば、容易に知ることができるが、臨床場面でそのようなことはほとんどない。そこでADで低下しにくい認知機

能と低下しやすい機能とを比較するのである。例えば、記憶検査内の比較であれば、低下しにくい即時記憶と低下しやすい遅延記憶の得点を比較する。また異なる検査間での比較が可能であるなら、低下しにくい結晶性知能と低下しやすいエピソード記憶との比較も有用である。このような個人内の比較は、元々の能力が高く疾患による軽度の低下が生じても検査の得点が正常得点内にとどまったり軽度の低下しか認められない認知予備能の高い人に特に有用である。

WMS-Rは最も信頼できる記憶検査である。複数の下位検査の粗点から言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、注意/集中力、遅延再生それぞれの重みづけされた粗点の合計（合成得点）が計算される。さらにこれら5つの合成得点が年齢補正され指標へと変換される。この指標は健常者の平均と1SDがそれぞれ100と15に変換され、健常者の95%が指標70-130の範囲におさまるようになっている。そして指標は80以上が健常、70-79が境界、70未満が異常と判定される。WMS-Rでは、指標間比較が可能で、一般的記憶と遅延再生との間、注意/集中力と遅延再生との間の比較がADの早期診断に有用である。またJ-ADNIでも用いられている論理的記憶II（物語の遅延再生）と論理的記憶I（物語の直後再生）の比較も有用である。

我々は以前、MCI段階にあるAD患者（AD-MCI）27例と50歳以上の高齢統合失調症患者26例のWMS-Rの指標を比較したことがある（Kazui et al., 2011）。この研究でのAD-MCI患者は、J-ADNIのMCIの基準を満たし、かつ以下のどちらかを満たす者とした。すなわち経過観察中にADへの移行を確認できた患者か、MRIまたは脳血流SPECTでADの典型像を示した患者である。両群で一般的記憶指標は同等であったが、注意/集中力指標は、AD-MCIの方が高齢の統合失調症患者よりも高かった。一方、遅延再生指標はAD-MCIの方が高齢統合失調症患者よりも低かった。また一般的記憶指標から遅延再生指標を引いた値、これは忘却の大きさを表す指標と考えられるが、これはAD-MCIでは大きく、高齢統合失調症患者では小さかった。注意/集中力

指標から遅延再生指標を引いても同様の結果であった。このことからADの早期の段階を同定するのに、WMS-Rの一般的記憶指標と遅延再生指標との個人内比較、注意/集中力指標と遅延再生指標との個人内比較は有用と考えられた。

Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) と WMS の個人内比較も有用である。Langら（2006, 2007）は、WAIS-IIIの言語理解に含まれる単語、類似、知識の3つの下位検査と知覚統合に含まれる絵画完成、積木模様、行列推理の3つの下位検査の得点よりなるGeneral Ability Index (GAI) とWMS-III（本邦では標準化されていないため使用できない）のImmediate/General/Delayed memory indexの3つの指標を用いて、WAIS-IIIとWMS-IIIの指標の差がADの診断に有用であると報告している。認知症レベルのAD患者ではGAIも健常者より低下している可能性があるが、pre-MCI段階のAD患者では低下していないと考えられるため、pre-MCIの段階のAD患者においては両指標の差はより大きくなると考えられる。実際、後部帯状回、頭頂側頭領域の糖代謝低下を認めたearly MCIで、WAIS-IIIとWMS-Rの得点差が健常者より拡大しているとの報告（Murayama et al., 2010）もある。さらにADでは低下しにくいWAISの単語、知識、類似などの下位検査に絞って指標を作るのも簡便でかつ、有用性を増す可能性がある。

6. 大阪大学神経科精神科の MCI 前駆段階患者の解析

我々は専門外来を開設し、そこで認知症、高次脳機能障害患者などの精査を行いこれらの結果をデータベースに整理している。今回は、このデータベースより以下の基準を満たすPre-MCI患者のデータを抽出した。すなわち、①物忘れの自覚、あるいは他覚がある、②MMSE \geq 24、③CDRは0.5か0、④WMS-R物語遅延再生得点がJ-ADNIのMCIの基準よりも高い、⑤3年以上経過観察できた、である。そして観察期間中にCDR1のADへの移行が確認できた移行群と非移行群に分類して、pre-MCI

表 2. AD 移行例と非移行例の比較

	AD 移行例	非移行例	p 値
男/女	6/0	11/12	0.026*
年齢	75.3±2.9	74.1±5.8	0.67
教育年数	13.5±3.3	12.8±2.8	0.51
MMSE	28.7±1.4	28.5±1.8	0.81
ADAS	4.7±1.5	4.1±1.9	0.49
TMT-B	97.8±25.7	100.3±34.2	0.89
WF (動物)	16.5±1.9	17.9±3.9	0.51
GDS	2.3±1.0	4.5±3.1	0.18
CDR SOB	1.3±0.9	0.4±0.5	0.0021*
EMC 本人評価点	11.3±2.2	12.8±6.7	0.60
EMC 介護者評価点	15.6±6.3	8.6±5.1	0.013*
EMC (介護者-本人)	4.0±7.6	-4.3±7.0	0.026*

表 3. WMS-R 指標の 2 群間比較

	AD 移行例	非移行例	p 値
注意/集中力指標	118.3±14.2	107.0±12.0	0.10
論理的記憶 直後 (50)	24.0±8.6	25.6±5.7	0.59
一般的記憶指標	110.5±17.6	114.3±11.4	0.57
論理的記憶 遅延 (50)	16.0±8.5	20.9±6.7	0.14
遅延再生指標	99.0±15.9	113.6±11.3	0.034*
論理的記憶 (直後-遅延)	8.0±1.8	4.7±3.5	0.035*
一般的記憶-遅延再生	11.5±2.5	0.7±5.0	0.00035*
注意/集中力-遅延再生	19.3±10.4	-6.7±13.4	0.0013*
WAIS-R 推定 IQ	131.5±5.7	119.4±9.4	0.022*
推定 IQ-一般的記憶	17.0±26.2	4.9±9.4	0.13
推定 IQ-遅延再生	28.7±23.8	5.7±7.9	0.0024*

の時期の神経心理検査結果を比較した。なお観察期間中に、髄液中の A β とタウタンパクを測定した患者については、その値も参考にした。

我々はルーチン検査として日常記憶チェックリスト (Everyday Memory Checklist: EMC) (数井ら, 2003) による日常生活場面での記憶障害エピソードの重篤さを評価している。患者自身による自己評価と主介護者からみた評価の 2 通りを行っている。AD 患者には自己の記憶障害を過小評価する特徴があるため、AD 患者の自己評価と介護者評価とは解離する (Kazui et al., 2005)。この両評価点の解離も AD の早期診断に有用と考えたため、今回の解析の項目として加えた。

今回の解析対象となった患者は AD 移行例 6 例と非移行例 23 例であった (表 2)。MMSE, ADAS の

得点は両群で同等の得点であった。ADAS については、それぞれ 3 施行ずつ行う単語学習再生下位検査と再認下位検査それぞれの学習曲線も 2 群間で比較したが、両群間で有意差を認めなかった。Trail Making Test B (TMT-B), 「動物」をキューにした Word Fluency (WF) 課題, Geriatric Depression Scale (GDS) でも有意差を認めなかった。しかし CDR の Sum of Box (SOB), EMC の介護者評価点, EMC の介護者評価点と自己評価点との差は AD 移行例で有意に高かった。すなわち、介護者の観察では障害を呈しているが、患者が自己の障害を過小評価している状態は AD の早期状態を示唆する可能性がある。なお、介護者が AD 移行例で非移行例よりも高い評価点をつけた EMC の項目は、「必要な物を持たずに出かけたり、どこかに置き忘れて帰ってきた

りすることがある」, 「誰かが言ったことの細部を忘れていたり, 混乱して理解していることがある」, 「以前, 行ったことのある場所への行き方を忘れていたり, よく知っている建物の中で迷うことがある」の3項目で, この項目の確認も早期診断に役立つ可能性がある。

WMS-Rの指標の中では遅延再生のみがAD移行例で低かった(表3)。WMS-Rの一般的記憶指標, および注意集中力指標と遅延再生指標との差はAD移行例で有意に大きかった。またWAISの知識, 絵画完成, 符号, 類似の4つの下位検査の得点から計算される推定IQと遅延再生指標との差もAD移行例で有意に大きかった。今回の症例は, 観察期間が短いため, その結果から断定的なことはいえないが, 短期間にADに移行する人を同定するには, 遅延再生が有用であること, この遅延再生指標を個人内比較に用いた指標はさらに有用であることが示唆された。

7. おわりにかえて

最後に, ADの早期診断のために重要と考えられる事項をまとめる。まず, 患者のことをよく知る情報提供者がおり, 記憶などの認知機能や生活機能が以前より継続的に低下したとの情報が得られることである。神経心理検査, 中でも記憶検査も有用である。特に記憶障害の進行に注目するが, 横断的な評価で進行を知る手がかりとして, 直後再生と遅延再生の比較や, ADでは障害されにくい認知機能と記憶機能との比較が有用である。また記憶障害に対する家族の評価と本人の自己評価との差, すなわち患者が自己の障害を過小評価していることも手がかりになりうる。ADの早期診断は, 疾患修飾薬が開発されるとさらに重要性を増す。このときのためにも, 簡易な臨床評価や神経心理検査でアミロイドPETや体液バイオマーカー検査を受けるべき患者を抽出する方法の確立を進めなければならない。

謝辞: 本稿で紹介した研究の一部は平成24年度基盤研究C(課題番号: 24591708)で行われた。

文 献

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 270-279
- Duara R, Loewenstein DA, Greig MT, Potter E, Barker W, Raj A, Schinka J, Borenstein A, Schoenberg M, Wu Y, Banko J, Potter H (2011) Pre-MCI and MCI: neuropsychological, clinical, and imaging features and progression rates. *Am J Geriatr Psychiatry* 19: 951-960
- Hashimoto M, Yasuda M, Tanimukai S, Matsui M, Hirono N, Kazui H, Mori E (2001) Apolipoprotein E epsilon 4 and the pattern of regional brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 57: 1461-1466
- Hirono N, Hashimoto M, Yasuda M, Kazui H, Mori E (2003) Accelerated memory decline in Alzheimer's disease with apolipoprotein epsilon4 allele. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15: 354-358
- Kazui H, Hirono N, Hashimoto M, Nakano Y, Matsumoto K, Takatsuki Y, Mori E, Ikejiri Y, Takeda M (2006) Symptoms underlying unawareness of memory impairment in patients with mild Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 19: 3-12
- 数井裕光, 綿森淑子, 本多留実, 森悦朗 (2003) 日本版 日常記憶チェックリストの有用性の検討. *脳神経* 55: 317-325
- Kazui H, Yoshida T, Takaya M, Sugiyama H, Yamamoto D, Kito Y, Wada T, Nomura K, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Iwase M, Morihara T, Tagami S, Shimosegawa E, Hatazawa J, Ikeda Y, Uchida E, Tanaka T, Kudo T, Hashimoto R, Takeda M. (2011) Different characteristics of cognitive impairment in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease in the mild cognitive impairment stage. *Dement Geriatr Dis Extra* 1: 20-30
- Lange RT, Chelune GJ (2006) Application of new WAIS-III/WMS-III discrepancy scores for evaluating memory functioning: relationship between intellectual and memory ability. *J Clin Exp Neuropsychol* 28: 592-604
- Lange RT, Chelune GJ (2007) Examining the relationship between WAIS-III premorbid intellectual functioning and

- WMS-III memory ability to evaluate memory impairment. *Appl Neuropsychol* 14 : 171-177
- Mori E, Lee K, Yasuda M, Hashimoto M, Kazui H, Hirano N, Matsui M (2002) Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoprotein E epsilon4 allele. *Ann Neurol* 51 : 209-214
- Murayama N, Iseki E, Fujishiro H, Yamamoto R, Ota K, Suzuki M, Nagashima K, Arai H, Sato K (2010) Detection of early amnesic mild cognitive impairment without significantly objective memory impairment : a case-controlled study. *Psychogeriatrics* 10 : 62-68
- Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC (2006) Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology* 67 : 467-473

**Clinical diagnostic criteria for the early diagnosis of Alzheimer's disease,
and the usefulness of neuropsychological examinations**

Hiroaki Kazui¹⁾, Toshihisa Tanaka¹⁾, Fumihiko Yasuno²⁾, Masatoshi Takeda¹⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Psychiatry, Nara Medical University

In this paper, we discussed clinical and neuropsychological evaluations to identify patients with Alzheimer's disease (AD) in very early stage. For clinical evaluation, it is useful to confirm whether the patient's cognitive functions, such as memory, and daily-life functions have progressively declined based on information from someone who knows the patient well. In neuropsychological evaluations, it is important to identify the progression of memory impairment in a cross-sectional setting. It is useful to compare immediate and delayed recalls in memory test. It is also useful to compare delayed recall in memory tests and crystallized intelligence in intelligence tests. Immediate recall and crystallized intelligence are less likely to be impaired in AD. Underestimation of memory impairment by patients themselves might also indicate AD patients even in early stage.

Address correspondence of Dr. Hiroaki Kazui, Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine (D3, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan)

し荒唐無稽なものになることがある。妄想性障害では原則として妄想以外の症状が認められないことから、統合失調症と区別される。皮膚の下に虫が侵入して這い回ると訴える皮膚寄生虫妄想は妄想性障害に含まれる。うつ病の一部は、抑うつエピソードの時期に一致して心気妄想や貧困妄想などの微小妄想を呈することがある。

また、好発年齢から外れるが、老年期に発症する精神病性障害や気分障害が存在する。その一部に若年層のそれと異なる特徴をもつ遅発統合失調症や退行期メランコリーと呼ばれる臨床概念がある。これらは、DSM-IV-TRやICD-10といった現在の診断基準には含まれていないが、高齢者に特徴的な疾患である。

高齢者に生じるうつ状態の中に、抑うつ気分や精神運動制目が目立たず、不安や焦燥が強くなり、身体症状に対する過度なとらわれが生じ、罪業や心気妄想などの微小妄想が出現する精神病性の特徴をもつものがあり、伝統的に退行期メランコリーと呼ばれている。メランコリーとは、人生後半期に出現する強い不安・抑うつ状態で、抑うつ気分や精神運動制目が目立たず、身体疾患に対する過度なとらわれが生じ、罪業、心気、貧困妄想など深刻な微小妄想を伴い、‘とりかえしがつかない、もう間に合わない’との焦燥に駆られて自殺に走りやすい一群の患者からなる³⁾。この病態は、老化による身体機能の低下や、身体疾患に罹患しやすくなるといった高齢者の特徴を反映していると考えられている。患者は悲観的で、病識は欠如し、治療を諦めていることが多い。こうした特徴のため、切迫した自殺行動に発展することがあり、早急に専門家の治療を受ける必要がある。

4. 治療

せん妄や脳炎など治療可能な身体疾患が原因

と考えられる場合は、第一に身体疾患の治療を行う。対症的に抗精神病薬を使用することもあるが、その場合は錐体外路症状、過鎮静、血圧低下などの副作用が生じる可能性について患者と介護者に説明する。特に錐体外路症状は転倒や嚥下障害、誤嚥性肺炎などを生じる可能性がある。妄想に基づき切迫した希死念慮や他害行為の恐れが強く、外来治療が困難な場合は、患者の保護のためにも入院治療を選択すべきであり、その場合は精神保健指定医の判断が必要である。症状の早急な改善を要する場合は、入院環境下での修正型電気痙攣療法が検討される。

高齢者の妄想内容には、日常生活における何らかの心理社会的な要因が影響していることが多い。妄想に基づいて嫌がらせなどの問題行動に発展し、家族や近隣などの身近な人たちとの関係性を悪化させることがある。薬物療法などに加えて、患者の心理社会的背景を十分評価し、それに基づいた治療的アプローチが重要である。妄想対象になっている家族など身近な人に対して、それが人間関係の問題ではなく妄想という症状によることを説明することも重要である。妄想が完全に消失せずに残遺する場合は、それに伴う不安や焦燥の軽減を図り、周囲との調節を手助けし、社会適応が可能になることを主眼とすべきである。

おわりに

高齢者に妄想が生じる疾患の鑑別診断と治療について論述した。妄想は様々な疾患に生じるため、鑑別診断にあたっては第一に状態像を把握することが重要である。高齢者に妄想が生じる背景を考え、それに基づいた総合的な治療計画を立てることにより、妄想が残遺しても社会適応が可能となるよう努めるべきである。

■ 文 献

- 1) 針間博彦：妄想。今日の精神疾患治療指針(樋口輝彦編), p24-28, 医学書院, 2012.
- 2) 松下正明：高齢者の幻覚妄想と治療構造。老年精医誌 21(6): 677-682, 2010.
- 3) 古野毅彦：メランコリーの症状、検査、経過、治療。メランコリー 人生後半期の妄想性障害(濱田秀伯, 古茶大樹編), p107-113, 弘文堂, 2008.

II. 高齢者によくみられる精神症状の鑑別診断と治療

高齢者の記憶障害・認知機能低下を
どのように理解するか

武田 雅俊

Memory and cognitive impairment of the elderly

Masatoshi Takeda

Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

Abstract

Subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment are the stage of the elderly before clinical development of dementia, in which memory function is specifically impaired.

Though there were discussions that memory impairment of the elderly was a phenotype of physiological brain aging, it is now understood that those memory impairment should be interpreted as pathological phenotype of the diseased brain of the elderly. The memory and cognitive impairment of the elderly can be the target of research to prevent development of dementia.

Brain reserve hypothesis and cognitive reserve hypothesis are discussed, which might open the new perspective to overcome the memory impairment of the elderly.

Key words: mild cognitive impairment, cognitive reserve, brain reserve, dementia

はじめに

多くの身体機能と同様、加齢により精神機能や認知機能は低下する。なかでも記憶機能については、40代以降のほとんどの人が自分の若いときと比べて記憶力が低下していることを自覚している。この状態は主観的認知機能障害(subjective cognitive impairment)と呼ばれ、老化による脳機能低下の表現と考えられている。高齢者の物忘れは誰にも起こるものであり、脳の老化による必然的な結果と考えられていた時代があった。しかしながら、現在では、高齢者の物忘れも病的な状態と考える立場が多くなってきている。

アルツハイマー病や他の認知症の前段階とし

て、軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)が注目されている。Petersenは、記憶力低下の訴えがあり、客観的なテストで記憶障害が確認でき、記憶以外の認知機能障害がなく、ADLが正常であり、認知症ではない者をMCIと定義した(表1)。厳密に言えば、この定義に当てはまる高齢者には、うつ病患者やアルツハイマー病以外の認知症の患者も含まれるが、大多数のMCI患者はアルツハイマー病を発症する前段階にあると考えられている。subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, dementiaのそれぞれの状態を社会的な生活機能、個人的生活機能、生物的生活機能のそれぞれに対応させたシェーマを図1に示す。

表 1 認知症、軽度認知障害の診断基準

- A. 認知症の診断基準 (DSM-IV)
- 多彩な認知欠損の表現で、それは以下の両方により明らかにされる
 - 記憶障害(新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害)
 - 以下の認知障害の1つ(またはそれ以上)
 - 失語(言語の障害)
 - 失行(運動機能が損なわれていないにもかかわらず動作を遂行する能力の障害)
 - 失認(感覚機能が損なわれていないにもかかわらず対象を認識または同定できないこと)
 - 実行機能(すなわち、計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化する)の障害
 - 基準 A(1)および A(2)の認知欠損は、その各々が、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示す
 - その欠損はせん妄の経過中のみ現れるものではない
- B. 軽度認知障害(MCI)の診断基準(Petersenらによる)
- 自覚的な記憶障害の訴えがあり、家族により確認される
 - 運転や家計などの日常生活能力は正常である
 - 記憶以外の認知機能は正常である
 - 年齢に比して異常な記憶力低下がある
 - 認知症ではない

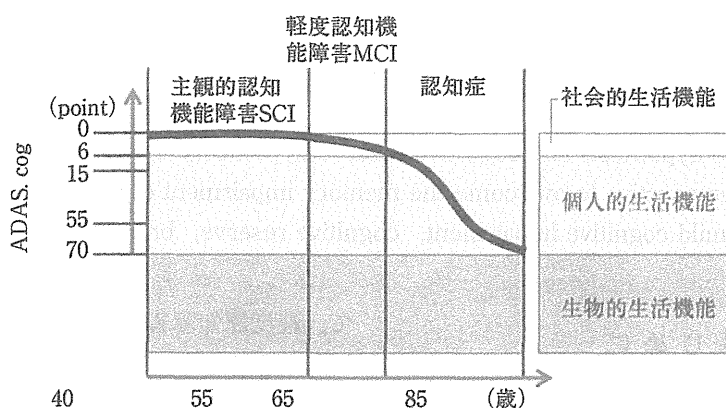


図 1 Subjective cognitive impairment < mild cognitive impairment < dementia

1. 高齢者の記憶障害を表現する用語

歴史を振り返ってみると、CDR 0.5に相当する高齢者の物忘れを、1970年代のKralは良性生理的物忘れ(benign senescent forgetfulness)、1980年代のCrookらは加齢に伴う記憶障害(age-associated memory impairment: AAMI)と呼んでいた。この用語からもわかるように、1980年代までは高齢者の記憶障害は正常な脳老化の表現と考えられていた。しかしながら、1990年代以降になると、高齢者の記憶障害は必ずしも正常とはいえない病的状態と考えられるようになり、MCIの概念化につながり、MCI

のほかに加齢に伴う認知機能低下(age-associated cognitive decline: AACD)、年齢相関認知機能低下(age-related cognitive decline)、軽度認知機能低下(mild cognitive decline)などの概念が提唱されるようになった。このような理解の変化は、高齢者の記憶障害は疾患というよりは生理的な脳老化の表現とされていた以前の理解から、アルツハイマー病が疾患として理解されるようになった経過と軌を一にするものであり、アルツハイマー病の前段階についても、生理的な脳老化という理解から脳の病的状態によると理解されるようになってきたことを示している。このように、脳老化の表現は正常な老化

表2 高齢者の記憶障害を表現する用語の時代的変遷

良性生理的物忘れ(Kral, 1962) 加齢に伴う記憶障害(AAMI)(Crook, 1986)	記憶障害だけで、認知障害がない状態であり、正常加齢変化の表現と考えられていた
軽度認知障害(MCI)(Petersen, 1997) 記憶単独障害	記憶障害が前景にあり、他の認知障害は目立たないが、病的状態と考えられるようになった
加齢に伴う認知機能低下(AACD)(Levy, 1994) 年齢に相関した認知機能低下(APA, 1994) 軽度認知機能低下(MCD)(WHO, 1993)	認知症とは区別されるが、記憶障害も認知障害もある前駆状態であり、病的状態と考えられている

表3 認知症の発症に関与する因子

危険因子 (vulnerability)	防御因子 (resilience)
糖尿病	高い教育歴
高血圧症	刺激的な仕事
高脂血症	精神機能を活性化させる趣味
肥満	脳トレーニング
うつ病	社会的交流
不活発	有酸素運動
喫煙	散歩
高ホモシステイン血症	指先の運動
	昼寝
	地中海食などの食事スタイル
	緑黄色野菜
	カロリー制限
	ポリフェノール
	不飽和脂肪酸($\omega 6$, $\omega 3$)

と病的な老化との間が厳密には規定しにくいものであり、生理的か病的かという区分も時代とともに変化してきた(表2)。

2. 高齢者の記憶・認知機能低下に対する危険因子と防御因子

認知症の危険因子として、糖尿病、高血圧症、高脂血症などの疾病や肥満、生活の不活発、喫煙などの生活習慣が指摘されている。また一方では、認知症の防御因子として、表3に示した多くの防御因子がいわれている。脳の活動性を維持すること、運動、食事、カロリー制限など多くのことが提唱されているが、これらの危険因子と防御因子は、直接的にアルツハイマー病の病理過程そのものを促進・遅延させるものと、アルツハイマー病の病理過程そのものには作用しないが、結果として認知機能に影響を与え

るものとが混在している。

3. アルツハイマー病理と認知機能の乖離

アルツハイマー病は典型的には物忘れ(エピソード記憶障害)とその他の認知機能低下を主症状とする疾患であるが、神経病理学的にはアミロイド沈着、神経原線維変化、神経細胞脱落がアルツハイマー病を特徴づける所見として重要視されてきた。しかしながら、アミロイド沈着、神経原線維変化、神経細胞脱落のいずれも、脳の加齢変化であり、認知症を呈さない健常高齢者脳においても認められる。アルツハイマー病の神経病理学的な診断は海馬や海馬傍回を越えて大脳新皮質に一定量以上の老人斑と神経原線維変化とが出現しており、大脳皮質の萎縮が認められることにより診断されている。

剖検脳において明確なアルツハイマー病の病理像を示しているも生前には知的機能の低下のなかった人がいることは早くから知られていた¹⁾。また最近でも Braak & Braak のステージ分類で第VIステージという高度のアルツハイマー病理を呈する人でも、生前に全く認知機能の低下を示さなかった人がいることが報告されており、剖検脳においてアルツハイマー病と診断された個体の20-25%は生前の認知症症状が認められないことも報告されている²⁾。このような脳内にアルツハイマー病の病理過程があっても認知機能低下をきたさない個体は、何らかのアルツハイマー病の病理変化に拮抗する力をもっている個体として注目され、その機序について検討されるようになった。

4. 脳予備能 (brain reserve) 仮説

高齢者の認知機能を規定する因子として、脳容積、脳重量などの形態学的パラメーターについて検討されてきた。ヒトの認知機能や脳容積はある程度まで遺伝的に規定されており³⁾、脳容積が大きいほど認知機能は高い⁴⁻⁶⁾。実際に病的状態の代表例であるアルツハイマー病において、海馬、海馬傍回、嗅内皮質、扁桃体の容積低下があり、このような脳部位の容積低下は認知機能低下とよく対応している⁷⁾。このような脳容積と認知機能との関係が、正常高齢者についても認められるかどうかは重要な問題である。そして、このような脳の形態学的パラメーターと正常高齢者の認知機能についての検討の中から、脳予備能 (brain reserve) 仮説が提唱された。

脳全体の容積と高齢者認知機能の関係を調べた横断研究は2つあり、そのうちの1つでは正の相関が示されているが⁸⁾、他の1つでは相関は示されていない⁹⁾。しかしながら縦断研究では全体脳容積と認知機能との相関が示されており¹⁰⁾、脳予備能仮説はおおむね受け入れられていると考えてよい。脳容積とどのような認知機能が相関するかについては、前頭葉認知機能とは正の相関が示されているが¹¹⁾、記憶との相関は示されていない⁹⁻¹¹⁾。

認知機能と灰白質容積との関係は横断研究においても¹²⁾縦断研究においても¹³⁾正の相関が報告されている。なかでも、抽象思考、処理速度¹²⁾は灰白質容積とよく相関している。流動性IQと灰白質容積との相関が示されているが¹⁴⁾、記憶との相関は示されていない¹²⁾。白質容積は、横断研究でも¹²⁾縦断研究でも¹³⁾相関は示されていない。

したがって、高齢者の認知機能の中でも、代表的な前頭葉機能とされている遂行機能については脳予備能仮説はよく当てはまっており、高齢者の遂行機能と前頭葉の全体容積¹⁵⁾、前頭前野容積¹⁶⁾、DLPFC 灰白質容積¹⁷⁾との相関が示されている。

5. 認知予備能 (cognitive reserve) 仮説

これまで多くの疫学的検討により、高い教育歴はアルツハイマー病のリスクを低下させることが知られている。若齢期の教育経験により、脳の発達が促されて、神経ネットワークやシナプス数が増加することが脳容積・脳重量の増加につながるものと考えられる。若齢者で認められる脳容積と認知機能の関係が、高齢者になってもある程度は維持されていることが脳予備能仮説の内容であったが、Stern は、脳予備能仮説を更に発展させて、若齢時に高い認知機能を呈する個体は高齢者になっても同様に高い認知機能を有していると考えて認知予備能 (cognitive reserve) という機能的側面に焦点を当てた概念を提唱した¹⁸⁾。

形態学的パラメーターを重視した脳予備能は、シナプス数や脳容積に十分な余裕があり多少のシナプス数の減少や脳萎縮があつたとしても、もともとの発症以前の予備能力が十分にあるために、一定の神経病理学的障害があつたとしても認知症の症状発現までには余裕があり、このような脳予備能の大きい個体では、認知症の発症までの期間が長く、より長い期間その前段階にとどまりうると考えられた。

認知予備能の視点はより機能的な概念であり、脳内ネットワークを障害に応じて機能的に効率的に使用できる能力が想定されている。一定の神経病理障害があつたとしても、脳はその機能を遂行するために他のネットワークを活用してその機能を維持することにより認知機能を維持することができると考えられており、このような認知予備能に良い影響を与える因子として、身体運動、教育歴、仕事の複雑さ、病前のIQ、活発な余暇、認知機能を刺激する活動などが検討されている。

高い教育歴の人や知的に複雑な職業に従事している人では、認知症の発症率が低いことが報告されており¹⁹⁾、若いときに言語能力の低かった人や子ども時代の精神能力が低かった人では認知症の発症率が高いことも報告されている^{20,21)}。このような知見を基にして、認知予備能

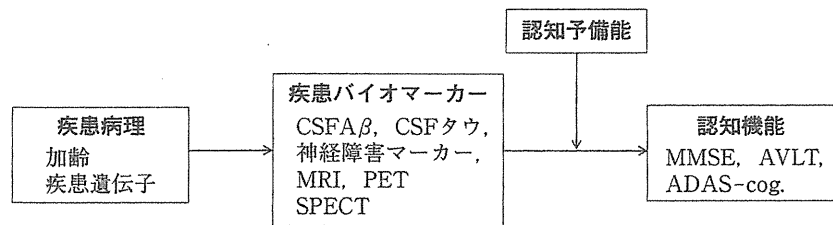


図2 認知予備能(cognitive reserve)仮説

Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition.

(Vemuri P, et al: Brain 134(5): 1479-1492, 2011. より引用)

の高い人はアルツハイマー病の病理過程に拮抗して臨床症状が発現するまで長い期間持ちこたえることができると考えられるが、一方、いったん発症するとその後の認知機能障害の進行は早いと考えられている。

このような認知予備能を仮定することにより、アルツハイマー病の病理があっても認知機能障害を呈さない人がいることを理解することができるが、考え方としては、病理過程がそのまま認知機能障害を直接規定するのではなく、病理過程の出現と認知機能障害の発症の間に、それを修飾している因子を考えてもよいという提案である(図2)。

おわりに

認知予備能仮説は、どのように認知予備能を高めるかという問題を提起するが、今までの知見を総合すると、脳を活発に使用し続けることが認知予備能を高めるためには重要であることが示唆される。脳も含めて使用していない機能は次第に失われていくものであるが、毎日の生活の中で脳に与えられている刺激が、脳の機能低下を防ぐために十分なのかどうか、筋肉系のリハビリ、循環器系の機能リハビリと同様な意味で、毎日の生活体験だけで脳機能維持に十分なのかを解明することが、今後の大きな課題であろう。

■ 文 献

- 1) Katzman R, et al: Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* 23: 138-144, 1988.
- 2) Ince P: Pathological correlates of late-onset dementia in a multicenter community-based population in England and Wales. *Lancet* 357: 169-175, 2001.
- 3) Posthuma D, et al: The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nat Neurosci* 5: 83-84, 2002.
- 4) McDaniel MA: Big-brained people are smarter: a meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence. *Intelligence* 33: 337-346, 2005.
- 5) Flashman LA, et al: Intelligence and regional brain volumes in normal controls. *Intelligence* 25: 149-160, 1997.
- 6) Haier RJ, et al: Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage* 23: 425-433, 2004.
- 7) Atiya M, et al: Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 17: 177-195, 2003.
- 8) MacLulich AMJ, et al: Intracranial capacity and brain volumes are associated with cognition in healthy elderly men. *Neurology* 59: 169-174, 2002.
- 9) Convit A, et al: Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2019-2022, 2003.

- 10) Marquis S, et al: Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol* 59: 601-606, 2002.
- 11) Van Petten C, et al: Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia* 42: 1313-1335, 2004.
- 12) Staff RT, et al: Generality and specificity in cognitive aging: a volumetric brain analysis. *Neuroimage* 30: 1433-1440, 2006.
- 13) Tisserand DJ, et al: A voxelbased morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex* 14: 966-973, 2004.
- 14) Fjell AM, et al: Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly-structural indices of optimal cognitive aging. *Neuroimage* 29: 984-994, 2006.
- 15) Hanninen T, et al: Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology* 48: 148-153, 1997.
- 16) Gunning-Dixon FM, et al: Age-related differences in brain activation during emotional face processing. *Neurobiol Aging* 24: 285-295, 2003.
- 17) Zimmerman ME, et al: The relationship between frontal gray matter volume and cognition varies across the healthy adult lifespan. *Am J Geriatr Psychiatry* 14: 823-833, 2006.
- 18) Stern Y: What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 8: 448-460, 2002.
- 19) Stern Y, et al: Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 271: 1004-1010, 1994.
- 20) Snowdon DA, et al: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 277: 813-817, 1997.
- 21) Whalley LJ, et al: Childhood mental ability and dementia. *Neurology* 55: 1455-1459, 2000.

Lewy小体型認知症：ドネペジルによる治療

7

森 悦朗

MORI Etsuro/東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学

現時点で Lewy 小体型認知症(DLB)に効能を有する薬剤は存在せず、治療法の確立が待ち望まれている。ここでは、最近完了した無作為化対照試験の結果に基づいて、ドネペジルによる DLB の治療について述べる。この試験では probable DLB の患者を対象に、プラセボあるいはドネペジル 1 日量 3, 5 または 10 mg の群に割り付け、12 週後の症候の変化を検討した。ドネペジル 5 および 10mg/日群は認知面、行動面および全般的機能を有意に改善し、有害事象の頻度は同等であった。

はじめに

Lewy 小体型認知症(dementia with Lewy bodies : DLB)は、脳幹と大脳皮質に Lewy 小体の出現を特徴とした変性性認知症である。臨床的には、早期には重篤な記憶障害を欠く進行性認知症があり、具体的な反復する幻視、認知障害の大きな変動、パーキンソニズムを伴うことを特徴とする。1996 年に Consortium on Dementia with Lewy Bodies によって臨床・病理診断基準¹⁾が提唱されたことにより臨床診断が可能となり、アルツハイマー病(Alzheimer's disease : AD)に次いで多い変性性認知症として認識されるようになった。認知症に加え、認知機能の動揺、パーキンソニズム、幻視の中核症状のうちの2つがあれば probable DLB と診断できる(2005 年の改訂²⁾では REM 睡眠行動異常、高度の抗精神病薬に対する過敏性、SPECT

または PET での大脳基底核のドパミントランスポーターの取り込み低下が示唆的症候として加えられている)。

DLB では認知機能障害のみならず、幻視や認知機能変動といった精神症状・行動障害に該当する症状が臨床症状の核心部分を占めている。精神症状・行動異常は患者本人を深刻に苦しめるだけでなく、介護者の身体的、精神的、社会的負担を増大させ、病院あるいは介護施設への早期入院・入所を招いている³⁾。加えて、運動障害と自律神経障害もさらに日常生活活動を損なう⁴⁾⁵⁾。しかしながら、精神症状・行動異常を抗精神病薬で治療すれば、抗精神病薬に対する過敏性のためパーキンソニズムの悪化や過沈静をもたらす。逆にパーキンソニズムに対しては、レボドパやドパミン作動薬を投与すれば幻視などの精神症状が極端に悪化するということのように、症状の側面に対する治療がほかの側面の悪化をもたらすというようなジレンマが DLB の薬物

Key words

- Lewy 小体型認知症
- ドネペジル
- コリンエステラーゼ阻害薬
- 治験
- 無作為化対照試験

治療にはつきまとう。DLBを効能に有する薬剤は、現時点では国内外において存在せず、医療現場では症状に合わせて適切と考えられる薬剤が適応外処方されているのが現状であり、治療法の確立が待ち望まれている。ここではDLBの薬物治療について概観したうえで、最近完了したドネペジルのDLBに対する多施設共同プラセボ対照無作為化比較試験⁹⁾の結果について概説する。

DLBに対する薬物治療

DLBにおいて、アセチルコリン起始核であるマイネルト基底核などにLewy小体が出現し、コリン作動性神経がAD以上に脱落していること、大脳皮質におけるコリンアセチルトランスフェラーゼ活性がAD以上に低下していること、コリン神経系の障害が幻覚などの臨床症状と関連していること、さらには大脳皮質において神経原線維変化が比較的少なく、皮質のシナプス後ムスカリン受容体はADに比べて保持されていることが報告されている⁷⁻⁹⁾。これらのことから、コリンエステラーゼ阻害薬の使用が作用機序の観点から合理的である。しかし、コリンエステラーゼ阻害薬治療の問題点としては、DLB患者におけるコリン神経系の賦活がアセチルコリンドーパミンのバランスに影響してドーパミンの相対的な低下をもたらし、錐体外路症状(パーキンソニズム)の増悪が懸念されることである。また、DLBには

自律神経障害を伴うことが多いが、それに対するコリンエステラーゼ阻害薬の影響も危惧される。これまでドネペジル¹⁰⁾、リバスチグミン¹¹⁾などのコリンエステラーゼ阻害薬が、DLBの認知機能障害のみならず精神症状・行動障害に効果を有することがいくつかの臨床試験で示されている。リバスチグミンのプラセボを対照とした無作為化対照試験(randomized controlled trial: RCT)¹¹⁾では、認知機能と精神症状・行動異常の両方に改善が示されたものの、intention-to-treat(ITT)分析ではMini-Mental State Examination(MMSE)やNeuropsychiatric Inventory(NPI)で有意な差異を検出できなかったため、やや有効性に疑問を残した形になっている¹²⁾。なお、この臨床試験では、パーキンソニズムの悪化は検出されなかったが、コリン系副作用は実薬群で有意に多かった。コリンエステラーゼ阻害薬のほかには、NMDA受容体拮抗薬であるメマンチン¹³⁾¹⁴⁾のDLBおよび認知症を伴うパーキンソン病(PDD)を対象にした2つのRCTがあるが、一方は対象全体とPDDに対して有効性が示されたのに対し、他方では逆にDLBに対してしか有効性が示されず、メマンチンのDLBに対する有効性は確立されていない。漢方薬の抑肝散は臨床現場ではよく用いられているが、小規模のオープン試験¹⁵⁾しかなく、高い水準のエビデンスは存在しない。このような状況で、現在国内外でADの効能で承認されているコリンエステラーゼ阻害薬は、いずれもDLBに対する効能は承

認されていない。なお、PDDに対しては、リバスチグミンのプラセボを対照とした大規模なRCT¹⁶⁾によってその効果が示され、米国ほかでは承認されている。

DLBに対するドネペジルの無作為化対照試験

この試験は、プラセボを対照として1日投与量3mg、5mg、10mgのドネペジルの短期(12週間)の効果を探索的に検討したphase IIの多施設共同プラセボ対照RCTであり、2007年10月から2010年2月に行われた。試験の詳細については既報⁹⁾を参照されたい。

1. 対象

日本国内の48の施設から募った140例の1996年CDLB診断基準のprobable DLB¹⁷⁾に合致する患者を、無作為に12週間のプラセボ、あるいはドネペジル1日量3、5または10mg服用群(それぞれN=35、35、33、37例)に割り付けた。選択基準は、年齢 \geq 50歳、中等度から重度軽度の認知症(MMSEが10~26およびClinical Dementia Rating Scale 0.5以上)および一定以上の行動異常を有する(NPI-plus、すなわちオリジナル版の10項目¹⁷⁾に睡眠関連および認知機能の動揺のドメインを加えた12項目版が8以上¹⁸⁾)外来患者である。受診につき添って情報を提供し、また服薬規定を守るために、患者と週に3日間以上、1日あたり4時間以上一緒に過ごす介護

者がいることも条件である。

除外基準は、認知症の発症の1年以上前からパーキンソン病と診断されているもの、認知障害を引き起こす可能性のある局所血管性病変がMRIやCTで認められるもの、ほかの神経疾患や精神疾患を合併するもの、重篤な全身性疾患の合併、重度の消化管潰瘍、重度の喘息や閉塞性肺疾患の合併または病歴を有するもの、低血圧(収縮期<90 mmHg)、徐脈(<50/分)、洞不全症候群、房室ブロック、またはQT延長(≥ 450 msec)を有するもの、ドネベジルまたはピベリジン誘導体に対する過敏症を有するもの、および重度のパーキンソニズム(Hoehn and Yahr scale \geq IV)を有するものである。コリンエステラーゼ阻害薬、抗精神病薬、レボドパとドパミンアゴニスト以外の抗パーキンソン薬は併用禁止とし、それらを服用している患者は対象から除外した。

インフォームド・コンセントは、患者(可能な場合すべて)および介護者から書面で得た。研究はヘルシンキ宣言に従って実施され、プロトコルは各施設の倫理審査委員会によって承認を得た。

2. 方法

対象患者は朝食後に同じ外観を持つ3 mg、5 mgあるいはプラセボからなる錠剤を組み合わせて12週にわたって服用した。5 mg群では3 mgで開始し、2週間後5 mgに増加した。10 mg群では3 mgで開始し、2週間後に5 mg、6週間後に10 mgにした。

本研究では、主たるエンドポイントを正式には設定していなかったが、研究開始前に認知、行動、全般的改善、および介護者負担を有効性の指標としていた。認知機能への影響はMMSEと複数の神経心理学的テストを用いて評価し、行動異常・精神症状はNPI-plus、全般的機能の変化はClinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input(CIBIC-plus)¹⁸⁾、介護者負担はZarit Caregiver Burden Interview(ZBI)¹⁹⁾を用いて評価した。安全性は有害事象の調査に加えて、パーキンソニズムに関してUnified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS) part III²⁰⁾による評価を加えた。

安全性の分析は、1回以上試験薬を服用し、安全性評価を受けたすべての患者に基づいて行った。有効性の分析は、いずれかの有効性の尺度で1回以上評価が行われたすべての患者からなるFull Analysis Set(FAS)に基づいて行い、脱落例に対しては最終評価をその後の評価に外挿(last observation carried forward: LOCF)して処理し、mixed-effect model for repeated measures(MMRM)によっても確認した。結果は、各実薬群とプラセボ群間で比較した。有意水準はBonferroni法による多重比較補正を行って両側0.0167とした。CIBIC-plus以外の指標については、初期値からの変化をt検定、および性、体重、各尺度の初期値を共変量としたanalysis of covariance(ANCOVA)で、CIBIC-plusについては、Wilcoxonの順位和検定で

解析した。さらに、MMSEで3点以上の改善、CIBIC-plusの軽度改善以上の比率をFisherの正確確率検定で検討した。二次的解析として、MMSEおよびNPI-plusに対する用量反応関係をCochran-Armitage傾向性検定で検討した(有意水準=両側0.05)。

3. 結果

図1に割り付けと転帰を示す。プラセボ群に割り付けられた1例が、試験薬投与前に同意を撤回しSafety Analysis Set(SAS)から除外された。probable DLBの診断基準を満たしていなかった2例(プラセボ群、10 mg群各1例、および治療後の評価が一度もなされなかった2例(プラセボ群、5 mg群各1例)がFASから除外された。したがって、SASは139例(プラセボ、3 mg、5 mg、10 mg群でそれぞれ34、35、33、37例)、およびFASは135例(それぞれ32、35、32、36例)であった。16例(それぞれ4、4、2、6例)が試験途中で脱落しLOCF、MMRMを適用した。

10 mg群で女性が多く、平均体重は低かったことと、5 mg群で平均NPI-10スコアが低く、プラセボ群でWAIS-III Digit Symbolのスコアが低かったが、それ以外の背景や疾患関連の特性の点で、4つの群はほぼ同等であった。

プラセボ群に比べて、ドネベジル5および10 mg/日群は、MMSE(平均変化量、95% CI、p値: 5 mg、3.8、2.3~5.3、 $p<0.001$; 10 mg、2.4、0.9~3.9、 $p=0.001$)およびCIBIC-plus