

認知症診療における最近の検査

Update of diagnosis of dementia

大阪市立大学大学院医学研究科老年内科学／教授

三木隆己*

はじめに

高齢化社会を迎え、認知症に対する関心が高まっている。新しい薬剤が認可され、複数の薬剤から治療薬を選択でき、併用治療ができるようになったことも、関心の高まってきた要因の一つである。医療関係者以上に、認知症患者と深い関係にある家族に関心の高いのも特徴である。認知症の診断は容易ではあるが、アルツハイマー型認知症（AD）の診断は除外診断である。少なくとも一部の認知症は、ADとは予後が異なり、治療についても特別な対応が必要である。また、ADでない認知症は特別な臨床的対応が必要であり、ADに対する薬剤が健康保険適応となっていないこともあり、鑑別が重要である。最近では、ADに対する特異的な画像変化やバイオマーカーにより、早期対応のための積極的に診断する方向に向かいつつある。

ここでは、認知症に関する一般検査とともに、アルツハイマー病診断鑑別に役立つ最近の検査方法についても記載する。

一般的な心理検査

アルツハイマー病診断は、世界的にほぼ統一した診断基準が使われている。具体的には、心理検査での異常に加え、日常生活や仕事での問題があり、その状態が、他の病気により二次的に生じたものではないとの確認が必要となる。二次性認知症を除外するためには、MRIやCTによる形態学的検査、脳血流検査、FDGやアミロイドに関するPET検査、さらには髄液バイオマーカーの検査など、さまざまな検査がある（図1）。最終的には病理学的評価が必要である。しかし、病理学的検査は日常診療では不可

能である。PET検査や髄液検査もあるが、一般診療では心理検査やMRIあるいはCTによる画像評価が主体である¹⁾。

認知症の検査は、認知症患者のスクリーニング検査と、認知症であることを確認するための検査に分けられる。簡単なアンケート方式によるチェックは時間がかからず、多数症例をスクリーニングでき、安価に実施できる。一部の医療機関では、時間を短縮するために、記銘障害の有無と日時の見当識に対する異常の有無のみで²⁾スクリーニング検査として利用することもある（表1）。長谷川式認知症検査（改訂版、HDSR）は、我が国の実情に合った検査であり、短時間で実施でき、20/21点を境界とすれば、感度90%、特異度82%であり、一般診療所でも広く使われている。

世界的にはMMSEが標準の評価基準として利用されている。HDSRとの共通する質問項目もあり、

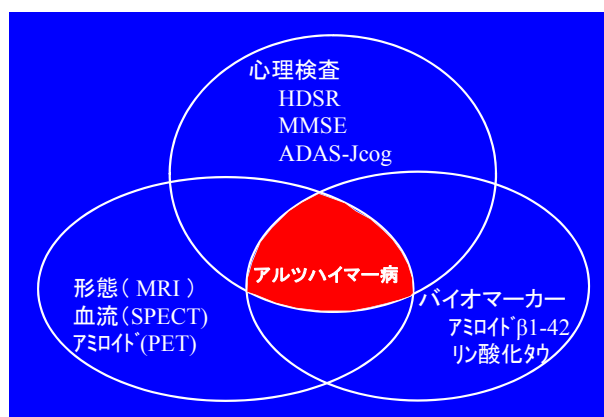


図1 アルツハイマー病の診断

アルツハイマー病に特異的な検査は少なく、様々な検査の組み合わせにより、より精度の高い診断を確定する必要がある。

* Takami Miki: Professor, Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University

表 1 もの忘れスクリーニング検査

これから言う3つの言葉を書いて下さい。 あとでまた聞きますからよく覚えておいて下さい。 1 : a)桜 b)猫 c)電車 2 : a)梅 b)犬 c)自動車	a : 0 1 b : 0 1 c : 0 1
今日は何年の何月何日ですか 何曜日ですか (年月日、曜日が正確でそれぞれ1点ずつ)	年 0 1 月 0 1 日 0 1 曜日 0 1
先ほど覚えてもらった言葉をもう一度書いて下さい。 (自発的に回答があれば各2点、もし回答がない場合は以下のヒントを与えて正解であれば1点) a)植物 b)動物 c)乗り物	a : 0 1 2 b : 0 1 2 c : 0 1 2

一般診療でも認知症のスクリーニング検査に使えるように、簡略化した問診が利用されている(文献2より引用)

同時に実施されることも多い。23/24点を判断の基準とすれば、診断の感度は76-87%、特異度は82-97%と高い。ただ、教育歴の影響があり³⁾、教育歴が長い場合には、感度は低くなる。最近では、軽度認知障害(MCI)の段階での対応が重要であるとの考えが主流となりつつあり、HDSRが27-30点は正常域、22-26点はMCIの疑い、21点以下を認知症の可能性ありと判断することもある。多くの臨床試験ではMMSEが26点以下の症例で、ADと確定診断された患者を薬物治療の対象としている。

日常生活の評価にはCDR(Clinical Dementia Rating)が使われ、日常生活を中心とした現実的な重症度の評価ができる。ただ、この評価には、患者の周辺からの情報が必須であり、独居者が増えてきた現状では、評価困難なことも少なくない。また、FASTによる重症度分類は、ADLを中心とした評価で、国際的にも利用されているが、境界域の患者もあり、判断に迷うこともある。一方、短時間で評価のできる時計描写試験(CDT)もスクリーニング検査として話題となっている。コンピューターを利用したCDTもある。ただ、点数の付け方に複数の方式があり、認知機能評価の参考資料とはなるものの、診断基準としては採用されておらず、臨床試験における評価には使われていない。

専門医療機関での心理検査

アルツハイマー病の程度や経過観察のためにはADAS-cog(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Scale)が一般的である。ただし、30-40分程度の時間を要し、専門の心理士に依頼する必要があり、症状が進行すると評価できないなどの問題は

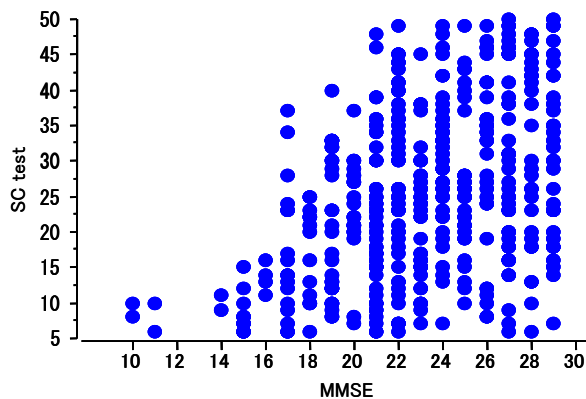


図 2 MMSE と Simple-test によるスコアの相関

平均75.9才の物忘れ外来受診者から得られたスコアとMMSEの結果は相関($r=0.486, p<0.01$)するものの、MMSEの結果がほぼ正常にも関わらずSC-test結果の悪い高齢者が存在する。

あるが、比較的変動が少ないため、薬剤効果などの経過観察に利用されている。記憶力の検査にはリバーミード行動記憶検査(RMBT)があり、早期の物忘れの有無や経過を評価するには有用であるが、認知症が進行すると評価が困難となる。認知症が進行した患者の評価にはSevere Impairment Battery(SIB)が臨床試験でも利用されている。

最近話題となっている検査

MCIから認知症に年間16%が進行し、ADに進展する確率は8.5%と言われている⁴⁾。そのため、MCIの段階で診断し、対応することが、将来の認知症患者発生抑制のためには重要であると考えられている。健常者とMCI患者を区別するための検査方法として、MOCA(Montreal Cognitive Assessment)の日本版⁵⁾を推奨する報告もある。26点以上であれば正常、26点未満であれば、MCIあるいは認知症との基準が提案され(www.mocatest.org)、MCI診断の感度は90%、特異度は87%と言われている。また、24/25点を認知症のカットオフとすれば、それぞれ93%、89%であるという。

短時間でMCIと判断する簡便な検査としては、1分間試験が提唱されている⁶⁾。1分間に、同一カテゴリーの名詞をどれだけ言えるか(Category fluency)、あるいは特定の文字で始まる言葉をどれだけ言えるか(Letter fluency)を評価すれば、MCI、特にamnesic MCIの診断に役立つ。簡単な方法のため、一般検査にも十分利用できるものと思われる。

色や形の異なる図をコンピューターやエンピツでマークする検査(Simple Cognitive test)が3分間でできる検査として報告されている⁷⁾。用紙を配布す

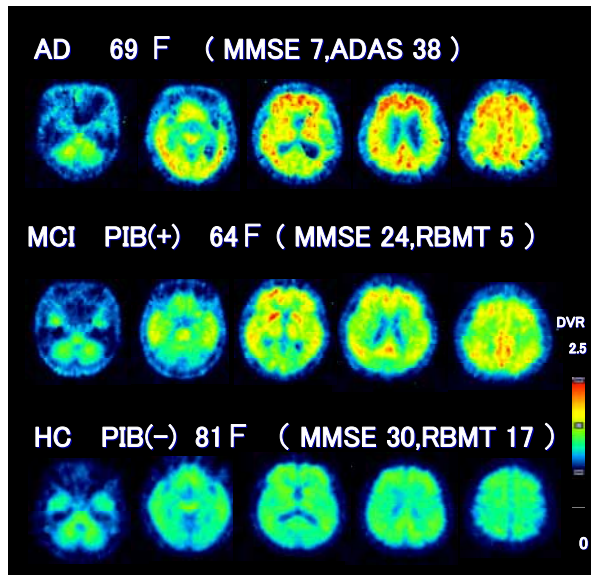


図3 PIB-PET 画像

上段は、69 才のアルツハイマー病患者で、皮質に集積を認める。中断は 64 才の MCI 患者で、皮質に軽度の集積を認める。下段は 81 才の健常者で、アミロイド集積は認めない。

れば、多数症例のスクリーニング検査が同時に可能である。MMSE との相関 ($r=0.569$) とともに、FAB との相関 ($r=0.664$) も良好であり、前頭葉機能評価に利用できる可能性も考えられる。平均 76 才、MMSE 22.5 点の検討では、全症例における MMSE との相関係数は 0.486 で (図 2)、統計的には有意である。しかし、MMSE26 点以上でも、この検査結果の悪い症例が散在することから、従来の心理検査とは異なった機能異常検査のスクリーニングとして利用できる可能性もある。

画像検査

二次性認知症、特に脳血管性認知症の鑑別には頭部 MRI が必須である。一部の施設では、脳の委縮、特に海馬の委縮の程度を数量化 (VSRAD) し、補助診断や経過観察にも利用されている。ただ、学歴の高い場合、形態と機能検査の結果に矛盾を生じることもあり、結果の数値とともに、他の検査による評価も含めて最終判断することが推奨される。海馬委縮の左右差も話題となっている。

脳血流検査は、健常者の脳血流結果を標準脳と比較し、どの部位の脳血流低下があるかを明らかにすることができる。レビー小体型認知症では、後頭葉の脳血流低下が、また、AD では後部帯状回や楔前部の血流低下があることから、鑑別診断には役立つと考えられている。MIBG シンチによる心臓描出の

表 2 アルツハイマー病患者の髄液バイオマーカー

	正常対照		アルツハイマー病	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
タウ (pg/mL)	185	110	530	296
Aβ40 (fmol/mL)	1,542	904	1,888	896
Aβ42 (fmol/mL)	298	217	150	96
Aβ比 (Aβ40/Aβ42)	6.2	3	14.9	6.8
AD index (tau × Aβ40/Aβ42)	1,135	848	8,246	6,221
	カットオフ値	感度 (%)	特異性 (%)	
タウ	297pg/mL	79	79	
Aβ比 (Aβ40/Aβ42)	9.4	79	76	
AD index (tau × Aβ40/Aβ42)	3,437	80	84	

髄液タウ、Aβ40/Aβ42、AD index のカットオフ値が示されている (文献 10 より)

有無をもとに、レビー小体型認知症との鑑別にも一部で利用されている。

特殊画像検査としては、FDG-PET による糖代謝検査と PIB-PET によるアミロイド検査がある (図 3)⁸⁾。レビー小体型認知症では後頭葉の糖代謝の低下があり、AD との鑑別が可能である。一方、AD の基本的病理組織異常として、アミロイド蓄積やタウの蓄積がある。すでに、アミロイドの蓄積の程度や部位をある程度明らかにでき、アミロイドに対する抗体治療効果を PIB-PET 検査にて試験的に評価の可能性も検討されている⁹⁾。このアミロイド蓄積の評価を一般のペット検査として普及させるための取り組みが進行中である。ただ、臨床的に AD と診断された中に、PIB-PET 陰性例があり、臨床的に AD と診断される中には、アミロイド以外の要因、たとえばリン酸化タウ蓄積との関連に関心が集まっている。しかし、タウの蓄積を画像的に評価する方法は実用化されていない。今のところ、PIB-PET によるアミロイド蓄積の自然増加を評価する期間として、数年の期間が必要であり、PIB-PET による検査は、病気の進行を評価するには、何らかの工夫が必要と思われる。また、これらの PET 検査の臨床的意義は明瞭であるが、健康保険適用がないことから、実施されている施設は限定的である。

髄液検査

AD に対する髄液マーカーとして、アミロイド β1-42、リン酸化タウ蛋白がある。AD では、前者が低下し、後者が増加する。すでにカットオフ値 (表 2) が提唱され¹⁰⁾、髄液検査にて AD と診断できる確率は高い。ただ、髄液検査は、神経内科や脳外科では日常検査ではあるものの、侵襲的検査と考えら

れる傾向があり、検体採取が困難な場合もある。また、検査項目が健康保険適応でないため、費用がかかり、検査普及のネックになっている。

遺伝子検査

アポ E4 遺伝子検査は、AD の診断に特異的な検査ではないが、認知症やその進行と深い関係のあることが明らかにされ、認知症の重要な危険因子のひとつとされている。アミロイド PET 検査との関連性も注目されている¹¹⁾。E4 を持たない対照群に比べ、1 個有る場合は約 3 倍、2 個ある場合は約 15 倍の AD になる危険性が高いことが示されている。一方、認知症治療薬の有効性とアポ E4 遺伝子との関連性については、まだ明らかではない。

おわりに

認知症診断のための画像診断は、コンピューターの進歩に伴い鮮明になり、数値として評価できるようになり、初心者でも容易に判断できる時代となってきた。しかし、治療効果や病気の重症度を示す指標は相変わらず、心理検査や家族の評価に頼っている。そのため、客観性に乏しく、変動幅が大きくなり、治療効果の判断を迷わす原因ともなっている。AD 治療の有効性を明らかにするためには、変動の少ない客観的評価が可能な髄液バイオマーカーやアミロイドやタウの画像検査が普及とともに、アポ E 遺伝子と治療効果との関連性についての検討成果が期待される。

文 献

- 1) McKhann GM. Knopman DS. Chertkow H. et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7: 263-269, 2011
- 2) 浦上克哉: 痴呆症の治療意義と適切なケアについて *Jpn J Cancer Chemother* 30 (Suppl. I): 49-53, 2003
- 3) Crum RM. Anthony JC. Bassett SS. et al.: Population-based norms for the Mini-Mental State

Examination by age and educational level. *JAMA* 269:2386-2391, 1993 (認知症テキストブック 中外医学社 p120, 2008)

- 4) Ishikawa T. Ikeda M. Matsumoto N. et al.: A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community. *Int J Geriatr Psychiatry* 21:134-139, 2006
- 5) Fujiwara Y. Suzuki H. Yasunaga M. et al.: Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: Validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int* 10: 225-232, 2010
- 6) Hanyuu H. Kume K. Takada Y. et al.: The 1-minute mental status examination in the memory clinic. *J Am Geriatric Soc* 57:1130-1131, 2009
- 7) 山本泰雄, 坂口隆一, 永田博一: 早期の認知機能低下を発見する新しいテスト Simple Cognitive test. *日本老年医学会雑誌* 47:235-242, 2010
- 8) Jagust WJ. Bandy D. Chen K. et al.: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core. *Alzheimer's & Dementia* 6:221-229, 2010
- 9) Rinne JO. Brooks DJ. Rossor MN. et al.: 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurology*. 9:363-72, 2010
- 10) 東海林幹夫: アルツハイマー病の生化学バイオマーカー: アミロイド β 蛋白 *Cognition and Dementia* 8:270-275, 2009
- 11) Kanaya K. Abe S. Sakai M. et al.: Changes in cognitive functions of patients with dementia of the Alzheimer type following long-term administration of donepezil hydrochloride: Relating to changes attributable to differences in apolipoprotein E phenotype. *Geriatr Gerontol Int* 10: 25-31, 2010

この論文は、平成 22 年 7 月 3 日 (土) 第 18 回近畿老年期認知症研究会で発表された内容です。