
認知症の鑑別診断に必須である 神経心理学的評価

Neuropsychological assessment is essential in the differential diagnosis of dementia

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野／准教授

菅野 重範*

はじめに

近年、アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）に対する抗アミロイドβ抗体薬であるレカネマブとドナネマブが本邦で使用できるようになった^{1,2)}。両薬剤による治療介入が早期である程、AD患者における症状の進行抑制効果を期待することができるため、極めて軽症の段階でのADの早期診断が認知症を診療する医師に求められつつある。ADの中核的症状は記憶障害を含めた認知障害に起因しており、ADの診断プロセスにおいて神経心理学的評価は必須となる。

また、髄液シャント術による治療介入により症状の改善が期待できる認知症性疾患としてHakim病がある³⁾。Hakim病は特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus：iNPH）と呼ばれている疾患と同義である。ADという疾患名の如く多くの方々にこの疾患を知っていただきたいという意向から、国際水頭症学会はこの疾患の提唱者の一人であるHakimの名前を冠して疾患名をiNPHからHakim病に変更することを提案した⁴⁾。Hakim病は歩行障害、認知障害、排尿障害（Hakimの3主徴）を特徴とする症候群である。Hakim病では脳室だけではなくシルビウス裂の拡大も認められることが多く、高位円蓋部のくも膜下腔が狭小化するという神経画像的特徴があり、この所見は現在DESH（disproportionately enlarged

subarachnoid-space hydrocephalus）と呼ばれている（図1）⁵⁾。

次項からは、まず筆者が日常診療でどのようにADを診断しているのかを実症例を通して呈示する。その際に、本稿ではADにおいて最も頻度の多い健忘型ではなく、病初期で健忘が目立たないもののAD病理を背景にすることが多い後部皮質萎縮症（posterior cortical atrophy：PCA）とロゴペニック型進行性失語症（logopenic progressive aphasia：LPA）に焦点を当てた^{6,7)}。Mini-Mental State Examination（MMSE）による認知機能の評価に僅かな追加項目を加えることで、PCAとLPAの特徴を十分に捉えることができることを知っていただければと思う。次に、Hakim病における症状の特徴とそれを捉えるに有用な神経学的所見、神経心理学的検査についても紹介する。限られた診察時間のなかで、治療介入が可能となった両疾患を如何にして診断していくのかについて、本稿の内容が読者の参考になれば幸いである。

PCAの1例

初診時（X）の年齢が60代後半の女性であり、右利きであった。約X-3年前から自家用車の車庫入れが難しくなったため、自動車免許を返納した。約X-2年前から職場のシフト表内にある自分の予定を見つけることが難しくなった。また、枠内、線に

* Shigenori Kanno: Associate Professor, Department of Cognitive Neuroscience and Behavioral Neurology, Sendai

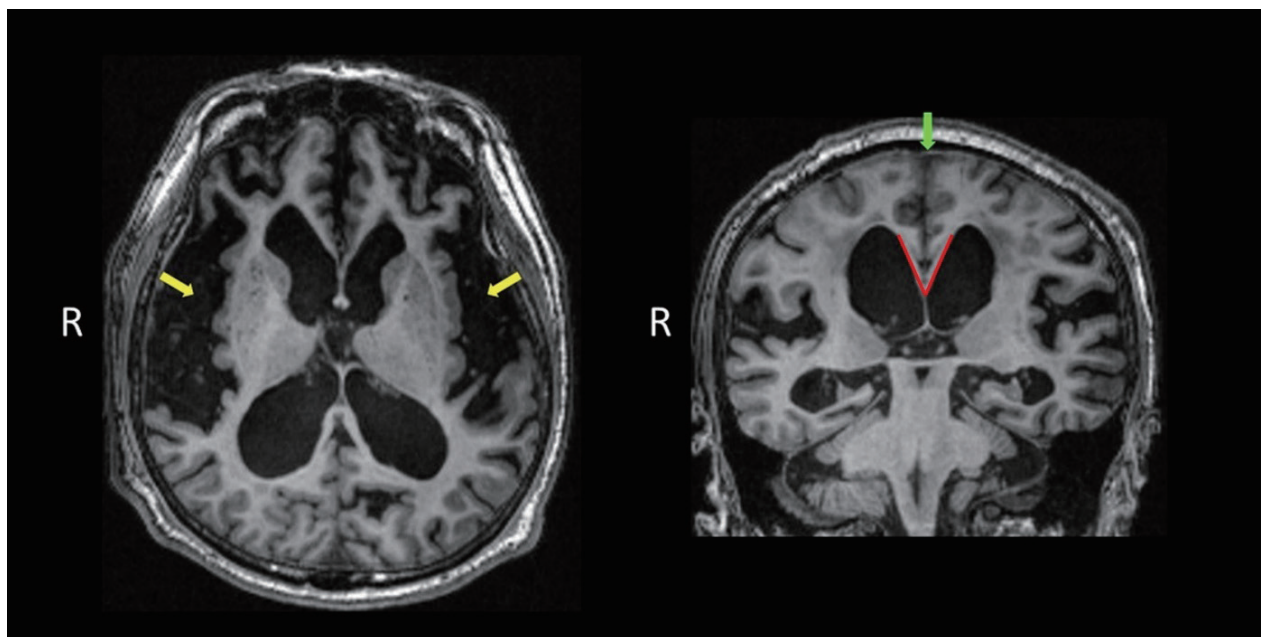


図1 Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH)

Hakim病患者（自験例）のT1強調画像。脳室のみならずシルビウス裂も拡大しており（黄の矢印）、高位円蓋部のくも膜下腔が狭小化している（緑の矢印）。また、Hakim病では脳梁角（赤線）が鋭角化する。R：右。

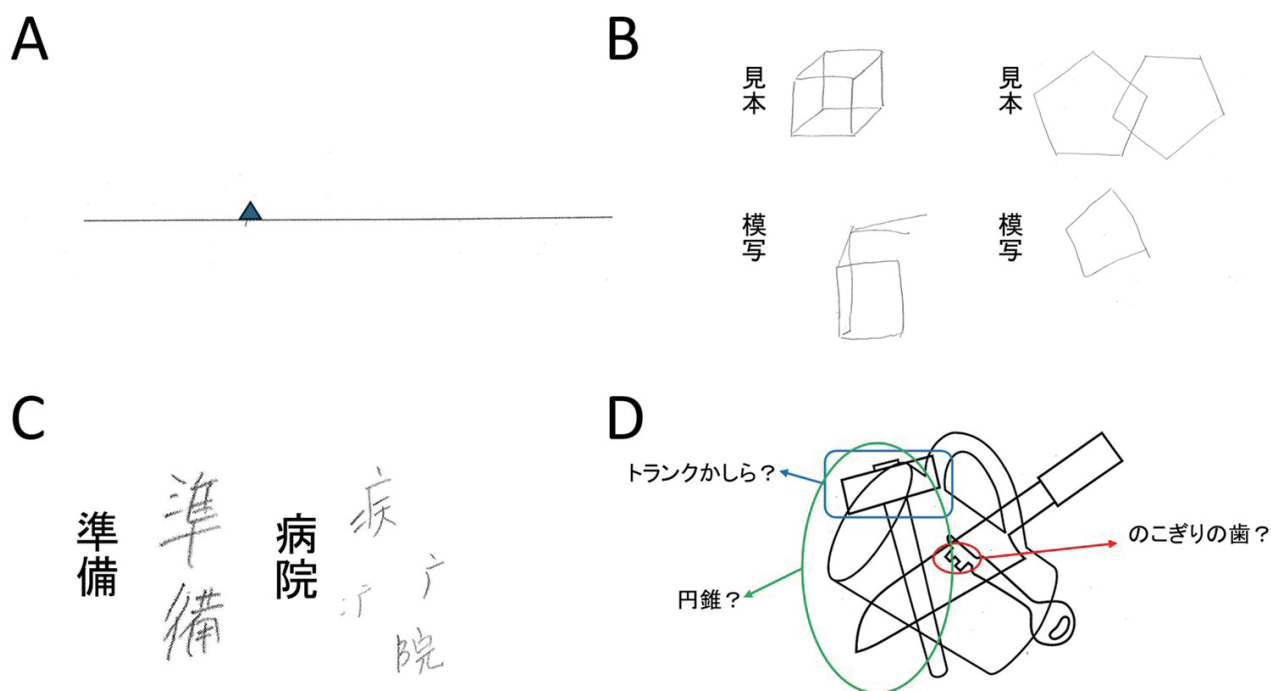


図2 PCA患者における神経心理学的検査の結果

- A：線分二等分試験の結果。線分の中央と判断した場所が実際より左側にシフトしていた。
- B：CubeとIntersecting pentagonsの模写の結果。Cubeの模写では右側の部分が描かれていなかった。Intersecting pentagonsの模写では左側の五角形が四角形になっており、右側の五角形が描かれていなかった。
- C：漢字単語の書取の結果。準備の書取では「備」の人偏が行人偏になっていた。また、病院の書取では「病」が不完全な「疾」として書かれており、誤りに気付いた後に正答には至らなかった。
- D：錯綜図の結果。ハンマーの頭の部分を「トランク」、鍵の先を「のこぎりの歯」、コップの一部分を「円錐」と呼称していた。

沿って字を書くことも難しくなった。約X-1年前から漢字がなかなか思い出せず、正確に書くことが出来なくなった。また、使った物を元の場所に片付けることが出来なくなった。その後も症状が徐々に増悪したため、当科を受診した。

初診時の神経学的診察では明らかな異常所見が認められなかったが、神経心理学的評価では、右半側空間無視(図2A)と構成障害(図2B)、視覚性注意障害、逐次読み(一文字ずつまたは単語、文節の途中で途切れ途切れに読む状態)、漢字の想起困難と錯書(図2C)が認められた。視覚性注意障害とは、視界にある一つの対象を知覚すると同時に他の対象を知覚することが難しくなる現象であり、PCAでは高頻度で確認される症状の一つである⁸⁾。本症例では、A4紙に描かれた同じ大きさの黒丸を正確に数えること(視覚計数)が出来なくなっており、錯綜図では線画の一部分を対象の全体として捉えてしまい、誤った呼称をする現象が確認された(図2D)。

MMSEの総得点は27点であり、計算(-1)と3単語の遅延再生(-1)、模写(-1)で失点が認められた。Clinical Dementia Rating(CDR)による認知症の重症度評価では包括的CDRが0.5であった。脳血流シンチグラフィ検査では両側後頭葉、両側頭頂葉において左優位に強い集積低下がみとめられ(図3A)、アミロイドPET検査により大脳皮質におけるアミロイド蛋白の沈着が確認された。患者とその家族が抗アミロイド β 抗体療法による治療を希望されたため、レカネマブの投与を開始した。

PCAの初期症状は、本症例の病歴の様に視空間認知や読字の障害に起因するものが多い⁹⁾。MMSEにおける読字や模写課題に線分二等分試験や視覚計数、錯綜図などを加えることにより、PCAにおいて高頻度に認められる認知障害を簡便に評価することが可能である。

LPAの1例

初診時(Y)の年齢が70代前半の女性であり、右利きであった。約Y-2年前から物の名前がなかなか出てこなくなった。約Y-1年前から人の話を聞き取りにくく感じるようになり、近所の耳鼻咽喉科で聴力検査を受けたが、特に異常所見はないと言われた。その後も症状が徐々に増悪したため、当科を受診した。

初診時の神経学的診察では明らかな異常所見が認められなかったが、神経心理学的評価では、自発話や物品の呼称での喚語困難、長文での復唱障害と理解困難、漢字の想起困難が認められた。その一方、単語の理解、文章の音読や読解の能力は保たれていた。MMSEの総得点は26点であり、計算(-3)と3段階の口頭命令(-1)で失点が認められた。MMSEにおける物品の呼称と復唱では失点が認められなかったが努力性であり、診察室にある他の物品(朱肉、クリップ、ティッシュ、ねじ、枕、鋏、カーテン、安全ピン)を追加して再度呼称課題を施行したところ、ねじ、クリップ、ティッシュ、安全ピンで呼称ができなかった(正答数は6/10)。また、復唱課題を2つ(①昨日駅前でラーメンを食

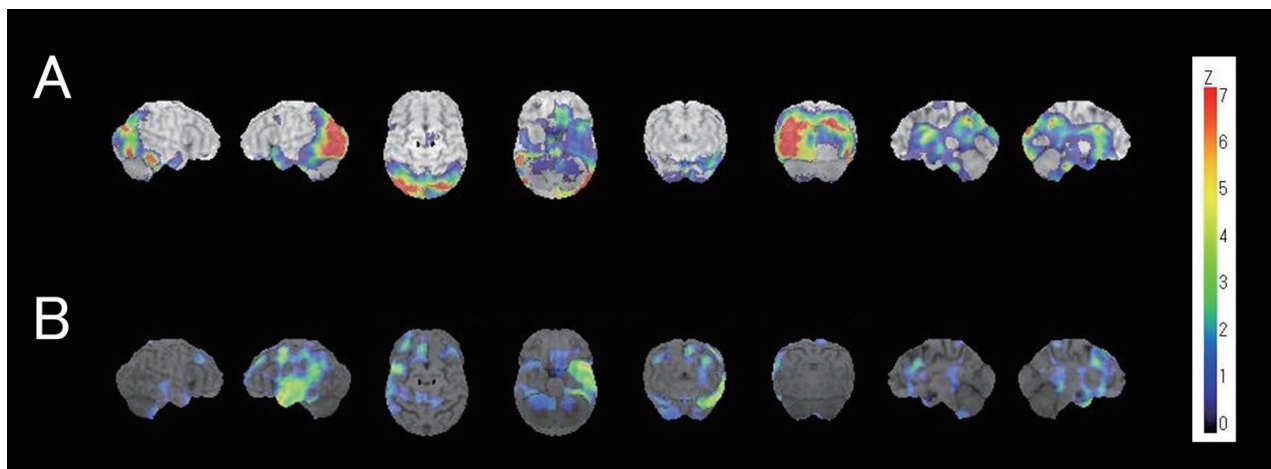


図3 PCA患者とLPA患者における脳血流シンチグラフィ検査の結果(3D-SSPによる統計解析)

A: PCA患者では両側後頭葉、両側頭頂葉において左優位に強い集積低下がみとめられた。

B: LPA患者では左側頭葉前部～上部、左下頭頂小葉、左前頭葉後部(中前頭回)に集積低下がみとめられた。

べました、②明日飛行機に乗って大阪に行きます)追加して再度施行したところ、双方の試行において内容の一部が変容した復唱になっていた。CDRによる認知症の重症度評価では包括的CDRが0.5であった。脳血流シンチグラフィ検査では左側頭葉前部～上部、左下頭頂小葉、左前頭葉後部に集積低下がみとめられ(図3B)、アミロイドPET検査により大脳皮質におけるアミロイド蛋白の沈着が確認された。患者とその家族が抗アミロイド β 抗体療法による治療を希望されたため、レカネマブの投与を開始した。

LPAの中核的特徴は自発話および呼称における喚語困難と復唱の障害である¹⁰⁾。しかしながら、MMSEにおける物品の呼称や復唱のみでは、LPAの病初期に認められる喚語困難と復唱の障害を捉えることが難しい。従って、本症例の様に物品の呼称では鉛筆や時計よりも使用頻度のすくないものを追加し、復唱では文節数が多い課題を追加すると、LPAに認められる喚語困難と復唱の障害をより鋭敏に捉えることが可能となる。

また、LPAの臨床診断基準では単語の理解が保たれている必要があり、意味性認知症(semantic dementia: SD)と異なるポイントである¹⁰⁾。LPAとSDとの鑑別では、複数(5つ以上が望ましい)の物品を並べ、言語で呈示した物品を患者に指示してもらう課題(物品指示)や、熟字訓(「海老」、「七夕」など)を患者に音読してもらう課題が有用である。SDでは物品指示での誤りが出現し易く、熟字訓の音読では“かいろう”、“しちゅう”の様に一字毎の音読みもしくは訓読みをしてしまうことが多い。

Hakim病における症状の特徴、Hakim病の鑑別診断に有用な所見と検査

Hakim病の歩行障害には、①広基性(がに股)、②すり足、③小刻み、④バランス不良などの特徴があり、前頭葉性歩行障害(frontal gait disorder)もしくは高次歩行障害(Higher-level gait disorders)として捉えられることが多い¹¹⁾。また、Hakim病の認知障害では、①反応、思考の遅さ(精神運動・処理速度の低下)、②集中力のなさ、直前の出来事の忘却(注意と短期記憶の障害)、③複雑で計画的な行動の難しさ(遂行機能障害)が顕著であり、周囲への関心のなさや意欲の低下(アパシー)と併せて皮質下性認知症の特徴を有している¹²⁾。更に、Hakim病では排尿を我慢できる時間が短くなり(尿意切迫感)、トイレに辿り着くのが間に合わない失禁してしまう

(切迫性尿失禁)¹³⁾。したがって、歩行機能が低下すると尿失禁の頻度は多くなり、尿臭や衣服の汚染などの尿失禁がもたらす周囲への影響に対する意識も低くなると、更に尿失禁の頻度が多くなる(機能性尿失禁)。

Hakim病の鑑別診断に有用な所見の一つに把握反射がある。筆者らの過去の検討の結果、Hakim病では把握反射の陽性率が高く(50.3%)、擦られる手から注意を逸らすようにして(何か喋ってもらうなど)把握反射を誘発すると、その陽性率は88.4%まで上昇することが明らかになった¹⁴⁾。Hakim病における把握反射の陽性率は、過去に報告されたADや進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核症候群、前頭側頭型認知症における把握反射の陽性率よりも極めて高く、Hakim病の鑑別診断に有用な所見と思われる。また、Hakim病では処理速度や注意・遂行機能の低下を反映するTrail-Making Test (TMT) やFrontal Assessment Battery (FAB) の成績が低下しやすい¹²⁾。これらの神経心理学的検査はHakim病を含めた皮質下性認知症の特徴を捉えるのに有用である。筆者らが過去に開発したCounting-backward testは、20から1まで出来る限り速く4回数えてもらう検査であり、数えようとして誤ってしまった数字を各試行で記録するだけの簡便な神経心理学的検査である¹⁵⁾。記録した4つの数字の平均値(first error score)は、Hakim病においてFABの総スコアと極めて強く相関し、FABよりもADとHakim病を正確に鑑別できることが出来るので、是非臨床現場で使用していただきたい。

おわりに

本稿では、敢えて健忘型のADではなくPCAとLPAに焦点を当て、その診断プロセスについて紹介した。留意していただきたいのは、AD病理を背景としたPCAとLPAに対する抗アミロイド β 抗体療法の進行抑制効果に関しては、未だエビデンスに乏しいことである。レカネマブやドナネマブの進行抑制効果に関しては、恐らく最も頻度の多い健忘型のADによって裏付けられている可能性が高く、PCAやLPAに対する両薬剤の効果については今後の調査が必要である。しかしながら、ADの診療は抗アミロイド β 抗体療法の導入に限られている訳ではなく、その適応がなかったとしても、他の薬剤の導入や療養環境の調整がなるべく早期に行われるべきである。PCAとLPAに関しては脳疾患を専門とする診療機関を経ても診断に至っていない

ことが多く、筆者の外来を受診するまでに多くの時間を要している。本稿の内容がPCAやLPAの早期診断に役立つことを期待したい。

また、Hakim病に関しては、国際水頭症学会が危惧しているように一般の方々や医療従事者のなかでの認知度が未だに低く、推定される患者数（高齢者では約1.6%の有病率）よりも髄液シャント術を受けた患者数が極めて少ないことが問題となっている¹⁶⁾。本稿に記載したHakim病に特徴的な症状や所見を有する患者を診察した際には、東北大学病院を含めたHakim病の診療をしている医療機関への紹介をご検討いただきたい。

引用文献

- 1) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9-21.
- 2) Sims JR, Zimmer JA, Evans CD et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330:512-527.
- 3) Adams RD, Fisher CM, Hakim S et al. SYMPTOMATIC OCCULT HYDROCEPHALUS WITH "NORMAL" CEREBROSPINAL-FLUID PRESSURE. A TREATABLE SYNDROME. *N Engl J Med*. 1965;273:117-126.
- 4) Tullberg M, Toma AK, Yamada S et al. Laurell K, Miyajima M, Watkins LD, Wikkelsø C. Classification of Chronic Hydrocephalus in Adults: A Systematic Review and Analysis. *World Neurosurg*. 2024;183:113-122.
- 5) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2010;7:18.
- 6) Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol*. 1988;45:789-793.
- 7) Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008; 71:1227-1234.
- 8) 成田 渉. 新皮質型アルツハイマー病 : logopenic progressive aphasia と posterior cortical atrophy. *高次脳機能研究*. 2020; 40: 171-180.
- 9) 船山 道隆. Posterior Cortical Atrophyの初期症状. *臨床神経心理*. 2019; 30: 15-25.
- 10) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76: 1006-1014.
- 11) Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H et al. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70: 289-297.
- 12) Saito M, Nishio Y, Kanno S et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011; 1: 202-211.
- 13) Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K et al. Bladder recovery relates with increased mid-cingulate perfusion after shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a single-photon emission tomography study. *Int Urol Nephrol*. 2016; 48: 169-174.
- 14) Liu J, Kanno S, Iseki C et al. The grasp reflex in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2024; 271: 4191-4202.
- 15) Kanno S, Saito M, Hayashi A et al. Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2012; 126: 279-286.
- 16) 伊関千書. 特発性正常圧水頭症の疫学・自然歴と遺伝. *Brain Nerve*. 2024; 76: 123-126.

この論文は、2026年3月7日（土）第26回東北老年期認知症研究会で発表された論文です。