

分担領域	第 6 章
担当者	
1. タイトル	Alzheimer 型認知症の概念・病態をどう考えるか？
2. 目的	Alzheimer 型認知症の診断, 治療, ケアと社会的対応に関する最近の報告をレビューし, エビデンスと推奨グレードを明らかにする
3. 総論的事項	<p>概念</p> <p>Alzheimer 型認知症は, 病理学的に神経原線維変化 (tauopathy) とアミロイド (Aβ amyloidosis ; 大脳皮質, 脳血管) の 2 つの変化を特徴とする Alzheimer 病によって大脳皮質, 海馬, 前脳底部で神経細胞死, シナプス減少, アセチルコリン低下がおこり, 認知症を発症した段階である. 主要症状は緩徐進行性の出来事記憶 (episodic memory) 障害に始まる記憶と学習の障害が典型的で, 失語, 遂行機能障害, 視空間機能障害と人格変化などの社会的認知機能の障害へ進展する. 後部大脳皮質萎縮症 (Posterior cortical atrophy), ログペニック型失語 (Logopenic aphasia), 前頭葉型 (Frontal variant) などの視覚構成機能や失語, 前頭葉機能障害などで発症する非典型例も見られる.</p> <p>病態</p> <p>常染色体優性遺伝性 Alzheimer 病では <i>APP</i>, <i>PSEN1</i>, <i>PSEN2</i> に多数の遺伝子変異が認められており, いずれの変異も Aβ42 産生亢進を起こすことが明らかにされている. Aβ の産生増加, 輸送・代謝の低下により, 形成された Aβ 凝集体 (オリゴマー) がシナプスを障害し, 神経原線維変化と神経細胞死を誘発し, 軽度認知障害や認知症を発症する機序が推定されている (Aβ amyloid-Tauopathy カスケード仮説).</p> <p>症状の進行と経過</p> <p>特徴的な症状は海馬・側頭葉内側面の障害によるもの忘れと記銘力障害, 側頭・頭頂・後頭領域障害による語健忘, 視空間性障害, 失行, 側頭葉外側面の障害による意味記憶障害, 前頭葉障害による病識・自覚性低下である. エピソード記憶がそっくり欠落することが特徴的で, 取り繕いや振り返りもしばしばみられる. 中等度では即時記憶障害と近い順からの長期記憶障害が進行し, 意味記憶障害と失語による使用できる単語の減少が加わる. 重度では殆ど全ての記憶が障害される.</p> <p>構成障害がよくみられ, 時計, 立方体や複雑な図形の描画模写がまず障害される. 観念性失行による日常用いる道具の使用障害, 複数物品の使用障害, 観念運動失行による口頭・視覚命令による模倣の障害, 肢節運動失行などの皮質症状が加わってくる. 着衣失行も中等度 Alzheimer 型認知症でよく見られる症状で, これらの失行は習い覚えた動作としての手続き記憶の障害と合併して進行する. 記憶障害とともに仕事や家事を行う遂行機能能力低下が初期に気づかれる. 進行すると行動の発動の低下, 保続や固執, 衝動性や脱抑制となり, 自己修正も困難となる. 病識もなく, にこにこしている場合が多い. 最終的に整容, 着衣, 食事, トイレ, 入浴などのセルフケア, 言葉の理解や発語もできなくなる. 立つ, 座る, 歩くなどの基本的な運動能力の喪失へと進行し, 寝たきり状態となる. 末期の低栄養や脱水, 誤嚥性肺炎などの感染症などの合併症によって死亡する. 経過では, MMSE は 3.3~3.4 点/年ずつ減少し, 軽症例ほど遅い. 重症度評価法である臨床認知症評価法 (Clinical Dementia Rating: CDR) の経過は, 1 年毎に CDR 0.5~1 の軽度 Alzheimer 型認知症では 0.5 の 65%</p>

が CDR 1 に進行, CDR 1 の 45%, CDR 2 の 33%に CDR の悪化が見られる. それぞれの年率の悪化は CDR sum of boxes では+3.9/+3.8, 日常生活動作(activities of daily living; ADL) score は-0.5/-1.3, 手段的日常生活動作(instrumental activities of daily living; IADL)では-1.3/-1.2, Neuropsychiatric inventory (NPI)では+4.2/+3.3 である. 平均生存期間はおよそ 10 年で, 死亡原因の第 5 位(女性)と第 10 位(男性)を占めている.

およそ 80%に進行と共に行動・心理学的症状 Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)が出現し, 家族・介護者の負担となっている. 初期の抑うつ, アパシーから易怒性, 暴言暴力, 焦燥興奮, 拒絶, 幻覚, せん妄, 不眠, 徘徊などがみられ, 重症では歩行障害, 失禁, ミオクローヌスやパーキンソニズム, けいれんなどがみられる. 軽度認知障害から認知症発症までの観察研究である米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)研究では記憶障害を有する軽度認知障害(amnesic MCI)から認知症発症は 1 年で 16%, 2 年で 24%, 3 年で 49%であった.

CQ 番号	CQ6-1
CQ 本文	Alzheimer 型認知症の精神神経症候の特徴と診断のポイントは何か
担当者	
検索日	2015 年7 月2 日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	Alzheimer病/TH OR Alzheimer病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))	26,399
#02	徴候と症状/MTH OR 特徴/TI OR 徴候/TI OR 症状/TI	400,248
#03	#1 AND #2	2,316
#04	#3 AND ((SH=診断の利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI)	1,208
#05	#4 AND (DT=2009:2015)	698
#06	#5 AND (PT=総説 OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン,準ランダム化比較試験,比較研究) OR メタアナリシス/TI OR ランダム/TI OR 比較試験/TI OR 臨床試験/TI OR 総説/TI OR システマティックレビュー/TI OR システマティック・レビュー/TI)	77
#07	#6 AND (特徴/TI or 徴候/TI or 症状/TI)	33
#08	鑑別診断/TH OR 鑑別診断/TI OR 誤診/TH OR 誤診/TI OR 感度と特異度/TH OR 感度/TI OR 特異度/TI OR 予測値/TI OR 尤度/TI OR 偽陰性/TI OR 偽陽性/TI	159,336
#09	(#1 AND #8) AND ((SH=診断の利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI)	1,508
#10	#9 AND (DT=2009:2015)	801
#11	#10 AND ((RD=メタアナリシス,診療ガイドライン) OR システマティックレビュー/TH OR メタアナリシス/TH OR 診療ガイドライン/TH OR メタアナリシス/TI OR システマティックレビュー/TI OR システマティック・レビュー/TI)	23
#12	#10 AND (臨床試験/TH OR (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR ランダム/TI OR 比較試験/TI OR 臨床試験/TI)	40
#13	#10 AND (PT=総説)	36
#14	#11 OR #12 OR #13	96

No.	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease/diagnosis"[Majr] OR (Alzheimer[TI] AND (diagnosis[TI] OR diagnostic[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	14,678
#02	#1 AND (sign[TI] OR signs[TI] OR symptom[TI] OR symptoms[TI] OR symptomatology[TI])	216
#03	#2 AND 2009:2015[DP]	73
#04	#3 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	63
#05	#4 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	5
#06	#4 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])	6
#07	#5 OR #6	10
#08	#1 AND 2009:2015[DP]	5,457
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	5,251
#10	#9 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Likelihood Functions"[Mesh])	947
#11	#9 AND ("clinical diagnosis"[TI] OR "differential diagnosis"[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI] OR diagnostic error*[TI] OR "predictive value"[TI] OR "likelihood ratio"[TI] OR "false negative"[TI] OR "false positive"[TI])	62
#12	#10 OR #11	963
#13	#12 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	97

- 1) Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012; 71(4): 266-73. doi: 10.1097/NEN.0b013e31824b211b.
- 2) Mathias JL, Burke J. Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology.* 2009; 23(4): 411-23. doi: 10.1037/a0015384.
- 3) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014; 13(6): 614-29.
- 4) Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(7): 714-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-309445.
- 5) Delva F, Auriacombe S, Letenneur L, Foubert-Samier A, Bredin A, Clementy A, Latxague C, Puymirat E, Ballan G, Delabrousse-Mayoux JP, Glénisson L, Mazat L, Spampinato U, Rainfray M, Tison F, Dartigues JF. Natural history of functional decline in Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2014; 40(1): 57-67. doi: 10.3233/JAD-131862.
- 6) Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(5): 708-14.
- 7) Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA.* 2002; 288(12): 1475-83.
- 8) Mirakhur A, Craig D, Hart DJ, McLlroy SP, Passmore AP. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004; 19(11): 1035-9.
- 9) Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, Caputo M, Collins D, De Deyn PP, Elina K, Frisoni G, Girtler N, Holmes C, Hurt C, Marriott A, Mecocci P, Nobili F, Ousset PJ, Reynish E, Salmon E, Tsolaki M, Vellas B, Robert PH. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24(6): 457-63.
- 10) Hirono N, Mori E, Tanimukai S, Kazui H, Hashimoto M, Hanihara T, Imamura T. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999; 11(4): 498-503.
- 11) Chi S, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Yu JT, Tan L. The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res.* 2015; 12(2): 189-98.
- 12) Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a

review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(11): 2022-30.

- 13) Lopez OL, Becker JT, Klunk W, Saxton J, Hamilton RL, Kaufer DI, Sweet RA, Cidis Meltzer C, Wisniewski S, Kamboh MI, DeKosky ST. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology*. 2000; 55(12): 1854-62.
- 14) Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000; 123 Pt 3: 484-98.
- 15) Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Lendon CL, Richardson AM, Varma A, Neary D, Mann D. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*. 2007; 43(7): 835-45.
- 16) Alves J, Soares JM, Sampaio A, Gonçalves OF. Posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease: a meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. *Brain Imaging Behav*. 2013; 7(3): 353-61. doi: 10.1007/s11682-013-9236-1.
- 17) Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, Kramer JH, van der Vlies AE, Joie RL, Rosen HJ, van der Flier WM, Grinberg LT, Rozemuller AJ, Huang EJ, van Berckel BN, Miller BL, Barkhof F, Jagust WJ, Scheltens P, Seeley WW, Rabinovici GD. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015; 138(Pt 9): 2732-49. doi: 10.1093/brain/awv191.
- 18) Teichmann M, Kas A, Boutet C, Ferrieux S, Nogues M, Samri D, Rogan C, Dormont D, Dubois B, Migliaccio R. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain*. 2013; 136(Pt 11): 3474-88. doi: 10.1093/brain/awt266.
- 19) Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2011; 10(9): 785-96. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70156-9.
- 20) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 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. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- 21) Shim YS, Roe CM, Buckles VD, Morris JC. Clinicopathologic study of Alzheimer's disease:

回答文

① Alzheimer 型認知症は潜行性に発症し、緩徐に進行する。
②近時記憶障害で発症することが多い。
③進行に伴い、見当識障害や遂行機能障害、視空間障害が加わる。
④アパシーやうつ症状等の精神症状、病識の低下、取り繕い反応といった特徴的な対人行動がみられる。
⑤初老期発症の Alzheimer 型認知症では、失語症状や視空間障害・遂行機能障害等の記憶以外の認知機能障害が前景に立つことも

		多い。⑥病初期から著明な局所神経症候を認めることは稀である。	
	エビデンス レベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強) B (中) C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

Alzheimer 型認知症の臨床症候を研究する際には、臨床診断と病理診断の解離を考えると¹⁾、病理診断された対象を用いた研究が望ましいが、実際には臨床診断に基づく研究が殆どであることに留意が必要である。

1. 認知機能障害 認知機能障害のうち、最も中核的な症候は記憶障害である。具体的には、保持時間に基づく分類では近時記憶の障害が、また内容に基づく分類では出来事記憶 episodic memory の障害が特徴的である。約束を忘れたり、物の置き場所が分からなくなったり、話したことを忘れて同じ話を繰り返したりする。Alzheimer 型認知症の記憶障害を捉えるには遅延再生課題が最も鋭敏であり、ヒントが与えられても正解が出にくい点が特徴的である²⁾³⁾。近時記憶とは対照的に、遠隔記憶は比較的保たれる。多くの例では、記憶障害に引き続き、見当識障害や遂行機能障害、視空間障害、言語障害などが加わる。見当識障害は時間→場所→人の順番に進むことが多い。遂行機能障害は比較的早い時期から認められることが多く、仕事や家事などの日常業務に支障をきたす。視空間障害により図形の模写が困難となり、近所でも迷うようになる。進むと失行（物を使えない）も目立ってくる。言語面では、物の名前が分からなくなる健忘失語に加え、語性錯語が目立ち、言語理解が不良となる。流暢性や復唱は比較的末期まで保たれ、超皮質性感覚失語の像を呈する。なお、社会認知の障害も認められるが、**前頭側頭型認知症**と比較すると程度は軽い⁴⁾。日常生活機能に関しては手段的日常生活動作(instrumental activities of daily living; IADL)は比較的早期から障害される一方、ADL の障害は病気が進行してから出現する⁵⁾。進行とともに全般的に知的機能が障害され、次第に周囲に対する認知ができなくなり、会話が通じなくなり、最終的には無言となる。

2. 行動心理症状・認知機能障害に加えて、意欲や感情の障害、妄想、幻覚、徘徊、興奮などの行動心理症状を呈することが多い。Neuropsychiatric inventory (NPI)を用いて評価した報告では、アパシーは30-80%の患者で出現する最も頻度の高い症状であり⁶⁾⁻¹⁰⁾、自発性低下・無関心により日常生活に支障をきたすことが多い。うつ状態も頻度の高い症候であり、63研究のレビューによると、**DSM-IV**診断による大うつ病は12.7%で、認知症に特化した基準によるうつ状態は42%で認められる¹¹⁾ (図1, 図2)。一般住民に比べ、受診患者を対象とした調査で、より高い数値が報告されている¹¹⁾。精神病症候は、55研究のレビューによると、妄想的頻度は36%で、物盗られ妄想が最も多く(50.9%)、幻覚は18%で認められ、幻聴より幻視が多い¹²⁾。認

知症の程度が中等症以上になると、徘徊や興奮、易刺激性が目立つようになり、多動や落ち着きのなさを示し、繰り返し行動も見られる。

3. 局所神経症候

Alzheimer 型認知症では、家族性 Alzheimer 病の一部を除けば、錐体外路症状やミオクローヌス、痙攣発作などの明らかな神経症候を認めることは少ない。病初期から著明な神経所見を認める場合は Alzheimer 型認知症以外の疾患を疑う。

4. 非典型例

非典型的な症候をきたす Alzheimer 型認知症も全体の 6-17%を占める¹³⁾⁻¹⁵⁾。その中には、頭頂後頭葉の限局性萎縮により視覚認知障害が前景に立つ型¹⁶⁾や前頭葉の変性が強く行動異常や遂行機能障害が目立つ型¹⁷⁾、言語障害のみが目立つ型などがある。進行性失語のうち、ロゴペニック型失語症を呈する例では、Alzheimer 病病理を有する場合が多い¹⁸⁾。また、剖検例の検討では、病理診断が Alzheimer 病であっても、海馬が比較的保たれ新皮質の病変が強い例が 11%を占めている¹⁹⁾。

5. 診断のポイント 初期の場合、記憶障害の特徴や他の症候に注意を払うことが、正常老化によるもの忘れやうつ病、せん妄との鑑別に重要である。正常老化によるもの忘れでは、十分な自覚（病識）を有し、記憶障害の程度は軽く、年齢相当かごく軽度の低下に留まる。うつ病患者では、自分のもの忘れを過大に訴えることが多い。老年期うつ病の場合、全身倦怠感・頭痛・肩こり・便秘などの身体愁訴が前景に立ち、うつ気分が目立たない場合もある。Alzheimer 型認知症がうつ状態を合併していることも少なくないことに注意する。記憶障害などの認知障害が認められても、発症が急で、症状が変動し、意識障害が強く疑われる場合には、せん妄を考える。環境変化、電解質異常などの身体的要因、せん妄を来しやすい薬剤（抗不安薬、抗 Parkinson 病薬、抗コリン作用のある薬剤など）をチェックする。せん妄は、しばしば Alzheimer 型認知症に合併する。せん妄のエピソード以前から、緩徐進行性の記憶障害があれば、Alzheimer 型認知症合併の可能性を考える。診断する際には、頻用されている診断基準を参照するよう努める²⁰⁾。Alzheimer 型認知症は、潜行性に発症し、緩徐に進行する。日や時間の単位で発症する場合には、血管障害やせん妄が疑われる。他疾患（Lewy 小体型認知症、前頭側頭型認知症）の主要徴候の有無を確認し、除外診断する。病識のなさや取り繕い反応、振り返り徴候も診断の一助となる。

なお、臨床診断は Alzheimer 型認知症だが、病理診断が非 Alzheimer 病だった場合の病理所見としては、神経原線維変化型老年期認知症、嗜銀顆粒病、前頭側頭葉変性症、脳血管障害、Lewy 小体型認知症、海馬硬化症

などが報告されている¹⁾²¹⁾.

CQ 番号	CQ6-2
CQ 本文	Alzheimer 型認知症の診断基準は何か
担当者	
検索日	2015 年 7 月 22 日(水)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease/diagnosis"[Majr] OR (Alzheimer*[TI] AND (diagnosis[TI] OR diagnoses[TI] OR diagnostic[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	14,852
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	5,620
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	5,409
#04	#3 AND criteria[TI] AND diagnose*[TI]	40
#05	#3 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh])	946
#06	#3 AND ("differential diagnosis"[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI] OR diagnostic error*[TI])	54
#07	(#5 OR #6) AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI]) NOT #4	26
#08	(#5 OR #6) AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT (#4 OR #7)	62

採用論文リスト

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th edition. Washington, DC, USA, 2013
2. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 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. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):757.

推奨文

Alzheimer 型認知症の臨床診断は米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版(DSM-5)あるいは米国国立老化研究所と Alzheimer 協会(NIA-AA)による診断基準の使用が推奨される。厳密な診断と研究の目的には国

		際ワーキンググループによる IWG-2 AD 先端研究診断基準がある。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアルによる認知症と Alzheimer 型認知症の診断基準が 2013 年、19 年ぶりに 5 版に全面改定された。Dementia の用語を廃止し、Major neurocognitive disorder (認知症(DMS-5))に改められた。Alzheimer 型認知症の診断は認知症であること (基準 A)、潜行性の発症と緩徐な進行 (基準 B) と他の疾患の除外 (基準 D) に基づいて、ほぼ確実(probable) と疑い (possible) の水準に分類された (基準 C) (表 1)。アミロイド PET や脳脊髄液中の Aβ42 の低下の診断的意義は記載されたが、APP, PSEN1/2, アポリポ蛋白 E4 の遺伝学的解析や脳脊髄液総タウ、リン酸化タウ、MRI による海馬・側頭葉皮質萎縮、FDG-PET による両側頭頂葉の糖代謝低下は今後の臨床応用とされた¹⁾。

2011 年に、米国国立老化研究所(National institute on Aging: NIA)と Alzheimer 協会(Alzheimer's association: AA)による認知症と Alzheimer 型認知症の診断基準が提案された (表 2)。Alzheimer 病は脳病理を反映する用語となり、病期と臨床症状により無症候期 Alzheimer 病 (preclinical Alzheimer 病)、Alzheimer 病による軽度認知障害 (MCI due to Alzheimer 病)、認知症を発症した Alzheimer 型認知症と細分された。緩徐進行性の記憶あるいは非記憶領域の客観的認知機能障害の存在が臨床主要基準として提案された。アミロイド蓄積のバイオマーカーとしての脳脊髄液 Aβ42 低下と PiB アミロイド PET による Aβ 蓄積、神経変性のバイオマーカーとしての脳脊髄液総タウとリン酸化タウ上昇、FDG-PET による糖代謝低下、MRI による進行性脳萎縮、遺伝学検査などの進歩も記載され、研究用診断基準としても整備された²⁾。NIA/AA の臨床診断基準を ADNI コホートでの脳脊髄液 Aβ42 低下あるいは PIB-PET で検証した probable Alzheimer 型認知症の診断感度は 91%である。前頭側頭葉変性症(FTLD)を鑑別できる感度と特異性は、それぞれ 66%と 94%である。

2014 年に国際ワーキンググループ(International Working Group: IWG)と NIA-AA により Alzheimer 型認知症の臨床症状をより明瞭に分類し、バイオマーカー所見を採用した Alzheimer 病の先端的研究用診断基準 (IWG-2 診断基準)が提案された。出来事記憶(episodic memory)障害からはじまり他の領域の大脳皮質症状に進展する典型的な Alzheimer 型認知症と、近年明らかにされた後部大脳皮質萎縮症(Posterior cortical atrophy), ログペニック型失語(Logopenic aphasia), 前頭葉型(Frontal variant)などの特殊な臨床症状からはじまる非定型 Alzheimer 型認知症に大きく臨床型を分類し、脳アミロイド PET, 総タウかリン酸化タウ増加をともなう脳脊髄液 Aβ42 低下、遺伝学的検査を必須検査としたものである。脳脊髄液バイオマーカーの診断感度は 90-95%, 診断特異性は 90%で、florbetapir (AV-45)核種による脳アミロイド PET と剖検脳病理所見との一致率は 96%であることから、本診断基準の診断感度は 93-100%と推定される。

表1. 精神疾患の診断・統計マニュアル 5 版

Alzheimer 型認知症 (Major neurocognitive disorders due to Alzheimer's disease)

診断基準

- A. 認知症の診断基準に一致
- B. 少なくとも2つ以上の認知機能領域で障害が潜行性に発症し緩徐に進行する
- C. ほぼ確実な Alzheimer 型認知症:1 か 2 のどちらかを満たす
1. 家族歴又は遺伝学的検査からAlzheimer病の原因遺伝子変異がある
 2. 以下の3つ全てがある
 - a. 記憶・学習の低下および他の認知機能領域の1つ以上の低下
 - b. 着実に進行性で緩徐な認知機能低下で、進行が止まることはない
 - c. 混合性の原因がない(他の神経変性疾患や脳血管障害, 他の神経疾患, 精神疾患, 全身疾患など)
- 疑いのある Alzheimer 型認知症 :1 か 2 を満たさない場合
- D. 脳血管障害, 他の神経変性疾患, 物質の影響, その他の精神・神経疾患または全身疾患ではうまく説明できない
-

**表 2. National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroup (NIA-AA)
による診断ガイドライン**

ほぼ確実な Alzheimer 型認知症

1. 認知症があり

A. 数ヶ月から年余に緩徐進行

B. 認知機能低下の客観的病歴

C. 以下の 1 つ以上の項で病歴と検査で明らかに低下

a. 健忘症状, b. 非健忘症状: 失語, 視空間機能, 遂行機能

D. 以下の所見がない場合

a. 脳血管障害, b. Lewy 小体型認知症, c. behavior variant FTD,

d. 進行性失語症 (semantic dementia, non-fluent/agrammatic PPA)

e. 他の内科・神経疾患の存在, 薬剤性認知機能障害

ほぼ確実性の高い Probable Alzheimer 型認知症

認知機能検査の進行性低下例, 原因遺伝子変異キャリアー

疑いのある Alzheimer 型認知症

非定型な臨床経過

他疾患の合併例

a. 脳血管障害, b. Lewy 小体型認知症, c. 他の神経疾患や内科疾患, 薬剤性

Alzheimer 病病理が存在するほぼ確実な Alzheimer 型認知症

脳 A β 蓄積のバイオマーカー: CSF A β 42 低下, アミロイド PET 陽性

2 次性神経変性や障害のバイオマーカー:

脳脊髄液総タウ・リン酸化 tau 増加, 側頭・頭頂葉の糖代謝低下 (FDG-PET)

側頭・頭頂葉の萎縮 (MRI 統計画像処理)

Alzheimer 病病理が存在する疑いのある Alzheimer 型認知症

非 Alzheimer 型認知症の臨床診断,

バイオマーカー陽性か AD 脳病理診断

注: アミロイド PET, FDG-PET および脳脊髄液 A β 42 測定は我が国では保険適用外検査である.

表 3: Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 診断基準

①典型的 Alzheimer 型認知症：(A+B)

A. 特徴的臨床症状

- 早期の有意なエピソード記憶障害の障害か他の認知機能・行動障害を伴う
- 6 ヶ月以上の記憶の緩徐進行性変化
- 他覚的海馬型記憶障害がエピソード記憶の検査で障害

B. Alzheimer 病病理の存在 (以下のうち1つ)

- CSF t-tau カリン酸化 tau 上昇を伴う Aβ42 減少
 - アミロイド PET 陽性
- *PSEN1, PSEN2, APP* の原因遺伝子変異

除外基準

病歴： 突発性，歩行障害，痙攣，行動障害の早期出現

臨床症状： 局所神経症状，早期錐体外路症状，早期の幻視，認知機能変動，

他の原因： 非 Alzheimer 型認知症，大うつ病，脳血管障害，中毒，炎症，代謝障害

MRI FLAIR や T2 で側頭葉内側面に感染や血管障害がある

②非定型 Alzheimer 型認知症：(A+B)

A. 特徴的臨床症状 (以下の内1つ)

• Posterior variant Alzheimer 型認知症

後頭側頭葉型： 早期に対象，シンボル，言葉や顔の視覚認知機能障害

両頭頂葉型： Gerstmann 症候群，Bálint 症候群，肢節運動失行や無視など
視空間機能障害

• Logopenic variant Alzheimer 型認知症

語意，文法や発語において語想起と文の復唱が早期で著明な進行性障害

• Frontal variant Alzheimer 型認知症

アパシー，脱抑制，遂行機能障害が早期に著明な進行性行動障害

• Down 症候群

B. Alzheimer 病病理の存在 (以下のうち1つ)

- 脳脊髄液総タウカリン酸化タウ上昇を伴う Aβ42 減少
- アミロイド PET 陽性
- *PSEN1, PSEN2, APP* の原因遺伝子変異

非定型 Alzheimer 型認知症 除外基準

病歴： 突発性，エピソード記憶障害の早期の著明な出現

関連する症状が他の原因で起こっている

(うつ病，脳血管障害，中毒，炎症，代謝障害)

③混合型 Alzheimer 型認知症 (A+B)

A 臨床症状とバイオマーカーによる Alzheimer 病の証拠 (2 者が必要)

- 海馬型記憶障害か非定型 Alzheimer 型認知症のどれかの症状
- 脳脊髄液総タウカリン酸化タウ上昇を伴う Aβ42 減少あるいはアミロイド PET 陽性

B 臨床症状とバイオマーカーによる混合型病理の証拠

脳血管障害

- 脳卒中の既往か局所神経症状あるいは両者
- MRI で対応する病巣，小血管病や戦略的部位のラクナ梗塞，脳出血の存在

Lewy 小体病

- 錐体外路症状, 早期の幻視, 認知機能の変動
- ドーパミントランスポーターPET の異常

CQ 番号	CQ6-3	
CQ 本文	Alzheimer 型認知症の画像所見は何か	
担当者		
検索日	2015 年 7 月 22 日(水)	
検索式		
No.	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease/diagnosis"[Majr] OR (Alzheimer*[TI] AND (diagnosis[TI] OR	14,852
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	5,620
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	5,409
#04	#3 AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]	2,052
#05	#3 AND (("magnetic resonance imaging" OR "single-photon emission computed tomography" OR "positron emission tomography" OR "amyloid imaging" OR "tau	1,724
#06	#4 OR #5	2,170
#07	#6 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR	505
#08	#6 AND ("differential diagnosis"[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI] OR	23
#09	(#7 OR #8) AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR	48
	※CQ6-2 との重複除く	3
#10	(#7 OR #8) AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR	47
	※CQ6-2 と上記との重複除く	46
#11	(#7 OR #8) AND ("Epidemiologic Research Design"[Mesh] AND ("differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR misdiagnosis[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI]))	14

採用論文リスト	
<p>1) Cure S, Abrams K, Belger M, et al. Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy in Alzheimer's disease and other dementia using autopsy as standard of truth. J Alzheimers Dis. 2014; 42(1): 169-182.</p> <p>2) Scheltens P, Fox N, Barkhof F, et al. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. Lancet Neurol. 2002; 1(1): 13-21.</p> <p>3) Liu Y, Yu JT, Wang HF, et al. APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86(2): 127-134.</p> <p>4) Yeo JM, Lim X, Khan Z, Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013; 263(7): 539-552.</p> <p>5) Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011; 26(4): 627-645.</p> <p>6) Benzinger TL, Blazey T, Jack CR Jr, et al. Regional variability of imaging biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110(47): E4502-4509.</p> <p>7) Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. JAMA. 2015; 313(19): 1939-1949.</p> <p>8) Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease with different lengths of follow-up: a meta-analysis. Medicine. 2014; 93(27): e150.</p>	
<p>回答文</p>	<p>Alzheimer 型認知症の画像所見の特徴は、①CT - MRI 検査での内側側頭葉、特に海馬の萎縮、②SPECT・FDG-PET における両側側頭・頭頂葉および帯状回後部の血流や糖代謝の低下、③アミロイド PET における前頭葉、後部帯状回、楔前部のアミロイド蓄積が認められる。</p>
<p>エビデンス レベル</p>	<p>A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)</p>

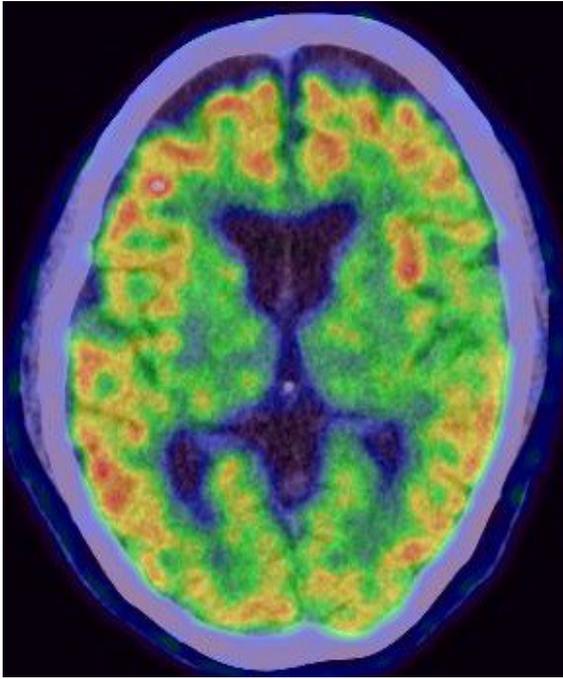
解説・エビデンス

CT, MRI, SPECT, PET の画像検査による Alzheimer 型認知症の診断精度を検討した 20 研究で、病理 診断された Alzheimer 型認知症と健常者および非 Alzheimer 型認知症の鑑別は、感度 86.8%(95%CI: 81.9%-91.7%), 特異度78.7%(95%CI: 70.3%-87.1%)であった¹⁾。MRI を用いた 12 研究で側頭葉内側の萎縮による Alzheimer 型認知症と健常者の鑑別は、感度は 85%, 特異度 88%であった²⁾。また、海馬萎縮は、Braak stage およびMMSE と相関し、APOEε4 キャリアと関連した³⁾。脳血流 SPECT による 775 研究のうち 49 研究のメタ解析において、^{99m}Tc-HMPAO SPECT は Alzheimer 型認知症対前頭側頭型認知症で感度 79.7%, 特異 79.9%, Alzheimer 型認知症対血管性認知症で感度 74.5%, 特異度 72.4%, Alzheimer 型認知症対 Lewy 小体型認知症で感度 70.2%, 特異度 76.2%, Alzheimer 型認知症対健常者で感度 76.1%, 特異度 85.4%で鑑別した⁴⁾。FDG-PET による Alzheimer 型認知症の診断精度に関する 119 研究で Alzheimer 型認知症と健常者の鑑別は、感度 90%(95% CI:84%, 94%), 特異度 89%(95% CI:81%, 94%)であり、Alzheimer 型認知症と非 Alzheimer 型認知症 (軽度認知障害を含む) の鑑別は、感度 92% (95% CI:84%, 96%), 特異 度78% (95% CI:69%, 85%)であった⁵⁾。Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)研究において PIB-PET によるアミロイドの蓄積は発症の 15 年前から認めることが報告されている⁶⁾。Alzheimer 型認知症および非 Alzheimer 型認知症のアミロイド PET による陽性率のメタ解析では、Alzheimer 型認知症 88%(95% CI: 85%-90%), Lewy 小体型認知症 51%(95%CI: 33%-69%), 血管性認知症 30%(95% CI: 21%-42%), 前頭側頭 型認知症 12%(95% CI: 8%-18%)であった⁷⁾。アミロイド PET による Alzheimer 型認知症に進行する軽度認知障害の診断予測は、感度 94.7% (95%CI: 89.8%-97.7%), 特異度 57.2% (95% CI: 50.1%-64.2%)であり、長期経過観察で感度と特異度が増加した⁸⁾。

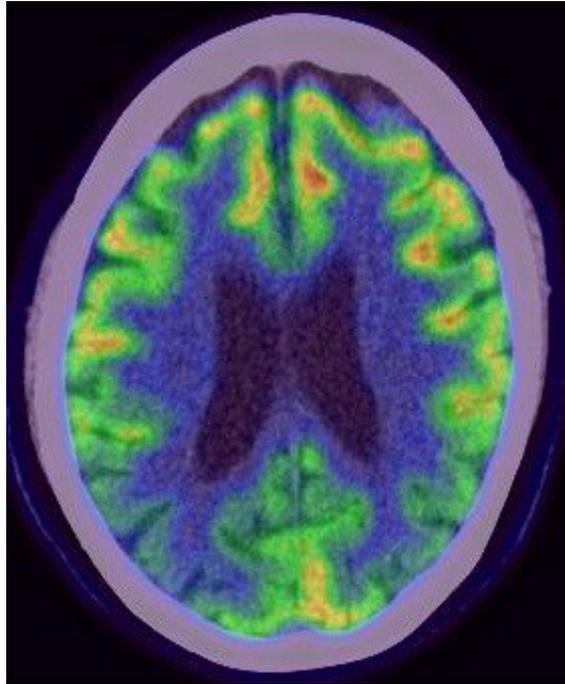
アミロイドPET の適正使用に関してC Q6-6 を参照

アミロイド PET と FDG PET は我が国では保険適用外検査である。

[PIB-PET]



[FDG-PET]



CQ 番号	CQ6-4
CQ 本文	Alzheimer 型認知症の診断に <i>APOE</i> 遺伝子検査は有用か
担当者	
検索日	2015 年 7 月 23 日(水)
検索式	

	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease/diagnosis"[Majr] OR (Alzheimer*[TI] AND (diagnosis[TI] OR diagnoses[TI] OR diagnostic[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	14,852
	#1 AND 2009:2015[DP]	5,620
	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	5,409
	"Apolipoproteins E"[Mesh] OR "Apolipoproteins E"[TI]	16,346
	#3 AND #4	322
	#5 AND ("Ethics"[Mesh] OR "ethics"[Subheading] OR ethic*[TI])	3
#07	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	33
	※CQ6-2、CQ6-3、上記との重複除く	29
#09	#5 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])	31
	※CQ6-2、CQ6-3、上記との重複除く	26
#10	#5 AND "Epidemiologic Research Design"[Mesh] AND ("Diagnosis"[Mesh] OR "Statistics as Topic"[Mesh])	65
	※CQ6-2、CQ6-3、上記との重複除く	53

採用論文リスト	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>. 1993; 90(5): 1977-1981. 2. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. <i>Neurology</i>. 1993; 43(8): 1467-1472. 3. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i>. 2001;56(9):1143-1153. 4. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. <i>Eur J Neurol</i>. 2007;14(1):e1-26. 5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013. 6. 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. <i>Alzheimers Dement</i>. 2011;7(3):263-269. 7. Green RC, Roberts JS, Cupples LA, et al; REVEAL Study Group. Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. <i>N Engl J Med</i>. 2009; 361(3): 245-254. 8. 日本神経学会監修. 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会編. 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009. 東京: 医学書院: 2009. 	
回答文	<p><i>APOE</i> 遺伝子 ε4 は日本人の Alzheimer 型認知症発症における強力な遺伝子的危険因子で, ε4 アリル・ホモ保有者は ε4 アリル・ヘテロ保有者より発症リスクが高まることが知られている. <i>APOE</i> 遺伝子多型の通常診療におけるルーチン検査としては現時点で推奨されない. 臨床研究における検査には, ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠し, 患者への説明と同意の取得, 遺伝相談による支援, 専門施設での遺伝学的検査が推奨される.</p>
エビデンスレベル	A (強) B (中) C(弱) , D (とても弱い)

解説・エビデンス

アポリポ蛋白 (Apolipoprotein E: *APOE*) の遺伝子多型の $\epsilon 4$ アリルが Alzheimer 型認知症発症の危険因子であり¹⁾, $\epsilon 4$ アリル数が増加するにつれて発症率が高まることが示されている²⁾. しかし, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 保有者でも Alzheimer 病を発症しない場合があり, *APOE* 遺伝子 $\epsilon 4$ は原因遺伝子ではなく, 遺伝子的危険因子として理解すべきと考えられる. 米国神経学会や欧州神経学会のガイドラインにおいても *APOE* 遺伝子多型のルーチン検査は 推奨されていない^{3), 4)}. 米国精神医学会による DSM-5 においても *APOE* 遺伝子解析検査の有意 義性について明らかにされていない⁵⁾. 2011 年に NIA と AA により改訂された Alzheimer 型認知症の診断基準では, *APOE* 遺伝子 $\epsilon 4$ の保有は Alzheimer 型認知症の診断として特異性は十分ではないと記載されている⁶⁾. *APOE* 遺伝子型の開示に関して, *APOE* 遺伝子 $\epsilon 4$ 陰性であると知らされた成人では検査関連ストレスの低下がみられたものの, 遺伝子検査を受ける前の心理的ストレスが強い成人では, 開示後も心理的ストレスが強い傾向がみられた. *APOE* 遺伝子型の開示では短期的に重大な心理的リスクにはならなかった⁷⁾. 遺伝子検査については文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(一部改正、平成 26 年 11 月 25 日に公布及び施行) が公表されており、日本神経学会による「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009」も参照されたい⁸⁾.

CQ 番号	CQ6-5
CQ 本文	Alzheimer 型認知症の診断に有用な バイオマーカーは
担当者	
検索日	2015 年7 月23 日(木)
検索式	

	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease/diagnosis"[Majr] OR (Alzheimer*[TI] AND (diagnosis[TI] OR diagnoses[TI] OR diagnostic[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	14,852
	#1 AND 2009:2015[DP]	5,620
	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	5,409
	"Biological Markers"[Majr] OR biological marker*[TI] OR biomarker*[TI]	277,169
	"Hematologic Tests"[Mesh] OR hematologic test*[TI] OR blood test*[TI]	214,721
#06	"Cerebrospinal Fluid"[Mesh] OR "cerebrospinal fluid"[TI] OR CSF[TI] OR "cerebrospinal fluid"[subheading]	67,942
	#3 AND (#4 OR #5 OR #6)	758
#08	#7 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh])	197
#09	#7 AND ("differential diagnosis"[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI] OR diagnostic error*[TI])	13
#10	(#8 OR #9) AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	28
	※CQ6-2、CQ6-3、CQ6-4 との重複除く	0
#12	(#8 OR #9) AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])	25
#13	※CQ6-2、CQ6-3、CQ6-4 との重複除く (#8 OR #9) AND ("Epidemiologic Research Design"[Mesh] AND ("differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR misdiagnosis[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI]))	7
	※CQ6-2、CQ6-3、CQ6-4、上記との重複除く	3

採用論文リスト	
<p>1) Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. <i>Alzheimers Dement.</i> 2015;11(6): e1-120</p> <p>2) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. <i>N Engl J Med.</i> 2012; 367(9): 795-804.</p> <p>3) 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. <i>Alzheimers Dement.</i> 2011; 7(3):263-269.</p> <p>4) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. <i>Lancet Neurol.</i> 2014; 13(6): 614-629.</p> <p>5) Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. <i>Alzheimers Dement.</i> 2014;10(6): 808-817.</p> <p>6) Ewers M, Mattsson N, Minthon L, et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. A large-scale international multicenter study. <i>Alzheimers Dement.</i> 2015. [Epub ahead of print] .</p>	
<p>回答文</p>	<p>脳脊髄液(CSF) Aβ42 の低下、総タウあるいはリン酸化タウ値の上昇は Alzheimer 型認知症の診断と発症予測のバイオマーカーとして多くの前向き大規模研究によってエビデンスが明らかにされている。常染色体優性遺伝性 Alzheimer 病の観察研究 (Dominantly Inherited Alzheimer Network: DIAN) ではAβ42 は予測発症年齢の 25 年前から減少し、総タウは 15 年前から上昇することが示された。NIA-AA 基準では Alzheimer 型認知症や軽度認知障害の研究時の使用が推奨されたが、IWG-2 Alzheimer 型認知症先端的研究診断基準では必須となっている。</p>
<p>エビデンス レベル</p>	<p>A (強) B (中) C(弱), D (とても弱い)</p>

解説・エビデンス

脳脊髄液(CSF) Aβ1-42 の低下は脳 Aβ 沈着量と相関する。CSF 総タウおよびリン酸化タウの上昇は神経原線維変化と神経細胞死を反映する。これらは、多数の前向き多施設大規模研究によってバイオマーカーとしてのエビデンスが明らかにされている。単独では Aβ1-42 が最も優れ(感度 81-96%, 特異度 77-89%), Aβ1-42 と総タウまたはリン酸化タウを組み合わせることでさらに診断の正確度をあげることができる(感度 60-92%, 特異度 47-93%) (表1)。また、健常者または軽度認知障害(MCI)から Alzheimer 型認知症への発症予測のマーカーとしても多くの報告がなされている(Aβ1-42 と総タウまたはリン酸化タウの組み合わせで感度 83-98%, 特異度 38-90%) (表2)。2004年に米国で開始された Alzheimer 型認知症の早期診断・発症に関わる因子の解明を目指す The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) はこれらのバイオマーカー研究に多くのエビデンスをもたらした¹⁾。Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) study では常染色体優性遺伝性 Alzheimer 病において CSF Aβ42 が予測認知症発症年齢の 25 年前から減少することが明らかにされ、最も早期に変化するバイオマーカーとして確立した。CSF タウの上昇は 15 年前から検出され、二次的な細胞障害性のマーカーとされている²⁾。2011 年には、NIA-AA による Alzheimer 型認知症の新しい診断基準の Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process にバイオマーカーとして組み入れられた³⁾。さらに 2014 年には、Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease (IWG-2 criteria)において、総タウかリン酸化タウ上昇を伴う Aβ42 減少が Alzheimer 型認知症の診断に必須な Alzheimer 病病理所見を反映するマーカーとして取り入れられた⁴⁾。臨床診断は主要臨床診断基準のみで可能であるが、臨床研究や介入研究には測定が推奨される。CSF バイオマーカーを臨床診断に用いる上での問題点は、施設毎の測定値の違い、採取法や保存条件による値の変動である。そのため CSF の取り扱いや測定法および cut-off point の標準化が必要とされており、標準検査法が提唱されている⁵⁾。Alzheimer 型認知症と正常対照との診断感度や特異度は高いが、他の認知症疾患とはオーバーラップがある。特に Lewy 小体型認知症では CSF Aβ1-42 が低下するため、これのみでは鑑別は困難とされる⁶⁾ (表 3)。現在、CSF 総タウが Creutzfeldt-Jakob 病の診断目的に、リン酸化タウは認知症の診断目的に保険診療が可能となった。

表1 CSF バイオマーカーによる Alzheimer 型認知症診断

研究	年	数	正常対照数	biomarker	感度	特異度	その他	
Shaw	2009	100	114	Aβ1-42	81	80	ADNI	
				p-tau181	85	42		
				p-tau181/Aβ1-42	90	47		
				t-tau/Aβ1-42	75	65		
		56 autopsy	52 autopsy	Aβ1-42	96.4	76.9	autopsy confirmed	
				t-tau	69.6	92.3		
				p-tau181	67.9	73.1		
				p-tau181/Aβ1-42	91.1	71.2		
				t-tau/Aβ1-42	85.7	84.6		
Schoon	2012	512	405 (SMC + PSY)	Aβ1-42 t-tau p-tau	92	88		
Duits	2014	631	251	Aβ1-42	82	87		
				t-tau	82	81		
				p-tau181	86	61		
				p-tau181/Aβ1-42	85	88		
				t-tau/Aβ1-42	85	90		
Ewers	2015	167	55	Aβ1-42	79	89	multicenter study	
				t-tau	47	76		
				p-tau181	47	84		
				p-tau181/Aβ1-42	68	93		
				t-tau/Aβ1-42	60	87		

表2 CSF バイオマーカーによる Alzheimer 型認知症発症予測

研 年	対象	対象数	conversion	追跡年数	biomarker	感度	特異性	その他	
S	2009	MCI	196	37	1	Aβ1-42	86.5	ADNI	
						t-tau/Aβ1-42	89		
M	2009	MCI	750	271	3 (2-11)	Aβ1-42 p-tau ratio and t-tau	83	72	multicenter study
B	2012	MCI	137	72 (53.7%)	9.2 (4.1-11.8)	Aβ42 p-tau ratio	88	90	
V	2013	naMCI	75	20%	2.5 (1-5)	Aβ1-42	55	71	multicenter study
						t-tau	60	78	
						Aβ1-42/t-tau	90	54	
		aMCI	156	38%	2.5 (1-5)	Aβ1-42	75	58	
		t-tau				74	61		
Aβ1-42/t-tau	98	38							

表3 CSF バイオマーカーによる他の認知症患者との鑑別

研究	年	数	対照疾患と例数	biomarker	感度	特異度	その他
Lewcz	2008	53	other dementia 15	Aβ1-42	75.5	60	multicenter study
				t-tau	77.4	77.3	
				p-tau181	66	80	
Tapiol	2009	79	other dementia 29 + other neurological diseases 15	p-tau/Aβ42	74.2	89.7	
Schoo	2012	512	other dementia 259	Aβ1-42 t-tau p-tau	92	66	
Duits	2014	631	other dementia	Aβ1-42	85	72	
				t-tau	85	63	
				p-tau181	85	59	
				p-tau181/Aβ1-42	85	80	
				t-tau/Aβ1-42	85	75	
Ewers	2015	167	VaD 69	Aβ1-42	85	46	multicenter study
			DLB26		85	42	
			FTD 39		85	77	

CQ 番号	CQ6-6
CQ 本文	Alzheimer 型認知症においてアミロイド PET 検査は有用か
担当者	
検索日	2015 年 7 月 23 日(水)
検索式	

	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease/diagnosis"[Majr] OR (Alzheimer*[TI] AND (diagnosis[TI] OR diagnoses[TI] OR diagnostic[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	14,852
	#1 AND 2009:2015[DP]	5,620
	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	5,409
#04	"Positron-Emission Tomography"[Mesh] OR "positron emission tomography" OR PET[TI]	67,077
	Amyloid[Mesh] OR amyloid*[TI]	56,039
	#3 AND #4 AND #5	312
	#6 AND ("Ethics"[Mesh] OR "ethics"[Subheading] OR ethic*[TI])	0
#08	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	71
	※CQ6-2、CQ6-3、CQ6-4、CQ6-5 との重複除く	51
#09	#6 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])	40
	※CQ6-2、CQ6-3、CQ6-4、CQ6-5 との重複除く	23
#10	#6 AND "Epidemiologic Research Design"[Mesh] AND ("Diagnosis"[Mesh] OR "Statistics as Topic"[Mesh])	50
	※CQ6-2、CQ6-3、CQ6-4、CQ6-5 との重複除く	23
#11	#6 AND "Clinical practice"[Mesh] AND ("Diagnosis"[Mesh] OR "Statistics as Topic"[Mesh])	50
	※CQ6-2、CQ6-3、CQ6-4、CQ6-5 との重複除く	23

採用論文リスト	
<p>1. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. <i>Alzheimers Dement.</i> 2013; 9(1): e-1-16.</p> <p>2. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. <i>Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging.</i> <i>Alzheimers Dement.</i> 2013; 9(4): e106-109.</p> <p>3. Guerra UP, Nobili FM, Padovani A, et al. Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice. <i>Neurol Sci.</i> 2015; 36(6): 1075-1081.</p> <p>4. アミロイドPET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン 第1版 2015年4月20日</p>	
回答文	<p>アミロイドPET検査では、Alzheimer型認知症で約98%、軽度認知障害(MCI)は約68%、健常高齢者で33%で陽性である。アミロイドPET陰性は非Alzheimer型認知症の鑑別に有用である。NIA-AA基準やIWG-2 Alzheimer病先端的研究の診断基準では、脳アミロイド蓄積のバイオマーカーとして必須項目となっている。臨床研究への参加には同意が必要で、一般の臨床的使用は適正使用ガイドラインに準拠すべきである。アミロイドPET検査は我が国では保険適用外検査である。</p>
エビデンスレベル	A (強) B (中) C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

Alzheimer 型認知症 発症前から AB アミロイドが蓄積することは多数の研究で示されている。生前から脳アミロイド蓄積量を推定できるアミロイド PET 検査は臨床研究においては必須であり、NIA-AA 基準や IWG-2 AD 先端的研究の診断基準では必須項目のひとつとなっている。しかし、アミロイド蓄積は、50 歳で 10.4%、90 歳で 43.8%の健常高齢者で認められる。また、Lewy 小体型認知症など Alzheimer 型認知症以外の認知症疾患でも認められる。したがって、アミロイド PET は Alzheimer 型認知症と非 Alzheimer 型認知症の鑑別に有用である。このため臨床診断にアミロイド PET を用いるには、患者選択や結果の解釈には注意が必要とされており、同意、開示、カウンセリング、教育、心理サポートの必要性が強調されている。

米国核医学会と国際 Alzheimer 協会は合同で診療に用いる上での世界初の適正使用の基準を 2013 年に作成した¹⁾。アミロイド PET の使用に求められることとして、1) 認知症の専門家が患者を評価して客観的な認知機能障害を認めること、2) 専門家がすべての利用可能な臨床所見、検査所見を検討して、障害の原因が不明であり、Alzheimer 型認知症やその前駆状態で説明が可能なこと、3) そして脳アミロイドの有無が診断の確定に役立ち、治療計画やケアを変化させると専門家が結論づけることとしている。また、実際の適当例と不適例をあげている(表 1)。さらに追加の論文で、1. 認知症専門家の定義と、専門家が患者のアミロイド PET の必要性についての書類を作成すること、2. アミロイド PET が必要な軽度認知障害群は限られること、3. アミロイド PET 適正使用のための教育プログラムを開発することについて述べている²⁾。イタリア共同ワーキンググループのアミロイドイメージングの臨床使用勧告では、原因不明の客観的な認知機能障害を持ち、結果が診断の正確性と治療に役立つ患者のみを対象とするように定めている³⁾。日本では 2015 年 4 月に定められた日本核医学会、日本認知症学会、日本神経学会の合同ワーキンググループによるアミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドラインに準拠すべきである⁴⁾表 2。これによると適切な使用例は、1) 臨床症状が非定型的であり、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例と、2) 発症年齢が非定型的(65 歳未満の発症)であるため、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例とされ、軽度認知障害は推奨されないとされた。

米国核医学会と国際 Alzheimer 協会によるアミロイド PET の適正使用の基準

アミロイド PET 適用

1. 持続的または進行性の軽度認知障害 (MCI). ただし, 検査によって患者の病態診断が確かなものとなり, 治療やケアが変化する場合
2. 非定型的な臨床経過や混合性の要因が考えられて疑いのある Alzheimer 型認知症と診断される患者
3. 進行性で非典型的に若年発症 (通常 65 歳以下) の患者

アミロイド PET 不適用

1. 典型的な発症年齢で診断基準により臨床的にほぼ確実に診断される場合
2. 認知症の重症度決定
3. 認知症の家族歴や *APOE* ϵ 4 を持つのみの場合
4. 臨床的に客観的な異常所見のない自覚的訴えのみの場合
5. 遺伝子変異のキャリアーの遺伝子検査の代わりに行うこと
6. 無症候の人
7. 法, 保険や雇い入れ時の検査など非医学的利用

表 2 アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン

臨床使用の適正化（1）適切な

使用

(1) 臨床症状が非定型的であり、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例（例えば、Alzheimer 型認知症と前頭側頭葉変性症の鑑別を必要とする場合）

具体的には NIA-AA による新しい Alzheimer 型認知症診断基準（2011）にもとづくほぼ確実の基準を満たす、臨床経過が非典型的な場合や病因が混在する場合である。このような症例はアミロイド PET を行わないと臨床的確定診断のために長い経過観察が必要となり、その間に不必要な検査や不適切な治療が繰り返される可能性がある。

(2) 発症年齢が非定型的（65 歳未満の発症）であるため適切な治療のために確定診断を要する認知症症例

註：軽度認知障害(MCI)の取扱いについて

認知機能障害はあるが臨床的に認知症に至っていない「軽度認知障害(MCI)」の患者においては、アミロイド PET 検査の診療上の有益性が未確立であり、現時点では診療目的のアミロイド PET 検査は推奨されない。アミロイド PET 検査が陽性であれば、Alzheimer 病による軽度認知障害(MCI)の可能性が高いと示唆される可能性はあるが、現時点ではいずれの病理背景による軽度認知障害(MCI)であっても、保険適用薬を含め有効性の確立した治療法がないことがその理由である。

臨床使用の適正化（2）

不適切な使用：以下の目的や対象者に対して検査を実施することは不適切な使用である。

(1) 進行した重度の認知症症例

(2) 症状・経過が典型的であり、Alzheimer 型認知症の臨床的診断が明らかな場合

具体的には、アメリカ精神医学会の診断基準（DMS-IV）、NINCDS-ADRDA work group による診断基準（NINCDS-ADRDA）、あるいは NIA-AA 診断基準においてほぼ確実（probable）と診断される場合

(3) 無症候者に対する Alzheimer 型認知症の発症前診断

(4) 認知症の家族歴を有していたり、ApoE4 の保有者であったりするというだけの理由

(5) 自覚的な物忘れ等を訴えるが客観的には認知機能障害を認めない場合

(6) Alzheimer 型認知症の重症度の判定

(7) Alzheimer 型認知症の治療効果の判定

(8) 医療以外の目的（雇用時健康診断や保険契約目的など）

(9) 検査結果のもたらす心理的・社会的影響について配慮ができない場合

CQ 番号	CQ6-7
CQ 本文	Alzheimer 型認知症の薬物療法と治療アルゴリズムは何か
担当者	
検索日	2015 年 7 月 23 日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease/drug therapy"[Majr] OR (Alzheimer*[TI] AND ("drug therapy"[TI] OR chemotherapy[TI] OR pharmacotherapy[TI] OR "pharmacological therapy"[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	6,719
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	2,609
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	2,499
#04	#3 AND (Algorithms[Mesh] OR algorithm*[TI])	11
#05	NMDA antagonist*[TI]	555
#06	"Receptors, N-Methyl-D-Aspartate/antagonists and inhibitors"[Mesh]	7,430
#07	"N-Methylaspartate/antagonists and inhibitors"[Mesh]	1,119
#08	"Cholinesterase Inhibitors"[Mesh] OR cholinesterase inhibitor*[TI]	17,498
#09	#3 AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8)	565
#10	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI]) NOT #4	44
#11	#9 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT (#4 OR #10)	124
#12	#9 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])	175
#13	#9 AND "Epidemiologic Research Design"[Mesh]	63
#14	#9 AND "Treatment Outcome"[Mesh]	126
#15	#11 AND (#12 OR #13 OR #14)	34
#16	#11 NOT #15	90
#17	#9 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR random*)	129
#18	#17 NOT (#4 OR #10 OR #15 OR #16)	87

採用論文リスト

1. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD005593. Review.

2. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 4;148(5):379-97. Review.
3. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):211-25. Review.
4. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014; 41(2):615-31
5. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 22;9:CD001191. [Epub ahead of print] Review.
6. Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, Graf A, Shirahase T, Kim H, Fujii A, Mori J, Homma A. A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2011 Jan;1(1):163-79.
7. Wang L, Harms MP, Staggs JM, Xiong C, Morris JC, Csernansky JG, Galvin JE. Donepezil treatment and changes in hippocampal structure in very mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2010 Jan;67(1):99-106.
8. Dubois B, Chupin M, Hampel H, Lista S, Cavedo E, Croisile B, Louis Tisserand G, Touchon J, Bonafe A, Ousset PJ, Ait Ameur A, Rouaud O, Ricolfi F, Vighetto A, Pasquier F, Delmaire C, Ceccaldi M, Girard N, Dufouil C, Lehericy S, Tonelli I, Duveau F, Colliot O, Garnero L, Sarazin M, Dormont D; "Hippocampus Study Group"; Hippocampus Study Group. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015 Sep;11(9):1041-9.
9. Reisberg B, Doody R, Stöfler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1333-41.
10. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003154. Review.
11. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2007 Jan;3(1):7-17.
12. Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C. Memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analyses using realistic definitions of response. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;37(1-2):71-85. doi: 10.1159/000353801. Epub 2013 Oct 3. Review.
13. Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 2015 Sep;36(9):1633-41.
14. Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, Shiosakai K, Matsui D. Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 May;15(7):913-25.
15. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011 Aug;68(8):991-8. doi:

- 10.1001/archneurol.2011.69. Epub 2011 Apr 11. Review.
16. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, Jansson-Blixt C, Haglund A; Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1057-65. Erratum in: *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1650. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1980.
 17. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, Sun Y, Perdomo CA, Richardson S. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Jul 31;69(5):459-69.
 18. Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, Takita M, Arimoto I, Koma H, Takase T, Ohbayashi T. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: results from a 52-week, open-label, multicenter, extension study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(3):232-9.
 19. Homma A, Atarashi H, Kubota N, Nakai K, Takase T. Efficacy and Safety of Sustained Release Donepezil High Dose versus Immediate Release Donepezil Standard Dose in Japanese Patients with Severe Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind Trial. *J Alzheimers Dis*. 2016 Mar 11;52(1):345-57.
 20. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frölich L, Hock C, Raivio M, Triau E, Vandewoude M, Wimo A, Came E, Van Baelen B, Hammond GL, van Oene JC, Schwalen S. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2009 Jan;8(1):39-47.
 21. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(2):349-61. doi: 10.3233/JAD-122140. Review.
 22. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317-24.
 23. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006 Jul 11;67(1):57-63.
 24. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903.
 25. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown RG, Banerjee S, Adams J, Johnson T, Bentham P, Phillips PP. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Dec;14(12):1171-81.

26. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, Gutiérrez-Robledo LM, Gloger S, Xie L, Jia XD, Pejović V, Miller ML, Perhach JL, Graham SM. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 2013 Jun;27(6):469-78.
27. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2012 Jun 11;2(3). pii: e000917. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000917.
28. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*. 2008 Feb;5(1):83-9.
29. Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement*. 2013 May;9(3):338-45. doi: 10.1016/j.jalz.2012.01.002.
30. Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Sano M, Stern Y. Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013 Nov;9(6):733-40.

推奨文		Alzheimer 型認知症患者の認知機能改善のために、現在使用可能な薬剤はコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)のドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの3種類と NMDA 受容体拮抗薬メマンチンである。いずれも有効性を示す科学的根拠があり、使用するよう薦められる。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨	A (強)、B (中)、C(弱)、D (とても弱い)
		2. 弱い推奨	

解説・エビデンス

1. コリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)

現在、使用可能なChEIにはドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの3剤がある。

Cochrane Database Systematic Reviewでは軽度から重度のAlzheimer型認知症患者を対象とした10のランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)の解析がなされている。ChEI投与でCognitive part of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog)で平均2.37点認知機能が改善し、担当医は全般的に良好と判断し、日常生活動作や行動にも効果がみられた。重度のAlzheimer型認知症に対しても効果は同様であったが、RCTは2つのみ

でエビデンスに乏しかった。プラセボ群に比べて嘔気、嘔吐、下痢の有害事象が有意に多かった。3剤の作用機序に若干の違いはあるが、効果に明らかな差は認められず、軽度から中等度のAlzheimer型認知症にChEIの使用が推奨された¹⁾。

ChEIとメマンチンの59の臨床試験に関する96の論文のシステマティックレビューでは、ChEIとメマンチンによる認知症治療は統計学的に有効性を示したが、認知機能や全般的評価での臨床的改善は軽度であった²⁾。Hansenらのシステマティックレビューとメタ解析では、ChEI 3剤に認知機能に対する効果に違いはみられないが、全般的機能と行動障害に対する効果と有害事象の頻度のわずかな違いが指摘されている³⁾。ChEI 3剤とメマンチンに関するグローバルな報告のシステマティックレビューとメタ解析では、ガラントミンカプセル32mg/日を含む4剤全てに認知機能に対する効果がみられた。ドネペジル10mg/日およびガラントミン24mg/日のみが行動障害に有効であった。ドネペジル5mg/日では機能予後に影響はなかった。プラセボ群に比べChEI群で臨床試験脱落と有害事象が有意に多かった⁴⁾。

リバスチグミンカプセル(6~12mg/日)と貼付剤(9.5mg/日)に関する7つのRCTのシステマティックレビューでは、両者ともに軽度から中等度のAlzheimer型認知症の認知機能低下とADL低下の速度を軽減し、担当医による全般的評価も良好で、カプセルよりも貼付剤で副作用が少なかった⁵⁾。我が国でのリバスチグミン貼付剤に関する24週間のRCTでは、18mg/日でADAS-J cogの改善がみられ、重篤な有害事象は希と報告された⁶⁾。

ごく軽度のAlzheimer型認知症に対するドネペジル投与は海馬萎縮の進行を抑えなかったが⁷⁾、軽度認知障害患者に1年間ドネペジルを投与すると海馬萎縮の進行を45%抑えたことが報告されている⁸⁾。

2. NMDA受容体拮抗薬メマンチン

中等度から重度のAlzheimer型認知症252例に対して20mg/日、28週間投与したMemantine Study GroupによるRCTでは、全般的機能をClinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus)、日常生活動作をAlzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia (ADCS-ADLsev)、認知機能をSevere Impairment Battery (SIB)で評価し、いずれの項目でも有意差が認められ、メマンチンが有効であるとされた⁹⁾。Cochrane Database Systematic Reviewでは、中等度から重度のAlzheimer型認知症に対するメマンチンの2つのRCTが検討されている。SIB、ADCS-ADLsev、Neuropsychiatric Instrument (NPI)、CIBIC-Plusのいずれの検査でも軽度改善を認めた。重度のAlzheimer型認知症では興奮性焦燥の発現を減らし、忍容性は良いと報告された¹⁰⁾。Doodyらの6つのRCTのメタ解析では、メマンチンはすべての段階のAlzheimer型認知症に有効で、特に中等度から重度では行動障害に効果が見られた¹¹⁾。Wilkinsonらの中等度から重度Alzheimer型認知症の9つのRCTのメタ解析では、メマンチン20mg/日は認知機能、ADL、全般的評価スケールに有効で、臨床的悪化を軽減させた¹²⁾。Jiangらの軽度から重度Alzheimer型認知症に関する13のRCTのメタ解析では、認知機能、精神状態、ADL、臨床的全般的印象いずれも有用であることが確認され、有害事象の総数、重篤な有害事象や死亡を増加させなかったが、傾眠のリスクは上昇していた¹³⁾。日本人を対象とした2相および3相臨床試験では、同様に中等度から重度のAlzheimer型認知症に有効性が示されている¹⁴⁾。

軽度から中等度Alzheimer型認知症に対する3つのRCTのメタ解析では、軽度のAlzheimer型認知症においてADAS-cog、CIBIC-Plus、ADCS-ADL、NPIの改善はなく、有効性は見い

だせなかった¹⁵⁾。

3. 重度Alzheimer型認知症

ドネペジルに4つのRCTとガランタミンに1つのRCTが有り、1つのメタ解析が有る。

WinbladらのRCTでは、ドネペジル5-10mg開始6ヵ月後のSIB、ADCS-ADLsevに改善がみられた。ドネペジル群に有害事象のために使用中止例が多かったが、重度のAlzheimer型認知症でも認知機能、ADLを保つのに有効であることが示された¹⁶⁾。BlackらのRCTではSIB、CIBIC-PlusとMMSEに効果がみられたが、ADCS-ADLsev、NPI、Caregiver Burden Questionnaire (CBQ)とResource Utilization for Severe Alzheimer Disease Patients (RUSP)に効果はみられなかった¹⁷⁾。本間らによる我が国の6ヵ月のRCTとその後の52週のオープンラベル多施設試験では効果と安全性が少なくとも1年間持続したが、ドネペジル10mg/日を中断なく服用していた群で効果が持続していた¹⁸⁾。我が国の重度のAlzheimer型認知症における23mg/日と10mg/日のRCTではSIBとCIBIC-Plusに有意差はみられず、我が国においては10mg/日が適量であることが示された¹⁹⁾。

ガランタミン24mg/日の重度Alzheimer型認知症に対する1つのRCTでは認知機能(SIB)は改善したが、ADLの改善に効果はなかった²⁰⁾。Alzheimer型認知症の重症度とChEI、メマンチンの有効性のメタ解析では、いずれの薬剤も重症度に関わらず、認知機能、ADL、BPSDに軽度改善を示したが、メマンチンのADL改善効果は重度患者でより顕著であった²¹⁾。

4. ChEIとメマンチン併用

ドネペジル内服中の中等度から重度のAlzheimer型認知症患者にメマンチン20mgを24週間投与したRCTでは、SIB、ADCS-ADL₁₉、CIBIC-Plusが有意に改善した²²⁾。同じRCTで行動異常をNPIで評価すると、メマンチン併用はドネペジル単独と比べて、NPIのスコアを有意に減少させ、12項目のうち、興奮/攻撃性、食欲、易刺激性/不安定を有意に改善させた²³⁾。295例の中等度から重度のAlzheimer型認知症患者にドネペジル10mgを3ヵ月投与した後にランダムにメマンチンを併用・非併用し、52週間検討したDOMINO-AD研究がある。ドネペジル群とドネペジル脱落群、メマンチン併用群とプラセボ併用群ではともにMMSE、Bristol Activity of Daily Living Scale (BADLS)に差を認めたが、いずれも統計学的有意差はなく、ドネペジル単独に対してドネペジル、メマンチン併用の利点は見いだせなかった²⁴⁾。DOMINO-AD研究終了後3年間追跡調査した二次解析では、最初の1年間にドネペジルを中止した群でナーシングホーム入所のリスクが上昇したことから²⁵⁾、薬剤の中断には注意が必要である。

ChEI内服中の中等度から重度のAlzheimer型認知症患者にメマンチン28mgを24週間投与したRCTでは、メマンチン併用でSIB、CIBIC-Plus、NPI、verbal frequency testを有意に改善したが、ADCS-ADL₁₉に有意差はなかった²⁶⁾。中等度から重度のAlzheimer型認知症に対するメマンチンとChEIの併用療法に関する3つのRCTのシステマティックレビューとメタ解析では、併用6ヵ月後に、全般的スコア、認知機能、行動や気分軽度の改善が示されている²⁷⁾。軽度から中程度のAlzheimer型認知症患者に対するChEIとメマンチンの併用療法の利点は得られなかった²⁸⁾。

Alzheimer型認知症の進行を遅らせる抗認知症薬の効果判定にはRCTのみならず、長期間の観察研究が重要であることが指摘されている²⁹⁾。201人のAlzheimer型認知症患者を6年間追跡した縦断的観察研究では、ChEIは機能障害や死亡までの期間を、メマンチンは死亡ま

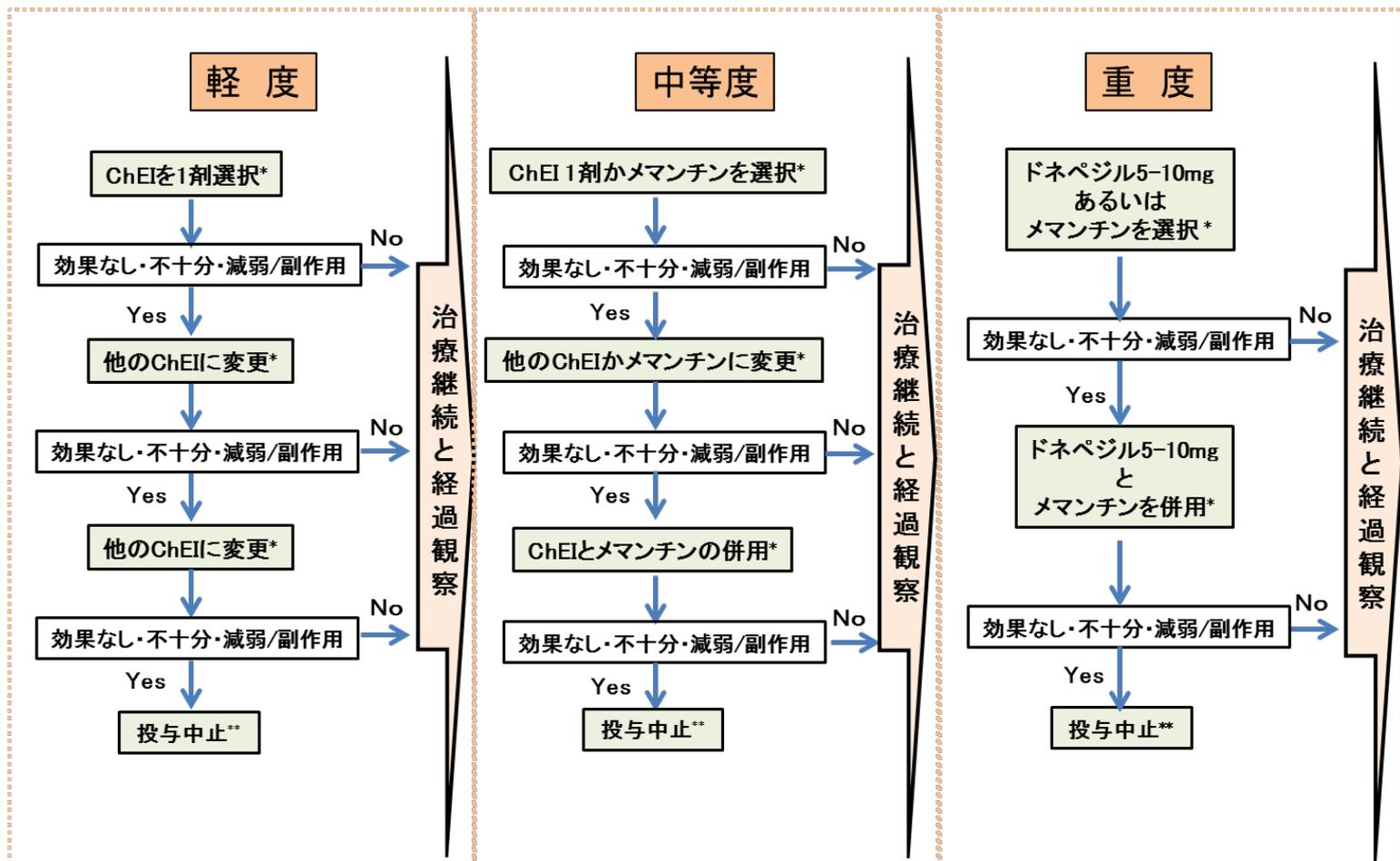
での期間を延長させることが示された³⁰⁾。

5. 我が国での保険診療ではいずれの薬剤も副作用に注意しながら漸増し、重度 Alzheimer 型認知症にはドネペジル 10mg までの増量が認められている。メマンチンは中等度から重度の Alzheimer 型認知症に適用が認められ、ChEI との併用も可能である。リバスチグミンパッチではこれまでの 3 ステップ漸増法に加え、忍容性が良好な症例には 9→18mg/日の 1 ステップ漸増法が可能となった(表 1)。副作用の詳細については、各薬剤の添付文書と CQ3A6 を参照されたい。
6. 治療のアルゴリズム (図 1)。
 - (1) 軽度：各薬剤の特徴を考慮して、ChEI のいずれか 1 剤を選択して投与する。効果がないか不十分や減弱、あるいは副作用で継続できなくなった場合には他の ChEI への変更を考慮する。さらに、効果がないか不十分や減弱、あるいは副作用で継続できなくなった場合には他の ChEI への変更を考慮する。
 - (2) 中等度：各薬剤の特徴を考慮して、ChEI の 1 剤かメマンチンを選択して投与する。いずれの薬剤も効果がないか、不十分や減弱、あるいは副作用で継続できなくなった場合には、他の ChEI かメマンチンに変更する。ChEI、メマンチン単剤で効果がないか不十分や減弱の場合には、双方の併用も考慮する。
 - (3) 重度：ドネペジル 5-10mg あるいはメマンチンを選択して投与する。単剤で効果がないか不十分や減弱の場合には双方の併用も考慮する。いずれの薬剤も効果不十分か減弱、あるいは副作用で継続できなくなった場合には投与中止を考慮する。薬剤の中断により、認知機能低下が急速に進行する例があり、投与中止の判断は慎重にすべきである。

表1. Alzheimer型認知症治療薬の特徴

薬剤	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン	メマンチン
分類	ピペリジン系	アルカロイド系	カルバメート系	アダマンタン誘導体
作用機序	AChE阻害	AChE阻害 nAChRアロステリック 増強作用	AChE阻害/BuChE阻害	NMDA受容体 拮抗剤
適用	①軽度～中等度 5mg ②重度 10mg	軽度～中等度 24mg	軽度～中等度 18mg	中等度～重度 20mg
用量	①3mg(2週)→5mg ②5mg(1月)→10mg	8mg(1月)→16mg(1月) →24mg	①4.5mg(1月)→9mg(1月) →13.5mg(1月)→18mg ②9mg(1月)→18mg	5mg(1週)→10mg(1週) →15mg(1週)→20mg
用法	1日1回	1日2回	1日1回 パッチ剤	1日1回
半減期 (時間)	70-80	5-7	3.4	60-80
最高濃度 到達(時間)	3-5	0.5-1	8	1-7
代謝	肝臓 CYP2A6, 3A4	肝臓 CYP2D6	非CYP	腎排泄

副作用については、各薬剤の添付文書とCQ3A6を参照。



*薬剤の特徴を考慮して選択。

**急速に認知機能低下進行例があり、投与中止の判断は慎重に。

図1. 病期別の治療薬剤選択のアルゴリズム

CQ 番号	CQ6-8
CQ 本文	Alzheimer 型認知症の非薬物療法は
検索日	2015 年 7 月 2 日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease/therapy"[Majr] OR (Alzheimer[TI] AND (therapy[TI] OR therapeutic[TI] OR treatment[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	11,918
#02	"Alzheimer Disease/drug therapy"[Mesh] OR (Alzheimer[TI] AND ("drug therapy"[TI] OR chemotherapy[TI] OR "endocrine therapy"[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	10,136
#03	#1 NOT #2	5,066
#04	#3 AND 2009:2015[DP]	1,877
#05	#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	1,566
#06	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI])	23
#07	#5 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI])	19
#08	#6 OR #7	42
#09	#5 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ((random*[TI] OR RCT[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) NOT (#6 OR #7)	127

No.	検索式	検索件数
#01	Alzheimer病/TH OR Alzheimer病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))	26,399
#02	#1 AND ((SH=治療の利用,治療,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法) OR 治療/TI OR 療法/TI)	4,897
#03	#1 AND ((SH=薬物療法) OR 薬物療法/TH OR 薬理作用/TH OR 薬物療法/TI OR 薬物治療/TI OR 化学療法/TI)	7,797
#04	#2 NOT #3	2,051
#05	#4 AND (DT=2009:2015)	986
#06	#5 AND ((RD=メタアナリシス,診療ガイドライン) OR システムティックレビュー/TH OR メタアナリシス/TH OR 診療ガイドライン/TH OR メタアナリシス/TI OR システムティックレビュー/TI OR システムティック・レビュー/TI)	19
#07	#5 AND (臨床試験/TH OR (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR ランダム/TI OR 比較試験/TI OR 臨床試験/TI)	37
#08	#5 AND (PT=総説)	26
#09	#6 OR #7 OR #8	75

採用論文リスト (候補)

- 1) APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, Blass DM; Steering Committee on Practice Guidelines, McIntyre JS, Charles SC, Anzia DJ, Cook IA, Finnerty MT, Johnson BR, Nininger JE, Schneidman B, Summergrad P, Woods SM, Berger J, Cross CD, Brandt HA, Margolis PM, Shemo JP, Blinder BJ, Duncan DL, Barnovitz MA, Carino AJ, Freyberg ZZ, Gray SH, Tonnu T, Kunkle R, Albert AB, Craig TJ, Regier DA, Fochtmann LJ. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Am J Psychiatry. 2007; 164(12 Suppl): 5-56.
- 2) Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C, Spector A, Fazio S, Bond J, Kivipelto M, Brodaty H, Rojo JM, Collins H, Teri L, Mittelman M, Orrell M, Feldman HH, Muñoz R. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010; 30(2): 161-78. doi: 10.1159/000316119.

- 3) Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
- 4) Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260.pub2.
- 5) Alves J, Magalhães R, Thomas RE, Gonçalves OF, Petrosyan A, Sampaio A. Is there evidence for cognitive intervention in Alzheimer disease? A systematic review of efficacy, feasibility, and cost-effectiveness. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013; 27(3): 195-203. doi: 10.1097/WAD.0b013e31827bda55.
- 6) Clare L, Linden DE, Woods RT, Whitaker R, Evans SJ, Parkinson CH, van Paasschen J, Nelis SM, Hoare Z, Yuen KS, Rugg MD. Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: a single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010; 18(10): 928-39. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d5792a.
- 7) Thivierge S, Jean L, Simard M. A randomized cross-over controlled study on cognitive rehabilitation of instrumental activities of daily living in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014; 22(11): 1188-99. doi: 10.1016/j.jagp.2013.03.008.
- 8) Woods B, Spector AE, Jones CA, Orrell M, Davies SP. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD001120. DOI: 10.1002/14651858.CD001120.pub2. (Woods B, Spector A, Jones C, Orrell M, Davies S. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1)
- 9) Cotelli M, Manenti R, Zanetti O. Reminiscence therapy in dementia: a review. *Maturitas.* 2012; 72(3): 203-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.04.008.
- 10) Subramaniam P, Woods B. The impact of individual reminiscence therapy for people with dementia: systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2012; 12(5): 545-55. doi: 10.1586/ern.12.35.
- 11) Huang HC, Chen YT, Chen PY, Huey-Lan Hu S, Liu F, Kuo YL, Chiu HY. Reminiscence Therapy Improves Cognitive Functions and Reduces Depressive Symptoms in Elderly People With Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16(12): 1087-94. doi: 10.1016/j.jamda.2015.07.010.
- 12) Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, Rivière D, Vellas B. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Feb;55(2):158-65.
- 13) Pitkälä K, Savikko N, Poysti M, Strandberg T, Laakkonen ML. Efficacy of physical exercise intervention on mobility and physical functioning in older people with dementia: a systematic review. *Exp Gerontol.* 2013; 48(1): 85-93. doi: 10.1016/j.exger.2012.08.008.
- 14) Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 4: CD006489. doi: 10.1002/14651858.CD006489.pub4.
- 15) Farina N, Rusted J, Tabet N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2014; 26(1): 9-18. doi: 10.1017/S1041610213001385.
- 16) Vink AC, Bruinsma MS, Scholten RJPM. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD003477. doi: 10.1002/14651858.CD003477.pub2. (Vink AC, Bruinsma MS, Scholten RJPM. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 9)
- 17) Ueda T, Suzukamo Y, Sato M, Izumi S. Effects of music therapy on behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2013; 12(2): 628-41. doi: 10.1016/j.arr.2013.02.003.
- 18) Salami O, Lyketsos C, Rao V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011; 26(8): 771-82. doi: 10.1002/gps.2609.

19) Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, Peacock S, Hawranik P. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behavior, and psychiatric disturbances in dementia. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 2: CD003946. doi: 10.1002/14651858.CD003946.pub4.			
推奨文		非薬物療法の治療効果は、患者の嗜好や実施者の力量に大きく左右されるため、治療法の優劣を決めることに意味は乏しい。患者が進んで参加できることが大切であり、必要に応じて複合的に行われることが望ましい。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

非薬物療法は、認知症者の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) の治療に際しては、薬物療法に優先して考慮され実施されるべきである。ただ、非薬物療法であっても、特に認知に焦点を当てたアプローチは、ネガティブな影響を引き起こす可能性があることに留意しておかなければならない¹⁾。Alzheimer 型認知症での有効性に関する高いレベルのエビデンスは、今後の課題である。なお、認知症全般に対する非薬物療法については CQ3A-7-1・CQ3A-7-2・CQ4C-1 を、BPSD に対する非薬物療法の効果については CQ3B-1 から CQ3B-7 を参照されたい。

1. 認知に焦点を当てたアプローチ

Reality orientation (RO) は、患者に対し正しい日時や場所、人物などの情報を繰り返し教示することで、現実見当識を高めようとする、認知に焦点を当てた介入である。最近のレビューでは、集団で行われる定型 RO は、認知刺激 (療法) に属するものとして扱われることも多い²⁾³⁾。

認知刺激 (療法) は、元来 RO から発展してきたものだが、集団で行う活動や話し合いに参加することで、認知機能や社会的機能を全般的に強化しようとする治療法であり種々雑多なものが含まれている。Alzheimer 型認知症に対する効果については、認知機能に対して一定の効果が期待できるとされるが、エビデンスレベルはまだ高くはない³⁾。

認知機能訓練 (認知トレーニング) と認知リハビリテーション (認知リハ) の意味する内容については CQ3A-7(1)を参照されたい³⁾⁴⁾。ただ、これらの用語は、厳密な区別がされずに使用されていることが多いため、注意が必要である。

認知症患者に対する認知トレーニング 11 研究 (ランダム化比較試験 randomized controlled trial; RCT) のメタアナリシスでは、有意な効果は認められていない⁴⁾。Alzheimer 型認知症で、全般的認知機能に有益とするメタアナリシスもあるが⁵⁾、各研究の質の問題および研究間の異質性が高いため、解析の妥当性には疑問が残る⁴⁾。また、認知リハの RCT 研究では、自覚症状や手段の日常生活動作 (instrumental activities of daily living; IADL) に有効とする報告もあるが⁶⁾⁷⁾、症例数は少なく、エビデンスレベルは低い。

2. 認知以外に焦点を当てたアプローチ

回想法は、認知症者が過去を回想し、周囲が受容的・共感的に傾聴することで、人生の再評価を促し自尊心の向上をはかる治療法である。Alzheimer 型認知症を対象とした RCT は少なく、有効性の有無を確言することは現時点では困難である⁸⁾¹¹⁾。

運動療法は、Alzheimer 型認知症者における身体機能や日常生活動作 (activities of daily living; ADL) の増悪を軽減する¹²⁾¹⁴⁾。また、認知機能の低下をより緩徐にする可能性も指摘されている¹⁵⁾。ただ、研究間の異質性が

大きいことには注意が必要である¹⁴⁾。

音楽療法は、心身の健康のために音楽を治療法として応用することと定義される。不安を初めとする BPSD 改善に幾らか有効とされるが、研究の質および研究間の異質性の問題があるため、現時点でのエビデンスレベルは低い¹⁶⁾¹⁷⁾。

光療法に関しては、Alzheimer 型認知症の睡眠障害に対して有望な治療法とされるが¹⁸⁾、質の高い研究は未だ少なく、報告間の異質性も大きいため、解釈には慎重を要する¹⁹⁾。

(なお、文献 3, 8-11, 13, 14, 16-19 はハンドサーチによる)

CQ 番号	CQ6-9
CQ 本文	Alzheimer 型認知症のケアのポイントは
検索日	2015 年 7 月 2 日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease/therapy"[Majr] OR (Alzheimer[TI] AND (therapy[TI] OR therapeutic[TI] OR treatment[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	11,918
#02	"Counseling"[Mesh] OR counsel*[TI]	41,007
#03	#1 AND #2	39
#04	#3 AND 2009:2015[DP]	12
#05	#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	10
#06	"Patient Care"[Majr] OR ((care[TI] OR intervention[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	289,187
#07	#1 AND #6	568
#08	#7 AND 2009:2015[DP]	121
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	83
#10	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI])	1
#11	#9 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI])	4
#12	#9 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ((random*[TI] OR RCT[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])))	11
#13	#10 OR #11 OR #12	15

No.	検索式	検索件数
#01	Alzheimer病/TH OR Alzheimer病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))	26,399
#02	患者管理/TH OR カウンセリング/TH OR ケア/TI OR カウンセリング/TI	524,644
#03	#1 AND #2	1,880
#04	#3 AND (DT=2009:2015)	1,113
#05	#4 AND ((RD=メタアナリシス,診療ガイドライン) OR システマティックレビュー/TH OR メタアナリシス/TH OR 診療ガイドライン/TH OR メタアナリシス/TI OR システマティックレビュー/TI OR システマティック・レビュー/TI)	10
#06	#4 AND (臨床試験/TH OR (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR ランダム/TI OR 比較試験/TI OR 臨床試験/TI)	40
#07	#4 AND (PT=総説)	5
#08	#5 OR #6 OR #7	51

採用論文リスト

- 1) APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, Blass DM; Steering Committee on Practice Guidelines, McIntyre JS, Charles SC, Anzia DJ, Cook IA, Finnerty MT, Johnson BR, Nininger JE, Schneidman B, Summergrad P, Woods SM, Berger J, Cross CD, Brandt HA, Margolis PM, Shemo JP, Blinder BJ, Duncan DL, Barnovitz MA, Carino AJ, Freyberg ZZ, Gray SH, Tonnu T, Kunkle R, Albert AB, Craig TJ, Regier DA, Fochtmann LJ. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Am J Psychiatry. 2007; 164(12 Suppl): 5-56.
- 2) Brownie S, Nancarrow S. Effects of person-centered care on residents and staff in aged-care facilities: a systematic review. Clin Interv Aging. 2013; 8: 1-10. doi: 10.2147/CIA.S38589.

- 3) Li J, Porock D. Resident outcomes of person-centered care in long-term care: a narrative review of interventional research. *Int J Nurs Stud.* 2014; 51(10): 1395-1415. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.04.003.
- 4) Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Baio G, Morris S, Patel N, Omar RZ, Katona C, Cooper C. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2014; 205(6): 436-42. doi: 10.1192/bjp.bp.113.141119.
- 5) Chenoweth L, King MT, Jeon YH, Brodaty H, Stein-Parbury J, Norman R, Haas M, Luscombe G. Caring for Aged Dementia Care Resident Study (CADRES) of person-centred care, dementia-care mapping, and usual care in dementia: a cluster-randomised trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8(4): 317-25. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70045-6.
- 6) Rokstad AM, Røsvik J, Kirkevold Ø, Selbaek G, Saltyte Benth J, Engedal K. The effect of person-centred dementia care to prevent agitation and other neuropsychiatric symptoms and enhance quality of life in nursing home patients: a 10-month randomized controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013; 36(5-6): 340-53. doi: 10.1159/000354366.
- 7) van de Ven G, Draskovic I, Adang EM, Donders R, Zuidema SU, Koopmans RT, Vernooij-Dassen MJ. Effects of dementia-care mapping on residents and staff of care homes: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. *PLoS One.* 2013; 8(7): e67325. doi: 10.1371/journal.pone.0067325.
- 8) Neal M, Barton Wright P. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD001394. doi: 10.1002/14651858.CD001394. (Neal M, Wright PB. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1)
- 9) Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG; Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(11): 1996-2021.
- 10) Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C, Spector A, Fazio S, Bond J, Kivipelto M, Brodaty H, Rojo JM, Collins H, Teri L, Mittelman M, Orrell M, Feldman HH, Muñoz R. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 30(2): 161-78. doi: 10.1159/000316119.
- 11) Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry.* 2012; 169(9): 946-53. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101529.
- 12) Jensen M, Agbata IN, Canavan M, McCarthy G. Effectiveness of educational interventions for informal caregivers of individuals with dementia residing in the community: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015; 30(2): 130-43. doi: 10.1002/gps.4208.

推奨文

患者の意向を尊重し、敬意と共感を持って対応することが重要である。Alzheimer 型認知症に特化したケアの手法は確立されていないので、一般的な認知症ケアが Alzheimer 型認知症にも適用される。パーソンセンタードケアという理念やバリデーション、ユマニチュードといった技法が提

		唱されている。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

ケアの領域は医学的エビデンスを出しにくい分野であり、エビデンスレベルが低いことが、ケアが無効なことを意味する訳ではないことに留意しなければならない。認知症者の意向を尊重し、敬意と共感を持って対応することは、人としての尊厳に関わることであり、エビデンスの有無に拘わらず守るべき原則である。なお、認知症全般に対するケアや指導支援については、CQ3A-7-1 および CQ4C-1 から CQ4C-5 を参照されたい。

介護者が患者に対する姿勢として、米国精神医学会（APA）の治療ガイドラインの中で推奨されている一般的原则は以下の通りである¹⁾。

- ・患者の能力低下を理解し、過度に期待しない
- ・急速な進行と新たな症状の出現に注意する
- ・簡潔な指示や要求を心掛ける
- ・患者が混乱したり怒り出したりする場合は要求を変更する
- ・失敗に繋がるような難しい作業を避ける
- ・障害に向かい合うことを強めない
- ・穏やかで、安定した、支持的な態度を心掛ける
- ・不必要な変化を避ける
- ・できる限り詳しく説明し、患者の見当識が保たれるようなヒントを与える

ケアの領域で重視されている理念や技法について解説する。パーソンセンタード・ケアは、イギリスの心理学者 Tom Kitwood が提唱した、認知症を有する人々の視点を重視した認知症ケアの理念であり、具体的には、存在自体の絶対的な価値・独自性を尊重したアプローチ・その人の視点からの理解・ニーズを満たし支え合う環境の提供、を4つの柱としている。Alzheimer 型認知症のみを対象にした RCT は見当たらない。認知症全般を対象とした研究でも質の高いランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)は少数である²⁾⁴⁾。焦燥の減少に有効とする報告もあれば⁵⁾⁶⁾、否定的な報告もある⁷⁾。

バリデーションは、アメリカのソーシャルワーカー Naomi Feil により提唱されたコミュニケーションの具体的な技法であり、認知症者の感じている世界や現実を否定せずに寄り添うことを原則とし、認知症者の混乱した行動の裏には必ず理由がある⁸⁾と考える。Alzheimer 型認知症および類似疾患を、「認知の混乱」「日時・季節の混乱」「繰り返し動作」「植物状態」という4段階の変化として捉え、各段階に応じた関わり方を提案している。RCT は幾つか報告されているが、質の高い研究は少なく、現時点で有効性について確定的なことを述べることは出来ない⁸⁾。

ユマニチュードは、フランスで体育学を専攻していた Yves Gineste と Rosette Marescotti により開発された包括的コミュニケーションに基づいたケア技法であり、「あなたは大切な存在である」というメッセージを相手理解できる形で伝えることを目的としている。その人に適したケアのレベルを設定し、「見る・話す・触れる・立つ」ことの援助を4つの柱としている。ユマニチュードの有効性を検討した質の高い研究はないため、エビデンスは、これからの課題である。

介護者への介入についても記載しておく。Alzheimer 型認知症を対象とした RCT 研究から、介護者への教育や支援、ストレスマネジメントが、行動心理症状や介護負担、介護者の抑うつを軽減し、患者の施設入所時期を

遅らせるとの報告もみられる⁹⁾⁻¹²⁾。ただ、介入方法の多様さなど研究間の異質性も高く、現時点でのエビデンスレベルは低い。

(なお、文献 2-7, 9-12 はハンドサーチによる)

CQ 番号	CQ6-10
CQ 本文	Alzheimer 型認知症の社会的支援は
検索日	2015 年 7 月 2 日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Alzheimer Disease"[Majr] OR (Alzheimer[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	55,379
#02	#1 AND ("Social Support"[Mesh] OR social support*[TI])	470
#03	#1 AND ("Health Resources"[Mesh] OR health resource*[TI] OR social resource*[TI])	47
#04	#1 AND (health care system*[TI] OR healthcare system*[TI])	5
#05	#1 AND ("Social Welfare"[Mesh] OR "social welfare"[TI] OR "welfare system"[TI])	11
#06	#2 OR #3 OR #4 OR #5	526
#07	#6 AND 2009:2015[DP]	132
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	110
#09	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	12
#10	#8 NOT #9	98

No.	検索式	検索件数
#01	Alzheimer病/TH OR Alzheimer病/TI OR アルツハイマー病/TI OR ((Alzheimer/TI OR アルツハイマー/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI))	26,399
#02	#1 AND 社会的対応/TI	5
#03	#1 AND (社会的支援/TH OR 社会的支援/TI)	142
#04	#1 AND (保健医療資源/TH OR 保健医療資源/TI OR 社会資源/TI)	12
#05	#1 AND (保健医療サービス/TI OR 保健サービス/TI)	0
#06	#1 AND (社会福祉/TH OR 社会福祉/TI OR 福祉制度/TI)	53
#07	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	196
#08	#7 AND (DT=2009:2015)	128
#09	#8 AND ((RD=メタアナリシス,診療ガイドライン) OR システマティックレビュー/TH OR メタアナリシス/TH OR 診療ガイドライン/TH OR メタアナリシス/TI OR システマティックレビュー/TI OR システマティック・レビュー/TI)	1
#10	#8 AND (臨床試験/TH OR (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR ランダム/TI OR 比較試験/TI OR 臨床試験/TI)	0
#11	#8 AND (PT=総説)	2
#12	#9 OR #11	3
#13	#8 AND (PT=会議録除く) NOT #12	99

採用論文リスト

- 1) 三宅貴夫. 社会資源(第4章 治療とケア).「最新医学別冊,アルツハイマー病 改定第2版」pp184-193. 最新医学社, 大阪, 2014
- 2) 栗田主一. 認知症の人を支える地域のしくみ. BIO Clinica 29(7), 635-639, 2014
- 3) 遠藤英俊. 包括医療・連携(第4章 治療とケア).「最新医学別冊,アルツハイマー病 改定第2版」pp131-137. 最新医学社, 大阪, 2014
- 4) 本間昭. 認知症者・家族に対する社会的支援 この10年と今後(アルツハイマー病への新たな挑戦 AD 治療薬登場後の10年と今後). Progress in Medicine30(8), 2121-2125, 2010
- 5) 田山輝明, 金川洋. 成年後見制度を自分の意思で利用する. 老年精神医学雑誌 26(4), 384-390, 2015
- 6) 武田章敬. 認知症の人を地域で支えるために医師に期待されること(トラックセクション3 認知症を

回答文

介護負担を軽減するためには、初期から社会的支援を積極的に活用することが必要である。そのためには、利用可能な制度や社会的支援について、ある程度、知っておくことが望ましい。

解説・エビデンス

若年性認知症に対する経済的支援・生活支援の詳細については、CQ5D-1 から CQ5D-4 を参照されたい。

1. 公的介護

40 歳以上であれば、認知症疾患は介護保険の対象となる¹⁾。介護保険の申請・認定を経てのサービス利用を早い時期から積極的に考えておく必要がある。

在宅介護支援（居宅サービス）としては、訪問サービス（訪問介護、訪問看護など）、デイサービス（通所介護）/デイケア（通所リハ）、ショートステイが重要である¹⁾²⁾。訪問介護では、ホームヘルパーが在宅を訪問し日常生活上の介護を行う。デイサービス/デイケアでは、昼間に施設に通所して介護あるいはリハビリを受ける。ショートステイでは、施設介護支援を提供する施設に短期間入所する。グループホーム（認知症対応型共同生活介護施設）も介護保険上は在宅介護支援となる¹⁾。その他の在宅介護支援としては、訪問リハや訪問入浴介護などがある³⁾。

施設介護支援としては、介護老人福祉施設（特別養護老人ホーム）・介護老人保健施設（老人保健施設）・介護療養型医療施設（療養型医療施設）の 3 種がある¹⁾。さらに、地域密着型サービスの 1 つとして、小規模多機能型居宅介護があり、一施設で通所・訪問・泊まりのサービスを提供することが可能となっている¹⁾⁴⁾。

2. 医療

認知症疾患医療センターは、都道府県および政令指定都市により設置される認知症を専門とした、地域で中核的な役割を担う医療センターであり、その役割は、認知症の診断・BPSD への対応・専門医療相談などである⁴⁾。また、医療で提供されるデイケアとしては重度認知症患者デイケアがあり、入院施設としては認知症疾患治療病棟がある¹⁾。

3. 所得補償

認知症疾患のために、長期にわたり日常生活や社会生活が困難になった場合、一定レベル以上の障害を有し、受給要件を満たしていれば、障害年金の対象となる¹⁾。また、特別障害者手当は「精神または身体に著しい重度の障害を有するために日常生活において常時特別の介護を必要とする在宅で 20 歳以上の者」に対して支給されるが、所得制限があり、施設に入所している場合は支給されない¹⁾。

4. 他の支援

通院医療費の助成（自立支援医療制度）は、指定医療機関において通院医療費の自己負担額が軽減される制度である⁴⁾。また、精神障害者保健福祉手帳は、精神障害のために長期にわたって日常生活や社会生活に制約があると認められた場合に、障害に応じて交付される⁴⁾。これらの詳細については、CQ5D-2 を参照されたい。

5. 成年後見制度と日常生活自立支援事業

成年後見制度は、認知症などの疾患により意思能力を損なわれた人々が、残された能力を活用し、安全で自分らしい生活を送ることを可能にするための制度であり、法定後見制度（後見、保佐、補助）と任意後見制度を含む⁵⁾。また、日常生活自立支援事業は、社会福祉協議会が中心となって運営している制度であり、判断能力が不十分な人が、福祉制度を活用し自立した生活が可能になるよう、本人との契約により援助する制度である¹⁾。両者の詳細については、CQ5C-2を参照されたい。

6. 利用可能な各種機関

地域において、認知症に関する最初の相談窓口になるのが、「地域包括支援センター」である。高齢者の在宅生活を支えるために、総合相談・支援、権利擁護、ケアマネジメント、介護予防などを行う公的機関である⁶⁾。また、認知症診断へのアクセスとその後の支援を一体的に提供することを目的として、「認知症初期集中支援チーム」が（2017年度末までに）全市町村に設置される予定である²⁾。

さらに、認知症にかかわる当事者団体としては、「公益社団法人 認知症の人と家族の会」があり、全都道府県に支部を持つ民間団体として活動しており、「認知症の電話相談」を行っている¹⁾。

（なお、文献1,3はハンドサーチによる）

CQ 番号	CQ7-1
CQ 本文	Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies;DLB) の診断基準と早期診断のポイントは
担当者	
検索日	2015 年 8 月 19 日(水)
検索式	

No.	検索式	検索性数
#01	"Lewy Body Disease/diagnosis"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (diagnosis[TI] OR diagnoses[TI] OR diagnostic[TI])) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	1479
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	625
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	581
#04	"Early Diagnosis"[Mesh] OR early diagnos*	80696
#05	#3 AND #4	19
#06	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	9
#07	#5 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Statistics as Topic"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR misdiagnosis[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI]) NOT #6	9
#08	"Lewy Body Disease/diagnosis"[Mesh] OR (("Lewy body"[TI] OR "Lewy bodies"[TI]) AND ("Dementia"[Majr] OR dementia[TI])) AND (diagnosis[TIAB] OR diagnoses[TIAB] OR diagnostic[TI]))	1686
#09	"Early Diagnosis"[Mesh] OR early OR "diagnostic criteria" OR "diagnostic accuracy" OR "diagnostic classification"[TI] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "differential diagnosis"	1625049
#10	#8 AND #9	770
#11	#10 AND 2009:2015[DP]	299
#12	#11 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	275
#13	#12 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	70
#14	#12 AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR "Multicenter Study"[PT] OR	80

	"Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT])	
採用論文リスト		
<p>1) Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. <i>Mov Disord.</i> 2014; 29:1010-1018.</p> <p>2) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. <i>Neurology.</i> 1996;47:1113-1124.</p> <p>3) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. <i>Neurology.</i> 2005;65:1863-1872</p> <p>4) Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. <i>Neurology.</i> 2011;77:875-882.</p> <p>5) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5). American psychiatric Publishing, 2013.</p> <p>6) Boeve BF. Mild cognitive impairment associated with underlying Alzheimer's disease versus Lewy body disease. <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> 2012; 18S1:S41-S44</p> <p>7) Jicha GA, Schmitt FA, Abner E, et al. Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. <i>Neurobiology of Aging</i> 2010; 31: 1805-1813</p> <p>8) Chiba Y, Fujishiro H Iseki E, et al, Retrospective Survey of Prodromal Symptoms in Dementia with Lewy Bodies: Comparison with Alzheimer's Disease. <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i> 2012;33: 273-281.</p> <p>9) Auning E, Rongve A, Fladby T et al. Early and Presenting Symptoms of Dementia with Lewy Bodies. <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i> 2011;32:202-208</p> <p>10) Cummings JL. Toward a molecular neuropsychiatry of neurodegenerative diseases. <i>Ann Neurol.</i> 2003; 5447-5454.</p> <p>11) Yoshita M, Arai H, Arai H et al. Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. <i>PLoS One</i> 2015;10:e0120540.</p>		
回答文	<p>DLB の臨床診断では、国際ワークショップ診断基準改訂版が使用される。また Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)の診断基準が示されている。病初期には記憶障害が目立たない場合があり、早期診断には、記憶以外の認知機能（注意、遂行機能、視空間認知など）の障害や、レム期睡眠行動異常症、パーキンソニズム、自律神経症状、嗅覚障害、うつ症状などの有無に留意することが早期診断のポイントとなる。</p>	

解説・エビデンス

1976 年以降、小阪が大脳皮質に広範な Lewy 小体の出現と進行性認知症を特徴とする一連の症例を報告し、びまん性

Lewy 小体病を提唱した。神経病理診断では、認知症疾患の 20%前後とされ、Alzheimer 型認知症に次いで多い変性性認知症疾患である。しかし厚生労働省の班研究によれば、DLB および認知症を伴うParkinson病 (Parkinson's disease with dementia;PDD)と診断された割合は 4.3%である。Lewy 小体病 (Lewy body disease; LBD)は Lewy 小体の存在を特徴とする病態のすべてを包含する疾患概念である。LBD には、Parkinson 病、PDD、自律神経症状で発症する純粋自律神経不全症 (pure autonomic failure, PAF)なども含まれる。また Lewy 小体は、病理学的検討により、中枢神経系以外、心臓などの末梢交感神経節や消化管などの内臓自律神経系での存在が報告され¹⁾、全身性疾患としての理解が広がっている。

1995 年第 1 回国際ワークショップで、Lewy 小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies, DLB)の名称と臨床診断基準が提唱された²⁾。第 3 回ワークショップで診断基準が改訂され、変動する認知障害、パーキンソニズム、繰り返す具体的な幻視の中核的特徴に加えて、示唆的特徴として、レム期睡眠行動異常症、顕著な抗精神病薬に対する過敏性、SPECTあるいは PET イメージングによって示される大脳基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下が挙げられた³⁾ (表 1)。中核的特徴の 2 つが該当すれば probable DLB (ほぼ確実)と診断するほか、中核的特徴が 1 つしか該当しない場合でも、示唆的特徴が 1 つ以上該当すれば probable DLB と診断する。また中核的特徴を認めない場合、示唆的特徴が 1 つ以上該当すれば possible DLB (疑い)とする。しかしながら、3 つの中核的特徴に RBD を加えた 4 症状のうち 2 つ以上満たした場合の正診率は、感度 88%、特異度 73%であり⁴⁾、特異度の向上が課題となっている。また 2013 年に発行された DSM-5 では Lewy 小体病を伴う認知症 (major neurocognitive disorder with Lewy bodies)と Lewy 小体病を伴う軽度認知障害 (minor neurocognitive disorder with Lewy bodies)の診断基準が示されている⁵⁾ (表 2)。

DLB は病初期に記憶障害がめだたない場合が少ないため、記憶障害以外に注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害などの有無を検討することが重要である。また認知障害のほかにも多様な臨床症状を呈しうる。これらの臨床症状に注目することは DLB の早期診断の手掛かりとして重要である。レム期睡眠行動異常は前駆段階から、しばしばみられる⁶⁾。このほか Alzheimer 型認知症の早期や前駆段階と比較した研究では、パーキンソニズム⁷⁾、歩行の障害⁸⁾、自律神経症状^{6,7,8)}、嗅覚障害⁶⁾、幻視^{6,7)}、せん妄^{7,9)}、睡眠障害や精神症状⁹⁾などが DLB の早期により多くみられることが報告されている。DLB などのシヌクレイノパチーとタウオパチーの症状の比較で、シヌクレイノパチーは幻覚、妄想、レム期睡眠行動異常を呈しやすく、タウオパチーは脱抑制一やアパシーを呈しやすいとの報告がある¹⁰⁾。MIBG 心筋シンチグラフィが DLB の早期診断に有用と報告されている¹¹⁾。DLB では向精神病薬への過敏性や失神、転倒など、予後悪化に直結する因子が多く、適切な疾患マネジメントのためには病早期からの適切な診断が重要である。

資料

表1 DLB の臨床診断基準 (2005)³⁾

1. 中心的特徴 (DLB の診断に必須)

社会的あるいは職業的機能に支障をきたす程度の進行性の認知機能の低下としての認知症。初期には持続的で著明な記憶障害は認めなくてもよいが、通常進行とともに明らかになる。注意、遂行機能、視空間認知のテストによって著明な障害がしばしばみられる

2. 中核的特徴 (Core features) (2 つあれば probable DLB、1 つあれば possible DLB)

- ・注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動
- ・典型的には、構築された具体的な繰り返される幻視
- ・特発性のパーキンソニズム

3. 示唆的特徴 (示唆的特徴が 1 つ以上、中核的特徴が 1 つ以上で probable DLB。中核的特徴を欠き、1 つ以上の示唆的特徴があれば possible DLB。示唆的特徴のみでは probable DLB と診断できない)

- ・レム期睡眠行動異常症

- ・抗精神病薬に対する重篤な過敏性
- ・SPECT または PET で示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下

4. 支持的所見(通常みられるが、診断的特異性は証明されていない)

繰り返す転倒あるいは失神、一過性の説明困難な意識喪失、高度の自律神経機能障害(たとえば起立性低血圧、尿失禁)、幻視以外の幻覚、体系化された妄想、うつ、CT や MRI で側頭葉内側部が比較的保たれる、SPECT、PET による後頭葉の活性低下を伴う全般性の取り込み低下、MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下、脳波上側頭部の一過性棘波を伴う全般性徐波化

5. DLB の診断の可能性が低い

- ・局所的な神経徴候や脳画像でみられる脳血管障害の存在
- ・部分的にあるいは全体的に臨床像を説明しうる他の身体疾患または脳疾患の存在
- ・重篤な認知症の時期になって初めてパーキンソンニズムが出現した場合

6. 症状の時間的連続性

DLB は認知症がパーキンソンニズムの前か同時に出現したときに診断されるべきである。PDD は、明らかな Parkinson 病の経過中に起こった認知症を記載するために用いられるべきである。実際の場合では、その臨床的状况に最も適した用語が用いられるべきで、Lewy 小体病(Lewy Body Disease)といった総称がしばしば役立つ。DLB と PDD の区別が必要な研究では、認知症の発症がパーキンソンニズム発症の1年以内の場合 DLB とする“1年ルール”を用いることが推奨される。それ以外の期間を採用した場合、データの蓄積や比較に混乱が生じることが予測される。臨床神経病理学的研究や臨床試験などの場合には、両者は Lewy 小体病もしくは α シヌクレイノパチーなどのカテゴリーにまとめてもよい

表2 Lewy小体病を伴う認知症(Major Neurocognitive Disorder with Lewy bodies)の診断基準(DSM-5)⁴⁾

- A. 認知症の基準を満たす
- B. その障害は潜行性に発症し緩徐に進行する
- C. その障害は中核的特徴および示唆的特徴の組み合わせによるほぼ確実(probable)な Lewy 小体病を伴う認知症または疑いのある(possible) Lewy 小体病を伴う認知症の基準を満たす。

ほぼ確実(probable)な Lewy 小体病を伴う認知症では、2つの中核的特徴、または1つ以上の中核的特徴と1つの示唆的特徴をもつ。

疑いのある(possible) Lewy 小体病を伴う認知症では、1つの中核的特徴のみ、または1つ以上の示唆的特徴をもつ。

(1) 中核的な特徴:

- (a) 著しく変動する注意および覚醒度をともなう認知の動揺
- (b) よく形作られ詳細な、繰り返し出現する幻視
- (c) 認知機能の低下に引き続いて起こる自然に発生したパーキンソンニズム

(2) 示唆的な診断的特徴:

- (a) レム期睡眠異常の基準を満たす。
- (b) 重篤な神経遮断薬に対する過敏性

D. その障害は脳血管障害、他の神経変性疾患、物質の作用、または他の精神疾患、神経疾患、全身性疾患ではうまく説明されない。

CQ 番号	CQ7-2
CQ 本文	Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies;DLB) と認知症を伴う Parkinson 病 (Parkinson's disease with dementia; PDD) の臨床、病理学的異同は
検索日	2015 年 8 月 19 日(水)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Lewy Body Disease/diagnosis"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (diagnosis[TI] OR diagnoses[TI] OR diagnostic[TI])) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	1470
#02	("Parkinson Disease"[Mesh] AND (Dementia[Mesh] OR "Cognition Disorders"[Mesh])) OR "Parkinson's disease dementia" OR "Parkinson disease dementia" OR (PDD AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	7140
#03	#1 AND #2	498
#04	#3 AND 2009:2015[DP]	213
#05	#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	201
#06	#5 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "differential diagnosis" OR diagnostic error* OR misdiagnosis)	41
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	14
#08	#6 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Statistics as Topic"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR misdiagnosis[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI]) NOT #7	27
#9	"Lewy Body Disease/diagnosis"[Mesh] OR (("Lewy body" OR "Lewy bodies") AND "Dementia/diagnosis"[Majr])	2187
#10	"Parkinson Disease/diagnosis"[Mesh] OR ("Parkinson disease" AND diagnosis[TI])	12576
#11	#9 AND #10	666
#12	#11 AND (criteria OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TI] OR "pathologic diagnosis")	249
#13	#12 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR	90

	overview[TI] OR "Longitudinal Studies"[Mesh]	
#14	#13 AND 1996:2015[DP]	87
#15	#14 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	73
#16	#15 NOT (#7 OR #8)	64

採用論文リスト

- 1) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47(5):1113-24.
- 2) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72
- 3) Morra LF, Donovick PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(6); 569-76
- 4) Lippa CF, Duda JE, Grossman M et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007;68(11):812-9.
- 5) 認知症疾患治療ガイドライン 2010. コンパクト版 2012. 日本神経学会監修、医学書院、東京
- 6) Emre M, Aarsland D, Brown R, et al: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22:1689-1707.
- 7) 水上勝義. パーキンソン病型認知症. ICD-10 精神科診断ガイドブック、中山書店、東京、p63-69、2013
- 8) 日本神経学会 (監修): 認知症疾患治療ガイドライン 2010: コンパクト版 2012、「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会 (編集)、医学書院、東京、p301

回答文

①Lewy 小体病 (Lewy body disease, LBD) は Lewy 小体を病理学的特徴とするすべての病態を包括する疾患概念である。② DLB と PDD の間に本質的な違いがあるという証拠はない。DLB と PDD は LBD という一つの疾患スペクトラムでとらえることができる。③研究等で用いられる操作的な基準として、認知症がパーキンソニズムに先行した場合 DLB、パーキンソニズムが認知症に 1 年以上先行した場合 PDD とする場合がある。

解説・エビデンス

1. DLB と PDD の用語上の問題

DLB は、 α -シヌクレインを主要構成成分とする Lewy 小体の出現を神経病理学的特徴とする認知症を指す用語として 1995 年第 1 回 DLB 国際ワークショップで提案された¹⁾。一方、PD としての経過後認知症を発症した場合「認知症を伴う Parkinson 病 (PDD)」と呼ばれてきた。国際ワークショップでは、パーキンソニズムが認知症発症の 1 年以上前から存在する場合を PDD とし、認知症発症がパーキンソニズム発症前あるいはパーキンソニズム発症後 1 年以内であれば DLB とした (1 年ルール)¹⁾。この 1 年ルールはその後の第 3 回ワークショップにおいても存続している²⁾。ただしこのルールは研究等で用いられる操作的な基準にすぎない。

2. DLB と PDD の異同

DLB のパーキンソニズムは PDD と比較して安静時振戦や左右差が少ない、処理速度、視空間認知機能、遂行機能、注

意機能などの認知機能障害は DLB の方がより大きい、病理学的に、DLB の方が Alzheimer 病理の併存が多く³⁾、また PDD の黒質の神経細胞脱落は DLB より高度なことなどが報告されている⁴⁾。しかしながら、両者の間に質的な差があるという証拠はない⁵⁾。

2006 年に開かれた PDD と DLB との境界に関するカンファレンスでは、「DLB と PDD の臨床症状と経過の違いから両者を区別することは正当化されるが、両者は α シヌクレイン封入体という共通の病変を有することから病因研究のためには単一の LBD モデルがより有用と考えられる」と結論している⁴⁾。なお PDD の診断基準も提唱されている(表)。中核的特徴として Parkinson 病と Parkinson 病の経過中に出現し進行する認知障害が挙げられ、アパシー、抑うつ気分あるいは不安感、複雑で構築化された幻視、被害妄想、不貞妄想あるいは幻の同居人などの妄想、過度の日中の眠気は PDD に関連する臨床的特徴に挙げられている^{6,7)}。

α -シヌクレインを主要構成成分とする Lewy 小体が、脳の神経細胞内や自律神経領域に多発する。分布によって、びまん型(新皮質型)、辺縁型、脳幹型、脳幹部にほとんどみられない大脳型に分類される。また多くの例で Alzheimer 病変を合併し、その程度により Alzheimer 型、通常型、Alzheimer 病変がみられない純粋型に分類される。病変の広がりには、延髄から上行、扁桃核から大脳皮質あるいは脳幹への進展、大脳皮質から脳幹方向に下行などいくつかの進展形式がある。このような病理の多様性が LBD の表現型のスペクトラムの広がりをもたらすと考えられている。

資料

表 PDD の診断基準^{6,7)}

I. 中核的な特徴(Core features)

1. Queen Square Brain Bank の診断基準による Parkinson 病の診断
2. 認知症は、Parkinson 病の経過中に潜在性に発症し緩徐に進行する。そして病歴、臨床、認知機能検査によって、一つ以上の認知領域が障害され、認知機能は病前のレベルよりも低下し、運動障害あるいは自律神経障害とは無関係に、日常生活(社会、職業、パーソナルケア)に支障をきたす程度の障害から診断される

II. 関連する臨床的特徴

1. 認知面の特徴

注意:自発的注意(spontaneous attention)、焦点的注意(focused attention)の障害、注意課題(attentional task)の遂行能力の低下、遂行能力は、1日のうちでも、また日によっても変動する

遂行機能:発動、計画、概念形成、規則性の発見、注意シフト、注意の保持を必要とするタスクにおける障害、精神活動の緩慢化(bradyphrenia)

視空間機能:視空間見当識、知覚または構成を必要とする課題における障害

記憶:最近の出来事についての自由再生、あるいは新しいことを学習することが必要な課題の障害。記憶は通常ヒントがあれば改善する、再認は自由再生よりも保たれる

言語:中核的な機能はたいてい保たれる。喚語障害や複雑な文章を理解する障害が見られることがある

2. 行動面の特徴

アパシー:自発性の低下、動機、興味、努力を要する行動の喪失

人格の変化と、抑うつ症状や不安を含む気分の変化

幻覚:通常は複雑な、構築された人物、動物、物体等の幻視

妄想:通常は被害的な妄想、不貞妄想あるいは幻の同居人

日中の過度の眠気

III. PDD を排除しないが、診断を不確かにする特徴

認知症の原因とは判定されないが、認知機能障害の原因となりうる他の異常の存在(たとえば、脳画像で認められる脳血管障害の存在)

運動症状の出現と認知症状出現の時間差が不明

IV. 認知障害の原因として他の状態や疾患が示唆される、以下があれば PDD の診断は不可能となる

全身疾患や全身の異常、または薬剤中毒による急性錯乱状態や、DSM-IV の大うつ病など、他の状態による認知症状や行動症状

NINDS-AIREN の診断基準による“Probable Vascular Dementia”に一致した特徴(神経学的検査において、片麻痺、感覚低下などの局所徴候および脳画像から脳血管性障害の証拠、そして、この両者の関係は以下の1つ以上によって示される:脳卒中後 3 カ月以内の認知症の発症、認知機能の突然の悪化、変動し階段状に進行する認知障害

(Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson’s disease. *Mov Disord*, 2007; 22: 1689-1707 より引用)

表 probable PDD と possible PDD の診断基準^{6,7)}

Probable PDD

A. 中核的な特徴:両者とも存在する

B. 関連する臨床的特徴:

4 つの認知領域の障害(変動する注意の障害、遂行機能障害、視空間認知障害、ヒントで改善する自由再生の障害)のうち少なくとも 2 つを含む、典型的な認知機能低下のプロフィール

行動症状(アパシー、抑うつ気分あるいは不安感、幻覚、妄想、過度の日中の眠気)のうち少なくとも 1 つの存在は、PDD を支持する。しかし行動症状がなくても PDD を除外しない

C. III にあげられた特徴は存在しない

D. IV にあげられた特徴は存在しない

Possible PDD

A. 中核的な特徴:両者とも存在する

B. 関連する臨床的特徴

著明なあるいは感覚性(流暢性)の失語、または注意機能が保持された記銘障害型の健忘(ヒントが与えられても、再認課題でも改善しない)など、1 つあるいはそれ以上の認知機能の領域における非典型的な認知障害のプロフィール

行動症状は存在してもしなくてもよい

C. III にあげられた特徴が一つ以上存在する

D. IV にあげられた特徴は存在しない

CQ 番号	CQ7-3
CQ 本文	Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies;DLB) の検査・画像所見の特徴は
担当者	
検索日	2015年7月5日(日)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Lewy Body Disease/diagnosis"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (diagnosis[TI] OR diagnoses[TI] OR diagnostic[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	1,470
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	616
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	572
#04	#3 AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]	194
#05	#3 AND ("3-Iodobenzylguanidine/diagnostic use"[Mesh] OR "Dopamine Plasma Membrane Transport Proteins"[Mesh])	37
#06	#3 AND (("magnetic resonance imaging" OR "single-photon emission computed tomography" OR "positron emission tomography" OR DAT scan* OR neuroimaging) OR ((MRI OR SPECT OR MIBG OR PET) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])))	179
#07	#4 OR #5 OR #6	230
#08	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	47
#09	#7 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Statistics as Topic"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR misdiagnosis[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI]) NOT #8	169

採用論文リスト

- 1) Yoshita M, et al. Diagnostic Accuracy of 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. PLoS ONE.2015;10(3): e0120540.
- 2) McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al.; DLB Study Group. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. Lancet Neurol. 2007;6(4):305-13.
- 3) Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, et al. Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015
- 4) Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, et al.; SCILLA Working Group. 123I-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography and 123

I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with lewy bodies from other dementias: A comparative study. Ann Neurol. 2016 Jul 11. doi: 10.1002/ana.24717.

5) イオフルパン診療ガイドライン第1版 2014年1月31日日本核医学会、日本脳神経核学研究会 pp7-8.

6) Nakatsuka T, Imabayashi E, Matsuda H, et al. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra. Neuroradiology. 2013;55(5):559-66.

7) Fujishiro H., et al. A follow up study of non-demented patients with primary visual cortical hypometabolism: Prodromal dementia with Lewy bodies. J Neurol Sci, 2013;334(1-2):48-54.

8) Tateno M, Kobayashi S, Shirasaka T, et al. Comparison of the usefulness of brain perfusion SPECT and MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26(5):453-7

9) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, et al. Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006;33(3):248-53.

10) Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. Neurology. 2009 ;73(4):273-8.

11) Zhou B, Wen M, Yu WF, et al. The Diagnostic and Differential Diagnosis Utility of Cerebrospinal Fluid α -Synuclein Levels in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. Parkinsons Dis. 2015;2015:567386. doi: 10.1155/2015/567386.

推奨文	DLB ではドパミントランスポーターシンチグラフィ、meta-iodobenzyleguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィでの取り込み低下が特徴的である。CT/MRI では内側側頭葉が比較的保たれる。また、脳血流 SPECT/FDG-PET で後頭葉の血流・糖代謝の低下がみられる。		
-----	--	--	--

推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)
-------	----------	--------------------	-------------------------------

解説・エビデンス

DLB では ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィやドパミントランスポーターシンチグラフィ (イオフルパン SPECT) にて取り込み低下がみられる。前者は 2012 年 3 月厚生労働省医療課長通知により、PD または DLB の診断のための使用を保険審査上認められ、後者は 2014 年より DLB 診断のための保険適用検査となっている。とりわけ ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィでは他の変性疾患に伴うパーキンソニズムを呈する疾患 (多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症など) との鑑別に有用であり¹⁾、ドパミントランスポーターシンチグラフィは Alzheimer 病との鑑別において有用性が高い²⁾。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィとドパミントランスポーターシンチグラフィを組み合わせると、DLB と Alzheimer 型認知症は感度 96.1%、特異度 90.7%で鑑別できるとする報告もある³⁾。また、临床上重要となる DLB と非 DLB 型認知症の鑑別診断能については、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィで感度 93%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 98%、ドパミントランスポーターシンチグラフィで感度 90%、特異度 76%、陽性的中率 49%、陰性的中率 97%と報告されている⁴⁾。

イオフルパン SPECT を診断に応用するには、以下の点に注意する。

- 1) DLB と他のパーキンソニズム (進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症など) との鑑別は、両者ともにシナプス前障害を有するために鑑別は困難である。
- 2) 血管性パーキンソン症候群では正常から軽度脱落、薬剤性パーキンソン症候群では正常を示すが、服用している薬剤を知っておく必要がある。
- 3) 三環系抗うつ薬や SSRI、SNRI、その他 (コカイン、アンフェタミン、リタリン、モディオダールなど覚醒作用のある薬剤) などはドパミントランスポーターやセロトニントランスポーターへの作用機序を有する薬剤との相互作用はイメージング結果に影響を及ぼすため、休薬や代替薬使用を考慮すべきである。コリンエステラーゼ阻害薬やドパミンや MAOB 阻害薬などの抗 Parkinson 病薬については検査結果にあまり影響しない⁵⁾。
- 4) 妊婦や脳イメージングに不同意のもの、コカインなどの興奮性物質に対する過敏性があるものは全体的禁忌である。イオフルパンが母乳に排出されるかは明確でないが、授乳は相対的禁忌である⁵⁾。
- 5) 肝機能障害、アルコール過敏、排尿障害、アレルギー体質の患者には同意を得た上で慎重に投与する。

頭部 MRI では海馬、海馬傍回は比較的保たれるが、脳幹部の萎縮について脳容積計測 (VSRAD) などの統計解析で診断できる場合もある⁶⁾。脳血流シンチグラフィでは Alzheimer 型認知症でも DLB でも後頭葉、後部帯状回、楔前部の血流低下がみられ、両者の鑑別はしばしば困難であるが、Alzheimer 型認知症では海馬の血流が低下するのに対して DLB では比較的保たれ、DLB では Alzheimer 型認知症に比較して一次視覚野の血流、代謝の低下が早期からみられることも特徴である⁷⁾。25 例の probable DLB 患者を対象とした脳血流シンチグラフィの解析では 68%に後頭葉血流低下をきたしたとする報告がある⁸⁾。脳血流シンチグラフィで DLB の診断が難しい場合は MIBG 心筋シンチグラフィと組み合わせると診断精度が増すことも報告されている⁹⁾。

以上のことから、DLB においては MIBG 心筋シンチグラフィ、ドパミントランスポーターシンチ

グラフィ、MRI の VSRAD, 脳血流シンチグラフィ検査にてそれぞれ特徴的な異常が認められるが、単一の検査で診断が難しい場合は複数の検査を組み合わせることで診断精度が増すことが期待される。

さらに、アミロイド PET 検査にて DLB では Alzheimer 型認知症と同様に取り込み上昇がみられ、コリンエステラーゼ (ChE-PET) では後頭葉を中心に ChE の取り込みが低下することが知られている¹⁰⁾。

また、脳脊髄液のバイオマーカーでは Parkinson 病と同様に DLB で α -シヌクレイン値が低いとする報告が多いが有用性は現時点で確立していない。リン酸化 α -シヌクレインや α -シヌクレインオリゴマーが DLB の脳脊髄液中でパーキンソン病同様高いとする報告がある¹¹⁾。また DLB ではコントロールに比較して脳脊髄液の $A\beta$ 42 値が低い例が報告されている¹⁾。

CQ 番号	CQ7-4
CQ 本文	Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies;DLB) の経過と予後はどうか
検索日	2015 年 8 月 19 日(水)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Lewy Body Disease"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	2,293
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	1,037
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	976
#04	#3 AND ("Disease Progression"[Mesh] OR "Prognosis"[Mesh] OR clinical course* OR progression OR prognosis)	165
#05	#4 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	44
#06	#4 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Statistics as Topic"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR misdiagnosis[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI]) NOT #5	78
#07	#6 AND ("Lewy Body Disease"[Majr] OR Lewy body disease*[TI] OR "Lewy body dementia"[TI] OR "dementia with Lewy body"[TI])	62
#08	"Lewy Body Disease"[Majr] OR (("Lewy body" OR "Lewy bodies") AND dementia[TI])	2664
#09	#8 AND ("Disease Progression"[Mesh] OR "Prognosis"[Mesh] OR clinical course* OR progression[TI] OR prognosis[TI])	274
#10	#9 AND ("Mortality"[Mesh] OR "Survival Analysis"[Mesh] OR mortality OR survival)	26
#11	#10 AND 2006:2015[DP]	16
#12	#10 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	15
#13	#11 NOT (#5 OR #7)	7
採用論文リスト		

- 1) Stavitsky K, Brickman AM, Scarmeas N, The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. Arch Neurol. 2006;63:1450-1456.
- 2) Lopez OL, Wisniewski S, Hamilton RL, et al. Predictors of progression in patients with AD and Lewy bodies. Neurology. 2000;54(9):1774-1779.
- 3) Ballard C, O'Brien J, Morris CM, et al. The progression of cognitive impairment in dementia with Lewy bodies, vascular dementia and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16(5):499-503.
- 4) Helmes E, Bowler JV, Merskey H, et al. Rates of cognitive decline in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;15(2):67-71.
- 5) Williams MM, Xiong C, Morris JC, et al. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. Neurology. 2006;67(11):1935-1941.
- 6) Hanyu, H Sato T, Hirao K, et al. Differences in clinical course between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. European Journal of Neurology 2009, 16: 212–217
- 7) Breitve MH, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, et al. A systematic review of cognitive decline in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2014;6:53.
- 8) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(4):366-370.
- 9) Stubendorff K, Hansson O, Minthon L, et al. Differences in Survival between Patients with Dementia with Lewy Bodies and Patients with Alzheimer's Disease – Measured from a Fixed Cognitive Level. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;32(6):408-416

回答文

認知機能障害の進行について DLB と Alzheimer 型認知症に違いはみられないとする報告が多い。初診時や診断された時点から入院や死亡に至るまでの期間が DLB の方がより短いとする報告がある。

解説・エビデンス

DLB と Alzheimer 型認知症の経過や予後を比較したいくつかの研究がある。認知機能障害の進行^{1,6)}や生活機能障害の進行^{1,2)}については DLB と Alzheimer 型認知症に違いが見られないとする報告が多い。最近のメタ解析の結果でも、認知障害の進行に差は認められていない⁷⁾。一方、初診からエンドポイント（入所、入院、死亡）までの期間が DLB の方が短いとする報告⁶⁾や、認知症発症時から⁵⁾⁸⁾、あるいは診断時からの生存期間は DLB の方が短いとする報告がある⁹⁾。いずれにしても肺炎などの合併症が予後を悪化させることに留意する。

CQ 番号	CQ7-5
CQ 本文	Lewy 小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB) に対する治療方針はどのように立てるか
検索日	2015 年 7 月 5 日 (日)
検索式	
採用論文リスト	
	1) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. <i>Neurology</i> . 2005;65:1863-1872
回答文	DLB に対する治療方針としては、さまざまな臨床症状に対する対症的治療を計画する。それには薬物療法と非薬物療法が含まれる。

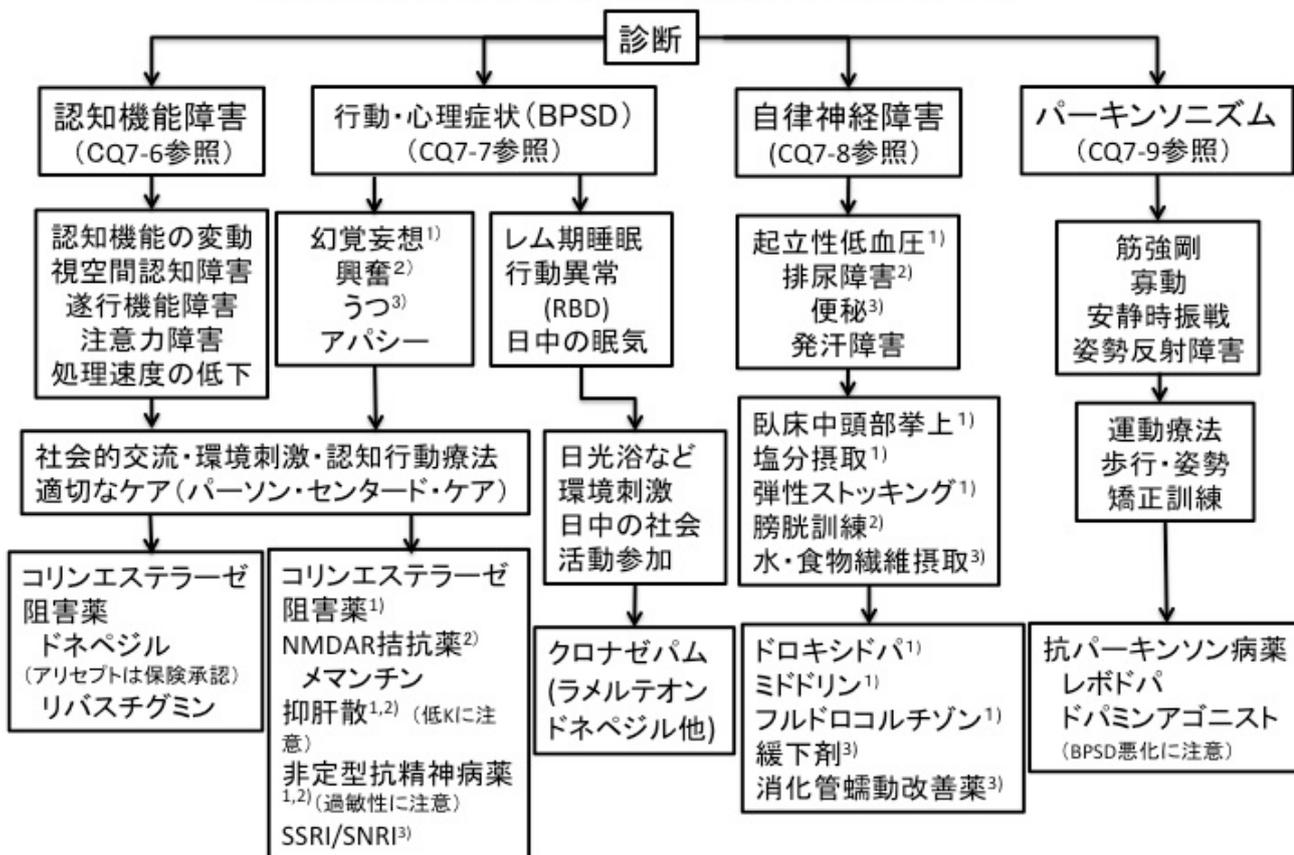
解説・エビデンス

DLB には認知機能障害、幻覚、妄想、うつ症状、アパシー、レム期睡眠行動異常をはじめとする行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)、錐体外路症状、自律神経症状が認められる。症状はさまざまであるため、患者ごとに治療の主要な標的とすべき臨床症状を見定め、治療方針を立てる。

DLB に対する治療は、非薬物療法と薬物療法に大別される。DLB は薬物療法で有害事象が現れやすいため、非薬物療法がとくに重要である。非薬物療法はケアや環境整備などからなる。認知機能障害に対してドネペジルが用いられるようになったが、BPSD、運動障害、自律神経障害に対しては対象治療薬による薬物療法と同時か、あるいは薬物療法に先行して実施されるべきである。第3回国際DLBワークショップ(2003)におけるDLBのマネージメントについての討議を参照されたい。

図1(一部の治療については適応外使用も含む)

DLBの臨床症状に応じた治療方針のアルゴリズム



CQ 番号	CQ7-6
CQ 本文	Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies;DLB) の認知障害の薬物療法はあるか
検索日	2015 年 7 月 5 日(日)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Lewy Body Disease"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	2,274
#02	"Cognition Disorders/therapy"[Mesh] OR ((cognition disorder* OR cognitive disorder*) AND (therapy OR therapeutic OR treatment))	30,957
#03	#1 AND #2	100
#04	#3 AND 2009:2015[DP]	37
#05	#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	34
#06	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	11
#07	#5 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh]) NOT #6	7

採用論文リスト

- 1) Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):135-43.
- 2) Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD006504.
- 3) Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. Donepezil-DLB Study Investigators. *Ann Neurol*. 2012;72(1):41-52.
- 4) Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al.; Donepezil-DLB Study Investigators. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(3-4):229-41.
- 5) Mori E, Ikeda M, Nagai R, et al. Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of Phase III trial. *Alzheimers Res Ther*. 2015 Feb 3;7(1):5.
- 6) Ikeda M, Mori E, Matsuo K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):4.
- 7) McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a

randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356 (9247):2031-6.

- 8) Edwards K, Royall D, Hershey L, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(6):401-5.
- 9) Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509-18.
- 10) Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*. 2012;27(10):1230-8.
- 11) Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, et al. Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia. *Int J Clin Pract*. 2008;62(10):1581-7.
- 12) Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):613-8.

推奨文		DLB 患者の認知機能障害に対してコリンエステラーゼ阻害薬や N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体拮抗薬の有効性を示す報告がある。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

DLB では診断基準にあるように、変動する認知障害、幻視、妄想などの精神症状、遂行機能障害、パーキンソンニズムなどの運動障害、便秘や立ちくらみなどの自律神経障害、レム睡眠行動異常など多彩な症状をきたし得るため、それぞれの症状に応じた薬物治療が求められる。特に認知機能障害、精神症状についてはコリンエステラーゼ阻害薬やメマンチンの有用性が報告されている。本邦では DLB の認知機能障害に対して、アリセプト®が保険適応である。これまで行なわれた 10 の大規模臨床試験(RCT)のメタアナリシスでは、両者とも安全性は高く全般的印象度は改善するが、認知機能改善効果はコリンエステラーゼ阻害薬のみに認められている¹⁾。また、2014年のコクランレビューによると、PDD 患者において6つの大規模試験で全般評価、認知機能、行動障害、日常生活動作(activities of daily living;ADL)の改善がコリンエステラーゼ阻害薬で示されたが、DLB 患者を対象とした1つの試験では有意な改善は示されず、さらに検討の余地がある²⁾。

1. コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)

1) ドネペジル

4つのオープンラベル試験にて DLB 患者の認知機能改善効果が示されている。本邦ではドネペジル 5mg, 10mg 内服により mini-mental state examination (MMSE), neuropsychiatric inventory(NPI)-2 スコア (幻覚と認知機能)の改善効果が示されている³⁾。NPI-10 スコアの有意差はなかったが、下位項目での妄想、幻視、認知症状の変動には有効であり、高用量(10mg)群では介護負担の改善も示された。さらに 52 週の多施設共同オープンラベル長期試験では認知機能の変動、NPI-4 の改善効果もみられている⁴⁾。その後、56 週の長期試験も行われ、ドネペジル 5mg 群, 10mg での忍容性、認知機能改善効果の維持が認められた⁵⁾。DLB 患者へのプラセボ対照二重盲検試験(Phase III)の結果では、MMSE は 10mg 群のみ有効で、5 mg 群では有意差はなかった。NPI-2 でも両群で有効性は認めるものの、有意差はつかなかった⁶⁾。

2) リバスチグミン

Lewy body disease (LBD)を対象としたランダム化プラセボ比較試験(RCT)においてリバスチグミン経口薬投与群が妄想、幻覚、アパシー、うつを評価したNPI-4スコアの改善を示した⁷⁾。MMSE, 臨床全般評価の改善は有意ではないが、コンピュータ化認知機能評価システムに対する反応時間の改善、とりわけ注意力の改善効果が認められている。

3) ガランタミン

24週オープンラベル試験では臨床全般評価、認知機能(ADAS-cog)、幻視、夜間異常行動の改善が示されている⁸⁾。

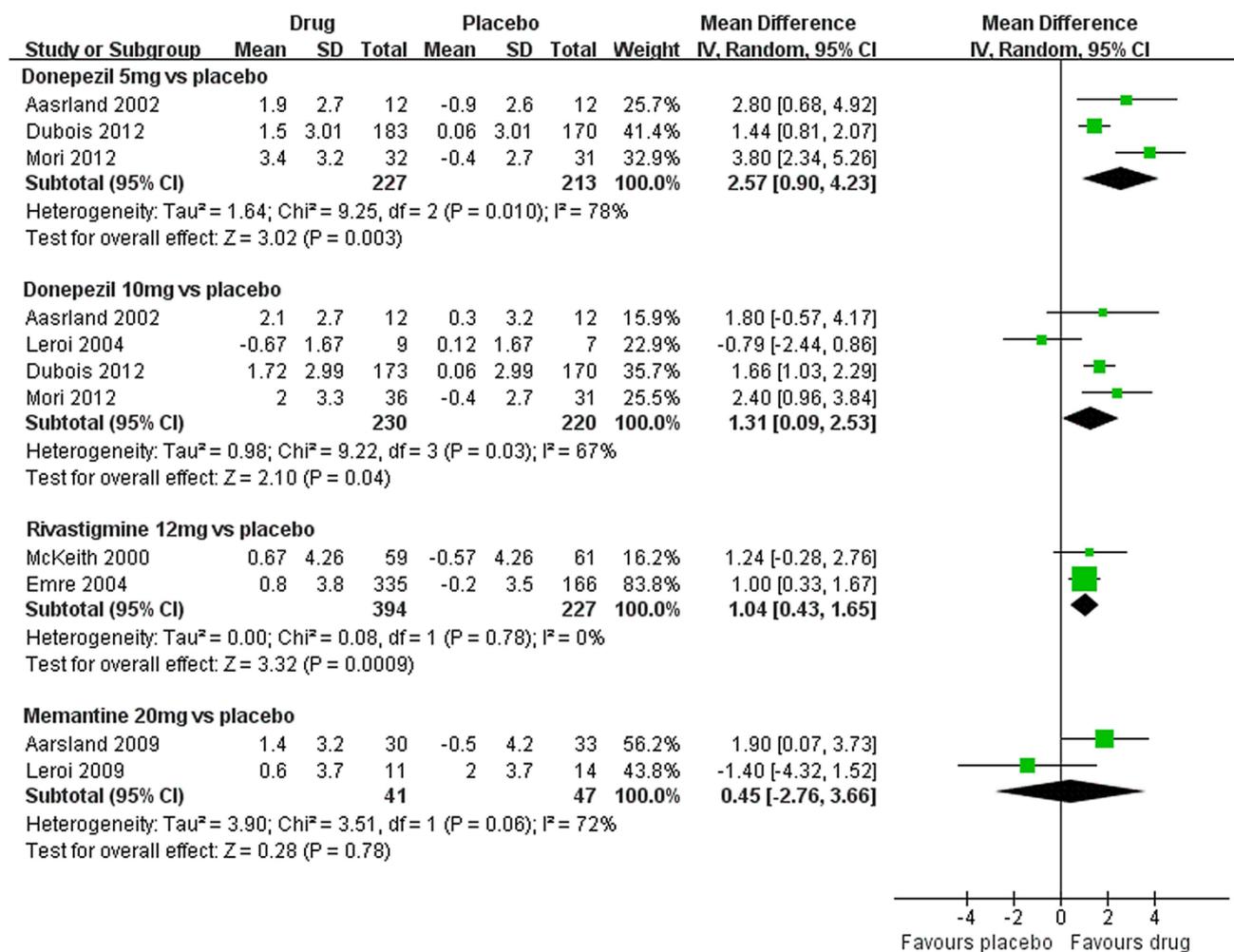
4) PDD患者に対するChEI

リバスチグミン⁹⁾ やドネペジル¹⁰⁾ などの認知機能改善効果が報告されている。特にリバスチグミンのPDDの認知機能障害に対する効果は海外ではEFNS(ヨーロッパ神経学会連盟)でのエビデンスレベルはグレード1, 推奨レベルはAであり、AAN(アメリカ神経学会)でのエビデンスレベルはグレード2, 推奨レベルはBと高いものとなっている¹¹⁾。

2. NMDA受容体拮抗薬：メマンチン

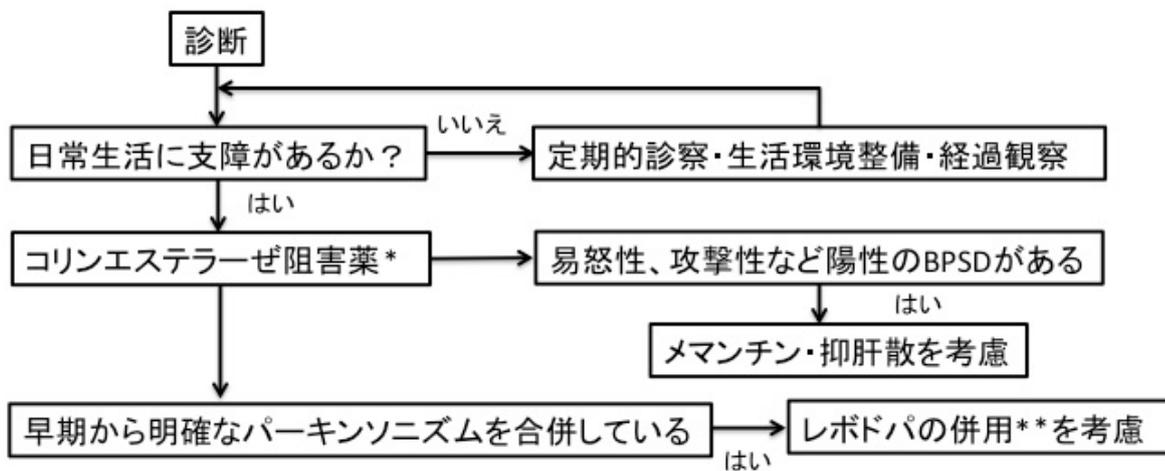
72名のDLBもしくはPDD患者に対する24週間のプラセボ比較RCTにおいて、注意力を要する認知機能テスト(AQT)および臨床全般印象度(CGIC)の改善が示されている¹²⁾。

図1 DLB・PDD を対象として行われた10のRCTのメタ解析: 認知機能 (MMSE) 改善度のForrest Plot



文献1)より引用

DLBの薬物治療アルゴリズム



* アリセプト®のみ保険適応

** 幻視・妄想などの精神症状の増悪に注意する

CQ 番号	CQ7-7	
CQ 本文	L e w y 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) の行動・心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD)、レム期睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD)に対する治療はあるか	
検索日	2015 年 8 月 19 日(水)	
検索式		
No.	検索式	検索性数
#01	"Lewy Body Disease"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	2,293
#02	#1 AND (((behavioral psychological symptom* dementia) OR BPSD) AND (therapy OR therapeutic OR treatment))	14
#03	#1 AND "Behavioral Symptoms/therapy"[Mesh]	13
#04	#1 AND (("REM sleep" OR sleep disorder*) AND (therapy OR therapeutic OR treatment))	42
#05	#1 AND "Sleep Disorders/therapy"[Mesh]	14
#06	#2 OR #3 OR #4 OR #5	69
#07	#6 AND 2009:2015[DP]	37
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	36
#09	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	9
#10	#8 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh]) NOT #9	9
#11	"Lewy Body Disease/psychology"[Mesh] OR (((("Lewy body"[TI] OR "Lewy bodies"[TI]) AND dementia[TI]) AND (mental impairment* OR behavioural symptom*[TI]))	347
#12	"Lewy Body Disease/drug therapy"[Majr] OR "Delusions/drug therapy"[Majr] OR "Psychotic Disorders/drug therapy"[Majr] OR ("Dementia/drug therapy"[Majr] AND "Dementia/psychology"[Mesh])	6499
#13	"Clinical Trial"[PT] OR "Case Reports"[PT]	2538688
#14	"REM Sleep Behavior Disorder/drug therapy"[Majr] OR ("REM Sleep Behavior Disorder/drug therapy"[Mesh] AND "REM Sleep Behavior Disorder/physiopathology"[Mesh])	56

#15	(#11 AND #12 AND #13) OR #14	93
#16	"Nootropic Agents"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Drugs, Chinese Herbal"[Mesh] OR "Dibenzothiazepines"[Mesh] OR "Anticonvulsants"[Mesh] OR "Clonazepam"[Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors"[Mesh]	137391
#17	#15 AND #16	56
#18	#17 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	53
#19	#18 NOT (#9 OR #10)	52

採用論文リスト

- 1) Mori E, Ikeda M, Kosaka K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. Donepezil-DLB Study Investigators. Ann Neurol. 2012 Jul;72(1):41-52.
- 2) Ikeda M, Mori E, Matsuo K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. Alzheimers Res Ther. 2015;7(1):4
- 3) McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet. 2000;356 (9247):2031-2036.
- 4) Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, et al. Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. Psychogeriatrics. 2012;12(4):235-241.
- 5) Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2010; 9: 969-977.
- 6) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005;65:1863-1872
- 7) 社会保険診療報酬支払基金が設置している審査情報提供委員会の「医薬品の適応外使用に係わる保健診療上の取り扱い」平成23年9月第9次提供事例
http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/files/y_jirei_H230926.pdf
- 8) Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, et al. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27(3):549-553.
- 9) Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. Neurology 2007;68(17):1356-1363.
- 10) Workman RH Jr, Orengo CA, Bakey AA, et al: The use of risperidone for psychosis and agitation in demented patients with Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997; 9:594-597
- 11) Culo S, Mulsant BH, Rosen J, et al. Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: a randomized controlled-trial. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2010;24(4):360-364.
- 12) Cummings JL, Street J, Masterman D, et al: Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord 2002; 13:67-73
- 13) Walker Z, Grace J, Overshot R, et al: Olanzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14:459-466
- 14) Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic,

clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain. 2000 ;123 (Pt 2):331-339.

15) Shinno H, Kamei M, Nakamura Y, et al. Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32(7):1749-1751.

16) Nomura T, Kawase S, Watanabe Y, et al. Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder. Intern Med. 2013;52:2123-2126.

17) Ringman JM1, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. Neurology. 2000;55:870-871.

18) 藤城弘樹. Ramelteon により幻視が消失したレビー小体型認知症の 2 症例. 日老医誌 2012 ; 49 : 622—626

19) Shinno H, Inami Y, Inagaki T, Nakamura Y, Horiguchi J. Effect of Yi-Gan San on psychiatric symptoms and sleep structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 ;32:881-885.

推奨文		①BPSD に対する治療薬としては、抑肝散や非定型抗精神病薬の報告があるが、安全性に対する十分な配慮が必要である②RBD に対しては、クロナゼパムの効果が報告されている。クロナゼパムが使用困難で抑肝散、ラメルテオン、ドネペジルが有効だった症例報告がある。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

DLBは抗精神病薬の過敏性が認められる場合があり、BPSDの治療としては、非薬物的対応が優先して行われる。またDLBの認知機能障害に対する治療薬であるドネペジルはBPSDに対しても効果がみられる場合があるため¹⁾、その評価も有用である。ドネペジル5mg, 10mg内服により12週目における幻覚と認知の変動を評価したNPI-2や幻覚、妄想、アパシー、うつを評価したNPI-4に効果がみられた¹⁾。ただしその後DLB患者に対する第III相試験ではBPSDに有意な効果がみられていない²⁾。また適応外ではあるが、リバスチグミンについては海外のランダム化比較試験によりNPI-4スコアに改善が認められている³⁾。

これらの対応で効果が得られない場合、BPSD に対する対症治療薬が用いられる。抑肝散については、DLB 患者 63 名を対象とした 4 週間の多施設共同オープン試験の結果から NPI 総得点、幻覚、妄想、うつ、不安症状に対する改善効果が示されている⁴⁾。抑肝散は錐体外路症状や抗コリン症状は認められないが、ときに低カリウム血症が発現することがあるので注意する。また、DLB の妄想、幻覚、夜間異常行動、食欲異常などの BPSD に対しては、メマンチンの効果を示す報告がある⁵⁾。一方、DLB の BPSD に対しては抗精神病薬が使用されることがある。社会保険診療報酬支払基金が設置している審査情報提供委員会から、「原則として器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対してクエチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン、リスペリドンを処方した場合、当該使用事例を審査上認める」という「医薬品の適応外使用に係わる保健診療上の取り扱い」が出されている⁷⁾。ただし DLB は抗精神病薬に対する過敏性がみられる場合があり注意が必要である⁶⁾。またハロペリドールはパーキンソン病に対して使用禁忌であり、DLB に対しても原則使用を控えるべきである。非定型抗精神病薬のなかでは錐体外路系の副作用が軽いクエチア

ピンやアリピプラゾールが比較的安全とされるが⁶⁾エビデンスに乏しい。クエチアピンについてはケースシリーズで効果が報告されている⁸⁾。クエチアピン 25-75mg/日の 8 週間投薬で DLB9 例のうち 5 例の興奮、幻覚、妄想に改善がみられた。ただし 3 例は眠気や起立性低血圧のため中止となった。また DLB23 例、PDD9 例、パーキンソニズムがみられる Alzheimer 型認知症 8 例を対象にした、クエチアピン 25 mg から 150 mg (平均投与量 120 mg) を用いた 10 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験では精神病症状や興奮に対する効果が否定されている⁹⁾。リスペリドンについては 9 例の精神病症状を呈した PDD の入院患者に対する効果が報告されている¹⁰⁾。リスペリドン(退院時平均投与量 $1.9 \pm 0.65\text{mg}$) により精神病症状や焦燥の改善を認めた。しかし 31 例の DLB に対するリスペリドンと citalopram を用いた 12 週間の二重盲検比較試験において、リスペリドン群は mini-mental state examination(MMSE)と精神病症状が悪化し 65%が副作用のため中止された¹¹⁾。またオランザピンについては AD の精神病症状に対する二重盲検試験における、29 例の DLB に対するサブ解析結果が報告されている¹²⁾。オランザピン 5 mg による DLB の精神病症状の改善が認められている。一方 8 例の DLB に対するオランザピン 2.5-7.5mg の試験では、2 例に BPSD の改善を認めたが、3 例はオランザピン 2.5 mg で副作用のため中止となった¹³⁾。このように DLB の BPSD に対する非定型抗精神病薬の効果に関する報告はみられるものの、副作用による中止も少なくないため、投与する場合は必要最小限にとどめ、有害事象の発現に常に留意することが求められる。

RBD の治療としてはクロナゼパムの効果が報告されている。RBD 患者のケースシリーズではクロナゼパム 0.25~1.5mg が眠前投与され有効性が示されている¹⁴⁾。ただし DLB に対しては過鎮静や転倒に特に注意が必要である。クロナゼパムが副作用などで使用困難な例で抑肝散¹⁵⁾、ラメルテオン¹⁶⁾、ドネペジル¹⁷⁾で効果がみられた症例の報告がある。また DLB の不眠に対するエビデンスも乏しい。DLB に対しては睡眠薬使用によるふらつき、転倒、持ち越し効果に注意が必要である。DLB の不眠にラメルテオンが奏功した 2 例の報告がある¹⁸⁾。抑肝散も睡眠時間、睡眠効率、覚醒回数の減少などの効果の報告がある¹⁹⁾。

CQ 番号	CQ7-8
CQ 本文	Lewy小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) の自律神経症状 (起立性低血圧、便秘、発汗、排尿障害など) の治療はあるか
検索日	2015年7月5日(日)
検索式	

No.	検索式	検索性数
#01	"Lewy Body Disease"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	2,274
#02	#1 AND "Autonomic Nervous System Diseases/therapy"[Mesh]	9
#03	#1 AND ((autonomic dysfunction* OR orthostatic hypotensi*) AND (therapy OR therapeutic OR treatment))	10
#04	#1 AND ("Constipation/therapy"[Mesh] OR (constipation* AND (therapy OR therapeutic OR treatment)))	3
#05	#1 AND ("Hyperhidrosis/therapy"[Mesh] OR (hyperhidrosis AND (therapy OR therapeutic OR treatment)))	0
#06	#1 AND ("Dysuria/therapy"[Mesh] OR (dysuria AND (therapy OR therapeutic OR treatment)))	0
#07	#2 OR #3 OR #4	22
#08	#7 AND 2009:2015[DP]	13
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	11

採用論文リスト

- 1) Low PA, Tomalia VA. Orthostatic Hypotension: Mechanisms, Causes, Management. J Clin Neurol. 2015 ;11(3):220-6.
- 2) Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, Ikari H, Kojima K, Yamamoto T, Otsuka Y, Ojika K, Ueda R, Kosaka K. [Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies](#). J Neurol. 2003;250(5):530-3
- 3) Pathak A, Senard JM. Pharmacology of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: from pathophysiology to management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2004;2(3):393-403.
- 4) Henry R, Rowe J, O'Mahony D. Haemodynamic analysis of efficacy of compression hosiery in elderly fallers with orthostatic hypotension. Lancet. 1999;354(9172):45-6.
- 5) Woitalla D, et al. Reduction of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease after a switch from oral therapy to rotigotine transdermal patch: a non-interventional prospective multicenter trial. Parkinsonism & Related Disorders, 2015
- 6) Orme S, Morris V, Gibson W, et al. Managing urinary incontinence in patients with dementia: pharmacological treatment options and considerations. Drugs Aging. 2015 ;32(7):559-67
- 7) Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, et al. Preliminary communication: urodynamics assessment of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease. NeuroUrol Urodyn. 2005;24(3):273-5.

推奨文		DLB の自律神経症状に対する薬物療法は精神症状の増悪に配慮しながら Parkinson 病(Parkinson's disease; PD)のこれらに対する治療に準じて行う。また非薬物療法を行う。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

DLB の自律神経症状を対象としたランダム化比較試験は存在しないが、起立性低血圧、便秘、発汗異常、排尿障害など PD と共通点が多いため、Parkinson 病(Parkinson's disease; PD)の自律神経症状に対する治療に準じて行う¹⁾。29 例の DLB 患者を対象とした調査では尿失禁(97%)と便秘(83%)の頻度が高く、低血圧は 66%であり、28%で失神の既往があることが報告されている²⁾。

起立性低血圧は起立後 3 分以内に収縮期血圧が 20mmHg 以上、または拡張期血圧が 10mmHg 以上低下するものと定義される。特に食後低血圧の頻度も高く、高齢者では脱水が誘引となりやすく注意が必要である。レボドパなどのドパミン作動薬や前立腺肥大症などの治療薬である α -ブロッカーなど、薬物による起立性低血圧も除外する必要がある²⁾。起立性低血圧の治療については塩分摂取、臥床中の頭部挙上、弾性ストッキングの装着などの非薬物治療³⁾のほか、ドロキシドパ、ミドドリン塩酸塩、フルドロコルチゾンなどの薬物治療が有効である。これらの薬物治療の際は臥位高血圧にも注意する。

便秘に対しては十分な食物繊維と水分の摂取を行い、酸化マグネシウム、ルビプロストン、センナ・センノシド、大建中湯、などの緩下剤を使用する。また消化管蠕動運動改善目的にてクエン酸モサプリドやドンペリドンを投与する。PD では消化器症状で内服治療が困難な場合、ロチゴチン貼付剤が消化器症状全般を改善した報告がある⁵⁾。DLB では PD と同様、麻痺性イレウスに注意する。

DLB の排尿障害については、抗コリン薬の使用は認知機能の悪化があるためできる限り控える。オキシブチニンは中枢へ移行しやすく、中枢での抗コリン作用のため認知障害が増悪するリスクがあり、用いるべきではない⁶⁾。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI)であるパロキセチンやセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI)であるミルナシプランも時に有用である。ドネペジルが認知症患者の注意力改善とともに、中枢ムスカリン M2 受容体を介して排尿反射抑制効果をもたらす可能性も指摘されている⁷⁾。排尿困難があればアドレナリン遮断薬であるウラピジルやタムスロシン、ナフトピジルを考慮しても良い。

資料

表1 起立性低血圧の予防・治療

- DLBの起立性低血圧では圧受容反射が障害されており、血圧を改善することはできても、血圧反射を正常化することは困難である。
- 結果として、起立性低血圧、臥位高血圧、血圧日内変動の消失が起こる。

治療目標; 極端な臥位高血圧をきたすことなく、起立時血圧を改善し、症状を緩和する

予防・治療のABCDEF

A: Abdominal binder : 腹部内臓-腸管の静脈、下肢静脈を腹帯、弾性ストッキング等で圧迫

B: Bolus treatment and head-of-bed up: 大量飲水により起立性低血圧を予防、頭部挙上による臥位高血圧の予防

C: Countermeasures to raise orthostatic BP: 脱水、食後、高温、運動後の危険因子の除去

D: Drugs: ミドドリン塩酸塩、フルドロコルチゾン、ドロキシドパ、ピリドスチグミンなど

E: Education: 患者教育

F: Fluid and salt: 水分、塩分摂取

文献1)より改変

CQ 番号	CQ7-9
CQ 本文	Lewy小体型認知症 (dementia with Lewy bodies;DLB) のパーキンソニズムの治療はどうか
検索日	2015年7月5日(日)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Lewy Body Disease"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	2,274
#02	#1 AND ("Parkinsonian Disorders/therapy"[Mesh] OR ((Parkinsonian disorder* OR Parkinsonism) AND (therapy OR therapeutic OR treatment)))	673
#03	#1 AND ("Neurologic Manifestations/therapy"[Mesh] OR ((dyskinesia OR motor dysfunction*) AND (therapy OR therapeutic OR treatment)))	89
#04	#2 OR #3	674
#05	#4 AND 2009:2015[DP]	280
#06	#5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	248
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	66
#08	#6 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh]) NOT #7	46
#01	"Lewy Body Disease"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	2,274

採用論文リスト

- 1) Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(9):1200-3.
- 2) McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
- 3) Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448-58.
- 4) Hong JY, Oh JS, Lee I, Sunwoo MK, Ham JH, Lee JE, Sohn YH, Kim JS, Lee PH. Presynaptic dopamine depletion predicts levodopa-induced dyskinesia in de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2014 May 6;82(18):1597-604.
- 5) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, Lang AE, Rascol O, Ribeiro MJ, Remy P, Poewe WH, Hauser RA, Brooks DJ; REAL-PET Study Group. Slower progression of

Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003;54(1):93-101.

- 6) Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M, et al. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 2008;23(15):2248-50.
- 7) Moretti DV, Binetti G, Zanetti O, et al. Non-ergot dopamine agonist rotigotine as a promising therapeutic tool in atypical parkinsonism syndromes: a 24 months pilot observational open-label study. *Neuropharmacology.* 2014 Oct;85:284-9.

推奨文		DLB にみられるパーキンソニズムに対してはレボドパが推奨されるが、精神症状の悪化や不随意運動（ジスキネジアなど）が出現しやすくなるため高用量投与は避ける。ドパミンアゴニストの使用は精神症状の悪化をきたしやすいため、特に注意を要する。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

DLB のパーキンソニズムの治療に対するランダム化比較試験は存在しないが、Parkinson 病 (Parkinson's disease; PD) に準じてレボドパが推奨される^{1, 2)}。ただし PD に比べるとレボドパ反応性は一般に劣る²⁾。DLB では運動症状改善のベネフィットが少なく、精神症状増悪のリスクがあるので高用量にならないよう注意する。使用する場合、少量よりゆっくり漸増し、必要最低用量で調節する。トリヘキシフェニジルなどの抗コリン薬は認知機能低下のリスクがあり、原則避ける²⁾。

早期からの高用量レボドパ投与では幻覚などの精神症状だけでなくジスキネジア、ウェアリングオフ症状などの運動合併症を誘発しやすいため^{3, 4)} 低用量より使用し、精神症状の悪化の有無に留意する⁵⁾。必要に応じてドパミンアゴニスト徐放剤の少量併用を考慮してもよいが、DLB では幻覚や衝動制御障害などの精神症状を誘発しやすいので、その使用には十分に注意を要する⁶⁾。夜間・早朝のオフ症状に伴う寝返り不良などがある場合はロチゴチン貼付剤が認知症を伴う PD を含む非典型的パーキンソニズムをきたす疾患群で有効とされているが⁷⁾、精神症状の悪化があれば使用を控える。

CQ 番号	CQ7-10
CQ 本文	Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) の非薬物的介入にどのようなものがあるか
検索日	2015 年 8 月 19 日(水)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Lewy Body Disease/therapy"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (therapy OR therapeutic OR treatment OR rehabilitation OR intervention*))	986
#02	#1 AND ("Rehabilitation"[Mesh] OR rehabilitation*)	63
#03	#1 AND ("Psychotherapy"[Mesh] OR "Social Support"[Mesh] OR psychosocial intervention*)	18
#04	#2 OR #3	76
#05	#4 AND 2009:2015[DP]	34
#06	#5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	29
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	6
#08	#6 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh]) NOT #7	9
#09	"Lewy Body Disease/therapy"[Majr] OR ((Lewy body disease*[TI] OR "Lewy body dementia"[TI] OR "dementia with Lewy body"[TI]) AND (therapy[TI] OR therapeutic[TI] OR treatment[TI] OR rehabilitation[TI] OR intervention*[TI]))	203
#10	"Lewy Body Disease/drug therapy"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND ("drug therapy" OR chemotherapy))	459
#11	#9 NOT #10	33
#12	#11 AND 2009:2015[DP]	16
#13	#12 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	16
#14	#13 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT (#7 OR #8)	3

#15	#13 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh]) NOT (#7 OR #8 OR #14)	1
#16	#14 OR #15	4
#17	#14 OR #15	345
#18	#17 AND (specific intervention* OR nonpharmacologic OR cognitive-behavioral intervention*)	3
#19	"Dementia/therapy"[Majr]	22778
#20	#19 AND "Practice Guideline"[PT]	53
#21	#19 AND "Phototherapy"[Mesh] AND "Clinical Trial" [PT]	15
#22	#18 OR #20 OR #21	71
#23	#22 AND 2001:2015[DP]	56
#24	#23 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	42
#25	#24 NOT (#7 OR #8 OR #16)	40

採用論文リスト

- 1) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72
- 2) Ballard C, Aarsland D, Francis P, Corbett A. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2013;30:603-611
- 3) Boot BP, McDade EM, McGinnis SM, Boeve,BF. Treatment of dementia with Lewy bodies. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15: 738–764.
- 4) Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2012 ;169(9):946-953.
- 5) Kudo Y, Imamura T, Sato A, et al. Risk factors for falls in community-dwelling patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: walking with visuocognitive impairment may cause a fall. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(2):139-46.

回答文

DLBにおいても非薬物的介入は重要と考えられ、適切なケアや環境整備が推奨される。

解説・エビデンス

DLBにおいても適切なケアや環境整備など非薬物的介入は重要と考えられる。ただし DLB の認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) や生活機能の改善に非薬物的介入は効果がある可能性があるが、これまでのところ研究報告はみあたらない。ただし認知障害や幻視は、覚醒レベルや注意レベルの低下で悪化するため、社会的交流や環境刺激などの効果がある可能性がある¹⁾。DLB の BPSD に対しては、パーソン・センタード・ケアを基本としたアプローチやケアの改善がまず行われるべきである²⁾。また認知症全般には、興奮のきっかけ (痛み、恐怖、幻覚、妄想、環境) となっていることがあればそれを除くことが推奨されている³⁾。メタ解析の結果から、介護者に対する、

介護のアドバイス、介護者への支援、ストレスマネジメント法の習得の働きかけが BPSD を低減することが示されているため⁴⁾、DLB に対しても有用な可能性がある。パーキンソニズムは DLB における転倒のリスクである^{1,5)}。転倒や Parkinson 病では歩行障害に対する非薬物的介入として歩行訓練リハビリなどが有用とする報告はあるが、DLB ではエビデンスのあるものは少ない。

CQ 番号	CQ8-0
CQ 本文	前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration; FTLD)の歴史、分類はどうなっているのか
総論的事項	<p>歴史：前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) は Pick 病を原型とし、主として初老期に発症し、前頭葉と側頭葉を中心とする神経細胞の変性・脱落により、著明な行動異常、精神症状、言語障害などを特徴とする進行性の非 Alzheimer 病であり、経過中に行動障害や認知機能障害以外にも、パーキンソニズムや運動ニューロン症状をはじめとする種々の程度の運動障害を認めうる。FTLD の概念、名称、分類は変遷があり、非 Alzheimer 型前頭側頭葉変性症、前頭側頭型認知症という用語が用いられた時代もあった。</p> <p>臨床的分類：FTLD という用語は、病理学的もしくは遺伝的に確定診断がついた症例に対して使われ、臨床診断名としては一般に前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia; FTD) が使われる。本邦では特定疾患病名として FTLD が採用されており、統一性を図るため今回のガイドラインでは臨床診断のみの場合も含めて FTLD を採用した。</p> <p>FTLD は臨床症状に基づき、前頭前野の萎縮を主体とする行動障害型前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia; bvFTD)、側頭極ならびに中・下側頭回を主体する限局性萎縮を主体とする意味性認知症 (semantic dementia; SD)、左優位で Sylvius 裂周囲の限局性萎縮を呈する進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia; PNFA) の 3 型に臨床分類される (図 1)。FTD という用語は、bvFTD、SD、PNFA を包括する臨床診断名として用いられている。失語症から見た分類は CQ2-4 を参照されたい。</p> <p>また、FTLD では、経過中にパーキンソニズムや運動ニューロン症状を認めうる。運動ニューロン症状を呈した病型は運動ニューロン疾患型前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia and motor neuron disease; FTD-MND) と呼ばれる。</p> <p>病理学的分類：病理学的には神経細胞やグリア細胞に特定のタンパク質が凝集して封入体が蓄積する。封入体の主要構成成分としてタウ蛋白、TAR DNA-binding protein of 43kD (TDP-43)、fused in sarcoma (FUS) が同定されており、病理学的分類として用いられている (図 2) ¹⁾。</p> <p>タウ蛋白は微小管結合蛋白の一つで、C 末端側に存在する微小管結合領域の繰り返し数により、3 リPEAT タウと 4 リPEAT タウに大別される。タウオパチーは、リン酸化タウ蛋白の異常蓄積が重要な発症機序と考えられる疾患の総称で、FTLD でタウオパチーを呈する群は FTLD-tau と呼ばれる。FTLD-tau には、主に 3 リPEAT</p>

トタウ蛋白が蓄積する例（Pick 病）と 4 リPEAT タウ蛋白が蓄積する例（大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、嗜銀顆粒性認知症など）がある。

TDP-43 蛋白と FUS 蛋白は、主に核内に存在し、ともに転写、スプライシング、RNA の輸送や安定化など多様な機能をもつ。FTLD では TDP-43 蛋白、FUS 蛋白ともに核から消失し、細胞外で凝集している所見が観察され、それぞれ FTLD-TDP、FTLD-FUS と呼ばれる。病理に関する詳しい記載は、CQ1-8 を参照されたい。

臨床分類と病理学的分類との関係：図 3 に示すように²⁾、bvFTD では半数以上が FTLD-TDP、PNFA では約 70% が FTLD-tau、SD では約 80% が FTLD-TDP との報告がある。

診断：診断基準は CQ8-1 を参照されたい。診断基準には、MRI、CT などの構造画像、SPECT などの機能画像を用いることも組み込まれているが、行動異常や精神症状のため画像検査は実施不可能な症例も多い点に留意すべきである。

家族歴：欧米では 30-50% に認める一方、日本ではほとんど認めない。家族性の場合には、タウ遺伝子、*TARDBP* 遺伝子、*FUS* 遺伝子、プログラニューリン遺伝子などに変異が見つかっている。*C9orf72* 遺伝子のイントロン 1 内の 6 塩基くりかえし配列の異常伸長は、欧米では最も頻度の高い原因であるが、日本における頻度は極めて低い。

治療：FTLD は進行性の変性疾患であり、自然経過を修飾できる根本的な治療方法は未開発である。背景病理を推定しうる診断方法や、客観的に進行を評価しうる指標の確立は病態抑止治療開発へ向けた課題となっている。筋萎縮や筋力低下など運動ニューロン症状を示す場合には呼吸不全や嚥下障害の出現に十分留意する。パーキンソニズムを示し、転倒を繰り返す場合もあるが、レボドパ製剤は、効果が限定的か無効であることが多い。。

採用論文リスト

1. Lashley T, Rohrer JD, Mead S, Revesz T. Review: An update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41:858-81..
2. D'Alton S, Lewis J. Therapeutic and diagnostic challenges for frontotemporal dementia. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:204.

図1: 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の臨床的分類

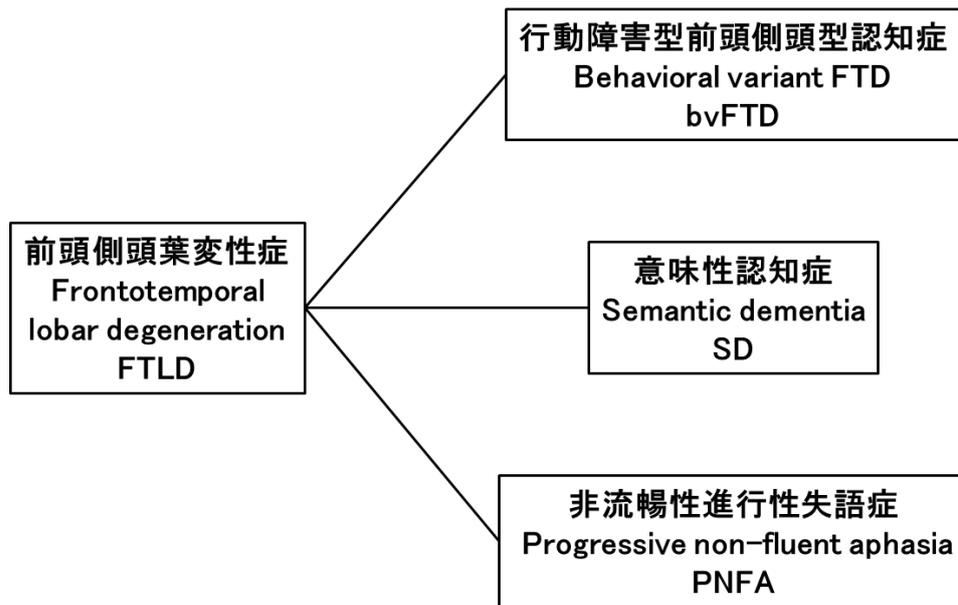
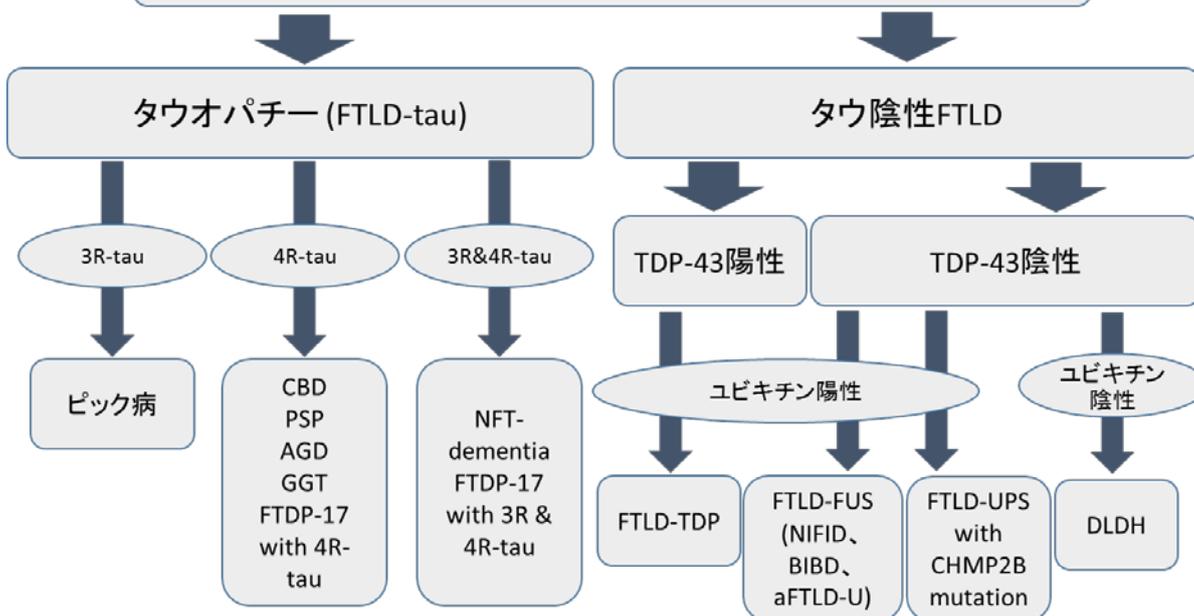
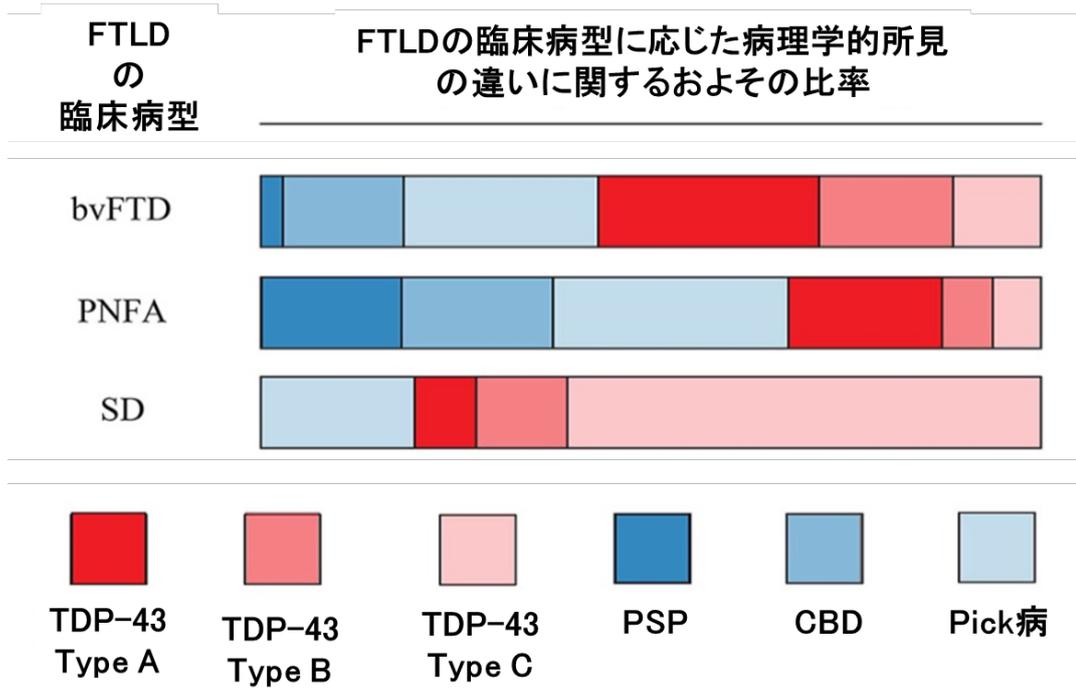


図2 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の神経病理学的分類



3R: 3 リピート、4R: 4 リピート、CBD: 大脳皮質基底核変性症、PSP: 進行性核上性麻痺、AGD: 嗜銀顆粒性認知症、GGT: グリア細胞球状封入体タウオパチー、FTDP-17: 17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、NFT-dementia: 神経原線維変化型老年期認知症、MIFID: 神経細胞性中間径フィラメント封入体病、BIBD: 好塩基性封入体病、aFTLD-U: 非典型的FTLD、CHMP2B mutation: 荷電多発空胞体タンパク質2B(CHMP2B)遺伝子変異、DLDH: 組織学的に特徴を欠く認知症

図3: 臨床病型と背景病理所見との関係



CQ 番号	CQ8-1
CQ 本文	前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) の診断のポイントと診断基準は何か
検索式	

No.	検索式	検索性数
#01	"Frontotemporal Lobar Degeneration/diagnosis"[Mesh] OR (("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI]) AND Dementia/diagnosis[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD bvFTD) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	2,225
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	1,344
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	1,297
#04	#3 AND criteria[TI]	20
#05	#3 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI]) NOT #4	26
#06	#3 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT (#4 OR #5)	217
#07	#6 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Statistics as Topic"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "clinical diagnosis"[TI] OR "differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR misdiagnosis[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI])	86
#08	#3 AND (("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh]) AND ("Statistics as Topic"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "clinical diagnosis"[TI] OR "differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR misdiagnosis[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI]))	103
#09	#8 AND ("Frontotemporal Lobar Degeneration/diagnosis"[Majr] OR ("frontotemporal lobar degeneration"[TI] AND Dementia/diagnosis[Majr]) OR ("frontotemporal dementia"[TI] AND Dementia/diagnosis[Majr]) OR (FTLD[TI] AND Dementia/diagnosis[Majr]) OR ("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTLD) AND (diagnosis[TI] OR diagnoses[TI] OR diagnostic[TI])) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	65
#10	#9 NOT (#4 OR #5 OR #7)	62
No.	検索式	検索性数
#01	前頭側頭葉変性症/TH OR 前頭側頭葉変性症/TI	2,816

#02	認知症-前頭側頭型/TH OR 前頭側頭型認知症/TI	2,161
#03	"Frontotemporal Lobar Degeneration"/TI OR "Frontotemporal Dementia"/TI OR FTD/TI OR FTLTD/TI OR bvFTD	605
#04	#1 OR #2 OR #3	3,018
#05	#4 AND ((SH=診断の利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI)	1,606
#06	#5 AND (DT=2009:2015)	927
#07	#6 AND 基準/TI	9
#08	#6 AND ((PT=総説) OR (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン) OR システムティックレビュー/TH OR メタアナリシス/TH OR ガイドライン/TI OR メタアナリシス/TI OR システムティックレビュー/TI OR システムティック・レビュー/TI) NOT #7	31
#09	#6 AND ((RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH) NOT (#7 OR #8)	29

採用論文リスト

3. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prileau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-77.
4. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, du Plessis D, Pal P, Mann DM, Snowden JS, Jones M. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013;80:1881-7.
5. Balasa M, Gelpi E, Martín I, Antonell A, Rey MJ, Grau-Rivera O, Molinuevo JL, Sánchez-Valle R, Lladó A; Catalan collaborative Study Group for FTLTD. Diagnostic accuracy of behavioral variant frontotemporal dementia consortium criteria (FTDC) in a clinicopathological cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41:882-92.
6. Chare L, Hodges JR, Leyton CE, McGinley C, Tan RH, Kril JJ, Halliday GM. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:865-70.
7. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006-14.
8. Lamarre AK, Rascovsky K, Bostrom A, Toofanian P, Wilkins S, Sha SJ, Perry DC, Miller ZA, Naasan G, Laforce R Jr, Hagen J, Takada LT, Tartaglia MC, Kang G, Galasko D, Salmon DP, Farias ST, Kaur B, Olichney JM, Quitania Park L, Mendez MF, Tsai PH, Teng E, Dickerson BC,

Domoto-Reilly K, McGinnis S, Miller BL, Kramer JH. Interrater reliability of the new criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013;80:1973-7.

回答文

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTL) の中で、前頭側頭型認知症 (bvFTD) の診断は 2011 年に提唱された International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium (FTDC) 基準を用いることを提案する

【解説・エビデンス】

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、臨床的に前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia, bvFTD)、意味性認知症 (semantic dementia; SD)、進行性非流暢性失語症 (progressive non-fluent aphasia; PNFA) に分類される (CQ8-0, 図1)。指定難病には bvFTD と SD が組み入れられている。

bvFTD の診断基準: Rascovsky らによる International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium (FTDC) 基準¹⁾ (表 1-1) が用いられる。FTDC の感度は possible 93%、probable 80% であり、possible と診断した症例の陽性的中率は 90% と報告している³⁾。また Harris らは、主に若年発症型を対象とした研究において possible の感度 95%、特異度 82%、probable の感度 85%、特異度 95% と報告⁴⁾しており、その信頼度は高い。

主な疑陽性例は Alzheimer 型認知症であり、Lewy 小体型認知症も一定の割合で含まれる。FTDC 基準によって背景病理がタウであるのか非タウであるのかを鑑別することは困難である。

FTDC 基準において験者間の一致率を示す κ 値は possible で 0.81、probable で 0.82 と高く、下位項目では、脱抑制行動、共感や感情移入の欠如、固執・常同性、口唇傾向の一致率は高く ($\kappa = 0.61-0.80$)、無関心または無気力、遂行機能障害の一致率は中等度 ($\kappa = 0.41-0.6$) と、下位項目によってやや差がある⁵⁾。

画像所見の特徴は CQ8-2 を参照されたい。家族歴は欧米では 30-50% に認める一方、日本ではほとんど認めない。家族性の場合には、*tau* 遺伝子、*TARDBP* 遺伝子、*FUS* 遺伝子、*Progranulin* 遺伝子などに変異が見つかっている。*C9orf72* 遺伝子のイントロン 1 内の 6 塩基くりかえし配列の異常伸長は、欧米では最も頻度の高い原因であるが、日本における頻度は極めて低い。

SD の診断基準と失語の特徴: Gorno-Tempini らによる基準⁵⁾ では、まず進行性失語であることを診断し、次に失語の特徴から意味型、非流暢 / 失文法型、ロゴペニック型のサブタイプに分類する (失語症からみた分類は CQ2-4 を参照)。SD は意味型の失語を呈する。しかし、右側頭葉優位の萎縮を呈する SD では、初期には語義失語以外の意味障害 (下記の有名建造物や相貌に関する意味記憶障害) が目立つ例や行動障害が目立つ場合もあり、bvFTD の診断基準ほどはコンセンサスが得られていない。指定難病の診断基準でも、従来通り (進行性失語の有無にこだわることなく) 特徴的な意味記憶障害を根拠に診断することになっている。ここでは指定難病における認定基準を示す (表 1-2)。

SD で認める失語では、物品呼称の障害と単語理解の障害の 2 つを中核症状とし、対象物に対する知識の障害や表層性失読・失書を認める一方で、復唱は保たれ、流暢性の発語を呈し、発話 (文法や自発語) も保たれる。また視空間認知や計算をはじめとする頭頂葉領域の機能は良く保たれる。

SD における物品呼称や単語理解の障害には一貫性がみられ、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。対象物に対する知識障害の例としては、富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺と理解できても特定の山や寺と認識できない、信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついとるな」などと答えたりする。特に低頻度/低親密性のもので顕著である。健忘失語と違い、正しい名称を与え

ても、それを即座に再認することが出来ない。

表層失読は、複数の読み方が出来る漢字において、特に本来の漢字の読みとは異なる熟字訓において観察される（団子を"だんし"、三日月を"さんかづき"と読む等）。

既知の人物の相貌の同定が出来なくなる障害、対照物の視覚的な理解や聴覚的理解など複数のモダリティに及ぶ認知障害を認めることがあり、有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔を認識できず、それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。声を聞いたり、触れたりすることなどによってもそれらの同定が進まない点は、通常の失認とは異なる。

SDに特徴的な失語であることを判別した後、画像検査、他の臨床所見などにより、Alzheimer型認知症をはじめとする他疾患を慎重に鑑別し、SDと臨床診断する。指定難病申請時には、難病情報センターの診断基準を十分参照することが望まれる。

PNFAで認める失語の特徴：PNFAに特徴的な非流暢 / 失文法型に関する Gorno-Tempini らによる診断基準⁵⁾を示す(表 1-3)。この失語では、発話における失文法と、不規則な音韻の誤りや歪み(日本語に無いような発音)を特徴とする発語失行が特徴的であり、いずれか1つ以上を認める。単語レベルの理解は保たれるが、文法的に複雑な文の理解は障害される。努力性の発話で、発話の開始困難を伴い、発話中にしばしば途切れる。言葉の誤りに一貫性を欠く。例えば、「おきよつさん…はなすの時に…せ…せっこくせいがない」(お客さんと話す時に、積極性がない)とか、「ぶ…ぶ…びょいん…いくの…たいへん」(病院に行くのが大変)といった話し方を呈する。

表1-1: 行動障害型前頭側頭型認知症の診断基準

I. 神経変性疾患

(1) 行動障害型前頭側頭型認知症の診断基準を満たすためには以下の症候を認めないといけない。

A. 進行性の異常行動と認知機能障害の両方またはいずれか一方を認める、もしくは病歴(良く知っている人からの情報提供)から確認出来る。

II. Possible bvFTD基準を満たすためには次の行動/認知症状(A-F)の3項目以上を認めなければならない。これらの症状は持続もしくは繰り返しており、単一もしくは稀なイベントでは無いことを確認する必要がある。

A. 早期の脱抑制行動(以下の症状(A.1-A.3)のうちのいずれか1つを満たす。)

A.1. 社会的に不適切な行動 A.2. 礼儀やマナーの欠如 A.3. 衝動的で無分別や無頓着な行動

B. 早期の無関心または無気力(以下の症状(B.1-B.2)のうちのいずれか1つを満たす。)

B.1. 無関心 B.2. 無気力

C. 共感や感情移入の欠如:(以下の症状(C.1-C.2)のうちのいずれか1つを満たす。)

C.1. 他者の要求や感情に対する反応欠如 C.2. 社会的な興味や他者との交流、または人間的な温かさの低下や喪失

D. 固執・常同性(以下の症状(D.1-D.3)のうちのいずれか1つを満たす。)

D.1. 単純動作の反復 D.2. 強迫的または儀式的な行動 D.3. 常同言語

E. 口唇傾向と食習慣の変化(以下の症状(E.1-E.3)のうちのいずれか1つを満たす。)

E.1. 食事嗜好の変化 E.2. 過食、飲酒、喫煙行動の増加 E.3. 口唇の探求または異食症

F. 神経心理学的検査: 記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず、遂行機能障害がみられる(以下の症状(F.1-F.3)のうちのいずれか1つを満たす。)

F.1. 遂行課題の障害 F.2. エピソード記憶の相対的な保持 F.3. 視空間技能の相対的な保持

III. Probable bvFTD

基準を満たすためには次の全ての項目(A-C)を認めなければならない。

A. possible bvFTDの基準を満たす

B. 有意な機能的低下を呈する(介護者の記録、CDRによる根拠、機能的行動質問スコア)

C. bvFTDに一致する画像結果(以下の症状(C.1-C.2)のうちのいずれか1つを満たす。)

C.1. 前頭葉や側頭葉前部にMRI/CTでの萎縮

C.2. PET/SPECTでの代謝や血流の低下

IV. 確実なFTLD病理を有するbvFTD基準を満たすためには基準Aと基準Bもしくは基準Cを認めなければならない。

A. possibleもしくはprobable bvFTDの基準を満たす

B. 生検もしくは剖検にて組織学的にFTLDの根拠がある

C. 既知の病的変異がある

V. bvFTDの除外診断基準

いかなるbvFTDの診断でも基準AとBは無いと答えないとはいけない。基準Cはpossible bvFTDでは陽性でも良いが、probable bvFTDでは陰性でなければならない。

A. 障害パターンは、他の非神経変性疾患や内科的疾患の方が説明しやすい

B. 行動障害は、精神科的診断の方が説明しやすい

C. バイオマーカーが強くAlzheimer型認知症や他の神経変性過程を示唆する

表1-2. 意味性認知症の診断基準

(1) 必須項目^{a)}: 次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている。

A. 物品呼称の障害

単語理解の障害

(2) 以下の4つのうち少なくとも3つを認める。

対象物に対する知識の障害^{b)}(特に低頻度/低親密性のもので顕著)

表層性失読・失書^{c)}

復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する。

発話(文法や自発語)は保たれる

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70歳以上で発症する例は稀である。

(4) 画像検査: 前方優位の側頭葉にMRI/CTでの萎縮がみられる。

(5) 除外診断: 以下の疾患を鑑別できる。

1) Alzheimer病

2) Lewy小体型認知症

3) 血管性認知症

4) 進行性核上性麻痺

5) 大脳皮質基底核変性症

6) うつ病などの精神疾患

(6) 臨床診断: (1)(2)(3)(4)(5)の総てを満たすもの。

注1) 特徴的な言語の障害に対して、本人や介護者はしばしば“物忘れ”として訴えることに留意する。

注2) (行動異常型)前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることに留意する。

a) 例: これらの障害に一貫性がみられる、つまり、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。

b) 例: 富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺ということは理解できても特定の山や寺と認識できない。信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついたらなるな」と答えたりする。有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔が認識できない。それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。

c) 例: 団子→“だんし”、三日月→“さんかづき”

表1-3. 非流暢型 / 失文法型失語の診断基準

以下の3つ全てを認める

1. 言語の障害が最も顕著である
2. 言語障害は日常生活の障害の主要原因である
3. 失語は初発症状で、罹病早期は主症状である

以下の4つを認めない

1. 症状の様式は他の非神経変性疾患もしくは内科的疾患で良く説明出来る
2. 認知障害は精神疾患で良く説明出来る
3. 顕著なエピソード記憶、視覚性記憶、視空間認知障害
4. 顕著な初期の行動障害

I. 臨床診断

中核症状; 以下の1つ以上を認める

1. 発話における失文法
2. 努力性で滞りのみられる発話、不規則な音韻の誤りや歪み(発語失行)を伴う

その他の症状: 以下の2つ以上を認める

1. 文法的に複雑な文の理解障害
2. 個々の単語理解は保たれる
3. ものについての知識は保たれる

II. 画像を含めた診断

以下の2つを認める

1. 臨床診断が非流暢型 / 失文法型失語である
2. 画像は、以下の結果の1つもしくはそれ以上を認める
 - a. MRIにて左前頭葉後部から島優位の萎縮
 - b. SPECTもしくはPETにて左前頭葉後部から島優位の血流低下もしくは代謝低下

CQ 番号	CQ8-2
CQ 本文	前頭側頭葉変性症((frontotemporal lobar degeneration; FTLD)) の画像所見の特徴は何か
検索日	2015年7月10日(金)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Frontotemporal Lobar Degeneration/diagnosis"[Mesh] OR (("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI]) AND Dementia/diagnosis[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD bvFTD) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	2,225
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	1,344
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	1,297
#04	#3 AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]	419
#05	#3 AND (("magnetic resonance imaging" OR "single-photon emission computed tomography" OR "positron emission tomography") OR ((MRI OR SPECT OR PET) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])))	367
#06	#4 OR #5	469
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI] OR "Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR guideline*[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI] OR Overall[ptyp] OR overall[TI])	58
	※CQ8-1 との重複除く	3
#08	#6 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Statistics as Topic"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR misdiagnosis[TI] OR sensitivity[TI] OR specificity[TI])	422
#09	#8 AND ("Frontotemporal Lobar Degeneration/diagnosis"[Majr] OR "frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTLD[TI]) AND ("Diagnostic Imaging"[Majr] OR "magnetic resonance imaging"[TI] OR "single-photon emission computed tomography"[TI] OR "positron emission tomography"[TI] OR MRI[TI] OR SPECT[TI] OR PET[TI])	107
	※CQ8-1 および上記との重複除く	67

No.	検索式	検索件数
#01	前頭側頭葉変性症/TH OR 前頭側頭葉変性症/TI	2,816
#02	認知症-前頭側頭型/TH OR 前頭側頭型認知症/TI	2,161

#03	"Frontotemporal Lobar Degeneration"/TI OR "Frontotemporal Dementia"/TI OR FTD/TI OR FTLD/TI OR bvFTD	605
#04	#1 OR #2 OR #3	3,018
#05	#4 AND ((SH=診断の利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI)	1,606
#06	#5 AND (DT=2009:2015)	927
#07	#6 AND (画像診断/TH)	401
#08	#6 AND (MRI/TI OR 磁気共鳴画像法 OR 磁気共鳴断層撮影 OR 磁気共鳴映像法 OR 核磁気共鳴画像法)	273
#09	#6 AND (PET/TI OR ポジトロン放出断層撮影 OR 陽電子放射型断層撮影法)	32
#10	#6 AND (SPECT/TI OR 単一光子放射断層撮影 OR 単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 OR 単光子コンピュータ断層撮像 OR 単光子放射型コンピュータ断層撮影法 OR シングルフォトン核医学断層撮影法)	189
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	403
#12	#11 AND ((PT=総説) OR (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン) OR システマティックレビュー/TH OR メタアナリシス/TH OR ガイドライン/TI OR メタアナリシス/TI OR システマティックレビュー/TI OR システマティック・レビュー/TI)	21
#13	#11 AND ((RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH)	14

採用論文リスト

- Whitwell JL, Josephs KA. Recent advances in the imaging of frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12:715-23.
- Pan PL, Song W, Yang J, Huang R, Chen K, Gong QY, Zhong JG, Shi HC, Shang HF. Gray matter atrophy in behavioral variant frontotemporal dementia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33:141-8.
- Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging biomarkers of neurodegenerative diseases and dementia. *Semin Neurol.* 2013;33:386-416.
- Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, Rutherford NJ, Baker M, Knopman DS, Wszolek ZK, Parisi JE, Dickson DW, Petersen RC, Rademakers R, Jack CR Jr, Josephs KA. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain.* 2012;135:794-806.
- Whitwell JL, Josephs KA. Neuroimaging in frontotemporal lobar degeneration--predicting molecular pathology. *Nat Rev Neurol.* 2011;8:131-42.
- Vemuri P, Simon G, Kantarci K, Whitwell JL, Senjem ML, Przybelski SA, Gunter JL, Josephs KA, Knopman DS, Boeve BF, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Petersen RC, Jack CR Jr. Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural MRI: Differential-STAND. *NeuroImage.* 2011;55:522-31.
- Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, Mormino EC, O'Neil JP, Janabi M, Karydas A, Growdon ME, Jang JY, Huang EJ, Dearmond SJ, Trojanowski JQ, Grinberg LT, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Miller BL, Jagust WJ. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology.* 2011;77:2034-42.
- Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM,

Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saïdo TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*. 2013;79:1094-108.

9. Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain*. 2014;137:1762-71.

<p>推奨文</p>	<p>前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) の中で、行動障害型前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia; bvFTD) は、MRI/CTにて前頭葉優位で前頭葉と側頭葉の限局的な萎縮を示す。SPECTでは前頭葉や側頭葉前方に代謝や血流低下を認め、頭頂-後頭葉は保たれる。</p> <p>意味性認知症 (semantic dementia; SD) は、MRI/CTにて前部優位、下側頭回優位の側頭葉の萎縮を認める。通常、非対称の萎縮を示す。病期の進行とともに、前頭葉の萎縮も示すようになる。SPECTでは前部優位で下側頭回優位の側頭葉に代謝や血流の低下を認める。</p> <p>進行性非流暢性失語症 (progressive non-fluent aphasia; PNFA) は、MRI/CTにて左前頭葉後部から島優位の萎縮を認める。SPECTでは左前頭葉後部から島優位の代謝や血流の低下を認める。</p> <p>画像検査は FTLD の診断に有用であるが、画像のみで診断できない。</p>		
<p>推奨の強さ</p>	<p>エビデンスレベル</p>	<p>1. 強い推奨 2. 弱い推奨</p>	<p>A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)</p>

【解説・エビデンス】

一般的な頭部 MRI/CT 所見、SPECT/PET 所見¹⁾

行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) では、前頭葉や側頭葉前部に MRI/CT での萎縮や、SPECT/PET での代謝や血流の低下を認める。一方、意味性認知症 (SD) では、前部優位で下側頭回優位の側頭葉に MRI/CT での萎縮や、SPECT/PET での代謝や血流の低下を認め、進行性非流暢性失語症 (PNFA) では、左前頭葉後部から島優位 MRI/CT での萎縮や、SPECT/PET での代謝や血流の低下を認める。図 1 に bvFTD と SD の代表的 MRI 所見を模式図で示す。この模式図では、bvFTD では右優位に前頭葉と側頭葉の萎縮を認め、側頭葉の萎縮は前部に強い。SD では左側頭葉前部に強い萎縮を認め、左前頭葉も右に比して脳溝が開大している。頭部画像所見は FTLD の診断において有用な情報をもたらす。

脳容積画像

脳容積画像は、Alzheimer 型認知症、Lewy 小体型認知症、FTLD の鑑別に有用である⁶⁾。

bvFTD では、内側、背外側、眼窩前頭皮質、側頭葉前部の萎縮を認め、経時的な観察では、前頭葉、特に内側面の萎縮が最も進行する¹⁾。メタアナリシスの結果では、前頭前皮質の萎縮、特に上前頭回と中前頭回相当部、前方帯状回の萎縮、および島、尾状核、被殻の萎縮が特徴的である²⁾。

SD は、左右差のある下側頭回優位の前方側頭葉の萎縮もしくは血流・代謝の低下が特徴的である。眼窩前頭皮質、島、尾状核も障害される。経時的な観察では、側頭葉の萎縮が最も早く進行し、前頭葉、島、尾状核、視床も同様に進行す

る。

PNFA は、Broca 野と上運動前野を含む前頭葉後部と島の萎縮もしくは血流・代謝の低下が特徴的である。上側頭回と線条体病変も認める。

拡散テンソル画像³⁾

bvFTD では、両側かつ広範に白質神経束の障害を認め、前頭葉から投射される上縦束、前帯状束、脳梁膝、側頭葉へ投射する鉤状束や下縦束で強く、通常は上縦束と下縦束の前方で特に強い。SD では、左優位で鉤状束や下縦束の変性を認め、脳梁膝、弓状束でも前部優位で変性を認める。PNFA では、左上縦束、特に下前頭葉に投射する弓状束の変性を認める。

安静時機能的 MRI³⁾

bvFTD では内的および外的刺激に対する顕在性(気づき)、社会との関わりに関する情報処理に重要な前方帯状回や島の前方を含むセリアンスネットワークの結合性低下が報告されている。

遺伝子変異と脳容積画像⁴⁾

C9ORF72 遺伝子変異例は、*tau* 遺伝子変異例、*progranulin* 遺伝子変異例、孤発例に比べて前方側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳にも萎縮を認める点の特徴である。*tau* 遺伝子変異例は側頭葉前内側の萎縮、*progranulin* 遺伝子変異は左右差のある側頭頭頂葉の萎縮が特徴的である。また *progranulin* 遺伝子変異例は、*C9ORF72* 遺伝子や *tau* 遺伝子変異例に比べて脳全体の萎縮速度が速い。

脳画像所見と背景病理所見との対比⁵⁾

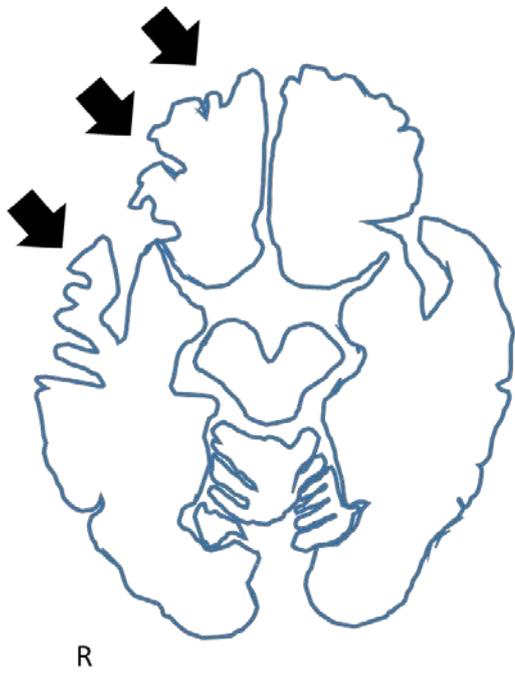
FTLD は主として3種類のタンパク質(タウ、TDP-43、FUS)を背景病理として有する。MRIを用いた萎縮のパターンによる背景病理の推定には限界がある。近年、一部の施設では病的なタウを可視化出来る高感度タンパク質 PET が可能となっており、今後の検討が待たれる^{8,9)}。

Phenocopy syndrome¹⁾

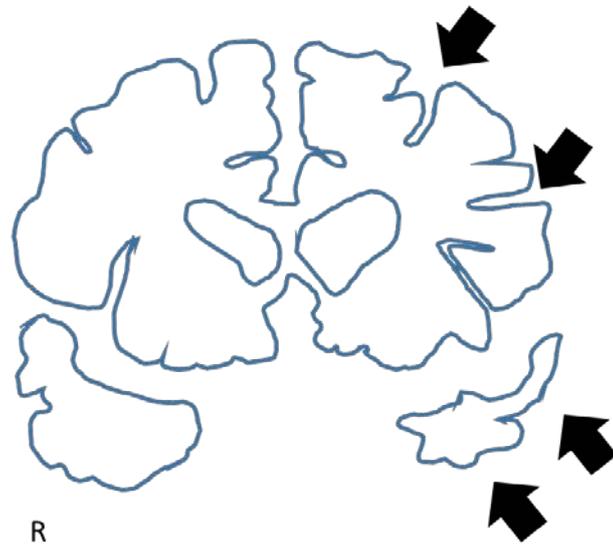
MRIにて明らかな萎縮を認めない一群があり、bvFTD “phenocopy syndrome”と呼ばれ、臨床的な進行は極めて緩徐であることが知られており、FDG-PETでも異常を認めない。発達障害など多様な背景疾患が想定されている。

図1: 代表的なMRI所見(模式図)

A. 行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD)



B. 意味性認知症 (SD)



CQ 番号	CQ8-3
CQ 本文	前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration;FTLD) に対する有効な薬物療法はあるか
担当者	
検索日	2015 年 7 月 10 日 (金)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Frontotemporal Lobar Degeneration/drug therapy"[Mesh] OR (("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI]) AND Dementia/drug therapy[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD bvFTD) AND ("drug therapy" OR chemotherapy OR pharmacotherapy OR "pharmacological therapy")) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	116
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	68
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	61
#04	#3 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	2
#05	#3 AND (Review[PT] OR review[TI] OR Overall[ptyp] OR overview[TI] OR overall[TI])	14
#06	#4 OR #5	14
#07	#3 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[MH] OR ((clinical trial* OR random*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) NOT #6	10

採用論文リスト

9. Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:297-310.
10. Nardell M, Tampi RR. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014;29:123-32.
11. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Komori K, Tanabe H. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;17:117-21.
12. Lanctôt KL, Herrmann N, Ganjavi H, Black SE, Rusjan PM, Houle S, Wilson AA. Serotonin-1A receptors in frontotemporal dementia compared with controls. *Psychiatry Res.* 2007;156:247-50.
13. Hughes LE, Rittman T, Regenthal R, Robbins TW, Rowe JB. Improving response inhibition systems in frontotemporal dementia with citalopram. *Brain.* 2015;138:1961-75.
14. Li Y, Hai S, Zhou Y, Dong BR. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD009444.
15. Jesso S, Morlog D, Ross S, Pell MD, Pasternak SH, Mitchell DG, Kertesz A, Finger EC. The effects of

oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. Brain. 2011;134:2493-501.

16. Finger EC, MacKinley J, Blair M, Oliver LD, Jesso S, Tartaglia MC, Borrie M, Wells J, Dziobek I, Pasternak S, Mitchell DG, Rankin K, Kertesz A, Boxer A. Oxytocin for frontotemporal dementia: a randomized dose-finding study of safety and tolerability. Neurology. 2015;84:174-81.

推奨文		前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) の行動障害を改善する目的で選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor の使用が推奨される (適応外)。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

【解説・エビデンス】

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は臨床的症候群であり、その背景病理も多彩であるため、薬物療法の検討は少なく、いずれも小規模な試験であり、十分なエビデンスがあるとは言い難い^{1,2)}。Nardellらは²⁾、試験によって診断基準が異なること、評価指標に一貫性が無いこと、MMSEのようにFTLDの症状に対しては鋭敏ではない指標を用いていることが問題であることを指摘するとともに、SSRI、trazodone、amphetamineは何らかの行動障害を改善する可能性があるが、認知機能の改善に影響を及ぼす薬剤は無いことを示した。FTLDに対する、過去の選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、コリンエステラーゼ阻害剤 (ChEI)、memantineの検討結果を表に示す³⁾。

FTLD患者に対するSSRIの検討では、1997年のSwartzの報告以降、脱抑制、常同行動、食行動異常などに効果があるとの報告を認めるが、有効ではなかったとの報告もある。表2にこれまでの検討結果を記す。本邦では、FTLDの反復行動、常同行動、強迫的訴えにSSRIが有効であったとの症例報告がある³⁾。FTLDに対するSSRIの作用機序としてLanctotらは、PETを用いて、4例のFTLD患者では、10例の対象に比べて大脳の全領域でセロトニン5-HT1A受容体結合能が有意に低下していたと報告した⁴⁾。Hughesらは、脳波と脳磁図を用いてSSRIの投与によりFTLDの下前頭回の活動が回復することを報告している⁵⁾。

ChEIの有用性については、さらに見解が一定していない^{1,2)}。ChEIの有効性を否定する報告や、脱抑制の悪化を示した報告もあり、ChEIの投与には慎重さが必要である。最近のコクランシステムティック・レビューでは、FTLDに対するChEIは、その治療効果は確認出来ず、消化器症状の副作用が増加するとの指摘がある⁶⁾。また抗NMDA拮抗薬memantineを投与した3例のFTLD患者では異常行動が改善し、特に無感情、興奮、不安に対して有効であった。しかし、最近行われた2つのrandomized controlled trialでは、プラセボに比べてmemantine有用性は見出されなかった。

Oxytocinは、24単位の経鼻投与にてNPIの行動スコアと怒りや恐怖の認識をプラセボに比して改善したとの報告があり⁷⁾、大規模かつ長期の臨床試験の準備が進んでいる⁸⁾。

近年、FTLDの分子病態解明は、急激に進展しており、その病態関連タンパク質であるtau、TDP-43、FUS等をターゲットにした病態抑止療法の開発も精力的に行われている¹⁾。また、それに併せ、従来よりも早期に診断可能な方法の開発や、治療効果を客観的に把握出来るバイオマーカーの開発が重要な課題となっている。

CQ 番号	CQ8-4
CQ 本文	前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) に対する有効な非薬物療法はあるか
検索日	2015 年 7 月 10 日(金)
検索式	

No.	検索式	検索性数
#01	"Frontotemporal Lobar Degeneration/therapy"[Mesh] OR ("Frontotemporal Lobar Degeneration"[Majr] AND "Therapeutics"[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND Dementia/therapy[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal variant frontotemporal dementia") AND (therapy OR therapeutic OR treatment OR intervention*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	447
#02	"Frontotemporal Lobar Degeneration/drug therapy"[Mesh] OR ("Frontotemporal Lobar Degeneration"[Majr] AND "Drug Therapy"[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND Dementia/drug therapy[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal variant frontotemporal dementia") AND ("drug therapy" OR chemotherapy OR pharmacotherapy OR "pharmacological therapy") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	123
#03	#1 NOT #2	324
#04	#3 AND 2009:2015[DP]	287
#05	#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	268
#06	("nonpharmacological therapy" OR "non pharmacological therapy" OR "nonpharmacologic therapy" OR "non pharmacologic therapy" OR "nonpharmacological treatment" OR "non pharmacological treatment" OR "nonpharmacologic treatment" OR "non pharmacologic treatment" OR nonpharmacological intervention* OR non pharmacological intervention* OR nonpharmacologic intervention* OR non pharmacologic intervention* OR "nonpharmacological management" OR "non pharmacological management" OR "nonpharmacologic management" OR "non pharmacologic management") AND ("Frontotemporal Lobar Degeneration"[Mesh] OR "frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal	16

	variant frontotemporal dementia")	
#07	"Frontotemporal Lobar Degeneration/rehabilitation"[Mesh] OR ("Frontotemporal Lobar Degeneration/therapy"[Mesh] AND "Rehabilitation"[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND (rehabilitation[TI] OR "occupational therapy"[TI] OR "activities of daily living"[TI] OR "activity of daily living"[TI])) OR (("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal variant frontotemporal dementia") AND (rehabilitation OR "occupational therapy" OR "activities of daily living" OR "activity of daily living") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	44
#08	"Frontotemporal Lobar Degeneration/nursing"[Mesh] OR ("Frontotemporal Lobar Degeneration/therapy"[Mesh] AND "Nursing"[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND nursing[TI] OR (("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal variant frontotemporal dementia") AND nursing AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	8
#09	"Frontotemporal Lobar Degeneration/diet therapy"[Mesh] OR ("Frontotemporal Lobar Degeneration/therapy"[Mesh] AND "Nutrition Therapy"[Mesh]) OR (("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND (nutrition therap*[TI] OR diet therap*[TI])) OR (("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal variant frontotemporal dementia") AND (nutrition therap* OR diet therap*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	0

#10	"Frontotemporal Lobar Degeneration/surgery"[Mesh] OR ("Frontotemporal Lobar Degeneration/therapy"[Mesh] AND "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR ("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND (surgery[TI] OR surgical[TI] OR operation[TI] OR operative[TI])) OR ("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal variant frontotemporal dementia") AND (surgery OR surgical OR operation OR operative) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	17
#11	"Frontotemporal Lobar Degeneration/radiotherapy"[Mesh] OR ("Frontotemporal Lobar Degeneration/therapy"[Mesh] AND "Radiotherapy"[Mesh]) OR ("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND (radiotherap*[TI] OR chemoradiotherap*[TI] OR radiosurg*[TI])) OR ("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal variant frontotemporal dementia") AND (radiotherap* OR chemoradiotherap* OR radiosurg*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	1
#12	("Frontotemporal Lobar Degeneration/therapy"[Mesh] AND "Psychotherapy"[Mesh]) OR ("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND psychotherap*[TI]) OR ("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal variant frontotemporal dementia") AND psychotherap* AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	23
#13	("Frontotemporal Lobar Degeneration/therapy"[Mesh] AND "Patient Care"[Mesh]) OR ("frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND (care[TI] OR cares[TI])) OR ("frontotemporal lobar degeneration" OR "frontotemporal dementia" OR FTD OR FTLD OR bvFTD OR pick disease* OR picks disease* OR "frontal lobe dementia" OR "frontotemporal lobe dementia" OR "frontal variant frontotemporal dementia") AND (care OR cares) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	46
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #10 OR #12 OR #13	134
#15	#14 AND 2009:2015[DP] AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	107
#16	#5 OR #15	305

#17	#16 AND (“Meta-Analysis”[PT] OR (“meta-analysis”[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])) OR “Cochrane Database Syst Rev”[TA] OR (“systematic review”[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])) OR “Practice Guideline”[PT] OR “Practice Guidelines as Topic”[MH] OR (guideline*[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])) OR (Review[PT] AND (review[TI] OR overview[TI])))	12
#18	#16 AND (“Clinical Trial”[PT] OR “Clinical Trials as Topic”[MH] OR ((clinical trial* OR random*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) NOT #17	19

No.	検索式	検索性数
#01	前頭側頭葉変性症/TH OR 前頭側頭葉変性症/TI	2,816
#02	認知症-前頭側頭型/TH OR 前頭側頭型認知症/TI	2,161
#03	“Frontotemporal Lobar Degeneration”/TI OR “Frontotemporal Dementia”/TI OR FTD/TI OR FTLD/TI OR bvFTD	605
#04	ピック病/TI OR Pick 病 OR 前方型認知症/TI OR 前方型痴呆/TI OR 前頭側頭型痴呆/TI	1,796
#05	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4,154
#06	#5 AND (DT=2009:2015)	1,863
#07	#6 AND ((SH=治療の利用,治療,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法,看護,リハビリテーション,予防) OR 治療/MTH OR 治療/TI OR 療法/TI)	461
#08	#6 AND ((SH=薬物療法) OR 薬物療法/TH OR 治療の利用/MTH OR 薬物治療/TI OR 薬物療法/TI OR 治療薬/TI)	166
#09	#7 NOT #8	378
#10	#6 AND (非薬物療法/TI or 非薬物治療/TI)	6
#11	#6 AND ((SH=リハビリテーション) OR リハビリテーション/MTH OR リハビリテーション/TI)	88
#12	#6 AND ((SH=看護) OR 看護/MTH OR 看護/TI)	62
#13	#6 AND ((SH=外科的療法,移植) OR 外科手術/MTH OR 外科/TI OR 手術/TI OR 移植/TI)	11
#14	#6 AND ((SH=食事療法) OR 栄養管理/MTH OR 栄養療法/TI OR 食事療法/TI OR 食餌療法/TI OR 治療食/TI)	8
#15	#6 AND ((SH=精神療法) OR 精神療法/TH OR 精神療法/TI OR 心理療法/TI OR サイコセラピー/TI)	32
#16	#6 AND ((SH=放射線療法) OR 放射線療法/MTH OR 放射線治療/TI OR 放射線療法/TI)	0
#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	410
#18	#17 AND ((RD=メタアナリシス,診療ガイドライン) OR (PT=総説) OR システマティックレビュー/TH OR メタアナリシス/TH OR メタアナリシス/TI OR システマティックレビュー/TI OR システマティック・レビュー/TI OR 診療ガイドライン/MTH OR ガイドライン/TI)	9
#19	#17 AND ((RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH)	6
#20	#18 OR #19	13

採用論文リスト

17. Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:178-86.

18. Merrilees J. A model for management of behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007;21:S64-9.

19. Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K, Miller BL. Non-pharmacological management for patients with frontotemporal dementia: a systematic review. J Alzheimers Dis. 2015;45:283-93.

20. 池田学、田邊敬貴、堀野敬、他. Pick 病のケア—保たれている手続き記憶を用いて—. 精神神経誌. 1995;97:179-192

21. Mioshi E, McKinnon C, Savage S, O'Connor CM, Hodges JR. Improving burden and coping skills in frontotemporal dementia caregivers: A pilot study. Alzheimer Dis Assoc Disord 2013;27:84-86

22. McKinnon C, O'Connor CM, Savage S, Hodges JR, Mioshi E. Qualitative results of a structured group program for carers of people with frontotemporal dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2013;28:217-218.

23. 池田学、今村徹、池尻義隆、他. Pick 病患者の短期入院による在宅介護の支援. 精神神経誌. 1996;98:822-829.

24. Lough S, Hodges JR. Measuring and modifying abnormal social cognition in frontal variant frontotemporal dementia. J Psychosom Res. 2002;53:639.

25. 西川志保、池田学、繁信和恵、他. 前頭側頭型痴呆（ピック型）におけるデイケア活動の試み—問題行動への対応を中心に—. 総合リハ. 2000;28:477-481.

26. 時政昭次、池田学、繁信和恵、他. 痴呆性疾患患者における活動性維持の検討—調理活動からの一考察—. 総合リハ. 1996;24:861-869.

27. 高橋淳、横田修、藤沢嘉勝、他. 認知症疾患治療病棟における家族的環境と個別ケアの導入による治療の試み. 老年精医誌. 2007;18:861-869.

28. Yokota O, Fujisawa Y, Takahashi J, Terada S, Ishihara T, Nakashima H, Oshima E, Kugo A, Ata T, Ishizu H, Kuroda S, Sasaki K. Effects of group-home care on behavioral symptoms, quality of life, and psychotropic drug use in patients with frontotemporal dementia. J Am Med Dir Assoc. 2006;7:335-337.

推奨文	前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) の症候学をふまえた介護者教育、行動療法等の非薬物療法が推奨される。		
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱) , D (とても弱い)

【解説・エビデンス】

精神症状や行動障害が前景に立つ前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTL D) は、脱抑制、常同行動(時刻表的生活・常同的周遊・滞続言語)や食行動異常(過食・嗜好の変化)等が病初期からみられる。一方、初期には記憶障害や視空間障害は目立たない¹⁾。これらの特徴は Alzheimer 型認知症等、他の認知症との鑑別に重要なだけでなく、FTLD の行動障害に対する治療戦略を立てる上でも重要である。

エビデンスは少ないものの、非薬物療法は有用であり、治療の中心となる。特に患者の保たれた機能、特徴的な症状、それまでの生活様式を利用することで行動異常の軽減や、介護者の負担を減らすことも可能な場合がある²⁾。

Shinagawa らは、症例報告、エキスパートオピニオン、後方視的検討を除いた非薬物的管理の臨床試験をレビューした³⁾。池田らは、6 例の FTL D 患者の検討で、保たれているエピソード記憶や手続き記憶、視空間認知機能を利用したケアが有効であり、quality of life (QOL) の維持に繋がることを報告した⁴⁾。Mioshi⁵⁾ や Mckinnon⁶⁾ らは、主に認知的評価と対処方法の2つからなるプログラムの学習が介護者の負担度改善につながることを示した。

池田らは、入院観察下での詳細な患者の行動障害の評価とそれに対する行動療法的介入、行動障害の評価をもとにした個々の患者に応じた家族指導の実施や患者に対する家族の構えの改善などに対する効果を報告した⁷⁾。Lough らは、1 例の FTL D 患者の呈する強迫行動に対し、行動変容技術を用いて社会的に許容可能な行動への置き換えを報告している⁸⁾。西川らは、1 例の FTL D 患者が呈した強迫的固執行動を、デイケアを導入し常同行動化させることで消失出来た経験を報告している⁹⁾。ただし、休日にもデイケアに来所する、送迎者を待てないといった、新たに生じた情動強迫行動の問題も指摘している。時政らは、2 例の FTL D 患者と 5 例の Alzheimer 型認知症患者の調理活動を比較し、Alzheimer 型認知症はエピソード記憶の障害や失行等により早期から常に監視が必要であり、汎用性のある代償法を獲得することが非常に困難であるのに対し、FTLD の場合は注意深くなじみの関係を形成したうえで常同行動を利用し日常生活動作 (activities of daily living; ADL) を習慣化していくことが介護のポイントであることを指摘している¹⁰⁾。デイケアや施設ケアにおいては、厳しい精神症状に対応するため少なくともケア導入時にはマンツーマンの対応が必要であることが強調されている^{7, 9, 11)}。きめ細かなケアが可能なグループホームにおけるケアの有用性も報告されている¹²⁾。

CQ 番号	CQ8-5
CQ 本文	前頭側頭葉変性症((frontotemporal lobar degeneration; FTLD)の家族や介護者に対してどう指導したらよいか
検索日	2015年7月10日(金)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	("Frontotemporal Lobar Degeneration"[Majr] OR "frontotemporal lobar degeneration"[TI] OR "frontotemporal dementia"[TI] OR FTD[TI] OR FTLD[TI] OR bvFTD[TI] OR pick disease*[TI] OR picks disease*[TI] OR "frontal lobe dementia"[TI] OR "frontotemporal lobe dementia"[TI] OR "frontal variant frontotemporal dementia"[TI]) AND (care OR education OR burden OR support*) AND (caregiver* OR family)	449
#02	#1 NOT (genetic OR genetics)	165
#03	#2 AND 2009:2015[DP]	114
#04	#3 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	111
#05	#4 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR ("meta-analysis"[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR ("systematic review"[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])) OR "Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[MH] OR (guideline*[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])) OR (Review[PT] AND (review[TI] OR overview[TI])))	4
#06	#4 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR ((clinical trial* OR random*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) NOT #5	13
#07	#4 AND (care[TI] OR education[TI] OR burden[TI] OR support*[TI] OR caregiver*[TI] OR family[TI]) NOT (#5 OR #6)	30

No.	検索式	検索件数
#01	前頭側頭葉変性症/TH OR 前頭側頭葉変性症/TI	2,816
#02	認知症-前頭側頭型/TH OR 前頭側頭型認知症/TI	2,161
#03	"Frontotemporal Lobar Degeneration"/TI OR "Frontotemporal Dementia"/TI OR FTD/TI OR FTLD/TI OR bvFTD	605
#04	ピック病/TI OR Pick 病 OR 前方型認知症/TI OR 前方型痴呆/TI OR 前頭側頭型痴呆/TI	1,796
#05	(家族/TH OR 家族 OR 介護者/TH OR 介護) AND (介護負担/TH OR 負担 OR ストレス/TH OR ストレス OR 指導 OR 教育 OR サポート)	54,525
#06	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #5	87
#07	#6 AND (DT=2009:2015)	52
#08	#7 AND ((RD=メタアナリシス,診療ガイドライン) OR (PT=総説) OR システマティックレビュー/TH OR メタアナリシス/TH OR メタアナリシス/TI OR システマティックレビュー/TI OR システマティック・レビュー/TI OR 診療ガイドライン/TH OR ガイドライン/TI)	3

#09	#7 AND ((RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究) OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH)	3
#10	#8 OR #9	4
#11	#7 AND (PT=会議録除く) NOT #10	37

採用論文リスト	
---------	--

29. Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:178-186.

30. Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. Acta Neurol Scand. 2001;103:367-378.

31. Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, Hodges JR. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73:371-376.

32. 繁信和恵. 前頭側頭葉変性症の介護負担について : アルツハイマー型痴呆の介護者の介護負担との比較. 老年精医誌. 2004;15 (Suppl 1): 88-94.

33. de Vugt ME, Riedijk SR, Aalten P, Tibben A, van Swieten JC, Verhey FR. Impact of behavioural problems on spousal caregivers: a comparison between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;22:35-41.

34. Boutoleau-Brettonnière C, Vercelletto M, Volteau C, Renou P, Lamy E. Zarit burden inventory and activities of daily living in the behavioral variant of frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;25:272-277.

35. Kumamoto K, Arai Y, Hashimoto N, Ikeda M, Mizuno Y, Washio M. Problems family caregivers encounter in home care of patients with Frontotemporal Lobar Degeneration. Psychogeriatrics. 2004;4:33-39.

36. 兼田桂一郎、橋本衛、池田学. 変性性認知症-前頭側頭型認知症について. MB Med Reha. 2008;91:47-54.

37. Nunnemann S, Kurz A, Leucht S, Diehl-Schmid J. Caregivers of patients with frontotemporal lobar degeneration: a review of burden, problems, needs, and interventions. Int Psychogeriatr. 2012;24:1368-1386.

推奨文	前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) の症候学をふまえた家族、介護者教育が推奨される。		
-----	---	--	--

推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)
-------	----------	--------------------	-------------------------------

【解説・エビデンス】

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) は、脱抑制や非社会的行動、常同行動、食行動異常、被影響性の亢進等の精神症状や行動障害が、Alzheimer 型認知症に比べて初期から顕在化する¹⁻³⁾。これらの多彩な行

動障害により、FTLD 患者の介護者は、Alzheimer 型認知症者の介護者よりも介護負担が大きくなっていることが報告されている⁴⁻⁷⁾。患者の行動異常や言語障害の評価をもとにして、症例毎に応じた家族の病態理解を進めることや、対応方法を指導することが大切である。また、平成 27 年 7 月 1 日から前頭側頭葉変性症は指定難病となっており、適切な取得について説明、指導していくことは大変重要である。

Kumamotoらは、2例のFTLD患者の呈する行動異常、なかでも口に食べ物を詰め込む行動やテーブルマナーの悪さ、介護への抵抗、落ち着きのなさ等が、著しい介護負担と関連していることを明らかにした⁸⁾。したがって、家族介護者に対しては、患者の状態に応じた個別の指導や支援が必要である。家族が病態を理解することによって患者への接し方が変わり、介護者の負担が大幅に軽減されることも多い。

Nunnemannらは、FTLD患者の介護者の負担、問題点、ニーズなどに関する論文は非常に少ないこと、診断の遅れ、若年発症、行動障害、情報や適切なケア施設の欠如、介護者の鬱、社会的孤立、個人的ニーズなど特異的な問題が含まれていること、一方でFTLDの介護者の真のニーズに関する研究が必要なことなどを指摘している⁹⁾。

分担領域	CQ9 :進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy:PSP
1. タイトル	PSP の概略
2. 目的	進行性核上性麻痺の歴史，中核症状，病理，検査所見，病因の概略を知る
3. CQ に挙がらない総論的事項	<p>疾患概要： PSP はパーキンソニズムを示す疾患群の中で Parkinson 病に次いで頻度が高い基本的には中年以降に発症する孤発性の神経変性疾患である。核上性眼球運動障害，頸部後屈，無動，皮質下認知症を主症状とするが，近年，病理学的検討により疾患概念が広がり，様々な病型があることが明らかとなった。異常なタウの沈着物が病理学的基盤にあり，これに対する生化学的検討から PSP は 4-repeat tauopathy:4RT に属することが示されたものの，タウの蓄積の機序や神経細胞脱落に関する要因は明らかではない。現時点では有効な原因療法は開発されておらず，対症療法にとどまる。</p> <p>歴史と病型分類： PSP は 1964 年に Steele, Richardson, Olzewski らにより体軸の固縮，無動，易転倒性，認知障害，垂直方向の核上性眼球運動障害を主徴とし，病理学的には淡蒼球，黒質，視床下核，眼球運動関連核，被蓋，歯状核，下オリブ核などに神経原線維変化を認める一疾患単位として報告された¹⁾。PSP の診断基準は Litvan ら²⁾により 1996 年に国際共同研究として制定，信頼性検定がなされ，①垂直性核上性眼球運動障害，②易転倒性が診断に有用との見解を示したが，診断指針としては十分とはいえなかった。その後，Williams ら³⁾により神経病理学的に PSP と診断した症例の分析から，PSP は古典型 PSP を示した症例群：Richardson 症候群（54%）と，症状に左右差があり L-dopa にある程度反応するパーキンソン病類似の臨床像を呈する群：PSP-P（32%）に分類されることが報告された。さらに，Williams らにより非典型的 PSP（14%）の中に，すくみ足を伴う純粋無動症 pure akinesia with gait freezing; PAGF（2007 年⁴⁾）と，PSP-CBS, PSP-PNFA の 2 病型（2009 年）とが含まれることが報告された⁵⁾。なお，PAGF はわが国の Imai ら⁶⁾により報告された疾患概念で，Mizusawa ら⁷⁾により PSP の病理を示すことが報告されている。その後，我が国の研究者および海外から小脳型 PSP-C の報告もあり⁸⁻¹⁰⁾，現時点では PSP の疾患概念は拡大傾向にあるが，発症病理の解明により病因は収束されていくことが期待される。なお，約半数の症例では認知症や人格変化，感情障害，記憶障害などの精神症状で発症することも忘れてはならない。</p> <p>疫学： 欧米の報告では PSP の有病率は人口 10 万人あたり 5.3 人，我が国の 1999 年の調査でも 10 万人あたり 5.8 人で海外との有病率の差異はない。おおむねパーキンソン病の 1%程度と推定され，2012 年度の医療受給者証保持者は 8100 人である。60 歳ごろに発症する症例が多く，Williams らによれば，Richardson 症候群は男性に多い傾向があるが，PSP-P では性差はない。多くは孤発性であるが，</p>

遺伝性 PSP もみられる。遺伝性 PSP の多くは常染色体優性遺伝である。発症の危険因子に明らかなものはないが、唯一高学歴が弱いリスクである。また、タウのハプロタイプ解析では、PSP は H1 ハプロタイプと関連があり、H2 ハプロタイプは少ないとされている。しかし、日本人はすべて H1 ハプロタイプであり、我が国での検討が必要である。

罹病期間は Richardson 症候群 5.9 年、PSP-P は 9.1 年とされる。死因は誤嚥性肺炎、窒息、栄養失調、外傷の頻度が高い。発症 1 年以内の転倒、早期の嚥下障害、尿失禁は予後不良因子である。

診断：

1) 臨床診断指針：NINDS-SPSP:National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society of PSP による診断指針（1996）とその信頼性試験結果（1996）が報告されたが、不十分な診断指針であった。

2) 神経病理学的、生化学的診断指針：病理学的診断基準は異常なリン酸化タウの蓄積で、タウの蓄積は星状膠細胞と神経細胞の双方にみられる。アストロサイトへの異常なリン酸化されたタウの蓄積は細胞体から近位軸索に認められ、Tufted astrocyte もしくは glial fibrillary tangles と呼ばれる。Tufted astrocyte は病理学的 PSP の診断指標である。その他、細い紐状の astrocytic thread もみられる。神経細胞は細胞数の減少と共にグロボース globose 型神経原線維変化 neurofibrillary tangles :NFT, 顆粒空胞変性を示す。電子顕微鏡的検索から globose 型 NFT は Alzheimer 病の paired helical filaments: PHF と異なり 12-15nm の直線状線維からなる。病変は歯状核、赤核、淡蒼球、視床下核、視蓋や中脳水道周辺、上丘を含む眼球運動関連神経核病変、下オリーブ核、脳幹被蓋に分布する。病変は淡蒼球・視床下核・黒質病変はおおむね全例で、次いで視蓋・上丘・第3脳神経核・被蓋病変の頻度が高い。生化学的には蓄積するタウは 4RT: 4 repeat tauopathy で、PSP は 4 RT に属する疾患の一つである。4 RT は臨床像が多彩な特徴を有し、臨床診断と病理診断に異同があることが少なくない。このため、より有用な診断に結びつくバイオマーカーが求められる。

治療：原因療法は開発されていない。対症療法として L-dopa, アミトリプチリンが有効との報告があるが不十分である。認知障害、行動障害についても対症療法、認知行動療法などがなされているが、いずれもエビデンスに乏しい。心理面接、リハビリテーションも同様にエビデンスに乏しい。転倒に対する応急処置としてヘッドギアなどが使用されている。

今後の課題：タウのハプロタイプは前述したようにコーカシアンと日本人とで異なり、病像、経過、神経病理所見などに差異があるかを検討する必要がある。

4. 文献	<p>それぞれのCQに記載した。 全般に使用した文献（教科書）を下記に示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Donaldson IM, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP ed :Marsden’s book of Movement disorders. Oxford Univ press 2012. 2. Wolters E, Baumann C ed: Parkinson disease and other movement disorders. International association of parkinsonism and related disorders and VU Univ press.2014. <p>文中参考文献</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J: Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellu with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol 1964; 10:333-359. 2) Litvan I, Agid Y, Calne D, et al: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olzewski syndrome); report of the NINDS-SPSP international workshop. Neurology 1996; 47:1-9. 3) Williams DR, de Silva R et al: Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson’ s syndrome and PSP-parkinsonism. Brain 128:1247-58, 2005. 4) Williams DR, Holton JL et al: Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. Mov Disord 22:2235-41, 2007. 5) Williams DR, Lees AJ: Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. Lancet Neurol 2009; 8:270-9 6) Imai H, Narabayashi H: akinesia-concerning 2 cases of pure akinesia. Adv Neurol Sci 18:787-94. 1974 . 7) Mizusawa H, Mochizuki A et al: progressive supranuclear palsy presenting with pure akinesia. Adv Neurol 60:618-21, 1993. 8) Koga S, Aoki N et al: When DLB, PD, PSP masquerade as MSA. An autopsy study of 134 patients. Neurology 85:404-12,2015 9) Kanazawa M, Tada M et al: Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. Parkinsonism relate disord 19:1149-51,2011. 10) Silveira-Moriyama L, Gonzalez AM et al: concomitant progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: more than simple twist of fate? Neuroscience Lett 467:208-211,2009.

解説：

1. PSP の病型と病理学的事項の補足（Williams らの論文から引用）

PSP の病型は現在拡散傾向にあるが、病理学的基盤を考慮すると Fig2 に示されるようにタウ病変の分布に基づくことが示唆される。病像の進展によりタウ病変分布が変化することは臨床経過からは単純に考えることは不可能であり、タウ病変の拡散がとどまる様式を検討していくことも PSP 研究の課題と思われる。また、頻度は少ないが様々な遺伝子変異による遺伝性 PSP も知られており、下記に列挙する。

	Richardson's syndrome	PSP-P	PSP-PAGF	PSP-CBS	PSP-PNFA	Parkinson's disease
Rigidity	Axial much more than limb	Axial less than or the same as limb	Axial	Yes	Sometimes	Limb much more than axial
Bradykinesia	Mild	Moderate	Moderate	Yes	Mild	Moderate
Tremor	No	Yes/no (rest or jerky postural)	No	No	No	Yes (at rest)
Early falls	Yes	No	No	Sometimes	Sometimes	No
Early postural instability	Yes	No	Yes	No
Early cognitive decline	Often	No	No	No	Yes	No
Early abnormalities of eye movement	Yes	No	No	No	Sometimes	No
Response to levodopa	No	Often	No	No	No	Usually
Hyposmia	No	No	Yes
Cardiac MIBG	Normal	Normal*	Normal*	Abnormal

PSP=progressive supranuclear palsy. CBS=corticobasal syndrome. PAGF=pure akinesia with gait freezing. PNFA=progressive non-fluent aphasia. MIBG=¹²³I-labelled meta-iodobenzylguanidine. ..=unknown. *Author's unpublished data.

Table 1: Clinical features of Richardson's syndrome, PSP-PAGF, PSP-CBS, PSP-PNFA, and Parkinson's disease

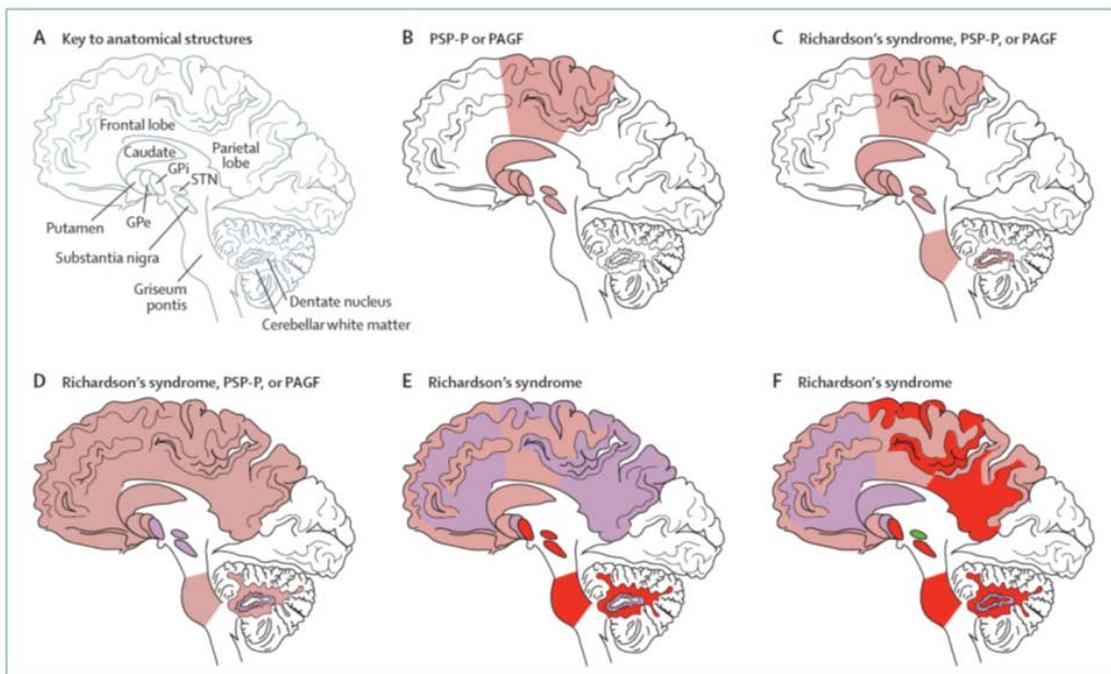


Figure 2: Severity of PSP tau pathology varies according to distribution
Brown=mild severity. Purple=moderate severity. Red=severe. Green=very severe. PSP=progressive supranuclear palsy. PSP-P=PSP-parkinsonism. PAGF=pure akinesia with gait freezing. STN=subthalamic nucleus. GPI=globus pallidus interna. GPe=globus pallidus externa. Reproduced with permission from Oxford University Press.¹⁸

2. 遺伝性 PSP を生じる疾患群

MAPT 遺伝子変異	<ul style="list-style-type: none"> ● 若年発症 (20~40 歳代) ● 家族歴あり (優性遺伝様式) ● 早期からの記憶障害, 意味性認知症 ● MRI での対称性前頭葉・側頭葉萎縮 ● MAPT 遺伝子変異陽性
PGRN 遺伝子変異	<ul style="list-style-type: none"> ● 家族歴 (明らかでない場合あり) (優性遺伝様式)

異	<ul style="list-style-type: none"> ● 失計算，四肢失行，皮質性感覚障害などの頭頂葉症候陽性，幻覚 ● MRI での非対称性の前頭葉・側頭葉萎縮 ● <i>Progranulin</i> での遺伝子変異陽性
Perry 症候群 (DCTN1)	<ul style="list-style-type: none"> ● 若年発症 (30~61 歳) ● 家族歴陽性 ● 中枢性低換気，著明な体重減少，動機付け障害，アパシー，幻覚 ● <i>dynactin</i> 遺伝子変異陽性
Kufor-Rakeb 症 候群 (ATP13A2)	<ul style="list-style-type: none"> ● 若年発症 (12-29 歳) ● L-dopa 有効なパーキンソンニズム (ジスキネジアも誘発される) ● Oculogyric crisis, 痙直，錐体路症状，顔面-口蓋，手指のミニミオクローヌス ● T2*での脳内鉄沈着像 ● <i>ATP13A2</i> 遺伝子変異陽性
Niemann-Pick C (NPC)	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床像は多彩，核上性垂直性眼球運動障害，小脳失調 ● 肝・脾腫 ● <i>NPC1</i> まれに <i>NPC2</i> 変異陽性
Gaucher 病 (GBA)	<ul style="list-style-type: none"> ● Ashkenazy 系ユダヤ人に多い ● 水平方向衝動性眼球運動の緩徐化と潜時延長 ● ガルゴイル様顔貌，失調，てんかん，痙直 ● 脾腫，肝腫大，貧血，血小板減少症，骨壊死 ● <i>Glucocerebrosidase</i> 遺伝子変異陽性
ミトコンドリア 障害	<ul style="list-style-type: none"> ● 眼瞼下垂，難聴，頭痛，てんかん ● 核性，核上性眼球運動障害 ● <i>POLG</i>(polymerase-gamma)-related parkinsonism(劣性遺伝); レボドパ反応性
遺伝性プリオン 病 (prion protein; PRNP)	<ul style="list-style-type: none"> ● 進行が早い ● 小脳症状，痙直，刺激過敏性ミオクローヌス ● MRI で両側性線条体低信号 ● <i>PRNP</i> 遺伝子変異陽性

CQ 番号	CQ9-1
CQ 本文	進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の認知症状の特徴はなにか
検索日	2015年7月13日(月)/9月13日(日)/10月24日(日)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Supranuclear Palsy, Progressive"[Majr] OR (("progressive supranuclear palsy"[TI] OR PSP[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	1,516
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	449
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	443
#04	#3 AND ("Diagnostic Imaging"[Majr] OR imaging[TI])	74
#05	#3 AND ("Electrophysiology"[Mesh] OR electrophysiolog*[TI])	2
#07	#4 OR #5 OR #6	105
#09	※Dementia-GL-2015-CQ09-02-PubMed-01-v1.txt	59
	#3 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT #8	33
	※Dementia-GL-2015-CQ09-02-PubMed-02-v1.txt	7

採用論文リスト

- 1) Respondek G, Stamelou M, Kurz C et al: The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014; 29: 1758-66. Doi: 1002/3ds.26054
- 2) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J: Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10:333-359.
- 3) Litvan I, Agid Y, Calne D, et al: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome); report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47:1-9.
- 4) Williams DR, Lees AJ: Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8:270-9.
- 5) O'Sullivan SS, Djamshidian A et al: Impulsive-compulsive spectrum behaviors in pathologically confirmed progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 25:638-642,2010.

6) Yatabe Y, Hashimoto M, et al: Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics* 11:54-59, 2011.

回答文

- 典型的な PSP (Richardson 症候群とも称される) の認知障害の症状は思考緩慢, 衝動性, 固執性, 保続となどで皮質下認知症と総称される.
- 半数の症例では認知症, 人格の変化, 感情障害, 記憶障害などで発症する.

解説・エビデンス

進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy; PSP)は核上性眼球運動障害, 頸部後屈, 認知症(前頭側頭葉型認知症)を主徴とする症候群で, PSP の約半数を占める古典的 PSP(Richardson 症候群)の臨床像の認知障害の特徴をここで述べる. 詳細は進行性核上性麻痺ガイドラインを参照されたい.

● PSP の初発症状 :

3分の2の症例はバランスのとりにくさ, 予期せぬ転倒, 構語障害(声が詰まるような発声で, 吃音, 同語反復, 反響言語など)で発症する. 行動障害も約半数の症例でみられ, うつ, 易刺激性, 攻撃性, 感情の不安定さ, アパシー, 思考緩慢, 記憶障害などがある. 視覚障害に関する主訴はかすみ目, 階段を降りにくい, 物が食べにくい, 複視, 眼球乾燥などが多い.

● PSP の行動障害・認知障害の特徴 :

健忘を主訴とすることが多いが, 基本は注意障害, 無頓着, 周囲への関心の欠如である. 古くは皮質下認知症とも称されたが, 前頭側頭葉型認知症の特徴を示し, 思考緩徐, 注意障害, 健忘, アパシー, 語彙の低下, うつなどを示す. 思考緩徐による反応速度の低下が顕著で, 問いに対する返答がないかのようにみえるがしばらくすると正確な返答がある. PSP 患者では易転倒性について無頓着で, 転倒を繰り返しても無防備に, かつ, 衝動的に, あるいは保続として歩行し, 転倒する. 行動障害としては動作や言動の保続があり, 「applause sign」として検出できる(評価者が手を素早く3回叩いて見せて, 患者に同じように手を3回叩くように指示する. PSP では運動を制御することができず, 4回以上叩いてしまうことがある). なお, PSP でのギャンブルや強迫食いなどの衝動性行動障害の報告があるが, ドパミンアゴニストの服薬との関連があるとするもの, ないとする報告があり, 一定していない. Yatabe らの Neuropsychiatric inventory(NPI) と Stereotypy rating inventory (SRI)による検討では前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)と PSP との間に差異は認められなかった. 結果を下記に引用する.

表2. Yatabe らによる FTD と PSP の NPI, SRI による比較

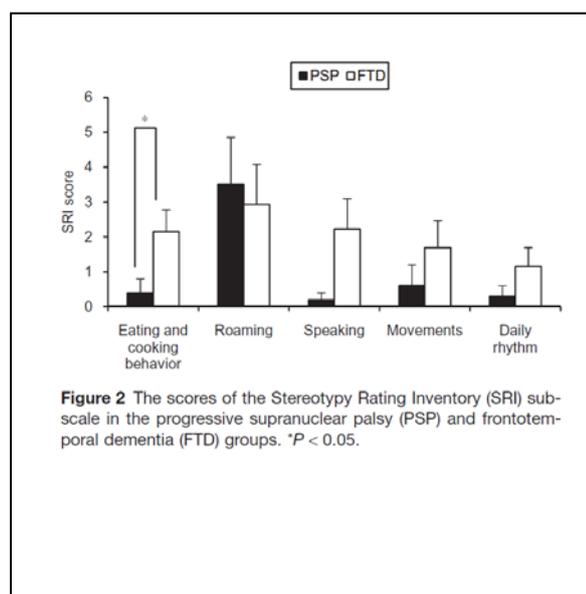
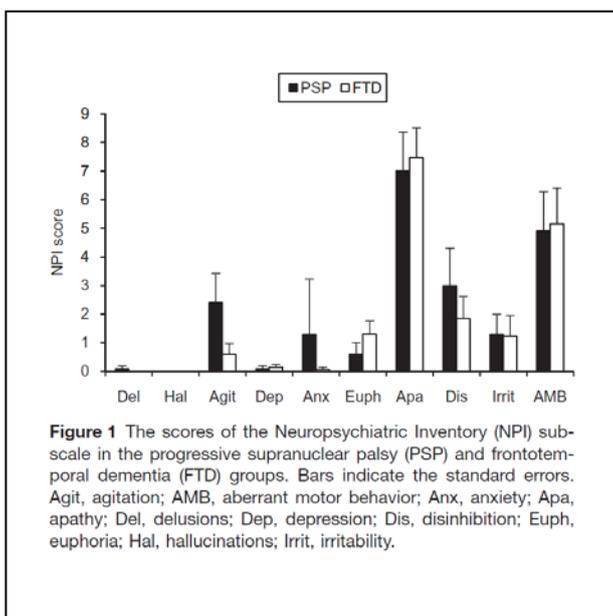


Table 2 Frequency of specific antisocial behavior in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia groups

	PSP <i>n</i> (%)	FTD <i>n</i> (%)	<i>P</i> -value
Stealing	0/10 (0)	0/13 (0)	—
Neglect of the traffic rules	3/10 (30)	3/13 (23)	1.000
Physical assault	3/10 (30)	2/13 (15)	0.618
Hypersexuality	3/10 (30)	0/13 (0)	0.068
Public urination	1/10 (10)	2/13 (23)	1.000
Any of antisocial behaviors	5/10 (50)	6/13 (47)	1.000

FTD, frontotemporal dementia; PSP, progressive supranuclear palsy.

資料

- 1) Chapter7 Progressive supranuclear palsy. Marsden's Book of Movement disorders. Ed by Donaldson IM, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP ed Oxford university press. 2012.

CQ 番号	CQ9-2
CQ 本文	進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の認知機能障害に有用な治療法はあるか
検索日	2015年7月13日(月)/9月13日(日)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Supranuclear Palsy, Progressive/therapy"[Mesh] OR ("progressive supranuclear palsy"[TI] OR PSP[TI]) AND (therapy OR therapeutic OR treatment OR intervention*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	215
#02	#1 AND 2009:2015[DP]	68
#03	#2 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	59
#04	#3 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) Dementia-GL-2015-CQ09-03-PubMed-01-v1.txt	13
#05	#3 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[MH] OR ((clinical trial* OR random*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) NOT #4 Dementia-GL-2015-CQ09-03-PubMed-02-v1.txt	10

採用論文リスト

- 7) Poewe W, Mahlknecht P et al: Therapeutic advances in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 30:1528-38, 2015.
- 8) Sorbi S, Hort J et al: EFNS-ENS guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurology* 19:1159-29, 2012.
- 9) Duncan GW, Yarnall AJ et al: New horizons in the pathogenesis, assessment and management of movement disorders. *Age Aging* 42:2-10, 2013.
- 10) Burn DJ, Lees AJ: Progressive supranuclear palsy: where are we now? *Lancet Neurol* 1:359-69, 2003.
- 11) Dash SK: Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *Case report Neurol Med* 25865, 2013.
- 12) Liepelt I, Gaenslen A, Godau J, et al: Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers demnt* 6:70-4, 2010
- 13) Giardano R, Canesi M, Isalberti M et al: Autologous mesenchymal stem cell therapy for progressive supranuclear palsy: translation into a phase 1 controlled, randomized clinical study. *J Translat Med* 12:14 2014

推奨文

PSP の治療法は開発されていないが、それぞれの症候に対する対症療法があるが、認知症状に特有な治療法はな

		い.	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

PSP に対する原因療法, 病状緩和, 発症予防に関する治療法は開発されていない. 現時点ではそれぞれの症候に対する対症療法が行われている. それぞれ, 他疾患で有用であった薬物を導入しているが, PSP での有効性は確かめられていない薬物が多い. PSP での現在の治療法開発状況について表に示す¹⁾.

- PSP の精神症状に対する薬物療法:

2010 年の Liepelt⁶⁾ の報告によればコリンエステラーゼ阻害薬のなかでリバスチグミンでのみ認知機能の改善をみたとの報告があるが, 小規模の観察研究であった. 前回のガイドライン以降報告された他の PSP に対する臨床試験は下記に示すようにすべて良好な結果を得ることはできなかった⁷⁾. また, 最近, 間葉系幹細胞移植が開始されており, 実験的な治療方法が開発されつつある.

TABLE 3. Clinical trials in PSP (2013–2015)

Trial Design (AAN Class of Evidence)	Patients (n)	Follow-up Period	Outcome Measure(s)	Results
Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial (Class I)	146	12 months	Primary: PSPRS, SEADL Secondary: safety and tolerability; changes in motor function (the Timed Up and Go Test), cognition (Dementia Rating Scale-2, Frontal Assessment Battery, verbal fluency), apathy (Starkstein scale), quality of life (EuroQol), and Global Clinical Assessment Exploratory: MRI volumetry (ventricular, midbrain, superior cerebellar peduncle, whole brain); CSF (amyloid β_{1-42} , neurofilament light chain, total tau, phosphorylated tau); ocular motor features (horizontal saccade latency, vertical first saccade gain)	Negative; no difference in the change from baseline to 12 months in any of the primary, secondary, or exploratory outcome measures
Randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial (Class I)	313	12 months	PSPRS and ADL scale	Negative; no difference in the change from baseline to 12 months in any of the outcome measures
Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (Class I)	62	12 months	PSPRS, UPDRS, ADL, MMSE, PDQ-39, and SF-36	Negative; no difference in the change from baseline to 3, 6, and 12 months in any of the outcome measures
Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	44	12 month	Need for additional L-DOPA therapy or the need to increase the dose of L-DOPA during the trial PSP rating scale	Negative Failed to achieve the aimed-at number of 120 participants due to an abundant use of the study drug by patients

activities of daily living; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini Mental Status Exam; PDQ-39, Parkinson's Disease

#07	"Cognition"[Majr] OR cognition[TI]	68,266
#08	cognitive feature* OR behavioral feature* OR cognitive mechanism*	2,213
#09	"emotion processing" OR "Emotions"[Majr]	95,742
#10	(#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5) AND (#6 OR #7 OR #8 OR #9)	71
#11	#10 AND 2009:2015[DP]	39
#12	#11 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	38
#13	"Parkinsonian Disorders/diagnosis"[Majr]	7,995
#14	atypical parkinsonian syndrome*	148
#15	Corticobasal	1,488
#16	"cognitive examination" OR "cognitive testing" OR frontal	99,541
#17	"Neuropsychological Tests"[Majr]	13,608
#18	(#13 OR #14) AND #15 AND #16	32
#19	#17 AND 2009:2015[DP]	15
#20	#18 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	15

採用論文リスト

- 1) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):496-503.
- 2) Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, Huang EJ, Trojanowski JQ, Growdon ME, Jang JY, Sidhu M, See TM, Karydas AM, Gorno-Tempini ML, Boxer AL, Weiner MW, Geschwind MD, Rankin KP, Miller BL. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011 Aug;70(2):327-40.
- 3) Rittman T, Ghosh BC, McColgan P, Breen DP, Evans J, Williams-Gray CH, Barker RA, Rowe JB. The Addenbrooke's Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 May;84(5):544-51.
- 4) Marconi R, Antonini A, Barone P, Colosimo C, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo MG, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia L, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrone R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Del Dotto P, De Gaspari D, Grasso L, Morgante F, Santangelo G, Fabbrini G, Morgante L; PRIAMO study group. Frontal assessment battery scores and non-motor symptoms in parkinsonian disorders. *Neurol Sci*. 2012 Jun;33(3):585-93.
- 5) Lee W, Williams DR, Storey E. Cognitive testing in the diagnosis of parkinsonian disorders: a critical appraisal of the literature. *Mov Disord*. 2012 Sep 1;27(10):1243-54.

回答文

CBD では認知機能障害がしばしば出現し、遂行機能障害、脱抑制などの行動・人格変化、視空間障害、非流暢性失語がみられる。他疾患との鑑別に有用な検査法は確立されていない。

解説・エビデンス

1) CBDにおける認知機能障害の特徴

2013年のArmstrongらのCBD臨床診断基準に示されたCBDの臨床病型は①大脳皮質基底核症候群(Corticobasal syndrome;CBS)、②前頭葉性行動空間症候群(frontal behavioral-spatial syndrome;FBS)、③原発性進行性失語 非流暢性/失文法型(nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia;naPPV)、④進

行性核上性麻痺症候群（progressive supranuclear palsy syndrome:PSPS）である（資料 B）が、それ以外に Alzheimer 型認知症の臨床像をとる例も報告されている。病理学的に診断された CBD 症例の臨床像検討では、全般的認知障害は診察時 52%、全経過 70%でみられ、大脳皮質徴候の中で最も頻度が高い（資料 A）¹⁾。CBD の 4 つの病型のなかで、FBS は遂行機能障害、脱抑制などの行動・人格変化、視空間障害を呈する。また原発性進行性失語 非流暢性/失文法型では努力性の非流暢な発話で、発音の歪みや失文法が伴う失語を呈する。これらの症候は、認知症に至る前に出現しうる ¹⁾。

Lee らは、病理学的に診断された CBD 18 例の検討で、進行性非流暢性失語（5 例）、行動障害型前頭側頭型認知症（5 名）、遂行・運動（executive-motor）（7 名）、後部皮質萎縮（1 名）を呈し、行動ないし認知機能の障害は 15 名に認めたと報告している ²⁾。

2) CBD における認知機能障害の検査法

Mini Mental State Examination (MMSE)、Addenbrooke's cognitive examination (ACE) ³⁾、Dementia rating scale (DRS)、Frontal Assessment Battery (FAB) ⁴⁾、Neuropsychiatric inventory (NPI) などが評価に使用されている。パーキンソン症候群の鑑別に高次脳機能検査が有用かについては、メタアナリシスの検討があるが、サンプルサイズが不十分で、評価が困難な状況である ⁵⁾。

資料 CBD の臨床診断基準¹⁾

A. CBD 剖検例における大脳皮質徴候出現頻度

	診察時の頻度(%)	全経過を通じた頻度(%)
全般的認知機能障害	59/114 (52)	123/175 (70)
行動の変化	52/113 (46)	82/150 (55)
四肢失行	46/102 (45)	81/142 (57)
失語	40/101 (40)	80/155 (52)
うつ	21/80 (26)	42/82 (51)
皮質性感覚障害	20/81 (25)	29/107 (27)
他人の手徴候	20/90 (22)	24/81 (30)

B. CBD 病理と関連する臨床病型

症候群	特徴
Probable CBS	(a)四肢の筋強剛あるいは無動, (b)四肢ジストニア, (c)四肢ミオクローヌスのうち2つと, (d)口舌あるいは四肢失行, (e)皮質性感覚障害, (f)他人の手徴候 [*] のうち2つが, 非対称性にみられる.
Possible CBS	(a)四肢の筋強剛あるいは無動, (b)四肢ジストニア, (c)四肢ミオクローヌスのうち1つと, (d)口頬あるいは四肢失行, (e)皮質性感覚障害, (f)他人の手徴候 [*] のうち1つがみられる. 対称性にみられてもよい.
前頭葉性行動・空間症候群 (FBS)	(a)遂行機能障害, (b)行動ないし性格変化, (c)視空間障害のうち2つがみられる.
原発性進行性失語 非流暢性 / 失文法型 (naPPV)	努力性で文法に誤りのある発話に加えて (a)単語理解は比較的保たれているが文法や文の理解に障害がみられる, (b)探るようで, 歪んだ発語 (発語失行) のうちの少なくとも1つがみられる.
進行性核上性麻痺症候群 (PSPS)	下記の項目のうち3つがみられる. (a)体軸性あるいは対称性の四肢筋強剛か無動, (b)姿勢の不安定か転倒, (c)尿失禁, (d)行動の変化, (e)垂直性核上性注視麻痺か垂直性衝動性眼球運動の速度の減少

CBS;corticobasal syndrome, FBS;frontal behavioral-spatial syndrome. NAV;non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia, PSPS;progressive supranuclear palsy syndrome

* 自己の意思とは無関係に自己の左手が無目的に動くもの

C: CBD 診断基準

	Clinical research criteria for probable sporadic CBD	Clinical criteria for possible CBD
臨床像	潜行性の発症 緩徐進行	潜行性の発症 緩徐進行
最短罹病期間	1年	1年
発症年齢	50歳以上	最少年齢の制限なし
家族歴（2人以上）	除外	あってもよい
臨床病型との関連	1) Probable CBS 2) FBS or NAV + CBSの特徴(Aのa, b, c, d, e, f)の1つ以上	1) Possible CBS 2) FBS or NAV 3) PSPS + CBSの特徴(Aのb, c, d, e, f; aを含まない)の1つ以上
遺伝子変異	除外	あってもよい

CBD;corticobasal degeneration, CBS;corticobasal syndrome, FBS;frontal behavioral-spatial syndrome.NAV;non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia, PSPS;progressive supranuclear palsy syndrome

除外項目（Clinical research criteria for probable sporadic CBD, Clinical criteria for possible CBD 共通）

Lewy 小体病：古典的な 4Hz PD 安静時振戦、顕著かつ持続的なレボドパの反応あるいは幻覚
多系統萎縮症：自律神経機能不全あるいは著明な小脳徴候
筋萎縮性側索硬化症：上位および下位運動ニューロン徴候
意味型失語あるいはロゴペニック型原発性進行性失語
局所症状を説明しうる限局性病変
グラニューリン遺伝子変異あるいは血漿グラニューリン値低下 <i>TDP-43</i> 変異、 <i>FUS</i> 変異
Alzheimer 病：髄液 Aβ42/タウ低下、 ¹¹ C-Pittsburgh Compound B PET 陽性所見
Alzheimer 病を示唆する遺伝子変異： <i>Presenilin</i> や <i>APP</i> 遺伝子

FUS;fused in sarcoma

CQ 番号	CQ10-2	
CQ 本文	大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration;CBD)の認知機能障害に対する有効な薬物療法・非薬物療法はあるか	
検索日	2015年8月12日(水)	
検索式		
薬物療法		
No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia/drug therapy"[Mesh] OR (dementia[TI] AND ("drug therapy" OR chemotherapy) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	15,246
#02	"Cognition Disorders/drug therapy"[Mesh] OR ("cognition disorder"[TI] AND ("drug therapy" OR chemotherapy) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	4,971
#03	"corticobasal degeneration"	1,185
#04	("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND "Neurodegenerative Diseases"[Mesh]	74,474
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	2,029
#06	#5 AND 2009:2015[DP]	619
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	578
#08	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	22
#09	#7 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT #8	164
#10	#9 AND ("Dementia/drug therapy"[Majr] OR "Cognition Disorders/drug therapy"[Majr] OR "Basal Ganglia/drug effects"[Majr] OR "Basal Ganglia Diseases/drug therapy"[Majr] OR "Neurodegenerative Diseases/drug therapy"[Majr])	95
#11	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random* AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) NOT (#8 OR #10)	52
#12	"Parkinsonian Disorders/drug therapy"[Mesh]	15,459
#13	Parkinsoni* AND (treatment*[TI] OR therap*[TI] OR intervention*[TI]) AND (medication* OR pharmacolog* OR drug*) NOT MEDLINE[SB]	98
#14	corticobasal	1,488
#15	(#12 OR #13) AND #14	25
#16	#15 AND 2009:2015[DP]	5
#17	#16 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	4
#18	"Parkinsonian Disorders/drug therapy"[Majr]	9,416
#19	Parkinsonian[TI]	3,057

#20	(#14 OR #18 OR #19) AND (medication* OR pharmacologic* OR "drug therapy" OR chemotherapy)	10,124
#21	#20 AND (neuropsychiatr*[TI] OR "Neuropsychiatry"[Majr])	21
#22	#20 AND visuospatial	13
#23	#20 AND (behavioral[TI] OR behavioural[TI] OR "Behavior"[Majr])	508
#24	#20 AND (aphasia OR "Aphasia"[Mesh])	9
#25	#20 AND (emotion*[TI] OR "Emotions"[Majr])	49
#26	#20 AND (frontal[TI] OR frontotemporal[TI] OR "Frontal Lobe"[Majr])	42
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	612
#28	#27 AND 2009:2015[DP]	256
#29	#28 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	245
#30	#29 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT (#8 OR #10 OR #11 OR #17)	33
#31	#29 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])	33
#32	#7 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])	33
#33	(#31 OR #32) NOT (#8 OR #10 OR #11 OR #17 OR #30)	65
#34	#29 AND "Epidemiologic Research Design"[Mesh]	23
#35	#7 AND "Epidemiologic Research Design"[Mesh]	56
#36	(#34 OR #35) NOT (#8 OR #10 OR #11 OR #17 OR #30 OR #33)	20

非藥物療法

#01	"Dementia/therapy"[Mesh] OR (dementia[TI] AND (therapy[TI] OR therapeutic[TI] OR treatment[TI])) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	33,286
#02	"Cognition Disorders/therapy"[Mesh] OR ("cognition disorder*[TI] AND (therapy[TI] OR therapeutic[TI] OR treatment[TI])) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	12,642
#03	"corticobasal degeneration"	1,185
#04	("Basal Ganglia"[Mesh] OR "Basal Ganglia Diseases"[Mesh]) AND "Neurodegenerative Diseases"[Mesh]	74,474
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	3,498
#06	#5 AND 2009:2015[DP]	1,194
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	1,103
#08	"Dementia/drug therapy"[Mesh] OR (dementia[TI] AND ("drug therapy" OR chemotherapy) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	15,246
#09	"Cognition Disorders/drug therapy"[Mesh] OR ("cognition disorder*[TI] AND ("drug therapy" OR chemotherapy) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	4,971
#10	#7 NOT (#8 OR #9)	525

#11	#10 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	18
#12	#10 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT #11	179
#13	#12 AND ("Dementia/therapy"[Majr] OR "Cognition Disorders/therapy"[Majr] OR "Basal Ganglia"[Majr] OR "Basal Ganglia Diseases/therapy"[Majr] OR "Neurodegenerative Diseases/therapy"[Majr])	121
#14	#10 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random* AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) NOT #11	31
#15	"Parkinsonian Disorders/therapy"[Majr]	17,523
#16	Parkinsonian[TI] AND (therapy[TI] OR therapeutic[TI] OR treatment[TI])	350
#17	corticobasal AND (therapy OR therapeutic OR treatment)	249
#18	(#15 OR #16 OR #17) NOT (medication* OR pharmacologic* OR "drug therapy" OR chemotherapy)	6,121
#19	#18 AND 2009:2015[DP]	1,997
#20	#19 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	1,879
#21	#20 AND (neuropsychiatr*[TI] OR "Neuropsychiatry"[Majr])	5
#22	#20 AND visuospatial	9
#23	#20 AND (behavioral[TI] OR behavioural[TI] OR "Behavior"[Majr])	128
#24	#20 AND (aphasia OR "Aphasia"[Mesh])	13
#25	#20 AND (emotion*[TI] OR "Emotions"[Majr])	18
#26	#20 AND (frontal[TI] OR frontotemporal[TI] OR "Frontal Lobe"[Majr])	34
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	190
#28	#27 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT (#11 OR #13 OR #14)	21
#29	#27 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])	34
#30	#10 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI])	83
#31	(#29 OR #30) NOT (#11 OR #13 OR #14 OR #28)	69
#32	#27 AND "Epidemiologic Research Design"[Mesh]	15
#33	#10 AND "Epidemiologic Research Design"[Mesh]	27
#34	(#32 OR #33) NOT (#11 OR #13 OR #14 OR #28)	18

採用論文リスト

- 1) Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol.* 2014 Mar;16(3):282.
- 2) Boeve BF, Josephs KA, Drubach DA. Current and future management of the corticobasal syndrome and corticobasal degeneration. *Handb Clin Neurol* 2008 89:533-548.

推奨文		CBD の認知機能障害に対する有効性が確認された薬物療法・非薬物療法はない。大脳皮質基底核症候群（Corticobasal syndrome;CBS）で背景病理が Alzheimer 病と考えられる場合は、コリンエステラーゼ阻害薬あるいは N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体拮抗薬を試みてもよい。言語障害、行動障害、視空間障害などに対し、リハビリテーションを行うことが推奨される。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A（強）、B（中）、C（弱）、D（とても弱い）

解説・エビデンス

1) 認知機能障害に対する薬物療法

CBD で認知機能障害に対する薬物療法で一程度以上のレベルをもったエビデンスのある薬剤はない。CBS では専門家の個人的見解に基づいてコリンコリンエステラーゼ阻害薬が試みられている¹⁾²⁾。NMDA 受容体拮抗薬の効果は不明である。

2) 行動・心理症状に対する薬物療法

CBD の行動・心理症状に対するエビデンスは乏しい。うつに対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI)である塩酸セルトラリンが有効であるかもしれない¹⁾。アパシーや不安に対しては、コリンエステラーゼ阻害薬が使用されるが難治性である¹⁾。

3) 非薬物療法

CBD の認知機能障害に対する理学療法、作業療法、言語聴覚療法については、一程度以上のレベルを持ったエビデンスのあるものはないが、有効である可能性がある¹⁾²⁾。専門家の個人的見解として、CBD のうつに対し、認知行動療法が有効な場合がある²⁾。

CQ 番号	CQ11-1
CQ 本文	嗜銀顆粒病 (argyrophilic grain disease; AGD) の頻度は
検索日	2015年7月26日(日)
検索式	

No.	検索式	検案件数
#01	argyrophilic grain disease*	139
#02	"Morbidity"[Mesh] OR morbidity[TI] OR prevalence[TI]	441,801
#03	#1 AND #2	3
#04	"Epidemiology"[Mesh] OR epidemiology[subheading] OR epidemiology[TI]	1,664,657
#05	#1 AND #4 NOT #3	8
#06	"argyrophilic grain"	161
#07	"Dementia"[Mesh]	123,039
#08	dementia AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	5,517
#09	"Cognition Disorders"[Mesh]	65,017
#10	"cognition disorder*" AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	1
#11	#6 AND (#7 OR #8 OR #9 OR #10) AND #2	3
#12	#3 OR #11	4
#13	"Dementia/epidemiology"[Mesh]	12,682
#14	dementia AND epidemiolog* AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	514
#15	"Cognition Disorders/epidemiology"[Mesh]	9,057
#16	"cognition disorder*" AND epidemiolog* AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	0
#17	#6 AND (#13 OR #14 OR #15 OR #16)	10
#18	#5 OR #17 NOT #12	9

採用論文リスト

- 1) Braak H, et al. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 1987; 76: 124-127.
- 2) Braak H, Braak E. Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *J Neural Transm* 1998; 105: 801-819.
- 3) Tolnay M, et al. Argyrophilic grain disease: widespread hyperphosphorylation of tau protein in limbic neurons. *Acta Neuropathol* 1997; 93: 477-484.
- 4) Martinez-Lage P, Munoz DG. Prevalence and disease associations of argyrophilic grains of Braak. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:157-164.
- 5) Braak H, Braak E. Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989; 15: 13-26.
- 6) Itagaki S, et al. A case of adult-onset dementia with argyrophilic grains. *Ann Neurol* 1989; 26: 685-689.
- 7) Togo T, et al. Argyrophilic grain disease: neuropathology, frequency in a dementia brain bank and lack of relationship with apolipoprotein E. *Brain Pathol* 2002; 12: 45-52.

8) Iseki E, et al. Dementia with Lewy bodies from the perspective of tauopathy. Acta Neuropathol (Berl) 2003; 105:265-270.

9) Togo T, et al. Argyrophilic grain disease is a sporadic 4- repeat tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol 2002; 61:547-556.

10) Tatsumi S, et al. Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. J Neuropathol Exp Neurol 2014; 73:30-38.

推奨文		高齢者における AGD の頻度は約 5～9%と推定され、決して稀な疾患ではない。また、AGD は他の変性疾患に合併することが知られており、特に大脳皮質基底核変性症では高頻度の合併が報告されている。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

解説・エビデンス

AGD は、脳内の嗜銀性顆粒状構造物を病理学的特徴とする変性疾患である。嗜銀顆粒は 1987 年 Braak ら¹⁾によって初めて報告された。当初認知症患者の剖検脳で報告されたため、嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia あるいは dementia with grains) とも呼ばれるが、認知症を呈さない例もあることから、AGD と称されることが一般的である。AGD の頻度および認知症との関係についての研究は少ないが、認知症の有無を問わない連続剖検での AGD の頻度は、最も多数例の検討は、26 歳から 96 歳までの 2661 例を調べた Braak ら²⁾の報告であり、5% (125/2661) に AGD が認められ、AGD 148 例中の 32 例 (22%) に認知症がみられたとしている。その他、Tolnay ら³⁾は、301 例の 65 歳を超える対象の連続剖検において、28 例 (9%) の AGD を見だし、そのうちの 14 例 (50%) に認知症がみられたことを報告した。また、Martinez-Lage と Munoz⁴⁾は 300 例の 30 歳を超える対象の連続剖検において、17 例 (6%) の AGD を見だし、純粋な AGD のうち認知症がみられたのはわずか 1 例と報告した。認知症患者における AGD の頻度は、Braak ら⁵⁾は 80 例中純粋な AGD は 10 例、Itagaki ら⁶⁾は 33 例中 1 例と報告した。Togo ら⁷⁾の 304 例の認知症患者の連続剖検における免疫組織化学と Gallyas 染色を用いた検討では、4.9% に AGD が認められ、これらの平均年齢 81 歳であり、全例が 69 歳以上であった。従って、高齢者における AGD の頻度は約 5～9%と推定され、決して稀な疾患ではない。また、AGD は Alzheimer 病や Lewy 小体型認知症など他の変性疾患に合併することが知られている^{4,8)}。特に進行性核上性麻痺では 19%、大脳皮質基底核変性症では 41%と、高頻度の合併が報告されている⁹⁾。Tatsumi らは大脳皮質基底核変性症においては嗜銀顆粒が 100%に認められることを報告している¹⁰⁾。

資料

AGD の頻度

報告者、年	AGD の頻度 (%)	AGD に占める認知症の頻度 (%)
Braak H ら、1998 ²⁾	125 / 2661 (5%)	33 / 148 (22%)
Tolnay M ら、1997 ³⁾	28 / 301 (9%)	14 / 28 (50%)
Martinez-Lage P ら、1997 ⁴⁾	17 / 300 (6%)	2 / 11 (18%)

認知症に占める AGD の頻度 (%)

Braak H ら、1989 ⁵⁾	10 / 80 (12.5%)
Itagaki S ら、1989 ⁶⁾	1 / 33 (3%)
Togo T ら、2002 ⁷⁾	15 / 304 (4.9%)

CQ 番号	CQ11-2
CQ 本文	嗜銀顆粒性認知症の臨床的診断はどのようにして行うか
検索日	2015年7月26日(日)
検索式	

No.	検索式	検案件数
#01	argyrophilic grain disease*	139
#02	"Diagnosis"[Mesh] OR diagnosis[TI] OR diagnostic[TI]	6,837,968
#03	#1 AND #2	72
#04	"argyrophilic grain"	161
#05	"Dementia/diagnosis"[Mesh]	49,542
#06	dementia AND (diagnosis OR diagnostic) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	1,194
#07	"Cognition Disorders/diagnosis"[Mesh]	27,338
#08	"cognition disorder*" AND (diagnosis OR diagnostic) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	0
#09	#4 AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8)	93
#10	#3 OR #9	119
#11	#10 AND 2009:2015[DP]	32
#12	#11 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	31
#13	#12 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	7
#14	"Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh]	872,876
#15	#12 AND #14 NOT #13	3

採用論文リスト	
<p>1) Saito Y, et al: Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. J Neuropathol Exp Neurol 2002; 61:789-796.</p> <p>2) Saito Y, et al: Staging of Argyrophilic Grains: An Age-Associated Tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol 2004; 63: 911-918.</p> <p>3) Adachi T, et al: Neuropathological Asymmetry in Argyrophilic Grain Disease. J Neuropathol Exp Neurol 2010; 69:737-744.</p> <p>4) 足立 正, 齊藤 祐子, 中島 健二, 村山 繁雄: 【認知症診療最前線】 嗜銀顆粒性認知症の診断 Dementia Japan. 2014;28(2):182-188</p> <p>5) Jicha et al. Argyrophilic grain disease in demented subjects presenting initially with amnesic mild cognitive impairment. J Neuropathol Exp Neurol. 2006;65:602-9.</p> <p>6) Togo et al. Clinical features of argyrophilic grain disease: a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13:1083-91.</p>	

推奨文		嗜銀顆粒性認知症の臨床的特徴は、①高齢発症、②記憶障害で発症するが、頑固、易怒性、被害妄想、性格変化、暴力行動などの行動・心理症状がみられ、③緩徐な進行、④コリンエステラーゼ阻害薬の効果は限定的、⑤左右差を伴う、迂回回を中心とする、側頭葉内側面前方の萎縮、⑥volumetryにおける海馬傍回の萎縮の程度が mini-mental state examination(MMSE)に比して高い傾向、⑦機能画像では、左右差を伴う側頭葉内側面の低下、⑧脳脊髄液バイオマーカーでは、アミロイド β ($A\beta$)1-42、タウやリン酸化タウは大部分が正常であることである。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱) , D (とても弱い)

解説・エビデンス

齋藤、村山らによって、前向き臨床縦断研究と後ろ向き病理横断研究を組み合わせた高齢者ブレインバンクプロジェクト(<http://www.mci.jp/BrainBank/>)から、各種の知見が得られている。高齢者連続剖検例における嗜銀顆粒の進展様式の検討より、迂回回のみステージ1から、側頭葉内側面を後方および前方に進展するステージ2、前頭基底部、前帯状回におよぶステージ3と、進展ステージが分類された。ステージ3例では、71%に認知症、21%に軽度認知障害、8%に何らかの精神症状が認められた。加齢とともに進展ステージが上昇する傾向がみられ、嗜銀顆粒は年齢依存性老化性変化であることが示唆された^{1,2)}。ステージ3の症例を抽出し、側頭葉内側面前方の形態画像における萎縮、機能画像における機能低下の左右差を検討した結果、病理学的には90.8%、CTやMRIの形態画像では42.6%、SPECTやPETの機能画像では全例に、左右差が認められた³⁾。Alzheimer型認知症の診断支援ソフトであるVSRAD[®]と剖検例との検討では、ZスコアがAlzheimer型認知症では平均2.1、嗜銀顆粒性認知症では平均4.1であり、平均罹病期間は前者で5.2年、後者で7.75年であった⁴⁾。剖検例からみた嗜銀顆粒性認知症の臨床徴候として、記憶障害のみならず⁵⁾、易怒性、頑固、嫉妬妄想などが報告されている⁶⁾。嗜銀顆粒性認知症では、脳脊髄液中のタウ、リン酸化タウは正常が大部分で、わずかにカットオフを超える高値を示す例が少数存在し、 $A\beta$ 1-42は正常であるが、ごく少数に低値を示す例が存在した⁴⁾。また、剖検確定例の病歴の後方視的検討では、コリンエステラーゼ阻害薬の継続的な効果があったと記載された症例は見いだせなかった⁴⁾。以上の知見より、嗜銀顆粒性認知症の臨床的特徴は上記の①～⑧が挙げられている。また、PIB PETではアミロイドの沈着を認めないことが多い。嗜銀顆粒性認知症は臨床・病理学的疾患概念であり、確定診断は剖検脳の病理学的検索によってなされるため、臨床的に確定診断する研究が進められている。

CQ 番号	CQ11-3
CQ 本文	嗜銀顆粒性認知症の治療法は
検索日	2015年7月26日(日)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	argyrophilic grain disease*	139
#02	Therapy[Mesh] OR therapy[TI] OR therapeutic[TI] OR treatment[TI]	4,346,942
#03	#1 AND #2	3
#04	"argyrophilic grain"	161
#05	"Dementia/therapy"[Mesh]	32,835
#06	dementia AND (therapy OR therapeutic OR treatment) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	1,545
#07	"Cognition Disorders/therapy"[Mesh]	12,454
#08	"cognition disorder*" AND (therapy OR therapeutic OR treatment) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	0
#09	#4 AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8)	1
#10	#3 OR #9	4

採用論文リスト

1) Tolnay M, et al: Argyrophilic grain disease: distribution of grains in patients with and without dementia Acta Neuropathol(Berl) 1997; 94:353-358.

推奨文

嗜銀顆粒性認知症に特異的な治療法はない。実際には Alzheimer 型認知症に準じた治療が行われるが、本症ではコリンエステラーゼ阻害薬の効果は Alzheimer 型認知症や Lewy 小体型認知症ほどは期待できない。

推奨の強さ

エビデンス
レベル

1. 強い推奨 A (強), B (中), C(弱), **D (とても弱い)**
2. 弱い推奨

解説・エビデンス

嗜銀顆粒性認知症に特異的な治療法はなく、臨床的に本症が疑われた場合でも、Alzheimer 型認知症に準じた治療が行われる(認知機能障害に対するコリンエステラーゼ阻害薬や認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) に対する非定型抗精神病薬など)。本症では Meynert 基底核のコリン作動性神経細胞の脱落は軽微であり¹⁾、コリンエステラーゼ阻害薬の効果は Alzheimer 型認知症や Lewy 小体型認知症ほどは期待できない。嗜銀顆粒性認知症が疑われた場合でも、Alzheimer 型認知症あるいはその合併の可能性を想定し、それに対する治療をしているのが現状である。

CQ 番号	CQ12-1
CQ 本文	神経原線維変化型老年期認知症 (senile dementia of the neurofibrillary tangle type: SD-NFT) とはどのような疾患か
検索日	2015年5月1日(日)
検索式	なし
採用論文リスト	<p>1) 山田正仁. 神経原線維変化型老年期認知症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.27. 神経症候群 (第2版) II、pp51-56、2014.</p> <p>2) Matsui Y, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2009; 80: 366-370.</p> <p>3) Yamada-M. Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. Neuropathology. 2003; 23: 311-317.</p> <p>4) 山田正仁. Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT) と Primary age-related tauopathy (PART) の概念をめぐって. Dementia Japan 2016; 30: 103-111.</p> <p>5) Crary JF, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. Acta Neuropathol 2014;1 128: 755-766.</p>
回答文	神経原線維変化型老年期認知症 (senile dementia of the neurofibrillary tangle type: SD-NFT) は、海馬を中心に多数の NFT が認められるが、老人斑をほとんど認めない老年期認知症であり、臨床的には Alzheimer 型認知症と診断されていることも多い。

解説・エビデンス

概念: 神経原線維変化型老年期認知症 (senile dementia of the neurofibrillary tangle type: SD-NFT) は、海馬を中心に多数の NFT が認められる老年期認知症であり、辺縁系神経原線維変化認知症 (limbic NFT dementia)、神経原線維変化優位型老年期認知症 (NFT-predominant form of senile dementia)、神経原線維変化を伴う老年期認知症 (senile dementia with tangles)、tangle only dementia、神経原線維変化優位型認知症 (NFT-predominant dementia) などの呼称もある。発症は加齢とともに増加し、高齢者認知症例剖検例の 1.7~5.6%と報告されており、90歳以上の認知症発症例の 20%を占めるとされている¹⁾。久山町研究における認知症例中 2.9%が SD-NFT と分類され、剖検例に限れば 4.9%であった²⁾。海馬領域は加齢とともに NFT が出現しやすい領域であり、SD-NFT は脳の老化過程が加速された病態と考えられる。NFT が内側側頭葉を中心に分布し、老人斑がないか、少数に留まる状態を示す病理学的用語として、原発性年齢関連タウオパチー (primary age-related tauopathy; PART) が提唱され⁴⁾⁵⁾、臨床的には認知機能正常~軽度認知障害~認知症 (SD-NFT) の状態を含む概念として捉えられている。

臨床的特徴: NFT が海馬領域に大量に認められるが、新皮質には稀である。NFT の超微形態やタウ蛋白のアイソフォームは Alzheimer 病と同様である。老人斑はほとんどみられず、脳血管へのアミロイド β 蛋白の沈着も Alzheimer 病より有意に軽度である。脳の老化過程が加速された病態と考えられており、臨床的特徴は、以下の通りである¹⁾³⁾⁴⁾。

1. 後期高齢者に多い
2. 緩徐進行性

3. 記憶障害で初発
4. 他の認知機能障害や人格変化は比較的軽度
5. まれにせん妄、軽度の錐体外路症候が出現
6. 画像にて海馬領域の萎縮、側脳室下角の拡大(大脳皮質の瀰漫性萎縮は比較的軽度)

鑑別診断

SD-NFTは高齢認知症者の中に少なからぬ頻度で見られ、多くは生前Alzheimer型認知症と診断されており、嗜銀顆粒性認知症(argyrophilic grain disease;AGD)や血管病変との重複病理も多い。

高齢発症のAlzheimer型認知症は、記憶障害が主体であること、病変が側頭葉内側部に強調されることなど、SD-NFTとの共通点が多いが、SD-NFTの方が緩徐進行性である。アミロイドPETは鑑別に有用である。

AGDもSD-NFTと同じく高齢発症タウオパチーに分類され、主に内側頭葉に病変があり、記憶障害で発症する等、SD-NFTとの共通点が多いが、AGDは記憶障害が主徴ではあるものの、易怒性、行動異常、性格変化などがみられることが特徴であり、鑑別に役立つ。また、AGDの内側側頭葉萎縮は非対称であり、鑑別に有用である。内側側頭葉萎縮が、AGDでは前方優位であり、SD-NFTでは比較的后方に目立つことも鑑別の一助になる¹⁾³⁾⁴⁾。

治療

実臨床では、SD-NFTの多くはAlzheimer型認知症としてコリンエステラーゼ阻害薬が投与されているが、SD-NFTに対して有効性が証明された治療法はない¹⁾³⁾⁴⁾。

CQ 番号	CQ13-1
CQ 本文	Huntington 病の認知症状の特徴と診断は
検索日	2015 年 5 月 28 日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Huntington Disease"[Mesh]	9,573
#02	"Dementia"[Mesh]	122,629
#03	#1 AND #2	9,573
#04	"Huntington Disease/diagnosis"[Mesh]	3,492
#05	#4 AND 2009:2015[DP]	1,059
#06	#5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	1,035
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH])	15
#08	#6 AND Review[PT]	163
#09	"Huntington Disease/diagnosis"[Majr]	1,703
#10	#8 AND #9 NOT #7	69
#11	#9 AND (dementia[TIAB] OR cognition[TIAB] OR cognitive[TIAB] OR manifestation[TIAB] OR symptom[TIAB])	390
#12	#11 AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or "Single-Blind Method"[Mesh] or "Reproducibility of Results"[Mesh] or "Random Allocation"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Double-Blind Method"[Mesh] or "Diagnostic Errors"[Mesh] or "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR sensitivity[TIAB] OR specificity[TIAB])	98
#13	#12 NOT (#7 OR #10)	97

採用論文リスト

1. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. Nat Rev Neurol. 2014.10.204-16
2. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Mov Disord. 2014 Sep 15;29(11):1335-41.
3. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. Lancet Neurol 2013,12.637-49
4. Prediction of manifest Huntington's disease with clinical and imaging measures: a prospective observational study. Lancet Neurol 2014,13.1193-201
5. Huntington's disease - clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis. Shannon KM. Handb Clin Neurol. 2011;100:3-13.

回答文

Huntington 病の認知機能低下では特に記憶，遂行機能の障害がみられる。うつ，不安，易刺激性，アパシー，保続などの精神症状もしばしば認められる。確定診断は遺伝子診断による。

解説・エビデンス

Huntington 病は主として成人期に発症する舞踏運動と精神症状を主症状とする常染色体優性遺伝疾患である。Huntington 病の原因遺伝子は、4 番染色体短腕(4q16.3)に局在する *Huntintin* 遺伝子で、この遺伝子内の不安定な CAG 反復配列が異常伸長することにより発症する。CAG リピート数は、正常アレルでは 26 回以下に対して 36 回以上の伸長で Huntington 病を発症するとされる。また、世代を経るごとに発症年齢が若く、重症化し（表現促進現象）、父親からの遺伝ではより顕著になるとされている。認知症状の中核症状は、人格の変化と認知機能障害である。これに感情面では情動の不安定さ、短気、易怒性、固執、アパシーなどが様々な程度で見られる（表 1）。確定診断は遺伝子診断により^{1),2)}、本遺伝子検査は保険収載されている（SRL; *HTT* 遺伝子 CAG 反復配列解析）。診断においては、我が国の指定難病の診断基準（表 2）を参考にする。

発症前 Huntington 病および早期 Huntington 病の観察研究である TRACK-HD study によると、神経心理テストでは symbol digit modality test の低下が認知機能低下の予測因子であり、アパシーの存在が精神症状出現の予測因子であると報告されている³⁾。また、同様の観察研究である PREDICT-HD study によると、Stroop word テストの 1SD 低下が、2.32 倍の認知症リスク要因であると報告されている⁴⁾。

表1 Huntington 病の運動症状と認知障害 (文献5 改変)

早期	中期	進行期
<ul style="list-style-type: none"> ・衝動性眼球運動速度低下、 開始遅延 ・巧緻障害 ・舞踏運動 ・構音障害 ・深部反射亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・舞踏運動 ・ジストニア ・構音障害 ・嚥下障害 ・運動持続障害 ・筋強剛 ・無動 ・巧緻障害 ・バランス障害 ・体重減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・舞踏運動 ・無動 ・筋強剛 ・転倒傾向 ・歩行障害 ・嚥下障害 ・構音障害 ・失禁 ・体重減少

表 2. Huntington 病の診断基準

1 遺伝性

常染色体優性遺伝の家族歴

2 神経所見

(1) 舞踏運動 (chorea) を中心とした不随意運動と運動持続障害。ただし若年発症例では仮面様顔貌、筋固縮、無動などのパーキンソンニズム症状を呈することがある。

(2) 易怒性、無頓着、攻撃性などの性格変化・精神症状

(3) 記銘力低下、判断力低下などの知的障害 (認知症)

3 臨床検査所見

脳画像検査 (CT、MRI) で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大

4 遺伝子診断

DNA 解析により Huntington 病遺伝子に CAG リピートの伸長がある。

5 鑑別診断

(1) 症候性舞踏病：小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害

(2) 薬剤性舞踏病：抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア

(3) 代謝性疾患：Wilson 病、脂質症

(4) 他の神経変性疾患：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、有棘赤血球症を伴う舞踏病

6 診断の判定

次の①～⑤のすべてを満たすもの、あるいは③及び⑥を満たすものを、Huntington 病と診断する。

① 経過が進行性である。

② 常染色体優性遺伝の家族歴がある。

③ 神経所見で、(1)～(3)のいずれか1つ以上がみられる。

④ 臨床検査所見で、上記の所見がみられる。

⑤ 鑑別診断で、上記のいずれでもない。

⑥ 遺伝子診断で、上記の所見がみられる。

7 参考事項

(1) 遺伝子検査を行う場合の注意

① 発症者については、本人又は保護者の同意を必要とする。

② 未発症者の遺伝子診断に際しては、所属機関の倫理委員会の承認を得て行う。また以下の条件を満たすことを必要とする。

(a) 被検者の年齢が 20 歳以上である。

(b) 確実に Huntington 病の家系の一員である。

(c) 本人又は保護者が、Huntington 病の遺伝について正確で十分な知識を有する。

(d) 本人の自発的な申し出がある。

(e) 結果の告知方法はあらかじめ取り決めておき、陽性であった場合のサポート体制の見通しを明らかにしておく。

(2) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症は、臨床事項が Huntington 病によく似る場合があるので、両者の鑑別は慎重に行わなければならない。なお両疾患の遺伝子異常は異なり、その検査法は確立している。

CQ 番号	CQ14-1
CQ 本文	血管性認知症 (Vascular dementia; VaD) の診断基準はどのようなものか
検索日	2015年6月18日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia, Vascular/diagnosis"[Mesh]	3,006
#02	"vascular dementia" AND (diagnosis OR diagnostic) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	61
#03	"vascular cognitive impairment" AND (diagnosis OR diagnostic) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	11
#04	"Vascular Diseases/complications"[Mesh] AND "Cognition Disorders/diagnosis"[Mesh]	995
#05	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3,951
#06	#5 AND 2009:2015[DP]	1,164
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	1,061
#08	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	40
#09	#7 AND criteri*	129
#10	#7 AND classif*	93
#11	#7 AND type	92
#12	"Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh]	474,430
#13	(#9 OR #10 OR #11) AND #12 NOT #8	25
#14	#7 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	148
#15	#14 AND ("Dementia, Vascular/diagnosis"[Majr] OR diagnosis[TI] OR diagnostic[TI] OR "Cognition Disorders/diagnosis"[Majr]) NOT (#8 OR #13)	56

採用論文リスト	
<p>1) Román GC1, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology. 1993 Feb;43(2):250-60.</p> <p>2) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S Vascular</p>	

contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke 2011 42(9): 2672-713

- 3) Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. Continuum (Minneapolis, Minn). 2013 Apr;19(2 Dementia):425-37.
- 4) Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P; International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014 Jul-Sep;28(3):206-18.
- 5) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.

回答文

代表的なVaDの診断基準には、世界保健機関（WHO）の国際疾病分類第10版（ICD-10）、米国精神医学界による精神疾患の診断・統計マニュアル、改訂第5版、カリフォルニアのAlzheimer病診断・治療センター（ADDTC）による虚血性血管性認知症の診断基準、米国国立神経疾患・脳卒中研究所とAssociation Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences（NINDS-AIREN）診断基準がある。

AHA/ASAの包括的ステートメントでは、VaDの前駆段階を血管性軽度認知障害（vascular cognitive impairment; VCI-no dementia またはVaMCI）とし、VaDを含めてVCIとする用語が提唱されている。VASCOG国際学会の包括的ステートメントでは血管性軽度認知異常症（mild vascular cognitive disorder; VCD）、前駆段階を過ぎた状態が血管性認知異常症（major VCD）となっている。

解説・エビデンス

VaDは脳血管障害が原因となる認知症であり、その病態には異質なものを含んでいる。Hachinskiの虚血スコア、およびその修正版はVaDの診断にひろく用いられているが、本来はAlzheimer型認知症との鑑別を目的とするものであり、厳密な意味の診断基準ではない。研究用に作成されたNINDS-AIREN診断基準は特異度が高く、臨床的にも汎用されているが感度が低いという欠点がある（1）。

2011年、米国脳卒中協会は治療優先の観点から、血管性認知障害（vascular cognitive impairment; VCI）の包括的名称を提唱している（2）。VCIはVaD、および血管性軽度認知障害（vascular mild cognitive impairment; VaMCI）を含んでいる（表1）。また、Alzheimer型認知症が高頻度に合併し、いずれの疾患も血管因子が危険因子となることから、両病態の相互作用や血管因子への介入による治療の可能性を指摘している。VCIは広義には前駆期のみならず認知症期も含んでいるが、VCI-no dementiaとして前駆期を意味する場合があります、注意が必要である（2, 3）。このため、2013年、Vascular Behavioral and Cognitive Disorders（VASCOG）国際学会は全病期を含む用語として血管性認知異常症（vascular cognitive disorders（VCD））を提唱した。VCDは血管性軽度認知異常症（Mild VCD）、および血管性認知異常症（Major VCD、即ちVaD）を含み、Alzheimer型認知症と高頻度に併存することを強調している（4）。

一方、2013年に発表されたDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5、(DSM-5)では、

認知症(DSM-5)は major neurocognitive disorder として位置付けられ、その中でも VaD は major vascular neurocognitive disorder として扱われている(5) (表 2)。

表 1 : 血管性認知障害 (Vascular cognitive impairment ; VCI) の診断基準 (案)

1. VCI の用語は血管性認知症 (VaD) から血管障害に起因する軽度認知障害 (MCI) など全ての認知機能障害を含む。
2. 以下の基準は薬物やアルコールの乱用、または依存と診断される患者には適応されない。患者は過去 3 カ月間、上記のいずれの影響にも曝されていないことが必要である。
3. 以下の基準はせん妄の患者には適用されない。

認知症

1. 認知症の診断は、少なくとも 2 つ以上の認知領域において認知機能の増悪や検査結果の低下が認められ、その結果、患者の日常生活が損なわれていると判断されることが必要である。
2. 認知症の診断は、認知機能検査の結果に基づいて判断される。認知に関する少なくとも 4 領域 (実行機能、記憶、言語、視空間認知機能) を検査する。
3. 患者の日常生活障害は、血管障害の結果生じる運動麻痺や知覚障害とは無関係である。

Probable VaD

1. 認知障害と脳血管障害の画像所見が認められ、
 - a. 血管障害 (例えば卒中発作) と認知障害の発症の間に明確な時間的関連が存在すること、または
 - b. 認知障害と程度やタイプと、び慢性または皮質下性の脳血管病理 (例えば CADASIL) の間に明確な関連性が認められること。
2. 卒中発作の前後で、非血管性の神経変性疾患を示唆する緩徐進行性の認知障害の病歴が存在しない。

Possible VaD

認知障害と脳血管障害の画像所見が認められるが、

1. 血管障害 (例えば無症候性脳梗塞や皮質下の小血管病変) と認知障害の間に明確な時間、重症度やタイプの整合性が存在しない場合。
2. VaD の診断に関する十分な情報が得られない場合 (例えば、臨床症状から血管障害が疑われるが、CT/MRI 検査結果が得られない、など)。
3. 重度の失語のために正確な認知機能の評価が困難である場合。ただし、失語の原因となった卒中発作の以前は認知機能正常の記録がある患者 (例えば例年実施される認知機能検査など) については probable VaD と診断しうる。
4. 認知機能に影響しうる脳血管疾患に加え、以下のような他の神経変性疾患や病態を疑う根拠が存在する場合。
 - a. 神経変性疾患の病歴がある (例えば、Parkinson 病、進行性核上性麻痺、Lewy 小体型認知症)、または、
 - b. バイオマーカー (例えば PET、髄液でのアミロイド変化) や遺伝子検査 (例えば PS1 変異) から Alzheimer 病理の存在が示される、または、
 - c. 認知機能に影響しうる活動性のがん、精神疾患、代謝性疾患の病歴がある。

VaMCI (血管性軽度認知障害)

1. VaMCI は MCI の 4 亜型、すなわち健忘型 (amnesic type)、他の認知領域障害を伴う健忘型、非健忘型の単一認知領域の障害、非健忘型の多認知領域の障害、を含む。
2. VaMCI の分類は認知機能検査に基づいて行うこととし、少なくとも 4 つの認知領域、すなわち実行機能/注意、記憶、言語、視空間認知を評価する。分類は以前の水準からの低下で認知機能の低下を判断し、少なくとも 1 つの認知領域が障害されているものとする。
3. 運動、知覚障害の程度に関わらず、手段的日常生活動作 (IADL) は正常あるいは軽度の障害がありうる。

Probable VaMCI

1. 認知障害と脳血管障害の画像所見が認められ、
 - a. 血管障害（例えば卒中発作）と認知障害の発症の間に明確な時間的関連が存在すること、または
 - b. 認知障害と程度やタイプと、び慢性または皮質下性の脳血管病理（例えば CADASIL）の間に明確な関連性が認められること。
2. 卒中発作の前後で、非血管性の神経変性疾患を示唆する緩徐進行性の認知記障害の病歴が存在しない。

Possible VaMCI

認知障害と脳血管障害の画像所見が認められるが、

1. 血管障害（例えば無症候性脳梗塞や皮質下小血管病変）と認知障害の間に明確な時間、重症度やタイプの整合性が存在しない場合。
2. VaMCI の診断に関する十分な情報が得られない場合（例えば、臨床症状から血管障害が疑われるが、CT/MRI 検査結果が得られない、など）。
3. 重度の失語のために正確な認知機能の評価が困難である場合。ただし、失語の原因となった卒中発作の以前は認知機能正常の記録がある患者（例えば例年実施される認知機能検査など）については **probable VaMCI** と診断しうる。
4. 認知機能に影響しうる脳血管疾患に加え、以下のような他の神経変性疾患や病態を疑う根拠が存在する場合。
 - a. 神経変性疾患の病歴がある（例えば、Parkinson 病、進行性核上性麻痺、Lewy 小体型認知症）、または、
 - b. バイオマーカー（例えば PET、髄液でのアミロイド変化）や遺伝子検査（例えば *PS1* 変異）から Alzheimer 病理の存在が示される、または、
 - c. 認知機能に影響しうる活動性のがん、精神疾患、代謝性疾患の病歴がある。

Unstable VaMCI

probable VaMCI または possible VaMCI と診断され、正常に復した患者は **unstable VaMCI** と分類する。

VCI, vascular cognitive impairment; VaD, vascular dementia; MCI, mild cognitive impairment; CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; CT/MRI, computed tomography/magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; VaMCI, vascular mild cognitive impairment.

表 2 : Major vascular neurocognitive disorder

- A. その基準が Major neurocognitive disorder に合致すること。
- B. 臨床像は次のいずれかで示唆される血管性の特徴を有すること。
 - 1. 認知機能障害の発症が、一つ以上の脳卒中発作に時間的に関連する。
 - 2. 障害が情報処理速度を含む複合的な注意力、前頭葉性の実行機能に顕著である。
- C. 病歴、理学所見、神経画像所見から、認知機能障害を十分に説明し得る程度の脳血管障害が存在する。
- D. 症状は他の脳疾患や全身疾患で説明されないこと。

Probable vascular neurocognitive disorder

以下の項目の少なくとも一つを満たす。それ以外は possible vascular neurocognitive disorder とする。

- 1. 臨床基準が脳血管障害に起因する神経画像の異常で説明可能である。
- 2. 認知機能障害の発症が、一つ以上の文書記載のある脳卒中発作に時間的に関連する。
- 3. 臨床的および遺伝学的な脳血管障害の証拠がある(例えば cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy :CADASIL)。

Possible vascular neurocognitive disorder

臨床像が一致しても、神経画像が得られない場合や、認知機能障害の発症が一つ以上の脳卒中発作に時間的に関連することが確認できない場合。

CQ 番号	CQ14-2
CQ 本文	血管性認知症 (Vascular dementia; VaD) のタイプ別分類はどのようなものか
検索日	2015年6月18日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia, Vascular/diagnosis"[Mesh]	3,006
#02	"vascular dementia" AND (diagnosis OR diagnostic) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	61
#03	"vascular cognitive impairment" AND (diagnosis OR diagnostic) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	11
#04	"Vascular Diseases/complications"[Mesh] AND "Cognition Disorders/diagnosis"[Mesh]	995
#05	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3,951
#06	#5 AND 2009:2015[DP]	1,164
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	1,061
#08	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	40
#09	#7 AND criteri*	129
#10	#7 AND classif*	93
#11	#7 AND type	92
#12	"Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh]	474,430
#13	(#9 OR #10 OR #11) AND #12 NOT #8	25
#14	#7 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	148
#15	#14 AND ("Dementia, Vascular/diagnosis"[Majr] OR diagnosis[TI] OR diagnostic[TI] OR "Cognition Disorders/diagnosis"[Majr]) NOT (#8 OR #13)	56

採用論文リスト

- 6) Román GC1, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250-60.
- 7) Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neural Transm Suppl*. 2002;(63):91-109.

回答文	NINDS-AIREN診断基準では、VaDは、1) 多発梗塞性認知症 (Multi infarct dementia)、2) 戦略的な部位の単一病変による認知症 (Strategic single infarct dementia)、3) 小血管病性認知症 (Small vessel disease with dementia)、4) 低灌流性認知症、5) 出血性認知症、6) その他に分類されている。
-----	--

解説・エビデンス

VaDは脳血管障害が原因となる認知症であり、その病態には異質なものを含んでいる。Hachinskiの虚血スコア、およびその修正版はVaDの診断にひろく用いられているが、本来はAlzheimer型認知症との鑑別を目的とするものであり、厳密な意味の診断基準ではない。

研究用に作成されたNINDS-AIREN診断基準では下記の臨床亜型が示されている(1)(図1)。

1. 多発梗塞性認知症 (Multi infarct dementia; MID)
2. 戦略的な部位の単一病変による認知症 (Strategic single infarct dementia)
3. 小血管病性認知症 (Small vessel disease with dementia)
4. 低灌流性血管性認知症
5. 脳出血性血管性認知症
6. その他

小血管病性認知症では、穿通枝領域にラクナ梗塞や白質病変、脳出血、microbleedsなどの細動脈硬化症を認め、皮質領域では脳アミロイド血管症が見られることがある。小血管病性認知症のうち、細動脈硬化症が原因となって認知症を発症する場合を皮質下血管性認知症と呼んでいる。一般的ではないが、Erkinjunttiらは皮質下血管性認知症に限定した診断基準も作成している(2)。皮質下血管性認知症のうちで、特にラクナ梗塞主体のものは多発性ラクナ梗塞性認知症、白質病変が主体となるものはBinswanger病である。

多発梗塞性認知症は、主に皮質領域の大小の脳梗塞が原因となる。梗塞巣の容積と認知症発現との間に相関があり、50mlを超えると認知症の頻度が著しく増加する。経過は急性発症または階段状悪化を示し、障害される大脳の局在部位に応じて失語、失行、失認、視空間障害、構成障害や遂行機能障害、運動麻痺を伴う。Strategic single infarct dementiaは高次脳機能に重要な部位の脳梗塞で生じ、記憶障害、意欲低下、無為、せん妄、認知症を呈する。皮質領域では優位側の角回、前大脳動脈領域、中大脳動脈領域、後大脳動脈領域、皮質下領域では視床、前脳基底部などの梗塞が該当する。

低灌流性血管性認知症は全脳の循環不全や低酸素が原因となる。脳出血性血管性認知症は、脳出血とくも膜下出血が原因となっている。その他、遺伝性血管性認知症として、Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)、Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)、遺伝性脳アミロイド血管症、Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)、Fabry病、retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL)などがある。VaDのサブタイプ診断のためのフローチャートを図2に示した(図2)。

図1：血管性認知症の分類（模式図；NINDS-AIREN 診断基準による臨床亜型 1-3）

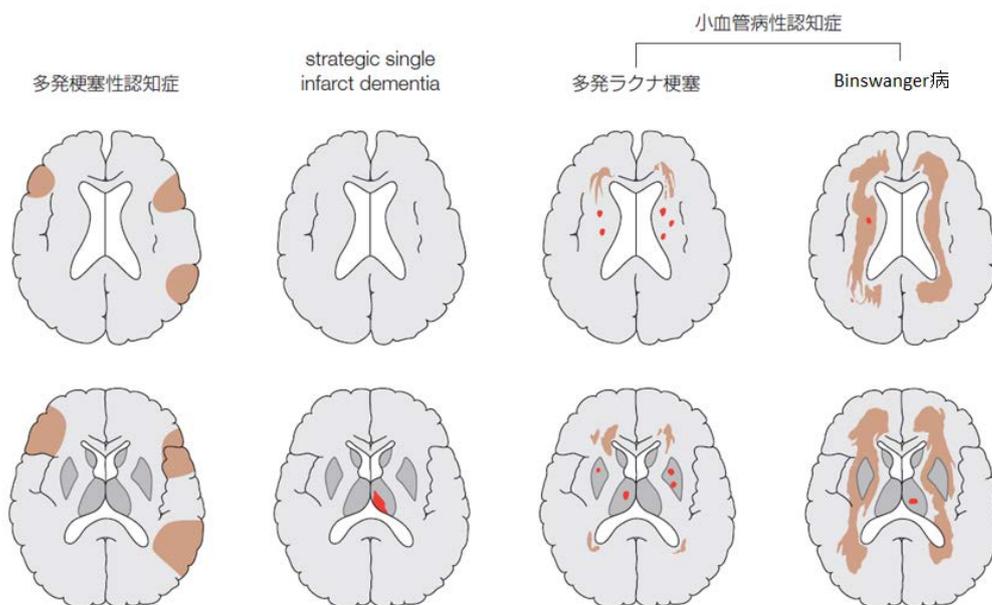
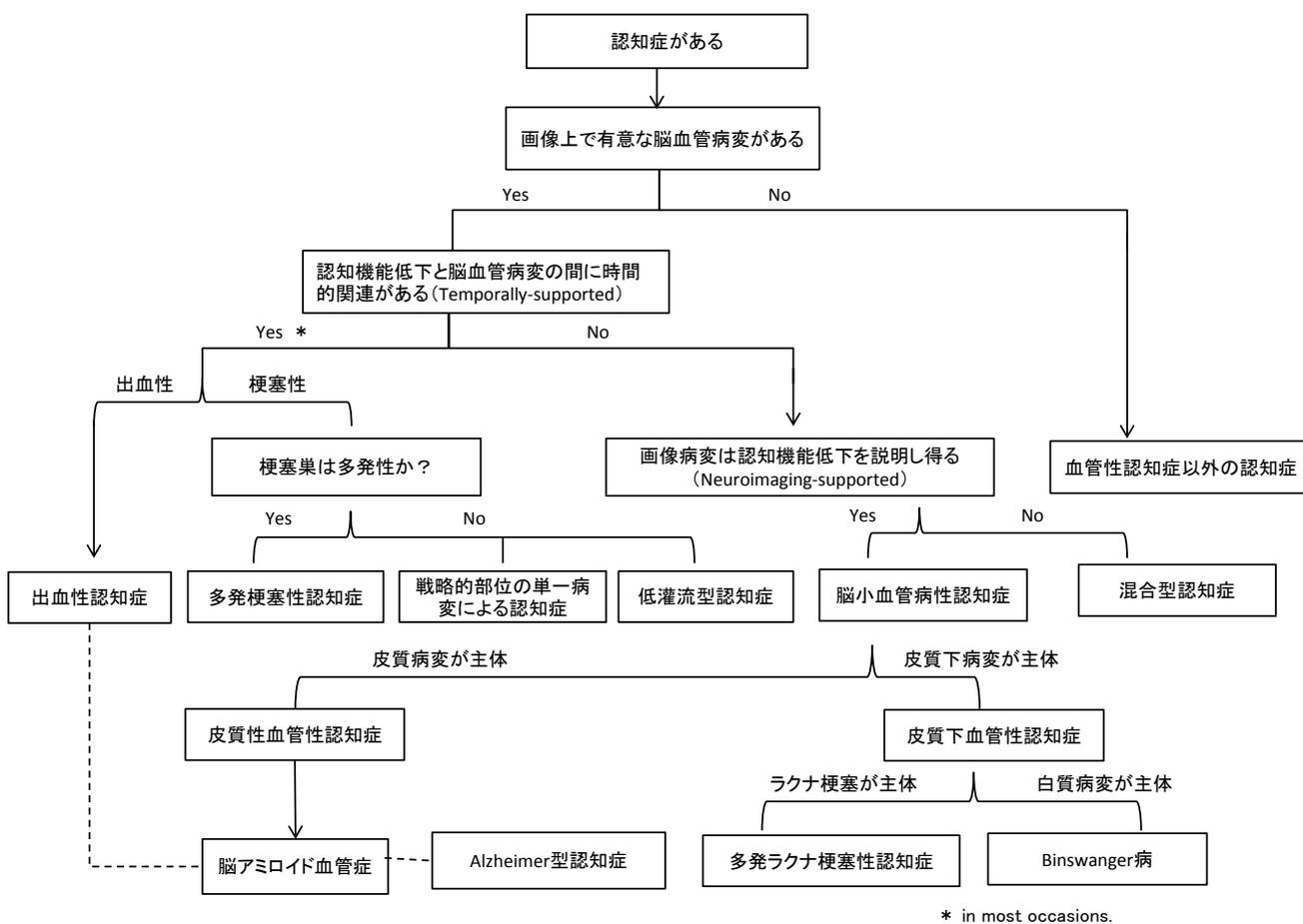


図2:血管性認知症のサブタイプ診断のためのフローチャート



CQ 番号 ;	CQ14-3	
CQ 本文	血管性認知症 (Vascular dementia; VaD) の画像所見の特徴は	
検索日	2015 年 6 月 18 日(木)	
検索式		
No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia, Vascular/diagnosis"[Mesh]	3,006
#02	"vascular dementia" AND (diagnosis OR diagnostic) AND (in process[SB] OR publisher[SB])	61
#03	"vascular cognitive impairment" AND (diagnosis OR diagnostic) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	11
#04	"Vascular Diseases/complications"[Mesh] AND "Cognition Disorders/diagnosis"[Mesh]	995
#05	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3,951
#06	#5 AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]	1,652
#07	#5 AND (CT[TIAB] OR "computed tomography" OR MRI OR "magnetic resonance imaging" OR SPECT OR "single-photon emission computed tomography" OR PET OR "positron emission tomography") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	12
#08	(#6 OR #7) AND 2009:2015[DP]	490
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	456
#10	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	9
#11	#9 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT #10	39
#12	#9 AND ("Dementia, Vascular/diagnosis"[Majr] OR diagnosis[TI] OR diagnostic[TI] OR "Cognition Disorders/diagnosis"[Majr]) NOT (#10 OR #11)	239
#13	#12 AND ("Diagnostic Imaging"[Majr] OR CT[TI] OR "computed tomography"[TI] OR MRI[TI] OR "magnetic resonance imaging"[TI] OR SPECT[TI] OR "single-photon emission computed tomography"[TI] OR PET[TI] OR "positron emission tomography"[TI])	101
#14	#13 AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh])	34
採用論文リスト		

- 1) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250-60.
- 2) Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80(4):844-866.
- 3) Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; STRIVE v1. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38
- 4) O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*. 2001 Mar 13;56(5):628-34
- 5) Tomimoto H, Ohtani R, Wakita H, Lin JX, Ihara M, Miki Y, Oshima F, Murata T, Ishibashi K, Suenaga T, Mizuno T. Small artery dementia in Japan: radiological differences between CADASIL, leukoaraiosis and Binswanger's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(3):162-9
- 6) Hansen TP, Cain J, Thomas O, Jackson A Dilated perivascular spaces in the Basal Ganglia are a biomarker of small-vessel disease in a very elderly population with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 May;36(5):893-8.
- 7) Pantoni Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701
- 8) Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):483-97

回答文

VaD で最も多いタイプである脳小血管病性認知症では、ラクナ梗塞、白質病変が特徴的であり、その程度・分布が神経症状を説明するのに十分な場合には、認知症の責任病巣と考えられる。一方、脳卒中と認知症発症の時間的関連から責任病巣であることが支持される場合があり、多発梗塞性認知症、strategic single infarct dementia が該当する。遺伝性の血管性認知症である Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)、Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) は、広汎な白質病変、ラクナ梗塞、脳微小出血、脳萎縮を示すが、側頭極における白質病変は特徴的である。

VaDで最も多い病型は脳小血管病性認知症である。ラクナ梗塞、白質病変が特徴的であるが、ラクナ梗塞が生じても無症候性にとどまる場合があり、必ずしも脳卒中後認知症や階段状に増悪する認知機能障害の経過を示さない。このような場合、小血管病変の程度や広がり、部位が神経症状を説明するのに十分と判断される場合 (neuroimaging-supported) には認知症の責任病巣と考える。一方、診断根拠として、脳卒中発作と認知症発症の時間的関連から責任病巣であることが支持される場合 (temporally-supported) があり、多発梗塞性認知症や strategic single infarct dementia がこのタイプに該当する(1, 2)。

VaD の MRI 画像の特徴として、ラクナ梗塞、白質病変、脳出血(深部型、皮質下型)、多発皮質梗塞、microbleeds (微小出血)、皮質微小梗塞、限局型脳表へモジデローシス、血管周囲腔の拡大、境界領域梗塞、皮質層状壊死がある。ラクナ梗塞は穿通枝領域に生じる径 3~13mm の梗塞であり、T1 強調画像で低輝度、T2 強調画像で高輝度、FLAIR 画像で高輝度の縁取を有する低輝度として観察される(3)。白質病変は T1 強調画像で正常からやや低輝度、T2 強調画像、FLAIR 画像で高輝度域として観察される。若年者には少なく、加齢に伴って増加する。前頭葉や前角周囲に顕著であるが、Alzheimer 病や脳アミロイド血管症に伴うものは後角周囲に目立つ傾向がある。後頭葉・側頭葉は白質病変が比較的少ない場所であるが、CADASIL、CARASIL では側頭極病変が特徴的である(4, 5)。Microbleeds は T1、T2 強調画像、FLAIR 画像などの通常の撮像法では観察されず、ヘモジデリンに高感度な T2*強調画像や磁化率強調画像 (susceptibility-weighted imaging; SWI) などの特殊な撮像法で、3mm 以下 (または、5mm、10mm 以下) の小円形の低輝度域として観察される。深部型、脳葉型 (皮質・皮質下型)、両者の併存する混合型に分類されている。深部型 microbleeds は高血圧性脳小血管病に認められ、深部型を伴わない純粋脳葉型 microbleeds は脳アミロイド血管症で認められる。高齢者に見られる限局型脳表へモジデローシスは脳アミロイド血管症との関連が示されている。皮質微小梗塞は数十ミクロンから5mmの顕微鏡的病変で、画像での検出が困難とされてきたが、比較的大径のものは高磁場 MRI で検出可能であり、一部の皮質微小梗塞はアミロイド血管症と関連している。血管周囲腔の拡大は主に加齢にともなう正常所見と考えられてきたが、近年、高齢者においては脳小血管病の指標である可能性が指摘されている(6)。

画像異常と臨床亜型との対応は表1のごとくである(表 1) (2)。細動脈硬化やアミロイド血管症などで生じる脳小血管そのものの変化は、通常の MRI では描出困難である。しかし、脳小血管病に伴って生じる血管病変は高精度に検出されるため、その臨床・画像所見がまとめられて脳小血管病の概念が提示されている(7, 8)。

表 1; 血管因子に関連する認知機能障害の原因(文献 2)

病態	主な随伴症/原因	対象血管と血管病理	脳病変	参考文献
低灌流性認知症	<ul style="list-style-type: none"> 心停止/心不全 低血圧 頸動脈閉塞 	<ul style="list-style-type: none"> 大血管 ATS 血管硬化 	<ul style="list-style-type: none"> 境界領域梗塞 皮質層状壊死 不完全白質梗塞 	<ul style="list-style-type: none"> Jellinger, 2013; Johnston et al., 2004; Marshall et al., 2012
戦略的部位の梗塞による認知症	<ul style="list-style-type: none"> 動脈閉塞 	<ul style="list-style-type: none"> 中・大径動脈 	<ul style="list-style-type: none"> 認知機能に関連する領域の脳梗塞; 前頭葉、視床など 	<ul style="list-style-type: none"> Jellinger, 2013
多発梗塞性認知症	<ul style="list-style-type: none"> 多発動脈閉塞 (塞栓性/血栓性) 	<ul style="list-style-type: none"> 中・大径動脈、細動脈 	<ul style="list-style-type: none"> 多発大梗塞 ラクナ梗塞 微小梗塞 	<ul style="list-style-type: none"> Thal et al., 2012
白質病変 (Leukoaraiosis) / ラクナ梗塞	<ul style="list-style-type: none"> 血管因子 CADASIL 他の遺伝性要因 	<ul style="list-style-type: none"> 細動脈(<300μm \varnothing) 小血管 ATS 細動脈硬化 リポヒアリノーシス 静脈性膠原線維症 	<ul style="list-style-type: none"> 軸索障害 脱髄 ラクナ梗塞 微小梗塞 微小出血 	<ul style="list-style-type: none"> Black et al., 2009; Brown and Thore, 2011; Thal et al., 2012
微小梗塞	<ul style="list-style-type: none"> CADASIL 脳アミロイド血管症, AD 血管危険因子 	<ul style="list-style-type: none"> 細動脈 (<300μm \varnothing) 小血管 ATS 細動脈硬化 	<ul style="list-style-type: none"> 肉眼で観察不能の梗塞 	<ul style="list-style-type: none"> Smith et al., 2012
微小出血・出血	<ul style="list-style-type: none"> 脳アミロイド血管症, AD CADASIL 血管危険因子 	<ul style="list-style-type: none"> 細動脈(<300μm \varnothing) 血管破綻 	<ul style="list-style-type: none"> 血管周囲腔の微小出血 脳葉または基底核の出血 	<ul style="list-style-type: none"> Charidimou and Werring, 2012; Henskens et al., 2008
CADASIL	<ul style="list-style-type: none"> Notch 3 遺伝子変異 	<ul style="list-style-type: none"> 細動脈(<300μm \varnothing) 壁肥厚 平滑筋細胞 GOM ペリサイト脱落 	<ul style="list-style-type: none"> 白質病変 ラクナ梗塞 微小梗塞 微小出血 脳萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> Chabriat et al., 2009; Federico et al., 2012; Schmidt et al., 2012
脳アミロイド血管症	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝性 孤発性 AD 	<ul style="list-style-type: none"> 動脈、細動脈、毛細血管 (<2mm \varnothing)へのアミロイド沈着 平滑筋細胞変性 血管破綻 	<ul style="list-style-type: none"> 出血 白質病変 微小梗塞 微小出血 	<ul style="list-style-type: none"> Attems et al., 2011; Charidimou and Werring, 2012
脳卒中後認知症	<ul style="list-style-type: none"> 種々の原因による虚血性脳卒中 	<ul style="list-style-type: none"> 中・大径動脈 血管周囲の免疫担当細胞 (?) 	<ul style="list-style-type: none"> 無症候性梗塞 白質病変 ラクナ梗塞 神経細胞脱落 脳萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> Leys et al., 2005 Iadecola and Anrather, 2011)
混合型認知症 (AD + VaD)	<ul style="list-style-type: none"> 孤発性 血管危険因子 	<ul style="list-style-type: none"> 中・大径動脈、細動脈 	<ul style="list-style-type: none"> AD 病理 白質病変 ラクナ梗塞 	<ul style="list-style-type: none"> Jellinger, 2013; Thal et al., 2012

- ・微小梗塞

- ・微小出血

大梗塞: >1cm Ø; ラクナ梗塞: 5-15 mm Ø; 微小梗塞: <1mm Ø; 微小出血: <5mm Ø; ATS: アテローム性動脈硬化症; AD, Alzheimer 型認知症; VaD, 血管性認知症; GOM, 顆粒状オスミウム好性物質; 血管危険因子, 高血圧・糖尿病・喫煙など.

CQ 番号	CQ14-4
CQ 本文	血管性認知症 (Vascular dementia; VaD) と Alzheimer 型認知症の合併は
検索日	2015 年 6 月 18 日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia, Vascular"[Mesh]	5,499
#02	"vascular dementia" AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	259
#03	"vascular cognitive impairment" AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	53
#04	"Vascular Diseases/complications"[Mesh] AND "Cognition Disorders"[Mesh]	2,598
#05	#1 OR #2 OR #3 OR #4	8,100
#06	"Alzheimer Disease"[Mesh]	69,175
#07	alzheimers* AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	7,766
#08	#5 AND (#6 OR #7)	2,857
#09	"Alzheimer Disease"[Majr] AND "Cerebrovascular Disorders"[Majr]	2,210
#10	"mixed dementia"[TI] AND "Dementia"[Mesh]	58
#11	(#8 OR #9 OR #10) AND 2009:2015[DP]	1,043
#12	#11 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	968
#13	#12 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	57
#14	#12 AND ("Dementia, Vascular/diagnosis"[Majr] OR diagnosis[TI] OR diagnostic[TI] OR "Cognition Disorders/diagnosis"[Majr]) AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT #13	18

採用論文リスト

- 1) Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. J Am Geriatr Soc. 2002 Aug;50(8):1431-8
- 2) Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. Acta Neuropathol. 2010 Apr;119(4):421-33
- 3) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Apr;80(4):366-70.
- 4) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA. 1997 Mar 12;277(10):813-7.

- 5) Petrovitch H, Ross GW, Steinhorn SC, Abbott RD, Markesbery W, Davis D, Nelson J, Hardman J, Masaki K, Vogt MR, Launer L, White LR. AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann Neurol.* 2005 Jan;57(1):98-103.
- 6) O'Brien RJ. Vascular dementia: atherosclerosis, cognition and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2011 Jun;8(4):341-4
- 7) Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, Monsell SE, Kukull WA, Trojanowski JQ. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain.* 2013 136(Pt 9): 2697-2706
- 8) Schneider Mixed brain pathologies account for most dementia cases in communitydwelling older persons *Neurology* 2007
- 9) Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology. *BMC Med.* 2014 Nov 11;12:206.

回答文

Alzheimer 型認知症と脳血管障害は共通の危険因子を持つことから合併しやすく、脳血管障害を有する Alzheimer 病 (AD with CVD) または混合型認知症 (mixed dementia) という概念がある。進行期の Alzheimer 型認知症では脳血管障害の認知機能に対する影響は少ないが、初期の Alzheimer 型認知症では認知機能障害の促進因子として作用する。

解説・エビデンス

Alzheimer 型認知症と VaD が合併する混合型認知症の割合は加齢で増加するが、認知症全体に占める割合については病理報告であっても 0~55% と大きな開きがある (1)。一般的には脳血管障害と Alzheimer 病理が併存し、各々が単独でも認知症を発症しうる程度のものを混合型認知症としているが、単に両疾患が併存するもの (AD with CVD) を含める立場もあり、頻度のばらつきの原因となっている (1)。狭義の混合型認知症の頻度は、Jellinger による 1,110 例の連続剖検症例のレビューでは、混合型認知症は 4.8% であり AD with CVD は 25.7% と報告されている (2)。久山町研究でも AD+VaD は 4.7% となっており、狭義の混合型認知症の割合は 5% 前後と考えられる (3)。脳血管障害は認知症の発症に促進的に作用するとする複数の報告がある (4-6)。

Nun study は米国の 76-100 歳の修道女を対象として、生前の認知機能と剖検所見を前向きに比較した研究である。本研究において病理学的に Alzheimer 型認知症と診断された症例のうち、梗塞巣を有しない群では mini-mental state examination (MMSE) の平均得点が 15 点であったのに対し、梗塞巣を有する群では 3 点と有意に低かったことから、高齢者における Alzheimer 型認知症の臨床像には脳梗塞が関与することが示唆されている (4)。日系米国人男性を対象とした前向き疫学研究では、病理学的所見で老人斑や神経原線維変化に脳血管障害が共存すると、認知症の出現率が 2 倍以上に増加し、脳梗塞は認知症の発症に対して独立した予測因子となっている (5)。5715 名の患者剖検脳データベースから脳血管障害の頻度を調べた研究では、Alzheimer 型認知症との合併は、 α シヌクレイノパチー、前頭側頭葉変性症、プリオン病などの他の神経変性疾患よりも高率であり、その傾向は若年者で特に顕著であった (7)。

Alzheimer 型認知症、脳血管障害、Lewy 小体病と診断される病理変化を複数有する場合には、一つの場合に比べて認知症を呈する比率が 2.8 倍高率であった (8)。脳血管障害の認知機能に対する影響は進行期の

Alzheimer 型認知症では極めて少ないが、初期の Alzheimer 型認知症では認知機能障害の促進因子として作用することが示されている (9)

CQ 番号	CQ14-5
CQ 本文	血管性認知症 (Vascular dementia; VaD) の経過と予後は
検索日	2015年6月18日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia, Vascular"[Majr]	4,038
#02	"vascular dementia"[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	79
#03	"vascular cognitive impairment"[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	21
#04	"Vascular Diseases/complications"[Majr] AND "Cognition Disorders"[Majr]	1,117
#05	#1 OR #2 OR #3 OR #4	5,149
#06	"Prognosis"[Mesh] OR "Disease Progression"[Mesh]	1,243,752
#07	(prognosis[TI] OR profile[TI] OR course[TI] OR outcome[TI] OR "natural history"[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	13,939
#08	#5 AND (#6 OR #7)	565
#09	#8 AND 2009:2015[DP]	186
#10	#9 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	148
#11	#10 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	9
#12	#10 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT #11	17
#13	#10 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random* AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) NOT (#11 OR #12)	15

採用論文リスト

- 1) Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4(11): 752-9.
- 2) Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009; 8(11): 1006-18.
- 3) Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology.* 1985 Jun;35(6):834-40.
- 4) Martin DC1, Miller JK, Kapoor W, Arena VC, Boller F. A controlled study of survival with dementia. *Arch Neurol.* 1987 ; 44(11):1122-6.
- 5) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T,

- Kanba S, Kiyohara Y. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Apr;80(4):366-70
- 6) Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand*. 1995 Mar;91(3):159-64.
- 7) Chui H, Gonthier R. Natural history of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999 Oct-Dec;13 Suppl 3:S124-30
- 8) van Dijk PT, Dippel DW, Habbema JD. Survival of patients with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39(6):603-10.
- 9) Kua EH, Ho E, Tan HH, Tsoi C, Thng C, Mahendran R. The natural history of dementia. *Psychogeriatrics*. 2014 Sep;14(3):196-201
- 10) Freels S, Nyenhuis DL, Gorelick PB. Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1146-53.
- 11) Ankolekar S, Renton C, Sare G, Ellender S, Sprigg N, Wardlaw JM, Bath PM; ENOS Trial Investigators Relationship between poststroke cognition, baseline factors, and functional outcome: data from "efficacy of nitric oxide in stroke" trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Aug;23(7):1821-9.

回答文

VaD では、脳卒中後に認知症が発症する脳卒中後認知症 (Poststroke dementia) や、脳卒中を起こす度に認知機能が階段状に増悪することが典型的である。しかし、脳小血管病では緩徐進行性の経過をとり、変性性認知症との鑑別が困難な場合がある。

VaD の生命予後は非認知症者に比べて有意に短い。一方、と比べると生命予後が短いとする報告があるが、その科学的根拠は不十分である。

解説・エビデンス

血管性認知症では、脳卒中発作の後、またはそれに随伴して階段状に認知機能障害が増悪することが典型的である。脳卒中発症後に認知症を来すものは、脳卒中後認知症 (Poststroke dementia) と呼ばれている。地域疫学研究では、脳卒中後認知症の割合は脳卒中患者の 30%とされ、その有病率は 1 年後の 7%から 25 年後には 48%に増える (1)。脳卒中後認知症はその一部は Alzheimer 型認知症が原因であり、その割合は脳卒中後認知症の 19%から 61%を占めている。脳卒中後認知症の頻度は地域疫学調査と病院調査で異なっており、初発脳卒中を対象とした地域疫学調査では 7.4%、脳卒中再発患者を含む病院調査では 41.3%と幅が大きい (2)。

VaD の生命予後は正常対照より不良である (3-5)。Alzheimer 型認知症と比べても有意に不良との成績があるが (6-9)、有意差を認めないとの成績もあり一定しない (5, 10)。Molsa らの報告では、Alzheimer 型認知症の 14 年後の生存率は 2.4% (対照 16.6%) に対し VaD では 1.7% (対照 13.3%) であり、VaD で生命予後が不良であった。また、発症後の生存期間の平均は、VaD では男性 5.1 年、女性 6.7 年、Alzheimer 型認知症では男性 5.0 年、女性 7.8 年であり、VaD のほうが全般に短い傾向にあった (6)。これに対し、Alzheimer 型認知症のアフリカ系アメリカ人 (113 名)、同じく VaD (79 名) を最長 7 年間経過観察したコホート研究の結果では、両群の生存率に有意差を認めない (10)。828 名の高齢者を 17 年間に亘って観察した久山町研究では 275 名が認知症を発症し、164 名が剖検を実施された。その結果、10 年生存率は Lewy 小体型認知症で 2.2%と低下傾向を認めたが、Alzheimer 型認知症 (18.9%)、と VaD (13.2%) との

間には有意差を認めなかった (5)。

脳卒中後の認知症機能低下の予測因子として、多くの報告で年齢と脳卒中の重症度が挙げられている。**Efficacy of nitric oxide in stroke (ENOS)** 試験では、1572名の脳卒中患者で3か月以内に38%が認知機能低下を示し、年齢と脳卒中の重症度に加えて、高血圧、心房細動、脳萎縮が関連したとしている (11)。**VaD** の予後不良に関連する因子として、**Molsa** らの報告では男性、高齢、発症年齢、原始反射などが指摘されている (6)。

CQ 番号	CQ14-6
CQ 本文	血管性認知症 (vascular dementia; VaD) の全身性合併症・随伴症状にはどのようなものがあるか
検索日	2015年6月27日(土)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia, Vascular/complications"[Majr]	274
#02	"vascular dementia"[TI] AND complication*[TI]	0
#03	"vascular cognitive impairment*" [TI] AND complication*[TI]	0
#04	#1 AND 2009:2015[DP]	101
#05	#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	97
#06	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	13

採用論文リスト

- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43(2): 250-260.
- Rockwood K, Moorhouse PK, Song X, et al; Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition(CIVIC)Cohort. Disease progression in vascular cognitive impairment, cognitive, functional and behavioural outcomes in the ConsortiumtoInvestigate Vascular Impairment of Cognition(CIVIC) cohort study. *J Neurol Sci*. 2007; 252(2): 106-112.
- Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*. 1999; 53(4): 670-678.
- 厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業. ICD-10 分類に準拠した脳血管性痴呆の診断手順に関する研究(主任研究者 長田 乾). 平成 17 年度総括研究報告書. 2006.
- Benisty S, Hernandez K, Viswanathan A, Reyes S, Kurtz A, O'Sullivan M, Bousser MG, Dichgans M, Chabriat H. Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL. *Stroke*. 2008 Mar;39(3):838-44.
- Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2014 Nov;45(11):3447-53.

回答文

1) VaD では、歩行障害、転倒、排尿障害、偽性球麻痺、うつ等の気分障害を認めることが多い。また脳卒中に加えて全身の血管障害として虚血性心疾患や末梢動脈疾患を合併することがある。

2) Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)では、前兆を伴う片頭痛、気分障害(うつ)、眼底の動脈硬化性変化を伴う。

3) Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)では、認知症に加えて変形性脊椎症に伴う腰痛や禿頭を伴う。

【解説・エビデンス】

VaD の診断基準として現在最も広く使われているのは、National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association-Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)の診断基準¹⁾であり、VaD の全身性合併症・随伴症状として、病早期からの歩行障害、不安定歩行と頻回の転倒、病早期からの排尿障害、偽性球麻痺、人格障害、意欲低下、うつ、情動失禁等が、特異的な症候と記載されている。一方、早期から記憶・認知障害、失語、失行、失認を呈するがそれに対応する画像所見がないこと、局所神経徴候がないこと、画像診断で脳血管障害が認められないことは、「VaD らしくない症状」に含まれている。VaD では、Alzheimer 型認知症と比較して、神経脱落症状等の身体的機能障害を伴うことが多い。

Alzheimer 型認知症との比較から、VaD ではうつを合併する割合が有意に高く、うつが悪化する可能性も高いと考えられている^{2, 3)}。脳卒中罹患後にうつを呈する状態は、脳卒中後うつ状態 post-stroke depression として注目されている。

遺伝性VaDであるCADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) では、前兆を伴う片頭痛、気分障害 (うつ)、眼底の動脈硬化性変化を伴うことが知られている⁵⁾。

また、遺伝性VaDであるCARASIL (Cerebral Recessive Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) では、認知症に加えて変形性脊椎症に伴う腰痛や禿頭を伴うことが知られている⁶⁾。

CQ 番号	CQ14-7
CQ 本文	血管性認知症 (vascular dementia; VaD) の危険因子とその管理は
検索日	2015年6月27日(土)
検索式	

No.	検索式	検索性数
#01	認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI	4,260
#02	#1 AND ((SH=予防) or 予防/TI or 管理/TI)	380
#03	#2 AND (DT=2009:2015)	161
#04	#3 AND ((PT=総説) OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン,準ランダム化比較試験,比較研究))	8
#05	危険因子/TH OR 危険因子/TI OR リスク/TI	98,950
#06	#1 AND #5	343
#07	#6 AND (DT=2009:2015)	175
#08	#7 AND ((PT=総説) OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン,準ランダム化比較試験,比較研究))	19

採用論文リスト

- 1) 清原裕, 谷崎弓裕, 久保充明, 他. 地域住民における老年期痴呆の悉皆調査: 久山町研究. 老年期痴呆研究会誌. 2007; 14: 35-38.
- 2) Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. Hypertension 2011; 58: 22-28
- 3) Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. Nat Rev Cardiol. 2010; 7: 686-98.
- 4) Peters R, Beckett N, Forette F, et al; HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol. 2008; 7(8): 683-689.
- 5) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe(Syst-Eur)trial. Lancet. 1998; 352(9137): 1347-1351.
- 6) Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al; PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. Circulation. 2005; 112(11): 1644-1650.
- 7) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med. 2003; 163(9): 1069-1075.
- 8) Meneilly GS, Cheung E, Tessier D, et al. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. J Gerontol. 1993; 48(4): M117-121.

- 9) Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists'(CTT)Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005; 366(9493): 1267-1278.
- 10) Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. Arch Neurol. 2005; 62(7): 1047-1051.
- 11) Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. Mayo Clin Proc. 2013 Nov;88(11):1213-21
- 12) Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol. 2007;166:367-378.
- 13) Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. Neurology. 2008; 70(19Pt2): 1786-1794.
- 14) Perez L, et al. Nutrition and vascular dementia. J Nutr Health Aging 16:319-324, 2012.
- 15) Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4): CD004514.
- 16) Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2008;9:204-218.
- 17) Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. Am Heart J. 2015;169:448-456.

推奨文

- 1) VaD の危険因子として、加齢、運動不足、脳卒中の既往（特に再発性）、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、心房細動、喫煙が挙げられる。
- 2) VaD の予防のために、中年期の高血圧に対する降圧療法は推奨される（1B）。しかし、降圧目標値に関してコンセンサスは得られていない。
- 3) VaD の予防のために、禁煙が推奨される（1B）。
- 4) VaD の予防のために、身体運動が推奨される(2C)。
- 5) VaD の予防のために、中年期からの継続的な体重管理（肥満予防）が推奨される(2C)。

【解説・エビデンス】

本邦の久山町研究では、VaD の危険因子として、加齢、長谷川式簡易知能評価スケール低値、脳卒中の既往、収縮期高血圧が有意であり、高ヘマトクリット値にもその傾向があった¹⁾。特に、中年期の高血圧は VaD の強い危険因子であることが示されており^{2,3)}、中年期の高血圧は認知症予防の観点からも、積極的に治療するべきであると考えられる。

一方、主に高齢者を対象とした、降圧薬を用いた大規模なランダム化試験のうち、認知機能を評価項目に加えたものは6つあり（表1）、そのうち4つの試験では認知症リスクや認知機能に対する明らかな効果は見られなかった⁴⁾。残る2試験のうち、一つの試験で認知症リスクに対する有用性が見られ（Syst-Eur 試験）⁵⁾、もう一つの試験では、脳卒中後の認知症に対する効果が見られた（PROGRESS 試験）^{6, 7)}。

表1. 認知機能を検討した降圧薬を投与した無作為化試験

試験	認知症診断	平均年齢 (SD), 歳	降圧薬の種類	実薬vs.偽薬間の収縮期/拡張期の差異 (mmHg)	実薬		偽薬		認知症に関する主結果	認知症の病型
					認知症数/全患者数	発症率/1000人・年	認知症数/全患者数	発症率/1000人・年		
SHEP	専門家による診断; DSM-III-R	71.6(6.7)	利尿薬 ± βB	-11~-14/-3~4	37/2365	記載なし	44/2371	記載なし	認知症が16%減(有意差なし)	定義なし
Syst-Eur	専門家による診断; DSM-III-R	69.9(6.2)	CaB ± βB	-8.3/-3.8	11/1238	3.8	21/1180	7.7	認知症が50%減, p=0.05	AD23例, 混合型7例
PROGRES S	専門家による診断; DSM-IV	64(10)	ACEI ± 利尿薬	-9.0/-4.0	193/3051	16	217/3054	19	認知症が12%減, p=0.2	脳卒中再発例で認知症が34%減, p=0.03; その他の認知症が1%減少, p=0.09
SCOPE	ICD-10基準, 独立した臨床的事象審査委員会	76.4(-)	ARB ± 利尿薬	-3.2/-1.6	62/2477	6.8	57/2460	6.3	実薬群のリスクが7%上昇	定義なし
HYVET	専門家による診断; DSM-IV	83.5(3.1)	利尿薬 ± ACEI	-15/-5.9	126/1687	33	137/1649	38	認知症が14%減少, p=0.2	AD164例, 血管性認知症84例の結果に差なし
PRoFESS	認知症の臨床的印象	66.1(8.6)	ARB	-3.8/-2.0	408/8624	記載なし	409/8646	記載なし	認知症低下見られず, p=0.48	定義なし

βB, β 遮断薬; ACEI, アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARB, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬; CaB, カルシウム拮抗薬; AD, Alzheimer 型認知症

以上, 高齢者の降圧治療や至適降圧目標値に関する科学的根拠は不十分である。よって, 高齢期高血圧の降圧治療による認知症予防効果に関して結論は得られていないが, 認知機能を悪化させるというエビデンスはないことから, 降圧療法は行う。

糖尿病は脳卒中の危険因子であるが, 血糖コントロールのみでは脳卒中の再発抑制効果はなく, 高血圧等, 他の危険因子を併せて管理することが重要である。インスリン治療による血糖コントロールが認知機能を改善させるという科学的根拠は不十分である⁸⁾。スタチン投与は脳卒中を17%減少させるが⁹⁾, 認知機能への影響に関しては, 報告は一定しない¹⁰⁾。1年以上ストロングスタチンを使用すると認知症新規発症のハザード比が0.71 (95%CI, 0.61-0.82) に低下することが報告されたが¹¹⁾, 認知症の病型は区別されていない。また, 台湾の60歳以上の住民コホート研究では, ストロングスタチンの使用が, 認知症新規発症を低下させることが示されたが (ハザード比, 0.73 (0.65-0.81))。VaD だけに絞るとその効果は有意ではなかった (ハザード比, 0.92 (95%CI, 0.72-1.18))。

喫煙はAlzheimer 型認知症とともに, VaD の危険因子であることがメタ解析 (2-30年間の観察を行った19の前方視的研究) で明らかとなっている¹²⁾。喫煙未経験者と比べ, 現在喫煙者におけるVaDの相対危険度は1.78倍で, Alzheimer 型認知症の1.79倍とほぼ同等であった¹²⁾。禁煙によりVaDリスクがどの程度低下するかは今後の研究が必要であるが, VaD予防のために禁煙が望ましいと考えられる。

身体活動に関しては, 749人の高齢者を対象とし平均3.9年の観察を行った前方視的試験で, Alzheimer 型認知症を発症した54人とVaDを発症した27人における運動の影響を調べたところ, VaDは運動, 散歩によって発症リスクが減少していたことが示されており¹³⁾, 適度な身体活動が望ましい。

食生活との関連では, 抗酸化物質 (ビタミンE, C), 魚由来の脂質 (脂肪性の魚摂取) はVaDに対して保護的に働く一方, 揚げた魚, ホモシステイン上昇, 葉酸とビタミンB12低値はVaDのリスクを上昇させる¹⁴⁾。ただし, 高ホモシステイン血症に関しては, ビタミンB群の補充によって認知症の危険が減少することは期待できない¹⁵⁾。

痩せと肥満が共に認知症と関連していることが明らかとなっている (U-shape現象)¹⁶⁾。特に肥満に関しては,

10136名の40–45歳の中年者を対象とし平均36年の観察を行った前方視的研究で、肥満（BMI \geq 30）がVaDの発症リスクを5.01倍に上昇させたと報告されているが、短期間（3–5年）の高齢者を対象とした観察研究では肥満とVaDとの関連は乏しい¹⁶⁾。したがって、VaD予防のために、中年期からの継続的な体重管理（肥満予防）が望ましいと考えられる。

心房細動は様々な機序で認知症リスクを高める¹⁷⁾。VaDとAlzheimer型認知症を分類して解析した研究は少ないが、脳卒中を伴う心房細動症例では認知症リスクが2–3倍に高まるとする報告が多い。

CQ 番号	CQ14-8
CQ 本文	血管性認知症 (vascular dementia; VaD) における抗血栓療法は
検索日	2015年6月27日(土)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia, Vascular"[Mesh]	5,503
#02	"vascular dementia"[TI]	1,691
#03	"vascular cognitive impairment*"[TI]	257
#04	"Fibrinolytic Agents"[Mesh] OR "Fibrinolytic Agents" [Pharmacological Action]	152,417
#05	"Anticoagulants"[Mesh] OR "Anticoagulants" [Pharmacological Action]	187,462
#06	"Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh] OR Platelet Aggregation Inhibitors [Pharmacological Action]	118,445
#07	"clopidogrel" [Supplementary Concept]	6,486
#08	aspirin*[TI] OR clopidogrel[TI] OR cilostazol[TI] OR antiplatelet*[TI] OR warfarin[TI] OR "novel oral anticoagulant*"[TI] OR NOAC[TI] OR anticoagulation*[TI]	36,052
#09	(#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	112
#10	#9 AND 2009:2015[DP]	19
#11	#10 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	15
#12	#11 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	1

採用論文リスト

- Price JF, Stewart MC, Deary IJ, Murray GD, Sandercock P, Butcher I, Fowkes FG; AAA Trialists. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 337:a1198.
- Stürmer T, Glynn RJ, Field TS, Taylor JO, Hennekens CH. Aspirin use and cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol*. 1996 Apr 1;143(7):683-91.
- Meyer JS, Rogers RL, McClintic K, et al. Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. A pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:549-55.
- Douiri A, McKeivitt C, Emmett ES, et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation* 2013;128:1341-8
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and

telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2008 Oct;7(10):875-84. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4. Epub 2008 Aug 29.

6. Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, Jacova C, Sharma M, Hart RG, Benavente OR; SPS3 Investigators. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014 Dec;13(12):1177-85.

7. Rinnoci V, Nannucci S, Valenti R, Donnini I, Bianchi S, Pescini F, Dotti MT, Federico A, Inzitari D, Pantoni L. Cerebral hemorrhages in CADASIL: report of four cases and a brief review. *J Neurol Sci.* 2013 Jul 15;330(1-2):45-51.

8. Bunch TJ, et al. *Heart Rhythm* 2014 Aug 9. pii: S1547-5271(14)00867-4

推奨文		<p>認知症の一次予防のための抗血栓薬使用のエビデンスは乏しい。しかし、心房細動患者に限っては、適切な抗凝固療法が認知症予防に望ましい。</p> <p>非心原性脳梗塞後の認知症予防のためには、抗血小板薬の使用が考慮される。</p>	
推奨の強さ	エビデンスレベル	<p>1. 強い推奨</p> <p>2. 弱い推奨</p>	<p>A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)</p>

【解説・エビデンス】

抗血小板薬の認知症に対する有用性についてはいくつかの観察研究間でその効果は一定しない。

Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA)試験では、3350名を対象に5年間にわたってアスピリン100mgまたはプラセボが投与されたが、認知機能の差異は明らかではなかった¹⁾。3809名を対象とした別の住民コホート研究でも、6年間のアスピリン使用による認知機能低下に対するオッズ比は0.97であった(95%CI; 0.82-1.15)²⁾。従って、認知症の一次予防における少なくとも6年以内の抗血小板薬投与の有用性は確認されていない。一方、70名のmulti-infarct dementiaを対象にアスピリン群と非投与群に分けて、3年間毎年フォローを行った研究では、アスピリン群の認知機能が保たれていた。しかし、プラセボ対照ではない、サンプル数が小さいなどいくつかの問題が指摘されている³⁾。心房細動を伴わない虚血性脳卒中患者4413名を対象としたLondon Stroke Registryでは、アスピリンとジピリダモールの併用療法が認知機能障害を抑制する傾向が報告されている(相対危険度, 0.8 [95%信頼区間, 0.68-1.01])⁴⁾。以上より、抗血小板療法は、認知症の一次予防では有用とは言えないが、虚血性脳卒中後の認知症予防のためには考慮してもよい、と考えられる。

PROFESS試験では、虚血性脳卒中患者を対象に、アスピリンとジピリダモールの併用療法とクロピドグレル単独療法の比較試験が行われた。2.4年間の平均追跡の結果、認知機能低下に対する差異はなく、認知症予防における抗血小板薬の併用およびクラス効果(作用機序の異なる抗血小板薬による認知症予防効果の相違)は明らかではなかった⁵⁾。

SPS3試験では、症候性ラクナ梗塞患者を対象に平均3年追跡し、アスピリン単剤群と抗血小板薬2剤併用群の認知機能が比較されたが、併用による認知症予防効果は示されなかった⁶⁾。

遺伝性血管性認知症CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)は経過中に脳出血を来すことがあり、特に抗血小板薬の投与は脳出血のリスクを高める可能性がある⁷⁾。孤発性の血管性認知症においても、抗血小板薬使用時の出血性合併症には留意する必要がある。

心房細動に対してワーファリンが投与されている脳卒中や認知症の既往がない2693名の患者を対象にした3000日の観察研究において、ワーファリンコントロールが不良だった群 (time in therapeutic range (TTR) <

25%, 26–50%, 51–75%) は良好だった群 (TTR>75%) と比べて認知症のハザード比がそれぞれ4.58倍, 4.14倍, 2.52倍であった⁸⁾。心房細動患者においては, 適切な抗凝固療法が認知症予防に望ましいと考えられる。

CQ 番号	CQ14-9
CQ 本文	血管性認知症 (vascular dementia; VaD) の認知機能障害に有効な薬物はあるか
検索日	2015年6月28日(日)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia, Vascular/therapy"[Mesh]	1,083
#02	"vascular dementia"[TI] AND (therapy OR therapeutic* OR treatment*)	667
#03	"vascular cognitive impairment"[TI] AND (therapy OR therapeutic* OR treatment*)	115
#04	"Cholinesterase Inhibitors" [Pharmacological Action] OR Memantine	50296
#05	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	237
#06	#5 AND 2009:2015[DP]	56
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	38

採用論文リスト

1. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004395.
2. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, Posner H, Chabriat HS. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):310-8.
3. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C; GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*. 2007;69:448-458.
4. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004746.
5. Birks J, McGuinness B, Craig D. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD004744. doi: 10.1002/14651858.CD004744.pub3.
6. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33:1834-1839.
7. Wilcock G, Möbius HJ, Stoffler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17: 297-305.
8. von Gunten A, Schlaefke S, Überla K. Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review. *World J Biol Psychiatry*. 2015:1-12.
9. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, Lee E, Lyons B, Grossman F. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):134-143.

推奨文		VaD の中核症状の治療には、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル(2B)、ガランタミン(2B)、リバスチグミン(2C)、および N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体拮抗薬であるメマンチン(2B)の投与が勧められる (適応外)。	
推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)

【解説・エビデンス】

ドネペジルは血管性認知症 (vascular dementia; VaD) を対象に行われた二重盲検無作為割付臨床試験によりプラセボ群に比べて認知機能の有意な改善が認められた。特に軽症から中等症の VaD に対する 24 週程度の短期間の投与における強いエビデンスを有する。長期投与による有用性については今後のエビデンスの確立が待たれる¹⁾。遺伝性 VaD である CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) に対するドネペジル投与は効果を示せなかったが、遂行機能に限れば有用性を示した²⁾。

ガランタミンは VaD³⁾および脳血管障害を伴う Alzheimer 型認知症⁴⁾を対象に行われた二重盲検無作為割付臨床試験においてプラセボ群に比べて認知機能の有意な改善が認められた。

リバスチグミンは VaD に対するオープン試験においてプラセボ群と比較して認知機能の有意な改善が認められた⁵⁾。

NMDA 受容体阻害薬であるメマンチンは、VaD および脳血管障害を伴う Alzheimer 型認知症を対象に行われた二重盲検無作為割付臨床試験においてプラセボ群に比べて認知機能の有意な改善が認められた^{6,7)}。

以上 4 種類の薬剤は VaD に対して一定の効果を示す可能性があるが、併存する Alzheimer 型認知症に対する効果を介している可能性は否定できない。

その他、ニセルゴリンには複数の臨床試験で、VaD の認知機能の改善が示されている。本邦では「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善」に対して保険適用が認められている。アマンタジンは脳梗塞後遺症に保険適用があり、VaD の意欲・自発性低下の改善に使用を考慮してよい。また、イチョウ葉エキス (Ginkgo biloba) には複数の臨床試験で VaD を含む認知症の治療に有効性あることが報告されている⁸⁾。また、リスペリドンは低用量(平均 0.95 mg/日)で VaD に伴う攻撃性、焦燥性興奮や精神症状を緩和する⁹⁾。**チアプリドは「脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄の改善」に保険適用を有する。**

CQ 番号	CQ14-10
CQ 本文	脳アミロイド血管症の位置づけは
検索日	2015年6月27日(土)
検索式	

No.	検索式	検案件数
#01	"Dementia"[Mesh]	123,187
#02	dementia[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	2,214
#03	"Cerebral Amyloid Angiopathy"[Mesh] OR ("cerebral amyloid angiopathy" AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	1,343
#04	(#1 OR #2) AND #3	565
#05	#4 AND 2009:2015[DP]	199
#06	#5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	192
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	40

採用論文リスト	
---------	--

- 1) Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. Lancet Neurol. 2012 Mar;11(3):272-82. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70307-6.
- 2) Wardlaw JM, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013 Aug;12(8):822-38.
- 3) Keage HA, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. BMC Neurol. 2009 Jan 13;9:3.
- 4) Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Boussier MG, MacMahon S, Neal B, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. Stroke 2010;41:394-396.
- 5) Piazza F, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. Ann Neurol. 2013 Apr;73(4):449-458.
- 6) Kloppenborg RP, et al. Steroid responsive encephalopathy in cerebral amyloid angiopathy: a case report and review of evidence for immunosuppressive treatment. J Neuroinflammation. 2010 Mar 9;7:18. doi: 10.1186/1742-2094-7-18.

推奨文	1. 脳アミロイド血管症は認知症発症と関連がある。 2. 脳アミロイド血管症の有効な治療法は知られていないが、高血圧を伴えば、脳出血予防のための降圧療法を行うように勧められる (1B).
-----	--

推奨の強さ	エビデンスレベル	1. 強い推奨 2. 弱い推奨	A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)
-------	----------	--------------------	-------------------------------

【解説・エビデンス】

脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy; CAA) は Alzheimer 型認知症にほぼ必発する血管病理変化であるが、脳葉出血の直接原因になる以外には症候を呈することが稀と考えられあまり注目されて来なかった。しかし、皮質微小梗塞や皮質微小出血など様々な脳血管障害に関連することが画像解析や病理学的解析から明らかとなっている^{1) 2)}。さらに、脳卒中のみでなく、認知症の独立した因子となるという報告もある³⁾。システムティックレビュー³⁾では、4つの住民コホート研究、すなわち Cambridge City over 75 Cohort (CC75C)研究、MRC-CFAS 研究、ホノルルアジア老化研究、Vantaa 85+研究で得られた結果を解析したところ、認知症患者の 55-59%に CAA が観察された一方で、非認知症患者では 28-38%にとどまった。また、重度の CAA は、認知症患者の 37-43%に観察された一方で、非認知症患者の 7-24%にのみ観察され、両群には明確な差異を認められた。

多施設ランダム化試験において、脳血管障害患者 6105 例に対して、平均 3.9 年間の降圧薬とプラセボ薬投与によるイベントを比較したところ、CAA に関連する脳出血を 16 例に認め、降圧薬投与群でプラセボ群に比べて脳出血が 77%減少した (降圧治療群 3 例、プラセボ群 13 例)⁴⁾。CAA の有効な治療法は知られていないが、高血圧を伴えば、脳出血予防のための降圧療法を行うように勧められる。

また、CAA 症例において、血管壁 A β に対する自己免疫反応を介した急性炎症反応を併発し、急性の意識障害、認知機能の悪化を伴うことがあり、CAA 関連炎症 (CAA-related inflammation (CAA-ri)) と称される⁵⁾。CAA-ri の病態機序から推察されるように、副腎皮質ステロイドやシクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の投与が急性期に有効とされる⁶⁾。

CQ 番号	CQ15-1	
CQ 本文	孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の臨床的特徴は	
検索日	2015 年 6 月 29 日(木)	
検索式		
No.	検索式	検索性件数
#01	("Creutzfeldt-Jakob Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Creutzfeldt-Jakob Syndrome/epidemiology"[Mesh] OR "Creutzfeldt-Jakob Syndrome/physiopathology"[Mesh])	3,603
#02	"Creutzfeldt-Jakob*" AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	179
#03	sporadic AND (#1 OR #2)	866
#04	#3 AND 2009:2015[DP]	340
#05	#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	320
#06	clinical feature* AND #5	22
#07	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	32
#08	#7 NOT #6	28
採用論文リスト		
	<ol style="list-style-type: none"> WHO. WHO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. Geneva, 1998. Nozaki I, et al: Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 2010; 133(10): 3043-3057. Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. Journal of Epidemiology 2015, 25, 8-14 三條伸夫、水澤英洋: プリオン病 我が国の特徴と診断のポイント. 臨床神経学 2010; 50(5): 287-300 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版, 東京. 2010. 厚生労働省研究班「プリオン病診療ガイドライン」(http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2014.pdf). 	
回答文	<p>孤発性 CJD はプリオン病のうちで最も多く、約 7 割を占めている。典型例は急速進行性の認知症、小脳失調、錐体路・錐体外路徴候、四肢のミオクロームスを呈し、数ヶ月以内に無動性無言に至る経過が特徴的である。</p>	

解説・エビデンス

我が国のプリオン病の発症率は人口 100 万人あたり年間 1 人程度で、平均年齢は 67.1 歳である。プリオン病は五類感染症に指定されており、診断した医師は診断後 7 日以内に保健所へ報告する必要がある。プリオン病には孤発性、遺伝性、獲得性の 3 種類があり、最も多いのは、古典型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病である(表 1)。典型例は古典型(classic)と

呼ばれ、急速進行性の認知症、ミオクローヌス、小脳失調、視覚異常、錐体路徴候、錐体外路症状等が出現し、平均 3～6 ヶ月で無動性無言に陥る。表 2 に診断基準を示す。我が国の場合、全経過は 1～2 年程度である。孤発性の中には比較的緩徐に進行する例もあり、緩徐進行型 CJD 中の MM2-皮質型は、失行や失語などの高次機能障害や抑うつ症状などの精神症状を呈する事が多く、緩徐進行性の経過を示し、約 1-2 年程度経過した後、歩行障害などの症状が出現する。また、MM2-視床型は不眠、自律神経障害、認知機能障害、精神症状を示し、古典型とは全く異なる経過を呈する。それらの症例は、病初期には corticobasal syndrome や進行性核上性麻痺と診断されていることが報告されている。

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の脳の解析において、プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白(PrP)はウエスタンブロット解析により 1 型と 2 型に分けられる。また、PrP 遺伝子コドン 129 多型(メチオニンをホモで持つ MM 型、バリンをヘテロで持つ MV 型、バリンをホモで持つ VV 型)との組み合わせにより孤発性 CJD は MM1、MM2、MV1、MV2、VV1、VV2 の 6 型に分類され、MM2 型は臨床病理所見により MM2-皮質型と MM2-視床型に分けられる [6]。MM1 型が最も頻度が高く、古典型の経過をとる。詳細は文献 5、および 6 を参照していただきたい。

表 1. ヒト・プリオン病の分類 (我が国での頻度：2015 年 2 月までの日本のサーベイランス・データより：<http://www.jichi.ac.jp/dph/prion.html>)

- ① 特発性プリオン病 (76.6%)
 - A) 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)
 - (ア) 古典型、あるいは Heidenhain 型; MM1/MV1
 - (イ) 失調型; VV2, MV2(クールー班 variant)
 - (ウ) 視床型 (致死性孤発性不眠症; FSI, MM2 視床型); MM2
 - (エ) 大脳皮質型; MM2 (MM2 皮質型), VV1
- ② 遺伝性(家族性)プリオン病 (19.6%)
 - A) 遺伝性(家族性)CJD
 - B) Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)
 - C) 致死性家族性不眠症(FFI)
 - D) その他
- ③ 獲得性(感染性)プリオン病 (3.5%)
 - A) クールー病
 - B) 医原性 CJD(乾燥硬膜, 脳外科手術, 深部脳波電極, 角膜移植, ヒト成長ホルモン, ヒト・ゴナドトロピン)
 - C) 変異型 CJD

表 2. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準 [4]

I. 従来から用いられている診断基準

- A. 確実例 (definite)
特徴的な病理所見、またはウエスタンブロットや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。
- B. ほぼ確実例 (probable)
病理所見はないが、以下の 1-3 を満たす。
 - 1. 急速進行性認知症
 - 2. 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす。
 - a. ミオクローヌス

- b. 視覚または小脳症状
 - c. 錐体路または錐体外路症状
 - d. 無動性無言
3. 脳波上で周期性同期性放電(PSD)を認める。

C. 疑い例(possible)

上記の B の 1 及び 2 を満たすが、脳波上 PSD を欠く場合。

II. 拡大診断基準

上記の診断基準の C の疑い例(possible)に入る例で、脳波上 PSD がなくても、脳脊髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され臨床経過が 2 年未満の場合、ほぼ確実例(probable)とする。

CQ 番号	CQ15-2
CQ 本文	孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の脳波、脳脊髄液、MRI 所見は
検索日	2015 年 6 月 29 日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Creutzfeldt-Jakob Syndrome/diagnosis"[Majr] OR (Creutzfeldt-Jakob*[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	1,658
#02	sporadic AND #1	486
#03	#2 AND 2009:2015[DP]	205
#04	#3 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	189
#05	"Electroencephalography"[Mesh] OR (electroencephalography AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	128,208
#06	#4 AND #5	41
#07	"Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR ("magnetic resonance imaging" AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	334,749
#08	#4 AND #7	57
#09	"Cerebrospinal Fluid"[Mesh] OR ("cerebrospinal fluid" AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])) OR "cerebrospinal fluid"[subheading]	57,655
#10	#4 AND #9	45
#11	#6 OR #8 OR #10	100
#12	#11 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	7
#13	#11 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh])	47
#14	#7 NOT #6	45

採用論文リスト

- Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretzschmar H, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 1996; 53: 162-166.
- Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2009; 72: 1994-2001.
- Fujita K, Harada M, Sasaki M, et al. Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. BMJ open. 2012, 2:e000649
- Nozaki I, et al: Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 2010;

133(10): 3043-3057.

5. Stoeck K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, Green A, Ladogana A, Pocchiari M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain* 2012; 135: 3051-3061.
6. Sano K, Satoh K, Atarashi R, et al. Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay. *PLoS One* 8(1). e54915, 2013
7. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版, 東京. 2010.
8. 厚生労働省研究班「プリオン病診療ガイドライン」(http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2014.pdf)
9. Fujita K, Harada M, Sasaki M, et al. Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: a reliability and agreement study. *BMJ open.* , 2012, 2:e000649

推奨文		<p>典型例の病初期の脳波は徐波化・不規則化し、ミオクローヌスが出現する頃に周期性同期性放電(periodic synchronous discharge; PSD)が出現し、末期には PSD は消失し平坦化する。脳脊髄液の外観、細胞数、蛋白量はほとんどの症例で正常であり、14-3-3 蛋白と総タウ蛋白が増加する。RT-QUIC (Real-time quaking-induced conversion) 法により脳脊髄液中の異常プリオン蛋白の検出が可能である。MRI では拡散強調画像または FLAIR 画像で大脳皮質と基底核(被殻、尾状核)、症例によっては視床にも高信号を認める。</p>	
推奨の強さ	エビデンスレベル	<p>1. 強い推奨 2. 弱い推奨</p>	<p>A (強), B (中), C(弱), D (とても弱い)</p>

解説・エビデンス

プリオン病の脳波は病初期には徐波化・不規則化が見られ、ミオクローヌスが出現する頃に周期性同期性放電(periodic synchronous discharge; PSD)が出現し、末期には PSD は消失し脳波は平坦化する [1]。脳 MRI では拡散強調画像または FLAIR 画像で大脳皮質、基底核(被殻、尾状核)、症例によっては視床にも高信号を認める [2, 3]。脳脊髄液検査では外観、細胞数は通常は正常で、蛋白量についてもほとんどの症例で正常である。髄液 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白が増加する [4]。近年、RT-QUIC (Real-time quaking-induced conversion) 法が開発され、感度約 70%で髄液中の PrP^{Sc} の検出が可能となっている [5, 6]。髄液 14-3-3 蛋白測定や RT-QUIC 法による髄液 PrP^{Sc} 測定は痙攣後症候群、低酸素脳症、脳炎、傍腫瘍症候群、脳卒中、精神障害、代謝性疾患等で擬陽性例になる場合がある [5]。

脳脊髄液検査や MRI 画像が陽性の場合でも、プリオン病の診断を下す前に痙攣、低酸素脳症、自己免疫性脳炎などの治療可能な疾患の可能性を正確に鑑別することが重要である。

厚生労働省プリオン病研究班による診断支援制度があるので、活用すると良い。

プリオン病合同画像委員会

プリオン病の画像診断の支援を行います。

連絡先：徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野

URL: <http://radiology-tokushima.com/radiology/>

あるいは、下記施設でも受け付けている

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 事務局

<http://prion.umin.jp/virus/contact.html>

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 事務局

国立精神・神経医療研究センター

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 TEL:042-341-2712(ダイヤルイン 3133)

髄液 14-3-3、タウ蛋白測定、RT-QUIC 法

髄液検査にてプリオン病の診断を支援します。

連絡先:長崎大学医学部 感染分子解析学教室、リハビリテーション科学講座

<http://www.am.nagasaki-u.ac.jp/rehabilitation/prion/>

プリオン蛋白遺伝子検査

異常プリオン蛋白のウエスタンブロット解析

プリオン蛋白遺伝子検査にてプリオン病の診断を支援、および凍結脳組織をウエスタンブロット法にて異常プリオン蛋白の有無、および型の診断を行います。

連絡先:東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野

<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html>

CQ 番号	CQ15-3
CQ 本文	我が国に多い遺伝性プリオン病の種類と特徴は
検索日	2015年6月30日(火)
検索式	

No.	検索式	検案件数
#01	"Prion Diseases/genetics"[Mesh]	2,627
#02	genetic AND "prion disease*"	472
#03	genetic AND "gerstmann-straussler-scheinker disease*"	131
#04	genetic AND "fatal familial insomnia"	138
#05	"Japan"[Mesh] OR japan[TIAB]	148,540
#06	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #5	65
#07	#6 AND 2009:2015[DP]	19
#08	#7 AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])	19
#09	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	3
#11	#8 NOT #9	16

採用論文リスト

1. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133: 3043-3057
2. Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *Journal of Epidemiology* 2015, 25, 8-14
3. Higuma M, Sanjo N, Satoh K, et al. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic Prion disease. *PLoS ONE* 2013; 8(3): e60003.
4. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, et al. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jacob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; 254(11): 1509-1517.
5. Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, et al. A case of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(7): 60-609
6. Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology* 1999; 52: 260.
7. Matsuzono K, Ikeda Y, Liu W, et al. A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. *Eur J Neurol*. 2013;20(5):e67-9.
8. Mead S, Gandhi S, Beck J, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1904-14.
9. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研

究班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版, 東京. 2010.

10. 厚生労働省研究班「プリオン病診療ガイドライン」(http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2014.pdf).

回答文

遺伝性プリオン病は遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)、致死性家族性不眠症に分類される。我が国の遺伝性プリオン病はプリオン蛋白遺伝子変異の V180I(CJD)、P102L(GSS)、E200K(CJD)、M232R(CJD)が多い。V180I、M232R はほとんどが孤発例として発症するため、診断には遺伝子検査が必須である。V180I は高齢発症で、多くが緩徐進行性の認知症を呈する。P102L は小脳失調で発症し緩徐に進行し、E200K は古典型孤発性 CJD と同様の経過を呈する。近年、自律神経障害を主症状とするタイプが報告されている。

解説・エビデンス

我が国のプリオン蛋白の遺伝子変異は V180I(CJD)、P102L(GSS)、E200K(CJD)、M232R(CJD)が多く、欧米と頻度が大きく異なる [1, 2]。そのうち V180I は我が国や韓国に多く、M232R や P105L(GSS)は我が国に特有である。遺伝性プリオン病は通常は常染色体優性遺伝であり、P105L ではほぼ全例で家族歴を認めるが、V180I、M232R はほとんど家族内発症を認めず孤発性 CJD として発症する[3]ため、診断のためには遺伝子検査が必須である。

V180I は平均発症年齢が 77 歳と高齢で、緩徐進行性出あることが多い。認知症で発症し、脳波上 periodic synchronous discharge (PSD)が認められにくいいため、Alzheimer 病との鑑別が重要となる。MRI 拡散協調画像において、後頭葉や中心溝付近を除いた大脳皮質と基底核に高信号が認められ、本変異に特徴的である。髄液検査 RT-QUIC の陽性率は低い [3]。

P102L 変異 GSS の平均発症年齢は 55 歳と若く、家族歴を有することが多いことより問診が重要である [3]。頭部 MRI では初期には変化を認めることが少ない。約 90%が小脳症状で発症し[6]、CJD の病型を呈する症例も少なくない。脳波 PSD の陽性率も低いですが、real-time quaking-induced conversion (RT-QUIC) assay 法の陽性率は高い。

E200K 変異 CJD の経過は古典型孤発性 CJD と類似しており、急速進行性である。我が国では家族歴が確認されている例は半数程度で、問診が重要である [1, 2]。発症平均年齢は 58.6 歳と若い。脳波上 PSD、頭部 MRI 拡散強調画像、髄液検査は高率で陽性となる [3]。

近年、自律神経障害、末梢神経障害を主症状とするタイプが報告されている[7, 8]。

詳細は文献 10 を参照していただきたい。

CQ 番号	CQ15-4
CQ 本文	我が国に多い獲得性（感染性）プリオン病の種類と特徴は
検索日	2015年6月30日(火)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Prion Diseases/transmission"[Mesh]	3,321
#02	(acquired OR transmissi* OR "dura mater graft associated" OR infectious OR iatrogenic) AND ("Prion Diseases"[Mesh] OR prion disease*)	7,070
#03	"variant Creutzfeldt-Jakob disease*" OR "variant CJD" OR vCJD OR kuru[TIAB]	2,048
#04	"Japan"[Mesh] OR japan[TIAB]	148,540
#05	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	133
#06	#5 AND 2009:2015[DP]	39
#07	#6 AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])	39
#08	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	7
#09	#7 NOT #8	32

採用論文リスト

- 厚生労働省研究班「プリオン病診療マニュアル」(http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2014.pdf)。Yamada M, CJD Surveillance Committee, Japan: The first Japanese case of variant CJD showing periodic electroencephalogram. Lancet 2006, 367; 874
- Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, et al. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 84, 1171-1175, 2013.
- Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura matter graft associated Creutzfeldt Jakob disease. Neurology 2007; 69:360-7.
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版, 東京. 2010.
- Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. Journal of Epidemiology 2015, 25, 8-14

回答文

我が国で確認されている獲得性プリオン病は変異型 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)と硬膜移植関連 CJD の2種類である。硬膜移植関連 CJD は全世界の半数以上を占め、手術から 30 年以上経過して発症する例もある。2/3 が非プ

ラク型で古典的 CJD に類似した臨床像を取り、1/3 がブ
ラク型で比較的緩徐進行性の運動失調症状などを呈す
る。

解説・エビデンス

獲得性プリオン病は、Kuru、変異型 CJD (variant Creutzfeldt-Jakob disease; vCJD)、医原性 CJD に分類される。

vCJD の発症年齢は平均 29 歳と他のプリオン病と比較し若年発症であり、焦燥感や抑うつなどの精神症状で初発するため、精神疾患と誤診されることが多い。進行すると徐々に認知機能障害や失調などの運動症状が出現する。経過中に異常感覚や感覚障害を呈する頻度が高いことが知られている。頭部 MRI 拡散強調画像で視床枕の高信号域 (Pulvinar sign) を認める。脳波では周期性同期性放電 (Periodic synchronous discharges; PSD) は通常出現しない。本邦における vCJD の報告は、1990 年前半に英国滞在歴があり、海外渡航より 11.5 年後に焦燥感などの精神症状で初発した男性例の 1 例のみで [2]、長期の経過で PSD の出現が確認されている。

本邦では 1 例の vCJD を除いて、全例が硬膜移植による医原性 CJD であり、148 症例が確認されている (2015 年 2 月サーベイランス委員会)。硬膜移植の原因となった手術の疾患は表 1 のとおりであり、使用した移植硬膜が判明している症例の全例でドイツ B.Braun 社のヒト乾燥硬膜 Lyodura® を使用しているが、全世界の半数以上が我が国の症例である (表 2)。Lyodura® の使用中止 (1997 年 3 月) 後に手術を受けた患者からは発症していない。医原性 CJD は減少傾向にあるが、手術から 30 年経過した症例でも発症が確認されている [3]。dCJD の 2/3 は古典的 CJD と類似の臨床病理像を呈し、1/3 の症例では比較的緩徐進行性の失調症状で発症する (表 3)。緩徐進行例の検査では、初期には脳波上での PSD が出現しにくく、脳病理学的にプラーク状の異常プリオン蛋白の沈着を認める (表 4) [4]。

硬膜移植による CJD 症例に関しては、下記患者・家族会によるサポート体制があるので、利用すると良い。

「ヤコブ病サポートネットワーク」 <http://www.cjdnet.jp/>

資料

文献 3 より本邦と諸外国における硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病の比較

(Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, et al. Insight into the frequent occurrence of dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. H Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 1171-5)

表 1

日本と外国における硬膜移植の原因となった疾患ごとの年齢の比較

	日本 (年齢)		外国 (年齢)	
	平均 ± 標準偏差	(人数)	平均 ± 標準偏差	(人数)
腫瘍	43.8 ± 13.8	(62)	30.8 ± 16.7	(26)
血管障害	40.2 ± 17.7	(41)	35.7 ± 6.1	(3)
外傷	24.5 ± 17.2	(6)	27.8 ± 15.1	(6)
顔面痙攣、三叉神経痛	50.2 ± 9.4	(26)	50	(1)
その他	44.3 ± 10.4	(6)	29.1 ± 14	(13)

表 2

日本と外国における硬膜移植関連CJDの臨床、遺伝的、病理学的特徴の比較解析

	日本		外国		p値
患者数	142		53		
性別、女性の比率(%)	58.5		43.5		有意差なし
硬膜移植の原因疾患、% (人数)					
腫瘍	43.7 (62/142)		53.1 (26/49)		p < 0.001
血管障害	28.9 (41/142)		6.1 (3/49)		
外傷	4.2 (6/142)		12.2 (6/49)		
顔面痙攣、三叉神経痛	18.3 (26/142)		2.0 (1/49)		
その他	4.9 (7/142)		26.5 (13/49)		
硬膜移植時の年齢* (年齢範囲)	43.1 ± 15.1	(1-70)	31.6 ± 15	15	p < 0.001
CJD発症年齢* (年齢範囲)	55.7 ± 14.9	(15-80)	42.9 ± 15.6	6	p < 0.001
潜伏期間* (範囲)	12.1 ± 5.8	(1-30)	11.3 ± 6	6	有意差なし
Lyoduraの使用率、% (人数)	100 (130/130)		92.1 (35/38)		p < 0.05
コドン129多型、% (人数)					
メチオニン/メチオニン	96.6 (57/59)		74.3 (26/35)		p < 0.01
メチオニン/バリン	3.4 (2/59)		8.6 (3/35)		
バリン/バリン	0 (0/59)		17.1 (6/35)		
病型、% (人数)					
非ブラク型	54.8 (17/31)		78.9 (15/19)		有意差なし
ブラク型	45.2 (14/31)		21.1 (4/19)		

*: 平均±標準偏差

文献 4 より本邦の硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴

(Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura matter graft associated Creutzfeldt Jakob disease. Neurology 2007; 69:360-7.)

表 3

硬膜移植関連CJD(dCJD)における全体、ブランク型、非ブランク型ごとの神経徴候の頻度

	全体 (25例)*		ブランク型 (11例)		非ブランク型 (12例)		p値 (ブランク型 vs. 非ブランク型)	
	頻度 (%)	発症から症状出現まで (月)**	頻度 (%)	発症から症状出現まで (月)**	頻度 (%)	発症から症状出現まで (月)**	頻度	発症から症状出現まで
小脳徴候	80	1.8 ± 2.7	91	2.2 ± 2.7	75	0.6 ± 1.0	有意差なし	有意差なし
精神症状	60	1.0 ± 1.7	55	1.4 ± 2.6	67	0.5 ± 0.7	有意差なし	有意差なし
認知症	100	2.6 ± 3.2	100	4.0 ± 3.5	100	0.9 ± 0.9		< 0.01
視覚異常	52	3.5 ± 3.8	64	5.7 ± 3.5	42	0.4 ± 0.5	有意差なし	< 0.0001
ミオクローヌス	88	4.4 ± 3.1	73	7.3 ± 1.7	100	2.0 ± 1.3	0.052	< 0.01
錐体外路徴候	60	5.8 ± 3.9	82	7.3 ± 3.6	42	2.2 ± 1.0	< 0.05	< 0.0001
錐体路徴候	72	4.5 ± 3.1	45	8.2 ± 1.6	100	2.2 ± 1.4	< 0.005	< 0.0001
無動性無言	84	6.1 ± 4.5	73	10.3 ± 3.2	92	2.8 ± 1.2	有意差なし	< 0.0001
死亡	100	15.8 ± 9.2	100	13.3 ± 6.6	100	17.9 ± 11.5		有意差なし

*: 2例はデータ不足のため分類不能であった

**: 平均±標準偏差

表 4

硬膜移植関連CJD(dCJD)における全体、ブランク型、非ブランク型ごとの検査所見とMRI所見

	全体 (25例)*		ブランク型 (11例)		非ブランク型 (12例)		p値**
	検査症例数	陽性症例数 (率)	検査症例数	陽性症例数 (率)	検査症例数	陽性症例数 (率)	
脳波							
発作性同期性棘波(PSD)	25	15 (60)	11	1 (9)	12	12 [§] (100)	< 0.0001
脳脊髄液							
14-3-3陽性	13	11 (85)	4	3 (75)	8	7 (88)	有意差なし
NSE(neuron specific enolase)高値	12	10 (83)	4	4 (100)	7	6 (86)	有意差なし
MRI ^{&}							
T2強調画像、FLAIR画像、拡散強調画像	22	16 (73)	9	6 (67)	11	9 (82)	有意差なし
拡散強調画像	7	7 (100)	3	3 (100)	4	4 (100)	有意差なし
プリオン蛋白遺伝子型							
コドン129多型	20	MM 20	9	MM 9	10	MM 10	
コドン219多型	19	EE 18, EK 1	9	EE 9	10	EE 9, EK 1	

*: 2例はデータ不足のため分類不能であった

**: ブランク型 vs. 非ブランク型

§: 発症からPSD発現までの期間はブランク型で13ヶ月、非ブランク型で1~5ヶ月(平均 2.3ヶ月、標準偏差 1.0)

&: 基底核、視床、大脳皮質の高信号の有無

MM: メチオニン同型接合、EE: グルタミン酸同型接合、EK: グルタミン酸/リジン異型接合

CQ 番号	CQ15-5
CQ 本文	プリオン病の感染対策と有効な滅菌方法は
検索日	2015年6月30日(火)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Prion Diseases"[Mesh] OR prion disease*[TI]	13,466
#02	"Decontamination"[Mesh]	3,599
#03	"Communicable Disease Control"[Mesh]	259,786
#04	decontamination OR precaution* OR infection control*	57,203
#05	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	750
#06	#5 AND 2009:2015[DP]	143
#07	#6 AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])	139
#08	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	40

採用論文リスト

1. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班「プリオン病感染予防ガイドライン (2008年度版)」(<http://prion.umin.jp/guideline/index.html>)
2. Martin M, Trouvin JH. Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via blood and blood products. The French risk-analysis over the last 15 years. Transfus Clin Biol. 2013 ; 20(4): 398-404
3. <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-from-the-acdp-tse-risk-management-subgroup-formerly-tse-working-group> (英国政府 Department of Health)
4. 岸田 日帯, 田中 章景, 黒岩 義之. プリオン病の最近の進歩 プリオン病の感染予防. Clinical Neuroscience 2013; 31: 1044-1047

回答文

プリオン病であることが判明している患者のハイリスク手技 (ガイドライン参照) に用いられた医療器具に関して、現在推奨されている方法は、器具に付着した血液・組織片をできる限り取り除いた後、3%SDS 溶液にて3-4分間100℃煮沸し、手作業またはウォッシャーディスインフェクターによる洗浄後にプレバキューム方式のオートクレーブで134℃10分処置する方法である。

解説・エビデンス

プリオン病は発症後のみならず潜伏期間においても感染危険部位に接触した医療器具、さらには変異型CJD(vCJD)において血液を介して伝播する。プリオン病患者に使用した手術器具に対して、現在推奨されている消毒・滅菌方法を表に示した(http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2008all.pdf)。

1. CJD 患者に対して使用した手術機器の滅菌
<ul style="list-style-type: none"> ・ 可能な限り DISPOSABLE の機器を使用し焼却 ・ 廃棄不可能な機器 → 3% SDS 溶液にて → オートクレーブ滅菌(プレバキューム方式) 3～5 分間 100° C 煮沸 134° C, 8～10 分
2.CJD か否か不明の患者に脳神経外科手術(ハイリスク手技)を行う場合の洗浄・滅菌
前処理として手術機器に付着した組織をていねいに拭き取った後, 機器別に以下に示す方法のいずれかにより処理を行う.
a.適切な洗浄+3% SDS (ドデシル硫酸ナトリウム)溶液を用い 100° C で 3～5 分間煮沸, こののち機器に応じて日常的な滅菌
b.アルカリ洗浄剤(pH11 以上)を用いたウォッシャーディスインフェクタ(90-93° C)洗浄+プレバキューム式によるオートクレーブ滅菌 134° C 8-10 分. なお, ウォッシャーディスインフェクタを用いることができない場合には, 適切な洗浄剤による十分な洗浄+プレバキューム式によるオートクレーブ滅菌 134° C 18 分もありうる.
c.軟性内視鏡については, 適切な洗浄剤による十分な洗浄+過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌

CQ 番号	CQ16-1	
CQ 本文	ビタミン欠乏症による認知機能低下の特徴は	
検索日	2015年6月27日(土)、7月21日(火)	
検索式		
No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia"[Mesh] OR dementia[TI]	127,645
#02	dementia AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	5,552
#03	"Cognition Disorders"[Mesh] OR "cognition disorder*" [TI] OR "cognitive impairment" [TI]	67,159
#04	("cognition disorder*" OR "cognitive impairment") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	3,515
#05	"Avitaminosis"[Mesh] OR avitaminosis[TI]	60,406
#06	(avitaminosis OR "vitamin deficiency") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	44
#07	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6)	812
#08	#7 AND 2009:2015[DP]	267
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	242
#10	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	20
#11	#9 AND ("Review"[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT #10	44
No.	検索式	検索件数
#01	認知症/TH OR 認知症/TI	78,511
#02	認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能低下/TI	15,744
#03	ビタミン欠乏症/TH OR ビタミン欠乏/TI	14,659
#04	(#1 OR #2) AND #3	235
#05	#4 AND (DT=2009:2015)	105
#06	#5 AND (PT=総説 OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン,準ランダム化比較試験,比較研究))	9
No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia"[Mesh] OR dementia[TI]	128,141
#02	dementia AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	5,490
#03	"Cognition Disorders"[Mesh] OR "cognition disorder*" [TI] OR "cognitive impairment" [TI]	67,487
#04	("cognition disorder*" OR "cognitive impairment") AND	3,500

D
e
t

	(inprocess[SB] OR publisher[SB])	
#05	"Avitaminosis"[Mesh] OR avitaminosis[TI]	60,512
#06	(avitaminosis OR "vitamin deficiency") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	42
#07	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6)	813
#08	#7 AND 2009:2015[DP]	268
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	243
#10	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	20
#11	#9 AND ("Review"[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT #10	45
#12	"Thiamine"[Mesh] OR "Vitamin B 1"[TI] OR "Vitamin B1"[TI]	10,411
#13	"Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR Wernicke Korsakoff Syndrome*[TI] OR Korsakoff Psychos*[TI]	460
#14	"Executive Function"[Mesh] OR cognitive function*[TI]	13,066
#15	#12 AND #13 AND #14	0
#16	"Vitamin B 6"[Mesh] OR "Vitamin B 6"[TI] OR "Vitamin B6"[TI] OR "Vitamin B 6 Deficiency"[Mesh]	15,860
#17	#14 AND #16	11
#18	#17 AND 2009:2015[DP] AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	4
#19	"Vitamin B 12"[Mesh] OR "Vitamin B 12"[TI] OR "Vitamin B12"[TI] OR "Vitamin B 12 Deficiency"[Mesh]	26,137
#20	#14 AND #19	49
#21	#20 AND 2009:2015[DP] AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	20
#22	("Vitamin D"[Mesh]) OR "Vitamin D"[TI] OR "Vitamin D Deficiency"[Mesh]	60,402
#23	#14 AND #22	29
#24	#23 AND 2009:2015[DP] AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	25
#25	"Folic Acid"[Mesh] OR "folic acid"[TI] OR folate[TI]	33,358
#26	#14 AND #25	52
#27	#26 AND 2009:2015[DP] AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	22
#28	"Hyperhomocysteinemia"[Mesh] OR hyperhomocysteinemia*[TI]	5,405
#29	"cognitive decline"[TI]	2,449

#30	#5 AND #28 AND (#3 OR #4 OR #29)	84
#31	#26 AND 2009:2015[DP] AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	32
#32	#18 OR #21 OR #24 OR #27 OR #31	86
#33	#32 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI])	9
#34	#32 AND ("Review"[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	11
#35	(#33 OR #34) NOT (#10 OR #11)	5
No.	検索式	検索性数
#01	認知症/TH OR 認知症/TI	78,511
#02	認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能低下/TI	15,744
#03	ビタミン欠乏症/TH OR ビタミン欠乏/TI	14,659
#04	(#1 OR #2) AND #3	235
#05	#4 AND (DT=2009:2015)	105
#06	#5 AND (PT=総説 OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン,準ランダム化比較試験,比較研究))	9
#07	Thiamine/TH OR Thiamine/TI OR チアミン/TI OR ビタミン B1/TI OR "Vitamin B1"/TI OR "Vitamin B 1"/TI	5,140
#08	Korsakoff 症候群/TH OR Korsakoff 症候群/TI OR コルサコフ症候群/TI OR コルサコフ精神病/TI	430
#09	#2 AND #7 AND #8	2
#10	#9 AND (DT=2009:2015)	1
#11	"Vitamin B6"/TH OR "Vitamin B6"/TI OR ビタミン B6/TI OR ビタミン B6 欠乏症/TH	2,645
#12	#2 AND #11	1
#13	#12 AND (DT=2009:2015)	0
#14	"Vitamin B12"/TH OR "Vitamin B12"/TI OR ビタミン B12/TI OR ビタミン B12 欠乏症/TH	5,101
#15	#2 AND #14	0
#16	"Vitamin D"/TH OR "Vitamin D"/TI OR ビタミン D/TI OR ビタミン D 欠乏症/TH	21,783
#17	#2 AND #17	5
#18	#17 AND (DT=2009:2015)	5
#19	"Folic Acid"/TH OR "Folic Acid"/TI OR 葉酸/TI OR 葉酸欠乏症/TH	11,408
#20	#2 AND #19	20
#21	#20 AND (DT=2009:2015)	0

#22	高ホモシステイン血症/TH OR 高ホモシステイン血症/VI	942
#23	#2 AND #3 AND #22	10
#24	#23 AND (DT=2009:2015)	4
#25	#10 OR #18 OR #24	10
#26	#25 AND (PT=総説 OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン,準ランダム化比較試験,比較研究))	3
#27	#26 NOT #6	1

採用論文リスト

1. 【ビタミン B1 による認知症の予防・治療】 Wernicke's encephalopathy の症状(解説/特集) 小山 勝志 (刈谷豊田総合病院 腎・膠原病内科) ビタミン (0006-386X)86 巻 11 号 Page620-624(2012.11)
2. Caine D1, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Jan;62(1):51-60.
3. Sechi G1, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):442-55.
4. Kopelman MD1, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol*. 2009 Mar-Apr;44(2):148-54. doi: 10.1093/alcalc/agn118. Epub 2009 Jan 16.
5. Lachner C1, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Winter;24(1):5-15. doi:.1176/appi.neuropsych.11020052.
6. Shorvon SD, Carney MW, Chanarin I, Reynolds EH. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J*. 1980 Oct 18;281(6247):1036-8.
7. Michelakos T1, Kousoulis AA, Katsiardanis K, Dessypris N, Anastasiou A, Katsiardani KP, Kanavidis P, Stefanadis C, Papadopoulos FC, Petridou ET. Serum folate and B12 levels in association with cognitive impairment among seniors: results from the VELESTINO study in Greece and meta-analysis. *J Aging Health*. 2013 Jun;25(4):589-616. doi: 10.1177/0898264313482488. Epub 2013 Apr 7.
8. 丹羽篤. 第 3 章認知症の診断 4 診察. 中島健二他編 認知症ハンドブック.東京:医学書院;2013:131

9. Annweiler C1, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beuchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis.* 2013;37(1):147-71. doi: 10.3233/JAD-130452.

回答文

ビタミン B₁ 欠乏症は急性の代謝脳症である Wernicke 脳症を発症し、意識障害、眼球運動障害、運動失調を主徴とする。Wernicke 脳症は治療が奏効しなければ不可逆の Korsakoff 症候群に移行し、失見当識、健忘、作話、病識欠如などの症状を呈する。

ビタミン B₁₂ 欠乏症では記憶障害や精神症状を来し、葉酸欠乏症についても、ビタミン B₁₂ と同様の認知機能障害を呈するといわれている。近年、ビタミン D 欠乏症についても、認知機能障害を来す可能性が示唆されている。

解説・エビデンス

ビタミン B₁ 欠乏症は、アルコール症や偏食で散見され、進行すると意識障害、眼球運動障害、失調歩行を 3 主徴とする¹ Wernicke 脳症を発症する。しかし、この 3 主徴を全て満たす例は少なく、Caine らは、①栄養失調、②眼球症状、③小脳失調、④意識障害あるいは認知機能障害のうち 2 つを満たせば Wernicke 脳症と診断されるという基準を提唱した²。その他、せん妄、脱力感、アパシー、目の前の状況に対する認識の障害、集中力の障害を認めることがあり、昏睡を来し死にいたる可能性もある^{3,4}。Wernicke 脳症は 85% が Korsakoff 症候群に移行するといわれ、近時記憶のより強い障害、前向き健忘、作話を認める。意味記憶障害の程度は差があり、手続き記憶は保持されることが多い⁴。

ビタミン B₆ は、食品に多く含まれるため欠乏することは少ないとされるが、アルコール症、吸収障害を伴う腸疾患、ピリドキシン不活化薬剤（イソニアジド、サイクロセリン等）の服用等により欠乏症をきたし、貧血、末梢神経障害、痙攣発作のほかペラグラ様症状（後述）を生じることがある。

ビタミン B₁₂ 欠乏症や葉酸欠乏症は、アルコール症や偏食のほか、吸収障害を伴う腸疾患に認められ、高ホモシステイン血症を介して認知機能低下を来すとされる。

ビタミン B₁₂ 欠乏症では、貧血や大赤血球症を伴わずとも、思考緩慢、記憶障害、注意障害などの認知機能障害、抑うつ症状、妄想、幻覚、思路障害、せん妄などの精神症状、運動、感覚、自律神経障害などの神経症状を認める。一部、躁との関連についても報告されている⁵。

葉酸欠乏症の精神神経症状は、Shorvon らによるとビタミン B₁₂ 欠乏症の場合と共通しているが、気分障害の頻度はビタミン B₁₂ 欠乏症の約 2 倍であると報告され⁶、血中葉酸値の低下が認知機能低下と関連しているとも報告されている⁷が、見解は一定していない。

ナイアシン（ニコチン酸、ニコチンアミド）欠乏症は、古くからペラグラ（4D:皮膚炎 dermatitis、下痢 diarrhea、認知症 dementia、死 death）として知られるが、診断上皮膚所見が重要である⁸。

近年、ビタミン D 欠乏症は高齢者に少なくないとされ、認知機能の関連について報告したメタアナリシスが存在するが、記憶障害や実行機能のリスクと関連があるとする⁹ 報告があるが、一定の見解は未だない。

CQ 番号	CQ16-2
CQ 本文	甲状腺機能低下症による認知機能低下の特徴は
検索日	2015年6月27日(土)、7月7日(火)9月12日(土)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia"[Mesh] OR dementia[TI]	127,645
#02	dementia AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	5,552
#03	"Cognition Disorders"[Mesh] OR "cognition disorder"[TI] OR "cognitive impairment"[TI]	67,159
#04	("cognition disorder" OR "cognitive impairment") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	3,515
#05	"Hypothyroidism"[Mesh] OR hypothyroid*[TI] OR "Hashimoto's disease"[TI] OR "Hashimoto disease"[TI]	30,447
#06	(hypothyroid* OR "Hashimoto's disease" OR "Hashimoto disease") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	980
#07	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6)	217
#08	#7 AND 2009:2015[DP]	61
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	57
#10	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[SB] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Review"[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	12

No.	検索式	検索件数
#01	認知症/TH OR 認知症/TI	78,511
#02	認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能低下/TI	15,744
#03	甲状腺機能低下症/TH OR 甲状腺機能低下/TI OR 橋本病/TI	13,960
#04	(#1 OR #2) AND #3	107
#05	#4 AND (DT=2009:2015)	50
#06	#5 AND (PT=総説 OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン,準ランダム化比較試験,比較研究))	2
#07	#5 AND (PT=会議録除く) NOT #6	36

No.	検索式	検索件数
#01	"Dementia"[Mesh] OR dementia[TI]	127,830
#02	dementia AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	5,550
#03	"Cognition Disorders"[Mesh] OR "cognition disorder"[TI] OR "cognitive impairment"[TI]	67,309
#04	("cognition disorder" OR "cognitive impairment") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	3,530
#05	"Hypothyroidism"[Mesh] OR hypothyroid*[TI] OR "Hashimoto's disease"[TI] OR "Hashimoto disease"[TI]	30,465

#06	(hypothyroid* OR "Hashimoto's disease" OR "Hashimoto disease") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	981
#07	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6)	217
#08	#7 AND 2009:2015[DP]	61
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	57
#10	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Review"[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	12
#11	"Executive Function"[Mesh] OR "Cognition"[Mesh] OR cognitive function*[TI]	121,766
#12	cognitive function* AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	3,565
#13	"Cognition Disorders"[Mesh] OR cognition disorder*[TI] OR cognitive disorder*[TI] OR cognitive impairment*[TI]	67,530
#14	(cognition disorder* OR cognitive impairment*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	3,953
#15	"Hypothyroidism"[Mesh] OR hypothyroid*[TI] OR "Hashimoto Disease"[Mesh] OR "hashimoto encephalopathy"[TI] OR "hashimoto's encephalopathy"[TI] OR Hashimoto's disease*[TI] OR Hashimoto disease*[TI]	31,882
#16	(hypothyroid* OR "hashimoto encephalopathy" OR "hashimoto's encephalopathy" OR Hashimoto's disease* OR Hashimoto disease*) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])	998
#17	(#11 OR #12 OR #13 OR #14) AND (#15 OR #16)	251
#18	#17 AND 2009:2015[DP]	104
#19	#18 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	97
#20	#19 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Review"[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	17
#21	#20 NOT #10	9
#22	(#9 OR #19) NOT (#10 OR #20)	89
#23	#22 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical trial*[TI] OR random*[TI] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh])	9
#24	#22 AND ("Study Characteristics"[PT] OR clinical trial*[TI] OR multicenter stud*[TI] OR random*[TI] OR comparative stud*[TI] OR evaluation stud*[TI] OR multicenter stud*[TI] OR twin stud*[TI] OR validation stud*[TI])	27
#25	#22 AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR cohort*[TI] OR follow-up stud*[TI] OR longitudinal stud*[TI] OR prospective stud*[TI] OR retrospective stud*[TI])	20
#26	#22 AND ("Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TI] OR diagnostic error*[TI] OR sensitivit*[TI] OR specificit*[TI])	4
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	38
9月12日		
#01	"Thyroid Diseases/diagnosis"[Majr]	27,300

#02	manifestation[TI]	14,060
#03	#1 AND #2	87
#04	#3 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	55
#05	#4 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Review"[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	10

採用論文リスト

10. 日本甲状腺学会 甲状腺疾患診断ガイドライン 2013
11. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Oct;21(5):377-83. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. Samuels MH1.
12. Arch Intern Med. 1998 Jul 13;158(13):1413-8. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. Dugbartey AT1.
13. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011 Fall;23(4):384-90. Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. de Holanda NC1, de Lima DD, Cavalcanti TB, Lucena CS, Bandeira F.
14. 分子精神医学 (1345-9082)13 卷 3 号 Page178-184(2013.07) : 橋本脳症(解説/特集) : 米田 誠

回答文

顕性甲状腺機能低下症は、認知機能障害や抑うつ症状を来す。潜在性甲状腺機能低下症については、認知機能に明らかな影響はないという報告が多いが、一定の見解はない。橋本脳症では、急性の意識障害、せん妄、幻覚などの精神症状、認知機能障害、慢性の症状では抑うつ症状や不安を認める。

解説・エビデンス

甲状腺機能低下症は、甲状腺自体に機能不全のある原発性と、上位内分泌臓器の下垂体や視床下部に異常のある中枢性に大別される。原発性は血中 TSH が上昇していることが多く、中枢性では血中 TSH と甲状腺ホルモンがともに低下していることが多い。橋本病(慢性甲状腺炎)は、甲状腺機能低下症の原因として最も頻度が高く、びまん性甲状腺腫大があることと検査所見の 1 つ以上(抗甲状腺マイクロゾーム(または TPO)抗体陽性、抗マイクログロブリン抗体陽性、細

胞診でのリンパ球浸潤)を有する場合に診断される¹。

顕性甲状腺機能低下症では、認知機能は広範に障害され、一般知能、注意・集中力、記憶、知覚機能、言語、実行機能の障害を認めるが、特に記憶障害、言語記憶が一貫して報告されている^{1, 2, 3}。また、顕性甲状腺機能低下症と抑うつ症状の関連が存在すると結論づけている研究が多い。

潜在性甲状腺機能低下症では、一般に抑うつ症状や不安、広範ないしは重篤な認知機能障害は起こらないとされているが、その見解は確立されていない²。

橋本脳症では、認知機能障害、喚語困難、てんかん発作、行動障害、ミオクローヌス、歩行失調、失語、振戦、反射亢進、運動機能障害、精神病症状、抑うつ症状、混乱、睡眠障害などを認めると報告されている⁴。特に抗 NAE(α -エノラーゼ N 末端)抗体陽性の場合、急性脳症型を呈することが多く、意識障害の頻度が高く種々の精神症状や認知機能障害がよく認められる症状である。それに対し慢性の経過をとる症例では、抑うつ症状や不安、小脳失調などを認めることが多いとされる。抗甲状腺抗体としては、抗甲状腺抗体 (TG) や抗サイログロブリン抗体 (Tg) を様々な組み合わせで有するといわれ、甲状腺機能は大部分 (72%) で正常と報告されている⁵。

CQ 番号	CQ16-3	
CQ 本文	神経梅毒による認知機能低下の特徴は	
検索日	2015年6月30日(火)	
検索式		
No.	検索式	検索件数
#01	"Neurosyphilis"[Mesh] OR ((neurosyphilis OR "general paresis" OR "progressive paralysis") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	3,261
#02	"Dementia"[Mesh] OR (dementia[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	125,402
#03	"Cognition Disorders"[Mesh] OR (("cognition disorder*" OR "cognitive dysfunction") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	65,919
#04	#1 AND (#2 OR #3)	123
#05	#4 AND 2009:2015[DP]	29
#06	#5 AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])	24
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	2
採用論文リスト		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: A systematic review. JAMA 2014;312(18):1905-1917. 2. Ghanem KG. Neurosyphilis: A Historical perspective and review. CNS Neurosci. Ther. 2010;16:e157-e168 	
回答文	<p>神経梅毒は梅毒トレポネーマ (<i>T.pallidum</i>) による神経感染症である。初感染後、神経系への浸潤を来し、感染後 15～20 年以上経過してから発症する。晩期梅毒においては、長期間の慢性髄膜炎と脳実質への浸潤・炎症の波及の結果として生じ、認知症を呈する進行麻痺や後索・後根の障害による脊髄癆がみられる。認知症状としては見当識障害、記銘力障害・判断力低下等のほか幻覚・妄想・易怒性・けいれん等を呈する。</p>	

解説・エビデンス

梅毒は性交や血液を介した感染後、時に中枢神経系への浸潤を来し、初感染後 15～20 年以上経過してから認知症を呈する進行麻痺を来す。慢性的な髄膜炎や脳実質への浸潤・炎症波及の結果として生じる進行麻痺においては、認知症の症状として、見当識や記銘力障害、判断力や計算力の低下に加え、反社会的な言動や異常行動、または幻覚や妄想、抑うつ、精神病症状といった精神症状を呈することが知られ、多彩な症状を示すが特に神経梅毒に特徴的な症状は無い。そのため、認知症の鑑別として神経梅毒は常に挙げられる。臨床診断は血清の非トレポネーマ試験 (VDRL および RPR) や梅毒特異抗原 (TPHA), および髄液検査 (髄液中の TPHA, FTA-ABS) を行い診断する。進行麻痺における実

質型神経梅毒の脳 MRI などの画像所見では前頭葉や側頭葉を中心とする脳萎縮や白質高信号などが見られることが多いがいずれも非特異的所見であり画像のみからの診断は困難である。また神経梅毒ではまれに辺縁系脳炎に類似した画像・経過を示す例が報告されている。

治療はペニシリン G 1,800～2,400 万単位/日を持続的静注または 4 時間毎の点滴静注にて 10 から 14 日間点滴するが、改善があまりみられず後遺症が残存する例もみられる。

関連リンク

<http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2011.pdf>

CQ 番号	CQ16-4
CQ 本文	肝性脳症による認知機能低下の特徴は
検索日	2015年6月30日(火)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	("Hepatic Encephalopathy"[Mesh] OR "Liver Diseases/complications"[Mesh] OR "Liver Diseases"[Majr]) OR (("hepatic encephalopathy" OR "liver dysfunction"[TI] OR liver disease*[TI]) AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	382,454
#02	"Dementia"[Mesh] OR (dementia[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	125,402
#03	"Cognition Disorders"[Mesh] OR (("cognition disorder*" OR "cognitive dysfunction") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))	65,919
#04	#1 AND (#2 OR #3)	535
#05	#4 AND 2009:2015[DP]	192
#06	#5 AND (ENGLISH[LA] OR JAPANESE[LA])	183
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR Review[PT] OR meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR review[TI] OR overview[TI])	39

No.	検索式	検索件数
#01	肝性脳症/TH OR 肝性脳症/TI OR 肝性昏睡/TI OR 門脈大循環性脳症/TI OR 門脈体循環性脳症/TI OR 肝臓疾患/TH OR 肝機能障害/TI OR 肝機能異常/TI OR 肝機能不全/TI	323,286
#02	認知症/TH OR 認知症/TI	78,511
#03	認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI OR 認知機能低下/TI	15,878
#04	#1 AND (#2 OR #3)	316
#05	#4 AND (DT=2009:2015)	160
#06	#5 AND ((PT=総説) OR 研究デザイン/TH OR 疫学的研究デザイン/TH OR (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン,準ランダム化比較試験,比較研究))	12

採用論文リスト	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Taniguchi Eitaro, Kawaguchi Takumi, Sakata Masahiro, Ito Minoru, Oriishi Tetsuharu, Sata Michio. Lipid profile is associated with the incidence of cognitive dysfunction in viral cirrhotic patients: A data-mining analysis, Hepatology Research 43(4), 418-24, 2013 2. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. World J Gastroenterol 16(27), 3347-57, 2010 3. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. J Hepatol 54(5), 1030-40, 2011 4. Bajaj JS, Review. The modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 31(5), 2010 5. Jasmohan S.Bajaj. Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy to Prevent Motor 	

Vehicle Accidents: A Cost-Effectiveness Analysis. *Hepatology* 55(4), 1164-71, 2012

6. Pujol A, Pujol J, Graus F, et al. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology* 43, 65-69, 1993
7. McKinney AM, Lohman BD, Sarikaya B, et al. Acute hepatic encephalopathy: diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery findings, and correlation with plasma ammonia level and clinical outcome. *Am J Neuroradiol.* 31, 1471, 2010

回答文

肝性脳症では注意力、情報処理能力、視運動協調が早期から障害されやすく、パーキンソニズムや舞踏病様運動などの局所神経徴候を伴うことがある。

解説・エビデンス

肝性脳症 (hepatic encephalopathy; HE) は急性または慢性の肝機能不全に起因する神経精神症候の一群であり、肝細胞障害や門脈体循環シャントによってアンモニアなどの中毒性物質が肝臓で解毒されずに体循環をめぐることによって発症すると考えられている[1, 2]。特に、先天性、あるいは重度の肝疾患による後天性肝機能障害の患者では門脈体循環シャントが生じやすい。

近年では、①認知機能障害のない状態(unimpaired)、②急性発作性 HE を含む不安定な状態(unstable)、③慢性的に認知機能障害が持続する状態(stable)の各ステージを流動的に行き来すると考えられている[3](図 1, 2)。各ステージにおける重症度の判定は、意識レベル、知的機能と行動、神経徴候の 3 項目によってステージ 0 からステージ 4 の 5 段階に分類する(表 1: West-Haven 基準) [4]。

急性発作性 HE は急性の錯乱状態を指し、重症例では昏睡にまで至る。消化管出血や便秘、感染などの明らかな誘因を伴う場合と、特に誘因なくシャント血流が増大することによって発症する場合がある。脳 MRI では T1 強調画像で両側対称性に淡蒼球や中脳腹側が高信号を呈する[6]ことや、慢性肝炎の急性悪化時に拡散強調画像や fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で視床、内包後脚、脳室周囲の白質が高信号を呈する[7]ことが報告されている。

潜在性 HE は標準的な神経診察では明らかな異常がなく、神経精神評価でのみ異常を捉えられる状態を指し、注意力や情報処理能力の低下[3]、アステリクシス、視運動協調の障害を呈する。自動車事故の危険性などが著しく増大と言われ[5]、肝硬変患者のおよそ 55%がこの状態にあると指摘されている[5]。

慢性的に認知機能障害持続する状態でも、症状が進行するとパーキンソニズムや舞踏様運動、脊髄症などの運動症状まで呈するようになる。

資料

図1 (文献 3 より)

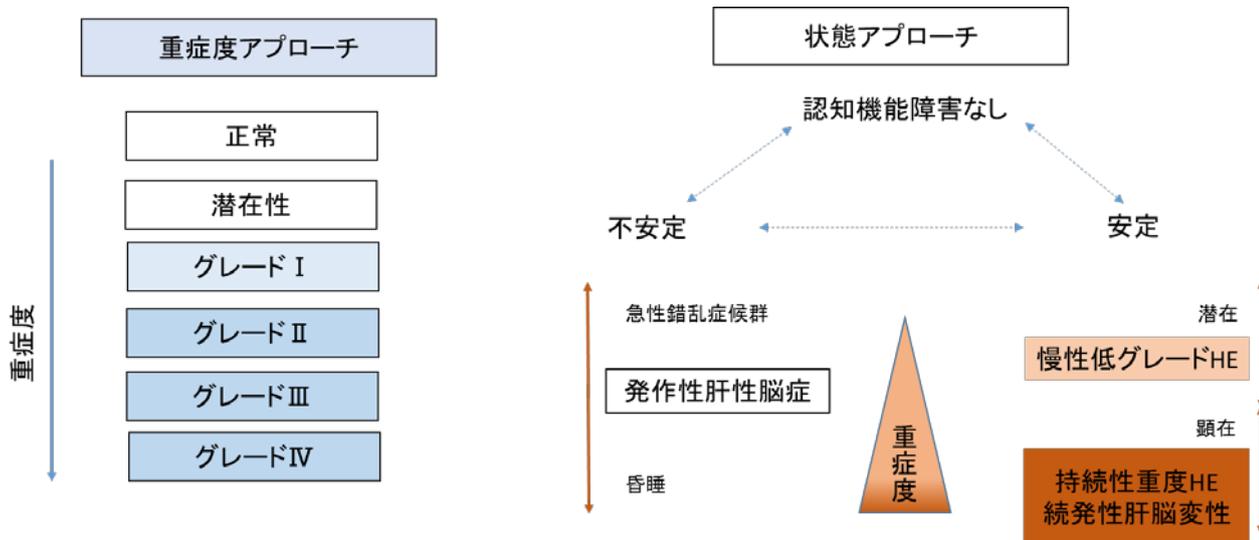


図 2 (文献 4 より)

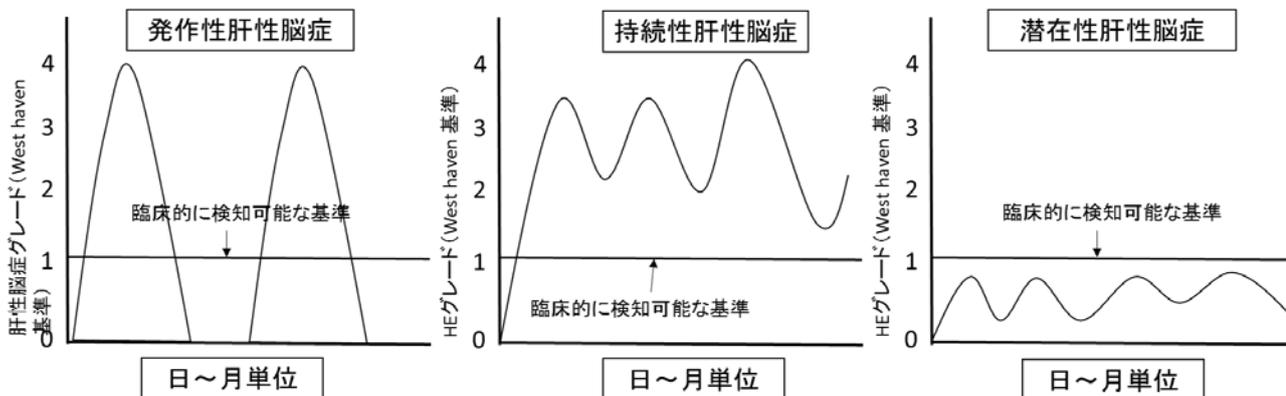


表 1 (文献 4 より)

West-Haven基準			
病期	意識	知性と行動	神経学的所見
0	正常	正常	異常所見なし 精神運動評価で異常があれば潜在性HE (MHE)
1	軽度認識欠如	注意持続力の短縮; 足し算引き算不能	軽いアステリクシス、もしくは振戦
2	嗜眠	失見当; 不適切な行い	明らかなアステリクシス; 断綴性言語
3	傾眠だが刺激で覚醒	著しい見当識障害; 奇怪な行動	筋強剛とクローヌス; 腱反射亢進
4	昏睡	昏睡	除脳姿勢

CQ 番号	CQ16-5
CQ 本文	特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus; iNPH)の認知症状の特徴と診断および治療方針は
検索日	2015年5月28日(木)
検索式	

No.	検索式	検索件数
#01	"Hydrocephalus, Normal Pressure"[Mesh]	1,740
#02	"idiopathic normal pressure hydrocephalus"	455
#03	iNPH	307
#04	#1 AND (#2 OR #3)	377
#05	#4 AND 2009:2015[DP]	193
#06	#5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	189
#07	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR systematic[sb] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH])	11
#08	#6 AND Review[PT] NOT #7	9
#09	"Hydrocephalus, Normal Pressure/therapy"[Mesh]	858
#10	#6 AND #9 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH]) NOT (#7 OR #8)	10
#11	"Hydrocephalus, Normal Pressure/diagnosis"[Majr]	533
#12	#6 AND #11 AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or "Single-Blind Method"[Mesh] or "Reproducibility of Results"[Mesh] or "Random Allocation"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Double-Blind Method"[Mesh] or "Diagnostic Errors"[Mesh] or "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR sensitivity[TIAB] OR specificity[TIAB])	38
#13	#12 NOT (#7 OR #8 OR #10)	33
#14	(#2 OR #3) AND 2009:2015[DP] AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) AND (dementia[TIAB] OR conginition[TIAB] OR cognitive[TIAB] OR manifestation[TIAB] OR symptom[TIAB])	96
#15	#14 NOT (#7 OR #8 OR #10 OR #13)	76

採用論文リスト

1.特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第2版 メディカルレビュー社
 編集 日本正常圧水頭症学会 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会
<http://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0038/G0000352/0001>

2.Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus.

Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, Kikuchi H, Yamasaki H, Shimomura T, Izuka O, Mori E. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2011 Jan;1(1):202-11. doi: 10.1159/000328924. Epub 2011 Jul 15.

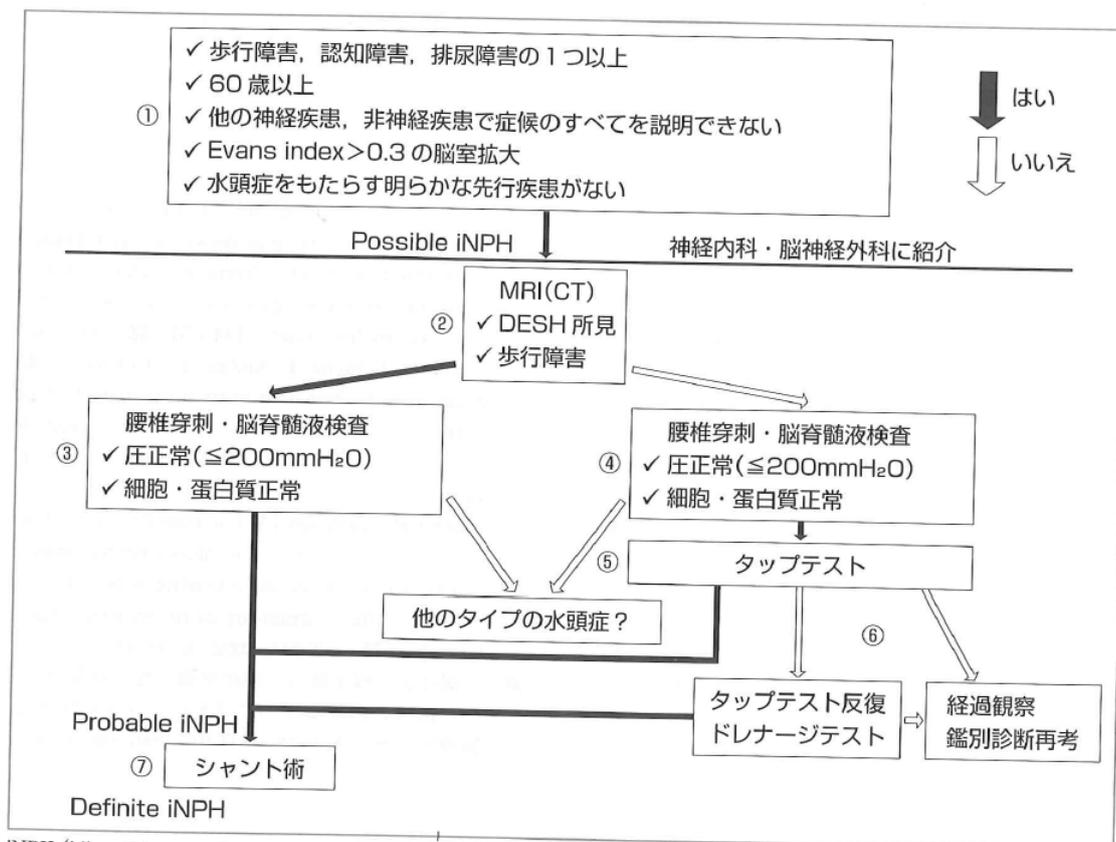
回答文

特発性正常圧水頭症で障害されやすく，かつ脳脊髄液排除によって改善しやすい認知機能は，精神運動速度，注意機能，作業記憶，記憶機能である．診断および治療方針については，特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版（2011）を参照する．

解説・エビデンス

特発性正常圧水頭症の患者では，軽症例でも精神運動速度が低下し，注意機能，作業記憶が障害されると報告されている．診断および治療方針については，特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版(2011)に従う．

図 特発性正常圧水頭症の診断と治療に関するフローチャート（文献1. page 52-55 参照）



iNPH (idiopathic normal pressure hydrocephalus, 特発性正常圧水頭症), DESH (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus, くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症): 脳室の拡大に加えて, くも膜下腔が高位円蓋部および正中線で狭小化し, シルビウス裂や脳底槽では拡大している所見を示す水頭症。