

認知症疾患診療ガイドライン（案）

認知症疾患診療ガイドライン作成委員会

1. 認知症診療ガイドラインの内容と作成過程

1) ガイドラインの構成

(1)総説：基本的概念、用語の定義、歴史的経緯、ならびに最低限必要な教科書的知識について記載した。

(2)BQ (バックグラウンドクエスチョン)：基本的に標準治療として位置づけられ、必ず実施すべき診療、広く実施されているものの新たなデータ創出が見込まれない事項、および、一般的・基礎的な知識をステートメントとして記載した。

(3) CQ (クリニカルクエスチョン)：日常臨床で判断に迷うテーマを取り上げ、定量的あるいは定性的なシステマティックレビュー (SR) を行い、推奨決定会議の投票を経て推奨およびその強さを決定した。その過程における議論のポイントも踏まえて解説した。

(4) FRQ (フューチャーリサーチクエスチョン)：CQ として取り上げるには現時点でエビデンスが不足しているが、今後重要となる課題について現状の考え方をステートメントとして記載し、今後のデータ創出が期待されるテーマを示した。

2) 作業手順

(1) BQ、CQ、FRQ の設定：2017 年版の CQ を照合・整理し、今回取り上げる CQ、BQ、FRQ を決定した（作成開始時に CQ と設定したものが最終的に BQ に変更された例もある）。その後、評価・調整委員による意見を受け、若干の修正を加えて最終決定した。

(2) CQ 作成対象範囲：CQ については以下 (3) ～ (13) の手順を実施した。総説・BQ および FRQ については診療ガイドライン委員会内でディスカッションのうえを決定し、原則として手順 (9) 以降は行っていない。

(3) CQ の構成要素：CQ は、PICO (P：患者、I：介入、C：比較、O：アウトカム) 形式で抽出した。

(4) アウトカムの設定：各 CQ に対し複数のアウトカムを設定し、1～9 点の重要度スコアを付与して重み付けを行った。

(5) エビデンスの収集：作成委員は CQ ごとにキーワードを設定し、日本医学図書館協会の協力のもと検索式を作成、PubMed、医中誌 Web、Cochrane Library を用いて網羅的検索を実施した。2017 年版では 2015 年 4 月までのデータを対象としていたため、今回は 2015 年 5 月から 2023 年 12 月までに公開された文献を中心に検索し、これ以降に出版された重要な文献については、ハンドサーチとして適宜追加した。

(6) 一次スクリーニング：SR 委員が中心となり、題名・抄録・索引語から明らかに CQ に適合しない文献を除外した。

(7) 二次スクリーニング：一次スクリーニング通過文献の本文を精査し、アウトカムごとに採用文献を決定した。

(8) ハンドサーチ：さらに重要文献をハンドサーチにより追加し、漏れのない文献収集に努めた。

(9) エビデンスの評価：まとめられた文献集合の個々の論文について、バイアスリスク (risk of bias 9 要素：選択バイアス、実行バイアスなど)、非直接性 (indirectness：従来の「外的妥当性」、「一般化可能性」に相当) を評価した。

(10) エビデンス総体の評価：評価の方法は、①バイアスリスク (risk of bias 9 要素)、②非直接性 (indirectness) を評価し、これに加えて、③非一貫性 (inconsistency)、④不精確 (imprecision)、⑤出

版バイアス（publication bias）などを評価した。RCT では「エビデンスの強さ」を“強”から始めて、上記①～⑤を考慮して、必要であれば段階を下げて最終評価とした。観察研究ではエビデンスの強さの評価を、①効果が大きい（large effect）、②用量反応勾配あり（dose-dependent gradient）、③可能性のある交絡因子が提示された効果を減弱させている（plausible confounder）の要素で優れたものは1段階上げるなどの評価を行った。

（11）エビデンスの強さの分類：エビデンスの評価の判定は、「エビデンス総体」として「エビデンスの確実性（強さ）」を表1のように「強」、「中」、「弱い」、「とても弱い」の4段階に分類した。

表1. エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）： 効果の推定値に強く確信がある
B（中）： 効果の推定値に中程度の確信がある
C（弱）： 効果の推定値に対する確信は限定的である
D（とても弱い）： 効果の推定値がほとんど確信できない

（12）推奨作成：EtD フレームワーク（evidence to decisions framework）を作成し、エビデンスの強さ、益害のバランス、患者の価値観や好み、コストを総合的に評価し、推奨とその強さを決定して推奨決定会議に提出した。

（13）推奨決定会議の開催：WEB 会議にて提案された推奨と強さに関する議論・質疑応答を行い、WEB 投票によって最終的な推奨を決定した。

（14）推奨決定会議における利益相反（COI）管理：推奨決定会議の開催前に、推奨決定会議参加予定の委員の2022年、2023年、2024年の利益相反管理自己申告書を参考に、表2に示す金銭区分が③に該当する場合には、その参加者が投票を棄権するCQを決定した。

表2. COI 自己申告項目の開示基準額と金額区分

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 基準額 100 万円/企業/年金額区分：①100 万円≦ ②500 万円≦ ③1000 万円≦
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益） 基準額 100 万円/企業/年金額区分：①100 万円≦ ②500 万円≦ ③1000 万円≦
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 基準額 100 万円/企業/年金額区分：①100 万円≦ ②500 万円≦ ③1000 万円≦
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し支払われた日当、講演料などの報酬 基準額 50 万円/企業/年金額区分：①50 万円≦ ②100 万円≦ ③200 万円≦
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料 基準額 50 万円/企業/年金額区分：①50 万円≦ ②100 万円≦ ③200 万円≦
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究、受託研究、治験など） 基準額 100 万円/企業/年金額区分：①100 万円≦ ②1000 万円≦ ③2000 万円≦
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 基準額 100 万円/企業/年金額区分：①100 万円≦ ②500 万円≦ ③1000 万円≦
8. 企業などが提供する寄附講座 企業などからの寄付講座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など） 基準額 5 万円/企業/年金額区分： ①5 万円≦ ②20 万円≦ ③50 万円≦

(15) 推奨決定会議の推奨決定投票のルール：

①会議の開始前に、強い推奨と弱い推奨の基準について、「診療ガイドラインのための GRADE システム 第3版」を参考に以下の判断基準を確認した（表3）。

表3. 推奨度の目安

推奨の強さ	強い	弱い/条件付き
定義	介入による望ましい効果（利益）が望ましくない効果（害，負担，コスト）を上回る，または下回る確信が強い	介入による望ましい効果（利益）が望ましくない効果（害，負担，コスト）を上回る，または下回る確信が弱い
臨床医にとって	ほぼ全員が推奨される行動を受けべきである．ガイドラインに準じた推奨を遵守しているかどうかは，医療の質の基準やパフォーマンス指標としても利用できる．個人の価値観や意向に一致した意思	患者によって選択肢が異なることを認識し，各患者が自らの価値観や意向に一致した治療の決断を下せるよう支援しなくてはならない．個人の価値観や意向に一致した決断を下すための決断支援ツールが有効であると考えられる．臨床医は意思決定に向

	決定を支援するためのフォーマルな意思決定支援は不要だろう。	けて作業する際は患者と十分な時間をとると思っていなければならない。
製作決定者にとって	ほとんどの状況下で、当該推奨事項を、パフォーマンス指標として政策に採用できる。	政策決定のためには、多数の利害関係者を巻き込んで実質的な議論を重ねる必要がある。パフォーマンス指標においては、管理の選択についての十分な検討が必要である。

相原守夫著 診療ガイドラインのための GRADE システム 第3版（中外医学社）より引用

②投票ツールを使用し、下記のいずれかを選択して投票を行った。

表 4. 推奨度

A. 行うことを強く推奨する B. 行うことを弱く推奨する C. 行わないことを弱く推奨する D. 行わないことを強く推奨する E. 棄権（意見を決められない等の場合） F. COI による棄権

③推奨文に対する合意率の計算の分母は A～D の合計人数とし、推奨決定は合意率 70%を超えればその推奨文で決定とする。70%に満たない場合は、投票を 3 回まで実施する。議論を受け、推奨文を変更することもある。3 回目の投票が合意率 70%未満の場合に「合意に至らず」とする方針とした。

認知症疾患診療ガイドライン 総説, BQ, FRQ, CQ リスト

第1章 認知症全般：疫学，定義，用語

- BQ1-1 認知症の診断基準にはどのようなものがあるか
- BQ1-2 認知症に関連する用語にはどのようなものがあるか
- BQ1-3 認知症の原因にはどのようなものがあり，どのように分類するか
- BQ1-4 認知症の病理学的背景・分子病態にはどのようなものがあるか
- BQ1-5 認知症と区別すべき病態にはどのようなものがあるか
- BQ1-6 わが国における認知症の有病率はどのように変化しているか
- BQ1-7 認知症の罹患率と予後はどのように変化しているか

第2章 症候，評価尺度，診断，検査

- BQ2-1 認知症における認知機能障害の症候にはどのようなものがあるか
- BQ2-2 認知機能のスクリーニング検査にはどのようなものがあるか
- BQ2-3 記憶、言語、視空間認知機能、前頭葉機能など個々の認知機能を掘り下げて評価する検査にはどのようなものがあるか
- BQ2-4 日常生活活動(ADL)に関する評価尺度，認知機能障害の全般的重症度の評価尺度にはどのようなものがあるか
- BQ2-5 言語症状を主症状とする認知症にはどのようなものがあるか
- BQ2-6 視空間認知障害を主症状とする認知症にはどのようなものがあるか
- BQ2-7 認知症の診断と鑑別はどのように進めるか
- BQ2-8 認知症の診断に有用な画像検査にはどのようなものがあり，どのように検査を進めるか
- BQ2-9 認知症の診断に有用な脳脊髄液検査は何か
- BQ2-10 認知症の診断に有用な血液バイオマーカーは何か
- BQ2-11 認知症の診断の際に留意すべき身体的・神経学的所見は何か
- BQ2-12 認知症の診断に影響を及ぼす薬剤はどのようなものがあるか
- BQ2-13 認知症の診療に有用な遺伝学的検査は何か

第3章 治療

A.非薬物療法・薬物療法

- BQ3A-1（神経変性疾患による）認知症治療の際の原則は何か
- BQ3A-2 認知症の薬物療法（BPSD の薬物療法以外）に使われる薬剤にはどのようなものがあるか
- BQ3A-3 認知症治療に使われる薬剤（BPSD の薬物療法以外）の有害事象には何があるか
- BQ3A-4 認知症の非薬物療法にはどのようなものがあるか
- BQ3A-5 認知症のケアにはどのようなものがあるか

B.認知症の行動・心理症状に対する治療

- BQ3B-1 認知症の行動・心理症状（BPSD）にはどのようなものがあるか
- BQ3B-2 認知症の行動・心理症状（BPSD）の評価尺度にはどのようなものがあるか
- CQ3B-1 認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法は推奨されるか

CQ3B-2 認知症の行動・心理症状（BPSD）に薬物療法は推奨されるか

C.合併症・併存症への対応

BQ3C-1 せん妄には非薬物療法は推奨されるか

BQ3C-2 せん妄には薬物療法は推奨されるか

BQ3C-3 認知症による神経合併症（けいれん、てんかん）への対応はどのように行うか

BQ3C-4 誤嚥性肺炎・摂食嚥下障害・低栄養の対応はどのように行うか

BQ3C-5 転倒・骨折の対応・予防はどのように行うか

BQ3C-6 フレイル・サルコペニアの対応はどのように行うか

BQ3C-7 その他の老年症候群の対応はどのように行うか（排尿・便秘・褥瘡）

BQ3C-8 認知症者の入院管理ではどのような点に注意するか

BQ3C-9 透析・抗がん剤治療・手術など侵襲的な検査・治療はどのように判断するか

BQ3C-10 Multimorbidity やポリファーマシーの管理はどのように行うか

BQ3C-11 糖尿病・高血圧など生活習慣病の管理はどのように行うか

第4章 経過とその対応

A.認知症の危険因子・防御因子

BQ4A-1 認知症の発症リスクを修飾する因子としてどのようなものがあるか

CQ4A-1 多因子介入は認知症の進行を修飾するか

B.軽度認知障害

BQ4B-1 軽度認知障害の有病率および罹患率はどのようなものか

BQ4B-2 軽度認知障害から認知症へのコンバート率およびリバート率はどのようなものか

BQ4B-3 軽度認知障害のコンバート予測に有用なバイオマーカーは何か

BQ4B-4 軽度認知障害を疑う場合にはどのような評価尺度が推奨されるか

BQ4B-5 軽度認知障害の診断はどう行うか

FRQ4B-1 MBI（軽度行動障害）の臨床的意義とは

CQ4B-1 軽度認知障害に対し、介入（薬物・非薬物療法、危険因子の低減）は効果的か

C.重症度と重症度別対応

FRQ4C-1 病前期の人に対してはどのような支援が必要か

BQ4C-1 軽度・中等度認知症者への指導・支援にはどのようなものがあるか

BQ4C-2 軽度・中等度認知症者の介護者への指導・支援にはどのようなものがあるか

BQ4C-3 重度認知症者への指導・支援にはどのようなものがあるか

BQ4C-4 重度認知症者の家族を含めたケア提供者への指導・支援にはどのようなものがあるか

BQ4C-5 認知症者の終末期への医療およびケアはどうあるべきか

第5章 認知症の人の生活を支えるための諸制度と社会資源

A.認知症者の医療・介護を支えるための諸制度と社会資源

BQ5A-1 認知症疾患医療センターの機能と役割は何か

BQ5A-2 認知症の診断後支援はどのようになされるべきか

BQ5A-3 認知症サポート医の役割は何か

B.介護保険制度

BQ5B-1 認知症支援において介護保険制度が果たしている役割は何か

BQ5B-2 地域包括支援センターの機能と役割は何か

BQ5B-3 認知症初期集中支援チームの機能と役割は何か

FRQ5B-1 介護保険制度による各種サービスは、認知症者・介護者の QOL 維持・向上に有効か

C.権利擁護

BQ5C-1 認知症者の意思決定支援はどうあるべきか

BQ5C-2 日常生活自立支援事業や成年後見制度は、認知症者の権利擁護にどのように活用されているか

BQ5C-3 高齢者虐待防止法は高齢者の虐待防止にどのように役立てられているか

D.若年性認知症

BQ5D-1 若年性認知症とは何か

BQ5D-2 若年性認知症者の就労継続支援はどのようになされるべきか

BQ5D-3 若年性認知症者の生活支援について利用できる制度や相談窓口にはどのようなものがあるか

BQ5D-4 若年性認知症者およびその家族の心理的支援はどのようになされるべきか

E.道路交通法

BQ5E-1 認知症と診断した場合、運転免許を保持している人や家族への対応はどのようにすべきか

BQ5E-2 認知症の背景疾患別で運転行動や事故リスクは異なるのか

BQ5E-3 軽度認知障害の人への運転にはどのように対応すべきか

第 6 章 Alzheimer 型認知症

総説 6-1 Alzheimer 型認知症の診療の流れ

総説 6-2 Alzheimer 病と Alzheimer 型認知症の違いは何か

BQ6-1 Alzheimer 型認知症の症候の特徴は何か

BQ6-2 Alzheimer 型認知症の診断基準は何か

BQ6-3 Alzheimer 型認知症の画像所見の特徴は何か

BQ6-4 Alzheimer 型認知症の診断に有用なバイオマーカーは何か

BQ6-5 Alzheimer 型認知症の診断にアミロイド PET・タウ PET は有用か

CQ6-1 抗アミロイド抗体薬はどのような患者に有効か

BQ6-6 Alzheimer 型認知症の非薬物療法は効果があるか

BQ6-7 Alzheimer 型認知症の薬物療法と治療アルゴリズムは何か

BQ6-8 Alzheimer 型認知症の経過と予後はどのようなものか

第 7 章 Lewy 小体型認知症

BQ7-1 Lewy 小体型認知症 (DLB)の診断ポイントと診断基準は

BQ7-2 Lewy 小体型認知症(DLB)と認知症を伴う Parkinson 病 Parkinson's disease with dementia (PDD)
の臨床・病理学的異同について

BQ7-3 Lewy 小体型認知症 (DLB) の検査・画像所見の特徴は何か

BQ7-4 Lewy 小体型認知症(DLB)の経過と予後はどうか

総説 7-1 Lewy 小体型認知症(DLB)に対する治療方針はどのように立てるか

BQ7-5 Lewy 小体型認知症(DLB)の認知障害に対する薬物療法・非薬物療法にどのようなものがあるか

BQ7-6 Lewy 小体型認知症(DLB)の精神症状に対する薬物療法にどのようなものがあるか

BQ7-7 Lewy 小体型認知症(DLB)の睡眠障害の治療法はどのようなものがあるか

CQ7-1 Lewy 小体型認知症(DLB)のパーキンソニズムの治療はどうか

BQ7-8 Lewy 小体型認知症(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

FRQ7-1 Lewy 小体病の軽度認知障害（MCI-LB）とは何か？ PD-MCI、DLB-MCI との関連は

FRQ7-2 Lewy 小体型認知症(DLB)の早期バイオマーカーや疾患修飾治療(DMT)はあるか

第 8 章 前頭側頭葉変性症

総説 8-1 前頭側頭葉変性症とは

BQ8-1 前頭側頭葉変性症の臨床症候の特徴は何か

BQ8-2 前頭側頭葉変性症の診断基準は何か

BQ8-3 前頭側頭葉変性症の画像所見の特徴は何か

BQ8-4 前頭側頭葉変性症に対する有効な非薬物治療はあるか

FRQ8-1 前頭側頭葉変性症に対する有効な薬物治療はあるか

第 9 章 その他神経変性疾患

A. 進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症

総説 9A-1 進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症の歴史，疫学，診断，病型，共通点・相違点

BQ9A-1 進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症の認知機能障害の特徴は何か

FRQ9A-1 進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症の認知機能障害に有用な治療法はあるか

B. 嗜銀顆粒病

BQ9B-1 嗜銀顆粒病の特徴は

FRQ9B-1 嗜銀顆粒病に有効な治療法はあるか

C. 神経原線維変化型老年期認知症

BQ9C-1 神経原線維変化型老年期認知症の特徴は

FRQ9C-1 神経原性変化型老年期認知症に有効な治療法はあるか

D. Huntington 病

BQ9D-1 Huntington 病の認知症症状の特徴はどのようなものか

E. 神経核内封入体病

FRQ9E-1 神経核内封入体病の認知症症状の特徴はどのようなものか

第 10 章 血管性認知症

BQ10-1 血管性認知症（VaD）の診断はどのように行うか

BQ10-2 血管性認知症（VaD）の分類・画像所見はどのようなものか

BQ10-3 血管性認知症 (VaD) の予防はどのように行うか

BQ10-4 血管性認知症 (VaD) と Alzheimer 病との合併はどのようなものか

BQ10-5 血管性認知症 (VaD) の経過と予後はどのようなものか

CQ10-1 血管性認知症 (VaD) に対し、抗認知症薬を処方すべきか

FRQ10-1 脳アミロイド血管症の位置づけはどのようなものか

FRQ10-2 脳アミロイド血管症と ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities) との関連はどうか

第 11 章 プリオン病

BQ11-1 孤発性 CJD の臨床的特徴と必要な検査にはどのようなものがあるか

BQ11-2 我が国に特有な遺伝性プリオン病の種類と特徴はどのようなものか

BQ11-3 我が国に特有な獲得性 (感染性) プリオン病の種類と特徴にはどのようなものがあるか

BQ11-4 プリオン病の感染対策と有効な滅菌方法はどのようなものか

第 12 章 特発性正常圧水頭症

BQ12-1 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の臨床的特徴と診断に必要な検査および診断基準は何か

BQ12-2 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の診断と治療に関するアルゴリズムは何か

BQ12-3 特発性正常圧水頭症 (iNPH) に対するシャント術とその効果 (他疾患を併存した症例も含む) はどのようなものか

第 13 章 内科的疾患

BQ13-1 ビタミン欠乏症による認知機能低下の特徴は何か

BQ13-2 甲状腺機能低下症による認知機能低下の特徴は何か

BQ13-3 神経梅毒による認知機能低下の特徴は何か

BQ13-4 肝性脳症による認知機能低下の特徴は何か

BQ13-5 COVID-19 感染に伴う認知機能低下の特徴にはどのようなものがあるか

BQ13-6 COVID-19 感染後の認知症発症のリスクにはどのようなものがあるか

■■■■第 1 章■■■■

認知症全般：疫学，定義，用語

BQ1-1

認知症の診断基準にはどのようなものがあるか

ステートメント

代表的な認知症の診断基準には、米国国立老化研究所/Alzheimer 病協会 (NIA-AA)、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-TR)、世界保健機関による国際疾病分類第 11 版 (ICD-11) がある。

解説・エビデンス

National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup(NIA/AA, 2011 年)による認知症の診断基準では、記憶障害、実行機能障害、視空間認知障害、言語障害を同等に扱い、さらに行動障害を含め、非典型的な Alzheimer 型認知症や Alzheimer 型認知症以外の認知症疾患にも対応した診断基準となっている(表 2)¹⁾。DSM-5(2013 年)では、neurocognitive disorders(神経認知障害群)という新たな用語が導入され、dementia の代わりに major neurocognitive disorder(認知症(DSM-5-TR))という用語が用いられている。神経認知領域は、複雑性注意、実行機能、学習と記憶、言語、知覚-運動、社会的認知の 6 領域の中から 1 つ以上の認知領域で有意な低下が示されることが挙げられているが、新たに情報源が具体的に記述されている。そして、認知機能障害によって日常生活が阻害される場合に認知症と診断される(表 3)²⁾。

ICD-11(2018 年)では「加齢や以前の認知機能の想定よりも、記憶に限定されず、実行機能、注意力、言語機能、社会的認知と判断、精神運動速度、視空間認知障害のうち 2 領域以上での著明な低下があること」とされており、表 3 に診断基準の必須条件の要約を示す³⁾。

表 1 NIA/AA による認知症の診断基準 (2011 年)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 仕事や日常生活の障害2. 以前の水準より実行機能が低下3. せん妄や精神疾患ではない4. 病歴と検査による認知機能障害の存在<ol style="list-style-type: none">1) 患者あるいは情報提供者からの病歴2) 精神機能評価あるいは精神心理検査5. 以下の 2 領域以上の認知機能や行動の障害<ol style="list-style-type: none">a. 記銘記憶障害b. 論理的思考, 実行機能, 判断力の低下c. 視空間認知障害d. 言語機能障害e. 人格, 行動, 態度の変化 |
|--|

表 2 DSM-5TR による認知症（DSM-5）の診断基準（2023 年）

A. 1つ以上の認知領域（複雑性注意，実行機能，学習性および記憶，言語，知覚-運動，社会的認知）において，以前の行為水準から有意な認知機能の低下があるという証拠が以下に基づいている： （1）本人，本人をよく知る情報提供者，または臨床家による，有意な認知機能の低下があったという概念，および （2）標準化された神経心理学的検査によって，それがなければ他の定量化された臨床的評価によって記録された，実質的な認知行為の障害 B. 毎日の活動において，認知欠損*が自立を阻害する（すなわち，最低限，請求書を支払う，内服薬を管理するなどの，複雑な手段的日常生活動作に援助を必要とする） C. その認知欠損*は，せん妄の状況でのみ起こるものではない D. その認知欠損*は，他の精神疾患によってうまく説明されない（例：うつ病，統合失調症） *: 原文の表記に従った.

日本精神神経学会 日本語版用語 監修. 高橋三郎, 大野 裕 監訳. DSM-5-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京：医学書院：2023

表 3. ICD-11 による認知症診断基準の必須項目

・ 加齢や以前の認知機能の想定よりも下記の2つ以上の認知領域で著明な低下があることが必須である. ・ 日常生活活動の遂行において自立を著しく妨げる程度の認知機能低下がある. ・ 記憶力障害はほとんどのタイプの認知症で認められるが，神経認知障害*は記憶に限定されず，遂行機能，注意力，言語機能，社会的認知と判断，精神運動速度，視空間認知障害を認めることがある. ・ 神経認知障害*の証拠は下記に基づく. ・ 本人，情報提供者もしくは臨床的診察. ・ 標準化された神経心理検査もしくは別の定量化された臨床評価による認知機能の著しい障害 ・ 行動の変化（人格の変化，脱抑制，興奮，易怒性など）も見られる場合があり，一部の認知症ではそれが主症状となる場合がある. *: 原文の表記に従った.

文献

- 1) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5-TR). Washington DC, American psychiatric Publishing, 2023.

- 3) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems. 11th Revision. Geneva: World Health Organization; 2018

検索日 2024 年 7 月 1 日

検索式 ハンドサーチ

BQ1-2

認知症に関連する用語にはどのようなものがあるか

ステートメント

DSM-5-TR では major neurocognitive disorder（認知症に相当）, mild neurocognitive disorder（軽度認知障害に相当）という用語が使われている.他に, 主観的認知機能低下（subjective cognitive decline: SCD）という用語がある.

解説・エビデンス

軽度認知機能障害（mild cognitive impairment: MCI）は 2004 年の Petersen ら¹⁾の診断基準から現在まで定義の変遷があった. National Institute on Ageing-Alzheimer's Association (NIA-AA)²⁾では認知症（dementia）と軽度認知機能障害（mild cognitive impairment: MCI）と呼称されているが, ICD11³⁾と DSM-5-TR⁴⁾では MCI の代わりに mild neurocognitive disorder という言葉が使われている. DSM-5-TR⁴⁾では neurocognitive disorders（神経認知障害群）という用語が導入されており, せん妄（delirium）, major neurocognitive disorder（いわゆる認知症）, mild neurocognitive disorder と 3 つに分類され, それぞれの診断基準が示されている.

主観的認知機能低下（Subjective cognitive decline: SCD）⁵⁾とは, MCI と異なり, 客観的な認知機能低下（第三者からの指摘や神経心理検査での認知機能低下）はなく, 主観的に認知機能が持続低下していると自覚している状態とされる. そのため幅広い原因により, また SCD の全てが MCI や認知症となるわけではない. 特に注目すべき点は ICD-11 や DSM-5TR の診断カテゴリとしては記載されていない点である. NIA-AA では, Alzheimer 病は病態生理学的プロセスに基づいて発症前段階 (preclinical Alzheimer's disease)⁶⁾, Alzheimer 病による軽度認知障害 (MCI due to Alzheimer's disease)²⁾, 病による認知症 (Alzheimer's disease dementia, Alzheimer 型認知症)⁷⁾の 3 つの病期に分類されていた.最新の NIA-AA の改訂版診断基準⁸⁾においては, 更に生物学的に Alzheimer 病を規定している. この中ではバイオマーカーによるステージを A-D,そして臨床ステージとして 0-6 と定義している. そしてこれらを組み合わせて, ステージ 0-6D までと定めている. しかしながら, 本文中に書かれている通り, 無症状の人に対するバイオマーカー検査は認められていないため, まだ日常臨床への使用には十分注意が必要である.

血管性認知症（vascular dementia: 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⁹⁾. 血管性認知障害（vascular cognitive impairment; VCI）は脳血管障害に起因する軽度認知障害（vascular mild cognitive impairment; VaMCI）から VaD までを包括した概念である¹⁰⁾, 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¹¹⁾.

文献

- 1) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med 2004;256:183-194.
- 2) Albert MS, DeKosky S, Dickson D, et al., The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May;7(3):270-279.

- 3) World Health Organization, 6D80Dementia due to Alzheimer disease.ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 202401);<https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#79502204>.
- 4) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5-TR). Washington DC, American psychiatric Publishing, 2023.
- 5) Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 844–852.
- 6) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
- 7) 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. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
- 8) Clifford R. Jack Jr., J. Scott Andrews, Thomas G. Beach et al., Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement*. 2024;1–27.
- 9) Román GC1 Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-60.
- 10) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42(9): 2672-2713
- 11) Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-218.

検索日

2024 年 10 月 8 日

検索式

ハンドサーチ

BQ1-3

認知症の原因にはどのようなものがあり、どのように分類するか

ステートメント

認知症にはさまざまな原因疾患や病態が含まれるが、DSM-5 の下位分類では、Alzheimer 病、前頭側頭葉変性症、Lewy 小体型認知症、血管性疾患、外傷性脳損傷、物質・医薬品の使用、HIV 感染、プリオン病、Parkinson 病、Huntington 病、他の医学的疾患、複数の病因、特定不能に分けられる。

解説・エビデンス

認知症や認知症様症状をきたす疾患は数多く、これらを表 1 に示す¹⁾。

DSM-5 の神経認知障害群の認知症および軽度認知障害の病因による下位分類として、Alzheimer 病、前頭側頭葉変性症、Lewy 小体病、血管性疾患、外傷性脳損傷、物質・医薬品の使用、HIV 感染、プリオン病、Parkinson 病、Huntington 病、他の医学的疾患、複数の病因、特定不能がある²⁾。ICD-11 も同様に、認知症の原因疾患として Alzheimer 病、脳血管障害、Lewy 小体病、前頭側頭型認知症、精神作用物質による認知症、他に分類される疾患（正常圧水頭症や Parkinson 病、Huntington 病など）、他の特定される疾患、原因不明または特定不能に分類している³⁾。この中で、正常圧水頭症や慢性硬膜下血腫などの脳外科的疾患、甲状腺機能低下症やビタミン B12 欠乏症などの内科的疾患の一部は治療可能な認知症（treatable dementia）という概念で扱われることが多く、早期の診断と適切な治療や処置が求められる。

表1.認知症や認知症様症状をきたす主な疾患・病態									
1. 中枢神経変性疾患					9. 内分泌機能異常および関連疾患				
Alzheimer型認知症					甲状腺機能低下症				
前頭側頭型認知症					下垂体機能低下症				
Lewy小体型認知症/Parkinson病					副腎皮質機能低下症				
進行型核上性麻痺					副甲状腺機能亢進または低下症				
大脳皮質基底核変性症					Cushing症候群				
Huntington病					反復性低血糖				
嗜銀顆粒性認知症					その他				
神経原線維変化型老年期認知症					10. 欠乏性疾患、中毒性疾患、代謝性疾患				
その他					慢性アルコール中毒				
2. 血管性型認知症(VaD)					Marchiafava-Bignami 病				
多発梗塞性認知症					一酸化炭素中毒				
戦略的な部位の単一病変によるVaD					ビタミンB1欠乏症(Wernicke-Korsakoff 症候群)				
小血管病性認知症					ビタミンB12欠乏、ビタミンD欠乏、葉酸欠乏				
低灌流性VaD					ナイアシン欠乏(ペラグラ)				
脳出血性VaD					薬物中毒				
慢性硬膜下血種					A)抗癌薬(5-FU、メトトレキサート				
その他					カルモフル、シタラビン等)				
3. 脳腫瘍					B)向精神薬(ベンゾジアゼピン系				
原発性脳腫瘍					抗うつ薬、抗精神病薬等)				
転移性脳腫瘍					C)抗菌薬				
癌性髄膜炎					D)抗痙攣薬				
4. 正常圧水頭症					金属中毒(水銀、マンガン、鉛等)				
5. 頭部外傷					Wilson病				
6. 無酸素あるいは低酸素脳症					遅発性尿素サイクル酵素欠損症				
7. 神経感染症					その他				
急性ウイルス性脳症(単純ヘルペス、日本脳炎等)					11. 脱髄性疾患等の自己免疫性疾患				
HIV感染症(AIADS)					多発硬化症				
Creutzfeldt-Jakob 病					急性散在性脳脊髄症				
亜急性硬化性全脳炎・亜急性風疹全脳症					Behçet病				
進行麻痺(神経梅毒)					Sjogren病				
急性化膿性髄膜炎					その他				
亜急性・慢性髄膜炎(結核、真菌性)					12. 蓄積病				
脳腫瘍					遅発性スフィンゴリピドーシス				
脳寄生虫					副腎皮質ジストロフィー				
その他					脳腱黄色腫症				
8. 臓器不全および関連疾患					neuronal ceroid lipofuscinoses				
腎不全、透析脳症					糖原病				
肝不全、門脈肝静脈シャント					その他				
慢性心不全					13. その他				
慢性呼吸不全					ミトコンドリア脳筋症				
その他					進行性筋ジストロフィー				
					Fahr病				
					神経核内封入体病				
					その他				

文献

- 1) 認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会：認知症疾患治療ガイドライン 2017.p6-7.
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5-TR). Washington DC, American psychiatric Publishing, 2023.
- 3) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems. 11th Revision. Geneva: World Health Organization; 2018.

検索日

検索式

ハンドサーチ

BQ1-4

認知症の病理学的背景・分子病態にはどのようなものがあるか

ステートメント

アミロイド β 、タウ、 α シヌクレイン、TDP-43、FUSなどの異常蓄積、血管障害などが認知症の背景病理として知られている。高齢者では複数の病理学的背景があることが多いため、注意が必要である。

解説・エビデンス

認知症の原因となる病態には異常蛋白蓄積、血管障害などがある。以下、疾患毎に概説する。詳細は各論を参照されたい。

<Alzheimer 病（第6章参照）>

Alzheimer 病は、アミロイド β からなる老人斑とタウ蛋白からなる神経原線維変化（neurofibrillary tangle: NFT）の両者が、診断に必要な病変である。

老人斑の構成成分であるアミロイド β は、大脳皮質から海馬、基底核、脳幹、小脳の順に進展する¹⁾。アミロイドアンギオパチーでは髄膜小血管や脳実質の血管壁に蓄積する。アミロイド β は他の疾患にも偶発的に沈着しうる。また、NFTはBraakステージで分類でき、移行嗅内野、嗅内野、海馬から新皮質に進展する²⁾。病理診断には、両者の分布の程度を組み合わせたNIA-AAガイドラインが用いられる(図1)³⁾。

AD neuropathologic change		B ^a		
A ^b	C ^c	0 or 1	2	3
0	0	Not ^d	Not ^d	Not ^d
1	0 or 1	Low	Low	Low ^e
	2 or 3 ^f	Low	Intermediate	Intermediate ^e
2	Any C	Low ^g	Intermediate	Intermediate ^e
3	0 or 1	Low ^g	Intermediate	Intermediate ^e
	2 or 3	Low ^g	Intermediate	High

図1. NIA-AAのAlzheimer病診断基準

<Lewy小体型認知症（DLB）（第7章参照）>：Lewy小体の主要構成成分である α シヌクレインの蓄積は、自律神経系を含めると高齢者の約3割に認められる⁴⁾。また、AD症例の約50%には、しばしば嗅球・扁桃核を中心とした α シヌクレインの蓄積が認められる。

<PART（primary age-related tauopathy; 第9章参照）>NFTはBraak stage IV以下で、アミロイド β はThal phase 2以下にとどまる状態を指す病理学的用語である。Cryo電顕ではタウ線維の分子構造はADと同一である。アミロイド β 沈着を欠くdefinite PARTとThal phase 1か2の沈着を有する（大脳新皮質+海馬、扁桃核、帯状回）possible PARTに分けられる⁵⁾。

<SD-NFT（第9章参照）>海馬と隣接する辺縁系皮質に多数の NFT が形成され，新皮質への広がりは一時的な状態で，PART 病理による認知症に相当する。

<嗜銀顆粒病（AGD）（第9章参照）>嗜銀顆粒が迂回回，扁桃核，海馬に形成される。一部の例では病変が新皮質に広がる。

<進行性核上性麻痺（PSP）（第9章参照）>4 リピータウが選択的に蓄積した病変が出現する。黒質，視床下核，淡蒼球における NFT や pretangle と，peri-Rolandic area と被殻における tufted astrocyte が診断上重視される⁶⁾。

<大脳皮質基底核変性症（CBD）（第9章参照）>4 リピータウが選択的に蓄積した病変が出現する。変性した新皮質と線条体の astrocytic plaque，半卵円中心と変性した灰白質の両方に同等に出現する thread，変性した新皮質と黒質における神経細胞脱落が診断上重要である⁷⁾。

<GGT (globular glial tauopathy)>アストロサイトとオリゴデンドログリアに4 リピータウが選択的に蓄積した globular glial inclusion が出現する⁸⁾。

<Pick 病（第8章参照）>3 リピータウで構成される Pick 小体が出現する。

<CTE (chronic traumatic encephalopathy；慢性外傷性脳症)>かつてボクサー脳症と呼ばれた病態である。コンタクトスポーツ歴，爆傷歴（例：アメリカンフットボール歴，兵士）に関連して新皮質の特に谷部にタウ蓄積が認められ，認知機能低下を来す。病変分布は特徴的な病変進展ステージで評価される⁹⁾。本邦でもタウ PET 研究で頭部外傷の遅発性症候との関連が示されている¹⁰⁾。

<FTLD-TDP（TDP-43 陽性封入体を有する前頭側頭葉変性症）（第8章参照）>TDP-43 が神経細胞胞体内封入体，変性神経突起，核内封入体を形成する。病変は type A から E に分類される¹¹⁾。TDP-43 の異常蓄積は ALS でも認められる。

<FTLD-FUS（FUS 陽性封入体を有する前頭側頭葉変性症）（第8章参照）>FUS 陽性の神経細胞封入体の出現する前頭側頭葉変性症の一群がある。好塩基性封入体病はこの一型である。

<LATE(limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy)>
辺縁系を中心として TDP-43 陽性の神経細胞封入体が分布する¹²⁾。TDP-43 陽性病変は LATE-NC (limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathologic change)と呼ばれ，LATE-NC stage で分布が評価される。LATE-NC は様々な変性疾患に合併し，AD では臨床症状，経過，画像所見が修飾されることが知られる。

<血管障害（第10章：血管性認知症参照）>

多発性脳梗塞，戦略拠点型小梗塞，出血等がある．

<その他の病態・用語>

ARTAG (aging-related tau astrogliopathy)：加齢関連と考えられているタウ陽性アストロサイト病変¹³⁾．Granular/fuzzy astrocyte, thorn shaped astrocyte があり，扁桃核の脳室周囲に多いことが知られている．臨床的意義は未だ不明である．

文献

- 1) Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002;58(12):1791-800
- 2) Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*. 2006;112(4):389-404.
- 3) Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):1-13
- 4) Tanei ZI, Saito Y, Ito S et al. Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases. *Acta Neuropathol*. 2021;141(1):25-37.
- 5) Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol*. 2014;128(6):755-66.
- 6) Roemer SF, Grinberg LT, Crary JF, et al. Rainwater Charitable Foundation criteria for the neuropathologic diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*. 2022 ;144(4):603-614.
- 7) Dickson DW, Bergeron C, Chin SS et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(11):935-46.
- 8) Ahmed Z, Bigio EH, Budka H, et al. Globular glial tauopathies (GGT): consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2013 ;126(4):537-544.
- 9) McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. McKee AC, et al. *Brain*. 2013;136(Pt 1):43-64.
- 10) Takahata K, Kimura Y, Sahara N et al. PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric outcomes in patients with traumatic brain injury. *Brain*. 2019;142(10):3265-3279.
- 11) Lee EB, Porta S, Michael Baer G, et al. Expansion of the classification of FTLT-TDP: distinct pathology associated with rapidly progressive frontotemporal degeneration. *Acta Neuropathol*. 2017;134(1):65-78.
- 12) Nelson PT, Lee EB, Cykowski MD, et al. LATE-NC staging in routine neuropathologic diagnosis: an update. *Acta Neuropathol*. 2023;145(2):159-173.

- 13) Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, et al. Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. Kovacs GG, et al. Acta Neuropathol. 2016;131(1):87-102

検索日

検索式

Pubmed で"dementia", "neuropathology", "comorbid", "concomitant", "pathophysiology", "microglia"で検索した。重要論文については、ハンドサーチで追加した。

BQ1-5

認知症と区別すべき病態にはどのようなものがあるか

ステートメント

認知症，特に Alzheimer 型認知症と区別すべき病態には，加齢に伴う正常な認知機能低下（生理的健忘），せん妄，うつ病，その他の学習障害や精神遅滞がある．

解説・エビデンス

DSM-5-TR では認知症と区別すべき病態に，加齢に伴う正常な認知機能低下，せん妄，うつ病，限局性学習症と他の神経発達症を挙げている¹⁾．Alzheimer 型認知症との鑑別のポイントをそれぞれ表 1，2，3 に示す．

1) 加齢に伴う生理的健忘（表 1）

通常，体験の部分的なもの忘れであり，進行しないかあっても緩やかであること，病識が保たれること，日時の見当識は保たれ，日常生活へ支障をきたすことが少ない点で区別される．

2) せん妄（表 2）

せん妄は意識障害を伴う急性の精神症状で，注意の集中や維持が困難となる状態である．身体疾患や環境の変化，薬剤による影響等が誘引となることが多い．症状は変動し，持続する認知症とは異なるが，せん妄と認知症は合併してみられることが多い．

3) うつ病（表 3）

うつ病やうつ状態による偽性認知症は動作・思考緩慢や集中困難を生じ，記憶力の低下や判断の障害が起こり，自覚症状として記銘力障害を訴え，認知症と間違われることがある．通常，Alzheimer 型認知症のように記憶や実行機能の障害が永続することはなく，自己の機能障害を過大に評価することが多い（認知症は病識の低下を反映して自己の機能障害を過少に評価する）．抗うつ薬に反応する点も鑑別のポイントとなる．

4) 知的発達症

18 歳以前に発症した全般的知的機能障害で，適応機能の障害が共存する．必ずしも記憶障害を伴う必要はない．

5) 統合失調症

多彩な認知機能障害をきたし得るが，認知症と異なり一般的に発症年齢が若く，認知症ほど重篤ではない²⁾．

表1 生理的健忘と病的健忘（Alzheimer型認知症）の鑑別の要点

	生理的健忘	病的健忘（Alzheimer型認知症）
物忘れの内容	一般的な知識など	自分の経験した出来事
物忘れの範囲	体験の一部	体験した全体
進行	進行、悪化しない	進行していく
日常生活	支障なし	支障あり
自覚	あり	なし（病識低下）
学習能力	維持されている	新しいことを覚えられない
日時の見当識	保たれている	障害されている
感情・意欲	保たれている	易怒性、意欲低下

表2 せん妄とAlzheimer型認知症の鑑別の要点

	せん妄	Alzheimer型認知症
発症様式	急激（数時間～数日）	潜在性（数ヶ月～数年）
経過と持続	動揺性、短時日	慢性進行性、長時間
初期症状	注意集中困難、意識障害	記憶障害
注意力	障害される	通常正常である
覚醒水準	動揺する	正常
誘因	多い	少ない

表3 うつ病(偽性認知症)とAlzheimer型認知症の鑑別の要点

	うつ病(偽性認知症)	Alzheimer型認知症
発症様式	急性	緩徐で潜在性
経過と持続	比較的短期、動揺性	長期、進行性
自覚症状	存在する (能力の低下を慨嘆する)	欠如することが多い (能力の低下を隠す)
身体症状	摂食障害、睡眠障害など	なし

文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5-TR). Washington DC, American psychiatric Publishing, 2023.
- 2) 認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会：認知症疾患治療ガイドライン 2017.

検索日

2024 年 10 月 9 日

検索式

ハンドリサーチ

BQ1-6

わが国における認知症の有病率はどのように変化しているか

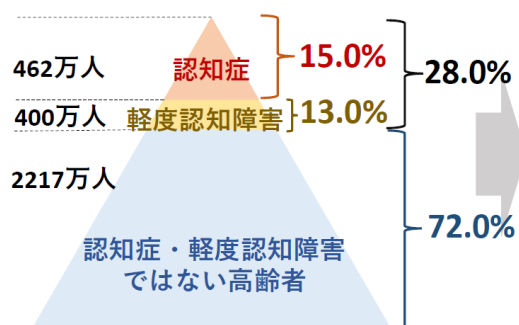
ステートメント

わが国の認知症有病率は 2000 年代になって上昇傾向を示したが、2020 年代になってから低下傾向にある。

解説・エビデンス

わが国では、1973 年に東京都が行った認知症の実態調査を皮切りに、各地の地方自治体を中心となって 65 歳以上の住民を対象に認知症の有病率調査が行われた¹⁾。その成績をまとめると、認知症の有病率は 1970 年代から 1990 年代までの間、4.5%から 6.5%と多少のバラツキはあるもののほぼ横ばいだった^{1,2)}。しかし、認知症の有病率は 2000 年代になってから上昇傾向に転じ、福岡県久山町、愛媛県中山町で行われた認知症の悉皆調査でも同様の傾向が認められた¹⁻⁴⁾。2009-2012 年に全国 8 地域（茨城県利根町、愛知県大府市、島根県海士町、佐賀県伊万里市、大分県杵築市、茨城県つくば市、福岡県久山町、福岡県大牟田市）で実施した厚生労働省による認知症有病率の全国調査（参加率 68.4%）によると、65 歳以上の高齢者 5,386 名から推計された 2012 年時点の認知症の粗有病率は 15.0%であった⁵⁾。その後、厚生労働省の主導で 2022-2023 年度に全国 4 地域（石川県中島町、島根県海士町、愛媛県中山町、福岡県久山町）に在住する 65 歳以上の高齢住民 6,675 名を対象に実施された認知症の悉皆調査（受診率 80%以上）の成績をまとめると、2023 年時点の認知症有病率は 12.3%と 2012 年の全国調査と比べ低下傾向に転じたことが明らかになった⁶⁾。いずれの調査においても認知症の粗有病率は加齢とともに上昇し、この傾向は男女別で検討しても変わりなかった。さらに、この 2 つの調査結果を比較すると、認知症または軽度認知障害 (MCI) の有病率は 2012 年の報告である 28.0%（認知症 15.0%+MCI 13.0%）から 2022-2023 年度の調査の 27.8%（認知症 12.3%+MCI 15.5%）とほぼ横ばいだった（図 1）。近年、欧米を中心に認められていた認知症有病率の低下傾向^{4,5)}はわが国においても認められるようになっており、その背景には MCI から認知症へ progression した者の割合が低下したことが示唆され、認知症の罹患率や認知症患者の予後の時代的变化が影響を及ぼしている可能性がある。

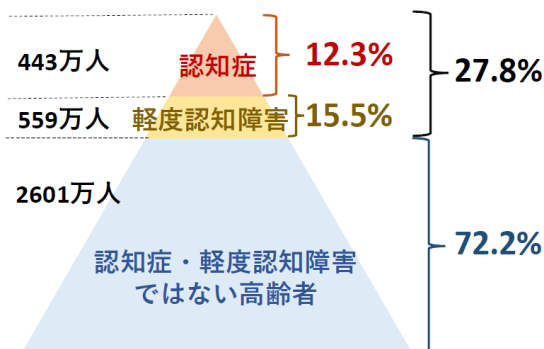
2012年有病率調査



65歳以上高齢者
3079万人

平成23年度 厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業
「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」
(研究代表者 筑波大学 朝田隆)」

2022年有病率調査



65歳以上高齢者
3603万人

令和5年度 老人保健事業推進費等補助金
「認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究」
(研究代表者 九州大学 二宮利治)」

(厚生労働省より引用. <https://www.mhlw.go.jp/content/001279920.pdf> accessed 10/12/2024)

文献

- 1) 小原知之, 清原 裕. わが国における認知症の実態と課題. Aging & Health 48; 10-12, 2009
- 2) Dodge HH, Buracchio TJ, Fisher GG, et al. Trends in the prevalence of dementia in Japan. Int J Alzheimers Dis 2012;2012:956354.
- 3) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 (認知症対策総合研究事業)「都市部における認知症有病率と認知症 の生活機能障害への対応」
- 4) Simizu H, Mori T, Yoshida T, et al. Secular trends in the prevalence of dementia based on a community-based complete enumeration in Japan: the Nakayama Study. Psychogeriatrics. 2022; 22:631-641.
- 5) Ohara T, Hata J, Yoshida D, et al. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. Neurology 2017; 88:1925-1932
- 6) 令和 5 年度 厚生労働科学研究費補助金 (老人保健健康増進等事業)「認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究」.

検索日

2024 年 10 月 1 日 (火)

検索式

"dementia" AND "Prevalence" OR "認知症" AND "有病率" OR "epidemiology" OR "Alzheimer's disease"
OR "vascular dementia" OR "Japan" OR "日本"

ハンドサーチ

BQ 1-7

認知症の罹患率と予後はどのように変化しているか

ステートメント

近年，わが国を含むアジアでも認知症の罹患率は低下，もしくは横ばい傾向に転じている．また，認知症発症者の予後は改善または横ばいで推移している．

解説・エビデンス

2015 年までの認知症罹患率の時代的变化を検討した研究をまとめると，Alzheimer Cohort Consortium による欧米 7 つのコホート¹⁾，米国^{2,3)}，ナイジェリア²⁾，スウェーデン⁴⁾，フランス⁵⁾，ドイツ⁶⁾，英国⁷⁾，オランダ⁸⁾の研究では，認知症の罹患率は横ばい，もしくは低下傾向にある．一方，日本⁹⁾，中国¹⁰⁾，台湾¹¹⁾，韓国¹²⁾などアジアからの報告では認知症罹患率の上昇傾向を認め，欧米諸国とアジアの間で認知症罹患率の変化が正反対になる傾向が認められた．しかし，福岡県久山町における認知症の追跡調査の成績によると，2012 年から 10 年追跡したコホート（2012-2022）の性・年齢調整した認知症の罹患率は 2002 年からの 10 年追跡コホート（2002-2012）と比べ 40% 有意に減少していた（ハザード比 = 0.6，95% 信頼区間 = 0.5-0.7）⁹⁾．中国における報告でも上昇傾向にあった認知症の罹患率が 2016 年以降は横ばいに変化した¹³⁾．以上より，近年ではアジアでも欧米諸国と同様の認知症罹患率の低下もしくは横ばいに転じる傾向が認められつつある．

認知症の予後について認知症患者と非患者を比べた成績から，認知症は早期死亡の危険因子であり，両者の関係に時代的变化はない⁹⁾．一方，認知症患者の予後の時代的变化については，欧米諸国だけでなく，日本を含めたアジアでも認知症者の予後は 2000 年代以降，有意に改善したという報告が殆どであり^{8,9,13-15)}，ドイツでの検討のみが予後の悪化を報告している⁶⁾．なお，福岡県久山町での検討では，認知症患者の 5 年生存率（性・年齢調整）は，1988 年からの 10 年追跡コホート（1988-1998）の 47.3% から 2002 年からの 10 年追跡コホート（2002-2012）の 65.2% まで有意に改善したが（ $p < 0.01$ ），2012 年からの 10 年追跡コホート（2012-2022）では 5 年生存率が 58.9% と近年における認知症発症者の予後は横ばいで推移していた（ $p = 0.42$ ，図 1）⁹⁾．

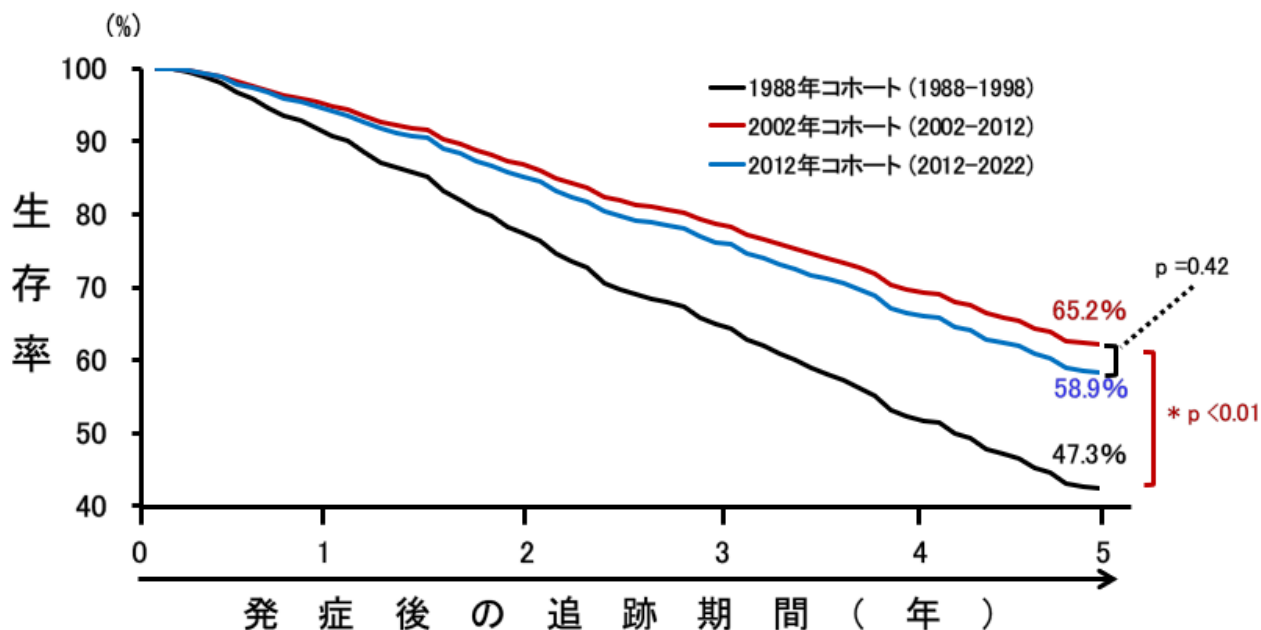


図 1. 認知症罹患者の 5 年生存率の比較

文献

- 1) Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology* 2020; 95:e519-e531.
- 2) Gao S, Ogunniyi A, Hall KS, et al. Dementia incidence declined in African-Americans but not in Yoruba. *Alzheimers Dement* 2016; 12:244-251.
- 3) Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chene G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016; 374:523-532.
- 4) Ding M, Qiu C, Rizzuto D, Grande G, Fratiglioni L. Tracing temporal trends in dementia incidence over 25 years in central Stockholm, Sweden. *Alzheimers Dement* 2020; 16:770-778.
- 5) Grasset L, Brayne C, Joly P, et al. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement* 2016; 12:272-280.
- 6) Doblhammer G, Fink A, Zylla S, Willekens F. Compression or expansion of dementia in Germany? An observational study of short-term trends in incidence and death rates of dementia between 2006/07 and 2009/10 based on German health insurance data. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7:66.
- 7) Ahmadi-Abhari S, Guzman-Castillo M, Bandosz P, et al. Temporal trend in dementia incidence since 2002 and projections for prevalence in England and Wales to 2040: modelling study. *BMJ* 2017; 358:j2856.
- 8) Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM. Is dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012; 78:1456-1463.
- 9) Ohara T, Hata J, Yoshida D, et al. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a

Japanese community. Neurology 2017; 88:1925-1932

- 10) Ding D, Zhao Q, Wu W, et al. Prevalence and incidence of dementia in an older Chinese population over two decades: The role of education. *Alzheimers Dement* 2020; 16:1650-1662.
- 11) Huang ST, Loh CH, Lin CH, Hsiao FY, Chen LK. Trends in dementia incidence and mortality, and dynamic changes in comorbidity and healthcare utilization from 2004 to 2017: A Taiwan national cohort study. *Arch Gerontol Geriatr* 2024; 121:105330
- 12) Baek MS, Kim HK, Han K, et al. Annual Trends in the Incidence and prevalence of Alzheimer's disease in South Korea: A Nationwide Cohort Study. *Front Neurol* 2022; 13:883549
- 13) Gao Y, Liu X. Secular Trends in the Incidence of and mortality due to Alzheimer's disease and other forms of dementia in China from 1990 to 2019: An Age-Period-Cohort Study and joinpoint analysis. *Front Aging Neurosci* 2021; 13:709156.
- 14) Dufouil C, Beiser A, Chene G, Seshadri S. Are Trends in dementia incidence associated with compression in morbidity? Evidence from the Framingham Heart Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2018; 73:S65-S72.
- 15) Taudorf L, Norgaard A, Waldemar G, Laursen TM. Mortality in dementia from 1996 to 2015: A national registry-based cohort study. *J Alzheimers Dis* 2021; 79:289-300.

検索日

2024 年 10 月 10 日 (木)

検索式

PubMed 検索：

"dementia" AND "incidence" AND "認知症" OR "発症率" OR “罹患率” OR "epidemiology" OR "survival rate" OR “survival” OR “mortality” OR “prospective” OR “trend” OR “secular trend” OR “Alzheimer’s disease” OR "vascular dementia"

ハンドサーチ

■■■第 2 章■■■

症候，評価尺度，診断，検査

BQ2-1

認知症における認知機能障害の症候にはどのようなものがあるか

ステートメント

認知症では疾患毎の機能低下部位を反映した認知機能障害の症候を呈する。主な症候として、全般的注意障害、健忘、失語、遂行機能障害、視空間認知障害、失行などがある。

解説・エビデンス

認知症では疾患毎の脳機能低下部位を反映し、多彩な認知機能障害の症候が認められる。認知症で障害される主な認知機能として、DSM-5 では注意、記憶、言語、遂行機能、感覚運動（視空間認知、行為を含む）、社会的認知が挙げられている^{1) 2)}。主訴から症候を推測し、認知機能について診察することで、特徴的な症候をとらえることができる。たとえば、「もの忘れ」を主訴とする場合は、健忘だけでなく、注意障害、喚語困難、道具の使用障害など多様な症候を含むため、詳細に聞き取って診察で確認する必要がある。なお、行動心理症状と考えられる症候は別項を参照されたい（BQ3B-1）。

1. 全般的注意障害

全般的注意は周囲の刺激を受容・選択し、首尾一貫した行動をとるための基盤となる機能である。全般的注意には持続性、選択性、転導性、多方向性、感度といった特性がある。認知症では、原因疾患によらず障害されることが多く、さまざまな認知機能に影響する。全般的注意が低下すると、一度に処理できる情報量が減り、複雑なことについて理解・記録・反応することが困難となる。

2. 記憶の障害

記憶は、新しい経験が保存され、その経験が意識や行為のなかに再生される機能である³⁾。物事を記録し、それを一定期間把持（貯蔵）して、その後に再生（想起）する過程が含まれる。記憶は、記録すべき内容、貯蔵する時間により図1のように分類され、障害される病態も異なる。言葉で表せる陳述記憶のうち、いつどこで記録したかという文脈を伴うものが出来事記憶、知識に相当するものが意味記憶である（図1a）。出来事記憶の障害が健忘で、Alzheimer 型認知症で典型的にみられる。一方、意味記憶障害は意味性認知症でみられる。再生する時間による分類では、記録直後に再生するものは即時（短期）記憶と呼ばれ、この障害は注意障害に含まれる（図1b）。典型的 Alzheimer 型認知症の初期には即時記憶はほぼ保たれ、長期記憶の障害である健忘を呈する。

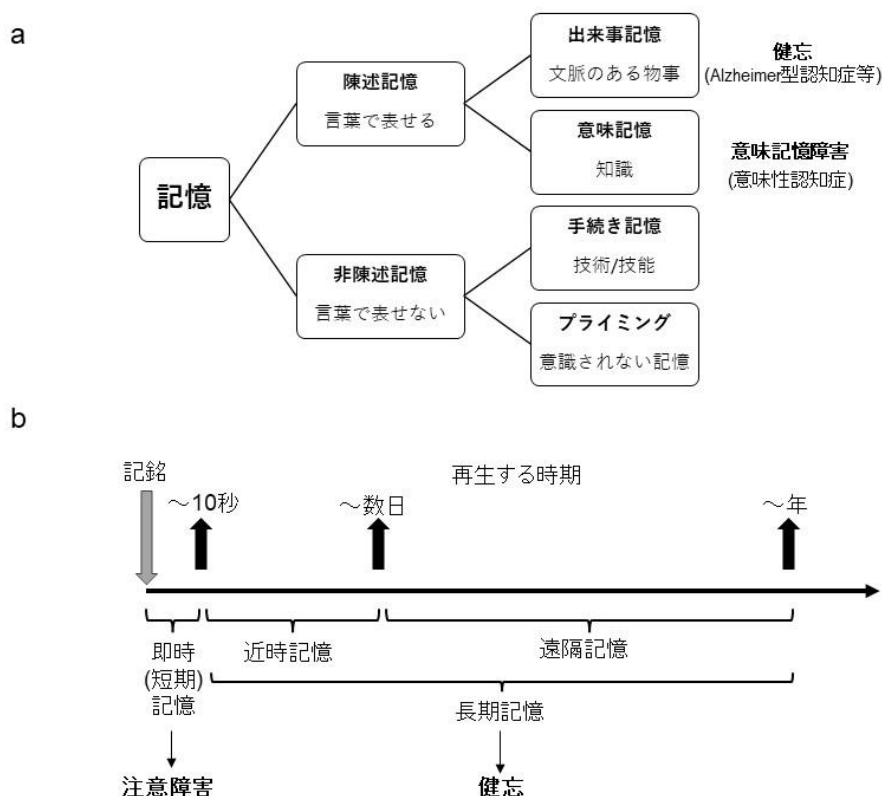


図 1 記憶の分類 a.内容による分類. 言葉で表せる陳述記憶のうち, 文脈のある内容の記憶が出来事記憶で, その障害が健忘である. b. 貯蔵する長さによる分類. 記録して直後に再生(想起)する即時(短期)記憶は, 注意障害に関連する. 長期記憶の障害が健忘である.

3. 失語

構音・発声, 聴力など基本的な機能は保たれ, 記号としての言語が障害された状態を失語と呼ぶ. 発話や聴理解だけでなく, 読み書きにも障害がみられる. 認知症では構音障害など運動レベルでの障害を合併することがある.

失語が初発症状で, 経過を通じて前景に立つ変性性認知症を原発性進行性失語症 (BQ2-4 参照) と呼ぶが, それ以外にも進行期に失語を伴う変性性認知症は少なくない. 失語は言語優位半球のシルビウス裂周囲領域の機能低下がある場合に出現し, 前頭葉の機能低下では非流暢性失語に, 側頭頭頂葉の機能低下で流暢性失語となる. 意図した単語を思い出せない喚語困難は, どの臨床型の失語でもよくみられる.

4. 遂行機能障害

目的をもって, 計画を立ててものごとを実行し, その結果をフィードバックしながら進めていく機能を遂行機能という. 前頭葉外側面が重要な役割をもち, 両側損傷で遂行機能障害が生じる. 前頭側頭型認知症で初期からよくみられるが, 他の認知症でも認められることがある. 遂行機能は料理など少し複雑な行為すべてに関連し, 仕事や家事が段取りよく進められなくなることで気づかれる.

5. 視覚・空間認知障害

視覚・空間認知障害は, 大脳後方の機能低下が主となる Alzheimer 型認知症や Lewy 小体型認知症で

よくみられる。構成障害は図形の模写や手指肢位模倣で検出可能である。顔をみて誰か分らない、バック駐車が下手になる、よく知った道で迷う等の症状に気づかれることもある。視覚・空間認知障害が前景に立つ認知症は後部皮質萎縮症（BQ2-4 参照）と呼ばれ、原因疾患としては非典型 Alzheimer 型認知症が多い。

6. 失行

失行は学習された比較的単純な行為の障害で、運動や対象認知などの障害で説明できないものをいう。肢節運動失行は主に上肢の運動が拙劣な状態をさし、大脳皮質基底核変性症でよくみられる。観念運動性失行は、バイバイなど慣習的動作や、歯ブラシを使わずに歯磨きの真似をするなど道具を使わないジェスチャーの障害である。観念性失行は道具の使用障害で、扱い方や動きの方向、手順などを誤る。着衣失行は麻痺や半側空間無視などでは説明できない着衣の障害である。失行は種々の認知症で生じうるが、視覚・空間認知障害や錐体外路症状などによる障害と区別する必要がある。

7. 社会的認知の障害

顔の表情などから情動を読み取ったり、状況を認識したりする能力が低下する。場に応じた適切な行動がとれず、社会的に逸脱した振る舞いや他者への配慮がない行動をとる。そのような行動に対する病識も欠けている。

表 1 認知機能障害の主な症候

認知機能	症候名	症候の内容	例	初期から発現しやすい認知症*
全般性注意	全般性注意障害	必要な作業に注意を向けて、それを維持し、適宜選択、配分することができない	いろいろな作業でミスが増える 作業に時間がかかる 言われた言葉を直後に想起できない (即時・短期記憶の障害)	各種 認知症
遂行機能	遂行機能障害	やや複雑な物事を段取りよく進められない。誤りを修正できない	料理の段取りが悪く、時間がかかる 仕事を効率よく進められなくなる	前頭側頭型認知症(前頭側頭葉変性症) ほか
記憶	健忘	出来事を記録してから、一定期間把持した後に想起できない (出来事記憶の障害)	発症後に起きた出来事を覚えられない 5 分前に記録した単語が想起できない (前向き健忘) 発症前のことを思い出せない 職業歴や昔の旅行などについて想起できない(逆向性健忘)	Alzheimer 型認知症 神経原線維変化型老年期認知症(SD-NFT) 大脳辺縁系優位型老年期 TDP-43 脳症(LATE) 嗜銀顆粒病
言語	失語	発話、理解、呼称、復唱、読字、書字の障害	会話中に言葉が思い出せず、滞る 物の名前が言えない 発話に不規則な歪みがあり、努力性である 言われたことが分らない	原発性進行性失語症 前頭側頭型認知症(左優位の意味性変性症) 非典型 Alzheimer 型認知症
	失書	口頭言語は問題ないが、病前のように字が書けない	漢字が思い出せない 字を書き誤る	各種 認知症

計算	失算	筆算, 暗算の障害	100÷7 課題やおつりの概算ができない	各種 認知症
視空間 認知	構成障害	図の模写, 手指の形の模倣など ができない	重複五角形や立方体が描けない 手の形を模倣して, キツネや鳩が作れない	Alzheimer 型認知症
				Lewy 小体型認知症
	地誌的失見当	知っている場所で道に迷う	広い店内や駐車場, 病院内で迷う	Alzheimer 型認知症
	錯視	無意味なパターンを人や虫などに 見間違える(パレイドリア)	絨毯の模様や庭木等が人に見える ゴミが虫に見える	Lewy 小体型認知症
	幻視	実際は無いものが見える	いるはずのない人や動物が見える	
	相貌失認	顔から人物の同定ができない	顔を見ても誰か分らない 声や歩容からは人物を同定できる	前頭側頭型認知症(右優位の 意味性認知症)
行為	肢節運動失行	細かい動きが拙劣になる	コインを素早く裏返せない	大脳皮質基底核変性症
	観念運動性失行	ジェスチャーができない	バイバイ, 歯磨きのジェスチャーができない	
	観念性失行	使い慣れた道具をうまく使えない	鋏を使えない	
社会的 認知	共感性の欠如	他者の表情, 感情の読取り困難	悲しい場面で笑い出す	前頭側頭型認知症(前頭側 頭葉変性症)
	脱抑制等	社会的に不適切な行動	場にそぐわない態度をとる	

*初期に各認知機能障害が目立ちやすい原因疾患を示す。原因疾患によらず進行とともに種々の認知機能障害が出現する。

文献

- 1) Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. Nat. Rev. Neurol. 2014 ; 10, 634–642
- 2) 高橋三郎, 大野裕 監訳. DSM-5-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 医学書院 東京 2023
- 3) 山鳥 重. 記憶の神経心理学. 医学書院 東京 2002

検索日

検索式

BQ2-2

認知機能のスクリーニング検査にはどのようなものがあるか

ステートメント

認知機能スクリーニング検査として、認知症の検出には Mini-Mental State Examination (MMSE)、軽度認知障害の検出には Montreal Cognitive Assessment (MoCA)が広く使われている。他にも利用可能な検査があるので、状況に応じて用いる。

解説・エビデンス

認知機能障害のスクリーニング検査は、病歴等から疑われる認知機能低下を客観的に捉えるために用いる。患者の緊張や不安をなるべく軽減しながら行い、教育歴・職業歴などの背景を考慮して評価する。Mini-Mental State Examination (MMSE)は臨床および研究において国際的に広く用いられており、23点または24点以下を認知症とした場合、感度、特異度ともに高い(89%, 89%)¹⁾。2009年に著作権により有料化され、本邦でも2019年にMMSE-Jが市販された。MMSEは軽度認知障害や軽症例²⁾、病前能力の高い場合、視空間認知障害が主症状となる場合には感度が低い。軽症でも言語障害のある場合には低得点となる。診療目的で自由に使える検査として、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、Mini-Cog test、Addenbrooke's Cognitive Examination- III (ACE-III)、Mini-ACEがある。これらの検査はMMSEと同等に使えるという報告もあるが³⁾⁴⁾、さらに検討が必要とされている⁵⁾⁻⁷⁾。

軽度認知障害や軽症例に対しては、Montreal Cognitive Assessment (MoCA)が広く使われている。日本語版も用意されているが、正式に利用するためにはオンラインで実施方法に関する動画を視聴する必要がある。MoCAのカットオフ値を26にすると感度は高いが偽陽性が多いため⁸⁾、カットオフ値を23-25と低めに設定することが提案されている⁹⁾。

表1に日本語版を利用可能なスクリーニング検査を大凡の所要時間毎に示す。状況に応じて適宜選択して用いる。

表1 主な認知機能スクリーニング検査

略称	検査名	内容	診療 報酬	購入 必要
5分程度				
Mini-Cog	Mini-Cog 検査	時計描画, 3単語の記憶		
CDT	Clock Drawing Test 時計描画検査	時計描画		
VF	Verbal Fluency 語列挙	カテゴリー・語頭音による語列挙/分		
SCIRS	Severe Cognitive Impairment Rating Scale	見当識, 記憶, 言語, 時計の読み		
10分程度				
MMSE	ミニメンタルステート検査	見当識, 記憶, 言語, 7's, 図形模写	80	△*
HDS-R	改訂長谷川式簡易知能評価スケール	見当識, 記憶, 逆唱, 7's, 語列挙	80	
MoCA-J	日本語版 MoCA	見当識, 記憶, 言語, 数唱, 7's, 語列挙, 図形模写, 時計描画, 前頭葉機能	80	**

M-ACE	Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination	見当識,記憶,語列挙,時計描画	
COGNISTAT Five	COGNISTAT Five (簡易版)	見当識, 記憶, 構成	○
20 分程度			
ACE-III	Addenbrooke's Cognitive Examination III	見当識,記憶,言語,7's,語列挙,図形模写, 時計描画,視覚計数,視覚認知	
COGNISTAT	日本語版 COGNISTAT	見当識,注意,記憶,言語,構成,計算, 前頭葉機能(類似,判断)	80 ○

検査施行時間は患者の状態により差があるため、目安である。7's: 100 から 7 ずつ引き算する(93,86,79,72,65)

*MMSE-J は購入必要。 **検査開始前に施行法に関する動画視聴が必要(有料)。 保険診療点数は 2022 年改訂版。

文献

- 1) Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2020;323: 764-785
- 2) Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database of Systematic Reviews 2021: 7;CD010783
- 3) Kim KW, Lee DY, Jhoo JH et al. Diagnostic accuracy of Mini-Mental Status Examination and Revised Hasegawa Dementia Scale for Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;19:324-330
- 4) Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW et al. Cognitive tests to detect dementia A systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2015;175:1450-1458
- 5) Velayudhan L, Ryu S-H, Raczek M et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. Int Psychogeriatr 2014;26:1247-1262
- 6) Beishon LC, Batterham AP, Quinn TJ et al. Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) and mini-ACE for the detection of dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019: 12; CD013282.
- 7) Fage BA, Chan CCH, Gill SS, et al. Mini-Cog for the detection of dementia within a community setting (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2021: 7; CD010860
- 8) Davis DHJ, Creavin ST, Yip JLY, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021: 7; CD010775
- 9) Islam N, Hashern R, Gad M et al. Accuracy of the Montreal Cognitive Assessment tool for detecting mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Alzheimer's Dement 2023;19:3225-3243

検索日

検索式

BQ2-3

記憶，言語，視空間認知機能，前頭葉機能など個々の認知機能を掘り下げて評価する検査にはどのようなものがあるか

ステートメント

個々の認知機能を検討する際には，内容・難易度とも適切な検査を選択して実施し，患者の状態・背景を考慮して評価する。

解説・エビデンス

診察・スクリーニング検査で低下が疑われた認知機能に関しては，難易度や負荷を考慮して適切な検査を選択し，実施する．全般的注意低下や失語などさまざまな検査の実施に影響する症状の有無にも気を付ける．病前能力を考慮して評価し¹⁾，低下している検査に共通する機能障害を推測する．

1. 記憶

標準的検査として Wechsler Memory Scale-revised(WMS-R)，ADL での記憶に即した検査として日本語版 Rivermead 行動記憶検査がある．WMS-R の論理的記憶と単語列の記憶(Rey 聴覚性言語学習検査等)を組み合わせると軽度健忘を検出しやすい²⁾．より短時間で行え，日本語で標準化されているものとして，言語性記憶では標準言語性対連合学習検査，視覚性記憶では Benton 視覚記銘検査がある．視覚性記憶としては，Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT)も英語版が使用可能であるが，模写の際に構成能力や前頭葉機能も関与する．

2. 言語

失語の検査としては標準失語症検査，WAB 失語症検査が一般的に使われている．語列挙は 1 分間になるべく多くの単語を想起する課題で，喚語や前頭葉機能に関連する．意味カテゴリーは「動物」，語頭音としては「か」がよく使われるが，年齢・教育歴等の影響を受ける³⁾．

3. 視空間認知機能

高次視知覚検査は視空間認知全般のスクリーニングに用いられる．構成能力の検査として Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III/IV)の動作性検査，Kohs 立方体検査，ROCFT の模写等が使える．

4. 前頭葉機能

Frontal Assessment Battery は主としてセット変換や遂行機能などのスクリーニング検査として広く使われている．遂行機能の総合的評価に BADS 遂行機能障害症候群の行動評価がある．トレイルメイキングテスト，符号課題・語音整列(WAIS-III/IV)，語列挙も前頭葉機能を反映し，これらの成績を組み合わせたスコアが遂行機能の指標として Parkinson 病の機能予後の予測に有用と報告されている⁴⁾．

5. その他

Alzheimer's Disease Assessment Scale 日本語版(ADAS)は Alzheimer 型認知症で障害されやすい記憶，視空間認知，言語を中心にした検査だが，MCI では天井効果が出やすい⁵⁾．

表 1 各認知機能を検討するための主な神経心理学的検査

関連する 主な機能		略称	日本語名	保険 診療
総合的		ADAS	Alzheimer 病評価尺度	450
知能		WAIS-III	Wechsler 成人知能検査 第 3 版	450
		RCPM	Raven 色彩マトリックス検査	80
病前知能の推定		JART	JART 知的機能の簡易評価	80
記憶	全般	WMS-R	Wechsler 記憶検査	450
		RBMT	日本語版 Rivermead 行動記憶検査	280
	視覚性	ROCFT	Rey 複雑図形検査	280
		BVRT	Benton 視覚記銘検査	280
	言語性	S-PA	標準言語性対連合学習検査	280
言語	WAB	WAB 失語症検査	450	
	SLTA	標準失語症検査	450	
視空間認知	ROCFT	Rey 複雑図形検査(模写)*	-	
	Kohs	Kohs 立方体組み合せテスト	80	
	VPTA	高次視知覚検査	450	
全般性注意機能		CAT	標準注意検査法	450
方向性注意		BIT	BIT 行動性無視検査	-
前頭葉機能	TMT**	トレイルメーカーキングテスト	-	
	FAB	Frontal Assessment Battery	80	
	WCST	Wisconsin カード分類検査	280	
	BADS	BADS 遂行機能障害症候群の行動評価	280	

検査は TMT,FAB を除いて市販されている。

*模写のみだと保険点数の対象外。 ** TMT-J は購入が必要。

診療報酬上「認知機能検査その他の心理検査」は検査及び結果処理に要する時間により 3 つに大別される。
容易；40 分以上，80 点，複雑；1 時間以上，280 点，極めて複雑；1 時間半以上，450 点（2022 年度現在）

文献

- 1) Romero K, Coleman A, Heir A, et al. Multivariate base rates of low neuropsychological test scores in cognitively intact older adults with subjective cognitive decline from a specialist memory clinic. Arch Clin Neuropsychol 2022;37:1467-1479.
- 2) Salvadori N, Torrigiani EG, Paoletti FP, et al. Predictive value for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease profile of different measures of verbal episodic memory in patients with MCI. Sci Rep 2024;14:12235.
- 3) 伊藤恵美, 八田武志, 伊藤保弘, 木暮照正, 渡辺はま. 健常成人の言語流暢性検査の結果について－生成語数と年齢・教育歴・性別の影響－ 神経心理学 2004;20:254-263

- 4) Young EB, Cholerton B, Smith AM, et al. The Parkinson's disease composite of executive functioning. *Neurology* 2024;103:e209609
- 5) Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog): Modifications and responsiveness in pre-dementia populations. A narrative review. *J Alz Dis* 2018;63:423-444.

検索日

2024 年 6 月 14 日

検索式

1	"Dementia/diagnosis"[Majr] OR (dementia[TI] AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic) NOT medline[SB])	34,012
2	"Cognition Disorders/diagnosis"[Majr] OR ((cognition disorder*[TI] OR cognitive disorder*[TI]) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic) NOT medline[SB])	21,804
3	(#1 OR #2) AND ("Neuropsychological Tests"[Majr] OR neuropsychological test*[TI])	6,222
4	(#1 OR #2) AND ("Psychiatric Status Rating Scales"[Majr] OR assessment scale*[TI])	1,075
5	#3 OR #4	6,286
6	#5 AND 2015:2024[DP]	1,946
7	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	1,901
8	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR Guideline[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TI])	13
9	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI]) NOT #8	76
10	#7 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI]) NOT (#8 OR #9)	103
11	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR random*[TI]) NOT (#8 OR #9 OR #10)	31
12	#7 AND (memory*[TI] OR visuospatial*[TI] OR apraxia*[TI] OR frontal sign*[TI] OR executive function*[TI])	147

必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

BQ2-4

日常生活活動(ADL)に関する評価尺度、認知機能障害の全般的重症度の評価尺度にはどのようなものがあるか

ステートメント

ADL の評価は基本的 ADL と手段的 ADL に分けられ、本人・介護者を対象にした質問票または構造化面接で行われる。

解説・エビデンス

認知症の症状として生活障害があり、その中心となるのが日常生活活動(Activities of Daily Living; ADL)の低下である。基本的 ADL (BADL) は食事、トイレ動作、整容など生活に不可欠な活動をさし、手段的 ADL (IADL) は買物、金銭管理、外出などやや複雑な内容を含む。IADL の障害は軽度認知障害の段階から出現することが知られている¹⁾。

ADL 評価のための標準的な方法はないが²⁾、Physical Self-Maintenance Scale (PMES) (BADL6 項目)³⁾、Barthel Index (BADL10 項目)⁴⁾、Lawton の IADL Scale (IADL8 項目)⁵⁾は、国際的にも広く使われている。我が国で作られたものとして N 式老年者用日常生活動作能力評価尺度(N-ADL)、老研式活動能力指標とそれを拡張した Japan Science and Technology Agency (JST) 版活動能力指標、Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items (DASC-21)⁶⁾がある。Alzheimer 型認知症を対象とした評価法としては、Disability Assessment for Dementia (DAD)、Alzheimer's Disease Cooperative Study- Activities of Daily Living (ADCS-ADL)⁷⁾があり、日本語版も利用可能である。

Clinical Dementia Rating (CDR)は、主に Alzheimer 型認知症を対象に認知症における機能障害の全般的重症度を評価する指標である⁸⁾。介護者、本人に対する半構造化面接により、表 2 の 6 項目について評価する。上述の ADL 評価と異なり、記憶や見当識等に関する診察の結果も参考にする。CDR 総合得点は、記憶を中心に 6 項目の得点から換算される。研究等では 6 項目の合計得点が用いられることもある (CDR-SOB; CDR-Sum of Boxes)。CDR を開発した Washington 大学が、施行方法や総合得点算出のための Web サイト (<https://naccddata.org/data-collection/tools-calculators/cdr>) を提供している。評価用の日本語版ワークシートがダウンロード可能で、評価方法に関するオンラインの訓練コースも準備されている。

表 1 日常生活活動に関する評価尺度

	検査名	内容	対象
基本的 ADL	Physical Self-Maintenance Scale (PMES)	排泄, 食事, 着替え, 整容, 移動能力, 入浴	全て
	Barthel Index (BI) *	移乗, 移動, 階段, 食事, 入浴, トイレ・排泄, 更衣, 整容	全て
	N 式老年者用日常生活動作能力評価尺度 (N-ADL)	歩行・起座, 生活圏, 着脱衣・入浴, 摂食, 排泄	全て
手段的 ADL	Frenchay Activity Index (FAI)	屋内家事, 屋外家事, 戸外活動, 趣味, 仕事	全て
	Lawton の IADL 指標*	電話, 買物, 食事の支度, 家事, 洗濯, 交通手段, 服薬, 金銭管理	全て
	老研式活動能力指標*	知的能動性, 社会的役割を含む	MCI-軽症
	Japan Science and Technology Agency (JST) 版活動能力指標	社会参加など難易度の高い IADL	MCI-軽症
	Functional Activities Questionnaire (FAQ)	運転, 支払いなど複雑な IADL	MCI-軽症
総合	Dementia Assessment Sheet for Community-based Care System-21 items (DASC-21) *	BADL+IADL, 記憶, 見当識, 問題解決・判断	全て
	Functional Assessment Staging of Alzheimer's Disease (FAST)	BADL+IADL	Alzheimer 型認知症
	Alzheimer's Disease Cooperative Study-ADL 日本語版 (ADCS-ADL-J)	BADL+IADL	Alzheimer 型認知症

*日本老年医学会のホームページ（高齢者診療におけるお役立ちツール）からリンクあり。

表 2 Clinical Dementia Rating (CDR) の概要

	障害				
得点 活動	なし 0	疑わしい 0.5	軽度 1	中等度 2	重度 3
記憶	なし, 時に物忘れ	常に軽度物忘れ	中等度障害	重度障害	重度, 断片的記憶のみ
見当識	なし	時間; 軽度困難	時間; 中等度困難	時間; 重度困難	自分の見当識のみ
判断力と問題解決能力	なし	軽度障害	問題解決; 中等度障害	問題解決; 重度障害	判断・問題解決不可
地域社会の活動	なし	軽度障害	自立して機能不可	要介助で参加	介助でも参加不可
家庭および趣味	なし	軽度障害	軽度だが明確な障害	単純な家事のみ	家庭で機能果たせず
身の回りの世話 (自分)	なし	なし	促し必要	介助必要	多くの介助必要・失禁

詳細は CDR-J ワークシートを参照 <https://knightadrc.wustl.edu/cdr-worksheet-downloads/>

文献

- 1) Fieo R, Stern Y. Increasing the sensitivity of functional status assessment in the preclinical range (normal to mild cognitive impairment): Exploring the IADL-extended approach. Dement Geriatr Cogn Disord 2018;45:282-289
- 2) Sikkes SA, de Lange-de Klerk ES, Pijnenburg YA et al. A systematic review of instrumental activities of daily living scales in dementia: room for improvement. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80; 7-12.
- 3) Hokoishi K, Ikeda M, Maki N, et al. Interrater reliability of the Physical-Self-Maintenance Scale and the Instrumental Activities of Daily Living Scale in a variety of health professional representatives. Aging Ment Health 2001;5:38-40.
- 4) Sainsbury A, Seebass G, Bansal A, et al. Reliability of the Barthel Index when used with older people. Age Aging 2005;34:228-232.
- 5) Lawton EB, Brody EM : Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179-186
- 6) Awata S, Sugiyama M, Ito K, et al. Development of the dementia assessment sheet for community-based integrated care system. Geriatr Gerontol Int 2016;16(suppl.1):123-131.
- 7) 新名理恵, 本間 昭, 須貝祐一, 河野和彦, 石井徹 郎, 濤木てる子, 今永晴子, 新保幸洋, 長谷川恵美 子, 谷川智子, 矢竹順子 : SIB 日本語版および改訂 ADCS-ADL 日本語版の信頼性・妥当性・臨床的有用性の検討. 老年精神医学雑誌 2005 ; 16 : 683-691
- 8) Hughes CP, Ber L, Danziger WL et al. A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 1982; 140:566-572.
- 9) CDR dementia staging instrument. Knight Alzheimer Disease Research Center.
<https://knightadrc.wustl.edu/professionals-clinicians/cdr-dementia-staging-instrument/>

検索日

2024 年 6 月 20 日

検索式

1	"Dementia/diagnosis"[Majr] OR (dementia[TI] AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic) NOT medline[SB])	34,084
2	"Cognition Disorders/diagnosis"[Majr] OR ((cognition disorder*[TI] OR cognitive disorder*[TI]) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic) NOT medline[SB])	21,828
3	(#1 OR #2) AND ("Activities of Daily Living"[TI] OR ADL assessment*[TI])	137
4	#3 AND 2015:2024[DP]	72
5	#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	70

必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

BQ2-5

言語症状を主症状とする認知症にはどのようなものがあるか

ステートメント

失語が前景に立つ変性性認知症は原発性進行性失語症と呼ばれ、言語症状・病巣分布により分類される。原因疾患として前頭側頭型認知症、非典型 Alzheimer 型認知症が多い。

解説・エビデンス

変性性認知症のうち、失語症で発症し、経過を通じて失語症が前景に立つ一群は原発性進行性失語症 (Primary Progressive Aphasia; PPA) と呼ばれる。失語症の特徴から非流暢性／失文法型 (non-fluent variant PPA; nfvPPA)、意味型 (semantic variant PPA; svPPA)、ロゴペニック型 (logopenic variant PPA; lvPPA) の 3 型に分けられる¹⁾ (表 1)。MRI による萎縮部位、SPECT/PET による血流／代謝低下部位は各臨床型に特徴的な分布を呈する。ただし、約 3 分の 1 の症例は分類不能となるため、分類の見直しが提案され²⁾³⁾、原因疾患との関連が再検討されている⁴⁾。

図 1 に PPA の大まかな診断の流れを示す。まず、失語が主症状であることを確認して PPA と診断し、次に臨床型の診断をする。自発話の流暢性 (構音の歪み、発話時の努力性の有無など)、単語レベルでの聴覚性理解、復唱、呼称の診察を行う⁵⁾。nfvPPA は発語失行と呼ばれる不規則な音の歪みと、発話／理解における文法の障害が特徴的であるが、一方だけを呈する症例もある。svPPA は名詞の想起／理解の障害が中核症状で、進行するともものの知識などの意味記憶も障害され、意味性認知症を呈する。lvPPA は自発話に歪みはないが、喚語困難のため発話量は少ない。文の復唱は不良で、音韻の誤りが目立つ。失語以外の高次脳機能障害の特徴も臨床型の分類に役立つ⁶⁾⁷⁾。

PPA の分類は臨床的なものであり、原因疾患と 1 対 1 の対応はない。主要な原因疾患として、nfvPPA は進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症などの FTLT-tau が 5 - 9 割、svPPA は FTLT-TDP, type C が 7 割程度、lvPPA は Alzheimer 病が 5 - 8 割を占める⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。

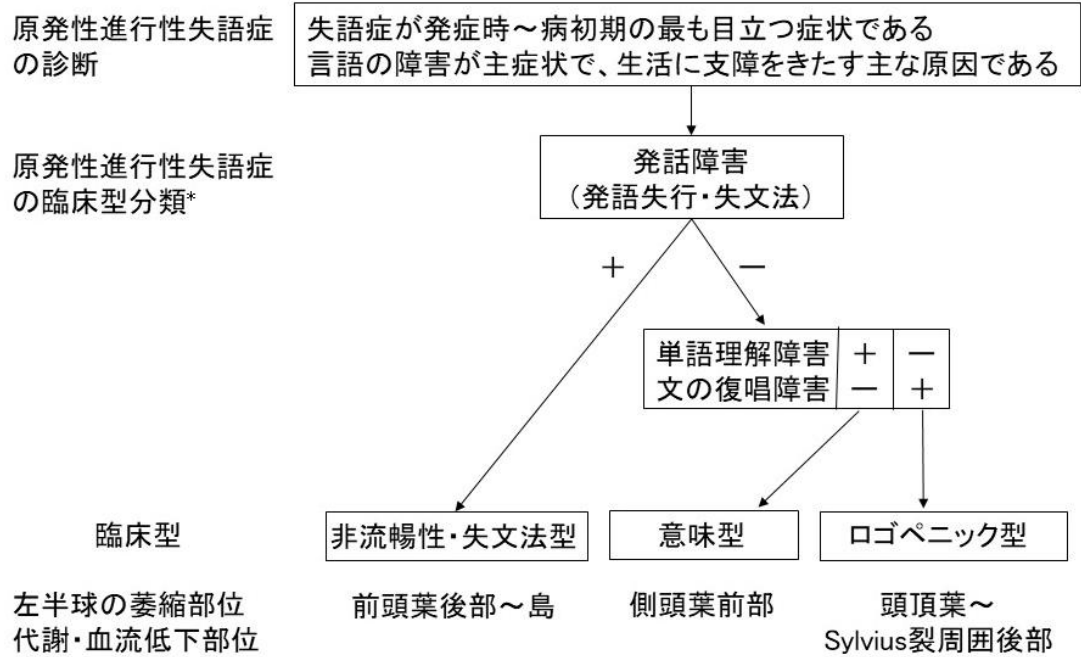


図 1. 原発性進行性失語症の診断の流れ. *主たる特徴による分類を示す. 詳細は表 1 参照.

表 1. 原発性進行性失語症の分類と診断基準

		非流暢性・失文法型	意味型	ログペニック型
I 臨床診断	中核症状	1 つ以上 発話における失文法 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	2 つとも 呼称障害 単語の理解障害	2 つとも 自発話における語想起障害と呼称障害 文や句の復唱障害
	その他の症状	2 つ以上 文法的に複雑な文の理解障害	3 つ以上 ものの知識の障害 特に低頻度・低親密度のもの 表層性失読又は表層性失書	3 つ以上 自発話と呼称における 発語の(音韻的)誤り
		個々の単語理解は保たれる ものの知識は保たれる	復唱は保たれる 発話(文法および運動面)は保たれる	単語の理解とものの知識は保たれる 発話の運動面は保たれる 明らかな失文法はない
II 画像を含めた診断*		1 つ以上	1 つ以上	1 つ以上
MRI	顕著な萎縮	左前頭葉後部から島	左側頭葉前部	左 Sylvius 裂領域後部頭頂葉
SPECT/ PET	血流/ 代謝低下	左前頭葉後部から島	左側頭葉前部	左 Sylvius 裂領域後部頭頂葉

(Gorno-Tempini ML, et al. Neurology 2011; 76; 1006-1014 より作成)

*臨床診断に合致していることが前提となる。網かけは保たれている機能

文献

- 1) 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; 1006-1014
- 2) Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. Neurology 2014; 82; 1119-1126
- 3) Botha H, Duffy JR, Whitwell JL, Strand EA, Machulda MM, Schwarz CG, Reid RI, Spychalla AJ, Senjem ML, Jones DT, Lowe V, Jack CR, Josephs KA. Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. Cortex 2015; 69; 220-236

- 4) Mesulam MM, Coventry CA, Bigio EH, Sridhar J, Gill N, Fought AJ, Zhang H, Thompson CK, Geula C, Gefen T, Flanagan M, Mao Q, Weintraub S, Rogalski EJ. Neuropathological fingerprints of survival, atrophy and language in primary progressive aphasia. *Brain* 2022;145;2133-2148
- 5) Harris JM, Saxon JA, Jones M, Snowden JS, Thompson JC. Neuropsychological differentiation of progressive aphasic disorders. *Journal of Neuropsychology* 2019; 13: 214-219
- 6) Ruksenaite J, Vokmer A, Jiang J, et al. Primary progressive aphasia: Toward a pathophysiological synthesis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2021; 21: 7
- 7) Morihara K, Ota S, Kakinuma K, Kawakami N, Higashiyama Y, Kanno S, Tanaka F, Suzuki K. Buccofacial apraxia in primary progressive aphasia. *Cortex* 2023;158;61-70
- 8) Harris JM, Jones M. Pathology in primary progressive aphasia syndromes. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2014; 14: 466
- 9) Shir D, Corriveau-Lecavalier N, Bermudez Noguera C, Barnard L, Pham NTT, Botha H, Duffy JR, Clark HM, Utianski RL, Knopman DS, Petersen RC, Boeve BF, Murray ME, Nguyen AT, Reichard RR, Dickson DW, Day GS, Kremers WK, Graff-Radford NR, Jones DT, Machulda MM, Fields JA, Whitwell JL, Josephs KA, Graff-Radford J. Clinicoradiological and neuropathological evaluation of primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024 Mar 21;jnnp-2023-332862.
- 10) Santos-Santos JA, Ravinovici GD, Laccarino L, Ayakta N, Tammewar G, Lobach I, Henry ML, Hubbard I, Mandelli ML, Spinelli E, Miller ZA, Pressman PS, O'Neil JP, Ghosh P, Lazaris A, Meyer M, Watson C, Yoon SJ, Rosen HJ, Grinberg L, Seeley WW, Miller BL, Jagust WJ, Gorno-Tempini ML. Rates of amyloid imaging positivity in patients with primary progressive aphasia. *JAMA Neurology* 2018; 75: 342-352

検索日

2024 年 7 月 31 日

検索式

"Aphasia, Primary Progressive/diagnosis"[Majr] OR ("primary progressive aphasia"[TI] AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb]))	411
2 #1 AND variant*	268
3 #2 AND 2015:2024[DP]	221
4 #3 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	217
5 #4 AND (criteria[TI] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TI])	20
6 #4 AND pathology*	84
7 #4 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	16

必要な文献についてはハンドサーチで追加した

BQ 2-6

視空間認知障害を主症状とする認知症にはどのようなものがあるか

ステートメント

視空間認知障害が前景に出る変性性認知症は後部皮質萎縮症と呼ばれ、多くは非典型 Alzheimer 型認知症である。

解説・エビデンス

進行性の視空間認知障害を主徴とする変性性認知症は、後部皮質萎縮症(Posterior Cortical Atrophy; PCA)と呼ばれ、頭頂側頭後頭葉を中心とした萎縮を認める。1988年にBensonらによる5例の報告があり¹⁾、2004年に診断基準が発表された²⁾。2010年代から報告例が増え、2017年には原因疾患も含めた診断基準の改訂が提案された³⁾。

2024年に発表された1092名のメタ解析では、発症年齢は平均59.4歳で⁴⁾、生存期間中央値は約10年である⁵⁾。初発症状としては、表1に中核症状として挙げた視空間認知機能の障害に関する症状が多い³⁾。“見えにくさ”を自覚することから眼科を受診したり、認知機能スクリーニング検査では視空間認知障害が見逃されたりするため、診断が遅れやすい点に注意が必要である。日常生活では、読み書き、描画、計算、物の探索、着衣、自動車運転などが困難になる。軽い健忘や遂行機能障害を認める例もある。病変が右優位の場合に視空間認知障害が強い典型的な症状を呈し、左優位の場合は失書、失読、失算などが目立つ。MRIでは両側頭頂後頭葉の萎縮を、SPECT/PETでは同部位の血流/代謝低下がみられ、典型的Alzheimer型認知症より同部位の萎縮の進行も早い⁶⁾。しかし、典型的Alzheimer型認知症とPCAは、症候学的にも画像上も一連のスペクトラムとして捉えられるとする報告もある⁷⁾。

原因疾患としてはAlzheimer病が8-9割を占めるが、大脳皮質基底核変性症、Lewy小体型認知症、前頭側頭型認知症(TDP-43)の報告もある^{2) 4)}。治療は非薬物療法が中心である。室内の物を減らして positioning を決める、目印として色のマーカーを使うなど、多職種が関わって患者毎に症状に応じた対応を工夫する。薬物療法として、ドネペジルの有効性は小規模研究では示されていないが⁸⁾、主たる原因疾患であるAlzheimer型認知症に対する薬物療法の効果は今後検討されるべきである。

表 1 後部皮質萎縮症の診断基準

-
- 1) 視空間認知機能など大脳後方が関与する認知機能の低下が潜行性に始まり、徐々に進行する
 - 2) 中核症状を 3 つ以上呈し、それが日常生活における障害の主な要因となっている
前向性記憶、発話・文字以外の言語、遂行機能、行動・人格は相対的に保たれる
 - 3) 画像診断で後頭頭頂葉または後頭側頭葉の萎縮・機能低下を認める
 - 4) 他の疾患を除外できる（脳腫瘍、脳血管障害、視神経疾患、代謝性疾患など）

中核症状*

60%以上；構成障害

40-59%；空間認知障害，同時失認，失算，失読，失書，視覚性対象認知障害

20-39%；着衣失行，（観念運動性）失行，左右障害，街並失認，視覚失調，同名性半盲，手指失認

19%以下；視運動性失調，知覚型相貌失認

文献 3) の Table 1, 文献 4) を元に作成.

*文献 3) では専門家の印象による大まかな症候の頻度を元に中核症状を列挙してあるため，文献 4) の症例のメタ解析による結果とは一部異なっている．この表では，文献 4) の症状出現頻度順に中核症状を整理した．

文献

- 1) Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. Arch Neurol. 1988;45:789-93.
- 2) Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. Neurology. 2004;63:1168-74.
- 3) Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. Alzheimers Dement. 2017;13:870-884.
- 4) Chapleau M, La Joie R, Yong K, et al.; PCA International Work Group. Demographic, clinical, biomarker, and neuropathological correlates of posterior cortical atrophy: an international cohort study and individual participant data meta-analysis. Lancet Neurol. 2024;23:168-177
- 5) Yerstein O, Parand L, Liang L-J, et al.; Benson's disease or posterior cortical atrophy, revisited. J Alzheimers Dis 2021;82:493-502
- 6) Firth NC, Primativo S, Marinescu RV, et al.: Longitudinal neuroanatomical and cognitive progression of posterior cortical atrophy. Brain 2019; 142: 2082-2095
- 7) Ingram RU, Ocal D, Halai A, et al. Graded multidimensional clinical and radiologic variation in patients with Alzheimer disease and posterior cortical atrophy. Neurology 2024; 103: e209679
- 8) Ridha BH, Crutch S, Cutler D et al.; A double-blind placebo-controlled cross-over clinical trial of DONepetil In Posteriro cortical atrophy due to underlying Alzheimer's Disease: DONIPAD study. Alzheimer's Res Ther 2018;10:44

検索日

2024 年 8 月 10 日

検索式

1	"Posterior Cortical Atrophy"[TI]	369
2	#1 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	346
3	#2 AND (criteria[TI] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "differential diagnosis"[TI])	21
4	#2 AND pathology*	251
6	#2 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	32
5	#4 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	27

必要な文献についてはハンドサーチで追加した.

BQ 2-7

認知症の診断と鑑別はどのように進めるか

ステートメント

認知症の臨床診断は病歴聴取と身体的および神経学的診察が重要であり，認知症の有無，症状，重症度を包括的に把握するように努める．適切な検査を実施し，認知症の病型診断を行う．この過程で治療可能な認知症を見逃さないように努める．

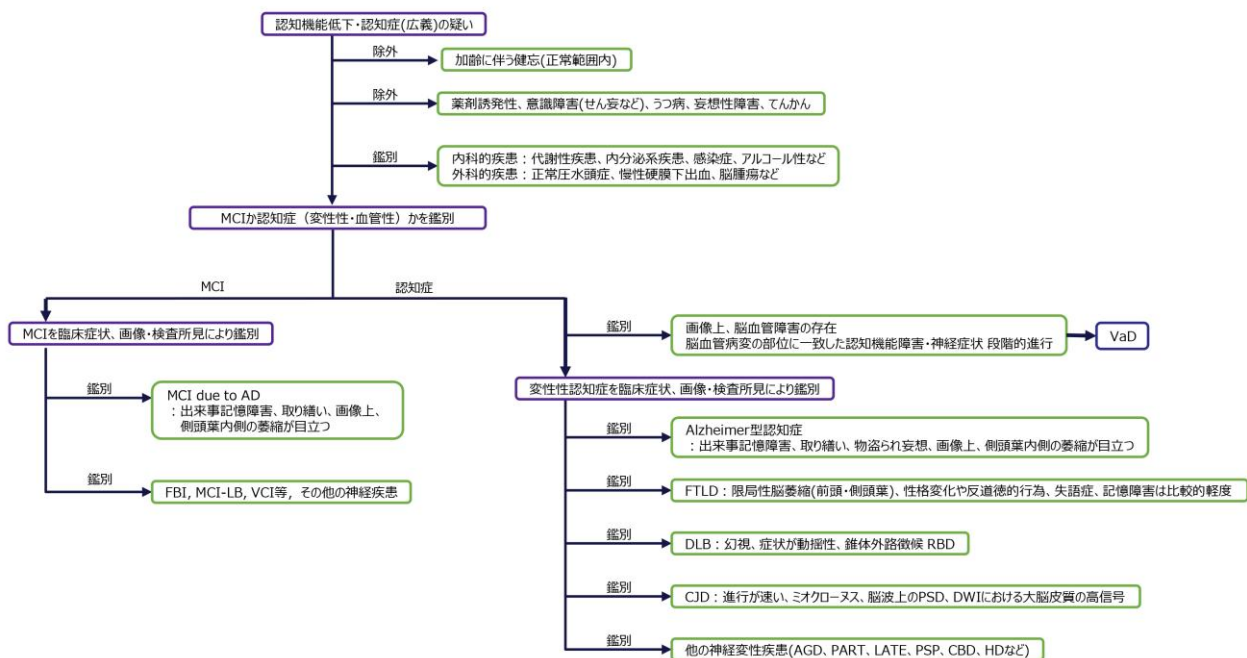
解説・エビデンス

認知症は「獲得した複数の認知・精神機能が意識障害によらないで日常生活や社会生活に支障をきたすほどに持続的に障害された状態」とまとめられる．認知症の診断は二つのステップを要する．まず，認知症であるか否か，すなわち後天的かつ慢性の認知機能障害により日常生活機能が障害されていることを包括的に確認する^{1,2)}．この過程では，問診と認知機能検査を行う．認知症の定義および診断基準としては，International Classification of Disease (ICD)-11（国際疾病分類第11版）³⁾，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM)-5（精神疾患の診断・統計マニュアル第5版改訂版）⁴⁾，National Institute for Aging – Alzheimer’s Association (NIA-AA)基準⁵⁾（米国国立老化研究所/Alzheimer 病協会）がある．認知症の基準を満たさない状態であると判断されても，背景に存在する認知機能障害から軽度認知障害（MCI）の範疇に入ると考えられる場合もある．

次のステップは，認知症および MCI の原因疾患を見極める過程である．この過程では，身体所見，神経学的診察，画像検査，血液・脳脊髄液検査など各種検査を必要に応じて行う．治療可能な認知症を見逃さないために，認知症と診断した場合には，頭部 CT もしくは頭部 MRI の形態画像検査を実施することが望ましい⁶⁻⁸⁾．血算，血液生化学，甲状腺ホルモン，電解質，空腹時血糖，ビタミン B12，葉酸の測定が推奨される．血清梅毒検査と *human Immunodeficiency virus* (HIV) 検査は，病歴上，診断が疑われる場合に実施する．脳脊髄液は非典型病型など鑑別が困難な症例に実施することが奨励される⁶⁻⁸⁾．若年性認知症の鑑別診断は多岐にわたるため専門医に紹介することを考慮する^{1,2)}．

認知症学会が作成した認知症診断フローチャート（2008 年）⁹⁾，前回の本ガイドライン（2017 年）に掲載されたフローチャートを参考に作成した認知症診断フローチャートを図に示した．

図 1



VaD: vascular dementia, FTLD: frontotemporal lobar degeneration, DLB: dementia with Lewy bodies, CJD: Creutzfeldt-Jacob disease, PSD: periodic synchronous discharge, DWI: diffusion weighted image, AGD: argyrophilic grain disease, PART: primary age-related tauopathy, LATE: limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, PSP: progressive supranuclear palsy, CBD: corticobasal degeneration, HD: Huntington's disease, MCI: mild cognitive impairment, AD: Alzheimer's disease, FBI, MCI-LB: mild cognitive impairment with Lewy bodies

文献

- 1) Galvin JE, Sadowsky CH. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. J Am Board Fam Med 2012;25:367-382
- 2) Moore A, Patterson C, Lee L, Vedel I, Bergman H. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: recommendations for family physicians. Can Fam Physician 2014;60:433-438
- 3) World Health Organization, 6D80Dementia due to Alzheimer disease.ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 202401);<https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#79502204>.
- 4) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. American Psychiatric Association. Amer Psychiatric Pub. 2013
- 5) McKhann GM, 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;7:263-269.
- 6) Noel-Storr AH, McCleery JM, Richard E, Ritchie CW, Flicker L, Cullum SJ, Davis D, Quinn TJ, Hyde C, Rutjes AW, Smailagic N, Marcus S, Black S, Blennow K, Brayne C, Fiorivanti M, Johnson JK, Kopke S, Schneider LS, Simmons A, Mattsson N, Zetterberg H, Bossuyt PM, Wilcock G, McShane R. Reporting standards for studies of diagnostic test accuracy in dementia: The STARDdem Initiative. Neurology 2014;83:364-373
- 7) Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, Nacmias B, Pasquier F, Popescu BO, Rektorova I, Religa D, Rusina R, Rossor M, Schmidt R, Stefanova E, Warren JD, Scheltens P. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol 2012;19:1159-1179
- 8) Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. Age and Ageing 2015;44:25-33
- 9) 新井平伊. 認知症の診断. 日本認知症学会編. 認知症テキストブック. 東京: 中外医学社; 2008:158-163

BQ 2-8

認知症の診断に有用な画像検査にはどのようなものがあり、どのように検査を進めるか

ステートメント

形態画像検査（CT/MRI）を行い、治療可能な認知症を除外する。MRI 検査および脳血流 SPECT、ドパミントランスポーター・シンチグラフィ、MIBG 心筋シンチグラフィなどの機能画像は認知症の鑑別診断に有用である。アミロイド PET は脳内アミロイド蓄積の検出に有用である。

解説・エビデンス

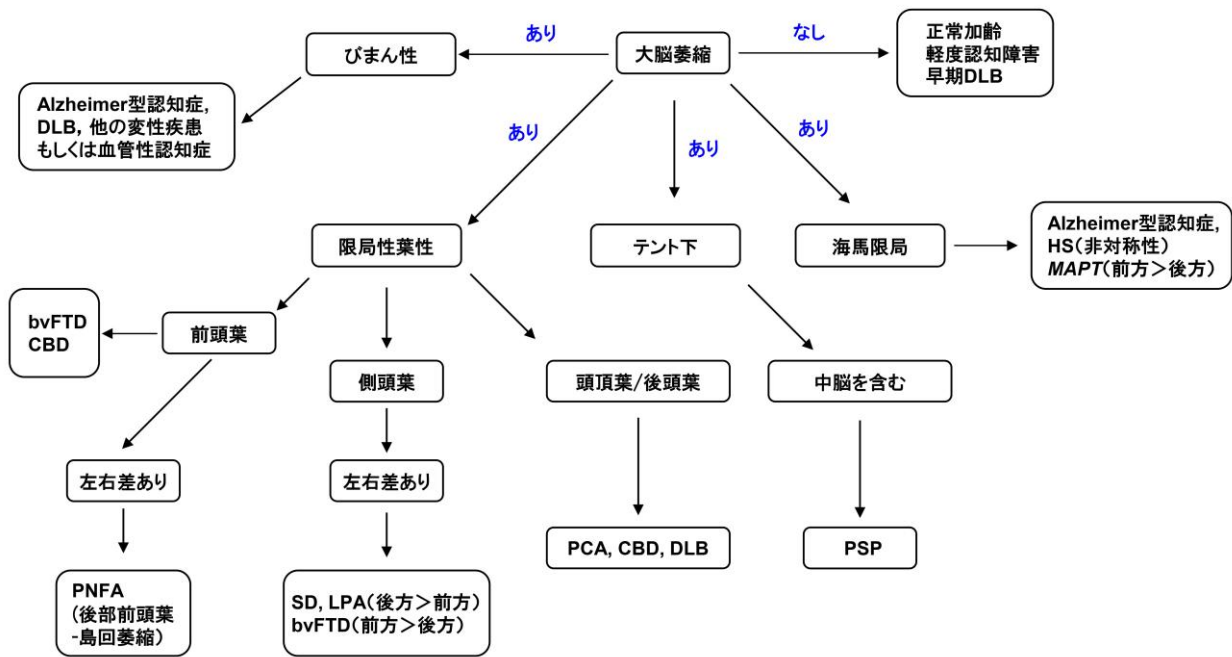
治療可能な脳外科的な認知症、例えば慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、正常圧水頭症などを除外するために形態的画像検査（CT/MRI）を実施することが望ましい¹⁾。MRI は CT と比較して優れた空間解像度を有しており、血管性病変の描出に優れている。また、MRI は脳萎縮のパターン判別に優れており鑑別診断に有用である（図 1）²⁾。MRI による信号変化の評価は脳血管障害、白質脳症、脳炎、脱髄性疾患などの鑑別診断に有用である（図 2）²⁾。

基本的な MRI シークエンスは T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR 画像である。脳腫瘍、炎症性病変、感染性病変が疑われる場合には造影剤検査を行い、造影効果の有無を調べる³⁾。拡散強調画像（DWI: diffusion weighted image）は、急性期脳血管病変および Creutzfeldt-Jakob 病における大脳皮質もしくは線条体・視床の高信号病変の検出に優れている。神経核内封入体病（NIID: neuronal intranuclear inclusion body disease）においては、皮髄境界における DWI 高信号域が特徴的である。T2*強調画像および susceptibility-weighted image (SWI) はアミロイド血管症などで見られる微小出血の検出に優れている。大脳萎縮の評価には voxel-based morphometry (VBM) 解析が有用であり、わが国では voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) 解析が広く行われている。VSRAD 解析により得られる Z スコアは、内側側頭部の萎縮の程度を表す指標であり、Alzheimer 型認知症の診断や除外診断を Z スコアの値のみでは判断できない点は留意すべきと思われる。

脳血流 SPECT は血流低下部位による認知症の鑑別診断に有用である。脳血流 SPECT では ¹²³I-IMP、^{99m}Tc-ECD などの核種が用いられる。脳血流 SPECT の所見は視覚読影による判断に加え、統計学的手法を用いた解析（3D-SSP、eZIS など）が用いられる。Alzheimer 型認知症では後部帯状回、楔前部、頭頂葉連合野の血流低下が特徴である⁴⁾。FDG-PET は糖代謝の低下を検出し、脳血流 SPECT よりも感度が高いが、保険適応はない⁵⁾。Lewy 小体型認知症では心臓交感神経の障害に伴う MIBG シンチグラフィにおける MIBG の取り込みが低下する⁶⁾。¹²³I-FP-CIT を用いたドパミントランスポーター・シンチグラフィは、線条体におけるドパミントランスポーターの密度を反映すると考えられており、Lewy 小体型認知症およびパーキンソン症候群の診断を目的とした検査として保険適応が認められ、臨床応用されている（BQ7-3 を参照）。

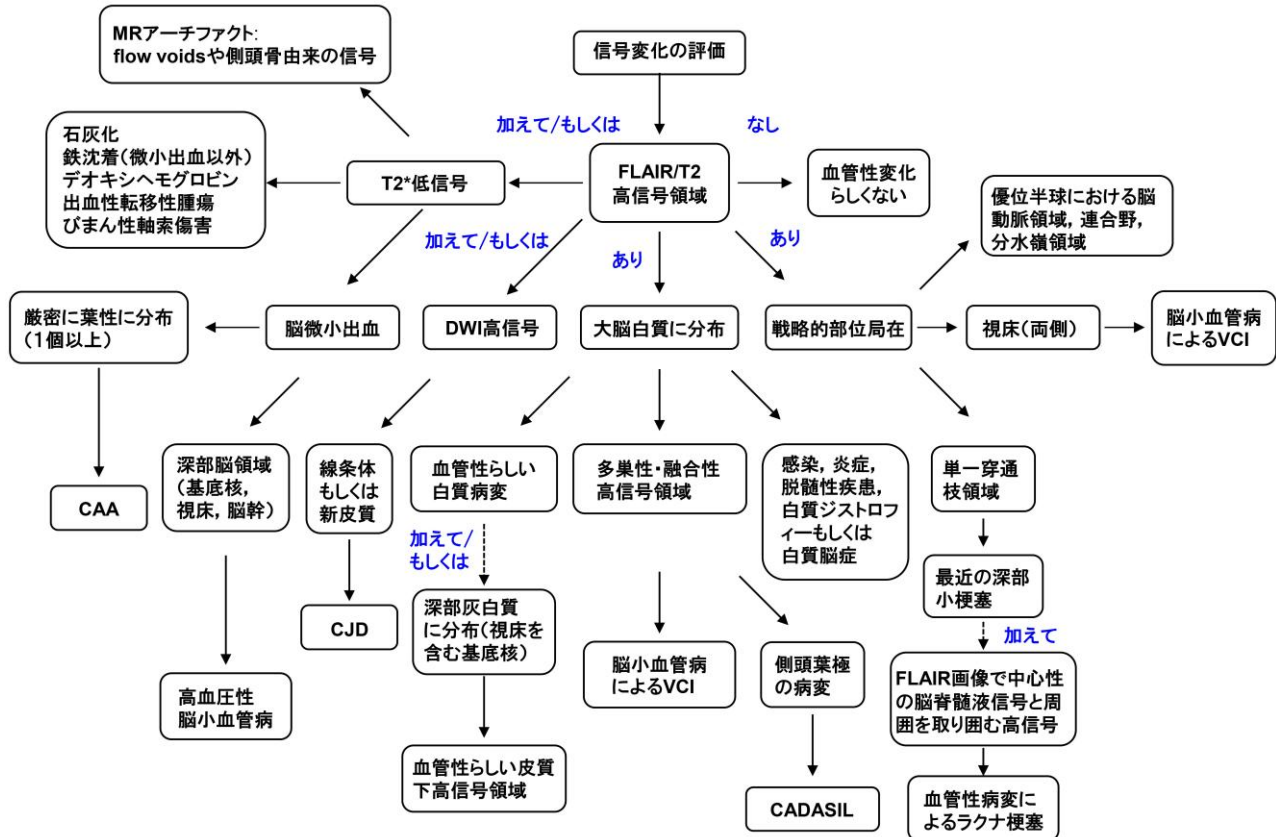
分子イメージングとしてはアミロイド β ($A\beta$) とタウを可視化する技術が確立されている⁷⁾。 $A\beta$ を標的とするリガンドとして ^{11}C -PIB, ^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Flutemetamol, ^{18}F -Florbetaben などが開発されている⁸⁾。 アミロイド PET 検査の臨床的意義付けについては BQ6-5 を参照のこと。 抗アミロイド β 抗体薬の要否を検討するためのアミロイド PET 検査薬として ^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Flutemetamol, ^{18}F -Florbetaben を用いたアミロイド PET 検査が保険収載されている。 タウを可視化するリガンドとしては ^{11}C -PBB3, ^{18}F -flortaucipir, ^{18}F -MK6240, ^{18}F -florzolotau (PM-PBB3) などが開発されている^{9, 10)}。 これらのタウ PET は主に研究目的で使用されており、現在のところ保険適応はない。 アミロイド PET およびタウ PET の実臨床での活用には「アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン・第4版」を参照のこと¹¹⁾。

図1. 大脳萎縮パターンによる認知症診断アプローチ



DLB: dementia with Lewy bodies, bvFTD: behavioural variant frontotemporal dementia, CBD: corticobasal degeneration, PNFA: progressive non-fluent aphasia, SD: semantic dementia, LPA: logopenic aphasia, PCA: posterior cortical atrophy, PSP: progressive supranuclear palsy, MAPT: microtubule associated protein tau, HS: hippocampal sclerosis

図2. MRI信号変化による認知症の鑑別診断



FLAIR: FLuid-attenuated inversion recovery, CAA: cerebral amyloid angiopathy, CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, GM: gray matter, VCI: vascular cognitive impairment, WM: white matter, WMH: white matter hyperintensities

文献

- 1) Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, Jack CR, Johannsen P, Miller BL, Nestor PJ, Scheltens P, Sorbi S, Teipel S, Thompson PM, Wahlund LO. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol* 2012;19:e131-140
- 2) Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott JM, Fox NC. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:692-698
- 3) Mortimer AM, Likeman M, Lewis TT. Neuroimaging in dementia: a practical guide. *Pract Neurol* 2013;13:92-103
- 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;263:539-552
- 5) Shivamurthy VK, Tahari AK, Marcus C, Subramaniam RM. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:W76-85
- 6) King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord* 2011;26:1218-1224
- 7) Pearson SD, Ollendorff DA, Colby JA. Amyloid-beta positron emission tomography in the diagnostic evaluation of alzheimer disease: summary of primary findings and conclusions. *JAMA Intern Med* 2014;174:133-134
- 8) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Hedrick S, Pappas V, Carrillo MC, Hartley DM. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Alzheimers Dement* 2013;9:e106-109
- 9) Lowe VJ, Curran G, Fang P, et al. An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4:58.
- 10) Pascoal TA, Theriault J, Benedet AL, et al. 18F-MK-6240 PET for early and late detection of neurofibrillary tangles. *Brain* 2020;143:2818-2830.
- 11) アミロイド PET イメージングの適正使用ガイドライン. 第4版 (2025). 日本核医学会, 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本精神神経学会, 日本認知症学会, 日本老年医学会, 日本老年精神医学会監修.

BQ 2-9

認知症の診断に有用な脳脊髄液検査は何か

ステートメント

脳脊髄液検査は中枢神経の感染症，腫瘍，炎症性疾患の除外を目的に行われる．脳脊髄液中のアミロイド β 42/40 比の低下とリン酸化タウの上昇は Alzheimer 型認知症に特徴的であり，診断的な意義を有する．

解説・エビデンス

脳脊髄液検査は非典型例など認知症の病型診断が困難な症例に実施する^{1,2)}．脳脊髄液の一般検査，細胞診により中枢神経の感染症，腫瘍（悪性リンパ腫や転移性腫瘍），炎症性疾患を除外する．Alzheimer 型認知症では $A\beta$ 42 の低下，総タウ，リン酸化タウの上昇を認める^{3,4)}．脳脊髄液中の $A\beta$ 42 の低下は脳内 $A\beta$ 蓄積を反映すると考えられており，アミロイド PET の結果とよく相関する⁵⁾．これらバイオマーカー所見は Alzheimer 型認知症の新しい診断基準（International Working Group (IWG)-2 基準⁶⁾，National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) 診断基準⁷⁾や NIA-AA research framework の AT(N)分類⁸⁾）に組み入れられている．リン酸化タウ pT181 の測定は認知症の鑑別診断を目的とした検査として保険適応となっている．また，脳脊髄液 $A\beta$ 42/40 比の測定は，抗アミロイド β 抗体薬の要否を検討するための検査として保険収載されている．実臨床において脳脊髄液バイオマーカー検査を行う際には，「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン」を参照すること．

認知症各病型における代表的な脳脊髄液バイオマーカーの変化を表に示した．Lewy 小体型認知症では，Alzheimer 型認知症と比較して脳脊髄液中 α -synuclein が低下していることがメタ解析により報告されているが，実用化はされていない⁹⁾．また，前頭側頭葉変性症のバイオマーカーも研究段階であり実用化されたものはない．Creutzfeldt-Jakob 病の補助診断を目的とした脳脊髄液・総タウの測定が保険収載されている．

表．認知症各病型における代表的な脳脊髄液バイオマーカーの変動

疾患名	脳脊髄液マーカー	結果	コメント
Alzheimer 型認知症	$A\beta$ 42/40	低下	脳アミロイド沈着と相関
	総タウ	上昇	神経細胞変性を反映．他の病態でも上昇することあり
	リン酸化タウ	上昇	神経原線維変化と相関 Alzheimer 型認知症に対して特異性が高い
Lewy 小体型認知症	α シヌクレイン	低下	Parkinson 病でも低下
	α シヌクレイン・シード	陽性	異常 α シヌクレインを増幅するアッセイ（SAA）で検出
前頭側頭葉変性症	リン酸化タウ/総タウ比率	FTLD-TDP で低下	
	プログランニューリン	GRN 変異保因者で低下	ハプロ不全が原因
Creutzfeldt-Jakob 病	総タウ	著増	診断目的で保険診療により測定可能
	14-3-3	増加	
	異常プリオンタンパク	陽性	RT-QuIC 法で検出

SAA: α -synuclein seed amplification assay, RT-QuIC: Real-time quaking-induced conversion

文献

- 1) Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, Halliday GM, Schott JM. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:1426-1434
- 2) Noel-Storr AH, Flicker L, Ritchie CW, Nguyen GH, Gupta T, Wood P, Walton J, Desai M, Solomon DF, Molena E, Worrall R, Hayen A, Choudhary P, Ladds E, Lancot KL, Verhey FR, McCleery JM, Mead GE, Clare L, Fioravanti M, Hyde C, Marcus S, McShane R. Systematic review of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. Alzheimers Dement 2013;9:e96-105
- 3) Agarwal R, Tripathi CB. [Diagnostic Utility of CSF Tau and Aβ\(42\) in Dementia: A Meta-Analysis](#). Int J Alzheimers Dis. 2011;2011:503293
- 4) van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van der Flier WM, Scheltens P. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med 2011;49:353-366
- 5) Wurtman R. Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Metabolism 2015;64:S47-50
- 6) 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):614-629.
- 7) 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):263-269.
- 8) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(4):535-562.
- 9) Lim X, Yeo JM, Green A, Pal S. The diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein analysis in dementia with Lewy bodies - a systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord 2013;19:851-899
- 10) 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針. 改訂第3版. 2025年3月31日.

BQ 2-10

認知症の診断に有用な血液バイオマーカーは何か

ステートメント

内科的疾患に伴う認知症を鑑別するために血液検査を実施する。血漿中リン酸化タウ pT217 は、脳内アミロイド蓄積を高精度に検出可能な血液バイオマーカーであり、実臨床への応用が進められている。

解説・エビデンス

内科的疾患に伴う認知症および認知機能低下を生じる病態を鑑別するために血液検査を行うことが推奨される。血算、血液生化学、甲状腺ホルモン、電解質、空腹時血糖、ビタミン B12、葉酸の測定が推奨される。血清梅毒検査と human immunodeficiency virus (HIV) 検査は、病歴上、診断が疑われる場合に実施する¹⁾。

認知症に対する血液バイオマーカーの開発が進んでおり、臨床応用に資する有用なデータが蓄積されている²⁾。血漿中のリン酸化タウ pT217 および pT217/Aβ42 は、実臨床で用いられている脳脊髄液 CSF Aβ42/40 と同等もしくはそれ以上の性能を示すことが国内外から報告されており³⁻⁵⁾、臨床的に活用が可能な血液バイオマーカーとして期待される。Aβ42/40 比などの血漿 Aβ 分子種比は、脳内 Aβ 蓄積と有意に相関することが報告されているが⁶⁾、その精度はリン酸化タウ pT217 および pT217/Aβ42 よりも低いことが報告されている⁷⁾。脳内 Aβ 蓄積陽性者と陰性者の血漿 Aβ42/40 比の変化量は比較的小さく、脳内 Aβ 蓄積の有無を判別する際の頑強性についての課題がある⁸⁾。

実臨床での血液バイオマーカーの活用は、認知機能低下を示す症候者に対して行い、無症候者に対して血液バイオマーカーを測定することは推奨されない⁹⁾。血液バイオマーカー検査は認知症に関する十分な経験と知識を有する関連学会の専門医が実施すべきであり、必要に応じて他の検査を組み合わせ、脳内 Aβ 蓄積について臨床的に判断する。実臨床において血液バイオマーカーを使用する際には、「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン」を参照すること⁹⁾。また、併存疾患（腎機能低下、心血管疾患、脳血管疾患など）や加齢の影響などの交絡因子の存在に留意し、血液バイオマーカーの検査結果を正しく解釈することが必要である¹⁰⁾。

上記の血液バイオマーカー以外では、リン酸化タウ pT205, pT181, pT231, 微小管結合領域 (MTBR) タウ 243, 神経フィラメント軽鎖, GFAP, ニューログラニンなどが認知症の病態を反映する血液バイオマーカーとして報告されているが¹¹⁾、未だ研究開発の段階であり、実用化までには更なるデータの蓄積が必要である。

文献

- 1) Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, Halliday GM, Schott JM. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:1426-1434
- 2) Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, et al. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. Nat Aging 3:506-519, 2023
- 3) Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlsson N, et al. [Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care.](#) JAMA 332:1245-1257, 2024
- 4) Niimi Y, Janelidze S, Sato K, et al. [Combining plasma A \$\beta\$ and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly.](#) Alzheimers Res Ther 16:115, 2024
- 5) Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, et al. [Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests.](#) Nat Med 30:1085-1095, 2024
- 6) Brand AL, Lawler PE, Bollinger JG, et al. [The performance of plasma amyloid beta measurements in identifying amyloid plaques in Alzheimer's disease: a literature review.](#) Alzheimers Res Ther 14:195, 2022
- 7) Schindler SE, Petersen KK, Saef B, et al. [Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology.](#) Alzheimers Dement. 20:8074-8096, 2024
- 8) Rabe C, Bittner T, Jethwa A, et al. [Clinical performance and robustness evaluation of plasma amyloid- \$\beta_{42/40}\$ prescreening.](#) Alzheimers Dement 19:1393-1402, 2023
- 9) 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針. 改訂第3版. 2025年3月31日.
- 10) Mielke MM, Dage JL, Frank RD, et al. [Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community.](#) Nat Med 28:1398-1405, 2022
- 11) Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. [Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation.](#) Lancet Neurol 21:66-77, 2022

BQ 2-11

認知症の診断の際に留意すべき身体的・神経学的所見は何か

ステートメント

認知症を診断するプロセスにおいて身体的診察および神経学的診察を行う。身体的診察により、内科的疾患に伴う治療可能な認知症の診断につながることもある。神経学的診察で得られた所見は、変性性認知症の病型診断の鑑別に有用である。

解説・エビデンス

認知症を診断する最初のステップにおいて身体的診察および神経学的診察を実施する¹⁾。

身体的診察としては、1) 頭髪、皮膚、2) 眼瞼結膜、瞳孔、3) 口腔粘膜、咽頭、舌、4) 頸部：リンパ節、甲状腺、血管雑音の聴取、5) 脈拍と血圧、6) 胸部、7) 腹部、8) 四肢：皮膚、関節、浮腫の有無について確認する¹⁾。頸部の血管性雑音、脈拍不整は脳血管病変の存在を示唆する。難聴など聴覚障害を伴う耳鼻科的疾患の有無に留意する。脱毛、甲状腺腫脹、下肢の非圧痕性（non-pitting）浮腫は甲状腺機能低下症で認められる。結節性紅斑、口腔内アフタ、陰部潰瘍は神経 Behçet 病で見られる身体所見である。アステレキシスは肝性脳症で認められる。

神経学的診察としては、1)意識レベル、2)認知機能検査、3)脳神経領域、4)四肢の運動系、5)深部腱反射と病的反射、6)不随意運動、7)感覚系、8)姿勢・歩行、9)自律神経系について調べる^{2, 3)}。意識障害の有無はせん妄との鑑別に必要である。半盲があれば脳血管性病変が脳内に生じている可能性がある。検眼鏡を用いて眼底を観察し乳頭浮腫があれば、頭蓋内圧亢進を生じる頭蓋内病変の存在を考慮する。対光反射が減弱していて輻輳反射が保たれる Argyll Robertson 瞳孔は神経梅毒を疑う所見である。垂直性眼球運動障害は進行性核上性麻痺で認める。眼球運動制限と複視は Wernicke 脳症で認められる。肢節運動失行、観念運動性失行は大脳皮質基底核変性症（CBD）で認める。舌の萎縮、線維束攣縮は認知症を伴う運動ニューロン疾患で認められる。舞踏運動は Huntington 病、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）で認める。安静時振戦は Lewy 小体型認知症や Parkinson 病で認められる。ミオクロームスは Creutzfeldt-Jacob 病、大脳皮質基底核変性症、Alzheimer 型認知症などで認められる。把握反射や吸引反射などの前頭葉徴候は、前頭側頭葉変性症の患者で認められる。四肢遠位部の感覚障害はビタミン B₁₂ 欠乏症による末梢神経障害で生じる。深部知覚障害は神経梅毒による脊髄癆や亜急性連合性変性症で認められる。小刻み歩行とすくみ足歩行は Lewy 小体型認知症に特徴的な歩行である。開脚位のすり足歩行は正常圧水頭症で見られる歩行である。起立性低血圧、排尿障害、便秘などの自律神経障害は Lewy 小体型認知症で認められる⁴⁾。

文献

- 1) Dementia (Fourth edition) David Ames, Alistair Burns, John O'Brien (編) 2010 , CRC Press
- 2) 神経内科ハンドブック. 第4版-鑑別診療と治療 水野美邦 (編) 医学書院
- 3) 神経診断学を学ぶ人のために. 第2版. 柴崎 浩. 医学書院
- 4) [Idiaquez J](#), [Roman GC](#). Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias. [J Neurol Sci](#). 2011 15;305:22-27.

BQ 2-12

認知症の診断に影響を及ぼす薬剤はどのようなものがあるか

ステートメント

認知機能低下の背景に薬剤が影響している可能性を念頭に置き、服薬内容を確認する。高齢者、肝・腎機能低下、多剤併用の際に薬剤性の認知機能低下が生じやすい。

解説・エビデンス

薬剤による認知機能低下には次のような特徴がある¹⁻³⁾。1) 注意力低下が目立つ、2) 薬物服用による認知機能障害の経時的変化がみられる、3) せん妄に類似した症状を呈することがある、4) 薬剤中止により認知機能障害が改善する、5) 薬剤の過剰投与により認知機能が悪化する。高齢者、肝・腎機能低下、多剤併用の際に薬剤性の認知機能低下が生じやすい。また、Alzheimer 型認知症などの変性性認知症、脳血管障害、Parkinson 病などの神経疾患は、薬剤誘発性の認知機能障害の発現閾値を低下させる。

認知機能障害を呈する患者の中で薬剤と関連すると思われる割合は2～12%と推定される²⁾。ただし薬剤と認知機能障害の因果関係を証明することが困難な場合も少なくない。幾つかの薬剤はせん妄を起こしうることに留意する。入院中の高齢者で認められるせん妄の11～30%は薬剤性であると報告されている²⁾。

認知機能低下を誘発しやすい薬剤のカテゴリー（表1）を示した。向精神薬の中では抗コリン作用を有するフェノチアジン系抗精神薬、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬、三環系抗うつ薬が認知機能低下を招きやすい。そのほか、抗 Parkinson 病薬、オピオイド系鎮痛薬、NSAIDs、神経障害性疼痛治療薬（プレガバリン・ミロガバリン）や副腎皮質ステロイドは認知機能低下を起こしやすい薬物である。その他に注意すべき薬剤としては、一部の降圧薬、抗不整脈薬、ジギタリス、利尿薬などの循環器病薬、抗菌薬・抗ウイルス薬、抗腫瘍薬、抗コリン作用を有する過活動膀胱薬、抗喘息薬や抗コリン作用や抗ヒスタミン作用を有する消化器病薬がある。

高齢者における抗コリン薬は認知機能低下および認知症発症のリスクを上昇させることが報告されている⁴⁾。抗コリン薬による認知機能障害としては、記銘力低下、注意力低下、せん妄が挙げられ、特に高齢者で生じやすい⁵⁾。

ベンゾジアゼピン系薬剤は、辺縁系および大脳皮質のベンゾジアゼピン受容体と関連し、GABA 受容体機能を亢進させ、これらの部位の神経過剰活動を抑制させると考えられている。GABA-ベンゾジアゼピン受容体は海馬を中心に分布しているため、ベンゾジアゼピン系薬剤により海馬の記憶機能が抑制され記憶障害が生じると考えられている。ベンゾジアゼピン系薬剤の長期服用により生じる認知機能障害として、空間認知障害、言語性記憶および注意力の障害が報告されている⁶⁾。また、ベンゾジアゼピン系薬剤の内服は、認知症のリスクになることがメタ解析により報告されている⁷⁾。

高齢者に対する多剤併用や過剰投与の適正化を図る目的で作成された「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」⁸⁾や「高齢者の医薬品適正使用の指針(各論編(療養環境別))」⁹⁾がある。また、日本老年医学会より「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2025」が発刊されており、高齢者に対する処方における注意点について参照されたい¹⁰⁾。また、独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」のホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から医療用医薬品の添付文書の閲覧が可能であり、個々の薬剤の有害事象を検索することができる¹¹⁾。

表1. 認知機能低下を誘発しやすい薬剤

➤ 向精神薬	➤ 向精神薬以外の薬剤
抗精神病薬	抗 Parkinson 病薬
催眠薬	抗てんかん薬
鎮静薬	循環器病薬(ジギタリス, 利尿薬, 一部の降圧薬など)
抗うつ薬	鎮痛薬(オピオイド, NSAIDs)
	副腎皮質ステロイド
	抗菌薬, 抗ウイルス薬
	抗腫瘍薬
	抗泌尿器病薬(過活動膀胱治療薬)
	消化器病薬(H ₂ 受容体拮抗薬, 抗コリン薬)
	抗喘息薬
	抗アレルギー薬(抗ヒスタミン薬)

文献

- 1) Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Larson EB, Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. Ann Intern Med. 1987 107:169-73
- 2) Moore AR, O'Keeffe ST. [Drug-induced cognitive impairment in the elderly](#). Drugs Aging. 1999 ;15:15-28
- 3) 篠原もえ子, 山田正仁. 薬剤による認知機能障害. BRAIN & NERVE 2012;12:1405-1410
- 4) Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, Ancelin ML. [Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study](#). Arch Intern Med. 2009;169:1317-24
- 5) Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med 2008;168:508-513
- 6) Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. [Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study](#). BMJ. 2012;345:e6231.
- 7) Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. [Association between Benzodiazepine use and dementia: A meta-analysis](#). PLoS One. 2015;10:e0127836
- 8) https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf
- 9) <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000568037.pdf>
- 10) 高齢者の安全な薬物治療ガイドライン 2025. 日本老年医学会・高齢者の安全な薬物療法ガイドライン作成委員会編. メジカルビュー社
- 11) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医療用医薬品の添付文書情報」
http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

BQ 2-13

認知症の診療に有用な遺伝学的検査は何か

ステートメント

Mendel 遺伝形式をとる遺伝性認知症の原因遺伝子が同定されており，病的バリエーションを同定することで診断を確定することが可能である．*APOE* 遺伝型を Alzheimer 型認知症の補助診断として実施することは推奨されない．抗アミロイド β 抗体薬の有害事象として生じる ARIA の発生頻度は *APOE* 遺伝型の影響を受けることから，抗アミロイド β 抗体薬の投与候補者に対して *APOE* 遺伝学的検査を実施する臨床的意義がある．

解説・エビデンス

Mendel 型遺伝形式を呈する家族性認知症の原因遺伝子を表に示した．原因遺伝子に病的変バリエーションが同定された場合，診断は確定される．家族性 Alzheimer 病の原因遺伝子として *PSEN1*，*PSEN2*，*APP* が知られており，本邦でも 100 例以上の症例が報告されている¹⁾．病的バリエーションを有する家族性 Alzheimer 病は 40 歳～50 歳代に発症することが多い^{1,2)}．家族性 Lewy 小体型認知症の原因遺伝子としては *SNCA* のミスマッチ変異および重複変異がある．前頭側頭葉変性症 (FTLD) の原因遺伝子は複数報告されており，遺伝子診断アルゴリズムが提唱されている (図 1)³⁾．本邦遺伝性 FTLD では *MAPT* の病的バリエーションの頻度が多く，*PGRN* 変異はまれである¹⁾．

疾患の罹患しやすさを規定する感受性遺伝子としては Alzheimer 型認知症の *APOE* 多型がある⁴⁾．Alzheimer 型認知症患者では *APOE* $\epsilon 4$ の頻度が高い．日本人多数例を用いた解析によると，44～59% の Alzheimer 型認知症患者は *APOE* $\epsilon 4$ が陽性である⁵⁻⁶⁾．Alzheimer 型認知症の補助診断として *APOE* 多型を検査することは推奨されない⁷⁾．大規模 Alzheimer 型認知症サンプルを用いたゲノムワイド関連解析が行われ，75 個の有意な感受性遺伝子が報告されたが，それぞれのオッズ比は高くない⁸⁾．

抗アミロイド β 抗体薬の有害事象として生じる ARIA は，*APOE* 遺伝型の影響を受ける．抗アミロイド β 抗体薬であるレカネマブ，ドナネマブを用いた第 3 相試験における ARIA の発生頻度は，浮腫 (E: edema)・出血 (H: hemorrhage) とともに $\epsilon 4$ ホモ接合体， $\epsilon 4$ ヘテロ接合体， $\epsilon 4$ 非保持者の順で発生頻度が高かった (図 2)^{8,9)}．特に $\epsilon 4$ ホモ接合体は，症候性 ARIA が生じる可能性が他の遺伝型と比べて相対的に高い^{9,10)}．但し，日本人を含めたアジア人では ARIA 発生頻度は相対的に低かったと報告されている¹¹⁾．*APOE* 遺伝型に基づいた ARIA 発現頻度や薬剤効果に関する情報を共有し，抗アミロイド β 抗体薬の使用に関して患者・家族との共同意思決定に活用するために，*APOE* 遺伝学的検査は臨床的な意義を有する．実臨床における *APOE* 遺伝学的検査については「認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン」を参照されたい¹²⁾．

遺伝学的検査は被検者への丁寧な説明と同意が原則であり，強要すべきではない．遺伝学的検査により

遺伝的疾患が確定されるという心理的負担や同一家系の家系員への影響を配慮すべきである¹¹⁾。必要に応じて遺伝カウンセリングの機会を提供することを考慮する。

表. Mendel 型遺伝形式をとる家族性認知症の主要な原因遺伝子

Alzheimer 型認知症

遺伝子名	略語	OMIM	遺伝子座	遺伝形式	タンパク	病理所見
Amyloid precursor protein	<i>APP</i>	104760	21q21	常染色体顕性	APP	A β , tauopathy
Presenilin 1	<i>PSEN1</i>	104311	14q24.3	常染色体顕性	Presenilin 1	A β , tauopathy
Presenilin 2	<i>PSEN2</i>	600759	1q42.13	常染色体顕性	Presenilin 2	A β , tauopathy

前頭側頭葉変性症

遺伝子名	略語	OMIM	遺伝子座	遺伝形式	タンパク	病理所見
Microtubule-associated protein tau	<i>MAPT</i>	157140	17q21.1	常染色体顕性	tau	tauopathy
Progranulin	<i>PGRN</i>	138945	17q21.32	常染色体顕性	progranulin, granulin	TDP-43 proteinopathy
Chromatin-modifying protein 2B	<i>CHMP2B</i>	609512	3p11.2	常染色体顕性	charged multivesicular body protein 2b	P62-positive inclusion
Valosin-containing protein	<i>VCP</i>	601023	9p13.3	常染色体顕性	transitional endoplasmic reticulum ATPase	TDP-43 proteinopathy
Chromosome9 open reading frame 72	<i>C9orf72</i>	614260	9p.21.2	常染色体顕性 孤発例	chromosome9 open reading frame 72	TDP-43 proteinopathy

Lewy 小体型認知症

遺伝子名	略語	OMIM	遺伝子座	遺伝形式	タンパク	病理所見
α -synuclein	<i>SNCA</i>	163890	4q21	常染色体顕性	α -synuclein	synucleinopathy

脳小血管性認知症

疾患名	遺伝子名	OMIM	遺伝子座	遺伝形式	タンパク	病理所見
CADASIL	<i>NOTCH3</i>	125310	19p13.12	常染色体顕性	Notch3	Vasculopathy of the small vessel
CARASIL	<i>HTRA1</i>	600142	10q26.13	常染色体顕性 常染色体潜性	Htra1	Vasculopathy of the small vessel

*Online Mendelian Inheritance of Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)

図 1. 遺伝性前頭側頭葉変性症の遺伝子解析アルゴリズム (文献³⁾から引用改変)

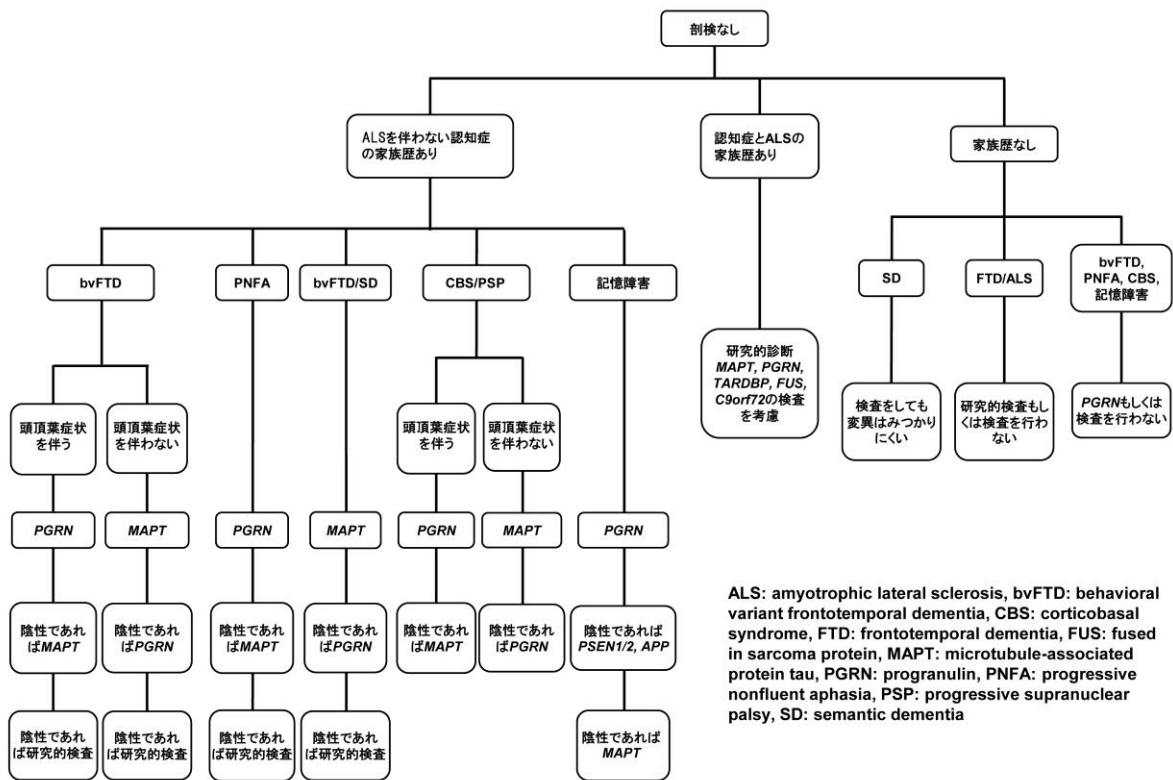
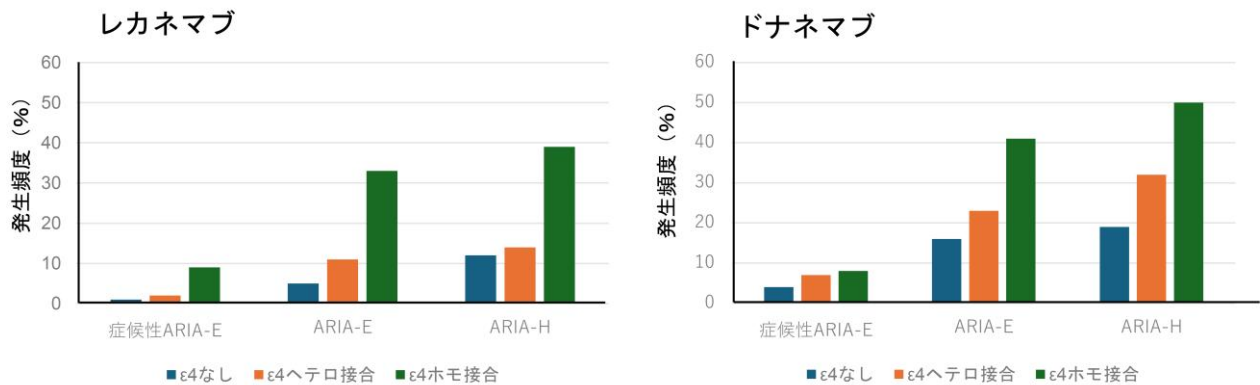


図 2. ARIA 発生頻度と APOE 遺伝型の関連 (文献^{9,10} から引用改変)



文献

- 1) Kasuga K, Kikuchi M, Tokutake T, Nakaya A, Tezuka T, Tsukie T, Hara N, Miyashita A, Kuwano R, Ikeuchi T. [Systematic review and meta-analysis of Japanese familial Alzheimer's disease and FTDP-17](#). J Hum Genet. 2015;60:281-283
- 2) Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. [Genetic insights in Alzheimer's disease](#). Lancet Neurol. 2013;12:92-104
- 3) Pelicano Paulos J, Massano J. Clinical, genetic and neuropathological features of frontotemporal dementia: an update and guide. Acta Med Port 2013;26:392-401
- 4) Howard KL, Filley CM. Advances in genetic testing for Alzheimer's disease. Rev Neurol Dis 2009;6:26-32
- 5) Miyashita A, Obinata A, Hara N, Mitsumori R, Kaneda D, Hashizume Y, Sano T, Takao M, Gabdul Khaev R, Tada M, Kakita A, Arakawa A, Morishima M, Murayama S, Saito Y, Hatsuta H, Matsubara T, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Sone J, Yoshida M, Yamaguchi H, Tsukie T, Hasegawa M, Kasuga K, Kikuchi M, Akatsu H, Kuwano R, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Niida S, Ozaki K, Ikeuchi T. [Association of rare APOE missense variants with Alzheimer's disease in the Japanese population](#). J Alzheimers Dis. 2025;106(1):363-377.
- 6) Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Sun CK, Beckett LA, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Donohue MC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. [Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials](#). Alzheimers Dement. 2018;14(8):1077-1087.
- 7) Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, Strecker MN, Roberts JS, Burke W, Mayeux R, Bird T; American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. [Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors](#). Genet Med. 2011 Jun;13(6):597-605
- 8) Bellenguez C, et al. [New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias](#). Nat Genet. 2022.
- 9) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023;388:9-21.
- 10) Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330:512-527.
- 11) Chen C, Katayama S, Lee JH, Lee JY, Nakagawa M, Torii K, Ogawa T, Dash A, Irizarry M, Dhadda S, Kanekiyo M, Hersch S, Iwatsubo T. [Clarity AD: Asian regional analysis of a phase III trial of lecanemab in early Alzheimer's disease](#). J Prev Alzheimers Dis. 2025;12(5):100160.
- 12) 認知症に関する APOE 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン. 2025 年 3 月 31 日
- 13) Cassidy MR, Roberts JS, Bird TD, Steinbart EJ, Cupples LA, Chen CA, Linnenbringer E, Green RC. [Comparing test-specific distress of susceptibility versus deterministic genetic testing for Alzheimer's disease](#). Alzheimers Dement. 2008;4:406-413

検索日

検索式

■■■第 3 章■■■

治療

BQ3A-1

（神経変性疾患による）認知症治療の際の原則は何か

ステートメント

認知症の治療は、当事者や家族が安心して将来にそなえられるよう診断後支援を行いながら、薬物療法と非薬物療法を組み合わせで行う。

認知機能低下を抑える治療に加えて、行動・心理症状の多面的な評価と治療を行い、日常生活動作や生活の質の維持・向上を目指す。

解説・エビデンス

認知症（本項目では神経変性疾患による認知症を指す）は、発症する前からのリスク低減の観点が重要である。様々な修正可能な因子があり、それらに対する介入を行う。¹⁾ (Livingston, 2024)

発症後は治療と並行して当事者や家族への支援（診断後支援）が求められる。²⁾ (鎌田, 2023)

認知症は進行性の疾患であり、早期の診断と治療導入を心がける。治療には薬物療法（図 1）と非薬物療法があり、その対象となる症状は認知機能障害、BPSD、合併症治療の 3 つに大別される。

1. 認知機能障害

薬物療法に関して、これまでわが国では Alzheimer 病による認知症に対してコリンエステラーゼ阻害薬と NMDA 受容体拮抗薬が、Lewy 小体型認知症に対してコリンエステラーゼ阻害薬が使用可能であった。加えて、2023 年末に疾患修飾薬レカネマブが保険適用となり、Alzheimer 病による軽度認知障害に対しても薬物療法の道が開かれた。

非薬物療法は様々な種類があり、認知機能に関して好影響が報告されている。^{3) 4)} (Liang, 2019, Folkerts, 2017)

2. 行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)

治療の最初のステップは精査である。身体所見や精神現症の把握、服薬内容や身体・精神の既往歴の聴取、諸検査結果の評価、もともとの認知機能や日常生活動作 (activities of daily living, ADL) の把握を行う。背景となる病態が理解でき、改善可能なものがあれば対応する。例えば、原因となり得る身体疾患の治療や処方の整理を行うだけで BPSD が改善することもある。さらに、個々の BPSD の詳細な内容や生じるタイミング、場所、きっかけを聴取し、BPSD を惹起しやすい心理・身体・環境要因を同定する。介護の量・質や介護者との関係性、生活上の刺激の過小・過多、自宅や施設の構造など様々な要因が BPSD を起こし得るため、家族等の介護者への教育やサポート、環境調整などが重要である。

治療は常に非薬物療法が薬物療法に優先される⁵⁾ (Bessey, 2019)。薬物療法は、十分な非薬物療法にてもなお奏功しない場合や緊急性がある場合に考慮される。緊急性がある場合とは、攻撃性や焦燥感により自傷他害の恐れが生じたり患者自身に深刻な苦痛をもたらしたりする場合、あるいは精神症状が危険や著しい苦痛を引き起こす場合、またはうつ病や重度の持続性抑うつ症や気分変調をきたす場合などを指す⁶⁾ (Watt et al, 2024)。薬物療法を行う際には、転倒や死亡リスク上昇などの深刻な有害作用⁶⁾と治療上の効果とを勘案し、十分なインフォームドコンセントを得てから行う。今般、「アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動」に対してブレクスピプラゾ

ールが保険適応となったが、その他の向精神薬については適応外使用となることについても説明と同意を得る。抗精神症薬を含む向精神薬治療を開始した後は、継続的に効果や副作用を評価する。副作用を認める場合、BPSDが消退した場合、あるいは治療が無効の場合は投与を中止する⁶⁾。また、BPSDが安定した場合は、症状再燃に注意しながら1-2週間ごとに25-50%程度の投与量漸減を試みる⁶⁾。BPSD治療のフローを図2に示す。

3. 合併症治療

合併症として、認知症の原疾患に伴う神経症状（パーキンソン症状など）、原疾患と加齢に伴う合併症（せん妄、嚥下障害、転倒・骨折、肺炎、排尿障害、便秘など）、その他の身体合併症（高血圧、糖尿病、脂質異常症など）が挙げられ、これらの治療も並行して行う。

4. 当事者や家族への支援（診断後支援）

診断後支援とは要約すれば全人的かつ統合的なケアの継続である。診断後支援のフローを図3に示す。

⁷⁾ (Low, 2023)

英国のNICEガイドンス（National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines）⁸⁾でも、診断直後からのニーズに応じた緩和ケアの提供と、介護者へのサポートを行うよう推奨している。

1) 緩和ケアはエンドオブライフのケアのみを意味するものではなく、早期からのコミュニケーション方法や症状のマネジメント、心理社会的支援、ケアプランニング、家族支援などが含まれる⁹⁾。(Kluger, 2023)

2) 介護者負担やストレス軽減のサポートには心理学的助言、心理教育、トレーニングコースなど様々な介入がある。質の高いエビデンスは不足しているものの、複数の支援が提供される場合、能動的学習の機会を提供する場合に介入が効果的である可能性が高いと報告しており¹⁰⁾ (Jackson, 2017)、近年わが国でも同様の報告がみられる^{11) 12)} (Tamura, 2023, Seike, 2021)

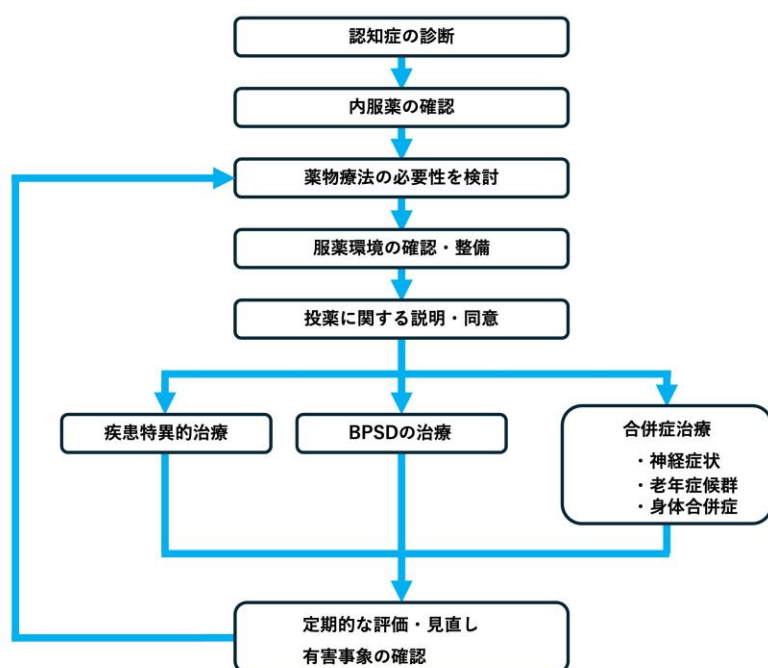


図1. 認知症の薬物療法フローチャート

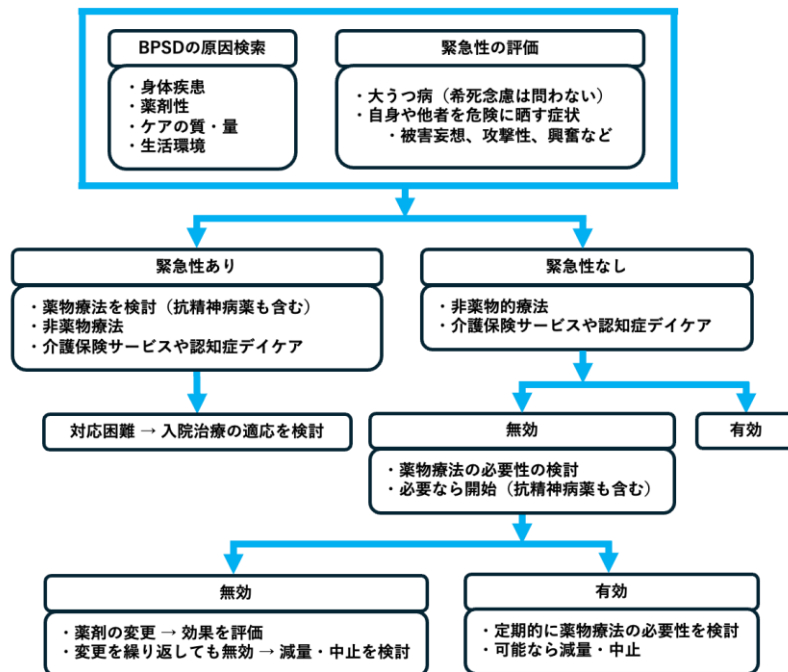
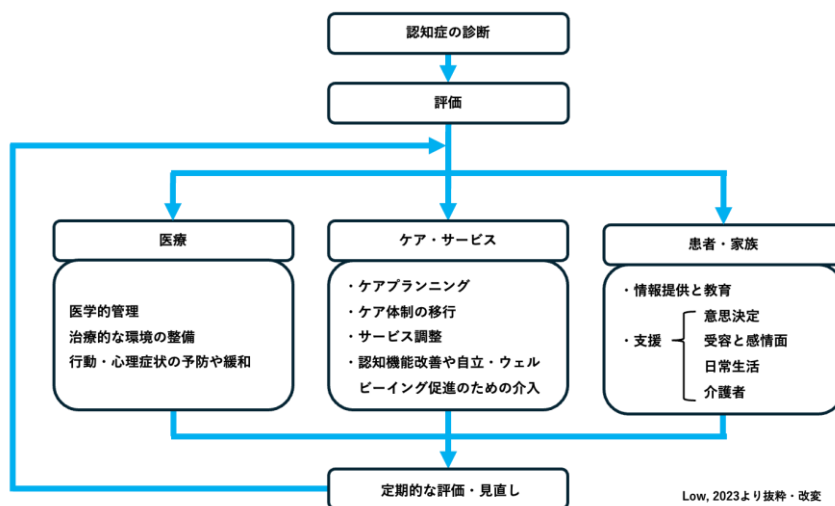


図 2. BPSD の治療方針のフローチャート
疾患特異的な治療は症例ごとに適切な時期に開始する



Low, 2023より抜粋・改変

図 3. 診断後支援のフローチャート

文献

- 1) Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*. 2024;404(10452):572-628. doi:10.1016/S0140-6736(24)01296-0
- 2) 鎌田松代. 家族の立場から認知症の課題を考える. *医学のあゆみ*. 2023;287(13):1122-1124.
- 3) Liang J hong, Lin L, Wang Y quan, et al. Non-pharmacological therapeutic strategy options for patients with dementia based on cognitive function—A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2019;56:100965. doi:10.1016/j.arr.2019.100965
- 4) Folkerts AK, Roheger M, Franklin J, et al. Cognitive interventions in patients with dementia living in long-term care facilities: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;73:204-221. doi:10.1016/j.archger.2017.07.017
- 5) Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(8):66. doi:10.1007/s11920-019-1049-5
- 6) Watt JA, Porter J, Tavilsup P, et al. Guideline Recommendations on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2024;25(5):837-846.e21. doi:10.1016/j.jamda.2024.03.007
- 7) Low LF, Gresham M, Phillipson L. Further development needed: models of post-diagnostic support for people with dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2023;36(2):104. doi:10.1097/YCO.0000000000000848
- 8) Recommendations | Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers | Guidance | NICE. Published June 20, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/chapter/Recommendations#supporting-carers>
- 9) Kluger BM, Hudson P, Hanson LC, et al. Palliative care to support the needs of adults with neurological disease. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):619-631. doi:10.1016/S1474-4422(23)00129-1
- 10) Jackson GA, Browne D. Supporting carers of people with dementia: What is effective? *BJPsych Adv*. 2017;23(3):179-186. doi:10.1192/apt.bp.113.011288
- 11) Tamura NT, Shikimoto R, Nagashima K, et al. Group multi-component programme based on cognitive behavioural therapy and positive psychology for family caregivers of people with dementia: a randomised controlled study (3C study). *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. 2023;23(1):141-156. doi:10.1111/psyg.12919
- 12) Seike A, Sumigaki C, Takeuchi S, et al. Efficacy of group-based multi-component psycho-education for caregivers of people with dementia: A randomized controlled study. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(7):561-567. doi:10.1111/ggi.14175

検索日

Pubmed 2024 年 4 月 13 日

医中誌 2024 年 4 月 14 日

検索式

((("dementia/therapy"[MeSH Major Topic] OR "cognition disorders/therapy"[MeSH Major Topic] OR "memory disorders/therapy"[MeSH Major Topic] OR (("Dementia"[MeSH Major Topic] OR "Cognition Disorders"[MeSH Major Topic] OR "Memory Disorders"[MeSH Major Topic])) AND "Therapeutics"[MeSH Terms]) OR ((("Dementia"[Title] OR "cognition disorder*"[Title] OR "cognitive disorder*"[Title] OR "memory disorder*"[Title] OR "neurodegenerative disorder*"[Title] OR "neurodegenerative disease*"[Title]) AND ("therapy"[Title] OR "therapeutic"[Title] OR "treatment"[Title]))) AND ("Primary Health Care"[MeSH Terms] OR "Clinical Decision-Making"[MeSH Terms] OR "Family Support"[MeSH Terms] OR "Family"[MeSH Terms] OR "Principle-Based Ethics"[MeSH Terms] OR "Decision Making"[MeSH Terms] OR ("principle*"[Title] OR "rule*"[Title] OR "strateg*"[Title] OR "algorithm*"[All Fields] OR "attitude*"[Title] OR "management*"[Title] OR "fundamental*"[Title] OR "basic*"[Title] OR "operati*"[Title] OR "care"[Title]))) AND ((y_10[Filter]) AND (booksdocs[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))

(認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI OR 記憶障害/MTH OR 記憶障害/TI) AND ((SH=予防, 治療, リハビリテーション) OR (予防/MTH OR 予防/TI OR 治療/MTH OR 治療/TI OR リハビリテーション/MTH OR リハビリテーション/TI OR 社会的支援/MTH OR 社会的支援/TI OR 患者管理/MTH OR 患者管理/TI OR インフォームドコンセント/TH OR インフォームドコンセント/TI OR 生活の質/TI OR “生活の質”/TI OR “Quality of Life”/TI OR “QOL”/TI OR “原則”/TI OR “戦略”/TI OR “診断後”/TI OR “サポート”/TI OR 家族介護者/MTH OR 家族介護者/TI OR 家族/MTH OR 家族/TI OR 包括医療/MTH OR 包括医療/TI OR アフターケア/MTH OR アフターケア/TI OR 患者ケア計画/MTH OR 患者ケア計画/TI OR ケアマネジメント/MTH OR ケアマネジメント/TI OR “マネジメント”/TI OR ケアプラン/MTH OR ケアプラン/TI OR “ケア”/TI)) AND (PT=解説, 総説, 図説, Q&A, 講義)
ハンドサーチを加えた。

BQ3A-2

認知症の薬物療法（BPSD の薬物療法以外）に使われる薬剤にはどのようなものがあるか

ステートメント

認知症の薬物治療には従来、症状改善薬としてコリンエステラーゼ阻害薬と NMDA（N-Methyl-D-Aspartate）受容体拮抗薬が主に使われてきた。2023 年 12 月に、本邦で初の抗アミロイド β 抗体薬が認可された。

解説・エビデンス

本邦で保険適用されている認知症に対する薬剤は、従来コリンエステラーゼ阻害薬、NMDA（N-Methyl-D-Aspartate）受容体拮抗薬の 2 種類であったが、抗アミロイド β 抗体薬のレカネマブ（2023 年 12 月より保険適用）およびドナネマブ（同 2024 年 11 月より）が新たに認可された。

コリンエステラーゼ阻害薬はドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの 3 種類、NMDA 受容体拮抗薬にはメマンチンの 1 種類がある。これらはいずれも症状改善薬で、適用病名は「アルツハイマー型認知症」（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチン）と「レビー小体型認知症」（ドネペジル）である（表 1）。コリンエステラーゼ阻害薬はシナプス間隙のアセチルコリン濃度の上昇¹⁾、メマンチンはグルタミン酸の NMDA 受容体への過剰な結合の抑制¹⁾を通じてその作用を発揮すると考えられている。

一方、抗アミロイド β 抗体薬はアミロイド β を除去することで Alzheimer 病の病理学的変化に対して直接作用し、病状の進行を緩和する薬剤である²⁾。適用病名は「アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症」で、軽度認知障害に対して適用となった初の薬剤である（表 2）。

なお、コリンエステラーゼ阻害薬、NMDA 受容体拮抗薬の投与経路は内服あるいは貼付だが、抗アミロイド β 抗体薬は静脈注射である。

表 1 症状改善薬

薬剤名	適用病名	用法・用量
ドネペジル	アルツハイマー型認知症 レビー小体型認知症	1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量する。 高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。 なお、症状により適宜減量する。 貼付剤は27.5mgを貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者には27.5mgで4週間以上経過後、55mgに増量する。 なお、症状により適宜減量する。
ガランタミン	軽度および中等度の アルツハイマー型認知症	1日8mg（1回4mgを1日2回）から開始する。 4週間後に1日16mg（1回8mgを1日2回）に増量する。 症状に応じて1日24mg（1回12mgを1日2回）まで増量できるが、変更前の用量で4週間以上投与した後に増量する。
リバスチグミン	軽度および中等度の アルツハイマー型認知症	1日1回4.5mgから開始する。 4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量は18mgを貼付する。 患者の状態に応じて1日1回9mgを開始用量とし、4週後に18mgに増量もできる。 背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。 持続放出性製剤 原則として開始時は4日間貼付する。以後、週2回、1枚を3-4日ごとに1回（週2回、原則固定した曜日に）貼り替える。 1回25.92mgから開始し、4週後に51.84mgに増量する。 貼付部位は1日1回の貼付剤と同様。
メマンチン	中等度および高度のアル ツハイマー型認知症	1日1回5mgから開始。1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mgを投与する。

表 2 抗アミロイドβ抗体薬

薬剤名	適用病名	用法・用量
レカネマブ	アルツハイマー病による 軽度認知障害および軽度 の認知症	10mg/kgを2週間に1回、約1時間かけて点滴静注する。
ドナネマブ	アルツハイマー病による 軽度認知障害および軽度 の認知症	初回は350mg、2回目は700mg、3回目は1050mg、その後は1回 1400mgを4週間隔で、少なくとも30分かけて点滴静注する。

文献

1) Stahl SM, Morrisette D. Stahl’s Illustrated Alzheimer’s Disease and Other Dementias . Cambridge: Cambridge University Press; 2018

2) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease. N Engl J Med ;388(1):9–21.

検索日

2024 年 6 月 17 日

検索式

((("dementia/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "cognition disorders/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR "memory disorders/drug therapy"[MeSH Major Topic] OR ("Dementia"[MeSH Major Topic] OR "Cognition Disorders"[MeSH Major Topic] OR "Memory Disorders"[MeSH Major Topic])) AND "Drug Therapy"[MeSH Terms]) OR (("Dementia"[Title] OR "cognition disorder*"[Title] OR "cognitive disorder*"[Title] OR "memory disorder*"[Title] OR "neurodegenerative disorder*"[Title] OR "neurodegenerative disease*"[Title]) AND ("pharmacotherap*"[Title] OR "pharmacotherapeutic*"[Title] OR "drug treatment*"[Title] OR "drug therap*"[Title]))) NOT ("BPSD"[Title] OR "Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia"[Title] OR "neuropsychiatr*"[Title])) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])

(認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI OR 記憶障害/MTH OR 記憶障害/TI) AND ((SH=薬物療法) OR (薬物療法/MTH OR 薬物療法/TI OR 薬理作用/MTH OR 薬理作用/TI OR 薬物治療/TI OR 治療薬/TI)) AND (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義)

BQ3A-3

認知症治療に使われる薬剤（BPSD の薬物療法以外）の有害事象には何があるか

ステートメント

コリンエステラーゼ阻害薬では消化器症状が頻度の高い副作用である。徐脈や心ブロック、失神などの重篤な心血管系副作用もあり得る。メマンチンではめまい、傾眠に注意する。抗アミロイドβ抗体薬の副作用としてはARIA（amyloid-related imaging abnormalities）やinfusion reactionが知られている。

解説・エビデンス

コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）で発現頻度の高い副作用は食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状である。嘔気嘔吐は用量依存傾向があり¹⁾、減量や制吐薬の投与で対応可能なことがある²⁾。貼付剤は低用量（リバスチグミン 9mg）では比較的消化器症状が少ない可能性があるが³⁾、通常用量（リバスチグミン 18mg³⁾、ドネペジル 27.5mg⁴⁾）ではそのエビデンスは乏しい。重大な副作用としてQT延長、徐脈、心ブロック、失神などの心血管系副作用があるが、徐脈が1.5-2倍になるとの報告⁵⁾以外に正確なリスクは明らかではない⁶⁾。これらを発症した場合は直ちに投与を中止し適切に処置を行う²⁾。貼付剤では、接触性皮膚炎、発疹、掻痒症などが起こることがあり、使用の一時中止や必要に応じてステロイドや抗ヒスタミンなどの外用剤で対応する²⁾。その他、転倒や骨折、偶発的な怪我のリスクはプラセボと比較し有意差は無いとの報告がある⁷⁾。薬理学的にコリンエステラーゼ阻害薬は気管支喘息や閉塞性肺疾患の悪化をきたし得るが、そのエビデンスは乏しく、使用者と非使用者とで有意差が無かったとのコホート研究がある⁸⁾。また、投与により不眠や焦燥などが生じたり、既存の行動心理症状が悪化したりする場合は、投与中止が選択肢となる。

メマンチンの主な副作用はめまい、便秘、頭痛、高血圧などである⁹⁾。市販後調査では傾眠もめまいと同程度の頻度で報告された¹⁰⁾。添付文書上は重大な副作用として痙攣や失神の記載がある。めまいは国内臨床試験で投与中止に至る例を約22%認めたが、その他は無処置、休薬、減量、治療薬投与などにより症状が軽減・消失し投与継続が可能であった²⁾。めまい、傾眠は投与初期（1ヶ月以内）に出現することが多く、また投与継続とともに軽快する可能性があり、軽度であれば無処置で慎重に経過観察する。傾眠の場合は投与タイミングを朝でなく夕にする、クレアチニンクリアランス 30ml/分未満の場合は維持量を10mgに減量する、介護者に副作用についてよく説明しておく、などが重要である²⁾。

抗アミロイドβ抗体薬の注意すべき副作用として amyloid-related imaging abnormalities（ARIA）、infusion reaction が挙げられるが、詳細は6章（Alzheimer病）を参照されたい。

表1 コリンエステラーゼ阻害薬の代表的な副作用リスク ¹¹⁾
(Alzheimer 型認知症のデータ)

副作用	オッズ比 (対プラセボ, 95%信頼区間)
腹痛	1.95 [1.46, 2.61]
食欲不振	3.75 [2.89, 4.87]
下痢	1.91 [1.59, 2.30]
嘔気	4.87 [4.13, 5.74]
嘔吐	4.82 [3.91, 5.94]
体重減少	2.99 [1.89, 4.75]
失神	1.90 [1.09, 3.33]
頭痛	1.56 [1.27, 1.91]
めまい	1.99 [1.64, 2.42]
不眠	1.49 [1.12, 2.00]
焦燥	0.95 [0.57, 1.56]
骨折	0.96 [0.53, 1.74]
偶発的な怪我	1.35 [0.86, 2.10]

表2 メマンチンの代表的な副作用リスク¹²⁾
(中等度から重度 Alzheimer 型認知症のデータ)

副作用	リスク比 (対プラセボ, 95%信頼区間)
めまい	1.59 [1.28, 1.98]
頭痛	1.29 [1.00, 1.66]
高血圧	1.76 [1.14, 2.70]
焦燥	0.84 [0.71, 1.01]
下痢	0.82 [0.66, 1.02]
転倒	0.98 [0.41, 2.44]
不眠	0.93 [0.73, 1.20s]
偶発的な怪我	0.81 [0.62, 1.05]

文献

- 1) Takeda A, Loveman E, Clegg A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(1):17–28.
- 2) 下濱俊. 抗認知症薬. *日本臨床* [Internet]. 2019;77(増刊 3):330–6.
- 3) Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep;9(9):CD001191.
- 4) Nakamura Y, Kim R, Nishiyama K, et al. Efficacy and safety of a transdermal donepezil patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, multicenter, double-blind, parallel group, non-inferiority study. *Geriatrics & Gerontology International* 2023;23(4):275–81.
- 5) Howes LG. Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. *Drug Saf*. 2014;37(6):391–5.
- 6) Huang Y, Alsabbagh MhdW. Comparative risk of cardiac arrhythmias associated with acetylcholinesterase inhibitors used in treatment of dementias – A narrative review. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2020;8(4):e00622.
- 7) Kim DH, Brown RT, Ding EL, et al. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(6):1019–31.
- 8) Stephenson A, Seitz DP, Fischer HD, et al. Cholinesterase inhibitors and adverse pulmonary events in older people with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant dementia: a population-based, cohort study. *Drugs Aging*. 2012;29(3):213–23.

- 9) 北村伸. 【実施診療のための最新認知症学-検査・治療・予防・支援-】薬物治療の進歩 メマンチンの適応と留意点. 日本臨床. 2017;76(増刊 1):82-7.
- 10) 本間昭, 早川晶子, 関根亨, et al. メマンチン塩酸塩のアルツハイマー型認知症患者における長期使用の安全性および有効性 メマリー錠・OD 錠長期使用に関する特定使用成績調査の 36 ヶ月データ解析結果. 老年精神医学雑誌 2017;28(6):651-62.
- 11) Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(1):CD005593.
- 12) McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD003154.

検索日

2024 年 8 月 18 日

検索式

((("Dementia/drug therapy"[Majr] OR "Cognition Disorders/drug therapy"[Majr] OR "Memory Disorders/drug therapy"[Majr]) OR (("Dementia"[Majr] OR "Cognition Disorders"[Majr] OR "Memory Disorders"[Majr]) AND "Drug Therapy"[MeSH]) OR ((("dementia"[TI] OR "cognition disorder*"[TI] OR "cognitive disorder*"[TI] OR "memory disorder*"[TI] OR "neurodegenerative disorder*"[TI] OR "neurodegenerative disease*"[TI]) AND ("pharmacotherap*"[TI] OR "pharmacotherapeutic*"[TI] OR "drug treatment*"[TI] OR "drug therap*"[TI]))) NOT (BPSD[TI] OR "Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia"[TI] OR "neuropsychiatr*"[TI]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter] OR Review[Filter]) AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[MeSH] OR "Side effect*"[TI] OR "Adverse effect*"[TI] OR "Adverse event*"[TI] OR "Toxicity"[TI]))

(認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI OR 記憶障害/MTH OR 記憶障害/TI) AND ((SH=薬物療法) OR (薬物療法/MTH OR 薬物療法/TI OR 薬理作用/MTH OR 薬理作用/TI OR 薬物治療/TI OR 治療薬/TI)) AND (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義) AND (副作用/TI)

ハンドサーチ

BQ3A-4

認知症の非薬物療法にはどのようなものがあるか

ステートメント

認知症の非薬物療法は、認知症者に対する介入と介護者に対する介入に大別される。認知症者に対する介入には、認知トレーニング、認知刺激、運動療法、作業療法、音楽療法、回想法などがある。介護者への介入には、構造化された心理教育、認知行動療法などがある。

解説・エビデンス

認知症治療のうち、薬物療法以外は、非薬物療法として一括される。非薬物療法の目的は、認知機能障害のみならず認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)、日常生活機能の改善、痛みや睡眠、生活の質 (QOL) の改善をめざすものである。認知症の非薬物療法は、認知症者に対する介入と介護者に対する介入に大別され、認知症者と介護者への介入を組み合わせで行う。認知症の非薬物療法は、表1のような多くの方法が行われている。運動療法や認知トレーニング、作業療法、音楽療法などの代表的な非薬物療法についての科学的エビデンスを表2にまとめた。非薬物療法を複数組み合わせた治療も行われており、効果が高まる可能性がある。ただし、非薬物療法は薬物療法のように二重盲検試験を適用することが難しく、さらに比較的短期間の介入が多いため、エビデンスレベルは低くなる傾向がある。そのため、今後は質の高いランダム化比較試験 (RCT) による検証や長期的効果の評価が求められる。こうした将来的な発展を見据え、関連する研究論文を広く収集した。

介護者に対する適切な介入は、燃えつきなどに対して予防的に働く。介護者に対する構造化された心理教育 (知識の学習、コミュニケーションスキル、行動マネジメント、認知行動療法などの組み合わせ) は、介護者の燃え尽きやうつを軽減させることが示されている¹。

認知症のケア理論として、認知症者を一人の人として尊重し、その人の視点や立場に立って理解しケアを行うとする考え方 (パーソンセンタードケア)²、認知症者の現実とは異なる言動を異常行動や問題行動と考えるのではなく、発露される感情や感覚を意味のあるものと考え、個性として認めようとするコミュニケーション技法 (バリデーション)³、知覚、感情、言語による包括的コミュニケーションにもとづいたケア理論 (ユマニチュード)⁴が知られている。

表 1 認知症の非薬物的介入

認知症者への介入	認知トレーニング, 認知刺激, 経皮的電気刺激療法 (経頭蓋, 末梢), 運動療法, 栄養療法, 作業療法, 音楽療法, 芸術療法, 園芸療法, 動物介在介入, ドール療法, ロボット療法, 回想法, 認知リハビリテーション, マッサージ, レクリエーション療法, 光療法, 多感覚刺激療法, 支持的精神療法, バリデーション療法, 鍼治療, 経頭蓋磁気刺激法, 筋弛緩法など
介護者への介入	心理教育, スキル訓練, 介護者サポート, ケースマネジメント, レスパイトケア, 介護者のセルフケア, 認知行動療法

表 2 非薬物療法の概説

運動療法	運動療法には多様なプログラムがあり, 有酸素運動, レジスタンストレーニング, バランストレーニング, 運動課題と認知的課題を組み合わせる二重課題運動, それらを組み合わせた複合的プログラムが含まれる. 運動療法は, 認知症者の全般的認知機能, 行動・心理症状 (BPSD), 身体機能, 生活機能 (ADL) の改善に有効であることを示す報告がある ^{5,6} .
栄養療法	葉酸補充はアルツハイマー病 (AD) 者の認知機能の改善に有効であり, 適切な用量と期間での介入が重要であることが示されている ⁷ . 認知症者の摂食・食事障害に対して栄養補助食品は, 体重増加の効果を示した ⁸ .
認知トレーニング	記憶, 注意, 問題解決など, 認知機能の特定の領域に焦点をあて, 個々の機能レベルに合わせた課題を, 紙面やコンピュータを用いて行う. 個人療法とグループ療法がある. 対照群と比較した場合, 認知トレーニングにより全般的認知機能の改善効果を示す報告がある ⁹ .
認知刺激	元来は, リアリティオリエンテーションから発展してきたもの. 認知機能や社会機能の全般的な強化を目的とした, 活動やディスカッション (通常はグループで行う) などの様々な関与を指す. 認知に焦点を当てて正しい見当識などの情報をくり返し教示する介入法としての集団リアリティオリエンテーションは, 認知刺激に属するものとする事も多い. 認知刺激により認知機能の改善や抑うつ症状の軽減を示したとの報告がある ^{10,11} .
認知リハビリテーション	個別のゴール設定を行い, その目標に向けて戦略的に, セラピストが患者や家族に対して個人療法を行う. 日常生活機能の改善に主眼が置かれ, 障害された機能を補う方法を確立する. 個別の研究で ADL の機能低下を遅延させたとの報告がある ¹² .
作業療法	日常に関連する作業により脳を刺激し, 認知症者ができる限り自立して生活を送れるよう支援すること, また, 家族介護者の負担を軽減することを目的とする. 自宅で行われる作業療法は, 認知症者の ADL, 手段的 ADL, BPSD, 生活の質 (QOL) の改善, 介護者の介助時間の短縮や QOL の改善に寄与することが報告されている ¹³ .
音楽療法	音楽を聴く, 歌う, 打楽器などの演奏, リズム運動などの方法があり, これらを組み合わせるプログラムを構成することが多い. 歌唱や楽器演奏を伴う能動的な音楽療法は, 認知機能の改善や不安や抑うつ症状の軽減効果, QOL の改善が報告されている ^{14,15,16} .
回想法	高齢者の過去の人生の歴史に焦点をあて, ライフヒストリーを聞き手が受容的, 共感

	的、支持的に傾聴することを通じて、心を支えることを目的とする。回想療法は、認知機能の改善や抑うつ症状の改善効果が報告されている ^{17,18} 。
認知行動療法	認知行動療法の「認知」とは物事の受け取り方や考え方を指し、精神状態が不安定な時に歪がちな認知を修正することで、ストレス軽減を図る精神療法の技法の1つである。認知症診療の場面では介護者に対する介入法として試みられている。認知症者の介護者を対象とした認知行動療法により、抑うつ、介護負担の低減が報告されている ^{19,20} 。
芸術療法	様々な芸術作品を創造する活動に従事することを通じて、心身の健康を回復することを目的とするもの。Mild neurocognitive disorder や major neurocognitive disorder を持つ者では、芸術療法により抑うつ症状の減少が示されている ²¹ 。認知症者を対象に、絵画や彫刻などの制作、美術鑑賞等により、QOL, BPSD, ウェルビーイングの改善が報告されている ²² 。
ロボット療法	認知症者に対するロボットケア介入の効果を調べたメタ解析では、抑うつ症状の軽減において有効性を示す報告がある ²³ 。

文献

- 1) 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 Feb;30(2):130-43. doi: 10.1002/gps.4208. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25354132 DOI: 10.1002/gps.4208
- 2) Kitwood T, Bredin K. Towards a theory of dementia care: personhood and well-being. *Ageing Soc*. 1992;12:269-87. doi: 10.1017/s0144686x0000502x. PMID: 11654434
- 3) Feil N. Validation therapy. *Geriatr Nurs*. 1992 May-Jun;13(3):129-33. doi: 10.1016/s0197-4572(07)81021-4. PMID: 1319934
- 4) Gineste Y, Marescotti R. Interest of the philosophy of humanitude in caring for patients with Alzheimer's disease. *Soins Gerontol*. 2010 Sep-Oct;(85):26-7. PMID: 21137489
- 5) de Almeida SIL, Gomes da Silva M, Marques ASPD. Home-Based Physical Activity Programs for People With Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontologist*. 2020 Nov 23;60(8):600-608. doi: 10.1093/geront/gnz176. PMID: 31858111
- 6) Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder EJ, van der Flier WM, Ossenkoppele R. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan;25:13-23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005. PMID: 26607411
- 7) Xu M, Zhu Y, Chen J, Li J, Qin J, Fan Y, Ren P, Hu H, Wu W. Effects of folic acid supplementation on cognitive impairment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evid Based Med*. 2024 Mar;17(1):134-144. doi: 10.1111/jebm.12588. PMID: 38465839
- 8) Vancampfort D, Solmi M, Firth J, Vandenbulcke M, Stubbs B. The Impact of Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions to Improve Physical Health Outcomes in People With Dementia: A Meta-Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2020

Oct;21(10):1410-1414.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2020.01.010. PMID: 32085951

- 9) Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 25;3(3):CD013069. doi: 10.1002/14651858.CD013069.pub2. PMID: 30909318
- 10) Saragih ID, Tonapa SI, Saragih IS, Lee BO. Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud*. 2022 Apr;128:104181. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104181. PMID: 35149325
- 11) Cafferata RMT, Hicks B, von Bastian CC. Effectiveness of cognitive stimulation for dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Bull*. 2021 May;147(5):455-476. doi: 10.1037/bul0000325. PMID: 34292011
- 12) Scott I, Cooper C, Leverton M, Burton A, Beresford-Dent J, Rockwood K, Butler L, Rapaport P. Effects of nonpharmacological interventions on functioning of people living with dementia at home: A systematic review of randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Oct;34(10):1386-1402. doi: 10.1002/gps.5127. PMID: 31026082
- 13) Bennett S, Laver K, Voigt-Radloff S, Letts L, Clemson L, Graff M, Wiseman J, Gitlin L. Occupational therapy for people with dementia and their family carers provided at home: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Nov 11;9(11):e026308. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026308. PMID: 31719067
- 14) Jiménez-Palomares M, Garrido-Ardila EM, Chávez-Bravo E, Torres-Piles ST, González-Sánchez B, Rodríguez-Mansilla MJ, De Toro-García Á, Rodríguez-Mansilla J. Benefits of Music Therapy in the Cognitive Impairments of Alzheimer's-Type Dementia: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024 Apr 1;13(7):2042. doi: 10.3390/jcm13072042. PMID: 38610807
- 15) Lin TH, Liao YC, Tam KW, Chan L, Hsu TH. Effects of music therapy on cognition, quality of life, and neuropsychiatric symptoms of patients with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2023 Nov;329:115498. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115498. PMID: 37783097.
- 16) Bleibel M, El Cheikh A, Sadier NS, Abou-Abbas L. The effect of music therapy on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther*. 2023 Mar 27;15(1):65. doi: 10.1186/s13195-023-01214-9. PMID: 36973733
- 17) Saragih ID, Tonapa SI, Yao CT, Saragih IS, Lee BO. Effects of reminiscence therapy in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2022 Dec;29(6):883-903. doi: 10.1111/jpm.12830. PMID: 35348260.
- 18) O' Philbin L, Woods B, Farrell EM, Spector AE, Orrell M. Reminiscence therapy for dementia: an abridged Cochrane systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Expert Rev Neurother*. 2018 Sep;18(9):715-727. doi: 10.1080/14737175.2018.1509709. PMID: 30092689.
- 19) Williams F, Moghaddam N, Ramsden S, De Boos D. Interventions for reducing levels of burden amongst informal carers of persons with dementia in the community. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Aging Ment Health*. 2019 Dec;23(12):1629-1642. doi:

10.1080/13607863.2018.1515886. PMID: 30450915.

- 20) Lee M, Ryoo JH, Chung M, Anderson JG, Rose K, Williams IC. Effective interventions for depressive symptoms among caregivers of people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Dementia (London)*. 2020 Oct;19(7):2368-2398. doi: 10.1177/1471301218822640. PMID: 30638044.
- 21) Batubara SO, Saragih ID, Mulyadi M, Lee BO. Effects of art therapy for people with mild or major neurocognitive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Arch Psychiatr Nurs*. 2023 Aug;45:61-71. doi: 10.1016/j.apnu.2023.04.011. PMID: 37544703.
- 22) Emblad SYM, Mukaetova-Ladinska EB. Creative Art Therapy as a Non-Pharmacological Intervention for Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis Rep*. 2021 May 3;5(1):353-364. doi: 10.3233/ADR-201002. PMID: 34189407
- 23) Saragih ID, Tonapa SI, Sun TL, Chia-Ju L, Lee BO. Effects of robotic care interventions for dementia care: A systematic review and meta-analysis randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2021 Nov;30(21-22):3139-3152. doi: 10.1111/jocn.15856. Epub 2021 May 26. PMID: 34041803.

検索日

2024 年 10 月 10 日

検索式

ハンドサーチ

BQ3A-5

認知症のケアにはどのようなものがあるか

ステートメント

認知症のケアは、パーソンセンタードケアの理念を基盤として、様々なケアの領域を認知症の進行段階に応じて行う。

解説・エビデンス

認知症のケアとは、認知症の人の健康やウェルビーイングを推進する種々の公的な、あるいはインフォーマルなサービスや情報を指す。認知症のケアには様々な領域があり（表1）¹⁾、その全てにおいて基盤となる理念がパーソンセンタードケアである。米国のアルツハイマー病協会(Alzheimer's Association)ではプロフェッショナルのケア提供者を対象として、これらの領域でケアを実践する際の推奨（Recommendation）を出している¹⁾（表1）。

一方で、認知症のケアに携わるインフォーマルな介護者（家族など）への負担も大きく²⁾、このような介護者へのケアも重要である。複数のレビューをレビューしたメタレビューでは、介護者のニーズとして、大きく4つのニーズ（知識・情報ニーズ、身体的・社会的・感情的サポートへのニーズ、介護者自身のケアのニーズ、被介護者に関連したケアのニーズ）が同定されている³⁾（表2）。

こうした認知症のケアは、認知症の進行段階により提供する内容が異なる。具体的には本ガイドラインBQ4C-1 から4C-6、FRQ4C-1を参照されたい。

表1 米国アルツハイマー病協会による認知症ケアの各領域における推奨（文献1より要約）

パーソンセンタードケア
認知症ケアのあらゆる面において基盤となる考え方。認知症の人を一個人として尊重し、価値観・信条・興味などの多様な側面から理解し、ケアを行う。認知症の人の視点や立場に立って、様々な行動をコミュニケーションの一形態と考え、共感的なコミュニケーションを推進する。あらゆる機会を信頼と思いやりに満ちたコミュニケーションの場とし、サポートイブなコミュニティを創造し、その人へのケアを定期的に評価し修正する。
発見と診断
加齢に伴う脳や認知機能の変化について高齢者やその家族に情報提供する。認知機能低下の徴候・症状を知り、認知機能低下が疑われれば適時に専門家に依頼する。その際に、本人や家族の心配に耳を傾け、認知症の診断がなされた時にはその理解を手助けする。
アセスメントとケアプランニング
本人・家族を含む多職種共同で行われ、適切な文書化と共有を行う。自立生活に関連する問題について、少なくとも6ヶ月毎にアセスメントし、情報収集・関係形成・教育・サポートを行う。終末期・緩和ケアも含めた身体・心理社会・経済的なウェルビーイングの最適化のためにアドバンス・ケア・プランニングを勧める。
医療的管理

医療および医療以外のケアやサポートへの障壁を下げる努力をする。医療者の役割を理解し、よくある合併症について知り、行動心理症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD）への非薬物療法の導入を援助する。薬物療法について理解し、その導入が必要な際には援助をし、定期的な見直しを医療者に提案するよう本人・家族に勧める。入院や介護者の死去などの、危機の際のプランを立てる。
情報・教育・支援 早期から介入し、介護者と共に、将来病状が進行した際に備える。少数派や社会的に不利な立場の人々のニーズにも対応する。ケアの移行期の情報提供とサポートをしっかりと行い、スマートフォンなどのデバイスも適宜利用する。
BPSD の継続的ケアと日常生活動作（Activities of Daily Living, ADL）の継続的支援 BPSD については、それを悪化させる社会的・身体的要因を特定し、それぞれの環境に応じた非薬物療法を必要に応じて変更しながら行う。ADL の支援は、認知症の人のその時点での生活上の機能や認知機能を考慮して行う。
人員配置 新しいスタッフには十分なオリエンテーションとトレーニングを行い、継続する。多職種協働を推進し、皆が関わるサポートティブなチームを形成する。本人・家族を含む関係者全員が関わり、継続的に改善する。
支持的かつ治療的な環境 ケア環境において共同体意識を醸成する。誰もが快適で尊厳を保ち、礼節や配慮のある安全なコミュニティを形成する。皆に生活や健康について選択の機会を保証し、良い関係づくりが出来る機会を提供する。
サービスの移行とコーディネート ケアの移行に関する情報を提供し、認知症の人の希望や目標を理解する。エビデンスに基づいて、多職種協働でケアの移行を援助する。

表 2 インフォーマルな介護者のニーズ(3)Table A2 を要約

知識・情報ニーズ 疾患固有の情報、日常的なケアに関する情報、適切な情報を得る方法、経済的支援や法的事項に関する情報、介護者自身の心身の健康維持に関する情報
身体的・社会的・感情的サポートへのニーズ 身体的サポート：認知症の人の ADL などの身体面に関連したサポート 社会的サポート：社会との接点維持、家族や友人からの支援、サポートグループなど 感情的サポート：メンタルヘルスケアやカウンセリングへのアクセス、ストレスマネジメントや精神的・宗教的活動の継続
介護者自身のケアのニーズ、 介護者自身の心身の健康維持を第一とし、余暇活動への参加、休息を取ることや援助を受け入れること
被介護者に関連したケアのニーズ

なお，認知症のケアの基盤の理念はパーソンセンタードケアであるが，ケアの技法としてはバリデーション療法や認知症ケアマッピングなどが知られている（表 3）。

表 3 認知症ケアの技法

バリデーション療法
認知症の人の体験を現実として受け入れることを基本原則とし，行動療法・心理療法的な手法を統合して取り入れたコミュニケーション技法。感情の表出を促しそれを受け入れ，未解決の葛藤を解消する機会を提供する ⁴⁾ 。
認知症ケアマッピング
認知症ケアマッピングは，より良質な認知症ケアを実践するための観察ツールである。訓練を受けたマッパーによるケアスタッフへの説明；観察とデータ収集；データ分析；フィードバック；行動計画の策定，の 5 段階からなる ⁵⁾ 。

文献

- 1) Fazio S, Pace D, Maslow K, Zimmerman S, Kallmyer B. Alzheimer's Association Dementia Care Practice Recommendations. The Gerontologist. 2018 ;58(suppl_1):S1–9.
- 2) Frederiksen KS, Lanctôt KL, Weidner W, Hahn-Pedersen JH, Mattke S. A Literature Review on the Burden of Alzheimer's Disease on Care Partners. Journal of Alzheimer's Disease. 2023 ;96(3):947–966.
- 3) Kinchin I, Edwards L, Adrion E, Chen Y, Ashour A, Leroi I, et al. Care partner needs of people with neurodegenerative disorders: What are the needs, and how well do the current assessment tools capture these needs? A systematic meta - review. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2022 n; 37(7):10.1002/gps.5764. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9328373/>
- 4) Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. BMJ Open. 2017 ;7(3):e012759.
- 5) Surr CA, Griffiths AW, Kelley R. Implementing Dementia Care Mapping as a practice development tool in dementia care services: a systematic review. Clin Interv Aging. 2018;13:165–177.

検索日

2024 年 10 月 13 日

検索式

PubMed

("Dementia"[MeSH] OR "Cognition Disorders"[MeSH] OR "Memory Disorders"[MeSH]) OR
("Dementia"[Majr] OR "Cognition Disorders"[Majr] OR "Memory Disorders"[Majr]) OR
("dementia"[TI] OR "cognition disorder*"[TI] OR "cognitive disorder*"[TI] OR "memory
disorder*"[TI] OR "neurodegenerative disorder*"[TI] OR "neurodegenerative disease*"[TI]) AND
("care"[TI] OR “aid”[TI]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter] OR review[Filter])

医中誌

(認知症/MTH OR 認知症/TI OR 認知障害/MTH OR 認知障害/TI OR 記憶障害/MTH OR 記憶障害
/TI) AND ((ケア/TI) OR (看護ケア/TH or ケアマネジメント/TH or ケアプラン/TH or 身体的ケア
/TH or 精神的ケア/TH or アドバンスケア計画/TH or 患者の安楽/TH or スピリチュアルケア/TH))
AND (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義)

ハンドサーチ

BQ 3B-1

認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) にはどのようなものがあるか

ステートメント

BPSD は、行動症状と心理症状に大別される。前者には攻撃的行動、不穏、焦燥、徘徊、性的脱抑制、夕暮れ症候群などが含まれ、後者には不安、抑うつ、幻覚、妄想、誤認などが含まれる。その他、アパシーや睡眠障害、食欲・食行動の異常も含まれる。多種の BPSD をクラスター化する試みがなされており、幻覚・妄想、易刺激性・焦燥性興奮、不安・抑うつ、アパシーの4つに分けられることが多い。

解説・エビデンス

1999 年、国際老年精神医学会 (International Psychogeriatric Association : IPA) で行われたコンセンサス会議で、認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) の定義が議論され、「認知症に頻繁にみられる知覚、思考内容、気分または行動の障害による症状」と定義された¹⁾。BPSD は、患者の観察によって明らかになる行動症状と患者や家族等へのインタビューによって明らかになる心理症状とに大別される²⁾。前者には、攻撃的行動、焦燥、徘徊、異常行動、脱抑制、夕暮れ症候群などが含まれる。後者には、不安、抑うつ、幻覚、妄想、誤認などが含まれる。そのほかに頻度の高い BPSD として、アパシーがあり「日常の活動や身の回りのことに興味をなくすこと」と定義される³⁾。それらの症状に加え、1997 年に Cummings は認知症に特徴的な症状として、睡眠障害と食行動 (食欲) の異常を Neuropsychiatric Inventory (NPI) の下位項目に新たに加えた⁴⁾。BPSD に類似した用語として、神経精神症状 (neuro-psychiatric symptoms : NPS) という用語が用いられることもあり、これは MCI などに対しても用いることが可能である。

一方で、欧州アルツハイマー病協会 (European Alzheimer's Disease Consortium : EADC) は、BPSD の各症状を個別の症状として評価するだけではなく、統計的手法などを用いて①有病率、②時間経過、③生物学的相関性、④心理社会的因子を反映したいくつかのグループに分類することを推奨した⁵⁾。

EADC 以外にも、BPSD をいくつかの主要なクラスターに分類する試みがなされた。それらの結果は概ね共通しており、(1)幻覚・妄想などの精神病症状、(2)易刺激性・焦燥性興奮などの活動亢進症状、(3)不安・抑うつなどの感情症状、そして(4)アパシー類縁症状の4つのクラスターに分けられることが多い^{6),7)}。この中の(2)は、IPA が新たに定義を定め、アジテーションという用語を使用することを提案している。

表 1. BPSD に含まれる症状 (認知症に特徴的なものの説明や具体例)

行動症状	心理症状	その他の症状
-攻撃的行動、焦燥 (例: 落ち着きがなく、いらいらして行動が活発になる過活動、叫声・罵りなどの言語的攻撃性、蹴る・噛む・殴るなどの身体的攻撃性)	-不安 -抑うつ -幻覚 (実在しないものを知覚する。例: 幻視、幻聴、幻触) -妄想 (事実でないことを信じ込	-アパシー (日常の活動や身の回りのことに興味をなくすこと) -睡眠障害 (例: 入眠困難、浅眠、早朝覚醒、日中の過眠) -食欲・食行動の異常 (例: 食欲

-徘徊（例：目的なしに歩く，出口を探す，繰り返し家を出ようとする） -異常行動（例：文化的に不釣り合いな行動，つきまとい，収集癖など） -脱抑制（例：言語的・身体的に不適切な性的行動など） -夕暮れ症候群（午後または夕方に焦燥等が悪化する）	んでいる。 例：人が盗む，見捨てられる，配偶者が不実をはたらいている） -誤認（外部情報への知覚錯誤。 例：ここは家でない，配偶者は偽物である）	不振,または亢進, 口の中に過量の食物を入れる, 同じタイプの食物を食べる）

文献

- 1) Finkel S. Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). Int J Geriatr Psychiatry. 2000;15 Suppl 1:S2-4.
- 2) The IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): ipa-online.org/UserFiles/file/IPA_BPSD_Specialists_Complete_Guide_Online_2015_Final.pdf
- 3) Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Francis PT, Geda YE, Ismail Z, Marshall GA, Mortby ME, Onyike CU, Padala PR, Politis AM, Rosenberg PB, Siegel E, Sultzer DL, Abraham EH. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. Alzheimers Dement. 2017;13(1):84-100.
- 4) Cummings, J.L. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology. 1997 48, S10-S16.
- 5) Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ, Hurt C, De Deyn PP, Nobili F, Riello R, Rodriguez G, Frisoni GB, Tsolaki M, Kyriazopoulou N, Bullock R, Burns A, Vellas B. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. Eur Psychiatry. 2005;20(7):490-496.
- 6) Canevelli M, Adali N, Voisin T, Soto ME, Bruno G, Cesari M, Vellas B. Behavioral and psychological subsyndromes in Alzheimer's disease using the Neuropsychiatric Inventory. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(8):795-803.
- 7) van der Linde RM, Denning T, Matthews FE, Brayne C. Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2014;29(6):562-568.

検索日

検索式

必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

BQ3B-2

認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の評価尺度にはどのようなものがあるか

ステートメント

BPSD を総合的に評価する尺度として広く使用されるものとして Neuropsychiatric Inventory (NPI) と Behavioral Pathology in Alzheimer's disease (Behave-AD) がある。ともに主に介護者からの情報を基に評価する。個別の症状を評価する尺度としては、易刺激性や焦燥性興奮などを対象とした Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)、抑うつ症状を対象とした Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)、アパシーを対象とした Apathy Evaluation Scale (AES) がある。これらの尺度では、介護者、臨床面接者、患者自身による評価が可能となっている。

解説・エビデンス

1980 年代から BPSD に関する研究が進み、BPSD を定量的に評価できる尺度が開発された。これらの尺度は、BPSD を総合的に評価するものと個々の BPSD を詳細に評価するものとに分類される。ともに介護者、もしくは同居者等に対する構造化、あるいは半構造化された面接に基づいて評価される。

1) Neuropsychiatric Inventory (NPI)：認知症全般に使用可能な尺度で、10 項目（妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、多幸、無関心、脱抑制、易怒性、異常行動）それぞれに対して頻度を 4 段階、重症度を 3 段階に評定し、その積が各項目の得点となる。また総得点も用いられる。各項目には細かい症状に関する質問が設定されており、これらの症状の有無も確認するが得点には反映されない²⁾。また、改訂版 NPI には夜間行動と食行動が加えられたが、この 2 項目は総得点には反映されない³⁾。さらに得点には反映されないが、それぞれの項目に関する介護負担度が 6 段階で評価される。

2) Behavioral Pathology in Alzheimer's disease (Behave-AD)：Alzheimer 型認知症に特徴的な症状である妄想、幻覚、行動障害、攻撃性、日内リズム障害、感情障害、不安及び恐怖の 7 症状に関する 25 項目について重症度を 4 段階で評価し、総得点を求める尺度である¹⁾。

3) Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)：攻撃的行動、非攻撃的行動のカテゴリーに分けられた 29 項目の易刺激性や焦燥性興奮（アジテーション）について、出現頻度を 7 段階で評価し、総得点を求める尺度である⁴⁾。

4) Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)：気分関連徴候、行動障害、身体症状、周期的機能、思考障害のカテゴリーに分けられた 19 項目について重症度を 3 段階で評価し、総得点を求める尺度である⁵⁾。

5) Apathy Evaluation Scale (AES)：アパシーに関する 18 項目について 4 段階で評価し、総得点を求める尺度である。介護者が評価する AES informant version (AES-I)、臨床面接で使用する AES clinician version (AES-C)、本人が評価する AES self-rated version (AES-S) の 3 型がある⁶⁾。

表 1 BPSD の評価尺度

評価尺度	評価項目	情報源（聴取対象者など）	診療点数	購入必要

1) Neuropsychiatric Inventory (NPI)	妄想, 幻覚, 興奮, うつ, 不安, 多幸, 無関心, 脱抑制, 易怒性 (易刺激性), 異常行動, 夜間行動, 食行動	介護者 (家族, 施設職員)	8 0	要
2) Behavioral Pathology in Alzheimer's disease (Behave-AD)	Alzheimer 型認知症の特徴的な症状である妄想, 幻覚, 行動障害, 攻撃性, 日内リズム障害, 感情障害, 不安	介護者 (家族, 施設職員)	8 0	-
3) Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)	攻撃行動, 非攻撃行動 (身体), 非攻撃行動 (言語) を含む易刺激性や焦燥性興奮 (アジテーション)	介護者 (家族, 施設職員)	-	-
4) Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)	気分関連徴候, 行動障害, 身体症状, 周期的機能, 思考障害	介護者 (家族, 施設職員) 患者本人	-	-
5) Apathy Evaluation Scale (AES)	アパシー関連症状	介護者による評価 臨床面接者による評価 患者本人による自己評価	-	-

文献

- 1) Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. J Clin Psychiatry. 1987;48 Suppl:9-15.
- 2) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994;44(12):2308-2314.
- 3) Cummings JL. 1997. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology. 48, S10-S16.
- 4) Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. J Gerontol. 1989;44(3):M77-84.
- 5) Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. Biol Psychiatry. 1988;23(3):271-284.
- 6) Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al: Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. Eur Psychiatry 2009; 24:98-104
- 7) Yesavage JA., Brink TL, Rose, TL, et al. Development and validation of a geriatric depression scale: A preliminary report. Journal of Psychiatric Research 1983; 17: 37-49.

検索式

必要な文献についてはハンドサーチで追加した.

CQ3B-1-1

認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法は推奨されるか(精神病症状：妄想・幻覚)

推奨文

妄想・幻覚に対する非薬物療法の有効性を検討した研究はないため効果は不明である。

推奨の強さ（合意率）

弱い（78.6%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

Neuropsychiatric Inventory , Behavior Rating Scale (BRS), Masculine Behavior Scale (MBS), Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects 等を用いて神経精神症状全体に対する運動療法^{1) 2) 3)}、認知刺激療法^{4) 5)}、音楽療法⁶⁾、回想療法^{7) 8)}、動物介在療法⁹⁾の効果を検証したシステマティックレビュー/メタ解析が複数報告されているが、妄想・幻覚に絞って非薬物療法の有効性を検証した研究は抽出された文献の中では無かった。認知刺激療法については、NPI の妄想、幻覚の下位項目ごとの評価も行われた単盲検 RCT が報告されているが、それぞれに対しては有意な効果は認められなかった¹⁰⁾。

文献

- 1) Kouloutbani K, Venetsanou F, Markati A, Karteroliotis KE, Politis A. The effectiveness of physical exercise interventions in the management of neuropsychiatric symptoms in dementia patients: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2022; 34(2): 177-190
- 2) Steichele K, Keefer A, Dietzel N, Graessel E, Prokosch HU, Kolominsky-Rabas PL. The effects of exercise programs on cognition, activities of daily living, and neuropsychiatric symptoms in community-dwelling people with dementia-a systematic review. *Alzheimers Res Ther* 2022; 14(1): 97
- 3) Mendonca DCB, Fernandes DR, Hernandez SS, Soares FDG, Figueiredo K, Coelho FGM. Physical exercise is effective for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2021; 79(5): 447-456
- 4) Saragih ID, Tonapa SI, Saragih IS, Lee BO. Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud* 2022; 128: 104181
- 5) Chen X. Effectiveness of cognitive stimulation therapy (CST) on cognition, quality of life and neuropsychiatric symptoms for patients living with dementia: A meta-analysis. *Geriatr Nurs* 2022; 47: 201-210

- 6) Lin TH, Liao YC, Tam KW, Chan L, Hsu TH. Effects of music therapy on cognition, quality of life, and neuropsychiatric symptoms of patients with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2023; Nov:329:115498
- 7) Saragih ID, Tonapa SI, Yao CT, Saragih IS, Lee BO. Effects of reminiscence therapy in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2022; 29(6): 883-903.
- 8) Li W, Xu X, Wu F, Ni Y, Lan J, Hu X. Comparative efficacy of non-pharmacological interventions on behavioural and psychological symptoms in elders with dementia: A network meta-analysis. *Nurs Open* 2021 8(6); 55-66; 2922-2931
- 9) Hu M, Zhang P, Leng M, Li C, Chen L. Animal-assisted intervention for individuals with cognitive impairment: A meta-analysis of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2018; 260: 418-427
- 10) Soumya Bhowmik, Mina Chandra, Kuljeet Anand, Shrishti Dahuja. A Single-Blind Randomized Control Trial on the Effectiveness of Adjunct Cognitive Stimulation Therapy on Cognitive Outcomes in Dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology* Pub Date: 2023-04-17, DOI:10.4103/aian.aian_928_22

CQ3B-1-2

認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法は推奨されるか（焦燥性興奮，（アジテーション））

推奨文

パーソンセンタードケアは、認知症ケアの基本的姿勢であるが、焦燥性興奮に有効な可能性がある。音楽療法、動物介在療法、社会支援ロボットの活用も焦燥性興奮を軽減させる可能性がある。しかし全体として研究論文数は少なく、メタ解析も少なく、かつ結果は一貫せず、エビデンスは不十分である。

推奨の強さ（合意率）

弱い（78.6%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

パーソンセンタードケアは認知症の人に対応する際の基本的な姿勢であるが、このパーソンセンタードケアの焦燥性興奮に対する有効性が2017年に報告されたメタ解析¹⁾で検討された。全体で19件の文献が採用されたが、17文献は長期入所施設での研究で、残りの2件が在宅での研究であった。焦燥性興奮に対するメタ解析は11件のRCTで行われたが、SMDが -0.226 (95% CI: -0.350 to -0.095)の小さな効果が認められた。またサブグループ解析によって、短期間の介入(SMD: -0.434 ; 95% CI: -0.701 to -0.166)の方が長期間の介入(SMD: -0.098 ; 95% CI: -0.190 to 0.007)よりも有効であること、個別の対応(SMD: -0.513 ; 95% CI: -0.994 to -0.032)の方が、スタッフに対する訓練や慣習的ケアの見直しなどの介入(SMD: -0.160 ; 95% CI: -0.274 to -0.046)よりも有効であることがわかった。また重度の認知症の人に対する個別対応も有効であった(SMD: -0.297 ; 95% CI: -0.463 to -0.132)。2019年にもパーソンセンタードケアの焦燥性興奮に対する効果がメタ解析で検討された²⁾。12研究(2599例の認知症患者データ)中、8研究で焦燥性興奮に対する効果が検討されたが、有効性は認められなかった(SMD -0.54 , 95% CI -1.23 to 0.15 ; $I^2=97\%$)。この研究では、バイアスリスクの低い5研究に絞った感度解析が行われ、これでは有効性が認められた(SMD -0.38 , 95% CI -0.50 to -0.25)。しかし本研究では、異質性が低い5研究に絞った解析で有効性を示さなかった結果(1043例, SMD -0.05 , 95% CI -0.17 to 0.07 ; $I^2=0\%$)を結論としている。

音楽療法については、2017年に発表されたメタ解析³⁾で、Disruptive behaviorに対する効果が検証された。この研究で使用された評価尺度はCMAI/BEHAVE-ADなどであったため、興奮を対象としていると考ええてよいと思われた。このメタ解析には26研究が採用された。異質性が $I^2=90.4\%$ と非常に大きかったが、音楽療法は焦燥性興奮に有効(SMD -0.42 , 95% CI: -0.74 to -0.11)との結果であった。また無作為化割り付けクロスオーバー試験でNPI興奮スコアをアウトカムとして、音楽療法の、アロマセラピーとマッサージ療法、および運動療法に対する有効性が報告されている⁴⁾。さらに音楽療法と標準的ケアとを比較したクラスターRCTでも音楽療法の有意な改善が認められている⁵⁾。しかし2018年に発表されたコクランシステマティックレビュー⁶⁾では焦燥性興奮や攻撃性に音楽療法は有効で無いとの結

果であった(SMD -0.07, 95% CI -0.24 to 0.10)。また RCT2 件を採用して音楽療法が焦燥性興奮に有効であると記載したシステマティックレビュー⁷⁾があるが、この中の一つの RCT⁸⁾の結果は前後比較で改善したというものであり、対照療法であるマッサージ療法との間に有意差は認めていない。もう一つの研究⁹⁾では焦燥性興奮に対する音楽療法の効果を多感覚刺激環境と比較しているが、ともに有効であったとの結果で、音楽療法の有効性を明確には示せていない。このように音楽療法の有効性に関しては一貫した結果が得られていない。

動物介在療法については、RCT、または准実験的研究 4 研究を採用し、2018 年に発表されたメタ解析¹⁰⁾で焦燥性興奮に対する有効性が報告されている。しかしこのメタ解析は異質性が非常に高かった。2019 年に発表された様々な研究デザインの 15 文献のシステマティックレビュー¹¹⁾では 9 研究で焦燥性興奮が軽減したと報告されている。しかし同じ 2019 年に発表されたコクランレビュー¹²⁾では、2018 年に発表された上記のメタ解析¹¹⁾で採用された 4 文献中 2 つは同じであった 3 つの RCT のメタ解析の結果、焦燥性興奮に対する有効性は認めなかったと報告している。その後、2022 年に、上記のメタ解析論文で採用された文献と 2 つは同じであったが 1 つは異なる 3 研究の RCT のメタ解析¹³⁾でも有意な効果は認められなかった。この研究の異質性は低かった。

近年テクノロジーの進歩によって社会的支援ロボットが活用しはじめられている。そして神経精神症状 (NPS) に対する効果検証が行われはじめている。2021 年に発表された社会的支援ロボットの効果を検証したメタ解析¹⁴⁾では、18 文献が抽出されたが、その中の興奮を対象とした 6 研究のメタ解析で有効性が認められた (SMD -0.38, 95% CI -0.66, -0.09; $p = 0.01$)。この研究の異質性は $I^2=32\%$ であった。Companion robots (Pet and humanoid companion robots)とは、社会的支援ロボットの 1 つで、対話のためのインターフェースを備え、人とのコミュニケーションを行うロボットの総称である。2022 年に発表されたメタ解析¹⁵⁾では、66 研究が抽出された。その中に Companion robots を用いた長期ケアを受けている認知症の人の興奮に対する効果を検証した RCT が 5 件あった。そしてロボットの活用の直後の効果を通常ケアと比較した 4 研究(153 例: SMD: 0.25; 95%CI: -0.57 to 0.06, $I^2=0\%$)と、長期の効果を比較した 2 研究 (77 例, SMD=-0.24, 95% CI= -0.94 to 0.46, $I^2=53\%$)があるが、ともに有意な結果は示せなかった。2023 年に報告されたメタ解析¹⁶⁾では 14 研究が抽出されたが、その中の 3 研究で焦燥性興奮の有効性が検討されたが、効果は認められなかった (MD=-2.07, 95%CI [-4.93, 0.78], $Z=1.42$, $p=0.15$)。電気けいれん療法の焦燥性興奮 (アジテーション) に対する効果については、2 つのシステマティックレビュー^{17), 18)}で有効性を示唆する結果が報告されている。しかし採用された文献のほとんどはケースレポート、ケースシリーズ、後向視的チャートレビューであるため、エビデンスの質は低い。有害事象については治療中および治療後のせん妄、一過性の記憶障害、心房細動、頭痛、全身けいれん、転倒と骨折などであったが、軽度で、一過性のものがほとんどで、この治療が中断されることは少なかった。ただし治療前後に認知機能評価などが行われていないなどのために有害事象の評価が不足している可能性がある。焦燥性興奮が非常に強度であり、早急に治療する必要があるが、他の非薬物療法や薬物治療などで治療困難な場合には、本治療は選択肢となりうる可能性がある。今後、洗練されたデザインで行われる前向き研究の結果の集積が望まれる。

文献

- 1) Sun Kyung Kim, Myonghwa Park. Effectiveness of person-centered care on people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2017 Feb 17;12:381-397. doi: 10.2147/CIA.S117637. eCollection 2017.
- 2) Lynette Chenoweth, Jane Stein-Parbury, Samuel Lapkin, Alex Wang, Zhixin Liu, Anna Williams. Effects of person-centered care at the organisational-level for people with dementia. A systematic review. *PLoS One*. 2019 Feb 22;14(2):e0212686. doi: 10.1371/journal.pone.0212686. eCollection 2019.
- 3) Yingshi Zhang, Jiayi Cai, Li An, Fuhai Hui, Tianshu Ren, Hongda Ma, Qingchun Zhao. Does music therapy enhance behavioral and cognitive function in elderly dementia patients? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 35 (2017) 1–11
- 4) Dimitriou TD, Verykouki E, Papatriantafyllou J, Konsta A, Kazis D, Tsolaki M. Non-pharmacological interventions for agitation/aggressive behaviour in patients with dementia: a randomized controlled crossover trial. *Functional neurology* 2018; 33(3): 143 - 147
- 5) Ho RT, Fong TC, Sing CY, Lee PH, Leung AB, Chung KS, Kwok JK. Managing behavioral and psychological symptoms in Chinese elderly with dementia via group-based music intervention: a cluster randomized controlled trial. *Dementia (London, England)* 2019; 18(7 - 8): 2785 - 2798
- 6) van der Steen JT, Smaling HJ, van der Wouden JC, et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database of Sys Rev*. 2018 ; 7 (7) : CD003477.
- 7) Gaviola MA, Inder KJ, Dilworth S, Holliday EG, Higgins I. Impact of individualised music listening intervention on persons with dementia: A systematic review of randomised controlled trials. *Australas J Ageing* 2020; 39(1): 10-20.
- 8) Hicks-Moore SL, Robinson BA. Favorite music and hand massage: two interventions to decrease agitation in residents with dementia. *Dementia*. 2008;7(1):95 - 108.
- 9) Sanchez A, Maseda A, Marante-Moar M, de Labra C, Lorenzo-Lopez L, Calenti JCM. Comparing the effects of multisensory stimulation and individualized music sessions on elderly people with severe dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(1):303 - 315.
- 10) Hu M, Zhang P, Leng M, Li C, Chen L. Animal-assisted intervention for individuals with cognitive impairment: A meta-analysis of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2018; 260: 418-427
- 11) Yakimicki ML, Edwards NE, Richards E, Beck AM. Animal-Assisted Intervention and Dementia: A Systematic Review. *Clin Nurs Res* 2019; 28(1): 9-29
- 12) Lai NM, Chang SMW, Ng SS, Tan SL, Chaiyakunapruk N, Stanaway F. Animal-assisted therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019(11)
- 13) Hongyu Chen, Yuanyuan Wang, Minyi Zhang, Ning Wang, Yao Li, Yan Liu. Effects of animal-assisted therapy on patients with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2022 Aug;314:114619. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114619. Epub 2022 May

- 14) Yoke Chin Ong, Arthur Tang, Wilson Tam. Effectiveness of robot therapy in the management of behavioural and psychological symptoms for individuals with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research* 140 (2021) 381–394
- 15) Clare Yu, Andrew Sommerlad, Lena Sakure, Gill Livingston. Socially assistive robots for people with dementia: Systematic review and meta-analysis of feasibility, acceptability and the effect on cognition, neuropsychiatric symptoms and quality of life. *Ageing Res Rev* 2022; 78: 101633
- 16) Chia-Jung Hsieh, Pei-Shan Li, Chia-Hui Wang, Shu-Ling Lin, Tzu-Chi Hsu, Chia-Mei Tsai. Socially Assistive Robots for People Living with Dementia in Long-Term Facilities: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Gerontology* 2023;69:1027–1042
- 17) Oliver M. Glass, Brent P. Forester, Adriana P. Hermida. Electroconvulsive therapy (ECT) for treating agitation in dementia (major neurocognitive disorder)– a promising option. *International Psychogeriatrics* (2017), 29:5, 717–726
- 18) Julia F. van den Berg, Ph.D., Henk C. Kruithof, M.D., Rob M. Kok, M.D., Ph.D., Esmée Verwijk, Ph.D., Harm-Pieter Spaans, M.D., Ph.D. Electroconvulsive Therapy for Agitation and Aggression in Dementia: A Systematic Review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26:419–434

CQ3B-1-3

認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法は推奨されるか(抑うつ)

推奨文

抑うつに対して、有効な非薬物療法としては音楽療法、回想療法、運動療法がある。認知訓練、認知刺激療法、動物介在療法、認知行動療法も有効な可能性がある。ただし、その効果は概して小さい。

推奨の強さ（合意率）

弱い（78.6%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

2012年から2020年までに出版された認知症の人の抑うつに対する非薬物療法全体の有効性を検討したメタ解析¹⁾の結果、中等度の有効性があることが示された（効果量 Hedges' g は-0.53（95%CI: -0.72 - 0.33））。このメタ解析には、音楽療法、運動療法、認知訓練、回想法などが含まれていた。ただし、このメタ解析の異質性は $I^2 = 76.9\%$ で高く、出版バイアスも認められたため、結果の解釈については注意を要する。

パーソンセンタードケアは認知症の人に対応する際の基本的な姿勢であるが、パーソンセンタードケアに関するメタ解析研究²⁾の中で、3件の抑うつに関する文献のメタ解析が行われた。その結果、SMD が -0.242（95% CI: -0.390 to -0.093）の小さな効果があることが明らかになった。2019年にもパーソンセンタードケアの抑うつに対する効果がメタ解析で検討された³⁾。全体で12研究、2599例の認知症患者データが用いられたが、その中の6研究で抑うつに対する検討がなされており、結果は有効性なしであった（SMD 0.00, 95% CI -0.21 to 0.21; $I^2 = 59\%$ ）。また異質性の低い5研究に絞っても有効性は示せなかった（SMD -0.06, 95% CI -0.27 to 0.15; $N=861$; $I^2 = 53\%$ ）。

音楽療法については、2018年に発表されたコクランシステマティックレビュー⁴⁾で中等度の質で、うつに対する有効性が示されている（503例, SMD -0.27, 95% CI -0.45 to -0.09; 11研究）。また2012年から2022年までに発表された19研究の中で抑うつ症状に関する効果を検討した16研究の中から、さらに異質性の高かった3研究を除いた13研究（327例）のメタ解析⁵⁾でも、音楽療法の抑うつに対する中等度の有効性が確認された（SMD = -0.68, 95% CI -0.84 ~ -0.53, $p < 0.00001$, $I^2 = 49\%$ ）。

回想療法については、2002年から2021年までに発表された29文献のメタ解析⁶⁾の中の16研究（1272例）のメタ解析で、抑うつに対する中等度の効果（SMD -0.53（95% CI: -0.70 to -0.36））が示された。このメタ解析の異質性は低く（ I^2 : 44.77%）、出版バイアスも有意では無かった。2016年に文献抽出を行った23研究のメタ解析⁷⁾においても、その中の16研究（1351例）で抑うつに対する回想療法の効果が検討された。このメタ解析は異質性が強く（Cochran's $Q = 91.37$ （ $p < 0.001$ ）, $I^2 = 84\%$ ）結果の解釈には注意が必要であるが、random effect modelでoverall mean effect sizeが -0.541（95% CI: -0.847 to -0.234, $Z = -3.730$, $p < 0.001$ ）で回想療法は抑うつに有効との結果であった。

運動療法の抑うつに対する有効性は、認知症を対象にした 6 研究と MCI を対象にした 1 研究の合計 7 件の RCT のメタ解析⁸⁾で示されている。ただしその効果量は $SMD=0.16$ (95% CI, $-0.29, -0.02$, $P=0.02$) と小さかった。これらの研究では、有酸素運動、筋力強化、両運動などを取り入れた多面的介入が採用されており、介入期間は 2-15 ヶ月であった。MCI の人のみを対象にした 2 つのメタ解析でも抑うつに対する有効性が示されている。8 研究が採用され、有酸素運動や筋肉強化の効果を検討したネットワークメタ解析⁹⁾では、 $SMD=-0.33$ (95% CI: $-0.56, -0.10$)の効果が報告され、4 研究のメタ解析¹⁰⁾では $SMD=-0.38$ (95% CI: -0.63 to -0.12)の効果が報告されている。

認知訓練は、特定の一つ、または複数の認知領域を対象として、標準化された課題を繰り返し練習する非薬物療法である。認知訓練の抑うつに対する効果は、2012 年から 2020 年までに出版された様々な非薬物療法の抑うつに対する 37 研究のメタ解析論文¹⁾で抽出された 7 研究 (425 例) のメタ解析で明らかになっている。Hedge's g effect sizes (bias corrected SMD)は -0.66 (95%CI $-1.08 \sim -0.24$, $I^2=56.2\%$)で、抑うつへの中等度の効果が認められている。ただし、本研究に採用された 7 研究の異質性は中等度であり、出版バイアスの存在が示唆されたため結果の信頼性については留意が必要である。

認知刺激療法 (認知活性化療法) は、Spector (2003) によって開発された 7 週間のプログラムであるが、認知訓練とは異なり、楽しくグループでクイズやゲームをしたり団欒をしたりする集団的な活動¹¹⁾である。26 研究が採用されたメタ解析¹²⁾の中で、抑うつに対する効果も検証されている。そして 8 研究 (740 例) のメタ解析の結果、有意ではあるがその効果量は小さいという結果であった ($SMD=-0.18$, 95%CI $-0.33 \sim -0.04$)。

精神療法の抑うつに対する効果については、1997~2020 年に公表された認知症あるいは MCI の人を対象にした 29 件の RCT のメタ解析の結果がコクランのシステマティックレビュー¹³⁾で報告されている。その中で認知行動療法 (行動活性化や問題解決療法を含む) に関する研究が最も多く、13 試験 (893 例) のメタ解析の結果、小さな効果が認められた ($SMD=-0.23$, 95%CI $-0.37 \sim -0.10$)。一方で、支持療法・カウンセリング療法 (9 研究, 994 人) については殆ど効果が無いという結果であった ($SMD=-0.05$, 95%CI $-0.18 \sim 0.07$)。マインドフルネスについては、認知症あるいは MCI の人を対象にした 8 件の研究のメタ解析¹⁴⁾で、抑うつに対する効果が認められている。しかしうつに対する有意な効果を認めなかったメタ解析の報告もある^{15) 16)}。

動物介在療法はコクランのシステマティックレビュー¹⁷⁾の中の 2 研究 (83 例) のメタ解析の結果、 $MD=-2.87$, 95% CI -5.24 to -0.50 で有効性が認められている。また 5 研究 (497 例) のメタ解析でも抑うつに対する効果が示されている¹⁸⁾。

社会的支援ロボットの神経精神症状 (NPS) に対する効果を検証したメタ解析¹⁹⁾では、18 文献が抽出されたが、その中の抑うつに関する 6 研究を対象としたメタ解析では有効性が認められなかった ($SMD 0.05$, 95% CI $-0.38, 0.49$; $p=0.81$)。この解析の異質性は $I^2 62\%$ であった。2022 年に発表されたメタ解析²⁰⁾では、66 研究が抽出された。その中で Companion robots (対話のためのインターフェースを備え、人とのコミュニケーションを行うロボットの総称) を活用した長期ケアを受けている認知症の人の抑うつに対する効果を検証した RCT が 4 件有り、前後比較研究が 1 件あった。この中の 4 研究のメタ解析の結果、直後の効果 (181 例, $SMD=0.08$, 95% CI: 0.52 0.69 , $I^2=75\%$)、2 研究が対象となった長期の効果 (77 例, $SMD=0.01$, 95% CI= 0.75 to 0.77 , $I^2=59\%$) とともに有効では無かった。しかし 2023 年に報告されたメタ解析²¹⁾では 14 研究が抽出されたが、その中の 6 研究で抑うつに対するメタ解析が行われ、有

効性が認められた (MD=4.73,95%CI[4.54,4.93],Z=47.60,p<0.001). ただしこの研究の異質性は $I^2=97\%$ で非常に高かった.

現実見当識訓練の効果を検証した RCT のメタ解析²²⁾では (5 研究, 442 例) では有意な効果は認められなかった (Hedges' $g = -0.169$, 95%CI : $-0.391 \sim 0.054$).

文献

- 1) Burley CV, Burns K, Lam BCP, et al. Nonpharmacological approaches reduce symptoms of depression in dementia : A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2022 ; 79 : 101669.
- 2) Sun Kyung Kim, Myonghwa Park. Effectiveness of person-centered care on people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2017 Feb 17;12:381-397. doi: 10.2147/CIA.S117637. eCollection 2017.
- 3) Lynette Chenoweth, Jane Stein-Parbury, Samuel Lapkin, Alex Wang, Zhixin Liu, Anna Williams. Effects of person-centered care at the organisational-level for people with dementia. A systematic review. *PLoS One*. 2019 Feb 22;14(2):e0212686. doi: 10.1371/journal.pone.0212686. eCollection 2019.
- 4) van der Steen JT, Smaling HJ, van der Wouden JC, et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database of Sys Rev*. 2018 ; 7 (7) : CD003477.
- 5) Zhang J, Yu Z, Zhang N, Zhao W, Wei B, He R, Xue H, Zhu B, Mao Y. Does music intervention relieve depression or anxiety in people living with dementia? A systematic review and meta-analysis. *Aging Ment Health* 2023; 27(10): 1864-1875
- 6) Saragih ID, Tonapa SI, Yao CT, Saragih IS, Lee BO. Effects of reminiscence therapy in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2022; 29(6): 883-903.
- 7) Park K, Lee S, Yang J, Song T, Hong GS. A systematic review and meta-analysis on the effect of reminiscence therapy for people with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2019; 31(11): 1581-1597
- 8) Kouloutbani K, Venetsanou F, Karteroliotis KE, et al. Physical Exercise as a Nonpharmacological Intervention for the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Persons With Dementia : A Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2023 ; 37 (1) : 73-81.
- 9) Xu Z, Sun W, Zhang D, et al. Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions for depressive symptoms in mild cognitive impairment : systematic review with network meta-analysis. *Aging Ment Health*. 2022 ; 26 (11) : 2129-2135.
- 10) Ahn J, Kim M. Effects of exercise therapy on global cognitive function and, depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2023;106:104855(追加)
- 11) Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., et al., 2003. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 183 (3), 248–254.

- 12) Saragih ID, Tonapa SI, Saragih IS, Lee BO. Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud* 2022; 128: 104181
- 13) Orgeta V, Leung P, Del-Pino-Casado R, et al. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 ; 4 (4) : CD009125. (文献番号 35623240)
- 14) Wang FL, Tang QY, Zhang LL, Yang JJ, Li Y, Peng H, Wang SH. Effects of Mindfulness-based Interventions on Dementia Patients: A Meta-analysis. *West J Nurs Res* 2020; 42(12): 1163-1173 (文献番号 32406791)
- 15) Nagaoka M, Hashimoto Z, Takeuchi H, et al. Effectiveness of mindfulness-based interventions for people with dementia and mild cognitive impairment : A meta-analysis and implications for future research. *PLoS One*. 2021 ; 16 (8) : e0255128.(追加)
- 16) Leow Y, Rashid NLBA, Klainin-Yobas P, et al. Effectiveness of mindfulness-based interventions on mental, cognitive outcomes and neuroplastic changes in older adults with mild cognitive impairment : A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2023 ; 79 (12) : 4489-4505. (追加)
- 17) Lai NM, Chang SMW, Ng SS, Tan SL, Chaiyakunapruk N, Stanaway F. Animal-assisted therapy for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD013243.
- 18) Chen H, Wang Y, Zhang M, Wang N, Li Y, Liu Y. Effects of animal-assisted therapy on patients with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2022; 314: 114619.
- 19) Yoke Chin Ong, Arthur Tang, Wilson Tam. Effectiveness of robot therapy in the management of behavioural and psychological symptoms for individuals with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research* 140 (2021) 381–394
- 20) Clare Yu, Andrew Sommerlad, Lena Sakure, Gill Livingston. Socially assistive robots for people with dementia: Systematic review and meta-analysis of feasibility, acceptability and the effect on cognition, neuropsychiatric symptoms and quality of life. *Ageing Res Rev* 2022; 78: 101633
- 21) Chia-Jung Hsieh, Pei-Shan Li, Chia-Hui Wang, Shu-Ling Lin, Tzu-Chi Hsu, Chia-Mei Tsai. Socially Assistive Robots for People Living with Dementia in Long-Term Facilities: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Gerontology* 2023;69:1027–1042
- 22) Chiu HY, Chen PY, Chen YT, et al. Reality orientation therapy benefits cognition in older people with dementia : A meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2018 ; 86 : 20-28.

CQ3B-1-4

認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法は推奨されるか(不安)

推奨文

不安に対して音楽療法が有効な可能性がある。

推奨の強さ（合意率）

弱い（78.6%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

不安に対する音楽療法の有効性が11研究(12解析)のメタ解析¹⁾で報告されている(SMD -0.20 (95%CI: -0.37 to -0.02)). このメタ解析では異質性は低かったが、出版バイアスが有意であった。音楽療法の不安に対する有効性は、コクランシステマティックレビュー²⁾でも、質は低いものの有効と報告されている(13研究, 478例, SMD-0.43, 95% CI -0.72 to -0.14)。さらに Zhang ら³⁾の新しいメタ解析(SMD = -0.57, 95% CI -0.92~-0.21, p=0.002)でも有効性が示されている。

認知刺激療法の不安に対する効果については10研究を採用したメタ解析⁴⁾の中の2研究で検討されていたが、有効性は示せなかった(WMD = -1.05, 95% CI:-3.85 1.75, p=0.46)。

認知行動療法は、コクランレビュー⁵⁾で3件のRCT(143例)で不安に対する有効性が検討されたが、効果は認められなかった(SMD -0.03, 95% CI -0.36 to 0.30)。しかしこの結果の確実性は非常に低かった。支持的精神療法は同じコクランレビュー⁵⁾で報告されているが、1件のRCT(24例)しかなく、効果は認められなかった(MD -0.80, -3.07 to 1.47)。この結果の確実性も非常に低かった。マインドフルネスの不安に対する効果については7研究のメタ解析⁶⁾が行われているが有効性は示せなかった。これらの精神療法の認知症の人に対する神経精神症状(NPS)に対する効果を検証した研究は非常に少なく、今後の研究が望まれる。

社会的支援ロボットの効果を検証した2021年に発表されたメタ解析⁷⁾で、不安に関する5研究を対象としたメタ解析が行われたが、不安に対する有効性は認められなかった(SMD 0.15, 95% CI -0.15, 0.46; p=0.71)。このメタ解析の異質性はI²=41%であった。また2022年に発表されたメタ解析⁸⁾でも長期ケアを受けている認知症の人の不安に対する Companion robots (対話のためのインターフェースを備え、人とのコミュニケーションを行うロボットの総称)の効果は認められなかった(n=104, SMD =0.24; 95% CI: -0.85 to 1.33; I²=86%)。しかし2023年に発表されたメタ解析⁹⁾では不安に対する効果が認められた(MD=2.80, 95%CI [2.70, 2.90], Z=54.06, p<0.001)が、この研究の異質性はI²=61%でかなり高かった。

文献

- 1) Yingshi Zhang, Jiayi Cai, Li An, Fuhai Hui, Tianshu Ren, Hongda Ma, Qingchun Zhao. Does music therapy enhance behavioral and cognitive function in elderly dementia patients? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 35 (2017) 1–11
- 2) van der Steen JT, Smaling HJ, van der Wouden JC, et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database of Sys Rev.* 2018 ; 7 (7) : CD003477.
- 3) Jingya Zhang, Zeru Yu, Ning Zhang, Wenjing Zhao, Bincai Wei, Rongxin He, Hao Xue, Bin Zhu, Ying Mao. Does music intervention relieve depression or anxiety in people living with dementia? A systematic review and meta-analysis. *Aging & Mental Health* 2023, VOL. 27, NO. 10, 1864–1875
- 4) Xue Chen. Effectiveness of cognitive stimulation therapy (CST) on cognition, quality of life and neuropsychiatric symptoms for patients living with dementia: A meta-analysis. *Geriatric Nursing* 2022; 47 : 201-210
- 5) Orgeta_V, Leung_P, del-Pino-Casado_R, Qazi_A, Orrell_M, Spector_AE, Methley_AM. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 4. Art. No.: CD009125.
- 6) Wang FL, Tang QY, Zhang LL, Yang JJ, Li Y, Peng H, Wang SH. Effects of Mindfulness-based Interventions on Dementia Patients: A Meta-analysis. *West J Nurs Res.* 2020 Dec;42(12):1163-1173.
- 7) Yoke Chin Ong, Arthur Tang, Wilson Tam. Effectiveness of robot therapy in the management of behavioural and psychological symptoms for individuals with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research* 140 (2021) 381–394
- 8) Clare Yu, Andrew Sommerlad, Lena Sakure, Gill Livingston. Socially assistive robots for people with dementia: Systematic review and meta-analysis of feasibility, acceptability and the effect on cognition, neuropsychiatric symptoms and quality of life. *Ageing Res Rev* 2022; 78: 101633
- 9) Chia-Jung Hsieh, Pei-Shan Li, Chia-Hui Wang, Shu-Ling Lin, Tzu-Chi Hsu, Chia-Mei Tsai. Socially Assistive Robots for People Living with Dementia in Long-Term Facilities: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Gerontology* 2023;69:1027–10

CQ3B-1-5

認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法は推奨されるか（アパシー関連症候）

推奨文

アパシーに対して有効な可能性のある非薬物療法は明らかになっていない。運動療法、動物介在療法、反復的経頭蓋磁気刺激法が有効である可能性が示唆されているが、さらなるエビデンスの集積が必要である。

推奨の強さ（合意率）

弱い（78.6%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス:

2010 年から 2020 年に発表された軽度認知障害、または認知症の人を対象に運動療法だけを行い対照群との間で神経精神症状（NPS）を主要評価項目か副次評価項目として効果を比較した 7 つの RCT の定性的システマティックレビューでは、4 研究で運動療法の NPS に対する効果が認められている¹⁾。この中でアパシーへの有効性を示しているのは 1 研究²⁾のみである。この研究では 170 人の施設に入所している認知症の人を、2 群に無作為に割り付けて、運動療法群には、小グループで集中的な筋力強化運動およびバランス訓練を週に 2 回、12 週間行い、対照群には通常の余暇活動を行ったところ、運動療法群でアパシーが有意に改善した。

動物介在療法の中で、特に犬を活用する療法を犬介在療法と呼ぶが、この犬介在療法に対する認知症の人に対する効果を検討した 6 件の RCT と 4 件の準実験研究のメタ解析の結果が報告されている³⁾。その中の 1 研究（n=37, MD:1.81; 95% CI: 1.26 to 2.36）でアパシーに対する有効性が示されている。

社会支援ロボットのアパシーに対する有用性を検討するシステマティックレビュー/メタ解析⁴⁾が 2022 年に報告された。66 研究が抽出されたが、この中で長期ケアを受けている認知症のアパシーに対する Companion robots（対話のためのインターフェースを備え、人とのコミュニケーションを行うロボットの総称）の効果が検討された。RCT が 3 件と非 RCT 研究が 2 件抽出されたが研究の質は低かった。またこの 5 件の研究の結果は一貫していなかった。Companion robots と読書群または多機能ロボット群とを比較した 2 つの RCT のメタ解析の結果（81 例, SMD=0.14, 95% CI: -0.29 to 0.58, I²=0%）有効性は示せなかった。

経頭蓋磁気刺激法の行動・心理症状に対する効果を検証した 11 件の RCT のシステマティックレビューが報告されている⁵⁾。この 11 件中 3 件でアルツハイマー病のアパシーに対する効果が検討されている。そして反復的経頭蓋磁気刺激法で治療された 2 件で有意な改善効果が認められている。有害事象としては、全てが軽度で、かつ一過性で、内容は治療部位の疼痛、不快感、眼瞼けいれん、めまい、傾眠などであった。効果が認められなかった研究では経頭蓋直流電気刺激法が採用されていた。アパシーに対しては有効な治療がないため今後、経頭蓋磁気刺激法の有効性についてさらなる検討が必要だと考えられる。

文献

- 1) Rodrigues SLDS, Silva JMD, Oliveira MCC, Santana CMF, Carvalho KM, Barbosa BJAP. Physical exercise as a non-pharmacological strategy for reducing behavioral and psychological symptoms in elderly with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review of randomized clinical trials. *Arq Neuropsiquiatr* 2021; 79(12): 1129-1137
- 2) Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Effect of a high-intensity exercise program on physical function and mental health in nursing home residents with dementia: an assessor blinded randomized controlled trial. *PLoS One*. 2015 May;10(5):e0126102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126102>
- 3) Jessica Hanae Zafra-Tanaka, Kevin Pacheco-Barrios, Walter Andree Tellez, Alvaro Taype-Rondan. Effects of dog-assisted therapy in adults with dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019; 19(1); 41
- 4) Clare Yu, Andrew Sommerlad, Lena Sakure, Gill Livingston. Socially assistive robots for people with dementia: Systematic review and meta-analysis of feasibility, acceptability and the effect on cognition, neuropsychiatric symptoms and quality of life. *Ageing Res Rev* 2022; 78: 101633
- 5) Kayla Murphy, Amber Khan, Anil Bachu, Rajesh Tampi. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia using transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *International Psychogeriatrics* 2023; 35 (11) 611-622.

検索式

PubMed 検索 ; 2024 年 2 月 7 日

((("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields] OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("alzheimer s"[All Fields] AND "dementia"[All Fields]) OR "alzheimer s dementia"[All Fields]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("dementia"[All Fields] AND "alzheimer"[All Fields] AND "type"[All Fields]) OR "dementia of the alzheimer type"[All Fields])) AND ("Behavioral and psychological symptoms of dementia"[All Fields] OR "BPSD"[All Fields] OR (("neuropsychiatric"[All Fields] OR "neuropsychiatrically"[All Fields] OR "neuropsychiatrics"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptom"[All Fields] OR "symptom s"[All Fields] OR "symptomes"[All Fields])) OR ("behavioural symptoms"[All Fields] OR "behavioral symptoms"[MeSH Terms] OR ("behavioral"[All Fields] AND "symptoms"[All Fields]) OR "behavioral symptoms"[All Fields])) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])) NOT ("drug therapy"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms])) OR

(("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields] OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("alzheimer s"[All Fields] AND "dementia"[All Fields]) OR "alzheimer s dementia"[All Fields]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("dementia"[All Fields] AND "alzheimer"[All Fields] AND "type"[All Fields]) OR "dementia of the alzheimer type"[All Fields])) AND ("Behavioral and psychological symptoms of dementia"[All Fields] OR "BPSD"[All Fields] OR (("neuropsychiatric"[All Fields] OR "neuropsychiatrically"[All Fields] OR "neuropsychiatrics"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptom"[All Fields] OR "symptom s"[All Fields] OR "symptomes"[All Fields])) OR ("behavioural symptoms"[All Fields] OR "behavioral symptoms"[MeSH Terms] OR ("behavioral"[All Fields] AND "symptoms"[All Fields]) OR "behavioral symptoms"[All Fields])) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) AND ("behaviour therapy"[All Fields] OR "behavior therapy"[MeSH Terms] OR ("behavior"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "behavior therapy"[All Fields] OR ("leisure activities"[MeSH Terms] OR ("leisure"[All Fields] AND "activities"[All Fields]) OR "leisure activities"[All Fields]) OR ("social participation"[MeSH Terms] OR ("social"[All Fields] AND "participation"[All Fields]) OR "social participation"[All Fields]) OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercising"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields]) OR ("exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields]) OR ("music"[MeSH Terms] OR "music"[All Fields] OR "music s"[All Fields] OR "musical"[All Fields] OR "musicality"[All Fields] OR "musically"[All Fields] OR "musicals"[All Fields] OR "musics"[All Fields]) OR ("drama"[MeSH Terms] OR "drama"[All Fields] OR "dramas"[All Fields]) OR ("animal assisted therapy"[MeSH Terms] OR ("animal"[All Fields] AND "assisted"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "animal assisted therapy"[All Fields]) OR ("activities of daily living"[MeSH Terms] OR ("activities"[All Fields] AND "daily"[All Fields] AND "living"[All Fields]) OR "activities of daily living"[All Fields]) OR ("cooking"[MeSH Terms] OR "cooking"[All Fields] OR "cooked"[All Fields] OR "cooks"[All Fields]) OR ("rehabilitant"[All Fields] OR "rehabilitants"[All Fields] OR "rehabilitate"[All Fields] OR "rehabilitated"[All Fields] OR "rehabilitates"[All Fields] OR "rehabilitating"[All Fields] OR "rehabilitation"[MeSH Terms] OR "rehabilitation"[All Fields] OR "rehabilitations"[All Fields] OR "rehabilitative"[All Fields] OR "rehabilitation"[MeSH Subheading] OR "rehabilitation s"[All Fields] OR "rehabilitational"[All Fields] OR "rehabilitator"[All Fields] OR "rehabilitators"[All Fields]) OR ("art therapy"[MeSH Terms] OR ("art"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "art therapy"[All Fields]) OR ("phototherapy"[MeSH Terms] OR "phototherapy"[All Fields] OR "phototherapies"[All Fields]) OR

("aromatherapy"[MeSH Terms] OR "aromatherapy"[All Fields] OR "aromatherapies"[All Fields]) OR ("horticultural therapy"[MeSH Terms] OR ("horticultural"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "horticultural therapy"[All Fields]) OR (("biofield"[All Fields] OR "biofields"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])) OR ("holistic health"[MeSH Terms] OR ("holistic"[All Fields] AND "health"[All Fields]) OR "holistic health"[All Fields]) OR (("reminisce"[All Fields] OR "reminisced"[All Fields] OR "reminiscence"[All Fields] OR "reminiscences"[All Fields] OR "reminiscing"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])) OR ("phototherapy"[MeSH Terms] OR "phototherapy"[All Fields] OR ("light"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "light therapy"[All Fields]) OR ("nondrug"[Title/Abstract] OR "non-drug"[Title/Abstract] OR "nonpharmacological"[Title/Abstract] OR ("non-pharmacological"[All Fields] AND ("manage"[All Fields] OR "managed"[All Fields] OR "management s"[All Fields] OR "managements"[All Fields] OR "manager"[All Fields] OR "manager s"[All Fields] OR "managers"[All Fields] OR "manages"[All Fields] OR "managing"[All Fields] OR "managment"[All Fields] OR "organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields])))) AND ((meta-analysis[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2015/6/1:2023/12/31[pdat]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))

医中誌検索；2024年2月7日

((((((((((認知症/TH or 認知症/AL)) or ((Alzheimer 病/TH or アルツハイマー型認知症/AL)) or ((Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL))) and (((行動心理学的症候/TH or BPSD/AL)) or (((神経精神症状/AL) or (焦燥/AL) or (興奮/AL) or (アジテーション/AL) or ((抑うつ/TH or 抑うつ/AL)) or ((アパシー/TH or 意欲低下/AL)) or ((睡眠-覚醒障害/TH or 睡眠障害/AL)) or ((幻覚/TH or 幻覚/AL)) or ((妄想/TH or 妄想/AL)) or ((不安/TH or 不安/AL)) or ((脱抑制/TH or 脱抑制/AL)))))) and ((治療/TH or 治療/AL))) not (((薬物療法/TH or 薬物療法/AL)) or (SH=薬物療法))) or (((((((認知症/TH or 認知症/AL)) or ((Alzheimer 病/TH or アルツハイマー型認知症/AL)) or ((Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL))) and (((行動心理学的症候/TH or BPSD/AL)) or (((神経精神症状/AL) or (焦燥/AL) or (興奮/AL) or (アジテーション/AL) or ((抑うつ/TH or 抑うつ/AL)) or ((アパシー/TH or 意欲低下/AL)) or ((睡眠-覚醒障害/TH or 睡眠障害/AL)) or ((幻覚/TH or 幻覚/AL)) or ((妄想/TH or 妄想/AL)) or ((不安/TH or 不安/AL)) or ((脱抑制/TH or 脱抑制/AL)))))) and (((((((ゲーム/AL) or ((余暇活動/TH or レジャー/AL)) or ((社会参加/TH or 社会参加/AL)) or (学習療法/AL) or ((音楽療法/TH or 音楽療法/AL)))) or ((身体運動/TH or 身体運動/AL) or (体操/TH or 体操/AL) or (運動療法/TH or 運動療法/AL) or (演劇/TH or 演劇/AL) or (動物介在療法/TH or 動物介在療法/AL) or (日常生活活動/TH or 日常生活活動/AL) or (調理/TH or 料理/AL) or (リハビリテーション/TH or リハビリテーショ

ン/AL) or (音楽/AL)))) or (非薬物療法/TA)))) and (((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)) or ((システマティックレビュー/TH)))) and (DT=2015:2023 and CK=ヒト))

CQ3B-2-1

認知症の行動・心理症状（BPSD）に薬物療法は推奨されるか(精神病症状：妄想・幻覚)

推奨文

薬物療法による妄想・幻覚に対する効果は主にアルツハイマー病（AD）を対象として、抗認知症薬（コリンエステラーゼ阻害薬、メマンチン）で効果量は低いが無効性が示された。抗精神病薬でも有効性は認められたが、効果量は低い。安全性・忍容性で非定型抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール）が定型抗精神病薬より優れていた。抑肝散も有効な可能性があるが、さらなる検証が必要である。

推奨の強さ（合意率）

弱い（100.0%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

2015 年から 2023 年までに「妄想・幻覚への薬物療法」に関する大規模なメタ解析 4 研究が報告され、評価スケールとして NPI（Neuropsychic Inventory）、Behave-AD(Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease)、BPRS（Brief Psychiatric Rating Scale）、NBRS（Neurobehavioral Rating Scale）が用いられた。対象は主に AD と VaD（血管性認知症）、それらの混合型認知症（MiD）が主で、抗精神病薬：非定型抗精神病薬（Atypical antipsychotics: AAP）；定型抗精神病薬（Typical antipsychotics: TAP）、コリンエステラーゼ阻害薬、メマンチン、抑肝散の投与によるランダム化比較試験

（randomized controlled trial: RCT）が採用されていた。そのうち 4 研究で有効性が見出され、効果量として NPI-妄想・幻覚 SMD（標準化平均値差） - 0.11～ - 0.54、AD の妄想・幻覚 SMD - 0.08～ - 0.84 の有意な改善を認めた（表 1）。

① 抗認知症薬の中で、コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）に関するメタ解析では RCT17 研究（n=6649）のうち、AD を対象とした 12 研究（妄想 n=3596；幻覚 n=3592）を採用しているが、その結果、AD では妄想・幻覚（SMD 妄想 - 0.08；幻覚 - 0.09）に有意な効果が見られた。²⁾ 統計学的異質性では $I^2=0\%$ と低い結果であった。その他、上記した RCT34 研究（n=10415）を採用したメタ解析の中で、ドネペジル単剤 3 研究（n=532）、メマンチン単剤 4 研究（n=1493）が検証され、プラセボに比べ AD の精神病症状に対しそれぞれ（SMD - 0.30; - 0.20）に有意な効果を認めた。³⁾ 検証した研究数が他の薬剤に比べ少なく、その小さな効果量であるが、安全性の面から抗認知症薬の使用も検討してもよい。

ただし、ここで解説した抗認知症薬は、精神病症状の治療を目的に処方するものではなく、AD の進行抑制のために処方すると、精神病症状にも効果が得られると理解することが適切である

② 抗精神病薬に関するメタ解析 1 研究（Cochrane Database of Systematic Reviews）が 2021 年に報告され、精神病症状については RCT14 研究（TAP2 研究—240 人/AAP12 研究—3364 人、参加者:

施設、地域住民を含む AD, VaD, MD) が採用されていた。そして TAP (ハロペリドール, チオチキセン: SMD-0.29) と AAP (リスペリドン, オランザピン, クエチアピン, アリピプラゾール: SMD-0.11) で有意な効果が示された。¹⁾ 有害事象に関しては、眠気 (TAP/AAP: RR2.62/1.93), 錐体外路症状 (TAP/AAP: RR2.26/1.39), 深刻な有害事象 (TAP/AAP: RR1.32/1.32), 死亡率

(TAP/AAP: RR:1.46/1.36) などのリスクがプラセボに比べ有意に高く、さらに TAP が AAP に比べ高い結果だった。さらに、統計学的異質性は $I^2=0\%$ と低かった。また、2022 年に報告された抗認知症薬、抗精神病薬などに関する RCT34 (n=10415) 研究を広く採用したメタ解析の中で、アリピプラゾール単剤に関する 3 研究 (n=1106) が検証され、プラセボに比べ AD の精神病症状

(SMD - 0.17) に有意な効果を認めた。³⁾ この研究ではリスペリドンに関する 5 研究 (n=1471) も検証され、プラセボに比べ AD の精神病症状 (SMD - 0.16) に有意な効果を認めたが、忍容性 (何かしらの有害事象による中断) では有意に劣っていた (オッズ比: OR1.50)。³⁾ 以上から、妄想・幻覚への抗精神病薬の使用に関して効果量はいずれも小さいため、有害事象を考慮して、非定型抗精神病薬の投与は慎重に検討されるべきである。

- ③ 抑肝散に関するメタ解析 1 研究 (n=381) では、RCT5 研究 (対プラセボ 1 試験/n=145, 対通常の介護 4 試験/n=236, 対象: AD/VaD/レビー小体型認知症 [DLB]: n=381 人) が採用された。認知症全体で NPI-妄想・幻覚 (SMD - 0.51; - 0.54), AD で NPI-妄想・幻覚 (SMD - 0.66; - 0.84) に有意な効果が示された。⁴⁾ また、統計学的異質性では $I^2=0\%$ と低い結果であった。以上から安全性の面で抑肝散は、比較的投与しやすく中等の効果量が期待される一方で、採用された研究が比較的少なく、プラセボを使用されたものも 1 研究と少なくさらなる検証を要する。

表 1. 妄想・幻覚に薬物療法の有効性が見出されたメタ解析

薬物療法の種類	種類	評価スケール(有意な効果量)	有害事象	参考文献	報告年度
抗認知症薬	コリンエステラーゼ阻害薬：	NPI/Behave-AD		2)	2023
	ドネペジル，ガランタミン， リバスチグミン（12RCT/妄想 3596 幻覚 3592）	妄想/幻覚(SMD -0.08/-0.09; I ² =0%)			
	単剤：	NPI/Behave-AD/BPRS/NBRS		3)	2022
	ドネペジル（3RCT/n=532） /メマンチン（4RCT/n=1493）	精神病症状 (SMD：ドネペジル-0.30，メマンチン-0.20; I ² =8%) 対象: AD			
抗精神病薬	リスペリドン，オランザピ ン，クエチアピン，アリピ ラゾールなどの AAP （12RCT/n=3364）	NPI-精神病症状/BPRS(SMD -0.11;I ² =0%) 対象: AD/血管性認知症	眠気（RR1.93） 錐体外路症状(RR1.39)	1)	2021
	ハロペリドール，チオチキ ンなどの TAP （2RCT/n=240）	NPI-精神病症状/BPRS(SMD -0.29; I ² =0%) 対象: AD/血管性認知症	深刻な有害事象 (RR1.32) 死亡率(RR1.36) 眠気（RR2.62） 錐体外路症状(RR2.26)		
			深刻な有害事象 (RR1.32)		

その他

抑肝散 (5RCT/n=381: PLC1 研究 [n=145], 通常ケア 4 研究 [n=236] *AD のみは 2RCT	NPI-妄想(SMD -0.51;I ² =0%) (SMD-0.66:*AD のみ)	4)	2016
	NPI-幻覚(SMD -0.54;I ² =0%) (SMD-0.84:AD のみ)		

AAP(atypical antipsychotics:非定型抗精神病薬), AD(Alzheimer's disease:アルツハイマー病), BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale), NBRS (Neurobehavioral Rating Scale) NPI(Neuropsychiatric Inventory), PLC(Placebo), SMD(standardized mean difference:標準化平均値差), RR(risk ratio),TAP(typical antipsychotics:定型抗精神病薬)

文献

- 1) Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, et al., Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 12(12): CD013304.
- 2) d'Angremont E, Begemann MJH, van Laar T, et al., Cholinesterase Inhibitors for Treatment of Psychotic Symptoms in Alzheimer Disease and Parkinson Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2023; 80(8): 813-818
- 3) Huang YY, Teng T, Shen XN, et al., Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2022; 75: 101568.
- 4) Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Yokukansan in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis.* 2016; 54(2): 635-643

CQ3B-2-2

認知症の行動・心理症状（BPSD）に薬物療法は推奨されるか焦燥性興奮（アジテーション）

推奨文

薬物療法による焦燥性興奮（アジテーション）への有効性は主に AD を対象に検証されているが、非定型抗精神病薬、セロトニン系抗うつ薬で効果量は小さいが有効な可能性がある。その中では、保険適応の面から「AD に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動」には、まずブレンダスピプラゾールの使用を検討する。抑肝散も有効な可能性があるが、さらなる検証が求められる。また本邦では「脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行為、精神興奮」にはチアプリドの保険適応がある。

推奨の強さ（合意率）

弱い（100.0%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

2015 年から 2023 年までに「焦燥性興奮（アジテーション）への薬物療法」に関するメタ解析が 9 研究報告され、評価スケールとして NPI の興奮の下位項目、CMAI（Cohen-Mansfield Agitation Inventory）、MOSES（Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects）、PANSS-EC（Positive and Negative Syndrome Scale - Excitement Component）、Behave-AD、NBRs が用いられた。対象は主に AD と VaD もしくは MiD で、抗精神病薬（非定型抗精神病薬、定型抗精神病薬）、抑肝散、EGb 761[®]、デキストロメトルファン/キニジン、抗うつ薬、ドネペジル、バルプロ酸の投与による比較試験が採用され、5 研究で有効性が見出された。対象疾患は AD や VaD で、効果量は NPI の興奮の下位項目 SMD: - 0.21～ - 0.53 の有意な改善を認めた（表 2）。

- ① 抗精神病薬に関するメタ解析研究が 2021 年報告され(Cochrane Database of Systematic Reviews), RCT12 研究（TAP4 研究—361 人/AAP8 研究—1971 人、参加者：施設、地域住民を含む AD, VaD, MiD）が採用された。¹⁾ 定型抗精神病薬（ハロペリドール、チオチキセン: CMAI/MOSES スコア: SMD-0.36）と非定型抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール: NPI の興奮の下位項目/PANSS-EC/CMAI/MOSES: SMD-0.21）で有意な有効性が示された。有害事象に関しては、眠気（TAP/AAP: RR2.62/1.93）、錐体外路症状（TAP/AAP: RR2.26/1.39）、深刻な有害事象（TAP/AAP: RR1.32/1.32）、死亡率（TAP/AAP: RR:1.46/1.36）などのリスクがプラセボに比べ有意に高く、さらに TAP が AAP に比べ高い結果だった。¹⁾ 非定型抗精神病薬であるブレンダスピプラゾールも CMAI を指標にした 2 つの RCT（固定用量：n=433）（柔軟な投与用量：n=410）^{6) 7)}で効果が報告され、2024 年 9 月に「アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動」について適応症を取得した。AAP（リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、ブレンダスピプラゾール）による RCT20 研究（n=6374 人）に対するネットワークメタ解析の焦燥性興奮（アジテーション）を標

的にした6研究(n=1645)のうち、3研究(n=1048)でブレクスピプラゾールはプラセボに比べ有意な効果を認め、高い効果量 SMD - 1.77 が示された。⁸⁾ 有害事象に関しても、他の AAPs に比べ転倒と鎮静がブレクスピプラゾールは有意に低い結果となった。以上から、焦燥性興奮（アジテーション）への抗精神病薬の使用に関して効果量はいずれも小さく、有害事象を考慮し、非定型抗精神病薬の慎重な投与が検討される。

- ② 抗うつ薬に関するメタ解析は2研究が報告され、その中の1つでは、セロトニン系抗うつ薬（シタロプラム3研究、セルトラリン2研究、フルオキセチン1研究、トラゾドン3研究）に関するRCT9研究（対象：AD, VaD/, MiD, 一部前頭側頭型認知症 [FTD] を含む n=749 人）が採用されていた。そしてセロトニン系抗うつ薬に Hedges' $g=-0.28$; $I^2=0\%$ 有意な効果が認められた。⁵⁾ もう一つのメタ解析では、36研究のRCT（対象：主にAD, n=5585）が採用されていた。そしてSSRI（4研究:シタロプラム, セルトラリン, フルオキセチン, トラゾドン; n=473）投与でプラセボに比べ有意な改善（投与後50%改善）が報告されていた。²⁾ 以上から、SSRIが焦燥性興奮（アジテーション）治療で小さい効果量を示すことが示唆され、安全性の面からセロトニン系抗うつ薬の使用も検討してもよいと考えられた。
- ④ その他、抑肝散に関するメタ解析1研究（n=381）では、RCT5研究（対プラセボ1試験/n=145, 対通常の介護4試験:n=236, 対象：AD, VaD, DLB）が採用されている。そして抑肝散によってNPI-興奮 SMD - 0.37（対象：認知症）、SMD - 0.53（対象：AD）が有意に改善し、EGb 761[®]でもRCT4研究（n=1628）が採用され、NPIの興奮（下位項目スコア0点以上の対象者、LSMD [最小二乗平均差]：-0.48）、NPIの易怒的の下位項目スコア（全対象者、LSMD：-0.48）の有意な改善を認めた。^{3) 4)} またデキストロメトルフアン/キニジン合剤投与で有意な改善（投与後50%改善）が報告されていたがRCTは1研究（n=220）だけであった。²⁾ 安全性から抑肝散は他の薬剤に比べ、投与しやすく特にADに対して中等の効果量が期待される一方、プラセボとの比較したものは1研究であることからエビデンスは不十分である。EGb 761[®]の4研究を扱ったメタ解析のなかでSMDの記載がなく効果量の判定には不明な点が多い。統計学的異質性では $I^2=0\sim97\%$ と比較的高いことからメタ解析の結果には慎重を要し、今後さらなるエビデンスの積み上げが必要となる。

表 2. アジテーションに薬物療法の有効性が見出されたメタ解析

薬物療法の種類	種類	評価スケール(有意な効果量)	有害事象	参考文献	報告年度
抗精神病薬	AAP: リスペリドン, オランザピン, クエチアピン, アリピプラゾ ール (8RCT/n=1971)	NPI-興奮/PANSS-EC/CMAI/MOSES (SMD-0.21; $I^2=0\%$) 対象: AD/血管性認知症	眠気 (RR1.93) 錐体外路症状 (RR1.39) 深刻な有害事象 (RR1.32) 死亡率(RR1.36)	1)	2021
	TAP: ハロペリドール, チオチキセ ン (4RCT/n=361)	CMAI/MOSES(SMD -0.36; $I^2=58\%$) 対象: AD/血管性認知症	眠気 (RR2.62) 錐体外路症状 (RR2.26) 深刻な有害事象 (RR1.32) 死亡率(RR1.46)		
抗うつ薬	セロトニン系抗うつ薬 (シタ ロプラム;セルトラリン;フルオ キセチン;トラゾドン) (9 RCT/n=749)	NPI-興奮/CMAI Hedges' $g=-0.28$; $I^2=0\%$ 対象: AD/血管性認知症		5)	2021
	SSRI(シタロプラム,セルトラリ ン,フルオキセチン) (4 RCT/n=473)	50%改善率(OR1.61, 95%CI: 1.02-2.53))		2)	2018

その他

デキストロメトर्फアン/キニジン (1 RCT/n=220)	50%改善率(OR3.04, 95%CI: 1.63-5.66)	2)	2018
抑肝散(5RCT/n=381: PLC1 研究/n=145, 通称ケア 4 研究/n=236) *AD のみ: 2RCT	NPI-興奮 (SMD -0.37; I ² =0%, 対象:認知症) (SMD -0.53; I ² =0%, 対象:AD のみ)	4)	2016
EGb 761 [®] (イチョウ抽出物) (4RCT/n=1628)	NP-易怒性(LSMD -0.48; I ² =0-97%) NPI-の興奮の下位項目あり(スコア>0) (LSMD -0.82)	3)	2018

AAP(atypical antipsychotics:非定型抗精神病薬), AD(Alzheimer's disease:アルツハイマー病), CI(confidence interval), CMAI(Cohen-Mansfield Agitation Inventory), LSMD(least square mean difference:最小二乗平均差), MOSES(Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects), NPI(Neuropsychiatric Inventory), OR(odds ratios:オッズ比), PANSS-EC(Positive and Negative Syndrome Scale - Excitement Component), RR(risk ratio), PLC(Placebo), SMD(standardized mean difference:標準化平均値差), TAP(typical antipsychotics:定型抗精神病薬)

文献

- 1) Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, et al., Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 12(12): CD013304.
- 2) Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I, et al., Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(7): 1445-1456.
- 3) Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, et al., Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr.* 2018; 30(3): 285-293.
- 4) Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Yokukansan in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis.* 2016; 54(2): 635-643
- 5) Hsu TW, Stubbs B, Liang CS, et al., Efficacy of serotonergic antidepressant treatment for the neuropsychiatric symptoms and agitation in dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021; 69: 101362.
- 6) Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, et al., Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020; 28(4): 383-400.
- 7) Nakamura Y, Adachi J, Hirota N, et al., Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer's dementia: A randomized study. *Alzheimers Dement.* 2024; 20(11): 8002-8011.
- 8) Lü W, Liu F, Zhang Y, et al., Efficacy, acceptability and tolerability of second-generation antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Ment Health.* 2024; 27(1): e301019.

CQ3B-2-3

認知症の行動・心理症状（BPSD）に薬物療法は推奨されるか(抑うつ・不安)

推奨文

薬物療法による抑うつへの有効性は主に AD を対象に抗うつ薬で認められ、安全性の面でも SSRI の有用性の可能性が示唆された。しかし、抗うつ薬全般によるエビデンスの質がいまだ一定でなく、さらなる検証が必要である。

推奨の強さ（合意率）

弱い（100.0%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

2015 年から 2023 年までに「抑うつ・不安への薬物療法」に関する 6 研究のメタ解析が報告され、評価スケールとして NPI, CSDD(Cornell Scale for Depression in Dementia), GDS(geriatric depression scale), HDRS(Hamilton depression rating scale), MADRS(Montgomery-Asberg depression rating scale) が用いられた。抗うつ薬、抑肝散, EGb 761®, Curcumin の投与による比較試験が採用され、3 研究の研究で有効性が見出された。対象疾患は主に AD で、効果量は SSRI 全般で SMD: - 0.905 と有意な改善を認めた（表 4）。1)2)

- ① 抗うつ薬に関する 2023 年に報告されたメタ解析では、RCT15 研究、前向きコホート 1 研究を採用し、対象疾患は軽中等症 AD（参加者 510 人）を検証した結果、効果量は SSRI 全般で SMD: - 0.905; $I^2=83.29\%$ 、各種 SSRI の結果はエスシタロプラム（4 研究/ $n=83$, SMD - 0.813）、パロキセチン（1 研究/ $n=99$, SMD: - 1.244）、セルトラリン（7 研究/ $n=269$, SMD: -0.818）と有意な効果を認めた。1) 2021 年に報告されたメタ解析では RCT25 研究を採用し、AD を対象（ $n=2137$ 人）に 14 剤を検証した結果、ミルタザピン 2 研究（ $n=$ 不詳）SMD - 1.94、セルトラリン 6 研究（ $n=$ 不詳）SMD - 1.16 で有意な効果を認めた。2) 一方で、2018 年に報告された Cochrane Database of Systematic Reviews における抗うつ薬全般に関するメタ解析では、RCT8 研究（SSRI4 研究、ミルタザピン 1 研究、ベンラファキシン 1 研究、三環系抗うつ薬 2 研究）を採用し認知症の抑うつ（ $n=1592$ 人）への 6～13 週間の治療効果を検証した結果、高いエビデンスレベル（ $I^2=7\%$ ）で有意な効果はいずれの薬剤でも示されなかった。4) 以上から、SSRI とミルタザピンは、有害事象が多く報告されている三環系抗うつ薬など比べ安全かつ、高い効果量で有効性が見込める可能性があるが、統計学的異質性が比較的高いことからメタ解析の結果には慎重を要し、今後さらなる解析が必要となる。
- ② EGb 761®でのメタ解析で RCT4 研究（ $n=1628$ 人）が採用され、NPI-抑うつ・不安スコアが下位スコア 0 点以上の対象者でそれぞれ LSMD(- 0.59; -0.58)の有意な改善を認めた。3) EGb 761®はメタ解析のなかで SMD の記載がなく効果量の判定には不明な点が多い。統計学的異質性が $I^2=0\sim$

97%と比較的高いことからメタ解析の結果には慎重を要し、今後さらなるエビデンスの積み上げが必要となる。

表 3. 抑うつ・不安に薬物療法の有効性が見出されたメタ解析

薬物療法の種類	種類	評価スケール(有意な効果量)	参考文献	報告年度
抗うつ薬	SSRI 全般 (15RCT/n=510)	CSDD/GDS/HDRS/MADRS(SMD-0.905; I ² =83.29%) 対象:軽中等症 AD	1)	2023
	エスシタロプラ (4RCT/n=83)	CSDD/GDS(SMD-0.813) 対象: 軽中等症 AD		
	パロキセチン (1RCT/n=99)	MADRS(SMD-1.244) 対象: 軽中等症 AD		
	セルトラリン (7RCT/n=269)	CSDD/GDS/HDRS(SMD-0.813) 対象: 軽中等症 AD		
	(6RCT/n=不詳)	CSDD/HDRS(SMD-1.16) 対象:AD のみ	2)	
	ミルタザピン(2 RCT/n=不詳)	CSDD/HDRS(SMD-1.94) 対象:AD のみ	2)	2021
その他	EGb 761 [*] (イチ ヨ ウ抽出物) (4RCT/n=1628)	NPI-抑うつ(LSMD -0.59), 不安(LSMD -0.58) *I ² =0~97%	3)	2018

AD(Alzheimer's disease:アルツハイマー病), AEs(adverse events:有害事象), CSDD(Cornell Scale for Depression in Dementia), GDS(geriatric depression scale), HDRS(Hamilton depression rating scale), LSMD(least square mean difference: 最小二乗平均値差), MADRS(Montgomery-Asberg depression rating scale), MD(mean differences: 平均値差), NPI(Neuropsychiatric Inventory), SMD(standardized mean difference:標準化平均値差), SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors:選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

文献

- 1) Zhang J, Zheng X, Zhao Z. A systematic review and meta-analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2023; 23(1): 210.
- 2) He Y, Li H, Huang J, Huang S, et al., Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2021; 35(8): 901-909.
- 3) Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, et al., Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr.* 2018; 30(3): 285-293.
- 4) Dudas R, Malouf R, McCleery J, et al., Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8(8): CD003944.

CQ3B-2-4

認知症の行動・心理症状（BPSD）に薬物療法は推奨されるか（アパシー関連症候）

推奨文

薬物療法によるアパシーへの有効性はメチルフェニデートで一部示されているが、本邦では推奨される薬剤ではない。

推奨の強さ（合意率）

弱い（100.0%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

2015 年から 2023 年までに「アパシーへの薬物療法」に関するメタ解析 2 研究が報告され、評価スケールとして NPI, AES (apathy evaluation scale) が用いられた。この中で抗精神病薬、抗うつ薬、バルプロ酸、セマガセスタット、コリンエステラーゼ阻害薬、メチルフェニデート、モダフィニル、Mibampator, EGb 761[®] 投与による比較試験が採用されたが、この 2 研究で有効性が見出されたのはメチルフェニデートと EGb 761[®] (イチヨウ抽出物) であった (表 4)。Cochrane Database of Systematic Reviews では、AD を対象にした RCT21 (n=6384) 研究を検証した結果、メチルフェニデート 3 研究 (n=145) で AES スコアのみで MD - 4.99 の有意な改善を認めた。¹⁾ EGb 761[®] でのメタ解析では RCT4 研究 (n=1628) が採用され、NPI-アパシースコア LSMD - 0.82 と有意な改善を認めた。²⁾ しかし、双方のメタ解析のなかで SMD の記載がなく効果量の判定には不明な点が多い。統計学的異質性では $I^2=0\sim97\%$ と比較的高いことからメタ解析の結果には慎重を要し、さらなるエビデンスの集積が必要と考える。

表 4. アパシーに薬物療法の有効性が見出されたメタ解析

種類	評価スケール(有意な効果量)	参考文献	報告年度
メチルフェニデート (3 RCT/n=145)	AES (MD-4.99; *I ² =83%) 対象 : AD	1)	2018
EGb 761 [®] (イチヨウ抽出物) (4RCT/n=1628)	NPI-アパシー(LSMD -0.82) NPI-アパシーあり(スコア>0)(LSMD -0.96) *I ² =0-97%	2)	2018

AD(Alzheimer's disease:アルツハイマー病), AES(apathy evaluation scale), LSMD(least square mean difference:最小二乗平均値差), MD(mean differences:平均値差), NPI(Neuropsychiatric Inventory)

文献

- 1) Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, et al., Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5(5): CD012197
- 2) Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, et al., Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. Int Psychogeriatr. 2018; 30(3): 285-293.3)

CQ3B-2-5

認知症の行動・心理症状（BPSD）に薬物療法は推奨されるか(睡眠障害，その他)

推奨文

薬物療法による睡眠障害への有効性と安全性はオレキシン受容体拮抗薬，トラゾドンで一部示されていたが，十分なエビデンスが乏しいことから，さらなる検証を要する．

推奨の強さ（合意率）

弱い（100.0%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

2015 年から 2023 年までに「睡眠障害への薬物療法」に関するメタ解析 2 研究が報告され，アウトカムとして NPI，夜間睡眠時間（TNST: total nocturnal sleep time）や睡眠効率が用いられた．オレキシン受容体拮抗薬，メラトニン，メラトニン受容体作動薬，トラゾドン，ベンゾジアゼピン系睡眠薬，EGb 761*投与による比較試験が採用され，2 研究で薬物療法の有効性が見出された．Cochrane Database of Systematic Reviews では，RCT9 研究（n=649）を対象に検証した結果，軽中等度 AD に対して，オレキシン受容体拮抗薬（n=323: スボレキサント RCT1 研究/n=274; レンボレキサント RCT1 研究/n=38）で TNST:28.2 分延長，入眠後覚醒:15.7 分短縮し睡眠効率は 4.26%改善した．¹⁾ またトラゾドン 50 mg（RCT1 研究/n=30）は中重度 AD を対象に，TNST:42.46 分延長し，睡眠効率も 8.53%改善した．¹⁾ 認知症全般を対象に EGb 761*のメタ解析では RCT4 研究（n=1628）が採用され，NPI－睡眠・夜間行動スコア LSMD - 0.64 と有意な改善を認めた（表 5）．²⁾ 双方のメタ解析のなかで SMD の記載がなく効果量の判定には不明な点が多い．統計学的異質性では $I^2=0\sim97\%$ と比較的高いことからメタ解析の結果には慎重を要し，今後さらなるエビデンスの集積が必要と考える．

その他，NPI 下位項目である，異常行動，脱抑制に有効な薬物療法に関するメタ解析はなく，検証した比較試験もすくない．

表 5. 睡眠障害に薬物療法の有効性が見出されたメタ解析

種類	評価スケール(有意な効果量)	参考文献	報告年度
オレキシン受容体拮抗薬 (n=323) (スボレキサント 1 RCT/n=274, レンボレキサント 1RCT/n=38) トラゾドン (50 mg; 1 RCT/n=30)	夜間睡眠時間(TNST):28.2 分延長, 入眠後覚醒:15.7 分短縮 睡眠効率:4.26%改善 対象: 軽中等度 AD 夜間睡眠時間(TNST):42.46 分延長 睡眠効率:8.53%改善 対象: 中重度 AD	1)	2019
EGb 761 [*] (イチョウ抽出物) (4RCT/n=1628)	NPI スコア-睡眠障害(LSMD -0.64;*I ² =0-97%) NPI-睡眠障害あり(スコア>0) (LSMD -0.78;*I ² =0~97%)	2)	2018

AD(Alzheimer's disease:アルツハイマー病), LSMD(least square mean difference:最小二乗平均値差), NPI(Neuropsychiatric Inventory), TNST(total nocturnal sleep time: 夜間睡眠時間),

文献

- 1) McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 11(11): CD009178
- 2) Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, et al., Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. Int Psychogeriatr. 2018; 30(3): 285-293.

CQ3B-2-6

認知症の行動・心理症状（BPSD）全般に薬物療法は推奨されるか

推奨文

BPSD 全般への薬物療法はメマンチン、非定型抗精神病薬、SSRI で有効性が認められたが、その効果量はいずれも小さい。メマンチンは中重度のアルツハイマー病を対象に、単剤、コリンエステラーゼ阻害薬との併用とも BPSD 全般への効果が示された。非定型抗精神病薬のなかでアリピプラゾールは有効性と安全性の面から優先して使用できる。

推奨の強さ（合意率）

弱い（100.0%）

エビデンスの確実性

弱い

解説・エビデンス

2015 年から 2023 年までに「BPSD 全般への薬物療法」に関するメタ解析 23 研究が報告され、評価スケールとして NPI, Behave-AD が用いられた。全般的 BPSD の評価の評価スケールのなかで NPI がその多くを占め、抗認知症薬、抗精神病薬、抗うつ薬、その他（抑肝散、EGb 761[®]、バルプロ酸、降圧薬、静注用免疫グロブリン製剤など）がある。そのうち 13 研究で、効果量として NPI スコア平均値差（MD） - 1.45～ - 6.79, SMD - 0.14～ - 0.32 の有意な改善を認めた（表 6）。¹⁾⁻¹³⁾

- ① 抗認知症薬による BPSD 全般への治療効果はメタ解析 15 研究のなかで検証され、8 研究で有効性が報告された。¹⁾⁻⁹⁾ NPI スコアはそれぞれ単剤ドネペジル（MD - 1.45～ - 1.81）、ガランタミン（MD - 1.58～ - 1.80）、メマンチン（MD - 1.62～ - 3.08）で有意に改善を認めた。¹⁾⁻⁹⁾ SMD で効果量を評価した研究で、RCT5 研究（n=2622）（対象：AD, VaD）を検証したガランタミン（SMD - 0.20）、RCT14 研究（n=3700）（対象：中重度 AD）メマンチン（SMD - 0.14）と効果量は小さいものの有効性が示された。³⁾⁻⁹⁾ 主に中重度 AD を対象にドネペジルとメマンチンの併用療法はドネペジルもしくはメマンチン単剤、プラセボに比べ、NPI スコア有意に改善することがわかった（RCT54 研究, vs.ドネペジル MD - 5.57; vs.メマンチン MD - 4.16; vs. プラセボ MD - 6.84）。⁴⁾ ドネペジルとメマンチンの併用療法はドネペジル単剤にくらべ、有意な有効性が認められたが（RCT8 研究：Hedges' g-0.878）、評価スケールの詳細が不明であったこと、統計学的異質性で $I^2=82.1\%$ と比較的高いことからメタ解析の結果には慎重を要する。⁸⁾ 抗認知症薬のなかでドネペジルとガランタミンで何らかの有害事象を引き起こす OR はそれぞれ 1.27, 1.91 でガランタミンの中断率の OR は 1.95 であった。¹⁾⁻³⁾⁻⁹⁾ さらにネットワークメタ解析の結果、ドネペジルがガランタミンよりも安全性の点で有意に優れていた（OR1.56）。³⁾ 安全性から中重度アルツハイマー病へメマンチンを投与することは BPSD 全般の治療に高い効果量ではないが有益性が高い。

ただし、ここで解説したドネペジル、ガランタミン、メマンチンは、BPSD 全般の治療を目的に

処方するものではなく、AD の進行抑制のために処方すると、BPSD 全般にも効果が得られると理解することが適切である。

- ② 抗精神病薬に関するメタ解析 4 研究のなかで、3 研究[RCT146 研究 (n=44873) ¹⁾；RCT17 研究 (n=5373) ²⁾；RCT59 研究 (n=15781) ³⁾]に有効性が示された。対象疾患は AD、VaD、MiD、DLB で、以下の 3 種類の薬剤で有効性が示された (アリピプラゾール、リスペリドン、ハロペリドール：NPI スコア MD - 3.20～ - 3.65, SMD - 0.17～ - 0.20)。¹⁾⁻³⁾ 有効性が認められた抗精神病薬のなかで、リスペリドンは脳血管障害のリスクを有意に認め OR はそれぞれが 3.85 で、リスペリドンは何らかの有害事象を引き起こす OR は 1.48 であった。以上から有害事象の観点から、抗精神病薬を使用する際、効果量は高くないがアリピプラゾールが優先されうる。¹⁾⁻³⁾
- ③ 抗うつ薬ではメタ解析 2 研究のなかで RCT146 (n=44873) 研究を採用した解析ではエスシタロプラムによる NPI スコア (MD - 6.79) の有意な改善を認めた。¹⁾ 抗うつ薬に関するメタ解析で、セロトニン系抗うつ薬 (シタロプラム、エスシタロプラム、セルトラリン、フルオキセチン、フルボキサミン、ミナプリン、トラゾドン) による RCT12 研究 (対象：AD、VaD、MiD、FTD, n=1276) を用いて検証した。セロトニン系抗うつ薬は Hedges' $g=-0.49$; $I^2=74.4\%$ 有意な効果を認めた。¹³⁾ BPSD 全般への薬物療法に関してはエスシタロプラムを含む SSRI の有効性が示唆されたが、統計学的異質性で $I^2=74.4\%$ と比較的高いことからメタ解析の結果には慎重を要し、今後さらなるエビデンスの集積が必要と考える。
- ④ その他の BPSD 全般への薬物療法では、6 研究のメタ解析のうち有効性が示されたものは 3 研究で、NPI スコアは抑肝散 (SMD - 0.32)、EGb 761® (MD - 3.46; LSMD-3.85) で有意な改善を認めた。¹⁰⁾⁻¹²⁾ 抑肝散に関するメタ解析で、5 つ RCT (対象：AD、VaD、DLB, n=381) のうち、通常の介護との比較が 4 試験 (n=236) で、プラセボ対象試験は 1 試験 (n=145) のみであった。¹¹⁾ EGb 761® の RCT4 研究 (対象:AD, VaD, MiD) を検証したメタ解析では有意な改善を認めたが、SMD などでの効果量の判定が行われていなかった。¹²⁾ 安全性からこれらの 2 つの薬剤は抗精神病薬、抗うつ薬、抗認知症薬に比べ投与しやすいがいずれも低い効果量であった。また、EGb 761® RCT4 研究 (n=1628) のメタ解析では統計学的異質性が高く、結果の解釈には慎重を要し、さらなるエビデンスの集積が必要と考える。
- ⑤ 2023 年に報告された、行動障害型 FTD (behavioral variant FTD : bv-FTD) の BPSD 全般を標的としたメタ解析 1 研究では、RCT7 研究 (n=243) を検証し、BPSD 全般へ高用量オキシトシン (72 international units) (1 研究/n=23) の大きな効果量で有効性を認めた (SMD - 1.17)。¹⁴⁾

表 6. BPSD 全般に薬物療法の有効性が見出されたメタ解析

薬物療法の種類	種類	評価スケール(有意な効果量)	有害事象(有意なリスク)	参考文献	報告年
抗認知症薬					
	ドネペジル	NPI (MD -1.45)	AEs(OR1.27)	1)	2019
		NPI (MD -1.81) 対象:軽中等 AD		5)	2019
	ガランタミン	NPI (MD -1.80)	AEs(OR1.91)	1)	2019
		NPI (MD -1.58; I ² =0%) 対象:AD	AEs(OR1.95)	6)	2022
		NPI/Behave-AD/BPRS (SMD -0.20)	中断(OR1.95)	3)	2023
	メマンチン	Behave-AD (悪化の OR:0.53) 対象:中重度 AD		7)	2018
		NPI (MD -2.14)		1)	2019
		NPI (MD -3.08) 対象:軽中等 AD		5)	2019
		NPI (MD -1.84; SMD -0.14; I ² =8.4%)		9)	2019
		対象:中等-重度 AD			
		NPI (MD -1.62; I ² =63%) 対象:AD		6)	2022
	ドネペジル+メマンチン (併用)	NPI/Behave-AD/CMAI (vs.ドネペジル単剤:Hedges' <i>g</i> -0.88; I ² =82.1%) 対象:中重度 AD		8)	2017
		NPI (vs. メマンチン単剤:MD -4.16, vs. ドネペジル単剤:MD-5.57) vs. プラセボ: MD - 6.84) 対象: AD		4)	2020
抗精神病薬					
	アリピプラゾール	NPI (MD -3.65)		1)	2019

	NPI (SMD -0.17) 対象:AD/VaD/MiD/DLB	2)	2019
リスペリドン	NPI (MD -3.20)	AEs(OR1.48) 1)	2019
	対象:AD/VaD/MiD/DLB	CVAE(OR3.85) 2)	2019
	NPI/Behave-AD/BPRS (SMD -0.20)	3)	2023
ハロペリドール	NPI (MD -3.44)	1)	2019
抗うつ薬			
セロトニン系抗うつ薬 (シタロプラム;セルトラリ SHGRS (Hedges' $g=-0.49$; $I^2=74.4\%$) ン;フルオキセチン;フルボキ対象: AD/VaD/ MiD/FTD サミン;ミナプリン;トラゾド ン)	NPI/Behave-AD/NBRS/GBS-behavioral symptom/	13)	2021
エスシタロプラム	NPI (MD -6.79)	1)	2019
その他			
抑肝散	NPI (SMD -0.32; $I^2=0\%$) 対象:AD/VaD/DLB	11)	2016
EGb 761 [*] (イチョウ抽出物)	NPI (MD -3.46; $I^2=93\%$)	10)	2017
	NPI (LSMD-3.85) 対象:AD/VaD/MiD	12)	2016

AD(Alzheimer's disease:アルツハイマー病), AEs(adverse events:有害事象), Behave-AD(Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease), BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale), CMAI(Cohen-Mansfield Agitation Inventory),CVAEs(cerebrovascular adverse events:脳血管障害), DLB(レビー小体型認知症), FTD(frontotemporal dementia), GBS(Gottfries-Bråne-Steen geriatric rating scale), LSMD(least square mean difference:最小二乗平均値差), MD(mean differences:平均値差), MiD(混合型認知症), NPI(Neuropsychiatric Inventory), OR(odds ratios:オッズ比), SHGRS(Stuard Hospital Geriatric Rating Scale), SMD(standardized mean difference:標準化平均値差)

文献

- 1) Jin B, Liu H. Comparative efficacy and safety of therapy for the behavioral and psychological symptoms of dementia: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *J Neurol*. 2019; 266(10): 2363-2375.
- 2) Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, et al., Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(3): e190828
- 3) Huang YY, Teng T, Giovane CD, et al., Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a network meta-analysis. *Age Ageing*. 2023; 52(6): 1-15
- 4) Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, et al., Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav*. 2020; 10(11): e01831.
- 5) Tsoi KK, Chan JY, Chan FC, et al., Monotherapy Is Good Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(1): 121-130.
- 6) Fan F, Liu H, Shi X, et al., The Efficacy and Safety of Alzheimer's Disease Therapies: An Updated Umbrella Review. *J Alzheimers Dis*. 2022; 85(3): 1195-1204
- 7) Okuizumi K, Kamata T, Matsui D, et. al., Memantine in Japanese patients with moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of multiple-index responder analyses. *Expert OpinPharmacother*. 2018; 19(5): 425-430.
- 8) Chen R, Chan PT, Chu H, et. al., Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 21; 12(8): e0183586
- 9) McShane R, Westby MJ, Roberts E, et. al., Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3(3): CD003154.
- 10) Hyde AJ, May BH, Dong L, et. al., Herbal medicine for management of the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2017; 31(2): 169-183.
- 11) Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Yokukansan in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An Updated Meta-Analysis of RandomizedControlled Trials. *J Alzheimers Dis*. 2016; 54(2): 635-643
- 12) 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*. 2016; 17(8): 622-633.
- 13) Hsu TW, Stubbs B, Liang CS, et al., Efficacy of serotonergic antidepressant treatment for the neuropsychiatric symptoms and agitation in dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021; 69: 101362.
- 14) Huang MH, Zeng BS, Tseng PT, et. al., Treatment Efficacy of Pharmacotherapies for Frontotemporal Dementia: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023; 31(12): 1062-1073.

検索式

PubMed 検索：2024 年 2 月 7 日

((("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields] OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("alzheimer s"[All Fields] AND "dementia"[All Fields]) OR "alzheimer s dementia"[All Fields]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("dementia"[All Fields] AND "alzheimer"[All Fields] AND "type"[All Fields]) OR "dementia of the alzheimer type"[All Fields])) AND ("Behavioral and psychological symptoms of dementia"[All Fields] OR "BPSD"[All Fields] OR (("neuropsychiatric"[All Fields] OR "neuropsychiatrically"[All Fields] OR "neuropsychiatrics"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptom"[All Fields] OR "symptom s"[All Fields] OR "symptomes"[All Fields])) OR ("behavioural symptoms"[All Fields] OR "behavioral symptoms"[MeSH Terms] OR ("behavioral"[All Fields] AND "symptoms"[All Fields]) OR "behavioral symptoms"[All Fields])) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) AND ("drug therapy"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR ("antidepressive agents"[Pharmacological Action] OR "antidepressive agents"[MeSH Terms] OR ("antidepressive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antidepressive agents"[All Fields]) OR ("anti anxiety agents"[Pharmacological Action] OR "anti anxiety agents"[MeSH Terms] OR ("anti anxiety"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti anxiety agents"[All Fields] OR ("anti"[All Fields] AND "anxiety"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti anxiety agents"[All Fields] OR ("antimanic agents"[Pharmacological Action] OR "antimanic agents"[MeSH Terms] OR ("antimanic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antimanic agents"[All Fields]) OR ("nootropic agents"[Pharmacological Action] OR "nootropic agents"[MeSH Terms] OR ("nootropic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "nootropic agents"[All Fields]) OR ("drugs, chinese herbal"[MeSH Terms] OR ("drugs"[All Fields] AND "chinese"[All Fields] AND "herbal"[All Fields]) OR "chinese herbal drugs"[All Fields] OR "drugs chinese herbal"[All Fields]) OR ("plant extracts"[MeSH Terms] OR ("plant"[All Fields] AND "extracts"[All Fields]) OR "plant extracts"[All Fields] OR ("herbal"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "herbal medicine"[All Fields] OR "herbal medicine"[MeSH Terms]) OR ("hypnotics and sedatives"[Pharmacological Action] OR "hypnotics and sedatives"[MeSH Terms] OR ("hypnotics"[All Fields] AND "sedatives"[All Fields]) OR "hypnotics and sedatives"[All Fields]) OR ("affect"[MeSH Terms] OR "affect"[All Fields] OR "mood"[All Fields]) AND ("stabile"[All Fields] OR "stabiles"[All

Fields] OR "stabilisation"[All Fields] OR "stabilisations"[All Fields] OR "stabilise"[All Fields] OR "stabilised"[All Fields] OR "stabiliser"[All Fields] OR "stabilisers"[All Fields] OR "stabilises"[All Fields] OR "stabilising"[All Fields] OR "stabilities"[All Fields] OR "stability"[All Fields] OR "stabilization"[All Fields] OR "stabilizations"[All Fields] OR "stabilize"[All Fields] OR "stabilized"[All Fields] OR "stabilizer"[All Fields] OR "stabilizers"[All Fields] OR "stabilizes"[All Fields] OR "stabilizing"[All Fields])) OR ("plant extracts"[MeSH Terms] OR ("plant"[All Fields] AND "extracts"[All Fields]) OR "plant extracts"[All Fields] OR ("herbal"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "herbal medicine"[All Fields] OR "herbal medicine"[MeSH Terms])) AND ((meta-analysis[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2015/6/1:2023/12/31[pdat]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))

医中誌検索；2024年2月7日

(((((((((((((認知症/TH or 認知症/AL)) or ((Alzheimer 病/TH or アルツハイマー型認知症/AL)) or ((Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL)))) and (((行動心理学的症候/TH or BPSD/AL)) or (((神経精神症状/AL) or (焦燥/AL) or (興奮/AL) or (アジテーション/AL) or ((抑うつ/TH or 抑うつ/AL)) or ((アパシー/TH or 意欲低下/AL)) or ((睡眠-覚醒障害/TH or 睡眠障害/AL)) or ((幻覚/TH or 幻覚/AL)) or ((妄想/TH or 妄想/AL)) or ((不安/TH or 不安/AL)) or ((脱抑制/TH or 脱抑制/AL)))))) and ((治療/TH or 治療/AL))) and (((薬物療法/TH)) or (SH=薬物療法) or (((抗精神病剤/TH or 抗精神病薬/AL)) or (非定型抗精神病薬/AL) or ((抗うつ剤/TH or 抗うつ薬/AL)) or ((抗不安剤/TH or 抗不安薬/AL)) or ((抗躁病剤/TH or 気分安定薬/AL)) or ((抗認知症剤/TH or 抗認知症薬/AL)) or ((漢方薬/TH or 漢方薬/AL)) or ((催眠剤と鎮静剤/TH or 睡眠薬/AL)) or ((催眠剤と鎮静剤/TH or 睡眠改善薬/AL)))))) and (((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)) or ((システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/AL)))) and (CK=ヒト)) and (DT=2015:2023)))

BQ3C-1

せん妄には非薬物療法は推奨されるか

ステートメント

認知症は、せん妄発症のリスク因子であるため、常にせん妄の早期発見と早期治療を心がけておく必要がある。また、せん妄の診断では、高齢者の不穏がすべて「せん妄」ではなく、特に認知症患者では入院などによる環境変化から引き起こされる不安や興奮が認知症に伴う行動・心理症状（BPSD）と間違われる場合も多く、その鑑別や併存の診断には十分な観察が必要である。

解説・エビデンス

認知症は、せん妄発症のリスク因子であるため、常にせん妄の早期発見と早期治療を心がけておく必要がある。また、せん妄の診断では、高齢者の不穏がすべて「せん妄」ではなく、とくに、認知症患者では入院などによる環境変化から引き起こされる不安や興奮が、認知症に伴う行動・心理症状（BPSD）と間違われる場合も多く、その鑑別は、介入方法が異なってくるため注意が必要である¹⁾。せん妄は、過活動型、低活動型、混合型に分類され、過活動型せん妄は運動活動性の量的増加、活動性の制御喪失、不穏、徘徊などを主体とし、低活動型せん妄は活動量・行動速度・状況認識・会話量・会話速度の低下、無気力、覚醒の低下/引きこもりを主体とする。低活動型せん妄は見逃されやすく、また発見されても治療の対象と考えられず放置されることがあるが、患者の苦痛は過活動型と同様であることがわかっているため適切な対応が必要である²⁾。せん妄の背景因子としては、①準備因子（器質的脳障害の罹患・既往、高齢）、②誘発因子（環境的要因：入院、騒音など、身体的要因：疼痛、脱水、低栄養など、感覚的要因：視力や聴力の低下など、精神的要因：心理的ストレス、不安など、睡眠関連要因：昼夜リズムの乱れなど）、③単一でもせん妄を誘発しうる直接因子（脳卒中、電解質異常、感染症、薬物服用、離脱）がある。特に高齢者せん妄の2割には誘発因子、3割には準備因子が存在すると言われており、予防や、発症後の早期対策が重要となる。

これまで認知症のせん妄に対する治療についてエビデンスレベルの高い報告はなかったが、近年、せん妄に対する非薬物療法のエビデンスが増え、DELTA プログラムに代表されるようにすでに実装されているシステム³⁾（Ogawa,2019）や、地域ボランティアによる認知症、せん妄、せん妄リスクを有する患者へのパーソンセンタードケア的介入により、入院日数の短縮化や再入院率が有意に得られる⁴⁾など、せん妄の予防や誘発因子の除去として様々な非薬物療法が取り組まれている⁵⁾。

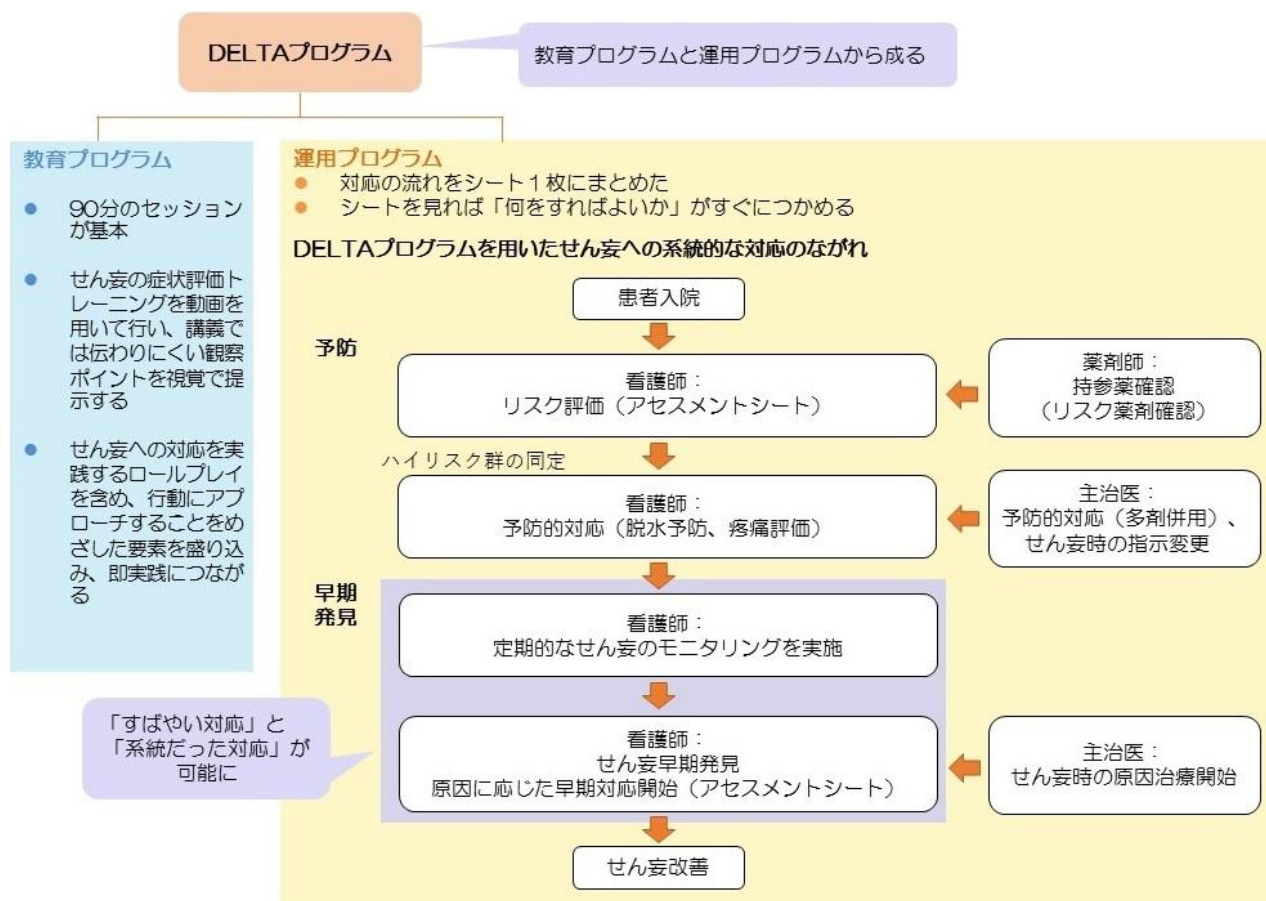


図 1 DELTA プログラム（出展 Ogawa A, Okumura Y, Fujisawa D, Takei H, Sasaki C, Hirai K, Kanno Y, Higa K, Ichida Y, Sekimoto A, Asanuma C. Quality of care in hospitalized cancer patients before and after implementation of a systematic prevention program for delirium: the DELTA exploratory trial. Support Care Cancer. 2019 Feb;27(2):557-565)

文献

- 1) 八田耕太郎 せん妄への対応 高齢患者の精神科コンサルテーション・リエゾン（CLP）老年精神医学雑誌 33：18－24，2022
- 2) 日本総合病院精神医学会せん妄指針改定班. 日本総合病院精神医学会治療指針 1：せん妄の臨床指針 第2版：せん妄の治療指針. 東京：星和書店：2015
- 3) Ogawa A, Okumura Y, Fujisawa D, Takei H, Sasaki C, Hirai K, Kanno Y, Higa K, Ichida Y, Sekimoto A, Asanuma C. Quality of care in hospitalized cancer patients before and after implementation of a systematic prevention program for delirium: the DELTA exploratory trial. Support Care Cancer. 2019 Feb;27(2):557-565)
- 4) Blair A, Anderson K, Bateman C. The “Golden Angels”: effects of trained volunteers on specialising and readmission rates for people with dementia and delirium in rural hospitals International Psychogeriatrics 2018; 30:11, 1707–1716
- 5) Pozzi C, Tatzer VC, Strasser-Gugerell C, Cavalli S, Morandi A, Bellelli G. "Innovative Non-Pharmacological Management of Delirium in Persons with Dementia: New Frontiers for

検索日

2024 年 5 月 30 日

検索式

Delirium dementia non- drug therapy Filters: English, from 2017/1/1 - 2024/12/31

((("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields] OR "deliriums"[All Fields]) AND ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields]) AND "non"[All Fields] AND ("drug therapy"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms])) AND ((2017/1/1:2024/12/31[pdat]) AND (english[Filter]))

Translations

Delirium: "delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields] OR "delirium's"[All Fields] OR "deliriums"[All Fields]

dementia: "dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia's"[All Fields]

drug therapy: "drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms]

BQ3C-2

せん妄には薬物療法は推奨されるか

ステートメント

せん妄は常に予防を心がける。出現したせん妄に対しては、直接因子と誘発因子の治療と除去を行う。これらの対応や治療を行っても改善しない場合にはリスクベネフィットを十分考慮した上で、非定型抗精神病薬などの薬物治療を考慮する。

解説・エビデンス

認知症は、せん妄発症のリスク因子であるため、常にせん妄の早期発見と早期治療を心がけておく必要がある。せん妄は、過活動型、低活動型、混合型に分類され、過活動型せん妄は運動活動性の量的増加、活動性の制御喪失、不穏、徘徊などを主体とし、低活動型せん妄は活動量・行動速度・状況認識・会話量・会話速度の低下、無気力、覚醒の低下/不活発さを主体とする。低活動型せん妄は見逃されやすく、また発見されても治療の対象と考えられず放置されることがあるが、患者の苦痛は過活動型と同様であることがわかっているため適切な対応が必要である。これまで、せん妄治療には、抗精神病薬を推奨する前に大規模な試験が必要との結論であり、現場の状況にエビデンスやガイドラインが十分追いついていない。したがって、現時点では薬理学的特性を勘案した臨床経験からの推奨が最良である¹⁾。せん妄の背景因子としては、①準備因子（器質的脳障害の罹患・既往、高齢）、②誘発因子（環境的要因：入院、騒音など、身体的要因：疼痛、脱水、低栄養など、感覚的要因：視力や聴力の低下など、精神的要因：心理的ストレス、不安など、睡眠関連要因：昼夜リズムの乱れなど）、③単一でもせん妄を誘発しうる直接因子（脳卒中、電解質異常、感染症、薬物服用、離脱）がある。特に高齢者せん妄の2割には誘発因子、3割には準備因子が存在すると言われており、予防や、発症後の早期対策が重要となる。せん妄の発症機序には、「加齢性変化」、「炎症」、「酸化ストレス」などいくつかの要因の関与が考えられているが、一般病院入院患者のうち65歳未満のせん妄発症率が3%であるのに対して、75歳以上では36%といった疫学データもあり²⁾、加齢は最も明瞭な因子である。また、せん妄は認知症高齢者の22~89%に出現すること³⁾や、総合病院入院中の高齢者では66~89%と高頻度に出現する⁴⁾など臨床的に非常に多い状態群である。したがって、これらの治療を行ってもせん妄が改善しない場合には、非定型抗精神病薬による治療を考慮する。使用する薬剤としては、クエチアピン、ペロスピロン、リスペリドン、オランザピンが推奨される。対象が高齢者であり半減期の短い薬剤が適当との観点からは、前2者がより推奨される。後2者は、それぞれの液剤、口腔内崩壊錠があることが利点である。経口薬の内服が困難な場合にはハロペリドールの注射剤を用いる（ただし、レビー小体型認知症ではハロペリドールの使用は禁忌であり要注意）。投与量は必要最小量とし、投与時刻は、睡眠覚醒サイクルへの影響を最小とするため、原則夕方以降とする⁵⁾。

せん妄の治療の際には、原因の精査、患者の安全の確保、治療の円滑な実施、静穏な環境の提供などの観点から入院治療も考慮する。せん妄に睡眠覚醒サイクル障害はほぼ必発である。したがって、高齢者の睡眠覚醒サイクルの維持・回復を図ることがせん妄予防につながり、その具体的手段は良質の睡眠の確保である。夜のせん妄対策として、従来は抗精神病薬が用いられていたが、近年メラトニン受容体作動薬とオレキシン受容体拮抗薬の登場以降臨床現場では、必ずしも抗精神病薬を使わなくても対応できるケ

ースが増えている。国内複合施設で行われたランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) により、メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンを入院時より内服させることでせん妄発症率が低下したとの報告^{6~10)}や、認知症もしくは入院時に CDR0.5 以上を対象にした再解析では認知症患者でも ICU 環境においてせん妄予防効果が認められている⁷⁾。またメラトニンと裏腹に日中の分泌が主となる覚醒維持調整を行うオレキシンは、ヒト脳髄液中のタウ蛋白濃度との正の相関を示すことから、認知症というせん妄リスクを持つ状態の睡眠覚醒リズムを維持回復させることでせん妄予防効果を期待できるという仮説があり、メタ解析・多施設前向き研究でもせん妄の予防効果が確認されている^{8, 9)}。

せん妄に対する薬物療法アルゴリズム

(日本総合病院精神医学会：せん妄の臨床指針 第2版, 星和書店, 2015より一部改変して作成)

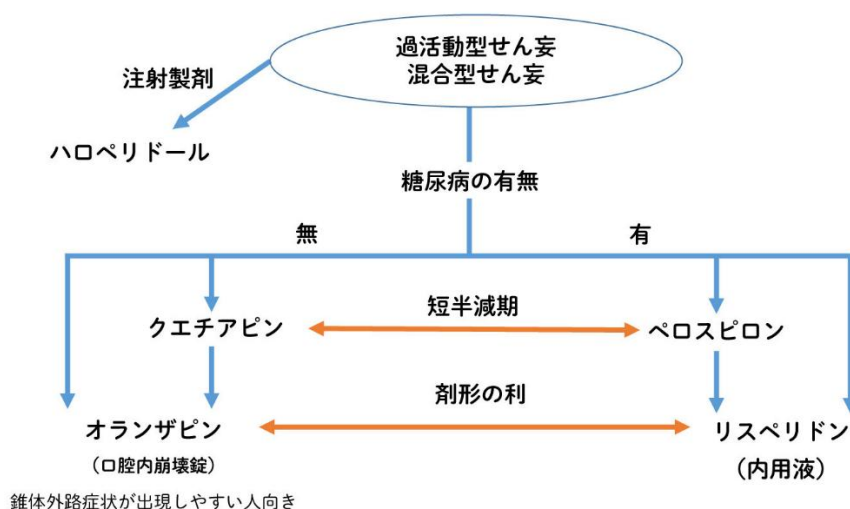


図1： 八田耕太郎 老年精神医学雑誌 2024 35(5) P469 せん妄治療のアルゴリズム せん妄の薬物治療 UPDATE

*ハロペリドールはレビー小体型認知症では禁忌であり，注意を要する

文献

- 1) 八田耕太郎 せん妄への対応 高齢患者の精神科コンサルテーション・リエゾン (CLP) 老年精神医学雑誌 33：18－24, 2022
- 2) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors. J Clin Psychiatry. 2019;81(1):19m12865.
- 3) Wada M, Yasuda H, Nakajima S, et al Efficacy and moderators of prevention and treatment of delirium with melatonin receptor agonists: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Gen Hosp Psychiatry. 2023;85:71-79.
- 4) Tian Y, Qin Z, Han Y. Suvorexant with or without ramelteon to prevent delirium: a systematic review and meta-analysis. Psychogeriatrics. 2022 Mar;22(2):259-268
- 5) 日本総合病院精神医学会せん妄指針改定班.日本総合病院精神医学会治療指針 1：せん妄の臨床指針 第2版：せん妄の治療指針. 東京：星和書店：2015

- 6) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, et al. ; DELIR-IA-J Group : Preventive effects of ramelteon on delirium ; A randomized placebo- controlled trial, JAMA. Psychiatry, 71 (4) : 397-403 (2014).
- 7) Hatta K, Kishi Y, Wada K : Ramelteon for Delirium in Hospitalized Patients, JAMA, 314 (10) : 1071-1072 (2015).
- 8) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, et al. : Preventive Effects of Suvorexant on Delirium ; A Randomized Placebo-Controlled Trial. J Cln. Psychiatry,, 78 (8) : e970-e979 (2017).
- 9) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, et al. : Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant on delirium Prevention in 967 Patients With Delirium Risk Factors, J Cln Psychiatry , 81 (1) : 19m12865 (2020). 14)
- 10) Xu S, Cui Y, Shen J, Wang P : Suvorexant for the prevention of delirium ; A meta-analysis. Medicine (Baltimore), 99 (30) : e21043 (2020)

検索日

2024 年 6 月 9 日

検索式

Search: Delirium dementia drug therapy Filters: English, from 1993/1/1 - 2024/12/31

((("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields] OR "deliriums"[All Fields]) AND ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields]) AND ("drug therapy"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms])) AND ((1993/1/1:2024/12/31[pdat] AND (english[Filter])))

Translations

Delirium: "delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields] OR "delirium's"[All Fields] OR "deliriums"[All Fields]

dementia: "dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia's"[All Fields]

drug therapy: "drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms]

BQ3C-3

認知症による神経合併症（けいれん、てんかん）への対応はどのように行うか

ステートメント

認知症者のてんかん発作は非痙攣性のことが多く、過小評価されており、てんかんが認知機能低下を加速する可能性が指摘されている。

旧来の抗てんかん薬は認知機能を悪化させる有害事象が報告されているが、新規抗てんかん薬は漸増法などを行えば比較的安全かつ忍容性が高く、有効である。

解説・エビデンス

てんかんを伴う高齢者数は世界的に増加しており、先進国では他の年齢層に比較して65歳以上高齢者のてんかん有病率が最も高くなっている。しかし、その多くが非けいれん性てんかんであることが多く、過小評価されている。けいれんがなくとも一過性の一点凝視、口部自動症、無目的な行動、生返事、発作エピソードの記憶の障害などがあれば、てんかんを疑い脳波検査などを行う必要がある¹⁾。

てんかんを持つ高齢者は認知機能障害のリスクが高く、てんかんと認知症のリスクは双方に関連する。てんかん患者の認知症発症リスクは高い一方、Alzheimer 型認知症(AD)や血管性認知症では特にてんかん発症リスクが高いとされている²⁾。また、てんかん高齢者と血管性認知症・アルツハイマー型認知症者には耐糖能異常をはじめとする共通の発症リスク因子が存在する。そのため、認知症の進行抑制のためには付随して生じるてんかん発作の予防が重要である(図1)²⁾。

認知症ではてんかんの発症リスクが年齢調整対照群に比較して高く、病理学的にも両者には血管病変とタウの蓄積という共通の病理が存在する。特にADではA β 蓄積により海馬における皮質線維連絡(cortical network)の過興奮が生じ、海馬がてんかん発作の焦点となりうる。記憶障害を伴う軽度認知障害(Amnestic MCI)もしくはADにおいて、認知機能低下が若年で出現するケースでは側頭葉を発作焦点とするてんかんが多く、一過性の記憶力障害が出現しやすい³⁾。Cheng らはアジア人でのAD患者と年齢調整正常者において、てんかん発症率を比較し、AD発症後平均3.6年の時点で、てんかん発症リスクが1.85倍高くなることを報告している⁴⁾。AD以外でもレビー小体型認知症(DLB)、前頭側頭型認知症(FTD)ではてんかん発作(AD:13.4%, DLB:14.7%, FTD:3.0%)の相対的発生リスクは高く、正常者と比較してADとDLBで約10倍、FTDで6倍とする報告もある。ADとFTDでは50歳未満の若年者でてんかん発症リスクが高く、DLBでは高齢者でのリスクが高い⁵⁾。

てんかん発作は認知症者の認知機能予後を悪化させ、転倒や外傷、死亡リスクを増加させるため、適切な治療が求められる。しかしながら、発作症状は非けいれん性が多く、軽微かつ多彩であり、本人のみならず介護者が発作に気付かない場合も多く、診断困難なことがある。したがって、てんかんの疑いがあれば脳波検査などを行い、確定診断がつき発作再発リスクが高い場合は、抗てんかん薬を単剤で少量から漸増投与することが求められる⁶⁾。

旧来の抗てんかん薬の中でもカルバマゼピンは薬物相互作用が多く、心伝導障害、低ナトリウム血症や鎮静作用を来すので高齢者への使用は注意を要する。プリミドン、ベンゾジアゼピン、フェノバルビタールは認知機能を悪化させるので推奨されない。バルプロ酸は認知機能への影響が少なく、高齢者のてんかんのみならず認知症の行動精神症状である易怒性や気分障害にも有効なことがある。ただし、長期投

与例では振戦優位の薬剤性パーキンソン症候群や傾眠、注意力障害、行動障害をきたすことがある⁷⁾。

新規抗てんかん薬（ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチン、トピラマート）は高齢者のけいれんに有効であり、有害事象が少ない。また、高齢者は併存疾患などにより多剤を内服する機会も多いが、新規抗てんかん薬は薬物相互作用が少なく、比較安全に使用可能である。これらのうち、ラモトリギン、レベチラセタムは amnesic MCI もしくは早期 AD 患者のてんかんコントロールに有効である。レベチラセタムは脳卒中後のてんかん患者にも有効性と安全性が示されており、カルバマゼピンに比較して認知機能への影響が少ない⁸⁾。

高齢者てんかんの大多数は部分てんかん、ないし二次性全般化発作であることが報告されている⁹⁾。成人の新規発症部分てんかんでの第一選択薬としてはカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、次いでゾニサミド、トピラマートが推奨されている¹⁰⁾。その後、ペランパネル、ラコサミドも単剤かつ注射薬でも使用できるようになり、AD や FTD での有効例が報告されている。

一般に、高齢者では血中アルブミン減少、肝・腎機能低下のために抗てんかん薬の血中濃度上昇をきたしやすいため、抗てんかん薬は少量からの単剤治療が推奨される。また、多くの薬物を服用している認知症高齢者では薬物相互作用にも注意する。

認知機能

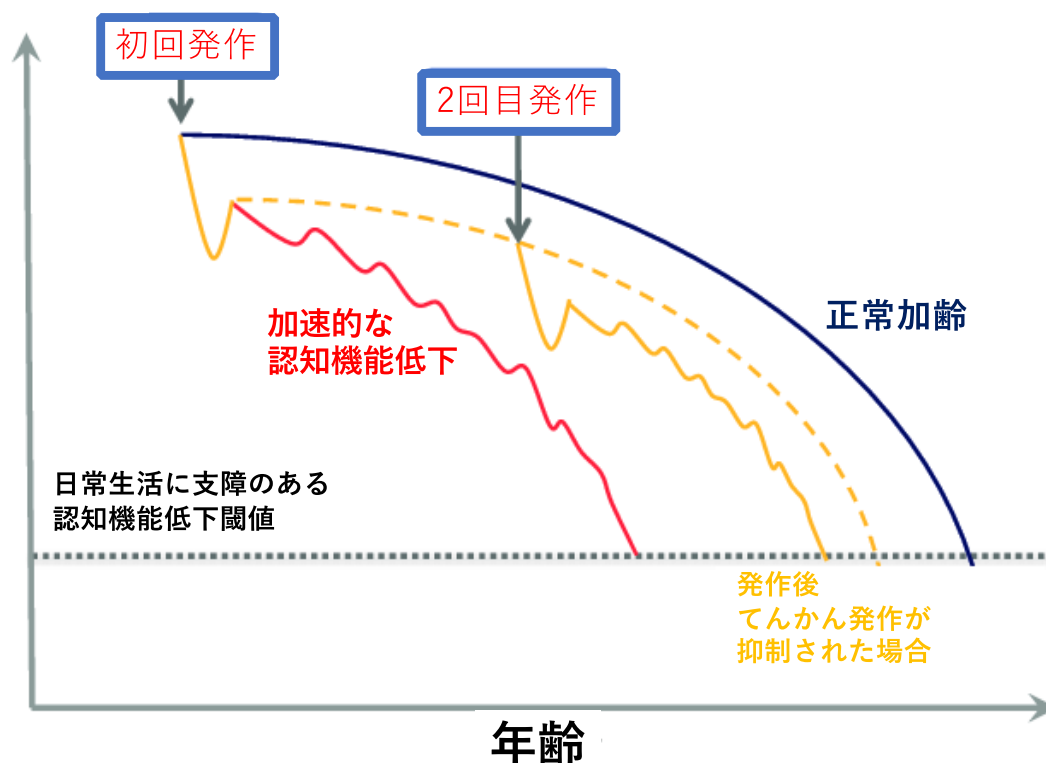


図1 てんかんが認知機能低下に与える影響の模式図
文献2)より引用改変

文献

- 1) Neri S, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases. *Epileptic Disord.* 2022;1;24(2):249-273. Sen A, et al. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain.* 2018;141(6):1592-1608.
- 2) Vossel KA, et al. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 2017 ;16(4):311-322.
- 3) Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2013; 70(9):1158-1166.
- 4) Cheng CH, Liu CJ, Ou SM, et al. Incidence and risk of seizures in Alzheimer's disease: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsy Res.* 2015;115:63-66.
- 5) Beagle AJ, Darwish SM, Ranasinghe KG, et al. Relative incidence of seizures and myoclonus in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(1):211-223.
- 6) Hommet C, Mondon K, Camus V, et al. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25(4):293-300.
- 7) Zhang CQ, He BM, Hu ML, Sun HB. Risk of Valproic Acid-Related Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020; 11: 576579.
- 8) Consoli D, Bosco D, Postorino P, et al; EPIC Study. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34(4):282-289.
- 9) Tanaka A, et al. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure.* 22(9):772-775, 2013.
- 10) 日本神経学会編 てんかん診療ガイドライン 2018

検索日

2024 年 4 月 18 日

検索式

BQ3C-4

誤嚥性肺炎・摂食嚥下障害・低栄養の対応をどのように行うか。

ステートメント

誤嚥性肺炎予防のためには口腔ケア、ワクチンを含めた肺炎予防が重要である。重症認知症に対する PEG 栄養法は生存期間にメリットがみられない。

解説・エビデンス

認知症の進行により誤嚥性肺炎・摂食嚥下障害のリスクは高まり、認知症者では肺炎の予後は不良である。誤嚥対策において、口腔ケア、ワクチンを含めた肺炎予防が何より重要である。インフルエンザワクチン・23 価肺炎球菌ワクチン併用とインフルエンザワクチン単独の RCT¹⁾において、肺炎による入院頻度が低下している。認知症者が多く含まれる我が国の医療・介護関連肺炎の原因は誤嚥性肺炎が多いが、検出菌の第一位は肺炎球菌である²⁾。そのことから、ワクチン接種は強く推奨される。

摂食嚥下障害では、脱水、電解質異常、低栄養に陥りやすいことに留意する必要がある³⁾。摂食嚥下障害に伴う服薬困難に注意して処方と剤形の見直しを行う³⁾。36,816 人の参加者を対象とした 4 件の研究では、重症認知症に対する PEG 栄養法は褥瘡形成リスクとなり、生存期間への影響はみとめられなかった⁴⁾。

認知症による低栄養は、摂食嚥下の問題や偏食などがあり、買い物に行けない、食べ忘れる、食事に集中できない、食べ物が認識できない、箸の使い方がわからない、味覚嗅覚低下でおいしく感じない、嚥下障害でのみこめない、傾眠で食事の時間に寝てしまう、毒が入っているなど妄想などが事例として挙げられる。食の問題は原因疾患や病態を正確に評価し、それに沿ったマネジメントが求められている⁵⁾。Oral nutrition supplements (ONS；経口栄養補助食品)は認知症者の栄養状態の改善には効果的だが、認知機能・ADL に与える影響については、十分なエビデンスがなく RCT が必要である⁶⁾。

文献

- 1) Kawakami K et.al., Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine. 2010 Oct 8;28(43):7063-7069.
- 2) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会：「成人肺炎診療ガイドライン 2017」
- 3) 「併存疾患に注目した認知症重症化予防のための研究」研究班著：認知症の併存疾患管理ガイドブック 2024
- 4) Nathan Davies et.al. Enteral tube feeding for people with severe dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 13;8(8)
- 5) 品川俊一郎 認知症患者の食の問題について考える, 高次機能研究 41(3)：280-285,2021
- 6) Rümeyssa Rabia Kocatürk et.al. Effect of nutritional supports on malnutrition, cognition, function and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review. Int J Neurosci 2023 Dec;133(12):1355-1373.

検索日

2024 年 7 月 15 日

検索式

Malnutrition, severe dementia, 2016-2024, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review 30 件

ガイドライン, ハンドサーチ

BQ3C-5

転倒・骨折の対応・予防はどのように行うか

ステートメント

認知症者は非認知症者と比較して転倒・骨折のリスクが高い。基礎疾患の治療、運動、薬物の調整、環境整備などの多面的な介入で転倒予防に取り組み、骨粗鬆症に対する治療を考慮する。

解説・エビデンス

認知症者は転倒、骨折のリスクが高い。外来患者を対象とした前向き研究では、認知症患者の転倒率は非認知症者の約 8 倍であった¹⁾。後方視的研究で、認知症者の大腿骨骨折の発症率は非認知症者の 3.2 倍であった²⁾。

転倒リスクは認知症の原因疾患により異なる。Lewy 小体型認知症はパーキンソニズムや自律神経障害を合併し、Alzheimer 型認知症よりも転倒リスクが高い³⁾。進行性核上性麻痺では早期から姿勢の不安定性による転倒が認められる⁴⁾。原疾患のパーキンソニズムや起立性低血圧に対する治療により、転倒リスクを減らせる可能性がある。

運動が高齢者の転倒を減らすことがメタ解析で示されている⁵⁾。筋力トレーニングやバランストレーニングは転倒予防効果が期待でき、認知症患者においても身体機能に応じた運動を行うことは妥当と考えられる。

一部の薬剤は転倒との関連が報告されており、特に向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬剤）はエビデンスが強い⁶⁾。これらを処方されている場合は薬剤の見直しを検討する。環境要因も転倒の原因となるため、段差を解消する、踵まで覆う靴を使用する、部屋を明るくするなどの環境調整や、杖・歩行器の使用も重要である⁷⁾。

認知症者では骨粗鬆症性骨折を合併しやすいが、骨粗鬆症の治療が不十分であることが多い⁸⁾。転倒により大腿骨近位部骨折を発症した場合、認知症は生命予後も機能予後も悪化させることが報告されている⁹⁾。そのため転倒予防に加えて骨粗鬆症の治療も考慮する。骨粗鬆症については「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」（2025 年版発行予定）を参照されたい¹⁰⁾。

文献

- 1) Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. PLoS One. 2009;4:e5521.
- 2) Baker NL, Cook MN, Arrighi HM, Bullock R. Hip fracture risk and subsequent mortality among Alzheimer's disease patients in the United Kingdom, 1988-2007. Age Ageing. 2011;40:49-54.
- 3) Naharci MI, Kayahan Satis N, Ozsurekci C, Tasci I. Assessment of clinical features and coexisting geriatric syndromes in newly diagnosed dementia with Lewy bodies: a retrospective study in a tertiary geriatrics setting in Turkey. Eur Geriatr Med. 2023;14:19-27.
- 4) Giagkou N, Höglinger GU, Stamelou M. Progressive supranuclear palsy. Int Rev Neurobiol. 2019;149:49-86.
- 5) Sherrington C, Michaleff ZA, Fairhall N et al. Exercise to prevent falls in older adults: an updated

systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2017;51:1750-1758.

- 6) Osman A, Kamkar N, Speechley M et al. Fall risk-increasing drugs and gait performance in community-dwelling older adults: A systematic review. Ageing Res Rev. 2022;77:101599.
- 7) Ungar A, Rafanelli M, Iacomelli I et al. Fall prevention in the elderly. Clin Cases Miner Bone Metab. 2013;10:91-95.
- 8) Haasum Y, Fastbom J, Fratiglioni L, Johnell K. Undertreatment of osteoporosis in persons with dementia? A population-based study. Osteoporos Int. 2012;23:1061-1068.
- 9) Olofsson E, Gustafson Y, Mukka S et al. Association of depressive disorders and dementia with mortality among older people with hip fracture. BMC Geriatr. 2023;23:135.
- 10) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版. 2015;

検索日

2024 年 6 月 10 日

検索式

dementia AND (fall OR falls)

ハンドサーチ

BQ3C-6

フレイル・サルコペニアの対応はどのように行うか

ステートメント

認知症者は非認知症者と比較してフレイル・サルコペニアを合併しやすい。抵抗運動やタンパク質の摂取は、サルコペニアの改善に有用な可能性がある。フレイルに対しては個別対応が重要である。

解説・エビデンス

フレイルは複数の臓器の生理的機能が低下してストレスへの耐性が低下した状態をいい、転倒、身体障害、要介護状態、入院、死亡のリスクとなる¹⁾。サルコペニアは筋肉の有害な変化に起因する骨格筋疾患で、筋力低下および筋肉の量または質の低下により特徴づけられる²⁾。両者には共通の成因があり、高齢者でしばしば合併する。認知症者はフレイルとサルコペニアの有病率が高いことが報告されている³⁾。

システマティックレビューによると、抵抗運動（筋力トレーニング）はサルコペニアの高齢者の quality of life の改善に有効であり、さらにバランス運動またはタンパク質摂取を組み合わせることで握力や歩行速度、身体機能の改善を認めた⁴⁾。ホエイプロテインの単独摂取またはビタミン D との併用もサルコペニアを改善させる⁵⁾。ロイシンの代謝産物である β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) は、メタアナリシスでサルコペニアを有意に改善させた⁶⁾。

フレイルは加齢や様々な基礎疾患を背景に生じ、その病態は多様で個人差が大きい。運動、タンパク質をはじめとする栄養摂取、患者教育、処方薬の整理などが行われているが、有効な介入についてのエビデンスは不十分であり、個別対応が重要である⁷⁾。サルコペニア・フレイル学会では、運動療法と栄養補助製品との併用療法を推奨している（エビデンスレベル：1+，推奨レベル：A）。抗コリン作用を有する薬剤やベンゾジアゼピン系薬剤を含めた鎮静薬はプレフレイルと関連している可能性があり、これらの薬剤とフレイルそのものとの関連を示した直接的なエビデンスはないが、これらの薬剤は避けることが望ましい（エビデンスレベル：E-1b，推奨レベル：B）⁸⁾

認知症患者でも病状に応じて運動や栄養摂取を行うことにより、フレイルやサルコペニアを改善させられる可能性がある。

文献

- 1) Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381:752-762.
- 2) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48:16-31.
- 3) Waite SJ, Maitland S, Thomas A, Yarnall AJ. Sarcopenia and frailty in individuals with dementia: A systematic review. Arch Gerontol Geriatr. 2021;92:104268.

- 4) Shen Y, Shi Q, Nong K et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023;14:1199-1211.
- 5) Nasimi N, Sohrabi Z, Nunes EA et al. Whey Protein Supplementation with or without Vitamin D on Sarcopenia-Related Measures: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr. 2023;14:762-773.
- 6) Lin Z, Zhao A, He J. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on the Muscle Strength in the Elderly Population: A Meta-Analysis. Front Nutr. 2022;9:914866.
- 7) Dent E, Martin FC, Bergman H et al. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. Lancet. 2019;394:1376-1386.
- 8) 荒井 秀典 (編集)フレイル診療ガイド 2018 年度ライフ・サイエンス

検索日

2024 年 7 月 10 日

検索式

dementia AND ("sarcopenia" OR "frailty")

sarcopenia AND (intervention OR treatment)

frailty AND (intervention OR treatment)

BQ3C-7

その他の老年症候群の対応はどのように行うか（排尿・便秘・褥瘡）

ステートメント

非認知症高齢者に対する治療は認知症者でも有効である。過活動膀胱では抗コリン薬より $\beta 3$ 刺激薬を優先する。特に経口オキシブチニンは抗コリン作用が強く認知機能が低下するため使用を避ける。

解説・エビデンス

排尿障害、便秘、褥瘡のいずれにおいても、認知症者を対象として治療の有効性を調べた研究は少ないが、認知症者に対する治療は概ね非認知症者に対する治療と同様である。非認知症者における治療の詳細はそれぞれのガイドライン¹⁾⁻⁵⁾を参照されたい。認知症者に特有な点について述べる。

1. 排尿

軽度認知障害および軽度認知症者に対する骨盤底筋トレーニングは尿失禁回数を減少させる⁶⁾。抗コリン薬負荷が認知機能を低下させる可能性があるため、過活動膀胱の治療では抗コリン薬より $\beta 3$ 刺激薬を優先する。特に抗コリン薬のうち、経口オキシブチニンは認知機能を低下させると報告されているため使用を避ける。その他の詳細は認知機能低下高齢者を対象としたガイドライン⁷⁾を参照されたい。

2. 便秘

一般的に便秘の原因として薬剤性便秘や大腸がんなどの器質的な便秘がないか鑑別を行う必要はある。薬物療法と非薬物療法があり、非薬物療法の中の運動療法は、認知症者のADLや運動の種類、および他の介入と組み合わせることなどによっては有効である可能性があるが、一貫した結果は得られていない^{8,9)}。適切な排便時間と間隔でトイレ誘導して、排便時には前傾姿勢にすることで、認知症者の自発的排便の回数が増加する¹¹⁾。DLBの便秘についてはBQ7-6を参照されたい。

3. 褥瘡

MMSEと褥瘡リスクアセスメントを考慮して適切なマットレスを選択して、定期的に体位交換することで褥瘡が改善する可能性がある¹¹⁾。認知症者の体位のリアルタイムモニタリングは褥瘡予防に役立つ可能性がある¹²⁾。

文献

- 1) 日本泌尿器科学会編：男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン。リッチヒルメディカル，2017
- 2) 日本排尿機能学会，日本泌尿器科学会編：女性下部尿路症状診療ガイドライン[第2版]。リッチヒルメディカル，2019
- 3) 日本消化管学会編：便通異常症診療ガイドライン 2023-慢性便秘症。南江堂，2023
- 4) 一般社団法人 日本褥瘡学会編：褥瘡予防・管理ガイドライン 第5版。照林社，2022

- 5) 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会（褥瘡グループ）ら．創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン（2023）—2 褥瘡診療ガイドライン（第3版）．日皮会誌．2023;133(12), 2735-2797.
- 6) Lee BA, Kim SJ, Choi DK, et al. Effects of Pelvic Floor Muscle Exercise on Urinary Incontinence in Elderly Women With Cognitive Impairment. *Int Neurourol J* 2017; 21: 295-301. PMID: 29298469
- 7) 日本サルコペニア・フレイル学会，国立長寿医療研究センター編：フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021．ライフサイエンス出版，2021
- 8) Schnelle JF, et al : A controlled trial of an intervention to improve urinary and fecal incontinence and constipation. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1504-1511.
- 9) Chin A Paw MJ, et al : Effects of resistance and functional-skills training on habitual activity and constipation among older adults living in long-term care facilities : a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2006;6:9.
- 10) Naito T, et al : Effects of bowel training and defecation posture on chronic constipation in older adults with dementia : a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2023;118:531-538.
- 11) 高木百合子，寺本英巳：体位変換と認知症スクリーニングテストを利用したマットレス選択による褥瘡ケアの試み．*日本褥瘡学会誌* 18:449-454, 2016.
- 12) Yap TL, Alderden J, Sabol VK, et al. Real-time Positioning Among Nursing Home Residents Living With Dementia: A Case Study. *Wound Manag Prev.* 2020;66(7):16-22.

検索日

2024 年 6 月 10 日

検索式

ハンドサーチ

BQ3C-8

認知症者の入院管理ではどのような点に注意するか

ステートメント

認知症者は、服薬アドヒアランスや疾患のマネージメントが難しいことが多い。認知症は Hospitalization-Associated Disability (HAD；入院関連機能障害) からの回復を阻害する因子の 1 つであるため、入院中の ADL 維持は大きな課題である。

解説・エビデンス

認知症は、高齢者が急性期病院に入院した場合におこる Hospitalization-Associated Disability (HAD；入院関連機能障害) からの回復を阻害する因子の 1 つである¹⁾。HAD が生じた患者は、機能回復の予後が不良であり²⁾ 入院が長期化し、日常生活動作 (ADL) が低下した状態で退院し、在宅への退院が困難となることが少なくない。救急科と外科における Hospital-Associated Complications (HAC) としてよく経験するせん妄、ADL 低下、失禁、転倒、褥瘡のうち 1 つ以上出現した患者は、危険因子 (75 歳以上、機能障害、認知障害、転倒歴) と入院期間との間に強い関連がみられた。つまり HAC があると入院期間が延び、施設退院が増え、6 か月死亡率も有意に上昇していた³⁾。認知症者の入院中の ADL 維持は大きな課題である。

2016 年度診療報酬改定で「認知症ケア加算」が新設された。認知症ケアに係る専門知識を有した多職種からなるチーム (認知症ケアチーム) が入院した認知症者の状況を把握・評価し、介入することで得られる加算である。なお、身体拘束すると加算が 6 割になる。

認知症者が、服薬管理できず、疾患のマネージメントが難しくなることも経験する。薬物有害事象も認知症で症状の訴えが適格にできない場合、気づかれるのが遅くなることもある。

インフォームドコンセントも留意が必要であり BQ 4 C を参照されたい。

表 1. Hospitalization-associated disability, Hospital-Associated Complications の説明

Hospitalization-associated disability(HAD)	入院関連機能障害	直接的には運動障害を来さない疾患（肺炎、心不全、悪性腫瘍など）のために入院したときに発症する機能障害
Hospital-Associated Complications(HAC)	入院関連合併症	入院中に発生するさまざまな合併症（例：せん妄、褥瘡、感染、栄養低下、筋力低下）

文献

- 1) Covinsky KE, et.al., Hospitalization-associated disability “She was probably able to ambulate, but I’m not sure”, JAMA, 306, 1782-1793, 2011.
- 2) CM. Boyd, et.al., Recovery of Activities of Daily Living in Older Adults After Hospitalization for Acute Medical Illness. J Am Geriatr Soc, 56; 1271-1279, 2008.
- 3) Mudg AM, et.al., Hospital-Associated Complications of older people : A Proposed Multicomponent

Outcome for Acute Care. J Am Geriatr Soc. 2019;67(2):352-356.

検索日

2024 年 6 月 10 日

検索式

(Dementia or Alzheimer or Lewy) and (Hospitalization or Emergency department)

その他ハンドサーチで検索

BQ3C-9

透析・抗がん剤治療・手術など侵襲的な検査・治療はどのように判断するか

ステートメント

侵襲的な検査や治療に際し、家族のみや医療者のみで決めるのではなく、患者本人を交えて本人の意思を尊重すること。

解説・エビデンス

認知症者が病気になった場合、どのような検査、治療を行うか、については、BQ4C-2-3に指導・支援を参考にし、家族だけで決断したり、医療者のみで決めるのではなく、認知症者ご本人の意思を尊重すること¹⁾。

透析患者における認知症の発症頻度は非透析患者と比較して、新規発症率、有病率ともに有意に高く、認知症者が透析を行う場合、困難な状況になることも経験する。血液透析の場合は長時間の安静臥床などによるせん妄のリスクや脱血中の抜針、腹膜透析については腹膜炎のリスクなど加療中の安全の確保に注意すべきであり、いずれにおいても介護者による適切な介助が必要である。さらに、透析に伴う看護・介護者側の負担にも留意すべきである²⁾。

重度認知症者について、透析の開始や終了の判断は個々のケースごとに慎重な判断が求められる。事前のアドバンス・ケア・プランニング（ACP）の実施が非常に重要である。

「透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」は、患者への適切な情報提供と患者が自己決定を行う際の支援・同意書取得、透析見合わせ検討のための提言である³⁾。老化がすすんだ高齢患者に対しては血液透析よりも対症療法と緩和ケアを軸とする保存的腎臓療法（conservative kidney management；CKM）の選択肢も一つになっている。

術後認知機能障害は、入院期間と費用の長期化、早期の職場離脱、および1年死亡率の上昇を伴う。より長期にわたる認知障害に関連しており、術前にリスク要因の修正や術後せん妄の迅速な治療など、多面的なアプローチに依存するため⁴⁾、術前の多職種連携の強化が大事である。

がんの生存率が着実に改善し、認知機能障害が患者とがん生存者の生活の質に影響を与える可能性があり、近年、がん関連認知機能障害の研究がすすめられるようになってきた。

認知症者に透析・抗がん剤治療・手術など侵襲的な検査・治療が必要になったとき、どのように判断するかについては、個別の判断が求められており、エビデンス構築のためには、年齢や背景によって異なるためRCTが必要である。

文献

- 1) 認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン 厚労省 平成30年6月
- 2) 「併存疾患に注目した認知症重症化予防のための研究」研究班著：認知症の併存疾患管理ガイドブック
- 3) 透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言作成委員会著：維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言 透析会誌. 2020;53 (4)：173-217
- 4) Helen O' Brien , et.al., Mind Over Matter? The Hidden Epidemic of Cognitive Dysfunction in the

Older Surgical Patient. Ann Surg. 2017;265(4):677-691

検索日

2024 年 7 月 15 日

検索式

"dementia" and "Surgical Procedures, Operative" Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review 2016-2024 10 件

"Dementia" and " anticancer" and(Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review) 6 件

anticancer drug cognitive decline and(Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review) 2016-2024 22 件中 2 件

"Dementia" and (dialysis OR hemodialysis OR dialyses OR hemodialysis) and(Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review) 2016-2024 24 件

BQ3C-10

Multimorbidity やポリファーマシーの管理はどのように行うか

ステートメント

Multimorbidity やポリファーマシーに対し、治療法・ケアに関する包括的な情報提供、さらには薬剤見直しや服薬簡素化が有効と考えられる。

解説・エビデンス

認知症高齢者は認知症のみならず多種多様な疾患を合併することがあるが、多疾患合併状態を multimorbidity と呼ぶ。Multimorbidity の認知症高齢者は入院や救急受診の回数が多い一方、multimorbidity に関し同じ医師に継続的に診られている患者のほうが入院や救急受診の回数が少なかった¹⁾。また、multimorbidity の認知症高齢者の救急外来受診を多くさせる併存疾患として、うつ(補正リスク比 1.38, 95%CI 1.15-1.65)、関節痛と関節リウマチ(補正リスク比 1.32, 95%CI 1.12-1.57)が報告されている²⁾。Multimorbidity を有する認知症高齢者を対象とした介入研究は極めて少ない。その診療において医師が経験する問題点として、医療者側に病状を十分に管理するための診療時間や診察技能が欠如していることに加え、患者側も多疾患の管理能の低下や多種のケア支援の受け入れ拒否といった問題点があげられている³⁾。

一方で退院となった multimorbidity の認知症高齢者の処方中に potentially inappropriate medication (PIM)、すなわち高齢患者にとってハイリスクとなる薬剤、が含まれていた群では、1年以内の死亡や褥瘡、転倒、貧血、骨粗鬆症が有意に多かった⁴⁾。ポリファーマシーや PIM などの薬学的問題も悪影響を与えることが示唆されるが、認知症高齢者に対する地域での認知症ケアの中に PIM 見直しが同地域の医療者に推奨するプログラムを実施したところ、抗コリン作動薬やベンゾジアゼピン系抗不安薬、睡眠薬、オピオイド、などが有意に減薬されており⁵⁾、認知症高齢者に対しては定期的な薬剤見直しが必要と考えられる。

表 1. Multimorbidity, ポリファーマシーの説明

	定義	解説	認知症との関連性
Multimorbidity (多疾患併存)	複数の疾患を併存することで、合併疾患に配慮した検査や治療を行う必要性がある状態。高齢者に特に多い。	臓器障害や老年症候群などの病状に配慮した治療法が必要であることから、高齢者では全病状の評価を必要とする。	認知症群では多くの併存疾患が未治療あるいは診断されていない可能性がある
ポリファーマシー	単に服用する薬剤数が多いことではなく、それに関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランスの低下等の問題につながる状態を指す。	高齢者は multimorbidity となるため複数の薬剤が必要であるが、多すぎる薬剤は医学的問題を多発させる。	服薬アドヒアランスが低下する、認知機能を低下させる薬の存在

文献

- 1) Mondor L, Maxwell CJ, Hogan DB, Bronskill SE, Gruneir A, Lane NE, Wodchis WP. Multimorbidity and healthcare utilization among home care clients with dementia in Ontario, Canada: A retrospective analysis of a population-based cohort. PLoS Med. 2017;14(3):e1002249.
- 2) MacNeil-Vroomen JL, Nagurney JM, Allore HG. Comorbid conditions and emergency department

treat and release utilization in multimorbid persons with cognitive impairment. Am J Emerg Med. 2020;38(1):127-131.

- 3) Tsunawaki S, Abe M, DeJonckheere M, Cigolle CT, Philips KK, Rubinstein EB, Matsuda M, Fetter MD, Inoue M. Primary care physicians' perspectives and challenges on managing multimorbidity for patients with dementia: a Japan-Michigan qualitative comparative study. BMC Prim Care. 2023;24(1):132
- 4) Delgado J, Jones L, Bradley MC, et al. Potentially inappropriate prescribing in dementia, multimorbidity and incidence of adverse health outcomes. Age Ageing. 2021;50(2):457-464.
- 5) Liu AK, Possin KL, Cook KM, Lynch S, Dulaney S, Merrilees JJ, Braley T, Kiekhoefer RE, Bonasera SJ, Allen IE, Chiong W, Clark AM, Feuer J, Ewalt J, Guterman EL, Gearhart R, Miller BL, Lee KP. Effect of collaborative dementia care on potentially inappropriate medication use: Outcomes from the Care Ecosystem randomized clinical trial. Alzheimers Dement. 2023;19(5):1865-1875.

検索日

2024 年 5 月 26 日

検索式

("organization and administration"[MeSH Major Topic] OR "disease management"[MeSH Major Topic]) AND (("multimorbidity"[MeSH Major Topic] OR "multimorbidity"[Title/Abstract] OR "multiple disease"[Title/Abstract]) AND ("dementia"[MeSH Major Topic] OR "dementia"[Title/Abstract] OR "dementi*"[Title/Abstract] OR "cognitive dysfunction*"[MeSH Major Topic] OR "cognitive functi*"[Title/Abstract] OR "alzheimer disease"[MeSH Major Topic] OR "alzheimer*"[Title/Abstract]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])) AND ("dementia"[MeSH Major Topic] OR "dementia"[Title/Abstract] OR "dementi*"[Title/Abstract] OR "cognitive dysfunction*"[MeSH Major Topic] OR "cognitive functi*"[Title/Abstract] OR "alzheimer disease"[MeSH Major Topic] OR "alzheimer*"[Title/Abstract]) AND (("medication review"[Title/Abstract] OR "medication review"[MeSH Major Topic]) AND "polypharmacy"[MeSH Major Topic])

BQ3C-11

糖尿病・高血圧など生活習慣病の管理はどのように行うか

ステートメント

認知症に糖尿病が併存する場合、低血糖予防のため血糖管理目標を緩和し、減薬・減量やインスリンの単純化を図る。社会サポート体制を構築し、必要に応じて訪問看護による注射のサービスなどを導入する。認知症に高血圧が併存する場合、過度な降圧療法が認知症者の転倒・骨折リスクを増加させる事に留意し、個別に治療を検討する。

解説・エビデンス

認知症併存糖尿病患者では著明な高血糖¹⁾や低血糖²⁾を生じやすく、これらの予防が重要である。AD合併2型糖尿病のRCTで、中庸な血糖値を目標とした群は、食事運動のみ群、およびインスリンを使用した強化群と比較して高血糖昏睡、低血糖、死亡リスクが低かった³⁾。別の横断研究ではBPSDのリスクはHbA1c8.3%のもので最小だった⁴⁾。『高齢者糖尿病診療ガイドライン2023』では中等度以上の認知症患者(カテゴリーIII)では目標HbA1cを緩め、重症低血糖のリスクのある薬剤使用者ではさらに緩和して下限値を設けている⁵⁾(図1)。SU薬は可能な限り減量、2型糖尿病のインスリンは持効型1回などに単純化し、脱強化療法を考慮する⁶⁾。また社会サポート体制を構築し、必要に応じて訪問看護による注射のサービスなどを導入する。

高血圧患者への降圧療法の心血管イベント抑制効果を示したランダム化比較試験では認知症患者が除外されているため、認知症合併高血圧患者全般への降圧療法の有益性は明確ではない⁷⁾。特に要介護レベルの高齢者への積極的な降圧療法は有害であることが観察研究から示唆される⁸⁾。また、認知症患者では起立性低血圧が増加するため⁹⁾、過度な降圧療法が認知症患者の転倒・骨折リスクを増加させる事にも留意が必要である。また、高齢高血圧患者における認知機能低下はアドヒアランス低下に関連することが報告されている¹⁰⁾。従って、認知症患者に高血圧が合併する場合、認知症の程度や高血圧の程度に応じて降圧療法の可否を個別に判断する必要がある¹¹⁾。また、降圧療法開始時には転倒・骨折を招かないように診察室外血圧を目安に、介護者の管理下で緩徐に降圧薬を増量し、過降圧が疑われる場合降圧薬の減量を積極的に考慮すべきである。減塩などの食事療法はADL低下を招かない範囲で考慮する。

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}		カテゴリーI		カテゴリーII	カテゴリーIII
		① 認知機能正常 かつ ② ADL 自立		① 軽度認知障害～軽度認知症 または ② 手段的ADL低下、 基本的ADL自立	① 中等度以上の認知症 または ② 基本的ADL低下 または ③ 多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など）の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

図 1. 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c 値)

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

注 1：

認知機能や基本的ADL（着衣、移動、入浴、トイレの使用など）、手段的ADL（IADL：買い物、食事の準備、服薬管理、金銭管理など）の評価に関しては、日本老年医学会のホームページ

（<http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/>）を参照する。エンドオブライフの状態では、著しい高血糖を防止し、それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する。

注 2：

高齢者糖尿病においても、合併症予防のための目標は7.0%未満である。ただし、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法の副作用なく達成可能な場合の目標を6.0%未満、治療の強化が難しい場合の目標を8.0%未満とする。下限を設けない。カテゴリーIIIに該当する状態で、多剤併用による有害作用が懸念される場合や、重篤な併存疾患を有し、社会的サポートが乏しい場合などには、8.5%未満を目標とすることも許容される。

注 3：

糖尿病罹病期間も考慮し、合併症発症・進展阻止が優先される場合には、重症低血糖を予防する対策を講じつつ、個々の高齢者ごとに個別の目標や下限を設定してもよい。65歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり、かつ血糖コントロール状態が図の目標や下限を下回る場合には、基本的に現状を維持するが、重症低血糖に十分注意する。グリニド薬は、種類・使用量・血糖値等を勘案し、重症低血糖が危惧されない薬剤に分類される場合もある。

【重要な注意事項】

糖尿病治療薬の使用にあたっては、日本老年医学会編「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を参照すること。薬剤使用時には多剤併用を避け、副作用の出現に十分に注意する。

文献

- 1) Liu CL, et al : Association of hyperglycemia episodes on long-term mortality in type 2 diabetes mellitus with vascular dementia : a population-based cohort study. J Diabetes Complications, 33 : 123-127, 2019.
- 2) Feil DG, et al : Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment : implications for practice and policy. J Am Geriatr Soc, 59 : 2263-2272, 2011.
- 3) Chen Y, et al : Effect of different blood glucose intervention plans on elderly people with type 2 diabetes mellitus combined with dementia. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 21 : 2702-2707, 2017.
- 4) Martocchia A, et al : The effects of the glycaemic control on the severity of the delirium in the advanced phase of Alzheimer's disease. F1000Res, 9 : 1470, 2020.
- 5) 日本老年医学会, 日本糖尿病学会 : 糖尿病診療ガイドライン 2023, 南江堂, 2023.
- 6) Niznik JD, et al : Effect of deintensifying diabetes medications on negative events in older veteran nursing home residents. Diabetes Care, 45 : 1558-1567, 2022.
- 7) Beishon LC, et al : The evidence for treating hypertension in older people with dementia : a systematic review. J Hum Hypertens, 28 : 283-287, 2014.
- 8) Benetos A, et al : Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents : the PARTAGE study. JAMA Intern Med, 175 : 989-995. 2015.
- 9) Isik AT, et al : A comparison of the prevalence of orthostatic hypotension between older patients with Alzheimer's disease, Lewy body dementia, and without dementia. Exp Gerontol, 124 : 110628, 2019.
- 10) Cho MH, et al : Association between cognitive impairment and poor antihypertensive medication adherence in elderly hypertensive patients without dementia. Sci Rep, 8 : 11688, 2018.
- 11) Harrison JK, et al.; New horizons: the management of hypertension in people with dementia. Age Ageing. 45(6):740-746. 2016.

検索日

2024 年 5 月 21 日

検索式

1. diabetes mellitus + (dementia and diabetes mellitus treatment) + (Systematic Review or Guideline or RCT or Clinical/ Epidemiological study) PubMed, 医中誌で検索
2. [dementia or cognitive dysfunction or Alzheimer] + Hypertension + [antihypertension or diuretics or adrenergic beta-antagonists or angiotensin II Type 1 Receptor blockers or Calcium Channel blockers or Ganglionic blocker or vasodilator agents or sodium restrict or weight loss or diet or exercise or aerobic exercise] + [Meta-analysis or Cochrane Database or Systematic Review or Practice Guideline or RCT or Clinical study] + [Japanese or English]

■■■第 4 章■■■

経過とその対応

BQ4A-1

認知症の発症リスクを修飾する因子としてどのようなものがあるか

ステートメント

認知症の発症リスクを修飾するためには生活習慣病の予防とその適切な管理，および健康的な生活習慣を心がけるという行動変容が重要である．また，既報の研究から単一因子の管理だけでは不十分であることが明らかとなっているため，複数因子の適切な管理が重要と示唆される．

解説・エビデンス

認知症の発症には生活習慣病だけでなく生活習慣が密接に関連しており，複数の危険因子が相互に影響しあってその発症リスクを高めると考えられている．既報の研究から認知症の発症リスクを修飾する因子として，高血圧，糖尿病，脂質異常症，体重の管理，心房細動，腎機能障害，脳卒中，教育歴，身体活動，喫煙，多様性ある食事，過度の飲酒，孤独，うつ病，難聴，視覚障害，睡眠，頭部外傷，歯牙欠損，嗅覚低下，大気汚染，認知機能訓練，抗コリン作動薬，ベンゾジアゼピン系薬が挙げられる^{1) -10)}．WHO はこれらの因子の中から 12 の因子（高血圧，糖尿病，脂質異常症，体重の管理，身体活動，喫煙，多様性ある食事，過度の飲酒，認知機能訓練，孤独，うつ病，難聴）について推奨の強さやエビデンスレベルについて言及している¹⁾．一方，Livingstone G らによる LANCET からの提言では，幼少期は教育，中年期は難聴，脂質異常症，うつ病，頭部外傷，身体活動，糖尿病，喫煙，高血圧，肥満，過度の飲酒を，老年期は孤独，大気汚染，視覚障害を予防して適切に管理すると認知症の発症リスクを最大で 45% 低減しうると報告している²⁾．しかし，これらの因子はそのほとんどが観察研究の結果から得られたものであるため，エビデンスレベルは弱いと言わざるを得ない．そのため，各因子の因果関係の実証には今後のエビデンス蓄積が必要である．また，既報の研究結果から認知症の発症や認知機能低下のリスク低減を図るためには単一因子の管理だけでは不十分であることが明らかとなっている¹¹⁾．したがって，認知症の発症リスクを修飾するためには，生活習慣病の予防とその適切な管理を行うのみならず，健康的な生活習慣を心がけるという行動変容が重要であると示唆される．

文献

- 1) 令和元年度 厚生労働省老人保健健康増進等事業，海外認知症予防ガイドラインの整理に関する調査研究事業 WHO ガイドライン「認知機能低下及び認知症のリスク低減」邦訳検討委員会
- 2) Livingston G, Huntley J, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. Lancet 404:572-628, 2024.
- 3) Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational perspective studies and 153 randomized controlled trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 91:1201-1209, 2020
- 4) Deckers K, Camerino I, van Boxtel MP, et al. Dementia risk in renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Neurology 88:198-208, 2017
- 5) de Almondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF, Diniz BS. Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 77:109-115, 2016

- 6) Tang J, Chen A, He F, et al. Association of air pollution with dementia: a systematic review with meta-analysis including new cohort data from China. *Environ Res* 223:115048, 2023
- 7) Fang WL, Jiang MJ, Gu BB, et al. Tooth loss as a risk factor for dementia: systematic review and meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Psychiatry* 18:345, 2018
- 8) Chen Z, Xie H, Yao L, Wei Y. Olfactory impairment and the risk of cognitive decline and dementia in older adults: a meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol* 57:94-102, 2021
- 9) Dmochowski RR, Thai S, Iglay K, et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 40:28-37, 2021
- 10) Ferreira P, Ferreira AR, Barreto B, Fernandes L. Is there a link between the use of benzodiazepines and related drugs and dementia? A systematic review of reviews. *Eur Geriatr Med* 13:19-32, 2022
- 11) Moll van Charante EP, Richard E, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 388:797-805, 2016

検索日

2024 年 1 月 31 日

検索式

Cochrane 検索

((Dementia[MeSH] OR Alzheimer Disease[MeSH]) AND ("Risk factor"[MeSH] OR Risk facor*) AND (etiology)) AND (2000/01/01-2023/12/31)

PubMed 検索

((("dementia"[MeSH Major Topic] OR "dementia"[Title] OR ("alzheimer disease"[MeSH Major Topic] OR "alzheimer disease"[Title]) OR ("cognition disorders"[MeSH Major Topic] OR ("cognition disorder"[Title] OR "cognitive dysfunction"[Title]))) AND ("etiology"[MeSH Subheading] OR "aetiology"[Title] OR "aetiologies"[Title] OR "aetiology"[Title] OR "etiologies"[Title] OR "etiology"[Title] OR "causality"[MeSH Terms] OR "causality"[Title] OR ("Risk Factors"[MeSH Terms] OR "risk factor"[Title] OR ("Risk Reduction Behavior"[MeSH Terms] OR "risk reduction behavior"[Title]))) AND 2000/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]) AND (aged[Filter] OR 80andover[Filter]))

医中誌検索

(((((((((認知症/TH or 認知症/AL)) or ((Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL))) and (((SH=病因) or (病因/TI or 原因/TI)) or ((危険因子/TH or 危険因子/TI or リスク/TI)))))) and (PT=総説))) and (DT=2000:2023))

CQ4A-1

多因子介入は認知症の進行を修飾するか

推奨文

多因子介入は認知症発症・進行リスクを低減させる可能性がある。また認知症の人の認知機能の向上に有効である。アルツハイマー病（AD）の人、軽度認知障害 Mild Cognitive Impairment（MCI）の人、健康高齢者にも有効な可能性がある。

推奨の強さ（合意率）

強い（71.4%）

エビデンスの確実性

強い

解説・エビデンス

健康高齢者については、FINGER 研究¹⁾において多因子介入（身体運動、栄養指導、認知訓練、社会的活動）が認知機能の維持と改善に有効であることが示されている。

本邦で実施された J-MINT PRIME Tamba 研究²⁾では高血圧ないし耐糖能異常を持つ認知機能正常高齢者に対し、多因子介入を 18 か月間実施し、FINGER 研究同様、介入群において有意な認知機能の改善効果が示された。

MCI の人については、MAPT 研究³⁾や HATICE 研究⁴⁾において、多因子介入が認知機能の改善に関連し、認知症への進行を遅らせる効果が部分的に示されている。

J-MINT 研究⁵⁾では、おもに MCI の人に対する多因子介入を実施し、参加率の高かった群、および ApoE ε4 の多型を持つ群で介入効果が示された。

preDIVA 研究⁶⁾では認知症の人に対する多因子介入（認知訓練、身体運動、栄養指導、社会的活動）が認知機能のさらなる低下を遅らせる効果が示されている。

これらの研究では、認知機能の改善をもって認知症発症・進行のリスクを軽減する可能性があると報告している。しかしながら認知症発症そのものを低下したとするエビデンスは不十分である。9 つの RCT を用いたメタ解析では、多因子介入と非介入群で認知症発症の差はないと報告されている⁷⁾。また 3,454 名を対象とした 6 年間の血管因子管理を行った RCT においても全認知症の発生率を低下させることは示されなかった⁶⁾。

文献

- 1) Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER) : a randomised controlled trial. Lancet. 2015 ; 385 (9984) : 2255-2263.
- 2) Oki Y, Osaki T, Kumagai R, et al. An 18-month multimodal intervention trial for preventing dementia : J-MINT PRIME Tamba. Alzheimers Dement. 2024 Online ahead of print.

- 3) Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 ; 16 (5) : 377-389.
- 4) Richard E, Moll van Charante EP, Hoevenaar-Blom MP, et al. Healthy ageing through internet counselling in the elderly (HATICE) : a multinational, randomised controlled trial. *Lancet Digit Health.* 2019 ; 1 (8) : e424-e434.
- 5) Sakurai T, Sugimoto T, Akatsu H, et al. J-MINT study group. Japan-Multimodal Intervention Trial for the Prevention of Dementia : A randomized controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2024 ; 20 (6) : 3918-3930.
- 6) Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA) : a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 ; 388 (10046) : 797-805.
- 7) Hafdi M, Hoevenaar-Blom MP, Richard E. Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 ; 11 (11) : CD013572.

検索式

Cochrane 検索 ; 2024 年 2 月 3 日

(Dementia[MeSH] or Cognition Disorders[MeSH] or Alzheimer Disease) AND ((multiple OR multidomain OR multimodal OR "multiple factor" OR "multidomain lifestyle") AND (intervention* OR interventive))

PubMed 検索 ; 2024 年 2 月 3 日

((("dementia"[MeSH Major Topic] OR "dementia"[Title] OR ("cognition disorders"[MeSH Major Topic] OR "cognition disorder*"[Title] OR "cognitive dysfunction"[Title] OR "cognitive function"[Title]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Major Topic] OR "alzheimer disease*"[Title])) AND (("multiple"[Title] OR "multidomain"[Title] OR "multimodal"[Title] OR "multiple factor"[Title] OR "multidomain lifestyle"[Title]) AND ("intervention s"[Title] OR "interventions"[Title] OR "interventive"[Title] OR "methods"[MeSH Terms] OR "intervention"[Title] OR "interventional"[Title]))) AND 2015/01/01:2023/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])

医中誌検索 ; 2024 年 2 月 2 日

(((((認知症/TH or 認知症/TA)) and (((運動療法/TH or 運動療法/AL)) or ((身体運動/TH or 身体運動/AL)) or ((レジスタンストレーニング/TH or レジスタンストレーニング/AL)) or ((運動活性/TH or 運動活性/AL)))) and (((食事療法/TH or 食事療法/AL)) or ((栄養指導/TH or 栄養指導/AL)) or ((栄養管理/TH or 栄養管理/AL)) or ((栄養指導/TH or 栄養指導/AL)) or ((食行動/TH or 食行動/AL)))) or (((多因子介入/AL) or (多重介入/AL) or (多領域介入/AL) or (多領域ライフスタイル介入/AL) or (多領域生活習慣介入/AL) or (マルチドメイン介入/AL)))) and (DT=2015:2023)) and (PT=会議録除く)

BQ4B-1

軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI)の有病率および罹患率はどのようなものか

ステートメント

わが国における調査では、軽度認知障害の有病率は 65 歳以上で 15.5%と報告され、軽度認知障害者数は 558.5 万人（2022 年時点）と推計されている。

罹患率については、罹患率は 20-70/1000 人/年程度と推定される。

解説・エビデンス

1. 有病率

わが国の 4 地域（福岡県久山町，石川県七尾市中島町，愛媛県中山町，島根県海士町）の調査¹⁾ から得られた軽度認知障害（MCI）者の有病率は，2022 年時点で 15.5%（95%信頼区間 10.6–20.4）と報告され，MCI 者数は 558.5 万人（95%信頼区間（CI） 382.0-735.1）と推計されている．性年齢階級別有病率は，女性より男性の方が高く，加齢に伴い上昇傾向であるが，85 歳以上では横ばいである（図 1）．有病率が 2025 年以降も一定と仮定し場合，将来の MCI 者数は増加し，2050 年では 631.2（95%CI 547.9-714.4）万人に増加すると推計されている．

66 研究の 24 万人を超える対象者を統合したメタ解析では，MCI の有病率は 15.56%（95% CI 13.32–18.03）と報告されている²⁾．タイプ別では，健忘型 MCI は 10.03%（95%CI 7.98–12.27）で，非健忘型 MCI は 8.27%（95%CI 6.78–10.89）であり，健忘型 MCI の方が有病率は高い²⁾．

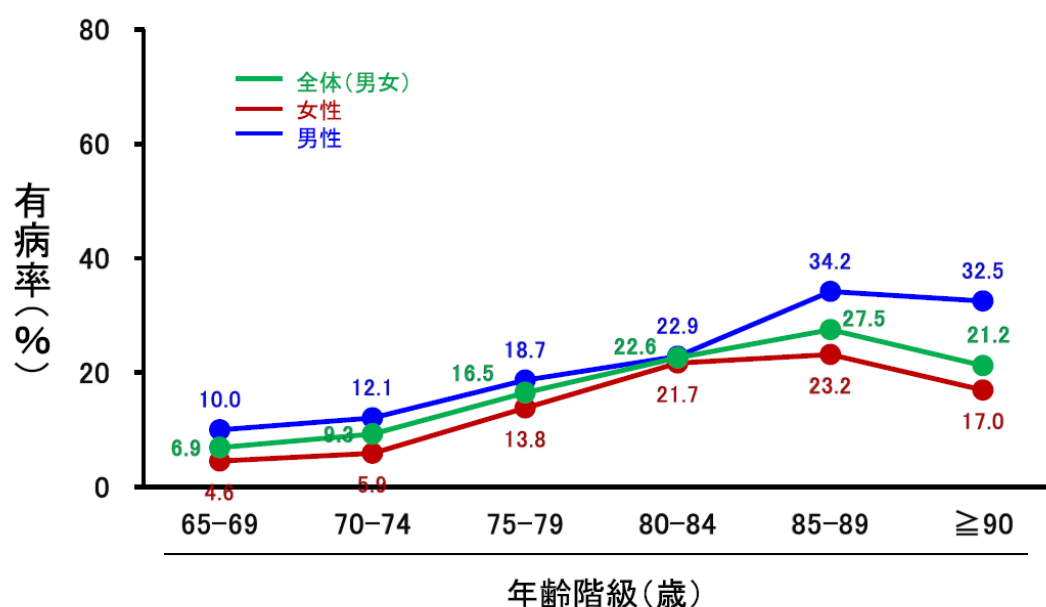


図 1：2022 年－2023 年の調査における性年齢階級別有病率

2. 罹患率

調査の対象，フォローアップ期間や使用する診断基準などの調査方法に違いにより報告された罹患率には幅がある．2012 年に報告された国外の調査では，軽度認知障害の罹患率は 21.5～78.1/1000 人年と報告されている^{3) 4)}．米国，欧州およびオーストラリアでの 7 研究を統合したメタ解析における年齢階級別の罹患率は，75－79 歳では 22.5/1000 人年（95%信頼区間（CI）5.1－51.4），80-84 歳では 40.9 /1000 人年（95%CI 7.7-97.5） ， 80 歳以上では 60.1 /1000 人年（95%CI 6.7-159.0）と報告され，年齢とともに上昇傾向である⁵⁾．

文献

- 1) 令和 5 年度老人保健事業推進費等補助金（老人保健健康増進等事業）「認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究」報告書 <https://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/resmaterials>
- 2) Bai W, Chen P, Cai H, Zhang Q, Su Z, Cheung T, Jackson T, Sha S, Xiang YT. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing*. 2022;51(8):afac173.
- 3) Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):14-21
- 4) Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA, Petersen RC. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2012;78(5):342-351.
- 5) Gillis C, Mirzaei F, Potashman M, Ikram MA, Maserejian N. The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019;11:248-256

検索日

2024 年 6 月 12 日

検索式

Mild cognitive impairment AND Prevalence OR Incidence にハンドサーチを加えた

BQ4B-2

軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI)から認知症へのコンバート率およびリバート率はどうなるのか

ステートメント

軽度認知障害から認知症へのコンバートはおよそ 5-15%/年と考えられる。リバート率は対象者や調査方法により大きく異なるが、およそ 20%と報告されている。地域研究に比べて医療機関でのコンバージョンは高率で、リバージョンは低率である。

解説・エビデンス

1. 軽度認知障害から認知症へのコンバージョン

軽度認知障害から認知症へのコンバージョン率は調査方法の違いにより異なる。中でも医療機関による追跡もしくは地域研究であるかによっても結果が異なり、41 研究をまとめたメタ解析では、軽度認知障害から認知症へのコンバージョンは医療機関による追跡では 9.6%/年、地域研究では 4.9%/年と報告され、コンバージョン率はおよそ 5-15%/年程度である。認知症のサブタイプ別では、医療機関の追跡では Alzheimer 型認知症が 8.1%、血管性認知症が 1.9%、地域研究ではそれぞれ 6.8%、1.6%で Alzheimer 型認知症へのコンバージョン率が高い¹⁾。

2. 軽度認知障害から健常へのリバージョン

軽度認知障害から正常へのリバージョンは調査方法の違いにより幅が広い。メタ解析による全体のリバート率は 18% (95%信頼区間 (CI) 14–22) や 24.93% (95%CI 18.38–29.97) と報告されている^{2) 3)}。医療機関での調査のリバート率は 8% (95%CI 4–11) や 13.59% (95%CI 5.15–25.22) であり、地域研究の 25% (95%CI 19–30) や 30.74% (95%CI 24.37–37.51) に比べて低率である³⁾。リバージョンが生じる機序には様々で、薬剤性やうつ状態など可逆的な病態の関与、脳血管障害や神経変性等による認知機能低下の進行過程における動揺の一過性の状態を反映や初診断時における測定エラーの訂正の可能性などがある。17 研究のメタ解析では、リバージョンの関連因子として、年齢が若い、教育歴が高い、APOE ε4 非保因者、高血圧がない、脳血管障害がない、MMSE スコアが高いことが挙げられている⁴⁾。そのほか、non-amnestic MCI single domain は、amnestic MCI や multiple domain MCI に比べてリバージョン率が高いとされている⁵⁾。

文献

- 1) Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. Acta Psychiatr Scand. 2009;119(4):252-265
- 2) Canevelli M, Grande G, Lacorte E, Quarchioni E, Cesari M, Mariani C, Bruno G, Vanacore N. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(10):943-948
- 3) Malek-Ahmadi M. Reversion From Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Meta-

Analysis. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2016;30(4):324-330.

- 4) Xue H, Hou P, Li Y, Mao X, Wu L, Liu Y. Factors for predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: A meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2019;34(10):1361-1368.
- 5) Pandya SY, Clem MA, Silva LM, Woon FL. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. J Neurol Sci. 2016 Oct 15;369:57-62

検索日

2024 年 6 月 13 日

検索式

Mild cognitive impairment AND Conversion OR Reversion

BQ4B-3

軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI)のコンバート予測に有用なバイオマーカーは何か

ステートメント

MRI, 18FDG-PET, アミロイド PET 等画像検査, APOE ϵ 4 多型遺伝子検査, 髄液の A β , タウ, リン酸化タウは, MCI から認知症へのコンバート予測に有用と考えられている.

解説・エビデンス

軽度認知障害から認知症へコンバートする危険因子に関して, アミロイド β 病理, タウ病理の有無による影響が知られており, 軽度認知障害の背景にあるアルツハイマー病理の有無がコンバートするかどうかの重要な因子と考えられる. Huszár らによる 36 個のコホート研究のシステマティックレビューから, MCI において, アミロイド病理 (アミロイド PET, 髄液 A β 42 または 42/40 比) を認める場合オッズ比は 5.18 (95%CI: 3.93-6.81), アミロイド病理とタウ病理 (タウ PET, 髄液リン酸化タウ) を認める場合 11.60 (95%CI: 7.96-16.91) といずれも持たない場合に比べてコンバートのリスクが高いことが示されている¹⁾. アミロイド PET や髄液 A β , タウといったバイオマーカーによる予測の有用性が明らかになっている. その他の画像検査に関して, 近年 MRI に関して機械学習, 深層学習を用いることで予測能を高める研究が進んでいる. 血液バイオマーカーについては AD 領域での進歩がみられており, 各種髄液バイオマーカーと同等の予測能を持つ可能性が示されている.

1. 体液バイオマーカー

a. 脳脊髄液

Ferreira らによる 10 個の研究のメタアナライシスによれば, 各髄液バイオマーカーのコンバーター予測に関する感度・特異度は, A β 42 で 79%・72%, 総タウで 72%・70%, リン酸化タウで 63%・76%, A β 42/総タウ比で 86%・60%, A β 42/リン酸化タウ比で 85%・79%であり, 特に 70 歳以下では A β 42/リン酸化タウ比の優れた予測能が示されている²⁾.

b. 遺伝子

Fei らによる 8 個の研究のメタアナライシスでは, APOE ϵ 4 を有する場合の相対危険度は 2.09 (95% CI 1.52-2.88)³⁾, Elias-Sonnenschein らによる 35 個のコホートのメタアナライシスでは, コンバートに関するオッズ比は 2.29 (95%CI: 1.88-2.80) 感度 53%, 特異度 67%であった⁴⁾.

c. 血液

測定技術の進歩により血液 A β やリン酸化タウ濃度が, 髄液中濃度と高い相関があり, AD の診断に有用となる可能性が示されている. MCI コンバートについても A β ⁵⁾, リン酸化タウ⁶⁾それぞれについての報告がなされ有用性が示唆されつつあるが, 複数コホート, 多数例での検証が必要である.

2. 画像バイオマーカー

a. MRI

構造的 MRI を用い、関心領域を内側側頭葉、海馬、嗅覚内などに置き解析することで、コンバート群を検出する研究が多くあり、10 の縦断研究のメタアナライシスからは、コンバートに関して感度 72.8%、特異度 81.0%、陽性尤度比 3.471、陰性尤度比 0.373 とする報告がある⁷⁾。構造的 MRI を用いて部分容積を解析する場合、解析の自動化における信頼性の問題、解析に用いるソフトウェアの違いに起因する一般化の問題などの限界があり、近年では AI、特に機械学習や深層学習を用いた解析が増加している。Frizzell らが行ったシステマティックレビューでは、MCI コンバートに関する 24 の研究(米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究、ADNI プロトコルを欧州で行った AddNeuroMed のデータセットを用いた研究が多くを占める)の結果、AUC は 62~97 と幅があるが総体としての平均正解率 (accuracy) は 79%であると報告している⁸⁾。今後、臨床応用に向けて、有効性や一般化可能性などの検証が必要である。

b. FDG-PET

14 の研究のメタアナライシスにより、コンバートに関する感度 76%、特異度 82%と報告がされている。その後この研究はアップデートされ、計 24 研究を解析しており、コンピューターを用いた評価を行った場合 8 研究中 6 研究で感度特異度ともに 80%を超えるコンバート予測能がみられたことを報告している⁹⁾。

c. アミロイド PET

48 の研究のメタアナライシスでは、コンバートに関する感度 84%、特異度 62%、オッズ比 9.26、AUC0.78 であった。使用されたトレーサーは 1 例の ¹⁸F-florbetaben、3 例の ¹⁸F-flutemetamol のほか、多くは ¹¹C-PIB と ¹⁸F-AV45 であった。評価については、読影者による視覚判定と SUVR などを用いた定量判定、両方を用いたものがある¹⁰⁾。

d. SPECT

8 の研究のメタアナライシスでは、感度 83.8%、特異度 70.4%、陽性尤度比 2.589、陰性尤度比 0.318 とする報告があり⁷⁾、最大 6 の研究を用いた別のメタアナライシスでは感度 78%、特異度 64%との報告がある¹¹⁾。研究毎にトレーサー (^{99m}Tc-HMPAO、^{99m}Tc-ECD、¹²³I-IMP) および、判定の基準は異なる。

文献

- 1) Huszár Z, Engh MA, Pavlekovic M, et al. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):81.
- 2) Ferreira D, Rivero-Santana A, Perestelo-Pérez L, et al. Improving CSF Biomarkers' Performance for Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease by Considering Different Confounding Factors: A Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:287.
- 3) Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein ε 4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Mol Neurosci.* 2013 ;50(2):257-263.

- 4) Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, et al. Predictive value of APOE- ϵ 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1149-1156.
- 5) Hanon O, Vidal JS, Lehmann S, et al. Plasma amyloid beta predicts conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment: The BALTAZAR study. *Alzheimers Dement*. 2022;18(12):2537-2550.
- 6) Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain*. 2023 Apr 19;146(4):1592-1601. doi: 10.1093/brain/awac333.
- 7) Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):404-410.
- 8) Frizzell TO, Glashutter M, Liu CC, et al. Artificial intelligence in brain MRI analysis of Alzheimer's disease over the past 12 years: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2022;77:101614.
- 9) Smailagic N, Lafortune L, Kelly S, et al. 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1175-1194.
- 10) Ruan D, Sun L. Amyloid- β PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Brain Behav*. 2023;13(1):e2850.
- 11) Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*. 2013;81(5):487-500.

検索日

2024 年 7 月 25 日

検索式

(Mild cognitive impairment OR Mild Neurocognitive Disorder) AND conversion AND biomarker

BQ4B-4

軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI)を疑う場合にはどのような評価尺度が推奨されるか

ステートメント

軽度認知障害を疑う場合には、MoCA-J(Montreal Cognitive Assessment-Japanese version)が推奨される。MMSE (mini-mental state examination)単独ではなく、文章の記憶などやや複雑な記憶検査を加えると健忘型 MCI をより診断しやすい。

解説・エビデンス

主な認知機能スクリーニング検査については、BQ2-2 を参照されたい。

MMSE は広く用いられているスクリーニング検査であるが、近年のシステマティック・レビューによると、認知症にコンバートする MCI を検出する感度は 23～76%、特異度は 40～90%と必ずしも高くはないことが報告されている¹⁾。

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)は記憶としては5単語の早期を行うためMMSEより記憶の負荷が高く、前頭葉機能の検査も含んでいるためMCIの診断に広く用いられている。近年の13の研究を集めたシステマティック・レビューによると、MCIの検出率はカットオフを<23に設定すると感度73.5%、特異度91.3%、<24に設定すると感度79.5%、特異度83.7%、<25に設定すると感度83.8%、特異度70.8%という結果であった²⁾。また二次スクリーニングとしてMoCAを加えることを推奨している報告もある³⁾。

CDR(clinical dementia rating)は、記憶、見当識、判断力と問題解決、地域生活、家庭生活、介護状況の6項目に関して、介護者への半構造化面接に基づく全般的重症度評価の指標である。CDR0.5を便宜的にMCIとする場合がある。詳細はBQ2-2を参照されたい。

文献

- 1) Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Bonfill Cosp X, Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI).
Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jul 27;7(7):CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3.
- 2) Islam N, Hashem R, Gad M, Brown A, Levis B, Renoux C, Thombs BD, McInnes MD.
Accuracy of the Montreal Cognitive Assessment tool for detecting mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement. 2023 Jul;19(7):3235-3243.
- 3) Zhuang L, Yang Y, Gao J. Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening.
J Neurol. 2021 May;268(5):1615-1622. doi: 10.1007/s00415-019-09506-7. Epub 2019 Aug 14.

検索日

2024年6月13日

検索式

Mild cognitive impairment AND neuropsychological test OR diagnosis OR diagnostic OR diagnoses

BQ4B-5

軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI)の診断はどう行うか

ステートメント

軽度認知障害は、一つ以上の認知機能において年齢等から予想される以上の低下はあるものの日常生活は自立可能で認知症と診断されない状態と診断される。

解説・エビデンス

加齢に伴う認知機能の低下と認知症との間にある過渡的な状態をあらわす表現として、incipient dementia, isolated memory impairment, mild cognitive impairment, Cognitive impairment no dementia などの表現が用いられていたが、Petersen らによる¹⁾、多数の被験者による検討の上、MCI としての概念が確立された。当初記憶障害の存在を必須としていたが、認知症をきたす他の疾患の前駆期として拡張できるよう、記憶障害の有無、認知機能障害の領域が複数あるかどうか、によって amnesic MCI single domain, amnesic MCI multiple domain, non-amnesic MCI single domain, non-amnesic MCI multiple domain の分類がなされるようになった²⁾。(図1)DSM-5-TR3)やICD-114)において mild neurocognitive disorder として定義される状態とおよそ同義である。これらは、1つ以上の認知ドメイン（注意、遂行、言語、記憶、知覚運動協応、社会的認知など）において以前の水準からわずかな低下があることが、本人、情報提供者、または臨床家により確認され、低下の程度が標準化された神経心理学的手段または他の定量化された評価によって評価されるが、本人の日常生活を阻害しないこと、その他の原因では説明されないこと、という点では大きく変わるところはない。Alzheimer 病、前頭側頭葉変性症、Lewy 小体病、血管性疾患などの認知症をきたす疾患において mild neurocognitive disorder の基準を満たした場合には「Alzheimer 病による軽度認知障害」「前頭側頭型軽度認知障害」といったコーディング表現となる。前駆としての過渡期の病態を特定することにより、早期介入や臨床試験参加、将来計画の策定といったことが可能となることから、特定の認知症性疾患に関する MCI の操作的な診断基準が提唱されている。McKeith らからなる prodromal DLB Diagnostic Study Group から、MCI with Lewy bodies が提唱されている。これは、2011 年の NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) に準じた MCI の基準をみだし DLB 診断基準と同じ Core clinical feature と biomarker により probable または possible MCI-LB を診断するものである⁵⁾。血管性認知症については、AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) のステートメントにおいて VaMCI (vascular mild cognitive impairment) または血管性認知症 VCI (Vascular Cognitive Impairment)-no dementia として⁶⁾、VASCOG (The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders) 国際学会は血管性認知異常症 VCD (Vascular Cognitive Disorder) を提唱し、その中で血管性軽度認知障害 mild-VCD について言及している⁷⁾。前者は Petersen の後者は DSM-5 の基準に準じている。FTD について、同様な前駆期としての preclinical, prodromal ステージの定義は、背景病理が多彩な FTD では困難を伴う。2022 年、GENFI (Genetic Frontotemporal dementia Initiative) Consortium による Conceptual framework として、認知 (cognition)、行動 (behavior)、運動 (motor) を包含できる前駆状態として MCBMI (mild cognitive and/or behavioral and/or motor impairment) を提起している⁸⁾。AD については、2024 年 AA (Alzheimer's Association) Workgroup による診断基準の改定がなされた。バイオマーカーにより診断がなされ、臨床

的には無症候期の0と1から重度の機能障害を伴う認知症期の6までステージがあり, MCIはおよそ3, 認知機能に障害があり生活機能に初期の影響がある段階に相当する⁹⁾。(詳細はAD章参照)

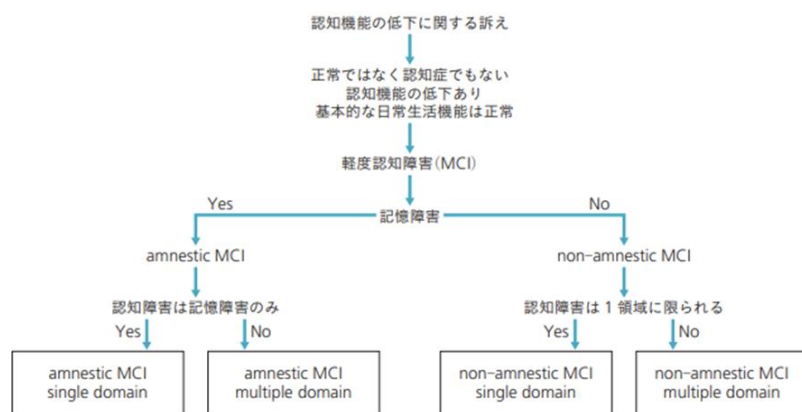


図1 軽度認知障害の分類

[Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. New Engl J Med. 2011 ; 364(23) : 2227-2234.]

文献

- 1) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56(3):303-308.
- 2) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004;256(3):183-194.
- 3) American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR): American Psychiatric Association.:2022.
- 4) World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. World Health Organization. 2024.
- 5) McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. Neurology. 2020;94(17):743-755.
- 6) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke. 2011;42(9):2672-2713.
- 7) Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014;28(3):206-18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
- 8) Benussi A, Alberici A, Samra K, et al. Conceptual framework for the definition of preclinical and prodromal frontotemporal dementia. Alzheimers Dement. 2022;18(7):1408-1423. doi: 10.1002/alz.12485.
- 9) Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement. 2024 Jun 27. doi: 10.1002/alz.13859. Epub ahead of print. PMID: 38934362.

検索日

2024 年 7 月 25 日

検索式

(Mild cognitive impairment OR Mild Neurocognitive Disorder) AND diagnosis

FRQ4B-1

MBI（軽度行動障害）の臨床的意義

ステートメント

軽度行障害は認知症性疾患の前駆期の可能性があり，早期診断等に有用となる可能性がある，今後の検証が必要である．

解説・エビデンス

神経精神症状（NPS: Neuropsychiatric symptoms）や行動・心理症状は，認知症性疾患の症状として広く認められる．いくつかの研究から，これらは認知症と診断される前に，あるいは認知機能の低下に先行して発症することが明らかになっている．例えば Wise らは，米 ADCs（Alzheimer's Disease Centers）に参加した認知機能の低下がないボランティアの 2005~2017 年のデータセットを用い，MCI および認知症の診断となった 1998 ケースを解析したところ，59%以上でそれらの診断前に NPI-Q による行動・心理症状が認められたと報告している¹⁾．これは，FTLD や DLB だけではなく，AD においても発症リスクの予測に役立つことが報告されている²⁾．このため，Taragano らが提唱した軽度行動障害（MBI: mild behavioral impairment）というコンセプト^{3),4)}が，広く認知症性疾患の前駆期として注目されるようになった．これを受け，Alzheimer's Association から ISTAART（International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment）MBI 診断基準が提唱されている⁵⁾（表 1）．当初 MBI の評価には NPI などが用いられていたが，これらはもともと認知症を発症した際に用いられる指標のため MBI に即した評価指標 MBI-C（The Mild Behavioral Impairment Checklist）が ISTAART により開発されている⁶⁾．MBI-C は 5 つのドメインに分かれており（意欲低下，感情障害，衝動調節障害，社会的不適切，異常な知覚，思考内容），34 の症状の有無に関する質問と有りの場合に 程度を 1：軽度，2：中程度，3：重度のいずれかで回答し，数字の合計が計算される．合計点数に関して MBI とするカットオフ値については明確な規定はまだ定まっていない．MBI と MCI 両方の基準を満たす場合，それぞれ単独であるよりも，認知症のリスクが高くなることが報告されているほか⁷⁾，MBI は臨床的 AD あるいは病的 AD いずれの予測因子となることも報告されている²⁾．また，プレクリニカル AD の被検者における MBI-C のスコアとタウ PET の球内野・海馬のタウ蓄積と，また髄液リン酸化タウ 181 との相関も報告されており⁸⁾，MBI は AD 早期における重要なタウ病理のマーカーとなるかもしれない．MBI は臨床的な意義のほか，MRI では海馬，海馬傍回，嗅内皮質，側頭葉の萎縮や，デフォルトモードネットワークにおける前頭頭頂制御ネットワークやセリエンスネットワークにおける障害との関連が報告されている⁹⁾．現状は小規模なコホートや既存データでの検討が多く，MBI の認知症診断における意義を明らかにしていくためにも，継続的な大規模の研究が俟たれる．

表 1 軽度行動障害（MBI）の診断基準

1. 50 歳以降から始まる行動または性格の変化を認め，少なくとも 6 カ月以上継続
少なくとも以下の 1 つの行動または性格の明らかな変化がある
 - a. 意欲低下（例：アパシー，自発性喪失，無関心）

- b. 感情調節不全（例：不安，気分変調，変動性，多幸，易怒性）
 - c. 衝動制御障害（例：興奮，脱抑制，賭博，強迫観念，保続行動，刺激に対する反応を抑制できない）
 - d. 社会的不適合（例：共感の欠如，洞察力の欠如，社会的品位や機転の欠如，柔軟性のなさ，もともとの性格傾向が強調される）
 - e. 感覚や思考内容の異常（例：妄想，幻覚）
2. 少なくとも以下の1つの領域で行動によって最低限の障害を生じている
- a. 対人関係
 - b. 社会的機能の対人関係以外の側面
 - c. 職場で働く能力
- 患者は，一般的に日常生活の機能は独立していて，介助は最低限である
3. 併存性は存在するかもしれないが，行動や性格の変化は他の精神疾患（例：全般性不安障害，うつ病，躁病，精神病性障害），外傷性または全身疾患，物質や薬による生理学的作用によるものではない
4. 認知症（例：アルツハイマー型認知症，前頭側頭型認知症，レビー小体型認知症，血管性認知症，他の認知症）の診断基準は満たさない。
- 軽度認知障害（MCI）は MBI と併存することはある

(Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, et al: Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia; Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer Dement*,12(2);195-202.2016)

文献

- 1) Wise EA, Rosenberg PB, Lyketsos CG, et al. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimers Dement* (Amst). 2019 Apr 18;11:333-339. doi: 10.1016/j.dadm.2019.02.006.
- 2) Ruthirakuhan M, Ismail Z, Herrmann N, et al. Mild behavioral impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: A clinicopathological study. *Alzheimers Dement*. 2022 Nov;18(11):2199-2208. doi: 10.1002/alz.12519.
- 3) Taragano F, Allegri R. Mild behavioral impairment: The early diagnosis. *International Psychogeriatrics*. New York, NY: Springer (2003).
- 4) Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: A prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*. (2009) 70:584-92. doi: 10.4088/JCP.08m04181
- 5) Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*. 2016 Feb;12(2):195-202. doi:

10.1016/j.jalz.2015.05.017. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26096665; PMCID: PMC4684483.

- 6) Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. J Alzheimers Dis. 2017;56(3):929-938. doi: 10.3233/JAD-160979. PMID: 28059789; PMCID: PMC5652315.
- 7) Ismail Z, McGirr A, Gill S, et al. Mild Behavioral Impairment and Subjective Cognitive Decline Predict Cognitive and Functional Decline. J Alzheimers Dis. 2021;80(1):459-469. doi: 10.3233/JAD-201184.
- 8) Johansson M, Stomrud E, Insel PS, et al. Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. Transl Psychiatry. 2021 Jan 26;11(1):76. doi: 10.1038/s41398-021-01206-z.
- 9) Matsuoka T, Imai A, Narumoto J. Neuroimaging of mild behavioral impairment: A systematic review. PCN Rep. 2023 Feb 13;2(1):e81. doi: 10.1002/pcn5.81.

検索日

2024 年 7 月 25 日

検索式

Mild behavior impairment

CQ4B-1

軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment, Mild Neurocognitive Disorder） に対し、介入（薬物・非薬物療法、危険因子の低減）は効果的か

推奨文

軽度認知障害（MCI）に対しては、介入法によりエビデンスの確実性は異なる。薬物療法（抗アミロイドβ抗体薬を除く）の有効性は限定的であり、進行抑制効果も明らかではない。一方、運動療法や認知機能訓練、音楽療法、多因子介入などの非薬物療法には一定の認知機能改善効果が報告されており、これらの活用が推奨される。

推奨の強さ（合意率）

弱い（75.0%）

エビデンスの確実性

弱い～中等度（介入法による）

解説・エビデンス

コリンエステラーゼ阻害薬、メマンチンがあるが、Tririco ら¹⁾、Matsunaga ら²⁾のシステマティックレビューとメタアナリシスにおいて、軽度認知障害者の認知機能の改善効果は明らかではない。また、軽度認知障害から認知症への進行を抑制する効果も明らかではない。イチヨウ葉エキス³⁾、漢方⁴⁾については、認知機能改善効果がある可能性が確認されているが、サンプルサイズの小ささや手法の異質性の影響を受けている。軽度認知障害から認知症への進行を抑制する効果は明らかではない。なお、抗アミロイドβ抗体薬は Alzheimer 病による MCI においては保険適応となっており、CQ6-1 を参照されたい。

MCI を対象とした非薬物療法として、運動療法、認知機能訓練、音楽療法、多因子介入、非侵襲的脳刺激療法などにエビデンスが報告されている。

MCI の認知障害に対して、運動は有効であるとする複数のメタアナリシスがある^{5,6,7)}。運動の種類については、レジスタンス運動、有酸素運動、これらの運動を含む複合的運動の有効性が示されている^{8,9,10)}。運動は抑うつ軽減にも有効である¹¹⁾。

認知トレーニング（認知機能訓練）は、MCI の認知機能や気分に対する効果を示すメタアナリシスがあるが、エビデンスが十分でないとの報告もある^{12, 13)}。仮想現実（VR）を用いた介入では、認知機能の改善が報告されている^{14, 15)}。

楽器演奏、運動を伴う楽器演奏、歌唱付きピアノ演奏などの音楽療法により、全般的な認知機能、記憶、言語流暢性、注意制御、遂行機能、視空間認知、処理速度の改善が報告されている^{16, 17)}。日本で行われた無作為化比較試験（RCT）では、音楽療法は通常ケアと比較して MMSE の成績を有意に改善した¹⁸⁾。

2 つ以上の介入を同時に行う多因子介入は、単一の介入に比べて、認知機能（全体的認知機能、実行機能、記憶など）および身体機能のアウトカムにわたり有意な改善を示すとのメタアナリシスがある^{19, 20, 21)}。MCI を対象とした多因子介入 RCT は 2 報あり、日本と韓国から有効性を示唆する結果が報告され

ている^{22, 23)}。

非侵襲的脳刺激法 (NIBS) のプロトコルとして、反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) と経頭蓋直流刺激法 (tDCS) がある。NIBS、また個別のプロトコルの効果について、メタアナリシスで一定の結論に至っていない^{24, 25, 26, 27, 28, 29)}。

糖尿病、メタボリックシンドローム、あるいは高血圧やうつなどの併存症が軽度認知障害から認知症への進行における危険因子であることが複数の観察研究から明らかになっているが^{30, 31)}、MCI においてこれら危険因子をコントロールすることで認知症への進行を予防できるというエビデンスは十分ではない。

非薬物療法については、日本医療研究開発機構 (AMED) のヘルスケア社会実装基盤整備事業「実態・ニーズ調査に基づいたヘルスケアサービス利用者・事業者も使用可能な、認知症発症リスクおよび認知障害・生活機能障害・BPSD 等の低減のための非薬物療法指針作成と普及のための研究」班が編纂した、ヘルスケアサービス利用者・事業者も使用可能な認知症に対する非薬物療法指針³²⁾も参考にされたい。

文献

- 1) Tricco AC, Soobiah C, Berliner S, et al. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013;185(16):1393-401. doi: 10.1503/cmaj.130451.
- 2) Matsunaga S, Fujishiro H, Takechi H. Efficacy and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(2):513-523. doi: 10.3233/JAD-190546.
- 3) Yang G, Wang Y, Sun J, et al. Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(5):520-8. doi: 10.2174/1568026615666150813143520.
- 4) Liang N, Chen Y, Yang S, et al. Chinese Herbal Medicine for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2022;13:903224. doi: 10.3389/fneur.2022.903224.
- 5) Pisani S, Mueller C, Huntley J, Aarsland D, Kempton MJ. A meta-analysis of randomised controlled trials of physical activity in people with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with a comparison to donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021 Oct;36(10):1471-1487
- 6) Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, Priller J, Rapp MA, Rieckmann N. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Dec;23(12):1234-124
- 7) Ding Z, Leung PY, Lee TL, Chan AS. Effectiveness of lifestyle medicine on cognitive functions in mild cognitive impairments and dementia: A systematic review on randomized controlled trials.

Ageing Res Rev. 2023 Apr;86:101886.

- 8) Li H, Su W, Dang H, Han K, Lu H, Yue S, Zhang H. Exercise Training for Mild Cognitive Impairment Adults Older Than 60: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2022;88(4):1263-1278.
- 9) Ahn J, Kim M. Effects of aerobic exercise on global cognitive function and sleep in older adults with mild cognitive impairment : A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs.* 2023 ; 51 : 9-16.
- 10) Han C, Sun W, Zhang D, et al. Effects of different aerobic exercises on the global cognitive function of the elderly with mild cognitive impairment : a meta-analysis. *BMJ Open.* 2023 ; 13 (6) : e067293.
- 11) Liu Q, Ni W, Zhang L, et al. Comparative efficacy of various exercise interventions on depression in older adults with mild cognitive impairment : A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2023 ; 91 : 102071.
- 12) Liang JH, Shen WT, Li JY, Qu XY, Li J, Jia RX, Wang YQ, Wang S, Wu RK, Zhang HB, Hang L, Xu Y, Lin L. The optimal treatment for improving cognitive function in elder people with mild cognitive impairment incorporating Bayesian network meta-analysis and systematic review. *Ageing Res Rev.* 2019 May;51:85-96.
- 13) Domenicucci R, Ferrandes F, Sarlo M, Borella E, Belacchi C. Efficacy of ICT-based interventions in improving psychological outcomes among older adults with MCI and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2022 Dec;82:101781.
- 14) Papaioannou T, Voinescu A, Petrini K, Stanton Fraser D. Efficacy and Moderators of Virtual Reality for Cognitive Training in People with Dementia and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2022;88(4):1341-1370.
- 15) Kim O, Pang Y, Kim JH. The effectiveness of virtual reality for people with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019 Jul 12;19(1):219.
- 16) Fong ZH, Tan SH, Mahendran R, Kua EH, Chee TT. Arts-based interventions to improve cognition in older persons with mild cognitive impairment: A systematic review of randomized controlled trials. *Aging Ment Health.* 2021 Sep;25(9):1605-1617
- 17) Kim J, Cuevas H, Wood ST. Effect of Music Interventions on Cognitive Function in Older Adults With Mild Cognitive Impairment : A Systematic Review. *Res Gerontol Nurs.* 2023 ; 16 (5) : 259-268.
- 18) Doi T, Verghese J, Makizako H, et al. Effects of Cognitive Leisure Activity on Cognition in Mild Cognitive Impairment : Results of a Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 ; 18 (8) : 686-691.
- 19) Salzman T, Sarquis-Adamson Y, Son S, Montero-Odasso M, Fraser S. Associations of

- Multidomain Interventions With Improvements in Cognition in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 May 2;5(5):e226744.
- 20) Yang C, Moore A, Mpofu E, Dorstyn D, Li Q, Yin C. Effectiveness of Combined Cognitive and Physical Interventions to Enhance Functioning in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Gerontologist*. 2020 Nov 23;60(8):633-642.
 - 21) Meng Q, Yin H, Wang S, Shang B, Meng X, Yan M, Li G, Chu J, Chen L. The effect of combined cognitive intervention and physical exercise on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Feb;34(2):261-276.
 - 22) Sakurai T, Sugimoto T, Akatsu H, et al. J-MINT study group. Japan-Multimodal Intervention Trial for the Prevention of Dementia : A randomized controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2024 ; 20 (6) : 3918-3930.
 - 23) Moon SY, Park YK, Jeong JH, Hong CH, Jung J, Na HR, Cho SH, Kim HS, Song HS, Choi M, Ku BD, Moon YS, Han HJ, Hong YJ, Kim EJ, Kim GH, Kim KW, Jang H, Yoon SJ, Kim HJ, Choi SH. South Korean study to prevent cognitive impairment and protect brain health through multidomain interventions via face-to-face and video communication platforms in mild cognitive impairment (SUPERBRAIN-MEET): A randomized controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2025 Feb;21(2):e14517. doi: 10.1002/alz.14517.
 - 24) Chou YH, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020 Feb;86:1-10.
 - 25) Chu CS, Li CT, Brunoni AR, Yang FC, Tseng PT, Tu YK, Stubbs B, Carvalho AF, Thompson T, Rajji TK, Yeh TC, Tsai CK, Chen TY, Li DJ, Hsu CW, Wu YC, Yu CL, Liang CS. Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Feb;92(2):195-203.
 - 26) Teselink J, Bawa KK, Koo GK, Sankhe K, Liu CS, Rapoport M, Oh P, Marzolini S, Gallagher D, Swardfager W, Herrmann N, Lanctôt KL. Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review. *Ageing Res Rev*. 2021 Dec;72:101499.
 - 27) Šimko P, Kent JA, Rektorova I. Is non-invasive brain stimulation effective for cognitive enhancement in Alzheimer's disease? An updated meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2022 Dec;144:23-40.
 - 28) Wang T, Yan S, Lu J. The effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using resting-state functional

magnetic resonance imaging: A systematic review and meta-analysis. CNS Neurosci Ther. 2023 Nov;29(11):3160-3172.

- 29) Xu Y, Qiu Z, Zhu J, Liu J, Wu J, Tao J, Chen L. The modulation effect of non-invasive brain stimulation on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Neurosci. 2019 Jan 3;20(1):2.
- 30) Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, et al. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2015;172(4):323-34. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070878.
- 31) Li JQ, Tan L, Wang HF, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(5):476-84. doi: 10.1136/jnnp-2014-310095.
- 32) https://healthcareservice.amed.go.jp/assets24/pdf/guidelines4healthcare_services_D.pdf

検索式

PubMed 検索；2024 年 2 月 7 日

((("Cognitive Dysfunction"[Majr]) OR (("Cognitive Dysfunction"[MeSH Terms] OR "Mild cognitive impairment"[Title] OR "MCI"[Title] OR "Minor neurocognitive disorder"[Title] OR "Prodromal stage"[Title]) AND (prevent* OR improvement OR therapy OR therapeutic OR treatment OR training OR rehabilitation OR intervention OR program OR prophyla* OR "Cognition Disorders/therapy"[MeSH]))) AND ("Dementia/prevention and control"[MeSH] OR "Dementia/epidemiology"[MeSH] OR "Dementia/therapy"[MeSH] OR "Cognition Disorders/prevention and control"[MeSH] OR ((dementia OR (cognition disorder* OR cognitive disorder*)) AND (prevent* OR prophyla*)))) AND (("2015/01/01"[Date - Publication] : "2023/12/31"[Date - Publication]))

PubMed 検索；2024 年 2 月 7 日

(((((認知機能低下/TH or 軽度認知障害/TA or MCI/TA or 前認知症期/TA or プロドローマル期/TA) and (((SH=治療の利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法,リハビリテーション,予防) or 治療/TA or 療法/TA or リハビリテーション/TA or トレーニング/TA or 訓練/TA or プログラム/TA or 介入/TA)) and (((認知症/TH or 認知症/TA or 認知障害/TH or 認知障害/TA or 認知機能障害/TA)) and (((SH=予防) or 予防/TH or 予防/TA)))) and (DT=2015:2023))) and (PT=原著論文,総説))

上記の他, ハンドサーチを加えた.

FRQ4C-1

認知症疾患の病前期の人に対してはどのような支援が必要か

ステートメント

観察研究，臨床治験，Direct-to-Consumer 検査などで測定される Alzheimer 病の病前期のバイオマーカーの検査結果の開示や，陽性者に対するその後の指導については，適切な指針の作成が望まれる。

解説・エビデンス

2023 年にレカネマブの保険収載に伴い，髄液，アミロイド PET のバイオマーカー検査が保険適用になり，より早期での確定診断が可能になった。ただし，現在は，Alzheimer 病による軽度認知障害又は軽度の認知症が疑われる患者等に対し，レカネマブ・ドナネマブ製剤の投与の要否を判断する目的でアミロイド病理を示唆する所見を確認する場合のみに限定して行われているもので，無症状の状態の人のアミロイド病理の有無の確認のためには保険適用されない。

2024 年に改訂された国際的な Alzheimer 病の診断と病期に対する指針¹⁾においても，現時点では認知機能が正常な病前期の Alzheimer 病の人に対する治療薬がないことから，観察研究や治験以外の目的で認知機能が正常な人に臨床目的でバイオマーカー検査を行うことを推奨しないとしている。

しかしながら，近年，前臨床期の治験参加者や観察研究参加者で病前期に診断を受ける機会も増えてきている。特に，前臨床期の疾患修飾薬治験参加者は，適格性基準としてバイオマーカーが陽性である必要があるため，結果は開示される。結果の開示は，参加者の身体的・心理的健康にも影響を及ぼすため，検査の意義や限界，今後の方針をどのように説明すべきかを検討しておく必要がある²⁾。情報開示のリスクとしては，陽性と診断された時の心理的苦痛の増大，家族や地域社会におけるスティグマなどがある³⁾。その逆に，開示は参加者の個別化された健康状態やライフスタイルを支援する可能性があり，早期発見・早期治療につながり，将来に備えた健康行動をとることが期待されるかもしれない。海外の系統的レビューによると，バイオマーカー開示の利点としては，洞察を得ること，ライフスタイルを改善すること，将来に備えることなどが挙げられた⁴⁾。結果を知ることによる短期的な心理的影響はみられず，安全であることが示唆された。井原の報告でも，J-ADNI の際に結果開示に伴うトラブルはなかったという⁵⁾。井原は，結果開示のため準備すべき内容として，教育，理解度のチェック，対面での結果の開示，短期的・長期的な不安への対応を挙げている⁵⁾。現時点で前駆期の治験においても，明確にバイオマーカー開示のプロトコルを定義しているものは少ない⁶⁾が，今後，結果の解釈や生活指導，心理的支援，必要に応じた治療への導入など，病前期の人に対するバイオマーカー検査の結果の共有に関する統一されたガイドラインが整備されるべきであろう。

長期的なフォローアップについては，認知症に関する危険因子（第 4 章 BQ4A-1 参照）が明らかになりつつある現在，専門医による危険因子の低減を含めた教育的な指導がなされることが望まれる。また，認知症関連 6 学会が策定した認知症に対する非薬物療法の指針には，予防的観点からの健常高齢者に対する非薬物療法の有用性も記載されているので，病前期の人への指導に役立てることもできる⁷⁾。

APOE 遺伝学的検査の場合は，遺伝子型を調べることになるため，AMED preclinical 研究でも採用されていたように，より慎重な運用が必要と思われる。遺伝子検査であるため，その結果が患者本人にとどまらない影響があることから，遺伝カウンセリングを受けられる体制が必要と考えられている⁸⁾。

保険外診療におけるアミロイド PET などの認知症バイオマーカー検査や *APOE* 遺伝学的検査は、認知症予防健診あるいは脳ドックなどの一環として、現在すでに一部の医療機関・企業より Direct-to-Consumer (DTC) 検査として提供されている。それらの検査には認知症や遺伝医療の専門家が関与していることは少なく、無症状の陽性者に対するサポート体制整備は喫緊の課題である。

Alzheimer 病以外の病前期の診断については、研究レベルで Lewy 小体型認知症に関する前駆期の症状（便秘、嗅覚障害、レム睡眠行動異常症）の発症リスクについて研究がなされているが、まだ確定したものではない(FRQ7-1 を参照)。

文献

- 1) Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL, Okonkwo OC, Pani L, Rafii MS, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Teunissen CE, Carrillo MC. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024 Aug;20(8):5143-5169. doi: 10.1002/alz.13859. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38934362; PMCID: PMC11350039.
- 2) 繁田雅弘 Alzheimer 病早期診断がもたらす課題 老年精神医学雑誌 29:473-478, 2018
- 3) Hughes JC, Ingram TA, Jarvis A, Denton E, Lampshire Z, Wernham C. Consent for the diagnosis of preclinical dementia states: A review. *Maturitas*. 2017 Apr;98:30-34. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.008. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28274325.
- 4) van der Schaar J, Visser LNC, Ket JCF, Groot C, Pijnenburg YAL, Scheltens P, Bredenoord AL, van den Hoven MA, van der Flier WM. Impact of sharing Alzheimer's disease biomarkers with individuals without dementia: A systematic review and meta-analysis of empirical data. *Alzheimers Dement*. 2023, 19:5773-5794.
- 5) 井原涼子 臨床研究と診療におけるバイオマーカー結果開示の実際と課題 36: 47-53, 2023
- 6) Rahman-Filipiak A, Bolton C, Grill JD, Rostamzadeh A, Chin N, Heidebrink J, Getz S, Fowler NR, Rosen A, Lingler J, Wijsman E, Clark L; Advisory Group on Risk Evidence Education in Dementia (AGREED). Biomarker disclosure protocols in prodromal Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement*. 2023,19:4270-4275
- 7) ヘルスケアサービス・事業者も使用可能な認知症に対する非薬物療法指針 日本医療研究開発機構 (AMED) ヘルスケア社会実装基盤整備事業 「実態/ニーズ調査に基づいたヘルスケアサービス利用者・事業者も使用可能な認知症発症リスクおよび認知障害・生活機能障害・BPSD 等の低減のための 非薬物療法指針作成と普及のための研究」班編 2025 年 3 月公開
https://www.kochi-u.ac.jp/kms/fm_nrpsy/medicine-public.html よりダウンロード
(2025 年 5 月 7 日閲覧)
- 8) 認知症に関する *APOE* 遺伝学的検査の適正使用ガイドライン 初版 2025 年 3 月公開
<https://dementia-japan.org/guideline/> よりダウンロード (2025 年 5 月 7 日閲覧)

検索日

2024 年 9 月 17 日

検索式

ハンドサーチ

BQ4C-1

軽度・中等度認知症者への指導・支援にはどのようなものがあるか

ステートメント

軽度・中等度認知症者への支援には公的な介護保険による介護サービスとそれを補完するインフォーマルケアがある。

解説・エビデンス

軽度認知症とは、Clinical Dementia Rating (CDR)1 に該当し、基本的日常生活動作 activities of daily living (ADL)は自立しているが、社会的・手段的日常生活動作 instrumental ADL (IADL)には支障がある状態で、かつ、その原因が認知機能低下によるものである。中等度認知症とは、CDR 2 に該当し、ADL にも障害があるため、日常生活を行ううえで、ある程度の介護が必要な状態で、かつ、その原因が認知機能低下によるものである。

Alzheimer 病に起因する軽度認知症の人の治療については、抗アミロイドβ抗体療法の適応になる場合がある。それに関しては CQ6-1 を参照されたい。抗アミロイドβ抗体療法以外の Alzheimer 病の薬物療法、血管性認知症、Lewy 小体型認知症への薬物療法は BQ6-7, CQ10-1, BQ7-5 にそれぞれ記載されている。適応があればこうした薬物療法を行う。

生活習慣の指導については、軽度・中等度に限らず、認知症のすべてのステージにおいて防御因子を高め、危険因子を低減させる生活介入を行うことは重要である。これについては BQ4A-1, CQ4A-2 および BQ3C-11 を、また非薬物療法（運動療法、音楽療法、心理療法、認知トレーニングなどを含む）については BQ3A-4 を参照されたい。

日常生活の支援については、介護保険制度を利用した公的サービスの利用(BQ5B-1)およびインフォーマルな支援がある。介護保険サービスを用いた支援についての有効性は FRQ5B-1 に記されている。公的な支援において、その地域独自のサービスもあり、内容については地域包括支援センター等に確認する。

インフォーマルな支援は、介護保険のサービスなどの公的なサービス以外の支援を指し、家族や地域住民、同じ経験を持つ人、ボランティアなどが提供する公的制度に基づかない支援やサービスのことである。自己負担で依頼する食事・排泄などの身体的ケア、傾聴ボランティアによる精神的ケア、近隣の住民による見守り、認知症カフェなどの居場所提供、外出支援、ゴミ出し支援、患者会や家族会などのピアサポートなどが該当する。中でも、家族によって提供されるインフォーマルケアは、認知症者にとっては最も身近なケアである。

近年、厚生労働省はケアマネジメントにおいてインフォーマル資源を積極的に位置づける方向性を打ち出している。インフォーマルケアの有効性を示す質の高い RCT はまだ存在しないが、公的介護サービスを補完するものとして、現状の介護保険制度でカバーできない部分のサービスを、NPO、民間企業、ボランティアなどの多様な主体がニーズに合わせて提供の方が効果的であると考えられるようになった。その方向性に沿って、令和3年の介護報酬改定では、居宅介護支援事業所に対する加算（特定事業所加算）の要件の1つとして、「多様な主体等が提供する生活支援のサービス（インフォーマルなサービスを含む）の包括的な提供」を必要に応じて求めることが加えられた¹⁾。特に介護度の低い軽度・中

等度の認知症者にとってはこうした多様で個別性の高いニーズにこたえるインフォーマルな支援が求められている。

厚生労働省も「介護サービス情報公表システム」²⁾において、介護事業所などの公的情報や、通いの場、見守り支援などの生活関連情報を掲載するなど、情報公表に向けた取組みを進めている。ただし、ここに掲載されていない自治体でも、それぞれの自治体で独自の情報公開をしているところもあり、各自治体の HP 等での確認が必要である。

こうしたインフォーマルケア・支援は、現在非常に重要な位置を占めてきているが、ケア提供者の負担や労働市場への参加の減少を考えると、特に家族介護者によるインフォーマルケアも無料ではないと考えられるようになってきた。今後、要介護者が増えて、潜在的な介護提供者が減少すると、インフォーマルケアへの依存については注意が必要である³⁾。

認知症者への診断後支援についての概要については、第 5 章 BQ5A-2 も参照されたい。

文献

- 1) 厚生労働省 令和 3 年度 介護報酬改定について
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00034.html
(令和 6 年 6 月 18 日閲覧)
- 2) 厚生労働省 介護サービス情報公表システム <https://www.kaigokensaku.mhlw.go.jp/>
(令和 7 年 5 月 3 日閲覧)
- 3) Coe NB, Konetzka RT, Berkowitz M, Blecker E, Van Houtven CH. The Effects of Home Care Provider Mix on the Care Recipient: An International, Systematic Review of Articles from 2000 to 2020. *Annu Rev Public Health*. 2021; 42:483-503.

検索日

2024 年 6 月 17 日

検索式

ハンドサーチ

BQ4C-2

軽度・中等度認知症者の介護者への指導・支援にはどのようなものがあるか

ステートメント

認知症者の介護者は不安やうつ状態を呈しやすい。診断後はすみやかに必要な情報提供や支援を行い、地域と連携する必要がある。集団形式の介入、および個別の支援をすることで、介護者の不安やうつ症状は軽減することが期待される。デジタル機器を利用した支援も試みられる価値はある。

解説・エビデンス

認知症者の介護者への支援は極めて重要な課題となっている。世界保健機構（World Health Organization; WHO）は、Global action plan on the public health response to dementia の提言の中で、介護者支援の必要性について述べている¹⁾。その提言では、アクセスしやすく、エビデンスに基づいた情報、知識と介護スキルを向上させるためにトレーニングプログラムやレスパイト・サービスなどを介護者に提供すること、そして、介護者のストレスや健康問題を予防し、自己効力感を向上させることが重要であると述べられている。本邦においても、2019年に策定された認知症施策推進大綱で、5つの柱のうちの一つとして、介護者の負担軽減の促進が挙げられている²⁾。そのための方策として、認知症の人やその家族が、地域の人や専門家と情報を共有するための認知症カフェの設置、家族教室、家族同士のピア活動の普及・促進などが具体的に挙げられている。しかしながら、こうした集団形式の介入は、国内外でまだエビデンスが乏しく、家族向けの介護教室などの好事例を集積して全国に紹介するという目標にとどまっている。

取り組み事例として、オランダを中心としてヨーロッパ諸国で広がりつつある認知症の人と家族を一体化して同じ場でケアする「日本版ミーティングセンター・サポートプログラム」が令和2年より地域支援事業として事業化されている³⁾。公的支援で不足する家族ケアを補完するものとして期待されている。

その一方で、介護者に対する個別の介入については、エビデンスが集積しつつある。介護者にはしばしば介護負担感やうつ症状が認められる。こうした症状の軽減のために、認知症者の介護者に対する教育的介入を行った研究についてのメタ解析によれば、介護負担に対する中等度の効果とうつ状態に対する小さな効果が認められたが、生活の質 quality of life (QOL)の改善や施設入所の抑制に対する効果は明確ではなかった⁴⁾⁵⁾。

近年は、インターネットを活用したオンラインでの介護者教育の有効性を示唆する研究も著増している。デジタルテクノロジーに基づくオンライン教育のツールとしては、インターネット、電話、遠隔医療、テレビ電話、デジタルビデオ機器（DVD）を介して配信される認知症教育が含まれる。介護者に対するオンライン介入に関してのメタ解析の結果では、ウェブベースの介入後に抑うつ、不安症状の軽減が認められたが、疼痛、ストレスに関しては、あまり効果を示していなかった⁶⁾。他のメタ解析によっても、オンライン教育により介護者の抑うつを軽減する小さいが有意な効果、および認知症患者が示す行動上の問題に対する介護者の苦痛を軽減する中程度の効果が明らかになった。ただし、介護者の負担や自己効力感に対する有意な効果を示す証拠は認められなかった⁷⁾。このように、いくつかの点で否定的な結果がみられたものの、認知症介護者の不安と抑うつを軽減することに概して有効であったため、試みられる価値はある。

診断後に必要な認知症者や家族への支援についての概要は第5章 BQ5A-2 にも記載されているように、適切なタイミングで行われる必要がある。その際に提供すべき情報については、本書の認知症の症状・治療法についての項目（第3章 A, B）や諸制度・社会資源の項目（第5章 A, B）を参照されたい。

文献

- 1) World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. WHO. 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025#:~:text=The%20Global%20action%20plan%20on,dementia%20on%20communities%20and%20countries.>（令和7年5月3日閲覧）
- 2) 認知症施策推進関係閣僚会議，認知症施策推進大綱。令和元年6月18日
- 3) 認知症の人と家族の一体的支援プログラム専用ページ
https://www.dcnnet.gr.jp/support/research/center/meeting_center_support/（令和6年6月18日閲覧）
- 4) Jensen M, Agbata IN, Canavan M, et al. 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) : 130-143.
- 5) Zarepour A, Hazrati M, Kadivar AA. The Impact of Educational Intervention on the Anxiety of Family Caregivers of the Elderly with Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery* 2020; 8(3):234-242
- 6) Zhao Y, Feng H, Hu M, Hu H, Li H, Ning H, Chen H, Liao L, Peng L. Web-Based Interventions to Improve Mental Health in Home Caregivers of People With Dementia: Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2019; 21(5):e13415.
- 7) Scerbe A, O'Connell ME, Astell A, Morgan D, Kosteniuk J, Panyavin I, DesRoches A, Webster C. Digital tools for delivery of dementia education for caregivers of persons with dementia: A systematic review and meta-analysis of impact on caregiver distress and depressive symptoms. *PLoS One*. 2023; 18(5):e0283600.

検索日

2024年6月18日

検索式

ハンドサーチ

BQ4C-3

重度認知症者への指導・支援にはどのようなものがあるか

ステートメント

認知症者に対しては、生活環境や生活習慣をできるだけ変えずに、医療と介護が継続的に受けられるよう援助することが推奨される。非薬物療法については、現時点で一定の結果は出ていないが、BPSD や ADL などに対する効果も報告されている。施設入所については、介護者の介護負担も検討して、適時・適切な対応が必要である。

解説・エビデンス

重度認知症は Clinical Dementia Rating (CDR)によって CDR3 と評価される状態である。CDR3 は、重度の記憶障害があり、残っているのは断片的記憶のみで、人物に関するもの以外の時間や場所に対する見当識は失われている。問題解決や判断は困難であり、家庭外では自立した機能を果たすことはできず、家庭内でも基本的 ADL において多大な介助が必要で、しばしば失禁するような状態である。重度認知症では、食欲不振、睡眠障害、排尿・排便障害、歩行障害などの身体的症状の頻度が増す。言葉によるコミュニケーションは困難であることが多いが、視線や表情、触れるなどの非言語的コミュニケーションを活用する。

また、感染症、脳血管障害、低栄養、脱水で緊急入院することも多い。緊急入院の際には、一般の病棟に入院するよりも、医師、看護師、理学・作業療法士、ソーシャルワーカーなどがチームで関わる専門的な病棟に入院し、退院後も同じチームが在宅医療を担当するほうが、退院時の行動障害の程度、抗精神病薬の使用、介護者のストレスが有意に低いとの報告がある¹⁾。なじみの環境や生活習慣を変化させずに医療を受けられるよう、医療と介護を継続的に受けられる体制を調整することが推奨される。

認知症に伴う BPSD が悪化するなどして自宅や施設などでの生活が困難になったときに専門的に治療とケアを受けることができるのが精神保健福祉法に基づいて医療保険の適用となる認知症治療病棟である。在宅や介護施設、他院での長期療養中に認知症症状が悪化した認知症者を受け入れており、精神科医師、作業療法士や看護師、精神保健福祉士などが、精神症状の軽快や生活機能の回復を目的に生活機能訓練を行っている。このように、入院中においても多職種による生活機能への介入は必須である。

重度認知症者における肺炎や低栄養の諸問題への対応については、第3章 BQ3C-4 を参照されたい。

薬物療法については、重度のアルツハイマー型認知症者にはドネペジル塩酸塩(10mg)、ドネペジル貼付剤(55mg)、メマンチンの適応がある。

非薬物学的介入の効果については、系統的レビューが出ている。非薬物的療法が通常のケアと比較して重度の認知症の NPI, Behave-AD で測定される BPSD を軽減する可能性が示されたが、そのエビデンスのレベルは低かった²⁾。また、中等度～重度の認知症の人に対し、非薬物療法(運動、音楽、タクティールケア、多因子など)の効果を見た系統的レビュー・メタ解析では、介入は ADL、うつ症状に効果があったが、アジテーション、不安、認知機能には効果がなかった³⁾。非薬物療法の中の psychosocial な介入を重度認知症者に対して行った報告では、アロマセラピーと回想療法が QOL に対して効果があった⁴⁾。このように、現時点では重度の認知症者に対する非薬物的療法の効果は、概して効果があると考えられているが、一定した結果が出ていない。

重度認知症者においては、施設入所が重要な検討課題となる。施設入所と関連した要因として、認知症者の年齢、介護者の健康状態の悪化、生活への低い満足度、高いストレスが挙げられている⁵⁾。逆に被介護者が既婚、介護者と同居していること、介護者が女性であることが、低い施設入所の割合と関連していた⁵⁾。適切な在宅ケアマネジメントにより施設入所を遅らせることができるが、その一方で、重度認知症者の施設入所を最終的に減らすことはできないことも報告されている⁶⁾。本人・家族に過度な負担をかけないためには、「適時・適切な」医療・介護等が必要である。こうした病棟・施設への入退院入退所のハードルを低くして、家族の介護負担を軽減するために、医療と介護の密接な連携が必要である。

文献

- 1) Tibaldi V, Aimonino N, Ponzetto M, et al. A randomized controlled trial of a home hospital intervention for frail elderly demented patients : behavioral disturbances and caregiver's stress. Arch Gerontol Geriatr Suppl. 2004 ; (9) : 431-436.
- 2) Profyri E, Leung P, Huntley J, Orgeta V. Effectiveness of treatments for people living with severe dementia: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. Ageing Res Rev. 2022; 82:101758.
- 3) Na R, Yang JH, Yeom Y, Kim YJ, Byun S, Kim K, Kim KW. A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonpharmacological Interventions for Moderate to Severe Dementia. Psychiatry Investig. 2019; 16(5):325-335.
- 4) Hui EK, Tischler V, Wong GHY, Lau WYT, Spector A. Systematic review of the current psychosocial interventions for people with moderate to severe dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2021; 36(9):1313-1329
- 5) Cepoiu-Martin M, Tam-Tham H, Patten S, Maxwell CJ, Hogan DB. [Predictors of long-term care placement in persons with dementia: a systematic review and meta-analysis.](#) Int J Geriatr Psychiatry. 2016 31(11):1151-1171.
- 6) Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M, et al. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers : a randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2001 ; 49 (10) : 1282-1287.

検索日

2024 年 6 月 18 日

検索式

ハンドサーチ

BQ4C-4

重度認知症者の家族を含めたケア提供者への指導・支援にはどのようなものがあるか

ステートメント

重度認知症者の介護は、家族介護者にとって負担は大きい。介護者にフォーカスをあて、介護負担軽減のためのサービスをフルに利用することにより、介護を継続できるように支援することが推奨される。

解説・エビデンス

重度認知症者は要介護認定の区分では要介護4、要介護5に相当すると考えられる。令和4年の国民生活基礎調査の概況¹⁾によれば、要介護4の人に要する一日の介護時間はほとんど終日が41.2%、半日程度が20.0%となっている。要介護5ではほとんど終日が63.1%、半日程度が17.2%と極めて重い負担が家族介護者にかかっている。また、全区分においてであるが、要介護者と主な介護者が両者とも75歳以上という組み合わせは35.7%となっており、公的あるいはインフォーマルな介護支援は必須であると言える。国際的な研究でも、Alzheimer病である被介護者の重症度が高くなるほど、介護者の介護負担が増加し、QOLが低下することが示されている²⁾。わが国の公的な介護支援制度である介護保険サービスは、中等度以上の認知症者に対しては必須である。介護支援専門員（ケアマネージャ）と連携し、適切なサービスを選択して療養を支援する。さらに、重度の認知症者では、生活面における安全性にも目を配る必要がある。介護保険サービスでは、住宅改修費も一定程度保険給付されるうえ、福祉用具のレンタル支給もされる。一例を挙げると、認知症者の見守りのためのGPS端末を利用した活用機器などがある。どのような福祉用具が被介護者に有用かということについては、福祉用具専門相談員に適切なアドバイスをもらう。こうした重度の認知症者の介護者の支援のニーズは多岐にわたっている。令和5年、「認知症の人と家族の会」では、厚生労働省老人保健事業推進費等補助事業により調査を実施し、その分析結果を報告書にまとめ、中等度・重度認知症の人を介護する家族に向けての手引きとしてのガイドブック「認知症の人と家族の暮らしを支える手引き—中等度・重度認知症の人の在宅生活支援ガイドブック」を作成している³⁾。この冊子では、利用できるサービスの種類や介護サービスの使い方、認知症の進行にともなう生活の工夫など多岐にわたる支援方法が記載されている。認知症の進行とともに問題となってくる「食べることへの対応」、「排泄」、「入浴・身だしなみ」、「睡眠」などの生活障害や行動心理症状への対応方法が介護者目線から説明されているため、ご家族に参考にしてもらうのも良いであろう。

重度認知症者の自宅介護は介護者に長時間の負担を強いることから、レスパイトケアの利用が推奨されている。しかし、レスパイトケアの有用性に関する質の高い研究は乏しく、今のところ学術的には明らかにされていない⁴⁾。一方で、デイケア・デイサービスなどの通所サービスは介護者にとっては有効であったという系統的レビューもある⁵⁾。現実的には、本邦の地域包括ケアシステムの中ではレスパイトのための短期入所生活介護の利用、レスパイト入院などの手段が家族による在宅介護の継続のためには必須と感じられている⁶⁾。

認知症の進行とともに、病院への通院が困難になることが多い。訪問診療を行っている地域のクリニックにかかりつけ医をお願いすることも推奨される。

最終的には、施設入所になることも多い。入居施設にもさまざまな種類があり、家庭状況を勘案して選択する。介護保険のサービスである特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）、地域密着型サービスのグル

ープホーム（認知症対応型共同生活介護）、民間の有料老人ホームなどに入所する人が多い。医療必要度の高い人については、介護医療院も選択肢に挙がる。介護医療院は、住まいと生活を医療が支える新たなモデルとして 2018 年に新設された。経管栄養・喀痰吸引など日常生活に必要な医療処置を受けることができ、医療ニーズの高い要介護者が安心して生活するための施設である。病院に併設されている施設も多く、急変時の対応も連携して行われる。

入居施設の種類や選び方などは、先のガイドブックにも記されているので参考にされたい³⁾。

文献

- 1) 厚生労働省 令和 4 年 国民生活基礎調査の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa22/index.html> （令和 7 年 5 月 3 日閲覧）
- 2) Frederiksen KS, Lanctôt KL, Weidner W, Hahn-Pedersen JH, Mattke S. A Literature Review on the Burden of Alzheimer's Disease on Care Partners. J Alzheimers Dis. 2023;96(3):947-966.
- 3) 認知症の人と家族の暮らしを支える手引き 中等度・重度認知症の人の在宅支援ガイドブック 公益社団法人 認知症の人と家族の会 <https://www.alzheimer.or.jp/?p=56892> よりダウンロード可能（令和 7 年 5 月 3 日閲覧）
- 4) Maayan N, Soares-Weiser K, Lee H. Respite care for people with dementia and their carers. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ;(1) : CD004396.
- 5) Vandepitte S, Van Den Noortgate N, Putman K, Verhaeghe S, Verdonck C, Annemans L. Effectiveness of respite care in supporting informal caregivers of persons with dementia: a systematic review. Int J Geriatr Psychiatry 2016; 31(12):1277-1288
- 6) 短期入所生活介護におけるレスパイトケアのあり方および在宅生活の継続に資するサービス提供の在り方に関する調査研究事業 報告書 平成 27 年 3 月 一般社団法人 介護支援専門員協会 (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000140269.pdf>) よりダウンロード （令和 7 年 5 月 3 日閲覧）

検索日

2024 年 6 月 19 日

検索式

ハンドサーチ

BQ4C-5

認知症者の終末期への医療およびケアはどうあるべきか

ステートメント

認知症者の終末期には、できる限り本人の意思に沿った支援を心がけ、苦痛の緩和に重点を置き、最後まで安心して生きられるような医療およびケアの提供が望まれる。

解説・エビデンス

認知症の人が望ましい人生の終焉を迎えるには、従来の症状管理に焦点化した緩和ケアは十分ではない。また、認知症の人の場合、終末期を迎える場所は医療機関であるとは限らず、特別養護老人ホームや介護医療院などの施設、あるいは自宅で看取られる場合もあり、その生活様式に合わせた終末期の体制を構築する必要がある。認知症の程度や最期を過ごす場所にかかわらず、生が終わるときまで最善の生を生きることができるよう支援することが重要である。

終末期を迎えるために最も重要な取り組みの一つがアドバンス・ケア・プランニング(Advanced care planning; ACP)であり、その作成には本人のこれまでの人生を入念に聞き取り、あらかじめ表明していたその人の希望する医療や介護に対する意思を達成できるように支援することが求められる。しかしながら、進行した認知症者においては、自己決定や意思確認が困難であることが多く、実際にはACPの導入は容易ではない。そのため、それに代わる推定意思、代理意思に基づく決定が必要となる。

2018年の諸外国の報告¹⁾でも、国際的なガイドラインの中で、意志表出や記憶の保持が困難な認知症の人のための質の高いACPのガイドラインの整備はまだ十分ではないとされている。本人が意思決定できなくなることを見越して、早期より家族や周囲が代理意思決定できるように準備することが認知症のACPの特性であり、医師は、代理意思決定する家族の負担をできるだけ軽くするように支援しなくてはならない。また、たとえ本人が意志表出をしたとしても、本人の意思は変化するものであり、医療・ケアの方針や、どのような生き方を望むかなどを、日ごろから繰り返し話し合い、記録に残すことが重要である。本邦における認知症者の意思決定支援については第5章BQ5C-1を参照されたい。

平成19年に策定された「終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン」は、平成30年に厚生労働省により「人生の最終段階の決定プロセスに関するガイドライン」として改訂されて発出された²⁾。ACPの概念が普及してきたことや、終末期を在宅で迎える場合が増えてきたことなどに対応して策定され、医療・ケアチームに介護従事者が含まれることが明記され、単身者の場合にも活用できるような改訂がなされた。認知症の人に特化したガイドラインではないが、本人の意思が確認できない場合のことも記載されており、認知症の終末期にも活用できる。

認知症の終末期において治療方針の決定の上で問題になる項目は、摂食・栄養問題、感染症、疼痛、呼吸困難、入院、透析・がん治療などの侵襲的な治療である。中でも、末期認知症高齢者の苦痛は、食思不振と嚥下障害、肺炎からくる呼吸困難などの呼吸器症状、長期臥床に伴う褥瘡、疼痛などが主であるが³⁾、それらを十分にコントロールできていない場合もある。その原因としては、認知症者は症状をうまく訴えることができず、代わりに介護者への暴言や抵抗などの行動変化を呈することによると考えられる。こうした身体的な苦痛の適切な評価と、緩和的な視点に立った治療やケアによって、重度の認知症者のQOLは改善しうる。また、認知症者の苦痛の中には、孤独というものがある。たとえ会話が十分にできなくて

も、非言語的な手段を使ってコミュニケーションをとることが苦痛緩和にも役立つ。

認知症の終末期において非常に大きな問題となるのが栄養である³⁾。口から摂取できなくなったときの重症認知症に対する PEG 栄養法は、第 3 章 BQ3C-4 に記されているように生存期間への影響はみとめられなかった。むしろ、栄養補給の目的のために食べさせるのではなく、本人の楽しみのために食べるということが苦痛を緩和することになる。それを可能にするために、質の高い口腔ケアを行い、本人の嚥下機能に合わせた“careful hand feeding”を行うことが、高い QOL につながる。一方で、認知症末期の輸液の是非については経管栄養ほどのコンセンサスは得られていない。益と害を勘案して、本人・家族の価値観なども加味して包括的に判断する必要がある。

誤嚥性肺炎の予防についても、第 3 章 BQ3C-4 に記されているため参照されたい。

重度認知症者の終末期の介入については、侵襲的な医療処置は控え、緩和的な医療に限るという考え方もある。ただし、十分な RCT のエビデンスのある介入方法の報告はないため、どのような介入が QOL に効果的であるのかはまだ確立していない。第 3 章 BQ3C-9 に述べられているように、医療者のみならず、本人や家族の意思が重要である。事前のアドバンス・ケア・プランニング (ACP) の実施が非常に重要となる。

終末期のケアにおいては家族が重要な役割を果たすと同時に、家族の心身には大きなストレスがかかるため、家族への支援が重要である。また、認知症者本人が死亡した後の家族に対するグリーフケアも必要である。

文献

- 1) Piers, R., Albers, G., Gilissen, J. et al. Advance care planning in dementia: recommendations for healthcare professionals. BMC Palliat Care 17, 88 (2018).
- 2) 厚生労働省 人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン 改訂 平成 30 年 3 月
- 3) 平原佐斗司 認知症高齢者のエンドオブライフ・ケアと臨床倫理 老年精神医学雑誌, 33: 579-586, 2022
- 4) Simard J. The end-of-life Namaste Care Program for People with Dementia. 2nd ed. Baltimore (US): Health Professions Press; 2013.

検索日

2024 年 6 月 10 日

検索式

ハンドサーチ

■■■第 5 章■■■

認知症の人の生活を支えるための諸制度と 社会資源

BQ5A-1

認知症疾患医療センターの機能と役割は何か

ステートメント

認知症疾患医療センターに求められている機能には、専門的医療機能、地域連携拠点機能、診断後等支援機能、Alzheimer 病の抗アミロイド β 抗体薬に係る治療・相談支援機能、事業の着実な実施に向けた取組の推進がある。

解説・エビデンス

認知症疾患医療センターは、都道府県・指定都市を対象とする国庫補助事業「認知症疾患医療センター運営事業」によって設置される医療サービスである。同事業の目的は、「都道府県及び指定都市が認知症疾患医療センター（以下「センター」という）を設置することにより、保健医療・介護機関等と連携を図りながら、地域において認知症に対して進行予防から地域生活の維持まで必要となる医療を提供できる機能体制の構築を図ること」¹⁾とされている。センターは、その機能によって基幹型（Ⅰ，Ⅱ），地域型，連携型に分類されているが、いずれの類型においても、以下の5つの機能を担うことが共通の事業内容とされている：1. 専門的医療機能（認知症の鑑別診断と初期対応，認知症の行動・心理症状や身体合併症への急性期対応，専門医療相談），2. 地域連携拠点機能（認知症疾患医療センター地域連携会議の設置及び運営，地域の認知症支援に関わる専門職や住民等を対象とする研修），3. 診断後等支援機能（診断後等の本人や家族に対する相談支援，当事者等によるピア活動や交流会），4. Alzheimer 病の抗アミロイド β 抗体薬に係る治療・相談支援機能（本人や家族からの当該治療についての相談対応・支援，治療適応外の人への支援），5. 事業の着実な実施に向けた取組の推進（基幹型が存在する場合には基幹型が中心となって，存在しない場合には地域型及び連携型が連携して，都道府県がその責務として実施する「事業の推進に向けた取組」に積極的に関与すること）。

文献

- 1) 厚生労働省：認知症施策等総合支援事業の実施について（一部改正 老発 0319 第 8 号 令和 6 年 3 月 19 日）(<https://www.nisseikyo.or.jp/gyousei/tsuuchi/images/2023/240325/240325-03.pdf> 令和 6 年 8 月 15 日検索)

検索日

2024 年 8 月 15 日

検索式

ハンドサーチ

表 1. 認知症疾患医療センターの類型と機能

	基幹型		地域型	連携型
	基幹型Ⅰ	基幹型Ⅱ		
主な医療機関	総合病院，大学病院等		精神科病院，一般病院	診療所，一般病院
基本的活動圏域	都道府県圏域		二次医療圏域	
1. 専門的医療機能				
1) 鑑別診断等	認知症の鑑別診断と初期対応			
2) 人員配置	- 専門医又は鑑別診断等の専門医療を主たる業務とした 5 年以上の臨床経験を有する医師（1 名以上） - 臨床心理技術者（1 名以上） - 精神保健福祉士又は保健師等（2 名以上）		- 専門医又は鑑別診断等の専門医療を主たる業務とした 5 年以上の臨床経験を有する医師（1 名以上） - 看護師，保健師，精神保健福祉士，臨床心理技術者等（1 名以上）	
3) 検査体制	CT, MRI, SPECT※		CT, MRI※, SPECT※	CT※, MRI※, SPECT※
4) 認知症の行動・心理症状 や身体合併症の急性期対応	救急医療基幹として 空床を確保	急性期入院治療を行える他の医療期間との連携で可		
5) 専門医療相談	相談室の設置が必須			相談室の設置は必須ではない
2. 地域連携拠点機能	- 認知症疾患医療センター地域連携会議の設置及び運営 - 研修会の開催			
3. 診断後等支援機能	- 診断後等の認知症の人や家族に対する相談支援 - 当事者等によるピア活動や交流会の開催			
4. Alzheimer 病の抗アミロイドβ抗体薬に係る治療・相談支援機能				
5. 事業の着実な実施に向けた取組の推進	都道府県・指定都市が行う取組への積極的な関与		基幹型が存在しない場合，地域型・連携型が連携することにより実施	

BQ5A-2

認知症の診断後支援はどのようなべきか

ステートメント

認知症の診断後支援では、認知症者及び家族の両者に対して、現在及び将来のニーズを適切なタイミングで同定しマネジメントすることを前提にして、「認知症の理解とマネジメント」「心理的・情緒的ウェルビーイング」「プラクティカルな支援」にフォーカスをあてた支援を統合的に提供する必要がある。

解説・エビデンス

「認知症の診断後支援」は比較的新しい用語である。その嚆矢は、スコットランドの認知症当事者組織であるスコットランド認知症ワーキンググループ(SDWG)が政府に提案した「5つの柱の支援モデル」であろう¹⁾。このモデルでは、認知症と診断された直後に、「病気の理解と症状のマネジメント」、「地域とのつながり」、「ピアサポート」、「将来の意思決定に関する計画」、「将来のケアの計画」に関する支援がリンクワーカーによって提供される。その後、診断後支援のあり方については、診断後の本人・家族の不安・抑うつ・社会的孤立・絶望等への支援^{2,3)}を含むより統合的で包括的な支援の必要性⁴⁻⁶⁾が指摘され、Bamfordら⁵⁾は、英国のイングランドとウェールズの認知症者、介護者、事業所管理者、支援スタッフを対象にインタビュー調査を実施し、認知症の診断後支援の good practice は図1に示すような構造をもつと報告している。すなわち、認知症とともに生きる道のりは疾患や生活状況によって多様であることから、認知症者及び家族の両者に対して、「現在及び将来のニーズを適切なタイミングで同定しマネジメントすること」を前提にして、「認知症の理解とマネジメント」（認知症者と家族の両者に、病気についての情報、今後起こり得ることに関する情報、できる限り良い状態で暮らすための方法に関する情報を提供すること）、「心理的・情緒的ウェルビーイング」（不安や抑うつなどの心理的症状に対する支援を行うとともに、ピアサポート、社会的活動、レジャー、対人関係の支援を通して、その人のアイデンティティや生きがいを維持すること）、「プラクティカルな支援」（認知症者及びケアラーが可能な限り自立的にかつ安全に暮らせるようにすること）に関する支援を提供すること、そして、それらの支援が、疾病の全経過にわたって統合的に提供されるようにすること（＝「支援の統合」：そのためのメカニズムとして「相談窓口や専門職の設置」「ケア・コーディネーション」「ケアの場の移動のためのマネジメント」が実践されること）であるとしている。2022年に国際アルツハイマー病協会⁷⁾は、「認知症の診断後支援とは、認知症と診断された後の、認知症者と家族の身体的・社会的・心理的なウェルビーイングの促進を目的とする、さまざまな公的及び非公的なサービスと情報提供を含む包括的な用語である」と定義している。

認知症者を対象に診断後支援の効果を検証した研究は少ない。英文誌ではRCTが1件報告されており、それによれば、リカバリーにフォーカスをあてた6か月間の精神医学的介入がWHO精神健康状態表で評価されたウェルビーイングを有意に改善したと報告している⁸⁾。和文誌では、認知症の診断後支援に関する原著論文が4件⁹⁻¹²⁾抽出されたが、いずれも認知症疾患医療センターにおける診断後支援の実態に関する調査であった。畠山ら⁹⁾は、認知症疾患医療センターで実施されている若年性認知症の診断後支援を、「情緒的・情動的支援」、「医療の受療に関する支援」、「就労に関する支援」、「経済的な支援」、「障害福祉サービスや介護保険サービスの利用支援」、「ピアサポートやインフォーマル・サポートの利用支

援」にカテゴリー化している。

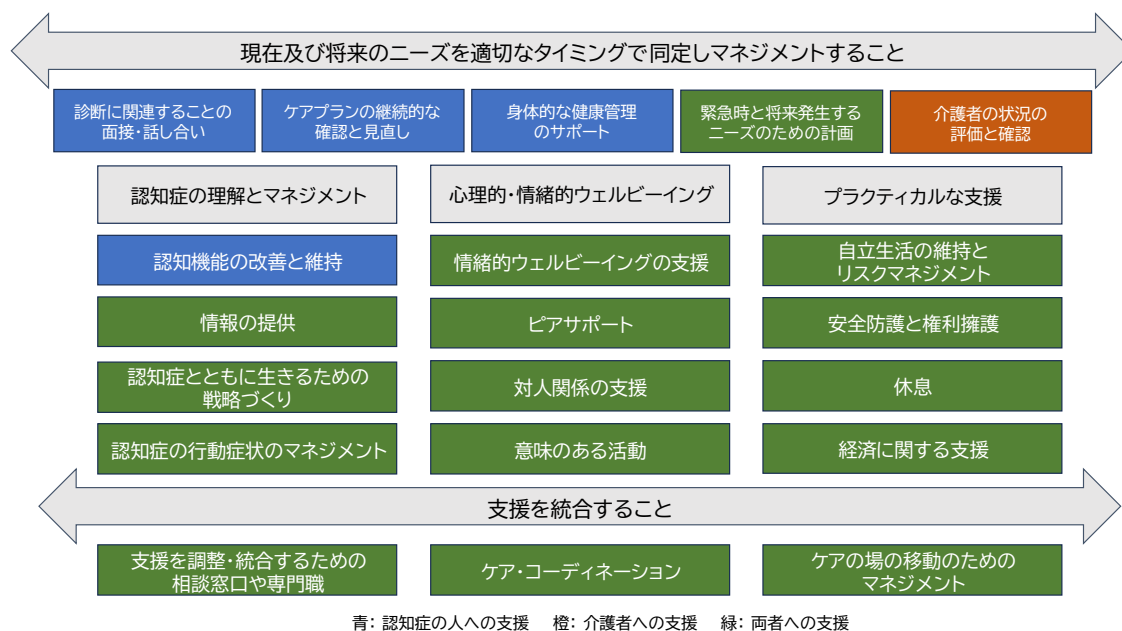


図 1. 認知症の診断後支援のテーマと構成要素（文献 5 の図を翻訳して転載）

文献

- 1) Alzheimer's Scotland. The 5 Pillars Model of Post Diagnostic Dementia Support 2011. Available from: http://www.alzscot.org/campaigning/five_pillars.
- 2) Low LF, Swaffer K, McGrath M, Brodaty H. Do people with early stage dementia experience Prescribed Disengagement®? A systematic review of qualitative studies. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(6):807-831.
- 3) Morgan A. A review of policy and provision of emotional support for people living with early-stage dementia in the Republic of Ireland and call for specialist counselling and psychotherapy services. *Dementia (London)*. 2021;20(6):1958-1970.
- 4) Alzheimer's Scotland. Delivering Integrated Dementia Care: the 8 Pillars of Community Support 2015. Available from: http://www.alzscot.org/campaigning/eight_pillars_model_of_community_support.
- 5) Bamford C, Wheatley A, Brunskill G, Booi L, Allan L, Banerjee S, Harrison Denning K, Manthorpe J, Robinson L; PriDem study team. Key components of post-diagnostic support for people with dementia and their carers: A qualitative study. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260506.
- 6) Low LF, Gresham M, Phillipson L. Further development needed: models of post-diagnostic support for people with dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2023;36(2):104-111.
- 7) Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2022. Life after diagnosis, Navigating treatment, care and support. <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2022.pdf>
- 8) Jha A, Jan F, Gale T, Newman C. Effectiveness of a recovery-orientated psychiatric intervention

package on the wellbeing of people with early dementia: a preliminary randomised controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(6):589-96. doi: 10.1002/gps.3863.

- 9) 畠山啓, 枝広あや子, 椎名貴恵, 近藤康寛, 山田悠佳, 新田怜小, 佐古真紀, 柏木一恵, 岡村毅, 井藤佳恵, 栗田主一: 認知症疾患医療センターにおける若年性認知症の診断後支援. 老年精神医学雑誌 (0915-6305)34 巻 5 号 Page477-486(2023.05)
- 10) 山口智晴, 河合晶子, 村井千賀, 遠藤千冬, 村島久美子, 北村立: 認知症疾患医療センター併設医療機関における作業療法実態調査. 老年精神医学雑誌(0915-6305)33 巻 6 号 Page595-601(2022.06)
- 11) 齊藤千晶, 朝岡義博, 太田崇, 伊藤篤史, 岩丸陽彦: 認知症疾患医療センターにおける作業療法士の関与の実態 愛知県作業療法士会会員へのアンケート調査から. 愛知作業療法(1342-274X)30 巻 Page67-72(2022.03)
- 12) 柳渡彩香, 内海久美子, 福田智子, 大辻誠司, 姫野大作, 石田智隆, 江本雄泰, 藤本純, 野呂孝徳, 安村 修一: 軽度認知障害(MCI)および認知症の診断告知直後における本人・家族の心理的变化と満足度調査. 老年精神医学雑誌(0915-6305)31 巻 11 号 Page1211-1224(2020.11)

検索日

2024 年 8 月 20 日

検索式

PubMed: (("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields]) AND "post diagnostic support"[All Fields]) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2000/1/1:2024/8/31[pdat]))

医学中央雑誌: (((認知症/TH or 認知症/AL) and (診断後支援/AL)) and (PT=会議録除く))) and (PT=原著論文))

ハンドサーチ

BQ5A-3

認知症サポート医の役割は何か

ステートメント

認知症サポート医の役割は、①かかりつけ医等の認知症診断等に関する相談・アドバイザー役及び他の認知症サポート医との連携体制の構築、②各地域医師会と地域包括支援センターとの連携づくりへの協力、③かかりつけ医等を対象とした認知症対応力の向上を図るための研修の企画立案及び講師とされている。

解説・エビデンス

認知症サポート医とは、厚生労働省老健局長通知「認知症地域医療支援事業実施要綱」¹⁾に定められる認知症サポート医養成研修を修了した医師のことであり、その役割は、①かかりつけ医等の認知症診断等に関する相談・アドバイザー役となるほか、他の認知症サポート医との連携体制の構築、②各地域医師会と地域包括支援センターとの連携づくりへの協力、③都道府県・指定都市医師会を単位としたかかりつけ医等を対象とした認知症対応力の向上を図るための研修の企画立案及び講師とされている。また、2015年に全国の市町村での設置が義務付けられた認知症初期集中支援チームにおいては、チーム員に認知症サポート医である医師を含めることが定められている²⁾。このような事業を通して、地域における認知症サポート医の役割は明確化されつつあるものの、依然として地域における周知度が低いこと、実施要綱に定められている役割が果たしているか否か疑問であること、サポート医に認定された後の質の確保に向けた取組が不十分であることなどの課題が指摘されている³⁾。一方、地域の多職種からは、認知症サポート医に対してはBPSDや困難事例への対応に関する助言も期待されており、その役割を果たしている認知症サポート医も少なくないことも示されてきている⁴⁾。上記のような課題を克服していくために、都道府県の医師会が中心となって認知症サポート医の役割を見直し、自治体と連携して新たな制度を創り出す試みもはじまっている⁵⁾。

文献

- 1) 厚生労働省老健局長：認知症地域医療支援事業の実施について（一部改正，老発 0328 第 8 号，令和 6 年 3 月 28 日），以下より入手可能：<https://www.ncgg.go.jp/hospital/kenshu/kenshu/27-1.html>（検索日：2024 年 10 月 25 日）
- 2) 厚生労働省：地域支援事業実施要綱（老発 0805 第 3 号、令和 6 年 8 月 5 日改正）
<https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/001285186.pdf>（検索日：令和 6 年 10 月 25 日）
- 3) 鷺見幸彦：実施診療のための最新認知症学―検査・治療・予防・支援―。専門職の養成強化。認知症サポート医の養成。日本臨床，76（増刊 1）：376-380，2018。
- 4) 井藤佳恵，津田修治，山下真里，菊地和則，畠山啓，扇澤史子，古田光，栗田主一：認知症サポート医が困難事例対応において期待される役割。日本老年医学会雑誌 60(3):251-260，2023。

5) 東京都福祉保健局：とうきょう認知症ナビ「とうきょうオレンジドクター」

https://www.fukushi.metro.tokyo.lg.jp/zaishien/ninchishou_navi/torikumi/support_i/orange_doctor/index.html (検索日：2024 年 10 月 25 日)

検索日

2024 年 10 月 25 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5B-1

認知症支援において介護保険制度が果たしている役割は何か

ステートメント

介護保険制度は、認知症者とその家族に対して居宅サービス、地域密着型サービス、施設サービスなどを提供し、日常生活の支援と介護負担の軽減を実現することで、社会全体で認知症者の生活の質の向上を図る。

解説・エビデンス

認知症者は認知機能の低下に伴い、日常生活上で支援、介護の必要な場面が増えていくが、療養期間が長期にわたることから家族だけで介護を続けていくことは精神的、身体的あるいは経済的に疲弊する。介護保険は、そうした負担を家族だけに背負わせるのではなく、認知症の人の生活を社会全体で支援することを目的として 2000 年 4 月に開始された制度で、具体的な役割は以下のようなものがある。

1. サービスの提供

居宅サービスとして訪問サービス（訪問介護、訪問看護、訪問入浴介護、訪問リハビリテーション、居宅療養管理指導）、通所サービス（通所介護（デイサービス）、通所リハビリテーション）、短期入所サービス（ショートステイ）がある。地域密着型サービスに分類されているものとして定期巡回・随時対応型訪問介護看護、認知症対応型通所介護、認知症対応型共同生活介護（グループホーム）、小規模多機能型居宅介護、看護小規模多機能型居宅介護がある。さらに施設サービスとして特別養護老人ホーム、介護老人保健施設、介護療養型医療施設、介護医療院がある。

2. 経済的負担の軽減

介護保険制度により、介護サービスの費用は公費と保険料で賄われ、利用者は原則として 1 割から 3 割の自己負担のみでサービスを利用できる（所得に応じて異なる）。これにより、高額な介護費用を家族が全額負担する必要がなくなり、経済的な負担が大幅に軽減される。

3. 家族のサポート

地域包括支援センターや介護保険事業者は、認知症に関する相談窓口を設置しており、家族が抱える悩みや疑問に対してアドバイスを提供する。また、認知症の理解を深めるための講座やセミナーを開催し、家族が適切なケア方法を学ぶ機会を提供する。

4. 予防と早期発見

地域包括支援センターは、地域住民の健康や福祉を支援するための拠点として、認知症予防や早期発見のための活動を行う。例えば、認知症のリスクが高い高齢者を対象にした健康チェックや、認知症予防のための運動プログラム、食事指導などを提供する。また地域での認知症に関する講演会やセミナー、情報提供などを通じて、地域住民の認知症に対する理解を深める活動を行う。これにより、認知症に対する偏見や誤解を減らし、早期の受診や適切な支援を促進する。

これらの取り組みによって、介護保険制度は認知症のある高齢者とその家族を包括的に支援し、生活の質を向上させることを目指している。

これらの具体的な取り組みが実際に認知症の患者の認知機能や ADL 維持、あるいは家族の介護負担の軽減にどのように効果を示しているかに関するエビデンスの構築が課題である。

文献

1) 厚生労働省ホームページ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/kaigo_koureisha/gaiyo/index.html

検索日

2024 年 8 月 14 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5B-2

地域包括支援センターの機能と役割は何か

ステートメント

地域包括支援センターは、市町村が設置し、認知症のある高齢者やその家族への包括的な支援を目的とする施設で、相談窓口の提供、ケアマネジメント、予防活動、地域連携、家族支援、認知症サポーターの養成など多岐にわたる機能を果たし、認知症に対応するための中核的な役割を担っている。

解説・エビデンス

地域包括支援センターは、市町村が設置主体となり、保健師・社会福祉士・主任介護支援専門員等を配置して、住民の健康の保持及び生活の安定のために必要な援助を行うことにより、地域の住民を包括的に支援することを目的とする施設と介護保険法に定義されている。認知症に関連して、以下の機能と役割を果たしている。

1. 相談窓口の提供

高齢者やその家族、地域住民からの認知症に関する相談に応じる。認知症の症状や対応方法、介護サービスの利用方法などについての情報提供や助言を行う。これにより、早期の受診や適切な支援を促進する。

2. 包括的・継続的ケアマネジメント支援業務

地域の介護支援専門員（ケアマネージャー）と各種関係機関（医療機関や福祉サービス提供者など）との連携強化、介護支援専門員が直面する困難なケースに対するサポートの提供、地域に存在するさまざまな社会資源を活用することで住民が利用できる支援サービスの拡充や新たなサービスの創出支援、高齢者の状態や環境が変化した際にも、途切れることなく適切なケアが提供されるように、医療機関や介護施設、地域包括支援センターとの連携を行う。

3. 予防と早期発見

認知症のリスクが高い高齢者を対象に、健康チェックや認知機能の評価を実施する。また、認知症予防のための運動プログラムや食事指導、認知症に関する啓発活動を行い、地域全体での予防意識を高める。

4. 地域連携

医療機関、介護施設、福祉サービス事業者、地域住民などと連携し、認知症のある高齢者に対する包括的な支援体制を構築する。地域のリソースを活用して、認知症のある高齢者が住み慣れた地域で安心して暮らせるよう支援する。

5. 家族支援

認知症のある高齢者を介護する家族に対して、情報提供や相談支援、介護方法の指導を行う。介護者が孤立しないよう、支援グループや家族会の設置・運営も支援する。

6. 認知症サポーターの養成

地域住民に対して認知症についての正しい知識を普及し，認知症のある高齢者に対する理解と支援を促進するための「認知症サポーター」を養成する活動を行う．これにより，地域全体で認知症に優しい環境を整える．

地域包括支援センターは，これらの機能を通じて，認知症のある高齢者とその家族を支援し，地域社会全体で認知症に対応するための中核的な役割を果たしている．今後は地域包括ケア実現に向けた中核的な機関としての役割が期待されている．

文献

1) 厚生労働省ホームページ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/kaigo_koureisha/chiiki-houkatsu/index.html

検索日

2024 年 8 月 14 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5B-3

認知症初期集中支援チームの機能と役割は何か

ステートメント

認知症初期集中支援チームとは、市町村を実施主体とする認知症総合支援事業の一事業であり、認知症である本人が暮らす地域の中で、認知症の初期支援を包括的・集中的に行う多職種協働チームである。その主な役割は、「早期診断の支援」、「家族等の支援」、「医療・介護利用の定着」であるが、「困難事例への対応」を主たる役割としているものも少なくない。

解説・エビデンス

認知症初期集中支援チーム（以下、チーム）とは、認知症になっても本人の意思が尊重され、できる限り住み慣れた地域のよい環境で暮らし続けることができるように、認知症である本人が暮らす地域の中で、認知症の初期支援を包括的・集中的に行う多職種協働チームである^{1,2)}。本事業は、『『危機』が発生してから『事後的な対応』ではなく、『危機』の発生を防ぐ『早期・事前的な対応』を基本とする具体的な事業整備が必要である」という観点から、2012年の認知症施策推進5カ年計画（オレンジプラン）の下で提案され、2015年に地域支援事業（包括的支援事業）「認知症総合支援事業」の一事業に位置づけられ、全国の市町村で実施することが義務づけられた（2018年の段階でほぼすべての市町村で設置が完了している）^{3,4)}。支援対象者は、原則として40歳以上の在宅の「認知症が疑われる人」または「認知症である人」であり、「医療サービス、介護サービスを受けていない者、または中断している者で、以下のいずれかに該当する者：①認知症疾患の臨床診断を受けていない者、②継続的な医療サービスを受けていない者、③適切な介護サービスに結びついていない者、④介護サービスが中断している者」または「認知症の行動・心理症状が顕著なため、対応に苦慮している者」とされている^{1,2)}。

2021年に国立長寿医療研究センターが実施した調査⁵⁾によれば、チームの設置場所は6割以上が地域包括支援センターであり、果たしている主な役割は「早期診断の支援」、「家族等の支援」、「医療・介護利用の定着」であるが、36%のチームが「困難事例への対応」を主たる役割としていた。また、65%のチームには認知症以外の精神疾患について相談できる精神科医がいた。今後の課題として、1)地域包括支援センターとの事業のすみ分け、2)複雑困難事例への対応、3)独居認知症高齢者への対応等が指摘されている^{3,4)}。

文献

- 1) 厚生労働省：地域支援事業実施要綱（老発 0805 第 3 号、令和 6 年 8 月 5 日改正）
<https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/001285186.pdf>（検索日：令和 6 年 8 月 15 日）
- 2) 栗田主一：認知症初期集中支援チーム実践テキストブック。中央法規，2015 年，東京。
- 3) 栗田主一：認知症初期集中支援チームとは。老年精神医学雑誌，33(8):749-755, 2022。
- 4) 栗田主一：認知症疾患医療センターと認知症初期集中支援チームの役割と課題。臨床精神医学 52(9): 1081-1087, 2023。
- 5) 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター：令和 3 年度老人保健事業推進費等補助金老人保健健康増進等事業「認知症初期集中支援チームのあり方と効果的な活動に関する調査研究事業」報告書。

2022 年 3 月. <https://www.ncgg.go.jp/ncgg-kenkyu/documents/R3-4Report.pdf> (検索日：令和 6 年 8 月 15 日)

検索日

2024 年 8 月 15 日

検索式

ハンドサーチ

FRQ5B-1

介護保険制度による各種サービスは、認知症者・介護者の QOL 維持・向上に有効か
ステートメント

介護保険制度による各種サービスの有効性に関して確立したエビデンスは現時点では存在しない。今後、この分野に関するエビデンスの確立を目指した研究やそれを担う人材の育成が求められる。

解説・エビデンス

介護保険制度が確立し、認知症者への各種サービスの利用が可能となった（BQ5B-1 参照）。認知症者や介護者それぞれの必要性や要望を踏まえてケアマネジャーがケアプランを作成し、それに従ってサービスを利用し、認知症者や介護者の病状や負担度に基づき定期的なプランの見直しを行いより良いサービスの提供に努めている。

検索した限り、日本の介護保険制度により、認知症者やその介護者の QOL の変化を介入前後で検討した研究は存在しなかった。認知症者への介護保険サービス導入前後の認知症者と介護者各々の QOL や介護負担度の変化を報告した症例報告は散見された。

このテーマに関するエビデンスの確立のための新たなランダム化比較試験（RCT）を実施することはコントロール群の設定が必要である一方、介護保険サービスは公的サービスとして広く広まっていることからほぼ不可能である。介護サービスを受けるグループと受けないグループを設定し、それぞれの QOL や健康状態の変化を追跡する疑似ランダム化比較試験、介護保険サービスの利用前と利用後の利用者や介護者の QOL や健康状態を比較する前後比較研究（プレポストデザイン）、介護保険サービスを利用しているグループと利用していないグループを長期間追跡し QOL や健康状態にどのような差が生まれるかを観察するコホート研究などによるエビデンスの構築が望まれる。その際には、国保データベース（KDB）システムや科学的介護情報システム（LIFE）の活用も考慮される。

介入効果を評価する指標として、デジタルツールによる認知症者や介護者の QOL、それに直結する介護負担度の客観的評価ツールの確立によるエビデンスの構築も期待される。

リカレント教育などが叫ばれているが、介護保険制度による各種サービスを担っている介護者にもリサーチマインドを持ち、実際に研究を計画、データを集め解析できる人材の育成も、エビデンス構築を進める上で求められよう。

文献

なし

検索日

2025 年 1 月 20 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5C-1

認知症者の意思決定支援はどうあるべきか

ステートメント

認知症者への意思決定支援では、「本人の意思の尊重」「本人の意思決定能力への配慮」「チームによる早期からの継続的支援」という基本原則を踏まえた上で、意思決定支援の人的・物的環境の整備に留意しながら、①意思形成支援、②意思表示支援、③意思実現支援というプロセスを確保することが求められる。

解説・エビデンス

厚生労働省が作成した「認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン（以下、ガイドライン）」¹⁾によれば、認知症者の意思決定支援とは、「認知症の人であっても、その能力を最大限活かして、日常生活や社会生活に関して自らの意思に基づいた生活を送ることができるようにするために行う、意思決定支援者による本人支援」と定義されている。ガイドラインでは、これを行うためには、「本人の意思の尊重」「本人の意思決定能力への配慮」「チームによる早期からの継続的支援」という3つの基本原則を踏まえて、意思決定支援の人的・物的環境の整備（「意思決定支援者の態度」「意思決定支援者との信頼関係と立ち会う人との関係性への配慮」「意思決定支援と環境」）に留意しながら、①意思形成支援、②意思表示支援、③意思実現支援というプロセスを確保することの重要性を指摘している（表1）。また、ガイドラインでは、家族も本人の意思決定支援者であり、専門職や行政職等は意思決定支援者としての家族を支援する必要があること、支援にあたって困難や疑問が生じたときには意思決定支援チームで話し合う必要があること（「意思決定支援会議」と言う）を指摘している。

表1. 意思決定支援の基本原則，留意点，プロセス

1. 基本原則	
① 本人の意思の尊重	本人への支援は、本人の意思の尊重（自己決定の尊重）に基づいて行われ、意思決定支援は、本人の意思・選好を確認し尊重することからはじまることを認識すること。本人の意思は、それが他者を害する場合や、本人にとって見過ごすことのできない重大な影響が生ずる場合でない限り尊重すること。
② 本人の意思決定能力への配慮	本人の意思決定能力は、説明の内容をどの程度理解しているか（理解する力）、それを自分のこととして認識しているか（認識する力）、論理的な判断ができるか（論理的に考える力）、その意思を表明できるか（選択を表明できる力）によって構成される。意思決定能力の評価判定の際には、認知機能や身体及び精神の状態の情報、生活状況等に関する情報等、十分な判断資料に基づいて適切に判断すること。
③ チームによる早期からの継続的支援	本人が自ら意思決定できる早期（認知症が軽度）の段階で、今後の見通しを本人・家族・関係者で話し合い、先を見通した意

	思決定支援を繰り返し行うこと。意思決定支援にあたっては、本人の意思を踏まえ、身近な信頼できる家族・親族、福祉・医療・地域近隣の関係者、成年後見人等がチームとなって必要な支援を行う体制をつくること（意思決定支援チーム）。
2. 意思決定支援の人的・物的環境の整備	
① 意思決定支援者の態度	意思決定支援者は、本人の意思を尊重し、本人が意思を表明しやすいように安心できる態度で接すること。
② 意思決定支援者との信頼関係、立ち会う人との関係性への配慮	意思決定支援者は、本人と信頼関係を構築すること。立ち会う人との関係性から意思表明ができない場合もあるので、必要な場合には本人と意思決定支援者の間で本人の意思を確認すること。
③ 意思決定支援の環境	本人が慣れた場所等、安心できる環境で意思決定支援を行うこと。急がせないこと。疲れている時を避けること。専門職や行政職員はプロセスを記録し振り返る必要があること。
3. 意思決定支援のプロセス	
① 意思形成支援	本人が意思を形成するのに必要な情報を、本人が理解できるように、わかりやすい言葉でゆっくり話したり、文字にしたり、複数の選択肢を提示したりして説明すること。
② 意思表明支援	本人が意思を表明しやすいように、意思決定支援者の態度や環境に配慮したり、時間をかけてコミュニケーションをとったりすること。本人が示した意思は時間の経過で変わり得るので適宜確認すること。
③ 意思実現支援	自発的に形成され表明された本人の意思を、本人の能力を最大限に活用したり、意思決定支援チームが多職種で協働して利用可能な社会資源等を用いるなどして、日常生活・社会生活に反映すること。

文献

- 1) 厚生労働省：認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン（平成 30 年 6 月）
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000212396.pdf>（検索日：令和 6 年 8 月 16 日）

検索日

2024 年 8 月 15 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5C-2

日常生活自立支援事業や成年後見制度は、認知症者の権利擁護にどのように活用されているか

ステートメント

認知症者は判断能力の低下のために権利侵害を受けやすい。そのような権利侵害を防ぐために、日常生活自立支援事業や成年後見制度を利用することができる。いずれの制度もその目的は本人の自己決定を尊重しつつ生活を支援することにある。

解説・エビデンス

1. 日常生活自立支援事業の概要¹⁾

認知症、知的障害、精神障害等のために判断能力が十分ではなく、自分ひとりで福祉サービスの利用契約が困難な場合には、本人との契約に基づいて、福祉サービスの利用援助、日常的な金銭管理、書類等の預かりサービスなどの支援を行う。なお、本事業を利用するには、本人に契約締結能力があることが条件となっている。

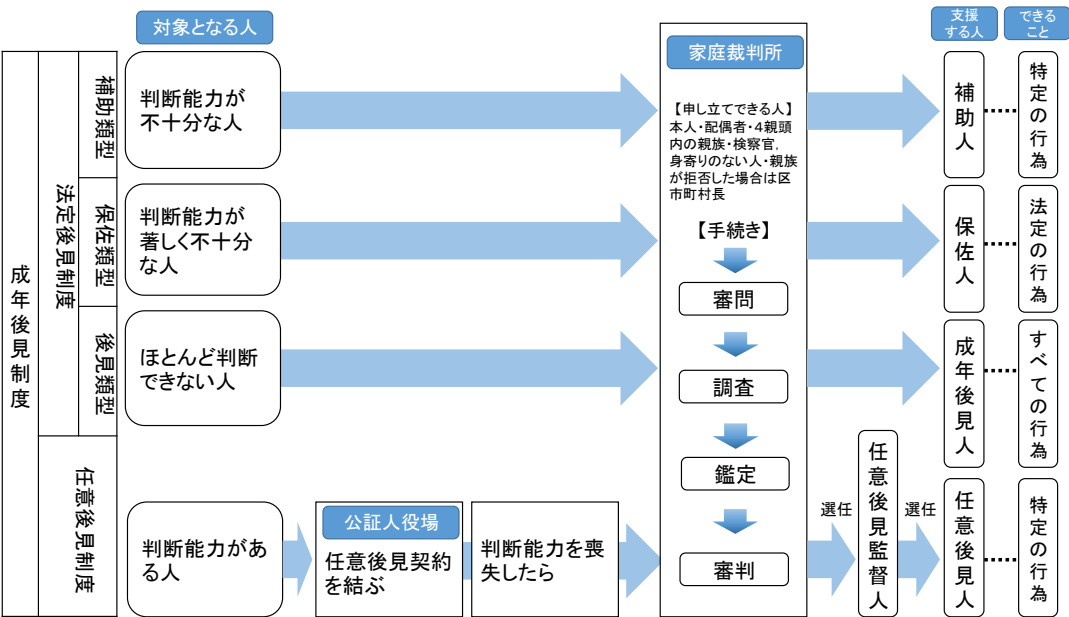
2. 成年後見制度の概要²⁾

認知症、知的障害、精神障害等のために判断能力が十分でない人に対して、本人の権利を守る援助者を選任し、財産管理や身上監護に関する契約等の法律行為全般を支援する制度である。法定後見制度は、家庭裁判所によって選任された成年後見人等（成年後見人、保佐人、補助人）が、本人の利益を考えながら、本人に代わって契約などの法律行為をしたり（代理権）、本人が自分で法律行為を行うときに同意を与えたり（同意権）、本人が成年後見人等の同意を得ないで行った不利益な法律行為を後から取り消したり（取消権）することによって、本人を保護・支援する制度であり、任意後見制度は、本人に十分な判断能力があるうちに、将来、判断能力が不十分な状態になった場合に備えて、予め自ら選んだ代理人（任意後見人）に、自分の財産管理・身上監護に係る法律行為の代理権を与える契約（任意後見契約）を公証人の作成する公正証書によって締結しておく制度である（図1）。

法定後見には、後見、保佐、補助の3類型があり、「判断能力を欠くのが通常の状態の場合（自己の財産を管理・処分できない、日常的に必要な買い物も自分ではできない）」には後見人を立て、後見人は包括的な代理権と取消権を行使することができる。「判断能力が著しく不十分な場合（自己の財産を管理・処分するには常に援助が必要）」には保佐人を立て、保佐人は特定の事項（民法13条1項に掲げる借金、訴訟行為、相続の承認・放棄、新築・増改築等）について、同意権と取消権を行使することができる。また、当事者の申し立てにより、特定の法律行為（預金の管理、財産管理、介護契約、入院契約など）について、保佐人に代理権を与えることができる。「判断能力が不十分な場合（自己の財産を管理・処分するには援助が必要な場合がある）」には補助人をたて、補助人は当事者の申し立てにより、特定の事項の一部について、同意権・取消権を行使することができる（図1）。ただし、後見人等が行使しえる代理権は財産管理と身上監護に関することに限定されており、医療行為の同意はできない。身寄りのない人の入院及び医療に係る意思決定が困難な人への支援についてはガイドライン³⁾が作成されている。

なお、現行の制度については、①利用動機の課題が解決しても、判断力が回復しない限り利用をやめることができない、②成年後見人に包括的な取消権、代理権があり、本人の自己決定が必要以上に制限される場合がある、③本人の状況の変化に応じた成年後見人等の交代が実現せず、本人がそのニーズに合った

保護を受けることができない、④任意後見契約の本人の判断力が低下した後も適切な時機に任意後見監督人の選任申立てがされない、等の問題が指摘されており見直しが検討されている⁴⁾。



文献

1) 厚生労働省：日常生活自立支援事業。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/chiiki-fukusi-yougo/index.html（検索日：2024 年 10 月 25 日）

2) 厚生労働省：成年後見はやわかり．成年後見制度とは．<https://guardianship.mhlw.go.jp/personal/>
（検索日：2024 年 10 月 25 日）

3) 厚生労働省：成年後見はやわかり．地域の関係機関のみなさまへ（医療機関等）．
<https://guardianship.mhlw.go.jp/organization/medical/>（検索日：2024 年 10 月 25 日）

4) 法務省：成年後見制度の見直しについて（法制審議会第 199 回会議配布資料）
<https://www.moj.go.jp/content/001413272.pdf>（検索日：2024 年 10 月 25 日）

検索日

2024 年 10 月 25 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5C-3

高齢者虐待防止法は高齢者の虐待防止にどのように役立てられているか

ステートメント

高齢者虐待防止法は、高齢者虐待の防止に関する国・地方公共団体・国民等の責務、虐待を受けた高齢者に対する保護のための措置、養護者の負担軽減など養護者による高齢者虐待の防止に資する支援のための措置などを定めることによって、高齢者の虐待防止と養護者に対する支援等に関する施策を促進している。

解説・エビデンス

「高齢者虐待の防止、高齢者の養護者に対する支援等に関する法律」（以下、高齢者虐待防止法）は、平成 17（2005）年 11 月に成立し、平成 18（2006）年 4 月に施行された法律である。本法の目的は、高齢者虐待の防止等に関する国・地方公共団体・国民等の責務、高齢者虐待を受けた高齢者に対する保護のための措置、養護者の負担の軽減を図ること等の養護者に対する養護者による高齢者虐待の防止に資する支援のための措置等を定めることにより、高齢者虐待の防止、養護者に対する支援等に関する施策を促進し、もって高齢者の権利利益の擁護に資することにある¹⁾。高齢者虐待は「養護者による高齢者虐待」と「養介護施設従事者等による高齢者虐待」に分類される。ここで言う「養護者」とは、高齢者の世話をしている家族・親族・同居人等を言い、「養介護施設従事者等」とは、老人福祉法及び介護保険法に規定する「養介護施設」又は「養介護事業」の業務に従事する職員を言う。また、高齢者虐待とは、「高齢者が他者からの不適切な扱いにより権利利益を侵害される状態や生命、健康、生活が損なわれるような状態に置かれること」と定義され、表 1 に示す 5 類型に分類されている²⁾。この法律によって、1)虐待を受けていると思われる高齢者を発見した者は、その重症度に応じて、市町村（地域包括支援センター）へ通報する義務または努力義務があること、2)虐待の防止、高齢者の保護、虐待者の支援については、市町村が第一義的に責任を持つこと、3)虐待であるか判別しがたい場合であっても、市町村は高齢者の権利が侵害されたり、生命や健康、生活が損なわれたりするような事態が予測される場合には、高齢者虐待防止法の取扱いに準じて、必要な援助を行っていく必要があること、が定められている。また、厚生労働省では、毎年、「高齢者虐待防止法に基づく対応状況等に関する調査結果」を報告しているが、令和 4（2022）年度分の調査結果を見ると、「養護者による高齢者虐待」の被虐待者（要介護認定を受けている者）の 73.5%、「養介護施設従事者等による高齢者虐待」の被虐待者の 94.3%が「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上であると報告されている。認知症であることが被虐待者になるリスクを高める重要な要因になっているものと推測される。

表 1. 虐待の 5 類型

類型	内容
身体的虐待	高齢者の身体に外傷が生じ、又は生じるおそれのある暴力を加えること。

介護・世話の放棄・放任	高齢者を衰弱させるような著しい減食，長時間の放置，養護者以外の同居人による虐待行為の放置など，養護を著しく怠ること．
心理的虐待	高齢者に対する著しい暴言又は著しく拒絶的な対応その他の高齢者に著しい心理的外傷を与える言動を行うこと．
性的虐待	高齢者にわいせつな行為をすること又は高齢者をしてわいせつな行為をさせること．
経済的虐待	養護者又は高齢者の親族が当該高齢者の財産を不当に処分すること，その他当該高齢者から不当に財産上の利益を得ること．

文献

- 1) E-GOV 法令検索：高齢者虐待の防止，高齢者の養護者に対する支援等に関する法律.
<https://laws.e-gov.go.jp/law/417AC1000000124>（検索日：2024 年 11 月 11 日）
- 2) 厚生労働省：高齢者虐待防止の基本. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/1.pdf>（検索日：2024 年 11 月 11 日）.
- 3) 厚生労働省：法律に基づく対応状況等に関する調査結果，及び高齢者虐待の状況等を踏まえた対応の強化について. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_22753.html（検索日：2024 年 11 月 11 日）.

検索日

2024 年 11 月 11 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5D-1

若年性認知症とは何か

ステートメント

若年性認知症とは 65 歳未満で発症した認知症者のことで、原因疾患としては認知症全体と同様、Alzheimer 型認知症が最多である。

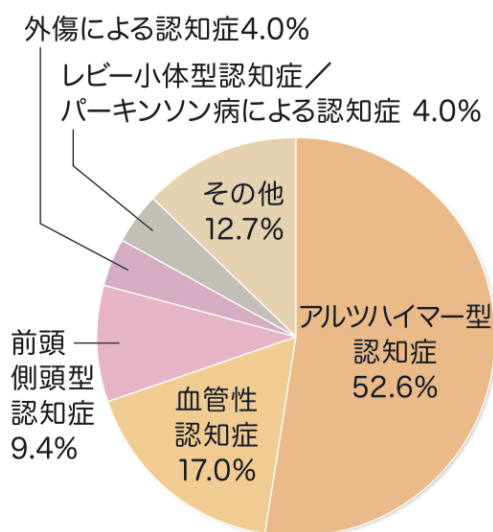
解説・エビデンス

若年性認知症とは 65 歳未満で発症した認知症者のことをさす。令和 2 年 3 月に発表されたデータによれば若年性認知症者数は 35,700 人で人口 10 万人あたり 50.9 人であった。原因疾患で最も多かったものは Alzheimer 型認知症で全体の約半分をしめ、血管性認知症、そして前頭側頭型認知症が続いている（図参照）。症状に気づいた平均年齢は 54.4 歳であった。

一般的な高齢者の認知症とは異なる点が少なくない。患者は男性に多く、主介護者が配偶者に集中しがちであり、時に高齢の親になることもある。また主たる介護者が自身の両親や義理の両親など同時に複数人の介護をせねばならない状況にもなりうる。働き盛りの年代での発症であり経済的な問題が大きく、子供の養育、教育、結婚など親が最も必要とされる時期とも重なり、家庭内での課題が多いことも特徴である。

このような特性を持つ若年性認知症の診断や診断後支援については、認知症施策推進総合戦略において「都道府県ごとに若年性認知症の人やその家族からの相談の窓口を設置し、そこに若年性認知症の人の自立支援に関わる関係者のネットワークの調整役を担う者を配置することで、若年性認知症の人の視点に立った対策を進める」とされ、これに基づき 全国で 505 箇所（令和 5 年 10 月現在）設けられている認知症疾患医療センターや各都道府県の定める相談センターでの支援が受けられる体制が構築されている（<https://y-ninchisyotel.net/contact/>で参照可能）。症例数は限られているが、1 例ごとに介護者の属性や生活環境、経済状況も異なり、個別の対応がより求められる点も若年性認知症の特徴である。

若年性認知症の原因となる疾患



文献

- 1) 若年性認知症ハンドブック 若年性認知症と診断を受けた本人と家族が知っておきたいこと 認知症介護研究・研修大府センター 令和4年3月(改訂5版)
- 2) 日本医療研究開発機構(AMED)認知症研究開発事業報告書「若年性認知症の有病率・生活実態把握と多元的データ共有システム」(2020年3月)

検索日

2024年6月22日

検索式

ハンドサーチ

BQ5D-2

若年性認知症者の就労継続支援はどのようになされるべきか

ステートメント

若年性認知症の就労支援は、柔軟な働き方の調整や職場全体での理解促進が必要であり、適切な福祉サービスの利用と経済的支援を通じて、本人が社会参加を継続できる環境を整えることが重要である。

解説・エビデンス

若年性認知症者に対する就労支援は、その人のアイデンティティの保持と社会参加の維持を中心に考慮すべきである。なぜなら働くことは単に経済的な理由だけでなく、自己の役割を確認し、生きがいを持つための重要な手段であるからである。実際の若年性認知症の就労支援は、個別の状況に応じた柔軟で多角的なアプローチが求められる。

まず、診断を受けた本人が、その持てる能力を最大限に活かしながら現在の職場で可能な限り就労を継続できるよう、勤務時間の短縮やシフトの調整、配置転換などの柔軟な働き方を提案することが重要である。これにより、本人の残存能力を最大限に活かしながら、職場への貢献を続けることが可能となる。また、職場全体での支援体制を強化するために、上司や同僚に対して若年性認知症に関する正しい知識を普及する研修や情報提供を実施し、職場の理解と協力を得ることが不可欠である。これにより、本人が安心して働き続けられる環境を整えることができる。

若年性認知症の進行に伴い、職場での業務が困難となった場合には、早期に適切な就労継続支援事業所や障害者職業センターと連携を図ることが必要である。これにより、新たな職場環境への移行がスムーズに行われ、本人が社会的に孤立することを防ぐことができる。特に、障害者雇用枠を活用した再就職支援や、福祉的就労への移行を促進するための支援を提供することが、本人の社会参加を維持し、生活の質を向上させる鍵となる。

経済的支援も欠かせない要素である。若年性認知症は働き盛りの年代で発症することが多く、家計への影響が大きい。したがって、障害年金や自立支援医療制度の利用を含む経済的支援策を早期に整えることが、本人とその家族の生活を安定させるために不可欠である。これにより、経済的不安からくるストレスを軽減し、本人の生活の質を維持することができる。

これらのプロセスを進めていく上で、若年性認知症支援コーディネーターの役割は極めて重要である。コーディネーターは、本人や家族、職場、医療機関、福祉機関との連携を通じて、円滑な就労支援を提供し、本人が自分らしい生活を継続できるよう支援する。また、支援対象者が地域社会で孤立しないよう、認知症カフェの運営や地域活動への参加を促進する役割も担っている。これにより、本人が社会とのつながりを維持し、地域での居場所を確保することが可能となる。

支援の過程では、本人や家族との継続的なコミュニケーションが不可欠である。家族の意向を尊重しつつ、本人が安心して働ける環境を整えることが、長期的な就労継続を可能にする。また、仲間との関わりを通じて得られる有能感や役割の認識も、若年性認知症の人にとって重要な要素となる。

若年性認知症の就労支援には、多方面からのアプローチと関係機関の連携が不可欠である。本人の能力を最大限に引き出し、社会参加を支えるための包括的な支援体制を整備することが求められる。

文献

- 1) 若年性認知症支援コーディネーター就労支援事例集＜平成 30 年度 厚生労働省老人保健健康増進等事業＞
- 2) 前田隆行 若年性認知症の人の就労と社会参加権利 医学のあゆみ 2021;278: 1044-1049.
- 3) 横山和樹ら 就労継続支援事業所における若年性認知症の人への就労支援 日本認知症ケア学会誌, 2023;21:544-553.

検索日

2024 年 6 月 22 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5D-3

若年性認知症者の生活支援について利用できる制度や相談窓口にはどのようなものがあるか

ステートメント

各都道府県に設置された相談窓口を通じて、そこに配置された若年性認知症支援コーディネーターに関係機関への調整を依頼することができる。さまざまな制度も整備されているため、本人の視点に立ったサポートを利用する。

解説・エビデンス

若年性認知症では、就労・育児・経済的負担など高齢者と異なる課題が多くみられるため、若年性認知症の人を対象にした専門的な相談窓口や支援制度が設置されている。

【支援制度】

就労中に若年性認知症の診断を受けた場合、さまざまな経済的なサポートが利用できる。認知症で通院している場合、自立支援医療制度により医療費の自己負担が軽減されることがある。市区町村窓口に申請してこの制度を利用することにより、医療費の自己負担は原則1割になる。また、年齢や所得によって異なるが、高額療養費制度により、医療費の支払いが自己負担限度額の上限を超えた場合に、超過分の払い戻しを受けることもできる。抗アミロイドβ抗体療法などを受ける際にはこうした制度は活用できる。65歳未満の発症が多いとされる前頭側頭葉変性症に関しては、難病法に基づく指定難病に指定されているため、一定の医療補助がある。ただし、前頭側頭型認知症および意味性認知症のタイプに該当する人のみとなっている（進行性非流暢失語症タイプは該当しない）。

全国健康保険協会または健康保険組合に加入している被保険者本人が認知症により休職した場合には傷病手当金を受け取ることができる。療養中であって労務不能がある日が継続して3日を超え、4日目以降は給料を支給されていない被保険者は、1年6か月間の間、1日につき標準報酬日額の2/3の金額を受け取ることができる。

初診日を6か月経過した時点で精神障害者保健福祉手帳の申請が可能となる。これは、精神保健福祉法によって定められている制度であり、一定程度の精神障害の状態にあることが認定されれば、手帳交付によって種々のサービスが受けられる。全国一律で受けられるサービスと、地域・事業者によって受けられるサービスがあり、前者には、所得税・住民税・相続税の控除、自動車税・自動車取得税の軽減、公共料金の減免、生活福祉資金貸し付けなどがあり、後者には、鉄道・バス・タクシーの運賃割引、携帯電話料金・上下水道料割引、公共施設の入場料割引、福祉手当・生活保護の障害者加算、公営住宅の優先入居などがある。精神障害者保健福祉手帳は市区町村窓口申請する。

初診日より1年6か月以降あるいは、それ以前でも症状が固定していれば、国民年金や厚生年金の加入者は障害年金の申請を行うことができる。障害認定日に障害等級に該当すれば、初診日に加入している年金により障害年金が受給できる。障害の等級が3級よりも軽い場合には障害年金を受け取ることはできないが、初診時が厚生年金加入期間の人は障害手当金を一時金として受け取ることができる。

そのほか、生命保険等の高度障害特約による保険金の請求や、所定の高度障害と認められれば住宅ローンの団体信用生命保険によるローン残債の弁済など、民間の保険にも利用可能なものがあるため、契約書を

確認する必要がある。しかしながら、このような制度を利用しても、生活の困窮が避けられないことが多い。子供が就学中であれば、児童扶養手当や就学援助制度も条件によっては利用可能となる。

介護保険のサービスの場合、40歳以上であれば第2号被保険者の特定疾病に該当するため、介護保険制度による各種のサービスが利用できる。しかしながら、デイサービスなどの各種サービスが高齢者を想定した内容で運営されているため利用しにくい実情がある。40歳未満の場合、介護保険制度の利用はできない。その他、社会的な交流を促す本人・家族のための交流会や認知症カフェなども地域によって整備されているところも増えている。

このように、さまざまな支援制度が整備されているが（詳しくは文献1,2を参照）、頻繁にアップデートされたり、地域によっても支援内容が異なるなど非常に複雑であるため、詳細については、下記のように若年性認知症支援コーディネーターなどに相談するとスムーズである。表1に支援制度の概略を示す。また図1は、若年性認知症の症状の進行度に応じた適切なサービス利用の目安について示す。

【相談窓口】

厚生労働省は、平成21年度より若年性認知症コールセンターを認知症介護研究・研修大府センターに設置し、相談者の支援や資料集などの情報提供を開始した。さらに、平成27年に若年性認知症の人のニーズに合った関係機関やサービス担当者との調整役として若年性認知症支援コーディネーターを各都道府県（一部指定都市）に1名以上配置した。これらの窓口を通じて、若年性認知症の人の視点に立った支援が受けられるように整備されている。平成30年4月には、「全国若年性認知症支援センター」が開設された。同センターは、若年性認知症支援コーディネーターからの相談を受けたり、企業や業界に対して啓発を行うなど、全国の若年性認知症支援を推進する役割を担う。同センターから、本人・家族向けに「若年性認知症ハンドブック（第5版）」²⁾、相談者向けに「若年性認知症ガイドブック（第5版）」³⁾が発行されている。これらのガイドブックにも記されているように、認知症の疾患特性から、情報交換やピアカウンセリング、介護家族の家族会への参加、本人会議への参加、各地で設置されている認知症カフェの活用などの社会参加を行っていくことは重要である。表2に相談窓口のリストを示す。

表1. 利用できる支援制度

経済的支援
医療費の減免：自立支援医療、高額療養費制度、特定医療費助成制度（指定難病） 傷病手当金 精神障害者福祉手帳取得 障害年金 住宅ローンの返済免除（団体信用生命保険の特約による） 保険金の請求（高度障害保険金） 子どもの就学支援：児童扶養手当、就学援助制度
介護・福祉のサービス
介護保険サービス（40歳以上の場合）
社会的交流

当事者や家族の交流の場
認知症カフェ

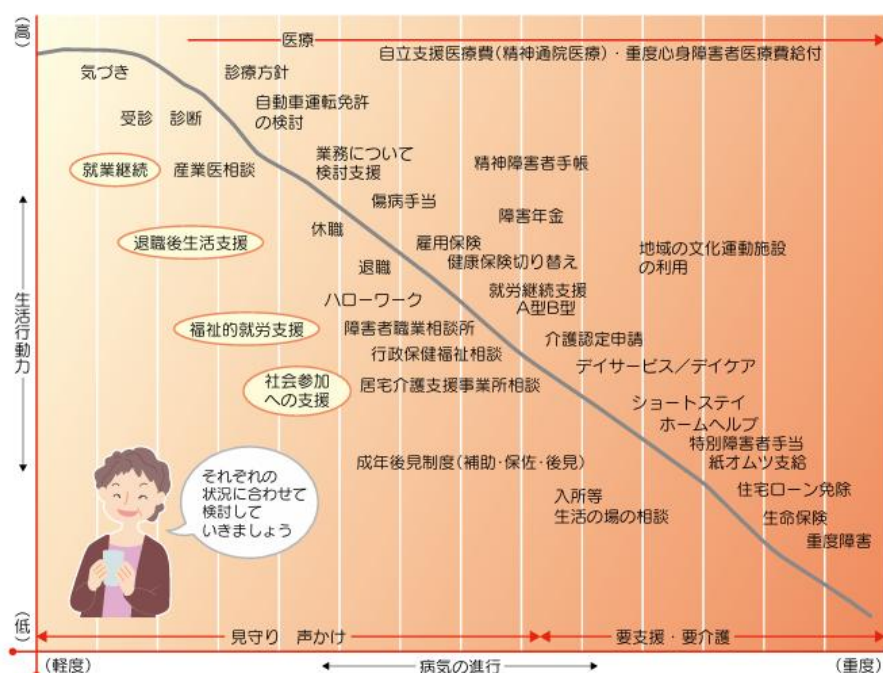


図1 若年性認知症進行にともなう各種サービス利用の目安（札幌市 若年性認知症の人と家族への支援の手引きより 2018年10月発行）

表2 若年性認知症者を支える主な相談窓口

若年性認知症支援コーディネーター

ニーズに合った関係機関やサービス担当者との調整役。

都道府県ごと（一部指定都市）に相談窓口が設置されており、コーディネーターが配置されている。コーディネーターの主な役割は下記の通りである。

- 若年性認知症の人やその家族、職場等からの電話等による相談窓口
- 適切な専門医療へのアクセスと支援の継続
- 利用できる制度・サービスの情報提供
- 関係機関との連絡調整

全国各地の相談窓口の website : <https://y-ninchisyotel.net/contact/>

若年性認知症コールセンター

若年性認知症の電話無料相談を行っている。就業時間後に相談できるように、週に1日のみ19時まで相談を受け付けている（令和7年5月現在）。ただし、全国に相談窓口が設置されたため、本人・家族からの相談件数は減っている。各都道府県のコーディネーターや行政担当者からの相談業務も行っている。

website : <https://y-ninchisyotel.net/>

若年認知症サポートセンター

若年認知症の人と家族へのサポート活動を推進している NPO 法人。若年認知症にかかわる医療・福祉・行政・NPO 等関係者のネットワークをはかりながら、本人及び家族が尊厳を保ち、安心して暮らせる社会の実現をめざして作られた。

若年認知症に関する知識、相談先、近くの家族会の連絡先などの情報提供を行っている。

若年認知症サポートセンターの website : <http://jn-support.com/>

地域包括支援センター

市町村が設置主体となって設置された介護相談の窓口。日常生活圏域ごとに設置されており、きめ細やかに相談できる。介護保険制度などについて相談が可能。

公益社団法人 認知症の人と家族の会

全国に支部があり、電話相談や交流会などを行っている。

website : <http://www.alzheimer.or.jp/>

文献

- 1) 柏木一恵, 繁信和恵 若年性認知症者のための支援制度の使い方 老年精神医学雑誌 34, 52-59, 2023
- 2) 若年性認知症ハンドブック 若年性認知症と診断を受けた本人と家族が知っておきたいこと 認知症介護研究・研修大府センター 令和 4 年 3 月 (改訂 5 版)
- 3) 若年性認知症支援ガイドブック 相談を受ける人が知っておきたいこと 認知症介護研究・研修大府センター 令和 4 年 3 月 (改訂 5 版)

検索日

2024 年 6 月 8 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5D-4

若年性認知症者およびその家族の心理的支援はどのようになされるべきか

ステートメント

本人および家族がかかえる若年性認知症者特有の課題に多職種で包括的に支援することが重要である。ダブルケアを抱える人やヤングケアラーに対する多職種での連携や早期の対応は喫緊の課題である。

解説・エビデンス

【本人支援】

認知症の診断を受けた時、認知症者自身も、「自分に何が起きているのだろうか、これからどうなるのだろうか、家族に迷惑をかけてしまうのではないか」と大きな不安を抱えている。これまで同様の仕事や趣味活動の継続が難しくなり、家庭・社会の中での居場所がなくなったような気持ちになることで、自信や自尊心を失いがちになる。そのことが、家族や周囲への暴言・暴力などにもつながりかねない。こうした認知症者への心理的な支援としては、本人の話を聞くことがまず重要である。診断を受けたときの気持ち、認知症という病気に対する理解、今後の生活に対する不安や希望、家族への思いについて、丁寧に尋ねる。支援者は本人の気持ちを聞き取り、治療についての不安、就労継続・再就職といった経済面への支援や、当事者同士がつながる居場所づくり・ボランティア活動の機会の提供といった社会参加への支援などを試みる。支援の過程では、本人が主体的に考え、その自己決定を支援していくことが重要である。そして、居場所を見つけ、仲間と出会い、その場において自分の役割があり、有償・無償にかかわらず可能な限り働くことができるように本人と一緒に検討する。

若年者の場合、介護保険制度を利用したとしても、高齢者向けに運営されているデイケアやデイサービスに馴染まないことが多い。東京都では、若年性認知症本人の居場所づくりに主眼を置いて、実践事例を紹介したガイドブックを作成しており、事業所などが若年性認知症者の受け入れの時の注意すべきポイントが詳細に述べられている¹⁾。こうしたものも参考にしたい。

昨今は、若年性認知症に特化した自助グループなどの活動も増えており、情報交換や孤立感の解消に活用される。この中には、当事者交流会も含まれており、各地で開催されている。「公益社団法人 認知症の人と家族の会」のHPにおいても、全国各地で開催されている若年性認知症の方を対象にした本人のつどいの案内が掲載されており、仲間づくり、情報交換、勉強会などを目的に多くの人が参加している²⁾。

近年になり、認知症と診断された人による本人ミーティングが各地で開催されるようになった。こうした中で、認知症の本人が「希望大使」として厚生労働省より任命され、国が行う認知症の普及啓発活動への参加・協力に取り組んでおられる。

【家族支援】

働き盛りで発症する場合の特有の問題として、経済的な変化も配偶者を含めた家族の不安に大いに影響を与える。認知症当事者が生活費を稼いでいた場合、本人の収入減や退職などによって、収入が激減したり、あるいは配偶者が働かなければならなくなることもある。逆に配偶者が就業して生活を支えていた場合は、認知症者のケアの担い手が不足する。こうした生活面における変化は配偶者にとっても大きな心理的ストレスであり、介護負担と相まって多くが抑うつ状態に陥るとも言われている。それゆえに配偶者への支援

では、認知症者の介護に関する情報だけでなく、配偶者自身や子供も含めた生活を継続していくための経済的・社会的な支援についての情報の提供が必要である。

前項にのべた公的な支援のみならず、「認知症の人と家族の会」や各地域の家族会に参加して孤立感を軽減し、仲間や支援者がいると感じることが、介護家族にとっても重要である。

昨今問題になっているダブルケアに関して、狭義のダブルケアの定義では、育児と介護の同時進行を意味するが、これ以外にも、患者本人あるいは配偶者自身の高齢の親の介護も抱えていることも多い³⁾。昨今の状況として、晩婚・晩産化、兄弟姉妹の数の減少や近所の助け合いの減少などが、こうしたダブルケアラーの増加の要因となっている。行政においては、これまで介護・育児と縦割りで使いにくかった制度の柔軟な運用、子育て・高齢者支援の担当者のダブルケア対応力向上、そしてピアサポーター養成といった多面的な側面から、支援の際にダブルケア視点を浸透させていく必要がある。

働き盛りの年代の親の認知症発症により、子どもも大きく影響を受ける。昨今では、親を介護する子供たちについても若者ケアラー、あるいはヤングケアラーとして支援の重要性が指摘されている。彼らは、仕事や学業、課外活動、友だち付き合いなどを制限し、健常な方の親と協力して介護を担っている。仕事・学校で遅刻や欠勤（欠席）が目立つようになったり、成績が低下したり、自身と同世代の人の生活を比べて不公平感を感じ塞ぎ込んだりすることがある。また、こうした生活の中で成育していくと、SOSを出すことさえ思いつかないこともある。親に代わって買い物をしていたり、弟や妹の世話をしていたり、あるいは徘徊する親に付き添っていたり、という状況を地域で見つけたら、周囲は積極的に介入していくことが必要である。学校や職場など周囲の人が彼らの変化に気づき、必要な公的・インフォーマルな支援につなげることが重要である。

子供が就学している場合には、進学希望が経済的に閉ざされたりすることもある。そういった場合には、児童扶養手当や就学援助制度、奨学金なども条件を満たせば活用できる。学校関係者、医療、介護が多職種で連携することで、こうしたヤングケアラーを支援していく必要がある。厚生労働省では、令和3年よりヤングケアラーの支援に向けた福祉・介護・医療・教育の連携プロジェクトを開始している。こども家庭庁でも、ヤングケアラーの特設サイトを設け、啓発を行っている⁴⁾。同サイトでは、都道府県別に相談窓口を検索できるようになっている。

若者ケアラーやヤングケアラー同士が交流できる場はまだ少ないため、そういった場をつくり、彼らが思いを共有できるようにすることも求められる。厚生労働省が支援して、オンライン交流イベントなども開催されるようになった。若いケアラーはITを使うことに抵抗がないため、こうした特性を生かして交流の場を設けていくことも、彼らの支援へとつながっていく。

文献

- 1) 東京都福祉保健局：若年性認知症の本人の通いの場をつくるガイドブック 事業所における実践ポイント 2020 年 3 月，
https://www.fukushi.metro.tokyo.lg.jp/zaishien/ninchishou_navi/torikumi/manual_text/jakunen_guidebook/index.html（2025 年 5 月 6 日閲覧）
- 2) 公益社団法人 認知症の人と家族の会 <https://www.alzheimer.or.jp/>（2025 年 5 月 6 日閲覧）
- 3) 相馬直子 育児・介護の同時進行「ダブルケア」の現状と課題 日本認知症ケア学会誌，21，418—424，2022

- 4) こども家庭庁 ヤングケアラー特設サイト <https://kodomoshien.cfa.go.jp/young-carer/> (2025 年 5 月 6 日閲覧)

検索日

2024 年 6 月 9 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5E-1

認知症と診断した場合、運転免許を保持している人や家族への対応はどのようにすべきか

ステートメント

本邦では公安委員会からの依頼による運転免許に関する診断書作成において、Alzheimer 病、血管性認知症、Lewy 小体型認知症、前頭側頭型認知症の 4 大認知症と診断されれば、運転が禁止となる。道路交通法上の認知症とは、介護保険法第 5 条の 2 に規定される認知症であり、日常生活に支障を来すレベルであることに注意しなければならない。運転中断に際しては、認知症の人の生活環境に配慮した心理教育が望まれる。

解説・エビデンス

医師が運転適否に関する診断書作成を行う場合とは、①75 歳以上の免許更新で第一分類と判定された場合にかかりつけ医に課される診断書作成、②主治医やかかりつけ医以外の専門医や認知症疾患医療センターの医師が一定の病気が疑われ、運転能力に問題があると警察機関から応需を受ける臨時適性検査における診断書作成、③認知機能検査の代償としての診断書作成時に疾患と運転能力について診断書作成が求められる場合である¹⁾。日本医師会ではかかりつけ医向け認知症高齢者の運転免許更新に関する診断書作成の手引き²⁾が作成されている。かかりつけ医とは、1 年以上定期的に診察を行っている医師を指し、患者の心身の状態、生活状況を可能であれば家族からも情報を集めが可能な場合であり、それ以外は認知症専門医や認知症疾患医療センターへの紹介が推奨されている。なお、公安委員会に求められる運転免許に関する診断書作成とは、運転能力そのものではなく、認知症であるかどうか、の判断であり、特に Alzheimer 病、血管性認知症、Lewy 小体型認知症、前頭側頭型認知症の 4 大認知症では、運転は禁止となる。また、道路交通法上の認知症とは、医学的診断基準の認知症ではなく、介護保険法第 5 条の 2 に規定される認知症を指すものであり、これは II b 以上レベルの日常生活に支障を来すレベルであることに注意しなければならない³⁾。道路交通法は数年おきに改正されており、最近では 2022 年 5 月 13 日から高齢ドライバーの事故対策として新たな改正道路交通法が施行された。新制度の大きな変更点として以下の 4 点があげられる。1 点目は、一定の違反や事故歴のある人を対象に実車試験が導入された⁴⁾。2 点目は、認知機能検査が簡素化され、その判定も従来の 3 区分（第 1 分類：認知症の恐れあり、第 2 分類：認知機能低下の恐れあり、第 3 分類：認知機能低下の恐れなし）から 2 区分（認知症の恐れの有無）に変更された。従来の 3 区分のうち、第 2 分類（おおむね MCI 相当）と第 3 分類（おおむね健常範囲）とが厳密に区別されないため認知症とまでは言えないが、MCI レベルの高齢者の運転対策が懸念されるところである。3 点目は自動ブレーキなどがついた安全運転サポート車（サポカー）限定した免許が創設された。4 点目は、第 1 分類と判定された場合以外で免許の取消などの事由となる「運転が危険」と判断された場合、警察から本人に対して一定の病気などに該当すると認知されれば、医療機関に対し運転の可否に関する診断書提出命令を出せる適応が拡大されるようになった⁴⁾。したがって、これまで地域包括支援センターの職員などが地域で運転が危険な高齢者に気づいて警察に相談しても、免許の可否や運転能力の判定にはつながらなかったが、今回の法改正により家族や地域包括支援センター職員の通報や相談により、免許センターがかかりつけ医に対して診断書の提出を命令できるようになった。なお、診断書作成において、4 大認知症ではなく、「その他の認知症」が選択した場合、公安委員会は運転免許更新の可否が判断できず、再度認知症の原因

診断を求めて、法的に行う臨時適性検査を導入する場合もあり、注意を要する。運転中断を医師が行う場合には、患者への生活環境やライフスタイルの変更など大きな影響が起こりえるため、荒井の作成したマニュアルを参考に、認知症の人の生活環境にも配慮した生活指導や心理教育が望まれる⁵⁾。

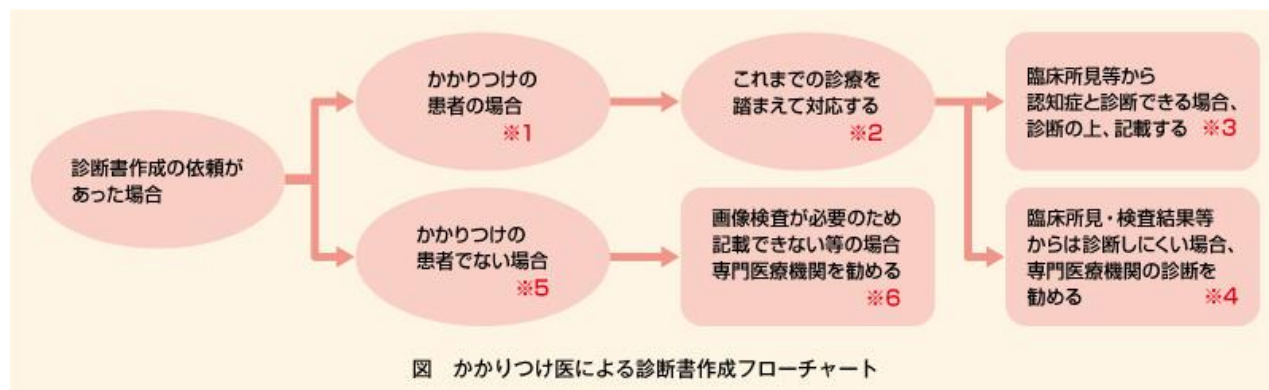


図 1：かかりつけ医による診断書作成フローチャート（日本医師会）

かかりつけ医向け認知症高齢者の運転免許更新に関する診断書作成の手引き

https://www.med.or.jp/dl-med/doctor/ninmen/20170301kaigo_tebiki.pdf

文献

- 1) 道路交通法改正（平成 29 年 3 月 12 日施行）。高齢運転者交通事故防止対策。
<https://www.npa.go.jp/koutsuu/kikaku/koureiunten/koureibunntennmatome.html>, 2017)
- 2) 日本医師会がどのように対応すべきかマニュアルを作成しているので参考にして欲しい（かかりつけ医向け認知症高齢者の運転免許更新に関する診断書作成の手引き https://www.med.or.jp/dl-med/doctor/ninmen/20170301kaigo_tebiki.pdf
- 3) 診断書記載ガイドライン <http://www.japha.jp/doc/guideline.pdf#search>
https://www.npa.go.jp/laws/notification/koutuu/menkyo/menkyo20201223_r233.pdf
- 4) 警察庁: 改正道路交通法（高齢運転者対策・第二種免許等の受験資格の見直し）の施行に向けた調査研究。 https://www.npa.go.jp/koutsuu/menkyo/kaisei_doukouhou_r02/final_report.pdf.
- 5) 荒井由美子.認知症高齢者の自動車運転を考える 家族介護者のための支援マニュアル 認知症高齢者の安全と安心のために.<http://www.nils.go.jp/department/dgp/index-dgp-j.htm>

検索日

2024 年 5 月 5 日

検索式

ハンドサーチ

BQ5E-2

認知症の背景疾患別で運転行動や事故リスクは異なるのか

ステートメント

認知症には様々な原因疾患があり、Alzheimer 型認知症、血管性認知症、Lewy 小体型認知症、前頭側頭葉変性症でも心理・行動障害には大きな差異がみられ、運転行動においてもその背景疾患により、運転行動やその特徴が異なる。交通事故や違反が認知症の早期発見・診断に繋がる場合もあるため、認知症のタイプ別の運転行動の特徴を理解することは事故予測や患者指導上も重要である。

解説・エビデンス

運転行動とは「認知—予測—判断—操作」と言った一連の行為であり、脳の機能低下を来す認知症性疾患では、認知、予測、判断、操作能力に様々は影響を及ぼし、運転能力に影響を及ぼすことは想像に難くない^{1, 2)}。認知症には様々な原因疾患があり、4 大認知症と呼ばれる Alzheimer 型認知症、血管性認知症 (VaD)、Lewy 小体型認知症 (DLB)、前頭側頭葉変性症 (FTLD) でも心理・行動障害には大きな差異がみられる。したがって、運転行動においてもその背景疾患により、運転行動やその特徴が異なることが指摘されている (表 1)。認知症のタイプ別で運転行動や危険性が検討されているのは、Alzheimer 型認知症が最も多く、それ以外はあまり検討がなされていない^{3~5)}。池田らは認知症の背景疾患により、運転行動や事故の危険性が異なることを明らかにしており⁶⁾、Alzheimer 型認知症患者では運転中に行き先を忘れてしまう、行き先を忘れてしまい迷子運転なる、視空間認知障害のため、駐車場で車庫入れを行う際の枠入れがうまく出来ず、接触事故を起こすことなどが運転行動/事故特徴として認められる。VaD 患者では意欲低下、活動性の低下からハンドル操作やギアチェンジが遅れがちになったり、ノロノロ運転など速度維持困難要因と考えられる違反や事故が認められた。FTLD 患者では、最も高い比率で事故を起こしており、その特徴として脱抑制や被影響性の亢進に伴う信号無視や注意維持困難やわき見運転による違反や追突事故が多くみられた⁷⁾。DLB 患者では車線が歪んで見えたり、注意機能の変動に影響すると思われる接触事故がみられやすかった。このように認知症の背景疾患によっても運転行動や事故特徴が異なることから、認知症の治療や生活指導に併せて事故予防や家族への生活指導に参考になるかもしれない。

表1：認知症の背景疾患と運転行動・交通事故リスク

	交通事故傾向	運転特徴
アルツハイマー病	++	運転中に行き先を忘れる・迷子運転 駐車や幅寄せが下手になる 枠入力で接触事故
血管性認知症	+	運転中に不注意・注意散漫 ハンドルやギアチェンジ、ブレーキペダルの判断・操作遅れ
レビー小体型認知症	+++	注意・集中力の変動 運転操作のムラ 幻視、錯視による急な運転操作
前頭側頭葉変性症	++++	信号無視などの交通ルール無視、わき見運転、車間距離が短くなり追突事故の増加

池田 学. 厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業 痴呆性高齢者の自動車運転と権利擁護に関する研究. 平成15～17年度 総合研究報告書(主任研究者 池田 学), 2006と著者一部改変・追記

表 1：認知症の背景疾患と運転行動・交通事故リスク

文献

- 1) 日本高次脳機能障害学会 BFT 委員会: 神経心理検査による運転評価のフローチャート 日本高次脳機能障害学会 運転に関する神経心理学的評価法検討小委員会作成.
https://www.higherbrain.or.jp/07_osirase/img/20200301_pub2.pdf.
- 2) 三村将.CNS today PP10-11 2013.Feb vol3NO1 Medical Tribune
- 3) Toepper M, Falkenstein M."Driving Fitness in Different Forms of Dementia: An Update. J Am Geriatr Soc. 2019;67(10):2186-2192.
- 4) Reger MA, Welsh RK, Watson GS, et al. The relationship between neuropsychological functioning and driving ability in dementia: a meta-analysis. Neuropsychology. 2004;18(1):85-93.
- 5) Hird MA, Egeto P, Fischer CE, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2016;53(2):713-729
- 6) 池田 学. 厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業 痴呆性高齢者の自動車運転と権利擁護に関する研究. 平成 15～17 年度 総合研究報告書 (主任研究者 池田 学), 2006
- 7) Fujito R, Kamimura N, Ikeda M, Koyama A, Shimodera S, Morinobu S, Inoue S. Comparing the driving behaviours of individuals with frontotemporal lobar degeneration and those with Alzheimer's disease. Psychogeriatrics 2016;16(1):27-33.

検索日

2024 年 5 月 5 日

検索式

dementia driving different type of dementia Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, English, from 1993/1/1 - 2024/5/30

((("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields])) AND ("automobile driving"[MeSH Terms] OR ("automobile"[All Fields] AND "driving"[All Fields])) OR "automobile driving"[All Fields] OR "driving"[All Fields] OR "drive"[MeSH Terms] OR "drive"[All Fields] OR "drives"[All Fields] OR "drivings"[All Fields])) AND ("differ"[All Fields] OR "differed"[All Fields] OR "difference"[All Fields] OR "differences"[All Fields] OR "differencies"[All Fields] OR "different"[All Fields] OR "differently"[All Fields] OR "differents"[All Fields] OR "differing"[All Fields] OR "differs"[All Fields])) AND "type"[All Fields] AND ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (1993/1/1:2024/5/30[pdat]) AND (english[Filter]))

Translations

dementia: "dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia's"[All Fields]

driving: "automobile driving"[MeSH Terms] OR ("automobile"[All Fields] AND "driving"[All Fields])) OR "automobile driving"[All Fields] OR "driving"[All Fields] OR "drive"[MeSH Terms] OR "drive"[All Fields] OR "drives"[All Fields] OR "drivings"[All Fields]

different: "differ"[All Fields] OR "differed"[All Fields] OR "difference"[All Fields] OR "differences"[All Fields] OR "differencies"[All Fields] OR "different"[All Fields] OR "differently"[All Fields] OR "differents"[All Fields] OR "differing"[All Fields] OR "differs"[All Fields]

dementia: "dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia's"[All Fields]

BQ5E-3

軽度認知障害の人への運転にはどのように対応すべきか

ステートメント

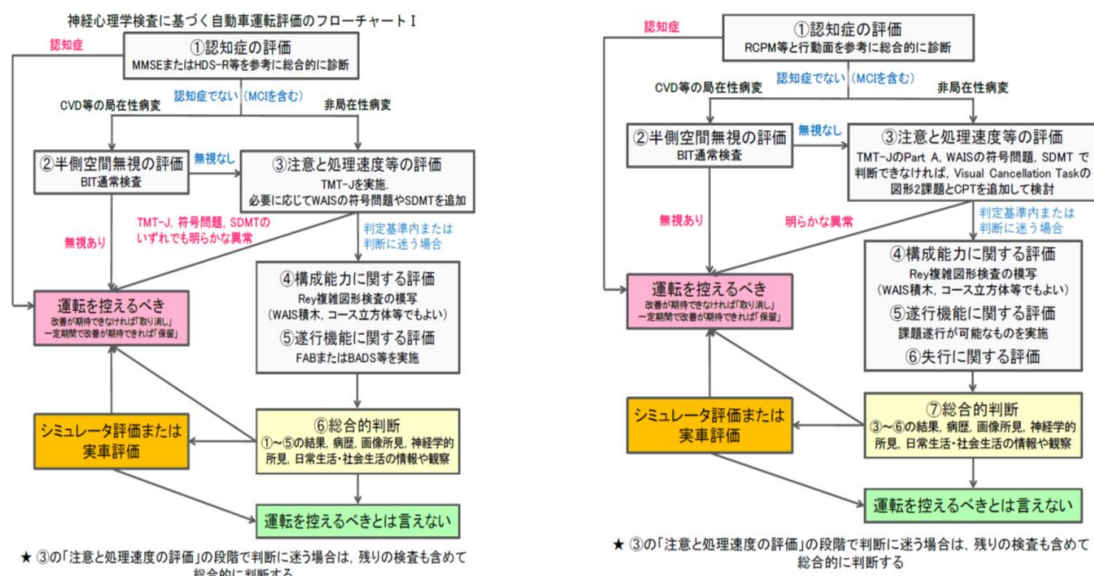
認知症の前段階とされる軽度認知障害の運転行動・評価がわが国においても重要な臨床課題である。現在、MCI は法的には免許取り消しとはならないが、AD を背景とした MCI 群では健常群と比較して運転技能が部分的に低下している、という報告がある一方、AD を含めた病因を特定しない MCI の運転研究は散見されるが限定的であり、今後は縦断的な研究の成果が待たれている。医療機関で判断に迷う場合は、最寄りの免許センターで実車試験などの施行を検討する。

解説・エビデンス

MCI はもともと早期発見により予防的介入の成果が期待され、施策的にも注目された概念である。したがって、本来の AD に進行する前段階の MCI 状態以外の多数の原因疾患を背景とする MCI をも包含していると考えられるため、その対応や解釈には注意が必要である。欧米での調査によると¹⁾、医学的理由を背景とした運転評価の 10%程度を MCI 患者がしめ、脳卒中、認知症、外傷性脳損傷に次いでいるという報告が見られる。したがって臨床場面において今後 MCI に関する運転能力評価が増大していくことが予測される。MCI に関する運転研究の対象のほとんどは AD 関連（MCI due to AD）であるが、CDR 0.5 程度では路上試験も合格でき、運転シミュレーターを用いた検討では、健常群と比較して部分的に低成績を来すものの、運転継続に支障はないといった主張と同時に、実行機能、視覚性注意、精神運動速度、Trail Making Test A&B が運転能力を予測しうるとの報告がみられる²⁾。さらに MCI レベルでは認知機能の状態以外に視覚障害、聴覚障害、睡眠障害、運動機能の低下や生活習慣の影響も大きく MCI 患者の運転継続や中止については現時点において慎重な判断が求められる。

その理由として、高齢期の運転中断は、要介護状態への移行率の高さや死亡リスクの上昇と関連するとその報告もみられており、認知症予防と同様に、MCI レベルでの運転対応や、運転寿命の延伸といった対策もみられるようになってきている。高齢者と運転中断の影響をみた報告では、米国の 65 歳以上の 690 名の健康感を 5 年間調査し、運転中止を境に健康感が急激に下がったという報告³⁾や本邦での 3556 名（平均年齢 71 歳）の介護状態と運転状況を 2 年間追跡調査結果から運転中止により介護リスクが約 8 倍高まった⁴⁾という報告や、2844 名（平均年齢 72 歳）の介護状態と運転状況を 4 年間調査した結果、運転中断により交通移動環境良好群では約 1.7 倍、運転中止（交通移動環境不足群）では約 2.2 倍介護リスクが高まったという結果であった⁵⁾。またニュージーランドにおいて運転を中断した 112 名（平均 68.8 歳）の健康度・幸福度を調査し、運転中止でも健康と幸福を維持できるという結果で、社会資源（Social Support）を受けている者やボランティアに参加している者人ほど健康度・幸福感が高いというものであった⁶⁾。現時点では高齢者にとり、運転中断は健康感の低下や介護リスクの上昇がみられることを示唆するものと、影響されないという報告もあり、運転寿命の延伸と併せて、今後さらなる検討が必要である。なお、抗アミロイド β 抗体治療薬の登場により、認知機能の悪化の抑制が見込まれることが予測され、MCI 段階での治療適応があることから、自動車運転との関係や、リスクベネフィットの検討が今後重要な臨床上の課題となりえる。

図1：神経心理検査による運転評価のフローチャート



日本高次脳機能障害学会 運転に関する神経心理学的評価法検討小委員会

図1：認知症を含めた認知機能低下を来す人の運転評価 文献7より

文献

- 1) Vrkljan BH, Myers AM, Crizzle AM, Blanchard RA, Marshall SC. Evaluating medically at-risk drivers: a survey of assessment practices in Canada. Can J Occup Ther. 2013;80(5):295-303.
- 2) Iverson DJ, Gronseth GS, Reger MA, Classen S, Dubinsky RM, Rizzo M; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: evaluation and management of driving risk in dementia: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010 Apr 20;74(16):1316-24.
- 3) Edwards JD, Lunsman M, Perkins M, Rebok GW, Roth DL. Driving cessation and health trajectories in older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64(12):1290-5.
- 4) Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Doi T. Driving and Incidence of Functional Limitation in Older People: A Prospective Population-Based Study. Gerontology. 2016;62(6):636-643.
- 5) Hirai H, Ichikawa M, Kondo N, Kondo K. The Risk of Functional Limitations After Driving Cessation Among Older Japanese Adults: The JAGES Cohort Study. J Epidemiol. 2020;30(8):332-337.
- 6) Bennetts R, Taylor JE. Health and Quality of Life Outcomes of Driving Cessation for Older People are More Complex Than We Thought. Clin Gerontol. 2022 Jul-Sep;45(4):821-832.
- 7) 日本高次脳機能障害学会 BFT 委員会: 神経心理検査による運転評価のフローチャート 日本高次脳機能障害学会 運転に関する神経心理学的評価法検討小委員会作成.
https://www.higherbrain.or.jp/07_osirase/img/20200301_pub2.pdf.

検索日

2024 年 5 月 5 日

検索式

dementia driving MCI Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, English, from 1993/1/1 - 2024/12/31

((("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields]) AND ("automobile driving"[MeSH Terms] OR ("automobile"[All Fields] AND "driving"[All Fields]) OR "automobile driving"[All Fields] OR "driving"[All Fields] OR "drive"[MeSH Terms] OR "drive"[All Fields] OR "drives"[All Fields] OR "drivings"[All Fields]) AND "mci"[All Fields]) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (1993/1/1:2024/12/31[pdat]) AND (english[Filter])))

Translations

dementia: "dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia's"[All Fields]

driving: "automobile driving"[MeSH Terms] OR ("automobile"[All Fields] AND "driving"[All Fields]) OR "automobile driving"[All Fields] OR "driving"[All Fields] OR "drive"[MeSH Terms] OR "drive"[All Fields] OR "drives"[All Fields] OR "drivings"[All Fields]

MCI: "Xian Dai Hua Gong"[Journal: __jid101484978] OR "mci"[All Fields]

■■■第 6 章■■■

Alzheimer型認知症

総説 6-1 「Alzheimer 型認知症の診療の流れ」

概念と病態

Alzheimer 型認知症は、アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) が神経細胞外に凝集して形成される老人斑と過剰にリン酸化されたタウ蛋白が神経細胞内に線維状に凝集する神経原線維変化の 2 つの病理学的変化を特徴とする Alzheimer 病 (Alzheimer's disease; AD) によって大脳皮質の神経細胞が変性・脱落し、認知症を発症した段階である。 $A\beta$ 蓄積は臨床症状が発現する約 20 年前からすでに始まっており、AD は $A\beta$ 蓄積が認められるが無症候であるプレクリニカル期とそれに続く軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) の時期を経て Alzheimer 型認知症へと進展する連続体 (AD continuum) と捉える考え方が一般的である。

Alzheimer 型認知症は主に高齢者に発症し、認知症全体の約 3 分の 2 を占める。主要症状は緩徐進行性のエピソード記憶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に進展する。視覚構成機能障害で発症する後部皮質萎縮 (posterior cortical atrophy) や失語で発症するロゴペニック型原発性進行性失語 (logopenic variant primary progressive aphasia) などの非典型例もみられる。

常染色体顕性遺伝性 AD では *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* に多数の遺伝子変異が認められており、いずれの変異も $A\beta$ 42 産生亢進を起こすことが明らかにされている。 $A\beta$ の産生増加、輸送・代謝の低下により、形成された $A\beta$ 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、MCI や認知症を発症する機序が推定されている (amyloid β -tauopathy カスケード仮説)。

診療の流れ

Alzheimer 型認知症の診断と治療は、近年の画像・体液バイオマーカー開発の進歩や疾患修飾薬の臨床への導入を受けて、変革期を迎えている。すなわち、抗 $A\beta$ 抗体薬が米国に続いてわが国でも承認され、薬物療法の治療対象が MCI 期の AD まで広がり、抗 $A\beta$ 抗体薬の使用を前提にしたアミロイド PET イメージングが保険適応となった。プレクリニカル期の AD を視野に入れた米国 Alzheimer's Association の AD 診断・ステージ分類基準が改訂され¹⁾、それを受けて International Working Group Recommendation も更新された²⁾。近い将来に期待される血液バイオマーカーの実臨床への応用など今後も国際的な潮流から目を離すことができないが、現時点でこれまで培われてきた認知症診療の基本は大きく変わることはない。患者中心に介護家族を含めて合意を得ながら診断検査法や治療法の選択を行うべきことは言うまでもない。

Alzheimer 型認知症の診断と鑑別の手順は、大きく 2 つのステップで行われる (BQ2-7 図 1 参照)。第 1 のステップは認知症と混同しやすい病態の鑑別であり、加齢性健忘、薬剤誘発性認知機能低下、せん妄、うつ病、妄想性障害、てんかん、内科的疾患 (代謝性、内分泌性、感染性、中毒性疾患など)、および脳神経外科的疾患 (正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍など) の除外診断が行われる。従来、認知症診断上除外すべき病態のひとつに挙げられていた MCI については、疾患修飾薬の適応に該当し得ることから Alzheimer 型認知症の前駆段階である可能性を念頭に置いた検討が重要である。すなわち、MCI も含めて第 2 のステップである認知症基礎疾患の鑑別へと進む。これら 2 つのステップは、詳しい病歴聴取による臨床症状・経過の把握、面接時の外観、神経学的診察、ならびに血液検査、画像検査、脳脊髄液検査、脳

波検査などの補助診断に基づいて進行する。得られた症候学的所見と検査所見を総合し、認知症以外の病態や各種の非 Alzheimer 型認知症疾患の特徴が顕著ではなく、AD に矛盾しないことを確認する。

Alzheimer 型認知症の治療には薬物療法、非薬物療法、および介護・ケアがあり、いずれも重要である。薬物療法に関しては、AD による MCI あるいは軽度 Alzheimer 型認知症の一部は抗 A β 抗体薬の適応になる場合があり、レカネマブあるいはドナネマブの最適使用推進ガイドラインを遵守の上で投与を検討する。従来、症状改善薬として用いられてきたコリンエステラーゼ阻害薬や NMDA 受容体拮抗薬は MCI 段階には保険適応がないが、Alzheimer 型認知症発症後は病期に応じて選択される。また、Alzheimer 型認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) の治療では非薬物的アプローチが優先されるが、一部の BPSD に対して非定型抗精神病薬ブレクスピプラゾールが適応承認を受けた。非薬物療法や介護・ケアも積極的に導入されるべきであり、患者の進行段階や嗜好に合わせて複合的に行われることが望ましい。例えば、地域包括支援センターを窓口とする介護福祉サービス利用による対人交流や身体活動の維持は、生活リズムの改善をもたらし、BPSD の予防や治療にも有意義なことがある。また、とくに若年性 Alzheimer 型認知症に対しては、雇用支援や障害者手帳・年金受給などの可能性を伝え、地域の若年性認知症サポートセンターに連携することも重要である。

文献

- 1) Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024; 20(8):5143-5169.
- 2) Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer disease as a clinical-biological construct-an International Working Group recommendation. *JAMA Neurol*. 2024; 81(12):1304-1311.

総説 6-2

Alzheimer 病と Alzheimer 型認知症の違いは何か

ステートメント

Alzheimer 病は脳病理に基づく病名で、Alzheimer 型認知症は臨床症状に基づく病名である。

解説・エビデンス

Alzheimer 病 (AD) は脳病理 [アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) 及びタウ蛋白 (τ) の沈着] を反映する病名であり¹⁾, Alzheimer 型認知症は緩徐進行性の記憶障害といった臨床症状に基づく病名である²⁾. AD における脳病理変化は認知症発症前から出現することから, 病期と臨床症状により無症候期 AD (preclinical AD), AD による軽度認知障害 (MCI due to AD), AD による認知症 (AD dementia) に分けられる¹⁾.

バイオマーカー分類としての AT(N)分類は, $A\beta$ 病理の A, τ 病理の T, 疾患特異性の低い神経変性 (neurodegeneration) を示す(N)からなる³⁾. $A\beta$ 病理のマーカーとしてはアミロイド PET あるいは脳脊髄液 $A\beta$ 42/40 比が, τ 病理のマーカーとして τ PET あるいは脳脊髄液リン酸化 τ が, 神経変性のマーカーとしては脳脊髄液総 τ , FDG-PET による側頭・頭頂葉の糖代謝低下及び MRI による側頭・頭頂葉の進行性萎縮が使用されている³⁾. Alzheimer 型認知症の診断において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)²⁾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¹⁾がよく用いられている。

文献

- 1) McKhann GM, Knopman DS, 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: *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-269.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Fifth Edition: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association: 2013.
- 3) Jack CR Jr, Bennett DA, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 535-562.

検索日

2024 年 10 月 26 日

検索式

Pubmed

("Alzheimer Disease/Alzheimer dementia/Dementia of Alzheimer's disease" [Mesh] AND ("diagnosis" [Mesh]))

医中誌

(Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR Alzheimer 型認知症/TH OR Alzheimer 型認知症/TI OR アルツハイマー型認知症/TI) AND (診断/TH OR 診断/TI)

BQ6-1

Alzheimer 型認知症の症候の特徴は何か

ステートメント

Alzheimer 型認知症は

- ①潜行性に発症し、緩徐に進行する。
- ②近時記憶障害で発症し、次いで見当識障害や遂行機能障害、視空間障害が加わる（健忘型）。
- ③アパシーやうつ症状などの精神症状、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。
- ④早発性症例では、視空間障害や失語症状など非健忘症状が前景に立つことが多く、非定型病型として後部皮質萎縮やロゴペニック型原発性進行性失語などがある。
- ⑤病初期から著明な局所神経症候を認めることはまれである。

解説・エビデンス

近年の研究的枠組みにおいては、Alzheimer 病 (Alzheimer's disease, AD) は疾患を特徴付ける病理変化を反映するバイオマーカー・プロフィールによって生物学的に定義され、従来の臨床診断における probable あるいは possible AD は臨床的 Alzheimer 症候群 (Alzheimer's clinical syndrome) に位置付けられるという見解がある [2018 National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) Research Framework]¹⁾。他方、International Working Group (2021) は純粋な生物学的定義の限界を指摘し、AD の臨床診断はあくまで臨床 - 生物学的に臨床表現型とバイオマーカー診断の両面から行うべきと推奨している²⁾。AD 病理の証拠があっても認知機能障害発症に対する予測精度は低く、他の脳疾患の併存病理に過ぎない場合もあり、臨床症候の正確な記述は今後も欠かせない²⁾。

1. 認知機能障害

Alzheimer 型認知症 [AD による認知症 (major neurocognitive disorder due to AD, DSM-5-TR, 20223); dementia due to AD, ICD-11, 20244)] の中核症状は潜行性に発症して緩徐に進行する認知機能障害であり、定型的病型は記憶障害が顕著な健忘型である^{2,5-7)}。記憶を内容に基づいてエピソード記憶、意味記憶、手続き記憶に分類し、保持時間に基づいて即時記憶、近時記憶、遠隔記憶に分類すると、DAT の初期には自分の体験したエピソード記憶が障害され、そのなかでも近時記憶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⁵⁻⁷⁾。DAT 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、手がかり（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⁷⁾。エピソード記憶に次いで意味記憶も徐々に障害されるが、手続き記憶は比較的末期まで保たれる。また、近時記憶とは対照的に即時記憶や遠隔記憶は早期には保たれる。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→人の順に進むことが多い。遂行機能障害は比較的早期から認められることが多く、仕事や家事などの日常生活活動に支障をきたす。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（日常的な道具を使えない）も目立ってくる⁷⁾。言語面では、語想起の困難に加え、語性錯語が認められ、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 8)。自身の認知機能低下に対する洞察力（病識）は低下する 7)。一方で周囲に合わせて応答し、記憶欠損をカバーするように振る舞う取り繕い反応が認められる 9)。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 10)。日常生活活動 (activities of daily living, ADL) の障害は複雑な手段的 (instrumental) ADL 障害に続いて基本的 (basic) ADL の障害へと進行する 6)。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、会話が通じなくなって最終的には無言となる 8)。

2. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)

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 BPSD を呈することが多い 5-7)。Neuropsychiatric inventory (NPI) を用いて評価した 48 研究のメタアナリシスでは、アパシーは 49% [95%信頼区間 (CI), 41-57%] の患者で出現する最も頻度の高い症状であり 11)、自発性低下・無関心により日常生活に支障を来すことが多い。次いでうつ 42% (95%CI, 37-46%)、興奮 40% (95%CI, 33-46%)、不安 39% (95%CI, 32-46%) が続く。別な 46 研究のメタアナリシスでは、DSM-III-R あるいは DSM-IV などの診断基準による大うつ病は 14.8% (95%CI, 11.5-19.1%) で認められた 12)。精神病症状は、55 研究のレビューによると、妄想の頻度は 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 13)。軽度認知障害から中等症以上の DAT に進行する過程で妄想、幻覚、不安、および異常行動（徘徊や繰り返し行動など）の頻度が段階的に高くなる 14)。性差に関しては 62 研究のメタアナリシスから、女性例でうつ、精神病症状、および異常行動の頻度ならびにうつ、妄想、および異常行動の重症度が高いのに対して、男性例ではアパシーの重症度が高い 15)。病理学的背景が様々な 1,808 症例の剖検脳を用いて BPSD と脳病理との関連性を検討した研究では、AD 病理の存在が多幸を除く多くの BPSD の増加と関連し、とくに妄想と幻覚ではオッズ比が 3 以上を示すことが報告されている 16)。

3. 局所神経症候

DAT では、家族性 AD 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 DAT 以外の疾患を疑う 7)。

4. 非典型例

非典型的な症候をきたす DAT、すなわち非健忘型の DAT は早発性症例の 1/3、晩発性症例の 6% を占める 17)。その中には、背景病理として AD 病理の頻度が最も高い病型である後部皮質萎縮 (posterior cortical atrophy) およびロゴペニック型原発性進行性失語 (logopenic variant primary progressive aphasia) があり、背景病理として非 AD 病理の頻度がより高い病型である行動-遂行機能障害型 (behavioral-dysexecutive variant)、大脳皮質基底核症候群 (cortico-basal syndrome)、およびその他の原発性進行性失語がある (表) 2,5,7,17)。また、病理学的研究と画像研究によってタウ病理や脳萎縮の分布・程度から、AD を定型 (typical, 46-64%)、辺縁系優位型 (limbic-predominant, 16-27%、晩発性が多く、大脳皮質症状は軽度)、海馬保存型 (hippocampal-sparing, 13-22%、早発性が多く、大脳皮質症状が目立ち進行が速い)、および最小萎縮型 (minimal atrophy, 12-18%) の 4 型に分ける亜型分類も提唱されている 18)。

表1. Alzheimer 病 (AD) の臨床病型

病型	通常型 AD (common AD phenotypes) (背景病理として AD 病理の頻度が最も高い病型)			非通常型 AD (uncommon AD phenotypes) (背景病理として非 AD 病理の頻度がより高い病型)		
	定型 AD (typical AD)	非定型 AD (atypical AD) = 非健忘型 AD				
	健忘型 AD	後部皮質萎縮	ロゴペニック型原発性進行性失語	行動-遂行機能障害型	大脳皮質基底核症候群	その他の原発性進行性失語
臨床的表現型	海馬型進行性健忘症候群	進行性の視覚機能障害±他の後部皮質の機能障害	進行性の喚語困難および復唱障害	進行性のアパシーあるいは行動面の脱抑制および常同行動あるいは進行性の遂行機能障害	進行性，非対称性の四肢の筋強剛あるいは無動，四肢ジストニア，四肢ミオクローヌス，口頬あるいは四肢失行，皮質性感覚障害，他人の手徴候	意味型原発性進行性失語あるいは非流暢型原発性進行性失語
鑑別すべき神経変性疾患	・LATE ・PART ・FTLD-Tau (AGD) ・非定型 FTLD-Tau or TDP ・非定型 LBD ・非定型 CTE ・プリオン関連疾患	・LBD ・FTLD-Tau (CBD) ・プリオン関連疾患	・FTLD-Tau (CBD) or TDP ・非定型 LBD ・プリオン関連疾患	・行動障害型：FTLD-Tau, TDP or FUS ・遂行機能障害型：FTLD, LBD, Parkinson 病, PSP, CBD, Huntington 病, など	・FTLD-Tau (CBD, PSP) ・FTLD-TDP ・非定型 LBD	・FTLD-Tau, TDP or FUS ・非定型 LBD ・プリオン関連疾患

AGD, argyrophilic grain disease; CBD, cortico-basal degeneration; CTE, chronic traumatic encephalopathy; FTLD, frontotemporal lobar degeneration;

FUS, fused in sarcoma; LATE, limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy; LBD, Lewy body disease; PART, primary age-related

tauopathy; PSP, progressive supranuclear palsy; TDP, TAR DNA-binding protein [Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of

Alzheimer's disease: Recommendations of the International Working

文献

- 1) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(4): 535-562.
- 2) Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021; 20(6): 484-496.
- 3) 日本精神神経学会 (監修), 高橋三郎, 大野裕 (監訳). アルツハイマー病による認知症又はアルツハイマー病による軽度認知障害. *DSM-5-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル*. 東京: 医学書院; 2023:670-676. (American Psychiatric Association. Major or mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition Text Revision*, Washington DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022: 690-695.)
- 4) World Health Organization, 6D80 Dementia due to Alzheimer disease. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 2024-01); <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#79502204>, Accessed on April 15, 2024.
- 5) Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):33.

- 6) Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, et al. Diagnosis of early Alzheimer's disease: Clinical practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021; 8(3): 371-386.
- 7) Wolk DA, Dickerson BC. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. Post TW (Ed). UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc; <https://www.uptodate.com>, last updated: October 08, 2021, Accessed on April 15, 2024.
- 8) Kertesz A. Language in Alzheimer's disease. Morris R, Becker JT (Eds). *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease*, Second Edition, Oxford: Oxford University Press; 2004: 197-218.
- 9) Matsushita M, Yatabe Y, Koyama A, et al. Are saving appearance responses typical communication patterns in Alzheimer's disease? *PLoS One.* 2018; 13(5): e0197468.
- 10) Singleton EH, Fieldhouse JLP, van 't Hooft JJ, et al. Social cognition deficits and biometric signatures in the behavioural variant of Alzheimer's disease. *Brain.* 2023; 146(5): 2163-2174.
- 11) Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016; 190: 264-271.
- 12) Asmer MS, Kirkham J, Newton H, et al. Meta-analysis of the prevalence of major depressive disorder among older adults with dementia. *J Clin Psychiatry.* 2018; 79(5): 17r11772.
- 13) 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): 2022-2030.
- 14) Siafarikas N, Selbaek G, Fladby T, et al. Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2018; 30(1): 103-113.
- 15) Eikelboom WS, Pan M, Ossenkoppele R, et al. Sex differences in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease dementia: a meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2022; 14(1): 48.
- 16) Devanand DP, Lee S, Huey ED, et al. Associations between neuropsychiatric symptoms and neuropathological diagnoses of Alzheimer disease and related dementias. *JAMA Psychiatry.* 2022; 79(4): 359-367.
- 17) Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol.* 2021; 20(3): 222-234.
- 18) Ferreira D, Nordberg A, Westman E. Biological subtypes of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2020; 94(10): 436-448.

検索日

2024 年 4 月 14 日

検索式

PubMed 検索 (Alzheimer Disease/Diagnosis [Majr]) AND (sign [TI] OR signs [TI] OR symptom [TI] OR symptoms [TI] OR symptomatology [TI]) 378 件ヒットした。

医中誌検索 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI) AND (特徴/TI OR 徴候

/TI OR 症状/TI) AND (診断/TH OR 診断/TI) 会議録を除くと 341 件ヒットした。
必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

BQ6-2

Alzheimer 型認知症の診断基準は何か

ステートメント

Alzheimer 型認知症の臨床診断基準としては、DSM-5-TR、NIA-AA の診断基準が推奨される。研究目的の診断基準として IWG-2 先端研究診断基準がある。

解説・エビデンス

前回の認知症疾患診療ガイドライン 2017 で推奨されていた DSM-5(2013 年)¹⁾、NIA-AA(2011 年)²⁾、IWG-2(2014 年)³⁾の診断基準は現在でも推奨される。ただし、神経変性疾患の病態タンパク質をターゲットとした疾患修飾療法の開発が進められていることを背景として進められた病理学的所見を反映するバイオマーカーについての知見を反映した追補がなされている。

2022 年に米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版の本文改訂版(DSM-5-TR)が発表された⁴⁾。認知症については DSM-5(2013 年)と比べると行動・心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia)の具体的な症状の内容を記すよう改められているが、AD 型認知症の診断基準は変更されていない【表 1】。なお、AD 型認知症の診断についての解説は改められた。バイオマーカーについて、DSM-5(2013 年)ではアミロイド病理を反映する脳脊髄液アミロイド β 、アミロイド PET の有用性について言及されていたが、タウ病理や神経変性については「脳脊髄液の総タウとリン酸化タウのレベルはバイオマーカーとして有用性が確立していない三次医療機関だけで利用可能な検査」と記載されていた。しかし、DSM-5-TR では「脳脊髄液の総タウ・リン酸化タウの濃度、タウ蛋白 PET が臨床で用いることができる」との記載に変わり、タウ病理を反映するのにバイオマーカーの開発が反映されている。

2011 年に National Institute on Aging & Alzheimer's Association (NIA-AA)により Alzheimer 型認知症の診断基準が発表された【表 2】。この時、Alzheimer 病は病理学的所見により定義され、臨床症状により Alzheimer 病による認知症(dementia due to AD)²⁾、Alzheimer 病による軽度認知機能障害(MCI due to AD)⁵⁾、前臨床期の AD (preclinical AD)⁶⁾の診断基準に分類された。前 2 者は臨床症状による臨床向けの診断基準が定められているが、病理学的所見を反映するバイオマーカーを用いたによる研究目的の診断基準も併存している。後者はバイオマーカーを活用した研究目的の診断基準で、この時点ではアミロイドの蓄積(脳脊髄液の A β レベルの低下、アミロイド PET での陽性)、神経変性(脳脊髄液の総タウとリン酸化タウレベルの上昇、FDG-PET での糖代謝低下、脳萎縮)について言及されていた。その後、2018 年には臨床所見には注目せずバイオマーカーのみに注目した研究用の AD 診断基準として AT(N)分類が NIA-AA より提唱された⁷⁾。本基準では AD は病理学的に診断されることとされ、アミロイドの蓄積について示す A、リン酸化タウの蓄積について示す T、神経変性を示す N について陽性か陰性かで 8 通りに分類され、診断のみならず病期の考察にも用いられている。2011 年の基準と比較すると、タウ病理を示す T と神経変性を示す N が区別されたことが特徴である。

2014 年に国際ワーキンググループ(International Working Group; IWG)と NIA-AA により、典型的(エピソード記憶の障害など)ではない非典型的な臨床症状(posterior cortical atrophy, logopenic aphasia, frontal variant など)にも着目し、バイオマーカーの所見と組み合わせて診断する IWG-2 診断基準【表 3】が発表された³⁾。その後、2021 年には各診断基準、臨床あるいはバイオマーカーに関する治験のレビュー

が行われ、現時点ではバイオマーカーの有用性に限界があることを踏まえて臨床での AD の診断は臨床症状の出現を基本とし、バイオマーカーの所見をもって診断してはならないとの提言もなされている⁸⁾。
2024 年には米国 Alzheimer 病協会作業ワークグループよりバイオマーカーを主体とした改訂基準が公開されている。

表 1 DMS-5-TR における Alzheimer 型認知症 (major neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease) の診断基準

- A. 認知症又は軽度認障害の基準を満たす。
- B. 1 つまたはそれ以上の認知領域で、障害は潜行性に発症し緩徐に進行する（認知症では、少なくとも 2 つの領域が障害されなければならない）。
- C. 以下の確実なまたは疑いのあるアルツハイマー病の基準を満たす：
 - (1) 家族歴または遺伝子検査から、アルツハイマー病の原因となる遺伝子変異の証拠がある。
 - (2) 以下の 3 つすべてが存在している：
 - (a) 記憶、学習、および少なくとも 1 つの他の認知領域の低下の証拠が明らかである（詳細な病歴または連続的な神経心理学的検査に基づいた）。
 - (b) 着実に進行性で緩徐な認知機能低下があって、安定状態が続くことはない。
 - (c) 混合性の病因の証拠がない（すなわち、他の神経変性または脳血管疾患がない、または認知の低下をもたらす可能性のある他の神経疾患、精神疾患、全身性疾患または状態がない）。
- D. 障害は脳血管疾患、他の神経変性疾患、物質の影響、他の精神疾患、神経疾患、または全身性疾患ではうまく説明されない。

（日本精神神経学会 日本語版用語監修：高橋 三郎、大野 裕 監訳：DMS-5-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル、670－671 医学書院、2023 より）

表 2 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. 数か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. behavioral 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タウ増加，側頭・頭頂葉の糖代謝低下（EDG-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 の脳病理診断

注：FDG-PET はわが国では保険適用外検査である

[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.

Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-269. より. 一部改変]

表 3 Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : 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

6 か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障害で障害

B. Alzheimer 病病理の存在（以下のうち 1 つ）

CSF t-tau カリオン酸化タウ上昇を伴う A β 42 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. けいれん. 行動障害の早期出現

臨床症状：局所神経症状，早期水雷街路症状，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（以下のうち 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

語彙 文法や発話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）

脳脊髄液タウカリン酸化タウ上昇を伴う $A\beta 42$ 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

脳脊髄液タウカリン酸化タウ上昇を伴う $A\beta 42$ 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

ドパミントランスポーターPET の異常

[Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for

Alzheimer's disease : the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014 : 13(6) : 614-629.

Erratum in : Lancet Neurol. 2014 Aug : 13(8) : 757.より]

文献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Fifth Edition: DSA-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- 2) 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. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-269.
- 3) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614-629.
- 4) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition, Text Revision: DSM-5-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
- 5) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-279.
- 6) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of 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):280-292.
- 7) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.
- 8) Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021;20(6):484-496.
- 9) Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024 ;20(8):5143-5169.

検索日

2024 年 3 月 17 日

検索式

("Alzheimer Disease/diagnosis" [Majr] OR (Alzheimer* [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ((criteria [TI] AND diagnos* [TI]) OR "Diagnosis, Differential" [Mesh] OR "Diagnostic Errors" [Mesh] OR "Sensitivity and Specificity" [Mesh] OR "differential diagnosis" [TI] OR sensitivity [TI] OR specificity [TI] OR diagnostic error* [TI])

BQ 6-3

Alzheimer 型認知症の画像所見の特徴は何か

ステートメント

Alzheimer 型認知症の画像所見の特徴は、1) MRI での内側側頭葉、特に海馬の萎縮、2) SPECT, FDG-PET での側頭葉、頭頂葉、帯状回後部、楔前部の血流と糖代謝の低下、3) PET におけるアミロイド β 蛋白とタウ蛋白の蓄積である。

解説・エビデンス

Alzheimer 型認知症の画像診断に関する研究のシステマティックレビューによれば、病理学的に確認された Alzheimer 型認知症と非 Alzheimer 型認知症を対象に画像検査を施行した場合、MRI は感度 91%、特異度 89%、FDG-PET は感度 89%、特異度 74%、SPECT は感度 64%、特異度 83%、アミロイド PET は感度 91%、特異度 92%で両者を鑑別可能であった¹⁾。MRI において、内側側頭葉萎縮を視覚的に評価した場合は感度 74%、特異度 88%で²⁾、海馬容積の測定による評価では感度 82%、特異度 87%で³⁾、Alzheimer 型認知症と健常者を鑑別可能であった。FDG-PET では、側頭葉、頭頂葉、帯状回後部、楔前部の糖代謝低下が認められた⁴⁾。Alzheimer 型認知症の脳血流変化を SPECT で評価した 20 研究のメタ解析では、側頭葉、頭頂葉および辺縁葉の局所脳血流低下が認知機能低下と関連していた⁵⁾。アミロイド PET (18F-florbetapir) を用いた縦断的多施設コホート研究において、前期は楔前部、帯状回後部、帯状回峡、島皮質、眼窩前頭皮質が、後期は舌状回、鳥距溝周囲皮質、傍中心小葉、中心前回、中心後回が、中間期はそれ以外の部位でアミロイドの蓄積が増加した⁶⁾。タウ PET (18F-flortaucipir) を用いた多施設共同横断研究では、Alzheimer 型認知症と非 Alzheimer 型神経変性疾患の鑑別能は感度 89.9%、特異度 90.6%であった⁷⁾。また、タウ PET (18F-flortaucipir) を用いて健常者、MCI、Alzheimer 型認知症を対象としたコホート研究の結果から、タウの集積過程は辺縁系優位型、内側側頭葉回避型、後方優位型および外側側頭部優位型の 4 つに分類され、空間的時間的軌跡の多様性が示された⁸⁾。

わが国では、MRI、SPECT、アミロイド PET (厚生労働省が定めたレカネマブ製剤の最適使用推進ガイドラインに基づき、本剤の投与の要否を判断する目的でアミロイド β 病理を示唆する所見を確認する場合に限り保険適用の範囲内で実施可能) は保険適用、FDG-PET とタウ PET は Alzheimer 病に対して保険適用外の検査となっている。

文献

- 1) Fink HA, Linskens EJ, Silverman PC, et al. Accuracy of Biomarker Testing for Neuropathologically Defined Alzheimer Disease in Older Adults With Dementia. *Ann Intern Med.* 2020; 172(10): 669-677.
- 2) Park HY, Park CR, Suh CH, et al. Diagnostic performance of the medial temporal lobe atrophy scale in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021; 31(12): 9060-9072.
- 3) Park HY, Suh CH, Heo H, et al. Diagnostic performance of hippocampal volumetry in Alzheimer's disease or mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022 ;32(10): 6979-6991.

- 4) 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.
- 5) Weijers RWJ, Shkredova DA, Brekelmans ACM, et al. Longitudinal changes in cerebral blood flow and their relation with cognitive decline in patients with dementia: Current knowledge and future directions. Alzheimers Dement. 2023; 19(2): 532-548.
- 6) Mattsson N, Palmqvist S, Stomrud E, et al. Staging β -Amyloid Pathology With Amyloid Positron Emission Tomography. JAMA Neurol. 2019; 76(11): 1319-1329.
- 7) Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative Accuracy of [18F] flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. JAMA. 2018; 320(11): 1151-1162.
- 8) Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. Nat Med. 2021; 27(5): 871-881.

検索日

2024 年 4 月 15 日

検索式

PubMed 検索

("Alzheimer disease/diagnosis"[Majr] OR (Alzheimer*[TI] AND (diagnosis[TI] OR diagnostic[TI] OR diagnose[TI]))) AND ("Diagnostic Imaging"[Mesh] OR "magnetic resonance imaging" OR "single photon emission computed tomography" OR "positron emission tomography" OR "amyloid imaging" OR "tau imaging" OR MRI OR SPECT OR PET)

医中誌検索

(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))) 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) AND (画像診断/TH OR 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 OR 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 OR 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)

BQ6-4

Alzheimer 病の診断に有用なバイオマーカーは何か

ステートメント

脳脊髄液（CSF）Aβ42 の低下，総タウあるいはリン酸化タウの上昇は Alzheimer 病診断に有用である。

CSF Aβ42/40 比はレカネマブの投与の要否を判断する目的で Aβ 病理を示唆する所見を確認するために保険収載されている。

解説・エビデンス

脳脊髄液 cerebrospinal fluid (CSF) Aβ42 の低下は脳 Aβ 沈着量と相関し，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。Alzheimer 病診断のバイオマーカーとしては単独では Aβ42 が最も優れ（感度 81~96%，特異度 77~89%），Aβ42 と総タウまたはリン酸化タウを組み合わせることとでさらに診断の正確度を上げることができる（感度 60~92%，特異度 47~93%）¹⁻⁴⁾（表 1）。現在，CSF Aβ42/40 比がレカネマブの投与の要否を判断する目的に Aβ 病理を示唆する所見を確認するために，総タウが Creutzfeldt-Jakob 病の診断目的に，リン酸化タウが認知症の鑑別診断目的に保険診療が可能となっている。

2018 年に Alzheimer 病の病態をバイオマーカーを中心に理解する AT(N)分類が提唱された⁵⁾。これは脳病理変化を反映するバイオマーカーとして A（Aβ 蓄積），T（タウ蓄積），N（神経変性）を設定し，認知機能低下といった臨床症状から独立して Alzheimer 病の病態を階層化する枠組みである。CSF バイオマーカーは Aβ42 濃度あるいは Aβ42/40 比が A マーカーに，リン酸化タウが T マーカーに，総タウが N マーカーに採用されている。A+群を Alzheimer 病連続体として捉えられ，認知機能障害を伴う A-群は非 Alzheimer 病病態の存在が推察される（表 2）。

表 1 CSF バイオマーカーによる Alzheimer 型認知症診断

研究	年	Alzheimer 型認知症数	正常対照数	バイオマーカー	感 度 (%)	特 異 度 (%)
Shaw LM (ADNI 研究)	2009	100	114	Aβ42	81	80
				総タウ	59	64
				リン酸化タウ	85	42
				リン酸化タウ/Aβ42	90	47
				総タウ/Aβ42	75	65
		56 剖検例	52 剖検例	Aβ42	96.4	76.9
				総タウ	69.6	92.3
				リン酸化タウ	67.9	73.1
				リン酸化タウ/Aβ42	91.1	71.2
				総タウ/Aβ42	85.7	84.6
Schoonenboom NS	2012	512	405(SMC + PSY)	Aβ42 総タウ リン酸化タウ	92	88
Duits FH	2014	631	251	Aβ42	82	87

				総タウ	82	81
				リン酸化タウ	86	61
				リン酸化タウ/A β 42	85	88
				総タウ/A β 42	85	90
Ewers M	2015	167	55	A β 42	79	89
				総タウ	47	76
				リン酸化タウ	47	84
				リン酸化タウ/A β 42	68	93
				総タウ/A β 42	60	87

表 2 AT(N)分類

AT(N)プロファイル	バイオマーカー分類	
A-T-(N)-	正常バイオマーカー	
A+T-(N)-	Alzheimer 病理変化	Alzheimer 病連続体
A+T+(N)-	Alzheimer 病	
A+T+(N)+	Alzheimer 病	
A+T-(N)+	Alzheimer 病・SNAP 合併	
A-T-(N)-	非 Alzheimer 病理変化	
A-T-(N)+	非 Alzheimer 病理変化	
A-T(N)+	非 Alzheimer 病理変化	

SNAP, 非 Alzheimer 病理変化の疑い (suspected non-Alzheimer's pathologic change)

文献

- 1) Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. Ann Neurol. 2009 ;65(4):403–413.
- 2) Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, Kester MI, Teunissen CE, van de Ven PM, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. Neurology [Internet]. 2012;78(1):47–54. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e31823ed0f0>
- 3) Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid “alzheimer profile”: Easily said, but what does it mean? Alzheimer's and Dementia. 2014;10(6):713-723.e2.
- 4) Ewers M, Mattsson N, Minthon L, Molinuevo JL, Antonell A, Popp J, et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A large-scale international multicenter study. Alzheimer's and Dementia. 2015;11(11):1306–1315.
- 5) Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research

Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Vol. 14, Alzheimer's and Dementia. Elsevier Inc.; 2018. p. 535–562.

検索日

2024 年 3 月 18 日 (月)

検索式

PubMed

("Alzheimer Disease/diagnosis" [Majr] OR (Alzheimer* [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Biological Markers" [Majr] OR biological marker* [TI] OR biomarker* [TI] OR "Hematologic Tests" [Mesh] OR hematologic test* [TI] OR blood test* [TI] OR "Cerebrospinal Fluid" [Mesh] OR "cerebrospinal fluid" [TI] OR CSF [TI] OR "cerebrospinal fluid" [subheading])

医中誌

(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))) 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) AND (生物学的のマーカー/MTH OR 生物学的のマーカー/TI OR 生物マーカー/TI OR 血液学的の検査/TH OR 血液学的の検査/TI OR 血液検査/TI OR 髄液検査/TH OR 髄液検査/TI)

BQ6-5

Alzheimer 型認知症の診断にアミロイド PET・タウ PET は有用か

ステートメント

Alzheimer 型認知症の診断にアミロイド PET, タウ PET は有用である. アミロイド PET 検査は保険適応となっているが, 使用においては適正使用ガイドラインに準拠することが求められる.

解説・エビデンス

Alzheimer 型認知症の発症前からアミロイド β ($A\beta$) 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必須であり, NIA-AA 基準や IWG-2 AD 先端研究の診断基準では必須項目の一つとなっている. 日本人を対象とした J-ADNI 研究の参加者の中ではアミロイド PET 検査は Alzheimer 型認知症で約 96%, 軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) は約 64% で陽性であった¹⁾. しかし, アミロイド蓄積は 50 歳で約 10%, 90 歳で約 40% の健常高齢者で認められる²⁾. また, Lewy 小体型認知症など Alzheimer 型認知症以外の認知症でも認められる. 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が, 臨床診断にアミロイド PET を用いる際には患者選択や結果の解釈に注意は必要とされている. さらに同意, 開示, カウンセリング, 教育, 心理サポートの必要性も強調されている.

米国核医学会と国際 Alzheimer 協会は合同でアミロイド PET を診療に用いる上での世界初の適正使用基準を 2013 年に作成した³⁾. 我が国では日本核医学会, 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が 2015 年 4 月に定められており, 準拠することが求められる. 2023 年 9 月に抗アミロイド抗体疾患修飾薬の承認に対応するため改訂が行われ「適切な使用」に「軽度認知障害または軽度認知症があり, 背景として Alzheimer 型認知症が疑われるが疾患修飾治療のために確定診断を要する症例」が追加され, 軽度認知障害を検査の対象外とする記述が削除された. 「不適切な使用」については「症状経過が典型的であり Alzheimer 型認知症の臨床診断が明らかである場合」でも疾患修飾薬治療の対象となる症例は除外されるよう記載が変更され, 「Alzheimer 型認知症の治療効果の判定」の記載も「不適切な使用」より削除された. また, 無症候者に対する健康診断としてアミロイド PET を実施することは不適切であるとする記載が追加された. さらに 2025 年 4 月に追加の改訂が行われ, 「適切な使用」に「薬理効果モニタリング目的の PET (抗アミロイド β 抗体薬投与後のアミロイド β プラーク除去の確認)」が追加された. また「適切な使用」の 1 と 2 の対象が従来の「認知症」から「軽度認知障害及び認知症」に変更された(表 1)⁴⁾. 2023 年 12 月にレカネマブの上市に伴い 18F-florbetapir, 18F-flutemetamol, 18F-florbetaben を用いた検査が本邦においても保険適応となっている.

タウ PET については, 18F-flortaucipir が Alzheimer 型認知症における 3R/4R タウアイソフォームに対して高い親和性を示し, Braak の神経原線維変化ステージ V/VI に相当する被験者を感度 92.3%, 特異度 80.8% で診断できることが報告され⁵⁾ 2020 年に最初のタウ病理診断薬として米国 FDA に承認された. 18F-flortaucipir は脈絡叢にオフターゲット結合が認められる⁶⁾ が, 18F-RO6958948, 18F-GPT1, 18F-MK6240 などの第二世代タウ PET 薬剤はオフターゲット結合が少なく, 3R/4R タウアイソフォームに更に親和性が高い. 特に 18F-MK6240 は最も優れた感度・特異度を示しており⁷⁾ Alzheimer 型認知症にお

る初期のタウ蓄積とその変化を鋭敏に検出できる薬剤として研究において広く用いられている。Alzheimer 病の改定診断基準ではタウ PET はステージングや治療効果判定を行うためのバイオマーカーとして位置付けられている⁸⁾。わが国では上記のタウ PET 薬剤のうち 18F-flortaucipir(タウヴィッド)が 2024 年 12 月に製造販売承認されたが、2025 年 8 月現在保険収載はされていない。効能は「Alzheimer 病による軽度認知障害及び軽度の認知症患者におけるドナネマブ（遺伝子組換え）の適切な投与の補助」とされており、Alzheimer 病の診断への使用は想定されていないことに注意が必要である。

表 1 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)臨床症状が非典型的であり、適切な治療のために確定診断を要する軽度認知障害または認知症症例（例えば Alzheimer 病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)に基づく臨床的疑診(possible AD dementia)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)発症年齢が非典型的（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軽度認知障害または認知症症例のうち、単純 CT または MRI で血管性認知症の可能性を否定できる症例。

若年で発症する認知症は社会的影響が大きく、かつ急速に進行するため早期に正確な診断を得る意義が大きい。若年層では健常者におけるアミロイド陽性所見の割合が低いので、アミロイド PET の所見は陰性のみならず陽性であっても診断に有用な根拠となる。

(3)軽度認知障害または軽度認知症があり、背景として Alzheimer 病が疑われるが抗アミロイド β 抗体薬治療のために確定診断を要する症例

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または認知症の可能性が高いと判断されるが、陰性であれば Alzheimer 病が認知機能障害の原因である可能性は低く、Alzheimer 病に特有な病態を標的とした治療の対象にはならないと判断される。

(4)抗アミロイド β 抗体薬によるアミロイド β プラーク除去の確認（投与終了/継続または投与再開の判断目的）

現時点での当該薬（ドナネマブまたはレカネマブ）の添付文章及び最適使用推進ガイドラインに従って実施する。①投与開始から定められた時期 12 ヶ月を目安にアミロイド PET 検査を行い、陰性であればアミロイド β プラーク除去が達成できたものとして、投与が終了できる。陽性であれば規定の期間投与を継続する（ドナネマブ）。②18 ヶ月を超えて投与を継続しようとする場合は、アミロイド PET 検査を行いアミロイド β プラークが存在していることを確認する（ドナネマブ）。③抗アミロイド β 抗体薬による治療を何らかの理由で中断し、一定期間以上を経て再開しようとする場合、原則 18 ヶ月以内とするが、18 ヶ月を超える場合にはアミロイド PET 検査を行い、陽性であれば投与を再開し、陰性であれば投与を再開しない（レカネマブおよびドナネマブ）。アミロイド除去の確認は従来通り視覚 2 分判定法に基づいて行う。定量

値を参考にする場合も視覚判定を主とし、定量値使用上の制約に十分留意して判断すること。

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に対する鑑別診断

(2) 症状・経過が典型的であり Alzheimer 病の臨床診断が明らかであるが*、抗アミロイドβ抗体薬治療の対象であるかどうかの判定目的ではなく、診断の確認のみを目的とする場合

* 具体的には米国精神医学会の診断基準(DMS-V), NINCDS-ADRDA work group による診断基準(NINCDS-ADRDA), あるいは NIA-AA 201 診断基準において臨床的確定(probable AD)と診断される場合

(3) 無症候者に対する Alzheimer 病の発症前診断

(4) 認知症の家族歴を有していたり, APOE ε4 アリルの保有者であったりするというだけの理由

(5) 自覚的なもの忘れなど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 病の重症度の判定

(7) 医療以外の目的（雇用時健康診断や保険契約目的など）

(8) 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

（アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン, 改訂第 4 版. 2025 年 4 月 30 日. より一部改変）

文献

- 1) Kasuga K, Kikuchi M, Tsukie T, et al. Different AT(N) profiles and clinical progression classified by two different N markers using total tau and neurofilament light chain in cerebrospinal fluid. *BMJ Neurol Open* 2022;4:e000321.
- 2) Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:1924-1938.
- 3) 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. *Alzheimers Dement.* 2013 ; 9 : e1-e16.
- 4) 「アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン」ワーキンググループ. アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン, 改訂第 4 版. 2025 年 4 月 30 日
- 5) Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, et al. Positron emission tomography imaging with [¹⁸F] flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. *JAMA Neurol.* 2020 ; 77 : 829-839.
- 6) Lowe VJ, Curran G, Fang P, et al. An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 ; 4 : 58.
- 7) Pascoal TA, Therriault J, Benedet AL, et al. 18F-MK-6240 PET for early and late detection of

neurofibrillary tangles. Brain 2020 ; 143 : 2818-2830.

- 8) Jack CR Jr, Andrew JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement 2024 ; 20 : 5143-5169.

検索日

2025 年 8 月 5 日

検索式

PubMed 検索

#1

“Alzheimer Disease/diagnosis” [Majr] OR (Alzheimer* [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI])) AND (“Positron-Emission Tomography” [Mesh] OR “positron emission tomography” OR PET [TI]) AND (Amyloid [Mesh] OR amyloid* [TI])

#2

“Alzheimer Disease/diagnosis” [Majr] OR (Alzheimer* [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI])) AND (“Positron-Emission Tomography” [Mesh] OR “positron emission tomography” OR PET [TI]) AND (tau [TI])

医中誌検索

#1 (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))) AND ((SH=診断的利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射線診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (“amyloid pet”/TI OR アミロイド PET/TI OR ((陽電子放射型断層撮影/TH OR 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) AND (Amyloid/TH OR Amyloid/TI OR アミロイド/TI)))

#2 (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))) AND ((SH=診断的利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射線診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (“tau pet”/TI OR タウ PET/TI OR ((陽電子放射型断層撮影/TH OR 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) AND (Tau/TH OR Tau/TI OR タウ/TI)))

CQ6-1

Alzheimer 病, Alzheimer 型認知症, 認知症, 軽度認知障害 (MCI) では抗アミロイド抗体薬投与は推奨されるか

推奨文

Alzheimer 病による軽度認知障害 (MCI) および軽度の Alzheimer 型認知症では抗アミロイド抗体薬投与は推奨される

推奨の強さ (合意率)

弱い (91.3% ; 棄権は除く)

エビデンスの確実性

中等度

解説・エビデンス

アルツハイマー病を対象に, 抗アミロイド抗体薬 (レカネマブ, ドナネマブ) の有用性に関連して, PubMed, 医中誌, および Cochrane Library を検索対象として, 認知症ガイドライン 2017 発刊後の 2016 年以降の論文のシステマティックレビューを行った. システマティックレビュー/メタアナリシス論文ならびに無作為化比較試験を中心に文献検索を行い, 最適使用推進ガイドライン (厚生労働省) や有害事象として重要な症例報告も含めることとした. レカネマブにおいては対象論文 9 件¹⁻⁹⁾, ドナネマブにおいては 3 件¹⁰⁻¹²⁾であった. なお, レカネマブにおいては, 4 つの試験¹⁻⁴⁾が 1 つのシステマティックレビュー/メタアナリシス論文⁵⁾に含まれていた.

認知機能改善もしくは進行抑制

レカネマブ投与 (10mg/kg, 2 週に 1 回点滴静注) では, Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB, 高スコアほど悪化を示す) の 18 カ月時点でのベースラインからの変化量は, レカネマブ群 1.21, プラセボ群 1.66 (差は -0.45, 95%信頼区間 -0.67 ~ -0.23; $P < 0.001$) とレカネマブによる進行抑制効果が認められた⁴⁾. メタアナリシスにおいても, Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS, 高スコアほど悪化を示す), CDR-SB, および Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale 14 (ADAS-Cog14, 高スコアほど悪化を示す) は一貫してレカネマブ群で減少していた⁵⁾.

他方, ドナネマブ投与 (1 回 700mg を 4 週間隔で 3 回, その後は 1 回 1400mg を 4 週間隔で点滴静注) では, Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS, 低スコアほど悪化を示す) の 18 カ月時点でのベースラインからの変化量は, TRAILBLAZER-ALZ 試験においてドナネマブ群 -6.86, プラセボ群 -10.06 (差は 3.20, 95%信頼区間 0.12 ~ 6.07; $P < 0.04$) とドナネマブによる進行抑制効果が認められた¹⁰⁾. また, TRAILBLAZER-ALZ 2 試験における 18 カ月時点の iADRS の変化量は, タウ病理が低度から中等度の集団でドナネマブ群 -6.02, プラセボ群 -9.27 (差は 3.25, 95%信頼区間 1.88 ~ 4.62; $P < 0.001$), 全体でドナネマブ群 -10.19, プラセボ群 -13.11 (差は 2.92, 95%信頼区間 1.88 ~ 4.62; $P < 0.001$) とドナネマブによる進行抑制効果が認められた¹¹⁾.

認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD) や軽度行動障害 (mild behavioral impairment ; MBI) に対する効果

レカネマブあるいはドナネマブのいずれについても BPSD や MBI に関するエビデンスは得られなかった。

介護負担に対する効果

レカネマブ投与の検討では、18 ヶ月後の Zarit 介護負担尺度 (Zarit Burden Interview) の増加がプラセボと比較して 38%抑制された⁶⁾。

ドナネマブについては、エビデンスは得られなかった。

有害事象

レカネマブ投与に関しては、重篤な有害事象がレカネマブ群 14.0%、プラセボ群 11.3%に認められた。Infusion reaction はレカネマブ群 26.4%、プラセボ群 7.4%に認められた。また、アミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities ; ARIA) については、浮腫性変化である ARIA-E はレカネマブ群 12.6%、プラセボ群 1.7%、出血性変化である ARIA-H はレカネマブ群 17.3%、プラセボ群 9.0%であったが、*APOE* ϵ 4 遺伝子保有者では ARIA の発生率が顕著に高かった⁴⁾。メタアナリシスにおいても、ARIA-E のリスク比 (RR) 7.96 (95% 信頼区間 4.83~13.10, $P < 0.0001$)、ARIA-H の RR 1.75 (95%信頼区間 1.35~2.27, $P < 0.0001$) と高く、特に *APOE* ϵ 4 遺伝子保有者における ARIA リスクについては注意が必要とされている⁵⁾。

レカネマブ投与に関連して重篤な脳出血症例も報告されている^{7,8)}。

ドナネマブ投与に関しては、重篤な有害事象がドナネマブ群 17.6%、プラセボ群 17.6%に認められた。Infusion reaction はドナネマブ群 7.6%、プラセボ群 0.0%に認められ、ARIA-E はドナネマブ群 27.5%、プラセボ群 0.8%、ARIA-H はドナネマブ群 30.5%、プラセボ群 7.2%に認められた。また、*APOE* ϵ 4 遺伝子保有者では ARIA の発生率が高かった¹⁰⁾。別試験においても infusion reaction はドナネマブ群 8.7%、プラセボ群 0.5%、ARIA-E はドナネマブ群 24.0%、プラセボ群 1.9%、ARIA-H はドナネマブ群 19.7%、プラセボ群 7.4%に認められ、*APOE* ϵ 4 遺伝子保有者は同様に ARIA の発生率が高かった¹¹⁾。

文献

- 1) Logovinsky V, Satlin A, Lai R, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2016; 8(1): 14.
- 2) Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2021; 13(1): 80. (Erratum in: *Alzheimers Res Ther.* 2022; 14(1): 70.)
- 3) McDade E, Cummings JL, Dhadda S, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther.* 2022; 14(1): 191.
- 4) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.*

2023; 388(1): 9-21.

- 5) Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, et al. The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 2024; 45(8): 3583-3597.
- 6) Cohen S, van Dyck CH, Gee M, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-life results from a randomized, double-blind phase 3 trial in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023; 10(4): 771-777.
- 7) Solopova E, Romero-Fernandez W, Harmsen H, et al. Fatal iatrogenic cerebral β -amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 8220.
- 8) Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, et al. Multiple cerebral hemorrhages in a patient receiving lecanemab and treated with t-PA for stroke. *N Engl J Med.* 2023; 388(5): 478-479.
- 9) 医薬品医療機器総合機構: 最適使用推進ガイドライン レカネマブ (遺伝子組換え) (販売名: レケンビ点滴静注 200 mg, レケンビ点滴静注 500 mg), 2023.
<https://www.pmda.go.jp/files/000265885.pdf> (2025 年 1 月 31 日閲覧)
- 10) Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2021; 384(18): 1691-1704.
- 11) Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023; 330(6): 512-527
- 12) 医薬品医療機器総合機構: 最適使用推進ガイドライン ドナネマブ (遺伝子組換え), 2024.
<https://www.pmda.go.jp/files/000271981.pdf> (2025 年 1 月 31 日閲覧)

検索日

Cochrane 検索: 2024 年 2 月 9 日

Pubmed 検索: 2024 年 2 月 9 日

医中誌検索: 2024 年 2 月 7 日

検索式

Cochrane 検索

("Dementia"[MeSH] OR "Alzheimer Disease"[MeSH] OR "Cognition Disorders"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH]) AND (lecanemab OR aducanumab OR donanemab OR gantenerumab OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[MeSH] OR "Antibodies, Monoclonal/therapeutic use"[MeSH])

PubMed 検索

(((((("dementia"[MeSH Major Topic] OR "dementia"[Title]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Major Topic] OR "alzheimer disease*"[Title])) OR ("cognition disorders"[MeSH Major Topic] OR "cognition disorder*"[Title] OR "cognitive dysfunction"[Title])) OR ("Cognitive Dysfunction"[MeSH Terms] OR "Mild cognitive impairment"[Title] OR "MCI"[Title] OR "Minor neurocognitive disorder"[Title])) AND

(((((("lecanemab"[Supplementary Concept] OR "lecanemab"[Title/Abstract]) OR ("aducanumab"[Supplementary Concept] OR "aducanumab"[Title/Abstract])) OR ("donanemab"[Supplementary Concept] OR "donanemab"[Title/Abstract])) OR ("gantenerumab"[Supplementary Concept] OR "gantenerumab"[Title/Abstract])) OR ("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh Terms] OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Title/Abstract])) OR ("Antibodies, Monoclonal/therapeutic use"[MeSH Terms])) AND (("2015/01/01"[Date - Publication] : "2023/12/31"[Date - Publication])) Filter: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, English, Japanese.

医中誌検索

(((((((((Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL)) or ((認知症/TH or 認知症/AL)) or ((認知機能低下/TH or 軽度認知障害/AL))) and ((抗アミロイド抗体/AL) or ((Lecanemab/TH or レカネマブ/AL)) or ((Aducanumab/TH or アデュカヌマブ/AL)) or ((Donanemab/TH or ドナネマブ/AL)) or ((ヒト化モノクローナル抗体/TH or ヒト化モノクローナル抗体/AL)))))) and (DT=2015:2023)))) and (PT=会議録除く)

BQ6-6

Alzheimer 型認知症の非薬物療法は効果があるか

ステートメント

非薬物療法は個々の患者の進行段階や嗜好に合わせて複合的に行われることが望ましい。認知に焦点を当てた介入や運動療法、あるいはそれらを複合した介入などの有効性がランダム化比較試験のメタアナリシスから示唆されている。

解説・エビデンス

実臨床において認知症患者に対する非薬物的なアプローチは、全人的な視点から幅広く、介護者への介入も含めて複合的に施行されるものである。認知症の進行段階に適し、個人のニーズと嗜好に合わせた介入が提供されることが望ましい¹⁾。認知症の行動・心理症状（behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD）の治療に際しては、非薬物療法は薬物療法に優先して考慮され実施されるべきである²⁾。ただし、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、フラストレーション、混乱、不安など好ましくない反応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^{3,4)}。近年、個々の非薬物療法に関して対象、介入内容、およびアウトカムが設定されたランダム化比較試験（randomized controlled trial; RCT）の結果が集積されつつあり、それらのシステマティックレビューとメタアナリシスも報告されている^{4,5)}。Alzheimer 型認知症に特化したエビデンスはいまだ不十分であるが、認知症全体を対象にした研究では通常 Alzheimer 型認知症患者が大きな割合を占めることを念頭に置いて以下に論述する。なお、認知症の非薬物療法の総論については BQ3A-4 を、BPSD に対する非薬物療法の効果については CQ3B-1 も参照されたい。

1. 認知に焦点を当てたアプローチ

現実見当識訓練（reality orientation; RO）は、患者に日時、季節、場所、人物などの情報を繰り返し確認することで、現実見当識を高めようとする介入である。認知機能、日常生活活動（activities of daily living; ADL）、あるいは BPSD に及ぼす RO の効果はいまだエビデンスが不十分である⁵⁾。

認知刺激（cognitive stimulation; CS）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る。その幅広い焦点と社会的要素によって CS 以外の認知に焦点を当てた介入と区別される。軽度から中等度の認知症患者を対象に CS を施行した 36 の RCT（参加者 2,704 人）のメタアナリシスが報告されている。対象の病型は 11 研究が Alzheimer 型認知症のみ、1 研究がレビー小体型認知症のみ、残りの 24 研究は特定なしであった。4～52 週間（中央値 10 週間）の介入期間で認知機能の改善〔標準化平均差（SMD）0.40, 95%信頼区間（CI）0.25～0.55〕が認められ、Mini-Mental State Examination（MMSE）について検討された 25 研究（参加者 1,893 人）では CS 群と対照群の間に 1.99 ポイント（95%CI 1.24～2.74）の差が認められた⁶⁾。

認知訓練（cognitive training; CT）は、特定の認知機能領域に焦点を当て、個人あるいは集団療法によって個々の機能レベルに合わせた課題を紙面やコンピュータを用いて行うものである。軽度から中等度の認知症患者を対象に CT を施行した 33 の RCT（参加者約 2000 人）のメタアナリシスが報告されてい

る。対象の推定される病型は多くの研究で Alzheimer 型認知症であり、2～104 週間の介入期間で全般的認知機能の複合指標に改善 (SMD 0.42, 95% CI 0.23～0.62) が認められた。特定の認知機能では言語流暢性に対する効果がより高く (SMD 0.52, 95% CI 0.23～0.81), 介入後 3～12 か月効果が維持された⁷⁾。

認知リハビリテーション (cognitive rehabilitation; CR) は、ADL の改善に主眼が置かれ、個別に設定された目標に向けて戦略的にセラピストが個人療法を行うものである。軽度から中等度の認知症患者を対象に CR を施行した 6 つの RCT のメタアナリシス (参加者 1,702 人) が報告されている。対象の病型は、診断が報告された参加者の 81.2% が Alzheimer 型認知症であり、全対象の 58.9% を占めた。CR セッション 8～14 回施行後、ADL 設定目標の達成度に関する参加者の自己評価 (SMD 1.46, 95% CI 1.26～1.66)、情報提供者の評価 (SMD 1.61, 95% CI 1.01～2.21)、および満足度の自己評価 (SMD 1.31, 95% CI 1.09～1.54) にいずれもプラスの効果が認められた。また、介入後 3～12 か月の追跡調査でもこれら 3 つのアウトカムのすべてにおいてプラスの効果が認められた⁸⁾。

2. 認知以外に焦点を当てたアプローチ

運動療法の効果に関して Alzheimer 型認知症を対象に検討した 11 のメタアナリシスのアンブレラレビューによれば、全般的認知機能 (SMD 0.41, 95% CI 0.24～0.58)、全般的身体機能 (SMD 0.53, 95% CI 0.24～0.82)、および ADL パフォーマンス (SMD 0.41, 95% CI 0.24～0.58) においてプラスの効果を報告したメタアナリシスが存在し、いずれも異質性やバイアスリスクは高くなかった⁹⁾。MMSE に対する有意な効果は有酸素運動でのみ認められた⁹⁾。他方、15 の RCT のメタアナリシスでは、1 回 30-45 分程度、12～16 週間の筋力トレーニングやバランストレーニングなどの無酸素運動が Alzheimer 型認知症患者の基本的 ADL の改善に適していると報告された¹⁰⁾。最適な運動パラメータ (種類、量、強度) の特定は今後の課題である^{9, 10)}。

栄養療法は、食生活の様式からサプリメント摂取にまで及ぶが、認知症患者の認知機能、ADL、あるいは BPSD に及ぼす効果はいまだエビデンスが不十分である⁵⁾。

回想法は、その人の過去の回想を周囲が受容的・共感的に傾聴することによって、人生の再評価を促して自尊心の向上をはかる治療法である。認知症を対象に回想法の効果を検討した 16 の RCT のメタアナリシス (参加者 1,749 人) では、認知機能に対する効果 (SMD 0.11) と生活の質 (quality of life; QOL) に対する効果 (SMD 0.11) はごくわずかで、うつ症状に対する効果はない (SMD 0.03) と報告された¹¹⁾。しかし、MMSE を指標にした 9 つの RCT のメタアナリシスでは介入後に 1.87 ポイント (95% CI 0.54～3.20) の改善が認められた¹¹⁾。また、Alzheimer 型認知症に限った 5 つの RCT の定性的システマティックレビューでは、認知機能、QOL、およびうつ症状に対する有効性が報告された¹²⁾。

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。認知症を対象にした音楽療法 (少なくとも 5 回のセッション) の効果を検討した 21 の RCT のメタアナリシス (参加者 890 人) では、認知機能にほとんど効果がないが (SMD 0.15)、QOL の改善 (SMD 0.32) と不安の軽減 (SMD -0.43) が認められた。また、わずかながらうつ症状の軽減 (SMD -0.27) と行動異常の軽減 (SMD -0.23) も認められたが、興奮や攻撃性は軽減されなかった (SMD -0.07)¹³⁾。Alzheimer 型認知症に限定した検討は乏しい。

精神療法的アプローチに関しては、認知行動療法、マインドフルネス、その他の心理的介入によって

認知機能改善効果が見出されたものはない^{5,14)}。認知症あるいは mild cognitive impairment (MCI) を対象に施行された精神療法に関する 29 の RCT (24 試験は認知症、5 試験は MCI が対象) のメタアナリシス (参加者 2,599 人) では、認知行動療法がうつ症状の軽減 (SMD -0.23), QOL の改善 (SMD 0.31), および ADL の改善 (SMD -0.25) にわずかながら有効である可能性が報告された¹⁴⁾。

光療法に関しては、Alzheimer 型認知症を対象とした 15 の RCT のメタアナリシス (参加者 598 人) において、睡眠効率の改善のほか、うつ症状やアジテーションの軽減、および介護負担の軽減に寄与する可能性が報告された¹⁵⁾。

3. 複合的アプローチ (多因子介入)

複合的戦略の代表的なものは認知に焦点を当てたアプローチと運動療法の組み合わせである。認知症あるいは MCI を対象に認知への介入と運動療法の併用が検討された 10 の RCT のメタアナリシスでは、認知症に対しても MCI と同等の全般的認知機能の改善効果 (SMD 0.36, 95% CI 0.12~0.60) が認められた。また、ADL にはより大きな効果 (SMD 0.65, 95% CI 0.09~1.21) が認められた¹⁶⁾。外来の Alzheimer 型認知症患者を対象にした 3 年間の RCT では、認知への介入と運動療法の併用は、2 年目までの手段的 ADL の維持および 3 年目までの基本的 ADL の維持に有効であった¹⁷⁾。

認知への介入と運動に加えて栄養や生活習慣の改善を視野に入れた多因子介入は、認知症予防研究として国際的に展開されているが、Alzheimer 型認知症患者への効果は明らかにされていない⁴⁾。そのほかに音楽療法と他の非薬物療法の組み合わせも検討されているが十分なエビデンスは得られていない⁴⁾。近年、認知症あるいは MCI を対象に認知訓練と非侵襲的脳刺激法 (反復経頭蓋磁気刺激療法, 経頭蓋直流電気刺激など) との組み合わせも検討されており¹⁸⁾、今後のエビデンス創出が期待される。

4. 認知症の人の家族介護者に対する支援・非薬物的介入

Alzheimer 型認知症に特化したエビデンスではないが、認知症患者の家族介護者を対象にした RCT やシステマティックレビューから、介護教育プログラムや心理的介入によって介護能力の向上、介護負担の軽減、および健康関連 QOL の向上に効果があることが報告されている⁴⁾。また、介護者の心理面に配慮した自己管理指導、認知行動療法、あるいはマインドフルネスに基づく支援による介護者のストレスの軽減、不安の軽減、およびうつ症状の軽減効果、ならびに介護負担の軽減効果が報告されている⁴⁾。さらに、認知症患者と家族介護者の両者に対する個別指導、介護指導、あるいは心理的支援は、両者の自己効力感の向上に寄与し、BPSD の軽減に有効である可能性がある⁴⁾。

文献

- 1) National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NICE Guideline, No. 97), London: UK, June 20, 2018.
- 2) Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. Med Clin North Am. 2019; 103(2): 263-293.
- 3) Rabins PV, Rovner BW, Rummans T, et al. Guideline Watch (October 2014): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and Other Dementias. Focus (Am Psychiatr

Publ). 2017; 15(1): 110-128.

- 4) 「認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への支援・非薬物的介入ガイドライン 2022」作成委員会. 認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への支援・非薬物的介入ガイドライン 2022. 東京: 新興医学出版社; 2022.
- 5) 日本医療研究開発機構 (AMED) ヘルスケア社会実装基盤整備事業「実態/ニーズ調査に基づいたヘルスケアサービス利用者・事業者も使用可能な認知症発症リスクおよび認知障害・生活機能障害・BPSD 等の低減のための非薬物療法指針作成と普及のための研究」班. ヘルスケアサービス・事業者も使用可能な認知症に対する非薬物療法指針. 2025 (in press)
- 6) Woods B, Rai HK, Elliott E, et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 2023(1): CD005562.
- 7) Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, et al. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3(3): CD013069.
- 8) Kudlicka A, Martyr A, Bahar-Fuchs A, et al. Cognitive rehabilitation for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 6(6): CD013388.
- 9) López-Ortiz S, Lista S, Valenzuela PL, et al. Effects of physical activity and exercise interventions on Alzheimer's disease: an umbrella review of existing meta-analyses. *J Neurol*. 2023; 270(2): 711-725.
- 10) Liu C, Gao S, Li S. The effect of physical exercise intervention on the ability of daily living in patients with Alzheimer's dementia: a meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2024; 16: 1391611.
- 11) Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, et al. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 3(3): CD001120.
- 12) Cammisuli DM, Cipriani G, Giusti EM, et al. Effects of reminiscence therapy on cognition, depression and quality of life in elderly people with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2022; 11(19): 5752.
- 13) van der Steen JT, Smaling HJ, van der Wouden JC, et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7(7): CD003477.
- 14) Orgeta V, Leung P, Del-Pino-Casado R, et al. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 4(4): CD009125.
- 15) Zang L, Liu X, Li Y, et al. The effect of light therapy on sleep disorders and psychobehavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2023; 18(12): e0293977.
- 16) Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, et al. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017; 40: 75-83.
- 17) Muñoz R, Serra CM, Reisberg B, et al. Cognitive-motor intervention in Alzheimer's disease: long-term results from the Maria Wolff trial. *J Alzheimers Dis*. 2015; 45(1): 295-304.
- 18) Yang T, Liu W, He J, et al. The cognitive effect of non-invasive brain stimulation combined with cognitive training in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2024; 16(1): 140.

検索日

2024 年 9 月 26 日

検索式

PubMed 検索 (Alzheimer disease/ therapy [Majr]) AND (non-pharmacological [TI] OR exercise [TI] OR nutritional [TI] OR cognitive training [TI] OR reality orientation [TI] OR psychotherapeutic [TI] OR psychosocial [TI] OR music [TI] OR reminiscence [TI]) 538 件ヒットした.

医中誌検索 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI) AND (非薬物療法/TI OR 運動/TI OR 栄養/TI OR 認知訓練/TI OR リアリティオリエンテーション/TI OR 精神療法/TI OR 心理療法/TI OR 音楽療法/TI OR 回想療法/TI) 会議録を除くと 324 件ヒットした.

必要な文献についてはハンドサーチで追加した.

BQ6-7

Alzheimer 型認知症の薬物療法と治療アルゴリズムは何か

ステートメント

Alzheimer 型認知症患者の認知機能障害に対して進行抑制効果を有する薬剤に、①症状改善薬としてコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル、ガランタミン、およびリバスチグミン、ならびに NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンがあり、②疾患修飾薬として抗アミロイド β 抗体薬であるレカネマブとドナネマブがある。重症度に応じて使用することが推奨されるが、とくに疾患修飾薬では慎重なインフォームドコンセントが求められる。

解説・エビデンス

ここでは Alzheimer 型認知症の中核症状である認知機能障害に対して進行抑制効果を有する治療薬を中心に治療アルゴリズムを検討する。従来、症状改善薬としてコリンエステラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitor; ChEI) であるドネペジル、ガランタミン、およびリバスチグミン、ならびに N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬であるメマンチンが用いられてきた^{1,2)}。2023 年 4 月にドネペジルの剤型に経皮吸収型製剤 (貼付剤)³⁾が加わり、2025 年 5 月にリバスチグミンの持続放出性貼付剤⁴⁾も加わった。これらは Alzheimer 型認知症発症後に投与され、軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) の段階では原則として用いられない。待望の疾患修飾薬としてわが国で最初に承認されたのは抗アミロイド β 抗体薬レカネマブ⁵⁾であり、2023 年 9 月に Alzheimer 病による MCI および軽度の Alzheimer 型認知症を対象に承認され⁶⁾、同年 12 月に薬価収載と同時に最適使用推進ガイドラインが公表された⁷⁾。次いで 2024 年 9 月にドナネマブ⁸⁾が、わが国で 2 剤目の抗アミロイド β 抗体薬として承認され⁹⁾、同年 11 月に薬価収載と同時に最適使用推進ガイドラインが公表された¹⁰⁾。なお、ドナネマブに関しては、投与初期の用量を修正した漸増法を導入することによって、アミロイド β 低減効果を維持しつつ副作用リスクを低減させることが示され¹¹⁾、2025 年 8 月に用量変更が承認された^{9,10,12)}。これらの薬剤に関しては BQ3A-2, BQ3A-3, CQ4B-1, および CQ6-1 も参照されたい。非薬物療法の一部にも Alzheimer 型認知症の認知機能障害に対して有効性が期待されるものがあるが¹³⁾、詳しくは BQ6-6 を参照されたい。

また、Alzheimer 型認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) の治療に関しては、非薬物療法が優先されるが¹⁴⁾、非定型抗精神病薬ブレクスピプラゾールの効能に「Alzheimer 型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動」が追加承認されるなど、薬物療法にも進歩がみられる¹⁵⁾。BPSD の非薬物療法については CQ3B-1 および BQ6-6 を、BPSD の薬物療法については CQ3B-2 を参照されたい。

1. 症状改善薬

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、およびリバスチグミンの 3 剤がある。

Cochrane Database Systematic Review (2018) に、軽度から重度の Alzheimer 型認知症患者を対象にしたドネペジルの 28 のランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) のメタアナリシスが報告されている。ドネペジル (10 mg/日, 26 週) は、プラセボと比較して Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive

(ADAS-Cog) [平均差 (mean difference; MD) -2.67, 95%信頼区間 (confidence interval; CI) -3.31~-2.02], およびMini-Mental State Examination (MMSE) (MD 1.05, 95% CI 0.73~1.37), で測定された認知機能に関して良好な結果と関連した。用量の比較検討では, ドネペジル 10 mg/日と23 mg/日の有効性は同等であり, ドネペジル10 mg/日の用量の利点が5 mg/日よりADAS-Cog においてわずかに大きかったが, 用量が高いほど中止率および有害事象の発生率が高かった¹⁶⁾。

Alzheimer型認知症患者を対象にしたChEI 3剤を含むネットワークメタアナリシスにおいても, ドネペジルはプラセボと比較してADAS-Cog [MD -3.29, 95%信用区間 (credible interval; CrI) -4.57~-1.99], およびMMSE (MD 1.39, 95% CrI 0.53~2.24) で測定された認知機能に関して良好な結果と関連していた。ガランタミンはプラセボと比較してADAS-Cog (MD-2.13, 95% CrI -3.91~-0.27) において, 経皮吸収型リバスチグミンはプラセボと比較してMMSE (MD 2.02, 95% CrI 0.02~4.08) において有効性が認められた。Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-plus) で評価される全般臨床症状では, ガランタミンがドネペジルや経皮吸収型リバスチグミンよりも優れていた。有害事象に関しては, ドネペジルで下痢, 嘔気, および嘔吐, ガランタミンで嘔気および嘔吐のリスク上昇が認められた。経皮吸収型リバスチグミンはドネペジルやガランタミンよりも嘔気のリスクが低かった。また, 死亡に関しては, ガランタミンが死亡率低減 (オッズ比 0.56, 95% CrI 0.36~0.87) と関連した¹⁷⁾。スウェーデンにおける長期コホート研究でもChEI使用者は非使用者に比べて死亡リスクが27%低く (ハザード比 0.73, 95% CI 0.69-0.77), とくにガランタミンは死亡リスクの低下 (ハザード比 0.71, 95% CI 0.65-0.76) と関連した¹⁸⁾。

NMDA 受容体拮抗薬メマンチン

Cochrane Database Systematic Review (2019)に, Alzheimer型認知症患者を対象にしたメマンチンのRCTのメタアナリシスが報告されている。中等度から重度のAlzheimer型認知症患者を対象にした9つのRCTのメタアナリシスでは, メマンチン単剤 (20 mg/日, 24~30 週) がプラセボよりもわずかではあるが有益であることが, 認知機能 (SIB: MD 3.97, 95% CI 2.77~5.18) のほかに, 全般臨床症状 (CIBIC-plus: MD 0.22, 95% CI 0.11~0.33), 日常生活活動 (ADCS-ADL: MD 1.33, 95% CI 0.20~2.00), およびBPSD [Neuropsychiatric Inventory (NPI): MD 1.57, 95% CI 0.16~2.98]において報告された。メマンチン投与中にアジテーションの発生率低下が認められたが (相対リスク 0.81, 95% CI 0.66~0.99), 3つのRCTのメタアナリシスからAlzheimer型認知症に伴うアジテーションの治療薬としてメマンチンは有益でなかった¹⁹⁾。

他方, 軽度のAlzheimer型認知症患者を対象にしたメマンチン単剤 (20 mg/日, 6 か月) の4つのRCTのメタアナリシスも検討されている。その結果, 認知機能 (ADAS-Cog: MD 0.21, 95% CI -0.95~1.38) に有意な効果が認められず, 全般臨床症状 (CIBIC-plus), 日常生活活動 (ADCS-ADL), あるいはBPSD (NPI) のいずれにも有意な効果は認められなかった¹⁹⁾。

重度 Alzheimer 型認知症

Cochrane Database Systematic Review (2018)に報告された重度Alzheimer型認知症に対する5つのRCTのメタアナリシスによれば, ドネペジル (10 mg/日, 24 週) はプラセボと比較して Severe Impairment Battery (SIB) (MD 5.92, 95% CI 4.53~7.31) で測定された認知機能に関して良好な結果と関連し,

Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia (ADCS-ADL-sev) (MD 1.03, 95% CI 0.21~1.85) で測定された日常生活活動の改善にも関連した¹⁶⁾。

これらドネペジルの RCT のほかに重度認知症に対して検討された RCT としては、ガランタミン (24 mg/日) の重度 Alzheimer 型認知症に対する RCT, メマンチン (10 mg/日) の詳細不明の重度認知症に対する RCT, メマンチン (20 mg/日) の重度 Alzheimer 型認知症に対する RCT が 1 つずつあるのみである。これらすべての RCT のメタアナリシスによって、重度認知症に対する薬物療法の有効性は、認知機能、日常生活活動、および全般的印象の変化に認められ、死亡率の低減に寄与する可能性もあると報告された²⁰⁾。

ChEI とメマンチン併用

Cochrane Database Systematic Review (2019)において、中等度から重度の Alzheimer 型認知症患者を対象にした 6 つの RCT のメタアナリシスによって、メマンチン (20 mg/日) と ChEI の併用 (24~30 週) がプラセボと ChEI の併用よりも有益であることが報告されている。すなわち、認知機能 (SIB: MD 2.48, 95% CI 1.45~3.41) のほかに、全般臨床症状 (CIBIC-plus: MD 0.21, 95% CI 0.06~0.36), 日常生活活動 (ADCS-ADL: MD 0.95, 95% CI 0.22~1.76), および BPSD (*NPI*: MD 2.20, 95% CI 1.10~3.29) において有効性が認められた¹⁹⁾。

ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、あるいはメマンチンの単独または任意の組み合わせと他の薬剤またはプラセボとの比較検討について、MMSE による認知機能と有害事象を評価項目として実行したネットワークメタアナリシスが報告されている。軽度~中等度の Alzheimer 型認知症ではドネペジルと経皮吸収型リバスチグミンが最も優れた成績であったが、中等度~重度の Alzheimer 型認知症ではドネペジル、メマンチン、およびそれらの併用が最も優れた結果を示した²¹⁾。

ChEI とメマンチンの中止

Cochrane Database Systematic Review (2021)²²⁾に ChEI またはメマンチンの中止が及ぼす影響に関する 7 つの RCT のメタアナリシスが報告された。短期 (ランダム化後 2 か月まで), 中期 (3~11 か月), 長期 (12 か月以上) の結果をみると、ChEI の投与を中止すると、治療を継続する場合に比べて短期, 中期, および長期の認知機能, 短期および中期の BPSD, ならびに長期の日常生活活動が悪化する可能性が示唆された。治療中止が死亡率に影響を及ぼすという明確なエビデンスは認められなかった。メマンチン投与中止の影響に関するデータは十分に集積されていなかった²²⁾。

2. 疾患修飾薬

現在, 使用可能な抗アミロイド β 抗体薬にはレカネマブ⁵⁻⁷⁾とドナネマブ⁸⁻¹⁰⁾がある。第Ⅲ相二重盲検 RCT に関して, レカネマブの CLARITY-AD 試験の結果は 2022 年 11 月に発表され⁵⁾, ドナネマブの TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の結果は 2023 年 8 月に発表された⁸⁾。両試験とも臨床認知症尺度, 認知機能, および日常生活活動の悪化抑制, ならびにアミロイド PET センチロイド値の低減に関する主要評価項目と副次評価項目において統計学的に有意な成績を示し, 両薬剤の臨床的有益性を支持するものであった。すなわち, 18 か月間のレカネマブ投与によって, 主要評価項目である臨床認知症尺度 Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) (スコア範囲 0~18, 高値ほど悪化を示す) においてプラセボとの差は平均 -0.45, 悪化抑制率 27.1% であった。また, 認知機能指標 ADAS-Cog のプラセボとの差は平均 -1.44, 悪化抑制率

25.8%，日常生活活動指標ADCS MCI-ADLのプラセボとの差は平均2.02，悪化抑制率36.6%であった⁵⁾。一方76週間のドナネマブ投与による成績は，主要評価項目である統合評価尺度 Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) (認知機能指標ADAS-Cogと日常生活活動指標ADCS-iADLから算出され，スコア範囲0～144，低値ほど悪化を示す) ではプラセボとの差は平均2.92，悪化抑制率22.3% (タウ蓄積が軽度から中等度の集団に限ると，プラセボとの差は平均3.25，悪化抑制率35.1%) であった。また，CDR-SBのプラセボとの差は平均-0.70，悪化抑制率28.9%，ADAS-Cogのプラセボとの差は平均-1.33，悪化抑制率19.5%，ADCS-iADLのプラセボとの差は平均1.70，悪化抑制率27.8%であった⁸⁾。

レカネマブ投与によるアミロイドPETセンチロイド値の低減効果に関しては，プラセボとの差が平均-59.12センチロイドであり，また，レカネマブ投与によるアミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities ; ARIA) 発現に関しては，浮腫性変化であるARIA-E (浮腫，滲出液貯留) は12.6%，出血性変化であるARIA-H (脳微小出血，脳表ヘモジデリン沈着症) は17.3%に認められた⁵⁾。他方，ドナネマブ投与によるアミロイドPETセンチロイド値の低減効果は，プラセボとの差が平均-86.37センチロイドであった。また，ドナネマブ投与の当初の用量設定 (初回から3回目まで700 mg) ではARIA-Eは24.0%，ARIA-Hは31.4%に認められていたが⁸⁾，修正漸増法 (初回350 mg，2回目700 mg，3回目1050 mg) の導入によってARIA-Eは15.6%，ARIA-Hは25.5%に減少した¹²⁾。

レカネマブあるいはドナネマブの試験において認められたCDR-SB，iADRS，ADAS-Cogにおけるプラセボとの差は，臨床的に意義のある最小変化量 (CDR-SB：1ポイント，iADRS：5ポイント，ADAS-Cog：2ポイント)^{23,24)}に達していないが，レカネマブとドナネマブは明らかに Alzheimer病の根本的な病態生理に影響を与えることから，その利点は時間の経過とともに蓄積され，その後の数年間でより大きな臨床効果をもたらす可能性が指摘されている²⁵⁾。この点は，今後長期データを集積することが重要である²⁶⁾。

3. 各薬剤の使用法

わが国での保険診療における Alzheimer 型認知症の症状改善薬の適用や用量・用法などを表1にまとめた。本ガイドライン 2017 年版以降の主な変更点として，ドネペジルの剤型に貼付剤が加わり³⁾，リバスチグミンの持続放出性貼付剤も加わった⁴⁾。ドネペジルの貼付剤は，軽度～中等度の Alzheimer 型認知症患者には1日1回 27.5mg の製剤を用い，重度の Alzheimer 型認知症患者には1日1回 27.5mg で4週間以上経過後，55mg に増量する。リバスチグミンの持続放出性貼付剤は，軽度～中等度の Alzheimer 型認知症患者に対して用いられ，1回 25.92 mg から開始して3～4日ごとに1回 (週2回) 貼り替える。4週後に1回 51.84 mg に増量する。副作用の詳細については，各薬剤の添付文書と CQ3A-3 を参照されたい。

わが国での保険診療における Alzheimer 病の疾患修飾薬 (抗アミロイドβ抗体薬) の適用や用量・用法などを表2にまとめた。抗アミロイドβ抗体薬については，それぞれの最適使用推進ガイドライン^{7,10)}に患者要件のみならず医師要件や施設要件が詳細に規定されている。それらを厳格に順守し，期待される効果と生じ得る有害事象について十分な説明を患者と家族に行い，同意取得の上で投与を開始する。投与前に特定の認知機能検査や重症度検査が一定の範囲内の成績であること，脳MRIによって血管原性脳浮腫や脳微小出血などに定められたレベルを超える異常が存在しないこと，ならびにアミロイドPETあるいは脳脊髄液検査によってアミロイド病理の存在が確認されることなどが必須である。レカネマブでは2週ごとの点滴静注，ドナネマブでは4週ごとの点滴静注を行うが，投与時にはアナフィラキシーを含む infusion reaction (紅斑，悪寒，悪心，嘔吐，発汗，頭痛，胸部絞扼感，呼吸困難，血圧変動等) に注意を要する。

副作用モニタリングのために投与開始後も定められた時点で脳 MRI 検査を行い、ARIA-E および ARIA-H の確認を要する。ARIA 出現時はその重症度と症候性か無症候性かに応じて、投与継続、投与中断、あるいは投与中止の判断をする。投与期間は両薬剤ともに原則 18 か月とされ、中等度の認知症に進行した場合は原則適用がないと判断される。ドナネマブでは投与開始後 12 か月を目安にアミロイド PET を施行し、アミロイド除去が確認された場合はその時点で投与を完了する。

なお、レカネマブとドナネマブともに、アポリポ蛋白 E (apolipoprotein E; *APOE*) 遺伝子 ϵ 4 アリル数が ARIA の発症リスクに関わるため、米国の添付文書やエキスパートオピニオン^{227,28)}では *APOE* 遺伝子検査が強く推奨されている。他方、わが国では *APOE* 遺伝子検査に保険適用がなく、両薬剤の最適使用推進ガイドラインでも要請されていない。とくに *APOE* ϵ 4 ホモ接合型キャリアでは ARIA リスクが高く、治療の意思決定に関わる重要な要因であることから、*APOE* 遺伝子検査の必要性に関する今後の検討が望まれる。

4. 治療のアルゴリズム (図 1)。

(1)軽度 Alzheimer 型認知症: この病期における疾患修飾薬の使用は、Alzheimer 病による MCI 段階から引き続き継続的に投与される場合と Alzheimer 型認知症発症後に投与を開始する場合がある。後者の場合、最適使用推進ガイドラインに規定される患者要件に該当するのは軽度段階にある患者の一部であることに注意を要する。レカネマブあるいはドナネマブそれぞれの特徴を考慮して 1 剤を選択する。投与開始後も脳 MRI モニタリングや臨床症状評価を行い、最適使用推進ガイドラインに準拠して投与継続の可否を検討する。疾患修飾薬使用の有無を問わず、症状改善薬は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、効果減弱、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 Alzheimer 型認知症: 中等度以上に進行した Alzheimer 型認知症に対して疾患修飾薬の適用は認められていない。各種の症状改善薬の特徴を考慮して、ChEI の 1 剤かメマンチンを選択して投与する。効果がないか不十分、効果減弱、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、あるいは、ChEI とメマンチンとの併用がされていない場合には併用を考慮する。

(3)重度 Alzheimer 型認知症: ドネペジル錠剤 5~10mg (貼付剤 27.5~55 mg)、あるいは、メマンチン、両者の併用を考慮する。いずれの薬剤も効果がなかったり、副作用で継続できなくなった場合には投与中止も考慮するが、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行う。

表 1. Alzheimer 型認知症の症候改善薬の特徴

薬剤	ドネペジル	ガランタミン	リバステグミン	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
適用	① 軽度～中等度 錠剤 5 mg 貼付剤 27.5 mg ② 重度 錠剤 10 mg; 貼付剤 55 mg	軽度～中等度 24 mg	軽度～中等度 ①貼付剤 18 mg ②持続放出性貼付剤 51.84 mg	中等度～重度 20 mg
用量	① 錠剤 3 mg (2週) → 5 mg 貼付剤 27.5 mg ② 錠剤 5 mg (4週) → 10 mg 貼付剤 27.5 mg (4週) → 55 mg	8 mg (4週) → 16 mg (4週) → 24 mg	① 4.5 mg (4週) → 9 mg (4週) → 13.5 mg (4週) → 18 mg あるいは 9 mg (4週) → 18 mg ② 25.92 mg (4週) → 51.84 mg	5 mg (1週) → 10 mg (1週) → 15 mg (1週) → 20 mg
用法	錠剤, 貼付剤 1日1回	1日2回	貼付剤 1日1回 持続放出性貼付剤 週2回	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 CYP3A4, 2D6	肝臓 CYP2D6, 3A4	非CYP	腎排泄

副作用については、各薬剤の添付文書と BQ3A-3 を参照.

表 2. Alzheimer 病の疾患修飾薬[抗アミロイド β ($A\beta$) 抗体薬]の特徴と投与要件

薬剤		レカネマブ	ドナネマブ
抗体の特性		ヒト化抗ヒト可溶性 $A\beta$ 凝集体モノクローナル抗体	ヒト化抗 N3pG- $A\beta$ モノクローナル抗体
作用機序		神経毒性が高い可溶性 $A\beta$ 凝集体(プロトフィブリル)に選択的に結合するが、不溶性 $A\beta$ 凝集体にも結合し、ミクログリアによる貪食作用を介した脳内 $A\beta$ プロトフィブリルおよび $A\beta$ プラークの除去を促進する	脳内の不溶性 $A\beta$ プラークにのみ存在する N3pG- $A\beta$ (N 末端第 3 残基がピログルタミル化された $A\beta$)に結合し、ミクログリアによる貪食作用を介した脳内 $A\beta$ プラークの除去を促進する
適用		アルツハイマー病による軽度認知障害および軽度のアルツハイマー型認知症	
用量		10mg/kg	初回は 350mg, 2 回目は 700mg, 3 回目は 1050mg (2025 年 8 月に用量が変更されたことに注意), その後は 1 回 1400mg
用法		2 週間に 1 回、約 1 時間かけて点滴静注	4 週間隔で、少なくとも 30 分かけて点滴静注
併用注意薬		・血液凝固阻止剤(ワルファリン, ヘパリン, アピキサバン, 等) ・血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン, クロピドグレル, 等) ・血栓溶解剤(アルテプラゼ, 等)	
患者要件	禁忌	・本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 ・本剤投与開始前に血管原性脳浮腫が確認された患者 ・本剤投与開始前に 5 個以上の脳微小出血, 脳表ヘモジデリン沈着症または 1cm を超える脳出血が確認された患者	
	MRI の実施	1.5 テスラ以上が実施可能な患者	
	認知機能評価 臨床認知症尺度	MMSE スコア 22~30 点 CDR 全般スコア 0.5 または 1	MMSE スコア 20~28 点 CDR 全般スコア 0.5 または 1
	アミロイド病理確認	アミロイド PET もしくは脳脊髄液検査でアミロイド β 病理を示唆する所見が確認される	
施設要件 (初回投与から 6 か月まで)	医師要件 (すべて満たす医師が複数名常勤)	・日本神経学会, 日本老年医学会, 日本精神神経学会, 日本脳神経外科学会の専門医 ・初期研修後に 10 年以上の認知症の臨床経験 ・製造販売者が提供する ARIA に関する MRI 読影の研修を受講 ・日本認知症学会または日本老年精神医学会の実施するアルツハイマー病の病態, 診断, 本剤の投与対象患者および治療に関する研修を受講している	
	MRI	1.5 テスラ以上が実施可能	
	副作用対応	ARIA に対する検査体制, チーム体制の構築	
脳 MRI モニタリング		投与前 1 年以内, ならびに 5 回目, 7 回目, および 14 回目の投与前が必須. 以降も定期的の実施	投与前 1 年以内, ならびに 2 回目, 4 回目, および 7 回目の投与前が必須(3 回目の投与前も実施が望ましい). 以降も定期的の実施
認知機能・重症度・臨床症状評価		6 か月毎を目安に実施(認知症の重症度が中等度以上に進行した場合は投与中止を検討)	
投与完了		原則最長 18 か月	原則最長 18 か月 投与開始後 12 か月を目安にアミロイド PET もしくは脳脊髄液検査を施行し, アミロイド除去が確認された場合はその時点で投与を完了する

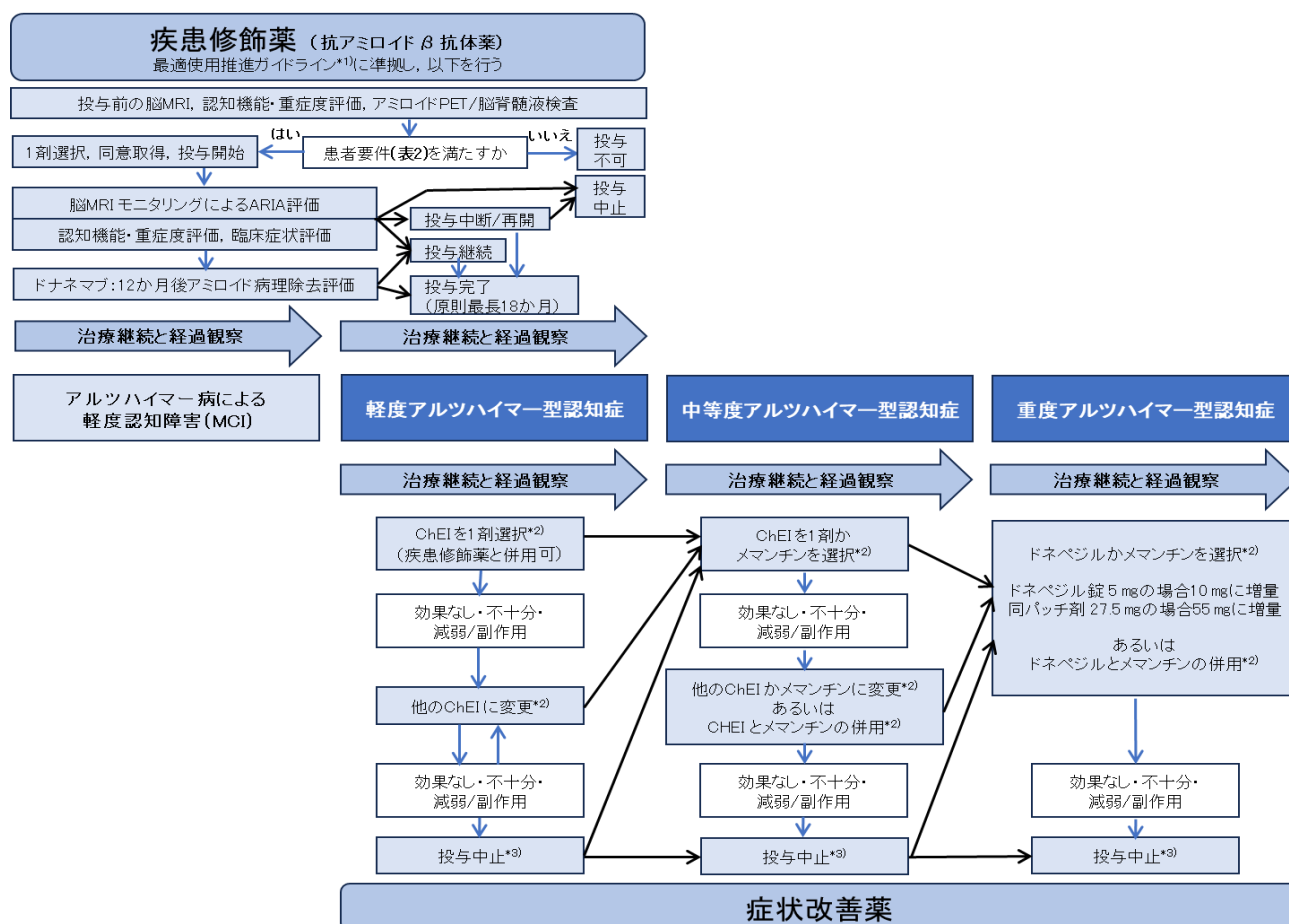


図1. 病期別の治療薬剤選択のアルゴリズム

*1 レカネマブ最適使用推進ガイドライン⁶⁾、ドナネマブ最適使用推進ガイドライン⁹⁾

*2 薬剤の特徴と使用歴を考慮して選択する。

*3 急速な認知機能低下進行例があり、投与中止の判断は慎重に行う。

文献

- 1) Press D, Buss SS. Treatment of Alzheimer disease. DeKosky ST, Schmader KE (Eds). UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc; <https://www.uptodate.com>, last updated: September 12, 2024, Accessed on October 13, 2024.
- 2) Grossberg GT, Tong G, Burke AD, et al. Present algorithms and future treatments for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2019; 67(4): 1157-1171.
- 3) アリドネ®パッチ 27.5 mg/アリドネ®パッチ 55 mg 添付文書 [2024 年 4 月改訂 (第 3 版)] https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470006_1190701S1023_1_02 (2024 年 9 月 30 日閲覧)
- 4) リバルエン®LA パッチ 25.92mg/リバルエン®LA パッチ 51.84mg 添付文書 [2025 年 5 月作成 (第 1 版)]

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/480235_1190700S5024_1_02
(2025 年 5 月 31 日閲覧)

- 5) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023; 388(1): 9-21.
- 6) レケンビ®点滴静注液 200 mg/レケンビ®点滴静注液 500 mg 添付文書 [2024 年 6 月改訂 (第 3 版)]
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/170033_1190408A1025_1_02
(2024 年 9 月 30 日閲覧)
- 7) 厚生労働省: 最適使用推進ガイドライン レカネマブ (遺伝子組換え), 令和 5 年 12 月, 2023.
<https://www.pmda.go.jp/files/000265885.pdf> (2024 年 9 月 30 日閲覧)
- 8) Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023; 330(6): 512-527
- 9) ケサンラ®点滴静注液 350 mg 添付文書 [2025 年 8 月改訂 (第 3 版, 用量変更)]
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_11904A6A1020_1_03
(2025 年 8 月 26 日閲覧)
- 10) 厚生労働省: 最適使用推進ガイドライン ドナネマブ (遺伝子組換え), 令和 6 年 11 月 (令和 7 年 8 月改訂), 2025. <https://www.pmda.go.jp/files/000276743.pdf> (2025 年 8 月 26 日閲覧)
- 11) Wang H, Serap Monkul Nery E, Ardayfio P, et al. Modified titration of donanemab reduces ARIA risk and maintains amyloid reduction. *Alzheimers Dement*. 2025; 21(4): e70062.
- 12) 日本イーライリリー株式会社. ケサンラ点滴静注 350 mg に係る医薬品リスク管理計画書.
https://www.pmda.go.jp/RMP/www/530471/59a9692a-0c95-4e64-9ca2-beab4c723fb1/530471_11904A6A1020_005RMP.pdf
- 13) 日本医療研究開発機構 (AMED) ヘルスケア社会実装基盤整備事業「実態/ニーズ調査に基づいたヘルスケアサービス利用者・事業者も使用可能な認知症発症リスクおよび認知障害・生活機能障害・BPSD 等の低減のための非薬物療法指針作成と普及のための研究」班. ヘルスケアサービス・事業者も使用可能な認知症に対する非薬物療法指針. 2025 (in press)
- 14) Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2019; 103(2): 263-293.
- 15) Nakamura Y, Adachi J, Hirota N, et al. Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer's dementia: a randomized study. *Alzheimers Dement*. 2024 Oct 6. doi: 10.1002/alz.14282. Epub ahead of print.
- 16) Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 6(6): CD001190.
- 17) Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66(1): 170-178.
- 18) Xu H, Garcia-Ptacek S, Jönsson L, et al. Long-term effects of cholinesterase inhibitors on cognitive decline and mortality. *Neurology*. 2021; 96(17): e2220-e2230.
- 19) McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3(3): CD003154.

- 20)Profyri E, Leung P, Huntley J, et al. Effectiveness of treatments for people living with severe dementia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. Ageing Res Rev. 2022; 82: 101758.
- 21)Veroniki AA, Ashoor HM, Rios P, et al. Comparative safety and efficacy of cognitive enhancers for Alzheimer's dementia: a systematic review with individual patient data network meta-analysis. BMJ Open. 2022; 12(4): e053012.
- 22)Parsons C, Lim WY, Loy C, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2(2): CD009081.
- 23)Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, et al. Establishing clinically meaningful change on outcome assessments frequently used in trials of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. J Prev Alzheimers Dis. 2023; 10(1) :9-18.
- 24)Wessels AM, Rentz DM, Case M, et al. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale: Clinically meaningful change estimates. Alzheimers Dement (N Y). 2022; 8(1): e12312.
- 25)Avgerinos KI, Manolopoulos A, Ferrucci L, et al. Critical assessment of anti-amyloid- β monoclonal antibodies effects in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis highlighting target engagement and clinical meaningfulness. Sci Rep. 2024; 14(1): 25741.
- 26)Rogers MB. Leqembi: the case for long-term dosing. Alzforum. Conference Coverage Series, Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2024 Part 17 of 20; <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/leqembi-case-long-term-dosing>, August 29, 2024. Accessed on October 13, 2024.
- 27)Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. J Prev Alzheimers Dis. 2023; 10(3): 362-377.
- 28)Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, et al. Donanemab: appropriate use recommendations. J Prev Alzheimers Dis. 2025; 12(5): 100150.

検索日

2024 年 9 月 26 日

検索式

PubMed 検索 (Alzheimer disease/ therapy [Majr]) AND (pharmacological [TI] OR drug [TI] OR algorithm [TI] OR cholinesterase inhibitor [TI] OR N-methyl-D-aspartate antagonist [TI] OR anti-amyloid-beta antibody [TI] OR disease-modifying [TI])1,731 件ヒットした.

医中誌検索 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI) AND (薬物療法/TI OR アルゴリズム/TI OR コリンエステラーゼ阻害薬/TI OR NMDA 受容体拮抗薬/TI OR 抗アミロイド β 抗体医薬/TI OR 疾患修飾薬/TI) 会議録を除くと 543 件ヒットした.

必要な文献についてはハンドサーチで追加した.

BQ6-8

Alzheimer 型認知症の経過と予後はどのようなものか

ステートメント

Alzheimer 型認知症の経過は緩徐進行性であり，認知症発症後の平均生存期間は 4～10 年であるが患者間のばらつきが大きい．無症状期や前駆期を含む Alzheimer 病のステージ分類は臨床症状とバイオマーカー変化を統合した枠組みに移行しつつあり，経過と予後を検討する上で今後重要性を増す．

解説・エビデンス

1. 生命予後

Alzheimer 型認知症 (dementia of the Alzheimer's type, DAT)は緩徐に進行し，重篤な認知症となり死に至る．DAT 診断後の平均生存期間は 4～10 年であるが，20 年間生存する場合もあり，患者間のばらつきが大きい^{1,2)}．生命予後の主な予測因子は年齢であり，75 歳以前に発症した DAT 患者の生存期間は 75 歳以降に発症した DAT 患者よりも長い（ただし，同年齢の非認知症者との比較においては若年発症例のほうが余命の短縮度が高い）³⁾．末期の低栄養や脱水，誤嚥性肺炎やその他の感染症などの合併症によって死亡する¹⁾．米国(2021)では Alzheimer 病 (Alzheimer's disease, AD)が 65 歳以上の死因の第 5 位である²⁾．

2. 臨床的ステージングと生物学的ステージング

認知症の重症度評価尺度として妥当性と信頼性が担保されている Clinical Dementia Rating (CDR) と Functional Assessment Staging (FAST)⁴⁾に照らして健常な状態から主観的認知機能低下 (subjective cognitive decline: SCD)および mild cognitive impairment (MCI) を経て認知症を発症し，さらに重度の認知症に至るまでの臨床病期と経過年数は，**図 1** のように示されている⁵⁾．MMSE の経時変化に関するメタアナリシスでは同スコア中央値 18.4 点の AD 群において MMSE スコアは年間 3.3 点減少する⁶⁾．また，CDR スコア 0.5 の AD 群では CDR sum of boxes (CDR-SB)は年間 1.43 増加し，CDR スコア 1 の AD 群では年間 1.91 増加する⁷⁾．近年の AD 進行予測モデルによれば，CDR-SB が 0 から 18 点に増加するのに 22.9 年，SCI から健忘型 MCI に進行するのに 9.7 年，健忘型 MCI から DAT に進行するのに 4.7 年を要すると推計されている⁸⁾．

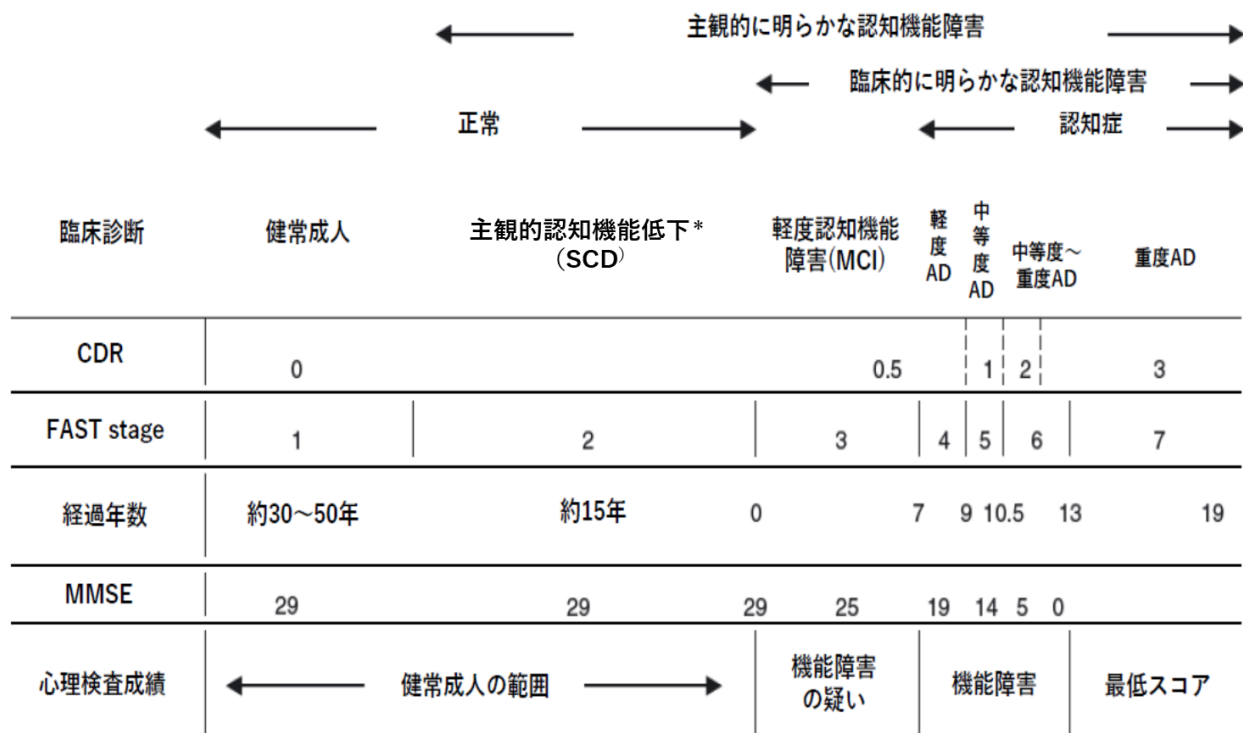


図 1. 臨床的ステージングに基づく健常状態から認知症への進行過程（文献 5 から引用し一部改変）。

AD, Alzheimer's disease; CDR, Clinical Dementia Rating; FAST, Functional Assessment Staging; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, Mini-Mental State Examination;

* 原文は SCI (subjective cognitive impairment) が使用されているが本書では主観的認知機能低下 (SCD) とした。

他方、AD には無症状の状態で生物学的変化 (AD 神経病理学的変化) を伴う長いプレクリニカル期が存在することが知られている (図 2)²⁾。近年の画像および体液バイオマーカーの進歩を受けて研究利用のための生物学的ステージ分類が導入され、AD の経過を通して生物学的変化をモニターする新しい基準が提唱されている [National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) Research Framework (2018)⁹⁾ および Revised AA Workgroup Criteria for AD Diagnosis and Staging (2024)¹⁰⁾]。臨床的ステージ (0～6) (表 1) と生物学的ステージ (A～D) を統合した病期分類では、典型的には 1A (無症状・アミロイド PET 陽性) から 4～6D (認知症・アミロイド PET 陽性+タウ PET 大脳皮質高度集積) へと進行する¹⁰⁾。

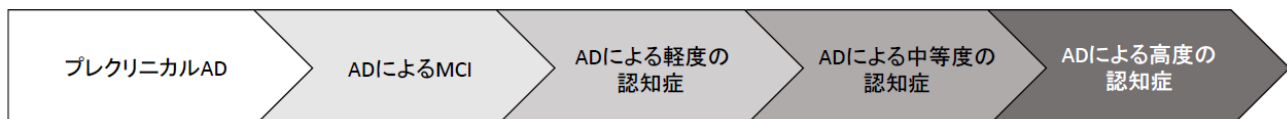


図 2. Alzheimer's Disease (AD) Continuum (文献 2 から引用し、一部改変)。注：等分に表示された各区分の長さは実際の期間を反映していない。近年の AD 進行予測モデルによれば、プレクリニカル AD から AD による MCI に進行するのに 7.8 年、プレクリニカル AD から AD による認知症に進行するのに 15.2 年を要すると推計されている¹¹⁾。

[表 1. アルツハイマー病の臨床ステージ分類 (Alzheimer's Association Workgroup, 2024)¹⁰⁾]

表1. アルツハイマー病の臨床ステージ分類 (Alzheimer's Association Workgroup, 2024)¹⁰⁾

ステージ 0 無症状, 決定的な遺伝子変異
・臨床的变化を認めない. バイオマーカーは正常範囲内
ステージ 1 無症状, バイオマーカーのみ陽性
・客観的認知機能検査において期待される範囲の成績
・最近の認知機能の低下や新たな症状は認めない
ステージ 2 認知機能低下の移行期: 軽度の変化が検出されうるが日常生活への影響は最小限
・客観的認知機能検査において期待される範囲の成績
・過去 1〜3 年以内に認知機能または神経行動機能が以前の水準から低下し, 少なくとも 6 カ月以上持続している
・縦断的認知機能検査で軽微な低下が認められ, 記憶や他の認知領域が関与している可能性があるが, 成績は正常範囲内
・主観的な認知機能の低下が訴えられるかもしれない
・最近発症した, ライフイベントで説明できない気分, 不安, 意欲の低下が認められることがある
・日常生活活動 (ADLs) への機能的な影響はないか, あっても最小限で, 完全な自立を保っている
ステージ 3 早期の機能への影響を伴う認知機能障害
・客観的認知機能検査における異常な範囲の成績
・本人の報告, 観察者 (例: 研究パートナー) の報告, または縦断的認知機能検査や神経行動評価の変化によって以前の水準からの低下が証明される
・ADLs は自立しているが, 複雑な ADLs には認知の困難さによる検出可能な機能的影響が生じる可能性がある (すなわち, より多くの時間を要するか, 効率が悪いが, それでも完了できるという自己申告または観察者による裏付けのいずれかがある)
ステージ 4 軽度の機能障害を伴う認知症
・進行性の認知機能障害と手段的 ADLs における軽度の機能障害があるが, 基本的 ADLs は自立している
ステージ 5 中等度の機能障害を伴う認知症
・進行性の認知機能障害と基本的 ADLs における中等度の機能障害があり, 介助を要する
ステージ 6 重度の機能障害を伴う認知症
・進行性の認知機能障害と生活機能障害があり, 基本的 ADLs は完全に依存

3. 経過に影響する要因

AD 患者の一部 (10%未満) はより急速な進行を示し, MMSE スコアが年間 5 点以上低下する^{1, 12)}. 若年発症¹³⁾あるいは, 精神病症状, 興奮, 攻撃性などの早期の行動心理症状¹⁴⁾は急速な進行と関連する. また, 脳アミロイド血管症の合併, 早期からの神経徴候, および早期からの実行機能と言語の障害も急速な進行と関連する¹⁵⁾.

文献

- 1) Wolk DA, Dickerson BC. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. Post TW (Ed). UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc; <https://www.uptodate.com>, last updated: October 08, 2021, Accessed on June 3, 2024.
- 2) 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2024; 20(5): 3708-3821.
- 3) Kua EH, Ho E, Tan HH, et al. The natural history of dementia. *Psychogeriatrics*. 2014; 14(3): 196-201.
- 4) Rikkert MG, Tona KD, Janssen L, et al. Validity, reliability, and feasibility of clinical staging scales in dementia: a systematic review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2011; 26(5): 357-365.
- 5) Reisberg B, Jamil IA, Khan S, et al. Staging dementia. Abou-Saleh MT, Katona CLE, Kumar A (Eds). *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*, Third Edition, Chichester: John Wiley & Sons; 2011: 162-169.
- 6) Han L, Cole M, Bellavance F, et al. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the Mini-Mental State Examination: a meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2000; 12(2): 231-247.
- 7) Williams MM, Storandt M, Roe CM, et al. Progression of Alzheimer's disease as measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes scores. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(1 Suppl): S39-44.
- 8) Kim KW, Woo SY, Kim S, et al. Disease progression modeling of Alzheimer's disease according to education level. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 16808.
- 9) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(4): 535-562.
- 10) Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024 Jun 27. doi: 10.1002/alz.13859. Online ahead of print.
- 11) Cho SH, Woo S, Kim C, et al. Disease progression modelling from preclinical Alzheimer's disease (AD) to AD dementia. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 4168.
- 12) Schmidt C, Wolff M, Weitz M, et al. Rapidly progressive Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011; 68(9): 1124-1130.
- 13) Day S, Roberts S, Launder NH, et al. Age of symptom onset and longitudinal course of sporadic Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and vascular dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2022; 85(4): 1819-1833.
- 14) Peters ME, Schwartz S, Han D, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am J Psychiatry*. 2015; 172(5): 460-465.
- 15) Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias - aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2022; 18(6): 363-376.

検索日

2024 年 6 月 2 日

検索式

PubMed 検索 (Alzheimer Disease/Diagnosis [Majr]) AND (progress [TI] OR progression [TI] OR progressive [TI] OR prognosis [TI] OR course [TI] OR life-expectancy [TI] OR survival [TI] OR natural history [TI] OR mortality [TI]) 703 件ヒットした.

医中誌検索 (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR アルツハイマー病/TI OR 認知症/TI) AND (経過/TI OR 予後/TI OR 進行/TI) 会議録を除くと 693 件ヒットした.

必要な文献についてはハンドサーチで追加した.

■■■■第 7 章■■■■

Lewy 小体型認知症

BQ7-1

Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の早期診断ポイントと診断基準は

ステートメント

DLB の臨床診断には、第 4 回国際ワークショップ診断基準改訂版(2017)を用いる。幻視、注意・遂行機能・視空間認知の障害や認知機能の変動、レム睡眠行動障害(RBD)、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。

解説・エビデンス

1995 年に第 1 回国際ワークショップではじめて Lewy 小体型認知症(Dementia with Lewy bodies, DLB)の臨床診断基準が提唱され¹⁾、第 3 回ワークショップ(2005 年)で 1) 変動する認知障害、2) パーキンソニズム、3) 繰り返す具体的な幻視、の中核的特徴に加え、示唆的特徴として、レム睡眠行動障害(RBD)、顕著な抗精神病薬に対する過敏性、SPECT あるいは PET イメージングにより示される大脳基底核でのドパミントランスポーター取り込み低下が診断基準に挙げられた⁴⁾。しかしながら、3つの中核的特徴に 4) 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³⁾、診断精度の向上が課題であった。2017 年の第 4 回国際ワークショップで DLB の診断基準の再改訂がなされ、1)～4)の中核的特徴に加えて指標的バイオマーカーとして a) 大脳基底核でのドパミントランスポーターの取り込み低下、b) MIBG 心筋シンチグラフィーでの取り込み低下、c) 睡眠ポリグラフでの筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認、が示され、中核的特徴と指標的バイオマーカーの組み合わせで臨床診断することが提唱された⁴⁾(表 1)。すなわち日常生活に支障のある進行性認知機能障害があり、4つの中核的特徴のうち 2 つが該当すれば probable DLB (ほぼ確実)と診断できる。中核的特徴が 1 つしか該当しない場合でも、a)～c)の 3 つの指標的バイオマーカーのうち 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。これによりレム睡眠行動障害と MIBG 心筋シンチグラフィーに与えられる診断上の重みが増加し、DLB の診断精度は飛躍的に向上した。さらに PDD との鑑別を含め実臨床での診断精度を高めるツールの開発を目的に DIAMOND-Lewy 研究プログラムが 2021 年に英国で立ち上がっている⁵⁾。

また 2022 年に発行された DSM-5-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision) では Lewy 小体を伴う認知症(major neurocognitive disorder with Lewy bodies)と Lewy 小体を伴う軽度認知障害 (minor neurocognitive disorder with Lewy bodies)の診断基準が改訂されている⁶⁾(表 2)。

DLB は病初期に記憶障害がめだたないことがあるため、記憶障害以外の注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害などの有無を早期から検討することが重要である。また嗅覚障害や RBD は前駆段階から、しばしばみられる^{7),9)}。このほかパーキンソニズム、歩行障害⁸⁾、自律神経症状^{7,8)}、幻視⁷⁾、せん妄⁹⁾、睡眠障害や精神症状などが早期により多くみられることが報告されている。さらに DLB では抗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、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。MIBG 心筋シンチグラフィーの取り込み低下が DLB の早期診断に有用¹⁰⁾であり、保険適応検査となっている。

歴史的には 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きたす一連の症

例を報告し、びまん性 Lewy 小体病を提唱した。DLB は神経病理診断では Alzheimer 型認知症に次いで多い変性性認知症とされ、認知症疾患の 20%前後であるが、厚生労働省班研究によれば、DLB および PDD と診断された割合は 4.3%であり、DLB が臨床的に見過ごされている可能性がある。

Lewy 小体病 (Lewy body disease; LBD) は Lewy 小体が存在する病態すべてを包含する疾患概念であり、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) などにも含まれる。また病理学的検討により、Lewy 小体は中枢神経系以外、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¹¹⁾、さらに嗅球、網膜、皮膚、汗腺の自律神経、唾液腺、副腎などにも Lewy 病理が報告され、全身性疾患としての理解が広がっている¹²⁾。

表 1 DLB の臨床診断基準 (2017)³⁾

-
1. 社会的あるいは職業的機能や通常の日常活動に支障をきたす程度の進行性認知機能低下があることが DLB の診断には必須である。初期には持続的で著明な記憶障害はなくても良いが、通常進行とともに明らかになる。注意・遂行機能障害、視空間認知テストにより著明な障害がしばしば見られる。
中核的特徴 (典型的には最初の 3 つが早期から出現し、臨床経過を通じて持続する)
 - ・ 注意や覚醒度の著明な変化を伴う認知の変動
 - ・ 繰り返し出現する構築された具体的な幻視
 - ・ 認知機能の低下に先行することがあるレム期睡眠行動障害
 - ・ 特発性のパーキンソニズムの以下の症状のうち、1 つ以上; 動作緩慢、寡動、静止時振戦、筋強剛
 2. **支持的特徴**
 - ・ 抗精神病薬に対する重篤な過敏性
 - ・ 姿勢の不安定性
 - ・ 繰り返す転倒
 - ・ 失神または一過性の無反応状態のエピソード
 - ・ 高度の自律神経障害(便秘、起立性低血圧、尿失禁など)
 - ・ 過眠
 - ・ 嗅覚鈍麻
 - ・ 幻視以外の幻覚
 - ・ 体系化された妄想
 - ・ アパシー、不安、うつ
 3. **指標的バイオマーカー**
 - ・ 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
 - ・ MIBG 心筋シンチグラフィーでの取り込み低下
 - ・ 睡眠ポリグラフ検査による筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認
 4. **支持的バイオマーカー**

- 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取り込み低下(FDG-PET により cingulate island sign を認めることあり.)
- 脳波における後頭部の著明な徐波活動（アルファ波～シータ波の周期的変動を伴う）

Probable DLB は以下により診断される

- 2 つ以上の中核的臨床的特徴が存在（指標的バイオマーカーはあってもなくても良い）
または
- 1 つの中核的臨床的特徴+ 1 つ以上の指標的バイオマーカーが存在

Probable DLB は指標的バイオマーカーの 存在のみで診断するべきでない

Possible DLB は以下により診断される

- 1 つの中核的臨床的特徴が存在するが、指標的バイオマーカーの証拠がない
または
- 1 つ以上の指標的バイオマーカーが存在するが、中核的臨床的特徴が存在しない

DLB の可能性が低い

- 他の内科的疾患または脳血管疾患を含む脳障害が存在し、臨床症状を部分的あるいは全体的に説明する場合。これらは DLB の診断を除外するわけではないが、複合・多重病態により臨床症状が説明できる場合。
- パーキンソン症状が唯一の中核的臨床症状で、高度の認知症の段階で初めて現れる場合。

DLB は認知症がパーキンソ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説明するのに用いられるべき用語である。実臨床では、その臨床的状況に最も適した用語が用いられるべきで、Lewy 小体病（Lewy Body Disease）のような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ニズム発症後の 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。

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-TR）⁴⁾

- 認知症の基準を満たす
 - その障害は潜行性に発症し緩徐に進行する
 - その障害は確実な(probable)または疑いのある(possible) Lewy 小体病を伴う認知症の中核的特徴および示唆的特徴の両方を満たす。
- 確実な(probable)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 つだけの中核的特徴、または 1 つ以上の示唆的特徴をもつ。

(1) 中核的な特徴：

- (a) 認知の動揺性ととともに著しく変動する注意および覚醒度
- (b) よく形作られた詳細な、繰り返し出現する幻視
- (c) 認知機能低下の進展に続いて起こる自然発生的なパーキンソニズム

(2) 示唆的な診断的特徴：

- (a) レム睡眠行動障害の基準を満たす。
- (b) 神経遮断薬に対する重度の過敏性

D. その障害は脳血管疾患、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。

文献

- 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 ; 47:1113-1124.
- 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 ; 65:1863-1872
- 3) Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2011 ; 77:875-882.
- 4) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 ; 89(1):88-100.
- 5) O'Brien JT, Taylor J-P, Thomas A, et al. Improving the diagnosis and management of Lewy body dementia: the DIAMOND-Lewy research programme including pilot cluster RCT. *Programme Grants Appl Res* 2021;9(7).
- 6) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fifth edition, Text Revision (DSM-5-TR). American psychiatric Publishing, 2022.
- 7) Boeve BF. Mild cognitive impairment associated with underlying Alzheimer's disease versus Lewy body disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012; 18S1:S41-S44
- 8) Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E, et al. Retrospective Survey of Prodromal Symptoms in Dementia with Lewy Bodies: Comparison with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33: 273-281.
- 9) Auning E, Rongve A, Fladby T et al. Early and Presenting Symptoms of Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32:202-208
- 10) Yoshita M, Arai H, Arai H et al. Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. *PLoS One* 2015;10 :e0120540.

- 11) Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord.* 2014; 29:1010-1018.
- 12) Ma LY, Liu GL, Wang DX, et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues in Parkinson's disease. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(2):812-823

検索日

2024 年 4 月 18 日

検索式

"Lewy body Disease/diagnosis"[Mesh] OR ("Lewy body dementia "[Mesh] OR "Dementia with Lewy body") AND ("Diagnosis"[TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]) AND ("Early Diagnosis" [Mesh] OR early OR " diagnostic criteria" OR " diagnostic accuracy" OR " diagnostic classification" [TI] OR "Diagnosis, Differential" [Mesh] OR " differential diagnosis ")

(Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) 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) AND (早期診断/TH OR 早期/TI OR 診断基準/AL)

BQ7-2

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・病理学的異同について

ステートメント

- ① Lewy 小体病 Lewy body disease (LBD) は Lewy 小体を病理学的特徴とする疾患概念である。
- ② DLB と PDD の間に本質的な違いはなく、LBD という 1 つの疾患スペクトラムで捉えることができる。
- ③ Parkinson 病の経過中、パーキンソンニズムが認知症に 1 年以上先行した場合を PDD とし、パーキンソンニズムから 1 年未満に認知症を発症した場合に DLB とする操作的な基準（1 年ルール）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 回国際ワークショップで提案され、経過中 85%にパーキンソンニズムを認める^{1,2)}。一方、Parkinson 病 (PD) としての経過後に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、パーキンソン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、パーキンソンニズムから 1 年未満に認知症を発症した場合 DLB とした（1 年ルール）。この 1 年ルールは現在の DLB 診断基準でも存続している²⁾。

2. DLB と PDD の異同

DLB のパーキンソンニズムは、PDD と比較して静止時振戦の頻度や左右差が少ない、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 のほうがより大きい。脳脊髄液・神経画像検査や臨床病理学的検討により、DLB のほうが Alzheimer 病マーカーの陽性率や病理変化の併存の頻度が多いことが報告されている³⁾。しかしながら、臨床的特徴は重複し、両者の間に質的な差があるという証拠はない。

2007 年に PDD の診断基準が提唱されている（表 1，2）⁴⁾。中核的特徴として Parkinson 病の診断基準を満たし、Parkinson 病の経過中に出現し進行する認知障害があげられ、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。

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系に多発する。脳内分布によって、びまん新皮質型、辺縁(移行)型、脳幹優位型、扁桃体優位型、嗅球限局型に分類される²⁾。 α シヌクレインが腸管や嗅球などの末梢から中枢へ伝播するとされる Braak らの Dual Hit 仮説⁶⁾に端を発し、LBD の表現型のスペクトラムの広がり背景として、レビー病理の始点と進展様式の相違に着目した Body-first と Brain-first による分類も考案されている⁷⁾。

表 1 PDD の診断基準

I. 中核的な特徴 (core feature)

1. Queen Square Brain Bank の基準による Parkinson 病の診断

2. 認知症症状は、Parkinson 病が確立された中で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、1 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)の遂行機能の低下、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みられることがある。

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、物体などの幻視

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（例えば、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障害の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ような以下の特徴があれば PDD を排除しないが、診断を不確かにする特徴

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 のうつ病など、他の状態による認知症症状や行動症状

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 か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(12): 1689-1707.⁴⁾

日本語訳は、「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編：日本神経学会 監修. 認知症疾患治療ガイドライン 2017. 医学書院, 東京, 2017⁵⁾を改変した)

表 2 probable PDD と possible PDD の診断基準

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. 表1のIIIに挙げられた特徴は存在しない

D. 表1のIVに挙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
行動症状は存在しなくてもよい．

C. 表1のIIIに挙げられた特徴が1つ以上存在する

D. 表1のIVに挙げられた特徴は存在しない

(Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007; 22(12): 1689-1707.

日本語訳は、「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編：日本神経学会 監修. 認知症疾患治療ガイドライン 2017. 医学書院, 東京, 2017を改変した)

文献

- 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):1113-1124.

- 2) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. :Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB consortium. *Neurology* 2017; 89(1):88–100.
- 3) Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm* 2018; 125(4): 615-640.
- 4) Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 22 (12): 1689—1707, 2007.
- 5) 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編：日本神経学会 監修. 認知症疾患治療ガイドライン 2017. 医学書院, 東京, 2017
- 6) Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson’s disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33(6): 599-614.
- 7) Borghammer P, Horsager J. Brain-first vs. body-first Parkinson’s disease: An update on recent evidence. *Parkinsonism Relat Disord.* 2024 in press

検索日

2024 年 4 月 18 日

検索式

Pubmed で[“Lewy body disease” and “diagnosis”] (2017-2024) 検索し, 1858 件ヒットした. 必要な文献については, ハンドサーチで追加した.

BQ7-3

Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) の検査・画像所見の特徴は何か

ステートメント

DLB ではドパミントランスポーターシンチグラフィ、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。脳血流 SPECT/FDG-PET にて多くの例で後頭葉の血流・糖代謝が低下する。また睡眠ポリグラフ検査で筋活動低下を伴わないレム睡眠が見られる。

解説・エビデンス

2017 年 6 月に発表された DLB の診断基準として 1) ドパミントランスポーターシンチグラフィによる取り込み低下, 2) MIBG 心筋シンチグラフィによる取り込み低下, 3) 睡眠ポリグラフ検査による、筋緊張を伴わないレム睡眠の確認(REM sleep without atonia; RWA)が指標的バイオマーカーとして挙げられている。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¹⁾、前者は PD または DLB 診断のため、後者はパーキンソン症候群または DLB 診断のための保険適用検査となっている。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィでは他の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^{1,2)}、ドパミントランスポーターシンチグラフィは Alzheimer 型認知症との鑑別において有用性が高い³⁾。臨床上重要となる 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⁾。ただし、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィでは糖尿病や心疾患でも低値を示すことがある⁵⁾。

また、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)による DLB 診断には、以下に注意する⁵⁾。

- 1) DLB と他の変性性パーキンソン症候群は、ともにドパミン神経シナプス前障害を有するために低下し、鑑別は困難である。一方、血管性パーキンソン症候群では正常から軽度脱落し、薬剤性パーキンソン症候群では正常を示す。
- 2) 三環系抗うつ薬や SSRI, SNRI, 覚醒作用のある薬剤(コカイン, アンフェタミン, リタリン, モデイオダールなど)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レボドパ, MAOB 阻害薬などの抗パーキンソン病薬は検査結果にあまり影響しない。
- 3) コカインなど興奮性物質に過敏性があるものは絶対的禁忌である。妊婦も絶対的禁忌であり、授乳婦へは相対的禁忌である。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慎重投与である。

脳血流シンチグラフィ(SPECT)や FDG-PET では Alzheimer 型認知症でも DLB でも後部帯状回、楔前部の血流・代謝の低下がみられ、両者の鑑別はしばしば困難であるが、DLB では Alzheimer 型認知症に比較して海馬が比較的保たれる一方、後頭葉の血流・代謝の低下が早期からみられる⁷⁾。さらに

Alzheimer 型認知症に比較して DLB の初期では FDG-PET や SPECT にて後部帯状回の代謝・血流低下が見られない(cingulate island sign: CIS)が特徴的であるが¹⁾、進行期になると CIS は Alzheimer 型認知症同様見られなくなる⁸⁾。

β アミロイド PET 検査では 60%の DLB 患者で陽性となり、特にアポ E ϵ 4 陽性患者では取り込み上昇がみられる⁹⁾。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¹⁰⁾。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) などの統計解析で萎縮を認めることがある。また、脳容積低下率のボクセル解析(voxel-based morphometry: VBM)による研究では DLB では大脳白質や線条体や視床の体積が減少している報告がある^{11,12)}。

脳脊髄液検査では Parkinson 病と同様に DLB で脳脊髄液 α -synuclein 値が低いとする報告が多いが、一定せず有用性は現時点で確立していない。リン酸化 α -synuclein や α -synuclein oligomer 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¹³⁾。

最近ではミスフォールド蛋白回転増幅法 (protein misfolding cyclic amplification; PMCA) や real-time quaking-induced conversion(RT-QuIC)法などの技術革新により、血液や髄液中に存在する微量な異常 α -synuclein を増幅して検出する seed amplification assay(SAA)が可能となり、DLB と健常者や他の神経疾患の鑑別が 81~100%可能となっている¹⁴⁾。

また DLB ではコントロールに比較して脳脊髄液の A β 42/40 値が低い例¹²⁾や GFAP、リン酸化タウ、軽鎖ニューロフィラメントが高い例があり、これらの症例では認知機能の進行(MMSE スコアの低下)が早いとされている¹⁵⁾。

進行性の認知機能障害があり、DLB の中核的特徴の一つであるレム睡眠行動異常症(RBD)がみられ、睡眠ポリグラフ検査にて筋緊張低下を伴わないレム睡眠(RWA)を確認することで、Probable DLB の診断が成立するほど、RBD(RWA)はレビー小体病理に特異性が高く重要な兆候である¹⁾。しかし、DLB だけでなく Parkinson 病、多系統萎縮症などでも見られるため、現在では RBD は α -synucleinopathy の前臨床期バイオマーカーと認識されている。

脳波検査では基礎律動 α 波の徐波化が特徴的であり、支持的バイオマーカーとされている¹⁾。

また特発性/孤発性 RBD 者で TMT-B の点数が低く遂行機能障害や注意障害が初期から目立つ症例は DLB の発症リスクが高いことが明らかにされた¹⁴⁾。

文献

- 1) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB consortium. *Neurology*. 2017; 89(1):88-100.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, et al.; SCILLA Working Group. 123I-2 β -carbomethoxy-3 β -(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. doi: 10.1002/ana.24717.

- 5) 心臓核医学検査ガイドライン(2010年改訂版) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本核医学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓核医学会, 日本心臓病学会 合同研究班 pp11-13
- 6) 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.
- 7) Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, 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) Graff-Radford J, Murray ME, Lowe VJ, et al. Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign. *Neurology*. 2014;83(9):801-9.
- 9) Diaz-Galvan P, Przybelski SA, Lesnick TG, et al. beta-Amyloid Load on PET Along the Continuum of Dementia With Lewy Bodies. *Neurology*. 2023;101(2):e178-e188.
- 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) 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.
- 12) Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, et al. Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol*. 2019;266(1):1-26
- 13) 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.
- 14) Bellomo G, De Luca CMG, Paoletti FP, et al; α -synuclein seed amplification assays for diagnosing synucleinopathies: The way forward. *Neurology*. 2022;99(5):195-205.
- 15) Bolsewig K, van Unnik AAJM, Blujdea ER, et al. European-Dementia with Lewy Bodies (E-DLB) Consortium. Association of plasma amyloid, P-Tau, GFAP, and NfL with CSF, clinical, and cognitive features in patients with dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2024;102(12):e209418.

検索日

2024年6月21日

検索式

"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]))

BQ7-4

Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の経過と予後はどのようなものか

ステートメント

DLB の病初期には臨床像の多様性があるが、病期の進行とともに認知機能障害に加えて、パーキンソニズムや自律神経障害が経時的に悪化する。とくにアミロイド β 病理が併存する場合、認知機能障害の進行が速い。また、DLB の診断後の生存期間は、Alzheimer 型認知症に比較して有意に短いことが示されている。

解説・エビデンス

DLB は、認知症の発症に先行して、レム睡眠行動障害、うつ、嗅覚低下、自律神経障害などの様々な症状を呈する¹⁾。また、病初期のパーキンソニズムの程度など臨床像の多様性がある^{2,3)}。病期の進行とともに、認知機能障害に加えて、パーキンソニズムや自律神経障害が経時的に悪化する。DLB の認知機能低下速度は、Alzheimer 型認知症と同様とする研究結果が多いが⁴⁾、近年の研究では Alzheimer 病理（とくにアミロイド β ）が併存する DLB では認知機能低下が有意に速いことが報告されている⁴⁻⁷⁾。

高齢や併存疾患、抗精神病薬の使用といった他の認知症疾患と共通するリスク因子に加え、認知機能の変動、幻覚、歩行障害、起立性低血圧、アポリポ蛋白 E イプシロン 4 (APOE ϵ 4) 遺伝子型、海馬萎縮など多くの予後不良因子が報告されている⁴⁾。

主に欧州における縦断研究のメタ解析では⁷⁾、DLB の診断後の生存期間の平均値は 4.11 年であり、Alzheimer 型認知症の 5.66 年に比較して有意に短く、生命予後は不良であった。近年の我が国の認知症コホート研究における認知症疾患別の生命予後調査では⁸⁾、Cox 回帰分析のハザード比 (95%信頼区間) が、Alzheimer 型認知症 2.70 (1.40-5.22)、血管性認知症 2.84(1.33-6.05)、DLB4.57(2.28-9.14)であった。疾患別の比較においても、DLB が Alzheimer 型認知症よりも調整後のハザード比が有意に高く、生命予後が不良であった。

DLB では、施設や入院環境において、せん妄を生じやすく、適切な予防や治療介入が重要である⁴⁾。多い死因としては、老衰、肺炎や嚥下困難、転倒による合併症などが挙げられる⁹⁾。我が国の認知症コホート研究では、肺炎が 43.1%と最も頻度の高い DLB の死因であった⁸⁾。

文献

- 1) Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenge. *Psychogeriatrics* 2013; 13: 128-138.
- 2) Aveneau C, Wallon D, Degos B et al. Is the clinical phenotype impact the prognosis in dementia with lewy bodies? *Alzheimers Res Ther.* 2023; 15: 169.
- 3) Vöglein J, Kostova I, Arzberger T et al. First symptom guides diagnosis and prognosis in neurodegenerative diseases-a retrospective study of autopsy proven cases. *Eur J Neurol.* 2021; 28: 1801-1811.
- 4) Mueller C, Ballard C, Corbett A, Aarsland D. The prognosis of dementia with lewy bodies. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 390-398.
- 5) van de Beek M, van Unnik A, van Steenoven I et al. Disease progression in dementia with lewy bodies:

A longitudinal study on clinical symptoms, quality of life and functional impairment. Int J Geriatr Psychiatry. 2022; 37.

- 6) Donaghy PC, Firbank MJ, Thomas AJ et al. Amyloid imaging and longitudinal clinical progression in dementia with lewy bodies. Am J Geriatr Psychiatry. 2020; 28: 573-577.
- 7) Mueller C, Soysal P, Rongve A et al. Survival time and differences between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease following diagnosis: A meta-analysis of longitudinal studies. Ageing Research Reviews 2019; 50: 72-80.
- 8) Ono R, Sakurai T, Sugimoto T, Uchida K, Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Arai H, Saito T. Mortality Risks and Causes of Death by Dementia Types in a Japanese Cohort with Dementia: NCGG-STORIES. J Alzheimers Dis. 2023; 92: 487-498
- 9) Armstrong MJ, Alliance S, Corsentino P, DeKosky ST, Taylor A. Cause of death and end-of-life experiences in individuals with dementia with lewy bodies. J Am Geriatr Soc. 2019; 67: 67-73.

検索日

PubMed 検索：2024 年 2 月 2 日, 2024 年 4 月 17 日

医中誌検索：2024 年 2 月 7 日

検索式

PubMed 検索：

#1 (((("lewy body disease"[MeSH Terms] OR ("lewy"[All Fields] AND "body"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lewy body disease"[All Fields]) AND "prognosis"[MeSH Terms]) OR (("lewy body disease*"[Title/Abstract] OR "lewy body dementia"[Title/Abstract] OR "dementia with lewy bod*"[Title/Abstract] OR "DLB"[Title/Abstract])) AND ("clinical course*"[Title] OR "progression"[Title] OR "prognosis"[Title]))) AND 2016/01/01:2023/12/31[Date - Publication]

医中誌検索

#1 (((((((("Lewy 小体病"/TH) or ("Lewy 小体病"/TI) or ("レビー小体病"/TI) or ("レビー小体型認知症"/TI)) and ((SH=予後) or (予後/TH) or (予後/TI) or (自然経過/AL)))) and (PT=会議録除く))) and (DT=2016:2023))

総説 7-1

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

ステートメント

認知機能障害、精神症状、睡眠覚醒障害、運動症状、自律神経障害の5つの領域に分類し、包括的に臨床像を把握する。優先すべき治療対象を選定し、介入による各領域のバランスを勘案し、病期に応じた柔軟な治療計画を策定する。

解説・エビデンス

DLBでは、進行性の認知機能障害のみならず、幻視、パーキンソニズム、レム睡眠行動障害などの中核的症状に加えて、繰り返す転倒、便秘、起立性低血圧、過眠、抑うつなどの多数の支持的症状が出現する¹⁾。しかし、幻視やレム睡眠行動障害を認めない場合など、各臨床症状の出現時期や重症度には多様性があり、個々の臨床像は多彩である。複数のレビューにおいて、包括的に臨床像を捉えるため広範な臨床的問題を整理し、認知機能障害、精神症状、睡眠覚醒障害、運動症状、自律神経障害の5領域に各症状を分類し、治療計画を策定するアプローチが示されている（図1のアルゴリズムを参照）²⁻⁴⁾。

（1）症状把握

臨床症状の包括的な把握のため、5つの側面から臨床評価し、介入を必要とする徴候や症状の早期発見に努める（図1）。質問紙票の活用やコメディカルとの情報共有が重要である⁵⁾。

（2）基礎的介入

症例によって重症度は異なるが、病初期より5つの領域に問題が生じ、疾病教育を含む多面的・集学的なアプローチが必要となる⁶⁾。例えば、他の認知症疾患と比較して、転倒・骨折の頻度は高く⁷⁾、転倒の要因として、視覚認知障害、パーキンソニズム、自律神経障害が関与することが報告されている⁸⁾。また、睡眠障害の出現頻度が高く⁹⁾、夜間に幻視などの精神症状を呈し、転倒リスクは更に高まる。すなわち、5つの領域の各要因に対する基礎的介入により転倒・骨折リスクの最小化に努めることが肝要である。

（3）非薬物療法

基礎的介入の継続とともに、個々の症例で問題となる臨床症状に応じて、非薬物療法を重点的に実施する。たとえば、支持的特徴である抑うつ、アパシー、日中の過度の眠気が目立ち、自閉的な生活となっている場合、訪問リハビリの導入からデイサービス利用に繋げ、日中の活動性を高める。介入による日中の運動量の増加は、運動機能、睡眠の問題や精神症状の改善に寄与し、相乗的な効果が期待される。

（4）薬物療法

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、他の領域への影響も含め、治療リスクとベネフィットを考慮し、治療方針を策定する。同時に、多剤併用にならぬよう投与されている薬物の合理化を行う。各症状に対する薬物治療の選択は他の領域への影響を考慮しなければならない。例えば、精神

症状に対する介入は運動症状を悪化させる可能性がある。特に支持的特徴である抗精神病薬に対する過敏性を考慮し、十分な診療科連携は重要である。また、医療者側が患者・介護者の治療ニーズの認識が低いことも報告されており、注意を要する¹⁰⁾。

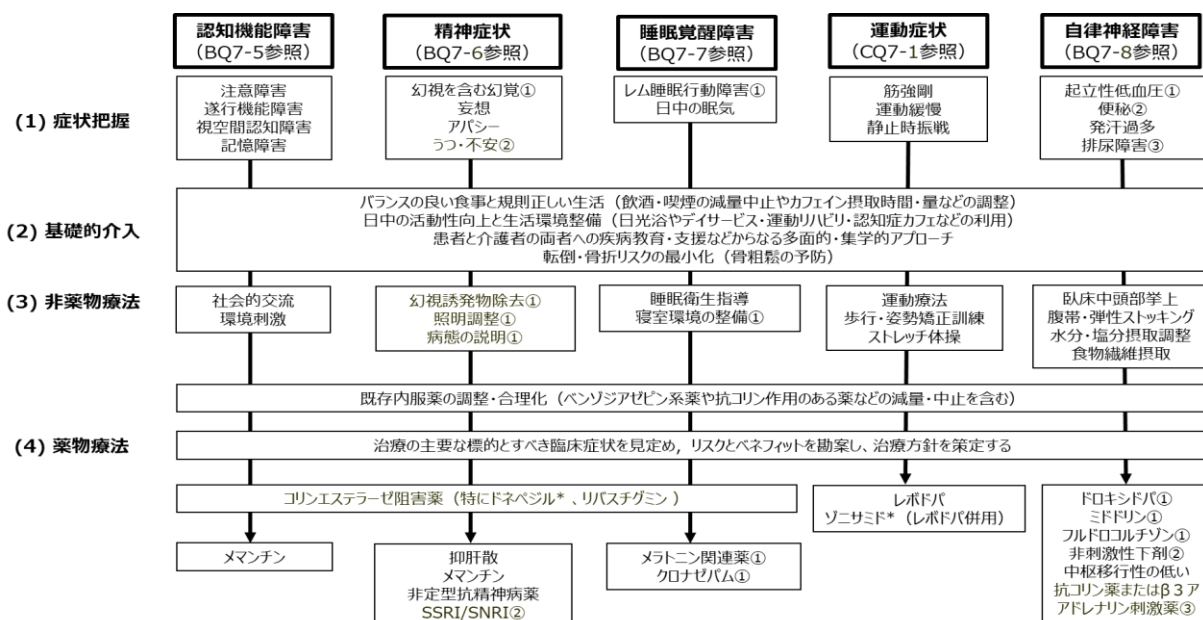


図 1 | DLB の臨床症状に応じた治療方針の策定アルゴリズム

*保険適用薬。一部の治療については適応外使用も含む。

抑肝散は低カリウム血症に注意。抗精神病薬（クエチアピン、オランザピンは糖尿病禁忌）は過敏性による錐体外路障害などの副作用に注意。パーキンソニズム治療薬は幻覚・妄想などの悪化に注意。

文献

- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies 4th consensus report of the DLB consortium. *Neurology* 2017; 89: 88-100.
- Chin KS, Teodorcuk A, Watson R. Dementia with Lewy bodies: Challenges in the diagnosis and management. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53(4):291-303.
- Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, Allan LM, Thomas AJ, O'Brien JT. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):157-169.
- O'Brien JT, Taylor J-P, Thomas A, et al. Improving the diagnosis and management of Lewy body dementia: the DIAMOND-Lewy research programme including pilot cluster RCT. *Programme Grants for Applied Research* 2021; 9: 7, doi: 10.3310/pgfar09070
- Thomas AJ, Taylor JP, McKeith I, et al. Development of assessment toolkits for improving the diagnosis of the Lewy body dementias: feasibility study within the DIAMOND Lewy study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(10):1293-1304.

- 6) Armstrong MJ, Dai Y, Sovich K, et al. Caregiver Experiences and Burden in Moderate-Advanced Dementia With Lewy Bodies. *Neurol Clin Pract*. 2024 Jun;14(3):e200292.
- 7) Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. *PLoS one* 2009; 4(5): e5521
- 8) Kudo Y, Imamura T, Sato A, Endo N. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:139-46
- 9) Townsend LTJ, Anderson KN, Boeve BF, McKeith I, Taylor JP. Sleep disorders in Lewy body dementia: Mechanisms, clinical relevance, and unanswered questions. *Alzheimers Dement*. 2023;19(11):5264-5283.
- 10) Ikeda M, Toya S, Manabe Y, Yamakage H, Hashimoto M. Post hoc analysis of the characteristics and treatment needs of patients with dementia with Lewy bodies (DLB) and their caregivers and their physicians' awareness of those treatment needs according to the duration after diagnosis of DLB. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2024;39(8):e6122.

検索日

2024 年 9 月 15 日

検索式

PubMed 検索：

#1 ("Lewy Body Disease" [Mesh] OR Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (therapy OR therapeutic OR treatment OR management)

医中誌検索：

#1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND (認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI) AND ((SH=治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) OR 治療/TH OR 治療/TI OR 療法/TI)

BQ7-5

Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の認知障害に対する薬物療法・非薬物療法にどのようなものがあるか

ステートメント

DLB 患者の認知機能障害に対する非薬物療法のエビデンスは十分でない。薬物療法として、コリンエステラーゼ阻害剤の安全性と有効性が報告されている。

解説・エビデンス

DLB の認知機能障害に対する薬物療法としてコリンエステラーゼ阻害薬とメマンチンの有用性が、その安全性とともに報告されている^{1,2)}。近年のシステマティックレビューでは^{2,3)}、特にドネペジルの認知機能に対する有効性が確認され、認知機能の変動に対する効果も示され、第一選択薬として位置付けられている^{3,4)}。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用である。また、認知機能以外の精神症状や睡眠障害に対するコリンエステラーゼ阻害薬とメマンチンの有効性も確認されており^{2,3,4)}、多面的な各症状の効果判定を踏まえ、薬物治療を進めることが重要である（総説 7-1 参照）。

向精神薬や抗コリン薬などの抗コリン薬スケールスコアが高い薬剤の使用率が、Alzheimer 型認知症と比較して、DLB で有意に高く、診断後 1 年で 39%増加することが報告されている⁵⁾。DLB では、病初期から精神症状、睡眠障害、自律神経障害などを伴うことが多く、認知機能低下を起こしうる薬剤数が増加すると考えられ、薬剤誘発性の認知機能障害（せん妄を含む）のリスクに留意する必要がある。

DLB あるいは PDD の認知機能障害に対する非薬物療法として、運動療法、認知リハビリテーション、経頭蓋直流電気刺激法、脳深部刺激療法などが検討されている⁶⁾。しかし、エビデンスは十分でなく、更なるランダム化比較試験が必要である。

1. コリンエステラーゼ阻害薬（ChE-I）

a. ドネペジル

システマティックレビューでは、3 つのランダム化比較試験を含む 20 の研究から、DLB の認知機能に対するドネペジルの有効性が示されている²⁾。わが国では、アリセプトに対する 2 つのランダム化比較試験が実施されており、Phase II では、アリセプト 5 mg、10 mg の内服により 12 週後に Mini-Mental State Examination（MMSE）と Neuropsychiatric Inventory（NPI-2）スコア（幻覚と認知機能の変動のみ）の改善効果が示され、高用量（10 mg）群では介護負担も改善した⁷⁾。一方、Phase III では、10 mg 群のみで MMSE の改善効果が示され、5 mg 群では有意差を認めなかった⁸⁾。さらに多施設共同オープンラベル長期試験（52 週）では⁹⁾、認知機能の変動と NPI-4 スコア（妄想、幻覚、アパシー、うつ）の改善も示されている〔ドネペジルの BPSD に対する効果の詳細は CQ7-1（ 頁）を参照〕。その後、52 週の長期試験も行われ、ドネペジル 5 mg 群、10 mg 群での忍容性、認知機能改善効果の維持が確認されている¹⁰⁾。

一方、PDD の認知機能に対するドネペジルの効果については、3 つのランダム化比較試験を含む 9 研究のうち 8 研究で有意な改善が示され、システマティックレビューでもその有効性が確認されている²⁾。

b. リバスチグミン

DLB の認知機能に対するリバスチグミンの効果について、1つのランダム化比較試験を含む6つの研究のうち4つの研究で有意な改善が示され、システマティックレビューでその有効性が確認されている。PDD に対しては、1つのランダム化比較試験を含む9つの研究のメタ解析において、6つの研究で有効性が示され¹⁻⁴⁾、パーキンソン病・運動障害疾患学会からの推奨として、“臨床的に有用”に位置付けられている¹¹⁾。

c. ガランタミン

DLB/PDD ともに認知機能に対するガランタミンのランダム化比較試験は実施されていない。DLB 患者を対象とした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)の改善が示されている¹²⁾。

2. NMDA 受容体拮抗薬: メマンチン

DLB/PDD を対象とした認知機能に対するメマンチンの効果について、24週間の3つのランダム化比較試験が実施されている¹³⁻¹⁵⁾。プラセボに比較して、2つの研究で全般的印象度(clinical global impression of change: CGIC)で改善を示し^{13,14)}、認知機能の評価においては、注意力を要する認知機能テスト(AQT)¹³⁾とCDRシステムによる注意とエピソード記憶の改善¹⁵⁾がそれぞれ示された。しかし、PDDではCGICの改善は見られず¹⁴⁾、システマティックレビューにおけるエビデンスレベルが低く評価されている^{2,3)}。DLBの認知機能に対するコリンエステラーゼ阻害薬が無効の場合、メマンチンの使用を考慮しても良いが、十分なエビデンスがない。

文献

- 1) Matsunaga S, Kishi T, Yasue I, Iwata N. Cholinesterase Inhibitors for Lewy Body Disorders : A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 28 ; 19(2).
- 2) Watts KE, Storr NJ, Barr PG, Rajkumar AP. Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia. *Aging Ment Health* 2023; 27 ; 203-216.
- 3) Chu CS, Yang FC, Tseng PT, et al. *Arch Gerontol Geriatr* 2021; 104474. PMID: 3456210.
- 4) Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, et al. *Lancet Neurol* New evidence on the management of Lewy body dementia 2020; 19(2):157-169
- 5) Ramsey CM, Gnjdic D, Agogo GO, et al. Longitudinal patterns of potentially inappropriate medication use following incident dementia. *Alzheimers Dement* 2017; 4; 1-10.
- 6) Guidi L, Evangelisti S, Siniscalco A, et al. Non-pharmacological treatments in Lewy body disease: A systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2023;52(1):16-31
- 7) Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012 Jul;72(1):41-52. doi: 10.1002/ana.23557.
- 8) Ikeda M, Mori E, Matsuno K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7(1)4. PMID: 25713599

- 9) Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al. 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: 229-41. PMID: 23949147
- 10) 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; 7(1)5.
- 11) Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-An evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019; 34(2):180-198.
- 12) 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): 401-405.
- 13) 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): 613-618.
- 14) Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10):969-977.
- 15) Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C, et al. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 20(1):46-54.

検索日

PubMed 検索：2024 年 2 月 7 日

医中誌検索：2024 年 2 月 7 日

Cochrane 検索：2024 年 2 月 8 日

検索式

PubMed 検索

("lewy body disease"[MeSH Terms] OR "lewy body disease*" [Title/Abstract] OR "lewy body dementia" [Title/Abstract] OR "dementia with lewy bod*" [Title/Abstract] OR "DLB" [Title/Abstract]) AND ("drug therapy" [MeSH Terms] OR "pharmacotherap*" [Title/Abstract] OR "drug therap*" [Title/Abstract] OR ("non drug*" [Title/Abstract] OR "non pharmacologic*" [Title/Abstract] OR "non pharmacotherap*" [Title/Abstract])) AND 2016/01/01:2023/12/31 [Date - Publication]

医中誌検索

((((((("Lewy 小体病"/TH) or ("Lewy 小体病"/TI) or ("レビー小体病"/TI) or ("レビー小体型認知症"/TI)) and (("薬物療法"/TH) or (非薬物療法/TI)))) and (PT=会議録除く))) and (DT=2016:2023))

Cochrane 検索

#1 MeSH descriptor: [Lewy Body Disease] explode all trees

- #2 (lewy body disease*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 (lewy body dementia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 (dementia with lewy bod*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 (DLB):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees
- #8 (pharmacotherap* or (Drug therap*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 ((non-drug*) or (non-pharmacologic*) or (non-pharmacotherap*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10 #7 or #8 or #9
- #11 #6 and #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2023

BQ7-6

Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の精神症状に対する薬物療法にどのようなものがあるか

ステートメント

コリンエステラーゼ阻害薬は、認知機能のみならず、精神症状に対しても有効な場合があり、第一選択薬となる。効果が不十分なとき、標的症候を明確にして、必要最小量の向精神薬の投与を行う。

解説・エビデンス

DLB の臨床診断基準の臨床的特徴として、幻視、妄想、アパシー、うつ、不安が挙げられ、各精神症状の出現頻度は高い。支持的臨床特徴である抗精神病薬の過敏性のリスクがあり、精神症状に対する治療として、非薬物的対応が優先される（総説 7-1 参照）^{1,2,3)}。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、精神症状に対しても有効な場合がある。ドネペジル 5 mg, 10 mg 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 Neuropsychiatric Inventory (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⁴⁾。ただし、DLB 患者に対する第Ⅲ相試験では、NPI-2 に有意な効果がみられていない⁵⁾。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 randomized controlled trial (RCT)により NPI-4 スコアに改善が認められている⁶⁾。デルファイ法に基づく専門家の意見やシステマティックレビュー・メタ解析などでは^{1,3,7)}、ドネペジルあるいはリバスチグミンを第一選択薬として使用することが推奨されている。コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) で精神症状に対する効果が得られない場合、対症治療薬が用いられる。DLB 患者 63 人を対象とした抑肝散の多施設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⁸⁾。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あり注意を要する。また、DLB の妄想、幻覚、睡眠、食行動において、メマンチンの有効性を示す RCT の報告がある⁹⁾。

DLB の幻覚妄想や焦燥性興奮 (アジテーション)³⁾などの精神症状に対して抗精神病薬の使用が考慮されるが、定型抗精神病薬であるハロペリドールは DLB に対して使用禁忌である。非定型抗精神病薬では、クエチアピン、アリピプラゾール¹⁰⁾、ブレクスピプラゾール¹¹⁾が比較的安全性が高いことが報告されている¹²⁾。クエチアピンは、糖尿病が併存する場合、使用禁忌であるが、しばしば DLB の精神病症状に対して使用されている¹⁾。標的症候を明確にし、投与による効果とリスク (起立性低血圧や過鎮静など) を慎重に検討した上で、少量から開始し、定期的な評価が必要である。クロザピン (保険適応外) とセロトニン 5-HT_{2A} 受容体逆作動薬/拮抗薬である pimavanserin (本邦未承認) は、パーキンソン病 (PD) に伴う精神病症状に対する有効性が示され、米国食品医薬品局 (FDA) の承認を得ている。本邦では、クロザピンは治療抵抗性統合失調症治療薬として、登録された医師や医療機関によるモニタリング管理が必要である。199 症例の PD 患者 (平均 MMSE26 点) を対象とした pimavanserin の幻覚妄想に対する 6 週間の RCT では、25 点以上群のみならず、21 - 24 点群にも有効であった¹³⁾。pimavanserin の認知症患者を対象とした RCT (HARMONY 試験) における PDD 群 (平均 MMSE18.9 点) のサブ解析では、運動機能や認知機能に影響せず、有意に幻覚妄想の再燃を抑制した¹⁴⁾。DLB 症例は HARMONY 試験などの一部に含まれているが、DLB におけるクロザピンや pimavanserin の有効性・安全性は RCT で示されていない。各精神症状の対応について以下にまとめた³⁾。

幻視：中核的特徴である幻視は、好意的に受け入れられている場合もあり、すべて薬物治療が必要なわけではない。視覚処理の障害について病態を説明することで恐怖を和らげ、薬物治療が不要な場合もある。幻視を誘発する室内装備品（模様入りカーテンなど）の除去や十分な照明の提供などの環境整備も重要である。薬物療法はChEIが第一選択薬であり、効果が不十分な場合、抑肝散、メマンチン、非定型抗精神病薬の使用を検討する。

妄想：支持的特徴の一つであり、物盗られや誤認、嫉妬などの妄想がみられる。幻視内容と関連していることも多く、ChEIが第一選択薬となり、奏功しない場合、幻視と同様に薬剤選択を検討する。

アパシー：DLBでは、35-100%にアパシーがみられ、デイケアなど社会資源の利用による環境刺激の効果が期待される。ChEIは一部の患者に効果があるが、エビデンスは限定的である¹⁵⁾。

うつと不安：DLBでは、約1/3にうつがみられ、しばしば不安が随伴する。抗うつ薬の有効性と忍容性に関するエビデンスは限られており、PDにおける選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)の有効性を示す報告がある。抗うつ薬の選択では、抗コリン作用が強い三環系抗うつ薬などは避けるべきである。

焦燥性興奮（アジテーション）：複数の要因が原因となることが多く、背景となる因子を特定し、適切に対応する。これらの症状が幻覚・妄想に起因する場合、前述の薬物療法で改善することがある。アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に保険適用となった非定型抗精神病薬であるブレクスピプラゾールは、DLBにおいて有効性・安全性がRCTで示されていない。

文献

- 1) Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, Allan LM, Thomas AJ, O'Brien JT. Lancet Neurol New evidence on the management of Lewy body dementia 2020; 19(2):157-169
- 2) Guidi L, Evangelisti S, Siniscalco A, et al. Non-pharmacological treatments in Lewy body disease: A systematic review. Dement Geriatr Cogn Disord 2023;52(1):16-31
- 3) DIAMOND-Lewy; Newcastle University <https://research.ncl.ac.uk/diamondlewy/>
- 4) Mori E, Ikeda M, Kosaka K. [Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial.](#) Ann Neurol. 2012;72(1):41-52.
- 5) Ikeda M, Mori E, Matsuno K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. Alzheimers Res Ther 2015; 7(1)4.
- 6) McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. [Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-](#)

[blind, placebo-controlled international study.](#) Lancet. 2000;356(9247):2031-6.

- 7) Watts KE, Storr NJ, Barr PG, Rajkumar AP. Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia. Aging Ment Health. 2023;27(2):203-216.
- 8) Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, Manabe Y, Yoshita M, Kanamori A, Ito N, Wada K, Kitayama M, Horiguchi J, Yamaguchi S, Fukuhara R, Ouma S, Nakano S, Hashimoto M, Kinoshita T. Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies. J Am Geriatr Soc. 2011;59(5):936-938.
- 9) Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9(10):969-977.
- 10) Sugawara Kikuchi Y, Shimizu T. Aripiprazole for the treatment of psychotic symptoms in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:543-547.
- 11) Sanagawa A, Shiraishi N, Sekiguchi F, Akechi T, Kimura K. Successful Use of Brexpiprazole for Parkinson's Disease Psychosis Without Adverse Effects: A Case Report. J Clin Psychopharmacol. 2019;39(6):685-687.
- 12) Lü W, Liu F, Zhang Y, He X, Hu Y, Xu H, Yang X, Li J, Kuang W. Efficacy, acceptability and tolerability of second-generation antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Ment Health. 2024;27(1):e301019.
- 13) Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, Dhall R, Ballard C. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2014;383(9916):533-40.
- 14) Weintraub D, Espay AJ, Sharma VD, Tariot PN, Abler V, Pathak S, Stankovic S. Pimavanserin for psychosis in Parkinson's disease dementia: Subgroup analysis of the HARMONY Trial. Parkinsonism Relat Disord. 2024;119:105951.
- 15) Liu J, Cooper CA, Weintraub D, Dahodwala N. Pharmacological treatment of apathy in Lewy body disorders: A systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 2019;60:14-24.

検索日

Cochrane 検索：2024 年 4 月 22 日

医中誌検索：2024 年 4 月 18 日

検索式

医中誌検索：2024 年 4 月 18 日

(((((((((("Lewy 小体病"/TH) or ("Lewy 小体病"/TI) or ("レビー小体病"/TI) or ("レビー小体型認知症"/TI)) or ((Parkinson 病/TH or パーキンソン病/AL) and (認知症/TH or 認知症/AL))) and (("行動心理学的症候"/TH) or (行動・心理症状/TI))) and ((治療/TH or 治療/AL))) and (PT=会議録除く))) and (DT=2016:2023))

Cochrane 検索：2024 年 4 月 22 日

#1 MeSH descriptor: [Lewy Body Disease] explode all trees

#2 (lewy body disease*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 (lewy body dementia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 (dementia with lewy bod*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5 (DLB):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5

#7 ("Parkinson Disease Dementia" OR "Parkinson's Disease Dementia" OR "Parkinson's Disease with Dementia" OR "Parkinson Disease with Dementia" OR "PDD"):ti,ab,kw

#8 #6 or #7

#9 BPSD

#10 Behavioral Psychological Symptoms of Dementia

#11 (Behavior* AND Psycholog* AND Symptom*):ti (Word variations have been searched)

#12 (Behavior* AND Psycholog* AND Symptom*):ab (Word variations have been searched)

#13 #9 or #10 or #11 or #12

#14 #8 and #13

#15 #14 AND (2016/01/01/-2023/12/31)

BQ7-7

Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の睡眠障害の治療法はどのようなものがあるか

ステートメント

DLB の睡眠障害は、レム睡眠行動障害と過眠症が特徴的である。非薬物療法を優先し、薬物療法を行う場合は過鎮静や転倒骨折のリスクに配慮が必要である。

解説・エビデンス

DLB では、認知症発症に先行あるいは病初期から睡眠障害がしばしば併発する¹⁾。DLB 臨床診断基準の中核的臨床症状としてレム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD) が、示唆的臨床症状として過眠症が明記されており、睡眠障害の正確な把握は、治療のみならず、診断上も重要である。また、日中の過度の眠気は、中核的特徴である認知機能の変動と重複し、介護負担と関係する²⁾。

睡眠障害に対するドネペジルのオープンラベル試験 (DLB16 症例とコントロール 24 症例) では、Neuropsychiatric Inventory (NPI) の睡眠項目とアクチグラフ指標の改善を示した³⁾。睡眠障害のある DLB7 例のケースシリーズでは、NPI を用いてリバスチグミンの改善効果が 6 例で確認され⁴⁾、コリンエステラーゼ阻害剤は、睡眠障害に対しても有効な場合がある (総説 7-1 参照)。また、ランダム化比較試験 (RCT) によって DLB の睡眠障害に対するメマンチンの有効性が NPI 評価で示されたが、PDD では有意差を認めなかった⁵⁾。

RBD 症状は、通常、入眠後約 2 時間以降のレム睡眠期に運動行動 (発声を含む) が出現し、夢内容が行動化する (表 1)⁶⁾。まず、飲酒や抗うつ剤使用などの増悪因子除去や寝室環境の調整を行う。本邦において RBD に対する保険適用の薬物はないが、システマティックレビューでは、メラトニンが第 1 選択薬として推奨されている (137 症例の解析で有効 32.9%, 部分的有効 27.0%, 無効 40.1%)^{7,8)}。一方、メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオン (8 mg/日) の RBD に対する 2 つのオープンラベル試験と症例報告を含めた 16 症例の解析で有効 31.1%, 部分的有効 6.2%, 無効 62.5%であった⁷⁾。クロナゼパムの RBD 症状に対する効果は示されているが (1036 症例の解析で 66.7%有効, 15.5%部分的有効, 17.8%無効)、過鎮静、閉塞性睡眠時呼吸障害の悪化や転倒への配慮が必要であり、0.25mg/日から開始し漸増する^{1,7,8)}。中等度から重度の閉塞性睡眠時呼吸障害が DLB の 26.0%と PDD の 26.8%に認められており⁹⁾、注意が必要である。抗認知症薬については、42 症例の DLB/PDD を対象としたメマンチン (20 mg/日) の RCT (24 週間) で RBD 症状が軽減し¹⁰⁾、リバスチグミンパッチ (4.6 mg/日) の 2 つの RCT では、RBD の頻度が減少した (36 症例の解析で 69.4%有効, 2.8%部分的有効, 27.8%無効)^{1,7)}。

日中の過度の眠気について、コリンエステラーゼ阻害剤の有効性が期待されるが、RCT ではドネペジルとリバスチグミンによる効果は確認されていない¹⁾。モダフィニル (保険適用外) の日中の過度の眠気に対する効果は、PDD を対象とした 2 つの RCT で結果が一致しなかった¹⁾。しかし、いずれの検討でも重篤な副作用はなく、更なる RCT の必要性が指摘されている。

むずむず脚症候群は、通常、夕方から夜間にかけて下肢に不快で嫌な感覚を伴い、安静時に始まり、運動によって症状が軽減する⁶⁾。カフェイン摂取の中止などの非薬物療法を優先し、鉄欠乏が重症化と関連するため、血清フェリチン値 75 μ g/L 以上に補正する¹⁾。薬物療法として、ドパミンアゴニスト (ロチゴチン、プラミペキソール) や、カルシウムチャネル $\alpha 2 \delta$ リガンドであ

るガバペンチンエナカルビルやプレガバリン（保険適用外）の特発性むずむず脚症候群に対する有効性が報告されている¹⁾。しかし、DLB 患者では、ドパミンアゴニストによる精神症状の増悪や、カルシウムチャンネル $\alpha 2 \delta$ リガンドによる鎮静と認知機能悪化に配慮する必要がある。

表 1 レム睡眠行動障害の診断基準

基準 A-D を満たす

- A. 睡眠と関連した発声や複雑な運動行動のエピソードが繰り返される^{1,2)}。
- B. これらの行動は、睡眠ポリグラフ検査によりレム睡眠中に生じていると記録され、あるいは夢内容の行動化の病歴によって、レム睡眠中に生じていると推定される。
- C. 睡眠ポリグラフ検査により、筋緊張消失を伴わないレム睡眠（REM sleep without atonia: RWA）が記録される。
- D. この障害は、その他の睡眠障害、精神疾患、薬物や物質使用ではよく説明できない。

（文献 6 睡眠障害国際分類 第 3 版 日本睡眠学会 診断分類委員会 ライフ・サイエンスより引用抜粋）

文献

- 1) Townsend LTJ, Anderson KN, Boeve BF, McKeith I, Taylor JP. Sleep disorders in Lewy body dementia: Mechanisms, clinical relevance, and unanswered questions. *Alzheimers Dement*. 2023;19(11):5264-5283.
- 2) Lee DR, McKeith I, Mosimann U, Ghosh-Nodiyal A, Thomas AJ. Examining carer stress in dementia: the role of subtype diagnosis and neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28:135–141.
- 3) Kazui H, Adachi H, Kanemoto H, Yoshiyama K, Wada T, Tokumasu Nomura K, Tanaka T, Ikeda M. Effects of donepezil on sleep disturbances in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label study with actigraphy. *Psychiatry Res* 2017;251:312-318.
- 4) Maclean LE, Collins CC, Byrne EJ. Dementia with Lewy bodies treated with rivastigmine: effects on cognition, neuropsychiatric symptoms, and sleep. *Int Psychogeriatr* 2001;13(3):277-88.
- 5) Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10):969-977.
- 6) 睡眠障害国際分類 第 3 版 日本睡眠学会 診断分類委員会 ライフ・サイエンス
- 7) Gilat M, Marshall NS, Testelmans D, Buyse B, Lewis SJG. A critical review of the pharmacological treatment of REM sleep behavior disorder in adults: time for more and larger randomized placebo-

controlled trials. J Neurol. 2022;269(1):125-148.

- 8) Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, Allan LM, Thomas AJ, O'Brien JT. New evidence on the management of Lewy body dementia. Lancet Neurol. 2020;19(2):157-169.
- 9) Terzaghi M, Arnaldi D, Rizzetti MC, Minafra B, Cremascoli R, Rustioni V, Zangaglia R, Pasotti C, Sinforiani E, Pacchetti C, Manni R. Analysis of video-polysomnographic sleep findings in dementia with Lewy bodies. Mov Disord. 2013;28(10):1416-23.
- 10) Larsson V, Aarsland D, Ballard C, Minthon L, Londos E. [The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia.](#) Int J Geriatr Psychiatry. 2010;25(10):1030-8.

検索日

2024 年 9 月 15 日

検索式

PubMed 検索

"lewy body disease" OR "Parkinson's disease" OR "DLB" OR "Dementia with Lewy bodies" OR "Lewy body dementia" AND "sleep disorder" OR "REM sleep behavior disorder" OR "Restless Legs syndrome" OR "Insomnia"

ハンドサーチ

CQ7-1

Lewy 小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)のパーキンソニズムの薬物治療は推奨されるか？

推奨文

Lewy 小体型認知症(DLB)にみられる運動症状（パーキンソニズム：寡動・静止時振戦，筋強剛）に対してはレボドパが推奨されるが，幻視など精神症状の悪化や不随意運動（ジスキネジアなど）が出現するリスクが高くなるので高用量投与は避ける．ドパミンアゴニストは特に精神症状の悪化をきたしやすく，注意を要する．本邦では DLB のパーキンソニズムにゾニサミド 25mg/日が保険適用となり，精神症状悪化をきたすことなくオフ時間の短縮や寡動・振戦に有効である．

推奨の強さ（合意率）

弱い（89.2%）

エビデンスの確実性

中等度

解説・エビデンス

DLB のパーキンソニズムの治療を対象とした RCT は，Parkinson 病(PD)に比して少ない．PD に準じてレボドパが推奨される¹⁾が，PD や PDD に比べるとレボドパ反応性は一般に劣る^{1,2)}．DLB では運動症状改善のベネフィットが少なく，レボドパによる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．

DLB 患者へのレボドパ投与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⁾低用量より使用し，幻視，妄想や衝動制御障害など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（貼付剤など）の少量併用を考慮してもよいが，DLB では精神症状を誘発しやすいので，その使用には特に注意を要する．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 PDD 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⁴⁾，精神症状の悪化があれば使用を控える．

DLB のパーキンソニズムにはゾニサミドが精神症状を悪化させることなく運動症状オフ時間の短縮効果，寡動・振戦の軽減効果などの運動症状への効果が示され⁵⁾，本邦では 2018 年に保険承認された．PD では 25mg/日，50mg/日ともに認可されているが，DLB では 25mg/日のみが認可されている^{5,6)}．DLB の運動症状を対象としたメタ解析とシステムレビューではゾニサミドのオフ時間短縮効果とジスキネジア抑制効果が示され，副作用として食思不振や傾眠が挙げられている⁷⁾．すでにレボドパ 300mg/日以下で治療されている DLB を対象としたレボドパ増量群(+100mg/日)とゾニサミド追加群(25mg/日)を比較したランダム化試験(DUEL study)ではゾニサミド追加群で UPDRS-III 運動スコアが改善した(16 週後-6.3，24 週後-4.4)が，レボドパ増量群では改善に乏しかったため(16 週後-0.8，24 週後+2.0)，ゾニサミドの

レボドパ増量に対する非劣性が示されなかった⁸⁾。複数のレビューにおいて、DLB のパーキンソニズムにはレボドパとゾニサミドが推奨され⁹⁾、エビデンスの確実性は前者が中等度、後者は高度となっている¹⁰⁾。

DLB に対する非薬物療法の試みもなされている。PDD を含めた DLB の外科的治療としてマイネルト基底核や視床下核深部脳刺激術 (Deep Brain Stimulation; nbM-DBS, STN-DBS) やニューロモデュレーション治療として反復磁気刺激 (rTMS) や電気痙攣療法 (Electric Convulsive Therapy: ECT) などが試みられている¹¹⁾ が、現時点では少数症例の study であり、エビデンスに乏しい。

文献

- 1) McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
- 2) Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, et al. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(9):1200-3.
- 3) Goldman JG, 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.
- 4) 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;85:284-9.
- 5) Murata M, Odawara T, Hasegawa K, Kajiwara R, Takeuchi H, Tagawa M, Kosaka K. [Effect of zonisamide on parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: A phase 3 randomized clinical trial](#). *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;76:91-97.
- 6) Odawara T, Hasegawa K, Kajiwara R, et al. [Long-term efficacy and safety of zonisamide for treatment of parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label extension of a phase three randomized controlled trial](#). *Am J Geriatr Psychiatry*. 2022;30(3):314-328.
- 7) Kong L, Xi J, Jiang Z, Yu X, Liu H, Wang Z. Zonisamide's efficacy and safety on Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: A meta-analysis and systematic review. *Biomed Res Int*;2022;4817488.
- 8) Ikeda M, Mori E, Orimo S, et al. [Efficacy of adjunctive therapy with zonisamide versus increased dose of levodopa for motor symptoms in patients with dementia with Lewy bodies: The randomized, controlled, non-inferiority DUEL Study](#). *J Alzheimers Dis*. 2023;95(1):251-264.
- 9) Hershey LA, Coleman-Jackson R. [Pharmacological management of dementia with Lewy bodies](#). *Drugs Aging*. 2019;36(4):309-319.
- 10) Watts KE, Storr NJ, Barr PG, Rajkumar AP. Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia. *Aging Ment Health*. 2023;27(2):203-216.
- 11) Guidi L, Evangelisti S, Siniscalco A, Lodi R, Tonon C, Mitolo M. [Non-Pharmacological treatments in Lewy body Disease: A systematic review](#). *Dement Geriatr Cogn Disord*;52(1):16-31, 2023

検索日

PubMed 検索 ; 2024 年 4 月 11 日

医中誌検索 ; 2024 年 4 月 20 日

検索式

PubMed 検索

("lewy body disease"[MeSH Terms] OR "lewy body disease*"[Title/Abstract] OR "lewy body dementia"[Title/Abstract] OR "dementia with lewy bod*"[Title/Abstract] OR "DLB"[Title/Abstract] OR ("Parkinson Disease Dementia"[Title/Abstract] OR "Parkinson's Disease Dementia"[Title/Abstract] OR "Parkinson's Disease with Dementia"[Title/Abstract] OR "Parkinson Disease with Dementia"[Title/Abstract] OR "PDD"[Title/Abstract])) AND ("Parkinsonian Disorders"[MeSH Terms] OR "parkinsonian syndrome*"[Title/Abstract] OR "parkinsonian disease"[Title/Abstract] OR "Parkinsonism"[Title/Abstract]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therap*"[Title] OR "treatment*"[Title] OR ("improv*"[Title] AND "symptom*"[Title])) AND 2016/01/01:2023/12/31[Date - Publication]

医中誌検索

((((((((((("Lewy 小体病"/TH) or ("Lewy 小体病"/TI) or ("レビー小体病"/TI) or ("レビー小体型認知症"/TI)) or ((Parkinson 病/TH or パーキンソン病/AL) and (認知症/TH or 認知症/AL))) and ((パーキンソニズム/TH) or (パーキンソニズム/TI) or (Parkinsonism/TI) or (Parkinson 症候群/TI) or (パーキンソン症候群/TI) or (パーキンソン症/TI))) and ((治療/TH or 治療/AL)))) and (PT=原著論文,総説))) and (DT=2016:2023))

BQ7-8

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

ステートメント

DLB の自律神経症状は認知症に先行して生じ，起立性低血圧，便秘，発汗，排尿障害など多彩である。まず誘因をさけ，非薬物療法を行う。また，併用薬剤にも注意し，必要に応じて薬物療法を行う。

解説・エビデンス

DLB の自律神経症状は比較的高頻度にみられ，106 人の DLB 患者を対象とした Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Autonomic (SCOPA-Aut) 質問表によれば便秘は 60.4%，立ちくらみ 33%，尿意促進 30.2%，日中の発汗過多 22.6%などが報告されており，これらの自律神経症状は DLB の認知機能低下発症に先立って生じていた¹⁾。本邦での 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，起立性低血圧は 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⁾。

DLB の起立性低血圧，便秘，発汗異常，排尿障害など自律神経を対象とした RCT は存在しないが，Parkinson 病(PD)あるいは認知症を伴う Parkinson 病(PDD)など α -synucleinopathy と共通点が多いため，DLB の自律神経症状に対する治療は PD に対する治療に準じて行う³⁾。これらは主に末梢の自律神経障害によることが多く，心臓交感神経節後線維の脱落，機能障害を反映する MIBG 心筋シンチは DLB でも低下する (BQ7-3 参照)。

1) 起立性低血圧の治療

DLB の起立性低血圧に対する 18 試験のメタ解析では DLB に関連した起立性低血圧発症リスクは健常人の 3.62~7.71 倍とされている⁴⁾。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。食後や排尿・排便後，入浴後などの立ちくらみ，失神，失位の頻度も高く，特に高齢者では脱水や高体温が誘引となりやすく注意が必要である^{5,6)}。レボドパなどのドパミン作動薬や利尿剤，前立腺肥大症などの治療薬である α -blocker など，薬物による起立性低血圧も除外する必要がある^{5,6)}。起立性低血圧の治療については水分・塩分摂取，下肢挙上，臥床中の頭部挙上，腹帯・弾性ストッキングの装着などの非薬物治療のほか^{5,6)}，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⁷⁾。

2) 便秘の治療

DLB の便秘は PD とともに頻度が高い症状であり，約 30~83%の患者でみられる。PD 同様，多くは腸管の自律神経障害による蠕動低下に伴う機能性便秘症である。併用薬剤でオピオイド系薬剤の使用があれば，まず中止する。

機能性便秘に対しては十分な食物繊維と水分の摂取を行い，改善がなければ酸化マグネシウム，ポリエチレングリコール(PEG)などの浸透圧性下剤を用いる。高齢者，腎機能障害例では酸化マグネシウムは高マグネシウム血症に伴う脱力や嘔気，食欲不振，徐脈などに注意する。改善がなければルビプロストン，リ

ナクロチドなどの腸上皮変容薬，エロピキシバットなどの胆汁酸トランスポーター阻害薬を使用し，代替薬として大建中湯などの漢方薬やプロバイオティクスを使用する．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してもよい．センナ・センノシドなどの刺激性下剤は屯用で用い，無効な場合座薬，浣腸，適便などの処置を要する⁸⁾．DLB では PD と同様，麻痺性イレウスに注意する．

3) 発汗障害の治療

PD では汗腺の自律神経などに α -synuclein の蓄積が確認されており，発汗に関連する自律神経異常が示唆されている．発汗過多を有する認知症の場合，DLB の頻度が高いとされている．DLB の発汗障害に特化した治療のエビデンスはなく，PD ではオフ，ジスキネジアなどの運動合併症に関連して生じる場合は運動症状を安定させることが重要である³⁾．また腋窩，手掌などの A 型ボツリヌス毒素局所投与などが試みられているが，症状が局所的でなければ効果は期待できない．

4) 排尿障害の治療

DLB の排尿障害は頻度が高く，日本人の DLB32 名を対象とした研究では 91%の患者に排尿障害が報告されている⁹⁾．尿意促迫，頻尿，尿失禁が一般的であり，排尿障害治療においてムスカリン性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．特に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⁷⁾．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¹⁰⁾．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が，起立性低血圧に注意する．パーキンソン病の排尿障害ではアドレナリン $\beta 3$ 受容体作動薬であるミラベグロン 50mg/日が 50%の症例で有効であり，11.4%で完全寛解との報告がある¹¹⁾．

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

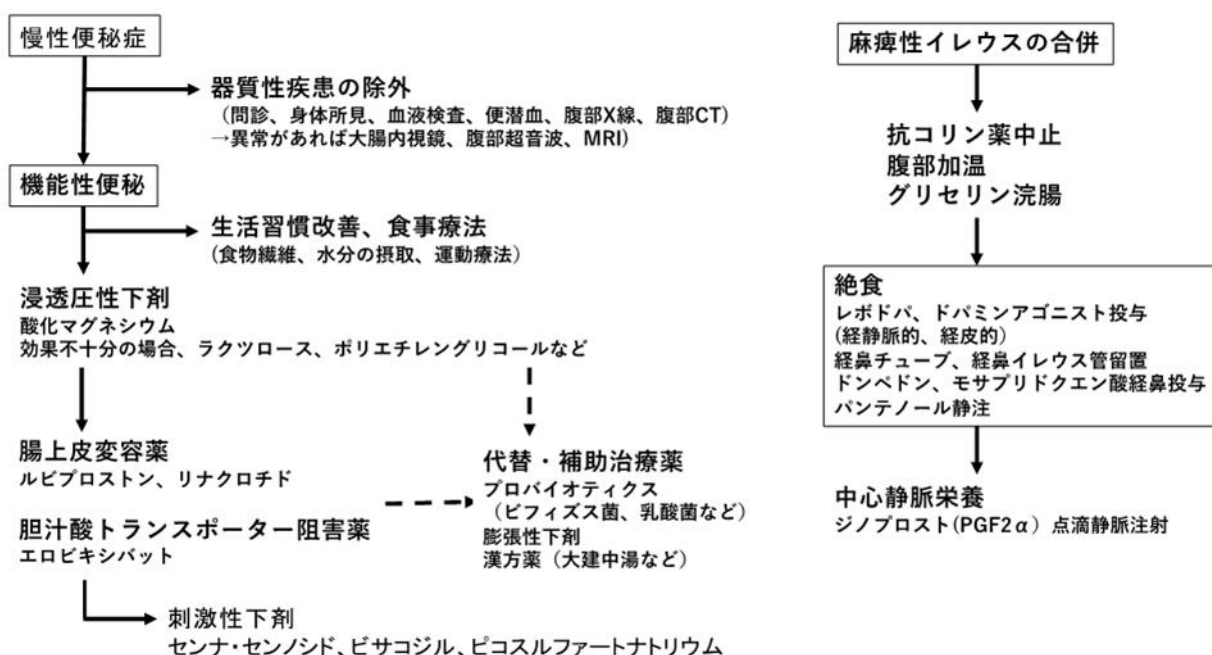


図1 便秘・麻痺性イレウスの予防・治療アルゴリズム

文献

- 1) Hu W, Liu S, Wang F, Zhu H, Du X, Ma L, Gan J, Wu H, Wang X, Ji Y. Autonomic symptoms are predictive of dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;95:1-4.
- 2) Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol.* 2003;250(5):530-533
- 3) パーキンソン病診療ガイドライン 2018：日本神経学会パーキンソン病診療ガイドライン作成委員会編，医学書院，東京，2018.
- 4) Isik AT, Dost FS, Yavuz I, et al. Orthostatic hypotension in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Auton Res.* 2023;33(2):133-141.
- 5) Low PA, Tomalia VA. Orthostatic Hypotension: Mechanisms, Causes, Management. *J Clin Neurol.* 2015;11(3):220-226.
- 6) Palma JA, Thijs RD. Non-Pharmacological Treatment of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(s1):S81-S92.
- 7) MacDonald S, Shah AS, Tousi B. Current therapies and drug development pipeline in Lewy body dementia: An update. *Drugs Aging.* 2022;39(7):505-522.
- 8) 日本消化器学会編. 便秘異常症診療ガイドライン 2023.
- 9) Tateno F, Sakakibara R, Ogata T, Kishi M, Tsuyusaki Y, Takahashi O, et al. Lower urinary tract function in dementia with Lewy bodies (DLB). *Mov Disord* 2015;30(3):411-415.
- 10) Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, et al. Preliminary communication: urodynamic assessment of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease. *Neurourol Urodyn.* 2005;24(3):273-275.
- 11) Peyronnet B, Vulture G, Palma JA, et al. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: a retrospective cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;57:22-26.

検索日

2024 年 8 月 20 日

検索式

"Lewy Body Disease"[Mesh] OR ((Lewy body disease* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])) #1 AND "Autonomic Nervous System Diseases/therapy"[Mesh] #1 AND ((autonomic dysfunction* OR orthostatic hypotensi*) AND (therapy OR therapeutic OR treatment)) #1 AND ("Constipation/therapy"[Mesh] OR (constipation* AND (therapy OR therapeutic OR treatment))) #1 AND ("Hyperhidrosis/therapy"[Mesh] OR (hyperhidrosis AND (therapy OR therapeutic OR treatment))) #1 AND ("Dysuria/therapy"[Mesh] OR (dysuria AND (therapy OR therapeutic OR treatment)))

FRQ7-1

Lewy 小体病による軽度認知障害 mild cognitive impairment with Lewy bodies (MCI-LB) とは何か

ステートメント

Lewy 小体病による軽度認知障害 (Mild cognitive impairment with Lewy bodies: MCI-LB) 診断基準が 2020 年に公表され、Alzheimer 病との鑑別が重要となっており、診断バイオマーカーの更なる改良が期待されている。

解説・エビデンス

2017 年の Lewy 小体型認知症認知症(Dementia with Lewy bodies: DLB)診断基準の改定後¹⁾、2020 年に DLB 前駆期の診断基準が公表された(表 1)^{2,3)}。DLB 前駆期の特徴は 1)軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) , 2)せん妄発症, 3)精神症状発症の 3 つのタイプがあり、その中で Lewy 小体病による MCI (MCI with Lewy bodies: MCI-LB) 診断には、MCI 基準を満たすことが必須とされ、DLB の 4 つの中核的臨床特徴と 3 つの指標的バイオマーカーによる枠組みは共通し、Probable MCI-LB あるいは Possible MCI-LB と分類される。DLB 診断基準との相違点として、中核的臨床特徴の認知の変動は、「注意や明晰さの著明な変化」から「著明な」が削除され、「注意や明晰さの変化」と変更され、幻視は「繰り返し出現する」のみで「典型的には具体的で詳細な内容」が消去された³⁾。支持的臨床特徴についても、おおよそ DLB 基準と同様であるが、遷延する、あるいは繰り返すせん妄が追加され、幻視以外の幻覚の例として、通過幻覚あるいは実体的意識性が明示されている。また、指標的 (Indicative) バイオマーカーは更なる検証の必要性が示され、提案的(Proposed)バイオマーカーと呼称が変更されている。2023 年の 57 論文を対象とした MCI-LB 診断基準に関するシステマティックレビュー・メタ解析では、その妥当性が示されているが、Alzheimer 病による MCI (MCI-AD) との鑑別診断において、提案的バイオマーカーである基底核でのドパミントランスポーター (DAT) と ¹²³I-metaiodobenzylguanine (MIBG)心筋シンチグラフィの診断特異度 (88%) は高いが、感度が 59-66%と低値であった⁴⁾。そのため、血液、髄液 α シヌクレインを標的としたバイオマーカーの実用化 (seed amplification assay: SAA など) が期待されている^{4,5)}。Parkinson 病に伴う MCI(PD-MCI)⁶⁾との関係については、認知機能低下と軽度のパーキンソニズムの出現時期と順序が明確に区別できる症例には、1 year ルールが役立つかもしれないと記載されている。一方、両者の出現時期や順序が不明瞭な場合には、PD あるいは DLB の診断に至るまで、暫定的に Lewy 小体病の前駆状態 (Prodromal Lewy body disease) の診断が望ましいとされている²⁾。

2022 年に発効された国際疾病分類の第 11 回改訂版 (ICD-11) では^{3,7)}、軽度認知障害・認知症の病因別の下位分類として、Alzheimer 病とともに Lewy 小体病がコードされ、MCI-LB 診断の国際的な枠組みが整備されている。米国アルツハイマー病センター (2005-2019 年) において、臨床診断が AD (CDR0.5) の 621 症例を対象とした臨床病理学的検討では、36%に Lewy 小体病(脳幹型・移行型・びまん型の Lewy 病理)を認めた^{1,8)}。MCI-AD に対する抗 β アミロイド療法による治療が 2023 年から本邦で導入され、MCI-LB の鑑別診断は、重要な臨床課題となっている⁵⁾。特発性レム睡眠行動障害(REM sleep behavior disorder: RBD)から DLB に進展した縦断追跡調査研究の結果も蓄積されており⁹⁾、RBD-MCI, PD-MCI との異同を含め、MCI-LB 診断精度の向上が期待される。

表 1 MCI-LB 臨床診断基準

MCI-LB の診断には、以下の存在が必須となる

- ・ 認知機能低下に関する患者本人、情報提供者あるいは臨床医による懸念
- ・ 1 つ以上の認知領域の障害を示す客観的証拠。認知機能障害はいかなる認知領域にも生じうるが、注意-実行機能・視覚情報処理過程の両方あるいはどちらかの障害とより関連しやすい。
- ・ 病前に獲得された機能的自立性が保持または最小限度の影響を受けているが、認知症の基準を満たさない。

中核的臨床特徴

- ・ 注意や明晰さの変化を伴う認知の変動
- ・ 繰り返し出現する幻視
- ・ レム睡眠行動障害
- ・ 特発性のパーキンソニズムの以下の症状のうち 1 つ以上；動作緩慢や運動量・速度の低下として定義される寡動、静止時振戦、筋強剛

提案的バイオマーカー

- ・ 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
- ・ 睡眠ポリグラフ検査による筋緊張の消失を伴わないレム睡眠の確認
- ・ MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下

Probable MCI-LB は、以下により診断される

- a. 提案的バイオマーカーの有無に関わらず、2 つ以上の DLB の中核的臨床特徴が存在する
- b. 1 つの中核的臨床特徴が存在し、かつ 1 つ以上の提案的バイオマーカーが存在する
(Probable MCI-LB はバイオマーカーの存在のみで診断するべきでない)

Possible MCI-LB は、以下により診断される

- a. 1 つの中核的臨床特徴が存在するが、提案的バイオマーカーを伴わない
- b. 1 つ以上の提案的バイオマーカーが存在するが、中核的臨床特徴が存在しない

支持的臨床特徴

- ・ 抗精神病薬に対する重篤な過敏性；姿勢の不安定性；繰り返す転倒；失神または一過性無反応のエピソード；遷延または繰り返すせん妄；自律機能障害（便秘，起立性低血圧，尿失禁など）；過眠；嗅覚鈍麻；通過あるいは実体的意識性を含む幻視以外の幻覚；体系化された妄想；アパシー，不安，うつ

候補的バイオマーカー

- ・ 定量的脳波測定による基礎律動の徐波化と多様性の存在
- ・ 形態画像における比較的保持された内側側頭葉
- ・ MRI における島回の菲薄化と灰白質の体積減少
- ・ 血流/代謝画像における後頭葉の取り込み低下

- MCI+支持的臨床症状もしくは候補的バイオマーカーでは MCI-LB の診断に十分ではないが、その気付き、バイオマーカー探索の促進に繋がり、既存の MCI-LB 診断の重みづけになる。
- 症状の一部または全体を説明する他の内科的疾患や脳卒中などの脳疾患が存在する場合、MCI-LB の可能性は低い。しかし、これらは MCI-LB を否定するものではなく、合併または複合病理の存在が

臨床症状に影響する可能性がある。

(文献 2 より和訳)

文献

- 1) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche DH, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VM, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies 4th consensus report of the DLB consortium. *Neurology* 2017; 89: 88-100.
- 2) McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, Kantarci K, Muscio C, O'Brien JT, Postuma RB, Aarsland D, Ballard C, Bonanni L, Donaghy P, Emre M, Galvin JE, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Honig LS, Ikeda M, Leverenz JB, Lewis SJG, Marder KS, Masellis M, Salmon DP, Taylor JP, Tsuang DW, Walker Z, Tiraboschi P; prodromal DLB Diagnostic Study Group. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(17):743-755.
- 3) 藤城弘樹 レビー小体病による認知症 講座 精神疾患の臨床 5 神経認知障害群 認知症の診断 池田学 中山書店 頁 (113-122) 2023 年
- 4) Donaghy PC, Carrarini C, Ferreira D, Habich A, Aarsland D, Babiloni C, Bayram E, Kane JP, Lewis SJ, Pilotto A, Thomas AJ, Bonanni L; Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment Lewy Body Dementias Prodromal Working Group. Research diagnostic criteria for mild cognitive impairment with Lewy bodies: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2023 19(7):3186-3202.
- 5) Jellinger KA. Mild cognitive impairment in dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023;130(12):1491-1508.
- 6) Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27:349–356.
- 7) ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics <https://icd.who.int/en>
- 8) Wei H, Masurkar AV, Razavian N. On gaps of clinical diagnosis of dementia subtypes: A study of Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1149036.

- 9) Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, Oertel WH, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Puligheddu M, Antelmi E, Cochen De Cock V, Arnaldi D, Mollenhauer B, Videnovic A, Sonka K, Jung KY, Kunz D, Dauvilliers Y, Provini F, Lewis SJ, Buskova J, Pavlova M, Heidbreder A, Montplaisir JY, Santamaria J, Barber TR, Stefani A, St Louis EK, Terzaghi M, Janzen A, Leu-Semenescu S, Plazzi G, Nobili F, Sixel-Doering F, Dusek P, Bes F, Cortelli P, Ehgoetz Martens K, Gagnon JF, Gaig C, Zucconi M, Trenkwalder C, Gan-Or Z, Lo C, Rolinski M, Mahlknecht P, Holzknecht E, Boeve AR, Teigen LN, Toscano G, Mayer G, Morbelli S, Dawson B, Pelletier A. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-759.

検索日

2024 年 9 月 19 日

検索式

PubMed 検索：

"lewy body disease" OR "Parkinson's disease" OR "DLB" OR "Dementia with Lewy bodies" OR "Lewy body dementia" AND "Mild cognitive impairment"

ハンドサーチ

FRQ7-2

Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) の早期バイオマーカーや疾患修飾治療(DMT)はあるか

ステートメント

- Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) はレビー小体病理とアルツハイマー病理の混在が多く、早期診断バイオマーカーは確立されていない。MRI、核医学イメージングや seed amplification assay 法(SAA)による α -synuclein 血液・髄液バイオマーカーの同定が試みられている。
- DLB を対象とした DMT の臨床試験は乏しい。

解説・エビデンス

Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) はレビー小体病理と $A\beta$ 、タウ病理を含むアルツハイマー病理が混在し、 α -synuclein から $A\beta$ 、tau 病理が混在するにつれ、PD→PDD→DLB→DLB/AD→AD と一つの疾患スペクトラムと捉える考えもあり、¹⁾ $A\beta$ -PET による研究では DLB の約 60% にアミロイド沈着が認められる ²⁾。臨床的には DLB 前駆期の臨床診断基準が示され、嗅覚障害や便秘、レム睡眠行動障害 (RBD) など早期の臨床的指標はあるが、多様な臨床像のため、1) レビー小体病を伴う軽度認知障害(MCI-LB)、2) せん妄発症型(derilium-onset)、3) 精神症状発症型(psychiatric-onset)の 3 つの臨床亜型に分類されている ³⁾。治療介入のための早期バイオマーカーの確立が求められているが、直接的な診断バイオマーカーは確立されておらず、 α -synuclein、アミロイドのイメージングや髄液バイオマーカーの同定などが試みられている ⁴⁾。

1) 画像診断バイオマーカー

主として Alzheimer 型認知症との鑑別比較に用いられている ⁵⁾。DLB の MRI-T1 画像解析では前駆期より島回の萎縮、橋背側の萎縮に始まり、進行期には軽度の海馬萎縮が起こるとされているが、感度 64%、特異度 68%と高くはない。MRI-SWI 画像では Parkinson 病同様、黒質の swallow tail sign の消失が確認できる。核医学検査では、指標的バイオマーカーとして、FP-CIT SPECT(DAT-scan)における線条体でのドパミン神経終末取り込み低下と MIBG 心筋シンチの取り込み低下があるが、前駆期での診断感度は低下する。また、Perfusion SPECT における後頭葉血流低下、FDG-PET の後頭葉の代謝の低下と後部帯状回の代謝の維持 (Cingulate island sign) がみられる。MIBG 心筋シンチでは PDLB 前駆期より取り込み低下がみられるが、感度は 46% と高くはなく、特異度は 88%である。 α -synuclein-PET は現在開発中である ⁶⁾ (表 1)。

2) 血液・髄液バイオマーカー

Walker らは DLB 前駆期モデルとして α -synuclein 蓄積に始まり、RBD が生じ、MCI の段階で認知機能低下、ついで運動機能低下が生じ、認知症の進行とともに脳萎縮が生じる仮説モデルを提唱した ⁷⁾ (図 1)。特に DLB 早期診断バイオマーカーの開発は疾患修飾治療 (DMT) の開発において不可欠であるが、確立したものはない。 α -synuclein は血液、髄液中に極微量に存在し、

これまで Parkinson 病などで定量評価がなされてきたが、結果が一定しなかった。近年、血液や髄液中の病的な α -synuclein を抽出、精製し、鋳型にしてリコンビナント α -synuclein 蛋白を加えることで凝集化させ、定量評価する Seed amplification assay 法が開発され、 α -synuclein バイオマーカーの評価が可能となりつつある⁸⁾。微量に存在する血清の病的 α -synuclein を免疫沈降、濃縮し、これを seed にしてリコンビナント α -synuclein 蛋白を加え、チオフラビン活性をリアルタイム測定して定量する RT-QuIC 法が開発され、DLB の 90% で陽性と報告されている⁹⁾。

疾患修飾治療 (DMT) では Parkinson 病に対する α -synuclein 抗体医薬、Alzheimer 病に対するアミロイド β 抗体医薬などが成果を挙げつつあるが、DLB を対象とした DMT の臨床試験は乏しい。Parkinson 病、Lewy 小体型認知症を対象とした Nilotinib や Bostinib などの Abelson チロシンキナーゼ阻害薬による 5 つの臨床試験のシステムレビューでは Nilotinib300mg 投与の有効性が示されているが、若年発症例、重症例では効果が低下することが示されており、治療対象の選択基準の改良やさらなる新薬の開発が求められている¹⁰⁾。

表 1 DLB の画像診断バイオマーカー

	prodromal DLB	有用性 (ADとの比較)	DLB	有用性 (ADとの比較)
脳MRI(T1)	島回の萎縮	データなし	軽度の海馬萎縮 脳幹背側の萎縮	感度:64% 特異度:68%
脳MRI(SWI)	黒質swallow tail sign の消失	データなし	黒質swallow tail sign の消失	感度:63% 特異度:75%
FP-CIT SPECT (DAT-scan)	線条体でのシナプス 前ドパミン神経終末 の減少	感度:54.2% 特異度:89.0% (ADとの比較)	線条体でのシナプス 前ドパミン神経終末 の減少	感度:77.7% 特異度:90.4%
perfusion SPECT	後頭葉血流低下	データなし	後頭葉血流低下	感度:74.0% 特異度:82.0%
FDG-PET	後頭葉代謝低下 cingulate island sign	データなし	後頭葉代謝低下 cingulate island sign	感度:77.0% 特異度:80.0%
Synuclein-PET	皮質、基底核蓄積?	データなし	中脳黒質 皮質、基底核蓄積?	データなし
MIBG心筋 シンチグラフィー	心臓交感神経節後線 維機能低下	感度:46.2% 特異度:88.0% (ADとの比較)	心臓交感神経 節後線維機能低下	感度:68.9% 特異度:87.0%

文献 5) Bousiges O. and Blanc F. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 6371. より改変

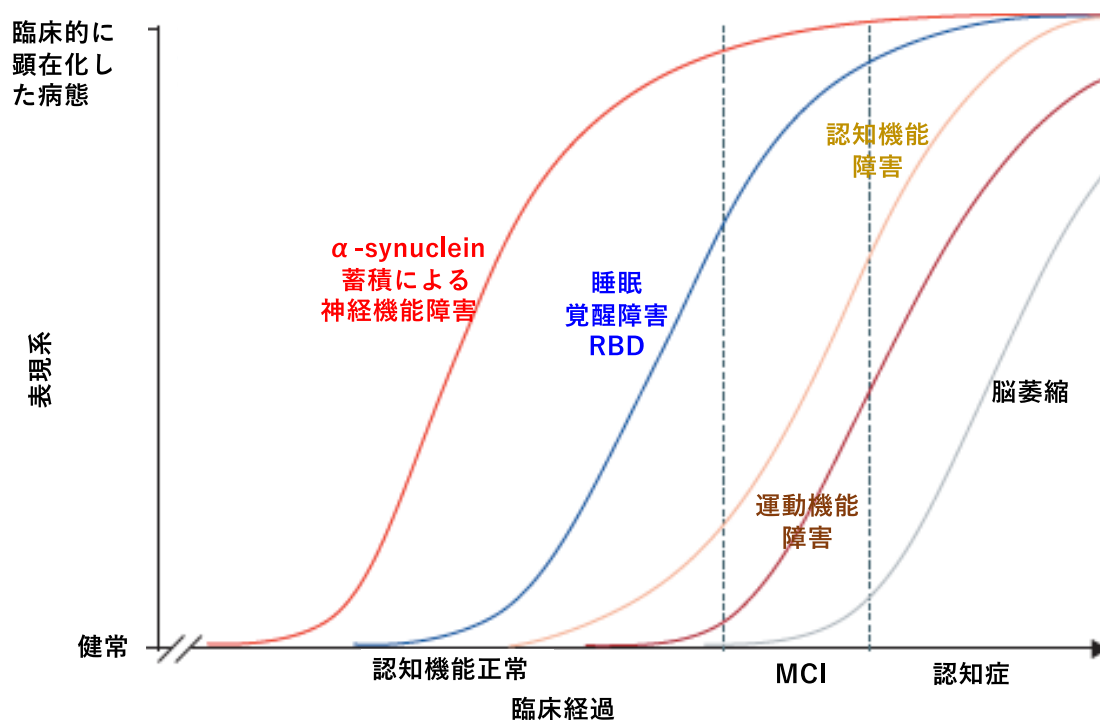


図1 DLB 前駆期から進行期への病態仮説モデル

文献

- 1) Jellinger KA. Are there morphological differences between Parkinson's disease-dementia and dementia with Lewy bodies? *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;100:24-32.
- 2) Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET imaging in Lewy body disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23:23-37.
- 3) McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. prodromal DLB Diagnostic Study Group. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020;94(17):743-755.
- 4) Plastini MJ, Abdelnour C, Young CB, et al. Multiple biomarkers improve diagnostic accuracy across Lewy body and Alzheimer's disease spectra. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(5):1197-1210.
- 5) Bousiges O, Blanc F. Biomarkers of Dementia with Lewy bodies: Differential diagnostic with Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022 ;23(12):6371.
- 6) Endo H, Ono M, Takado Y, et al. Imaging alpha-synuclein pathologies in animal models and patients with Parkinson's and related diseases. *Neuron.* 2024;112(15):2540-2557.e8.
- 7) Walker Z, Possin KL, Boeve BF, et al. Lewy body dementias. *Lancet.* 2015;386(10004): 1683-97.
- 8) Concha-Marambio L, Pritzkow S, Shah Nawaz M, et al. Seed amplification assay for the detection of pathologic alpha-synuclein aggregates in cerebrospinal fluid. *Nat Protoc.* 2023;18(4):1179-1196.
- 9) Okuzumi A, Hatano T, Matsumoto G, et al. Propagative alpha-synuclein seeds as serum biomarkers

for synucleinopathies. Nat Med. 2023;29(6):1448-1455.

- 10) Berton GG, Rodrigues CLFA, Borges DSR, et al. Abelson tyrosine kinase inhibitors in Parkinson's disease and Lewy body dementia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Clin Neuropharmacol. 2024;47(4):113-119.

検索日

2024 年 10 月 10 日

検索式

PubMed 検索

"lewy body disease" OR "Parkinson's disease" OR "DLB" OR "Dementia with Lewy bodies" OR "Lewy body dementia" AND "Mild cognitive impairment", Biomarker, disease modifying,

ハンドサーチ

■■■第 8 章■■■

前頭側頭葉変性症

総説 8-1

前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration(FTLD)とは

ステートメント

前頭側頭葉変性症（FTLD）は、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、言語障害を特徴とする非 Alzheimer 型の神経変性疾患の一群である。

解説・エビデンス

概念：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、言語障害などを特徴とする進行性の非 Alzheimer 病である。

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、前頭側頭型認知症（FTD）は臨床診断名として使われる。ここでは指定難病で用いられている FTLD を採用した。FTLD は、前頭前野の萎縮を主体とする行動異常型前頭側頭型認知症（behavioral variant frontotemporal dementia; bvFTD）、側頭極ならびに中・下側頭回の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症（progressive non-fluent aphasia; PNFA）の 3 型に臨床分類される（図 1）。また、経過中に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。

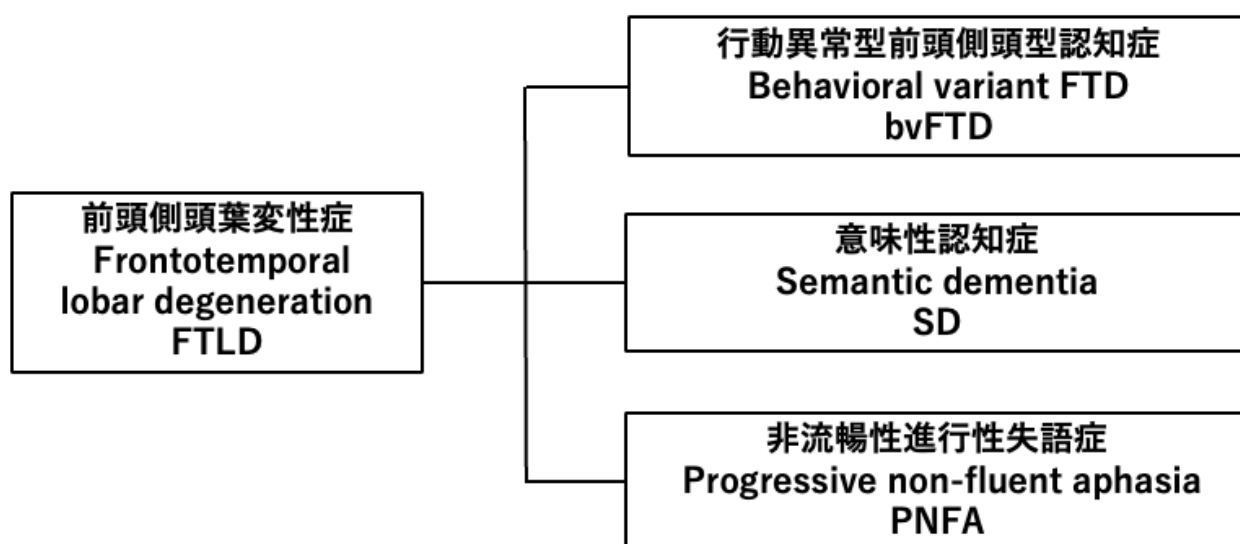


図 1. 前頭側頭葉変性症（FTLD）の臨床的分類

病理学的分類：神経細胞やグリア細胞に特定の蛋白質としてタウ蛋白，TAR DNA-binding protein of 43kD（TDP-43），fused in sarcoma（FUS）が凝集して封入体が蓄積し，病理学的分類として用いられている（図2）．FTLDでタウ蛋白の蓄積する群はFTLD-tauと呼ばれ，主に3リピートタウ蛋白が蓄積する例（Pick病）と4リピート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，FTLD-TDP，FTLD-FUSと呼ばれる．bvFTDは半数以上がFTLD-TDP，PNFAは約70%がFTLD-tau，SDは約80%がFTLD-TDPとの報告がある（図3）．

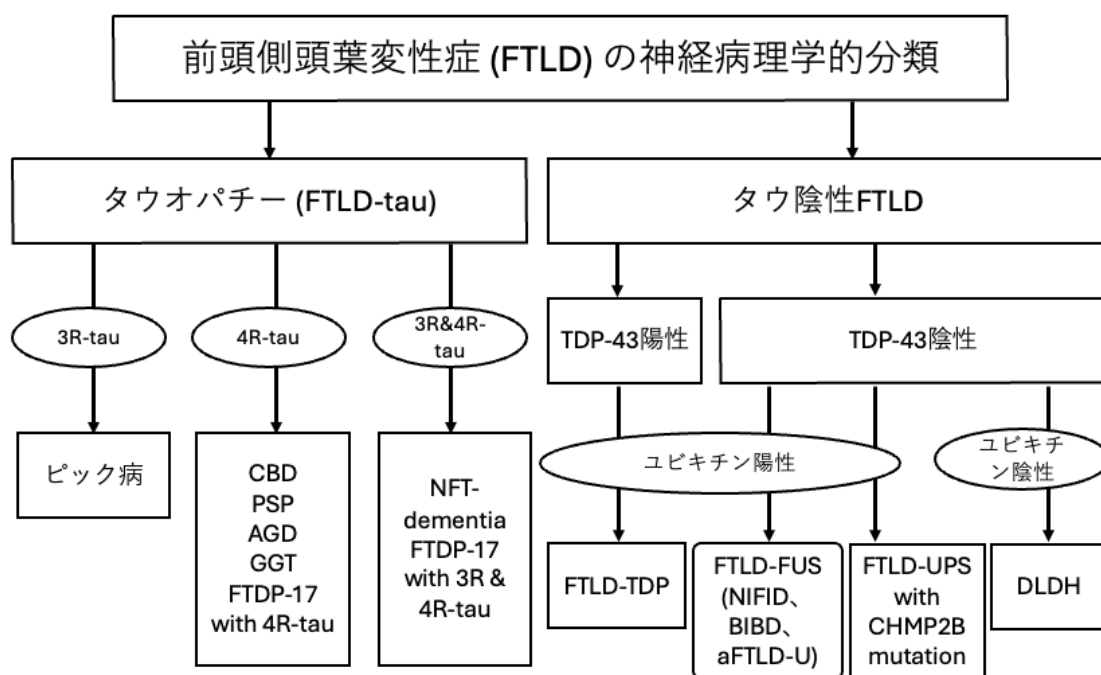
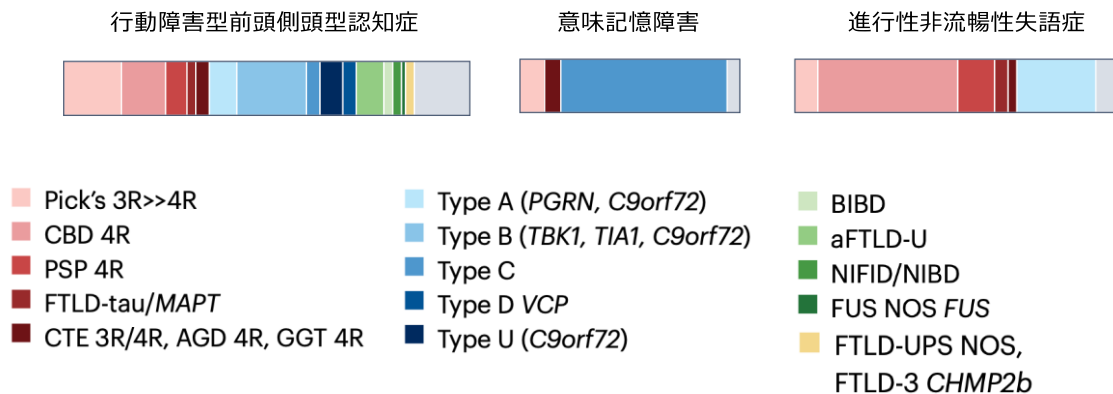


図2．前頭側頭葉変性症（FTLD）の神経病理学的分類

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ン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、NIFID：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：荷電多発空砲体蛋白質2B（CHMP2B）遺伝子変異、DLBH：組織学的に特徴を欠く認知症



3R, three- repeat; 4R, four-repeat; AGD, argyrophilic grain disease; aFTLD-U, atypical FTLD; BIBD, basophilic inclusion body disease; bvFTD, behavioural variant FTD; CBD, corticobasal degeneration; CBS, corticobasal syndrome; CTE, chronic traumatic encephalopathy; FET, FUS–Ewing sarcoma–TAF15; FTD, frontotemporal dementia; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; GGT, globular glial tauopathy; MND, motor neuron disease; nfvPPA, non-fluent/ agrammatic variant primary progressive aphasia; NIBD, neurofilament inclusion body disease; NIFID, neuronal intermediate filament inclusion disease; PSP, progressive supranuclear palsy; PSP-RS, PSP–Richardson syndrome; svPPA, semantic variant primary progressive aphasia; TDP, TAR DNA-binding protein; UPS, ubiquitin proteasome system.

図 3. 前頭側頭葉変性症（FTLD）の臨床病型と背景病理

文献

- 1) Grossman M, Seeley WW, Boxer AL, Hillis AE, Knopman DS, Ljubenov PA, Miller B, Piguet O, Rademakers R, Whitwell JL, Zetterberg H, van Swieten JC. Frontotemporal lobar degeneration. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):40.
- 2) Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):258-272.
- 3) 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;41:858-881..
- 4) D'Alton S, Lewis J. Therapeutic and diagnostic challenges for frontotemporal dementia. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:204.

検索日

2024 年 4 月 21 日

検索式

必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

BQ 8-1

前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration(FTLD)の臨床症候の特徴は何か

ステートメント

行動異常型前頭側頭型認知症は人格変化や行動障害，進行性非流暢性失語症は非流暢性/失文法型進行性失語，意味性認知症は意味型進行性失語と相貌同定障害が特徴である。

解説・エビデンス

1. 行動異常型前頭側頭型認知症（bvFTD）の臨床症候

bvFTD は人格変化や行動障害を中心とした前頭葉症候を特徴とする。脱抑制行動，無関心・無気力，共感性の欠如，固執・常同性，口唇傾向・食習慣の異常の頻度が高い（図 1. 文献 2 より引用作成）。

脱抑制：衝動や感情を抑えることができなくなり，欲動のままに行動することが増える。「行列に割り込む」「葬式の最中に笑い出す」などの軽微なマナー違反から，「万引き」のような反社会的行動まで，日常生活のさまざまな場面で観察される。

無関心・無気力：自発的に行動することが減り，全般的に活気がなくなる。身だしなみにも無頓着になる。

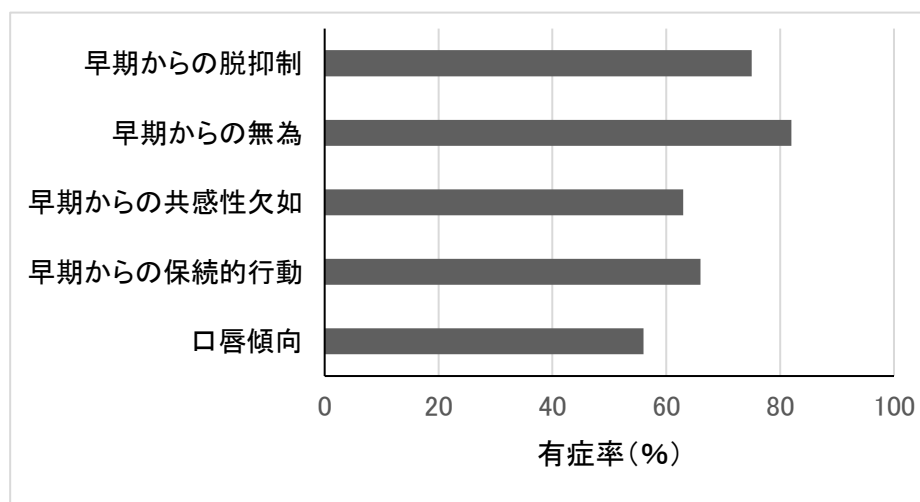
共感性の欠如：他者の窮状に同情したり，他者の気持ちを慮って行動することができなくなる。

固執・常同性：特定の行為，行動を繰り返す。繰り返し膝を擦るといった単純な繰り返し動作から，「毎日同じコースを散歩する」「同じ服ばかり好んで着る」のような比較的まとまった行動まで幅広くみられる。

口唇傾向・食習慣の異常：甘い物や味付けの濃い料理を好んで食べたがるような嗜好の変化，大食，異食などがみられる。

認知機能障害については，前頭葉の障害により遂行機能が低下し，仕事や各種手続きなど複雑な作業に支障をきたすようになる。一方エピソード記憶や視空間認知機能は相対的に保たれる。神経学的異常は初期には目立たないが，進行期には把握反射などの原始反射がみられるようになる。

図 1. bvFTD における各症候の有症率（文献 2 より引用作成）



2. 進行性非流暢性失語症 (PNFA) の臨床症候

PNFA は、発話における失文法と、発語失行（不規則な音韻の誤りや歪み）を中核とした非流暢/失文法型進行性失語症を特徴とする。発話は努力性で開始困難を伴い、発話中にしばしば途切れ、言葉の誤りには一貫性を欠く。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。障害が言語領域に局限し、言語以外の認知機能障害や行動障害が進行期に至るまでは目立たない症例が多い。

3. 意味性認知症 (SD) の臨床症候

SD は側頭葉萎縮による意味型進行性失語や相貌同定障害などの意味記憶障害を特徴とする。SD の側頭葉萎縮には多くの場合左右差があり、左側の萎縮が強い例では意味型進行性失語が先行し、その後、相貌同定障害が加わるが、右側の萎縮が強い例では逆のパターンをとる。意味型進行性失語の特徴は語彙の減少に伴う語想起障害であり、呼称障害（物の名称が思い出せない）だけでなく、単語理解の障害（物の名称を聞いてもそれが何かわからない）の二方向性を示す。呼称の際、語頭音のヒントが無効であることが多く、例えば「鉛筆」の呼称の際に「エンピ」までヒントを与えられても正答には至らず、「“エンピツ”って何ですか？」のように、その単語を初めて聞くかのような反応が認められる。発語面での障害は認めず、復唱は保たれる。文字言語では表層性失読が特徴的であり、時計を「ジケイ」、団子を「ダンシ」と読んだりする。失語に対する自覚はあり、「言葉がわからなくなった」と自ら障害を訴える。

相貌同定障害では、既知の人物の相貌の同定ができなくなる。初期には、たまにしか会わない親類の顔や有名人を認識できない程度だが、進行とともに身近な家族の顔も認識できなくなる。声を聞いても人物の同定が進まない点が脳血管障害で見られる相貌失認とは異なる。相貌以外に、物品や生物の知識が失われ、「栓抜き」を見てその名称も使い方もわからなかったり、「象」の写真を見て「こんな生物を見たことがない」と答えたりする。

人格行動面については、bvFTD と類似の障害が、右側優位萎縮例では比較的早期から、左側優位例では進行とともにみられるようになる。

表. FTLD 各臨床型の臨床症候の特徴

	人格変化, 行動障害	言語症状	言語以外の認知機能障害
bvFTD	脱抑制, 無為, 共感性欠如, 常同行動, 食行動異常が早期からみられる	目立たない	遂行機能障害
PNFA	早期には目立たない	非流暢性/失文法型進行性失語	目立たない
SD (L)	進行とともに共感性の欠如, 硬直した思考, 常同行動がみられる	意味型進行性失語	進行とともに相貌同定障害がみられる
SD (R)	共感性の欠如, 硬直した思考, 常同行動が比較的早期からみられる	進行とともに意味型進行性失語がみられる	相貌同定障害

SD (L) : 左側優位萎縮型の SD, SD (R) : 右側優位萎縮型の SD

文献

- 1) Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.
- 2) Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-2477.
- 3) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11): 1006-1014.
- 4) Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1004-1014.
- 5) Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, Nelissen A, van Rossum J, Jutten R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2020;143:2831–2843.
- 6) Younes K, Borghesani V, Montembeault M, et al. Right temporal degeneration and socioemotional semantics: semantic behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2022 ;145(11):4080-4096.

検索日

2024 年 6 月 20 日

検索式

必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

BQ 8-2

前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration(FTLD)の診断基準は何か

ステートメント

前頭側頭型認知症の診断は International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium 基準を用いる。右側頭葉優位萎縮型の意味性認知症 (SD) の診断基準は未確立である。

解説・エビデンス

行動異常型前頭側頭型認知症 (bvFTD)、進行性非流暢性失語症 (PNFA)、意味性認知症 (SD) の臨床診断基準を提示する。bvFTD は FTDC 基準、SD は、指定難病 127 の診断基準に準拠している。臨床診断基準の理解と活用は、他疾患との鑑別に基づく薬物療法や非薬物療法の選択の上で有益であるが、FTLD では、病理所見が多様なため (総論 8-1)、臨床病理相関からみた妥当性には限界もある。

1. bvFTD の診断基準

Rascovsky らによる International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium (FTDC) 基準 (表 1) が用いられる。臨床的な特徴は、BQ8-1 を、背景病理については総論 8-1 を参考にしていきたい。FTDC 基準において験者間の一致率は高い。主な疑陽性例は Alzheimer 型認知症と Lewy 小体型認知症である。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。

2. 進行性非流暢性失語症 (PNFA) と意味性認知症 (SD) の診断基準

PNFA で認める非流暢/失文法型進行性失語と SD で認める意味型進行性失語の診断には、Gorno-Tempini らによる進行性失語の診断基準が用いられる。しかし、この基準は、まず進行性失語であることを診断し、失語症が前景に立つことを前提としている。BQ8-1 で触れたように、PNFA は、この診断基準に合致する症例が多いが、SD では人格変化、行動障害、相貌同定障害が早期から出現しうるため、指定難病の診断基準では、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。

2-1. PNFA の診断基準

PNFA に特徴的な非流暢/失文法型に関する Gorno-Tempini らによる診断基準を示す (表 2)。ここには障害されている機能と、保たれている機能が記述されている。障害されている機能としては、発語の運動面と文法があげられ、いずれか 1 つ以上を認めることが診断には必須である。一方、保たれている機能としては、単語理解と物についての知識であり、これらは意味型進行性失語との鑑別を念頭に置いた記述である。

2-2. SD の診断基準

SD の診断基準を示す (表 3)。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・失書を伴う。一方、復唱、発語の運動面、文法は保たれる。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。前述したようにこ

の診断基準は、進行性失語であることを前提としているため、左側頭葉が優位に萎縮する SD 症例には良く合致するが、右側頭葉が優位に萎縮する症例では、相貌同定障害、共感性の欠如、硬直した思考、常同行動が早期から認められる一方、意味型進行性失語は遅れて出現するため、診断基準を満たさない場合が少なくない。そのため、SD の診断基準は、bvFTD の診断基準ほどはコンセンサスが得られていない。

表 1. 行動異常型前頭側頭型認知症の診断基準

I. 神経変性疾患 (1) 行動異常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）から確認できる。 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. 口唇的探求または異食症 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、他の非神経系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 2. 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. 物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

表の上段は進行性失語であることの基準を，下段は非流暢型 / 失文法型失語の特徴を記述している

表 3. 意味性認知症の診断基準

(1) 必須項目：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。 • 物品呼称の障害と単語理解の障害 (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（特に低頻度/低親密性のもので顕著） • 表層性失読・失書 • 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) アルツハイマー病 2) レヴィ小体型認知症 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。

文献

- 1) Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.
- 2) Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-2477.
- 3) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11): 1006-1014.
- 4) Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, Nelissen A, van Rossum J, Jutten R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2020;143:2831-2843.

- 5) Younes K, Borghesani V, Montembeault M, et al. Right temporal degeneration and socioemotional semantics: semantic behavioural variant frontotemporal dementia. Brain. 2022 ;145(11):4080-4096.

検索日

2024 年 6 月 21 日

検索式

必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

BQ 8-3

前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) の画像所見の特徴は何か

ステートメント

画像検査は前頭側頭葉変性症の病型に応じて特徴的な所見を呈するため診断に有用であるが、画像のみで診断できない。

解説・エビデンス

一般的な頭部 MRI/CT 所見, SPECT/PET 所見

MRI/CT での萎縮や, SPECT/PET での血流や代謝の低下を, 行動異常型前頭側頭型認知症 (bvFTD) では前頭葉や側頭葉前部に, 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, 進行性非流暢性失語症 (PNFA) では, 左前頭葉後部から島優位に認める。脳画像検査を用いて前頭葉と側頭葉の病変を確認することは診断基準に含まれており熟知する必要がある。

脳容積画像

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る。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。メタ解析では, 前頭前皮質 (特に上前頭回と中前頭回), 前方帯状回, 島, 尾状核, 被殻の萎縮が特徴的である。SD は, 左右差のある下側頭回優位の前方側頭葉の萎縮が特徴的である。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, 視床の萎縮も同様に進行する。PNFA は, Broca 野と上運動前野を含む前頭葉後部と島の萎縮が特徴的である。上側頭回と線条体病変も認める。前頭葉および側頭葉などの領域の体積変化は, 臨床的な悪化と統計的に有意な相関がある。これらの萎縮パターンは, アルツハイマー病とは異なり, FTLD 特有の特徴となっている。

拡散テンソル画像

bvFTD では, 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の変性を示す所見が強く, 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。特に脳梁の部分での拡散異方性 (fractional anisotropy) の変化が臨床的な悪化と強い相関を示し, 体積変化以上の有用性を持つ可能性も指摘されている。

核医学検査

FTLD 患者では, 萎縮部位に一致して, [18F]FDG-PET における低代謝や脳血流 SPECT における血流低下を認める。アルツハイマー病患者においても病期や病型によって前頭葉の低代謝や血流低下を認める場合がある。アミロイド PET は, 通常陰性であるが, 陽性例ではアルツハイマー病との合併や, 前頭葉に病理変化の強いアルツハイマー病を考慮する必要がある。

遺伝子変異と脳容積画像

C9ORF72 遺伝子変異例は、tau 遺伝子変異例、progranulin 遺伝子変異例、孤発例に比べて頭頂葉、後頭葉、小脳にも萎縮を認める。tau 遺伝子変異例は側頭葉前内側の萎縮、progranulin 遺伝子変異例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

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、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。

Phenocopy syndrome

FTLD 様の臨床像を呈しながら、MRI や FDG-PET にて明らかな萎縮を認めない一群があり、臨床的な進行は極めて緩徐である。発達障害など多様な背景疾患が想定されている。

文献

- 1) 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;33:141-148.
- 2) Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-2477.
- 3) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11): 1006-1014.
- 4) Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, Nelissen A, van Rossum J, Jutten R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2020;143:2831-2843.
- 5) Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain*. 2012;135:794-806.
- 6) Whitwell JL, Josephs KA. Neuroimaging in frontotemporal lobar degeneration--predicting molecular pathology. *Nat Rev Neurol*. 2011;8:131-142.
- 7) Staffaroni AM, Ljubenkov PA, Kornak J, et al. Longitudinal multimodal imaging and clinical endpoints for frontotemporal dementia clinical trials. *Brain*. 2019;142:443-459.
- 8) McCarthy J, Collins DL, Ducharme S. Morphometric MRI as a diagnostic biomarker of frontotemporal dementia: A systematic review to determine clinical applicability. *Neuroimage Clin*. 2018;20:685-696.
- 9) Cotta Ramusino M, Massa F, Festari C, et al. Diagnostic performance of molecular imaging methods in predicting the progression from mild cognitive impairment to dementia: an updated systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51:1876-1890.
- 10) Tagai K, Ono M, Kubota M, et al. High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's

and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. Neuron. 2021;109:42-58.e8.

検索日

2024 年 9 月 19 日

検索式

("Frontotemporal lobar degeneration" OR "FTLD" OR "Frontotemporal dementia" OR "FTD") AND
("MRI" OR "magnetic resonance imaging" OR "CT" OR "computed tomography" OR "PET" OR "positron
emission tomography") AND ("atrophy" OR "degeneration" OR "imaging findings" OR "features") AND
("2015/07/10"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

前回のガイドラインを踏襲するとともに、ハンドサーチで追加した。

BQ 8-4

前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) に対する有効な非薬物治療はあるか

ステートメント

FTLD の非薬物療法として、介護者教育、環境調整、言語療法、経頭蓋直流刺激などの有効性が報告されているが、非薬物療法に対するランダム化比較試験はほとんど存在せず、十分なエビデンスがあるとはいいがたい。

解説・エビデンス

前頭側頭葉変性症 (FTLD) の主要症状である行動障害、言語障害に対する非薬物治療として、介護者教育、環境調整、言語療法、経頭蓋直流刺激 (transcranial direct current stimulation ; tDCS) などの有効性が報告されている。しかし非薬物治療のランダム化比較試験 (RCT) はほとんどなく、非薬物治療に十分なエビデンスがあるとはいいがたい^{1,2)}。

他の認知症と大幅に症状が異なり、介護負担の高い FTLD では、個々の患者に応じた介護者教育や環境調整が重要となる^{1,2)}。O'Connor らは、訪問による作業療法士の個別介入が、介入群では対照群と比較して、介護者の対応スキルの向上ならびに患者の行動障害の有意な軽減をもたらしたと報告した³⁾。また、介護者を対象とした、主に認知的評価と対処方法の2つで構成されるプログラムの学習が、介護者の負担度軽減につながることも報告されている^{4,5)}。

行動障害への介入を実施する際には、エピソード記憶や視空間認知機能など FTLD 患者に保たれやすい機能や、固執傾向などの特徴的な症状を利用することが効果的であるとの指摘がなされている^{1,2)}。具体的には、FTLD 患者の固執傾向を活用し、社会的に問題となる行動を許容可能な行動へと置き換える“ルーチン化療法”の有用性を示した症例報告がある⁶⁾。また池田らは、6 例の FTLD 患者を検討し、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、生活の質の維持につながることを報告した⁷⁾。環境調整の例としては、同じパターンの生活を好む FTLD 患者に対して、「介護者の生活スケジュールを患者の生活習慣に合わせる」「家具の配置を変えない」などの工夫が挙げられている^{1,2)}。

言語障害に対する非薬物治療の有用性についての報告は近年増加傾向にある。原発性進行性失語症 (PPA) に対する言語療法に関する 45 の研究論文を対象としたシステマティックレビューでは、言語療法には、訓練した症状の改善だけではなく、効果の般化 (訓練されていない症状への波及効果など) や長期的な維持効果があることが報告されている⁸⁾。さらに QOL の改善などの社会的妥当性が、少数の研究で認められたことも報告されている⁸⁾。ただしいずれの研究も RCT ではないためエビデンスレベルは低く、また PPA 群のなかに FTLD ではないログペニック型進行性失語症例が含まれていること、意味性認知症 (SD) や原発性非流暢性失語症 (PNFA) などの PPA のサブタイプが区別されていないことなどの問題点が指摘されている。

PPA に対する tDCS の有効性については、言語療法と tDCS を組み合わせて実施した群の方が、言語療法単独で実施された群よりも語想起障害が改善したことがシステマティックレビューにより報告されている⁹⁾。その一方で PPA や SD に対する tDCS の有用性を否定する報告もあり^{10,11)}、FTLD の言語症状に対する tDCS の有効性については一定しない。

その他、遺伝性 FTLD 患者を長期間追跡した研究において、身体面、認知面の活動量と機能低下の遅延とが関連していたことが報告されており、活動的な生活スタイルが FTLD の進行を遅らせる可能性が指摘されている¹²⁾。

文献

- 1) Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, et al. Non-pharmacological management for patients with frontotemporal dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45(1): 283-293.
- 2) Magrath Guimet N, Zapata-Restrepo LM, Miller BL. Advances in Treatment of Frontotemporal Dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2022; 34(4): 316-327.
- 3) O'Connor CM, Clemson L, Brodaty H, et al. The tailored activity program (TAP) to address behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a feasibility and pilot study. *Disabil Rehabil.* 2019; 41(3): 299-310.
- 4) Mioshi E, McKinnon C, Savage S, et al. Improving burden and coping skills in frontotemporal dementia caregivers: a pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013; 27(1): 84-86.
- 5) McKinnon C, O'Connor CM, Savage S, et al. Qualitative results of a structured group program for carers of people with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; 28(2): 217-218.
- 6) 西川志保, 池田学, 繁信和恵ら. 前頭側頭型痴呆 (ピック病) 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(5): 477-481.
- 7) 池田学, 今村徹, 池尻義隆ら. Pick 病患者の短期入院による在宅介護の支援. *精神誌*. 1996; 98(10): 822-889.
- 8) Wauters LD, Croot K, Dial HR, et al. Behavioral Treatment for Speech and Language in Primary Progressive Aphasia and Primary Progressive Apraxia of Speech: A Systematic Review. *Neuropsychol Rev.* 2023
- 9) Cotelli M, Manenti R, Ferrari C, et al. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: a meta-analysis and systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2020; 108: 498-525.
- 10) Borrego-Écija S, Montagut N, Martín-Trias P, et al. Multifocal Transcranial Direct Current Stimulation in Primary Progressive Aphasia Does Not Provide a Clinical Benefit Over Speech Therapy. *J Alzheimers Dis.* 2023; 93: 1169-1180.
- 11) Norata D, Motolese F, Magliozzi A, Pilato F, Di Lazzaro V, Luzzi S, Capone F. Transcranial direct current stimulation in semantic variant of primary progressive aphasia: a state-of-the-art review. *Front Hum Neurosci.* 2023 Nov 8;17:1219737.
- 12) Casaletto KB, Staffaroni AM, Wolf A et al.; ARTFL/LEFFTDS Study. Active lifestyles moderate clinical outcomes in autosomal dominant frontotemporal degeneration. *Alzheimers Dement.* 2020 :16(1): 91-105.

検索日

2024 年 9 月 21 日

検索式

("Frontotemporal lobar degeneration" OR "FTLD" OR "Frontotemporal dementia" OR "FTD") AND ("non-pharmacological treatment" OR "non-drug therapy" OR "rehabilitation" OR "physical therapy" OR "occupational therapy" OR "cognitive therapy" OR "psychotherapy" OR "music therapy" OR "behavioral therapy") AND ("efficacy" OR "effectiveness" OR "intervention" OR "management") AND ("2015/07/10"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

さらに必要に応じてハンドサーチで追加した.

FRQ 8-1

前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD) に対する有効な薬物治療はあるか

ステートメント

FTLD は臨床的症候群であり、その背景病理は多彩で有病率も低いため、薬物療法の検討は少なく、いずれも小規模な試験であり、薬物療法に十分なエビデンスがあるとはいいがたい。

解説・エビデンス

FTLD は臨床的症候群であり、その背景病理は多彩で有病率も低いため、薬物療法の検討は少なく、いずれも小規模な試験であり、薬物療法に十分なエビデンスがあるとはいいがたい¹⁾。FTLD の主要症状は行動障害と言語障害であるが、症状改善薬の有効性は主として行動障害に対して検討され、言語障害を対象とした試験はほとんどない。

FTLD では、剖検脳や脳画像の研究により、セロトニン神経系に障害があることが知られている²⁾。それを受けて、シタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミンなどの SSRI の、FTLD の臨床症状に対する有効性が複数の試験で検討され、興奮、脱抑制、常同行動、強迫、食行動異常に対して有効であったと報告されている^{1,2,3)}。しかし、これらの試験は主として無比較試験であり、また有効ではなかったとの報告もあり、SSRI のエビデンスレベルは必ずしも高くない¹⁾。トラゾドンは、31 例の FTD に対する二重盲検クロスオーバー試験において、Neuropsychiatric Inventory (NPI) スコアを有意に低下させ、特に焦燥、興奮、抑うつ、食行動異常の項目で改善がみられた⁴⁾。

アルツハイマー病と比較して FTLD ではコリン神経系は相対的に保たれているが、40% の FTLD 患者にコリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI) が用いられていたとの報告がある⁵⁾。リバスチグミンが FTLD の NPI を低下させた、ガランタミンが原発性進行性失語症 (PPA) の言語症状を改善させたなど ChEI の有用性を示す報告もある一方で、ChEI の有効性を否定する報告もあり、さらに脱抑制や常同行動が悪化したとの報告もあるなど、ChEI の FTLD に対する有用性は一定しない^{1,2,3)}。NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンは 2 つのランダム化比較試験 (RCT) において、プラセボに対する優位性は見出されず、逆に認知機能を悪化させた^{6,7)}。

抗精神病薬は認知症患者の行動障害にしばしば用いられるが、FTLD に対しては、オランザピンが 17 例の行動異常型前頭側頭型認知症 (bvFTD) 患者の行動障害を軽減し、介護負担も軽減させたとのケースシリーズがある以外には、多数例の検討はほとんどない⁸⁾。抗精神病薬のリスクを考慮すれば、本薬剤の使用を支持する知見は乏しい^{1,2,3)}。

その他の薬剤として、ヒトの社会認知や行動と関連する神経ペプチドであるオキシトシンが、高用量 (72 単位) の経鼻投与にて NPI スコアを有意に改善したことが、RCT のネットワークメタアナリシスによって示されている⁹⁾。また COMT 阻害薬であるトルカポンが、28 例の bvFTD に対する二重盲検クロスオーバー試験において患者の認知機能と精神症状を有意に改善したとの報告がある¹⁰⁾。これらの薬剤は、FTLD の症状を改善させる新たな候補薬となるかもしれない。

現在、FTLD の進行を遅らせる薬剤は存在しないが、近年の FTLD の分子病態解明の急速な進展を受けて、MAPT、GRN、C9orf72 変異をターゲットとした疾患修飾薬の開発が進んでおり、そのいくつかは、第 II、III 相臨床試験中である³⁾。GRN 変異はプログラニュリンのハプロ不全を引き起こし、血液中や髄液

中のプログランニューリンレベルが減少する結果、前頭側頭葉変性症（FTLD）の発症に関与すると考えられている。これに対し、アデノ随伴ウイルス血清型9ベクター（AAV9）を用いて GRN 遺伝子を導入する治験や、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤によりヒストンのアセチル化レベルを上昇させ、それによって GRN の遺伝子発現を増加させる治験が試みられている^{11,12)}。ヒドロメチルチオニンは、タウおよび TDP-43 タンパク質の病的凝集を阻害する可能性があるとされている。bvFTD に対する治験では、全体的な臨床的アウトカムや脳萎縮の進行に有意な差は認められなかったが、血漿中の薬物濃度が特定のレベルに達している場合には、治療効果を示す可能性が示唆されている¹³⁾。FTLD 治療薬開発における今後の課題として、孤発性の FTLD の早期診断方法の開発や、背景病理の予見や治療効果の客観的な把握を可能とする脳画像や分子バイオマーカーの開発などがあげられる。

文献

- 1) Khoury R, Liu Y, Sheheryar Q, Grossberg GT. Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs*. 2021; 35(4): 425-438.
- 2) Magrath Guimet N, Zapata-Restrepo LM, Miller BL. Advances in Treatment of Frontotemporal Dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2022; 34(4):316-327.
- 3) Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2022; 21(3): 258-272.
- 4) Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17(4): 355-359.
- 5) Bei Hu, Ross L, Neuhaus J, et al. Off-label medication use in frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2010; 25(2): 128-133.
- 6) Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2): 149-156.
- 7) Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, et al; French research network on Frontotemporal dementia. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis*. 2011; 23(4): 749-759.
- 8) Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2003; 18(4): 205-214.
- 9) Huang MH, Zeng BS, Tseng PT, et al. Treatment Efficacy of Pharmacotherapies for Frontotemporal Dementia: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023; 31(12): 1062-1073.
- 10) Fremont R, Manoochchri M, Armstrong NM, et al. Tolcapone Treatment for Cognitive and Behavioral Symptoms in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Placebo-Controlled Crossover Study. *J Alzheimers Dis*. 2020; 75(4): 1391-1403.

- 11) Sevigny J, Uspenskaya O, Heckman LD, et al. Progranulin AAV gene therapy for frontotemporal dementia: translational studies and phase 1/2 trial interim results. Nat Med. 2024 May;30(5):1406-1415.
- 12) Ljubenkova PA, Edwards L, Iaccarino L, et al. Effect of the Histone Deacetylase Inhibitor FRM-0334 on Progranulin Levels in Patients With Progranulin Gene Haploinsufficiency: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021 Sep 1;4(9):e2125584.
- 13) Shiels H, Schelter BO, Bentham P, et al. Concentration-Dependent Activity of Hydromethylthionine on Clinical Decline and Brain Atrophy in a Randomized Controlled Trial in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. J Alzheimers Dis. 2020;75(2):501-519.

検索日

2024 年 8 月 20 日

検索式

PubMed 検索

検索式は 2017 年のガイドラインを踏襲した。また、2017 年のガイドライン以後に発表された臨床試験に関する論文を以下の検索式でサーチした("frontotemporal dementia"[MeSH Terms] OR "frontotemporal lobar degeneration"[MeSH Terms]) AND ("drug therapy"[MeSH Terms] OR "treatment"[Title/Abstract] OR "pharmacotherapy"[Title/Abstract]) AND (clinical trial[pt]) NOT ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "appendicitis"[MeSH Terms])。さらに必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

■■■■第 9 章■■■■

その他の神経変性疾患

総説 9A-1

進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症の歴史，疫学，診断，病型，共通点・相違点

ステートメント

なし

解説・エビデンス

歴史

(1) 進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）の歴史^{1,2)}

PSP は 1964 年、Steele, Richardson, Olszewski により初めて報告され、以降、その臨床像について徐々に明らかとなってきた。1996 年、臨床診断基準として、National Institute for Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP（NINDS-SPSP）基準が作成された。2005 年には、PSP の初の臨床亜型として PSP-parkinsonism（PSP-P）が報告された。以降、pure akinesia with gait freezing（PAGF）、PSP-corticobasal syndrome（PSP-CBS）、PSP-progressive non-fluent aphasia（PSP-PNFA）をはじめとして、種々の臨床亜型が報告された。2017 年には、従来の NINDS-SPSP 基準における問題点（Richardson 症候群に対する特異度は良好であるものの種々の臨床亜型を拾い上げることが困難で感度が低い）を改善するため、Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for PSP（MDS-PSP 基準）が作成された³⁾。近年、注目されているのは、経過の長い PSP（protracted-course PSP）や PSP と類似する表現型を呈する自己免疫性パーキンソニズム（IgLON5 抗体関連疾患など）の存在である。またタウを標的とする治療開発も進められている。ただしタウ N 末端を認識する抗タウ抗体 tilavonemab, gosuranemab を用いた第 2 相試験はいずれも有効性を示すことはできず中止されたため、中間ドメインを標的とする抗体製剤や、低分子医薬品などの臨床試験が行われている⁴⁾。

(2) 大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration：CBD）の歴史^{1,2,5)}

CBD は、1968 年に Rebeiz らにより報告された。病理学的に大脳皮質、黒質、小脳歯状核の変性、ballooned neuron が特徴的とされ、“corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia”と名付けられた。以降、同疾患の報告はほとんど無かったが、1989 年に Gibb らが上記に類似した 3 剖検例を報告し、現在の病理診断名である CBD という用語が初めて使用され、徐々に同疾患が報告されるようになった。その後、非対称性の運動緩慢、固縮や大脳皮質徴候といった CBD に特徴的な臨床症候が、CBD の病理診断例に特異的ではないということが明らかとなった。2001 年には、Cordato らがこの特徴的な臨床症候を呈する症例に対して、大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome：CBS）という用語を導入し、CBD は病理診断名、CBS は臨床診断名として区別されるようになった。診断基準については、まず Mayo 基準や Cambridge 基準といった、CBS に対するものが複数作成され、2013 年には Armstrong らにより種々の表現型を含む CBD の臨床診断基準が初めて作成された⁵⁾。近年は PSP と同様に、CBS を呈する自己免疫性パーキンソニズム（IgLON5 抗体関連疾患、GAD 抗体関連疾患など）も注目されている。また治療については PSP のような大規模な臨床試験は行われていないものの、タウを標的とした新規治療薬の開発が進められている⁴⁾。

疫学

(1) PSP の疫学⁶⁾

PSP の有病率は、我が国の疫学調査で 10 万人あたり 18 人程度という報告（2016 年）があるが、MDS-PSP 基準の作成前の報告であり、現在はさらに多いことが予想される。性差は一定の見解は得られていないが、無いとする報告が多い。また発症年齢の平均は 70 歳代とする報告が多い。リスクファクターについては十分に検討されていないが、遺伝学的因子としては *MAPT* が疾患感受性遺伝子として報告された。他には *STX6*, *EIF2A3K*, *MOBP* が報告されている。環境因子としては短い教育年数、長期の井戸水の摂取などが報告されている。

(2) CBD の疫学⁷⁾

CBD の有病率は、我が国では 10 万人当たり約 9 人程度という報告（2011 年）がある。発症年齢の平均は PSP と同様に、70 歳代とする報告が多い。性差は報告ごとにばらつきがあり不明である。リスクファクターについては、PSP と同様に、*MAPT* や *MOBP* が疾患感受性遺伝子として報告されている。PSP とは異なる独立した遺伝子としては、*Inc-KIF13B-1*, *SOS1* が報告されている。環境要因については明らかではない。

診断

(1) PSP の診断

PSP の臨床診断は、2017 年に作成された MDS-PSP 基準³⁾を参考に行う。この診断基準を使用する際の留意点は 3 つある。第 1 に、診断基準の限界を理解する必要がある。suggestive of PSP（PSP 示唆例）の導入により感度は向上したが、suggestive of PSP の特異度は低く、十分な鑑別診断の除外が必要である。第 2 に、1 度に複数の診断基準が該当し、また評価時期によっても診断が変化する可能性があることを認識することである。複数の診断基準が該当した場合は、multiple allocations extinction (MAX) ルールを適用し、1 つに絞り込む。当初、異型症候群と診断された症例も、徐々に PSP として典型的な症候が出現し、最終的に PSP-Richardson syndrome (PSP-RS) となることが多い。第 3 に、本診断基準には PSP with cerebellar ataxia (PSP-C)、PSP with primary lateral sclerosis (PSP-PLS) という臨床病型が含まれていないため、別に検討する必要があることである。

PSP の病理診断は、1994 年に作成された NINDS の病理診断基準⁸⁾が長らく使用されてきたが、当時十分に議論のされていなかった tufted astrocytes が、PSP で出現する最も特異的な構造物と考えられていることを考慮した新しい診断基準である Rainwater Charitable Foundation 基準⁹⁾が提唱されている。

また PSP は難病法にもとづく指定難病に定められており（指定難病 5）、厚生労働省の定めた診断基準と、重症度分類（あるいは軽症高額該当）を満たすことで医療費助成を受けることができる。詳細は難病情報センターのウェブページ（URL：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4115>）より確認できる。

(2) CBD の診断

CBD の臨床診断は、2013 年に作成された Armstrong 基準¹⁰⁾を参考に行う。同基準を使用する際の留意点は 3 つある。第 1 に、同基準は病理学的に診断される CBD を、臨床診断することを目指した基準であり、CBS の臨床診断をすることを目的とした Mayo 基準や Cambridge 基準等とは異なることである。つまり CBS の臨床像を呈する患者のみを対象とするわけではなく、遂行機能障害、性格・行動変化、視空間認知障害、非流暢/失文法型原発性進行性失語 (nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia : naPPA)、PSP の臨床症候を主徴とする例も対象となる。第 2 に、感度・特異度が低いことである。現時点で、CBD の臨床診断は非常に困難であり、今後はさらなる画像および生化学的バイオマーカー研究が望まれる。第 3 に、アルツハイマー病に類似した臨床像を呈する CBD が存在するものの、特異度が低下する懸念から同基準には含まれていないことである。

CBD の病理診断は、Dickson らが提唱した病理診断基準¹¹⁾を用いて行う。

また CBD も指定難病に定められている (指定難病 7)。基準はウェブページ (URL : <https://www.nanbyou.or.jp/entry/291>) にて確認できる。

病型

(1) PSP の臨床病型^{6, 12)}

PSP の臨床病型は多彩で、最も典型的な PSP-RS に加え、MDS-PSP 基準で定められた 7 つの異型症候群 (PSP-P, PSP-ocular motor dysfunction (PSP-OM), PSP-progressive gait freezing (PSP-PGF), PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS), PSP-speech/language disorder (PSP-SL), PSP-frontal presentation (PSP-F), PSP-postural instability (PSP-PI)), そして上述した PSP-C, PSP-PLS の 10 病型が知られている。各病型の特徴については表 1 にまとめた。発症 2 年までの間には、およそ 2/3 の症例が PSP-RS ではなく、その他の臨床病型を呈する。しかしながら病状が進行すると、多くの症例で PSP-RS の特徴が揃うようになる。

(2) CBD の臨床病型^{2, 10)}

CBD の臨床病型も多彩である。CBD で最も多い臨床病型は CBS であるが、全体の 40% 弱にとどまる。その他の主要な臨床病型としては、進行性核上性麻痺症候群 (PSP syndrome : PSPS), 前頭葉性行動・空間症候群 (frontal behavioral-spatial syndrome : FBS), naPPA, Alzheimer 病様認知症の 5 つが挙げられる。CBS は CBD の古典的な臨床症候であり、左右非対称の運動緩慢、固縮、運動異常症 (ミオクローヌス, ジストニア) や、失行、皮質性感覚障害、他人の手徴候を特徴とする。PSPS は PSP-RS に類似した臨床症候を特徴とする。FBS は行動障害型前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia : bvFTD) に類似した症候を呈するが、通常の bvFTD に比して視空間認知障害を来しやすい。naPPA は発話における失文法、文法の複雑な文章の理解の障害や発語失行を特徴とし、単語の理解は比較的保たれる。Alzheimer 病様認知症は、Alzheimer 病に類似した症候を呈する病型であるが、前述の通り Armstrong の基準には含まれていない。その他まれな臨床病型として、後部皮質萎縮症、Lewy 小体型認知症類似例などが挙げられる。

共通点・相違点

(1) 臨床的な共通点・相違点^{1,2)}

PSP と CBD の共通点としては、パーキンソン病と比較すると進行が速く、レボドパへの反応は無効ないし軽度で、効果の持続も短期間で、幻視や起立性低血圧は少なく、早期の嚥下障害や姿勢保持障害が多い点が挙げられる。

次に相違点を示す。まず、PSP に特徴的な臨床症候としては、早期からの垂直核上性眼球運動制限、頭部 MRI における中脳被蓋萎縮が挙げられる。一方、CBD に特徴的な臨床症候としては局所的な皮質症状（失行、失語、無視、皮質性感覚障害など）が重要である。さらに、CBS を呈する例においては、我が国で行われている Japanese validation study of the consensus criteria for CBD diagnosis (J-VAC 研究) の成果として、その病理診断を予測する臨床症候が報告された¹³⁾。PSP の可能性が高い場合としては、①受診時に構音障害がある場合、かつ、②発症年齢が 61 歳以上の場合が挙げられる。一方、CBD の可能性が高い場合は、①発症時にすくみ足がある場合、もしくは、②受診時に構音障害がなく発症年齢が 66 歳以下の場合が挙げられる。このように臨床的な相違点はあるが、両者を明確に区別することは困難で、両者の厳密な区別には病理診断を要する。PSP と CBD の比較については表 2 にまとめた。

(2) 病理学的な共通点・相違点^{1,2,14)}

病理学的な共通点としては、いずれも神経細胞とグリア細胞の双方に Gallyas-Braak 鍍銀染色陽性、4 リピートタウ陽性の構造物が蓄積する点が挙げられる。一方で、萎縮、神経細胞脱落の分布や、神経細胞・グリア細胞に認められる 4 リピートタウ陽性の構造物の形態には差がある。まず萎縮・神経細胞脱落の分布としては、PSP の場合、淡蒼球、中脳、視床下核、歯状核、上小脳脚がより目立つのに対し、CBD では前頭葉や頭頂葉の皮質に目立ち、かつ左右非対称である。そして 4 リピートタウ陽性構造物の違いとして、PSP と CBD を明確に区別する重要な所見はアストロサイトの変化であり、前者は tufted astrocytes、後者は astrocytic plaque を呈する。両者は同時に出現することは少なく、他疾患でも出現しない。また、特異度は下がるものの神経細胞やオリゴデンドロサイトにも差が認められ、PSP の神経細胞では円形、渦巻き状の globose 型と呼ばれる神経原線維変化が特徴的で、アルツハイマー病でみられる flame 型とは異なる。一方、CBD の神経細胞では神経原線維変化は少なく、プレタングルが多い。オリゴデンドロサイトについては、PSP では多数の coiled body を認めるが、CBD では少ない。

表 1 PSP の臨床病型と特徴^{6,12)}

臨床病型	臨床的特徴
PSP-Richardson syndrome (PSP-RS)	最も頻度が高い、典型的な PSP で、全体の約 50%を占める。後方への易転倒性を伴う姿勢保持障害や垂直核上性眼球運動制限、遂行機能障害・思考の緩慢・行動異常（アパシー、脱抑制、不安など）を主体とした認知機能障害を呈する。
PSP-parkinsonism (PSP-P)	PSP-RS の次に頻度が高い病型で、全体の約 20%を占める。初期はパーキンソン病に類似する。非対称性の安静時振戦、運動緩慢、固縮を呈し、レボドパへの反応性を認める。
PSP-ocular motor dysfunction (PSP-OM)	垂直核上性眼球運動制限が目立つが、PSP-RS で典型的な姿勢保持障害や認知機能低下は目立たない。

PSP-progressive gait freezing (PSP-PGF)	すくみ足や運動緩慢が目立つが、PSP-RS に典型的な認知機能低下は目立たない。
PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS)	CBS の症候が目立ち、左右非対称である。
PSP-speech/language disorder (PSP-SL)	非流暢/失文法型原発性進行性失語が目立つ。
PSP-frontal presentation (PSP-F)	行動障害型前頭側頭型認知症が目立つ。
PSP-postural instability (PSP-PI)	姿勢保持障害が目立つ一方で、PSP-RS に典型的な眼球運動障害は見られない。
PSP with cerebellar ataxia (PSP-C)	小脳性運動失調症が目立つ。アジアに多く、欧米ではまれである。早期例では、MRI における小脳萎縮が目立たない。
PSP-primary lateral sclerosis (PSP-PLS)	上位運動ニューロン障害に伴う筋力低下、嚥下・構音障害を特徴とする。

PSP : progressive supranuclear palsy

表 2 PSP と CBD の比較^{1, 2, 13)}

	PSP	CBD
レボドパ反応性	特に PSP-P で改善することがある も、短期かつわずか	まれ
早期からの転倒	多い	多い
安静時振戦	まれ (PSP-RS や PSP-P で生じることがある)	おそらくまれ (ミオクローススとの 区別が難しい)
早期からの嚥下障害・誤嚥	多い	多い (PSP よりもいくらか遅い)
垂直核上性眼球運動制限	多い	ときどき
体幹部固縮	著明	多いが著明ではない
顔面ジストニア	多い	少ない
唸り声に聞こえるような構音障害	多い	少ない
大脳皮質徴候 (失行, 皮質感 覚障害など)	少ない	半数以下
全般性認知機能障害, 遂行 機能障害	多い	多い
局所の皮質性ミオクロース ス	ときどき (特に PSP-CBS)	ときどき
小脳性運動失調 (歩行)	多い	まれ
起立性低血圧	少ない	少ない
病理所見 (病変分布)	中脳, 淡蒼球, 視床下核, 歯状核	非対称性の前頭葉, 頭頂葉皮質の萎

	上小脳脚の萎縮や神経脱落が特徴的.	縮や神経脱落が特徴的.
病理所見（組織学的所見）	Gallyas-Braak 鍍銀染色陽性, 4 リ ピートタウ染色陽性構造物が多数 みられる. 神経細胞では globose 型 の神経原線維変化が特徴的で, アス トロサイトでは tufted astrocytes が 特異的. オリゴデンドロサイトで は, 多数の coiled body が特徴的.	Gallyas-Braak 鍍銀染色陽性, 4 リ ピートタウ染色陽性構造物が多数 みられる. 神経細胞ではプレタング ルが特徴的で神経原線維変化は少 なく, アストロサイトでは astrocytic plaque が特異的. オリゴ デンドロサイトの coiled body は少 ない.
タウの立体構造	電子顕微鏡では, 主に径 13~14 nm の straight tubule で構成される. ク ライオ電子顕微鏡では, 3 層の折り 畳み構造を認める.	電子顕微鏡では, 主に径 15 nm の straight tubule と, 径 20 nm の twisted filament で構成される. ク ライオ電子顕微鏡では, 4 層の折り 畳み構造を認める.

CBD : corticobasal degeneration, PSP : progressive supranuclear palsy, PSP-CBS : PSP-corticobasal syndrome, PSP-P : PSP-parkinsonism, PSP-RS : PSP-Richardson syndrome

文献

- 1) Greene P. Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy. Continuum (Minneap Minn) 2019;25:919-935.
- 2) Pantelyat A. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. Continuum (Minneap Minn) 2022;28:1364-1378.
- 3) Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord 2017;32:853-864.
- 4) Cummings JL, Gonzalez MI, Pritchard MC, et al. The therapeutic landscape of tauopathies: challenges and prospects. Alzheimers Res Ther 2023;15:168.
- 5) 下畑 享良, 饗場 郁子, 西澤 正豊. 大脳皮質基底核症候群と大脳皮質基底核変性症の診断. 臨床神経学 2016;56:149-157.

- 6) 進行性核上性麻痺（PSP）診療ガイドライン 2020. 神経治療学 2020;37:435-493.
- 7) 瀧川 洋史. 大脳皮質基底核変性症（CBD）診療マニュアル 2022: 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」監修; 2022.
- 8) Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). Neurology 1994;44:2015-2019.
- 9) Roemer SF, Grinberg LT, Crary JF, et al. Rainwater Charitable Foundation criteria for the neuropathologic diagnosis of progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol 2022;144:603-614.
- 10) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology 2013;80:496-503.
- 11) Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. J Neuropathol Exp Neurol 2002;61:935-946.
- 12) Krzosek P, Madetko N, Migda A, et al. Differential Diagnosis of Rare Subtypes of Progressive Supranuclear Palsy and PSP-Like Syndromes-Infrequent Manifestations of the Most Common Form of Atypical Parkinsonism. Front Aging Neurosci 2022;14:804385.
- 13) Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, et al. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. Brain Commun 2023;5:fcad296.
- 14) Yoshida M. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal

degeneration. Neuropathology 2014;34:555-570.

検索日

検索式

ハンドサーチにて行なった.

BQ9A-1

進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) / 大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD) の認知機能障害の特徴は何か

ステートメント

PSP・CBD では、認知機能障害として行動・人格変化や遂行機能障害、視空間認知障害、非流暢性/失文法型原発性進行性失語などを呈する。

解説・エビデンス

PSP では、行動障害型前頭側頭型認知症と同様に人格・行動変化（アパシー、思考緩慢、言語流暢性の低下、脱抑制、保続、口唇傾向など）や遂行機能障害を主徴とする認知機能障害を認める¹⁾。記憶障害も見られるが、多くの場合は手がかりがあれば想起可能であり、記銘した情報が完全に失われることは少ない。また視空間認知障害も認められるが、CBD ほど顕著ではない²⁾。言語障害としては失構音・失文法を特徴とする非流暢性/失文法型原発性進行性失語をきたす。病初期の PSP では失構音が優位な徴候となり、失文法はあまり目立たないのが特徴である³⁾。

CBD では、行動・人格変化（アパシーや脱抑制、反社会的行動、性欲亢進など）に加え、遂行機能障害・視空間認知障害を伴う前頭葉性行動空間症候群が認められる⁴⁾。各症候の全経過中の出現頻度は、遂行機能障害が 8 割程度と最多で、行動・人格変化は 5 割程度、視空間認知障害は 1-2 割程度にとどまる^{4,5)}。また、病初期からの記憶障害を主体とする Alzheimer 病様の認知機能障害を呈する場合もある。Alzheimer 病と比較すると、エピソード記憶障害や遂行機能障害、文字流暢性の障害の進行が速いのが特徴である⁶⁾。CBD は PSP と同様、言語障害として失構音・失文法を伴う非流暢性/失文法型原発性進行性失語を呈するが、PSP とは異なり文の理解障害を合併しやすい³⁾。

文献

- 1) Kobylecki C, Jones M, Thompson JC, et al. Cognitive-behavioural features of progressive supranuclear palsy syndrome overlap with frontotemporal dementia. J Neurol. 2015; 262: 916-922.
- 2) Burrell JR, Hodges JR, Rowe JB. Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: a review. Mov Disord. 2014; 29: 684-693.
- 3) Santos-Santos MA, Mandelli ML, Binney RJ, et al. Features of Patients With Nonfluent/Agrammatic Primary Progressive Aphasia With Underlying Progressive Supranuclear Palsy Pathology or Corticobasal Degeneration. JAMA Neurol. 2016; 73: 733-742.
- 4) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013; 80: 496-503.
- 5) Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, et al. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. Brain Commun. 2023; 5: fcad296.
- 6) Day GS, Lim TS, Hassenstab J, et al. Differentiating cognitive impairment due to corticobasal

degeneration and Alzheimer disease. Neurology. 2017; 88: 1273-1281.

検索日

2024 年 4 月 14 日

検索式

("Supranuclear Palsy, Progressive" [Mesh] OR "Progressive Supranuclear Palsy" [TI]) AND (dementia [MAJR] OR "Cognitive Dysfunction" [MAJR] OR Cognition [MAJR] OR Cognition Disorders [MAJR]) AND ("clinical manifestation" OR "clinical manifestations" OR symptom OR symptoms)

("Corticobasal Degeneration" [Mesh] OR "Corticobasal Degeneration" [TI] OR "Corticobasal Syndrome" [TI]) AND (dementia [MAJR] OR "Cognitive Dysfunction" [MAJR] OR Cognition [MAJR] OR Cognition Disorders [MAJR]) AND ("clinical manifestation" OR "clinical manifestations" OR symptom OR symptoms)

ハンドサーチで追加した.

FRQ9A-1

進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) / 大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD) の認知機能障害に有用な治療法はあるか

ステートメント

疾患修飾療法の実現を目指した臨床試験が行われているが、有効性が証明された薬剤はない。コリンエステラーゼ阻害薬が記憶力障害に対して使用されることがあるが、効果を認めない場合には速やかに中止すること、姿勢保持障害の悪化を招くことを認識する必要がある。また NMDA 受容体拮抗薬は認知機能を悪化させる可能性がある。

解説・エビデンス

1. 疾患修飾療法

これまで PSP ではリルゾール riluzole, ダブネチド davunetide (微小管安定化作用), チデグルシブ Tideglusib (GSK-3 β 阻害) などが, CBS ではバルプロ酸 (GSK-3 β 阻害), リチウム (GSK-3 β 阻害) の効果が検証されたが有効性を示すことはできなかった¹⁾。近年, 2つのタウ N 末端に対する抗体 (ゴスラネマブ gosuranemab, チラボネマブ tilavonemab) による第 2 相無作為化比較試験が行われ, いずれも有効性を確認することができなかった^{2,3)}。また病態機序がタウオパチーであれば臨床診断が異なっても登録できるバスケット試験が開始された。具体的には Alzheimer 病, PSP, CBS をまとめて登録し, TPI287 (微小管安定化作用) の効果を検証する臨床試験が行われたが, 有効性を確認することはできなかった⁴⁾。タウ伝播には微小管結合ドメインを含むフラグメントが重要との preclinical データが近年集積しており, ベプラネマブ bepranemab のようなタウの mid-domain に対する抗体や, タウワクチンなどの開発が進められている⁵⁾。

2. 認知機能障害に対する薬物療法

ドネペジルのようなコリンエステラーゼ阻害薬が候補となる。とくに CBS で背景病理として Alzheimer 病が考えられる場合は検討して良い⁶⁾。しかしそれ以外の場合, コリンエステラーゼ阻害薬の使用は認知機能を改善しうるものの運動機能を悪化させるため推奨できない⁷⁾。つまり記憶力障害に限定して検討すべきで, 効果を認めない場合には中止すること, ならびに重度の姿勢保持障害があるような場合には症状の悪化を招くため避けるべきことを認識する必要がある¹⁾。また NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンは, 背景病理として Alzheimer 病が考えられる場合を除き, 認知機能を悪化させる可能性があり推奨されない¹⁾。

文献

- 1) Bluett B, Pantelyat AY, Litvan I, et al. Best Practices in the Clinical Management of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Consensus Statement of the CurePSP Centers of Care. Front Neurol. 2021;12:694872.
- 2) Dam T, Boxer AL, Golbe LI, et al. Safety and efficacy of anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. Nat Med.

2021;27(8):1451-1457.

- 3) Höglinger GU, Litvan I, Mendonca N, et al. Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(3):182-192.
- 4) Tsai RM, Miller Z, Koestler M, et al. Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients With Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):215-224.
- 5) Congdon EE, Ji C, Tetlow AM, et al. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(12):715-736.
- 6) Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(3):282.
- 7) Litvan I, Phipps M, Pharr VL, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2001;57(3):467-473.

検索日

2024 年 3 月 17 日

検索式

"Supranuclear Palsy, Progressive/therapy" [Mesh] OR (("progressive supranuclear palsy" [TI] OR PSP [TI]) AND (therapy OR therapeutic OR treatment OR intervention*))

"Corticobasal Degeneration"[Mesh] OR (("corticobasal syndrome " [TI] OR CBD [TI] OR CBS [TI]) AND (therapy OR therapeutic OR treatment OR intervention*))

BQ9B-1

嗜銀顆粒病 argyrophilic grains disease(AGD)の特徴は

ステートメント

嗜銀顆粒病は、側頭葉内側前方にタウ陽性の嗜銀顆粒が蓄積する疾患で、内側前方の萎縮に左右差を認める頻度が高い。臨床的には、記憶障害、高齢発症、易怒性などの情動障害が目立つ例がある。

解説・エビデンス

（歴史）嗜銀顆粒（Argyrophilic grains；AG）とは、1987年に Braak らにより初めて報告された大脳辺縁系を中心としたニューロピルに出現する嗜銀性顆粒状構造物である。彼らは Alzheimer 型神経原線維変化のステージ分類を提唱する過程で、それまで記載の無いコマ型、あるいは勾玉型と表現される構造物を発見し、AG と命名した。さらに認知症を説明しうる病理が嗜銀顆粒のみである症例を Argpyrophilic grain disease と称した。当初 Gallyas-Braak 鍍銀染色の技術的問題により、AG の存在に否定的な意見もあったが、その後 Tolney によりリン酸化タウであることが証明され、さらに4リピートタウオパチーであることが Togo らにより証明され、タウオパチーとしての位置づけが確立した。これまでは AG を伴う認知症を嗜銀顆粒性認知症(argyrophilic grain dementia, dementia with grains)と称することが多かったが、近年では嗜銀顆粒病(AGD)と呼ぶことが多い。現在は各国で AG を評価する方法が Gallyas-Braak 鍍銀染色、抗リン酸化タウ抗体、抗4リピートタウ抗体などまちまちで、そのため臨床への影響についての知見が必ずしも一貫していない。評価方法が将来統一され、AG の臨床病理学的理解が進むことが求められる。

（疫学）AGD の頻度は、連続開頭剖検例（2661 例；26～96 歳）では 50 代から出現し、70 代で 7.4%、80 代で 8.1%に認められた。AGD148 例中 32 例（22%）に認知症が認められたと報告されている¹⁾。

（病理）迂回回、扁桃核、及び隣接する側頭葉皮質に4リピートタウが選択的に蓄積した嗜銀顆粒（AG）が出現する状態を嗜銀顆粒病(argyrophilic grain disease; AGD)と呼ぶ。高齢者の連続剖検例から、AG は年齢とともに頻度の増加する病態であり、Saito らは迂回回からはじまり辺縁系、前帯状回、側頭葉外側にまで及ぶ3つのステージを提唱している。病理学的には AGD は種々の疾患と併存していることが多い。報告によるが PSP では 19～80%、CBD で 41%～100%、AD でも 25%程度併存していることが報告されている²⁾。

（臨床症状）記憶障害を主体とした軽度認知障害（MCI）や Alzheimer 型認知症に類似した臨床症状や、易怒性、妄想性障害などの情動障害が目立つ例、また、前頭側頭型認知症様の臨床像を呈する例があることが報告されている³⁾⁴⁾。

（画像）病変分布を反映して、側頭葉内側前方の左右差を伴う脳萎縮、血流低下が特徴とされる⁵⁾。進行期の病理学的に確定された症例において、形態画像の水平断において海馬を含む側頭葉内側の構造が AD で認められる「なで肩サイン」を呈さないことが報告されている⁶⁾。

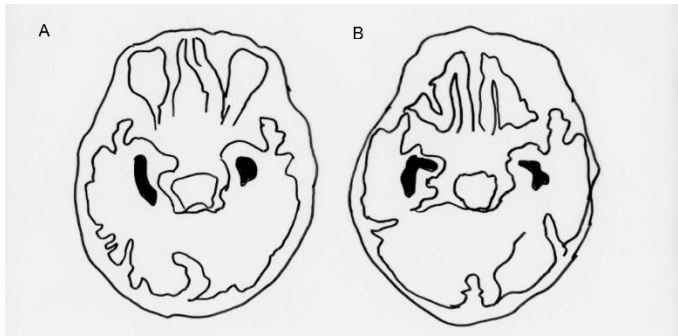


図1. なで肩サイン（文献6より改変引用）

Alzheimer 型認知症では側脳室下角の拡大がゆるやかな「なで肩」であるのに対し（A），嗜銀顆粒病では「いかり肩」のようにみえる（B）。

文献

- 1) Braak H, Braak E. Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. Braak H, Braak E. J Neural Transm (Vienna). 1998;105(8-9):801-819
- 2) Yokota O, Miki T, Ikeda C, Nagao S, Takenoshita S, Ishizu H, Haraguchi T, Kuroda S, Terada S, Yamada N. Neuropathological comorbidity associated with argyrophilic grain disease. Neuropathology. 2018 Feb;38(1):82-97.
- 3) 齊藤 祐子, 徳丸 阿耶. 【新時代「令和」の前頭側頭葉変性症はいずこへ】前頭側頭葉変性症と関連疾患 嗜銀顆粒性認知症. 老年精神医学雑誌 30 巻 10 号 Page1114-1120(2019.10)
- 4) 横田 修, 三木 知子, 池田 智香子, 長尾 茂人, 竹之下 慎太郎, 原口 俊, 石津 秀樹, 黒田 重利, 寺田 整司, 山田 了士 【4 大認知症以外の「その他の認知症」について;診断をする際のポイントと最近の知見】嗜銀顆粒病と神経原線維変化型老年期認知症の病理と臨床 PART と SNAP の概念を含めて. 老年精神医学雑誌 29 巻 6 号 Page593-602(2018.06)
- 5) Sakurai K, Tokumaru AM, Ikeda T, Morimoto S, Inui S, Sumida K, Oba H, Nakagawa M, Matsukawa N, Hashizume Y. Characteristic asymmetric limbic and anterior temporal atrophy in demented patients with pathologically confirmed argyrophilic grain disease. Neuroradiology. 2019 Nov;61(11):1239-1249.
- 6) Sakurai K, Iwase T, Kaneda D, Uchida Y, Inui S, Morimoto S, Kimura Y, Kato T, Nihashi T, Ito K, Hashizume Y. Sloping Shoulders Sign: A Practical Radiological Sign for the Differentiation of Alzheimer's Disease and Argyrophilic Grain Disease. J Alzheimers Dis. 2021;84(4):1719-1727.

検索日

2024 年 4 月 3 日

検索式

“argyrophilic grain disease” “diagnosis” “review” 47 件ヒットした。必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

FRQ9B-1

嗜銀顆粒病 argyrophilic grains disease(AGD)に有効な治療法はあるか

ステートメント

嗜銀顆粒病に有効な治療の報告はない。非薬物的対応や薬物療法の開発とエビデンスの蓄積が望まれる。

解説・エビデンス

嗜銀顆粒病の進行そのものを抑制するエビデンスのある治療法はない。また、病理学的に確定された嗜銀顆粒病の治療について、後ろ向きに検討した報告もない。コリンエステラーゼ阻害薬の効果を支持する明確な証拠はない。エキスパートオピニオンとして、こたわり、易怒性の強い方に対して個別の対応や、向精神薬を含む薬物療法が有効であったとの報告があるが、十分な証拠はなく、今後のエビデンスの蓄積が必要である。

文献

- 1) 池田 智香子, 横田 修, 長尾 茂人, 三木 知子, 大島 悦子, 寺田 整司, 山田 了士. 【認知症の診断と治療:最近の進歩】嗜銀顆粒病の診断と治療臨床精神医学 45 巻 4 号 Page489-497(2016.04)
- 2) 横田 修, 長尾 茂人, 池田 智香子, 三木 知子, 寺田 整司, 山田 了士. 【認知症の人の認知機能障害, 生活障害, 行動・心理症状の構造】嗜銀顆粒病の認知機能障害, 生活障害, 行動・心理症状. 精神医学 58 巻 11 号 Page941-951(2016.11)
- 3) 足立 正, 和田 健二. 【認知症を取り巻く現状:バイオマーカー、根本治療薬ってなに?】認知症診療の基本 診断、治療、BPSD 対処の基本. 嗜銀顆粒病. 診断と治療 110 巻 5 号 Page593-597(2022.05)

検索日

2024 年 2 月 20 日

検索式

pubmed で“argyrophilic grain disease”, “treatment”のキーワードで検索し 41 件がヒットした。医中誌で“嗜銀顆粒病”“嗜銀顆粒性認知症”“治療”検索し 27 件がヒットした。必要な論文については、ハンドサーチで追加した。

BQ9C-1

神経原線維変化型老年期認知症 senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT)の特徴は

ステートメント

SD-NFT は高齢発症，アミロイドβの沈着（老人斑）を認めない（あるいはあっても軽度）認知症で，記憶障害を主体とする認知機能低下を示す．進行は比較的緩徐で，臨床的に 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

1. 概念

多数の神経原線維変化（NFT）が海馬から内側側頭葉皮質に分布するが（Braak stage III～IV），アミロイドβの蓄積（老人斑）はないか，あっても少数（Thal amyloid phase 1-2 まで；BQ1-4 参照）に止まる認知症疾患である．歴史的には，1996 年にわが国で高齢発症の Alzheimer 型認知症と対比させることによって SD-NFT という疾患概念が提唱された¹⁾²⁾．その後，加齢に伴い NFT が内側側頭葉を中心に分布し，老人斑（アミロイドβ）はないか，あるいは少数に留まる病理を，広く原発性年齢関連タウオパチーprimary age-related tauopathy (PART)と呼ぶことが提唱された．SD-NFT は PART 病理による認知症である (BQ1-4 参照)．PART 病理の臨床像は認知機能が正常な状態から軽度認知障害や認知症までを含む．地域コホートにおける頻度はおよそ 10%との報告がある⁴⁾．

2. 臨床的特徴

臨床的特徴は，以下が報告されている¹⁾．

- ①75 歳以上の後期高齢者に多い
- 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，錐体外路症候が出現
- ⑥後方海馬の萎縮，側脳室下角の拡大（大脳皮質のびまん性萎縮は比較的軽度）

近年では，PART 病理に limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathologic change (LATE-NC)が加わるとより認知機能低下が進行しやすく，海馬萎縮が強いことが報告されている⁵⁾．

3. 鑑別診断

嗜銀顆粒病などが鑑別となる．臨床，病理学的な特徴として以下，表のような特徴が報告されている．

表 1. 嗜銀顆粒病と神経原線維変化型老年期認知症の鑑別

	嗜銀顆粒病（AGD）	神経原線維変化型老年期認知症

		(SD-NFT)
発症	75 歳以上	75 歳以上
進行	緩徐	緩徐
病理	嗜銀顆粒（タウ） 側頭葉内側前方，左右差	神経原線維変化（タウ） 側頭葉内側後方
臨床的特徴	易怒性，性格変化，記憶障害	記憶障害
画像的特徴	左右差のある側頭葉内側前方の萎縮，血流低下	後方海馬の萎縮

4. 治療：FRQ9C-1 参照

治療に関するエビデンスは乏しく，Alzheimer 型認知症の臨床診断のもと抗認知症薬が投与されていることが多い。

文献

- 1) Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Suematsu N, Matsushita M. Dementia of the Alzheimer type and related dementias in the aged: DAT subgroups and senile dementia of the neurofibrillary tangle type. *Neuropathology* 1996; **16**: 89–98.
- 2) 山田 正仁. 神経原線維変化型老年期認知症：PART 病理による認知症. 老年精神医学雑誌 33 巻 9 号 Page893-900(2022.09)
- 3) Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Gearing M, Grinberg LT, Hof PR, Hyman BT, Jellinger K, Jicha GA, Kovacs GG, Knopman DS, Kofler J, Kukull WA, Mackenzie IR, Masliah E, McKee A, Montine TJ, Murray ME, Neltner JH, Santa-Maria I, Seeley WW, Serrano-Pozo A, Shelanski ML, Stein T, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Troncoso JC, Vonsattel JP, White CL 3rd, Wisniewski T, Woltjer RL, Yamada M, Nelson PT. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 2014; **128**:755-766.
- 4) Honda H, Sasaki K, Hamasaki H, Shijo M, Koyama S, Ohara T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Suzuki SO, Iwaki T. Trends in autopsy-verified dementia prevalence over 29 years of the Hisayama study. *Neuropathology*. 2016; **36**: 383-387.
- 5) Smirnov DS, Salmon DP, Galasko D, Edland SD, Pizzo DP, Goodwill V, Hiniker A. TDP-43 Pathology Exacerbates Cognitive Decline in Primary Age-Related Tauopathy. *Ann Neurol*. 2022 Sep;**92**(3):425-438

検索日

2024 年 3 月 6 日

検索式

ハンドサーチ

FRQ9C-1

神経原線維変化型老年期認知症 senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT)に有効な治療法はあるか

ステートメント

神経原線維変化型老年期認知症（SD-NFT）に有効な治療の報告はない。治療法の開発が求められる。

解説・エビデンス

神経原線維変化型老年期認知症（SD-NFT）の進行そのものを抑制するエビデンスのある治療法はない。また、病理学的に確定された SD-NFT の治療について、後ろ向きに検討した報告もない。従って、抗認知症薬使用についてのエビデンスは乏しい。実臨床においては、Alzheimer 型認知症の臨床診断のもとにコリンエステラーゼ阻害薬が投与されているか、高齢発症であり進行が通常の Alzheimer 型認知症 AD に比べれば緩やかであり、非薬物的対応が中心となっている場合があると推測される。社会の高齢化と抗アミロイドβ抗体薬の普及により本病態が増えると予想されるため、治療法の開発が求められる。

文献

- 1) 【認知症の診断・臨床・治療とケア、認知症の人の Well-being】タウオパチーの診断・臨床・病理
神経原線維変化型老年期認知症 診断と治療の展望. 山田 正仁. 老年精神医学雑誌 27 巻増刊 I
Page73-79(2016.03)

検索日

2024 年 2 月 21 日

検索式

ハンドサーチ

BQ9D-1

Huntington 病の認知症症状の特徴はどのようなものか

ステートメント

Huntington 病の認知機能低下では特に記憶、遂行機能の障害が見られる。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顕性遺伝疾患である。Huntington 病の原因は huntingtin タンパク質をコードする *HTT* 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ことが多い。認知症症状の中核症状は、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みられる(表 1)¹⁾。確定診断は遺伝子診断により行われ^{2,3)}、本遺伝子検査は保険適用されている。指定難病の診断基準としては表 2 がある。発症前検査については、日本神経学会遺伝医療に関する課題対策委員会により、本邦における成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前診断に関する手引きが作成されており参照されたい⁴⁾。

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⁵⁾。また、同様の観察研究である PREDICT-HD study によると、Stroop test の 1 SD 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⁶⁾。治験や臨床研究を念頭に発症前をも含めてステージングを行うシステム(HD-ISS)が提唱されている⁷⁾。

表 1 Huntington 病の運動症状と認知障害

早期	・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
中期	・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

- 進行期
- ・舞蹈運動
 - ・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

(Shannon KM. Huntington's disease—clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis. Handb Clin Neurol. 2011 ; 100: 3–13 より一部改変)

表 2 Huntington 病の診断基準

1. 遺伝性

常染色体顕性遺伝（優性遺伝）の家族歴

2. 神経所見

(1) 舞蹈運動（コレア）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、筋強剛、無動などのパーキンソニズム症状を呈することがある。

(2) 易怒性、無頓着、攻撃性などの人格変化、感情障害、遂行機能障害を中核とする精神症状

(3) 記銘力低下、判断力低下などの認知機能障害

3. 臨床検査所見

脳画像検査（CT, MRI）で尾状核萎縮にアクセントがある全脳萎縮、かつ両側の側脳室拡大

4. 遺伝子診断

ハンチントン病病因遺伝子 *HTT* に CAG リピート数の伸長が認められる。

5. 鑑別診断

(1) 症候性舞蹈病

小舞蹈病、妊娠性舞蹈病、脳血管障害

(2) 薬剤性舞蹈病

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

ウイルソン病, リピドーシス, 糖尿病など

(4)他の神経変性疾患

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症, 神経有棘赤血球症, 神経フェリチン症など脳内鉄沈着神経変性症

<診断のカテゴリー>

Definite: 2の(1)～(3)の1項目以上, かつ4の遺伝子診断で確定診断されたもの.

Probable: 経過が進行性であり, 1を満たし, かつ2の(1)～(3)の1項目以上, かつ3を満たし, 5の鑑別診断を除外したもの.

6. 参考事項

(1)遺伝子検査を行う場合の注意(日本神経学会 遺伝子診断ガイドラインを参照されたい)

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)本人(被検者)の年齢が20歳以上である.

(b)確実にハンチントン病の家系の一員である.

(c)本人または保護者が, ハンチントン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, 臨床事項がハンチントン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.

(厚生労働省 令和6年4月1日 <https://www.nanbyou.or.jp/entry/318>)

文献

- 1) Shannon KM. Huntington's disease—clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis. Handb Clin Neurol. 2011 ; 100: 3–13
- 2) Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. Nat Rev Neurol. 2014 ; 10 (4) : 204–216.
- 3) Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA, et al. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. Mov Disord. 2014 ; 29 (11) : 1335–1341.
- 4) 柴田有花, 張香理, 中村勝哉ら. 本邦における成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前検査に関する手引きとその作成経緯. in submission.
- 5) Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, et al. 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 (7) : 637–649.

- 6) Paulsen JS, Long JD, Ross CA, et al. Prediction of manifest Huntington's disease with clinical and imaging measures: a prospective observational study. Lancet Neurol. 2014 ; 13 (12) : 1193–1201.
- 7) Tabrizi SJ, Schobel S, Gantman EC, et al. A biological classification of Huntington's disease: the Integrated Staging System. Lancet Neurol. 2022 ; 21 (7) : 632–644.

検索日

2024 年 5 月 7 日

検索式

ハンドサーチ

FRQ9E-1

神経核内封入体病 neuronal intranuclear inclusion disease (NIID)の認知症症状の特徴はどのようなものか

ステートメント

NOTCH2NLC 関連神経核内封入体病においては、前頭葉機能低下が強く、MMSE よりも FAB の低下が目立つが、今後の詳細な検討が求められる。

解説・エビデンス

神経核内封入体病 (neural intranuclear inclusion disease, NIID) は広義には病理学的に神経細胞内に核内封入体を認める疾患を指す。狭義には *NOTCH2NLC* 遺伝子に CGG・GGC リピート伸長変異を認める疾患を指し、本稿では *NOTCH2NLC* 関連疾患について述べる。常染色体顕性遺伝疾患であるが、家族歴のない症例も半数以上存在する。臨床的には、認知症を主症状とする群と末梢神経障害や筋力低下を主症状とする群に分類され、前者は 50~60 代発症が多く、20~40 代発症を主とする後者より高齢発症である^{1,2,3)}。筋症状が前面となった場合眼咽頭遠位型ミオパチーと分類される病像を取ることもある。その他、自律神経障害 (繰り返す嘔吐、膀胱直腸障害、失神、縮瞳)、運動障害 (振戦、失調、筋強剛など)、意識の変容、脳症様エピソード、網膜症などが認められる。頭部 MRI では大脳白質、中小脳脚、小脳傍虫部の T2/FLAIR 高信号に加えて、皮髄境界の拡散強調画像での高信号が特徴的であるが、全例で認める訳ではないこと、脆弱 X 随伴振戦・失調症候群などでも時にみられることには注意が必要である。無症状でも神経伝導検査で異常が認められることが多い。

認知機能としては、MMSE よりも FAB の低下が目立つ^{1,3)}。エピソード記憶の障害が最も多く認められるが、人格変化、異常行動などを来す患者もいる²⁾。脳症様エピソードを来した症例については、障害された脳部位に相当する症状が出現することがある。

文献

- 1) Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain*. 2016 ; 139 : 3170–3186.
- 2) Tian Y, Zhou L, Gao J, et al. Clinical features of NOTCH2NLC-related neuronal intranuclear inclusion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 ; 93 (12) : 1289–1298.
- 3) Sone J. Recent topics of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). *Neurol Clin Neurosci* 2024 ; 12 : 3–9.

検索日

2024 年 9 月 3 日

検索式

ハンドサーチ

■■■第10章■■■

血管性認知症

BQ10-1

血管性認知症 vascular dementia (VaD) の診断はどのように行うか

ステートメント

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) 診断基準等がある。

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⁾。ICD-10 における血管性認知症 (コード F01) は、2018 年に改訂された国際疾病分類第 11 版 (ICD-11) では、神経認知障害群の中の「脳血管障害による認知症 (Dementia Due to Cerebrovascular Disease)」(コード 6D81) と分類された。

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（例えば脳卒中発作）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. 脳卒中発作の前後で、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 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脳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（例えば脳卒中発作）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. 脳卒中発作の前後で、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 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脳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.

文献

- 1) Román GC, Tatemi 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):250-260.
- 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 contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 42(9): 2672-2713
- 3) Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Apr;19(2 Dementia):425-437.
- 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):206-218.
- 5) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.

検索日

2024 年 4 月 10 日

検索式

検索式 前回ガイドラインの CQ14-1+ハンドサーチ

BQ10-2

血管性認知症（VaD）の分類・画像所見はどのようなものか

ステートメント

NINDS-AIREN 診断基準で 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。

VaD で最も多いタイプである小血管病性認知症では、頭部 MRI 所見としてラクナ梗塞、白質病変、微小出血や血管周囲腔拡大が特徴的である。

解説・エビデンス

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

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。

戦略的な部位の単一病変による認知症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。

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、微小出血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。

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) 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。VaD で最も多い病型は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 では様々な MRI 画像所見を呈する. 特に小血管病性認知症脳では小血管病が背景に存在し, ラクナ梗塞, 白質病変, 脳出血・微小出血, 血管周囲腔拡大, 限局型脳表へモジデローシス, 皮質微小梗塞を認める⁷⁾. 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⁾. しかし, 側頭極病変を伴わず, 微小出血が視床・基底核に多発する出血指向型 CADASIL が, 日韓では全体の 20% を超えることに留意が必要である⁸⁾. 微小出血は 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⁾.

図1:血管性認知症の分類

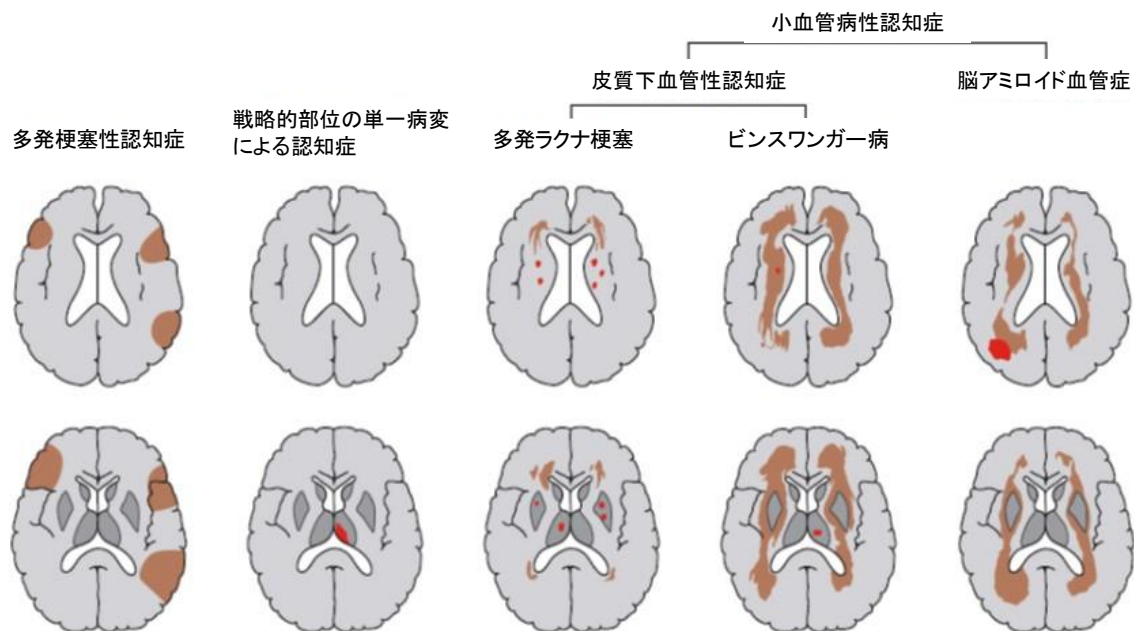
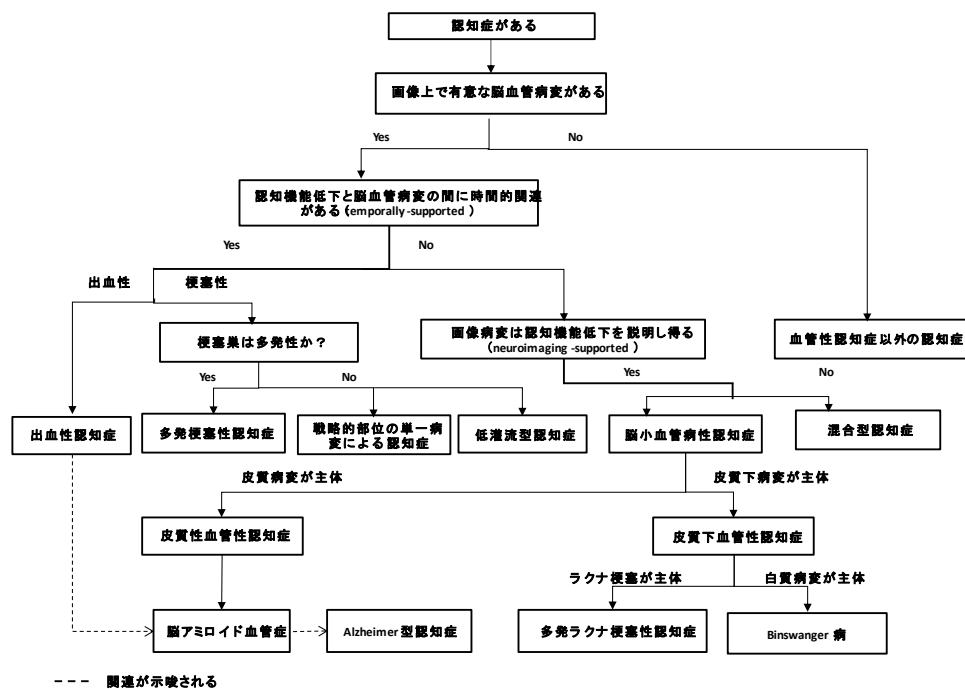


図2: 血管性認知症のサブタイプ診断のためのフローチャート



文献

- 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;43(2):250-260.
- 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; STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838
- 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;56(5):628-634
- 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):162-169
- 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;36(5):893-898.
- 7) 追加 1) Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013. *Lancet Neurol* 2023;22(7):602-618.
- 8) 追加 2) Ishiyama H, Kim H, Saito S, et al. Pro-Hemorrhagic Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Associated with NOTCH3 p.R75P Mutation with Low Vascular NOTCH3 Aggregation Property. *Ann Neurol* 2024;95(6):1040-1054.

検索日

2024 年 4 月 10 日

検索式

前回ガイドラインの CQ14-2 と CQ14-3 の検索式 + ハンドサーチ

BQ10-3

血管性認知症 vascular dementia (VaD) の予防はどのように行うか

ステートメント

VaD の予防には、禁煙、身体運動、中年期からの降圧療法と体重管理（肥満予防）が推奨される。

解説・エビデンス

VaD の危険因子として、加齢、脳卒中の既往、中年期の高血圧が挙げられる^{1,2)}。さらに糖尿病や脂質異常症⁶⁾、喫煙や肥満などは脳卒中の危険因子であることから、これらの管理が望ましい⁷⁾。脳卒中後の認知機能障害についてはスタチン使用におけるリスク低減⁸⁾が、糖尿病患者では糖尿病治療薬使用により VaD リスク低減が示唆されている⁹⁾。喫煙は VaD の危険因子であることがメタ解析で明らかとなっている³⁾。特に若年期からの喫煙が VaD の発症と関連し¹⁰⁾、禁煙によりそのリスクを低下させることが報告されているため、禁煙が望ましい¹¹⁾。メタ解析によると身体活動が VaD リスクを低下させ、特に活動が高いほどリスク低減効果が高い可能性が示唆されている¹²⁾。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可能性が報告されている⁴⁾。痩せと肥満が共に認知症と相関していることが明らかとなっている（U-shape 現象）⁵⁾。肥満が VaD の発症リスクを上昇させるという報告がされており、ベースラインでの年齢が 60 歳未満でその傾向が顕著であった⁵⁾。

抗血栓療法が脳小血管病に伴う認知機能低下に対し、予防的に働くか検討した解析では利点は乏しく、一方で出血リスクが増加する可能性が指摘され、特に二剤併用抗血小板療法は出血性リスクが増える¹³⁾。心房細動は様々な機序で認知症リスクを高める⁶⁾。心房細動は VaD のリスクであることが示されており、経口抗凝固薬の使用がリスクを低下させることが報告されている¹⁴⁾。そのほか、カテーテルアブレーションが血管性認知症のリスクを低下させることも示されている¹⁵⁾。

文献

- 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) 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.
- 4) Perez L, et al. Nutrition and vascular dementia. *J Nutr Health Aging* 16:319-324, 2012.
- 5) 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.
Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J.* 2015;169:448-456.
- 6) Pan Y, Liang J, Zhang W, Gao D, Li C, Xie W, Zheng F. Association between Age at Diagnosis of

Hyperlipidemia and Subsequent Risk of Dementia. J Am Med Dir Assoc. 2024 Jul;25(7):104960

- 7) Kalaria, RN., Akinyemi, RO., Paddick, SM., Ihara, M. Current perspectives on prevention of vascular cognitive impairment and promotion of vascular brain health. Expert Review of Neurotherapeutics, 2024 24(1), 25–44
- 8) Yang Z, Wang H, Edwards D, Ding C, Yan L, Brayne C, Mant J. Association of blood lipids, atherosclerosis and statin use with dementia and cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2020;57:100962.
- 9) Kim WJ, Noh JH, Han K, Park CY. The Association Between Second-Line Oral Antihyperglycemic Medication on Types of Dementia in Type 2 Diabetes: A Nationwide Real-World Longitudinal Study. J Alzheimers Dis. 2021;81(3):1263-1272.
- 10) Liu J, Xiao Y, Zheng X, Cheng Y, Zhang S, Ma Y, Jiang Q, Wang S, Li C, Shang H. The impact of maternal smoking during pregnancy and the age of smoking initiation on incident dementia: A prospective cohort study. Alzheimers Dement. 2024;20(6):4066-4079.
- 11) Jeong S, Park J, Han K, Yoo J, Yoo JE, Lee CM, Jung W, Lee J, Kim SY, Shin DW. Association of Changes in Smoking Intensity With Risk of Dementia in Korea. JAMA Netw Open. 2023;6(1):e2251506.
- 12) Vitor Joana, Melita Catarina, Rodrigues Mario, de Sousa Diana Aguiar, Costa Joao, Ferro J M, et al. Physical activity in vascular cognitive impairment: Systematic review with meta-analysis. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association 2023;32:107133.
- 13) Kwan J, Hafdi M, Chiang LL W, Myint PK, Wong LS, Quinn TJ. Antithrombotic therapy to prevent cognitive decline in people with small vessel disease on neuroimaging but without dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022:CD012269
- 14) Kim, D, Yang, PS, Yu, HT, Kim, TH, Jang, E, Sung, JH, Pak, HN, Lee, MY, Lee, MH, Lip, GYH, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. Eur Heart J. 2019;40(28):2313-2323
- 15) Guo J, Liu Y, Jia J, Lu J, Wang D, Zhang J, Ding J, Zhao X. Effects of rhythm-control and rate-control strategies on cognitive function and dementia in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2024;53(2):afae009

検索日

2024 年 8 月 26 日

検索式

前回ガイドラインの CQ14-7 の検索式 + ハンドサーチ

BQ10-4

血管性認知症 vascular dementia (VaD) と Alzheimer 病との合併はどのようなものか

ステートメント

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い。脳小血管病のみならず、大血管病変が Alzheimer 型認知症のリスクを上昇させることが報告されている。

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 (AD+VaD) 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⁾。また、脳血管病変は Alzheimer 型認知症の危険因子であり、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⁾。ラクナ梗塞、微小出血、皮質微小梗塞、脳アミロイド血管症などの脳小血管病のみならず、大血管病変も Alzheimer 病リスクを上昇させることが明らかとなっている^{7,8)}。

文献

- 1) Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. J Am Geriatr Soc. 2002 Aug;50(8):1431-1438
- 2) Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. Acta Neuropathol. 2010;119(4):421-433
- 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;80(4):366-370.
- 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 ;57(1):98-103.
- 6) O'Brien RJ. Vascular dementia: atherosclerosis, cognition and Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2011 ;8(4):341-344
- 7) Sweeney, M.D., Montagne, A., Sagare, A.P., Nation, D.A., Schneider, L.S., Chui, H.C., et al. Vascular dysfunction—The disregarded partner of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 2019 15: 158-167.
- 8) Clark LR, Berman SE, Rivera-Rivera LA, Hoscheidt SM, Darst BF, Engelman CD, et al. Macrovascular and microvascular cerebral blood flow in adults at risk for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement

(Amst). 2017;7:48-55.

検索日

2024 年 6 月 11 日

検索式

前回ガイドラインの CQ14-4 の検索式 + ハンドサーチ

BQ10-5

血管性認知症 vascular dementia (VaD) の経過と予後はどのようなものか

ステートメント

VaD は、脳卒中を起こす度に認知機能が階段状に増悪する脳卒中後認知症や、緩徐進行性の経過をとる脳小血管病を含む。VaD の生命予後は非認知症者に比べて有意に短い。

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⁾。一方、脳小血管病は緩徐に進行するが、脳小血管病の進行が認知症に先行し、認知症発症に寄与する可能性があることが示されている¹¹⁾。

VaD の生命予後は正常対照より不良である^{2-4, 12)}。Alzheimer 型認知症と比べても有意に不良との成績があるが(5-8)、有意差を認めないとの成績もあり一定しない^{4, 9)}。久山町研究で報告された 10 年生存率は、Alzheimer 型認知症 (18.9%) と VaD (13.2%) の間に有意差を認めなかったが、Lewy 小体型認知症では 2.2%と予後が悪い傾向にあった⁴⁾。本邦で実施された別の認知症コホート研究においても、死亡率が最も高かった病型は Lewy 小体型認知症であり (37.6%, 1,000 人-年あたり 101.8)、次いで VaD (35.5%, 1,000 人-年あたり 87.28)、Alzheimer 型認知症 (23.1%, 1,000 人-年あたり 52.39) であった¹²⁾。

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、1 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¹⁰⁾。VaD の予後不良に関連する因子として、男性、高齢、発症年齢、原始反射などが指摘されている⁵⁾。認知症における最も一般的な死因は肺炎であり、次いでがんが多く認められるが、VaD の死因は肺炎に次いで心疾患が挙げられる¹²⁾。

文献

- 1) Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4(11): 752-759.
- 2) Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology.* 1985 Jun;35(6):834-840.
- 3) Martin DC1, Miller JK, Kapoor W, Arena VC, Boller F. A controlled study of survival with dementia. *Arch Neurol.* 1987 ; 44(11):1122-1126.
- 4) 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):366-370
- 5) 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):159-164.
- 6) Chui H, Gonthier R. Natural history of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999 Oct-

Dec;13 Suppl 3:S124-130

- 7) van Dijk PT, Dippel DW, Habbema JD. Survival of patients with dementia. J Am Geriatr Soc. 1991; 39(6):603-610.
- 8) Kua EH, Ho E, Tan HH, Tsoi C, Thng C, Mahendran R. The natural history of dementia. Psychogeriatrics. 2014 Sep;14(3):196-201
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Jacob MA, Cai M, van de Donk V, Bergkamp M, Marques J, Norris DG, Kessels RPC, Claassen JAHR, Duering M, Tuladhar AM, Leeuw FE. Cerebral Small Vessel Disease Progression and the Risk of Dementia: A 14-Year Follow-Up Study. Am J Psychiatry. 2023 Jul 1;180(7):508-518
- 12) Ono R, Sakurai T, Sugimoto T, Uchida K, Nakagawa T, Noguchi T, Komatsu A, Arai H, Saito T. Mortality Risks and Causes of Death by Dementia Types in a Japanese Cohort with Dementia: NCGG-STORIES. J Alzheimers Dis. 2023;92(2):487-498

検索日

2024 年 6 月 8 日

検索式

前回ガイドラインの CQ14-5 の検索式 + ハンドサーチ

CQ10-1

血管性認知症（VaD）に対し，抗認知症薬の投与は推奨されるか

推奨文

血管性認知症の認知機能改善もしくは進行抑制，BPSD への治療として抗認知症薬の投与を条件付きで推奨する

推奨の強さ（合意率）

弱い（92.2%）

エビデンスの確実性

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⁾。

ガラントミンは 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 に対する二重盲検無作為割付臨床試験においてプラセボ群と比較して認知機能評価項目の一部に有意な改善が認められた⁵⁾。以上、コリンエステラーゼ 3 剤に関するエビデンスは 2021 年に出版されたシステマティックレビューでも支持されている⁶⁾。

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^{7,8)}。メマンチンは VaD の BPSD に関しても改善傾向を示している⁷⁾。このメマンチンに関するエビデンスは 2019 年に出版されたシステマティックレビューでも支持されている⁹⁾。

海外においては、4 種類の薬剤の中で、費用対効果の面で、ドネペジル 10mg/日投与が最も優れるとするシステマティックレビューがある¹⁰⁾。

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 型認知症等の病態に対する効果を介している可能性は否定できないことに留意する必要がある。

文献

- 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) Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2(2):CD013306. doi: 10.1002/14651858.
- 7) Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Moebius 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.
- 8) Wilcock G, Moebius 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.
- 9) McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.
- 10) Camilla L Wong, Nick Bansback, Philip E Lee, Aslam H Anis. Cost-effectiveness: cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia. *Can J Neurol Sci*. 2009 Nov;36(6):735-9. doi: 10.1017/s0317167100008350.

検索日

2024 年 2 月 6 日

検索式

PubMed 検索

((((Dementia, Vascular) AND (Nootropic Agents)) OR ((Dementia, Vascular) AND ((Memantine) OR (Cholinesterase Inhibitors)))) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))) AND ((clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])) AND (2015/6/1:2022/12/31[pdat])

医中誌検索

((((((((認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL)) and (((抗認知症剤/TH or 抗認知症薬/AL)) or ("Cholinesterase Inhibitors"/TH or コリンエステラーゼ阻害薬/AL)) or ((Memantine/TH or メマンチン/AL)))))) and (PT=解説,総説))) and (DT=2015:2022))

FRQ10-1

脳アミロイド血管症の位置づけはどのようなものか

ステートメント

脳アミロイド血管症は様々な脳血管障害を介して単独で血管性認知症（VaD）の原因となるだけでなく、Alzheimer 型認知症でも高頻度に認められ、VaD と Alzheimer 型認知症両者に共通する病態である。高血圧を伴えば、脳出血予防のための降圧療法が推奨される。

解説・エビデンス

脳アミロイド血管症（cerebral amyloid angiopathy, CAA）には孤発性、遺伝性が存在し、アミロイド β の脳血管への沈着により、脳出血をはじめとする脳血管障害、認知症および認知機能障害をきたす¹⁾²⁾。CAA は単独で認知症の原因になることから VaD の原因と言える。一方で、Alzheimer 型認知症の 80%以上に様々な程度の CAA 病理が確認され、特に中等度から高度の CAA は、Alzheimer 型認知症の 47.5%（平均年齢 80.6 歳）で確認され⁴⁾、Alzheimer 型認知症における認知機能低下に影響を与える。本邦における全国調査では、CAA 関連脳出血は 10 万人あたり 4.64 人であること、年齢とともに有病率が増加し女性に多いことが示された⁵⁾。脳血管障害患者 6,105 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比較を行った多施設ランダム化試験では、降圧薬投与群でプラセボ群に比べて、CAA に関連すると考えられる脳出血が 77%減少したことから、CAA に高血圧を伴えば、脳出血予防のための降圧療法を行うように勧められる⁶⁾。CAA の進展は 20–30 年と長期にわたり、脳出血発症の 30 年ほど前にアミロイド β 沈着から始まり、その後は脳血管の生理的変化であるアミロイド β 沈着と血管平滑筋の減少が認められ、さらに脳出血を来す 10 年ほど前には非出血性変化である血管平滑筋の消失、血管壁肥厚が認められ、認知機能障害を来す⁷⁾。このような変化は、脳葉領域のラクナ梗塞、微小梗塞、白質病変や半卵円中心の血管周囲腔拡大などとして頭部 MRI で検出可能である⁷⁾。さらに出血性変化として脳葉、皮質あるいは皮質下に限局する脳出血や微小出血、脳表へモジデリン沈着を認める。これらの特徴的な画像所見は、BQ10-2 も参照されたい。CAA は多彩な血管病変を呈することから、その MRI 所見が診断基準に用いられている⁸⁾⁹⁾。CAA の診断基準には CT もしくは MRI による修正 Boston 基準が用いられており、新たに 2022 年に Boston 基準第 2 版が示された。Boston 基準第 2 版では MRI 画像所見として、脳葉限局型出血性病変（脳出血、微小出血、脳表へモジデリン沈着もしくは円蓋部限局くも膜下出血）に加え、白質病変（半卵円中心の血管周囲腔拡大、白質多発スポット）の記載が加えられた。近年の報告では Alzheimer 型認知症の 21.8%（平均年齢 72.8 歳）で画像上脳葉型微小出血の存在が確認されている⁴⁾。このように CAA は単独で VaD の原因となるほか、病理学的、画像上でも Alzheimer 型認知症でも認められ VaD と Alzheimer 型認知症の両者に共通する病態である。

文献

- 1) Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease—one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(1):30
- 2) Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concept sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017;140(7):1829-1850.

- 3) Thal DR, Griffin WS, de Vos RA, Ghebremedhin E. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2008 Jun;115(6):599-609.
- 4) Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, et al. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia* 2022;18(1):10-28
- 5) Sakai K, Ueda M, Fukushima W, et al. Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan. *Eur J Neurol.* 2019; 26:1487-1493
- 6) Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke.* 2011;41(2):394-396.
- 7) Koemans EA, Chhatwal JP, van Veluw SJ, et al. Progression of cerebral amyloid angiopathy: a pathophysiological framework. *Lancet Neurol.* 2023; 22: 632-642.
- 8) Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2018; 49: 491-97
- 9) Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurology* 2022; 21: 714-25.

検索日

2024 年 9 月 23 日

検索式

前回ガイドラインの CQ14-10 の検索式 + ハンドサーチ

FRQ10-2

脳アミロイド血管症と ARIA(Amyloid-related imaging abnormalities)との関連はどうか

ステートメント

抗アミロイド β 抗体薬の副作用に ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities) があり、その機序として、脳アミロイド血管症によるアミロイド β 排泄機構の障害や抗体薬により惹起される炎症などが想定されている。

解説・エビデンス

近年、本邦において抗アミロイド β ($A\beta$) 抗体薬であるレカネマブとドナネマブが相次いで承認された。抗 $A\beta$ 抗体薬による治療の副作用としてアミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) が報告されている¹⁾²⁾。ARIA は、脳実質の浮腫や脳溝における滲出液貯留を認める ARIA-E (edema/effusion) と微小出血と脳表へモジデリン沈着を呈する ARIA-H (microhemorrhage/superficial siderosis) の 2 つが存在する。ARIA は、 $A\beta$ が脳血管に沈着する病態である脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) と関連が深い³⁾。ARIA-E は FLAIR 画像で高信号病変を認め脳アミロイド血管症関連炎 (CAA-related inflammation, CAA-ri) 同様の所見を呈する³⁾。また ARIA-H は CAA にしばしば伴う微小出血や脳表へモジデリン沈着を呈し、時に脳出血を来す。ARIA 症例における病理学的所見の報告はいくつかあり、剖検脳において CAA の存在が確認されている⁴⁻⁶⁾。ARIA の病態はいまだ完全に解明されていないが、CAA との関連で複数の機序が考えられている³⁾⁷⁸⁾。抗 $A\beta$ 抗体療法に伴い $A\beta$ プラークの溶解が生じ脳内ドレナージ機構のひとつである血管周囲排泄機構 (intramural periarterial drainage) への負荷増加による CAA の増悪、血管に沈着した $A\beta$ 除去に伴う血管統合性の障害、抗 $A\beta$ 抗体薬の投与による脳免疫細胞を介した病的炎症（または過剰炎症）による血管壁の障害、血管透過性の亢進の結果としての出血性病変や炎症性変化、さらには補体の関与などが機序として考えられている。ARIA リスクにはアポリポ蛋白 E (APOE) ϵ 4、抗 $A\beta$ 抗体薬の用量、ベースラインにおける微小出血数との関連が示されている⁹⁾。APOE ϵ 4 は CAA-ri の遺伝的リスクであり¹⁰⁾、このような背景からも ARIA と CAA の関連が示唆されており、今後さらなる病態の解明や治療開発などが期待される。

文献

- 1) Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 Jul;7(4):367-385.
- 2) Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain*. 2023;146(11):4414-4424
- 3) Laura Antolini, Jacopo C DiFrancesco, Marialuisa Zedde, et al. Spontaneous ARIA-like Events in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Multicenter Prospective Longitudinal Cohort

Study. *Neurology*. 2021;97(18):e1809-e1822.

- 4) Roher AE, Cribbs DH, Kim RC, et al. Bapineuzumab alters a β composition: implications for the amyloid cascade hypothesis and anti-amyloid immunotherapy. *PLoS One*. 2013;8(3):e59735
- 5) Solopova E, Romero-Fernandez W, Harmsen H, et al. Fatal iatrogenic cerebral β -amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2023 Dec 12;14(1):8220.
- 6) Neves Briard J, Duquette A, Cayrol R, et al. Refractory Status Epilepticus in a Patient With Aducanumab-Induced Amyloid-Related Imaging Abnormalities. *Neurology*. 2024; 103:e209582
- 7) Aldea R, Grimm HP, Gieschke R, et al. In silico exploration of amyloid-related imaging abnormalities in the gantenerumab open-label extension trials using a semi-mechanistic model. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022;8(1):e12306
- 8) Kelly L, Brown C, Michalik D, et al. Clearance of interstitial fluid (ISF) and CSF (CLIC) group-part of Vascular Professional Interest Area (PIA), updates in 2022-2023. Cerebrovascular disease and the failure of elimination of Amyloid- β from the brain and retina with age and Alzheimer's disease: Opportunities for therapy. *Alzheimers Dement*. 2024;20:1421-1435
- 9) Barakos J, Purcell D, Suhy J, et al. Detection and Management of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Anti-Amyloid Beta Therapy. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(2):211-222
- 10) Theodorou A, Palaiodimou L, Malhotra K, et al. Clinical, Neuroimaging, and Genetic Markers in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2023;54:178-188

検索日

2024 年 9 月 26 日

検索式

ハンドサーチ

■■■第11章■■■

プリオン病

BQ11-1

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の臨床的特徴と必要な検査にはどのようなものがあるか

ステートメント

孤発性 CJD は急速進行性の認知症を特徴とし、臨床症状に脳波、MRI、脳脊髄液検査などの所見を組み合わせて診断する。

解説・エビデンス

プリオン病には孤発性、遺伝性、獲得性があり、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) が最多である (表 1)^{1) 2)}。典型例は古典型孤発性 CJD と呼ばれ、急速進行性の認知症、ミオクロヌス、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 カ月で無動性無言に陥り、わが国では全経過 1-2 年程度である³⁾。現行の診断基準 (表 2)⁴⁾、および新規に提唱された診断基準 (表 3)⁵⁾ を示す。孤発性 CJD の中で、MM2 皮質型は、認知症として緩徐進行性の認知機能障害や大脳皮質症状を呈し、独自の診断基準が提唱されている (表 3)⁶⁾。

孤発性 CJD は脳のウエスタンブロット解析によるプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白 (PrP) の分類 (1 型と 2 型) と 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、MM1、MM2、MV1、MV2、VV1、VV2 の 6 型に分類される⁷⁾。MM1 型が最多で古典型の経過を辿り、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。

孤発性 CJD に特徴的な検査所見として、脳波上の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge; PSD)⁸⁾ や脳 MRI 拡散強調画像の大脳皮質、基底核 (被殻、尾状核) 高信号⁹⁾、脳脊髄液 14-3-3 蛋白や総タウ蛋白の増加⁵⁾、RT-QuIC (Real-time quaking-induced conversion) 法による脳脊髄液中の PrP^{Sc} の検出¹⁰⁾ などがある。いずれも診断に重要な検査だが、診断を下す前に痙攣や自己免疫性脳炎などの治療可能な疾患を正確に鑑別することが重要である。

表 1. ヒト・プリオン病の分類

(わが国での頻度: 2023 年 3 月までの日本のサーベイランス・データより: 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. 令和 4 年度総括・分担研究報告書 2023 年 3 月)

①特発性プリオン病 (78%)

A) 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD)

(ア) 古典型 (classic), 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 (21.8%)

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 (2.2%)

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, またはウェ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.

表 3. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の新規診断基準⁵⁾

1. 確実例 (definite)

進行性の神経症候群を呈し、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。

2. ほぼ確実例 (probable)

(1) I + II + III

(2) I + II + IV

(3) I + II + 脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性

(4) 進行性の神経症候群 + 脳脊髄液または他の臓器の RT-QuIC 陽性

3. 疑い例 (possible)

I + II + 経過が 2 年未満

I. 急速進行性認知症

II. 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

III. 脳波上で周期性同期性放電(PSD)を認める。

IV. MRI 拡散強調画像(DWI)または FLAIR 画像にて典型的な所見*を認める。

*原著では尾状核・被殻

表 4. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MM2-皮質型の診断基準⁶⁾

A. 確実例 (definite)

進行性の神経症候群を呈し、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。異常プリオン蛋白のウエスタンブロット解析にてタイプ 2 型を示す。

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. 遺伝子変異はなく、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型でメチオニンのホモ接合体を示す
2. MRI 拡散強調画像 (DWI) にて大脳皮質に沿って高信号領域を認める
3. 発症後 6 か月以内に次の 4 つの臨床的特徴のうち 2 項目以上満たさない。
 - a. ミオクローヌス
 - b. 錐体路または錐体外路症状
 - c. 視覚または小脳症状
 - d. 無動性無言

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

<https://radiology-tokushima.com/>

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)

脳脊髄液 14-3-3、タウ蛋白測定、RT-QuIC 法

脳脊髄液検査にてプリオン病の診断を支援します。

連絡先：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 保健科学分野(脳神経内科学) 佐藤研究室

<http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/prion-cjd/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：国立精神・神経医療研究センター（準備中）

文献

- 1) 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/pdf/guideline_2020.pdf)
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) WHO. WHO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. Geneva, 1998.
- 5) Hermann P, Appleby B, Brandel J-P, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. The Lancet Neurology. 2021;20(3):235-246.
- 6) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, et al. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Nov;91(11):1158-1165.
- 7) Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol. 1999 Aug;46(2):224-33.
- 8) Steinhoff BJ, R cker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol. 1996;53(2):162-166.
- 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(1):e000649.

- 10) Atarashi R, Satoh K, Sano K, et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. Nat Med. 2011;17(2):175-178.

検索日

2024 年 3 月 8 日

検索式

(Creutzfeldt-Jakob[MH] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (guideline[TI] or guidelines[TI]) OR
(Creutzfeldt-Jakob[MH] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (review[TI]) OR (Creutzfeldt-Jakob[MH] or
Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (diagnosis[TI] or diagnostic criteria[TI]) OR (Creutzfeldt-Jakob[MH] or
Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (classification[TI]) OR (Creutzfeldt-Jakob[MH] or Creutzfeldt-
Jakob[TIAB]) and (periodic sharp wave complexes[TI] or electroencephalogram[TI]) OR (Creutzfeldt-
Jakob[MH] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (MRI[TI] or Magnetic Resonance Imaging[TI]) OR
(Creutzfeldt-Jakob[MH] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (CSF[TI] or cerebrospinal fluid[TI])

BQ11-2

わが国に特有な遺伝性プリオン病の種類と特徴はどのようなものか

ステートメント

プリオン蛋白遺伝子に V180I, M232R, P105L 変異を有する遺伝性プリオン病は我が国に特有であり, V180I が過半数を占め, それぞれの変異が固有の特徴を有する.

解説・エビデンス

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 [1, 2]. 我が国のプリオン蛋白の遺伝子変異は表 1 に示す通り, V180I (CJD) が最多で過半数を占め, P102L (GSS), E200K (CJD), M232R (CJD) と続き (2025 年 2 月時点), 欧米と頻度が大きく異なる. 特に V180I, M232R, P105L (GSS) は我が国に特有である [3]. 遺伝性プリオン病は通常は常染色体優性遺伝で, P105L ではほぼ全例で家族歴を認めるが, V180I, M232R は典型的には家族歴を認めず孤発性 CJD として発症するため, 遺伝子検査が診断に必須である [4, 5]. 表 2 に本邦における遺伝性プリオン病の特徴を示す.

V180I 変異は平均発症年齢は 77 歳と高齢で, 孤発性 CJD と比較して緩徐進行性であることが多い [4]. 認知症で発症し, 脳波 PSD 出現率が低く, Alzheimer 病との鑑別が重要となる. 脳 MRI 拡散協調画像で, 後頭葉や中心溝付近を除く大脳皮質と基底核に高信号を認め, 本変異に特徴的である. 脳脊髄液検査 RT-QuIC の陽性率は低い [6, 7].

M232R 変異は古典型孤発性 CJD の経過を辿る例と孤発性 CJD と比較して緩徐進行例がある [8].

P105L 変異は, 平均発症年齢 44 歳と若年で, 主に失調症状, 痙性対麻痺, パーキンソニズムなどを呈し, 非常に緩徐に進行する [4, 9]. 脳 MRI 上の高信号や脳波上の PSD 陽性率が低い.

表 1. 本邦における遺伝性プリオン病の頻度

遺伝子変異	N = 1215
P102L	166 (13.7%)
P105L	24 (2%)
D178N	10 (0.8%)
V180I	677 (55.7%)
V180 + M232R	6 (0.5%)
V180I + 24bp Deletion	1 (0.1%)
V180I + S237P	1 (0.1%)
Y188K	1 (0.1%)
E196K	2 (0.2%)
E200K	138 (11.4%)
E200K + 24bp Deletion	2 (0.2%)
E200K + M232R	1 (0.1%)
E200G	1 (0.1%)
V203I	4 (0.3%)
R208H	1 (0.1%)
V210I	3 (0.2%)
M232R	138 (11.4%)
R232R	3 (0.2%)
Octapeptide Repeat Insertion (72bp)	1 (0.1%)
Octapeptide Repeat Insertion (96bp)	2 (0.2%)
Octapeptide Repeat Insertion (120bp)	7 (0.6%)
Octapeptide Repeat Insertion (168bp)	2 (0.2%)
Octapeptide Repeat Insertion (不詳)	2 (0.2%)
Codon 178 (2bp Deletion)	2 (0.2%)
不明	18 (1.5%)

2025 年 2 月までの日本のサーベイランス・データより：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.プリオン病サーベイランス委員会結果報告

表 2. 本邦における遺伝性プリオン病の特徴

	遺伝子変異						
	P102L-GSS	P102L-CJD	P105L	V180I	E200K	M232R-急速進行例	M232R-緩徐進行例
患者数 (%)	45 (13.4%)	12 (3.6%)	8 (2.4%)	151 (44.9%)	46 (13.7%)	33 (9.8%)	14 (4.2%)
男性数/女性数	20/25	7/5	6/2	58/93	26/30	15/18	8/6
発症年齢 (平均±標準誤差; 年)	55.1±11.5	55.4±9.4	44.3±9.5	76.5±7.7	58.6±9.1	66.2±7.7	57.6±15.4
罹病期間 (平均±標準誤差; 月)	58±28.8	27±22.2	111.2±82.4	25±21.3	12.8±11.2	12.5±10.9	49.9±53.8
臨床症状							
ミオクロヌス (%)	9/45 (20.0)	6/11 (54.5)	3/7 (42.9)	57/128 (44.5)	37/45 (82.2)	30/31 (96.8)	7/14 (50)
無動性無言 (%)	16/44 (36.4)	10/11 (91.0)	5/7 (71.4)	66/134 (49.3)	40/44 (91.0)	29/31 (93.5)	7/14 (50)
認知症 (%)	26/45 (57.8)	12/12 (100)	6/6 (100)	136/137 (99.3)	45/45 (100)	32/32 (100)	12/14 (85.7)
精神症状 (%)	17/43 (39.5)	8/11 (72.7)	4/7 (57.1)	67/125 (53.6)	29/39 (74.4)	21/25 (84.0)	8/14 (57.1)
小脳症状 (%)	45/45 (100)	7/10 (70)	1/7 (14.3)	41/115 (35.7)	25/37 (67.6)	16/22 (72.7)	6/12 (50)
視覚異常 (%)	2/38 (5.3)	0/7(0)	1/6(16.7)	12/104 (11.5)	10/27 (37.0)	17/23(73.9)	2/12 (16.7)
錐体路徴候 (%)	21/45 (46.7)	7/11 (63.6)	4/7 (57.1)	64/128 (50)	31/44 (70.5)	18/26(69.2)	9/14 (64.3)
錐体外路徴候 (%)	10/44 (22.7)	6/11 (54.5%)	5/7 (71.4)	75/127 (59.1)	22/42 (52.4)	16/27 (59.3)	4/13 (30.8)
PSD (%)	5/37 (13.5)	4/12 (33.3)	0/6 (0)	14/127 (11.0)	38/46 (82.6)	30/32 (93.8)	1/14 (7.1)
MRI 高信号 (%)	12/41 (29.3)	8/10 (80)	1/7 (14.3)	133/134 (99.3)	37/42 (88.1)	28/31 (90.3)	10/13 (76.9)
MRI 高信号部位 (評価症例数)	皮質 8, 基底核 2, 視床 1 (8)	皮質 5, 基底核 3, 視床 3 (5)	皮質 1 (1)	皮質 75, 基底核 22, 視床 3 (75)	皮質 13, 基底核 14, 視床 2 (16)	皮質 13, 基底核 5, 視床 2 (13)	皮質 5, 基底核 2, 視床 1 (15)
遺伝子多型							
コドン 129	33 MM, 4 MV	10 MM, 1 MV	0 MM, 7 MV	113 MM, 36 MV	43 MM, 0 MV	33 MM, 0 MV	11 MM, 2 MV
コドン 219	36 EE, 0 EK	11 EE, 0 EK	7 EE, 0 EK	143 EE, 1 EK	41 EE, 2 EK	32 EE, 1 EK	12 EE, 0 EK
家族歴							
疑い例 ^a	38 (84.4)	10 (83.3)	6 (75)	9 (6.0)	24 (52.1)	0 (0)	1 (7.1)
確実例 ^b	18 (40.0)	4 (33.3)	3 (37.5)	1 (0.7)	8 (17.4)	0 (0)	0 (0)

a: 遺伝子検査を施行していないプリオン病, または神経変性疾患による認知症の家族歴

b: 患者と同一のプリオン遺伝子変異保有者の家族歴

PSD (periodic synchronous discharge) : 周期性同期性放電

文献 4(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.)より一部改変

文献

- 1) 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/pdf/guideline_2020.pdf)
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 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.
- 5) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in japan. Brain 2010; 133; 3043-3057
- 6) Qina T, Sanjo N, Hizume M, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. BMJ Open. 2014;4(5):e004968.
- 7) Matsubayashi T, Sanjo N. Systematic Review of Clinical and Pathophysiological Features of Genetic Creutzfeldt-Jakob Disease Caused by a Val-to-Ile Mutation at Codon 180 in the Prion Protein Gene. Int J Mol Sci. 2022;23(23).
- 8) 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.
- 9) Mano KK, Matsukawa T, Mitsui J, et al. Atypical parkinsonism caused by Pro105Leu mutation of prion protein: A broad clinical spectrum. Neurol Genet. 2016;2(1):e48.

検索日

2024 年 3 月 9 日

検索式

(genetic prion disease[MH] or genetic prion disease[TIAB] or genetic Creutzfeldt-Jakob[MH] or genetic Creutzfeldt-Jakob[TIAB] or gerstmann-straussler-scheinker disease[MH] or gerstmann-straussler-scheinker disease[TIAB] or fatal familial insomnia[MH] or fatal familial insomnia[TIAB]) and (japan[TI] or japanese[TI]) OR (genetic prion disease[MH] or genetic prion disease[TIAB] or genetic Creutzfeldt-Jakob[MH] or genetic Creutzfeldt-Jakob[TIAB] or gerstmann-straussler-scheinker disease[MH] or gerstmann-straussler-scheinker disease[TIAB] or fatal familial insomnia[MH] or fatal familial insomnia[TIAB]) and (review[TI]) OR (genetic prion disease[MH] or genetic prion disease[TIAB] or genetic Creutzfeldt-Jakob[MH] or genetic Creutzfeldt-Jakob[TIAB] or gerstmann-straussler-scheinker disease[MH] or gerstmann-straussler-scheinker disease[TIAB] or fatal familial insomnia[MH] or fatal

familial insomnia[TIAB])) and (V180I[TI] or Val180Ile[TI]) OR (genetic prion disease[MH] or genetic prion disease[TIAB] or genetic Creutzfeldt-Jakob[MH] or genetic Creutzfeldt-Jakob[TIAB] or gerstmann-straussler-scheinker disease[MH] or gerstmann-straussler-scheinker disease[TIAB] or fatal familial insomnia[MH] or fatal familial insomnia[TIAB])) and (M232R[TI] or Met232Arg[TI]) OR (genetic prion disease[MH] or genetic prion disease[TIAB] or genetic Creutzfeldt-Jakob[MH] or genetic Creutzfeldt-Jakob[TIAB] or gerstmann-straussler-scheinker disease[MH] or gerstmann-straussler-scheinker disease[TIAB] or fatal familial insomnia[MH] or fatal familial insomnia[TIAB])) and (P105L[TI] or Pro105Leu[TI])

BQ11-3

わが国にみられる特有な獲得性（感染性）プリオン病の種類と特徴にはどのようなものがあるか

ステートメント

わが国の獲得性プリオン病は1例を除き全て硬膜移植による医原性CJDで、硬膜移植後CJDの約2/3が孤発性CJDと同様の急速進行性認知症、約1/3が比較的緩徐進行性の失調症状で発症する。

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^{1) 2)}。

vCJDの発症年齢は平均29歳と若年で、焦燥感や抑うつなど精神症状で発症する。脳MRI拡散強調画像で視床枕の高信号域(pulvinar sign)を認め、脳波上PSDは通常出現しない。本邦におけるvCJDの報告は1例のみである³⁾。

本邦の獲得性プリオン病は1例のvCJDを除き、全例(157例)が硬膜移植による医原性CJD(dura mater graft-associatedCJD; dCJD)である(2025年2月時点)。硬膜移植の原因となった手術の疾患は表1の通りで、全世界の半数以上が本邦の症例である(表2)⁴⁾。ドイツB.Braun社のヒト乾燥硬膜Lyodura®の使用例で発症し、Lyodura®使用中止(1997年3月)後に手術を受けた患者では発症していない。dCJDは減少傾向だが、手術後38年経過し発症した症例もある。dCJDの2/3は古典型孤発性CJDと類似の臨床病理像を呈し、1/3の症例では孤発性CJDと比較して緩徐進行性の失調症状で発症する(表3)。緩徐進行例では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)⁵⁾。

近年では、dCJD症例では脳アミロイド血管症(CAA)の合併例が多いことが報告され、アミロイドβ蛋白病理も伝播する可能性が指摘されている⁶⁾。アミロイドβ蛋白病理の伝播によると考えられるCAA関連脳出血等の発症例も報告されている⁷⁾。

dCJDに関しては、下記患者・家族会によるサポート体制があり、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/>

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)

文献4) (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 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		p < 0.001
CJD発症年齢* (年齢範囲)	55.7 ± 14.9	(15-80)	42.9 ± 15.6		p < 0.001
潜伏期間* (範囲)	12.1 ± 5.8	(1-30)	11.3 ± 6		有意差なし
Lydura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)(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 3

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

	全体 (25例)*		ブラク型 (11例)		非ブラク型 (12例)		p値 (ブラク型 vs. 非ブラク型)	
	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	< 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

文献 5)(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 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							
発作性周期性放電 (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

文献 5)(Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura matter graft associated Creutzfeldt Jakob disease. Neurology 2007; 69:360-367.)

文献

1) 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/pdf/guideline_2020.pdf)

2) 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.

3) Yamada M, CJD Surveillance Committee, Japan: The first Japanese case of variant CJD showing periodic electroencephalogram. Lancet 2006, 367; 874

4) 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.

5) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura matter graft associated Creutzfeldt Jakob disease. Neurology 2007; 69:360-367.

6) Kovacs GG, Lutz MI, Ricken G, et al. Dura mater is a potential source of Aβ seeds. Acta Neuropathol. 2016;131(6):911-923.

7) 山田正仁：ヒトにおけるプリオン病とアミロイドβ病理の伝播.老年精神医学 36:313-321, 2025.

検索日

2024 年 3 月 9 日

検索式

(acquired[MH] or acquired[TIAB] or transmission[MH] or transmission[TIAB] or dura mater graft associated[MH] or dura mater graft associated[TIAB] or infectious[MH] or infectious[TIAB] or iatrogenic[MH] or iatrogenic[TIAB] or variant[MH] or variant[TIAB]) and (prion disease[TI] or prion

disease[TIAB] or Creutzfeldt-Jakob[TI] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (Japan[TI] or Japanese[TI])
OR (acquired[MH] or acquired[TIAB] or transmission[MH] or transmission[TIAB] or dura mater graft
associated[MH] or dura mater graft associated[TIAB] or infectious[MH] or infectious[TIAB] or
iatrogenic[MH] or iatrogenic[TIAB] or variant[MH] or variant[TIAB]) and (prion disease[TI] or prion
disease[TIAB] or Creutzfeldt-Jakob[TI] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (review[TI]) OR
(acquired[MH] or acquired[TIAB] or transmission[MH] or transmission[TIAB] or dura mater graft
associated[MH] or dura mater graft associated[TIAB] or infectious[MH] or infectious[TIAB] or
iatrogenic[MH] or iatrogenic[TIAB] or variant[MH] or variant[TIAB]) and (prion disease[TI] or prion
disease[TIAB] or Creutzfeldt-Jakob[TI] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (diagnosis[TI])

BQ11-4

プリオン病の感染対策と有効な滅菌方法はどのようなものか

ステートメント

脳脊髄液検査はマキシマルバリアプレコーションを遵守し、滅菌は原則として感染予防ガイドラインに準拠しなければならない。

解説・エビデンス

プリオン病の病原因子である PrP^{Sc} は感染性があり、同疾患を診療する際は適切な感染予防を行う¹⁾
²⁾ ³⁾。また、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 において血液を介して伝播する⁴⁾。感染性は臓器によって異なり（表 1）、脳脊髄液検査を行う際はマキシマルバリアプレコーションを遵守することが推奨される。即ち、キャップ、マスク、滅菌ガウン、滅菌手袋、大型滅菌全身用ドレープの使用に加え、フェイスマスクで眼球も保護する。さらに、脳脊髄液による汚染防止のため、体の下面には防水シート、その上に吸水シートを敷き、脳脊髄液や血液が吸収できるようにする。なお、脳脊髄液検査では全て使い捨ての器具を使用し、感染性廃棄物として処理する。また、その他体液の飛散などが生じない通常の診療においては標準感染予防を行う。

PrP^{Sc} は蛋白質であり、通常のウイルスや細菌などに用いる一般的な滅菌・消毒法で不活化できず、さらには蛋白消化酵素、一部の蛋白質変性剤にも抵抗を示す点に留意する。滅菌法は、プリオン病感染予防ガイドラインに準拠しなければならない¹⁾。完全な不活性化法として、高温による焼却が推奨されているが、不完全な不活性化法であっても組み合わせることで伝達性を検出限界以下にすることが可能であり（表 2）、例えばアルカリ洗浄剤（ウォッシャーディスインフェクターを用いた 90～93℃の高温アルカリ洗浄）とオートクレーブ（134.0℃で 18 分間）の組み合わせなどが実際的な手法として行われている。

表 1 臓器別の感染性

1. 感染性が高い組織 (High-infectivity tissues)	
脳, 脊髄, 網膜, 視神経, 脊髄神経節, 三叉神経節, 下垂体, 硬膜	
2. 感染性が低い組織 (High-infectivity tissues) *	
リンパ網内系組織	脾臓, リンパ節, 扁桃, 瞬膜, 胸腺
消化管	食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 大腸
生殖器系	胎盤
他の臓器	肺, 肝, 腎, 副腎, 骨髄, 舌, 血管, 唾液腺
体液, 分泌物など	脳脊髄液, 血液 (vCJD)
日常診療や看護で触れる機会がある部位	核膜, 鼻粘膜
3. 感染性がないといえる組織 (Tissues without no detected infectivity or PrP^{TSE})	
生殖系	精巣, 前立腺, 上皮小体, 精嚢, 精子, 卵巣, 子宮, 羊水, 胎児, 胚
筋および骨など	骨, 骨格筋, 心臓, 心外膜, 腱
他の組織	歯肉, 歯, 気管, 皮膚, 脂肪, 甲状腺, 乳腺, 乳房
体液, 分泌物など	母乳 (初乳を含む), 臍帯血, 唾液, 汗, 涙腺, 鼻汁, 胆汁, 尿, 便

*実験的な感染性が証明されていないものも含められている。

文献 1) (http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2020.pdf) より一部改変引用。

表 2 プリオンの不活性化法

1. プリオンを感染に不活性化する方法
高温による焼却
2. 感受性実験動物に対する伝達性を失わせるレベルの不活性化
次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) (次亜塩素酸ナトリウムとして 2%, もしくは 20,000 ppm 以上), 高濃度アルカリ洗浄剤 (pH 12 以上), ドデシル硫酸ナトリウム/水酸化ナトリウム (SDS/NaOH) (SDS 0.2%を含む NaOH3%水溶液)
3. 不完全な不活性化 (伝達性が残存)
オートクレーブ (AC: 134°C, 18 分), 3%SDS ボイリング, 1M~2M NaOH (20°C, 1 時間), 中濃度アルカリ洗浄液 (pH 12 以下, 55°C もしくは 65°C), 過酸化水素ガス滅菌 (濃度, 温度条件により伝達性が検出できない場合もある)
4. ほとんど不活性化されない (伝達性がかなり残る)
過酢酸, SDS (室温), 過酸化水素水, 酵素洗浄剤

文献 1) (http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2020.pdf) より一部改変引用。

文献

- 1) 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・日本神経学会「プリオン病感染予防ガイドライン (2020 年版)」(http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2020.pdf)
- 2) <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)
- 3) 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
- 4) 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

検索日

2024 年 3 月 9 日

検索式

(prion disease[MH] or prion disease[TIAB] or Creutzfeldt-Jakob[MH] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (decontamination[MH] or decontamination[TIAB]) OR (prion disease[MH] or prion disease[TIAB] or Creutzfeldt-Jakob[MH] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (communicable disease control[MH] or communicable disease control[TIAB]) OR (prion disease[MH] or prion disease[TIAB] or Creutzfeldt-Jakob[MH] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (decontamination[MH] or decontamination[TIAB]) OR (prion disease[MH] or prion disease[TIAB] or Creutzfeldt-Jakob[MH] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (precaution[MH] or precaution[TIAB]) OR (prion disease[MH] or prion disease[TIAB] or Creutzfeldt-Jakob[MH] or Creutzfeldt-Jakob[TIAB]) and (infection control[MH] or infection control [TIAB])

■■■第 12 章■■■

正常圧水頭症

BQ12-1

特発性正常圧水頭症 idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) の臨床的特徴と診断に必要な検査は何か

ステートメント

iNPH の 3 徴と呼ばれる特徴的な症状は、認知障害、歩行障害、尿失禁である。iNPH の診断には頭部 CT または MRI が必須で、脳室拡大を確認する。脳室拡大に加えて、シルビウス裂の拡大と高位円蓋部/正中部の脳溝の狭小化を認める iNPH を DESH と呼ぶ。また CSF 排除試験も iNPH の診断において重要な検査である。

解説・エビデンス

正常圧水頭症 (normal pressure hydrocephalus: NPH) は、認知障害、歩行障害、排尿障害の 3 徴を呈し、脳室拡大を認めるが脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 圧は正常範囲内で、シャント手術によって症状の改善が得られる病態として、Hakim と Adams が 1965 年に報告した¹⁾。現在、NPH は、くも膜下出血や髄膜炎に誘発する二次性 NPH、先行疾患が明らかでない特発性 (idiopathic NPH: iNPH)、先天的に脳室拡大を呈しているが高齢になってから 3 徴が顕在化する先天性正常圧水頭症、家族性に発症する家族性 NPH に分類されている^{2, 3)}。この中で、iNPH は高齢者の 0.2-3.7% に存在する高頻度の病態であるため、認知症の鑑別診断として常に挙げるべきである。

iNPH の診断の際には、iNPH の 3 徴の特徴を知っておく必要がある。認知障害については精神運動速度の低下、思考緩慢、注意障害、作動記憶障害、語想起能力の低下などの前頭葉機能の障害が目立つ。一方で、記憶障害は比較的軽度である。例えば、3 単語の記憶検査では、3 単語を記銘した 5 分後に自ら思い出す再生は障害されることが多い。しかしヒントを言われると思い出せる。あるいは覚えた単語とそうでない単語を言われて、有ったか無かったかを回答させる再認では正しく回答できることが多い。精神症状としては無為・無関心 (アパシー) が目立つ。歩行障害については、小刻み、すり足、開脚が 3 徴で、歩行速度は遅くなる。転倒もしやすくなる。排尿障害については、頻尿、尿意切迫、切迫性尿失禁が特徴的な症状である。それぞれの出現頻度は、歩行障害が 94~100%、認知障害が 78~98%、排尿障害が 60~92% で、3 徴が揃う患者は 60% 程度である。

iNPH の診断に頭部 MRI または CT が必須である。脳室系の拡大が最も重要な所見で、慣習的に Evans index > 0.3 (図 1) が用いられる。脳室拡大に加えて、シルビウス裂も拡大し、さらに高位円蓋部/正中部の脳溝の狭小化⁴⁾を認める iNPH を disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) (図 2)⁵⁾ と呼び iNPH の中核群と考えられている。脳梁角の鋭角化⁶⁾ (図 2) も DESH を反映した特徴だと考えられている。さらに局所的な CSF の貯留像 (図 3) も特徴的な所見で、これは iNPH 患者の 30% 程度に認められる⁵⁾。なおこの DESH 所見は、iNPH の 3 徴が顕在化する前から認められることがあり、このような状態を Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)⁷⁾ と呼び、iNPH の無症候期を含む状態であると理解されている。

iNPH の診断には、腰椎穿刺を行い CSF の圧と性状が正常であることを確認することが必要である。同時に CSF を 30cc 程度、あるいは終圧が 0cm 水柱になるまで排除し、3 徴の改善を確認する CSF 排除試験が、診断とシャント手術の効果予測に有用で広く行われている。この検査を実施する際には、

19 ゲージ以上の太い穿刺針を使うことが重要で，MMSE の得点が 3 点以上，Timed Up and Go test (TUG)や 10m 歩行などの歩行評価で 10%以上の所要時間の短縮などが改善の基準としてよく用いられている．しかしこの検査は，陽性予測率は 92% (73～100%)と高いが，陰性予測率が 37% (18～50%)と低い⁸⁾ ことが課題である．

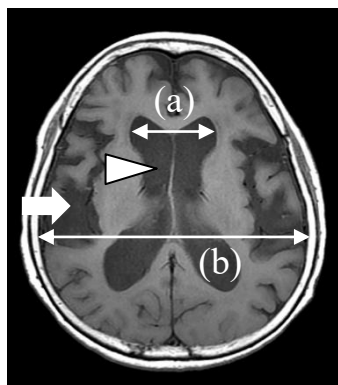


図 1：側脳室の拡大と Evans index

側脳室（矢頭）とシルビウス裂（矢印）が拡大している．

Evans index=両側側脳室前角間最大幅(a)/同一断面における頭蓋内腔最大横径(b)で，これが 0.3 を超えると脳室拡大ありと判定する．

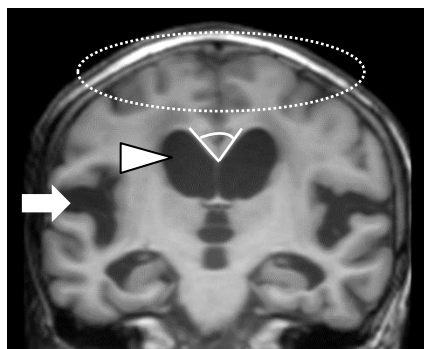


図 2：disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) と脳梁角の鋭角化

側脳室（矢頭），シルビウス裂（矢印）は拡大するが，高位円蓋部/正中部の脳溝（破線）は狭小化する所見を DESH と呼ぶ．脳梁角（実線で作る角度）は鋭角化（90 度以下）している．

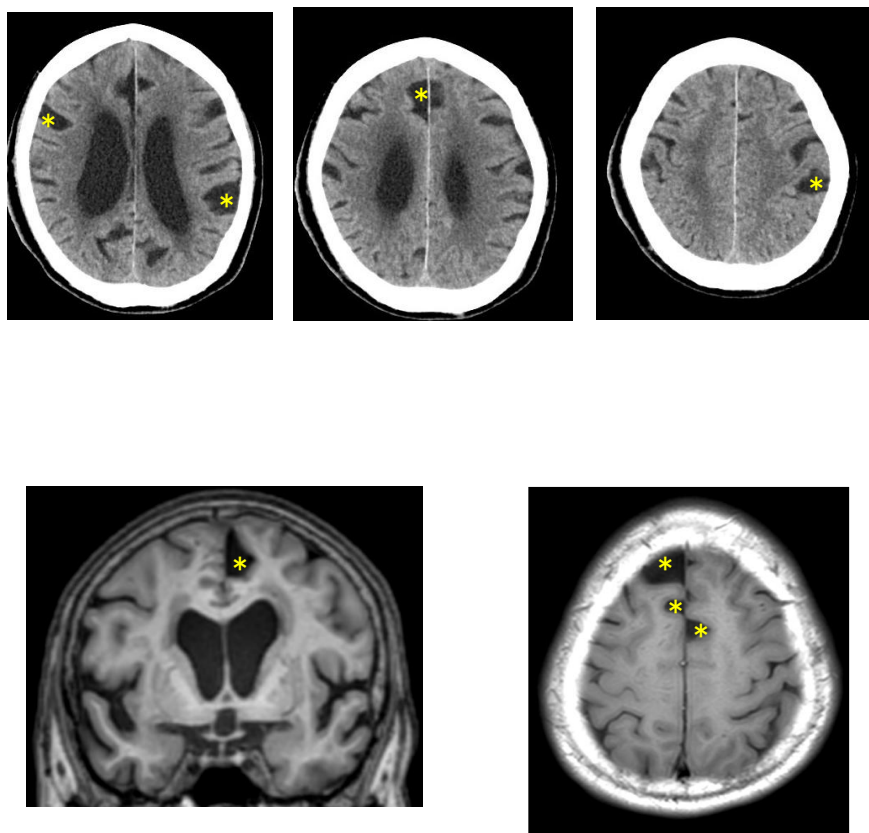


図3：局所的なCSFの貯留像（*）

文献

- 1) Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al. Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. N Engl J Med 273:117-126, 1965
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班，日本正常圧水頭症学会監修．特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版，メディカルレビュー社，東京，2020
- 3) Nakajima M Yamada S, Miyajima M, et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo) 61:63-97, 2021
- 4) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. AJNR Am J Neuroradiol 19:1277-84,1998
- 5) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Res 7:18, 2010
- 6) Ishii K, Kanda T, Harada A, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic

normal pressure hydrocephalus. Eur Radiol. 18:2678-83, 2008

- 7) Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, , et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. J Neurol Sci. 277(1-2):54-57, 2009
- 8) Mihalj M, Dolić K, Kolić K, Ledenko V. CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. J Neurol Sci. 362:78-84, 2016

検索日

2024 年 8 月 6 日

検索式

必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

BQ12-2

特発性正常圧水頭症 idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) の診断基準と診断治療に関するアルゴリズムは何か

ステートメント

特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版の診断基準と診断治療に関するアルゴリズムを用いる。

解説・エビデンス

iNPH の診断には、特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版の診断基準¹⁾を用いる。この診断基準では、iNPH の診断を確実性に応じて4段階に分けている(表1)。Suspected iNPH は、画像診断医などが、限られた情報の中で診断をつける場合に用いる。認知症を診療する医師は、Possible iNPH 以下の診断基準を用いることになるが、Possible iNPH は60歳代以降の発症、脳室拡大、3徴の存在で診断する。Probable iNPH の診断にはCSF 検査が必要で、通常は同時に行うCSF 排除試験で3徴のいずれかが改善するか、DESH と歩行障害を有するかが必要である。Probable iNPH と診断された患者に対しては、シャント手術の適応があると考え、脳神経外科施設に紹介する。そしてシャント手術後、客観的に症状の改善が認められればDefinite iNPH と診断する。iNPH 診療ガイドラインに掲載されている診断・治療アルゴリズムを掲載する(図1)。なお認知症診療医がiNPH 診療を行うために必要なミニマムエッセンスをまとめた「実践の手引き書」と「CSF タップテスト解説動画」が作成され公開されている²⁾。

表1：iNPH の診断基準(「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班，日本正常圧水頭症学会監修．特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版，メディカルレビュー社，東京，2020 より抜粋)

Suspected iNPH

- ①60歳代以降に発症する。
- ②脳室が拡大(Evans index>0.3)している。

Possible iNPH

- ①Suspected iNPH の項目を満たす。
- ②歩行障害，認知障害および尿失禁のうち1つ以上を認める。
- ③他の神経学的あるいは非神経学的疾患によって上記臨床症状のすべてを説明し得ない。
- ④脳室拡大をきたす可能性のある先行疾患(くも膜下出血，髄膜炎，頭部外傷，先天性水頭症，中脳水道狭窄症など)がない。

Probable iNPH

- ①Possible iNPH の項目を満たす。
- ②CSF 圧が20cmH₂O 以下でCSF の性状が正常。
- ③以下のいずれかを認める。

- 1) 歩行障害があり, DESH が認められる.
- 2) CSF 排除試験で症状の改善を認める.

Definite iNPH

シャント術施行後, 客観的に症状の改善が示される.

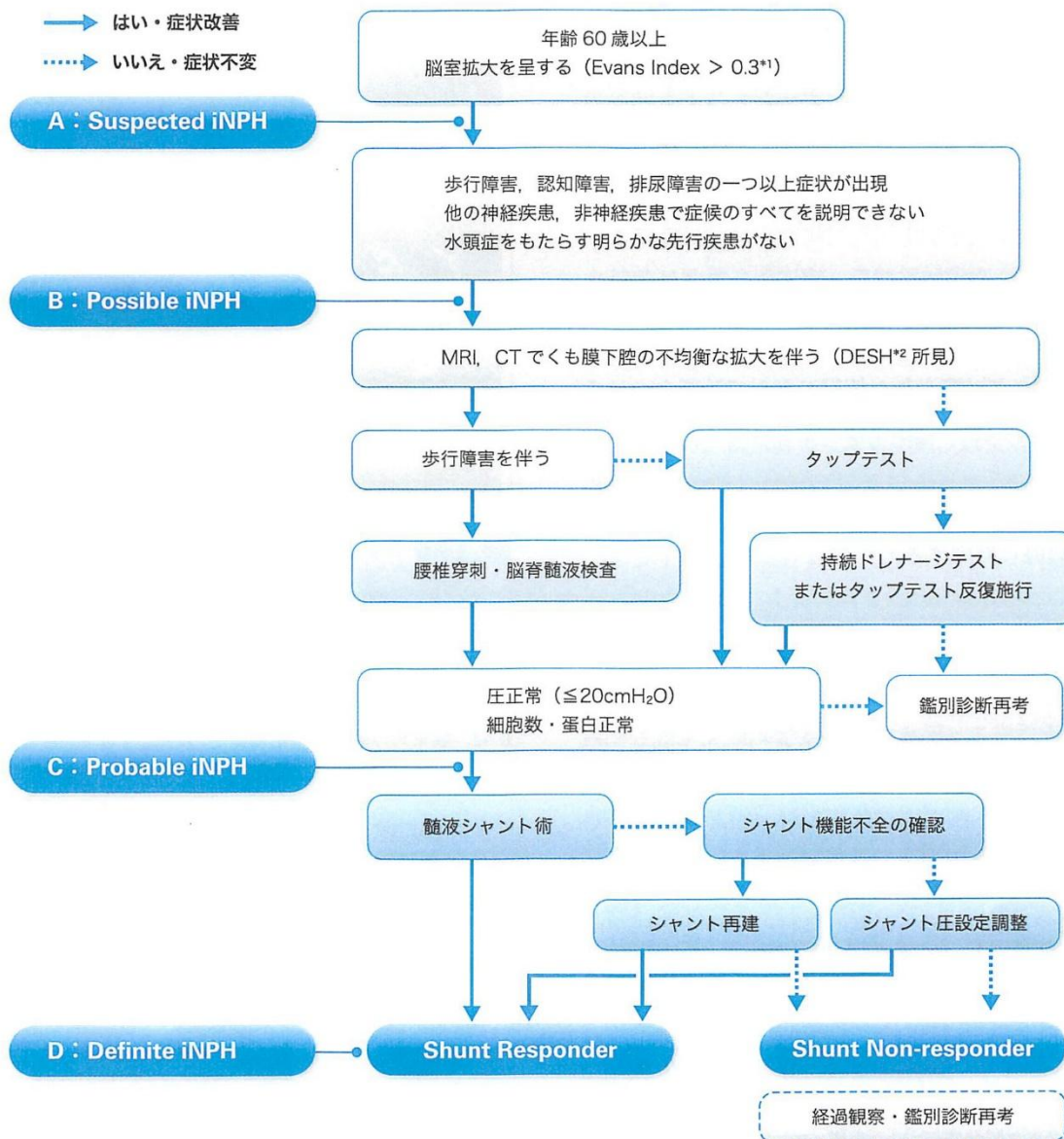


図 1: iNPH の診断と治療に関するアルゴリズム (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班, 日本正常圧水頭症学会監修. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第 3 版, メディカルレビュー社, 東京, 2020 より引用)

文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班，日本正常圧水頭症学会監修．特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版，メディカルレビュー社，東京，2020
- 2) 厚生労働科学研究費補助金事業「認知症診療医のための『特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断，および診療連携構築のための実践の手引き書と検査解説ビデオ』作成研究」班；特発性正常圧水頭症（iNPH）と類似疾患との鑑別診断，および併存診断と治療，診療連携構築のための実践の手引き書/タップテスト実施手順解説動画（<https://jnph.umin.jp/guideline/index.html>）

検索日

2024年8月6日

検索式

必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

BQ12-3

特発性正常圧水頭症 idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) に対するシャント手術とその効果（他疾患を併存した症例も含む）はどのようなものか

ステートメント

シャント手術を実施すると 6-7 割の iNPH 患者で ADL における明らかな改善を認める。iNPH 患者に Alzheimer 病の軽度の病理が併存しても、シャント手術の短期効果は非併存例と同等である。しかし中等度以上の AD 病理の併存はシャント効果を低減させる。また AD 病理の併存は、シャント手術の長期効果を低減させる可能性がある。

解説・エビデンス

iNPH 患者に対して確立されている治療法はシャント手術のみである。術式としては、脳室-腹腔（ventriculo-peritoneal：VP）シャント、腰部クモ膜下腔-腹腔（lumbo-peritoneal：LP）シャント、脳室-心房（ventriculo-atrial：VA）シャントが有り、我が国では前 2 者が主に行われている。またシャントシステムとしては、専用の機器を用いてシャント手術後に圧を調節できる圧可変式シャントバルブが用いられている。これまでに iNPH 患者に対するシャント手術の成績を調査した比較的規模の大きい多施設協同研究は 3 つある。シャント介入 1 年後に modified Rankin Scale (mRS) で 1 段階以上という明らかな ADL の改善を認めた iNPH 患者の割合は、我が国で行われた VP シャント、LP シャントそれぞれの有効性を評価した SINPHONI¹⁾、SINPHONI-2²⁾ で 69% (95%信頼区間[CI]：59-78%)、63% (95%[CI]：51-73%)、ヨーロッパで行われた VP シャントの有効性を評価した研究³⁾ で 69% であった。SINPHONI と SINPHONI-2 の比較から VP シャントと LP シャントの間で有効性と有害事象の頻度について大きな差がないことが明らかになっている⁴⁾。シャント手術の有害事象としては頭痛、硬膜下血腫、シャントチューブの閉塞や逸脱などが有り、シャントチューブの再建は VP シャントでは 1% 程度であるのに対して LP シャントでは 6.8% とやや高かった。また SINPHONI のサブ解析研究によって、シャント手術によって家族の介護負担が軽減すること⁵⁾、シャント手術前の 3 徴が軽度である患者ほど、シャント手術後に 3 徴が他覚的には認められないレベルにまで改善しやすいことも⁶⁾ 報告されている。また SINPHONI-2 では、早期にシャント手術を行う群と 3 ヶ月間リハビリテーションをした後にシャント手術を行う待機群が設定されたが、1 年後の MMSE の改善が、早期群では 2.6 点、待機群では 1.2 点であった ($p=0.071$ で有意差は無し)。また歩行が改善した患者の割合は早期群では 69%、待機群では 40% であった ($p=0.009$ で有意差有り)。逆に、シャント手術を実施しなかった iNPH 患者群の自然経過は 5 年死亡率が 87.5% で、死亡のハザード比 (HR) は、3.8 (95%[CI]：2.5-6.0) であること、水頭症性の脳室拡大を有するが無症候である患者は認知症発症のリスクが高く、HR2.8 (95%[CI]：1.5-5.2) と報告されている⁷⁾。従って、シャント手術の適応のある iNPH 患者に対しては早期のシャント手術の実施が望ましいと考えられる。

iNPH に Alzheimer 病 (AD) の病理を併存する患者の割合が高いこと、この AD 病理の併存がシャント手術の効果を低下させうることが報告されている。脳バイオプシーで得られた標本で AD 病理の併存とその重症度を判定し、シャント術実施 4 ヶ月後に症状が改善した患者の割合との関係を調べた研究では、AD 病理非併存群では 75% の、軽度の AD 病理併存群では 85.7% の iNPH 患者で改善を認めた

が、中等度から高度の AD 病理を併存した患者群では 25.0%でしか改善を認めなかった⁸⁾。また CSF 中のリン酸化タウ蛋白値が高い群と低い群に分けて、シャント手術後 3 年間、MMSE と mRS の経過を比較した研究では、低い群では早期に改善し、その改善が維持されたのに対して、高い群では悪化する患者が多かった⁹⁾。

超高齢者や身体合併を有する iNPH 患者に対するシャント手術についてのエビデンスは殆ど無い。我が国の脳神経外科施設に対して、全国アンケート調査が実施されたが、その結果からは、iNPH 患者が 89 歳までであれば 69.7%の施設で、85 歳未満であれば 90.4%の施設でシャント手術を検討するとのことであった¹⁰⁾。またシャント手術の適応が「全くない」、あるいは「あまりない」と脳神経外科施設が考える患者の状態とその割合の組み合わせは、家族のケア不十分/施設入所 (56%)、アルツハイマー病併存 (42.7%) では高かったが、透析をしている (29.8%)、パーキンソン症候群併存 (19.5%)、整形外科疾患が併存 (11.5%) については比較的低かった。

文献

- 1) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 7:18, 2010
- 2) Kazui H, Miyajima M, Mori E, et al. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurology* 14: 585-594, 2015
- 3) Klinge P, Hellström P, Tans J, et al. One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurol Scand* 126:145-153, 2012
- 4) Miyajima M, Kazui H, Mori E, et al. One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. *J Neurosurg* 125:1483-1492, 2016
- 5) Kazui H, Mori E, Hashimoto M, et al. Effect of shunt operation on idiopathic normal pressure hydrocephalus patients in reducing caregiver burden: evidence from SINPHONI. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 31:363-370, 2011
- 6) Kazui H, Mori E, Ohkawa S, et al. Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery. *J Neurol Sci* 328:64-9, 2013
- 7) Jaraj D, Wikkelsø C, Rabiei K, et al. Mortality and risk of dementia in normal-pressure hydrocephalus: A population study. *Alzheimers Dement*. 13:850-857, 2017
- 8) Hamilton R, Patel S, Lee EB, et al. Lack of shunt response in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer disease pathology. *Ann Neurol*. 68:535-540, 2010
- 9) Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, et al. Preoperative phosphorylated tau concentration in the cerebrospinal fluid can predict cognitive function three years after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Alzheimers Dis* 66:319-331, 2018
- 10) Kawai R, Kazui H, Ueba T, et al. Characteristics of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for whom neurosurgeons hesitate to perform shunt surgery: a nationwide hospital-based survey in Japan. *Fluids Barriers CNS* 22:69, 2025

検索日

2024 年 8 月 6 日

検索式

必要な文献についてはハンドサーチで追加した。

■■■第 13 章■■■

内科的疾患

BQ13-1

ビタミン欠乏症による認知機能低下の特徴は何か

ステートメント

ビタミン欠乏は多量飲酒，胃切除，低栄養などに続発し，意欲低下や抑うつなどを主徴とする認知症症状を呈する．臨床症状が多様であり，血液検査が必須である．

解説・エビデンス

アルコール依存症，嚥下障害，偏食，虐待など様々な原因により低栄養が生じ，場合によっては種々のビタミン欠乏症が重複する．特に高齢者は加齢に伴い食習慣の変化，摂食能力低下，胃切除や胃粘膜萎縮による内因子欠乏，手術や腸疾患による吸収障害などの原因によりビタミン欠乏を生じうる．

ビタミン B1 欠乏症は急性～亜急性の Wernicke 脳症（意識障害，眼球運動障害，運動失調）をきたし Korsakoff 症候群（重度の前向き健忘や逆行性健忘を主体とする記憶障害，失見当識，作話）を後遺障害とすることがある^{1,2)}．脳 MRI では，中脳水道，乳頭体，第四脳室底，第三脳室周囲，視床内側などに，T2 強調画像や FLAIR 画像で高信号，T1 強調画像で低信号が検出されることがある．脳梁病変が見られた場合には，Marchiafava-Bignami 病の可能性を考慮する．

ビタミン B12 欠乏症は内因子欠乏や吸収障害によって生じる．巨赤芽球性貧血，亜急性脊髄連合変性症，末梢神経障害，認知症（記憶障害，妄想，無気力，集中力低下）をきたす．血中ホモシステイン濃度が高いことが知られている³⁾．

葉酸はビタミン B12 と代謝経路上密接な関係を有し，葉酸欠乏における神経症状はビタミン B12 欠乏におけるそれと類似している^{4,5)}．

ナイアシン欠乏では皮膚炎（dermatitis），下痢（diarrhea），認知症（dementia；抑うつ，躁状態，錯乱，記憶障害などのペラグラ脳症），死(death)の 4D 徴候を呈する．

このように神経の発達にビタミンは必要不可欠であるが，ビタミンと認知症のリスク，治療効果との関連についての報告は様々でありエビデンスは不十分である．Alzheimer 病ではビタミン欠乏により A β プラークが生じるとの報告⁶⁾もある．

文献

- 1) 小山 勝志. Wernicke's encephalopathy の症状(<特集>ビタミン B₁ による認知症の予防・治療). ビタミン 86 (11), 620-624, 2012.
- 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) Anna Andrea Lauer, Heike Sabine Grimm, Birgit Apel, et al. Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. Biomolecules. 2022 Jan 14;12(1):129.
- 4) Theodoros Michelakos, Antonis A Kousoulis, Konstantinos Katsiardanis , et al. 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 25(4):589-616.

- 5) Jia Zhou , Yue Sun, Mengmeng Ji et al. Association of Vitamin B Status with Risk of Dementia in Cohort Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2022, 23(11):1826.e21-1826.e35.
- 6) Ravi Ranjan Kumar, Lovekesh Singh, Amandeep Thakur et al. Role of Vitamins in Neurodegenerative Diseases: A Review. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2022;21(9):766-773.

検索日

2024 年 2 月 20 日

検索式

(認知症/TH or 認知症/TI) and (ビタミン欠乏症/TH or ビタミン欠乏症/TI) or (認知症/TH or 認知症/TI) and (Thiamine/TH or ビタミン B1/TI) or (認知症/TH or 認知症/TI) and ("Vitamin B12"/TH or ビタミン B12/TI) or (認知症/TH or 認知症/TI) and ("Folic Acid"/TH or 葉酸/TI) or (認知症/TH or 認知症/TI) and (高ホモシステイン血症/TH or 高ホモシステイン血症/TI) or (認知症/TH or 認知症/TI) and (Korsakoff 症候群/TH or Korsakoff 症候群/TI) or (認知症/TH or 認知症/TI) and (Wernicke 脳症/TH or Wernicke 脳症/TI)

(Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and (Vitamin deficiency/TH or Vitamin deficiency /TI) OR (Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and (Thiamine/TH or Vitamin B1/TI) OR (Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and ("Vitamin B12"/TH or Vitamin B12/TI) OR (Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and ("Folic Acid"/TH or Folic Acid /TI) OR (Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and (Hyperhomocysteinemia/TH or Hyperhomocysteinemia/TI) OR (Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and (Korsakoff syndrome/TH or Korsakoff syndrome/TI) OR (Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and (Wernicke Korsakoff syndrome/TH or Wernicke Korsakoff syndrome/TI)

BQ13-2

甲状腺機能低下症による認知機能低下の特徴は何か

ステートメント

甲状腺機能低下症では意欲低下，注意・集中力低下，遂行機能障害，記憶障害などをきたすことが多い。

解説・エビデンス

甲状腺機能低下症は，甲状腺ホルモンの合成や分泌障害，作用機構の障害により身体に必要な甲状腺ホルモンの作用が低下した病態である¹⁾。甲状腺機能低下症における認知機能低下は記憶力低下をはじめとして意欲低下，動作緩慢，嗜眠，注意/集中力低下，言語，遂行機能低下など，Alzheimer 病などでも認められ，症状や身体所見のみで鑑別することは難しい²⁾。甲状腺機能低下症は通常 2 つの状態に分けられる。顕性甲状腺機能低下症は血清 TSH レベルが高く，遊離 T4 低値(fT4)レベルが低いものと定義され，一方，軽度または "潜在性"甲状腺機能低下症は TSH が高く，fT4 が正常なものと定義される。

橋本脳症は 1966 年に初めて報告された脳症であるが，その病態生理，診断，治療に関しては未確定な部分がある。女性に多く，抗甲状腺抗体と関連している^{3,4)}。急性・亜急性に意識障害や痙攣，幻覚などを呈する急性脳症の他に，小脳失調を呈する型，慢性の精神病・認知症などを呈する型などの臨床病型が報告されている⁵⁾。甲状腺機能との関連性は無く，抗甲状腺抗体の他に，抗 α -エノラーゼの N 末端部位 (NAE) 抗体が疾患特異的と報告されている。ステロイド治療に良好な反応を示す。

文献

- 1) 甲状腺疾患診断ガイドライン 2024
- 2) Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Oct;21(5):377-383. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. Samuels MH1.
- 3) L Brain, E H Jellinek, K Ball. Hashimoto's disease and encephalopathy. Lancet. 1966 Sep 3;2(7462):512-514.
- 4) 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.
- 5) Yoneda M, et al: Hashimoto's encephalopathy. In: Neuroimmunological Diseases(ed by Kusunoki S), 235-244, 2016.

検索日

2024 年 2 月 28 日

検索式

(認知症/TH or 認知症/TI) and (甲状腺機能低下症/TH or 甲状腺機能低下/TI) or (認知症/TH or 認知症/TI) and (橋本病/TH or 橋本病/TI)
(Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive

impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and (hypothyroidism/TH or hypothyroidism/TI) OR
(Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive
impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and (Hashimoto's disease/TH or Hashimoto's disease/TI)
OR (Dementia/TH or Dementia/TI or Cognition Disorders/TH or Cognition Disorders /TI or Cognitive
impairment/TH or Cognitive impairment/TI) and (hashimoto encephalopathy/TH or hashimoto
encephalopathy/TI)

BQ13-3

神経梅毒による認知機能低下の特徴は何か

ステートメント

神経梅毒では見当識障害、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。

解説・エビデンス

わが国の梅毒感染者は2011年以降増加しており³⁾、神経梅毒の統計統計解析はされていないが、神経梅毒の患者も増えつつあると推測される。神経梅毒は梅毒トレポネーマ（T.pallidum）による神経感染症であり、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。特に神経梅毒に特徴的な症状は無いため、認知症の鑑別として神経梅毒は常に考慮し、初診時のスクリーニングでは血液検査に含める必要がある。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）、および脳脊髄液検査（脳脊髄液中のTPHA、FTA-ABS）を行い診断する（表1）。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、進行例においては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/baidokukaikou_20230620.pdf

表 1

梅毒関連血清検査の解釈		
非トレポネーマ脂質抗体 (RPR 法・VDRL 法)	梅毒トレポネーマ抗体 (TPHA 法・FTA-ABS 法)	結果の解釈
+	+	活動性梅毒，陳旧性梅毒
+	－	生物学的偽陽性，まれに活動性梅毒初期 (再検査)
－	+	陳旧性梅毒，活動性梅毒初期
－	－	非梅毒，まれに活動性梅毒初期

文献

- 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
- 3) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/kekkaku-kansenshou/seikansenshou/syphilis.html

検索日

2024 年 3 月 18 日

検索式

("Neurosyphilis"[Mesh] OR ((neurosyphilis OR "general paresis" OR "progressive paralysis") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) and ("Dementia"[Mesh] OR (dementia[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB])))

("Neurosyphilis"[Mesh] OR ((neurosyphilis OR "general paresis" OR "progressive paralysis") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) 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])

BQ13-4

肝性脳症 hepatic encephalopathy (HE)による認知機能低下の特徴は何か

ステートメント

肝性脳症では注意力、情報処理能力、視覚情報処理能力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り、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り、発症すると考えられている^{1,2)}。

HE では自動車の運転などに関する視覚性情報処理機能が低下することがあり、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) の間を流動的に行き来すると考えられている³⁾ (図 1, 2)。重症度は、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 4 の 5 段階に分類される(表 1: West-Haven 基準)⁴⁾。急性発作性 HE は急性の錯乱状態を指し、消化管出血や便秘、感染などが誘因となる場合がある。脳 MRI では T1 強調画像で両側淡蒼球や中脳腹側の高信号が報告し⁵⁾、慢性肝炎の急性悪化時には拡散強調画像や 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⁾。

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、視覚運動協調※の障害を呈する³⁾。自動車事故の危険性などが著しく増大するとされ⁶⁾、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⁶⁾。

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などの運動症状まで呈するようになる。(687 文字)

図 1 (文献 3 より)

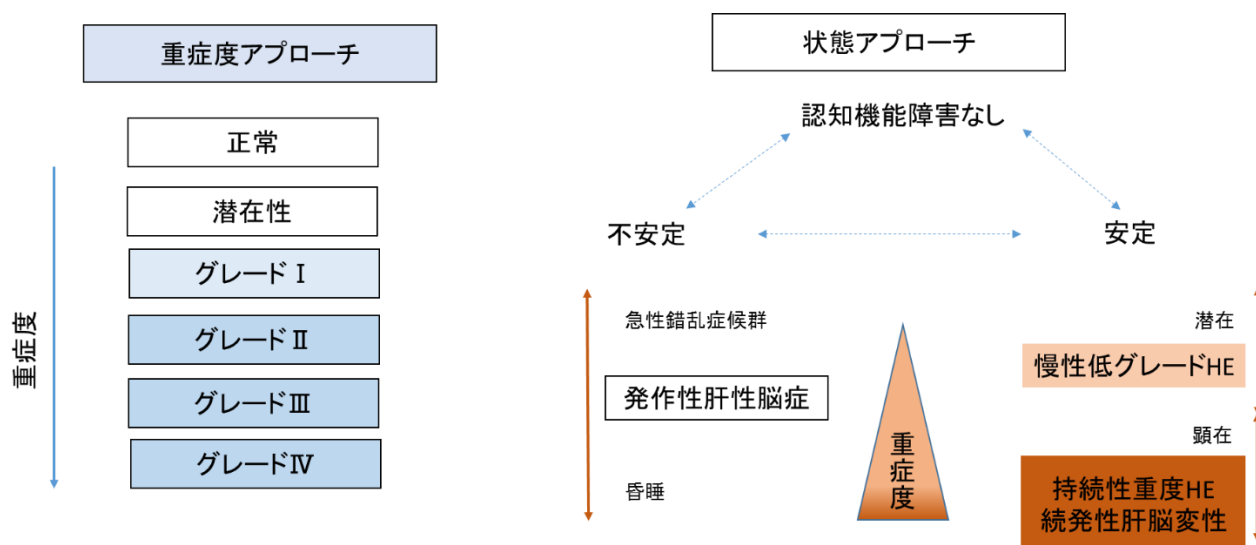


図 2 (文献 4 より)

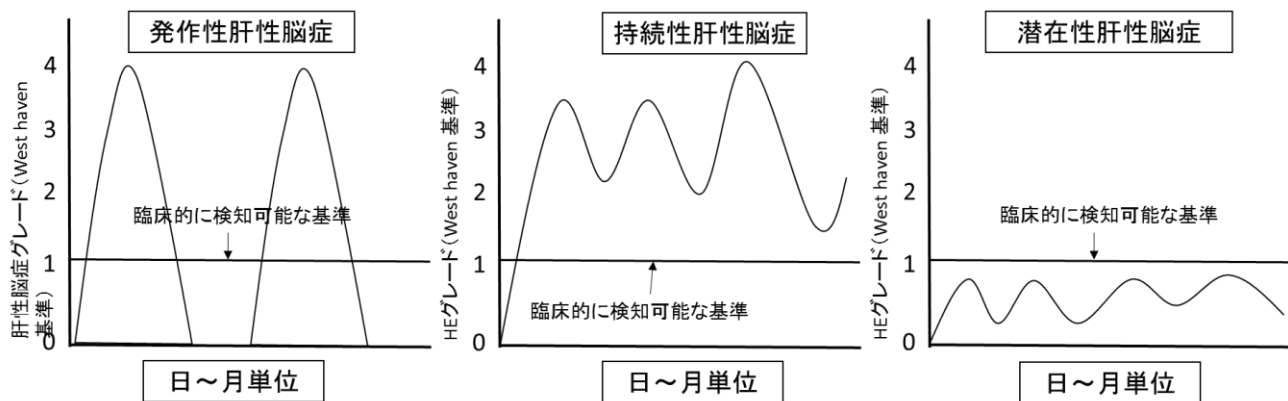


表 1 (文献 4 より)

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

文献

- 1) Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. Hepatol Int 12(Suppl 1),135-147. 2017
- 2) Ochoa-Sanchez R, Tamnanloo F, Rose CF. Hepatic Encephalopathy: From Metabolic to Neurodegenerative. Neurochem Res 46(10), 2612-2625, 2021
- 3) Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. J Hepatol 54(5), 1030-1040, 2011
- 4) Bajaj JS, Review. The modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 31(5), 2010
- 5) 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
- 6) Jasmohan S.Bajaj. Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy to Prevent Motor

Vehicle Accidents:A Cost-Effectiveness Analysis. Hepatology 55(4),1164-1171,2012

- 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

検索日

2024 年 3 月 18 日

検索式

((("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]))) and ("Dementia"[Mesh] OR (dementia[TI] AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))) or ("Cognition Disorders"[Mesh] OR (("cognition disorder*" OR "cognitive dysfunction") AND (inprocess[SB] OR publisher[SB]))))
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

BQ13-5

COVID-19 感染に伴う認知機能低下の特徴にはどのようなものがある

ステートメント

COVID-19 感染に関連した認知機能障害として、記憶、論理的思考、遂行機能、遂行速度、作業記憶、注意機能、学習、言語機能（流暢性）、知覚運動機能の障害が報告されている。これらの障害は COVID-19 感染が重症化するほど障害の程度は強くなり、障害されるドメインも増える傾向があるとされている。

解説・エビデンス

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2019 年 12 月に中国・武漢で原因不明の肺炎として報告されて以降、日本を含む全世界に感染が拡大した。現在、COVID-19 に罹患した患者の一部に様々な「罹患後症状」を認めることがわかっており、注意力、遂行機能、記憶、学習など多領域にわたる認知機能の障害を持続的にきたすことが多数報告されている^{1,2,3)}が、COVID-19 感染と認知症との関連についての知識はまだ不完全である⁴⁾。

COVID-19 感染に関連した認知機能障害の研究については、Long COVID の 1 症状としての後ろ向き観察研究が多くみられ、一部に認知機能のみに注目して「Post-COVID cognitive dysfunction (PCCD)」という名称を用いて報告しているものがある⁵⁾。観察期間は、半年から 1 年程度のものが多く、最長でも 36 ヶ月であり⁶⁾、長期的な脳への影響については今後の課題と考えられ、さらなるデータの収集や大規模かつ長期の観察研究の必要性も指摘されている。そこで、現時点での限られた範囲での認知機能低下の特徴に関する研究の概要を記載する。

COVID-19 感染後における、後遺症全般を表す用語として post-acute sequelae of COVID-19 (PASC)、post-COVID-19、long COVID などが使われており、また後遺症としての認知機能障害の PCCD などの用語が使われているが、その適応について、WHO では SARS-CoV-2 感染(probable 以上)、感染からおおよそ 3 ヶ月が経過した時点で、症状が少なくとも 2 ヶ月以上持続し、他の原因を除外することと報告されている⁷⁾。

評価方法として、認知機能検査を施行する方法と電話等を用いたアンケートによる調査が用いられている。評価バッテリーで比較的多く用いられているのは Montreal cognitive assessment (MoCA) のようであるが⁸⁾、認知機能検査については COVID-19 感染後の認知機能に適したバッテリーを解析した研究がされていないようで、各論文で用いられているバッテリーの COVID-19 感染関連認知機能障害における感度、特異度は不明とせざるを得ず、現時点で、どのバッテリーを用いるのが適切であるかを決めることは困難であると思われる。

COVID-19 感染後の認知機能障害の頻度は 12%から 69%と幅広く⁹⁻¹³⁾、その理由として、神経精神症状を呈している症例で多く訴えられるのは全身倦怠感、不安感、brain fog*であり、それらの症状により認知機能検査の結果が修飾されている可能性も考えられる⁷⁾。

COVID-19 感染後の認知機能障害として、ビジランス、記憶、論理的思考、遂行機能、遂行速度、作業記憶、注意機能、学習、言語機能（流暢性）、知覚運動機能の障害などが報告されており¹²⁻²⁰⁾、COVID-19 感染が重症化(入院治療が必要、あるいは ICU 管理となったなど)するほど認知機能障害の程度が強いと報告されているものがあり、障害されるドメインも増えると報告されているものもある^{9, 15, 21-23)}。それらの

論文において、種々の宿主側リスク因子が報告されている(BQ13-6 参照)。予後に関しては、長期観察研究において、徐々に認知機能が回復する傾向があるとされているものもある^{16, 24, 25)}。

MRI 画像との関連として、上前頭部、帯状回、皮質脊髄路、下縦束、内包、弓状束などに信号変化があると認知機能に影響が出やすいとの報告もある²¹⁾。また、左右の海馬傍回、あるいは両側眼窩前頭回と小脳における機能的結合性(functional connectivity)の低下が灰白質容積の減少や拡散テンソルの変化と関連し、灰白質容積の低下は認知機能障害と関連していたことも報告されている²²⁾。

また、COVID-19 感染急性期を含めた神経合併症に関する総説としてハンドブックが出版されている²⁶⁾。

*：患者自身の自覚として認知機能低下、頭がはっきりしない、集中力低下といった主観的な状態を示す用語とされている²⁶⁾。

文献

- 1) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント
- 2) Meina Quan, Xuechu Wang, Min Gong, et al. Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023 Jul 5:38:100836. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100836. eCollection 2023 Sep.
- 3) Valeria Conti, Graziamaria Corbi, Francesco Sabbatino, et al. Long COVID: Clinical Framing, Biomarkers, and Therapeutic Approaches. *J Pers Med*. 2023 Feb 15;13(2):334. doi: 10.3390/jpm13020334.
- 4) Gabriela Gonzalez Aleman, Hernan P. Zamponi, Leonardo Juarez - Aguaysol, et al. Olfactory dysfunction but not COVID - 19 severity predicts severity of cognitive sequelae following SARS - CoV - 2 infection in Amerindian older adults. *Alzheimer's & Dementia* 2022;18(Suppl 7). doi:10.1002/ALZ.066868Z.
- 5) Quan M, Wang X, Gong M, Wang Q, Li Y, Jia J: Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. *Lancet Reg Health West Pac* 38: 100836, 2023
- 6) Ellingjord-Dale M, Brunvoll SH, Søråas A: Prospective Memory Assessment before and after Covid-19. *New England Journal of Medicine* 390(9): 863-865, 2024
- 7) Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV: A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 22(4): e102-e107, 2022
- 8) Hadad R, Khoury J, Stanger C, Fisher T, Schneer S, Ben-Hayun R, et al.: Cognitive dysfunction following COVID-19 infection. *J Neurovirol* 28(3): 430-437, 2022
- 9) Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ: 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 8(5): 416-427, 2021
- 10) Guillén N, Pérez-Millan A, Falgàs N, Lledó-Ibáñez GM, Rami L, Sarto J, et al.: Cognitive profile, neuroimaging and fluid biomarkers in post-acute COVID-19 syndrome. *Sci Rep* 14(1): 12927, 2024
- 11) Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al.: Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 101: 93-135,

2022

- 12) Hampshire A, Azor A, Atchison C, Trender W, Hellyer PJ, Giunchiglia V, et al.: Cognition and Memory after Covid-19 in a Large Community Sample. *New England Journal of Medicine* 390(9): 806-818, 2024
- 13) Fanshawe JB, Sargent BF, Badenoch JB, Saini A, Watson CJ, Pokrovskaya A, et al.: Cognitive domains affected post-COVID-19; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*: e16181, 2024
- 14) Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al.: Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine* 39: 101044, 2021
- 15) Pihlaja RE, Kauhanen LS, Ollila HS, Tuulio-Henriksson AS, Koskinen SK, Tiainen M, et al.: Associations of subjective and objective cognitive functioning after COVID-19: A six-month follow-up of ICU, ward, and home-isolated patients. *Brain Behav Immun Health* 27: 100587, 2023
- 16) Zhao S, Shibata K, Hellyer PJ, Trender W, Manohar S, Hampshire A, et al.: Rapid vigilance and episodic memory decrements in COVID-19 survivors. *Brain Commun* 4(1): fcab295, 2022
- 17) Ariza M, Cano N, Segura B, Adan A, Bargalló N, Caldú X, et al.: Neuropsychological impairment in post-COVID condition individuals with and without cognitive complaints. *Frontiers in Aging Neuroscience* 14, 2022
- 18) Gonzalez-Fernandez E, Huang J: Cognitive Aspects of COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 23(9): 531-538, 2023
- 19) Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al.: Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 18(5): 1047-1066, 2022
- 20) Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al.: Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 4(10): e2130645, 2021
- 21) Andriuta D, Si-Ahmed C, Roussel M, Constans JM, Makki M, Aarabi A, et al.: Clinical and Imaging Determinants of Neurocognitive Disorders in Post-Acute COVID-19 Patients with Cognitive Complaints. *J Alzheimers Dis* 87(3): 1239-1250, 2022
- 22) Diez-Cirarda M, Yus M, Gomez-Ruiz N, Polidura C, Gil-Martinez L, Delgado-Alonso C, et al.: Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain* 146(5): 2142-2152, 2023
- 23) Cecchetti G, Agosta F, Canu E, Basaia S, Barbieri A, Cardamone R, et al.: Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J Neurol* 269(7): 3400-3412, 2022
- 24) Baseler HA, Aksoy M, Salawu A, Green A, Asghar AUR: The negative impact of COVID-19 on working memory revealed using a rapid online quiz. *PLoS One* 17(11): e0269353, 2022
- 25) Del Brutto OH, Rumbela DA, Recalde BY, Mera RM: Cognitive sequelae of long COVID may not be permanent: A prospective study. *Eur J Neurol* 29(4): 1218-1221, 2022
- 26) 下畑享良 編; COVID-19 神経ハンドブック. 中外医学社, 2022.

検索日

2024 年

検索式

((("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields] OR ("cognition disorders"[MeSH Terms] OR ("cognition"[All Fields] AND "disorders"[All Fields])) OR "cognition disorders"[All Fields]) OR ("cognitive dysfunction"[MeSH Terms] OR ("cognitive"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields])) OR "cognitive dysfunction"[All Fields]) OR ("cognitive dysfunction"[MeSH Terms] OR ("cognitive"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields])) OR "cognitive dysfunction"[All Fields] OR ("cognitive"[All Fields] AND "decline"[All Fields]) OR "cognitive decline"[All Fields])) AND ("post acute covid 19 syndrome"[MeSH Terms] OR ("Post-Acute"[All Fields] AND "COVID-19"[All Fields] AND "Syndrome"[All Fields]) OR "post acute covid 19 syndrome"[All Fields] OR "post acute covid 19 syndrome"[All Fields] OR ("post acute covid 19 syndrome"[MeSH Terms] OR ("Post-Acute"[All Fields] AND "COVID-19"[All Fields] AND "Syndrome"[All Fields]) OR "post acute covid 19 syndrome"[All Fields] OR "covid 19 syndrome post acute"[All Fields]) OR ("post acute covid 19 syndrome"[Title/Abstract] OR "post acute covid 19 syndromes"[Title/Abstract] OR "long haul covid"[Title/Abstract] OR "covid long haul"[Title/Abstract] OR "long haul covid"[Title/Abstract] OR ("Long-Haul"[All Fields] AND "COVIDs"[Title/Abstract]) OR "long haul covid 19"[Title/Abstract] OR "covid 19 long haul"[Title/Abstract] OR "long haul covid 19"[Title/Abstract] OR (("Long"[All Fields] AND "Haul"[All Fields]) AND "COVID-19s"[Title/Abstract]) OR "post acute sequelae of covid 19"[Title/Abstract] OR "covid 19 post acute sequelae"[Title/Abstract] OR "post acute sequelae of covid 19"[Title/Abstract] OR "post acute sequelae of sars cov 2 infection"[Title/Abstract] OR "post acute sequelae of sars cov 2 infection"[Title/Abstract] OR "post covid conditions"[Title/Abstract] OR "post covid conditions"[Title/Abstract] OR "post covid condition"[Title/Abstract] OR "long covid"[Title/Abstract] OR "pasc post acute sequelae of covid 19"[Title/Abstract] OR "pasc post acute sequelae of covid 19"[Title/Abstract] OR "post acute covid 19 syndrome"[Title/Abstract] OR "after covid"[Title/Abstract] OR "Post-COVID"[Title/Abstract] OR "following covid"[Title/Abstract] OR "long covid"[Title/Abstract]) OR (("mental fatigue"[MeSH Terms] OR ("mental"[All Fields] AND "fatigue"[All Fields]) OR "mental fatigue"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "fog"[All Fields]) OR "brain fog"[All Fields]) AND ("COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-19"[All Fields] OR "covid19"[All Fields])))) AND ((2015/5/1:2023/12/31[pdat]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))
(((((((認知症/TH or 認知症/AL)) or ((認知障害/TH or 認知障害/AL)) or ((認知機能低下/TH or 認知機能低下/AL))) and (((COVID-19 後遺症/TH or COVID-19 後遺症/AL)) or ((精神的疲労/TH or ブレインフォグ/AL)) or ((COVID-19 後遺症/TH or long-COVID/AL))) or (((COVID-19/TH or COVID-19/AL)) and (((後遺症/TH or 後遺症/AL)) or (後遺障害/AL)))))) and (DT=2015:2023 and PT=会議録除く)))

BQ13-6

COVID-19 感染後の認知症発症のリスクにはどのようなものがあるか

ステートメント

COVID-19 感染後の認知機能障害のリスクには、ウイルス側の要因として初期型 SARS-CoV-2 があり、宿主側の要因として、入院や集中治療を要する場合、高齢者、嗅覚障害の長期間の持続、血管障害、環境因子、男性、教育歴、神経・精神疾患症例などが挙げられている。検査所見として、フィブリノゲン、D ダイマー、TNF- α 、MRI 異常などがある。

解説・エビデンス

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2019 年 12 月に中国・武漢で原因不明の肺炎として報告されて以降、日本を含む全世界に感染が拡大した。現在、COVID-19 に罹患した患者の一部に様々な「罹患後症状」を認めることがわかっており、注意力、遂行機能、記憶、学習など多領域にわたる認知機能の障害を持続的にきたすことが多数報告されている^{1,2,3)}が、COVID-19 感染と認知症との関連についての知識はまだ不完全である⁴⁾。

COVID-19 感染後の認知症の危険因子としては、ウイルス側の要因として SARS-CoV-2 初期型(B.1.1.7 株)であることが報告されており⁵⁾、宿主側の要因として、入院や集中治療を要する場合、高齢者、味覚・嗅覚障害の長期間の持続、血管障害、環境因子、男性、教育歴、神経・精神疾患症例などが報告されており(BQ-13-5 参照)、さらには肥満、心血管疾患、高血圧、糖尿病などの危険因子や社会的孤立などの環境因子は COVID-19 の危険因子でもあり、罹患後症状としての認知症や BPSD の発症または悪化につながる可能性があることも報告されている⁶⁾。発症 6 ヶ月後の認知機能障害のハザード比は 1.36、発症 12 か月後における認知機能障害のハザード比は 1.77、Alzheimer 病は 2.03 と報告された^{2,7,8,9,10)}。中国武漢での報告では発症 12 か月後の認知症の有病率が 12.4%であり、60 歳以上の入院患者や重症症例ではリスクが上昇していた^{10,11,12)}。アルゼンチンの研究では 3 ヶ月以上嗅覚障害が持続する場合、認知機能障害は約 1.5 倍増加した。さらに、COVID-19 後の死亡率は認知症群で非認知症群より高かった(オッズ比=3.05)との報告もある¹³⁾。

COVID-19 患者では活発な神経炎症、ミトコンドリア機能障害、ミクログリアの活性化が確認されており、これらの因子が認知機能障害を引き起こす潜在的なメカニズムである可能性が示唆されている¹⁴⁾。COVID-19 感染後の認知機能障害に関連した臨床検査の因子として、入院中のフィブリノゲン、D ダイマー、さらに TNF- α などが報告されている^{9,15)}。ただし、COVID-19 罹患後症状についてはまだ十分な把握ができておらず、否定的な報告もある。

予防に関して、COVID-19 感染後のワクチン接種と脳萎縮・認知機能障害との関連性を否定する報告と¹⁶⁾、改善するという報告がある¹⁷⁾。

文献

- 1) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント
- 2) Meina Quan, Xuechu Wang, Min Gong, et al. Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. Lancet Reg Health West Pac. 2023 Jul

5:38:100836. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100836. eCollection 2023 Sep.

- 3) Valeria Conti, Graziamaria Corbi, Francesco Sabbatino, et al. Long COVID: Clinical Framing, Biomarkers, and Therapeutic Approaches. *J Pers Med*. 2023 Feb 15;13(2):334. doi: 10.3390/jpm13020334.
- 4) Gabriela Gonzalez Aleman, Hernan P. Zamponi, Leonardo Juarez - Aguaysol, et al. Olfactory dysfunction but not COVID - 19 severity predicts severity of cognitive sequelae following SARS - CoV - 2 infection in Amerindian older adults. *Alzheimer's & Dementia* 2022;18(Suppl 7). doi:10.1002/ALZ.066868Z.
- 5) Hampshire A, Azor A, Atchison C, Trender W, Hellyer PJ, Giunchiglia V, et al. Cognition and Memory after Covid-19 in a Large Community Sample. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(9):806-18.
- 6) C. Chen, S. Liu, J. Gan, et al. The impact of the COVID-19 pandemic and lockdown on mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in China: a 1-year follow-up study. *Front Psychiatry*, 12 (2021), Article 711658
- 7) Maxime Taquet, Rebecca Sillett, Lena Zhu, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry*. 2022 Oct;9(10):815-827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7. Epub 2022 Aug 17.
- 8) Vos T, Hanson SW, Abbafati C, et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA* 2022;328:1604-1615.
- 9) Beghi E, Moro E, Davidescu EI, et al. Comparative features and outcomes of major neurological complications of COVID-19. *Eur J Neurol* 2023;30:413-433.
- 10) Blomberg B, Mohn KGI, Brokstad KA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* 2021;27:1607-1613.
- 11) Y.H. Liu, Y. Chen, Q.H. Wang, et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China A Longitudinal Cohort Study *JAMA Neurol*. 2022;79(5):509-517.
- 12) F. Ceban, S. Ling, L.M.W. Lui, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, 101 (2022), pp. 93-135
- 13) Sheng-Min Wang, See Hyun Park, Nak-Young Kim, et al. Association between Dementia and Clinical Outcome after COVID-19: A Nationwide Cohort Study with Propensity Score Matched Control in South Korea. *Psychiatry Investig*. 2021 Jun;18(6):523-529. doi: 10.30773/pi.2021.0064. Epub 2021 Jun 24.
- 14) Zhitao Li, Zhen Zhang, Zhuoya Zhang, et al. Cognitive impairment after long COVID-19: current evidence and perspectives. *Front Neurol*. 2023 Jul 31;14:1239182. doi: 10.3389/fneur.2023.1239182. eCollection 2023.
- 15) He D, Yuan M, Dang W, Bai L, Yang R, Wang J, et al. Long term neuropsychiatric consequences in COVID-19 survivors: Cognitive impairment and inflammatory underpinnings fifteen months after

discharge. Asian J Psychiatr. 2023;80:103409.

- 16) Diez-Cirarda M, Yus M, Gomez-Ruiz N, Polidura C, Gil-Martinez L, Delgado-Alonso C, et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. Brain. 2023;146(5):2142-52.
- 17) Strain WD, Sherwood O, Banerjee A, Van der Togt V, Hishmeh L, Rossman J. The Impact of COVID Vaccination on Symptoms of Long COVID: An International Survey of People with Lived Experience of Long COVID. Vaccines (Basel). 2022;10(5).

検索日

2024 年

検索式

(COVID/TH or COVID/TI or PASC/TH or PASC/TI or Long/AL and COVID/TH or Long/AL and COVID/TI) and (認知症/TH or 認知症/TI or 認知機能/TH or 認知機能/TI)
(post COVID/TH or post COVID/TI or PASC/TH or PASC/TI or Long COVID/TH or Long COVID/TI) and (Dementia/TH or Dementia/TI or cognitive/TH or cognitive/TI)

■■■CQ3B-1■■■

認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法
は推奨されるか

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ3B-1
CQ：	認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法は推奨されるか
データベース：	PubMed
日付：	2024/2/7
検索者：	大谷裕

[illegible]

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ3B-1
CQ：	認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法は推奨されるか
データベース：	Cochrane
日付：	2024/2/9
検索者：	大谷裕

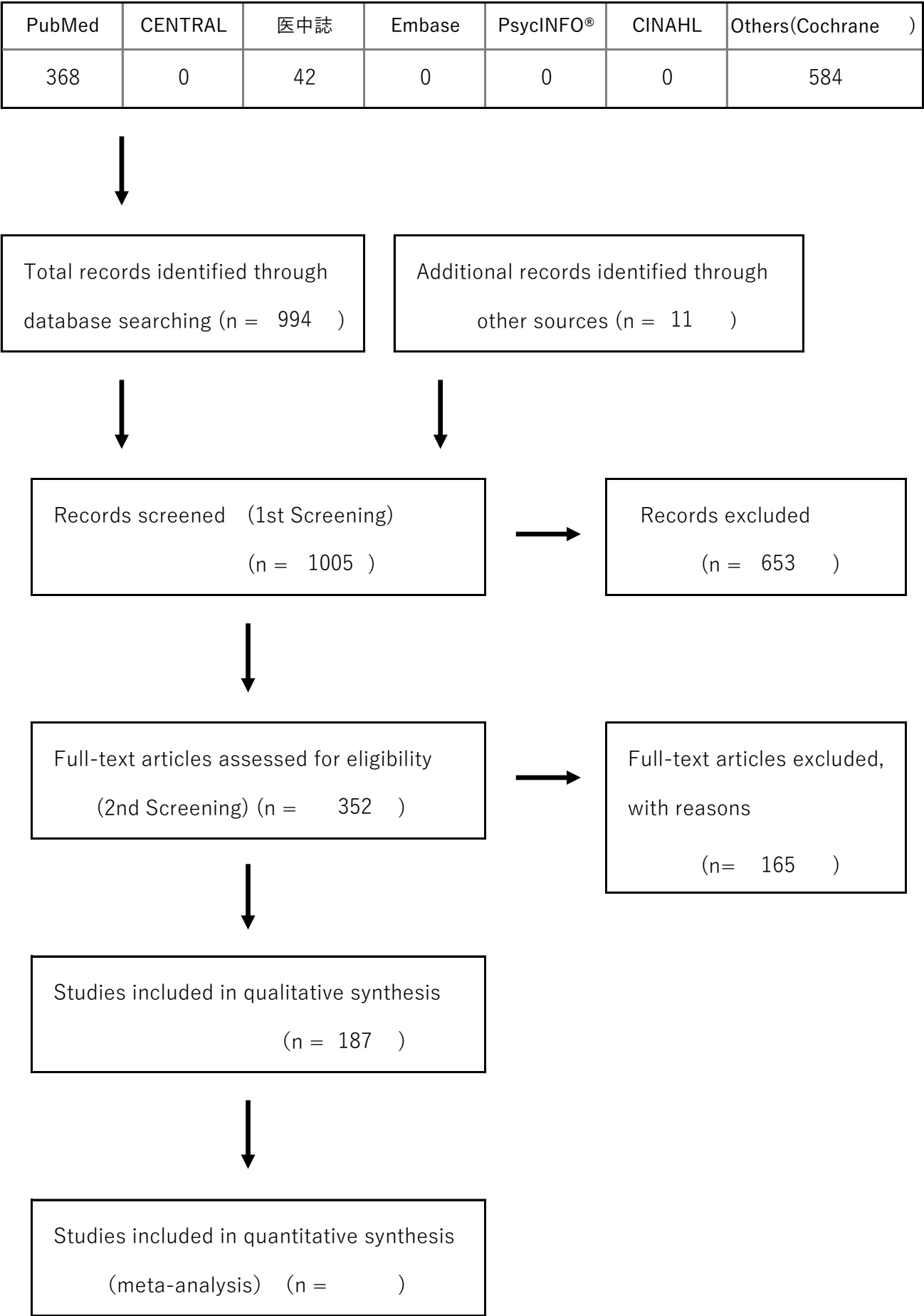
[illegible]

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ3B-1
CQ：	認知症の行動・心理症状（BPSD）に非薬物療法は推奨されるか
データベース：	医中誌
日付：	2024/2/7
検索者：	大谷裕

#	検索式	文献数
#1	(認知症/TH or 認知症/AL)	139,681
#2	(Alzheimer病/TH or アルツハイマー型認知症/AL)	39,838
#3	(Alzheimer病/TH or アルツハイマー病/AL)	41,139
#4	#1 or #2 or #3	140,543
#5	(行動心理学的症候/TH or BPSD/AL)	8,042
#6	TH or 意欲低下/AL)) or ((睡眠-覚醒障害/TH or 睡眠障害/	245,266
#7	#5 or #6	251,667
#8	#4 and #7	16,721
#9	(治療/TH or 治療/AL)	5,312,334
#10	#8 and #9	11,009
#11	(薬物療法/TH or 薬物療法/AL)	1,683,964
#12	SH=薬物療法	1,373,472
#13	#11 or #12	1,683,964
#14	#10 not #13	6,376
#15	体操/AL) or (運動療法/TH or 運動療法/AL) or (演劇/TH o	728,458
#16	非薬物療法/TA	2,914
#17	#15 or #16	730,488
#18	#8 and #17	3,521
#19	#14 or #18	7,555
#20	D=メタアナリシス,ランダム化比較試験,診療ガイドライン	32,690
#21	(システマティックレビュー/TH)	5,501
#22	#25 or #26	36,306
#23	#19 and #22	62
#24	#23 and (DT=2015:2023 PT=会議録除く CK=ヒト)	42

【SR-2 文献検索フローチャート】



判断の要約（幻覚妄想）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

判断の要約（焦燥性興奮）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

判断の要約（抑うつ）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

判断の要約（不安）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

判断の要約（アパシー）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

■■■CQ3B-2■■■

認知症の行動・心理症状（BPSD）に薬物療法は
推奨されるか

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ3B-2
CQ：	認知症の行動・心理症状（BPSD）に薬物療法は推奨されるか
データベース：	Cochrane
日付：	2024/2/9
検索者：	大谷裕

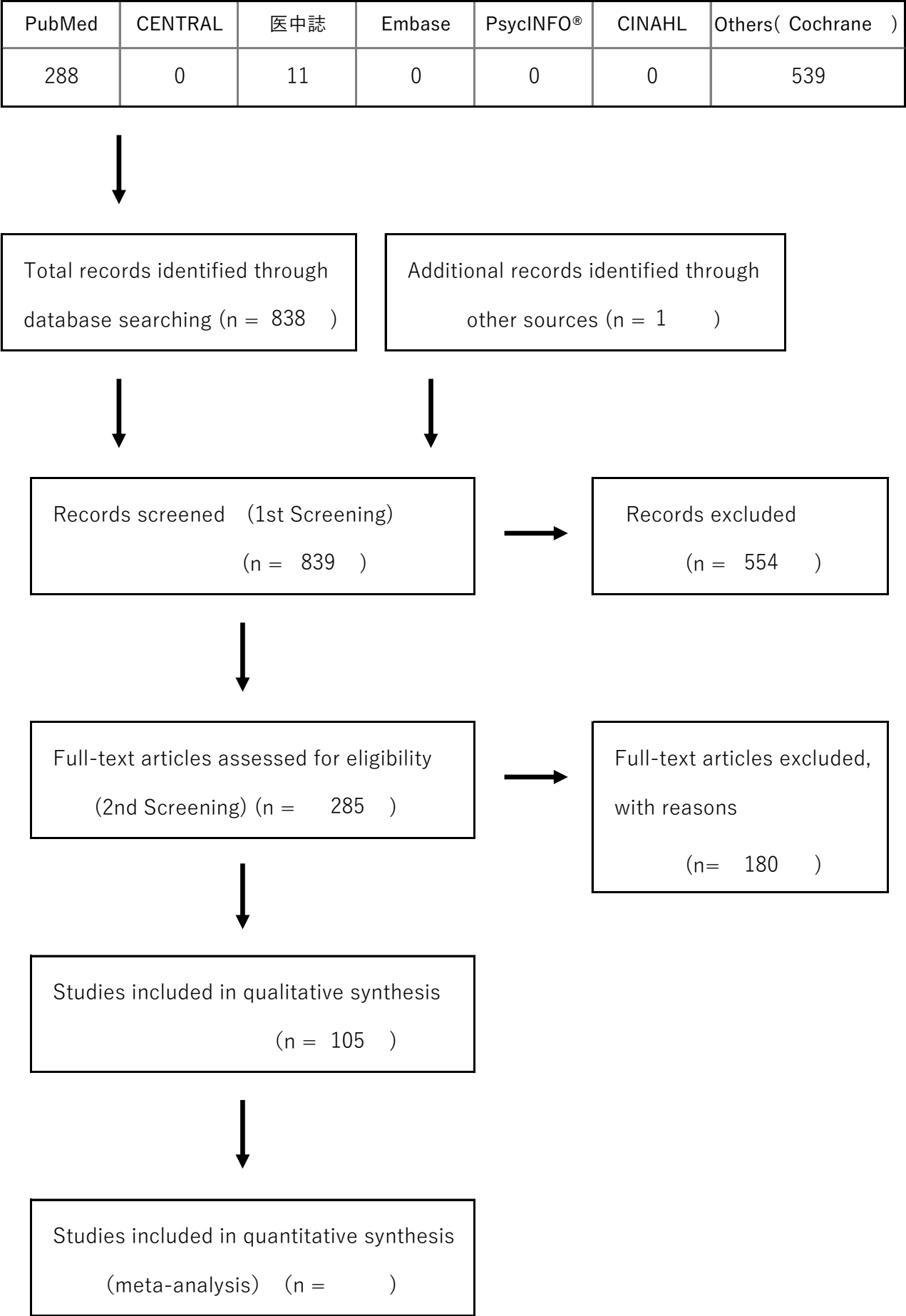
[illegible]

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ3B-2
CQ：	認知症の行動・心理症状（BPSD）に薬物療法は推奨されるか
データベース：	PubMed
日付：	2024/2/7
検索者：	大谷裕

[illegible]

【SR-2 文献検索フローチャート】



判断の要約（幻覚・妄想）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

判断の要約（焦燥性興奮）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

判断の要約（抑うつ・不安）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

判断の要約（アパシー）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

判断の要約（睡眠障害）

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

■■■CQ4A-1■■■

多因子介入は認知症の進行を修飾するか

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ4A-1
CQ：	多因子介入は認知症の進行を修飾するか
データベース：	PubMed
日付：	長岡
検索者：	2024/2/3

[illegible]

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ4A-1
CQ：	多因子介入は認知症の進行を修飾するか
データベース：	Cochrane
日付：	2024/2/6
検索者：	長岡

[illegible]

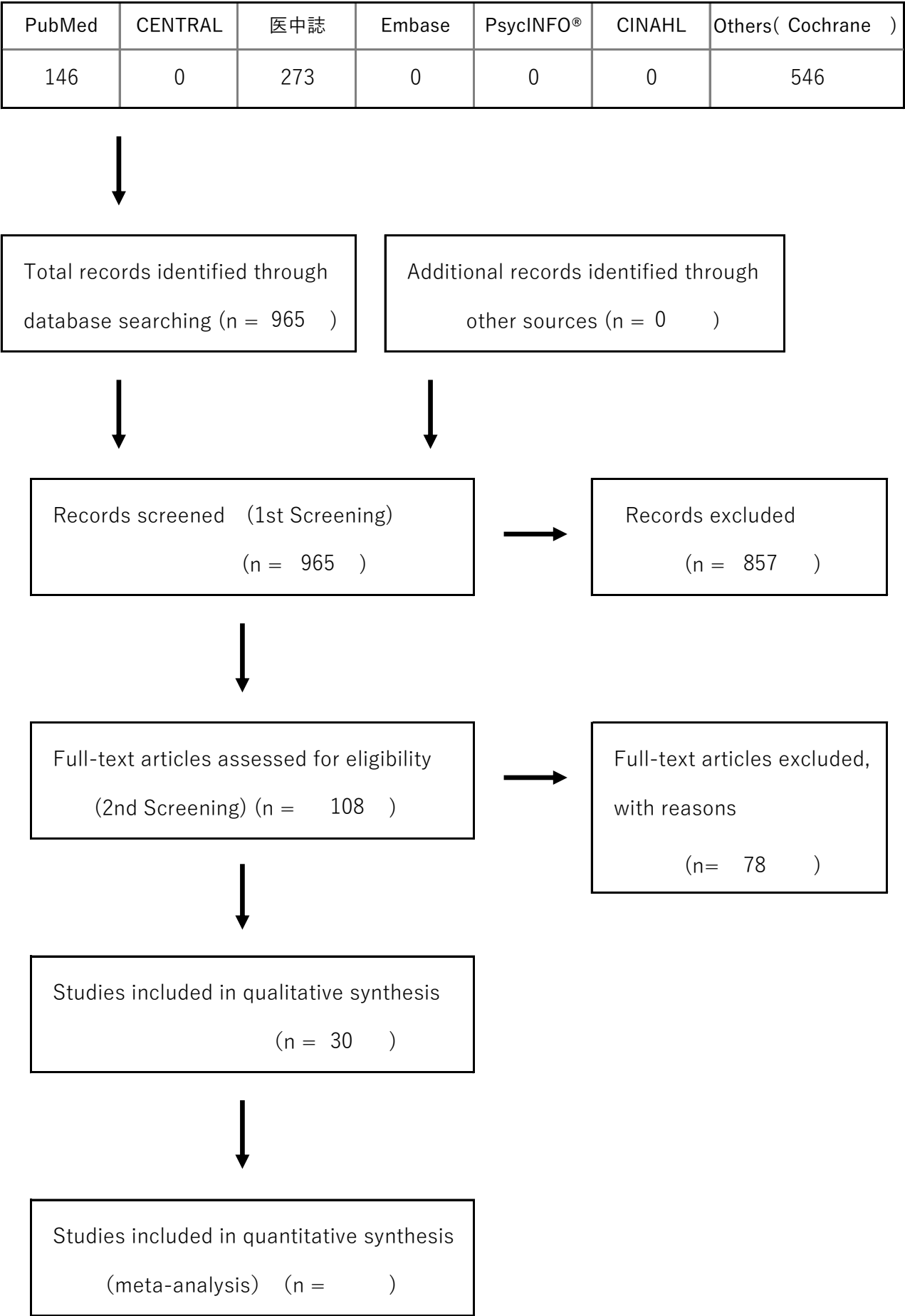
[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ4A-1
CQ：	多因子介入は認知症の進行を修飾するか
データベース：	医中誌
日付：	長岡
検索者：	2024/2/2

#	検索式	文献数
#1	(認知症/TH or 認知症/TA)	134,233
#2	多因子介入/AL	79
#3	多重介入/AL	1
#4	多領域介入/AL	0
#5	多領域ライフスタイル介入/AL	0
#6	多領域生活習慣介入/AL	0
#7	マルチドメイン介入/AL	5
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	84
#9	(運動療法/TH or 運動療法/AL)	93,557
#10	(身体運動/TH or 身体運動/AL)	73,635
#11	(レジスタンストレーニング/TH or レジスタンストレーニング/AL)	15,143
#12	(運動活性/TH or 運動活性/AL)	87,342
#13	#9 or #10 or #11 or #12	155,255
#14	(食事療法/TH or 食事療法/AL)	72,921
#15	(栄養指導/TH or 栄養指導/AL)	30,389
#16	(栄養管理/TH or 栄養管理/AL)	133,260
#17	(栄養指導/TH or 栄養指導/AL)	30,389
#18	(食行動/TH or 食行動/AL)	69,810
#19	#14 or #15 or #16 or #17 or #18	232,759
#20	#13 and #19	15,078
#21	#8 or #20	15,140
#22	#1 and #21	460
#23	(#22) and (DT=2015:2023)	313
#24	(#23) and (PT=会議録除く)	273

【SR-2 文献検索フローチャート】



判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

■■■CQ4B-1■■■

軽度認知障害に対し、介入（薬物・非薬物療法、危険
因子の低減）は効果的か

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ4B-1
CQ：	軽度認知障害に対し、介入（薬物・非薬物療法、危険因子の低減）は効果的か
データベース：	PubMed
日付：	2024/2/7
検索者：	長岡

[illegible]

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ4B-1
CQ：	軽度認知障害に対し、介入（薬物・非薬物療法、危険因子の低減）は効果的か
データベース：	Cochrane
日付：	2024/2/7
検索者：	長岡

[illegible]

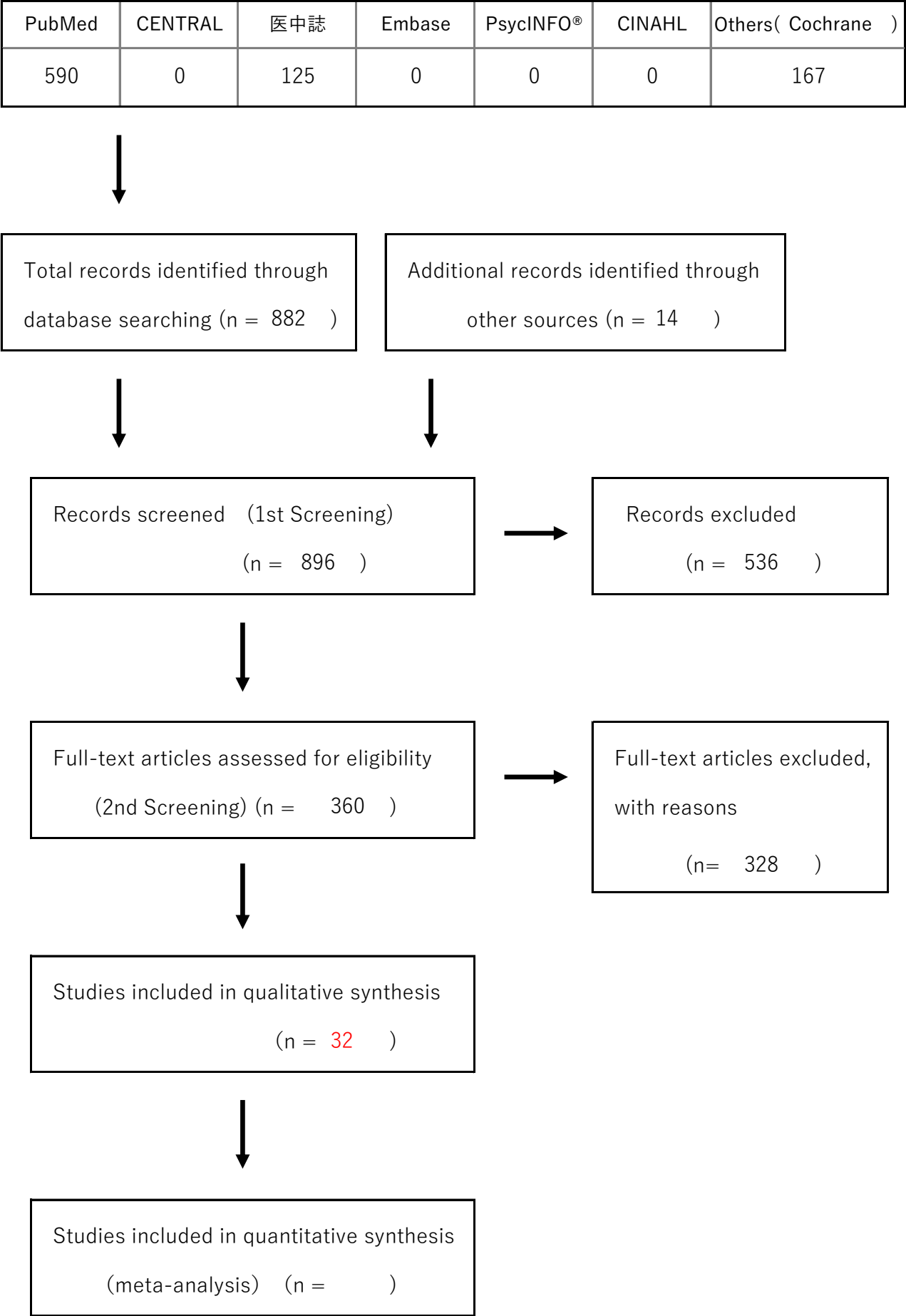
[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ4B-1
CQ：	軽度認知障害に対し、介入（薬物・非薬物療法、危険因子の低減）は効果的か
データベース：	医中誌
日付：	2024/2/7
検索者：	長岡

[illegible]

【SR-2 文献検索フローチャート】



判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

■■■CQ6-1■■■

抗アミロイド抗体薬はどのような患者に有効か

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ6-1
CQ：	Alzheimer病、Alzheimer型認知症、認知症、軽度認知障害（MCI）では抗ア
データベース：	Cochrane、PubMed、医中誌
日付：	2024年3月15日（Cochrane）
検索者：	長岡

Cochrane

[illegible]

PubMed

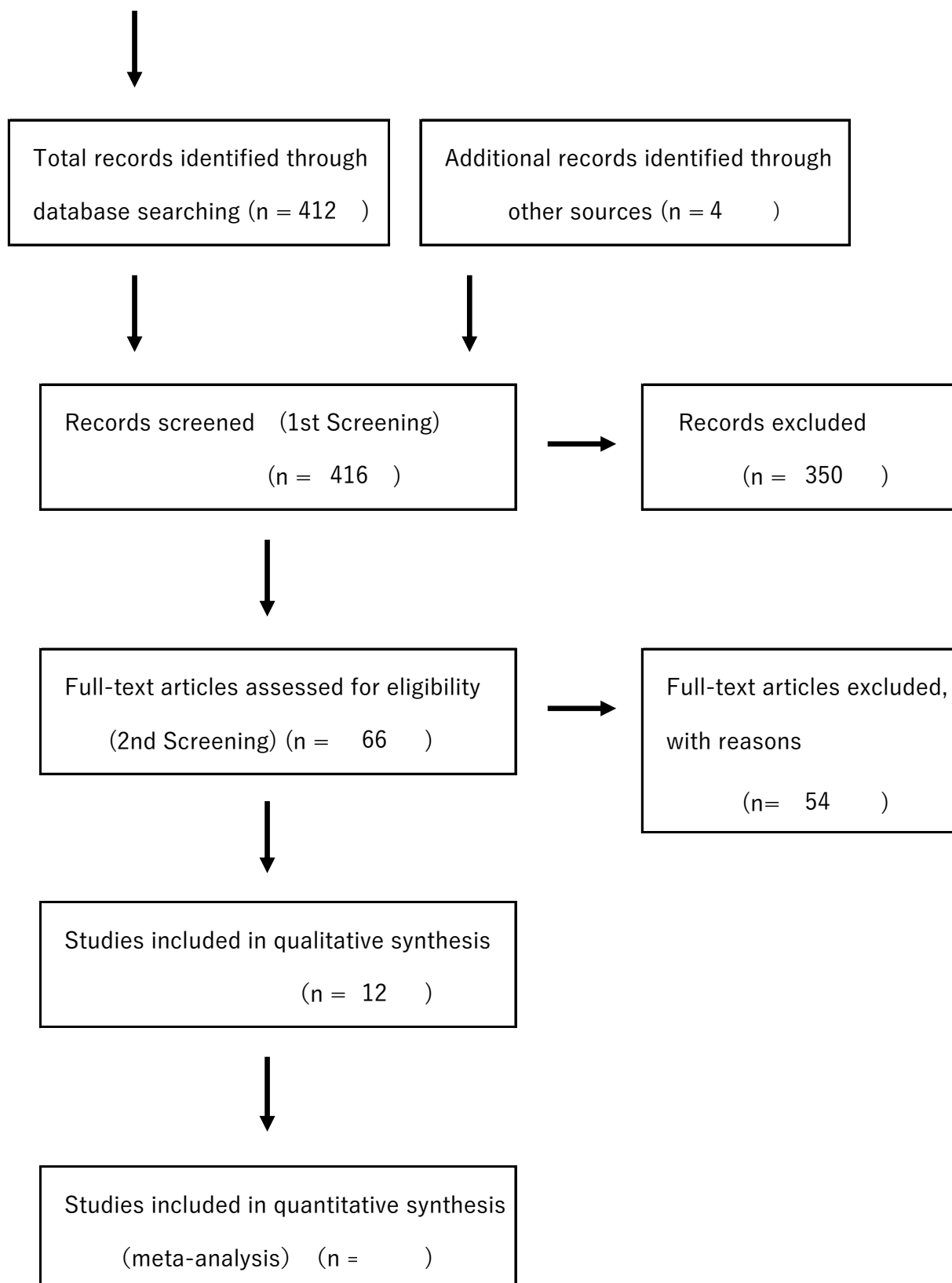
[illegible]

矢中誌

[illegible]

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(Cochrane)
77		230				105



判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

■■■CQ7-1■■■

Lewy 小体型認知症(DLB)のパーキンソニズムの治療は
どうか

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ7-1
CQ：	Lewy小体型認知症のパーキンソニズムに薬物療法は推奨されるか
データベース：	Cochrane、PubMed、医中誌
日付：	2024年4月20日
検索者：	柴田

Cochrane

[illegible]

PubMed

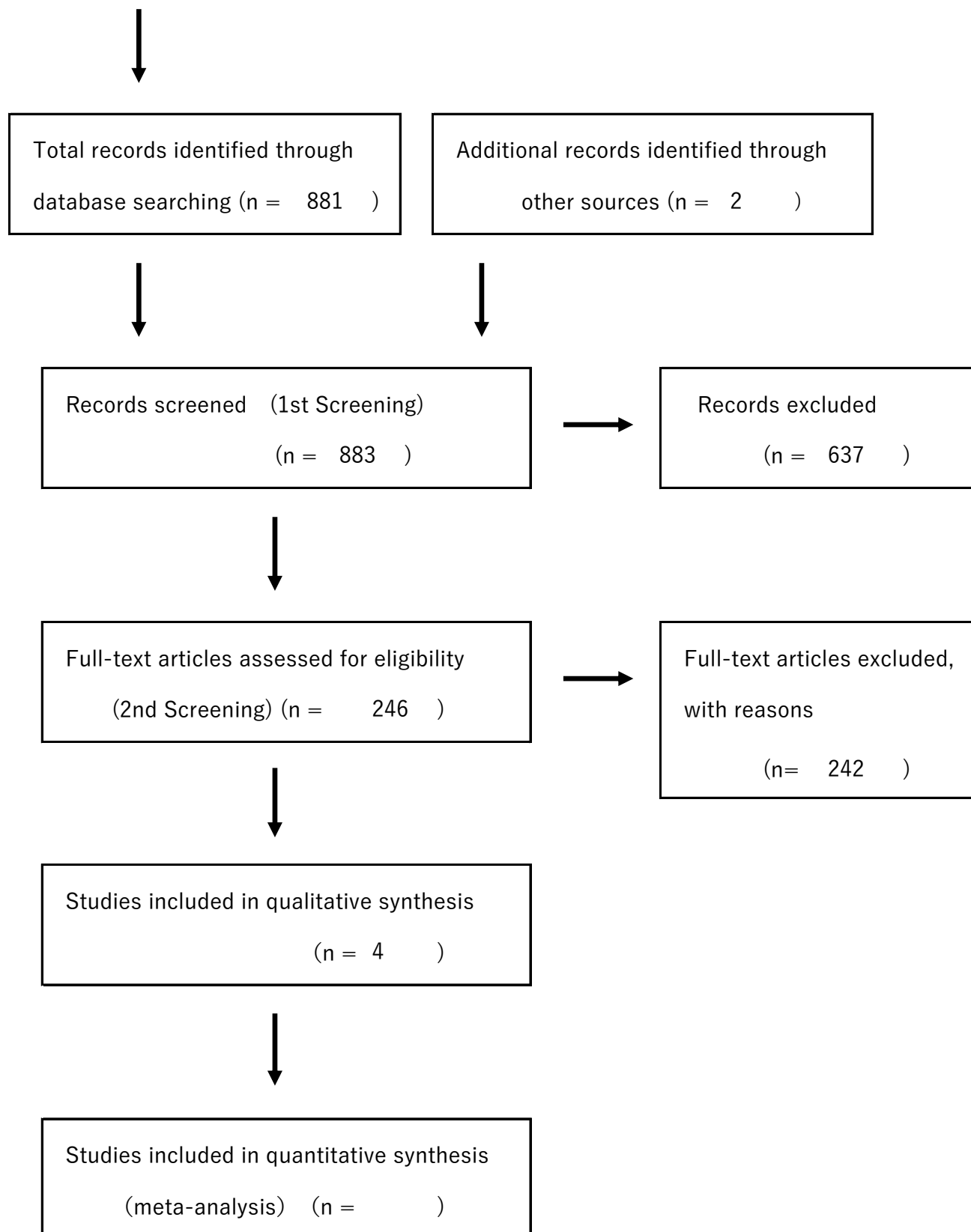
[illegible]

志中矢

[illegible]

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(cochrane)
293		351				237



判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばら つきあり	重要な不確実 性またはばら つきの可能性 あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確実 性またはばら つきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の費 用対効果がお そらくよい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用対 効果がおそら くよい	介入の費用対 効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

■■■CQ10-1■■■

血管性認知症（VaD）に対し、抗認知症薬を処方すべきか

[目次に戻る](#)

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	CQ10-1
CQ：	血管性認知症（VaD）に対し、抗認知症薬の投与は推奨されるか
データベース：	Cochrane、PubMed、医中誌
日付：	Cochrane 2024年3月15日
検索者：	大谷

Cochrane

[illegible]

PubMed

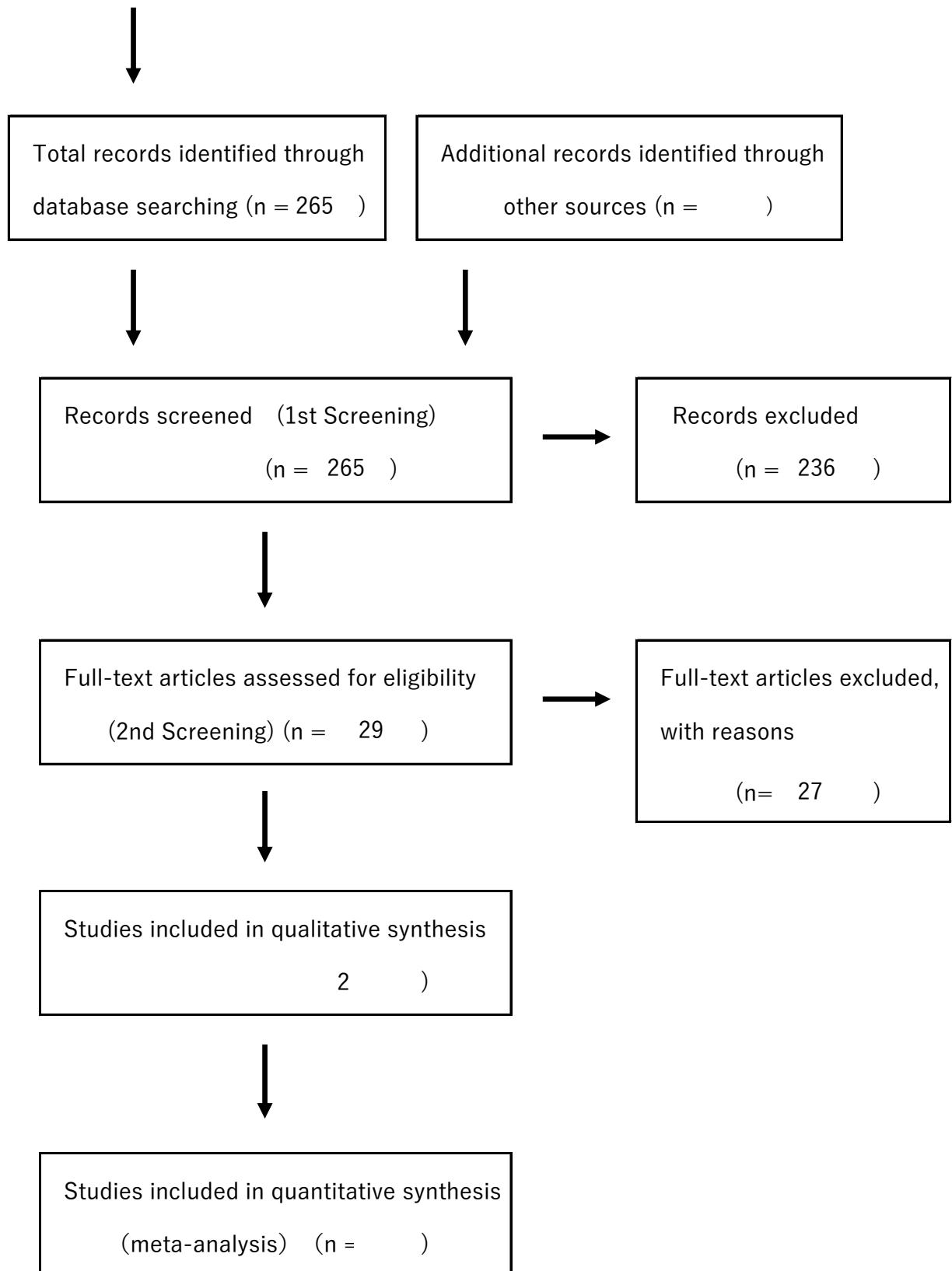
[illegible]

矢中誌

[illegible]

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(cochrane)
48		143				74



判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない