認知症の診断と治療：日常診療のコツ

大八木 保政

Key words 認知症, 治療薬, BPSD, 糖尿病, 予防

はじめに

近年、高齢者の増加と共に認知症患者が増加している。我が国の65歳以上の人口は2018年9月15日時点で3,557万人（28.1%）、うち80歳以上は1,104万人、90歳以上も200万人を超えている。2012年の認知症患者数は推定462万人とされ、2025年には700万人以上、最大1,000万人に及ぶと危惧されている。かかりつけ医の主力である内科医には、認知症の早期診断、適切な診療や介護・福祉との連携、患者や家族の生活指導が求められる。早期診断が重要なのは、現在の認知症薬は進行を遅らせることが目的であるため、また、早期に介護職と連携することで自宅での生活維持を支援するためである。高齢者において認知障害を来す原因は、薬剤の副作用やせん妄、種々の神経変性疾患や精神疾患等さまざまであり、一般に発症早期ほど確定診断が困難である。現在、多数の病院に「もの忘れ外来」があり、全国各地に認知症疾患医療センターや初期集中支援チームも設置され

ており、認知症診療の後方支援環境は整ってきている。本稿においては、内科医の日常診療における認知症の診断、治療ならびに予防の指導等のポイントについて解説する。

1. 認知症の早期発見と診断

「認知症」は、進行性に認知機能が低下する疾患の総称であり、その原因疾患は多様である。日常診療においては、まずは薬剤の副作用、せん妄、抑うつ症、正常圧水頭症ならびに甲状腺機能低下症等、適切な対応により「治せる認知症」を見逃さないことが重要である。高齢者では、多数の薬剤を整理・減量するだけで認知機能や意欲が回復することがしばしばみられる。高齢者認知症の60～70%はAlzheimer型認知症（Alzheimer's disease：AD）とされるが、前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia：FTD）、Lewy小体型認知症（dementia with Lewy bodies：DLB）ならびに血管性認知症（vascular dementia：VaD）と合わせ、4大認知症と称され

愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学講座

Programs for Continuing Medical Education：A session；5. Diagnosis and treatment of dementia：Knack in daily clinical consultation.
Yasumasa Ohyagi：Department of Neurology and Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, Ehime University, Japan.

ている。それぞれの特徴的な初期症状は、記憶・見当識障害（AD）、行動異常・人格変化（FTD）、幻視・パーキンソニズム（DLB）、歩行障害・意欲低下（VaD）等である。どのタイプも初期に抑うつ症を来すことも多いため、高齢者の抑うつ症では、まず背景に認知症が存在する可能性を考慮すべきである。また、高齢者で抑うつ症と診断されて精神安定薬、抗うつ薬ならびに睡眠導入薬等が安易に使われている場合、薬剤性せん妄や認知症が修飾されている可能性等にも注意すべきである。

AD初期症状の「もの忘れ」としては、同じことを何度も聞く・言う、探し物・なくし物が増える、知人の名前が出てこない等の症状が挙げられるが、半年～1年の比較的短期間でそのような症状の明らかな悪化傾向がみられるかが加齢性健忘症との鑑別ポイントの1つである。また、もの忘れ症状に加え、①日付の認識が不正確である・道に迷う、②金銭や薬剤の管理が不正確、③易怒性や意欲低下、④もの盗られ妄想等の特徴的な異常徴候の聴取が重要である。

初診時の診断手順として、①症状に関する問診及び家族・同居者等からの生活状況に関する客観的情報の聴取、②改訂長谷川式簡易知能評価スケール（Revised Hasegawa's Dementia Scale：HDS-R）やミニメンタルテスト（Mini-Mental State Examination：MMSE）等のスクリーニング的な認知テストや時計描画・図形描画等、③Parkinson病的な錐体外路症状や歩容異常・易転倒性等の観察（DLBや正常圧水頭症等の鑑別）、④頭部の画像検査（CT（computed tomography）やMRI（magnetic resonance imaging））等を行い、総合的に臨床診断を行う。認知機能検査においては、総得点だけではなく、①日付の見当識、②言語の遅延再生、③図形描画等の認知症で失点しやすい下位項目に注意する。

AD、FTD、DLBならびにVaDは、それぞれ臨床診断基準が提唱されているが、臨床的には非典型的な症例も多く、CT・MRIや脳血流シンチグ

ラフィー（SPECT（single photon emission computed tomography））等の画像検査、DLBの場合はダットスキャンやMIBG（metaiodobenzylguanidine）心筋シンチグラフィー等、さらに必要に応じて、髄液バイオマーカー（リン酸化タウ蛋白は現在ADに保険適用）やアミロイドイメージング等も含め、総合的に診断を決定する。特に認知症の前段階である軽度認知障害（mild cognitive impairment：MCI）や認知症早期では、診断確定がしばしば困難であり、判断困難な場合は、患者本人や家族と相談して半年程度は経過観察を行い、認知機能や生活能力を再評価すること等も現実的である。

2. Alzheimer型認知症の治療

現在、ADに対して保険適用されている薬剤は4種類ある。ドネペジル、ガランタミンならびにリバスチグミンの3種類はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（acetylcholinesterase inhibitor：AChEI）であり、メマンチンのみはグルタミン酸のNMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体拮抗薬である。いずれも認知症を改善するものではなく、進行を遅らせることが主作用の薬剤である。AChEIはAD脳内で減少しているアセチルコリン系を賦活し、無為・無関心（アパシー）や意欲低下、集中力低下等を改善することが多い。また、DLBの幻視・妄想症状等にもしばしば有効であり、ドネペジル（アリセプト®）はDLBに対しても保険適用されている。メマンチンは、一般にADの不穏・興奮・易怒性等に対して抑制作用があり、薬理作用の違いから、AChEIと併用が可能である。「認知症疾患診療ガイドライン2017」（日本神経学会、2017年）における病期別の治療薬選択のアルゴリズムを図1に示す。

認知症患者では、しばしば幻覚・妄想・行動異常がみられ、日常診療においては認知機能障害以上に問題となることがあり、「認知症に伴う行動心理症状（behavioral and psychological

図1 AD病期別の治療薬選択のアルゴリズム

(「認知症疾患診療ガイドライン2017」より一部改変)

軽度では、AChEIの3剤から択一。3剤は基本的に同等レベルであるが、特性や剤型によって選択する。半年程度使用しても認知症が悪化傾向であれば、他のAChEIへの切り替えも検討する。中等度では、アパシーが目立つタイプはAChEIから、不穏・興奮・易怒性が目立つタイプはメマンチンから開始し、必要に応じて併用を検討する。高度では、保険適用上は、ドネペジル10 mg/日及びメマンチン20 mg/日の併用が最高用量となっている。

symptoms of dementia : BPSD)」と称されている。特に幻視・幻聴・妄想等の心理症状に対しては、抑肝散、クエチアピン、リスペリドン等の向精神薬を適宜追加投与することがあるが、原則的には向精神薬の使用は最小限・短期間に留める。BPSDに対する非薬物的対応については次項で述べる。

3. 介護保険申請とBPSDの対応

認知症の診断確定後、ADやDLBに対しては進行抑制目的の処方を開始するが、それ以外にも薬物療法と同等以上に重要なのが福祉・介護サービスとの連携である。各地の地域包括支援センターが窓口となっていることが多いが、家族及び本人に介護保険利用の申請を勧める。軽度認知症のレベルでは、要支援2～要介護1程度の認定が一般的である。認知症における認知機能低下の進行には環境要因も大きく関わっており、日常生活のリズム形成や積極性を引き出す

ため、また、昼夜逆転等によるせん妄を予防する意味でも、週1～2回のデイサービス利用開始を勧める。特に男性高齢者で性格的にデイサービスに馴染みにくい場合は、リハビリ器具が充実しているデイケア施設の方が本人にとって適している場合もある。次に、認知症患者では、内服薬管理が困難になることも多いため、できるだけ減薬・一包化・家族やヘルパーによる内服薬管理を指導する。熱中症・脱水・肺炎・尿路感染症等の身体合併症は、せん妄誘発やBPSDの増悪を来たすことが多いため、家族やケアマネジャーに日常介護の注意点を指導する。過剰な介護環境よりも、認知症患者本人に生活上の役割や仕事を与える方が情緒面で安定することも多い。また、MCI等介護保険の対象者にならないレベルの方に対しては、各地域で行われている認知症予防教室等のイベントの情報収集や参加を促したりする。

BPSDにおける不穏・興奮及び異常行動等の行動症状については、薬物治療だけでなく、家

族・介護者の接し方によって増悪や改善がしばしばみられる。認知症の不穏・興奮の背景には、しばしば孤独感・不安感が潜在しており、それがもの盗られ妄想や介護への抵抗につながっていることもある。従って、患者本人に安心感を与えるような接し方、例えば、相手の目を至近から見る、優しく話しかける、触れてさすったりする、なるべく立たせる等の対応をするだけで不安が和らぎ、落ち着くこともある。そのような対応を体系化した「ユマニチュード」が最近注目されている。ただし、幻覚・妄想等の心理的症状に対しては、薬物療法の併用も必要であることが多い。

4. 認知症の予防

認知症の予防策については多数の報告があるが、主に食生活、運動習慣、睡眠ならびに糖尿病等についてである。また近年、高齢者で筋肉量や活動量が低下するフレイルと認知症リスクの関連が提唱され、その予防も重要と考えられる。

まず、食習慣については、野菜や魚介類が多い健康的な地中海食等の予防効果が報告されており¹⁾、栄養バランス的に日本食も推奨されるタイプであると考えられる。また、福岡県久山町の研究では、乳製品の予防的効果も報告されている²⁾。運動習慣で認知症リスクが軽減するという報告は多く³⁾、概ね60%程度に低下すると考えられている。一方、脳内に蓄積したアミロイド β 蛋白($A\beta$)のクリアランスが睡眠中に促進されることが判明し、良質な睡眠習慣によるAD予防的効果が期待されている⁴⁾。糖尿病については、多くの疫学的研究において、VaDだけでなく、ADにおいても明らかな危険因子であることが報告され⁵⁾、AD脳では糖尿病と類似の病態が推察されており、欧米でADは「3型糖尿病」や「脳の糖尿病」と称されている(図2)。また、ADモデルマウスやMCI/軽度AD患者において、種々の糖尿病薬の有効性が報告されてい

図2 糖尿病とADの関係

糖尿病は、高血圧や高脂血症と共に動脈硬化症を促進し、脳梗塞や慢性脳虚血からVaD発症の大きな危険因子となる。一方、身体的な糖尿病は、脳神経細胞のインスリン抵抗性を上昇させ、酸化ストレス亢進や $A\beta$ 分解酵素であるインスリン分解酵素(insulin degrading enzyme: IDE)の低下等を来とし、AD病理を促進する。さらに、慢性脳虚血等の血管病変もAD病理を促進することから、VaDと同等以上にAD発症の大きな危険因子になると考えられる。

NFT: neurofibrillary tangle

る(表)。従って、糖尿病を有することは認知症のリスクであるが、一方で、糖尿病薬を継続内服することで認知症発症リスクが減少するという報告もある⁶⁾。さらに、インスリン点鼻治療は、MCI及び軽度ADで記憶力改善が確認されており^{7,8)}、近い将来に実用化が期待される。

サルコペニアとは、加齢に伴う筋力や歩行速度の低下及び筋肉量の減少をいうものである。フレイルとは、筋力や歩行速度の低下だけでなく、主観的疲労感、日常の身体活動量ならびに体重減少を加えた5項目のうち3項目に該当する場合をいう⁹⁾。従って、フレイルは、食生活や運動習慣等を工夫することで可逆的回復も可能な状態を示す名称である。近年、フレイル状態が長期間持続することで認知症発症リスクが高まることが報告されている。我々の施設における検討でも、我々が用いている簡便なフレイルのスコアとMCIの有病率には有意な相関関係がみられた¹⁰⁾。従って、フレイルの予防あるい

表 ADマウス及びAD/MCI患者に対する糖尿病治療薬の効果

ADマウスモデル	薬剤	対象	効果
Vandal, et al (2014)	insulin	3xTg-AD	高脂肪食で認知機能が悪化し、インスリン注射で改善
Mao, et al (2016)	insulin	APP/PS1	インスリン点鼻で認知障害及びA β 蓄積の改善
Escribano, et al (2010)	Ros	APP	A β 沈着の除去
Yu, et al (2015)	Ros, Pio	3xTg-AD	学習能力の改善、タウ蛋白リン酸化及び神経炎症の抑制
Toba, et al (2016)	Pio	APP/PS1	前A β 蓄積段階における小脳機能の改善
D'Amico, et al (2010)	Sita	APP/PS1	A β 沈着の抑制
Kosaraju, et al (2016)	Lina	3xTg-AD	認知機能の改善
McClean, et al (2011)	Lira	APP/PS1	A β 沈着の抑制
Bomfim, et al (2012)	Ex-4	APP/PS1	インスリンシグナリングの回復
Ma, et al (2012)	GLP-1	APP/PS1	記憶機能の改善
Long-Smith, et al (2013)	Lira	APP/PS1	インスリン抵抗性の軽減、A β 蓄積及びミクログリア活性化の抑制
Faivre, et al (2013)	GIP	APP/PS1	海馬シナプス可塑性の改善、A β 蓄積老人斑及び活性化ミクログリアの減少
McClean, et al (2014)	Lira	APP/PS1	A β 蓄積、ミクログリア活性化及び記憶障害の抑制
Chen, et al (2017)	Lira	3xTg-AD	記憶障害の改善及びリン酸化タウ蛋白の減少
AD/MCI患者	薬剤	対象	効果
Craft, et al (2012)	insulin	AD/MCI	インスリン点鼻で記憶機能の改善
Claxton, et al (2013)	insulin	AD/MCI	インスリン点鼻の効果における性差：男性でより有効
Claxton, et al (2015)	insulin	AD/MCI	インスリン点鼻の記憶改善効果はAPOE- ϵ 4キャリアで顕著
Watson, et al (2005)	Ros	AD/MCI	認知障害の進行を抑制
Sato, et al (2011)	Pio	AD+2型DM	認知機能の改善
Isik, et al (2017)	Sita	DM $\pm$ AD	ADの有無によらず、DM患者の認知機能の改善

Ros : rosiglitazone, Pio : pioglitazone, Sita : sitagliptin, Lina : linagliptin, Lira : liraglutide, Ex-4 : exendin-4, GLP-1 : glucagon-like peptide-1, GIP : glucose-dependent insulintropic polypeptide

は改善を目指すことは、認知症の予防につながる可能性がある。フレイル予防のためにはウォーキング習慣も良いが、強く推奨されているのはスクワット運動である。両下肢の筋力を維持することが1つの重要なポイントと考えられている。また、75歳以上の後期高齢者レベルでは、健康的な低カロリー食よりも、むしろ低栄養防止のため、腎機能の低下がなければ高蛋白質の摂取も推奨される。

おわりに

認知症の早期発見には、もの忘れ等の症状が半年～1年程度で目立ってくることで、記憶力低

下以外の認知症に特徴的な早期症状に注意することが重要である。診断は、症状・臨床経過、診察所見、認知機能検査結果ならびに画像検査結果等を総合的に検討して決定するが、それらの結果が不一致であったり非典型的であったりする場合は、臨床経過を注意して観察する。現在の抗AD薬には進行防止の限定的効果しかなく、その意味では早期診断が重要である。診断確定後は、介護保険導入や薬剤管理等の環境調整、身体合併症やBPSDの予防等を心掛ける。認知症の予防策は多数提唱されているが、食生活・運動習慣・糖尿病のコントロール等と並んで、高齢者におけるフレイルの予防も重要であると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：大八木保政；講演料（第一三共），研究費・助成金（済生会今治病院），寄附金（第一三共）

文献

- 1) Aridi YS, et al : The association between the Mediterranean dietary pattern and cognitive health : a systematic review. *Nutrients* 9 : E674, 2017.
- 2) Ozawa M, et al : Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population : the Hisayama study. *J Am Geriatr Soc* 62 : 1224–1230, 2014.
- 3) Stephen R, et al : Physical activity and Alzheimer's disease : a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 72 : 733–739, 2017.
- 4) Xie L, et al : Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342 : 373–377, 2013.
- 5) Ohara T, et al : Glucose tolerance status and risk of dementia in the community : the Hisayama study. *Neurology* 76 : 1126–1134, 2011.
- 6) Heneka MT, et al : Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurol* 78 : 284–294, 2015.
- 7) Craft S, et al : Effects of regular and long-acting insulin on cognition and Alzheimer's disease biomarkers : a pilot clinical trial. *J Alzheimers Dis* 57 : 1325–1334, 2017.
- 8) Claxton A, et al : Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis* 44 : 897–906, 2015.
- 9) Fried LP, et al : Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56 : M146–156, 2001.
- 10) Ohara M, et al : Office-based simple frailty score and central blood pressure predict mild cognitive impairment in an apparently healthy Japanese population : J-SHIP study. *Sci Rep* 7 : 46419, 2017.