

特集／治せる認知症・認知症様状態を見逃さないために

# 治療可能な認知症・認知症様状態の検査計画と解釈

浦 上 克 哉

## はじめに

治療可能な認知症・認知症様状態の適確な診断・治療は、認知症診療に携わる臨床医にとって最も重要な使命である。神経変性疾患に分類される認知症の代表疾患であるアルツハイマー型認知症は中核症状への治療薬はあるが、症状の進行を抑制する効果しかない。治療可能な認知症・認知症様状態であれば、早期の適格な診断・治療により根治できる疾患もある。治療可能な認知症・認知症様状態をきたすと考えられる疾患を表1に示す。本稿では、その中で代表的な疾患についての検査計画と解釈について述べる。治療可能な認知症・認知症様状態には脳の疾患だけでなく内科的な疾患もあり、脳だけではなく全身の検査が必要な場合もある。

## I. 神経心理検査と解釈

認知機能の低下があるか否かを明らかにする必要がある神経心理学的検査は不可欠である。認知機能のスクリーニング検査として、長谷川式簡易認知機能評価スケール改訂版 (HDS-R)、Mini mental state examination (MMSE) などがある。HDS-R が20点以下、MMSE が23点以下だと認知症が疑われる。近年は、早期診断を目指しカットオフ値をより高めで設定しMMSEで24点以上から27点以下だと軽度認知障害 (MCI) の疑いとするものである。MCIは放置していれば認知症に移行するが、この段階で予防的なアプローチを行えば正常に復帰する可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。認知症の前段階である

表 1 治療可能な認知症・認知症様状態をきたす疾患

脳血管障害
急性硬膜下血腫
慢性硬膜下血腫
その他
脳腫瘍
原発性脳腫瘍
転移性脳腫瘍
その他
神経系感染症
急性髄膜炎・脳炎 (ウイルス性, 細菌性, ほか)
亜急性・慢性髄膜炎・脳炎 (結核, 真菌性, ほか)
HIV 感染症 (AIDS)
神経梅毒 (進行麻痺)
ヘルペス脳炎
亜急性硬化性全脳炎
その他
内科的疾患
甲状腺機能低下症, 亢進症
副腎皮質機能低下症, 亢進症
ビタミン欠乏症
肝不全
腎不全
心不全
呼吸不全
電解質異常
その他
自己免疫疾患
多発性硬化症
神経ベーチェット病
急性散在性脳脊髄炎
その他
薬物による認知機能低下
抗がん剤
抗精神病薬
抗うつ薬
睡眠薬
抗パーキンソン病薬 (抗コリン剤, ほか)
その他
その他
正常圧水頭症
てんかん
うつ病
せん妄状態

鳥取大学医学部保健学科認知症予防学講座 (寄附講座)

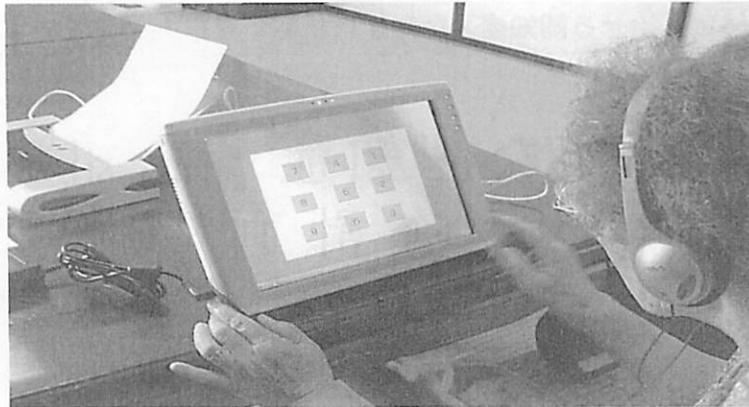


図 1 TDAS (日本光電社製)

MCIを早期診断して予防的なアプローチを行うことはとても重要である<sup>2)</sup>。MCIレベルで行うべきアプローチとして有効な方法として運動、知的活動、コミュニケーションやアロマセラピーなどが報告されている<sup>3)-5)</sup>。

治療可能な認知症・認知症様状態の場合には、適切な治療介入により改善する可能性があり、認知機能の治療評価が重要である。治療評価スケールとして信頼性が高いのが Alzheimer's disease assessment scale (ADAS) である。アルツハイマー型認知症の評価法として作られたスケールではあるが、その他の認知症にもある程度使用可能なものとする。ADASは臨床心理士のような専門職を必要とし、1時間くらいの時間を要するため医療現場で使えない場合も少なくなく、やむを得ず HDS-R や MMSE を評価ツールとして使っている場合も多い。我々のグループが開発した Touch panel-type dementia assessment scale (TDAS) は ADAS をタッチパネル式コンピューターを用いて行うことができ(図1)、臨床心理士のような専門職が得難い状況でも施行可能であり活用頂きたい<sup>6)</sup>。

前頭葉機能が低下している可能性があれば Frontal assessment battery (FAB), Trail making test (TMT) を行うと良い。明確なカットオフ値は設定されていないが、FABは健常群では  $17.3 \pm 0.8$  点なのに対して前頭側頭型認知症では  $7.7 \pm 4.2$  点とされている。TMTも明確なカットオフ値が設定されていないが、認知機能が低下すると時間がかかるようになり、短い時間でできるようになれば改善と評価できる。

## II. 脳の疾患への検査計画と解釈

### 1. 生理検査と解釈

#### 1) 脳波検査と解釈

てんかんは認知症の鑑別診断として必要な疾患であるとともに、認知症が進行してくるとてんかん発作を起こしやすくなる。特に鑑別診断が必要なたんかんは意識減損発作をきたすものである。以前は意識消失発作、側頭葉てんかんと呼ばれていた。短時間の軽い意識消失であると見逃がされ発作後の健忘症状を認知症と間違える。脳波検査でてんかん性脳波をとらえることができれば診断に寄与する。しかし、意識減損発作は特に脳波異常をとらえにくいので、繰り返し検査をするなどの考慮が必要である。

代謝性脳症(肝不全、腎不全、ほか)では三相波がみられる。特に肝性脳症での三相波が有名で、後述の血中アンモニアの測定と共に重要な検査所見である。

せん妄には過活動型と低活動型がある。過活動型せん妄は精神運動興奮がみられ周囲に気づかれやすいが、低活動型せん妄は激しい興奮がみられず認知症との鑑別が難しい。せん妄の基本病態は意識障害であり、脳波では徐派を示すことが多く参考所見となる。せん妄は認知症と鑑別すべき病態であるが、認知症患者がせん妄を合併することも少なくなく、その際は評価が難しく詳細な臨床的観察が必要である。

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は脳波検査で特徴的な周期性同期性放電(PSD)をきたす。CJDは治療可能な認知症ではないが検査

所見として知っておく必要がある。

## 2) 画像検査と解釈

CT, MRI の形態画像と SPECT, PET 他の機能画像がある。

急性・慢性硬膜下血腫, 特発性正常圧水頭症 (iNPH) と脳腫瘍などは CT や MRI などの形態画像のみで検出可能である。SPECT や PET は, アルツハイマー型認知症, レビー小体型認知症, 血管性認知症と前頭側頭型認知症などとの鑑別診断が必要な際に有用である。

急性硬膜下血腫や慢性硬膜下血腫は CT/MRI などの形態画像をとればすぐわかる。急性硬膜下血腫は頭部外傷の時期と症状発現までの期間が短く気づきやすい。しかし, 慢性硬膜下血腫は軽微な頭部外傷からゆっくりと進行するため因果関係も分かりにくく, また年のせいと見過ごされて検査の必要性に気づきにくい。

特発性正常圧水頭症は記憶障害, 尿失禁, 歩行障害の 3 徴候が有名であるが, 症状がそろってからでは遅い。3 徴候がそろっていても疑って CT/MRI などの形態画像をとることが必要である。MRI では DESH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus) といわれる特徴的な像を示す。DESH とは, 大脳底部では萎縮が目立つのに対して大脳頭頂部では萎縮が目立たない状態をいう。

脳腫瘍は原発性では悪性のものや転移性のものは, 一時的な改善が期待できるものもあるが治療可能といえるものは稀である。良性の脳腫瘍では治療可能なものも多く早期診断が望まれる。ただし, 高齢者の脳腫瘍の場合, ゆっくりと進行するので年のせいと見逃されることが多い。良性の髄膜腫であったが受診が遅れ, 受診時には既に手術不能であった例も経験しており注意喚起が必要と考える<sup>7)</sup>。

## 2. 内科疾患が原因と疑われる場合の検査計画と解釈

### 1) 尿検査と解釈

尿蛋白, 尿糖, 尿中ウロビリノーゲンなど尿一般検査だけでは十分な診断には至らないが, スクリーニング検査としての役割がある。尿蛋白が陽性であると腎機能低下が疑われるので, 血液中の BUN, クレアチニン, GFR の測定を行う。尿糖が陽性であれば, 血糖値や HbA1c の測定を行う。

表 2 Na 異常をきたす基礎疾患

高 Na 血症をきたす疾患
脳血管障害
肺炎
気管支喘息
糖尿病
尿路感染症
低 Na 血症をきたす疾患
悪性腫瘍 (特に肺癌)
肝硬変
糖尿病
脳血管障害
腎不全

表 3 Ca 異常をきたす基礎疾患

高 Ca 血症をきたす疾患
悪性腫瘍
多発性骨髄腫
原発性副甲状腺機能亢進症
サルコイドーシス
甲状腺機能亢進症
副腎不全
薬剤性ビタミン D 過剰症
低 Ca 血症をきたす疾患
慢性腎不全
ビタミン D 代謝異常症
骨軟化症
原発性副甲状腺機能低下症
偽性副甲状腺機能低下症

尿中ウロビリノーゲンが陽性であれば, 肝機能のチェックが必要である。

## 2) 血液検査と解釈

### ① 電解質検査と解釈

電解質異常によって認知症様症状や意識障害をきたすことがあるのは高 Na 血症, 低 Na 血症, 高 Ca 血症および低 Ca 血症である。血中 Na, Ca の測定を行い基準値を超える高値あるいは低値であれば補正を行う。電解質異常をきたす基礎疾患があり, その精査ならびに治療が必要となる。Na 異常をきたす基礎疾患を表 2 に, Ca 異常をきたす基礎疾患を表 3 に記載する。

### ② 内分泌検査と解釈

甲状腺機能低下症はもの忘れ, 意欲低下をきたして受診されることが多く, アルツハイマー型認知症と誤診されることが少なくない。このため, 認知症疾患ガイドラインにも必ずアルツハイマー型認知症の診断の際には甲状腺機能低下症を除外することが明記されている<sup>8)</sup>。この

ため、TSH、フリー T3、フリー T4 を測定することが必要である。結果としては TSH が高値、フリー T3 とフリー T4 が低値であれば甲状腺機能低下症と考えられる。フリー T3 とフリー T4 が低値でも、TSH が正常範囲であれば、低 T3 症候群などの可能性があり、甲状腺機能低下症ではない可能性もある。フリー T3 とフリー T4 が正常でも、TSH が高値の場合は、潜在性甲状腺機能低下症の可能性があり、治療してみる場合もある。

頻度は甲状腺機能低下症よりも少ないが、甲状腺機能亢進症による場合もある。その際は、TSH が低値、フリー T3 とフリー T4 が高値を示す。

甲状腺以外の内分泌疾患も原因となりうるので、副腎皮質機能低下症、亢進症などの診断につながる副腎皮質ホルモン検査も考慮する。

### ③ 肝機能検査と解釈

肝性脳症を鑑別するため肝機能検査 (AST, ALT,  $\gamma$ GT) に加えて血中アンモニアの測定が必要である。通常は肝機能が悪くなっている場合が多いが、肝機能は正常なのにアンモニアだけが高くなる門脈体循環シャントによる疾患がある。ただし、診断に際してはアンモニアの値だけで行うのではなく、詳細な病歴聴取と身体所見の把握が大事なことは言うまでもない。他の検査としては、前述した脳波検査における三相波所見も支持所見として重要である。

### ④ ビタミン検査と解釈

ビタミン欠乏症による認知機能低下が疑われる症例では、血中ビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>12</sub>、葉酸、ニコチン酸などを測定することが必要である。血中ビタミンの低値がみられたらビタミンの補充療法を行う。一方、近年のサプリメントブームのためにビタミンを含有したサプリメントを内服し異常高値を呈している例も多い。ビタミンの過剰摂取にも注意が必要である。

### ⑤ 血清梅毒検査と解釈

神経梅毒 (進行麻痺) では梅毒トレポネーマの抗原に対する血中抗体検査を行う。

### ⑥ 血糖値と解釈

高血糖や低血糖状態の把握が必要である。特に低血糖状態が認知症を引き起こす可能性が指摘されている。血糖値や HbA<sub>1c</sub> の測定を行い適切な血糖コントロールを行うことが求め

られる。

### ⑦ 免疫系検査と解釈

自己免疫疾患が疑われる症例では、炎症および免疫学的検査を行う。中枢性の自己免疫疾患が疑われれば後述する髄液検査も必要となる。

### ⑧ 心電図検査と解釈

心電図で心疾患の異常をスクリーニングする。洞性徐脈があると脳への血流不全をきたす可能性がある。心電図にて洞調律で心拍数50未満の徐脈が確認できれば洞性徐脈と診断できる。アルツハイマー型認知症の治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬は徐脈を助長するので、薬剤中止の検討も必要になる。洞性徐脈以外でも不整脈がみられたら、脳血流に影響を与える可能性があるか否かの検討が必要である。不整脈については、通常外来診療で行う短時間の心電図検査では異常を発見できない場合もあり、不整脈が疑われる際には24時間ホルター心電図検査が推奨される。

### ⑨ 胸部画像検査と解釈

低酸素血症をきたす可能性のある慢性呼吸性肺疾患 (COPD) などの肺疾患や心不全などの心疾患の有無をチェックする必要がある。胸部レントゲン撮影によって肺野に COPD や心拡大所見などを疑われれば胸部 CT 検査等による精査を行う。低酸素血症が疑われれば動脈血ガス分析検査を行う。動脈血ガス分析で酸素飽和度が低下していたら適切な治療が必要である。

### ⑩ 髄液検査と解釈

髄液一般検査で蛋白量、細胞数と糖値を検査する。さらに、疾患によって特殊検査を行う。

## Ⅲ. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) が疑われる際の検査

髄液検査で他疾患を除外し、髄液圧が正常であることを確認する。診断に際しては腰椎穿刺で髄液を採取、排出して認知機能や歩行速度に改善がみられるか否かを検討する。タッピングテスト (髄液排除試験) や髄液ドレナージテスト (髄液持続排除試験) で効果が確認できればシャント術の適応となる。シャント術施行後に症状の改善を認めれば definite iNPH と診断される。

1. 中枢神経系感染症が疑われる場合の検査  
髄膜炎、脳炎などでは蛋白量と細胞数が共に

増加する。細菌性髄膜炎では糖が低下するが、ウイルス性髄膜炎では低下しない。

## 2. HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 脳症

HIV 感染が進行すると認知症を呈する。血液、髄液中の HIV ウイルスの存在を証明する。髄液中  $\beta_2$  ミクログロブリンは HIV 脳症のマーカーとなる。早期の抗ウイルス剤による治療が望まれる。

## 3. 神経梅毒 (進行麻痺) が疑われる場合の検査

梅毒の感染により認知機能低下や性格変化をきたす。髄液中の梅毒血清反応が陽性となり細胞数や蛋白量の増加もみられる。ペニシリンでの治療が有効であり、早期診断・早期治療が求められる。

## 4. 単純ヘルペスウイルス (HSV) 脳炎

髄液の蛋白量と細胞数の増加がみられ、血清・髄液中の抗体価の上昇、PCR 検査による HSV ゲノムの検出が確定診断になる。

## 5. 中枢性自己免疫疾患が疑われる場合の検査

### 1) 多発性硬化症

多発性硬化症で認知機能低下をきたす場合がある。本症の診断に髄液中  $\gamma$  グロブリン (特に IgG) の高値、オリゴクローナルバンドの存在、髄鞘塩基性タンパク (MBP) の高値などの所見が参考になる。その他、自己免疫機序が考えられる疾患では免疫抑制剤などの治療により軽快することもある。

### 2) 神経ベーチェット病

多彩な精神神経症状を呈するが認知症や人格変化をきたす症例がある。診断には髄液中 IL6 の測定が重要であり 17pg/mL 以上であれば治療を行う。治療薬としては副腎皮質ステロイド、アザチオプリンやシクロフォスファミドなどは有効でなく、メソトレキセートの少量パルス療法が有効である。

## IV. 神経変性疾患の除外診断が必要な場合の検査

髄液中 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白の上昇がみられればクロイツフェルト・ヤコブ病の診断に役立ち、正常であれば除外診断に役だつ。髄液中 アミロイド  $\beta$  蛋白やリン酸化タウ蛋白はアルツハイマー型認知症の診断に有用であり、正常値

であれば除外診断に役だつ。

## V. 薬剤による認知機能低下が疑われる際の検査

薬の服薬状況を確認する。抗がん剤、抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗パーキンソン病薬 (抗コリン剤) などは認知症様の症状をきたす可能性がある。また、それ以外の薬剤であっても多剤併用になっていると認知症様の症状をきたすことがある。多剤併用の場合、薬剤の数を可能な範囲で 6 種類以下に減らす、あるいは減量等の対応が推奨されている<sup>9)</sup>。薬物の血中濃度測定し、適正濃度を超えていれば減量あるいは投与の中止が必要である。

## ま と め

本邦の認知症患者数は増加の一途をたどり 2025年には700万人を超えると推計値が報告されている<sup>10)</sup>。認知症の鑑別診断は日常診療で避けておろすことができない状況である。アルツハイマー型認知症の疾患修飾薬がアメリカの FDA で承認され、本邦での疾患修飾薬の承認もそれほど遠くない状況にあると考えられている。今後、より適切な認知症診断が求められる中、治療可能な認知症・認知症様状態の診断の重要性に変わりない。本稿が治療可能な認知症・認知症様状態への理解を深めるのに役立ち、日常臨床に生かして頂けることを期待する。

## 参 考 文 献

- 1) Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Kokmen, E.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*, 56(3): 303-308, 1999. PMID: 10190820
- 2) Urakami, K.: Dementia prevention and aromatherapy. *Yonago Acta medica* 2022. <https://doi.org/10.33160/yam.2022.08.001>
- 3) Ito, Y., Urakami, K.: Evaluation of dementia-prevention classes for community-dwelling older adults with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*, 12: 3-10, 2012. DOI: 10.1111/j.1479-8301.2011.00397.x. PMID: 2241-6823
- 4) Kouzuki, M., Kato, T., Wada-Isoe, K., Takeda, S., Kouzuki, M., Tamura, A., Takanashi, Y. et al.: A program of exercise, brain training, and lecture to prevent cognitive decline. *Ann Clin Transl Neurol*, 7: 318-328, 2020. DOI: 10.1002/acn3.50993, PMID: 32068975.
- 5) Jimbo, D., Kimura, Y., Taniguchi, M., Inoue, M.,

- Urakami, K.: Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 9: 173-179, 2009. DOI: 10.1111/j.1479-8301.2009.00299.x, PMID: 2037-7818.
- 6) Inoue, M., Jimbo, D., Taniguchi, M., Urakami, K.: Touch Panel-type Dementia Assessment Scale: a new computer-based rating scale for Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 11(1): 28-33, 2011. PMID: 21447106
- 7) 浦上克哉: これでわかる認知症診療～改訂第3版～. 南江堂, 東京, p31-32, 2022.
- 8) 日本神経学会(監): 認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院, 東京, p36-37, 2017.
- 9) 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2015. メディカルレビュー社, 東京, p12-16, 2015.
- 10) Ninomiya, T.: [A study on future estimates of the elderly population with dementia in Japan] [Internet]. Wako: National Institute of Public Health [cited 2022 May 31]. Available from: [https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/141031/201405037A\\_upload/201405037A0003.pdf](https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/141031/201405037A_upload/201405037A0003.pdf). Japanese.
-