

01 医師，患者・家族の「認知症」に対する認識

1 医師の認識 — 認知症病型鑑別の歴史

① 欧米・わが国における鑑別の歴史

欧州では過去しばらくの間、「老年痴呆」という漠然とした疾患単位がありました(図1)。昔は、認知症と言えほとんどが**進行性麻痺**(神経梅毒)でしたし、この中にはアルコール性認知症なども含まれていたと想像されます。

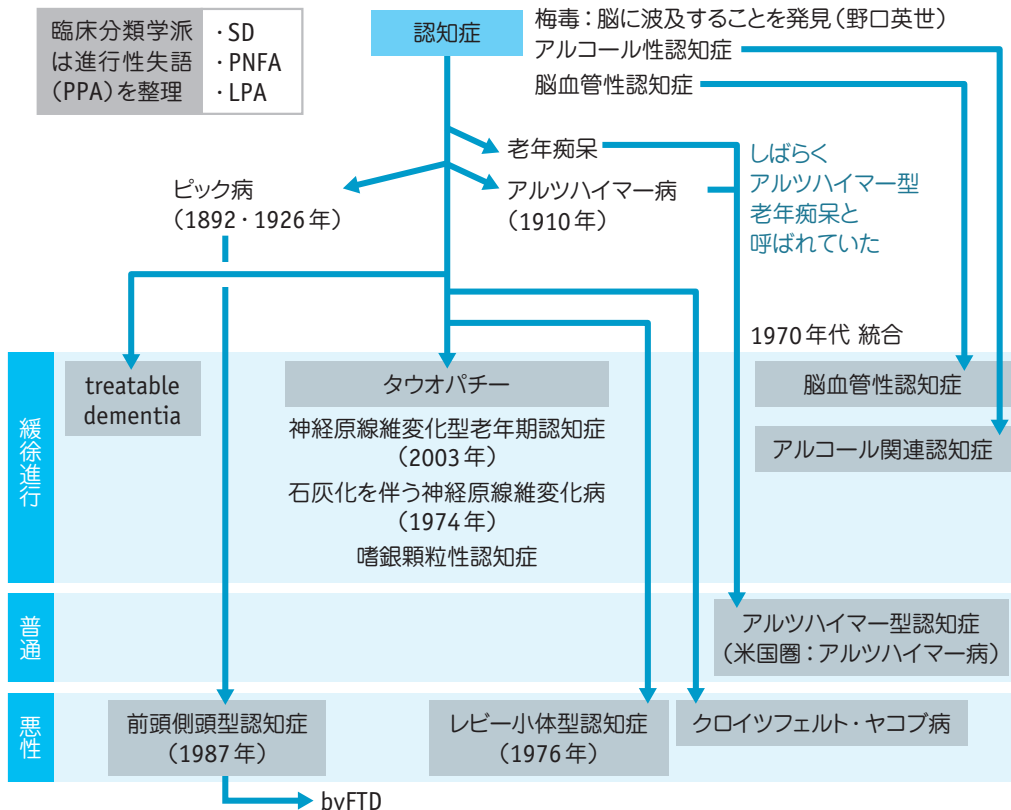


図1 認知症の病型分離の流れ

Alois Alzheimerも神経梅毒の専門家で、病院には梅毒の患者が押し寄せていました。当時65歳まで生きられた人は人口の5%に過ぎず、大多数はアルツハイマー型認知症(AD)を発病する前に寿命で亡くなっていたのです。ですから、ADが地球上に急増した一因に長寿化があることは間違いないでしょう。

ADは今、世界で最も有名であり患者数の多い認知症ですが、歴史的に老年認知症から最初に単離されたのは「**ピック病**」です。その進行性失語の存在を、Carl Wernickeなどからの反対意見の中で提唱したのがArnold Pickであり、のちにピック病という独立疾患として発表したのが大成おおなり きよし潔です。

その後、Alzheimerがピック病患者の病理組織の中にピック小体を発見し、Pickや大成が示した前頭側頭葉の限局性萎縮にピック症状をもつ患者群は、ピック小体陽性と陰性の2群にわかれることが認識されました。つまり**ピック小体**は、ピック症状を起こす絶対的な要因ではなく、現在でもその存在意義は明確ではありません。

そういった病理学的な定義上の問題点があったせいか、米国ではピック病への関心が薄く、今日に至るまでピック病の診断・治療について十分な知見が集積されていない状況のようです。わが国においても前頭側頭葉変性症(FTLD)を得意とする専門家は少なく、読みやすくまとめられた成書もほとんど見当たりません。FTLDのその後の分類については次頁で解説しますが、前頭側頭型認知症(FTD)のうち陽性症状の強い、いわゆるピック病は近年、行動障害型FTD (behavioral variant FTD; bvFTD)と呼ばれるため、本書でもそのように記述します。

bvFTDの次に単離されたのがADですが、脳組織の崩壊や病態の激烈性から64歳以下で発病した患者を**アルツハイマー病(AD)**、65歳以上で発病した患者を**アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)**と呼びわけていた時代がありました。

病理学的に、若年患者の組織崩壊が強いことは今でも変わりはありませんが、現在は年齢で区別することなくADとしてまとめる趨勢にあります。ADを2群にわけるべきと主張したのは主に病理学者や欧州の臨床医で、米国は一貫して同一疾患と主張し続けてきたため、現在でも総称としてのADをADとする傾向が強いです。現在のわが国の動向としては、2群にはわけずADと総称するのが主流と思われます。

ADの確定診断は病理組織に基づいて行われますが、実際には、**臨床上の重症度と病理組織の障害度が相関しないケースが4割近くある**と言われています¹⁾。

ATDの診断に必要な病理マーカーとは、**老人斑と神経原線維変化**です。本書ではこの2つを合わせて「アルツハイマー病変」と呼んでいますが、この2つが共存することがATDの定義です。神経原線維変化のみの認知症(タウオパチー)もありますが、それはATDではありません。

アルツハイマー病変と脳萎縮は関連しません。脳萎縮を起こす理由は神経細胞の層状脱落です。これは、6層ある大脳皮質のうち、第2, 3層だけが激しく脱落する状態で、正常老化とは質的に異なります。

アルツハイマー病変は、前頭葉や頭頂葉に多く、層状脱落は側頭葉に多いです。ですから両者は同じ部位に関連して多いわけではありません。ところが層状脱落はATDに特異的にみられるものではなく、クロイツフェルト・ヤコブ病や無酸素脳症にも共通してみられます。

② 前方型認知症の分類

その後のピック病は、時代の波に翻弄されて病名が消えようとしています。いったんは、FTLDとして認知症群と失語群がまとめられたものの、のちに原発性進行性失語(PPA)に後方型認知症を病理基盤とする語減少型失語(logopenic progressive aphasia; LPA)を入れたために、前方型疾患群からPPAが押し出されて、FTDはPPAと分離されました。

まずFTLDについて説明しましょう(図2)。これは認知症群であるFTDの3タイプと、PPAの2タイプから構成されます。前者にはPick type, FLD (frontal lobe degeneration) type, MND (motor neuron

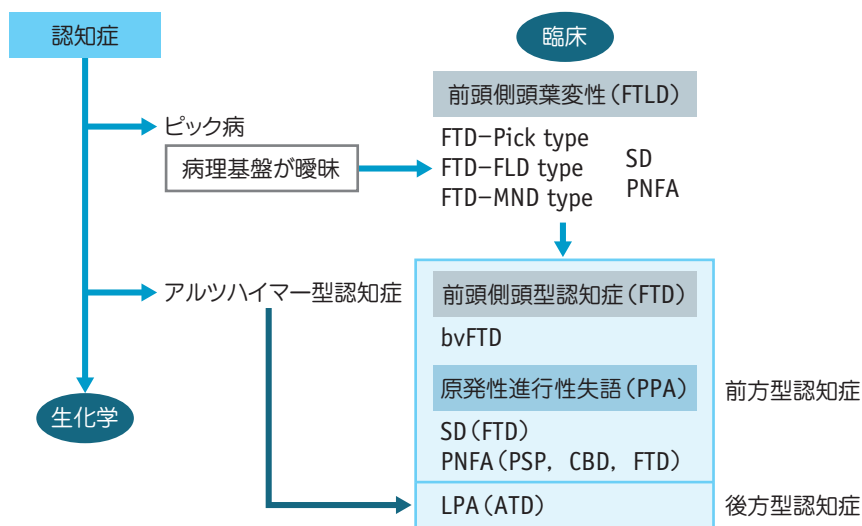


図2 マンチェスターグループによるFTLD分類から失語の分離に至る混乱

MND: 運動ニューロン疾患, SD: 意味性認知症, PNFA: 進行性非流暢性失語, LPA: 語減少性失語, ATD: アルツハイマー型認知症

disease) typeがあります。FLD typeは前頭葉変性症型，MND typeは運動ニューロン疾患型〔認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-D) と同義〕のことです。

PPAには，意味性認知症 (semantic dementia ; SD) と進行性非流暢性失語症 (progressive non-fluent aphasia ; PNFA) がありました。その後，先述のようにPPAにLPAが加えられたため，前方型疾患からPPAを外さざるをえなくなりました。それでは，後方型のSDもあるのではないかと考えられますが，筆者はあると考えます。SDの病理背景はほとんどFTDだと言っているだけで，ATDのフロンタルバリエーションが存在する以上，SD-ATD*はあると思います。

注意しなければならないのは，PPAは，発病初期から失語が目立つ患者のみを指すという点です。FTDの多くが病期の途中で語義失語，つまり「左手で右肩を叩いて下さい」という指示に従えなくなるのですが，それはSDとは言いません。ただ，筆者の統計処理では，このような途中から語義失語が目立ち始めた患者も含めたグループは，海馬萎縮度や改訂長谷川式スケール (HDS-R) スコアの年間変化量 (AR) が，ほかの患者群に比べて突き抜けて悪いことがわかっています。よって，途中経過で語義失語が目立ち始めた患者もSDとまとめることにしています。筆者は，パブリッシュされた「正式な論文」にとらわれず，常に患者から学ぶことを真実ととらえています。

なぜ，病理診断名と1対1にならない臨床病名を創設したか，です。マンチェスターグループがどう思っていたか知りませんが，たとえば特異的な大脳皮質基底核変性症 (CBD) の症状 (片手だけ不器用になる) が出現する前から，言葉が出なくなった患者がいるとします。この失語をPNFAと言うのですから，PNFAに病理基盤には何が多かったかを思い浮かべると，頻度として，①FTD，②進行性核上性麻痺 (PSP)，③CBDが出てくるのです。そうすると，その医師は，この患者に特異的な症状として，①ピック症状 (脱抑制，常同行動)，②垂直性注視麻痺 (眼球が下に動かなくなる)，③片手だけ不器用になる，が出現してくる日を待ち受ける体制をとれるのです。こう考えると，前方型認知症の臨床病名と言うのは，学問的に大変興味を持てると思います。昨今，脳血流シンチやポジトロンエミッションCT (PET)，ファンクショナルMRI，髄液アミロイド濃度など高度な検査をすれば病理診断に肉薄できると思うふしがありますが，世の中の多くの医師は開業医であり，初診時は頭部CT画像すら得られない現場でどう考えていくかという頭のトレーニングは，臨床医にとって大切なことです。

SD-ATD: 臨床診断がSDであったが，死後の病理組織でFTDとわかった患者をSD-FTDと表記する。このほかにPNFA-CBDなどがある。言ってみればLPA-ATDのパターンは多い。SDは通常，前方型認知症と思われてきたが，筆者はSD-ATDが存在すると考えている。ただしSD-NFTだけは例外で，senile dementia with neurofibrillary tangleという単一の病理診断名である。本来SDNFTと表記してもよいのだが，慣例で「-」が使われている。本書ではSDNFTとしている。

02 歩行系ドパミン・アセチルコリン欠乏病

ドパミンには複数の系統があり、歩行系ドパミンの不足でパーキンソン病になり、発達障害ADHDの前頭葉では精神系ドパミンが欠乏することで楽しい気分が阻害されている。

歩行系ドパミン*・アセチルコリン欠乏病の代表格は**レビー小体型認知症(DLB)**です。DLBが治しにくく薬による副作用が生じやすい理由は、**アセチルコリンとドパミンの両方が低下する**認知症であり、しかも**薬剤過敏性**というやっかいな特性があるためです。

しかし、ドネペジル(アセチルコリンのみを賦活する薬剤)を使わずに、アセチルコリンにもドパミンにも配慮した処方をし、処方量を常用の1/2以下に抑え、意識障害を治療すれば、これほど著明に改善する認知症はほかにありません。そのため、コウノメソッドを知っている医師とそうでない医師で一番治療成果に差がつく疾患がこのDLBと言えます。

DLBの脳内に**アセチルコリンとドパミンの天秤**が存在することを筆者が強く意識したのは、ドネペジルの登場がきっかけでした。

パーキンソン病(PD)と診断して外来で診ていた男性の認知機能が低下した際にドネペジル2.5mgを投与したところ、とたんに歩行ができなくなり、あきらめきれない娘さんが、7日間休薬した後さらに半量(1.25mg)にして服用させたところ、急速に認知機能と気力が改善し、自転車に乗って灯籠見物に行ったと言うのです。

この症例を論文にして報告したのは、ドネペジル発売から1年経っていない時期でした¹⁾。それほど筆者は、発売1年間のうちにドネペジルの特性(ドパミン阻害作用)とDLBの薬剤反応性(過敏性、著効の可能性)を急速に体得していったのです。

今では中核薬も4成分から選択できる恵まれた環境となりましたが、DLBは神経伝達物質(NTM)が2種類低下する特殊な疾患であるため、アセチルコリンだけを賦活するドネペジルは、特に取り扱いに注意が必要なのです。

このことは拙著『レビー小体型認知症 即効治療マニュアル』(フジメディカル出版、2011)でも強く注意を促し、ドネペジル低用量処方を詳細に解説しましたが、現在も筆者のもとにはドネペジルの常用量処方を受けて状態を悪化させた患者が少なからず訪れます。

錐体外路症状とパーキンソニズム

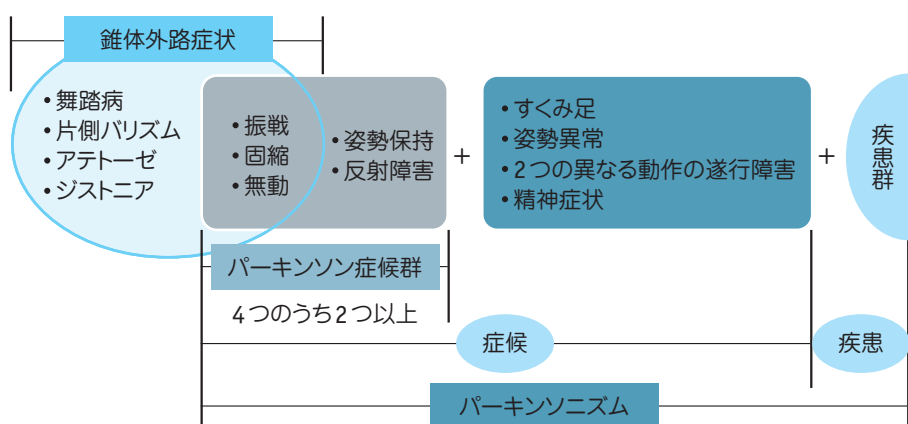
column

錐体外路症状ですが、パーキンソニズムではないものが、舞蹈病、片側バリスム、アトーゼ、ジストニアです。この4つは神経内科医しか担当しないと思います。ですからプライマリケア医は、パーキンソニズムという言葉でドパミン欠乏を表現すればよいと思います。

パーキンソン症候群とパーキンソニズムは厳密には違います。錐体外路症状(振戦、固縮、無動) + 姿勢保持反射障害がパーキンソン症候群です。これに、すくみ足、姿勢異常、2つの異なる動作の遂行障害、精神症状を加えてパーキンソニズムと言います(図1)。早期からすくみ足になるのはPDではなく pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF)*を考えましょう。

図2のように肘に歯車様筋固縮があれば、ドパミン欠乏=パーキンソニズムです。特に前方突進の歩行になればL-ドパが必要です。

* : PSP-PAGF (pure akinesia with gait freezing) はPSPの亜型(非典型例)で、歩行あるいは発語のすくみ症状が長期間先行するタイプのこと。



プライマリケア医ではパーキンソニズムと説明しておけば、ほぼ間違いない

図1 錐体外路症状，パーキンソン症候群，パーキンソニズムの関係



図2 歯車現象の調べ方

歯車様筋固縮が明確
→メネシット®(ドパコール®)25mg
×2開始

「コウノメソッド実践医」の仕組みは、ドネペジルの過剰投与によって歩けなくなっているDLBを救出するために創設されたようなものです。ケアマネジャーに連れられて外来を訪れる“問題症例”のほとんどは、**ドネペジル過剰投与のDLB**、または**抗うつ薬投与のDLB**の2パターンであり、しかもそれらを処方した医師の多くが認知症の“専門医”であることは衝撃的でした。専門医がドネペジルを使いこなせていないという実態があったのです。つまり、この現実に歯止めをかけ、DLBの患者を救いたいという動機から生まれたのがコウノメソッド実践医制度だったのです。

a) 欠かせないパーキンソニズムの診察

さて、DLBはアセチルコリンのほかにドパミンが欠乏する訳ですが、認知症患者を含め、日本全体が高齢化しているこの時代において、プライマリケア医に期待されることは、認知症の検出が得意になることと同時に、**パーキンソニズムの検出**もできるようになることだと考えます。脳内ドパミンは加齢によっても低下するほか、薬剤性パーキンソニズムはいかなる高齢者にも起こりうることだからです。

また一方では、コウノメソッドが最重要視する「介護者保護主義」を実現するために、抑制系薬剤の処方躊躇しないで頂きたいのです。抑制系薬剤とはすなわちドパミン阻害薬のことですから、投与中には薬剤性パーキンソニズムの発生をモニタリングする必要があります。つまり、外来では**毎回必ず肘の歯車現象を診る**ということを徹底して頂きたいのです。

小宮山²⁾の報告によると、中等度の認知症で介護老人保健施設に入所してきた150例のうちパーキンソニズムを有する者の**80%が、前医によってパーキンソニズムを見逃されていた**そうです。150例の平均年齢は82.2歳、女性が64%を占めていました。ミニメンタルステート検査(MMSE)の平均スコアは12.3±7.0点、パーキンソニズムの有無の判定は、**無動、固縮、安静時振戦、姿勢反射障害のうち2項目以上**がある者となりました。

入所時の情報で、パーキンソニズムについての記載があったのはわずか9例で、実際は44例に確認され、ほとんどが無動と固縮の組み合わせでした。

パーキンソニズムがあったのは、向精神薬や制吐薬服用中の28例中20例(71.4%)、非服薬122例中24例(19.7%)とのことから、薬剤性パーキンソニズムが多かったと言えます。中でもスルピリドを処方されていた4例は、スルピリドの中止後、4例ともパーキンソニズムが改善しています。前医は自身が処方した薬がパーキンソニズムを起こしていること

食欲セット: スルピリド(ドグマチール[®]) 50mg + ポラプレジク(プロマック[®]D) 75 ~ 150mgの組み合わせの処方セットのこと。ドグマチール[®]は30日以内に中止することが処方の条件となっている(プロマック[®]Dは継続処方可)。

コウノメソッドにおける推奨薬は、全国300人近いコウノメソッド実践医に監視されている。何らかの問題があれば筆者に報告が寄せられる。

に気づいていないのですから、紹介状に「パーキンソニズム」と書くはずはありません。

基礎疾患は、PDないしDLB15例、血管性パーキンソニズム5例、多系統萎縮症2例、前頭葉髄膜腫1例、統合失調症1例、診断不能2例とされています。

ちなみに、この報告から、高齢者へのスルピリド常用量の継続処方が薬剤性パーキンソニズムを起こすことが確認されたわけですが、コウノメソッドは、あえて「食欲セット」*にスルピリドを推奨しています。食欲を回復させるには必要不可欠だからです。

ただしコウノメソッドでは「1日50mg、30日で撤退すること」を使用条件としています。この条件でパーキンソニズムが出現あるいは悪化したという実践医からの報告は、これまでほとんど受けていません*。また、食欲セットは、疾患から生じるパーキンソニズムのある患者にも処方してよいこととしています。高齢者を対象とした医学は副作用との闘いであり、主作用と副作用の間で綱渡りのような細やかな処方が要求されます。この薬は悪者と決めつけてしまうと、高齢者の治療に使える薬は何も残りません。薬の善し悪しは薬の種類ではなく用量設定で決まるということなのです。

b) レビー小体病の概略

この項ではDLBについて詳説していきますが、DLBについて述べる前に、**レビー小体病 (Lewy body disease ; LBD)** について知っておく必要があるため、簡単にここにまとめておきます。

LBDは、中枢神経系や交感神経系に多数のレビー小体が認められる疾患の総称です。具体的には、**PD**、**認知症を伴うパーキンソン病 (PDD)**、**DLB**が含まれますが、パーキンソニズムも認知症もない状態の患者(狭義のLBD)もあります。

LBDには、①PDから始まるタイプ、②精神症状から始まるタイプ(DLB、皮質型などと呼ばれる)、③末梢症状から始まる自律神経症状タイプの3タイプがあります。

このうち、神経内科出身でない臨床医(筆者を含めて)が認知症診療を始めるときには、PDの知識がおそらく足りないと思われるため、DLBについて述べる前に解説しています。高齢者診療・認知症診療においては**ドパミン阻害薬の使いこなしが重要**であり、PDやパーキンソニズムに関連する知識は必要不可欠となりますので、ぜひ目を通して下さい。

高齢化に伴い、認知症の絶対数は増えていますが、PDD、DLBは2012年の時点で認知症の約20%と言われていました³⁾。筆者は年々こ