

特集1 ディサースリアの関連障害:最新のトピックス

認知症

総説▶

米田孝一

Koichi Yoneda

要旨 認知症はDSM-5ではneurocognitive disorders（神経認知障害群）として括られ、その症状は記憶だけでなく、注意、遂行機能、言語、社会的認知などを含む神経認知領域として定義されている。本稿では、認知症についての疾患概念、基礎的なとらえ方を解説し、4大認知症であるAlzheimer型認知症、血管性認知症、Lewy小体型認知症、前頭側頭型認知症について、診断基準を参照しながら臨床像を示す。

キーワード 認知症、軽度認知障害、Alzheimer型認知症、血管性認知症、Lewy小体型認知症、前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症

I. はじめに

1906年にドイツのAlzheimer博士が初めて認知症の症例を報告し¹⁾、その病態はAlzheimer病と命名された。1994年9月21日、スコットランドで第10回国際アルツハイマー病協会国際会議が開催され、世界保健機関（WHO）と国際アルツハイマー病協会（ADI）は毎年9月21日を世界アルツハイマーデーと定めた。その2カ月後、アメリカのレーガン元大統領が世間のより深い認識を促すためとして国民に当てた手書きの書簡で、自らがAlzheimer病であることを公表した。その後、アメリカをはじめ世界中でAlzheimer病に研究費が配分され、病態や治療に関する研究は大きく進んだ。そして、本稿執筆中の2023年8月21日、Alzheimer病の原因物質に対して直接作用する新薬が日本で承認される方向となった。

本稿では、まず認知症と軽度認知障害の基本的なとらえ方を解説し、認知症の4大病型であるAlzheimer型認知症、血管型認知症、Lewy小体型認知症、前頭側頭型認知症について述べる。

II. 認知症のとらえ方

1. 認知症の疾患概念

英語のdementiaに対応する日本語として、従来「痴呆症」が用いられていたが、2004年に厚生労働省は「認知症」に変更した。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5)²⁾では、後天的な認

知機能の障害はneurocognitive disorders（神経認知障害群）として括られている。認知症はこの中のmajor neurocognitive disorderとして区分されており、dementia（認知症）の用語は廃止されている。DSM-5の日本語版³⁾ではmajor neurocognitive disorderの日本語に認知症を当てており、本稿でもそのように記述する。

国や民族によってその罹患率は異なるが、世界的に総じて認知症の罹患率は65歳以上で5~9%、そこから10歳増えるごとに罹患率が2倍以上ずつ上昇していき、85歳以上には30~60%以上になると報告されている⁴⁾。日本でも高齢化が進むにつれて認知症の罹患率は上昇しており、2025年には患者数700万人、罹患率18.5~20%になると推計されている⁵⁾。

ここでまず、認知症の症状を理解するために、DSM-5に表記されている神経認知領域を参照する（表1）。これはneurocognitive disorders（神経認知障害群）全体に適用する認知機能であり、認知症だけに限ったものではなく、例えば高次脳機能障害の症状をとらえる際にも有用である。

2. 認知症および軽度認知障害の診断基準

DSM-5における認知症および軽度認知機能障害の診断基準の要点はそれぞれ表2、表3のとおりである。両者とも認知領域に何らかの低下があるが、違いは日常生活が自立しているかどうかという点である。

DSM-5の認知症と軽度認知機能障害のいずれの診断基準にも明記されているように、以前の行為水準から有意な認知の低下があるかどうかを客観的に見極めるには、標準化された神経心理学検査を行うことが重要である。「標準化された」というのは、被検者の検査結果を評価する際に

鹿児島大学法文学部人文学科、大勝病院脳神経内科、ウエルフェア九州病院精神科
 [連絡先] 米田孝一：鹿児島大学法文学部人文学科（〒890-0065 鹿児島県鹿児島市郡元1-21-30）
 TEL：099-285-7517 FAX：099-285-7609 Email：yoneda@leh.kagoshima-u.ac.jp
 受稿日：2023年8月27日 受理日：2023年8月30日

表1 DSM-5 に表記されている神経認知領域

複雑性注意：持続性注意，分配性注意，選択性注意，処理速度
 遂行機能：計画性，意思決定，ワーキングメモリー
 フィードバック/エラーの訂正応答，習慣無視/抑制，心的柔軟性
 学習と記憶：即時記憶，近時記憶，長期記憶，潜在学習
 言語：表出性言語，受容性言語
 知覚－運動：視知覚，視覚構成，知覚－運動，実行，認知
 社会的認知：情報認知と心の理論

表2 DSM-5 における認知症の診断基準の要点

- A. 1 つ以上の認知領域(複雑性注意，遂行機能，学習および記憶，言語，知覚－運動，社会的認知)で以前の行為水準から有意な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，臨床家による有意な認知機能の低下があったという懸念，および(2)標準化された神経心理学的検査に記録された，それがなければ別の定量化された臨床的評価によって実証された認知行為の障害
 B. 毎日の活動において，認知欠損が自立を阻害する(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)。

表3 DSM-5 における軽度認知障害の診断基準

- A. 1 つ以上の認知領域(複雑性注意，遂行機能，学習および記憶，言語，知覚－運動，社会認知)で以前の行為水準から有意な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，臨床家による有意な認知機能の低下があったという懸念，および(2)標準化された神経心理学的検査に記録された，それがなければ別の定量化された臨床的評価によって実証された認知行為の障害
 B. 毎日の活動において，認知欠損が自立を阻害しない(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は保たれるが，以前より大きな努力，代償的方略，または工夫が必要であるかもしれない)。
 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)。

照らし合わせる基準が作られているということである。日本で行う検査であれば，全国各年齢層の男女を被検者として，一定の質問や課題を一定の方法で実施，一定の方法で得点化し，一定の基準を定めることになる。外国で作成された検査であれば，言語の翻訳のみならず，その国の文化的背景に合わせたタスクの改変が必要になる。その上で，検査者には検査法マニュアルや講習会等を通じて検査技能の水準を保つことが求められる。こうすることで正常と異常との見極めを適切に行うことが可能となる。DSM-5の一文に込められた奥深い臨床哲学が読み取れる。

認知症の症状を評価する際に用いられる，日本で利用可能な標準化された心理検査には表4のようなものがある。

3. 認知症の症状

認知症の症状は，認知機能障害と行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) に

大別され，この2大症状はそれぞれ中核症状，周辺症状と呼ばれていたが，現在ではそのような呼び方はなくなってきている。それは，中核症状が先行して症状が進んでから周辺症状が生じるという誤解や，中核症状こそが重要な症状であるなどの誤解を招く可能性があるからである。DSM-5にまとめられている神経認知領域(複雑性注意，遂行機能，学習と記憶，言語，知覚－運動，社会的認知)はそれらを統合したものとも考えられる。認知症は，神経認知領域のいずれか1つ以上の領域についての有意な低下があり，日常生活が妨げられた状態ということになる。これに対して，軽度認知障害は上記同様に1つ以上の神経認知領域について有意な低下があるが，日常生活は維持できている状態ということになる(DSM-5の診断基準：表4)。軽度認知障害がやがて認知症へ進んでいくケースもあれば，軽度認知障害の状態が維持されるケース，正常に戻るケー

表4 認知症の心理アセスメントに用いる標準化された検査

認知症のスクリーニング検査：改訂長谷川式簡易知能評価(HDS-R)，精神状態短時間検査改訂日本版(MMSE-J)
認知症の診断の一部：臨床認知症評価(CDR)，アルツハイマー病評定尺度－認知(ADAS-COG-J)，ウェクスラー記憶検査改訂版(WMS-R)
認知症の除外診断の一部：高齢者用うつ尺度短縮版(GDS-S)
認知症に伴う行動・心理症状の測定：神経精神目録(The Neuropsychiatric Inventory：NPI)，その簡易版神経精神目録－質問票(The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire：NPI-Q)

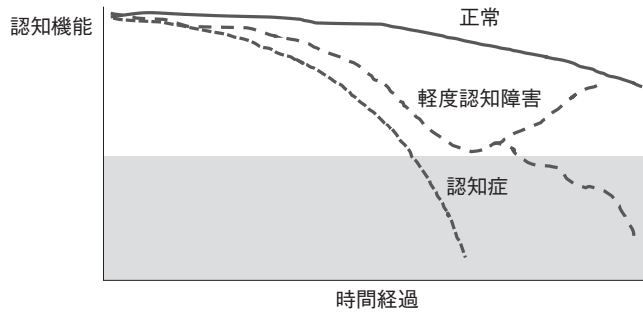


図1 認知症と軽度認知障害の認知機能障害の推移

スもある(図1)。一旦軽度認知障害と診断された後に正常化する割合は15%程度あることが報告されている⁶⁾。

ここで軽度認知障害の認知機能の推移をとらえた自験例を紹介する。症例は80歳代女性。物忘れを主訴に受診した。自動車の運転をしており、事故や違反を起こしたことはない。独居であり、自動車で買い物にも行き、料理もしている。財布や自動車の鍵をどこかに置き忘れることが度々ある。本症例のMMSE-J(本検査の詳細は後ほど解説するが、満点が30点で正常と認知症疑いのカットオフ点が23/24点である)の経過は次の通りである：初診時20点、半年後24点、1年後25点、2年後17点、3年後20点。軽度認知障害と診断されてから、3年間で認知機能の低下が見られ、この頃から自動車免許を自主返納し、料理もなくなった。現在は認知症の診断に変更し、投薬をしながら経過を見ている。

このように、ある時点で軽度認知障害と診断しても、それは最終診断にはならず、慎重に経過をみていかなければならない。DSM-5の診断基準にあるように、「以前の行為水準から有意な認知の低下があるという証拠」を時間軸で追跡していくことが重要である。さらに、本症例のように軽度認知障害と診断後、1年後に「証拠」の特点が正常域に達していたとしても、それは軽度認知障害が治癒して正常化したということではなく、神経認知領域の状態が変動していることを意味している。

表5 HDS-Rの検査概要

年齢
日時の見当識
場所の見当識
3つの言葉の即時再生
計算(100から順に7を引く)
数字の逆唱(3桁と4桁)
3つの言葉の遅延再生
5つの物品記録
語流暢性(野菜の名前)

4. スクリーニング検査

1) 改訂長谷川式簡易知能評価(Hasegawa Dementia Scale Revised：HDS-R)

聖マリアンナ医科大学の長谷川和夫先生が認知症のスクリーニングを目的として、1974年に作成・標準化、その後1991年に改訂された日本製の検査である。本検査は日本でのみ使用されており、後述する精神状態短時間検査(Mini Mental State Examination：MMSE)と異なり国際的な比較はできない。HDS-R検査の概要は表5の通りである。本検査は30点満点であり、20/21をカットオフとして、20点以下を認知症の疑いありと評価する⁷⁾。なお、本検査には詳細なマニュアルが存在していないが、長谷川和夫先生自らが検査をしてその解説を行った動画や共同研究者が実施方法を解説した文献⁸⁾が参考になる。

2) 精神状態短時間検査改訂日本版(Mini Mental State Examination-Japanese：MMSE-J)

MMSEは国際的に使用されている認知症スクリーニング検査で、原版は英語である^{9,10)}。これまで日本ではさまざまな翻訳版が出回り、それらは十分な標準化がされないまま使用されていたため、正確なスクリーニング検査とは言い難い状態であった。そこで、東京大学の杉下守弘先生が標準化を行い、MMSEの正規の日本語版であるMMSE-Jが出版された¹¹⁾。その後、原法に基づく実施方法、妥当性と信頼性を再検討し¹²⁾、MMSE-J改訂版が出版された¹³⁾。それ以外のバージョンは検査内容や難易度が異なっており、標準化に使用されているタスクではないことから(例えば、復唱する語句や記憶する単語は全く異なってお

表6 MMSE-Jの概要

見当識：時と場所に関する質問に答える
記銘：いくつかの単語を繰り返して言う
注意と計算：シリアル7（暗算で特定の条件の引き算をする）、逆唱（シリアル7を拒否した場合やできない場合に行う。特定の単語を後ろから言う）
再生：記銘で使用したいくつかの単語を思い出して言う
呼称：日常的にありふれた物品の名称を言う
復唱：教示された頻繁には使われることのない文を繰り返して言う
理解：教示された命令を理解し実行する
読字：紙に書かれた文を理解し実行する
書字：筋が通った任意の文を書く
描画：提示された図形と同じ図形を書く

り、原版との等価性も不明である）、それらを使用しても適切なアセスメントができない。さらには、HDS-R とそのような MMSE の非正規版を合わせて一度に HDS-R と MMSE のスコアが得られるという「ハイブリッド版」なるものが存在しているが、それはそもそも MMSE の部分が正規版でないだけでなく、HDS-R と MMSE を同時に行うことによる課題間の妨害効果により、正確なアセスメントができない。

表6に検査の概要を示す。本検査は30点満点で、23/24点がカットオフポイントとされており、23点以下で認知症の疑いありと評価される。

3) MoCA (Montreal Cognitive Assessment)

軽度認知障害の場合はHDS-RやMMSE-Jでスクリーニングされないこともあり、そのような時にはMoCAが用いられる。本検査は国際的に軽度認知障害の鑑別の有効性が示されている¹⁴⁾。検査内容はTrail Making、図形模写（立方体）、時計描写、命名、注意（順唱・逆唱・Target Detection・計算）、言語（文の復唱・語想起）、抽象的思考、遅延再生、見当識であり、30点満点で評価する。日本語版としてはMoCA-Jがあり、その信頼性・妥当性が確認されている^{15, 16)}。軽度認知障害のスクリーニングは25/26がカットオフ得点となっており、25点以下で軽度認知障害とされる。

4) スクリーニング検査で検出されない異常を見抜く

その他、上述のスクリーニング検査にディープ検査を付け加えることも重要である。例えば、MMSEで正常範囲内の得点であっても、ウェクスラー記憶検査改訂版（Wechsler Memory Scale revised：WMS-R）の論理的記憶の遅延再生や視覚性再生の遅延再生が他の項目に比して優位に低下し、それがAlzheimer病のプレクリニカル状態であることを示すという報告がある¹⁷⁻¹⁹⁾。WMS-Rは2001年に日本語版の標準化が完成しており、利用可能である²⁰⁾。

Ⅲ. 認知症の4大病型

日本における認知症の病型比率はAlzheimer型67.6%、血管性19.5%、Lewy小体型4.3%、前頭側頭型1.0%である^{21, 22)}。アメリカのフロリダ脳バンクの病理所見に基づく病型比率ではAlzheimer型77%、Lewy小体型26%、血管性18%、前頭側頭型5%と報告されている²³⁾。いずれの病型も上述したような認知症・軽度認知障害の基準が前提となるが、ここでは更に各病型に特徴的な点について述べる。

1. Alzheimer型認知症（Alzheimer-type dementia：ATD）

1906年にAlzheimerが報告した症例は、40歳代の時に嫉妬妄想の症状で始まり、記憶障害、見当識障害、失行・失認などの巣症状が生じ、やがて寝たきりとなり51歳で死亡した¹⁾。この症例の病理解剖で、脳はびまん性に萎縮があり、組織学的には大脳皮質の神経細胞の顕著な脱落、神経細胞内の老人斑、神経原線維変化が見られた。この症例報告をもとに、このような症状と病理所見を示す疾患をAlzheimer病（Alzheimer's disease：AD）と命名された。Alzheimer病による認知症をAlzheimer型認知症（Alzheimer-type dementia：ATD）と呼ぶ。表7にDSM-5によるAlzheimer型認知症の診断基準の要点を示す。

病理：びまん性脳萎縮：神経細胞、シナプスが脱落することによりびまん性の脳萎縮を呈する。神経細胞の脱落が特に海馬と大脳皮質に顕著に見られる。アミロイドβ：神経細胞内の老人斑の主成分はアミロイドβ（amyloid β：Aβ）であることがわかっている。脳内に蓄積したアミロイドβを検査する方法として臨床的に用いることができるのは現在のところはアミロイドPETと脳脊髄液検査があるが、近年、血液検査でその検出が可能であるという研究成果が出たところである²⁴⁾。タウ蛋白：タウ蛋白が過剰にリン酸化されることで神経原線維変化が生ずる。アミロイドカスケード仮説：病態の上流にアミロイド産生・凝集・沈

表7 DSM-5 の Alzheimer 型認知症の診断基準の要点

A. 認知症または軽度認知障害の基準を満たす。
B. 少なくとも2つ以上の認知領域の障害が潜行性に発症し、緩徐に進行する。
C. 次のどちらかがあてはまる <ul style="list-style-type: none"> ・家族歴か遺伝子検査から Alzheimer 病の原因遺伝子変異が存在する証拠がある ・下記のすべてがあてはまる
詳細な病歴や経時的な神経心理検査で、記憶・学習と他の認知機能の低下の明確な証拠がある。
認知機能が長く安定していることがなく、確実に、徐々に悪化している
認知機能障害の原因となりそうな他の神経変性疾患、脳血管疾患、神経/精神/全身疾患や状態がない。
その障害が脳血管疾患、他の神経変性疾患、薬物等の影響、他の精神/神経/全身疾患によるものとして説明できない。

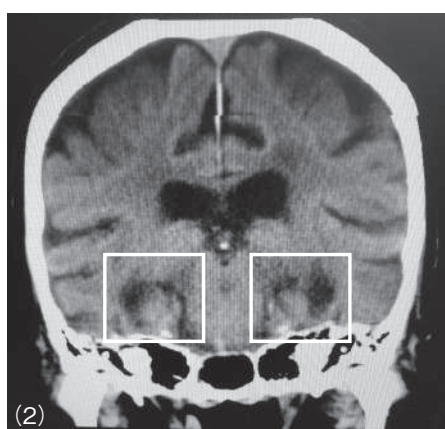
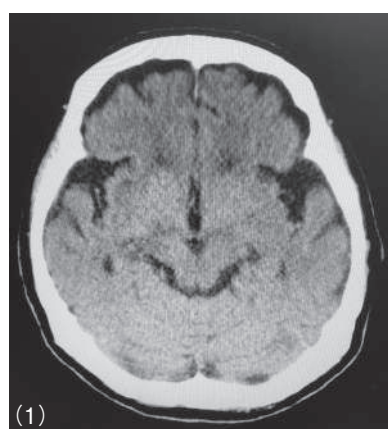


図2 アルツハイマー型認知症の頭部 CT

- (1) 水平断で前頭葉と側頭葉の萎縮をとらえた画像
(2) 同一患者の水平断から冠状断構築して両側海馬の萎縮をとらえた画像(四角で囲んだ部分)

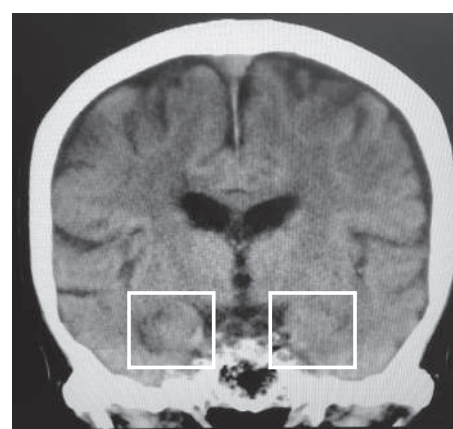


図3 軽度認知障害の症例の頭部 CT
海馬(四角の枠内)は比較的保たれている。

着があり、過剰にリン酸化されたタウ蛋白が沈着する神経原線維変化や神経細胞死が下流に位置する。

臨床症状：記憶障害、見当識障害、遂行機能障害、失語・失行・失認、行動心理症状（不安、焦燥、心気症状、不眠、うつ気分、興奮、妄想、せん妄など）がある。

心理検査：Alzheimer 型認知症の病状を評価する検査として Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) がある²⁵⁾。この検査は認知機能障害を評価する認知機能下位尺度 (ADAS-cog) と精神状態等を評価する非認知機能下位尺度 (ADAS-noncog) の2つの下位尺度から構成されているが、ADAS-cog が独立した認知機能検査として用いられることが多い。ADAS-cog では、単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚的理解、自発話における喚語困難、口頭命令に従う、手指および物品呼称、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、テスト教示の再生能力の11項目によって認知機能の評価し、得点が高いほど認知機能が不良であることを示す。ADAS-noncog には、涙もろさ、抑うつ気分、集中力の欠如、検査に対する協力度、妄想、幻想、徘徊、多動、振戦、食欲の亢進/減少の10項目がある。

この検査は Alzheimer 型認知症の重症度を評価したり、経時的に検査を行うことで病状の変化を把握したり、投薬の効果を評価したりすることに用いられる。本検査は繰り返し行うことができるように検査刺激には等価の複数のシリーズが用意されているので、複数回検査を行っても学習効果を除外することができる。所要時間は40分程度である。日本においても標準化が行われ、現在では新版 ADAS-COG-J となっている。本検査を実施するためには、講習会を受講して、認定を受けることが求められている。それは、検査者が正しく検査を実施し、結果を的確に解釈するためである。講習会は認知神経科学会学術集会の中で行われている (<https://plaza.umin.ac.jp/~scn>)。

頭部 CT (computed tomography)・MRI (magnetic resonance imaging)：脳の解剖学的な情報を得るための方法として頭部 CT と MRI がある。CT は放射線被曝があるが MRI に比べ撮像時間が短く、セットアップから撮像完了まで数分程度である。体内に金属が入っている場合にも撮像できるメリットもある。MRI の場合は放射線被曝がなく磁気で撮像する。どのような角度でも撮像でき、空間分解能

表8 DSM-5の血管性認知症の診断基準の要点

-
- A. 認知症・軽度認知障害の基準を満たす。
 - B. 臨床的特徴が以下のどちらかの血管性の病因に合致する。
 - ・認知欠損の発症が1つ以上の脳血管性発作と時間的に関連する。
 - ・認知機能低下が複雑性注意、前頭葉の遂行機能に顕著である。
 - C. 病歴、理学所見、神経認知欠損を説明し得る神経画像所見に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。
-

に優れており鮮明な画像を得ることができるが、撮像には時間がかかり、一つの撮像をするだけでもセットアップから完了まで15分は必要である。また、強力な磁場の中で撮像するため、体内に金属が入っている場合には撮像できない。そのような特性を考慮すると、比較的容易に脳のびまん性の萎縮をとらえる方法としてCTがより有効である。CTでは通常は水平断で撮像するが、その画像をもとに冠状断や矢状断を再構築することができる。海馬の萎縮を見るときには冠状断が見やすい。びまん性の脳萎縮と海馬の萎縮を呈したAlzheimer型認知症の自験例を示す(図2)。海馬の周囲の隙間が広がっている状態がわかる。これに対して、前述した軽度認知障害の自験例のCTでは海馬は比較的保たれている(図3)。

脳血流SPECT(single photon emission computed tomography)・糖代謝PET(positron emission tomography)：海馬と後部帯状回の間には機能的な連結があり²⁶⁾、海馬の神経細胞脱落が後部帯状回の機能的低下をもたらす²⁷⁾。CTやMRIで海馬の萎縮を検出するよりも前にすでに後部帯状回で糖代謝や血流が低下していることを検出できる²⁸⁾。病状が進行すると、側頭葉、頭頂葉、前頭葉で低下が見られる。

アミロイドPET：Alzheimer病では、発症の20～30年前から脳の神経細胞にアミロイド β が蓄積し始める。このアミロイド β に結合する放射性同位元素を投与し、脳に蓄積している状態を検出するのがアミロイドPETである。しかし、この検査ができる施設は限定的であり、保険適応ではないため全額自費となり、高額であることが難点である。

血清アミロイド β ：国立長寿医療研究センターの中村昭範先生らの研究により、脳に蓄積されたアミロイド β を血液で測定することができるようになった²⁴⁾。まだ臨床現場には導入されてはいないが、これが利用可能となれば、高額なアミロイドPET検査や侵襲的な髄液検査を行わずに、Alzheimer病の確定診断や治療効果の判定がより容易となることが期待される。

治療薬：コリン仮説、グルタミン酸神経毒仮説に基づいた治療薬はコリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル、リバスチグミン)とNMDA受容体拮抗薬(メマンチン)である。そして、現在はアミロイドカスケード仮説に基づいた

新薬開発が進められている。これは、カスケードの上流から下流への流れを抑制させるというもので、アミロイド β の産生・代謝に関与する酵素阻害薬、凝集阻害薬、免疫療法が開発されている。2023年8月に日本で承認されることになった新薬レカネマブはアミロイド β の凝集体に対する抗体である。継続的に蓄積される最も神経毒性の高いアミロイド β をターゲットとして除去し、既存のプラークを除去する作用があるとされている²⁹⁾。これは、Alzheimer病の直接の原因に対する治療薬が初めて登場したということになる。その他、精神症状への対応として、漢方薬の抑肝散や抗精神病薬(リスペリドン、クエチアピン、オランザピン、アリピプラゾールなど)が用いられることがある。

2. 血管性認知症(vascular dementia: VaD)

認知症では2番目に多い病型である。65歳未満においては認知症の4割を占める³⁰⁾。診断基準として広く使用されているのがNational Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences(NINDS-AIREN)の基準である。その要点は、認知機能の低下があり、MRIやCTの画像に脳血管障害が見られ、両者の因果関係があるという3点を満たすことである。この診断基準における認知機能低下は記憶障害が中心になっており、注意や遂行機能などが的確に評価されない可能性がある。そのような認知機能の内容を考慮しているのがDSM-5である(表8)。DSM-5では認知機能を記憶に限定することなく幅広い認知領域をとらえており、その上で血管性認知症の基準においては、注意力や遂行機能に重点が置かれている。

症状：血管性認知症の認知機能低下の内容は多彩である。それは生じた脳血管障害が白質の病変なのか、皮質の病変なのか、脳機能局在部位なのか、回路の一部なのかという神経基盤によるところが大きいためである³¹⁾。皮質下の病変(図4)は前頭線条体回路を遮断してしまい、注意、情報処理、遂行機能の障害が顕著に現れる^{32,33)}。血管性認知症はHDS-RやMMSE-Jなどでスクリーニングされないことがある。本症においては注意や遂行機能に重点が置かれているMoCA³⁴⁾や血管性認知症評価スケール³⁵⁾が障害を検出しやすい。また、前頭葉機能障害のスクリーニング検査としては、Frontal Assessment Battery(FAB)^{36,37)}が有効

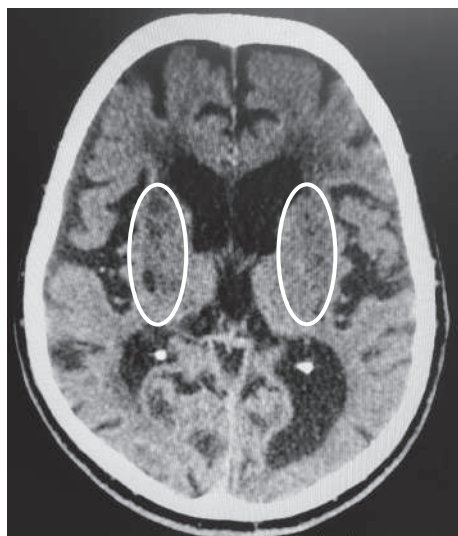


図4 血管性認知症の皮質下血管性の頭部CT
両側の皮質下に多発性の梗塞痕を認める(丸で囲んだ領域)。

である。精神症状としては、うつ、アパシーが多い^{38,39)}。

頭部CT・MRI：脳血管障害の痕跡を検索する。血管性認知症は脳血管障害の時間的・空間的分布によって、皮質性(多発梗塞性)、皮質下血管性、局在病変型、低酸素/低灌流性、出血性、混合型の6型に分類される⁴⁰⁾。

治療薬：血管障害を起こす要因となる高血圧、高脂血症、糖尿病、心房細動の管理や喫煙、多量飲酒、肥満などの是正が重要である。症状に対しては、保険適応外ではあるが、抗認知症薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンなど)が用いられることもある。うつ症状やアパシーに対して、脳循環・脳代謝の改善を図るニセルゴリンやアママンタジンが用いられることがある。その他、攻撃性、焦燥感、興奮、せん妄などの精神症状に対して抗精神病薬(チアプリド、リスペリドンなど)が用いられることがある。

3. Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB)

Lewy 小体型認知症は横浜市立大学の小阪憲司先生が1976年に報告したところから始まり⁴¹⁾、その後1996年に疾患概念と臨床・病理診断基準が確立された⁴²⁾。その基準は2005年そして2017年に改訂された⁴³⁾(表9)。

病理：Parkinson 病 (Parkinson's disease : PD) の病理所見と同じように、中枢神経系と自律神経系の神経細胞や神経突起に α -シヌクレインの凝集物が沈着する。

認知機能低下：Lewy 小体型認知症ではAlzheimer 型認知症と比べ、海馬の萎縮は軽度であるため、初期には記憶障害は軽度である。これに対し、注意、遂行機能、視空間機能などは初期から低下が見られる。認知機能の状態は変動を伴う。

幻視：幻視とは、そこに実際は存在しないものが見える

現象である。Lewy 小体型認知症の約80%で幻視が見られることから⁴⁴⁾、本病型を鑑別する中心的な症状の一つとして重要な症状である。その特徴は再現性があり、形がはっきりしていて、詳細に説明することのできるありありとした幻視である。

自験例：80歳代男性。10年前にパーキンソン病を発症し、治療を継続している。最近物忘れが気になるとの自覚あり、MMSE-Jを行ったところ、28点/30であった。動作緩慢も強くなってきたため薬剤調整とリハビリテーション目的に入院したところ、夜間に病室の壁のところに女性が立っていたと述べ、派手な衣装と厚化粧をしていて飲み屋のホステスのような人だったと詳細を語った。夜間になると同じような女性が度々出現する。

この症例のように誘引刺激のないところに実際には存在しないものが見えるのが幻視であるが、外界に存在しているものが実際とは異なるものとして見えるのは錯視である。Lewy 小体型認知症において、壁のしみ、カーテンの皺や影、家具などに人や動物などが錯視されるというパレイドリア現象が起きやすいことが報告されている⁴⁵⁾。幻視は人工的に起こすことができず、客観的な評価は困難であるが、パレイドリアは刺激を用意することで誘発できることから、その評価のためにパレイドリアテストが考案されている^{46,47)}。

REM 睡眠行動障害：正常な場合、REM 睡眠中は骨格筋緊張が低下しているので行動しないが、筋緊張抑制が障害されると骨格筋に緊張が生じ、夢で見ていることをそのまま行動に移すというものである。Lewy 小体型認知症の約75%にこの症状が見られることが報告されている⁴⁸⁾。睡眠ポリグラフ検査によって、筋緊張低下を伴わないREM 睡眠を検出してREM 睡眠行動障害をとらえることができる。

その他の精神症状：抑うつ、不安、衝動性、不眠などが見られる。

パーキンソニズム：運動緩慢、静止時振戦、筋強剛のいずれかが見られる。

自律神経障害：血圧変動、排尿障害、消化管運動障害などが見られる。

頭部CT、MRI：海馬に萎縮は少ない。

線条体DAT シンチグラフィー：中脳の黒質から大脳基底核の線条体(尾状核・被殻)に向かうドパミン系のドパミントランスポーター(DAT)の分布を可視化することで、ドパミン神経の変性・脱落を伴うParkinson 病・Parkinson 症候群やLewy 小体型認知症についての評価が可能である⁴⁹⁻⁵¹⁾。Lewy 小体型認知症では線条体の尾状核でドパミントランスポーター結合がより低下する。自験例の線条体DAT シンチグラフィーを示す(図5)。尾状核のドパミントランスポーター結合が正常な場合には八の字状に赤〜黄色に光って見えるが、本症例においてはドパミントランス

表9 Lewy 小体型認知症の臨床診断基準⁴³⁾の要点

Lewy 小体型認知症の診断には、社会的あるいは職業的機能や通常の日常生活に支障を来すほどの進行性の認知機能低下を意味する認知症であることが必須となる。病初期には必ずしも顕著で持続的な記憶障害を認めないが、通常病期の進行とともに明らかになる。注意、遂行機能、視空間認知を評価するテストによる失点が顕著にかつ病初期に生じるかもしれない。	
中核となる臨床的特徴(最初の3つは典型的には病初期に生じ、その後持続する)	
注意や覚醒の著明な変化を伴う認知の変動	
典型的には形のはっきりした詳細な幻視が繰り返し出現する	
認知機能低下に先行することもある REM 睡眠行動異常	
パーキンソニズムの主要症状(動作緩慢、寡動、静止時振戦、筋強剛)のうち1つ以上	
支持的な臨床的特徴	
抗精神病薬に対する重度の過敏性、姿勢不安定性、繰り返す転倒、失神または一過性に無反応になったエピソード、高度な自律機能障害(便秘、起立性低血圧、尿失禁など)、過眠、嗅覚鈍麻、幻視以外の幻覚、体系化された妄想、アパシー、不安、うつ	
指標的バイオマーカー	
SPECT または PET で大脳基底核のドパミントランスポーターの取り込み低下	
¹²³ I-MIBG 心筋シンチグラフィーの取り込み低下。	
睡眠ポリグラフで筋緊張の消失を伴わない REM 睡眠	
支持的バイオマーカー	
CT/MRI で側頭葉内側の構造が比較的保たれている	
SPECT/PET で後頭葉の活性低下を伴う全般性の取り込み低下、FDG-PET で cingulate island sign	
脳波で pre α 波から θ 帯域の周期的な変動を伴う後方の徐波	
Probable	
中核となる臨床的特徴が2つ以上	
中核となる臨床的特徴が1つのみで、指標的バイオマーカーが1つ以上	
Probable はバイオマーカーのみに基づいて診断してはいけない	
Possible	
中核となる臨床的特徴が1つのみ存在するが、指標的バイオマーカーの証拠がない	
1つ以上の指標的バイオマーカーが存在するが、中核となる臨床的特徴が存在しない。	
less likely (可能性が低い)	
部分的・全体的に臨床像を説明する他の身体疾患・脳血管障害などの脳障害が存在する場合	
認知症が重度になってから初めてパーキンソニズムが出現した場合	

ポーター結合が低下しているため、青～紫色に見える(本稿では白黒印刷のため色は見えないが、輝度が低く見える)。

MIBG 心筋シンチグラフィー：自律神経の障害として心臓の交感神経の障害を調べるものである。¹²³I-メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) は、交感神経遮断剤であるグアニジンのアナログであり、交感神経終末でノルアドレナリンと同様の生理動態を持つ物質である。これを体内に注射すると、心筋の交感神経終末のノルアドレナリン貯蔵顆粒に取り込まれ、心筋内カテコールアミン動態を反映した画像が得られる。心臓の取り込みと胸部縦隔の取り込みの比を心臓縦隔比 (H/M 比) でとらえると、Lewy 小体型認知症では、H/M 比が低下する⁵²⁾。このような心臓での MIBG 取り込み低下がパーキンソン病・Lewy 小体型認知症の確定診断指標となり得ることが報告されている⁵³⁾。図6に自験例の MIBG 心筋シンチグラフィーを示す。心臓部分の取り込みは低下しており、H/M 比は 1.47 と基準値(施設によって異なるが、2～3 以上を正常としている)を

下回っている。

治療薬： α -シヌクレイン凝集物の沈着に直接的に作用する根本的な治療はまだ存在しておらず、各症状への対症療法が中心となっている。ここでは認知機能と精神症状への対応薬について説明する。コリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル、リバスチグミン)は認知機能、全般的印象度、行動症状、幻視、妄想、アパシーの改善に効果が見られている。NMDA 受容体拮抗薬(メマンチン)は注意、実行機能、処理速度の改善、行動心理症状に対して用いられる。精神症状に対して抗精神病薬(クエチアピン、リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾール)が用いられることがある。これはコリンエステラーゼ阻害薬や NMDA 受容体拮抗薬が使用できなかったり、無効な場合や、問題行動を緊急に改善させたりする必要がある場合などに考慮される。ただし、これらの抗精神病薬は Lewy 小体型認知症に対しては適応外使用となっており、その必要性やリスク・ベネフィットを検討する必要がある。また、Lewy 小体型認知

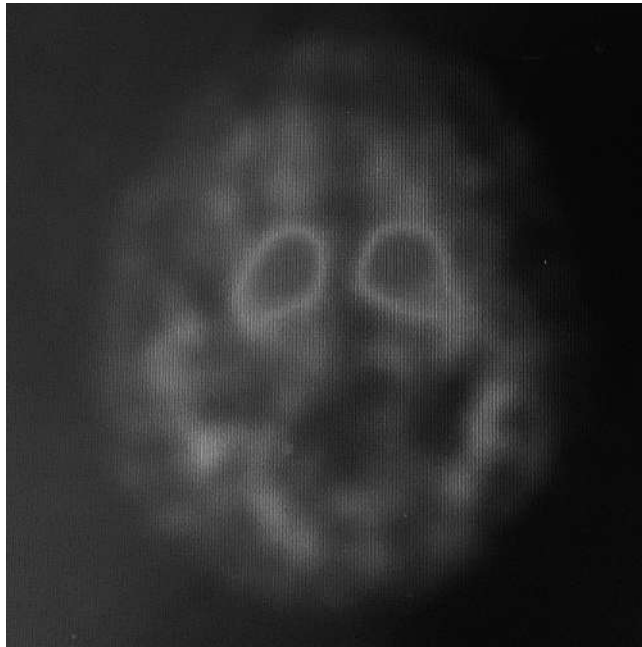


図5 Lewy 小体型認知症における DAT シンチグラフィー
尾状核の取り込み低下を認める。

症ではパーキンソニズムを合併していることが多いため、これらの薬剤はパーキンソニズムを悪化させる可能性があることを踏まえた上で、少量投与で慎重な経過観察が必要である。その他精神症状に対して漢方薬の抑肝散が用いられる。これはパーキンソニズムを悪化させることがないので使いやすい。生薬の甘草を含む組成なので、低カリウム血症には気をつける必要がある。

4. 前頭側頭葉変性症 (frontotemporal degeneration : FTLD)・前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD)

前頭葉・側頭葉を中心とする神経変性疾患の総称が前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) であり、これは病理学的もしくは遺伝子的に確定診断がついた場合の診断名である⁵⁴⁾。病理学的には、神経細胞やグリア細胞に特定の蛋白質が凝集して封入体が蓄積する。その主成分として、tau 蛋白、TAR DNA-binding protein of 43kD (TDP-43), fused in sarcoma (FUS) が同定され、遺伝子としては、tau 遺伝子、*TARDBP* 遺伝子、*FUS* 遺伝子、プログリン遺伝子などの変異が見つかっている^{55, 56)}。日常臨床においては病理検査や遺伝子検査まで行われないこともあり、その場合臨床診断名としては前頭側頭型認知症が用いられる⁵⁷⁾。しかし実際には、病理学的・遺伝子的検査が行われた場合も、行われずに臨床症状に基づいた場合も、広義の意味で前頭側頭葉変性症と呼んでいることもある。本稿では前頭側頭葉変性症・前頭側頭型認知症というように併記する。

前頭側頭葉変性症・前頭側頭型認知症の全体像を理解す

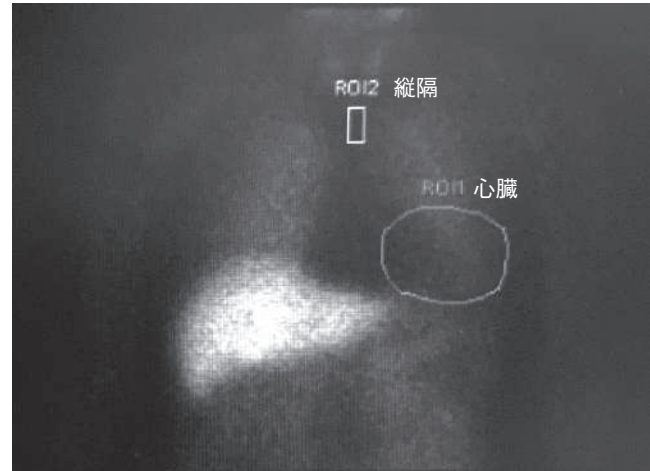


図6 Lewy 小体型認知症における MIBG 心筋シンチグラフィー
(後期像のプラナー正面像)
心臓の取り込み低下を認める。

るために DSM-5 の診断基準を参照する (表 10)。

前頭側頭葉変性症・前頭側頭型認知症は次の 3 つのタイプに分類される^{58, 59)}；前頭前野の萎縮を主体とする行動障害型前頭側頭型認知症 (behavioral variant FTD : bvFTD)、側頭極ならびに中・下側頭回などの限局性萎縮を主体とする意味性認知症 (semantic dementia : SD)、左優位の Sylvius 溝周囲の限局性の萎縮を主体とする進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia : PNFA)。失語症の主な原因は脳血管障害であるが、変性疾患によって緩徐進行性に失語症が生ずる症例が報告され⁶⁰⁾、原発性進行性失語 (primary progressive aphasia : PPA) という病態としてまとめられた⁶¹⁾。原発性進行性失語の意味型 (semantic variant of primary progressive aphasia) と非流暢/失文法型 non-fluent/grammatic variant of primary progressive aphasia) はそれぞれ意味性認知症、進行性非流暢性失語に対応する。

以下に、前頭側頭葉変性症・前頭側頭型認知症の 3 病型それぞれに特化した診断基準の要点を挙げる。

①行動障害型前頭側頭型認知症 (behavioral variant FTD : bvFTD)

表 11 の診断基準に示す行動・心理面の症状に加え、CT や MRI で前頭葉や側頭葉前部の萎縮 (図 7)、核医学検査 (PET, SPECT) で前頭葉や側頭葉前部の血流低下や代謝低下を検出できれば本症診断に役立つ。

自験例：60 歳代、男性。2, 3 年前から感情的になりやすく、常に落ち着きがなく性急な様子、場にそぐわないことばかり言う、何度も書店に行き同じ本を買ってくるなどのエピソードがあり、家族に連れられ受診した。診察場面で調子を尋ねても毎回紋切り型の応答、独自のペースで一方的に関係のない話をし続ける。短気で攻撃的な様子も見

表 10 DSM-5 の前頭側頭型認知症の診断基準の要点

-
- A. 認知症または軽度認知障害の基準を満たす。
 B. その障害は潜行性に発症し、緩徐に進行する。
 C. (1)行動障害型
 (a)下記の3つ以上
 ・行動の脱抑制
 ・アパシー・無気力
 ・思いやりの欠如・共感の欠如
 ・保続的・常同的または強迫的・儀式的行動
 ・口唇傾向・食行動の変化
 (b)社会的認知・実行能力の顕著な低下
 (2)言語障害型
 ・発語量、喚語、呼称、文法または語理解における言語能力の顕著な低下
 D. 学習・記憶・知覚運動機能が比較的保たれている。
 E. その障害は脳血管疾患、他の神経変性疾患、物質の影響、その他の精神疾患、神経疾患、または全身性疾患では説明がつかない。
-

確実な前頭側頭型認知症は、以下のどちらかを満たしたときに診断される。それ以外は疑いのある前頭側頭型認知症と診断される。

- (1)家族歴または遺伝子検査で、前頭側頭型認知症の原因となる遺伝子変異の証拠がある。
 (2)神経症状による前頭葉及び/または側頭葉が突出して関与しているという証拠がある。

疑いのある前頭側頭型認知症は、遺伝子変異の証拠がなく、神経画像が実施されなかった場合に診断される。

表 11 Rascovsky ら (2011) の行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) の臨床診断基準の要点⁵⁹⁾

-
- A. 発症早期からの脱抑制的行動
 ・社会的に不適切な行動
 ・礼儀やマナーの欠如
 ・衝動的、性急、不注意
 B. 発症早期からのアパシーまたは無気力
 ・アパシー(無関心)
 ・無気力
 C. 発症早期からの共感や感情移入の欠如
 ・他人の考えや感情に対して反応の欠如
 ・社会的関心、相互関係、人間的な温かさの欠如
 D. 発症早期からの保続的、常同的、強迫的/儀式的行動
 ・単純動作の反復(タッピング、スクラッチ、つまむ、唇ならし、など)
 ・複雑な動作の強迫的、儀式的行動(カウント、クリーニングの儀式、同じものを集める、必要もないのに同じ場所に行く、など)
 ・常同言語(コミュニケーションとは関係なく、同じ単語やフレーズ、物語を繰り返す)
 E. 口唇傾向、食習慣の変化
 ・食事嗜好の変化
 ・過食、飲酒、喫煙の増加
 ・何でも口に入れる傾向(口唇的探索、異食)
 F. 神経心理学的検査で記憶や視空間認知機能は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害が認められる。
 ・遂行機能障害
 ・エピソード記憶障害は比較的保たれる
 ・視覚空間機能は比較的保たれる
-

られた。病院スタッフを付け回したり、病院に頻回に電話をしたりする行為も見られた。神経心理検査：MMSE-J 27点、WMS-R 視覚性記憶 MQ 102、言語性記憶 MQ 98、注意集中力指標 90。頭部 MRI を撮像すると、前頭葉と側頭葉の萎縮を認めた（図 7）。病理検査や遺伝子検査はしていないが、症状と画像所見から、行動障害型前頭側頭型認知症と診断した。

②意味性認知症（semantic dementia：SD）（表 12）

③進行性非流暢性失語（表 13）

進行性非流暢性失語の自験例の頭部 MRI を図 8 に示す。症例は 70 歳代女性、単純な聴覚的理解は可能であるが、

努力性で滞りある発話や音韻の誤りという言語症状が顕著であり、その症状は徐々に進行し、意思の疎通が困難になった。左前頭葉ブローカ野の萎縮、島萎縮を伴う Sylvius 溝の開大を認める。

治療薬：前頭側頭葉変性症・前頭側頭型認知症の病因に基づく根本的な治療薬は存在しない。攻撃性、興奮、うつ状態、食行動異常、睡眠障害に対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）やトラゾドンが有効との報告がある⁶²⁾。その他、精神症状への対応として抗精神病薬や抑肝散などの漢方薬が用いられることがある。

V. おわりに

認知症は日本において介護が必要となる原因の第 1 位の

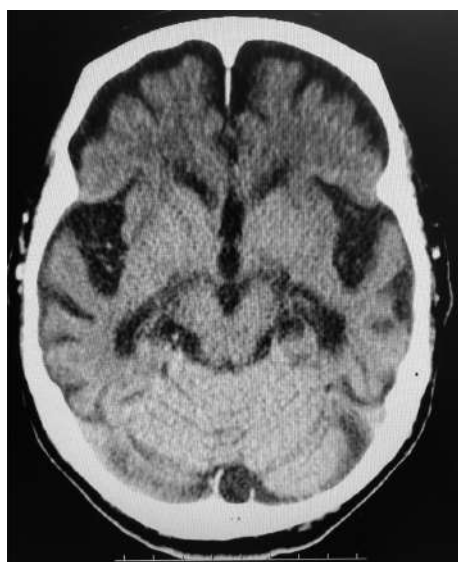


図 7 行動障害型前頭側頭型認知症例の頭部 CT
両側前頭葉と側頭葉の萎縮を認める。

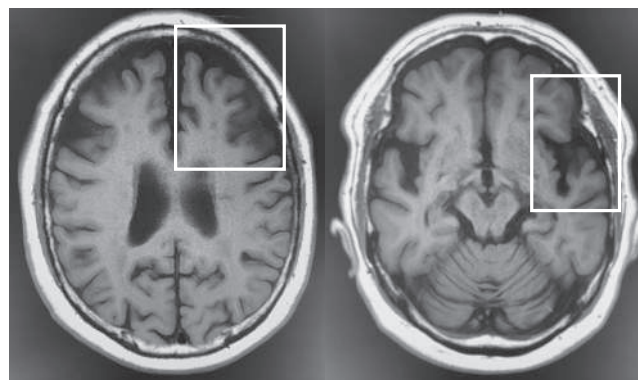


図 8 聴覚的理解は可能であるが、非流暢性失語が徐々に進行していった症例の頭部 MRI
左前頭葉ブローカ野の萎縮、島萎縮を伴う Sylvius 溝の開大を認める。

表 12 Neary ら (1998) の意味性認知症の臨床的診断基準⁵⁸⁾の要点

中核的診断基準

- A. 潜行性に発症し、緩徐に進行する
- B. 言語障害：進行性で流暢性の内容語の乏しい自発話、呼称と語の理解に現れる語義の喪失、意味性錯語
知覚障害：相貌失認、連合型失認
- C. 知覚照合と模写は保たれる
- D. 単語復唱は保たれる
- E. 規則的な単語の音読・書取りは保たれる

支持的診断基準

- A. 発語と言語：発話心迫、独特の語による誤用、音韻性錯語の欠如、表層性失読・失書、計算能力は保たれる
- B. 行動：共感性の欠如、関心事の狭小化、極度の儉約
- C. 身体兆候：原始反射はないか進行期に出現、無動・固縮・振戦
- D. 検査所見：神経心理検査では語の理解・呼称、相貌・対象物の再認課題で明らかになる重度の意味記憶の障害、言語の音韻面と統語面、要素的な知覚情報処理、視空間的操作の技能、日常記憶が保たれている。
脳波正常、脳画像検査（形態・機能）で側頭葉前方部に優位な異常（対称性または非対称性）

表 13 Gorno-Tempi ら (2011) の進行性非流暢性失語の診断基準⁶¹⁾ の要点

以下の3つすべてを認める.

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

以下の4つを認めない.

- ・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説明がつく.
- ・認知障害は精神疾患で説明がつく.
- ・顕著なエピソード記憶、視覚性記憶、視空間認知の障害
- ・顕著な行動障害

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. 努力性で滞りのある発話、不規則な音韻の誤りや歪み(発話失行)を伴う.

その他の症状：以下の2つ以上を認める.

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

II. 画像を含めた診断

以下の2つを認める.

1. 臨床診断が非流暢性/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

疾患となっている。医療、介護に携わる専門職、ご家族がその病態を理解し、その人に寄り添い、その人らしさを大切に、最期まで穏やかな日々が送れることを切に願う。「手紙～親愛なる子供たちへ～」という詩（作者不詳）を添えて本稿の結びとしたい。

手紙～親愛なる子供たちへ～

年老いた私が ある日 今までの私と 違っていたとしても
 どうかそのままの 私の事を 理解してほしい
 私が服の上に 食べ物をこぼしても 靴ひもを結び忘れても
 あなたにいろんなことを 教えたように 見守って欲しい
 あなたと話すとき 同じ話を何度も何度も 繰り返しても
 その結末を どうかさえぎらずに うなずいてほしい
 あなたにせがまれて 繰り返し読んだ絵本の あたたかな結末は
 いつも同じでも 私の心を 平和にしてくれた
 悲しいことではないんだ 消え去っていくように見える私の心へと
 励ましの まなざしを 向けてほしい

楽しいひと時に 私が思わず下着を濡らしてしまったり
 お風呂に入るのを 嫌がる時には 思い出して欲しい
 あなたを追い回し 何度も着替えさせたり 様々な理由をつけて
 嫌がるあなたと お風呂に入った 懐かしい日のことを
 悲しいことではないんだ 旅立ちの前の準備をしている私に
 祝福の祈りを捧げて欲しい

いずれ歯も弱り 飲み込むことさえ 出来なくなるかも知れない
 足も衰えて 立ち上がる事すら 出来なくなったなら
 あなたが か弱い足で 立ち上がろうと 私に助けを求めた様に
 よろめく私に どうかあなたの 手を握らせて欲しい
 私の姿を見て 悲しんだり 自分が無力だと 思わないでほしい
 あなたを抱きしめる力がないのを知っているのは つらいことだけど
 私を理解して支えてくれる心だけを 持っていて欲しい
 きっとそれだけで それだけで わたしには勇気が 湧いてくるのです

あなたの人生の始まりに 私がしっかりと 付き添ったように
 私の人生の終わりに 少しでも付き添ってほしい
 あなたが生まれてきてくれたことで 私が受けた多くの喜びと
 あなたに対する変わらぬ愛を持って 笑顔で答えたい
 私の子供たちへ 愛する子供たちへ

文 献

- 1) Alzheimer A : Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirninde. Neurologisches Centralblatt, 25 : 1134, 1906.
- 2) American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed, Washington, DC, 2013.
- 3) 高橋三郎, 大野 裕監訳, 染矢俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 他訳 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2014.
- 4) Hugo J, Ganguli M : Dementia and cognitive impairment : epidemiology, diagnosis, and treatment. Clin Geriatr

- Med, 30 : 421-442, 2014.
- 5) 内閣府：平成 29 年高齢社会白書第 1 章第 2 節 3 高齢者の健康・福祉（アクセス 2023 年 8 月 21 日 https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/gaiyou/s1_2_3.html）
 - 6) 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 Working groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7 : 270-279, 2011.
 - 7) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 他 : 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老年精神医学雑誌*, 2 : 1339-1347, 1991.
 - 8) 加藤伸司 : 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の理解と活用. *老年臨床心理学研究*, 4 : 47-55, 2023.
 - 9) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : "Mini-Mental State" : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12 : 189-198, 1975.
 - 10) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, et al : Mini-Mental State Examination User's Guide. PAR, Inc, 2001.
 - 11) 杉下守弘 : 精神状態短時間検査日本版 MMSE- J. 日本文化科学社, 東京, 2012.
 - 12) 杉下守弘, 腰塚洋介, 須藤慎治, 他 : MMSE-J (精神状態短時間検査-日本版) 原法の妥当性と信頼性. *認知神経科学*, 20 : 91-110, 2018.
 - 13) 杉下守弘 : 精神状態短時間検査改訂日本版 MMSE-J. 日本文化科学社, 東京, 2019.
 - 14) Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al : The Montreal Cognitive Assessment, MoCA : a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53 : 695-699, 2005.
 - 15) 鈴木宏幸, 藤原佳典 : Montreal Cognitive Assessment (MoCA) の日本語版作成とその有効性について. *老年精神医学雑誌*, 21 : 198-202, 2010.
 - 16) Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, et al : Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int*, 10 : 225-232, 2010.
 - 17) Petersen RC, et al : Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56 : 303-308, 1999.
 - 18) Hori T, Sanjo N, Tomita M, et al : Visual reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 35 : 165-176, 2013.
 - 19) Langbaum JB, Hendrix SB, Ayutyanont N, et al : An empirically derived composite cognitive test score with improved power to track and evaluate treatments for pre-clinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 10 : 666-674, 2014.
 - 20) Wechsler D 原著, 杉下守弘訳著 : 日本版ウェクスラー記憶検査法 (WMS-R), 日本文化科学社, 2001.
 - 21) Ikejima C, Hisanaga A, Meguro K, et al : Multicentre population-based dementia prevalence survey in Japan : a preliminary report. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 12 : 120-123, 2012.
 - 22) 朝田 隆 : 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」平成 23 年度～平成 24 年度総括・分担研究報告書.
 - 23) Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al : Relative Frequencies of Alzheimer Disease, Lewy Body, Vascular and Frontotemporal Dementia, and Hippocampal Sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 16(4) : 203-212, 2002.
 - 24) Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al : High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*, 554 : 249-254, 2018.
 - 25) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL : A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 141 : 1356-1364, 1984.
 - 26) Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, et al : Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun*, 27 : 151-156, 2006.
 - 27) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al : The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage*, 281014-1021, 2005.
 - 28) Matsuda H : Role of Neuroimaging in Alzheimer's Disease, with Emphasis on Brain Perfusion SPECT. *J Nucl Med*, 48 : 1289-300, 2007.
 - 29) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al : Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388 : 9-21, 2023.
 - 30) Ikejima C, Ikeda M, Hashimoto M, et al : Multicenter population-based study on the prevalence of early onset dementia in Japan : vascular dementia as its prominent cause. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68 : 216-224, 2014.
 - 31) O'Brien JT, Thomas A : Vascular dementia. *Lancet*, 386 : 1698-1706, 2015.
 - 32) O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al : Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 2 : 89-98, 2003.
 - 33) Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, et al : Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*, 39 : 785-793, 2008.
 - 34) Lees R, Selvarajah J, Fenton C, et al : Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multi-domain cognitive impairment in stroke. *Stroke*, 45 : 3008-3018, 2014.
 - 35) Ylikoski R, Jokinen H, Andersen P, et al and the LADIS Study Group : Comparison of the Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale and the Vascular Dementia Assessment Scale in differentiating elderly individuals with different degrees of white matter changes. The LADIS Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24 : 73-81, 2007.
 - 36) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al : The FAB : a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55 : 1621-1626, 2000.
 - 37) 小野 剛 : 簡単な前頭葉機能テスト. *脳の科学*, 23 : 487-493, 2001.
 - 38) Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al : Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288 : 1475-1483, 2002.
 - 39) Gupta M, Dasgupta A : Behavioural and psychological symptoms in poststroke vascular cognitive impairment. *Behav Neurol*, 2014 : 430128, 2014.

- 40) Ihara M, Kalaria RN : Understanding and preventing the development of post-stroke dementia. *Expert Rev Neurother*, 14 : 1067-1077, 2014.
- 41) Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, et al : Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol*, 36 : 221-233, 1976.
- 42) 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*, 47 : 1113-1124, 1996.
- 43) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89 : 88-100, 2017.
- 44) Nagahama Y, Okina T, Suzuki N et al : Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15 : 961-967, 2007.
- 45) Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, et al : Pareidolias : complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain*, 135 : 2458-2469, 2012.
- 46) Mamiya Y, Nishio Y, Watanabe H, et al : The Pareidolia Test : A Simple Neuropsychological Test Measuring Visual Hallucination-Like Illusions. *PLoS One*, 11 : e0154713, 2016.
- 47) Yokoi K, Nishio Y, Uchiyama M, et al : Hallucinators find meaning in noises: pareidolic illusions in dementia with Lewy bodies. *Neuropsychologia*, 56 : 245-254, 2014.
- 48) Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al : Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 77 : 875-882, 2011.
- 49) Catafau AM, Tolosa E : Impact of dopamine transporter SPECT using ¹²³I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Mov Disord*, 19 : 1175-1182, 2004.
- 50) Walker Z, Jaros E, Walker R, et al : Dementia with Lewy bodies : a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78 : 1176-1181, 2007.
- 51) McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al : Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies : a phase III , multi-centre study. *Lancet Neurol*, 6 : 305-313, 2007.
- 52) 菅澤恵子 : ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィーによるパーキンソン病および関連疾患の鑑別. *Equilibrium Res*, 72 : 112-115, 2013.
- 53) Matsubara T, Kameyama M, Tanaka N, et al : Autopsy validation of the diagnostic accuracy of ¹²³I-meta-iodobenzyl-guanidine myocardial scintigraphy for Lewy body disease. *Neurology*, 98 : e1648-e1659, 2022.
- 54) Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, et al : Advances and controversies in frontotemporal dementia : diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*, 21 : 258-272, 2022.
- 55) Lashle T, Rohrer JD, Mead S, et al : Review : An update on clinical, genetic, and pathological aspect of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 41 : 858-881, 2015.
- 56) Bang J, Spina S, Miller BL : Non-Alzheimer's dementia 1 : Frontotemporal dementia. *Lancet*, 86 : 1672-1682, 2015.
- 57) 日本神経学会 (監修), 「認知症疾患治療ガイドライン」作成委員会 (編) : 前頭側頭型認知症. 認知症疾患治療ガイドライン 2017. 医学書院, 東京, 2017.
- 58) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al : Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51 : 1546-1554, 1998.
- 59) Raschvsky K, Hodges JR, Knopman D, et al : Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134 : 2456-2477, 2011.
- 60) Mesulam MM : Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*, 11 : 592-598, 1982.
- 61) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al : Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76 : 1006-1014, 2011.
- 62) Nardell M, Tampi RR : Pharmacological treatments for frontotemporal dementias : a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 29 : 123-132, 2014.