



アルツハイマー病 の診断について

注意:

**認知症疾患診療ガイドライン2017、DSM-5をベースに考えておりますが、
センター長の私見も含まれます**

2024年2月28日改訂

アルツハイマー病って？

アルツハイマー博士が1906年に症例報告を発表したことで知られるようになった脳の疾患。

進行性の記憶障害と嫉妬妄想のある46歳のアウグステさんという女性を診察、亡くなってから解剖して、脳の中に老人斑と神経原線維変化を認めると報告。

アルツハイマー病

脳の中に

- 老人斑（ β アミロイド）
- 神経原線維変化（タウ）
- 神経細胞脱落

を認める脳疾患

アルツハイマー病：アミロイド、タウが脳内にたまる病気

認知症：以前より認知機能が低下して生活障害のある状態

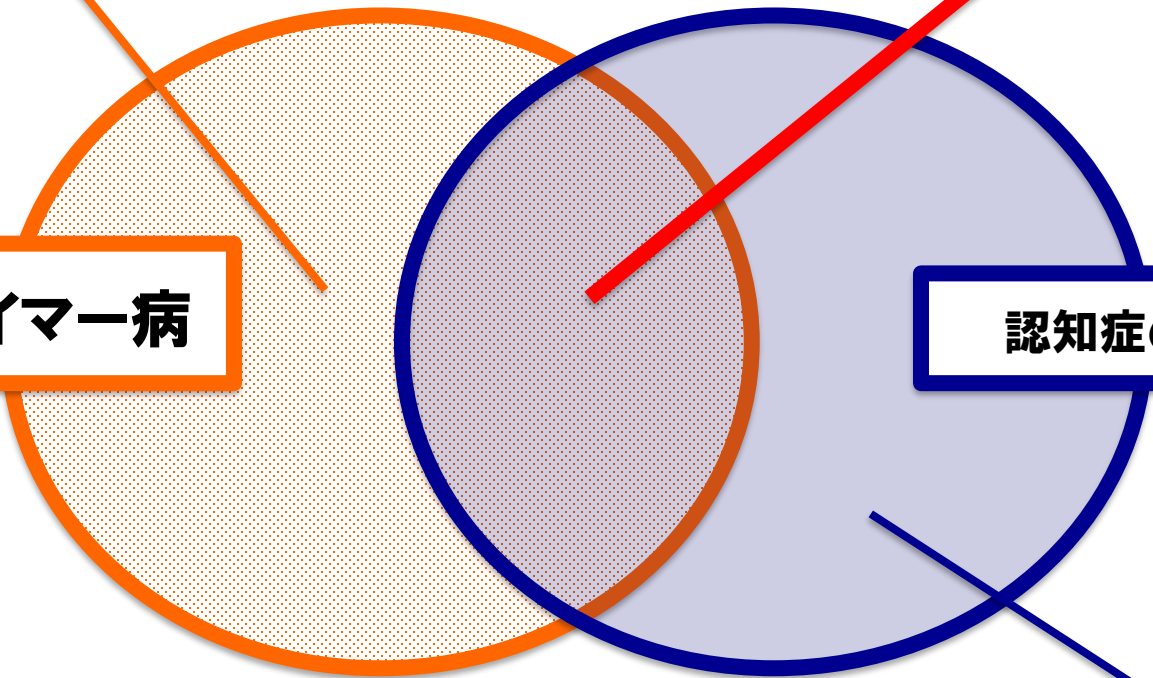
アルツハイマー病だが認知症ではない
(認知機能は正常あるいは軽度認知障害)

アルツハイマー病による認知症
(アルツハイマー型認知症)

アルツハイマー病

認知症の状態

アルツハイマー病以外の
疾患による認知症



認知症の診断基準 (DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引 医学書院 より)

- 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）において、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）

DSM-5による認知症の診断基準より（少し簡略化すると）

- A. 以前からの有意な**認知の低下**
- B. **自立を阻害**する
- C. せん妄の状況でのみ起こるものではない
- D. 他の精神疾患によってうまく説明されない

注：

診断基準にはDSM-5以外にもNIA-AA基準やIWG-2基準などがある

認知機能とは？ 低下すると？

- 複雑性注意 - 集中できない、複数のことが同時にできない、切り替えできない
 - 実行機能 - 段取りが悪い、予定を立てて実施できない、一連動作ができない
 - 学習および記憶 - おぼえておくことができない
 - 言語 - ことばがでてこない、「あれ」「それ」が増える、話題が理解できない
 - 知覚-運動 - 馴染みのことができない 馴染みの場所で迷う
 - 社会的認知 - 常識に無頓着 安全を考えずに行動する
- **認知機能低下が日常生活に支障を与えると認知症**

アルツハイマー型認知症診断基準 (アミロイドやタウの確認はしていない)

(DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引 医学書院 より)

- A. 認知症の診断基準に一致
- B. 少なくとも2つ以上の認知機能領域で障害が潜行性に発症し緩徐に進行する
- C. **ほぼ確実なアルツハイマー型認知症**: 1か2のどちらかを満たす
 - 1. 家族歴または遺伝学的検査からアルツハイマー病の原因遺伝子変異がある
 - 2. 以下の3つすべてがある
 - a. **記憶・学習の低下および他の認知機能領域の1つ以上の低下**
 - b. **着実に進行性で緩徐な認知機能低下で、進行が止まることはない**
 - c. **混合性の原因がない(他の神経変性疾患や脳血管障害、他の神経疾患、精神疾患、全身疾患など)**

疑いのあるアルツハイマー型認知症: 1か2を満たさない場合

- D. 脳血管障害、他の神経変性疾患、物質の影響、その他の精神・神経疾患または全身疾患ではうまく説明できない

アルツハイマー型認知症診断基準 (アミロイドやタウの確認はしていない)

(DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引 医学書院 より)

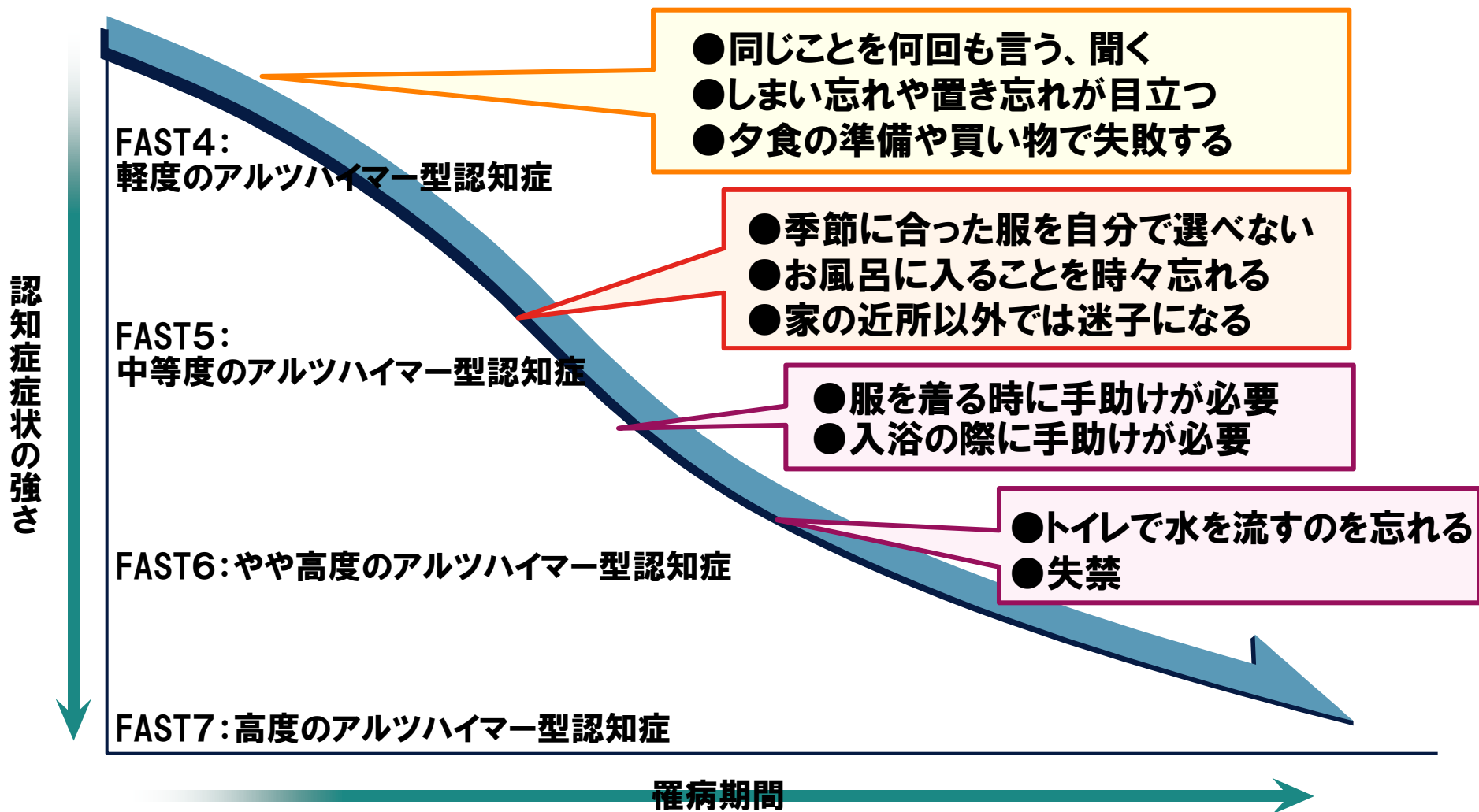
- A. 認知症の診断基準を満たす
- B. 少なくとも2つの機能領域で障害が潜行性に発症し緩徐に進行する

**「アルツハイマー病」という脳の疾患による
「認知症の状態」ということです**
(ただしアミロイドやタウの確認はしていない)

- D. 脳血管障害、他の神経変性疾患、物質の影響、その他の精神・神経疾患または全身疾患ではうまく説明できない

FASTによるアルツハイマー型認知症の経過

FAST: Functional Assessment Staging



皆がこのように進むわけでもないですが、予測に使えるかも

FASTによるアルツハイマー型認知症の経過

FAST:Functional Assessment Staging

ステージ	臨床診断	特徴
1	正常成人	主観的にも客観的にも機能障害なし
2	正常老化	物の置き忘れ、もの忘れの訴えあり 言葉が出ないことあり
3	境界領域	職業上の複雑ないごとができない 熟練を要する仕事の場面では機能低下が同僚によって認められる 新しい場所への旅行は困難
4	軽度	一日の予定を立てられない 献立を考えることができない 買い物できない 金銭管理・支払いができない などの日常生活での複雑な仕事ができない
5	中等度	TPOにあった適切な衣服を選べない 入浴させるために説得するのが必要なこともある

FASTによるアルツハイマー型認知症の経過

FAST:Functional Assessment Staging

ステージ	臨床診断	特徴
1	正常成人	主観的にも客観的にも機能障害なし
2	軽度	物の置き忘れ、もの忘れの訴えあり 言葉が出ないことあり
		職業上の複雑ないごとができない 熟練を要する仕事の場面では機能低下が同僚によって認められる 新しい場所への旅行は困難
4	軽度	一日の予定を立てられない 献立を考えることができない 買い物できない 金銭管理・支払いができない などの日常生活での複雑な仕事ができない
5	中等度	TPOにあった適切な衣服を選べない 入浴させるために説得するのが必要なこともある

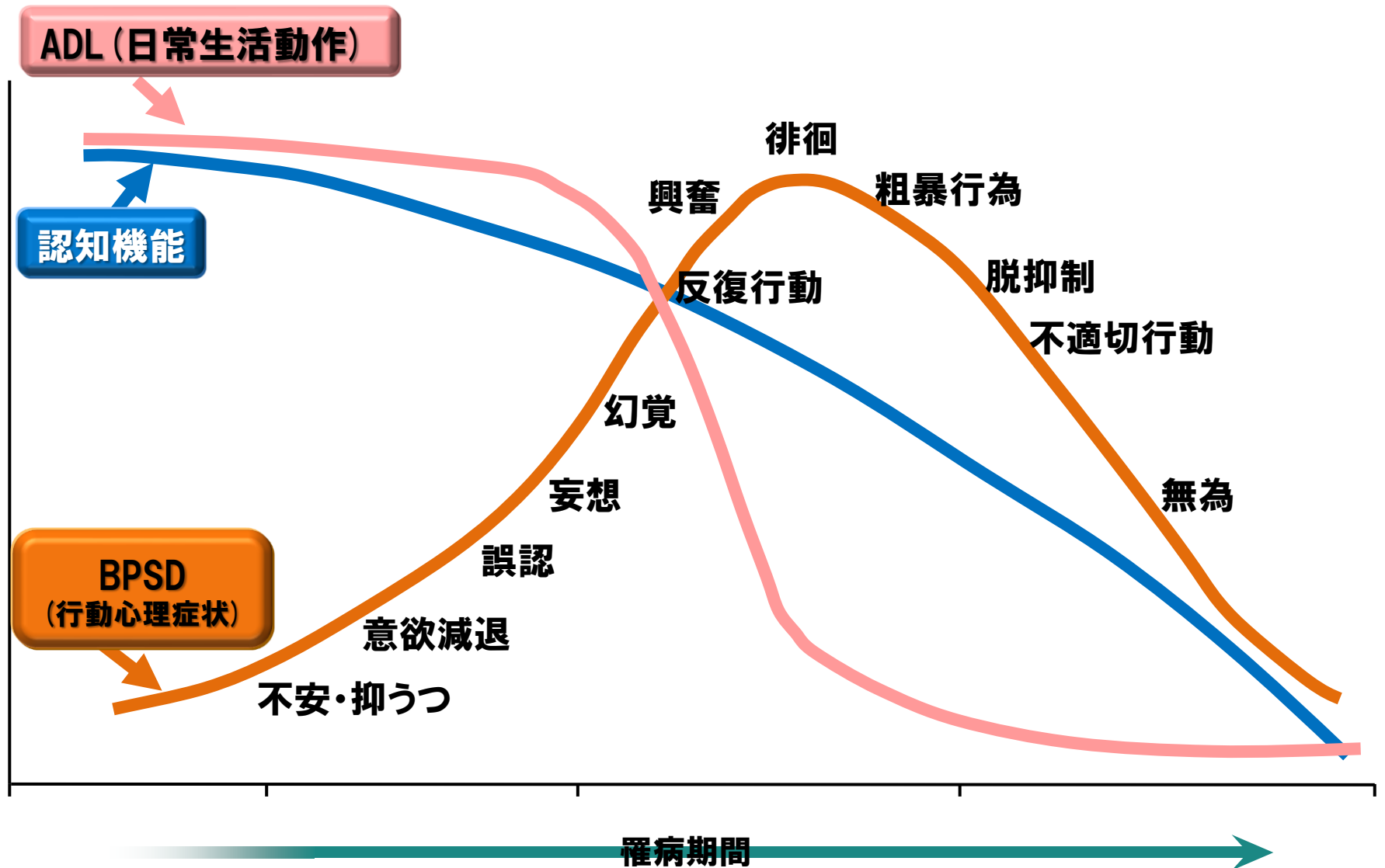
生活障害なければ本来認知症ではないが、現代では「障害あり」「認知症」とされているかも

FASTによるアルツハイマー型認知症の経過

FAST:Functional Assessment Staging

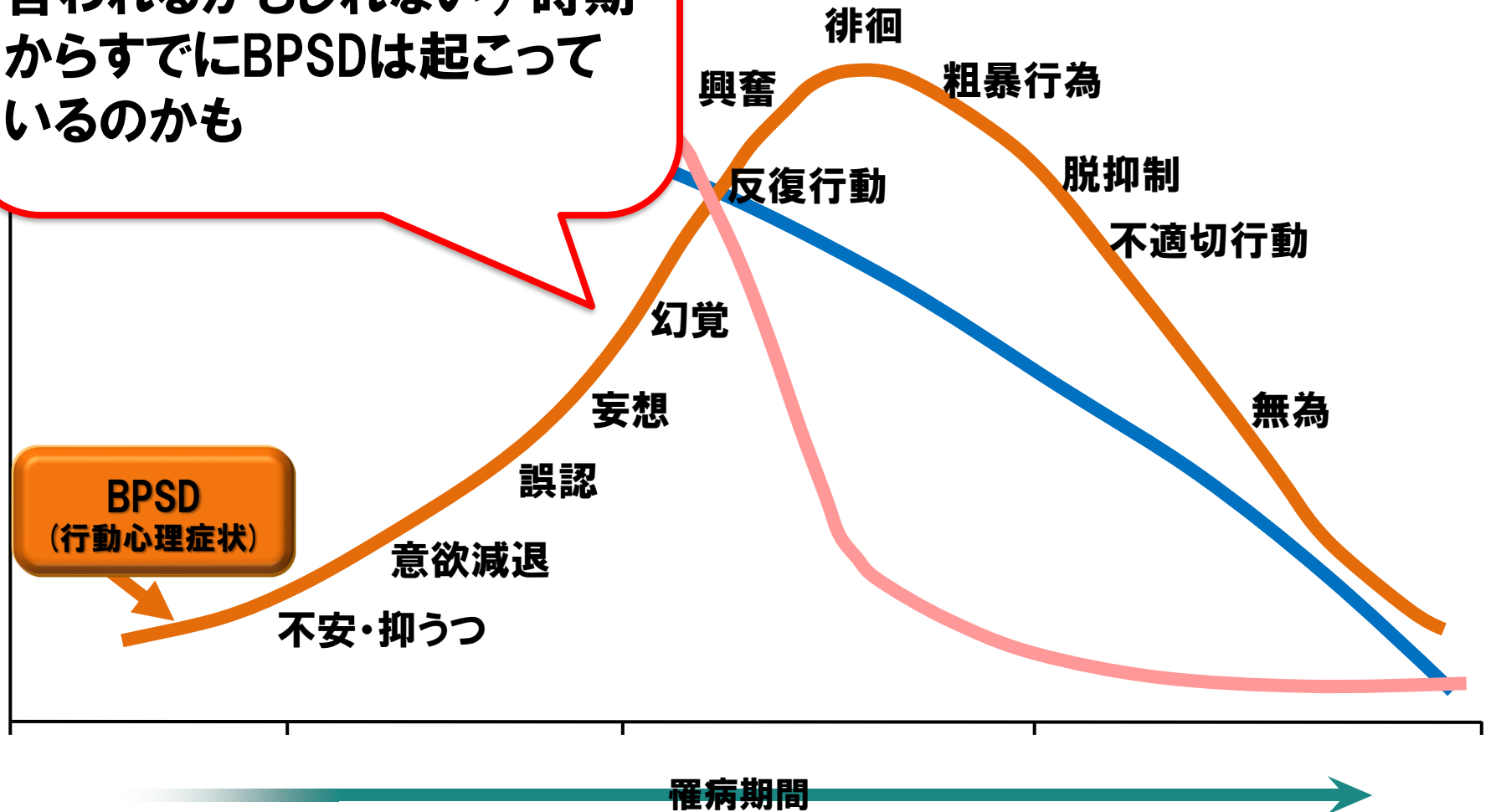
ステージ	臨床診断	特徴
6a	やや重度	独力では服を正しい順に着られない
6b		入浴に介助を要する。入浴を嫌がる
6c		トイレの水を流し忘れたり、拭き忘れる
6d		尿失禁
6e		便失禁
7a	重度	最大限約6個に限定された言語機能の低下
7b		理解しうる語彙は「はい」など、ただ一つの単語
7c		歩行能力の喪失
7d		座位保持機能の喪失
7e		笑顔の喪失
7f		頭部固定不能。 最終的には意識消失(混迷・昏睡)

アルツハイマー型認知症の経過の概要



型認知症の経過の概要

認知機能が比較的保たれている（医療機関では軽症と言われるかもしれない）時期からすでにBPSDは起こっているのかも



アルツハイマー病

脳MRIで海馬が萎縮しているのは77%程度

（報告により異なる）

Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;30(4):285-92.

逆に、海馬が萎縮していてもアルツハイマー病とは限らない

高齢者タウオパチーでもアルコール性でも、血管障害でも萎縮する

アルツハイマー病は、脳の中に異常なタンパク (アミロイドとタウ)が蓄積してしまう疾患 このタンパクを検査することができるようになった (一部は保険診療)

NIA AA 2018

A:

アミロイド沈着を反映するバイオマーカー
CSF A β 42 / amyloid PET

T:

タウ沈着を反映するバイオマーカー
CSFリン酸化タウ / tau PET

N:

神経障害を反映するバイオマーカー
脳形態MRI / FDG-PET / CSF総タウ

バイオマーカー プロファイル	認知機能ステージ			
A- T- (N-)	アルツハイマー病のバイオマーカー正常			
A+ T- (N-)	アミロイド病理変化あり	Alzheimer's disease continuum		
A+ T+ (N-)	アルツハイマー病			
A+ T+ (N+)				
A+ T- (N+)	アミロイド病理と 非AD病理が併存			
A- T+ (N-)	アミロイドを認めない非AD病理			
A- T- (N+)				
A- T+ (N+)				

同じATNプロファイルを有する集団の中にも認知機能ステージが異なる人が存在し得る
 同様に、認知機能ステージが同じでも、ADのみならず多様な背景病理や合併病理が考えられる
 バイオマーカーと認知機能ステージは独立した情報源である

アルツハイマー病っぽいけど・・・

アルツハイマー病ではない（病理が異なる）

- ・ **アミロイドは陰性**

という疾患が色々とあるようです

A- T+ (N-)

A- T- (N+)

A- T+ (N+)

アミロイドを認めない非AD病理

同じATNプロファイルを有する集団の中にも認知機能ステージが異なる人が存在し得る
同様に、認知機能ステージが同じでも、ADのみならず多様な背景病理や合併病理が考えられる
バイオマーカーと認知機能ステージは独立した情報源である

アミロイドがたまっていない

Suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP)

高齢者タウオパチー（タウによる認知症疾患）

- **嗜銀顆粒性認知症（AGD）**
- **神経原線維変化型老年期認知症（SD-NFT）**



**アミロイドは
陰性**

病理学的概念として原発性年齢関連タウオパチー primary age-related tauopathy (PART)

PARTは臨床的にはpreclinical期、MCI、認知症のそれぞれの段階を含んでいる

上記の他、PSPやCBDなどもタウオパチー

アルツハイマー病はタウも認めるのでタウオパチーにも含まれる

嗜銀顆粒性認知症とは

臨床的特徴は

- ① **高齢発症**
- ② **記憶障害**で発症するが、**頑固、易怒性、被害妄想、性格変化、暴力行為**などのBPSDが見られる
- ① **緩徐な進行**
- ② **コリンエステラーゼ阻害薬の効果は限定的**
- ③ **左右差を伴う、迂回回を中心とする側頭葉内側面前方の萎縮**
- ① **海馬萎縮**の程度がMMSEに比して高い傾向
- ② **機能画像では、左右差を伴う側頭葉内側面の低下**
- ③ **バイオマーカーでは大部分正常**

注) 他の変性疾患同様、病理がないと確定診断は出来ない

神経原線維変化型老年期認知症 senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT) とは

海馬を中心に神経原線維変化が認められるが、老人斑をほとんど認めない。**アルツハイマー型認知症と診断されていることも多い。**

臨床的特徴は

- ① **後期高齢者（75歳以上）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、軽度の錐体外路症候が出現**
- ⑥ **画像にて海馬領域の萎縮、側脳室下角の拡大**

注) 他の変性疾患同様、病理がないと確定診断は出来ない

TDP-43による認知症疾患

- **Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE)**

Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE)とは

80歳超の脳の辺縁系ではTDP-43 proteinopathyが起こりやすく、**アルツハイマー病と類似**の認知機能障害を呈することがある。

臨床的特徴は

- ① **比較的高齢の高齢者に多い**
- ② **アルツハイマー病よりも緩徐進行性の記憶障害**
- ③ **扁桃体から海馬、さらには中前頭回にも萎縮が進む**
- ④ **特異的なバイオマーカーは発見されていない**

下記のように呼ばれていたこともあり

- **海馬硬化症 (側頭葉てんかんを伴う海馬硬化症とは異なる)**
- **Cerebral age-related TDP-43 with sclerosis (CARTS)**

注) 他の変性疾患同様、**病理がないと確定診断は出来ない**

**アルツハイマー病と診断していても、アミロイドPET
陰性のケースが！**

**(アミロイドPETは病理を反映 = 確定診断と仮定すると、
診断が違ふということ?)**



**PET後に、25.1%のケースでアルツハイマー病から
アルツハイマー病以外の認知症疾患に診断を変更
10.5%のケースで、アルツハイマー病以外の認知症
疾患からアルツハイマー病に診断を変更**

レカネマブが使えるようになったことで起こった変化

- 1. アルツハイマー病の診断がアミロイド重視となった**
- 2. 脳内アミロイドを減らす治療法が承認された**

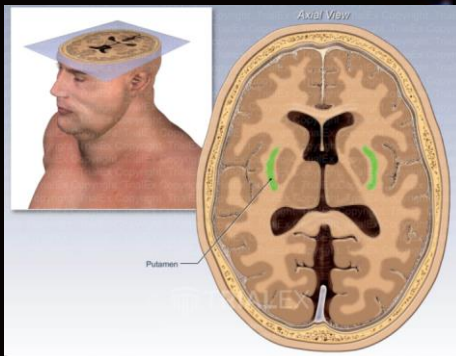
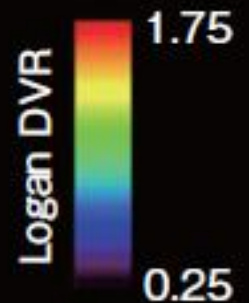
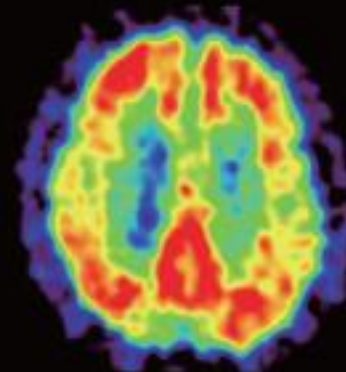
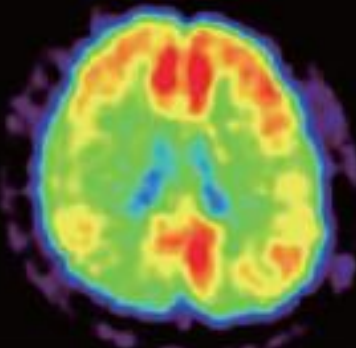
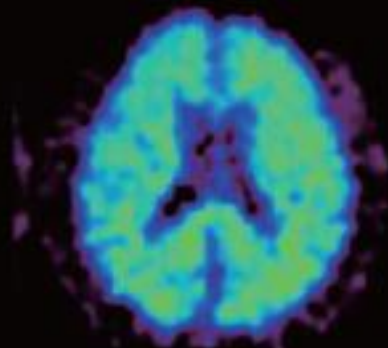
アルツハイマー病の画像 アミロイドPET

健常者

健常者

AD患者

PiB



黄色から赤色になる程アミロイドは多い
(AD:アルツハイマー病)

脳脊髄液（CSF）バイオマーカー

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	A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	81 59 85 90 75	80 64 42 47 65
		56 剖検例	52 剖検例	A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	96.4 69.6 67.9 91.1 85.7	76.9 92.3 73.1 71.2 84.6
Schoonenboom NS	2012	512	405 (SMC + PSY)	A β 42 総タウ リン酸化タウ	92	88
Duits FH	2014	631	251	A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	82 82 86 85 85	87 81 61 88 90
Ewers M	2015	167	55	A β 42 総タウ リン酸化タウ リン酸化タウ/A β 42 総タウ/A β 42	79 47 47 68 60	89 76 84 93 87

SMC : subjective memory complaints 自覚的なもの忘れを訴える者, PSY : psychiatric disorder 精神疾患

脳脊髄液（CSF）バイオマーカー

**髄液内アミロイド（ $A\beta$ 1-42）の低下は
脳内 $A\beta$ 蓄積と相関**

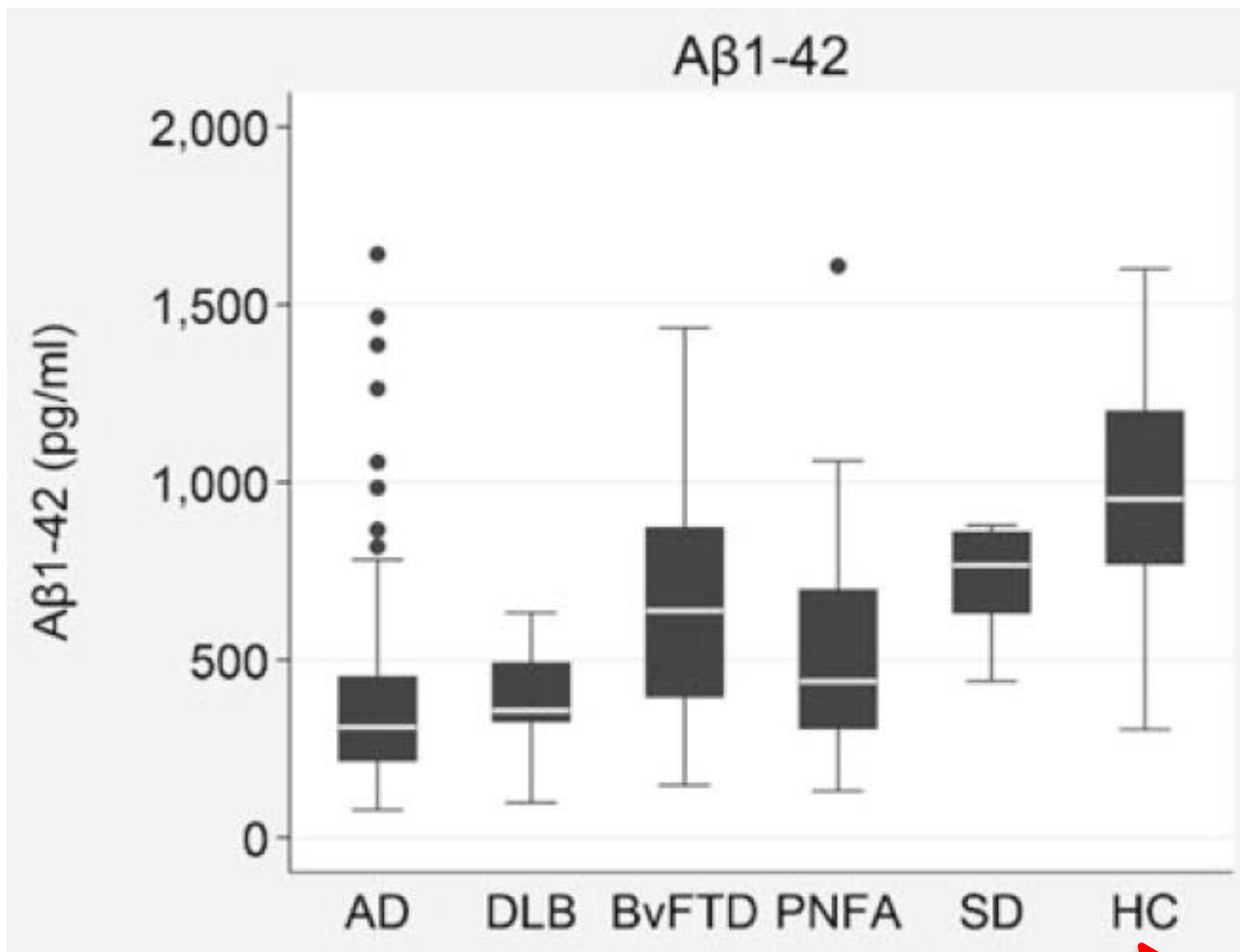
髄液内タウの上昇は神経細胞死を反映

**PETや脳脊髄液の検査
（バイオマーカー）で
シロクロつけられるのか？**

アミロイドPETが陽性となるのは アルツハイマー病だけではない

- レビー小体病でも陽性となる**
- アミロイドアンギオパチーでも陽性となる**

髄液マーカーでADとDLBとを鑑別できない？



ADでもDLBでも
髄液アミロイド(
Aβ1-42)は
減少している

アルツハイマー病

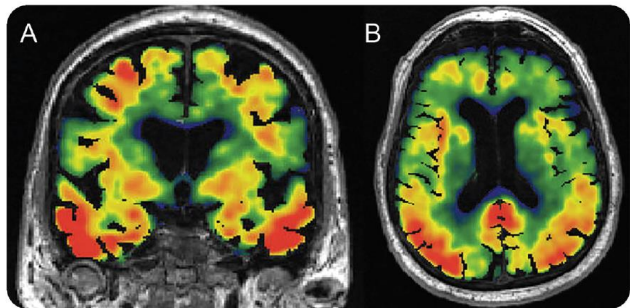
レビー小体型認知症

健常者

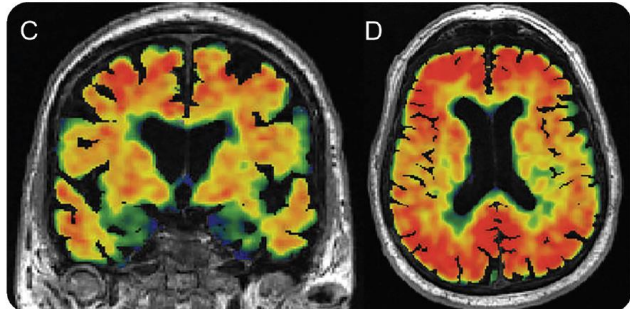
こんなケースが考えられる

全く正常なのにアミロイドがたまってる！
偽陽性かもしれないし、
アルツハイマー病の始まりなのかもしれない

アルツハイマー病とってたのに
アミロイドがたまっていない！



(A, B)
タウ PET
冠状断と軸位断

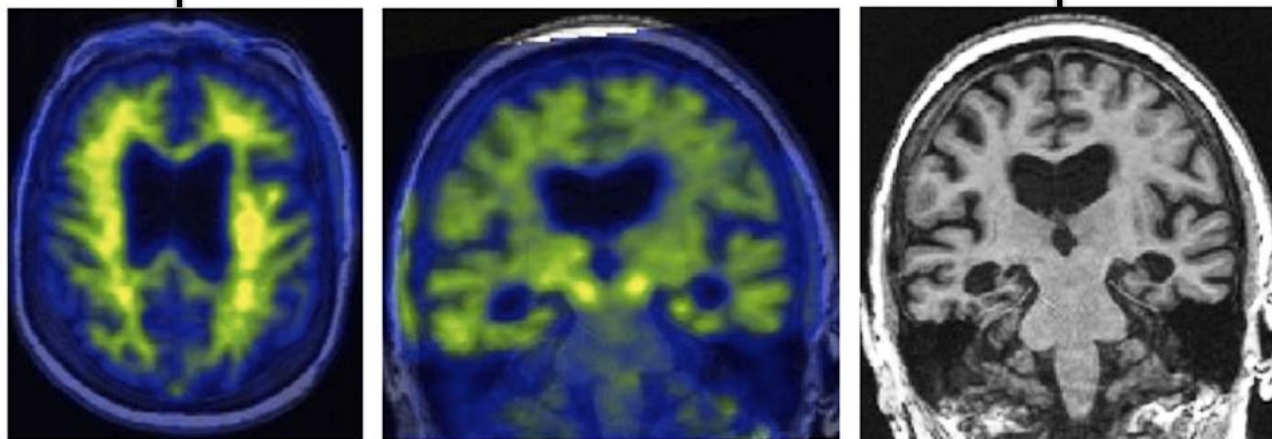


(C, D)
アミロイド PET
冠状断と軸位断

アルツハイマー病の場合

アルツハイマー病では
なかったケース (LATE)

Neurology 2016;87:539-547



86歳の女性で進行性の**健忘**で受診。**臨床診断はアルツハイマー病。**

左図:アミロイド PETは陰性 中図:タウ PETも陰性 右図:内側側頭葉の著明な萎縮

C.R. Jack Jr. et al. Alzheimer's & Dementia 14 (2018) 535-562

- **感度:**
疾患が実際にある人のうち、検査で陽性の人の割合
- **特異度:**
疾患を実際には持たない人で、検査で陰性の人の割合

上記2つの指標で検査の特性を判断する

		疾患	
		あり	なし
検査	陽性	A (真陽性)	B (偽陽性)
	陰性	C (偽陰性)	D (真陰性)

感度:

疾患が実際にある人のうち、検査で陽性の人割合
= $A / (A + C)$

		疾患	
		あり	なし
検査	陽性	A (真陽性)	B (偽陽性)
	陰性	C (偽陰性)	D (真陰性)

特異度:

疾患を実際には持たない人で、検査で陰性の人の割合
= $D / (B + D)$

認知症の有病率推計は約20%

「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」 久山町研究より

アミロイドPET (PIB-PET) の感度93.5%、特異度56.2%

Int J Clin Pract. 2012 Feb;66 (2):185-98. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02845.x.

100人いたら認知症の人は20人

80人は認知症ではない

疾患

		疾患	
		あり 20人	なし 80人
検査	陽性	A (真陽性) 18人	B (偽陽性) 40人
	陰性	C (偽陰性) 2人	D (真陰性) 40人

全ての認知症の原因疾患がアルツハイマー病であると仮定すると
100人の人のうち20%がアルツハイマー病あり、となります

100人いたら認知症の人は20人
80人は認知症ではない

		あり 20人	なし 80人
検査	陽性	A (真陽性) 18人	B (偽陽性) 40人
	陰性	C (偽陰性) 2人	D (真陰性) 40人

アルツハイマー病である20人が検査を受けると
感度93.5%、わかりにくいので90%とすると
18人が真陽性となり、2人は偽陰性になる

		あり 20人	なし 80人
検査	陽性	A (真陽性) 18人	B (偽陽性) 40人
	陰性	C (偽陰性) 2人	D (真陰性) 40人

アルツハイマー病ではない80人が検査を受けると
特異度56.2%、わかりにくいので50%とすると
40人が真陰性となり、残る40人は偽陽性となる

		あり 20人	なし 80人
検査	陽性	A (真陽性) 18人	B (偽陽性) 40人
	陰性	C (偽陰性) 2人	D (真陰性) 40人

仮に100人みんなが検査を受けたとすると
検査「陽性」の中で真のアルツハイマー病の人は
 $18 / (18 + 40) \times 100 = \text{約 } 31\%$
検査値を信じ過ぎてはいけない！

	あり 20人	なし 80人
検査	陽性 A (真陽性) 18人	B (偽陽性) 40人
	陰性 C (偽陰性) 2人	D (真陰性) 40人

偽陽性を減らすことで陽性的中率を上げる

臨床的に疾患なしと自信を持って言えるケースは、検査しない

疾患がありそうなケースに絞って検査する

治療を届けるべき人の検査順番が後になると、進行してしまうリスクがある

	あり 20人	なし 80人
検査	陽性 A (真陽性) 18人	B (偽陽性) 40人
	陰性 C (偽陰性) 2人	D (真陰性) 40人

この考察の問題点

- **全員が受診するわけではない**（疾患のある人もない人も→受診者の中での有病率が異なる可能性）
- **認知症全てがアルツハイマー病ではない**（有病率の数値がより小さくなる→陽性的中率は下がる可能性）
- **感度・特異度算出は**
 - ① **剖検で確定したケースとは比較していない**
 - ② **比較対象が健常者なのか、疾患対象群なのか**（例えばDLBのようなアミロイドが蓄積する疾患も含んだ群）**で変わるかもしれない**

- **アミロイド検査が診断に有用なツールであることは間違いない**
- **一つの検査だけでシロクロはつきりするわけではない可能性があることに注意が必要**
- **検査は正しく使い、正しく判断すること**

診断名にこだわることなく、ご本人・介護者の困りごとにどのように対応するか**考えることが重要と**考えています

それには生活の工夫、薬物、いろいろ方法を考える必要があると思います