

N I A — A A による 診断基準

長 田 乾

27年ぶりの診断基準の改定

1984年に発表されたN I N C D S — A D R D A (米国立神経疾患脳卒中研究所とアルツハイマー病関連疾患協会) によるアルツハイマー病の診断基準¹⁾、C Tにおいて進行性の脳萎縮が認められるという項目以外は、臨床像の観察と神経心理学的評価の成績に重点を置いたもので、臨床的には「ほぼ確実 (probable)」という範疇が最も確実性が高く、剖検または脳生検によって病理学的に確認された場合のみ「確実 (definite)」と定義されていた。その当時は、M R I や脳循環代謝測定などは普及していなかつ

たために、画像診断から得られる情報が十分に盛り込まれていなかったが、感度81%、特異度70%と評価され、世界各国で広く利用されてきた。

それから四半世紀の間に、アルツハイマー病においては、アミロイド仮説が病因論の中心に据えられ、アミロイド前駆体蛋白などのクローニングが進み、バイオマーカーや分子イメージングなどの研究成果が臨床に反映されるようになり、軽度認知障害 (M C I) の概念が導入された。アルツハイマー病以外の認知症の臨床像も明らかにされ、認知症の臨床研究は大きな進

①アルツハイマー病の3つの範疇

病理学的なアルツハイマー病

Preclinical AD
発症前状態

MCI due to AD
ADによるMCI

Dementia due to AD
ADによる認知症

臨床的なアルツハイマー病

病理学的なアルツハイマー病が連続したスペクトラムとして存在するが、NIA-AAの診断基準では、臨床像は、発症前状態、軽度認知障害、認知症の3つの範疇に分類される。

歩を遂げたことから、NINCDS-ADRDAの診断基準も時代遅れと言わざるを得ない状況に至った。そこで、2011年にNIA-AA(米国立老化研究所とアルツハイマー病協会)は、3編からなる新たな診断基準を発表した²⁾⁵⁾。今回の診断基準には、脳病態を反映するバイオマーカーや画像診断の情報が多く盛り込まれた。最も注目すべき新機軸は、「アルツハイマー病II認知症」ではなく、アルツハイマー病はあくまで疾患名・病理診断名であり、「アルツハイマー病による認知症(Dementia due to AD)」、「アルツハイマー病による軽度認知障害(MCI due to AD)」、さらに「発症前状態のアルツハイマー病(Preclinical AD)」の3つの範疇を設けたことである(図①)。また、臨床診断基準と研究基準に分けて記載されていることも特筆に値する。本稿では、NIA-AAの診断基準について概説する。

「認知症」の定義

認知症とは、特定の疾患（病理）を意味するのではなく、様々な原因疾患によって引き起こされる状態像・臨床像を指すことから、NIA-AAの診断基準では、最初に、原因を問わない「認知症」の中核臨床診断基準（Core clinical criteria）を挙げている²⁾。

中核臨床診断基準は、次の5つの大項目からなる。①仕事や家庭において生活能力が障害され、かつ②以前と比較して機能や能力が明らかに低下し、かつ③せん妄やその他の精神疾患では説明できない、さらに④情報提供者からの病歴聴取と客観的な神経心理学的評価の組み合わせから認知機能障害が評価される、⑤認知機能障害や行動障害・(a)新しい情報を覚える能力の障害、(b)論理的思考や複雑な課題への対処の障害・判断能力の低下、(c)視空間認知機能の障害、(d)言語機能の障害、(e)性格・行動・振る舞いの変化の5項目のうち、少なくとも2項目の障害

・能力低下が含まれる。

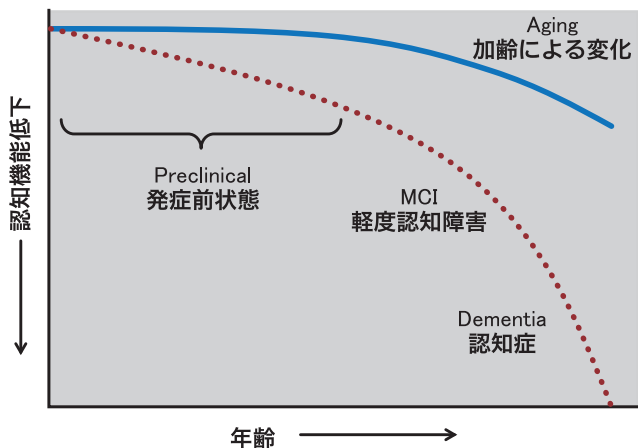
認知症の中核臨床診断基準には、画像診断所見も含まれておらず、ここで言う認知症とは極めて臨床的な概念である。

アルツハイマー病による認知症

先に述べたように、NIA-AAの診断基準では、病態の進行に沿って、アルツハイマー病による認知症、アルツハイマー病による軽度認知障害、さらに発症前状態のアルツハイマー病の3つの範疇が用いられているが(図②)、アルツハイマー病による認知症の臨床症状に基づく診断基準は、「ほぼ確実(probable)」と「疑わしい(possible)」に分けられている。

「ほぼ確実なアルツハイマー病による認知症」の中核臨床診断基準は、次のとおりである。(A)数カ月から年余にわたり緩徐進行、(B)認知機能悪化の客観的病歴、(C)健忘型あるいは非健忘型(言語障害型、視空間認知障害型、遂行機能障

②アルツハイマー病の臨床経過モデル



無症候の発症前状態が軽度認知障害に先行して存在する。

害型)のいずれかの範疇に分類される、(D)認知機能に影響を及ぼすような脳血管障害、レビー小体型認知症、行動障害型前頭側頭認知症、進行性失語などの合併や薬物の使用の証拠がある場合は診断を行わない。さらに、複数回の情報提供者からの情報や神経心理学的評価により認知機能低下が示されたときや、APOEε4以外の病因遺伝子変異を伴う場合は診断の確実度が増すと記載されている。NINCDS-ADRDAなどの診断基準では、記憶障害が必須項目となっていたが、NIA-AAの診断基準では記憶障害は必須項目ではない点が大きく異なる。

またNIA-AAの診断基準³⁾ではバイオマーカーの変化に注目し、脳脊髄液中のAβ42低値あるいはアミロイドPET陽性画像をアミロイドβ沈着の目安とし、脳脊髄液中のタウおよびリン酸化タウの高値、FDG-PETで頭頂側頭葉の取り込み低下、およびMRIにおける側

頭葉内側の脳萎縮などが神経細胞変性の目安と定義して、これらのバイオマーカーの陽性所見を有する場合を「病態生理変化を伴うほぼ確実なアルツハイマー病による認知症」と定義している。

アルツハイマー病による軽度認知障害

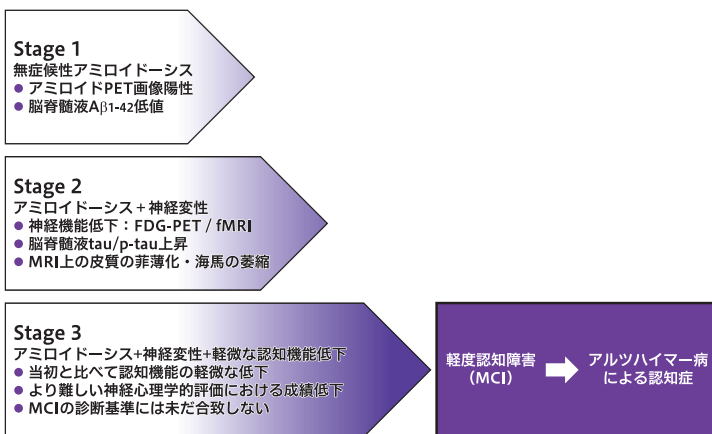
NIA-AAの診断基準⁴⁾では、アルツハイマー病による軽度認知障害の臨床症候群としての中核臨床診断基準では、(A)以前と比較して認知機能が低下したという気づきがある、(B)記憶、遂行機能、注意、言語、視空間機能のいずれかあるいはその組み合わせの障害が存在する、(C)日常生活機能は自立している、(D)認知症ではない、などの4項目を挙げている。さらに、認知機能の特徴としては、エピソード記憶の検査や遂行機能検査において、年齢や教育歴を一致させた健康群と比較して、 $1 \cdot 0 \sim 1 \cdot 5$ SDの低下としている。

また、アミロイド β や神経細胞変性のバイオマーカーを取り入れた研究基準についても、記載されている。

発症前状態のアルツハイマー病

多くの臨床研究の結果から、健康高齢者においてもアミロイド β の蓄積がみられる一方で、アルツハイマー病の病理所見を有する高齢者でも生涯、認知症を発症しない例があることも明らかになり、発症前段階からのバイオマーカーや画像所見の変化が注目されている。NIA-AAの診断基準⁵⁾では、アルツハイマー病の病理の兆候を示唆するバイオマーカーが陽性で、認知機能が正常あるいは軽度認知障害の診断基準に当てはまらないごく軽微な低下を示す集団を「発症前状態」と定義し、バイオマーカーや画像診断、神経心理学的評価の成績の組み合わせから、最も軽症のStage 1からStage 3に分類している(図③)。アルツハイマー病が進行する病

③発症前状態の病期分類



バイオマーカーや画像診断、神経心理学的評価の成績の組み合わせから、Stage 1から Stage 3 に分類される。

態においては、脳血管性危険因子や加齢に絡んだ危険因子、さらには環境因子などが病態を修飾する可能性などについても言及している (図④)。

以上のようにNIA-AAの診断基準では、バイオマーカーや画像所見から得られる客観的情報を重視して、アルツハイマー病を発症前状態、軽度認知障害、認知症の3つの病態(範疇)に分けて解説しているが、認知症の臨床診断の基本は、病歴と臨床像の的確な把握であることは言うまでもない。

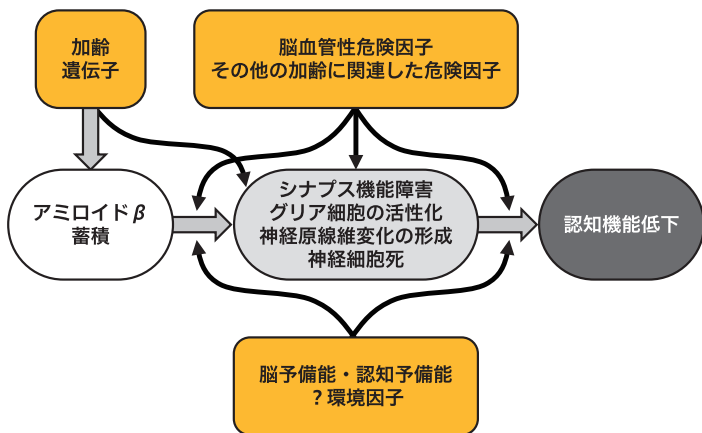
(秋田県立脳血管研究センター)

神経内科学研究部 部長)

文献

(McKhann G, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology,

④アルツハイマー病の病態カスケードモデル



アルツハイマー病が進行する病態においては、脳血管性危険因子や加齢に絡んだ危険因子、さらには環境因子などが病態を修飾する。

34, 939-944 (1984)

③Jack CR Jr, et al : Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 257-262 (2011)

④McKhann GM, et al : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 263-269 (2011)

⑤Albert MS, et al : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 270-279 (2011)

⑥Sperting RA, et al : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 280-292 (2011)