

最新知見に基づく認知症診療の展望

分子免疫学に基づく予防・診断・治療のパラダイムシフト

【 Part 1: Advanced Educational Material 】

For Graduate Students, Residents, and Advanced Trainees

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI

Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology
UCSF School of Medicine

April 2026

専攻医・大学院生(専門医修練過程):研修医 指導資料

はじめに

認知症(Dementia)は、単一の疾患ではなく、様々な原因による神経変性・血管障害・代謝障害・感染症・自己免疫疾患などによって引き起こされる認知機能障害の症候群である。世界的な高齢化の進展に伴い、認知症は現代医学において最も重要な公衆衛生上の課題の一つとなっている。2024年時点で世界の認知症患者数は約5,500万人に達しており、2050年までには1億5,000万人を超えると予測されている[1]。

本教材は、認知症診療における最新の分子免疫学的知見を踏まえ、神経-内分泌-免疫（NEI）ネットワークの観点から認知症の病態生理を体系的に解説し、専攻医・大学院生が診断・治療における現代的なパラダイムシフトを深く理解することを目的としている。アミロイド仮説を超えた多因子的病態理解、血漿バイオマーカーの臨床応用、そして抗アミロイド抗体薬の適正使用に至るまで、evidence-based medicineの観点から包括的に論述する。

第1章 認知症の疾患概念 — Conceptual Framework of Dementia —

1.1 認知症の定義と診断基準

認知症とは、以前は正常であった認知機能が、複数の認知領域にわたって後天的に低下し、日常生活・社会生活に支障をきたす状態である。DSM-5では「認知症」の呼称が廃止され「**神経認知障害 (Neurocognitive Disorder; NCD)**」と再定義された。

軽度神経認知障害 (Mild NCD; MCI 相当) と、
主要神経認知障害 (Major NCD; 従来の認知症) とに分類される [2]。

認知機能の評価領域は、

- ① **複雑性注意** 注意を維持したり、分配・切り替えたりする能力。
低下時は、二つのことを同時にできない、会話の途中で注意が散漫になる、作業間違いが増える、ぼんやりしていることが多い。
- ② **実行機能** 計画を立て、順序立てて物事を実行する能力
低下時は、料理の手順が分からない、買い物の計画が立てられない、新しい機械の操作ができない、マルチタスク（並行処理）が困難
- ③ **学習と記憶** 新しいことを覚えて保持し、思い出す能力
低下すると、短期記憶が低下し、数分前の出来事や約束を忘れる、同じ話を繰り返す、物を置いた場所を忘れる（アルツハイマー型に多い）
- ④ **言語** 言葉を理解し、表出する能力
言葉が出にくくなる（「あれ」「それ」が増える）、人の話が理解できない、物の名前がわからない、会話が噛み合わない。
- ⑤ **知覚-運動** 視覚的な情報認識と、身体の運動機能の統合能力。
道に迷う、距離感がつかめず物にぶつかる、衣服の上下が分からない、地図が読めなくなる。
- ⑥ **社会的認知** 他者の感情を理解し、適切な社会的行動をとる能力
空気が読めない、相手の立場に立った発言ができない、怒りっぽくなる、感情のコントロールが難しい

の6領域とされ、これらのうち1つ以上が客観的証拠（神経心理検査）により著明に低下していることが診断要件となる。

1.1.1 中核症状と周辺症状(BPSD)

中核症状 (Core Symptoms) には、① **記憶障害 (Amnesia)** ・② **失語 (Aphasia)** ・

③ **失行 (Apraxia)** ・④ **失認 (Agnosia)** ・⑤ **実行機能障害 (Executive Dysfunction)** が含まれる。これらはいわゆる「4A 症状」として古典的に教授されてきたが、近年は実行機能障害の重要性が再認識されている。

行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD) は、幻視・幻聴、妄想（特に嫉妬妄想・物盗られ妄想）、焦燥、抑うつ、睡眠障害、異常行動（徘徊・不潔行為など）を包含する。BPSDは疾患の型によって特徴的なパターンを示し（例：レビー小体型認知症における生々しい幻視）、鑑別診断に有用である。

■ Clinical Point

物盗られ妄想と嫉妬妄想はアルツハイマー型認知症（ATD）の初期～中期に多く、被毒妄想や幻視はレビー小体型認知症（DLB）に特徴的である。これらのBPSDは患者のQOL・介護負担に直結するため、的確な診断と適切な薬物療法・非薬物療法が求められる。

1.2 認知症と加齢に伴う物忘れの鑑別

生理的健忘（Benign Senescent Forgetfulness）では、忘却の自覚があり、ヒントで想起可能であり、日常生活に支障をきたさない。これに対して、病的健忘（Pathological Amnesia）では、体験自体の忘却（エピソード記憶の消失）、ヒントによる想起困難、日常生活への影響が認められる。前者は主に海馬-前頭葉回路の加齢性変化に基づき、後者はアミロイド病理の進行と関連する。

第2章 認知症の臨床像・機能予後・生命予後 — Clinical Features and Prognosis —

2.1 臨床像

認知症は通常、緩徐な進行経過をたどる神経変性疾患が多いが、急速進行性認知症（Rapidly Progressive Dementia; RPD）は原因検索の緊急性が高い。RPDでは以下を鑑別する。

- プリオン病（クロイツフェルト-ヤコブ病；CJD）：数週～数ヶ月で進行し、ミオクローヌス・錐体路症状・MRI DWI 高信号（大脳皮質・基底核）が特徴
- 自己免疫性脳炎（抗 NMDA 受容体抗体、抗 LGI1 抗体、抗 CASPR2 抗体など）
- 傍腫瘍症候群（Paraneoplastic Syndrome）
- CNS 血管炎・脳静脈洞血栓症
- 代謝性脳症（Wernicke 脳症、甲状腺機能低下症、ビタミン B12 欠乏など）

2.2 機能予後

ATDにおける機能予後は、診断後の生存期間が平均 7～10 年とされているが、発症年齢、合併疾患、遺伝的背景（APOE ε4 アレル保有）により大きく異なる。機能評価には Clinical Dementia Rating (CDR)、Functional Assessment Staging Test (FAST) が用いられる。

CDR	重症度	特徴	MMSE 目安	ADL
0.5	MCI / 疑い	軽微な物忘れ、ADL 正常	26-30	自立
1	軽度	複雑な IADL に支障	20-25	ほぼ自立
2	中等度	基本 ADL に支障	10-19	一部介助
3	重度	言語・運動機能の著明障害	0-9	全介助

表 1. CDR による認知症重症度分類と ADL 評価の目安

2.3 生命予後と死因

ATDの主要死因は誤嚥性肺炎（Aspiration Pneumonia）が最多であり、尿路感染症、褥瘡感染症、肺血栓塞栓症が続く。進行期では嚥下機能の著明な低下により経口摂取が困難となり、栄養管理と感染予防が緩和医療の中心課題となる。

第3章 認知症の分類 — Classification of Dementia —

3.1 変性性認知症

3.1.1 アルツハイマー病(AD)とアルツハイマー型認知症(ATD)

アルツハイマー病（Alzheimer’s Disease; AD）は、**アミロイド病理とタウ病理を主体とする神経変性疾患**であり、ATDの病因として最も頻度が高い（**全認知症の60～70%**）。「AD」は病理学的診断概念であるのに対し、「ATD（アルツハイマー型認知症）」は臨床的診断概念であることに留意する必要がある。2024年のAlzheimer’s Association International Conference (AAIC)では、ADをアミロイド・タウ・神経変性の生物学的枠組みで定義する「ATN framework」の臨床的適用が本格的に議論されている[3]。

3.1.2 レビー小体型認知症(DLB)

DLBは全認知症の約15～20%を占め、ATDに次ぐ頻度の変性性認知症である。中核症状として

①動揺性認知障害 ②繰り返す生々しい幻視 ③レム睡眠行動障害(RBD) ④パーキンソニズムの4項目が挙げられる（DLB Consortium 2017年改訂基準）[4]。

臨床上重要なのは「1年ルール」である。パーキンソン症状の出現から1年以内に認知症を発症した場合はDLBとし、1年以上後に認知症を発症した場合はパーキンソン病認知症（PDD）とする。この鑑別は治療方針（特にドパミン補充療法の適否）に直結する。

また、DLBでは抗精神病薬（特に定型）に対する過感受性（Neuroleptic Sensitivity）があり、投与により重篤なパーキンソニズムの悪化・意識障害を惹起しうる。

3.1.3 前頭側頭型認知症(FTD)

①行動障害型(bvFTD) ②意味性認知症(SD) ③進行性非流暢性失語(PNFA)に分類される。若年性認知症として発症することが多く（平均発症年齢58歳）、人格変化・脱抑制・常同行動などが前景に立つ。TDP-43またはタウ蛋白（Pick小体）の病理蓄積が確認されている[5]。

3.1.4 血管性認知症(VaD)

VaDは脳血管病変による認知機能障害であり、「段階的悪化（Stepwise Deterioration）」が臨床の特徴とされているが、実際には緩徐進行も多く、ATDとの混合型（Mixed Dementia）が最も一般的である。NINDS-AIREN基準またはVaD基準による診断が用いられる。

病型	頻度	特徴的症状	主な病理	特異的治療
ATD	60-70%	近時記憶障害→全般的	A β ・p-tau	レカネマブ等
DLB	15-20%	幻視・パーキンソニズム	α -synuclein	リバスチグミン
VaD	10-15%	段階的悪化・局所症状	梗塞・白質病変	血管リスク管理
FTD	5-10%	人格変化・脱抑制	TDP-43・Tau	対症療法のみ

表2. 主要認知症病型の比較

第4章 病態生理:分子免疫学的視点 — *Molecular Immunopathophysiology* —

4.1 アミロイドカスケード仮説とその現代的修正

アミロイドカスケード仮説 (Amyloid Cascade Hypothesis) は、1992年にHardyとSelkoeにより提唱された。アミロイド前駆体蛋白 (APP) のプロセッシングにより生成されたアミロイド β ($A\beta$)、特に $A\beta_{42}$ のオリゴマー形成・老人斑沈着が、タウ蛋白の過剰リン酸化・神経原線維変化 (NFT) 形成・シナプス障害・神経細胞死の上流カスケードを駆動するという仮説である[6]。

しかし、この「線形カスケードモデル」は臨床試験 ($A\beta$ を標的とした多くの抗体薬治験の失敗) により修正を迫られた。現代的理解では、 $A\beta$ 沈着は発症の15~20年前から開始する長いプレクリニカル期が存在し、タウ蛋白の伝播・神経炎症・シナプス機能障害が認知症症状の発現に直接関与するとされている。

4.2 神経炎症とミクログリア

ミクログリア (Microglia) は CNS の常在免疫細胞であり、 $A\beta$ 老人斑の形成を認識してその除去 (ファゴサイトーシス) を試みる一方、過剰活性化によってプロ炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6) を産生し神経障害を増幅する[7]。

近年の全ゲノム関連解析 (GWAS) により、ミクログリア関連遺伝子 (TREM2、BIN1、PICALM、CR1、CLU) が AD リスク遺伝子として同定され、神経炎症が AD の病態において中心的役割を担うことが確立しつつある。特に TREM2 は、ミクログリアの $A\beta$ クリアランス機能と炎症調節に関与し、機能喪失型変異 (R47H) は AD リスクを約3倍増加させる[8]。

4.3 NEI ネットワークと認知症

神経-内分泌-免疫 (NEI) ネットワークの観点から認知症を捉えると、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸の慢性活性化 (慢性ストレス=アロスタティック負荷) がコルチゾール過剰産生を通じて、海馬神経細胞 (特に CA1・CA3 領域) の萎縮を促進し、 $A\beta$ 産生・タウリン酸化を増加させることが示されている[9]。また、腸内細菌叢 (腸-脳軸; Gut-Brain Axis) を介した免疫調節と神経炎症の関連も急速に解明されつつある。

4.4 COVID-19 後認知症

SARS-CoV-2 感染後の神経合併症として「Long COVID-19」に伴う認知機能障害 (Brain Fog) が広く認識されており、Douaud らの UK Biobank 研究 (Nature 2022) では、感染後に海馬・眼窩前頭皮質の有意な灰白質減少と認知機能低下が示された[10]。機序として、①ACE2 受容体を介した直接神経侵入、②全身性サイトカインストームによる神経炎症、③血管内皮障害による脳微小循環障害、④自己免疫機序 (抗神経抗体産生) が提唱されている。

4.5 グリンファディック系と認知症

2013年に発見されたグリンパティック系 (Glymphatic System) は、アストロサイトの AQP4 水チャネルを介した間質液の流れと脳脊髄液 (CSF) の循環によって、 $A\beta$ や異常タウ蛋白などの代謝産物を睡眠中に脳外へ排出するシステムである[11]。睡眠障害 (特に徐波睡眠の減少) がグリンパティック機能を低下させ、 $A\beta$ 蓄積を促進するという知見は、睡眠の質的改善が認知症予防に直結することを示唆する。

4.6 水痘・帯状疱疹ウイルスと認知症

帯状疱疹ウイルス (VZV) は、再活性化して神経を伝わり脳に到達し、慢性的な炎症を引き起こすことで認知症 (特にアルツハイマー型) の発症リスクを高めると考えられている。このウイルス感染による脳内炎症が、認知症の原因物質 (アミロイド斑) の蓄積を促進する。帯状疱疹ワクチンの接種者は、認知症の発症率が約20~30%程度低かったという研究結果がある。

第5章 鑑別診断 — Differential Diagnosis —

5.1 治療可能な認知症(Treatable Dementia)

認知症を来す疾患のうち、適切な治療により改善・回復しうるものを「治療可能な認知症 (Treatable Dementia)」と呼ぶ。これらは見逃してはならない重要な鑑別疾患群である。

カテゴリー	疾患例	鑑別の手がかり
代謝・栄養	甲状腺機能低下症、ビタミン B12 欠乏、Wernicke 脳症、Wilson 病、肝性脳症	TSH、B12、葉酸、肝機能、血中アンモニア等の血液検査
感染症	神経梅毒、結核性髄膜炎、HIV 関連認知症、ライム病、CJD	RPR/FTA-ABS、HIV 抗体、髄液細胞数・蛋白、14-3-3 蛋白 (CJD)
自己免疫	自己免疫性脳炎 (抗 NMDA-R、抗 LGI1)、橋本脳症、SLE 脳症、傍腫瘍症候群	自己抗体パネル (血清・髄液)、抗 dsDNA、補体、腫瘍マーカー
構造的	正常圧水頭症 (NPH)、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍	CT/MRI で脳室拡大・血腫・腫瘍確認、Hakim 三徴 (歩行障害・尿失禁・認知症)
精神疾患	高齢者うつ病 (仮性認知症)、統合失調症後期、双極性障害	「分からない」という訴え (うつ) vs 「取り繕い行動」 (AD)、GDS、抗うつ薬治療反応性
薬剤性	ベンゾジアゼピン、抗コリン薬、睡眠薬、H2 ブロッカー、ステロイド、抗癌剤 (Chemo Brain)	詳細な服薬歴の確認、薬剤中止・変更後の改善確認

表 3. 治療可能な認知症の主要鑑別疾患

5.2 高齢者うつ病(仮性認知症)との鑑別

高齢者うつ病と認知症の鑑別は臨床的に困難な場合が多い。一般に、うつ病では認知機能低下の発症が比較的急性であり、「わからない」「できない」という訴えが前景に立つ。対して ATD では、発症が緩徐であり、「取り繕い行動 (confabulation)」が認められる傾向がある。しかし、この鑑別のみには依存することなく、神経心理検査・画像診断・バイオマーカーを統合的に活用することが肝要である。

なお、うつ病自体が ATD の前駆症状・リスク因子である可能性も指摘されており (うつ病既往者の AD リスク約 1.65 倍)、抗うつ薬治療に反応しない場合は認知症の合併を積極的に検索する必要がある。

第6章 アルツハイマー病の診断 — *Diagnosis of Alzheimer's Disease* —

6.1 診断フレームワークの変遷

AD 診断フレームワークは、従来の臨床症状に基づく NINCDS-ADRDA 基準（1984 年）から、Jack らが 2011 年に提唱した NIA-AA 研究的基準、さらに 2018 年の ATN (Amyloid-Tau-Neurodegeneration) バイオマーカー枠組みへと大きく変遷してきた[12]。この進化は、症状出現以前のプレクリニカル期においてもバイオマーカーによる生物学的診断が可能であることを意味する。2024 年には改訂された臨床実践ガイドラインが公表され、血漿バイオマーカーの一次スクリーニングへの統合が推奨されるに至っている[13]。

6.2 ATN バイオマーカー

ATN フレームワークは、A（アミロイド）・T（タウ）・N（神経変性）の3軸でAD病理を定義する：

- A：アミロイド PET または髄液 A β 42/40 比（A+が陽性）
- T：リン酸化タウ PET または髄液 p-tau（T+が陽性）
- N：FDG-PET、海馬萎縮（MRI）、または髄液総タウ（N+が陽性）

A+T+N+はAD病理の完成形であり、認知症症状の有無に関わらずADと定義される（生物学的AD）。

6.3 血漿バイオマーカーの革新

近年の技術革新により、単一分子アレイ（Simoa）・近接伸長アッセイ（PEA）・質量分析法（MS-MRM）などの超高感度測定プラットフォームが開発され、血液一滴から脳内AD病理を高精度に反映するバイオマーカー測定が可能となった。

バイオマーカー	対応する ATN	臨床精度	特徴・コメント
p-tau217	A / T	AUC >0.95	最も高い診断精度、早期AD検出に最適
p-tau181	T	AUC 0.85-0.90	最初に臨床導入、ATDとDLB/FTD鑑別有用
A β 42/40 比	A	AUC 0.82-0.90	A β 沈着の早期指標、脳アミロイドPETと相関
NfL	N（非特異的）	AUC 0.75-0.85	神経軸索傷害の汎用マーカー、進行速度の予測
GFAP	N（アストロサイト活性化）	AUC 0.80-0.88	反応性アストログリオーシス、AD早期から上昇

表4. 血漿ADバイオマーカーの比較

第7章 治療のパラダイムシフト — Therapeutic Paradigm Shift —

7.1 従来の対症療法

コリン作動性仮説 (Cholinergic Hypothesis) に基づくアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChEI) [ドネペジル・ガランタミン・リバスチグミン]と NMDA 受容体拮抗薬[メマンチン]が長年の標準治療であった。これらは認知症状の進行を一時的に遅らせる効果はあるが、根本的な病理進行を抑制するものではない (Disease-Modifying Therapy; DMMT ではない)。

7.2 抗アミロイド抗体薬(Disease-Modifying Therapy)

7.2.1 レカネマブ(Lecanemab; Leqembi®)

レカネマブはプロトフィブリル型 A β に選択的に結合するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、2023 年 1 月に FDA 迅速承認 (Accelerated Approval) を経て、同年 7 月に正式承認 (Traditional Approval) を受けた最初の抗アミロイド DMT である。

Clarity AD 試験 (Phase 3, n=1,795) では、早期 AD 患者 (MCI~軽度 AD、アミロイド PET 陽性) において、18 ヶ月時点で CDR-SB の悪化をプラセボ比 27%抑制し、アミロイド PET の有意な低下 (センチロイド値) と、p-tau217 の顕著な低下を示した[14]。

⚠ ARIA(アミロイド関連画像異常)に関する注意

レカネマブ投与患者の約 21%に ARIA-E (浮腫)、約 9%に ARIA-H (微小出血) が認められた。APOE ϵ 4 ホモ接合型 (ϵ ϵ 4/4) では重症 ARIA 発現率が著明に高く (35~40%)、リスク-ベネフィット比の慎重な評価が必要である。投与前に MRI・APOE 遺伝子型検査・抗血小板薬/抗凝固薬の確認が必須である。

7.2.2 ドナネマブ(Donanemab)

ドナネマブは N 末端切断型 A β p3-42 に選択的に結合する IgG1 抗体であり、TRAILBLAZER-ALZ 2 試験 (Phase 3) では、アミロイド中間レベル/低タウ群において認知機能低下を 35%抑制 (iADRS 評価) することが示された[15]。2024 年 7 月に FDA 承認を受けた。ユニークな特徴として、アミロイド除去が完了した時点で投与を中止できる「goal-oriented treatment」の概念が導入されている。

7.3 非アミロイド標的の次世代治療

- タウ蛋白標的療法：抗タウ抗体 (semorinemab, zagotenemab)、タウ凝集阻害薬 (LMTM)
- TREM2 活性化抗体：ミクログリア機能増強による A β クリアランス促進
- GLP-1 受容体作動薬 (semaglutide)：2 型糖尿病薬として知られるが、NEI 機序を通じた神経保護作用・脳内炎症抑制効果が複数のコホート研究で示されている[16]
- 腸内細菌叢修飾：アッカーマンシア菌 (Akkermansia muciniphila) 等の神経保護プロバイオティクスへの着目

7.4 認知症予防への展望:The FINGER Trial

FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) 試験は、多因子介入 (食事・運動・認知訓練・血管リスク管理) によって認知機能低下を 25%抑制することを示した画期的な RCT である[17]。現在、WHO 主導の WW-FINGERS 国際協働ネットワーク (日本では J-MINT 試験) が進行中であり、修正可能リスク因子への介入が認知症予防の主戦略となっている。

第8章 最新エビデンスと Evidence-Based Medicine — Evidence-Based Medicine: Latest Findings —

EBM 1:レカネマブによる早期 AD 治療(2023 年)

Clarity AD 試験(Phase 3, RCT)

Van Dyck CH et al. N Engl J Med. 2023;388(1):9-21. [14]

対象: アミロイド PET 陽性の早期 AD (MCI~軽度 AD) 患者 1,795 名

介入: レカネマブ 10mg/kg 2 週毎静注 vs. プラセボ、18 ヶ月間

主要評価項目の結果:

- CDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes) : プラセボ比 27%悪化抑制 (p<0.001)
- ADAS-Cog14 : 26%改善 (p<0.001)
- 血漿 p-tau217 : 投与 6 ヶ月時点で有意低下 (バイオマーカー改善の先行指標)
- アミロイド PET (センチロイド) : プラセボ比 59.1 センチロイドの減少

Evidence Grade:I (強い推奨) - Well-designed phase 3 RCT by independent trial

EBM 2:血漿 p-tau217 による臨床診断精度の革新(2024 年)

p-tau217 の実臨床への応用(Swedish BioFINDER-2, Lund cohort)

Mattsson-Carlgrén N et al. JAMA. 2024;331(6):501-510. [13]

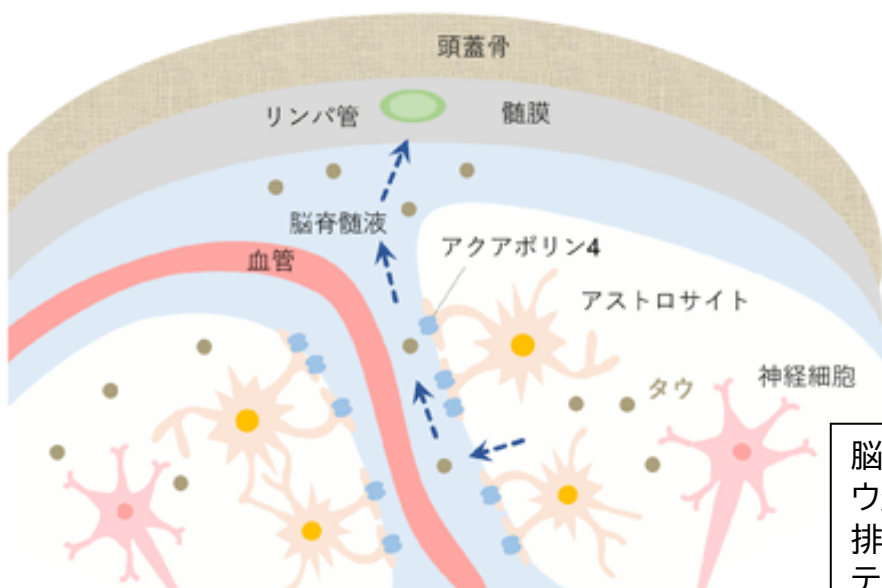
対象: 記憶外来受診患者 1,213 名 (スウェーデン・実臨床コホート)

評価: Elecsys® p-tau217 アッセイ vs. アミロイド PET・髄液 A β 42/40 比

主要結果:

- p-tau217 単独の AUC : 0.97 (PET と比較して非劣性)
- ポジティブ予測値 (PPV) : 95%、ネガティブ予測値 (NPV) : 98% (高い臨床実用性)
- 従来の血漿バイオマーカー (p-tau181) を大きく上回る精度
- アルゴリズムに基づく結果解釈で、PET 未施行でも高精度の AD 診断が可能

Evidence Grade:I (強い推奨) - Large prospective cohort study in real-world clinical setting



脳の老廃物やアミロイド β ・タウ蛋白などを睡眠中に活発に排泄するグリンファデックシステム

Clinical Pearls

Clinical Pearl 1:急速進行性認知症(RPD)は緊急検索が必要

数週間～数ヶ月以内に急速に進行する認知機能低下を認めた場合、変性疾患よりも感染症(CJD、神経梅毒、HIV 関連認知症)、自己免疫性脳炎(抗 NMDA-R 抗体、抗 LGI1 抗体)、傍腫瘍症候群、代謝性脳症を優先的に鑑別する。CJD の確定診断には髄液 RT-QuIC 法(感度 97%、特異度 99%)、MRI DWI(皮質リボン状高信号・基底核高信号)が有用。

Clinical Pearl 2:APOE ε4 遺伝子型と抗アミロイド抗体療法の適応判断

レカネマブ・ドナネマブの投与前に必ず APOE 遺伝子型を確認すること。APOE ε4 ホモ接合型(εε4)では重症 ARIA(アミロイド関連画像異常)の発現率が約 35~40%に上昇し、重篤な神経学的合併症のリスクが高い。投与適応の判断にはリスク-ベネフィット比の個別評価が不可欠であり、インフォームドコンセントを十分に行った上で慎重に判断する。

Clinical Pearl 3:DLB での抗精神病薬は禁忌に準じる

DLB の幻視・妄想に対して従来型(定型)抗精神病薬を投与すると、重篤なパーキンソニズム増悪・意識障害・自律神経障害が生じることがある(Neuroleptic Sensitivity Syndrome)。DLB と確定または疑われる場合は、幻視への非薬物療法・環境調整を優先し、薬物療法が必要な場合はコリンエステラーゼ阻害薬(リバスチグミン)の使用を検討する。

Clinical Pearl 4:血漿 p-tau217 の臨床活用フロー

記憶外来において、認知症の疑いが生じた場合の一次スクリーニングとして血漿 p-tau217 測定を導入することが推奨されつつある。p-tau217 陽性(閾値以上)ではアミロイド PET または髄液検査で確認、陰性では他原因を積極的に検索する。ただし、APOE ε4 型、慢性腎疾患(eGFR<30)、特定の自己免疫疾患では偽陽性・偽陰性が生じうることに留意する。

Clinical Pearl 5:認知症診断における「取り繕い行動」の意義

ATD の外来診察において患者が記憶の空白を辻褄の合う言葉で埋める「取り繕い行動(Confabulation)」は、保存された社会的認知能力と前頭葉機能を反映する。一方、高齢者うつ病では「わからない」「できない」と答える傾向が強い。ただし、この鑑別のみには依存せず、GDS-15、長谷川式認知症スケール(HDS-R)または MoCA、MRI・PET を組み合わせた統合的評価を行うこと。

APOE 遺伝子型同定の重要性

APOE 遺伝子検査は、アルツハイマー型認知症の発症リスクに関係する遺伝子型(ε2/ε3ε4)を採血(5ml 程度)で調べ、将来のリスクを客観的に把握する自由診療の検査です。特に「ε4」型を持つ人は発症リスクが高まるとされ、結果は生活習慣の見直しや予防に役立てられ

ru

参考文献

- [1] World Health Organization. Global Status Report on the Public Health Response to Dementia. Geneva: WHO; 2021.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5. Washington: APA; 2013.
- [3] Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2024;20(5):3708-3821.
- [4] McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
- [5] Rascovsky K, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456-2477.
- [6] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-356.
- [7] Heneka MT, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):388-405.
- [8] Guerreiro R, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;368(2):117-127.
- [9] Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):2-16.
- [10] Douaud G, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697-707.
- [11] Nedergaard M. Garbage truck of the brain. *Science*. 2013;340(6140):1529-1530.
- [12] Jack CR Jr, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.
- [13] Mattsson-Carlgrén N, et al. Plasma p-tau217 as a diagnostic and prognostic biomarker for Alzheimer's disease in a real-world clinical setting. *JAMA*. 2024;331(6):501-510.
- [14] van Dyck CH, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
- [15] Sims JR, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527.
- [16] Norgaard CH, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022;8(1):e12268.
- [17] Ngandu T, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-2263.
- [18] MSD Manual, Professional Edition. Dementia. Retrieved April 2026. <https://www.msdmanuals.com/professional/neurologic-disorders/delirium-and-dementia>
- [19] Medscape. Alzheimer Disease. Updated 2025. <https://emedicine.medscape.com/article/1134817>

Satoshi Yoshida, MD, FAAAAI
PhD in Molecular Genetics and Immunology
Clinical Professor,
Department of Allergy and Immunology
UCSF School of Medicine