

# 老年期痴呆研究会誌

Proceedings of the Annual Meeting of  
The Japanese Research Group on Senile Dementia

Vol. 1 1987

編集・発行 老年期痴呆研究会

□ 総目次 □

- ◆ 第1回老年期痴呆研究会(中央)..... 1
- ◆ 第1回北海道老年期痴呆研究会.....41
- ◆ 第1回東北老年期痴呆研究会.....71
- ◆ 第1回中部老年期痴呆研究会.....93
- ◆ 第1回近畿老年期痴呆研究会..... 127
- ◆ 第1回中・四国老年期痴呆研究会..... 141
- ◆ 第1回九州老年期痴呆研究会..... 173

□ Contents □

- ◆ The 1st Annual Meeting of The  
Japanese Research Group on  
Senile Dementia—National— ..... 1
- ◆ The 1st Annual Meeting of The  
Hokkaido Research Group on Senile Dementia ..... 41
- ◆ The 1st Annual Meeting of The  
Tohoku Research Group on Senile Dementia ..... 71
- ◆ The 1st Annual Meeting of The  
Chubu Research Group on Senile Dementia ..... 93
- ◆ The 1st Annual Meeting of The  
Kinki Research Group on Senile Dementia ..... 127
- ◆ The 1st Annual Meeting of The  
Chugoku/Shikoku Research Group on  
Senile Dementia ..... 141
- ◆ The 1st Annual Meeting of The  
Kyushu Research Group on Senile Dementia ..... 173

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 相澤豊三 (老年期痴呆研究会 会長)…………… 1
- 座長 長谷川和夫 (聖マリアンナ医科大学  
神経精神科 教授)
- 特別講演 1 痴呆の生化学的研究—最近の進歩…………… 2  
西村 健 (大阪大学医学部神経精神科 教授)
- 座長 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
- 特別講演 2 老年期痴呆の病態…………… 13  
大友英一 (浴風会病院 院長)
- 座長 後藤文男 (慶応義塾大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演 3 Changing Concepts of Dementia …………… 21  
Vladimir Hachinski, M.D., F.R.C.P.(C),  
D. Sc. (Med).  
Professor, Department of Neurology,  
Director, Stroke and Aging Research,  
The John P. Robarts Research Institute,  
University Hospital,  
University of Western Ontario
- 閉会の挨拶 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)… 39

〔 第 1 回 老年期痴呆研究会  
主催 老年期痴呆研究会  
後援 日本ケミファ株式会社  
日 時 昭和62年 7 月 3 日(金) 午後 2 時～午後 6 時  
会 場 経団連会館 11階 国際会議場 〕

□ Contents □

- Opening Remarks 1  
Toyozo AIZAWA, M.D. ....  
President of The Japanese Research Group  
on Senile Dementia
- Chairperson Kazuo HASEGAWA, M.D.  
Professor, Department of Psychiatry,  
St. Marianna University School of Medicine
- Special Lecture 1 **Biochemical Studies on Dementia**  
**—Recent Advances—** ..... 2
- Tsuoyoshi NISHIMURA, M.D.  
Professor, Department of Neuropsychiatry,  
Osaka University Medical School
- Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.  
Professor, The 2nd Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine, Kyushu University
- Special Lecture 2 **Pathophysiology of Senile Dementia** ..... 13
- Eiichi OTOMO, M.D.  
Director, The Yokufukai Geriatric Hospital
- Chairperson Fumio GOTOH, M.D.  
Professor, Department of Neurology,  
School of Medicine, Keio University
- Special Lecture 3 **Changing Concepts of Dementia** ..... 21
- Vladimir Hachinski, M.D., F.R.C.P.(C),  
D. Sc.(Med).  
Professor, Department of Neurology,  
Director, Stroke and Aging Research,  
The John P. Robarts Research Institute,  
University Hospital,  
University of Western Ontario
- Closing Remarks 39  
Itsuro SOBUE, M.D. ....  
Emeritus Director, National Chubu Hospital

The 1st Annual Meeting of The Japanese  
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Japanese  
Research Group on Senile Dementia  
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.  
Date : 14 : 00~18 : 00, July 3th, 1987  
Place : International Conference Hall,  
Keidanren Kaikan

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 浦澤喜一（慈啓会病院 院長）……………41  
座長 山下 格（北海道大学医学部精神科 教授）
- 演 題 1 北海道における老年期痴呆性疾患の実態  
ならびに追跡調査について……………42  
高橋三郎（旭川医科大学精神科神経科 助教授）
- 演 題 2 老年痴呆の病理学的背景……………52  
深津 亮（札幌医科大学神経精神科 講師）  
座長 浦澤喜一（慈啓会病院 院長）
- 特別講演 脳血管性痴呆の病態……………63  
東儀英夫（岩手医科大学神経内科 教授）
- 閉会の挨拶 山下 格（北海道大学医学部精神科 教授）

〔第1回北海道老年期痴呆研究会  
主催 北海道老年期痴呆研究会  
後援 日本ケミファ株式会社  
日 時 昭和62年10月23日(金) 午後6時25分～午後8時40分  
会 場 ホテルニューオータニ札幌 2階 鶴の間〕

□ Contents □

- Opening Remarks Kiichi URASAWA, M.D. .... 41  
Director, Jikeikai Hospital
- Chairperson Itaru YAMASHITA, M.D.  
Professor, Department of Psychiatry,  
Hokkaido University School of Medicine
- Lecture 1 Epidemiological Aspects of Dementing  
Disorders among the Aged and  
Follow-up Study in Hokkaido, Japan ..... 42  
Saburo TAKAHASHI, M.D.  
Associate Professor, Department of Psychiatry  
and Neurology, Asahikawa Medical College
- Lecture 2 Neuropathological Aspects  
of Senile Dementia ..... 52  
Ryo FUKATSU, M.D.  
Lecturer, Department of Neuropsychiatry,  
Sapporo Medical College
- Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.  
Director, Jikeikai Hospital
- Special Lecture Pathophysiology of Vascular Dementia ..... 63  
Hideo TOHGI, M.D.  
Professor, Department of Neurology,  
Iwate Medical University School of Medicine
- Closing Remarks Itaru YAMASHITA, M.D.  
Professor, Department of Psychiatry,  
Hokkaido University School of Medicine

The 1st Annual Meeting of The Hokkaido  
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Hokkaido  
Research Group on Senile Dementia  
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.  
Date : 18 : 25~20 : 40, October 23th, 1987  
Place : Tsuru Room, The Hotel New Otani  
Sapporo

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 沓澤尚之 (秋田県立脳血管研究センター 所長)
- 座長 小暮久也 (東北大学医学部神経内科 教授)
- 演 題 老年期痴呆—臨床医の立場から……………71  
笹生俊一 (国立療養所宮城病院 院長)
- 座長 沓澤尚之 (秋田県立脳血管研究センター 所長)
- 特別講演 老年期痴呆の疫学……………81  
柄澤昭秀 (東京都老人総合研究所 副所長)
- 閉会の挨拶 小暮久也 (東北大学医学部神経内科 教授)

〔 第1回東北老年期痴呆研究会  
主催 東北老年期痴呆研究会  
後援 日本ケミファ株式会社  
日 時 昭和62年11月24日(火) 午後5時35分～午後7時35分  
会 場 江陽グランドホテル 3階 孔雀の間 〕



□ Contents □

■ Opening Remarks

Takashi KUTSUZAWA, M.D.  
Director, Research Institute for Brain and  
Blood Vessels AKITA

Chairperson Kyuya KOGURE, M.D.  
Professor, Department of Neurology,  
Tohoku University School of Medicine

■ Lecture I

**Senile Dementia  
—From Clinical Experience** ..... 71

Shun-ichi SASO, M.D.  
Director, Miyagi National Hospital

Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.  
Director, Research Institute for Brain and  
Blood Vessels AKITA

■ Special Lecture

**Epidemiology on Age-Associate Dementia** ..... 81

Akihide KARASAWA, M.D.  
Vice-Director, Tokyo Metropolitan Institute  
of Gerontology

■ Closing Remarks

Kyuya KOGURE, M.D.  
Professor, Department of Neurology,  
Tohoku University School of Medicine

The 1st Annual Meeting of The Tohoku  
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Tohoku  
Research Group on Senile Dementia  
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.  
Date : 17 : 35~19 : 35, November 24th, 1987  
Place : Kuzyaku Room, Koyo Grand Hotel

目 次

- 開会の挨拶 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)
- 座長 安藤一也 (国立療養所中部病院 院長)
- 演 題 1 病理解剖からみた老年期痴呆 ..... 93  
橋詰良夫 (名古屋大学医学部病理学第一講座 助教授)
- 座長 半田 肇 (浜松労災病院 院長)
- 演 題 2 大脳生理からみた知能と記憶 ..... 102  
植村研一 (浜松医科大学脳神経外科 教授)
- 座長 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)
- 特別講演 老年期痴呆の評価と診断 ..... 112  
長谷川和夫 (聖マリアンナ医科大学 神経精神科 教授)
- 閉会の挨拶 長谷川恒雄 (伊豆韭山温泉病院 院長)

第1回中部老年期痴呆研究会

主催 中部老年期痴呆研究会

後援 日本ケミファ株式会社

日 時 昭和62年11月26日(休) 午後5時～午後7時20分

会 場 ホテルナゴヤキャッスル 2階 青雲の間

□ Contents □

- Opening Remarks  
Itsuro SOBUE, M.D.  
Emeritus Director, National Chubu Hospital
- Chairperson Kazuya ANDO, M.D.  
Director, National Chubu Hospital
- Lecture 1      **Senile Dementia from the Point of View  
of the Autopsy** ..... 93  
Yoshio HASHIZUME, M.D.  
Associate Professor, The 1st Department of  
Pathology, Nagoya University School of Medicine
- Chairperson Hajime HANDA, M.D.  
Director, Hamamatsu Rosai Hospital
- Lecture 2      **Intelligence and Memory Viewed from  
Cerebral Physiology** ..... 102  
Kenichi UEMURA, M.D., M.S.  
Professor and Chairman, Department of  
Neurosurgery, Hamamatsu University School  
of Medicine
- Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.  
Emeritus Director, National Chubu Hospital
- Special Lecture      **The Assessment and Diagnosis of  
Age-Associated Dementia** ..... 112  
Kazuo HASEGAWA, M.D.  
Professor, Department of Psychiatry,  
St. Marianna University School of Medicine
- Closing Remarks  
Tsuneo HASEGAWA, M.D.  
Director, Izu-Nirayama Rehabilitation Hospital

The 1st Annual Meeting of The Chubu  
Research Group on Senile Dementia  
Sponsored by The Chubu  
Research Group on Senile Dementia  
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.  
Date : 17 : 00~19 : 20, November 26th, 1987  
Place : Seiun Room, Hotel Nagoya Castle

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 尾前照雄 (国立循環器病センター 院長)
- 座長 額田忠篤 (国立大阪南病院 副院長)
- 特別講演 1 痴呆における神経伝達物質異常…………… 127  
中村重信 (京都大学医学部神経内科 助教授)
- 座長 三好功峰 (兵庫医科大学精神神経科 教授)
- 特別講演 2 形態学的立場からみた  
Alzheimer 病の病像変遷…………… 135  
松下正明 (横浜市立大学医学部精神科 教授)
- 座長 亀山正邦 (住友病院 院長)
- 特別講演 3 Changing Concepts of Dementia (第1回  
老年期痴呆研究会(中央)—特別講演3—to掲載)…… 21  
Vladimir Hachinski, M.D., F.R.C.P. (C),  
D. Sc. (Med).  
Professor, Department of Neurology,  
Director, Stroke and Aging Research,  
The John P. Robarts Research Institute,  
University Hospital,  
University of Western Ontario
- 閉会の挨拶 阿部 裕 (国立大阪病院 院長)

第1回近畿老年期痴呆研究会

主催 近畿老年期痴呆研究会  
後援 日本ケミファ株式会社

日時 昭和62年7月4日(土) 午後3時30分~午後7時  
会場 ロイヤルNCB会館 2階 松の間

□ Contents □

- Opening Remarks Teruo OMAE, M.D.  
Director, National Cardiovascular  
Center Hospital
- Chairperson Tada-atsu NUKADA, M.D.  
Vice-Director, Osaka Minami National Hospital
- Special Lecture 1 **Neurotransmitter Abnormalities in Dementia** · 127  
Shigenobu NAKAMURA, M.D.  
Associate Professor, Department of Neurology,  
Faculty of Medicine, Kyoto University
- Chairperson Koho MIYOSHI, M.D.  
Professor, Department of Neuropsychiatry,  
Hyogo College of Medicine
- Special Lecture 2 **Changes of Clinical Manifestations of  
Alzheimer's Disease, Especially Viewed  
from Morphological Standpoint** ..... 135  
Masaaki MATSUSHITA, M.D.  
Professor, Department of Psychiatry and  
Neurology, Yokohama City University  
School of Medicine
- Chairperson Masakuni KAMEYAMA, M.D.  
Director, Sumitomo Hospital
- Special Lecture 3 **Changing Concepts of Dementia**  
(printed in the Proceedings of The 1st Annual  
Meeting of The Japanese Research Group on  
Senile Dementia — see pages 21—  
Vladimir Hachinski, M.D., F.R.C.P.(C),  
D. Sc.(Med).  
Professor, Department of Neurology,  
Director, Stroke and Aging Research,  
The John P. Robarts Research Institute,  
University Hospital,  
University of Western Ontario
- Closing Remarks Hiroshi ABE, M.D.  
Director, National Osaka Hospital

The 1st Annual Meeting of The Kinki  
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Kinki  
Research Group on Senile Dementia  
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.  
Date : 15 : 30~19 : 00, July 4th, 1987  
Place : Matsu Room, Royal NCB Hall

目 次

- 開会の挨拶 小澤利男 (高知医科大学老年病学 教授)
- 座長 高橋和郎 (鳥取大学医学部神経内科 教授)
- 演 題 1 **健常者の脳循環に与える  
社会的環境因子の影響**…………… 141  
小林祥泰 (鳥根医科大学第三内科 講師)
- 座長 大月三郎 (岡山大学医学部神経精神科 教授)
- 演 題 2 **痴呆モデル動物作成の現況**…………… 153  
池田久男 (高知医科大学神経精神科 教授)
- 座長 小澤利男 (高知医科大学老年病学 教授)
- 特別講演 **高齢者の神経の診かた**…………… 160  
豊倉康夫 (東京都老人医療センター 院長)  
東京大学 名誉教授
- 閉会の挨拶 池田久男 (高知医科大学神経精神科 教授)

第1回中・四国老年期痴呆研究会  
主催 中・四国老年期痴呆研究会  
後援 日本ケミファ株式会社  
日 時 昭和63年6月18日(土) 午後4時～午後6時40分  
会 場 高松国際ホテル 2階 瀬戸の間

□ Contents □

■ Opening Remarks

Toshio OZAWA, M.D.

Professor, Department of Medicine and Geriatrics,  
Kochi Medical School

Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.

Professor, Department of Neurology,  
Tottori University School of Medicine

■ Lecture 1

**Influence of Social Environmental Factors  
on Cerebral Circulation in the Normal Aged**.....141

Shotai KOBAYASHI, M.D.

Lecturer, The 3rd Department of Internal Medicine,  
Shimane Medical University

Chairperson Saburo OTSUKI, M.D.

Professor, Department of Neuropsychiatry,  
Okayama University Medical School

■ Lecture 2

**Present Status of Studying on Animal  
Models for Dementia**.....153

Hisao IKEDA, M.D.

Professor, Department of Neuro-Psychiatry,  
Kochi Medical School

Chairperson Toshio OZAWA, M.D.

Professor, Department of Medicine and Geriatrics,  
Kochi Medical School

■ Special Lecture

**Keynote for the Neurological Examinations  
of the Aged**.....160

Yasuo TOYOKURA, M.D.

Director, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital  
Emeritus Professor, University of Tokyo

■ Closing Remarks

Hisao IKEDA, M.D.

Professor, Department of Neuro-Psychiatry,  
Kochi Medical School

The 1st Annual Meeting of The Chugoku/Shikoku  
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Chugoku/Shikoku  
Research Group on Senile Dementia

Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.

Date : 16 : 00~18 : 40, June 18th, 1988

Place : Seto Room, Takamatsu Kokusai Hotel

目 次

- 開会の挨拶 井形昭弘 (鹿児島大学 学長)
- 座長 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
- 特別講演 1 アルツハイマー型痴呆とアミロイド
- 演題 1 脳内アミロイドの病理…………… 173  
佐藤雄二 (国立肥前療養所情動行動障害センター)
- 演題 2 アミロイドの分子生物学的研究の動向…………… 182  
中原辰雄 (九州大学理学部化学教室)
- 座長 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
- 特別講演 2 老年期痴呆の脳循環代謝…………… 190  
赫 彰郎 (日本医科大学第二内科 教授)
- 閉会の挨拶 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)

第1回九州老年期痴呆研究会  
主催 九州老年期痴呆研究会  
後援 日本ケミファ株式会社  
日 時 昭和62年7月7日(火) 午後6時~午後8時  
会 場 博多都ホテル 3階 孔雀の間



□ Contents □

- Opening Remarks  
Akihiro IGATA, M.D.  
President, Kagoshima University
- Chairperson Hideyuki UCHIMURA, M.D.  
Director, Hizen National Mental Hospital
- Special Lecture 1 Amyloid in Alzheimer's Disease
- Lecture 1 Pathology of Intracerebral Amyloid ..... 173  
Yuji SATO, M.D.  
Center for Emotional and Behavioral Disorders,  
Hizen National Mental Hospital
- Lecture 2 Molecular Biological Approaches to ..... 182  
 $\beta$ -Amyloid Protein  
Tatsuo NAKAHARA, Ph.D.  
Department of Chemistry, Faculty of Science,  
Kyushu University
- Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.  
Professor, The 2nd Department of Internal  
Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
- Special Lecture 2 The Cerebral Blood Flow and Metabolism  
in Senile Dementia ..... 190  
Akiro TERASHI, M.D.  
Professor, The 2nd Department of Internal  
Medicine, Nippon Medical School
- Closing Remarks  
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.  
Professor, The 2nd Department of Internal  
Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

The 1st Annual Meeting of The Kyushu  
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Kyushu  
Research Group on Senile Dementia  
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.  
Date : 18 : 00~20 : 00, July 7th, 1987  
Place : Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel

# 第1回老年期痴呆研究会—中央—

The 1st Annual Meeting of The Japanese  
Research Group on Senile Dementia—National—

会 長 相澤 豊三  
President Toyozo AIZAWA, M.D.

世 話 人 浦澤 喜一  
Organizers Kiichi URASAWA, M.D.  
沓澤 尚之  
Takashi KUTSUZAWA, M.D.  
大友 英一  
Eiichi OTOMO, M.D.  
田崎 義昭  
Yoshiaki TAZAKI, M.D.  
長谷川和夫  
Kazuo HASEGAWA, M.D.  
吉田 充男  
Mitsuo YOSHIDA, M.D.  
長谷川恒雄  
Tsuneo HASEGAWA, M.D.  
山口 成良  
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.  
尾前 照雄  
Teruo OMAE, M.D.  
西村 健  
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.  
高橋 和郎  
Kazuro TAKAHASHI, M.D.  
藤島 正敏  
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

山下 格  
Itaru YAMASHITA, M.D.  
小暮 久也  
Kyuya KOGURE, M.D.  
後藤 文男  
Fumio GOTOH, M.D.  
赫 彰郎  
Akira TERASHI, M.D.  
保崎 秀夫  
Hideo HOSAKI, M.D.  
祖父江逸郎  
Itsuro SOBUE, M.D.  
半田 肇  
Hajime HANDA, M.D.  
阿部 裕  
Hiroshi ABE, M.D.  
亀山 正邦  
Masakuni KAMEYAMA, M.D.  
小澤 利男  
Toshio OZAWA, M.D.  
井形 昭弘  
Akihiro IGATA, M.D.

(敬称略 地区別五十音順)

事 務 局 慶応義塾大学医学部神経内科  
Secretariat Department of Neurology,  
School of Medicine, Keio University, Tokyo

# 開会の挨拶

老年期痴呆研究会 代表世話人

慶応義塾大学名誉教授  
相澤 豊三

現在、わが国における老人人口の約5%は痴呆老人であり、この比率は高齢化の上昇とともに今後増加の傾向を示し、医学的にはもちろんのこと社会的にも重大な問題となりつつあります。

老年期に痴呆を呈する疾患のうち、脳血管性痴呆は老年痴呆(Alzheimer病を含む)と並んで頻度は高いが、欧米と本邦との報告には相違があり、欧米では老年痴呆が多く、本邦では脳血管性痴呆が多い。このような差異のみられる理由は不明であり、今後本邦の報告も欧米のそれに近づく可能性はあるが、両者が老年期における痴呆の大部分を占めることについては変わりなく、その対策は

われわれ臨床医に課せられた難問というべきであります。

近年、医学の進歩には目をみはるものがありますが、痴呆に関しては未だ研究の途上にあり、その発生原因、予防、治療などは未だに解明できないのが実情であります。

憶えば昭和61年11月28日、全国からの有志20数名が一堂に会し、老年期の痴呆に関する研究発表と情報交流の場を設けることが決定されました。これが発起人会ともいふべきであり、続いて昭和62年2月10日には第1回目の世話人会が開催され、次に示す定款が成立した次第であります。

## 「老年期痴呆研究会」会則

### I. 名称

本研究会は、「老年期痴呆研究会」と称する。

### II. 目的

本研究会は、老年期の痴呆に関する研究発表と情報交流を行う。

### III. 組織及び役員

#### 1. 組織

本研究会に中央研究会と地区研究会を置く。

- 1) 中央研究会とは中央世話人により開催されるもの。
- 2) 地区研究会とは地区世話人により開催されるもので、原則として北海道、東北、関東、中部、近畿、中・四国、九州の7地区で開催されるものをいう。

#### 2. 役員

- 1) 中央研究会においては、代表世話人(会長)1名、及び世話人若干名を置く。
- 2) 各地区においては、代表世話人数名と世話人若干名を置く。尚、各地区においては、中央世話人が代表世話人を務めるものとする。

### IV. 事業

#### 1. 中央研究会

- 1) 召集と開催  
世話人会は代表世話人が召集し、研究会は世話人会が開催する。

#### 2) 開催回数及び開催場所

年1回、原則として東京で開催する。

#### 3) 開催形式及び内容

原則としてオープン形式(対象:医師並びに関係研究者)とし、テーマ及び研究会の内容は世話人会にて決定する。

### 2. 地区研究会

#### 1) 召集と開催

世話人会は代表世話人が召集し、研究会は世話人会が開催する。

#### 2) 開催回数及び開催場所

年1回以上とし、当該地区で開催する。

#### 3) 開催形式及び内容

原則としてオープン形式(対象:医師並びに関係研究者)とし、テーマ及び研究会の内容は世話人会にて決定する。

### 3. 研究会誌の発行

- 1) 中央(全国)及び各地区研究会の講演内容を「老年期痴呆研究会誌」として発行する。

- 2) 研究会誌の作成要領及び原稿執筆要領を別に定める。

### 4. 本研究会の目的を達成するために必要な事業

### V. 事務局

本研究会の事務局は慶応義塾大学医学部神経内科に置く。  
以上

以上の定款に基づき、プログラムが示す通り、立派な内容をもって第1回の老年期痴呆研究会を講演会形式で開催する段取りと相成りました。

これについては、全国にわたる中央世話人の方々のご意見の結集と日本ケミファ株式会社の絶大なお骨折りによりまして開催しえたわけで、大

変むずかしい痴呆の問題も内外の権威者にかくの如く集まっていたいただき着実な第一歩を踏むことができましたことは誠にご同慶の至りに堪えません。演者・座長の方々のご共演と会員各位のご協力によって素晴らしい集合となるよう切に期待して、代表世話人としての挨拶といたす次第であります。

# 痴呆の生化学的研究—最近の進歩

大阪大学医学部精神科／教授

西村 健

最近の痴呆の脳に関する生化学的な研究の進展は大変目覚ましいものがあり、国内でも多くの研究者がこの領域の研究に参加するようになってきた。したがって、発表される研究論文の数も多く、また、その領域も非常に広がっていて、全部を十分につくすということはできないので、ここでは私が日ごろ特に興味を持っている老年期の痴呆の脳蛋白の変化に関する問題に焦点をしばって述べる。

老年期痴呆の生化学的研究の最近の主なテーマ、あるいは研究対象を表1に示す。エネルギー代謝については、従来からいろいろな方法で行われているが、特に最近ではポジトロンCTを使ったダイナミックな研究が、しかも臨床的な対象で行えるようになってきているのが大きな進歩である。

Alzheimer 型の痴呆については、従来から注目されている代表的な病理所見である老人斑、およびそのアミロイドに関する研究、それから同様に Alzheimer の神経原線維変化の蛋白組成に関する研究などが非常に重要なテーマであるし、その研究の進歩も非常に著しい。

それから機能的な面と関連して、特に臨床症状との関係から、神経伝達物質の変化および新しく次々と発見される神経ペプチドの変化などにも強い関心が寄せられている。また、それとの関連で神経伝達物質およびペプチドの受容体の変化も多く研究されている。

## 1. エネルギー代謝

エネルギー代謝をポジトロンCT(PET)で見る研究は、PET が設置されている場所では、もう

表1 老年期痴呆の生化学的研究の対象

エネルギー代謝  
老人斑アミロイド  
アルツハイマー神経原線維変化  
神経伝達物質、神経ペプチド  
受容体

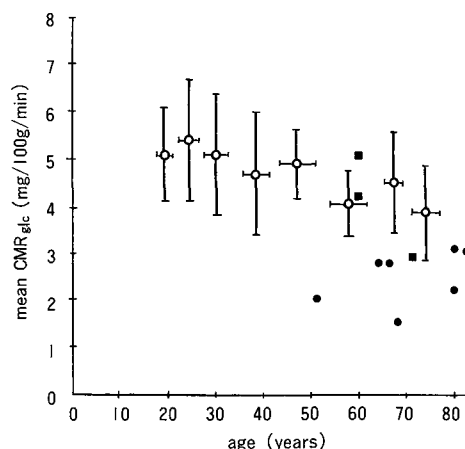


図1 脳のグルコース代謝に及ぼす正常の加齢(○)、Alzheimer 型痴呆(●)、多発梗塞性痴呆(■)の影響 (Benson DF らによる)

すでに多くの経験が積まれている。国内でもこの面の研究は、特定の場所では非常に盛んに行われているが、まだポジトロンCTが十分普及していないので、一般の研究者が広くそれを利用するというところまではきていない。

図1は Benson のデータで、グルコース代謝を見たものだが正常の加齢に伴い、脳のグルコース代謝は下がってきているが(○)、Alzheimer 型痴呆では、●印で示したように、グルコース代謝が著しく低下しているのがわかる。■印で示したのは数は少ないが、多発梗塞性痴呆で幾分低下は

しているが、Alzheimer 型痴呆ほど低下は高度ではない。

しかし脳の障害に伴ってその範囲が広がるほどその障害の程度が強くなるほど、エネルギー代謝が低下するということは当然といえば当然だが、そういうことが新しい機器を使って明瞭に示されるようになったのである。Alzheimer 型痴呆で大脳の部位別にみると特に頭頂葉のグルコース消費の低下が著明である。

違った意見もあると思うが、最近特に Alzheimer 型痴呆での頭頂領域での代謝の低下、あるいは病変の強さが注目されるようになり、それと Alzheimer 型痴呆の臨床症状との関連も議論されるようになってきた。

2. 神経伝達物質・神経ペプチド

神経伝達物質の変化も詳しく調べられていて、多くのものではそのデータはほぼ一致しているが中には報告によってその変化の傾向が一致しないものもある。

その中でも特に注目されていて、また臨床症状との関係で重視されているのが、ご存知のようにアセチルコリン系の障害である。アセチルコリンの合成酵素、分解酵素ともに著しい減少を示している。表2はAが正常の老化、AD/SDAT が Alzheimer 型痴呆、PDが Parkinson 病における変化である。セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン、GABAなどの系でもほとんどの測定対象が減少しているが、中にはノルエピネフリンの終末代謝産物である MHPG のように、増えているというデータもあるが、これについては減っているという論文もあり測定された症例のステージというか、病期によって増加する時期と減少する時期があると解釈されるのではないかと考えられる。

ドパミン系の変化は、Parkinson 病のときほどは強くないようである。かなりの減少が見られるという報告が多いが、中にはほとんど変化をしないという報告もある。GABA 系では、GABAそのもの、あるいは GABA の合成酵素の変化も多少は認められるが、その変化の程度は、アセチルコリン系の変化、あるいはセロトニン系の変化など

表2 Biochemical changes in normal aging, dementia of Alzheimer type and Parkinson's disease

		A	AD/SDAT	PD
ACH	CAT	↓	↓↓	
	CHE	↓	↓↓	
5-HT	5-HT	↓	↓↓	↓↓
	5HIAA	↓	↓	↓↓
	MAO	↑	↑↑	
NA	NA	↓	↓↓	↓
	MHPG		↑	
	DBH		↓	
DA	DA	↓	↓↓	↓↓↓
	HVA	↓	↓↓	↓↓↓
	DDC	↓	↓↓	↓↓
	TH	↓	↓↓	↓↓
GABA	GABA		↓	↓
	GAD	↓	↓	

(Gottfries CG)

に比べると少ない。

従来からよく知られている transmitter についてみると、アセチルコリン、セロトニン、それに次いでノルエピネフリンなどの変化が、特に著しいといつてよい。

その背景にはそれぞれの、つまりアセチルコリンを transmitter とするニューロン、セロトニンあるいはノルエピネフリンを transmitter とするニューロンの脱落があり、それぞれの細胞がある神経核では非常に著明な変化があつて、形態学的にもそれぞれの transmitter 系のニューロンが、非常に高度に失われていることが証明されている。

それらの神経細胞から神経突起が投射される大脳皮質での transmitter の変化が現れるし、それぞれのニューロンの末端における変化が老人斑となって現れるという説明がなされている(図2)。

従来の、いわゆるコンベンショナルな transmitter 以外に、新しく注目されている多くのニューロペプチドについてもたくさんの報告がある(表3)。中でも特に Alzheimer 型痴呆の脳病変に伴って大きな変化を示すのがソマトスタチンであると言われている。最近の報告では、CRF の減少が相当著明であると報告されていて、これからさらに確認が重ねられると思う。substanceP

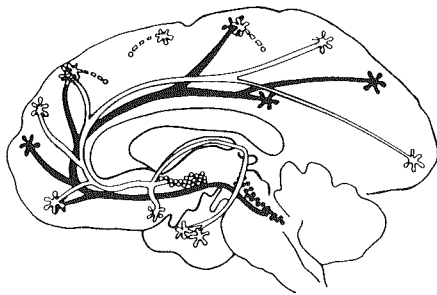


図2 マイネルト基底核と青斑核からの大脳皮質への投射 (Price DL らによる)  
 ■: ノルアドレナリン作動性ニューロン  
 □: コリン作動性ニューロン

表3 アルツハイマー型痴呆の脳のペプチド

ソマトスタチン	↓
コレシストキニン	→
VIP	→
TRH	→
P物質	⇒ ↓
ニューロテンシン	⇒ ↓
エンケファリン	→
CRF	↓

の変化も多少あるが、それほど著しいものではない。

ソマトスタチンの変化を、脳の部位別に見た報告がある。この報告では、Alzheimer 型痴呆の脳のエネルギー代謝を PET で調べ、その変化とソマトスタチンの変化の相関をみているが、その成績によると parieto-occipital の部分の代謝の低下が非常に著明であると同時に、ソマトスタチンの低下も非常に著明であるという報告である。

この報告者たちは、アセチルコリン系のニューロンの機能低下が、大脳全体に diffuse に均一に見られるのに比べて、ソマトスタチン系の変化はかなり限局性の変化をするのが特徴で、アセチルコリン系の変化よりも、よりエネルギー代謝との相関が強いということの特徴をあげている。ソマトスタチンの Alzheimer 型痴呆における病態としての意味、あるいは治療における意義なども、これからさらに詳しく調べられることになると思うが、そういうこととの関連で興味のある現象であろう。

受容体の変化 (表 4) も transmitter, あるい

表4 アルツハイマー型痴呆における受容体の変化

コリン作動性	ムスカリン性: M1	⇒
	M2	↓
アドレナリン作動性	ニコチン性	⇒ ↓
	$\alpha$ -1	⇒
	$\alpha$ -2	⇒
セロトニン作動性	$\beta$	⇒
	S-1	↓
	S-2	↓
GABA作動性		↓
コレシストキニン		⇒
ベンゾジアゼピン		⇒

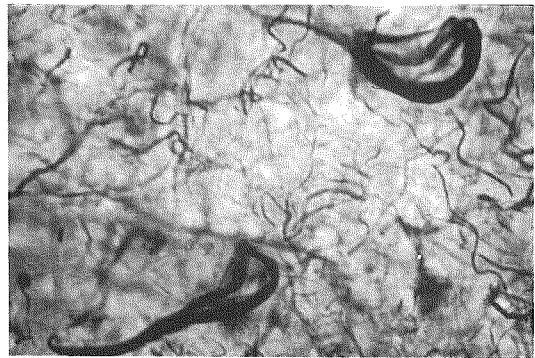


図3 神経原線維変化 (鍍銀染色)

はその transmitter 系のニューロンの変化と平行していると考えるのが当然であろう。コリン作動性の receptor についてみると、シナプス前細胞の M2-receptor (ムスカリン性 receptor) の変化が非常に著明である。それに対して、シナプス後細胞の M1-receptor の方はあまり変化がない。

ニコチン性の receptor については、以前はあまり変化がないといわれていたが、最近では少し変化があるという報告もある。そのほか GABA 作動性の receptor, それからセロトニン作動性の receptor についても、減少が報告されている。このような receptor の変化も、痴呆の症状形成に、恐らく重要な働きをしているのだらうと推測される。

### 3. 神経原線維変化

神経原線維変化 (図 3) は、Alzheimer 型痴呆の脳の、主として大脳灰白質の神経細胞内に粗大な線維性の構造が蓄積する変化である。この変化がどういうメカニズムで形成されるのかあるいはどのような組成から成り立っているのかという

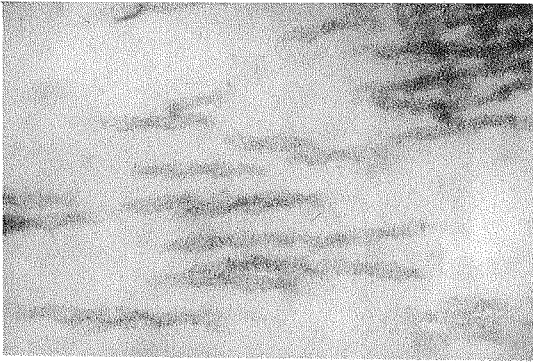


図4 神経原線維変化の電顕像

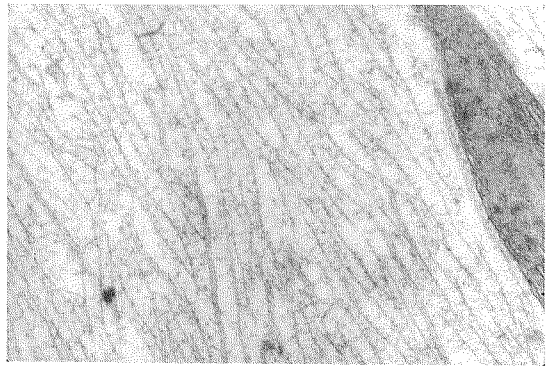
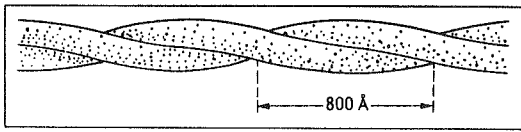


図6 神経細胞内の細胞骨格構造



幅約100 Åの細線維が2本より合わされたような構造で、全体の幅は200~240 Åあり、長軸方向に約800 Åごとに約100 Åの幅となるくびれがある。

図5 Paired helical filament (twisted tubule)

ことが大きな問題である。この変化が発見されたのは今世紀の始めであるが、それ以後、今日まで多くの研究者がこのなぞに取り組んできた。最近20年ぐらいの間に、やっと原線維変化の形成のメカニズムの本体に近づいてきたという感じがする。

図4は電子顕微鏡で見た拡大像で、直径が10 nmぐらいの細い線維が2つ組み合わさって単位構造を形成している。

そのような形から twisted tubule とか、あるいは paired helical filament と呼ばれている(図5)が、この構造を形成する単位蛋白の分析が、最近非常に精力的に行われている。

この構造については、電子顕微鏡的に最近でもまだいろいろな報告がある。たとえば Wisniewski のグループの報告で、2本のように見えるのは単純な2本ではなくて、4つのエレメントが2つずつ組み合わさった構造をしているのだという。こういうこともこれからさらに確認される必要がある。次の問題は構造の単位を形成している蛋白が何からできているかということである。

大変難しい問題であるが、常識的にいえば生理的な状態で既に存在している神経細胞の中の線維

構造が、何らかの原因でそのような病的な状態に変化したのではないかということが最も単純な考え方である。

量的に見ると、神経細胞の中にある線維性構造、最近では細胞骨格、あるいはそれを構成する蛋白を細胞骨格蛋白と呼んでいるが、その中で最も量的に多いのは microtubule と neurofilament である。この中で少し太めに見えるのが microtubule で、細くデリケートな線維が neurofilament である(図6)。

少し話が横道にそれるが、私たちは長年神経原線維変化のなぞと取り組んできたが、最近のデータの1つに neurofilament や microtubule の蛋白を分解する作用を持ったカテプシンDというライソゾームにある酵素が、Alzheimer 型痴呆の脳ではかなり増加しているという所見がある。以前からの他の所見と合わせ、何らかの形で正常にある細胞骨格蛋白がプロテアーゼの作用で分解されて、その分解された産物があのような異常な構造の組成になっているのではないかという推測を持っていたが、カテプシンDという蛋白分解酵素が増えているということとその1つの傍証と考えていいのではないかと最近思っている(図7)。

これも蛋白分解酵素との関連での新しい発見であるが、東京都老人研の森・井原らが報告したものである。その蛋白の名前はユビキチンというもので、分子量5,000の未知の蛋白を見つけて、そのアミノ酸配列を調べていったところ、図8のような組成になっていて、それを既に知られている

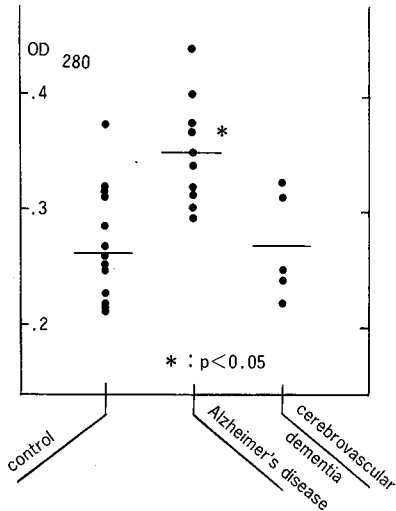


図7 Alzheimer 病における脳内カテプシンD活性

蛋白のアミノ酸配列と比較してユビキチンであることを同定したものである。

このユビキチンは生体内に生じた異常な蛋白と結合して、ATP と coupling したプロテアーゼの働きを受けやすくして、異常な蛋白を処理する生理機能を持っているものだとされているが、このユビキチンが神経原線維変化の組成として存在することが報告された。

その意義はいろいろに考えられるが、一つの考え方として森・井原らは、このような異常な蛋白を処理する機構としてのユビキチンが存在しているにもかかわらず、異常な蛋白が神経細胞内に蓄積することは、その処理機構つまりプロテアーゼの機能に何か異常が起こっているのではないかと

考えている。あるいはその作用を受ける基質の方に何か変化が起こっていることも考えられる。

この神経原線維変化をめぐる最近の研究報告は、多数あるので全部を取り上げられないが、それをまとめて要約すると図9のようになる。

生理的に存在する細胞骨格蛋白の何かが、その変化のもとになって蓄積する。異常に蓄積したときの処理機構に何らかの異常があることは十分推測される。

そのもとになっている蛋白が何かというところが大変重要な問題であるが、最近の大きな発見の1つに、図6の少し太めの線維 (microtubule) の構成蛋白の1つにタウ因子という蛋白があり、それがリン酸化された形で存在していることが認められている。これについては数カ所の研究所から報告があり、東京都老人研の井原も同じ発見をしている。

リン酸化を受けていることは通常にない状態であり、そこでは何かリン酸化の過程、たとえばプロテインキナーゼの作用に何か異常が起こっている可能性も考えられる。

また、以前から神経原線維変化の組成には neurofilament を構成する蛋白の一部が関与しているという考えがある。それは免疫組織化学的に証明されているが、タウの発見とどう関係するかが一つの争点になっている。

これらのタウ因子と、neurofilament 蛋白の、どちらもリン酸化されたものの間では、免疫学的

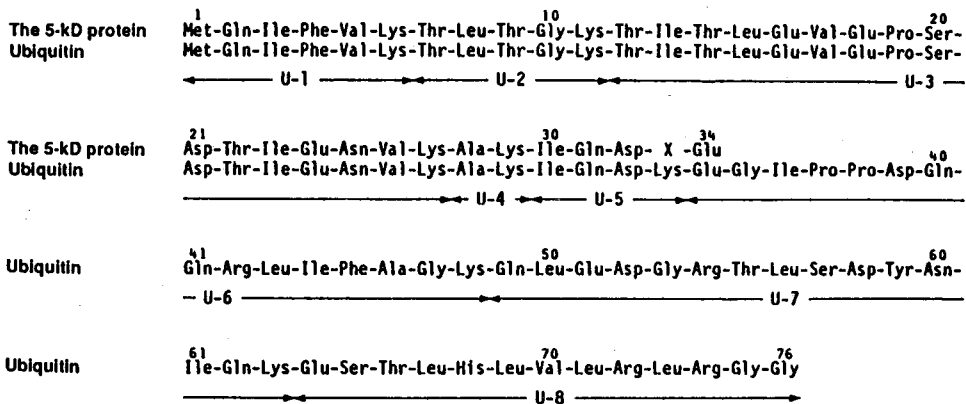


図8 ユビキチンのアミノ酸配列 (森・井原ら)



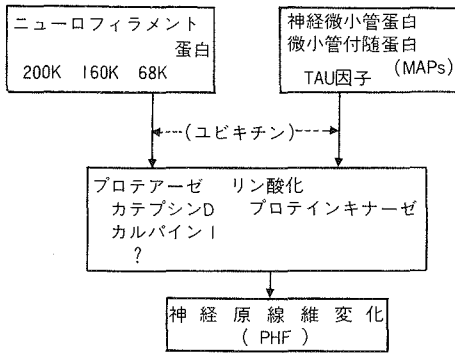


図9 神経原線維変化の形成に關する諸因子

な交差反応が起こるといわれ、本当はタウ因子であるが neurofilament 構成蛋白と誤って判定されているという考えもある。そうではなくやはり neurofilament 構成蛋白の一部が神経原線維変化の中に組み込まれていて、リン酸化された部分の免疫反応性、抗原性が同じなのだという考えもある。その辺の結論が出るまでにはもう少し時間がかかるように思われる。

しかし、もっと大きっぱに言うと、どちらにしても正常のニューロンの中に存在している細胞骨格蛋白の一部がリン酸化されて、一部はそのメカニズムの一部にプロテアーゼの關与する部分の異常があり、神経原線維変化という異常な構造が形成されるのではないかという、漠然としたイメージが描けるようになってきたのが最近2~3年の大きな進歩であろう。こういう発見がされると次々と加速され、今後1年間の進歩がまた大変期待される。

図10は私が10年以上も前にもこのような予想図を書き、神経原線維変化にどのような構成蛋白が参加しているのだろうかと推測したものである。当時は分析も十分行われていなかったもので、推測的に microtubule 系の蛋白、それから neurofilament 系の蛋白の何か加わり、それにプラスX、図にはXとかYとかZとか書いてあるが、microtubule や neurofilament 系以外の何かわからないX、Y、Z因子が加わり、こういう異常な構造ができるのではないか、その背後には蛋白合成の異常、あるいは合成されたあとの異常が關与しているのではないかと考えたが、我田引水的に

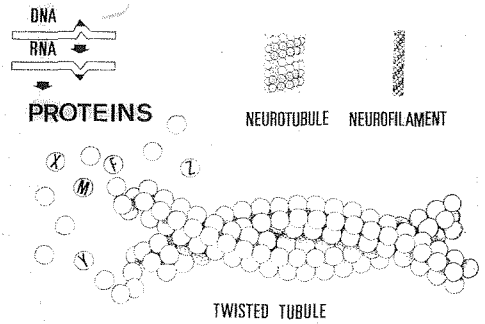


図10 神経原線維変化の形成 (推測的模式図)

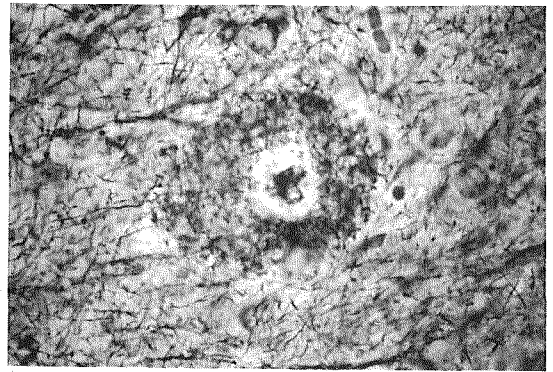


図11 老人斑

現在の發展をみると、あまり間違っていなかったという気がする。

#### 4. 老人斑アミロイド

老人斑の定型的なものは図11のような形をしていて、その中心にアミロイドの沈着があり、そのアミロイドが現在の研究の重要なターゲットの1つになっている。

アミロイドがどのような性質を持っているか、何に由来するかということが長年議論をされている。近年の報告の重要なものを拾うと、東京都精神研の石井が報告した免疫組織化学による免疫グロブリンの証明、それから補体の証明、これも重要な所見であった。クロイツフェルトヤコブ病で提唱されているプリオン説、つまり蛋白性の感染因子が少なくともクロイツフェルトヤコブ病の脳ではアミロイド様に見えるので、その類似性を問題にする考えがある。

最近、Alzheimer 型痴呆の脳からアミロイドを抽出し、そのアミノ酸配列を調べた研究が脚光を浴びている。それと同時にその際に分離されたア

表5 アルツハイマー病脳血管壁アミロイド蛋白 ( $\beta$ プロテイン)アミノ酸配列 (Glenner G G et al, 1984)

NH<sub>2</sub>-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Gln-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-ALa-Glu-Asp-Val-COOH

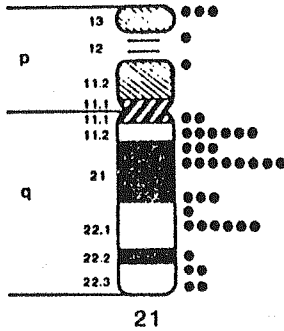


図12 第21染色体と標識 $\beta$ -蛋白 cDNA (●印)のハイブリッド形成 (Robakis NK らによる)

ミロイド,あるいは老人斑のアミロイド核から珪酸アルミニウムが証明されることから,従来からいわれている Alzheimer 型痴呆におけるアルミニウムの意義,あるいは珪酸の意義を改めて議論する人たちもいる。ここではこのアミノ酸配列のところに焦点を絞ってみたい。

1つは Alzheimer 型痴呆の血管壁の Amyloid angiopathy のアミロイドを分離して,アミノ酸配列を調べた研究である。表5は Glenner らのグループが報告したもので, N端からのアミノ酸配列が調べられている。

アミロイド蛋白は,  $\beta$ 構造をとっていると考えられているので, Glenner はアミロイドの蛋白を  $\beta$ プロテインと便宜的に呼んだ。アミロイドのアミノ酸配列がいまは全部解明されている。合成したペプチドを使い cDNA のクローニングを行い, 前駆体蛋白質がどういうものであるかということまで明らかにされようとしているが, そういう一連の報告が数カ所から出された。

図12はそのうちの1つであるが, Wisniewski らのグループからの報告で cDNA をプローブにして, 染色体の上でどこにアミロイド  $\beta$ プロテインの合成に関係した遺伝子があるかを調べたものである。21番目の染色体のqという領域に最もカ

ウントが多く, この辺りに  $\beta$ プロテインの遺伝子があるだろうと推測されている。その他の報告も皆同様にこの辺りを指している。そういう点では,  $\beta$ プロテインの遺伝子のロケーションに関してはほぼ一致した成績が報告されている。

この21番目の染色体は, よく知られているようにダウン症ではトリソミーを起こしている染色体で, Alzheimer 病と同じような脳の変化が中年以上のダウン症の患者では見られるということが既に知られていて, 以前からダウン症と Alzheimer 病との関連がいろいろな面で議論されていたが, 上述のような成績からも強い関連性があることが明らかにされつつある。

Glenner たちのグループとは別に, Masters たちのグループが同じような研究をしている。この人たちは Glenner たちと違い, 老人斑の中心にあるアミロイドを直接分離して, そのアミノ酸配列を調べたが, Glenner らとの違いはN端から11番目の部分で, Glenner の  $\beta$ プロテインはグルタミンになっているが, Masters のものはグルタミン酸である。

そして  $\beta$ プロテインの最小単位は, 分子量が4,000ほどのものだが, このペプチドを使ってクローニングした cDNA からアミロイド  $\beta$ プロテインの前駆体蛋白質のアミノ酸残基は, 全部で695個からできていることが明らかにされている。

図13がその模式図で,  $\beta$ プロテインと呼ばれるものはその一部分 (N末端から597~639番の部分) であり, アミノ酸組成の特徴から, Masters らは細胞膜の receptor の組成として, 従来報告されているものと非常によく似ている点があるので, 細胞膜表面の receptor protein の一つではないか, その一部のものがアミロイドとして沈着するのではないかと考えている。

このようなところまでアミロイドの解析が進んできたことは非常に重要な進歩であろう。この  $\beta$ プロテインの抗体を使い臨床的な研究も進んでいて, 正常な人の血清の中にも  $\beta$ プロテインの反応が見られるというデータもある。そうだとすると Alzheimer 型の病変を起こすメカニズムと, 正

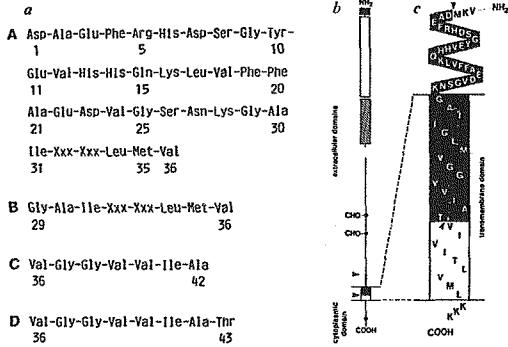


図13 β蛋白前駆体蛋白質のアミノ酸配列と模式図 (Kang J らによる)

常人の場合とはどう違うのかというところが非常に強い関心が持たれる点である。

### 5. 虚血と脳蛋白質の変化

つぎに、脳血管障害による痴呆の病態モデルとして、われわれが最近行っている実験について紹介する。

脳虚血をつくるために、砂ネズミの総頸動脈を両側結紮して断血を行う。

私たちは従来痴呆における脳蛋白の変化を見ているので、水溶性蛋白の中でどういうものが変化するかをポリアクリルアミドゲル電気泳動で分析すると、band-1, band-2, band-3と名づけた蛋白が虚血によって非常に減るということがわかった。

その変化を5分虚血、10分虚血、15分虚血の直後、4日後、1週間後に、大脳皮質、線条体、海

馬と場所を変えてデンストメーターで測ると、特に線条体と海馬での影響が著しい。

短時間の虚血だと、虚血をして再開通したあと、回復する傾向が見られるが、長い虚血を起こすと、一度回復しそうに見えてもまた減っていく傾向が見られる。図14は band-1 についてのデータである。

band-2,3についても同じようなことが言える(図15, 16)。

band-1, band-2, band-3 がどのような蛋白かということが問題になるが、免疫学的方法で同定すると、band-1は Alzheimer 型痴呆の神経原線維変化のところで触れたタウ因子と同じような蛋白で、microtubule の形成を促進する因子の1つであるMAP2であるということがわかった。band-2は、カルスペクチンという蛋白であることがわかった。band-3は、クラスリンという蛋白であった(表6)。

MAP2は microtubule の線維をつなぐ架橋を形成している蛋白であるといわれていて、この蛋白が減少することはこの microtubule 系の構造が障害されるということを示している。このMAP2は、特に樹状突起に多く存在し、形態学的には樹状突起のマーカーとされているもので、このMAP2に大きな変化があることは、樹状突起が虚血によって大きな影響を受けていることを示している。

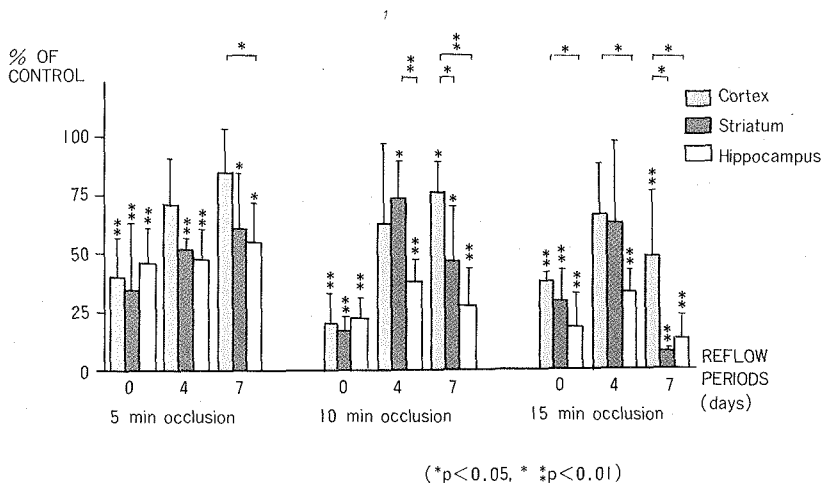


図14 脳虚血による band-1 蛋白質の変化

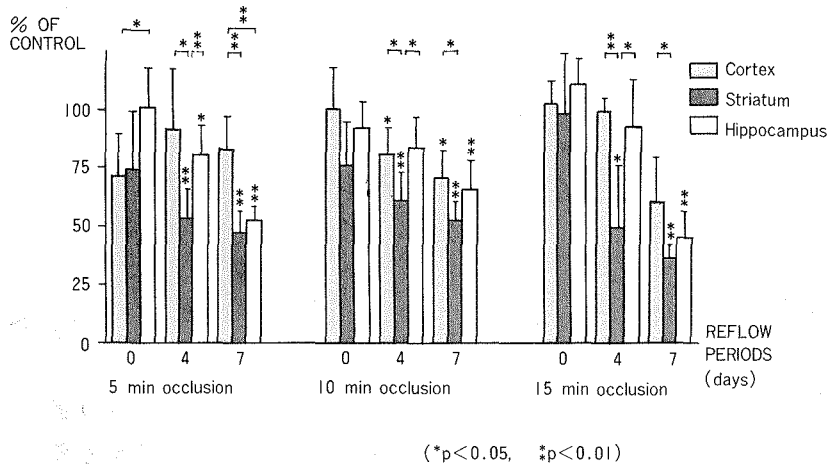


図15 脳虚血による band-2 蛋白質の変化

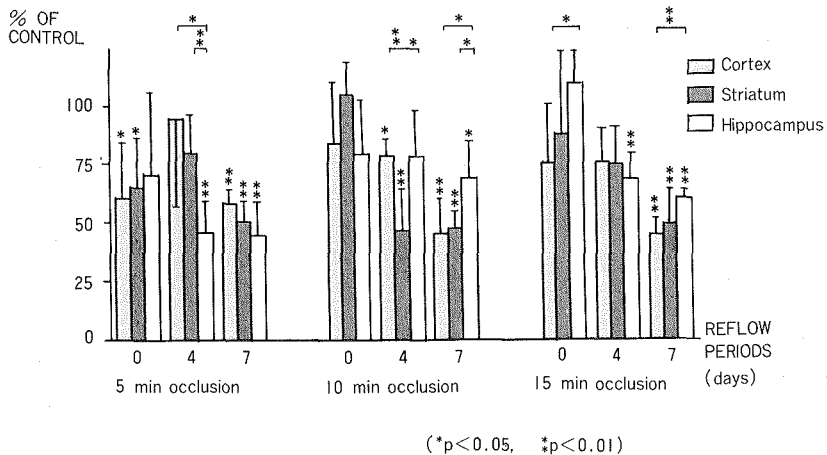


図16 脳虚血による band-3 蛋白質の変化

カルスペクチンという蛋白は、細胞裏打ち蛋白の一種といわれていて、細胞膜のすぐ内側にあり、それより中の細胞骨格構造と結合するような働きをしていることから、この蛋白が失われていくことは細胞膜機能、あるいは細胞骨格機能に大きな影響が及んでいるということの意味する (図17)。

クラスリンは、この蛋白質が表面を覆っているシナプス小胞に多くあるといわれていて、そのことはシナプス小胞が変化を受けていること、つまり神経終末で何か変化が起こっていることを示す所見である。

単純に考えるとこれらの蛋白質はプロテアーゼで分解されて減るのではないかと考えられるが、確かに虚血を起こした方をイムノブロッティング

表 6

band-1 protein : MAP2 (microtubule-associated protein 2)
band-2 protein : calstectin
band-3 protein : clathrin

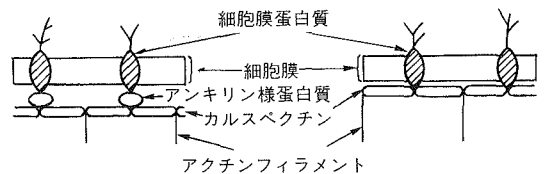


図17 細胞膜下におけるカルスペクチンの存在様式 (祖父江らによる)

で見てみると (図18d), 2の位置にもとの蛋白があり、さらに分子量の低いところ (△印) にも陽性反応が出てくるので、ここに分解産物が出てき

ていることがわかる。これは band-2 の場合であるが、そのほかの蛋白の場合にも同じようなことが考えられる。

band-2 を分解する蛋白として候補にあげられるのは、カルシウム依存性のプロテアーゼである。

そのようなメカニズムが関与しているかどうかを調べてみると、図19は砂ネズミの脳の抽出液であるが、それに加えたカルシウムの濃度を上げていくと、特に MAP2 とカルストペクチンの band が消失するということが、およびプロテアーゼの阻害剤を加えるとその変化が防げることがわかったので、恐らく MAP2 とカルスベクチンの虚血による変化には、虚血によって動員された、カルシウムによって activate されたカルシウム依存性プロテアーゼが関係しているのではないかと考えられた。

その変化を濃度計で測定してみると、カルシウムの濃度依存性にそれらの蛋白が減り、阻害剤でその変化が防げることがわかった。

band-2 についても、変化は band-1 ほど大きくないが、同じような傾向が見られた。

脳虚血によって起こる変化として、以上の実験でわかったことは、樹状突起の先端、あるいは細胞膜、あるいは神経終末で虚血によって非常に敏感に反応する変化が起こっているらしいということである。この結果から、脳で重要な機能を果たしている蛋白を分解するプロテアーゼが活性化されることが、脳虚血により生じる病変と関係があるのではないかと考えられた。治療という面からみるとカルシウムをコントロールすること、あるいはプロテアーゼをコントロールすることが有効な治療あるいは病変の予防に役に立つのではないかと推測される。

以上をまとめると(表7)、Alzheimer 型の病変では、特に細胞骨格蛋白と呼ばれている蛋白の中の水溶性の部分がいかなる病的なメカニズムで不溶化していく。その具体的な形が神経原線維変化であったりアミロイドの沈着であったりするのではないかと、蛋白の不溶化とその沈着という病変が大きな変化ではないかと考えられた。

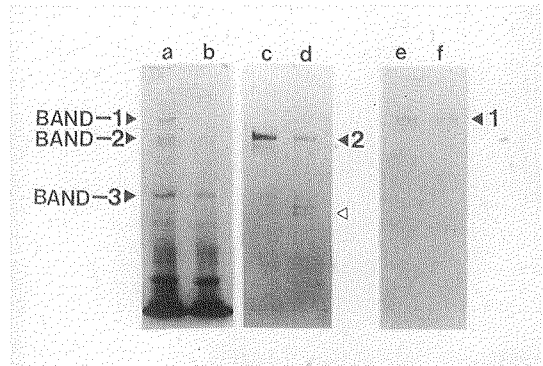


図18 脳虚血による band-2 蛋白質の分解(d)

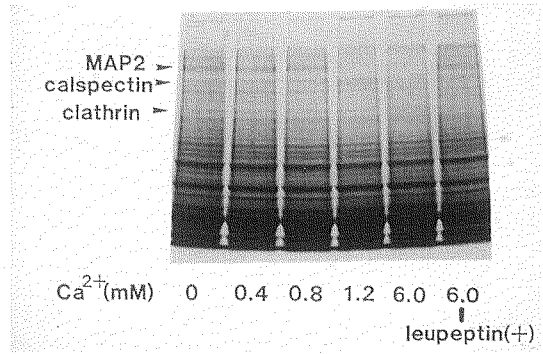


図19  $Ca^{2+}$ 添加による MAP2 とカルスベクチンの減少及びプロテアーゼ阻害剤による減少の阻止

表7

アルツハイマー型病変: 水溶性蛋白の不溶化 線維性蛋白の増生・不溶化→ 神経原線維変化・アミロイド沈着
脳血管性病変: 細胞骨格(MAP2), 細胞膜裏打ち構造(カルスベクチン)の解体→神経突起の崩壊

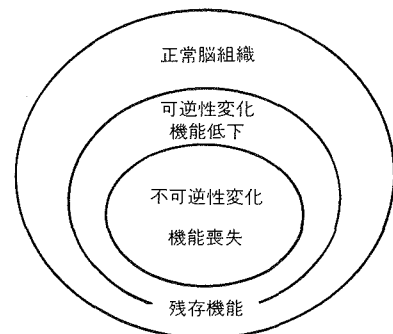


図20 脳障害の段階と脳機能の変化

虚血に伴う変化としては、関与している蛋白は Alzheimer 型痴呆と非常に似ているのだが、プロテアーゼの影響を受けて分解していく過程があ

るのではないかと、大まかにそれぞれの特徴をあげることができるのではないかと考えられた。

痴呆という臨床的なテーマから見てみると（図20）、脳の組織が回復不可能な、不可逆性の変化を起こしてしまうと、いかにその生化学的な所見が得られても、現在のわれわれの知識ではこれを元へ戻すことはできないのであり、その不可逆性の変化を形成するまでの過程、あるいはその不可逆性の変化にいたるまでの機能変化をつかまえ、治療的な方法を見出すことが臨床上重要なことで

はないか。あるいはまた、機能の代償という点からすると、残った正常な組織を賦活して、失われた部分の代わりをさせるような手段を考えなければいけない。

このようなことは、部分的にはもう既に行われていることだが、特に可逆性変化と不可逆性変化の狭間をさらに細かく研究することによって、将来有力な痴呆の治療手段が発見されるのではないかと考えられる。

# 老年期痴呆の病態

浴風会病院／院長

大友 英一

老年期痴呆の病態というテーマであるが、脳血管性痴呆の成り立ち、この型と Alzheimer 型老年痴呆における脳萎縮の問題、特に側脳室拡大を中心に述べる。また、形態学的な変化が検査所見にどのように反映するか、脳波は検査上役立つのかを論じ、さらに痴呆と癌の関係、Parkinson 病における痴呆問題、Alzheimer 型老年痴呆の病理組織学的問題点などについても言及する。

最後に老年期痴呆の予防についての考えを述べてみたい。

## 1. 脳血管性痴呆の成り立ち

わが国では、老年期痴呆のうち、脳血管性痴呆が過半数を占めていることは諸家の報告の一致するところである。すなわち、脳血管性痴呆は50～60%、Alzheimer 型老年痴呆は30%内外、他は混合型とされている。

欧米人では、Alzheimer 型老年痴呆が多数派であり、脳血管性痴呆が少数派であるのは、日本人と欧米人で脳の動脈硬化のパターンが異なるためであるというのが演者の主張である。すなわち、欧米人では頭蓋外脳動脈（頸動脈）の動脈硬化が頻度、程度ともに日本人に比し大であるのに対し、日本人では脳内の動脈の動脈硬化がより著明である。このため、脳内で梗塞などが出現しやすく、痴呆の原因となりやすい。

内頸動脈の粥状硬化が欧米人に比し軽い事実として、本邦例では頸動脈からの microembolism による一過性脳虚血発作が少数派であり、半数以上が脳梗塞であることを証明しており、脳血管性痴呆が多数派である事実と符合する。

脳血管性痴呆の成り立ちには脳動脈硬化およびこれの結果である梗塞発現が大きな役割を果たしている。浴風会病院の無選択剖検例1,800例中脳動脈硬化高度群での痴呆出現は33.2%であり、脳動脈硬化が軽度か、ほとんどない群の6.3%に比し約5倍多い（図1）。

また、肉眼的な脳梗塞等の数で分類して、それぞれの群における痴呆の出現率をみると、小梗塞巣の数の多いほど、痴呆出現が多く、ほぼ比例したかたちである（図2）。

当院の連続剖検例442例より無選択的に抽出した脳血管性痴呆95例（平均83.9±6.8歳）、痴呆のなかった脳血管障害123例（平均83.2±6.8歳）を対象とし、病巣の大きさ別、病巣の数別、部位別などの痴呆出現率を検討した杉町の成績を述べる。病

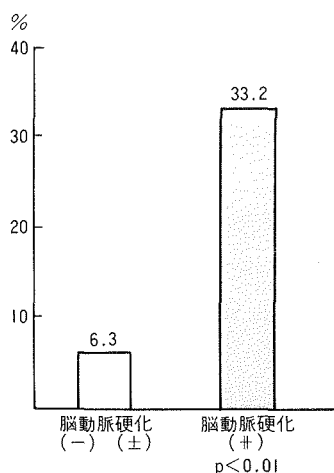


図1 脳動脈硬化と痴呆  
脳動脈硬化著明群では脳動脈硬化のまったくない群に比し痴呆が有意に多い。

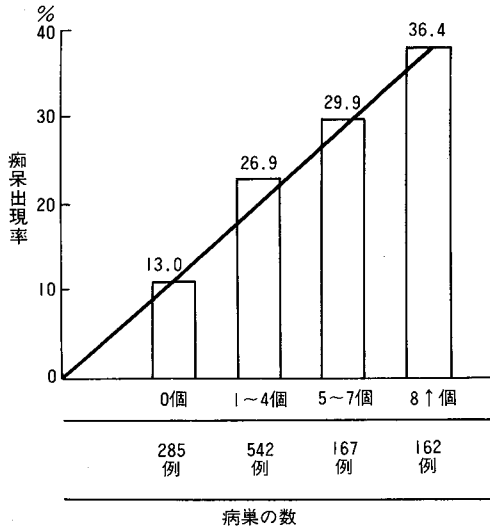


図2 痴呆と小病巣(小梗塞)(1,313例)  
小梗塞巣の数と痴呆とは密接な関連がある。

巣の大きさは大脳深部, 脳幹, 小脳では直径1cm以下を小病巣, 1~3cmを中病巣, 3cm以上を大病巣とし, これ以外の大脳半球では2cm以下を小病巣, 2~5cmを中病巣, 5cm以上を大病巣とした。

痴呆の出現率は小病巣群31.9%, 中病巣群55.3%, 大病巣群は71.4%であり, 有意に増加した( $p < 0.05$ ) (図3)。また小梗塞巣1~4個の群で7.0%, 5~8個の群で42.9%, 9~12個の群で73.2%, 13個以上の群で88.6%に痴呆が出現しており(図4), 脳血管性痴呆の群の間でも小梗塞巣の数の増加とともに痴呆出現率が有意の増加を示した( $p < 0.05 \sim 0.001$ )。

病巣の局在と痴呆出現との関係では, 小・中病巣数5~12個の症例(痴呆48, 非痴呆35)を対象として, 16ヶ所に分けて, 各症例を無病巣群, 左側病巣群, 右側病巣群, 両側病巣群に分けて検討した。全対象の大脳深部領域では被殻(79.5%), 視床(61.4%)など脳病巣が多く, 大脳半球では前頭葉白質(65.1%), 後頭葉白質(56.6%)などに多く大脳皮質における病巣出現の頻度は小であった。

各部位別に検討すると, 両側前頭葉白質病巣, 両側視床病巣, 両側後頭葉白質病巣を有する例, また左前頭葉白質あるいは左視床に主病巣を有す

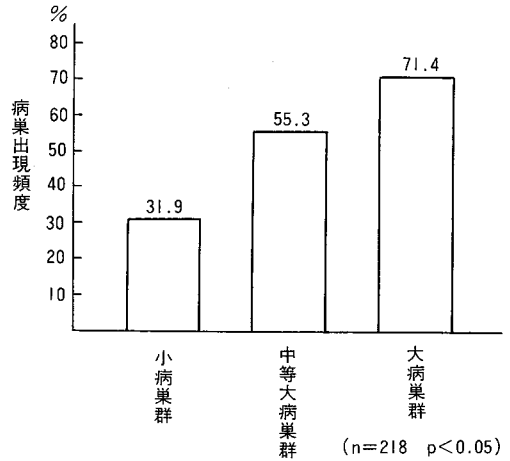


図3 病巣の大小別痴呆出現頻度  
大病巣ほど痴呆が出現しやすい。  
(杉町正一による)

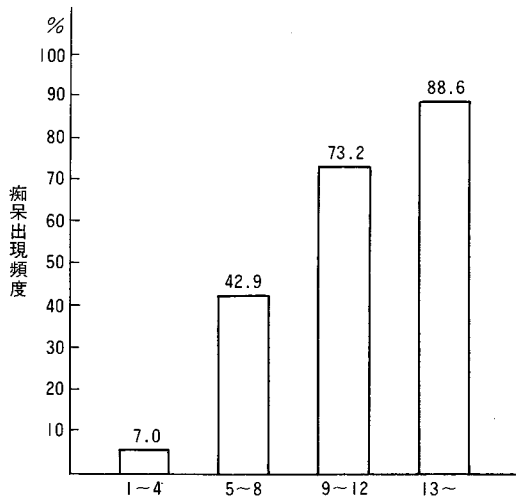


図4 病巣数と痴呆の関係  
梗塞の数の多いほど痴呆が出現しやすい。  
(杉町正一による)

表1 痴呆出現の因子

病巣の数(>9) > 前頭葉白質病巣(左, 両側) >

左視床病巣 > 両側後頭葉病巣

る例で痴呆発現が有意に大であった( $p < 0.05 \sim 0.01$ )。

脳血管性痴呆の関連する諸因子の痴呆発現への寄与度を多変量解析による分析で検討した結果,



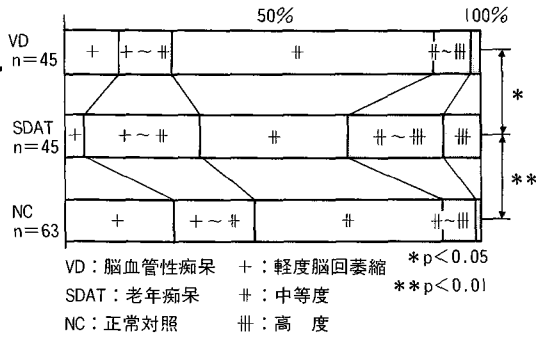


図5 脳回萎縮の頻度  
SDAT では脳萎縮の中等度以上の例が多い。  
(吉田亮一らによる)

表2 部位別脳萎縮

SDAT	: 側頭極 ≥ 前頭葉 > 側頭葉 > 前頭葉眼窩面 > 頭頂葉 > 後頭葉
VD	: 前頭葉 > 側頭極 ≥ 前頭眼窩面 > 側頭葉 > 頭頂葉 > 後頭葉
NC	: 前頭葉 > 側頭極 > 頭頂葉 ≥ 前頭眼窩面 > 側頭葉 > 後頭葉

(吉田亮一らによる)

痴呆出現に最も大きい役割を果す因子は脳血管病巣の数であった(表1)。ついで前頭葉白質病巣、年齢、視床病巣、後頭葉白質病巣の順であった。病巣の数については9個以上であった。病巣の大きさについては上述の因子に比し寄与率は小であった。

すなわち、脳血管性痴呆では白質の病変が大きな役割を果すという演者の主張が、実際に証明されたといえる。

## 2. 老年期痴呆の脳萎縮

浴風会病院における連続剖検例520例より、病理学的に診断されたAlzheimer型老年痴呆(SDAT)45例を無選択的に抽出し、無作為的に抽出した脳血管性痴呆(VD)45例、脳に病変を認めない63例(NC)と比較した吉田らの成績は以下のごとくである。

SDATでは脳回萎縮の著明な例が多く、中等度以上が31.1%を占め、VDの11%、NCの9.6%に比し有意に多い値であった(図5)。脳回萎縮の程度を疾患別にみるとSDATでは側頭極 ≥ 前頭葉 > 側頭葉 > 前頭葉眼窩面 > 頭頂葉 > 後頭葉の順

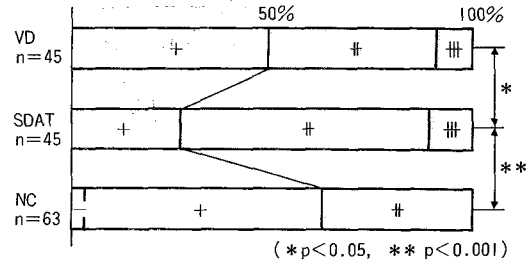


図6 側頭葉脳回萎縮の頻度  
SDAT では中等以上の萎縮例が多い。  
(吉田亮一らによる)

表3 大脳重量と大脳容積

	大脳重量		大脳容積		SDAT との有意差検定	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	側脳室容積	側脳室前半部容積
SDAT	927.3 ± 92.4		855.3 ± 100.3			
VD	967.2 ± 96.2		926.3 ± 95.5		P < 0.01	P < 0.05
NC	1005.3 ± 109.7		927.0 ± 111.5		P < 0.001	P < 0.01

(吉田亮一らによる)

に大であった(表2)。VDでは前頭葉 > 側頭極 ≥ 前頭葉眼窩面 ≥ 側頭葉 > 頭頂葉 > 後頭葉、NCでは前頭葉 > 側頭極 > 頭頂葉 ≥ 前頭眼窩面 > 側頭葉 > 後頭葉の順であった。すなわち、SDAT、VD、NCで脳回萎縮に多少とも相違があり、またSDATでは脳回萎縮はいずれの部位においても、その程度はより著明であった。VDではNCにより近似した萎縮のパターンを示したが、前頭葉の萎縮はSDATより著明であった。

SDATでは側頭葉萎縮が特に著明であることから、側頭葉萎縮の程度を3群で比較した(図6)。萎縮が中等度以上の例はSDATでは73%であり、VDの50%、NCの38%に比較して有意に大であった(p < 0.05 ~ 0.001)。

大脳重量、大脳容積の平均値をSDAT、VD、NCで比較した。SDATの大脳重量の平均は927.3 ± 92.4g、容積の平均は855.3 ± 100.3ccであり、VDの967.2 ± 96.2g、926.3 ± 95.5cc、NCの1005.3 ± 109.7g、927.0 ± 111.5ccに比較し、それぞれ5%、1%の危険率で有意に小であった(表3)。

体格により大脳重量、大脳容積が異なる可能性

表4 側脳室容積実測値

	側脳室全容積 (cc)	側脳室前半部 容積(cc)	SDAT との有意差検定	
			側脳室容積	側脳室前半部容積
SDAT	30.6±9.8	10.0±3.7		
VD	37.6±15.4	12.0±5.5	P<0.01	P<0.05
NC	21.9±10.4	7.5±3.4	P<0.001	P<0.01

(吉田亮一らによる)

があり、これを考慮して身長で補正したが、同様の成績であった。

NC では身長と大脳重量および大脳容積が有意の相関を示し (r=0.70, r=0.65, p<0.001), SDAT でもそれぞれ有意の相関を示した (r=0.56, r=0.50, p<0.001)。

しかし、VD では身長と大脳重量、大脳容積との間には相関は認められなかった。

乳頭体で冠状断し、滴定ビューレットから水を滴下して側脳室容積を実測した。

側脳室容積は SDAT で30.6±9.8cc であり、NC の21.9±10.4cc に比較して有意に大であり (p<0.001)、VD の37.6±15.4cc に比し有意に小であった (p<0.01)。すなわち VD>SDAT>NC の順に大であった(表4)。

側脳室前半部の容積は SDAT 10.0±3.7cc, VD 12.0±5.5cc, NC 7.5±3.4cc であり、全側脳室と同じく VD>SDAT>NC の順に大であり、有意の差であった (p<0.05~0.01)。

以上の成績より脳血管障害は自然の変化に伴う側脳室の変化を上廻る大きな影響を与えることを示している。

SDAT について大脳容積、側脳室容積を年代別に NC と比較してみると、大脳容積は加齢とともに減少する傾向が認められた。この傾向は NC に比し、より著明であった。

側脳室容積は70歳代と80歳代では、SDAT では有意の減少が認められた (p<0.05)。しかし、NC ではむしろ増加傾向を認めた。

次に第三脳室、胼胝体について述べる。浴風会

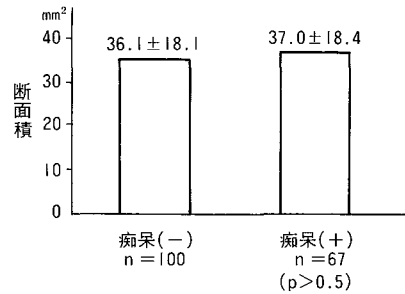


図7 第三脳室断面積

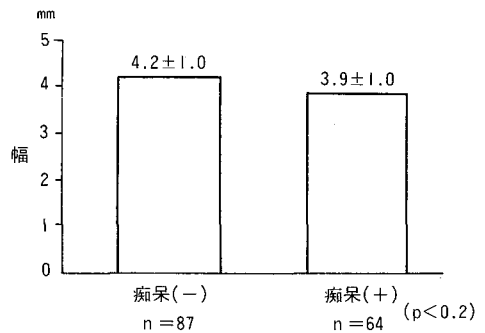


図8 Corpus Callosum (胼胝体) の幅

病院の一般連続剖検例から第三脳室断面積(乳頭体で冠状断の断面積)を測定し得た痴呆67例、非痴呆100例を対象とした。両群間に年齢差はない。痴呆例の第三脳室断面積は6~90mm²、平均37.0±18.4mm²、非痴呆例では12~87.5mm²、平均36.1±18.1mm²で両群間に有意差はなく(図7)、非痴呆例では年代の進むにつれて断面積は減少する傾向が認められたが、痴呆例ではこのような傾向は認められなかった。

痴呆例の胼胝体の幅は1.5~6mm、平均3.9±1.0mm であり、非痴呆例では1.5~6mm、平均4.2±1.0mm であり(図8)、痴呆例で小である傾向が認められた (p<0.2)。

なお、痴呆例、非痴呆例のいずれにおいても胼胝体の幅は加齢と明らかな関連は示さなかった。しかし、90歳代の非痴呆群では痴呆群に比し有意に大であった (p<0.05)。

第三脳室断面積と側脳室容積との間には、正の相関が認められたが、相関係数は小であった。側脳室容積と胼胝体の幅との間には負の相関が認め

表5 老人斑(Sp), Alzheimer 原線維変化(NFT)と他の因子との関係(中前頭葉皮質)

	Sp(+), NFT(+)	Sp(+), NFT(-)
皮質の厚さ	NS	
小ノイロン数 (40~90 $\mu$ m <sup>2</sup> )		
大ノイロン数 (>90 $\mu$ m <sup>2</sup> )		
全ノイロン数		
ノイロン/mm <sup>2</sup>		
ノイロン/グリア		
ChAT		
Somatostatin		
Sp	*32 $\pm$ 2	19 $\pm$ 2
NFT	* 2 $\pm$ 0	0

\*p&lt;0.001 (Terry, R.D. et al., 1987より著者作成)

られたが、これは痴呆群、特に90歳代で明らかであった。

以上述べたいろいろな形態学的所見は、CT に反映し、二つの型の痴呆の鑑別に役立つが、これについては後述する。

### 3. Alzheimer 型老年痴呆の脳変化

老年痴呆の病理組織学的変化として、老人斑、Alzheimer 原線維変化、顆粒空胞変性が重要なものとされてきている。しかし、Tomlinson らは一般病院の痴呆のない剖検脳について、これが若年者にも認められ特異的なものではないことを報告している。

すなわち、老人斑、Alzheimer 原線維変化はともに20~30歳代から出現し始め、加齢とともに増加し、70~80歳代では80~90%ほどにこれらの変化が認められることを述べている。

浴風会病院における痴呆のない例でも老人斑、Alzheimer 原線維変化はほぼ100%に認められている。したがって、かつては特異的と見做されたこれら変化は自然の老化に基づく変化で、質的变化ではなく量的変化であり、痴呆例では数が多くかつ大脳皮質などに多く認められやすいなど、そのdistributionも重要であることが指摘されている。

しかし、ごく最近 Terry, R. D. らは大脳皮質に Alzheimer 原線維変化のない Alzheimer 型老年痴呆例の少なくないことを指摘し、大脳皮質に Alzheimer 原線維変化を認める群との対比を報

告している。しかし、老人斑は欠除することはない。

大脳皮質に Alzheimer 原線維変化のある群とない群で、海馬における所見をみると、老人斑、Alzheimer 原線維変化とも両群で有意差はない。

中前頭葉に老人斑と Alzheimer 原線維変化を有する群と、老人斑のみで Alzheimer 原線維変化のない群で、皮質の厚さ、グリア細胞数、小ノイロン、大ノイロンの数、全ノイロン数、mm<sup>2</sup>当りのノイロン数、ノイロン/グリア比、細胞面積、Choline acetyltransferase (ChAT) 活性、Somatostatin 量などを比較した結果(表5)、老人斑の数が Alzheimer 原線維変化のない群で有意に少ないほかには両群間に差のないことを認めている。

同じような検討を上側頭葉皮質、下頭頂葉皮質についても行ったが、ほぼ同じ成績が得られている。

また、これら2群の年齢については Alzheimer 原線維変化の欠除している群の年齢は86 $\pm$ 1歳、欠除していない群の年齢は83 $\pm$ 1歳で有意差はなく、また脳重量、大脳半球の重量、Blessed error score にも両群間で有意差はなかった。これらの成績から Terry らは大脳皮質に Alzheimer 原線維変化のないものもあるものと同じ SDAT であると結論している。

この報告は、Alzheimer 型老年痴呆の組織学的診断に大きな問題を投げかけたものと思われる。すなわち、海馬には痴呆の有無にかかわらず老人斑、Alzheimer 型老年痴呆などが認められるが、大脳皮質には非痴呆例ではあっても少ないことが、一つの診断の criteria とも考えられているが、本報告は大脳皮質に Alzheimer 原線維変化のない例が少なくないことを指摘しているからである。Terry らの報告では Alzheimer 原線維変化のある群42例、ない群18例であり、その比は2.3:1で後者が少なくはないのである。

換言すれば、1枚の preparat から痴呆の有無の診断は不可能といえるのである。このことに関連して、混合型について意見を述べてみたい。

混合型の比率は10~30%と諸家の報告は大きい

幅があるが、これは混合型の定義の相違にもよるものと考えられる。

老化の変化は高齢になると例外なく出現するものであり、一方脳動脈硬化およびこれによる小脳梗塞も出現しやすくなる。したがって、高齢者では両方の変化が存在するわけであり、どの程度の変化を目標として痴呆の型を決めるかが問題となる。この決め方の如何により、わが国に多い脳血管性痴呆の率は減少し、逆に Alzheimer 型老年痴呆の比率は増加し、欧米人のそれに近づくことになる。

今後、この混合型を決める criteria の検討が重要な問題となると思われる。

#### 4. Alzheimer 病と Alzheimer 型老年痴呆

初老期痴呆である Alzheimer 病と Alzheimer 型老年痴呆は同じものとの考えが欧米では支配的であり、両者を加えていろいろな成績を出しているのが一般的といえる。

しかし、終末の脳の変化が同じであることで同一の病態と見做し得るかについては疑問がある。まず、親子以上の発病年齢の差がある。また Alzheimer 病では失行、失認などの脳局所症状のほかに、myoclonus などを認める場合もあり、進行もより早く、痴呆の程度もより著明であるのが一般的である。したがって演者は同一視する考えには異論がある。

Alzheimer 病にはいろいろな生物学的特徴の存在する報告もある。たとえば、母親が高齢になって生れた人に多いとか、左利きの例に有意に多いという報告、また指紋のパターンにも有意差があるという成績もある。

ごく最近では Alzheimer 病の皮質培養線維芽細胞の代謝が対照と明確に異なることも指摘されている。すなわち、[U- $^{14}$ C] glucose からの  $^{14}\text{CO}_2$  の生成、乳酸生成が Alzheimer 病例で有意に大であること、[U- $^{14}$ C] glutamine からの  $^{14}\text{CO}_2$  生成は Alzheimer 病例では有意に減少していることなどが認められ、神経組織以外にも複雑な代謝異常が存在することが示唆されている。筆者は両者は異なるものの可能性が大と考えている。なお

最近、Alzheimer 病、すなわち50～60歳代に発病する痴呆が増加しており、この年代層が特に増加してはいることから、その理由は明らかではなく、今後の課題である。

#### 5. 脳血管性痴呆と Alzheimer 型老年痴呆の鑑別

老年期痴呆の二つの鑑別診断は治療上、また予後判定の上で重要である。演者は発現機序を単的に示すと Alzheimer 型老年痴呆は恐らくは大脳皮質の病変、すなわち現在問題となっている神経伝達物質の代謝障害が primary なものである。一方、脳血管性痴呆はすでに述べたように、大脳白質の変化、すなわち神経路の血管障害による断絶と考えられる。

今後、脳血管性痴呆例における神経伝達物質代謝の追求が、痴呆解明の一つの問題と考えられる。すなわち血管障害が神経伝達物質代謝に及ぼす影響を検討することである。

脳血管性痴呆の診断にはHachinskiのischemic scoreがある。しかし、このscoreでは高血圧の既往、脳卒中の既往、片麻痺などの局在性神経症状、Babinski 反対陽性などの局在性神経徴候があれば7点となり、わざわざこのscoreを使用する必要はないといえる。つまり、明らかな脳卒中発作のない脳血管性痴呆の診断には役立たないといわざるを得ない。このような脳血管障害のepisodeのない脳血管性痴呆は演者の推定では約20%に達している。

また、脳波とCTの所見、すなわち脳波の局在性徐波は、CT上の局在性脳萎縮所見を加えたPorteraの方式も、脳血管障害のepisodeのない例では、役立たないことになる。

今後、脳血管障害のepisodeのない脳血管性痴呆を診断するための工夫が必要である。

#### 6. 老年期痴呆のCTと脳波

痴呆のない例の側脳室実測値は70歳以後急増する。したがって、CT上側脳室拡大の臨床的意義を論じ得るのは60歳代までである。

すでに述べたように側脳室拡大は脳血管性痴呆では Alzheimer 型老年痴呆に比しより著明であり、側脳室実測値が40cc以上が脳血管性痴呆に多

い。これは CT に反映される。

すなわち、脳血管性痴呆と Alzheimer 老年痴呆を比較した場合、年齢、罹病期間に大きな差のない場合、脳血管性痴呆では側脳室拡大がより多く、また PVL もより著明である。もちろん脳梗塞があれば低吸収域を認め得る。

一方、Alzheimer 型老年痴呆では、すでに述べたように脳萎縮がより著明ある形態学的変化を反映して、脳回の萎縮所見が目立つ。したがってこれらを勘案すれば、両者の鑑別に役立つ。

また、脳波所見については、脳血管性痴呆例では脳波の左右差が、Alzheimer 型老年痴呆に比し有意に多い。また脳波異常の程度をみると、脳血管性痴呆では、境界領域、軽度以上が Alzheimer 型老年痴呆に比しより少なく、初期から中等度以上の異常が多い傾向がある。一方、Alzheimer 型老年痴呆では初期は脳波異常の程度の軽い例がより多い傾向がある。

しかし、経過を追って脳波記録を行った場合、Alzheimer 型老年痴呆では比較的急速に異常度が進むのに対し、脳血管性痴呆では異常度の進展がより軽度である。

したがってこれらを総合すれば、両者の鑑別に脳波は役立つものである。

### 7. Parkinson 病と痴呆

最近、Parkinson 病例に痴呆が出現することが多くなってきている。Parkinson 病では dopamine 作働性の低下があることから、L-dopa 製剤を外から投与し、ある程度の改善が得られている。Acetylcholine 作働性 activity の相対的亢進から抗 Acetylcholine 製剤が治療に使用されている。

Alzheimer 型老年痴呆は Acetylcholine 作働性 activity の低下が要因として注目されており、この系の activity の相対的に亢進している Parkinson 病に Alzheimer 型老年痴呆の出現しやすい傾向のあることは矛盾することになる。

しかし、実際には対照とした配偶者では痴呆発現が3.4%であるのに対し、Parkinson 病例では32%と約10倍多い ( $p < 0.01$ ) ことが報告されている。Parkinson 病の発現年齢は痴呆群では62.8±

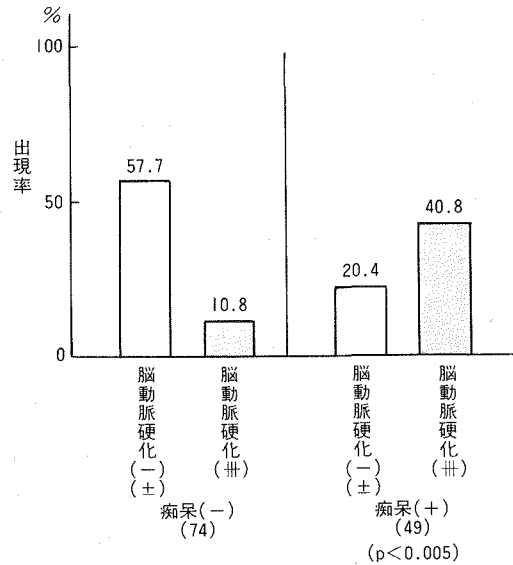


図9 Parkinsonism と脳動脈硬化  
Parkinsonism では脳動脈硬化 (II) 例は有意に少ない。Parkinsonism の一部には脳動脈硬化が著明で痴呆を示す例がある。

0.8歳で非痴呆群の58.5±0.7歳に比し有意に大であり ( $p < 0.05$ )、また痴呆発現例の平均年齢は70.4±0.6歳で非痴呆群の65.5±0.5歳に比し有意に大ではあるが ( $p < 0.05$ )、年齢のみでは説明できないようである。

また L-dopa 治療とは特に関連がないことを Lieberman らが報告している。Parkinson 病における Alzheimer 型老年痴呆の発現機序の解明は両疾患の原因の解明に役立つものと思われる。

浴風会病院における成績では、Parkinsonism では脳動脈硬化がほとんどないか、ごく軽度の例は39.8%であり、非 Parkinsonism の11.0%に比し有意に多い ( $p < 0.005$ )。Parkinson 病では一般に高血圧が少なく正常血圧例が多いことが反映しているものと考えられる。

Parkinsonism 例では、脳動脈硬化軽度の例が有意に多いが、少数例では脳動脈硬化が高度であり、痴呆を示す例があるが、これはいわゆる脳動脈硬化性 Parkinsonism に相当するものと考えられる (図9)。

### 8. 癌と痴呆

浴風会病院の連続剖検例の癌例 243 例と非癌例

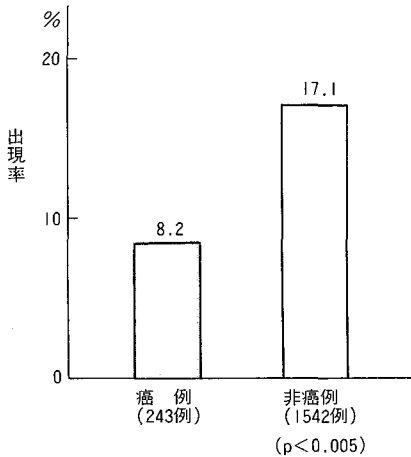


図10 癌と脳動脈硬化 (卍)  
癌例で脳動脈硬化高度例は有意に少ない。

1542例で脳動脈硬化の程度を比較した。

脳動脈硬化がほとんどないか、あってもごく軽度の例は癌群で21.8%であり、非癌群の11.0%に比し有意に多かった ( $p < 0.001$ )。

一方、脳動脈硬化高度の例は癌群では8.2%であり、非癌群の17.1%に比し有意に少なかった ( $p < 0.005$ ) (図10)。すなわち、脳動脈硬化と癌は拮抗的な状態にあった。

脳動脈硬化をはじめとし動脈硬化は irreversible なものであり、癌例に脳動脈硬化著明例が少ないということは、癌発生のため脳動脈硬化が regression したのではなく、脳動脈硬化の軽い例に癌が出現しやすいという、免疫学的な、あるいは漠然と体質的なものの存在が示唆される。したがって動脈硬化と癌の関係を追求することはそれぞれの発現機序のよりつっこんだ解明に役立ち得るものと考えられる。

つぎに、痴呆の有無による癌発生率をみると痴呆群で6.1%であるのに対し、非痴呆群では16.3%と前者で有意に少ない。

癌の有無による痴呆の発現率をみると(図11)、癌群で14.8%、非癌群で28.4%であり、癌群では非癌群に比し有意に痴呆が少ない ( $p < 0.01$ )。癌例は早く死亡することから痴呆が出現する前に死亡のため、痴呆が少ないであろうという反論があるが、平均年齢は78.6歳であり、また老年者では癌

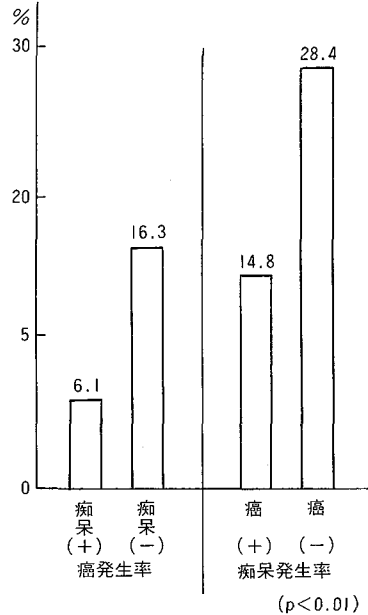


図11 癌と痴呆との関係  
癌例では痴呆が出現しにくい。

の発見が遅く、他の疾患で死亡してはじめて認められることも少なくないことからこの反論は当たらない。

以上、癌と痴呆は(おそらく脳動脈硬化を介して)拮抗的であるということは注目に値しよう。医学の進歩とともに多くの疾患が解明されてゆくであろうが、おそらく癌と痴呆は二大双壁として残る可能性が大である。この二つがたがいに拮抗的であるということは人はいずれこの二つの一つを選ばざるを得ない運命にあるといえる。

## 9. 老年期痴呆の予防

脳血管性痴呆は脳動脈硬化およびこれに基づく脳梗塞(脳出血)が主な原因であることから脳動脈硬化の予防に努めることは脳血管性痴呆の予防につながる。具体的には高血圧、特に最小血圧の適正化を若い時期より行い、高脂血症を予防することである。

Alzheimer 型老年痴呆の予防は(脳血管性痴呆も含むが)、頭を多様に使い、かつ刺激に対して反応するような使い方をすることである。こまやかな気くばりをし、体をこまめに動かす生活態度が痴呆の予防に役立つと考えられる。

---

# Changing Concepts of Dementia

---



Professor of Neurology  
Director, Stroke and Aging Research  
The John P. Robarts Research Institute  
University Hospital  
University of Western Ontario

Vladimir Hachinski, M.D.M.Sc. (DME), F.R.C.P. (C)

---

Professor Goto, Professor Aizawa, distinguished colleagues, ladies and gentlemen, before I get to my lecture, I would like to acknowledge the great honor and privilege for being invited to the first meeting of the Research Group of the Japanese Society for Senile Dementia. Also I would like to say that apart from the professional honor of coming and sharing ideas, my wife and I have been the subject of exceptionally warm hospitality. And for that we are grateful.

Whatever I have to say derives from my experience, and my reading, which is largely North American. From some of the slides Dr. Otomo showed us, I think I can appreciate that you have much greater experience in vascular dementia than I do, since it is such a common problem in Japan and a relatively uncommon problem in North America and Europe. So please, whatever I have to say, take it in the spirit of discussion. And I hope that at the end of my presentation, we can have some questions and perhaps some answers. In my lecture, I hope to make three points.

The first one is that things that we were sure about before, we are not so sure about

anymore. One of the questions of Dr. Otomo was "What is vascular dementia?" I am not sure that we know. The second point that I shall try to cover relates to some of the practical difficulties of making a diagnosis of vascular dementia. And thirdly, I shall argue and speculate that Alzheimer's disease also, to a certain degree, is a vascular dementia.

About 25 years ago, things were very easy. From this illustration segment of Kety, we knew that with increasing age there was a decrease of cerebral blood flow.

(Fig.1) The cerebral blood flow is in CCs per 100 grams of tissue per minute. The age is expressed in decades. As you can see, cerebral blood flow decreases with increas-

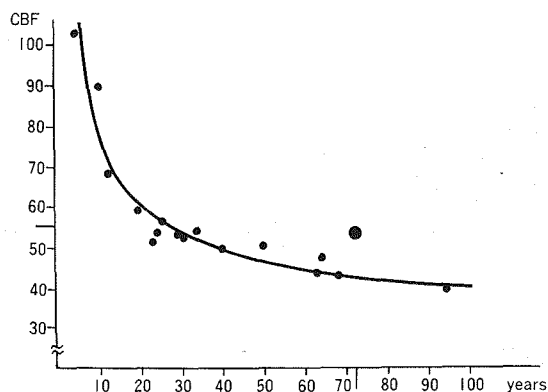


Fig.1

ing age. It used to be believed that the less blood the brain had the less well it functioned and therefore we became demented. Further evidence from metabolic studies showed that brain metabolism also follows a curve that is very similar to that of cerebral blood flow. Glucose consumption of the brain roughly follows the same course. Even estimates of the number of neurons in the brain follow roughly this curve. So it really was very simple. The older we got, the more neurons we lost, the less blood we had and therefore became demented.

When I show this illustration to the medical students, they immediately realize that I am somewhere in middle age, whereas most of them are in their early twenties and of course they have more brain cells, more blood flow, more metabolism and they think, a better brain. However, I point out to them that in the past 20 years I have only lost about 10% of my brain cells whereas in the past 20 years most of my students have lost half of theirs. If you look at the curve in Fig. 1 you can see that most of the cells, most of the cerebral blood flow and most of the brain metabolism decreases most dramatically in the first 25 years of life. Therefore there is no direct relationship between the number of brain cells, brain metabolism, a brain blood flow and mental function. Rather, it is a complex relationship.

So here is the first example of something that was easy but now has become difficult.

The other idea, that used to be easy but is a bit more difficult now, is that some people believed that if we all lived long enough, we all would become demented. And although

it is true that the higher the age, the higher the incidence of dementia, the fact remains that many elderly have excellent mental function. Nevertheless, there are distinct differences between the brain of a young person and that of an older person. For example we know that the ability to calculate, particularly to calculate quickly, is much better in the young than the old. The ability to memorize, especially meaningless items, is much easier for the young than the old. In fact, we are so aware that we teach a lot of nonsense to the medical students that we seldom admit anybody over the age of thirty to a medical school. Another difference between the young and the old is that the young are much better at some frontal lobe tasks, which poses a great difficulty even for the healthy elderly. However, acknowledging these differences, in the things that matter the most, namely in the ability to reason, in the ability to speak, in the ability to make judgement, there are no differences between the young and the old. Therefore when there is some impairment of judgement or the ability to think or the ability to speak in the elderly individual, we are not dealing with normal aging, but we are dealing with dementia, we are dealing with disease.

Then the next question that used to be easy but it is now difficult is ; what is dementia? There are many definitions but perhaps I shall give you mine. Dementia is an acquired intellectual impairment that interferes with full self-sufficiency. "Acquired" is obvious. The item that needs definition is what is "self-sufficiency". I



mean that dementia for someone working in a bank or lecturing at a major university is different than somebody working with his hands. An example that I like to use is that I once saw a bank manager in charge of giving loans of large amounts of money. He had very good judgement regarding whom to lend and whom not to lend money. And it turns out that he made some bad mistakes in lending money that was not returned. He came to hospital and he thought it was one of the younger individuals who was making trouble for him. We tested his intelligence, which was 137 IQ points on the Wechsler scale. So it was well above normal and yet that was the first sign of a dementia in that man, because as we followed him, eventually his IQ dropped more and more and it became obvious that he was dementing. So, therefore, definition of dementia is a relative term. It is different for an intellectual than it is for a worker.

And now for another definition of something that we used to be sure about, and we no longer are sure about; What is vascular dementia? Vascular dementia in the broader sense is a dementia that results from disease of the vessels or a pathological process that changes the vessels. And therefore in the broad sense, we are talking about an ischemic dementia and we are talking about a hemorrhagic dementia. And within an ischemic dementia, there are many types, as many types as vascular diseases.

Probably the commonest type is a multi-infarct dementia. However, as one of the colleagues in the audience pointed out, we

are not really talking about individuals who have huge infarcts bilaterally and are demented, that is not a mystery, nor a problem in diagnosis. The difficulty in diagnosis arises in individuals who have more subtle changes. And therefore most of my talk about the problems of diagnosis will be limited to that group that may have focal signs but does not have major strokes, I am talking generally about elderly individuals coming for the first time for diagnosis.

The first step in the diagnosis is to determine whether the patient's mental impairment is due to drugs, depressions or dementia.

Most of our elderly individuals are on at least one medication, many on two, some on three and a few on many more. We are living in the age of formacolonization. Having ruled out an effect of drugs, and having established that the patient is not depressed but demented, then we should carry out some basic investigations to rule out treatable causes deficiency such as vitamin B 12, myxoedema and so on. I do not think that I have to go into details with this audience. After having ruled out, specific cause, we are left with the majority, which in North America are either Alzheimer's disease or less commonly multi-infarct dementia. From a diagram I saw, today I gather that in Japan it is the other way around, most of the cases of dementia being vascular, a small group of Alzheimer's dementia and a considerable group that are mixed. The mixed group is a problem in North America, too. It is difficult to tell them apart.

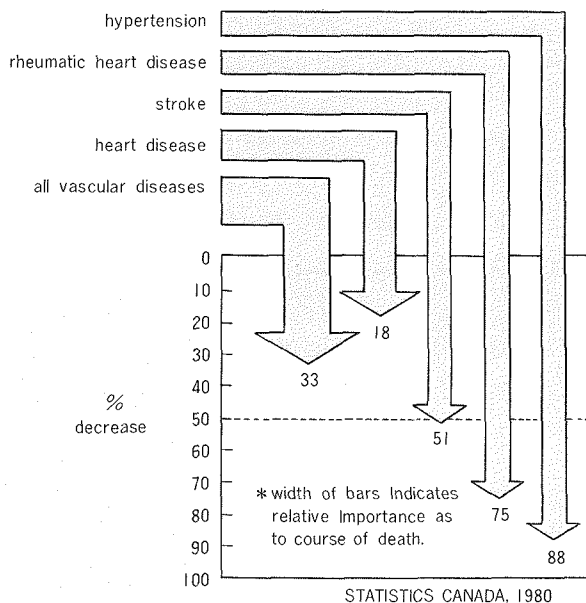


Fig.2 Vascular death rates, under 65 (1953~1978:25 years)

This is a problem that will not get easier because there are two basic trends that will influence the number of vascular dementias. One trend is favourable.

These are some figures from Canada which show over a period of 25 years that the deaths due to stroke have decreased 51%. About 5% per year. (Fig.2) The causes for this are not clear but are probably related to at least two other factors. One of them is that deaths due to hypertension over the same period of time decreased even more dramatically, by 88%. And the deaths due to rheumatic heart disease, often complicated by valvular disease and cerebral embolism decreased by 75%. And it is also possible that better diagnosis and treatment of cerebral vascular disease has also contributed to this overall decrease in the number of strokes in the Canadian population.

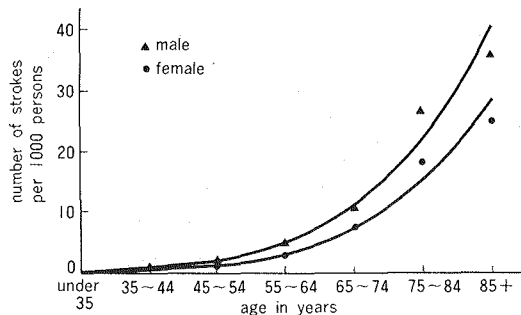


Fig.3 Risk of stroke, by sex

Similar trends have also been observed in the U.S., Europe, Australia and New Zealand. On the other hand, as illustrated in Fig.3 from the American Stroke Survey, there is a trend for all developed countries, including Japan, to have an increasingly older population. And we know that the single most powerful predictor of stroke and vascular disease is age.

As you can appreciate from Fig.3, the number of strokes increases quite dramatically over the age of 55. That is true both for males and females. Please note that a small shift in the average age of the population, will result in a relatively great increase in the absolute number of patients.

How does one diagnose a patient, who does not have one of the syndromes like Huntington's disease, Jakob-Creutzfeld disease or hypothyroidism? One approach is the ischemic scale which you are already familiar with from the slide which Dr. Otomo showed. (Table 1)

This scale has both advantages and disadvantages. The advantages are that it is sensitive in identifying vascular brain disease, but it is not very good at distinguishing mixed dementias from multi-infarct dementias.

Table 1 Ischemic score

feature	score	feature	score
abrupt onset	2	emotional incontinence	1
stepwise deterioration	1	history of hypertension	1
fluctuating course	2	history of strokes	2
nocturnal confusion	1	evidence of associated atherosclerosis	1
relative preservation of personality	1	focal neurological symptoms	2
depression	1	focal neurological signs	2
somatic complaints	1		

Table 2 Ischemic score and CT scan

	number of cases	ischemic score		
		≤ 4	5 ~ 6	≥ 7
no CT lesions	65	45 (69.2%)	16 (24.6%)	4 ( 6.2%)
one CT lesion	18	2 (18.2%)	2 (18.2%)	7 (63.6%)
multiple CT lesions	11	0	1 ( 5.5%)	17 (94.5%)

Loeb and Gandolfo (1983)

Table 3 Comparison of clinical and pathologic diagnoses in 65 patients with dementia

clinical diagnosis	No. of patients	pathologic diagnosis			
		DAT	mixed	MID	other
DAT	39	33	2	1	3
mixed	16	5	5	4	2
MID	4	0	3	1	0
other	6	0	0	0	6

DAT indicates dementia of the Alzheimer type; MID, multi-infarct demēntia; and mixed, DAT and MID.

Table 2 illustrates the fact that if you use this scale and then look at the C.T. scan for lesions, you can see that if the score is under 4, then it is very unlikely that there will be evidence of infarcts in the brain. If a patient has a low score then the patient probably does not have cerebro vascular disease. In a prospective clinical pathological study, we found that out of 39 cases, that had a score of 4 or less, 35 of them turned out to have Alzheimer's disease.

However, if you have a high score you can not be sure if you are dealing with multi-infarct dementia or with a muliti-infarct dementia and an Alzheimer combination. Some people would claim that it does not matter, that the important point is to iden-

tify a vascular component, which may be treatable.

Table 3 is from a prospective study of a total of 65 cases seen clinically, and then examined pathologically, the pathologist not knowing what our premortem diagnoses was.

You can appreciate that for the diagnosis of Alzheimer's disease, we were accurate a fair number of times, that for the mixed, we tended to identify the fact of multi-infarct disease but could not distinguish in addition whether the patient had an Alzheimer's process. Finally with multi-infarct dementia, when we did diagnose it, we were usually right. But as I already pointed out, it is difficult to split up the group with

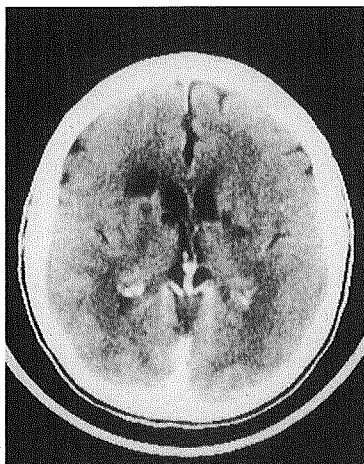


Fig.4

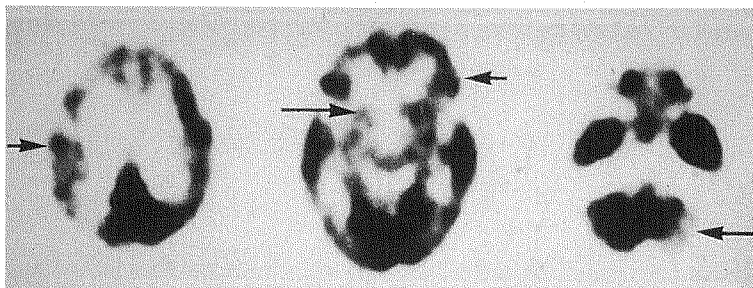


Fig.5 PET scans of a patient with only evidence of cerebral atrophy on CT scan, who had multiple areas of focal decrease in glucose metabolism (arrows), suggesting multi-infarct dementia.

(From Kuhl, D.E.: The effects of aging and stroke on patterns of local cerebral glucose utilization. In Reivich, M. and Hurtig, H.I. (eds) : Cerebrovascular Diseases. Raven Press, New York. 1983, p.25, with permission ).

mixed multi-infarct dementia from the group with pure multi-infarct dementia.

So, knowing that they are difficulties, how does one approach this problem? Neurology is relatively easy, as it is just the answer to three questions, where is the lesion? what is the lesion? and what are you going to do about it?

So the first question, as to where is the lesion, can be answered fairly quickly and fairly accurately with the use of C.T. scans or magnetic resonance. But please bear in mind that before you look at any X-rays, that one has to make a clinical diagnosis of dementia. The diagnosis of dementia remains a clinical and not a radiological diagnosis.

The importance of this is illustrated by the C.T. scan of a man with multiple infarcts. (Fig.4) If we had not examined the patient and had not taken a history, one could conclude that this man was demented. In reality he had some focal signs but he was mentally normal. This is to emphasize the fact that all X-rays should be interpreted

clinically.

Dr. Otomo gave us some evidence that the volume of infarction is important. We also know that the site of the infarction is very important. And we know for example that lesions in the left thalamus may produce a mental picture that very much resembles a dementia. We also know that lesions of the left angular gyrus may mimic the presentation of a global dementia. We know that lesions in the hippocampi may impair memory and therefore mimic the picture of a global dementia. So that not only volume but the site of the lesion is very important. In the era of P.E.T. scanning, we have to be aware that what we see on C.T. scans and M.R.I. scans are largely anatomic lesions. We also have to think of physiological lesions.

Fig.5 is from Dr. Kuhl who examined a patient who was demented, who had a normal C.T. scan of the brain, but whose glucose consumption was impaired in the areas which the arrows indicate, meaning that this individual had a functional multi-

infarct dementia.

The anatomy we can see on X-rays is really very incomplete. It is very gross and with refining and advancing technologies like P.E.T. scanning, it may be possible to look not only at anatomic lesions but at physiological lesions.

Another factor that one has to keep in mind is that lesions of the brain have a certain momentum. By this I mean that you can think of them as mass multiplied by velocity. This is an idea I think is obvious to most experienced physicians, but in many of the articles that are published it is not really taken into account. It is the idea that the effect of lesions in the brain depends upon;

1. the velocity with which it develops, and
2. what other lesions there are in the brain.

The first idea was already appreciated by Hughlings Jackson in Britain over a 100 years ago. He said the effect of a lesion in the brain was its momentum. You take the mass of the lesion and multiply it by the velocity with which it develops.

We all have seen examples of gross, huge brain tumors that hardly have any neurological manifestations. Although tumors may be a large mass, the speed with which they develop is usually very slow. By contrast, small lesions in the brain of sudden onset as occur with vascular disease have a greater effect than mass lesions that develop slowly. So that it is not only the site of the lesion but the momentum of the lesion that is important. The other idea is that the brain has a limited capacity to compensate.

We know, for example, that if there is one

lesion in the brain and the brain is perfectly normal otherwise, that the brain has a greater capacity to compensate than if one is dealing with a brain that has had a previous lesion. We also know that adding a third lesion has a greater effect than if you simply summed the effect of each of the individual lesions.

It can be said that lesions of the brain do not add up ; they multiply. The effect of each individual lesion is much greater than the sum of each of the individual lesions.

And finally I would like to emphasize the concept that with increasing age the brain has a decreased capacity to compensate. Most brain chemicals, the neurotransmitters that are used for brain function, decrease with increasing age, sometimes to a critical level.

Fig.6 and 7 are from the work of Drs.Edith and Patrick Mc.Geer from Vancouver Canada. They show that with increasing age the contents of several of the important nuclei of the brain decrease. The example here is the locus coeruleus, the substantia innominata and the substantia nigra. You can imagine a brain that has half the contents of vital neurotransmitters is going to react differently to a vascular insult than a brain that has near normal levels. So it is very important to consider not only the lesions, but the type of brain in which the lesions occur. (Fig.8)

Having said that we are no longer sure about the things we were sure about, and having addressed some of the practical issues of diagnosing dementia, I would like to move to a fairly specific aspect, some-

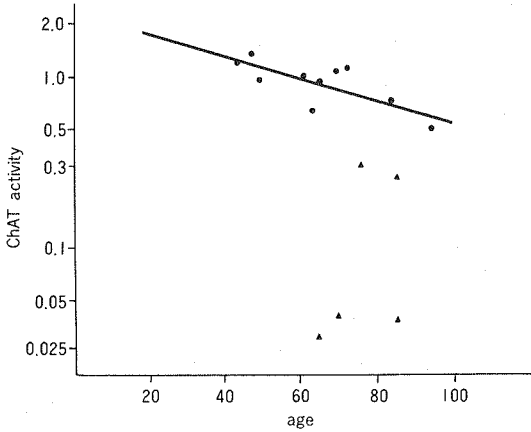


Fig.6

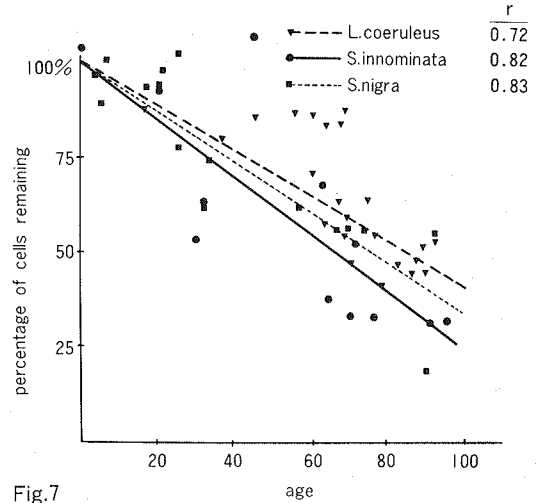


Fig.7

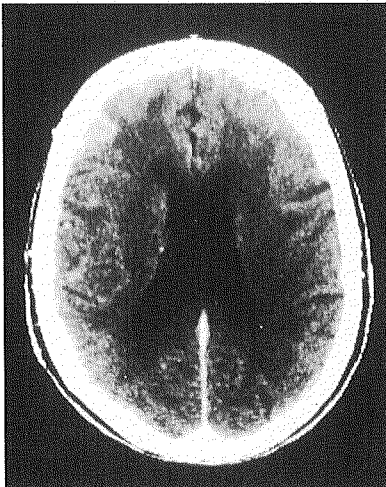


Fig.8

Table 4

authors	number(%)with leuko-araiosis	total CT scans
• Loizou, Kendall and Marshall	14 (0.15%)	9490
• Zeumer et al.	47 (0.4%)	13000
• Zeumer, Schonsky and Sturm	15 (0.5%)	3500
• Valentine, Moseley and Kendall	28 (1.6%)	1200
• Kinkel et al.	28 (1.7%)	1633
• Goto, Ishii and Fukasawa	152 (4.5%) 95 (8.0%)	3542 (geriatric) 1200 (stroke patients)
• Pullicino, Eskin and Ketonen	5 (8.0%)	65
• George et al.	14 (16%)	89 (not demented)

thing that has intrigued us and which I hope will be the subject of some mutual discussion, because I heard the previous speakers allude to white matter lesions and I would like to hear more about your experience as compared to ours.

Most of you have come to recognize that a number of elderly individuals, particularly individuals with dementia, have changes that often occur in the deep white matter of the brain, often in a periventricular location. This also shows up in magnetic resonance imaging, often with and increased

intensity of the T-2 images. This phenomenon has been given a number of names including "Binswanger's disease".

This phenomenon, which we think is a phenomenon and not a disease, we have labelled "LEUKO-ARAIOSIS". Table 4 illustrates the fact that the incidence of this phenomenon ranges widely in different series, all the way from 0.15% to 16.0% of all the C.T. scans. If you looked at the series that includes magnetic resonance imaging, which is much more sensitive, then the percentage is correspondingly higher. Most

Table 5

· Binswanger's disease
· chronic progressive subcortical encephalopathy
· leukoencephalopathy
· progressive subcortical vascular encephalopathy
· subcortical arteriosclerotic encephalopathy
· "white matter lucencies"

of the literature, however, is on C.T. scanning, and for practical purposes we can deal with it as a similar phenomenon.

This white matter change has been called variously, Binswanger's disease, chronic progressive subcortical encephalopathy, leuko-encephalopathy, subcortical vascular encephalopathy, subcortical arteriosclerotic encephalopathy and white matter lucencies. (Table 5) The problem with using a pathological term is that we are talking about radiology, we are not talking about the brain. It seems particularly paradoxical that Binswanger's disease, which was considered extremely rare, has now acquired epidemic proportions.

In my review of the literature, I have been able to find fewer than 50 cases that have been pathologically verified since this disease was described by Binswanger 94 years ago. So it seems to be a bit inconsistent to think now that there are thousands and tens of thousands of cases being identified on X-ray, especially now that high blood pressure is becoming increasingly better controlled, a hallmark of Binswanger's disease. Moreover, it was a neuropathologist, Olzevsky, who in 1962 translated the original article by Binswanger from German into English and reviewed the literature

critically. He said that from Binswanger's description, it was impossible to be sure what he was talking about.

He only had gross descriptions of white matter changes and some of the vessels going to the white matter. He did not make microscopic slides, therefore we can not be sure of the nature of the lesions.

Subsequent literature suggested that this Binswanger's disease was due to hypertension, but it turns out that a sizable proportion of these patients who have had white matter changes do not have hypertension. So clearly it would be a mistake to give labels of Binswanger's disease or any other pathological diagnosis at this moment to a phenomenon whose nature we do not understand. It is better from a scientific viewpoint to be descriptive and little by little try to determine the nature of this entity.

We suggest that when we are talking about these white matter changes we simply give it a neutral term "leuko-araiosis". (Fig.9) It is derived from the Greek "Leukos" which means "white" and is a well understood term used in medicine, for example "Leukocytes". (Fig.10) The second part of the word is "araios". Which means "varified" or "less dense". (Fig.11)

It was first used by Hippocrates, who was referring to the lung, which is a tissue that is "less dense" than the rest of the body.

When we give this term, we simply want to draw attention to the fact that we do not know what this phenomenon is and we are simply describing a white matter change without implying a pathology. As we understand more and more what this phenome-

LEUKO-ARAIOSIS

Fig.9

λευκός

Fig.10

ἀραιός  
—ωσις  
ἀραίωσις

Fig.11

Table 6 Interpretation of computed tomography : Criteria for distinguishing infarcts and leuko-araiosis

infarct	leuko-araiosis
well demarcated	ill-defined, patchy, diffuse
wedge-shaped	white matter only, without extension to cortex
usually cortical extension	ventricle and sulcus unchanged locally
follows specific vascular territory	
internal capsule, basal ganglia, or thalamus may be involved	
enlargement of ipsilateral ventricle or sulcus	

non is all about, we will probably be able to discard this term and find out that the white matter changes can be due to a number of causes.

Having identified this phenomenon, we felt we could try to define it further by taking advantage of the Dementia Study University of Western Ontario. Most of the work that I am describing has been done with a number of colleagues but in particular, Dr. Harold Merskey, with whom I have worked closely on this project.

The first thing we did was try to define some criteria for leuko-araiosis. We also defined the criteria to distinguish it from other white matter changes which can be due to infarction.

These criteria were used by two neuro-radiologists who looked at the C.T. scans of the brain independently. (Table 6) We had them rate them, and compared whether they would call the same white matter changes leuko-araiosis.

It turns out that their agreement was excellent after some practice, and without knowing the clinical information, it is possible to come up with a fairly consistent descriptive identification.

The first step in describing any series is to define the criteria and also give some idea of how accurate the description is from one of one independent radiologists looking at the same phenomenon as compared at the description of another.

The next question we answered was: is this leuko-araiosis simply a phenomenon of aging or does it have something to do with dementia or a number of vascular factors?

We have a large dementia study, about 250 cases that have been entered over the years and about 150 controls. After exclusion criteria including availability of patients, completeness of examination and so on, were applied, we ended up with a series of 140 patients and 110 controls. (Table 7)



Table 7 Selected characteristics of patients and controls

	patients (n=140)	controls (n=110)
sex (m:f)	0.8	1.2
age (X)	71.8	71.3
hypertension (%)	44.3	43.6
systolic BP (X)	145.4	150.8
diastolic BP (X)	80.2	81.3
diabetes (%)	13.0	10.0
myocardial infarction (%)	8.9	4.5
angina (%)	5.2	10.9
history of stroke (%)	8.8	4.5
carotid bruits (%)	7.2	2.7
leuko-araiosis (%)	35.0	10.9***
CT-infarcts (%)	15.0	2.7**

\*\* p<0.005, \*\*\* p<0.001

As you can see, the sex ratio in the demented and the control patients was similar though not exact. The age on the other hand, was quite comparable.

The incidence of hypertension among demented patients and controls was again comparable. The systolic blood pressure was higher in the control groups but the diastolic blood pressure was very similar.

The incidence of diabetes was also similar. The incidence of myocardial infarction was twice as common in the demented group. Angina, on the other hand, was less frequent in the demented group.

The important point is that the main difference between the demented patients and the controls was that the demented patients had more leuko-araiosis and had more evidence of infarcts on the C.T. scan. These were the only two findings that were statistically significant. So clearly there is a difference between the controls and the demented individuals in terms of leuko-araiosis.

What about the incidences of leuko-

Table 8 Leuko-araiosis(LA) by clinical category of dementia

dementia category	number of patients	percentage having LA
Alzheimer's disease	95	32.6
mixed	21	38.1
multi-infarct	5	100.0
other	19	26.3
all	140	35.0

araiosis itself? Table 8 gives the prevalence of different types of dementia in our population. Most of the cases are Alzheimer's disease and the second most common are mixed multi-infarcts and Alzheimer's disease.

The smallest group is pure multi-infarct dementia and "other" types of dementia included Jakob-Creutzfeld disease, Haller vorden-Spatz disease, Huntington's chorea and others.

Please note that one third of cases of Alzheimer's disease had white matter changes. Also note that the mixed type had a similar percentage, and that all 5 cases of multiple-infarct dementia had the white matter change.

It clearly is paradoxical to say that if this is Binswanger's disease, then the commonest incidence of Binswanger's disease is in Alzheimer patients. You can see there is a contradiction if we insist on using the term Binswanger's disease.

Let us look a bit further at what was associated with patients with dementia who had leuko-araiosis and did not have leuko-araiosis.

The number with leuko-araiosis was 61 and without 189. (Table 9) The age was slightly different in that the ones with leuko-

Table 9

	with leuko-araiosis	without leuko-araiosis
· number of subjects	61	189
· age (mean)	74.9	70.5**
· hypertension (%)	62.3	38.1**
· history of stroke (%)	19.0	3.2***
· systolic blood pressure (mean)	155.1	145.4*

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

-araiosis were a bit older. And it was also found that hypertension was more common among the patients with leuko-araiosis than those without, as was the history of stroke.

However, by doing multivariate analysis, where it was taken into account how much each of these factors contributed, it turns out that hypertension and a history of stroke explained about half of the variance towards the occurrence of leuko-araiosis.

Put another way, vascular factors as we know them, hypertension and stroke in the conventional sense, only explain leuko-araiosis in about half the cases. In other words, in about half the cases, we do not know what causes leuko-araiosis.

When we looked at the dementia patients, that is largely Alzheimer's disease with and without leuko-araiosis, we again found that those with leuko-araiosis had a more severe dementia. This particular score is one we developed at the University of Western Ontario. We call it the Extended Dementia Score and normal is 250, a score of 178 is clearly abnormal and 138 represents moderate to severe dementia. (Table 10)

So the presence of leuko-araiosis, the

Table 10 Extended scale for dementia scores in less advanced Alzheimer's disease

	leuko-araiosis	
	present	absent
· N	21	31
· mean ESD scores ± S.D.	138.2 ±41.4	178 ±39.4
· P	.001*	

\* t-test

presence of white matter change, is associated with a more severe dementia, suggesting in some way that these white matter changes contribute to the dementia.

When we looked at that features of the neurological examination associated with leuko-araiosis, we found that more often patients with leuko-araiosis had evidence of positive neurological signs. (Table 11) The most common ones were evidence of weakness in one of the limbs and they more often had an abnormal plantar response (Babinsky sign), if they had leuko-araiosis than if they did not have leuko-araiosis.

Now what about the control subjects, these are the normal elderly? We found among our normal control population, that 10% of them also had leuko-araiosis.

So, of course the first objection you may raise is "Well, if one third of dementia patients have leuko-araiosis, and 10% of normal patients have leuko-araiosis, then the problem is not very important." However, if we look closely at the patients who were supposed to be normal who had leuko-araiosis, we found that they had subtle mental impairment; they were not normal. Therefore we were able to conclude that leuko-araiosis is associated with mental

Table 11 Detailed results of the neurological assessment

	leuko-araiosis		p
	yes	no	
· No. of subjects (n=113)	39	74	—
· neurological examination	(%)( #/total)	(%)( #/total)	—
· abnormal power in limbs	20.5( 8/39)	9.5( 7/74)	.042**
· abnormal planter response	35.9(14/39)	12.2( 9/74)	.003*

\* t-test, 2 tailed, \*\* chi squared

impairment not only in demented patients but also in the so-called control patients. It is a significant finding; it is not simply aging.

Moreover, when we look at the small group of patients that were supposed to be normal, we also found that they had an incidence of abnormal plantar response; they often had abnormal gaits; they sometimes had weaknesses of the limbs, and more often had the presence of primitive reflexes.

So what can we conclude so far? I think by having a control population, by being able to match all factors, we can identify the significance of the white matter changes. (Table 12)

And I think we are able to say on our evidence with a fair deal of statistical assurance, that leuko-araiosis is ;

1. not a simple effect of aging but is associated with mental impairment.
2. Although it is associated with some vascular factors such as hypertension and the presence of cerebral infarction, that is only part of the answer, and does not explain the presence of leuko-araiosis in, Alzheimer's disease patients without hyper-

Table 12 Results of the neurological assessment

	leuko-araiosis		p
	yes N=9	no N=96	
neurological examination			
· abnormal plantar response(%)	11.1	1.0	p<.03*
· motor function(%)			
-abnormal gait	22.2	4.2	p<.025*
-abnormal power in limbs	33.3	5.2	p<.05*
· primitive reflexes present(%)			
-root	33.3	9.4	p<.03*
-palmmental	77.8	40.6	p<.03*

\* chi squared,

tension. So we do not have the complete answer.

Up to this point, what I have said is based on controlled studies, careful observations and with statistical support. The last part of what I have to say is pure speculation, but I am doing this on purpose, because I think that we are moving into an exciting era where we can make contributions, particularly you who have access to vascular disease. So what I am putting forth is a hypothesis, but I want you to consider it, attack it, critique it. But above all, either prove it or disprove it. So with that warning, let me go into the latest and most speculative part of what I have to say.

It has been a common and longstanding observation that patients with Alzheimer's disease often have congophilic angiopathy or amyloid angiopathy. Professor Nishimura showed us not only some of the amyloid itself, but also the chemical structure and also the fact that recently one locus that generates amyloid is on chromosome 21, which is also the locus of the abnormality in familiar types of Alzheimer's disease. (Fig 12)

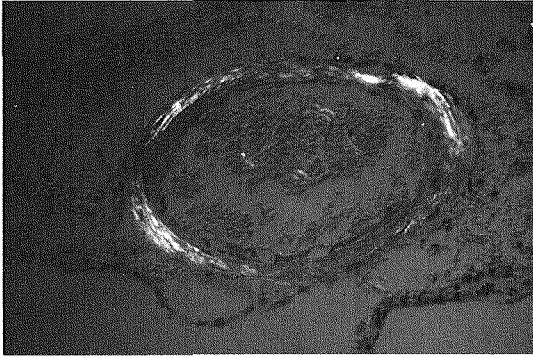


Fig.12

So at least we are coming closer to a genetic answer as to why so many patients with Alzheimer's disease have these rich deposits of amyloid, which is not a new observation. What is new is the fact that the amyloid and the Alzheimer's disease in its familial form may be part of the same chromosome, it may even be the same gene. Some people believe that there is an extra-dose of that particular segment that is responsible for Alzheimer's disease (as that is which is thought to be responsible for Down's syndrome).

So the first observation is an old one, the fact that Alzheimer's disease patients have these rich deposits of amyloid. Almost 100 % of them will have some degree of amyloid.

But in the past, some of the people have said, "That's very interesting, but so what. Who cares?" I am going to argue that this may be important, that this may be related in some way to the vascular components of Alzheimer's disease.

Fig.13 is a coronal section of the brain and atlas by G. Salmon and I use it to summarize my concept of vascular dementia. One

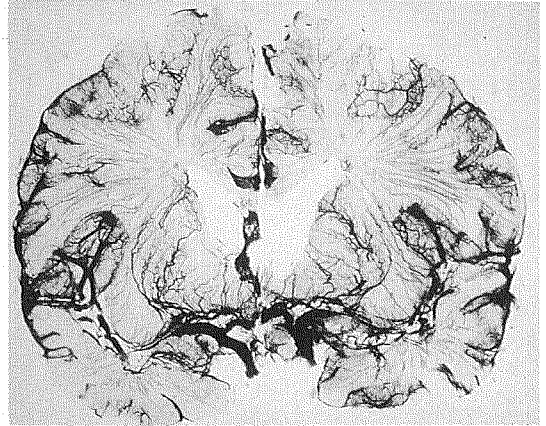


Fig.13

can think of the brain vascular system as representing three systems.

If one looks at the most primitive nervous systems, for example the fish, the dogfish, the chicken, the basic nervous system is simply a tube and the vascular supply is usually a large vessel that occurs at the base from which vessels come out at right angles into the brain.

That is the basic structure of the primitive vascular system.

If you look at the human brain, the primitive system is the spinal cord, the brain stem, the mesencephalon, the basal ganglia and the thalamus. Then the basic structure of having a neural tube with a basal artery is retained. In our book "The Acute Stroke" we have called this system "The vascular centren cephalon" which human beings have retained.

If you look at the vascular centren cephalon physiologically, you have to reduce the intra-arterial pressure from these big vessels to the capillary level over a relatively short segment. In other words, you have

to go from about 100 millimeters of mercury mean pressure to capillary levels over 2 to 3 centimeters.

So the pressure per centimeter of arteriole is really very high. That is the reason why in hypertension it is mainly these basal small arteries that become hypertrophied and they either rupture giving rise to hypertensive hemorrhages or they occlude, giving rise to lacunar infarction.

It is also an observation that most hemorrhages occur in the vascular centren cephalon part. If a hemorrhage occurs in this area it is almost always due to hypertension. If it occurs outside this area it is seldom due to hypertension. By contrast, if you look at the larger vessels that go around the hemispheres, then the same amount of pressure from the large vessels has a much longer length to decrease to capillary pressure. Consequently the pressure per unit of artery is much less, and therefore you do not get as much hypertrophy or the likelihood of rupture.

So there are three systems. One is this primitive system where hypertension has its maximum effect. There is the system of the large vessel, where most of the cardiac emboli and large arteriosclerosis occurs.

And finally we have the third system which is the penetrators of the white matter, the deep white matter.

Now what is the practical importance? The practical importance is that in order to prevent dementia due to hypertension that we really have to concentrate on the vascular centren cephalon that most of the dementia produced by large vessels and

cardiac emboli occur in the system of large vessels. There are several syndromes which we have already alluded to.

There is the syndrome of the angular gyrus, watershed infarcts if blood pressure decrease very suddenly, and all the different syndromes that combine to give a global dementia by relatively large infarcts.

But the system that is of most interest to us at the moment is the system of penetrating arteries to the deep white matter. Because I think hereby lies the explanation of leuko-araiosis in a large number of patients.

You may know that amyloid is mainly deposited in meningeal vessels and cortical vessels, it does not usually occur in white matter vessels.

Immediately, someone will say "How can you explain white matter changes by a process that does not occur in white matter?" Well, if one remembers the anatomy of the brain then the explanation is relatively simple.

The collateral circulation on the surface of the brain is very rich. The blood supply to the gray matter is 4 to 5 times as great as that to the white matter.

So if you were to occlude or do something to a blood vessel penetrating the hemispheres, then there will be enough blood supply and collaterals to save the brain at the cortical level, but there would not be any collaterals to salvage damage that may occur in the deep white matter. Because for practical purposes these are end arteries.

I am suggesting that one possibility is that amyloid deposition may contribute to

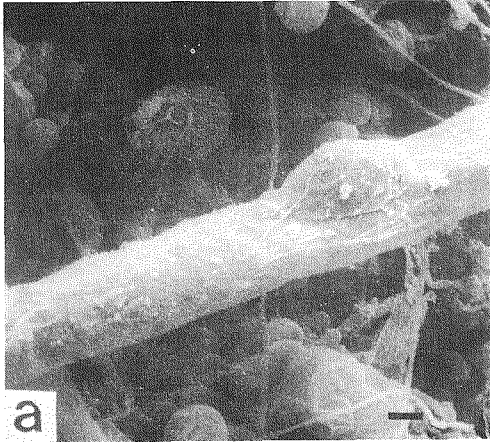


Fig.14

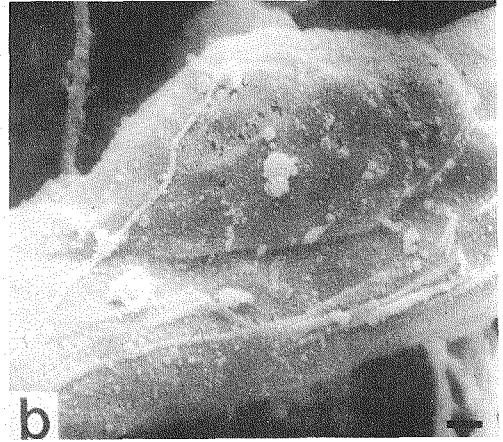


Fig.15

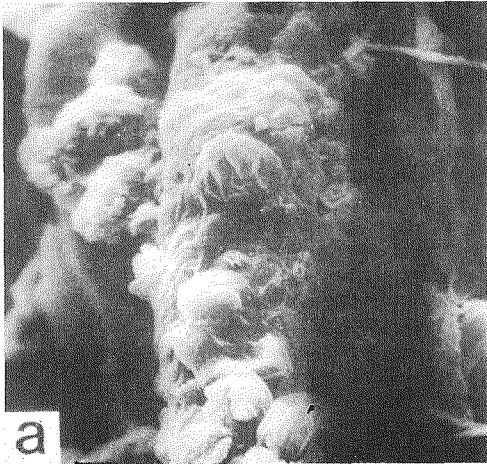


Fig.16

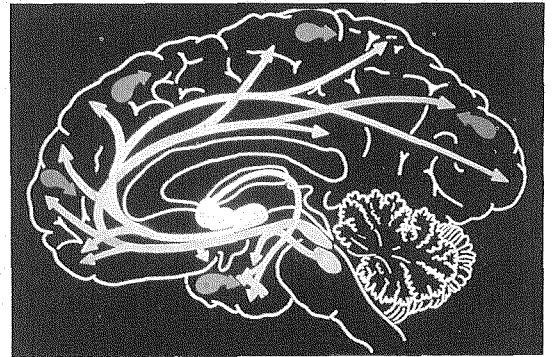


Fig.17

the white matter changes that account for a percentage of that phenomenon which we have called leuko-araiosis. Is there any support for this idea? There is some independent evidence for it.

Fig.14,15, and 16 are from Dr.A.Sheibel from the University of California, Los Angeles.

The capillary illustrated in Fig.14 is normal. As you may appreciate, it is enmeshed in a rich network of nerve terminals, some of them carrying sympathetic fibers, some para-sympathetic fibers, and some that

have peptidergic fibers. Please appreciate how well contoured this capillary is, and how richly it is supplied by nerve terminals.

Fig.15 represents a closer view of the same vessel, again showing not only the nerve terminals but vesicles full of neurotransmitters. These are capillaries of normal elderly individuals. By contrast, Fig.16 shows the capillary of an Alzheimer patients, which is distorted, contorted and denuded. The capillary is irregular, has lumps, bumps and has lost its nerve supply.

The fascinating thing about this is that we do not know what this does to the exchange of nutrients, we do not know what effect this has on the brain itself,

because this is new information, these are new findings. But we do know that some of these bumps and lumps, when they are examined microscopically, are full of a substance that is identical to the amyloid that gets deposited in the larger vessels. In other words, it looks as if, from these preliminary data, that a denervation of some of the blood supply of the brain of Alzheimer patients leads to a denervation neuropathy which distorts capillaries and also may lead to amyloid depositions not only in the larger vessels but at the capillary level.

How can we put all this together in a testable hypothesis? A hypothesis can be summarized by adopting Fig.17 (from Dr. Donald Price from Johns Hopkins University) which was originally designed to illustrate the fact that many neurotransmitter systems are impaired in Alzheimer's disease. The one system that I want to concentrate on is the locus ceruleus, which innervates the blood vessels and has an effect on the blood brain barrier. One hypothesis is that as Alzheimer's disease is triggered off, that some of the nuclei including the nucleus ceruleus have a decrease in the number of neurons and therefore the amount of neurotransmitter that gets spread to the vessels, and that this effectively causes a change in the nature of the blood vessels leading to the changes that I have illustrated. In other words, the initial step is perhaps a genetic program triggered off by some other agents. But as Alzheimer's disease develops, there is also a neuropathy of vessels that leads to secondary changes that

may contribute to the dementia.

Now why is this important? This is important because we already have shown that our patients, who have Alzheimer's disease and also have leuko-araiosis are the patients who are most severely affected. Moreover, when we plot their neuropsychological tests, we find that most patients without leuko-araiosis have a progression that represents a gentle slope. By contrast, patients with Alzheimer's disease and leuko-araiosis have rather precipitous decrease in their mental function over time. If we are correct in believing that there is a vascular element and that this vascular element is amyloid, then it becomes at least theoretically possible to have a new approach about treatment. We know, for example, that the amyloid that gets deposited in the kidney can respond and be stabilized by treatment with colchicine for example.

If we are to believe Gadjusek, then all types of amyloid are basically similar, chemically speaking. And it leaves, the theoretical possibility of devising chemicals that will interfere with the deposition of amyloid and therefore may contribute to stabilizing one aspect of Alzheimer's disease.

Let me summarize and conclude by making three statements.

First, we have to shift our thinking from trying to identify Alzheimer's disease or vascular disease by criteria that will put patients neatly into one package or the other. The fact of the matter is that with increasing age, both pathologies become more common and they interact. We have

to begin thinking in terms of processes and not entities.

Second, we are dealing with a brain that has a greater repertoire of pathologies but decreasing ability to compensate for these pathologies.

Also with increasing age, the manifestations of different diseases become more and more similar. In other words, in order to find the greatest differences, one should look early. But as you look in more advanced disease and more advanced age, then the manifestations become more similar. Perhaps some of the differences that Dr. Otomo showed us about the earlier and later ones have to do with this phenomenon, that you have mixed pathology and limited capacity of the brain to compensate. It is important to think of different processes and try to identify the underlined reason. Therefore, if one talks about multi-infarct

dementia, one has not finished making the diagnosis. One has to say multi-infarct dementia “due to” and then one has to investigate the patient to be able to give the answer. If it is multi-infarct dementia due to hypertension, then hypertension becomes the target of treatment. If it is multi-infarct dementia due to large vessel disease, then that becomes the aim of treatment. If it is due to cardiac emboli, that has a different treatment.

And finally, perhaps the most important development in the changing courses of dementia is that this is a field that 20 years ago was an area of hopelessness, where the only thing doctors had to offer was comfort. With increasing and understanding in this area, this is a field that has changed from being the occupation of philosophers to an area of increasing therapeutic opportunity. Thank you very much.



# 閉会の挨拶

名古屋大学名誉教授  
国立療養所中部病院名誉院長

祖父江 逸郎

第1回老年期痴呆研究会を閉じるにあたり、一言ご挨拶申し上げます。

最近、人口の高齢化が進み、わが国における65歳以上の対全人口比率は10.6（1986年）で、65歳以上人口は約1200万という膨大な数に達しております。アメリカ12.1、イギリス15.3、西ドイツ15.1、フランス13.7、スウェーデン17.5で、全世界主要国では、いずれもわが国より高い数字となっております。しかし2000年には、わが国では16.3と大幅に増大することが推定されており、その増加率は世界最大といわれております。このような急速な高齢化社会の到来に伴い、痴呆も莫大な数にのぼり、その対策の必要性が強調されております。対策の基本には、痴呆発現の背景要因、病態、治療などに関する研究が重視され、世界的レベルで広汎な研究が展開され、これまでも数多くの貴重な成果があげられております。

老年期痴呆研究会は、このような状況下で発足されたもので、本日第1回研究会を開催、痴呆問題の権威 Western Ontario 大学の Prof. Vladimir Hachinski、わが国におけるこの道の第一人者、大阪大学の西村健先生、浴風会病院の大友英一先生により、それぞれの立場からの極めて興味あるご講演をしていただくことができました。

西村健先生には痴呆の生化学的研究についての永年にわたる成果、ことに蛋白異常の問題をとりあげていただき、痴呆の成因に迫る貴重なお話を伺いました。痴呆患者にみられる脳内異常代謝産物のことについては、様々の立場から検討が進められており、最近すばらしい成果が得られ、成因にもつながる問題として、多くの注目を集めております。大友英一先生は、浴風会病院における多

数の症例を、様々な角度から分析整理され、痴呆を論ずる上でのきわめて有益な資料をたくさん提出されました。こうした資料から治療や予防面についても、先生の考え方を述べられ、大変興味深く拝聴いたしました Prof. Hachinski は、痴呆スケールの Hachinski としてわが国でも有名で、痴呆の評価や診断にあたってはいつもその名が登場してくるといった有名な方で、Hachinski score についての先生のお考え方を、先生から直かにお聞きすることができましたのは望外の喜びです。痴呆症例の剖検脳病変についても、先生独特の分析方法による所見、ことにリニューコアレイオージスの存在について、様々の立場からその意義についての考え方が示されました。

本日の講演は、いずれも痴呆に関する今日的課題をとらえたもので、核心に迫る数々のデータは、参会者に深い感銘を与えたものと確信いたします。ご講演をいただいた3名の先生方に参会者を代表し、深甚の感謝を捧げ、厚く御礼申し上げますとともに、ご研究の今後の益々のご発展をお祈りするものであります。また、この有益な研究会を支援していただいた日本ケミファ株式会社の方々に心から感謝いたします。

この研究会は、毎年1回開催する予定になっており、世話人会で検討した結果、来年7月頃第2回を開催する予定になっております。こうした研究会を通じ、痴呆に関する関心と理解が深まるとともに、より充実した研究によるすぐれた成果が、痴呆について何らかの貢献をすることを期待するものであります。お蔭で、盛会裡に本研究会を終了することができ、皆様のご協力に感謝いたします。ありがとうございました。

# 第1回北海道老年期痴呆研究会

The 1st Annual Meeting of The Hokkaido  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 浦澤 喜一  
Presidents Kiichi URASAWA, M.D.

山下 格  
Itaru YAMASHITA, M.D.

世話人 阿部 弘  
Organizers Hiroshi ABE, M.D.

安斎 哲郎  
Tetsuro ANZAI, M.D.

伊藤 耕三  
Kozo ITO, M.D.

高畑 直彦  
Naohiko TAKAHATA, M.D.

田代 邦雄  
Kunio TASHIRO, M.D.

端 和夫  
Kazuo HASHI, M.D.

松本 博之  
Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.

宮岸 勉  
Tsutomu MIYAGISHI, M.D.

安田 壽一  
Hisakazu YASUDA, M.D.

米増 祐吉  
Yukichi YONEMASU, M.D.

事務局 慈啓会病院  
Secretariat Jikeikai Hospital, Sapporo

(敬称略 五十音順)

# 開会の挨拶

北海道老年期痴呆研究会 代表世話人  
札幌慈啓会病院院長

## 浦澤 喜一

現在、わが国では世界に例をみない急速な高齢化社会の道程を進んでおります。

厚生省の人口問題研究所の推計によると、21世紀始めには65歳以上の人口比率は16.2%となり、2020年には実に23.5%まで増加し、実数にして3200人、そのうち80歳以上の後期高齢者は現在の4倍 890万人に達すると予測しております。

必然的に長寿なるが故の病態として痴呆を伴う諸疾患、とくに Alzheimer 型老年痴呆が著しく増加し、医療を含めてその処遇が極めて大きな社会的課題になることが推測されます。

しかし将来の予測は兎も角として、今日各種老年期疾患の在宅 Care が強く求められているだけに老年痴呆の発生要因、治療、予防手段の解明は喫緊の課題であります。

このような現状を考え、昭和61年11月28日相澤豊三先生を中心に全国から約20名の有志が集まり、

協議を重ねた結果、痴呆の専門家が一堂に会し、研究発表と情報交換をする場を設けようということになり、全国的に実施する中央研究会と地域毎に行う地区研究会（全国7地区）を発足することが決定されたのであります。引き続き翌62年2月10日、第1回の中央世話人会が、また同年7月3日には経団連会館に於いて第1回老年期痴呆研究会が開催された次第であります。

北海道地区に於きましては、北海道大学医学部精神神経科山下格教授（代表世話人）、同循環器内科安田寿一教授、同神経内科田代邦雄教授、札幌医科大学精神神経科高畑直彦教授、同リハビリテーション科松本博之助教授、旭川医科大学精神神経科宮岸勉教授、市立室蘭総合病院安斉哲郎院長、花園病院伊藤耕三院長に世話人をお願い致し、7月28日北海道老年期痴呆研究会を発足させ、協議の結果、以下に示す定款が成立致しました。

### 『北海道老年期痴呆研究会』会則

1. 会の名称：本研究会は、『北海道老年期痴呆研究会』と称する。
  2. 会の目的：本研究会は、老年期の痴呆に関する研究発表と情報交流を行なう。
  3. 組織及び役員：1) 本研究会は、北海道に居住する医師並びに関係研究者を対象に組織する。  
2) 役員を次の通り置く。  
代表世話人 2名  
世話人 若干名
  4. 事業：1) 研究会を開催する。  
研究会の実施要領は次の通りとする。  
A. 開催形式  
原則として講演会形式とする（特別講演を含む）。  
B. 開催場所  
主として札幌市にて開催する。  
C. 開催回数  
原則として年1回とする。  
D. 会員の範囲  
医師及び本研究会の目的に関連する研究者とする。  
2) 本研究会の目的を達成するために必要な事業。
  5. 事務局：慈啓会病院に置き、幹事若干名を選任する。
- 以上

本日第1回研究会を開催する運びと成った次第であります。この様に大勢の先生方のご賛同を得て今日の研究会を開催できたことは誠に喜ばしい事です。どうぞこの会が将来大きく発展するようご支援を賜りますとともに同学の士をご

紹介下さいますようお願い申し上げます。

最後にこの全国的な先駆的研究プロジェクトに対し、全面的に後援を申し出て下さいました日本ケミファ株式会社の先見性に敬意と感謝を申し上げます。開会の挨拶とさせていただきます。

# 北海道における老年期痴呆性疾患の実態ならびに追跡調査について

旭川医科大学精神科神経科/助教授 (現・北海道立向陽ヶ丘病院/院長)

高橋 三郎

## はじめに

本格的な高齢社会の到来に伴って、種々の高齢者問題が提起され、特に近年、老年期痴呆性疾患のかかえる諸問題は、大きな社会的課題として注目を浴びてきております。この時期に北海道から委託をうけた(財)北海道高齢者問題研究協会内に札幌慈啓会病院長浦澤理事を委員長とする「高齢者社会医学調査研究委員会」が設けられ、多くの方々のご協力をいただき北海道における老年期痴呆性疾患の実態に関する調査が実施されました。

この調査の目的は、北海道内に居住する65歳以上の高齢者を対象に、その日常生活と心身の健康の実情を明らかにし、併せて痴呆性老人の出現状況や介護の現状についても調べ、高齢社会における諸施策推進の基礎資料を提供するために実施されました。その結果は「高齢者の生活と健康に関する実態調査報告書」として最近公表され、その一部はすでに発表させていただく機会がございました。さらに昭和62年に、これら痴呆を有するとされた高齢者の一部につきまして、約1年後の状況を追跡する機会がありました。本日は精神医学的側面から特に重要と思われる点に焦点をあて、本調査にご協力賜りました皆様にご報告させていただきます。

## 1. 老年期痴呆性疾患の実態

### 1) 調査の方法と概要

わが国における類似の疫学的研究は、約30年前の1956年に金子らが奈良県八木町の60歳以上の在宅老人についての実施以来、隠岐島、東京都など

表1 老年期痴呆性疾患の疫学的研究  
(わが国の主要な調査から)

報告者	調査地域	年齢	対象
1. 金子ら (1956)	奈良県	60歳以上	在宅のみ
2. 新福 (1959)	隠岐島	同上	同上
3. 長谷川ら(1974)	東京都	65歳以上	同上
4. 真喜屋 (1978)	沖縄県	同上	同上
5. 柄澤ら (1980)	東京都	同上	同上
6. 横井ら (1982)	横浜市	同上	同上
7. 長谷川ら(1982)	神奈川県	同上	同上
8. 柴山ら (1983)	愛知県	同上	同上
9. 大阪府 (1983)	大阪府	同上	同上
10. 末次ら (1984)	福岡市	同上	含入院等
本調査 (1986)	北海道	同上	同上

で行われ、特に1980年以後は、多くの自治体で実施されています(表1)。これらの中で今回の調査の特徴の1つは、実施対象が1万名という最大の規模で行われたことと、対象を在宅のみに限定せずに、福岡市の時と同じように入院や入所者をも含んでいることでした。調査は北海道内212市町村のうち人口規模、産業構造のマトリックスから、31市町村を対象地域としました。すなわち道央は札幌市、滝川市、岩見沢市など11市町村、道南は函館市、恵山町など4市町、道北は士別市、稚内市、旭川市など7市町、道東は根室市、北見市、帯広市などの9市町でした。調査客体の抽出は、31市町村の65歳以上の高齢者の人口構成比に基づいて、選挙人名簿から選定する二段階無作為抽出法によって行われました。

調査の概要は、まず一次調査として昭和60年7月、1か月間で65歳以上約54万名中の1万名について、対象者本人および家族、介護者に直接面接して、各地域の民生児童委員が生活調査を、保健

婦が健康調査を担当し、調査表を作成しました。このうち健康調査が完全に行われた9,274名中、多少とも知的能力の衰退が疑われた515名5.55%を、二次調査の対象とし、同年10月から約3か月にわたり、精神科専門医と保健婦がペアを組み、診察のうえ調査表を作成しました。これでは痴呆性老人の出現率、身体的健康状態、日常生活動作能力、精神症状と問題行動、介護ならびに保健サービスなどについて調査しました。

### 2) 出現率

二次調査完了数は対象515名中434名84.3%で、このうち精神科専門医によって痴呆ありとされたものは265名61.0%で、これに調査不能81名中の推定痴呆症例数49名を加えますと314名となります。その結果、北海道における痴呆性老人出現率は9,274名中314名3.39%となり、その数値から北海道内には約17,500名の痴呆性老人の存在が推定されます(表2)。これをやや詳細に検討しますと、性別では女性により多く、全体として加齢に伴いその出現頻度が増加し、85歳以上では16.52%を示していました。地域別では道央に多く、道東や道北でやや少なく、市郡部別では札幌市が5.07%ときわだっていました。

年齢と性別の関係では(図1)、65~69歳で男性に多くみられましたが、それ以後の世代では女性

表2 北海道における痴呆性老人の出現率

		出現率	痴呆性老人実測数	痴呆性老人推定数	一次調査回収率(健康調査)
総数		3.39%	265名	314名	9,274名
性別	男性	2.78	95	118	4,247
	女性	3.90	170	196	5,027
年齢別	65~69歳	0.90	24	29	3,236
	70~74	1.48	32	40	2,701
	75~79	4.49	75	85	1,895
	80~84	8.80	76	88	1,000
	85~	16.52	58	73	442
地域別	道南	3.45	35	40	1,158
	道央	3.72	152	180	4,829
	道北	2.91	32	42	1,445
	道東	2.82	46	52	1,842
市郡部別	札幌市	5.07	70	84	1,656
	その他の市	2.84	98	121	4,267
	町村部	3.25	97	109	3,351

により高頻度でした。特に85歳以上では、女性は19.06%にも達していました。

### 3) 痴呆の程度と種類

痴呆の診断は本人の診察と家族などからの陳述を参考とし、総合的な観点からなされますが、まず痴呆の程度についてみます。全体の265名につきましては、軽度98名37.0%、中等度77名29.1%、高度48名18.1%、非常に高度25名9.4%などと、程度が進むにつれて漸減していました。痴呆の程度と性別および年齢との関係のみましたが、これらに間に一定の傾向はみられませんでした。

痴呆の種類では(表3)、老年痴呆93名35.1%、脳血管性痴呆120名45.3%と、その比は1:1.29で脳

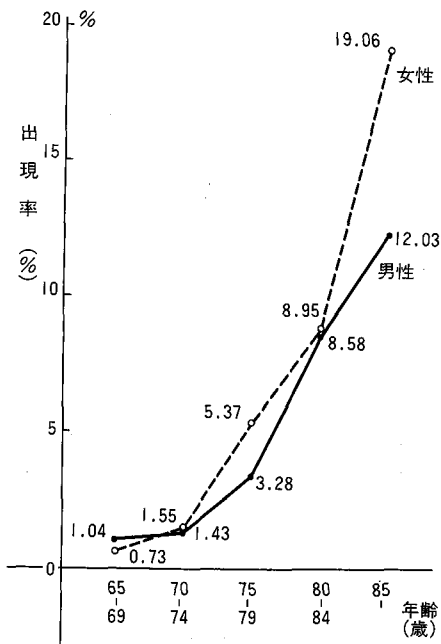


図1 痴呆性老人の出現率

表3 痴呆の種類(性別)

種類	性		
	総数	男	女
老年痴呆	93名(35.1%)	23(24.2)	70(41.2)
脳血管性痴呆	120(45.3)	55(57.9)	65(38.2)
混合型痴呆	28(10.6)	12(12.6)	16(9.4)
その他	24(9.0)	5(5.3)	19(11.2)
計	265(100.0)	95(100.0)	170(100.0)

表4 痴呆有病率

地域	対象数 (名)	痴呆 有病率 (%)	老年 痴呆 (%)	脳血管 性痴呆 (%)	その他 (%)
1. 奈良	696	4.45	2.15	2.30	—
2. 隠岐	977	3.9	1.5	2.0	0.4
3. 東京	4,716	4.5	1.2	2.7	0.6
4. 沖縄	708	4.09	1.13	2.68	0.28
5. 東京	4,502	4.6	0.6	1.7	2.3
6. 横浜	2,104*	4.8	1.0	1.7	2.1
7. 神奈川	1,507	4.8	1.2	2.0	1.6
8. 愛知	3,106	5.8	2.4	2.8	0.6
9. 大阪	1,844	4.3	1.5	2.2	0.6
10. 福岡	3,146*	4.8	1.8	2.1	0.9
北海道	9,274	3.39	1.19	1.54	0.66

(\* 推定数)

表5 年齢 (痴呆の種類) (%)

種類 年齢	総数	老年痴呆	脳血管性 痴呆	混合型 痴呆	その他
総数	265名	93名 (35.1)	120 (45.3)	28 (10.6)	24 (9.0)
65~69歳	24名	(8.4)	(70.8)	(0.0)	(20.8)
70~74	32	(21.9)	(59.4)	(3.1)	(15.6)
75~79	75	(30.7)	(45.3)	(17.3)	(6.7)
80~84	76	(39.5)	(43.4)	(10.5)	(6.6)
85~	58	(53.5)	(29.3)	(10.3)	(6.9)

血管性痴呆が多くみられました。性別との関係では老年痴呆は女性に、一方脳血管性痴呆は男性により高頻度であり、これまでの臨床上の印象が、本調査によって確かめられました。

さきに述べたこれまでのわが国の主要な疫学的研究におきまして、痴呆の有病率は調査年代や地域の相違にもかかわらず3.9~5.8%で、大部分は4%台です(表4)。またいずれの報告でも今回の北海道の場合と同様に、脳血管性痴呆の割合が高く、わが国の痴呆性老人の1つの特徴とされます。痴呆の種類と年齢の関係では(表5)、老年痴呆は加齢とともに増加し、逆に脳血管性痴呆は漸減するというきわだった傾向が明らかでした。痴呆の種類とその程度についてみますと(表6)、軽度のは老年痴呆、脳血管性痴呆、混合型痴呆の順に減少し、一方、非常に高度のものはこの順

表6 痴呆の種類 (痴呆の程度) (%)

種類	程度	総数	軽度	中等度	高度	非常に 高度	無記入
総数		265名	98名 (37.0)	77 (29.1)	48 (18.1)	25 (9.4)	17 (6.4)
老年痴呆		93名	(36.6)	(33.3)	(19.3)	(6.5)	(4.3)
脳血管性痴呆		120	(35.8)	(25.8)	(20.0)	(10.9)	(7.5)
混合型痴呆		28	(21.4)	(42.8)	(17.9)	(17.9)	(0.0)
その他		24	(62.5)	(12.5)	(4.2)	(4.2)	(16.6)

表7 北海道内の地域別 (性別)

地域	性	総数	男	女
道南		35名(13.2%)	8名(8.4%)	27名(15.9%)
道央		152(57.3)	56(58.9)	96(56.5)
道北		32(12.1)	10(10.5)	22(12.9)
道東		46(17.4)	21(22.1)	25(14.7)
計		265(100.0)	95(100.0)	170(100.0)

表8 地域別 (痴呆の程度) (%)

種類	程度	総数	軽度	中等度	高度	非常に 高度	無記入
総数		265名	98名 (37.0)	77 (29.1)	48 (18.1)	25 (9.4)	17 (6.4)
道南		35名	(42.9)	(34.3)	(17.1)	(0.0)	(5.7)
道央		152	(37.5)	(24.3)	(19.1)	(11.2)	(7.9)
道北		32	(56.3)	(18.8)	(15.6)	(6.2)	(3.1)
道東		46	(17.4)	(47.8)	(17.4)	(13.0)	(4.4)

に増加し、混合型痴呆では17.9%と最も高頻度でした。

#### 4) 地域別と市郡部別

北海道を前述の4地域にわけてみますと、まず性別では(表7)、どの地域も女性により多くみられ、この傾向は道南で特に顕著でした。痴呆の程度では(表8)、道南や道北でその8割以上が中等度以下で、特に道南では非常に高度はありませんでした。これに対し道東は軽度例が少なく中等度

表9 地域別（痴呆の種類） (%)

種類 年齢	総数	種類			
		老年痴呆	脳血管性 痴呆	混合型 痴呆	その他
総数	265名	93名 (35.1)	120 (45.3)	28 (10.6)	24 (9.0)
道南	35名	(60.0)	(22.8)	(2.9)	(14.2)
道央	152	(31.6)	(50.7)	(10.5)	(7.2)
道北	32	(18.8)	(50.0)	(12.5)	(18.8)
道東	46	(39.1)	(41.3)	(15.2)	(4.4)

表10 市郡部別（痴呆の程度） (%)

種類	総数	程度				無記入
		軽度	中等度	高度	非常に 高度	
総数	265名	98名 (37.0)	77 (29.1)	48 (18.1)	25 (9.4)	17 (6.4)
札幌市	70名	(40.0)	(27.1)	(12.9)	(11.4)	(8.6)
その他の市	98	(32.7)	(27.5)	(23.5)	(11.2)	(5.1)
町村部	97	(39.2)	(31.9)	(16.5)	(6.2)	(6.2)

表11 市郡部別（痴呆の種類） (%)

種類 市郡部	総数	種類			
		老年痴呆	脳血管性 痴呆	混合型 痴呆	その他
総数	265名	93名 (35.1)	120 (45.3)	28 (10.6)	24 (9.0)
札幌市	70名	(32.9)	(41.4)	(17.1)	(8.6)
その他の市	98	(36.7)	(46.9)	(8.2)	(8.2)
町村部	97	(35.1)	(46.4)	(8.2)	(10.3)

が多く、札幌市を含む道央圏はほぼ全道の平均的な値を示していました。痴呆の種類では(表9)、道南で老年痴呆が多く、脳血管性痴呆や混合型痴呆が少なく、逆に道北で老年痴呆が少ない傾向がうかがわれました。

市郡部別として、その痴呆例数をも考慮して札幌市、その他の市部および町村部と3つにわけ、まず性別を検討しましたが、特別の傾向はありま

表12 主要な既往症（230名中の頻度）

疾患名	頻度	疾患名	頻度
1. 高血圧症	53.5%	8. 白内障	15.2%
2. 脳血管障害	44.8	9. 呼吸器疾患	14.3
3. 心疾患	30.9	10. 骨折	13.0
4. 骨・関節疾患	26.5	11. 糖尿病	10.9
5. 歯の障害	25.2	12. 肝疾患	9.6
6. 胃腸疾患	17.4	12. 泌尿器疾患	9.6
7. 難聴	16.1	14. 精神疾患	8.3

表13 調査時の主要な疾患（228名中の頻度）

疾患名	頻度	疾患名	頻度
1. 脳卒中	42.5%	7. 呼吸器疾患	11.0%
2. 高血圧症	42.1	9. 糖尿病	10.5
3. 肝胆疾患	32.9	10. 精神遅滞	8.3
4. 心疾患	17.5	11. 精神疾患	7.9
5. リウマチ	14.5	11. 腎疾患	7.9
6. 耳疾患	11.8	13. 胃腸疾患	7.5
7. 眼疾患	11.0	14. 頭部外傷	7.1

表14 主要な神経学的徴候（265名中の頻度）

徴候	頻度	徴候	頻度
1. 麻痺	33.2%	3. 嚥下障害	17.0%
右片麻痺	15.1	4. 失語	15.1
左片麻痺	10.1	5. 失認	9.1
両麻痺	6.0	6. 失行	8.7
その他	1.0		
2. 構音障害	26.4	7. 徴候なし	42.3

せん。痴呆の程度では(表10)、高度以上の重症例が札幌市以外の市部でやや多く、町村部ではこれが少ない傾向でした。痴呆の種類では(表11)、混合型痴呆が札幌市で多く観察されたほかは明らかな関連はみられませんでした。

### 5) 既往症と現在症

痴呆を有する265名について、既往症を認めたものは230名でした(表12)。この中で高頻度なものは高血圧症、脳血管障害、心疾患などで、いずれも慢性に経過する特徴を有するものでした。一方、診察時に何らかの疾患を有するものは265名中228名でした(表13)。そして頻度の高いものは脳卒中、高血圧症、肝胆疾患、リウマチなどでした。また265名の過半数57.7%に神経学的徴候が認められ

(表14), その中でも全例の約3分の1のものに麻痺がありました。その他構音障害, 嚥下障害などもしばしばみられ, これらの徴候は日常生活動作ADLに多大の影響を与えているものと推察されます。

6) 日常生活動作 ADL

ADLのうち, まず全般的日常生活活動性では(表15), ①寝たきり32.5%, ②床をしいたまま19.6%と, この両者を合わせますと半数以上が高度の活動性低下を示しております。この低下は, 性差は目立ちませんが, 加齢とともに顕著となり, また①と②の合計は痴呆の進行に平行して増加し, 軽度痴呆36.8%, 高度75.0%, 非常に高度84.0%となり, すなわち高度の痴呆では心身ともに著しい機能低下をきたしているところになります。痴呆の種類との関係では, ①と②の合計は老年痴呆49.5%, 脳血管性痴呆52.5%, 混合型痴呆67.9%でした。以上のように日常生活活動性の低下は性別に関係なく, 年齢がすすみ, 痴呆が高度になるにつれ著しく, また老年痴呆, 脳血管性痴呆, 混合型痴呆の順に顕著となることは, 個々のADL全体を通じてみられる一般的傾向です。

各機能のADLのうち, 聴力については(表16),

表15 日常生活動作: ADL (全般的日常生活活動性)

1. 寝たきり, あるいはほとんど寝たきり	32.5%
2. 床をしいたまま寝たり, 起きたり	19.6
3. 起きているがあまり動かない	10.6
4. 動くが, 動きは少ない	18.9
5. 家の中では普通に動く。 家のまわり, 近所なら外出できる	20.8
6. 活発に動き, バス, 電車で外出し危げがない	1.1
7. 無記入	4.2

表16 聴力

1. まったく聞こえない	0.8%
2. 耳元で大声でないと聞こえない	17.4
3. やや大声でないと聞こえない	24.2
4. 大体聞こえるが不完全	20.8
5. 普通に聞こえる	34.7
6. 無記入	2.3

①まったく聞こえない0.8%, ②耳元で大声でないと聞こえない17.4%です。①と②の合計は65~69歳で8.4%ですが, 85歳以上で25.9%と上昇し, 軽度痴呆では14.3%のものが非常に高度で24.0%, 老年痴呆で18.3%であったのが混合型痴呆で28.6%といずれも高頻度となります。視力, 移動, 食事, 排尿, 入浴, 着衣につきましては表17~22に示します。

失禁は本人の苦痛とともに, 痴呆性老人の介護を困難にする一要因ですが, 本調査では265名中168名にこれが認められました(表23)。これは痴呆の程度の進行につれてより高頻度となり, おむつ使用は168名中114名でした(表24)。なお軽度痴呆でも39.0%が毎日, 17.1%が週に数回も失禁し,

表17 視力

1. まったく見えない	3.0%
2. 辛うじて顔の輪郭がわかる	11.3
3. 新聞の見出しがやっと見える	16.2
4. 大体見えるが不完全	28.3
5. 普通に見える (眼鏡使用可)	37.0
6. 無記入	4.2

表18 移動

1. 自分では不能	30.9%
2. 這う。いざる	4.9
3. つかまり歩き。介助されて歩く	18.9
4. なんとか自分で歩ける	26.4
5. 普通に歩ける	18.1
6. 無記入	0.8

表19 食事

1. 自分では不能 (全面介助)	23.8%
2. スプーンでやっと食べる (介助必要)	11.3
3. 箸が使えるが一部介助必要	7.5
4. ほぼ普通だが不完全	17.0
5. 普通にできる	39.2
6. 無記入	1.1



表20 排尿

1. 失禁（常時おむつ使用）	36.2%
2. しばしば気付かずに失禁	5.7
3. ときどき失禁	15.5
4. ほぼ普通だが不完全	8.3
5. 普通にできる	33.6
6. 無記入	0.8

表21 入浴

1. 自分では不能（全面介助）	49.1%
2. 浴槽に入れるが全部洗ってもらう	8.7
3. 一部しか洗えない	11.7
4. ほぼ普通だが不完全	10.9
5. 普通にできる	18.5
6. 無記入	1.1

表22 着衣

1. 自分では不能（全面介助）	43.0%
2. かなりの介助が必要	9.1
3. ボタンかけなど一部介助必要	9.8
4. ほぼ普通だが不完全	13.6
5. 普通に着られる	23.4
6. 無記入	1.1

その半数以上が、おむつを使用している事実は、さきの日常活動性と同様に、失禁につきましても、痴呆そのものとともに、それに合併する身体的障害が失禁の発現に深く関与しているものと推察されます。

### 7) 精神症状と問題行動

痴呆に本質的で主要な精神症状についてみますと、265名中記銘・記憶障害85.3%，計算力障害71.7%，理解力障害67.2%などが高頻度でした(図2)。これら障害が加齢や痴呆程度の進行につれて高頻度になることは当然ですが、記銘・記憶障害のように65～69歳、あるいは軽度痴呆ですでに70%を越えてみられるものは、出現頻度の上昇はゆるやかです。これに対し見当識や注意力の障害

表23 失禁の有無…あり (168/265名)

総数	63.4%	痴呆の種類	老年痴呆	59.1%
性別			脳血管性痴呆	67.5
男性	70.5		混合型痴呆	71.4
女性	59.4		その他	50.0
痴呆の程度		地域別	道南	40.0
軽度	41.8		道央	64.5
中等度	62.3		道北	59.4
高度	85.4		道東	80.4
非常に高度	96.0			
無記入	82.4			

表24 おむつの使用の有無…あり (114/168名)

総数	67.9%	痴呆の程度	軽度	51.2%
性別			中等度	60.4
男性	73.1		高度	68.3
女性	64.4		非常に高度	100.0
年齢			無記入	85.7
65～69歳	50.0	痴呆の種類	老年痴呆	58.2
70～74	63.2		脳血管性痴呆	70.4
75～79	75.0		混合型痴呆	90.0
80～84	70.8		その他	58.3
85～	64.1			

などは、加齢や痴呆程度の進行に伴い急速に高くなるものもあります。なお主要精神症状の頻度には性差は明らかでなく、また老年痴呆に比して混合型痴呆で見当識障害、思考遅滞、自発性欠如、人格障害などがより多く認められました。

痴呆には種々の随伴精神症状がみられますが、今回の調査で多いものは睡眠障害23.0%，情動失禁17.0%，せん妄13.6%などで(図3)，情動失禁は男性に、抑うつや妄想は女性により多くみられました。睡眠障害や情動失禁は痴呆程度の進行につれて増加し、抑うつや不安は軽度から中等度痴呆に多くみられました。妄想は老年痴呆に、せん妄、情動失禁、焦燥、抑うつは脳血管性痴呆や混合型痴呆に高頻度で、臨床上の経験と合致する結果でした。なお妄想は19名にみられ、その内容は15名が被害妄想で、そのうち13名は女性で、軽度から中等度痴呆に多く、その他では嫉妬、関係、心気、好訴などの各妄想が散見されました。幻覚は18名にみられ、意識障害に伴うものが多く、すべて75歳以上のもので、脳血管性痴呆が半数をしめていました。

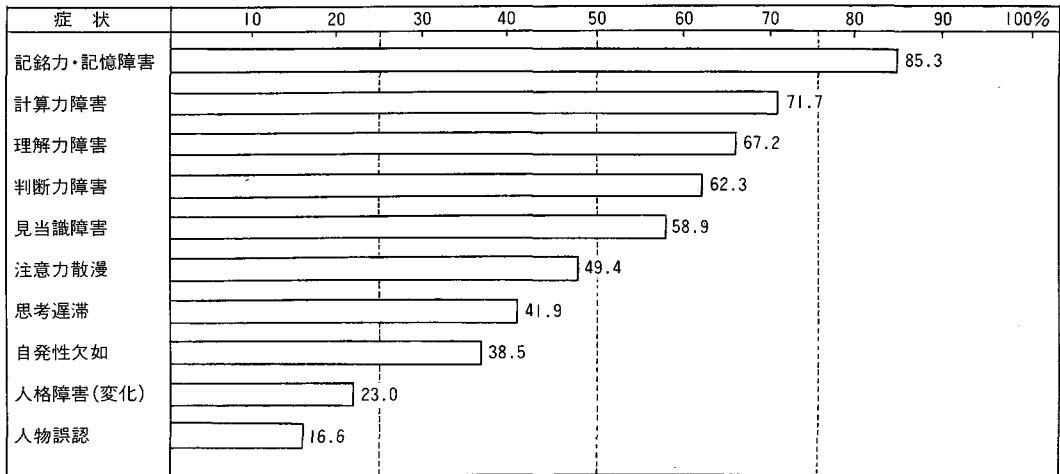


図2 主要精神症状 (1)

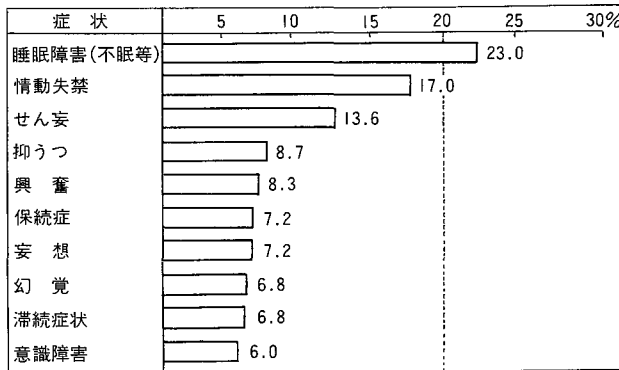


図3 随伴精神症状 (2)

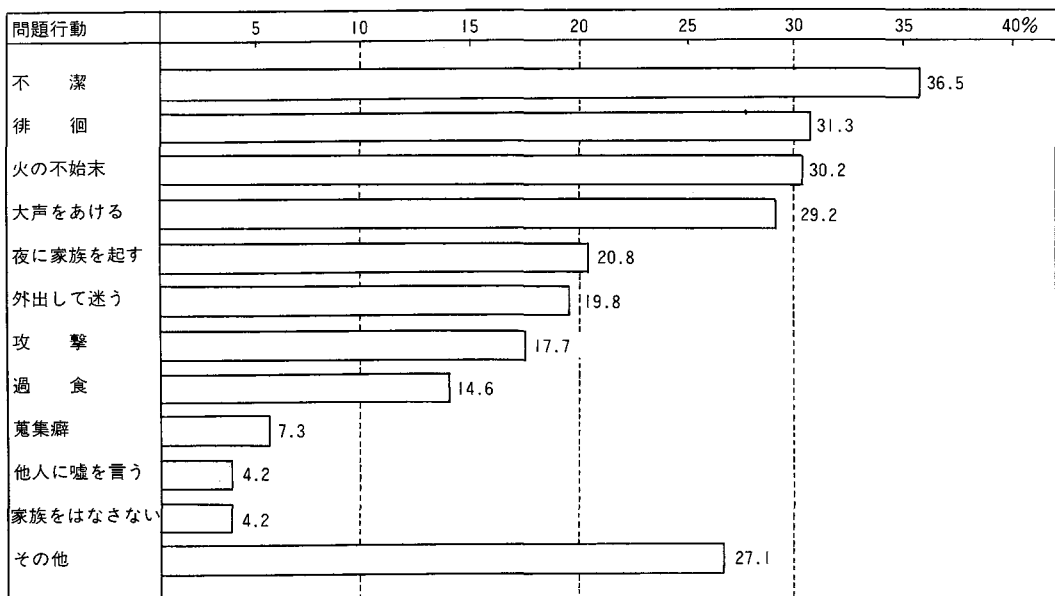


図4 問題行動

表25 介護の程度と困難度

	総数	ほとんどなし	一応の注意	部分的介護	常に注意	全面的介護	無記入
総数	265名	13.6	12.8	20.0	12.5	39.6	1.5%
著しく困難	28	0.0	7.1	7.1	14.3	71.4	0.0
困難	71	1.4	2.8	23.9	29.6	40.8	1.4
さほどでない	120	12.5	23.3	24.2	5.0	34.2	0.8
無記入	46	43.5	4.3	10.9	4.3	32.6	4.3

痴呆性老人はその特異の精神症状のため、周囲に対する不適応行為と考えられる問題を起こしやすく、これが介護を困難にし、入院や入所の直接契機となることがしばしばです。今回の調査では96名36.2%にこれらがみられ、性別や年齢による一定傾向はありません。一般に痴呆程度の進行に伴い問題行動は増加しますが、逆に非常に高度の痴呆ではむしろやや減少しています。その内容では(図4)、不潔、徘徊、火の不始末、大声をあげるなどが多く、非常に高度の痴呆では不潔や徘徊などの例外はありますが、減少する傾向があり、不適応行為をする能力そのものが低下するためと思われます。痴呆の種類では老年痴呆で徘徊が、脳血管性痴呆で不潔や火の不始末が平均より多くみられました。

### 8) 介護

つぎに家族や介護状況についてみますと、265名(男95名、女170名)のうち有配偶者は79名29.8%にすぎません。注目されることは、男性では、63名66.3%が妻とともに生活していますが、女性で夫がいるのは16名9.4%にすぎず、男女の平均寿命の差や夫が年長というだけでは、説明困難です。主たる日常の介護者を265名についてみますと、嫁69名、妻45名、娘32名とすべて女性であり、息子8名、夫7名と男性は少数にすぎません。よく知られているように、入浴の全面介助には大変な力が必要で、また食事介助も時には非常に長時間を要しますが、今回の調査では介護内容として入浴178名、着脱衣171名、排泄151名、食事131名、歩行99名などが頻度の高いものでした。

介護の程度とその困難度の関連では(表25)、著しく困難とした28名中71.4%が全面的介護の状況

表26 問題行動の有無と介護の困難度 (%)

	総数	著しく困難	困難	さほどでない	無記入
総数	265名	28 (10.6)	71 (26.8)	120 (45.3)	46名 (17.4)
あり	96	14 (14.6)	35 (36.5)	35 (36.5)	12 (12.5)
なし	164	14 (8.5)	34 (20.7)	83 (50.6)	33 (20.1)
無記入	5	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)

であることは、予想されたことでした。しかしさほどでないとした120名中34.2%がこの全面的介護を要する老人であったことは注目に値し、すなわち介護者の感ずる困難度は、必ずしも介護の程度と平行するものではありませんでした。問題行動の有無と介護困難度の関係では(表26)、ありとした96名中著しく困難は14名14.6%と比較的少数でした。そして問題行動を有しながらさほどでないとしたものが36.5%もあり、注目されました。また介護困難な問題行動としては不潔、徘徊、大声をあげるなどが多いものでした。

このような99名37.4%が介護上の困難を感じていますが、入所や入院を希望する介護者は多くありませんでした。すなわち、主たる介護者が家族の場合は、入所希望265名中32名12.1%、入院希望38名14.3%にすぎませんでした。

### 9) 保健サービス

現在何らかのサービスを受けているのは155名58.5%で、受けていないのは71名、無記入39名でした。受けている内容では、老人医療費公費負担

123名以外は、保健婦の訪問21名、入浴サービス12名などと比較的少ないものでした。介護困難度の高い痴呆性老人におきましても、家庭奉仕員の派遣などの直接的援助を受けている人は皆無でした。

今後に希望するサービスとしましては、医師の往診が93名中34名と著しく多く、特に介護が著しく困難などのものにその傾向が高く、当然の結果と思われまます。そのほか特別養護老人ホームへの一時入所や病院への緊急一時入院、介護補助者などの確保も、介護困難度の高さに関係ある切実な希望でした。そのほか介護費用の助成、家族見舞金の給付のような経済的側面も、今後の希望として出されておりました。

## 2. 老年期痴呆性疾患の追跡調査

### 1) 調査の方法と概要

昭和60年10月から61年1月にかけての二次調査で、265名（在宅153名、入院87名、入所25名）が痴呆ありと診断され、この値から北海道内に居住する65歳以上の人口に対する痴呆有病率は3.39%と推定されました。これら高齢者がその後どのような変化を示すかを調査検討することは、老年期痴呆の病態解明や行政施策を立案する上で、重要な基礎資料を提供することになります。

以上の観点から、昭和60年度実態調査の対象地域31市町村から、市町村類型や地域分布などを考慮して、7市町を追跡調査対象地域としました。そして在宅153名から96名を抽出して三次調査の対象者とし、保健婦が対象者宅を訪問し、本人と介護者に面接し、67名が今回の調査を完了することができました。なお地域は札幌、夕張、苫小牧、余市、函館、今金、旭川、下川、羽幌、北見、帯広、弟子屈の12市町でした。

### 2) 過去1年間の変化

二次調査後の約1年間に何らかの変化のみられたものは67名中47名70.1%でした。その内容は身体機能の低下34.3%、精神機能の減退28.4%、病態の悪化16.4%、問題行動の多発14.9%、入院または入所11.9%などでした。これらの変化はいず

れも男性でより高頻度で、この傾向は特に身体機能の低下や入院または入所で著しくみられました。年齢との関係では、1年間に特変のなかったものが加齢とともに漸減していました。

痴呆の種類では、変化のあるものは脳血管性痴呆で76.9%と高頻度でした。変化のある際の内容では、身体機能の低下は老年痴呆20.8%、脳血管性痴呆30.8%、混合型痴呆42.9%の順に多く、また病態の悪化や入院または入所なども脳血管性痴呆や混合型痴呆で、より多く観察されました。

### 3) 知的機能の推移

介護者からの聞きとりで得た67名の知的機能10項目の重症度分類を試み（障害点と略）、二次調査時の機能と比較して、1年間の痴呆の進行状況を検討しました。その結果、全体としましては「最軽度」31.3%、「軽度」19.4%、「中等度」28.4%、「高度」19.4%などででした。

二次調査時痴呆が軽度であったものは、1年後の障害点では「最軽度」50.0%、「軽度」25.0%、「中等度」18.8%、「高度」3.1%と、障害のより軽いものが多くみられました。一方、二次調査時すでに高度の痴呆を認めた群では、「最軽度」18.2%、「軽度」9.1%、「中等度」27.3%、「高度」45.5%と、より重症のものが多くなる傾向を示しました。すなわち、二次調査時の痴呆の程度と1年後の知的機能の低下は、深く関連していました。なお、痴呆の種類による差異はみられませんでした。

### 4) 精神症状と問題行動

対象67名の追跡調査で高頻度にみられたのは「高度の物忘れ」77.6%、「睡眠障害」25.4%、「猜疑心」23.9%、「幻覚・妄想」19.4%、「夜家族を起こす」19.4%、「火・ガスの不始末」17.9%、「せん妄」16.4%、「外出して迷う」16.4%、「不潔行為」16.4%、「徘徊」14.9%などでした。

「高度の物忘れ」は60歳後半および80歳以上に高頻度で、また二次調査時の痴呆の程度に平行してみられ、さらに日常生活動作良好群で問題行動とみなされる傾向がありました。「睡眠障害」、「猜疑心」は脳血管性痴呆に比して老年痴呆でやや高率にみられました。「幻覚・妄想」は女性に多

表27 中等度以上の痴呆有病率

報告者 地域	対象数 (名)	有病率 (%)	年齢 (歳)	報告者 地域	対象数 (名)	有病率 (%)	年齢 (歳)
Essen-Möllerら(1956) スウェーデン	443	5.0	60～	長谷川ら(1974) 東京	4,716	3.0	65～
Nielsen(1962) デンマーク	978	3.1	65～	Bollerup(1975) デンマーク	626	5.0	70
Primrose(1962) スコットランド	222	4.5	65～	Broeら(1976) スコットランド	808	3.8	65～
Kayら(1964) イングランド	309	4.9	65～	柄澤ら(1980) 東京	4,502	2.7	65～
Parsons(1965) イングランド	228	4.4	65～	Mölsäら(1982) フィンランド	19,482*	1.96	65～
Åkesson(1969) スウェーデン	1,869	1.0	60～	長谷川ら(1982) 神奈川	1,507	2.4	65～
Kayら(1970) イングランド	758	6.2	65～	Sulkavaら(1985) フィンランド	1,865*	6.7	65～
Helgason(1973) アイスランド	2,642	5.0	74～76	本調査(1986) 北海道	9,274	2.14	65～

(\*推定数)

く、視聴覚障害の軽度例にむしろ高頻度であった「火・ガスの不始末」は、痴呆が極端に進行していない段階で多発していました。「せん妄」は85歳以上に多く、また老年痴呆、脳血管性痴呆、混合型痴呆の順に増加し、さらに視聴覚障害と平行して多発する傾向がありました。

#### 5) 日常生活動作 ADL

現在の ADL を介護者から聴取しましたところ、男性でより衰退したものが多くみられました。さらに二次調査時の痴呆の程度と1年後の ADL の関係では、痴呆が重篤なほど ADL は漸次衰退していました。

痴呆の種類では、1年後の ADL 衰退は老年痴呆で比較的軽く、混合型で最も重く、脳血管性痴呆ではその中間のものが多数を占めていました。

二次調査時の ADL と1年後のそれは、明らかに平行関係を示し、特に食事、排泄、入浴、着脱衣動作についてよく相関していました。

#### 6) 介護

介護時間は高齢となるほど、また痴呆症状が重篤なほど延長し、痴呆の種類では老年痴呆より脳血管性痴呆の方がより長時間の介護を要しました。介護の困難性も加齢に伴って増加し、また中等度の痴呆症状を呈する群で、もっとも困難を覚える

との解答を得ました。ADLとの関係につきましても、その低いものほど介護は困難で、その内容は「心身の疲労」、「時間の余裕がない」、「睡眠不足」などが高い率を占めていました。

#### おわりに

諸外国における類似の痴呆性老人の疫学的研究は、以前から主として北欧圏の国々でなされてきました(表27)。これらの国の1970年代前半までの主な報告では、中等度以上の痴呆有病率は1.0%から6.2%とかなりのひらきがあります。今回の北海道における調査は、面接した65歳以上のものが約1万名で、これは検索しえた範囲で最大規模のもの1つでした。そして中等度以上の痴呆は2.14%で、これまでの報告に比し、やや低値でした。これは何らかの地域差の存在とともに、北海道で精神科専門医が痴呆を、かなり厳密に判定したことなどによるものと思われます。

(最後に困難な調査にご協力いただきました関係各位に感謝致しますとともに、報告の機会を与えて下さいました北海道老年期痴呆研究会の浦澤喜一先生、山下格先生はじめ会員各位に厚く御礼申し上げます)

# 老年痴呆の病理学的背景

札幌医科大学神経精神科／講師

深津 亮

## 1. Alzheimer 病の神経病理学的変化

Alzheimer 病にみられる病理学的変化として、表 1 にあげる種々の病変が知られています。この病変には、疾病に比較的特有と考えられる病的変化と生理的な老化に伴って出現するものも含まれています。このほか脳の萎縮、すなわち脳の体積と重量の減少という現象は古くから知られていたわけですが、そのメカニズムについては未だに明らかにされていません。

Alzheimer 病の場合、最近後連合野、すなわち頭頂後頭葉のあたりから病的過程が始まるという学説が提唱されております。図 1 は私どものところで初期 Alzheimer 病で施行した IMP-SPECT です。矢印がその activity の低下を示している部位です。したがって、初期の症例では頭頂後頭葉領域が低下しているのは一目瞭然です。病期の進行した症例になると、up take の低下が頭頂後頭葉から側頭葉や前頭葉に進展していくことがわかります。

Alzheimer 病の進行過程を病理学的に研究し

表 1 Alzheimer 病脳の病理学的変化

1. 脳の一般的な加齢変化
  - 1) 神経細胞の萎縮と脱落, グリヤと結合織の増殖
  - 2) リボフスチン沈着
  - 3) 神経突起の変性, spheroid,
  - 4) Marinesco body
  - 5) Hirano body
  - 6) amyroid 小体
2. 病的変化と考えられるもの
  - 1) Alzheimer 原線維変化
  - 2) 老人斑
  - 3) 顆粒空胞変性

たものとして、松本らの報告があります。それによると頭頂葉後頭葉のあたりから病変が始まって、側頭葉あるいは前頭葉の方に進行するということがすでに示されており、これが Alzheimer 病に特徴的な萎縮のプロセスと関係すると考えることができます。IMP-SPECT はこの萎縮過程を反映しているものと考えられ、臨床的に鑑別、重症度、進行度などの診断に有用となって行くものと思います。

## 2. Alzheimer 病と cerebral amyloidosis

老年痴呆ないし Alzheimer 病に、特徴的な病変は何かということが問題となります。それは表 1 にある 2 の病的変化に当たります。なかでも次の 3 つの変化が重要と考えられています。第 1 番

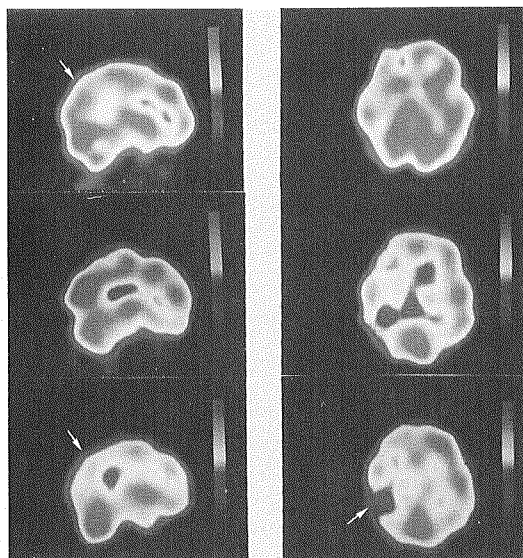


図 1

目は Alzheimer の原線維変化であり、第2番目は老人斑、第3番目には顆粒空胞変性です。この1番と2番はいわゆる amyloid が脳内に沈着する過程なので、病的変化イコール脳の amyloid 沈着ととらえることもできるのかも知れません。

老人斑ですが、図2 a は銀染色方法で観察した古典的な老人斑です。そのほかに原始老人斑といわれる均一無構造に見える老人斑もあります(図2 b)。この差異は老人斑の形成過程の違いを示していると考えられています。老人斑のコアは amyloid の性格を持っており、チオフラビンで容易に分かります。

老人斑の電顕像をこの図2 c に示します。このように老人斑は中心部に core があり、その周り

に変性神経突起と反応性の細胞、マクログリアとかアストログリアからできているとされています。

amyloid 斑が老人斑の形成に重要であることは明らかですが、amyloid はほかの脳の老人変化にも深く関わっています。それには congophilic angiopathy と drusige Entartung があります。congophilic angiopathy とは血管壁に amyloid が沈着する病変です。そして場所によっては血管壁から amyloid が脳実質にしみ出して老人斑を形成しているように見える変化が観察されます。この変化を drusige Entartung、老人斑様血管変化といいます。図2 d はこの変化をチオフラビンで観察したものです。この変化を電顕で見ると毛細

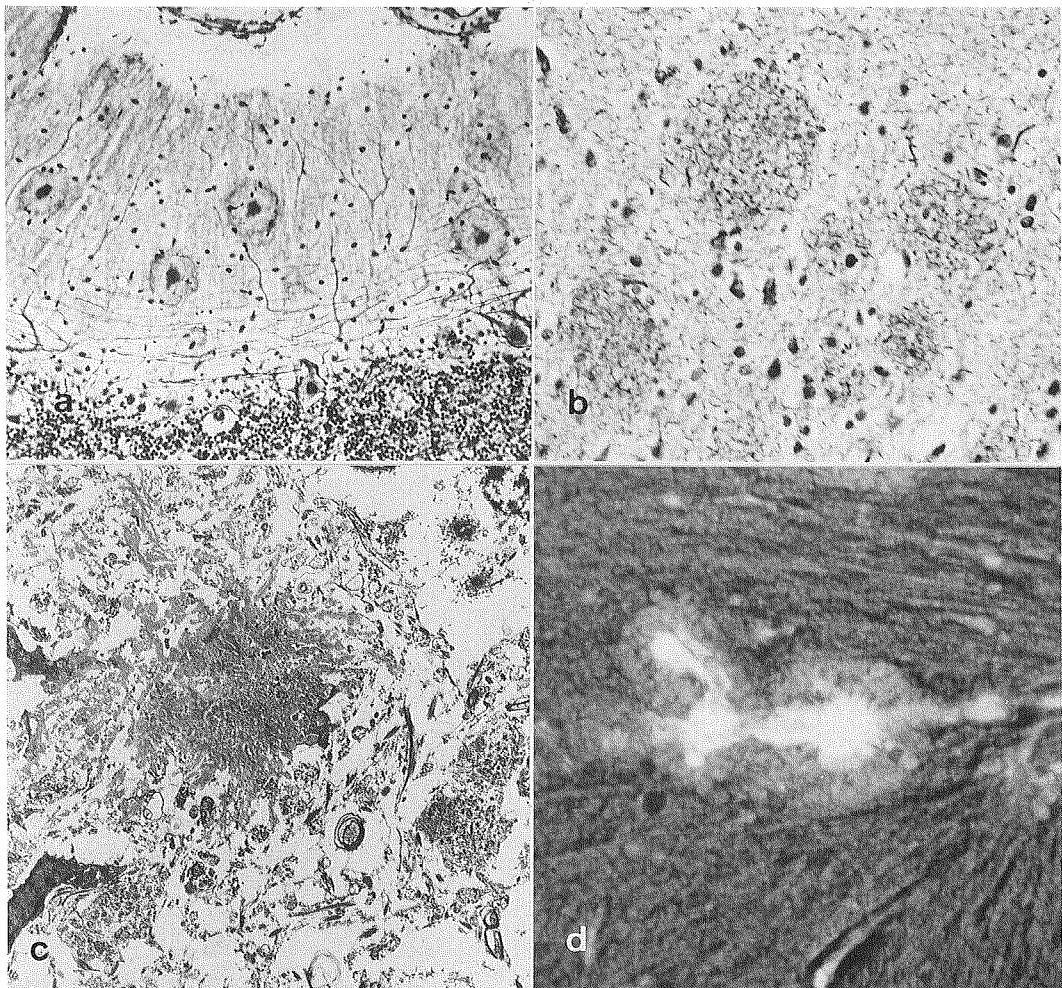


図2

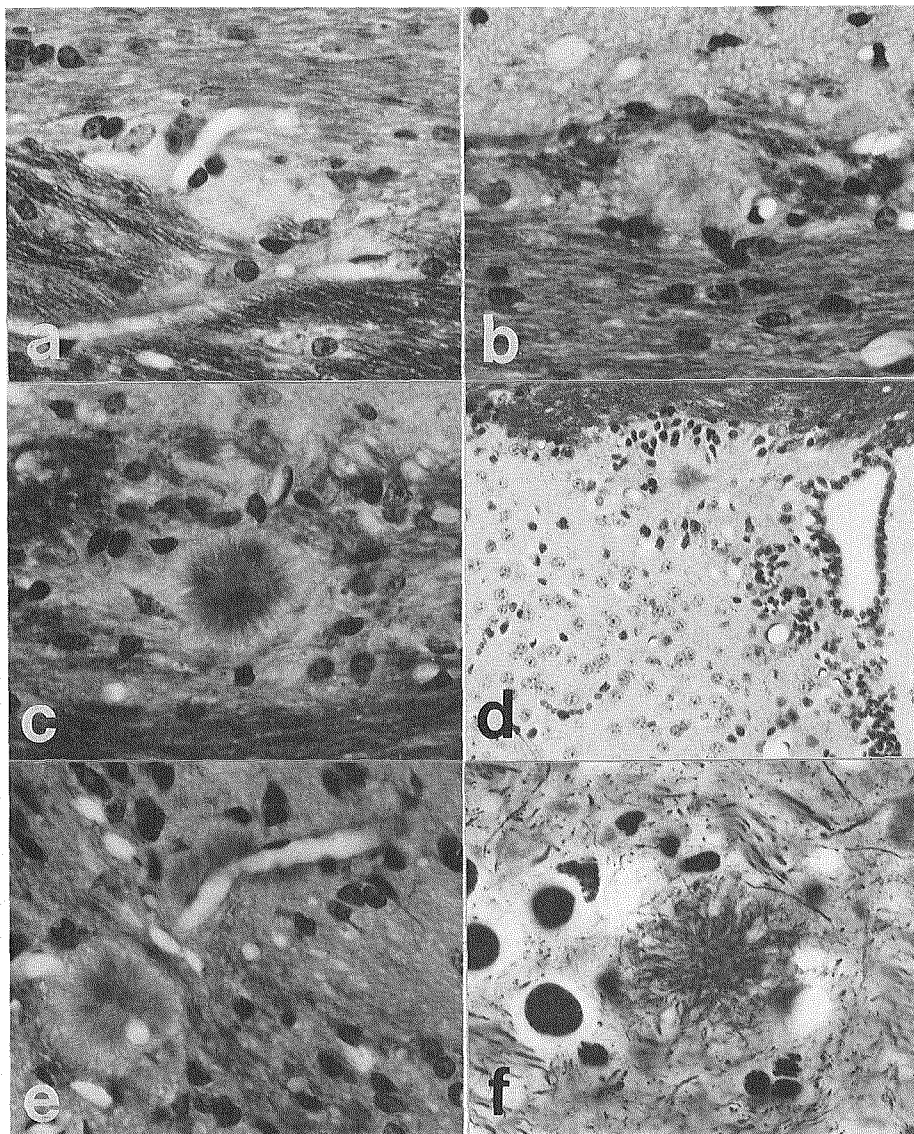


図3

血管に接して、あるいは血管内腔から外にしみ出したような形での amyloid の沈着が確認されます。この変化は老人斑の形成機序を考える上で血管由来説の根拠として重要であろうと考えられています。

### 3. cerebral amyloidosis と slow virus disease

脳の老化過程を amyloidosis の視点から眺めてきましたが、cerebral amyloidosis という、どうしても slow virus disease との関連が問題になるかと思えます。なぜなら非通常型の slow virus

disease, Creutzfeldt-Jakob 病あるいは Kuru においては、この老人斑とよく似た amyloid 沈着が共通して認められることが知られているからです。臨床病理学的な類似点から、Alzheimer 病の病因として slow virus 説が提唱されたことは記憶に新しいことと思えます。

またヒツジとヤギの slow virus disease でありヒトの CJD とよく似た病気に scrapie があります。この scrapie を実験的にマウスに接種すると脳内に老人斑とよく似た amyloid 斑が見られます。この実験動物にみられる amyloid 斑にはどの



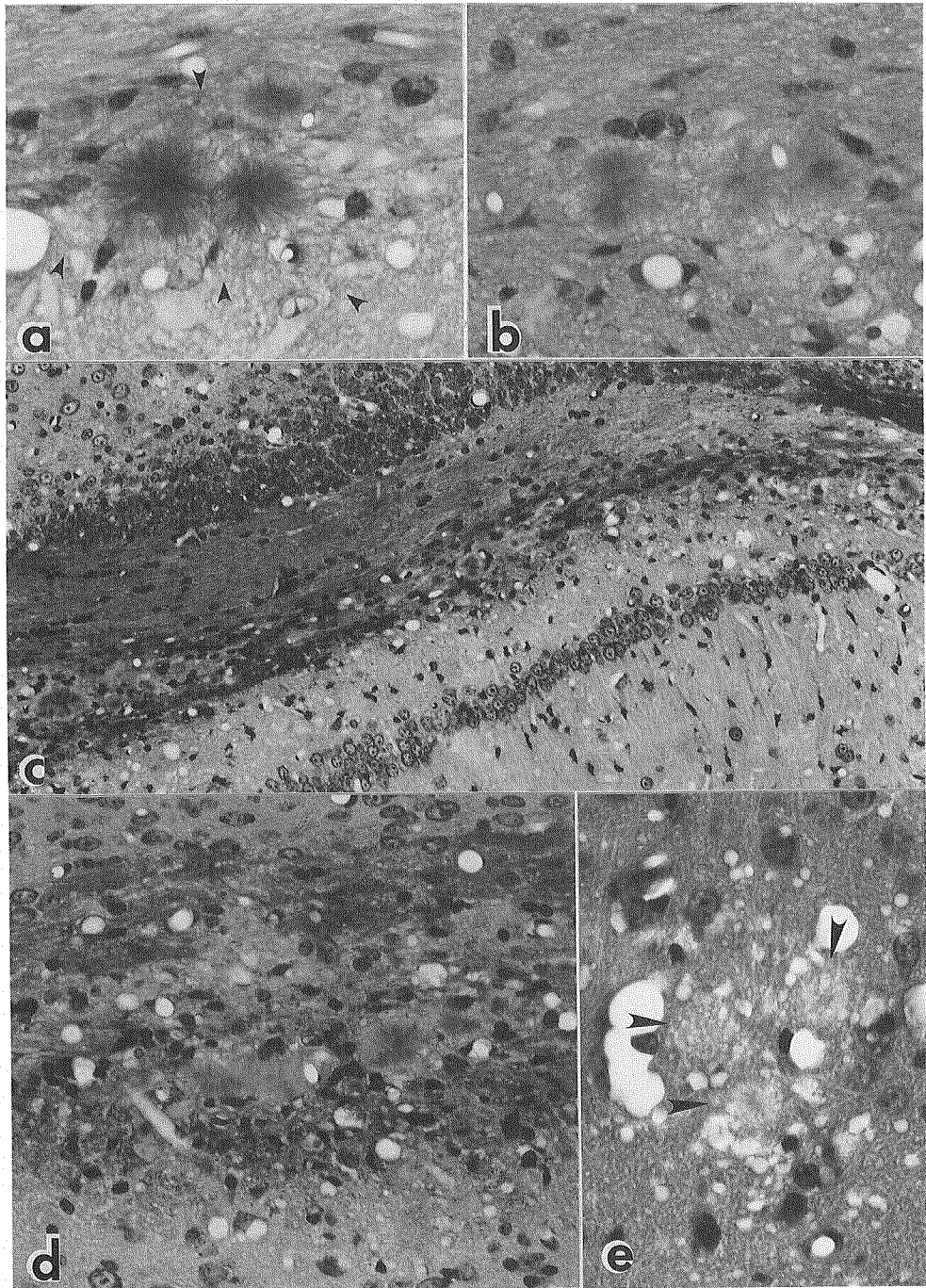


図 4

ような特徴があり、Alzheimer 病のそれと比べて、どのような類似点と相違点があるのかを調べてみました。図 3 に示すように scrapie マウスの amyloid 斑も老人斑と同様なさまざまなタイプのものがみられます。これは同じく発展過程を示しているものと考えられます。

しかしながら、同時にいくつかの相違もみられます。それは amyloid 斑が多発する傾向と (図 4), slow virus disease の特徴的病理変化である空胞を伴っていること (図 4 c), さらに巨大な deposit を作ること (図 4 d) などです。このような相違をこえ、全体としてみるとこの amyloid

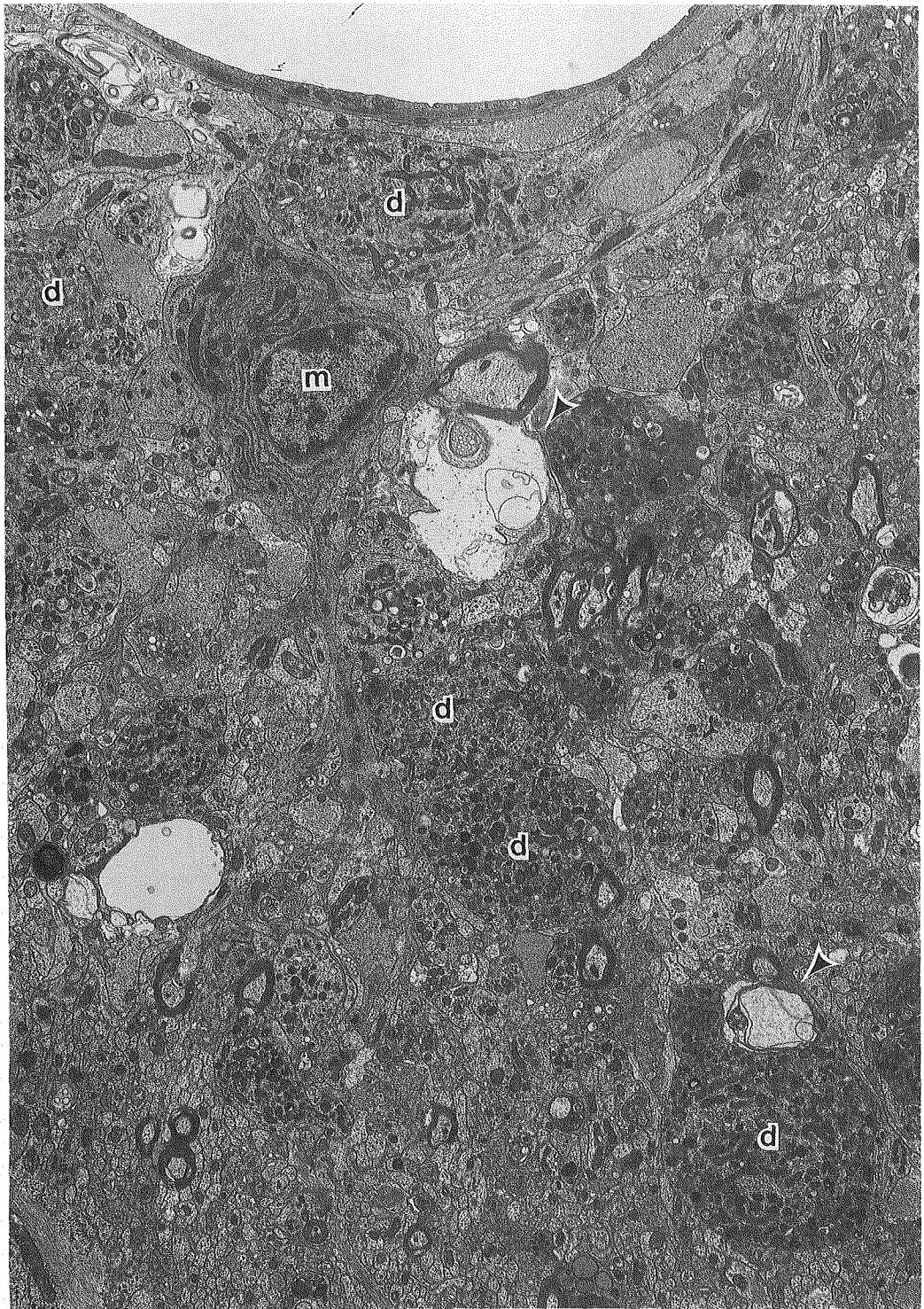


図 5

斑と老人斑は非常によく似ているといえます。

最初期の病変が何かを電顕で調べてみると図 5  
に示すように、変性神経突起が局所的に多数みら

れ、病変部にマイクログリアが出現していること  
です。この時期には amyloid は見られていません。

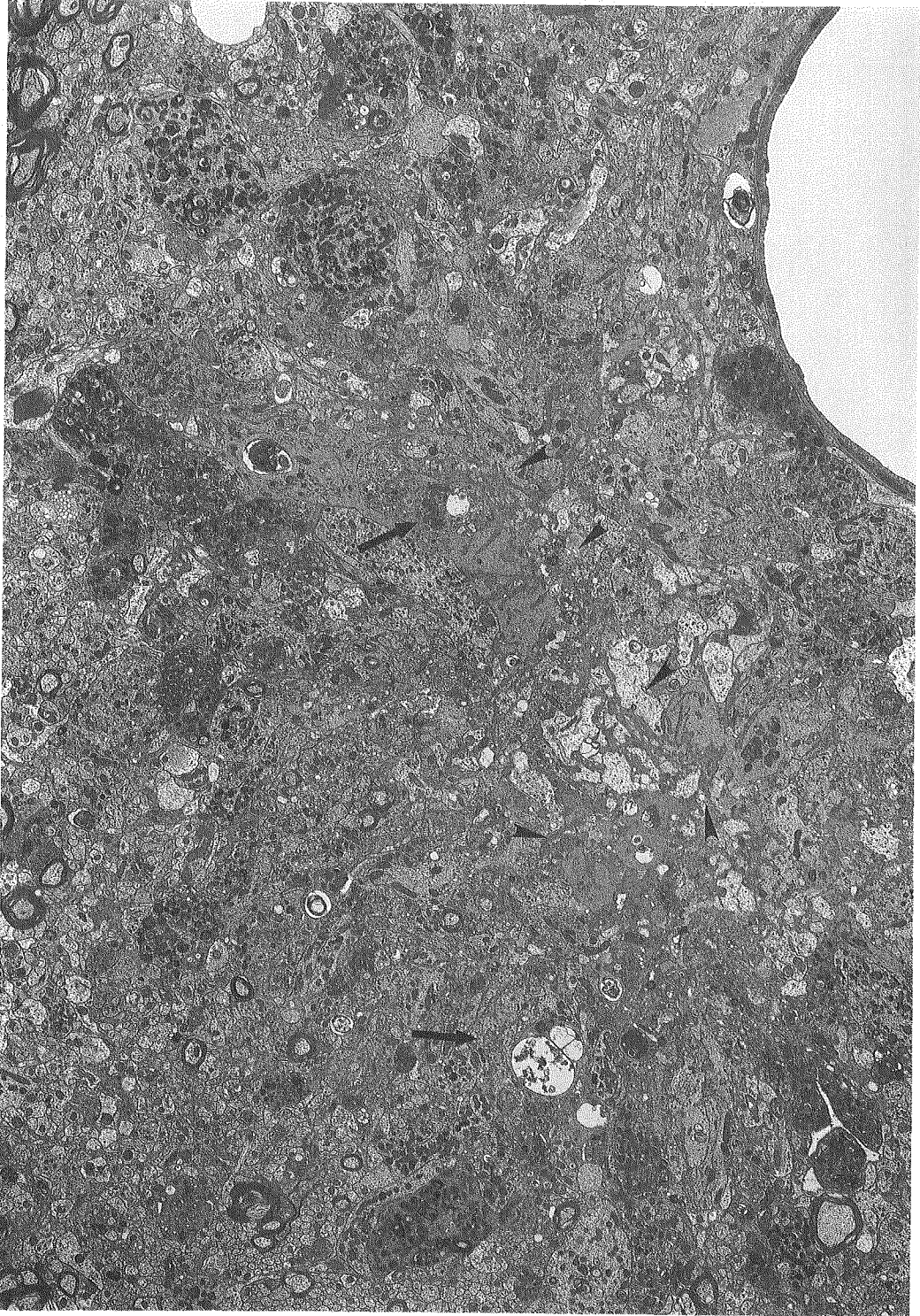


図 6

そして次に図 6 に示すように amyloid は線維がマイクログリア細胞の外に認められるようになります。amyloid の倍率を上げてみると、中空構

造が認められます。直径は大体10nm前後となります。

amyloid 線維は次第に大きな線維束となり、終

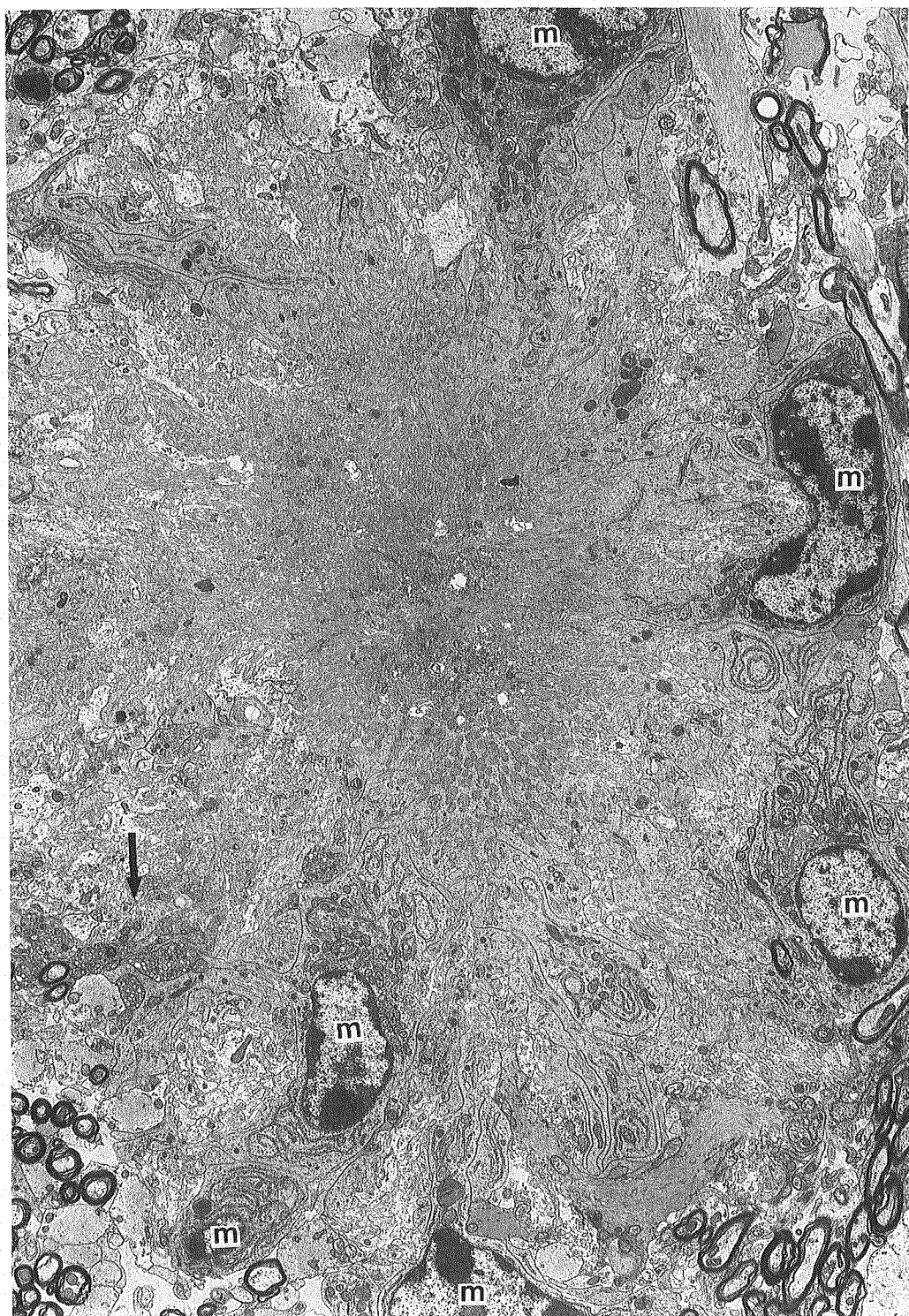


図7

りには、図7に示すような巨大な amyloid の deposit を作ります。その周囲には先程示しましたマクログリア様の細胞が出現しております。

マクログリアは amyloid 斑の形成に重要な役割を果たしていることは間違いのないことと考えられます。

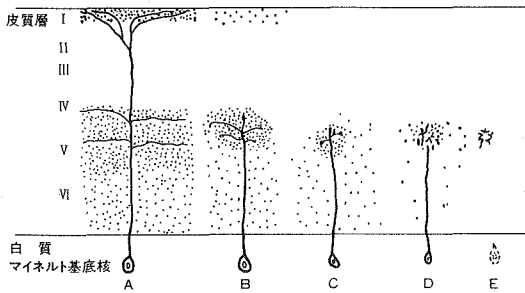


図8 大脳皮質の老人斑進展模式図

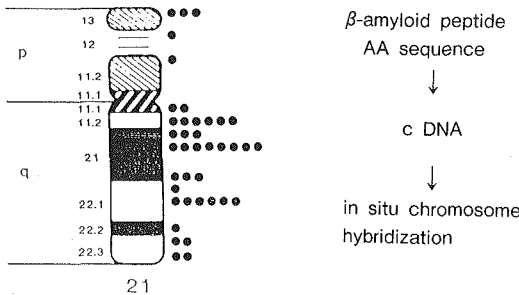


図9

つぎに実験動物からヒトの CJD や Kuru の amyloid 斑に同様の傾向がみられるかどうか調べてみました。すると scrapie 接種マウスの場合と同じようにこのように多発することや、空胞変性を伴って出現するという特徴が認められました。したがってこのような特徴は slow virus disease の amyloid 斑に共通し、Alzheimer 病の老人斑との相違点であると考えられます。

この事実は何を意味するか多少 speculation になりますが、slow virus disease の場合には infectivity titer の上昇により局所の神経突起の変性がまず起き、そしてマイクログリアが出現してきて、二次的に amyloid が沈着するのではないかと考えることができます。

図8はホワイトハウスが Alzheimer 病の老人斑について提唱した仮説です。Alzheimer 病の場合には、神経細胞の胞体の方に変化があるが、最初は神経突起の方に変性が起きて、それが進むに連れて次第に amyloid が出現する、すなわち老人斑が形成されるという仮説を提唱しています。したがって、slow virus disease の場合にも Alzheimer 病の場合にも神経突起の変性が生じ、二

次的に amyloid が出現すると考えられます。両者の形成機序はまったく同一ではないにしても共通したメカニズムが働いていることは確実にこの印象を抱いております。実験的 scrapie は今後この問題の解明に手がかりを与える良きモデルと考えられます。

#### 4. amyloid B-蛋白と分子生物学的研究

さて amyloid の構造は先ほど電顕で示しましたが、化学的物質についてはわかっておりませんでした。しかしこの amyloid は Glenner によって始めて精製され化学的性質が部分的に明らかにされました。すなわち血管壁に沈着している amyloid を抽出して、そのアミノ酸配列を決定しそれを B 蛋白と命名しました。老人斑が、Down 症に認められることはよく知られています。Glenner らは、続いて Down 症を amyloid と化学的に比較し、同じであることを明らかにしました。さらに同じところに Masters らはこの B 蛋白と神経原線維変化とも共通の部分が多いと報告しています。

老人斑 amyloid のアミノ酸配列が明らかにされたことにより、最近分子生物学的な手法を用いて、いくつかの新しい研究成果が報告されています。

すなわちアミノ酸配列から DNA プロローブを作って、in situ で hybridization で調べてみると染色体 21 番目にその遺伝子が code されているという報告がいくつかの研究室から出されています(図9)。

また DNA の cloning により amyloid の前駆体というべき蛋白のアミノ酸の配列がすべて明らかにされました(図10)。またごく最近、21番目の染色体の DNA の配列を調べてみると、amyloid を code する遺伝子、それから ETS と言われるような遺伝子が量的に増幅していることが、Down 症と Alzheimer 病で認められたと報告されております。Down 症と Alzheimer 病との関係は以前から論議されていたことですが、分子生物学的にある程度根拠が与えられたこととなります。さらにこの2つの病気は同一のものではな

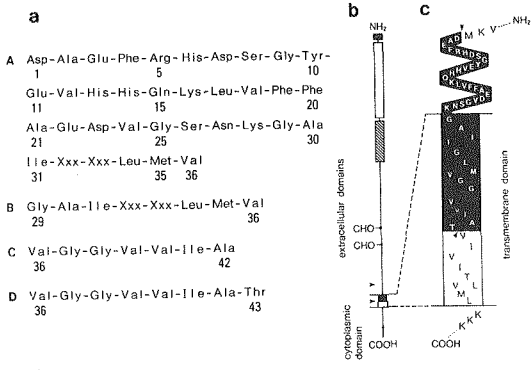


図10

いかという大胆な speculation まで出されるようになっていきます。

### 5. 神経原線維変化

もう一つの重要な変化に神経原線維変化があります(図11)。神経細胞の胞体内に銀で染まる線維の集積を Alzheimer 原線維変化といいます(図11a)。形態学的に2つの種類があります。1つは図11bに示すようなフレームタイプといわれるものです。もう1つはグロースタイプといわれるもので主として脳幹部にみられるものです。

神経原線維変化は Alzheimer 病のほかに脳炎後パーキンソニズムとか、PD-complex などいく

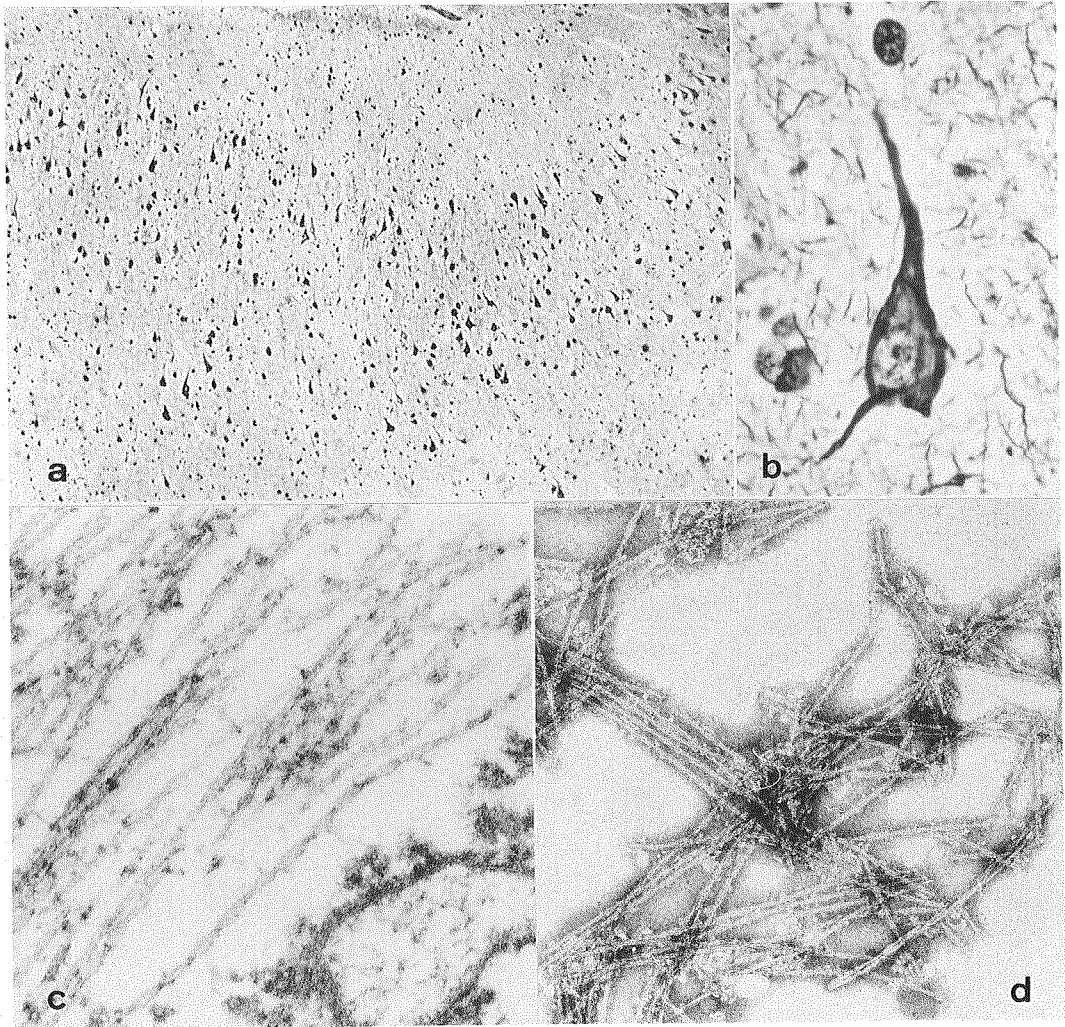


図11

つかの疾患でみられることが知られております。Alzheimer 病でみられるものと原線維変化の分布に多少違いがありそうだとということが知られておりますが、それ以上詳しいことは分かっておりません。

神経原線維変化を電顕でみるとねじれた構造に見えます(図11c)。この観察をもとに、twisted tubules とか constricted tubules, あるいは paried helical filament (PHF) などといわれてきました。近年では2本の細線維がより合わさってできていると考えられ、PHFと呼ばれていることが多いようです。

通常の電顕的手法ではこれ以上の細かい構造についてはわかりません。そこで最近、北大の小原先生と共同でコンピューターを使って画像処理を行い構造を解析する手法で神経原線維変化を調べてみました。すなわちデジタル化してフーリエ変換すると特徴的な層線が認められます。これは78nmの距離にありますが、このことは78nmの螺旋状の構造物の存在を示すものです。逆フーリエ変換を行ってできあがった再生像により PHF は、2本の線維からなりその細線維はほぼ2回転対称体であることがわかりました。

現在のところ netative 染色法が解像力の点で優れているとされており、negative 染色法と画像処理を組み合わせて構造を観察することを試みています。図11dは Alzheimer 原線維変化を精製して negative 染色で観察したものです。確かに捻れた構造がありますが、よくみると数本の細線維が認められます。ある部分は3本ぐらに見えたり、他の部分では4本に見えます。全てが2本からできているわけではありません。

この negative の電顕像を、先ほどのコンピューターで画像処理すると、数本の細線維がよじれ合っていてきているという新しい知見が得られております。原線維変化の超微構造や立体構造についても未知な部分が残されているということになります。

一方、原線維変化の化学的解析は行き詰まっております。それは PHF が通常蛋白を溶解させる

溶媒にきわめて難溶性であり、部分精製した PHF を電気泳動しても単一なバンドとならずスミア状になってしまうためです。

このような現状にありますので、PHF に対するモノクローナル抗体を作り各種疾患でみられる原線維変化の抗原構成の性格を比較したり、抗原の配列を明らかにしさらにモノクローナル抗体により PHF 抗原を部分的に取り出し、化学的性質を明らかにして分子生物学的手法の導入に道を拓けないものかと思ひ、モノクローナル抗体の作成を試みました。

モノクローナル抗体は、先ほどの PHF を部分精製したものを抗原として作成しました。現在のところ少なくとも2つのモノクローナル抗体ができています。反応抗原は蛍光抗体法的に多少の差異があるように思われます。図12a, dはその1つの抗体を用いた蛍光抗体の写真です。このように Alzheimer の原線維変化といわれるものが比較的選択的に染め出されています。高倍率でみると線維状の走行が認められます。

図12cは、もう一つのモノクローナル抗体で染色したものです。原線維変化のほかに、細かい線維状にものが染まっているのかわかるかと思ひます。高倍率でみても細線維も陽性になっていることは明らかと思ひます。

また、酵素抗体法を用いて染めてみると(図12b)、蛍光抗体法と基本的に同じように染まっていることがわかると思ひます。ただ酵素抗体法の場合、明視野で観察できるので、原線維変化の部位の同定が簡単にできます。つまり細胞内外の原線維変化が染まっていることと、細胞外に存在する原線維変化は染色性が比較的弱そうに見えることが分かります。同一抗体に対する染色態度は同一の症例においても相違がありそうで興味のあることだと思ひております。私たちのところで作った2つのモノクローナル抗体の認識するエピトープが異なることは、競合実験の結果からも明らかです。

これまで既知の抗体を使い原線維変化の抗原を明らかにした研究がいくつか報告されています。

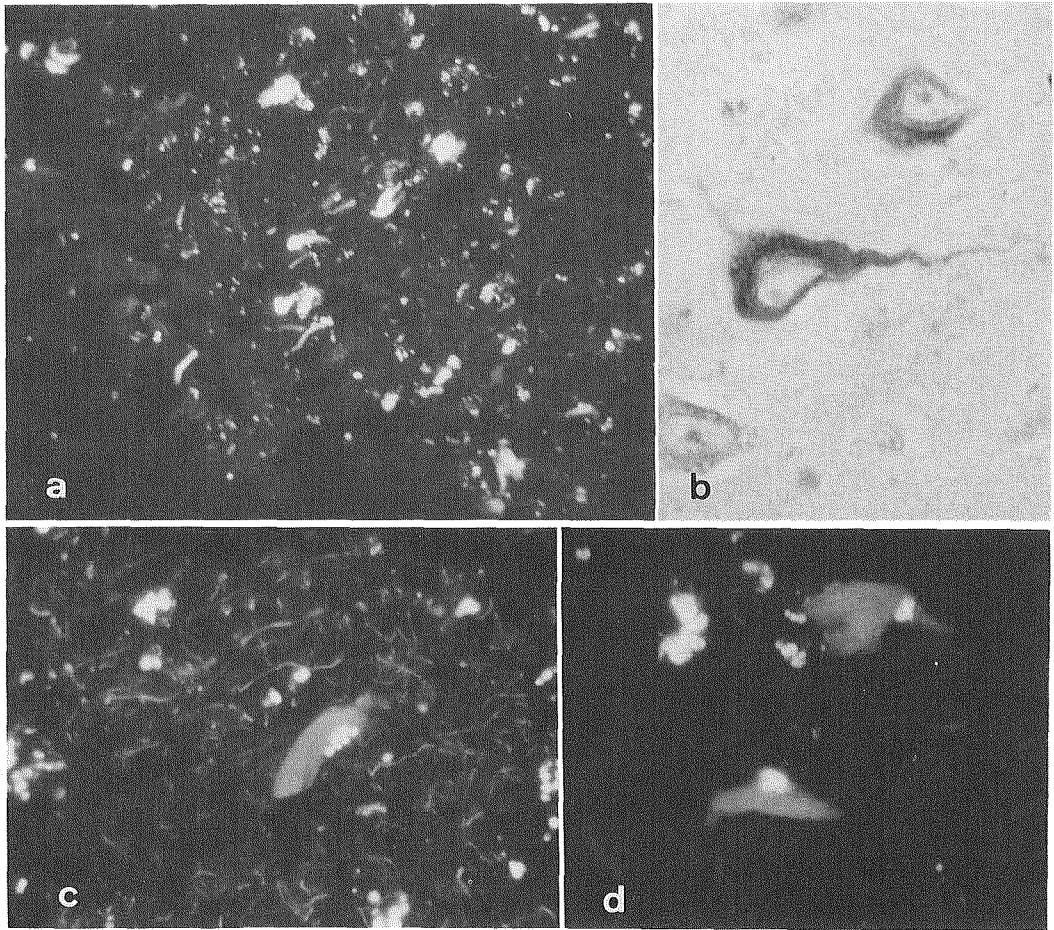


図12

これらの研究によると、現在少なくとも3つの抗原系が知られています。第1は microtubules 付随蛋白として MAPI, MAPII 並びにタウ蛋白があります。このうちタウ蛋白、第2に neurofilament の構成成分、特にサイズの大きいもの、第3に本邦の研究者井原らが報告した MW 5KD のユビキチンです。タウ蛋白や neurofilament は、リン酸化された形で存在することが知られており、タウ蛋白のリン酸化された部分が交差反応により、リン酸化された neurofilament の構成成分と反応するという説もあります。この点は今後化学的に明らかにする必要があり我々の抗体の認識するエピトープがこれらと同じかどうかについては現在検討中であります。

ともあれ、原線維変化にはこれだけでは説明できない現象がいくつかあります。たとえばカルシウムやアルミニウムが沈着することなどです。

駆け足で述べてきましたが、以上のように近年新しい知見が急速に集積されております。病的老化としての Alzheimer 病と生理的な老化との関係など、本質的な問題についてはまだまだ不明な部分が出積されているとはいえ、解明に向けて前進していることもまた確実であると思います。

(最後になりましたが、本日、発表の機会をお与え下さった北海道老年期痴呆研究会代表世話人である浦澤喜一先生および山下格先生に厚く御礼申し上げます。

今回の発表に際し、これまで協同研究を行ってきた札幌大神経精神科、藤井充、相沢裕二、高橋徹、中野倫仁、宮沢仁郎先生、北大精神科神経科、小原敏之、黒河康夫、後藤田敏彦先生、札幌大放射線科、高橋貞一郎先生、森田和夫教授に心から感謝いたします。モノクローナル抗体作成に関して懇切なご指導を賜った札幌大微生物学教室藤井暢弘先生、小熊恵二教授に厚くお礼申し上げます。また、終始研究のご指導ご鞭撻を賜りました札幌大神経精神科、高畑直彦教授に深謝いたします。御清聴、誠にありがとうございました。)



# 脳血管性痴呆の病態

岩手医科大学神経内科／教授

東儀英夫

## 1. 脳血管性痴呆の病理学的背景

昔から動脈硬化性痴呆という言葉がありました。が、そういう病態はないということが最近定説になっています。図1はそのことを具体的にお示したもので、横軸に剖検例の動脈硬化の程度を示しており、縦軸にその頻度を示しています。

対象は脳に粗大な病変がまったくない症例を選び、それを痴呆のない例と痴呆のある症例に分けて、動脈硬化の頻度分布を調べたものです。ご覧のように、ほとんど同じ分布を示しています。もし、動脈硬化が強いことだけで痴呆が起これると、おそらく動脈硬化の強いところに痴呆の症例が増えてくるものと思われそうですが、そういう傾向はまったくなく、動脈硬化の程度が非常に強くても痴呆がない例があります。例外的な例もあるでしょうが、脳動脈硬化だけでは痴呆は発現しないと思われま。したがって、これからの話はすべて脳に器質的な病変がある例が対象となります。

脳血管性痴呆は、広い概念で、それを病理学的に分類すると次のようになります。第1は病変の大きさで、充分大きな病変があると痴呆になり得ると思ひます。Lashleyのmass actionという概念がありますが、失われた脳組織の量と知的機能の低下の程度はほぼ比例するという考え方であります。しかし、もちろん大きさだけではないことは確かです。そうすると、第2にそれほど大きくなくてもどういふ場所に病変が起これると痴呆になりやすいかという問題になります。

いくつかの部位がありますが、前頭葉の内側面とか視床及びその上行性の経路とか、あるいは辺

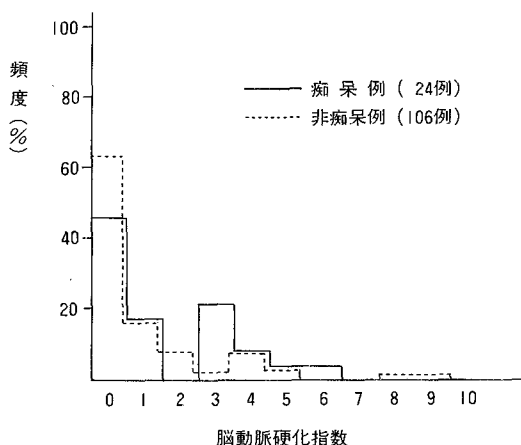


図1 脳血管性病変を有しない例における脳動脈硬化指数の頻度分布—痴呆例と非痴呆例の比較—  
痴呆群と非痴呆群における脳動脈硬化指数の頻度分布。対象例は、すべて脳に粗大な病変を伴わない例。両群の分布に差は認められない。

縁系などが障害されると、病変がそれほど大きくなくても痴呆になり得ます。

第3に梗塞が多発する場合で、いろいろな大きさの梗塞が多発する場合もありますが、小さな梗塞が大脳皮質とか白質に多発する場合があります。Hachinskiのmulti-infarct dementiaという概念は大小さまざまな梗塞がたくさんある状態を指しています。われわれにとって、より興味があるものは主に白質の、いわゆるBinswanger病と言われているような病変です。

いくつかの実例をお示しします。まず大梗塞が起これると、多くは脳塞栓によって起これるわけですが、痴呆になります。

次に限局性の病変で、痴呆が起これるのはどういふ場合かをみるために、梗塞の部位別に痴呆の頻

度を検討しますと前頭葉とか線条体の前の方とか、あるいは視床などで、痴呆の頻度が高くなります。

前頭葉でもその外側が障害された場合には、かなり大きく障害されても知的機能の低下はきたしません。内側面の帯状回に生じると、知的機能に大きな影響を及ぼします。

尾状核、あるいは線条体内包の前脚、などが障害されるとかなり高頻度に痴呆が出現します。この場合に、どのような機序で痴呆が起こるかという事は、私自身まだ結論は持っていませんが、1つは内包の前脚は視床からの線維が上行しているので、それが障害されると、たとえ病変が小さくても大脳半球全体に影響を及ぼすだろうという考え方があると思います。もう1つの可能性は、最近 Parkinson 病その他で基底核病変の cognitive function に対する影響が問題にされていますので、基底核病変そのものも痴呆の出現に関与しているかも知れません。

それから海馬、側頭葉の内側面が障害されると、やはり知的機能の障害が起こります。これは後大脳動脈の閉塞で起ります。

次は視床ですが、両側視床の内側核に障害が起こると、強い痴呆が起こります。視床梗塞の例は意識障害で発症して、それが改善してから痴呆が続く例が少なくありません。

このような、両側性の視床梗塞はそれほど稀ではなく、Castaigne とか Segarra などによってすでに報告されています。病変が中脳まで及ぶことがあり、その場合には動眼神経の障害も起こってきます。

有名な Tomlinson の論文では、視床病変と痴呆とは関係がないと書かれていますが、論文を詳しく読むと、彼の症例の中で視床が障害されている例は、外側核の障害が主です。視床の内側核が障害されると知的機能全般に影響を及ぼします。

この場合視床病変は片側性のこともありますが、両側性に障害されることもしばしばあり、その理由としては視床の背内側核を灌流している paramedian thalamic artery という血管が、片方の後大脳動脈から両側の視床に行っていることが多

いことによります。塞栓によることが多く、そのために両側の視床が障害されて高度の痴呆になります。

視床が障害されると、視床から多くの上行性の線維が出ておりますので、大脳半球全体が障害されると思われませんが、他の領域にくらべて前頭葉の障害が強くみられます。SPECT を行いますと視床障害例では、前頭葉の血流が落ちています。

以上をまとめると、局在性の梗塞で痴呆が起こる場合、その梗塞の部位としては視床、おそらく内包の前脚と思われる上行性の繊維、あるいは帯状回、limbic system の一部ですが、あるいは海馬、こういう系が障害されると大脳皮質全体の機能障害が起こり、大脳皮質全体が障害された場合と似たような結果に陥ると説明できます。

次に第3の病変ですが、これは deffuse な白質の障害です。白質が非常に狭くなっていて、見た目にもザラザラしており脳室が拡大しています。基底核にも小さな梗塞が多発している例が多い。

これを Binswanger 病と同じものとみていいかどうかは、Binswanger の原著そのものの記載が不明確なので、ここでのくわしいディスカッションは避けます。灰白質の病変は、Binswanger の原著では無いのですか、このような病変を伴っていても同じような病気と考えるという立場で、これからお話ししたいと思います。

このように分類すると、痴呆患者の中の病理学的な分類は、非常に大きな梗塞、あるいは中等大の高在性梗塞、白質の病変、老人性の変化、両者合併するものとなります。Vascular dementia は約50%であります。この数値は、日本の多くの疫学的調査や病理学的調査と大体一致します。

## 2. 脳血管の特徴とリスクファクター

そうすると、このような病変がどのようにして起こるかということがわれわれの関心の対象になるわけですが、その場合に脳の血管構築の特徴を考える必要があります。腎臓など多くの実質臓器の血管支配をみますと1本の幹から木のよう枝別れて、細くなってゆきます。

ところが、心臓は coronary artery が表面を覆うように走っており、そこから表面に垂直に、脳でいえば perforating artery に相当するような血管が心室壁の中に入って行くわけです。

そういう点で脳と心臓は非常によく似ており、脳の表面を走る血管こそ coronary artery と呼ぶ方がふさわしいかも知れません。そして表面の血管から中心に向かって centropedal に細い血管が入ってゆきます。そこで、循環障害が起こる場合に、このうちのどの部位でどのような障害が起るかということが重要になってきます。太い所で詰る場合や、細い血管が長い走行の途中で閉塞する場合があります。末梢ほど虚血を起しやすいと思われま。

脳血管障害にはいろいろなリスクファクターがあります。そのリスクファクターは、障害される血管の部位によって異なるだろうと思われま。先ほど挙げた痴呆の原因となるいろいろな病変部位についてみますと大梗塞、あるいは中等大の限局性の local な梗塞は、atherosclerosis による虚血あるいは心房細動に伴う脳塞栓によって起こることが多いのですが、深部の梗塞は高血圧性の血管病変や、血液粘度に影響を及ぼすヘマトクリット (Ht) などが重要になってきます。

### 3. ヘマトクリット (Ht)

まず血液粘度に最も大きな影響を及ぼす Ht からお話したいと思いま。

Ht 値が約45%を超えると、急に脳梗塞の頻度が上昇します。

どのような例でも Ht 値が重要かということではありません。図2は動脈硬化が強い例と中等度の例と、ほとんどない例に分け、それぞれについて Ht 値と脳梗塞の頻度の関係をみたものです。

ご覧のように、動脈硬化が強いほど Ht 値の上昇による脳梗塞の頻度の上昇がみられるようになります。したがって65歳以上の老人のような、動脈硬化の強い例において特に Ht 値が高いことがリスクになると言えます。

このように、Ht 値が高いということは、脳梗

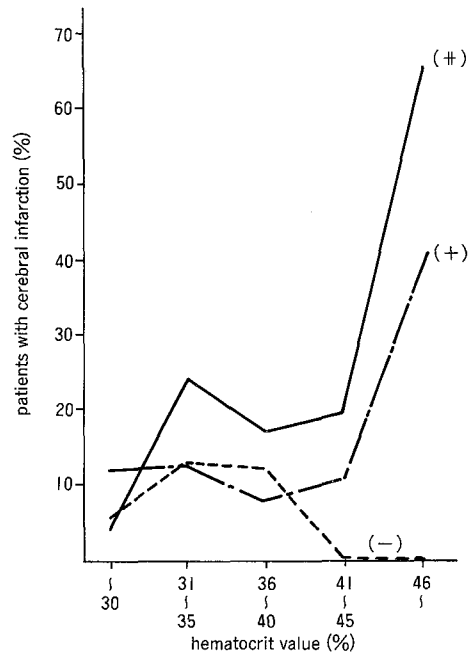


図2 Relationship between cerebral infarction and hematocrit value according to the degree of cerebral atherosclerosis.

塞が発症するかどうかという意味のリスクファクターになるだけではなく、脳梗塞が生じたときに、それがどの程度の大きさでとどまるかということにも、重要な意味を持ってきます。この例は片麻痺で入院され、ここに少し小さな low density area があるだけなので、もし angiography をやらなければ、おそらく穿通枝動脈の閉塞による小梗塞だろうと解釈されると思いま。ところが、angiography を行うと、中大脳動脈が完全に閉塞しているのがわかります。

そこで、中大脳動脈が閉塞した場合にどのような病変の分布を示すかを大まかに分類すると4つの場合になります。すなわち中大脳動脈の解剖学的な灌流領域が全体に障害される場合、その中のごく一部が障害される場合。それから基底核に小さくとどまる場合、先ほどの例がそうですが、第4に、中大脳動脈と後脳動脈との borderzone に生じる場合の4つの場合に分けられます。

このような違いが生じる理由としては、collateral circulation がない場合には、完全に中大脳動脈領域の梗塞が起こるが、もし前大脳動脈や後

大脳動脈からの collateral circulation があると、先ほどの例のように小さな梗塞としてとどまります。それから、血管に閉塞が起こって脳の循環が全体に低下すると、中大脳動脈あるいは前大脳動脈、後大脳動脈から、最も遠隔にある border-zone に梗塞が起こります、いわゆる borderzone infarction です。したがって、梗塞の大きさを規定する因子として、collateral circulation が非常に重要です。collateral circulation は普段あまり使われていない血管を血液が流れるわけですから、そこを流れる血液の性状が重要になってきます。そこで Ht 値と脳梗塞の大きさの関係をみますと、両者は相関関係があります。

それでは、われわれにとって最適な Ht 値は何かという問題が起こります。Ht 値が変化する場合に、2つの要因を考えなければなりません。1つは Hb の量で、これは多い方がいい。しかし一方、血液の流れやすさという面からみると、血液の粘度が Ht 値と共に、指数関数的に上昇するという問題があります。この両方を考慮に入れると、当然最適値が出てきます。古い教科書では、この最適値が得られる Ht 値は大体40%~45%で、それがわれわれの平均の Ht 値であると記されています。しかし、生理的な立場からみた場合には、32%~33%が一番いいようです。老年者では普通37%~38%の生理的な貧血状態にあるわけですが、それでも多少高めと考えられるので、まして老人が45%という若年成人と同じような Ht 値を有することは、かなり危険な状態であるといえます。

ではなぜわれわれの正常の Ht 値が、生理的な最適値よりも高いのかという疑問が当然生じますが、私は一応このように考えています。すなわち32~33%という値はあくまでも安静状態における循環を見た場合の最適値であります。われわれは走らなければならないし、人の前で一生懸命考えて話さなければいけないし、より多くの血液の循環を必要とする場合が多いわけで、そういう点から見ると30%では足りないのではないと思われるわけです。

外科手術後の成績を Ht 値別に分けた成績があ

りますが、その場合もやはり32~33%が一番予後がいいそうです。

#### 4. 白質病変の成因

次にこういう白質の病変、これは日本では決して少なくないわけで、臨床をやっておられる先生方も、CT で白質の diffuse な low density が見られる例を、たくさん経験されていると思います。問題はこのような病変がどうして起こるかということです。局在性の病変は通常の血管障害のリスクファクターの範囲内で考えていくことができますが、このように白質が diffuse に障害されて、皮質は残っている。血管周囲性に小さなラクネがたくさんあるという病態は、別の観点からみなければならぬのではないかと思います。

このような病変がどのようなメカニズムで起こるかということに関しては、従来あまり大きな関心を引いていなかったように思います。Greenfield の Neuropathology という教科書に、Yates という人が出しているシェーマによると高血圧が続いて血管が蛇行し、激しく拍動するので回りの脳組織が機械的に破壊されていくからであると説明がされています。しかし、それほど単純なものでもないように思います。

こういう病変が起こる原因と考えられるファクターを、1つ1つ片づけていこうと思います。1つは、言うまでもなく高血圧です。脳の白質病変が高血圧によって起こるということはほとんど定説になっています。そこで高血圧の頻度を調べてみると、白質病変を有する例では80%に高血圧が見られます。やはり高血圧が重要であることは事実のようです。しかし、100%ではないということとは非常に重要なことだと思います。

ところで高血圧といっても、いろいろなタイプがあります。Stable にいつも高い例、あるいは降圧剤で下げようとすると非常に下がってしまうし、中止するとまた上がってくる例があります。そこで、血圧の変動が非常に重要だろうと思われる。高血圧の例を、変動が大きい例と小さい例に分けると(図3)、大きい例の方が明らかに白質

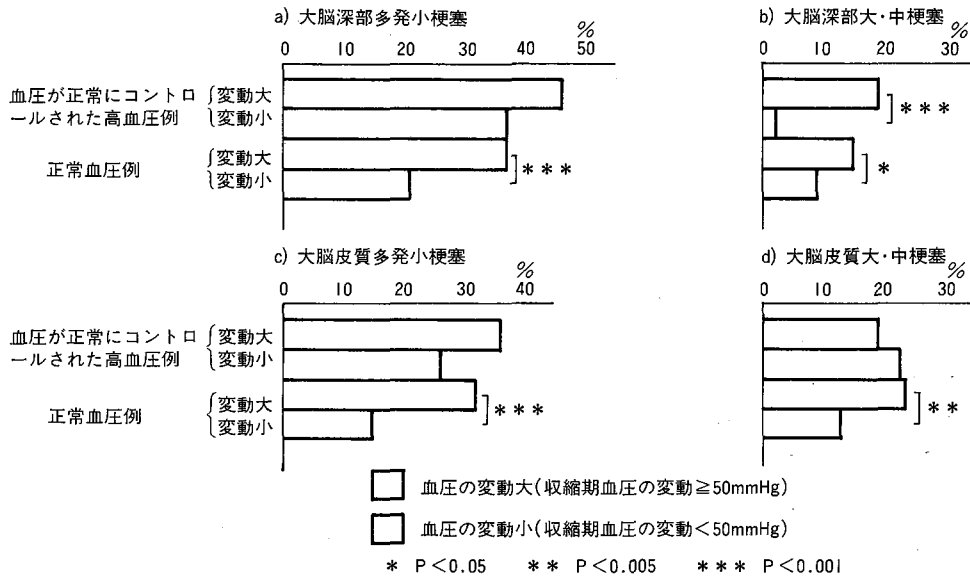


図3 血圧が正常にコントロールされた高血圧例と正常血圧例における血圧変動の大・小と各種脳梗塞の頻度の関係  
 正常血圧者および血圧を正常にコントロールされている高血圧者における種々の脳血管障害の頻度を、血圧の動揺の程度によって比較。収縮期血圧50mmHg以上の変動が頻繁に起るものを血圧の動揺が激しい例とした。

病変を起こす率が高い。それから、正常血圧例の中でも、ときどき血圧が上がるが、降圧剤を飲むほどではないという方がおられますが、そういう方と血圧が正常の人を比べるとやはり血圧が時に上昇する例の方が高い。

このことは血圧の変動が非常に重要であることを示しています、実験的に頻繁に血圧を上げたり下げたりすると、Angionecroseが急速に起こってくることが知られています。

第2に、もし高血圧があるならば脳出血も高血圧と密接な関係があるので、血腫はどうかと言うと、虚血性の白質病変があるにも関わらず、出血性の病変が非常に多いことがわかります。すなわち陳旧性の血腫がある例が43%あるし、肉眼的にもそれとわかる ball hemorrhageが見られる例もあり、大体3分の2の例で、出血性病変の合併があります。

このような病変がどうして起こるかということですが、もう1度 lacuneの組織をよく見てみると、血管があって、その周囲に穴ができる前はまるで多発性硬化症(MS)のブラックのように見える部分が多く見られるのです。このような病変を

見ると、血管の回りに何かしみ込んで行って、周囲の組織を破壊していくようなものが出ている可能性が1つ考えられます。それと、いまの出血が多いということと合わせて、血管壁の plasminogen activator を調べてみました。

それはこのような方法で行いました。Fibrin slide technique といいます。Fibrin slide の上に frozen section の脳組織を置きます。これを37°C で incubate しますと、ここから activator がしみ込んでいきます。Fibrin slide には plasminogen と fibrin が両方入っているので、fibrin が溶けます。全体を固定して、染めます。そうすると、溶した部分が抜けて見えるはずですが、

このような fibrin の溶解は対照例でも見られるわけですが、灰白質に比べ白質にはそれほど多くないというのが私の印象です。ところが、白質の病変がある例は、あちこちに fibrin が抜けている所が出てくるのがわかりました。

対照例から多発性梗塞等いろいろな例でしらべてみましたが、線溶の活性が基底核と白質では若干違って、対照例では白質の方が若干低いのですが、白質病変がある例では、白質の plasmino-

gen activator の量が、半定量的ですが、多いことがわかります。白質病変のある例では、全例出血の既往があつて、陳旧性の血腫が見られたということも印象的でした。

このような虚血性の病変と出血性の病変が、同一の例に見られることはそれほど不思議ではないわけです。高血圧があつて、それが一方では出血を起こす原因となり得るし、一方では血栓を起こす原因となり得るということです。

シャルコーは、脳出血が起こる説明として microaneurysm が生じて、それから angionecrosis が起こつて、破綻して出血すると説明しています。

Angionecrosis が起こつた後、出血か梗塞が起こり得るわけですが、1つの見方としては、血栓ができるということは、生体の出血への防衛的な反応とも思われます。

### 5. 心肺疾患

以上、血管の側のことをお話ししたわけですが、先ほど約80%の例に高血圧が見られたとお話ししました。しかし、100%ではなかった、それが重要であると言いました。では残りの20%はどうなっているのでしょうか。

表1は高血圧の有無と、いまのような angionecrosis と関係があると思われる出血性の病変の有無とを組み合わせた4群について心臓や肺の循環状態に影響を及ぼすような病態を持っている患者さんの、頻度を示したものです。これを見ると、両方共プラスの例は、高血圧があつて、angionecrosis が盛んに形成されているような例だろうと思います。両方ともマイナスの例はそういう変化があまり見られない例で、それ以外のファクターを考えなければならぬと思われる例です。見ていくと、心臓とか肺の疾患を伴う例が両方ともマイナスの例ほど増えており、このような例では高血圧性の血管病変がなくても、慢性の虚血状態によって脳の白質病変が、起こり得るという可能性を示しています。

私が以前老人専門病院にいたときに、肺線維症や肺気腫の患者さんの多い呼吸器病棟で、白質病

表1 び慢性血管性白質病変例における脳循環障害の原因となりうる全身疾患の頻度：陳旧性脳出血および高血圧の有無により分類した4群間の比較

出血性病変	+		-	
	+	-	+	-
高血圧				
脳循環障害の原因となりうる全身疾患の頻度	22/54 (41%)	23/7 (43%)	13/20 (65%)	9/12 <sup>*</sup> (75%)

\*出血性病変、高血圧ともに有する症例よりも有意に高い

変の強い患者さんが多いという印象を持っていました。そのような印象と矛盾しない結果です。

もしそうであるとする、末梢における酸素供給の問題が出てきます。末梢における酸素の供給は、ヘモグロビンの酸素解離曲線に従っており、横軸が酸素の分圧、縦軸がヘモグロビンの飽和度です。動脈血のPaO<sub>2</sub>は約95mmHgで、静脈血のPaO<sub>2</sub>は約40mmHg辺なのですが、動脈血で酸素と結合したヘモグロビンが、capillaryにくる。そうすると、この差(約40%)の酸素が放出されるわけですが、もしこの曲線が少しでも左に寄ると、約20%の差しか末梢で酸素が放出されないこととなります。したがって、酸素解離曲線の位置がどこにあるかは、非常に重要です。この曲線の位置は、酸素のHbの飽和度が50%のところの酸素分圧で表します。それを普通P<sub>50</sub>と言っています。50%飽和度における酸素分圧という意味です。P<sub>50</sub>が高ければ高いほどこの差が大きくなって、酸素の末梢における供給が十分なのですが、P<sub>50</sub>が小さいとこれが小さくなり、非常に効率が悪いということになります。

P<sub>50</sub>を調べてみると(図4)、コントロールに比べて痴呆のない例では若干下がっているがそれに比べて、痴呆の患者では非常に下がっている例が多くなっています。ですから酸素の末梢での供給が悪い例が一部にあるといえます。

なぜそういうことが起こるのか。Hbと酸素の結合力を決めるものに、2,3-DPG(DPG)という物質があります。DPGは、ヘモグロビンに対して酸素とレシプロカルに結合するので、DPGが

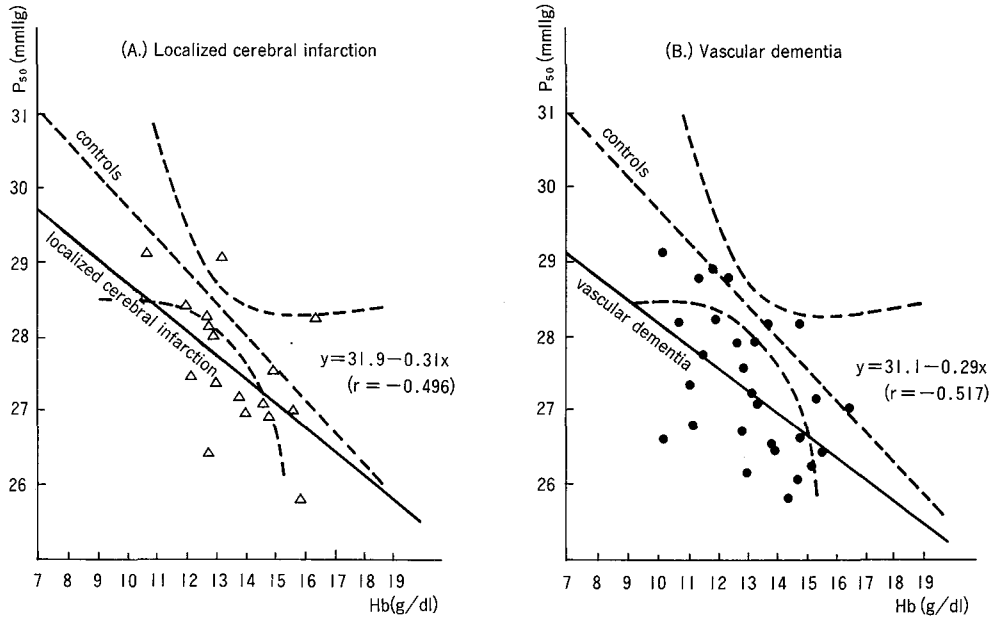


図4 (A)痴呆を有しない脳梗塞慢性期例(限局性脳梗塞例), および(B)白質病変の強い多発小梗塞痴呆例におけるヘモグロビン濃度とP<sub>50</sub>の関係  
 点線は対照例の同帰直線と標準偏差曲線を示す。痴呆例では対照例および限局性脳梗塞例よりもヘモグロビン濃度に比してP<sub>50</sub>の低い例が多い。

高いと酸素を離しやすくなり、DPG が低いと離しにくくなるわけです(図5)。したがって、このDPGの量が重要になってきます。

DPGは嫌気性解糖の中で、1, 3-DPGから3-DPGの間でできるものです。したがって、赤血球の中のDPGの濃度を調べるのが、次の問題になります。当科の佐々木一裕と千葉健一がこの点を検討しました。

対照群におけるHbとDPGの関係をみますと(図6)、この場合も、Hbが少なくなると代償性にDPGが上がってくるという関係があります。Anemiaが起こってもそうですし、心臓や肺の病気では、たとえanemiaではなくてもDPGが上がってきます。正常人でもアンデス山脈やヒマラヤといった高地に住んでいる住民では、酸素分圧が下がるのでやはりDPGが高くなります。

それに比べると痴呆を起さなかった例は、対照群よりむしろ貧血の部分において高く、こういう例はおそらく梗塞が起こったことに対して代償性に上がっている可能性があると思われます。一方痴呆患者では、低い例が多いと言えます。

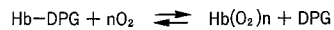
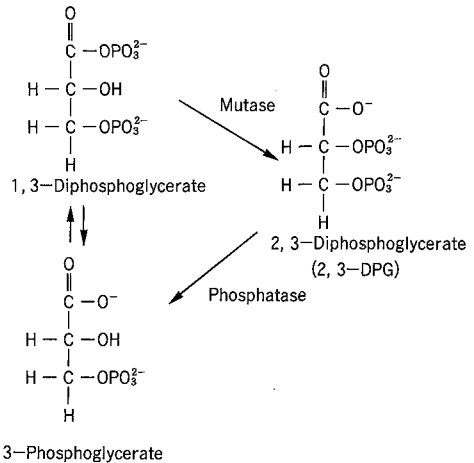


図5 Rapoport-Luebering回路(上)および2,3-DPG(DPG)とヘモグロビン(Hb)の反応(下)。

それでは DPG だけが問題かという、そうではありません。DPG と P<sub>50</sub> は positive な関係にあります。この関係は痴呆を呈しない脳梗塞患者では、対照例とほとんど変わらないのですが、痴呆を呈している患者さんでは P<sub>50</sub> を上げる作用を持っている DPG が上がっても、それに対して P<sub>50</sub> が上がりません、その理由はこれからの問題

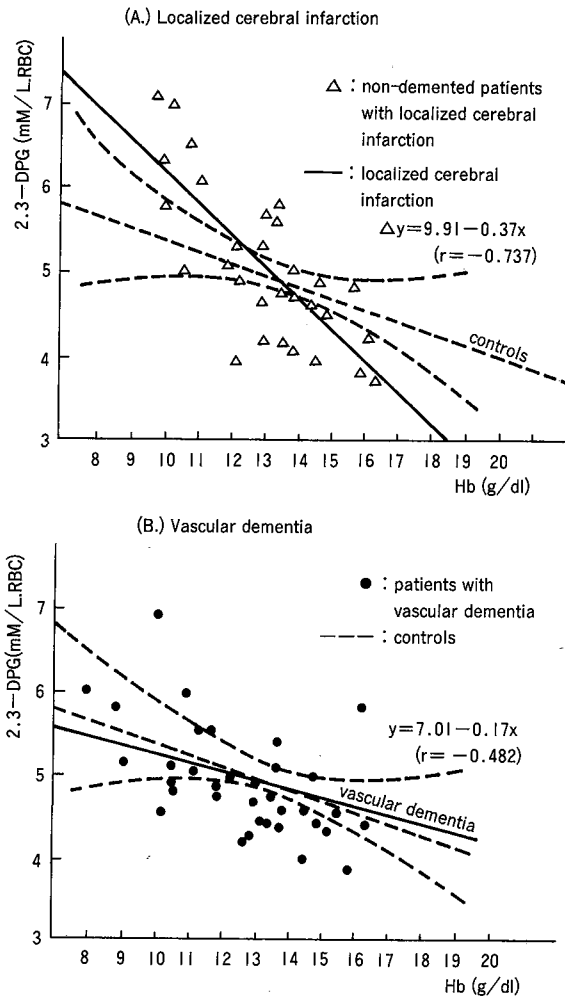


図6 痴呆を有しない脳梗塞慢性期例(限局性脳梗塞例)(A)および白質病変の強い多発小梗塞痴呆例(B)におけるヘモグロビン濃度と赤血球2,3-DPGの関係。点線は対照例の回帰直線と標準偏差曲線を示す。限局性脳梗塞例では、対照例よりも2,3-DPG濃度が高い例が少なくないのに対し、痴呆例では低い例が多い。

です。P<sub>50</sub>はDPG以外におそらくATPも関与してくるし、DPGが赤血球の中でどこかHbに働かない形で膜等に付いている可能性も考えられます。

最後に、いままであまり考えられていないことでこのような例があるのでご紹介します。これは数年前に「Review neurologique」に報告されたもので、約52歳のセクレタリーで、頭のいい女性だったのですが、その人が急速に痴呆になったわけです。CTをとると、多発性に low density

areaがあります。

剖検すると、lacuneとは若干違いますが、血管があって回りに隙間が空いているという点では、似ています。

面白いのは、この例に対する著者の考えです。血管の回りにはVirchow-Robin腔があるわけですが、そこと髄液腔との交通が障害されたために血管周囲に水がたまって、できたと考えています。私自身このような例は経験したことがありませんし、多くの例ではこういうことは問題にならないと思いますが、まだわれわれの気づかないような症例で、われわれが普通に白質の病変だろうと片づけている疾患の患者さんの中で、このような病態が関与している例はあり得るのではないかと思います。

### 結語

脳血管性痴呆の病態は、病変の部位によって異なりますが、病変部位が同じであってもその病因が同じとはいえません。白質の病変だけに限っても決して均一ではありません。神経組織の選択的な障害はいろいろな病気でみられますが、かならずしも疾患特異性はみられません。たとえば脊髄の後索が障害される病気はたくさんありますので、それだけでは疾患としての特徴とはいえません。同じように、血管障害の似たようなものの中でも病変がどういふ機序で起こるかをまず個々の例でくわしく見ていくことが、重要ではないかと思えます。

私が血管性痴呆の勉強を始めたのは10年ぐらい前ですが、それは神経内科には老年痴呆よりも血管性痴呆の方が多というだけではなく、おそらく老年痴呆よりもアプローチしやすいのではないかと考えたからです。しかし先ほどの深津先生のお話にもあったように、老年痴呆はかなり均一な疾患ですが、それに比べると脳血管性痴呆は多様であり、いろいろな亜型あるいは疾患単位を確立していくことが重要ではないかと思っております。



# 第1回東北老年期痴呆研究会

The 1st Annual Meeting of The Tohoku  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 沓澤 尚之  
Presidents Takashi KUTSUZAWA, M.D.

小暮 久也  
Kyuya KOGURE, M.D.

世話人 小野寺庚午  
Organizers Kogo ONODERA, M.D.

菱川 泰夫  
Yasuo HISHIKAWA, M.D.

伊藤 政志  
Masashi ITO, M.D.

金谷 春之  
Haruyuki KANAYA, M.D.

東儀 英夫  
Hideo TOHGI, M.D.

佐々木英忠  
Hidetada SASAKI, M.D.

笹生 俊一  
Shun-ichi SASO, M.D.

高階 憲司  
Kenji TAKASHINA, M.D.

十束 支朗  
Shiro TOTSUKA, M.D.

熊代 永  
Hisashi KUMASHIRO, M.D.

(敬称略 県別五十音順)

事務局 東北大学医学部神経内科  
Secretariat Department of Neurology  
Tohoku University School of Medicine, Sendai

---

---

# 老年期痴呆—臨床医の立場から—

国立療養所宮城病院／院長

笹生 俊一

---

---

## はじめに

ここでいう老年期痴呆は、日頃私どもが臨床の中で経験するいわゆる脳血管性痴呆、それも一般病院の中で経験することで、例えば極端な彷徨・徘徊といったような異常行動を示す、精神科領域の治療を必要とする症例ではない。

私どもの国立療養所宮城病院は、昭和50年に従来肺結核医療専門病院から、当時国民死亡率が第1位であった脳卒中对策で、国立療養所の脳卒中センターという機能付けをいただき、以来、脳卒中医療に専門的に取り組んでいる。520床中200床の脳卒中病床を有している。

図1は私ども宮城病院の脳卒中医療の機能図である。初期にはリハビリテーション医療専門であったが、地域の医療需要もあり、現在は入院患者の約半数が救急車で運び込まれる急性期の患者である。脳神経内科、脳神経外科、理学診療科の3科で患者の受入れが行われ、総合外来で急性期の患者で手術を必要とするものは、緊急手術を私どもの院内で行っている。内科的なものは、急性期の救命救急管理が行われ、症状安定後、リハビリテーションに移行する。運動障害のなかには、不随意運動、筋過緊張など、知覚障害のなかでは視床痛のような特殊な病態があるが、その中で必要なものは定位脳手術により解決をはかっている。急性期からリハビリテーションまでの脳卒中の一貫治療—これが私は脳卒中医療で一番理想的な形ではないかと思っているが—そのような一貫治療体制のもとで現在やっている。

## 1. 脳卒中後遺症と精神機能障害

脳卒中あるいは頭部外傷も含めて、脳の持つ宿命というか、どんな立派な治療をしても後遺症というものは避けられない。後遺症としては運動障害、知覚障害、高次機能障害、精神障害等があるが、問題となるのは精神障害である(表1)。知能の低下、情動障害、意欲あるいは自発性の低下、性格変化など、この中で脳卒中のリハビリテーション医療に関わる重要な問題としては、やはり知能の低下、これが高度な場合が痴呆であるが、それと意欲あるいは自発性の低下であり、このような阻害因子があると、せっかく良い機能を後遺しながらリハビリテーションのルールに乗れないまま終わってしまう。極端な場合、それだけで寝たきりになってしまうということになり、このような問題の解決が脳卒中医療の中でも非常に大きな意義を持つのである。

## 2. リハビリテーションとは?

リハビリテーションとは一体何か。リハビリテーションのルーツを辿ると、15、6世紀の昔にさかのぼるが、もっぱら宗教的な意味を持っていた。つまり、ある宗教集団の中にはみ出し者がいて、その集団から追放される。追放された本人が前非を悔い改めた結果、宗教集団にそれが認められ、もとの集団に復帰をすることが、リハビリテーションということであった。

リハビリテーションは、その人にとっては名誉の回復であり、名誉が回復するということは、制限されていた権利、大きくいうと人間の生きる権

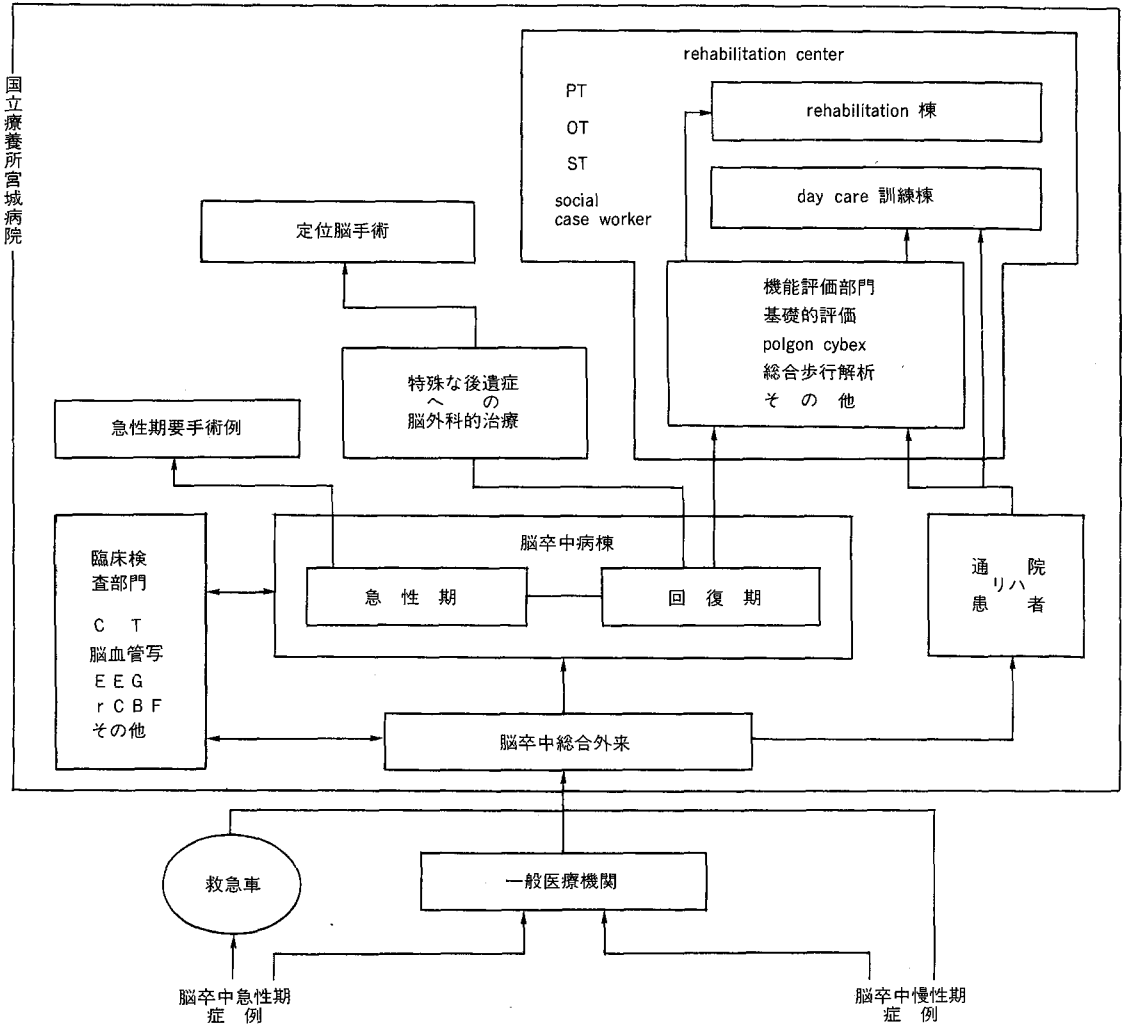


図1 国立療養所宮城病院機能図

利の回復である。つまり人間的な復権ということで、リハビリテーションという意味が理解されなければいけない。

リハビリテーション医療を行う上で一番大事なことは、生きる権利の回復を目的とすることで、単に機能の回復ということだけではその目的の半分も達しないのである。回復した機能を、どうやって社会の中で生かしていくかということである。このような考え方によれば、当然痴呆という問題が大きなりハ阻害因子として捉えられる。

これまで 13年の脳卒中医療との取り組みの中で、急性期、慢性期、出血、梗塞を全部併せて、3,026例を経験した。

表1 中枢神経障害後遺症

1. 運動障害		
運動麻痺		筋緊張亢進
不随意運動		二次的障害
2. 知覚障害		
知覚麻痺		知覚過敏
知覚異常		中枢性疼痛
3. 高次機能障害		
失語	失行	失認
4. 精神障害		
知能低下		情動障害
意欲・自発性低下		
性格変化		
5. その他		

我々がリハビリテーション医療を行った患者の年齢的な分布について最近の傾向を、5年前と比

較すると、60歳代以下と60歳代以上とでは、5年前までは60歳以下が54%と半数以上を占めていたものが、1975年から86年まで11年間を通してみると比率が逆転して、高齢の患者が増えている。さらに70歳以上と70歳以下で比べてみると、やはり5年前までは70歳以上の患者は18%であったが、最近まででは24%と、非常に患者の老齡化が認められる。こういう意味でも、老人の精神的な障害、痴呆の問題が大事になってくるものと考えている。

### 3. 脳卒中後リハ障害因子としての精神機能低下

脳卒中の後遺症のリハビリテーションを行う上で、いくつか障害因子がある(表2)。それをいくつかあげてみると、重篤な脳あるいは血管の損傷、年齢の問題、それに伴う重症の運動麻痺、協調障害、高次機能障害、このような発症に伴う、我々ではどうしようもない運命的な因子もあるわけだが、その中にはかなり医療に携わる者の注意で避け得るものも少なくない。代表的なものは不良肢位、固縮等への発症直後の配慮、あるいは合併症がつきものであるが、その中で精神活動障害ということで意欲・自発性の低下、痴呆は前述したように非常に大きな障害因子となる。

痴呆とは一体どういうものか。定義はいくつかあるが、後天的に獲得された知的機能が次第に失われていく現象であると理解されている。それは

表2 脳卒中後遺症リハ障害因子

- |                          |           |
|--------------------------|-----------|
| 1. 重篤な脳、血管損傷             |           |
| 2. 年齢：60歳以上              |           |
| 3. 不良肢位：尖足、内反、外転位固縮      |           |
| 4. 重症運動マヒ                |           |
| 5. 重症協調性障害               |           |
| 6. 高次機能障害：失語、失行、失認       |           |
| 7. 難治性後遺症：不随意運動、筋過緊張、視床痛 |           |
| 8. 重症合併症                 | a 心合併症    |
|                          | b 脳卒中再発   |
|                          | c 高血圧症    |
|                          | d てんかん発作  |
|                          | e 正常圧水頭症  |
|                          | f 骨折      |
| 9. 精神活動障害                | a 意識障害    |
|                          | b 意欲自発性低下 |
|                          | c 痴呆      |

概して非可逆性でかつ進行性である。しかしながら、この可逆性ということについては、今日、薬物療法の進歩により、かなりのレベルまで回復し得るということに変わってきている。

もの忘れを例にとると健康な老人の物忘れと痴呆老人の物忘れを、痴呆という問題で比較すれば、健康な場合は体験の一部を忘れるのに対し、痴呆では体験のすべてを忘れることが特徴的である。健常老人では進行しないが、痴呆の場合は進行する。また痴呆では失見当が出てくる。忘れるということ健常な老人の場合は自覚をしているが、痴呆の場合は自覚をしない。健常な場合は生活に支障はないが、幻覚・妄想・徘徊といった異常行動も加わってくると、生活に非常に支障を来たすようになってくる。

痴呆患者を扱う上で痴呆がどの程度かということを知ることがまず大事であるが、日常使用されるものに長谷川式簡易知能評価スケールがある(表3)。これは全部で11の設問があって、それぞれ配点によって、総得点32.5のうち10点以下は全痴呆、21.5~10.5は準痴呆症状態、22~30.5は準正常、それ以上は正常と判定をする。この方法は非常に簡単な方法で、別に専門家によらなくても、看護婦でも家族でもでき、かつ数量的な評価ができるということで非常に便利な方法である。ただし重症の失語症がある場合はこちらの質問が理解できない、あるいは理解できても答えが出てこないという問題がある。

最近、我々の病院に入院した452例について見ると、いわゆる完全な痴呆は21例4.6%。これは世界各国の報告とほぼ同じような傾向と思われる。

### 4. リハビリテーション病院における

#### 痴呆患者の実態

そこで、リハビリテーションを扱っている病院における痴呆患者の実態を東北地区の国立療養所リハビリテーション研究会を通じて調査を試みた。計56例で、この割合は大体先ほどの割合、全調査対象の約5%以内であった。患者背景を見ると年齢では、どういうわけか80歳を過ぎると女性が非

表3 長谷川式簡易知能評価スケール

	質 問 内 容	配 点
1	今日は何日か?	0, 3
2	ここはどこですか?	0, 2.5
3	年齢は?	0, 2
4	最近起った出来事 <small>(ケースによって特別なこと, 周囲の人々から予めきいておく)</small> から, 何年(何ヵ月)位たちましたか? あるいはいつ頃でしたか?	0, 2.5
5	生まれたのはどこか(出生地)	0, 2
6	大東亜戦争が終った(または関東大震災があった)のはいつか?	0, 3.5
7	1年は何日か(または1時間は何分か)	0, 2.5
8	日本の総理大臣は?	0, 3
9	100から7を順に引いて下さい (100-7=93, 93-7=86)	0, 2, 4
10	数字の逆唱(例えば, 6-8-2 8-5-2-9 逆にいって下さい)	0, 2, 4
11	5つの物品テスト <small>(例: たばこ, マッチ, 鍵, 時計, ペン, 一つ宛言わせて, それらを隠し何があったかを問う)</small>	0, 0.5, 1.5, 2.5, 3.5
(満点: 32.5点) 合 計		点

4段階による評価方法  
 31点以上=正常  
 30.5~22点=境界  
 21.5~10.5点=準痴呆  
 10点以下=痴呆 } ぼけ状態

常に多く出現している。当然、健常の老人も含めてということではなく、脳卒中の後遺症の患者ということで、比較的若い年代、60歳代からかなり高率に出現してくる。診断名では、脳梗塞、脳出血、あるいは脳梗塞か出血か何れか不明の例である。

合併症であるが、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病などの合併が多く見られた。

患者の嗜好を調査すると、酒については意外と飲まない例が多い。飲む量については、有意な差はない。タバコについても同様で、量については、少しというのが、若干出現率が少ないが、多いと普通の間では有意差はない。

趣味については、趣味を持っているものは少なく、やはり趣味のない方に高率に出現しており、この辺が痴呆の解決の1つのキーポイントになるかと思われるが、趣味の内容としては、演芸鑑賞、歌、旅行、読書、庭いじりなど、ごく通常の趣味の範囲である。

患者対家族の関係では、コミュニケーションが全くないというのは意外に少なく、比較的良好なコミュニケーションがとれている例が多い。ここで問題になるのは、邪魔者扱い、全く放置しているような例で、過半数を超える。

発病前の職業では、痴呆症状が発現する前に何もやっていない例がやはり多いが、有職者の中には、校長先生といった管理職も含まれていた。

薬物療法については、ほぼ全例に行われている。入院した患者で、看護婦による患者の指導、あるいはPTその他によるリハビリテーションはおよそ半数に行われている。

精神症状の評価では、軽度も含め、症状のあるものがないものを超えている。感情失禁は比較的少ないが、見当識の障害、最近の記憶障害、あるいは計算力の低下が多数に認められた(図2)。

自発性意欲の低下、注意力の低下、日常生活の遂行能力つまりADL障害、知的労働能力、物忘れ、思考力などが、かなり高度に障害されている。病識の障害が約40%に認められた。尿失禁も多数例に出現している。精神症状全般について見ると、高度障害例が多く出現している(図3)。

日常生活動作の評価では、寝起き、立ち座り、歩行の障害が増えてくる。特に歩行障害は後述するが、転倒の問題と絡めて非常に重要な問題である。階段の昇降になると、さらに歩行の能力が著明に障害されてくる。食事動作は基本的な動作であるから比較的軽い障害にとどまっていたが、衣服の着脱、あるいは洗面動作、トイレ動作、入浴動作は、いずれも多かれ少なかれ障害されているということがわかる(図4)。

日常生活動作全般で見ると、全く障害がないという例はなくて、中等度以上障害を合わせると過半数を超える(図5)。

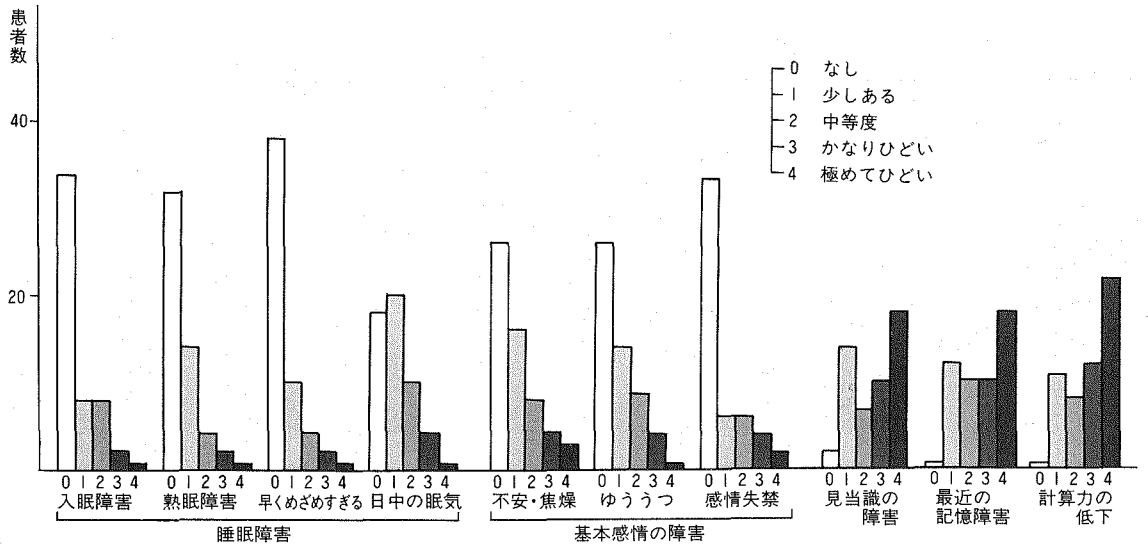


図2 精神症状評価(1)

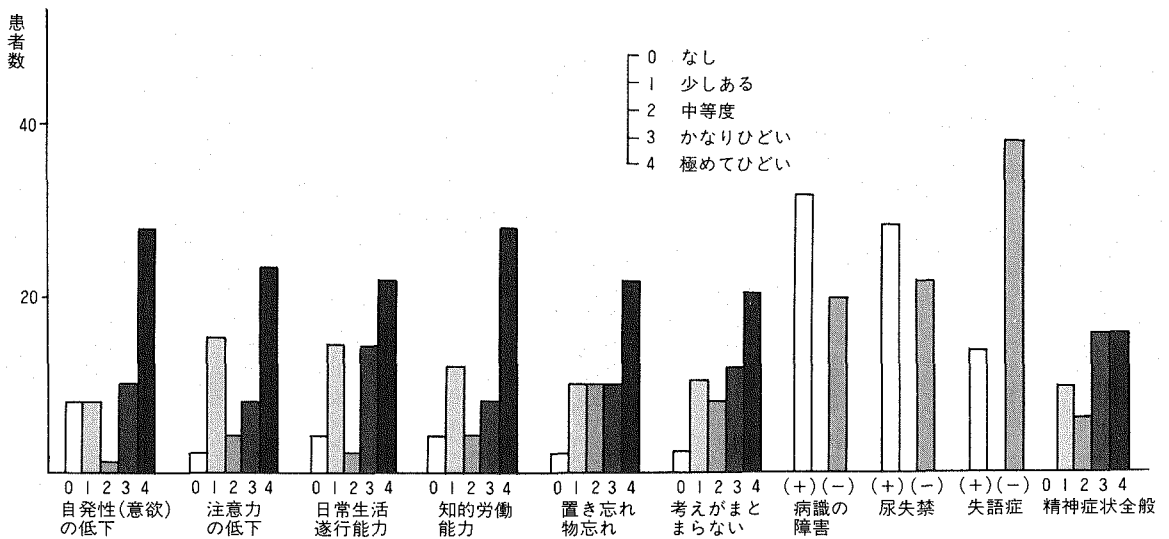


図3 精神症状評価(2)

運動機能レベルを、ブルストームの6段階評価で見ると、やはり痴呆があることでかなり運動機能レベルも障害されている。痴呆が原因で障害をされるのか、あるいはこれら精神機能低下があって痴呆状態になるかという問題はなお残される。

### 5. 痴呆の診断

痴呆の患者の脳の器質的病変としてどんなものがあるか、我々の施設で痴呆あるいは意欲の低下を持っている患者のCTスキャンについて検討し

た。脳室拡大と脳室の萎縮、脳溝の開大も皮質萎縮の1つの表現であるが、脳溝の開大、脳皮質の萎縮について検討すると、予想に反して精神機能低下と皮質の萎縮は関係がない。脳室拡大の程度と相関が認められた。高度になってくると増えてくるという傾向であった。X線CTだけではなかなか痴呆の診断は困難であろう。

萎縮も脳の重量も関係ないということになると、動脈硬化との関連はどうか。大友によれば、動脈硬化の高度群、(+)、(-)群で検討すると、やはり動

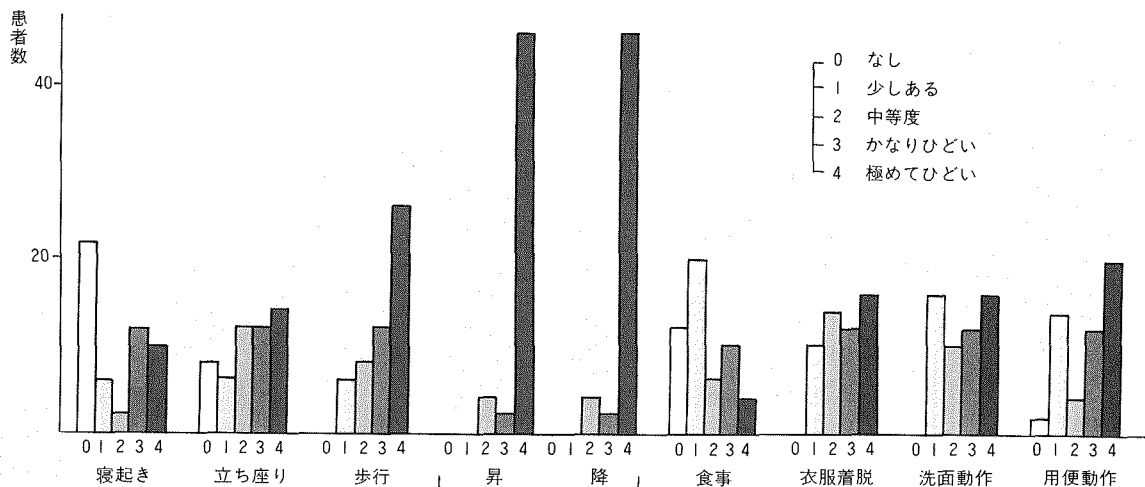


図4 日常生活動作評価(1)

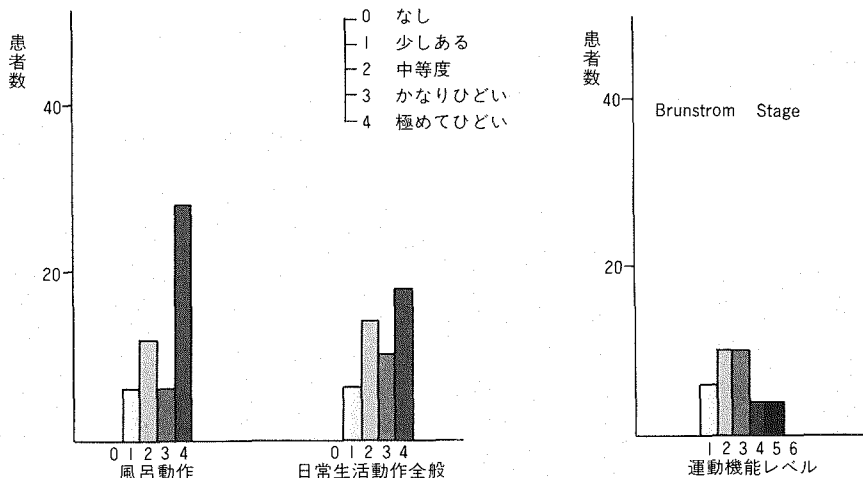


図5 日常生活動作評価(2)

脈硬化のあるグループに出現率が高い。

脳動脈硬化からさらに進んで、lacunar state とされる多発小梗塞が脳に出現した状態では、小梗塞の病巣数が1～4個・5～7個・8個以上と、小病巣の数が多くなるに従って痴呆の出現が増えてくる。一方、大きな梗塞巣が1つだけの場合は、痴呆の出現は小梗塞巣のない例と同じぐらいのレベルであるということ、問題は血管性痴呆の場合は小梗塞巣の数というものが非常に影響していることがわかる。

痴呆を示す患者を診る場合、その原因疾患がどういふものであるか、それを治療するにはどうし

たらいいかをまず検討しなければならない。そのような老年痴呆の原因になるものの鑑別診断としては、いわゆる脳動脈硬化症、うつ病、神経症、精神分裂症、譫妄状態、脳腫瘍、脳梗塞、失語症、初期痴呆：Alzheimer 病、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、Parkinson 氏病など、いくつかの疾患があげられ、これらの鑑別がまず必要である。

主な老年痴呆の症状としては、まず記憶力、記憶力の障害に始まって、見当識障害、計算力障害、思考力障害という順序で、感情障害、最後は行動異常などがあげられる。

諸家の報告をまとめると、老年期痴呆の出現頻

度は、日本においてはいわゆる Alzheimer 型の老年期痴呆という狭義の老年痴呆が20～30%、脳血管障害が原因と言われる脳動脈硬化性痴呆、あるいは多発梗塞性痴呆と言われるものが50～60%、両者の合併が20%で、日本の場合は70～80%が脳血管障害に関係がある。欧米ではこの比率が逆転している。

諸症状の発頻度は、大友によれば、知的機能の低下、いわゆる痴呆が約80%、自発性の低下、感情失禁、夜間譫妄、妄想などの症状があげられるが、痴呆、自発性低下、感情失禁が主流を占めている。

痴呆症状の起こり方としては、Alzheimer 型の場合は一直線上を次々に、物忘れ、暗算、年齢、時間、場所、名前、見当識障害と出現してくる。

一方、脳血管性痴呆は、小梗塞巣の出現が関係をするので、はっきりした脳卒中発作でなくても、小発作というか、患者の病歴を詳しく聞くと、何らかの脳卒中発作が起こるたびに階段状に悪くなっていくことが特徴である。

両者の鑑別は、脳血管性痴呆と老年痴呆とでは、当然こちらは脳血管障害では、局所神経症状が前面に出てくる。脳卒中歴もある。一方、老年痴呆の場合は、異常行動、失見当、あるいは無関心性、人格の崩壊などの症状が主であるが、かなりオーバーラップする部分もあるので、これだけで完全な鑑別ということはなかなか難しい場合が多い。

それを鑑別するのに ischemic score (虚血点数)がある(表4)。いくつかの症状でかつ急速に発症する。段階的悪化、動揺性の経過、夜間譫妄の有無、人格保持の有無、抑うつ、身体的訴え、感情失禁、高血圧の既往、脳卒中の既往、動脈硬化合併の証拠があるか、神経症状の有無ということで、症状を診ながら点数をつけると、血管性痴呆の場合は7点以上、Alzheimer のような変性疾患の場合は4点以下である。この中間の得点はどちらかということで、比較的簡単な数量的な診断ができるという便利さがある。

## 6. 治療と予防

老年痴呆の治療には、生活管理と薬物療法の2つのアプローチがある。最も大切なのは生活管理で、痴呆老人に接するには、やはり温かい心遣いでの接遇が大事ということである。特に血管性痴呆では人格が Alzheimer 病に比較して保たれている場合が多い。よく、老人は悪口を言われたときだけよくわかるなどと言われるが、まさにそのとおりで、痴呆ということをやかにしたりする態度をしてはならない。次は医療側から患者にいろいろな刺激を与えることである。テレビ、ラジオ、読めるのであれば新聞とか雑誌あるいは絵を見せ

表4-a 脳血管性痴呆と老年痴呆における症状出現頻度両群で有意差の認められた症状 (p<0.05~0.01)

	脳血管性痴呆(42例)	老年痴呆(8例)
局所神経症状	78.6%	12.5%
局所性神経徴候	69.0	25.0
構音障害	54.8	12.5
脳卒中歴	50.0	0
高血圧の既往	47.6	0
人格の保持	47.6	0
感情失禁	38.1	0
多動・徘徊	35.7	75.0
失見当	35.7	87.5
無関心	28.6	75.0
易刺激性	26.2	0

表4-b Ischemic score (虚血点数)

特徴	点数
急速に起こる	2
段階的悪化	1
動揺性の経過	2
夜間譫妄	1
人格保持	1
抑うつ	1
身体的訴え	1
感情失禁	1
高血圧の既往	1
脳卒中の既往	2
動脈硬化合併の証拠	1
局所神経症状	2
局所神経学的徴候	2

血管性痴呆の場合：7点以上  
変性疾患の痴呆：4点以下



るなどが一例である。寝かせ放しということが一番いけないわけで、できるだけ起こす。そして声かけをしてやるのが大事である。そういう意味で、レクリエーションを含みリハビリテーションを行うことがさらに効果的である。当然、基盤に血管障害があるから、一般状態の観察を行い、脳卒中の発症や合併症への注意を怠ってはならない。

薬物療法はあくまでもこれらの補助ということになるわけで、向精神薬と脳循環改善薬が用いられる。痴呆は非可逆性といわれて来たが、適切な薬物療法によりかなり改善し得るということを経験している。

脳代謝賦活薬の分類（平井 筆者改）を試みると、Aグループは脳代謝賦活を兼ねる脳循環改善薬で、降圧作用と降圧作用のないものに分けられる（図6）。first choice として、高血圧のあるものは降圧作用のあるもの、血圧が正常ないし低い

ものには降圧作用のないものを用いる。Bはいわゆる狭い意味での脳代謝賦活薬ということで、脳循環改善を兼ねない賦活薬である。これが最近、非常にいろいろな種類が登場しており選択に迷うところであるが、薬剤によっていろいろ特徴がある。我々の経験では、効果を早く期待できるのは塩酸アマタジンである。大体3日～1週間で効果の発現をみる。一方、他の薬物は、少なくとも8週間ぐらい投与しないと完全な効果は期待できないので、こういうものを適当に組み合わせる必要がある。塩酸アマタジンは確かに速効性ではあるが、一方で効き過ぎという副作用として精神症状が出やすく、投与に当っては充分な観察と注意が必要である。Cグループは脳代謝賦活を兼ねない循環改善薬で、これも降圧作用があるものとないものがある。

その他としては、最近発売されたチアブリドは

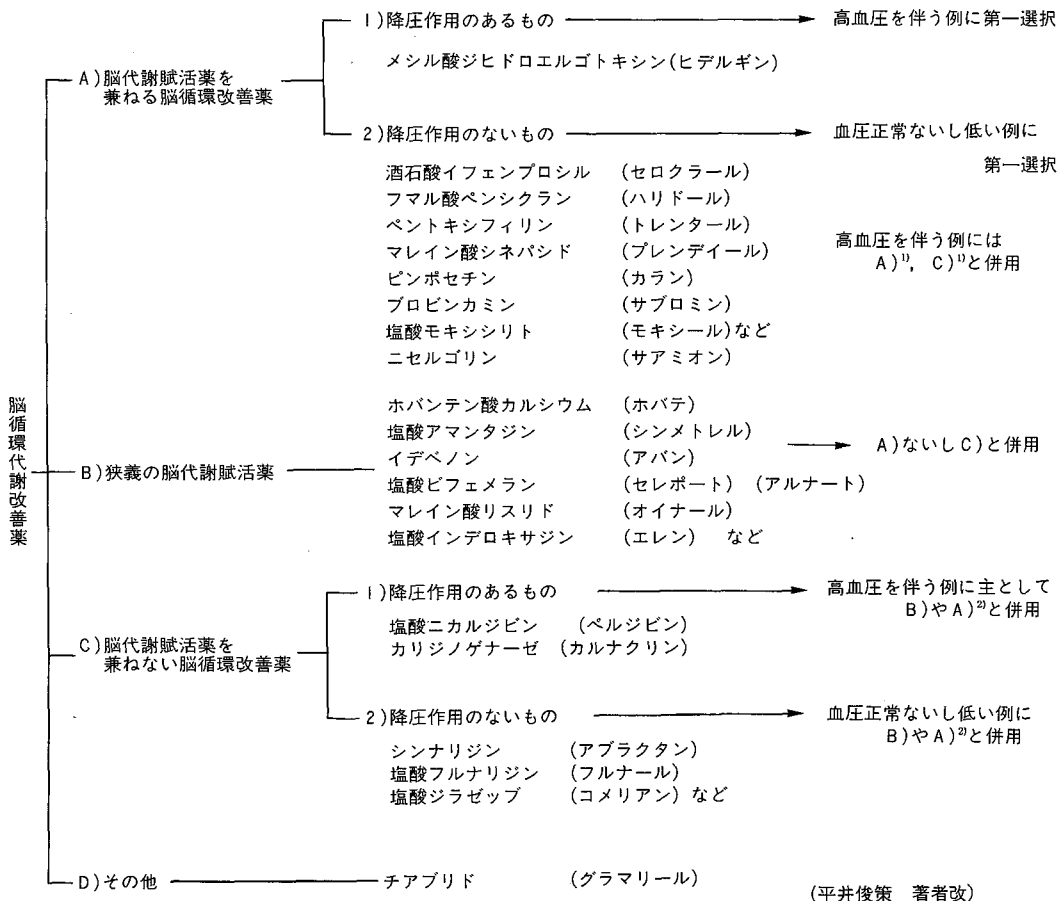
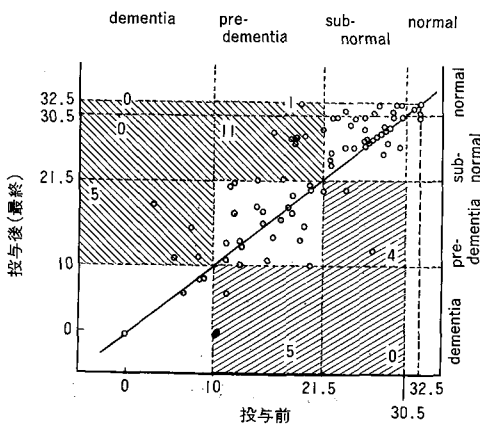
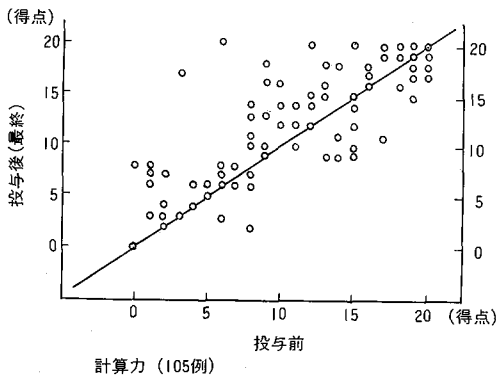


図6 脳血管障害慢性期における MA低下の治療という立場からみた脳循環代謝改善薬の選択と組み合わせ

異常行動に選択的に効くというもので、我々の経験では、現在市販されているものの中ではこれが異常行動に、ほとんど特徴的に効果を示すようである。したがって痴呆の薬物療法に際してはいろいろな薬剤の特徴を十分理解して、それを適当に組み合わせて使うということが必要ではないかと思われる。

図はその効果の一例であるが、長谷川式スコアの得点の推移である（図7）。斜線から上の部分が改善ということになるが、問題は同一領域内での改善ということもそれなりに意味はあるが、やはり痴呆の域から次の準痴呆状態に、あるいは準痴呆状態から準正常に改善するということが、効果上有意義である。長谷川式の得点が5点だったものが、8週ぐらいの投与により20点近くまで改善している例など、かなりの効果が期待される。

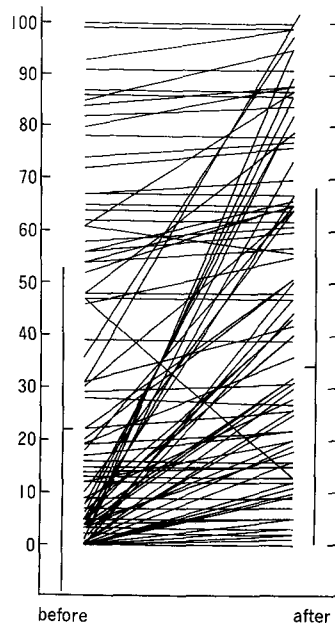


改善率 37.0%  
改善例 17例/dementia+pre-dementia 46例

図7 長谷川式簡易知能診査スケールの推移(103例)

計算力の改善を105例について検討した。簡単な加減乗除をさせて満点が20点である。これも斜線部分から上が改善を示すが、例えばこれも3点程度しかできなかったものが16点、6点から20点満点に改善するなど、薬剤の効果を見逃せない。

このような改善が実際にリハビリテーションにどれぐらい有効であるかを投与前後のADL (activities of dairy living: 日常生活動作)の推移により検討した(図8)。投与前後で比較した。いずれも8週間程度の投与を行った。自然改善もあるのではないかとこの疑問があると思われるが、症例はいずれも、これまでリハビリテーションを2~3か月行って、痴呆、自発性の低下あるいは喪失が阻害因子になり、全くりハビリテーションのプログラムが進まない、ADLの得点も改善されなかった例を選んで薬物療法を行ったものである。40%以下が全介助、40~70%が部分介助、これ以上が自立であるが、ほとんど全介助の患者が完全な自立まで達成している症例が少なからず経験されている。際立って悪化を示した1例は、経過の途中で脳腫瘍が発見された、唯一の例外とい



n = 137  
投与前平均値 = 22.0  
投与後平均値 = 34.0

図8 ADLの推移

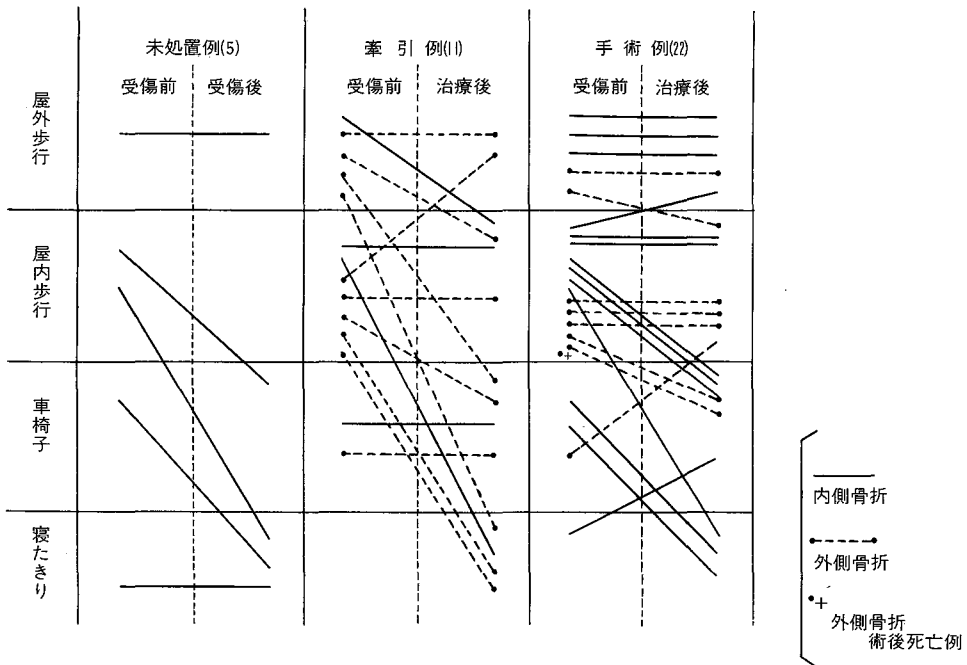


図9 受傷前後における移動能力の変化

うことである。薬物療法が痴呆の改善にかなり有効であるという一つの証拠になるのではないかとと思われる。

何の病気でもそうであるが、治療よりもやはり予防が一番大切で、痴呆の予防としては、脳血管性痴呆に限られるが、小梗塞が起こるたびに悪化するということから、脳血管障害にかからないようにする。あるいは進行しないようにすることで、血圧の管理、減塩食等の生活指導、あるいは血清コレステロールの問題といった日常の脳卒中に対する注意がまず必要となる。

第二には、寝たきり状態にならないようにするということである。寝たきり状態になると、痴呆でない患者も短時日に痴呆状態に移行してしまうということ、退院にあたっては十分な家族指導を行わなければならない。寝たきりになると痴呆になる。痴呆になると寝たきりになるとという悪循環があるわけで、痴呆の予防としては非常に大事な因子である。

第三に、当然であるができるだけ頭によい刺激を与えるということ、頭を使う習慣、何らかの

趣味を持たせるとか、あるいは体を動かすこと、何でも良いわけで、とにかくじっとしていないで家事や散歩などにかく体を動かすことである。

最後に、寝たきりが痴呆に結びつくという問題に関連して、国立療養所のリハビリテーション研究会の共同研究であるが、老人の転倒による大腿骨骨折について未処置の例、牽引あるいは手術した例で、受傷前後の移動能力を調べてみた(図9)。屋外歩行、屋内歩行、車椅子、寝たきりと4つに分類して見ると、どれも歩行能力を著しく低下させている。転倒による大腿骨骨折は、高齢になればなるほど移動能力に悪い影響を与えているわけで、車椅子というのは寝たきりの予備群と考えれば、痴呆の予防に関しては要注意ということにある。最初に述べたように、痴呆老人のADLで、歩行能力が非常に障害されることが明らかで、特に階段昇降に障害が著しいことから、痴呆を伴う患者の転倒の問題は、やはり医療にあたる者として十分に注意をしなければいけないことと思っている。

# 老年期痴呆の疫学

東京都老人総合研究所／副所長

柄澤 昭秀

## 1. 痴呆の概念

最初に痴呆の概念、この言葉の意味を整理しておきたいと思います。痴呆という言葉は、昔は医学の中のごく一部、主として精神科で使われていた用語だったと思うのですが、最近はこの言葉が非常に普遍的になりました。それに伴い、痴呆の概念にも多少変化が起こっております。

表1は従来の痴呆概念です。古典的と書きましたが、古典的という言葉は適切ではないかもわかりません。従来の精神科の教科書にはこのように書いてあったということです。知能というものは、生まれてから20歳ぐらいまではずっと発達していき、そこで一応一人前になるのですが、その一旦は一人前に発達した知能が、何らかの病的な変化のために下がってしまったという状態が「痴呆」です。ただ従来の定義によると、単に状態像を規定するだけではなくて、その原因が脳の器質性障害によるということと、そのプログノーゼといいますが経過といいますか、それが非可逆であるという条件が付いていました。かなり限定された狭い意味であったわけです。

しかし、今のように痴呆が臨床上の問題として広く取り上げられてくるとこの概念には、いろいろ不都合な点があります。例えば、成人に起こった病的な知能低下という条件には合致しても、こ

の2と3の条件に合わない場合がしばしばみられます。先ほどのお話にもありましたが、脳血管障害などの後遺症として知能障害が起こった場合には、ある程度よくなる場合もある。必ずしも非可逆とはいえない。また、甲状腺機能低下症によって慢性の知能低下状態が起こるという場合には、脳の器質性障害とはいえません。これらはさきの痴呆の定義には合致しないことになります。状態像としてわざわざ痴呆と区別しなくてよいようなものが、痴呆と呼べないのはどうも不都合です。また、非可逆的という条件を、厳密にとればその人が亡くなるまで一生経過を見て、回復しなかったことを確かめないと痴呆といえないということになります。そうすると臨床的な概念としてはあまり意味のないものになってしまいます。

そのようなことから、最近では痴呆の概念がやや拡大される傾向にあります。例えば、アメリカ精神医学会で作られた精神障害の診断基準DSM-III——診断と統計のための精神障害分類第3版——では痴呆概念は次のように規定されています(表2)。

DSM-IIIでは、従来の痴呆の定義から、非可逆的という条件が外され、脳の器質性疾患以外のもの(代謝性痴呆)も含められています。これで大部痴呆の概念は広くなりました。なお、DSM-IIIでは、

表1 痴呆の古典的概念

- 1 成人に起こった病的な知能低下状態
- 2 脳の器質的障害による
- 3 非可逆的

表2 DSM-IIIにおける痴呆の定義

- 1 可逆的なものも含める
- 2 脳器質性疾患以外のものも含める(代謝性痴呆)
- 3 知能低下の程度に基準を定めている

表3 長谷川式簡易知能評価スケール

氏名	施行日	年	月	日	合計得点	/32.5
生年月日	M.T.S.	年	月	日	年齢	歳 男・女
備考						
質問内容	配点					
1. 今日は何月何日ですか？(または)何曜日ですか？	0, 3					
2. ここはどこですか？	0, 2.5					
3. 年齢は？	0, 2					
4. 最近起こった出来事(ケースによって, 特別なこと, 周囲の人たちから予め聞いておく)からどの位(何ヵ月)たちましたか?あるいはいつ頃でしたか?	0, 2.5					
5. 生まれたのはどこですか(出生地)	0, 2					
6. 太平洋戦争が終わったのはいつですか?	0, 3.5					
7. 1年は何日ですか?(または1時間は何分ですか?)	0, 2.5					
8. 日本の総理大臣は?	0, 3					
9. 100から7を順に引いて下さい。(100-7=93, 93-7=86)	0, 2, 4					
10. 数字の逆唱(例:6-8-2, 8-5-2-9を逆にして下さい。)	0, 2, 4					
11. 5つの物品テスト(例:たばこ, マッチ, 鍵, 時計, ペン:老人に物品の名前を一つずつ言いながら並べて見せ, それらを隠して何があったかを尋ねる。)	0, 0.5, 1.5, 2.5, 3.5					
合計得点 ( )						

どの程度の知能障害があったら痴呆とみなすか、その基準が示されています。即ち、日常生活、あるいは社会生活の上に明らかな支障をきたす程度の知能障害と規定されています。このDSM-IIIの定義は实际的で比較的わかりやすいので、いま日本ではこの痴呆の定義が普及されつつあります。しかし、人によってはこういう痴呆概念の拡大に反対する方もいますので、現在これが唯一の誰もが納得している痴呆概念というわけではありません。したがって、今のところは過渡期であり、人によっては従来の狭い意味の痴呆概念を用いることもあり、また人によっては広い概念を用いることもあるというのが実情です。このためときに概念上の混乱が起こることがあります。今日の話の中では広い意味での痴呆ということで、これから話を進めさせていただきたいと思います。

## 2. 痴呆の評価

これから痴呆の疫学的なデータを示したいと思いますが、その際まず問題になるのが、痴呆の判定基準です。さきに述べたDSM-IIIには、1つの基

準が示されていますが、やや抽象的です。

痴呆の評価をする場合、大きく分けると2つの方法があります。1つは簡単なテストを用いる方法、1つは日常生活に現われた行動の変化によって判断する方法です。テスト法としては、簡易知能テストがよく用いられます。痴呆をスクリーニングするために開発された簡易テストは日本にも外国にもいろいろありますが、先ほどの笹生先生のお話に出てきた、長谷川教授の作られた簡易知能評価スケール(表3)がわが国では非常に普及されています。この長谷川式スケールの場合、満点は32.5点で、これが25点以下だと異常の可能性があり、10点以下であれば、高度異常と見なされるというのが、大まかな目安です。

この種のテストは痴呆の判定評価のために有用な方法ですが、もちろん限界はあります。こういうテスト方法に共通する弱点として、本人があまりやる気がないとその人の能力が正しく反映されないとか、問題がやさし過ぎるといって被検者を怒らせるようなことがある。また質問の仕方の上手下手で何点かはすぐ違ってしまうということが

表4 老人の知能障害の臨床的評価基準

程 度	日常生活能力	日常会話, 意志疎通	具体的例示
軽度 (+1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の家庭内での行動はほぼ自立。</li> <li>・日常生活上, 助言や介助は必要ないか, あっても軽度。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ほぼ普通。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・社会的なできごとへの興味や感心が乏しい。</li> <li>・話題が乏しく, 限られている。</li> <li>・同じことを繰り返し話す, 訊ねる。</li> <li>・今までできた作業(事務, 家事, 買物など)にミスまたは能力低下が目立つ。</li> </ul>
中程度 (+2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・知能低下のため, 日常生活が一人では一寸おぼつかない。</li> <li>・助言や介助が必要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・簡単な日常会話はどうやら可能。</li> <li>・意志疎通は可能だが不十分, 時間がかかる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・馴れない状況で場所を間違えたり道に迷う。</li> <li>・同じものを何回も買い込む。</li> <li>・金銭管理や適正な服薬に他人の援助が必要。</li> </ul>
高度 (+3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日常生活が一人ではとてもむり。</li> <li>・日常生活の多くに助言や介助が必要。あるいは失敗行為が多く目が離せない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・簡単な日常会話すらおぼつかない。</li> <li>・意志疎通が乏しく困難。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・馴れた状況でも場所を間違え道に迷う。</li> <li>・さっき食事したこと, さっき言ったことすら忘れる。</li> </ul>
最高度 (+4)	同 上	同 上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自分の名前や出生地すら忘れる。</li> <li>・身近な家族と他人の区別もつかない。</li> </ul>

あります。したがって、こういうものを使用する場合はある程度テストに対する習熟が必要です。そうでないと結果が安定しません。それからもう1つ注意しなければならないのは、痴呆というのは元来の知能レベルからの低下ですから、元々のレベルが非常に高い人ですと、痴呆がある程度進行してもまだこういうテストは簡単にできるという場合があります。前の知能レベルとの比較ということを考えに入れて結果を見ていくことが必要です。

さてもう1つの評価法は行動上の変化から判断する方法です(表4)。以前になかった知能障害が現れてくれば、それは何らかの形でその人の日常生活に影響を及ぼす、その変化を見て知能障害の有無や程度を判断することが可能だということです。その際基準となるのは、家庭での通常の日常生活遂行能力です。知能の低下のために——というのは、記憶力が非常に悪くなっているとか、理解力が悪くなっているとか、判断力が悪くなっているために——家庭生活がちょっと一人ではおぼつかないなど、周りで見ていると危惧されるようで

あれば明らかな異常、中等度の異常と見なされます。たとえば、一人で留守番などお願いするのは躊躇される、ちょっと心配だというような場合です。火の不始末があるとか、留守中にどなたかが訪ねて来て重大な伝言があっても、それが正しく伝わらないというようなことです。そのような理由で、一人暮らしはちょっと心配ということであれば、これは明らかに病的な変化と考えられます。さらに、誰かがついてないと、とても日常生活の遂行は無理だという場合は高度異常と見なされません。

通常の日常生活は何とか一人でやっているが、その人の普段の言動を見ているとどうも精神活動の内容が少し物足りない、会話の内容がごく限られていて思考内容が乏しいとか、その人の外部に向ける関心が非常に乏しい、自分のごく身近なことだけで社会で何が起きているかというようなことに対してほとんど興味を示さない、こういったことで、ちょっと精神活動が乏しいなど感じ取れることがあります。そういう場合は、たとえ日常生活は何とか自立していたとしても、軽い異

常とみなすべきであろうというのが私どもの考えです。ただし、この軽度異常というのはすべてが病的な変化とは限りません。長い間、依存的な環境の中で何もしない生活が続いていると、その程度の衰えが現われることがあります。

このような日常生活遂行能力に着目して知能障害を評価することが可能ですが、この場合に大切なことは、その人の日常生活の状態をいかにして正しく把握するかということです。判定する人(医師)自身がその人の日常生活を平生観察していない場合の方が多いので、その場合には身近な人から情報を得てそれに基づいて医師が判断することになります。その情報を正しく収集するところ、技術的な問題があります。面接技術にある程度習熟が必要です。

### 3. 地域調査の方法

さて、老人人口の中にどのくらい痴呆が存在するかを知ろうとするときには、どうしても地域住民を対象とした疫学的調査が必要です。痴呆の大多数はのために医療機関を訪れることのない人たちなので、医療機関を調査しただけでは痴呆の実態を知ることができないからです。そこで次に地域調査を行う場合に考えなければならないことやその問題点について述べたいと思います(表5)。判定基準の統一ということが第一の問題ですが、それはすでにお話ししました。あと、ということが地域調査の時に問題になるかということ、その調査地域の代表性(その地域の特性)、悉皆調査かサンプリング調査か、サンプルの大きさはどのくらいか、サンプリングの方法をどうするか、調査員は誰か、脱落例をどう扱うか等々のことがあります。東京都で行われた在宅調査を例にとつ

てお話ししますと、調査地域としては東京都全域が設定されました。とても悉皆調査はできませんのでサンプリング調査ですが、65歳以上の人たちを対象として無作為抽出が行われました。

抽出された老人の第一次サンプルの大きさは5,000人です。その当時東京都の老人の人口は67万でしたから、67万に対して5,000というのはパーセントとしてはきわめて小さいわけです。その程度の数でいいかということが当初問題になったわけですが、統計の専門家の話によると、こういう場合のサンプルの大きさは、母集団の何パーセントということよりも、実数としてのサンプルの大きさが重要だということでした。どれくらいの大きさであればよいのかははっきり示すことはむずかしいようですが、5,000という数は小さ過ぎはしないだろうと説明されました。

さて、5,000人を対象にして、調べるといっても、この5,000人のすべてを専門家が直接調べることは実際問題としてはほとんど不可能です。そのうちからある程度痴呆の疑いが持たれる人を絞って、それに対して専門家が行って調査するという方法が現実的です。そのためには、基礎の5,000人に対する第一次調査の調査項目の中に痴呆の疑いがもたれる人をそれから選抜できるような質問項目を幾つも加えておいて、それに基づいてスクリーニングをします。前回の東京都調査の経験では、5,000人の基礎調査の中からスクリーニングで引っかかってきた人が約500人でした。それに対して精神科医が訪問して調査し、その結果、痴呆と判定された人が198人ということになりました。

第一次基礎調査の際にも10%程度脱落がありました。基礎調査が有効に実施された4,500人からスクリーニングされて第二次(専門調査)の対象となった約500人についてもやはり若干の脱落が起こります。脱落の理由はいろいろありますが、脱落ケースを無視して有病率を出すか。その中にも当然ある程度痴呆がいたはずだということを頭に入れて、補正して数値を出すかによって結果は少し変わってきます。その数字の変わり方は、脱落例が多ければ多いほど大きな違いになりますの

表5 地域調査における問題

- |                   |
|-------------------|
| 1. 地域の特性          |
| 2. 悉皆調査かサンプリング調査か |
| 3. サンプルの大きさ       |
| 4. サンプリングの方法      |
| 5. スクリーニングの方法     |
| 6. 調査員は誰か         |
| 7. 脱落例の取り扱い       |

表6 在宅老人(65歳以上)における痴呆の有病率

	調査地域	報告者(調査年)	サンプル数	有病率(%)		
				軽度	中度以上	合計
大規模調査	東京都全域	長谷川ら(1973)	4,716人	1.5%	3.0%	4.5%
	東京都全域	柄澤ら(1980)	4,502	1.9	2.7	4.6
	横浜市(3区)	柄澤ら(1982)	2,287	2.6	2.2	4.8
	神奈川県全域 (横浜市, 川崎市を除く)	長谷川ら(1982)	1,507	2.6	2.4	4.8
	新潟県* (3市町村)	調査検討会(1983)	2,511	1.1	2.4	3.5
	大阪府全域 (大阪市を除く)	西村ら(1983)	1,844	1.9	2.4	4.3
	愛知県全域 (名古屋市を含む)	笠原ら(1983)	3,106	3.6	2.2	5.8
	岐阜県 (3市町村)	岐阜県(1983)	1,649	1.8	1.7	3.5
	福岡市全域	九大精神科他(1984)	3,883	1.9	1.5	3.4
	川崎市全域	長谷川ら(1985)	1,607	2.0	2.7	4.7
小地域調査	沖縄県佐敷村	真喜屋ら(1975)	708	—	—	3.8
	鳥取県大山町	高橋ら(1982)	1,236	—	—	4.4
	福岡県星野村	福岡県精神衛生センター(1983)	782	1.4	2.1	3.5
	秋田県雄和町	鈴木ら(1984)	1,144	4.9	2.4	7.3

\*病院および施設在住者を含む

で、これをどう処理するかということは重要です。

#### 4. 痴呆の有病率

日本で最近実施された在宅痴呆性老人の有病率調査の結果を示しました。いずれも専門家による面接調査で、ほぼ類似の方法、判定基準によって行われたものです(表6)。大規模調査というのは、都道府県あるいは政令指定都市の単位で行われたものです。それから小規模調査で4つ並んでいます。この一番新しい秋田県雄和町というのは、沓澤先生の研究所におられる疫学部の鈴木一夫先生が中心になって調べられた、ある町の老人の悉皆調査です。在宅痴呆性老人について現在このようにたくさんデータを持っている国はどこにもないと思います。それはとも角、わが国の在宅老人の痴呆有病率は軽度のものまで含め、65歳以上老人人口に対して大体4~6%の範囲です。中等度以上に限りますと2~4%というところでしょう。

秋田県雄和町の成績ですが、軽度を入れると、7.3%でほかに比べて断然高い値です。しかし、軽症例の占める割合が多く、中等度以上に限りますと2.4%で決して高い値ではありません。さきほどもいいましたが、日本は外国に比べて非常にデータが豊富です。しかも地方自治体を中心になって、痴呆に対する行政の施策の一環としてこの種の調査が行われているのが特徴です。

参考のために、欧米の成績を示しました(表7)。外国には新しいデータがあまりありません。判定基準・調査方法などが日本の場合と同じとはいえないので直接比較することはむずかしいのですが、在宅痴呆性老人の有病率は日本の場合に比べるとやや高いように思われます。中等度以上に限っても日本の場合は2~3%が大部分ですが、いまあるデータで比較する限り、欧米におけるそれはかなり高いといえます。



表7 在宅老人(65歳以上)における痴呆の有病率

国・地域	報告者 (調査年)	サンプル数	有病率(%)		
			軽度	中度以上	合計
スコットランド	Primroseら(1960)	222	—	4.5	4.5
イングランド (Newcastle-upon Tyne)	Kayら(1960)	505	5.7	5.6	11.3
デンマーク (Sams φ)	Nielsenら(1961)	978	15.4	3.1	18.5
スウェーデン(西部の2つの島)	Åkessonら(1964)	2979	—	1.3	1.3
スコットランド(Kilsyth, Glasgo)	Boreら(1976?)	808	4.3	3.8	8.1
フィンランド全域*	Sulkavaら(1980)	1880	—	6.7	6.7
USA (Baltimore)	Folsteinら(1985?)	590	—	6.1	6.1

\*病院および施設在住者を含む

表8 老年痴呆と脳血管性痴呆の割合(疫学調査による)

地域	発表者(調査年)	サンプル数	老年痴呆	脳血管性痴呆	その他・不明	老年痴呆対脳血管性痴呆比
東京都	長谷川ら(1973)	182	25.8	59.9	14.3	2.3
東京都	柄澤ら(1980)	198	12.6	36.4	51.0	2.9
横浜市	柄澤ら(1982)	101	21.8	34.7	43.5	1.6
神奈川県	長谷川ら(1982)	70	24.3	41.4	34.3	1.7
新潟県 (3市町村)	調査検討会(1983)	87	31.0	55.2	13.8	1.8
大阪府	西村ら(1983)	59	36.8	52.6	10.6	1.4
愛知県	笠原ら(1983)	181	42.0	48.1	9.9	1.1
岐阜県	岐阜県(1983)	56	26.8	46.4	26.8	1.7
福岡県	九大精神科(1984)	151	37.1	43.7	19.2	1.2
川崎市	長谷川ら(1985)	67	31.3	46.3	22.4	1.5
佐敷村	真喜屋ら(1975)	29	27.6	65.5	6.9	2.4
大山町	高橋ら(1982)	59	40.7	49.2	10.1	1.2
星野村	福岡県精神衛生センター (1983)	56	28.6	48.2	23.2	1.7
雄和町	鈴木ら(1984)	71	16.9	33.8	49.3	2.0

### 5. 老年痴呆と脳血管性痴呆

さて、次にアルツハイマー型老年痴呆と脳血管性痴呆の割合がどうなっているかという問題をみてみたいと思います。欧米ではアルツハイマー型痴呆が老年期の痴呆の過半数を占めている、しかし、日本では逆に血管性痴呆がアルツハイマー型痴呆より多いというのが、現在定説のようになっています。果してそうなのかどうか、改めて吟味しておきたいと思います。表8は日本における疫学的調査の結果で、アルツハイマー型老年痴呆と血管性痴呆の割合が示してあります。ごく一部の例外を除き、老年痴呆より血管性痴呆の方が1.5倍

から2倍という数字です。これは疫学的調査ですから、そう厳密に検査をしたりすることができませんので、診断名の信頼性に問題があることは否定できないのですが、とにかく今の日本におけるデータはこうです。

次の表9は外国における疫学調査の結果です。両者の比率は1より小さいものが多く確かに日本に比べれば老年痴呆の割合が高いように見えます。ただ、注目すべきことはアメリカで行われたもっとも新しい疫学調査の結果です。ここでは血管性痴呆の方が多いという結果が出ております。これは無視するわけにはいかないと思います。いまま

表9 老年痴呆と脳血管性痴呆の割合（疫学調査による）

国・地域	発表者（調査年）	サンプル数	老年痴呆	脳血管性痴呆	その他・不明	老年痴呆対脳血管性痴呆比
イングランド (Newcastle)	Kayら (1960)	31	42.0%	39.0%	19.0%	0.9
スウェーデン西部	Åkessonら (1964)	78	60.3	39.7	—	0.7
スコットランド (Kilsyth)	Boreら (1976?)	66	71.2	22.7	6.1	0.3
フィンランド全域	Sulkavaら (1980)	135	53.7	40.3	6.0	0.8
USA (Baltimore)	Folsteinら (1985?)	36	32.8	45.9	21.3	1.4

表10 老年痴呆と脳血管性痴呆の割合（病理学的検索による）

	発表者（発表年）	サンプル数	老年痴呆	脳血管性痴呆	混合型	備考
U S A	Rothschild (1941)	60	21.7%	23.3%	55.0%	
U S A	Raskinら (1956)	193	22.3	29.5	48.2	
西ドイツ	Petersら (1959)	240	7.5	92.5	—	
U S A	Simsonら (1965)	50	24.0	22.0	54.0	
英国	Tomlinsonら (1969)	50	50.0	18.0	18.0	主として精神病院例
オーストリア	Jellingerら (1977)	1010	52.8	21.5	16.5	神経学研究所例
日本	松下 (1979)	102	23.5	64.7	6.9	精神病院例
日本	朝長 (1979)	101	16.0	54.0	30.0	老人病院例
日本	武村ら (1980)	56	14.0	47.0	18.0	老人病院例85歳以上

表11 疫学調査による老年痴呆と脳血管性痴呆の有病率

国・地域	サンプル数	老年痴呆	脳血管性痴呆	国・地域	サンプル数	老年痴呆	脳血管性痴呆
イングランド (Newcastle)	309	4.2%	3.9%	東京都	4,716	1.2%	2.7%
				東京都	4,502	0.6	1.7
スウェーデン西部	2,979	0.8	0.5	横浜市	2,287	1.0	1.7
				神奈川県	1,507	1.2	2.0
スコットランド (Kilsyth)	808	5.8	1.8	大阪府	1,844	1.5	2.2
フィンランド全域	1,880	4.0	2.7	愛知県	3,106	2.4	2.8
				岐阜県	1,649	0.9	1.6
U.S.A (Baltimore)	590	2.0	2.8	福岡市	3,883	1.3	1.5
				川崎市	1,607	1.5	2.2
				山梨県	2,509	2.0	1.6
				富山県	1,327	1.7	1.1
				北海道	9,274	1.2	1.5

での欧米における疫学的データから、本当に欧米では老年痴呆が痴呆の過半数を占めるほど多いといえるのかどうかどうも疑わしい、十分な根拠がないように思われます。

次のこの表10は、病理学的検索によって診断された結果の比較です。疫学的調査の場合は診断名の信頼度に難がありますが、病理学的検索による場合は、その点は問題ありません。しかし、一方、

剖検されるケースが、痴呆全体を代表しない、サンプルとして偏っている可能性があります。したがってこれはまたその結果を鵜呑みにするわけには参りません。ただ、日本における成績をみると、どれもみな血管性痴呆の方が多という点で一致しております。

さきの疫学的調査の結果をあわせ考えるとき、少なくとも日本に関して、血管性痴呆の方が多いということは疑いの余地がないように思います。

一方、欧米における結果をみますと、結果はまちまちです。確かにエリンガーなどの結果は明らかに老年痴呆の方が多いのですが、そうでない結果もあります。先ほどもいいましたが、これまでの欧米のデータがすべて、老年痴呆が多いことを示しているわけではありません。

ところでいま示しましたのは、痴呆の中に占める老年痴呆対血管性痴呆の割合です。それをそれぞれの有病率に換算し直して比較してみました。その結果が表11です。これをみると欧米における脳血管性痴呆の有病率は日本に比べて決して小さくないことがわかります。欧米における有病率は2.8, 2.7, 3.9, それに対して日本の場合は高いところでも2.7, 1.7, 1.7, 2.0ですから、これからいいますと日本の血管性痴呆の有病率は欧米より低いぐらいです。少なくとも欧米より高いとはいえないということになります。このデータで見る限りはっきりしているのは、日本における老年痴呆の有病率が欧米より低いということです。

いままで、日本には血管性痴呆が多い。日本には欧米よりも脳血管障害が多いから、その結果そうなるんだろうと単純に考えていたのですが、この数字をみるとそれでは説明がつかない、改めて考えてみる必要があります。いずれにしても現在のデータで見る限り、日本と欧米の違いは日本に脳血管性痴呆が多いことでなく、老年痴呆が少ないことです。このことについては、これから先いろいろ検討しなければならないと思いますが、これが本当だとすればその意味するところは非常に重要です。

このことに関連するのですが、最近イスラエル

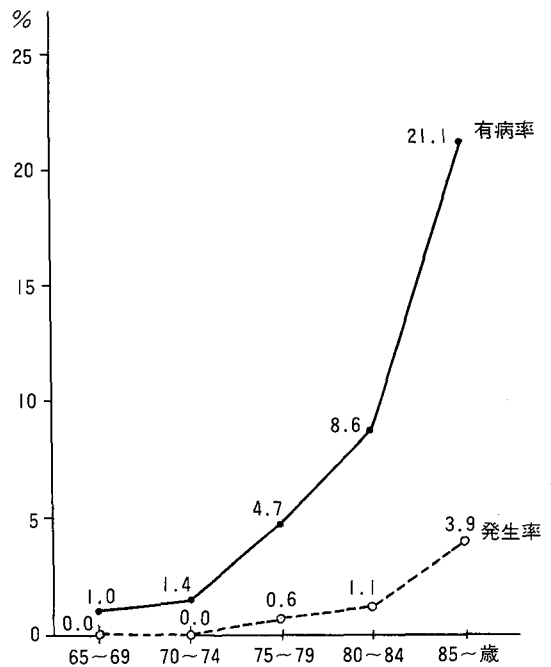


図1 痴呆の有病率と発生率 (東京都調査 1988)

で初老期のアルツハイマー病についての発生率について報告がありました。これによると、同じユダヤ人でもアジア、アフリカで生まれた人と、ヨーロッパ、アメリカで生まれた人、それらの間にアルツハイマー病の発生率の差があったこと、発生率は前者よりも後者において高かったことが報告されています。日本と欧米におけるアルツハイマー型老年痴呆有病率の違いと合わせ考えると興味深いところです。

## 6. 老年期痴呆の特徴

さて次に疫学的立場からみた老年期痴呆の特徴について述べたいと思います。まず、年齢との関係です(図1)。有病率でも年間の発生率で見ても、年齢と密接な関係があることがわかります。特に有病率、発生率ともオールド・オールドといわれる75歳以降の年齢層で特になら高くなります。日本の老人人口はこれから30年ぐらい増加を続けるわけですが、そうだとすると、痴呆の発生率が今と変わらない限りこれから30年間は痴呆性老人の数が増加を続けることを覚悟しなければなりません。

図2は老年痴呆と血管性痴呆の比較です。老年

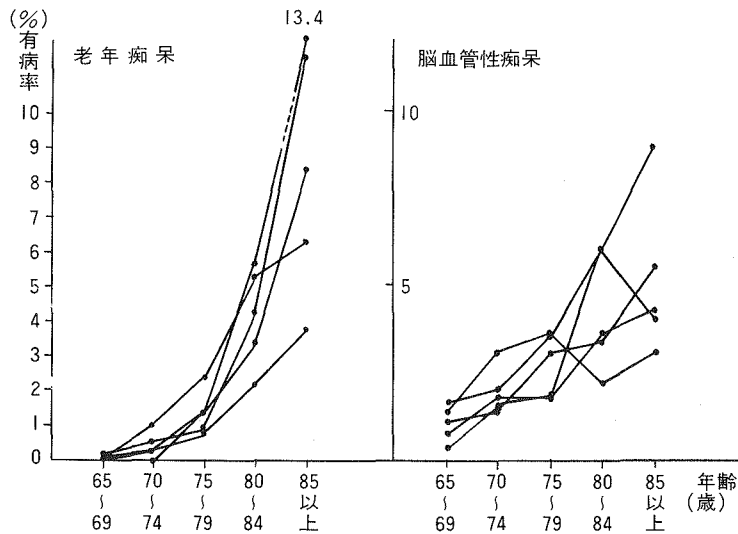


図2 有病率の年齢的变化

痴呆の方が年齢との関係がより密接です。血管性痴呆の方も年齢と無関係ではありませんが、老年痴呆ほど密接ではありません。

次の図3は身体機能との関係です。身体機能に著しい低下のある人の割合は、痴呆と痴呆でない人とを比べると、同じ年齢でもこの程度違うということです。ADLの低下の程度は痴呆の重さとはほぼ平行関係にあります。また四肢の機能ばかりでなく、視力低下とか聴力低下についても差がみられます。要するに、痴呆性老人の多くは単に知能障害があるというだけではなく、身体面でのハンディキャップを伴っている。心身両面の衰えを

もった人たちであるということです。

次は随伴精神症状と行動障害についてです。痴呆には単なる知能低下ばかりでなく、いろいろな精神障害や行動障害を伴うことがしばしばあります。わが国の痴呆調査の結果では、痴呆性老人のうち大体40%~50%の人にこういう随伴症状がみられます。痴呆性老人への対応を複雑にしむずかしくするのは、知能障害そのものよりもむしろこういう随伴症状の方です。精神症状の内容を図4に示してあります。

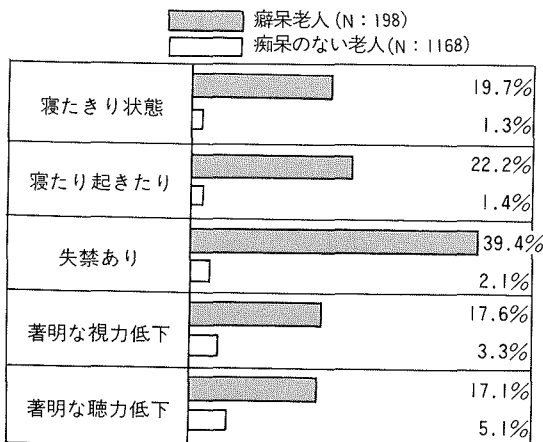


図3 痴呆老人における身体機能低下

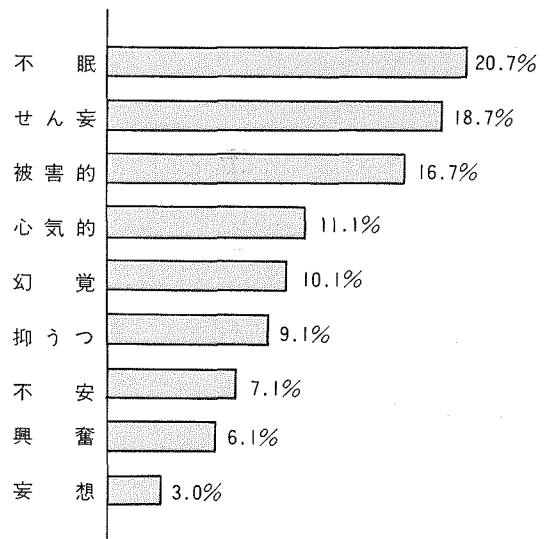


図4 随伴精神症状

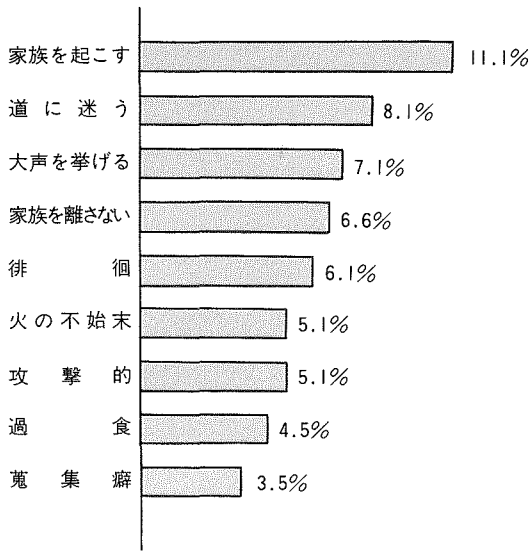


図5 行動障害

行動障害の内容は次の図5のようです。

### 7. 老年期痴呆の要因

さて次は痴呆の関連要因という問題です。これに関して、これまでに疫学的に明らかにされていることはわずかしかなのですが、どんなことが検討されているか簡単に触れておきます。さきに述べましたが、痴呆の発生に年齢要因があることは確かです。老年痴呆に関しては特にそうです。

男女差については一致した成績が得られていませんが、日本で行われたサンプル数5,000以上の大規模調査の結果を見ますと、75歳を境にしてその前は女より男の有病率がやや高い。それよりあとは女の方がずっと高いというカーブを描いています。その理由として、脳血管性痴呆は男に多く、老年痴呆は女に多いという性差があること、老年

痴呆の有病率は75歳以上の年齢層で特に高くなるが、血管性痴呆のそれはそれほどではないことなどが考えられます。

なお、東京都の調査で東京都内の23区と呼ばれている都市部と農村地域を含む市町村部に分けて痴呆の有病率を比較したところ23区が4%、市町村部は6%で両者に差が認められました。なぜ市町村部の方に痴呆の有病率が高いのか、いろいろな条件を比較してみたのですがはっきりはわかりません。住民の年齢構成とか男女比とか老人施設の入所する人の率などにあまり違いがありません。唯一違っていたのは脳卒中病歴を有する人の割合です。市町村部の方がその割合が高くやはり2%ぐらいの違いがありました。そして老年痴呆と血管性痴呆との割合も区部では割と接近しているのに対して、市町村部では非常に脳血管性痴呆の比率が高いという結果でした。

脳血管障害が痴呆有病率に与える影響の大きさを示しているデータの1つと思われます。

なお教育歴と痴呆発生の間にはあまり明瞭な関係が認められておりません。年齢を等しく統制して対照群と比較してみると、痴呆群と対照群の間にそれほど顕著な学歴差はありません。教育歴の違いがその人の年をとってからの、ソシオエコノミックなステータスに違いをもたらす可能性があり、そのことがたとえば脳血管障害などの発生率に差をもたらしてくる可能性はあるように思われますが、今のところその可能性は支持されていません。

最後にわれわれの調査の中で現われてきた痴呆と性格要因との関係について簡単に紹介させてい

表12 痴呆老人の病前性格を知るための性格チェックリスト

F 1	社交的、積極的、明るい、行動的、開放的	同 調 型
F 2	堅い、責任感が強い、正義感が強い、義理がたい、がんばり屋	執 着 型
F 3	あいそがない、閉鎖的、無口、社交的でない、人にとけこめない	内 閉 型
F 4	気性が激しい、感情的、かんしゃくもち、短気、わがまま	感 情 型
F 5	劣等感もちやすい、おく病、自意識過剰、くよくよする、消極的	無 力 型
F 6	整とん好き、潔癖、確認癖、礼儀正しい、完璧主義	強 迫 型
F 7	頑固、しゃくししょうぎ、話しが回りくどい、無遠慮、気むずかしい	粘 着 型
F 8	意志が弱い、あきつばい、優柔ふだん、ずぼら、反応がのろい	意 志 薄 弱 型

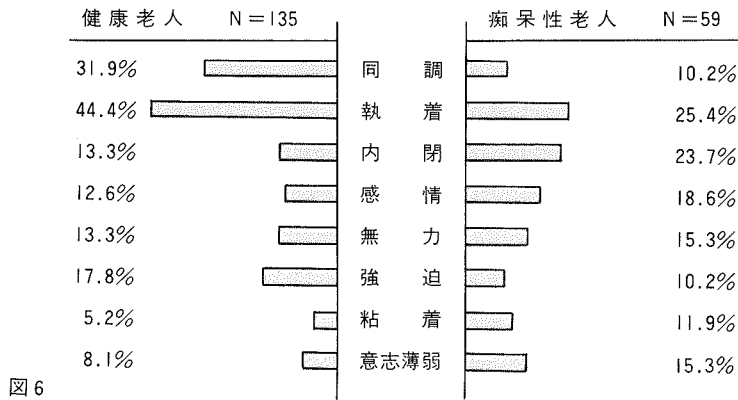


図 6

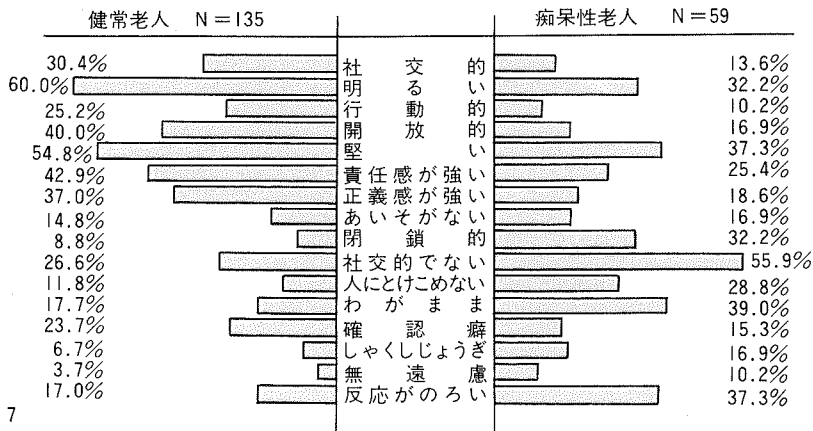


図 7

たきます。

私たちは痴呆性老人の病前性格を知るために性格チェックリストを作りまして使用しています。ここでは性格のタイプを同調型、執着型、内閉型、感情型、無力型等々 8 つの類型に分けております(表12)。老人の比較的若い頃(50歳ないし60歳)の性格傾向について家族などから聴取しまして、性格要因と痴呆と関係があるのかどうか調べているわけです。

図6は健康な老人と痴呆性老人の元来の性格傾向を比較したものです。同調、執着というタイプは健康老人に、内閉、感情というタイプは痴呆に多いという結果が得られました。

個々の性格特徴を比較して、この両者間に5%で有意の差があった性格特徴をあげたのが図7です。明るく社交的というタイプ、これは同調型に多いのですが、こういうものは健康老人に多い。その反対の社交的でない、人にとけ込めない、閉

鎖的であるというのは、痴呆性老人に多い。わがままというのもそうです。

若い頃の性格傾向が、年を取ってからの痴呆の発現と無関係ではなさそうだとこの結果は大変興味深く思われます。どうも痴呆性老人にしばしばみられる性格特徴には、社会生活において適応困難をきたしやすいようなタイプの性格傾向が多く含まれているように見えます。

すでに指摘されていることですが、脳の病変とその人の痴呆の程度とは必ずしも平行しない。現実にはある程度脳の変化が起こっていても、何か、そこに代償作用というのが働いて、症状の顕在化がカバーされるということは十分ありうると考えられます。内在する異常を顕在化するところで、性格要因というようなものが作用する可能性があるのではないかと今のところ考えていますが、この点は今後さらに追求していきたいと思っています。

# 第1回中部老年期痴呆研究会

The 1st Annual Meeting of The Chubu  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人  
Presidents

祖父江逸郎  
Itsuro SOBUE, M.D.  
半田 肇  
Hajime HANDA, M.D.

長谷川恒雄  
Tsuneo HASEGAWA, M.D.  
山口 成良  
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.

世話人  
Organizers

安藤 一也  
Kazuya ANDO, M.D.  
伊藤 栄一  
Eiichi ITOH, M.D.  
大原健士郎  
Kenshiro OHARA, M.D.  
葛谷 文男  
Fumio KUZUYA, M.D.  
杉田虔一郎  
Ken-ichiro SUGITA, M.D.  
高橋 昭  
Akira TAKAHASHI, M.D.  
永井 肇  
Hajime NAGAI, M.D.  
濱中 淑彦  
Toshihiko HAMANAKA, M.D.  
柳澤 信夫  
Nobuo YANAGISAWA, M.D.  
山田 弘  
Hiroshi YAMADA, M.D.  
和賀 志郎  
Shiro WAGA, M.D.

伊崎 公德  
Kiminori ISAKI, M.D.  
植村 研一  
Kenichi UEMURA, M.D.  
笠原 嘉  
Yoshimi KASAHARA, M.D.  
倉知 正佳  
Masayoshi KURACHI, M.D.  
高久 晃  
Akira TAKAKU, M.D.  
鳥居 方策  
Hosaku TORII, M.D.  
野村 純一  
Junichi NOMURA, M.D.  
廣瀬源二郎  
Genjiro HIROSE, M.D.  
山下 純宏  
Junko YAMASHITA, M.D.  
山本 纈子  
Hiroko YAMAMOTO, M.D.

(敬称略 五十音順)

事務局  
Secretariat

国立療養所中部病院  
National Chubu Hospital, Obu

# 病理解剖からみた老年期痴呆

名古屋大学医学部病理学第一講座助教授

橋 詰 良 夫

## 1. はじめに

今日の私の演題は「病理解剖からみた老年期痴呆」ということです。まず最初に、一番重要な老年期痴呆であるアルツハイマー病の話をして、その後、アルツハイマー病の病理所見の中に出る老人斑と類似のアミロイド斑の出現する Creutzfeldt-Jakob病について少し触れ、その後、Parkinson病と痴呆との関係、特に最近問題とされている汎発性 Lewy 小体病について、それからピック病様の病理所見を伴う motor neuron disease について、最後に非常に頻度の高い脳血管障害性痴呆の病理についてお話したいと思います。

## 2. 加齢に伴う脳の変化

アルツハイマー病と老人性痴呆のことについてお話する前に、実際に老人脳における組織学的所見はどういうものがあるかということを表1に示します。老人斑、アルツハイマー神経原線維変化の以外にも、神経病理学的には非常にたくさん

表1 老人脳における組織学的所見

神経細胞の減数
単純萎縮
リボフスチン
アミロイド小体
Spheroid, Torpedo
Marinesco 小体
アルツハイマー神経原線維変化(ANT)
老人斑
血管アミロイド変性
Lewy 小体
顆粒空胞変性
平野小体

の老人性の変化がみられます。

大脳皮質の神経細胞を Klüver-Barrera 染色で見ますと、きちんとした6層構造を示す配列を持って神経細胞がみられますが、老人になるにつれてこの神経細胞の数が減少してきます。

神経細胞の数の減少とともに、胞体が萎縮し、濃染する単純萎縮といわれているような形の神経細胞の変化が起こってきます。

このような変化が老人脳にはみられるわけですが、アルツハイマー病とか老人性痴呆と言われるものでは、その変化が非常に激しく、広範囲に起こってくるのが特徴です。

加齢に伴って、神経細胞の胞体の中に消耗性色素といわれる褐色色素のリボフスチンが、次第に増加をしてきます。

神経細胞の軸索の1つの変性所見として、spheroidという嗜銀性の球状の物質が加齢に伴って、特に脊髄から知覚系の線維が入ってくる後索核に、非常にたくさん増えてきます。

また、黒質の神経細胞にはMarinesco bodyという、核内の好酸性の封入体が出現します。これは非常に頻度が高くて、Lewy小体と異なり、核内の核小体とは別の非常に小型の好酸性の封入体です。

さらに、アンモン核は老人性変化の出現しやすい部位ですが、錐体細胞に出てくる顆粒空胞変性と言って、神経細胞の胞体内に空胞の中に顆粒が認められ、それから好酸性の桿状の物質があり、平野小体と言われているものがあります。

corpora amylacea は、類デンプン小体と言われているように、PAS染色で陽性になる同心円状



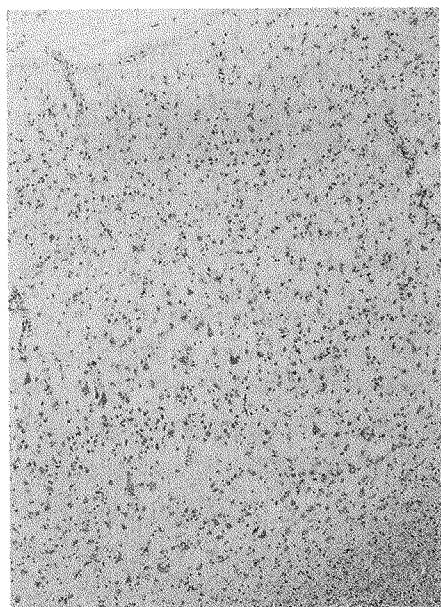


図1 アルツハイマー病の皮質

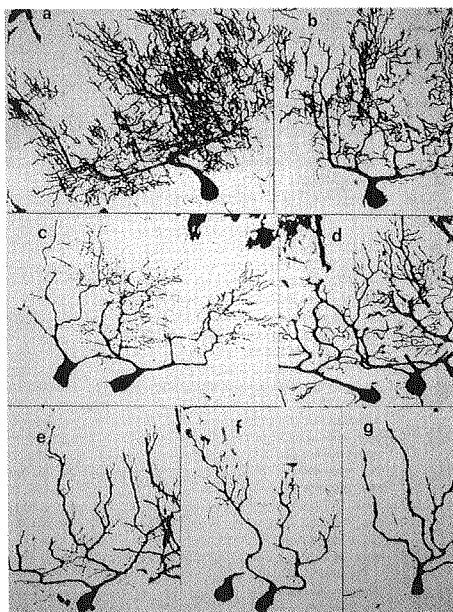


図2 小脳 Purkinje 細胞の Golgi 染色

の球状の物質が、軟膜直下の皮質とか血管周囲、脳室周囲に非常にたくさんみられます。これは polyglucosan body と言われており、電顕的にはアストロサイトの突起の中にある変性産物と考えられており、老人では非常にたくさん増えてきます。

血管系の変化もしばしば起こってきますが、amyloid angiopathy と言われるもので、血管壁にアミロイドが沈着し、後に述べるアミロイド斑、老人斑と、この血管のアミロイドの沈着の関連が重要だと指摘されています。

### 3. アルツハイマー病

実際にアルツハイマー病の脳を見ると、脳が非常に強い萎縮をして、そのために脳溝が非常に深くなり、脳回の幅が非常に狭くなります。Pick病と違って、アルツハイマー病の場合には、このような変化がびまん性にみられることがその特徴です。アルツハイマー病は病理所見が非常に激しく、肉眼的に見ても非常によくわかりますが、65歳を超えてからのいわゆる老人性痴呆といわれるものは、肉眼的にこのような強い萎縮がないものもあり、肉眼所見だけで診断できないような症例があると思います。

アルツハイマー病の皮質の神経細胞の配列を見ますと、図1のように正常の神経細胞の配列がかなり乱れ、3層とか5層の細胞を見ると細胞密度が減っており、変性萎縮した神経細胞が目立ちます。逆に astrocyte は反応性に増えています。

神経細胞の胞体の萎縮だけではなく、神経細胞から出る dendrite と、その dendrite についている spine も変性を示します。図2はミュンヘンの Max-Planck-Institute の Mährein らによる小脳 Purkinje 細胞の Golgi 染色ですが、上の段がほぼ正常で、アルツハイマー病では下段のように突起とその spine が変性してどんどん脱落してくるということが明らかです。

アルツハイマー病の最も特徴的な病理組織学的な変化は老人斑です。これは普通の H.E 染色ではなかなか見えにくいのですが、メセナミン・ボディアンという鍍銀染色でやってみると、図3のように多数のシミのような斑状の30~100 $\mu$  の嗜銀性のほぼ円形をした構造物が非常にたくさん認められます。

老人斑の中心部にはアミロイドの性質を持つ核が染まってきます。Congo red の染色で陽性に染まって、偏光顕微鏡で緑色の重屈折像を示します。

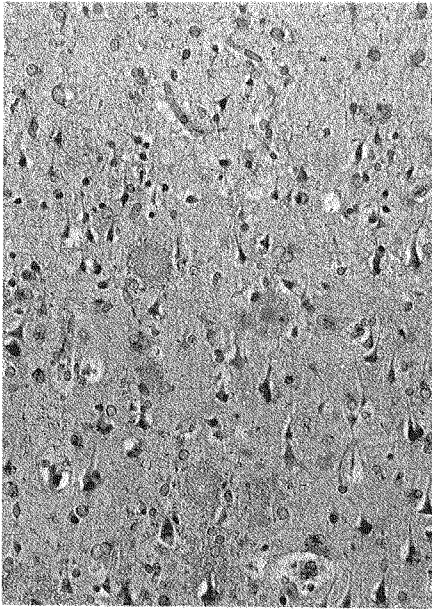


図3 老人斑

この老人斑のアミロイドには、東京都精神研の石井先生らにより、免疫グロブリンが含まれていて、さらに補体も証明されており、immune complexの存在が指摘されています。MastersやGrennerらが、このアミロイドから分子量約4,000ぐらいのペプチドを分離して、すでにそのアミノ酸配列を発表し、 $\beta$ 蛋白と呼んでいます。このような分子生物学的な研究の発展は非常に激しいものがあり、 $\beta$ 蛋白を指令するようなcDNAの構造が今年になって明らかになり、 $\beta$ 蛋白を指令する遺伝子が、後で述べるDown症候群と同じ21番目の染色体にあるということが明らかになってきています。

老人斑を電子顕微鏡で見ると、Congo red染色で陽性に染まるアミロイドフィラメントが放射状に配列をしながら、その周囲にはdensな物質を含む神経突起の腫大した変性物と考えられる構造物がとり囲んで見られるのが老人斑の特徴です。

このような老人斑は、生理的な老人脳では比較的側頭葉に局限していることが多いのですが、アルツハイマー病ではそれが非常に広範囲に大脳皮質に出現するのがその特徴です。

アミロイド斑は、老人斑以外にも、Creutzfeldt-Jakob病とか、Gerstmann-Sträussler-Scheinker

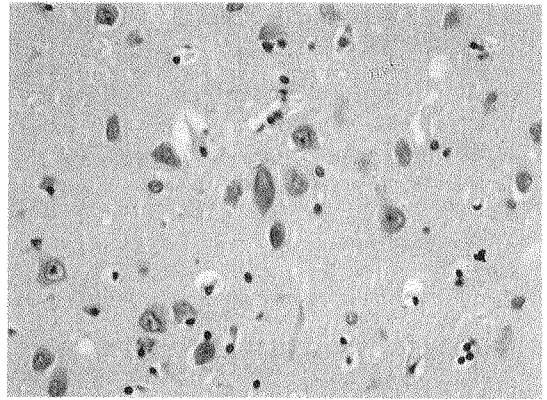


図4 アルツハイマー神経原線維変化

病とか、Kuru病とかいうような疾患で出現し、その違いが問題になっているわけです。

それからDown症候群についても、40歳を超えると、アルツハイマー病のような脳の病理所見と基本的には同じ変化が認められ、アミロイドを構成する蛋白の分析から、アルツハイマー病に見られるアミロイド斑とDown症候群のものは、同じではないかということが最近指摘されています。染色体の異常も、同じ染色体にあるということで、この2つの関係が非常に注目されているのではないかと思います。

アルツハイマー病のもう1つの所見としては、アルツハイマー神経原線維変化というのですが、これはヘマトキシリン・エオジン染色で見ると、図4のように胞体の中に髪の毛を長く束ねたような形の、塩基性に染まる異常な線維様の構造として見られます。

これはBodian染色では非常に強い嗜銀性を持って、ろうそくの炎のような形で染まってくるのがわかります。

この電子顕微鏡の所見は約80nmぐらいの間隔でくびれがみられ、ねじれているのではないかといいことで、twisted tubulesという表現をしていたのですが、最近ではアルツハイマー原線維変化を構成する線維の成分が非常に細かく検索されるようになりまして、2本の直径10nmの線維がらせん状によりあわさったもので、paired herical filament (PHF) という名前では呼ばれているわけです。

表2 Alzheimer neurofibrillary tangle (ANT)の出現する疾患

老人脳
アルツハイマー病, 老人性痴呆
進行性核上麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP)
Parkinsonism-dementia complex (Guam 島)
亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)
脳炎後 Parkinsonism
Down 症

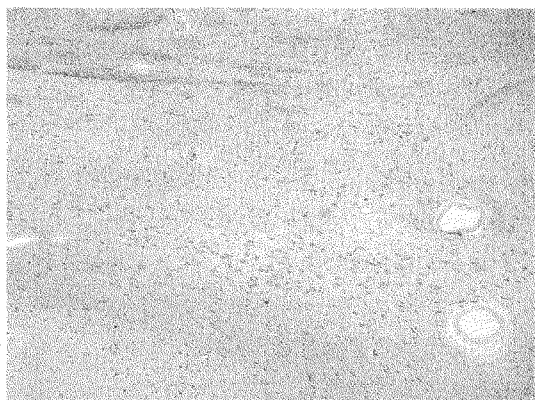


図5 正常のマイネルト核

このPHFと言われるものは非常に不溶性の物質で、神経細胞が脱落した後も、ヘマトキシリン・エオジン染色で見ても、原線維変化だけが残存しているという特徴があるわけです。このPHFに関しては、皆様ご存知のように、最近の生化学的分析からタウ蛋白という微小管に付随している蛋白が非常に強く燐酸化したものが paired herical filament を構成しているのではないかということが解明され、さらに最近では、異常蛋白分解にあずかるユビキチンという蛋白も、タウ蛋白に付いていることがわかっています。こういう異常蛋白が神経細胞の胞体の中で蓄積して、それが神経細胞の死をもたらし、神経細胞が死に至った後も、不溶性のために脳の実質の中に残っていて、光学顕微鏡でも見えると言われています。

アルツハイマー神経原線維変化は、アルツハイマー病だけではなくて、表2に示すように、非常にいろいろな病態において出現してきます。進行性核上麻痺 (PSP) では、アルツハイマー神経原線維変化の分布が、アルツハイマー病と違って、橋

表3 アセチルコリンの生化学

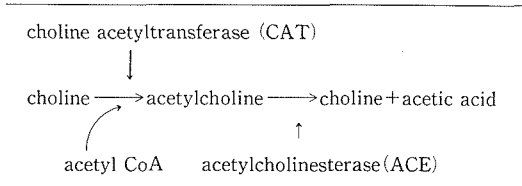


図6 老人性痴呆のマイネルト核

核, 下オリブ核, 齒状核というような、アルツハイマー病とか老人の脳には見られないような場所にみられます。電子顕微鏡的にも、いわゆる straight tubesと言われるスムーズな細管で像が違くとされていますが、最近、このPSPにもアルツハイマー病でみられるようなPHFと同じようなものが報告され、その関連性が注目されています。

次に、最近問題になっているマイネルト核について、少しお話します。この話は1976年に、Daviesらが choline acetyltransferase (CAT) の活性が、アルツハイマー病では著明な低下を示すと報告したことからはじまりました。CATは、表3に示すように、choline と acetylcoenzyme A から acetylcholine を合成する酵素です。この話から、1981年に Whitehouse らがコリン作動ニューロンの起始核であるマイネルト核の細胞脱落が非常に著明であることを指摘したわけです。

このマイネルト核というのは、脳の前頭断で見ると、淡蒼球の直下で前交連と視索の間に大型の神経細胞の集団としてみられます。

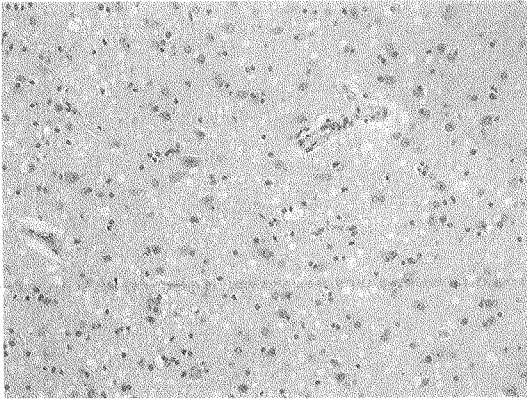


図7 Creutzfeldt-Jakob 病の海绵状態

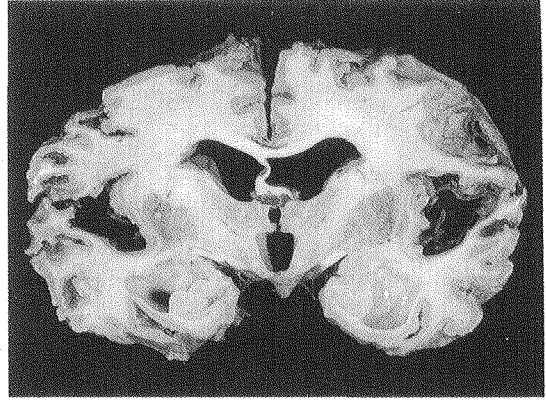


図8 Panencephalopathic typeのCreutzfeldt-Jakob病

コントロールでは、図5のように神経細胞が非常にたくさん並んでいるのがみられますが、老人性痴呆の脳になると、図6のようにマイネルト核の細胞が非常に強く脱落をすることがわかります。ただ、それ以後、非常に多くの人たちが種々の神経変性疾患を調べてみると、必ずしも老人性痴呆、アルツハイマー病だけではなく、Parkinson病とかグアム島の Parkinson-dementia complex を含めて、非常に多くの変性疾患で落ちているということがわかりまして、マイネルト核は必ずしも特異的な所見ではないと考えられています。

アルツハイマー病ではコリン作動性ニューロンだけではなく、ノルアドレナリン系、セロトニン系にも異常が指摘されております。

#### 4. Creutzfeldt-Jakob 病

老人性痴呆に出現するアミロイド斑が、transmissible encephalopathyといわれるCreutzfeldt-Jakob病に出現するというところで話題になっています。

Creutzfeldt-Jakob病は、ご存知のように、初老期から老年にかけて亜急性に痴呆を中心とする多彩な神経症状と、myoclonus, PSDという異常な脳波が認められ、進行性に経過して、早期に akinetic mutismの状態になり、ほぼ2年以内に死亡してしまう疾患です。

その脳は亜急性海绵状脳症と言われる名前のご



図9 Panencephalopathic type の皮質

とく、図7のように、海绵状態が主として大脳皮質にびまん性に出るのが特徴です。非常に微細な小空胞が多数認められ、これは電顕で見ると、astrocyteの突起、神経細胞の突起などのさまざまなものがこの空胞を作っていることが確認されています。

Creutzfeldt-Jakob病というのは、本来、皮質の病気であると考えられてきたわけですが、最近、日本では皮質だけではなく、大脳半球の白質まで非常に広範囲に障害される panencephalopathic type の Creutzfeldt-Jakob 病が非常に増えてき



図10 白質の限局性海绵状態

ています。

図8は豊橋市民病院の症例ですが、脳重量は790gで非常に萎縮が強く、皮質の厚さが3分の1ぐらいに菲薄化し、白質が非常に柔らかくて、広範囲に障害され、脳室が拡大しています。Creutzfeldt-Jakob病のsubtypeとしては非常に重要なものと思いますが、図9はその皮質で、亜急性海綿状脳症にみられる海綿状態はなくなり、もっとひどく壊れた状態で、神経細胞はほとんど消失し、皮質に平行に層状に突起をのばす astrocyte の非常に強い増殖がみられます。

このようなpanencephalopathic typeの Creutzfeldt-Jakob病の中には、図10のように大脳半球の白質に限局性海绵状態が皮質病変とは独立してみられ、これはやはり皮質病変に続発する二次的な変化ではなく、一次性的白質の変化だろうと考えられているわけです。

Creutzfeldt-Jakob病の一部の症例には、老人斑の芯に似た Congo red 染色陽性的アミロイド斑が出現し、アルツハイマー病との関連が注目されました。Creutzfeldt-Jakob病は、初老期、老年期に発症するため、アルツハイマー病を合併して、老人斑を認めるものも一部にはあります。

しかし、Creutzfeldt-Jakob病のアミロイド斑は、芯をとりまく冠に相当する嗜銀性線維はみられず、形態学的にも異なります。

このようなアミロイド斑は、ニューギニアのクールー病、ヒツジのスクレーピーにもみられ、ク

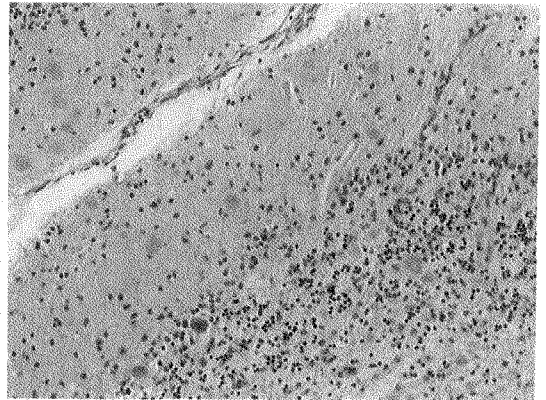


図11 アミロイド斑

ールー斑ともよばれています。

このようなアミロイド斑は、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)にも出現します。

GSSは1936年、Gerstmannらが、臨床的には、進行性運動失調と痴呆を示し、神経病理学的には脊髄小脳変性症に似た系統変性所見と、アミロイド斑の出現を特徴とするオーストリアの一家系を報告したのが最初であります。

Creutzfeldt-Jakob病に比べて、長期の経過をとり、海綿状態が比較的少ないことが特徴です。日本でも最近、このようなGSSと類似の症例が報告されているわけですが、このような症例は失調症状とアミロイド斑を伴う海綿状脳症としておき、はっきりと遺伝性をもつGSSとは区別し、Creutzfeldt-Jakob病の1つのサブタイプとしておいたほうがいいのではないかという意見も出されています。

図11はこういう症例のアミロイド斑で、小脳の分子層にたくさん認められました。分子層以外にも、顆粒層の中にも出現します。

この Creutzfeldt-Jakob病の病因論については、プリオンと呼ばれる分子量3万の糖蛋白の問題が取り上げられているわけです。Creutzfeldt-Jakob病にみられるアミロイド斑は、抗プリオン抗体で特異的に染まり、一方、老人斑は抗 $\beta$ 蛋白抗体で染まり、抗プリオン抗体には染まらず、老人性痴呆に出てくる老人斑と Creutzfeldt-Jakob病に出てくるアミロイド斑とは違うものとされています。

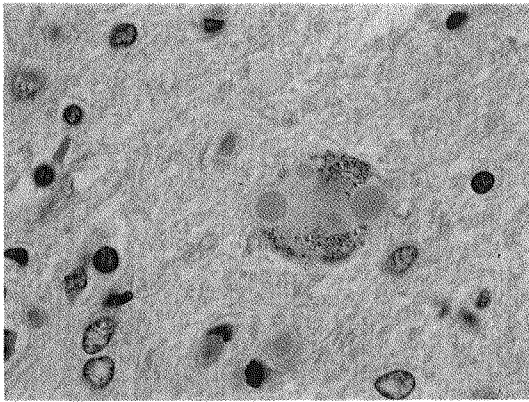


図12 黒質の Lewy 小体

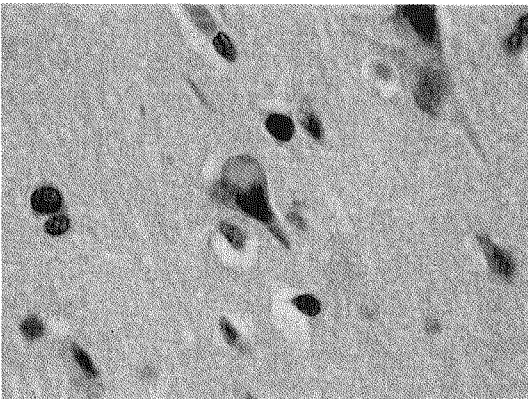


図13 大脳皮質神経細胞の Lewy 小体

## 5. Parkinson病と痴呆

次に、Parkinson病と痴呆との関係ですが、特に汎発性 Lewy 小体病についてお話しします。

Parkinson病では経過中に痴呆をきたしてることがあり、Hakimらの病理所見の検索では、コントロールに比べて、老人斑を含めて、明らかにアルツハイマー病様の変化が高いことが報告されています。

最近、日本では Parkinson 病に非常に強い痴呆を伴う症例が報告され、汎発性 Lewy 小体病として注目されています。この病気では病理学的に大脳皮質に広範囲にLewy小体が出るという特徴があります。

このような症例では、黒質のメラニン色素の退色が強く、神経細胞の胞体内には好酸性の強いハローの明瞭な封入体であるLewy小体が認められ

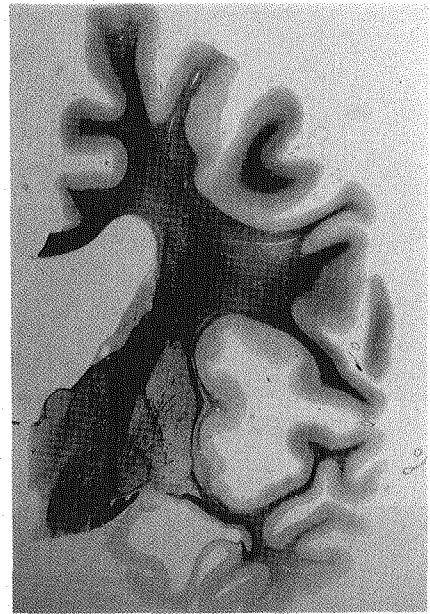


図14 Pick 病

ます(図12)。

大脳皮質にびまん性に出現するLewy小体は、黒質にみられる Lewy 小体とは少し異なり、図13のようにやや不明瞭な形で、好酸性の程度が軽く、ハローを持たないという特徴があります。

電顕的にも非常に不規則なフィラメントの集合で、黒質にみられるLewy小体の電顕像とは違い、放射状の配列を示さず、コアもはっきりしない像です。

この汎発性 Lewy 小体の特徴は、先程から述べてきました アルツハイマー病の病理所見を非常に高頻度に示すということであり、アルツハイマー病と Parkinson 病という臨床的にはまったく独立した疾患が何らかの関連をもつことを示すもので、最近注目されているわけです。

## 6. 痴呆を伴う運動ニューロン疾患

さて、次にPick病様の病理所見を示す運動ニューロン疾患について述べます。Pick病の特徴はなんと言っても、図14のように前頭葉、側頭葉が限局性に萎縮をすることです。

萎縮を示す大脳皮質には、著明な神経細胞脱落

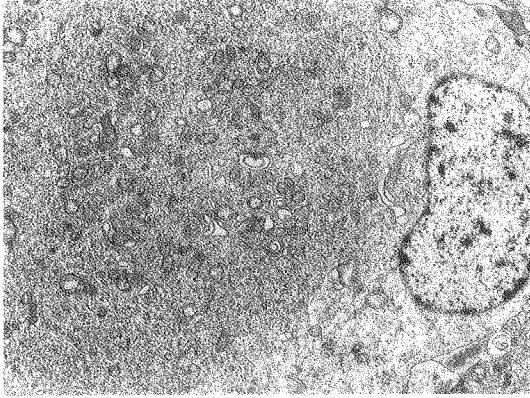


図15 Pick 嗜銀球の電顕

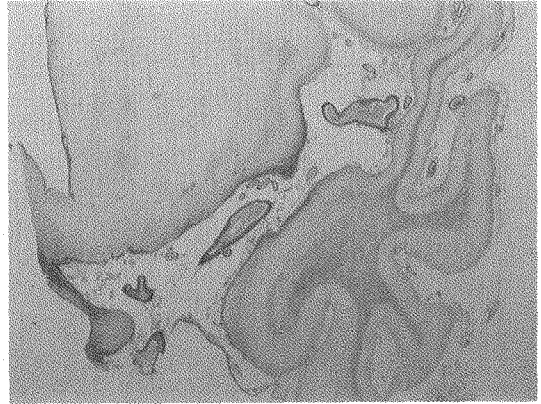


図17 側頭葉白質の線維性グリオシス

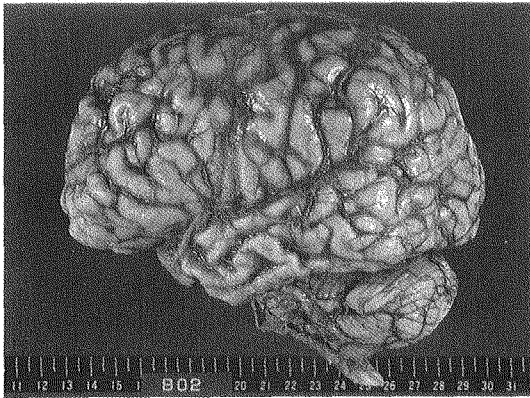


図16 Pick 病様の側頭葉萎縮

が認められ、白質は狭くなり、髄鞘も脱落し、線維性のグリオシスが非常に強く出ます。特徴的なのは、Pick嗜銀球と言われる神経細胞の中の封入体で、核と同じような形の球状の封入体がポディアン染色で明瞭に染色されます。

図15はPick嗜銀球の電顕ですが、限界膜を持たず、130~150Åの太さの直管状の線維構造物の不規則な集合体であり、線維の間には多数のミトコンドリア、小胞、遊離リボゾームなどの細胞内小器官をまじえています。

Pick病との関連で問題になっているのは、Pick病様の病理所見を伴う motor neuron disease ということで、初老期に進行性の痴呆とともに、筋萎縮を伴ってALSと診断されるような症例があります。予後は悪くて、非常に早い経過をとるといった特徴があり、三山らによって、presenile de-

mentia with motor neuron disease とされています。このような症例は日本で比較的多く報告されて注目されていますが、病理所見では前頭葉や側頭葉に萎縮がみられ、神経細胞の脱落があり、白質には progressive subcortical gliosis に似た著明な gliosis があり、ALS 的な所見があることと、黒質の変化がしばしばみられることが特徴です。

図16は、そのような症例の肉眼所見ですが、側頭葉の萎縮が非常に強く認められます。側頭葉の白質は髄鞘染色で著明な脱落が認められ、Holzer染色では非常に強い線維性グリオシスがみられます(図17)。

そういう所見に加えて、ALSと同様に舌下神経核が、両側ともきわめて見事に選択的に脱落が起こり、脊髄の前角の変化もALSと同様、神経細胞の脱落が見られます。また、錐体路は比較的軽いものが多いといわれていますが、変性を認めます。

このように、初老期の痴呆をきたす症例に、系統的な運動ニューロンの変性を示してくる一群の疾病の存在があり、興味深いことと考えられます。

## 7. 脳血管障害性痴呆

最後になりますが、非常に頻度が高い脳血管障害性痴呆である multi-infarct dementia のことを、時間がないので簡単にお話しします。

脳血管障害性痴呆は、老年期に痴呆を呈する代表的な疾患であり、臨床病理学的に詳細な検討をすれば、頻度がさらに上昇するものと考えられま

表4 脳血管障害性痴呆の特徴

臨 床	病 理
急激な発症	びまん性髄鞘脱落とその結果としての脳萎縮
段階性悪化	U-fiberを残した白質の小梗塞の散在
人格の保持	基底核の status lacunaris と status cribosus
身体的愁訴、情動失禁	皮質はよく保たれる
局所の神経症状	大脳半球白質の小、細動脈の硬化、内腔狭窄
高血圧、卒中発作の既往	脳底部血管の動脈硬化 他臓器の高血圧性、動脈硬化性変化(心、腎など)

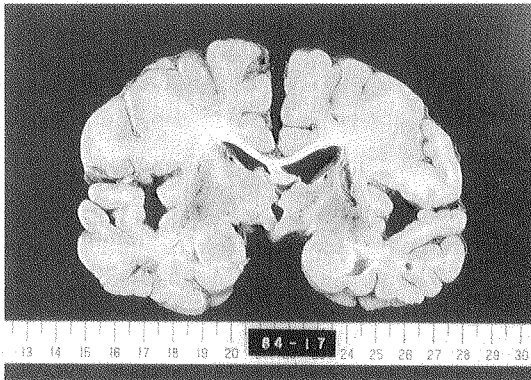


図18 脳血管障害性痴呆脳の剖面

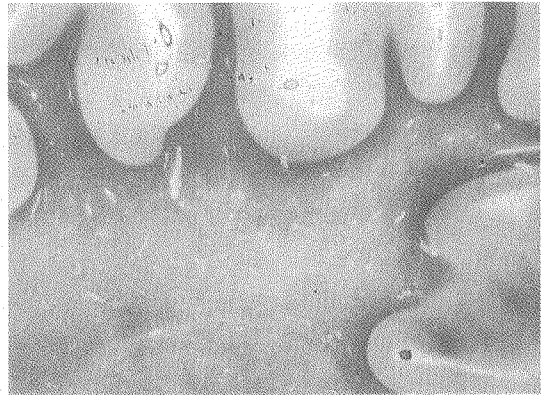


図19 大脳半球白質の髄鞘脱落

す。脳血管障害性痴呆の臨床と病理の特徴を表4に示します。

脳血管障害性痴呆の脳の特徴は、脳底面の Willis 動脈輪の動脈硬化が強だけでなく、大脳半球白質を栄養する細動脈硬化が強く、大脳半球白質や基底核に多発性の小梗塞がおり、白質がびまん性に萎縮し柔らかくなることです。皮質はよく保たれています。

図18に示すように、基底核や白質の小梗塞と萎縮、側脳室の拡大が認められます。このような大脳半球白質を髄鞘染色を行いますと、図19のように、小梗塞の部位だけでなく、U-fiberを残して、びまん性に髄鞘の脱落が認められ、痴呆の責任病巣は、びまん性の白質の慢性的循環障害によると考えられます。

図20に白質の細動脈を示しますが、壁が肥厚して、内腔の狭窄が強く認められます。血管周囲が拡張し、白質内の線維が疎になり、oligodendro-



図20 大脳半球白質の細動脈硬化

glia の数も減少しています。

以上、初老期から老年期にかけて痴呆をきたしてくる患者さんの脳神経病理所見はきわめて多彩であり、今後は臨床と病理の緊密かつ詳細な分析を行いながら、疾患概念を整理し、分子細胞生物学的なレベルの検索が必要と考えています。



# 大脳生理からみた知能と記憶

浜松医科大学脳神経外科教授

植村 研一

## 1. はじめに

今日は大脳生理からみた「知能と記憶」という話をしろという祖父江代表世話人からのご依頼です。大変大きなテーマで、それを非常に短い時間でまとめるということになります。高齢化社会において痴呆が問題になっておりますので、知能もさることながら記憶に関するところにウェートを置きながらお話ししようと思います。

最近、ここ30～40年間に神経生理学は猛烈な勢いで進歩しています。ここ20年間というものは、神経生理学をやっているほとんどの人が何らかの形で学習と記憶に突入しています。そして、何とかして人間の記憶機構を解明して、ボケを治したいということです。今日はいろいろな方の業績を通覧しながら、時間が短いのでおそらくさわりだけになると思いますが、生理学者が一体どういうことをやっているかということをご紹介します。これからの参考にしたいと考えています。

## 2. 知能と加齢

知能は成長とともに発達し、70歳ぐらい以降に落ちてくるのが正常で、それより前に落ちてくるのを dementia といいます。もともと育たなかったのが amnesia と、概念的には考えられています。

しかし、知能の中でも、いろいろ分析をすると、高齢になると中枢神経の処理時間が大変長くなるので、時間を追うような、スピードのかかった知能は、20歳を過ぎるとどんどん落ちてくるのです。皆さんご自身も反省されると、やはり30歳を越すと物覚えが悪くなったということでおわかりにな

ると思います。

その反面、年をとるとだんだん頭がさえてくる部分もあります。したがって、差し引き残高、人間の知能は70歳まで落ちないのですが、中身をみるとかなり変動していくということです。

## 3. Dementia と Focal Organic Brain Syndrome

もう一つ、知能障害を議論するときに、ウェックスラーが、知能は単に指数だけで考えてはいけなく、全般的に各項目の成績が低下してくるのが dementia であるのに対し、一部だけが落ちてくるのが focal organic brain syndrome であることを明らかに区別した点を忘れてはなりません。これは大変意味深いことで、われわれ脳外科では何となくボケてくる患者さんはたくさんいますが、検査すると focal organic brain syndrome の形がほとんどで、Alzheimer とは最初から違います。

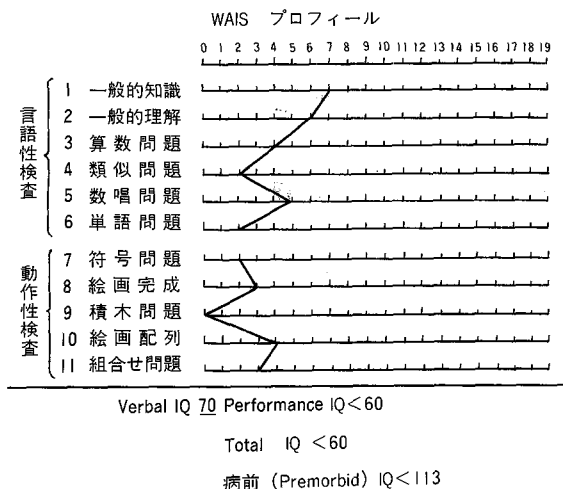


図1 NPH (正常圧水頭症) 患者の WAIS (K.S. 55F.)

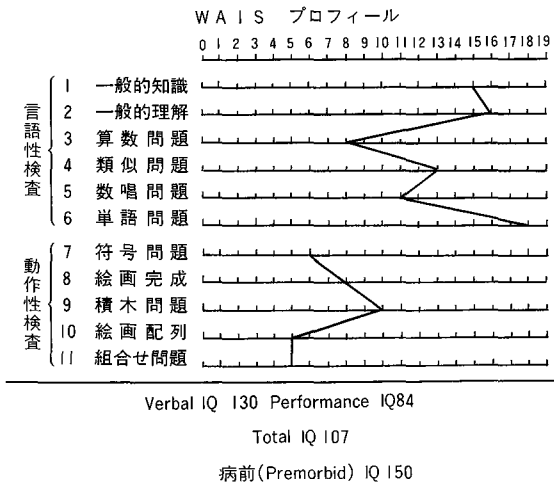


図2 くも膜下出血後のNPH患者のWAIS (S.K. 49M. 1979.9.9.)

そのためには、単にIQを計るのではなく、そのプロフィールを分析することが必要になってくるわけです。

脳外科では Alzheimer を診ることは少ないのですが、NPH(正常圧水頭症)の末期現象の痴呆になってくると、図1に示したように、確かにウェックスラーのいうように、あらゆる項目が低下してきます。ウェックスラーはこういうものを痴呆と言っているわけですが、しかし、このレベルになると、手術(脳室腹腔シャント)をしても良くならないわけです。

そこで、もっと早期に診断できないかという問題になります。次の症例は、くも膜下出血後のNPHで、臨床的にはかなりぼけた人で、私の外来にやってくるのに3回ぐらい電話をかけ直して、結局家族が同併しないと来られないぐらいにぼけた患者さんですが、図2に示したように、全般的低下ではなく、谷型になってきます。一番落ちやすいのは、算数問題とか類似問題です。

詳しいことは省略しますが、こういう focal organic brain disease では、落ちにくい項目が決まっていますので、落ちないものを利用して、発病前のIQを推定することができます(病前IQ推定学)。私が計算したところ、この人は病前IQは150ぐらいでした。会社の重役でしたから、頭は良かったのですが、NPHになって130にまで下がっ

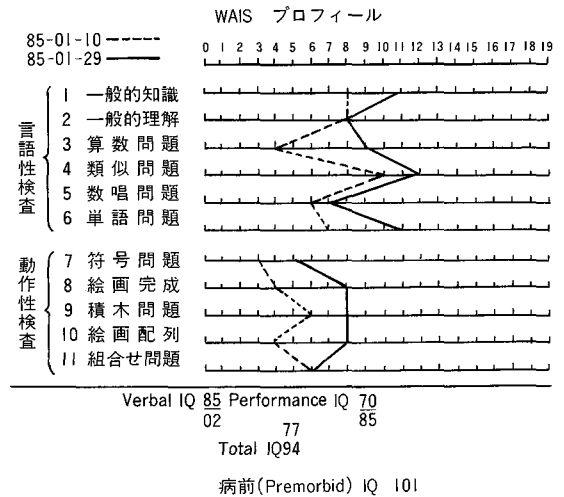


図3 WAIS (I. O. 48F.)

てしまった。だから、この人にとって130というのは非常に低下した知能なのです。シャントをしましたら非常によくなりましたから、やはり知能というのはIQの数字だけでもの言っはいけない、プロフィールの中身で考えるのだということです。

前頭葉に出血した患者さんのWAISのプロフィールをみますと、急性期で本当にぼけたときにはやはりいくつかの項目が落ちてきます。ところが、治ってきてもあまり変わらない項目もあります(図3)。だから、変わる項目と変わらない項目があつて、知能はダイナミックに変動します。その裏に何か隠された脳のメカニズムがあるというのが、私の考えなのです。その辺のところをお話ししていこうと思います。

#### 4. Hamamatsu Prefrontal Scale

浜松医大ではウェックスラーのIQというのはあまり前頭葉を見ていないし、頭頂葉だけの検査のように思えますので、前頭葉を見るという意味でいろいろなテストを組み合わせた浜松方式(Hamamatsu Prefrontal Scale)をやっているのですが、その検査では、図4のごとく、7'seriesと仮名拾いテストが著明に低下していますが、digit spanは全然動いておりません。この人の場合は、意外に5分間記憶がほとんど動いておりません。この

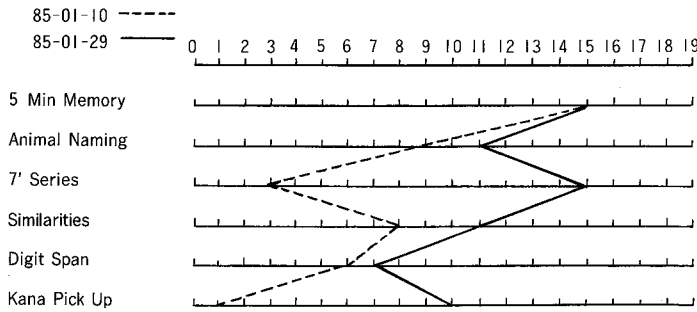


図4 Hamamatsu Prefrontal Scale (I. O. 48F.)

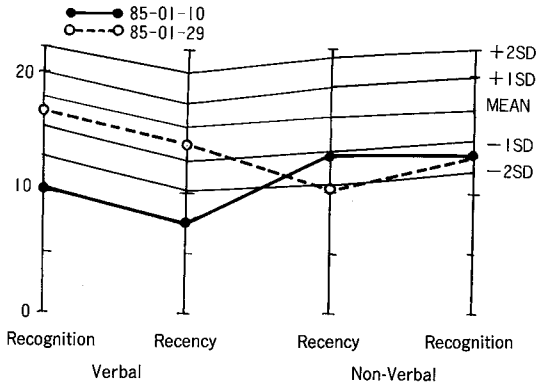


図5 Recency-Reognition Test

辺に面白いところがあるわけです。

### 5. Recency-Reognition Test

記憶と学習，知能に関係して，前頭葉と側頭葉ということがいつもいわれているわけです。皆さんご存知のように，左脳は何となく言語性，右の方が非言語性の学習能力と関係するだろうといわれています。これはミルナーの作った recency-recognition test というものの，東大方式の変法をわれわれも使っているのですが，確かにこの患者は左前頭葉出血しているので，図5に示したように，言語性の recency と recognition が落ちているわけです。ミルナーは，recency というのは前頭葉で，recognition が側頭葉といっていますが，われわれのいくつかの症例をみるとだいたい合っていますが，必ずしも簡単にはいきません。しかし，この言語性と非言語性の区別は非常に大事なポイントだと思います。

### 6. 記憶の3つのプロセス

さて，記憶のプロセスには，記憶の中枢に覚え込むという記銘学習と記憶中枢がどこにあるかわからないにしても，とにかくそれを保っている保持と，それから想起こすという3つのプロセスがあることは，心理学的に皆さんお認めになっているわけです。ですから，ものを覚えていないということはもともと入れなかったのか，それとも途中で溶けてなくなってしまったのか，それともちゃんとあるのに思い出せないのか，いずれかということ常を考えなくてはなりません。したがって，動物実験や生理実験をするときも，いったいどこを実験しているのかわかっていないといけません。そうでないと，大変混乱をきたします。その場合に，保持の長さによってまたいろいろな問題が起きてきます。

記憶に関する用語の混乱，たとえば臨床家は recent memory 対 past memory, short-term memory 対 long-term memory と簡単にいっています。ところが，immediate recall 対 intermediate memory という言葉があります。そして，この間もある神経科学の研究会に行きましたら，動物実験をやっている人が，たった30分の実験をやっている long-term memory といわれましたが，とんでもないことです。

多くの生理学の論文の中には，2時間で long-term memory と書かれたりしていますので，お読みになるときに気をつけて下さい。

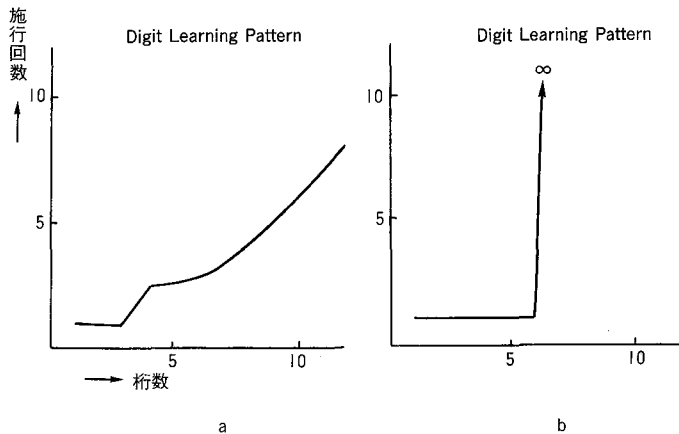


図 6

## 7. スコヴィールのHM症例

そういう混乱を解明するために、人間に戻って臨床経験を中心に考え直したほうがいい。HMという有名な症例で、てんかんの治療のために、1953年9月にスコヴィール先生によって側頭葉の内側面 (amygdala と hippocampus) が両側性にわたって切除された症例です。

このHMさんの術後の記憶障害を見てみますと、手術をしてから後のことは何もまったく覚えていません。しかし、完全にゼロかというとは、そうではなく、7秒だけはわかっているのです。ですから、お話しして7秒してもう1度彼の所に行くと「いつお出でになりましたか」ということで、いままで話していたことがわからないのです。7秒を超えることができないのです。この7秒間という記憶機構は、側頭葉 (hippocampus と amygdala) と関係ないという証拠ですし、それから後の記憶が絶対に合成されないということになると、学習能力はゼロということになります。

振り返って過去をみると、手術された時より大体1～2年前の間は partial amnesia になっています。となると、この間の1～2年の記憶は非常に不安定な期間であることがわかります。ところが、それを超えた過去のものは、彼は全部覚えているのです。

そうすると、記憶の中には人間にみられるように7秒間というきわめて短いものと、もう少し中

間で不安定なもの、がっかりした記憶の3つに分かれるだろうということ、しかも、記憶を構成していくためには、どうしても側頭葉 (とくに hippocampus) が必要であるといえます。ただし、このHMは運動技術に関する習得は正常の人と同じなのです。ですから、技術 skill の習得に関しては側頭葉を必要としないのです。しかし、運動の練習をしたこと自体は、彼は覚えていません。つまり、認知した体験の記憶にはどうしても側頭葉を必要とするが、運動技能の記憶は側頭葉と関係ない (これは小脳と関係する) ことがわかっています。

したがって、意味のあいまいな short-term memory という言葉をやめて、HMでいわれる7秒間の記憶を即時想起 immediate recall としますと、それから1～2年におよぶ中間期の記憶 intermediate memory, それ以降の長期記憶 long-term memory というものは、まったく異なった機序であると考えざるを得ません。

生理学者がたった30分で long-term memory といってみたりしていますが、われわれ臨床家が言う long-term memory というのは、10年、20年の記憶を話しているということです。

HMの例にあるように、古い記憶 (long-term memory) というものはなかなか忘れにくいものではあっても、15年の単位でみると、これもやはり年とともに忘れていくのです。したがって、こ

れでも完璧ではないということです。

## 8. Digit Learning Test

記憶の検査にはいろいろなテストがあるのですが、その中に digit learning test というものがあります。これは Zangill がイギリスで開発したテストなのですが、まず digit span (数唱問題) と同じように、1秒に1個ずつ数字をいって覚えさせます。普通の方は大体5～6ケタはいけますし、1ケタ足すと、2～3回練習するとできます。だんだん足していくと、皆さん方ならがんばれば相当の桁数まで覚えられます。これをラーニングカーブといいます。普通の方は大体図6 a のようになります。これはわれわれの教室で、今村君がまとめてくれた平均値です。

ところが、前葉頭に出血した患者さんでは、図6 b に示したように、5ケタまでは1回で覚えるのですが、6ケタの数字を見せると何時間やっても絶対に覚えられないのです。5ケタまで覚えれるのだから、1つ足せばいいではないかと皆さんはお考えでしょうが、これができないのが特徴なのです。この患者では5秒以降の中間記憶が形成されないのです。ですから、そういう意味ではここの5秒間の immediate recall とそれ以降の intermediate memory とは、まったく別の機構が関与するのです。HMが7秒、この患者さんが5秒ということが1回でわかるわけです。

## 9. キンドリングの実験

さて、電気生理学的に記憶の問題を追求していくのにいろいろな実験がされています。1つはキンドリングによるてんかん発生の機構です。これはうちの教室では忍頂寺君が一生懸命やっていますが、それと皆さんご存知の条件反射がどこで行われるかということです。それから reverberating circuit, post tetanic potentiation, long-term potentiation, long-term depression と、いろいろな電気生理学的現象があります。

キンドリングの実験では、まず電極をたとえば海馬に植え込んでおいて1秒間だけ刺激します。

そうすると、ちょっとした after discharge が起こりますが、外見上は最初は何事も起こりません。しかし、毎日1回1秒ずつ繰り返し繰り返し刺激してやりますと、30回ぐらいになると著明な after discharge が起こってきて、数十回やると見事なけいれん発作が起こってきます。ということは、hippocampus を中心にしてたった1秒間の電気刺激を毎日繰り返すことが学習されているということで、これも電気生理学で非常に面白い現象です。

## 10. Reverberating Circuit

大脳皮質はいろいろな機能分野に分かれていますが、そのおのおのは側頭葉皮質の一部を除いてそれぞれ対応する thalamus の核と必ず連動しています。

1940年頃だと思いますが、Chang という人が reverberating circuit というものを発表しました。末梢神経の感覚ニューロンに電気信号を送ると、大脳皮質の体性感覚野と視床の VPL (体性感覚中継核) の間で繰り返し繰り返し100mg/sec ぐらいの周期で誘発電位が戻ってくるという現象を発見して、その回路を研究した実験があります。

彼の結論は、afferent impulse が大脳皮質に到達すると、interneuron を介してループでぐるぐる回りをする。しかも、次々に入ってくる信号にじゃまされることなく、いったん入った信号が独立回路を形成することができるというものです。

私はこのことを大学院の生理学にいた頃に知って大変興奮して、これで記憶がわかったと思ったのですが、実はこれは数秒ぐらしか続かないので、こんなことで記憶は説明できません。ただし、このくらいの回路なら immediate recall はおそらく簡単に説明できると思います。

中枢神経回路網は複雑で、たとえば運動皮質から錐体路を下へたどってきますと、橋で側板が出て、小脳に入ってまた視床 (VL核) を介して運動皮質へ戻ってくるという経路、それから大脳白質で別の側枝が出て尾状核に入り、視床 (VA核) を経てまた運動皮質へ入って戻ってくるというよう

に、大脳の回路は必ず closed circuit になっていて、1回動いたらグルグル回るともともとできているのです。こういう closed circuit が基本的な大脳の構造になっていて、その上にわれわれのいろいろな学習が成り立っていると考えられます。

### 11. Lloyd の Posttetanic Potentiation

それからもう1つ、やはりこれも1940年頃だと思いますが、Lloyd という人が posttetanic potentiation という現象を発見しました。たとえば脊髄後根を電気刺激しますと、単シナプ斯的に前根から脊髄反射が記録されます。これを2秒間に1回ぐらいずつ繰り返して、同じ強さで刺激しますと、必ず同じ反射が記録されます。ところが、500Hz で1分間刺激(これを tetanization といいます)しておいて、次に同じ強さで刺激しますと、脊髄反射の振幅が3倍ぐらいに強くなってきます。非常に強い増強反応(これを posttetanic potentiation といいます)が起こることがわかって、これで記憶がわかったのではないかと思えたのですが、ところがなかなかそううまくはいかなくて、たとえば普通にやりますと posttetanic potentiation (以下PTPと略す)は大体2~3分で止まります。それから potentiation を1時間ぐらいやっても、たかだか1時間ももちません。要するに、1時間か2時間の記憶を超えて PTP で説明することができないということになります。

ところが、脊髄でPTPをやると、回路が簡単なので3分しかもたないのですが、hippocampus で tetanization をかけると、これが4時間から数週間~数ヶ月も続くというのです。これを long-term potentiation (以下 LTP と略す)といいます。こうなってくると、LTP で中間期記憶は優にカバーできると考えられます。

同じ現象が小脳では、long-term depression (以下 LTD と略す)が起こることが、東大の伊藤教授によって発見されています。こういう long-term potentiation と long-term depression という現象が発見されてから、生理学の人は大変興奮

しているわけです。

### 12. 条件反射成立の機構

それともう1つは、皆さんご存知の条件反射ですが、これがどこで行われているかということが、最近わかってきました。たとえば動物に音を聞かせても瞬目反射は起こりませんが、空気を角膜に吹きつけると瞬目します。その回路は小脳の Purkinje 細胞を通ります。音を聞かせると、聴覚のインプルスが同じ Purkinje 細胞のところによってくるのです。ところが、普段はこれだけでは瞬目が起きないのですが、角膜インプルスと聴覚インプルスがここに同時に入ると、聴覚からの synapse が増強してくることがわかっているのです。これが条件反射成立の機構なのです。だから、パブロフのいった条件反射が成立するためには、シナプスで convergence が起こることが第1条件なのです。したがって、同時に synapse に入力が入ってくると、synapse に何らかの変化が起こる。それが学習の基本である古典的な条件反射の生理学的機序であるということが、いま大体定説になってきているようです。

それでは実際に何の変化が起こっているかということですが、これもいろいろな仮説があり、これはリンチという人の仮説ですが、普段は receptor の中には休んでいるものがあるのです。働いているのは3個しかなくて、ほかは眠っていて、だから transmitter がきてもこの3本分の活躍しかしないのです。そこに tetanization をかけると、猛烈な勢いでカルシウムが中に入ってきます。中に入ったカルシウムがプロテイン S と結合して、この膜の membrane を変えます。そのことによって眠っていた receptor が目を覚ますという現象がわかっています。ですから、たとえば最初は3ヶ所しかなかった receptor site が、10ヶ所にもなるわけです。

人間の脳皮質には、視床から specific projection が入ってくると同時に、脳幹網様体から視床非特殊核を介して diffuse projection が上がってきて、絶えず大脳皮質を興奮させているのですが、

それと同時にノルアドレナリンとか、アセチルコリンとか、ドーパミン系が絶えず入ってきます。さらに ACTH やバゾプレッシンといったホルモンも絶えず入って来ていて、synapse が活躍してそれがタイミングがよいと synapse の感受性をかなりの時間変えてしまうらしいということが、多くの動物実験で証明され、それを synaptic modulation と言われ始めています。

ただしそこで面白いのは、たとえばエピネフリンを使った場合も、ある濃度までは非常に学習が高まるのですが、もう少し多くすると逆に動物がものを覚えられなくなります。単なる 1 直線の dose response curve は得られないということ、ここに何か面白い modulation のメカニズムがあるということなのですが、いまのところそれ以上はよくわかっていません。

### 13. 神経発生における学習と記憶

以上まとめてみると、われわれの認知体験の記憶に関しては long-term potentiation で、運動技能の学習に関しては小脳での long-term depression で、人間の中期記憶は大体カバーできます。しかし、20年にわたる記憶をそんなことでカバーできるとは、誰も信じないのです。

それではいったい長期記憶のためには何が起きているのかということになります。ここで神経発生における学習と記憶を考えてみます。動物を含めて人間が生まれるときには必要以上の多数の神経細胞が必要以上に複雑にシナプス結合をしています。そして、生まれてくる途中、あるいは生まれてから、役に立つところと役に立たないところが出てくるわけです。そうすると、使っている synapse とかニューロンはどんどん強化されてくると同時に、要らないところはある時期突然死滅するわけです。これは neuronal death といいます。動物によって死滅する時期が違います。人間の場合は、おそらく機能によって違うのではないかと思います。たとえば子供のときには覚えられない外国語も、大人になってから勉強しても絶対マスターできないというのは、ニューロンが足

りないのではないかということ考えたほうがいいのです。

ということで、幼児教育の重要性があるのですが、このときには動物の場合にはある時点で一斉にニューロンが死にます。そしてそれと同時に synapse がなくなってしまうわけです。生後の学習のまず最初に起こることは、この neuronal death と強化であるといわれています。

そうすると、成人が長期間にわたってものを覚えるときに、おそらくこういったシナプス結合強化を使うであろうと考えられます。

たとえば皆さんご存知のように、神経線維を切った場合に末梢へ向かって変性が起こりますが、それが起こると、残った別回路の結合が非常に強くなります。これを pruning といいます。そして、やがて元のところに sprouting による側板がつながって来ます。逆に言うと、学習のときにも sprouting が当然起こるだろうということが、いま言われているわけです。伊藤教授に聞いたら、動物で調べると sprouting は大体 3 日以内に起こるそうです。極めて早く成り立つというわけです。ということは、当然 long-term memory をカバーできるわけです。ですから、immediate recall の 7 秒間から sprouting が起こるまでの間を、hippocampus もしくは小脳が回路を回しながら何とか保ってくればよいわけです。そうすると、記憶の 3 つのプロセスが明らかになったと思います。

それからもう 1 つ、これは将来問題になると思いますが、たとえば猿やネズミでもそうですが、錐体路を切ると麻痺が起こります。普段は赤核だけでは動かさないのですが、皮膚を刺激して反射を起こしておいて、それに赤核を刺激すると rubrospinal tract だけで動くようになるのです。こういうことを考えると、麻痺の患者さんを錐体外路系で何とか動かすときに、植え込み電極で刺激すると、将来にはいままでのリハビリとは違った世界が開けるのではないかと思います。

そういう意味で、われわれ臨床家は記憶とか学習のプロセスをどうしても勉強しなければいけないのではないかと。そして早く人間に応用する必要

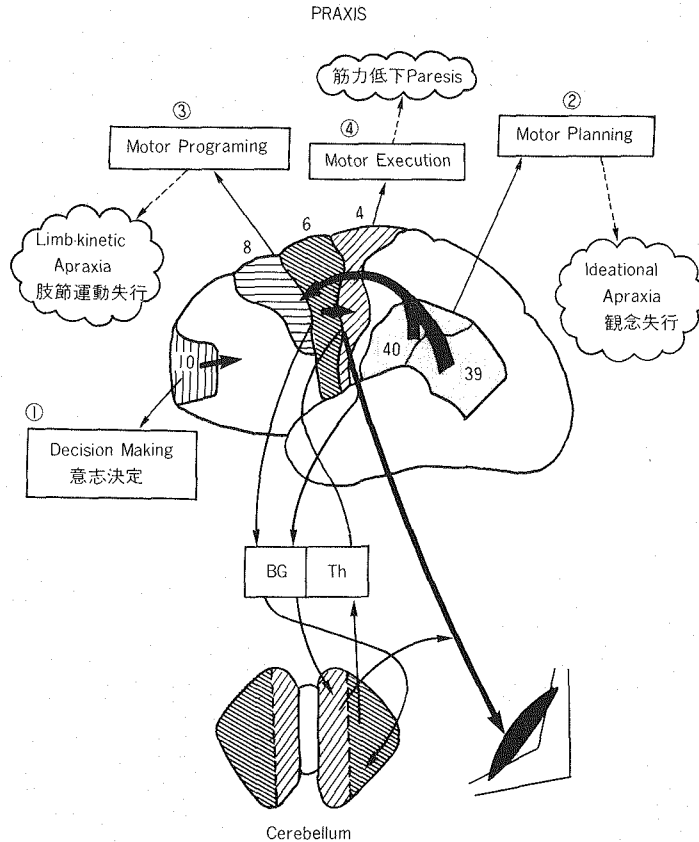


図7 随意巧緻運動 (Voluntary Skillful Movements)

があらうと思います。われわれ外科医も安閑としてはいられないという感じがします。

運動技能の学習にはいまのHMでわかるように、側頭葉はまったく関係ないのです。それは意識にのぼらないところでマスターされています。その回路は、図7に示したように、どのような動作の組み合わせをするかという行動のプラン (ideation) が頭頂葉連合野に発生し、それが運動前野 (pre-motor area) で具体的にプログラム化されてそれから錐体路に行くのですが、そのプログラムのためには小脳半球の外側を通る回路が関与するらしく、それからいよいよ錐体路で遂行するときにチェック機構として小脳中間帯を使っていくという、人間の随意運動は小脳を2回使って行うこともわかっています。これだけ小脳を使って、basal ganglion を使っていくとなると、運動パターンは小脳が intermediate memory に関与し、最終的な

パターンはおそらく運動前野にて長期記憶されるのではなかろうか。ピアニストの中村紘子のショパンも運動前野に入っているのではないかと推定されるわけです。小脳がなかったらそういう学習はおそらく成り立たないだろうと思います。

体性感覚の長期記憶に関しては猿の実験で日大の酒田教授が頭頂葉に機能が分割して、細かく入っていることがわかっております。

視覚系では、東京都神経研の人達が猿の実験をやっていますが、視覚入力が入ってから、合成されていくプロセスが、いまはもう20ヶ所ぐらいに分かれて細かく合成されていき、かつそのときに側頭葉で合成されるものと頭頂葉で合成されるものが、まったく質が違うということも最近わかってきました。

頭頂葉で記憶されるものは、やはり位置に関係した spatial orientation をもったものであるし、



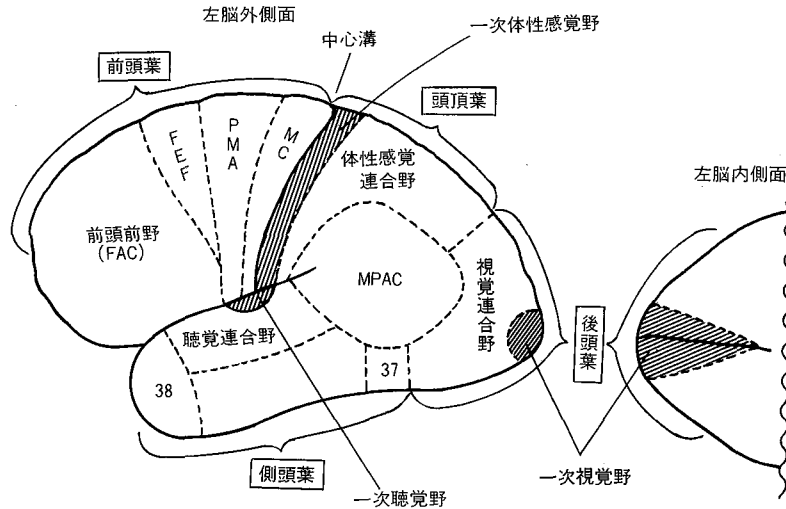


図 8

物体認知というのは側頭葉であると。人間でも、Ojeman の人体での刺激をみると、側頭葉を電気刺激すると人間が見たものを覚えられないようです。見たものを覚えるのは側頭葉外底面、空間認知は頭頂葉というように、やはり long-term memory というのはいろいろとそれぞれの分野に格納されていく、そのときにこそその途中の段階で hippocampus が大事だということがわかってきたわけです。

では前頭前野は何をやっているのかということになるわけですが、霊長類研究所の久保田教授によると、猿では、非常に細かいところがいろいろと違った学習と連動しているようです。

図 8 にまとめてみると、人間では体性感覚が一次体性感覚野(中心後回)に入ってきますが、それが体性感覚連合野で統合されて立体知覚stereognosisができあがって、概念中枢MPAC(major parietal association cortex)に叩き込まれる。音を聞いたものが、一次聴覚野に入り、聴覚連合野(Wernicke 中枢)で統合されて、言葉がわかって概念中枢MPACにもっていく。見たものが一次視覚野に入り、視覚連合野でなんであるかを判断してMPACに叩き込むという形で、要するに感覚が統合されて、最後にMPACに概念が形成されてく

る。そして前頭前野 FAC (frontal association cortex) で意志発動が行われる。これは大体間違いないところです。

学習に側頭葉が大事だということは、hippocampus を切ったら学習が落ちる。amygdala をこわしたらもっとガタ落ちになるということから、当然わかっているわけです。

それでは実際の人間ではどうだろうか。そして辺縁系 limbic system とこういう概念中枢とがどうやって結びついているのだろうかということですが、limbic system というものは本当は2つあるのです。教科書には1つしか書いていないものが多いのですが、Yakovlevの回路というbasolateral limbic system というものがあります。

それと Papez circuit という medial limbic system があります。要するにhippocampus から fornix を通って、乳頭体に行って、thalamus の前核に行って、cingulate gyrusに行って、hippocampus に戻ってくるという closed circuit になっています。学習には普通これに関与してきます。では、どういうふうに関与するのだろうかということですが、概念中枢から、あらゆる情報はいったん側頭葉に集約されるように線維結合がなっているのです。したがって、側頭葉の前端と底面はthala-

musとは結合していないけれども、大脳皮質全体を統括する位置にあり、そしてそれが hippocampus に結合して記憶に持って行き、そしてそれをまた元の大脳皮質に戻すのではないかと考えられます。

そういうふうにと考えると、人間の脳は頭頂葉、側頭葉、後頭葉といわれますが、境界はどこにもないのです。これは1つの葉なのです。私にいわせると、これは感覚統合脳なのです。1つの概念を形成する脳なのです。

それに対して、意志を発動する表出脳、それと記憶と情緒に関する辺縁脳とがあって、人間にはもともと3つの葉しかないのです。そう考えないと、大脳は理解しにくいのです。

最後のまとめとして、いろいろな方の生理学の論文を読んで、現在、私が何を考えているかというと、まず即時記憶というのは数秒しかもたないので、これは残像でも reverberating circuit でも after discharge でも、お好きにどうぞという感じがします。ところが、中間期記憶というのは数時間から数週間、あるいは数ヶ月もたさなければい

けないわけです。それはおそらく synaptic modulation をかけているのですが、それが認知体験はやはり hippocampus の long-term potentiation を使うと。ただし、多くの実験は感情体験はおそらく amygdala であって、hippocampus ではないだろうという実験もありますが、われわれの意識にのぼった記憶というのは、一応 hippocampus のごやっかいになるのです。

ところが、意識にのぼらない運動技能は、伊藤先生が発見された小脳の Purkinje 細胞への dendrite のところで起こる long-term depression であろうと。そして、それを長期に保存するために今度は長期記憶というメカニズムを使って、それはおそらく pruning と sprouting による synaptogenesis によるものであろうと。そして、認知体験したものはおそらく感覚統合脳の頭頂葉、側頭葉、後頭葉のそれぞれのところに格納されているに違いないと思います。そして操作技能は、おそらく運動前野と錐体外路系であろうと思います。そして大脳基底核も一部入るだろうということです。

---

---

# 老年期痴呆の評価と診断

聖マリアンナ医科大学神経精神科教授

長谷川和夫

---

---

## 1. はじめに

私のテーマは「老年期痴呆の評価と診断」ということですが、先ほどの橋詰助教授ならびに植村教授がお話しになった、かなり厳密な基礎的なご研究のお話の後で、私はもう少し大ざっぱな話をさせていただきます。テーマは私の手に余るかなりむずかしいテーマでして、どの程度お話しすることができるかわかりませんが、お耳を汚したいと思えます。

## 2. 痴呆の診断と評価のポイント

痴呆の診断と評価を考える場合に、まずどのような診断基準をもつかということが、非常に重要になってきます。それから、その診断基準をもって、あるいはインストルメントをもった場合に、いったいどういう目的でそれを使うのかということが考えられなければなりません。

それからもう1つ重要なことは、痴呆というのは疾患名ではありませんので、痴呆の診断基準はあくまでも状態像の診断基準をもつということになります。ところが、アルツハイマー型痴呆、これは病因がまだ明確ではない疾患ですが、この診断基準ということになると、疾病の診断基準をやることになりますので、両者は明確に区別していかなければなりません。私自身もそうですが、往々にして混乱してしまって、両方をミックスしてしまう考え方に陥りやすいのです。

結論的なことを申しあげて恐縮ですが、まず痴呆の状態像のほうですが、診断基準を考える場合に最もむずかしいのは、軽症の痴呆状態をどのよ

うにして健康な人の知能低下と区別するかということ。それから、ことに高齢期の痴呆では、進行するステージをもっているということで、これが診断基準を考える場合のもう1つの難関です。さらに、アルツハイマー型痴呆の診断基準になると、これは国際的にも困惑の呈で、いろいろなプロポジションが出されていますが、決して十分なものではなく、何とかこの辺で妥協しようというのが本音です。

## 3. 高齢期痴呆の特性

まず、痴呆の診断基準を論ずる場合に、高齢期痴呆の特性ということを最初に申しあげたいと思います。第1番目に記憶・知能障害があつて、何らかの介助を要すること。2番目に器質性病変をもつこと。3番目に種々のステージがあること。4番目に経過中に行動障害を持つこと。こうした特性に基づいて診断基準を考えていくこととなります。

## 4. 健康人の物忘れと痴呆の区別

第1は、いわゆる benign-senescent forgetfulness と申しますか、比較的健康な人の物忘れと痴呆状態とを区別する。大ざっぱに申しあげますが、1つの特徴として、良性的健忘の場合は体験の一部分を忘れることにはなりますが、痴呆の場合は体験の全体を忘れます。第二に、痴呆の場合、記憶力の低下が主体ですが、多様な知的機能の低下へと進行します。たとえば失見当、あるいは判断障害を起こす。そして、日常生活に支障をきたすか

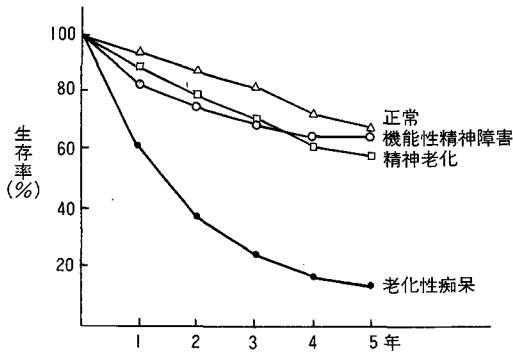


図1 診断別生存率

どうかということが、痴呆の特徴です。良性健忘では記憶障害にとどまり、それ以上のことは起こりません。第三に、痴呆の場合には自分の障害に気がつかない、病識がないという点です。このために、自分の欠陥を修正することができません。

### 5. 追跡調査による予後の比較

私どもは在宅の痴呆老人の調査を昭和48年に行い、そのときに痴呆の疫学調査で、有病率が4.5%という数値を出しましたが、その後5年間にわたって追跡し、正常の人、それから機能的な精神疾患、これはうつ病や幻覚妄想病や神経症です。それからサブノーマル、これは健忘状態を非常に強く訴えますが、日常の生活に支障をきたしていないという、痴呆と正常との間にあるようなもの。それから痴呆性老人の4群に分けて追跡調査をしました。

5年間の生存率を調べてみると、5年たつと痴呆のほとんどの人は死亡しており、わずか二十数%が生存しています。ところが、正常群、機能的なもの、それから良性の健忘というか、中間群のような人は、かけ離れて生存率が高いことがわかりました(図1)。

Kral という人が、1972年に「benign senescent forgetfulness」という言葉を作りましたが、この人が良性の物忘れの追跡をして、4年後の死亡率を見ています。痴呆と比べると、正常の人の死亡率が27%、良性の物忘れ38%、痴呆群では61%ということで、これを先ほどの私どもの予後調査と

比べてみると、非常に似ています。28%、39%、痴呆の人はずいぶん高く83%であります。

## 6. 痴呆の診断基準

### 1) DSM-III

次に痴呆の診断基準について述べます。DSM-IIIによる診断基準によると、第1番に、知能の喪失が社会的または職業的機能を十分妨げるほど重篤なもの。それから、記憶障害。意識障害がないことと、脳器質性要因が認められるということです。このDSM-IIIが1980年に発表されました。これは精神医学の革命と言われていています。診断基準をかなり明確に打ち出して、かなり操作的になりますが、客観的な見方をするという立場で作られていると思います。

この場合も、痴呆の第1番に出てくるのが「社会的または職業的機能を十分妨げるほど」という項目がうたわれているわけですが、こうなると妨げのない場合は診断基準から外れるわけで、痴呆の初期の症状はこれではひっかかりません。それから、社会的職業といってもいろいろな職業のレベルがありますから、これは問題です。それから、記憶障害は、先ほどの植村教授のお話のように、厳密な区分けがしてなくて、ただ記憶障害ということになっています。

### 2) DSM-III-R

今年になってアメリカ精神医学会はDSM-IIIをさらに改訂しまして、DSM-III-Rというものを作りました。

表1は「DSM-III-R」とされている痴呆の診断基準です。このときに記憶障害を真っ先に出しました。そして短期および長期記憶障害に分けて定義しています。短期記憶障害は新しい情報を習得できないということで、たとえば5分後に3つの事物の名を覚えていることができないのです。患者さんに3つの事物を言って、それを覚えておいてもらう。たとえば花とかマッチ、タバコを覚えておいてもらって、そして5分後に「さっき言ったものは何ですか」と聞くのです。その間に血圧を計ったり、いろいろな話をしたりするわけです。

表1 DSM-III-Rによる痴呆の診断基準

- A. 短期および長期記憶障害が証明されること。短期記憶障害（新しい情報を習得することができない）とは、たとえば5分後に3つの事物の名を覚えていることができない状態を示す。長期記憶障害（過去に習得した情報を記憶できない）とは、個人の過去の情報（昨日のできごと、誕生日、職業）や常識（前の大統領、よく知られた日付）などを記憶していることができない状態を示す。
- B. 以下のうち少なくとも1項目：
- (1) 抽象的思考の障害、これは関連のある単語について類似点や相異点がわからなかったり、単語や概念の定義づけやこれに類似した作業が困難になることによって明らかにされる。
  - (2) 判断の障害、対人関係、家族および仕事に関連した課題や問題点に対処するうえで妥当な計画をたてることができないことによって明らかにされる。
  - (3) その他の高次皮質機能の障害、たとえば失語（言語の障害）、失行（理解および運動機能が損なわれていないにもかかわらず、動作が遂行できないこと）、失認（感覚機能が損なわれていないにもかかわらず、対象を認知あるいは同定できないこと）、および構成困難（たとえば三次元図形の複写、積み木の組み立て、あるいは特定のデザインに棒を配列すること）。
  - (4) 人格変化、すなわち病前の特徴の変化または強調。
- C. AおよびBにみられる障害が、職業あるいは通常の社会活動、あるいは他の人々との関係に明らかな支障をきたしていること。
- D. せん妄の経過中におこっていないこと。
- E. (1)または(2)
- (1) 病歴、身体検査また臨床検査からその障害に病因的関連をもつと判断される特異的器質因子の証拠がある。
  - (2) そのような証拠はないが、障害が非器質性精神疾患によるものではない（たとえば認知障害をきたす大うつ病）ならば病因的器質因子が推定される。

痴呆の人は、最初の三つの事物を思い出せないことが多い。

それから、長期の記憶障害ですが、これは過去に習得した情報を記憶できない。たとえばきのうの出来事とか誕生日とか、そういう長期記憶障害です。あとは最初のDSM-IIIとほとんど変わりありません。

これも先ほどの障害が職業、あるいは通常の世界活動、あるいは他の人々との関係に明らかに支障をきたしているということで、ほとんど変わりません。それから、せん妄の経過中に起こっていない。つまり、意識障害を除外する、これもほとんど変わっていません。それから、Eで1または2。これは脳器質性因子の証拠があるということです。それから、障害が非器質性精神疾患によるものではないこと。つまり、うつ病による認知障害ではないということが説明されていることです。DSM-III-Rでは、記憶障害を一番先に出して、しかもそれを具体的に規定したことが特徴だと思います。

### 3) 長谷川式簡易知能評価スケール

表2は私たちが20年ぐらい前に開発した簡易知能評価スケールです。最初は正答をした場合の得点は1点と評価していたのですが、重みづけをギルフォードのmethodでしまして、満点が32.5です。先ほど植村先生が、点数の総得点だけではなくて、パターンが非常に重要だと言われました。本当にその通りでして、きょうはスライドを用意していませんが、100歳老人を100名ぐらい調査したことがあります。その人たちの平均得点は12点ぐらいで、同じときにコントロールとして痴呆の老人をとったのですが、痴呆の老人もその点数に非常に近く、平均得点が10.5ぐらいだったので。

ところが、正答率を調べてみると、100歳老人と痴呆の老人とは違うのです。たとえば「ここはどこですか」という問いに、100歳老人は答えることができますが、痴呆の老人は答えることができません。逆に、100歳老人は「100から7を引きなさい」とか「総理大臣は誰ですか」という問いには

表2 長谷川式簡易知能評価スケール

	質 問 内 容	配 点
1	今日は何月何日か？	0, 3
2	ここはどこですか？	0, 2.5
3	年齢は？	0, 2
4	最近おこった出来事（ケースによって特別なこと、周囲の人々からあらかじめ聞いておく）から、何年(何か月)くらいたちましたか？ あるいはいつごろでしたか？	0, 2.5
5	生まれたのはどこか（出生地）？	0, 2
6	太平洋(大東亜)戦争が終ったのはいつか？	0, 3.5
7	1年は何日か（または1時間は何分か）？	0, 2.5
8	日本の総理大臣は？	0, 3
9	100から7を順に引いて下さい（100-7=93, 93-7=86）	0, 2, 4
10	数字の逆唱（例えば、 $6-8-2$ 逆にいって下さい） $3-5-2-9$	0, 2, 4
11	5つの物品テスト (例：たばこ、マッチ、鍵、時計、ペン、一つずつ提示し、それらをかくし何かあったかを問う。)	0, 0.5, 1.5, 2.5, 3.5
(満点：32.5点)		合 計 点

31点以上=normal：正常

21.5~10.5点=pre-dementia：準痴呆

30.5~22点=sub-normal：境界

10点以下=dementia：痴呆

}  
ぼ  
け  
状  
態

正答率は低くなり、痴呆老人のほうがむしろ正答率は高いのです。そういうようにパターンが違って、日常生活にぜひ必要な場所の認識とか、少し前に起こった出来事は100歳老人は正答することができます。そういう点が非常に違って、やはり生理的な記憶力の低下で起こる、生理的な老化を持っていると思われる100歳老人と、病的な老化というか、痴呆老人との機能低下のパターンが違います。量的には同じような得点になっても、パターンが違うことをみていますが、これはこの前の厚生省の班会議で、やはり祖父江先生から「benign senescent forgetfulness」というテーマでいただいたときに示しましたのできょうは持ってきてませんが、得点だけでなく、各項目によって正答の分布が痴呆の人では特徴がみられます。本スケールは痴呆の診断に当たって、自分の臨床診断をさらに裏付けるという目的で作られたものです。

32.5がフルスコアですが、痴呆の人は平均得点が13.2で、軽度、中等度、高度になるに従って得点が低くなります。とにかく20点を切ったら、痴呆の1つのカッティングポイントではないかと思

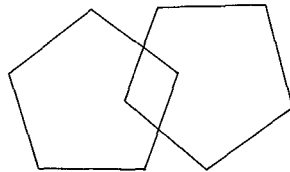
ます。もちろん、教育歴によって痴呆の人でも32.5を取ることはありますが、一応の目安として20点くらいがカッティングポイントになっています。これは言語性テストが主で、時間の制限がないために、健康な老人であれば、ほとんどの人がフルスコアをとります。あるいは、それに近い点数をとります。痴呆も、かなり程度の進んだ人がひっかかるのではないかと思います。ですから、マイルドな初期像とか、軽症の痴呆はうまくつかまえられるかも知れません。むしろ、中等度のかなり進行した人でなければわからないのではないかと思います。

#### 4) フォルシュタインのミニメンタルステート

同じようなスケールが盛んに作られており、ジョンズホプキンス大学のフォルシュタインという人が作ったミニメンタルステートもその一つです(表3)。これはアメリカをはじめ英語圏で盛んに使われています。これも同じように、日にちを聞いたり、場所を聞いたり、物品名3個、これは相互に無関係な物を言って、5番でもう1度3番で呈示した物品名を復唱させるというものがありますが、これはDSM-III-Rで、診断基準の一つに登

表3 Mini-Mental State

質 問 内 容		回 答	得 点
1. 5点	今年は昭和何年ですか。 今の季節はなにですか。 今日は何曜日ですか。 今日は何月何日ですか。	年	
		曜日	
		月	
		日	
		県	
2. 5点	ここは、なに県ですか。 ここは、なに市ですか。 ここは、なに病院ですか。ここは、なん階ですか。 ここは、なに地方ですか。(例：関東地方)	市	
		病院	
		階	
3. 3点	物品名3個(相互に無関係)。 検者は物の名前を1秒間に1個ずついう。 その後、被検者にくり返させる。 正答1個につき1点を与える。3個すべていうまでくり返す(6回まで)。 何回くり返したかを記せ____回。		
4. 5点	100から順に7を引く(5回まで)あるいは「フジノヤマ」を逆唱させる。		
5. 3点	3で提示した物品名を再度復唱させる。		
6. 2点	(時計をみせながら) これはなんですか。 (鉛筆をみせながら) これはなんですか。		
7. 1点	次の文章をくり返す。 「みんなで力を合わせて綱を引きます」		
8. 3点	(3段の命令) 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上に置いてください」		
9. 1点	(次の文章を読んで、その指示に従ってください) 「目を閉じなさい」		
10. 1点	(なにか文章を書いてください)		
11. 1点	(次の図形を書いてください)		
得点合計			



用されています。あとは100から7を引くとか、文章を繰り返すとか「右手にこの紙を持ってください。それを半分に折りたたんでください。机の上に置いてください」と命令を下して、その通りに行動ができるかどうかを確認するのです。これがそれぞれできると、1点ずつの得点となります。「次の文章を読んで、その指示に従って下さい。目を閉じなさい」ということで、1点となるわけです。そして何でもいから文章を書ければ、それが1点です。

それから11番に動作性テストが入っており、2つのペンタゴン(5角形)が交差した図形を書かせ

ます。これがきちんと書かれているかどうかを見ます。ある研究者によると、3つの名前を言って、しばらくしてもう1度復唱させるという先ほどのテストと、このペンタゴンが、アルツハイマー型痴呆にはかなり高頻度に障害があると言われていています。また本テストの痴呆と正常とのカットイングポイントは20点とされています。

5) 国立精研式痴呆スクリーニングテスト

表4は大塚先生が作られた国立精研式痴呆スクリーニングテストで、同じように年月日、信号の知識、母の姉を何と呼ぶか、太陽はどの方向から昇ってくるか、西から風が吹くと風船はどの方向

表4 国立精研式痴呆スクリーニングテスト

問題 (正答または採点方法)	回 答	正○, 誤×
あなたの生年月日を教えてください。 (採点は、年と月日を別べつに行う。年号は採点しない)	年	
	月 日	
今日は、何月何日ですか。 (採点は、月と日を別べつに行う)	月	
	日	
昨日は、何曜日でしたか。	曜日	
5月5日は、何の日ですか。 (子供の日、端午の節句、男子の節句、菖蒲の節句)		
成人の日は、いつですか。(1月15日)		
信号が、なに色の時に道路を渡りますか。(青)		
母の姉を、一般になんと呼びますか。(伯母)		
妹の娘を、一般になんと呼びますか。(姪)		
太陽は、どの方角から昇ってきますか。(東)		
西から風が吹くと、風船はどの方角へ飛んでいきますか。(東)		
北を向いたとき、右手はどの方角を指しますか。(東)		
これから文章を読みます。読み終わった後、「はい」といったら、私の読んだ通りにくり返してください。(ゆっくり読む) 「みんなで力を合わせて綱を引きます」 (一字でも間違えたら誤り)		
18たす19は、いくつですか。(37)		
32引く16は、いくつですか。(16)		
これから数字をいいます。「はい」といったら、すぐくり返してください。 (ゆっくり読む) (順唱) 3-6-4-8		
また数字をいいますが、 今度は、「はい」といったら、 逆の方向からいってください。 (逆唱)	(1) 9-2	
	(2) 2-4-6	
	(3) 7-1-6-5	
●判定と指導	得点(○の数)	
得 点	判 定	指 導
0~10点	問題あり	痴呆が強く疑われますから、必ず専門医を受診してください。
11~15点	境界群	痴呆が疑われますから、専門医を受診することをお勧めします。
16~20点	正 常	現在のところ問題ありません。

に飛んでいくかとか。少し考えないと言えない間いです。北を向いたとき、右手はどの方角を指すかとか、少しむずかしい問題もあります。それから、暗算のようなこと。これもほとんどパーバでやるのですが、これはスクリーニングを目指したものです。判定基準は、0~10点のときは問題ありで、これは痴呆が強く疑われるから、必ず専門医を受診してくださいと助言することになります。11~15点は境界群で、痴呆の疑いがあるので専門医を受診することをお勧めします。16~20が正常ということになっています。

これはスクリーニングテストですが、保健婦さんなどが検診をして、そしてスクリーニングして、痴呆の疑いのある人を専門医の方に持って行くと

いう目的のために使われたものです。

### 6) 柄澤の「老人のぼけの程度の臨床的評価基準」

いまのような一種の知能テストとか、メモリースケールのようなもののスケールですが、もう1つは知能テストではなく、家族や介護者から状態像を聞いて判定するという方法。表5は東京都老人研の柄澤先生による「老人のぼけの程度の判定基準」です。柄澤先生は「ぼけ」という言葉を、特別な定義で使っています。これは老人に起こってくる知能低下全体を「ぼけ」と言っているのです。軽度から中等度、高度、非常に高度までを「ぼけ」と言っています。だから、もちろん痴呆も含むわけです。ただ痴呆の定義には器質性の病変が



表5 老人のぼけ senility の程度の臨床的判定基準

(原則として悪い症状を重視して判定する)

<p>(一)：活発な精神活動(知的活動)のあることが認めえた場合</p> <p>(±)：●日常生活における通常の会話が可能</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●ぼけの徴候, たとえば失見当, 粗大な記憶障害, 関心の低下, 不潔などは認められていない</li> <li>●手助けを必要とするほどの知的衰退がない</li> </ul>
<p>(+1)：軽度のぼけ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●日常会話や理解はだいたい可能だが, 内容に乏しく, あるいは不完全</li> <li>●社会的な出来事などへの興味や関心の低下</li> <li>●生活指導, 時に介助を必要とする程度の知的衰退</li> </ul> <p>(+2)：中等度のぼけ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●簡単な日常会話がどうやら可能</li> <li>●なれない環境での一時的失見当</li> <li>●しばしば介助が必要。金銭の管理, 投薬の管理が必要のことが多い</li> </ul> <p>(+3)：高度のぼけ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●簡単な日常会話すら困難</li> <li>●施設内での失見当, さっき食事をしたことすら忘れる</li> <li>●常時手助けが必要</li> </ul> <p>(+4)：非常に高度のぼけ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●自分の名前すら忘れる</li> <li>●寸前のことも忘れる</li> <li>●自分の部屋がわからない</li> <li>●身近な家族のこともわからない</li> </ul>

(柄澤昭秀：老人のぼけの臨床, p.93, 医学書院, 東京, 1981)

想定されるということが入ってくるわけですが, この場合器質性の病変の有無にかかわらず, 知能が低下してくる。だから, うつ病で知能が低下している場合にも, これに入ってくることとなります。いずれにしても, そういう概念の「ぼけ」です。

軽度のもは「日常会話や理解は大体可能だが, 内容に乏しく不完全である。社会的な出来事に興味がなくなってくる。生活指導, ときに介助を要する」という程度です。「ときに介助を要する」という程度ですが, 中等度は「しばしば介助を要する」。慣れない所に行くと, 場所がわからないということが起こってきます。高度になると, 簡単な日常会話も困難になって, 自分の家の中でも場所がわからない。ついさっき食事を共にしたことすら忘れる。常時手助けが必要になります。さらに高度になると, 自分の名前すら忘れる。身近な家族のこともわからないということになります。重い項目があればその項目に引かれて, 簡単な日常

表6 ぼけの臨床的評価基準と長谷川式スケール得点

	ぼけなし (一) (±) 88例	ぼけあり			
		(+1)	(+2)	(+3)	(+4)
		14例	7例	3例	2例
平均点 (S.D.)	30.4 (2.7)	20.1 (6.0)	16.0 (8.0)	6.2 (1.3)	テスト不能

(柄澤昭秀：老人のぼけの臨床, p.93, 医学書院, 東京, 1981)

会話がどうか可能であっても施設内での失見当識があったら, それは重いほうのステージにつけるということで中等度になるわけです。そういう判定基準をしています。この場合, 患者さん自体に負担をかけないで, 家族から聞くことができるという利点があります。これは非常に簡単なようですが, これを家族から聞き出すことも1つのテクニックが要るだろうと思います。

柄澤先生は, ぼけの臨床的な判定基準と長谷川式テストの得点との関係のみをみており, ぼけがない

表7 GBSスケールの知的機能(一部)の評価スケール

	0	1	2	3	4	5	6
1. 空間見当識	自分のいる場所、病院病棟がわかる。 <input type="checkbox"/>	空間見当識の障害はあるが、病棟内や自宅での障害はない。 <input type="checkbox"/>	病棟や自宅でも失見当がある。 <input type="checkbox"/>	空間見当識の完全な障害。 <input type="checkbox"/>			
2. 時間見当識	年月日と曜日がわかる。 <input type="checkbox"/>	年と月はわかる。曜日と日はわからない。 <input type="checkbox"/>	季節はわかる。 <input type="checkbox"/>	完全な時間失見当障害。 <input type="checkbox"/>			
3. 自己に関する見当識	自分の名前、職業、年齢、生年月日を正確にいえる。 <input type="checkbox"/>	名前はいえるが、それ以外の詳しいことは知らない。 <input type="checkbox"/>	何かの手掛かりやきっかけがあれば名前を思いだす。 <input type="checkbox"/>	名前すらいえない。 <input type="checkbox"/>			
4. 最近の記憶	最近の記憶の障害はない。24時間以内の出来事がわかる。 <input type="checkbox"/>	一見して記憶の障害はわからないが、詳しく話するとわかる。 <input type="checkbox"/>	ちょっとした会話でも記憶の障害がわかる。 <input type="checkbox"/>	今あったことすら忘れてしまう。 <input type="checkbox"/>			
5. 昔の記憶	昔の記憶の障害はない。詳しく話をしても本人にとって重要な人の名前や社会的な出来事を思いだせる。 <input type="checkbox"/>	左記のような質問に答えられない。 <input type="checkbox"/>	ちょっとした会話でもわかる。家族の名前、人数、住所などがわからない。 <input type="checkbox"/>	昔の記憶は完全に失われている。 <input type="checkbox"/>			

と判定された88例では平均点が30点でして、ぼけの程度がだんだん進行するにつれて20点、16点、6点となっています。長谷川式スケールの場合では20点以下になったときには、痴呆の疑いをもってよいと考えます(表6)。

7) GBSスケールの知的機能評価スケール

薬物効果判定の場合に、痴呆性老人の症状を多面的に評価する必要がおこってきます。その評価方法の1つにGBSスケールというものがあります。これはスウェーデンのゴットフリースらの行ったもので、おそらくその人たちの頭文字をとってGBSスケールとしたのではないかと思います。運動機能、知的機能、感情機能、痴呆に共通なその他の症状と、いろいろな項目別に分かれています。細かいサブ項目があって、そしてそれを7段階評価して、検討していくということです。

私どもはこのGBSスケールをさらに変法して、

知的機能については空間失見当、時間失見当、最近の記憶、過去の記憶、覚醒度、集中力、動作のテンポ、理解しているか、会話の量はどうか、知識はどのくらいあるかとか、判断能力等を7段階評価しています。

表7が7段階評価の知的機能の場所に関する見当識、時間に関する見当識などです。地理的な見当識がきちんとしているものが0で、全然わからなくなると6というところにつけられます。4とか2とか、かなり具体的な年月は知っていたらつけられるようになっていて、どうもこの間にあるのではないかという3は、わざと書いてないのです。中間ではないかというときにつけられるようになっています。

こうしたスケールが作られており、たとえば3段階から1段階によくなるとか、あるいは1段階だけよくなったということ、軽度改善、中等度

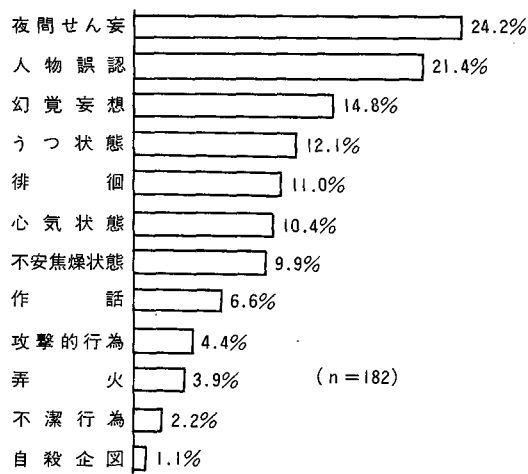


図2 痴呆に伴う精神症状と問題行動

改善というように評価していくことができます。あるいは、この3点とか2点の数を全部加算して評価する方法で、これは本当はそれはできない無理なことがあるのですが、とにかく縦断的な変化を見ていくということが行われています。

### 7. 痴呆症状に伴う精神症状と問題行動

薬効の評価の場合に、実際に必要になってくるからだろうと思いますが、182名の在宅痴呆老人の問題症状をみると、夜間せん妄が一番多く、それから幻覚妄想、うつ状態、徘徊といういろいろな問題症状が起きてきますが、これらをコントロールすることが実際的には非常に必要になってくるわけです(図2)。

このような随伴する精神症状や問題行動は、痴呆の進行するに従って頻度が増えてきますが、なかには痴呆の程度が高度になると、かえって少なくなることが知られています。たとえば、うつ状態や妄想などは痴呆の軽～中等度に多く、高度になると頻度はむしろ少なくなります。

### 8. アルツハイマー型痴呆の診断の進め方

アルツハイマー型痴呆の診断の進め方(図3)に入りますが、物忘れを訴えた老人が来たときに、日常生活への適応とか介助の有無によって、普通のいわゆる良性的健忘と区別します。意識障害があって、知能障害を起こしている場合があるので、

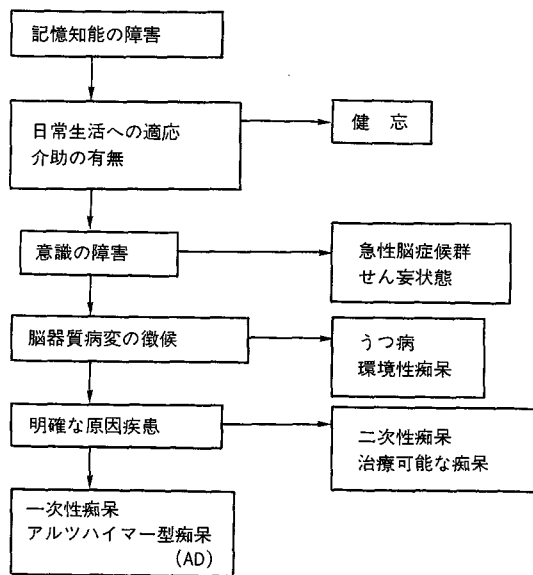


図3 アルツハイマー型痴呆：診断の進め方

それも除外しなければいけません。うつ病のような場合に知能障害を呈することがありますので、それは除外しなければいけません。それから、はっきりとした原因疾患は、CTスキャン等によって除外しなければいけません。たとえば血管障害が最たるものですが、脳腫瘍とか正常圧水頭症等は除外します。そして、最後に残ったものがアルツハイマー型の老年痴呆ということになります。こういうように、丹念な除外診断の果てにたどり着くものがアルツハイマー型老年痴呆ということになり、なんら客観的なマーカーがない現状では、一足飛びにアルツハイマー型老年痴呆、あるいはアルツハイマー病と診断することはできません。

### 9. 血管性痴呆の診断の進め方

老年期の痴呆のなかで一番多いのは血管性痴呆で、この診断の場合には痴呆があるということは段階的な精神機能低下、それから局所的な神経症候がある。それから、既往歴や種々の臨床検査所見等で脳血管障害があって、原因的に病気の障害に関連していることが認められると、脳血管障害の痴呆の診断がつくわけです。これは非常に簡単なようですが、先ほどお話にあった Binswanger タイプになると、臨床的に診断するという事は

表 8 脳血管性痴呆の診断  
(文部省診断基準(1986年作成)に準じる)

1. 痴呆がある	Yes, No
2. 段階的悪化(進行は一様でない)。初期にはある機能はおかされるが他の機能は保たれる	Yes, No
3. 局所神経症候がある	Yes, No
4. 既往歴, 理学的所見, または検査所見から, 脳血管障害があり, 原因的に上記の障害に関連していると判定される	Yes, No

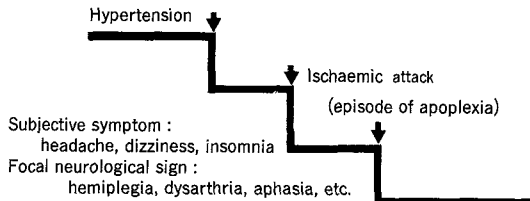


図 4 Clinical course of vascular dementia

きわめて困難です。

表 9 はよく使われるハッチンスキーの脳虚血評価点数ですが, こうした評価点数, 段階的な増悪とか, 人格が保持されているとか, あるいは脳卒中の既往とか, 局在的な神経症状ならびに徴候は高い得点にあり, 7 点以上なら血管性痴呆, 4 点以下ではアルツハイマー型痴呆。このごろはCTスキャンの検索を入れて, ロエムが修正の表を作っていますが, これも 1 つの参考になります。

10. 血管性痴呆の経過

血管性痴呆の経過の特徴は図 4 に示すように, 段階的に梗塞発作といいますが, 脳卒中発作があるたびにということ, 少なくとも典型的なものは発症時期が明確です。しかも, 高血圧があるし, 局在性神経学的徴候がありまして, こういって典型的なものは診断がそれほどむずかしくはないのです。しかも, 多くの場合は歩行障害があつてベッドに寝ていてくれるので, ベッドのある従来の病院環境で介護していくことができるという特徴があります。

表 9 脳虚血スコア (ハッチンスキー)

症 状	得 点
急性の発症	2
階段状の悪化	1
浮動的な経過	2
夜間せん妄	1
人格の保持	1
うつ状態	1
身体的訴え	1
情動失禁	1
高血圧の既往	1
卒中の既往	2
動脈硬化の合併	1
限局性神経学的症状	2
限局性神経学的徴候	2

4 点以下-老年痴呆あるいはアルツハイマー病  
7 点以上-多発梗塞性痴呆

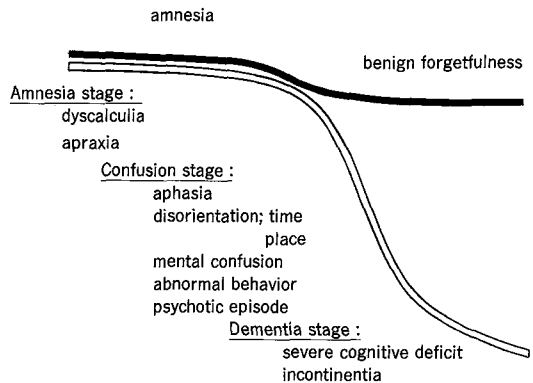


図 5 Clinical course of senile dementia

11. アルツハイマー型痴呆の経過

ところが, アルツハイマー型老年痴呆になると, 健康な老人の物忘れと同じような物忘れが, 最初のころは起こっていて, 区別がつきにくいのです(図 5)。そのうちに, いつとはなしに健忘とは袂を分かって著明な知能低下へと進行していくわけですが, 健忘期と混乱期と痴呆期というステージを通過していきます。全経過は, 多くは 3 年から十数年ということになります。

症例の中には健忘期あるいは混乱期のまますつと持続する場合もあるわけで, 早期の診断がなかなかむずかしく, 決め手になる診断基準がないのです。CTを撮っても, 年齢相応のアτροφイーしか示さないという例もあります。二次性の痴呆を

表10 アルツハイマー型痴呆の診断  
(NINCDS-ADRDA研究班の診断基準に準じる)

1. 痴呆がある	Yes, No
2. 40歳から90歳の間の発症	Yes, No
3. 痴呆症状は徐々に発現し緩徐に不可逆性に進行する	Yes, No
4. 病歴および諸検査所見からアルツハイマー型痴呆以外の痴呆の原因となる全身疾患や脳疾患が否定される	Yes, No
5. 以下の場合には除外する イ. 急激な卒中様発症	No, Yes
ロ. 片麻痺, 知覚脱失, 視野欠損, 協調運動障害などが初期から認められる	No, Yes
ハ. ごく初期から痙攣や歩行障害がある	No, Yes

除外するうえでCTは役に立ちますが、アルツハイマー型痴呆を直接診断する決め手になりがたいというのが、むずかしい点です。

それから、いつとはなしに始まるので、始まった時期が正確にわからないことと、運動障害がないので歩き回ったりするということで、いわゆる徘徊という言葉がよく使われますが、どンドン歩いて行って失見当を起こして、大変な騒ぎを起こすということが家族を困らせるわけです。血管性痴呆のように従来のベツト環境を中心とした施設では対応がむずかしいことになります。

### 12. DSM-IIIの診断

これに対してDSM-IIIはどのような診断記述を持つかと言うと、DSM-IIIでは不思議なことにアルツハイマー病という名前を使わないのです。「primary degenerative dementia of Alzheimer type」といって、アルツハイマー型の一時変性痴呆といっています。痴呆が第1で、それから潜行性の進行で、徐々に進行するコースをとる。それから除外という、この3つしかないのです。

### 13. NIHの診断

表10は後で詳しく触れますが、NIHが中心にな

表11 アルツハイマー病の診断スケール

臨床像	スコア
緩徐な進行	1
早期に病識を欠く	1
早期に昔の出来事を忘れる	2
早期に空間性失見当	2
失行・失語・失認	2
ロゴクロニア	2
ロゴレア	1
自発言語の進行性減少	1
晩発性てんかん発作	1
筋緊張増加	2
ミオクロニー性収縮	1
Klüver-Bucy症候群	1

{ L. Gustafson. 1982 }  
{ L. Nilsson }

ってやったアルツハイマー型痴呆の診断です。これは痴呆があるということで、緩徐に不可逆性に進行するが「イエス」です。それから除外診断が成功して、ほかの疾患は除外されるが「イエス」で、それから以下の場合には除外します。急激に早期卒中発作が否定されること。それから片麻痺とか、そういうフォーカルな障害が「ノー」、初期からけいれんや歩行障害があったものは「ノー」。

### 14. グスタフソンの診断スケール

グスタフソンは、ハッチンスキーに習って、表11に示すようにアルツハイマー病の診断のスケールスコアを作ったのですが、緩徐な進行とか早期に病識を欠くとか、早いときから昔の出来事を忘れるとか、あるいは早くから空間性失見があるとか。これは先ほども parietal symptom として出てきましたが、これは高い評価です。それからロゴクロニア。このロゴクロニアも典型的なものとして教科書には書いてありますが、これはよくよく注意していないとなかなかわかりにくいし、かなり進行してこないとわからないように思います。その他いろいろなことが出ていますが、グスタフソンはそうしたことで評価しているわけです。

### 15. 痴呆の疫学調査

実はこの血管性痴呆が日本では非常に問題なのです。それから最近日本では地方自治体で痴呆の

表12 Comparison between Japanese and Western Epidemiological Studies MID and SDAT

Areas Studied	Investigater	Samples	SDAT	MID	Others	MID/SDAT
New Castle U.K.	Kay	31	42.0	39.0	19.0	0.9
Sweden	Akesson	78	60.3	39.7		0.7
Kilsyth Scotland	Bore	66	71.2	22.7	6.1	0.3
Finland	Sulkara	135	53.7	40.3	6.0	0.8
Baltimore USA	Folstein	36	32.8	45.9	21.3	1.4
Tokyo 1st	Hasegawa	182	25.8	59.9	14.3	2.3
Tokyo 2nd	Karasawa	198	12.6	36.4	51.0	2.9
Yokohama	Karasawa	101	21.8	34.7	43.5	1.6
Kanagawaken	Hasegawa	70	24.3	41.4	34.3	1.7
Osaka	Nishimura	59	36.8	52.6	10.6	1.4
Aichiken	Kasahara	181	42.0	48.1	9.9	1.1
Fukuoka	Suetsugu	151	37.1	43.7	19.2	1.2
Kawasaki	Hasegawa	67	31.3	46.3	22.4	1.5
Toyamaken	Committee	60	56.7	36.7	6.6	0.6
Hokkaido	Committee	265	35.1	45.3	19.6	1.3

疫学的な調査がよく行われていまして、愛知県でも笠原先生たちが3,000人を対象にしておやりになっていますが、それぞれの対象になっている人口はだいぶ違ったコミュニティをとらえておられると思うのですが、大体4ないし5%という、かなり類似の出現率を持っていることがわかります。

ところが、血管性痴呆対SDATを見ると、欧米に比べると日本は血管性が非常に多いのです。これは欧米ですが、老年痴呆が42%に対して血管は39%。60%と39%、71%と22%というものもあります。ところが、日本では老年痴呆が25%で血管性が60%、それから12%と36%というように、圧倒的に血管性痴呆が多いのです。

これを比で見ると、1.0以下というのは欧米で、1.0以上、つまり血管性痴呆が多いのは日本なのです。フォルスタインの、ボルチモアの研究というのが1.4ですが、これは対象人口に黒人が多く、黒人は血管障害を発症する率が非常に高いようでして、そのためにこの数字が1.0から多くなって、日本に近づいています(表12)。

これくらい大がかりな研究が、各地方自治体でほとんど同じ時期に行われていることは、外国ではあまり例をみません。これは日本の特殊事情もあるとは思いますが、これは非常に特記すべきであろうと思います。

#### 16. アルツハイマー型痴呆の臨床診断基準

アルツハイマー病の臨床診断ですが、1987年、Mckahnらが一つの診断の目安を作りました。NINCDS-ADRDAによるものとしてよく使用されています。まず表13に示したように probable diagnosis, possible diagnosis そして definite diagnosis と三つの段階診断が提示されています。「臨床検査、知能検査で痴呆があって、神経精神医学的検査で確認されている。認識機能の2つ、またはそれ以上の領域で障害がある。記憶および他の認識障害の進行性が悪化する。意識障害のないこと。60歳以上に最も多い。記憶や認識機能を進行性に悪化させるような全身疾患や、他のどの疾患もない」。これは除外基準ですが、こういうところが満足すると、probable diagnosis となる。それから possible ADというレベルがあって、そして最後に definite となり、definite ADというのは、剖検で確かめられるということです。だから、アルツハイマー病の診断は probable, possible, definiteという、診断も段階づけで満足しようという考え方です。

probable diagnosis の診断を支持する所見とは、失語、失行、失認のような特殊な認知機能が進行性に障害される。それからADLの障害と行動異常があります。特に家族歴に同様の疾患があって、

表13 アルツハイマー病の臨床診断基準 (NINCDS-ADRDA 亀山訳)

<p>(1) probable AD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●臨床検査・知能検査で痴呆があり、神経精神医学的検査で確認されていること。</li> <li>●認識機能の2つまたはそれ以上の領域で欠陥があること。</li> <li>●記憶および他の認識機能の進行性悪化。</li> <li>●意識障害がないこと。</li> <li>●起始は40～90歳で60歳以上に最も多い。</li> <li>●記憶や認識機能を進行性に悪化させるような全身疾患や他の脳疾患がない。</li> </ul> <p>(2) probable ADの診断を支持する所見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●失語・失行・失認のような特殊な認識機能が進行性に障害されること。</li> <li>●日常生活動作 (ADL) の障害と行動異常。</li> <li>●家族歴に同様の疾患がある。とくに神経病理学的に確診されている場合。また、検査所見は髄液所見正常、脳波は正常か徐波活動の増加などの非特異的な所見を示すこと。CTで脳萎縮があり、経過からみてその萎縮が進行していること。</li> </ul> <p>(3) AD以外の痴呆の原因を除外した上で、probable ADの診断に合致する他の臨床的特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●疾患の進行がある段階で停止する。</li> <li>●うつ状態、不眠、失禁、妄想、錯覚、言語・情緒・身体活動の暴発、性的異常、体重減少。</li> <li>●一部の症例、とくに進行例では、筋トナーズの亢進、ミオクローヌス、または歩行障害をみる。</li> <li>●年齢の割には、CT所見は正常である。</li> </ul>	<p>(4) probable ADの診断が妥当でないことを示す所見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●急激な卒中様発症。</li> <li>●片麻痺・知覚脱失・視野欠損や共同運動障害が初期からみられること。</li> <li>●起始時またはきわめて初期に痙攣や歩行障害があること。</li> </ul> <p>(5) possible ADの臨床診断</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●痴呆を起こすに充分とみなされる他の神経学的、精神医学的あるいは全身的な異常所見がなく、しかも痴呆症候があること。また、起こり方、症候、臨床経過に動揺があること。</li> <li>●二次的な痴呆を起こすような全身疾患または脳疾患はあっても、それが患者の痴呆の原因とはみなされない場合。</li> <li>●他に特殊の原因がなく、進行性の重篤な認識障害のみの場合には、研究上は possible ADとして使用すべきである。</li> </ul> <p>(6) definite ADの診断基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●臨床的には probable ADであり、生検または剖検から病理組織学的な証拠がえられていること。</li> </ul> <p>(7) 研究目的でADの疾患分類をする際、次のようなこの疾患のサブタイプを鑑別しうる特徴を指摘しておかなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●家族的発症</li> <li>●65歳以上の発症</li> <li>●trisomy-21の存在</li> <li>●Parkinson 病のような他の関連疾患の合併</li> </ul>
---	--

神経病理学的に確認されている。検査所見は髄液所見正常、脳波は正常か徐波活動の増加などの、非特異的な所見を示す。CTで脳萎縮があり、経過からみてその萎縮は進行していく。そういうようなことが、probable diagnosis をさらに支持することになるわけです。

また除外診断をした上で「probable diagnosis と合致する所見として、疾患の進行が、ある段階で停止することもある。うつ状態、不眠、失禁、妄想、幻覚といったことが起こりうる。一部の症例で、進行例では筋 tonus の亢進がある。進行例でけいれんがある。年齢のわりにはCT所見は正常である」とあります。年齢相応のCTということが、ADの診断に合致する臨床的な特徴ということです。

また probable diagnosis が妥当ではない所見として、急激に起こる卒中発作や片麻痺など。また、初期にけいれんや歩行障害があるのは、アルツハイマー病を否定する所見だということです。

次に possible diagnosis ですが、「痴呆を起こすに十分とみなされる他の神経科学的、精神医学的から全身的な異常所見はない。しかも痴呆症候がある。起こり方や症候、臨床経過に動揺がある」とあるように、非定型な形なのです。それから「二次的な痴呆を起こすような全身疾患、または脳疾患はあっても、それが患者の痴呆の原因とはみなされない場合」。これも非常にむずかしいのですが、たとえば軽度の糖尿病があるとき、あるいは結核症があるときで、これは痴呆に影響はないだろうということかと思います。「他に特殊な原因がなく、進行性の重篤な認識障害のみの場合には、研究者はpossible ADとして使用するべきである」とあるように、possible ADは診断基準として少し弱いのですが、しかしADと診断する可能性があるかと判断された場合に用います。

第三が病理学的所見で確認されたものがdefinite ADとなります。

最近のアルツハイマー病のいろいろな論文をみ

表14 アルツハイマー型痴呆1および2型の臨床一病理像の比較

	AD <sub>1</sub>	AD <sub>2</sub>
発症年齢	発症は高齢 65歳以上	初老期65歳以下
経過	緩徐	比較的はやい
錐体外路症状	まれである	しばしば出現
巣症状 (失語・失行・失認)	少ない	多い
脳室拡大	軽度	より著明
原線維変化	中等度 ++	著明 +++
青斑核の細胞損失	軽度	著明
マイネルト核の 細胞損失	?	高度
皮質のChAT低下	軽度	高度

ると、診断基準はこれによってなされた probable ADであるという論文が出てきています。probable ADで行った診断の妥当性は、大体83%と報告されています。

### 17. アルツハイマー病の遅発型と早発型

アルツハイマー病の診断基準でもう1つの課題は、いわゆる「early onset と late onset」です。遅発型をA<sub>1</sub>、早発型をA<sub>2</sub>と呼んでいる人もいますが、65歳以前に起こってきたアルツハイマー病と、それ以後に起こるアルツハイマー型老年痴呆、これを総称してアルツハイマー型痴呆といっているわけですが、この両者は本質的には同一であるということです。臨床的にも進行性の痴呆という点では同一ですが、臨床所見ではかなり違うことや、最近剖検所見でも老人斑とか原線維変化とか、そういう組織学的変化の病変の程度とか分布がかなり違う。あるいは、neuro transmitter のうえで違うということで、これはおそらくサブタイプであろうといわれつつあります。

表14がその要約したもので、AD<sub>1</sub>というのはlate onset で、80歳ぐらいの高齢期に発症するもの。それからAD<sub>2</sub>は初老期に発症するもの。頭頂葉様症候群は、やはりアルツハイマー病の若い人の

ほうに著明であるとか、病理学的所見も若い人ほど著明であるということです。あるいは、青斑核の神経細胞の脱落はAD<sub>2</sub>に著しいが、late onset ではそれほど著明ではない。あるいは neuro transmitter の問題も、早期に著明であるといわれており、サブタイプが言われているので、ここになるとまた1つ診断基準を考えなければならぬし、研究をするにしても、あるいは薬物の効果を判定するにしても、サブタイプがあることを念頭においてすべきでありましょう。

### 18. おわりに

SDAT, アルツハイマー病という巨象をいろいろな研究者が研究しているわけですが、いろいろな治験がわかってきました。染色体の問題や neuro transmitter の問題、アルツハイマー原線維変化の蛋白構造の問題とか。しかし、それを統合する確定した病因がみつからないのです。この巨象の臨床象のおおよその概念だけでもとらえないといけないわけで、いろいろな early marker を見つけるにしても、皆が巨象の本体のしっかりした見解を持っていないといけないわけでした。アルツハイマー型痴呆の確立した臨床診断、ゴールドスタンダードというか、それをはっきりつかむのはなかなかむずかしいのですが、いま申しあげたような点で妥協点をみつけて、これでやっているかというのが現況であろうかと思えます。

いまアルツハイマー病の客観的なマーカー作りが盛んに進行しています。アセチルエステラーゼの活性値を血漿中に求めるとか、あるいはアルツハイマー病特有の蛋白であるALZ68の抗体のALZ50を髄液中で見つけ出すことができるとか、biological marker を見つけ出す研究も進められています。いずれにしても、やはり私たち臨床家がしっかりした目でアルツハイマー型老年痴呆の患者さんを見ていき、そして経過を追っていくということがとにかく第一に重要であると感じています。



# 第1回近畿老年期痴呆研究会

The 1st Annual Meeting of The Kinki  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人  
Presidents

阿部 裕  
Hiroshi ABE, M.D.

亀山 正邦  
Masakuni KAMEYAMA, M.D.

尾前 照雄  
Teruo OMAE, M.D.

西村 健  
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.

世話人  
Organizers

稲田 満夫  
Mitsuo INADA, M.D.

今泉 昌利  
Masatoshi IMAIZUMI, M.D.

菊池 晴彦  
Haruhiko KIKUCHI, M.D.

堺 俊明  
Toshiaki SAKAI, M.D.

高橋 桂一  
Keiichi TAKAHASHI, M.D.

高柳 哲也  
Tetsuya TAKAYANAGI, M.D.

中村 重信  
Shigenobu NAKAMURA, M.D.

額田 忠篤  
Tada-atsu NUKADA, M.D.

東 雄司  
Yuji HIGASHI, M.D.

三好 功峰  
Koho MIYOSHI, M.D.

山口 武典  
Takenori YAMAGUCHI, M.D.

今井 輝国  
Terukuni IMAI, M.D.

川村純一郎  
Jun-ichiro KAWAMURA, M.D.

小松 隆  
Takashi KOMATSU, M.D.

澤田 徹  
Tohru SAWADA, M.D.

高橋 光雄  
Mitsuo TAKAHASHI, M.D.

中嶋 照夫  
Teruo NAKAJIMA, M.D.

西谷 裕  
Hiroshi NISHITANI, M.D.

半田 讓二  
Joji HANDA, M.D.

松本 悟  
Satoshi MATSUMOTO, M.D.

山鳥 重  
Atsushi YAMADORI, M.D.

湯浅 亮一  
Ryoichi YUASA, M.D.

事務局  
Secretariat

大阪大学医学部神経精神科  
Department of Neuropsychiatry,  
Osaka University Medical School, Osaka

(敬称略 五十音順)

# 痴呆における神経伝達物質異常

京都大学医学部神経内科/助教授

中村 重信

## はじめに

もともと神経伝達物質は、神経刺激伝達の際の rate limiting step になるところから、神経伝達物質を介する治療が種々の神経疾患で試みられている。さて、Alzheimer 型の痴呆において、アセチルコリンの変化は最もコンスタントで著明な神経伝達物質の変化としてあげられているので、述べる。

## 1. アセチルコリン

アセチルコリンは、コリンとグルコースから生じるアセチル CoA よりコリンアセチルトランスフェラーゼの存在のもとに合成され、それが receptor に働く。receptor に働いたものは、アセチルコリンエステラーゼという分解酵素により、コリンと酢酸に分解される。

### 1) アセチルコリン合成酵素

アセチルコリンの合成酵素を髄液中で測ること

は、低分子物質のコリンアセチルトランスフェラーゼ様の活性があるのでむずかしいが、コロジオンバッグなどを使い、これを測定する方法を開発をした。加齢による変化を見ると、低下の傾向が認められた。

剖検脳でコリンアセチルトランスフェラーゼ(合成酵素)活性を測ると、白いバーで示したように、脳の大脳皮質、あるいはヌクレウス・バザールリス(マイネルト核 nbM)で低下を示している。低下の程度は、かなり高齢の Alzheimer 型の痴呆の患者を対象にしたところから、初老期発症の Alzheimer 病に比べ、やや低下程度が弱いが、大体60%程度の低下が見られている。これは最大活性の低下である(図1)。

最大活性は前頭葉、側頭葉で低下するが、それと同時にコリンとかアセチル Co-A に対する親和性が変化する。その変化としてはKmが増加する。すなわち親和性が低下して残っているアセチ

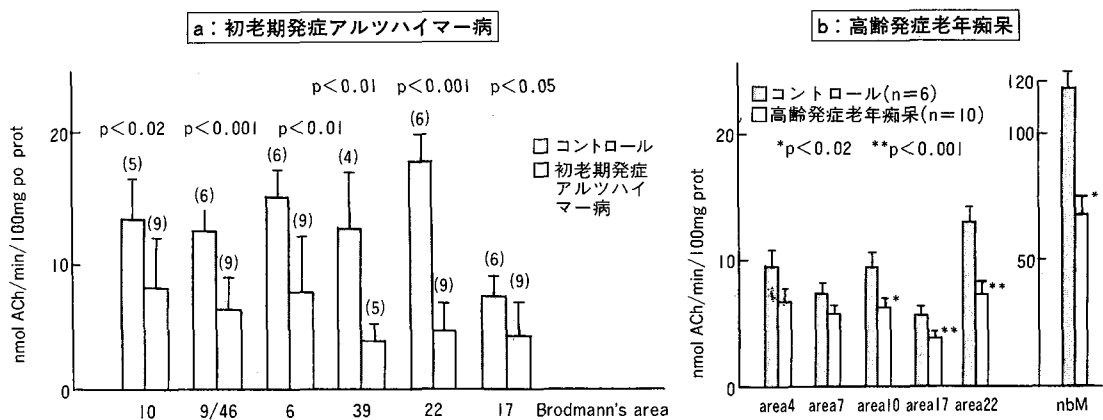


図1. アルツハイマー型痴呆剖検脳におけるコリン・アセチル転移酵素(ChAT)活性

セチルコリン合成酵素の効率も悪くなっている。つまり、劣悪なアセチルコリンの合成酵素が存在しているといった質的な変化も Alzheimer 型痴呆の人の脳で起こっていることが明らかになった。

そのような質的なアセチルコリンの合成酵素の変化と量的な Vmax との変化は、かなり相関して見られるところから、一つの factor によって質的な変化及び量的な変化がもたらされている可能性が考えられる。またここでは詳しくふれないが、残っているアセチルコリン合成酵素の分子量とか、あるいは沈降定数も正常のものとは異なっているところから、Alzheimer 病ではアセチルコリンの合成酵素の質的な変化も見られることがわかってきた。

## 2) アセチルコリン分解酵素

アセチルコリンの分解酵素に関しては、最近世界中でいろいろな診断的な問題、あるいは治療の方から問題が提起されているので、少し詳しく触れてみたいと思う。

アセチルコリンの分解酵素にはいろいろなものがある。球状のG-1、G-2、G-4というようなアイソザイムのほかに、コラーゲンを持ったA-4、A-8、A-12といった大体6種類のアイソザイムが認められている。

脳の中には、G-4のアイソザイムのほかに、G-2、G-1のアイソザイムがみられるが、脳の血管を分離して、そのアセチルコリンの分解酵素を調べた。非常に分子量の大きいA型コラーゲンを持ったアセチルコリンの分解酵素と思われるが、そういうものがたくさん見られる。

ところが、髄液中でアセチルコリンエステラーゼを測ると、このようにセファデックスのカラムクロマトグラフィによると、大体分子量38万、沈降定数は大体10Sという大きさのものが見られた。これは文献的にはG-4アイソザイムで脳のG-4アイソザイムが、髄液中に見られるという結果である。

もう一つ、注目すべき点は、コントロールと、Alzheimer 型痴呆はきれいに一致していて、分解酵素の方はあまり質的な、分子量の大きさの変

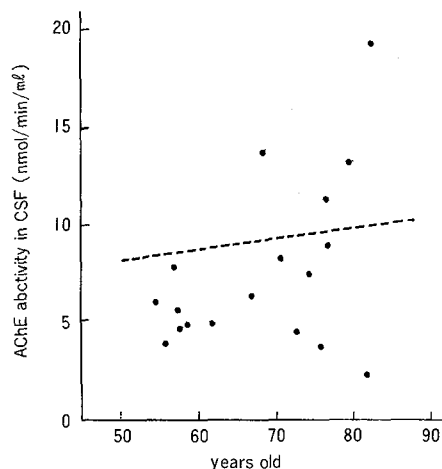


図2 髄液アセチルコリン・エステラーゼ(AChE)活性

Alzheimer 型痴呆患者髄液 AChE 活性(各黒丸)は65歳以下では対照群平均(破線)より低値であったが高齢者では AChE 活性高値のものも認められた。

(Nakano et al. 1986)

化というものが見られない。

この髄液中のアセチルコリンの分解酵素を、年齢との関係で対照群について調べてみると、図2のように分解酵素の方は加齢とともに上昇してくるのが見られる。加齢とともに合成酵素の方が低下したことを述べたが、加齢によるアセチルコリンの合成の低下と分解の上昇があいまって、アセチルコリンの低下というのが加齢とともに生じると思われる。

そこで、その分解酵素を Alzheimer 病、あるいは Alzheimer 型痴呆の人で調べてみたのが図2である。点線はコントロールの平均値だが、若年発症、つまり初老期痴呆と呼ばれる Alzheimer 病は、アセチルコリンエステラーゼは全例低値を示している。

ところが高齢発症の、いわゆる老年痴呆と呼ばれるような人の中には、アセチルコリンエステラーゼの活性が、むしろ高いような群が見られていて、特に初期では高い値を示す傾向がみられる。ちなみに、Alzheimer 病と呼ばれるような痴呆は、症状の進行が急速でそのためにすぐアセチルコリンエステラーゼが低下するのであろう。これに反して高齢発症の人は、症状の進行が遅いことも、高

値を示す人があることが一つの現れになっていると思われる。

この Alzheimer 病,あるいは老年痴呆の人のアセチルコリン分解酵素の性質を髄液中で調べてみたが、濃度との関係を見ると Km 値はほとんど変わらず、合成酵素の方と異なり分解酵素の方は質的な変化はほとんどない。量的に Alzheimer 病で低下するということが見られた。

京大神経内科の中村慎一博士が大脳皮質におけるコントロールの人でのアセチルコリンエステラーゼを染めたものだが、非常に広範に密な線維が染まっている。

老年痴呆,あるいは Alzheimer 病になると、全体的にはアセチルコリンエステラーゼの活性はそれほど染まらないが、老人斑という構造が Alzheimer 病に見られ、その内心にアセチルコリンエステラーゼが非常に濃く染まってくる。こういう変化が、最近ソマトスタチンなどでも見られるところから、このような老人斑の問題が、大事な観点としてあがっている。

このようなアセチルコリンの分解酵素は髄液中で測っていたが、もう少し手軽に血漿中でアセチルコリンエステラーゼを測り、そして Alzheimer 病の診断に使えないかを検討した。私たちは血漿を電気泳動して、組織化学の方法を用いてアセチルコリンエステラーゼを染めてみた。ただ、血漿中には肝臓から主として出てくるコリンエステラーゼというのがたくさんある。500倍に薄めたものだが、大部分はコリンエステラーゼの活性である。

そこで、非特異的なコリンエステラーゼの阻害剤である isoOMPA を使うと、アセチルコリンエステラーゼだけが残ってくる。もう一つ、別のバンドが出てくるが、これをさらにアセチルコリンエステラーゼの阻害剤で阻害すると、1と2のバンドが消え、3だけが残る。この3はヘモグロビンによる非特異的な染色の反応でアーテファクトである。この1は髄液を泳動したものと同一場所に見られるところから、恐らく G-4 アイソザイムであろう。アセチルコリンのエステラーゼの2を

調べてみると、これは G-2 アイソザイム、つまり赤血球膜由来のものであると思われる。

また電気泳動の gel の濃度を変えて、分子量をスロープから求めると、髄液中のものとはアセチルコリンエステラーゼ1という血漿中のものとは非常にきれいに一致して、G-4 アイソザイムがアセチルコリンエステラーゼ1であることが証明された。

このアセチルコリンエステラーゼ1の活性とピークの面積を調べると、かなりの範囲で直線的な関係が得られた。

それから、intra assay とか inter assay を用い、測定の信頼性を調べると、ばらつきが少ないところから電気泳動による方法が、血漿中のアセチルコリンエステラーゼの活性の測定法として良いことがわかった。

そのようにして、血漿中のアセチルコリンエステラーゼの活性をコントロールの人について調べた。ばらつきがあり、ほとんど年齢による変化は認められなかった。

正常者および Alzheimer 型痴呆の人について、この血漿中のアセチルコリンエステラーゼの活性を測ると、先ほどの髄液中で見られたように、やはり65歳以下の初老期発症の Alzheimer 病の人で、全例平均値より下回っていた。こういうことから、初老期発症の Alzheimer 病の人では、血漿中の G-4 型のアセチルコリンエステラーゼが低下していることがわかる。

これを統計学的に処理すると、Alzheimer 型痴呆全体をとっても、有意な低下が見られるが、特に65歳以下の人を対象にすると、著明な活性の低下が見られた。それに対して、65歳以上の人では変化はわずかであった(図3)。

Alzheimer 型痴呆と鑑別診断するのが、かなり難しい場合がある vascular dementia (血管性痴呆) の場合には、むしろ高値傾向が見られた。これが一つの Alzheimer 型痴呆、特に若年発症のものについての補助診断として、ペリフェラル・マーカーとして有用ではなからうかと考えて、今後の症例の追加を試みている。

### 3) アセチルコリン受容体

Alzheimer 型痴呆においてアセチルコリンのもう一つの大切な変化として、受容体の変化がある。アセチルコリンの受容体にはムスカリン性とニコチン性の2種類がある。ムスカリン性受容体の変化を、京大神経内科にいた下浜俊博士が検討した結果によると、海馬およびマイネルト核受容

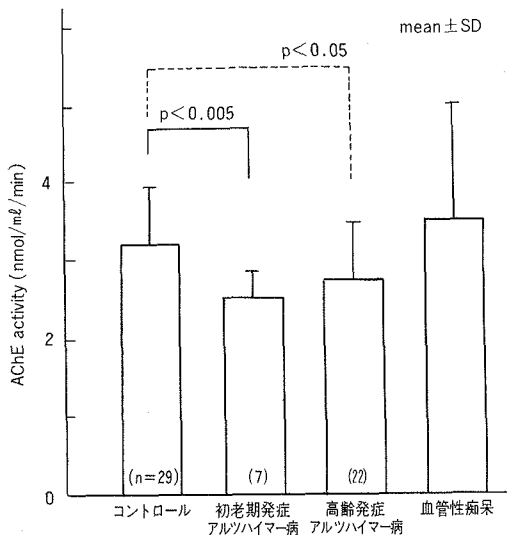


図3 アルツハイマー型痴呆(初老期, 高齢発症), 血管性痴呆における血漿 AChE G4型アソザイム活性

体の数が有意に低下していることが認められた。

一方、ニコチン性の受容体に関しては、被殻あるいはヌクレウス・バザールス(マイネルト核)で、受容体数の有意な変化が認められた(図4)。

### 4) アセチルコリン賦活の試み

このようなアセチルコリンの低下が、実際にどのような機能と関係しているかということ、ドラックマンが1977年にスコポラミンというアセチルコリンの拮抗物質を用いた実験により、明らかにしている。

スコポラミンを投与すると、記憶あるいは学習の能力の低下が dose dependent にみられ、スコポラミンによって記憶、学習が悪くなる。このような状態にコリンとかアレコリンといったアセチルコリンの前駆体を投与すると、それが回復するようなことも、ほかの研究者によって報告されている。

アセチルコリンの前駆体、例えばレシチンを用いて血漿中のコリンを上げたいのではないかと、ワートマンらによって提唱され、いろいろ試みがなされている。

私たちも、レシチンを7日間 Alzheimer 型痴呆の人に用い、いろいろな尺度で知能の改善を図

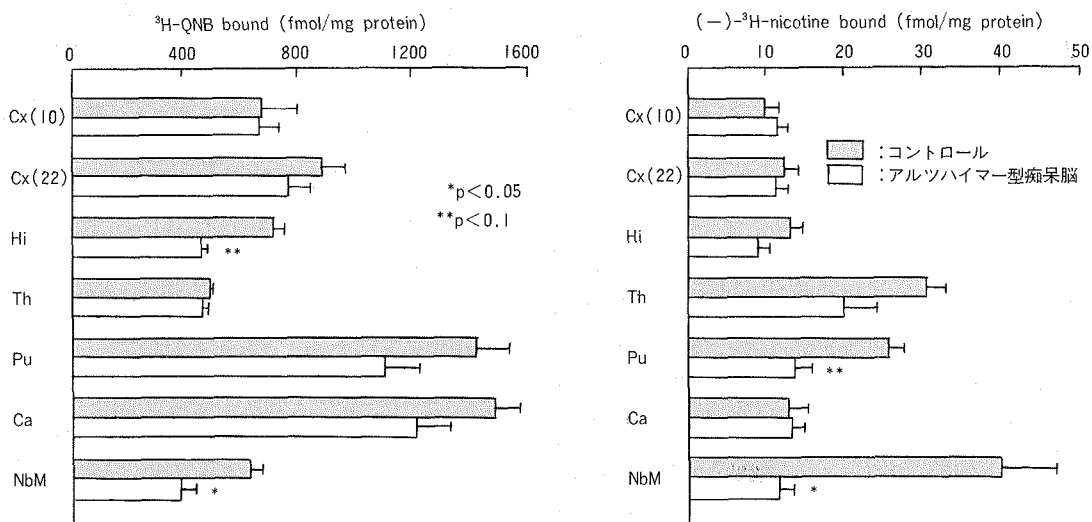


図4 アルツハイマー型痴呆脳におけるアセチルコリンレセプター

左: ムスカリン性レセプター, 右: ニコチン性レセプター

CX(10): 大脳皮質 Brodmann 10野, CX(22): Brodmann 22野, Hi: 海馬, Th: 視床, Pu: 被殻, Ca: 尾状核, NbM: マイネルト基底核

った。1日15gのレシチンによる効果はほとんど認められなかった。

アセチルコリンの分解酵素をアセチルコリンエステラーゼを阻害するフィゾスティグミンを投与するとアルツハイマー型痴呆の人の知能がよくなるという報告が出ている。私たちは1人のAlzheimer 病の患者にフィゾスティグミンを10mg投与して、知能指数を調べた。投与前は81点というような点数で、次の生理的食塩水として投与すると、この点数が少しよくなる。placebo 効果が認められている。

そこで、フィゾスティグミンを投与すると、これがもっとよくなるのではないかと期待したが、逆にフィゾスティグミン投与によって悪化した。これはフィゾスティグミンの量が少ないのかもしれないと思い、もっと入れるとさらに悪くなる。そこでフィゾスティグミンの投与を止めると回復することが見られ、フィゾスティグミンの量を決めるのが難しいことがわかった。フィゾスティグミンだけではなかなか Alzheimer 病を治療するのは困難であろうということがわかってきた。

ところが、昨年サマーズらが『ニュー・イングランド・ジャーナル』に報告したテトラヒドロアミノアクリジン—THA という物質による知能の改善が、この図5に示されている。

□印は投与前の成績で、THA投与により○印のように改善した。placebo によって、また元に戻るという傾向が17例中16例に見られる。

これについては、現在アメリカで厳密な追試が行われている。このTHAというのはアセチルコリンエステラーゼの阻害薬で、アセチルコリンエステラーゼの量を血漿中、あるいは髄液中で測り、それに見合ったTHAなりアセチルコリンエステラーゼの阻害剤であるほかの物質を投与することによって、知能を改善する効果が期待できるので、今後そういう方向で Alzheimer 型痴呆の治療を行っていくのがよいと思われる。そういう意味からもアセチルコリンエステラーゼの血漿中、あるいは髄液中の活性測定というのは意味があるのではないかと考えている。

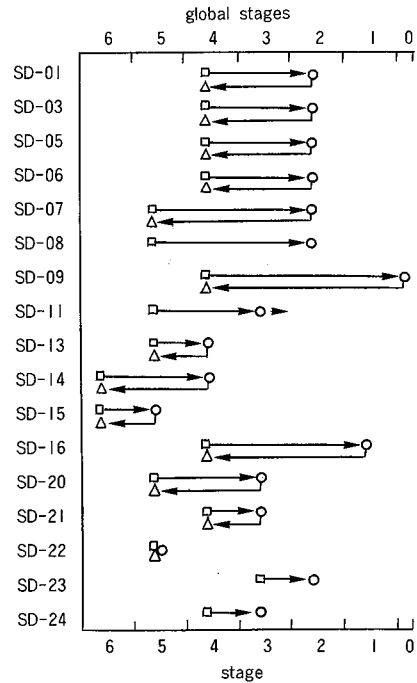


図5 アルツハイマー型痴呆患者に対するTHA療法 THA投与前(□)、投与中(○)、投与後(△)の痴呆の程度を示す (global stageが大きいほど痴呆が顕著である)。

それと同時に、神経成長因子が重要である。それによってアセチルコリンの合成酵素が活性化される。あるいは分解酵素の活性が高まって、そして放出が多くなるという研究もある。この神経成長因子を介するアセチルコリン作動系の賦活というのも、今後治療法として考慮すべきポイントであろうと思われる。

## 2. ドパミン

先ほど額田先生からのご紹介にもあったように、Alzheimer 型の痴呆、あるいはその他の痴呆において、変化がアセチルコリンだけなのかどうかということが私たちにとって一番大事な点である。そこでアセチルコリン以外の神経伝達物質についての異常について紹介する。

タイロシンがテトラヒドロバイオプテリンの存在で L-dopa になり、脱炭酸を受けて dopamine になる。dopamine は分解されホモバニリン酸という物質に分解される。私たちはこのホモバ

ニリン酸を髄液中で測った。

このホモバニリン酸の髄液中濃度は、Alzheimer 型の痴呆の特に初老期発症、つまり非常に進行が急激で巣症状を呈するような患者では有意に低下していたが、高齢発症の老年痴呆と呼ばれるような人では、有意差は認められなかった。

補酵素であるテトラヒドロバイオプテリンも Alzheimer 型の痴呆で有意な低下が Parkinson 病と同様に認められている。

このホモバニリン酸の髄液中濃度は、Alzheimer 病以外に脳梗塞、特に多発性の脳梗塞で認められる。多発性脳梗塞が起こった場合に、いろいろな症状が出る。そういう症状と dopamine の障害、ホモバニリン酸の低下の程度がどう関係をしているかを調べた。

まず、情動失禁—pathological laughing-crying、つまり病的泣き笑い例と構語障害例の差を調べると、病的泣き笑いの方が dopamine の障害が強く見られる。排尿障害と病的泣き笑いを調べても、やはり病的泣き笑いの方がホモバニリン酸の低下は著明である。それから、ADL—日常動作性の障害より、病的泣き笑いの方に強い相関が出ている。こういうことから、脳梗塞、特に病的泣き笑いを伴うものでは dopamine 系の障害があると思われる。

病的泣き笑いというのは、少しの刺激で笑い出す。最後には、笑っているうちに涙が出てくるぐらい笑いがどうしても止まらないという患者である。

その人たちの髄液中ホモバニリン酸濃度は、脳血管障害で病的泣きのない人、あるいはコントロールの群と比べ、病的泣き笑いのある群では有意な低下が見られた。

病的泣き笑い、あるいはその他のいろいろな多発性脳梗塞による症状の人に、L-dopa とかアマンタジンを投与して dopamine の補充療法を行った。この仕事は、住友病院の宇高博士などと一緒に行った仕事であるが、病的泣き笑いでは25例中14例、56%に L-dopa あるいはアマンタジンにより、完全に病的な泣き笑いが止まる。

そのほかにも、歩行障害、自発性の低下、それからコースのテストという知能テストがある程度回復する。しかし、placebo でも30%とか20%という改善はみられるので、さらに二重盲検試験による検討が必要であろうと思われる。病的泣き笑いは L-dopa が効く例が多いので、使ってみる価値が十分にあると思われる。

最近私たちが経験した ALS 例です。湯浅先生が日本で最初に報告された amyotrophic lateral sclerosis と、痴呆を合併した患者の症例を紹介する。

この症例は自発性の言語とか、感情障害、構語障害、あるいは嚥下障害があり、その後で筋の脱力感が上肢にみられている。

その患者の神経伝達物質を、髄液とか血清で調べてみると、前述したアセチルコリンエステラーゼは Alzheimer 病ではこのように低下するが、この患者の場合ではほとんど変わっていない。ところがホモバニリン酸は、コントロールに比べて13.7ng/mlと著明に低下している。しかし5-オキシインドール酢酸の量とか、DBH の活性とかはあまり大きな変化が見られなかった。

私たちは6例の ALS と痴呆を合併した患者の髄液のホモバニリン酸を測る機会があった。その人たちのホモバニリン酸濃度を見てみると、このように有意なホモバニリン酸低下、つまり dopamine 系の障害が認められた。

ちなみに、この ALS と痴呆を伴う病気では、黒質の変化が、湯浅先生などにより知られている。そういう患者に対して L-dopa を投与すると、いろいろな知能のスケールにおいて改善がみられる。特に保続がなくなったり、あるいは感情障害がなくなったりという効果が見られた。

このように、dopamine 作動系の障害が Alzheimer 病、血管性痴呆、あるいは病的泣き笑い、ALS と dementia を伴った症例で見られる。そして L-dopa、あるいはアマンタジンにより、ある程度の回復が見込める。

### 3. ノルエピネフリン

次にノルエピネフリンは自律神経とか意識障害と関係しているものである。この神経伝達物質は dopamine に dopamine  $\beta$ -hydroxylase (DBH) が作用して合成される。そこで私たちは、髄液中あるいは血清中の DBH 活性を測った。

髄液中の dopamine- $\beta$ -水酸化酵素活性を測ると、Alzheimer 型痴呆で有意な低下がみられた。血管性痴呆では低下しているが、程度は軽度である。

一方、血清中の dopamine- $\beta$ -水酸化酵素というのは、髄液中のものが中枢神経のノルエピネフリン作動系を反映するのに対して、自律神経の指標となるであろう。特に交感神経系の指標になると考えられている。

そこで、初老期発症の Alzheimer 病において、dopamine- $\beta$ -水酸化酵素を測定すると、有意な低下がみられるが、高齢発症の老年痴呆では変化が認められない。

receptor についてもやはり下浜らにより報告された。ノルエピネフリンの receptor には  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , あるいは  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  といったいろいろな種類の receptor がある。これは  $\alpha_1$  receptor の量を示したもののだが、海馬、あるいは小脳皮質で数が減少している。 $\alpha_2$  の方も、マイネルト核で有意な数の減少が見られる。

$\beta_1$  の方は、海馬で有意な低下が見られるほか、マイネルト核では逆に数が増えている。あるいは小脳皮質では数が増えているという結果が見られる。

$\beta_2$  receptor を調べたものでは、視床、マイネルト核あるいは小脳皮質で数が減少しているのに対して、海馬あるいは被殻で数の増加が見られる。

このようにエピネフリンあるいはアセチルコリンの receptor も、部位によりいろいろな変化をする。特に海馬とか、マイネルト核といった、知能と関係した部位での受容体の変化というのが著明であるというのが下浜らの研究結果である。

### 4. セロトニン

次に、セロトニンは、トリプトファンに水酸化酵素が働き、5-オキシトリプトファンになり脱炭酸してセロトニンとなる。セロトニンは分解され、5-オキシインドール酢酸に分解される。5-オキシインドール酢酸の量を髄液中で測ったものを、次に述べる。

Parkinson 病の人で精神症状のある人とない人を比べると、精神症状を呈する人では、髄液中の5-オキシインドール酢酸の量が低下している。Parkinson 病での精神症状は、三好先生などの研究により、幻視が非常に多い。幻視というのは脳脚、つまりセロトニン系の起始核である縫線核の障害で見られるものと非常によく似ている。したがって、Parkinson 病での精神症状に、セロトニンの低下が関与している可能性があると考えられる。

それと同時に、Alzheimer 型痴呆でもこのようなセロトニンの分解産物の髄液中の濃度の低下がみられる。

### 5. 神経ペプチド

次に、神経ペプチドの変化を Alzheimer 型痴呆で調べた結果を述べる。

神経ペプチドの一つとして、ソマトスタチンが Alzheimer 型痴呆で著明に低下することは、すでによく知られた事実だ。アルギニン・バゾプレシンを投与すると知能がよくなるという報告もあるので、アルギニンバゾプレシンを大脳皮質で測ってみた。コントロールの人のアルギニンバゾプレシンの大脳皮質における濃度と比較して、Alzheimer 型痴呆、血管性痴呆で、アルギニンバゾプレシンの量的低下が見られる。

ところが、前述したように、Alzheimer 病では神経伝達物質は何でも減るのかというと、そうではなく、減らないものの中にはある。コレシストキニン 8 は神経ペプチドの1つであるが、それを大脳皮質で調べた。このように Alzheimer 型痴呆、あるいは血管性痴呆で対照群と全く差が見られないコレシストキニンのような神経ペプチドも



ある。

またメチオニン・エンケファリンという神経ペプチドも Alzheimer 型痴呆,あるいは血管性痴呆で変わらない。神経伝達物質が何でも Alzheimer 型痴呆で減るのではなくて,このように減らないものもある。

### ま と め

神経伝達物質が Alzheimer 型痴呆の発症とどのような関係があるのかということ,最後に少し触れてみる。

グレナーらはアミロイド蛋白の $\beta$ プロテインのアミノ酸配列を報告した。このようなものが amyloid angiopathy,あるいは老年痴呆の老人斑で証明されている。

このグレナーの蛋白に対する DNA の sequence が,1987年になって全貌がわかった。それを並べてみると,親水性の部分とか,あるいは疎水性の部分があり,全体が膜蛋白に似たような構造をもっている。つまり,脳の receptor のような

構造が, $\beta$ プロテインを一部とした蛋白として見られるのではなかろうかという推論も出ている。この蛋白をコードする DNA が,21番目の遺伝子に存在することも証明されている。

Alzheimer 型痴呆の発症機序を考える上で,加齢が1つ重要な問題になってくる。それにアルミニウムとかあるいはそのほかのフリーラディカルといった誘因が働き,恐らく21番目の染色体上の DNA に異常が起こるのではなかろうか。そのような異常が起こると, $\beta$ 蛋白ができたりその他の構造蛋白の異常というものが見られる。同時に, DNA の異常は, neurotransmitter の異常にもつながる。また receptor の障害というものも引き起こすと思われる。

このような神経伝達物質の異常というのがさまざまあり,それに対応したいろいろの症状が Alzheimer 型痴呆で見られる。それを治療するには, neurotransmitter も1つの重要な武器であろうというのが私の考えである。

---

# 形態学的立場からみた Alzheimer病の病像変遷

横浜市立大学医学部精神科／教授

松下 正明

---

## はじめに

老年に伴う痴呆にはいろいろな難しい問題があり、その痴呆をどのように定義するかはそう簡単ではない。たとえば、生理的な痴呆という現象と病的な痴呆とを区別するのが意外と難しい。形態学的な立場から見えていくと、その境界があいまいになっていく場合がある。非常に典型的な例だと、例えば長谷川式で0点に近いとか、そういう例になるとそれは明らかに痴呆であるということがわかるが、境界のところにいる痴呆を、一体それを病的ととるのか、あるいは生理的ととるのか、あるいは形態学的に眺めた場合に、それを病的ととるのか生理的ととるのか非常に難しい場合がある。

その場合の1つの大きな問題は、痴呆をどうとらえるかは、必ずしも医学的な側面だけでとらえる問題ではなく、もう少し幅広くとらえていかなければいけないということである。

そのことをもう少し説明すると、痴呆という1つの現象は、例えば社会的な因子だとか、あるいは心理的な因子、あるいは身体的な因子、それと最後に脳の中のできごとという因子がいろいろからみ合って生じてくるということを最初に指摘しておく。その辺のことを一応念頭においていたうえて、本日の私のテーマとして、主として脳の中のできごととしての痴呆について論ずることにしたい。

もう1つの問題は、一方の極に正常の aging、老人があり、一方の極に Alzheimer 病という病気があって、その間に非常に高齢者の老人、さらに老年痴呆、狭義の Alzheimer 病と違った高齢

者に見られる病的な dementia である老年痴呆などがあり、それらの間にいろいろな移行があったり、あるいは断絶があったりするのではないかということである。

例えば、臨床的に見る正常の老人と、非常に高齢者との間にはそれほどの隔たりはないが、高齢者と老年痴呆という病気との間にはかなり断絶があるように思われる。病的かどうかというのは、多少境界のところでは難しい例があるが、ほぼ典型的な例になるとその鑑別は可能である。それらの間の断絶が臨床的にはある。

もっとも老年痴呆と Alzheimer 病という病気に関しては、本当にそのような、臨床的な差があるのかどうかに関してはいろいろな議論がある。以前には Alzheimer 病では巣症状、失行症とか失認症が見られるが、老年痴呆では見られないので両者は違うという議論があったが、最近あまりそのあたりのことは強調されなくなった。恐らく同様のレベルで見えていっても構わないだろうということが論じられている。

一方形態学的な立場で脳の方を見ていくと正常の老人が高齢者脳になっていくその過程ではそんなに断絶がない。また非常に高齢者、例えば90歳の脳とか100歳の脳と、いわゆる老年痴呆の脳とを比較して見る場合に、その間に断絶があるのか多少疑問に思う例が意外と多い。例えば老年痴呆の例と高齢者の脳の組織像をブラインドに見せられ、これを老年痴呆とするか、あるいはいわゆる100歳の高齢者脳とするかの判定は非常に難しい。臨床をブラインドにすると、脳の標本だけで区別

するのは非常に難しいことが稀でない。

一方老年痴呆と Alzheimer 病ではむしろかなり差がある。質的な差というよりも量的な差がかなりあり、これは非常に極端な言い方をすると、臨床の症状をブラインドにして脳の標本だけでこれが老年痴呆なのかあるいは狭義の Alzheimer 病なのかは、かなりの確率で区別が可能であるというふうに私は考えている。これにはいろいろ異論があって、そうではないという人がいても構わないが、そのような臨床の系列と、あるいは病理像の系列とに、多少 discrepancy があるということをごここでは指摘しておきたい。

### 1. Alzheimer 病の臨床

それで、このように正常の老人からもう一方の極の Alzheimer 病に至るまで、いろいろな痴呆に関する症状が見られる。例えば正常の老人、あるいは高齢者にはもの忘れをすとか、見当識がときたま障害される、譫妄が見られる、あるいは性格の変化が見られる、あるいは感情的に非常にラビールになってくるといった症状がみられる。しかし Alzheimer 病ないしは老年痴呆になると、かなり激しい症状が出てくる。

このような症状は、普通は3つか4つのステージに分けられるが、私は3期に分けてみている。第1期ではもの忘れとか、見当識が障害されるなどの記憶障害と失見当識を主症状とするもので、場合によってはコルサコフ症候群を呈したり、また意欲が非常に減退してくる症状がみられてくる。

第2期の状態は Alzheimer 病の典型像とよく言われている像で頭頂葉症候群である失行症とか失認症が非常に目立ってくるし、あるいは人格の形骸化、高度の dementia、落ちつきのなさ、あるいは徘徊、もの集め、あるいはクリューバビューシー症候群、あるいは鏡現象などの症状が第2期の典型的な像として出てくる。

第3期になると、これが非常に高度になり、ほとんどしゃべらなくなって、mutismus になりあるいは無欲状になったり、寝たきりになったり、あるいは最後には失外套症候群を呈するようにな

るといふ、このようなのが典型的な像である。

このような正常の老人からもう一方の極の Alzheimer 病に至るまでの痴呆症状を眺めながら、形態像というものを追いかけていく必要があるというふうに思う。さて今日は私の形態学の仕事からの結果を話すが1つは正常老人における脳の変化は一体どうなっているのか、もう1つは Alzheimer 病の1期から2期の初めにかけて死亡した症候群の脳は何か。最後に3期で亡くなった、非常に極端にまで行った症例の脳はどうなっているのかを形態学的にあきらかにしてみたい。

### 2. 正常老人の脳

表1は老化脳に見られる形態上の変化で、一般にしばしば言われていることである。脳の萎縮、また老化と最も関連のあると言われているのは神経細胞のリボフスチンの貯留、また神経細胞の消失あるいはその結果であるが、大脳皮質の第2層の海綿状態、あるいは神経原線維変化、老人斑、顆粒空胞変性などが、非常に老化脳に見られる形態上の変化として注目されている。

老人の脳というのはこのような多くの形態上の変化を含めて総合的に見ていかなければいけない

表1 老年期にみられる神経病理学的変化

- 
1. 脳萎縮(脳重量の減少、脳回萎縮、脳室拡大)
  2. 神経細胞の萎縮・消失とグリオシス
  3. 大脳皮質第2層の海綿状態
  4. 神経細胞のリボフスチン貯留・増加
  5. Alzheimer 神経原線維変化
  6. 老人斑
  7. 顆粒空胞変性
  8. 平野小体
  9. 延髄後索核における類球体
  10. マリネスコ小体
  11. 下オリブ核、脳幹縫線部のグリオシス
  12. 淡蒼球、海馬、歯状核などにみられる偽性石灰の沈着
  13. 脳底部、皮質表層などのアミロイド小体
  14. Lewy 小体
  15. 神経細胞胞体内のエオジン好性顆粒
  16. Torpedo
  17. Pick 嗜銀球
  18. 小梗塞巣
  19. 脳内の血管変化(動脈硬化症、硝子様変化、小血管外膜線維症)
-

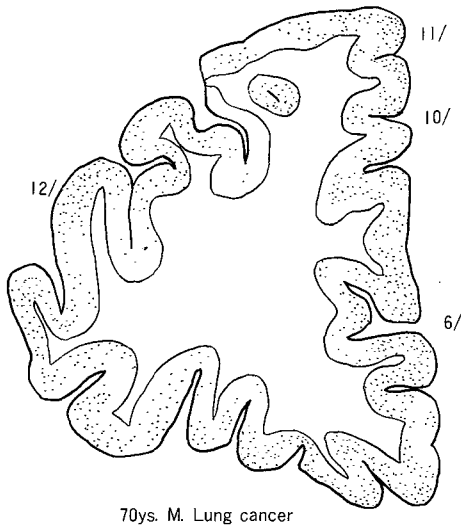


図1 老人斑の分布 (前頭葉断)

と思うが、ここでは Alzheimer 神経原線維変化と老人斑、神経細胞の消失、この3つの所見にほぼ焦点を当てながら、形態像を少し追いかけてみようと思う。

まず第一に正常の老化の症例である。70歳以上から90歳までのいわゆる脳以外の病気、主として悪性腫瘍で亡くなった症例を調べてみた例のいくつかであるが、図1は痴呆がみられなくて70歳で亡くなった肺癌の男性の例だが、この程度の老人斑の出現は、普通の老化、特に高齢者の脳では見られるということを目指しておきたい。

あるいはこれは海馬傍回と言われる場所で、高齢者、70歳以降、あるいは80歳以降になると必ずといっていいほどこのような神経原線維変化が見られてくる(図2)。つまりこういう病理像を見るだけで、病的というように判断するわけにはいかないのである。神経原線維変化が大脳の皮質にたくさん見られることはほとんどない。この変化は海馬傍回と言われている場所に出現し海馬の方に広がっていくというのが、正常の老人を見ているときの1つの特徴と考えられる。この collateral sulcus を超えてこちらの方に神経原線維変化が波及してくることはほとんどないと言っていいぐらいの印象を受けている。

この海馬傍回が、正常の老化の過程において非

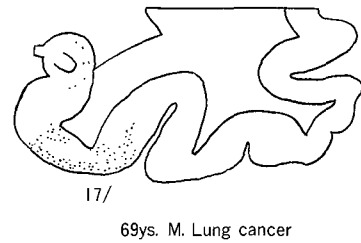


図2 神経原線維変化の分布

常に重要だということ、あるいは正常の老人像でよく見られるもの忘れといったような現象が、むしろ海馬などよりも海馬傍回における病変に反映しているのではないかということ、私が10年ほど前からずっと指摘していることである。最近では記憶の問題に関して海馬傍回が非常に注目をされてきている。海馬傍回は、海馬と連合野との線維結合で線維の出入りする関門みたいなところになっていて、記憶に関して重要であるということが、最近のいろいろな実験で指摘されるようになってきているようである。

他には正常の老人脳で見られる変化としては、Lewy 小体というのがあり、これもやはりかなり年齢に dependent に出てきて、80歳以降になるとかなり高いパーセントで出現する。場所としては青斑核、あるいは迷走神経背側核にほぼ限局し、場合によっては黒質の中にも見られたり、あるいは脳幹の網様体などに見られることがあるが、主として青斑核に年齢に比例して出現してくる。

正常老人ではこのような形態的な変化が見られることを前提とした上で Alzheimer 病を見ていかなければいけないと思う。

### 3. Alzheimer 病の神経病理

Alzheimer 病で一番重要な大脳皮質の変化については後述し、その前にそのほかの部位でどのような病変が見られるかということだけを簡単に指摘しておく。Alzheimer 病において、脳幹や視床、視床下部に非常に病変が強いということは従来から指摘されている。とくに神経原線維変化の出現が特徴的で辺縁系を主とし、扁桃核、マイネ

ルト核，ブローカの対角帯，視床下部などが好発部位である。

視床病変も亜核のなかで特徴的な分布をしており，中心核，背側内側核の ventral の場所などに限局して神経原線維変化が見られている。いわゆる非特殊核群に見られてくる。

基底核の病変としては，Alzheimer 病では神経細胞の消失は軽微で，ただ症例によって，老人斑がかなりたくさん見られるという場合がある。しかし，神経原線維変化がたくさん出るとは少ない。側坐核が多少注目されているが，ここに比較的多くの神経原線維変化を認めることがある。

脳幹病変も，ある程度一定している。老人斑の出現は少ないが神経原線維変化が出て，しかもその一定の部位に出るということが特徴である。部位としては，nucl. dorsalis tegmentalis, nucl. cuneiformis, nucl. centralis superior, raphe nucleus などに非常にたくさん出てくる。

Alzheimer 病における主病変は，大脳皮質に非常に強く見られることで，大脳皮質の病変を少し丹念に調べてみた結果を報告する。大脳病変を神経細胞の脱落をメルクマールにして軽いものから重いものに4つぐらいに分ける。

これを早期死亡群，これは最初に言った第1期から第2期ぐらいに相当する群と第3期に死亡した群。そういう例を2つに分けて検討してみた。

まず第2期に見られた群をシェーマにすると，病変にむらがあるといったこと，軽い病変があり，かつ結構重い病変があるなどの病変のむらが特徴であった（図3）。

また脳回の谷部と言われている場所，循環障害性の病変を来しやすいと言われている場所だが，そこに病変が強くみられた。それといわゆる大きな大脳動脈，前大脳動脈，中大脳動脈などのウォーターシェッドと言われている境界領域に比較的強い病変が集中して見られた。

また後頭葉と言われている場所，あるいは parieto-occipital と言われている場所は Alzheimer 病ではかなり病変の強よく出る場所として従来から知られているが，私どもの結果でも同様であ



□ ごく軽度    ▨ 軽度    ▩ 中等度  
■ 高度

図3 63歳，女性，4年経過



図4 70歳，女性，17年経過

った。また後頭葉でもかなり強い病変が見られる。それでもやはり病変にむらがあったり，谷部に非常に強い病変が見られたりという，一定した傾向を認めることができる。

次の群の第3期でアパーリッシュな状態で亡くなった症例では第2期よりはもっと強い病変が見られたが（図4），やはり病変のむらがあるということ，先ほど言ったような境界領域に多少強く出てくるという同じ特徴がみられた。

また、先ほどの第1期から2期の群と比べて、病変が非常に強くなってきたり、その強い病変が広範に認められるようになったということが指摘できるが、それでもなお、あまり病変の著しくない軽い場所がまだまだ残っているということも指摘できる。

病変は一様に分布することがないこと、頭頂葉とか側頭葉に著しく見られること、それから皮質の谷部に病変がより強く見られること、大脳動脈の還流域の境界領域に高度の病変が見られる傾向があること、もちろん当たり前だが、末期群では早期群より高度の病変がしかも広範に認められるようになること、しかし鳥距回などどんなに病変が進んでも病気を免れる部位が Alzheimer 病にもみられることなどが大脳皮質病変として特徴であった。

これらの特徴からいえることは、Alzheimer 病の脳の変性病変が進展するにつれ、その進展する様式として多少循環動態が関与しながら病域が広がっていくということである。特にこういう parieto-occipital という部位は、循環動態から

考えるとネックとなっている部位で、こういう場所を中心にして変性過程が強まってくると考えられる。このことは臨床症状にも反映し、失行症だとか失認症だとか、あるいは、クリューバビューシー症候群だとか、いろいろなそういう症状として顕現してくる。その1つのサブストレートではないかというふう考えられるのである。

以上、私は正常老人の形態像から、Alzheimer 病の脳、しかも2期と3期について脳の形態像を眺めてみた。まだまだもっと詳しくいろいろなところを調べなければいけない場所が残っているし、臨床症状の分析もまだまだ不十分だし、さらに、正常老人の呆けから Alzheimer 病の痴呆までの1つの大きな広がり、脳の病変の広がりとをどういうふうに対応させていくかというまだまだ未知のところがたくさん残されているように思われる。生化学的とか、あるいは遺伝子の問題など Alzheimer 病の原因をめぐって最新の研究も多いが、形態像と臨床像を眺めてみると、そこにもまだ分らないことがたくさんあることに気がつくのである。

# 第1回中・四国老年期痴呆研究会

The 1st Annual Meeting of The Chugoku/Shikoku  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents	小澤 利男 Toshio OZAWA, M.D.	高橋 和郎 Kazuro TAKAHASHI, M.D.
地区代表世話人 Vice Presidents	青木 秀夫 Hideo AOKI, M.D. 石野 博志 Hiroshi ISHINO, M.D.	池田 久男 Hisao IKEDA, M.D. 大月 三郎 Saburo OTSUKI, M.D.
世話人 Organizers	小川 紀雄 Norio OGAWA, M.D. 大田 典也 Michiya OTA, M.D. 引地 明義 Akiyoshi HIKIJI, M.D. 小林 祥泰 Shotai KOBAYASHI, M.D. 森松 光紀 Mitsunori MORIMATSU, M.D. 斉藤 史郎 Shiro SAITO, M.D. 大本 堯史 Takashi OMOTO, M.D. 松尾 裕英 Hirohide MATSUO, M.D. 榊 三郎 Saburo SAKAKI, M.D.	寺尾 章 Akira TERAOKA, M.D. 更井 啓介 Keisuke SARAI, M.D. 深田 忠次 Tadatsugu FUKADA, M.D. 深田 倍行 Masuyuki FUKADA, M.D. 山田 通夫 Michio YAMADA, M.D. 松本 圭蔵 Keizo MATSUMOTO, M.D. 竹内 博明 Hiroaki TAKEUCHI, M.D. 柿本 泰男 Yasuo KAKIMOTO, M.D. 松林 公蔵 Kozo MATSUBAYASHI, M.D.
事務局 Secretariat	高知医科大学老年病学 Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School, Nankoku	(敬称略 県別五十音順)

# 健常者の脳循環に与える 社会的環境因子の影響

[Influence of Social Environmental Factors on Cerebral Circulation in the Normal Aged]

島根医科大学第三内科／講師

小林 祥泰\*

## 1. はじめに

従来、脳循環に与える社会的な環境因子については、学会ではあまり論議されていなかった。しかし、現実には生きがいというものが、脳の活性化に非常に大切であるということは一般によく知られた事実である。それを実際に証明することは非常に難しいが、社会的な環境因子が明らかに違う、社会的に活動的な人とそうでない人ということで、老人ホーム在住健常老人と比較的社会活動の活発な地域在住健常老人を選び、脳循環に対する社会的環境因子の影響について検討した。

## 2. 正常人の脳循環

まず、健常者の脳循環のすべてのデータを一応まとめて、加齢と脳循環の関係、その他のヘマトクリットとかのパラメータとの関係について検討してみたものである。

対象は、学生から看護婦さん、あるいはわれわれ、また、老人ホームも含めて23～103歳の男性122名、女性102名の計224名である。65歳未満と66歳以上では約半々の比率である。局所脳血流の測定は、大体10年ほど前に開発された<sup>133</sup>Xe吸入法による二次元法で行った。左右各8チャンネル、計16チャンネルで測定した。吸入法なので、マスクをつけて約12分で測定が可能であり、100歳老人でも測定が可能である。CO<sub>2</sub>濃度も侵襲のないカプノグラフで測定した(表1)。

図1は、全例について男性と女性に分けて、年齢と全脳平均の脳血流についてみたものである。周知のように、加齢とともに脳血流は低下するが、相関係数はもちろん $r=0.9$ とかいう直線的なものではなく、 $r=0.5$ ぐらいで、かなりばらつきが大きいものである。女性の方が若い時期には男性に比して高い傾向を示しているが、脳血流

表1 対象および方法

対 象	健常成人(高血圧も含む)	224名		
	男 性	122名	65歳以下 76名 66歳以上 46名	
方 法	女 性	102名	65歳以下 52名 66歳以上 50名	
		1) 局所脳血流(rCBF)測定: <sup>133</sup> Xe吸入法によりNOVO-cerebrographを用いて行った rCBFはフーリエ法のF <sub>1</sub> 値を用いた 2) 呼気CO <sub>2</sub> 濃度(PeCO <sub>2</sub> に変換)はカプノグラフで連続測定をした		

\*Shotai KOBAYASHI, M.D.: Third Department of Internal Medicine, Shimane Medical University, Izumo.



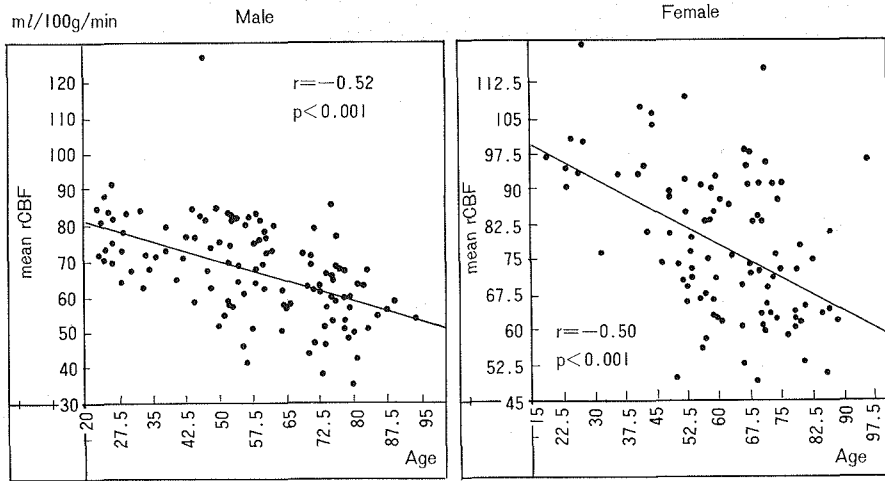


図1 Correlation between age and mean rCBF

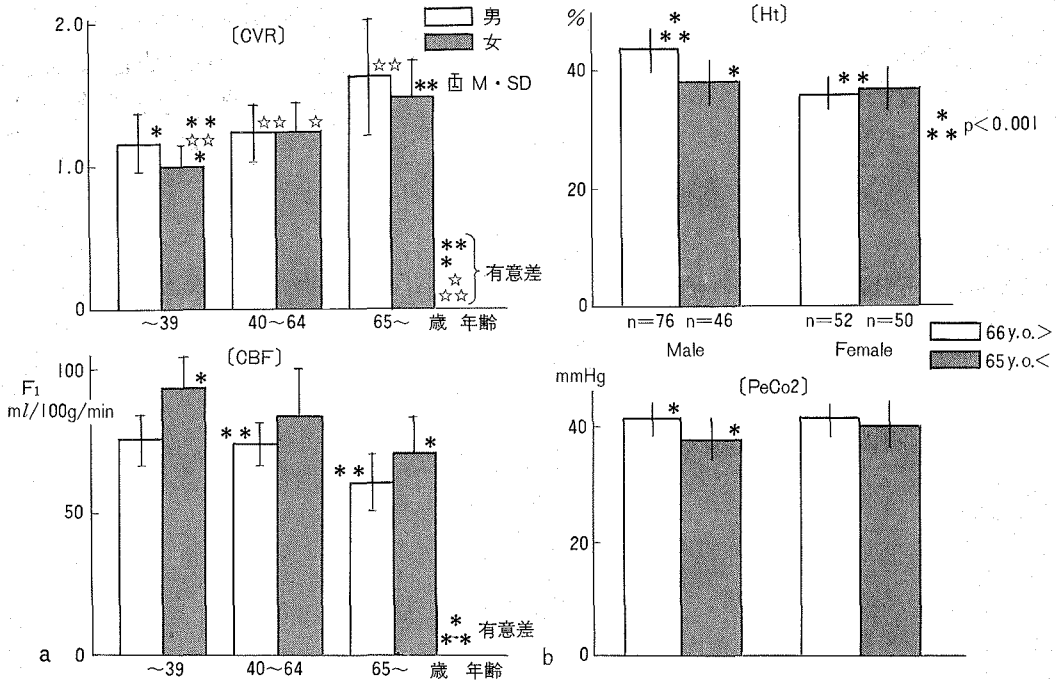


図2 a: 各年代別にみた男女別脳血管抵抗と脳血流量.

b: Ht and PeCO<sub>2</sub> according to age and sex

と年齢の相関係数としてはほぼ同様である。

### 3. 脳循環の男女差

最初に男女差があることに気がついたので、図2に示すように男女で比較してみた。図は40歳まで、40~64歳、65歳以上の3群に分類してあるが、40歳未満群において女性の方が男性より

も有意に脳血流量が高く脳血管抵抗(CVR)が低いという結果が得られた。高齢群でも同様の傾向は示したが有意なものではなかった。

若い女性の場合、生理による貧血があり、男性よりも当然ヘマトクリットが低い。ヘマトクリットは脳血流に密接に関係しているので、ヘマトクリットの差による可能性が考えられた。確かに若

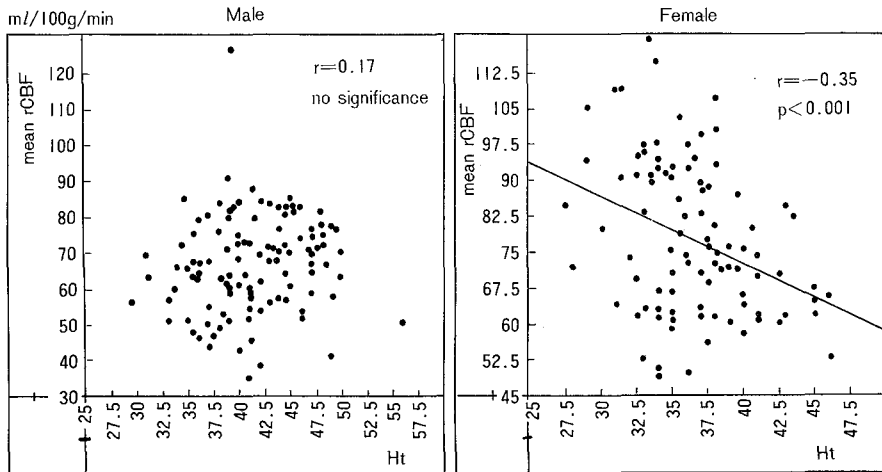


図3 Correlation between Ht and mean rCBF

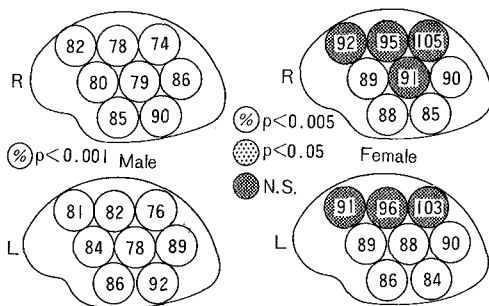


図4 %rCBF of aged group as compared with younger group

年群では、ヘマトクリットが男性よりも有意に低い(図2-b)。

ところが、図のように年を取っても、女性のHtが減るわけではなく、生理があってもなくてもあまりヘマトクリットに変化はないが、男性の方がヘマトクリットが減ってきている。したがって、高齢者では男女間のヘマトクリットに有意差がなくなっている。呼気の炭酸ガス( $P_e CO_2$ )も非常に強力な脳の血管拡張作用を有するが、高齢になるとその男女差もみられない。この男女差の原因についてはまだよくわからないが、少なくともヘマトクリットなどの単純なものではなく、性ホルモンに関連したものがあるのではないと思われる。

図3は、ヘマトクリットと脳血流との相関をみたものである。一般にヘマトクリットと脳血流が

よく相関するという事は周知の事実であるが、男女別してみると、男性では、図のようにヘマトクリットとの間に有意の相関は認められなかった。女性では、ヘマトクリットの間には  $r = -0.35$  と有意の相関が認められた。したがって、少なくとも正常人では、ヘマトクリットは脳血流にそれほど大きな影響を与えていないと思われる。

さらに全例を65歳未満と以上群の二つに分け、男女別に局所的血流における加齢性変化を若年群に対する高齢群の比率でみたものが図4である。すなわち、65歳以上群では、若年群に比して約80%に脳の血流が減少することを示しており、脳の各部位でみてもほとんど差はみられない。しかし女性でみると、図4のように頭頂部では加齢による減少がほとんどみられず、統計学的にも有意差を認めなかった。加齢の影響が男女で局所的に違う可能性が示唆され、興味深い結果と思われる。この差についてはよくわからないが、ちょうど頭頂部を通る脳梁の線維の数が女性の方が多というようなデータとも関連している可能性もある。この場所はアルツハイマー病でよく低下する部位でもあり、女性で、ここがなぜ減少しないのかは興味のある点である。

#### 4. 脳循環の加齢性変化に対する社会的環境因子の影響

以上のような性差もあるが、脳の加齢性変化と

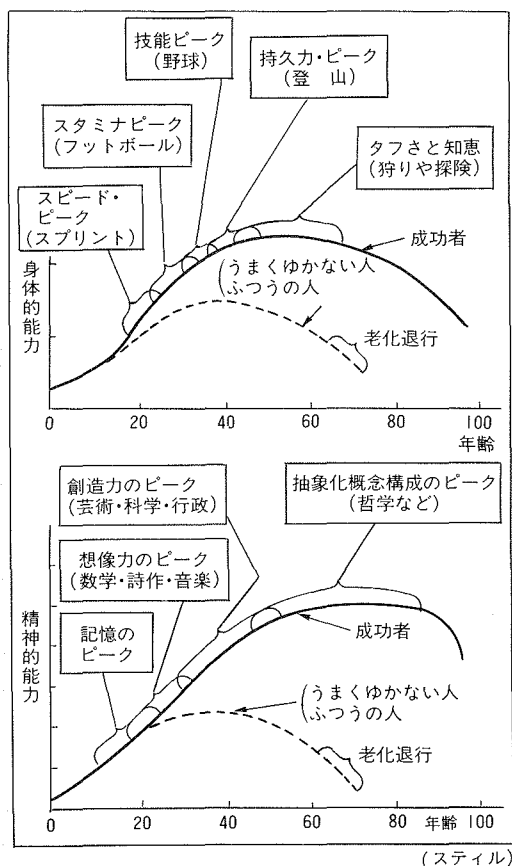


図5 身体的能力・精神的能力の発達と年齢

というのは、高齢になればなるほどばらつきがあることが知られている。90歳になっても、土光さんのように非常に元気で、第一線で仕事をされていた方もあれば、70歳なのに非常に老化退行が進んでいる方もある。しかし、そういう人が必ずしもアルツハイマー病などの病気ではないわけである。図5は、スタイルが書いた人間の能力と老化の関係のシェーマである。身体的な能力と精神的な能力は、とくに高齢になってから、その人がうまく生きがいをもってやっているか、あるいはそうでないかによって老化の程度が異なることを示した仮説である。

図のように、成功者と、うまくいかない人、普通の人というように簡単に分けるわけにはいかないが、一つのモデルとして、前述したように老人ホーム在住老人と地域在住老人で脳循環を比較してみた。

GROUP I	Socially inactive aged persons (Living in nursing home)
	15 Males mean age of 77 years 18 Females 77 years
GROUP II	Socially active community volunteers (Living in their own homes)
	25 Males 76 years 24 Females 73 years

Total 82 Normal aged persons

図6 Subjects

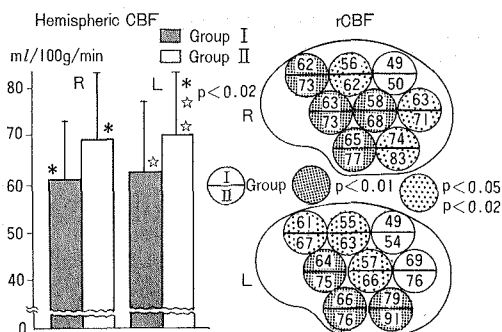


図7 両群におけるrCBFの比較

この老人ホームは、特老ではなく寝たきりの人はいないところであるが、さらにその中で非常に元気な方だけを選びI群とした。もちろん心臓病とか、高血圧はあるが、脳疾患の既往がなく、診察して、痴呆がない、神経疾患がないという方だけを33名選出した。I群の平均年齢は77歳である(図6)。

II群は、地域の老人会の役員を主体の49名である。対象は計82名、平均年齢は、女性の方はやや若いII群であるが、男性の方はほぼ等しく、有意差はない。

これが本当に社会的活動性の高い群と低い群とに分かれるか否かは難しい点もあるが、少なくとも老人ホームに入られた方は、いろいろな事情があるが、大抵家庭の事情、一人になられたとか、面倒をみてもらえないとか、いろいろなことがある。病気で入ったわけではないが、そういう意味では、人生の後半において幸福ではなかったという点も、一つは因子としてあるかもしれない。それから、老人ホームの中に入って社会的な刺激が非常に少ないということもあると思われる。

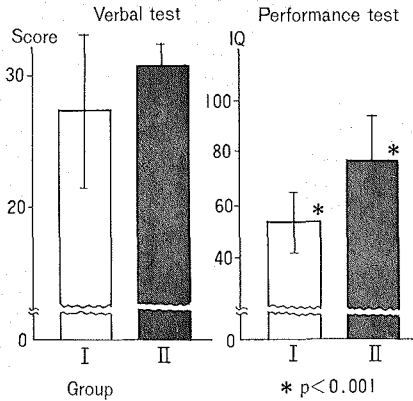


図8 Intelligence score in two groups

一方、II群は、自治会の役員をやったり、いろいろ外に出歩いていることが多く、そういう意味では、外の刺激もあり、また、家族と一緒にいるという幸福感および刺激もある。この二つの社会的な環境因子が両群で違うといえるのではないかとと思われる。

高血圧、心電図、コレステロールなどについても、もちろん全部調べているが、そういうものにおいては、両群間にほとんど差はみられなかった。

図7は、脳血流の両群の比較である。半球別にみると、I群、すなわち老人ホーム在住の健常老人では、平均が60 ml/100 g/分である。先ほどの224例の平均が約70 ml/100 g/分であるので、これ

は正常範囲であるが、一方のII群の地域在住老人は70 ml/100 g/分近くであった。ここで両群間に有意の差を認めている。局所的にみると、前頭部から側頭部にかけて、主に脳血流の差が認められた。

さらに言語性知能テストは長谷川式で、動作性知能テストはKohsらのブロック・デザイン・テストで行い、両群の知能も比較した。原則的には、言語性は左半球、動作性は右半球の機能を反映しているのではないかと考えられている。

これらを比較すると、図8のように言語性知能では、老人ホーム在住老人で若干低い有意差はみられなかった。しかし、動作性知能では明らかにIQに差が認められた。どちらかといえば、一般的な、常識的なところではあまり問題がない。したがって、もちろん痴呆ではないが、創造的なものとかに関係がある可能性があるが、動作性知能では明らかに差が認められた。

図9は、脳血流と年齢の相関を両群でみたものである。ばらつきもあるが、全体的にみて同じ70歳でも両群にかなり差がみられる。しかし、80歳になると、両群はほぼ同じぐらいになっている。すなわち、70歳ぐらいのところでは、単純に言えばI群の方が10年近く老化が進んでいる可能性があるのではないかという印象をうける。

先ほど男女差ということがあったので、これを男女別に分けて脳血流の分布をみたものが図10である。上段が老人ホーム群で、下段が地域在住群である。男性では両半球とも両群間で有意差が出

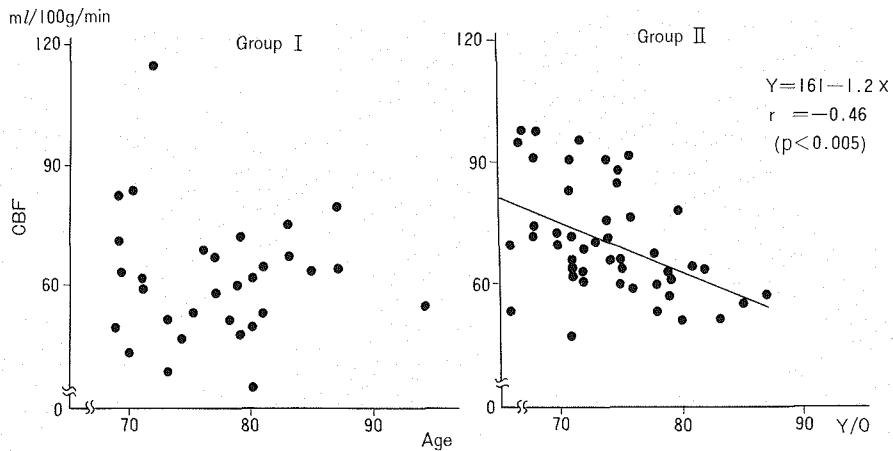


図9 Correlation between CBF and age

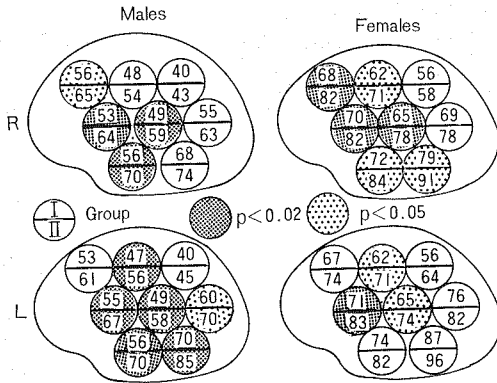


図 10 男女別にみた両群間の rCBF の差

るが、女性では右半球では有意差があるが、左半球では有意差のある場所が3カ所しかなく、半球平均では有意差がみられなかった。

図11は、知能テストを男女別にみたものである。言語性知能のテストをみると、男性では明らかに差がみられるが、女性ではほとんど差がみられなかった。動作性知能に関しては、男女とも同様に両群間で認められた。脳血流とあわせて考えてみると、女性では左半球の脳血流は有意差がなく、右半球だけ有意差が認められたが、男性では両方とも低下しており、知能の差と一致していた。右半球の脳血流とIQとは相関しないが、男女の老化のパターンに左右差がある可能性も考え

られた。女性では左半球が発達して、言語が発達しており、男性の場合は右半球の機能が発達しているという説もあるので、なんらかの男女差が現れている可能性も考えられる。

図 12 は、全体を多変量解析でみたものである。目的変数は、言語性知能、動作性知能および脳血流である。心電図の変化、年齢、高血圧の有無、学歴などを変数に入れて行った。

言語性知能では、さすがに学歴が大きく出てきた。老人ホーム群では、尋常小学校、尋常高等小学校卒が多く、地域老人群では、もう少し上の学歴の方が多いということも関係していると思われる。弱い相関であるが、これが一番に出て、そして、これに性差が出てきている。すなわち、女性の方がいいという結果であった。心電図の虚血性変化や高血圧の有無、年齢はほとんど関係が認められなかった。

こういう動脈硬化の危険因子が影響するのは、おそらく70歳より前の段階ではないか、すなわち、これぐらいの高齢者になると、合併症で亡くなる人はほとんど亡くなって、生き延びたエリートの方たちであるためと思われる。

動作性知能に関しては、学歴よりも社会環境の差が大きく認められた。脳血流に関しては、男女差が一番であるが、二番目に社会環境の違いが有意に相関していた。その後年齢が出てくるが、

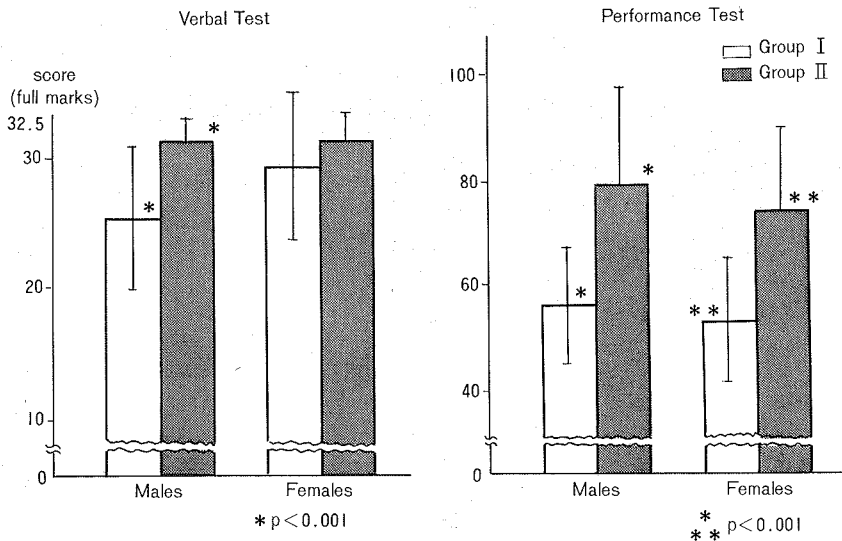


図 11 Intelligence score according to sex

Verbal Intelligence (Item and partial correlation coefficient)	Performans Intelligence	rCBF
1) School career (0.27)	1) Social environment (0.47)	1) Sex (0.53)
2) Sex (0.25)	2) School career (0.39)	2) Social environment (0.32)
3) Social environment (0.23)	3) Age (0.31)	3) Age (0.25)
4) Age (0.20)	4) Sex (0.10)	4) ECG changes (0.14)
5) ECG changes (0.08)	5) ECG changes (0.09)	5) School career (0.12)
6) Hypertension (0.03)	6) Hypertension (0.08)	6) Hypertension (0.01)
Multiple R=0.53	M.R.=0.72	M.R.=0.68

図 12 Multivariate analysis of factors influencing to intelligences and rCBF

これは有意の相関ではなく、動脈硬化のファクターよりも学歴よりも、社会環境因子の方が大きなファクターであることを示している。

5. 正常人の脳血流に対する心理的因子の影響

老人ホームとの差がどうして起こるかという点はいろいろ考えられるが、先ほどのスタイルの表からいくと、人生に対する満足度などが関係するのではないと思われる。

そこで、もっと若年の方、平均年齢 55 歳ぐらいの検診対象者から希望者を募って脳血流の検診を行った。そのとき Zung の self-rating depression scale (SDS), うつ状態をみる検査を同時に行った。精神科の先生の中には、こんなものを正常者にやって意味があるかとおっしゃる方もおられるかもしれないが、Hamilton の depression scale よりはこちらの方が、こういうものをみるには適していると考えて用いた。われわれの検討では Hamilton score と Zung の SDS の相関係数は 0.9 で、非常に良好であった。SDS は 50 点を越すと明らかかなうつ状態ということになるが、ほとんどそういう例はない。しかし、まったく正常な社会人において検査し、図 13 のように心理状態、すなわち気分が落ち込んでいるか、はずんでいるかによって、脳血流がこのように変わることが認められた。すなわち、うつ状態が高い人は脳血流が低いという結果が得られた。相関係数としては低いが、正常人で、しかも精神的な異常のない方で、こういう相関が統計学的に有意に出るということは重要である。すなわち、脳血流というのはやはり気分によってかなり影響されていることが

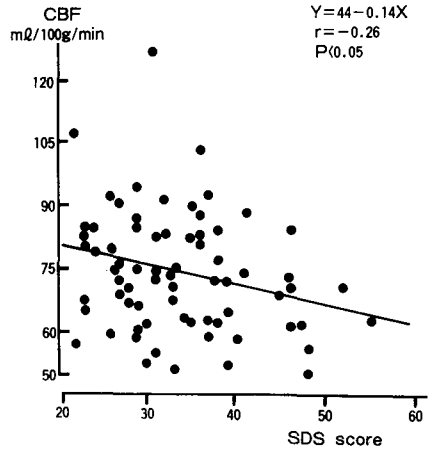


図 13 Correlation between SDS and CBF

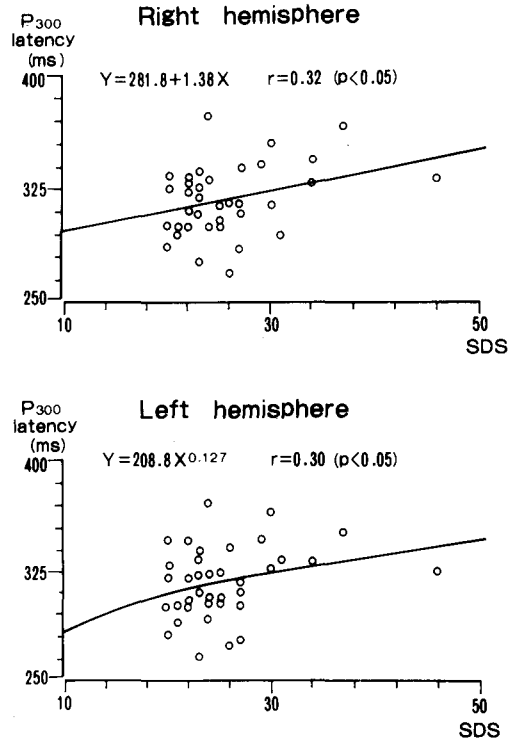


図 14 Self-rating depression score (Zung) and P<sub>300</sub>

示唆された。また、うつ状態が非常に長く続いた場合には、なんらかの障害が起こる可能性も考えられた。以上より、社会的環境因子というものには精神的な影響が非常に大きい可能性が考えられた。

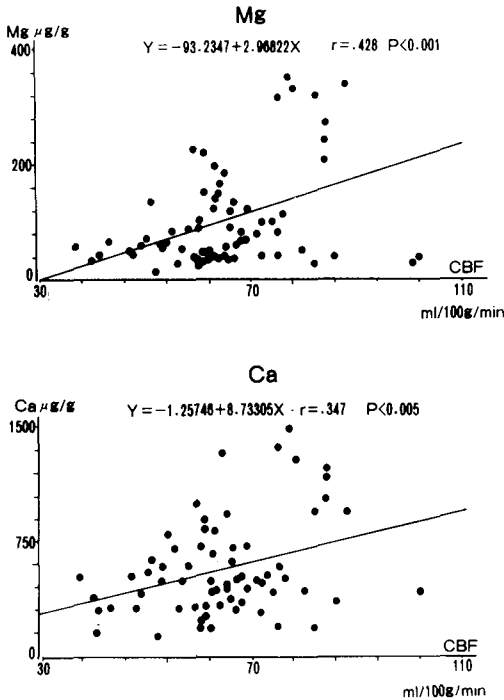


図 15 Correlation between Mg, Ca and CBF

6. 正常人の P<sub>300</sub> に対する心理的因子の影響

これをさらに証明するために、最近注目されている P<sub>300</sub> という、高次機能をみる脳波の誘発電位を測定し、脳血流などと比較してみた。図 14 に示したように、うつ状態度 (SDS) が高いほど P<sub>300</sub> の latency が伸びるという相関が弱いながらも有意に認められた。P<sub>300</sub> の latency が伸びるということは、単純に言えば、それだけ脳の中で仕事を与えられたときに処理する時間が延長する、少し鈍くなっているということである。自分自身で考えても、気分が落ち込んでいるときには、判断が鈍くなってなかなか仕事ができないわけで、まさにそれを表しているのではないかと思われる。これと脳血流 (脳血流は代謝を介し変化していると思われる) が関連しているのではないかと考えられる。

7. 健常高齢者における毛髪中マグネシウムと脳循環

図 15 は、毛髪のマグネシウムと脳循環の関係について調べた結果である。対象は、前述した高齢者の方、先ほどの老人ホームと地域老人会の方で

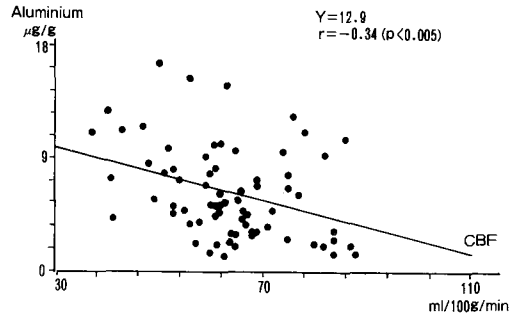


図 16 全脳平均脳血流量と毛髪中アルミニウム含量の関係

表 2 健常老人における MRI 所見

	潜在性脳梗塞	RVH著明	脳萎縮高度
老人会役員	5/39 (12.8%)	6/39 (15.4%)	1/39 (0.26%)
老人ホーム 在住老人	7/29 (24.2%)	5/29 (17.2%)	4/29 (13.8%)

あるが、毛髪の中のマグネシウムの濃度と脳血流とが正相関するという結果が得られた。マグネシウムというのは、体内にある自然のカルシウム拮抗物質で、これが欠乏すると脳血管が攣縮するとされている。これがなぜ毛髪に出てくるのかと思われるかもしれないが、マグネシウムが減る一つの原因にストレスということがいわれている。ストレスを加えると、動物実験でも人間の実験でもマグネシウムの排泄が著明に増加して、血中のマグネシウムが減る。マグネシウムが減ると、不整脈が出て突然死したり、いろいろなことが起こるとされている。ストレスというのは、どのように考えたらよいかよくわからないが、仕事のストレスというようなものではなくて、おそらく人生の満足度というものにも関連しているのではないかと思われる。すなわち、憂うつな状態になると、おそらく低マグネシウムも起こる可能性もあると考えられる。

地域の健常老人と老人ホーム在住老人を比較すると、マグネシウム、カルシウムともに老人ホームの方が低い傾向を示しているが、有意差にはいたらなかったが、10%の危険率で老人ホーム群が低い傾向にあった。これは単に摂取が少ないというものではないと思われる。この老人ホームは

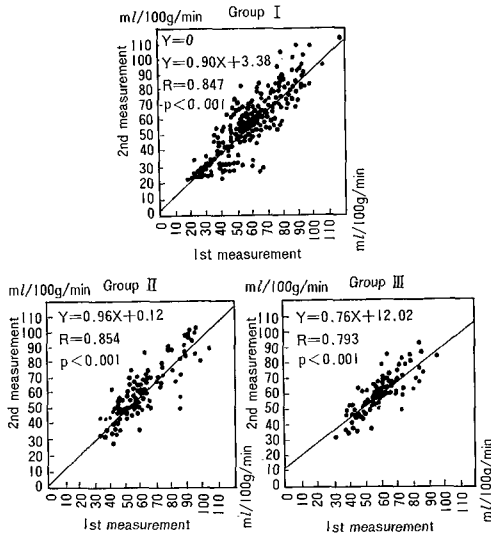


図 17 Correlation between 1st and 2nd measurement

食事に非常に気をつけているところなので、摂取不足は考えにくく、前述したような他の要因を考える必要があると思われる。

### 8. 毛髪中のアルミニウムと脳循環

今まで気分だけで説明してきたが、気分だけで本当にそんなに変わるのかという疑問も当然生じてくる。

これは、今日の主題とは関係がないかもしれないが、同じ老人の対象について毛髪中のアルミニウムを測ってみたものである。これはストレスとは関係なくて、生活環境因子と考えた方がいいかと思われる。

今まで脳循環に関しては、動脈硬化を中心に脳の老化ということがいわれていた。アルミニウムというのは、最近アルツハイマー病で増加しているということがいわれて、神経毒性をもつ微量元素として注目されているものである。しかし、その関与についてはいまだ議論の多いところである。ところが毛髪中アルミニウムについてみると、これは全例一緒したものであるが、図 16 のように脳血流量と負相関を示している。すなわち、これがたくさんたまると、脳の老化を促進するようなことがある可能性も考えられた。年齢と

毛髪中のアルミニウムには有意の相関がないので、単なる加齢による変化だけではなく、なんらかの悪い作用をしている可能性は否定できないのではないかとと思われる。

### 9. 健常老人における MRI 所見

脳の循環をはかっているので、脳の代謝だけの变化ではなくて、脳血管自体の変化も当然考えなくてはならない。前述した健常老人の両群、おのおの 29 名と 39 名について全例頭の MRI を撮って検討した。私が全例診察し、脳梗塞の既往のあった例は除いた。その結果、老人ホームで地域在住老人より多くの潜在性の lacune が発見された。脳萎縮の高度な例もこの程度に認められた。全体としてみると、表 2 のように老人ホームと老人会とくらべると、萎縮の程度とか脳梗塞の頻度に差が出てきたが有意なものではなかった。しかし、潜在性梗塞があっても脳機能に差があるというものではないと思われる。というのは、潜在性梗塞のあった例について詳細に調べたが、まったく症状はなく、まったく元気であるからである。いまだにあっちこっち、山に行ったりという方もある。もちろん、脳血流ともあまり関係なく、そういうものが多少あっても、むしろ気力の方が大切ではないかと思っているぐらいで、潜在性 lacune が脳の老化と比例するものではないと思われる。

しかし、老人ホームの方では、脳の変化がやはり強いような感じをもっている。

### 10. 健常老人における脳循環の経年変化

図 17 は、縦断的な検討をやるために、<sup>133</sup>Xe 吸入法による脳循環測定の実験性をみたものである。再現性は、同日再現性および 2 週、間さらに 3 カ月の間隔をおいた再現性で検討したが、 $r=0.7 \sim 0.8$  の相関が認められた。再現性はほぼ良好と考えられた。

図 18 の Group I は、先ほど示した老人ホーム群である。Group II は、社会的に活動的な地域在住の老人である。I 群は 33 名であるが、3 年間追跡していくうちに約 5 人ぐらい亡くなられ、あちこちに移られた方もあり、20 名に減っている。II 群も同様に大分減っている。3 年後にもう一度脳循環測定を行ったが、全脳平均では有意の変化は認



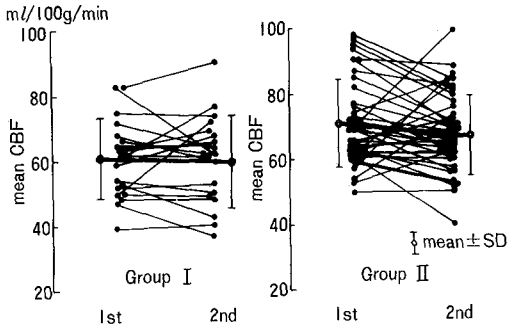


図 18 Changes of mean CBF

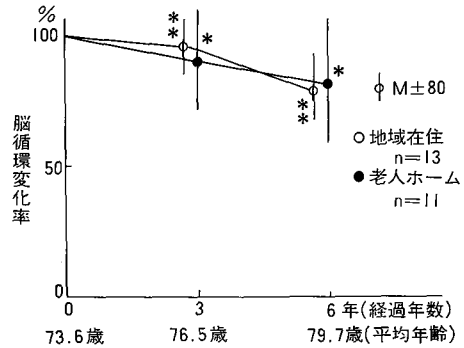


図 21 社会環境別にみた健常老人の脳循環の経年変化

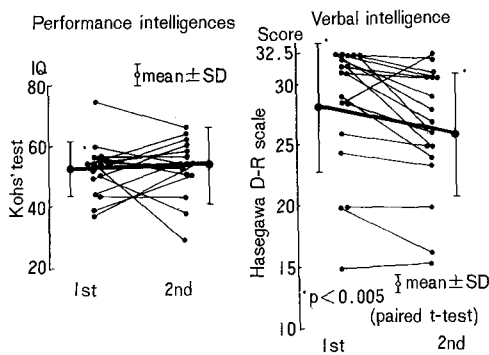


図 19 Changes of intelligences in group I

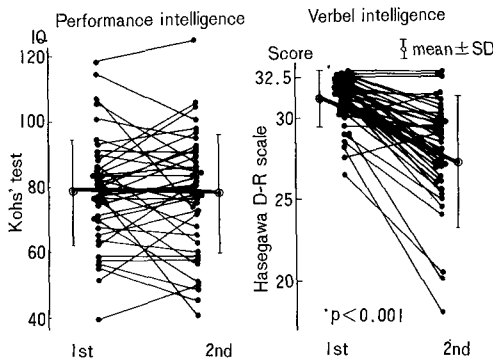


図 20 Changes of intelligences in group II

められなかった。すなわち、高齢者であっても元気であれば脳血流は加齢とともに直線的には減少しないことを示している。

知能テストも、同じものを繰り返してみると、動作性知能に関してはばらつきがあるものの、ほとんど変わりがみられなかった。しかし、長谷川式の、とくに記銘力の部分では、図 19 のように

低下し、有意の差が認められた。これは老人ホームの結果である。

図 20 のように地域在住の方はこれが全然変わらないかなと思って検査したが、やはり記銘力だけは軽度ながら有意に落ちていた。この低下に社会環境の差は認められなかった。一方、動作性知能はほとんど変化しなかった。動作性知能は、従来老化によってより早く低下するといわれていたが、われわれの対象では平均 77 歳という高齢であってもよく保たれていた。

図 21 は、ごく最近やったもので、さらに 3 年後、すなわち 6 年目の追跡した結果である。6 年目になると、例数は大体 1/3 に減少している。最初から 3 回とった人だけでみてみても、1 回目と 2 回目では有意の差がみられていない。しかし、6 年目にはかなり落ちてきている。この落ち方は両群間であまり差はないが、特に地域在住老人の方で、3 年目から 6 年目のところでの落ちが強くなっていて、十数パーセント低下している。こうやってみると、大体 70 代の後半になって脳循環の減少が強くなるのではないかとと思われる。

ただ長谷川式でみた知能には差はみられず、知能の方はあまり変わっていないと思われた。しかし、記銘力などについてもう少し詳細な検査を行う必要がある。

## 11. おわりに

脳循環の加齢性変化というのは、横断的に調べると直線的に下がるようなデータが出るが、同じ人を何年間か追跡して縦断的にみるとばらつきもあるが、必ずしも直線的な低下ではないことがわ

かる。高齢であっても非常に元気にやっておられる方においては、脳循環はそんなに変わるものではなく、もちろん、脳機能においてもそんなに低下するものではないという印象をうけた。

脳の老化の最初の段階では、社会的な環境因子は大きな要素のようであるが、その後の経年変化についてはあまり影響がみられなかった。それについては、また、いろいろな面から調べていかなくてはいけないと思われる。また、今後生活環境因子についても、重金属や食事なども含めて、広い目で分析していく必要があると思われる。

### <質疑応答>

**座長** どうもありがとうございました。

まだ少し時間がございますので、もしよろしければフロアの方から質問があればお願いしたいと思います。

**小澤** (高知医大) 大変興味深く拝聴いたしました。脳循環に与える影響は、確かに私どもからいいますと、加齢、年齢というものの影響よりも、最近ではむしろ社会的とか心理的な影響の方が非常に大きいということに注目されているわけですが、先生のご研究は、そういうことも非常にピッタリ裏書きしているわけですが、特に毛髪のご研究は非常に興味深く拝見したのですが、あれは年取るといろいろ白髪になったり、あるいは毛がなくなったりしますが、何かそういうことで、具体的にどのように毛を取ったか、ちょっと教えていただけますか。どのように毛髪を取って分析されたか。

**小林** ほかの体毛でもできるのですが、大きさ1ばいぐらいの量が必要ですので、毛髪がとれない例は対象から除外しています。しかし、白髪などは関係ありません。ただパーマとか、毛を染めたりされた場合にはその影響が出ますので、そういうものを2、3カ月以内にしていない状態のときに、生え際から3cmまでのところを取っています。そのときには、実際に理容師さんを頼みまして、その場でやりました。一番最初は、私が老人ホームに行って自分でやったのですが、みんながすごい頭になって怒られまして、これはいけないと思って、すぐ床屋さんを選んできてやりました。

**小澤** もう一つ、性の問題が出ましたけれども、ご承知のように老年痴呆というのは女の方に少し多いといわれていますが、その問題と性差が出ているということで、もう一つは、タバコの問題が関係するのではないかと考えているのですが、その問題はどうでしょう。

**小林** 男はタバコを吸う人が多いわけですが、この中にはタバコを吸う人は半分もいないのです。以前に検討した結果では、やはりタバコを吸う人の方が、高齢者においては脳血流がやや低い、有意の差があります。ただ若い人では差がありません。ただその理由に、動脈硬化を促進するとか、HDL が下がるとかいろいろありますけれども、私どものデータではそういうパラメーターには一切差がみられませんでした。また、肺機能も一緒に測っていますが、1秒率で有意差が出て、それから喫煙者でPCO<sub>2</sub>が低いということで、呼吸機能の低下が関係している可能性も考えています。しかし、喫煙者を除いてもやっぱり男女差が出ますので、やはりそういうものではなくて、男と女の性差があるのではないかと思います。

アルツハイマー病は女性に多いのですけれども、今回の対象は、要するに元気な方ですので、元気な方と病気の場合は違うと思います。アルツハイマー病は正常な老化の延長ではないと思っています。

**小澤** どうもありがとうございました。

**座長** そのほかに、どなたかご質問ございませんでしょうか。

先生、老人ホームで下がる方々というのは、あれはリバーシブルなものなのでしょうか。それとも何かスティムレートしたら、また元へ返っていき得るようなものなのでしょうか。

**小林** もし適切な刺激があれば、戻る可能性はあるのではないかと考えています。最終的には何かそういうことができ、次にフォローアップして、そういうのに反応した人はよくなるとか、そこまでいくのが私の最終的な夢です。ただ刺激するということは、個々の内容が違うものですから、みんなゲートボールをやらせるわけにもいきませんが、何が一番の刺激になるのかをよく考えなければいけないのではないかと思います。最初にこの

点について思いましたのは、すなわち、老人ホームである老人の話聞いた時です。かつて民芸品を作っていた人が入ってこられた。しかし、そこに入られて非常に落ち込まれたそうです。ちょっと、ぼけたような状態になられた。ところが県の観光課から仕事きて、土産のわらじか何かをつくってくれというので、つくるようになったら、急にちゃんとしてぼけが治ったというものです。聞いた話ですが、実際の話です。そういうケース

を実際に測定することはなかなか難しいのですけれども、私は、それが回復可能という意味ではないかと思えます。ですから病気ではない、いわゆる落ち込んでいるところの老化、その辺までは何とかすればなるのではないかと。ただ人数も多いです。そこで大問題ではないかと思っています。

**座長** どうもありがとうございました。

# 痴呆モデル動物作成の現況

[Present status of Studying on Animal Model for Dementia]

高知医科大学神経精神科／教授

池田 久男\*

代表世話人の小沢教授から「痴呆モデル動物作成の現況」という題で講演するようにとの宿題をいただいた。この講演の本来の目的は、従来の痴呆モデルに関する研究を展望し、評価して、これからこの分野の研究に携わる若い研究者になんらかの参考になることを提供することであろう。しかし、この分野の研究業績は非常に膨大なもので、この限られた時間に、これらを一々紹介し、評価することは演者の能力では不可能なことである。したがって、ここでは、前半に従来の研究業績や方法を簡単に紹介し、後半は演者らが実際に現在実施している研究とその成果を報告し、御批判を受けたいと思う。

## 1. 病態の再現

痴呆類似の病態を再現するのを主目的とした研究を病態の性質によって分類したのが表1である。

病理組織学的に、人間の痴呆脳に類似した病態、たとえば、老人斑やアルツハイマーの神経原線維変化(NFT)のような異常構造物の再現を目的とした研究である。この分野の従来の研究の多くは神経原線維変化を再現しようとするものであるが、神経原線維変化も単一なものではなく、電顕的にも違った性質のものがあることは周知のことである。もっともよく採用されてきた方法はアルミナクリームを用いた研究で、てんかん焦点を動物の脳につくるときに用いられてきた方法であ

表1 痴呆モデル動物の作成(1)

### 類似病態の再現

#### 脳病理・組織学的

NFT (アルミナ・クリーム, コルヒチン, ビンクリスチン)

#### 生化学・薬理的

酸素・糖消費量の低下

アセチルコリン量の低下

#### 生理学的・機能的

血流量の低下

記憶・学習障害

る。近年、アルツハイマー病と脳のアルミニウム量との関係が問題になっており、また、人工透析患者に認められることがある痴呆の原因として、水酸化アルミニウムが問題になったことがある。アルミナクリームのほかに、コルヒチンやビンクリスチンのような細胞の核分裂を阻害する薬物を全身的に投与することによって、神経原線維変化を再現しようという一連の研究がある。

次に、生化学的あるいは薬理的に痴呆類似の状態を再現しようという研究である。種々の物理的、薬理学的方法によって脳の生化学的変化、とくに酸素や糖の消費量の低下や、アセチルコリン量の低下を惹起する方法である。脳血流量の低下と酸素や糖の消費量の低下は痴呆脳に共通した変化であり、アセチルコリン量の低下はとくにアルツハイマー病で注目されている変化である。アセチルコリンの低下には、従来はスコポラミンが、ま

\*Hisao IKEDA, M.D.: Department of Neuro-Psychiatry, Kochi Medical School, Kochi.

表2 痴呆モデル動物の作成(2)

検索対象動物
細胞レベル
軟体動物の巨大神経細胞
無脊椎動物
ゾウリムシ, プラナリア,
ゴキブリ, バッタ, ミツバチ
脊椎動物
金魚, マウス, ラット, スナネズミ,
ウサギ, イヌ, ネコ, サル

た最近では、AF64Aのような選択的拮抗薬の脳局所投与が広汎に用いられる。痴呆の中核症状である記憶・学習障害のモデル作成にはアセチルコリン量の低下を用いた研究が主流である。最近のいわゆる脳機能改善薬、あるいは抗痴呆薬の開発に当たっては、上記の化学的変化を改善したり、予防する作用を有することを確認するための基礎的研究がなされるのが通常である。

## 2. 研究対象動物の種類

痴呆モデルの研究に当たって、どんな動物を痴呆対象として選択するかは、研究の目的や方法と関連して、良い成果を得るために大変重要である。表2は実験に用いる動物を大別したものである。細胞レベルの研究では、イカの巨大神経細胞を用いた実験や、無脊椎動物のゾウリムシやプラナリアを用いて、主として慣れ(habituation)やすり込み(imprinting)を示標にした実験がある。この種の研究はかなり以前からなされていたものであるが、最近の成果として注目されるのは、N-メチルアスパラギン酸が神経細胞のキンドリング現象に関与することから細胞レベルの記憶現象の実験として注目されており、教室の高橋らによっても、培養末梢交感神経細胞を用いても、N-メチルアスパラギン酸によるキンドリング現象が確認されている。ゾウリムシやプラナリアを用いた記憶の実験は、たとえば、プラナリアなどは同種の動物を食べたり、個体が2分するとそれぞれが再生して2個体になるのを利用して、一定の物理的環境に適応した状態が次の個体にまで伝わるかどうかを検討する実験である。

金魚もこの種の研究に比較的好く選ばれる実験

表3 痴呆モデル動物の作成(3)

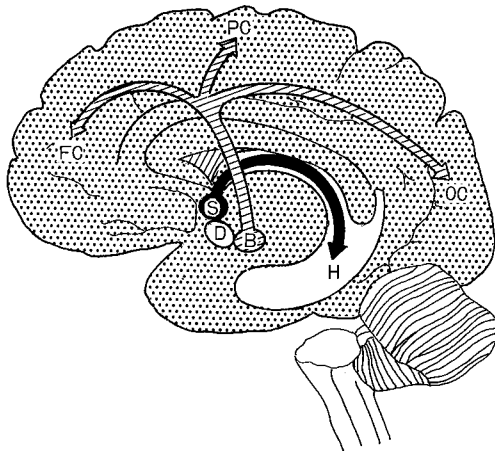
病態作成・脳破壊の方法
老齢動物……ラット, サル
遺伝的に学習・記憶の不良動物
けいれん, 外傷(脳振盪)
低酸素状態
脳虚血
脳手術
薬物(抗アセチルコリン, 核酸合成阻害,
神経伝達物質合成阻害, その他)

動物である。障壁で境された二つの水槽の片方に入ると電気ショックがかかるように作られた水槽で、電気ショックを回避する学習能力を各種の薬物を投与した金魚について検討する方法である。金魚のほか、ゴキブリの脚、バッタ、ミツバチを使っての同様の研究がある。

近年、痴呆の研究にもっとも多く使用されるのはラット、マウスである。とくにラットは各種の学習テスト装置が開発されていることもあって、痴呆や記憶障害の研究に広く使用される。特殊な意味をもつ実験動物として、解剖学的に脳循環が内頸動脈系に強く依存しているため、脳虚血状態が容易に作れるスナネズミがあげられる。ネコは脳の立体構造に個体差が少なく、アトラスにしたがって目指す脳部位に電極を挿入固定することが容易なため、電気生理学的研究には好んで用いられた動物であるが、飼育やテスト時の煩雑さのため、学習行動実験に使用されることは比較的少ない。同様の意味で、サルも痴呆モデルや記憶障害のモデル動物として使用されることは比較的少なく、機能的局在の検討など特殊な目的に限って使用されるのが現状である。

## 3. 病態作成の方法

上記の動物に、痴呆類似の病態を作る方法を列挙したのが表3である。無操作には老齢化した動物による研究がある。この分野での従来の研究には老齢化したボスザルの脳の病理組織学的研究がある。しかし、野生動物は無論のこと、飼育動物においても、充分高齢まで生存せしめることは必ずしも容易なことではない。最近もっとも広く使用されているが高齢のフィッシュ系ラットであ



B : Meynert 基底核, D : Broca 対角束, S : 内側中隔核, H : 海馬, FC : 前頭皮質, PC : 頭頂皮質, OC : 後頭皮質

図1 大脳皮質に向うアセチルコリン系ノイロンの伝導路 (Coyle の文献より引用)

る。この系が高齢化動物の研究に適している理由は、この系は他系に比較して個体が小さいため、高齢まで飼育しても他系のラットのように、実験に不都合なほど個体が大きくならない点にある。

遺伝的に、系によって、学習や記憶の不良な動物、電気ショック、外傷、あるいは手術的に脳損傷を作る方法、一過性の低酸素状態や血管結紮による脳血流量の減少をきたす方法などが従来検討されているが、最近では、もっぱら薬物投与によるモデル動物作成が主流である。とくにアセチルコリン合成酵素阻害剤、核酸合成阻害剤、神経伝達物質阻害剤が痴呆や記憶障害のモデル動物作成に使用される。

#### 4. 選択的アセチルコリン系障害動物の作成

近年、痴呆の病態としてもっとも注目されているのは脳のアセチルコリン系の機能低下である。その根拠は、老年痴呆患者の脳で、アセチルコリン合成酵素 (CAT) やアセチルコリン量の低下を認めること、大脳皮質の CAT 活性の低下が老人斑の密度や痴呆の程度と相関すること、さらには従来からスコポラミンやアセチルコリン拮抗薬の投与で記憶障害が惹起されることが臨床的に、あるいは動物実験で認められているためである。

人間の脳で、大きな二つのアセチルコリン系の存在がわかっているが、各系がどのような機能に関係しているかは未だ不明な点が多い。図1で、マイネルト基底核(B)から大脳皮質に広く、とくに前頭葉に、投射しているアセチルコリン系(斜線矢印)と、中隔野(S)から海馬に投射してアセチルコリン系(黒矢印)がある。海馬が記憶と密接に関連する部位であることは実験的にも、臨床的にもよく知られている事実である。これらの人間脳におけるアセチルコリン系に対応するラット脳のアセチルコリン系を図2に示した。基底核(NBM)から大脳皮質に投射する系(細線)を外側路、中隔野から海馬に投射する系(太線)を内側路と呼んでいる。

われわれの教室では、山下や大学院生が中心になって、上記二つのアセチルコリン系の機能、とくに学習行動上の意義について検討している。各アセチルコリン系の活性を別々に低下せしめた動物の学習能力を検討する研究である。

個々のアセチルコリン系の活性を低下せしめる方法として、各系の起始核に AF64A、イボテン

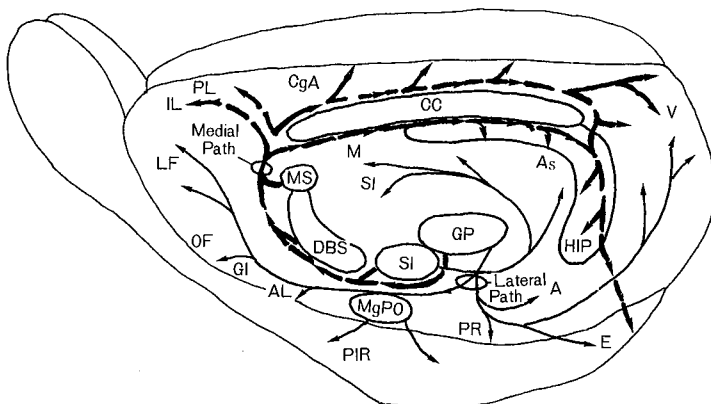
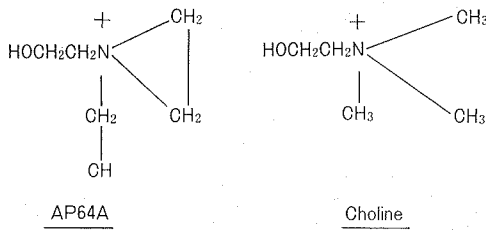


図2 Pathways of the two major projection system in the rat (1983, C.B. Saper)  
太線 : The medial pathway  
細線 : The lateral pathway



Mantione (Science 1981)

1. 純水に溶解後, 10NNaOHでpH11.3~11.7に調整
2. PHを維持しながら室温で30分間攪拌
3. 濃塩酸でpHで7.0以下とし, NaHCO<sub>3</sub>でpH7.4に調整
4. 溶液は, 0~4°Cで8時間安定

図3 AF64Aの構造と調製

酸の局所投与, および電氣的破壊が検討され, それぞれの方法の確実性, アセチルコリンに対する特異性, 効果の持続性などが検索された。

選択的アセチルコリン阻害剤 AF64A (図3) をラットの基底核および中隔野に 1 nmol 注入後の前頭葉, 線条体および海馬の CAT 活性を示したのが図4, 5, 6である。AF64A を基底核に注入すると, 1 週および 3 週後の CAT 活性は前頭葉においてのみ有意の低下がみられ (図4, 5), 線条体や海馬の CAT 活性には変化がみられない。他方, AF64A を中隔野に注入すると, 海馬にのみ CAT 活性の低下がみられ, 前頭葉や線条

体の CAT 活性には変化がみられていない (図6)。すなわち, AF64A をそれぞれの起始核に局所注入することによって, 各系の CAT 活性が選択的の低下した動物を作ることが可能であることを示している。われわれの実験では, AF64A の側脳室内投与では有意の CAT 活性の低下を作ることではできなかった。また, 上記の AF64A 局所注入による特定脳部位の CAT 活性の低下は, 表4に示すように可逆性で, 12週後には対照群との間に有意差が認められなくなる。図7は, 中隔野に AF64A を局所注入した場合に, 変化を受けるのは投射部位のアセチルコリン活性に選択的で, 同部位のドパミン(DA)やノルアドレナリン(NA)は影響を受けないことを示す成績である。海馬の CAT 活性が選択的に低下することを示している。

### 5. アセチルコリン系障害動物の学習・行動変化

動物の記憶実験には受動的回避学習, 能動的回避学習, および迷路学習の三つのテスト方法が従来広く採用されてきた。このうち前二者は記憶の評価には必ずしも適当な方法ではないとの理由から, 近年もっとも広く採用されているのが放射性迷路を用いたテスト法である。われわれも8方向放射性迷路 (図8) を用いて実験している。

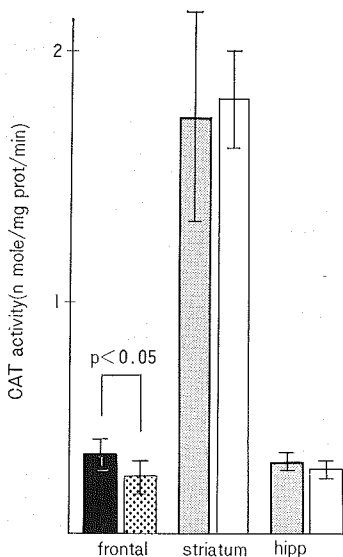


図4 AF64A 基底核注入 1 週後の CAT 活性

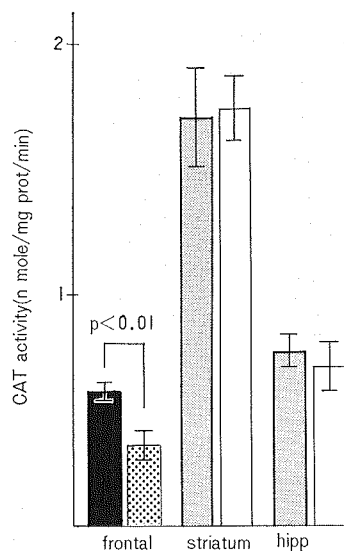


図5 AF64A 基底核注入 3 週後の CAT 活性

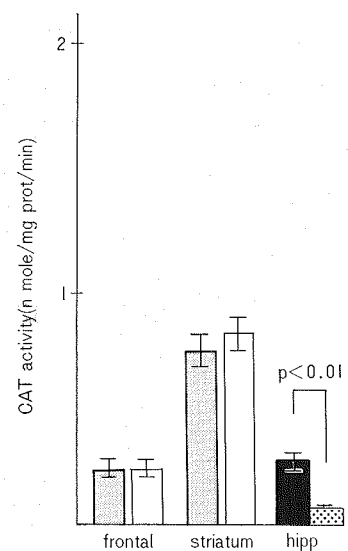


図6 AF64A 中隔野注入 1 週後の CAT 活性

表4 CAT activity following injection of AF64A (1 nmol) into MSN

Weeks	Group (n)	Cat levels(n mols/mg prot/min)		
		Frontal	Striatum	Hippocampus
1 w	Control (7)	0.182±0.082	0.695±0.060	0.230±0.014
	AF64A (7)	0.182±0.017	0.759±0.052	0.042±0.015**
3 w	Control (6)	0.361±0.034	1.386±0.191	0.438±0.062
	AF64A (6)	0.402±0.091	1.439±0.149	0.313±0.064**
12 w	Control (9)	—	—	0.195±0.026
	AF64A (9)	—	—	0.206±0.053

Values are mean ±SD \*\*p<0.01

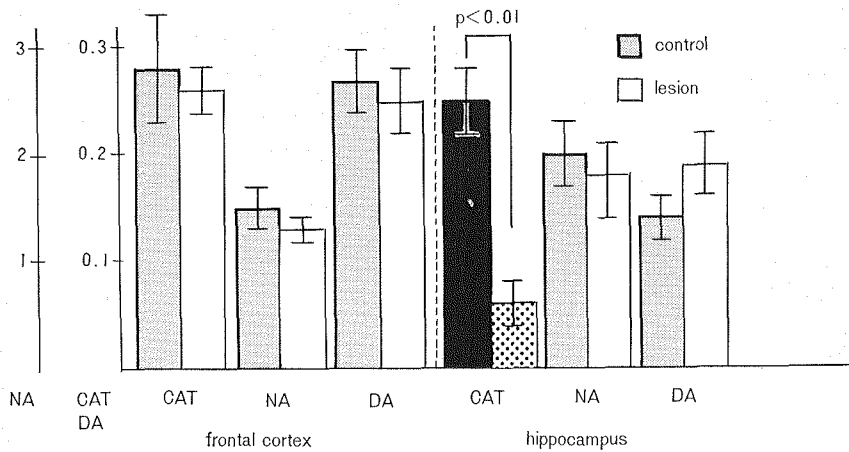


図7 AF64A 中隔野注入による CAT, ドーパミン (DA), ノルアドレナリン (NA) の変動

特定の系のアセチルコリン活性を選択的に低下せしめる方法として、前述の AF64A のほかに電気凝固による起始核の破壊、イボテン酸の注入が行われた。AF64A の効果が可逆的で、比較的長期間にわたり安定した活性の維持が困難な AF64A が学習実験には必ずしも適さないことがわかったためである。

中隔野を破壊し、海馬の CAT 活性の低下が確認されたラットの 8 方向放射性迷路による学習成績を図 9 に示した。10 回試行のうち、初期の 1～5 回目までのテストでは正解率は対照群(太線)でも低く、破壊群(細線)との間に差異が認められない。これに対し、後期の 6～10 回目のテストの成績を比較すると、対照群では学習効果が現れて正解率が高く、ほぼ完全正解に達するにもかかわらず、

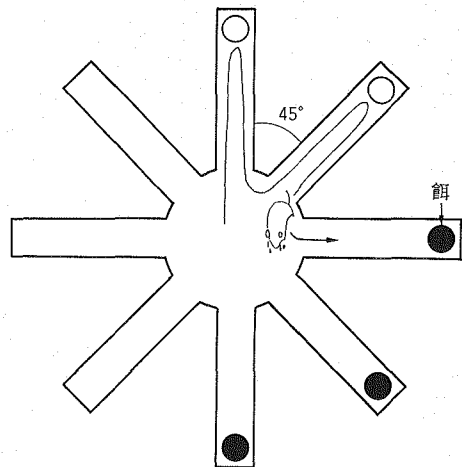


図8 8 方向放射性迷路



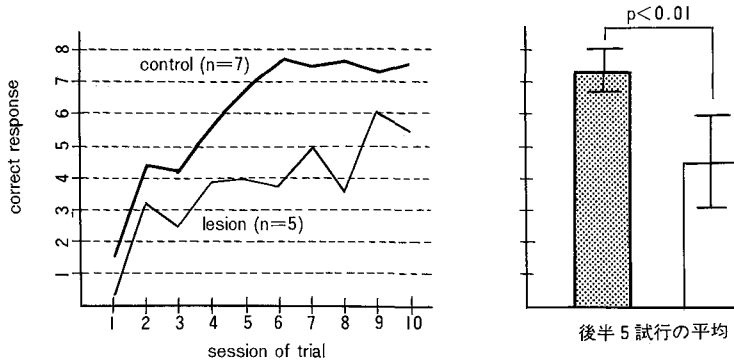


図9 海馬CAT活性低下ラットの学習成績

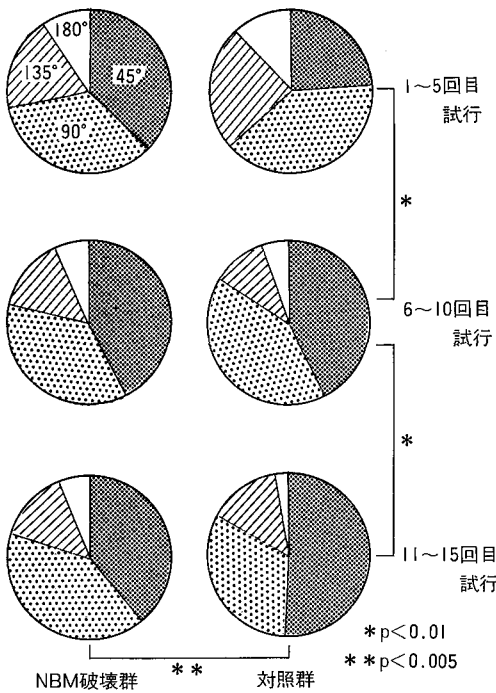


図10 前頭葉CAT活性低下ラットの餌探し行動パターンの変化

破壊群では学習効果が現れず、正解率が低い状態にとどまっている。この成績は海馬のCAT活性低下ラットでは明らかな学習障害が認められ、とくに後述するエピソード記憶 (tulving), あるいは作動記憶 (working memory, Olton) の障害を推測させる。

基底核を破壊して、前頭葉のCAT活性低下が確認されたラットについても、中隔野破壊ラットと同様に8方向放射性迷路で学習成績を検討した

が、中隔野破壊群にみられた学習障害は認められず、学習成績は初期および後期のいずれのテストの成績とも対照群との間に差が認められなかった。しかしながら、餌を取るために進入する放射肢の選択の仕方では、基底核破壊群は対照群や中隔野破壊群とは異なった行動をとることが観察された。図10はこの行動パターンの変化を図示したものである。対照群ではテストの試行を重ねるに従って、餌を取った放射肢に隣接する放射肢(45°移動)に新しい餌を求めて進入する率が高くなり、効率よく餌を取る行動パターンが学習されるが(図8参照)、基底核(NBM)破壊群ではこの隣接する放射肢に入る行動パターンが学習され難いことを示している。この成績は前頭葉のCAT活性低下ラットは、海馬のCAT活性低下ラットとは異なった性質の学習障害があり、その特徴は後述の意味記憶(参照記憶, Olton), あるいは手続記憶(Squire参照)という術語で説明される記憶の障害を推測させるものである。

## 6. おわりに

この講演の前半では、痴呆モデル動物作成のための方法論とその方向性について述べ、後半は、われわれの教室で現在実際に行っている痴呆モデル作成のための基礎的研究の成果を紹介した。痴呆モデル動物作成上のもっとも重要な課題は、動物脳に痴呆脳類似の生物学的変化を再現することよりも、痴呆という病態の心理学的評価の困難さや、人間と動物における病態の類似性と異質性を明らかにすることの困難さを克服することであ

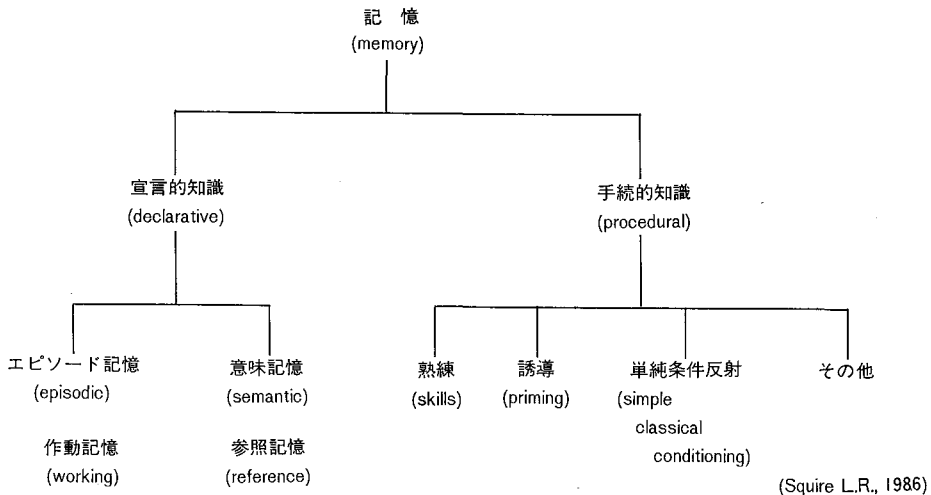


図 11 Squire (1986) による記憶機能の分類

る。後半に紹介したわれわれのラットでの実験で、障害する系の違いによって、質的に異なった学習障害が再現できたことを報告したが、この学習障害の質的差異が、最近広く受け入れられてきた Squire の記憶分類 (図11) によって説明できるのではないかとこの将来の夢を抱かせるものである。

御清聴有難うございました。

#### <質疑応答>

**座長** どうもありがとうございました。

少し時間が窮屈でございますが、あるいはお一人ぐらい、何かご質問がございましたら、どうぞ。

**豊倉** 大変すばらしいご研究を見せていただきまして、大変感銘を受けました。とくにリファレンス・メモリーとワーキング・メモリーの違いについてのお考えは、大変印象的でした。

一つお伺いしたのですけれども、マイネルトの核を破壊される場合に、両方を破壊されるのでしょうか、あるいは一側、あるいは左と右の違いとか、そういうことがございますか。

**池田** 先ほど申しましたように、マイネルトの方は電気破壊ができないのです。イポテン酸の注入は両側です。

**豊倉** 動物がえさを採にくる場合に、食べ物に対する記憶というのが、どういう記憶かということが一つ問題になろうかと思えますけれども、あるいは臭いに誘われていくということではないのでしょうか。

**池田** 私もそこら辺はよくわかりませんが、実際に実験している者から聞きますと、あまり臭いは関係なさそうだということで、むしろ外からの音には非常に敏感だということで、実験はほとんど夜間やっているというような状況でございます。

**豊倉** ありがとうございました。

**座長** それでは、まだいろいろご質問があるかと思いますが、時間の都合上これで終わりにしたいと思います。

非常に興味のあるお仕事で、今後ますますのご発展のことを期待しております。どうもありがとうございました。

**池田** どうもありがとうございました。

# 高齢者の神経の診かた

[Keynote for the Neurological Examinations of the Aged]

東京都老人医療センター／院長・東京大学／名誉教授

豊倉 康夫\*

## 1. はじめに

本日は第1回の研究会で、講演をさせていただきますことを大変光栄に存じます。

大きな題を掲げまして、限られた時間の中でお話することは、大変難しいのですが、本日は、私がこの4年間東京都老人医療センターの約700床の患者さんを回診しながら、その間にベッドサイドで感じたようなことを、少しばかり話させていただくことにします。

私が神経内科を始めた頃は、ラボラトリーの検査といえば脳波、筋電図、髄液の検査、アンジオ

グラフィー、ミエログラフィーといったものしかありませんでしたけれども、最近ではCT、MRI、PET、誘発電位、その他いろんな血液生化学・免疫学的検査など、目覚ましい進歩を遂げています。もちろん、私はそのようなラボラトリーの検査を決して過少評価するものではありません。むしろ、老人の神経疾患に限らず、一般の老人の病気を診断する際に、そのようなラボラトリー検査

JUNE

CLINICAL LECTURES

ON THE

DISEASES OF OLD AGE

BY

J. M. CHARCOT, M.D.,

Professor in the Faculty of Medicine of Paris; Physician to the Salpêtrière; Member of the Academy of Medicine; of the Clinical Society of London; of the Clinical Society of Dists-Death; of the Society of Natural Sciences, Brussels; President of the Anatomical Society, etc., etc.

TRANSLATED BY

LEIGH H. HUNT, B.Sc., M.D.,

Laboratory Lecturer in Pathology in the Medical Department of the University of the City of New York.

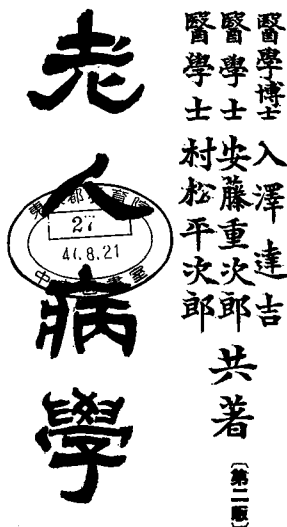
WITH ADDITIONAL LECTURES BY

ALFRED L. LOOMIS, M.D.,

Professor of Pathology and Practical Medicine in the Medical Department of the University of the City of New York; Consulting Physician to the Charity Hospital; to the Bureau of Out-Door Relief; to the Central Dispensary; Visiting Physician to the Bellevue Hospital; to the Marine Hospital, etc., etc.



WILLIAM WOOD & COMPANY  
27 GREAT JONES STREET



南江堂書店上梓

図1

図2

\*Yasuo TOYOKURA, M.D.: Director, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo.

は不可欠なものだといつも思っております。しかし、生ま身の患者さんを前にして、未来永劫変わらないと思いますのは、ベッドサイドの綿密な診察と患者さんから病気のヒストリーを十分に聴くことだろうと思います。

今は東京都老人医療センター、昔は東京都養育院付属病院と申しておりましたが、ここで私はこの本を見つけました(図1)。これは入澤達吉先生、後に東京大学第二内科の教授になられた方が大正元年(1912)に出版された本です。私もそれを少しひもといってみました、老人では若い人とは全然症状が違う、経過も違うのだということ力を説かれています。私どもの病院に、もう一つ珍しい本があります(図2)。1867年の本ですが、神経学の祖として有名な Charcot が『老人病の臨床講義』という本を書いています。ここには英訳の方の本を掲げました。サルペトリエール病院では老人が多かったと思うのですが、Charcot が神経学だけでなく老年病学についても先駆者であったことに、私は深い感銘を受けました。

## 2. 神経内科学のマスター鍵

これは私がよく学生の講義に使っていたものですが、神経疾患の患者さんは、頭のてっぺんか

表1 主要神経症候のマスター鍵(MASTIRCAGI)

- Ⓜ (motor): あらゆる種類の運動麻痺, 筋脱力を指す。片麻痺, 対麻痺, 末梢神経麻痺, 脳神経領域の構音・嚥下障害, 眼筋麻痺などを含む。
- Ⓐ (atrophy): 筋萎縮を指す。
- Ⓢ (sensations): あらゆる種類の感覚障害を指す。頭痛, 疼痛, 視力障害, 難聴なども含まれる。
- Ⓣ (tonus): 筋トーンの異常, 痙縮, 固縮, ジストニア, ヒポトニアなど。
- Ⓜ (involuntary movements): あらゆる種類の不随意運動を指す。痙攣発作, 筋線維束性攣縮 (fasciculation), 眼球運動異常なども含まれる。
- Ⓡ (reflexes): 反射とその異常。
- Ⓒ (cerebellum): 小脳症状, 平衡障害。
- Ⓐ (autonomic nervous system): 自律神経症状, 膀胱直腸障害も含まれる。
- Ⓒ (gait): 歩行障害, 姿勢。
- Ⓜ (intelligence, etc.): 知能障害をはじめ, 高次の大脳機能障害すべてを含む。意識障害, 失語, 失認, 失行, 精神症状など。

ら足の爪先まで、全部取りこぼしなく診ることが必要ですので、覚えやすくするために、神経内科のマスター鍵 (MASTIRCAGI) というのを考えました。それがこの表1です。こういうあらゆるものを全部取りこぼしなく診る必要があるわけです。Mは運動, Aは筋肉の萎縮, Sは知覚, Tはトーンの異常, Iは不随意運動, Rは反射, Cは小脳症状, Aは自律神経症状, Gは歩行, それから最後のIが知能と大脳の高次機能というわけです。したがって, MASTIRCAGI を全部チェックし, また, ヒストリーを聴く場合にも, この順番で聴いていく, その方が誤りがないと思うのです。

ところが老人で, 今のようなことを全部取りこぼしなくやるためには大変な時間がかかります。そしてまた, 老人の神経の診かたの中には, 若い人の神経疾患の診かたとは, ちょっと違った点があることも知っておく必要があると思います。

本日は, そういう意味で clinical aphorism といったようなことで, 老人の診かたについてふれてみたいと思います。

## 3. 痴呆患者も親切と不親切を見分ける

とにかく老人の患者さんを診るときには, 親切でなくてはなりません。これを忘れたら到底立派な神経学的診察はできません。老人が好きになることが先ず大切だと思います。アルツハイマー病の患者さんも親切と不親切を見分けることはちゃんとできます。100円から8円引く計算はできなくても, このことはわかります。一体にあらゆる生物が先ず, 敵か味方か, 有益か害かを判別することから神経系が始まったといっても過言ではありません。敵からは逃げなくてはなりませんし, 味方の場合には近寄っていきますし, それが食べ物であれば食べますし, 生殖のためには異性を求めるというふうに, 敵か味方かを区別するというのは, 生物のもっともプリミティブな, もっとも重要な機能の一つです。やさしくて親切な気持ちがなければ, 老人の神経学的診察は無理ということを先ず申し上げたいのです。

## 4. 先ず, どこか痛いところはありませんか?

患者さんに, 先ず「どこか痛いところはありませんか?

せんか」ということを必ず聴いてください。いきなり堅いゴムのハンマーで、ポンと膝蓋腱反射を叩きますと飛び上がるほど痛い。大体、日本のハンマーというのは、金属の方は非常によくできていますが、ゴムの方は堅すぎます。英国クイーン・スクエアのハンマーが一番良いのですが、日本の医療器械屋さんも、どうか良質のゴムをできるだけやわらかく、いいものを作っていただきたいと思います。多くの神経内科医は上肢の二頭筋反射を調べるときは、自分の中指か拇指を当てて、その上を叩きます。ところが膝蓋腱反射を診るときに、指を当ててその上から叩く人は非常に少ないのですが、老人に対してはそうすべきです。腕橈骨反射も同じです。

老人で痛いことはたくさんあります。関節リウマチ、polymyalgia rheumatica、脊椎圧迫骨折、変形性膝関節炎など、例をあげれば、きりがありません。医者に一旦痛いところを乱暴にとりあつかわれますと、患者さんから嫌われてとても協力が得られません。このことをまず忘れないでいただきたいと思います。

### 5. 老人はひとりで複数の病気をもっている

老人者は複数の疾患をたくさんもっています。若い人は不思議なことに、神経疾患についてもそうですし、ほかの病気もそうですが、何か一つ病気をもっていると、大体ほかの病気はないのが大部分です。いろんな多くの症状を総合して、一つの病気に集約して診断するというのが、神経内科医の得意とするところでしたけれども、老人では

表2 高齢者にとくに多い神経疾患と神経症状

●脳血管性障害	■痴呆
●老人性痴呆	■意識障害・失神
●血管性痴呆	■歩行障害
●パーキンソン病	■運動麻痺
●頸椎症	■構音障害
●硬膜下血腫	■失語
●肝性脳症	■失禁
●正常圧水頭症	■めまい
●糖尿病性ニューロパチー	■けいれん
●Shy-Drager 症候群	■精神症状
●うつ病	■視力障害、難聴
●薬物中毒	■ねたきり

決してそうではありません。大体5つか6つ、多くて10くらいの複数の病気をもっています。これは決して保健請求のための病名ではありません。神経疾患でも二つ以上もっているものも稀ではありません。脳梗塞とパーキンソン病、脳梗塞とアルツハイマー病、脳梗塞と頸椎症といった類です。循環器では高血圧、心筋梗塞、弁膜症、不整脈、心不全、ASO(動脈閉塞性疾患)、内分泌では糖尿病、骨粗鬆症、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍では胃癌、肺癌、腸癌、悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、感染症では肺炎、尿路感染症、胆道感染症、そのほか肝硬変、呼吸不全、慢性腎不全、大腿骨折、白内障、うつ病、薬物中毒などなど、老人によくみられる病気を複数ひとりでもっているのが普通だという自覚の下で、神経疾患も診ていかななくてはなりません。

さて、高齢者にとくに多い神経疾患と神経症状を表2に示しますが、若い人のそれとはかなり違うことを私どもは日常経験いたしております。

### 6. 老年者の意識障害

次に、老年者の意識障害についてお話ししたいと思います。老年者の神経症状のなかで一番難しいのは老年者の意識障害だと思います。老人の意識障害を見たら、脳卒中を考えろというひと昔し前の時代はもうとっくに過ぎてしまいました。そういう意味ではCT、MRIの導入は非常に大きな役割を果たしているわけですが、それだけでは診断のつかない意識障害が多いのもご存じの通りです。

さて、私どもの病院で、昭和59年の1年間の入院患者総数2,234例のうち意識障害があった患者が、入院中も含みますけれども、実に18.2%もありました。死亡患者167例中、意識障害およびその原因疾患が死因となったものが、約2/3分をも

表3 老年者の意識障害

入院患者総数 2,234 例	
意識障害(+)の患者数	406 例(18.2%)
意識障害の延べ回数	436 回
死亡患者数 167 例	
意識障害およびその原因疾患が死因となったもの	112 例(67.1%)

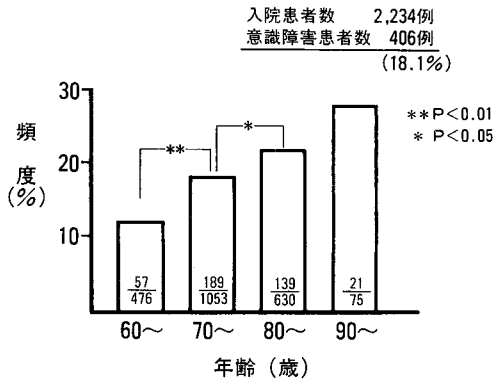


図3 意識障害の各年代別頻度

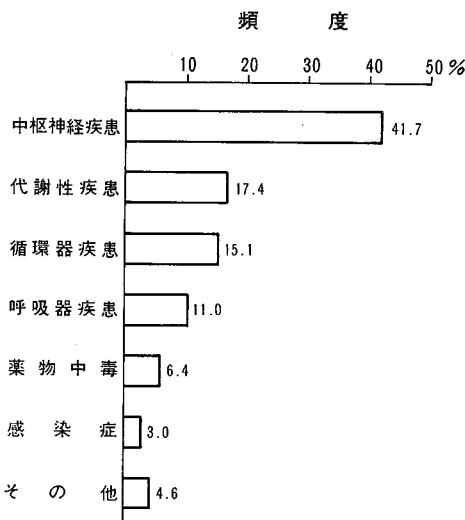


図4 意識障害の原因疾患別頻度

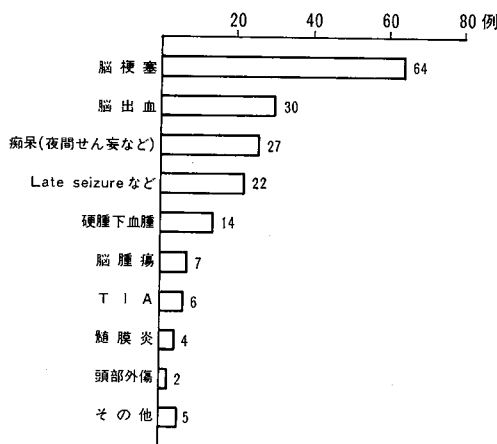


図5 中枢神経疾患における意識障害(182例)

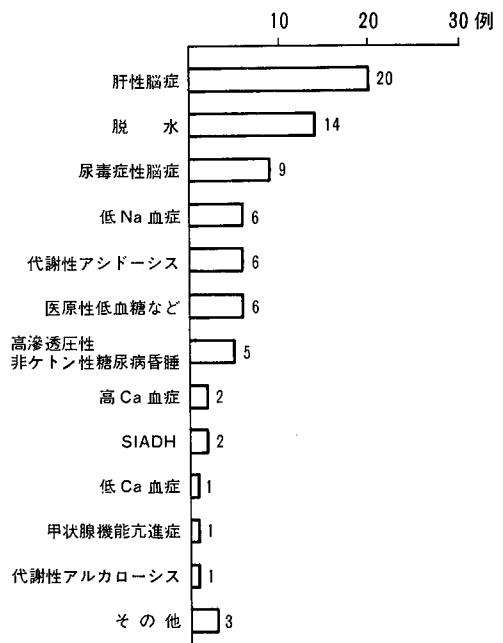
占めていました(表3)。このように老年者の意識障害というのは非常に重要です。

年齢別の意識障害の頻度(図3)を見ますと、原因がどのようなものであれ、年齢が高くなるにしたがって、その意識障害の頻度も高くなっています。

意識障害の原因疾患(図4)がどのようなものかということですが、もちろん中枢神経疾患が多いのですけれども、半数に満ちておりません。とくにここで強調したいのは、代謝性疾患がかなり多いということです。それから薬が原因の意識障害は、若い人と比べるとはるかに多い。どんな薬を飲んでいたかをチェックすることは、老人の場合とくに重要です。

中枢神経疾患による意識障害の頻度を示したのがこの図5です。最近では出血よりも梗塞が多くなってきましたし、それから late seizure も脳梗塞の後にはしばらく期間をおいて、けいれんと意識障害をきたす例も少なくありません。

代謝性疾患における意識障害を頻度順にならべたのが図6です。肝性脳症に次いで脱水による意識障害が多いのも老人の特徴です。ひとり暮らしの老人が、ちょっと風邪をひいたり、食欲がなくなったりして、水分をとらない、それに感染や発熱が合併して脱水症状を起こす、そうすると容易



(循環器、呼吸器疾患にもとづくものを除く)

図6 代謝性疾患における意識障害(76例)

表4 高滲透圧性非ケトン性糖尿病昏睡の特徴

- 1) 著明な高血糖 (600 mg/100 ml 以上)
- 2) 著明な高滲透圧血症 (350 mOsm/kg以上)
- 3) ケトン体(-)~(+)
- 4) 高度な脱水
- 5) 老年者に多い

表5 高滲透圧性非ケトン性糖尿病昏睡時にみられた神経症状

意識障害	20/20 (100%)
局所症状*	10/20 (50%)
けいれん発作	6/20 (30%)
筋トーン異常	{弛緩 8/20 (40%)
	{硬直 2/20 (10%)
共同偏視, 眼振	4/20 (20%)
眼瞼下垂, 瞳孔不同	2/20 (10%)
呼吸異常	4/20 (20%)
項部強直	2/20 (10%)
腱反射異常	{減弱 3/20 (15%)
	{亢進 1/20 (5%)
嘔吐	2/20 (10%)

\*一側 Babinski+, 片麻痺, 一側腱反射亢進, 共同偏視, Jackson 型けいれん等

表6 DICの頻度および原因疾患

頻度 (2,709 剖検例中の14%)	
原因疾患 (232 例中)	
悪性腫瘍	47%
敗血症	20%
その他の感染症	11%
ショック	5%
大動脈瘤・心室瘤	4%
白血病	3%
その他	10%

(松田による)

に意識障害に陥るといのは、よくみられるパターンです。

糖尿病性昏睡として老人で多いのは、ケトアシドーシスによるものは稀で、高滲透圧性非ケトン性糖尿病昏睡の方が重要です。著明な高血糖、高滲透圧血症があり、ケトン体はほとんどでない。それから脱水症状が非常に強いのが大きな特徴です(表4)。

どんな症状があるかという、意識障害がほとんど100%、不思議なのはけいれん発作、共同偏

視といった局所症状らしいものが結構ありまして、このことが脳の血管性障害と間違われやすい原因となります(表5)。

それから DIC (disseminated intravascular coagulation) が老人に多いこともご存じの通りでして、これもラボラトリーの検査が進みましたし、今はだれも見逃す人がなくなりました。その背景疾患を表6に示しますが、悪性腫瘍がもっとも多く、敗血症その他の感染症など老人に多いものが、これに次ぎます。

電解質異常の中で、案外見逃しやすいのは高カルシウム血症です。たとえば、よく見られる肺癌、とくに扁平上皮癌が多いのですけれども、高カルシウム血症のために嗜眠、意識障害を起こす。こういうのはラボラトリー検査をやらなければわかりません。輸液、利尿剤、カルシトニン、リン酸塩の治療で血中カルシウムが正常化するとともに、意識状態もよくなってきます。つまり、意識障害の原因として代謝障害が多いということは、その代謝障害の性質を見つけて、それを是正することによって適切な治療の手だてがあるわけです。これによって意識障害も軽減し、あるいは回復させることもできるということで、臨床的に重要であろうかと思えます。

### 7. 高齢者のけいれん発作

高齢者がけいれん発作を起こしたときに、何を考えるかということですが、もちろん若いときからのてんかんによる人もいますが、一番多いのは、

表7 脳梗塞におけるけいれん発作

I. 発症からけいれん発作までの期間	
7日以内	2例
7日~1カ月	1
1カ月~6カ月	7
6カ月~1年	0
1年~5年	4
5年~10年	0
10年以上	2
不明	1
計 17例	
II. CT所見	
皮質を含む梗塞	13例
深部梗塞	4例

脳梗塞後の late seizure です。脳梗塞発症からけいれん発作までの期間は、表 7 に示すように大体半年以内というところが多いのですが、7日以内のいわゆる early seizure も、また1年以上経ってから起こる例もあります。CT の所見を見ると、大多数は大脳皮質を含む梗塞が多いのです。深部梗塞は少ない。皮質を含む比較的大きい梗塞といえば脳血栓よりも心房細動を伴った脳栓塞が結構多いようです。

## 8. 親に似るよりお互いに似る

私はいつも臨床医学の一つの非常に重要なことだと思っていることがあります。それは同じ病気をもつ患者は、親に似るよりお互いに似るということです。ごく当たり前のことですが、同じ病気をもっている人は、どうしてこんなに似るのだろうかということです。パーキンソン病の人は、自分の親よりも別のパーキンソン病の人に似ている。肝硬変の患者さんは、親よりも同じ病室の肝硬変の人に似ている、この平凡なことがやはり臨床の一つの真髄ではないかと思えます。

なかでも、私がいつも驚くことは、ウィルソン病の顔がお互いに本当によく似ていることです。これはどの本にも患者の写眞がありますけれども、みんな同じ顔です。上唇がまくれて、顎が下がって、特有な笑ったような顔、まるで兄弟のようです。

筋緊張性ジストロフィー症も、顔を見ただけで診断がつきます。ALS の末期の顔面表情も特徴があります。もちろん神経症状も似ているのですが、顔にも大きな特徴がこれらの疾患にあるのです。

さて、私どもの病院で多い病気の中でパーキンソン病とアルツハイマー病がありますが、この二つの病気はどこか顔つきが違うのです。一番違うのは、パーキンソン病は、回診していても自発的には目玉を動かさないことです。アルツハイマー病はむしろキョロキョロ眼を動かす人がいます。パーキンソン病でも、検者が指を差して、こっちを見なさい、上を見なさい、下を見なさいといえちゃんと動かします。しかし、診察の間じゅう、大体目をパッチリあけて、まばたきが少なく、眼球の自発的な動きが少ないというわけです。一

表 8 高齢者のパーキンソン病で見られる特徴のまとめ

- 眼球の自発運動が少ない
- まばたきが少ない
- 声が小さい
- 頸の後屈（過伸展位）が少ない
- 知能低下が稀でない

口に mask-like face といいますが、表情がないというよりも顔面、眼球の動きが少ないことに特徴があります。表情が変わらないのです。いろんな問いかけをしたり、話をしたりなどをしても変わらない。話すときも口元だけしか動かさずに、声も小さく低い。その辺がアルツハイマー病とは違います。以上のことは、血管性のパーキンソニズムとの区別にも、結構役立つと思います。

高齢者のパーキンソン病では、とくに声が小さく低いことが目立ちます。ときには声が出ない人もいます。それから、普通パーキンソン病では身体がすべて前屈位をとるわけですが、頸も前に曲がるということを経験したように思っている人が多いのですけれども、老人では、とくに寝たきりになったような人は PSP（進行性核上性麻痺）のように頸が後屈することが多いことも知っておかねばなりません。寝たきりにならなくても顎がむしろ上にあがっているのがパーキンソン病の特徴です。高齢者では、振戦のないパーキンソン病が稀でなく、akinesia の目立つ人が多いようです。表 8 に、高齢者のパーキンソン病で見られる特徴をまとめておきます。

## 9. 老人の歩行障害の多様性

歩行障害が神経症状の中でも大変重要ですが、老人の場合にはきわめて多い主訴の一つです。神経学の教科書を見ると、各種の歩行障害の分類というか、仕分けというか、いろんな範疇化がなされています。表 9 はそれを示したものです。そのことは、若い人の歩行障害を診る場合には大変重要ですが、こと老人の歩行障害にいたっては、このようなカテゴリーゼーションでは解釈できない複雑なものがあるのです。このことは私が、この4年間で痛切に感じていることです。

つまり、老人ではいろいろな神経系部位に病変があり、かつ多種類の病気（神経疾患以外の病気



表 9 歩行障害のいくつかの典型

- 痙性歩行 (spastic gait)
- 草刈り歩行, 円描き歩行 (circumduction)
- 鋏み足歩行 (scissors gait)
- 失調性歩行 (ataxic gait)
- 踵打ち歩行 (*marche talonnante*)
- 雞歩, 垂れ足歩行 (steppage gait)
- 小きざみ歩行 (*marche à petit pas*)
- 動揺性歩行 (waddling gait)
- 加速歩行 (festinating gait)
- すくみ足 (frozen gait)
- 歩行失行 (apraxia of gait)
- 間歇性跛行 (intermittent claudication)

を含めて) が合併しているので, 単純に痙性歩行, 失調性歩行, 小刻み歩行あるいは間歇性跛行などとカテゴライズできないことが多い。間歇性跛行にしても, 動脈閉塞障害で起こってくるのが一番多いのですが, 中には変形性膝関節炎, 糖尿病性ニューロパチー, あるいは単なる下肢の weakness で, 歩けなくなり, しばらく休むと歩けるようになるというようなことも老人ではしばしば見られます。Spinal intermitent claudication というのは, 若い人で脊髄の動静脈奇形などでよく起こりますが, それは老人では少ない。老人で結構多いのは腰椎管の狭窄症です。馬尾神経の障害によって, 必ずしびれがくる。しびれが上行してくるというようなこともよくあります。ともかく老人の歩行障害を, すぐ教科書的な, 出来合いの歩行障害分類で決めつけないことです。

アスタジア・アバジア (astasia-abasia) といって, なかなか立ってバランスがとれない, 立つことができないという症状があります。若い人でヒステリーが一番多いのですが, 老人ではどういうわけかそういう症状, とくに立たせると後方に倒れてしまうような症状があって, どこに障害があるかわからないことがしばしばあります。寝たきりとまではいかなくとも就床がちの患者に多いようです。このような例では, 寝た位置で下肢の粗大力を調べても正常であるにもかかわらず, 立たせてみると倒れてしまうというわけです。小脳障害, 深部知覚障害というよりも重心保持の障害, 倒れそうになったときの立ち直り反射の障害が組み合わさっているのではないかと考えております。

表 10 老年者の小脳症状

- Limb ataxia より歩行障害
- 眼振は稀
- 筋のヒポトニアが重要

#### 10. 高齢者の小脳症状ではヒポトニアが重要

老年者の小脳症状(表10)で気がついたことがあります。若い人では指鼻試験, 膝かがと試験など limb ataxia が目立つのですが, 老人では余りはっきりしないことがしばしばです。構音障害にしても, 小脳性の緩徐言語や断綴性言語が典型的に出るのは少なく, 多くは麻痺性の構音障害のニュアンスを伴っています。そこで老人の小脳症状で一番出るのは歩行障害です。ニスタグムスを見ることは老人では稀です。小脳の血管性障害, 梗塞とか, 歯状核付近の出血などで, 半側に小脳がやられる場合があります。そうした場合には, 若い人で必ず一方に limb ataxia が出るのですが, 老人でもっともはっきりするのは歩行障害です。ところがもっと大切なのは, 筋の *passivité* (被動性) の亢進, つまりヒポトニアです。Hyperextensibility ではなくて, 被動性が亢進する。これはぜひ一度心にとめていただきたいと思います。非常に不思議なことに半側の小脳の血管性障害では, ヒポトニア, つまり *passivité* の亢進は両側に現れます。よくよく調べて見ると左右差があり, 病巣側の方がほんのわずかですが, ヒポトニアが強い。これを調べるのは, 手首をもって振ってみます。それから脛をもって左右に転がしてみます。

#### 11. 老人の深部腱反射

腱反射に関する所見は, 若い人では非常に重要な情報を与えてくれますけれども, 老人では案外少ないのです。深部腱反射は, 左右差だけではなくて, 上下差にも注意することが大事です。それは頸椎症が老人には結構多いものですから, そういう場合には biceps を叩いて triceps の反射が出たり, 反射の逆転も重要ですが, むしろ重要なのは, 膝蓋腱反射が亢進していて, 上肢の反射がなべて低いときです。上下の差が非常に著明な場合には (ただし, アキレス腱反射は当てになりません) cervical spondylosis とをまず疑っ

て、知覚障害を丹念に調べます。

老人は一般に知覚障害を訴えないことが多いので、患者から聴くヒストリーだけで知覚障害の有無は判断できません。とくに知覚（痛覚、触覚）の鈍麻は訴えが少ない。なんといっても痛いこと、つまり自発痛が最大の訴えで、次はしびれ、つまりスポンターンの dysesthesia あるいは刺激によって起こる paresthesia、それから位置覚・運動覚などの深部知覚鈍麻の順です。

#### 12. 高齢者でアキレス腱反射の亢進は常に病的

寝たきりの患者さんではアキレス腱反射がほとんどなくなっていますし、老人では糖尿病の合併が多いので、大体アキレス腱反射はなくなっているか、あるいは非常に弱い場合が断然多いわけです。また、拘縮のために消失している場合もあります。したがって、アキレス腱反射が亢進している場合は必ずといっていいほど病的です。多くは錐体路に病変があるときに亢進が見られますが、しかもそれが器質的な病変であることに臨床的な意義があります。

#### 13. 正常の足底反射 (plantar reflex) と緊張性足反応 (tonic foot response) を間違うな

正常の足底反射は足底を擦ると足ゆびが底屈する反射です。これが形を変えて、足ゆび（とくにおやゆび）が背屈する現象をバビンスキー徴候というのは皆様ご承知の通りです。一方、tonic foot response というのは、足の裏にハンマーの柄などを当てると、足ゆびがキューとそれをつかむような底屈運動をする反応です。これは、ちょうど手の強制把握反射と似たような意味があり、原始反射の一つと考えられています。老人では若い人より一般に plantar reflex が出やすい傾向があるのですが、とくに脳障害の強い老人の例では plantar reflex の域を越えて tonic foot response の方が出てしまうわけです。その違いは、tonic foot response は足裏の刺激をやめない限り、その間じゅう足ゆびが底屈しており、刺激を離してやっとゆっくり元に戻ります。Plantar reflex では、刺激中でも底屈位から比較的早く元に戻ります。その違いがあります。

#### 14. 老人では一般にバビンスキー徴候は出にくい

老人は tonic foot response が出やすいものですから、plantar reflex と間違うだけではなく、逆にいうと、バビンスキー徴候が出にくい傾向があります。そのことを頭においていただきたいと思います。出にくい理由には他にもあります。老人は足ゆびの背屈の力が全体として弱っています。そして、寝たきりになると余計に足ゆびが底屈の傾向になりがちです。

したがって、老人では、足の裏を擦ったときの tonic foot response や plantar reflex が出やすい傾向を避けるために、Chaddock 反射の方が案外有用なこともあります。

#### 15. 交叉性伸展反射は老人で有用

交叉性伸展反射 (crossed extensor reflex) は、錐体路徴候として有用です。このことを、私も非常に重宝しています。交叉性伸展反射というのは、一方の足、たとえば左足の裏を擦ると、反対側（右側）の足ゆびが伸びる（底屈する）わけです。この場合、右側の錐体路徴候と見做すことができます。すでに拘縮があって、足の親ゆびが背屈できなくなってしまった老人の場合、とくに有効です。そういう人はバビンスキーの手技をやっても絶対出ないわけです。この交叉性伸展反射を左右で比べて、一方は出て他方は出ないような場合にはとくに意味があります。

#### 16. 老人でバビンスキー徴候が出すぎるときは

老人では一般にバビンスキー徴候は出にくいと申しましたけれども、ときには出すぎる例があります。そういうのは珍しいのですが、何回調べても出る。このような場合、バビンスキー先生自身が言った通りでして、老人では不思議に錐体路に一致する部位があることが非常に多いのです。若い人でバビンスキーが出すぎるときは、脊髓の実質障害、とくに横断性ミエロパチー、脊髓の腫瘍、そして、なんといっても多発性硬化症の場合です。

老人では、多発性硬化症はほとんどない。老人でバビンスキー徴候を何回調べてもよく出るときには、それが脳血管性障害なら、80%以上は内

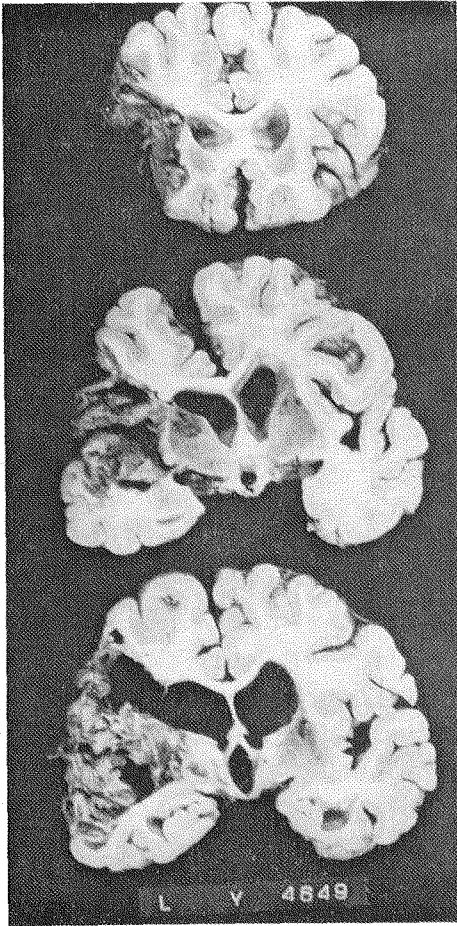


図 7

包の後脚を傷つけていることが多いようです。CT 所見と比べるとよく分かります。MCA 領域の広汎な梗塞でも内包後脚を侵してなければバビンスキー徴候は出ない。内包の後脚、しかも錐体路が通る部分のたとえ小さな傷の場合でもよく出ます。また、橋底部の錐体路束の病変でも同様です。

### 17. 脳栓塞と心房細動

昔は、心臓の中に壁血栓があって、脳梗塞を生じた場合に初めて脳栓塞ということでしたが、心房細動だけがあっても、皮質を含む大梗塞、MCA のほとんど大部分を占めています、これは脳栓塞、つまりエンボリズムのことが大部分です。急激な発症をしますので脳血栓とは区別できます。脳血栓の場合は、ご承知のように症状の完成に1~2日かかることが多い。

剖検例で、このような皮質を含む大梗塞は多くの場合エンボリズムです(図7)。

これも別の例ですけれども、これも心房細動がありました(図8)。

図9は、当センターの蔵本副院長らの重要な仕事ですが、心房細動のあった例、心房細動のなかった連続剖検例で、脳梗塞と脳出血の頻度を見たものであります。Lが大きいもの、Mが中等大、Sは小さいものですが、脳出血をざらになると、心房細動の有無にかかわらず、頻度に差がありません。ところが脳梗塞を見てみると、大梗塞

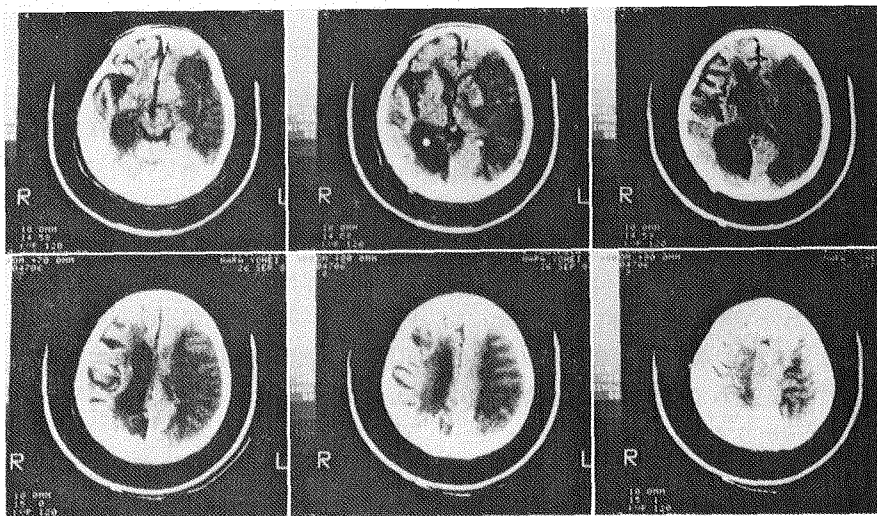


図 8

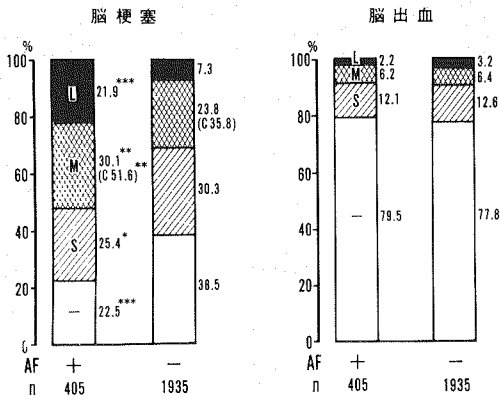


図9 心房細動と脳梗塞および脳出血 (蔵本による)

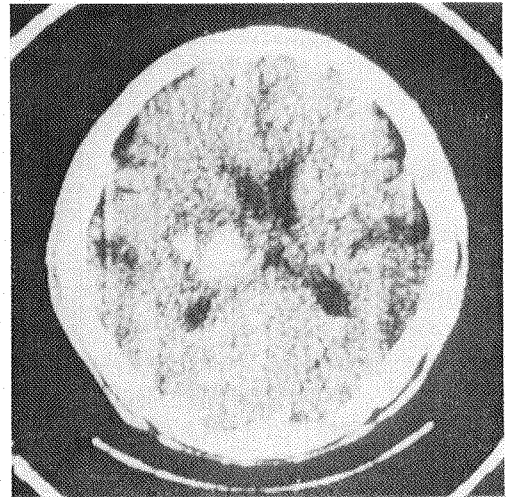


図10

は心房細動のある例に有意に多いのでありまして、これは、多くはエンボリズムによるものです。

18. アミロイドアンギオパチーと脳出血

高齢者で脳出血のリスクファクターがほとんどない人に lobar な出血が起こることがよく知られています。前頭葉、後頭葉などの皮質下に血腫をつくりますが、しばしば再発して多発する傾向があります。そして、しばしばこれを繰り返す。それから、かえって脳手術をすると再発しやすいとか、高血圧のヒストリーがない、しかもまた、一つだけではなくて多発するというような傾向があります。とくに80歳代、90歳代の超高齢の人でリスクファクターのない脳出血例では要注意です。皮質内の小さな動脈のアミロイドアンギオパチーが見つかることが多く、それが lobar な出血の原因ではないかと考えられています。要するに、高血圧性の脳出血は減ってきましたが、こういう出血が最近が目立ってきているということです。

19. 視床出血がふえている？

脳出血が近年ずっと数が減ってきたことは、皆様ご承知の通りです。高血圧性の脳出血といえば、被殻を中心とする外側型の出血が多いのですが、最近CTやMRIの普及によって視床の出血がよく見られるようになりました(図10)。とくに70歳以上の高齢者でこの傾向があるように私は思っています。

20. 半側下肢の浮腫に注意

これはベッドサイドで、とくに寝たきりの患者さんで見られる重要な徴候の一つです。一方の足だけに浮腫があるときには、心不全ではありません。これは大抵軽い、あるいは中等度の不全片麻痺を伴っている、つまり脳の血管性障害を前にやっているのではないかという、一つのサジェスションになります。足が外旋しているとかいうことも片麻痺の外見上の特徴ですが、半側の足だけが浮腫状になっているときには、そちらの方に軽い麻痺があるのではないかと、そういう目で見ることがあります。

21. 片麻痺患者の大腿骨骨折はほとんど麻痺側

これも私が老人医療センターに来て初めて知ったことですけれども、整形外科の人に聞くとこれは当たり前だといいます。麻痺肢の方に骨粗鬆症が強いこともありますが、倒れる方向によることが多いのではないかと思います。しかし、右麻痺と左麻痺の場合で違いはないか、また、半側空間失認の多い右半球障害ではどうかなど、今後調べてみる必要もあるかと思っています。

22. 右麻痺と左麻痺

右麻痺と左麻痺の違い、つまり左半球障害と右半球障害の症候学的差異については最近多くのことがいわれています。なんといっても右麻痺の人(左半球障害)は失語症が断然多いのです。言語機

表 11 大脳半球機能のラテラリゼーション

	半球損傷	Split brain
発話	左(失語)	左
書く	左(失書)	左
聴覚的言語理解	左(失語)	左
読む	左(失読)	左>右
計算	左(失算)	左
熟知相貌認知	両(相貌失認)	
未知相貌認知	右・両	左<右
視覚パターン認知	右・両	左=右
視覚パターン構成	左・右(構成失行)	左<右
視空間認知	左<右(半側空間無視)	左=右
熟知メロディー認知	左(感覚性失音楽)	
未知メロディー認知	右	左<右
着衣	左・右(着衣失行)	
口頭命令の進行		
顔面	左(顔面失行)	
体肢	左(観念運動失行)	左
道具の使用	左(観念失行)	
言語的記銘	左・両	
非言語的記銘	右・両	
片麻痺病態の認知	左(片麻痺の否認)	
盲・聾の否認	両(Anton 症候群)	
消去現象	左・右	時に右
視床痛	左<右	

半球損傷の欄

- 左：左半球側損傷で出現する
- 右：右半球側損傷で出現する
- 左・右：どちらの損傷でも出現する
- 左<右：右損傷の方が多い
- 両：両側損傷で初めて出現する

Split brain の欄

- 左：ほとんど左半球が遂行
- 左=右：両半球の成績は同等
- 左<右：右半球の成績の方が勝る  
(岩田 誠, 1986 による)

能に関しては、右の脳はほとんど無能に近いので、右片麻痺を見れば、「失語症がありますか」と聞かざるを得ないほど多いのですけれども、どういわけか左の麻痺の患者、つまり右半球の患者さんは情緒障害を示すことが多く、抑うつ的になったり、意欲の低下を示す例が多いようです。したがって、リハビリにのりにくい患者をしばしば経験します。また、右半球の大きな梗塞で急性期にせん妄症状や興奮状態を示す患者もよくみられます。大脳半球の左と右の機能分化、ラテラリゼーションのことが最近の大きなトピックスになっていますが、表11はこれを半球障害とsplit brain (分離脳)の成績からまとめた表です(岩田ら)。

言語機能はもっぱら左半球優位ですが、他の機能については一般に考えられているほど半球優位性ははっきりしておりません。視空間認知など多少右半球優位のものもありますけれども……。

23. 強制把握

高齢者の強制把握というのは、ベッドサイドでよくわかります。ベットの柵を握って、なかなか離そうとしない。老人ではハンマーを差し出すと、よく握りたがるのですが、それと病的な強制把握の区別はどこでやるかという、ハンマーを必ず小指の側から差し込んでみることです。親指の側から差し込んだときにつかんでも、小指から入れてつかまないとときには疑わしいのです。もう一つは、つかまれたハンマーを手前に引っ張ろうとすると、それを追っかけてつかもうとする、つまり groping まで見られるとなると確かです。これは、しばしば両方の前頭葉の障害、白質の PBL の強い例などでも結構見られるので、大体 CT 所見とよく付合することが多いようです。

24. 高齢者では薬の副作用による中枢神経症状が多い

これがまた大変重要で、高齢者の意識障害の中で結構たくさんあります。したがって、われわれは意識障害に限らず老年者の神経症状を見たら、なにか薬を飲んでいないかということ、ぜひとも知る必要があります。たとえば、ご承知のように、塩酸フリナリジンがしばしば抑うつ症や、われわれが見てもパーキンソン病と区別のつかない症状を起こすことは、もうすでに神経学会でも多くの報告がなされています。

それから抗癌剤の 5-FU の誘導体であるカルモフルが、広汎な脳の白質の脱髄を起こすということも知られていますし、ときには致死例も出ています。老年者はちょっとした鎮静剤で意識障害になり、刺激剤でせん妄状態になるということも知っておく必要があります。とくにやせた人、低栄養の人、脱水症状のある人、肝、腎の障害のある人は要注意です。老年者の神経症状を見たら、一応与えられていた薬は大丈夫かということ、常に考えてみることです。

表 12 寝たきりになると

- 痴呆が進む
- 下腿の筋萎縮が急速に起こる
- アキレス腱反射が減弱する
- 頸部の後屈・ジストニア
- 上方視・下方視の制限
- 拘縮と疼痛
- 嚥下障害
- 屈曲性対麻痺
- 腓骨神経麻痺・尖足位
- 起立性低血圧・めまい
- 排尿障害・尿失禁・尿閉・便秘
- 褥創ができやすい
- 不安・うつ状態
- 依頼心・施設馴れ

## 25. 高齢者の寝たきりの神経学的問題

さて、高齢者の脳機能の障害の中でもっとも重要なものを三つあげるとすれば、それは「立って歩けなくなる」、「言葉を失う」、「知能を失う」ことではないでしょうか。これは、いいかえてみますと人類のみが長い進化の歴史の中で獲得した本質的な特徴にはかなりません。私どもの老人医療センターの入院患者の中でこの三つの症状がもっとも深刻だと思っています。

立って歩けなくなると、寝たきりになることが多い。ほかの病気でも高齢者はしばしば寝たきりになりがちです。実はこの「寝たきり」という現象は、高齢者では驚くほどの神経学的問題を提起することを、私自身経験しております(表12)。したがって、寝たきりを防ぐことは、老年神経学の最大の関心事でなければならないと思います。入院すなわち安静臥床という誤った常識は考え直さねばならないと思います。

## 26. おわりに

本日は高齢者の神経の診かたということで、あまり研究データなどの細かな点は一切省略して、私の大ざっぱな印象とか臨床上の警句的なことだけを勝手に述べさせていただきました。最後にもう一度強調させていただくならば、高齢者の神経学は、神経系だけに限らず常に全身に対する注意を欠くことはできないということに尽きるのでないかと思っています。そして、常に老人に対して暖

かく接すること、老人を好きになることが、高齢者診療の始まりということですよ。長時間ご清聴ありがとうございました。

### <質疑応答>

**座長** どうもありがとうございました。

大変いろいろと有益なお話を伺いまして、本当に、私ども毎日老人に接してきて、寝たきり老人などいいかげんに、いいかげんにというのは失礼ですが、見逃していたことを、一つ一つ先生に教えられまして、非常に身近な問題を捉えて、もつれた糸をときほぐすように教えられました。私も非常に忸怩たる思いをしています。

せっかくのいい機会でございますから、なにかご質問がありましたらば。いろいろ教えられたので、覚えきれないくらいですけども。

**高橋**(鳥取大学) きょうは本当に身につまされることばかりで、大変感銘をもって聞かせていただきました。

一つお教えいただきたいのは、小脳が片一方やられたときに、両側にヒポトニアが出るということは、われわれは普通、小脳は同側に症状が出るのだということを学生に教えたりするのですが、今日お聞きしまして非常に興味をもちました。なにか神経生理学的にというのか、解剖学的というのか、なにかそういうものが、まあきつと症状が出るのだからあるのだろうと思うんですけども、なにかそういうコメントございましたら……。

**豊倉** いいご質問だと思います。また、難しいご質問です。私も最初は同側だけにヒポトニアも出るだろうと思っていたのですが、両方に出ることに最近気づきました。それでよく調べて見ると、ごくわずかですけども必ず患側のヒポトニアが強い。いろいろな小脳症状のメカニズムについては一応の説明ができていますけれども、ヒポトニアがなぜ起こるかというはまだわかっていないと思います。ですから、なぜ両方に起こるかということも、もちろんわからないのだろうと思います。非常に不思議に思っていますが、とくに小脳の半側性梗塞または出血で、両方のヒポトニア(被動性の亢進)が出るのは事実です。

**座長** ほかにどなたかございませんか。

本当に、たくさんいろいろなことがありまし

て、私どももわからないままにすませていることを、本日先生にいろいろ教えられたわけでございますけれども、たとえば反射亢進しているというのをしばしば経験するわけですが、どこになにかあると思って……、一番多いのはなんですか。

**豊倉** 反射亢進ですか、老人ですか。

**座長** 普通は老化だったら反射が出ないものと思うのが、普通のようなのですが……。

**豊倉** 先ずは、脊髄の障害だと思います。脳の病変で膝蓋腱反射が亢進しているというのは、片麻痺患者の麻痺側ということですが、内包後脚に病変が及んでいるときが一番多いと思います。ただし、この場合も、老人ではアキレス腱反射の方は減弱例が多いこともしばしばです。

それから、亢進しているときの腱反射の調べ方を一言申し上げたいと思います。強くポンポンと叩きますと、左右差などわからないことが多い。異常に亢進しているときには、左右差は非常に注意する必要があります。そのときには、出にくいところ、たとえば膝蓋を下に圧して四頭筋の腱の部分とか、あるいは四頭筋の筋腹を同じ力で叩くんです。そうすると、一方のはね上がり方と、他方のはね上がり方が少し違う。それでも差が出ないときには、今度はハンマーの代りに胸の打診と同じように指で打診する。両側亢進の場合はそういうことをして、本当に左右差がないかどうかを確かめる必要があります。

**座長** それから、先生が痛みのおっしゃいましたが、夜間痛む、夜間に違和感をもつという患者も結構多いように思いますけれども、虚血かなと思って、本人が……。

**豊倉** どこが痛いんですか。

**座長** 足です。そういう患者が、いま私のところに来ていて、どうも困っております。痛みというのはなかなか客観的につかめないものですから、老人というのは、多彩な症状を訴えるものですから、解釈するのが難しいと思うので、本日先生がいわれたことで、だいぶ私も納得できたことが多々ありました。どうもありがとうございました。

**豊倉** ありがとうございました。

**座長** 中・四国には、非常に高齢者が多いのですけれども、先生もおっしゃったように、私は、やはり老人に関心をもつというか、先生がおっしゃった好きになるということが、非常に大事なことだと思います。私も初めは、先生にいわれましたように、浴風会病院で、ムッとするような病室に入って、実にいやだという感じがしたのですが、先生のいわれるように、この頃ようやく好きになりまして、老人を診るのが少し楽しみになりましたけれども、やはり関心をもつと、寝たきり老人とか、なんでもないような老人の中に、非常に真理が隠されているということを、本日は先生に教えられました。

どうもいろいろありがとうございました。

# 第1回九州老年期痴呆研究会

The 1st Annual Meeting of The Kyushu  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents	井形 昭弘 Akihiro IGATA, M.D.	藤島 正敏 Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
世話人 Organizers	飯野 耕三 Kozo IINO, M.D. 内村 英幸 Hideyuki UCHIMURA, M.D. 新里 邦夫 Kunio SHINZATO, M.D. 松本 啓 Kei MATSUMOTO, M.D. 室伏 君士 Kunshi MUROFUSHI, M.D.	池田 暉親 Teruchika IKEDA, M.D. 納 光弘 Mitsuhiro OSAME, M.D. 西丸 雄也 Katsuya NISHIMARU, M.D. 村井 由之 Yoshiyuki MURAI, M.D. 佐渡島省三 Seizo SADOSHIMA, M.D.
事務局 Secretariat	九州大学医学部第二内科 The 2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka	(敬称略 五十音順)



# 脳内アミロイドの病理

国立肥前療養所情動行動障害センター

佐藤 雄二

## 1. Alzheimer 型痴呆の病理学的特徴

最近注目されている Alzheimer 型痴呆の脳内に沈着するアミロイドについて、まず形態学の方面から述べてみたい。

図1は42歳で発症し、12年の経過で亡くなった Alzheimer 病患者の脳である。脳重量は 1,100g と減少し、外観上脳溝の開大と脳回の萎縮が目立つ。

図2はその断面で、海馬の萎縮や乳頭体の萎縮、さらに側脳室の拡大が著明である。

Alzheimer 型痴呆の組織病理学的特徴は、まず多数の老人斑が大脳皮質を中心に広範囲に見られること。ついで大脳の皮質や髄膜などの血管壁に

アミロイドが沈着する amyloid angiopathy, さらに神経細胞に見られる神経原線維変化 (これは神経細胞の胞体に paired helical filaments (PHF) が集積して形成される)、海馬には顆粒空胞変性が見られる。最終的には著しい大脳皮質神経細胞の脱落をきたす。最近では neurotransmitter との関連で、マイネルト核や青斑核の変性が注目されている (表1)。

## 2. 老人斑のアミロイド

本日は Alzheimer 型痴呆における脳内のアミロイド沈着がテーマになっているが、そもそもアミロイドとは何かというと、それは形態的にコンゴレッド染色に赤く染まり、偏光顕微鏡で見ると黄緑色の複屈折性を示す。電子顕微鏡で見ると、直径 8~12nm の線維の集積からなり、それはさらにねじれを有する1対の細線維からなり、この細線維は $\beta$ 構造を呈す。さらに、各種の溶媒に対して溶けにくいという性質がある。逆に言えば、

表1 アルツハイマー型痴呆の神経病理学的所見

1. 老人斑; 大脳皮質など
2. アミロイドアンギオパチー; 大脳, 小脳など
3. 神経原線維変化; 神経細胞内 paired helical filaments
4. 顆粒空胞変性; 海馬の神経細胞
5. 神経細胞脱落; 大脳, マイネルト核, 青斑核など

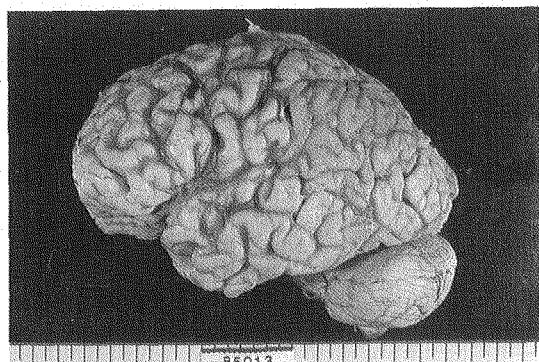


図1 アルツハイマー病脳の肉眼所見

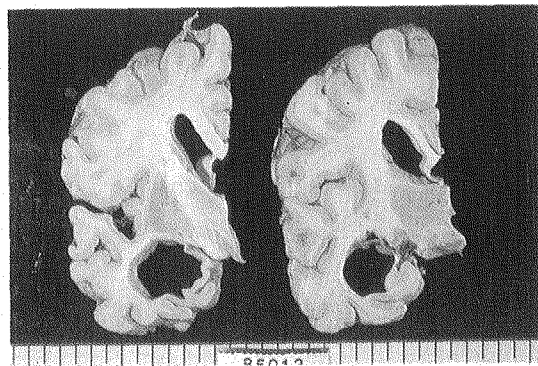


図2 脳の断面像

表2 アミロイドとは

1. コンゴレッド染色で赤染し、かつ偏光顕微鏡下で黄緑色の複屈折性を示す
2. 電顕で直径8-12nmの分枝のない線維が集積。この線維はさらにねじれを有す一對の細線維（直径~4nm）から構築される。さらに細線維は $\beta$ -波型構造をとる。
3. 各種の溶媒に対して難溶である。

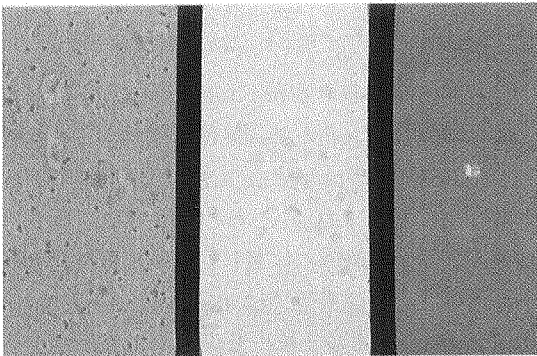


図3 老人斑の組織所見

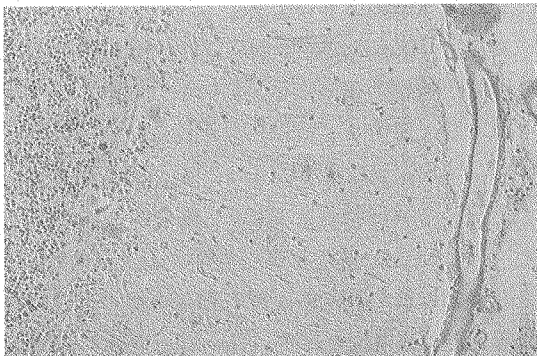


図4 小脳の老人斑

このような性質を有する物質をアミロイドと総称しているわけである(表2)。

したがって、アミロイドというのは1つの特定の物質ではなく、例えば骨髄腫で見られるアミロイドは免疫グロブリンの light chain からなり、家族性アミロイドポリニューロパチーは、プレアルブミン由来である。

そこで、脳内に沈着するアミロイドとは何に由来する物質なのか、どのようなメカニズムで脳に沈着するのかが、今日の Alzheimer 型痴呆の研究

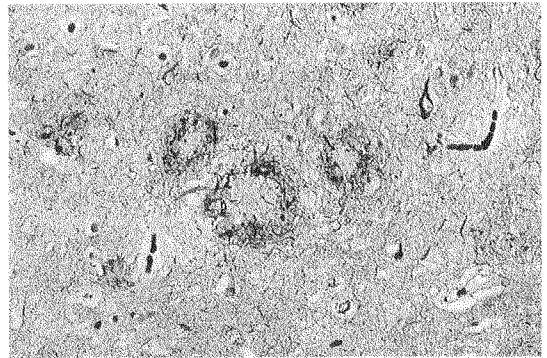


図5 老人斑の銀染色像

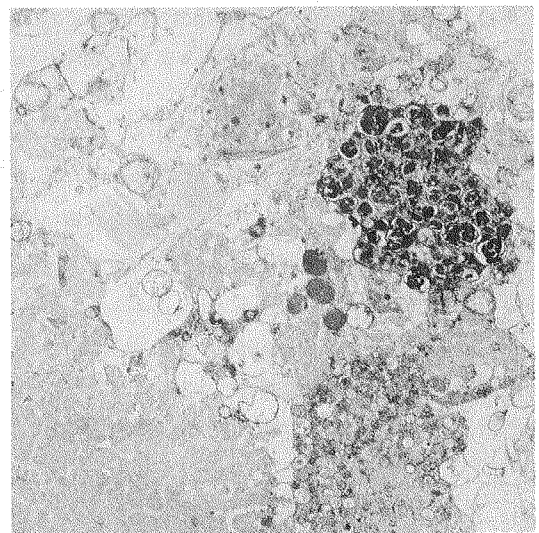


図6 老人斑の電顕像

において最大の問題になっている。

図3の一番左が HE 染色で、赤く染まる老人斑が見られる。そして、中央がコンゴレッド染色で、老人斑の core の部分が淡紅色に染まっている。それは右の偏光レンズ下では黄緑色の複屈折性を呈しているので、アミロイドであるということがわかる。

このように、老人斑は光顕上、典型的なものは中心部にアミロイドの芯 (core) を有し、周辺に多数の腫脹した神経突起が存在する構造からなっている。電顕的には、アミロイド線維の集積と dense body, PHF や Hirano body などが詰まって腫大した神経突起からなる。

一部の Alzheimer 型痴呆では、小脳にも分子層

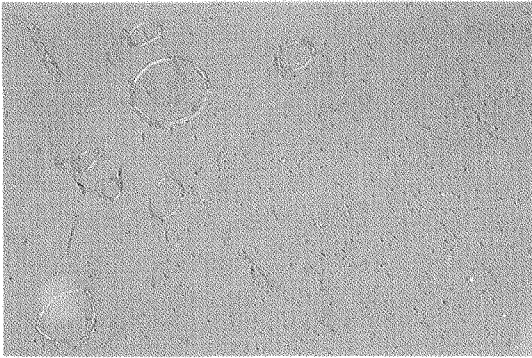


図7 Amyloid angiopathy

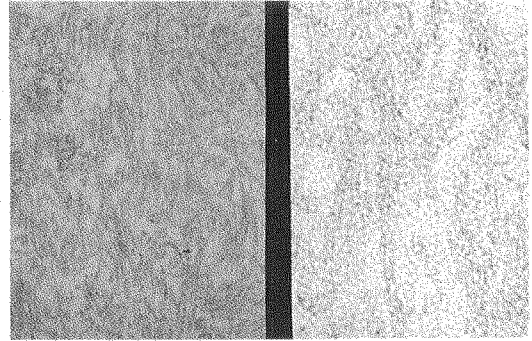


図9 アミロイド線維

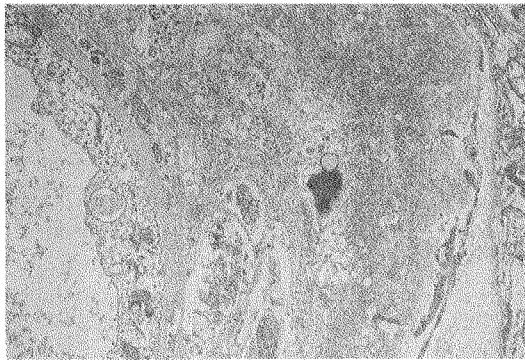


図8 Amyloid angiopathy の電顕像

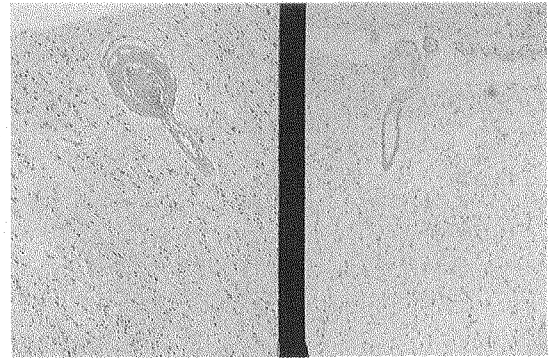


図10 Amyloid angiopathy を呈した血管  
(1)小動脈瘤

や顆粒層に老人斑が見られることがある(図4)。これはあとで述べるクル斑と間違われやすいが、Alzheimer 病例で見られるものはやはり老人斑である。

図5は典型的な老人斑の銀染色像であるが、中央部にうっすらとアミロイドの芯が見られ、周囲にはいはらの冠状に黒く染まった腫大した変性突起が見られる。

これを電顕で見ると、図6のとおり、左下にアミロイド線維が集簇した老人斑の core があり、周囲に変性腫大した神経突起が多数見られる。神経突起の間にもアミロイド線維は深く分け入っている。腫大した神経突起の中には電子密度の高いdense body がたくさん詰まっている。Hirano body や PHF も神経突起の中に見られる。

### 3. Amyloid angiopathy

図7は大脳皮質表層をコンゴールレッド染色して偏光レンズ下に見たものである。Alzheimer 型痴呆では、アミロイドが老人斑だけでなく、皮質内の血管や髄膜の血管壁にも沈着する。このような血管変化は amyloid angiopathy と呼ばれている。

この血管を電顕で見ると、図8のとおり左に血管内腔があり、内皮細胞がある。その外側に基底膜があり、さらにその外側、中膜と外膜にあたるにはおびただしいアミロイド線維が集簇している。

図9の左のように、線維状に見えるアミロイドは、右のように、さらに強拡大で見ると、1本に見えたアミロイド線維が一对の細い線維からなっていることがわかる。さらに、その細線維が小さな粒子が連なってできているのもわかる。



図11 Amyloid angiopathy を呈した血管  
(2)小出血

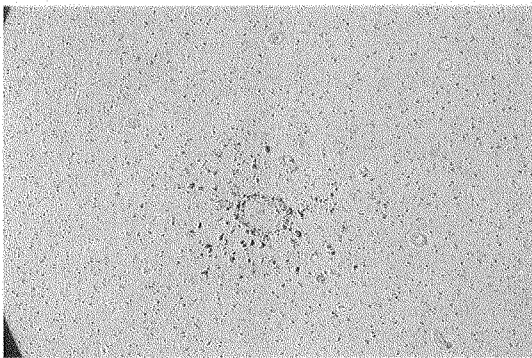


図12 Amyloid angiopathy を呈した血管  
(3)古い出血と血管閉塞

最近, amyloid angiopathy と脳出血や脳梗塞との関連についても関心が持たれている。図10の左は HE 染色, 右はコンゴレッド染色であるが, amyloid angiopathy を呈する小動脈の一部が小動脈瘤を形成している。

図11は血管周囲に起こった小出血である。amyloid angiopathy には, このような皮質出血ないは大脳葉性出血がしばしば見られる。

図12は古い出血巣である。血管は既に閉塞している。

図13は髄膜に見られた angionecrosis を呈した血管である。このように amyloid angiopathy と脳血管障害 (cerebrovasculopathy) との関連についても注目されている。

#### 4. アミロイドの免疫組織化学

アミロイドの特性の一つに, 各種の溶媒に対し



図13 Amyloid angiopathy を呈した血管  
(4)血管壊死

表3 Sequence of cerebral amyloid in Alzheimer's disease

NH-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly- Try-Gln-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val- Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val …… COOH
Glenner; Cerebrovascular amyloid …… $\beta$ protein
Masters; Senile plaque core amyloid …… A4 protein



図14 抗 $\beta$ 蛋白免疫染色, 大脳皮質

て溶けにくいという性質があることを前述したが, この性質のために, 特に脳内アミロイドについての生化学的解明が遅れていた。ところが1985年, Glenner らは amyloid angiopathy の血管から, さらに Masters らは老人斑から, それぞれアミロイドを抽出し, アミロイドが分子量 4Kd の蛋白からなることが明らかにされ, そのアミノ酸配列の一部が報告された(表3)。すなわち, 血管壁と老人斑のアミロイドとは同一であることが明らかになり, Glenner らはそれを  $\beta$  蛋白, 一方の Masters らは A4 蛋白と命名した。このアミノ酸配列

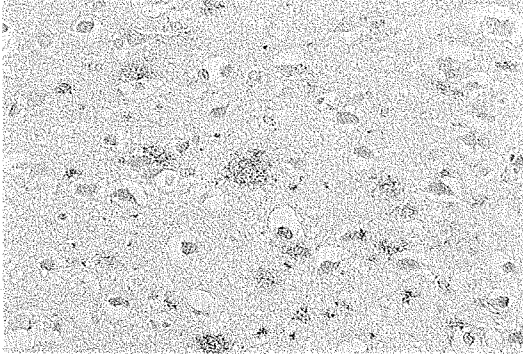


図15 尾状核, 抗β蛋白免疫染色

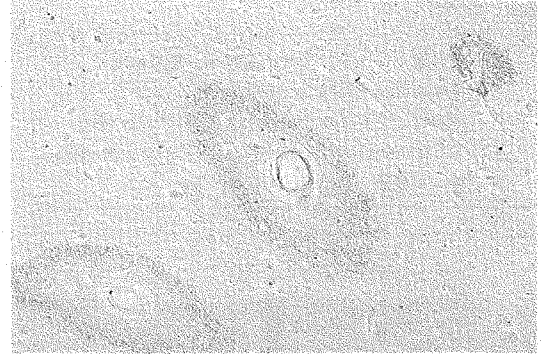


図17 小動脈周囲のアミロイド沈着

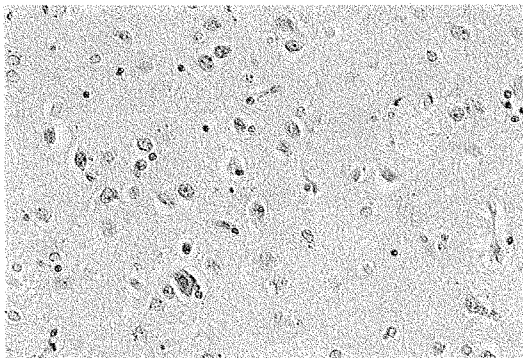


図16 尾状核, HE染色

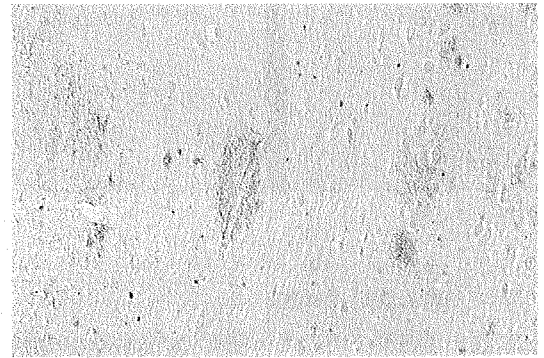


図18 毛細血管周囲のアミロイド沈着

に従って、人工的にペプチドを合成し、それを兎に免疫して、 $\beta$ 蛋白に対する抗血清が九大神経病理の北本先生らによって作られた。

図14はその抗 $\beta$ 蛋白血清を用いた免疫染色による Alzheimer 病の大脳皮質である。多数の老人斑のアミロイドと血管壁のアミロイドが明瞭に染め出されている。なお、神経原線維は染まらない。

免疫染色を用いて Alzheimer 型痴呆例の脳を再検してみると、従来の染色法では全く気づかれなかった場所にも、実は多数のアミロイド斑が存在していることが明らかになってきた。その一例が図15である。この症例では線条体、尾状核に斑状のアミロイドが多数見られる。図14でみられたような典型的な老人斑ではないが、これらも老人斑の一種であると言える。ちなみに、この場所の HE 染色が図16で、アストログリアが増加している所見は見られるが、ここに老人斑が存在しようとは全く気付かれぬ。もちろん、コンゴ

レッド染色でもアミロイドの存在を認めることはできない。

血管とアミロイドとの関係についても、従来の染色法では見られなかったような所見が見えてきた。図17では小動脈周囲に、リング状にアミロイドが広がっている。動脈壁にもアミロイドが沈着している。このような像を見ると、アミロイドが血管壁から周囲組織に拡散しているようにも思われてくる。

図18では、中央にある1本の毛細血管の周囲にアミロイドがいかにも滲み出ているように見える。このように $\beta$ 蛋白に対する抗血清を用いた免疫組織学的検索によって、今後、従来の組織病理学による知見に加えて、さらに多くの新しい情報を得ることができると思われる。そして、老人斑の形成機序を考えるうえで、たいへん有力な武器になるのではないかと期待される。

表4 脳内アミロイド

1. 老人斑; アルツハイマー型痴呆, 生理的老化
2. Amyloid angiopathy; 同上
3. クル斑; クロイツフェルド・ヤコブ病の一部 Gerstmann-Sträussler-Scheinker's disease
(4. 神経原線維; Paired helical filaments)

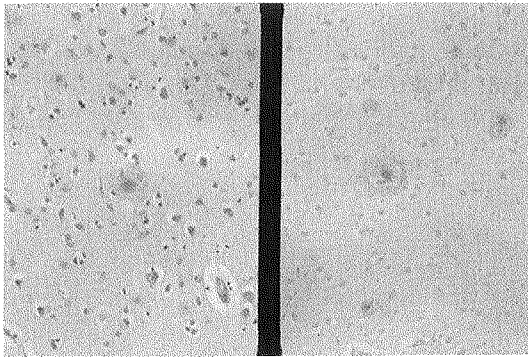


図19 クル斑

### 5. 老人斑とクル斑

これまで述べてきた老人斑と amyloid angiopathy に加え, 脳に沈着するアミロイドにはクル斑がある。もともとはニューギニアの人喰いを習慣としていた部族に多発した Kuru という病気の脳に, 斑状のアミロイドが見られ, それがクル斑と呼ばれていた。このクル斑は, 最近 slow virus infection として注目されている Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) の一部や, 家族性発症で脊髄小脳変性症に似た症状を示す Gerstmann-Sträussler-Scheinker's disease (GSS) にも見られる。Kuru と CJD, GSS の3者は, 今では類縁の疾患と考えられている。

そのほかにも, 一部の人が「神経細胞内アミロイド」(neuronal amyloid) と呼ぶ神経原線維がある。これは電顕的には PHF になるが, これについては後で少し触れてみたい(表4)。

図19の左に PAS 染色に赤く染まったクル斑を示している。形態的にはなかなか老人斑と区別できない。九大の北本先生らは, クル斑のアミロイドを抽出して, 抗アミロイド血清を作成しているが, このクル斑のアミロイドに対する抗血清を用

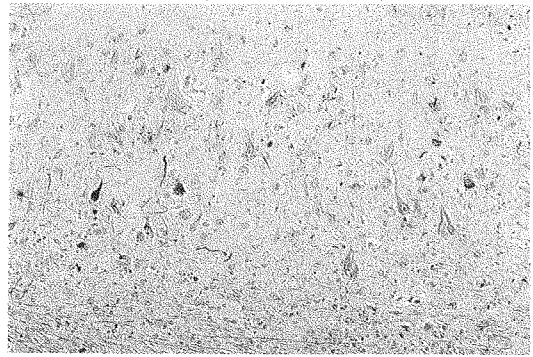


図20 神経原線維変化

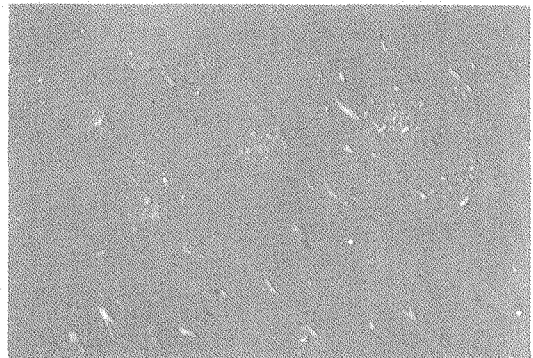


図21 神経原線維変化, コンゴレッド染色後の偏光顕微鏡像

いて免疫染色をしてみると, 図19左のPAS染色で赤く染まるクル斑が, 図19右の免疫染色でよりくっきりと染め出され, また, 小さいクル斑も明瞭になってきた。

ところで, このクル斑も, アミロイドに対する抗血清では, Alzheimer 型痴呆の老人斑や amyloid angiopathy のアミロイドは染まらない。逆にβ蛋白に対する抗血清では, クル斑は染まらない。すなわち, クル斑と老人斑とは形態的にはそっくりでも, 両者のアミロイドは実は全く別の蛋白からなっているのである。

### 6. アミロイド線維と神経原線維

さらに, 一部の学者が「神経細胞内アミロイド」と呼んでいる神経原線維について触れてみたい。図20の銀染色標本に見られる神経細胞のほとんどは, 神経原線維変化を呈している。これをコンゴ

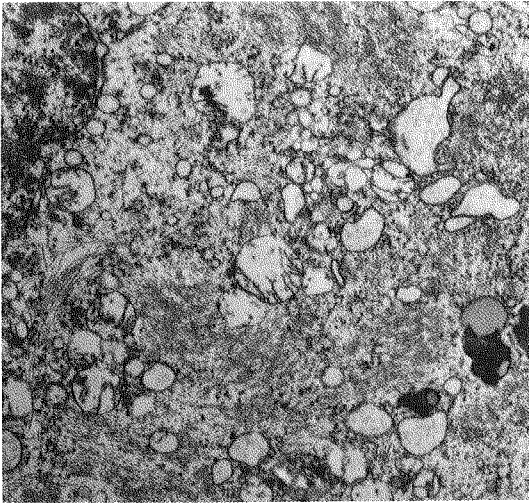


図22 神経原線維変化を呈す神経細胞

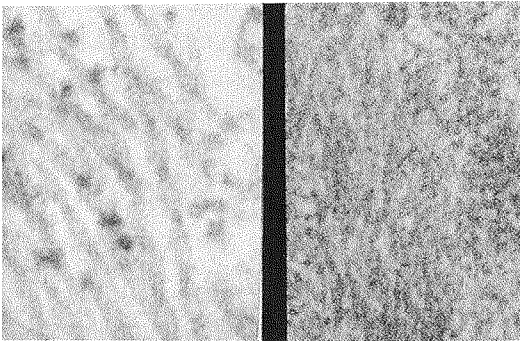


図23 神経原線維とアミロイド線維

ーレッド染色して偏光下に見たのが図21で、確かにアミロイドと同じく、複屈折性を示している。

電子顕微鏡で見ると、非常にたくさんの線維が束をなし、細胞内小器官の間を埋めている(図22)。これらが光顕で見られる神経原線維である(左上に神経細胞の核が、右下にリポフスチンが見られる)。このような神経原線維は、グリアなどには見られない。

強拡大してみると、図23の左が神経原線維である。比較のために、右に同じ拡大の老人斑のアミロイドを示している。左の神経原線維は、周期的に80nmおきにくびれを持っている構造からなり、一見チューブ様に見えることから、以前は twisted tubule と呼ばれていた。これらは2本の細線

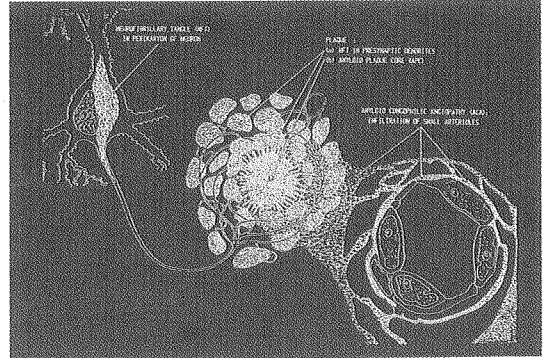


図24 Masters の仮説

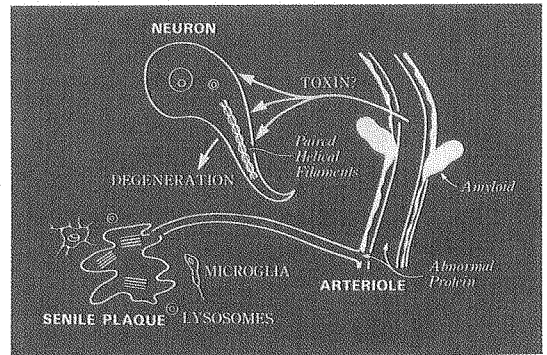


図25 Glenner の仮説

維がねじれてできたものであることから、いまでは paired helical filaments (PHF) と呼ばれている。最大直径は24nmで、右に示すアミロイドの直径がせいぜい10nmなので、2倍以上の太さがある。このような形態学的相違から、PHFもアミロイドであると言ってよいのかは疑問である。

### 7. アミロイド形成沈着機序に関する仮説

図24は、1985年、老人斑からアミロイドを抽出して、これをA4蛋白と命名したMastersのアミロイドの形成機序に関する仮説をシェーマで表したものである。彼はPHFも、アミロイドと同じくA4蛋白からできていると報告した。つまり、神経細胞の胞体にまずPHFが形成され、それと同時に後に神経軸索末端にもPHFがたまる。ついで、A4蛋白が神経突起の外に出て、沈着してアミロイドとなり、これをcoreに老人斑が形成

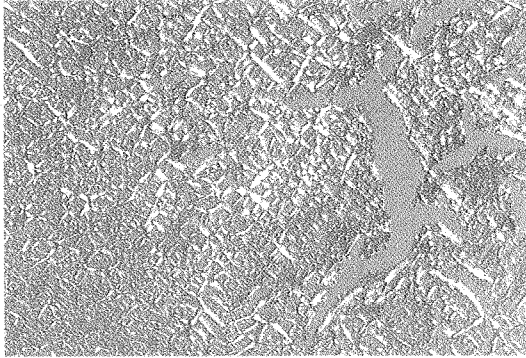


図26 抽出されたアミロイド

される。また、このアミロイドが血管壁に向かい amyloid angiopathy が起こるといふ、神経細胞がアミロイドをつくるという仮説である。

一方、図25のシェーマは、 $\beta$ 蛋白と命名した Glenner の仮説である。彼はまず血清中にアミロイドの precursor となる異常蛋白の存在を想定している。血管内皮細胞が precursor protein を吸収し、血管壁にまずアミロイドが沈着し、一部は外側に広がっていく。一方、アミロイドの沈着により、blood brain barrier (BBB) が破壊され、異常蛋白は neuropil に流出し、この異常蛋白をミクログリアが酵素を出して処理し、アミロイドが作られる。その部に老人斑が形成される。

一方、アミロイドの沈着により、BBB が破壊されたために、神経細胞に異常な precursor protein などが作用して、神経細胞に PHF が形成され、ついには神経細胞が死んでいくのだという説を提唱している。すなわち、細胞内の PHF とアミロイドとは別の物質であると考えている。

2つの代表的な仮説を紹介したが、老人斑の発生メカニズムについてはまだ明らかにされていないのが現状である。

8. 正常老化と脳内アミロイド

最後に、九大神経病理の尾籠先生が中心になって取り組み、最近注目されている仕事について紹介したい。実は老人斑や amyloid angiopathy は Alzheimer 型痴呆に特異的な病変ではなく、程度は軽いが正常老化に伴っても生じてくる変化であ

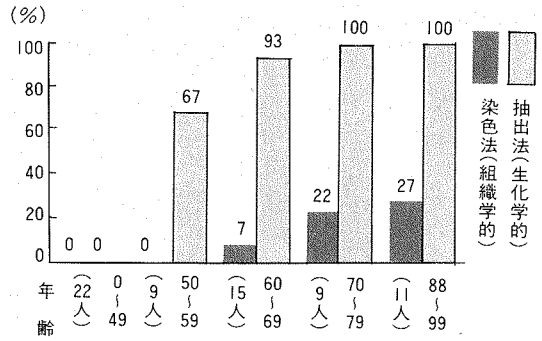


図27 年齢別脳内アミロイドの出現率

る。尾籠先生は0歳から95歳の、合計66例につき剖検時に得た脳の前頭葉から、生化学的にアミロイドの抽出を試みたところ、非痴呆症例でも50歳代で67%、60歳代では1例を除いて全例からアミロイドが抽出されたことを報告している。

図26は生の脳から抽出されたアミロイドをスライドグラスに乗せてコンゴレッド染色後、偏光レンズ下に見たところである。きれいな黄緑色の複屈折性を呈することから、アミロイドであることが確認される。

図27は年齢別の脳のアミロイドの出現頻度を組織学的検索と比較したものである。コンゴレッド染色で検索すると、50歳までの人には老人斑や amyloid angiopathy を見つけることはできず、60歳代の15名中1例に初めて見られる。80歳以上でも27%に見られたにすぎない。ところが、生化学的抽出を試みたところ、50歳代で既に9人中6人(67%)、60歳代以上では1人を除いて全例からアミロイドが抽出されている。このデータはたいへんショッキングなもので、今後脳内アミロイドの形成機序を考えていくうえできわめて重要な事実を提供していると考えられる。

以上、病理学の立場から、脳のアミロイドに関する最近の知見について簡単に解説した。

九大脳研病理の北本、尾籠両先生からご協力を得たことを最後に感謝申し上げたい。

質問 第1に Alzheimer 病の dementia の程度と Alzheimer 病に見られるアミロイドの量、あ



るいは沈着部位との間に、強い相関があるのかどうか。

第2に amyloid angiopathy にはかなり特徴的な部位的な distribution があると思いますが、それと脳内の老人斑のアミロイドの沈着部位との間に、相関があるのかどうか。

第3に、若い時からアミロイドがあるということですが、それが年を取っていくと Alzheimer 病に見られるのと同じような部位にどんどん大きく、密度濃く増えていくものかどうか。

以上の3点についてお尋ねしたいと思います。

**佐藤** まず第1点についてですが、以前から老人斑の頻度や Alzheimer 神経原線維変化の数と、dementia の程度とは一応平行すると言われていきます。

第2点の amyloid angiopathy の問題ですが、

実は amyloid angiopathy は脳の皮質と髄膜の血管にはあるのですが、白質にはみられないと言われております。それが何故なのか非常に興味があるところですが、それについてはまだよくわかっておりません。amyloid angiopathy の場所については、やはり大脳皮質が非常に多いと思います。そして、私が本日お示ししました症例では、実は後頭葉に非常に強かったのです。そのほかには、小脳にも症例によっては amyloid angiopathy の強い症例がありますが、本日お示ししましたように vasculopathy を伴ってくるような血管変化は、やはり大脳皮質に強かったように思います。

第3点のご質問ですが、実は尾籠先生がされているわけですが、これは剖検時に採取した前頭葉だけの検索であり、ほかの場所との比較はなされておきませんので、現在は申し上げられません。

# アミロイドの分子生物学的 研究の動向

九州大学理学部化学教室

中原 辰雄

アミロイドは Alzheimer 病解明の重要なカギを握っていると考えられ、そのため  $\beta$ -アミロイドの研究が盛んになってきた。そこで、ここでは  $\beta$ -アミロイド遺伝子の最近の研究について簡単に紹介してみたい。

紹介するのは  $\beta$ -アミロイドの塩基配列と messenger RNA の臓器および脳内分布で、さらにアミロイド遺伝子、Alzheimer 病の原因遺伝子の染色体座についても触れたいと思う。

## 1. $\beta$ -アミロイドの塩基配列

表1は  $\beta$ -ペプチドのアミノ酸配列である。この配列が非常に重要であり、この配列がわからないと、これから紹介する研究は不可能になるような、そういう重要なインフォメーションをこの配列は含んでいる。

そこで、組換え DNA について簡単に説明すると(図1)、まず messenger RNA (mRNA) を組織から抽出して、これを鋳型に相補的な DNA、つまり、complimentary DNA (cDNA) を作る。さらに DNA 断片をつけて、制限酵素で切つてやる。一方、これを運ぶプラスミドも同じ制限酵素で

切つてやると、切り口が全く同じになる。これらと一緒にしてやると、このようにうまくハイブリッドするので、酵素でつないで cDNA 組換え体を作る。

この cDNA 組換え体はいろいろな蛋白の cDNA を含んでおり、そこから  $\beta$ -アミロイドの cDNA を選び出すのに表1のアミノ酸配列が役に立つわけである。 $\beta$ -ペプチドのアミノ酸配列から類推される DNA の断片をつくり、それを放射性同位元素でラベルしてハイブリッドさせる。そして、アミロイドの cDNA を含むコロニーを選び出し、その塩基配列を決定する。

$\beta$ -アミロイドは、695のアミノ酸からなる分子量が78,000の蛋白であり、このアミノ酸配列をスクリーニングしてみると、過去にわかっている蛋白のアミノ酸配列のいずれとも相同の関係はないので、 $\beta$ -アミロイドは新しい蛋白であるということになる。

$\beta$ -アミロイドの構造は、ちょっと変わった形をしている。図2に示すように、N-末端にシグナル配列があり、つぎにアミノ酸のシスチンが多い部分、斜線のブロックはマイナスの電荷を持った部分で、それがずっと続き、CHO- はグリコシレーションのサイトになる。

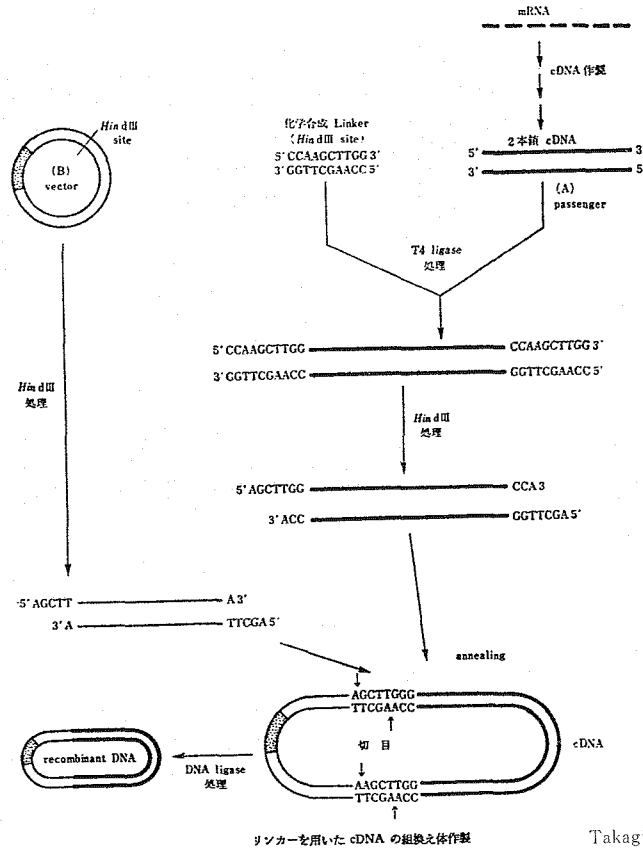
それから、 $\beta$ -ペプチドの部分になるが、拡大すると、図の右のような領域が出てくる。この領域が細胞膜に非常に親和性の強い部分になっている。構造を見てゆくと、名前のとおり V で示した  $\beta$  構造がたくさんあり、中央付近に大きな疎水性部分がある。

表1  $\beta$ (A4)ペプチドのアミノ酸配列

Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-  
1 5 10

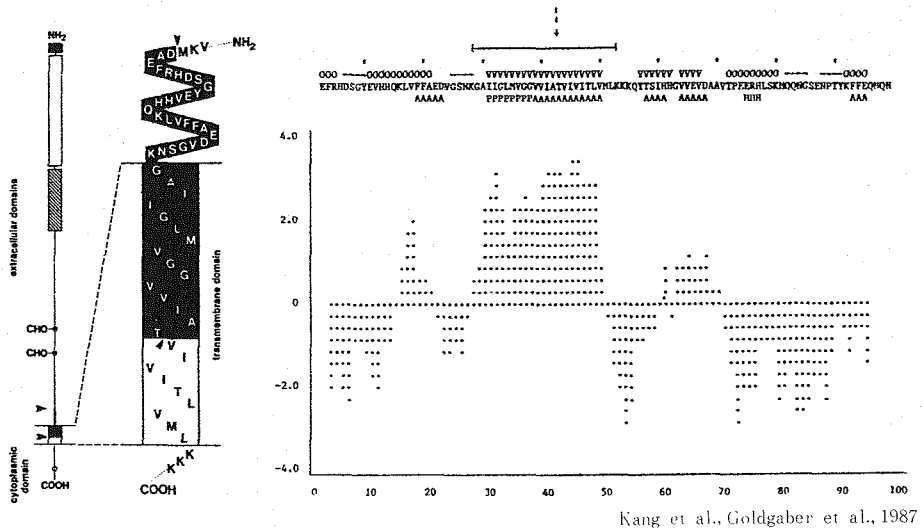
His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-  
15 20

Glenner & Wong(1984):cerebrovascular amyloid  
Masters et al.(1985):amyloid plaque core



Takagi, 1981

図1 組換え DNA



Kang et al., Goldgaber et al., 1987

図2 β-アミロイド蛋白の構造

アミロイド蛋白の性質には、非常に大きな疎水結合があって、細胞膜を透過したような形になる可能性があるため、何か細胞膜の表面レセプター

であろうというふうに考えられている。このことは、β-アミロイドの正常な機能を考えるうえで、あるいは参考になるのかもしれない。

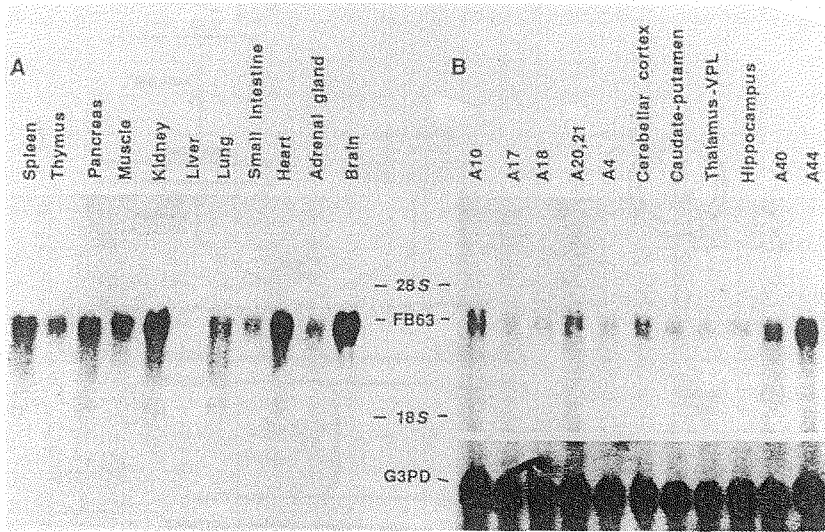


図3 β-アミロイド mRNA の臓器、脳内分布

Tanzi et al., 1987

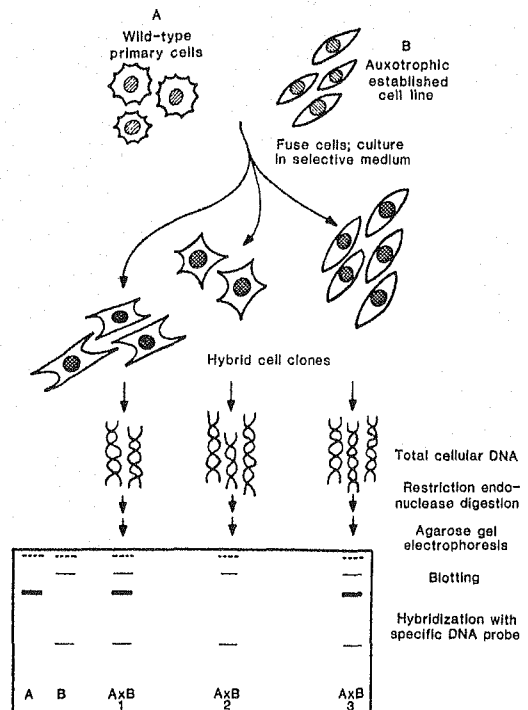
### 2. β-アミロイド mRNA の分布

図3に mRNA の分布を示す。Aは20週齢の胎児からの mRNA を検出した例である。つまり、β-アミロイドの cDNA を幾つかに切断して、それを放射性同位元素でラベルしてハイブリッドしてやると、β-アミロイドの mRNA だけを検出することができる。脳にはたくさんあるが、ほかの臓器、組織にもすべて含まれている。

それから、もう1つの例(B)は正常成人の mRNA である。コントロールのプロブ、G3PD とハイブリッドしても全然違いが見られないが、β-アミロイドのプロブでは、前頭葉、側頭葉、小脳、A40、ブローカ、ウエルニッケなどの領域に濃いバンドが見られる。この分布は老人斑の分布とはかなり違っており、例えば海馬などにはアミロイドプラークはしばしば見られるが、mRNA は非常にわずかしら認められない。

このことからわかることは、脳のアミロイドは必ずしも脳の中だけで作られるものではないということである。

また、アミロイドプラークが脳の中にだけ沈着することを考えると、脳には何かアミロイド沈着のメカニズムがあるのではないかと、そういったことを示唆しているとも思われる。



D'Estachio & Ruddle, 1983

図4 雑種細胞を用いた染色体マッピング

### 3. β-アミロイド遺伝子の染色体座

β-アミロイドの遺伝子はどの染色体にあるのだろうか。図4は雑種細胞を使った染色体マッピングの例である。まずヒトと、例えばマウスの細

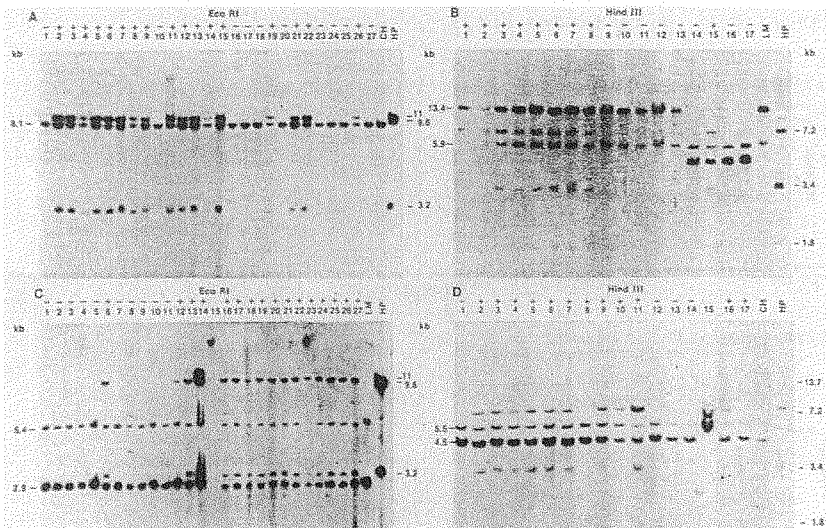


図5 雑種細胞 DNA の Southern プロット

Goldgaber et al., 1987

表2 β-アミロイド遺伝子の染色体座

		Chromosome location of human A4 precursor gene																								Hybridization (8.8-kb band) in Fig. 36	
Lane in	Hybrid clone	Human chromosomes retained																									
Fig. 36	Human genome	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y	+	
1	RAG SU3-1-2-1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	+
2	RAG RU4-13			O	X	O	X	O							O				X		O		X	X	O	X	+
3	RAG 194-7	X		O	X	X			X		X		O								X		X	O			+
4	A9-SU1-2		X	O			X							X	X				X				X				+
5	MS2B82-1a-141		X	X	X			X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	+
6	RAG ANLY1	X		X	X	X	X					X	O					X				X					+
7	RAG194-5-5			O	X	X	X	X		X		X	X	X		X						X	X	X	O		+
8	RAG GO-4			X	X			X	X				X	X	X				X				X	O			-
9	RAG P17-2	X		X	X	X	X	X	X			O	X	X	O				X				X	O			-
10	RAG 610-4-5-1	O		X	X	X	O					X	O	X	X					O		X	X	X			-
11	RAG mouse																										-

X, whole chromosome, O, chromosome fragment.

Kang et al., 1987

胞を融合する。そうすると、ヒト染色体が部分的に欠落したクローンができてくる。中央に3つのクローンがあるが、例えばヒトの第1, 第2, 第3染色体が欠落している、そのことがあらかじめわかっていると。それにDNAプローブをハイブリッドさせる。最も濃いバンドをヒト固有のバンドとすると、2番目のクローンには濃いバンドが抜けているので、そのDNAはヒトの第2染色体上にある、そのようなやり方で染色体のマッピングをやっていく。

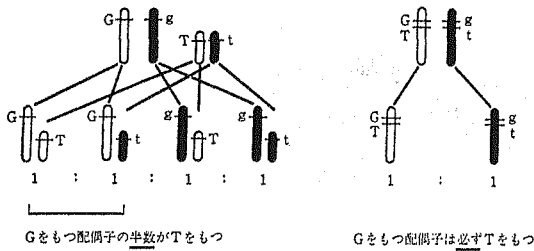
図5が実際の例で、ヒト(HP)では、11と9.6と3.2キロベースのところに固有のバンドがでてく

る。チャイニーズハムスター(CH)では、8.1のところにそれが出てくる。1から27は雑種細胞で、例えば1番目の雑種細胞だと、ヒトのバンドは出てこない。2番目の雑種細胞だと、ヒトのバンドがちゃんと出てくる。

これをまとめてみると、表2のようになる。

上の欄はヒトの染色体のナンバーが示されている。一番目のサンプルは、ヒトの正常な細胞で、すべての染色体を含んでいる。したがって、ハイブリッドはプラスである。その次の雑種細胞は第1, 第2, 第4というふうに染色体が欠落している、ハイブリッドはプラスになる。そうすると、

(a) 2種の遺伝子が別の染色体にあるとき (b) 2種の遺伝子が隣接しているとき



(c) 2種の遺伝子が同一染色体の少し離れた位置を占めるとき

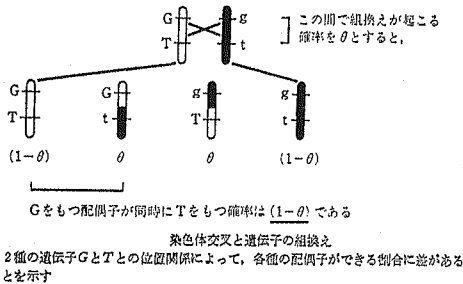


図6 染色体交叉と遺伝子の組換え

プラス、プラス、マイナス、マイナスと続くので、これと全く同じパターンを示す染色体を選んでやればよいわけである。そうすると、21染色体が同じパターンになる。すなわち、 $\beta$ -アミロイドの遺伝子は、21染色体に存在するということがわかる。

#### 4. 家族性 Alzheimer 病の遺伝子連鎖解析

$\beta$ -アミロイドの染色体は21ということが決まったけれども、それがそのまま、Alzheimer 病の原因遺伝子であるかどうかというのはわからない。そこで、DNA マーカーを用いた家系分析が行われている。このことから Alzheimer 病の原因遺伝子をつかまえる試みがなされているので、次に、それを紹介したい。

図6はその連鎖解析の方法を示すもので、例えばGを Alzheimer 病の原因遺伝子、それからTをDNA マーカーとする。(b)のようにGとTとが非常に隣接して存在するとすると、GとTはそのまま同時に配偶子の中に入ってきて、1対1というふうになる。

ところが、このような完全連鎖の場合は非常に少なく、一般には(c)のような組換えが起こり、

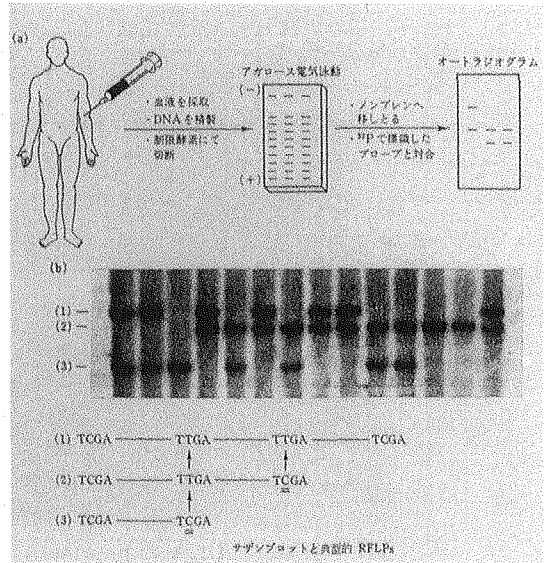


図7 制限酵素断片多型性の原理

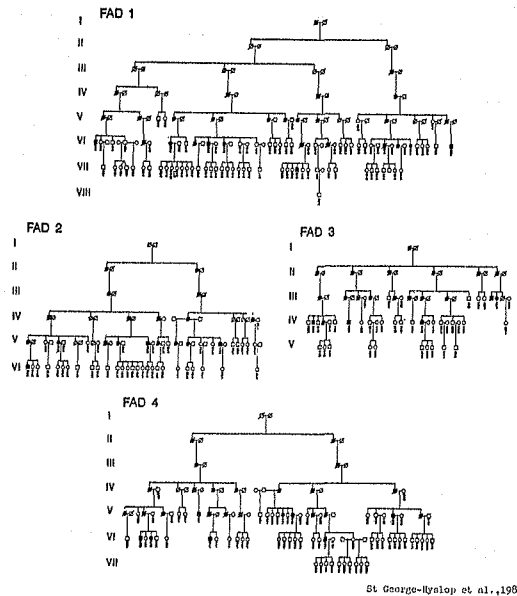
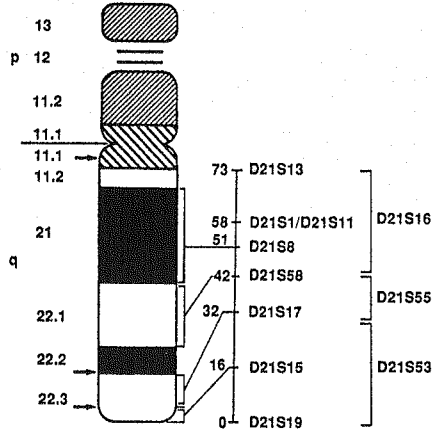


図8 Alzheimer 病の家系分析

連鎖の判定はロッドスコアという値を計算して行うことになる。

従来、遺伝子マーカーとしては血液型とか血清型とか、そういったものが使われてきた。ここにはDNA マーカーで検出される制限酵素断片多型性(RFLP)を示す(図7)。まず、血液を採り、そのDNA を制限酵素で切る。電気泳動で長さの順序



St George-Hyslop et al., 1987

図9 21染色体の DNA マーカー

表3 家族性Alzheimer—DNAマーカー連鎖のロッドスコア

		A. Markers in 21q22						Limit of exclusion ( $x < -2$ )
Marker locus	Pedigree	Recombination fraction( $\theta$ )						
		0.00	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	
D21S15	Total	$-\infty$	-1.90	-0.88	-0.19	-0.04	-0.02	$\theta=0.04$
D21S17	Total	$-\infty$	-0.97	-0.41	-0.03	+0.02	+0.01	$\theta=0.02$
D21S19	Total	-3.26	-0.49	-0.24	-0.09	-0.03	-0.02	$\theta=0.01$
D21S53	Total	$-\infty$	-3.86	-2.70	-1.49	-0.90	-0.47	$\theta=0.14$
D21S55	Total	$-\infty$	-2.68	-1.33	-0.21	+0.10	+0.10	$\theta=0.07$
D21S58	Total	$-\infty$	-1.33	-0.82	-0.30	+0.05	+0.05	$\theta=0.02$
		B. Markers above 21q22						Peak lod score ( $x$ )
Marker locus	Pedigree	Recombination fraction( $\theta$ )						
		0.00	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	
D21S8	Total	$-\infty$	-1.33	-0.52	+0.03	+0.10	+0.03	
D21S13	Total	-4.18	-0.64	-0.33	+0.11	-0.04	+0.00	
D21S16	FAD1	+0.15	+0.10	+0.06	+0.02	+0.01	+0.01	
	FAD2	+0.13	+0.10	+0.08	+0.04	+0.02	+0.01	
	FAD3	-0.42	-0.29	-0.20	-0.10	-0.04	+0.01	
	FAD4	+2.46	+2.19	+1.91	+1.34	+0.76	+0.23	
	Total	+2.32	+2.10	+1.85	+1.30	+0.75	+0.26	+2.32( $\theta=0.00$ )
D21S11	FAD1	$-\infty$	+0.59	+0.61	+0.41	+0.18	+0.03	
	FAD2	-0.20	+0.04	+0.12	+0.12	+0.07	+0.02	
	FAD3	+0.62	+0.63	+0.61	+0.49	+0.33	+0.16	
	FAD4	$-\infty$	+1.00	+1.01	+0.79	+0.47	+0.16	
	Total	$-\infty$	+2.26	+2.35	+1.81	+1.05	+0.37	+2.37( $\theta=0.08$ )

St George-Hyslop, et al., 1987

に分け、それに DNA プローブをハイブリッドさせると、(b)のようなパターンが出てくる。いろいろな長さが出てくるのはどうしてかと言うと、例えば TCGA という配列を認識する制限酵素で切ると、次にそういう配列が認識されると再び切れるわけである。ところが、CがTに突然変異すると、ここで認識できなくて、その次の認識部位で切れるので、(1), (2), (3)というふうに違う長さの

多型が出てくる。これを使うと、非常に有効な連鎖解析ができる。

図8に Alzheimer 病の家系図を示す。黒丸と黒四角が発病したケースを表しており、1番目の家系は英国系、2番目がドイツ系、3番目がロシア系、4番目がイタリア系である。最初の3つの家系については、発病の平均年齢はいずれも50歳前後。4については40歳ぐらいが平均発病年齢で

Multipoint linkage analysis of FAD, D21S16, and D21S1/D21S11. The program LINKMAP from the LINKAGE package (version 3.5) was used to calculate lod scores for various locations of the FAD gene relative to fixed positions for the two DNA loci. D21S16 was arbitrarily placed at 0.0. Based on the previously established recombination frequency between the two loci, D21S1/D21S11 was set at a map distance of 0.087 with Haldane's formula as described in the documentation of LINKAGE. Lod scores at each map location were approximated in LINKMAP by subtracting the  $\log_{10}$  of the likelihood for a distant map position ( $-10$ , to approximate the "unlimited" state) from the  $\log_{10}$  of the likelihood at the given location. Two peaks are observed with lod scores of 4.25 and 4.06, to the left and right, respectively, of D21S1/D21S11. For these calculations, the family-specific age-of-onset curve was used for FAD4, while the general curve was used for the other three pedigrees. If the general curve was used in all cases, the maximum lod score was reduced but remained above the critical value of +3 at its peak. St George-Hyslop et al., 1987

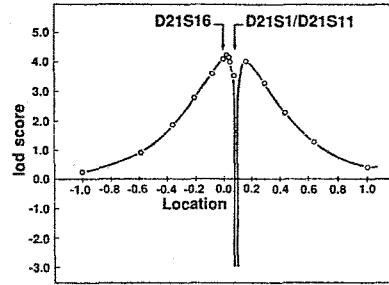


図10 家族性 Alzheimer 病—D21S16-D21S1/D21S11 の連鎖解析

ある。3の家系に Down 症が1例出ている。

図9は21染色体である。ここに染色体のバンドが示されているが、0, 16, 32とあるのは、組換え確率で示した染色体の長さになる。ここに D21S13という番号が書いてあるのは匿名の遺伝子マーカー、つまり何をコードしているかわからないが、その位置だけは非常にはっきりわかっている遺伝子マーカーを示している。連鎖解析はアミロイドの遺伝子についても行われていて、それをちょっと先につけ加えると、58というマーカーの近傍、だいたい5ユニットぐらいのところにあるだろうということがわかっている。

Down 症の完全な表現形というのは、22の部分がつりそみになっている場合に出てくるそうなので、Down 症の遺伝子座と  $\beta$ -アミロイドの遺伝子座は違っているのではないかということになる。いずれにしろ、Alzheimer 病の原因遺伝子とどのマーカーが連鎖しているかを調べたのが、表3である。

先ほどロッドスコアを計算すると述べたが、21q22に位置するマーカーを用いると、4家系のいずれについても、ロッドスコアはマイナスになっている。ロッドスコアがマイナスになると、関連なしということになる。しかし、21q22より上にある58付近の DNA マーカー、D21S16と D21S1/D21S11についてはプラスの値になっているが、プラス3以上が一応連鎖があるというふうになっており、この場合は連鎖の証明にはなってい

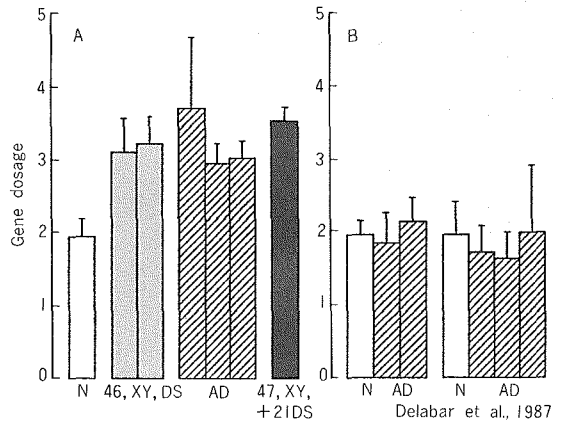


図11 Alzheimer 病と Down 症の遺伝子量

ない。そこで、D21S16と D21S1/D21S11と家族性 Alzheimer 病とを組合わせた連鎖解析を図10に示す。

これはロッドスコアと遺伝子マーカーの位置との関係を示している。D21S16に対応するところを0としてある。そのすぐ右側にピークがあり、ロッドスコアは3を超えているので、何かわからないが、Alzheimer 病の原因遺伝子はこの辺りにあるのではないかということになる。その原因遺伝子が  $\beta$ -アミロイドの遺伝子かどうかはわからないが、それを示唆するデータを次に示す。

図11は、採血して DNA を抽出し、それに  $\beta$ -アミロイドの DNA プローブをハイブリッドさせて、その強度をみたものである。Nがノーマルコントロールで、DS は核形正常の Down 症である。AD は単発性 Alzheimer 病、+21DS はトリソ



表4 まとめ

---

"We now have the first clear-cut indication that those families with an inherited form of Alzheimer's disease share an abnormal gene that is located on chromosome 21."

---

ミーの Down 症であるが、これらはいずれもノーマルコントロールより遺伝子量が多くなっている。対照として別のマーカーで調べてみると、すべて同じになる(B)。このことから Alzheimer 病とか Down 症では、余分な遺伝子があって、アミロイド蛋白が過剰に産生されるのではないかということが考えられる。

#### 5. まとめ

表4は、これまでの説明の結論で、家族性 Alzheimer 病の異常遺伝子は21染色体上にあるということになる。

**質問** アメリカの NIH の報告では、一卵性双生児の一方が Alzheimer 病を発病したので、もう一方を CT, MRI などによる形態学的な研究、そ

れから PET を用いた代謝、あるいはその循環などを調べ、さらに大脳皮質機能のいろいろな臨床的な検査を行った結果、全く異常が認められなかったということですが、そういう成績と先生のお話とどのように関連づけて考えたらよいのか、ちょっとお聞かせ願いたいと思います。

**中原** 先ほど示した家系分析のところ(図10)で、ロッドスコアが、例えばマイナス無限大に落ちているところがあるのですが、それはやはりクロスオーバーが出ているからです。一卵性双生児の場合、そこをどう考えていったらよいのかわかりませんが、いずれにしろ、いまの段階では原因遺伝子がかまっております。それらしきものがあるということにすぎません。原因遺伝子をはっきりつかまり、それから先ほど言ったような方法で調べてみると、あるいはその一卵性双生児の場合、リスクがあるということになっているのかもしれませんが。アミロイドの沈着は加齢とともにだんだん増加してくるということです。Normal aging で micro environment が次第に変わってきて、アミロイドがどっと沈着してくるということも考えられます。ですから、遺伝子型からはリスクがあると考えられても、発症しないこともあっていいのではないかと考えられます。答えになっているかどうかわかりませんが。

# 老年期痴呆の脳循環代謝

日本医科大学第二内科教授

赫 彰 郎

## 1. はじめに

演題1, 2において, Alzheimer型老年痴呆の主として病理学的, あるいは分子生物学的な面からの研究が紹介されたが, 私がこれから紹介する老年期痴呆の脳循環代謝面からの研究は, 臨床に近い仕事だと言える。その骨格は老年期痴呆患者の脳の循環, すなわち血流と代謝, 特に酸素消費量がどうなっているのか。そして, 痴呆の進行とともに血流と代謝が実際低下していくのか。また, 脳のどの部位から血流と代謝が低下していくのか。血管性痴呆と老年痴呆との間に, 脳の循環代謝の低下の仕方に差があるのか。その辺のことについてこれからお話ししていきたい。

## 2. 加齢と脳循環

病態に入る前に, まず加齢と脳循環について触れておきたい。

図1, 2は横軸に年齢, 縦軸に脳血流量をとっている。測定方法は $^{133}\text{Xe}$ 内頸動脈注入法による二次的な方法で行ったものである。加齢とともに

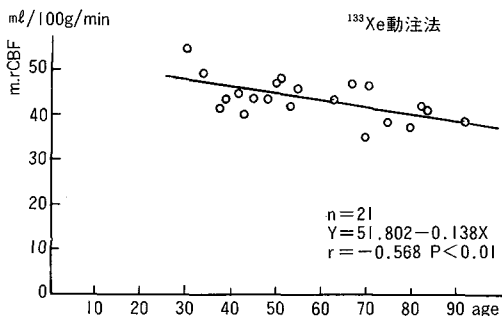


図1 加齢による脳血流量の変動

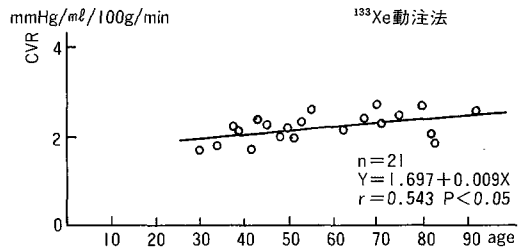


図2 加齢による脳血管抵抗の変動

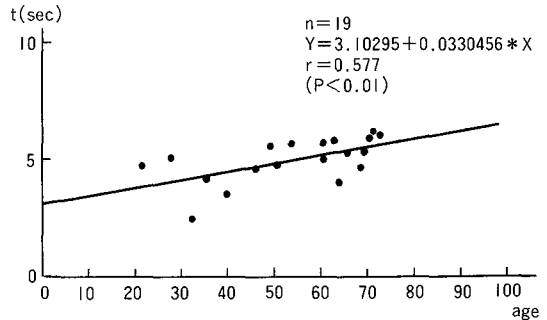


図3 加齢と脳平均循環時間

に脳の血流は徐々に減少していく。当然のことながら, 脳血管抵抗は加齢とともに増大していく。

脳の平均循環時間, いわゆる頭の中を血液が一巡する時間はどのくらいか。これらデータはDSAによって測定したが, やはり加齢とともにだんだんと循環時間は遅延してくる(図3)。

まだ痴呆の状態ではない, いわゆるぼけ状態の方の脳循環はどの程度なのか。まず, それを見たい。

いわゆる動脈硬化に起因すると考えられる不定愁訴のある方々を同年代にマッチさせて乗せると, やはり生理的な減少より, さらに下にきて

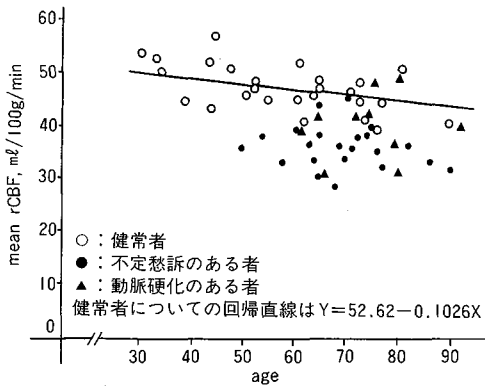


図4 不定愁訴のある者、動脈硬化のある者、そして健常者の年齢によるmean rCBFの変化

表1 米国精神医学会精神障害診断統計便覧(DSM III)による痴呆の診断基準(要約)

A. 社会生活あるいは職業が困難になる程度の知的能力の低下
B. 記憶障害
C. 次のうち少なくとも1つがある
(1) 抽象思考の障害
(2) 判断ができない
(3) 失語・失行・失認・構成障害などの高次大脳機能障害
(4) 性格変化
D. 意識混濁がない
E. 次の(1)あるいは(2)がある
(1) 病歴・臨床所見・臨床検査所見などから痴呆の原因となる器質性障害があると考えられる
(2) (1)のような徴候はないが、非器質性障害が除外できることや行動の変化から器質性障害の存在が推測される

いる。このような愁訴のある方は、やはり血流が減少傾向にある(図4)。

さて、これから、知的機能障害の脳循環について、話を進めていくわけであるが、まず最初に脳血管性の痴呆から述べていきたい。

データを見ると、わが国では Alzheimer 型老年痴呆に比べ、血管性痴呆 (VD) の方が頻度は高く、欧米とは逆であると言われている。

### 3. 痴呆の診断

痴呆の診断基準には DSM IIIを用いている。い

表2 Hachinski の ischemic score(虚血点数)

特 徴	点数	特 徴	点数
急速に起こる	2	感情失禁	1
段階的悪化	1	高血圧の既往	1
動揺性の経過	2	脳卒中の既往	2
夜間せん妄	1	動脈硬化合併の証拠	1
人格保持	1	局所神経症状	2
抑うつ	1	局所神経学的徴候	2
身体的訴え	1		

(Hachinski, et al.: Arch. Neurol., 32:632, 1975.)

血管性痴呆の場合: 7点以上      変性疾患の痴呆: 4点以下

わゆる社会生活や職業が困難になるほどの知的能力の低下や記憶障害があり、それから抽象思考の低下、判断力の低下、高次神経機能の障害のうち少なくとも1つがある場合、というようなことで痴呆の診断をしている(表1)。

そして、VD と SDAT との鑑別として、Hachinski の ischemic score を参考にしている。この鑑別法にはいろいろ問題もあるが、得点が7点以上の場合には血管性痴呆となる。SDAT の場合は4点以下ということで診断している(表2)。そのほか、Portera Sanchez らの vascular scale, 松下らの天秤法も参考にしている。

病期分類については Cummings と Benson の方法に従い、stage I から III に分類した。

### 4. PET の原理

脳の循環代謝の測定法については、positron emission CT (PET) をもって行った。そこで、PET について、簡単にその原理を説明しておきたい(図5)。

X線 CT は体外からX線を照射して、その組織の吸収値の差をコンピュータにて画像処理を行って作成する。それに対し、PET は、あらかじめ超短半減期のポジトロン、すなわち陽電子を放出して崩壊する放射性同位元素で標識されたトレーサーを患者に投与する。その核物質は周囲の組織の陰電子と結合して、消滅しながら2個の511KeV のエネルギーをもつ光子を互いに180度の方向に放出する。その周囲に円周上に配列した検出器で2個の光子を同時に検出することにより、

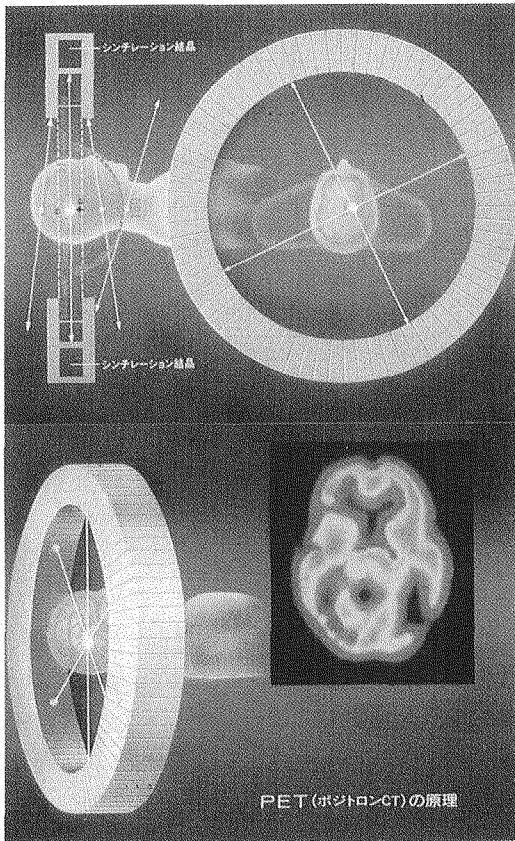


図5 ポジトロンCTの原理

頭部の放射能の空間的分布をとらえ、CTと同じような画像処理をするわけである。これによって三次元的に脳の血流、代謝の測定が可能となったわけである。X線CTでは解剖学的位置関係しかわからないが、PETでは血流と代謝が同時に測定することができる。

解剖図譜を参考に、前頭葉、あるいは側頭葉、頭頂葉、視床などに関心領域 (ROI) を設定して、それぞれの部位の血流代謝を測定した。

### 5. 正常者の PET

図6は63歳男子の健常者のポジトロンCTである。左より CBF, 酸素抽出率(OEF), 脳酸素消費量 (rCMRO<sub>2</sub>) である。本例の rCBF, rCMRO<sub>2</sub> 値は、それぞれ前頭葉64.0(ml/100g/min), 4.15 (ml/100g/min), 側頭葉64.5, 4.47, 後頭葉53.5, 3.83, 視床64.5, 3.66であった。

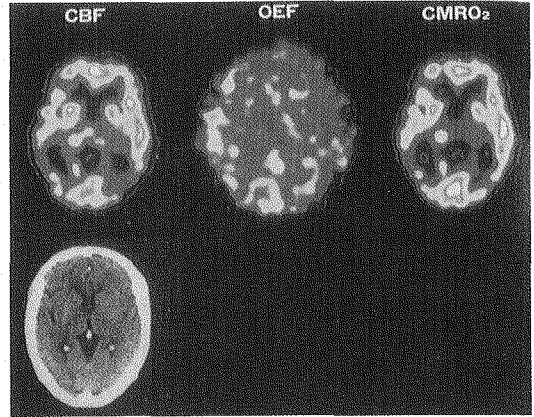


図6 健常者のポジトロンCT

表3 MID症例1 62歳, 女性

右不全麻痺で発症後、記憶力低下、時間的失見当などの痴呆症状が出現。  
長谷川式スケール 17.5点  
X線CT: 白質に多発性小梗塞,  
尾状核頭部、視床にも小梗塞を認め、さらに著しいPVLの拡大も認めた。

	rCBF	rCMRO <sub>2</sub>
Frontal	22.5	1.71
Temporal	49.0	3.43
Occipital	37.0	2.68
Thalamus	34.0	2.07

### 6. 多発梗塞性痴呆 (MID) の症例

症例をお見せしたい。表3に示す症例は62歳の女性でMIDの患者さんである。白質ならびに基底核部分にのみ多発性の梗塞層を持った患者さんで、大脳皮質にはCTでTQ, CQが認められていない。

この患者さんは右不全麻痺で発症後、記憶力低下、失見当識などが出現し、長谷川式スケールは17.5点であった。X線CTでは白質に多発性梗塞、左尾状核や右視床に梗塞巣を認め、さらに periventricular lucency の拡大を認めた。

この患者さんのPET(図7)は、前頭葉を中心に血流の低下が著明であることがわかる。さらに、酸素消費量においても、前頭葉を中心に低下しているのがわかる。

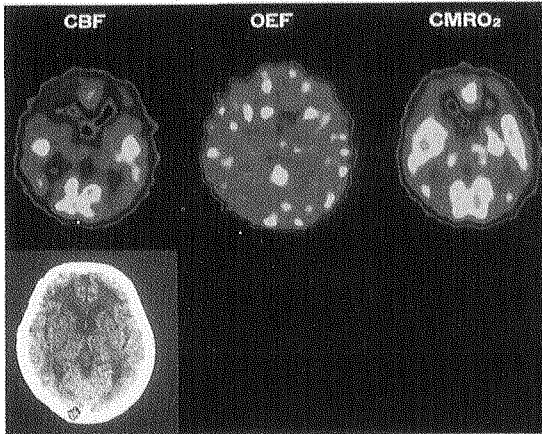


図7 多発梗塞性痴呆のポジトロンCT

表4 老年正常人およびMIDの灰白質のrCBF,rOEF,rCMRO<sub>2</sub>の値

	rCBF (ml/100g/min)	rOEF	rCMRO <sub>2</sub> (ml/100g/min)
Normal (n=3)	59.7±7.0	0.46±0.02	4.01±0.54
MID (n=12)	33.4±7.2 <sup>1)</sup> -44.0*	0.48±0.04 <sup>2)</sup>	2.32±0.55 <sup>1)</sup> -42.1%*

1) p<0.001, 2) N.S., \*percent change from normal

表5 老年正常人とMIDの各皮質領域のrCBF,rCMRO<sub>2</sub>値

rCBF (ml/100g/min)					
	Frontal	Temporal	Occipital	Parietal	Thalamus
Normal (n=3)	60.8±6.3	68.8±8.3	55.0±3.5	50.8±3.8	63.0±2.1
MID (n=12)	29.2±7.5 <sup>1)</sup> -52.0%*	36.2±10.3 <sup>1)</sup> -47.4%	32.4±8.6 <sup>2)</sup> -41.1%	34.6±10.5 <sup>3)</sup> -31.9%	37.3±13.7 <sup>4,5)</sup> -40.8%
rCMRO <sub>2</sub> (ml/100g/min)					
	Frontal	Temporal	Occipital	Parietal	Thalamus
Normal (n=3)	4.15±0.01	4.89±0.59	3.86±0.04	3.49±0.61	3.66*
MID (n=12)	2.10±0.56 <sup>1)</sup> -49.4%*	2.64±0.85 <sup>2)</sup> -46.0%	2.47±0.63 <sup>2)</sup> -36.0%	2.49±0.84 <sup>3)</sup> -28.7%	2.36±0.33 <sup>4,5)</sup> -35.5%

1)p<0.001, 2)p<0.01, 3)p<0.02, 4)p<0.05, 5)N.S.

\*percent change from normal

+ : N=1, ++ : N=10

### 7. MIDの脳血流量, 脳酸素消費量

MIDの患者さん12例の大脳皮質の血流量, 酸素消費量はどうなっているか。正常者のCBFは約60mlなのに対し, MIDでは33.4mlと正常者の値の44%の減少をみている。

脳酸素消費量においても, 正常者の4.01mlに対して2.3mlと, 42%の減少をみている。これはstage別に分けておらず, 患者さん全体の平均値である(表4)。

### 8. MIDの各領域別脳循環代謝

表5はMID12例の各領域別にrCBF, rCMRO<sub>2</sub>を見た表で, どこの部位で一番血流の低下が著明であるかを見ている。

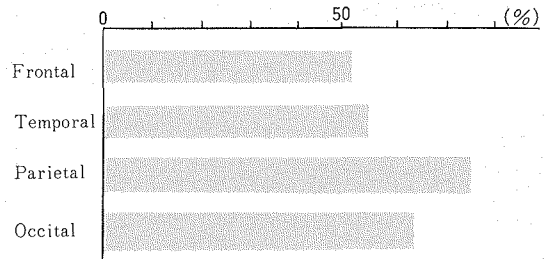


図8 多発梗塞性痴呆患者における各皮質の酸素消費量の正常者の値との比率

MIDのCBF, CMRO<sub>2</sub>とも前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉および視床のいずれにおいても, 老年正常者に比し低値を示した。しかし, その低下の程度はCBF, CMRO<sub>2</sub>とも前頭葉において最も著しく,

表6 痴呆の程度と各皮質領域のrCBF, rCMRO<sub>2</sub>

rCBF (mℓ/100g/min)				
	Frontal	Temporal	Occipital	Parietal
Mild (n=3)	36.3±6.5	42.1±7.0	39.0±10.8	39.2±4.5
Moderate (n=9)	25.5±5.4 <sup>1)</sup>	39.4±8.2 <sup>2)</sup>	30.7±7.5 <sup>2)</sup>	32.1±10.4 <sup>2)</sup>
rCMRO <sub>2</sub> (mℓ/100g/min)				
	Frontal	Temporal	Occipital	Parietal
Mild (n=3)	2.67±0.66	3.20±0.70	3.08±0.75	3.07±0.34
Moderate (n=9)	1.88±0.30 <sup>1)</sup>	2.39±0.83 <sup>2)</sup>	2.21±0.38 <sup>1)</sup>	2.30±0.77 <sup>2)</sup>

1) significantly low compared with mild MID p<0.05

2) not significant

次いで側頭葉、視床の順であった。

図8では、特に酸素消費量だけを取り出してみたが、正常者の値を100とした場合、前頭葉では正常者の半分程度にまで低下している。MIDの場合は、前頭葉で有意に減少傾向が見られた。

### 9. MIDの痴呆の程度と脳循環代謝

次に、痴呆の程度によって血流あるいは代謝が本当に低下していくのか、重症になるほど血流と代謝は低下するのを見てみた(表6)。

軽症例のrCBFを見てみると、前頭葉では36mlであるが、中等度の痴呆例になると、血流の減少が前頭葉において、より著明となっている。もちろん、側頭葉、後頭葉、頭頂葉においても同様、痴呆の進行とともにrCBFは減少している。しかし、その減少の程度は前頭葉において、より著明であった。

脳酸素消費量においても、軽度から中等度になると、症状の程度に応じて前頭葉において、血流と同様、代謝の低下が見られる。血流、代謝とも、痴呆の程度が進行するとともに減少傾向が見られた。

### 10. MIDのまとめ

ここでPETによるMIDの脳循環代謝の結果をまとめてみると、多発梗塞性痴呆例の脳血流、脳酸素消費量は、前頭葉、側頭葉、後頭葉、視床の各領域で老年正常者に比べ有意に低い。そして、

多発梗塞性痴呆の血流、酸素消費量の低下は、前頭葉においてもっとも著しい傾向がある。多発梗塞性痴呆の知的機能の低下には、前頭葉の脳循環代謝の低下が大きな役割を占めている可能性がある。

それでは、いま示した血管性痴呆は血流代謝の低下が原因なのか、それとも結果をただ見ているだけかという問題になるが、これだけの症例なので断言することはできない。しかし、私の考えとしては、少なくとも血管性痴呆は、やはり一義的には脳の血流が、まず第一に低下するのではないかと。さらに、それに基づいて酸素の代謝も低下する。脳循環代謝の低下というのが原因になってくのではないかと考えている。

それでは、なぜ白質とか基底核の小梗塞によって前頭葉の大脳皮質領域の血流や代謝が低下していくのかという問題になる。

それは多発小梗塞によって基底核、視床、白質などが障害されると、視床と皮質、また皮質間の連絡が断たれる。したがって、皮質に梗塞巣がなくても、大脳皮質の連合的、統合的機能が障害され、血流と代謝の低下をまねく。もともとMIDには脳動脈硬化による血管性病変が存在し、脳の血流と代謝の低下があるところに、このような連絡線維の途絶による代謝の低下と、それに平行して血流の低下が、とくに病理学的変化の著しい前頭葉、側頭葉に起きたためと考えている。

表7

方法	<sup>15</sup> O持続吸入法による steady state technique 使用機種 HEADTOME-II
診断	DSM-IIIならびにNINCDS-ADRDA Work Group Report の診断基準でprobable AD Hachinskiのischemic score, 松下らの天秤法 X線CTならびにMRI-CT(SE, IR)所見
痴呆の重症度評価	柄沢の臨床的評価基準 長谷川式簡易知的機能評価スケール Gottfries-Bråne-Steen scale (GBSスケール) StagingはJ.L.Cummings L.D.F.Benson(1983)らに従った。

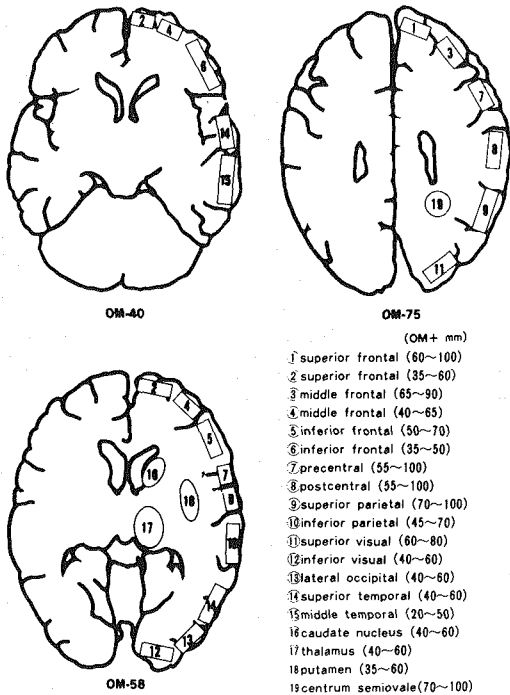


図9 functional image上に設定した関心領域(ROI)

11. アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)のPET  
次に Alzheimer 型老年痴呆の脳循環代謝につ  
いて説明したい。

これについては症例を選び、12名の患者さんにつ  
いて見た。その内訳は、stage Iが5名、stage  
IIが5名、stage IIIが2名である。

Alzheimer 型老年痴呆の場合は、その関心領  
域をX線CTを参考にして、図9のごとく、脳皮  
質、基底核部に左右19個ずつの不定形のROIを、

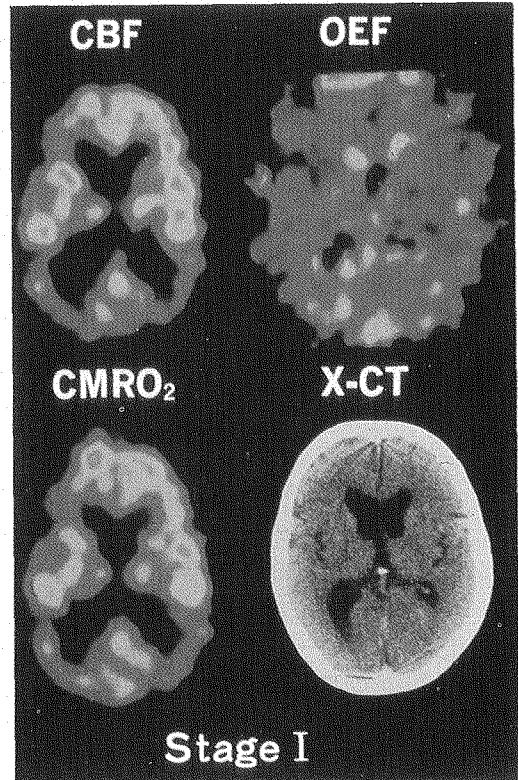


図10 SDAT患者のポジトロンCTとX線CT

functional image上に設定した。特に⑦と⑧で示  
した central fissure 前後の一次運動知覚野 pri  
mary sensorimotor cortex の CBF, CMRO<sub>2</sub> は、  
SDATでは比較的最後まで障害を受けないといわ  
れていることより、症例間の測定誤差を少なくす  
るために各部位の値を一次運動知覚野の比で算出  
した。

### 12. SDAT の stage I の症例

68歳男性、発症約2年、stage IのSDAT患者  
のPET imageとX線CTである。記憶力低下が  
主症状で、計算力の障害、喚語障害をともなっ  
ているが、失行はみられなかった。PET imageで、  
左側の側頭葉、頭頂葉にCBFとCMRO<sub>2</sub>の低下  
を認める(図10)。

### 13. SDAT の平均脳循環代謝

いま紹介した12名のSDATの患者さんの血流  
量を見ると、正常者に比して平均値で36%減少し

表8 Absolute values for cortical CBF, OEF and CMRO<sub>2</sub> in aged normals, SDAT and MID. \*percent change from normal

	No. of cases	Age	CBF (ml/100g/min)	OEF	CMRO <sub>2</sub> (ml/100g/min)
Aged Normals	5	65.2±6.4	54.4±7.7	0.48±0.04	4.44±0.64
SDAT	12	72.5±9.6	34.4±8.7 <sup>1)</sup> -36.7%*	0.53±0.06	2.96±0.73 <sup>2)</sup> -33.3%*
<div style="display: inline-block; vertical-align: middle; font-size: 2em;">}</div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 5px;">AD</div>	4	61.2±5.1	27.7±7.2 <sup>2)</sup> -49.0%	0.53±0.06	2.36±0.37 <sup>3)</sup> -46.8%
	8	78.1±5.6	37.8±7.6 <sup>2)</sup> -30.5%	0.51±0.04	3.25±0.69 <sup>2)</sup> -26.8%
MID	12	69.6±4.9	33.4±7.2 <sup>1)</sup> -38.6%	0.48±0.04	2.32±0.55 <sup>1)</sup> -47.7%

1) significantly low compared with aged normals P<0.001  
 2) " " " " P<0.01  
 3) " " " " P<0.05

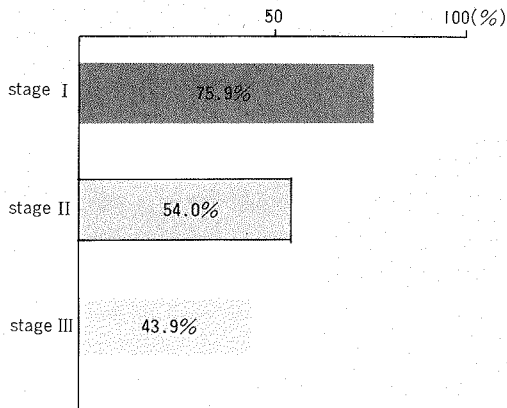


図11 各stageの平均脳血流量(SDAT)

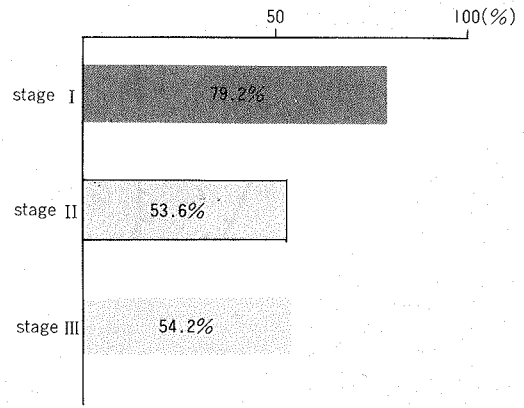


図12 各stageの平均脳酸素消費量(SDAT)

表9 SDAT患者と老年正常者のrCBF/(sensorimotor rCBF)の比較 (mean±SD)

	老年正常者 (n=5)		Stage I (n=5)		Stage II (n=5)		Stage III (n=2)	
	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt
Frontal	1.01 ± 0.39	1.00 ± 0.40	1.06 ± 0.15	1.04 ± 0.19	0.95 ± 0.07	0.98 ± 0.06	0.94 ± 0.10	0.92 ± 0.04
Parietal	0.88 ± 0.14	0.92 ± 0.12	0.87 ± 0.12	0.94 ± 0.17	0.87 ± 0.07	0.94 ± 0.09	0.96 ± 0.11	0.97 ± 0.08
Temporal	0.90 ± 0.12	0.94 ± 0.12	0.89 ± 0.16	0.91 ± 0.17	0.70 ± 0.08**	0.76 ± 0.07**	0.97 ± 0.09	0.98 ± 0.14
Occipital	0.98 ± 0.37	0.96 ± 0.33	0.97 ± 0.25	0.97 ± 0.24	1.01 ± 0.16	1.01 ± 0.20	1.02 ± 0.02	1.04 ± 0.10

statistical significance different from control: \*\*P<0.05

ている。酸素消費量においても、4.44から2.96と、33%の減少をみている(表8)。

CBFの低下ははまだ少なく41mlであるが、stage IIでは約30mlぐらいとかなり著明な低下になり、stage IIIになると、さらに著しい低下となる。

14. 病期別にみたSDATの脳循環代謝

次に stage ごとに見てみると、stage Iでは

酸素消費量においても、stage Iではまだ減少



表10 SDAT患者と老年正常者のrCMRO<sub>2</sub>/(sensorimotor rCMRO<sub>2</sub>)の比較

	老年正常者 (n=5)		Stage I (n=5)		Stage II (n=5)		Stage III (n=2)	
	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt
Frontal	0.98 ± 0.09	0.96 ± 0.08	1.02 ± 0.10	1.02 ± 0.09	0.95 ± 0.05	0.96 ± 0.04	0.90 ± 0.10	0.88 ± 0.06
Parietal	0.98 ± 0.10	0.98 ± 0.09	0.95 ± 0.03	0.95 ± 0.02	0.85 ± 0.06**	0.86 ± 0.05**	0.99 ± 0.05	1.01 ± 0.08
Temporal	0.94 ± 0.11	0.93 ± 0.12	0.79 ± 0.09**	0.79 ± 0.06**	0.72 ± 0.06*	0.74 ± 0.10**	0.99 ± 0.08	0.97 ± 0.06
Occipital	0.97 ± 0.08	0.99 ± 0.10	1.05 ± 0.09	1.05 ± 0.09	1.03 ± 0.11	1.03 ± 0.11	1.04 ± 0.16	1.07 ± 0.17

statistical significance different from control : \*P<0.01 \*\*P<0.05

の程度は軽度の低下であるが, stage IIになると, 急に低下してくる(図11, 12)。

しかし SDAT の患者さんが, <sup>15</sup>O<sub>2</sub> ガスを十分に吸入することができるか, また長時間安静を保つことができるかなど, いろいろな問題がある。したがって, 絶対値で各症例を比較するのはむずかしい面があるので, 末期まで比較的障害が少ないと言われている primary sensorimotor cortex に対する各大脳半球ごとの比で表してみた。それにより著者らは症例間の technical な測定誤差を少なくすることができた。

15. SDAT の患者と老年正常者の rCBF/sensorimotor rCBF の比較

表9は老年正常者との比較で, 前頭葉においては, stage I, IIでは変化はない。特に著明に異常低下がみられるのは側頭葉である。他の領域では, stage Iでは有意の変化はなかった。stage Iからstage IIに移るときに, 著明な血流の低下が見られる。ということは, SDATは側頭葉の領域において, 血流の低下がみられるのではないと思われる。

16. SDAT 患者と老年正常者の rCMRO<sub>2</sub>/sensorimotor rCMRO<sub>2</sub> の比較

それでは, 酸素消費量, いわゆる代謝はどうか。表10に示すように, 代謝を見てみると, 前頭葉においては比ではそうは変わっていないが, stage Iでの左右の側頭葉, stage IIでの左右側頭

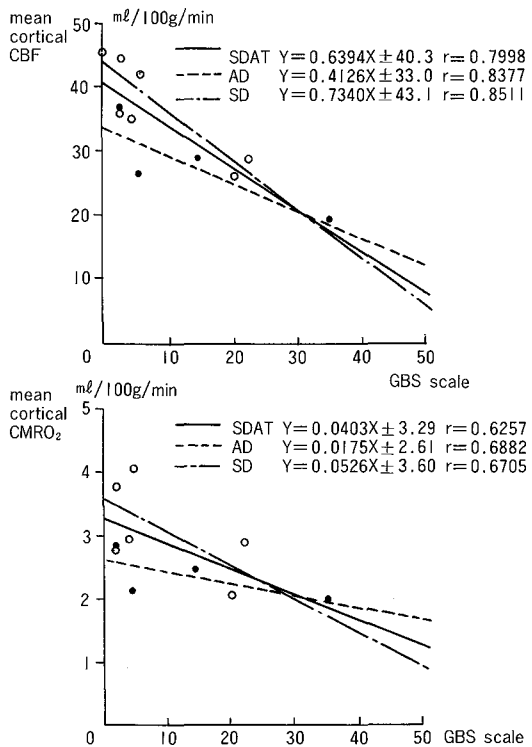


図13 Correlation between mean cortical CBF and CMRO<sub>2</sub> and GBS scale for motor function

葉, 頭頂葉で有意な低下がみられた。前頭葉では stage IIIにのみ著明な低下をみた。やはり SDAT の場合には, まず側頭葉の代謝が障害される。次に頭頂葉が障害され, 最後に前頭葉にまで広がっていく。血流がそれを追っかけていくというような感じで, SDATの場合には代謝の低下が先行して, それも側頭葉を主体にして低下していき, そ

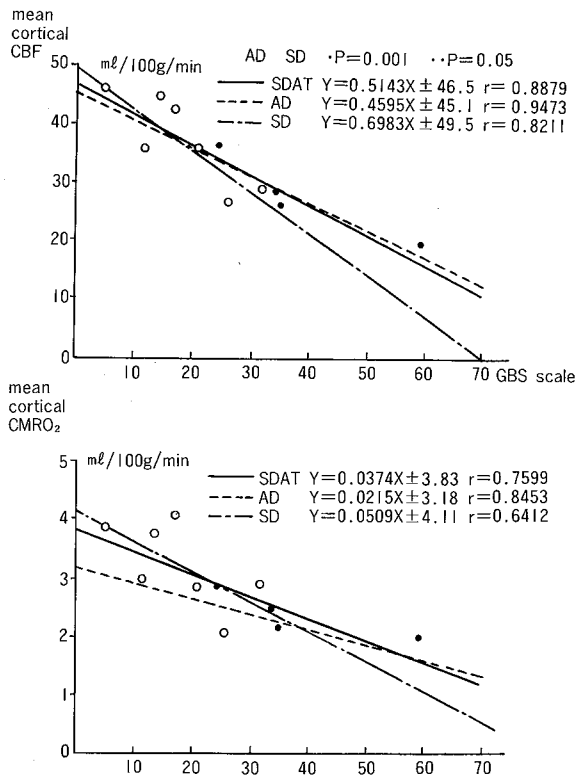


図14 Correlation between mean cortical CBF and CMRO<sub>2</sub> and GBS scale for intellectual function

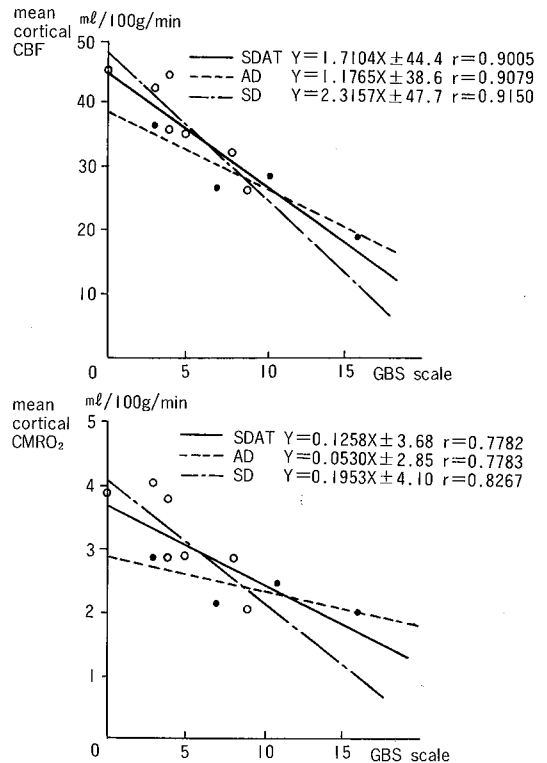


図15 Correlation between mean cortical CBF and CMRO<sub>2</sub> and GBS scale for emotional function

れから頭頂葉, 前頭葉, 全体へと広がるという感じである。

### 17. GBS スケールと脳循環代謝

老年者の痴呆患者の行動評価尺度として世界で広く用いられているのがGBS(Gottfries, CG., Brane, G., Gulberg, B., Steen, G.)スケールである。これを用いて, SDAT患者の運動機能, つまり患者さんの衣服の着脱とか食事, 用便などの行動の程度と, 血流と代謝が果たして本当に平行して動くのかを見てみた(図13)。

やはり, 運動機能が落ちるに従って血流量も低下しているし, 代謝も低下している。

### 18. 知的機能と脳循環代謝

図14は知的機能と脳循環代謝との関係で, 見当識, 記銘力, 記憶, 判断力, 抽象的思考などで評価しているが, やはり, それらの低下とともに,

表11 SDAT患者のrCMRO<sub>2</sub>の左右差

$$\text{Asymmetry Index} = \frac{r\text{CMRO}_2(\text{Rt}) - r\text{CMRO}_2(\text{Lt})}{(r\text{CMRO}_2(\text{Rt}) + r\text{CMRO}_2(\text{Lt}))/2}$$

A群: Language dysfunction dominant

B群: Visuospatial dysfunction dominant

	老年正常者 (n = 5)	(mean±SD)	
		A 群 (n = 3)	B 群 (n = 4)
Frontal	-0.02±0.03	-0.01±0.06	0.00±0.05
Parietal	0.00±0.02	0.04±0.08	-0.03±0.04
Temporal	-0.02±0.04	0.04±0.07	-0.04±0.08
Occipital	0.02±0.04	0.01±0.09	0.00±0.05

(n.s.)

血流の低下が見られ, 有意の負の相関が見られる。酸素消費量においても同様である。

### 19. 感情機能と脳循環代謝

図15は感情機能との関係で, 抑うつ, イライラ, 不安などの感情機能をスコアで見ると, 負の相関が血流代謝においても著明に見られる。

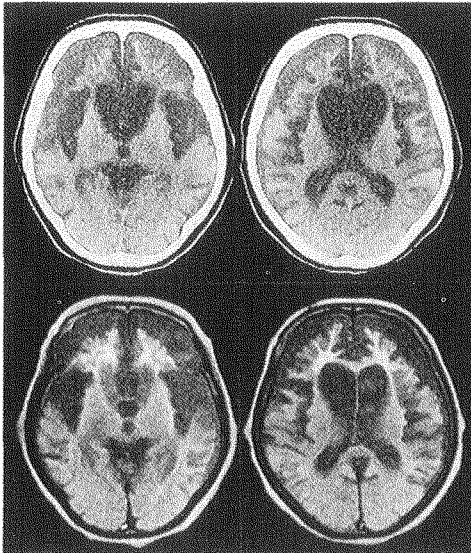


図16 ピック病患者的CTとMRI

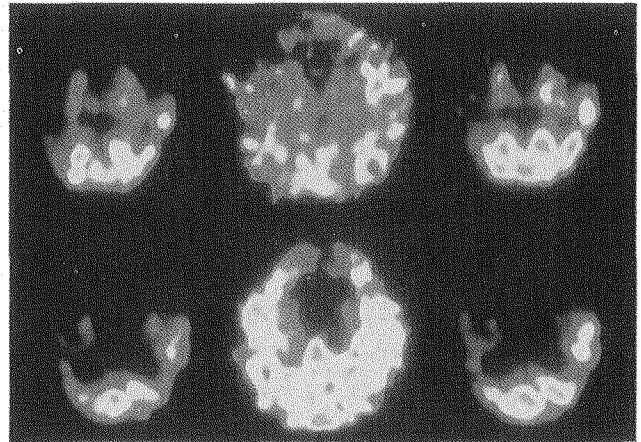


図17 ピック病患者的ポジトロンCT

## 20. SDATの高次神経機能と脳代謝

次に、左右の大腦半球に差が見られたものについて、お話ししていきたい。

SDAT患者の脳酸素消費量に左右差がみられたものを Asymmetry Index として表した(表11)。すなわち、分母は右大腦半球と左大腦半球の酸素消費量値を足したもので、分子は右から左大腦半球の値を引いた値である。もし、左大腦半球、すなわち優位半球の酸素消費量が右より低下していた場合には、当然その値が正になる。右大腦半球の酸素消費量がより低下した場合には、この値は負になる。そしてA群は言語機能の障害の患者さんで、B群は空間失認の患者さんである。この2群の患者さんについて Asymmetry Index (AI) を見てみた。

A群の言語機能の障害のある患者さんの AI では、左側の側頭葉、頭頂葉の脳酸素消費量の低下が見られ、正の値となった。B群の空間失認の患者さんでは、今度は劣位半球の右側頭頂葉の酸素消費量の低下が見られ、AIは負の値となった。

## 21. ピック病のポジトロンCT

図16はピック病の患者さんである。長期間の臨床観察によりピック病と診断している。CTで前

頭葉、側頭葉に著明な脳萎縮を認め、脳室の拡大をみている。下はMRIで、やはり前頭葉を中心に側頭葉にかけて著明な萎縮が見られる。

この患者さんのポジトロンCTを見てみると、CBFでは、前頭葉でほとんど画像に映らないぐらいに血流の低下を見ている。酸素消費量の低下も前頭葉中心に見ることができる(図17)。

## 22. SDATのまとめ

SDATのポジトロンCTを用いての脳循環代謝所見をまとめてみた。ポジトロンCTを用いて Alzheimer 型老年痴呆患者の脳循環代謝を測定した。症例間の測定誤差を少なくするために、各部位の脳血流量、局所脳酸素消費量を一次運動知覚野(primary sensorimotor area)のrCBFとrCMRO<sub>2</sub>の比で算出し、臨床症状の進行度、左右差等を検討した。その結果、正常対照者に比して、まずstage Iでは側頭葉領域が障害される。stage IIでは側頭葉とともに頭頂葉の障害も強くなり、両領域でのCBF、CMRO<sub>2</sub>ともに低下してくる。特にCMRO<sub>2</sub>の低下が著明である。

さらに、stage IIIの重症例になると、前頭葉も含めた大腦皮質全体で著明な低下がみられる。脳酸素消費量の左右差が頭頂葉および側頭葉にて認めた者では、視覚空間認識障害と言語障害が見られ、臨床症状の左右差と非常によく一致した。ポジトロンCTは Alzheimer 型老年痴呆患者の臨

床症状の進行度、あるいは局所脳循環代謝障害を反映して、病態把握に非常に有益である。

以上、MID ならびに SDAT について、局所脳血流と代謝を  $^{15}\text{O}$  study にて測定した結果を紹介させていただいた。MID については、まず血流の減少から始まるのではないかと思われるが、われわれのデータから判断すると、SDAT では特に側頭葉の酸素消費量の低下、すなわち代謝がまず低下していくようである。これは今後の研究課題であるが、SDAT の場合は、これら脳循環代謝諸量は原因ではなく、結果を見ているのではないかと考えている。今後、さらに検討をしていきたいと思う。

しかし、ポジトロンCTは非常に高価な機械で、そうあちこちに置くわけにはいかないが、少なくとも痴呆患者の病態生理を研究していくには非常に有益な手段ではないかと考えられる。また、われわれが今後、治療薬などいろいろな治療法を行う場合の評価にも有用な機器と考えている。しかし、現時点で使用されている薬剤について言うなら、少なくとも stage II とか III になった患者さんに使ったとしても、われわれの結果から判断してその効果はあまり期待できないのではないかと考えている。もし、使うとしたら stage I に、それも今後、早期にこのような患者さんを診断して使えば、何らかの治療効果が期待できるのではないかと想像している。今後、さらにすばらしい薬が開発されることを願っている。

今後、さらに痴呆患者さんの病態、特に脳循環代謝を測定して、治療面にまで入っていきたいと思っている。

**質問** 最初のモリテー function dementia の場合に、多発性にたくさん梗塞ができて、それが結局、二次的にフロンタルの血流を落とすようである。たとえば、ビンスワンガーなどをみていると、フロンタルのエアリアの血管の病変と確かに皮質の血流低下とが結びつくような気がするのです。

たとえば、タラムスとかプターメンとか、あの辺

の血管の障害が何で前の方に落としていくのか、たとえば先生が言われたように、Alzheimer 病のときにテンポラルから落ちて、だんだん進む。そういった所見がモリテー function dementia の場合にあるのかどうか、お教え願いたいと思います。

**赫** 要するに前頭葉がなぜ最初に落ちてくるかですね。

ご承知のように、白質には投射線維、交連線維、そして白質の主たる構成要素である連合線維の3種類の線維がある。投射線維は大脳皮質と視床との間の相互連絡を行い、連合線維は大脳皮質間の相互連絡を行っている。したがって、多発小梗塞によって視床、基底核、白質などが障害されると、視床と皮質、また皮質間の連絡が断たれる。その結果、皮質の神経細胞の機能活動は低下し、その結果、代謝は低下し、そして血流をも低下させる。もともと MID であるから、その根底には脳動脈の硬化性変化が強く、それでなくても血流は低下し、代謝も低下している。CTに出ないまでも、血流、代謝はギリギリまで落ちていると想定される。そこにそれらの変化が加わって、一層の血流、代謝の低下をもたらしたと考えている。しかも、MIDでも特に病理学的変化の著しい前頭葉で顕著な変化が出たものと思う。

**質問** いまのお話にも少し関係するのですが、MIDの場合の各皮質の領域の脳循環、あるいは脳代謝の低下ということは、Alzheimer 病の場合には絶対値とソマトセンサーコーテックスをリファレンストしてお比べになったと思うのですが、少しニュアンスの差がありまして、ソマトセンサーをリファレンストした場合には、フロンタルの脳代謝の低下があまり著しくないと、逆にテンポラル、パリエタルが浮き出てきたと、そういう印象を受けたのですが、MIDでそういう比較をされた場合に、何か領域の差が出てきましたか。

**赫** 実は今回、ここに来ることにあたって急拠 SDAT だけの画像を見直しまして、primary sensorimotor cortex との比で算出した。それは

SDATに限らず、痴呆の患者さんのポジトロンCT studyを行う場合に、 $C^{15}O_2$  および  $^{15}O_2$  ガスを十分うまく吸っているのかどうか、非常に不安になる。今回、SDATだけ急拠計算し直し、まだMIDまで見直すことをしていなかった。これからMIDについても、もう一度やり直してみようかと思っている。しかし、SDATでは primary sensorimotor cortex は比較的末期まで保たれていることが知られており、MIDについても同様な考えでよいかは十分検討しなくてはならないかと

思う。

外国の報告では、SDATについて糖代謝で見ているのが多いが、やはり primary sensorimotor cortex を分母において算出している。それは痴呆患者は測定中に動いたりすることが多いので測定上誤差を生じやすいことも一因である。ですから、primary sensorimotor cortexとの比でCBF、 $CMRO_2$ を見るのが、SDATの脳循環代謝をより正確に把握することになると、私は考えている。

# 老年期痴呆研究会

会 長 相澤 豊三

世 話 人 浦澤 喜一 山下 格 沓澤 尚之 小暮 久也  
大友 英一 後藤 文男 田崎 義昭 赫 彰郎  
長谷川和夫 保崎 秀夫 吉田 充男 祖父江逸郎  
長谷川恒雄 半田 肇 山口 成良 阿部 裕  
尾前 照雄 亀山 正邦 西村 健 小澤 利男  
高橋 和郎 井形 昭弘 藤島 正敏

(敬称略 地区別五十音順)

事 務 局 慶応義塾大学医学部神経内科

## 老年期痴呆研究会誌 Vol. 1 1987

(第1回老年期痴呆研究会記録)

発行日 平成元年 8月30日

編 集 老年期痴呆研究会  
発 行 会 長 相澤豊三

事務局 慶応義塾大学医学部神経内科  
責任者 後藤文男

後 援 日本ケミファ株式会社  
東京都千代田区岩本町2丁目2番3号  
〒101 ☎03-863-1225

(非売品)

制作/科学評論社

# The Japanese Research Group on Senile Dementia

**President** Toyozo AIZAWA, M.D.

**Organizers** Kiichi URASAWA, M.D. Itaru YAMASHITA, M.D.  
Takashi KUTSUZAWA, M.D. Kyuya KOGURE, M.D.  
Eiichi OTOMO, M.D. Fumio GOTOH, M.D.  
Yoshiaki TAZAKI, M.D. Akiro TERASHI, M.D.  
Kazuo HASEGAWA, M.D. Hideo HOSAKI, M.D.  
Mitsuo YOSHIDA, M.D. Itsuro SOBUE, M.D.  
Tsuneo HASEGAWA, M.D. Hajime HANDA, M.D.  
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D. Hiroshi ABE, M.D.  
Teruo OMAE, M.D. Masakuni KAMEYAMA, M.D.  
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D. Toshio OZAWA, M.D.  
Kazuro TAKAHASHI, M.D. Akihiro IGATA, M.D.  
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

**Secretariat** Department of Neurology,  
School of Medicine, Keio University, Tokyo.

## Proceedings of the Annual Meeting of The Japanese Research Group on Senile Dementia Vol. I 1987

(The 1st Annual Meeting of The Japanese Research Group on Senile Dementia)

Published : August 30th, 1989  
Edited & published by The Japanese Research  
Group on Senile Dementia  
President : Toyozo AIZAWA, M.D.  
Secretariat Department of Neurology,  
School of Medicine,  
Keio University, Tokyo  
Supervisor : Fumio GOTOH, M.D.  
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.  
2-3, 2-chome, Iwamoto-cho,  
Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan  
PHONE : 03-863-1225  
For further information : Hospital Promotion Department  
Nippon Chemiphar Co., Ltd.  
PHONE : 03-863-1225  
TELEX : 2655390 NIPCHE J  
FAX : 03-861-9567