

老年期痴呆研究会誌

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

Vol.10 1997

監修・発行 老年期痴呆研究会

目 次

1. アルツハイマー病における視空間認知障害 —とくに心的操作について—	1
札幌医科大学医学部神経精神科	内海久美子・ほか
2. アルツハイマー型痴呆, 脳血管性痴呆に おける神経細胞の画像化.....	7
秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部	畑澤 順
3. 運動ニューロン疾患に伴う痴呆症の 大脳病変.....	11
群馬大学医学部神経内科 教授	岡本幸市
4. 進行性核上性麻痺とCorticobasal Degenerationの病理.....	15
愛知医科大学加齢医学研究所 教授・所長	橋詰良夫・ほか
5. 脳アミロイド・アンギオパチーと 痴呆の関連.....	22
国立循環器病センター研究所脳卒中・動脈硬化研究部 部長	緒方 絢
6. ピック病のグリア変性.....	26
岡山大学医学部精神科神経科 教授	黒田重利・ほか
7. 高放射線地域(中国陽江地区)に おける老人性痴呆の疫学調査.....	31
長崎大学医学部原爆被災学術資料センター病理部門 助教授	岸川正大・ほか
8. 脳血管性痴呆.....	34
島根医科大学第三内科 教授	小林祥泰
9. 臨床経過からみた痴呆と抑うつ.....	41
北海道立向陽ヶ丘病院精神科神経科	中村 一 朗 ・ほか
10. 老年期の妄想性障害—物盗られ妄想を 中心に—.....	49
市立札幌病院静療院 医長	安田素次
11. 痴呆疾患の機能画像診断.....	55
北海道大学医学部核医学講座 教授	玉木長良
12. リハビリテーション医学の立場から の痴呆.....	57
北海道大学医学部リハビリテーション医学講座 教授	眞野行生

13. 非アルツハイマー型・非ピック型痴呆の臨床と病理……………	59
宮崎医科大学精神医学講座 教授	三山吉夫
14. 老年期痴呆の早期診断と治療の試み……………	64
東京都立神経病院 院長	平井俊策
15. アルツハイマー病神経原線維変化形成機構とtau蛋白……………	69
東北大学医学部病態神経学 講師	辛龍雲
16. Single Systems Designによる効果検討の方法 —痴呆患者に対する作業療法の効果—……………	73
秋田大学医療技術短期大学部作業療法学科 教授	山田孝
17. 高齢者の知的能力—新しい展望と問題点—……………	80
東北福祉大学福祉心理学科 教授	
東北大学 名誉教授	北村晴朗
18. Hemodynamic Ischemiaに伴う痴呆 —血行再建術による予防—……………	83
岩手医科大学医学部脳神経外科 教授	小川彰・ほか
19. アルコール性痴呆の分子遺伝学的研究……………	87
国立療養所久里浜病院 臨床研究部長	樋口進
20. 痴呆を攻める……………	92
国立療養所中部病院・長寿医療研究センター 名誉院長	井形昭弘
21. アルツハイマー病アミロイド前駆体 タンパク質の代謝過程……………	95
岡崎国立共同研究機構生理学研究所 神経化学研究部門 助教授	丸山敬
22. アルツハイマー病における神経細胞死……………	100
福井医科大学第二内科 教授	栗山勝・ほか
23. アルツハイマー型痴呆の免疫学的治療戦略 —抗炎症剤治療に対する評価を含む—……………	104
滋賀医科大学分子神経生物学研究センター センター長 分子神経形態学部門 教授	木村宏

24. 痴呆性疾患の画像診断の進歩
—Alzheimer型痴呆を中心に—……………107
秋田県立脳血管研究センター 所長 上村和夫
25. アルツハイマー病における知的機能評価,
脳萎縮, 脳循環・代謝の相互関係……………111
兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院
診療部長・臨床研究科長 森悦朗
26. 痴呆疫学研究におけるCognitive Abilities
Screening Instrument(CASI)のFeasibility……………122
東京都老人総合研究所精神医学部門 研究部長 本間昭・ほか
27. 前頭前野の機能……………126
東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻
高次機能障害学 教授 山鳥重・ほか
28. 老年期痴呆の基礎的研究と臨床との間……………130
甲子園大学人間文化学部人間行動学科 教授
大阪大学 名誉教授 西村健
29. 老年期慢性硬膜下血腫における痴呆……………135
山口大学医学部脳神経外科 藤澤博亮・ほか
30. 老年期および痴呆性疾患の脳波
—トポグラフィによる分析—……………140
川崎医科大学神経内科 助教授 安田雄
31. Pick病の症候学……………145
愛媛大学医学部神経精神医学教室 教授 田邊敬貴
32. パーキンソン病患者における痴呆……………148
鳥取大学医学部脳神経内科 教授 中島健二・ほか
33. Human Brain Mappingの現況……………152
京都大学医学研究科臨床脳生理学 助教授 福山秀直
34. 早期発症型痴呆家系の臨床と遺伝子異常……………155
鹿児島大学医学部第三内科 講師 中川正法・ほか

35. 記憶障害—責任病巣と画像診断—.....160
国立療養所福岡東病院臨床研究部 部長 田川 皓一
36. 痴呆が疑われて精神科に紹介された症例.....167
福岡県立太宰府病院 院長 末次基洋
37. ヒト・プリオン病と痴呆.....169
東北大学医学部病態神経学 教授 北本哲之
38. 無症候性脳梗塞と認知機能.....171
島根医科大学第三内科 教授 小林祥泰

□ Contents □

1 . Visuo-Spatial Disorder Observed in Patients with Alzheimer's Disease —with Specied Reference to Spatial Transformation—	1
<i>Kumiko UTSUMI, M.D. et al.</i> Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine	
2 . Imaging of Demented Brain with I-123 Iomazenil	7
<i>Jun HATAZAWA, M.D.</i> Department of Radiology and Nuclear Medicine, Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels-AKITA	
3 . Cerebral Morphological Changes in Dementia Patients with Motor Neuron Disease	11
<i>Koichi OKAMOTO, M.D.</i> Professor, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine	
4 . Pathology of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration	15
<i>Yoshio HASHIZUME, M.D. et al.</i> Professor and President, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University	
5 . Diffuse Cerebral Amyloid Angiopathy-Associated Vasculopathy as a Cause of Dementia. A Clinicopathological Study	22
<i>Jun OGATA, M.D.</i> Head of Stroke · Atherosclerosis Research Department, National Cardiovascular Center Research Institute	
6 . Glial Changes in Pick's Disease	26
<i>Shigetoshi KURODA, M.D. et al.</i> Professor, Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School	
7 . Epidemiological Study of Senile Dementia in High Background Radiation Area (Yangjang City, China)	31
<i>Masao KISHIKAWA, M.D. et al.</i> Associate Professor, Department of Pathology, Scientific Data Center for the Atomic Bomb Disaster, Nagasaki University School of Medicine	
8 . Vascular Dementia	34
<i>Shotai KOBAYASHI, M.D.</i> Professor, Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University	
9 . Dementia and Depressive Symptoms in the Clinical Course	41
<i>Kazuaki NAKAMURA, M.D. et al.</i> Department of Neuropsychiatry, Hokkaido Prefectural Kōyogaoka Hospital	
10. Delusional States in Senile Patients; with Special Reference to the Delusion of Robbery	49
<i>Motoji YASUDA, M.D.</i> Medical Chief, Department of Neuro-Psychiatry, Sapporo City General Hospital	

11. Functional Imaging of Dementia.....	55
<i>Nagara TAMAKI, M.D.</i>	
Professor, Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University School of Medicine	
12. Dementia from the Point of Rehabilitation Medicine.....	57
<i>Yukio MANO, M.D.</i>	
Professor, Department of Rehabilitation Medicine, Hokkaido University School of Medicine	
13. Clinico-Pathological Findings of Non-Alzheimer's and Non-Pick's Disease.....	59
<i>Yoshio MITSUYAMA, M.D.</i>	
Professor, Department of Psychiatry, Miyazaki Medical College	
14. Trials of Early Diagnosis and Treatment of Dementia in the Aged.....	64
<i>Shunsaku HIRAI, M.D.</i>	
Head Director, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital	
15. Neurofibrillary Degeneration and Tau Protein in Alzheimer's Disease.....	69
<i>Ryong-Woon SHIN, M.D.</i>	
Associate Professor, Department of Neurological Science, Tohoku University School of Medicine	
16. A Study on the Effectiveness of Occupational Therapy for the Senile Elderly through a Single Systems Design.....	73
<i>Takashi YAMADA, Ph.D., O.T.R.</i>	
Professor & Head, Department of Occupational Therapy, College of Allied Medical Science, Akita University	
17. Intellectual Ability of the Elderly : Problems and Recent Perspective.....	80
<i>Seiro KITAMURA, Ph.D.</i>	
Professor, Faculty of Social Welfare, Tohoku Fukushi University (Emiratus Professor, Tohoku University)	
18. Dementia Related with Hemodynamic Cerebral Ischemia —Prevention by Revascularization Surgery—.....	83
<i>Akira OGAWA, M.D. et al.</i>	
Professor, Department of Neurosurgery, Iwate Medical University School of Medicine	
19. Molecular Genetic Study of Alcoholic Dementia.....	87
<i>Susumu HIGUCHI, M.D.</i>	
Director, Division of Clinical Research, National Institute on Alcoholism, Kurihara National Hospital	
20. Integrated Strategy to the Elucidation of Alzheimer Disease.....	92
<i>Akihiro IGATA, M.D.</i>	
Honorary President, National Chubu Hospital, National Institute for Longevity Sciences	
21. Processing of Alzheimer Amyloid Precursor Protein.....	95
<i>Kei MARUYAMA, M.D., Ph.D.</i>	
Associate Professor, Laboratory of Neurochemistry, National Institute for Physiological Sciences	
22. Neuronal Cell Death in Alzheimer Disease.....	100
<i>Masaru KURIYAMA, M.D. et al</i>	
Professor, The Second Department of Internal Medicine, Fukui Medical School	

23. Immunological Therapeutic Strategy for Dementia of Alzheimer's Type, Including
Assessment on the Treatment with Anti-inflammatory Agents..... 104
Hiroshi KIMURA, M.D.
Professor, Division of Neuroanatomy and Director, Institute of Molecular Neurobiology,
Shiga University of Medical Science
24. Progress of Neuroimaging on Senile Dementia.....107
Kazuo UEMURA, M.D.
President, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA
25. Evaluation of Cognitive Impairment, Brain Atrophy, and Cerebral
Blood Flow/Metabolism in Alzheimer's Disease.....111
Etsuro MORI, M.D.
Chief, Department of Clinical Neurosciences and Neurology Service,
Hyogo Institute for Aging Brain Cognitive Disorders
26. Feasibility of Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI)
in an Epidemiological Study on Dementia.....122
Akira HOMMA, M.D. et al.
Chief of Clinical Research, Department of Psychiatry,
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
27. Functions of the Prefrontal Lobe.....126
Atsushi YAMADORI, M.D. et al
Professor, Section of Neuropsychology, Division of Disability Science,
Tohoku University Graduate School of Medicine
28. The Interface of Basic and Clinical Research on Alzheimer's Disease.....130
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Professor, Department of Human Behavior Studies, College of Humanities,
Koshien University (Emeritus Professor, Osaka University)
29. Dementia in Older Patients with Chronic Subdural Hematomas.....135
Hirosuke FUJISAWA, M.D. et al
Department of Neurosurgery, Yamaguchi University School of Medicine
30. Electroencephalography in Senile and Dementia Disorders :
A Topographic Analysis.....140
Takeshi YASUDA, M.D.
Associate Professor, Division of Neurology, Kawasaki Medical School
31. Symptomatology of Pick's Disease.....145
Hirotaaka TANABE, M.D., Ph.D.
Professor & Chairman, Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine
32. Dementia in Patients with Parkinson's Disease.....148
Kenji NAKASHIMA, M.D. et al.
Professor, Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences,
Faculty of Medicine, Tottori University

33. Human Brain Mapping..... 152
Hidenao FUKUYAMA, M.D.
Associate Professor, Department of Brain Pathophysiology,
Faculty of Medicine, Kyoto University
34. Clinical and Genetic Studies of Familial Early Onset Dementia..... 155
Masanori NAKAGAWA, M.D. et al.
Lecturer, The Third Department of Internal Medicine,
Kagoshima University School of Medicine
35. Localization and Brain Imaging in Memory Disturbance
due to Cerebral Vascular Disease..... 160
Koichi TAGAWA, M.D.
Director, Clinical Research Institute, National Fukuoka-Higashi Hospital
36. Some Psychiatric Aspects on the Demented Elderlies Suspected..... 167
Motohiro SUETSUGU, M.D.
Director, Prefectural Dazaifu Hospital
37. Human Prion Disease and Dementia..... 169
Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.
Professor, Department of Neuro-Science, Tohoku University School of Medicine
38. Asymptomatic Cerebral Infarction and Cognitive Function..... 171
Shotai KOBAYASHI, M.D.
Professor, Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University

□ 掲載研究会 □

- ◆ 第10回老年期痴呆研究会(中央)..... 1
- ◆ 第10回北海道老年期痴呆研究会..... 41
- ◆ 第10回東北老年期痴呆研究会..... 69
- ◆ 第10回中部老年期痴呆研究会..... 95
- ◆ 第10回近畿老年期痴呆研究会.....111
- ◆ 第10回中・四国老年期痴呆研究会.....135
- ◆ 第10回九州老年期痴呆研究会..... 155

☐ Meetings ☐

- ◆ The 10th Annual Meeting of the
Japanese Research Group on
Senile Dementia—National—..... 1
- ◆ The 10th Annual Meeting of the
Hokkaido Research Group on Senile Dementia..... 41
- ◆ The 10th Annual Meeting of the
Tohoku Research Group on Senile Dementia..... 69
- ◆ The 10th Annual Meeting of the
Chubu Research Group on Senile Dementia..... 95
- ◆ The 10th Annual Meeting of the
Kinki Research Group on Senile Dementia..... 111
- ◆ The 10th Annual Meeting of the
Chugoku/Shikoku Research Group on
Senile Dementia..... 135
- ◆ The 10th Annual Meeting of the
Kyushu Research Group on Senile Dementia..... 155

第10回老年期痴呆研究会—中央—

The 10th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia—National—

会 長
President

後藤 文男
Fumio GOTOH, M.D.

世 話 人
Organizers

浦澤 喜一
Kiichi URASAWA, M.D.

上村 和夫
Kazuo UEMURA, 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.

福内 靖男
Yasuo FUKUUCHI, M.D.

吉田 充男
Mitsuo YOSHIDA, M.D.

祖父江逸郎
Itsuro SOBUE, 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.

池田 久男
Hisao IKEDA, M.D.

内村 英幸
Hideyuki UCHIMURA, M.D.

事 務 局
Secretariat

慶應義塾大学病院神経内科
Department of Neurology
Keio University Hospital, Tokyo

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.

佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.

小澤 利男
Toshio OZAWA, M.D.

赫 彰郎
Akiro TERASHI, M.D.

平井 俊策
Shunsaku HIRAI, M.D.

保崎 秀夫
Hideo HOSAKI, M.D.

井形 昭弘
Akihiro IGATA, M.D.

長谷川恒雄
Tsuneo HASEGAWA, M.D.

阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.

亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.

半田 肇
Hajime HANDA, M.D.

高橋 和郎
Kazuro TAKAHASHI, M.D.

藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

□ プログラム □

■ 開会の挨拶

後藤 文 男 (老年期痴呆研究会 会長)

■ 演 題 1

座長 高 畑 直 彦 (札幌医科大学医学部神経精神科 教授)

アルツハイマー病における視空間認知障害

—とくに心的操作について—…………… 1

内海 久美子 (札幌医科大学医学部神経精神科)

■ 演 題 2

座長 沓 沢 尚 之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)

アルツハイマー型痴呆, 脳血管性痴呆における

神経細胞の画像化…………… 7

畑 澤 順 (秋田県立脳血管研究センター
放射線医学研究部 主任研究員)

■ 演 題 3

座長 大 友 英 一 (浴風会病院 院長)

運動ニューロン疾患に伴う痴呆症の大脳病変…………… 11

岡 本 幸 市 (群馬大学医学部神経内科 教授)

■ 演 題 4

座長 祖 父 江 逸 郎 (愛知医科大学 学長)

進行性核上性麻痺と

Corticobasal Degenerationの病理…………… 15

橋 詰 良 夫 (愛知医科大学加齢医学研究所 教授・所長)

- 演 題 5 座長 尾 前 照 雄 (国立循環器病センター 名誉総長)
 脳アミロイド・アンギオパチーと痴呆の関連…………… 22
 緒 方 絢 (国立循環器病センター研究所)
 (脳卒中・動脈硬化研究部 部長)
- 演 題 6 座長 高 橋 和 郎 (鳥取大学 学長)
 ピック病のグリア変性…………… 26
 黒 田 重 利 (岡山大学医学部精神科神経科 教授)
- 演 題 7 座長 藤 島 正 敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
 高放射線地域(中国陽江地区)における
 老人性痴呆の疫学調査…………… 31
 岸 川 正 大 (長崎大学医学部原爆被災学術)
 (資料センター病理部門 助教授)
- 特別講演 座長 後 藤 文 男 (慶應義塾大学 名誉教授)
 脳血管性痴呆…………… 34
 小 林 祥 泰 (高根医科大学第三内科 教授)
- 閉会の挨拶 半 田 肇 (医仁会武田総合病院 院長)

第10回老年期痴呆研究会
 主催 老年期痴呆研究会
 日本ケミファ株式会社
 日 時 平成8年7月27日(土) 午後2時~午後5時53分
 会 場 経団連会館 14階 経団連ホール

□ Program □

■ Opening Remarks

Fumio GOTOH, M.D.
Emeritus Professor, Keio University

■ Lecture 1

Chairperson Naohiko TAKAHATA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University, School of Medicine

Visuo-Spatial Disorder Observed in Patients with
Alzheimer's Disease—with Specied Reference
to Spatial Transformation..... 1

Kumiko UTSUMI, M.D.
Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University, School of Medicine

■ Lecture 2

Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA

Imaging of Demented Brain with I-123 Iomazenil..... 7

Jun HATAZAWA, M.D.
Department of Radiology and Nuclear Medicine
Akita Research Institute of Brain and Vessels-AKITA

■ Lecture 3

Chairperson Eiichi OTOMO, M.D.
Director, The Yokufukai Geriatric Hospital

Cerebral Morphological Changes in Dementia Patients
with Motor Neuron Disease..... 11

Koichi OKAMOTO, M.D.
Professor, Department of Neurology
Gunma University School of Medicine

■ Lecutre 4

Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University

Pathology of Progressive Supranuclear Palsy
and Corticobasal Degeneration..... 15

Yoshio HASHIZUME, M.D.
Professor and President, Institute for Medical Science
of Aging, Aichi Medical University

アルツハイマー病における 視空間認知障害

—とくに心的操作について—

Visuo-Spatial Disorder Observed in Patients with Alzheimer's Disease
—with Specied Reference to Spatial Transformation—

札幌医科大学医学部神経精神科

内海久美子*

深津 亮*(助教授) 林 秀一郎*

中野 倫仁* 畠山 佳久*

藤井 充*(講師) 村上新治*(講師) 高畑 直彦*(教授)

1. はじめに

アルツハイマー病患者(以下, ADと略)には, 構成障害をはじめとした視空間認知障害が比較的早期から出現することが知られている。この視空間認知障害の背景には, 座標系の変換や統合などの視空間情報処理過程の障害が想定される。この座標変換や統合過程においては, 外界の対象や位置関係がどのように変化するかを見通すperspectiveな表象能力や, 視覚表象を思考内で自由に変換操作する能力が関与していると考えられる。そこで今回, ADを対象に, 視覚表象の変換操作能力に関する一連の実験を行い, さらに課題施行中の眼球運動について解析

を加えた。

2. 対象(表1)

対象は, 臨床症状・経過および画像診断よりADと臨床診断されたAD患者17例で, Clinical Dementia Ratingで2と評定された7例をAD進行群, 1以下の10例をAD早期群として2群に分けた。対照群には10例の多発梗塞性痴呆患者(以下, MIDと略)を疾患対照群として, 糖尿病, 高血圧症, 脳卒中の既往歴をもたない60歳以上の健康な老年人10例を健常対照群(以下, HC群と略)とした。

表1 対象

アルツハイマー病患者群		多発梗塞性痴呆患者群	健常老年者群
AD進行群	AD早期群	MID群	HC群
7例	10例	10例	10例

AD: Alzheimer病, MID: multi-infarct dementia, HC: 健常老年者。

* Kumiko UTSUMI, M.D., Ryo FUKATSU, M.D.(Associate Professor), Shuichiro HAYASHI, M.D., Norihito NAKANO, M.D., Yoshihisa HATAKEYAMA, M.D., Mitsuru FUJII, M.D.(Lecturer), Shinji MURAKAMI, M.D.(Lecturer) & Naohiko TAKAHATA, M.D.(Professor): Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo.

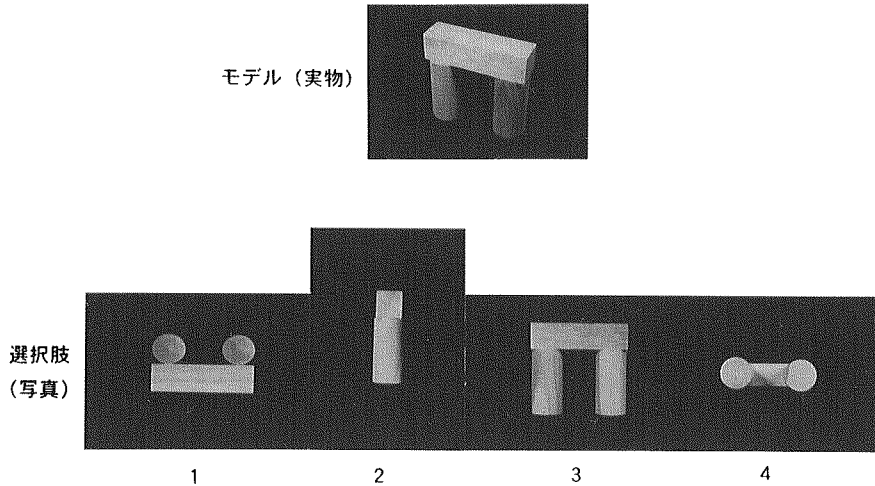


図1 幾何学体の表象操作課題

下段の4枚の写真の中から、上段の幾何学体のモデル(実物)とは異なる幾何学体を撮した写真を選択させる課題。

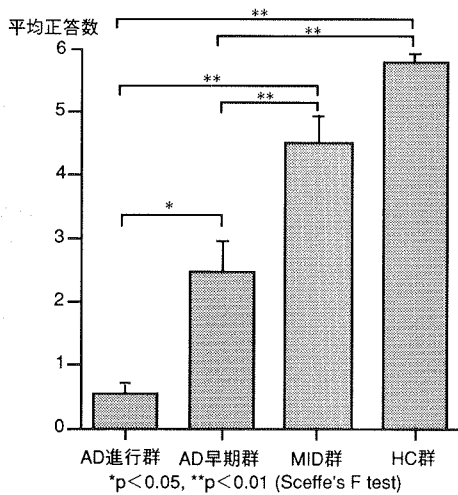


図2 幾何学体の表象操作課題の結果

両AD群ともに、平均正答数は両対照群に比較して有意な低下を示していた。

3. 実験課題と結果

a. 幾何学体の表象の変換操作課題

実験課題と方法：課題刺激として、モデルに円錐や長方体などの幾何学体が2個ないし3個組み合わせられた無意味な幾何学体を使用した(図1)。選択肢には、モデルを各方向から撮った写真3枚と、モデルとは異なる幾何学体を撮した写真の計4枚の写真を用いた。モデルを被験者の右前方に提示し、選択肢の写真からモデルとは異なる写真を選択させた。全試行6項目

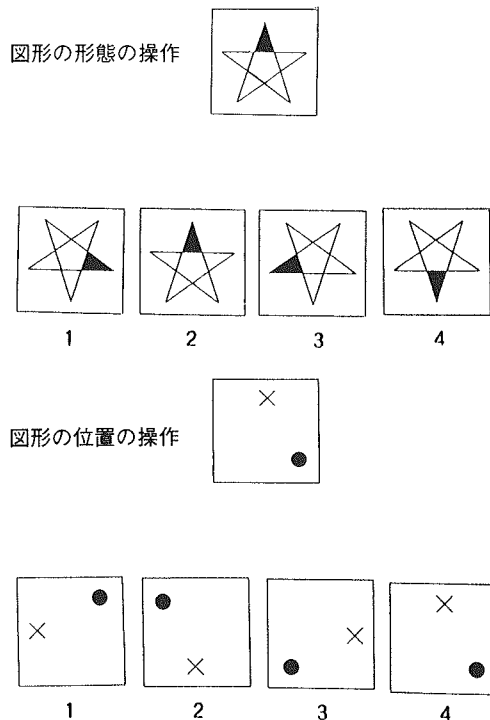


図3 幾何学図形の表象操作課題

上段のモデル図形を前額面において180度まで回転させたときの図形を、下段の4つのテスト図形から選択させる課題。図形の形態の変換課題(上段)と図形の位置の変換課題(下段)に大別される。

で、施行毎に設問を繰り返した。

結果：HC群の平均正答数は5.8問と非常に高

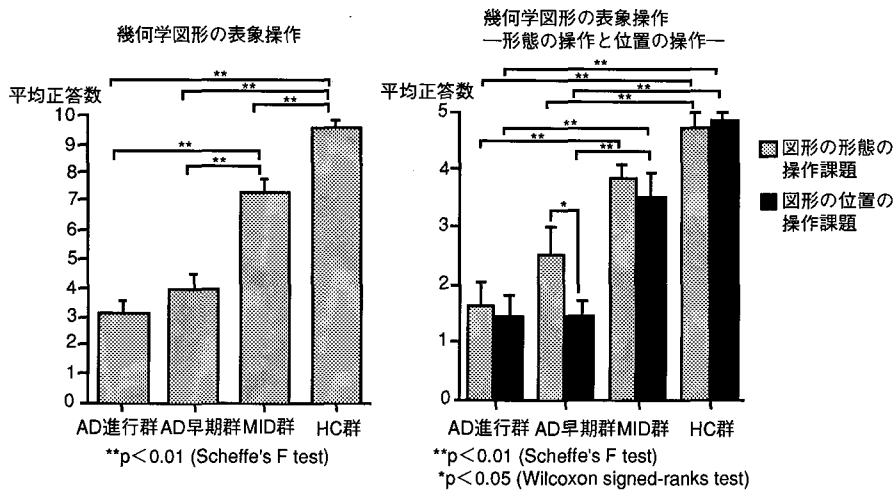


図4 幾何学図形の表象操作課題の結果

左図は全10項目の平均正答数で、両AD群ともに対照群に比較して有意な低下を示している。右図は図形の形態の操作課題5項目と図形の位置の操作課題5項目の平均正答数で、AD早期群は両課題間で有意な乖離が認められた。

く、このような能力における加齢の影響は少なかった。一方、AD進行群の平均は0.6問、AD早期群も2.5問とMID群、HC群の両対照群に比較して有意な低下を示していた(図2)。

b. 2次元図形の表象の変換操作課題

実験課題と方法：課題は、Butterら²⁹⁾の課題を援用し、上段の図形を前額面において180度回転させた時、下段の4つの図形のどれと同じ図形になるかを判断させた。まず練習課題を行い、正答した対象例についてのみ、10項目の図形について検討した。課題は、図形の形態を変換させる課題5項目と図形の位置の変換課題5項目から構成されている(図3)。教示の間はテスト図形を遮蔽した。各施行毎に、教示を繰り返した。

結果：図4左図に、全10問における各群の平均正答数を示した。HC群の平均正答数は9.5問とやはり高得点で、実験1と同様、加齢の影響は少ないと考えられた。しかし両AD群は、進行群が3.0問、早期群が3.9問と対照群に比べ有意な低下を示していた。図4右図は、図形の形態の操作課題と図形の位置の操作課題の各5問の平均正答数であるが、AD早期群は位置の操作課題の正答数が形態の操作課題に比べ低得点となっており、両課題間で有意な乖離が認め

られた。

c. 相対的位置関係の表象の変換操作課題(視点変換課題)

実験課題と方法：課題は、被験者の前方に置かれた球と円錐のモデルの配置に関して、被験者の位置から見た時のモデルの配列の写真を選択させるMatch条件課題と、被験者の対面から見た時のモデルの配列を想像して選択肢の写真から選択させるRotation条件課題で構成されている(図5)。まずはじめにMatch条件課題を行ったのちに、Rotation条件課題を行った。Rotation条件課題では、課題の理解と遂行を容易にするために、検者は被験者の対面に座って教示を行った。

円柱を加えた3物品についても同様の課題を施行した。

結果：図6左図に2物品課題、右図に3物品課題の各群の正答率を示した。AD進行群は、Match条件、Rotation条件ともに著しく低い正答率であった。また、AD早期群はMatch条件では2物品課題、3物品課題ともに90%以上の高い正答率であるにもかかわらず、Rotation条件はいずれも30%以下の著しく低い正答率で、両対照群と比べ有意に正答率が低下していた。

d. 視覚表象の変換課題施行中の眼球運動

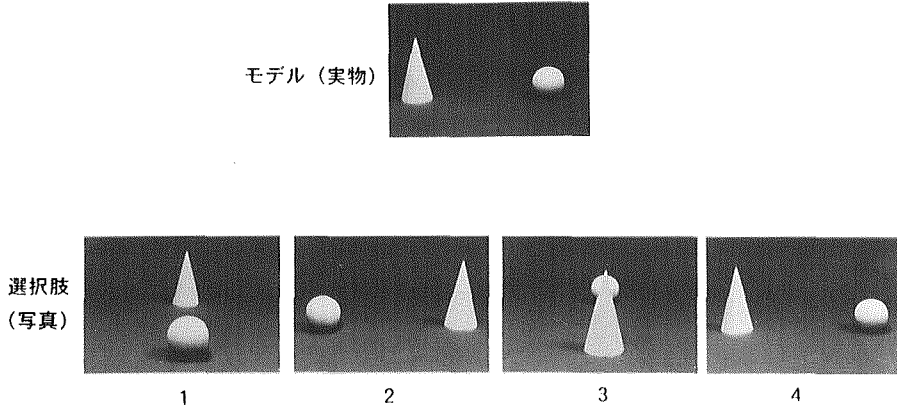


図5 相対的位置関係に関する表象の変換操作課題

並列に配置された二つの幾何学体のモデル(実物)を、被験者の立場から見た時の配列の写真を選択するMatch条件と、被験者の対面から見た時の配列を選択させるRotation条件に分けられる。

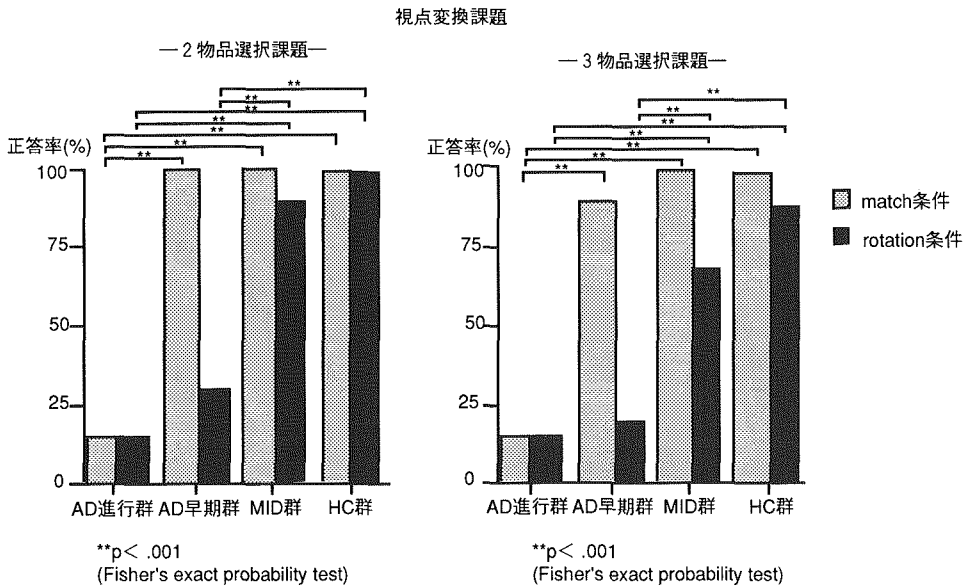


図6 相対的位置関係に関する表象の変換操作課題の結果

左図は2物品課題、右図は3物品課題の各群の正答率で、AD進行群では両条件ともに著しく低い正答率であった。一方、AD早期群ではMatch条件は非常に高い正答率であるにもかかわらず、Rotation条件は両課題ともに低い正答率で両対照群に比べ有意な低下であった。

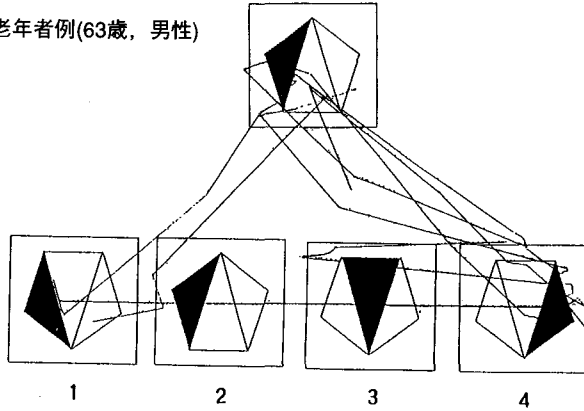
実験方法と装置：幾何学図形操作課題の10項目を施行している際の眼球運動を、vision analyzerを用いて検出した。頭部は額台で固定した。テスト図形を提示した時点から解答するまでの眼球運動について解析した。

結果：HC群とMID群では、注視点は図形上に比較的良好に分布しており、かつ4つのテスト

図形を走査する眼球運動が観察された(図7上段)。一方、AD群では図形から逸脱した部分にも注視点が非常に多く観察され、視線の動きは乱雑で非統制的な様態を示していた例(図7下段)や、視線がモデル図形と中央の二つのテスト図形に集中し、両端のテスト図形が無視される眼球運動の様態を示す例が特徴的に観察され

課題中の全視線軌跡

健常老年者例(63歳, 男性)



AD進行例(61歳, 女性)

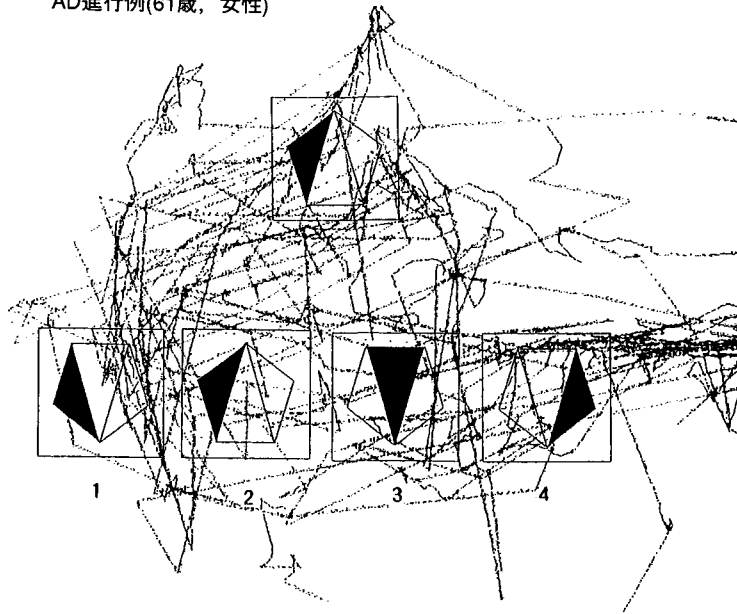


図7 幾何学図形の表象操作課題中の眼球運動

上段：HC群例(63歳, 男性), 注視点が図形上に分布し統制的な視線の動きを示していた。下段：AD進行群(61歳, 女性), 注視点は図から逸脱した部分にも多数観察され, 視線の動きは乱雑で非統制的であった。

た。ADでは、表象の操作能力の障害が顕著になるにつれ、このような特有な眼球運動を示す例が増加していく傾向が認められた。

4. まとめ

これら一連の実験結果から、ADにおいては、3次元の事物や2次元図形の視対象および相対

的位置関係の視覚表象を思考内で変換操作する能力が選択的に障害されていることが示された。視覚表象の変換操作能力については、これまで局在病変を有する脳損傷患者を対象に検討されてきた結果、特に後方病変の患者においてその遂行が著しく困難になっていることが指摘されている¹¹⁻¹³⁾。また、健常者を対象とした心

内回転の研究においても、後方連合野とくに頭頂-後頭葉の関与が示唆されている⁴⁾⁻⁶⁾。今回対象としたAD群においても、全例にSPECTで頭頂-後頭葉領域のRI集積低下を認めており、このような部位の機能低下と視覚表象の変換操作能力との関連性が強く示唆される。

またAD早期では、図形の位置の変換操作が形態の変換操作より一層困難になっているという特徴が認められた。この背景には、座標変換の関与の要因が考えられる。すなわち位置表象の変換操作では、まず位置の決定のために座標系の指定が要求され、つぎに思考内で座標系そのものを変換操作しなければならず、この抽象的な座標系への変換操作の存在が、位置の変換をより困難にしていると考えられる。

さらにこの能力の低下に比例して、視線が彷徨したり、あるいは視野の中央部に停留するBalint様の特有な眼球運動が観察された。視覚表象の変換操作の障害と特有な眼球運動の出現が、病期の進行においてパラレルに出現する独立的な要因であるのか、交互作用を有するものであるかは今後さらなる検討が必要であると思われる。

文 献

- 1) Benson DF, Barton MI : Disturbances in constructional ability. *Cortex* 6 : 19-46, 1970
- 2) Butters N, Barton M, Brody BA : Role of the right parietal lobe in the mediation of cross-modal associations and reversible operations in space. *Cortex* 6 : 174-190, 1970
- 3) Butters N, Barton M : Effect of parietal lobe damage on the performance of reversible operations in space. *Neuropsychology* 8 : 205-214, 1970
- 4) Cohen MS, Kosslyn SM, Breiter HC, et al : Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI. *Brain* 119 : 89-100, 1996
- 5) Deutsch G, Bourbon WT, Papanicolaou AC, et al : Visuospatial tasks compared via activation of regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia* 26 : 445-452, 1988
- 6) Peronnet F, Farah MJ : Mental rotation : an event-related potential study with a validated mental rotation task. *Brain Cognit* 9 : 279-288, 1989

アルツハイマー型痴呆, 脳血管性痴呆における神経細胞の画像化

Imaging of Demented Brain with I-123 Iomazenil

秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部
畑澤 順*

1. はじめに

放射性トレーサーの体内挙動を測定する核医学的検査法は、臓器の機能的変化をみる手法である。Single Photon Emission Computed Tomography(SPECT)やPositron Emission Tomography(PET)などの体外検出器と、さまざまな放射性トレーサーを用いて痴呆の脳循環代謝異常が明らかにされてきた。日常臨床では、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の鑑別のための補助診断として役に立っている。

最近、新しい放射性トレーサーとして、中枢性ベンゾジアゼピン受容体に高い親和性と特異性を有するI-123 iomazenilが開発され¹⁾、各種脳疾患に応用された²⁾⁻⁵⁾。中枢性ベンゾジアゼピン受容体は γ -アミノ酪酸(GABA)A受容体およびCl-channelと共役する複合体を形成しており、GABA作動性神経系に促進的に関与している。GABA作動性神経細胞は、皮質神経細胞の25%を占め、量的にも機能的にも重要な役割を果たしている。脳内のI-123 iomazenil分布は、このような(GABA)A-Cl-channel-中枢性ベンゾジアゼピン受容体から構成される複合体の分布を反映している。I-123 iomazenilとSPECTを用いて、アルツハイマー型痴呆例および脳血管性痴呆例の中枢性ベンゾジアゼピン受容体分布を

検討した。

2. 対象と方法

SPECT用検査薬剤I-123 iomazenil(1バイアル中に167MBq, 0.75mg) 1.5ml注射液を各症例に静注した。検査前日に、甲状腺ブロックのために、ヨウ化カリウムを経口投与した。静注後、3時間後に12分間の頭部の撮像を行った。SPECT装置は、島津社製リング型SPECT装置SET-080である。小脳を含む全脳の撮像が可能で、同時に31断層像を得ることができる。空間解像力は、撮像断面内で12mm, 体軸方向が12mmである。

直径16mmの円形の関心領域を、小脳、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉に設定した。小脳とその他の領域の放射能比を求めた。症例の年齢、性別、主症状、症状発現から検査までの期間、CTおよび脳血流検査所見を表1に示した。6例は臨床的にアルツハイマー型痴呆、1例は脳血管型痴呆と診断された。

健常者のI-123 iomazenilの脳内分布に関するデータを得ることができなかつたので、一側半球性脳血管障害(脳梗塞4例, 脳出血2例)の健側を対照とした。

* Jun HATAZAWA, M.D.: Department of Radiology and Nuclear Medicine, Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels-AKITA, Akita.

表 1 症例の臨床データ

	年齢/性	臨床診断	発症からの期間	GDS	HDS-R
Case 1	57/女	possible AD	2年	3	22
Case 2	64/男	possible AD	2年	3	27
Case 3	57/女	probable AD	2年	5	15
Case 4	56/女	probable AD	2年	5	16
Case 5	73/女	probable AD	4年	6	9
Case 6	54/女	possible AD	3年	2	28
Case 7	68/男	脳血管型痴呆	5年	2	16

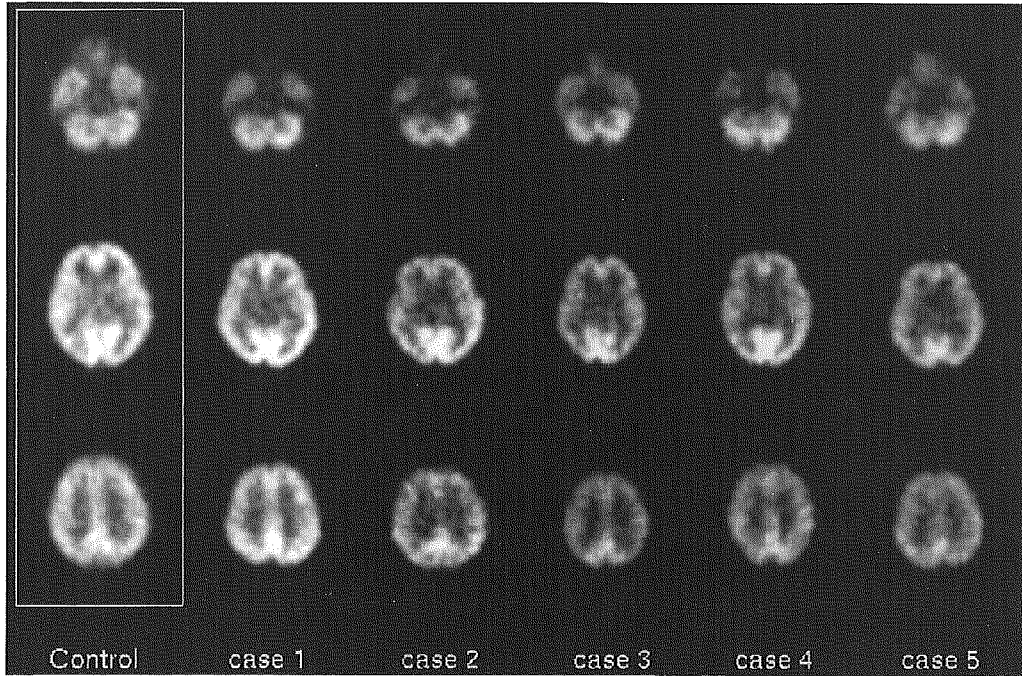


図 1 対照例(左被殻出血)および 5 例のアルツハイマー型痴呆例の小脳, 基底核, 放線冠のレベルのI-123 iomazenilの体軸断層像

表 2 I-123 iomazenilの脳皮質/小脳放射能比

	前頭葉	側頭葉	頭頂葉	後頭葉
対照患者(n=6)	1.18 ± 0.07	1.15 ± 0.08	1.12 ± 0.09	1.25 ± 0.10
アルツハイマー病患者(n=6)	1.02 ± 0.09*	0.97 ± 0.06**	1.06 ± 0.10	1.15 ± 0.11

3. 結 果

視察による検討では, アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の全 6 例に脳皮質の局所的集積低下を認めた。図 1 に対照例(左被殻出血)および 5 例のアルツハイマー型痴呆例の小脳, 基底核, 放線冠のレベルのI-123 iomazenilの体軸断層像を示す。臨床的には, Case 1 がもっとも軽度の痴呆(記銘力障害が中心)で, Case 5 がもっとも重度の痴呆(記銘力障害のほか, 徘徊, 譫妄)である。表 2 に各領域の対小脳の放射能

の比を示す。対小脳比は, 前頭葉, 側頭葉で有意に低下していた。Case 6 は, 左側頭葉(海馬傍回を含む), および左下前頭回でのI-123 iomazenilの集積低下を認めた(図 2)。軽度の痴呆に加えて, 運動性失語を主症状とした症例であった。脳血管性痴呆(Case 7)では, 前頭葉を中心に広汎な放射能集積の低下が認められた(図 3)。

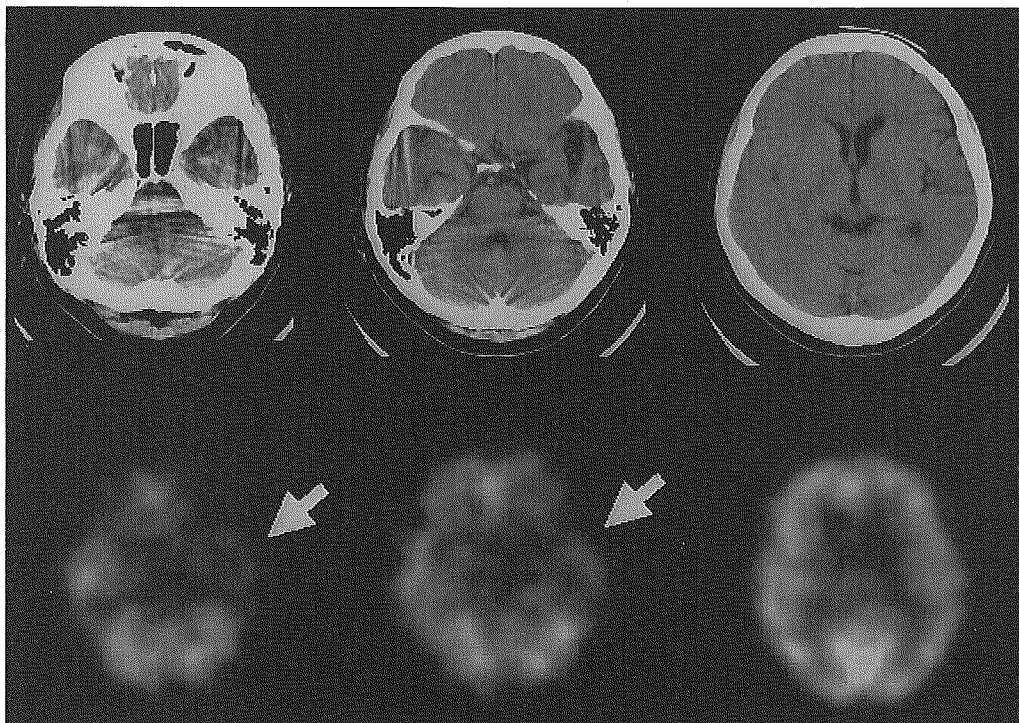


図2 左側頭葉(海馬傍回を含む)および左下前頭回でのI-123 iomazenilの集積低下(Case 6)

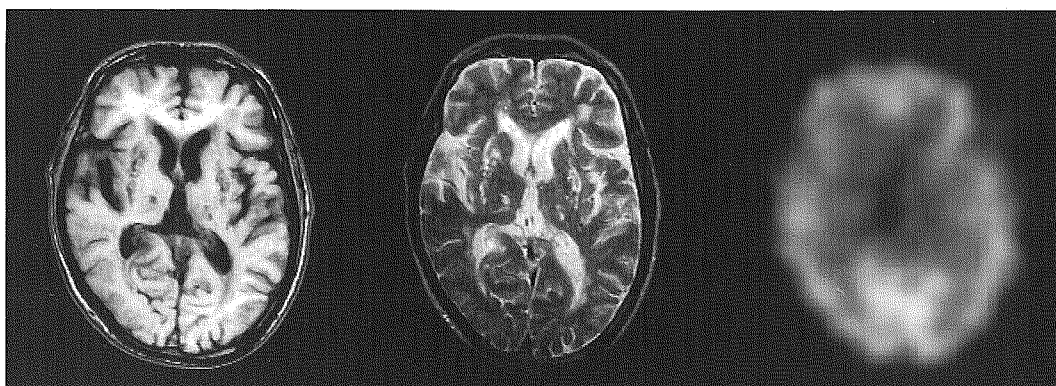


図3 脳血管性痴呆で前頭葉を中心に広汎な放射能集積の低下(Case 7)

4. 考 察

アルツハイマー型痴呆では、アセチルコリン系以外の神経伝達物質、神経受容体の減少が認められる⁶⁾。剖検脳の検討では、アルツハイマー病例の前頭葉や側頭葉で中枢性ベンゾジアゼピン受容体数が低下していた⁷⁾。PETと中枢性ベンゾジアゼピン受容体親和性薬剤C-11 flumazenilを用いた研究では、糖代謝の低下に比べて中枢性ベンゾジアゼピン受容体の低下は軽

度であった⁸⁾。また北村らは、I-123 iomazenilの受容体結合と血流低下との関係を検討したが、血流低下に比してI-123 iomazenil集積の低下は軽度であったと報告している⁹⁾。われわれの検討では、北村らと同様に大脳皮質のI-123 iomazenil集積の低下を認めた。中でも、大脳皮質連合野を中心とした集積低下であった。

記銘力障害と失語を主症状とした1例では、これらの症状発現の責任病巣と考えられる左海

馬領域とBrocaの言語野を中心にI-123 iomazenilの集積低下を認めた。

脳血管性痴呆の1例では、MRによる形態的異常は穿通枝領域、大脳深部白質に多数のラクナ梗塞を認めた。I-123 iomazenilの集積は、大脳皮質、特に前頭葉で低下していた。これは、大脳皮質の神経細胞に障害があることを示している。乏血による細胞脱落、皮質病変による連絡線維の断裂とそれによる変性などが原因として考えられる。さらに症例を重ね検討を要する。

アルツハイマー型痴呆例(6例)と脳血管性痴呆(1例)で、ともに大脳皮質のI-123 iomazenil集積が低下していた。このトレーサーは神経細胞のみ集積することから、両疾患における集積低下は、神経細胞に特異的な病変(細胞数の低下、シナプス数の減少、トレーサーの親和性の変化など)により引き起こされたものと考えられた。

I-123 iomazenilは神経細胞に特異的に集積することから、その集積低下は神経細胞脱落の指標となりうる。痴呆性疾患の病態をよりよく理解するための新しい方法として、臨床応用が待たれる。

文 献

- 1) Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, Delaloye B, Riccabona G, Bangerl I, et al : In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154 : A new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* 31 : 1007-1014, 1990
- 2) Innis RB, A1-Tikriti MS, Zoghbi SS, Baldwin RM, Sybriska EH, Laruelle MA, et al : SPECT imaging of the benzodiazepine receptors :

Feasibility of in vivo potency measurements from stepwise displacement curves. *J Nucl Med* 32 : 1754-1761, 1991

- 3) Schubiger PA, Hasler PH, Beer-Wohlfahrt H, Bekier A, Oetli R, et al : Evaluation of a multi-center study with Iomazenil : a benzodiazepine receptor ligand. *Nucl Med Commun* 12 : 569-582, 1991
- 4) Hatazawa J, Satoh T, Shimosegawa E, et al : Evaluation of cerebral infarction with I-123 Iomazenil and SPECT. *J Nucl Med* 36 : 2154-2161, 1995
- 5) Hatazawa J, Shimosegawa E, Sato T, et al : Central benzodiazepine receptor distribution after subcortical hemorrhage evaluated by means of I-123 Iomazenil and SPECT. *Stroke* 26 : 2267-2271, 1995
- 6) 下濱 俊 : 老年期痴呆. レセプターの障害を中心に. *最新医学* 47 : 602-609, 1992
- 7) Shimohaha S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M : Changes in benzodiazepine receptors in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* 23 : 404-406, 1988
- 8) Meyer M, Koeppe RA, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE : Positron emission tomography measures of benzodiazepine binding in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 52 : 314-317, 1995
- 9) 北村 伸, 越 泰彦, 小宮山 佐, ほか : 早期 Alzheimer病患者のベンゾジアゼピン受容体と脳血流についての検討—123I-イオマゼニルと123I-IMPによるSPECTを用いて—. *核医学* 33 : 49-56, 1996

運動ニューロン疾患に伴う 痴呆症の大脳病変

Cerebral Morphological Changes in Dementia Patients with Motor Neuron Disease

群馬大学医学部神経内科／教授

岡本幸市*

1. はじめに

痴呆を伴う運動ニューロン疾患(D-MND)とは、MND徴候と痴呆を呈する疾患であり、わが国では湯浅・三山型または三山型と一般に呼ばれている¹⁾。本疾患と筋萎縮性側索硬化症(ALS)との関連性については不明であるが、最近、D-MNDに比較的特異的と考えられる大脳病変が記載されるようになってきた²⁻⁵⁾。本稿ではそれらの中で、側頭葉や前頭葉の小型神経細胞内にみられるubiquitin陽性封入体を中心に述べる²⁻⁴⁾。

2. D-MNDの大脳病変

D-MNDの病理所見については、Bunina小体をはじめ通常のALSの所見に加えていくつかの大脳病変が記載されている¹⁾。それらをまとめると、①前頭葉と側頭葉の大脳皮質第2~3層の海綿状態などの非特異的変性所見、皮質下白質のグリオーシス。②海馬支脚に局限するグリオーシス⁵⁾、③黒質の変性、④大脳皮質小型神経細胞内のubiquitin陽性封入体である。

3. 大脳皮質のubiquitin陽性封入体

a. 発見の経緯

著者らは、ALS例の老人性変化を検討する目

的で側頭葉を免疫組織学的に検討していたところ、一部のALS例で海馬顆粒細胞と海馬傍回の第2,3層の小型神経細胞内にubiquitinのみに陽性所見を示す封入体が多数出現しているのを偶然見出した(図1)。そこで、27ALS例の側頭葉を検討したところ約1/4の7例で同様の封入体が観察されたが、種々の神経疾患を含む非ALS 40例ではまったくみられなかった²⁾。

b. 光顕的特徴

この封入体はH-E, K-B, Nissl, PTAH染色などの通常の光顕標本では同定困難である。嗜銀性はなく、免疫組織学的にもubiquitin以外、neurofilament, tau, PHFなどに対する抗体では染まらず、アルツハイマー型神経原線維変化やPick嗜銀球とは異なっていた。

c. 免疫電顕所見

抗ubiquitin抗体を用いてpre-embedding法で観察すると、ubiquitin陽性構造物は少数の線維状構造物と顆粒状構造物の集積よりなっていた²⁾(図2)。

d. 電顕所見

通常の電顕ではこの封入体を確実に同定することが困難であったので、隣接切片法で観察した。すなわち、エポン包埋したブロックより1 μm厚の準超薄切片を作成し、脱エポン、脱オ

* Koichi OKAMOTO, M.D.: Professor, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine, Maebashi.

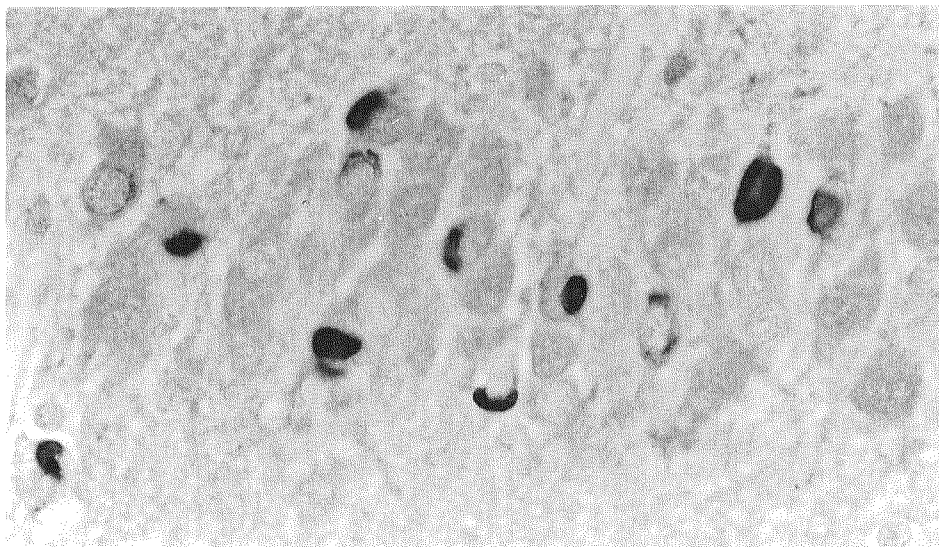


図1 海馬顆粒細胞内にみられた多数のubiquitin陽性細胞質内封入体(×400)

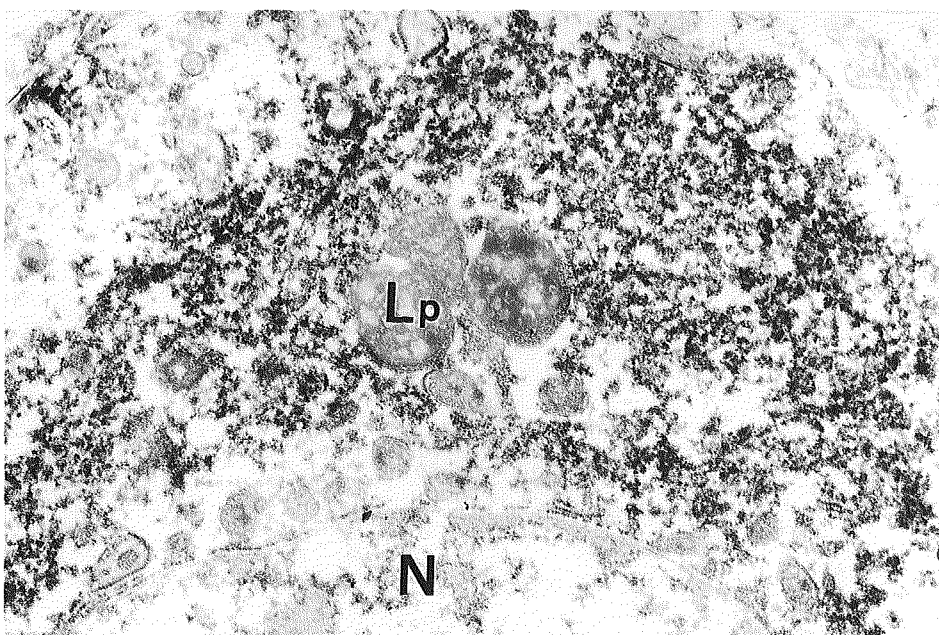


図2 Ubiquitin陽性構造物の免疫電顕像(×17,400)
陽性部位は顆粒状構造物と少数の線維構造よりなる。N:核, Lp:リボフスチン。

スミウムをした後で、抗ubiquitin抗体を用いて免疫染色を施し、それに隣接する切片を電顕的に観察した⁹⁾。ubiquitin陽性部位に対応する構造物は、周囲に境界膜はなく、主として微細なribosome様顆粒の集積とごく少数の約15nmの線維状構造物よりなっていた(図3)。ribosome様

顆粒は、ubiquitin陰性部のribosomeに比べて、電子密度がやや低く、境界もやや不鮮明で、ubiquitin陽性構造物の主な成分は変性したribosome様顆粒からなる可能性が示唆された。

e. 分布, 出現頻度

当初検討した剖検例中の1例のD-MNDでは、

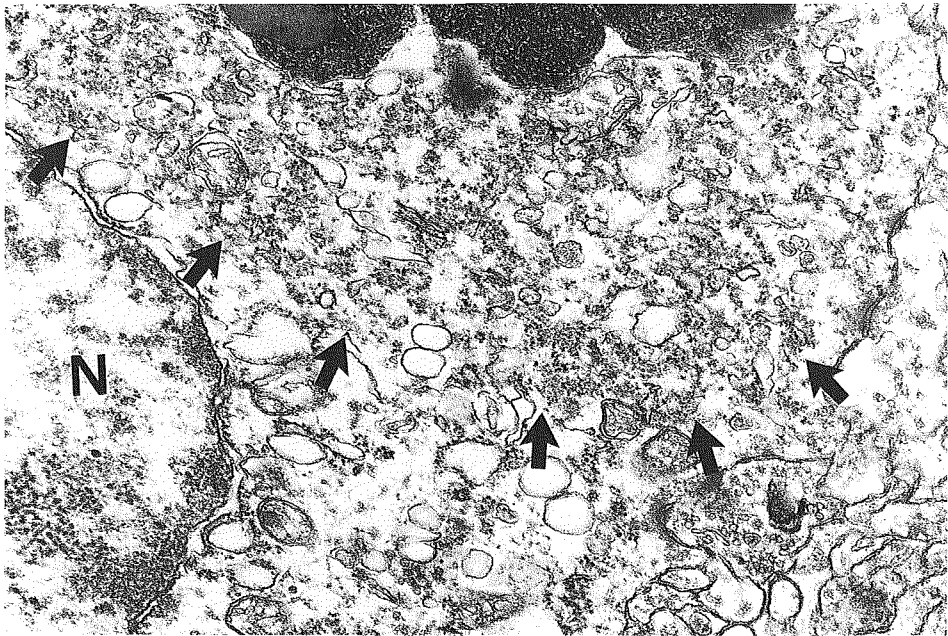


図3 Ubiquitin陽性構造に対応する部位の電顕像(×27,200)
矢印で示した部位より上の広い範囲が陽性部位であり、主として顆粒成分よりなっている。N：核。

表1 Tauとubiquitin免疫染色よりみた前頭・側頭葉型痴呆症の分類⁷⁾

Disease	Type of neuronal inclusion	Major site	Tau immuno-reactivity	Ubiquitin immuno-reactivity
Pick's disease	Pick body	Hippocampal and neocortical neurons	++	+
Corticobasal degeneration	Corticobasal inclusion	Layer II of neocortex, substantia nigra	++	—
Motor neuron disease-type dementia	Motor neuron disease-type inclusion	Layer II of neocortex, hippocampal dentate granule cells	—	++
Alzheimer's disease	Neurofibrillary tangles	Hippocampal and neocortical neurons	++	+
Dementia of frontal type	None	—	—	—

同様の封入体は前頭葉の小型神経細胞にも多数認められた。そこで、他施設の協力を得て臨床的・病理学的に診断された10例のD-MND(発症時年齢44から64歳、平均55.4歳)についてその出現頻度を検討してみた⁹⁾。その結果、10例全例で海馬顆粒細胞内にubiquitin陽性封入体がみられ、その出現頻度は1から14%であった。海馬顆粒細胞自体はよく保たれていた。同様の構造物は、側頭葉ではentorhinal cortexの外側部の2~3層に特に多く認められた。この封入体の

出現頻度は海綿状態とは無関係であった。

f. 本小体とD-MNDとの関連性

われわれの報告以後、同様のubiquitin陽性封入体がD-MNDでみられることが多くの施設の症例でも確認されている。また、D-MNDの扁桃体の神経細胞内にもみられたとの報告もある⁹⁾。

4. 前頭・側頭葉型痴呆症(frontotemporal dementia : FTD)とD-MNDとの関係

最近、前頭・側頭葉の萎縮を示し、剖検では大脳皮質の表層に海綿状態などの非特異的病変のみを示す非アルツハイマー型痴呆の一群が注目されている。痴呆症の10~20%を占めると考えられており、この中にD-MNDが含まれている。FTDの中には種々の疾患が含まれており、臨床的にそれらを鑑別することは困難であるが、大脳に出現する神経細胞内封入体より表1のような分類が最近提唱されている⁷⁾。この中のmotor neuron disease-type inclusionが前述してきたubiquitin陽性神経細胞内封入体である。

5. おわりに

D-MNDとAlzheimer病以外の前頭・側頭葉型痴呆症との関連性、痴呆を伴うMNDと伴わないMNDとの関連性、大脳皮質でみられるubiquitin陽性封入体の病的意義、脊髄前角でみられるubiquitin陽性構造物との関係など、さらに検討されるべき課題が多く残されている。

文 献

- 1) Mitsuyama Y : Presenile dementia with motor neuron disease in Japan : clinico-pathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47 : 953-959, 1984
- 2) Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, et al : New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 129 : 233-236, 1991
- 3) Okamoto K, Murakami N, Kusaka H, et al : Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extramotor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. *J Neurol* 239 : 426-430, 1992
- 4) Okamoto K, Hirai S, Amari M, et al : Electron micrograph of ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 16 : 112-116, 1996
- 5) Nakano I : Temporal lobe lesions in amyotrophic lateral sclerosis with or without dementia : A new pathological study. *Neuropathology* 13 : 215-227, 1993
- 6) Anderson VER, Caorns NJ, Leigh PN : Involvement of the amygdala, dentate and hippocampus in motor neuron disease. *J Neurol Sci* 129(Suppl): 75-78, 1995
- 7) Jackson M, Lowe J : The new pathology of degenerative frontotemporal dementias. *Acta Neuropathol* 91 : 127-134, 1996

進行性核上性麻痺と Corticobasal Degeneration の病理

Pathology of Progressive Supranuclear Palsy
and Corticobasal Degeneration

愛知医科大学加齢医学研究所

橋 詰 良 夫* (教授・所長) 吉 田 眞 理*

国立療養所東名古屋病院

饗 場 郁 子**

国立名古屋病院

向 井 栄 一 郎***

公立陶生病院

湯 浅 浩 之**** 打 田 昌 夫****

国立療養所中部病院・長寿医療センター

氏 平 伸 子*****

1. はじめに

進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: 以下, PSPと略)は動作緩慢, 姿勢反射障害などのパーキンソン病類似の運動障害をきたす原因不明の進行性的変性疾患で, 1964年Steel, Richardson, Olszewskiにより報告された¹⁾。一方, corticobasal degeneration(以下, CBDと略)は1968年にRebeizら²⁾が3例の剖検例をcortico-dentato-nigral degeneration with neuronal achromasiaとし

て報告したもので, 1989年Gibbら³⁾がcorticobasal degenerationの名前で同様の症例を発表してから注目されるようになり, 最近本邦でも報告例が増えてきている。この両者はそれぞれ独立した疾患単位であるが, 最近の病理学的検索, 特にGallyas-Braak法, Tau蛋白に対する免疫染色によりニューロンとグリアの両細胞系に共通の細胞骨格異常が指摘されるようになり, 両疾患の近縁性が注目されている^{4)~6)}。われわれも

* Yoshio HASHIZUME, M.D. (Professor and President) & Mari YOSHIDA, M.D. : Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi.

** Ikuko AIBA, M.D. : National Higashi Nagoya Hospital, Nagoya.

*** Eiichiro MUKAI, M.D. : National Nagoya Hospital, Nagoya.

**** Hiroyuki YUASA, M.D. & Masao UCHIDA, M.D. : Tousei General Hospital, Seto.

***** Nobuko UJIHIRA, M.D. : National Institute for Longevity Sciences, Ohbu.

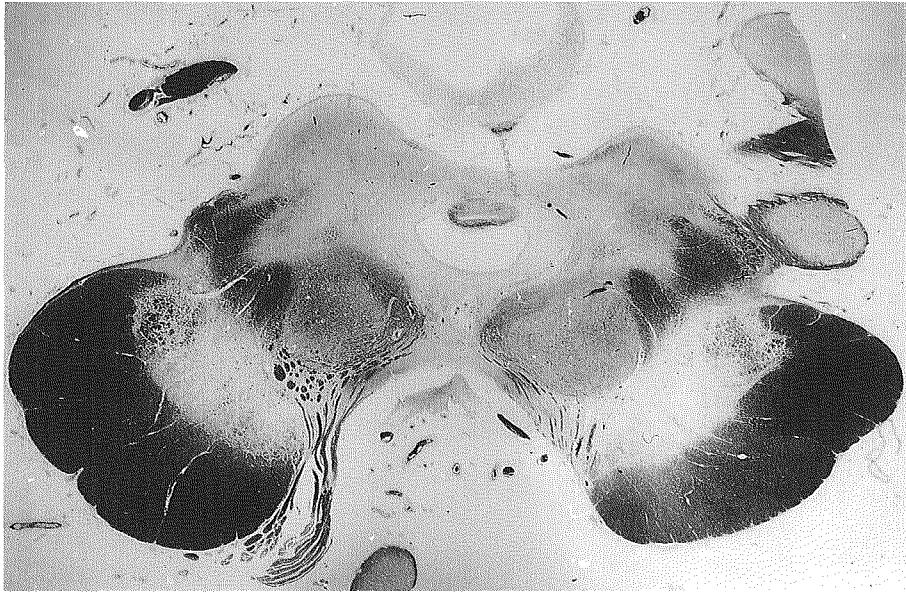


図1 PSPの中脳被蓋の萎縮(Klüver-Barrera染色×4)

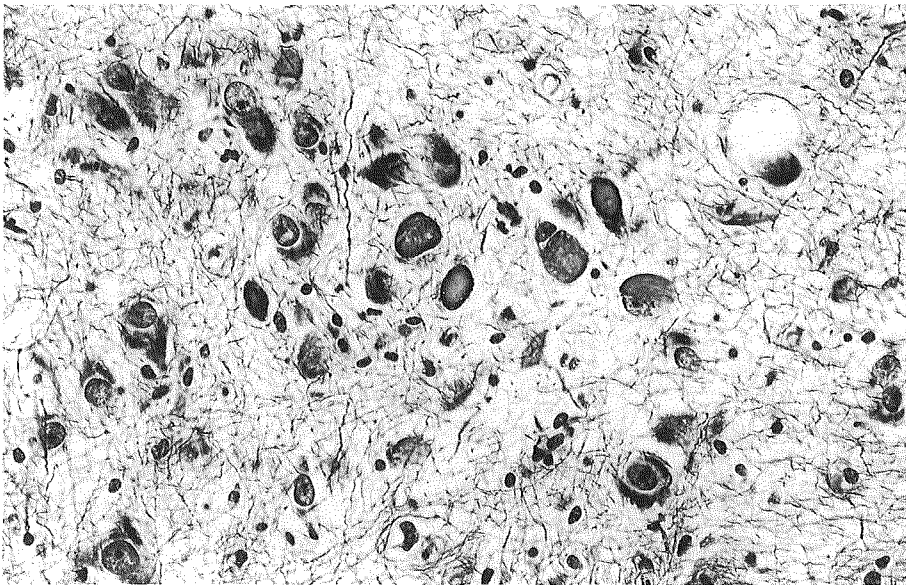


図2 PSPの動眼神経核の神経原線維変化(Bodian染色×180)

同じものを両側からながめているのではない
か、すなわち、PSPでは基底核・脳幹から、
CBDでは大脳皮質から、という立場にたつて
PSPとCBDの病理について検討を行った結果を
報告する。

2. 材料と方法

PSPの自験剖検例18例の神経病理学的検索
を、特に大脳皮質の病変とballooned neuronの分
布について、Gallyas-Braak法を含む各種の特殊
染色、一次抗体としてTau, Ubiquitin, GFAP,
CD68, phospholylated-neurofilamentを使用した免

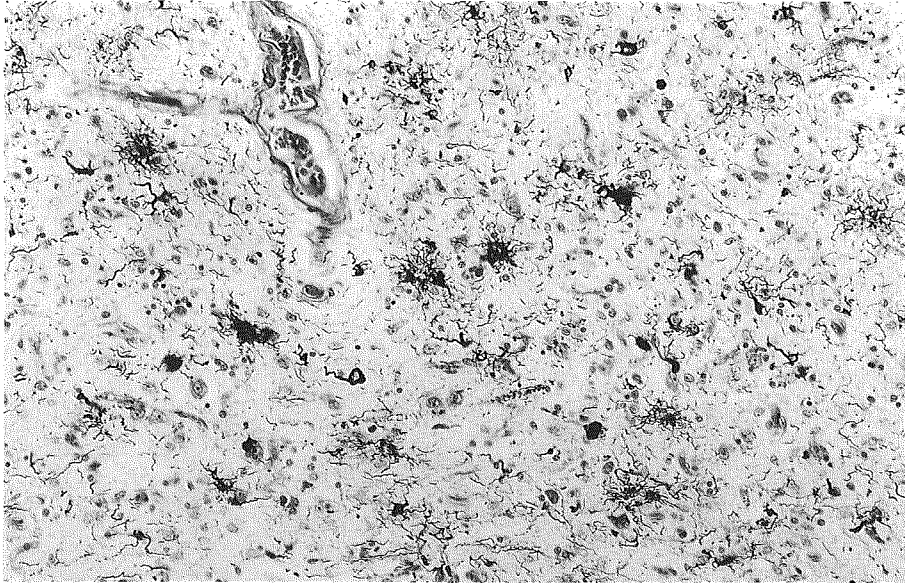


図3 PSPの脳幹部被蓋のglial fibrillary tangle (Gallyas染色×90)

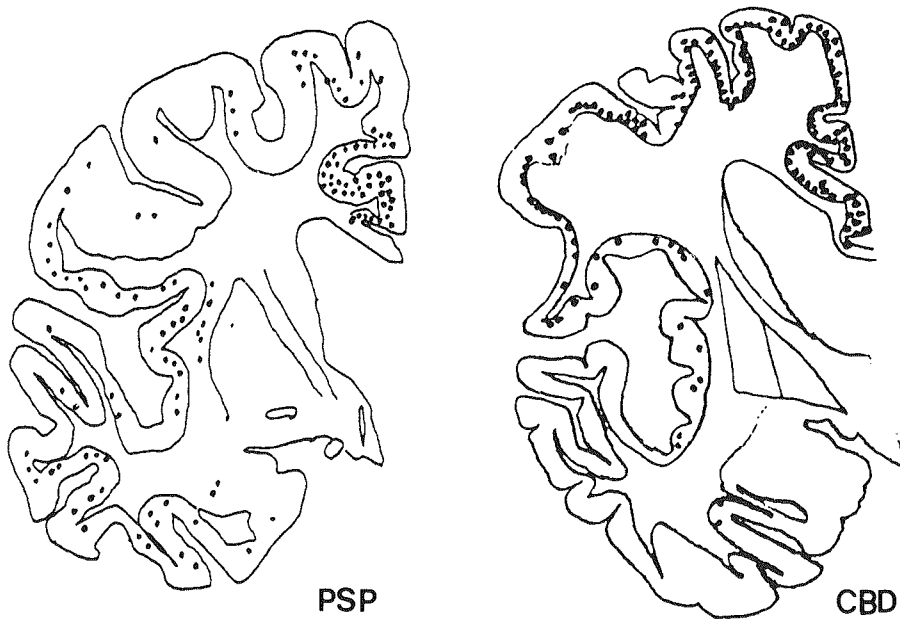


図4 PSPとCBDにおけるballooned neuronの分布

疫染色(LSAB法)を行って検討した。そして、これらの所見と自験剖検例のCBDの所見とを比較した。

3. 結果

a. PSPの病理

1) 基本的な病理所見

肉眼的には淡蒼球・視床下核の萎縮，黒質の色素退色，中脳・橋被蓋の萎縮，小脳歯状核の萎縮を認める(図1)。これらの萎縮部位には組織学的には神経細胞脱落とグリアの増殖を認める。さらに神経原線維変化が黒質・歯状核・視



図5 CBDの肉眼所見
中心前回の萎縮が右に比して左に著明である。

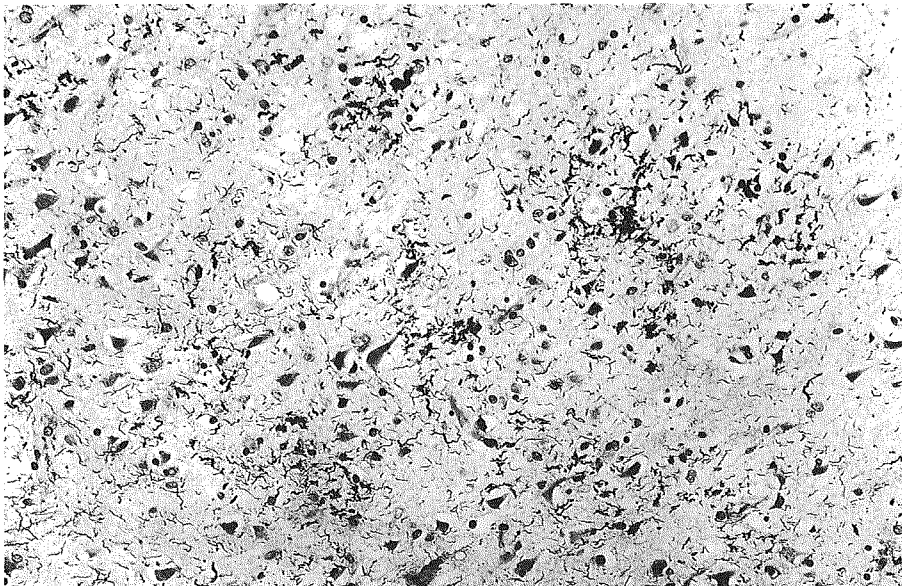


図6 CBDの大脳比質の著明なglial fibrillary tangle (Gallyas染色×90)

床下核など変性を示す場所以外にも、橋核・下オリーブ核・動眼神経核などの脳幹・基底核の神経細胞に広範囲に認められることが特徴である(図2)。しかし、これらの萎縮・変性の程度とNFTの分布と出現には各症例によって大きなvariationがある。さらにtuft-shaped astrocyte,

thorn-shaped astrocyte, glial coiled body, argyrophilic threadsと呼ばれる異常リン酸化タウ蛋白という細胞骨格異常による構造物がグリア細胞に認められる(図3)。これらの細胞骨格異常はすでに述べた変性部位にとどまらずに、中枢神経系で広範囲に出現する。



図7 CBDの大脳皮質のballooned neuron (HE染色×360)

2)大脳皮質の病変

PSPの前頭葉は肉眼的にも軽度の萎縮を示すことが多い。組織学的にも神経細胞の軽度の脱落とグリオーシスを認める。この大脳皮質の変化は特に中心前回で強調される傾向が強い。自験例の15例中10例では中心前回に変化を認め、特に3例では強い変化を認めた。皮質の神経細胞にも神経原線維変化がしばしば出現し、前述のGFTもtuft-shaped astrocyte, coiled body, argyrophilic threadを主に多数出現していた。

3)PSPにおけるballooned neuronの出現

CBDに特徴的といわれているballooned neuronの出現をPSPについて検索を行った。その結果、16例中7例でballooned neuronを認めた。その中にはCBDと区別できないほど多く出現するものもあり、その出現部位・形態・免疫染色に対する態度はCBDのそれと同じであった(図4)。

b. CBDの病理

1)基本的な病理

肉眼的には前頭葉から頭頂葉にかけて左右差のある大脳皮質の萎縮を認め、自験例では特に中心前回から上頭頂小葉に著明であった(図5)。皮質は神経細胞の脱落とグリオーシスに加えて、種々のGFTが著明に出現する(図6)。さらに皮質の深層には広範囲にballoon neuronが出現

する(図7)。大脳白質には皮質の変性部位に応じた髓鞘・軸索の脱落とグリオーシスを認める。皮質諸核にも変性は認められ、淡蒼球・視床下核・黒質には種々の程度の神経細胞脱落とグリオーシスを認める。

2)CBDの脳幹病変

CBDの脳幹部病変については黒質の変化がよく知られているが、自験例の脳幹部ではPSPのそれとわけて類似していた。中脳と橋被蓋部は萎縮し(図8)、グリオーシスを認め、Gallyas染色では著明な嗜銀性構造物が認められた。神経原線維変化の出現程度についても、図9に示すようにPSPとの差異を見出すことができなかった。

4. 考 察

以上のようにPSPとCBDの病理所見を比較すると、まず大脳皮質では、CBDでは左右差のある肉眼でも明瞭な皮質の萎縮と神経細胞脱落が主として前頭葉から頭頂葉に認められるが、PSPではその障害程度はCBDに比して軽度なものが多。しかし、自験例の15例中3例では特に中心前回にかなり強い病変を認めた。Gallyas, Tau染色で示されるneuronとgliaの両方にみられる細胞骨格異常はPSPの皮質にも共通して認め

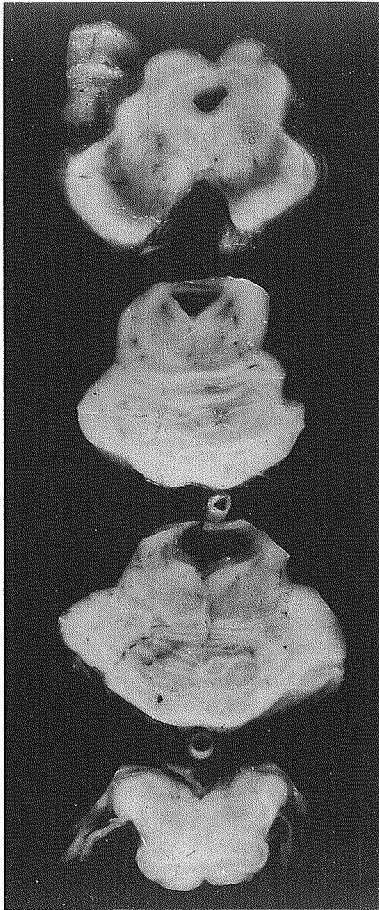


図8 CBDの脳幹部の所見
中脳・橋被蓋の萎縮を認める.

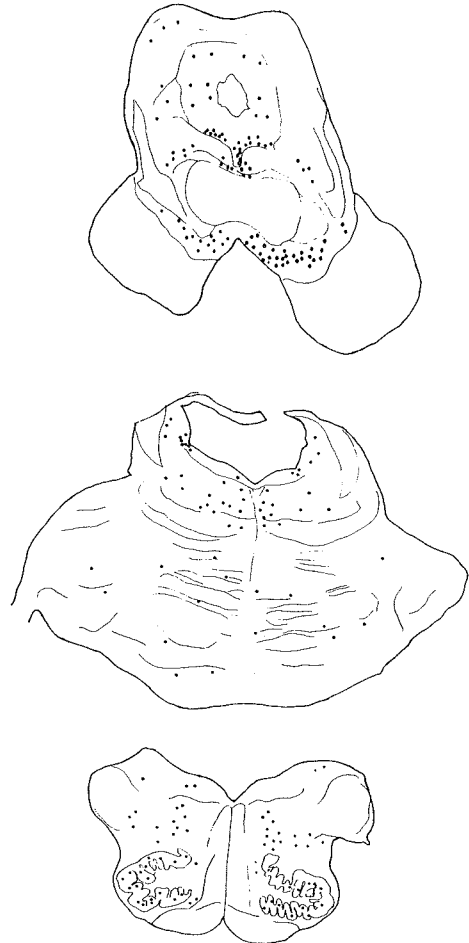


図9 CBDの脳幹部の神経原線維変化の分布

られた。一方、CBDの特徴とされる ballooned neuronについても、PSPの16例中7例に認められ、既に提示したようにCBDと同じ程度に出現する例もみられる。NFTについては、従来CBDでは黒質以外には少ないとされているが、自験例では脳幹部にも多数認められ、PSPのそれと区別できなかった。脳幹の病変では、PSP例の中にも萎縮の程度は大きなvariationがあり、CBDにもPSPと区別できない中脳・橋の被蓋の萎縮を認めた。以上のことを総合的に考えると、PSPとCBDとはきわめて近縁な疾患であると考えられる。

5. おわりに

過去においてオリーブ・橋・小脳萎縮症、線

条体黒質変性症、Shy-Drager症候群が多系統萎縮症(multiple system atrophy : MSA)としてまとめられ、後になってoligodendrogliaの封入体であるglial cytoplasmic inclusionがMSAの疾患概念の基礎となったように、PSPとCBDも一つの疾患概念としてまとめられる可能性があるのではないかと推察され、今後、さらにその相違点と類似性についての多方面からの検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Steel JC, Richardson JC, Olszewski J : Progressive supranuclear palsy ; Heterogenous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar

- palsy, dystonia and dementia. Arch Neurol 10 : 333-359, 1964
- 2) Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP : Cortico-dentatonigral degeneration with neuronal achromasia ; A progressive disorder of late adult life. Trans Am Neurol Assoc 92 : 23-26, 1967
- 3) Gibb WRG, Luthert PJ, Marsden CD : Corticobasal degeneration. Brain 112 : 1171-1192, 1989
- 進行性核上性麻痺とCorticobasal Degenerationの病理
- 4) 池田研二 : 進行性核上性麻痺とcorticobasal degeneration—病理学的側面. 神経内科 43 : 1-7, 1995
- 5) 藤田恒夫, 水澤英洋 : 進行性核上性麻痺の臨床病理学的概念の広がり. 神経進歩 39 : 330-339, 1995
- 6) 若林孝一, 高橋 均 : Corticobasal degenerationの病理. 脳神経 48 : 521-532, 1996

脳アミロイド・アンギオパチー と痴呆の関連

Diffuse Cerebral Amyloid Angiopathy-Associated Vasculopathy as a Cause of Dementia. A Clinicopathological Study

国立循環器病センター研究所脳卒中・動脈硬化研究部/部長

緒方 絢*

1. 緒言

Cerebral amyloid angiopathy(CAA)が原因となって高齢者に大脳皮質の出血や梗塞が起こることが知られている。また、CAAは皮質下白質のびまん性変性の原因となるのではないかと考えられているが、その病態は十分に解明されていない¹⁾。

Grayら²⁾はleukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic CAAの12剖検例を報告した。痴呆がみられる場合があり、全例に大脳皮質に点状出血が、症例によっては大脳皮質に小梗塞、葉性出血がみられた。CAAは全例にみられ、CAAに陥った血管に類線維素性変性などの続発性変化、CAA-associated vasculopathy(CAA-AV)³⁾がみられる例もあった。多くの症例に皮質下白質のびまん性の髄鞘の減少がみられた。この病変はBinswanger病(BD)でみられるものと同様のものであるが、GrayらがBDと診断した症例の脳には皮質病変、血管のアミロイド沈着はなく、多発性のラクナがみられた。同様の白質病変を呈することから、BDと共通の機序が皮質下白質の変性にかかわっていると考察した。つまり、BDでは高血圧による髄質動脈の動脈硬化性変化により、CAAの場合は髄質動脈の軟脳膜と

皮質部分における閉塞性変化により深部白質の低灌流が起こるのではないかと考察した。

CT・MRI上高齢者において皮質下白質のびまん性変性がみられるが、原因が特定できない場合が少なからずある。CAAにより皮質下白質の変性がもたらせられるとすれば、Grayらが報告した病態は大変重要なものとなる。この病態は普遍的なものか、また、両者がどのようにかかわっているかを知る目的で剖検例を用いて検索した。

2. 症例と方法

Small vessel diseaseによる脳血管性痴呆(VaD)、アルツハイマー病(AD)、非痴呆の116剖検例について検索した。全例について、CERADの神経病理学的検索法⁴⁾に従って検索し、また、免疫染色(β -amyloid peptide: β A4, ubiquitin)を行った。ADの確定診断は、臨床的にprobable ADと診断され⁵⁾、CERADの神経病理学的基準⁴⁾を満たすものとした。VaDの確定診断は、臨床的にprobable VaDと診断され、脳血管障害が存在し、他の痴呆の原因となる所見がないものとした⁶⁾。NINDS-AIRENのVaDの分類を用いた⁶⁾。BDとは、高血圧、運動障害、精神症状(痴呆)

* Jun OGATA, M.D.: Head of Stroke・Atherosclerosis Research Department, National Cardiovascular Center Research Institute, Suita.

表1 各群の平均年齢(mean±S. D)

	L-A(+)		L-A(-)	
	例数	年齢	例数	年齢
Binswanger病	14	72.8±7.5		
CAA-AVに伴う痴呆	2	80		
Alzheimer病	5	78.6±5.7	11	79.2±6.6
非痴呆例	10	79.2±9.9	74	74.9±6.5

がみられ、病理学的に脳内動脈硬化、皮質下白質変性、ラクナがあるものとした⁷⁾。BDと同様の病態を示すが、痴呆がみられなかったものをsubcortical arteriosclerotic encephalopathy(SAE)と呼んだ。CT上大脳皮質に至る白質の高度のびまん性低吸収をleuko-araiosis(L-A)と呼んだ。CAAの重症度をスコア化した。つまり、前頭・側頭・頭頂葉、海馬の切片について、Grade 0: 脳軟膜または皮質血管にアミロイドの沈着なし、1: 血管の一部に沈着あり、2: 少数の血管に全周性の沈着あり、3: 全周性の沈着が広くみられ、その一部にCAA-AVあり、4: 全周性の沈着が広くみられ、CAA-AVが多発、とした。4つの部位の平均点を各例のスコアとした。

3. 結 果

BDは14例、leukoencephalopathy in diffuse hemorrhage CAAは2例だった。ADは16例、非痴呆例は84例(60例は脳に血管性病変があるもの、24例は脳に血管性病変およびその他の特殊な神経系病変がないもので、ADおよび非痴呆例についてL-Aのある例とない例の年齢に有意差はなかった(表1)。CT上のL-Aは組織学的に髄鞘の脱落が対応した病変としてみられた。

上記の症例について、CAAの重症度およびSAEの有無について検討した。BDではCAAスコアが1.9以下の軽度のものばかりだった。Leukoencephalopathy associated with CAAの2症例にはCAA-AVが多発し、脳内動脈硬化はないか軽度でラクナはなかった。主に後頭葉と前頭葉の皮質にCAA-AV、小出血、小梗塞がみられた(図1, 2)。AD例については、CAAは軽く、葉性出血を伴っている例のみがスコアが2~2.9だった。ADおよび非痴呆例では、CAAは軽度で、スコアが2~2.9だったのは葉性出血



図1 大脳皮質点状出血

72歳よりparkinsonism, 77歳より進行性の痴呆が始まり、84歳で肺炎で死亡した男子例の頭頂部を通る脳の水平断。

例のみだった。ADおよび非痴呆例において、L-Aはみられるが、SAEあるいはCAAはみられず、L-Aの原因を特定できない例が存在した(表2)。

4. 考 察

本研究により、CAA-AVがびまん性に起こる場合、大脳皮質に小出血と小梗塞が出現し、白質障害が起こることがわかった。Grayら²⁾が述べているように、BDでみられるような脳内動脈の硬化はなく、CAAによる白質障害は脳軟膜と皮質の血管の閉塞性病変によるものと考えられた。CAAによると考えられる白質障害は稀にみられるもので、CAAが多くの病態における白質障害に頻繁にかかわるものではないことがわかった。

5. 結 語

CAAとびまん性皮質下白質障害は高齢者の

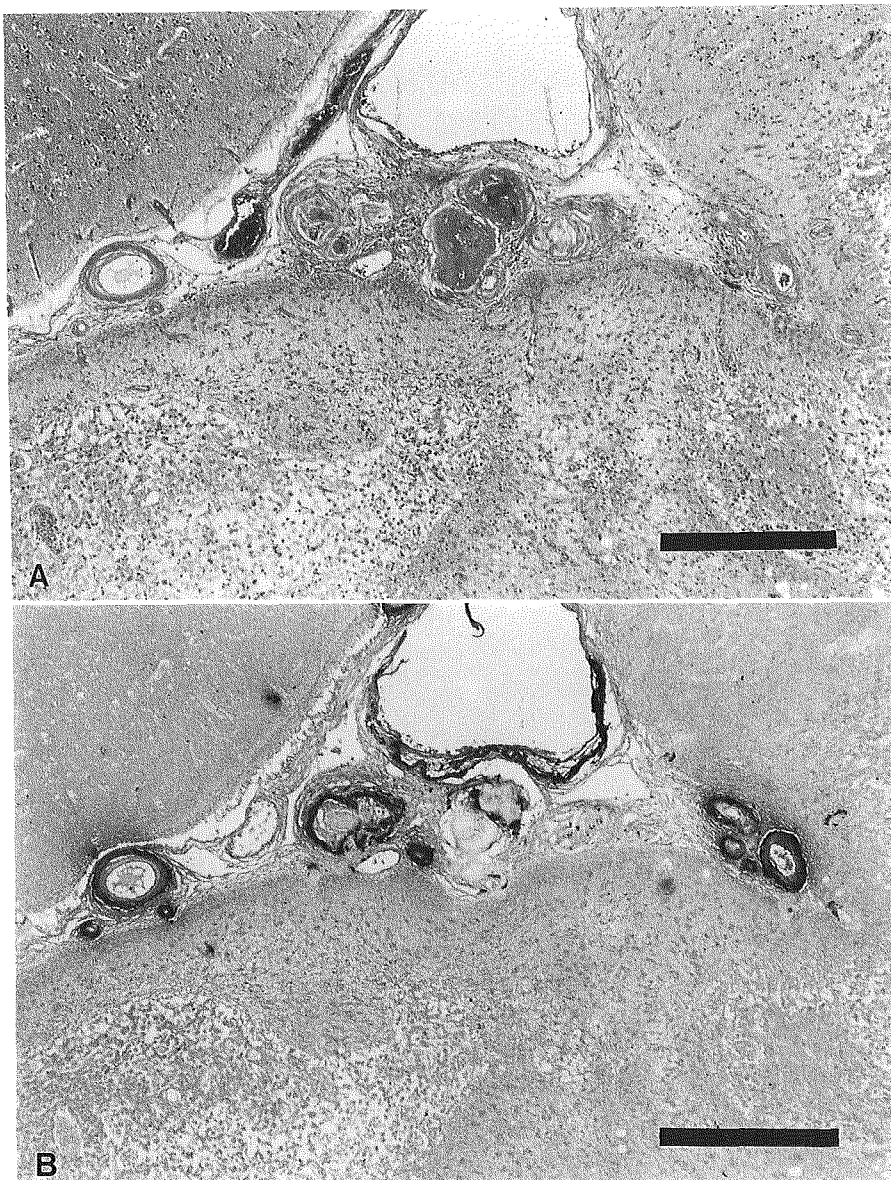


図2 軟膜・皮質動脈へのアミロイド沈着, 軟膜動脈の類線維性素性変性と内腔閉塞, 皮質梗塞(図1の症例の左後頭葉の連続切片. A: HE, B: β /A4免疫染色. Bar=0.5mm)

表2 各群症例のCAA重症度スコア

	SAE	L-A(+)				L-A(-)			
		<1	1~1.9	2~2.9	3<	<1	1~1.9	2~2.9	3<
Binswanger病	+	12	2						
CAA-AVに伴う痴呆	-				2				
Alzheimer病	±	1		1(1)		5	5	1(1)	
		1	2						
非痴呆例	±	3	2						
		4	1			64	7(1)	3(3)	

(): 葉性出血例

脳にしばしばみられる所見である。われわれは、剖検例を用いて、両者がいかなる関連を示すかを検討した。小数例において、CAA-AVが脳軟膜・皮質血管を閉塞して白質障害をもたらすことがわかった。しかし、CAAが皮質下白質変性の出現に関与することは稀であると結論した。

文 献

- 1) Vinters HV : Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 18 : 311-324, 1987
- 2) Gray F, Dubas F, Roullet E, et al : Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 18 : 54-59, 1985
- 3) Mandubur TI : Cerebral amyloid angiopathy : the vascular pathology and complications. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 45 : 79-90, 1986
- 4) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al : The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *Neurology* 41 : 479-486, 1991
- 5) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINDS-AIREN Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 : 939-944, 1984
- 6) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al : Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43 : 250-260, 1993
- 7) Fredricksson K, Brun A, Gustafson L : Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease) : A clinicopathologic study. Part 1 : Clinical features. *Cerebrovasc Dis* 2 : 82-86, 1992
- 8) Brun A, Fredricksson K, Gustafson L : Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease) : A clinicopathologic study. Part 2 : Pathologic features. *Cerebrovasc Dis* 2 : 87-92, 1992

ピック病のグリア変性

Glial Changes in Pick's Disease

岡山大学医学部精神科神経科

黒田重利* (教授) 石津秀樹*

1. はじめに

ピック病の神経病理所見は、前頭葉、側頭葉の萎縮、同部位での神経細胞消失、嗜銀性封入体の出現、そして、皮質、白質のグリオーシスである。最近、鍍銀法、免疫染色法の発展によって、神経変性疾患のグリアにおいて、嗜銀性、tau陽性の封入体が見出されたり⁹⁾。今回、自験のピック病症例におけるグリア内封入体について検討したので述べる。

2. 対象および方法

対象は臨床病理学的にピック病と診断された8症例で、6例は古典型、2例はいわゆる全汎型である(表1)。脳を切り出し、大脳、線条体の切片標本を作製し、一般染色、Bodian染色、Gallyas染色、そして、抗リン酸化tau染色を行った。

3. 結果

アストロサイト内、オリゴデンドログリア内に封入体を見出した。アストロサイト内封入体は、嗜銀性(図1~3)、tau陽性(図4)で、胞体のかなりの部分、突起の途中まで追うことができた。束となって放射状に走り、その数は10束ぐらいまでで、無数ではなく、また、細胞の一侧により豊かに出現した。大脳皮質に出現し、ピック嗜銀球の多数出現する症例に多く出現し、嗜銀球の近くに存在することが多かった(図5)。しかし、症例によってはピック嗜銀球よりもアストロサイト内封入体の方が多い症例、後頭葉にのみアストロサイト内封入体が出現することもあった。線条体では、認める例、そうでない例とあった。大脳白質のオリゴデンドログリア内封入体は、線維状構造物が核の周囲を取り巻く、あるいは波状に走っていた(図6)。出現頻

表1 Pick病症例の臨床病理

Case	年齢(歳)	性	罹病期間(年)	脳重(gm)	脳萎縮部(左右差)	PB	AGFT	OCB
1	51	M	4	1,320	T>F(R>L)	±~+	+	++
2	59	F	8	1,260	T>F(R>L)	++	+	++
3	57	F	7	1,100	T>F(R>L)	++	+	++
4	69	M	14	1,100	T>F(R=L)	++	+	++
5	74	F	10	740	F>T(R=L)	++	+	±
6	59	M	6	1,040	T=F(R>L)	±	±	++
7	63	M	6	1,140	T>F(R>L)	+	-	-
8	67	F	12	880	T=F(R=L)	+	-	-

PB : Pick body, AGFT : astroglial fibrillary tangle, OCB : oligodendroglial coiled body.

* Shigetoshi KURODA, M.D. (Professor) & Hideki ISHIZU, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School, Okayama.

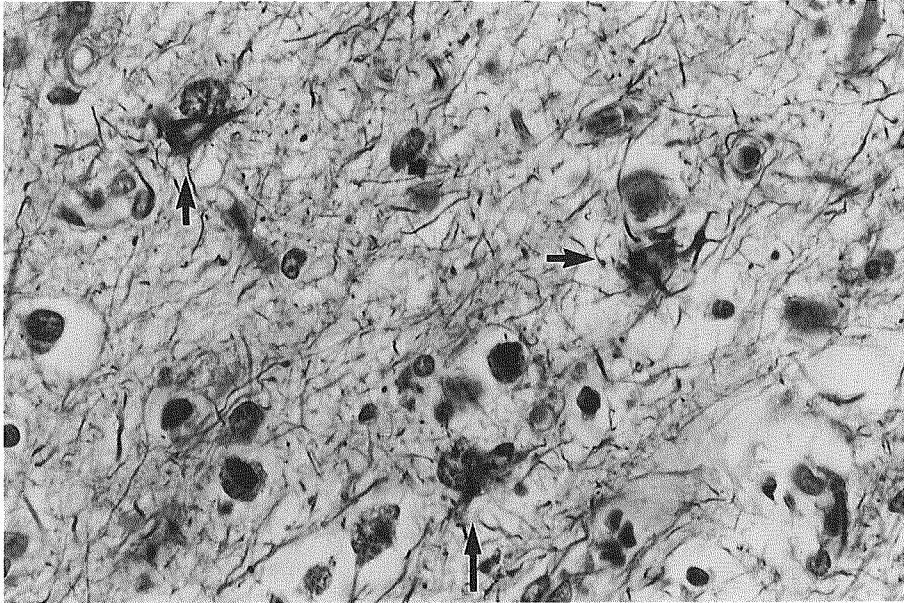


図1 アストロサイト内嗜銀性封入体, 症例5. 前頭葉皮質(Bodian染色×720)

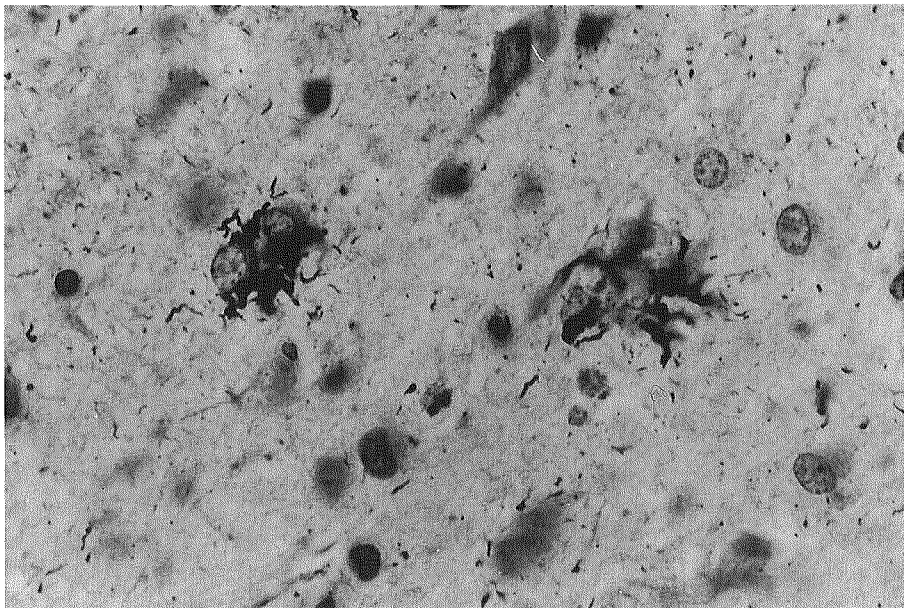


図2 アストロサイト内嗜銀性封入体, 症例2. 前頭葉皮質(Gallyas染色×720)

度は染色方法によって異なり, 抗リン酸化tau染色法では6/8例, Bodian法3/8例, Gallyas法4/8例であった。

4. 考 察

近年, 多系統変性症¹⁾, 進行性核上麻痺²⁾³⁾で

グリア内封入体の存在が免疫組織学的に明らかにされ, 病因論として, ニューロンだけでなく, グリアの変性が注目されている。今回の検討でピック病でも同様にグリア内の封入体を見出した。①アストロサイト内封入体; ピック病でも, tuft-shapedと形容してよいものである。し

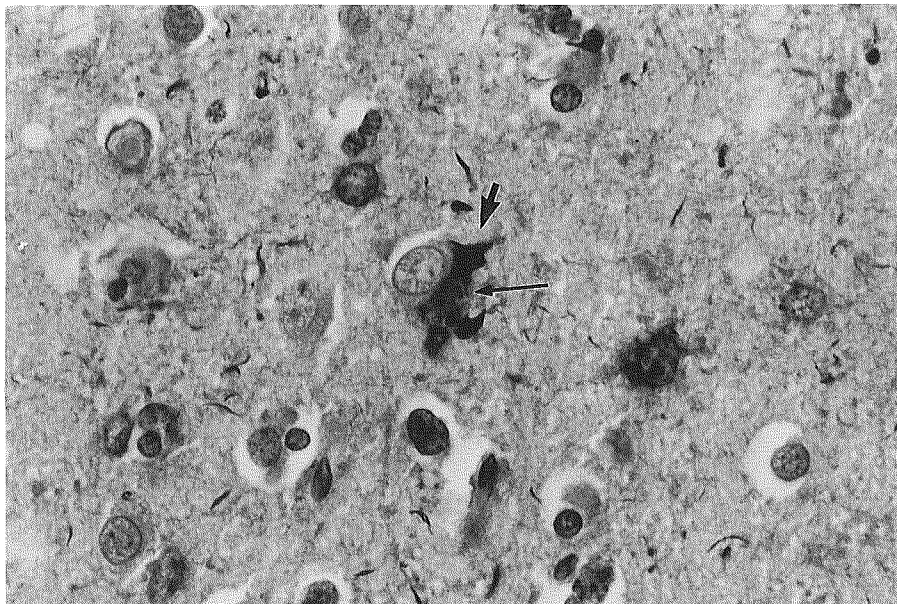


図3 アストロサイト内嗜銀性封入体. 症例1. 前頭葉皮質(Gallyas-GFAP染色×720)(↓: Gallyas陽性の嗜銀性変化, →: GFAP陽性)

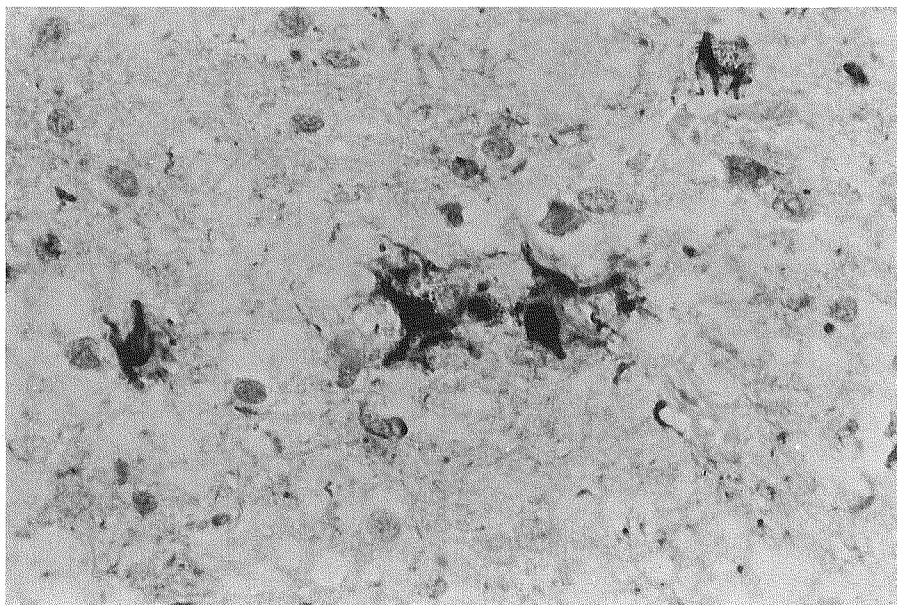


図4 アストロサイト内tau陽性封入体. 症例3 (抗リン酸化tau染色×720)

かし、進行性核上麻痺のそれと比較すると、束の数は明らかに少なく、より短く、太く単純な形態であった。出現するときは、変性の強い大脳皮質で、嗜銀球の近くにあり、嗜銀性変化がニューロン、グリアともに起こり、一次性変化

と考えられた。②オリゴデンドログリア内封入体；今回の検討では8例中6例に認めた。うち5例では、皮質病変の強いところの白質に多くの封入体を見た。しかし、1例では皮質で嗜銀球、アストロサイト内封入体が多く認められる

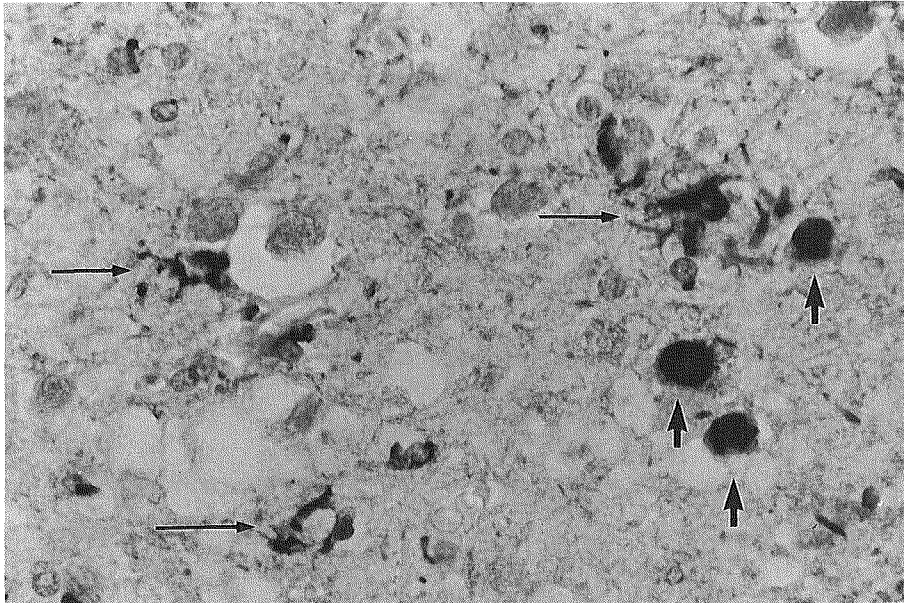


図5 嗜銀球とアストロサイト内封入体. 症例3. 前頭葉皮質(抗リン酸化tau染色×720)(↑:嗜銀球, →:アストロサイト内封入体)

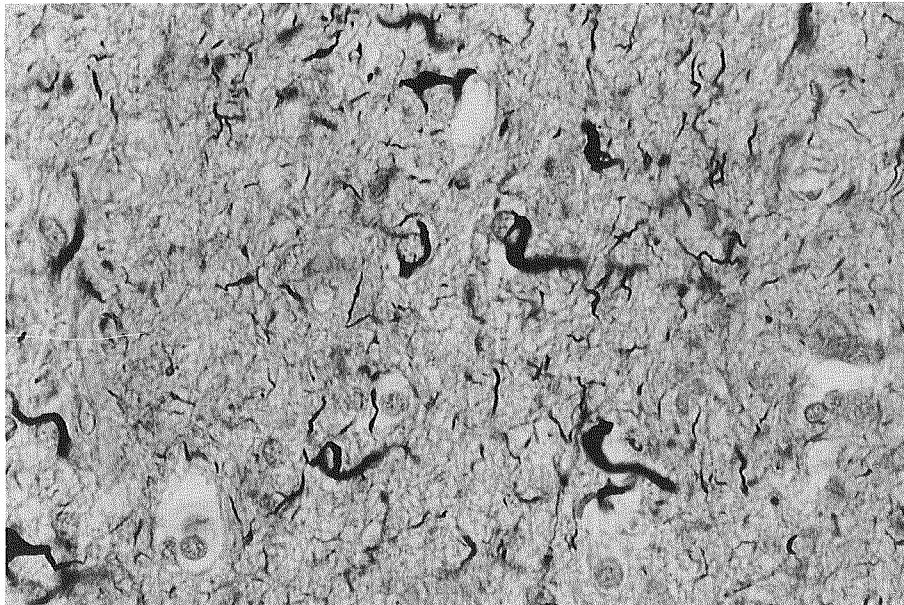


図6 オリゴデンドログリア内封入体. 症例1 (Gallyas染色×720)

にもかかわらず、白質の嗜銀性変化は少なかったもので、全例で皮質と白質の変化が並行するものではないようである。ピック病では、白質の変化は必須の所見であるが、その意義については、一次性、大脳皮質の変化に伴う二次性と以

前から意見が分かれており、未だ決着をみていない。今回、オリゴデンドログリア内封入体を認めたことは一次性変化であることを示唆する。この嗜銀性、あるいはtau陽性のアストロサイト内、オリゴデンドログリア内封入体は進

行性核上麻痺，大脳皮質基底核変性症⁴⁵⁾にも出現するので，これら3疾患の比較研究⁶⁾が必要である。

5. おわりに

ピック病のグリア変化に関して，従来からの所見である罹患部位でのグリオシスに加えて，①グリア封入体を見出した。アストロサイト内封入体は，胞体，突起の途中まで認め，嗜銀性，tau陽性であった。オリゴデンドログリア内封入体は線維が核を取り巻いていた。②抗tau染色は，古典型ピック病症例を全例陽性に染め出し，検出法が一番優れていた。③ニューロンと同様に，グリアの一次変性を示唆する所見と考えられた。

文 献

- 1) 水澤英洋：多系統萎縮症におけるグリア細胞質内封入体. 神経進歩 37 : 656-664, 1993
- 2) Hauw JJ, Verny M, Delaère P, et al : Constant neurofibrillary changes in the neocortex in progressive supranuclear palsy. Basic differences with Alzheimer's disease and aging. *Neurosci Lett* 119 : 182-186, 1990
- 3) Amano N, Takahashi T, Yagishita S, et al : Abnormal glial cytoskeleton in progressive supranuclear palsy. *Neuropathology* 16 : 139-143, 1996
- 4) Wakabayashi K, Oyanagi K, Makifuchi T, et al : Corticobasal degeneration : Etiological significance of the cytoskeletal alterations. *Acta Neuropathol* 87 : 545-553, 1994
- 5) Arai N, Oda M : A variety of glial pathological structures by the modified Gallyas-Braak method. *Neuropathology* 16 : 133-138, 1996
- 6) Chin SSM, Goldman JE : Glial inclusions in CNS degenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 55 : 499-508, 1996
- 7) Feany MB, Mattiace LA, Dickson DW : Neuro-pathologic overlap of progressive supranuclear palsy, Pick's disease and corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 55 : 53-67, 1996

高放射線地域(中国陽江地区)における老人性痴呆の疫学調査

Epidemiological Study of Senile Dementia in High Background Radiation Area (Yangjang City, China)

長崎大学医学部原爆被災学術資料センター病理部門／助教授

岸川 正大*

中華人民共和国衛生部工業衛生実験所放射線疫学部／教授

陶 祖 范**

1. はじめに

放射線障害と加齢性変化との関連については結論が出ていない。脳の加齢性変化に類似した像としては、血管壁の変化¹⁾が知られているものの、老年期痴呆との関連では報告がほとんどない。われわれは、多数の原爆被爆者を擁する長崎市において、老年期痴呆の有病率を検討してきた²⁾。今回は自然高放射線地域として知られている中国・広東省の陽江地域³⁾における老年期痴呆の疫学調査を行った。

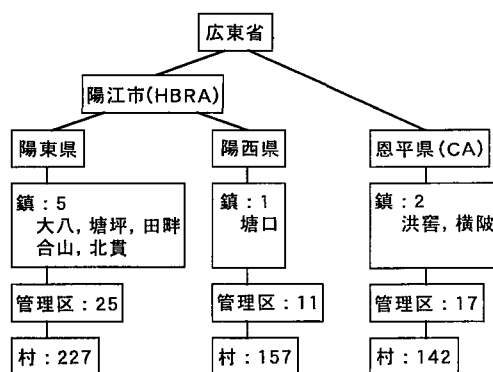


図1 調査地域の関連図

2. 研究対象および方法

放射線の影響を調査するために、自然高放射線地域(HBRA)として知られている広東省・陽江市の陽東、陽西と、対照地域(CA)としては近隣地域の生活状況などが類似している恩平の各管理区が、中国衛生部により疫学調査の地域として設定されている(図1)。年間の平均吸収線量は、HBRAで 240.68×10^{-5} Gyの γ 線を受けており、CAでは 72.70×10^{-5} Gyとされている。

サンプルの抽出：1994年1月1日現在65歳以

上の老人(HBRA：1,599名、CA：2,209名)の中から、2段階抽出法により、それぞれ700名を抽出した。

一次調査：長谷川式簡易知能評価スケール(HDS)を用いた。中国で標準化されている方法に従い、満点32.5のうち学歴を考慮した閾値として、文盲16点、小学校卒20点、中学校以上の学歴の人を24点と設定した。

二次調査：スクリーニングで該当した人の全

* Masao KISHIKAWA, M.D.: Associate Professor, Department of Pathology, Scientific Data Center for the Atomic Bomb Disaster, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan.

** TAO Zufan : Professor, High Background Radiation Research Group, Laboratory of Industrial Hygiene, Ministry of Health, China.

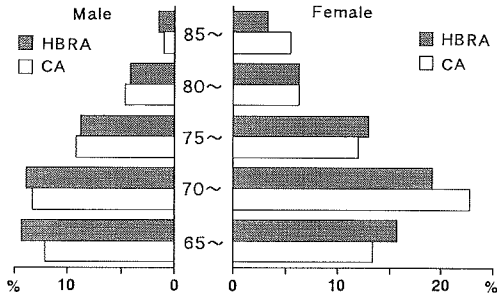


図2 性別年齢構成

表1 老年期痴呆有病率

	HBRA	CA	Total
被調査人数	513	505	1,018
痴呆症例数	31	30	61
有病率	6.04%	5.94%	5.99%

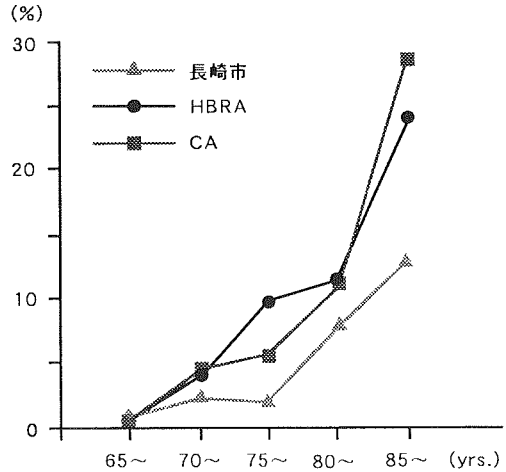


図3 老年期痴呆の年齢別有病率

表2 老年期痴呆の病型

	HBRA			CA			Total		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Alzheimer型	1	24	25	5	20	25	6	44	50
脳血管性	0	4	4	0	5	5	0	9	9
鑑別困難型	1	1	2	0	0	0	1	1	2
Total	2	29	31	5	25	30	7	54	61

員に面接し、DSM-III-Rに準拠した痴呆の診断を行い、種々の判定基準に沿って病型を分類した。

3. 結果

700名ずつ抽出した中で実際に調査ができたのは、HBRAが513名、CAは505名の計1,018名であった。平均年齢はHBRAが73.4歳、CAは74.0歳であり、最年長者は94歳、最年少者は66歳であった。性別および年齢構成は類似(図2)していた。

HDSによる一次調査では、両地域ともその結果は類似し、閾値の点数より低かったのは両地区合わせて67名(6.58%)であった。HDSによるスクリーニングで該当した人々(67名)のうち、6名は痴呆と診断するほどの所見はなく、61名のみが老年期痴呆と診断された(5.99%)。地域別では、HBRAが6.04%、CAは5.94%で、両者間に統計学的な有意差は認めなかった(表1)。性差は両地域あわせて、男性が1.67%、女性は9.03%で女性の方が多かった。

痴呆の病型は、アルツハイマー型がHBRAで80.6%、CAでは83.3%でもっとも多く、脳血管性痴呆はおおの12.9%、16.7%で両者間に有意な差は認めなかった(表2)。

4. 考察

高齢になるに従って老年期痴呆の有病率は上昇する。HBRAおよびCAとも、その例にもれず上昇がみられ、しかも80歳を越えると急激にその率を増し、その傾向性は長崎市²⁾のそれと基本的には類似したパターンを示した(図3)。痴呆の病型分類では、HBRAとCAの間には大きな違いはみられなかったが、長崎市における調査の病型分類(アルツハイマー型48.4%、脳血管性痴呆44.8%)²⁾とは大きく異なっており、HBRAで80.6%、CAでは83.3%で、中国では圧倒的にアルツハイマー型が多いことがわかる。中国における脳血管障害の患者は、両国間の医療状況の違いから、長崎市の脳血管障害の患者に比して、短命である可能性が考えられる。そのためにアルツハイマー型が相対的に多くなる

表3 各地の痴呆有病率

	研究者(年)	サンプル数	有病率
Nagasaki City	Sugasaki et al. (1990)	1,454	2.9%
Nagasaki Pref.	Sugasaki et al. (1989)	487	4.3
Beijing	Li Long et al. (1989)	1,090 (≥60yrs.)	2.2
Beijing	Wu Zheng et al. (1992)	966 (≥60yrs.)	3.4
Shanghai	Chang Minyun (1990)	5,055 (≥55yrs.)	4.6
福岡市	九大精神科 (1984)	3,883	3.4
東京都	東京都老人研 (1988)	4,586	4.0
富山県	富山県精神科医会 (1985)	1,327	3.0
長野県	長野県 (1987)	1,923	5.5
北海道	道高齢者問題研究会 (1986)	9,274	3.4

ことも考えられよう。しかし、これほどまでの大きな差がなぜ生じたのかについては、現在のところ不明である。今後、診断基準に関する議論を含めて再検討をする必要があるように思われる。

痴呆全体としての有病率と放射線障害という観点からは、被爆者を多数擁する長崎市でも、他の地域との間で必ずしも老年期痴呆の有病率は高くない²⁾とされている(表3)。

そして、今回のHBRAとCAにおける痴呆の疫学調査でも、有病率がほぼ同率であったことより、単一照射の放射線および長期間の低線量放射線被曝が、老年期痴呆の発生に大きな影響を及ぼす可能性は少ないように思われた。

〈謝辞〉長崎大学医学部および中国衛生部の自然高放射線地域研究グループによる共同研究結果の一部を、両国を代表して報告した。各研究員に深謝する。本研究に要した費用の一部は、日中医学協会(1994年度助成金)の援助を受けた。

文 献

- 1) Burger PC, Boyko OB : The pathology of central nervous system radiation injury. In *Radiation Injury to the Nervous System* (edited by Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE), Raven Press, New York, 1991, pp 191-208
- 2) Iseki M, Kishikawa M, Sakae M, et al : Relationship between radiation and acceleration of aging. In *The SAM Model of Senescence* (edited by Takeda T), Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1994, pp 335-337
- 3) Sugasaki H, Ohta Y, Michitsuji S, et al : An epidemiological study of senile dementia at home in Nagasaki. *Acta Med Nagasaki* 38 : 211-215, 1993
- 4) Wei L, Zha Y, Tao Z, et al : Epidemiological investigation of radiological effects in high background radiation areas of Yangjiang, China. *J Radiat Res* 31 : 119-136, 1990

脳血管性痴呆

Vascular Dementia

島根医科大学第三内科/教授

小林 祥 泰*

1. はじめに

わが国の高齢者比率は急速に増加し、1995年度には14.7%に達している。高齢化とともに痴呆患者数も増加傾向にあり大きな社会問題となっている。老年期痴呆の代表的なものとしてアルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆があるが、臨床的には痴呆の予防や進行を抑制可能な脳血管性痴呆の早期発見、早期治療がとくに重要である。

脳血管性痴呆とは、多発梗塞性痴呆などのように限定された病名ではなく、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血などのすべての脳血管障害に起因する痴呆症の総称であり、1994年に改訂された

DSM-IVでも採用された。ここでは脳血管性痴呆における問題点について述べるとともに、予防の観点から健常高齢者における認知機能に影響を及ぼす種々の因子についても述べてみたい。

2. 脳血管性痴呆の発現機序

脳血管性痴呆をきたすものとして、広汎な梗塞、認知機能に関連する部位の血管障害、多発性病変、Binswanger型痴呆があげられている。認知機能に関連する部位として以前から視床、海馬がよく記載されている。しかし、実際には海馬病変単独では健忘症候群をきたすことが知られており、海馬を含む後大脳動脈領域梗塞で

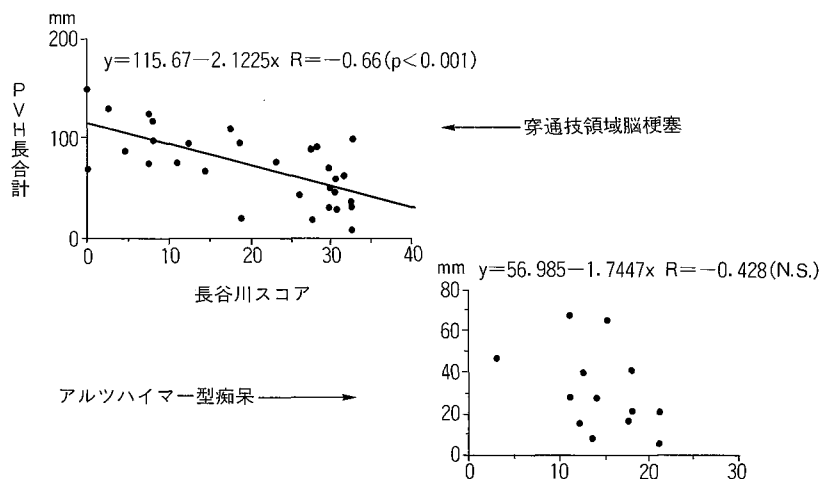


図1 大脳白質障害と長谷川スコア

* Shotai KOBAYASHI, M.D.: Professor, Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University, Izumo.

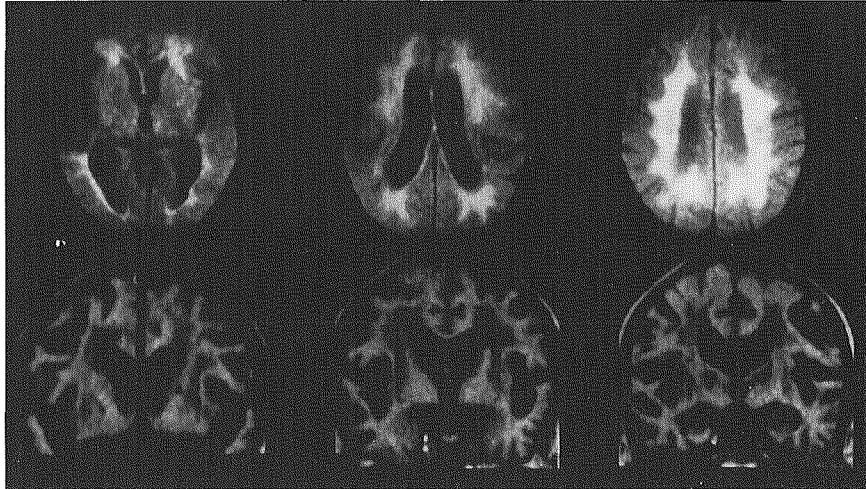


図2 Binswanger型脳血管性痴呆

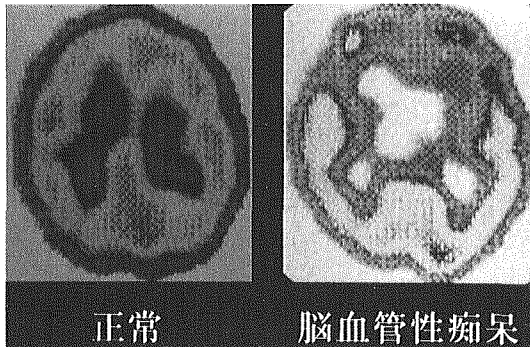
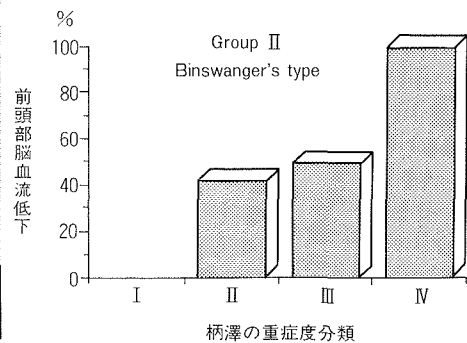


図3 左：正常例と脳血管性痴呆のSPECT，右：脳血管性痴呆の重症度と前頭部血流低下パターン



も健忘はきたすが痴呆に至ることは稀である。広汎な後大脳動脈領域梗塞では時に痴呆をきたすが、海馬が責任病巣ではなく、側頭葉内側面の広い障害が関係しているように思われる。視床梗塞や出血でも痴呆は稀であり、高齢者の視床出血に続発する痴呆の多くは閉塞性水頭症によるものである可能性が強い。両側視床内側核梗塞では意識障害回復後に健忘症候群を示すが痴呆との関係は明らかではない。筆者らは多発性ラクナ梗塞性痴呆の存在に疑問を持ち検討してきた。このような痴呆例のCTやMRIを詳細に検討すると、視床や被殻、放射冠などの多発性ラクナとはあまり関係なく、尾状核周辺のある程度以上の大きさを持つ梗塞の存在と密接に関連しているという印象を持っている。前頭葉皮質の広範梗塞による典型的な前頭葉性痴呆は

前交通動脈瘤によるくも膜下出血の後で起こりやすいが、両側尾状核病変でも同様な症状を呈することが報告されている。また、MRI上の大脳白質の高信号域の広がりを計測してみると、特に前頭葉白質障害が認知機能障害と相関することが示された(図1)¹⁾。多発性ラクナによる痴呆発現にはラクナ梗塞の数よりも併存する白質障害の意義がより大きいと思われる。白質障害の高度な例は、いわゆるBinswanger型脳血管性痴呆(図2)であるが、MRIの普及によりその頻度が増加している。筆者らが脳血管性痴呆のMRIを検討した結果でもこのタイプがもっとも多かった²⁾。脳血管性痴呆では前頭葉脳血流が低下してくることがPETによる研究³⁾でも知られているが、筆者らのSPECTによる検討では、前頭葉血流低下パターンの頻度は痴呆の重症度

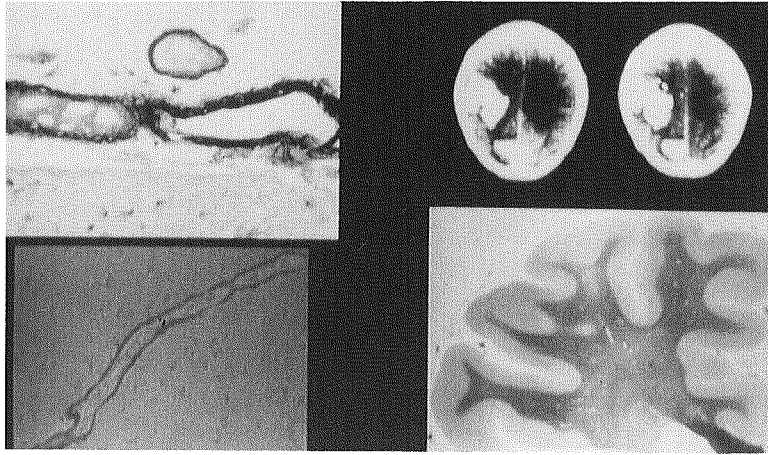


図4 Cystatin C沈着型アミロイドアンギオパチー

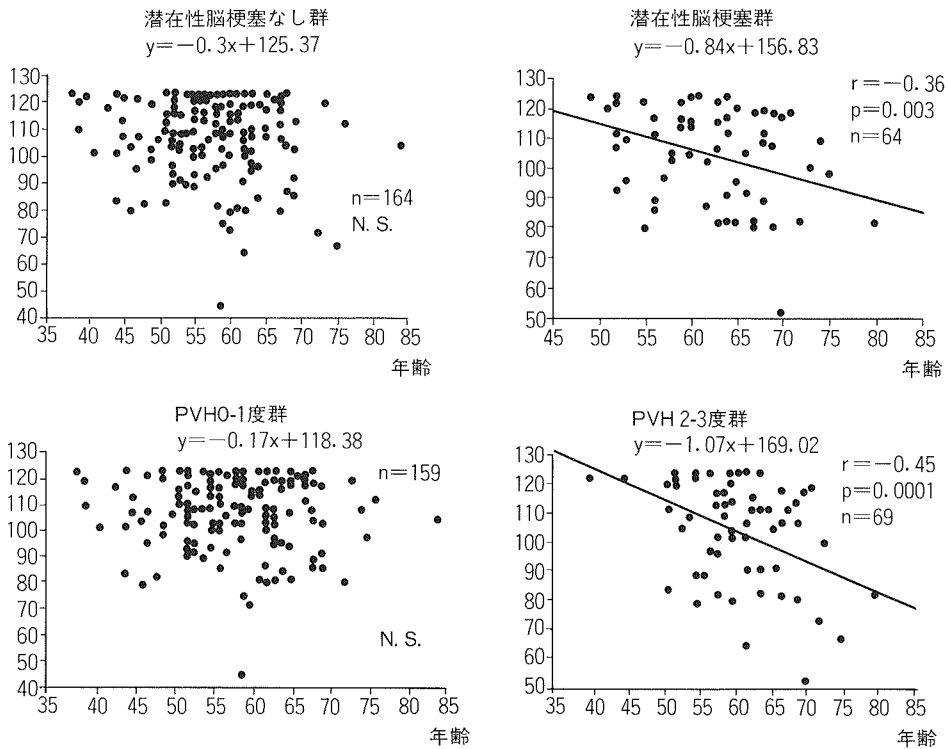


図5 上: 潜在性脳梗塞の有無でみたKohs' IQの加齢性変化
下: PVHの程度別にみたKohs' IQの加齢性変化

に比例して有意に増加していた(図 3-A, B)。前頭部以外の多発性ラクナ梗塞だけではこのような低下は稀で、やはり白質障害による前頭葉皮質賦活系の機能低下が関係している可能性が示唆された。また、高齢者では動脈効果だけでなく cystatin C沈着型アミロイドアンギオパチーに

よる多発性脳出血(図 4)や白質障害による脳血管性痴呆の存在にも留意する必要がある⁴⁾。

3. 認知機能の加齢性変化における潜在性脳梗塞、白質病変の影響

脳血管性痴呆の予防という観点からは、脳ド

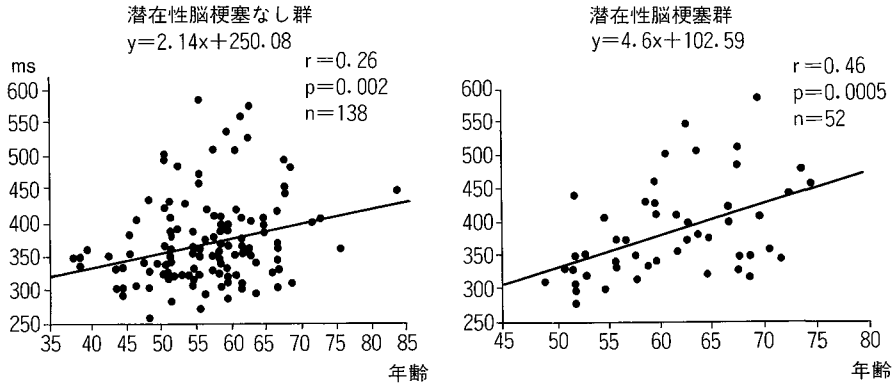


図6 潜在性脳梗塞の有無でみたP300潜時の加齢性変化

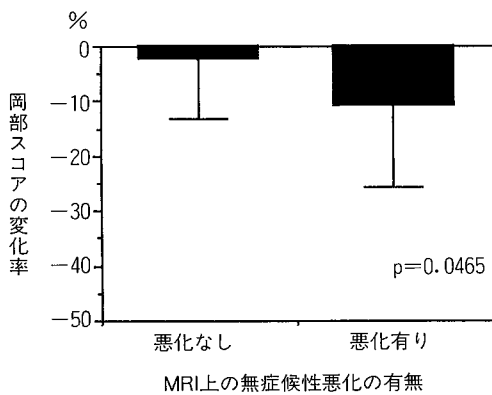


図7 地域脳検診における健常中壮年者のMRIの悪化の有無と岡部スコアの3年間の変化率

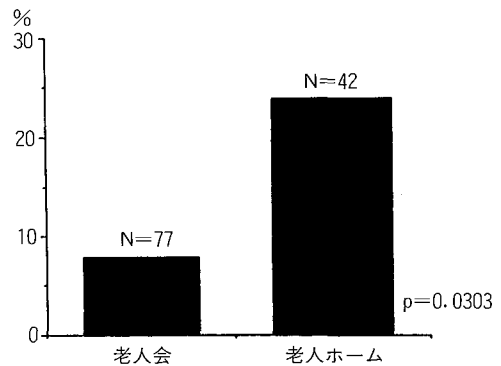


図8 社会環境別にみた痴呆発現率

ックにおける潜在性脳梗塞や潜在性白質障害の早期発見は意義があると考えている。認知機能は一般に加齢とともに低下するとされている。これは事実であるが、認知機能の中には必ずしもそうでないものもある。筆者らが脳ドック受診者で検討した結果では、動作性知能であるKohs' Block Design Testは潜在性脳梗塞や白質障害がある群では年齢と有意な負相関を示したが、これらを認めない群では有意な相関を認めなかった(図5-A, B)。一方、P300やかなひろいテストでは両群とも有意な相関を認めたが、その傾きはこれらを認める群でより急峻であった(図6)。言語性知能については、年齢との相関は弱かったが、多変量解析では、潜在性白質障害が潜在性脳梗塞よりも有意に認知機能に影響していることが示唆された。

また、地域脳検診対象者で3年間のMRIの追

跡調査を行った結果では、潜在性白質障害が進行した群では言語性知能の岡部スコアが進行しなかった群に比して有意に低下することが示された(図7)⁹⁾。白質障害の進行の最大の危険因子は高血圧であった。すなわち、潜在性脳梗塞に白質障害合併例では将来脳血管性痴呆に移行する危険性が高い可能性を示唆しており、早期からの高血圧管理などによる予防が重要である。

社会的環境因子も痴呆の発現に影響することは一般的にはよく知られている。筆者らが以前から脳血流と社会環境について報告してきた⁹⁾。地域の老人ホームと在宅老人集団を追跡した結果では、痴呆の発症率は前者で有意に高率であった(図8)。脳血管性痴呆を発症した群ではアルツハイマー型痴呆群よりも初回脳血流が有意に低値であった。

脳血管性痴呆ではうつ状態が多いことはよく

表1 やる気スコア

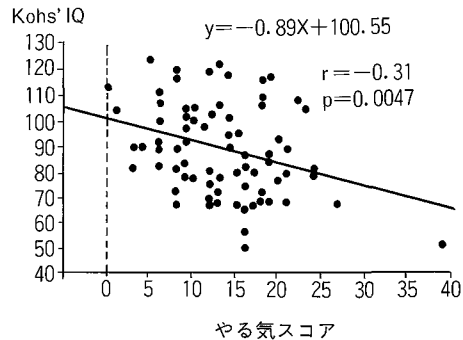
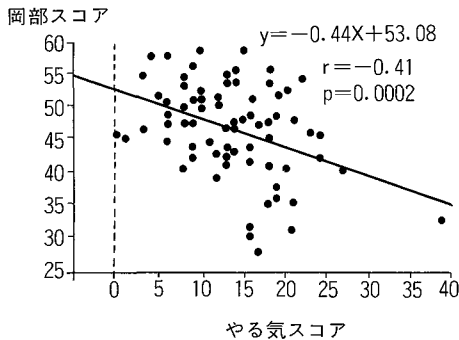
	全くない	少し	かなり	大いに
1) 新しいことを学びたいと思いますか？	3	2	1	0
2) 何か興味を持っていることがありますか？	3	2	1	0
3) 健康状態に関心がありますか？	3	2	1	0
4) 物事に打ち込めますか？	3	2	1	0
5) いつも何かしたいと思っていますか？	3	2	1	0
6) 将来のことについての計画や目標を持っていますか？	3	2	1	0
7) 何かをやるようとする意欲はありますか？	3	2	1	0
8) 毎日張り切って過ごしていますか？	3	2	1	0
	全く違う	少し	かなり	まさに
9) 毎日何をしたらいいか誰かに言ってもらわなければなりませんか？	0	1	2	3
10) 何事にも無関心ですか？	0	1	2	3
11) 関心を惹かれるものなど何もないですか？	0	1	2	3
12) 誰かに言われないと何もしませんか？	0	1	2	3
13) 楽しくもなく、悲しくもなくその中間位の気持ちですか？	0	1	2	3
14) 自分自身にやる気がないと思いますか？	0	1	2	3
	合計			

回答法

1- 8: 全くない=3, 少し=2, 大いにある=0

9-14: 全く違う=0, 少し=1, かなり=2, まさにそのとうり=3

[Apathy Scale (Starkstein)島根医科大学第三内科版: cutoff score 16 points]



65歳以上の健常高齢者 80名

図9 高齢者におけるやる気と認知機能

知られている。筆者らも脳血管障害後のうつ状態について検討してきたが⁷⁾、健常高齢者でもうつ状態と潜在性脳梗塞が関連することを報告した⁸⁾。しかし、認知機能とうつ状態の指標であるZung's SDSは相関しなかった。最近筆者らは、Starksteinら⁹⁾の報告したapathy scaleをやる気スコア(表1)として翻訳し使用しているが、これと認知機能が相関することを脳血管障害患者のみならず健常高齢者においても見出した(図9)。やる気の低下は前頭葉障害と関連していることが知られており、潜在性白質障害と関係している可能性も推測される。以上の結果か

ら、潜在性脳実質障害が進行している例では脳血管性痴呆に移行する危険性が高いことが考えられ、最大の危険因子である高血圧の十分な管理がその予防に重要であると考えている。

文 献

- 1) Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, et al : Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. Stroke 21 : 1143-1149, 1990
- 2) Yamagata S, Kobayashi S, Koide H, et al : MRI classification and SPECT findings in multi-infarct dementia. J CBF and Metabolism 13[Suppl 1]:

- S243, 1993
- 3) Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, et al : Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 21 : 1694-1699, 1990
 - 4) 小林祥泰 : アミロイドアンギオパチーと痴呆. *臨牀と研究* 72 : 85-88, 1995
 - 5) Kobayashi S, Koide H, Yamashita K, et al : Three-year changes in silent cerebral lesions and cerebral blood flow in neurologically normal adults. *J CBF and Metabolism* 13 [Suppl 1] : S400, 1993
 - 6) Kobayashi S, Yamaguchi S, Katsube T, et al : Influence of social environmental factors on cerebral circulation and mental function in the normal aged. *Monographs in Neural Sciences* 11 : 163-168, 1984
 - 7) Yamaguchi S, Kobayashi S, Koide H, et al : Longitudinal study of regional cerebral blood flow changes in depression after stroke. *Stroke* 23 : 1716, 1992
 - 8) 小林祥泰, 小出博己, 山下一也, ほか : 自覚症状からみた潜在性脳梗塞様病変. *脳卒中* 15 : 189-195, 1993
 - 9) Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, et al : Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 24 : 1625-1630, 1993

第10回北海道老年期痴呆研究会

The 10th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

浦澤 喜一
Kiichi URASAWA, M.D.

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.

世話人
Organizers

阿部 弘
Hiroshi ABE, M.D.

安齋 哲郎
Tetsuro ANZAI, M.D.

今井 浩三
Kohzoh IMAI, M.D.

川上 義和
Yoshikazu KAWAKAMI, M.D.

北畠 顕
Akira KITABATAKE, M.D.

小山 司
Tsukasa KOYAMA, M.D.

高橋 三郎
Saburo TAKAHASHI, 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.

真野 行生
Yukio MANO, M.D.

宮岸 勉
Tsutomu MIYAGISHI, M.D.

米増 祐吉
Yukichi YONEMASU, M.D.

事務局
Secretariat

慈啓会病院
Jikeikai Hospital, Sapporo

(敬称略 五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問)
- 演題 1 座長 高橋三郎 (北海道立向陽ヶ丘病院 院長)
臨床経過からみた痴呆と抑うつ…………… 41
中村一朗 (北海道立向陽ヶ丘病院精神科神経科)
- 演題 2 座長 小山司 (北海道大学医学部精神科神経科 教授)
老年期の妄想性障害—物盗られ妄想を中心に—…………… 49
安田素次 (市立札幌病院静療院)
- 演題 3 座長 田代邦雄 (北海道大学医学部神経内科 教授)
痴呆疾患の機能画像診断…………… 55
玉木長良 (北海道大学医学部核医学 教授)
- 演題 4 座長 阿部弘 (北海道大学医学部脳神経外科 教授)
リハビリテーション医学の立場からの痴呆…………… 57
眞野行生 (北海道大学医学部リハビリテーション
医学 教授)
- 特別講演 1 座長 高畑直彦 (札幌医科大学医学部神経精神科 教授)
非アルツハイマー型・非ピック型
痴呆の臨床と病理…………… 59
三山吉夫 (宮崎医科大学精神科 教授)
- 特別講演 2 座長 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問)
老年期痴呆の早期診断と治療の試み…………… 64
平井俊策 (東京都立神経病院 院長)
- 閉会の挨拶 高畑直彦 (札幌医科大学医学部神経精神科 教授)

第10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

日本ケミファ株式会社

後援 北海道医師会

札幌市医師会

日時 平成8年11月16日(土) 午後2時00分～午後6時26分

会場 ロイトン札幌 3階 ロイトンホール

□ Program □

■ Opening Remarks		Kiichi URASAWA, M.D. Adviser, Jikeikai Hospital	
■ Lecture 1	Chairperson	Saburo TAKAHASHI, M.D. Director, Hokkaido Prefectural Kōyogaoka Hospital	
		Dementia and Depressive Symptoms in the Clinical Course	41
		Kazuaki NAKAMURA, M.D. Department of Neuropsychiatry Hokkaido Prefectural Kōyogaoka Hospital	
■ Lecture 2	Chairperson	Tsukasa KOYAMA, M.D. Professor, Department of Psychiatry & Neurology Hokkaido University School of Medicine	
		Delusional States in Senile Patients; with Special Reference to the Delusion of Robbery	49
		Motoji YASUDA, M.D. Department of Neuro-Psychiatry Sapporo City General Hospital	
■ Lecture 3	Chairperson	Kunio TASHIRO, M.D. Professor, Department of Neurology Hokkaido University School of Medicine	
		Functional Imaging of Dementia	55
		Nagara TAMAKI, M.D. Professor, Department of Nuclear Medicine Hokkaido University School of Medicine	
■ Lecture 4	Chairperson	Hiroshi ABE, M.D. Professor, Department of Neurosurgery Hokkaido University School of Medicine	
		Dementia from the Point of Rehabilitation Medicine ...	57
		Yukio MANO, M.D. Professor, Department of Rehabilitation Medicine Hokkaido University School of Medicine	
■ Special Lecture 1	Chairperson	Naohiko TAKAHATA, M.D. Professor, Department of Neuropsychiatry Sapporo Medical University, School of Medicine	
		Clinico-Pathological Findings of Non-Alzheimer's and Non-Pick's Disease	59
		Yoshio MITSUYAMA, M.D. Professor, Department of Psychiatry Miyazaki Medical College	
■ Special Lecture 2	Chairperson	Kiichi URASAWA, M.D. Adviser, Jikeikai Hospital	
		Trials of Early Diagnosis and Treatment of Dementia in the Aged	64
		Shunsaku HIRAI, M.D. Head Director, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital	
■ Closing Remarks		Naohiko TAKAHATA, M.D. Professor, Department of Neuropsychiatry Sapporo Medical University, School of Medicine	

The 10th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Hokkaido
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : The Hokkaido Medical Association
and The Sapporo City Medical Association
Date : 14:00~18:26, November 16th, 1996
Place : Royton Hall, Royton Sapporo

臨床経過からみた 痴呆と抑うつ

Dementia and Depressive Symptoms in the Clinical Course

北海道立向陽ヶ丘病院精神科神経科

中村 一朗*

佐々木 信一* (副院長)

高橋 三郎* (院長)

1. はじめに

痴呆と抑うつはそれぞれ異なる病態であるが、老年期にはともに高い頻度で見られる。臨床上、鑑別が難しいこともあり、痴呆と抑うつとの関連性²⁾¹⁰⁾¹⁶⁾についてもさまざまな議論がある。

本稿ではまず、初老期以後に認められた抑うつ症状とアルツハイマー型痴呆発症の時間的な関係を中心に、次に、血管性痴呆の発症前後における抑うつ症状の変化、と分けて北海道立向陽ヶ丘病院(以下、当院)の入院患者について調査した結果を報告する。最後に、痴呆と抑うつという二つの症状の関連性について若干の考察を加える。

2. 初老期以後の抑うつとアルツハイマー型痴呆

a. 対象と方法

1988年1月から1995年12月までの8年間に、当院に入院した50歳以上の患者のべ1,245例(男性563例；女性682例, 66.3±10.49歳；mean±SD)のうち、アルツハイマー型痴呆は男性39例、女性83例の計122例で、このうち、痴呆に先行し

表1 アルツハイマー型痴呆・連続群, 非連続群の経過

	連続群(11例)	非連続群(6例)
入院時年齢(歳)	72.9±7.7	71.7±8.1
抑うつ期間(年)	3.7±3.9(2.1±1.8)*	1.9±1.0
抑うつ(-)→痴呆(年)	0	3.6±1.4
痴呆発症年齢(歳)	70.6±8.2	70.5±5.4

(*)は症例10, 11を除いた値

て、初老期以後に初めて抑うつ症状が認められたのは35例(28.7%)であった。実人数は17例(男性5例；女性12例, 平均72.5±7.58歳, 60~85歳)で、これを対象とし、筆者らが診療録を基に臨床経過、症候などの調査を行った。なお、いわゆる、うつ病による仮性痴呆(depressive pseudo-dementia)⁹⁾と判明した症例は除いた。

うつ症状の内容を検討する際、痴呆状態を除外した10例(男性4例；女性6例；67.4±7.82歳, 55~79歳)をcontrol群とした。いずれも、抑うつ状態のため当院で入院治療した症例で、入院時の症状を用いた。

b. 結果

1) 抑うつと痴呆発症の経時的関係

この17例中、抑うつ症状が持続しているうち

* Kazuaki NAKAMURA, M.D., Shinichi SASAKI, M.D.(Assistant Director) & Saburo TAKAHASHI, M.D. (Director) :
Department of Neuropsychiatry, Hokkaido Prefectural Kōyogaoka Hospital, Abashiri.

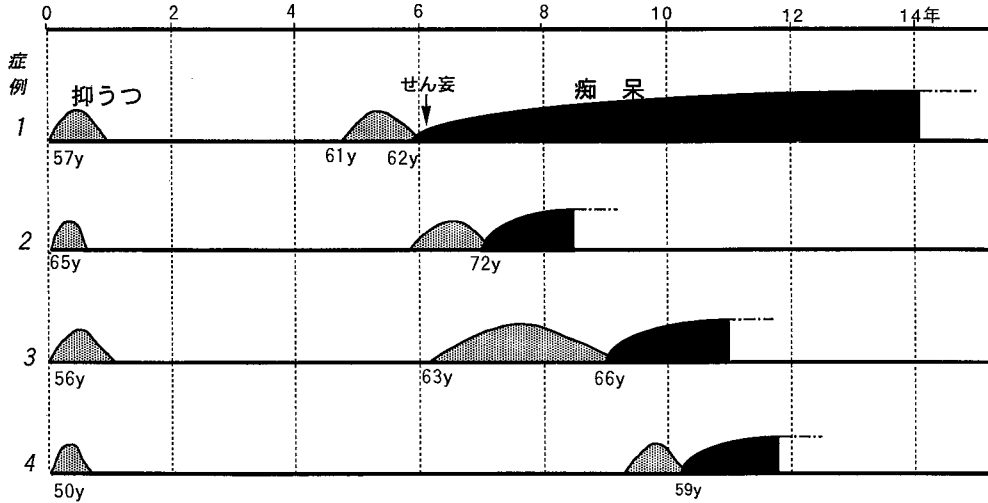


図1 アルツハイマー型痴呆・連続群—経過図(1)

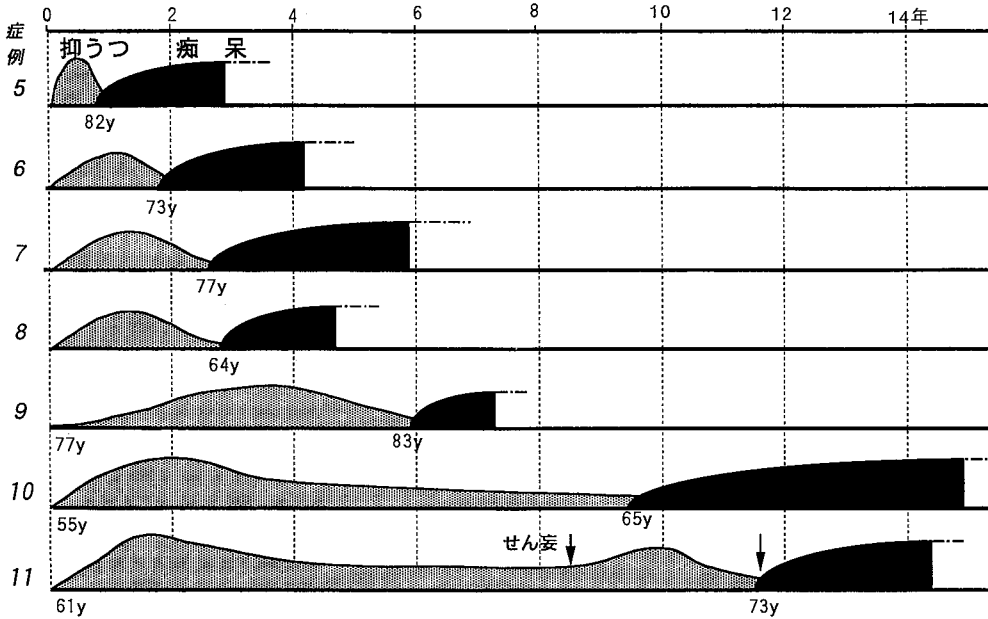


図2 アルツハイマー型痴呆・連続群—経過図(2)

に連続して痴呆がみられたものは男性2例、女性9例の計11例(以下、連続群と仮称)で、また、抑うつ症状が消退した一定期間の後、痴呆が出現したものは男性3例、女性3例の計6例(以下、非連続群と仮称)であった。連続、非連続群の入院時年齢、抑うつ症状を呈した期間、抑うつ症状が消退してから痴呆が明らかになるまでの期間、痴呆発症年齢の平均は表1のとおりであった。すなわち、痴呆発症が明らかとな

った年齢は両群で差はなく、うつ病相の期間は非連続群より連続群で遷延した。

連続群のうち、4例で2回のうつ病相を呈した後、痴呆が明らかとなった。いずれも、痴呆発症直前のうつ病相が過去の病相に比べて遷延していた(図1)。7例が初発した抑うつの経過中に連続して痴呆症状が認められ、このうち2例で抑うつ症状が10年以上遷延した後に、痴呆が明らかとなった(図2)。

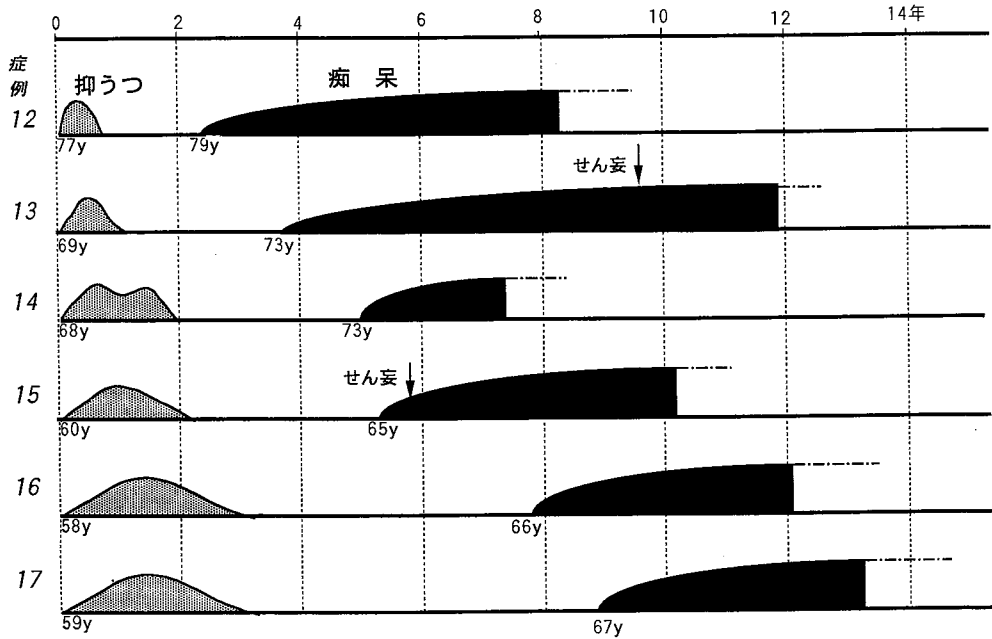


図3 アルツハイマー型痴呆・非連続群一経過図

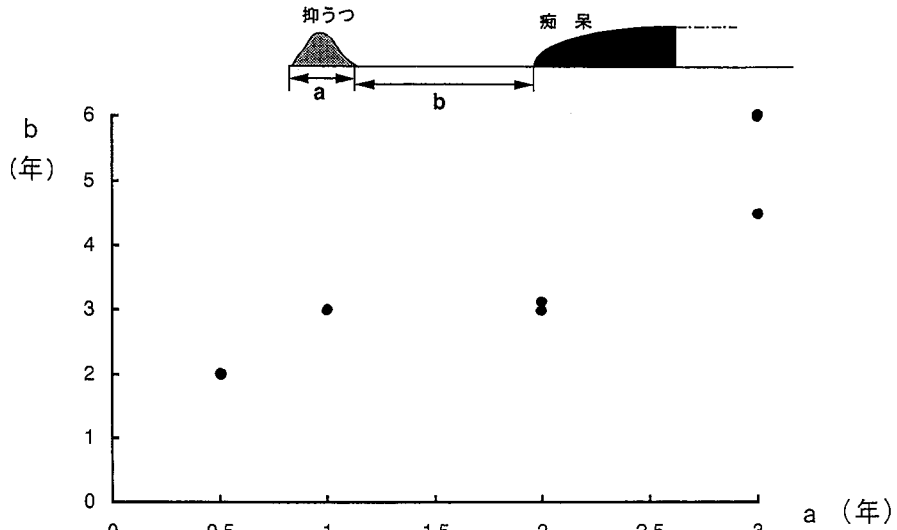


図4 抑うつ症状持続期間(a)と抑うつ消退後から痴呆発症までの期間(b)の関係

非連続群の6例では、抑うつ症状を呈した期間が長期になるほど、痴呆発症までの間隔が延長する傾向(相関計数 $r = 0.863$)が認められた(図3, 4)。

なお、アルツハイマー型痴呆17例のうち3例が、痴呆の発症前後にせん妄を呈し、これらは抗うつ薬がいずれもせん妄の誘因となったと考

えられた。

2) うつ症状の内容(表2, 図5)

Control群の症状と比較すると、連続、非連続群ともに心気傾向が高い割合で認められ、連続群の「心気・行動抑制型」に対し、非連続群は「心気・焦燥・気分抑制型」といえる病像を呈していた。

表2 アルツハイマー型痴呆・連続群, 非連続群の抑うつ症状

	連続群(N=11)	非連続群(N=6)	コントロール群(N=10)
睡眠障害	9(81.8)	3(50.0)	5
抑うつ気分	4(36.4)	5(83.3)	7
心気傾向	6(54.5)	3(50.0)	3
精神運動抑制	6(54.5)	1(16.7)	6
希死念慮	2(18.2)	4(66.7)	2
食欲低下	5(45.5)	0(0)	5
不安・焦燥	2(18.2)	3(50.0)	6
罪業感	0(0)	2(33.3)	2

()は%を示す。

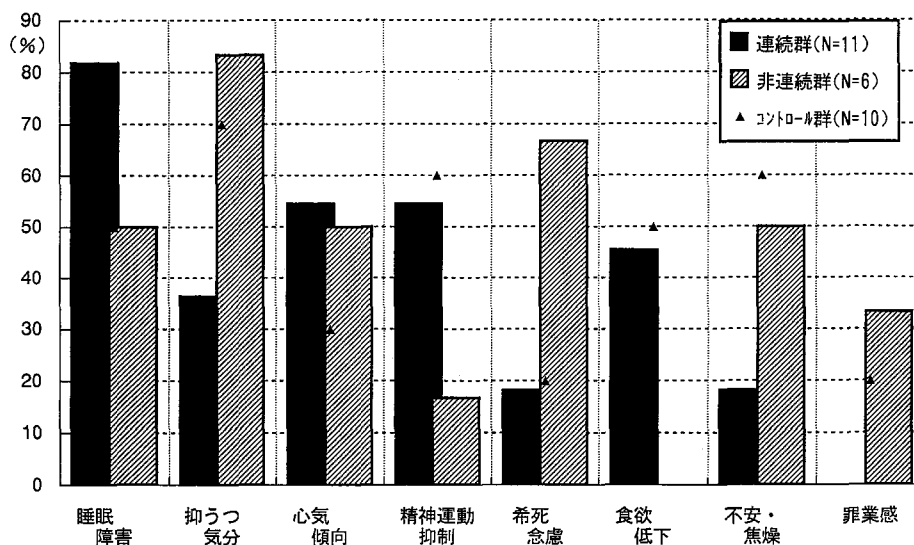


図5 アルツハイマー型痴呆・連続群, 非連続群の抑うつ症状

表3 抑うつ症状を認めた血管性痴呆

年齢(歳)	男性(例)	女性(例)	計(例)
50~59	1/2	1/1	2/3
60~69	9/18	4/7	13/25
70~79	9/30	17/29	26/59
80~	11/24	7/23	18/47
計(%)	30/74(40.5)	29/60(48.3)	59/134(44.0)

3. 血管性痴呆における抑うつ症状の変化

a. 対象と方法

1,245例中, 血管性痴呆は男性74例, 女性60例の計134例で, このうち, 痴呆発症の前後の一定期間に抑うつ症状が認められた59例(男性30例: 女性29例, 平均74.8±8.66歳, 50~89歳)を対象とし, 診療録を基にして抑うつ症状の内容を中心に, 症候を調査した。

b. 結果

VDの発症前後に抑うつ症状を認めた59例で, 年齢, 性差による傾向は認めなかった(表3)。

抑うつ症状が, ①痴呆発症前にのみ認められた前群, ②痴呆発症後に初めて認められた後群, および, ③その前後を通じて, 抑うつ症状を呈した前後群, と仮称し, この3群に分けて検討した(表4, 5)。

障害半球については, 頭部CT上, 前群, 後群, 前後群いずれの群においても, 左半球が優位に障害された例が, 右半球の障害例よりわずかながら多く認められた。

せん妄を認めた症例は, 前群で13例中11例と高率で, 特に幻覚や妄想などの異常体験が活発で, 異常行動の多い活動過剰型せん妄が7例認められた。後群と前後群では, ともに異常体験

表4 血管性痴呆3群の臨床経過(1)

抑うつ発症時期で分類した3群	症例(例)	男：女(例)	入院時平均年齢	痴呆発症平均年齢
①痴呆発症(前-群)	13	8：5	78.2歳	74.4歳
②痴呆発症(後-群)	26	13：13	75.2	72.2
③痴呆発症(前後-群)	20	9：11	72.2	69.7
計	59	30：29	74.9	71.7

表5 血管性痴呆3群の臨床経過(2)

抑うつ発症時期で分類した3群	障害半球左：右(例)	せん妄型過剰：混合：減少(例)	柄澤式
①痴呆発症(前-群)	5：3	7：0：4	+2.2
②痴呆発症(後-群)	6：4	1：4：7	+2.4
③痴呆発症(前後-群)	6：5	3：0：7	+1.7

表6 血管性痴呆・前-群, 後-群の抑うつ症状

	抑うつ気分	不安・焦燥	意欲低下	睡眠障害	頭重・耳鳴	心気傾向	微小妄想	希死念慮
痴呆発症前-群(13例)	10 (76.9)	6 (46.2)	5 (38.5)	11 (84.6)	3 (23.1)	3 (23.1)	0 (0)	0 (0)
痴呆発症後-群(26例)	7 (26.9)	9 (34.6)	14 (53.8)	8 (30.8)	3 (11.5)	9 (34.6)	1 (3.8)	2 (7.7)

()は%を示す。

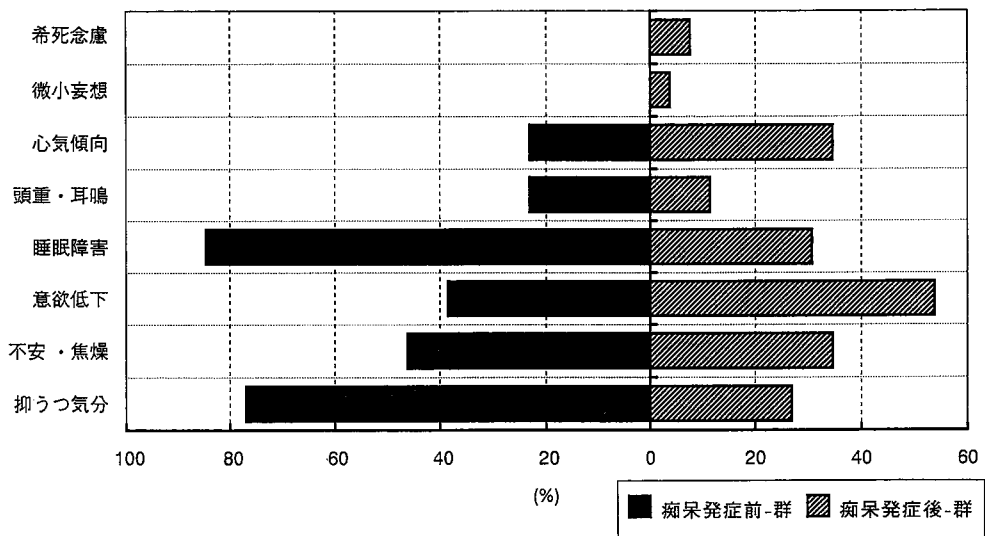


図6 血管性痴呆・前-群(13例), 後-群(26例)の抑うつ症状

が乏しく、傾眠傾向のより強い活動減少型せん妄をともに7例に認めた¹⁵⁾。

なお、対象の血管性痴呆59例中18例(30.5%)にstrokeの既往を認め、その後、平均4.4年で痴呆が明らかとなった。

抑うつ症状内容では、痴呆に先行して抑うつ症状で発症した前群で、睡眠障害と抑うつ気分が多く認められ、痴呆が進行する過程で抑うつ

症状を呈した後群では典型的な抑うつ気分よりも意欲低下や心気傾向がみられやすいことが示された(表6, 図6)。

前後群では、痴呆発症前に睡眠障害、抑うつ気分が高い割合で認められたが、これらの症状は知的機能低下が明らかとなった後には減少し、逆に、意欲低下は痴呆の進行に伴い増加した。また、心気傾向は痴呆発症前後を通じて、

表7 血管性痴呆・前後-群(20例)における抑うつ症状の変化

	抑うつ気分	不安焦燥	意欲低下	睡眠障害	頭重耳鳴	心気傾向	微小妄想	希死念慮
痴呆発症前	13 (65.0)	2 (10.0)	9 (45.0)	14 (70.0)	5 (25.0)	10 (50.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
痴呆発症後	8 (40.0)	4 (20.0)	18 (90.0)	10 (50.0)	2 (10.0)	9 (45.0)	3 (15.0)	3 (15.0)

()は%を示す。

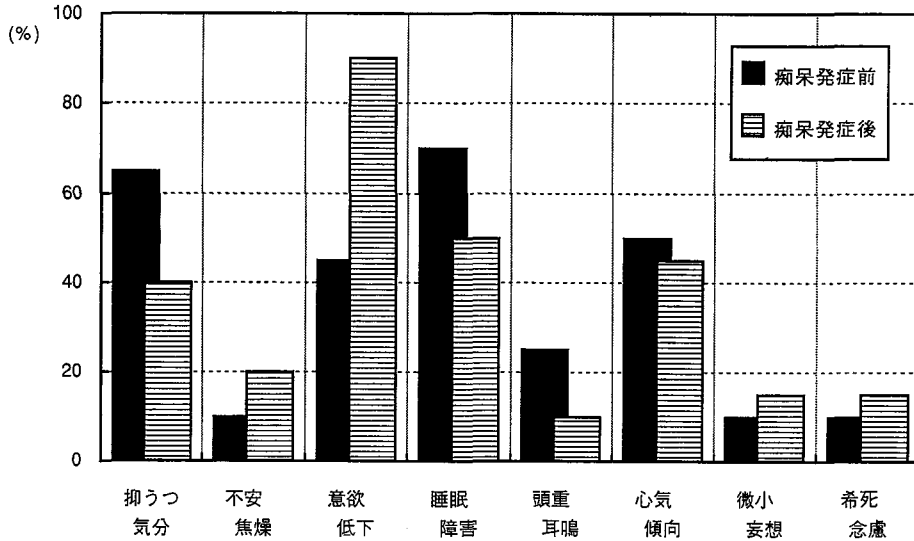


図7 血管性痴呆・前後-群における抑うつ症状の変化

前群23.1%，後群34.6%に比較し高い割合で認められた(表7, 図7)。

4. 考 察

a. 抑うつが痴呆に先行する頻度

痴呆に先行して抑うつ症状を一定期間認めた症例の頻度は、アルツハイマー型痴呆が28.7%，血管性痴呆は24.6%であった。確認しえない症例が対象からまれ、さらに高い頻度であった可能性も否定できない。

実際、アルツハイマー型の初期に、約40%の症例に抑うつ状態がみられたというLazarus⁹⁾の報告や、初老期アルツハイマー病の約50%が痴呆に先行して大うつ病の徴候に一致する症状を認めたというListon⁹⁾の報告がある。一方、血管性痴呆の発症に先行して抑うつ状態を呈した頻度についての報告は目立たないが、脳卒中患者で26~60%に抑うつ状態がみられたとの報告がある⁷⁾⁹⁾。

報告者により幅があるのは、うつ症状が捉え

にくい面があること、うつ診断の基準が必ずしも一定でないことなどがあると思われる。

b. 痴呆と抑うつの時間的関連

痴呆に先行してうつ症状を認めたアルツハイマー型痴呆では、痴呆が明らかとなった時期に近いうつ相ほど、この期間が長く認められた。また、非連続群においては、うつ相が遷延するほど、時間において知的機能の低下が明らかとなったが、その根拠は不明である。

Shraberg¹⁴⁾は、痴呆と抑うつはそれぞれ互いに移行し、影響しあう過程であるとしている。老年期に知的機能障害が明らかでなく抑うつ状態で発症した症例が2~3年の経過で半数以上に痴呆症状を認めたというReding¹¹⁾の報告や、知的機能も低下しているが抑うつ状態が主症状の症例の半数は2年後には痴呆が主症状となっていたとするReynoldsら¹²⁾の報告がある。

うつ状態を呈した期間と知的機能低下が明らかとなった時期との時間的関連については、調べた範囲で報告を見つけ得なかった。しかし、

いったん、うつ診断のついた症例では、その後の知的機能の低下に気づくのが遅れる傾向は否定できず、注意が必要である。加齢に伴う中枢神経系の形態学的変化、神経伝達物質の変化などの一部共通した基盤に、高齢者の心理・社会的要因が加わり、痴呆と抑うつという精神症状が特徴づけられる¹⁰⁾という考えもあり、二つの精神症状の経時的な関連性を示唆する今回の結果は興味深い、さらに多くの症例で検討する必要がある。

c. 抑うつの症状内容の推移

Forsellら⁴⁾は、痴呆の程度によって、認められるうつ症状が異なると報告している。すなわち、DSM-III-Rのクライテリアを興味減退、精神運動抑制、易疲労感、思考・集中力低下のmotivationの障害と、抑うつ気分、食欲低下、罪責感、希死念慮のmoodの障害に分け、前者が中等度・重度痴呆例に、後者は痴呆疑い、軽度痴呆例に高率であり、Burkeら⁹⁾の報告と一致したという。

今回の調査では、アルツハイマー型痴呆において、非連続群で抑うつ気分、希死念慮が、連続群で精神運動抑制が高率に認められた。さらに、control群に比べ両群ともに心気的傾向が高率であった。非連続群から連続群、連続群から明らかな知的機能低下という経時的モデルを考えるなら、Forsellらの報告に近いものといえる。

また、血管性痴呆では知的機能の低下が進行するに従い抑うつ気分から意欲の低下が顕著になり、Forsellら⁴⁾の報告に一致するものであり、脳血管の障害に伴う抑うつ症状の推移が、血管性痴呆の発症および進行経過を捉える上で、重要な指標となりうることを示唆された。

アルツハイマー型痴呆、血管性痴呆ともに、痴呆に先行して抑うつ症状を呈する一群では、心気傾向を伴いながら気分抑制から運動抑制へと「抑うつ」が推移し、知的機能の低下に気づかれる、という経過モデルが考えられた。

5. おわりに

初老期以後に抑うつ状態を呈する一群は、さまざまな原因による不均一な症候群¹⁾といえるが、この中で痴呆に前駆してうつ症状が認めら

れる例は少なくない。高齢者にみられる抑うつ症状はその性格上、広く捉えるべきであり、一般臨床において、痴呆を疑い早期に治療導入するためにも「抑うつ」の症状把握はその一助となると考える。

最後に報告の機会を与えて下さいました浦澤喜一先生、高畑直彦先生、小山 司先生に深謝いたします。また、御協力いただきました北海道立向陽ヶ丘病院の諸先生に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS : Geriatric depression : Age of onset and dementia. *Biol Psychiatry* 34 : 141-145, 1993
- 2) Baldwin RC, Tomenson B : Depression in later life ; A comparison of symptoms and risk factors in early and late onset cases. *Br J Psychiatry* 167 : 649-652, 1995
- 3) Burke WJ, Rubin EH, Morris JC, et al : Symptoms of "depression" in dementia of Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Discord* 2 : 356-362, 1988
- 4) Forsell Y, Jorm AF, Fratiglioni, et al : Application of DSM-III-R criteria for major depressive episode to elderly subjects with and without dementia. *Am J Psychiatry* 150 : 1199-1202, 1993
- 5) Kiloh LG : Pseudo-dementia. *Acta Psychiatry Scand* 37 : 336-351, 1961
- 6) Kral VA, Emery OB : Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatry* 34 : 445-446, 1989
- 7) Lauter H : Altersdepression Ursachen, Epidemiologie, Nosologie. *Akt Geront* 3 : 247-252, 1973
- 8) Lazearus LW, Newton N, Cohler B, et al : Frequency and presentation of depressive symptoms in patients with primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 144 : 41-45, 1987
- 9) Liston EH : Occult presenile dementia. *J Nerv Ment Dis* 164 : 263-267, 1977
- 10) 三山吉夫 : 老年期の軽症痴呆と抑うつ状態. *老年精神医学雑誌* 1 : 1082-1089, 1990
- 11) Reding M, Haycox J, Blass J : Depression in patients referred to a dementia clinic ; A three-year

- prospective study. Arch Neurol 42 : 894-896, 1985
- 12) Reynolds CF, Kupfer DJ, Hoch CC, et al : Two years follow-up of elderly patients with mixed depression and dementia ; Clinical and electroencephalographic sleep findings. J Am Geriatr Soc 34 : 793-799, 1986
- 13) Robinson RG, Szetela B : Mood change following left hemisphere brain injury. Ann Neurol 9 : 447-453, 1981
- 14) Shraberg D : The myth of pseudodementia : Depression and the aging dementia. Am J Psychiatry 135 : 601-603, 1978
- 15) 高橋三郎 : 初老期・老年期のせん妄の臨床. 世界保健通信社, 大阪, 1983
- 16) 内海久美子, 深津 亮, 高畑直彦 : 老年期痴呆の周辺症状 ; うつ状態. 老年期痴呆 7 : 171-178, 1993

老年期の妄想性障害

—物盗られ妄想を中心に—

Delusional States in Senile Patients;
with Special Reference to the Delusion of Robbery

市立札幌病院静療院/医長

安田素次*

1. はじめに

老年期における妄想性障害については、これまでも痴呆性疾患との関係でしばしば報告されてきた。しかし、その多くは数例の自験例からの報告にとどまり、例数を重ねた詳細な実態については1施設内での限界もあり、乏しい実情にある。

市立札幌病院静療院では、平成6年4月より痴呆性疾患専門外来を開設し平成8年3月までの2年間で330例の外来患者の診察が可能となった。その中から痴呆に関係する老年期妄想性障害でもっとも多いとされながら、その内容については一般的な経験として指摘されがちな物盗られ妄想をとりあげ、その特徴、痴呆の臨床経過との関連、および老年期の嫉妬妄想との関連を検討したので報告する。

2. 対象

対象母集団は市立札幌病院静療院痴呆性疾患専門外来開設後の2年間(平成6年4月~平成8年3月)に受診した330例である(表1)。平均年齢76.7歳で、痴呆の程度はMini-Mental-State-Examination(以下、MMSEと略す)、長谷川式簡易痴呆スケール改訂版(以下、HDS-Rと略す)から示されるように中程度のそれからなっている。

表1 対象

市立札幌病院静療院 痴呆性疾患専門外来受診患者 N=330例 期間：1994年4月~1996年3月 年齢：76.7±7.7SD(50~95)歳 罹病期間：35.6±27.7SD月 MMSE：15.7±6.6SD点 HDS-R：12.9±6.6SD点

表2 疾病構成：市立札幌病院静療院痴呆性疾患専門外来(1994/4~1996/3)

	合計	女性	男性
疾病名	330	236	94
ATD	110	81	29
(AD)	26	18	8
VD	117	83	34
Mixed Type	29	20	9
その他の痴呆	37	28	9
その他	8	7	1
痴呆なし	7	6	1
不明	22	11	11

ATD：アルツハイマー型痴呆，AD：アルツハイマー病，VD：脳血管性痴呆，Mixed Type：混合型痴呆。

3. 結果

この母集団の疾病構成は表2の通りである。痴呆を有さない、あるいは別の精神疾患は15例で、不明を除いて明らかな痴呆を有したのは293例であった。痴呆疾患中アルツハイマー型

* Motoji YASUDA, M.D.: Medical Chief, Department of Neuro-Psychiatry, Sapporo City General Hospital, Sapporo.

表3 辺縁症状一覧

	総数	男	女	平均年齢	罹病期間	MMSE
夜間不眠不穏	93	29	69	79.7	36.3	13.6
物盗られ妄想	87	6	81	79.3	36.4	17.8
興奮攻撃性	67	25	42	78.5	32.7	14.7
幻視(故人等)	47	12	35	79.1	34	14.4
帰宅すると外出	39	17	22	78.4	43.6	10.2
介護者を離さない	18	9	9	79.1	36.2	13.1
被害妄想	18	2	16	78	29.8	18.1
嫉妬妄想	14	2	12	77.4	34.8	20.4
性的妄想	8	0	8	81.6	61.7	19.5

表4 中軸症状一覧

	総数	男	女	平均年齢	罹病期間	MMSE
自発性低下	98	26	72	74.6	34.4	15.6
迷子になる	75	29	44	75.9	44.9	12.6
同じことを繰り返す	73	16	57	75.3	33	17
人物誤認	56	18	38	80.3	38.2	11.4
金銭管理不能	31	4	27	76.9	35.6	17.1
着脱困難	30	12	18	75.1	44.3	14
火気の不始末	29	4	25	75.9	43	14.4
器具の操作不能	27	9	18	75.8	38.4	16.2
置き忘れ	25	5	20	74.7	21.2	18.8
失禁	22	10	12	76.5	41.8	12.7
しまい忘れ	20	2	18	75.7	28.6	16

表5 物盗られ妄想群の一般的特性

	妄想群	非妄想群
年齢(歳)	79.3	75.7
男性	6	88
女性	81*	155
平均罹病期間(痴呆)	36カ月	35.3カ月
平均罹病期間(妄想)	17.8カ月	
MMSE	17.8**	14.9
HDS-R	15.0**	12.0
ATD	30例(34.5%)	80例(32.9%)
VD	36例(41.4%)	81例(33.3%)

*: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$.

痴呆110例, 脳血管性痴呆117例で両者の割合の差は認められなかった(表2)。

受診例の症状一覧は表3, 4の通りである。330例中妄想を呈した者は127例(38.5%)で, 物盗られ妄想は87例と全受診患者の26.4%を占めた。その他の妄想は『同居の嫁が食事をさせてくれない』といった被害妄想が18例, 『配偶者の不貞を疑う』嫉妬妄想が14例, 『介護してくれている娘が外で男を作っている』などの性的妄想が8例であった。痴呆を有した293例中妄想がみられたのは97例(33.1%)であった。中で

も物盗られ妄想はもっとも多く85例で, 痴呆を有した例中の29.0%を占め, 辺縁症状の2番目に多かった。物盗られ妄想群のMMSEは, 辺縁症状を示す群の中では, 嫉妬妄想20.4点, 性的妄想19.5点, 被害妄想18.5点に続き17.8点で, 痴呆の程度は軽い段階にあった。中軸症状で物盗られ妄想群と同じ点数の症状は置き忘れ, 金銭管理不能であった。

物盗られ妄想を示した87例中診察時痴呆の疑いがなかった例(MMSE, HDS-Rともに25点以上)は2例, 痴呆の疑いもしくはそれを伴う例(MMSE, HDS-Rいずれかが25点未満)は85例に及んでいた。物盗られ妄想群87例を非妄想群243例と比較した。痴呆の疾病構成では有意な差はなかったが, 妄想群に女性の割合が高く($p < 0.001$), 妄想群の方が非妄想群よりもMMSE, HDS-Rいずれでも点数が高く, 痴呆の程度は軽かった(表5)。配偶者の有無別比較では妄想群に配偶者を欠く傾向があった($p < 0.01$)。同じ有配偶でも, 妄想群には3世帯同居よりは夫婦二人暮らしの割合がより高かった($p < 0.001$)(表6)。主介護者別比較では, 妄想群では娘や嫁に

表6 配偶者の有無別比較

	妄想群(87)	非妄想群(243)
配偶者無	58 66.7%*	120 49.4%
配偶者有	29 33.3%	123 50.6%
(3世帯同居)	15 17.2%	114 46.9%
(夫婦二人暮らし)	14 16.1%**	9 3.7%

*: $p < 0.01$, **: $p < 0.001$.

表8 病前性格

	妄想群	非妄想群
負けず嫌い	29 33.3%*	26 10.7%
プライドが高い	9 10.3%	16 6.6%
自己中心的	9 10.3%	15 6.2%
頑固	14 16.1%	35 14.4%
非社交的	14 16.1%	49 20.2%
几帳面	13 14.9%	28 11.5%
生真面目	7 8.0%	30 12.3%
仕事熱心	7 8.0%	24 9.9%
気が短い	1 1.1%	18 7.4%

*: $p < 0.01$

表10 妄想の対象

	例数	女	男
同居介護者	42	40	2
娘	18		
嫁	10		
息子夫婦	3		
娘夫婦	2		
家族	1		
息子	1		
夫	6		
妻	1		
同居人	1	11	0
孫	5	5	
息子	3	3	
息子夫婦	1	1	
夫	2	2	
別居家族	3	3	0
介護人	2	2	0
同室者	1	1	0
近隣の人	8	7	1
泥棒	9	7	2
不定	8	7	1
不明	3	3	0
合計	87	81	6

介護される例が多く、非妄想群では配偶者に介護される例が多くみられた($p < 0.001$)(表7)。病前性格の比較では妄想群に負けず嫌いな性格がより多かった($p < 0.01$)(表8)。盗まれる物は金、通帳といった財産に関するものが約3/4を占めた。すなわち、物盗られ妄想というよりは金、

表7 主たる介護者別比較

主たる介護者	妄想群(87)	非妄想群(243)
配偶者	21 24.1%	109 44.8%*
嫁	20 23.0%	44 18.1%
子	40 46.0%	64 26.3%
(娘)	34 39.1%	51 21.0%

*: $p < 0.001$

表9 盗まれる物

	例数	女	男		例数	女	男
金・財布	49	46	3	印鑑	2	2	0
通帳	23	21	2	物	21	19	2
財産	4	3	1	化粧品	3	3	0
土地	3	3	0	時計	1	1	0
家	2	2	0	眼鏡	1	1	0
鍵	2	2	0	手帳	1	1	0
貴金属	3	3	0	鍋	1	1	0
バッグ	2	2	0	スコップ	1	1	0
権利書	2	1	1	硯	1	1	0
着物	6	6	0	御歳暮	1	1	0

財産盗られ妄想の色彩があった。ちなみに、痴呆を有さなかった2例の盗まれる内容は、1例は金銭のほか鍋、みかんなどであり、もう1例は財布、指輪、着物、化粧品などであった(表9)。妄想の対象は、同居介護者が半数を占めるが、女性では特定の身近の者が81例中57例(70.3%)を占め、男性では、6例中2例に過ぎなかった。すなわち、女性の妄想の対象は『身内』という内にあり、男性のそれは『家の中に侵入してくる』外にある傾向がうかがわれた(表10)。訴える対象は、妄想の対象外に、すなわち日頃常に接しない別居中の者に訴えることが多く(62.1%)、妄想の対象に直接訴える段階になると激しい攻撃性を伴い(93.3%)、罵声を発する、自室に閉居する、警察に訴えるなどの行動化を伴いやすかった(表11)。

嫉妬妄想の合併は、物盗られ妄想群で87例中11例、非物盗られ妄想群で243例中3例であった。物盗られ妄想群により多く嫉妬妄想の合併を認めた($p < 0.001$)。その際の物盗られ妄想の対象が配偶者の場合は8例で、『配偶者が愛人を作って金を横流しをして貢ぐ、自分の着物、化粧品、櫛を盗んで与える』『配偶者が同居している娘、嫁と密通して着物などを盗ませる』と全例で物盗られ妄想体験が嫉妬妄想に確

信を与えていた(表 12)。

一方で最近の生活能力が『歩行が困難になる』『車椅子生活になる』など配偶者に比較して著しく低下している例が11例中 8 例を占めた。配偶者の相手は11例中 7 例が不定であり、もっぱら配偶者を責める様式をとっていた。娘が配偶

者の相手と想定される例が1例あったが、老人夫婦に娘が同居を開始し、調理ができなくなる、歩行が難しくなるなどから娘が家事を肩代りしだした時から『夫が娘と密通して、娘に自分の着物を盗ませる』という物盗られ妄想・嫉妬妄想が出現していた。この症例から両妄想の発現契機に単に痴呆症状だけではなく、家庭内での患者の地位の転落を明瞭に認めることができた(表 13)。

治療成績では、チアプリド、スルピリドの少量投与 4~8 週で1/3が妄想を訴えなくなった。訴えても『もし、持っていたら返して戴けないでしょうか』と懇懇柔和な態度に変わっていた。このように攻撃性を示さなくなる例を含めると上記投与で87.5%の症例で改善を認めていた。ゴジック体は嫉妬妄想を合併した症例の治療成績である。症例 8 では物盗られ妄想の消失軽快とともに嫉妬妄想に由来する興奮の回数が減少していた。症例 17 では本人自身妄想は否定しないが、『それに振り回されていらはしなくなった』と語るに至った。症例 18 では『盗まれることはなくなったし、夫は過去にも絶対浮気などしていない』と否定するに至っている。嫉妬妄想に対しては物盗られ妄想程明瞭に消失した例はないが、攻撃性が薄らぐという

表 11 訴える対象

		例数
妄想の対象に直接訴える (攻撃性有り)		33
同居家族		31
娘		28
嫁		15
夫		2
妻		7
息子		1
家族全体		2
別居家族		1
息子夫婦		2
娘		1
近隣の人		1
		3
妄想の対象外に訴える		54
同居家族		19
別居家族		25
妄想の対象が同居者		8
妄想の対象が上記以外		17
警察	妄想の対象が同居者	10
	妄想の対象が上記以外	4
		6

表 12 嫉妬妄想を合併した症例

物盗られ妄想の対象	方法	盗まれる物	例数	嫉妬妄想との関連
配偶者	盗んで相手に横流しする	金, 通帳, 貴金属	4例	有り
	相手に盗ませる	着物, 指輪, 化粧品	4例	有り
ある女性	相手が積極的に盗みに入る	鍋釜等家庭用品	1例	有り
不定		物	2例	有り

N=11(男性1例, 女性10例)

表 13 嫉妬妄想の契機と配偶者の相手

	年齢	性	診断	嫉妬妄想の契機	配偶者の相手
1	64	女性	AD	金銭管理ができなくなる	不定
2	82	女性	Parkinsonism	跛行	不定
3	87	女性	ATD	財産管理ができなくなる	昔の同僚教師
4	73	女性	VD	本人の入院, 跛行	不定
5	85	女性		本人の入院	不定
6	80	女性	VD	夫がある女性と同席	夫の書道仲間
7	73	女性		夫がある女性を送迎	夫の詩吟仲間
8	79	女性	VD	車椅子生活となる	不定
9	66	女性	AD	外出ができなくなる	不定
10	78	男性	VD		不定
11	82	女性	VD	車椅子生活となる	娘

表 14 治療成績

No	性	年齢	診断	MMSE	HDS-R	罹病 期間	妄想 期間	効果	追跡 期間	治療薬剤 (mg)
1	女	72	ATD	10	10	36	16	著効	9W	Tiap. 25
2	女	77	VD	26	22	6	12	著効	4W	Surp. 900
3	女	80	ATD	19	18	15	11	著効	2W	Surp. 100
4	女	83	ATD	16	10	24	1	著効	8W	Tiap. 75
5	女	76	Mixed	19	19	17	8	著効	8W	Surp. 50
6	女	66	AD	18	16	24	6	著効	8W	Tiap. 75
7	女	75	ATD	15	11	24	36	著効	2W	Surp. 50
8	男	78	VD	23	18	56	1	有効	4W	Surp. 400*
9	女	87	VD	16	11	60	48	有効	16W	Surp. 100*
10	女	85	ATD	8	9	24	3	有効	4W	Tiap. 25
11	男	79	ATD	1	2	48	2	有効	1W	Fori. 5
12	女	82	Mixed	8	9	15	1	有効	4W	Tiap. 75
13	女	73	ATD	18	17	36	24	有効	4W	Halo. 2-3
14	女	81	Mixed	23	13	34	6	有効	4W	Halo. 3
15	女	85	ATD	23	18	12	12	有効	2W	Surp. 150
16	女	74	ATD	12	10	36	30	有効	5W	Surp. 100
17	女	87	ATD	20	12	12	12	有効	12W	Surp. 50
18	女	85		28	28	12	5	有効	4W	Surp. 150
19	女	84	VD	20	15	24	1	有効	4W	Halo. 0.75
20	女	76	VD			54	24	有効	4W	Tiap. 75*
21	女	51	VD				24	有効	4W	Surp. 150*
22	女	82	VD			36	8	有効	4W	Surp. 150*
23	女	80	VD	26	19		18	有効	8W	Surp. 200
24	女	81	ATD	21	23	36	36	有効	4W	Tiap. 50
25	女	76	ATD	15	8	60	24	有効	16W	Surp. 50
26	女	81	VD	21	24	60	14	有効	8W	Tiap. 100
27	女	81	VD	18	9	30	12	有効	5W	Surp. 50
28	女	80		16	11		48	有効	4W	Tiap. 50
29	女	79	VD	14	15	60	6	無効	12W	Surp. 100
30	女	80		24	24	60	60	無効	2W	Surp. 100
31	女	94	ATD	14	7	120	36	無効	2W	Tiap. 25
32	女	84		23	20		24	無効	4W	Mian. 10
33	女	84	VD	17	16	12	6	不明	2W	Tiap. 50
34	女	73		26	26	9	9	不明	不明	Surp. 50

Surp.: スルピリド, Tiap.: チアプリド, Halo.: ハロペリドール.

点では同様に薬物療法の可能性が残されているように思われた(表 14)。

4. 考 察

痴呆を背景とした物盗られ妄想群では盗まれる物はほとんどが金品、財産にまつわるものであった。この点、痴呆症状の一部としてみられる物盗られ妄想では些細な物までが盗まれる対象になるという見解⁹⁾とやや異なっていた。痴呆の明らかでない物盗られ妄想群の方が例数は限られるが、日頃身近に接しない外部の者からいわれない嫌がらせを受け、財産のみならず些細な自分の私物にまで盗まれると訴える点が注目

される。痴呆の程度は軽度ながら置き忘れ、しまい忘れが目立つとともに、同時に金銭の管理ができなくなる時期にあることも妄想内容に関係すると思われる。一方で痴呆の合併した物盗られ妄想群では多くは配偶者を失い、娘や嫁に介護されていた。そして、すでに指摘されてきたように妄想の対象が同居介護者もしくは身近な者からなっていることが特徴であった¹⁾。したがって、そこには現実に自分の生活に関与しだした同居者もしくは介護上介入してきた者がこれまで築き上げてきた自分の財産を乗っ取るかもしれない、乗っ取るに違いないといった危機感が背景にうかがわれる。その危機感は、盗

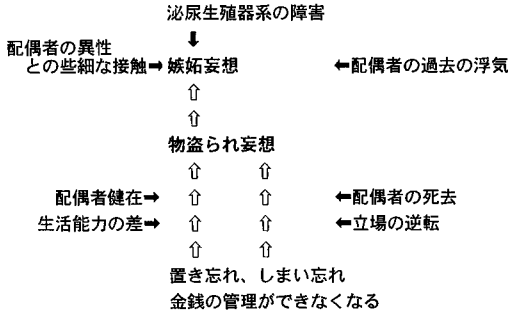


図1 物盗られ妄想と嫉妬妄想の相互関係

まれそうになってもすぐにわかるようにと、日中は腹巻きなどに肌身離さず、夜間は寝所の布団の間あるいは布団の下に金品を隠すという必死の防衛策に象徴される。同居介護者を犯人として疑いながら多くはとりわけ別居中の親族に訴える傾向があった。別居中の親族宅に試験的に1~2カ月間転居してもその程度の期間では多くは盗まれると訴えない。一時的な期間で済む介護者の余裕ある応対に加え、患者側にも財産を失う恐怖はないことが影響している可能性がある。さらには患者の生来の負けず嫌いな性格もあり、何とか犯人を自分の確信通りにすべくその間は我慢しているふしもある。その結果、やはり『同居介護者が粗忽に扱っている』という別居親族の結論となり、親族間の争いの種になることも稀ではない。したがって、この妄想は痴呆初期の家族を巻き込んだ介護上大きな障害の一つといえる。

物盗られ妄想が女性に多い問題は生物学的性差なのか、あるいはハウスキーパーとして家事における金銭の管理をしてきた社会的役割の性差なのか興味深い点である。ちなみに、配偶者を失っても娘や嫁の世話にはならなくてすむスエーデンでは(日本で介護年齢にあたる娘や嫁のほとんどが就労している)物盗られ妄想の出現に性差はないとされる²⁾。したがって、この妄想における性差は夫を失った老母は娘、嫁が介護するという日本特有の生活様式も無視できないと思われる。一方でこの妄想には配偶者がいる場合では、痴呆や麻痺などによる夫婦間の生活能力の逆転を契機に嫉妬妄想を合併しやす

い傾向が注目される。そこでは物盗られ妄想一般に示される一方的に介護されるに至る者の介護する者への負い目がより鮮明に表現されていた。痴呆の発病初期における両妄想間の相違点、共通部分について詳述した報告はなお稀である。ここでは、女性に限ってのことであるが、物盗られ妄想およびそれに合併する嫉妬妄想に共通した構造とその展開の相違点について図1のような可能性が示唆される。すなわち、置き忘れ、しまい忘れなどの軽微な認知能力の低下を核として前者では多くは配偶者を失った女性が嫁や娘に世話をされるに至るといふ親子間の立場の逆転から嫁や娘を犯人とする物盗られ妄想が強化される。また、後者では夫婦間で、生活能力に差が生じた状態から両者の平衡関係の逆転が生じ、夫を犯人とする物盗られ妄想から嫉妬妄想が顕在化してくる。共通して痴呆症状その他により介護される者が急激にしかも一方的に介護する者に依存せざるを得ない状況が妄想の発生に関与していると思われる。

最後に薬物療法の可能性に触れる。従来これらの妄想は痴呆の進行とともに目立たなくなるとされている⁴⁾。一方で受診時の物盗られ妄想の平均罹病期間が1年半に及んでいるのに比して、スルピリド、チアプリドなどの少量内服はほぼ2カ月間で治療効果が得られることは同居者にとって介護上大きな意味があると思われる。今後、高齢者社会を迎えて痴呆性疾患の増加とともに、その1/3に合併するこれらの妄想の発生構造・状況、そして治療法については、なお検討する価値があると思われる。

文 献

- 1) 浅井昌弘, ほか: 老年期の幻覚妄想状態. 臨床精神医学 11: 581-587, 1982
- 2) Barbro Beck-Friis: Personal communication.
- 3) 竹中星郎: 老いの心と臨床. 精神科選書14, 大阪, 診療新社, 1994, pp 47-48
- 4) 竹中星郎: 妄想・幻覚の経過と予後. 老年精神医学雑誌 6: 293-298, 1995

痴呆疾患の機能画像診断

Functional Imaging of Dementia

北海道大学医学部核医学講座／教授

玉木 長良*

1. はじめに

痴呆性疾患の画像診断にはCTやMRIに代表されるような形態的画像診断法と、SPECTやPETなど核医学の手法を用いた機能的画像診断法に分けられる。今回述べる機能画像診断では、老化に伴う血流、代謝の低下を判定するだけでなく、神経伝達機能を画像化することもできる。

2. 脳血流・代謝検査

老化の画像診断法でその早期診断および重症度判定に有効な手法がここに掲げるSPECTやPETなどの機能画像診断法である。それは脳の萎縮を呈する以前より脳の血流や代謝の低下を示すためであり、このような機能情報の価値は大きい。一般核医学施設では、脳血流SPECT検査により比較的簡便に施行することができる。また、脳血管障害とともに痴呆性疾患でも局所脳血流の異常を高頻度に認めるため、この数年で検査数が大幅に増大している。特にこの北海道においては検査数が多い。

アルツハイマー病では、CTやMRIで異常を呈する以前より、両側側頭葉や頭頂葉(大脳連合野とも言う)の血流低下を高頻度に認める。また、病気の進行とともに前頭葉まで血流低下が及ぶことが多い。

PETとはポジトロン断層法(positron emission tomography)の略語である。C-11, N-13, O-15, F-

18など生体構成元素の同位体がポジトロン放出核種であるため、これらで、標識した物質を投与し、その体内挙動を画像化するため、生体内の生理的・生化学的情報が得られる。表1に脳の領域で利用されているPETおよびSPECTの標識化合物を示す。生体構成元素で標識できるPETではさまざまな生理的活性物質を利用できる利点がある。このPET装置は本邦では20以上の施設で稼働している。北海道には現在稼働中の施設はないが、諸先生の努力により、この北海道大学においても近い将来PET装置の導入が予定されている。

正常例では、大脳皮質の血流量; 酸素消費量、ブドウ糖消費量はともに高くほぼ均一な分布を示すのに対し、アルツハイマー病では、頭頂葉の血流とともに代謝は対称性に低下していることがわかる。中でもブドウ糖消費量の低下が顕著である。これはシナプスの発火にブドウ糖代謝が関与することが知られており、この疾患ではシナプスの発火が著明に低下しているためではないかと予想されるが、いずれにせよ、今後のさらなる病態解明が必要であろう。

3. 脳内神経伝達機能

パーキンソン病やその類似疾患に代表されるように、ドーパミン系の神経伝達機能の解析がその病態解明に不可欠であるだけでなく、治療

* Nagara TAMAKI, M.D.: Professor, Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.

表 1 脳PET, SPECT検査に利用される放射性医薬品

機能	PET	SPECT
血流	¹⁵ O-水 ¹⁵ O-二酸化炭素 ⁶² Cu-PTSM	¹²³ I-IMP ^{99m} Tc-HMPAO ^{99m} Tc-ECD
血液量	¹⁵ O-一酸化炭素	^{99m} Tc-赤血球 ^{99m} Tc-人血清アルブミン
酸素代謝	¹⁵ O-酸素	?
ブドウ糖代謝	¹⁸ F-FDG	?
蛋白合成	¹¹ C-メチオニン ¹¹ C-バリン	?
ドーパミン受容体	¹¹ C-メチルスピペロン ¹¹ C-ラクロプライド	¹²³ I-ヨードスピペロン ¹²³ I-IBZM, ¹²³ I-IBF
ドーパミン伝達物質	¹⁸ F-フルオロドーパ	¹²³ I-β CIT
オピオイド受容体	¹¹ C-カルフェンタニール	?
ベンゾジアゼピン受容体	¹⁸ F-フルオマゼニール	¹²³ I-イオマゼニール
アセチルコチン受容体	¹¹ C-メチルQNB	¹²³ I-QNB

方針を決定する上でも重要である。この目的には表 1に掲げた種々の放射性医薬品が開発されている。この分野の研究はPETを中心に進められている。パーキンソン病ではドーパミンの受容体の機能に異常はなく、ドーパミン系神経伝達機能に大きな障害のあることが確認されている。この点が同じパーキンソン症状を呈しかつL-dopa療法の無効な線条体黒質変性症などと大

きく異なる点である。

最近では、このような神経伝達機能がI-123標識製剤を用いてSPECTで画像化できるようになった。これら新しい手法が普及することにより、多くの痴呆性疾患の病態評価と適切な治療方針の決定に幅広く利用されることを期待したい。

リハビリテーション医学の 立場からの痴呆

Dementia from the Point of Rehabilitation Medicine

北海道大学医学部リハビリテーション医学講座／教授

眞野 行 生*

1. はじめに

リハビリテーション医学では、老人の問題は重要な問題であり、老人の痴呆、認知障害、転倒などを予防し、あるいはその障害の進行を防止することは大切な研究課題である。私は長寿科学総合研究事業で、高齢者の転倒に対する対策を担当し研究をしているが、そこにおいても痴呆に伴う認知障害が重要な転倒要因になっている。

2. 痴呆へのリハビリテーションのアプローチ

痴呆のリハビリテーションを考える前に、運動障害での機能回復パターンをそのモデルとして、磁気刺激法での分析結果を提示する。一部大脳の運動ニューロンの死が起こった場合に、その機能を代償すべく、周辺のニューロンが機能代償的に働くのが観察される。この時、臨床的には微細な運動は阻害され、しばしば共同運動が認められる。また、一側大脳が著明に障害されると、近位筋あるいは遠位筋では同側支配がより著明にみられるようになり、臨床的には、連合運動がしばしばみられる。これらは障害された大脳の代償・回復過程であり、これらの過程は運動野以外の前頭葉・側頭葉などでも起こっていると推測されるが、十分に証明すること

ができない。しかし、小児期に言語野が障害されると言語野が対側の脳に移ることはよく知られている。また、動静脈奇形が徐々に大きくなっていく時に運動野の移動が起こることも経験している。

障害されたニューロン近傍の非活性化している残存ニューロンを活性化するためには、①薬物療法、②他動的賦活療法、③身体活動、精神活動の上昇などがある。他動的に賦活するには、最近開発された連続経頭蓋磁気刺激法(γ TMS)がある。左前頭葉に γ TMSを与えると、刺激条件により感情の調整に使うことができる。今回は痴呆の重要な要素である認知障害のリハビリテーション(以下、リハ)について述べる。認知障害でのリハでは、食事や着衣などの日常生活動作(ADL)や活動性全体を治療・訓練する方法と認知機能に焦点を当て訓練する場合がある。

3. 認知障害へのリハビリテーションの実際

認知障害の訓練で、③運動機能を用いる場合には、微細な運動より粗大な運動を、新しい動作より熟知動作を用いる。④感覚機能を用いる場合には、感覚刺激を増強し、熟知した配置で行い、いろいろな感覚刺激が入り注意が散漫す

* Yukio MANO, M.D.: Professor, Department of Rehabilitation Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.

るのを防止し、高齢者には照明を明るくし、時に補聴器をつけると認知機能が改善する。㉔認知機能には、簡潔で具体的なもので、反復し、注意を喚起するため接触、呼称、アイコンタクトなどを用いたり、絵などの視覚的・聴覚的刺激を組み合わせると認知機能を改善させる。㉕日常動作では、手順を変化させず、写真などを用いて日課をつける。日課を変えねばならない時にはできるだけ痴呆の早期にするのが望ましい。㉖趣味などでは、長編小説より短編がよく、文章が多いのより写真集などが認知機能を高める傾向にある。

活動全体を高めるには脳活性化訓練やグループ訓練などいろいろな名前の訓練法があるが、運動療法、レクリエーション、生活動作訓練、スポーツや各種趣味活動を取り入れて、全体的に活動を上げる訓練である。

これらにより、痴呆の知的機能そのものの改善よりも随伴精神症状の軽減、意識レベルの上昇、情緒的適応能力の改善を認めることが多い。

4. ま と め

リハビリテーションでは、精神・身体活動を活発にすることにより、廃用症候群を予防し、脳での残存能力を使用し、変化しながらも認知機能が代償される。また、各種の心理的あるいは

社会的・環境的要因を変化させて、リハビリテーションを効果あるものにしていく。その効果は、知的機能そのものの改善よりも、意識レベルを上げ注意力を高め、コミュニケーションを改善し、適応能力の改善することを認め、各種廃用症候群の予防にも役立つと思われる。

文 献

- 1) 眞野行生, 中馬孝容, 高柳哲也, 森本 茂: 大脳運動野のmotor reorganization. 臨床神経 35 : 1515-1517, 1995
- 2) Mano Y, Nakamura T, Tamura R, Takayanagi T, Kawanishi K, Tamai S, Mayer RF : Central motor reorganization after anastomosis of the musculocutaneous and intercostal nerves in patients with traumatic cervical root avulsion. Ann Neurol 38 : 15-20, 1995
- 3) Konagaya Y, Mano Y, Konagaya M : Magnetic stimulation study in mirror movements. J. Neurol 237 : 107-109, 1990
- 4) 大国美智子: 痴呆性老人のケア. 老年期痴呆研究会誌 8 : 101-105, 1995
- 5) 渡部由美子: 痴呆患者に対する脳活性化訓練の長期的効果と予後. 北海道医誌 71 : 391-402, 1996

非アルツハイマー型・ 非ピック型痴呆の 臨床と病理

Clinico-Pathological Findings of Non-Alzheimer's and Non-Pick's Disease

宮崎医科大学精神医学講座／教授

三山吉夫*

1. はじめに

アルツハイマー病やピック病との鑑別が必要となる変性型痴呆には、進行性皮質下グリオーゼス(Neumann MA, et al., 1949, 1967), 運動ニューロン疾患を伴う痴呆(Mitsuyama Y, et al., 1979), びまん性Lewy小体病(Kosaka K, et al., 1978, 1980), 前頭葉痴呆(Burn A, et al., 1987), 前頭・側頭葉痴呆(Brun A, et al., 1994), 神経疾患に伴う痴呆-ハンチントン舞踏病, 進行性核上性麻痺, ウイルソン病, 歯状核-赤核-ルイ体萎縮症, その他, 進行性失語(Mesulam, MM, 1982)などがある。ここでは運動ニューロン疾患(MND)を伴う痴呆, 前頭・側頭葉痴呆, 進行性失語について自研例を中心に述べる。

2. MNDを伴う痴呆の臨床と病理

精神症状を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS)としての報告はWechsler(1932)に始まる。わが国では、湯浅が1964年に痴呆を伴うALSとして最初に報告した。筆者は、孤発性ALSがその病初期から痴呆を伴うことはまずないこと、アルツハイマー病やピック病がその初期からALSのようなMNDを伴うこともないことから、痴呆症

状に焦点をあててALSとは独立した疾患としての概念を1979年に提唱した。その後症例の集積に伴い本症例群の臨床・病理像が明らかになってきた。本疾患の主な特徴は、初老期の発症, 進行性で前頭・側頭葉痴呆, 発症して1年以内にALSなどのMNDが併発し, 全経過は3~5年とされる。本疾患の原因, 治療に関してはまったく解明されていない。精神症状と神経症状の特徴を表1, 2に示す。痴呆に気づかれた時には既に上肢の脱力や筋萎縮に気づかれて多くは6カ月以内, 遅くても1年以内にALSまたは脊髄性進行性筋萎縮症(SPMA)の神経症状を併発する。精神症状の発症から神経症状の併発までの期間が長い症例, 幻覚・妄想が目立つ症例, 錐体路徴候が目立つ症例, 眼球運動障害がみられる症例, 排尿障害がみられる症例, 全経過が5年以上の症例など非定型とされる症例もあるが, 同一疾患と考えている。頭部CTや脳血流シンチ(SPECT)で前頭葉の機能障害の存在が診断に役立つ(図1)。神経病理所見の特徴を表3に示す。前頭葉が軽度に萎縮し(図2), 大脳皮質とくに前頭・側頭葉の第二層~第三層に軽度の細胞脱落と海綿様状態(図3), 皮質下白質の

* Yoshio MITSUYAMA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry, Miyazaki Medical College, Miyazaki.

表 1 MNDを伴う痴呆の精神症状

	定型(N=76)	非定型(N=27)
記憶障害	100.0%	100.0%
知的機能障害	100.0%	100.0%
人格障害	86.0%	52.7%
意欲低下	81.8%	56.8%
感情障害(多幸, 無関心, 抑うつ, 強迫感情, 感情失禁)	77.2%	50.1%
自発語減少	72.4%	38.8%
脱抑制行動	52.4%	47.2%
保続	25.6%	0.0%
滯続言語	21.0%	11.0%
反響言語	7.0%	0.0%
妄想・幻覚・せん妄想	6.0%	11.0%

表 2 MNDを伴う痴呆の神経症状

	定型(N=76)	非定型(N=27)
神経原性筋萎縮	100.0%	100.0%
構音障害・嚥下障害	90.9%	86.0%
錐体路徴候(Babinski徴候)	23.2%	42.4%
手指振戦	6.7%	6.0%
仮面様顔貌	2.0%	6.0%
筋固縮	4.0%	12.0%
流涎	2.0%	0.0%
ミオクローヌス	2.0%	0.0%
核上性眼筋麻痺	10.9%	28.0%
排尿障害	2.0%	12.0%
原始反射	11.9%	5.5%

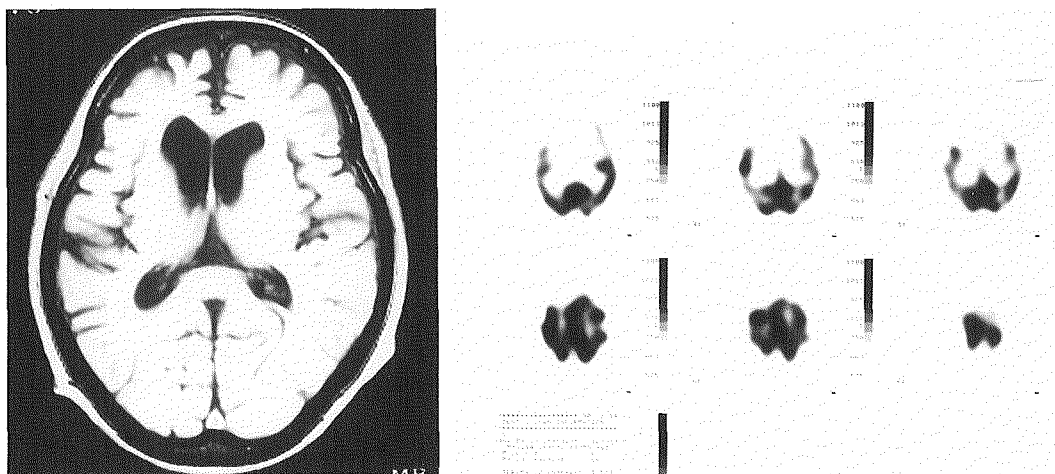


図 1 MRIとIMP-SPECT
前頭葉の萎縮と前頭葉での血流低下がみられる(56歳, 女性例).

軽度グリオージスが痴呆に関係する病変とされる。大脳皮質の表層は感覚入力部位として知的機能に関係が深いところであり, シナプスの変化など検討すべき課題である。前頭葉皮質にユ

ビキチン陽性顆粒が出現し, タウ蛋白はみられないことが特徴とされる。遺伝子異常についての検索では未だ明らかな所見は得られていない。

表3 MNDを伴う痴呆の神経病理所見

	定型(N=43)	非定型(N=19)
平均脳重量	1,223g (1,000~1,470)	1,219g (1,090~1,340)
脳萎縮		
前頭葉優位	53.0%	13.5%
前頭・側頭葉優位	40.5%	66.5%
側頭葉優位	6.5%	20.0%
大脳皮質細胞脱落	100.0%	100.0%
神経原性筋萎縮	100.0%	100.0%
脊髓前角細胞脱落	100.0%	100.0%
舌下神経核脱落	94.0%	83.5%
大脳皮質海綿様状態	83.0%	66.5%
大脳皮質下白質グリオゼ	72.3%	68.5%
黒質の細胞脱落・グリオゼ	79.5%	73.5%
皮質・脊髄路変性	23.6%	54.0%
Betz細胞脱落	16.0%	7.0%
Bunina小体	15.6%	20.0%
いわゆる老人性変化	6.1%	57.5%

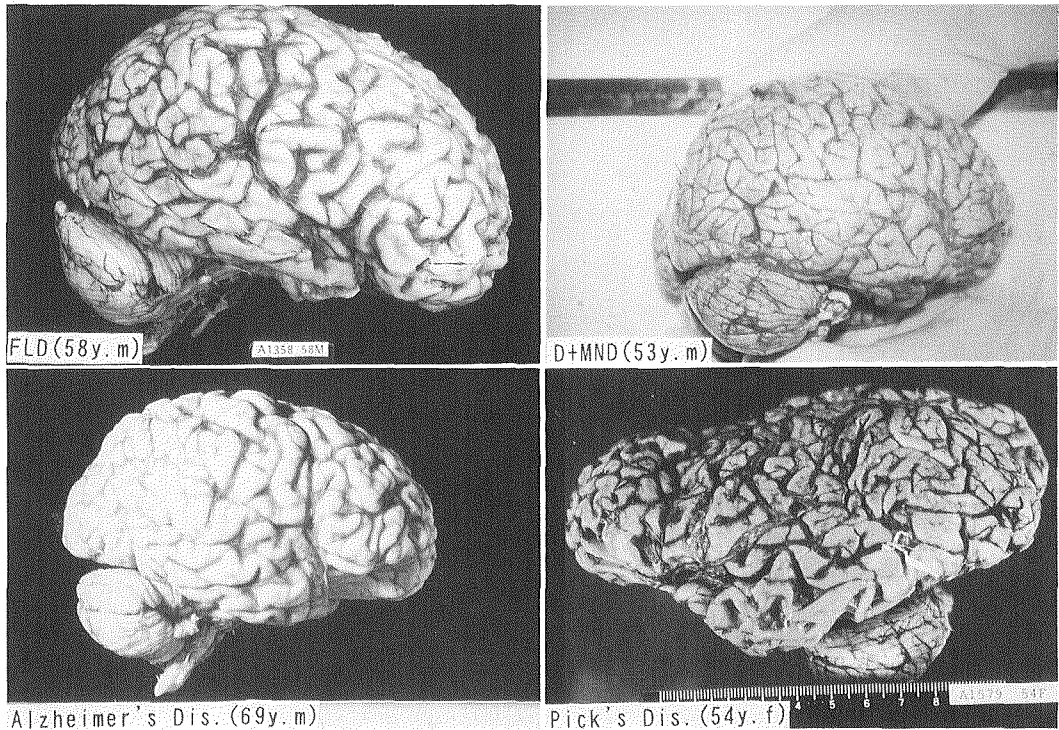


図2 運動ニューロン疾患を伴う痴呆(D+MND), 前頭葉痴呆(FLD), ピック病(Pick's Dis.), アルツハイマー病(Alzheimer's Dis.)の脳の閉眼の所見。アルツハイマー病以外は前頭葉萎縮がより目立つ。

3. 前頭・側頭葉痴呆

臨床・病理学的に混沌としているピック病を中心とした変性性痴呆を検討する目的でスエーデンのLundグループと英国のManchesterグループが提唱した。その臨床・病理学的特徴を表4

に示す。初老期に前頭葉障害による人格障害、行動障害がみられ、末期までアルツハイマー病で特徴とされる視空間見当識の障害がみられない。半数以上が家族性で、常染色体優性遺伝の傾向がある。サブタイプにピック型とMND型



図3 前頭葉皮質の海綿様状態(HE染色×337)

(MNDを伴う痴呆の症例がこれに相当する)とがある。神経病理学的には、純粋な前頭葉痴呆の他にピック病と確実に診断される症例も含まれているので、単一疾患としての確立には未だ検討が必要とされる。ピック嗜銀球や腫大細胞の有無でピック病と前頭葉痴呆を区別することについても未だ検討の余地がある。MNDを伴う痴呆とは、前頭葉に病変の主座があることでは共通するが、MNDを伴う痴呆では病初期からMNDを伴うこと、経過が平均3年以上以内であること、家族性がみられないことなどが異なる。

4. 進行性失語

初老期に発症する変性性痴呆で病初期には言語障害が目立つ割には、その他の知的機能の障害がほとんどみられず、初期には痴呆と診断するには抵抗を感じる症例群がある。発症してから5年以上経過しても明らかな痴呆症状がみられない症例群をMesulamが全汎性痴呆を伴わない緩徐進行性失語として報告した。これらの症例も数年以上経過をみていると、明らかに痴呆症状を呈してくることが多い。CTやMRIで

表4 前頭・側頭葉型痴呆

- ・精神症状：緩徐発症，漸次進行，人格障害・行動障害(抑制低下)，hyperorality，常同，衝動的言動，病識欠如，無関心，抑うつ，不安，妄想，自発語減少→保続，反響言語→無言(高度健忘，失語，視空間失見当識はみられない)
- ・身体症状：原始反射が早期から出現，尿失禁が早期から出現，球麻痺，筋力低下をみることもある，末期：無動，固縮，振戦，血圧が不安定で低くなる
- ・検査所見：脳波：正常の場合が多い，CT，MRI：前頭葉，側頭葉の萎縮，SPECT：前頭葉・側頭葉で低血流
- ・神経病理学的所見：前頭・側頭葉の軽度萎縮・脳室拡大，前頭葉：T₂・T₃，帯状回(I~III層)の神経細胞脱落・グリオーゼと海綿状態(線条体，扁桃核，海馬は原則として侵されない)，ピック嗜銀球，腫大細胞，レビー小体はみられない，黒質細胞の脱落(軽~中等度)が時にみられる，皮質下白質に線維性グリオーゼ
- ・サブタイプ：ピック型：高度萎縮，線条体も萎縮．ピック嗜銀球・腫大細胞はない．MND型：病変が全体に軽い．脳幹・脊髄に病変がある

(Brunら1994より)

は、前頭葉の萎縮と左シルビウス裂の開大(図4)がみられることから前頭・側頭葉痴呆の近縁疾患とされる。神経病理学的には、ピック病、アルツハイマー病、前頭・側頭葉痴呆、クロイツフェルト・ヤコブ病であったりすることから独立疾患とするよりも、痴呆性疾患の一状態と考えるのが妥当である。

5. おわりに

アルツハイマー病やピック病と鑑別すべき変性性痴呆の代表的なものを示した。原因，病態，治療ともにその解明が遅々としてはかどらない現状である。脳科学の進歩にそれらの究明が期待される。

文 献

- 1) Brun A, Englund B, Gustafson L, et al : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57 : 416-418, 1994
- 2) Chang L, Cornford M, Miller BL, et al : Neuronal ultrastructural abnormalities in a patient with frontotemporal dementia and motor neuron disease. Dementia 6 : 1-8, 1995
- 3) Gustafson L : Frontal lobe degeneration of non-

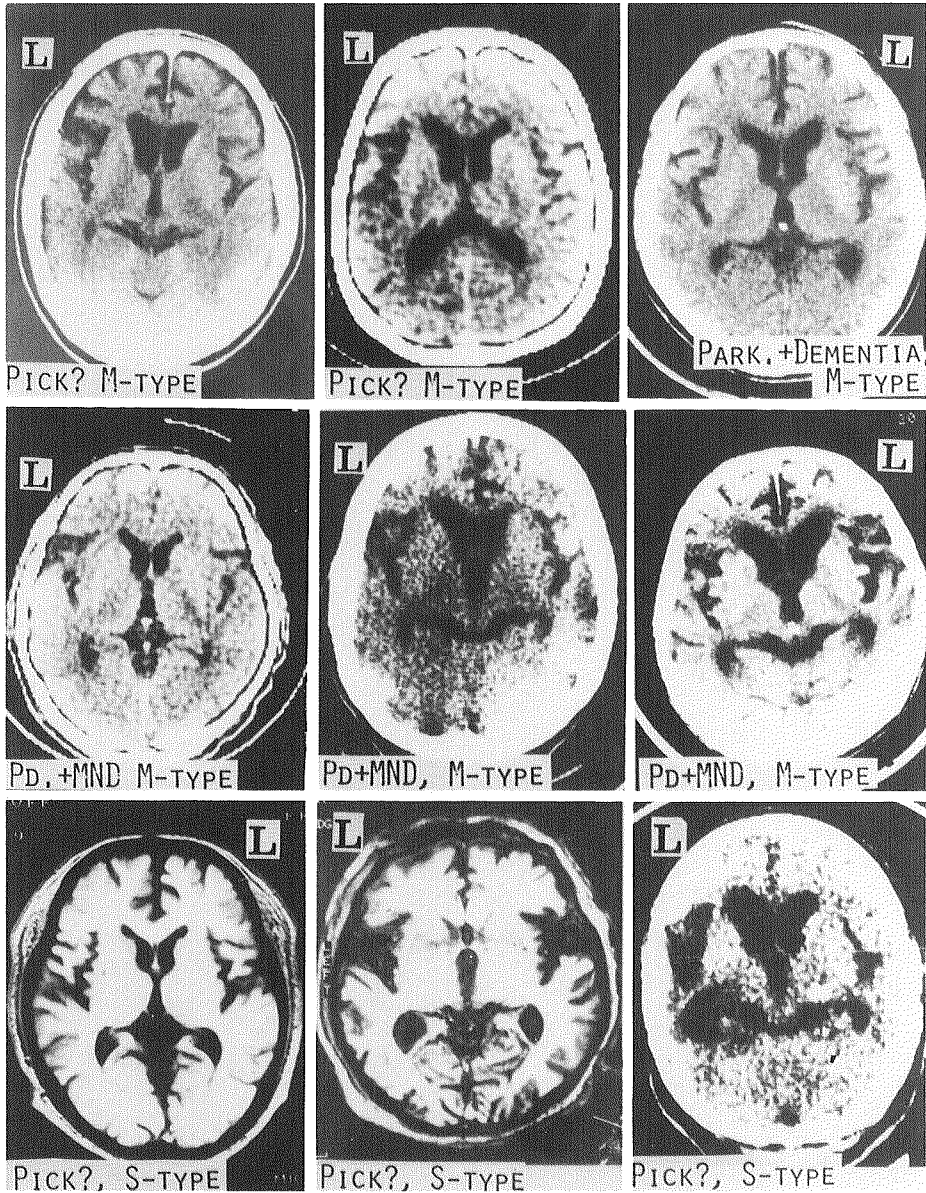


図4 進行性失語がみられた初老期痴呆のCT所見(9例)
M-Type: 運動失語型, S-Type: 感覚失語型. シルビウス裂開大が目立っている.

- Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. Arch Gerontol Geriatr 6 : 209-223, 1987
- 4) Mesulam MM : Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann Neurol 11 : 592-598, 1982
 - 5) Mitsuyama Y, Takamiya S : Presenile dementia with motor neuron disease. Arch Neurol 36 : 592-593, 1979
 - 6) Mitsuyama Y : Presenile dementia with motor neuron disease in Japan ; Clinico-pathological review of 26 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47 : 953-959, 1984
 - 7) 三山吉夫 : 運動ニューロン疾患を伴う痴呆. 神経内科 39 : 235-240, 1993
 - 8) 湯浅亮一 : 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について. 臨床神経 4 : 529-534, 1964

老年期痴呆の早期診断と治療の試み

Trials of Early Diagnosis and Treatment of Dementia in the Aged

東京都立神経病院／院長
平井俊策*

1. はじめに

現在わが国では、65歳以上の老年者の比率が総人口の15%を越え、このうち痴呆を呈する老年者は125万人と推定されている。

老年期痴呆の代表としては、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆(以下、ADと略す)があるが、最近では前者の有病率が減少し、後者のそれが増えつつある。診断や治療の面でもADが遅れているので、以下、主にADを中心として、早期診断のためのマーカーの検討と、抗痴呆薬の開発の現状とについてまとめてみたい。

2. ADの診断マーカー

ADの臨床診断は、現在NINCDS-ADRDAあるいはDSM-IVなどの基準によって行われている。典型的なADで、ある程度進行した例の診断はこのような診断基準で困難ではない。しかし、この基準は、表1のような場合の診断には不十分である。そこで早期確定診断のために、診断マーカーの開発が行われている。現在開発中の主な診断マーカーは表2のようである¹⁾。大別すると、ADを特徴づける神経原線維変化、すなわちpaired helical filament(PHF)と関連したものの、老人斑つまり β 蛋白などと関連したものの、家族性のタイプにおける遺伝子診断、マーカー

表1 アルツハイマー型痴呆の診断マーカーが特に必要な場合

- 1) Age-associated memory impairment(AAMI)と呼ばれる状態と、早期のアルツハイマー型痴呆との鑑別
- 2) 脳血管障害がある場合におけるアルツハイマー性因子の有無の診断—痴呆と関連のない脳血管障害の偶然的合併例を脳血管性痴呆と誤らないために
- 3) アルツハイマー型痴呆と、その他の非アルツハイマー型変性痴呆との鑑別—とくに特徴的な神経学的所見の明らかでない場合

表2 アルツハイマー型痴呆に現在試みられている診断マーカー

1. 神経原線維変化(PHF)と関連するもの
Alz-50…………… 髄液
タウ(τ)蛋白…………… 髄液
2. 老人斑と関連するもの
総 β 蛋白…………… 髄液
 β 1-42蛋白…………… 髄液
挿入部を有する分泌型APP…………… 髄液
 β 蛋白陽性血管の比率…………… 生検皮膚
 α 1-アンチキモトリプシン…………… 髄液, 血液
3. むしろ危険因子と考えられるもの
アポリポ蛋白E4の比率…………… 血液
アポリポ蛋白遺伝子 ϵ 4の比率…………… 白血球など
4. 遺伝子診断(家族性のタイプ)
APPの点突然変異…………… 白血球など
プレセニリンIの点突然変異…………… 白血球など
プレセニリンIIの点突然変異…………… 白血球など
5. その他
抗neurofilament protein抗体…………… 髄液
生検嗅上皮の組織所見…………… 嗅上皮
Superoxide dismutase(SOD)値…………… 髄液, 線維芽細胞

* Shunsaku HIRAI, M.D.: Head Director, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Fuchu.

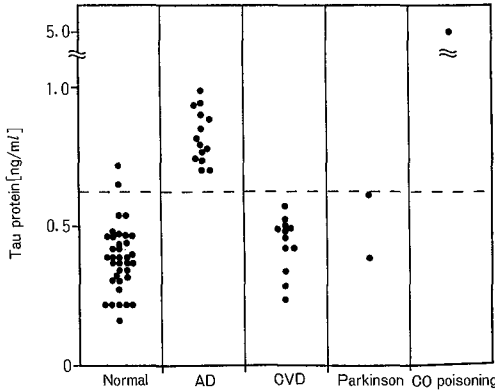


図1 髄液タウ蛋白濃度のアルツハイマー型痴呆(AD)における有意($p < 0.001$)な増加(Moriら²⁾による)

というより危険因子と考えられるアポリポ蛋白E4などに分けられる。

a. PHF関連の診断マーカー

最初に検討されたのはAlz-50である。これはAD脳と特異的に反応するモノクロナル抗体として見出されたもので、AD脳にはこれと反応するA-68という蛋白が見出されたが、これはその後PHFの構成成分としてもっとも重要なリン酸化タウ蛋白であると同定された。現在では、髄液中のタウ蛋白濃度を直接測定する方法が行

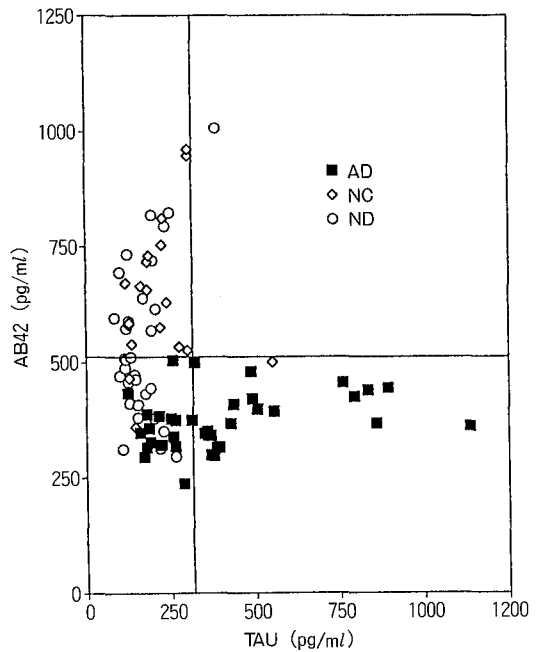


図3 髄液タウ蛋白と β 1-42濃度の組み合わせによる診断マーカーとしての有用性

タウ蛋白が増加し、 β 1-42が減少するため、この両条件を満足する場合には正常対照(NC)や非痴呆疾患群(ND)は除かれ、ほぼアルツハイマー型痴呆(AD)のみになることを示す(Motterら⁹⁾による)。

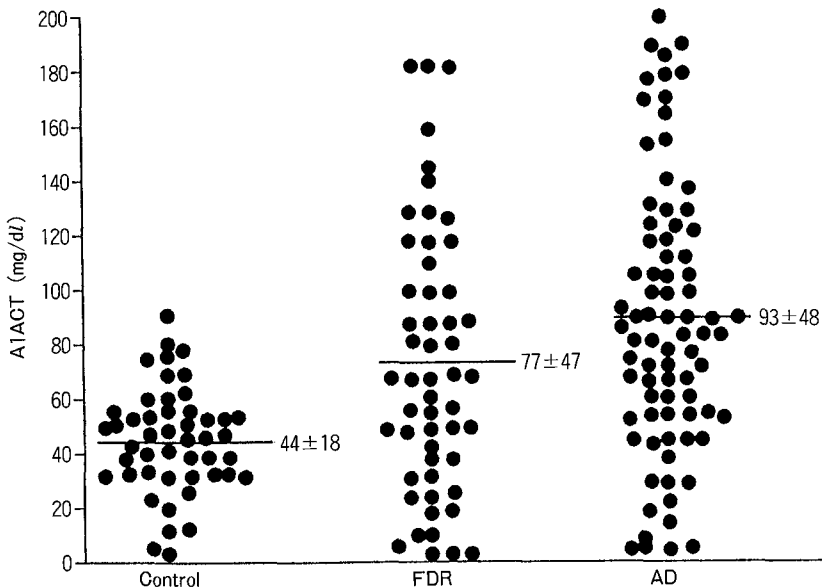


図2 血清 α 1-アンチキモトリプシン(ACT)濃度のアルツハイマー型痴呆(AD)ならびにその一親等の血縁者(FDR)における有意(ともに $p < 0.001$)な増加(Altstielら⁹⁾による)

表 3 現在明らかにされている家族性アルツハイマー病の諸型

<ul style="list-style-type: none"> ・第1染色体長腕に遺伝子座のあるタイプ： プレセニリンII(PS-2, STM2)の点突然変異 (早発型)
<ul style="list-style-type: none"> ・第14染色体長腕に遺伝子座のあるタイプ： プレセニリンI(PS-1, S182)の点突然変異 (早発型)
<ul style="list-style-type: none"> ・第19染色体長腕に遺伝子座のあるタイプ： (晩発型)
<ul style="list-style-type: none"> ・第21染色体と関連するタイプ： (早発型) <ul style="list-style-type: none"> 1) APPの717番目のバリンが別のアミノ酸(フェニールアラニン, グリシンないしイソロイシン)に置換しているタイプ 2) APPの670番目のリジンがアスパラギン, 671番目のメチオニンがロイシンに二重置換しているタイプ (スウェーデン型)

表 4 抗痴呆薬の世代分類

<p>第一世代：知的機能の改善を主な目的とする薬剤(かかる薬剤は、痴呆の軽い段階で使用すれば知的機能のある程度改善するが、痴呆の進行は抑制できない。しかし、いろいろな痴呆に有効である可能性がある。現在治験中の薬剤は大部分がこれに属する)</p> <p>第二世代：知的機能の改善もあるが、痴呆の進行の抑制が主であるような薬剤(現在治験中の薬剤の一部は、この可能性がある)</p> <p>第三世代：痴呆の原因疾患(実際にはアルツハイマー型痴呆)の根本的治療薬</p>

われており、いくつかの施設からADでは有意にタウ蛋白濃度が上昇することが報告されている。われわれのデータを図1に示す²⁾。しかし、他の疾患でも上昇することがあり、疾患特異性

表 5 現在試みられている主な抗痴呆薬

<p>I. アセチルコリン賦活薬</p> <p>1) アセチルコリン前駆物質</p> <p>①コリン供与体 塩化コリン, 重石炭酸コリン ホスファチジルコリン 1-α-グリセロホスフォリルコリンジエチルアミノエタノールなど</p> <p>②アセチル基供与体 アセチルカルニチンなど</p> <p>2) アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 フィゾスチグミン テトラヒドロアミノアクリジン (タクリン, THA) アミリジン (NIK-247) E-2020 SDZ ENA-713 など</p> <p>3) アセチルコリン受容体賦活薬</p> <p>①ムスカリン性 AF-102B YM-796 KST-410 SDZ ENS 163</p> <p>②ニコチン性 当帰芍薬散</p> <p>4) その他</p> <p>①アセチルコリン合成酵素賦活 ネフィラセタムなど</p> <p>②アセチルコリン放出 アミノピリジンなど</p> <p>③コリン系神経保護 GMI ガングリオンド 抗ガラニン薬など</p>	<p>II. 神経ペプチド系作用薬</p> <p>1) バソプレッシンならびに誘導体</p> <p>2) 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) ならびに誘導体 TRH-SR TA-0910</p> <p>3) コルチコトロピン (ACTH) ならびに誘導体 エビラチド</p> <p>4) コレシストキニン (CCK-8) ならびに誘導体 セルレチド</p> <p>5) ソマトスタチン</p> <p>6) post-proline cleaving enzyme (PPCE) 阻害薬 ONO-1603 JTP-3399</p> <p>III. 神経成長因子 (NGF) 様作用薬</p> <p>1) NGF ならびに誘導体</p> <p>2) セレプロライジン</p> <p>3) サベルゾール</p> <p>4) シアロシルコレステロール</p> <p>IV. その他の薬物</p> <p>1) 抗炎症薬 アスピリン, インドメタシンなど</p> <p>2) キレート剤 デスフェロキサミン</p> <p>3) セロトニン再取り込み阻害薬 シタロプラム</p> <p>4) 女性ホルモン</p> <p>5) サイクリック AMP ホスフォジエステラーゼIV阻害薬 ロリプラム*</p> <p>6) その他 ビタミン B₁₂, CoQ+ビタミン B₆+Fe, カルシウム拮抗薬, MAO-A 阻害薬, サイクロセリンなど</p>
--	--

*: 脳代謝改善薬として治験中

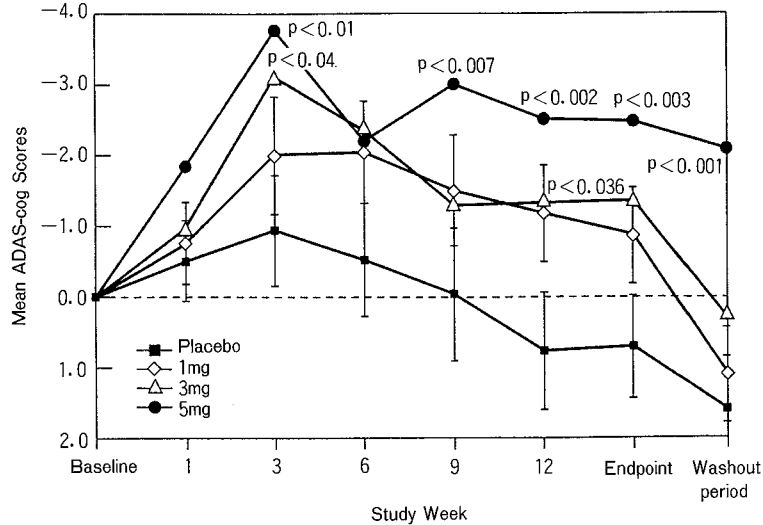


図4 アルツハイマー型痴呆に対するDonepezil(E-2020)の効果
 プラセボを用いた二重盲検比較試験におけるADAS-cog得点の変化を投与前と比較して示す(Rogersら⁷⁾による).

表6 各種の老年期痴呆に対するプロベントフィリンの効果—プラセボを用いたヨーロッパ多施設二重盲検比較試験における各評価尺度得点の変化^{a)}

痴呆のタイプ	評価尺度	プロベントフィリン		プラセボ		統計的有意性(p-値) ^{a)}
		n	Score±SD	n	Score±SD	
アルツハイマー型痴呆	GBS ^{b)}	73	1.8±14.1	79	5.1±14.7	0.072
	CGI	80	-0.6±5.0	89	-0.0±3.5	0.600
	SKT	73	-1.3±4.0	79	-0.2±3.6	<u>0.018</u>
血管性痴呆	GBS	22	-7.2±14.2	22	2.3±17.9	<u>0.001</u>
	CGI	25	-2.5±3.9	26	-0.0±4.6	<u>0.001</u>
	SKT	22	-2.4±3.4	22	0.6±4.3	<u>0.040</u>
混合型痴呆	GBS	18	-0.9±12.7	15	4.3±16.8	0.502
	CGI	20	-1.7±6.5	16	-2.0±5.2	0.386
	SKT	18	-1.1±4.2	15	-0.5±4.5	0.679

^{a)}: Mantel-Haenszel testによる。^{b)}: GBS-total score.

という面での検討が必要である。

b. β蛋白関連の診断マーカー

老人斑の構成成分の中で、β蛋白よりも早くマーカーとしての検討が行われたのはα-アンチキモトリプシン(ACT)である。これは老人斑にβ蛋白と密接に関連して共存する蛋白であり、われわれは髄液ならびに血液中のACT濃度がADで有意に増加することを最初に報告した。その後、早発性ADと晩発性ADとで比較したところ、晩発例で増加することを確かめた。血清中ACT濃度が、AD患者の一親等の血縁者でも対照に比べて増加することをAltstielら⁸⁾は報告している(図2)。髄液中総β蛋白が、早発性ADにおいて有意に増加することを、われわれは既

に報告したが、さらにアミロイドを形成しやすいβ1-42を測定してみると、ADで有意に減少することが、われわれを含めたいくつかの施設から報告されている⁴⁵⁾。

c. その他のマーカーと将来の問題

神経原線維変化と老人斑の形成時期や疾患特異性などからみて、両者を組み合わせたマーカーが期待されるが、現在ではβ1-42の減少とタウ蛋白の増加の両者の組み合わせがマーカーとしてもっとも有用と思われる(図3)。一方、各種の家族性AD(表3)は、いずれも遺伝子診断が可能となっている。また、危険因子としてはアポリポ蛋白E4の比率の測定が有用と思われる。

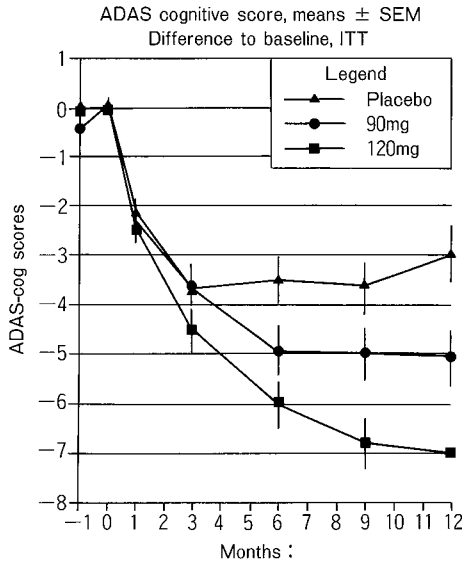


図5 アルツハイマー型痴呆に対するイデベノンの効果
プラセボを用いた二重盲検比較試験におけるADAS-cog得点の変化を投与前と比較して示す(Weyerら⁹⁾による).

3. 抗痴呆薬開発の現状

現在まだわが国で承認された抗痴呆薬はない。脳代謝改善薬は脳血管障害の慢性期例を対象として治験されたもので、抗痴呆薬とは区別すべきである。抗痴呆薬を3世代に分けて考える立場がある(表4)。現在開発中(一部欧米で承認)の主な抗痴呆薬の種類を表5に示す⁹⁾。アセチルコリン(ACh)賦活療法が多く、AChエステラーゼ(AChE)阻害薬であるタクリンのみがアメリカとフランスで承認されているが、副作用が多い。Donepezil(E-2020)は日本で開発されたAChE阻害薬であり、最近米国でプラセボに比し有意に優れるとの結果を得ている(図4)⁷⁾。その他の薬物は現在治験中である。最近、脳代謝改善薬のうちプロベントフィリン⁸⁾(表6)とイデベノン(図5)がヨーロッパにおいてADにも効果があることが報告されている。

4. おわりに

以上、ADの診断マーカーと治療薬の開発の現状について報告した。

文 献

- 1) 平井俊策：痴呆の早期診断. Biological markerの現状と今後の展望. 老年精神医学雑誌 6 : 24-30, 1995
- 2) Mori H, Hosoda K, Matsubara E, et al : Tau in cerebrospinal fluids : establishment of the sandwich ELISA with antibody specific to the repeat sequence in tau. Neurosci Lett 186 : 181-183, 1995
- 3) Altstiel LD, Lawlor B, Mohs R, et al : Elevated alpha 1-antichymotrypsin serum levels in a subset of non-demented first-degree relatives of Alzheimer's diseases patients. Dementia 6 : 17-20, 1995
- 4) 平井俊策, 金井光康, 松原悦朗, 東海林幹夫：ヒト脳脊髄液内Tau蛋白とA β 1-42測定の意義. 平成7年度厚生省長寿科学研究報告書(印刷中)
- 5) Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, et al : Reduction of β -amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Ann Neurol 38 : 643-648, 1995
- 6) 平井俊策：Alzheimer病の薬物療法—最近の試みと将来の展望. 医学のあゆみ 174 : 632-636, 1995
- 7) Rogers SL, Freidhoff LT : The efficacy and safety of Donepezil in patients with Alzheimer's disease : Results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Dementia 7 : 292-303, 1996
- 8) 平井俊策：脳血管障害患者の痴呆への進行の予防—ヨーロッパにおけるプロベントフィリンの臨床スタディを中心に—. 老化と疾患 8 : 125-131, 1995
- 9) Weyer G, Erzigkeit H, Hadler D, et al : Efficacy and safety of Idebenone in the long-term treatment of Alzheimer's disease : A double-blind, placebo-controlled multicentre study. Human Psychopharmacology 11 : 53-65, 1996

第10回東北老年期痴呆研究会

The 10th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

上村 和夫
Kazuo UEMURA, M.D.

佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.

世話人
Organizers

松永 宗雄
Muneo MATSUNAGA, M.D.

菱川 泰夫
Yasuo HISHIKAWA, M.D.

小川 彰
Akira OGAWA, M.D.

東儀 英夫
Hideo TOHGI, M.D.

糸山 泰人
Yasuto ITOYAMA, M.D.

笹生 俊一
Shun-ichi SASO, M.D.

佐藤 光源
Mitsumoto SATO, M.D.

吉本 高志
Takashi YOSHIMOTO, M.D.

嘉山 孝正
Takamasa KAYAMA, M.D.

十束 支朗
Shiro TOTSUKA, M.D.

丹羽 真一
Shinichi NIWA, M.D.

山本 悌司
Teiji YAMAMOTO, M.D.

事務局
Secretariat

東北大学医学部老人科
Department of Geriatric
Medicine, Tohoku University
School of Medicine, Sendai

荒井 啓行
Hiroyuki ARAI, M.D.

(敬称略 五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 佐々木英忠 (東北大学医学部老人科 教授)
- 演題 1 座長 山本 悌 司 (福島県立医科大学神経内科 教授)
**アルツハイマー病神経原線維
 変化形成機構とtau蛋白**..... 69
 辛 龍 雲 (東北大学医学部病態神経学 講師)
- 演題 2 座長 上村和夫 (秋田県立脳血管研究センター 所長)
**Single Systems Designによる効果検討の方法
 —痴呆患者に対する作業療法の効果—**..... 73
 山田 孝 (秋田大学医療技術短期大学部
 作業療法学科 教授)
- 演題 3 座長 中井 昂 (山形大学 名誉教授)
高齢者の知的能力—新しい展望と問題点—..... 80
 北村晴朗 (東北福祉大学福祉心理学科 教授)
 (東北大学 名誉教授)
- 特別講演 1 座長 吉本高志 (東北大学医学部脳神経外科 教授)
**Hemodynamic Ischemiaに伴う痴呆
 —血行再建術による予防—**..... 83
 小川 彰 (岩手医科大学医学部脳神経外科 教授)
- 特別講演 2 座長 佐藤光源 (東北大学医学部神経精神科 教授)
アルコール性痴呆の分子遺伝学的研究..... 87
 樋口 進 (国立療養所久里浜病院精神科 医長)
- 特別講演 3 座長 沓沢尚之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)
痴呆を攻める..... 92
 井形昭弘 (国立療養所中部病院・
 長寿医療研究センター 院長)
- 閉会の挨拶 沓沢尚之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)

第10回東北老年期痴呆研究会

主催 東北老年期痴呆研究会
 日本ケミファ株式会社

日時 平成8年11月9日(土) 午後1時00分～午後5時14分
 会場 良陵会館 2階 記念ホール

□ Program □

- Opening Remarks
Hidetada SASAKI, M.D.
Professor, Department of Geriatric Medicine
Tohoku University School of Medicine
- Lecture 1
Chairperson Teiji YAMAMOTO, M.D.
Professor, Department of Neurology
Fukushima Medical College
- Neurofibrillary Degeneration and
Tau Protein in Alzheimer's Disease..... 69
Ryong-Woon SHIN, M.D.
Associate Professor, Department of Neurological
Science, Tohoku University School of Medicine
- Lecture 2
Chairperson Kazuo UEMURA, M.D.
President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA
- A Study on the Effectiveness of Occupational
Therapy for the Senile Elderly through
a Single Systems Design..... 73
Takashi YAMADA, Ph.D., O.T.R.
Professor & Head, Department of Occupational Therapy
College of Allied Medical Science, Akita University
- Lecture 3
Chairperson Osamu NAKAI, M.D.
Emeritus Professor, Yamagata University
- Intellectual Ability of the Elderly :
Problems and Recent Perspective..... 80
Seiro KITAMURA, Ph.D.
Professor, Faculty of Social Welfare, Tohoku Fukushi
University (Emeritus Professor, Tohoku University)
- Special Lecture 1
Chairperson Takashi YOSHIMOTO, M.D.
Professor, Division of Neurosurgery, Institute of
Brain Diseases, Tohoku University School of Medicine
- Dementia Related with Hemodynamic Cerebral Ischemia
—Prevention by Revascularization Surgery— 83
Akira OGAWA, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Iwate Medical University School of Medicine
- Special Lecture 2
Chairperson Mitsumoto SATO, M.D.
Professor, Department of Clinical Psychiatry
Tohoku University School of Medicine
- Molecular Genetic Study of Alcoholic Dementia..... 87
Susumu HIGUCHI, M.D.
Chief of Psychiatry
Kurihama National Hospital
- Special Lecture 3
Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA
- Integrated Strategy to the Elucidation
of Alzheimer Disease..... 92
Akihiro IGATA, M.D.
President, National Chubu Hospital
National Institute for Longevity Sciences
- Closing Remarks
Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA

The 10th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Tohoku
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 13:00~17:14, November 9th, 1996
Place : Memorial Hall, Gonryokaikan

アルツハイマー病神経原線維 変化形成機構とtau蛋白

Neurofibrillary Degeneration and Tau Protein in Alzheimer's Disease

東北大学医学部病態神経学/講師

辛 龍 雲*

1. はじめに

アルツハイマー病(以下, ADと略す)脳を特徴づける主要な病理像としてアルツハイマー神経原線維変化neurofibrillary tangle (NFT)と老人斑senile plaque (SP)の大量かつ広汎な出現があげられる。これらの病変は, ADの病因解明のための手がかりとして捉えられ, その形成機構を明らかにする努力がなされてきた。特にNFTは神経細胞変性とその臨床的表現型である痴呆と直接的に関連しているため, NFT形成過程の詳細を理解することは, ADの病因追求にとって必須である。著者らは最近, NFTを構成する主要蛋白であるPHFtauが, NFTの形成過程に際して, 先駆的働きをすることを示唆するいくつかの新しい知見を得た。本稿では, これらの知見を中心に, PHFtauの生成からNFTの形成にいたる一連の過程について概説する。

2. AD脳におけるPHFtauの沈着(AD脳病理とtauに関する詳細な総論は文献¹⁾を参照)

NFTは, 電子顕微鏡レベルでpaired helical filament (PHF)と呼ばれる異常線維構造物を含み, このPHFは中枢神経系における微小管付随蛋白の一種であるtauで構成される。ただし, PHFを構成するtau (PHFtauあるいはA68と呼ばれる)

は, 正常ヒト成人脳でみられるtau (正常tau)に比し, その分子内のより多くのserine/threonine残基でリン酸化を受けている。そのためPHFtauは, 機能的にも正常tauと異なり, 正常tauの有する微小管結合・安定化作用を持たない。AD脳では, この異常な蛋白であるPHFtauが生成され, NFTとして神経細胞内, あるいは変性神経突起としてneuropil thread (curly fiber)とSPに沈着する²⁾³⁾。同時に, このPHFtau沈着に応じて, 大脳皮質かつ白質に分布する正常tauが著しく減少する⁴⁾⁵⁾。機能的な正常tauが非機能的なPHFtauに置き換わり, 神経細胞の中で塊—NFTとして沈着する結果, 微小管の安定性が失われ, 軸索輸送が損なわれ, ついには, 神経細胞は変性に陥ると考えられている。

3. PHFtau生成機構—脱リン酸化過程阻害の関与

PHFtauと正常tauを比較した場合, もっとも大きな違いは, 上述したようにそれぞれのリン酸化状態が異なることである。この事実から, PHF tauは, 正常tauが異常にリン酸化されたものであり, その生成には, 正常tauに対するリン酸化過程の異常な亢進が重要であるという仮説が信じられてきた。そこで, 正常tauを

* Ryong-Woon SHIN, M.D.: Associate Professor, Department of Neurological Science, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

PHFtauに変換させる過程に関連するリン酸化酵素の同定が精力的に行われ、いくつかの候補があげられた。たとえば、microtubule-associated protein kinase, glycogen synthase kinase-3(tau protein kinase I), そして, proline-directed protein kinaseなどである。これらの酵素は、正常脳より抽出したtauあるいはrecombinant tauのいくつかのserine/threonine残基をリン酸化することが*in vitro*で示された。ただし、AD脳においてこれら酵素の活性が亢進しているというデータは今のところ得られていない。一方、脱リン酸化過程の阻害によるリン酸化の亢進がPHFtauの生成に関与するという新たな仮説のもとで、tauに対する脱リン酸化過程が近年注目されている。まず、tauを脱リン酸化する酵素としてprotein phosphatase 2Aと2Bが*in vitro*で同定された。続いて、脱リン酸化酵素阻害剤であるオカダ酸によって正常tauがリン酸化されPHFtauに似た状態になることが示された。ところが最近になって、正常tauのリン酸化状態に関して新しい事実が判明し、正常tauが高度にリン酸化されてPHFtauが生成するという前述の仮説に修正が加えられた⁶⁾。もともとこの仮説は、ヒト剖検脳を材料とした研究において得られたものであるが、著者らは、外科的脳生検材料から、迅速に新鮮な状態で抽出した正常tauに注目し、そのリン酸化状態について調べた。その結果、生検脳由来の正常tauは、PHFtauとほとんど同じserine/threonine残基でリン酸化を受けていることがわかった。そして、この生検脳由来正常tauは材料採取後の時間経過に伴って急速に脱リン酸化され、剖検脳由来の正常tauと同様のリン酸化状態となった。これは、生体脳においては、リン酸化過程と脱リン酸化過程の平衡下で、tauは実際はより高度にリン酸化された状態にあり、採取した脳生検材料においては、tauに関連するリン酸化過程は直ちに停止するものの、脱リン酸化過程はなおしばらく持続することを示している。当然、同様の現象が剖検脳においても起こりうる。つまり、従来信じられてきた正常tauのリン酸化状態は、死後もなお持続する脱リン酸化過程を経た後のもので、生体脳においては、正常tau

はより高度にリン酸化された状態にあり、リン酸化という点において、PHFtauと大差はない。しかるに、正常ヒト成人脳のtauと違ってAD脳におけるPHFtauは、その患者の死後の経過時間にかかわらず高度にリン酸化されたままの状態にある。これは、AD脳では正常成人脳で見られる正常な脱リン酸化過程が阻害されていることを意味し、PHFtauの生成には、リン酸化過程の亢進のみならず、脱リン酸化過程の障害が重要であるということを示唆している。

4. PHFtauの不溶・凝集化の機構—アルミニウムの関与

AD脳の神経細胞の中で正常tauがPHFtauに変化した後、このPHFtauは分解処理されずに不溶性の沈着物として、NFTの構成成分として残存することになる。実際、PHFtauで構成されるPHFをAD脳より抽出精製する際、PHFはsodium dodecyl sulfate (SDS)やguanidineなどに不溶性の分画に、他の不溶性の不純物とともに回収され、あるいはより純粋なPHFとして、SDSやguanidineには溶解するが、水には不溶性の分画に回収される。最近著者らは、AD脳組織を0.75M NaClを含むbufferでsonicationすることによって、水溶性のPHFtauが抽出されることを示した⁷⁾。このように、AD脳においてPHFtauは、水溶性の蛋白からSDSなどに不溶性の蛋白に至るまで、その溶解性においてさまざまな状態にある。このうち、水溶性PHFtauは、不溶性PHFtauに比し種々の修飾を未だ受けていない生成早期の段階のものと考えられる。この生成早期の水溶性PHFtauがどのようにして神経細胞の中で不溶性の沈着物となるのだろうか。以前よりADの危険因子として長い間注目され続けてきたアルミニウムは、AD脳において、NFTの中に高濃度に集積しており、アルミニウムがNFTの形成になんらかの関与をしていると推測するに難くない。かくして著者らは、以下に述べる実験系に取り組み、アルミニウムは、PHFtauと特別なリガンドの関係を有し、PHFtauの不溶・凝集化に深く関与することを証明した^{7b)}。

まず、免疫組織化学的手法を用いて、外来性

のアルミニウムがNFTを構成するPHFtauと結合することを示した。AD脳組織切片を10mM AlCl₃でインキュベートした後、NFTとSPの蛋白成分に対する種々の抗体を用いて免疫染色を行い、各抗体が認識する構造物の免疫反応の変化を調べた。その結果、アルミニウムのインキュベートによって、PHFtauを特異的に認識する抗体(PHFtau分子内のリン酸化したSer202, Ser396, Ser404を特異的に認識する抗体)のみ、その免疫反応が消失ないし減弱したが、NFTやSPを構成するその他の蛋白に対する抗体は、その免疫反応に変化がみられなかった。この現象は、アルミニウムがNFTを構成するPHFtau分子内のリン酸化したSer202, Ser396, Ser404の残基に選択的に結合し、そのepitopeをブロックすることを示している。

アルミニウムとPHFtauの間にみられたこのようなリガンドの関係について、さらに*in vitro*で検討した。既に述べた方法を用いて、AD脳より水溶性のPHFtauと正常tauの両方を含む抽出液を調整し、これに0~1mM AlCl₃を加えインキュベートした後、遠心によって、上清と沈殿に分離し、それぞれの画分を、PHF1 (PHFtauを特異的に認識するモノクローナル抗体)とTau1 (正常tauを特異的に認識するモノクローナル抗体)を用いたWestern Blottingによって検索した。その結果、PHFtauのみがアルミニウムの濃度に応じて不溶性の凝集物を生成したが、正常tauは溶解性ならびに電気泳動パターンに変化はみられなかった。このことは、アルミニウムはPHFtauと選択的に結合し、水溶性のPHFtauを不溶性の凝集物に変換せしめることを示している。最後に、PHFtauに対するアルミニウムの作用を実験動物の脳内で検討するため、PHFtauを単独あるいはアルミニウム塩を加えてラット脳内に注入した。アルミニウムの共存にかかわらず、どちらの場合もPHFtau凝集物を形成したが、このPHFtau凝集物は、PHFtau単独の場合よりもアルミニウムと共存する場合の方が、はるかに長期にわたってラット脳内に残存した。すなわち、ラット脳内に注入されたPHFtauは、アルミニウムと共存することによってその蛋白分解抵抗性が有意に増強したので

アルツハイマー病神経原線維変化形成機構とtau蛋白

ある。以上をまとめると、アルミニウムはPHFtauと選択的に結合し、水溶性PHFtauを不溶性の凝集物に変換せしめ、このPHFtau—アルミニウム凝集物は蛋白分解に対して強い抵抗性を示す。つまり、AD脳の神経細胞の中でいったんPHFtauが形成されると、アルミニウムはこの高度にリン酸化した蛋白と結合し、不溶・凝集化させ、その結果、PHFtauは蛋白分解処理されずに細胞内に残存し、NFTの構成成分として沈着することになる。

5. 神経原線維変化形成過程とPHF tauの役割

NFTは、PHFtau単独で構成されるのではなく、ubiquitin, A β , α 1-antichymotrypsin (ACT), heparan sulfate proteoglycan (HSPG), apolipoprotein E (Apo E)など種々の蛋白がその構成成分として同定されている。微小管付随蛋白であるtauと違って、神経細胞内に発現・分布していないこれら蛋白成分(最近、A β が、正常な代謝を経て神経細胞でその前駆体より産生され細胞外へ分泌されることが明らかとなった)が、なぜ、神経細胞内のNFTに収束、沈着するのであろうか。著者らは、神経細胞内で生成し、かつNFTの主要成分であるPHFtauがこの過程に深く関与すると考え、ラット脳を用いた上述と同様の実験を行った⁹⁾¹⁰⁾。PHFtauをはじめNFTを構成するいくつかの蛋白成分をラット脳内に注入し、経時的にラット脳組織を検索した。上述したように、ラット脳内に注入したPHFtauは凝集物を形成したが、特筆すべきことに、このPHFtau凝集物は、ラット脳内に残存する間、一種の核となってNFTを構成する他の蛋白成分であるA β , ubiquitin, ACT, Apo Eの沈着を誘導した。PHFtauのこの特徴は、アルミニウムとの共存にかかわらず観察された。一方、A β , ACT, HSPG, Apo Eを同様の手法でラット脳内に注入したが、A β を除き凝集物を形成することはなく、他の蛋白の沈着が誘導されることもなかった。このことから、PHFtauはNFTを構成する他の蛋白であるA β , ubiquitin, ACT, Apo Eなどと密接な相互関係を有し、AD脳におけるNFTの形成に際し先駆的な働きをすることが示唆された。

6. おわりに

NFT形成過程においてtauの果たす役割について、ここ数年間にわれわれの得たデータを中心に概説した。今後、AD脳にみられるNFTをその脳内に有するアニマルモデルを作製することによって、NFT形成機構の全容がさらに解明されるものと期待される。

文 献

- 1) Trojanowski JQ, Schmidt ML, Shin R-W, et al : PHF tau (A68) : From pathological marker to potential mediator of neuronal dysfunction and degeneration in Alzheimer's disease. *Clin Neurosci* 1 : 184-191, 1993
- 2) Shin R-W, Ogomori K, Kitamoto T, et al : Increased tau accumulation in senile plaques as a hallmark in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 134 : 1365, 1989
- 3) Shin R-W, Kitamoto T, Tateishi J : Modified tau is present in younger nondemented persons. *Acta Neuropathol* 81 : 517-523, 1991
- 4) Shin R-W, Iwaki T, Kitamoto T, et al : Hydrated autoclave pretreatment enhances tau immunoreactivity in formalin-fixed normal and Alzheimer's disease brain tissues. *Lab Invest* 164 : 639-702, 1991
- 5) Shin R-W, Iwaki T, Kitamoto T, et al : Massive accumulation of modified tau and severe depletion of normal tau characterize the cerebral cortex and white matter of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 140 : 937-945, 1992
- 6) Matsuo ES, Shin R-W, Billingsley ML, et al : Biopsy-derived adult human brain tau is phosphorylated at many of the same sites as Alzheimer's disease paired helical filament tau. *Neuron* 13 : 989-1002, 1994
- 7) Shin R-W, Lee VM-Y, Trojanowski JQ : Aluminum modifies the properties of Alzheimer's disease PHF tau in vivo and in vitro. *J Neurosci* 14 : 7221-7233, 1994
- 8) Shin R-W, Lee VM-Y, Trojanowski JQ : Neurofibrillary pathology and aluminum in Alzheimer's disease. *Histo Histopathol* 10 : 969-978, 1995
- 9) Shin R-W, Bramblett GT, Lee VM-Y, et al : Alzheimer's disease A68 proteins injected into rat brain induce codeposits of β -amyloid, ubiquitin and α 1-antichymotrypsin. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 6825-6828, 1993
- 10) Trojanowski JQ, Shin R-W, Schmidt ML, Lee VM-Y : Relationship between plaques and tangles, and dystrophic process in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 16 : 335-345, 1995

Single Systems Designによる効果検討の方法

—痴呆患者に対する作業療法の効果—

A Study on the Effectiveness of Occupational Therapy for the Senile Elderly through a Single Systems Design

秋田大学医療技術短期大学部作業療法学科/教授

山田 孝*

1. はじめに

Single systems design (SSD)は、治療開始以前(A期)から導入後(B期)、さらに終了後の時期(A期)まで、特定の指標を定期的に反復測定して得たデータを図示し、治療の導入や撤去が有効かどうかを検討するもので、デザインにはA-B法やA-B-A法などがある。SSDの分析法には視覚的分析と統計的分析がある。前者はA期とB期のデータを図示し、効果の有無を視覚的に判定するものである。後者はA期とB期のデータを統計的手法で検討するもので、*t*検定やWilcoxon検定などの一般的な方法の他に、A期のデータから得た加減速線をB期に延長し、B期の加減速線上下のデータの数によって有意差

を判定する加減速線法、A期のデータの±2標準偏差(SD)の線をB期に延長し、その線の上下のデータが2個以上連続していれば5%のレベルで有意差があるとする±2SD帯法などがある^{1)~16)}。

2. 反復測定項目の同定

SSDの指標は反復効果があるものは好ましくないため、指標の決定が困難となる。痴呆の高齢者は子どもの発達と逆の過程をたどることを示した清水らの研究¹⁷⁾から、日本版ミラー幼児発達スクリーニング検査(Japanese Version of Miller Assessment for Preschooler: JMAP)¹⁸⁾の項目を痴呆患者の反復測定指標に選択できると考

表1 本研究の対象者の特性

対象者	年齢	HDS 得点	PGS得点				GBS得点				合計
			身体機能	ADL	社会技能	合計	運動機能	知的機能	感情機能	その他	
K. K.	75	7	13	14	8	35	22	17	4	4	47
T. K.	75	13	13	20	14	47	—	—	—	—	—
Ku. K.	78	9	15	17	9	41	1	23	6	11	41
I. T.	78	21	15	20	14	49	0	6	0	0	6
O. T.	81	6	14	14	11	39	10	36	13	16	75

全員女性。予備研究と本研究の対象者欄で◎は該当者を示す。全員が老年痴呆または脳血管性痴呆である。

* Takashi YAMADA, Ph.D., O.T.R.: Professor & Head, Department of Occupational Therapy, College of Allied Medical Science, Akita University, Akita.

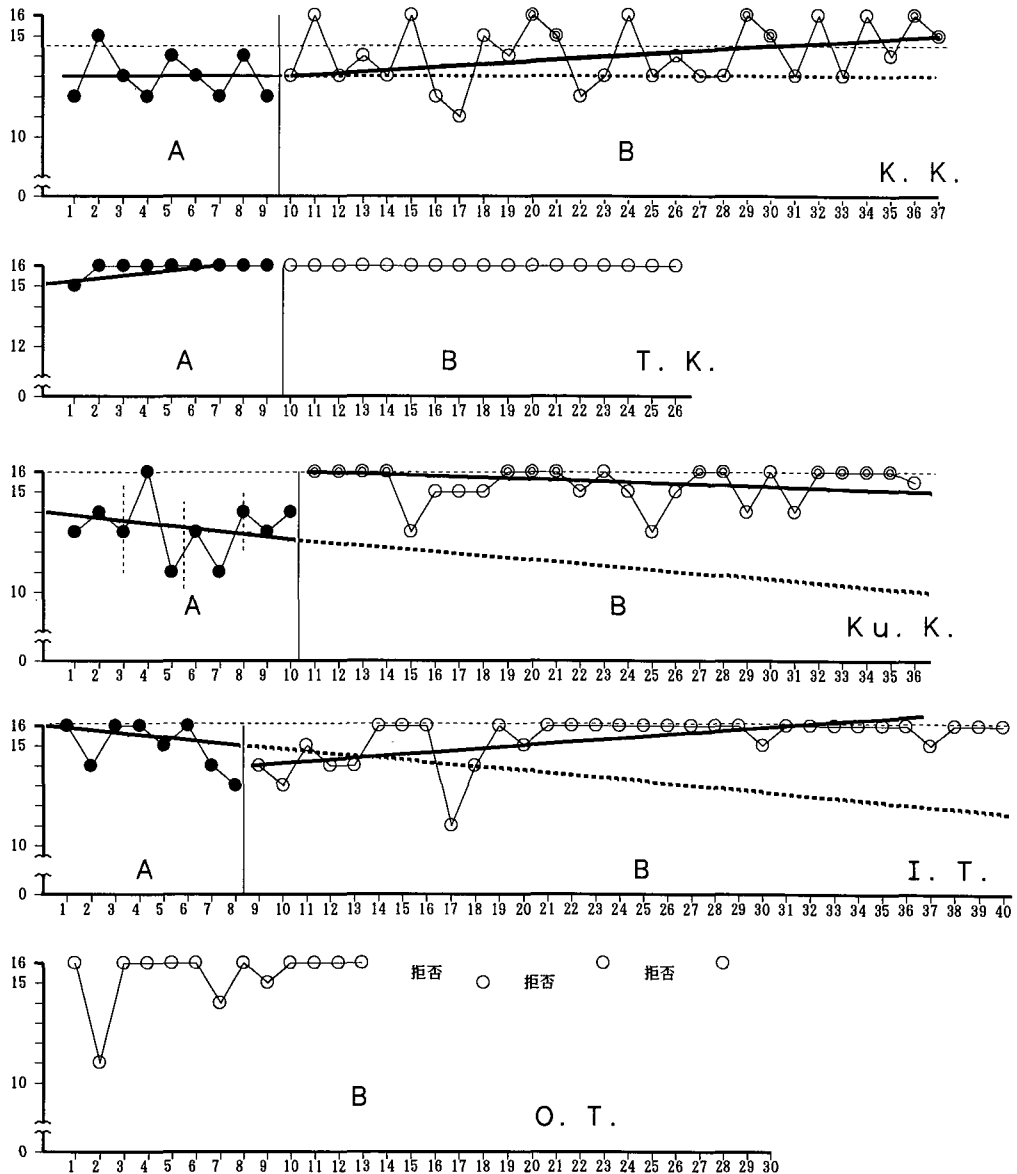


図1 積木の積み上げ数の変化(縦軸は得点, 横軸は回数)

太線はA, B各期の加減速線, 太線の破線はA期の加減速線をB期に延長した線, 細線の破線はA期の平均値+2SDの線, ○は+2SD線以上のB期の連続得点を示す。

えた。秋田県内の老人病院, リハビリテーション病院, 老人保健施設の作業療法士の協力を得て, 改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)¹⁹⁾, パラチェック老人行動評定尺度(PGS)²⁰⁾²¹⁾, 痴呆症候群評定尺度(GBS)²²⁾などの得点や観察から痴呆と判定された9名(74歳から82歳, 全員女性)に, JMAPを実施した。対象者のHDS得点は全員が21点以下, 最低4点で,

PGS得点は31点から49点であり, 全員が独歩行可能であった。

その結果, 高齢者で一般に低下する検査項目(たとえば, 足の交互反復課題)を除き, 協応性の積木の積み上げ, 言語理解の指示の理解, 非言語の順列または図地判別, 複合課題の積木構成または迷路の4項目を選択した。

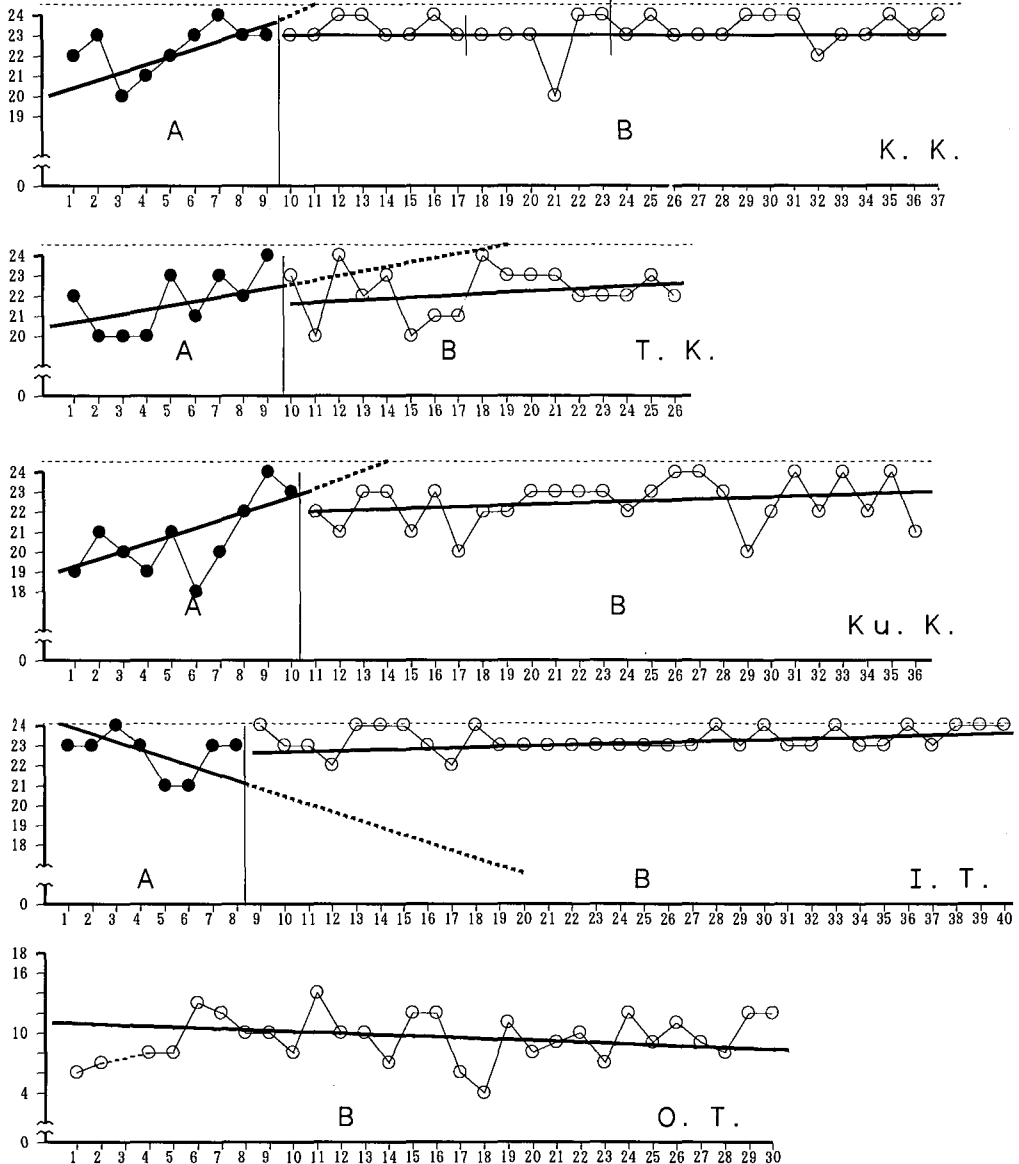


図2 指示の理解の変化(縦軸は得点, 横軸は回数)

太線はA, B各期の加減速線, 太線の破線はA期の加減速線をB期に延長した線, 細線の破線はA期の平均値+2SDの線を示す。

3. SSDによる作業療法の効果

対象: 対象者は女性5名で, 全員が独歩可能であった。表1に対象者の年齢, HDS, PGS, GBSの得点を示した。

方法: SSDの反復測定項目は上記の6検査とし, 正答は各1点とした(満点は図1から図5の縦軸の最大値である)。実施方法を担当作業療法士に教育し, 週1回の測定を依頼した。な

お, 順列と図地判別, 積み木構成と迷路は1方を選択して実施した。

独立変数は作業療法の活動とし, 作業療法を実施しなかったり, B期に付加した以外の活動を実施した時期をA期とした。B期は, 前庭覚, 固有受容覚などの感覚入力と上下肢の運動を計る活動, 具体的には, 円陣を組んでの体幹の回旋のためのボールの手渡し, 下肢の屈曲・伸展

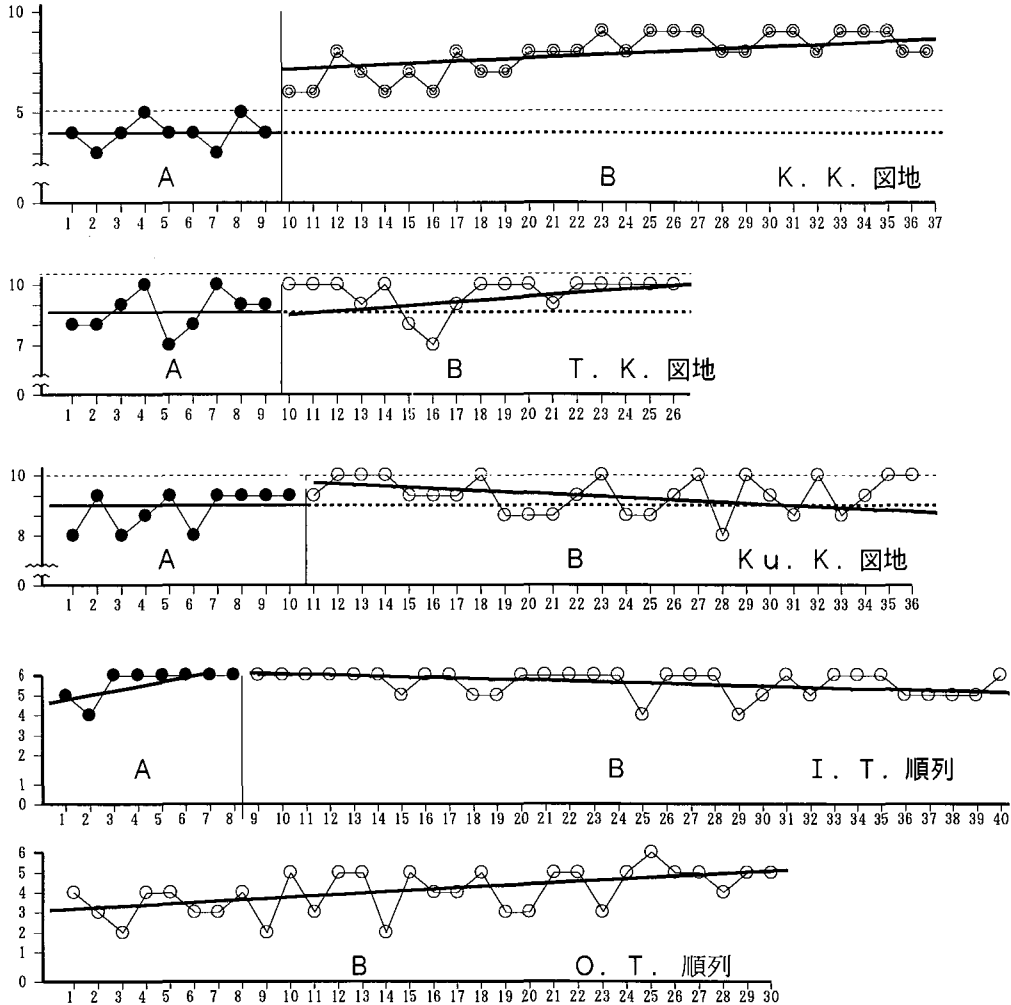


図3 図地判別と順列の正答数の変化(縦軸は得点, 横軸は回数)

太線はA, B各期の加減速線, 太線の破線はA期の加減速線をB期に延長した線, 細線の破線はA期の平均値+2SDの線, ◎は+2SD線以上のB期の連続得点を示す。

と目と足の強調性を引き出すサッカーボールやビーチボール蹴り, パラシュートを用いた上肢の屈曲・挙上・把握, 眼球追視運動と目と手の協調性を引き出す風船バレーなどの活動を感覚統合的活動²⁾とした。1名(O.T.)はB期のみで実施した。

4. 結果

結果は図1~5に各項目のSSDを図示し, 表2に期別, 検査項目別の平均値(X)とSD, 中央値(Med)と四分位偏差(Q), A期の自己相関係数(r), および, A期とB期の得点の有意差の検定

結果を示した。A期の自己相関(r)がいずれも有意ではなかったため, 統計的検討は有効とされた。

①積木の積み上げ(協応性): Ku.K.はWilcoxon検定と加減速線法で有意差が認められ, I. T.は加減速線法で有意差が認められた。

②指示の理解(言語理解): 4名はB期も大きな変動がなく, 統計的にも有意差はなかった。

③図地判別(非言語): 実施3名中, K. K.はWilcoxon検定, 加減速線法, ± 2 SD帯法で, T. K.とKu. K.は加減速線法で有意差が認められた。

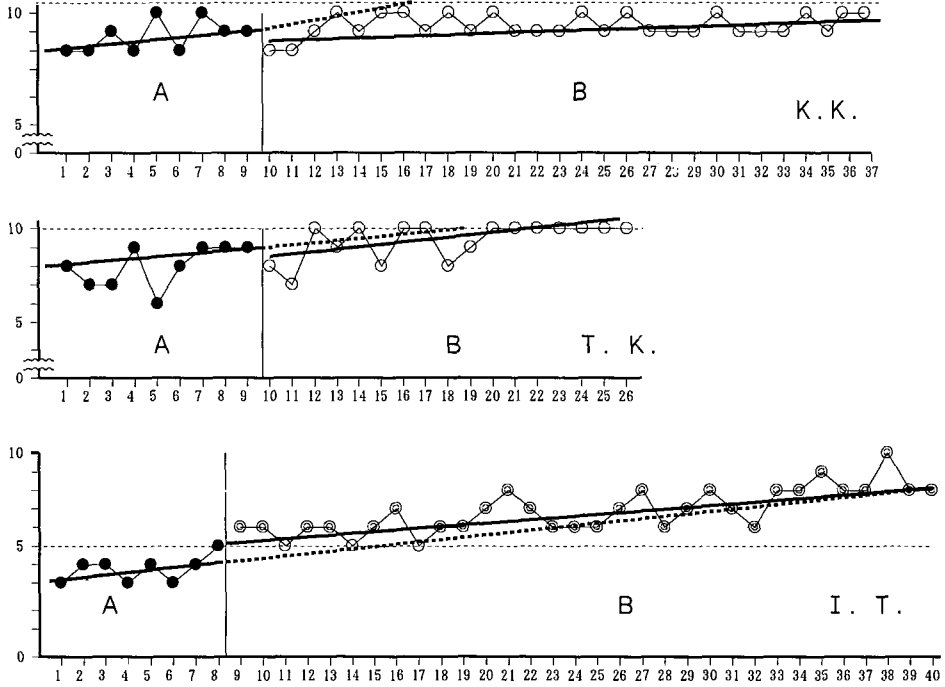


図4 積木構成の数の変化(縦軸は得点, 横軸は回数)

太線はA, B各期の加減速線, 太線の破線はA期の加減速線をB期に延長した線, 細線の破線はA期の平均値+2 SDの線, ◎は+2 SD線以上のB期の連続得点を示す。

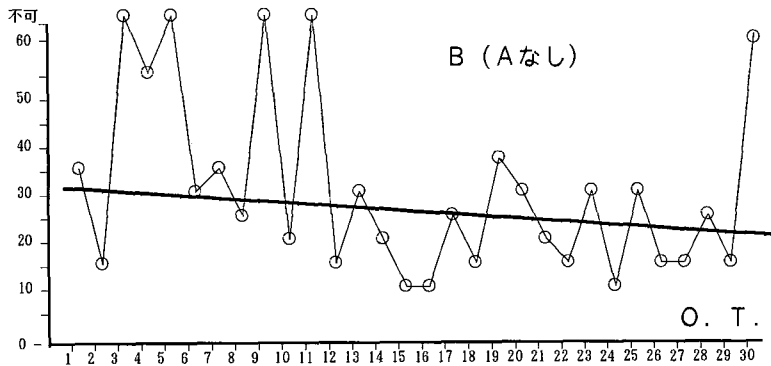
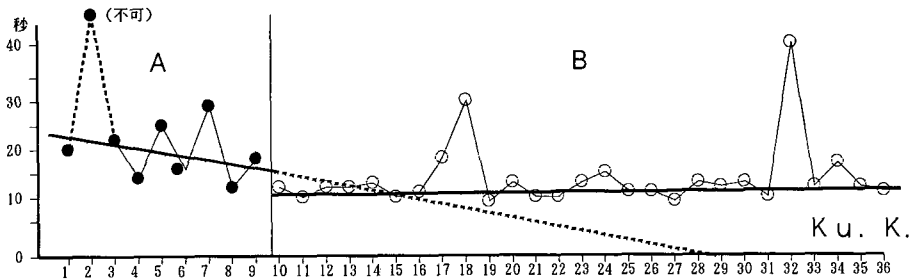


図5 迷路所要時間の変化(縦軸は秒数, 横軸は回数)

太線はA, B各期の加減速線, 太線の破線はA期の加減速線をB期に延長した線を示す. Ku. K.のA期の平均値+2 SDの線は0以下である。

表2 A期とB期の各検査の得点の平均値, 標準偏差, 中央値, 四分位偏位, A期の自己相関係数およびA-B期間の得点の有意差の検定の結果

		K. K.	T. K.	Ku. K.	I. T.	O. T.
回数	A期(B期)	9(28)	9(17)	10(26)	8(32)	—(30) ¹⁾
	X _A (SD)	12.8(0.79)	15.9(0.31)	13.2(1.40)	15.0(1.12)	—
積	X _B (SD)	14.1(1.48)	16.0(0.00)	15.4(0.92)	15.4(1.14)	15.4(1.27)
	M _A (Q)	13(0.5)	16(0)	13(0.5)	15.5(1)	—
み	M _B (Q)	14(1.5)	16(0)	16(0.5)	16(0.5)	16(0.125)
	r	0.55 ⁻	0.01 ⁻	0.43 ⁻	0.0 ⁻	—
上	p	0.236 ⁻	— ⁻	0.008**	0.753 ⁻	—
	±2 SD帯法	あり	なし	あり	なし	—
げ	加減速線法	なし	なし	あり	あり	—
	X _A (SD)	22.3(1.15)	21.7(1.41)	20.7(1.79)	22.6(0.99)	—
指	X _B (SD)	23.3(0.83)	22.2(1.16)	22.5(1.15)	23.3(0.58)	9.4(2.30)
	M _A (Q)	23(0.5)	22(1.5)	20.5(1.25)	23(0.25)	—
示	M _B (Q)	23(1.5)	22(0.5)	23(0.5)	23(0.5)	10(1.5)
	r	0.35 ⁻	0.12 ⁻	0.16 ⁻	0.35 ⁻	—
理	p	0.068 ⁻	0.675 ⁻	0.079 ⁻	0.249 ⁻	—
	±2 SD帯法	なし	なし	なし	なし	—
解	加減速線法	なし	なし	なし	あり	—
	図地	図地	図地	図地	順列	順列
図	X _A (SD)	4.0(0.67)	8.7(0.94)	8.3(0.90)	5.6(0.70)	—
	X _B (SD)	7.9(1.01)	9.5(0.85)	9.0(0.90)	5.6(0.61)	3.9(1.14)
判	M _A (Q)	4(0)	9(0.5)	9(0.875)	6(0.125)	—
	M _B (Q)	8(1)	10(0.5)	9(1)	6(0.5)	4(1)
別	r	0.25 ⁻	0.10 ⁻	0.33 ⁻	0.29 ⁻	—
	p	0.008**	0.353 ⁻	0.068 ⁻	0.423 ⁻	—
順	±2 SD帯法	あり	なし	なし	なし	—
	加減速線法	あり	あり	あり	なし	—
列	積木	積木	積木	迷路	積木	迷路
	X _A (SD)	8.8(0.79)	8.0(1.05)	26.0(22.01)	3.6(0.70)	—
積	X _B (SD)	9.3(0.60)	9.4(0.97)	13.7(6.64)	6.9(1.16)	33.3(25.04)
	M _A (Q)	9(0.5)	8(1)	19(5.125)	3.5(0.5)	—
構	M _B (Q)	9(0.5)	10(0.5)	12(1.375)	7(1)	25(10)
	r	0.41 ⁻	0.00 ⁻	0.47 ⁻	0.07 ⁻	—
成	p	0.008*	0.353 ⁻	0.0003***	0.018*	—
	±2 SD帯法	なし	なし	なし	あり	—
迷	加減速線法	なし	なし	なし	あり	—
	迷路	—	—	—	—	—

X_A, X_BはA期とB期の平均値, SDは標準偏差, M_A, M_BはA期とB期の中央値, Qは四分位偏差, rはA期の自己相関係数, pはWilcoxon検定(迷路はt検定)の結果を示す。

—有意差なし, *p<0.05, **p<0.01.

¹⁾被験者O. T.のB期の回数は検査毎に異なる。詳しくは図1~3, 5参照。²⁾迷路の不可は, 統計計算上では90秒として算出した。

④順列(非言語)：実施2名中, I. T.は有意差が認められなかった。

⑤積木構成(複合)：実施3名中, I. T.はWilcoxon検定, 加減速線法, ±2 SD帯法で, K. K.はWilcoxon検定で有意差が認められた。

⑥迷路(複合)：実施2名中, Ku. K.はt検定で有意差が認められた。

本研究で感覚統合的アプローチと呼ぶ活動の提供は, 言語課題である「指示の理解」の得点

には効果がなかったが, それ以外の協応性課題, 非言語課題, 複合課題の得点の上昇をもたらし, 効果が認められた。

5. 結 語

SSDのA-B法により老年痴呆患者に対する作業療法の効果を検討した。通常の作業療法の時期をA期とし, 感覚統合的アプローチの時期をB期とした。反復測定指標は幼児用の検査

JMAPから4項目を選択した。その結果、B期の活動の提供が、言語課題である「指示の理解」以外の協応性課題、非言語課題、複合課題の得点の上昇に効果を示した。

文 献

- 1) Ottenbacher KJ, York J : Strategies for evaluating clinical change, implications for practice and research. *Am J Occup Thera* 38 : 647-659, 1984
 - 2) Ottenbacher KJ : Nomothetic and idiographic strategies for clinical research, in apposition or opposition ? *Occup Thera J Res* 4 : 198-213, 1984
 - 3) Ottenbacher KJ : An analysis of serial dependency in occupational therapy research. *Occup Thera J Res* 6 : 211-226, 1986
 - 4) Ottenbacher KJ : Reliability and accuracy of visually analyzing graphed data from single-subject designs. *Am J Occup Thera* 40 : 464-469, 1986
 - 5) Ottenbacher KJ : *Evaluating Clinical Change, Strategies for Occupational and Physical Therapists*. Williams & Wilkins, New York, 1986
 - 6) Ottenbacher KJ, Johnson MB, Hojem M : The significance of clinical change and clinical change of significance, issues and method. *Am J Occup Thera* 42 : 156-163, 1968
 - 7) Barlow DH, Hersen M : 1 事例の実験デザイン (高木, 佐久間・監訳), 二瓶社, 東京, 1988
 - 8) Tawney JW, Gast DL : *Single Subject Research in Special Education*. Charles E Merrill, 1984
 - 9) White OT, Haring NG : *Exceptional Teaching* (2nd ed). Charles E Merrill, 1980
 - 10) Kazdin AE : *Single-case Research Designs. Methods for Clinical and Applied Settings*. Oxford Univ Press, 1982
 - 11) 山田 孝 : 感覚統合療法の単一システムデザインによる効果研究の方法. 感覚統合研究第10集(日本感覚統合障害研究会・編), 1994, pp 19-61
 - 12) 山田 孝, 竹原 敦 : 単一システムデザインによる半側視空間失認患者に対する知覚—運動
- アプローチの効果. *作業療法* 12 : 127-136, 1993
 - 13) 山田 孝, 竹原 敦 : 老人性痴呆疾患のリハビリテーションの効果に関する予備的研究(作業療法を中心に). 厚生省長寿科学研究費痴呆関係研究班・平成5年度研究業績集, 1994, pp 103-107
 - 14) 山田 孝, 竹原 敦 : 痴呆患者の作業療法の効果に関する研究—JMAPを用いたsingle system design—. *作業療法* 10 (特別号) : 248, 1995
 - 15) 山田 孝, 竹原 敦 : 老人性痴呆疾患のリハビリテーションの効果に関する研究(作業療法を中心に). 厚生省長寿科学研究費補助金長寿科学総合研究・平成6年度研究報告, Vol. 5 痴呆疾患, 1995, pp 34-40
 - 16) 山田 孝, 竹原 敦 : 日本版ミラー幼児発達スクリーニング検査(JAMP)項目を用いた単一システムデザインによる老年痴呆患者に対する感覚統合的アプローチの効果. *作業療法* 15 : 322-335, 1996
 - 17) 清水 一, 吉川ひろみ, 山口晴保, 平井俊策, ほか : 知的対抗の機能年齢水準への反映. *作業療法* 10 : 291-299, 1991
 - 18) 佐藤 剛, 土田玲子, 山田 孝, 松下 登 : 日本版ミラー幼児発達スクリーニング検査. 検査マニュアル, 株式会社HBJ, 東京, 1989
 - 19) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫 : 改訂版長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)の作成. *老年精神医学雑誌* 2 : 1339-1347, 1991
 - 20) King LJ : *Parachek Geriatric Rating Scale by JF Parachek Accompanied by a Revised and Expanded Treatment Manual*. Center for Neurodevelopmental Studies, Phoenix, 1982
 - 21) 山田 孝 : 老人に対する感覚統合療法. 感覚統合研究第7集(日本感覚統合障害研究会・編), 1990, pp 139-184
 - 22) Gotfries CG, Brane G, Steen G : A new rating scale for dementia syndromes. *Gerontology* 28 [Suppl. 2] : 20-31, 1982

高齢者の知的能力

—新しい展望と問題点—

Intellectual Ability of the Elderly : Problems and Recent Perspective

東北福祉大学福祉心理学科／教授 東北大学／名誉教授

北村 晴朗*

1. 加齢に伴う知能衰退説の由来

長い歴史を顧みれば、人間社会はおおむね高齢の人々の知的能力については高い評価を与えてきた。ところが、知能検査法が老人にも適用された初期においては、知能は20歳前後で頂点に達し、30歳前後から衰退の路をたどるといふ知見が1930年代から1950年代を通じて信頼できる情報と認められ、その後一般社会にも浸透し大きな影響を与えた。

さらに各領域の研究者の優れた業績は、30歳から37.8歳の間にあげられ、その後は急速に生産性が衰えるというLehmanの有名な報告⁶⁷⁾も、老人の創造性を中心とする知的能力についての社会的偏見を助長した。こうした誤解や偏見は老人自身の自己観と行動にも大きい影響を及ぼしたと考えられる。

2. 老年期の知能衰退説の修正と新しい知見

その後研究が進むに従って、知能は30歳代をはるかに超えるまで向上し、とくに言語性知能では60代に至るまでの上昇が確かめられ、1980年代には、知能水準は70歳代の前半まではそれ以前とほとんど変わりなく、その衰退は80歳以降に始まることが明らかになった。

しかし、これは平均的に捉えた場合で、老人

では非常に大きい個人差があることを見逃すことはできない。東京都老人総合研究所の資料では、平均83歳の老人群(18名)のIQは10年前と変わりがなかったが、そのうち2名は総合点で上昇し、6名は言語性IQで向上したのであった¹¹⁾。

3. 老人の知能検査成績を左右する要因

従来の研究から明らかになったこととして、さらに注目されるのは次の諸点である⁹⁾。

①検査遂行の速さが老人では遅くなる。課題の意味の理解や応答に慎重であるためである。

②年少時から高知能の人および高学歴の人は、老年になっても知能の低下をみない。

③知的な職業に従事した老人の成績はよい。

④刺激が多い生活環境に住む人は成績がよい(在宅者と施設入居者、施設のあり方への示唆)。

⑤知能検査の方法や内容は老人になじみが少なく、達成動機を喚起しがたい。

⑥Stress, frustration, とくにdepressionの状態は知能検査の成績を低下させる。

⑦健康と生活満足度も老年の高知能と相関。

4. 推論と方法改善の研究例

前節②, ③, ④などから老人の知的成績の低下は廃用萎縮によると考えられた。それはさらに、

* Seiro KITAMURA, Ph.D. : Professor, Faculty of Social Welfare, Tohoku Fukushi University, Sendai (Emiritus Professor, Tohoku University).

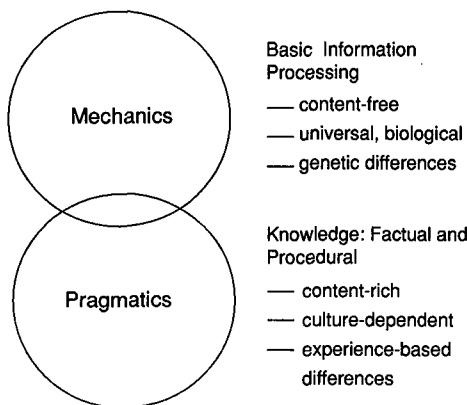


図 1 A dual-process model of the intellect : Mechanics and pragmatics. The model is much influenced by Cattell's (1971) and Horn's (1970) theory of fluid and crystallized intelligence.

老年期に低下するとされる流動性知能の成績も学習訓練により著しく向上するという実験などにより確かめられている⁹⁾¹²⁾。

②は低学歴の老人と大学生の成績を比較するような横断的研究の問題性を示す。高学歴老人を対象とし、縦断的に追跡して検討した村井の研究では、高齢者の知的活動の活発さが高齢(平均78歳)に至るまで維持されていた⁹⁾¹⁰⁾。

なお、Lehmanの研究については、方法上の批判のほか反証もあり、さらに広い見地で、老年期における豊かな創造性を立証する研究が注目されている¹³⁾¹⁴⁾。

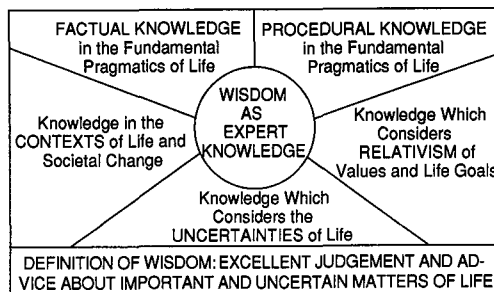


図 2 Berlin Model of Wisdom (after Baltes & Smith, 1990 ; Baltes & Staudinger, 1993).

5. 知能から知恵へ、Baltesの提案

知能検査法は合理的な思考を測るものであるが、社会への適応性を測るには不十分であるという根強い批判を背景として老人の知恵を測定する検査法を提案しているのはBaltesらである¹³⁾¹⁴⁾。

Baltesは、人間の知能能力には神経生理学的機構に依存する情報処理能力とは別に、社会・文化の経験に基づく生活上の諸問題を処理する能力(知恵)に注目し、知恵を測る検査法を開発し、それが加齢に伴って発達することをある程度まで立証した(図 1, 2, 表 1, 2, 3 参照)。

知恵は、人生の重要で不確定的な事態について優れた判断を可能にする能力と定義され、他の人の情意の共感的な理解を中核とする能力である。老人の全体の知的能力としては、その他、事態への対処能力と道徳性を含める必要がある

表 1 Wisdom : Some General Characteristics Extracted From the Cultural-Historical Literature on Wisdom

- ・ Wisdom deals with important and/or difficult matters of life and the human condition
- ・ Wisdom is truly "superior" knowledge, judgment, and advice
- ・ Wisdom is knowledge with extraordinary scope, depth, and balance applicable to specific situations
- ・ Wisdom, when used, is well intended and combines mind and virtue(character)
- ・ Wisdom is very difficult to achieve but more easily recognizable

Wisdom and Successful Aging (Baltes, 1991)

表 2 The Nature of Human Aging : A Framework of Seven Propositions

- Proposition 1 : There is much potential (developmental reserve capacity) in old age
- Proposition 2 : There is aging loss in the fluid mechanics of the mind
- Proposition 3 : Knowledge(cognitive pragmatics)enriches the mind and can compensate for losses in the cognitive mechanics
- Proposition 4 : With aging, the balance between gains and losses becomes less positive or even negative
- Proposition 5 : The self in old age continues to be a powerful (resilient) system of coping and maintaining integrity
- Proposition 6 : The course of aging shows much interindividual variability (heterogeneity)
- Proposition 7 : The distinction between normal, optimal, and pathological aging is important

表3 知恵を測定する質問項目の例

-
- ・ Imagine a good friend of yours is calling you up to tell you that she can't go on anymore, that she has decided to commit suicide.
 - ・ A 15-year-old girl wants to get married right away. What should one/she consider and do ?
-

が⁹⁾、それは、これからの課題であろう。

6. 結び—社会的につくられた加齢現象

人の知的能力が加齢により著しく低下するという説は正しくない。健全な老人は成人期の知的水準を長く維持する。誤った見解が生じたのは、検査の方法や手続きの欠陥や不備による。これらの心理学的知見は、老年期の新皮質のニューロン数の減少はほとんど認められない、あるいはきわめて少ないという最近の神経科学の知見ともよく照応する¹⁰⁾。

老人の知的作業の低下は廃用に基づくことが多い。それに関しては、高齢者に、知的活動の機会や場を与えない社会の、老人能力観と老人の処遇のあり方に問題があるといえる。これはドイツ心理学界の長老であり、多年加齢研究に携わってきたHans Thomaの警告でもある。今日における人の加齢の経過や老人の行動や心理は、生物学的な条件に左右されるというよりは、社会的諸条件と本人の認知の仕方によって左右される面が大きいというその見解はきわめて示唆的である⁸⁾¹⁵⁾。

文 献

- 1) Baltes PB : The aging mind : Potential and limits. *The Gerontologist* 33 : 580-594, 1993
- 2) Baltes PB, Dittmann-Kohli F, Kliegl R : Reserve capacity of the elderly in aging-sensitive tests of fluid intelligence : Replication and extension. *Psychology and Aging* 1 : 172-177, 1986
- 3) Baltes PB, Smith J, Staudinger VM : Wisdom and successful aging. In *Nebraska Symposium on Motivation*. 39 (edited by Sonderegger), University of Nebraska Press, 1992, pp 123-167
- 4) Baltes PB, Staudinger VM, Maercker A, Smith J : People nominated as wise ; A comparative study of wisdom-related knowledge. *Psychology and Aging* 10 : 155-166, 1995
- 5) 北村晴朗 : 知能と知恵および全人的能力. 東北福祉大学紀要 20 : 197-212, 1996
- 6) Lehman HC : *Age and Achievement*. Princeton University Press, 1953
- 7) Lehman HC : Chemist's most creative years. *Science* 23 : 1958 (稲葉安養子・訳 : 化学者の最も創造的な年齢. *アメリカーナ* 5 : 21-39, 1959).
- 8) Lehr U : *Psychologie des Altern*. 7. Auflage, ergänzt und bearbeitet von Hans Thoma, Quelle & Meyer, 1991
- 9) 村井則子 : 老年者におけるロールシャッハ反応の特徴について—高学歴有職老人を中心とした反応の分析—. 東北福祉大学紀要 7 : 109-120, 1983
- 10) 村井則子 : 高学歴高齢者ロールシャッハ反応の縦断的研究(1). 東北福祉大学紀要 20 : 153-163, 1996
- 11) 中里克治, 下仲順子 : 老人の知能と加齢に関する縦断的研究. 東京都老人総合研究所資料, 1992
- 12) Schaie KW, Willis SL : Can decline in adult intellectual functioning be reversed ? *Developmental Psychology* 22 : 223-232, 1996
- 13) Simonton DK : Creativity in the later years : Optimistic prospects for achievement. *The Gerontologist* 30 : 626-631, 1990
- 14) Simonton DK : Creativity and wisdom in aging. In *Handbook of the Psychology of Aging*. 3rd ed. (edited by Birren JE, Schaie KW), Academic Press, New York, 1990, pp 321-329
- 15) Thoma H : Theory of aging and cognitive theory of personality. *Human Development* 13 : 1-16, 1970
- 16) Wickelgren I : For the cortex, neuron loss may be less than thought. *Science* 273 : 48-50, 5 July, 1996

Hemodynamic Ischemiaに 伴う痴呆

—血行再建術による予防—

Dementia Related with Hemodynamic Cerebral Ischemia
—Prevention by Revascularization Surgery—

岩手医科大学医学部脳神経外科

小川

彰* (教授)

三浦一之* (講師)

1. はじめに

脳梗塞がなく、内頸動脈系の脳主幹動脈に閉塞あるいは狭窄病変を有し、脳循環障害を呈するhemodynamic ischemiaが高次脳機能に影響を及ぼしていることを明らかにし、外科的血行再建術で、その改善を図ることが可能であることを明らかにした。血行再建術によってhemodynamic ischemiaの高次脳機能障害が改善する可能性はtreatable dementiaの一つとして見逃すことができない病態と考える。

2. 対象および方法

a. 対象

対象は血管撮影上、内頸動脈もしくは中大脳動脈の閉塞もしくは狭窄を有し、後述する脳血流検査でhemodynamic ischemiaの存在が想定された26例である。いずれも広汎な脳梗塞がなく、高度な神経脱落症状の残存していない症例で、浅側頭動脈—中枢側中大脳動脈吻合術を施行した。

b. 脳循環測定

術前後にPETによる脳循環代謝の測定を行った。無負荷安静閉眼時およびacetazolamide静注



図1 Post-operative angiography after superficial temporal artery to proximal middle cerebral artery. Lateral view.

負荷後の局所脳血流量(rCBF), 局所脳酸素摂取率(rOEF), 局所脳酸素代謝率(rCMRO2)を測定

* Akira OGAWA, M.D. (Professor) & Kazuyuki MIURA, M.D. (Assistant Professor) : Department of Neurosurgery, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka.

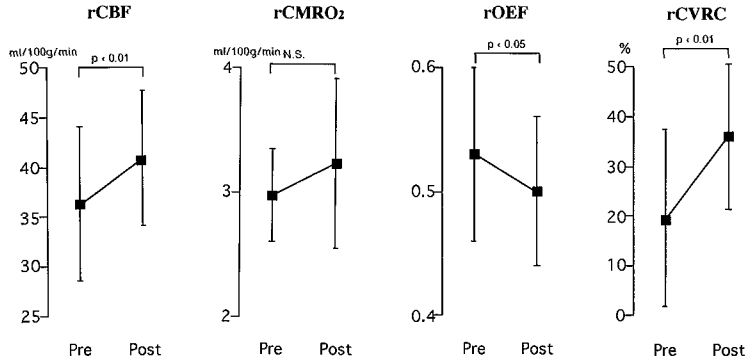


図2 Pre and post-operative results of regional cerebral blood flow (rCBF), regional cerebral metabolic rate of oxygen (rCMRO₂), regional oxygen extraction fraction (rOEF) and regional cerebrovascular reserve capacity (rCVRC). (Mean ± standard deviation)

し、中大脳動脈領域関心領域を検討した。局所脳循環予備能(rCVRC)は、 $rCVRC(\%) = (\text{acetazolamide } rCBF - \text{rest } rCBF) / \text{rest } rCBF \times 100$ として求めた。術前の検査で血管病変の灌流域において脳循環代謝あるいはrCVRCの異常を認める例を手術適応とした。

c. 高次脳機能検査

高次脳機能の検査には簡易痴呆検査として改訂版長谷川式痴呆検査(HDS-R)ならびにMini-Mental State Test (MMS)を用いた。また、成人知能検査としてWechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R)を行った。

脳循環代謝と高次脳機能との関係ではHDS-RならびにMMSにおいて術前の平均値から、平均値以上(正常群)、平均値以下(低下群)の2群に分け脳循環代謝との関係を検討した。2群のcut off値はHDS-Rで24/25であり、MMSでは25/26であった。

3. 結 果

a. 手術結果

手術による合併症はなく、術後の血管撮影では全例bypassはpatentで開存しており、中大脳動脈の広汎な領域が吻合した浅側頭動脈から灌流されていた(図1)。

b. 脳循環代謝の変化

病側の中大脳動脈領域のrCBFは、術前後で36.7 ± 7.8 ml/100g/minから42.9 ± 10.0 ml/100g/minと有意な増加が認められた(p < 0.01)。rCMRO₂

は術前2.98 ± 0.37 ml/100g/min、術後3.23 ± 0.68 ml/100g/minであり、有意な差を認めなかった。rOEFは術前は0.54 ± 0.08、術後0.51 ± 0.06と有意な低下が認められた(p < 0.05)。rCVRCは術前は19.3 ± 17.8%、術後36.1 ± 14.6%へと有意に増加した(p < 0.01)(図2)。

c. 高次脳機能

HDS-Rでは、術前24.3 ± 3.6に対し術後26.3 ± 3.3と術前後で有意な改善が認められた(p < 0.05)。MMSでは、術前25.5 ± 2.8に対し術後26.7 ± 2.9であったが、WAISのFSIQでは、術前77.5 ± 13.8に対し術後は83.3 ± 15.4と有意な改善を認めた(p < 0.01)(図3)。

d. 脳循環代謝と高次脳機能との関係

HDS-R低下群の術前のrCVRCは11.0 ± 19.3%と低く、術後29.8 ± 13.4%と有意な改善が認められた(p < 0.05)。また、HDS-R正常群の術前CVRCは25.4 ± 14.6%と低下群に比べ高値を示し、術後42.5 ± 13.5と有意な改善を認めた(p < 0.01)。MMS低下群の術前のrCVRCは20.6 ± 19.2%で術後は35.7 ± 17.6%、MMS正常群では術前17.5 ± 16.9%、術後36.6 ± 10.9%へといずれも有意な増加が認められた(p < 0.01)(図4)。

rOEFはHDS-R低下群で術前0.57 ± 0.08とHDS-R正常群の術前0.50 ± 0.05より高値を示し、術後はそれぞれ0.51 ± 0.06、0.49 ± 0.06であった。術前のOEFはMMS低下群で0.55 ± 0.07、MMS正常群で0.51 ± 0.07であり、術後はそれぞれ0.50 ± 0.06、0.50 ± 0.07であった(図5)。

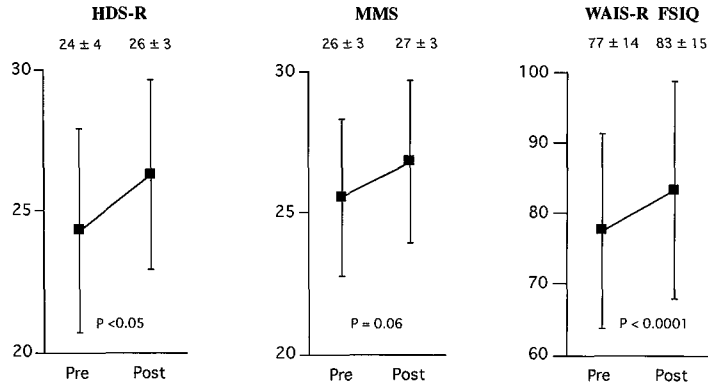


図3 Pre and post-operative scores on Hasegawa Dementia Scale-Revised (HDS-R), Mini-Mental State Examination (MMS) and full scale of Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R). (Mean ± standard deviation)

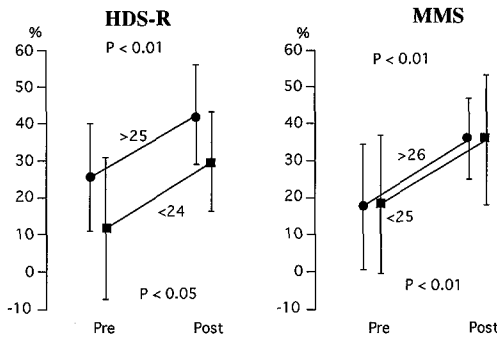


図4 Pre and post-operative results of rCVRC divided into cut-off points of HDS-R (24/25) and MMS (25/26). (Mean ± standard deviation)

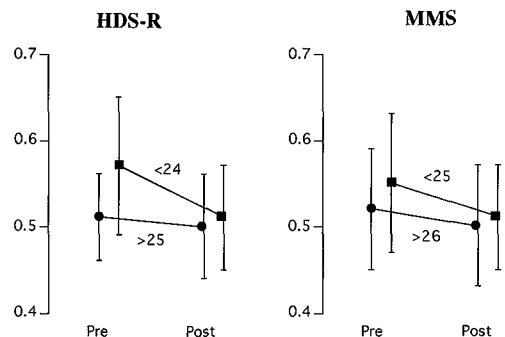


図5 Pre and post-operative results of OEF divided into cut-off points of HDS-R (24/25) and MMS (25/26). (Mean ± standard deviation)

4. 考 察

近年、脳虚血の発症病態としてhemodynamic ischemiaが注目されてきた。この病態は脳主幹動脈の閉塞狭窄を背景に血管の支配領域の灌流圧低下により引き起こされる低灌流状態が脳虚血症状発現に関与するとされる病態である。この病態はまた、外科的血行再建術によって脳循環の異常状態が改善することから、外科治療の有効性が期待できるものである。Hemodynamic ischemiaなどの脳循環不全と痴呆との関係に関してはいくつかの報告¹¹⁻¹³⁾があるが、脳循環との相関に関する検討が十分ではなく、循環不全のみが痴呆の原因となりうるのか否かについては明らかではない。そこでわれわれは、このような循環不全の病態が高次脳機能にいかなる影

響を及ぼしているのか、また、外科的血行再建術によって低灌流状態が改善した後に、高次脳機能がどのように変化するかについて検討した。

HDS-R, MMS, WAIS-Rとも術後改善が認められ、とくにHDS-R, WAIS-Rでは有意な差が認められた。また、脳循環代謝からみると、rCBFの増加、rOEFの減少、rCVRCの増加が有意に認められた。このように、脳循環代謝とともに高次脳機能の有意な改善が認められた。また、手術適応として対象になったのはいずれも高度の神経脱症状がなく、CTやMRIなどの画像診断でも広汎な脳梗塞の認められない症例である。したがって、この結果はhemodynamic ischemiaによる脳循環不全と高次脳機能障害の

間になんらかの関連があることを示していると考えられる。

今回の対象の約半数は術前の痴呆検査上 HDS-R, MMSともにほぼ正常域の30点付近に分布していた。術前の痴呆検査で30点付近に分布する症例では術後も変化がないことから、術前の平均値をもとに2群に分けて術前後の脳循環代謝との関係を検討した。rCVRCとの関係では、どちらの群でも術後に同程度のrCVRCの有意な改善が得られていた。MMSでは両群間に差はなかったが、HDS-Rでは得点の低い群は高い群に比べ術前のCVRCは低かった。一方、rOEFとの関係ではHDS-R, MMSともに両群間に差が認められ術前の痴呆スケールの低い群でrOEFは高く、その改善も大きい傾向を認めた。術前後のHDS-Rの得点とrOEFおよびrCVRCとの相関関係を検討したが、rOEFとの間には相関関係が認められたが、rCVRCとの相関は弱かった。MMS, WAIS-Rでもこの傾向が認められた。

循環予備能の障害が最大限になってもなお灌流圧が低下すると代謝予備能が障害されることが知られている。今回の結果は、rCVRCの低下すなわち循環予備能障害よりもさらに障害の強いrOEF亢進すなわち代謝予備能の障害をきたすレベルになって高次脳機能障害が生じてくる可能性を示唆するものと考えられた。近年の研究においてさまざまな活動時に関連する局所脳の血流が増加することが明らかになってきたが、循環・代謝予備能が障害されている脳では活動時の脳血流増加が得られないため高次脳機能障害が生じてくるものと考えられた。

今回の結果では、脳が器質的障害を受ける以前にも、循環予備能や代謝予備能が障害されて

くるhemodynamic ischemia下で高次脳機能障害が生じること、この高次脳機能障害は血行再建術で改善が可能であることが明らかとなった。

一方、広汎な器質的脳損傷によって完成された痴呆は、脳梗塞によって運動麻痺や失語などの神経脱落症状が改善しないと同様、完成脳梗塞(completed stroke)であり痴呆症状の改善は望めないと考えられる。この点、今回明らかにしたように一過性あるいは軽微な症状の時点、すなわち前痴呆状態での予防的治療がきわめて重要であることを強調したい。

文 献

- 1) Ferguson G, Peerless S : Extracranial-intracranial bypass in the treatment of dementia and multiple extracranial arterial occlusion. (Abstr.) Stroke 7 : 13, 1976
- 2) LeBlanc R, Tyler J, Mohr G, et al : Hemodynamic and metabolic effects of cerebral vascularization. J Neurosurg 66 : 529-535, 1987
- 3) Yanagihara T, Marsh W, Piepgrass D, et al : Dementia in bilateral carotid occlusive disease. (Abstr.) Stroke 21 : 1-99, 1990
- 4) Abiko S, Matsunaga T, Yamashita T, et al : Anastomosis of the superficial temporal artery to the middle cerebral artery for occlusive disease of the bilateral internal carotid arteries with dementia. No Shinkei Geka 18 : 1047-1052, 1990
- 5) Tatemichi T, Desmond D, Prohovnik I, et al : Dementia associated with bilateral carotid occlusion : neuropsychological and haemodynamic course after extracranial to intracranial bypass surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58 : 633-636, 1995

アルコール性痴呆の 分子遺伝学的研究

Molecular Genetic Study of Alcoholic Dementia

国立療養所久里浜病院／臨床研究部長

樋口 進*

1. はじめに

近年、アルツハイマー病をはじめとする種々の痴呆性疾患の病態解明に対する分子遺伝学からの寄与は大きい。しかし、ことアルコール性痴呆に関しては、この方面からのアプローチはほとんどなされていない。その大きな原因は、アルコール性痴呆が、病理学的にも臨床的にも、未だ一つの疾患単位として確立されていないことにある。本稿ではまず、アルコール性痴呆の疾患としての独立性に関する議論を整理してみる。さらに、端緒をついたばかりの、アルコール性痴呆に関する分子生物学的研究を紹介しようと思う。

2. アルコール性痴呆

表1は、Victorによるアルコール性痴呆の分類である¹⁶⁾。この分類は今までに蓄積された神経病理学的所見を基礎にして提唱されたものである。Secondary alcoholic dementiaは、アルコールの直接毒性というよりも、大量飲酒にまつわる種々の状況から二次的に生じる中枢神経の障害が原因で出現する。その直接の原因または脳の病理所見、あるいは双方が比較的明確であり、おのおのが、それぞれ一つの疾患単位をなしている。ここに記された個々の疾患の原因、臨床

表1 Classification of alcoholic dementias

Primary alcoholic dementia
Secondary alcoholic dementia
・ Wernicke-Korsakoff syndrome
・ Pellagra
・ Marchiafava-Bignami disease
・ Acquired hepatocerebral degeneration

症状、病理所見などについては、他の論文に詳しい¹⁶⁾。

一方、primary alcoholic dementiaの疾患独立性については、議論が多く、現在もまだ決着がついていない。それは、アルコールまたはその分解産物であるアセトアルデヒドなどの直接毒性により引き起こされる痴呆(primary alcoholic dementia)が、存在するかどうかという、きわめて根本的な疑問である。また、もし存在するなら、その神経病理学的な所見はなにかという問題もある。

Torvikらは、9,000例近い連続剖検から、70例のウェルニッケ脳症例を同定し、それらの組織学的所見、生前の臨床症状などを検討した¹⁷⁾。その結果、生前にアルコール性痴呆と診断されたすべての症例が、ウェルニッケ脳症の病理組織を呈していた。Victorも基本的には、彼らと同じ所見を得ており、いわゆる臨床的なアルコ

* Susumu HIGUCHI, M.D.: Director, Division of Clinical Research, National Institute on Alcoholism, Kurihama National Hospital, Yokosuka.

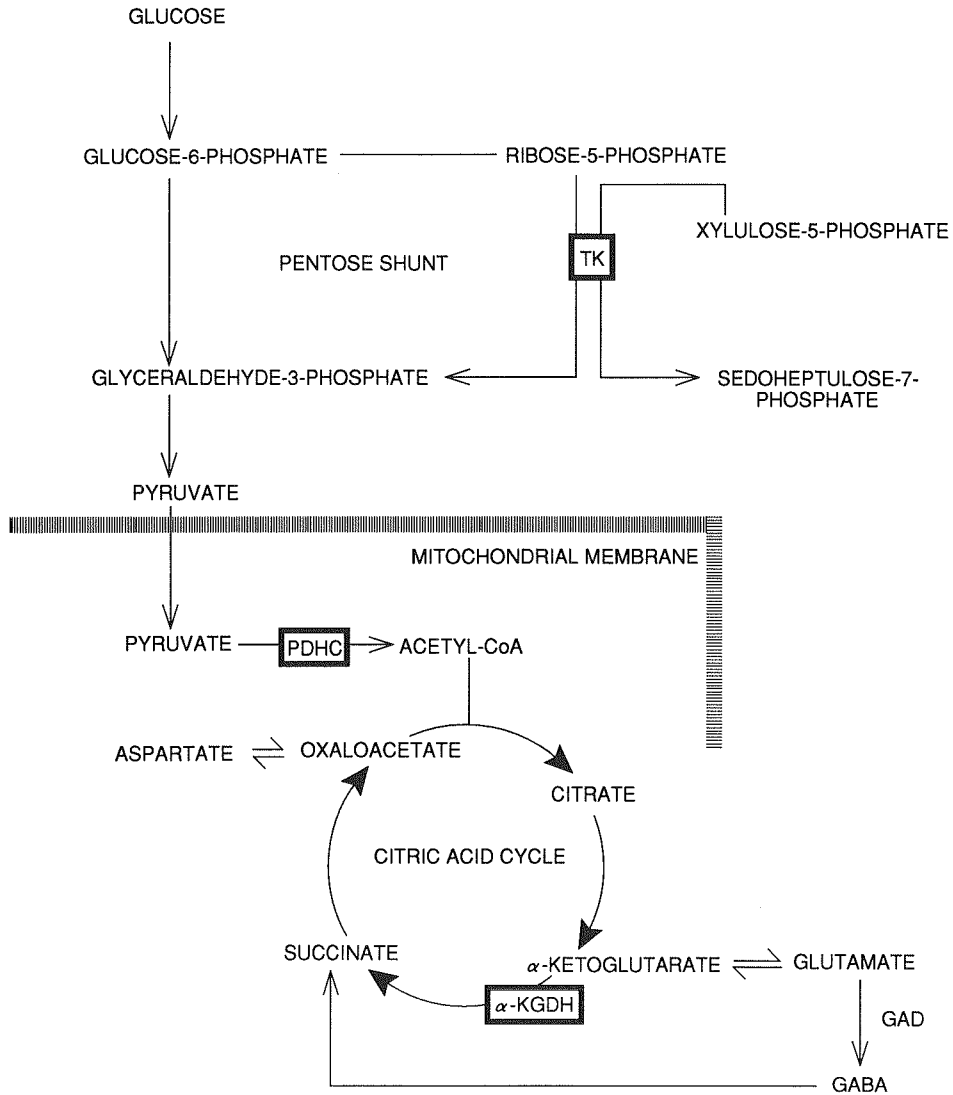


図1 Thiamine-dependent enzymes and their relationship to glucose and energy metabolism

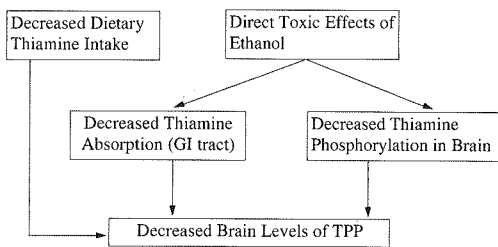


図2 Alcohol and thiamine deficiency : possible mechanisms

アルコール性痴呆のほとんどすべては、ウェルニツケ・コルサコフ症候群(WK症候群)の範疇に属

すると主張している¹⁶⁾。

Primary alcoholic dementiaに特異的な病理所見はないのであろうか。大量飲酒は、一般に前頭葉の萎縮および、その部位における神経細胞の脱落をもたらす⁴⁾⁵⁾¹⁷⁾。しかし、この変化は通常軽微で、これ単独ではアルコール性痴呆は説明され得ないといわれている。Akaiらは、WK症候群とは別に、primary alcoholic dementiaが存在するという立場をとっている。彼らは、Lishmanの仮説⁸⁾をもとに、アルコール性痴呆患者剖検脳における、マイネルト基底核の神経細胞数を

数えた。その結果、アルコール性痴呆脳の神経細胞数がコントロール脳に比べて有意に低下していたという⁹⁾。しかし、この所見の追試はなく、Akaiらによるその後の研究の発展も今のところない。将来新しい手法を用い、アルコール性痴呆に特異的な組織学的変化を同定することが期待される。しかし現段階では、前述のVictorの意見がもっとも妥当であるようだ。

3. アルコール性痴呆の分子生物学的研究

a. WK症候群

前述のように、われわれが臨床で遭遇するアルコール性痴呆の多くは、基礎に慢性のウェルニッケ脳症変化を有している可能性がある。WK症候群の原因はthiamineの欠乏にある。thiamineは生体内でリン酸化され、thiamine pyrophosphate (TPP)となり、脳内のグルコース代謝にとって重要な三つの酵素の補酵素として働く⁹⁾。これらの酵素、pyruvate dehydrogenase complex (PDHC)、 α -ketoglutarate dehydrogenase (α KGDH)、transketolase (TK)、のグルコース代謝における作用点や機能に関しては図1にまとめてある。脳におけるTPPの欠乏は、単に大量飲酒による栄養摂取低下に伴うものだけではないようだ。図2に示すように、アルコールの直接毒性で消化管からのthiamineの吸収や、thiamineからTPPへの変換が阻害されることなども影響している可能性がある⁷⁾⁹⁾。

臨床的に、WK症候群を起こした症例と、そうでない症例との間で、栄養状態や飲酒状況で差の認められないことが多い。これは、thiamineの欠乏に対する個体の感受性に差があるためかもしれない。個体差を分子生物学的に研究する場合、上記3酵素は絶好のターゲットとなる。しかし、筆者の知るかぎり、現在までのところ、余り実りのある成果は生まれていない。McCoolらは、ヒトTKのcDNAをクローニングし、その一次構造をWK症候群の2例と、コントロール2例と比較検討した。その結果、WK症候群に特異的な遺伝的変異は認められなかったと報告している¹⁰⁾。また、WK症候群を合併したアルコール依存症者由来のfibroblastのTKは、コントロールのそれと比較すると、TPPに対する

Km値がより高く、等電点が互いに異なっていたという報告がある⁹⁾。しかし、この所見に対する追試はなされていない。

b. アルツハイマー病関連

最近、アルツハイマー病関連の遺伝子が次々に発見されている。これらの遺伝子の役割は、アルツハイマー病発症に特異的なものでなく、より一般的に痴呆化の課程そのものを促進している可能性がある。もしそうであるならば、アルコール性痴呆においても、これらの遺伝子が、なんらかの役割を果たしている可能性はある。われわれは、孤発性アルツハイマー病の発症に関係している可能性のある二つの遺伝子、apolipoprotein E (APOE)とpresenilin-1 (PS-1)の多型の頻度を、アルコール性痴呆患者、孤発性アルツハイマー病患者および正常者の間で比較検討してみた。両方の研究ともに、アルコール性痴呆症例は、DSM-III-R²⁾の“dementia associated with alcoholism”の診断基準をみたす者である。また、アルツハイマー病症例は、NINCDS-ADRDA¹¹⁾の“probable”アルツハイマー病に相当する者である。

APOEは、 ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4と三つの主要なalleleが存在し、このうち ϵ 3が野性型で、もっともその頻度が高い。おのおののalleleは、タンパクレベルでは、E2, E3, E4に相当し、それぞれ112位、158位のアミノ酸が互いに一つずつ異なる。今までの研究から、アルツハイマー病においては、 ϵ 4のallele頻度が正常人に比べて有意に高くなることが明らかになっている¹⁴⁾¹⁶⁾。図3は、われわれが日本人を対象にして得たデータである¹²⁾。確かにアルツハイマー病症例では、 ϵ 4のallele頻度が正常人に比べて高い。これに比して、アルコール性痴呆の患者では頻度の上昇が認められない。

PS-1は、早発型の家族性アルツハイマー病の主要な責任遺伝子である¹⁵⁾。最近、この遺伝子のintronにある多型(allele 1 vs allele 2)が、遅発型アルツハイマー病に相関があるという報告がある¹⁹⁾。われわれのデータでも、アルツハイマー病において、1/1 genotypeが正常人に比べて上昇している⁹⁾。しかし、APOE同様に、アルコール性痴呆では、この頻度の上昇がまったく

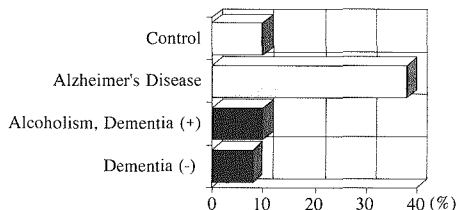


図3 Frequencies of the apolipoprotein E ε4 allele in alcoholic dementia and in Alzheimer's disease

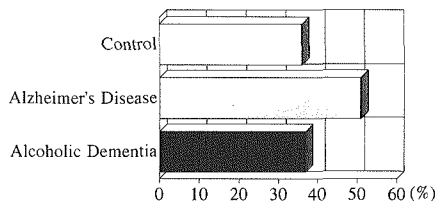


図4 Frequencies of the presenilin-1 1/1 genotype in alcoholic dementia and in Alzheimer's disease

認められない。アルコール性痴呆の発症メカニズムは、これらの遺伝子でコードされるタンパクの機能変化で説明され得ないことを、以上の結果は図4に示している。

4. まとめ

痴呆性疾患の発症メカニズムの解明は、その疾患に特徴的な脳の病理変化を、生化学的・分子生物学的手法で解きあかすことにより少しずつ進んできている。脳の病理変化とは、アルツハイマー病の場合はいうまでもなく、老人斑や神経原線維変化を指す。一次性にせよ、二次性にせよ大量飲酒が痴呆をひき起こすのは紛れもない事実である。アルコール性痴呆に課せられた問題は、臨床と組織学などの基礎医学が連携し、まずその疾患単位を確立することである。さらに、一次性痴呆についてはその病理学的特徴を明確にすることが必要である。他の痴呆性疾患研究の足取りを振り返ると、アルコール性痴呆の生化学的・分子生物学的研究は、それらの課題をまず乗り越えることから始まる。

文献

- 1) Akai J, Akai K : Neuropathological study of the nucleus basalis of Meynert in alcoholic dementia. *Arukuru Kenkyuto Yakubutu Ison* 24 : 80-88, 1989
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987
- 3) Butterworth RF : Pathophysiology of alcoholic brain damage : synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcoholic liver disease.

Metabol Brain Dis 10 : 1-8, 1995

- 4) Harper C : The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia—A neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46 : 593-598, 1983
- 5) Harper CG, Kril JJ : Neuropathology of alcoholism. *Alcoholism* 25 : 207-216, 1990
- 6) Higuchi S, Muramatsu T, Matsushita S, et al : Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 347 : 1186, 1996
- 7) Hyumpa AM, Nichols S, Henderson GI, et al : Intestinal thiamine transport : effect of chronic ethanol administration in rats. *Am J Clin Nutr* 31 : 938-945, 1978
- 8) Lishman WA : Alcoholic dementia : a hypothesis. *Lancet* No 8491 : 1184-1186, 1986
- 9) Martin PR, McCool BA, Singleton CK : Molecular genetics of transketolase in the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metabol Brain Dis* 10 : 45-55, 1995
- 10) McCool BA, Plonk SG, Martin PR, et al : Cloning of human transketolase cDNA and comparison of the nucleotide sequence of the coding region in Wernicke-Korsakoff and non-Wernicke-Korsakoff individuals. *J Biol Chem* 268 : 1397-1404, 1993
- 11) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34 : 939-944, 1984
- 12) Muramatsu T, Higuchi S, Arai H, et al : Apolipoprotein E ε4 allele distribution in alcoholic de-

- mentia and in Alzheimer's disease in Japan. *Ann Neurol* **36** : 797-799, 1994
- 13) Rindi G, Comincioli V, Reggiani C, et al : Nervous tissue thiamine metabolism in vivo. III. Influence of ethanol intake of the dynamics of thiamine and its phosphesters in different brain regions and sciatic nerve of the rat. *Brain Res* **413** : 23-25, 1987
 - 14) Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al : Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* **43** : 1467-1472, 1993
 - 15) Sherrington R, Rogaev E, Liang Y, et al : Cloning of a gene bearing mis-sense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* **375** : 754-760, 1995
 - 16) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al : Apolipoprotein E : high-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **90** : 1977-1981, 1993
 - 17) Torvik A, Lindboe CF, Rogde S : Brain lesions in alcoholics : a neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci* **56** : 233-248, 1982
 - 18) Victor M : Alcoholic dementia. *Can J Neurol Sci* **21** : 88-99, 1994
 - 19) Wragg M, Hutton M, Talbot C, et al : Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet* **347** : 509-512, 1996

痴呆を攻める

Integrated Strategy to the Elucidation of Alzheimer Disease

国立療養所中部病院・長寿医療研究センター／名誉院長
井形 昭弘*

1. はじめに

わが国はきわめて短期間の間に世界一の長寿国となった。従来は先進国がありその模倣で対処できたが、長寿世界になった現在自らの手で未来を創造して行くべき宿命を背負った。世界はわが国の選択を見守り、成功すればそれを取り入れようとする風潮さえ生まれている。未来長寿社会の創造においてもっとも大きな問題は痴呆の制圧であろう。アメリカでは政府にも市民にもアルツハイマー病の解決なしに未来はないとの切実な気持ちが漲っているが、われわれも積極的にこれに取り組む姿勢が求められている。

2. 痴呆の病名

痴呆は、白痴の痴、阿呆の呆であり、これほど差別的な病名はない。有吉佐和子は「恍惚の人」と呼んだが、これは痴呆の表現を嫌ったからで、「痴呆の人」ではベストセラーにはならなかったであろう。社会の発展を担い、本人の責めに帰せられない原因で不幸にして発病する疾患であれば、敬意と共感を持った表現に代えるべきである。そうあってはじめて社会の理解が得られ、研究者の意欲を湧かせ解明に一步近づきことになろう。アルツハイマー病との呼び方も痴呆を避ける潜在的な気持ちが基礎にあって広く使われている。

ちなみに外国のdementiaには軽蔑の意味は込

められていない。

3. 未来は明るい

現在、ともすれば未来長寿社会が暗いとの議論が行われているが、この基礎となる未来予測は医学が今後まったく進歩しないとの前提で樹てられたもので、もっとも悲観的な予測であることを知るべきである。私は長寿医療研究センターの発足に当たり長寿科学研究者約800名を対象に未来予測に関するアンケート調査を行ったが、その結果はきわめて明るく老年痴呆の解明は2010年、その他の多くの老年病も来世紀前半にはほとんど解決すると予測された。かつて難病とされ、一旦罹れば治ることがないとされた脚気、結核、梅毒、SMONなど次々に解決された輝かしい歴史と、現在蓄積されつつある膨大な分子生物学的知見から考えれば、この予測は若干楽観的とはいえ決して荒唐無稽なものではない。

4. 痴呆症候の解決

成書に記載された症候のうち、中核症状の記憶障害は海馬の病変に対応するもので、それはそれでよいが、随伴症状はきわめて多彩で中には相互に矛盾するものがある。たとえば、うつ状態、自閉症などの陰性症状と躁状態、徘徊、攻撃的性格などの陽性症状は相互に矛盾し、かつ対症療法の上ではまったく逆の関係にある。

* Akihiro IGATA, M.D.: Honorary President, National Chubu Hospital, National Institute for Longevity Sciences, Ohbu.

これは痴呆が分裂病などと並んで精神疾患として扱われていた時の名残で、現在の臨床医学の立場からみればやや正確さを欠く。内科的にはすべての疾患は共通の原因、共通の障害部位、共通の症状から成り立っており、共通の障害部位、共通の症状という点ではこれらは若干相互に矛盾する。今後、改めて痴呆の症状を障害部位と対応して解析する必要がある。

5. アルツハイマー病の総合的解明を目指して

現在主として分子生物学、分子遺伝学の面から解明の努力が続けられており、膨大な知見が集積されている。ただ、これらの知見は分子レベルでは説得力はあるが、全体像を合理的に説明するには至っていない。木をみて森を見ざる、または群盲象をなでるといった印象は否定しきれない。今後は集積された膨大なデータをいかに総合的に構築するかにかかっており、総合的戦略が要求されている。

現在の研究の大きな流れは、アミロイド蛋白、タウ蛋白、神経栄養因子、アセチルコリンなどの神経刺激伝達物質などで、それぞれ大きな進歩がある。また、遺伝子の関与が重視されているが、これも決して単一の遺伝子異常でなく複数の遺伝子が絡み合う複雑なメカニズムが想定されている。

しかも3年前にはアポリポ蛋白が、昨年にはプレセニンⅠおよびⅡが登場し、この領域の研究は話題に事欠かない。次々とトピックが出現することは解明が近いとの期待を生んでいる

が、いずれにしてもこれからは膨大なデータのすべてを矛盾なく説明するべき総合的戦略が必要である。最近、たとえばアミロイド沈着で語られていた老人斑にアポリポ蛋白が存在し、また、老人斑がなく脱落しているマイネルト基底核の障害は海馬などの末梢神経細胞障害からの神経栄養因子を介しての逆行性変性であるとの解釈が可能となりつつある。つまり単一の因子での説明は困難で、多くの因子が複雑に絡まっている発症するメカニズムをマクロ的視野で究明して行く努力が要求されよう。

一方、アルツハイマー病は70歳以上5年毎に発症頻度が倍々と増加する。このことは加齢が発症に大きな役割を担っていることを示しており、もし老化の本態が解明され老化を遅らせることが可能となれば、素因が潜在していても発症は抑制できる可能性がある。

6. おわりに

現在、痴呆の解明は必ずしも進んでおらず、いわば群盲象なでるといった状態というべきであろうか。

その意味では、痴呆の制圧を目指して再度総合戦略を立て直し、正面からのアプローチで解明を目指すのが正攻法であろう。

運命的には痴呆の解明が何時かは決まっております、われわれの努力が試されていると思えばファイトが湧いてくるのを覚える。専門家も社会もこの大問題に正面から取り組み、1日も早く解明される日を期待したい。

第10回中部老年期痴呆研究会

The 10th 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.

山口 成良
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.

長谷川恒雄
Tsuneo HASEGAWA, M.D.

井形 昭弘
Akihiro IGATA, M.D.

世話人
Organizers

安藤 一也
Kazuya ANDO, M.D.

伊崎 公德
Kiminori ISAKI, M.D.

植村 研一
Kenichi UEMURA, M.D.

大原 貢
Mitsugi OHARA, M.D.

葛原 茂樹
Shigeki KUZUHARA, M.D.

倉知 正佳
Masayoshi KURACHI, M.D.

越野 好文
Yoshifumi KOSHINO, M.D.

高久 晃
Akira TAKAKU, M.D.

高守 正治
Masaharu TAKAMORI, M.D.

永井 肇
Hajime NAGAI, M.D.

濱中 淑彦
Toshihiko HAMANAKA, M.D.

満間 照典
Terunori MITSUMA, M.D.

山下 純宏
Junko YAMASHITA, M.D.

山田 弘
Hiromu YAMADA, M.D.

吉田 純
Jun YOSHIDA, M.D.

井口 昭久
Akihisa IGUCHI, M.D.

伊藤 栄一
Eiichi ITOH, M.D.

太田 龍朗
Tatsuro OHTA, M.D.

笠原 嘉
Yomishi KASAHARA, M.D.

葛谷 文男
Fumio KUZUYA, M.D.

栗山 勝
Masaru KURIYAMA, M.D.

祖父江 元
Gen SOBUE, M.D.

高橋 昭
Akira TAKAHASHI, 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.

柳澤 信夫
Nobuo YANAGISAWA, M.D.

山田 和雄
Kazuo YAMADA, M.D.

山本 纈子
Hiroko YAMAMOTO, M.D.

和賀 志郎
Shiro WAGA, M.D.

事務局
Secretariat

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

□ プログラム □

■ 開会の挨拶

井形 昭弘 (国立療養所中部病院・
長寿医療研究センター 院長)

■ 演題 1

座長 祖父江 元 (名古屋大学医学部神経内科 教授)

アルツハイマー病アミロイド前駆体

タンパク質の代謝過程…………… 95

丸山 敬 (岡崎国立共同研究機構生理学研究所
神経化学研究部門 助教授)

■ 演題 2

座長 伊崎 公德 (福井医科大学神経科精神科 教授)

アルツハイマー病における神経細胞死…………… 100

栗山 勝 (福井医科大学第二内科 教授)

■ 特別講演 1

座長 廣瀬 源二郎 (金沢医科大学神経内科 教授)

アルツハイマー型痴呆の免疫学的治療戦略

—抗炎症剤治療に対する評価を含む—…………… 104

木村 宏 (滋賀医科大学分子神経生物学研究センター
分子神経形態学部門 教授・センター長)

■ 特別講演 2

座長 祖父江 逸郎 (愛知医科大学 学長)

痴呆性疾患の画像診断の進歩

—Alzheimer型痴呆を中心に—…………… 107

上村 和夫 (秋田県立脳血管研究センター 所長)

■ 閉会の挨拶

祖父江 逸郎 (愛知医科大学 学長)

第10回中部老年期痴呆研究会

主催 中部老年期痴呆研究会
日本ケミファ株式会社

後援 愛知県医師会

日時 平成8年10月19日(土) 午後2時40分～午後6時21分

会場 ホテルナゴヤキャッスル 2階 青雲の間

□ Program □

- Opening Remarks
Akihiro IGATA, M.D.
President, National Chubu Hospital
National Institute for Longevity Sciences
- Lecture 1
Chairperson Gen SOBUE, M.D.
Professor, Department of Neurology
Nagoya University School of Medicine
- Processing of Alzheimer
Amyloid Precursor Protein..... 95**
Kei MARUYAMA, M.D., Ph.D.
Associate Professor, Laboratory of Neurochemistry
National Institute for Physiological Sciences
- Lecture 2
Chairperson Kiminori ISAKI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Fukui Medical School
- Neuronal Cell Death in Alzheimer Disease..... 100**
Masaru KURIYAMA, M.D.
Professor, The Second Department of Internal Medicine
Fukui Medical School
- Special Lecture 1
Chairperson Genjiro HIROSE, M.D.
Professor and Chairman, Department of Neurology
Kanazawa Medical University
- Immunological Therapeutic Strategy for Dementia
of Alzheimer's Type, Including Assessment on
the Treatment with Anti-inflammatory Agents..... 104**
Hiroshi KIMURA, M.D.
Professor, Division of Neuroanatomy and Director
Institute of Molecular Neurobiology
Shiga University of Medical Science
- Special Lecture 2
Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University
- Progress of Neuroimaging on Senile Dementia..... 107**
Kazuo UEMURA, M.D.
President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA
- Closing Remarks
Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University

The 10th Annual Meeting of the Chubu
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Chubu
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : The Aichi Medical Association
Date : 14:40~18:21, October 19th, 1996
Place : Seiun Room, Hotel Nagoya Castle

アルツハイマー病アミロイド前駆体タンパク質の代謝過程

Processing of Alzheimer Amyloid Precursor Protein

岡崎国立共同研究機構生理学研究所神経化学研究部門／助教授

丸 山 敬*

1. はじめに

アルツハイマー病の定義は、細胞内出現する神経原線維変化と細胞外に出現する老人斑である。その病因はいまだ不明であるが、老人斑の異常な集積による神経変性が考えられる。老人斑の主要成分はアミノ酸40個程度の β アミロイド蛋白質($A\beta$)であり、アミノ酸700個程度のアミロイド前駆体蛋白質(APP)に由来する。正常な細胞でも非神経細胞でもAPPは発現しており、 $A\beta$ も分泌されている^{1,2)}(図1, 2)。アミノ酸が40個の $A\beta$ 40とそのC末側にアミノ酸が二つ伸びた $A\beta$ 42では凝集性が著しく異なり、細胞内での動向も異なる³⁾(図3)。病的にも $A\beta$ 42が増加あるいは凝集することが老人斑形成の最初の段階であることが明らかになった。本研究では、培養細胞でAPPを過剰発現させて $A\beta$ を中心とする代謝を検討した。

2. APPの代謝に影響を及ぼす薬物

APPを過剰発現する神経系のH4細胞を遺伝子導入によって樹立した。各種の薬物を培養液に加えて、 α 分泌(sAPP)と $A\beta$ 分泌を免疫沈降によって観察した。E64, ロイパプチンなど蛋白質分解酵素阻害剤は効果を確認することができなかった。bafilomycin A1はリソソームのプ

ロトンポンプの阻害剤であるが、sAPPの分泌を増加し $A\beta$ の分泌を抑制した(図4, 5)。1995年にHaasら⁴⁾が腎臓の線維芽細胞で報告した結果とほぼ同様の結果である。本研究では、bafilomycin A1の効果を、より神経系に近い細胞でも確認することができた。

APPの機能は未だ不明であるが、細胞接着や神経細胞の増殖などに重要な役割を担っていると考えられる。微量な可溶性の $A\beta$ も、やはり神経細胞の増殖や維持などの生理的な機能を担っていると考えられる。正常な恒常性が乱れると、神経が変性し痴呆が発症するというのが β アミロイド仮説である。brefeldin Aのような代謝阻害剤では、APPの分泌系すべてを阻害してしまう(図5)。しかし、bafilomycin A1では、 $A\beta$ の産生のみを抑制し得るため、アルツハイマー病の進行を抑える薬物の可能性を期待させる。

3. Val⁷¹⁷変異APPの代謝

家族性アルツハイマー病に連鎖した遺伝子変異が次々に特定されている。最初に特定された変異はAPPの遺伝子そのものの変異であり、 $A\beta$ の直後のVal⁷¹⁷がIleに変異したものであった。その後、同じVal⁷¹⁷がGlyに変異した家系が報告

* Kei MARUYAMA, M.D., Ph.D. : Associate Professor, Laboratory of Neurochemistry, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki.

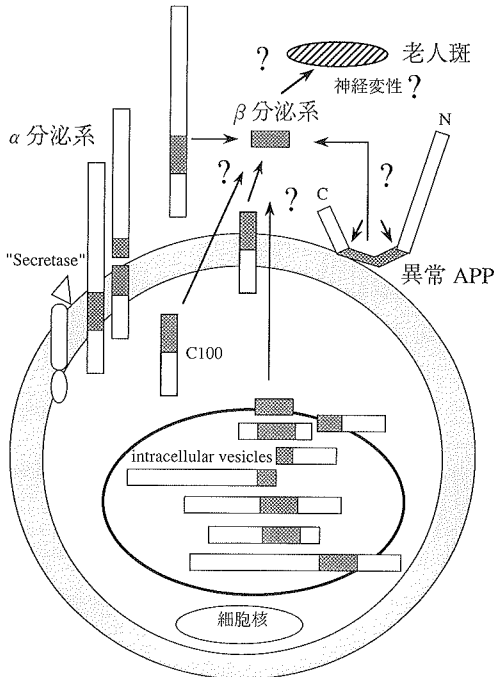


図1 APPの代謝経路

APPは膜タンパク質であり、内膜系あるいは細胞表面膜で代謝される。分泌系にはAβ内部で切断してN末側を分泌するα分泌系とAβを直接分泌するβ分泌系がある。それぞれの酵素は、αセクレターゼ、βセクレターゼと命名されているが、その実態は不明である。APPのC末側の100アミノ酸ペプチド(Aβ+C末57アミノ酸)が発現されると、速やかにγセクレターゼで切断されてAβとして分泌される。

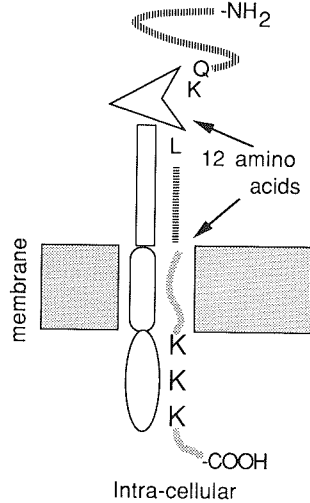


図2 αセクレターゼの模式図

変異APP発現実験から、αセクレターゼは単純な可溶性タンパク質分解酵素ではなく、膜に埋め込まれた分泌複合体であることが明らかになった。この複合体では、切断部位は膜からのアミノ酸数(12アミノ酸)を認識しており、そのアミノ酸配列への特異性は低い。したがって、APP以外のタンパク質も切断して分泌している可能性もある。

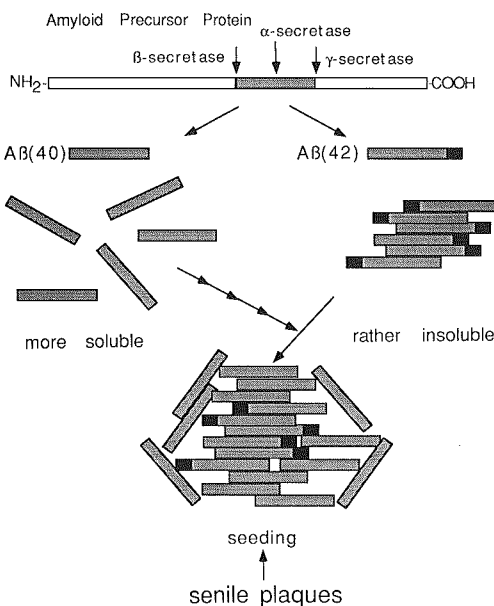
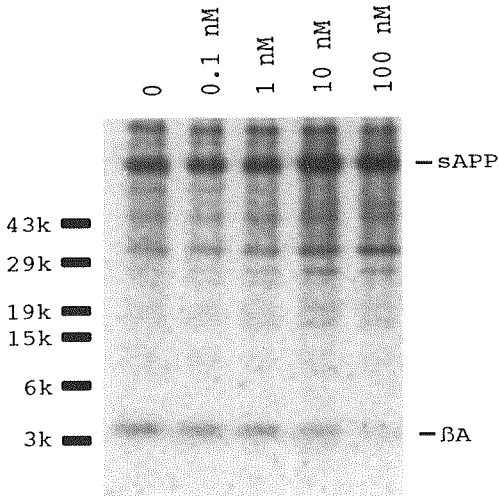


図3 Aβ40とAβ42

AβはN末、C末が若干変化した分子種が生体内に存在する。特にC末側のアミノ酸2個の違いによってその性質が著しく変化する。Aβ40は比較的溶解性である。難溶性のAβ42が上昇すると、凝集したAβ42が「種」となってAβ40をも凝集して、神経毒性を持った凝集体となり老人斑が形成される。これがAβによる神経変性というアルツハイマー病のβタンパク質病因説である。なお、Aβの内部で切断する酵素をαセクレターゼ、AβのN末側を切断する酵素をβセクレターゼ、C末側を切断する酵素をγセクレターゼと命名されている。しかし、そのタンパク質としての同定は未だ行われていない。

された。この変異を持つアルツハイマー病家系は、実はごく稀ではあるが、APPとアルツハイマー病を直接結びつける証拠の一つとして重要である。

この変異の意義は長らく不明であったが、最近、これらの変異があると凝集しやすいAβ42



◀ 図4 分泌APPの免疫沈降

APPのcDNAを発現ベクターに組み込み、APPを過剰発現する神経系培養細胞H4を樹立した。この細胞をS35メチオニンでラベルし、その培養液をAβのN末側に対する抗体で免疫沈降を行った。内膜系のプロトンポンプの阻害剤であるbafilomycin A1を付加すると、α分泌系によるsAPPの分泌は上昇し、Aβが減少する。このような試薬は神経毒性を持つAβの生成を特異的に抑制し、アルツハイマー病の進行を抑える可能性が期待される。

が増加することが明らかになった⁶⁾。そこで、実際の家系には見出されていない、Cys, Ser, LysもしくはGluの変異を持ったAPPを作成してAβの組成を検討した。家族性アルツハイマー病で見出されたIle, Phe, Glyの変異は確かにAβ42の比率を増加させたが、その他の変異はその比率を変えなかった(図6)。また、陰性アミノ酸のGluの変異ではAβの分泌自体が著しく減少し

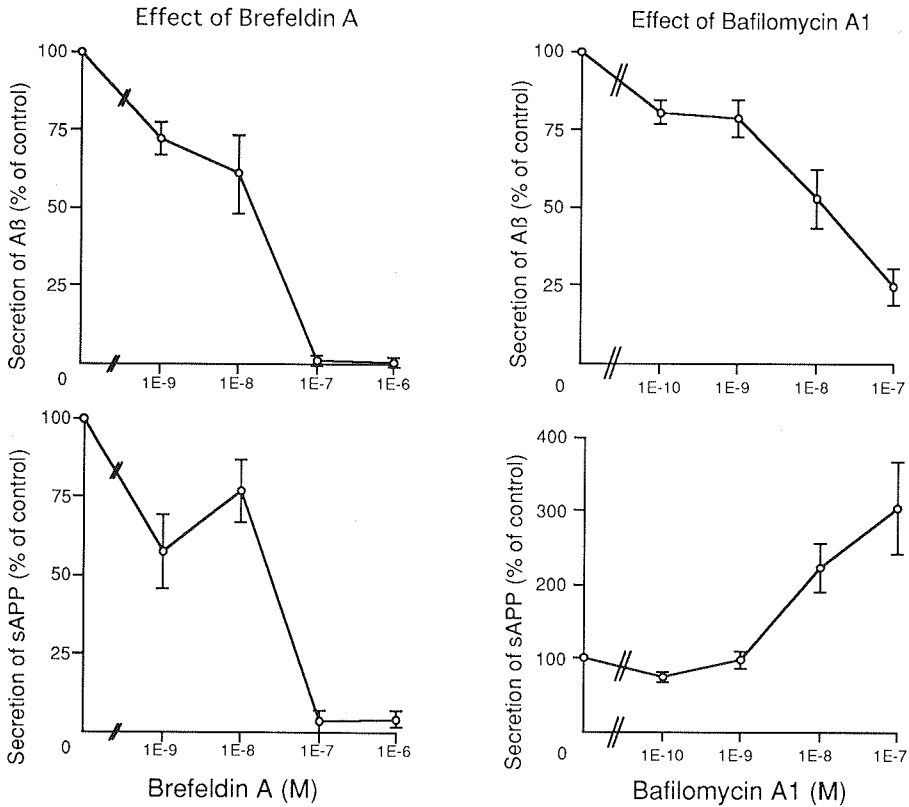


図5 Bafilomycin A1とbrefeldin AによるAβ分泌阻害

図4で示したようなゲルをデンストメトリして定量した。コントロールのAβあるいはsAPPと比較して、Aβの分泌が阻害されている。sAPPは上昇している。brefeldin AはsAPPとAβ両者の分泌を阻害した。β分泌を特異的に抑える薬物は、アルツハイマー病の進行を抑制する薬物としての可能性が期待される。

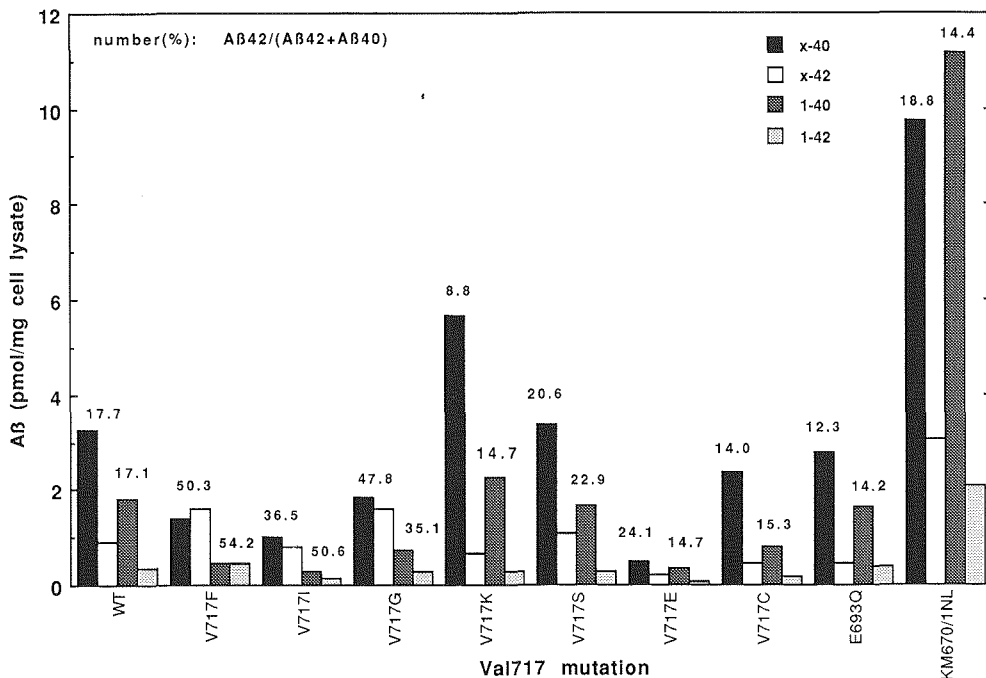


図6 Val⁷¹⁷変異によるAβ₄₀とAβ₄₂の分泌

正常APPを発現するCOS細胞では、分泌されるAβの20%程度がAβ₄₂である。家族性アルツハイマー病で見出された、フェニルアラニン、イソロイシン、グリシンへの置換だけが、その比率を50%程度に上昇する。グルタミン酸に変異すると、Aβの分泌もα分泌も抑制された。この717位のバリンはβ分泌系の性質を決定する重要な残基であることが考えられる。

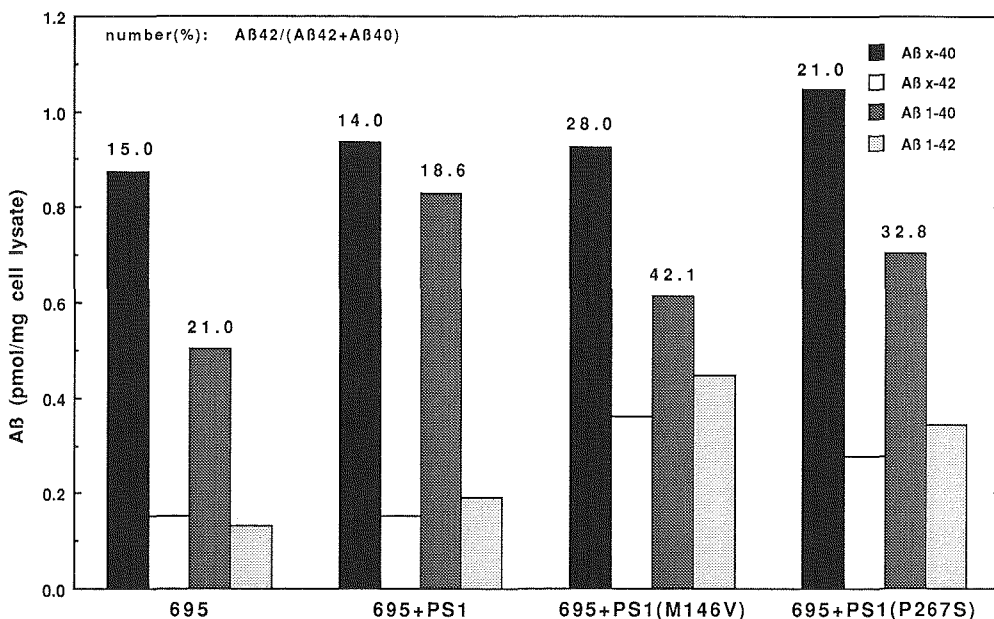


図7 PS1変異のAβ分泌への影響

正常型のPS1を共発現してもAβ₄₂の比率は変化しない。しかし、アルツハイマー病に連鎖した変異をもったPS1を共発現するとその比率は30%前後に上昇した。PSの変異もAβ₄₂を上昇することによってアルツハイマー病を誘引することが考えられる。

た。このことから、この部位がA β のC末側を切断する未だ同定されていない γ セクレターゼの特異性に重要な部位であることが確認された⁷⁾。

4. PresenilinとAPPの代謝

家系分析から、アルツハイマー病に連鎖した変異を持った遺伝子としてpresenilin-1(PS1)とpresenilin-2(PS2)が同定された⁸⁾。このPSをAPPと共発現させてAPPの代謝に及ぼす影響を検討した。COS細胞でPS1を共発現させたところ、 α 分泌にはほとんど影響がみられなかった。A β の分泌も免疫沈降での検討では差がみられなかった。しかし、A β 40とA β 42を測定したところ、変異PSを共発現すると、A β 42の量が20%から50%程度に増加した(図7)⁹⁾。

5. おわりに

アルツハイマー病の病因はいまだ完全に確定しているとはいいがたい。しかし、A β の異常蓄積による神経変性という説を支持する研究結果が集積しつつある。とくにA β 42の生成がそのキーポイントである。しかしながら、APPもPSも脳特異的に発現しているわけではない。末梢神経や非神経組織に広く分布している。しかし、アルツハイマー病の病変は脳に限局している。また、遺伝子変異が原因である家族性アルツハイマー病であっても、その発症はおおよそ40歳以降である。他の要因(アポリポプロテインE, タウプロテインキナーゼ, など多数提唱されている)を複合的に考察していく必要があるのはいうまでもない。

共同研究者である東京大学分子細胞生物学研究所・田川一彦先生および東京大学薬学部・富田泰

輔, 岩坪 威, 各先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Selkoe DJ : Annu Rev Cell Biol 10 : 373-403, 1994
- 2) 立石 潤・編:アルツハイマー病の最先端,羊土社,東京,1995
- 3) Jarrett JT, Lansbury PT Jr : Cell 73 : 1055-1058, 1993
- 4) Maruyama K, Tagawa K, Kawamura Y, Asada H, Ishiura S, Obata K : Biochem Biophys Res Commun 207 : 971-977, 1995
- 5) Haass C, Capell A, Citron M, Teplow DB, Selkoe DJ : J Biol Chem 270 : 6186-6192, 1995
- 6) Suzuki N, Cheung TT, Cai X-D, Odaka A, Otvos L Jr, Eckman C, Golde TE, Younkin SG : Science 264 : 1336-1340, 1994
- 7) Maruyama K, Tomita T, Shinozaki K, Kume H, Asada H, Saido TC, Ishiura S, Iwatsubo T, Obata K : Familial Alzheimer's disease-linked mutations at Val⁷¹⁷ of amyloid precursor protein are specific for the increased secretion of A β 42(43). Biochem Biophys Res Commun 227 : 730-735, 1996
- 8) Kovacs DM, Fausett HJ, Page KJ, Kim TW, Moir RD, Merriam DE, Hollister RD, Hallmark OG, Mancini R, Felsenstein KM, Hyman BT, Tanzi RE, Wasco W : Nature Med 2 : 224-229, 1996
- 9) Tomita T, Maruyama K, Saido TC, Kume H, Shinozaki K, Tokuhiko S, Capell A, Walter J, Grünberg J, Haass C, Iwatsubo T, Obata K : The presenilin 2 mutation (N141I) linked to familial Alzheimer disease (Volga German families) increases the secretion of amyloid β protein ending at the 42nd (or 43rd) residue. Proc Natl Acad Sci USA 94 : 2025-2030, 1997

アルツハイマー病における 神経細胞死

Neuronal Cell Death in Alzheimer Disease

福井医科大学第二内科

栗山 勝* (教授) 武藤多津郎* (講師)

1. はじめに

アルツハイマー病(以下, AD)における病理組織学的に特徴的な構造物は, 老人斑(senile plaque)とアルツハイマー神経原線維変化(neurofibrillary tangle : NFT)である。老人斑はアミロイド細線維からなり, これは主としてアミロイド β 蛋白(A β)から構成される。また, NFTは2本の細線維がよじれ合って走行し, 曲線管(paired helical filament : PHF)と呼ばれ, 主たる構成蛋白はタウ蛋白である。これら二つの構造物が, 本症におけるもっとも特徴ある所見であるが, 神経細胞が減少すること, すなわち神経細胞死が生ずることも重要な病原組織学的変化の一つである。本論文では, ADにおける神経細胞死の起こる機序を概説し, 特に神経栄養因子と糖脂質に関する知見を述べる。

2. アミロイド β 蛋白

ADの生化学的研究は, 老人斑から分離されたA β の構造決定¹⁾, およびその前駆体であるアミロイド前駆体タンパク質(APP)のcDNAクローニングにより大きく進展した²⁾。APPは700前後のアミノ酸からなる蛋白であるが, A β はその一部で細胞膜貫通ドメインと細胞外ドメインを含む40~43個のアミノ酸からなり, A β が

蓄積することがADの発症に重要である。

A β 蛋白そのものが細胞毒として働くことが培養細胞などで証明されているが, A β 蛋白の長さ, 細胞種, 細胞の分化度の違いなどにより, 細胞毒でなく逆に細胞栄養因子的に働くこともあり, 現在詳細に検討がなされている。A β は, モノマーで働くものではなく重合したA β fibrilsとして働くことが明らかにされているが, 最近, A β は6量体でCa⁺⁺チャンネルを形成すること, A β は細胞膜を変化させ, 膜上の多種のリセプターの機能異常をひき起こし, 細胞伝達シグナルを変えること, フリーラジカルを生じさせることなどが明らかになり, これらが総合して種々の細胞障害を生ずるものと推定されている(図1)³⁾。

3. タウ蛋白のリン酸化

NFTは, 電顕的にはPHFとして観察される。構成蛋白はタウ蛋白であり, PHF-tauと呼ばれ, 微小管結合蛋白の一種であり, 微小管の重合を促進し安定化させる機能が考えられている。しかし, タウ蛋白が異常にリン酸化されると, 微小管の重合促進活性が低下することになり, 微小管は不安定となる。すなわち, ADではA β が重合しA β fibrilsが形成され, 老人斑が生ず

* Masaru KURIYAMA, M.D. (Professor) & Tatsuro MUTOH, M.D. (Lecturer) : The Second Department of Internal Medicine, Fukui Medical School, Fukui.

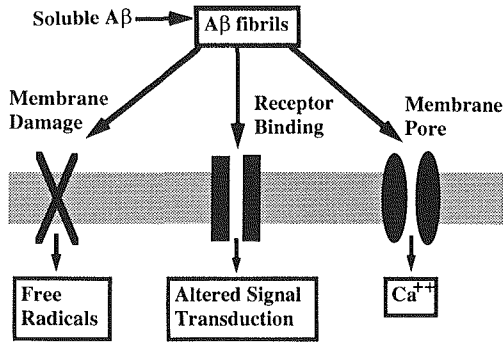


図1 アミロイドフィブリルによる細胞障害性

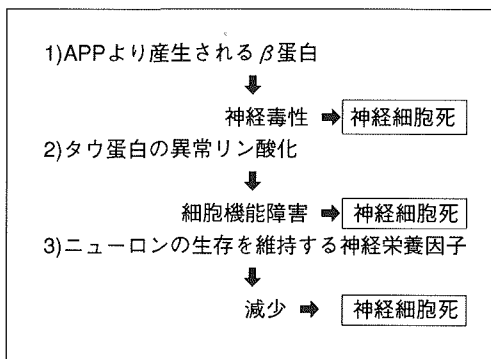


図3 神経細胞死の起こる原因

るが、それにひき続きタウ蛋白が異常にリン酸化され、PHFが形成され、微小管が不安定となりNFTが形成されることになる。

タウ蛋白は、まずタウ蛋白キナーゼ(TPK)IIにより、正常過程のリン酸化をうけ、成熟蛋白となる。その後TPK Iにより異常なリン酸化を受けることになる。TPK Iの活性化は不明な点が多いが、最近Aβ fibrilsがTPK I活性を高めることが明らかにされた。また、培養細胞の実験では、TRK Iをミスセンス遺伝子を用いて阻止すると明らかに細胞死を防止することが可能である(図2)⁶⁷⁾。

4. 神経細胞死と神経栄養因子

以上がAβおよびタウ蛋白リン酸化を介する推測される細胞死の主たるメカニズムであるが(図3)、他の機序として、神経細胞の生存維持に必要な神経栄養因子が減少することにより細胞死が生ずる可能性も指摘されている。神経の

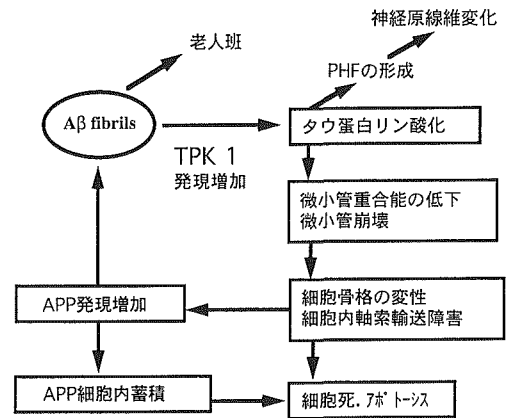


図2 アミロイドフィブリルの形成とタウ蛋白リン酸化

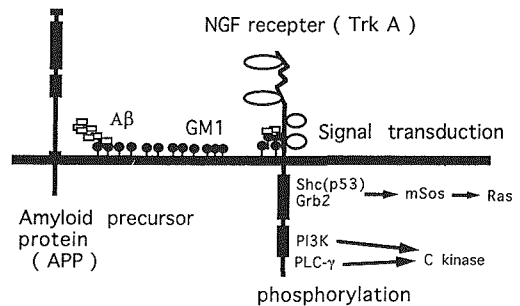


図4 NGFを介する細胞内シグナル伝達に対するAβとGM1の関与

栄養因子としては、現在nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), NT-4, NT-5, NT-6などが知られており、近年は総称してニューロトロフィンと呼ばれている。ADはコリン作動性細胞である前脳基部マイネルト基底核の大型神経細胞が減少しているが、この細胞はNGFにより作用を受けている。

5. Aβ, 糖脂質と神経細胞死

培養可能な神経細胞であるPC12細胞の培養液中にNGFを添加することにより、神経突起の成長を促し、神経分化を促進させる。NGFはNGF receptorであるTrkAと結合し、チロシンリン酸化反応を促進させ、Shc, Grb2, mSOSを介しRasの活性を増加、また、PI3キナーゼ、PLC-γを介して、Cキナーゼ活性を増加させることにより細胞内へシグナルを伝達させる。教室の

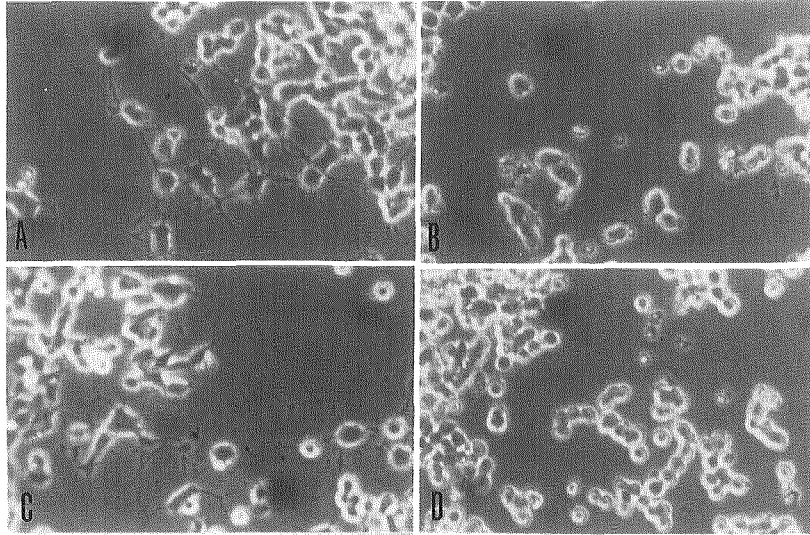


図5 NGFによるPC12細胞の神経突起促進作用に対する $A\beta$ の影響

A: NGF 50ng/ml により神経突起の形成促進作用が認められた. B: $A\beta$ (1-42) 0.5mM により細胞のアポトーシスが誘導された. C: Bの条件下でNGF 50ng/mlはアポトーシスを抑制させた. D: Bの条件下でGM1 16 μ Mはアポトーシスを抑制させた.

Mutoh⁹⁾は、酸性糖脂質であるGM1を同時に添加することにより、チロシンリン酸化を数倍増加させることを明らかにした。一方Yanagisawa¹⁰⁾は、 $A\beta$ の凝集はGM1を添加することにより促進すること、すなわち $A\beta$ -GM1複合体が $A\beta$ fibrilsの形成に重要であることを報告した。よって、神経細胞膜上でGM1は機能分子として働き、 $A\beta$ と複合体形成することによりNGFを介する細胞内シグナル伝達にも関与するものと推測される(図4)。そこで、われわれは、PC12細胞培養液に $A\beta$ およびGM1添加することによりその変化を検討した。 $A\beta$ (1-42) 0.5mMはPC12細胞に対して明らかに細胞毒性を示し、細胞死アポトーシスを誘導した。同一条件下のPC12細胞培養液中にNGF 50ng/ml添加によりアポトーシスは抑制された。また、GM1 16 μ M添加により同様にアポトーシスの抑制が認められた(図5)。アポトーシスを誘導させる経路は複数見出されており、いずれの経路が関与するか現在検討中である。

文 献

- 1) Glenner GG, Wong CW : Alzheimer's disease —Initial report of the purification and characteri-

zation of a novel cerebrovascular amyloid protein—. *Biochem Biophys Res Commun* 120 : 885, 1984

- 2) Master CL, et al : Amyloid plaque core on Alzheimer's disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 4245, 1985
- 3) Kang J, et al : The precursor of Alzheimer's disease amyloid a4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325 : 733, 1987
- 4) Yankner BA : New clues to Alzheimer's disease : unraveling the roles of amyloid and tau. *Nature Med* 2 : 850-852, 1996
- 5) Yankner BA : Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuron* 16 : 921-932, 1996
- 6) Takashima A, et al : Tau protein kinase I is essential for amyloid β protein-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 7789, 1993
- 7) Busciglio J, et al : β amyloid fibrils induced tau phosphorylation and loss of microtubule binding. *Neuron* 14 : 879, 1995
- 8) Mutoh T, Tokuda A, Miyadai T, et al : Ganglioside GM1 binds to the Trk protein and regulates receptors function. *Proc Natl Acad Sci*

アルツハイマー病における神経細胞死

- USA 92 : 5087-5091, 1995
- 9) Yanagisawa K, Odaka A, Suzuki N, Ihara Y :
GM1 ganglioside-bound amyloid β -protein

(A β) : A possible form of preamyloid in Alzheimer's disease. Nature Med 1 : 1062-1066, 1995

アルツハイマー型痴呆の 免疫学的治療戦略

—抗炎症剤治療に対する評価を含む—

Immunological Therapeutic Strategy for Dementia
of Alzheimer's Type, Including Assessment on
the Treatment with Anti-inflammatory Agents

滋賀医科大学分子神経生物学研究センター／センター長
分子神経形態学部門／教授

木村 宏*

1. はじめに

最近、アルツハイマー型痴呆の脳には免疫異常に続発した炎症反応により進行性の神経細胞死が生じ、脳萎縮の原因となるという説が次第に広まりつつあり。もしそうなら、抗炎症剤治療によって脳萎縮の進展ひいては痴呆の進行を遅延化できる可能性があり、注目されている。小稿では、その仮説の根拠となる基礎研究の流れを簡単に眺めてから、抗炎症剤治療の可能性を探った疫学調査と小規模の臨床治験のデータを紹介する。

2. 脳に免疫機構があるか？

脳は免疫学的な聖域であると信じられてきたが、その根拠は、脳には明瞭なリンパ組織がないこと、血中のリンパ球や抗体も脳血液関門に遮られて脳内に侵入できないこと、さらにTリンパ球に抗原を提示する主要組織適合(MHC)抗原が脳に検出されないという事実にある。この根拠は正常脳では成立するが、最近の研究では脳出血や脳梗塞あるいはアルツハイマー病など

の変性脳疾患の場合には激しい免疫・炎症反応が脳内に証明されつつある。

免疫応答の第一歩は、異物抗原を識別する免疫担当細胞がその抗原とMHC抗原とを同時にTリンパ球に提示することである。MHC抗原にはクラス1型とクラス2型があるが、正常ヒト脳では脳血管の内皮細胞にクラス1型が分布するものの、脳実質内には両型ともほとんど検出されない¹⁾。また、Tリンパ球浸潤もほとんど認められない²⁾。しかし、アルツハイマー病脳ではミクログリアに両クラスの発現が発見され³⁾、さらに細胞障害性およびヘルパーTリンパ球の両者が脳内に浸潤する⁴⁾。したがって、アルツハイマー病の脳ではミクログリアが免疫担当細胞としての役割を果たしていると推定できる。これら免疫担当ミクログリアは、しばしばアルツハイマー病の特徴的な病理所見である老人斑内部や神経原線維変化の周辺部に限局した形で観察される⁵⁾。

Tリンパ球の浸潤に関し、脳血液関門の障害という可能性よりもっと積極的なメカニズムの

* Hiroshi KIMURA, M.D. : Professor, Division of Neuroanatomy and Director, Institute of Molecular Neurobiology, Shiga University of Medical Science, Otsu.

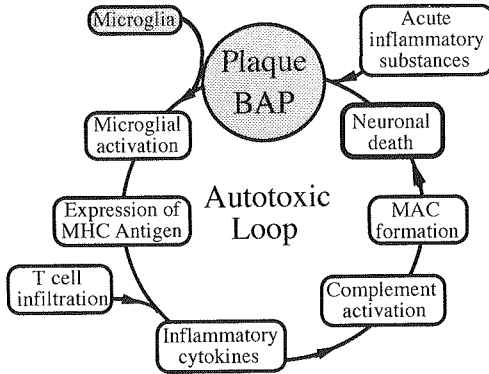


図 1 老人斑にあるβアミロイド蛋白(BAP)や神経原線維変化などの沈着(原因不明)をミクログリアが処理できないことから慢性持続性の刺激となって、免疫炎症反応をひき起こす。このようにして生じた免疫炎症反応によって、MHC抗原が発現しTリンパ球に抗原が提示される。さらに補体が活性化されると膜攻撃複合体(MAC)が完成し、標的細胞を破壊する。ミクログリアの作る種々の細胞毒や活性化Tリンパ球もその破壊を応援する。こうして細胞の破壊が起こると、さらにそれが刺激になって免疫炎症反応を刺激する。こうして免疫炎症反応は持続性に増強し、ついには広汎な神経壊死をきたすというものである。こうした悪循環をMcGeerらは、autotoxic loopと呼んでいる。

発動が指摘されている。たとえば、アルツハイマー病脳のみクログリアは細胞接着因子ICAM-1を異常発現するが、その受容体インテグリンLFA-1は白血球にあるので、脳実質内への浸潤を促進するのであろう³⁾。事実、動物実験では血液脳関門が正常でも、接着因子を介してT細胞が脳内浸潤する可能性が示唆されている⁴⁾。

3. アルツハイマー病脳における補体発現

免疫反応の次の段階は、正常脳にはない補体系の発現である。アルツハイマー病脳では、老人斑や神経原線維変化の出現部位に一致した補体沈着が証明され⁵⁾、その最終産物である膜攻撃複合体とその抑制因子ピトネクチン⁶⁾やプロテクチン⁷⁾も異常発現することが示された。末梢臓器では、補体の活性化は抗原抗体複合体が引き金をひくが、アルツハイマー病脳では未だ抗体は検出されていない。これに替わる活性化因子として老人斑に沈着するβアミロイド蛋白やアミロイドPが推定されている⁷⁾。

4. リウマチと痴呆症の疫学調査

以上の基礎研究をもとに治療法の考察が進められ、免疫・炎症の悪循環(図 1)に対する抗炎症剤治療についてのレトロスペクティブな調査が始められた。慢性炎症疾患で代表的な(リウマチ)関節炎患者で凡用されている非ステロイド性抗炎症剤に視線が注がれたのは自然の成り行きであろう。最初に本テーマに添った目的で調査したMcGeerらの報告⁸⁾を含め、米国・カナダ・オーストラリア・中国・イタリア・フィンランド・オランダの8カ国からの報告が相次ぎ(表 1)、調査中のものも含めると現在15以上ある。否定的な報告もあるが、たとえば、アルツハイマー病と病理診断された剖検例169例のうち、生前に慢性関節リウマチの既往があったのは2例のみと低かった。次にリウマチ外来において64歳以上の932例を調べたところ、アルツ

表 1 関節炎とアルツハイマー型痴呆症の関連性に関する公刊された研究

Year	Country	N	Significance	Authors
1989	UK	96	Yes	Jenkinsons et al.
1990	Canada/USA	7,490	Yes	McGeer et al.
1990	Australia	170	No	Broe et al.
1990	USA	130	No	Graves et al.
1992	Chia	70	Yes	Li et al.
1994	USA	Twin 50	Yes	Breitner et al.
1994	Finland	1,615	Yes	Myllykagas et al.
1994	USA	302	No	Beard et al.
1995	Italy	195	Yes	Lucca et al.
1995	Netherland	5,839	Yes	Anderson et al.
1996	USA	7,671	Yes	NIA
1993	USA	44(28)	Yes	Rogers et al.

ハイマー病を併発していると診断された患者はわずか4例(0.4%)で、一般社会の発症率2.5%よりも有意に低かった⁹⁾。面白い研究として、双子の追跡調査によって抗炎症剤の長期投与を受けた同胞の片方は、もう一方の同胞に比べてアルツハイマー病の発症が低いという結果である⁹⁾。これは、抗炎症剤が痴呆の発症頻度を下げるという支持的証拠であるばかりでなく、遺伝性素因を上回る薬物効果の可能性を示唆している。

5. 抗炎症剤を用いた痴呆の臨床治験

アルツハイマー病に抗炎症剤を用いた2重盲検法による臨床治験は、まだ小規模な米国での1例だけである¹⁰⁾。プラシーボ投与群14名では平均9%の認知機能低下が認められたのに対し、インドメサシン投与群14名では、平均2%の向上がみられ、統計的にも有意差が認められた。抗炎症剤の投与方法や副作用の軽減、痴呆の重症度を含めた脳機能判定法などを考慮した大規模治験が望まれる。

文 献

- 1) Tooyama I, et al : Reactive microglia express class I and II major histocompatibility complex antigens in Alzheimer's disease. *Brain Res* 523 : 273-280, 1990
- 2) Itagaki S, et al : Presence of T-cytotoxic suppressor and leucocyte common antigen positive cells in Alzheimer's disease brain. *Neurosci Lett* 91 : 259-

264, 1988

- 3) Akiyama H, et al : Expression of intracellular adhesion molecules(ICAM)-1 by a subset of astrocytes in Alzheimer's disease and some other neurological disorders. *Acta Neuropathol* 85 : 628-634, 1993
- 4) Akiyama H, et al : Early response of brain resident microglia to kainic acid-induced hippocampal lesions. *Brain Res* 635 : 257-268, 1994
- 5) McGeer PL, et al : Activation of the classical complement pathway in brain tissue of Alzheimer patients. *Neurosci Lett* 107 : 341-346, 1989
- 6) Akiyama H, et al : Immunohistochemical localization of vitronectin, its receptor and beta-3 integrin in Alzheimer brain tissue. *J Neuroimmunol* 32 : 19-29, 1991
- 7) McGeer PL, et al : Detection of the membrane inhibitor of reactive lysis (CD59) in diseased neurons of Alzheimer brain. *Brain Res* 544 : 315-319, 1991
- 8) McGeer PL, et al : Anti-inflammatory drug and Alzheimer's disease. *Lancet* 335 : 1039, 1990
- 9) Breitner JCS, et al : Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease : initial results of a co-twin control study. *Neurology* 44 : 227-232, 1994.
- 10) Rogers J, et al : Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 43 : 1609-1611, 1993.

痴呆性疾患の画像診断の進歩

—Alzheimer型痴呆を中心に—

Progress of Neuroimaging on Senile Dementia

秋田県立脳血管研究センター／所長

上村和夫*

1. はじめに

痴呆性疾患を対象とした画像診断の役割は、①CTやMRIによる形態学的画像解析、②MR-spectroscopy(MRS)を用いた脳組織構成物質の解析、③ポジトロンCT(PET)やシングルホトンCT(SPECT)による脳局所の機能的画像解析、などがあげられる。以下、厚生省長寿科学総合研究のなかで、私が班長を勤めてきた痴呆疾患の画像解析の研究班での成果の一部を中心に、もっとも重要なアルツハイマー型痴呆の画像診断法について述べる。

2. CT, MRIによる形態学的画像診断

ごく単純には痴呆患者でCTやMRI上脳卒中病変を認めない場合は、Alzheimer型痴呆である確率が高く、そのみでも画像診断の臨床的価値は大きい。一方、以下に述べるように、CTやMRIの形態画像のみでAlzheimer型痴呆などを診断する研究が進められている。

従来知られていたAlzheimer型痴呆の基本的画像所見は、図1に示すような全般的脳萎縮像であり、本症特有の所見は明らかにされていなかった。私どもの研究班の佐々木(岩手医大放射線)は、従来ほとんど行われていなかった詳細なMRI解剖学的解析法を用い、病理学的所

見と対比しながら、マイネルト基底核などを含む無名質、海馬域、内嗅領野などの微小構造を解析し、アルツハイマー型痴呆に特有な所見を検討し、無名質の非薄化と信号強度の変化や、海馬頭の萎縮などが高頻度であることを示した。図2は、内嗅領野を見るための斜位冠断面のMRI-T₁強調像である。海馬傍回(図2-Aに示す海馬溝↑Hと側副溝↑Cに挟まれた領域)にある内嗅領野は、Alzheimer型痴呆のもっとも早期から組織学的に神経原線維変性などがみられるとされている。図2-Bはアルツハイマー型痴呆例で、同部位の萎縮は正常高齢者(図2-A)に比べ著しく、それは海馬溝を境に隣接する海馬頭にも認められる。佐々木らの計測によると、全脳萎縮が非常に軽度なアルツハイマー型痴呆早期例でも、MRI画像上の内嗅領野面積が明らかに減少していた。大脳の微小構造物の解析は、Alzheimer型痴呆の形態学的な診断能を向上させ得る新しい手法として注目されている。

3. PET, SPECTによる脳局所の機能的解析

恒常状態では、通常、脳局所の血流と代謝は並行し、神経細胞密度とその作動状態によって変化する。ゆえに局所血流代謝像は、形態画像では直接的に評価できない脳組織の機能的障害

* Kazuo UEMURA, M.D.: President, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA, Akita.

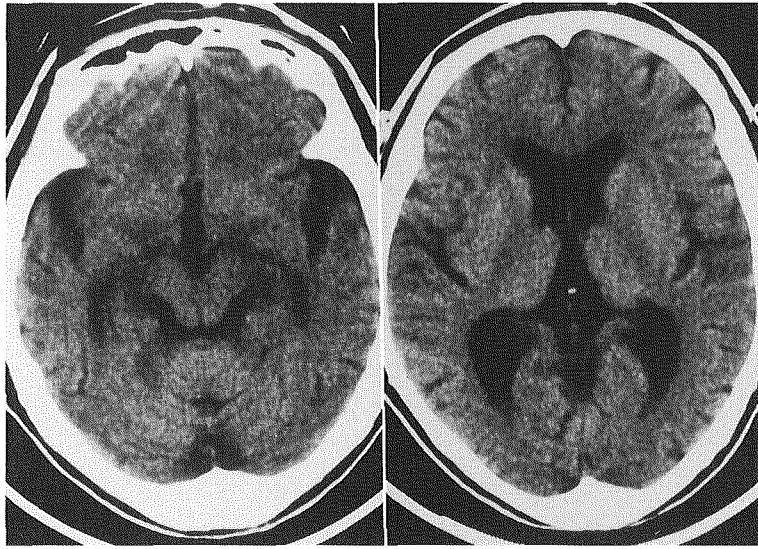


図1 Alzheimer型痴呆例のCT

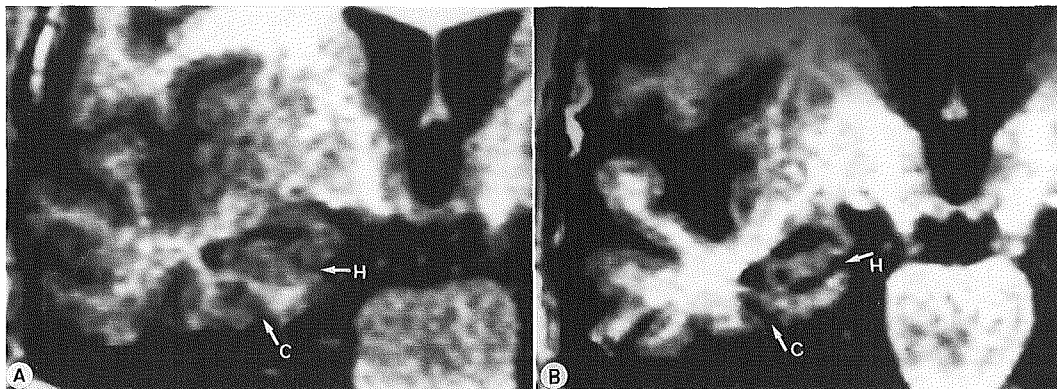


図2 MRI T1強調画像冠状断(A:正常高齢者, B:アルツハイマー型痴呆例)

アルツハイマー型痴呆例(B)では、海馬溝(↑H)と側副溝(↑C)の間にある内嗅領野とその上方の海馬頭の萎縮が著明である。(岩手医科大学放射線科・佐々木真理先生による)

を表現する。SPECTでは脳代謝測定は不能であるが、最近の装置では、PETに匹敵する空間分解能の脳血流像が得られ、血流量の定量も可能となり痴呆例の診断に活用されている。図3に示すように、Alzheimer型痴呆での循環代謝障害は、一般に一次運動感覚野では軽度で、側頭・頭頂葉連合野で著明であり、それは病理組織学的障害の分布に相関する。一方、多発小梗塞性痴呆では前頭葉を中心とした障害が高頻度にみられ、この所見の差は両者の鑑別診断に用いられる。Alzheimer型痴呆例は時に循環代謝

低下が片側大脳半球で著明な例や、前頭葉障害の著しいなどの非定型例もある。局所脳循環代謝の低下は言語や認知などの神経心理学的障害と関連し、進行すると循環代謝低下はより高度となり全脳に及ぶ。

Alzheimer型痴呆早期例の検出は、将来の薬物治療の適応などとの関連で重要な課題と考えられる。私ども研究班で高山ら(国立精神神経センター)の研究で明らかにされたところによると、本症早期例では、図3に示すような全般的脳萎縮や側頭頭頂域の血流低下所見は明らか

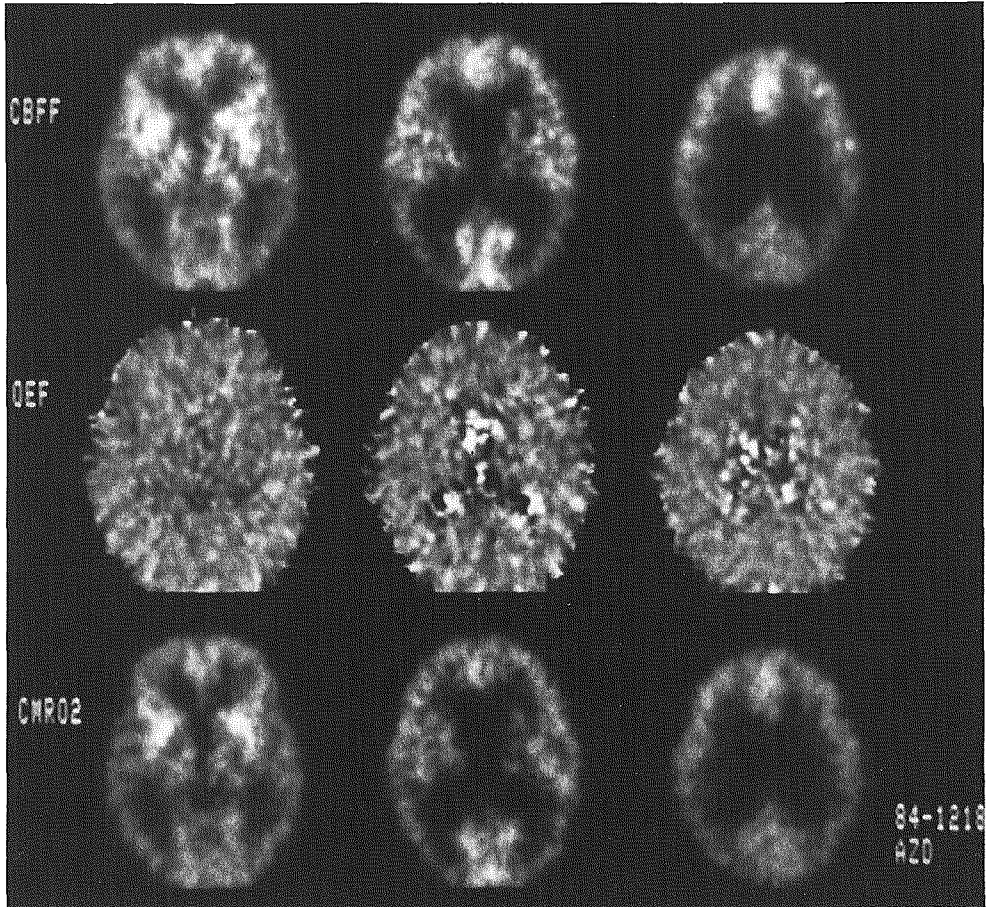


図3 アルツハイマー型痴呆例のPET像(図1と同一症例)
上段より, CBFF: 脳血流量, OEF: 酸素摂取率, CMRO2: 酸素消費量.

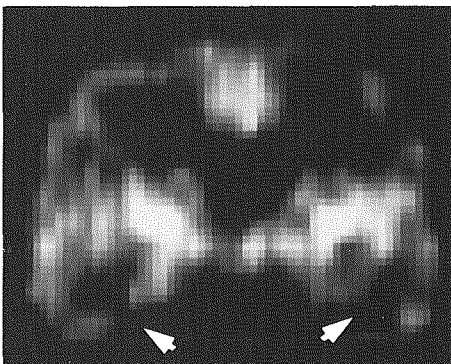


図4 アルツハイマー型痴呆例での脳血流像冠
状断再構成像
側頭葉内側域(↑)の血流低下が特に著明であ
る.

でなく、側頭葉内側海馬域の血流低下と軽度脳萎縮が共通した所見である。Alzheimer型痴呆早期例を感度よく検出するには、脳血流SPECT冠状断像(図4)によって、側頭葉内側部の血流低下を検出するのが優れた方法である。

PETによれば神経伝達系の解析が可能である、私どもの研究班では、Alzheimer型痴呆で問題とされる、ムスカリン性アセチルコリン受容体のPET画像(九大グループなど)や、脳組織コリンエステラーゼ活性測定を意図したPET用トレーサー開発(放医研・入江ら)などが報告され注目された。最近では神経伝達関連のSPECT用各種標識薬剤の開発が盛んであり、ベンゾジアゼピン系、ドーパミン系などの標識薬剤はすでに臨床治験が終了ないしそれが進行中であ

り, 近い将来は神経伝達系の画像診断が一般化するであろう。

4. おわりに

以上, Alzheimer型痴呆を中心とした画像診断について, 痴呆の画像解析に関する厚生省研究班の成果を基に述べた。MRSによる本症早期例での長T₁緩和のphosphomonoestersの増加(間島), 刺激負荷による脳局所の作動解析(菅野, 中島)など, 他にもさまざまな興味ある知見が明らかになっているが, 紙面の都合で省略した。痴呆性疾患の画像診断は, 最近の画像技術の進歩に伴い今後さらに進歩するであろう。一方, このような画像によって得られた情報を, 医療や介護の現場にどう活用していくかは, 今後に残された重要な課題である。

参考文献

- 1) 上村和夫, 畑沢 順: 痴呆性疾患の画像診断の進歩. *Advance in Aging and Health Research* 1994, 長寿科学振興財団, 東京, 1995, pp 89-96
- 2) 上村和夫(主任研究者): 痴呆疾患の画像研究(221). 厚生省厚生科学研究補助金・長寿科学総合研究・平成2年度研究報告書, Vol. 1 (基礎老化, ヒトゲノム・プロジェクト, 痴呆疾患), 1991, pp 302-320
- 3) 上村和夫(主任研究者): 痴呆の画像解析に関する研究(91A2402). 厚生省長寿科学総合研究費痴呆関係研究班・平成3年度研究業績集, 1992, pp 43-82
 - ・同, 平成4年度研究業績集, 1993, pp 179-216
 - ・同, 厚生省生科学研究費補助金・長寿科学総合研究・平成5年度研究報告, Vol. 5 (痴呆疾患), 1994, pp 69-111
- 4) 上村和夫(主任研究者): 画像解析を通じた痴呆性疾患の診断と病態解析(94A-2401), 厚生省厚生科学研究費補助金・長寿科学総合研究・平成6年度研究報告, Vol. 5 (痴呆疾患), 1995, pp 78-125
 - ・同, 平成7年度研究報告(痴呆疾患), 印刷中
 - ・同, 平成8年度研究報告(痴呆分野), 印刷中

第10回近畿老年期痴呆研究会

The 10th 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.
半田 肇
Hajime HANDA, 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.
川村純一郎
Jun-ichiro KAWAMURA, M.D.
木村 淳
Jun KIMURA, M.D.
小松 隆
Takashi KOMATSU, M.D.
澤田 徹
Tohru SAWADA, M.D.
高橋 光雄
Mitsuo TAKAHASHI, M.D.
武田 雅俊
Masatoshi TAKEDA, M.D.
中嶋 照夫
Teruo NAKAJIMA, M.D.
額田 忠篤
Tada-atsu NUKADA, M.D.
半田 譲二
Joji HANDA, M.D.
堀 正二
Masatsugu HORI, M.D.
三好 功峰
Koho MIYOSHI, M.D.
山口 武典
Takenori YAMAGUCHI, M.D.
吉益 文夫
Fumio YOSHIMASU, M.D.

今井 輝国
Terukuni IMAI, M.D.
上田 聖
Satoshi UEDA, M.D.
菊池 晴彦
Haruhiko KIKUCHI, M.D.
駒井 則彦
Norihiro KOMAI, 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.
中島 健二
Kenji NAKAJIMA, M.D.
西谷 裕
Hiroshi NISHITANI, M.D.
早川 徹
Toru HAYAKAWA, M.D.
東 雄司
Yuji HIGASHI, M.D.
松本 悟
Satoshi MATSUMOTO, M.D.
柳原 武彦
Takehiko YANAGIHARA, M.D.
湯浅 亮一
Ryoichi YUASA, M.D.

事務局
Secretariat

大阪大学医学部神経科精神科
Department of Neuropsychiatry
Osaka University Medical School, Osaka

□ プログラム □

- 開会の挨拶 尾前照雄 (国立循環器病センター 名誉総長)
- 特別講演 1 座長 中島健二 (京都府立医科大学神経内科 教授)
 アルツハイマー病における知的機能評価,
 脳萎縮, 脳循環・代謝の相互関係…………… 111
 森悦朗 (兵庫県立高齢者脳機能研究センター)
 (診療部長・臨床研究科長)
- 特別講演 2 座長 柳原武彦 (大阪大学医学部神経内科 教授)
 痴呆疫学研究におけるCognitive Abilities Screening
 Instrument (CASI)のFeasibility…………… 122
 本間昭 (東京都老人総合研究所)
 (精神医学部門 研究部長)
- 特別講演 3 座長 三好功峰 (京都大学医学部精神科 教授)
 前頭前野の機能…………… 126
 山鳥重 (東北大学医学部高次機能障害学 教授)
- 特別講演 4 座長 尾前照雄 (国立循環器病センター 名誉総長)
 老年期痴呆の基礎的研究と臨床との間…………… 130
 西村健 (大阪大学 名誉教授)
 (甲子園大学 教授)
- 閉会の挨拶 阿部裕 (大阪労災病院 名誉院長)

第10回近畿老年期痴呆研究会

主催 近畿老年期痴呆研究会
 日本ケミファ株式会社

日時 平成8年7月6日(土) 午後2時40分～午後6時41分
 会場 リーガロイヤルNCB 2階 淀の間

□ Program □

- Opening Remarks
Teruo OMAE, M.D.
Emeritus President, National Cardiovascular Center
- Special Lecture 1
Chairperson Kenji NAKAJIMA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kyoto Prefectural University of Medicine
**Evaluation of Cognitive Impairment, Brain Atrophy,
and Cerebral Blood Flow/Metabolism
in Alzheimer's Disease**..... 111
Etsuro MORI, M.D.
Chief, Department of Clinical Neurosciences
and Neurology Service, Hyogo Institute for
Aging Brain Cognitive Disorders
- Special Lecture 2
Chairperson Takehiko YANAGIHARA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Osaka University Medical School
**Feasibility of Cognitive Abilities Screening Instrument
(CASI) in an Epidemiological
Study on Dementia**..... 122
Akira HOMMA, M.D.
Chief of Clinical Research, Department of Psychiatry
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
- Special Lecture 3
Chairperson Koho MIYOSHI, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Faculty of Medicine, Kyoto University
Functions of the Prefrontal Lobe..... 126
Atsushi YAMADORI, M.D.
Professor, Section of Neuropsychology
Division of Disability Science, Tohoku University
Graduate School of Medicine
- Special Lecture 4
Chairperson Teruo OMAE, M.D.
Emeritus President, National Cardiovascular Center
**The Interface of Basic and Clinical Research
on Alzheimer's Disease**..... 130
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Emeritus Professor, Osaka University
Professor, Koshien University
- Closing Remarks
Hiroshi ABE, M.D.
Emeritus Director, Osaka Rosai Hospital

The 10th Annual Meeting of the Kinki
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Kinki
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14:20~18:41, July 6th, 1996
Place : Yodo Room, Rihga Royal NCB

アルツハイマー病における 知的機能評価, 脳萎縮, 脳循環・代謝の相互関係

Evaluation of Cognitive Impairment, Brain Atrophy,
and Cerebral Blood Flow/Metabolism in Alzheimer's Disease

兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院/診療部長・臨床研究科長

森 悦朗*

1. はじめに

アルツハイマー病の症候は、他の脳損傷の場合と同様、陰性症状(主として認知機能障害)と陽性症状(主として異常行動として表現される)から成り立っている。陰性症状には知能(精神測定による知能)、記憶、言語、認知、行為、実行機能・判断などの機能低下、および感情鈍麻・意欲低下などが含まれる。これらの中の複数のドメインで障害があり、さらにこれによって社会生活に破綻をきたした場合痴呆と呼ばれる。アルツハイマー病では、これに加えて陽性症状がかなりの頻度で出現し社会生活の大きな問題となってくる。陽性症状には妄想や幻覚、いわゆる問題行動と括られるものの多くが含まれる。

一方、アルツハイマー病の病理では、神経原線維性変化、老人斑およびそれに伴う神経細胞脱落が大脳皮質にびまん性にみられ、特に側頭頭頂葉連合野および内側側頭葉辺縁系に強い。その結果として側頭頭頂葉連合野および内側側頭葉辺縁系に強調された全脳のびまん性萎縮、あるいは脳循環代謝低下がMRIやPETで示される。これら画像でみられる所見は病理変化ある

いは疾病の進行の度合いに比例していると考えられている。

アルツハイマー病の診断の精度をあげることで症候の発現機序を明らかにすることを目的に、今回はアルツハイマー病の症候の中でもっとも特徴的で、比較的分析しやすい障害である記憶障害、言語障害、および妄想をとりあげ、認知機能、脳萎縮、局所脳循環代謝異常の点から評価し、分析的に検討した。

2. 兵庫脳研附属病院での痴呆診断

兵庫脳研附属病院の受診患者はほとんどが痴呆の疑いを受診動機とし、そのうち約70%が他の医療機関からの紹介である。外来では、神経学的検査、EEG、MRI、一般尿・血液検査、認知機能スクリーニング検査を行い、頭蓋内占拠性病変、急性脳血管障害あるいは代謝性脳症などに起因していることが明らかな場合はこの時点で適切な施設、多くは隣接する兵庫県立姫路循環器病センターに紹介される。また、薬剤性譫妄が強く疑われた患者、パーキンソン病の患者の多くは外来で加療される。この外来でのスクリーニングの後、軽度から中等度の痴呆の存

* Etsuro MORI, M.D.: Chief, Department of Clinical Neurosciences and Neurology Service, Hyogo Institute for Aging Brain Cognitive Disorders, Himeji.

在,あるいはその他の認知障害が疑われる患者は,患者および患者周辺の状況が許す限り短期間の入院のうえ精査加療される。1993年7月から1996年6月までの3年間の統計では2,660人が受診し,うち785人が入院している。アルツハイマー病は,血管性痴呆など他の疾患の合併が疑われるものを除いても,その51.2%(402人)を占めていた。この入院患者統計は,上記の理由のため必ずしも受診患者の動向を正確に示しているものでもないし,まして地域の痴呆性疾患の動向を代表しているものでもない。しかし,診断の精度はコホートスタディにおけるものと比べてきわめて高いのでそれなりの意義があるものと考えられる。対象としたすべての患者は,1カ月以上の入院の上,神経内科医,精神科医両方によって診察され,頭部MRIおよび頭頸部MRA, PETあるいはSPECT,認知機能検査,日常生活活動評価を行い, NINCDS-ADRDAの臨床診断基準に基づいてprobable Alzheimer's diseaseと診断された患者である。

3. Dementia Data Bankとそれを用いた解析

兵庫県立高齢者脳機能研究センターでは,すべての入院患者の臨床および画像データは規定の様式で整理・収集され,コンピュータネットワーク上に作られた臨床研究支援データベースシステムに登録しDementia Data Bankが構築されている。臨床データは標準化されたスコアリングで,また,画像は原データのままで保存している。このデータバンクを用いる限り臨床研究,画像研究はプロスペクティブなものとなる^{1)~3)}。

アルツハイマー病の患者に対してはルーチンに以下の評価を行っている。痴呆重症度の評価には,認知機能面からMini-Mental State Examination(MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale(ADAS), 臨床の評価としてClinical Dementia Rating(CDR)を用いた。精神測定による知能の評価にはWechsler Adult Intelligence Scale-Revised(WAIS-R), Raven Colored Progressive Matrices(RCPM), 記憶機能検査にはWechsler Memory Scale-Revised(WMS-R), およびADAS word recall score, 言語機能検査にはWestern Aphasia Battery

(WAB)を用いた。また,精神症状の評価にはBehavioral Pathology in Alzheimer Disease Rating Scale(BEHAVE-AD), Neuropsychiatric Inventory (NPI)を用いた。

脳萎縮は, spoiled gradient echo (SPGR)法のMRI撮像から画像解析によって,全脳体積および内側側頭葉構造の体積測定を求め,脳の大きさの個体差を健常者の頭蓋内容積と各構造体との回帰関係を用いて補正して分析した。また,同じ撮像から自動領域抽出アルゴリズムによって脳領域を抽出し,3次元再構成表-表示を行った⁴⁾。局所脳循環と酸素代謝率およびブドウ糖代謝率は,それぞれ $^{15}\text{O}_2 \cdot \text{C}^{15}\text{O}_2 \cdot \text{C}^{15}\text{O}$ ガス吸入steady state法, ^{18}F -fluorodeoxyglucoseを用いてPETで計測した。分析は複数の直径10mm円形のregion of interest(ROI)を設定して領域値を求め,個体差は皮質平均値,あるいは小脳値との比を求めて補正して行った⁵⁾⁶⁾。

症候や認知機能評価と脳萎縮,脳循環代謝の関係の分析は,群間比較としてanalysis of variance, 相関関係の解析としてmultiple linear regression modelで行い,診断妥当性の検討には健常群を対照にしたsensitivity/specificity analysisを行った。

4. 認知機能障害と脳萎縮と病前の脳の大きさ

アルツハイマー病の脳では,神経細胞脱落に伴う病理変化として脳のびまん性萎縮がみられる。アルツハイマー病に生じる認知障害は神経細胞脱落やシナプスの減少に関係していると考えられ,脳萎縮の強さと認知障害の強さの関係は多くのCTやMRIを用いた研究によって示されている⁷⁾⁸⁾。もし神経細胞やシナプスが大きな脳に多く存在するのなら,その一部を失った後でもより大きな脳は機能をよりよく維持できる可能性がある。すなわち,病前の脳の大きさがアルツハイマー病における認知機能低下に対する予備能の決定因子である可能性がある。この可能性は間接的に病前の脳体積を推定した二つの先行する研究⁹⁾¹⁰⁾でも示されている。自然人類学で頭蓋骨化石を計測することで化石人類の脳の大きさを知ると同様に,頭蓋内容容積は成熟時の全脳体積によって決まり,その後は変

表 1 認知機能検査成績と脳萎縮量および病前の脳体積との関係(性, 年齢, 教育年数をコントロールした上での重回帰分析の結果)

	脳萎縮量		病前の脳体積	
	部分相関係数	p value	部分相関係数	p value
ADAS total	0.377	0.004	-0.123	0.366
ADAS recall	-0.305	0.022	0.096	0.484
full scale IQ	-0.359	0.007	0.399	0.002
verbal IQ	-0.353	0.008	0.365	0.006
performance IQ	-0.325	0.014	0.365	0.006
WAB AQ	-0.278	0.038	0.140	0.303
RCPM	-0.354	0.007	0.284	0.034

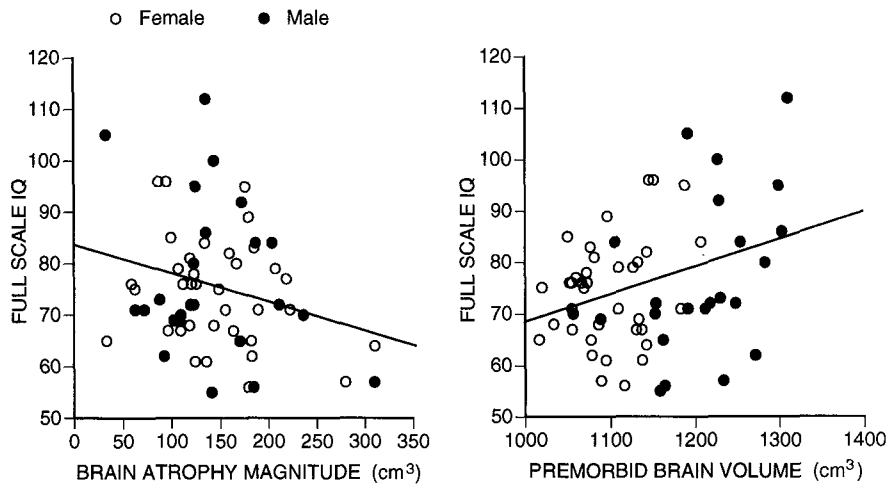


図 1 アルツハイマー病患者のWAIS-R full scale IQと全脳体積および病前の脳体積との関係

化しないため, 病前の全脳体積は頭蓋内容積から知ることができるので, この仮説をアルツハイマー病患者の精神測定とMRI体積測定を用いて検証を試みた¹¹⁾。

アルツハイマー病患者60例(女性: 37例, 男性: 23例, 平均年齢: 70.2±7.1歳, 平均教育年数: 8.9±2.3年, 平均MMSE score: 18.8±3.9)と28人の壮年の健常人(女性: 16例, 男性: 12例, 平均年齢: 58.3±4.1歳)を対象に, density thresholding methodを応用した半自動的領域抽出法を用いて, 全脳体積測定および頭蓋内容積測定を行った。健常人の頭蓋内容積は1,472±101 cm³, 全脳体積は1,150±81cm³であったが, アルツハイマー病患者ではそれぞれ, 1,455±111cm³, 995±93cm³であった。頭蓋内容積で補正した場合のアルツハイマー病患者の全脳萎縮率は12.6%であった。健常人の頭蓋内容積と全

脳体積の回帰関係からアルツハイマー病患者の病前の脳体積を推定し, それと観測された全脳体積の差が脳萎縮量として求められる。年齢, 性, 教育歴を強制的にモデルに投入してそれらの影響をコントロールした後にmultiple regression analysisを用いて部分相関を検討したところ, 脳萎縮量はADAS total, ADAS recall, full scale IQ, verbal IQ, performance IQ, WAB, AQ, RCPMの成績と有意な相関を示していた(表 1)。また, 推定された病前の全脳体積は脳萎縮量とは独立してfull scale IQ, verbal IQ, performance IQ, RCPMの成績と相関を示していた(図 1)。

脳萎縮の程度は認知機能障害と相関することが確認された一方で, 頭蓋内容積から推定される病前の全脳体積はアルツハイマー病患者の精神測定による知能と相関していることも明らかとなった。しかし, 病前の全脳体積と記憶・言

語障害の間には関係が認められなかった。このことは病前の全脳体積が発症後の知能に関係していることを示し、病前の脳の大きさが少なくとも一部の認知機能の予備能の決定因子であることを意味している。このことはアルツハイマー病理変化の出現とアルツハイマー病の発症との関係において興味深い問題である。大きな脳により多く含まれていると仮定できる神経細胞は構造的予備能として働く可能性が考えられる。また、別の可能性として、最近MRIを用いた脳の体積測定の研究で示されているような健常人における脳の大きさと知能との関係¹²⁾が、罹患した後もその影響を残存していることも考えられる。今後、縦断的研究で確認される必要がある。

5. 記憶障害

記憶障害はアルツハイマー病の中核的症状であり、内側側頭葉における病理変化と関連していると考えられ、海馬の萎縮と記憶障害の程度との関係も指摘されている¹³⁾¹⁴⁾。われわれはPETを用いて16例(男性:3例, 女性:13例, 平均年齢 62.9 ± 6.0 歳, 平均MMSE: 17.7 ± 3.7)のアルツハイマー病患者を対象に記憶検査の成績と内側側頭葉の局所脳血流および酸素代謝との関係を検討した⁵⁾。個体差を小脳との比をとることで補正したとき、局所脳血流および酸素代謝は視覚性記憶の一部との間に有意な相関がみられた。しかし、PETでは空間分解能がよくないため、萎縮によるpartial volume effectによる影響を完全に排除することはできず、また、内側側頭葉構造の扁桃体、海馬、海馬傍回を区別することは困難である。

そこでアルツハイマー病患者46例(女性:27例, 男性:19例; 平均年齢: 70.3 ± 7.1 歳, 平均教育年数: 8.7 ± 2.3 年, 平均MMSE score: 19.6 ± 3.5)を対象に、前述の全脳体積の測定と同様な方法を用いて、扁桃体、海馬、海馬台、海馬傍回の体積を測定して記憶検査成績との関係を検討した¹⁵⁾。ここでいう扁桃体には、MRIの分解能の関係から固有扁桃体と扁桃体周囲の皮質は分離できずその両方を含むものである。年齢と性を合わせた12人の健常高齢者から得られた頭

蓋内容積と各構造体との回帰関係を用いて個体差を排除し、各構造の体積と記憶検査成績との間の関係を検討した。その結果、いくつかの記憶検査の成績は海馬台体積あるいは扁桃体体積と有意な相関を示した(図2)。年齢、性、教育歴を強制的にモデルに投入してそれらの影響を共分散によってコントロールした後にstep-wise regression analysisを用いて検討したところ、言語性記憶の成績は海馬台と有意な相関を示し、また、視覚性記憶の成績は扁桃体体積と有意な相関を示していた。海馬自体の体積は記憶検査成績と有意な相関は示さなかった。

これらの結果は、アルツハイマー病における記憶障害の程度は内側側頭葉の損傷の程度と関係していることを示している。とりわけ扁桃体と海馬台の損傷が記憶検査成績の大きな決定因子である。今回の検討では海馬自体の萎縮の程度と記憶障害との関係は認められなかったが、これは海馬の記憶機能における重要な地位を否定するものではない。アルツハイマー病では海馬の損傷は必至であるので、記憶障害の出現には海馬の損傷が必須であり、これに加うるに海馬台、扁桃体の損傷の程度がアルツハイマー病における記憶障害の強さを決定している可能性があると推測された。扁桃体の記憶における役割については未だに議論が続いていて、固有扁桃体は記憶には関係せず、entorhinal cortexを含むその周囲の皮質が重要であるともいわれている。今回の研究からは固有扁桃体と扁桃体周囲の皮質は分解できていないので、それらのどちらが記憶障害に重要かは不明であり、今後検討されなければならない。

6. 言語障害

言語障害はアルツハイマー病の比較的早期からみられるといわれる症状の一つで、重篤な場合は患者のコミュニケーション能力をはなはだしく障害し、社会生活上の大きな阻害要素ともなる¹⁶⁾。アルツハイマー病の言語障害は脳血管障害などの局所損傷による失語症とは性質を異にし、それに関係している脳部位に関する検討もほとんどなされていないのが現状である¹⁷⁾¹⁸⁾。われわれは、失語症検査バッテリーを用いてア

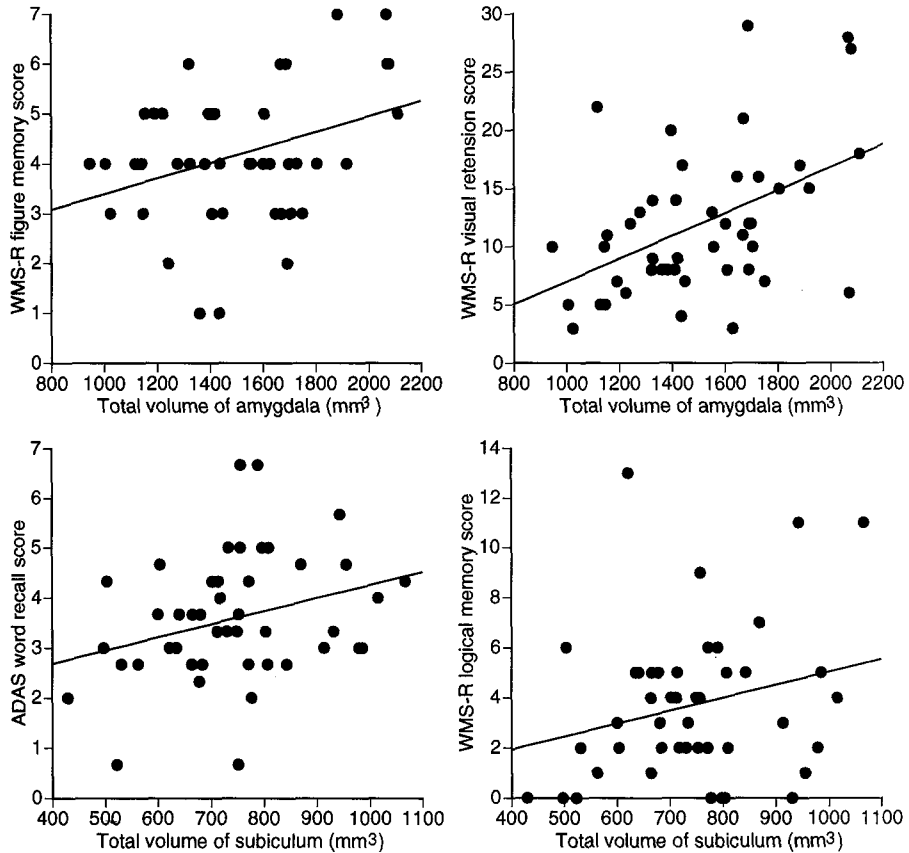


図2 アルツハイマー病患者の記憶検査成績と扁桃体および海馬台体積との関係

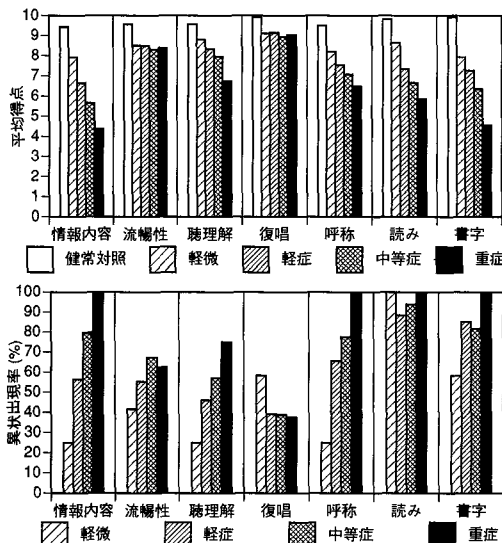


図3 アルツハイマー病の重症度別のWAB下位項目の成績と異状(健常対照の平均-3SD)の出現率

ルツハイマー病患者における言語障害の程度と性質を検討し¹⁹⁾, また, アルツハイマー病の言語障害に寄与している脳部位をPETを用いて検討した²⁰⁾.

アルツハイマー病患者における言語障害の程度と性質はWestern Aphasia Battery(WAB)を用いて検討した¹⁹⁾. 対象は, 右利きアルツハイマー病患者156例(女性: 108例, 男性: 48例, 平均年齢 71.3 ± 7.1 歳, 平均教育年数 8.8 ± 2.2 年, 平均MMSE score: 16.9 ± 4.6)と16人の性・年齢・教育歴を合わせた健常高齢者を対象としてWABを用いてアルツハイマー病患者の言語障害を検討した。患者群の痴呆の重症度は, ごく軽症(CDR 0.5)12例, 軽症(CDR 1)87例, 中等症(CDR 2)49例, 重症(CDR 3)8例である。

WABの失語指数(AQ)の平均値は, 健常群が 96.0 ± 2.9 , 患者群ではごく軽症が 85.1 ± 7.4 , 軽

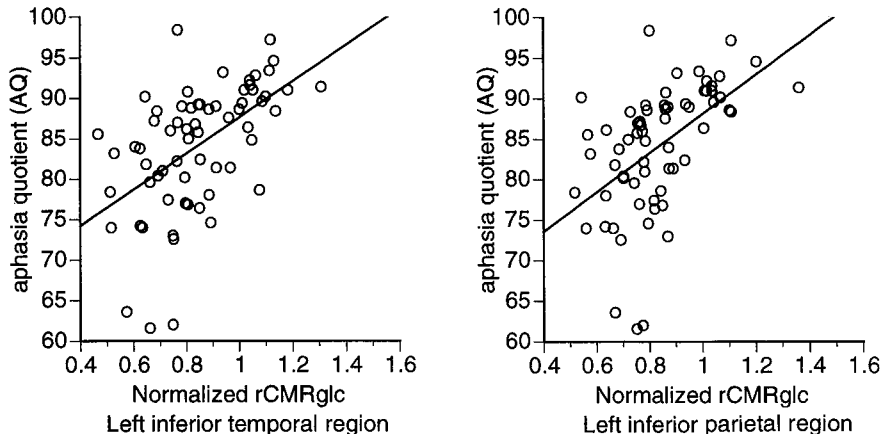


図4 アルツハイマー病のWAB AQと左下側頭葉領域および左内側後頭葉領域の局所ブドウ糖代謝率の関係

症が 80.4 ± 10.3 、中等症が 75.9 ± 12.0 、重症が 70.0 ± 2.9 で、AQは痴呆の重症度をよく反映していた。読みや書字の下位項目はごく軽症から障害されていたのに対し、復唱と流暢性は重要例でもよく保たれていた。情報の内容、呼称、聴覚的理解は重症度に比例して障害されていた(図3)。言語障害は軽度ながら軽症のアルツハイマー病でもみられ、重症化に伴って強くなる。書字言語は早期から障害され、また、病期の進行につれて意味に関連した機能が障害されてくる、逆に言語の表層的機能は保たれやすいことを示していた。

次いでアルツハイマー病の言語障害に寄与している脳部位を明らかにし、また、脳局所の異常から逆にアルツハイマー病の言語障害の性質を知るために、WAB AQと局所ブドウ糖代謝との関連を検討した²⁰⁾。軽度から中等度(CDR2以下)のAD患者65例(女性:51例,男性:14例,平均年齢 70.7 ± 7.5 歳,平均教育歴 9.2 ± 2.1 年,平均MMSE: 19.1 ± 4.2)を対象にしてWABとPETを行った。左右半球の連合野、皮質下核に30箇所のROIを設定して局所ブドウ糖代謝率を計測し、局所ブドウ糖代謝率を全皮質平均ブドウ糖代謝率で割った比 rCMRglcを求め、これとWAB AQの関係を年齢、性、教育歴、痴呆重症度(CDR)をコントロールした上で重回帰分析で検討した。検定の反復による第一種の過誤の増大を調整するため公称有意水準を $0.05/30 =$

0.0017 とした。AQは 84.1 ± 7.8 ($61.6 \sim 98.4$)であった。AQは左下側頭回(partial $r=0.440$)と左下頭頂小葉(partial $r=0.444$)のブドウ糖代謝率と有意な相関を示した(図4)。このことは、アルツハイマー病ではsemantic memoryの障害が生じることが知られていること²¹⁾、これらの脳部位がlexico-semantic processingに強く関与していると考えられていること²²⁾と符合している。したがって、アルツハイマー病患者の言語障害は左下側頭回と左下頭頂小葉の障害による言語の意味的側面の障害、あるいは意味記憶障害を反映していると考えられる。

7. 妄 想

妄想はアルツハイマー病患者にしばしばみられ、患者の社会生活上、あるいは介護の点で大きな困難となっていることが多い^{23)~25)}。アルツハイマー病における妄想は、認知機能障害により説明可能な反応性のものであるとする説²⁶⁾と、脳の特異部位の機能障害によるとする説²⁷⁾がある。われわれはPETを用いて妄想の有無による局所脳糖代謝パターンの相違を検討した⁶⁾。

対象は、軽度から中等度(CDR2以下)のアルツハイマー病患者59例(女性:45例,男性:14例,平均年齢 70.7 ± 6.0 歳,平均教育年数 8.9 ± 2.1 年,平均MMSE: 18.2 ± 4.1)で、PET検査の2カ月前以内にBEHAVE-ADとNPIを用いて主介護者のインタビューを行って妄想の有無を調べた。妄

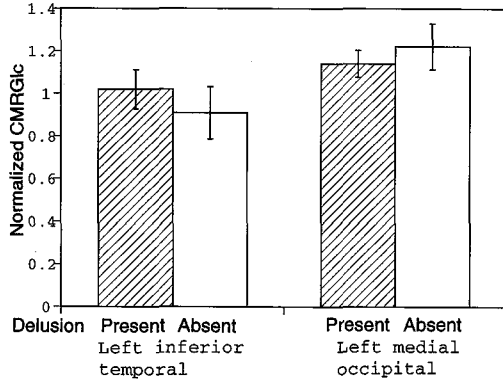


図5 アルツハイマー病患者における妄想の有無による局所ブドウ糖代謝率の差

想の診断はDSM-IVの定義に従い、インタビュー前1カ月間持続しているものとした。認知障害と妄想との関連を調べるため種々の認知機能検査を行った。連合野および辺縁系皮質に20箇所のROIを設定しCMRGlc値を計測した。代謝の個体差を除去するため、局所ブドウ糖代謝率を全皮質平均ブドウ糖代謝率で割った比を求め、妄想の有無による局所ブドウ糖代謝率の違いをbetween subjects multiple analysis of variance (MANOVA)とpost-hoc univariate F tests with Bonferroni's correctionで検討した。

59例中27例(45.8%)に妄想の出現が認められた。妄想内容の内訳は、被害妄想が26例、誤認妄想が13例、嫉妬妄想が2例、誇大妄想が1例、関係妄想が1例であった。被害妄想の中では「物が盗られる」というものが多く、誤認妄想では「誰かが家の中にいる」というものがほとんどであった。妄想を有する群は妄想のない群に比しWAIS-R, MMSE, ADAS, WAB, RCPM, WMS-Rでは差を認めなかったが、Zungの自己評価式うつ尺度で有意な高得点を示していた。また、幻覚は妄想を有する群で多かった。妄想を有する群は妄想のない群に比し左外側側頭葉、特に左下側頭回のブドウ糖代謝率の有意な上昇と左後頭葉、特に内側面の有意な低下が認められた(図5)。このことから妄想の有無によって認知機能障害の程度には差がないが、脳の特異的部位での代謝パターンの相違があり、左下側頭領域のブドウ糖代謝の相対的上昇、左後頭葉内側部のブドウ糖代謝の相対的低下が妄想

の有無と関係していることが明らかとなった。左下側頭領域のブドウ糖代謝の相対的上昇は精神分裂病でもしばしば指摘され、また、後大脳動脈流域、すなわち後頭葉内側部、特に左側の脳梗塞は妄想を伴う譫妄をきたすことが知られている。これら他の疾患における知見は今回の結果と矛盾しない。したがって、アルツハイマー病における妄想は認知機能低下による反応性の変化ではなく、脳の特異的部位での機能異常に関係していると考えられる。今後は妄想の内容ごとの分析、また、治療との関連での検討が期待される。

8. アルツハイマー病の画像診断

神経変性の結果として脳萎縮をきたす。痴呆をきたす変性疾患の多くではマクロな病理変化として大脳の萎縮がみられ、さらにそれぞれの疾患によって冒されやすい大脳構造には特徴がある。たとえば、アルツハイマー病ではびまん性大脳萎縮をきたすが、特にそれは頭頂側頭葉新皮質連合野と内側側頭葉辺縁系に強く、ピック病では一側あるいは両側の前頭葉や側頭葉の限局性萎縮が特徴的である。多くの例でこれらの萎縮-大脳の構造的変化は、生前にCTやMRIで明らかになる。より客観的で、より精度高く萎縮の評価を行うため、また、萎縮と機能障害との関係を探索するため、全脳あるいは局所の萎縮の評価を体積を測定することで定量的に行おうとする試みがなされている。

われわれはアルツハイマー病に対してthresholdingによる半自動的抽出法による全脳と内側側頭葉構造の体積計測を行い、その診断能力を検討した²⁹⁾。対象は、軽症～中等症のアルツハイマー病(女性:27例, 男性:19例, 平均年齢:70.3±7.1歳, 平均MMSEスコア:19.6±3.5)であり、12例の年齢・性を一致させた正常ボランティア(女性7例, 男性5例, 平均年齢66.2±4.9歳)を対照とした。全脳体積、および扁桃体、海馬体、海馬台の体積はアルツハイマー病で有意に小さく、扁桃体(頭蓋内容積で補正した場合健常高齢者の体積の81.1%)、海馬体(84.1%)、全脳(91.4%)の順で萎縮の度合いが大きかった。健常対照の平均-SDをカットオフ値とした場

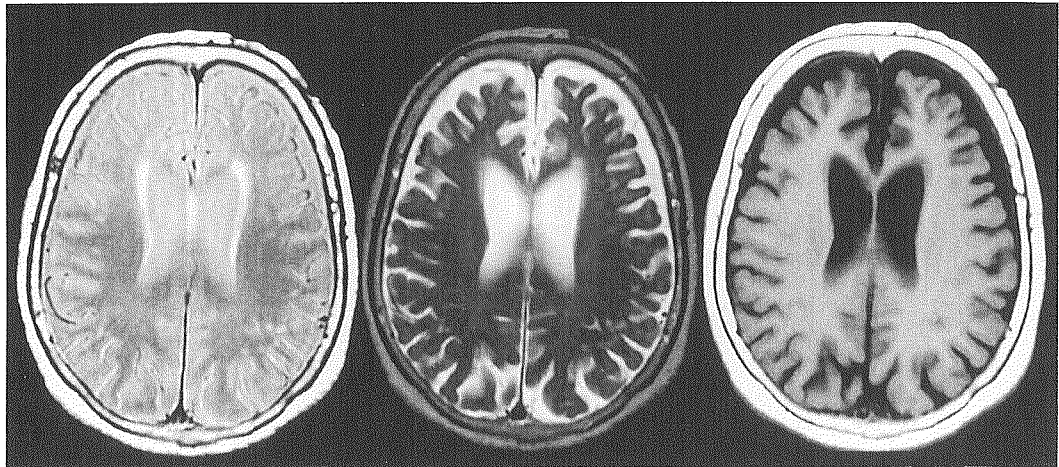


図6 ピック病における前頭側頭葉白質のprotonおよびT₂信号強度の上昇

左からproton強調画像, T₂強調画像, T₁強調画像. 著明な両側前頭葉の萎縮がみられる. proton強調画像では両側前頭葉白質の信号値の上昇がみられ, 灰白質との境界が不鮮明となっている. T₂強調画像では信号値の上昇は明らかではないが, 信号値の実測では上昇している.

合の診断感度と特異性は, 扁桃体体積(両側の平均)ではもっともよい結果で, それぞれ70%, 83%(頭蓋内容積で補正)あるいは80%, 92%(補正なし)であり, 全脳体積では85%, 75%(頭蓋内容積で補正), 61%, 83%(補正なし)であった. また, 健常対照平均-2SDをカットオフ値とすると扁桃体体積は50%を越える診断感度と100%の診断特異性を示していた.

一方, ¹⁵O₂ steady state法PETによる脳血流(CBF)脳酸素代謝率(CMRO_{xy})測定のアルツハイマー病診断能力は, アルツハイマー病14例, および性, 年齢を一致させた健常高齢者14例を対象にして検討した⁵⁾. アルツハイマー病患者は対照に比較して, 脳血流は外側側頭葉および頭頂葉で, 脳酸素代謝率は内側側頭葉(海馬および海馬傍回), 外側側頭葉, 頭頂葉で有意に低下していた. アルツハイマー病では内側側頭葉の脳酸素代謝率のみが低下している例が存在し, この所見がもっとも診断感度と特異性が高かった(感度86%, 特異性77%). これらの結果から, 内側側頭葉の脳酸素代謝率低下はアルツハイマー病診断にかなり有効であることが示された.

9. 画像検査による鑑別診断

MRIによる全脳萎縮や内側側頭葉萎縮の評価

やPET, SPECTによる頭頂葉, 内側側頭葉の脳循環・代謝低下の評価は健常高齢者との比較において有力な手段であることは前に述べた通りであるが, アルツハイマー病と他の痴呆性疾患との鑑別においてこれらの能力には限界がある. たとえば, MRIによる内側側頭葉萎縮は他の痴呆性疾患でもしばしば観察され特異性は低い²⁹⁾. また, ¹²³I-IMP SPECTの分析の結果, アルツハイマー病においてもっともよくみられる両側側頭頭頂葉血流低下所見の診断感度は95%と良好であるが, 診断特異性は57%と低い²⁹⁾. そこで, さらなる診断技術の開発研究が必要である. ここでは, われわれの行ってきたMRI signal intensitometryと3次元表示による診断について簡単に紹介する.

われわれは, MRI signal intensitometryによって白質のグリオシスの程度を判断することができると考え, これをピック病の画像診断に適用することを試みた³⁰⁾. T₂強調画像やproton強調画像で前頭葉・側頭葉の信号強度を定量的に測定し, 脳脊髄液との比をみることでより正確に客観的に信号強度の変化を判断することができる. ピック病では前頭側頭葉白質のT₂およびproton信号強度の上昇がみられ, この所見は葉性萎縮より診断感度が高く, 葉性萎縮に先立つ所見である(図6).

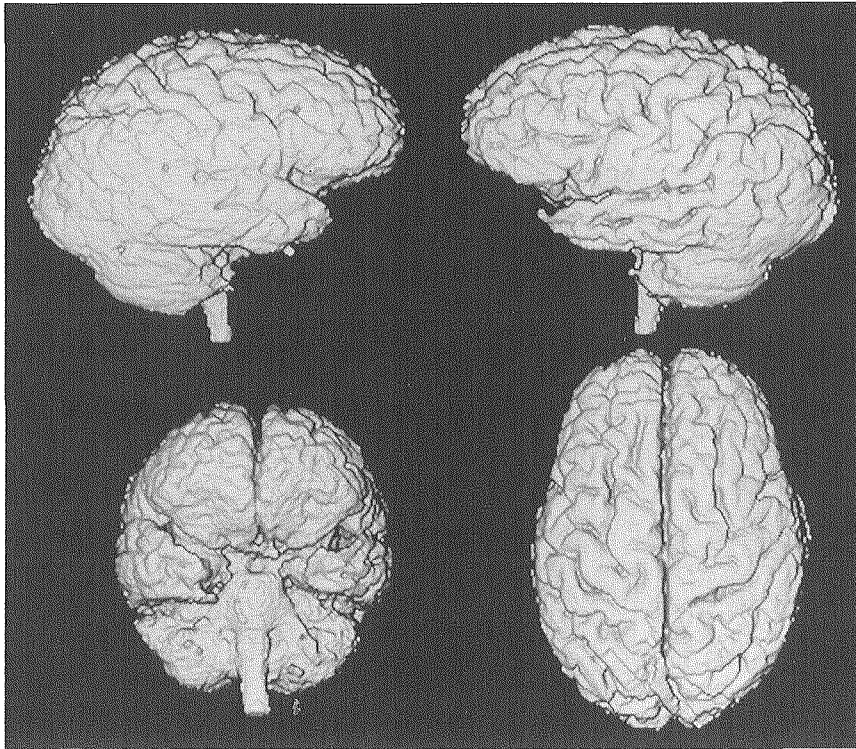


図7 語義失語を呈した側頭葉型ピック病例のMRI 3次元表示
萎縮は左大脳半球にのみみられ,側頭葉前部には強い葉性萎縮がみられる。

一方, 脳構造を3次元表示することで萎縮を立体的に示せば, 皮質萎縮や損傷の広がりを直視的に捉えることができ, 皮質萎縮をきたす疾患の診断や評価に有力である。病理解剖で得られた脳標本に対して, まず表面から観察し, 次いで断面をいれていくのと同様に, 立体をまず表面から観察することはわれわれの理解を助ける自然なやり方であるが, CTやMRIにはこの過程が欠如していた。われわれは, MRI画像から全自動的に関の抽出を行い, 自動的に体積測定と3次元表示をする手法を開発した⁴⁾。アルツハイマー病では脳体積測定による定量的脳萎縮の評価が有用であり, ピック病や皮質基底核変性症など特徴的な皮質萎縮の広がりを示す疾患では3次元表示がきわめて有用である(図7)。

10. おわりに

アルツハイマー病の主たる症状である記憶障害, 言語障害, および妄想について, われわれ

の行ってきた症候, 認知機能評価, MRIによる形態計測, PETによる局所脳循環代謝計測およびそれらの連関に関する研究成果を中心に述べた。このような臨床的研究手法は, 新しい技術を用いてはいても基本的には古典的なものではあるが, アルツハイマー病の診断や症候の理解にまさに直結するものと信じる。その中でアルツハイマー病の症候には, 大脳をびまん性に侵す疾患でありながら, 大脳局所の障害を色濃く反映しているものがあるということが明らかとなった。他の多くの症候の解析はもちろん, 今後は縦断的研究, 治療との関係, 遺伝子など生化学的マーカーとの連関もみていく必要があると強く感じられる。

本発表は兵庫県立高齢者脳機能研究センターの同僚, 博野信次, 池尻義隆, 今村 徹, 池田 学, 下村辰雄, 山下 光, 中川賀嗣, 石井一成, 北垣一, 高月容子, 藤森美里, 十都和弘の諸氏, およ

び開設以来勤務された研修医の諸氏の努力の結果である。また、MRIの3次元表示法は姫路工業大学工学部情報工学科の大和一晴、畑 豊両氏との共同研究によるものである。本発表にあたっての協力を深謝いたします。

文 献

- 1) 十都和弘, 森 悦朗, 前田 潔, 田中千賀子: 兵庫県立高齢者脳機能研究センターにおける研究支援システム. 第14回医療情報学会連合大会論文集, 1994, pp 325-326
- 2) 十都和弘, 寺島 明, 森 悦朗, 北垣 一, 中出 貴英: 痴呆研究のための臨床研究支援システム. 第15回医療情報学会連合大会論文集, 1995, pp 239-240
- 3) 北垣 一, 森 悦朗, 十都和弘, 寺島 明, 中出 貴英: 痴呆研究のための臨床研究支援システムにおける画像データベース. 第15回医療情報学会連合大会論文集, 1995, pp 527-528
- 4) 森 悦朗: 痴呆の画像診断一症例を中心に—: MRIの3次元表示と定量的解析を中心として. *Dementia* 10: 341-350, 1996
- 5) Ishii K, Kitagaki H, Kono M, Mori E: Decreased medial temporal oxygen metabolism in Alzheimer's disease shown by position emission tomography. *J Nucl Med* 37: 1159-1165, 1996
- 6) 博野信次, 森 悦朗, 池尻義隆, 今村 徹, 下村 辰雄, 池田 学, 山下 光, 藤森美里, 高月容子, 時政昭次: アルツハイマー病患者における妄想の局所脳糖代謝の検討. 第20回日本神経心理学会, 札幌, 1996
- 7) Murphy DG, DeCarli CD, Daly E, Gillette JA, McIntosh AR, Haxby JV, Teichberg D, Schapiro MB, Rapoport SI, Horwitz B: Volumetric magnetic resonance imaging in men with dementia of the Alzheimer type: correlations with disease severity. *Biol Psychiatry* 34: 612-621, 1993
- 8) Creasey H, Schwartz M, Frederickson H, Haxby JV, Rapoport SI: Quantitative computed tomography in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 36: 1563-1568, 1986
- 9) Schofield PW, Mosesson RE, Stern Y, Mayeux R: The age at onset of Alzheimer's disease and intracranial area measurement: a relationship. *Arch Neurol* 52: 95-98, 1995
- 10) Graves AB, Mortimer JA, Larson EB, Wenzlow A, Bowen JD, McCormic WC: Head circumference as a measure of cognitive reserve: association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 169: 86-92, 1996
- 11) Mori E, Hirono N, Yamashita H, Imamura T, Ikejiri Y, Ikeda M, Kitagaki H, Shimomura T, Yoneda Y: Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 154: 18-24, 1997
- 12) Andreasen NC, Flaum M, Swayze V II, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WTC: Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am J Psychiatry* 150: 130-134, 1993
- 13) Deweer B, Lehéricy S, Pillon B, et al: Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 590-597, 1995
- 14) Laakso MP, Soininen H, Partanen K, et al: Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 9: 73-86, 1995
- 15) Mori E, Yoneda Y, Yamashita H, Hirono N, Ikeda M, Yamadori A: Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: An MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press
- 16) Cummings JL, Benson F, Hill MA, Read S: Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 35: 394-397, 1985
- 17) Appel J, Kertesz A, Fisman M: A study of language functioning in Alzheimer patients. *Brain Lang* 17: 73-91, 1982
- 18) Hodges JR, Salmon DP, Butters N: Semantic memory impairment in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 30: 301-314, 1992
- 19) 高月容子, 藤森美里, 山下 光, 今村 徹, 博野信次, 森 悦朗: 日本語版WAB失語症検査を

- 用いたアルツハイマー病患者の言語機能の検討. 第20回日本神経心理学会, 札幌, 1996
- 20) 博野信次, 高月容子, 森 悦朗, 池尻義隆, 今村徹, 下村辰雄, 池田 学, 山下 光, 藤森美里 : アルツハイマー病患者における言語障害 : WABおよび局所脳糖代謝による検討. 第20回日本失語症学会, 仙台, 1996
- 21) Hodges JR, Patterson K : Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease ? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* 33 : 441-459, 1995
- 22) Démonet JF, Chollet F, Ramsay S, et al : The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain* 115 : 1753-1768, 1992
- 23) Wragg RE, Jeste DV : Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 146 : 577-587, 1989
- 24) Terry RD, Katzman R : Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 14 : 497-506, 1983
- 25) Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M : Psychiatric symptom and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 147 : 1049-1051, 1990
- 26) Rubin EH : Psychosis in neurologic diseases. Delusions as part of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 5 : 108-113, 1992
- 27) Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Jhingran S, Doody R : SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 152 : 1470-1475, 1995
- 28) 森 悦朗 : 行動神経学, 神経心理学と画像診断. 老年期痴呆研究会誌 9 : 112-120, 1996
- 29) Ishii K, Mori E, Kitagaki H, Sakamoto S, Yamaji S, Kono M : The clinical utility of visualse valuation of scintigraphic perfusion patterns for Alzheimer's disease using ¹²³I-IMP SPECT. *Clin Nuclear Med* 21 : 106-110, 1996
- 30) Kitagaki H, Mori E, Hirono N, Ikejiri Y, Ishii K, Imamura T, Ikeda M, Yamashita H, Shimomura T, Nakagawa Y : Alteration of white matter MR signal intensity in frontotemporal dementia. *Am J Neuroradiol* 18 : 367-378, 1997

痴呆疫学研究における Cognitive Abilities Screening Instrument(CASI)のFeasibility

Feasibility of Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI)
in an Epidemiological Study on Dementia

東京都老人総合研究所精神医学部門

本間 昭* (研究部長) 新名 理恵*
坂田 成輝* 石井 徹郎*

1. 目的

本研究では、痴呆のスクリーニング・テストであるCognitive Abilities Screening Instrument (CASI)¹⁾に関して、在宅訪問調査におけるfeasibilityおよびスクリーニング・テストとしての有用性を検討した。CASIは多国間で痴呆の疫学研究を行う場合のスクリーニング検査として日米で共同開発された検査である(表 1)。満点が100点となり、障害の程度が高度になるに従い得点は減少する。平均施行時間は15~20分とされている。

2. 対象と方式

調査対象者は東京都M市の住民台帳より無作為に抽出された。調査は痴呆をスクリーニングするための一般調査と痴呆を診断するための専門調査からなり、平成5年度では75~84歳の9,910人の中の600人が、平成6年度では65~74歳の22,130人の中の600人が、平成7年度では85歳以上の2,948人の中の600人が一般調査の対象となった。これらの対象に、CASIなどを含む一

表 1 Cognitive Abilities Screening Instrument(CASI)

下位検査	項目数	配分得点
1. 長期記憶	3項目	10
2. 短期記憶	3項目	12
3. 注意力	2項目	8
4. 知的操作・集中力	2項目	10
5. 見当識	3項目	18
6. 図形の模写	1項目	10
7. 抽象的思考	2項目	12
8. 流暢性	1項目	10
9. 言語	6項目	10
計	23項目	100点

定の調査票に従って個別訪問調査を実施した。

一般調査が行われた高齢者の中で、①CASI得点が77点以下、②CASIの施行が不完全あるいは無効、および③何らかの介護が必要の三つの条件のどれかに該当する高齢者を痴呆の疑いありとして専門調査の対象とした。これらの対象者は65~74歳群で70人、75~84歳群で140人、85歳以上で282人であった。さらに、痴呆の疑いなしとされた群の中に痴呆がないことを確認するために、三つの年齢群からそれぞれ50人、

* Akira HOMMA, M.D. (Chief of Clinical Research), Rie NIINA, M.D., Shigeki SAKATA, M.D. & Tetsuro ISHII, M.D.:
Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo.

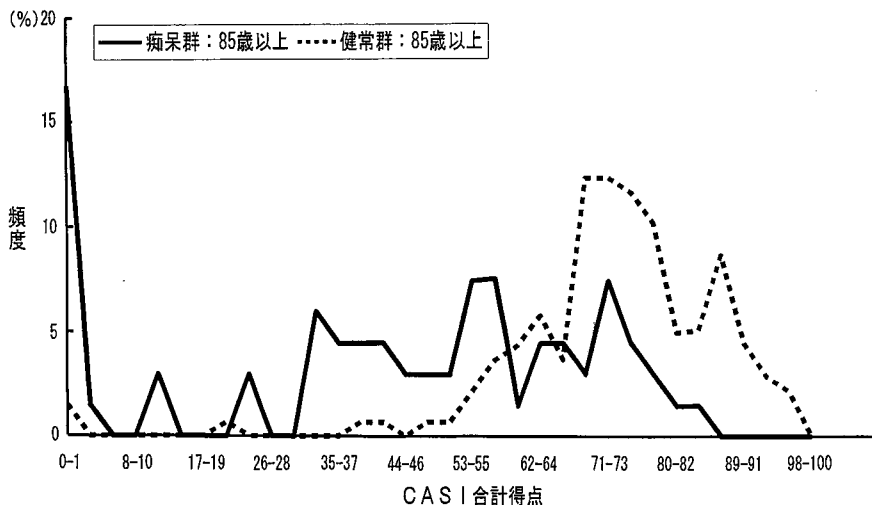


図1 CASI合計得点分布

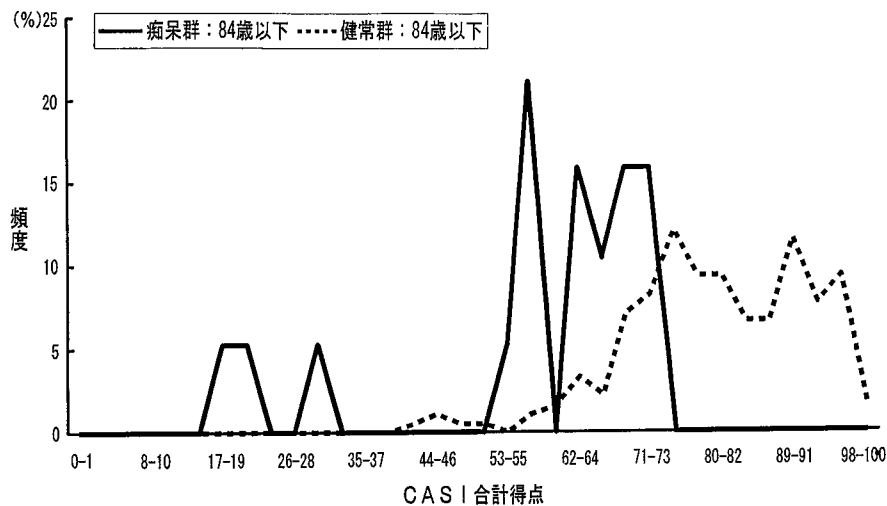


図2 CASI合計得点分布

表2 CASIの検知性と特異性

		検知性	特異性
Cut-off pointを 77/78とした場合	85歳以上	0.94	0.34
	75～84歳	1.00	0.49
	65～74歳	1.00	0.71
Cut-off pointを 73/74とした場合	85歳以上	0.89	0.50
	75～85歳	1.00	0.67
	65～74歳	1.00	0.86

60人および40人が無作為に選択され専門調査対象者に含まれた。合計の専門調査対象者は、したがって、それぞれ120人、200人および322人となった。これらの高齢者に対して、痴呆の

有無と重症度、精神医学的診断などを含む調査票に従って、精神科医が個別訪問調査を実施した。

3. 結果と考察

CASIの実施可能性には、年齢・性別・教育年数・ADLなどの要因が影響すると思われるが、年齢の影響について検討した。有効回答率は85歳以上で80.0%、75～84歳で89.6%、65～74歳で95.1%であり、高齢になるにつれCASIのfeasibilityは低下するものと考えられる。

次に二次調査で回収できた対象者のうち、

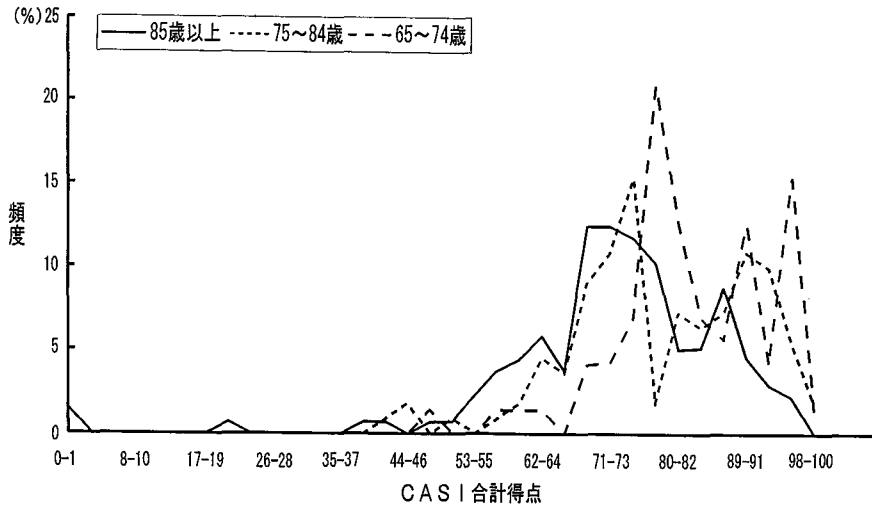


図3 健常群におけるCASI合計得点分布

表3 三つの年齢群における健常者のCASI下位検査得点の比較

CASI下位検査	65~74歳(N=71)	75~84歳(N=110)	85歳(N=137)
1. 長期記憶	9.8±0.7	9.7±0.7	9.6±1.6
2. 短期記憶	7.7±2.7	6.4±3.5	5.5±3.2
3. 注意力	6.8±1.6	6.3±1.7	5.6±2.1
4. 知的操作・集中力	7.3±2.4	7.2±2.5	6.2±2.8
5. 見当識	17.2±1.6	16.5±2.6	15.0±4.0
6. 図形の模写	9.4±1.9	9.2±2.0	8.6±3.2
7. 抽象的思考	7.8±2.7	7.8±3.0	7.1±3.1
8. 流暢性	6.8±2.4	6.3±2.0	5.8±2.4
9. 言語	9.5±1.1	9.4±1.1	9.2±1.8
CASI合計得点	82.3±10.2	78.8±12.2	72.6±14.9

CASIを施行できた対象者に限定してCASIの有用性を検討した。85歳以上の4痴呆群と健常群のCASI合計得点の分布を図1に示す。痴呆群におけるCASI合計得点の範囲は0~83点で、健常群では0~95点であった。年齢による違いを見るために、84歳以下の結果を図2に示す。痴呆群におけるCASI合計得点の範囲は19~73点で、健常群では43~99点であった。

テストの判別力の指標となる検知性と特異性をみると、cut-off point 77/78とすると、85歳以上では、検知性は0.94、特異性は0.34であり、他の年齢群と比べて、検知性も特異性も低かった(表2-上段)。65~84歳の結果では、痴呆のある対象者のCASI合計得点はすべて73点以下であり、73点と74点がより適切なcut-off pointとなる可能性が示唆された。そこで、73/74点

をcut-off pointとすると、85歳以上では、特異性が多少改善されるものの十分な結果ではなかった(表2-下段)。図3は、健常群について三つの年齢群ごとにCASIの合計得点の分布をみたものである。85歳以上の群では明らかにもっとも頻度の高い合計得点が73点以下であることが示された。今回、痴呆の重症度評価ではClinical Dementia Rating(CDR)が用いられたが、85歳以上の群で健常と診断された群にCDR 0.5と診断された割合が高い可能性を検討するために、三つの年代群で健常群のCDR 0群とCDR 0.5群の分布を検討した。若い年代群の順で、29.6%、22.7%、32.8%であった。85歳以上の健常群でCASIの平均得点が高齢群よりも低かった原因とは考えられなかった。そこで三つの年齢群ごとにCASIの下位検査得点を比較してみた

ものが表 3 である。85歳以上の群とそれ以下のいずれかの群との間に有意差が認められた下位検査項目はCASI合計得点, 短期記憶, 注意力, 集中力, 見当識, および流暢性であった。中里ら²⁾は, 百歳老人の認知機能を検討し, より若い高齢者と比べると有意に低下し, その原因の一つとして廃用性をあげることができることを指摘している。このことは85歳以上の群では, 痴呆と非痴呆を判別するcut-off pointがそれ以下の年齢群のそれに比べて低かったという今回の結果と一致する。また, 三つの年齢群のN-ADL得点をみると, 若い順に 49.3 ± 4.4 , 48.7 ± 4.5 , 46.9 ± 4.4 であった。85歳以上のN-ADL得

点はそれ以下の年齢群と比べて有意に低かった。このことよりADLの低下による廃用性の影響が示唆された。

文 献

- 1) Teng EL, Hasegawa K, Homma A, et al : The cognitive abilities screening instrument(CASI) : A practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *Int Psychogeriatr* 6 : 45-58, 1994
- 2) 中里克治, 下仲順子, 本間 昭 : 100歳老人の認知機能. *発達心理学研究* 3 : 11-16, 1992

前頭前野の機能

Functions of the Prefrontal Lobe

東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻高次機能障害学

山鳥 重* (教授) 藤井俊勝* (助教授)

1. はじめに

知的機能の崩壊(痴呆)は、主として両側頭頂・側頭・後頭葉連合野の障害、および側頭葉内側面(海馬関連領域)の損傷でみられることはよく知られている。その代表はAlzheimer病である。

一方、両側前頭葉損傷でも判断能力に低下(痴呆)をきたし、社会生活に適応できなくなることもよく知られている。その代表はPick病である。その症状は後方病巣性症状とは大きく異なっている。

本講演では、前頭前野症状に焦点をしぼり、その特徴の一端を臨床家の立場から考えてみたい。

2. 前頭前野の範囲

前頭前野prefrontal lobeの範囲はほぼprefrontal granular cortexと考えられているが、具体的な線引きは研究者によって同じではない。たとえば、代表的な神経解剖学者Brodalは、大体Brodmannの9, 10, 46, 45および11, 12, 13, 14, 47野がこれに相当するとしている¹⁾。後者はorbitofrontal cortexと呼ばれるのが普通である。Mesulamは機能解剖学的にこの領域をheteromodal association cortexと位置づけ、45, 46, 47, 8, 9, 10, 11, 12野としている²⁾。Brodalによると、area 8, 44は運動性agranular cortexとgranular cortexの移行領域dys-

granular cortexである。

演者は解剖学者でないので、判断基準の持ち合わせがない。とりあえずMesulamに従って前頭前野を考えている(図1)。

前頭前野とことさらに呼ぶのは、運動要因の強い補足運動野、運動前野などとは本質的に異なった機能領域を対象にしているという事実を表すためである。

3. 前頭前野症状の分類

たとえば、Fuster(1989)³⁾は前頭前野症候群を、①注意と知覚の障害、②発動障害、③時間統合の障害、④感情と情動の障害に分けている(表1)。

これは一つの整理の試みであり、ほかにも多くの整理の試みがなされていることは周知の通りである。

現在、前頭前野の機能としてもっとも注目を集めているのは、いわゆるworking memoryである。この機能は前頭前野の中でも前頭葉背外側領域(46野)と関連づけられている。

もう一つは古くから繰り返し記載されてきた、著明な行動変化である。

本講演では、この二つ、すなわちworking memoryとbehavioral changeに焦点をしぼって、話題を提供したい。

* Atsushi YAMADORI, M.D.(Professor) & Toshikatsu FUJII, M.D.(Associate Professor) : Section of Neuropsychology, Division of Disability Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai.

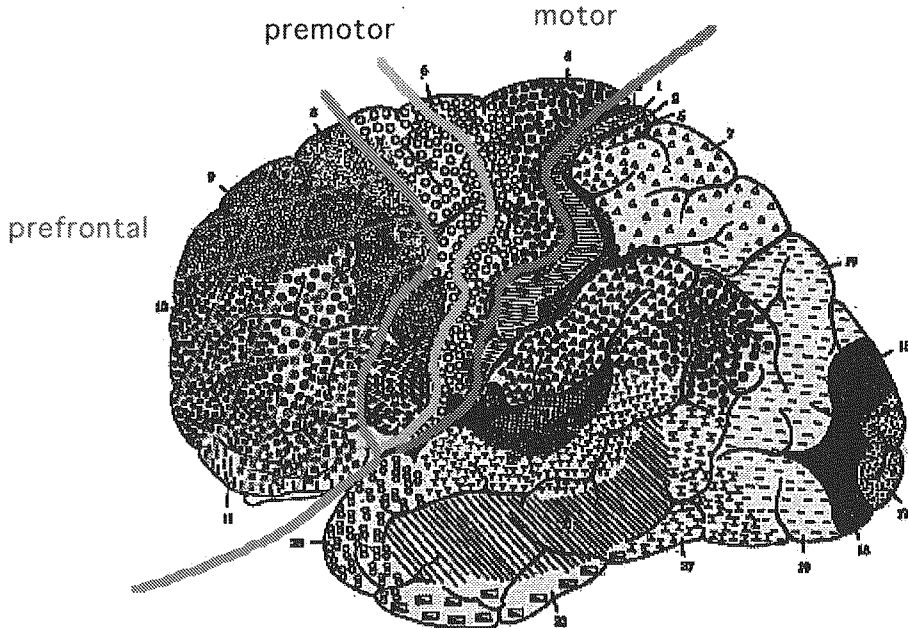


図1 Mesulam前頭前野の範囲

表1 前頭前野症候群(Fuster, 1989)

(1) Disorders of Attention and Perception
1. lowering of general awareness
2. sensory neglect
3. distractibility
4. disorders of visual search and gaze control
5. difficulty in concentration
(2) Disorders of Motility
1. hypokinesia
2. hyperkinesia
(3) Disorders of Temporal Integration
1. defective memory
2. defective planning
3. defective control of interference
(4) Disorders of Affect and Emotion
1. apathetic syndrome
2. euphoric syndrome

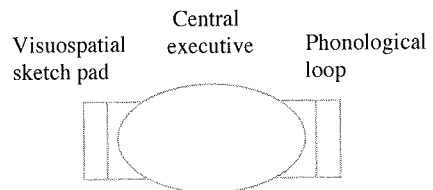


図2 Working memory model (Baddley paradigm)⁴⁾

は、その作業のためである。従来いわれてきた短期記憶との違いは、短期記憶は記憶することだけを問題にしているのに対し、作業記憶ではその短期記憶でなにかをやりとげることが問題にしている点にある。明らかに重点の置き方も考え方も違うのである。

Baddleyは、この作業記憶のシステムを図2のようなモデルで表している。すなわち一つの中枢性作業遂行システムと二つの従属システムである。従属システムは視覚性短期記憶(visual sketch pad)と言語性短期記憶(音韻ループ)からなる。後者二つに一時的に蓄えられた材料を使って、一つの作業が遂行される。

たとえば、1 から10までの数字をすべて、ただし、ランダムな順序でいってもらい、などというのはworking memory課題である。この間本

4. Working memoryの障害

Working memory(作業記憶)は研究者によって定義に微妙に差があるが、臨床で患者をみている立場からすると、Baddleyの説がもっとも応用性に富み、優れた仮説のように思われる⁴⁾。すなわち、作業記憶とは、ある認知課題を処理するのに必要な素材をその作業が終わるまで意識に止めて置く能力である。ポイントは課題処理にある。ある材料を短期間記憶にとどめるの

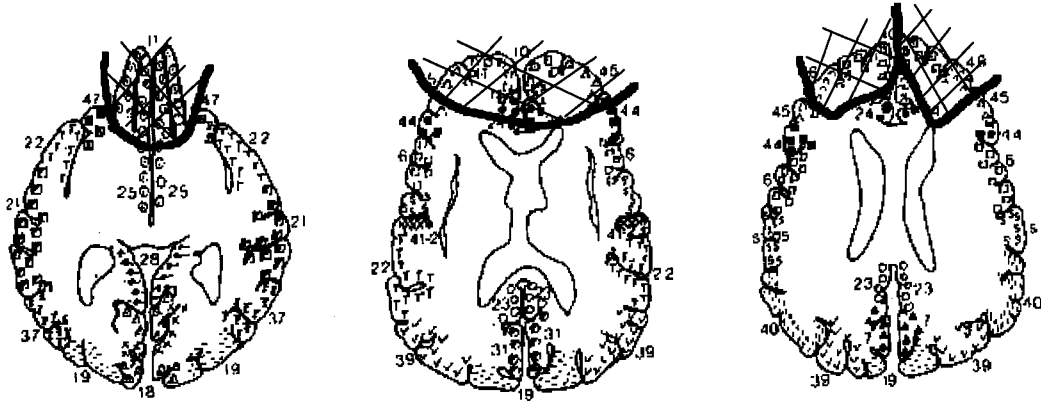


図3 MRIでの病巣シェーマ(Case O.K.)

人は1から10までの番号を長期記憶から短期記憶にあげ(音韻ループ), そのどれをもイメージしつつ, それらを重複しないように選択し, 頭の中で読み上げるという作業(central execution)をやらなければならない。実際, このような課題をやらされている人のPET所見では, 両側前頭前野46野の賦活が認められる⁹⁾。

あるいはdigit span。これは単なる言語性短期記憶であるが, この数字列から1づつ引いた数を復唱してもらう, となるとこれは作業記憶である。

われわれは, 両側前頭葉背外側損傷で, 電話のダイヤルができない, という患者を経験したことがある。この患者の症状を分析すると, 数字列を聞いて, これを口頭で繰り返すこと, あるいは見せられた数字列をもう一度指で指示して再生することはある程度良好であるにかかわらず, 聞いた数字列を指で指示して再生することは極端に困難であった。つまりBaddeleyパラダイムを使えば, 音韻ループも視覚性非言語性短期記憶(visual sketch pad)も機能しているが, 音韻ループ情報をスケッチ帖へ変換することができない, と解釈できる。この変換は中枢性作業遂行システムで行われるものであり, この部分に障害があるという解釈が成り立つ。

本症例は両側病巣であり, 日常生活に直接ひびく行動異常は前頭前野の場合, 両側性でないといふと現れにくいという, 通常の経験に合致する症例である。症状メカニズムについては違う説明も可能であろうが, Baddeley paradigmが手がか

りになった例として紹介した。

5. 記憶依存性行動

行動障害は知能や発動性障害や感情障害に付随するもので, とくに独立させる理由に乏しいが, 行動異常が目立つ場合, その特徴がまとめて把握できればこれに越したことはない。たとえばLhermitteらは, 相手の行動をそのまま模倣したり(模倣行動), 目前にモノがあれば無批判にそれを使用したり(利用行動), その環境におかれればなんとなくその環境に合う行動を, それが本人にとって不適切であっても, してしまう(環境依存行動)ことがあることを記載し, 前頭葉病巣との関連を指摘した⁶⁷⁾。

ここでは, 著者が経験した症例で, 行動面でこれをまとめれば「記憶依存行動memory dependency behavior」とでも呼べば, 全体像が一応つかめるのではないかと, という例を紹介する。

図3の例は両側前頭前野を含む, 広範囲な損傷例であるが, 演者が診察していた約2年3か月, きわめて安定した行動障害を示した。すなわち, 表2に示すように, いったん庭木に水をやると思うと, 雨が降っていても水をまく。退職してかなり経つのに毎日出勤する, それも毎日朝7時と午後7時と2回出勤する。夜でも出勤する。野球を見にゆくといふと試合予定がなくても必ず出かける。筆者の診察日はよく覚えているが, 前夜から出かけようとする。他人の説得はまったく受け入れない。などという特異な行動である。状況に合わせて行動を変更することはない。

表2 症例(O.K.)の行動特徴

-
1. 保存されている能力
 - ・ 空間見当識・道順記憶(雨天には道筋変更/近道)
 - ・ 時計の判読能力(すべて時計で行動)
 - ・ 社会慣習の記憶(旗日/半旗を出すべき日)
 - ・ 商品知識, 計算能力(店の手伝い/商品売買)
 - ・ 相貌の記憶(知人/新規とも)
 - ・ 生活の記憶(前向/逆向とも)
 2. 障害されている能力
 - ・ 状況判断能力(雨が降っていても, 庭に水を撒く一度眠れば, 短時間でも起きた時は必ず翌日)
 - ・ 「記憶」の障害(退職しているのに毎日出勤する)
 - ・ 時間見当識(毎日午前7時午後7時に2回出勤, 夜でも出かける)
 - ・ 行事予定の理解能力(試合予定の有無に関係なく, 野球を見にゆく)
 - ・ 計画行動の能力(受診日は前夜から出ようとする)
 - ・ 説得される能力(他人の説得は全く受け入れない)
-

ところがまったく100%判断できないかという、人物はよくわかる。誤認はない。演者のこともよく覚えている。空間見当識や道順もよく把握しており、雨天には元勤務先へゆくのに、道順を変え、近道をする。1日のうちの時間見当識(夜/昼)は悪いが、時計上の時間はよくわかり、行動の目安に時計を常用する。社会慣習はよく覚えており、祝日には国旗を出す。配偶者が商店をやっているが留守番ができ、商品の知識、計算能力ともあり、商品の売買ができる。生活的な記憶も比較的良好である。

情動的には目立った異常はなく、興奮したり、落ち込んだりすることもない。

この症状をどう理解すればいいのであろうか。Damasioは有名なPhineas Gageの例と、自験例を合わせ、前頭前野による適切な行動選択能力や社会性を失った行動障害を、情動の支えがなくなったための理性障害と解釈し、理性に及ぼす感情/情動の役割を重視している⁹⁾。

この症例に限れば、自己の持つ過去の記憶が行動、判断を支配し、現在の状況や未来の予測が行動、判断にまったく影響を与えていない状態と理解したい。記憶依存性行動と呼ぶ理由である。

6. おわりに

前頭前野症状は大きく背外側症状と内側・眼窩面症状に分けることができる。背外側症状はworking memoryにおけるcentral executiveのような、その時その時の複数認知課題の制御に関係し、内側・眼窩面症状は情動、記憶など個体の持つ内的情報と現在状況との比較による行動選択の機能と関係している、という大きな絵が描けるようである。どちらの障害も表層に現れている症状は「痴呆」という範疇に入る。しかし、「痴呆」は包括概念であり、個々の患者の症状理解にはあまり役に立つ概念でないことを指摘しておきたい。

参考文献

- 1) Brodal A : *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*. Third edition, Oxford University Press, New York, 1981, pp 798-800
- 2) Mesulam M-M : Patterns in behavioral neuroanatomy : association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In *Principles of Behavioral Neurology* (edited by Mesulam M-M), F. A. Davis, Philadelphia, 1985, pp 1-70
- 3) Fuster JM : *The Prefrontal Cortex*. Second edition. Raven Press, New York, 1989, pp 127-145
- 4) Baddeley A : Working memory. *Science* 255 : 556-559, 1992
- 5) Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, et al : Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 878-882, 1993
- 6) Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M : Human autonomy and the frontal lobes. Part I : Imitation and utilization behavior : A neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol* 19 : 326-334, 1986
- 7) Lhermitte F : Human autonomy and the frontal lobes. Part II : Patients behavior in complex and social situations : The "environmental dependency syndrome". *Ann Neurol* 19 : 335-343, 1986
- 8) Damasio AR : *Descartes' Error*. Avon Books, New York, 1994

老年期痴呆の基礎的研究と臨床との間

The Interface of Basic and Clinical Research on Alzheimer's Disease

甲子園大学人間文化学部人間行動学科／教授 大阪大学／名誉教授
西村 健*

近年、老年期痴呆に関する研究の進歩は臨床領域でも基礎的分野でもともに著しいものがある。しかし、重要なことはそれらの個々の課題についての研究成果が相互に有効に活用されることである。そのような関係は基礎と臨床の間にもあるし、基礎、臨床それぞれの分野での個々の研究の間にもある。ここでは、主としてアルツハイマー病について基礎的研究と臨床的研究とのかかわりについて、私自身の経験を含めて述べてみたい。

1. 基礎的研究と臨床的着想とをつなぐ

アルツハイマー病(以下、ADと略す)の病理学的研究の源流は前世紀末から今世紀初頭まで遡る。その時代から1950年代に至る間の研究の中心は光学顕微鏡による形態学的観察と組織化学的研究であった。1960年代に入り、電子顕微鏡を用いた病理研究によりAD研究は新たな時代を迎えた。Terry, Kiddらが報告した老人斑やアルツハイマー神経原線維変化(以下、NFTと省略)の電子顕微鏡所見は単に病変の微細構造を明らかにしただけでなく、特徴的な形態学的変化の背後にある生化学的変化を予想させる点においても画期的なものであった。

私はNFTの電顕所見から正常神経細胞内に存

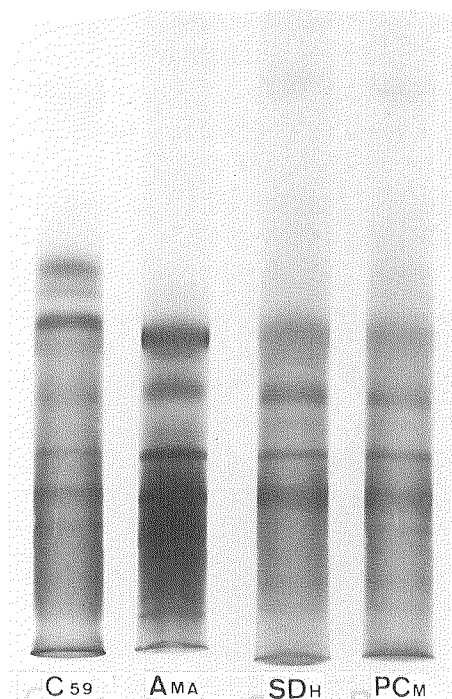


図1 脳水溶性蛋白のポリアクリルアミドゲル電気泳動

C59: 59歳非痴呆対照, AMA: アルツハイマー病, SDH: アルツハイマー型老年痴呆, PCM: ピック病. C59の濃く染められたバンドの上から順にB-2, B-3と呼び、痴呆症例ではこれらのバンドが消失している。

* Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.: Professor, Department of Human Behavior Studies, College of Humanities, Koshien University, Takarazuka (Emeritus Professor, Osaka University).

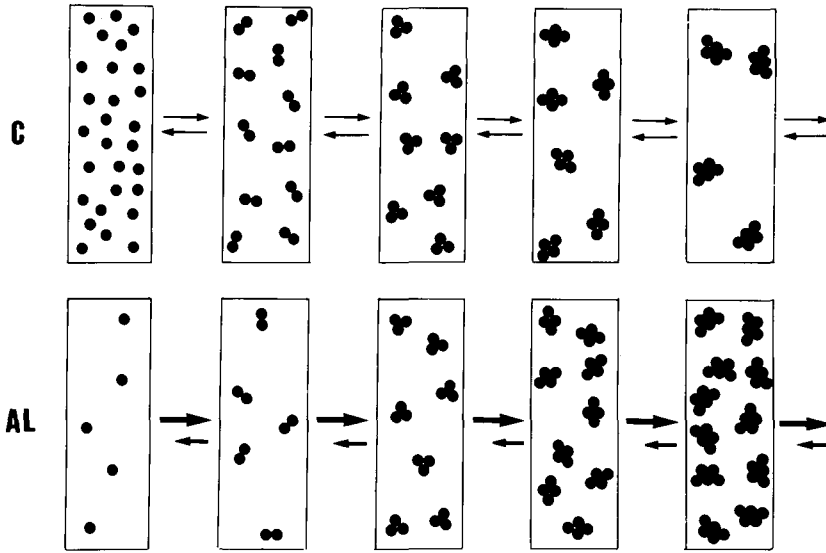


図2 正常状態(C)およびアルツハイマー病(AL)の脳水溶性蛋白の解離・重合平衡を示す模式図

在する線維性構造(細胞骨格)を構成する蛋白の不溶化が生じている可能性を想定して、AD脳の水溶性蛋白のポリアクリルアミドゲル電気泳動による分析を行った。すると、図1のように年齢を合わせた非痴呆対照脳で認められるB-2、B-3バンドが欠損していた。これらのバンドはAD脳の不溶性画分を界面活性剤で処理して電気泳動すると回復するので、それらのバンドの構成蛋白はAD脳では不溶化していると考えた。この結果から、私は図2の模式図のように正常脳の神経細胞の中では、細胞骨格を形成する蛋白は種々の段階の会合度のものが生理機能を発揮するのに適した平衡状態にあるが、AD脳では平衡が右寄りに崩れて、異常に高度に会合したものが不溶性となり細胞内に蓄積するという仮説を提唱した²⁾。近年、東大脳研・井原教授をはじめとして、多くの研究者によってNFTの主要構成成分が神経微小管構成蛋白の一つであるタウ蛋白が高度にリン酸され重合したものであることが明らかにされており、20年前の私の仮説が誤っていなかったことを非常にうれしく思っている。

このように、ADでは脳の神経細胞で認められる細胞骨格蛋白の異常が神経系以外の組織で生じている可能性もある。その可能性を示す一

例として、アミロイド前駆体蛋白遺伝子に点突然変異を有する家族性AD症例で皮膚線維芽細胞の細胞骨格蛋白を免疫組織化学的に調べたところ、中間径細胞骨格の一種であるヴィメンチンの細胞内分布が著しく不均一であることが見出された²⁾。このことは、ADでは皮膚にもなんらかの異常が存在することを示唆する。私は以前からAD患者の皮膚が滑らかで、老化とは逆の印象を与えることに注目していた。そこで、AD患者の皮膚の性状に何か特徴がないかどうか、Cutometer SEM474を用いて皮膚の伸展性と回復率を測定した³⁾。その結果、健常対照では、加齢とともに皮膚の伸展性は増大するのに対して、AD群では伸展性が小さい(図3)。伸展後の回復率は対照群、AD群ともに加齢とともに低下するが、AD群の回復率は全体的に健常群のそれよりも低い(図4)。換言すれば、AD患者の皮膚は健常者のそれに比して伸展しにくく、元へ戻りにくい性質を有している。ADの近縁疾患であるALSでは伸展性は健常者と変わらず、回復率は健常者よりも低い、その程度はADの場合ほどではない。また、ADと関係が深いとみられるダウン症患者の皮膚が早期より老人様の印象を与えることもよく知られており、それを裏づけるように年齢不相応に伸展性は大

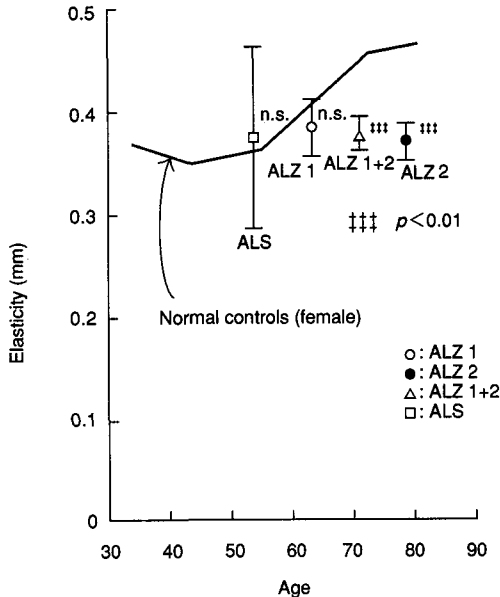


図3 皮膚伸展性

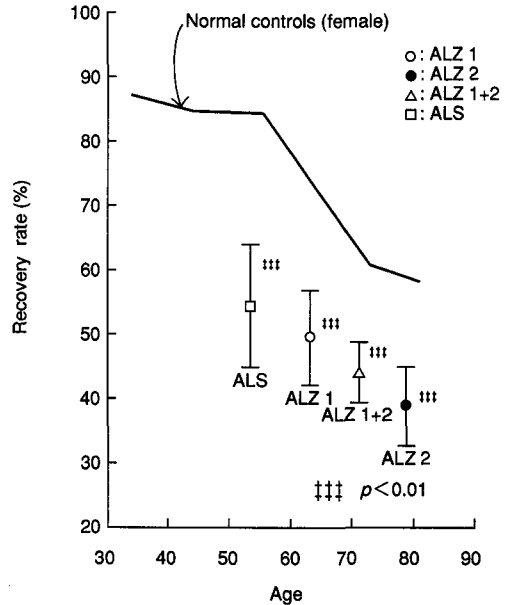


図4 皮膚回復率

で、回復率は低い⁴⁾。

2. 基礎的研究の成果の診断・治療への応用と今後の課題

ADの主要な神経病理学的所見の構成成分であるタウ蛋白やアミロイドβ蛋白(Aβ)を髄液中で測定し、ADの診断に利用する試みにはかなりの期待が寄せられてきた。これまでの研究で、ADでは髄液中Aβやタウ蛋白が高値を示すものの率が対照や他の中枢神経系疾患より高いことが報告されており、一定条件での補助診断法としての有用性はあると考えられるが、今後さらに確実な診断マーカーの発見に努めなければならない。

ADの基礎的研究の成果を治療に結びつける試みが種々なされているが、まだ特効的な薬物は見出されていない。現時点で可能性のあるAD治療薬として、ADで機能低下の著しいコリン作動系に賦活的に働く薬物が試みられている。すでに米国ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬タクリンが臨床に供せられており、さらに副作用の少ないものとしてわが国で開発されたE2020が間もなく臨床使用されようとしている。別に、アセチルコリン受容体アゴニスト

の治験も進められており、これらの薬物が期待通りの臨床効果を上げることが望まれる。しかし、これらの薬物は脳の残存機能を賦活するもので、器質障害を改善するものではないから、その効果には限度がある。やはり、本格的な治療薬としては病因や本質的な病態に直接働くものでなくてはならない。たとえばアミロイドの蓄積、老人斑やNFTの形成などを抑止したり、損傷した神経網の修復を促したりする薬物である。そのような薬物の研究もすでに始められているようであるから、それらのよい結果を待ちたい。

私は最近、施設における痴呆性老人の日常生活を連続的に観察して、従来われわれが行ってきた評価法や看護・介護を見直すべき時期にきていると思っている。それは、これまでの症状評価法や看護・介護は一般的に健常者の価値基準を前提としてきたのであるが、そこでは痴呆患者と同じ側に立った症状の理解や評価、患者自身が外界や対人関係をどのように体験しているかについての認識などが不十分であったと考えられる。

老年期痴呆に関する基礎的研究と臨床的研究はそれぞれに急速な進歩をみせている。しかし、

基礎研究の成果と臨床の現実的要請の間、基礎分野あるいは臨床分野における個々の所見の間には、なお多くの埋められなければならない空隙がある。そのような課題に対する今後の果敢な取り組みと発展に大きな期待をもっている。

文 献

- 1) Nishimura T, Hariguchi S, Tada K, Takeda M : Changes in water-soluble brain protein in normal and abnormal ageing. In *Neuropsychiatric Disorders in the Elderly* (edited by Hirano A, Miyoshi K), Igaku-shoin, Tokyo, 1983, pp 79-84
- 2) Nakamura Y, Takeda M, Kudo T, Nakamura Y, Tanaka M, Tada T, Nishimura T : Aberration of vimentin array in fibroblast from familial Alz-

heimer's disease. In *Basic Aspect of Alzheimer's and Parkinson's Disease* (edited by Nagatu T, Fisher A, Yoshida M), Plenum Press, New York, 1991, pp 177-181

- 3) Nishimura T, Ikura Y, Miyamae Y, Tanii H, Taniguchi N, Takeda M : Physico-mechanical characteristics of cutaneous tissue of female patients with Alzheimer's disease. *Bull Koshien Univ* 24(A) : 19-23, 1996
- 4) Nishimura T, Ikura T, Miyamae Y, Tanii H, Taniguchi N, Takeda M : Comparison of physico-mechanical characteristics of the cutaneous tissue of Alzheimer's disease and Down syndrome. *Bull Koshien Univ* 24(A) : 25-29, 1996

第10回中・四国老年期痴呆研究会

The 10th Annual Meeting of the Chugoku / Shikoku
Research Group on Senile Dementia

会 長
Presidents

池田 久男
Hisao IKEDA, M.D.

高橋 和郎
Kazuro TAKAHASHI, M.D.

地区代表世話人
Vice Presidents

石野 博志
Hiroshi ISHINO, M.D.

大月 三郎
Saburo ÔTSUKI, M.D.

世 話 人
Organizers

大本 堯史
Takashi OMOTO, M.D.

小川 紀雄
Norio OGAWA, M.D.

黒田 重利
Shigetoshi KURODA, M.D.

庄盛 敏廉
Toshikiyo SHOHMORI, M.D.

寺尾 章
Akira TERAÔ, M.D.

大田 典也
Michiya ÔTA, M.D.

中村 重信
Shigenobu NAKAMURA, M.D.

引地 明義
Akiyoshi HIKIJI, M.D.

山脇 成人
Shigeto YAMAWAKI, M.D.

深田 忠次
Tadatsugu FUKADA, M.D.

中島 健二
Kenji NAKASHIMA, M.D.

小林 祥泰
Shotai KOBAYASHI, M.D.

深田 倍行
Masayuki FUKADA, M.D.

伊藤 治英
Haruhide ITO, M.D.

森松 光紀
Mitsunori MORIMATSU, M.D.

山田 通夫
Michio YAMADA, M.D.

齋藤 史郎
Shiro SAITO, M.D.

洲脇 寛
Hiroshi SUWAKI, M.D.

竹内 博明
Hiroaki TAKEUCHI, M.D.

松尾 裕英
Hirohide MATSUO, M.D.

榊 三郎
Saburo SAKAKI, M.D.

田邊 敬貴
Hirotaka TANABE, M.D.

井上 新平
Shinpei INOUE, M.D.

事 務 局
Secretariat

高知医科大学老年病科
Department of Medicine
and Geriatrics
Kochi Medical School, Nankoku

松林 公蔵
Kozo MATSUBAYASHI, M.D.

□ プログラム □

- 開会の挨拶 高橋和郎 (鳥取大学 学長)
- 演題 1 座長 伊藤治英 (山口大学医学部脳神経外科 教授)
 老年期慢性硬膜下血腫における痴呆..... 135
 藤澤博亮 (山口大学医学部脳神経外科)
- 演題 2 座長 寺尾章 (川崎医科大学神経内科 教授)
 老年期および痴呆性疾患の脳波
 —トポグラフィによる分析—..... 140
 安田雄 (川崎医科大学神経内科 助教授)
- 演題 3 座長 池田久男 (高知医科大学 副学長)
 Pick病の症候学..... 145
 田邊敬貴 (愛媛大学医学部精神科神経科 教授)
- 演題 4 座長 石野博志 (島根医科大学精神科・神経科 教授)
 パーキンソン病患者における痴呆..... 148
 中島健二 (鳥取大学医学部脳神経内科 教授)
- 特別講演 座長 高橋和郎 (鳥取大学 学長)
 Human Brain Mappingの現況..... 152
 福山秀直 (京都大学医学部脳病態生理学 助教授)
- 閉会の挨拶 池田久男 (高知医科大学 副学長)

第10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

日本ケミファ株式会社

後援 岡山県医師会

日時 平成9年4月19日(土) 午後3時10分～午後6時51分

会場 岡山ロイヤルホテル 2階 光楽の間

□ Program □

- Opening Remarks Kazuro TAKAHASHI, M.D.
President, Tottori University
- Lecture 1 Chairperson Haruhide ITO, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Yamaguchi University School of Medicine
**Dementia in Older Patients with
Chronic Subdural Hematomas**..... 135
Hirosuke FUJISAWA, M.D.
Department of Neurosurgery
Yamaguchi University School of Medicine
- Lecture 2 Chairperson Akira TERAO, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kawasaki Medical School
**Electroencephalography in Senile and
Dementia Disorders : A Topographic Analysis**..... 140
Takeshi YASUDA, M.D.
Associate Professor, Division of Neurology
Kawasaki Medical School
- Lecture 3 Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
Vice-President for Medical Affairs, Kochi Medical School
Symptomatology of Pick's Disease..... 145
Hirotaka TANABE, M.D., Ph.D.
Professor & Chairman, Department of Neuropsychiatry
Ehime University School of Medicine
- Lecture 4 Chairperson Hiroshi ISHINO, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Shimane Medical University
Dementia in Patients with Parkinson's Disease..... 148
Kenji NAKASHIMA, M.D.
Professor, Division of Neurology, Institute of Neurological
Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University
- Special Lecture Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.
President, Tottori University
Human Brain Mapping..... 152
Hidenao FUKUYAMA, M.D.
Associate Professor, Department of Brain
Pathophysiology, Faculty of Medicine, Kyoto University
- Closing Remarks Hisao IKEDA, M.D.
Vice-President for Medical Affairs, Kochi Medical School

The 10th Annual Meeting of the Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.

Supported by : The Okayama Medical Association
Date : 15:10~18:51, April 19th, 1997
Place : Koraku Room, Okayama Royal Hotel

老年期慢性硬膜下血腫 における痴呆

Dementia in Older Patients with
Chronic Subdural Hematomas

山口大学医学部脳神経外科

藤澤博亮* 伊藤治英*(教授)

1. はじめに

慢性硬膜下血腫は、硬膜下に形成された内・外二層の被膜(内膜・外膜)間に流動性血腫が貯留する疾患である。本疾患は老年期痴呆の原因の一つで、手術により劇的に症状が改善する点の特徴である。病因として外膜における局所的線維素溶解(線溶)系活性亢進が想定されている。本研究では、慢性硬膜下血腫の臨床像の分析と、線溶系を中心とした血腫の生化学的分析を行い、老年者および痴呆症例の特性について検討した。

2. 対象・方法

慢性硬膜下血腫の初発症例119例を対象とした。片側症例100例(男性73, 女性27), 両側症例19例(男性17, 女性2)で、年齢は12~87歳(平均64歳)であった。臨床症状はMarkwalderの分類⁷⁾に基づき、無症状・頭痛・片麻痺・軽度の意識障害・重度の意識障害(昏睡)・痴呆などの精神症状の5型に分類した。CT所見は、low・iso・high・mixed-densityおよび鏡面形成のlayered typeに分類した(図1)。手術時に血腫内容と末梢血液を採取し、赤血球数、ヘモグロビン、血小板の他、各種の凝固・線溶系のパラメータ

を測定した。外傷の既往や、外傷から手術までの期間などについて、70歳未満の壮年群と70歳以上の老年群とで比較し、また、痴呆群における特徴について検討した。統計学的検討は、2群間ではMann-WhitneyのUテスト、多群間では一元配置分散分析法(ANOVA)を用いた。

3. 結果

年齢分布では70歳代が最多で、老年者では女性の割合が増加した(図2)。片側性の100症例のうち、70歳未満は55例(男性87%, 女性13%), 70歳以上は45例(男性56%, 女性44%)であった。両側例では70歳未満が8例(全例男性), 70歳以上が11例(男性82%, 女性18%)であった(図3)。片側性症例の痴呆例は70歳以上の群で18%と多く、両側症例の痴呆例は70歳以上の群にのみみられた(図4)。以下は、片側症例のみの分析結果である。70歳未満と70歳以上の群間で外傷から手術までの期間、CT上の血腫厚および正中偏位に差は認められなかった(表1)。CT所見では、70歳以上では70歳未満に比し若干layered typeが多かった(図5)。血腫内には赤血球、ヘモグロビン、蛋白が多量に含まれる(表2)。線溶系では血腫においてフィブリン分解産物

* Hirotsuke FUJISAWA, M.D. & Haruhide ITO, M.D. (Professor) : Department of Neurosurgery, Yamaguchi University School of Medicine, Ube.

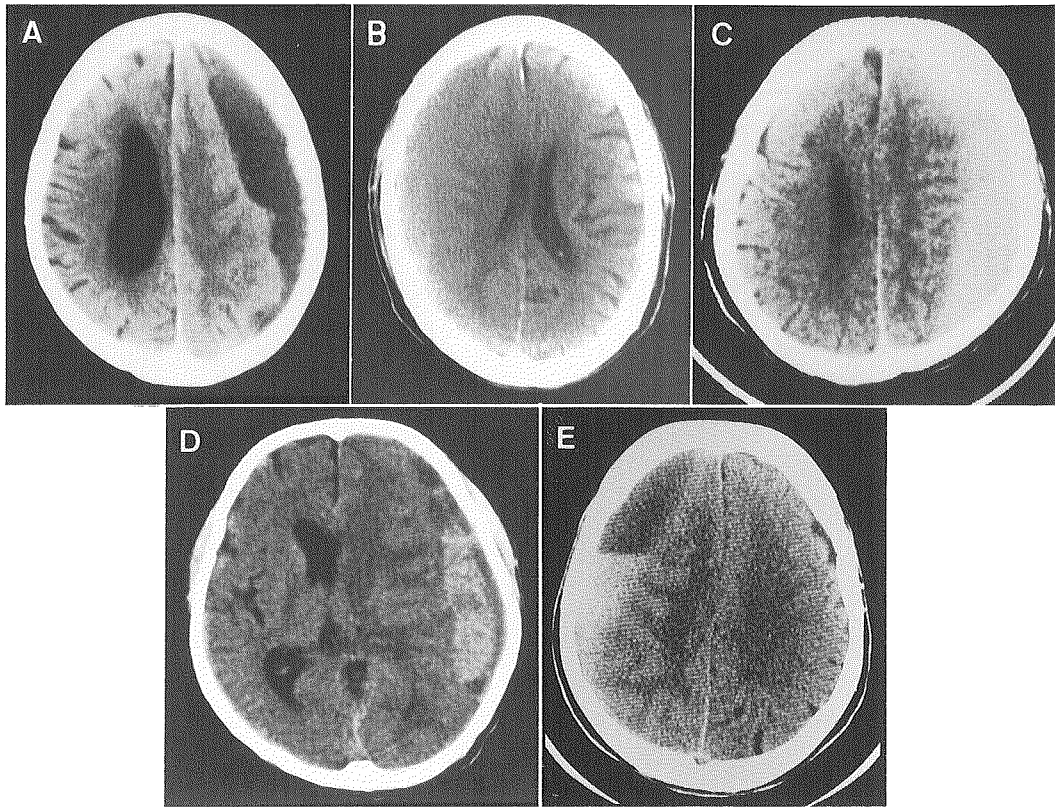
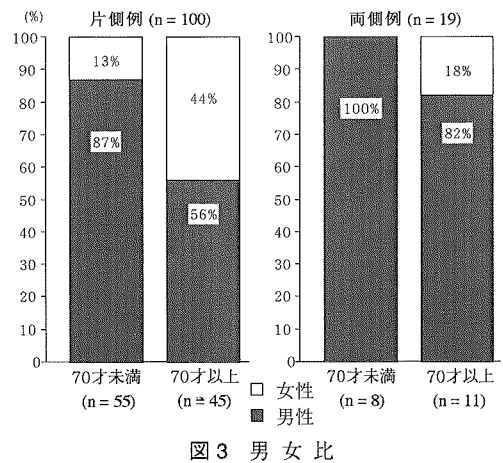
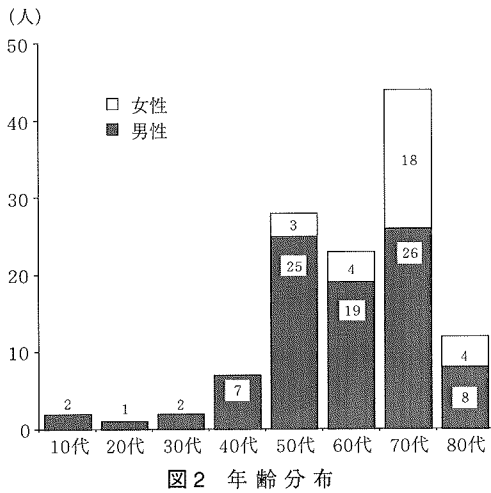


図1 慢性硬膜下血腫のCT所見
(A) low density, (B) iso-density, (C) high-density, (D) mixed density, (E) layered type.



(FDP)および組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)が高値, プラスミノゲン, α_2 プラスミンインヒビター, フィブリノーゲンが低値であり, また, 凝固系因子の低下を示す所見が得

られた(表 3)。血腫中の t-PA, 末梢血中のFDPは, 70歳以上で有意に高値であった(図 6)。血腫内 t-PAとFDPは意識障害群において高値で, 痴呆群では血腫内 t-PAが低値で(図 7), 血腫内

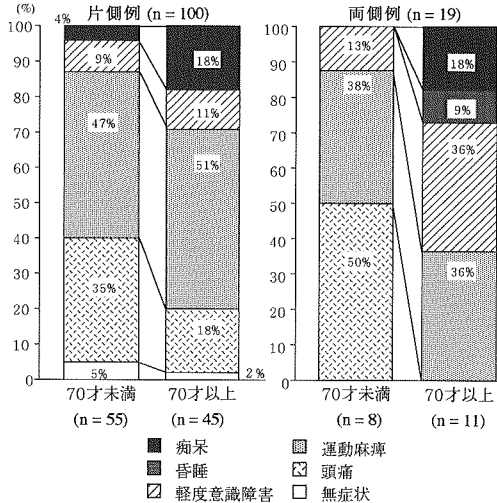


図 4 70歳未満, 70歳以上での臨床症状の比較

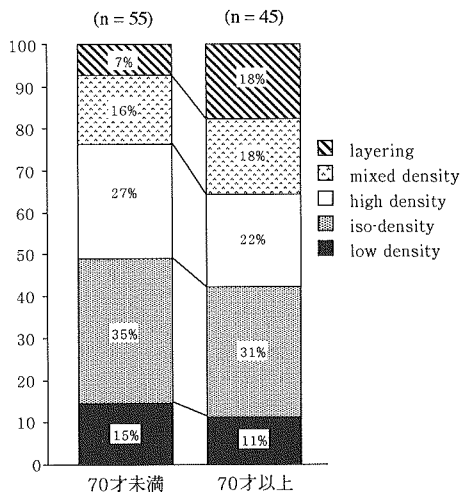


図 5 70歳未満, 70歳以上でのCT所見の比較

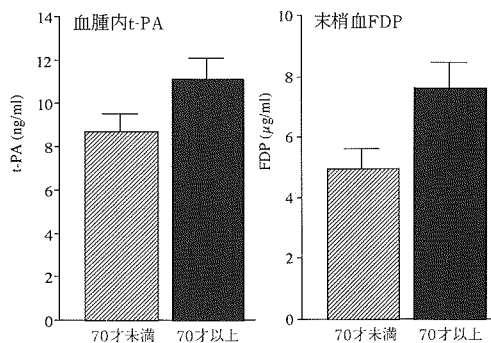


図 6 70歳未満, 70歳以上での血腫中 t-PA 値, 末梢血中 FDP 値の比較

表 1

	70歳未満	70歳以上
外傷から手術まで (日)	66±28 (n=33)	57±31 (n=24)
CT上の血腫厚 (mm)	20.1±5.9 (n=54)	20.9±5.9 (n=44)
CT上の正中偏位 (mm)	9.6±3.8 (n=54)	9.1±4.9 (n=44)

表 2 血腫・末梢血内の赤血球数と蛋白量

	血腫	末梢血
赤血球(×10 ⁴ /mℓ)	307±149	391±47
ヘモグロビン(g/dℓ)	9.8±4.2	12.3±1.6
血小板(×10 ⁴ /mℓ)	8.7±9.7	25.3±10.7
蛋白量(g/dℓ)	8.4±0.4	6.3±0.1

表 3 血腫・末梢血内の線溶・凝固系パラメーター

	血腫	末梢血
FDP(μg/mℓ)	1023±752	6.2±3.5
プラスミノノーゲン(%)	48±25	87±25
t-PA(ng/mℓ)	9.8±6.2	3.6±1.5
α ₂ プラスミンインヒビター(%)	35±18	94±19
フィブリノーゲン(mg/dℓ)	10±21	274±115
プロトロンビン時間(秒)	188±40	12±1
部分トロンボプラスチン時間(秒)	194±26	35±5
トロンボテスト(%)	24±12	64±20
ヘパプラスチンテスト(%)	26±14	110±16
アンチトロンビンⅢ(%)	42±13	102±15

赤血球も低値であった(図 8)。頭痛群・片麻痺群・意識障害群の順にCT上の正中偏位は増加したが、痴呆群で逆に減少に転じた(図 9)。

4. 考 察

慢性硬膜下血腫の病因に凝固・線溶活性亢進が重要な役割を果たすことが報告されている^{1)2)4)~6)9)}。図 6 に示した末梢血FDPと血腫 t-PAの結果から、老年者の慢性硬膜下血腫患者では全身性線溶活性と血腫外膜における局所的線溶活性の亢進がより顕著であると考えられ、このことは本疾患が高齢者に多いことの原因かもしれない。臨床症状が血腫除去後に急速に改善することから、血腫圧迫による血流障害が慢性硬膜下血腫の症状発現の原因と考えられている⁹⁾。症状は、一般に頭痛、片麻痺、意識障害の順に

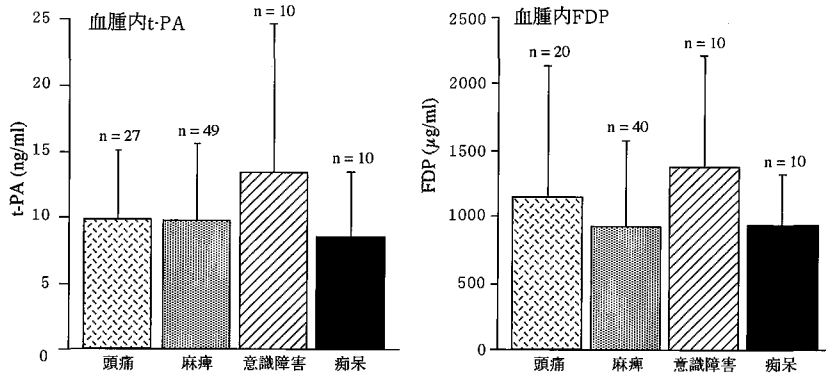


図7 各臨床症状間での血腫中 t-PAおよびFDP値の比較

進行し、痴呆を呈するのは特殊型である。CT上の血腫厚・正中偏位とも頭痛、片麻痺、意識障害の順に大きくなっており、血腫の圧迫の程度が増すにつれ症状が悪化していることがわかる。意識障害群で血腫内 t-PA・FDPが高値である

ったことは、被膜における局所的線溶活性亢進が出血を助長し、臨床症状を悪化させたことを示唆する。痴呆群のCT上の血腫厚・正中偏位は頭痛群よりは大きいが、片麻痺群・意識障害群より小さい。これは痴呆症例が脳萎縮の強い高齢者に多いためであろう。血腫内の赤血球数は外膜からの出血の指標と考えることができる。痴呆群の血腫内 t-PAと赤血球数が低値であったことから、痴呆群の局所的線溶活性は他群より低く、結果的に出血量も少ないのではないと思われる。臨床症状の相違は血流障害の部位の差によるものであろう。

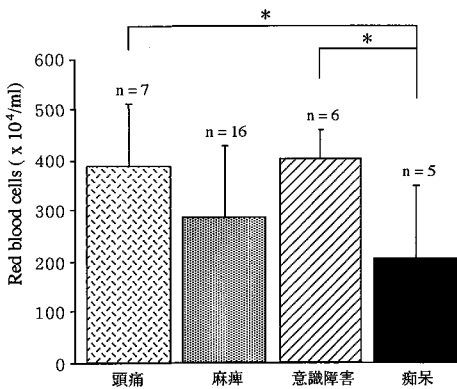


図8 各臨床症状間での血腫内赤血球数の比較

5. 結 語

- 慢性硬膜下血腫について、線溶系を中心に生化学的側面から検討した。
- 老年者では全身性の線溶活性と血腫外膜における局所的線溶活性の亢進がより顕著であ

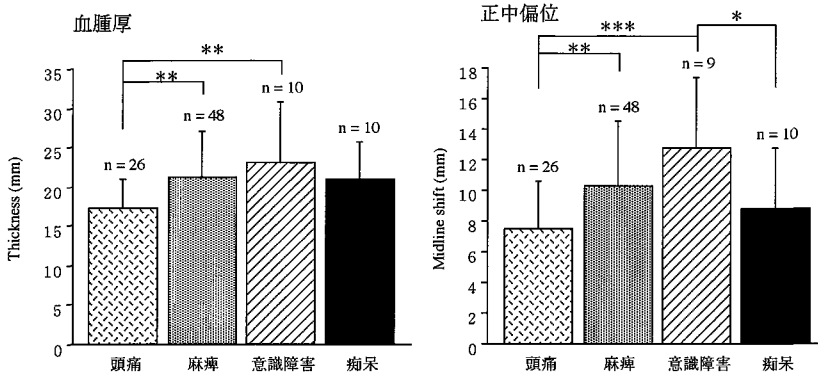


図9 各臨床症状間でのCT上の血腫厚および正中偏位の比較

る。

3. 痴呆群では、他群に比しCT上の正中偏位は小さく、血腫内赤血球数は少ない。痴呆症状の発現は血腫による脳圧迫の程度よりも部位に左右される。

4. 痴呆群では血腫 t-PAは低値で、局所的線溶活性の亢進は比較的少ない。

参考文献

- 1) Fujisawa H, Ito H, Kashiwagi S, et al : Kallikrein-kinin system in chronic subdural haematomas : Its roles in vascular permeability and regulation of fibrinolysis and coagulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **59** : 388-394, 1995
- 2) Fujisawa H, Ito H, Saito K, et al : Immunohistochemical localization of tissue-type plasminogen activator in the lining wall of chronic subdural hematoma. *Surg Neurol* **35** : 441-445, 1991
- 3) 伊藤治英 : 慢性硬膜下血腫. 臨床Visual Mook

8 : 頭部外傷(小柏元英・編), 金原出版, 東京, 1985, pp144-155

- 4) Ito H, Yamamoto S, Komai T, et al : Role of hyperfibrinolysis in the etiology of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg* **45** : 26-31, 1976
- 5) Ito H, Saito K, Yamamoto S, et al : Tissue-type plasminogen activator in the chronic subdural hematoma. *Surg Neurol* **30** : 175-179, 1988
- 6) Kawakami Y, Chikama M, Tamiya T, et al : Coagulation and fibrinolysis in chronic subdural hematoma. *Neurosurgery* **25** : 25-29, 1989
- 7) Markwalder TM, Steinsiepe KF, Rohner M, et al : The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniotomy and closed-system drainage. *J Neurosurg* **55** : 390-396, 1981
- 8) Nomura S, Kashiwagi S, Fujisawa H, et al : Characterization of local hyperfibrinolysis in chronic subdural hematomas by SDS-PAGE and immunoblot. *J Neurosurg* **81** : 910-913, 1994

老年期および痴呆性 疾患の脳波

—トポグラフィーによる分析—

Electroencephalography in Senile and Dementia Disorders : A Topographic Analysis

川崎医科大学神経内科/助教授

安田 雄*

1. はじめに

脳波を定量的に表す試みは古くからなされていたが、脳波トポグラフィー(二次元脳電図)は脳機能を客観的に表示することが可能な優れた方法である。今回、正常若年者、正常老人、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー型痴呆(AD)、そして、多発梗塞性痴呆(MID)患者の脳波を脳波トポグラフィーを用いて解析した。

2. 方法

国際10/20法に準じた頭皮上16ないし19電極と耳朶を短絡した基準電極から脳波を単極導出し、EEGシステム(濾過帯域1.6~100Hz)で増幅後、シグナルプロセッサ7T17あるいはDP1200に取り込んだ。sampling timeは5秒毎に24回、計120秒間である。そして、各周波数帯域の平均パワーの平方根(等価的電位)を求め、トポグラフィーを作製した。それぞれの周波数帯域は δ 波(2.0~3.8Hz)、 θ_1 波(4.0~5.8Hz)、 θ_2 波(6.0~7.8Hz)、 α_1 波(8.0~9.8Hz)、 α_2 波(10.0~12.8Hz)、 β 波(13.0~29.8Hz)とした。そして、各群のmean mapを作り、有意確率マップ(significance probability mapping : SPM)のt-mapを使用し、危

険率(%)で表示した。

3. 対象

正常若年者(20歳代)と正常老年者(60~70歳代)各30名。有病者としては、PDは39名(男性14名、女性25名で、年齢は44~81歳(平均年齢67.4歳)である。これを、痴呆あり13名、なし26名、幻視が現在あるか過去に出現したことのある例13名、ない例26名、罹病期間が5年未満18例、5年以上21例、そして、Hoehn and YahrのstageがI~IIIの軽症29名、IV~Vの重症10名の各群に分けた。ADは10名で、男性5名、女性5名、年齢は47~79歳(平均67.9歳)である。全例にADAS(Alzheimer's disease assesment scale)を施行した。その結果は10~33点(平均19.6点)であり、20点未満を軽症、20点以上を重症とした。MIDは5例で、男性4例、女性1例で、年齢は68~87歳(平均73.8歳)であり、ADASは13~43点で平均は27.1点であった。

4. 結果

①正常若年者と正常老人との比較では、基礎律動は若年者は α_1 波、次いで α_2 波であったが、

* Takeshi YASUDA, M.D.: Associate Professor, Division of Neurology, Kawasaki Medical School, Kurashiki.

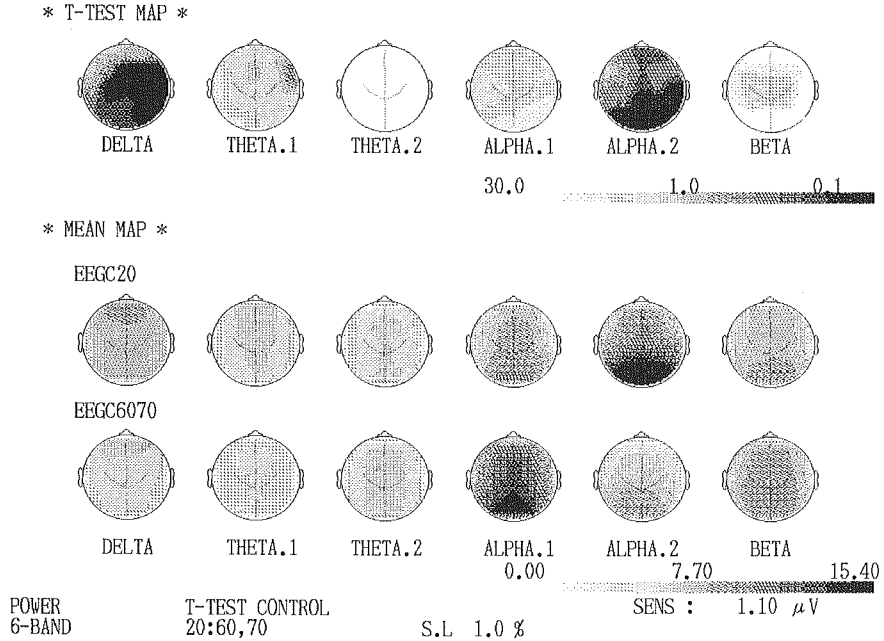


図1 正常若年者と正常老人では δ 波と α_2 波で有意差を強く認める。

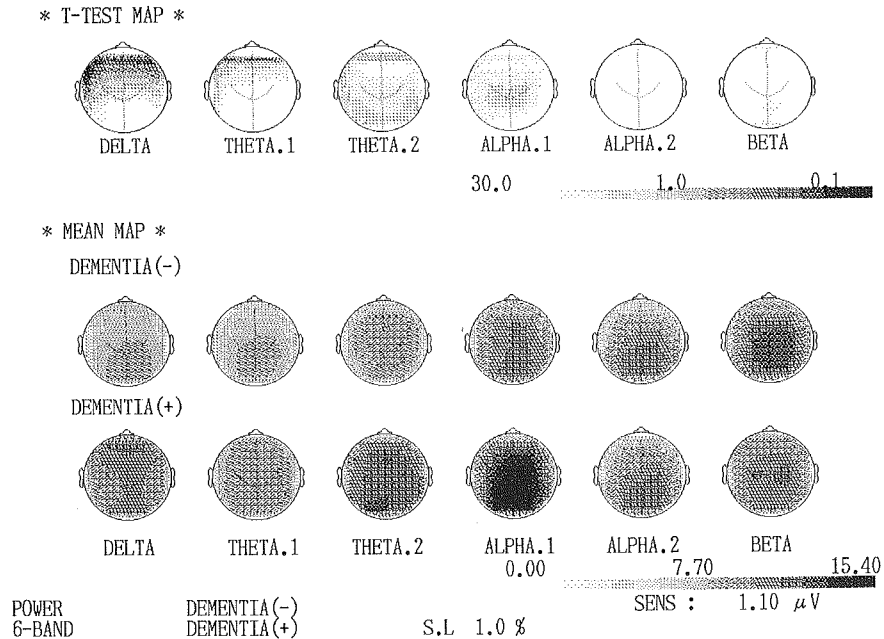
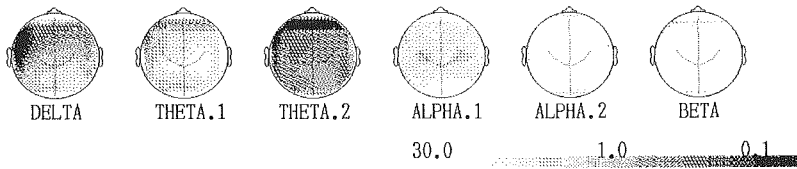


図2 パーキンソン病での痴呆の有無による群間比較では δ 波、 θ 波で、特に前頭部で有意差を認める。

老年者は基礎律動は α_1 波で、次いで α_2 波であった。mean mapでは各波の分布に差はなかったが、SPM t-mapでは、 δ は前頭部を除き広汎に、 α_2 波は広汎に有意差を示した(図1)。

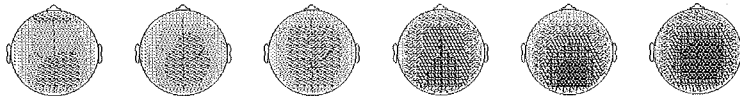
②PDでは痴呆の有無、幻視の有無、そして、重症度の差の各群間で δ 波、 θ 波で両前頭部と左側頭部で有意差をみた(図2, 3, 4)。一方、罹病期間の差では明らかな有意差はなかった。

* T-TEST MAP *

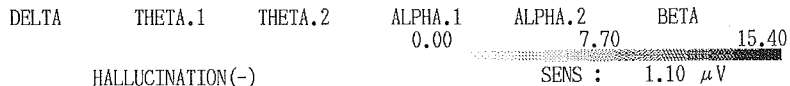
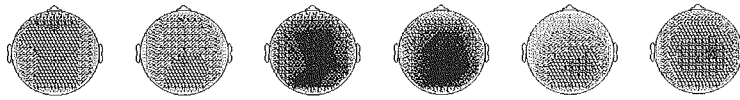


* MEAN MAP *

HALLUCINATION(-)



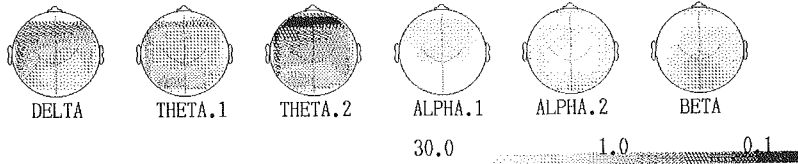
HALLUCINATION(+)



POWER 6-BAND HALLUCINATION(-) HALLUCINATION(+) S.L 1.0 %

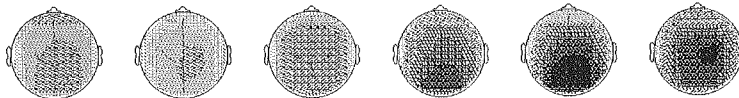
図3 パーキンソン病での幻視の有無による群間比較ではδ波, θ₂波で, 特に左前頭部を中心有意差を認める.

* T-TEST MAP *

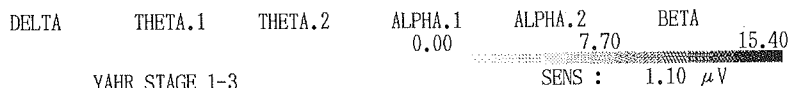
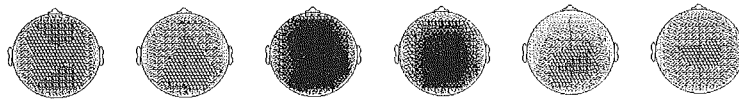


* MEAN MAP *

Yahr STAGE 1-3



Yahr STAGE 4-5



POWER 6-BAND Yahr STAGE 1-3 Yahr STAGE 4-5 S.L 1.0 %

図4 パーキンソン病での重症度による群間比較ではδ波, θ波前頭部で有意差を認める.

③ADは正常老人と比較すると, 基礎律動はθ₂波, α₁波, そしてβ波であり, mean mapではα波の後頭部優位性はなかった。SPM t-test map

ではδ波, θ₁波で前頭部~側頭部で有意差を認めた(図5)。しかし, 痴呆の重症群と軽症群では差はなかった。

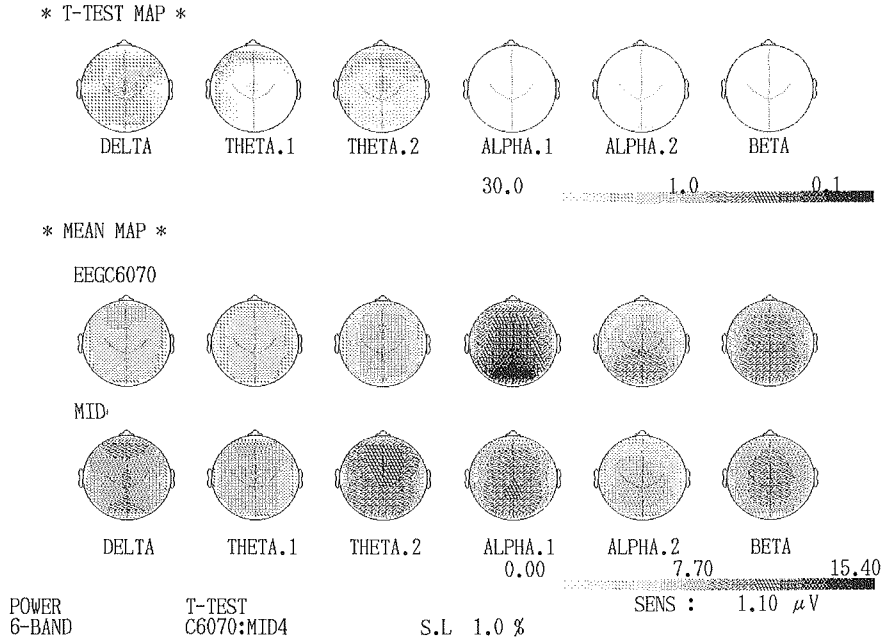


図5 アルツハイマー型痴呆は正常老人と比較し、徐波、特に θ 波は前頭部で有意差を認めた。

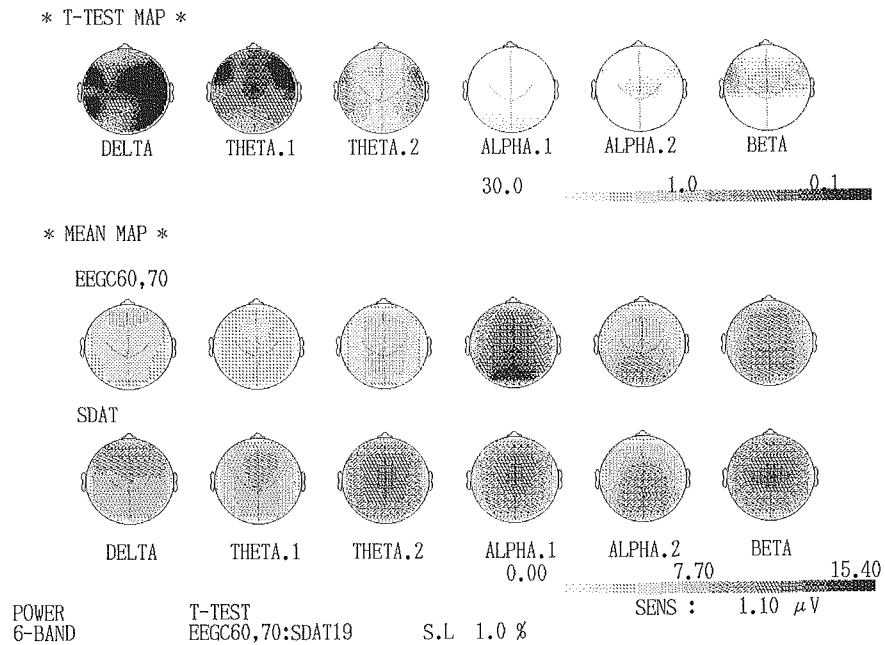


図6 多発梗塞性痴呆と正常老人との比較では δ 波、 θ_1 波で強い有意差を認めた。

④MIDは正常老年者と比較すると、基礎律動は θ_2 波、 α_1 波と徐波化していた(図6)。MID群とAD群との比較ではSPM t-mapでは明らかな有意差はなかった。

5. 考 察

老年者の一般脳波では、基礎律動の徐波化、徐波の増加、速波の増加、 α 波の開眼による blocking の減少や過呼吸時の build up の減少などが知られている。脳波トポグラフィーでも基礎律動の徐波化が明らかであった。

PDでは、痴呆の有無、幻視有無、そして、重症度の差で両側前頭部、左側頭部で有意差を認めた。PDでのPET(positron emission tomography)所見でも、正常対照と比較して知的機能の低下群では前頭葉や基底核での血流低下を示す報告もある¹⁾。脳波トポグラフィーでも、痴呆、幻覚、特に幻視には前頭葉機能が関与していることが推定され興味深い。

ADでの一般脳波での研究では、軽症では θ 波が増加し、痴呆が進行すると α 波が減少し、さらに重症になると δ 波が増加するとされている²⁾。脳波トポグラフィーでも、基礎律動の徐波の前頭・側頭部での有意差が明らかであった。ADのPET所見でも、軽症例では側頭・頭頂葉での血流や代謝の低下がみられ、さらに痴呆が進行すると前頭葉まで異常が及ぶともいわ

れている³⁾。今回の脳波トポグラフィーの所見もこれらの事実を反映していることが示唆される。

6. ま と め

脳波トポグラフィーは簡便で非侵襲的な検査法であり、従来の脳波検査と比較するとより客観的かつ詳細に脳機能を解析することが可能である。

文 献

- 1) Wolfson LI, Leenders KL, Brown LL, et al : Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. *Neurology* 35 : 1399-1405, 1985
- 2) 松本秀夫, 松元寛仁 : Alzheimer病とPick病における脳波像の変遷とその病理学的背景, I, II, III. *神経進歩* 23 : 1219-1246, 1979
- 3) Fukuyama H, Ogawa M, Yamauchi H, et al : Altered cerebral energy metabolism in Alzheimer's disease : a PET study. *J Nucl Med* 35 : 1-6, 1994

Pick病の症候学

Symptomatology of Pick's Disease

愛媛大学医学部神経精神医学教室／教授

田 邊 敬 貴*

ピック病では脳の前方領野が、アルツハイマー病では脳の後方領野が主として障害され、この病巣部位の相違を反映してきわめて対照的な脳機能解体症状がみられる。すなわち行為を例にひくと、アルツハイマー病では行為そのものに解体がみられ、構成失行や着衣失行をはじめとする種々の失行症状となって現れるのに対し、ピック病では行為そのものには解体はみられないが、行為の統制に障害がみられ、反社会的行動や常同症状が認められる。すなわち、痴呆症ではさまざまな異常言動が現れるが、これは解体していく脳機能を反映している。そして、いったん成熟した知能の崩壊過程である痴呆症状を理解するには、知能ないし脳の進化(系統発生)・発達(個体発生)の過程を眺めることが有用である。

マックリーンはヒトの脳も進化の段階に従って、脳幹・大脳基底核を中心とした爬虫類の脳、その上にある大脳辺縁系を中心とした旧(原始的)哺乳類の脳、さらにその上に新しい皮質を中心とする新(高等)哺乳類の脳の三つの階層に分かれ、しかもそれらが三位一体となって働いているという説を唱えている。すなわち、爬虫類の行動は型にはまったステレオタイプ(常同的)なものばかりであるが、なわばりを守る誇示行動や求愛行動などには哺乳類と共通のものがあり、これらの行動は主に大脳基底核で担わ

れている。このような爬虫類の行動は人間でも挨拶や儀式の中にその片鱗がみられる。最近、常同的な行為を強迫的に繰り返す症例で大脳基底核の機能亢進状態が示されている。そしてヒトでは、この大脳基底核と側頭葉ならびに前頭葉との間に密接な連絡がある。旧哺乳類の脳の中心をなす大脳辺縁系は本能行動や情動行動に関わるとともに、新たな経験を記憶に貯え、古い経験と比較する働きをしている。哺乳類と爬虫類の決定的な違いは養育行動にあり、爬虫類は卵を産みっぱなしにする。一方、哺乳類では親と子のきずなが固く、産まれた直後から子供が親を呼ぶ声のコミュニケーションが発達している。すなわち、情愛を伴った母性行動がみられる。そして、典型的な六層構造をした新しい皮質を中心とする新哺乳類の脳は、外界からの情報を処理し、客観的に外部環境を認識しそれに適応する機能を高等哺乳類に与えているとされている(図1)。時実はこの説をうけて、「生きている」という基本的機能は脳幹にあり、本能に従って「たくましく生きる」機能は大脳辺縁系にある。そして、環境に適応して「うまく生きる」機能は新しい皮質にあり、さらに社会の中で「よく生きる」というホモサピエンスの機能は、新しい皮質の中でもヒトでその発達がもっとも顕著な前頭葉にあると述べている(図2)。

この新しい皮質のうち運動領、感覚領、視覚

* Hirotaka TANABE, M.D., Ph.D.: Professor & Chairman, Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine, Ehime.

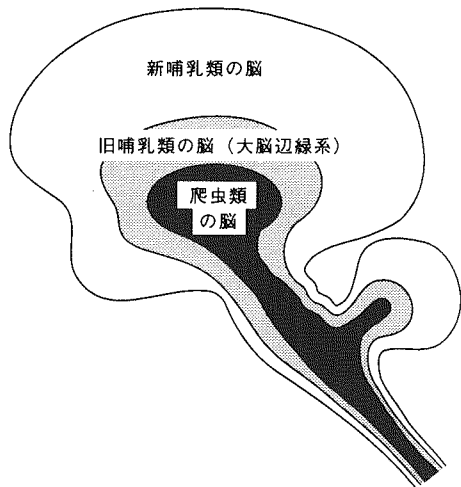
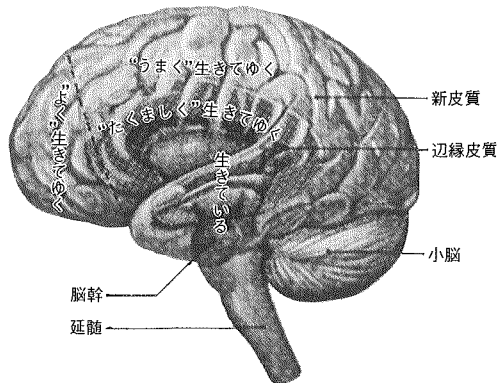


図1 三位一体の脳(MacLean)
 脳幹を中心とした爬虫類の脳の上に、大脳辺縁系を中心とした原始的哺乳類の脳があり、さらにその上に新しい皮質を中心とする高等哺乳類の脳がある。



生きていく	うまく	生きてゆく	新皮質
生きていく	たくましく	生きてゆく	大脳辺縁系
生きていく	よく	生きてゆく	脳幹・脊髄系
生きていく	よく	生きてゆく	新皮質系

図2

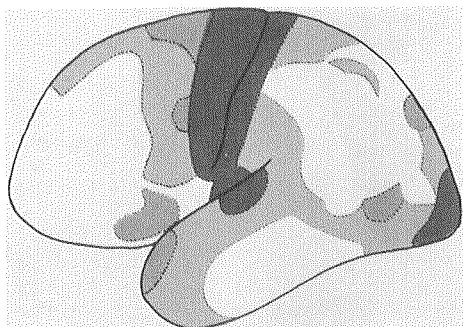


図3 ヒト脳における髓鞘性発生(Flechsigの図を修正)

黒：髓鞘発生が始まった領域。順次、濃灰、淡灰、白の領域で髓鞘発生が起こる。

領、聴覚領といった第一次皮質領野は出生時にすでに髓鞘化がなされているが、頭頂連合野、前頭連合野といった連合領野は生後それらの領野の発達とともに髓鞘化の過程が進んでいく(図3)。パジャマを一人で着られるようになり、立体的な絵が描けるようになるのは、視空間性能力を担う頭頂連合野の成熟と対応するであろうし、玩具がほしい、アメが食べたいといった本能的欲求を制御できるようになるのは前頭葉連合野の発達と対応しているのであろう。そして、頭頂連合野を含む脳の後方領域は、主として

て外界からの感覚情報によって誘発される行動にかかわり、一方、前頭連合野を中心とする前方領域は現実の状況から離れた記憶依存的反応を企図し、状況依存的な反応を制御していると考えられる。まさに前者の機能が「うまく生きる」に対応し、後者の機能が「よく生きる」に対応している。

脳の前方部が障害されるピック病例、これに対し脳の後方部が主として障害されるアルツハイマー病例の全体的な行動上の変化は、以上述べた前方連合野と後方連合野、前方連合野と辺縁系ならびに基底核の絡みから以下のように説明される(図4)。

すなわち、ピック病例でみられる被影響性の亢進ないし環境依存症候群は、前方連合野が障害され後方連合野への抑制が外れ、後方連合野が本来有している状況依存性が解放された結果。反社会的とも称される本能のおもむくままの我が道を行く行動は、前方連合野から辺縁系への抑制が外れた結果。固執性、あるいは常同症状は前方連合野から基底核への抑制が外れた結果。そして、自発性の低下は前頭葉自体の障害の結果として理解できる。

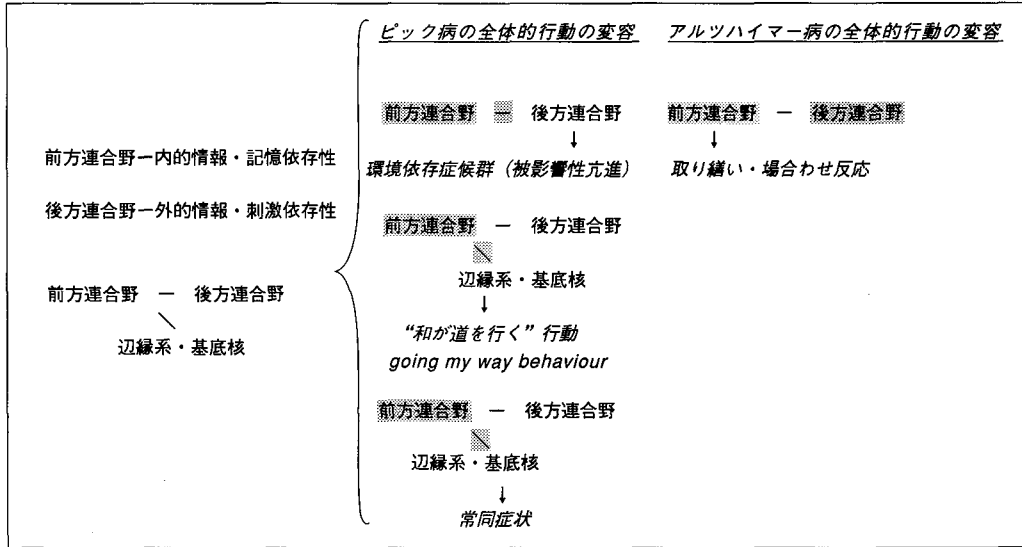


図4 症候の理解

一方、松下が対人接触の“もっともらしさ”，人格の形骸化，あるいは筆者らが取り繕い，場合合わせ反応と呼んでいるアルツハイマー病の症状は，後方連合野が障害され外界からの情報を適切に処理・統合できないことに対する，多少ともすでに障害され健全ではなくなっている前方連合野の反応と解される。

以下に，Pick病の症候の簡単なまとめを示しておく。

〈ピック病〉

通常，前頭葉ないし側頭葉を中心とする脳の前方領域が侵される。前頭葉の穹窿面の障害では自発性の低下が，眼窩面の障害では脱抑制症状が目立つ。側頭葉の障害では言語や認知にか

	発動性 低下	脱抑制	常同症	意味記憶 障害
前頭葉型	+	+	-	-
前頭優位型	+	+	+	-
側頭優位型	-	+	+	+
側頭葉型	-	-	-	+

かわる意味的側面が侵される。前頭・側頭型では常同症状が目立つ。

a. Pick病の症候学

b. Pick病の症候の理解

・全体的行動の変容：

解放症状：被影響性亢進(後方連合野)

我が道を行く行動(辺縁系)

常同症(基底核)

脱落症状：発動性低下

・単位的機能の変容：意味記憶障害・失語・

失行

参考文献

- 1) 田辺敬貴, 池田 学, 中川賀嗣, ほか: 脳変性疾患の脳画像と神経心理. 精神医学レビュー No. 8 老年期の精神障害(西村 健・編), ライフ・サイエンス, 東京, 1993, pp 32-52
- 2) 酒田英夫: 記憶は脳のどこにあるか. 岩波書店, 東京, 1987
- 3) Tanabe H, Nakagawa Y, Ikeda M, et al : Selective loss of semantic memory for words. In *Brain Processes and Memory* (edited by Ishakawa K, McGaugh JL, Sakata H), Elsevier Science, Amsterdam, 1996, pp 141-152

パーキンソン病患者に おける痴呆

Dementia in Patients with Parkinson's Disease

鳥取大学医学部脳神経内科

中島健二* (教授) 前田真伸* 足立芳樹*
岡田昭嗣* 磯江健二*
紀勇* 古和久典*

松江赤十字病院神経内科

清水保孝**

山陰労災病院神経内科

原田英昭***

1. はじめに

パーキンソン病(PD)患者に痴呆症状がみられることが知られているが、その病態については議論が多い。その頻度も報告により差が大きく、その定義を含めて混乱もみられる¹⁾。

われわれは、遺伝的背景に後天的なライフスタイル・環境要因などが関与して本症が発症する機序を想定して、研究を進めている²⁾。これまで、本症の遺伝子異常についての報告はいくつかみられるが、一致した見解はいまだ得られていない³⁾。本稿では、遺伝的背景の検討として行ってきた遺伝子多型性のわれわれの施設における成績について述べる。

一方、われわれはライフスタイル・環境要因に関して、患者対照研究を施行してきている。本報告では、これまで行ってきた患者対照研究

におけるアンケート調査のうち、痴呆を有するPD患者(PD-D+)と痴呆を有さないPD患者(PD-D-)ならびに対照との比較成績についても述べる。

2. 方法

a. アンケート調査

1966年に患者対照研究をPD80例、対照97例において行った。このうちPD-D+は8例であった。この8例のPD-D+と72例のPD-D-および97例の対照について検討した。

b. 分子遺伝学的検討

当科および関連施設に通院中あるいは入院中で、同意の得られたPD患者から採血あるいは皮膚生検による皮膚線維芽細胞採取を行い、DNA・mRNAを抽出して以下の検討に用いた。

* Kenji NAKASHIMA, M.D. (Professor), Masanobu MAEDA, M.D., Yoshiki ADACHI, M.D., Akitsugu OKADA, M.D., Kenji ISOE, M.D., Isamu KI, M.D. & Hisanori KOWA, M.D.: Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago.

** Yasutaka SHIMIZU, M.D.: Department of Neurology, Matsue Red Cross Hospital, Matsue.

*** Hideaki HARADA, M.D.: Department of Neurology, San-in Rosai Hospital, Yonago.

皮膚線維芽細胞から得たAPPのmRNA発現量についてAPP751/APP695ならびにAPP770/695の比率を検討した⁹⁾。遺伝子多型性については、アポリポ蛋白E遺伝子, presenilin-1, CYP2D6遺伝子に関して, Wenhamら⁶⁾, Iseoら⁷⁾, Tsuneokaら⁸⁾らの方法に準拠して検討した。

3. 結 果

a. アンケート調査

PD-D+はPD-D-および対照群に比して、より高齢である傾向を認め、加齢との関連が考え

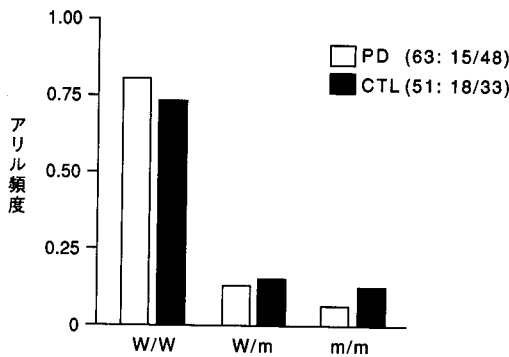


図1 CYP2D6アリル頻度
PD患者群と対照群にCYP2D6多型性に差を認めなかった(CTL: 対照, PD: パーキンソン病患者)。

られた。その他、若年時に、染料の使用経験がある、睡眠時間が短かった、周囲に喫煙者が少なかった、趣味が少なかった、非社会的であった、頑固ではなかった、予定を尊重する方ではなかった、感激しやすかったわけではないなどの傾向を認めた。

b. 分子遺伝学的検討

CYP2D6多型性では、PD群のみならずPD-D+群においても、対照群と有意な差を認めなかった(図1)。

APP751/APP695ならびにAPP770/695は、アルツハイマー型痴呆(SDAT)で増大傾向を認め、PD-D+群においても同様に高値を示した(図2)。

アポリポ蛋白E遺伝子ε4の頻度は、統計学的な有意差は明らかでなかったが、SDATと同様にε4が高率である傾向を認めた(図3)。

Presenilin-1多型性については、SDATと異なり、PD-D+は対照と差を認めなかった(図4)。

4. 考 察

アンケート調査では、PD-D+は加齢との関連が考えられた。若年時のライフスタイルとして、染料の使用経験、睡眠時間の短さ、周囲に

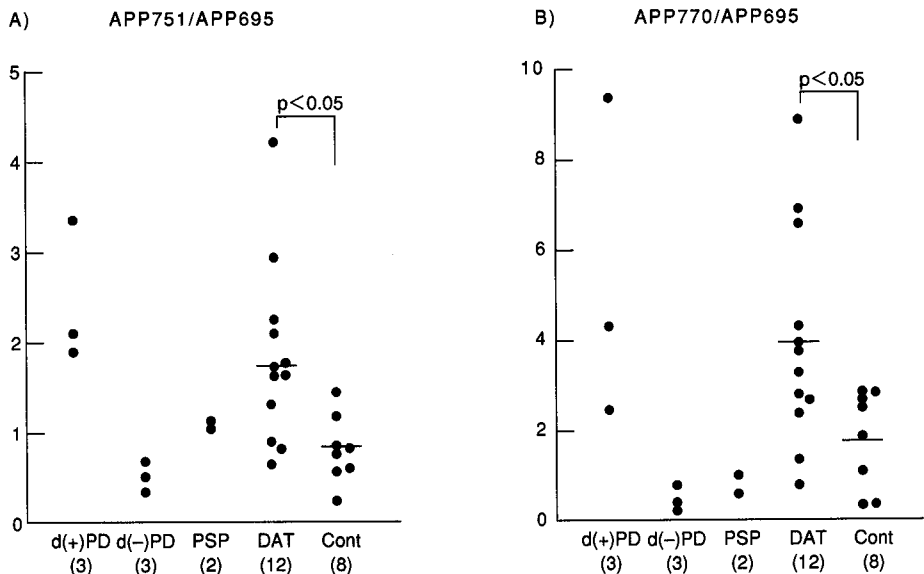


図2 APP mRNAの発現頻度
SDAT・PD-D+群で高値を示す[d(+)/PD: 痴呆を伴うPD, d(-)/PD: 痴呆を伴わないPD, PSP: 進行性核上性麻痺, DAT: アルツハイマー型痴呆, Cont: 対照]。

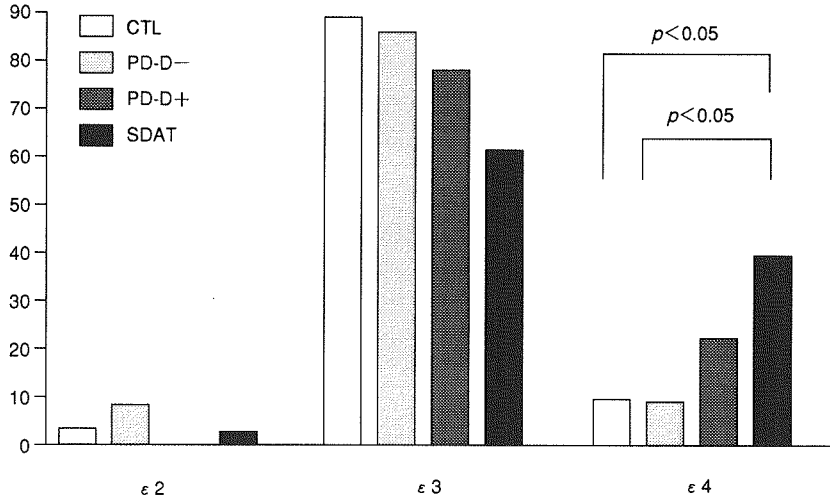


図3 アポリポ蛋白E遺伝子

SDATではε4が高頻度である。PD-D+でもSDATと同様に高頻度であるが、症例数が11例と少なく有意ではなかった(CTL: 対照, PD-D+: 痴呆を伴うPD, PD-D-: 痴呆を伴わないPD, SDAT: アルツハイマー型痴呆)。

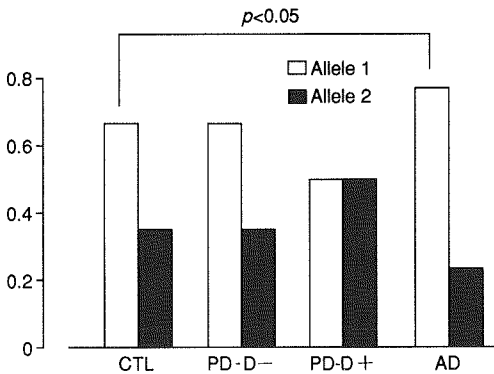


図4 Presenilin-1多型性

PD-D-ならびにPD-D+では、対照群と差を示さなかった(CTL: 対照, PD-D-: 痴呆を伴わないPD, PD-D+: 痴呆を伴うPD, SDAT: アルツハイマー型痴呆)。

喫煙者の少なさ、趣味の少なさ、非社交性、頑固ではない、予定を尊重しない、感激しないなどの結果を得た。これらは、ライフスタイル全体としての一定の傾向とはいえなかった。これには、今回の検討においてPD-D+が8例と少数であったことによると考えられた。今後さらに多数例で検討する必要があると考えられた。

これまで、CYP2D6はPDと対照で差があったとする報告と差がなかったとする報告がある⁹⁾。本検討では、CYP2D6は対照群と差を認めず、

山陰のPD症例ではCYP2D6がPD発症に関連しない可能性が考えられた。

APP751/APP695ならびにAPP770/695の比率、アポリポ蛋白E遺伝子ε4においては、SDATと同様な傾向をPD-D+においても認め、PD-D+とSDATの病態における類似性が示唆された。しかし、これらAPPmRNAならびにアポリポ蛋白E遺伝子における検討では、PD-D+群の症例数が若干少なかったため、今後、多数例において検討する必要があると考えられた。

一方、presenilin-1の多型性における検討では、PD-D+はSDATと異なった傾向を示し、SDATと相違性を示した。

PD-D+では、一部において分子遺伝学的にもSDATと類似性がみられるが、他方相違性もみられ、遺伝学的にSDATと類似する面・相違する面の両面がPD-D+に存在すると考えられた。

5. 結 論

PD-D+は、PD-D-と異なるライフスタイル・遺伝子特性を示し、その遺伝子特性はSDATと類似・相違の両者が存在すると考えられた。

参考文献

- 1) 小阪憲司: Parkinson病をめぐる、精神症状—とくに痴呆について—, 内科 31 : 848-853, 1989
- 2) 水谷智彦: パーキンソン病の主要症候と病態生理 c)精神症状, Geriatr Med 31 : 1321-1324, 1993
- 3) 中島健二, 楠見公義, 渡邊保裕, 久野宣年, 高橋和郎: パーキンソン病の疫学, 臨床環境医学 4 : 6-11, 1995
- 4) 池邊伸一郎, 水野美邦: Parkinson病. 最新 脳と神経科学シリーズ 1. 遺伝子異常からみた神経疾患(高橋 徹, 設楽信行, 清水輝夫・編), メジカルビュー社, 東京, 1996, pp 46-57
- 5) 中島健二, 岡田昭嗣, 浦上克哉, 大嶋崇文, 足立芳樹, 高橋和郎, 佐藤健三, 遠藤英也: パーキンソン病患者皮膚線維芽細胞におけるアミロイド前駆体蛋白(APP)mRNA発現の検討. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班・1992年度報告書, 1993, pp 234-237
- 6) Wenham PR, Price WH, Blandell G : Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. Lancet 337 : 1158-1159, 1991
- 7) Isoe K, Urakami K, Adachi Y, Nakashima K : Presenilin-1 polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and alcohol-associated dementia in Japanese population. Acta Neurol Scand 94 : 326-328, 1996
- 8) Tsuneoka Y, Matsuo Y, Iwahashi K, Takeuchi H, Ichikawa Y : A novel cytochrome P-450IID6 mutant gene associated with Parkinson's disease. J Biochem 114 : 263-266, 1993
- 9) 近藤郁子: 遺伝的素因と遺伝子. Clin Neurosci 12 : 974-976, 1994

Human Brain Mapping の現況

Human Brain Mapping

京都大学医学研究科臨床脳生理学／助教授

福山 秀直*

ヒトの脳の機能の局在はこれまで、死後の剖検脳で病変がどこに局在しているかという点と生前の臨床症状の対比によって長年にわたり膨大な研究が行われてきた。ブローカーによる言語中枢の研究などはそのような方法によっている。このような神経病理学的な検索方法は、死後の脳の変化を受けやすいこと、統合的な機能や補助的な機能を司っている場所などは必ずしも明確にならない欠点があった。脳の前頭部の機能に関しては、多くの研究がなされてきたにもかかわらず、連合野と呼ばれるように、さまざまな機能を行う不特定な場所であるといった考えが支配的であった。

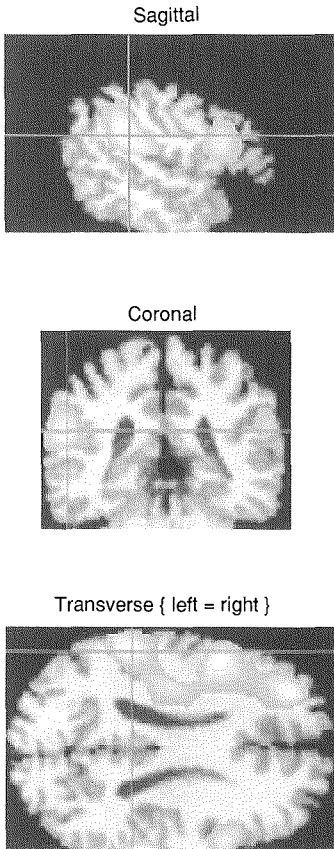
近年のコンピュータサイエンスの発達によって、ポジトロンCT(PET)やMRIを用いて短時間に脳血流を各ピクセルごとに測定することが可能になった。PETで60秒から120秒間、MRIではエコープラナー法を用いると250ミリ秒間位の測定時間で脳血流を測定できるようになっている。この短時間に変化する脳血流を測定することによって、脳機能の賦活によって、それに関連した脳の各部位の神経活動が増加し、その部位で血流が増加するため、さまざまな脳機能に関連した部位を脳血流増加部位として画像で捉えることができるようになった。この方法では、病理学的な研究方法に比べると、賦活され

た部位のどこか一カ所が障害されても症状を出すわけではなく、ある賦活機能に関連した脳がすべて明らかになるという特徴がある。したがって、これまであまり注目されてこなかった小脳の機能なども、大いに注目を集めている部位である。

この研究方法に大きな役割を果たしたのが Statistical Parametric Mapping (SPM) というコンピュータソフトウェアである。これは、英国ロンドンのハマスミス病院を中心に開発されたものである。すべての人に自由に使えるようにフリーウェアとして配布されている(URL [http://www. fil. ion. ucl. ac. uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm))。Matlab というソフトウェアを購入すれば、ワークステーション上で使うことができる。SPMの概要を簡単に説明すると、PETとMRIで統計方法に違いがあるが、基本的には同じである。まず、注意しても検査ごとに脳は同じ位置にならないので、その移動を修正する。通常は最初の検査の画像にその後の検査画像を一致させる。PETの場合被曝量の点から、一人につき6から8回のスキャンを行い、そのうちで運動などの賦活をさせる場合となもしない場合を比較するとすると、3回を安静、3回を運動とし、慣れをなくすため、交互に安静、運動の課題を行う。この6回の画像を最初の1回目の画像にあわせる。PETの場

* Hidenao FUKUYAMA, M.D.: Associate Professor, Department of Brain Pathophysiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto.

PAIN STIMULUS TO LEFT HAND



PAIN STIMULUS TO LEFT FOOT

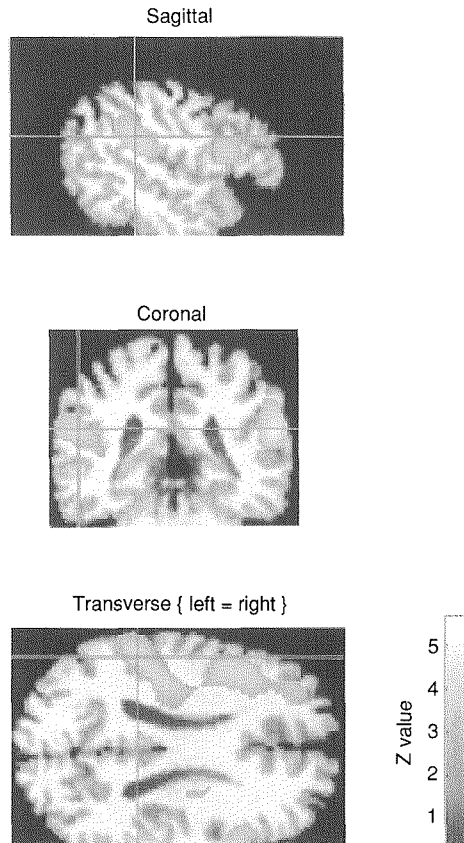


図1 左手背、足背に対し、二酸化炭素レーザーによる痛み刺激によって賦活された部位. 左が手背、右が足背に刺激をしたときに賦活された部位. いずれも、一次感覚野に相当する部位の賦活はみられず、両側の二次感覚野と一部前頭部に賦活が認められる。

合は、一人の検査では十分な差が求められないことが多いので、数人の(通常は6人以上)データについて検討する必要がある。したがって、各個人間の脳の形態の違いをなくするために、Talairachが定位脳手術用に作成した標準化した脳にすべての脳を一致するよう変形する。この作業によって、大きな脳の欠損や奇形さえなければ、異なった人のデータを同一の脳として扱うことが可能になる。なお、MRIの場合は、一人でも何回もスキャンを行えるのでこのような標準化した脳にあわせる作業は必要がない。その後、各スキャンごとの測定の際ばらつきをなくするため、脳全体に平滑化フィルターをかけて、全脳血流値が50mg/100g/minになるように、各

スキャンの全脳血流量をco-variateとしたANCOVAを用いて、各ピクセルの血流を補正する。ここまでの処理を施したデータについて、各ピクセルごとに t 検定を行い、有意差がある部位を表示できるようにし、標準化した脳にその部位を重ねる、または、標準脳に近いMRI像を重ねることで、有意に血流が増加した部位を同定する。fMRIは統計方法が異なる。PETと同じ方法で検定すると、 t 検定で有意なほど血流が増えない。その代わりに、安静と賦活を何回か繰り返して行えるので、この点を利用して、脳血流も増加減少を繰り返すと仮定して、実際に測定された血流の変化と予測される血流の増減の相関関係が有意である部位が、その賦活に関

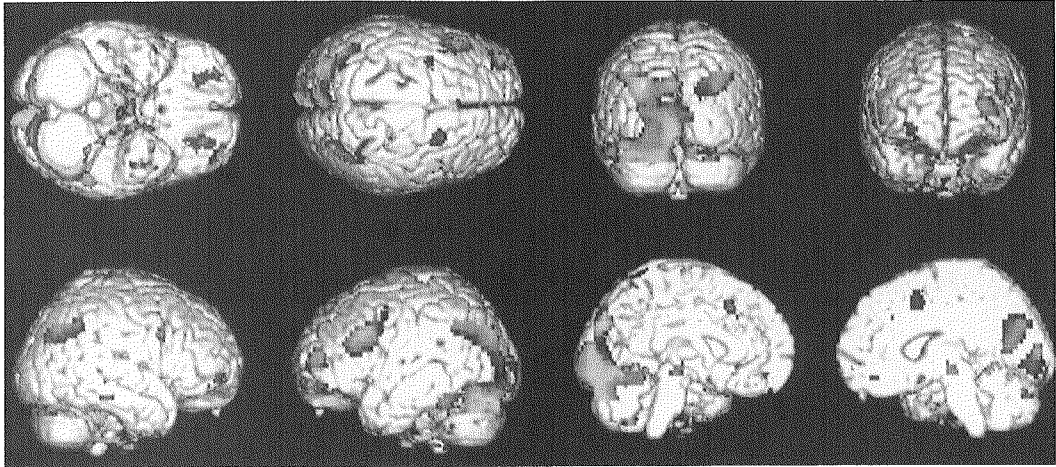


図2 ウイスコンシンカード分類テストによって賦活される部位。賦活部位を三次元再構成MRIに投射したものを、前頭部以外に二次視覚野や頭頂部の賦活がみられる。

与している部位と考える。

このような研究方法によって、正常者の脳機能、運動、知覚、聴覚、視覚、連合野などの機能の解明が行われるようになった。運動では、一次運動野のみならず、補足運動野が複雑な運動に関連しているとされ¹⁾、筋紡錘からの入力是一次感覚野や二次感覚野から運動野を制御していることが明らかにされた。痛みの刺激は、筋紡錘の入力と異なり、一次感覚野にはほとんど伝わらず、二次感覚野や前頭部にその刺激が伝わる²⁾(図1)。視覚中枢は視覚異常に伴う神経病理学的な研究とサルによる実験で多くのことが知られてきたが、ヒトでもサルと同様、色覚や運動覚の中枢があることなどが明確になった。3次元画像をみると、ヒトは後連合野で処理を行っていることも明確になった³⁾。ウイスコンシンカード分類テストは前頭葉機能を見るために有用な検査法であるが、カテゴリーの判別や変化を判断するのに、後連合野の視覚の一時的な記憶(working memory)と外側前頭前野が重要な役割を演じていることが明らかにされた⁴⁾(図2)。

脳の機能の局在を明らかにする研究が進歩すると、障害部位と神経症状の関連性のみならず、脳がどのように課題を解決するのかということが解明されるようになり、ひいては脳の機能を最大限に発揮するにはどのような方法が最適で

あるかが明らかになると期待されるものである。

参考文献

- 1) Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, Nagamine T, Suwazono S, Magata Y, Ikeda A, Miyazaki M, Fukuyama H, Asato R, Konishi J : Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 116 : 1387-1398, 1993
- 2) Xu X, Fukuyama H, Yazawa S, Mima T, Hanakawa T, Magata Y, Kanda M, Fujiwara N, Shindo K, Nagamine T, Shibasaki H : Functional localization of pain perception in the human brain studied by positron emission tomography. *Neuro Report* 8 : 555-559, 1997
- 3) Nagahama Y, Takayama Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Matsuzaki S, Magata Y, Shibasaki H, Kimura J : Functional anatomy on perception of position and motion in depth. *Neuro Report* 7 : 1717-1721, 1996
- 4) Nagahama Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Matsuzaki S, Konishi J, Shibasaki H, Kimura J : Cerebral activation during performance of a Card Sorting Test. *Brain* 119 : 1667-1675, 1996

第10回九州老年期痴呆研究会

The 10th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

内村 英幸
Hideyuki UCHIMURA, M.D.

藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

世話人
Organizers

朝倉 哲彦
Tetsuhiko ASAKURA, M.D.

飯野 耕三
Kozo IINO, M.D.

納 光弘
Mitsuhiro OSAME, M.D.

佐渡島省三
Seizo SADOSHIMA, M.D.

庄司 紘史
Hiroshi SHOJI, M.D.

西丸 雄也
Katsuya NISHIMARU, M.D.

三山 吉夫
Yoshio MITSUYAMA, M.D.

宮川 太平
Taihei MIYAKAWA, M.D.

村井 由之
Yoshiyuki MURAI, M.D.

事務局
Secretariat

九州大学医学部第二内科
Second Department of Internal
Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka

井林 雪郎
Setsuro IBAYASHI, M.D.

(敬称略 五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
- 演題 1 座長 庄司紘史 (久留米大学医学部第一内科 教授)
 早期発症型痴呆家系の臨床と遺伝子異常…………… 155
 中川正法 (鹿児島大学医学部第三内科 講師)
- 演題 2 座長 西丸雄也 (福岡大学医学部第一内科 教授)
 記憶障害—責任病巣と画像診断—…………… 160
 田川皓一 (国立療養所福岡東病院脳卒中センター)
 (臨床研究部 部長)
- 演題 3 座長 三山吉夫 (宮崎医科大学精神科 教授)
 痴呆が疑われて精神科に紹介された症例…………… 167
 末次基洋 (福岡県立太宰府病院 院長)
- 特別講演 1 座長 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
 ヒト・プリオン病と痴呆…………… 169
 北本哲之 (東北大学医学部病態神経学 教授)
- 特別講演 2 座長 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
 無症候性脳梗塞と認知機能…………… 171
 小林祥泰 (鳥根医科大学第三内科 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10回九州老年期痴呆研究会
 主催 九州老年期痴呆研究会
 日本ケミファ株式会社
 後援 福岡県医師会
 日時 平成8年6月8日(土) 午後4時00分～午後7時21分
 会場 博多都ホテル 3階 孔雀の間

□ Program □

- Opening Remarks Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University
- Lecture 1 Chairperson Hiroshi SHOJI, M.D.
Professor, First Department of Internal Medicine
Kurume University School of Medicine
- Clinical and Genetic Studies
of Familial Early Onset Dementia..... 155**
Masanori NAKAGAWA, M.D.
Lecturer, The Third Department of Internal Medicine
Kagoshima University School of Medicine
- Lecture 2 Chairperson Katsuya NISHIMARU, M.D.
Professor, First Department of Internal Medicine
School of Medicine, Fukuoka University
- Localization and Brain Imaging in Memory
Disturbance due to Cerebral Vascular Disease..... 160**
Koichi TAGAWA, M.D.
Director, Clinical Research Institute
National Fukuoka-Higashi Hospital
- Lecture 3 Chairperson Yoshio MITSUYAMA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Miyazaki Medical College
- Some Psychiatric Aspects on the
Demented Elderlies Suspected..... 167**
Motohiro SUETSUGU, M.D.
Director, Prefectural Dazaifu Hospital
- Special Lecture 1 Chairperson Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Hizen National Mental Hospital
- Human Prion Disease and Dementia..... 169**
Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.
Professor, Department of Neuro-Science
Tohoku University School of Medicine
- Special Lecture 2 Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University
- Asymptomatic Cerebral Infarction
and Cognitive Function..... 171**
Shotai KOBAYASHI, M.D.
Professor, Department of Internal Medicine III
Shimane Medical University
- Closing Remarks Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University

The 10th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.

Supported by : The Fukuoka Prefecture Medical Association
Date : 16:00~19: 21, June 8th, 1996
Place : Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel

早期発症型痴呆家系の 臨床と遺伝子異常

Clinical and Genetic Studies
of Familial Early Onset Dementia

鹿児島大学医学部第三内科

中川正法* (講師) 宇辰保彦* 高島博*
神田直昭* 道園久美子* 梅原藤雄*
樋口逸郎* (講師) 有村公良* (助教授) 納光弘* (教授)

宮崎医科大学精神医学科

遠藤光一** 三山吉夫** (教授)

藤元病院

藤元登四郎*** (理事長)

1. はじめに

痴呆をきたす疾患は、アルツハイマー病、脳血管性痴呆を代表として、種々の疾患が知られている。多くは未だに原因不明であるが、近年、家族性アルツハイマー病を中心に遺伝子異常が解明され、徐々にその本態が解明されつつある^{1)~3)}。しかし、家族性アルツハイマー病や家族性脳血管性痴呆の多くは、原因遺伝子は明らかではない。今回われわれは、既知の痴呆性疾患とは臨床的にも、遺伝子学的に異なる家族性早期発症型痴呆の臨床的、遺伝学的検討を行ったので報告する。

2. 症 例

〔症例 1 (III-17)〕 41歳, 男性(鹿児島大学医学部附属病院 ID: 210-9404)。

主訴: 仕事ができなくなった。

既往歴: 特記すべきことはない。

生活歴: 焼酎 2~3 合/日, 農業高校卒, 建築会社の現場指導, 事務。

家族歴: 家系内に同様の痴呆患者あり。

現病歴: 平成 6 年 1 月頃より, 車庫入れに手間取る, 仕事に時間がかかるなどの症状出現。平成 6 年 3 月, 仕事ができなくなり, 脳梗塞と診断される。平成 6 年 7 月, CT, MRI 検査にて多発性脳梗塞と診断され, 内服治療を受けた。

* Masanori NAKAGAWA, M.D.(Lecturer), Yasuhiko UTATSU, M.D., Hiroshi TAKASHIMA, M.D., Naoaki KANDA, M.D., Kumiko MICHIZONO, M.D., Fujio UMEHARA, M.D., Itsuro HIGUCHI, M.D.(Lecturer), Kimiyoshi ARIMURA, M.D.(Associate Professor) & Mitsuhiro OSAME, M.D.(Professor) : The Third Department of Internal Medicine, Kagoshima University School of Medicine, Kagoshima.

** Kouichi ENDOU, M.D. & Yoshio MITSUYAMA, M.D.(Professor) : The Department of Psychiatry, Miyazaki Medical College, Miyazaki.

*** Toshiro FUJIMOTO, M.D.: Fujimoto Hospital, Miyazaki.

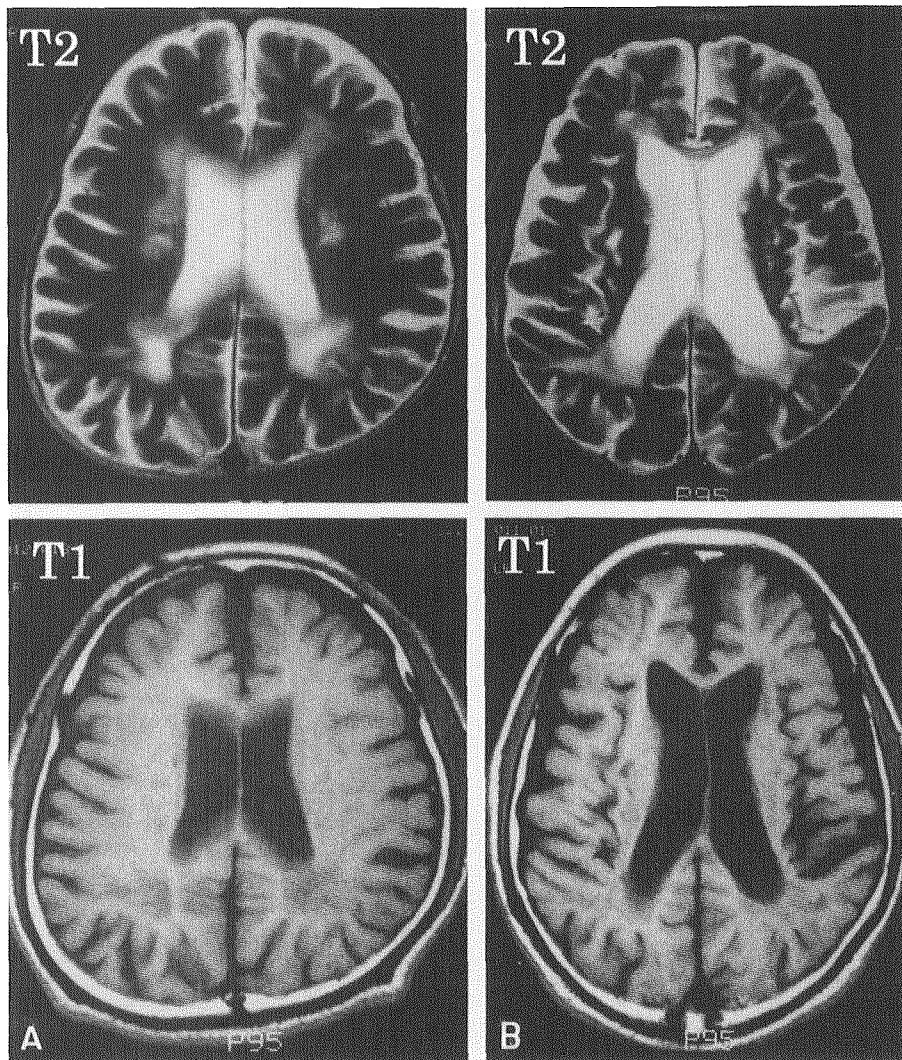


図1 症例1, 症例2の頭部MRI

A: 症例1 (41歳), B: 症例2 (68歳, 症例1の父親). 白質のび漫性高信号領域, 脳萎縮, 脳室拡大を認める.

しかし、症状は徐々に進行し、発語減少、動作緩慢となり、簡単な家事もできなくなった。平成6年12月、精査目的にて当科に紹介入院。経過中、脳卒中発作と考えられる症状はみられていない。

入院時現症：一般内科学的所見では、身長170cm、体重66kg。血圧正常範囲、脈拍72回/分・整。眼球結膜、眼瞼結膜、頭頸部、胸部、腹部に特記すべき所見はない。神経学的所見では、意識レベル：清明、反応が鈍く、非常におとなしく、感情の変化がない。脳高次機能：見

当識障害はない。計算力・記銘力の著しい低下。脳神経領域：特記すべき所見はない。運動系：筋力低下(-)、筋萎縮(-)、不随意運動(-)、失調(-)。感覚系：特記すべき所見はない。深部腱反射軽度亢進、バビンスキー反射陰性、口とがらせ反射・把握反射・マイヤーソン徴候陽性。

検査所見：知能検査では、HDS-R 13/30, MMS 18/30, WAIS-R IQ46, 言語性検査58, 動作性検査46以下であった。髄液所見は、水溶性透明、髄液圧正常。細胞6/3, 蛋白28, 糖79, C1 124

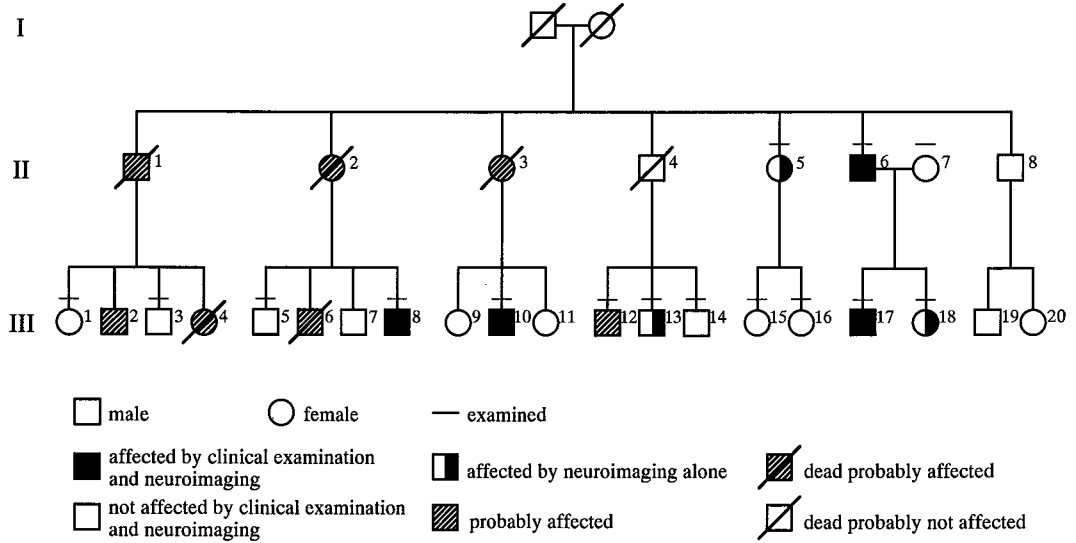


図2 早期発症型痴呆家系の家系図
 III-17: 症例1, II-6: 症例2, III-10: 症例3, III-8: 症例4, III-12: 症例5.

と異常はない。脳血管撮影では、明らかな血管異常はない。脳波は、徐波傾向を示すが、PSDは認めない。脳血流シンチでは、脳室周囲の白質にび慢性の血流低下を認めた。頭部MRIでは、白質のび慢性高信号領域(T_2 強調像)、脳萎縮、脳室拡大を認めた(図1)。末梢神経伝導速度、針筋電図、筋生検検査では異常を認めなかった。

末梢血、肝機能、腎機能、電解質、耐糖能、血中脂質、Lp(a)、PT、APTT、protein-C、protein-S、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗核抗体、抗DNA抗体、C3・C4、血液ガス分析、甲状腺機能、血液・髄液中乳酸・ピルビン酸、極長鎖脂肪酸、白血球ライソゾーム酵素、尿・血中アミノ酸分析、染色体分析では異常を認めなかった。

〔症例2(II-6)〕68歳、男性(症例1の父親)。

主訴：物忘れ。

現病歴：平成6年初めより、物忘れが目立つようになり、4月には車の運転や農作業ができなくなった。徐々に活動性が低下し、7月には日常生活に介助を必要とするようになり、都城藤元病院入院。

現症：一般内科的には異常はない(高血圧、糖尿病、高脂血症なし)。神経学的所見：意識清明、脳神経型正常。運動麻痺はない。MMS

は0/30。頭部MRIでは、 T_2 強調画像にて多発性の白質病変を認めた(図1)。

〔症例3(III-10)〕45歳、男性(症例1のいとこ)。
 主訴：計算力低下、活動性の低下、不眠。

現病歴：平成2年(40歳時)うつ状態と診断される。尿失禁、日常生活介助が必要となるようになり、41歳時に宮崎医科大学精神科に入院。

痴呆症状は、比較的急速に進行し、42歳時には寝たきりとなる。深部腱反射亢進、Babinski反射陽性。頭部MRIでは、著明な脳萎縮と T_2 強調画像にて多発性の白質病変を認めた。

〔症例4(III-8)〕49歳、男性(症例1のいとこ)。

主訴：仕事ができなくなった。

現病歴：平成6年半ば頃より、仕事が出来なくなかった。書字、計算が困難となり、交通事故を起こすようになった。平成7年11月、精査のため当科入院。

入院時現症：一般内科的に異常はない。神経学的所見：MMS 18/30、WAIS-R：IQ=53。運動系、感覚系に異常はない。頭部MRIでは、脳萎縮と軽度の脳質周囲の白質病変を認めた。 ^{123}I -IMP SPECTでは、右側頭・後頭葉の血流低下を認めた。

〔症例5(III-12)〕45歳、男性(症例1のいとこ)。

主訴：仕事ができなくなった。

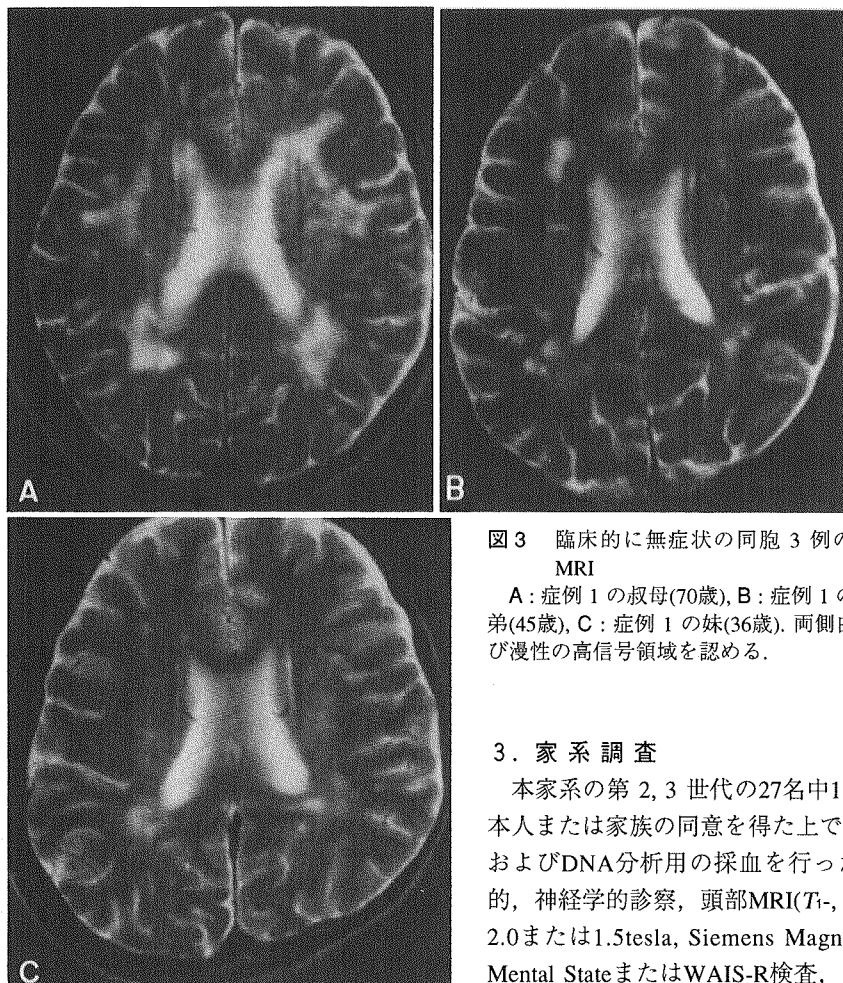


図3 臨床的に無症状の同胞3例の頭部MRI

A: 症例1の叔母(70歳), B: 症例1の従兄弟(45歳), C: 症例1の妹(36歳). 両側白質にび漫性の高信号領域を認める.

現病歴:平成7年初めより,仕事ができなくなった。

現症:一般内科的に異常はない(高血圧,糖尿病,高脂血症なし)。神経学的所見:MMS:18/30,意識清明。運動・感覚系に異常はない。頭部MRIでは脳萎縮のみ認める。

図2に本家系の家系図を示す。常染色体優性遺伝形式を示し,第1から第3世代30名中9名に痴呆症状があり,その9名中5人が死亡している。症例5の父親は,47歳で事故死しており,痴呆発症前であった可能性も考えられる。また,臨床的に無症状の同胞3例(36歳,45歳,70歳)にも,MRIにて白質の異常所見が認められた(図3)。

3. 家系調査

本家系の第2,3世代の27名中15名について,本人または家族の同意を得た上で,以下の検査およびDNA分析用の採血を行った。一般内科的,神経学的診察,頭部MRI(T_1 -, T_2 -強調画像:2.0または1.5tesla, Siemens Magnetom), Mini-Mental StateまたはWAIS-R検査,一般血液生化学検査(肝機能,腎機能,糖代謝,脂質代謝)。一部の例については,さらに血液凝固検査(PT, aPTT),ループスアンチコアグラント,抗カルジオリピン抗体,抗核抗体,抗DNA抗体,プロテインC,プロテインS,補体C3, C4, 乳酸,ピルビン酸,極長鎖脂肪酸,白血球ライゾソーム酵素活性,甲状腺機能,尿中血中アミノ酸分析を行った。

4. 遺伝子連鎖解析

末梢血よりDNAを抽出し,家族性アルツハイマー病または家族性痴呆の原因遺伝子または遺伝子座が同定されている領域について,(CA) n リピートマイクロサテライト多型マーカーを用いて,本家系例との連鎖の有無を検討した。

5. 結 果

遺伝子連鎖解析では、第14, 21染色体にあるアルツハイマー病関連遺伝子および第19染色体にあるCADASILの遺伝子座ともに連鎖を認めなかった。また、APOE遺伝子型の分析ではE2/2またはE2/3型であった。また、ミトコンドリアDNAの異常も認められなかった。

6. 考 察

本家系例の臨床的特徴は、常染色体優性遺伝、早期発症(平均発症年齢45.2±11.5歳)、痴呆(皮質下性疑い)、発症後平均3.6±0.8年で死亡(平均死亡年齢46.0±12.5歳)、頭部MRIで白質のびまん性変化、脳萎縮、脳室拡大を認める、痴呆症状のない若年者にもMRIで白質病変を認める、脳血管障害の既知の危険因子がない、脳卒中発作がない、症例間での臨床経過が非常に類似しているなどの点があげられる。鑑別を必要とする疾患として、家族性ビンズワンガー病⁴⁾、家族性アルツハイマー病⁵⁾、ミトコンドリア脳筋症、ホモシスチン尿症⁶⁾、アミロイドアンギオパチー⁷⁾、白質ジストロフィー、CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)⁸⁾⁹⁾、家族性非定型痴呆¹⁰⁾などがあげられる。これらの疾患とは、症状、経過、検査所見、MRI所見および遺伝子連鎖解析より異なると考えられる。したがって、本家系例は既知の疾患とは異なる家族性早期発症型痴呆といえる。脳病理所見が不明であり、本家系例がアルツハイマー病の病理所見を呈するか否かは不明である。今後、病理所見が明らかにされることにより、その本態は明らかになると考えられる。現在、遺伝子連鎖解析によりいくつかの場所で連鎖が疑われるが、遺伝子座を特定することは現時点では困難である。今後、類似家系例の遺伝子連鎖解析により、その遺伝子座のマッピングが可能になると考えられる。

7. 結 語

以上、常染色体優性遺伝を示し、若年から中年に発症する痴呆と頭部MRI上著明な白質病変

を呈した1家系を報告した。遺伝形式、症状、経過、MRI所見、遺伝子連鎖解析より、既知の痴呆性疾患とは異なる遺伝子異常によるものと考えられた。

参 考 文 献

- 1) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al : Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375 : 754-760, 1995
- 2) Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genet* 3 : 256-259, 1993
- 3) Wenham PR, Price WH, Blundell G : Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet* 337 : 1158-1159, 1991
- 4) Babikian V, Ropper AH : Binswanger disease : A review. *Stroke* 18 : 2-12, 1987
- 5) Champion D, Brice A, Hannequin D, et al : A large pedigree with early-onset Alzheimer's disease : clinical, neuropathologic, and genetic characterization. *Neurology*, 45 : 80-85, 1995
- 6) Boers GH : Hyperhomocysteinaemia : a newly recognized risk factor for vascular disease. *Neth J Med* 45 : 34-41, 1994
- 7) Hann J, Roos RAC, Algra PR, et al : Hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis—Duch type. *Brain* 113 : 1251-1267, 1990
- 8) Sabbadini G, Francia A, Calandriello L, et al : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy (CADASIL). Clinical, neuroimaging, pathological and genetic study of a large Italian family. *Brain* 118 : 207-215, 1995
- 9) Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, et al : Clinical spectrum of CADASIL : A study of 7 families. *Lancet* 346 : 934-939, 1995
- 10) Brown J, Ashworth A, Gydesen S, et al : Familial non-specific dementia maps to chromosome 3. *Hum Mol Genet* 4 : 1625-1628, 1995

記憶障害

—責任病巣と画像診断—

Localization and Brain Imaging in Memory Disturbance due to Cerebral Vascular Disease

国立療養所福岡東病院臨床研究部／部長

田川 皓 一*

1. はじめに

大脳辺縁系には記憶に関連する求心性や遠心性の複雑な神経回路が存在する。その回路を構成する部位の障害により純粋な記憶障害が出現してくる。特に海馬や視床が責任病巣として重視されているのは周知の事実である。

最近では、内包膝部やretrosplenial cortexの障害により記憶障害が出現してくることが注目されており、症例を紹介する。また、左の病巣で出現するretrosplenial amnesiaと対比する型で、右のretrosplenial lesionで出現する地誌的記憶障害について述べたい。

2. 内包膝部梗塞

〔症例 1〕 47歳、男性。右利き。

主訴：眠ってばかりいる、元気がない。

現病歴：1995年11月11日、眠ってばかりで、物忘れも出現した。家人に自発性や注意力の低下を指摘されている。同月28日受診し、12月4日、入院した。

神経学的所見：要素的な運動や知覚に異常は認めない。

神経心理学的所見：自発性の低下と記憶障害を認めた。見当識に異常はなく、失語や失行、失認は認めない。

神経心理学的検査：長谷川式スケール、29点(満点30点)。WAIS知能検査、言語性IQ 103、動作性IQ 111、全IQ 103。前頭葉機能検査に異常はない。

記憶検査：①三宅式記銘力検査で、有関係対語、8-10-10 無関係対語、1-2-4。②Benton視覚記銘検査では、A施行、正確数6、誤謬数8、D施行、正確数3、誤謬数11。③数唱、順唱6桁、逆唱5桁。④手続き記憶に障害はない。⑤発症当初エピソードの記憶が障害されていたと考えられる。前向き健忘はない。⑥意味記憶の障害はない。

画像診断：MRI(図1)で右内包膝部を中心とし線条体領域へと広がる梗塞を認めた。SPECTにより右の内包膝部を含む領域から前頭葉へと広がる低血流域を確認した。

<考察>

内包膝部を中心とした脳梗塞で自発性の低下や過睡眠状態、記憶障害、さらには多彩な精神症状が出現してくることが知られている^{1)~5)}。この領域の障害では視床網様体と前頭葉の線維束離断を生じることが指摘されており、この部の障害により自発性の低下や記憶障害が出現してくることになる。なお、この領域の梗塞は視床灰白隆起動脈や内頸動脈からの穿通枝の障害

* Koichi TAGAWA, M.D.: Director, Clinical Research Institute, National Fukuoka-Higashi Hospital, Fukuoka.

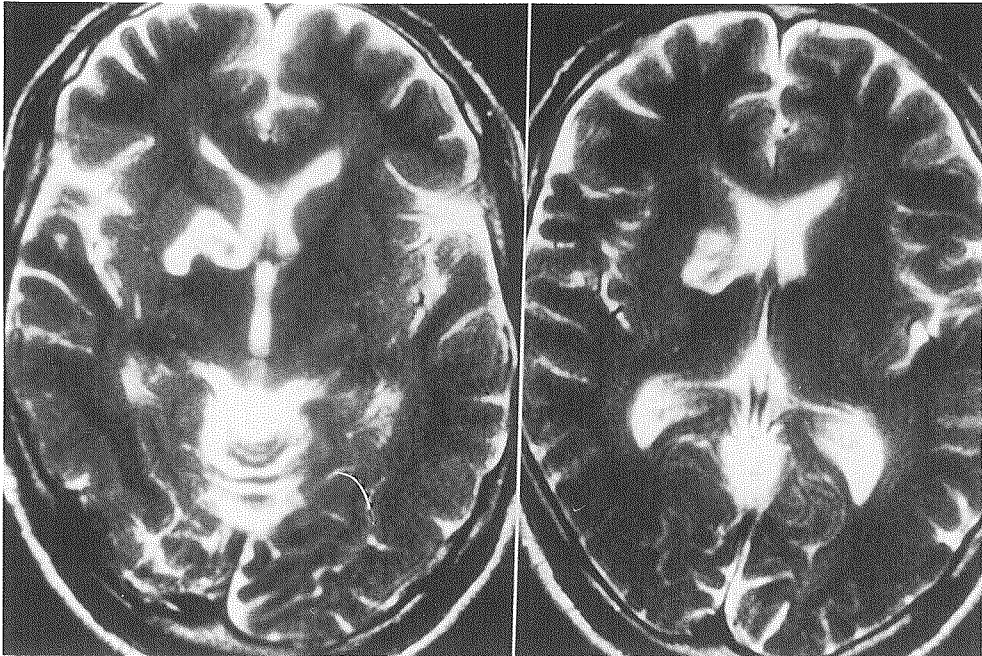


図1 症例1のMRI

で出現してくる。

内包膝部の梗塞による、自発性の低下や記憶障害などの発現機序について、Tatemichiら⁹⁾は視床と大脳皮質部との離断によると考えている。本例のSPECT像もその機序と矛盾はしない所見を示した。

3. Retrosplenial amnesia

〔症例2〕60歳、男性。左利き。

主訴：記憶の障害、視野の障害。

現病歴：1995年4月12日、歩行中突然、右視野の異常に気づいた。翌日には本や新聞の字が読めないことを自覚している。記憶の障害も出現した。近医を受診し、後大脳動脈領域の梗塞を指摘された。読みの障害は次第に改善したが、記憶障害は持続している。同年6月19日、入院した。

神経学的所見：右上1/4半盲を認めた。四肢の運動系や感覚系に異常は認めない。

神経心理学所見：見当識は正常で失語や失行、失認は認めず、失読も改善していた。長谷川式簡易知能評価スケールは29/30点。WAIS-RではFIQ 101, VIQ 101, PIQ 100。

記憶検査：①三宅式記銘力検査で、有関係対語、7-8-9 無関係対語、0-1-0。②Benton視覚記銘検査では、A施行、正確数5、誤謬数8、D施行、正確数4、誤謬数6。③前向性健忘を認め発症後の出来事の記憶が障害されていた。逆向性健忘は認めない。手続き記憶は良好。意味記憶に障害はない。

画像診断：頭部X線CT(図2)により、左側の後大脳動脈灌流域で側頭葉内側部から後頭葉内側部にかけて梗塞を認めた。また、retrosplenial cortexにも病巣が広がっていた。側頭葉内側部では海馬傍回に梗塞を認めている。MRI(図3)の矢状断層によりretrosplenial cortexの梗塞巣が明瞭に描出されている。なお、MR angiographyでは左後大脳動脈の閉塞は認められなかった。

<考察>

本例は発症様式やMR angiographyの所見から、左後大脳動脈領域の塞栓性閉塞と診断した。記憶障害では出来事の記憶の前向性健忘が著明であり、逆向性健忘は認められなかった。なお、視覚性記憶障害は軽度で、言語性の記憶障害が目立った。

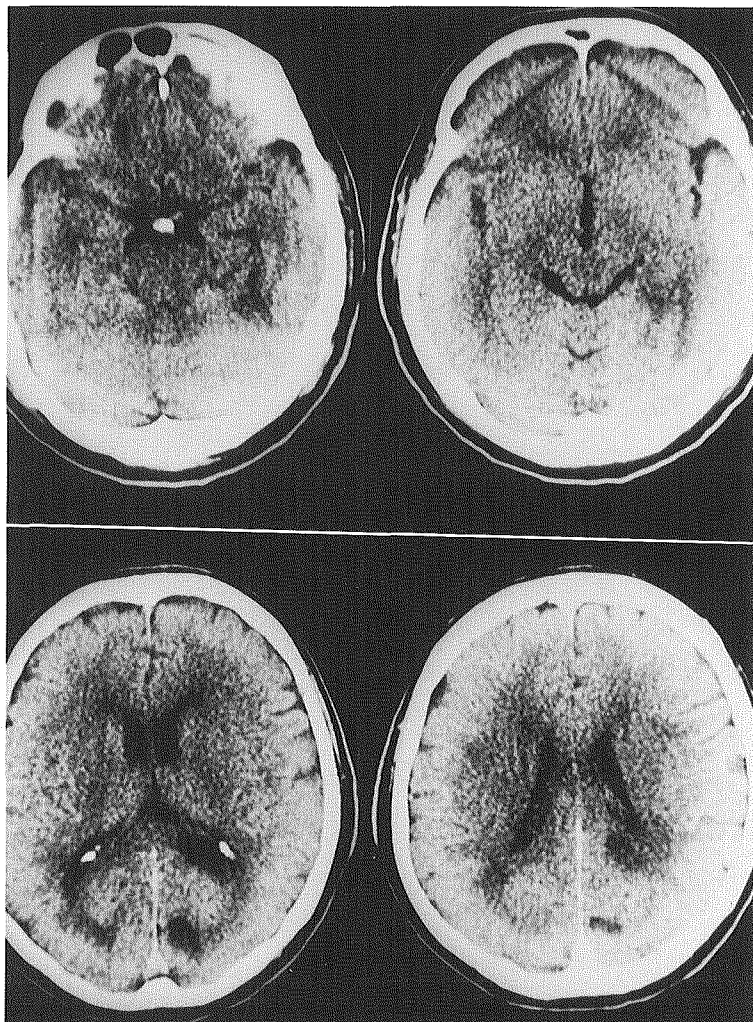


図2 症例2のX線CT

後大脳動脈閉塞症において健忘症候群を呈する場合、その責任病巣は通常海馬やその周辺部分に求められることが多かった。本例でも海馬にも梗塞巣を認めており、海馬が記憶障害の責任病巣となった可能性も考えられる。しかし、優位側の海馬損傷に基づく記憶障害は一般的には一過性であることが指摘されている。また、その特徴をみると、前向性健忘が主体であるものの、逆向性健忘も少なからず伴うことが指摘されている。本例は記憶障害が一過性ではなかったこと、逆向性健忘を伴わなかったことで、これまでの報告例と病像を異にする可能性がある。

一方では、retrosplenic amnesiaの症例が報告されている。retrosplenic cortexはPapezの回路の一部を形成しており、その障害により記憶障害が出現すると考えられている。retrosplenic amnesiaの報告例^{9)~11)}で記憶障害の特徴をみると、前向性健忘が主体で、逆向性健忘は認めないか、存在しても軽度であった。また、言語性記憶障害が優位である。本例の症状もretro-splenic amnesiaの特徴を満たすものである。この領域は後大脳動脈の分枝である内側後頭動脈からの背側脳梁枝の灌流域にある。後大脳動脈閉塞症で永続する記憶障害を呈する症例のなかには、retrosplenic amnesiaの様相を呈する症例が含ま

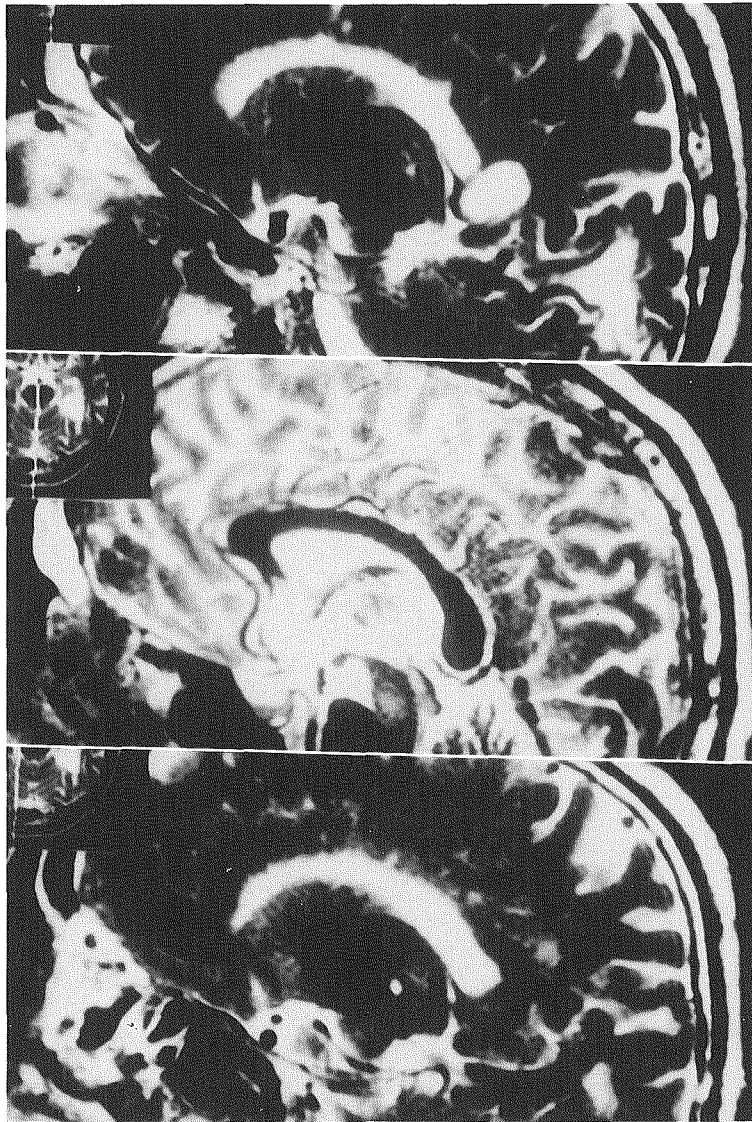


図3 症例2のMRI

れている可能性もある。

4. 右の retrosplenial lesion による道順障害

〔症例3〕53歳，男性。右利き。

主訴：会社から車で家に帰ることができない。

現病歴：1991年11月8日夕方，仕事を終え会社から車を運転しての帰宅途中道に迷った。その後も自宅の周囲でも道に迷うことが続いたため，同月12日に入院した。

神経学的所見：視力や視野に異常はない。また，要素的な運動・知覚に異常は認めない。

神経心理学的所見：地誌的障害を認めた。なお，地誌に関するもの以外の見当識に異常はなく，失語や失行，失認は認めない。

神経心理学的検査：長谷川式スケール29点(満点30点)。WAIS知能検査，言語性IQ 94，動作性IQ 100，全IQ 93。言語性記憶に障害はない。Benton視覚記銘検査では，A施行，正確数4，誤謬数9，D施行，正確数1，誤謬数15。

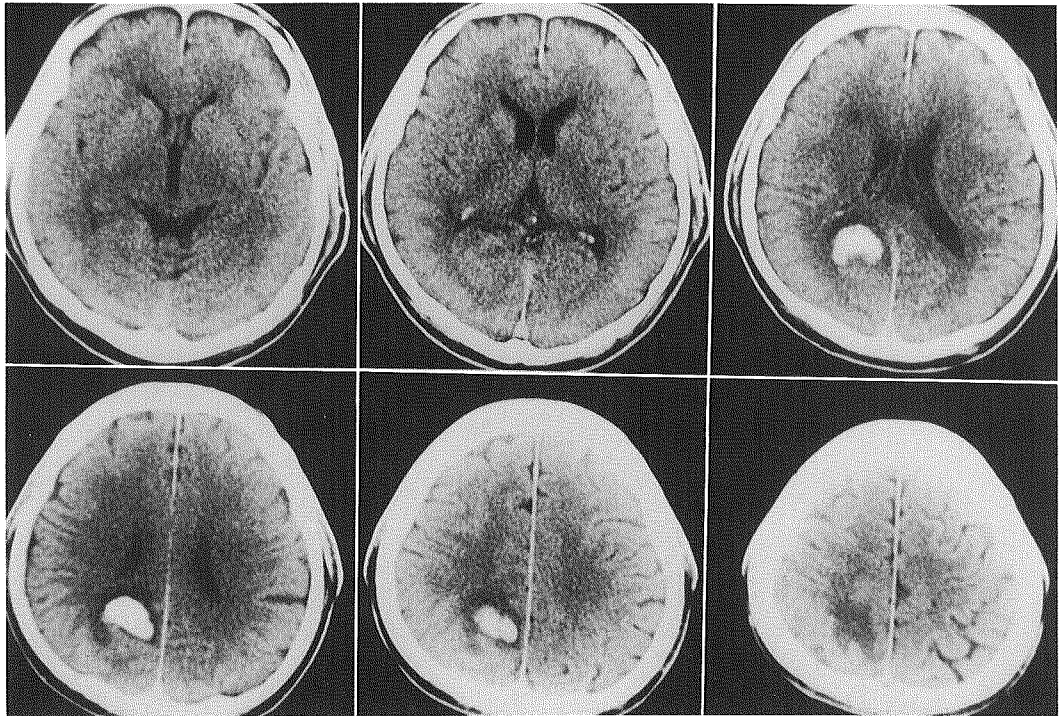


図4 症例3のX線CT

WISC-Rの迷路テストは全問正解した。

地誌的障害では、道順障害が著明で目的とする場所に到達できず、自宅や自室に戻ることもできなかつた。また、家の間取りや長年住み慣れた場所の地図の口述や図示ができなかつた。なお、熟知した家屋や街並の視覚的認知は正常でその言語的な説明も可能であつた。

神経放射線学的所見：頭部X線CT(図4)で右の頭頂葉後部で内側面を中心とした皮質下出血を認めた。MRIの矢状断(図5)でみると、出血は頭頂後頭溝の前方にあり、頭頂葉に局限していることが証明された。この部位はいわゆる辺縁葉後端部(retrosplenial region)に相当する。

<考察>

本例は右頭頂葉の辺縁葉後端部に局限した皮質下出血により地誌的障害をきたした症例である。熟知した家屋や街並の視覚的認知は正常で、その言語的な説明も可能であつたが、道順障害が著明で目的とする場所に到達できず、自宅や自室に戻ることもできなかつた。また、家の間取りや長年住み慣れた場所の地図の口述や図示

ができず、地誌的記憶障害を認めた。

地誌的障害の発現機序を地誌的目印(家屋や街並)の障害の質により考えようとする立場がある⁹⁾。地誌的障害では、①地誌的な目印の認知や記憶は障害されているが、地誌的目印の位置の定位や記憶は正常な場合と、②地誌的な目印の認知や記憶は正常であるが、地誌的目印の空間的位置関係の認知や記憶が障害されている場合がある。高橋ら⁹⁾は、前者を街並失認、後者を道順障害と呼んでいる。すなわち、街並失認は熟知した家屋や街並の形態的な認知や記憶の障害であり、道順障害は一度に見渡すことができない広い空間内での家屋や街並の位置の定位や記憶の障害といふことができる。

本例の地誌的障害は症候学的に分析すると、高橋ら⁹⁾の概念からすると、道順障害を呈したことになる。近年、右頭頂葉の辺縁葉後端部(脳梁膨大後域から頭頂葉内側部)の障害により、純粋な道順障害を呈する症例の報告が相次いでいる。地誌的な記憶に限定されるとはいへ、右辺縁葉後端部(脳梁膨大後域)は記憶に関連す

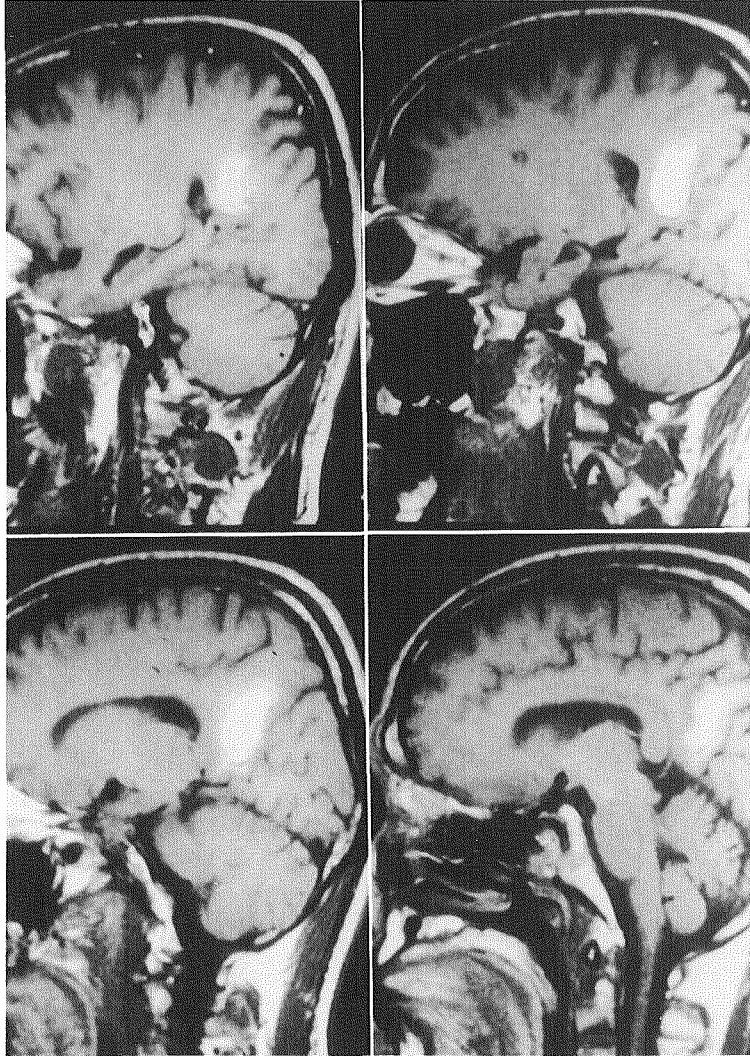


図5 症例3のMRI

る機能を有する可能性がある。なお、街並障害の責任病巣は右の海馬傍回後部に存在すると考えられている⁹⁾。

文 献

- 1) 頼 嘉珀, 岡田 靖, 佐渡島省三, ほか: 精神分裂病様幻聴と特異な健忘・書字障害を呈した左内包膝部梗塞の1例. 脳神経 42 : 873-877, 1990
- 2) 寺尾安生, 坂東充秋, 名倉博史: 左内包膝部梗塞により持続性の健忘症を呈した一例. 臨床神経 31 : 1002-1006, 1991
- 3) 原 健二, 姉川 孝, 秋口一郎, ほか: Abuliaを主症状とした両側内包膝部梗塞の1例. 臨床神経 32 : 1136-1139, 1992
- 4) 根来 清, 柿沼 進, 森松光紀: 左内包膝部梗塞により急性一過性の嗜眠, 無為, 注意力低下, 健忘症を呈した1例. 脳卒中 16 : 68-73, 1994
- 5) Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, et al : Confusion and memory loss from capsular genu infarction : A thalamocortical disconnection syndrome? Neurology 42 : 1966-1979, 1992
- 6) Valenstein E, Bowers D, Verfaellie M, et al : Retrosplenial amnesia. Brain 110 : 1631-1646, 1987

- 7) 高山吉弘, 加茂久樹, 大川義弘, ほか: 脳梗塞によるretrosplenial amnesiaの1例. 臨床神経 31 : 331-333, 1991
- 8) 片井 聡, 丸山哲弘, 橋本隆男, ほか: Retro-

splenial amnesiaを呈した脳梗塞の1例. 臨床神経 32 : 1281-1287, 1992

- 9) 高橋伸佳: 視覚性認知障害の病態生理. 神経心理学 9 : 23-29, 1993

痴呆が疑われて精神科 に紹介された症例

Some Psychiatric Aspects on the Demented Elderlies Suspected

福岡県立太宰府病院／院長

末次基洋*

1. はじめに

福岡県立太宰府病院は1931年に開設された精神科病院で、県内全域から重度の精神障害者の収容・治療を引き受けてきた。しかし、地域住民からの痴呆性疾患などに関する相談・受診は少なかった。

近年、長期在院分裂病者の退院促進が進むと同時に、痴呆性疾患に関する相談・受診が増えている(表1)。

痴呆が疑われて当院へ紹介された高齢者の中から、特に痴呆と紛らわしい病態について呈示する。

2. 症例の呈示

〔症例1〕60歳，女性。

50歳頃からうつ病の診断で精神科クリニックに通院中で、56歳C型肝炎を指摘され、肝硬変、食道静脈瘤、腹水貯溜のため○年○月○日内科病院に入院。5日目に発熱し、怒りっぽく物忘れがあり、8日目の夜からトイレの前でくるくる回り、水栓を無意味に扱い、水の出し方がわからないとのことで、9日目深夜に当院を受診した。自分の生年月日が答えられず、意識レベルの変動があり、肝性脳症と診断し直ちに救急病院を紹介し転医した。この例は明らかな意識

障害が主病像であったが、異常行動のため精神科を受診してきたものである。この例のように意識障害は急性発症が特徴的で痴呆との鑑別のもっとも重要なポイントである。

〔症例2〕76歳，女性。

62歳頃から多発性骨髄腫で治療中であった。71歳頃から物の置き場所を忘れ、76歳、食事のあと「お腹がすいた」といったり来客がないのに「座敷に人が来ている、お茶を出さないと」などという。○年○月○日、肺炎に罹患した頃から物忘れや誰かが来ているなどの異常言動が強まった。昼間はぼんやりし、夜間は不眠で落ち着かない。1週間後、肺炎治療目的で入院し、夜間も夫が付き添い約10日間で退院した。1週間後、睡眠・覚醒のリズムも平常に復し、日課の散歩を夫と一緒にし、落ち着いた。この例は痴呆の上に肺炎を契機としてせん妄状態が加わり、肺炎が治癒するとせん妄状態もとれ、もとのレベルまで回復し家庭生活が継続できているものである。

〔症例3〕82歳，男性。

元来健康で農業を営み、1日2~3合の大酒家であった。記憶障害はなかった。○年○月○日早朝、足に力が入らず呼びかけにも反応が鈍かった。近医受診し、CTで脳内出血が見出さ

* Motohiro SUETSUGU, M.D.: Director, Prefectural Dazaifu Hospital, Dazaifu.

表1 新規外来患者の病名別分類

	平成1	2	3	4	5	6
脳器質性精神障害	25(10.4)	47(12.4)	31(10.8)	38(11.8)	39(12.3)	53(18.2)
中毒性精神障害	31(13.4)	32(8.4)	28(9.5)	39(12.1)	36(11.3)	52(17.6)
精神分裂病	28(11.7)	51(13.4)	34(11.4)	35(10.9)	41(12.8)	22(7.6)
その他	155	248	204	209	201	164
計	239	378	297	321	317	291

()内%

れ即刻入院した。第2病日より独歩可能で見当識も徐々に回復した。3週間目、自宅外泊時、不眠で妻に暴言を吐き暴力を振るう。病棟でも同様状態のため管理困難を理由に精神病院への転院を示唆され、家族の希望で当院を受診した。この例は、脳出血による急性器質性精神症状としての意識障害が徐々に回復する過程で、一時期情動不安定となり、元来妻と不仲であったため妻に対する暴言や暴力となったもので、これが痴呆による問題行動と解釈され精神科病棟での長期療養をすすめられたものである。家族に一過性のものであることを説明し家庭介護をすすめた。退院後は急速に落ち着き問題なく過ごしている。Wieck²⁾の通過症候群と考えられた例である。

〔症例4〕77歳、男性。

73歳時、脳虚血発作があり、以来固有名詞が出にくく人の名前を間違ふことがあり、76歳妻の入院中は車の運転も可能で、言葉も比較的聞き取れていた。妻の死後、ひきこもりがちで法事の日取りが覚えられず、1カ月後肺炎に罹患し、2週間入院した頃から、言い間違いが多くなり、9カ月後下痢をして食事は1日1食となった。老人デイケアの適応について保健所より紹介された。便失禁があり、脱水飢餓状態で、脳波には左半球のα波のlazyと徐波の混入を認めた。本例は感覚性失語が目立った軽度痴呆であったが、全身状態の悪化により痴呆が悪化し

たと周囲に思われたものである。

〔症例5〕79歳、男性。

戦時中、腹部銃創により手術を受けた。元来頑固で不機嫌になると妻に当たり散らすことがあった。○年○月○日、イレウス症状のため、救急入院したが、夜間に大声を出し管理困難を理由に翌日精神科へ転科した。2週間後再び内科へ戻ったが同様に夜間に大声を出し、おむつをはずすとのことから痴呆による問題行動と解され妻が相談のため来院した。現症では痴呆とはいえず、性格偏倚の尖鋭化と判断した。

3. 考察とまとめ

痴呆が疑われて精神科へ紹介される高齢者のなかには、特に問題行動を痴呆によるものと即断される場合がある。しかし、意識障害、せん妄が前景にある場合、意識障害が回復した後の通過症候群による情動不穏、感覚性失語や半盲の皮質巣症状によるもの、さらには性格偏倚によるものなどが痴呆との鑑別に特に重要である。

参考文献

- 1) 原田憲一：器質性精神病, 医学図書出版, 東京, 1976, p 3-26
- 2) Wieck HH : Zur klinischen Stellung des Durchgangs-Syndromes. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 88 : 409, 1961

ヒト・プリオン病と痴呆

Human Prion Disease and Dementia

東北大学医学部病態神経学／教授
北本 哲之*

1. 何が英国で起こっていたのか(歴史)

1996年英国で、new variant CJD(クロイツフェルト・ヤコブ病)の報告があり、ヨーロッパのみでなく日本でも牛海綿状脳症(BSE: bovine spongiform encephalopathy)または狂牛病という牛の疾患名が広く一般の人々に知られるようになった。日本で知られる10年前から実は、BSEはイギリスを中心に牛の新しい病気としてはやっていたのである。当時、BSEはおそらく羊の海綿状脳症からの感染であろうと考えられていた。英国には古くからスクレピーと呼ばれる羊の海綿状脳症が存在し、羊のクズ肉・骨・脊髄などを利用し、加工したボーンミールと呼ばれるタンパク質を牛投与していたため、羊のスクレピーが、牛に感染した結果がBSEであると考えられていた。果たして、この考えから英国は、1988年にボーンミールの投与を禁止し、1992年から1993年にピークに達したBSEの発症が低下してきたのである(表 1)。疫学的にみても、どうやら感染源はボーンミールであろうことが示唆されたわけである。

1986年からの10年間で、BSEの発症数はなんと15万頭を越え、早くからヒトへの感染が問題となっていた。ヒトへの感染の心配は、ネコ科の動物の海綿状脳症の自然発症をみるに及び、ますます高じてきた。1990年から、英国を中心に確認されているだけで70匹にのぼるネコや、

表 1 Bovine spongiform encephalopathy(BSE)

	GB	North Ireland
1987 before	136	0
1988	1,951	3
1989	6,925	30
1990	12,942	100
1991	22,769	170
1992	34,936	333
1993	36,533	487
1994	25,728	363
1995	14,713	156

(Neuroscience, Tohoku)

ロンドン動物園のチータなどのネコ科の動物が海綿状脳症となったのである。また、実験的には、BSEの感染脳は多種類の動物に病変を起こすことが証明された。

2. 何が起きているのか

1994年から95年にかけて、英国で11例、フランスで1例のCJDの症例が発症した。CJDは、ヨーロッパでは年間0.5~1人/100万人という頻度で発症する病気であるので、この12例という数は、数だけでは驚くにあたらない。なにが問題なのか。問題となる点は次の3点である。①CJD発症年齢が若い。②CJDに特徴的な臨床所見に乏しい。③病理学的に全例にアミロイド斑を認める。上記のように、一般的なCJD患者では、発症年齢が65歳前後である。しかし、

* Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.: Professor, Department of Neuro-Science, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

new variant CJD患者では16~41歳ときわめて若い患者であった。従来、CJDの若い患者の報告はある。しかし、多くの場合これらの若い患者はプリオン蛋白遺伝子に変異をもつ家族性CJDか、クールー病など明らかな感染による発症が確認されている例である。しかし、このnew variant CJDの患者には、明らかな感染も点変異もなかったのである。それにもかかわらず、一般的なCJD患者で認められる脳波のPSD(periodic synchronous discharges)は全例で陰性で、一般的にはまずみられないアミロイド斑が全例で陽性であるというきわめて特異的な12症例であった。

3. どうなるのか？

現在のところ、new variant CJDが牛のBSE由来であるという証明はない。むしろ今後も科学的証明は困難であろう。唯一の証明に近い事実

が出るとすれば、それは疫学的にこのnew variant CJDがどうなるかということである。不幸なことにBSEと同じような経過をたどるとすれば、もはや確証は得られなくても、ヒトのnew variant CJDは、牛のBSEを感染源とするものであろうことは否定できなくなる。幸いなことに、われわれはBSEのない日本に住み、今のところnew variant CJD症例の発症もない。しかし、すでに羊のスクレピーは日本でも存在するのである。今後、まず第一に考えなくてはならない問題は、日本でCJD患者の発生、スクレピー、BSEの発生のサーベイランスを行い、follow upをしてゆくことであろう。海綿状脳症という疾患は、長期の潜伏期間の後発症する病気である。このような長期間の感染症に対しては、長期間に及ぶ疫学的サーベイランスこそ必要不可欠のものであると思われる。

無症候性脳梗塞と 認知機能

Asymptomatic Cerebral Infarction and Cognitive Function

島根医科大学第三内科／教授
小林 祥 泰*

MRIの出現により無症候性脳梗塞がかなりの頻度に発見されるようになり¹⁾、わが国では脳ドックが急速に普及しつつある。脳ドックの目的は脳卒中の予防が主であるが、脳血管性痴呆の予防もその一つである。筆者らが島根難病研究所シルバーセンターで行っている脳ドックにおけるデータを中心に無症候性脳血管性実質病変と認知機能の関係について述べる。

1. 無症候性脳血管性実質病変と認知機能

欧米では、ラクナ様病変よりも白質の不規則な高信号域、いわゆるleuko-araiosisと認知機能の関連に注目している報告が多い。認知機能に影響を及ぼすかどうかについては議論の多いところであるが、最近では白質障害と認知機能が関連するという見解が多い²⁾。Schmidtら³⁾は、白質の不規則に癒合する病変を中心に認知機能を検討し、有意な関連があることを報告している。MRIにより白質変化が明瞭に捉えられるようになったことから、いわゆるBinswanger型脳血管性痴呆が注目され、その頻度が従来考えられていたよりも高率であることが明らかになった。一方、多発性のラクナ梗塞は、MRIではCTに比してはるかに高率にみられるようになったが、ラクナの数が多いだけでは認知機能が

必ずしも低下しないことも経験的に知られている。認知機能に関してはleuko-araiosisの方が将来Binswanger型に移行する可能性を秘めていることから、より関連していることが推測される。

2. 脳ドックにおけるPVHおよび無症候性脳梗塞と認知機能

無症候性脳血管性病変、とくに無症候性脳梗塞とPVHが認知機能に関係しているかどうかについて脳ドックを受診した健常成人734名を対象に検討した結果を述べる。PVHの評価は定性的に5段階評価し比較した。年齢はPVHの程度が高度になるにつれ有意に高くなったが、教育年数には有意差はなかった。全脳平均脳血流はPVH中等度以上群で軽度以下群に比して有意に低値であった。認知機能についてみると、言語性の岡部式簡易知的尺度(Wechsler Memory Scaleの改変短縮版)(図1)、動作性のKohs' Block Design Test(図2)ともにPVHが高度になるにつれ低下傾向を示し、特にPVH3度で明らかな低下を示した。聴覚刺激odd ball課題による事象関連電位P300潜時もPVHが高度になるにつれて有意な延長を認めた(図3)。さらに、無症候性脳梗塞を有する131名と病変を認めない603名についても同様に検討してみたが、脳

* Shotai KOBAYASHI, M.D.: Professor, Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University, Izumo.

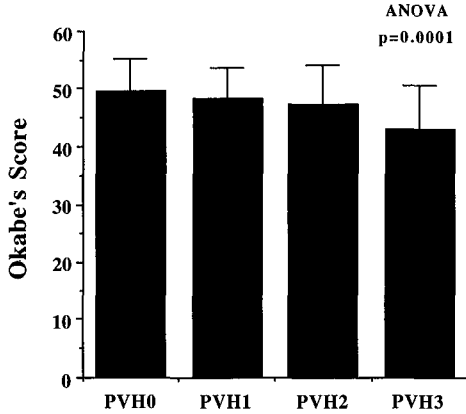


図1 脳ドック受診者におけるPVHの程度と岡部スコア

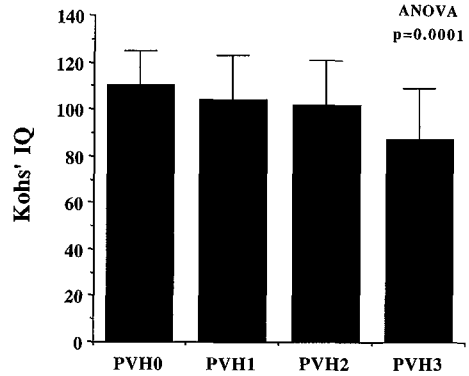


図2 脳ドック受診者におけるPVHの程度別にみたKohs' IQ

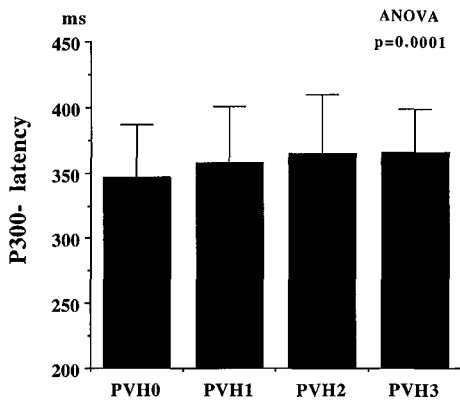


図3 脳ドック受診者におけるPVHの程度別にみたP300潜時

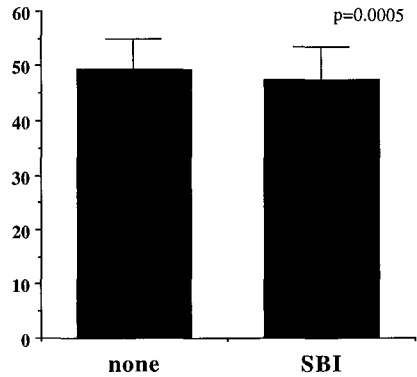


図4 脳ドック受診者における無症候性脳梗塞(SBI)の有無と岡部スコア

血流, 岡部スコア(図4), Kohs' IQ(図5)ともに両群間に有意差を認め, P300潜時も無症候性脳梗塞群で有意の延長を示した(図6)。年齢の影響を除くため多変量解析を行ったが, 岡部スコアとKohs' IQに対してはPVHのみが有意に関与しており, 無症候性脳梗塞はP300潜時のみに関与していた。脳血流には年齢が強く関与していた。この結果から, PVHの方が認知機能に対する影響が強いことが示唆された。すなわち, 無症候性白質病変が認知機能と関係している可能性が考えられる。

3. 自覚的物忘れと認知機能の関係

加齢とともに物忘れを自覚する機会が増えるのは生理的現象ではあるが, 物忘れが気になって脳ドックを受診する人も多い。一方, 物忘れ

の自覚と記憶力テストの結果は一致しないことが指摘されている。この不一致の要因として, 強迫性格傾向に着目し, 脳ドックを受診した健康成人90名(平均59歳)を対象に, 性格と記憶力の自己評価の関係について検討してみた⁹⁾。強迫性格はLeyton's Obsessional Inventory(種田の日本語版)で評価した。物忘れの自覚は東京都老人研の下仲らが作製した記憶自己評価尺度(健忘症状)と記憶情動尺度(健忘に対する情動)で評価した。その結果, 記憶自己評価尺度と岡部スコアとは相関を認めなかった。しかし, Leytonの強迫症状得点の間に有意な相関を認め(図7), また, 物忘れを気にする程度を示す記憶情動尺度と強迫症状得点の間にも有意な相関を認めた。また, 無症候性脳梗塞やPVHの有無による記憶自己評価尺度の差も認められなかった。し

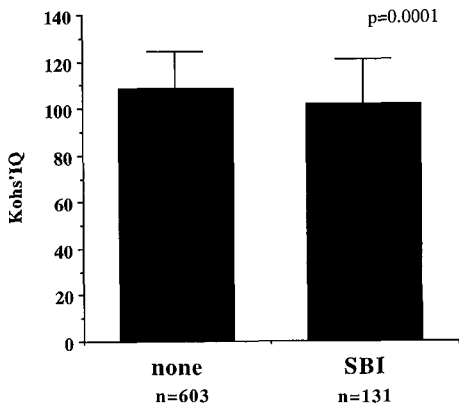


図5 脳ドック受診者における無症候性脳梗塞(SBI)の有無でみたKohs' IQ

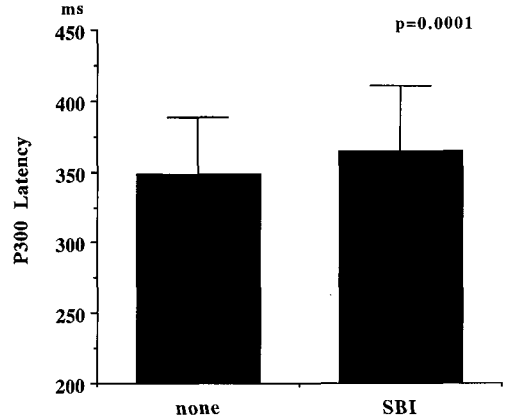


図6 脳ドック受診者における無症候性脳梗塞(SBI)の有無とP300潜時

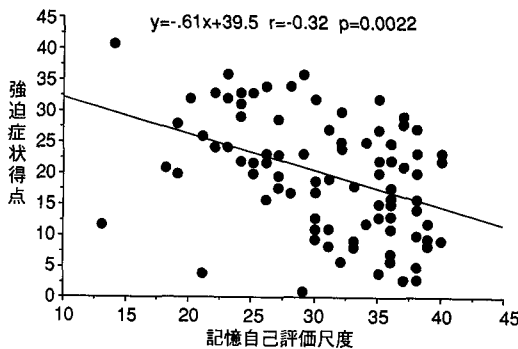


図7 記憶自己評価尺度とLeytonの強迫症状得点の相関

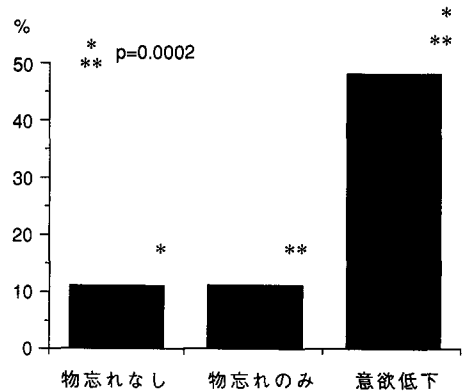


図8 脳ドック受診者における自覚的物忘れと意欲低下の有無と無症候性脳梗塞の頻度

たがって、50歳以上で物忘れのみを自覚している場合は生理的健忘であり心配ないことが多い。しかし、図8に示すように意欲低下を伴う例においては有意に無症候性脳梗塞の頻度が高く、両者間に関係があることを示唆している⁷⁾。

以上の結果は無症候性梗塞それ自体よりも、脳室周囲から始まる白質の瀰漫性変化が、将来、脳血管性痴呆につながっていく可能性があることを示唆している。とくに脳ドックでの検査時に白質病変に加えて、すでに認知機能が潜在性に低下している例ではその可能性が高いと考えられる。しかし、痴呆になるかどうかは個人の遺伝的素因、社会的環境、危険因子の管理状態、ストレス、性格などの多くの要素が関係しており、MRI所見だけから認知機能の低下が進行す

るか否かを判定できるものではないと考えている。

文 献

- 1) Awad IA, Johanson PC, Spetzler RF, et al : Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. Stroke 17 : 1090-1097, 1986
- 2) Kobayashi S, Okada K, Yamashita K : Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relationship to cerebral blood flow and risk factors. Stroke 22 : 1379-1383, 1991
- 3) Boone KB, Miller BL, Lesser IM, et al : Neuropsychological correlates of white matter-lesions in healthy elderly subjects. Arch Neurol 49 : 549-

- 554, 1992
- 4) Breteler MMB, van Amerongen NM, van Swieten JC, et al : Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam study. *Stroke* 25 : 1109-1115, 1994
 - 5) Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher, et al : Magnetic resonance imaging white matter lesions and cognitive impairment in hypertensive individuals. *Arch Neurol* 48 : 417-420, 1991
 - 6) 鐘築裕子, 小林祥泰, 安部和美, ほか : 記憶の自己評価と強迫的性格傾向. 失語症学会誌, in press
 - 7) Kobayashi S, Koide H, Yamashita K, et al : Feeling of depressiveness related to silent brain infarction in normal adults. *Proceeding of International Conference on Aging, Depression and Dementia*, Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, 1995, pp 141-145

老年期痴呆研究会

会 長 後藤 文男
世 話 人 浦澤 喜一 高畑 直彦 上村 和夫 佐々木英忠
大友 英一 小澤 利男 田崎 義昭 赫 彰郎
長谷川和夫 平井 俊策 福内 靖男 保崎 秀夫
吉田 充男 井形 昭弘 祖父江逸郎 長谷川恒雄
山口 成良 阿部 裕 尾前 照雄 亀山 正邦
西村 健 半田 肇 池田 久男 高橋 和郎
内村 英幸 藤島 正敏

(敬称略 地区別五十音順)

事 務 局 慶應義塾大学病院神経内科

老年期痴呆研究会誌 Vol.10 1997

発行日 平成9年9月30日
監 修 老年期痴呆研究会
発 行 会 長 後藤文男
編 集 慶應義塾大学病院神経内科
責任者 福内靖男
企 画 日本ケミファ株式会社
制 作 学術情報本部学術企画部
〒101 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
TEL. 03-3863-1225 FAX. 03-3861-9567

The Japanese Research Group on Senile Dementia

President	Fumio GOTOH, M.D.	
Organizers	Kiichi URASAWA, M.D. Kazuo UEMURA, M.D. Eiichi OTOMO, M.D. Yoshiaki TAZAKI, M.D. Kazuo HASEGAWA, M.D. Yasuo FUKUUCHI, M.D. Mitsuo YOSHIDA, M.D. Itsuro SOBUE, M.D. Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D. Teruo OMAE, M.D. Tsuyoshi NISHIMURA, M.D. Hisao IKEDA, M.D. Hideyuki UCHIMURA, M.D.	Naohiko TAKAHATA, M.D. Hidetada SASAKI, M.D. Toshio OZAWA, M.D. Akiro TERASHI, M.D. Shunsaku HIRAI, M.D. Hideo HOSAKI, M.D. Akihiro IGATA, M.D. Tsuneo HASEGAWA, M.D. Hiroshi ABE, M.D. Masakuni KAMEYAMA, M.D. Hajime HANDA, M.D. Kazuro TAKAHASHI, M.D. Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Secretariat	Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo	

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia Vol.10 1997

Published :	September 30th, 1997
Edited & Published by :	The Japanese Research Group on Senile Dementia President : Fumio GOTOH, M.D.
Editing Secretariat :	Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo Supervisor : Yasuo FUKUUCHI, M.D.
Supported by :	Planning Department of Scientific Information / Investigation Nippon Chemiphar Co., Ltd.
For Further Information :	Planning Department of Scientific Information / Investigation Nippon Chemiphar Co., Ltd. 2-3, 2-Chome, Iwamoto-Cho Chiyoda-Ku, Tokyo 101, Japan PHONE : 03-3863-1225 TELEX : 2655390 NIPCHE J FAX : 03-3861-9567 (Domestic & International)