

# 老年期痴呆研究会誌

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

Vol.11 1999

監修・発行 老年期痴呆研究会

## 目 次

1. 脳虚血による細胞死 .....	1
大阪大学医学部第一内科・神経内科 講師	松本昌泰
2. アルツハイマー病の分子生物学(アミロイドβ仮説) .....	6
岡崎国立共同研究機構 生理学研究所神経科学部門 助教授	丸山 敬・ほか
3. 神経受容体機能の画像診断 .....	10
東北大学サイクロトロンRIセンター核医学研究部 教授	伊藤正敏・ほか
4. 早期発症型痴呆家系の臨床と遺伝子異常 .....	14
鹿児島大学医学部第三内科 講師	中川正法・ほか
5. パーキンソン病と痴呆：分子生物学的検討 ーアルツハイマー型痴呆との関連ー .....	20
鳥取大学医学部脳神経内科 教授	中島健二・ほか
6. パーキンソン病と抑うつ症状 .....	23
北海道大学医学部精神科神経科 教授	小山 司
7. アルツハイマー型痴呆の病理診断基準 .....	26
東京都老人総合研究所神経病理 研究部長	水谷俊雄
8. 新しい痴呆診断スケール .....	31
慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 助教授	鹿島晴雄
9. アルツハイマー病の診断マーカーと病態 .....	35
大阪大学医学部精神医学教室 教授	武田雅俊・ほか
10. プリオン病の分子病理学 .....	41
東北大学医学部病態神経学 教授	北本哲之
11. 脳ドックの現状と課題 .....	44
札幌医科大学医学部脳神経外科 教授	端 和夫

12. アルツハイマー病者の「脳とこころ」	48
札幌医科大学医学部神経精神科 教授	高畑直彦
13. 老年期痴呆の諸問題	51
愛知県健康科学総合センター センター長	井形昭弘
14. アルツハイマー病遺伝的リスクファクターの 脳機能への関与—PETを用いた解析—	53
東北大学医学部老年・呼吸器内科	樋口真人・ほか
15. MRIによるアルツハイマー病の画像解析	59
岩手医科大学医学部放射線科 講師	佐々木 真理
16. アルツハイマー病の免疫反応 —補体membrane attack経路の活性化—	62
鎌田クリニック 院長	板垣 茂
17. アルツハイマー病研究の現状	66
東京大学大学院医学系研究科・脳神経医学専攻・ 基礎神経医学講座・神経病理学分野 教授	井原康夫
18. 老年期痴呆とライフスタイル	69
高知医科大学 学長	池田久男
19. 抗痴呆薬開発の現状	74
伊豆菰山温泉病院 院長	長谷川 恒雄
20. 慢性硬膜下血腫と痴呆 —脳の変形と局所血流からみた特徴について—	83
名古屋大学医学部脳神経外科 講師	稲尾意秀・ほか
21. アルツハイマー病の分子病理	87
国立療養所中部病院・長寿医療研究センター 痴呆疾患研究部 部長	柳澤勝彦

22. 脳血管性痴呆 .....	92
日本医科大学第二内科 教授	赫 彰 郎
23. アルツハイマー型痴呆 .....	99
東京大学医学部精神神経科 教授	松 下 正 明
24. アルツハイマー病研究の最近の進歩 .....	121
大阪大学医学部精神医学教室 教授	武 田 雅 俊・ほか
25. 脳血管性痴呆 ービンスワンガー型白質脳症ー .....	126
東京都老人医療センター神経内科 部長	山之内 博
26. 治療可能な痴呆 .....	129
群馬大学医学部神経内科 教授	岡 本 幸 市
27. 長寿科学の目指すもの .....	132
愛知県健康科学総合センター センター長	井 形 昭 弘
28. 痴呆性老人のQOLについて .....	135
高知赤十字病院神経内科 部長	佐 藤 博 俊
29. 脳卒中後意欲低下の評価と知的機能, 臨床症状, 脳血流変化 .....	139
島根医科大学第三内科 講師	岡 田 和 悟・ほか
30. アルツハイマー病の分子遺伝学 .....	143
愛媛大学医学部老年医学 教授	三 木 哲 郎
31. 潜在性脳梗塞とうつ病の関連について .....	145
広島大学医学部神経精神医学講座 教授	山 脇 成 人
32. 神経細胞の死に方 .....	149
東京大学大学院医学系研究科・脳神経医学専攻・ 神経内科 教授	金 澤 一 郎

33. アルツハイマー型老年痴呆における白質病変の臨床的意義 ..... 151  
 今津赤十字病院精神科 部長 田北昌史
34. 認知機能障害群の予後と痴呆発症関連要因 ..... 157  
 ー認知機能障害群の臨床的特徴ー .....  
 大分医科大学医学部第三内科 助教授 熊本俊秀
35. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 ..... 161  
 久留米大学医学部第一内科 教授 庄司紘史
36. 痴呆性疾患の画像診断と神経病理 ..... 164  
 国立循環器病センター集団検診部 部長 緒方 絢
37. アルツハイマー病の臨床と病態 ..... 167  
 甲子園大学人間文化学部 人間行動学科 教授 西村 健

□ Contents □

1 . A Variety of Cell Death Induced by Brain Ischemia .....	1
<i>Masayasu MATSUMOTO, M.D.</i> Assistant Professor, First Department of Medicine and Department of Neurology, Osaka University Medical School	
2 . Molecular Biology of Alzheimer's Disease (Amyloid $\beta$ Hypothesis) .....	6
<i>Kei MARUYAMA, M.D. et al.</i> Associate Professor, Department of Molecular Physiology, Laboratory of Neurochemistry, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki National Research Institutes	
3 . Imaging of Neuronal Receptors in Dementia .....	10
<i>Masatoshi ITOH, M.D. et al.</i> Professor, Division of Nuclear Medicine, Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University	
4 . Clinical and Genetic Studies of Familial Early Onset Dementia .....	14
<i>Masanori NAKAGAWA, M.D. et al.</i> Assistant Professor, The Third Department of Internal Medicine, Kagoshima University School of Medicine	
5 . Parkinson's Disease and Dementia : Study of Molecular Biology —Relation to Alzheimer Disease— .....	20
<i>Kenji NAKASHIMA, M.D. et al.</i> Professor, Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University	
6 . Depressive Symptom in Parkinson's Disease .....	23
<i>Tsukasa KOYAMA, M.D.</i> Professor, Department of Psychiatry & Neurology, Hokkaido University School of Medicine	
7 . Diagnostic Criteria for Pathological Confirmation of Alzheimer-type Dementia .....	26
<i>Toshio MIZUTANI, M.D., Ph.D.</i> Director of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology	
8 . A New Neuropsychological Scale for Dementias .....	31
<i>Haruo KASHIMA, M.D.</i> Associate Professor, Department of Neuropsychiatry, Keio University, School of Medicine	
9 . Pathology and Diagnostic Marker of Alzheimer's Disease .....	35
<i>Masatoshi TAKEDA, M.D. et al.</i> Professor, Department of Neuropsychiatry, Osaka University Medical School	
10. Molecular Pathology of Prion Diseases .....	41
<i>Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.</i> Professor, Department of Neuro-Science, Tohoku University School of Medicine	

11. The Brain Dock, Present and Future .....	44
<i>Kazuo HASHI, M.D.</i>	
Professor, Department of Neurosurgery, Sapporo Medical University, School of Medicine	
12. Brain and Mind of Patients with Alzheimer's Disease .....	48
<i>Naohiko TAKAHATA, M.D.</i>	
Professor, Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine	
13. Some Aspects on Pathogenesis of Alzheimer Disease .....	51
<i>Akihiro IGATA, M.D.</i>	
President, Aichi Comprehensive Health Science Center	
14. Association of Genetic Risk Factors for Alzheimer's Disease with Brain Function : An Analysis Using Positron Emission Tomography .....	53
<i>Makoto HIGUCHI, M.D. et al.</i>	
Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine	
15. Radiological Analysis of Alzheimer Disease Using MR Imaging .....	59
<i>Makoto SASAKI, M.D.</i>	
Assistant Professor, Department of Radiology, Iwate Medical University, School of Medicine	
16. Immunological Reaction in Brain of Alzheimer's Disease ; Activation of Complement Membrane Attack Complex .....	62
<i>Shigeru ITAGAKI, M.D.</i>	
Director, Kamata Clinic	
17. Recent Progress in Alzheimer's Disease .....	66
<i>Yasuo IHARA, M.D.</i>	
Professor and Chairman, Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo	
18. Senile Dementia and Life Style .....	69
<i>Hisao IKEDA, M.D.</i>	
President, Kochi Medical School	
19. Overview of the Development of Pharmacological Strategies for Alzheimer's Disease and Vascular Dementia .....	74
<i>Tsuneo HASEGAWA, M.D.</i>	
Director, Izu Nirayama Rehabilitation Hospital	
20. Mental Change in the Patients with Chronic Subdural Hematoma Evaluated by the Measurements of Brain Distortion and Cerebral Blood Flow .....	83
<i>Suguru INAO, M.D. et al.</i>	
Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Nagoya University School of Medicine	
21. Molecular Pathology of Alzheimer's Disease .....	87
<i>Katsuhiko YANAGISAWA, M.D.</i>	
Director, Department of Dementia Research, National Institute for Longevity Sciences	

22. Vascular Dementia .....	92
<i>Akiro TERASHI, M.D.</i>	
Professor, The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School	
23. Dementia of Alzheimer Type .....	99
<i>Masaaki MATSUSHITA, M.D.</i>	
Professor, Department of Neuro-psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tokyo	
24. Recent Advance in Alzheimer Research .....	121
<i>Masatoshi TAKEDA, M.D. et al.</i>	
Professor, Department of Neuropsychiatry, Osaka University Medical School	
25. Vascular Dementia—Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy of Binswanger Type .....	126
<i>Hiroshi YAMANOUCI, M.D.</i>	
Chief, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital	
26. Treatable Dementia .....	129
<i>Koichi OKAMOTO, M.D.</i>	
Professor, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine	
27. Overview on Future Longevity Science .....	132
<i>Akihiro IGATA, M.D.</i>	
President, Aichi Comprehensive Health Science Center	
28. QOL of the Demented Elderly .....	135
<i>Hirotohi SATO, M.D.</i>	
Chief, Department of Neurology, Kochi Red Cross Hospital	
29. Assessment of Poststroke Apathy and Its Relation to Mental Function, Clinical Symptoms and Cerebral Blood Flow .....	139
<i>Kazunori OKADA, M.D. et al.</i>	
Lecturer, Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University	
30. Molecular Biology of Alzheimer's Disease .....	143
<i>Tetsuro MIKI, M.D.</i>	
Professor, Department of Geriatric Medicine, Ehime University School of Medicine	
31. Relationship between Silent Cerebral Infarction and Depression .....	145
<i>Shigeto YAMAWAKI, M.D.</i>	
Professor, Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University School of Medicine	
32. Neuronal Cell Death : When and How .....	149
<i>Ichiro KANAZAWA, M.D.</i>	
Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo	
33. Clinical Significance of White Matter Hyperintensities in MRI in Senile Dementia of the Alzheimer Type .....	151
<i>Masashi TAKITA, M.D.</i>	
Director, Department of Psychiatry, Imazu Red Cross Hospital	



34. Clinical Features of Cognitively Impaired  
not Demented in the Nondemented  
Elderly in a Farming District of Kumamoto Prefecture ..... 157  
*Toshihide KUMAMOTO, M.D.*  
Associate Professor, Third Department of Internal Medicine, Oita Medical University
35. Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis :  
A New Subtype of Limbic Encephalitis ..... 161  
*Hiroshi SHOJI, M.D.*  
Professor, First Department (Neurology) of Internal Medicine,  
Kurume University School of Medicine
36. Pathoanatomical Correlates of Image Diagnosis of Dementia ..... 164  
*Jun OGATA, M.D.*  
Director of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center
37. Recent Advances in the Research on Alzheimer's Disease ..... 167  
*Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.*  
Professor, Department of Human Behavior Studies, College of Humanities,  
Koshien University

□ 掲載研究会 □

- ◆ 第11回老年期痴呆研究会(中央) ..... 1
- ◆ 第11回北海道老年期痴呆研究会 ..... 41
- ◆ 第11回東北老年期痴呆研究会 ..... 53
- ◆ 第11回中部老年期痴呆研究会 ..... 83
- ◆ 第11回近畿老年期痴呆研究会 ..... 121
- ◆ 第11回中・四国老年期痴呆研究会 ..... 135
- ◆ 第11回九州老年期痴呆研究会 ..... 151

■ Meetings ■

- ◆ The 11th Annual Meeting of the  
Japanese Research Group on  
Senile Dementia—National— ..... 1
- ◆ The 11th Annual Meeting of the  
Hokkaido Research Group on Senile Dementia ..... 41
- ◆ The 11th Annual Meeting of the  
Tohoku Research Group on Senile Dementia ..... 53
- ◆ The 11th Annual Meeting of the  
Chubu Research Group on Senile Dementia ..... 83
- ◆ The 11th Annual Meeting of the  
Kinki Research Group on Senile Dementia ..... 121
- ◆ The 11th Annual Meeting of the  
Chugoku/Shikoku Research Group on  
Senile Dementia ..... 135
- ◆ The 11th Annual Meeting of the  
Kyushu Research Group on Senile Dementia ..... 151

# 第11回老年期痴呆研究会—中央—

The 11th Annual Meeting of the Japanese  
Research Group on Senile Dementia — National —

会 長  
President  
名誉会員  
Emeritus Member  
世 話 人  
Organizers

後藤 文男  
Fumio GOTOH, M.D.  
沓沢 尚之  
Takashi KUTSUZAWA, M.D.  
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.  
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.  
慶應義塾大学病院神経内科  
Department of Neurology  
Keio University Hospital, Tokyo

山下 格  
Itaru YAMASHITA, M.D.  
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.  
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

□ 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 阿 部 裕 (大阪大学 名誉教授)  
 脳虚血による細胞死 ..... 1  
 松 本 昌 泰 (大阪大学医学部第一内科 講師)
- 演 題 2 座長 祖父江 逸郎 (愛知医科大学 学長)  
 アルツハイマー病の分子生物学  
 (アミロイドβ仮説) ..... 6  
 丸 山 敬 (岡崎国立共同研究機構 生理学研究所)  
 神経科学部門 助教授
- 演 題 3 座長 佐々木英忠 (東北大学医学部老年・呼吸器内科 教授)  
 神経受容体機能の画像診断 ..... 10  
 伊 藤 正 敏 (東北大学サイクロトロンRIセンター)  
 核医学研究部 教授
- 演 題 4 座長 藤 島 正 敏 (九州大学医学部第二内科 教授)  
 早期発症型痴呆家系の臨床と遺伝子異常 ..... 14  
 中 川 正 法 (鹿児島大学医学部第三内科 講師)
- 演 題 5 座長 高 橋 和 郎 (鳥取大学 学長)  
 パーキンソン病と痴呆：分子生物学的検討  
 —アルツハイマー型痴呆との関連— ..... 20  
 中 島 健 二 (鳥取大学医学部脳神経内科 教授)



□ Program □

- Opening Remarks  
Fumio GOTOH, M.D.  
Emeritus Professor, Keio University
- Lecture 1  
Chairperson Hiroshi ABE, M.D.  
Emeritus Professor, Osaka University  
**A Variety of Cell Death Induced by Brain Ischemia ..... 1**  
Masayasu MATSUMOTO, M.D.  
Assistant Professor, First Department of Medicine  
and Department of Neurology  
Osaka University Medical School
- Lecture 2  
Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.  
President, Aichi Medical University  
**Molecular Biology of Alzheimer's Disease  
(Amyloid  $\beta$  Hypothesis) ..... 6**  
Kei MARUYAMA, M.D.  
Associate Professor, Department of  
Molecular Physiology, Laboratory of Neurochemistry  
National Institute for Physiological Sciences
- Lecture 3  
Chairperson Hidetada SASAKI, M.D.  
Professor, Department of Geriatric Medicine  
Tohoku University School of Medicine  
**Imaging of Neuronal Receptors in Dementia ..... 10**  
Masatoshi ITOH, M.D.  
Professor, Division of Nuclear Medicine  
Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University
- Lecture 4  
Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.  
Professor, Second Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine, Kyushu University  
**Clinical and Genetic Studies of Familial  
Early Onset Dementia ..... 14**  
Masanori NAKAGAWA, M.D.  
Assistant Professor, The Third Department of  
Internal Medicine, Kagoshima University  
School of Medicine
- Lecture 5  
Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.  
President, Tottori University  
**Parkinson's Disease and Dementia : Study of Molecular  
Biology — Relation to Alzheimer Disease — ..... 20**  
Kenji NAKASHIMA, M.D.  
Professor, Division of Neurology  
Institute of Neurological Sciences  
Faculty of Medicine, Tottori University





# 脳虚血による細胞死

## A Variety of Cell Death Induced by Brain Ischemia

大阪大学医学部第一内科・神経内科／講師(現 助教授)

松本 昌泰\*

### 1. はじめに

単一の臓器を襲う疾患のなかで、脳卒中ぐらいわれわれ日本人を過去から現在に至るまで苦しめてきた病気は他に例を見ない。脳卒中は今日もなお3大死因(ちなみに死亡診断書の記載方法の変更により既に第2番目の死因に再浮上した)に列せられるのみならず、「ねたきり」や老年期の痴呆の最も大きな原因疾患でもある。なかでも、脳血管障害の大半を占める虚血性脳血管障害に対する適切な予防、治療法の確立は、高齢者の急増しつつある今日、まさに国家目標ともすべき重要課題といえよう。また、脳虚血を招来する病態には、脳血管障害以外にも実にさまざまな病態(表1)が知られており、その新たな治療法を確立するためには、虚血による脳細胞障害の基礎病態の究明が必須である。

本講演では、著者らの研究室の成果を交えながら、脳虚血による細胞死について概説を試みた。

### 2. 脳虚血モデル確立のインパクト

本来、虚血性脳障害の究明とは虚血負荷に対する脳組織各コンパートメント<sup>1)</sup>(表2)の障害応答や病的破綻の過程を究明することである。したがって、虚血負荷を規定する各種の要因<sup>2)</sup>(表3)を認識するとともに、目的に応じた再現性良

好な虚血負荷を可能とする脳虚血モデルの確立が前提条件となる。その意味で、著者らも脳虚血モデルの確立に取り組んできたが<sup>3)-5)</sup>、脳虚血病態の究明はこのような各種モデルの確立を土台として進歩してきた。今日では、既に各種の優れた脳虚血病態モデルが確立されているが、発生工学的手法の導入により、レディメイドからオーダーメイドのモデルへと選択の幅が広がり、新たな飛躍の時代を迎えつつある(図

表1 脳虚血をきたす種々の病態

1. 全脳虚血をきたす病態
  - \* 全脳灌流圧の低下
    - ・心停止(不整脈など、心肺脳蘇生の重要性)
    - ・流入動脈血流の遮断(首吊り事故など)
    - ・体血圧の低下(大量出血、末梢血管抵抗の低下など)
  - \* 頭蓋内圧の上昇
    - ・脳浮腫をきたす病態
    - ・占拠性病変(脳出血など)
2. 局所脳虚血をきたす病態
  - \* 局所脳灌流圧の低下
    - ・流入動脈血流の遮断(脳梗塞:血栓性、塞栓性、血行力学性)
    - ・微小循環レベル(血液レオロジー要因など)
    - ・静脈閉塞(静脈性梗塞など)
  - \* 局所脳循環抵抗の上昇
    - ・脳血管攣縮(くも膜下出血後など)
    - ・局所の脳浮腫をきたす病態(頭部外傷、炎症など)
3. 脳虚血類似病態
  - 低酸素, 低血糖, ミトコンドリア脳筋症など

\* Masayasu MATSUMOTO, M.D.: Assistant Professor, First Department of Medicine and Department of Neurology, Osaka University Medical School, Osaka.

表2 構造レベルに対応した脳のコンパートメント<sup>1)</sup>

臓器レベル	組織レベル	細胞レベル	細胞下レベル	
中枢神経系	各種神経細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか	
		樹状突起	ミトコンドリア, 小胞体, 微小管ほか	
		軸索	ミトコンドリア, 小胞体, ニューロフィラメントほか	
		シナプス	ミトコンドリア, シナプス小胞ほか	
グリア細胞	星状グリア	細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか	
		足突起	ミトコンドリア, 小胞体ほか	
		乏突起グリア	細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか
		ミエリン鞘	ミエリン膜	
細胞外空間				
血液・循環系	血管平滑筋細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, 筋小胞体, 筋繊維ほか	
	肥満細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体, 顆粒ほか	
	内皮細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか	
	各種血球			
	血漿			
髄液・循環系	脈絡叢上皮細胞	細胞体 微小突起	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか 微小管ほか	
	白血球細胞			
	脳脊髄液			
内分泌系	下垂体細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, Golgi装置, 分泌顆粒ほか	
	松果体細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, Golgi装置, 分泌顆粒ほか	
	視床下部細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, Golgi装置様小胞体ほか	
		軸索様足突起	ミトコンドリア, 神経分泌顆粒ほか	

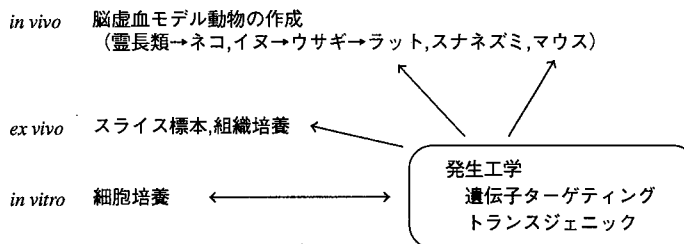


図1 脳虚血モデルの変遷

既に, *in vitro*から*in vivo*までの目的に応じた各種の脳虚血モデルが確立されているが, 発生工学などの遺伝子操作技術の導入により新たな時代を迎えつつある。

表3 脳虚血負荷の規定要因<sup>2)</sup>

・部位	……大脳皮質, 白質, 基底核, 脳幹, 小脳など
・広がり	……局所, 広範
・程度	……完全, 不完全(軽度~重度)
・均等性	……均等, 不均等
・発現様式	……急速, 緩徐
・持続時間	……数秒, 数分, 数時間, 数日など
・頻度	……1回~数回/分~週など
・血流再開	……あり(急速, 緩徐), なし

1)。ただし, それぞれのモデルの利点と欠点を認識しておくことがますます重要になってきて

おり<sup>6)~8)</sup>, 各種モデルで得られた結果を解釈する上でも, 脳虚血病態モデルの問題は常に旧くて新しい問題であるといえる。

### 3. 脳虚血による細胞応答と細胞死

上述のごとく脳虚血負荷の規定要因には各種の要因が知られているが, このうち最も重要な要因が虚血の程度と持続時間である<sup>9)</sup>(図2)。虚血が重度である場合には, 短時間の間に虚血領域の全ての構成細胞が不可逆的障害を被り, 典

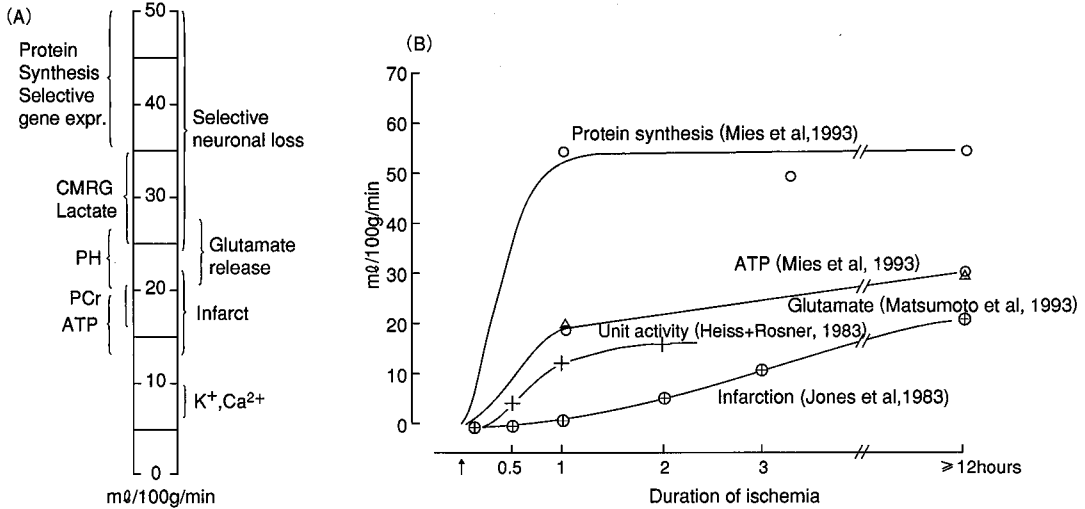


図2 脳虚血の血流閾値(A)と虚血持続時間に伴う血流閾値の変動(B)<sup>9)</sup>

A: 血流低下に伴う各種機能障害, 代謝障害, 組織障害の発生する閾値を図示している. 使用された動物モデルの種差や血流量測定法の違いなどにより閾値にはある程度の幅がある. CMRG=cerebral metabolic rate of glucose, PCr=phosphocreatine.  
 B: 蛋白合成障害の閾値は虚血の持続時間の延長に対して比較的一定した値を示すのに対してエネルギー代謝障害, グルタミン酸の放出, 組織障害などは虚血の持続とともに閾値が上昇する傾向にある.

表4 脳虚血負荷の障害レベル, 各種代謝変動と細胞応答<sup>13)</sup>

脳虚血負荷障害レベル	虚血による各種代謝変動の障害程度と可逆性			ストレス蛋白の誘導と細胞応答	
	エネルギー代謝障害	蛋白合成障害	Caホメオスタシス	ストレス蛋白	細胞応答の類別
軽微	なし~軽微, 可逆的	なし~軽微, 可逆的	正常	誘導(-)	応答(-)
軽度	軽度, 可逆的	軽度, 可逆的	軽度の異常, 可逆的	誘導(+)	「虚血耐性」発現
中等度	中等度, 可逆的	中等度, 可逆的	中等度の不可逆的異常	誘導(-~±)	アポトーシス
高度	高度, 不可逆的	高度, 不可逆的	高度の不可逆的異常	誘導(-)	ネクローシス

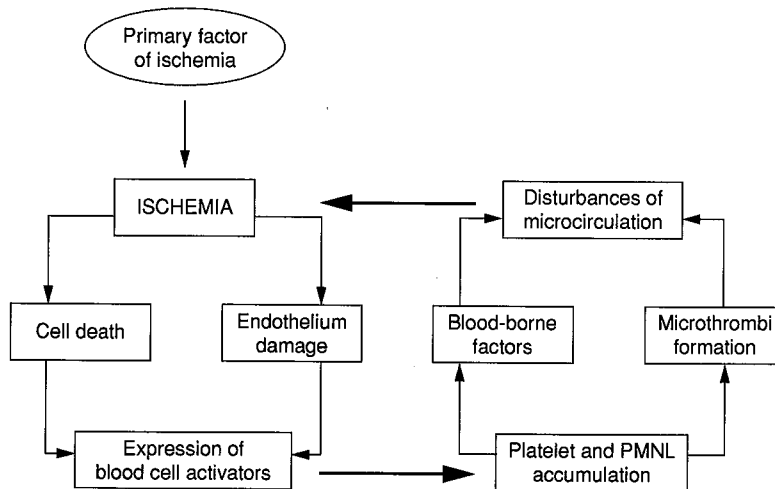


図3 脳虚血時の微小循環障害(二次虚血)の進展において血小板ならびに白血球(PMNL)の果たす役割<sup>14)</sup>

虚血により細胞死や内皮細胞の障害が惹起されると, 血球系細胞の活性因子が誘導され, その局所に集合した血小板や多核白血球は血栓を形成するのみならずサイトカインなどの各種の液性因子を産生し微小循環を障害し, これは虚血をさらに悪化させ悪循環を形成することになる.

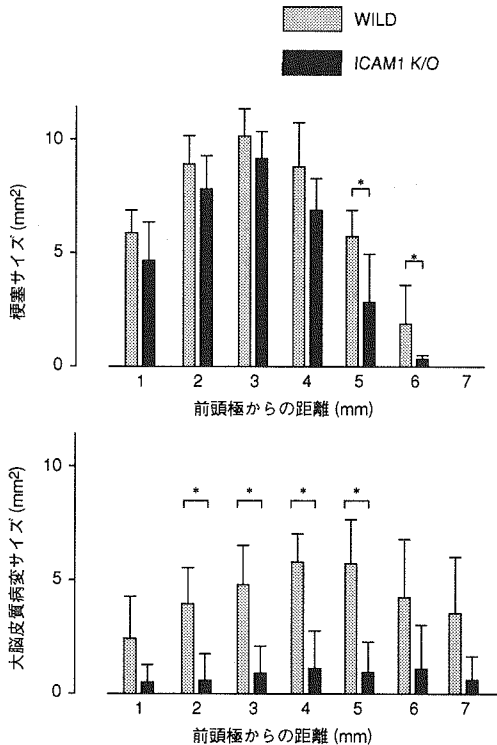


図4 ICAM-1ノックアウトマウス(ICAM-1 K/O)とその野生型(WILD)での局所脳虚血(中大脳動脈永久閉塞), 局所脳虚血再灌流(中大脳動脈30分閉塞, 再灌流)で形成される虚血病変サイズの比較

上段: 左中大脳動脈永久閉塞2日後に前頭極から後方へ1~7mmの冠状切片に形成される梗塞サイズをK/OとWILDで比較した。前頭極から後方へ5mmと6mmのスライスで梗塞サイズの縮小が観察された。

下段: 30分の一過性脳虚血2日後に大脳皮質で発生する病変サイズをK/OとWILDで比較した。前頭極から後方へ2mmから5mmのスライスで病変サイズの縮小が観察された。

典型的なネクローシス(pannecrosis)による梗塞巣が形成される。これに対して、たとえ重度の虚血ストレスであっても、その持続時間がきわめて短時間である場合や、たとえ持続時間が長くても虚血のレベルが軽度である場合には、脳組織障害にも当該虚血領域の構成細胞の虚血に対する脆弱性及び応答能の差が見られ、虚血耐性現象の発現<sup>(10)(11)</sup>やアポトーシス様の細胞死が生じることが報告されている<sup>(12)(13)</sup>(表4)。また、微小領域での虚血侵襲そのものを大きく規定すると

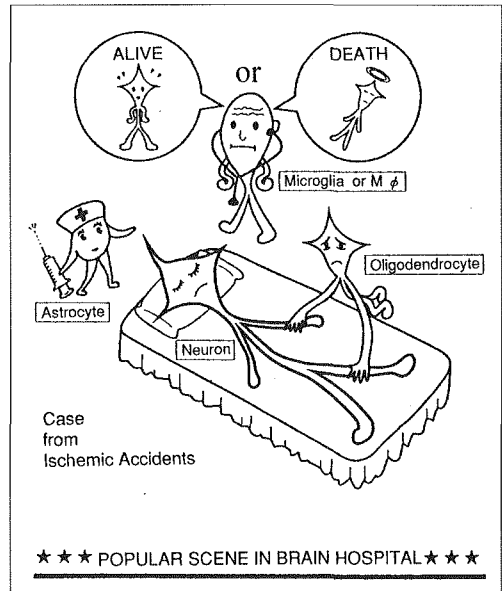


図5 脳虚血病態における細胞間クロストークを示す模式図<sup>(22)</sup>

脳虚血事故発生後の脳実質細胞の果たす役割を擬人化して示した。他の神経細胞との情報交換を果たしてこそ真に生きているといえる神経細胞は、まさにヒトのような存在であり、ミクログリアはその生死の判定者のような存在である。

考えられる微小循環レベルでの二次虚血の問題(図3)も治療可能要因として注目を集めている<sup>(14)(15)</sup>。

事実、著者らはICAM-1のK/Oマウスの脳虚血モデルでの検討により、顕著な梗塞縮小効果が観察されることを見出し、虚血による細胞死規定要因としての微小循環障害の重要性を明らかとしてきた<sup>(16)</sup>(図4)。一方、虚血により誘導される脳実質細胞の応答と細胞死に関する検討では、これまでに神経細胞における虚血耐性の発現やアポトーシス様細胞死に関する検討結果を示してきたが、最近の検討結果では、このアポトーシス様の神経細胞死にチロシキナーゼ系の活性化が深く関わる事が明らかとなっている<sup>(17)</sup>。また、神経細胞以外に、オリゴデンドログリアやアストログリアなどにも顕著な虚血応答現象が観察され<sup>(18)-21)</sup>、脳虚血による細胞死のメカニズムを考える上でこれらの脳実質細胞間のクロストークの重要性も明らかとなってきている<sup>(22)</sup>(図5)。

## 4. おわりに

冒頭にも述べたごとく、虚血は中枢神経系が遭遇する最もポピュラーな病態である。また、虚血ストレスは本来、低酸素ストレス、低グルコースストレス、ラジカルストレスなどより構成される複合ストレスである。したがって、本講演で紹介した脳虚血病態における細胞応答や細胞死に関する研究は、虚血を構成する各種ストレスに対する細胞応答から細胞死までに共通に存在する生命現象にも関わっており、その究明は神経細胞のストレス応答や細胞死が関わる脳卒中やアルツハイマー病などの中枢神経系疾患の臨床に大きなインパクトを与える可能性があるばかりか、細胞死が関わる各種病態の理解にも大きく貢献しうるものと期待される。

## 文 献

- 1) 松本昌泰, 米田正太郎, ほか: 脳の虚血障害. 代謝 24 : 37-46, 1987
- 2) 松本昌泰, 鎌田武信: 脳虚血による神経細胞死. 代謝 28 : 911-922, 1991
- 3) Matsumoto M, Hatakeyama T, et al : Prediction of stroke before and after unilateral occlusion of the common carotid artery in the gerbil. Stroke 19 : 490-497, 1988
- 4) Hata R, Matsumoto M, et al : A new gerbil model of hindbrain ischemia by extracranial occlusion of the bilateral vertebral arteries. J Neurol Sci 121 : 79-89, 1994
- 5) Yang G, Kitagawa K, et al : C57BL/6 strain is most susceptible to cerebral ischemia following bilateral common carotid occlusion among seven mouse strains : selective neuronal death in the murine transient forebrain ischemia. Brain Res 752 : 209-218, 1997
- 6) 松本昌泰: 実験病態モデルと臨床の解離—実験的脳虚血モデルを中心に—. ファルマシア28 : 343-337, 1992
- 7) 松本昌泰: 脳血管障害の病態モデル(後藤文男, 高倉公朋, ほか・編), Annual Review神経 1993, 中外医学社, 東京, 1993, pp 112-118
- 8) 松本昌泰, 鎌田武信: 遺伝子変異マウスを用いた脳卒中の病態解析. 病態生理 14 : 967-976, 1995
- 9) Hossmann K-A : Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol 36 : 557-565, 1994
- 10) Kitagawa K, Matsumoto M, et al : "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. Brain Res 528 : 21-24, 1990
- 11) 松本昌泰, 鎌田武信, 柳原武彦: 虚血性神経細胞障害と細胞応答—虚血耐性現象を中心に—. 最新医学 49 : 1522-1530, 1994
- 12) Okamoto M, Matsumoto M, et al : Internucleosomal DNA cleavage involved in ischemia-induced neuronal death. Biochem Biophys Res Commun 196 : 1356-1362, 1993
- 13) 松本昌泰: 脳虚血におけるアポトーシス. 医学のあゆみ 176 : 655-659, 1996
- 14) Akopov S, Sercombe R, Seylaz J : Cerebrovascular reactivity : Role of endothelium/platelet/ leukocyte interactions. Cerebrovasc Brain Metab Rev 8 : 11-94, 1996
- 15) 松本昌泰: 2. 疾患と微小循環障害, b. 脳疾患. 血栓と循環 4 : 186-193, 1996
- 16) Kitagawa K, Matsumoto M, et al : Involvement of intercellular adhesion molecule 1 in focal cerebral and transient forebrain ischemia examined using knockout mice. J Cereb Blood Flow Metab 17 [Suppl 1] : S564, 1997
- 17) Ohtsuki T, Matsumoto M, et al : Delayed neuronal death in ischemic hippocampus involves stimulation of protein tyrosine phosphorylation. Am J Physiol 271 : C1085-C1097, 1996
- 18) Mandai K, Matsumoto M, et al : Ischemic damage and subsequent proliferation of oligodendrocytes in focal cerebral ischemia. Neuroscience 77 : 849-861, 1997
- 19) Maeda Y, Matsumoto M, et al : Hypoxia/reoxygenation-mediated induction of astrocyte interleukin 6 : A paracrine mechanism potentially enhancing neuron survival. J Exp Med 180 : 2297-2308, 1994
- 20) Kuwabara K, Matsumoto M, et al : Purification and characterization of a novel stress protein, the 150 kDa oxygen regulated protein (ORP150), from cultured rat astrocytes, and its expression in ischemic mouse brain. J Biol Chem 271 : 5025-5032, 1996
- 21) Hori O, Matsumoto M, et al : Exposure of astrocytes to hypoxia/reoxygenation enhances expression of glucose-regulated protein 78 facilitating astrocyte release of the neuro-protective cytokine interleukin 6. J Neurochem 66 : 973-979, 1996
- 22) 松本昌泰: 脳虚血・再灌流と細胞応答. 神経進歩 40 : 597-610, 1996

# アルツハイマー病の 分子生物学 (アミロイド $\beta$ 仮説)

Molecular Biology of Alzheimer's Disease  
(Amyloid  $\beta$  Hypothesis)

岡崎国立共同研究機構 生理学研究所神経科学部門

丸山 敬<sup>\*1)</sup>(助教授) 久米 秀明<sup>\*</sup>  
篠崎 幸喜<sup>\*</sup> 小幡 邦彦<sup>\*(教授)</sup>

東京大学薬学部機能病態学教室

富田 泰介<sup>\*\*</sup> 岩坪 威<sup>\*\*</sup>

## 1. はじめに

アルツハイマー病の病理学的特徴の一つは、脳の神経細胞外に多数出現する老人斑である。この老人斑の主成分は非常に難溶性のA $\beta$ 蛋白質である。その分子生物学は、1984年のGlennnerとWangによる部分アミノ酸配列の決定、そして、1987年にKangら<sup>1)</sup>によるアミロイド前駆体蛋白質(APP)のcDNAクローニング以来急速に進行している。

アミロイド仮説の重要な起点となる研究に、正常細胞からのA $\beta$ の分泌とA $\beta$  42のシード仮説がある。前者は、病的な状態にのみA $\beta$ が生成されるのではなく、正常な細胞の培養上清や、あるいは健康者髄液中に可溶性A $\beta$ が分泌されているというものである。そして、シード仮説はA $\beta$ のC末側が40番で終わるか42番で終わるかに

よって凝集性が大きく異なるということに起因する。すなわち、いずれかの原因でA $\beta$ 42が増加すると、それを核(シード)に凝集が始まり、神経細胞を変性しつつ老人斑が形成されていく過程が考えられている(図1)。

実際、このA $\beta$ 42仮説を支持するデータが集積しつつある。病理学的には、老人斑の形成では最初にA $\beta$ 42の集積が開始され、その後A $\beta$ 40が沈着していく。家族性アルツハイマー病家系の一部でAPPのC末側Val<sup>717</sup>(Ile, Phe, Gly)の変異が見出されているが、この変異を含むcDNAを導入した培養細胞から分泌されるA $\beta$ 42の割合が増加した。さらに、家系分析から新しいアルツハイマー病遺伝子としてpresenilin1, 2(PS1, PS2)が独立して特定された(図2)。この遺伝子がコードする蛋白質は染色体の位置も異なるが、その

\* Kei MARUYAMA, M.D. (Associate Professor), Hideaki KUME, M.D., Kohki SHINOZAKI, M.D. & Kunihiko OBATA, M.D. (Professor) : Department of Molecular Physiology, Laboratory of Neurochemistry, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki National Research Institutes, Okazaki.

\*\* Taisuke TOMITA & Takeshi IWATSUBO, M.D., Ph.D.: Department of Neuropathology and Neuroscience, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, Tokyo.

(<sup>1)</sup>現 東京都精神医学総合研究所神経化学)

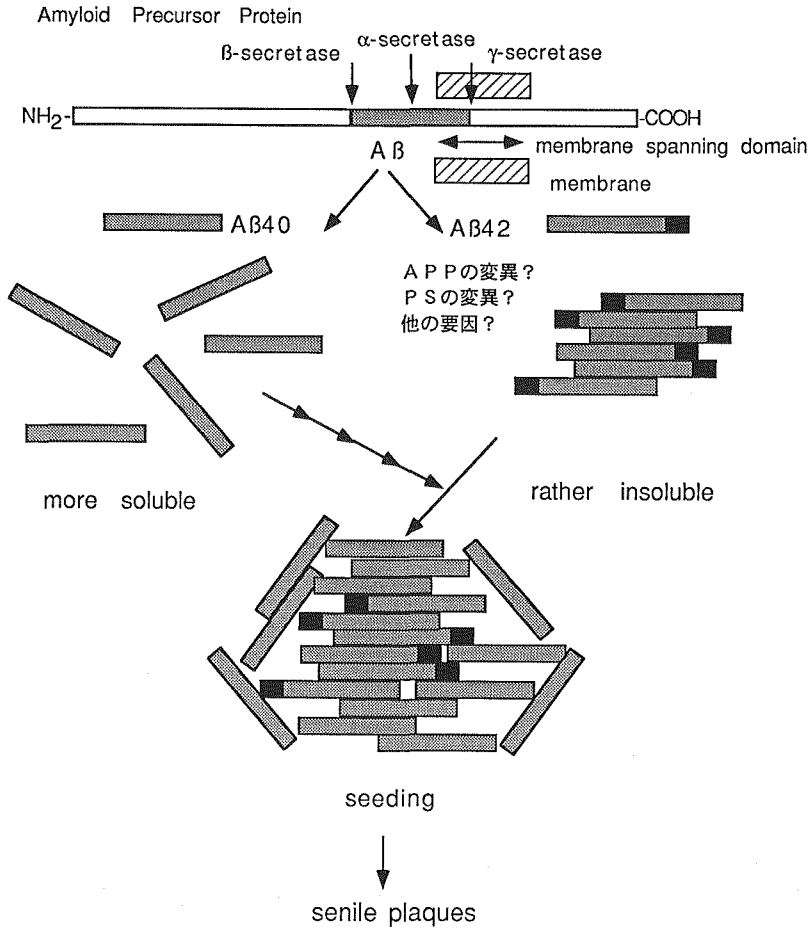


図1 Aβ42仮説の概略

常にAβはある程度産出されているが、Aβ42が増加すると、Aβ40をも巻き込んでAβが凝集していく。凝集したAβは神経を変性しつつ、老人斑が形成される。

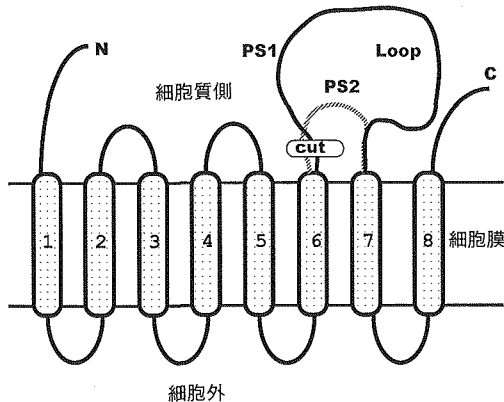


図2 Presenilin 1, 2の推定される構造

アミノ酸配列から推定されるpresenilinの構造の模式図を示した。膜貫通領域は7個とも8個ともいわれている。おそらく細胞内膜系に存在すると考えられている。また、ループのN末側で切断され、その意義や代謝酵素が注目されている。

アミノ酸配列や推定膜貫通構造は非常に似通ったものである。この遺伝子に変異がある患者由来の細胞や、変異型遺伝子を発現した培養細胞から分泌されるAβ42の割合が増加した。これらの結果から、アルツハイマー病の本質はAβ42の増加に大きく関係すると考えられている<sup>2)</sup>。

APPの代謝過程は詳細な解析が数多く報告されているが、その過程に関わっている酵素は未だ不明である。少なくとも短い合成ペプチドを基質にしうる酵素はカテプシン系酵素など数多く報告されているが、細胞内で機能しているかについては不明である。

Two-hybrid法は酵母細胞内で、二つの蛋白質の結合を高感度に検出する方法である。本法を

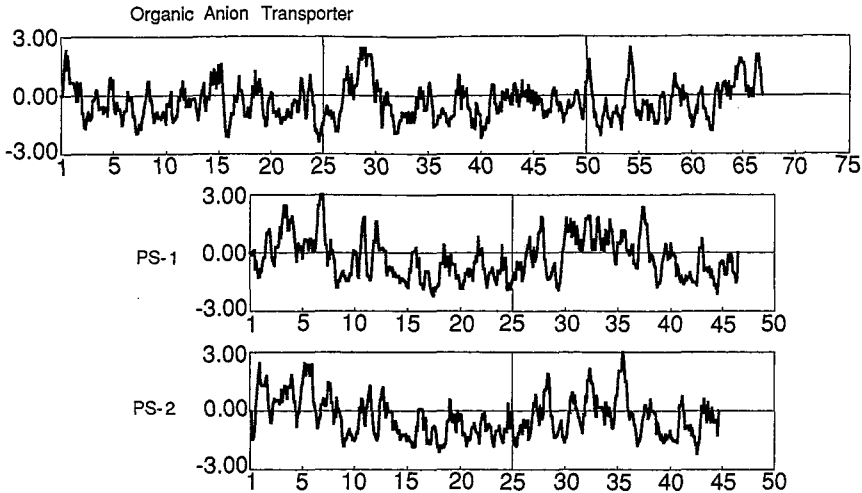


図3 Presenilinとアニオントランスポーターの構造の比較  
 アミノ酸配列の疎水性を算出し、アニオントランスポーターとPSの膜貫通構造を比較した。  
 両者とも膜を数回貫通する膜タンパク質であることが推定される。

用いて、すでにAPP結合タンパク質としてFe65が報告されている。本研究では、APPのAβ以下C末の結合するクローンの検索を行った。

## 2. アニオントランスポーター

AβはAPPの膜貫通領域に存在する。APPを代謝してAβの生成と関係が深いsecretase系は、少なくともそのサブユニットは膜タンパク質であると考えられる。two-hybrid法は酵母の核質での二つの蛋白質の結合を検出する系であり、膜タンパク質への応用には注意を必要とする。本研究では、Aβを含むC末(細胞内ドメインを含む)をプローブとして脳のライブラリをスクリーニングしたところ、アニオントランスポーターが結合タンパク質として得られた。

アニオントランスポーターは肝臓の胆汁酸の輸送蛋白質として研究されていた<sup>3)</sup>。分子量70kDa程度の膜タンパク質である。そのヒドロパシー分析を行うと、PSと類似性が見られた(図3)。膜タンパク質であるAPPがPSと同様にアニオントランスポーターと関与する可能性は考えられる。しかし、アニオントランスポーターとAPPを共発現させても、APPの代謝(Aβの産生も含む)への影響は観察することができなかった。

現段階では、two-hybridという酵母の非常に特異な環境での結合が推定されているだけであり、今後、実際の細胞での相互作用を検討する必要がある。

## 3. おわりに

独立した家族性アルツハイマー病で特定されたPS1とPS2が、ほぼ相同の膜タンパク質であったこと、そして、それらの疾患に連鎖した変異がAPPからの凝集性の高いAβ42の分泌を増加することが明らかになったことから、アルツハイマー病の分子機構としては、APPからAβ42の産生が上昇することによるというアミロイド仮説が有力となっている。当初はAPPのトランスジェニックマウスも思ったような結果はでなかったが、プロモーターの工夫などにより、老人斑様構造が観察され、また、学習障害などを呈するマウスも報告されるようになった。まさに磐石の体勢である。しかしながら、①APPもPSも神経組織だけでなく各種の組織で発現しているにも関わらずアルツハイマー病の病理的变化は脳に限局していること、②遺伝性のものであっても発症年齢は40歳以上であること、③非家族性アルツハイマー病でAβ42が増大しているかが不明なこと、など、まだ未解決の問題は山



積している。さらに冷静に病態の研究を進めていくことが必要である。

文 献

1) Dawbarn D, Allen SJ, (ed) : *Neurobiology of Alzheimer's Disease*, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford, UK, 1996

2) Hardy J : The Alzheimer family of disease : Many etiologies, one pathogenesis? Proc Natl Acad Sci USA 94 : 2095-2097, 1997

3) Jacquemin E, Hagenbuch B, Stieger B, Wolkoff AW, Meier PJ : Expression cloning of a rat liver Na<sup>+</sup>-independent organic anion transporter. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 133-137, 1994

---

---

# 神経受容体機能の画像診断

## Imaging of Neuronal Receptors in Dementia

東北大学サイクロトロン RI センター核医学研究部

伊藤 正敏<sup>\*</sup>(教授) 田代 学<sup>\*</sup>

同核薬学研究部

岩田 錬<sup>\*\*</sup> 井戸 達雄<sup>\*\*</sup>

東北大学医学部老年・呼吸器内科

樋口 真人<sup>\*\*\*</sup> 岡村 信行<sup>\*\*\*</sup>

荒井 啓行<sup>\*\*\*</sup> 佐々木 英忠<sup>\*\*\*</sup>(教授)

同第一薬理学教室/助教授

谷内 一彦<sup>\*\*\*\*</sup>

---

---

### 1. はじめに

ヒトの脳機能を非侵襲的に体外計測する方法としてポジトロン断層法(PET)がある。通常はエネルギー代謝、ないしは血流を脳活動の指標として用いる。しかしこれらは、脳活動の相対的活動レベルを反映するものの、個々のニューロンの活動を区別することはできない。一方、神経伝達機能の画像化は、特定の神経受容体との結合を指標とすることから個々の神経伝達系を化学的に分離しての評価が可能な特異性の高い診断法である。神経伝達系は、アミノ酸、アミン、アセチルコリンに代表される低分子化合物からペプチドまで多岐にわたる。特定の伝達系であっても、さらにいくつかの受容体サブユニットを有する。これにより特定のネットワー

クの機能が他のネットワークから明確に区分され、さらにフィードバックを代表とする多くの調節系の存在を可能とする。神経伝達機能の研究は、いまだ成因が解明されていない精神神経疾患が、このような調節機構の異常に起因しないしは、結果として調節機構の破綻をもたらしているという仮説を実証することでもある。この目的にPETが重要な役割を果たす可能性がある。本報告では、痴呆性疾患を対象としてドーパミン、アセチルコリン系の神経伝達機能の評価結果を紹介する。

### 2. 痴呆患者におけるドーパミン伝達機能

われわれは、フッ素の同位体である<sup>18</sup>F(半減期110分)を6位に標識したフルオロドーバ

---

<sup>\*</sup> Masatoshi ITOH, M.D. (Professor), Manabu TASHIRO, M.D., <sup>\*\*</sup>Ren IWATA, Ph.D. & <sup>\*\*</sup>Tatsuo IDO, Ph.D.: Divisions of Nuclear Medicine and <sup>\*\*</sup>Nuclear Pharmacology, Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University, Sendai.

<sup>\*\*\*</sup> Makoto HIGUCHI, M.D., Nobuyuki OKAMURA, M.D., Hiroyuki ARAI, M.D., Hidetada SASAKI, M.D.(Professor) & <sup>\*\*\*\*</sup>Kazuhiko YANAI, M.D. (Associate Professor): Department of Geriatric Medicine and <sup>\*\*</sup>Cellular Pharmacology, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

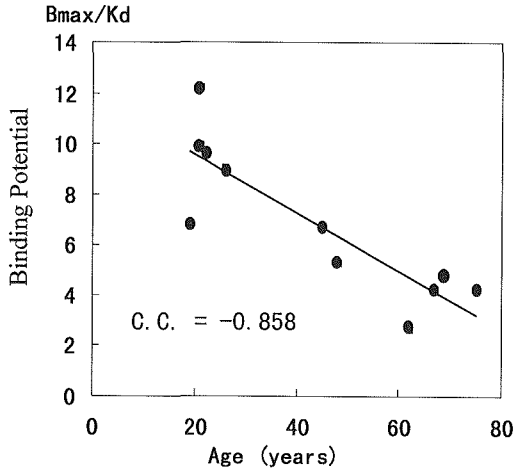


図1 健常者におけるD<sub>2</sub>受容体結合能の加齢変化  
D<sub>2</sub>受容体結合能を受容体濃度(Bmax)と解離定数(Kd)との比(binding potential)で示す。1回の撮影では、BmaxとKdのそれぞれを決定することはできない。

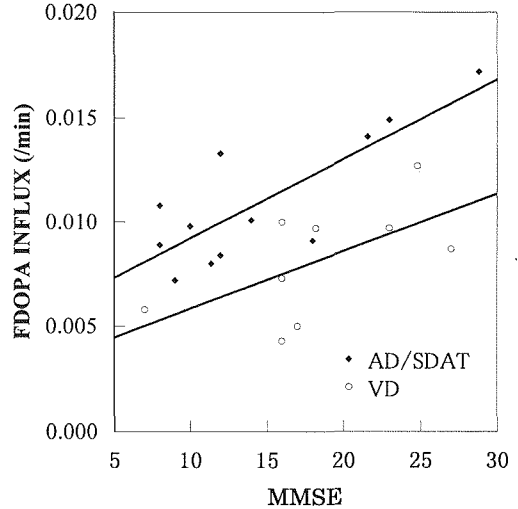


図3 痴呆患者におけるドーパミン合成の定量結果  
[<sup>18</sup>F]-6-L-フルオロドーパを用いてグラフ解析法により線条体への移行速度(Ki)を計算した。ミニメンタルスケール(横軸)と相関するKiの減少が認められた。血管性痴呆において(VD)障害は、より強い。

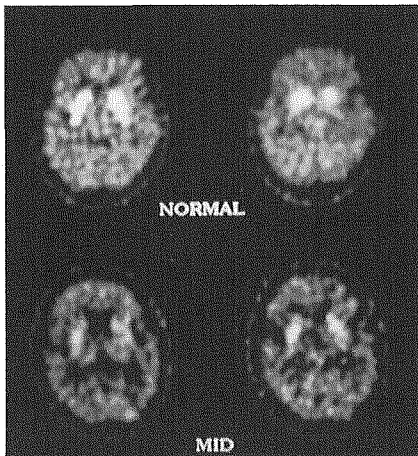


図2 痴呆患者におけるドーパミン合成画像  
[<sup>18</sup>F]-6-L-フルオロドーパ投与後60分でのPET画像を健常人(上段)、血管性痴呆症例(下段)で対比して示す。

(FDOPA)を利用してドーパミン合成能を評価している。FDOPAは、静脈投与により脳内に一様に分布した後、時間とともに、線条体および黒質に選択的に集積していく。基礎的検討によれば、この集積はフルオロドーパミン(FDA)として小胞体に集積していることが示されている。

ドーパミン系の機能診断の利点は、多角的に伝達機能を評価できる点にある。われわれの

行っているFDOPAとYM-09151-2(YM)を併用した測定法では、ドーパミン系線維におけるドーパミン合成機能と主として節後線維に存在するD<sub>2</sub>受容体機能の両者が評価できる。図1に健常人におけるD<sub>2</sub>受容体結合能の加齢変化を示す。

われわれは、FDOPAとYMを用いて、ドーパミン伝達系機能を評価し、FDOPAで測定した線条体におけるドーパミン合成能が、痴呆が重症化するに従い低下することを報告した(図2, 3)。この変化は、特に血管性痴呆において顕著であったが、低下の程度は、平均約40%とパーキンソン病患者に比較して軽度であった。D<sub>2</sub>受容体結合能は、アルツハイマー型痴呆患者においては対照と差を認めなかったが、血管性痴呆において約2.4倍の上昇を示した(図4)。血管性痴呆患者におけるドーパミン合成能の低下とD<sub>2</sub>受容体過敏性は、おそらく虚血に起因すると考えられる。

### 3. アルツハイマー型痴呆患者におけるアセチルコリン受容体機能

アルツハイマー型痴呆患者(AD)においては、アセチルコリン(Ach)産生の低下が特徴とされて

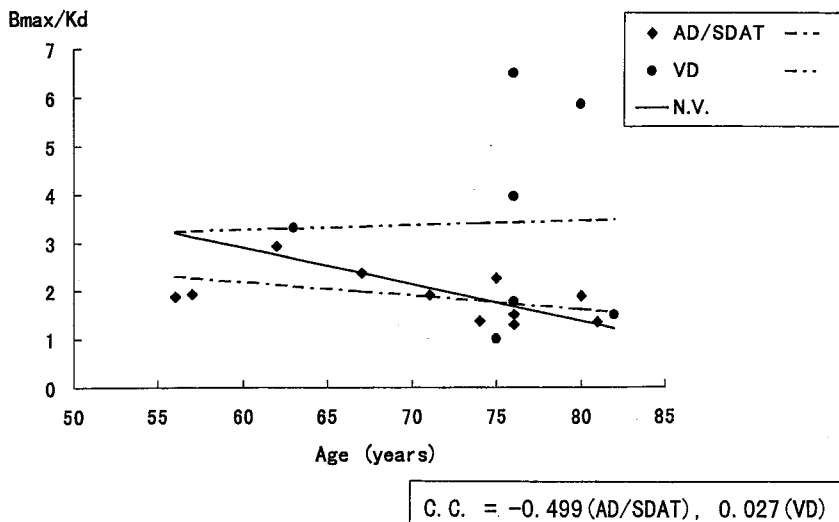


図4 痴呆性患者におけるドーパミンD<sub>2</sub>受容体結合能の定量結果  
アルツハイマー型痴呆例では、D<sub>2</sub>受容体結合能の加齢変化は健常人と同様であったが、血管性痴呆例(VD)において結合能の上昇が認められる。

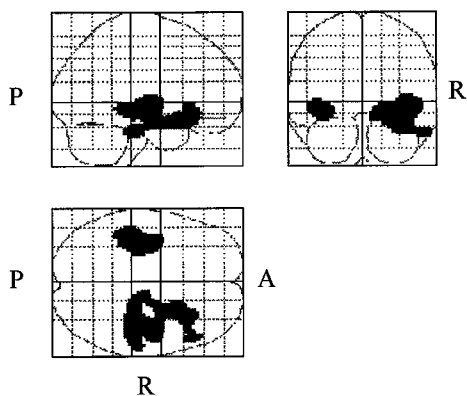


図5 [<sup>11</sup>C]ベンズトロピジンで測定したムスカリン性アセチルコリン受容体機能のAD/SDAT症例での減少部位

アルツハイマー型老人性痴呆13名でのBZT脳内移行速度を定量し、SPM96ソフトウェアを用いた形態的脳標準化処理を行った後、MMSE得点と画素ごとの相関を(p<0.001)の危険率で検定したところ、海馬と扁桃体を含む側頭葉を中心としてムスカリン性受容体機能低下を認めた。

いる。ACh合成能を評価できる放射性薬剤はいまだ開発途上にあり、ACh受容体の評価ないしは、コリンエステラーゼの画像化にとどまっている。われわれは、[<sup>11</sup>C]ベンズトロピジン(BZT)を用いてムスカリン性受容体进行评估してきた。本

薬剤は、M1, M2サブタイプのいずれも認識するものであり、この点では特異性が低い。受容体僅少の比較領域を設定し得ない点も不利で、動脈採血とHPLCを用いたグラフ解析法により評価している。本薬剤は、脳灰白質にほぼ均等に分布することから、脳血流賦活試験に用いられる脳標準化処置により脳局所における受容体機能を画素ごとに検定した。

13人のprobable AD/SDAT症例でBZTの脳内移行速度(Ki)を画像として計測した。MMSEとの相関を評価したところ、両側の側頭葉において強い相関を得た(図5)(p<0.001)。これらは、海馬、扁桃体を含み、特に右脳において強い相関を得た。Kiは、血流などによるBZTの脳内移行速度にも影響されるので、BZT投与後早期の画像を作成して、同様にMMSEとの相関を評価したが、変化は前頭葉に局限し、側頭葉での相関は有意ではなかった。したがって、海馬を中心とする側頭葉におけるBZT集積の低下は、血流の低下では説明困難であり、ムスカリン性ACh受容体結合能が低下している可能性が高いと考えている。

#### 4. おわりに

PETを用いて痴呆患者における神経伝達系の変化を検討した結果、AD患者においてヒスタミン伝達系において受容体機能の低下が示唆された。ドーパミンD<sub>2</sub>、ムスカリン性受容体の変化は、全脳レベルでは軽度の低下にとどまるが、前者においては線条体で、後者においては海

馬、扁桃体を含む側頭葉においてMMSE評価点との有意の相関を得た。ドーパミン合成能は、血管性痴呆患者において著明に減少し、D<sub>2</sub>受容体の過敏状態が認められた。このような神経伝達機能障害の程度の評価は、痴呆患者に対する薬物治療選択の指針ともなり得ると考える。

# 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\* 納 光弘\* (教授)

### 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。多くは未だに原因は不明であるが、近年、家族性アルツハイマー病や家族性ピンスワガー病の1病型であるCADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) の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。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、その原因遺伝子は不明である。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 (IV-17)〕41歳、男性。

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および事務。

家族歴：家系内に同様の痴呆患者がある。

現病歴：平成6年1月頃から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検査で多発性脳梗塞と診断され、内服治療を受けた。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、精査目的で当科に紹介入院。経過中、脳卒中発作と考えられる症状は見られていない。

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かった。神経学的所見では、意識レベルは清明、反応が鈍く、非常におとなしく、感情の変化がない。脳高次機能では見当識障害はないが、計算力・記憶力の著しい低下を認めた。脳神経系は特記すべき所見はない。運動系は筋力低下(-)、筋萎縮(-)、不随意運動(-)、失調(-)。感覚系は特記すべき所見はない。深部腱反射軽度亢進、バビンス

\* Masanori NAKAGAWA, M.D. (Assistant Professor), Yasuhiko UTATSU, M.D., Hiroshi TAKASHIMA, M.D. & Mitsuhiro OSAME, M.D. (Professor) : The Third Department of Internal Medicine, Kagoshima University School of Medicine, Kagoshima.

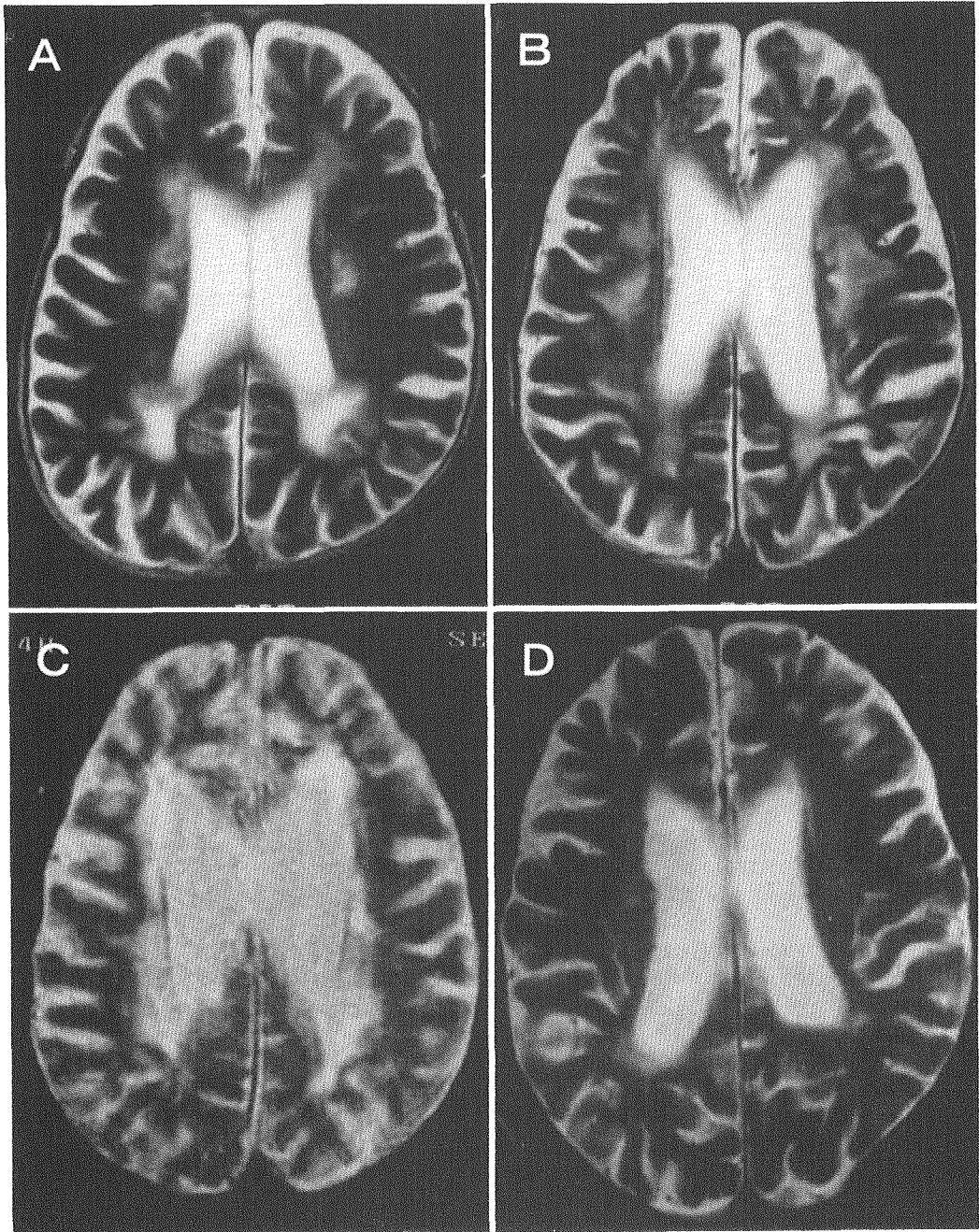


図1 症例1から症例4の頭部MRI T<sub>2</sub>強調画像  
白質のび漫性高信号領域, 脳萎縮, 脳室拡大を認める. A: 症例1 (IV-17),  
B: 症例2 (III-7), C: 症例3 (IV-10), D: 症例4 (IV-8).

キー反射陰性。口とがらせ反射・把握反射・マイヤソン徴候陽性。

検査所見：知能検査では, HDS-R 13/30,

MMS 18/30, WAIS-R IQ 46(言語性検査58, 動作性検査46以下)であった。髄液所見は, 細胞数  $2/\mu\ell$ , 蛋白28mg/dl, 糖79mg/dl, Cl124mEq/

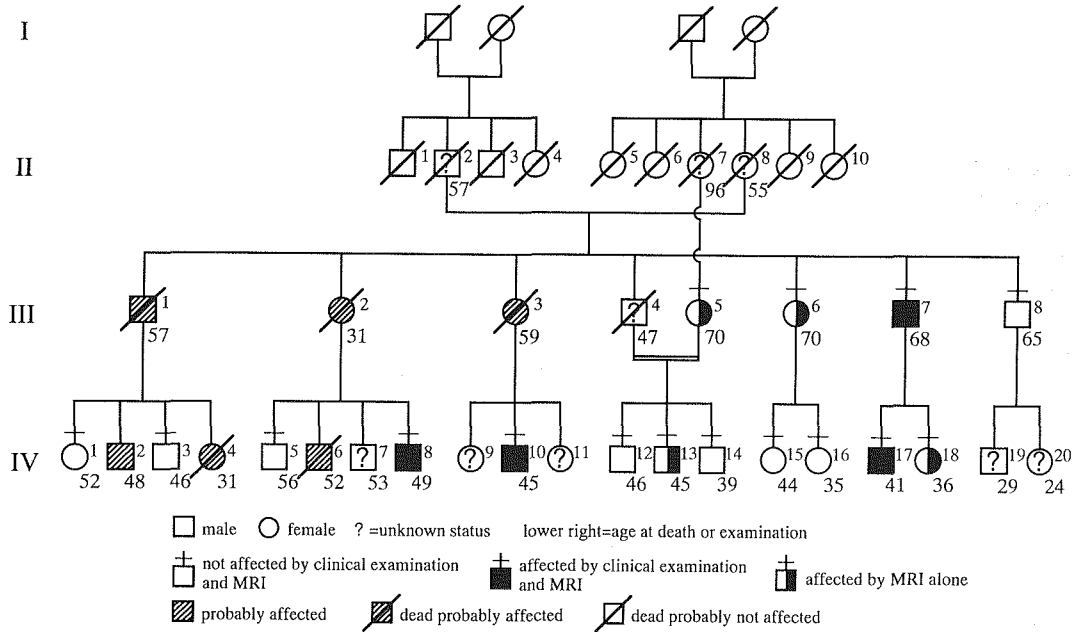


図2 本症例の家系図  
 症例1：IV-17, 症例2：III-7, 症例3：IV-10, 症例4：IV-8.

と異常はなかった。脳血管撮影では、明らかな血管異常はなかった。脳波は、徐波傾向を示すが、periodic synchronous dischargeは認めない。脳血流シンチでは、脳室周囲の白質にび漫性の血流低下を認めた。頭部MRIでは、白質のび漫性高信号領域(T<sub>2</sub>強調像)、脳萎縮、脳室拡大を認めた(図1-A)。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、白血球ライゾーム酵素、尿・血中アミノ酸分析、染色体分析には異常を認めなかった。

〔症例2 (III-7)〕68歳、男性(症例1の父親)。

主訴：物忘れ。

現病歴：平成6年初めから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、都城藤元病院へ入院。

現症：一般内科的には異常ない(高血圧、糖尿病、高脂血症なし)。神経学的所見では、意識清明、脳神経系正常。運動麻痺はない。MMSは0/30。頭部MRIでは、T<sub>2</sub>強調画像で多発性の白質病変を認めた(図1-B)。

〔症例3 (IV-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<sub>2</sub>強調画像で多発性の白質病変を認めた(図1-C)。

〔症例4 (IV-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年半ば頃から仕事がかたくなかった。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。入院時現症では、一般内科的に異常ない。神経学的所見では、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(図1-D)。<sup>123</sup>I-IMP SPECTでは, 右側頭・後頭葉の血流低下を認めた。

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3および第4世代の22名中10名に痴呆症状があり, その10名中5人が死亡している。臨床的に痴呆症状を認めない同胞4例(IV-18:36歳, IV-13:45歳, III-5:70歳, III-6:70歳)にも, MRIで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3, 4世代の28名中16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<sub>1</sub>-, T<sub>2</sub>-強調画像: 2.0または1.5 tesla 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, 白血球ライゾゾーム酵素活性, 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)<sub>n</sub>リピートマイクロサテライト多型マーカーを用いて, 本家系列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1, 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, aoE4の遺伝子型はE2/2またはE2/3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

本家系列の臨床的特徴は, 常染色体優性遺伝, 早期発症(平均発症年齢45.2±12.1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, 家族性ピンスワンガー病, 家族性アルツハイマー病, ミトコンドリア脳筋症, ホモシスチン尿症, アミロイドアンギオパチー, 白質ジストロフィー, CADASIL, 家族性非定型痴呆などがあげられる。しかし, 臨床症状, 経過, 検査所見, MRI所見および遺伝子連鎖解析より, これらの疾患とは異なると考えられる。したがって, 本家系列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, 本家系列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, 類似家系列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

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。

謝辞 本家系の調査研究にご協力いただいた宮崎医科大学精神医学科・遠藤光一先生, 三山吉夫教授, 藤元病院・藤元登四郎院長, ならびに鹿児

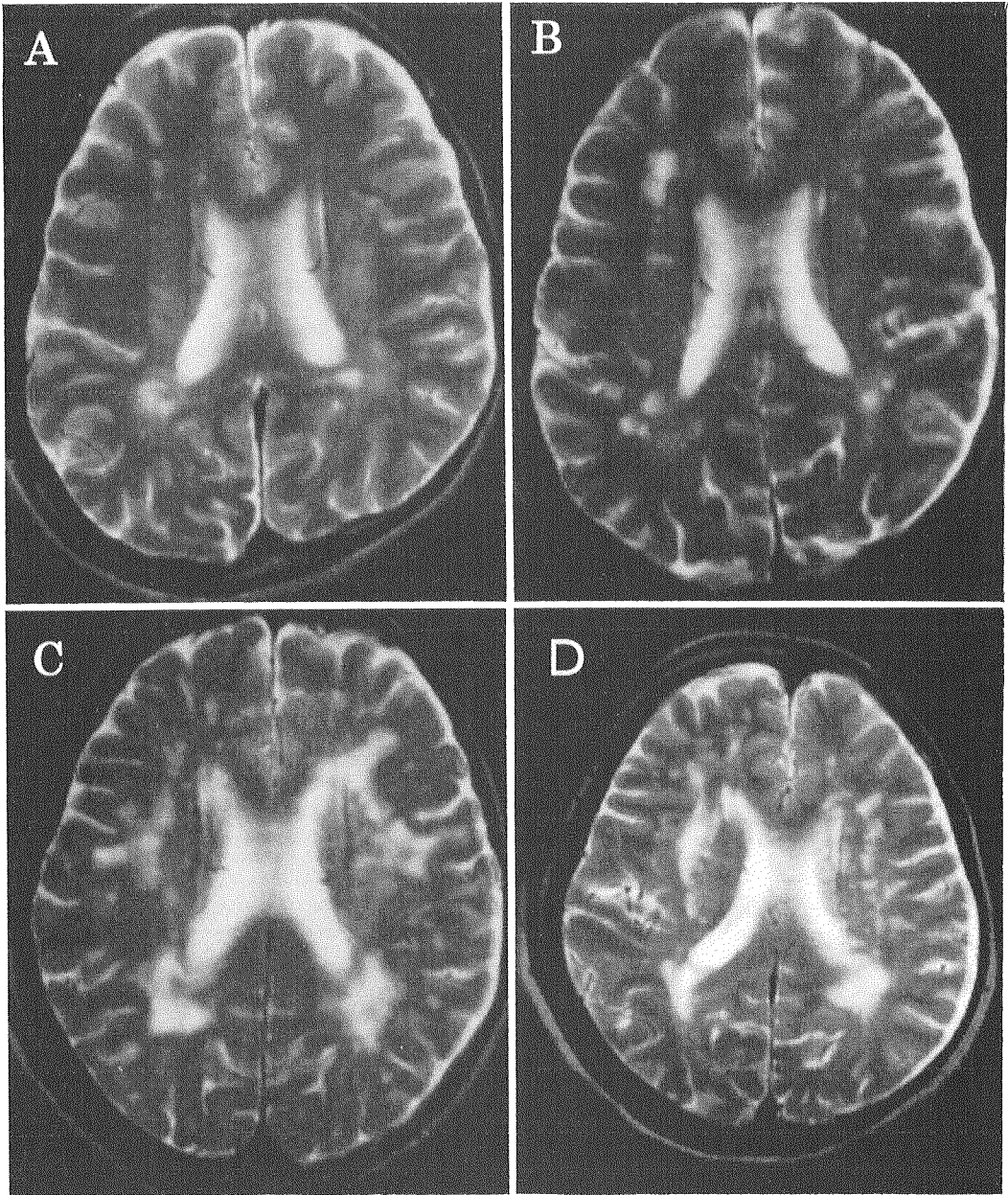


図3 臨床的に痴呆症状を認めない同胞4例(A:36歳:IV-18, B:45歳:IV-13, C:70歳:III-5, D:70歳:III-6)の頭部MRI T<sub>2</sub>強調画像。脳萎縮, 脳室拡大, 両側白質にび慢性の高信号領域を認める。

島大学第三内科・梅原藤雄先生, 樋口逸郎先生, 道園久美子先生, 神田直昭先生, 有村公良先生に深謝いたします。

参考文献

1) Utatsu Y, Takashima H, Michizono K, Kanda K,

Endou K, Mitsuyama Y, Fujimoto T, Nagai M, Umehara F, Higuchi I, Arimura K, Nakagawa M, Osame M.: Autosomal dominant early onset dementia and leukoencephalopathy in a Japanese family: clinical, neuroimaging and genetic studies. *J Neurol Sci* 147: 55-62, 1997

- 2) 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
- 3) 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
- 4) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al : Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 383 : 707-710, 1996
- 5) Wenham PR, Price WH, Blundell G : Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet* 337 : 1158-1159, 1991
- 6) Campion 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
- 7) Boers GH : Hyperhomocysteinaemia : a newly recognized risk factor for vascular disease. *Neth J Med* 45 : 34-41, 1994
- 8) Hann J, Roos RAC, Algra PR, et al : Hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis-Duch type. *Brain* 113 : 1251-1267, 1990
- 9) 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
- 10) Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, et al : Clinical spectrum of CADASIL : a study of 7 families. *Lancet* 346 : 934-939, 1995
- 11) Brown J, Ashworth A, Gydesen S, et al : Familial non-specific dementia maps to chromosome 3. *Hum Mol Genet* 4 : 1625-1628, 1995

# パーキンソン病と痴呆： 分子生物学的検討

—アルツハイマー型痴呆との関連—

Parkinson's Disease and Dementia :Study of Molecular Biology  
—Relation to Alzheimer 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\* 柏谷義宏\*  
竹島多賀夫\* (講師) 浦上克哉\* (講師)

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く、不明な点が多い<sup>1)-3)</sup>。パーキンソンニスムと痴呆を呈する疾患は多く(表1)、PD患者においてみられる痴呆症状の成因の解析ならびに鑑別については慎重な検討を要す。PDにおいて高頻度にAD様の病変がみられることが指摘され、アルツハイマー病(AD)との関連を指摘する報告もある<sup>2)</sup>。

われわれの施設では、これまでPDの分子生物

学的検討を、種々の遺伝子について解析を行ってきた<sup>3)</sup>。今回は、ADにおいて異常を認めている分子生物学的項目をPDにおいて検討し、両者の関連について解析を行うことを目的として検討したので、PD患者におけるAD類似の分子生物学的検討の成績について、preliminaryな形ですでに報告した結果<sup>3)4)</sup>も含めて述べる。

## 2. 方 法

本研究について説明した後に同意の得られたPD患者を対象とし、明らかにび慢性レビイ小体

\* 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., Yoshihiro KASHIWAYA, M.D., Takao TAKESHIMA, M.D. (Associate Professor) & Katsuya URAKAMI, M.D. (Associate Professor): 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, Sanin Rosai Hospital, Yonago.

表1 パーキンソンニズムと痴呆を呈する主な疾患

1. 変性疾患
1) パーキンソン病
2) アルツハイマー型痴呆
3) 進行性核上性麻痺
4) び慢性レヴィ小体病
5) 大脳皮質基底核変性症
6) 淡蒼球黒質ルイ体萎縮症
7) ハンチントン病
8) その他
2. 脳血管障害
3. 中毒性疾患・代謝性疾患
1) CO中毒
2) アルコール
3) その他
4. 感染症・炎症性疾患
1) クロイツフェルト・ヤコブ病
2) 脳炎
3) その他
5. 脳外科的疾患
1) 慢性硬膜下血腫
2) 頭部外傷後遺症
3) 正常圧水頭症
4) 脳腫瘍
5) その他
6. その他

病・大脳皮質基底核変性症・進行性核上性麻痺・多系統萎縮症・脳血管障害など、PD以外の疾患に伴うパーキンソンニズムと痴呆を呈すると考えられる症例は本検討から除外した。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。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<sup>3)4)</sup>。すなわち、クニッツ型のプロテアーゼインヒビターを含むドメインを持つものと持たないものに対する比率を求めた。遺伝子多型性については、アポリポ蛋白Eε4, estrogen receptor遺伝子多型性, presenilin-1イントロン多型性に関して、それぞれWenhamら<sup>5)</sup>, Kobayashiら<sup>6)</sup>, Isoeら<sup>7)</sup>の方法に準拠して検討した。

### 3. 結果

#### a. APP mRNA解析

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

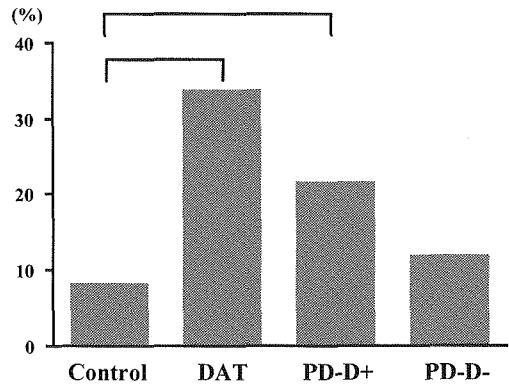


図1 アポリポ蛋白E 遺伝子

SDATおよび痴呆を有すPDではε4が高頻度であった。Control：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。□：p < 0.05。

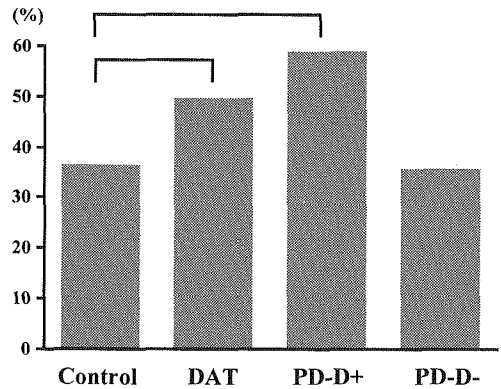


図2 Estrogen receptor遺伝子多型性

痴呆を有すPDでは有意にSDATと同様の傾向を示した。Control：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。□：p < 0.05。

た。痴呆を示すPD例は3例と少数ではあったが、SDATと同様に高値を示した。

#### b. アポリポ蛋白Eε4の頻度

痴呆を有すPDにおけるアポリポ蛋白Eε4の頻度は、SDATと同様に高率である傾向を認めた(図1)。

#### c. Estrogen receptor遺伝子多型性

痴呆を有すPDでのestrogen receptor遺伝子多型性は、SDATと同様の傾向を示した(図2)。

#### d. Presenilin-1イントロン多型性

Presenilin-1イントロン多型性については、SDATと異なり、痴呆を有すPDは対照と差を認

めなかった。

#### 4. 考 察

本報告では、APP751/APP695ならびにAPP770/695の比率、アポリポ蛋白Eε4, estrogen receptor 遺伝子多型性において、SDATと同様な傾向を痴呆を有すPDにおいても認め、痴呆を有すPDとSDATにおける類似性が示唆された<sup>3)</sup>。

APP751ならびにAPP770はプロテアーゼインヒビター部分を含み、APP695は含まない。このプロテアーゼインヒビタードメインを含むAPPがβ蛋白沈着に関与してSDATとの関連する可能性が考えられている<sup>4)</sup>。本検討において、このプロテアーゼインヒビタードメインを含むタイプが多かったことは、痴呆を有すPDにおいてもAD同様にβ蛋白沈着が関与している可能性がある。

アポリポ蛋白Eε4はSDATのリスクファクターの一つと考えられており、痴呆を有すPDにおいても同様の機序が考えられる。これまでの痴呆を有すPDにおける検討では、SDATと同様にε4が多いとする報告<sup>3)</sup>と、SDATと異なり多くないとする報告<sup>9)-11)</sup>がある。これらの差の原因は明らかではなく、今後さらに検討を要す点であると考えられる。

最近、estrogen補充療法など、SDATとestrogenの関連が指摘されてきている。そこで、われわれはestrogen receptor遺伝子多型性について検討し、SDATにおいて認めたと同様な傾向をPDにおいても認めた。

ところで、Polymeropoulosらは発症年齢が46±13歳と比較的若年で発症する典型的なPD症状を示すイタリアPD家系について解析し、アミロイドにおけるnon-Aβ amyloid component(NAC)の前駆蛋白として知られているα-synuclein遺伝子に変異が存在することを示した<sup>12)</sup>。このことは、ADとPDの両者の発症に関与する、共通の遺伝子の存在が考えられ、注目されている。

以上のように、PDにおける痴呆の一部には分子生物学的にADと共通の異常が存在する可能性が考えられる。しかし、PDの痴呆症状の成因には多様性が考えられており<sup>9)</sup>、AD以外の他の分子生物学的マーカーを用いての検討など、今後

さらに検討する必要がある。

#### 文 献

- 1) 小坂憲司：Parkinson病をめぐって，精神症状—とくに痴呆について—．内科 63：848-853，1989
- 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：パーキンソン病患者における痴呆．老年期痴呆研究会誌 10：148-151，1997
- 4) 中島健二，岡田昭嗣，浦上克哉，ほか：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
- 5) Wenham PR, Price WH, Blandell G：Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. Lancet 337：1158-1159，1991
- 6) Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, et al：Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. J Bone Miner Res 11：306-311，1996
- 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) Arai H, Muramatsu T, Higuchi S, et al：Apolipoprotein E gene in Parkinson's disease with or without dementia. Lancet 344：889，1994
- 9) Marder K, Maestre G, Cote L, et al：The apolipoprotein ε 4 allele in Parkinson's disease with and without dementia. Neurology 44：1330-1331，1994
- 10) Koller WC, Glatt SL, Hubble JP, et al：Apolipoprotein E genotypes in Parkinson's disease with and without dementia. Ann Neurol 37：242-245，1995
- 11) Whitehead AS, Bertrand S, Finnan F, et al：Frequency of the apolipoprotein Eε4 allele in a case-control study early Parkinson's disease. J Neurol Neurosurgery, Psychiatry 61：347-351，1996
- 12) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al：Mutation in the α-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 276：2045-2047，1997

# パーキンソン病と抑うつ症状

## Depressive Symptom in Parkinson's Disease

北海道大学医学部精神科神経科/教授

小山 司\*

### 1. はじめに

パーキンソン病にしばしば抑うつ症状が伴うことは、Parkinson J.のモノグラフ“An essay on the Shaking Palsy”(1817)<sup>1)</sup>にすでに記載されているが、両者の関連については、現在でも診断、治療、成因論の立場からさまざまな検討が行われている。本稿では、パーキンソン病における抑うつ症状に関して、出現頻度、精神症状の特徴、成因について論じることとする。

### 2. 抑うつ症状の出現頻度

表1は、パーキンソン病における抑うつ症状の出現頻度に関する報告をまとめたものである。診断にあたって、構造化面等で国際的に共通した診断基準を採用した調査のみに限定してまとめている。これらを通覧すると、HantzらとTandbergらの調査結果を除くと、おおよそ平均40~50%の出現頻度ということになる。最近の米国での疫学調査によると、一般人口におけるうつ病の時点有病率は3~5%ということになっていることから、パーキンソン病における抑うつ症状の出現はきわめて顕著であることがうかがわれる。ちなみに、HantzらとTandbergらの調査では、DSM-III-Rの「大うつ病性障害」、つ

まり伝統的ないわゆる内因性病像をもったうつ病の診断基準を用いている。

### 3. 抑うつ症状の特徴

上述したように、パーキンソン病の抑うつ症状は、内因性うつ病の臨床像とは性状がいくぶん異なるようである。これまでの報告に基づいてその特徴をまとめると、精神運動抑制の面では両者は共通しているが、思考内容、そのなかでも特に自己の評価にかかわる内容、つまり自

表1 パーキンソン病における抑うつ症状の出現頻度

報告者(年)	患者数	抑うつ症状の頻度(%)
Brownら(1988)	132	27
Darkinsら(1988)	30	30
Bieliauskasら(1989)	33	70
Sanoら(1989)	339	56
くら(1989)	110	30
Starksteinら(1990)	105	40
Hantzら(1994)	73	3
Tandbergら(1996)	235	8
堀口ら(1983)	93	63
三好ら(1984)	76	39
福西ら(1987)	57	21
井手下ら(1989)	73	77
植木ら(1995)	18	72

\* Tsukasa KOYAMA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry & Neurology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.

己卑下、自責の念、あるいは罪業感などがパーキンソン病では少ないことが指摘されている。一方、感情面では、不安・焦燥は両者で共通しているが、抑うつ・悲哀感はパーキンソン病では乏しいとされている。さらに、パーキンソン病では気分の日内変動があまり目立たない。これらの差異はパーキンソン病の抑うつ症状の特徴として臨床上の参考にはなるが、決して診断にかかわる本質的な指標とはなり得ない。むしろ、病像を構成する症状の多寡の違いとして把握すべきであろう。

#### 4. 抑うつ症状の成因

パーキンソン病の抑うつ症状の成因に関する従来の仮説は、おおまかに心因論、内因論、器質因論の三つに整理することができる。

心因論は、パーキンソン病による運動障害が長期に続くという社会的ハンディキャップを、心因として重視する立場である。しかし、その後の検討で、抑うつ症状と運動障害の程度が必ずしも相関しないこと、運動障害より抑うつ症状が先行する症例の存在、同じく運動障害に至る他の神経変性疾患と比較しても、パーキンソン病の抑うつ症状の出現頻度が圧倒的に高率であることなどが明らかとなった。したがって、必ずしもパーキンソン病の抑うつ症状を心因のみからは説明できないことになる。

内因論は、パーキンソン病にたまたま内因性うつ病が合併したとする考え方である。しかし、前述したように、両者の抑うつ病像における相違や、うつ病の有病率の健常一般人口とパーキンソン病患者における大きな隔りを考慮すると、そこには単なる偶然以上のものがあるであろう。

最後の器質因論は、一言でいえばドーパミン異常説ということになる。すなわち、パーキンソン病の病態であるドーパミン系の異常を共通の基盤として、一方では運動障害、他方では抑うつ症状に発展するとする立場である。しかし、この仮説にもいくつかの反論がある。たとえば、パーキンソン病患者の抑うつ症状の重症度と髄液中HVA濃度は相関性を示さない。ま

た、パーキンソン病のL-ドーパ療法によって、運動障害の改善はみても抑うつ症状が改善しない症例がある。いまひとつ、パーキンソン病における抑うつ症状に対して、三環系抗うつ薬とか電気けいれん療法のような直接的にドーパミン系にかかわりのない治療が奏効する。したがって、パーキンソン病の抑うつ症状を単純にドーパミン系の異常のみから説明できないことも事実である。

筆者らは、これまでに、三環系抗うつ薬による前頭葉皮質に選択的なドーパミン活性化作用を見出し<sup>2)</sup>、また、治療抵抗性うつ病に対するドーパミン受容体アゴニストの臨床応用を確立し<sup>3)</sup>、うつ病のモノアミン仮説におけるドーパミンの役割を検証してきた<sup>4)</sup>。一方、最近のパーキンソン病の死後脳研究によって、ドーパミン系の病態は黒質-線条体系路のみならず、中脳-辺縁系路や中脳-皮質系路にも拡大していることが明らかとなった。さらに、その変性はドーパミン系のみならず、ノルアドレナリン系、あるいはセロトニン系も含むことも明らかとなった。いまや、パーキンソン病の諸症状の成因を、複合した神経伝達物質系の病態として解析する時点に至ったといえる。

さらに、前述した中脳-辺縁系路と中脳-皮質系路は、報酬システム、感情システム、認知システム、作業記憶システムの要として重視され、生体が環境に適応するための状況対処行動の根幹となる脳部位であることが明らかになりつつある。

パーキンソン病の抑うつ症状の成因を追求するうえで、多系統神経伝達系の病態を視野におき、さらには生体と環境の間に生じる認知・対処行動といった円環的關係も考慮した多因子論的アプローチが重要となるであろう。

#### 5. おわりに

パーキンソン病に高頻度に出現する抑うつ症状をめぐって、その出現頻度、性状、成因について、これまでの報告を総覧した。最後に、最近の脳科学の成果を援用しながら、器質因論と心理社会的因子を統合した多因子成因論を紹介



した。

文 献

- 1) Parkinson J : *An Essay on the Shaking Palsy*.  
Sherwood, London, 1817
- 2) 小山 司, 石金雅人 : 三環系抗うつ薬, その  
他. *精神神経誌* 35 : 17-21, 1994
- 3) 井上 猛, 小山 司 : 難治性うつ病の治療—わ

が国における現状と治療アルゴリズム—, *精神  
医学* 39 : 6-14, 1997

- 4) 高橋義人, 小山 司 : 感情障害のモノアミン仮  
説—ドーパミン仮説の再検証. 感情障害と神  
経・免疫・内分泌—脳の世紀に向けて—(山脇  
成人・編), 新興医学出版, 東京, 1997, pp 21-  
29

# アルツハイマー型痴呆の 病理診断基準

## Diagnostic Criteria for Pathological Confirmation of Alzheimer-type Dementia

東京都老人総合研究所神経病理／研究部長

水谷 俊雄\*

### 1. はじめに

病理学的にAlzheimer型痴呆(ATD)は「大量かつ広範な老人斑(SP)やAlzheimer神経原線維変化(NFT)の出現と脳萎縮」とされ、生理的老化の対極にある病的老化と理解されてきた。しかし、ATDに匹敵するSPやNFTが出現する健常者の存在が広く認識されるに至って、SPやNFTを指標とする限り、生理的老化と病的老化を病理形態学から十分説明できないことも明らかになった。にもかかわらず、病理診断法は今なおSPやNFTの数で判断する量的方法が中心的な位置を占めている。しかしこの方法は、狭義のAlzheimer病(AD)を念願に置いているために若年例では精度が高いが、東京都老人医療センター剖検例に適用すると臨床診断との一致率は50%程度にとどまる(図1)。そこでわれわれは、病理学総論に立ち戻って生理的萎縮と病的萎縮という視点から新たな診断方法を開発した。

### 2. ATDの病理診断基準

ATDという臨床診断を病理学的に確認するための指針である。われわれの基準は三つの項目からなる。①痴呆の原因になりうる既知の疾患

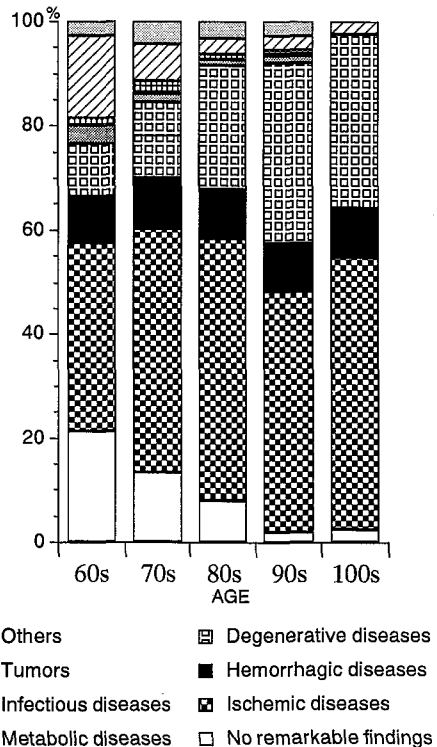


図1 老年期の主神経病理診断(東京都老人医療センター連続1,540例, 1988~1996)

\* Toshio MIZUTANI, M.D., Ph.D.: Director of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo. (現 東京都立神経病院検査科／部長)

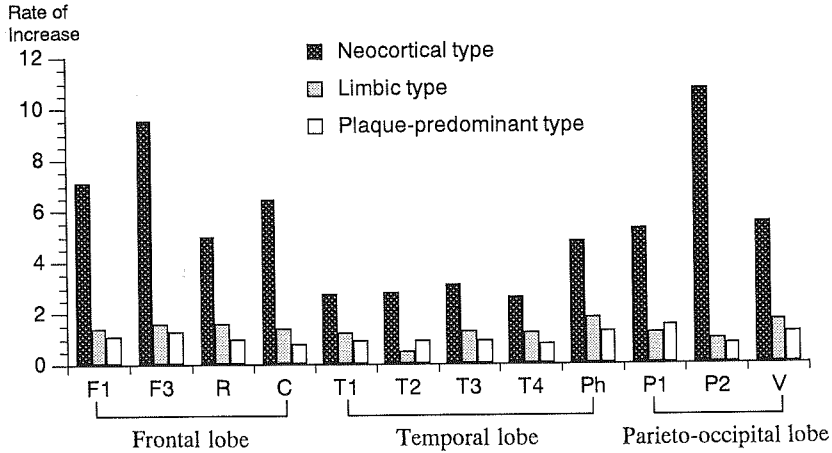


図2 Alzheimer型痴呆の大脳皮質各部位における老人斑の増加率

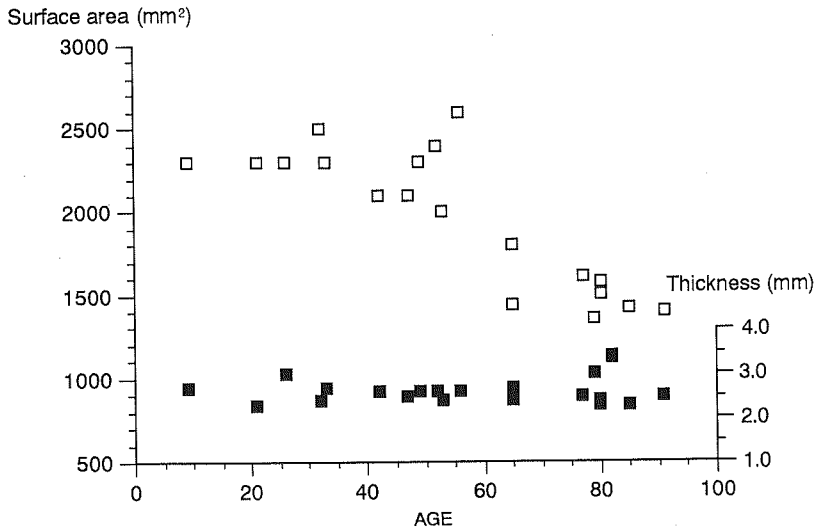


図3 健常脳における大脳皮質表面積と皮質の厚さ (白い四角が表面積, 黒い四角が厚さ)

の除外, ②対照年代の生理的上限を超えるSPまたはNFTの出現, ③大脳皮質, とくに第2~3層を中心に生じる神経細胞の脱落, neuropilの粗鬆化または海綿状態, astrocyteの増殖からなる変性病変, である。

a. 量的診断

臨床データを伏せて, 病理所見だけで診断すると第1, 2項目を満たす症例の約半数は健常例であった。しかし, ある症例の皮質のSPやNFTの数が同部位の生理的上限数の何倍になるかを計算すると(増加率), 増加率がどの皮質でも同じ一群と部位によって増加率が異なる一群

に分けられる。前者は健常例と同じパターン, 後者は健常例とは異なるパターンであることを表している(図2)。

b. 質的診断

臨床データを参照せずに病理診断した場合, 三つの診断項目すべてを満たす症例の93%は臨床的にATDとされていた。第3項目は諸外国の診断基準にはないわれわれ独自のものである。われわれは10~100歳代の健常例について皮質容積と皮質表面積を計測してきた結果, 生理的萎縮では表面積の減少がより大きな要因であるが(図3), ATDでは皮質の特定の層が変性する

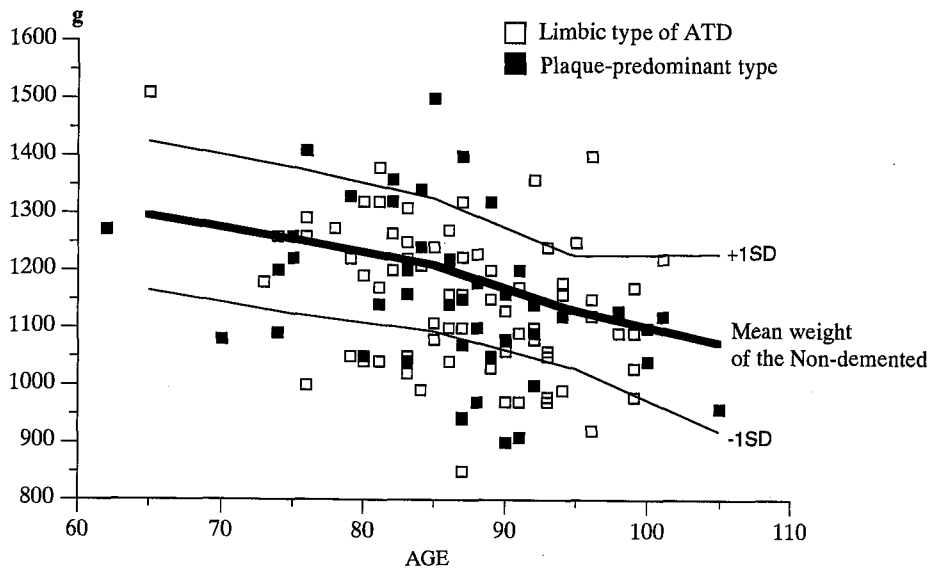


図4 Alzheimer型痴呆の脳重

表1 われわれの病理診断基準に基づくAlzheimer型痴呆の病理学的分類

		Neocortical type	Limbic type
Brain weight		Significantly decreased	Not significantly decreased
Laminar cortical degeneration		Diffuse Frontal, temporal, parietal, and occasionally occipital cortex	Localized Medial temporal region (hippocampal, entorhinal, and occasionally medial occipitotemporal cortex)
Distribution pattern in cerebral cortex	NFT	Different from physiological pattern	Different from physiological pattern
	SP	Different from physiological pattern, occasionally cerebellar cortex	Same as physiological pattern
NFTs in subcortical nuclei		Above the physiological limits	Within the physiological limits
Age at onset		Before 70s	After 70s
Nosology		Alzheimer's disease in a narrow sense	SDAT in a narrow sense

ために厚さが減少し、それが皮質萎縮の大きな要因であることを明らかにした。これが皮質の生理的萎縮と病的萎縮を区別する最も重要な所見である。なお、この病変はSPやNFTの分布や数とは関係がなく、最近われわれの説を支持する研究も発表されている。第二に生理的萎縮では細胞や組織の減少に対する器質化はないが、病的な萎縮では他臓器の瘢痕化に対応するastrocyteの増殖を伴うことである。

3. 診断基準を満たすATD

ATDは、層状変性による皮質の萎縮が、①側頭葉内側部、前頭葉外側面と内側面、頭頂葉に

広がる症例(neocortical type of ATD)と、②海馬、海馬傍回、内側後頭側頭回に局限する症例(limbic type of ATD)に分類される(図4、表1)。前者のSPとNFTの分布パターンは健常例とは異なり前頭葉と頭頂葉の連合野に多く、しばしば小脳皮質にも出現する。Meynert基底核や青斑核などにも大量のNFTがみられる。70歳代以前の発症例が非常に多く、狭義のADに相当すると考えられる。limbic typeのSPの分布は健常例と同じであるが、NFTの分布パターンはneocortical typeと同じく異常である。しかし、皮質下諸核や脳幹部におけるNFTの分布は健常例と同じである。70歳代以降の発症例に多く、90歳

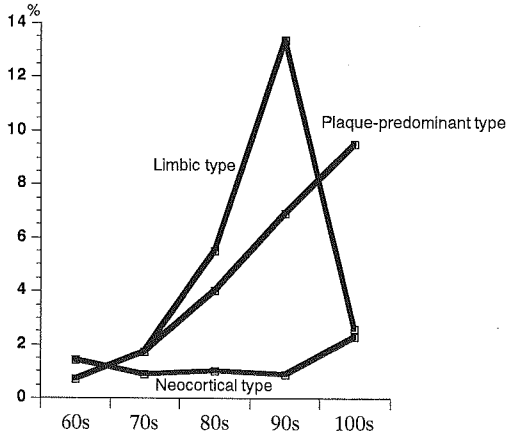


図5 Alzheimer型痴呆の年代別頻度(ATD例を各年代全剖検例で割った)

代にピークがある。われわれは、これを狭義のAlzheimer型老年痴呆(SDAT)と位置づけている(図5)。

#### 4. 診断基準を満たさない症例について

診断基準を満たさない症例には非ATDとして分類すべきものがあるが、ここでは第2項目のみを満足する痴呆例について述べる。このなかで、痴呆の責任病巣を指定しがたい症例が42%ある。これらに共通する病理は皮質内に限局する直径数mm以下の微小梗塞の多発である(図6)。このような病巣は末期の全身状態の影響として見過ごされ勝ちであるが、病理学的には死亡直前の新しい梗塞から器質化が完了した古いものまでが広範囲に分布し、梗塞がある程度長い期間にわたって多発していたと考えられる。さらに、これらの痴呆例には次のような特徴がある。①死亡1~3年前から物忘れに気づかれるが、典型的なATDに発展した症例はない(6~11年の長い症例でも同様)、②脳以外の疾病の発症や増悪と並行しているようにみえる症例が多い、③複数回CTを施行した症例では明らかな脳萎縮の進行がない、である。このような臨床像はATDとして非典型的であり、病理学的にもATDの最初期である可能性は非常に低い。この病理像が臨床像の責任病変足りうるか難しいが、SPの病的出現を背景にして長期間に微小梗塞が多発した場合になんらかの皮質機能障害



図6 Plaque-predominant typeにおける皮質微小梗塞の分布(三角印は古い梗塞、丸印は新しい梗塞)

を惹起する可能性は否定できないと考える。

#### 5. おわりに

われわれは生理的萎縮と病的萎縮の病理学的鑑別について一定の成果が得られたと考えている。しかしなお、「痴呆」と「健常」の臨床病理学的相関についてはまだ相当の距離があるといわざるをえない。疾病としてのATDとは、別のところに老化の極限状態があるという作業仮説も必要ではないだろうか。

#### 文 献

- 1) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239-259, 1991
- 2) Delaere P, Duychaerts C, Masters C, et al : Large amounts of neocortical  $\beta$ A4 deposits with out neuritic plaques nor tangles in a psychometrically assessed, non-demented person. *Neurosci Lett* 116 : 87-93, 1990
- 3) Gomez-Isla T, Price JL, McKeek Jr DW, et al : Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neuro-*

- sci 14 : 4491-4500, 1997
- 4) Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al : Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia : a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* 23 : 138-144, 1988
  - 5) Mann DMA, Yates PO, Marcyniuk B : Some morphometric observations on the cerebral cortex and hippocampus in presenile Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age. *J Neurol Sci* 69 : 139-159, 1985
  - 6) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al : The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41 : 479-486, 1991
  - 7) 水谷俊雄, 藤澤浩四郎 : 脳肉眼所見検索に際して有用且つ簡便な形態計測法について. *神経病理学* 1 : 133-144, 1980
  - 8) Mizutani T, Amano N, Sasaki H, et al : Senile dementia of Alzheimer type characterized by laminar neuronal loss exclusively in the hippocampus, parahippocampus and medial occipitotemporal cortex. *Acta Neuropathol* 80 : 575-580, 1990
  - 9) Mizutani T, Shimada H : Quantitative study of neurofibrillary tangles in subdivisions of the hippocampus : CA2 as a special area in normal aging and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Pathol Jpn* 41 : 597-603, 1991
  - 10) 水谷俊雄 : Alzheimer型老年痴呆は均一な疾患か—病理学からの問題提起. *医学のあゆみ* 158 : 455-459, 1991
  - 11) Mizutani T, Shimada H : Neuropathological background of the 27 centenarian brains. *J Neurol Sci* 108 : 168-177, 1992
  - 12) 水谷俊雄, 笠原麻里, 山田滋雄, 向井雅美, 天野直二 : アルツハイマー型老年痴呆の神経病理学的診断に関する研究. *脳神経* 45 : 333-342, 1993
  - 13) Mizutani T : Neuropathological diagnosis of senile dementia of the Alzheimer type (SDAT) — Proposal of diagnostic criteria and report of the Japanese research meeting on neuropathological diagnosis of SDAT. *Neuropathology* 14 : 91-103, 1994
  - 14) Mizutani T, Kasahara M : Degeneration of the intrahippocampal routes of perforant and alvear pathways in senile dementia of Alzheimer type. *Neurosci Lett* 184 : 141-144, 1995
  - 15) 水谷俊雄 : 脳の加齢—バランスとアンバランス—. *神経精神薬理* 18 : 169-177, 1996
  - 16) 笠原麻里, 水谷俊雄 : Alzheimer型老年痴呆における辺縁系病変の進展に関する神経病理学的研究. *脳神経* 49 : 51-58, 1997
  - 17) Mizutani T : *Pathology International* 46 : 842-854, 1996
  - 18) Mizutani T, Sakata M, Enomoto M, et al : Pathological heterogeneity of Alzheimer-type dementia. In *Alzheimer's Disease : Biology, Diagnosis and Therapeutics* (edited by Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, Takeda M, Wisniewski HM), John Wiley & Son, Chichester, 1997, pp 249-257
  - 19) 水谷俊雄, 天野直二, 向井雅美, ほか : Alzheimer型痴呆の病理診断学的研究—新たな病理学的研究—新たな病理診断基準の設定—. *神経進歩* 41 : 141-153, 1997
  - 20) Mizutani T, Kasahara M : Hippocampal atrophy secondary to entorhinal cortical degeneration in Alzheimer-type dementia. *Neurosci Lett* 222 : 119-122, 1997

---

---

# 新しい痴呆診断スケール

## A New Neuropsychological Scale for Dementias

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室／助教授

鹿島晴雄\*

---

---

### 1. はじめに

従来の痴呆スケールには神経心理学的観点からの検討が十分になされていないものが多い。われわれは厚生省長寿科学総合研究痴呆関係班(主任研究者:長谷川恒雄)において、痴呆の類型化や症状の変化をより反映しうる課題を取り入れた新しい痴呆診断スケールを開発してきた。ここではその作成の過程を含め紹介する。

### 2. 痴呆診断スケール試案と短縮版

まず、基礎情報:7課題,見当識:3課題,即時記憶・注意:2課題,近時記憶:3課題,近時記憶(遅延条件あり):3課題,遠隔記憶・個人的意味記憶:5課題,遠隔記憶・自伝的記憶:3課題,計算:1課題,図形構成:1課題,カード分類:1課題,の29課題からなる試案を作成した。「図形構成」はカードを用いた図形の構成課題で,「カード分類」はWeigl's Color Form Sorting Testに準じた概念の転換(セットの転換)に関する課題である。前者はより後部の脳機能を,後者はより前部の脳機能を反映することを想定しており,痴呆の類型を局在論的観点から評価することを目的としたものである。

アルツハイマー型痴呆,血管性痴呆を含む126例に施行し,既存の痴呆スケールと比較検討の

結果,本試案の妥当性は確認された(他の痴呆スケールとの相関;HDS-R:0.64,MMS:0.85)。また,「図形構成」がアルツハイマー型痴呆で,「カード分類」が血管性痴呆でより低下している傾向がみられ,この2課題が痴呆の神経心理学的類型化に有用であることも示唆された。しかしながら,本試案は29課題と量的に多く,施行に時間を要するため,より簡便なスケールとすべく,健常者での通過率や因子分析の結果をふまえて課題の取捨選択を行った。

まず,痴呆診断スケール試案を46例の健常例に施行し,各課題の年齢層別(50歳代,60歳代,70歳代)の通過率を検討した。通過率の著しく低い項目を省き14課題を残し,それに痴呆の類型化に必要な課題である「図形構成」と「カード分類」を加え16課題とし,痴呆診断スケール(短縮版)とした。以下に16課題を通過率の高い順に示す。配偶者名,出生地,子供の人数,小学校名,住所,単語即時再生,文の復唱,注意,単語遅延再認,数字逆唱,数字順唱,カード分類,年月日,入院年月日,単語遅延再生,図形構成。本短縮版を重度痴呆例も含む281例(痴呆189,対照92)の対象に施行し(表1),うち16項目の成績に欠損のない259例を対象として因子分析を行った。主因子法で第1因子の寄与率がき

---

\* Haruo KASHIMA, M.D.: Associate Professor, Department of Neuropsychiatry, Keio University, School of Medicine, Tokyo.

表1 対 象

	痴呆群				対照群	計
	アルツハイマー型	脳血管性	混合型	その他		
例 数	34	134	6	15	92	281
男：女	8：26	69：65	3：3	11：4	21：71	112：169
平均年齢	78.6	70.9	73.0	64.8	63.5	69.2
重症度*						
軽 度	6	42	1	1	/	50
中 等 度	19	68	4	11	/	102
重 度	9	24	1	3	/	37

\*DSM-III-R

表2 痴呆診断スケール(短縮版)の因子分析  
(Harris-Kaiser回転)

	【回転後の因子パターン】		
	Fac. 1	Fac. 2	Fac. 3
配偶者名	-.01	-.10	.77
出生地	.25	-.28	.53
子供の人数	.02	.16	.45
小学校名	-.19	.38	.65
住所	.16	.10	.52
単語即時再生	-.06	.60	.29
文の復唱	.31	.12	.42
注意	.51	-.04	.43
単語遅延再認	.01	.80	.02
逆唱	.77	-.08	.17
順唱	.85	-.12	.02
カード分類	.66	.14	-.06
年月日	.65	.31	-.01
入院年月日	.68	.21	.05
単語遅延再生	.34	.65	-.13
図形構成	.70	.25	-.11

Fac. 1：注意・vigilance, Fac. 2：近時記憶・学習,  
Fac. 3：遠隔記憶。

わめて大きかったため、Harris-Kaiser斜交回転を行ったところ最も簡素な構造が得られた(表2：課題の配列は通過率の高い順)。第1因子に高い負荷がみられた課題は数字の順唱・逆唱、入院年月日などであり、注意・vigilanceに関連した因子であると解釈した。第2因子は単語の即時再生、遅延再認、遅延再生に高い負荷がみられ、近時記憶・学習に関する因子と解釈した。第3因子は配偶者の名前、小学校名など、遠隔記憶に関する因子と解釈された。

### 3. 痴呆診断スケール(最終版)

検査法の簡便化を目的として、各因子に負荷

が高く他の因子には負荷がみられない課題を順に選択した結果、10課題が痴呆診断スケールの最終版として残された。選択された課題は、第1因子に関連したものとしては、数字の順唱・逆唱、入院年月日、注意、第2因子の関連課題は単語の即時再生、遅延再認、遅延再生、第3因子の関連課題は配偶者の名前、出生地、子供の人数であった。

表3(課題の配列は通過率の高い順)にこの痴呆診断スケール(最終版)の因子分析結果を示す。因子構造は痴呆診断スケール(短縮版)と同様であった。なお、痴呆診断スケール(最終版)には神経心理学的立場から痴呆の類型化を評価するために「カード分類」と「図形構成」、および見当識(「年月日」)の3課題が加えられる。最終版の評価は点数で行い、痴呆が重度なほど点数が高くなることを想定し、各課題1点で最高13点となる。

本診断スケール最終版の尺度化の可能性を確認するためにGuttmanの尺度解析を行った。各課題の1次元性と尺度化可能性に関するGuttmanの尺度解析の結果は、尺度化可能性を示すGuttmanの再現性係数は0.918、Jacksonのplus percentage ratioは0.718であった。それぞれ0.9と0.7の基準値を超え、これら10課題の1次元性と尺度化可能性が確認された。また、図1に難易度順に番号をつけた10項目の項目特性曲線を示す。この図は下に示す得点をとった症例の各項目の通過率を示しており、各項目が順に立ち上がっていくほど1次元性が高いことを意味している。

Guttmanの尺度解析により構成された3次元の尺度得点の分布をDSM-III-Rによる痴呆の重症度



表3 痴呆診断スケール(最終案)の因子分析  
(Harris-Kaiser回転)

	【回転後の因子パターン】		
	Fac. 1	Fac. 2	Fac. 3
配偶者名	-.03	.01	.84
出生地	.10	-.07	.69
子供の人数	.06	.19	.50
単語即時再生	.03	.60	.17
注意	.61	.05	.27
単語遅延再認	-.05	.88	.01
逆唱	.85	.01	.04
順唱	.87	-.02	-.05
入院年月日	.65	.32	-.00
単語遅延再生	.20	.75	-.07

Fac. 1: 注意・vigilance, Fac. 2: 近時記憶・学習,  
Fac. 3: 遠隔記憶.

別に検討すると、重度例では遠隔記憶については0点から3点まで分布していたが、注意・vigilanceおよび近時記憶・学習についてはほとんどの例が0点であった。一方、軽度ないし中等度例および対照例の多くでは、遠隔記憶は満点で、注意・vigilanceと近時記憶・学習の成績にばらつきがみられた。すなわち、本スケールでは記憶障害に関し近時記憶と遠隔記憶の障害による群別が可能である。

痴呆診断スケール(最終版)は課題数が13と簡便であり、10課題の1次元性と尺度化可能性が確認されていることから、それら10課題の総加算点がDSM-III-Rなどによる痴呆の重症度に対応するといえる。1次元性尺度であるため総点の高いほど痴呆は重度となる。「カード分類」と「図形構成」は総計点には含まないが、痴呆の類型化(いわゆる anterior dementia, posterior dementia)の評価の資料となる。また、随伴症状の動揺などの痴呆症状の変化を反映しやすい課題は、注意・vigilance(第1因子)関連課題、次いで近時記憶・学習関連課題であった。

4. まとめ

神経心理学的観点を取り入れた新しい痴呆の診断のためのスケールを、開発過程を含め紹介した。因子分析などの結果から10課題を選択し、それに痴呆の類型化のための「カード分類」と「図形構成」、および見当識(「年月日」)の3課題を加えた、計13課題からなる痴呆診断スケール(最終版)を作成した。本スケールの因子構造は、注意・vigilance, 近時記憶・学習, 遠隔記憶の3因子よりなり、また、尺度解析により各課題の

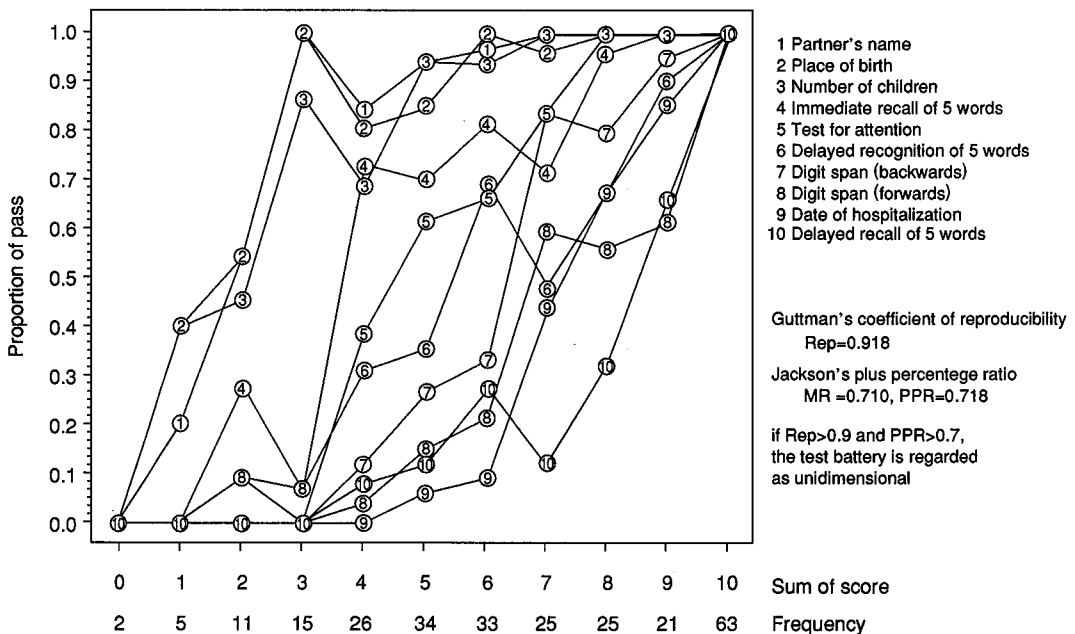


図1 Item-Score curve

1次元性と尺度化可能性が確認されている。本スケールは、痴呆症状の変化を反映しやすい注意・vigilanceに関する課題を含んでおり、今後、痴呆の行動評価スケールとの関連も検討していきたい。

本研究は、厚生省長寿科学総合研究老年病分野(痴呆関係班)における「痴呆疾患に対する治療薬の効果判定に関する研究」(主任研究者・長谷川恒雄)をまとめたものである。分担研究者：明田昌三，遠藤邦彦，福内靖男，猪鹿倉 武，鹿島晴雄，加藤正弘，岸田興治，楠 正，仲村禎夫，大勝洋祐，塩谷 正(ABC順)。

#### 文 献

- 1) 鹿島晴雄：痴呆の神経心理学的評価。老年精神医学雑誌 3 : 253-260, 1992
- 2) Kashima H, Kato M : Frontal lobe symptoms and neuropsychological assessment. In *The Association Cortex-Structure and Function* (edited by Sakata H, Mikami M, Fuster LM), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997, pp 85-97
- 3) 吉益晴夫，加藤元一郎，鹿島晴雄，ほか：遠隔記憶の神経心理学的評価。失語症研究 18 : 205-214, 1998

---

---

# アルツハイマー病の 診断マーカーと病態

## Pathology and Diagnostic Marker of Alzheimer's Disease

大阪大学医学部精神医学教室

武田 雅俊\* (教授) 工藤 喬\*  
中村 祐\* 田中 稔久\*

甲子園大学人間文化学部 人間行動学科 / 教授

西村 健\*\*

---

### 1. はじめに

アルツハイマー病の概念は、時代とともに大きく変化してきた。今世紀初頭にアルツハイマーにより記述され、クレベリンにより命名されたアルツハイマー病は神経梅毒と区別した初老期発症の痴呆症であった。以来、アルツハイマー病は、老年痴呆と区別され頻度の少ない初老期発症の変性痴呆症とされてきた。1980年代の臨床神経病理学、生化学的研究によりアルツハイマー病と老年痴呆とは区別できないとされ、両者をまとめてアルツハイマー型痴呆(アルツハイマー病)と称するようになった。ここ数年、痴呆の症候学、脳画像解析、診断学の進歩によりアルツハイマー病の中からいくつかの病態が独立したものとして見なされるようになった。これらの病態は、非アルツハイマー型変性性痴呆と総称されるが、レビー小体病、皮質基底核変性症、前頭型痴呆などがある(図1)。

アルツハイマー病自体のヘテロジェニティについても議論されている。遺伝的要因が明らか

にされた家族性アルツハイマー病(アルツハイマー病の10~30%は家族性の発症)には、アミロイド前駆体蛋白の変異、プレセニリン-1、プレセニリン-2の変異が知られている。これらの原因遺伝子の異なる家族性アルツハイマー病は臨床的には区別できない(表1)。また、大部分を占める非家族性アルツハイマー病についても便宜的に若齢発症型と高齢発症型とに分けることが多いが、その発症危険因子としてアポリポ蛋白E4、頭部外傷などが考えられている。もちろん、MEG、PET、fMRIなどの脳画像診断法の進歩、痴呆の症候学の発達によりこれらのアルツハイマー病の解析が進められていくとともに、アルツハイマー病の亜型分類が精緻なものになっていくものと思われる。現時点では、アルツハイマー病の基本的病態としてアミロイド・カスケード説が広く受け入れられており、一応すべてを含んでアルツハイマー病と呼ぶ。

---

\* Masatoshi TAKEDA, M.D. (Professor), Takashi KUDO, M.D., Yu NAKAMURA, M.D. & Toshihisa TANAKA, M.D.:  
Department of Neuropsychiatry, Osaka University Medical School, Osaka.

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

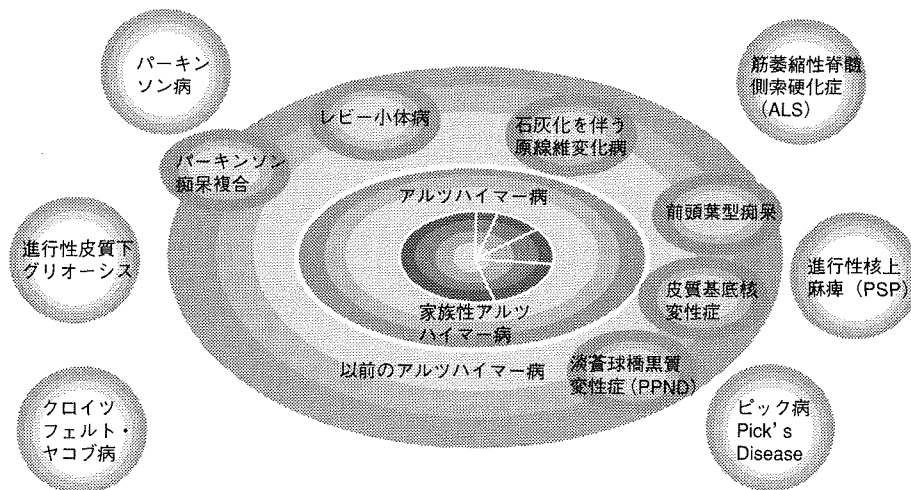


図1 非アルツハイマー型痴呆(non-Alzheimer dementia)

表1 家族性アルツハイマー病に見出された遺伝子変化

遺伝子	変異	染色体	備考	発見
アミロイド前駆体蛋白(AP)変異 アポリポ蛋白E4(ApoE4)	V717I, G, F, K670N & M671L E2, E3, E4のうちE4が多い	21番 19番	1%以下, 本邦に多い? 高齢発症型, 若齢発症型, 非アルツハイマー型痴呆にも影響	1991年 1993年
プレセニン-1 (PS-1) 変異 プレセニン-2 (PS-2) 変異	PS1の疎水性部位に35種類以上 2種類の変異	14番 1番	家族性の60~70% ボルガ・ジャーマン家系, イタリア家系	1995年 1995年
プレセニン-1 (PS-1) 多型	PS1の第9イントロンのT/G多型	14番	高齢発症のTとの関連	1996年

表2 非アルツハイマー型変性性痴呆症

- ・ レビー小体病(diffuse Lewy body disease : DLBD)
- ・ 石灰沈着を伴う神経原線維変化病(diffuse neurofibrillary tangle disease with calcification)
- ・ パーキンソン痴呆複合(Parkinson dementia complex)
- ・ 皮質基底核変性症(corticobasal degeneration)
- ・ 進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy)
- ・ 前頭・側頭型痴呆(fronto-temporal dementia)
- ・ 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(dentatorubral pallidolucyan atrophy : DRPLA)
- ・ ピック病(Pick's disease)

2. 痴呆症の鑑別とアルツハイマー病の診断マーカー

鑑別すべき変性性痴呆症を表に示す(表2)。痴呆症の診断手順に従い, それぞれの臨床特徴に基づいてある程度の鑑別診断は可能である。しかしながら, 痴呆症状の把握の困難さもありその鑑別診断には限界がある。最終的にアルツハイマー病を他の痴呆性疾患から鑑別するために, アルツハイマー病の生物学的診断マーカー

が必要とされている(図2)。

これまでに検討されてきたアルツハイマー病の診断マーカーをまとめて図に示す(図3)。これらの中で現時点でもっとも有用とされているのはCSF中タウ蛋白の定量である。健常者CSF中のタウ蛋白量は約200pm/ml程度であり, 性差・年齢差はない。アルツハイマー患者群では正常者と変わらないものもあるが, 高値を示すものが多く, アルツハイマー病群の平均値は

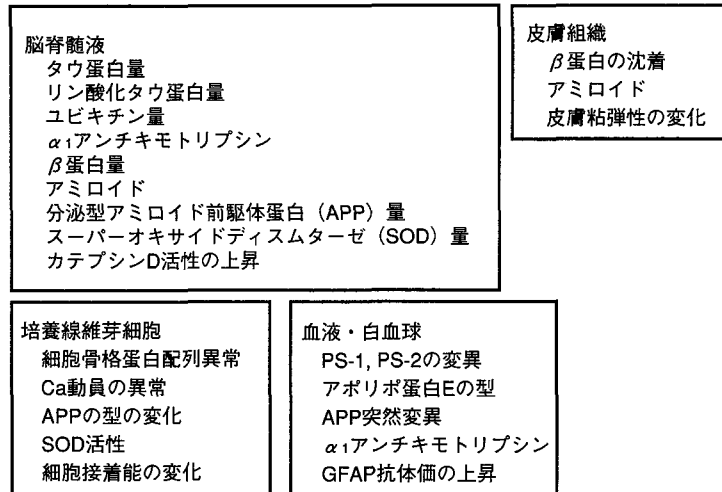


図2 アルツハイマー病の生物学的診断マーカー

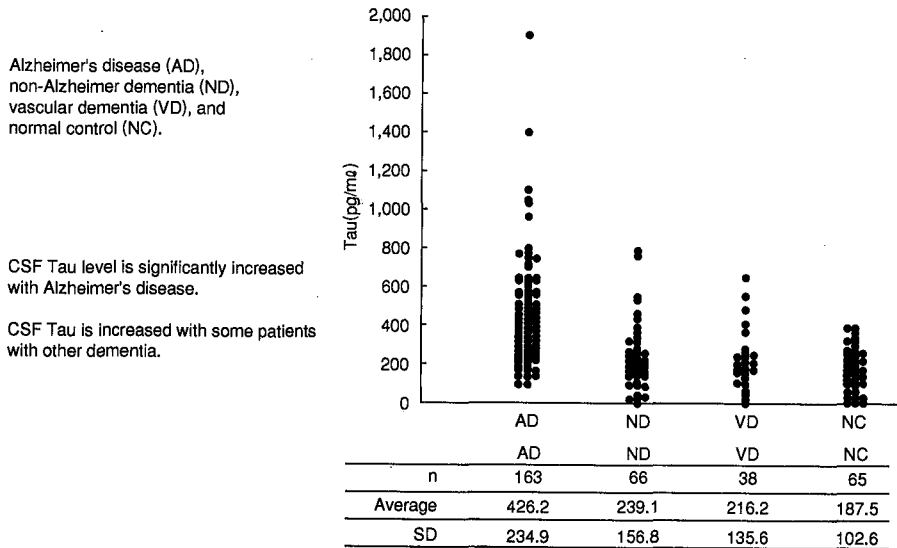


図3 脳脊髄液中タウタンパク量

425pg/ml となり、健常者群と比較して有意に上昇している(図4)。アルツハイマー病患者のCSF中タウは比較的初期に上昇しており、アルツハイマー病のステージとの相関を示さない(図5)。CSF中タウ蛋白レベルとして300pg/mlをカットオフ値とすると、検査の有用度は、感度65%、特異性16%となる(図6)。この有用性は、これまでのパラメータの中ではもっとも期待できるものであるが、CSF中タウ高値を示すものの中には、他の疾患患者が含まれてしまう

ことが問題となる。アルツハイマー病患者ではCSF中の $A\beta_{42}$ が低下していることが報告されており、CSF中のタウの上昇と $A\beta_{42}$ の低下を組み合わせることにより、特異性の高い検査となることが期待されている(図7)。

### 3. アルツハイマー病の病態

1995年のプレセニリン-1 (PS1) プレセニリン-2 (PS2) の同定以来、プレセニリンとアルツハイマー病の病理過程との関係が検討されてき

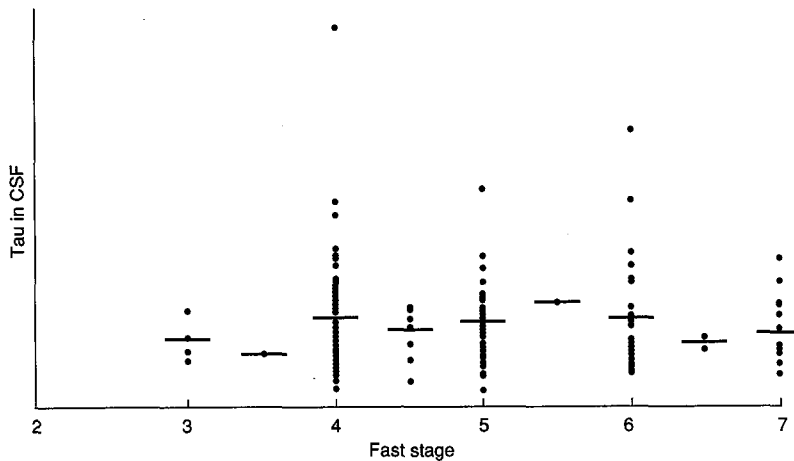


図4 アルツハイマー病の病期とCSFタウレベル

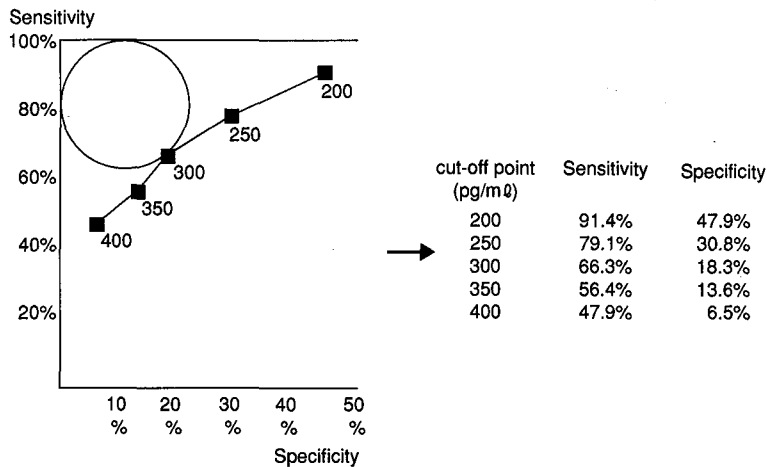


図5 脳脊髄液中タウタンパク量のアルツハイマー病診断の有用性

た。14番染色体上のプレセニン-1 遺伝子は467アミノ酸残基からなる蛋白をコードする。この変異により発症する家族性アルツハイマー病の頻度は非常に高く、これまでに35種類以上の変異が同定されており、若齢発症家族性アルツハイマー病の60~70%がプレセニン-1 変異によると推察されている。

現時点での最大の研究課題は、プレセニン変異がどのような機序でアルツハイマー病の病理過程を起こすかという問題にある。プレセニリンの関与に関して現時点では、①アミロイドカスケードへの直接関与、②神経組織の発生分化、③アポトーシスへの関与、④神経保護作用

などについて検討されている。プレセニン変異を有する患者の髄液、変異を有する患者の線維芽細胞<sup>1)</sup>、プレセニン変異のトランスジェニック動物脳<sup>2)</sup>について、PS-1、PS-2<sup>6)</sup>のいずれにおいてもアミロイドβ42の比率が上昇していることが報告されており、直接にプレセニンがアミロイド前駆体蛋白のプロセシングに関与することを示している。しかしながら、プレセニン変異が神経細胞のアポトーシスを誘発しやすいとする報告もあり<sup>7)</sup>、プレセニン変異とアミロイドカスケードとの相互間型については今しばらくの検討が必要である。プレセニリンの生理的機能については、最近のノックアウト

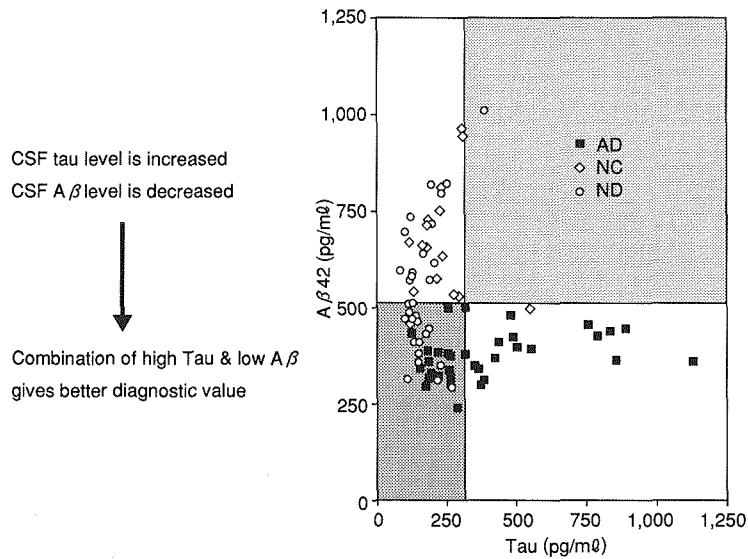


図6 Tau level and A $\beta$  level in CSF

の結果が報告され、発生分化におけるノッチシグナルの調節に関与していることが示唆されている。ホモのプレセニリン-1 ノックアウト動物は体節形成不全、脊椎、肋骨の形成不全のために生後間もなく死亡するが、胎生期の脳の発達にも異常が認められ、多くの場合に脳内出血をきたすことが報告されている<sup>5)7)</sup>。

また、プレセニリンと同様に notch signaling に関与する Notch 3 の変異により CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy) が惹起されることも知られている<sup>3)</sup>。このようなプレセニリンの機能を考えると、神経細胞の脱落、再生の過程においてプレセニリンが関与すると推察され、プレセニリン変異が神経細胞の再生の過程においてアルツハイマー病の病理過程を惹起する可能性も考えられる。

文 献

1) Citron M, et al : Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid protein in both transfected cells and transgenic mice.

Nature Med 3 : 67, 1997

2) Duff K, et al : Increased amyloid 42 (43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. Nature 383 : 710, 1996

3) Joutel A, et al : Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature 383 : 707, 1996

4) Motter R, et al : Reduction of beta-amyloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Ann Neurol 38 : 643, 1995

5) Shen JS, et al : Sle ; eta ; and CNS defects in presenilin-1-deficient mice. Cell 89 : 629, 1997

6) Tomita T, et al : The presenilin 2 mutation linked to familial Alzheimer diseases increases the secretion of amyloid protein ending at the 42en (or 43rd) residue. Proc Natl Acad Sci USA 94 : 2025, 1997

7) Wang P, et al : Presenilin 1 is required for Notch 1 and Dll1 expression in the paraxial mesoderm. Nature 387 : 288, 1997

8) Wolozin B, et al : Participation of presenilin 2 in apoptosis ; enhanced basal activity conferred by an Alzheimer mutation. Science 274 : 1710, 1996

# 第11回北海道老年期痴呆研究会

The 11th Annual Meeting of the Hokkaido  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人

Presidents

名誉会員

Emeritus Member

世話人

Organizers

浦澤 喜一

Kiichi URASAWA, M.D.

山下 格

Itaru YAMASHITA, M.D.

阿部 弘

Hiroshi ABE, M.D.

今井 浩三

Kohzoh IMAI, M.D.

菊池健次郎

Kenjiro KIKUCHI, M.D.

小山 司

Tsukasa KOYAMA, M.D.

田代 邦雄

Kunio TASHIRO, M.D.

千葉 茂

Shigeru CHIBA, M.D.

松本 博之

Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.

宮岸 勉

Tsutomu MIYAGISHI, M.D.

事務局

Secretariat

慈啓会病院

Jikeikai Hospital, Sapporo

高畑 直彦

Naohiko TAKAHATA, M.D.

安齋 哲郎

Tetsuro ANZAI, M.D.

川上 義和

Yoshikazu KAWAKAMI, M.D.

北畠 顕

Akira KITABATAKE, M.D.

高橋 三郎

Saburo TAKAHASHI, M.D.

田中 達也

Tatsuya TANAKA, M.D.

端 和夫

Kazuo HASHI, M.D.

真野 行生

Yukio MANO, M.D.

米増 祐吉

Yukichi YONEMASU, M.D.

(敬称略 五十音順)



□ プログラム □

- 開会の挨拶 阿部 弘 (北海道大学医学部脳神経外科 教授)
- 特別講演 1 座長 田代邦雄 (北海道大学医学部神経内科 教授)  
 プリオン病の分子病理学 ..... 41  
 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 米増祐吉 (旭川医科大学 名誉教授)  
 脳ドックの現状と課題 ..... 44  
 端和夫 (札幌医科大学医学部脳神経外科 教授)
- 特別講演 3 座長 高橋三郎 (北海道立向陽ヶ丘病院 院長)  
 アルツハイマー病者の「脳とこころ」 ..... 48  
 高畑直彦 (札幌医科大学医学部神経精神科 教授)
- 特別講演 4 座長 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問  
 北海道女子大学人間福祉学部 教授)  
 老年期痴呆の諸問題 ..... 51  
 井形昭弘 (国立中部病院・長寿医療研究センター 名誉院長  
 愛知県健康科学総合センター センター長)
- 閉会の挨拶 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問  
 北海道女子大学人間福祉学部 教授)

第11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9年11月22日(土) 午後2時~午後7時

会場 ロイトン札幌 3階 ロイトンホール

□ Program □

- Opening Remarks Hiroshi ABE, M.D.  
Professor, Department of Neurosurgery  
Hokkaido University School of Medicine
- Special Lecture 1 Chairperson Kunio TASHIRO, M.D.  
Professor, Department of Neurology  
Hokkaido University School of Medicine  
**Molecular Pathology of Prion Diseases ..... 41**  
Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.  
Professor, Department of Neuro-Science  
Tohoku University School of Medicine
- Special Lecture 2 Chairperson Yukichi YONEMASU, M.D.  
Emeritus Professor, Asahikawa Medical School  
**The Brain Dock, Present and Future ..... 44**  
Kazuo HASHI, M.D.  
Professor, Department of Neurosurgery  
Sapporo Medical University, School of Medicine
- Special Lecture 3 Chairperson Saburo TAKAHASHI, M.D.  
Director, Hokkaido Prefectural Kōyogaoka Hospital  
**Brain and Mind of Patients with Alzheimer's Disease ... 48**  
Naohiko TAKAHATA, M.D.  
Professor, Department of Neuropsychiatry  
Sapporo Medical University, School of Medicine
- Special Lecture 4 Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.  
Adviser, Jikeikai Hospital  
Professor, Department of Human Welfare,  
Hokkaido Women's College  
**Some Aspects on Pathogenesis of Alzheimer Disease ... 51**  
Akihiro IGATA, M.D.  
Emeritus Director, National Chubu Hospital  
President, Aichi Comprehensive  
Health Science Center
- Closing Remarks Kiichi URASAWA, M.D.  
Adviser, Jikeikai Hospital  
Professor, School of Human Services  
Hokkaido Women's University

The 11th 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 ~ 19 : 00, November 22th, 1997  
Place : Royton Hall, Royton Sapporo

---

---

# プリオン病の分子病理学

## Molecular Pathology of Prion Diseases

東北大学医学部病態神経学／教授

北 本 哲 之\*

---

---

### 1. はじめに

プリオン病の発病の分子メカニズムを考える上でいくつかの重要な問題点があげられる。そのほとんどが、トランスジェニックマウスを用いての解析で明らかになってきたことである。それらの問題点がどのように生じ、どのようなアプローチで解決しようとしているのかを報告する。

### 2. プリオン病と種の壁

従来から、プリオン病には種の壁が存在することが知られていた。具体的には、以下のような現象である。ヒトのプリオン病であるクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は、マウスに伝播実験を行うと400~600日の潜伏期の後マウスは発症する。この発症したマウスの脳を次のマウスに伝播すると、次のマウスはもっと早く発症し、最終的には約120日で伝播可能となる。このように、同じ種の動物での伝播実験は早く、異なる種の伝播実験は非常に長い潜伏期を必要とするか、時には伝播しないことがあり、この現象を種の壁(Species Barrier)と呼んでいた。

この種の壁のメカニズムを解明したのが、トランスジェニックマウスである。ハムスターのプリオン蛋白遺伝子を導入したトランスジェ

ニックマウスは、ハムスターのプリオンに感受性を示し、種の壁を超えることができた。つまり、プリオン蛋白の一次構造こそが種の壁を規定しているという証明であった。そして、ハムスターのプリオン蛋白の一次構造のどの部分が種の壁にとって大切かという研究がマウスとハムスターのプリオン蛋白のキメラ分子をつくることによりなされた。マウスとハムスターのプリオン蛋白は16個のアミノ酸が異なる。このうち種の壁を構成しているのはプリオン蛋白の中央部の5個のアミノ酸の違いであることがKpnI siteとBstEII siteの間をマウスからハムスターにかえたキメラ・プリオン蛋白のトランスジェニックマウスで明らかになった。

### 3. 種の壁はアミノ酸の一次構造のみか？

さて、ハムスターのトランスジーンを用いた遺伝子導入マウスの実験は、プリオン蛋白の一次構造が種の壁を構成するというエレガントな疑問の余地のない結果であったが、ヒトのトランスジェニックマウスの場合はそう簡単なものではなかった。ハムスターのプリオン蛋白遺伝子と同様にヒトのトランスジェニックを作製したが、ヒトのプリオンに対してそう高い感受性を持つモデルとならなかったのである。ヒトと

---

\* Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.: Professor, Department of Neuro-Science, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

マウスのプリオン蛋白は28個のアミノ酸が異なっている。そのうち7個のアミノ酸はシグナルペプチドのところと異なっているため、成熟したプリオン蛋白はヒトとマウスで90%以上のホモロジーを有することになる。このヒト型のプリオン蛋白を導入してもヒトとマウスの種の壁を超えることができなかったためである。これで、種の壁のメカニズムがプリオン蛋白の一次構造だけでは説明できなくなった。

#### 4. Protein X ?

プリオン蛋白のキメラ分子のトランスジェニックの作製は、マウスとハムスターだけでなく、マウスとヒトとのキメラ分子に関してもつくられた。ヒトのプリオン蛋白遺伝子にKpnI siteを導入し、BstEII siteとの間をヒトのプリオン蛋白に置き換えたキメラ分子である。これにより、プリオン蛋白の中央部(コア部分)の9個のアミノ酸がヒト由来のシークエンスに変わったことになる。このヒト・マウスキメラのトランスジェニックマウスはヒトのプリオンに対して感受性を示したのである。これは、プリオン蛋白のKpnIの上流のN末のアミノ酸配列か、BstEIIの下流のC末のアミノ酸配列がマウスであることが大切であることを意味する。プリオン蛋白のN末のシークエンスはホモロジーが高く、C末は種によりヴァリエーションがあるため、C末のアミノ酸配列がマウスであることがより大切であろうと考えられた。つまり、C末のマウスプリオン蛋白のアミノ酸配列に特異的に反応する蛋白因子(Protein X)が存在する可能性が示唆された。

#### 5. ノックアウトマウス

そして、プリオン蛋白のノックアウトマウスの出現によって、トランスジェニックマウスの研究は飛躍的に進んだ。トランスジェニックの一つの欠点として、トランスジーンが染色体のどの部位にはいるかわからず、マウスのプリオン蛋白遺伝子にはまず入らないということがあげられる。つまりトランスジェニックマウスはマウス自身のプリオン蛋白遺伝子とトランス

ジーンとして導入したプリオン蛋白遺伝子をもっているということになる。そこで、ノックアウトマウスと交配するか、ノックアウトマウスの受精卵にトランスジーンを入れるかすることにより、マウスのプリオン蛋白を発現せず、トランスジーンのみ発現するマウスができるのである。こうして作製したヒト型のマウスは意外にもヒトのプリオンに対して感受性を示したのである。つまり、種特異的なマウスのProtein Xは、マウスとヒトのプリオン蛋白が存在する環境では、マウスのプリオン蛋白とのみ特異的に反応しヒトのプリオン蛋白と反応せずヒトのプリオン蛋白を異常にすることができない。そして、マウスのプリオン蛋白のないヒト型のマウスでは、マウスのProtein Xは親和性が低いヒトのプリオン蛋白とも反応すると考えたのである。

このように種の壁の解明のための研究から新たな種特異的プリオン蛋白結合因子としてProtein Xが提唱された。

#### 6. GPI anchoring

プリオン蛋白分子のもう一つの特徴はGPI蛋白であることである。プリオン蛋白はこのため細胞表面に存在する。この細胞表面で正常型が異常型と会合し異常になると考えられている。それは、細胞表面の正常プリオン蛋白を、phospholipase Cで処理し細胞表面の正常プリオン蛋白を除くと、もはや異常プリオン蛋白ができてこないという実験結果から支持されている。そして、このGPI anchoring siteのシークエンスがかなり種による差が存在するのである。ハムスターとマウスではこのアミノ酸配列がほぼ同じであるが、ヒトとマウスではかなり異なっているのである。もし、ヒトのプリオン蛋白が、マウスの脳内でGPI anchoringをうけにくいのであれば、Protein Xなどに関わらず種の壁を構成している可能性が出てくる。一方、ハムスターのトランスジーンでうまく種の壁を超えられたのはハムスターのプリオン蛋白がGPI anchoringをうけるシークエンスをもっていたということになる。

## 7. プリオン病研究の今後

いままで書いてきたことは、かなり今後のプリオン病の研究にとって重要なことである。プリオン蛋白こそヒトに置換できればヒトのプリオン病のモデルとなると考えられてきたが、今後はProtein XやGPI anchoring enzymeこそヒト型に置換しなければならない。また、ながながとプリオン蛋白の問題点を書いてきたが、実は正常のプリオン蛋白が、どこに局在しどんな機能を担っているのかさえ明らかになっていないのが現状である。正常から異常へのコンヴァー

ジョンに研究が集中した結果上記のような基礎的な事柄も明らかになっていないのである。われわれは、最近プリオン蛋白のhigh expressor miceの開発に成功した。このモデルを使い現在次々に正常プリオン蛋白の組織内局在、細胞内局在が明らかになってきている。

プリオン病の研究にはこのような不明な点が多く、BSE(bovine spongiform encephalopathy: 狂牛病)騒ぎの根本的な原因もこれらの未知感のなせることと思われる。若い力の参入を期待する。

---

---

# 脳ドックの現状と課題

## The Brain Dock, Present and Future

札幌医科大学医学部脳神経外科／教授

端 和 夫\*

---

### 1. はじめに

脳ドックは、1988年に「新さっぽろ脳神経外科病院」で始められたものが最初とされている。この脳ドックでは脳血管撮影が行われ、350例中、未破裂脳動脈瘤が7%に発見され注目された。その後、画像診断法、ことにMRAの進歩とともに1990年代前半から脳ドックはわが国で急速に普及した。

### 2. 日本脳ドック学会の設立

この新しい検診を予防医学の一分野として正しく発展させるべく、1992年に日本脳ドック研究会、現在の日本脳ドック学会が設立された。以来、脳ドックの目的と対象、検査法と精度、異常所見への対処法、などに関する論議が行われている。現在は1,000人を超える会員数となっている。

### 3. 1995年のアンケート調査

1995年に脳ドックの全国的なアンケート調査が行われた<sup>1)</sup>。その結果、MRI、MRAはほとんどすべての脳ドックで行われていること、痴呆に対応する高次脳機能検査は約三分の一で行われているに過ぎず、現実には脳卒中予防を主な目的にした脳ドックが大部分であることが明らか

となった。無症候性脳梗塞の発見率は約20%であったが、拡大脳血管周囲腔との鑑別困難によると思われる診断のばらつきが大きいこと、また、未破裂脳動脈瘤の平均発見率が2.7%であることなどが明らかとなった。

### 4. 脳ドックのガイドライン<sup>2)</sup>

1997年5月、日本脳ドック学会は「脳ドックのガイドライン」を発表した。主な発見の対象は、無症候性脳梗塞、脳卒中の危険因子、未破裂脳動脈瘤、無症候性頭蓋内、外血管閉塞・狭窄などである。したがって、脳出血に対する予防効果には疑問があること、そのため脳ドックの目的と限界を受診者に前もって正確に伝えるべきであること、検査項目としては、頭部の画像診断と血液検査に偏らず、心臓の検査、頸部血管のMRAあるいは超音波エコーなどの必要性が強調された。

MRIはT<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>強調画像に加えてプロトン密度画像あるいはFLAIR法による画像を撮ることを義務づけ、「厚生省循環器病依託研究班」の診断基準に基づいて、無症候性脳梗塞と拡張した脳血管周囲腔とを鑑別することを提唱している(表1)。MRAは、撮像範囲のcollapse画像、ウィルス輪前半部の軸位と冠状断画像、ウィルス輪後

---

\* Kazuo HASHI, M.D.: Professor, Department of Neurosurgery, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo.

表1 「脳ドックのガイドライン」に記載されている  
無症候性脳梗塞と拡大血管周囲腔との鑑別点

- ・大きさ・・・3mm
- ・形・・・整形？、均質？
- ・周囲の信号変化
- ・部位・・・穿通動脈、髄質動静脈との関係
- ・局在・・・大脳基底核下3分の1？
- ・プロトン密度、Flair法の所見

半部の冠状断画像、元画像を撮り、読影は立体視で行うことを勧めている。また、ビデオ画面上の動画、単一血管に撮像範囲を設定して画像再構成を行うなど、直径3mm以上の脳動脈瘤の正診率が90%を超えることを目標とする。

発見された異常に対する対応としては、無症候性脳梗塞については危険因子の除去と心疾患の有無の検討を勧めているが、拡大血管周囲腔(état criblé)、びまん性白質病変に対しては特別な対応は不必要である。無症候性頭蓋内血管閉塞あるいは狭窄については、二次検査として脳循環動態を検査すること、無症候性頸部内頸動脈狭窄に関しては、狭窄の程度に応じて内頸動脈内膜剥離術の適応を検討するとしている。また、未破裂脳動脈瘤に対しては5mm以上、70歳以下をめどに手術的治療を勧めている。

その他にインフォームドコンセント、経過観察の必要性などについても記載している。

## 5. 現在の脳ドックにおける成績

### a. 無症候性脳梗塞

「新さっぽろ脳神経外科病院」の脳ドックでは、無症候性脳梗塞は50歳台では10.4%、60歳台では23.6%に発見されている。無症候性脳梗塞がある例では、将来の脳卒中発症の危険は明らかに高く、約4年間の経過観察で島根医科大学の成績では約6%に脳卒中<sup>3)</sup>が、新さっぽろ脳神経外科病院の例では5.7%に脳梗塞が発症している。現在、無症候性脳梗塞に対しては多くの施設で薬物療法が行われているが、その予防効果については未だ明らかではない。

### b. 頭蓋内外血管閉塞・狭窄

これらの脳ドックにおける発見率は、アンケート調査では閉塞が1～2%、狭窄が約7%

であった。新さっぽろ脳神経外科病院の成績では、閉塞は1%以下、狭窄は頭蓋内で約7%、頸部で約3%であった。治療の対象となるのは無症候性頸部内頸動脈狭窄で、狭窄が60%以上になれば狭窄度に応じて脳卒中発生の危険が高くなり、もし良好な成績で内膜剥離術が行われた場合には予防効果があるとされている<sup>4)</sup>。

### c. 未破裂脳動脈瘤

未破裂脳動脈瘤の発見率は、MRAの撮像法、読影法により大きく異なるが、脳動脈瘤の好発部位を狙ったMIP像や拡大、回転などを加えた読影法により、中高年を対象とした場合、現在では約5%の発見率が期待できる。最近ではMRAの画像のさらなる改良(図1)、確認のための3D-CTAの応用などにより3mm以上の脳動脈瘤を見逃すことはほとんどない。

新さっぽろ脳神経外科病院での発見率(図2)は、50歳台では4.4%であるが、60歳台になると9.2%、70歳台では9.6%にのぼる。全体では5.8%で、女性7.7%、男性4.8%と女性に多い。部位は、内頸動脈、中大脳動脈に多く、前交通動脈に少ない。大きさは約60%が5mm以下で、約85%が5mm以上という破裂脳動脈瘤の場合と異なっている。

今仮りに未破裂脳動脈瘤の年間破裂率を2%とし、中高年における保有率を5%とすると、年間のSAHの発生率は10万人当たり約100人となる。このような高いSAH発生率の記載はあまり見当たらないが、久山町の剖検データ<sup>5)</sup>に、50歳以上をとった場合、SAHが年間10万人当たり96人であったというのがあり、興味が深い。注目すべきことは、2親等以内にSAHの家族歴のある例では、未破裂脳動脈瘤の発見率は13.9%と非常に高い(表2)。この結果、家族歴のある群では積極的な検診が必要であることになる。

未破裂脳動脈瘤の発見によって脳神経外科の臨床は大きく変貌し、最近では多くの施設で未破裂脳動脈瘤の手術数が破裂脳動脈瘤の治療件数を上回るようになっている。

## 6. おわりに

将来の課題としては、まず、無症候性脳梗塞

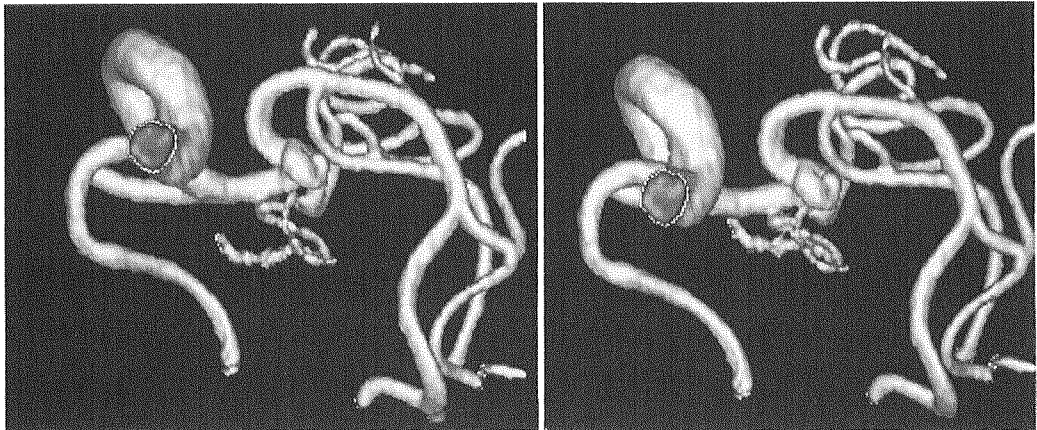


図1 立体表示のhigh resolution MRAで描出される中大脳動脈瘤

発見率: 52 / 900例 (57個) = 5.8%
女性 7.7% (24 / 312例)
男性 4.8% (28 / 588例)
年齢: 39歳 ~ 72歳 (平均57.9歳)

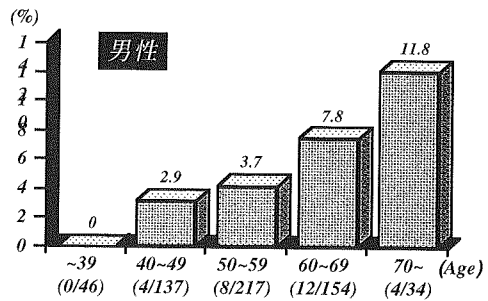
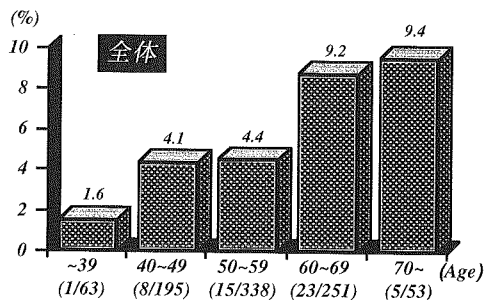
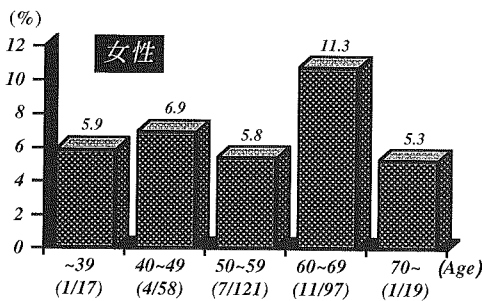


図2 「新さっぽろ脳神経外科病院」の脳ドックにおいて発見された未破裂脳動脈瘤の年齢別、性別分布

表2 「新さっぽろ脳神経外科病院」の脳ドックにおける2親等以内にSAHの家族歴をもつ例の未破裂脳動脈瘤の発見頻度

- ・ 34/244例 (41個) = 13.9%
- ・ 性別 { 女性: 15.2% (26/171例)  
          男性: 11.0% (8/73例)
- ・ 年齢: 36~70歳 (平均55.0歳)

を含めて脳ドックで発見される異常の多くは、その自然経過が明らかでない点が多いことがあげられる。したがって、経過観察の必要性は高

く、日本脳ドック学会では現在全国規模で経過観察を実施中である。

脳ドックの医療経済効果の判定も重要な将来の課題であるが、費用効用分析に用いる変数の不確定要素が大きく推定が難しい。

最後に、脳ドックの実施によって実際に脳卒中が減少しているかの検証が必要である。現在、釧路市において、最近9年間の未破裂脳動脈瘤の手術数と破裂脳動脈瘤の治療件数の推移を観察中であるが、破裂脳動脈瘤治療件数には



徐々に減少がみられている。

文 献

- 1) 中川俊男, 端 和夫: 1995年5月における日本の脳ドックの現状. 脳卒中の外科 23 : 477-482, 1996
- 2) 日本脳ドック学会あり方委員会: 「脳ドックのガイドライン」, 1997
- 3) 小林祥泰, 小出博己, 山下一也, ほか: 脳ドック受診者における脳卒中発症調査. 脳卒中16 : 1-7, 1994
- 4) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study : Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 273 : 1421-1428, 1995
- 5) Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, et al : Incidence and prognosis of subarachnoid hemorrhage in a Japanese rural community. Stroke 20 : 1150-1155, 1989

---

---

# アルツハイマー病者の 「脳とこころ」

## Brain and Mind of Patients with Alzheimer's Disease

札幌医科大学医学部神経精神科／教授

高畑直彦\*

---

---

### 1. はじめに

脳とこころの関係は神経科学における重要課題である。両者を介在する機能として視覚が注目されてきたが、ここではアルツハイマー病者の視覚障害を通して病者の精神世界を推量してみたい。なお、アルツハイマー病者の脳画像では視覚情報の中枢伝達経路に相応して機能低下が存在し<sup>3)4)</sup>、中枢性視覚障害のあることが予想される。ここでは視覚検査の方法や結果の詳細は省略し、認めてきた所見に基づく考察について紹介することとする。

### 2. 狭まる表象—バリエーション症候群—

病者の指標追跡、指標探索、模写などの眼球検査で、視線の固着、限定化がみられる。これらは視覚性注意障害、精神性注視麻痺、視覚失調を三徴とするバリエーション症候群の所見に相当すると考えられる<sup>1)2)</sup>。

ここからアルツハイマー病者の視覚風景について推量すると、注意の広狭、強弱によって変化する動的なスポットライト的風景となる。また、精神性注視麻痺は関心がこの対象に拘束され、不動になるという精神生理的現象である。病期の進行とともに注視麻痺は強くなり、同時

に周辺世界への関心も狭小化すると見做される。

### 3. まとまらない認知—照合障害—

視覚刺激は表象となるが、ここに観察者中心座標と事物中心座標の表象があり、両者の照合を繰り返すことにより認知が生まれる。この照合機能は図形の回転図選択や立体関係の変換確認などの作業により検索できるが、アルツハイマー病者では事物中心座標系への照合が障害されている。

このような照合障害により対象認知が悪くなり、特に対象の影の部分、隠された部分への把握や推測がなくなって象徴的意味づけも消失すると考えられる。換言すると、対象の一部、あるいは表面のみが直接的に表象され、形式的で独自の視覚世界が現れてくると考えられる。このことについて内海ら<sup>7)</sup>は、「視覚表象の変換操作が著しく困難になっているアルツハイマー病者の視覚世界は、現に見ている具体的な視覚表象に縛られ、自己と視覚世界の関連性が崩壊し、部分的断片的な相貌を呈しているのかもしれない」と述べている。

---

\* Naohiko TAKAHATA, M.D. : Professor, Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo.

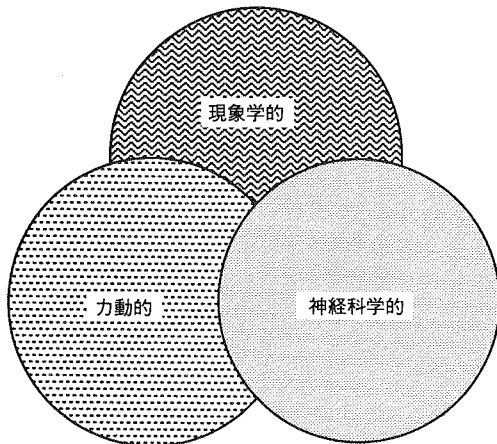


図1 精神病理学の三態

#### 4. おかしな言動—意志的行為の障害—

「見える」と「見る」には受動と能動の違いがあり、能動としての「見る」には意志が働く。したがって、意志の内容によりみることの意味も変わる事となる。

大森<sup>9)</sup>は、「意志的行為は常に時空4次元風景のなかでの行為であり、また、そうでしかありえない。それゆえにまた、その四次元風景は意志的风景なのである」と述べている。

四次元風景とは、立体的・歴史的認知を意味しよう。アルツハイマー病者では四次元風景が損なわれているとみられ、したがって、意志的行為は障害される事となる。

よく見られる見当識障害では、単なる記憶障害ではなく、見るものが異質で極小化した世界になることも大きな因子となることになる。また室伏<sup>5)</sup>は、親切な他人が身内となり、意地悪な身内が他人として病者に受けとめられることを記載しているが、好悪の感情が意志的风景を規定することになる。歴史性が崩壊するとき常識の意味や価値は体をなさなくなり、情緒的側面の肥大することが推測される。

その究極はただ鏡のように世界を写す存在となり、すべての意味と価値を失う事となる。自己と他者、生物と無生物、食物と汚物、過去と現在などの区別がなくなり、茫漠とした虚構の世界に住む事となるのである。

#### 5. アルツハイマー病者の「脳とこころ」—総合的解釈—

虚構世界に含まれる諸状態を従来の神経心理学的見解に当て嵌めると、頭頂葉(判断)、前頭葉(意志・行為)、側頭葉(認知)の障害と関係づけられ、それらは進行した病期のSPECTの所見に相応するように見ることができる。このような精神機能の総体的減退に伴い、意図するほどに世界が狭く、行為が制限されるというパリント症候群におけるジレンマも強くなる。一方、進行した虚構の世界を鏡現象に見ることができるが、これを自我の退行あるいは崩壊と解釈することもできる。

#### 6. おわりに

アルツハイマー病者の脳障害は多面的であり、その統合である精神世界を脳局所的に説明することは困難である。ここでは、視覚生理を通して神経心理学的症状をはじめ、注意、意志、情動、自我にわたる病者の諸状態を見直してみたが、こうして現れてくる精神世界への理解は、従来の記述的あるいは力動的精神病理学には乏しく、新たな精神様態認識の立場が求められるように思われる。ここでは、それを神経科学的精神病理学と仮称しておくこととする(図1)。

#### 文 献

- 1) 藤井 充, 深津 亮, 相沢裕二, ほか: Alzheimerの神経心理学的研究; vision analyzerによる視覚情報処理課程の検討. 精神経誌 91: 760-769, 1989
- 2) 藤井 充, 深津 亮: アルツハイマー病の視覚情報処理過程の解析. 神経心理学 7: 121-132, 1991
- 3) 松下正明: Alzheimer病の形態的特徴. 臨床神経 26: 1283-1286, 1986
- 4) 宮沢仁朗, 深津 亮: アルツハイマー病のMRI画像とその意義について—定量的解析と臨床像の変遷過程を中心に—. 老年期痴呆研究会誌 6: 39-47, 1992.
- 5) 室伏君士: 老年期の精神科臨床, 金剛出版, 東

京, 1984

6) 大森莊蔵：新視覚新論. 東京大学出版会, 東京, 1992

7) 内海久美子, 深津 亮, 林 秀一郎, ほか：ア

ルツハイマー病に認められる視覚表象の変換操作障害とその特徴. 老年精神医学雑誌 8 : 279-289, 1997

---

---

# 老年期痴呆の諸問題

## Some Aspects on Pathogenesis of Alzheimer Disease

愛知県健康科学総合センター／センター長  
国立中部病院・長寿医療研究センター／名誉院長

井形 昭弘\*

---

---

### 1. はじめに

私は既に何回か本誌に投稿しており、ここで再び重複する抄録を提出することには若干抵抗を感じるので、老年期痴呆に関して従来とは若干異なる視点について論じてみたい。

### 2. 痴呆の表現

従来から度々主張しているように、痴呆とは白痴の痴、阿呆の呆からなっており、このような差別用語は、ちんば、びっこ、片手落ちのような差別用語が禁止されている時代にきわめて珍しいものといわねばならない。このことを意識した有吉佐和子は、あえて「恍惚の人」を世に問いベストセラーになったが、これが「痴呆の人」ではベストセラーにはならなかったであろう。外国でもアルツハイマー病には差別の意味はなく、また、*dementia*には差別のニュアンスはない。

既にこの議論は関連学会でも論じられたが、患者の会から、社会的に理解され認知されるには痴呆のままではよいとの意見があった由である。しかし、何時までもこれでよいはずはなく、今後早急に病名改訂が行われるべきことを提案しておきたい。アルツハイマー病でもよいし、血管性痴呆を含めるなら「恍惚病」でもよ

い。最近、成人病が生活習慣病となり、また、精神薄弱の名称が精神発達障害に変更になったことを聞けば、病名変更は不可能ではあるまい。社会の発展を担当し、今本人の責でない原因で罹患した疾患であるなら、それ相応の畏敬と共感を感じさせる病名がふさわしく、そうあって研究の意欲をもかき立てるはずであろう。

### 3. 痴呆の成因

痴呆の成因に関する分子遺伝学的データは夥しく、やがて近い将来すべてが解明される期待を抱かせるに十分ではあるが、なお、それぞれの説に拘わり、他の多くのデータとの整合性を軽視した報告が少なくない。解明される時には、すべてのデータが矛盾なく統合され説明されるものでなくてはならないはずで、その意味ではアルツハイマー病を巡る議論には、「木を見て森を見ざる」とか「群盲象を撫でる」の批判があることを意識すべきである。つまり、痴呆解明の研究には総合的立場からの視点が不可欠であることを忘れるべきでない。

### 4. 心理的介護の評価

現在、アルツハイマー病の治療においては抗

---

\* Akihiro IGATA, M.D.: President, Aichi Comprehensive Health Science Center, Aichi. (Emeritus Director, National Chubu Hospital)

コリンエステラーゼ剤があるが、これは結果であるアセチルコリン減少を補充する意味で対症療法に近い。これに対し、心理的なケアの効果は経験的にかなり大きい。患者と同じ視点で昔の記憶を呼び起こし共感を持てば不安や錯乱はなくなることをよく経験するが、このような効果を分子生物学的に立証しようとした成績はない。現在、ストレスに対しNT細胞が減少するとか、いわゆる自律訓練の効果を立証する成績が報告されているが、このように心理的效果にも十分な科学的検討が必要であること強調しておきたい。

ケアにおいては、たとえば徘徊を単なる精神症状としてみるのではなく、正常の人と同じ発想、企図があり、それが記憶障害などで実現できない状態とすれば、対応次第で軽快することが理解でき、かつそのプロセスを立証することも可能となる。

## 5. 症状の解析

痴呆として包括されている症状を検討すると、記憶障害、人格の崩壊、見当識の消失などの中核症状はともかくとして、周辺症状は多彩でときにはまったく相反する症状が現れる。たとえば、同じ痴呆患者に攻撃性などの陽性症状と、これに相反する自閉、うつ状態などが起こると記載されている。これらの相反する症状は、治療の面からみても一本化できない矛盾を含んでいる。つまり、陽性の症状、陰性の症状にはそれに反する治療が必要で、これを矛盾なく単一の疾患の症状として捉えることには若干の無理があり、それぞれの解明と対策が必要であることを指摘したい。つまり、痴呆を一元的

に「同じ原因、同じ障害部位、同じ症状」の疾患と考えるには矛盾があるにもかかわらず、分子遺伝学的研究ではアミロイド、タウ蛋白、アポリポ蛋白、プレセニン、あるいは関係遺伝子などそれぞれの仮説に基づき一元的な発症病理を前提としている。

血管性痴呆でも、これが多発した梗塞の巣症状なのか、び漫性の血行不全の結果なのか、未だ前提がはっきりしていない。最近では白質痴呆の概念までが生まれており、血管性痴呆でも一元的に理解できていない。今後、この点から仮説をおいて、同じ病因がなぜ相互に矛盾する多彩な症状を呈するのか十分な検討が必要である。

## 6. 痴呆は近い将来必ず解明される

国立長寿研究センターの発足に当たり、長寿科学研究者を対象にアンケート調査を行ったが、その結果ではアルツハイマー病は2010年に解明されると予測された。科学技術庁の将来予測でも2013年、4年前の同じアンケート調査でも2011年と予測されており、過去の医学の輝かしい成果と現在の夥しい分子生物学的データからみれば決して荒唐無稽なものとはいえない。ただ、現実について解明されるかは、われわれの努力によって決定されるというべきであろう。

## 7. おわりに

以上、痴呆を巡る若干の問題について論じた。この指摘が妥当なものか否かは後世が判断を下すはずであるが、今後、常識的、総合的な立場から研究を進めるべきであることを強調しておきたい。

# 第11回東北老年期痴呆研究会

The 11th Annual Meeting of the Tohoku  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人  
Presidents  
名誉会員  
Emeritus Member  
世話人  
Organizers

佐々木英忠  
Hidetada SASAKI, M.D.  
沓沢 尚之  
Takashi KUTSUZAWA, M.D.  
奥村 謙  
Ken OKUMURA, M.D.  
伊藤 正毅  
Seiki ITO, M.D.  
千田 富義  
Tomiyoshi CHIDA, M.D.  
東儀 英夫  
Hideo TOHGI, M.D.  
笹生 俊一  
Shun-ichi SASO, M.D.  
吉本高志  
Takashi YOSHIMOTO, M.D.  
嘉山 孝正  
Takamasa KAYAMA, M.D.  
丹羽 真一  
Shinichi NIWA, M.D.

東北大学医学部老年・呼吸器内科  
Department of Geriatric  
Medicine, Tohoku University  
School of Medicine, Sendai

上村 和夫  
Kazuo UEMURA, M.D.  
菱川 泰夫  
Yasuo HISHIKAWA, M.D.  
松永 宗雄  
Muneo MATSUNAGA, M.D.  
清水 徹男  
Tetsuo SHIMIZU, M.D.  
小川 彰  
Akira OGAWA, M.D.  
糸山 泰人  
Yasuto ITOYAMA, M.D.  
佐藤 光源  
Mitsumoto SATO, M.D.  
加藤 丈夫  
Takeo KATO, M.D.  
十束 支朗  
Shiro TOTSUKA, M.D.  
山本 悌司  
Teiji YAMAMOTO, M.D.  
荒井 啓行  
Hiroyuki ARAI, M.D.

事務局  
Secretariat

(敬称略 地区別五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 佐々木英忠 (東北大学医学部老年・呼吸器内科 教授)
- 演題 1 座長 糸山泰人 (東北大学医学部神経内科 教授)  
**アルツハイマー病遺伝的リスクファクターの  
 脳機能への関与—PETを用いた解析—** ..... 53  
 樋口真人 (東北大学医学部老年・呼吸器内科)
- 演題 2 座長 上村和夫 (秋田県立脳血管研究センター 所長)  
**MRIによるアルツハイマー病の画像解析** ..... 59  
 佐々木真理 (岩手医科大学医学部放射線科 講師)
- 演題 3 座長 小川彰 (岩手医科大学医学部脳神経外科 教授)  
**アルツハイマー病の免疫反応  
 —補体membrane attack経路の活性化** ..... 62  
 板垣茂 (鎌田クリニック 院長)
- 特別講演 1 座長 東儀英夫 (岩手医科大学医学部神経内科 教授)  
**アルツハイマー病研究の現状** ..... 66  
 井原康夫 (東京大学大学院医学系研究科・脳神経医学専攻・  
 基礎神経医学講座・神経病理学分野 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)  
**老年期痴呆とライフスタイル** ..... 69  
 池田久男 (高知医科大学 学長)
- 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)  
**抗痴呆薬開発の現状** ..... 74  
 長谷川恒雄 (伊豆菰山温泉病院 院長)
- 閉会の挨拶 上村和夫 (秋田県立脳血管研究センター 所長)

第11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9年11月8日(土) 午後1時～午後6時10分  
 会場 民陵会館 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	Yasuto ITOYAMA, M.D. Professor, Department of Neurology Tohoku University School of Medicine	
		<b>Association of Genetic Risk Factors for Alzheimer's Disease with Brain Function : An Analysis Using Positron Emission Tomography</b> .....	53
		Makoto HIGUCHI, M.D. Department of Geriatric Medicine Tohoku University School of Medicine	
■ Lecture 2	Chairperson	Kazuo UEMURA, M.D. President, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA	
		<b>Radiological Analysis of Alzheimer Disease Using MR Imaging</b> .....	59
		Makoto SASAKI, M.D. Assistant Professor, Department of Radiology Iwate Medical University School of Medicine	
■ Lecture 3	Chairperson	Akira OGAWA, M.D. Professor, Department of Neurosurgery Iwate Medical University School of Medicine	
		<b>Immunological Reaction in Brain of Alzheimer's Disease ; Activation of Complement Membrane Attack Complex</b> ...	62
		Shigeru ITAGAKI, M.D.: Director, Kamata Clinic	
■ Special Lecture 1	Chairperson	Hideo TOHGI, M.D. Professor, Department of Neurology Iwate Medical University School of Medicine	
		<b>Recent Progress in Alzheimer's Disease</b> .....	66
		Yasuo IHARA, M.D. Professor and Chairman, Department of Neuropathology Graduate School of Medicine, University of Tokyo	
■ Special Lecture 2	Chairperson	Mitsumoto SATO, M.D. Professor, Department of Psychiatry Tohoku University School of Medicine	
		<b>Senile Dementia and Life Style</b> .....	69
		Hisao IKEDA, M.D.: President, Kochi Medical School	
■ Special Lecture 3	Chairperson	Takashi KUTSUZAWA, M.D. Emeritus President, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA	
		<b>Overview of the Development of Pharmacological Strategies for Alzheimer's Disease and Vascular Dementia</b> .....	74
		Tsuneo HASEGAWA, M.D. Director, Izu Nirayama Rehabilitation Hospital	
■ Closing Remarks		Kazuo UEMURA, M.D. President, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA	

The 11th 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 ~ 18 : 10, November 8th, 1997  
Place : Memorial Hall, Gonryoikaikan

---

---

# アルツハイマー病遺伝的リスク ファクターの脳機能への関与

—PETを用いた解析—

Association of Genetic Risk Factors for  
Alzheimer's Disease with Brain Function :  
An Analysis Using Positron Emission Tomography

東北大学医学部老年・呼吸器内科

樋口 真人\* 荒井 啓行\* 中川 琢磨\*  
小坂 陽一\* 岡村 信行\*  
松井 敏史\* 佐々木 英忠\*(教授)

東北大学サイクロトロンRIセンター核医学研究部

伊藤 正敏\*\*(教授) 田代 学\*\*

---

## 1. はじめに

アルツハイマー病(AD)の約90%を占めると考えられる孤発性アルツハイマー病(SAD)においても、特定の対立遺伝子を保有することで発症のリスクを高めたり、発症年齢を早めることが近年知られてきている。アポ蛋白E(APOE)のε4対立遺伝子(APOE4)<sup>1)</sup>、α1-アンチキモトリプシン(ACT)のA\*対立遺伝子(ACT\*A)<sup>2)</sup>、プレセニン-1(PS-1)の1\*対立遺伝子(PS-1\*1)<sup>3)</sup>をSADの遺伝的リスクファクターとする報告が多数出されているが、最近われわれが対象としたSAD患者でも、これらの対立遺伝子とADとの関連が見出され、それぞれについて報告を行った

4)-6)。しかしながら、これらの遺伝子の多型性がADの発症と進行にいかなる生物学的メカニズムで関係するのかはほとんど知られていないのが現状である。

ポジトロンCT(PET)などを用いた脳機能画像検査は、ADの進行に関して部位特異性を持った情報が得られるため、上記の遺伝的リスクファクターが、脳内のいかなるニューロン群の障害と関係するかを明らかにすることが可能である。またAD患者では、側頭・頭頂領域のみならず、前頭領域でも脳糖代謝が著明なケースもあれば、前頭領域の代謝は保たれており、側頭・頭頂領域の代謝低下が明らかなケースも見出さ

---

\* Makoto HIGUCHI, M.D., Hiroyuki ARAI, M.D., Takuma NAKAGAWA, M.D., Yo-ichi KOSAKA, M.D., Nobuyuki OKAMURA, M.D., Toshifumi MATSUI, M.D. & Hidetada SASAKI, M.D. (Professor): Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

\*\* Masatoshi ITOH, M.D. (Professor) & Manabu TASHIRO, M.D.: Division of Nuclear Medicine, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University, Sendai.

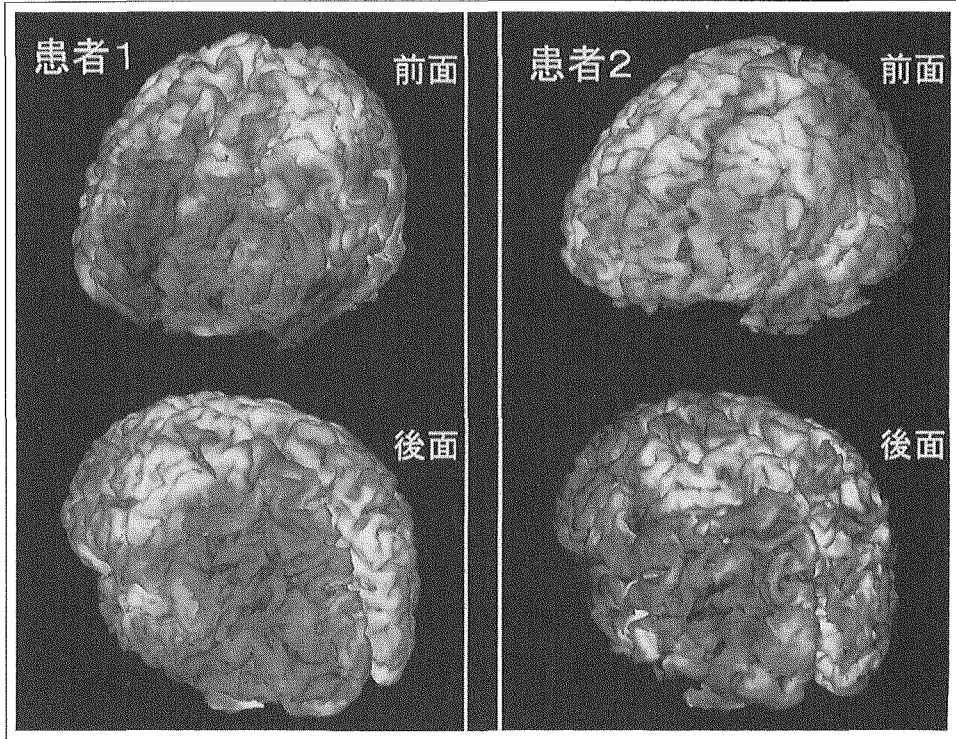


図1 被験者となったAD患者のうち、2名における脳糖代謝画像  
CMRglcのパラメータ画像を、レンダリングされたMRIデータにマッピングを行い表示。

表1 AD患者20名におけるAPOE・ACT・PS-1の遺伝子型

APOE	3/2	3/3	4/3	4/4
	1	5	10	4
ACT	T/T	A/T	A/A	未検
	6	5	3	6
PS-1	1/1	1/2	2/2	未検
	6	5	4	5

れ(図1), いわゆるanterior-posterior heterogeneityが存在することが知られているが<sup>7)8)</sup>, この代謝障害のパターンは, 認知障害パターンによく関連し, しかもADの進行を通じてほぼ不変であることが知られており<sup>7)9)</sup>, 遺伝的ファクターの関与も考えられる。

本研究では, PETを用いてAPOE・ACT・PS-1がADの進行にどのようなメカニズムでかわるかを知らず手掛かりを得るとともに, ADにおける脳糖代謝パターンのanterior-posterior heterogeneityに, これら遺伝的ファクターがかかわって

るか否かを明らかにすることを目的とした。

## 2. 方 法

被験者は, 臨床的にprobable AD<sup>10)</sup>と診断された20人の患者(男性7名・女性13名, 年齢 $67.6 \pm 8.21$ 歳)で, Mini-Mental State Examination (MMSE)の得点は $19.2 \pm 6.10$ 点であった。おのおのの被験者について, フルオロデオキシグルコース(FDG)を投与後PETスキャンを行い, オートラジオグラフィー法で脳糖代謝率(CMRglc)のパラメータ画像を作成した。また, 末梢白血球よりDNAを抽出し, PCR法と制限酵素を用いてAPOE・ACT・PS-1の遺伝子型を決定した<sup>1)-6)11)</sup>。パラメータ画像上の脳の各部位に関心領域(ROI)を設定し, 各ROIにおけるCMRglcの値と, APOE4・ACT\*A・PS-1\*1各対立遺伝子の保有数(= 0, 1, 2)の相関を, 単相関および多変量解析で調べた。さらに, Statistical Parametric Mapping (SPM95)プログラム<sup>12)</sup>を

表2 各関心領域(ROI)におけるCMRglcの値と、年齢、MMSE得点、APOE4・ACT\*A・PS-1\*1対立遺伝子保有数との単相関係数

ROI	Age	MMSE	APOE4	ACT*A	PS-1*1
Upper lateral frontal	0.126	0.508 *	0.472 *	-0.545 *	-0.454
Middle lateral frontal	0.099	0.597 **	0.482 *	-0.389	-0.261
Lower lateral frontal	0.046	0.492 *	0.511 *	-0.368	-0.545 *
Upper medial frontal	0.134	0.517 *	0.486 *	-0.498	-0.292
Middel medial frontal	0.096	0.565 **	0.535 *	-0.515	-0.258
Lower medial frontal	0.016	0.530 *	0.534 *	-0.500	-0.309
Upper lateral temporal	0.029	0.404	0.282	-0.517	-0.290
Middle lateral temporal	0.015	0.455 *	0.300	-0.492	-0.286
Lower lateral temporal	0.044	0.428	0.372	-0.601 *	-0.338
Medial temporal	-0.048	0.401	0.400	-0.563 *	-0.292
Upper lateral parietal	0.188	0.316	0.263	-0.802 **	-0.235
Lower lateral parietal	0.166	0.462 *	0.238	-0.708 **	-0.118
Temporo-parietal junction	0.143	0.407	0.223	-0.727 **	-0.073
Upper medial parietal	0.119	0.242	0.243	-0.675 **	-0.390
Lower medial parietal	0.157	0.349	0.216	-0.557 *	-0.010
Lateral occipital	0.240	0.279	0.205	-0.646 *	-0.188
Medial occipital	0.094	0.377	0.308	-0.481	-0.061
Grey matter	0.209	-0.044	-0.079	-0.355	-0.061

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  by  $t$ -test.

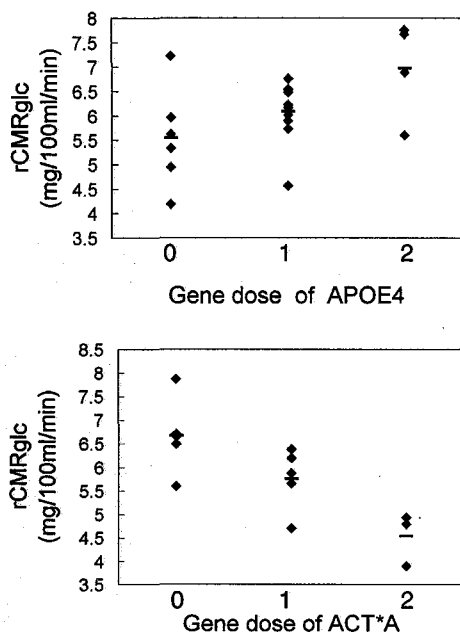


図2 上段：内側前頭葉上部におけるCMRglcの値と、APOE4の保有数との相関。下段：外側頭頂葉中部における、CMRglcの値と、ACT\*A保有数との相関

### 3. 結果

被験者のAPOE・ACT・PS-1遺伝子型を表1に示す。年齢・MMSE得点・各対立遺伝子の保有数と、各ROIにおけるCMRglcの値との単相関の相関係数を表2に示す。単相関解析では、APOE4の保有数が多いほど前頭領域の糖代謝の値が高く、ACT\*Aの保有数が多いほど側頭・頭頂領域の糖代謝が低いという結果が得られた<sup>13)</sup>。PS-1\*1については、有意な相関を示す領域は少なかった<sup>13)</sup>。相関の強かった代表的な領域でのデータを図2に示す。また、年齢およびAPOE4・ACT\*A対立遺伝子保有数をパラメータとした多変量解析では、表3にみられるようにAPOE4・ACT\*Aと脳糖代謝の関係は、単相関の場合と同様の相関が認められた<sup>13)</sup>。さらに、SPM95を用いた解析結果を図3、4に示す。ここでもAPOE4保有数とCMRglcは前頭領域を中心に有意な正の相関がみられ、ACT\*A保有数とCMRglcは側頭・頭頂領域を中心に有意な負の相関を認め、SPM95とROIベースの解析からは矛盾しない結果が得られた。脳糖代謝を小脳のCMRglcで標準化したmetabolic ratioを示標とした場合も、CMRglcの絶対値を用いた時と同様の結

用いて、CMRglcの値と各対立遺伝子の保有数を、画像のボクセルベースで解析した。

表3 各関心領域(ROI)におけるCMRglcの値と、年齢, APOE4・ACT\*A対立遺伝子保有数との偏相関係数(多変量解析). \*R<sup>2</sup>は決定係数

ROI	Age	APOE4	ACT*A	R <sup>2</sup> *
Upper lateral frontal	-0.6495 *	0.6908 *	-0.6275 *	0.6781 *
Middle lateral frontal	-0.6416 *	0.7161 **	-0.4314	0.6271 *
Lower lateral frontal	-0.4960	0.6850 *	-0.3206	0.5528 *
Upper medial frontal	-0.5745	0.6344 *	-0.5390	0.5922 *
Middle medial frontal	-0.8373 **	0.8617 **	-0.7333 **	0.8460 **
Lower medial frontal	-0.6851 *	0.7383 **	-0.5955 *	0.7010 **
Upper lateral temporal	-0.5982 *	0.6146 *	-0.5774 *	0.6011 *
Middle lateral temporal	-0.6560 *	0.7109 **	-0.5696	0.6684 **
Lower lateral temporal	-0.5572	0.6828 *	-0.6435 *	0.6783 **
Medial temporal	-0.5962 *	0.7017 *	-0.6174 *	0.6781 **
Upper lateral parietal	-0.3502	0.6129 *	-0.8102 **	0.7781 **
Lower lateral parietal	-0.4962	0.5620	-0.7347 **	0.6825 **
Temporo-parietal junction	-0.4306	0.4365	-0.7379 **	0.6459 *
Upper medial parietal	-0.2468	0.3678	-0.6426 *	0.5346 *
Lower medial parietal	-0.2124	0.2715	-0.5189	0.3695
Lateral occipital	-0.2220	0.3352	-0.6070 *	0.4868
Medial occipital	-0.3581	0.5355	-0.4366	0.4600

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  by  $t$ -test.

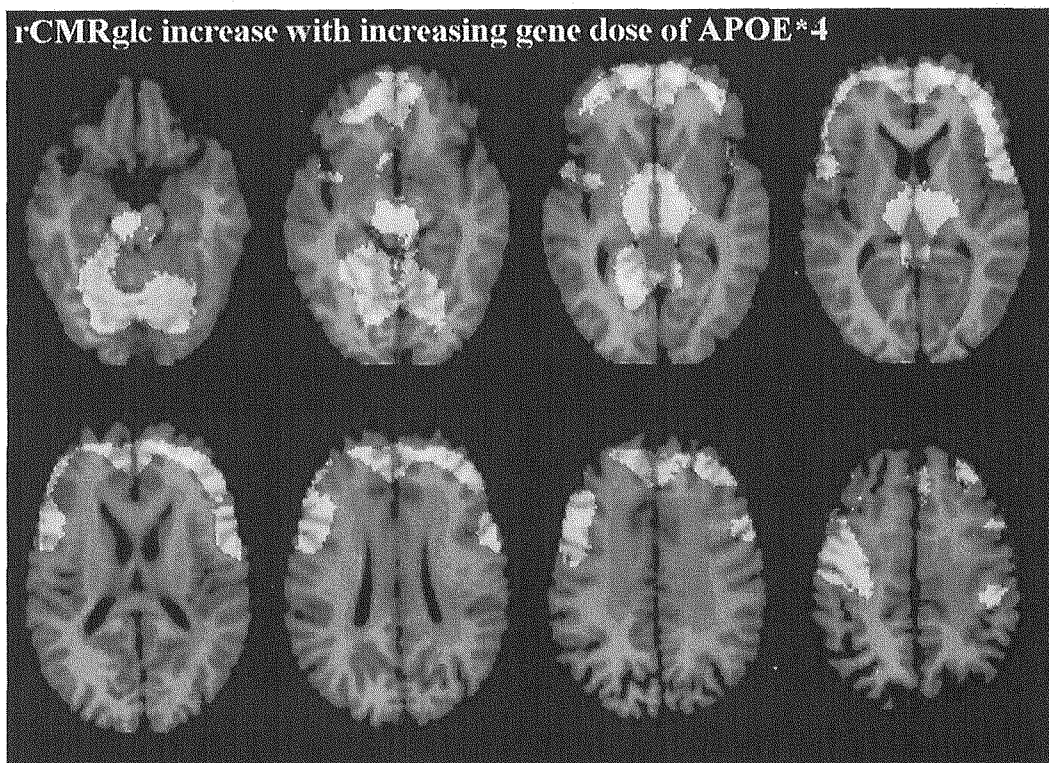


図3 CMRglcの値とAPOE4保有数が有意に正の相関を示した領域  
SPM95で解析し、標準のMRI画像に重ねあわせて表示。白い領域が有意な相関を示した領域(uncorrected  $p < 0.01$ )。

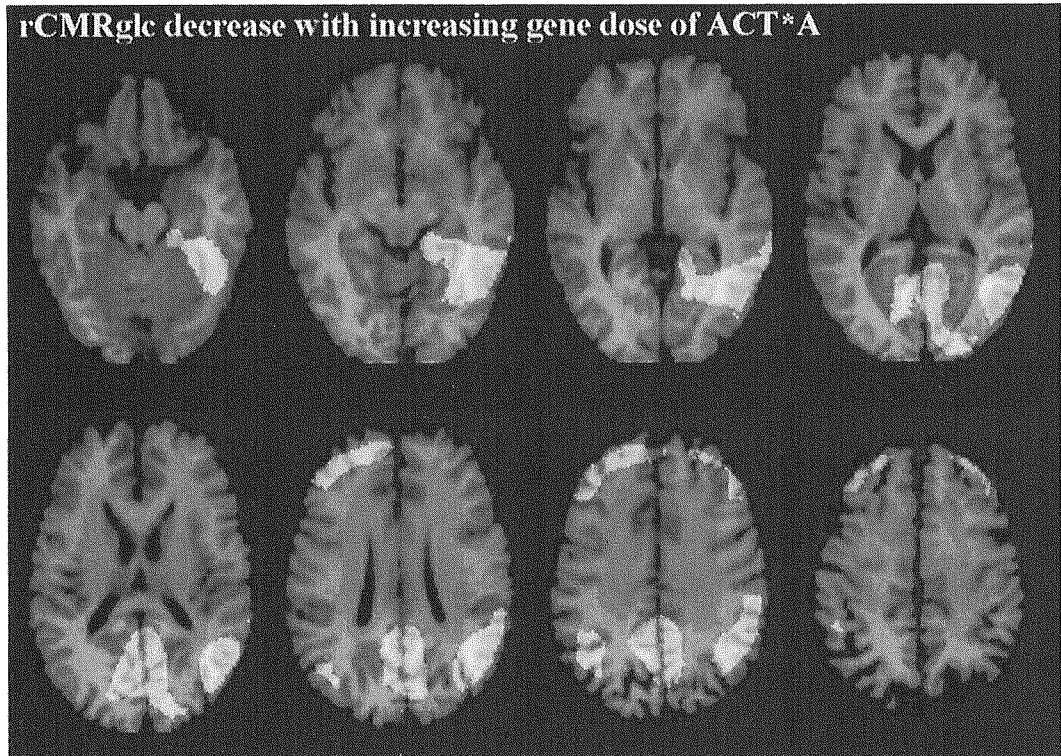


図4 CMRglcの値とACT\*A保有数が有意に負の相関を示した領域  
SPM95で解析し、標準のMRI画像に重ねあわせて表示。白い領域が有意な相関を示した領域  
(uncorrected  $p < 0.01$ )。

果が得られたが、個々の相関は弱まる傾向が認められた。

#### 4. 考 察

結果から直接的に考察を行うと、APOE4はAD発症のリスクファクターであるが、発症後ではむしろAPOE4を有することで、前頭領域の代謝が保たれ、ADの進行が抑えられる可能性があるということが導き出される。逆にACT\*Aは、AD発症のリスクファクターであるのみならず、ADの進行にも促進的に作用すると考察できる。APOE・ACTの遺伝子型に注目して個々のAD患者の脳糖代謝を見た場合、たとえば、図1の患者1はAPOE 3/3・ACT A/Tの遺伝子型であり、APOE4を有しないために前頭領域の代謝が著明に低下していると解釈でき、患者2はAPOE 4/3・ACT A/Aの遺伝子型であり、ACT\*Aをホモで有するために側頭・頭頂領域の代謝低下が特

に著しいと解釈できる。また、APOE 4/4・ACT T/Tの遺伝子型を持つ患者では、もっとも代謝低下が少ないと考えられるが、実際この遺伝子型に該当する患者2名は全般に糖代謝が保たれ、MMSEの経時的な低下も緩やかであった。最近になり、APOE4を保有するAD患者の方が、保有しない患者に比して病気の進行が緩やかであるという報告がいくつか出されているが<sup>24)-16)</sup>、APOE4を有する患者で前頭領域の代謝が保たれるために、このような差が生じる可能性がある。

#### 5. 結 語

今回の結果から、AD発症の遺伝的リスクファクターであるAPOE4・ACT\*Aは、それぞれ異なるメカニズム・異なる様式を介してADの病理変化に関与すると考えられる。また、ADの進行中に、APOE4とACT\*Aの保有によって影響を受け

るニューロン群は、それぞれ前頭領域、側頭・頭頂領域と異なるため、脳代謝パターンのanterior-posterior heterogeneityが形成される可能性が高い。今後、被験者数を増やして本研究における所見を確認するとともに、神経伝達系のPET検査などを用いて、リスクファクターの影響を受けるニューロン群をさらに特定する必要がある。

## 文 献

- 1) Strittmater WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al : Apolipoprotein E : high-avidity binding to  $\beta$ -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 90 : 1977-1981, 1993
- 2) Kamboh MI, Sanghera DK, Ferrell RE, DeKosky ST : APOE\*4-associated Alzheimer's disease risk is modified by  $\alpha$ 1-antichymotrypsin polymorphism. Nature Genet 10 : 486-488, 1995
- 3) Wragg M, Hutton M, Talbot C, and Alzheimer's Disease Collaborative Group : Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. Lancet 347 : 509-512, 1996
- 4) Arai H : A review : Biological markers for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Tohoku J Exp Med 179 : 65-79, 1996
- 5) Muramatsu T, Matsushita S, Arai H, et al :  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin gene polymorphism and risk for Alzheimer's disease. J Neural Transm 103 : 1205-1210, 1996
- 6) Higuchi S, Muramatsu T, Matsushita S, et al : Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. Lancet 347 : 1185-1187, 1996
- 7) Haxby JV, Grady CL, Koss E, et al : Heterogeneous anterior-posterior metabolic patterns in dementia of the Alzheimer type. Neurology 38 : 1853-1863, 1988
- 8) Herholz K : FDG-PET and differential diagnosis of dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 9 : 6-16, 1995.
- 9) Chase TN, Foster NL, Fedio P, et al : Regional cortical dysfunction in Alzheimer's disease as determined by positron emission tomography. Ann Neurol 15 : S170-S174, 1984
- 10) 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
- 11) Wenham PR, Price WH, Blundell G : Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. Lancet 337 : 1158-1159, 1991
- 12) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al : Statistical parametric maps in functional imaging : A general linear approach. Human Brain Mapping 2 : 189-210, 1995
- 13) Higuchi M, Arai H, Nakagawa T, et al : Regional cerebral glucose utilization is modulated by the dosage of apolipoprotein type 4 allele and  $\alpha$ 1-antichymotrypsin type A allele in Alzheimer's disease. Neuroreport 8 : 2639-2643, 1997
- 14) Frisoni GB, Govoni S, Geroldi C, et al : Gene dose of the  $\epsilon$ 4 allele of apolipoprotein E and disease progression in sporadic late-onset Alzheimer's disease. Ann Neurol 37 : 596-604, 1995
- 15) Basun H, Grut M, Winblad B, Lannfelt L : Apolipoprotein  $\epsilon$ 4 allele and disease progression in patients with late-onset Alzheimer's disease. Neurosci Lett 183 : 32-34, 1995
- 16) Stern Y, Brandt J, Albert M, et al : The absence of an apolipoprotein  $\epsilon$ 4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. Ann Neurol 41 : 615-620, 1997

# MRIによるアルツハイマー病の 画像解析

## Radiological Analysis of Alzheimer Disease Using MR Imaging

岩手医科大学医学部放射線科／講師

佐々木 真理\*

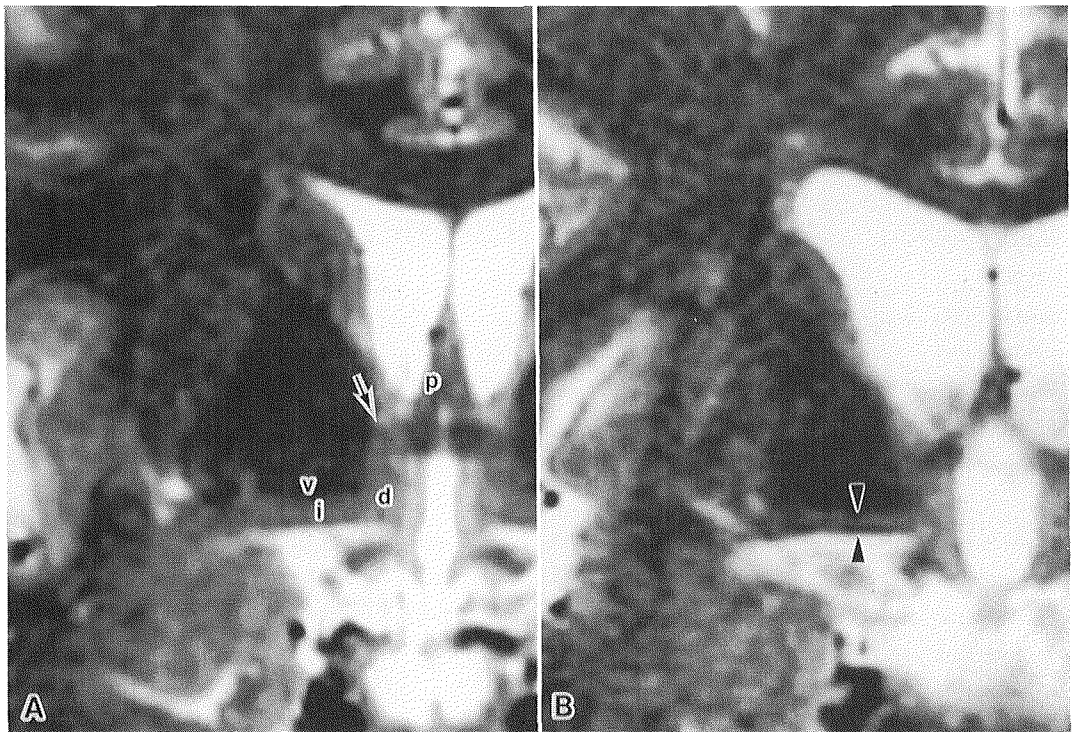


図1 無名質のMR所見

前交連を通る冠状断T<sub>2</sub>強調画像(3mm厚)。A: 健常者。59歳, 女性。低信号を呈するventral pallidum(v)の直下に灰白質の信号を呈する帯状の領域として無名質(i)を認める(矢印: 前交連, d: 対角回, p: 終板傍回)。B: アルツハイマー病。62歳, 男性。無名質は薄化している(矢頭)。

\* Makoto SASAKI, M.D.: Assistant Professor, Department of Radiology, Iwate Medical University, School of Medicine, Morioka.



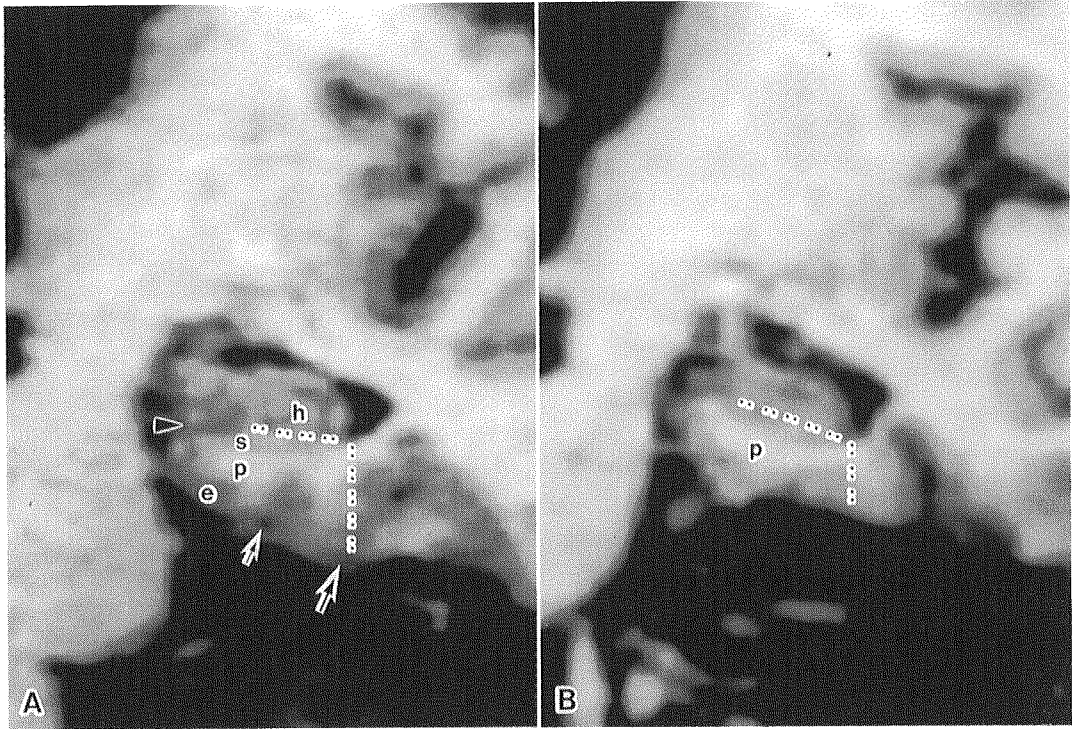


図2 嗅内皮質のMR所見

海馬頭部を通る斜位冠状断T<sub>2</sub>強調画像(2mm厚)。A: 健常者, 66歳, 男性。嗅内皮質(e)は海馬傍回(p)の内側下面を形成している(矢頭: 鉤溝, 小矢印: 嗅溝, 大矢印: 側副溝, h: 海馬頭部, s: 海馬台, 点線: 計測範囲)。B: 早期アルツハイマー病, 70歳, 女性。嗅内皮質を含む海馬傍回前部(p)は健常者に比し小さい。

### 1. はじめに

アルツハイマー病(AD)において, 無名質内に存在するマイネルト基底核(nucleus basalis of Meynert: nbM)が細胞脱落をきたすこと<sup>1)</sup>や, ADのごく早期から嗅内皮質に神経原線維変化を認めること<sup>2)</sup>が病理学的に知られている。しかし, これらの構造は非常に小さく複雑なため, MRIによる解析は行われていなかった。そこで今回, 高分解能MR画像を用いて無名質と嗅内皮質のMR解剖について述べるとともに, ADにおける同部の変化について言及する。

### 2. 無名質のMR解剖とADにおける所見

#### a. 解剖

無名質は前有孔質の後半部に位置する帯状の領域で, 内部にはコリン作動性の大型神経細胞の集団であるnbMが存在する<sup>3)</sup>。MRIの水平断像では無名質を同定することは不可能で, 前交連

を通る冠状断T<sub>2</sub>強調画像を用いる必要がある<sup>3)</sup>。無名質は, 低信号を呈するventral pallidumと前有孔質の間に厚さ3mm程度の灰白質と同等の信号を呈する帯状の領域として認められる(図1-A)。T<sub>1</sub>強調画像ではventral pallidumと無名質を分離することはできない。

#### b. ADにおける変化

Probable AD 22例(58~76歳, 平均66.9歳)と対照群14例(60~75歳, 平均67.3歳)を対象に無名質の厚さについて検討した<sup>3)</sup>。使用装置は1.5-T超伝導型MRI装置(Signa 4.x, GE)である。fast spin echo法, 3,000/102/2(TR/effective TE/NEX), を用いて3mm厚の冠状断T<sub>2</sub>強調画像を撮像した。無名質の中央部で, ventral pallidum下縁から前有孔質までの距離を画像解析ワークステーションを用いてblindで計測した。

AD群における無名質の厚さは2.1mm±0.4mm(右2.2mm±0.4mm, 左2.1mm±0.4mm)で, 対照

群の $3.0\text{mm} \pm 0.4\text{mm}$  (右 $2.9\text{mm} \pm 0.5\text{mm}$ , 左 $3.1\text{mm} \pm 0.3\text{mm}$ )に比し有意にひ薄化していた(図 1-B)<sup>3)</sup>。

### 3. 嗅内皮質のMR解剖とADにおける所見

#### a. 解剖

嗅内皮質(Brodmann 28野)は海馬傍回前半部の内側下面に位置し、海馬に豊富な神経線維を送る<sup>4)</sup>。MRIでは、扁桃体、海馬頭部を通る冠状断 $T_1$ 強調画像、 $T_2$ 強調画像で嗅内皮質を同定できる<sup>5)</sup>。嗅内皮質の上縁は鉤切痕および鉤溝により迂回回、海馬頭部と境界され、下縁は側副溝および嗅溝により紡錘状回と境される(図 2-A)。側副溝、嗅溝の走行には種々のバリエーションや個人差があり、これらの脳溝は嗅内皮質の定量解析のlandmarkとしては適さないと考えられる<sup>6)</sup>。

#### b. ADにおける変化

早期例7例(MMSE $\geq 21$ )を含むprobableAD16例(51~78歳, 平均69.0歳)と健常人ボランティア13例(55~74歳, 平均65.4歳)を対象に嗅内皮質を含む海馬傍回前半部の体積について検討した。使用装置は1.5-T超伝導型MRI装置(Signa 5.x, GE)で、3DFT fast SPGR法、13/3/20/1(TR/TE/FA/NEX)を用いて、 $T_1$ 強調画像を撮像した後、海馬体の長軸に直行する2mm厚の斜位冠状断再構成画像を作成した。海馬傍回の体積計測は画像解析ワークステーションを用いてblindで行った。計測範囲の外側縁は、脳溝のバリエーションの影響を排除する目的で、海馬外側縁を通る垂線とした。計測範囲の上内側縁は半輪状溝、鉤溝、海馬溝とした。また、前縁は下角の鉤陥凹、後縁は脳弓脚を通る断面とし、嗅内皮質を含む海馬傍回前半部と海馬傍回後半部の境界は辺縁内回後端を通る断面とした。海馬傍回の体積を前半部、後半部に分けて算出した後、頭蓋内容積によってnormalizeし、比較検討した。

海馬傍回前半部では、AD(右 $0.11 \pm 0.03\%$ , 左

$0.11 \pm 0.03\%$ )において早期例(右 $0.12 \pm 0.03\%$ , 左 $0.10 \pm 0.03\%$ )を含め(図 2-B)、健常人(右 $0.16 \pm 0.04\%$ , 左 $0.16 \pm 0.03\%$ )に比し明らかな萎縮を認めた<sup>6)</sup>。一方、海馬傍回後半部も、AD(右 $0.25 \pm 0.09\%$ , 左 $0.20 \pm 0.06\%$ )において健常人(右 $0.35 \pm 0.04\%$ , 左 $0.36 \pm 0.06\%$ )に比し明らかな萎縮していたが、早期例(右 $0.28 \pm 0.05\%$ , 左 $0.23 \pm 0.07\%$ )での萎縮の程度は軽度であった。

### 4. 結 語

冠状断 $T_2$ 強調画像でADにおける無名質のひ薄化を検出することができた。また、3次元撮像法を用いた定量解析によってAD早期より嗅内皮質を含む海馬傍回前半部の萎縮を認めることが明らかとなった。高分解能MRI画像を詳細に検討することで、ADにおける小構造の変化を捉えようと考えられた。

### 文 献

- 1) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al : Alzheimer's disease and senile dementia ; loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215 : 122-126, 1982
- 2) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239-259, 1990
- 3) Sasaki M, Ehara S, Tamakawa Y, et al : MR anatomy of the substantia innominata and findings in Alzheimer disease : a preliminary report. *AJNR* 16 : 2001-2007, 1995
- 4) Duvernoy H : *The Human Hippocampus*. Muenchen, JF Bergmann, Verlag, 1988
- 5) 佐々木真理, 玉川芳春 : Hippocampal formation. 脳脊髄のMRI正常解剖(前原忠行・編), 秀潤社, 東京, 1997, pp 46-51
- 6) 佐々木真理 : アルツハイマー病における海馬傍回の画像解析. 厚生省厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究・平成7年度研究報告, Vol. 5 痴呆疾患, 1996, pp 61-64

# アルツハイマー病の免疫反応

## —補体membrane attack経路の活性化—

### Immunological Reaction in Brain of Alzheimer's Disease ; Activation of Complement Membrane Attack Complex

鎌田クリニック/院長

板垣 茂\*

#### 1. はじめに

アルツハイマー病(AD)は、脳内の老人斑と神経原線維変化(NFT)などを特徴とする神経変性疾患である。当疾患の病巣部位には主要組織適合抗原(MHC; クラスI, クラスII)<sup>1)2)</sup>や接着分子( $\beta$ -2インテグリン)<sup>3)</sup>などを発現した活性化したミクログリアの存在が報告されている。これらミクログリアは、特に老人斑アミロイドに強く反応して観察されることから、ADの脳内ではアミロイドを中心にある種の慢性炎症過程が生じていることがうかがえる<sup>4)</sup>。

一方AD脳では、humoralに炎症反応を媒介するシステムである補体系についても活性化されていることが証明されている<sup>5)</sup>。今回、ADの脳内で補体活性化の最終段階であるmembrane attack複合体(MAC)の局在を免疫電顕法により超微細構造レベルで検討したので報告する。

#### 2. 方 法

生前、臨床的にADと診断された患者(5例; 66~80歳)の死後2~6時間後の剖検脳から大脳皮質の中側頭回組織を使用した。

これらの標本は、British Columbia大学Patric McGeer博士の提供によるものである<sup>6)</sup>。

切り出された脳組織は、1%グルタルアルデヒド、4%パラフォルムアルデヒドを含む燐酸緩衝液に浸漬固定された。その後、ビプラトームで50 $\mu$ mの切片を作成し、SC5b-9の抗体を用いた免疫組織化学(ABC法)により染色を行った<sup>6)</sup>。続いて1%オスニウム固定し、Epon 812樹脂を用いて包埋した。MT600-XLウルトラミクロトームにより超薄切片を作成し、H-800電子顕微鏡により観察した。対照として上記ビプラトーム切片から免疫染色を施行しない組織および抗LCA(leucocyte common antigen)抗体により免疫染色を行った組織も併せて観察した。

#### 3. 結果と考察

SC5b-9免疫反応活性として表れているMACは、光学顕微鏡による所見では、主にNFTと老人斑の変性神経突起に観察された(図1-A)。また、一部の神経細胞に淡く顆粒状に観察された(図1-B, C, D, E)。

一方、電顕による観察では、MACは光顕所見に相応してNFTを構成するPHFおよび変性神経突起のダンスボディの一部に陽性であった(図2-C)。

その他のMAC陽性所見として、神経細胞の核

\* Shigeru ITAGAKI, M.D.: Director, Kamata Clinic, Fukushima.

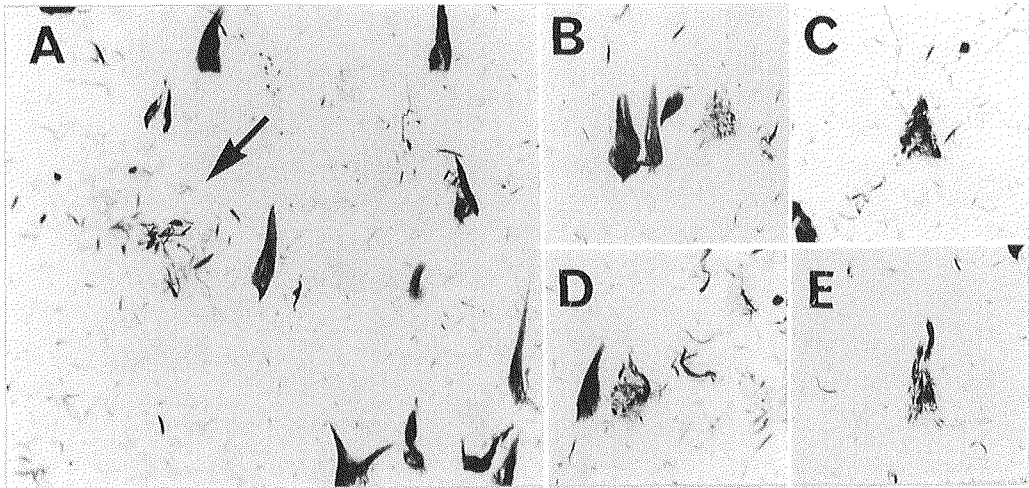


図1 アルツハイマー病患者の脳組織におけるMAC局在の光学顕微鏡所見

A: NFTおよび老人斑の変性神経突起(矢印)が認められる. B, C, D, E: それぞれ顆粒状に染色された神経細胞.

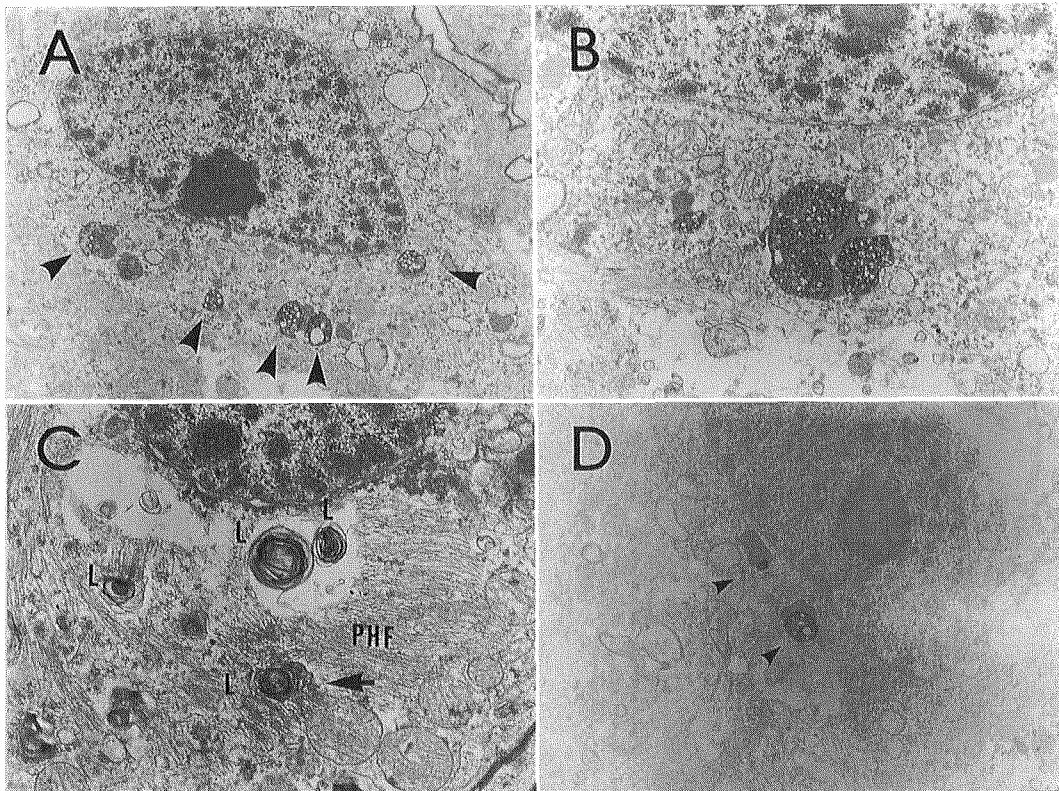


図2 アルツハイマー病患者の脳組織におけるMAC局在の電顕所見

A: 神経細胞核周囲のライゾームに陽性構造物(矢印頭)が観察される( $\times 6,000$ ). B: 核周囲のリポフスチン内陽性構造物の拡大所見( $\times 10,000$ ). vesicle 状構造物を呈している. C: 核周囲の陽性lamellated body (L)とPHF ( $\times 15,000$ ). 矢印はlamellated body 周囲のPHFが陽性であることを示している. D: 対比染色(酢酸ウランおよびレイノー液)しない超薄切片の写真( $\times 6,000$ ). 核周囲の陽性構造物(矢印頭)は、電子密度が高く、容易に周囲から同定できる.

周囲のライソゾームやリボフスチン顆粒内に vesicle 状構造物として観察された(図 2-A, B, D)。また、神経細胞の核周囲や変性神経突起内に lamellated body として観察された(図 2-C)。

Membrane attack 経路は、補体経路の最終段階である。この経路は C5 の活性化から始まり、C5b が形成されると、C6, C7, C8 と補体分子が次々に反応・融合し、細胞膜表面の大きな分子複合体となり、最後に C9 が多数重合して管状のシリンダー(C5b-9; MAC)を形成する。これが標的細胞膜のリン脂質二重層を貫いて穴をあけ細胞融解 cell lysis を引き起こす。MAC に攻撃された細胞は、最終的に細胞融解まではいかないまでも、活性酸素やロイコトリエン、プロスタグランジン E2 などのアラキドン酸代謝産物が放出され、種々の傷害を受ける<sup>7)</sup>。また、これらの細胞には、MAC に貫通された部分の細胞膜を切り取り vesicle として細胞外に放出(exocytosis)したり、細胞内器官のライソゾームで分解処理(endocytosis)したりするなどの防衛機序が働く<sup>7)</sup>。

今回、AD 脳内において MAC 陽性構造物が、神経細胞核周囲のライソゾームやリボフスチン顆粒内に vesicle 状に観察されたことは、AD 脳の神経細胞が MAC により攻撃を受け、その結果として防衛機構が働いていることを示唆している。さらに、MAC による攻撃を受けている根拠として、MAC が脂質二重層の細胞膜を貫通するところを抑制する membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL; CD59) が、MAC とまったく類似したパターンで AD 脳の神経原線維変化と変性神経突起に観察される事実があげられる<sup>8)</sup>。

現在のところ、MAC 陽性 NFT と MAC 分子を含んだ細胞膜との関連は不明であるが、NFT には細胞膜構成成分の A2B5 ガングリオシドが見出されることなどから、NFT の形成に細胞膜成分がかかわっている可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。さらに今回、lamellated body が MAC 陽性に観察されたが、この構造物は変性した滑面小胞体と考えられており、Gray<sup>10)</sup> は、AD 脳の生検標本を用いた電顕観察から、PHF の形成とこの変性滑面小胞体の密接な関連を指摘している。lamellated

body の明らかな意義については、今後の研究が必要であろう。

#### 4. おわりに

AD 脳における MAC の局在を免疫電顕により観察した。MAC は、NFT、変性神経突起、神経細胞核周囲のライソゾームやリボフスチン顆粒および lamellated body などの構造物に陽性であった。以上の局在は、攻撃された神経細胞が、endocytosis の防衛機序により MAC を取り除こうとしていることを示唆している。以上から補体による神経細胞の傷害が AD の病態に関与していることがうかがえる。

付記 本研究は、British Columbia 大学・Patric McGeer 博士、東京都精神医学総合研究所・秋山治彦博士との共同研究によるものです。報告の機会を与えてくださいました福島県立医科大学・丹羽真一教授に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) McGeer PL, Itagaki S, Tago H, et al : Reactive microglia in patients with senile dementia of Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neurosci Lett* 79 : 195-200, 1987
- 2) Tooyama I, Kimura H, Akiyama H, et al : Reactive microglia express class I and class II major histocompatibility complex antigens in Alzheimer disease. *Brain Res* 523 : 273-280, 1990
- 3) Akiyama H, McGeer PL : Brain microglia constitutively express  $\beta$ -2 integrins. *J Neuro-immunol* 30 : 81-93, 1990
- 4) Mc Geer PL, Akiyama H, Itagaki S, et al : Immune system response in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 16 : 516-527, 1989
- 5) McGeer PL, Akiyama H, Itagaki S, et al : Activation of the classical complement pathway in brain tissue of Alzheimer patients. *Neurosci Lett* 197 : 341-346, 1989
- 6) Itagaki S, Akiyama H, Saito H, et al : Ultrastructural localization of complement attack complex (MAC)-like immunoreactivity in brains of patients with

- Alzheimer's disease. *Brain Res* 645 : 78-84, 1994
- 7) Morgan BP, Dankert JR, Esser AF : Recovery of human neutrophils from complement attack ; removal of the membrane attack complex by endocytosis and exocytosis. *J Immunol* 38 : 246-257, 1987
- 8) McGeer PL, Walker DG, Akiyama H, et al : Detection of the membrane inhibitor of reactive lysis (CD59) in diseased neurons of Alzheimer brain. *Brain Res* 544 : 315-319, 1991
- 9) Emory CR, Ala TA, Frey WH : Ganglioside monoclonal antibody (A2B5) labels Alzheimer's neurofibrillary tangles. *Neurology* 37 : 768-772, 1987
- 10) Gray EG, Paula-Barbosa M, Roher A : Alzheimer's disease : paired helical filaments and cytomembrane. *Neuropathol Appl Neurobiol* 13 : 91-110, 1987

---

---

# アルツハイマー病研究の現状

## Recent Progress in Alzheimer's Disease

東京大学大学院医学系研究科・脳神経医学専攻・  
基礎神経医学講座・神経病理学分野／教授

井原 康夫\*

---

---

### 1. はじめに

1995年以降のpresenilin rashがようやく終息しつつあり、現在は次の飛躍に向けての準備段階である。ここで、これまでの到達点を簡単に振り返ってみたい。

### 2. アルツハイマー病は単一疾患ではない

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)は、初老期(65歳以下)または老年期(65歳以上)に発症する痴呆で、その病理学的特徴が、大脳皮質における多数の神経原線維変化と老人斑であるものを指す(老人斑のみでは通常ADの診断はしない)。一般に、初老期発症のもの(early-onset)は遺伝的背景が強く、老年期のもの(late-onset)はそうでないとされてきた。

Early-onset F(familial)ADの多くは、presenilin 1(Ch14)の変異で起きる。また、Volga-German familiesのFADの原因遺伝子は、presenilin(PS)1とホモロジーの高いpresenilin 2である。Early-onset FADのごく一部は、APP自体の変異(APP 670/671, 717)と連鎖している。特にAPP717の変異の頻度は日本で異常に高いので注目されている。Late-onset FADの少なくとも一部は、Ch19と連鎖しており、ここからApoEが危険因子とし

て同定された。これはlate-onset sporadic ADにもまったく同様にあてはまる。Late-onset ADでは、 $\epsilon 4$ のdosage-dependentに罹患率が高く、発症年齢も早くなる。ごく最近、他のlate-onset FADとCh12との有意の連鎖が発見された。まだポジショナルクローニングはされていないが、ApoEと並ぶ強い危険因子と考えられる。将来的にはこれら二つの危険因子の解析から、AD患者の90%以上を占めるsporadic ADの発症予測は相当の確率で可能になるだろう。Down症候群は、一般に20~30歳で老人斑が出現し、40歳では多数の神経原線維変化が出現する。約20%が痴呆を呈するとされている(このかい離の理由はよくわかっていない)。

以上のように、老人斑の形成、ついで神経原線維の形成という経路は、いくつかの原因で引き起こされるものである。

### 3. 老人斑はA $\beta$ 42(43)の蓄積から始まる

1993年に武田製薬の鈴木伸宏は、A $\beta$ のモノクローナル抗体、特にC末端の違いを認識する一連の抗体を調製した。これらの抗体による免疫組織化学によって以下のことが明らかとなった。①老人斑、特にびまん性老人斑ではA $\beta$ 42

---

\* Yasuo IHARA, M.D.: Professor and Chairman, Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo.

(43)が主要成分であること、②A $\beta$ 40はcored plaに伴って出現する、③各年齢のDown症患者において、老人斑はA $\beta$ 42(43)から沈着する。さらに、これまでA40優位と考えられた髄膜血管においてもA $\beta$ 42(43)から沈着が始まることが明らかとなった。不思議なことに、分泌されるA $\beta$ の90%はA $\beta$ 40であるが、沈着するA $\beta$ はminor specieのA $\beta$ 42(43)である。これらの抗体を用いたEIAによってA $\beta$ 40(Val-40で終わるA $\beta$ )とA $\beta$ 42(Ala-42で終わるA $\beta$ )の定量が高感度で可能となった。後頭極の髄膜での可溶性画分のA $\beta$ の定量をした結果、①A $\beta$ は一般人口の50から70歳にかけて急激に(可溶性のA $\beta$ )の蓄積が進行する、②この生化学的蓄積は、免疫組織化学で検出されるCAAの出現に先行する、③A $\beta$ 42の方がA $\beta$ 40より数倍以上高値を示す、④AD患者と一般老人では、A $\beta$ 42の量は同程度であるが、A $\beta$ 40の量がAD髄膜で非常に高値である、ことが明らかとなった。一方、脳実質海馬CA1と後頭側頭回T4のA $\beta$ 蓄積様式も明らかとなった。海馬CA1は神経原線維変化好発部位であるが、老人斑は非常に出現しにくい部位である。それに対して後頭側頭回は老人斑がもっとも早期に出現する部位と考えられている。T4の不溶性画分のA $\beta$ 42は上記の髄膜と同様に50から70歳にかけて急激に蓄積するという結果が得られた。CA1ではこの蓄積が遅れ、その程度もT4に比して軽かった。脳実質においてAD特徴は、髄膜と同様にA $\beta$ 40量が高値を示すことであった。以上よりA $\beta$ 蓄積については髄膜と脳実質の間で溶解度に差があるが、双方の部位において50から70歳にかけて急激にA $\beta$ が蓄積してくる。したがって、なぜこの時期にA $\beta$ 42の代謝異常が起こるのかということが、老人斑形成の基本問題である。

#### 4. Early-onset FADの発症機序はA $\beta$ 42(43)の分泌増加に収束する

APP717変異のA $\beta$ 代謝に対する影響がなかなか明らかにならず、その後発見されたスウェーデンのFADにみられたAPP670/671のdouble mutationが著明にA $\beta$ の分泌を増加させることが発見され、一時期はA $\beta$ の分泌量とADの関係が疑わ

れた。しかし、Younkinらは、鈴木のエIAを用いてAPP717変異がA $\beta$ 42(43)の分泌の割合を上昇させることを明らかにし、重要な手掛かりを得た。その後、同グループは多くのFAD患者血漿中のA $\beta$ を精力的に測定し、PS1, 2の変異では、血漿中のA $\beta$ 42(43)が上昇していることを示した。続いてAPP717変異患者の血漿中でもA $\beta$ 42(43)が約50%増加していることが報告された。この時点において、A $\beta$ 42(43)の割合がADの発症と関係すると考えられた。しかし、スウェーデンの変異でも患者血漿中で、A $\beta$ 40の顕著な増加に加えてA $\beta$ 42(43)も高値を示すこと、Down症患者血漿中でA $\beta$ 42(43)が3~4倍に増加していることから、現在ではA $\beta$ 42(43)の割合ではなく、その絶対値が重要であろうと考えられている。こう考えればスウェーデンの変異の効果も、Down症患者の発症も統一的に理解できる。すなわち、AD発症への一つのpathwayはA $\beta$ 42(43)が増加することである。

#### 5. Late-onset ADには脳内のA $\beta$ 40が高値を示すサブタイプがあるらしい

では、ADのほとんどを占めるsporadic ADではどうだろうか？ Younkinらの血漿中でのA $\beta$ 42(43)の測定結果では、数%に高い例がある。しかし、それ以外の大多数のsporadic ADでは、血漿中のA $\beta$ 42(43)は正常範囲内にある。素直に考えれば、これらの症例では血漿中のA $\beta$ 42(43)のレベルがAD発症の決定要因とはなっていない。つまり、細胞のA $\beta$ 42(43)分泌量が脳内のA $\beta$ 42(43)蓄積に関係していない。さらに上記の一般人口剖検例を観察すると、高齢者では大脳実質におけるA $\beta$ 42(43)の蓄積程度は、正常(非痴呆例)でもADと同レベルまで蓄積することが稀ではない。このような症例では予想外にもA $\beta$ 40のレベルがADと大きく異なる。したがって、late-onset ADにおいてなぜA $\beta$ 40が高値を示すのかを検討することはlate-onset ADの発症機序を解明する上で重要であろう。さらに注目すべきことに、脳実質内のA $\beta$ 40陽性老人斑の数およびA $\beta$ 40のレベルは $\epsilon$ 4にdosage-dependentに関係する。A $\beta$ 40が増加する要因にどのようなことが考



えられるのであろうか。おそらく誰もが考えるのは、①脳血液関門の破綻、②特殊な炎症、の2点であろう。

#### 6. おわりに

A $\beta$ の蓄積過程の解析については、今後、孤発例のADと正常老人例を区別しているA $\beta$ 40の意義が注目される。

#### 文 献

- 1) Shinkai Y, Yoshimura M, Ito Y, et al.: Amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ) 1-40 and 1-42 in the soluble fraction of extra- and intracranial blood vessels. *Ann Neurol* 38 : 421-428, 1995
- 2) Hamano T, Shinkai Y, Yanagisawa K, et al : Amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ) accumulation in the leptomeninges during aging and in Alzheimer's disease. *J Neuropath Exp Neurol* 56 : 933-932, 1997
- 3) Shinkai Y, Yoshimura H, Morishima-Kawashima M, et al : Amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ) deposition in the leptomeninges and cerebral cortex. *Ann Neurol* 42 : 899-908, 1997

---

---

# 老年期痴呆と ライフスタイル

Senile Dementia and Life Style

高知医科大学／学長

池田久男\*

---

---

## 1. はじめに

老年期痴呆の予防や病的過程の抑止には、その原因や病態生理がいかなるものであれ、生活習慣病の視点からの取り組みが必要である。すでに、老年期の痴呆の中で、臨床的に重要な地位を占める、血管性痴呆に関しては、生活習慣病としての指導やライフスタイルの工夫が、病気の予防や増悪の抑止に効果を挙げている。本論文では、アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)についても、ライフスタイルの改善や工夫が、本病の発症予防や症状増悪の阻止に役立つ可能性を検討する。

生活習慣病としての痴呆性疾患について、検討すべきライフスタイルを項目別に整理したのが表1である。これらの項目のなかから、本論文では「特定物質の積極的補充」として、卵黄レシチンの学習障害や痴呆症状に対する改善効果を検討した動物実験ならびに臨床試験の成績、およびストレスが痴呆の経過に及ぼす影響について症例を中心に報告する。

## 2. 方法と成績

- a. 卵黄レシチンおよびビタミンB<sub>12</sub>を用いた動物実験  
15週齢、Wister雄ラットの両側前脳基底

(nucleus basalis magnocellularis)をイボテン酸で破壊した学習障害ラットを用いた。学習能力は水迷路テストの到達時間と滞在時間で評価した。この学習障害ラットに、ホスファチジルコリン(P.C.)2.5g/kg・dayを経口的に、ビタミンB<sub>12</sub>1mg/kg・dayを筋注で、18日間連日、それぞれを単独に、または両者を併用して投与し投与前後の学習能力を比較検討した。P.C.およびビタミンB<sub>12</sub>それぞれ単独では学習障害の改善効果は認めなかったが、両者を併用すると有意に学習能力の改善が認められた(図1)。

b. SDAT患者に対する卵黄レシチンとビタミンB<sub>12</sub>の併用効果<sup>3)</sup>

SDAT患者17名に卵黄レシチン10g/日(P.C.にして5g/回×2)およびビタミンB<sub>12</sub>100μg/日

表1 生活習慣病としての痴呆疾患

---

・ 食生活：	特定物質の過剰摂取 特定物質の不足 有毒物質の持続的摂取 特定物質の積極的補充
・ 身体的活動：	運動 身体病のコントロール
・ 精神的(社会的)活動：	職業との関連 趣味の問題 精神的安定(ストレスの処理)

---

\* Hisao IKEDA, M.D.: President, Kochi Medical School, Kochi.

水迷路テストの結果

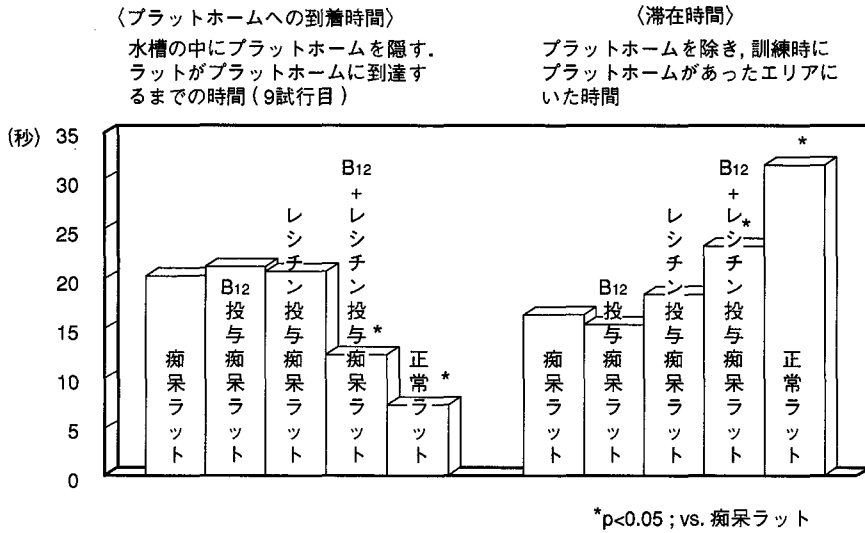


図1 P.C.(レシチン)とビタミンB12の学習能力改善効果

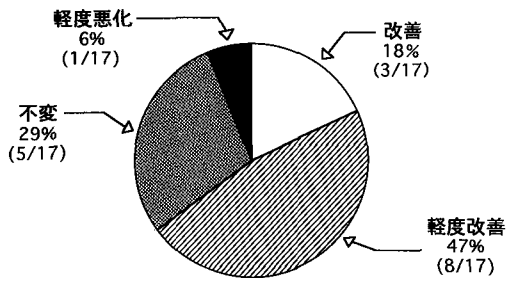


図2 P.C.(卵黄コリン)とビタミンB12のSDAT精神機能全般改善度

(50μg/回×2)を12週間連続経口投与した。投与前後のHDS-R, MMSE, ADASおよびMENFISの成績を比較して総合的に効果判定した。最終全般改善度では、17名中の3名に改善、8名に軽度改善、5名に不変、そして、1名に軽度悪化を認めた(図2)。MENFISによる精神機能評価では、認知機能に有意の改善は認めなかったが、動機づけ機能、感情機能、および合計得点では有意の改善を認めた(図3)。

3. ストレスと痴呆の経過(症例呈示)

〔症例1〕66歳、女性。主訴：家事ができなくなる。現病歴：55歳で県庁職員を退職。62歳の時、夫にガンが発見され、余命1年と宣告された。その時点では、本人の精神状態にまったく

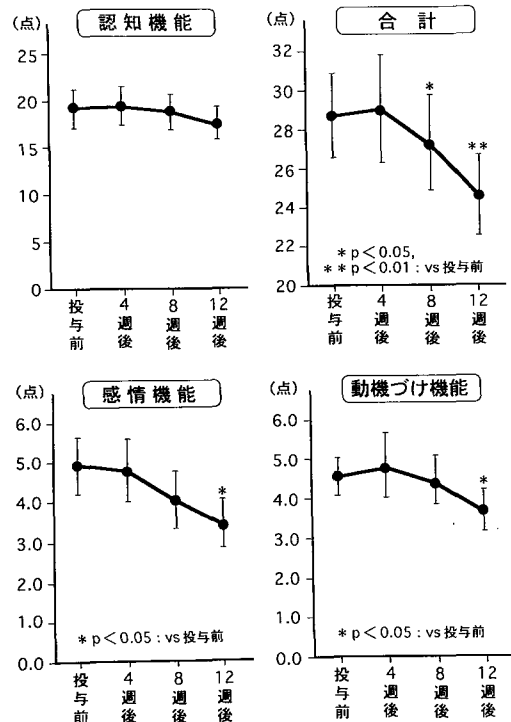


図3 P.C.とビタミンB12の併用によるSDATの精神機能改善効果の評価(MENFIS)

異常は気づかなかった。1年後に夫が死亡した頃から異常行動が目立ちはじめ、家事ができず、日常生活に家族の介護が必要になり受診し

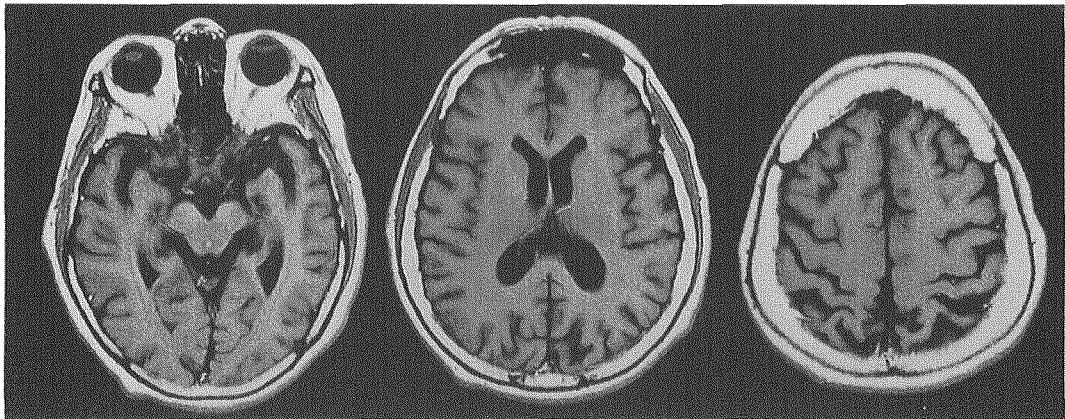


図4 症例1 (66歳, 女性)のMRI

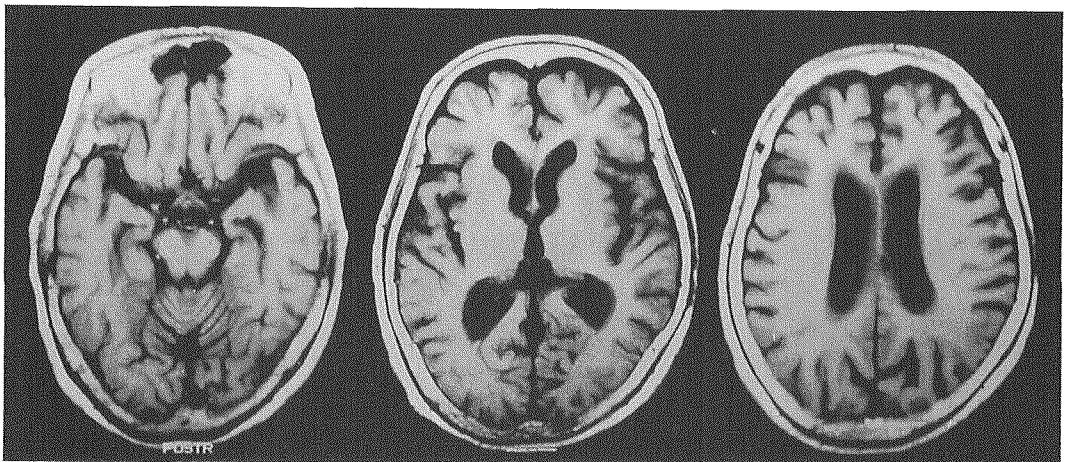


図5 症例2 (84歳, 女性)のMRI

た。神経学的に異常所見なく、HDS-Rは6点。MRIで海馬の萎縮と大脳皮質全般の萎縮を認めた(図4)。臨床診断：アルツハイマー病。

〔症例2〕84歳，女性。主訴：急激に進行するもの忘れや人物誤認。79歳頃から軽いもの忘れや，火の消し忘れなどに気づいていたが，81歳時の夫の死亡した後から，急激にもの忘れが進行し，被害妄想や人物誤認が出現し，家族による介護が困難になったため受診した。神経学的に軽度の深部腱反射亢進，MMSE：13点，CDR：2，MRIでびまん性脳萎縮像(図5)。臨床診断：SDAT。

#### 4. 考察ならびに結語

SDATの病的過程の進行と年齢との関係を，

Langstonら<sup>4)</sup>の“phases of Parkinson’s disease”をモデルに，著者が図式化したのが図6である。図からわかるように，高年齢で発症し，進行性に増悪するSDATにおいては，病的過程を完全に除去できなくても，病的過程の進行を鈍らせることによって，発症を遅らせ，症状の重篤化を防ぐことは，臨床的に充分意味あることである。本論文では，この点をライフスタイルの面から検討したものである。

SDATの脳におけるアセチルコリン量の減少は明確な事実である<sup>5)</sup>。アセチルコリンの補充に，その基質であるP.C.を含む大豆レシチンの経口投与がかかって試みられたが，十分な成果を得ることができなかった。本論文では，P.C.を高濃度に含有する卵黄レシチン(図7)で，再

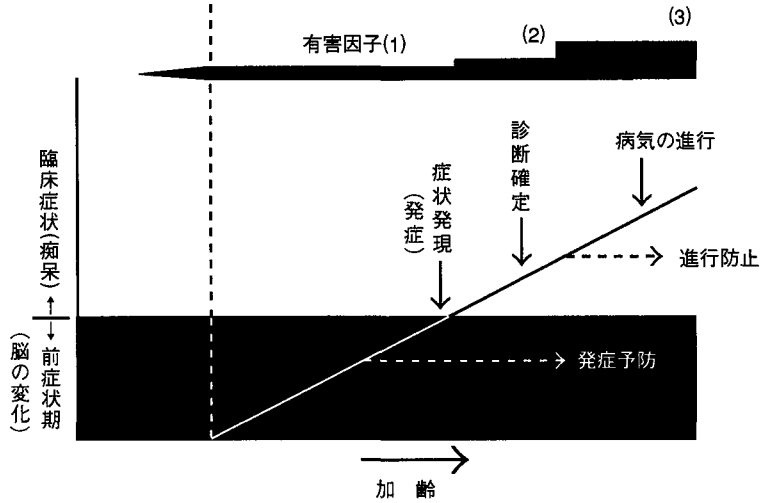


図6 SDATの病的過程の進行と年齢

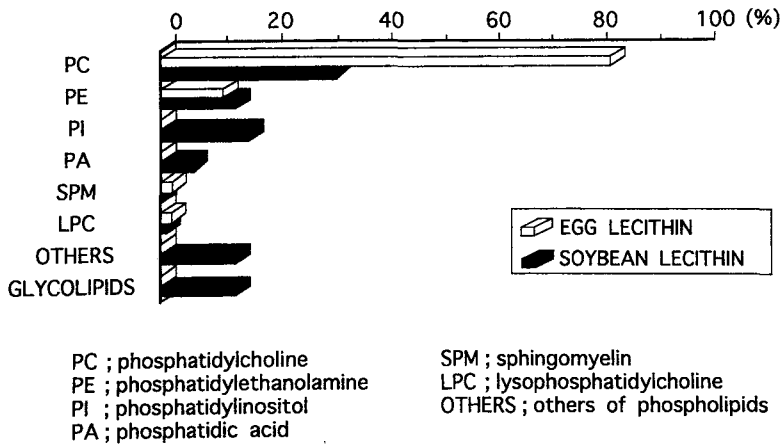
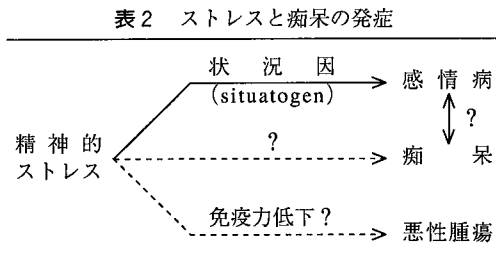


図7 卵黄レシチンと大豆レシチンのP.C.含量比較



痴呆の発現や症状増悪に関与したと推測される場合は決して少なくない。近年、感情病と痴呆との関連性が注目されている<sup>6)</sup>。うつ病においては、ライフイベントを状況因という術語で呼び、うつ病の症状発現との関連性が研究されている。SDATにおけるライフイベントの臨床的意義や、ストレスのコントロールと痴呆発症の予防などについて、今後の研究が必要である(表2)。

度動物の学習能力の改善効果および臨床的改善効果を検討し、有意の成績を得た。現在、二重盲検法による評価を実施中である。

SDAT症例で、ライフイベント(ストレス)が

文 献

- 1) 増田泰伸, 国分東洋彦, 山下元司, ほか: 前脳

- 基底部および中隔野損傷ラットの学習記憶障害における相違—水迷路課題を用いての検討—。  
老年精神医学雑誌 2 : 771-776, 1991
- 2) Masuda Y, Kokubu T, Yamashita M, et al : Egg phosphatidylcholine combined with vitamin B<sub>12</sub> improved memory impairment following lesioning of nucleus basalis in rats. *Life Sci* 62 : 813-822, 1998
- 3) 眞田順子, 増田泰伸, 上村直人, ほか : アルツハイマー型痴呆に対する卵黄ホスファチジルコリンとビタミンB<sub>12</sub>併用の臨床的有用性について—第1報—。 *Geriatric Medicine* 35 : 363-368, 1997
- 4) Langston JW, Koller WC : The next frontier in Parkinson's disease : Presymptomatic detection. *Neurology* 41 [Suppl. 2] : 5-7, 1991
- 5) Wurtman R : Alzheimer's disease. *Scientific American* 252 : 48-56, 1985
- 6) 飯田 眞, 佐藤 新・編 : 老年精神医学論集, 岩崎学術出版, 東京, 1997, pp 46-103

---

---

# 抗痴呆薬開発の現状

## Overview of the Development of Pharmacological Strategies for Alzheimer's Disease and Vascular Dementia

伊豆韮山温泉病院／院長(現 名誉院長)

長谷川 恒雄\*

---

---

### 1. はじめに

わが国をはじめ欧米諸国において、高齢社会が訪れるに伴って痴呆疾患、とくにアルツハイマー型痴呆(病)(ATD)と脳血管性痴呆(VD)の対策がきわめて重要な課題となり、近年、原因解明の基礎研究と治療を目指す臨床研究は急速に発展を続けている。抗痴呆薬の開発は痴呆疾患の予防、治療、進行抑制に関連してもっとも重要な役割をもつため、優れた薬物の発見に向かって、基礎研究と臨床研究を含む広汎は研究が行われている。今回は抗痴呆薬の開発の現状について概要を述べる。

### 2. 抗痴呆薬の開発戦略

抗痴呆薬は向知性薬〔Nootropics, (Giurgea : 1982)〕といわれる学習や記憶を改善し大脳辺縁系や末梢神経系に作用を及ぼさないとする薬物を含むものであるが、現在そのような薬物はなく広く痴呆疾患の治療に有用性を有する薬物とする立場が考えられている。したがって、知的機能障害の改善をもたらすとともに、知的障害に随伴する注意障害、情緒障害、意欲障害などに対しても有用性を有する薬物とされるが、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬は含まれない。近年、ATDとVDの研究の進展に伴う種々の知見

から、これらに対応する薬物や物質の開発が行われ、表1に示す戦略が進行中である。このうち神経伝達関連物質、神経栄養因子関連物質、神経細胞保護関連、免疫関連物質などには注目される研究成果が少なくない。このうち後述するように神経伝達物質関連薬の開発はもっとも盛んである。抗痴呆薬の開発はモデル動物を用いた試験から始まり、順次、臨床試験へ移行する。現在行われている痴呆の実験モデルは脳虚血モデルをはじめ多数あるが、ATDに類似するトランスジェニック・マウスの開発が注目されている。臨床試験では痴呆の診断基準(DSM-IV, ICD 10, NINCDS-ADRDAなど)に基づいて症例を選択し、薬用量を決めて種々な評価を行い、副作用、有効性、有用性などを決める。この際用いられる知的機能の評価項目と痴呆評価法は表2に示すような種類がある。痴呆評価スケールはテスト式と観察式が用いられ、わが国ではHDS, HDS-R, MMSEなどの使用頻度が高い。欧米ではMMSE, ADAS (cog, non cog, total), GBS, CGI, SKT, CDR, その他数種類が用いられ、ADLやQOLに関する評価が加わる場合もあって多角的な評価が行われている(表3)。

---

\* Tsuneo HASEGAWA, M.D.: Director, Izu Nirayama Rehabilitation Hospital, Shizuoka.

表1 抗痴呆薬の開発戦略

1. 神経伝達物質
  - ・神経伝達物質の前駆物質の投与
  - ・神経伝達物質の分解酵素阻害物質の投与
  - ・補酵素の投与と神経伝達物質の合成
  - ・受容体の刺激, 阻害による調節
  - ・Caイオンなどと神経細胞内情報伝達の調節
2. 神経ペプチド
  - ・神経伝達物質の調節
  - ・神経ペプチドの補充
3. アミロイドβ蛋白
  - ・アミロイドβ蛋白合成阻害
4. 細胞骨格蛋白
  - ・タウ蛋白合成阻害
5. 免疫関連物質
  - ・インターロイキン
  - ・抗炎症物質
6. 神経栄養因子
  - ・神経成長因子(NGF)
  - ・脳由来神経栄養因子(BDNF)
  - ・グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)
  - ・線維芽細胞成長因子(FGF)
7. 抗酸化物質
  - ・フリーラジカル抑制物質
8. 神経細胞保護物質
  - ・Caイオンの細胞内流入抑制
  - ・性ホルモン補充(女)
9. 遺伝因子関連
  - ・APP遺伝因子
  - ・APOE-ε4
  - ・プリセニリン1, 2
10. その他
  - ・脳循環代謝改善
  - ・漢方薬

表2 痴呆評価スケール

- ・テスト式: HDS, HDS-R, N式精神機能検査, 国立精神研式痴呆スクリーニング・テスト, MMSE, ADAS(cog, non cog, total), MSQ, Kohs立方体テスト, WAIS, WAIS-R
- ・観察式: GBS, GBS変法, FAST, MENFIS, CDR, 柄沢式老人知能の臨床判定基準, NMスケール, N-ADL, IADL, PSMS
- ・抗痴呆薬の臨床評価スケール: ADS(total), ADS(cog), ADS(non cog), MMSE, CGI, SKT(神経心理テスト), NOSGER(看護婦による評価), CDR, ADL, QOL

3. 抗痴呆薬の開発状況

抗痴呆薬の開発研究は欧米諸国をはじめわが国で行われている研究は膨大で, 全容を知ることとは不可能である。入手した文献ならびに製薬会社よりの情報に基づいて開発状況を整理した結果は表4に示す通りである。脳代謝改善薬の項目に含められる神経伝達機能改善薬が多く, 特にコリン作動薬が注目される。この他, モノアミン系作動薬, GABA系作動薬, グルタミン酸系作動薬がみられる。また, 細胞内情報伝達物質, 神経ペプチド系薬, 神経栄養因子作用薬, 脳エネルギー代謝改善薬なども開発されている。脳循環改善薬の開発は最近では減少している。脳細胞保護薬としての過酸化脂質抑制薬, 免疫系作用薬としてインターロイキン関連薬物, アミロイドβ蛋白の生成抑制や沈着抑制に関連する薬物, その他の薬物も開発されている。これまでわが国でATD, VDの治療薬として

表3 Tacrine(THA)投与6ならびに12週後における各評価法ごとの用量依存的改善の有意性(平井)(Farlow, M. 1992)

Outcome Measure*	P for Dose-Related improvement	
	Week 6	Week 12
Aizheimer's Disease Assessment Scale, cognitive (0-70)	.044 †	.014 †
Clinician-rated Clinical Global Impression of Change (1-7)	.17	.014 †
Aizheimer's Disease Assessment Scale, noncognitive (0-45)	.66	.47
Aizheimer's Disease Assessment Scale, total (0-115)	.12	.025 †
Mini-Mental State Examination (0-30)	.16	.22
Caregiver-rated Clinical Global Impression of Change (1-7)	.001 †	.006 †
Progressive Deterioration Scale (0-100)	.78*	.79

† p<0.05 · 20mg~40mg~80mg/d (12W) (Farlow, M. 1992) · 40mg~120mg~160mg/d (30W) (Knopman, D. 1996)



表 4 抗痴呆薬の開発状況

A. 脳代謝改善薬

1. 神経伝達機能改善薬

1) コリン作動薬

① アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

(開発相)	(治療薬)	(一般名)	(対象)	(外国)	(主な薬理作用)
II-L	NX-066		ATD	SE : Ph II	ChE阻害, ACh量 ↑
II-L	TAK-147	benzazepin誘導体	ATD		中枢選択的ChE阻害, ACh量 ↑
III	SDZ ENA 713	phenylcarbamate誘導体	ATD	EU : R	ChE阻害, ACh量 ↑
III終了	E2020	donepezil HCl	ATD	US, EU: R	ChE阻害, ACh量 ↑
	NIK-247	amiridin HCl	ATD		ChE阻害, ACh量 ↑
	MDL 73745	zifrosilone	ATD	US : PhII	ChE阻害
	L 693487,	eptasgigmine	ATD	US, IT, GB	ChE阻害
	MF 201,			: Ph III	
	Hepylstigmine				
	Bay L 1359,	metrifonate	ATD	US : Ph III	ChE阻害
	Bilarcil				
	Cogmine,	physostigmine	ATD	GB, US, IE	ChE阻害
	Nicosim,			: Ph III	
	Synapton				

② ムスカリン性アセチルコリン受容体作動薬

前臨床	Sk-946	Pyrrolidine誘導体	ATD		ムスカリンM1受容体部分作動薬, insitol phosphate産生 ↑
前臨床	KAD-369	imidazolidine誘導体	ATD		ムスカリンM1受容体活性化, 5-HT再取り込み ↓
II-E	SB202026		ATD	US, EU: PhII-L	ムスカリンM1受容体部分作動薬
II-E	SNK-508	quinuclidine誘導体	ATD	US : Ph III, ISR : Ph II	ムスカリンM1受容体作動薬
II-E	YM796	azaspirodecane誘導体	ATD		ムスカリンM1受容体作動薬
	LU 25109		ATD	DK : Ph I	ムスカリンM1受容体作動薬
	RU 47213	itameline	ATD	FR : Ph I	ムスカリンM1受容体作動薬
	SR46559A		ATD	FR : Ph II	ムスカリンM1受容体作動薬
	WAL 2014FU	talsaclidine	ATD	DE : Ph II	ムスカリンM1受容体作動薬
	LY 246708	xanomeline	ATD	US : Ph II	ムスカリンM1受容体作動薬
	CI 979,	milameline	ATD	US : Ph III	ムスカリンM1受容体作動薬
	PD 129409,				
	RU 35296				

③ コリン再取り込み促進薬

II-E	MKC-231	oxopyrrolidin誘導体	ATD		高親和性コリン取り込み ↑
------	---------	------------------	-----	--	---------------

④ δ受容体作動薬

前臨床	SA4503	piperazine誘導体	ATD, CVD		δ受容体作動薬, ACh遊離 ↑
I	OPC-14523		ATD		δ受容体作動薬, 5-HT1A受容体作動薬
前臨床	GTS-21	anabaseine誘導体	ATD	US : PC	ニコチン受容体作動薬
	ABT418		ATD	US : Ph I	ニコチン受容体作動薬

%その他

I	FK960		ATD		somatostatinを介するコリン神経賦活
---	-------	--	-----	--	-------------------------

## 2) コリン作動薬以外の神経伝達機能改善薬

## ①モノアミン作動性神経系作用薬

開発予定	VUFB-15754	alaptide MIF (melanocyte-stimulating hormone-releasing inhibitory factor)誘導体	ATD, CVD	CZ : Ph II	ドーパミン受容体作動薬, 脳保護神経細胞死↓
前臨床	Nicergoline	nicergoline	ATD	US, EU : Ph III	glucose代謝↑, AChE阻害によるACh量↑, ChAT活性↑, ムスカリン受容体結合能↑ 5-HT <sub>1A</sub> 受容体密度↑, NE $\alpha$ 1受容体拮抗作用, phosphatidylinositol代謝回転による細胞内イノシトール三リン酸の濃度↑, 細胞内protein kinase Cの細胞壁への移動↑
II-E	T-588	benzothiophen誘導体	ATD, CVD, CV	GB : Ph II	ACh, NE遊離↑, cyclicAMP↑, イノシトール三リン酸代謝回転↑, 抗低酸素, 5-HT <sub>2</sub> 受容体拮抗作用↑
II-E	RIS-JPN-001	risperidone	ATD, CVD	UE, EU : Ph III	5-HT, DA拮抗薬, 周辺症状の改善
II-L	SM-9018	benzothiazol誘導体	CV		ドーパミンD <sub>2</sub> 受容体遮断, 5HT <sub>2</sub> 受容体遮断
II-L	OPC-14117	indan誘導体	CVD		glucose利用率↑, ACh, DA, NE受容体作動薬に拮抗作用, superoxide anion radical消去作用
II-L終了	SHT406	terguride	CVD		ドーパミンD <sub>2</sub> 受容体部分作動薬, 周辺症状の改善
	SR57746A		ATD	FR : PhII	5-HT <sub>1A</sub> 受容体作動薬

## ②GABA作動性神経系作用薬

II-E	S-8510		ATD, CVD		benzodiazepin受容体部分遮断薬, GABA系↓, ACh系↑, NE系↑
II-E 申請中	DM-9384	nefiracetam	ATD, CV		ChAT活性↑, GABAB受容体作動薬, Caチャンネル賦活によるACh遊離↑, GABA遊離↑, DA遊離↑, NE遊離↑
III	NS-105	D-pyroglutaminamide誘導体	CVD		GABAB受容体機能↓, NMDA受容体機能↑, ACh遊離↑, cyclic AMP産生↑, GABAB受容体数↑, 抗うつ, 周辺症状の改善
	CGP 36742		ATD	CH : Ph II	GABAB受容体拮抗薬

## ③グルタミン酸作動性神経系作用薬

II-E	MS-153		CVa		グルタミン酸の遊離↓
II-E	YM-90K		CVa	NE : Ph I	AMPA受容体拮抗薬
	CX 516		ATD	DE : Ph I	グルタメート受容体作動薬
	LY-341495		ATD	US : PC	グルタメート受容体拮抗薬, 認知障害の改善, 抗分裂病
	Memantine		ATD	US Ph I	NMDA拮抗薬
	MK 801	Dizocilpine	ATD	US : Ph II	NMDA拮抗薬
	SL 820715	Eliprodil	ATD	FR : Ph III	NMDA拮抗薬
	CP 1552S	Milacemide	ATD	US : Ph III	MAOB阻害薬, NMDA拮抗薬

## ④その他

	CI 977, PD 129290	Enadoline	ATD	US : Ph II	オピオイド $\kappa$ 受容体作動薬, Naチャンネル拮抗薬
--	----------------------	-----------	-----	------------	-----------------------------------

## 2. 細胞内(間)情報伝達物質

## サイクリックAMP

申請中	ME 3167	rolipram	CV		PDE-IV阻害によるcyclic AMP量↑
-----	---------	----------	----	--	-------------------------

3. 神経ペプチド系薬

①TRH類似体

II-E	RGH-2202	posatiirelin	CV	IT : Ph III	ACh, NE, DA, 5-HTの遊離↑, 運動麻痺の改善
II-L	TRH-SR	protirelin	CVD		ACh遊離↑, NE, DAの代謝回転↑
II-L	JTP-2942		CVD		AChの遊離↑, NE, DA, 5-HTの代謝回転↑
III	TA-0910	altirelin	CVD		ACh, NE, DA, 5-HTの遊離↑
申請中	NS-3	montirelin	CVD		ACh, NE, DAの遊離↑, 内側中隔野からの cyclic AMP遊離↑

②その他

II-E	JTP-4819	pyrrolidine誘導体	ATD	US : Ph II-E	PEP ↓
	<i>CRF-binding protein blockers</i>		ATD	US : Ph II	CRF結合タンパクの結合を阻害してCRF濃度↑, 抗不安, 抗うつ

4. 神経栄養因子様作用薬

開発予定		pyrroloquinolinequinone 誘導体			NGF産生↑, free radicalを捕捉
開発予定		(明治乳業)	ATD		神経突起伸展作用, NGF刺激作用
前臨床	NM-711	sialylcholesterol	ATD		神経突起伸展作用
II-E	FPF1070	cerebrolysin	CVD		神経突起伸展作用, NGF様作用
	NT3			US : Ph I	NGF刺激作用

5. 脳エネルギー代謝改善薬

II-E	HWA285	propentofyline	CVD	US, EU : Ph III	adenosine再取り込み↓, phosphodiesterase阻害作用, ミトコンドリア呼吸能↑抗抵酸素, 虚血後遅発性神経細胞壊死↓ NGF量↑, 虚血時興奮性アミノ酸量↓
申請中	OM-853	vinconate HCl	CV		glucose代謝↑, ATP合成↑, コリン神経系を介してDA遊離↑, 5-HT1A受容体拮抗による5-HT1A遊離↑, phospholipase C活性↑によるイノシトール三リン酸代謝回転↑
申請中	WEB 1881	nebracetam fumarate	CV		ミトコンドリア呼吸能↑, ATP合成↑, Ch取り込み↑, ACh合成↑, ACh遊離↑, NE代謝回転↑, B1受容体数↓, 抗うつ

B. 脳循環改善薬

脳血管拡張作用薬

①カルシウム拮抗薬

II-E	S-312-d	dihydrothienopyridine 誘導体	CVa		血管選択性, 脳虚血時glutamate遊離↓ 脳保護作用
II-E	NZ-105	efonidipine HCl	CV		脳血管選択性, 抗血小板作用
II-L	KW-3049	benidipine HCl	CV		L型Caチャネルに作用, 冠血管拡張作用, 降圧作用
III	BAYe9736 AD	nimodipine	CVD	EU : Ph III	glucose利用率↑, Caチャネル拮抗, 抗血小板作用, 神経細胞死↓

②その他

III	TTC-909	clinprost	CVa		PGI2受容体に結合し, 血管平滑筋弛緩, 抗血小板作用
-----	---------	-----------	-----	--	------------------------------

## C. 脳保護薬

## ①過酸化脂質抑制薬

I	TAK-218		CVa	脳虚血時DA異常遊離↓, 神経細胞死保護, Naチャンネルのsite 2に作用し脳虚血時の 脱分極↓, 脳浮腫生成を抑制, 神経細胞膜 安定化作用
III	DR-3305	ebselen	CVa	free radicalを捕捉
III終了	MCI-186	edaravone	CVa	free radicalを捕捉
申請中	AVS	nicaraven	CVa	hydroxy radicalを捕捉

## ②その他

II-L	TA-803	acetry-L-carnthine	CVa	脳虚血時の遊離脂肪酸生成↓, radical産生↓
------	--------	--------------------	-----	---------------------------

## D. 免疫系作用薬

前臨床	Y-29794		ATD	アミロイド沈着↓, PEP↓
	Abeta I-196		ATD US: PC	アミロイド酵素阻害薬
	NBI 113	Pregnenolone	ATD US: Ph II	免疫刺激薬

## E. その他

III	SR-25990C	clopidogrel	CI	抗血小板薬, 再発予防
	4-IDX,	iododoxorubicin	ATD IT: Ph II	DNAトポイソメラーゼATP水酸化阻害薬, ラジカル形成刺激薬, RNA合成阻害薬
	FCE 21954		ATD CH: Ph I	Unknown
	CGP 50068		ATD BE, GB: Ph I	Unknown
	CL 287663		ATD GB: Ph II	Unknown
	SC 110		ATD CH: Ph II	Unknown
	SDZ NDD 094		ATD US: Ph II	Unknown
	UCB 11056	Trometamol	ATD US: Ph II	Unknown
	Alzene	alpha-Linolenic/ linoleic acid	ATD US: Ph II	Unknown
	CL 275838		ATD IT: Ph II	Unknown

表5 痴呆のタイプ別にみた各評価尺度得点の変化(平井)

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 ( <i>p</i> -値) <sup>a</sup>
		n	Score±SD	n	Score±SD	
アルツハイマー型痴呆	GBS <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup>: Mantei-Haenszei testによる <sup>b</sup>: GBS-total score

認可されたものはない。現在わが国で痴呆症状に効果がみられる脳代謝改善薬として臨床試験が終了し、申請中の薬物にはOM-853(Vinconate Hcl), WEB1881(nebracetam fumarate), DM-9384(Nifiracetam)がある。また、第III相試験中の注目されている薬物にはE2020(Donepezil),

SB202026(Memric)が、終了した薬物にはNIK-247(amiridin Hcl)がある。米国で許可された抗痴呆薬にはtacrine(THA), aricept(donepezil, E2020)がある。欧州で申請中の薬物にはpropenthyline, idebenone, donepezil(E2020)がある。また、SB202026(Memric), galantamine, eptastog-

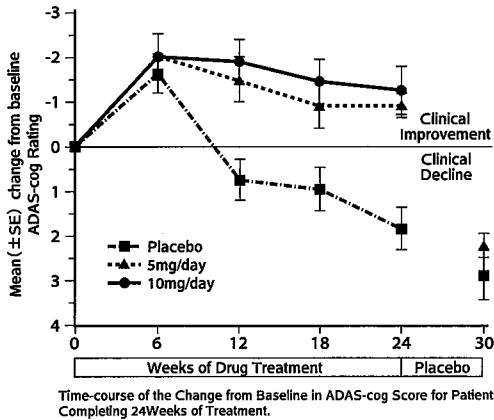


図1 Donepezil hydrochloride (Aricept) E2020 (Rogers, SL : 1996)

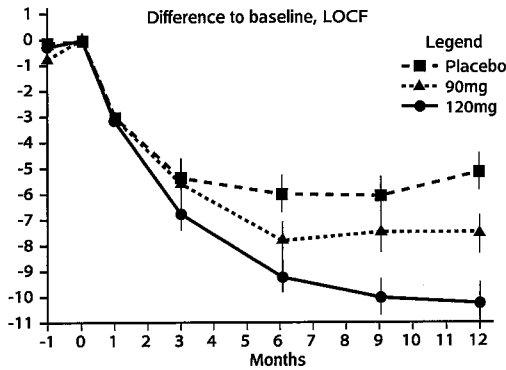


図3 Idebenone (Weyer, G. 1996)

ADAS sum score, means ± SEM.  
Primary Efficacy Parameter ADAS-Total. Mean Differences (±SEM), Intent-to-Treat Sample (last observation carried forward), Placebo tid : n=153, 90mg tid idebenone : n=148, 120mg tid idebenone : n=149.

表6 脳血管障害の知的機能障害に対する脳循環改善薬の効果(大友)

brovincamine cinpezide dehydroergotoxine dilazep moxislyte nicardipine pentoxifylline vinpocetine	有効率 24~36%
--	---------------

mine, vit. Eなどの臨床試験の成績は有効性を示している(図1~5, 表5)。この他, ビタミンE投与, 女のATDに対するエストロゲン投与や

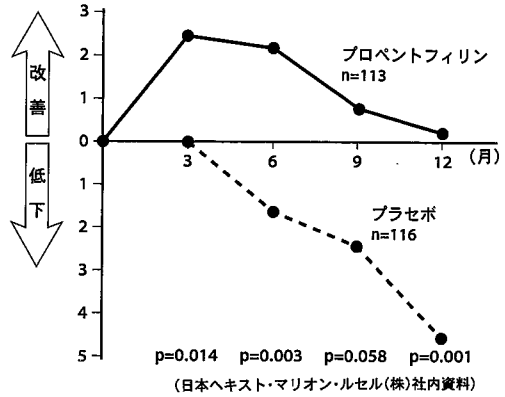


図2 Improvement in GBS-Total score

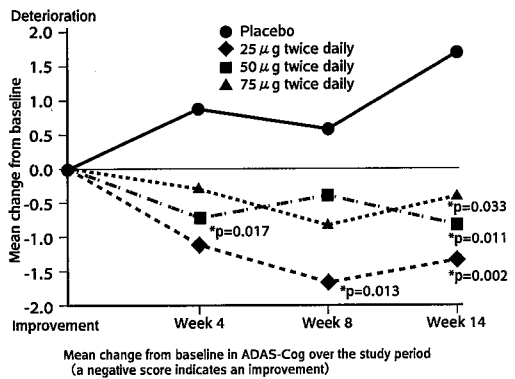


図4 SB 202026 (Memric) (K.Kurmar, J. Orgogozo : 1997)

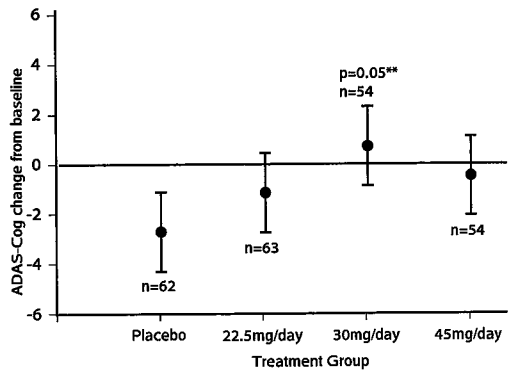


図5 Galantamine hydrobromide (12W) (G. Wilcoed, D. Wilkinson : 1997)

表7 脳血管障害の知的機能低下に対する脳代謝改善薬の効果(大友)

Ca hopantenate (Hopate) Idebenone (Avan) Bifemelane (Celeport) Lisuride (Eunal) Indeloxazine (Elen)	36~48%
---	--------

ニコチン(ガム, パッチで貼布)投与による治療, その他も試みられている。現在, 市販の脳血管障害後遺症に対する脳循環改善薬や脳代謝改善薬の知的障害に対する有効率は, 前者で24~36%(表6), 後者で36~48%(表7)といわれており, これらの中にATDに有効性を示すidebenoneも含まれている点も考えれば, 再検討すべき薬物も存在する可能性がある。

漢方薬については, 症候に基づく精神・心理障害の立場から種々な薬物が用いられてきた。近年, 西洋医学的評価の試みが行われ, VD, ATDに対する黄連解毒湯, 釣藤散, 当帰芍薬散, 人参養榮湯, 抑肝散, 抑肝散陳皮半夏などが有効とする成績がみられる。しかし, 二重盲検による痴呆評価スケールを用いた成績でないため, 今後の再検討が必要である。

#### 4. おわりに

抗痴呆薬の開発研究は高齢化社会の重要な社会問題であるATD, VDの基礎および臨床研究の発展に伴って, 欧米諸国やわが国で急速に治療薬の開発が推進されており, とくにATDの治療薬に焦点が向けられつつある。ATDの原因が明らかでない現在では, 治療薬の開発が脳の病態に対応した薬物の開発が中心となっているが, 既に米国で認可された薬物を含め痴呆患者のQOLの向上に有用な薬物が出現してきており, この種類の薬物の開発は今後さらに発展するものと思われる。

最後に, 米, 欧, 日の合議による抗痴呆薬の

臨床評価基準が設けられ, 現在, きわめて困難な状況にあるわが国の臨床試験の実施が円滑に行われるようになることを期待する。

#### 参考文献

- 1) 長谷川恒雄, ほか: 厚生省長寿科学総合研究費 痴呆関係班・平成5年度研究業績集, 1994, pp 303-355
- 2) 長谷川恒雄, ほか: 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 256-300
- 3) 長谷川恒雄, ほか: 厚生省厚生科学研究費補助金 長寿科学総合研究・平成7年度研究報告, Vol 5, 痴呆疾患, 1996, pp 198-250
- 4) 平井俊策: タクリンにみる米国における抗痴呆薬の評価法. 老年期痴呆 8: 49-54, 1994
- 5) Rogers SL, Friedhoff LT, for the Donepezil Study Group: The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: Results of US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 7: 293-303, 1996
- 6) Weyer G, Erzigkeit H, Hadler D, Kubick S: 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
- 7) Iqbal K, Winbland B, Nishimura T, Takeda M, Wisniewski HM (eds): *Alzheimer's disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics*, John Wiley & Sons, 1997, pp 647-781

# 第11回中部老年期痴呆研究会

The 11th 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.

安藤 一也  
Kazuya ANDO, M.D.

池田 修一  
Shuichi IKEDA, M.D.

伊藤 栄一  
Eiichi ITOH, M.D.

太田 龍朗  
Tatsuro OHTA, M.D.

岡崎 祐士  
Yuji OKAZAKI, 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 纘子  
Hiroko YAMAMOTO, M.D.

## 事務局 Secretariat

国立療養所中部病院  
National Chubu Hospital, Obu  
名古屋大学医学部神経内科  
Department of Neurology  
Nagoya University School of  
Medicine, Nagoya

長谷川恒雄  
Tsuneo HASEGAWA, M.D.

井形 昭弘  
Akihiro IGATA, M.D.

井口 昭久  
Akihisa IGUCHI, 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.

尾崎 紀夫  
Norio OZAKI, 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.

□ プログラム □

■ 開会の挨拶

山口 成 良 (松原病院 院長)

■ 演 題 1

座長 吉 田 純 (名古屋大学医学部脳神経外科 教授)

慢性硬膜下血腫と痴呆

一脳の変形と局所血流からみた特徴について— ... 83

稲 尾 意 秀 (名古屋大学医学部脳神経外科 講師)

■ 演 題 2

座長 安 藤 一 也 (国立療養所中部病院 名誉院長)

アルツハイマー病の分子病理 ..... 87

柳 澤 勝 彦 (国立療養所中部病院・長寿医療研究センター)  
痴呆疾患研究部 部長

■ パネルディス  
カッション

脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の

鑑別上の問題点 ..... 89

司会 祖 父 江 逸 郎 (愛知医科大学 学長)

1. 脳血管性痴呆 ..... 92

パネリスト 赫 彰 郎 (日本医科大学第二内科 教授)

2. アルツハイマー型痴呆 ..... 99

パネリスト 松 下 正 明 (東京大学医学部精神神経科 教授)

■ 閉会の挨拶

祖父江 逸郎 (愛知医科大学 学長)

第11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 9 年 10 月 18 日 (土) 午後 2 時 40 分 ~ 午後 7 時 5 分  
会 場 名古屋観光ホテル 3 階 那古の間



□ Program □

- Opening Remarks  
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.  
Director, Matsubara Hospital
- Lecture 1  
Chairperson Jun YOSHIDA, M.D.  
Professor, Department of Neurosurgery  
Nagoya University School of Medicine  
**Mental Change in the Patients with Chronic Subdural  
Hematoma Evaluated by the Measurements  
of Brain Distortion and Cerebral Blood Flow ..... 83**  
Suguru INAO, M.D.  
Assistant Professor, Department of Neurosurgery  
Nagoya University School of Medicine
- Lecture 2  
Chairperson Kazuya ANDO, M.D.  
Emeritus Director, National Chubu Hospital  
**Molecular Pathology of Alzheimer's Disease ..... 87**  
Katsuhiko YANAGISAWA, M.D.  
Director, Department of Dementia Research  
National Institute for Longevity Sciences
- Panel Discussion  
**Clinical Differential Features of Vascular Dementia  
and Alzheimer Dementia ..... 89**  
Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.  
President, Aichi Medical University  
**1. Vascular Dementia ..... 92**  
Panelist Akiro TERASHI, M.D.  
Professor, The Second Department of Internal Medicine  
Nippon Medical School  
**2. Dementia of Alzheimer Type ..... 99**  
Panelist Masaaki MATSUSHITA, M.D.  
Professor, Department of Neuro-psychiatry  
Faculty of Medicine, University of Tokyo
- Closing Remarks  
Itsuro SOBUE, M.D.  
President, Aichi Medical University

The 11th 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 ~ 19 : 05, October 18th, 1997  
Place : Nako-Room, Nagoya Kanko Hotel

# 慢性硬膜下血腫と痴呆

— 脳の変形と局所血流からみた特徴について —

## Mental Change in the Patients with Chronic Subdural Hematoma Evaluated by the Measurements of Brain Distortion and Cerebral Blood Flow

名古屋大学医学部脳神経外科

稲尾 意秀\* (講師) 寺田 幸市\*  
水谷 信彦\* 吉田 純\* (教授)

社会保険中京病院脳神経外科

雄山 博文\*\* 池田 公\*\* (部長)

同 言語療法室

上田 正子\*\*\*

### 1. はじめに

慢性硬膜下血腫の臨床徴候としては、頭痛、片麻痺、mental changeなどが代表的なもので、前者は比較的若年者に、後二者は高齢者によく認められる。mental changeの症候としては、delirium, amnesia, dementiaなどが知られており、“reversible dementia”として外科的治療で劇的に改善する症例も多い。ここでは、まず慢性硬膜下血腫の臨床症状の生じるメカニズムについて脳の変形と局所脳循環の観点から解析を試み、次いでmental changeを主症状とする患者群について考察を行った。

### 2. 対象と方法

CTにより確定診断した慢性硬膜下血腫症例56例を対象とした。年齢は、4例の50歳代の症例を除いて全例60歳以上の高齢者の症例であった

(平均70.6歳, 男/女: 44/12)。臨床症状により3群に分け、頭痛を訴える以外に神経学的に異常のない第1群(n=18)、片麻痺を認める第2群(n=18)、mental changeを認める第3群(n=20)に分けた。第3群のうち片麻痺を伴う症例は14例であった。56例中45例に対して、術前にT<sub>1</sub> MR imageを得、血腫厚、正中偏位および脳軸の回転角度を測定した(図1)。正中偏位としては透明中隔と松果体部を測定し、脳軸の回転角度としてはcoronal imageにおいて第三脳室の正中からの回転角度(大脳の回転)と脳幹の軸の回転角度を測定した。また、血腫厚は最大厚を測定した<sup>1)</sup>。56例中21例(第1群7例、第2群8例、第3群6例)においてXe enhanced-CTにより局所脳循環測定を行った<sup>2)</sup>。MR axial imageでの解析と比較するために、OMラインに平行で視床を通る面で脳血流イメージを得た。関心領域とし

\* Suguru INAO, M.D. (Assistant Professor), Koichi TERADA, M.D., Nobuhiko MIZUTANI, M.D. & Jun YOSHIDA, M.D. (Professor and Chairman) : Department of Neurosurgery, Nagoya University School of Medicine, Nagoya.

\*\* Hirofumi OYAMA, M.D., Akira IKEDA, M.D. (Division Chief) & \*\*\*Masako UEDA : Departments of Neurosurgery and \*\*\*Speech Therapy, Social Insurance Chukyo Hospital, Nagoya.

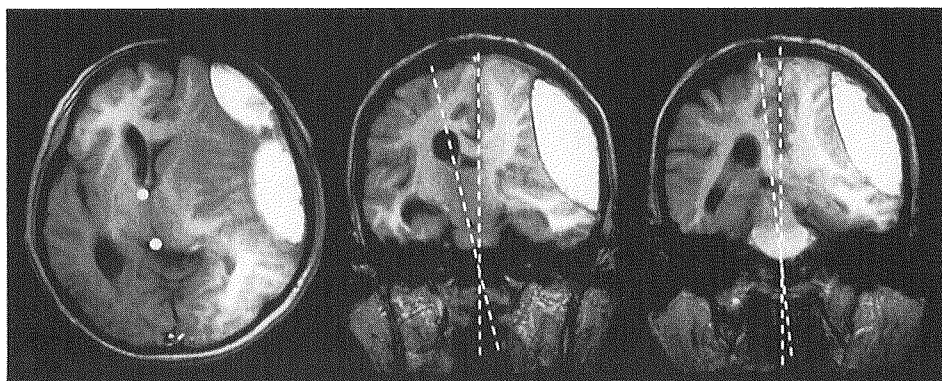


図1 脳の変形の測定部位

Axial image上で透明中隔と松果体の正中からの偏位を, coronal imageで第三脳室と脳幹の正中線からの回転角度を測定した。

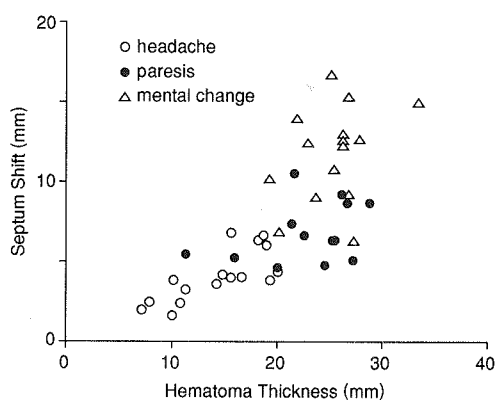


図2 脳の変形と臨床症状

血腫厚と透明中隔偏位に対応した各臨床症候別の分布を示す(説明は本文参照)。

て, 両側の前頭葉皮質と視床を選び局所脳血流値を求めた。また, 56例中9例(第1群1例, 第2群3例, 第3群5例)に, 手術前後でMini-Mental State Examination (MMSE)<sup>3)</sup>を行い, 認知機能について検討した。

### 3. 結果

#### a. 脳の変形と臨床症状の関係

血腫の厚さと透明中隔偏位に対応して各症例をプロットすると(図2), 第1群(頭痛)では, 全例血腫厚は20mm以下, 偏位は10mm以下であった(それぞれ平均 $14.3 \pm 1.1$ mm,  $4.0 \pm 0.4$ mm)。第2群(麻痺)では, 2例を除いて他はすべて, 血腫20mm以上, 偏位10mm以下であった

(平均 $23.0 \pm 1.4$ mm,  $7.0 \pm 0.5$ mm)。第3群(mental change)では, 血腫は20mm以上で, 大部分の症例が偏位10mm以上であった(平均 $25.4 \pm 0.9$ mm,  $11.6 \pm 0.8$ mm)。これらの値は各グループ間で有意な相違であった。

#### b. 脳の変形, 脳循環と臨床症状

局所脳血流と脳の変形パラメーターとの相関を検討した。患側皮質における血流は血腫厚と最も良い負の直線相関( $r=0.57$ )を示した(図3-a)。一方, 視床の血流は, 松果体偏位あるいは第三脳室の回転角度と良い負の直線相関(それぞれ $r=0.65$ ,  $r=0.67$ )を示した(図3-b)。すなわち, 皮質の血流は血腫の厚みに対応して減少し, 視床の血流は深部組織の変形に対応して減少すると考えられた。表1に臨床症状グループ別の患側および健側の前頭葉皮質と視床の局所脳血流値を示す。皮質では患側において臨床所見の進行につれて血流値が減少している。しかし, 健側では有意な血流減少はみられたなかった。視床では臨床症状が悪化すると健側でも血流の低下を認め, とくにmental changeが出現する段階では, 両側視床血流の有意な減少を認めた。

#### c. Mental changeの特徴とMMSEスコア

56例中第3群と診断された20症例は, 表2に示すように見当識障害を主とする例( $n=7$ ), 変動する意識レベルや興奮状態を認めた例( $n=6$ ), 明らかな嗜眠を示す例( $n=6$ )に分けられた

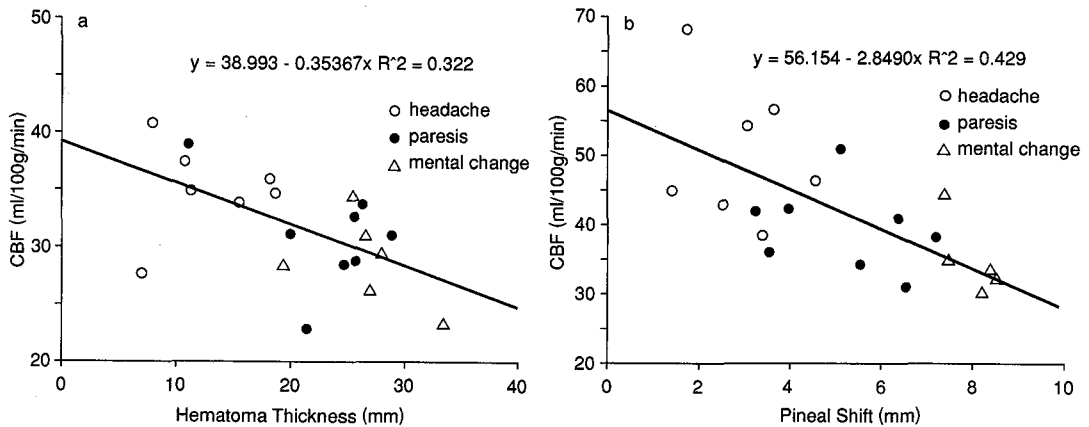


図3 脳の変形，脳血流，臨床症候の関係

a : 患側前頭葉皮質血流と血腫厚の関係。 b : 患側視床血流と松果体偏位の関係。

表1 Local cerebral blood flow

	Cortex Hematoma side	Contralateral	Thalamus Hematoma side	Contralateral
Group I (Headache)	35.0±1.5	34.5±2.1	50.8±4.6	51.4±3.9
Group II (Paresis)	31.0±1.6*	32.8±1.9	39.3±2.9*	42.9±3.1
Group III (mental change)	28.8±1.5**	30.5±1.5	34.7±2.4**	31.1±2.6**

mean±SD (ml/100g/min), \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ 

表2 Mental changeの臨床診断

Group III (n=20)	
disorientation	n=7
confusion/drowsy	n=6
drowsy	n=6

が、いずれも意識障害評価法に基づく診断であった。このうち、見当識障害を認める7例は基本的認知機能の障害を示す軽症の痴呆を示し、他の例(n=12)は軽症意識障害が主症状と考えられた。図4にMentalテスト(MMSE)を行えた9症例(手術前後)の結果を示した。第1+2群(mental change無し, n=4)では術前の平均スコア22.3点が術後26.0点と改善し、第3群(mental change有り, n=5)では術前16.6点が術後25.2点と改善し、これまで知られているように、本症における認知機能の障害の大部分は手術により回復可能であろうと考えられた。また、手術前のスコアについて仮りに20点をカットオフポイントとした場合、第1+2群のスコアは全例20点以上で臨床診断のmental change無しと良く

相応したが、第3群では一部の症例は20点以上であり、臨床的な診断とMentalテストの結果にばらつきが生じた。脳外科における臨床診断は、主として、見当識障害、意識障害の点からの診断で認知機能全般をカバーするものではないためと思われる。

#### 4. 考 察

慢性の頭蓋内占拠性病変においては、症状の変化にくらべて脳の形態変化が予想以上に大きい<sup>1)4)</sup>。脳の変形、局所脳血流および臨床症状の関係を検討すると、患側における皮質の血流低下は片麻痺の責任病巣として矛盾なく説明可能であった<sup>1)5)</sup>。mental changeの出現してくる段階になると、両側の視床で血流低下が生じる<sup>5)6)</sup>。健側視床における血流低下は脳幹機能の障害を介するdiaschisisによるものか、脳底動脈系穿通枝のmechanical distortionによると考えられる。この時点では患側前頭葉皮質の血流低下もさらに進行しており(表1)、失見当識と片麻痺の両者が生じるであろう。事実、第3群ではmental

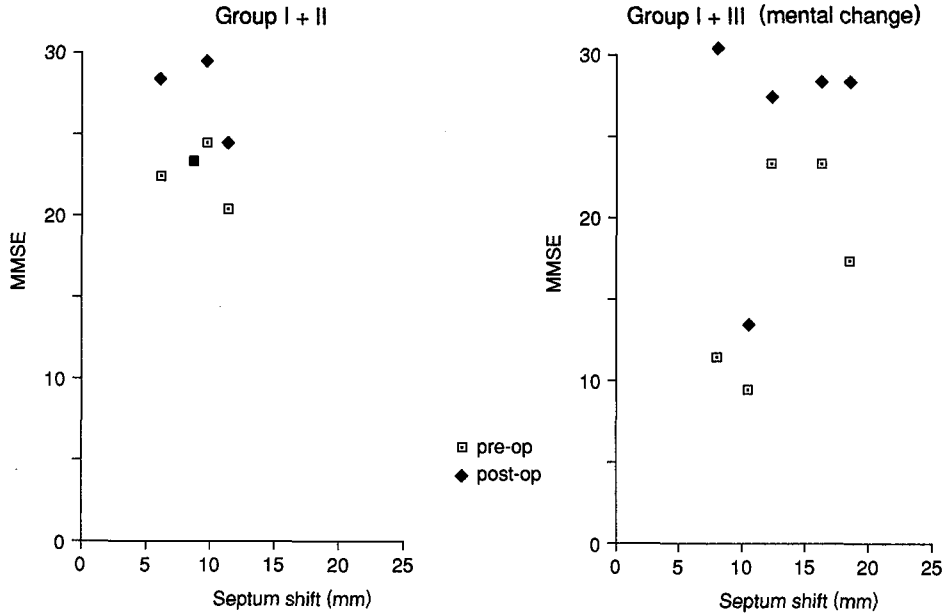


図4 Mini-Mental State Examinationの結果(n=9)  
 穿頭血腫除去術の前後で検査が行えた症例の結果を示す(説明は本文参照)。

changeと片麻痺の合併症例が多い。慢性硬膜下血腫患者におけるmental changeは、臨床的にも意識障害を主症状とする例と見当識障害や記憶力障害などを主症状とした痴呆例があることが知られている<sup>7)</sup>。本疾患の障害進行メカニズムからみると、mental changeは視床や脳幹など脳深部構造の血流障害を基盤とした軽症意識障害に、大脳皮質血流障害が加わったものであろうと考えられた。

### 5. おわりに

本研究は、慢性硬膜下血腫症例のみならず、脳腫瘍などテント上の頭蓋内占拠性病変における臨床症候についての病態説明の根拠を与えるものと思われる。この際、占拠性病変の増大とともに、大脳および脳幹変形と局所脳血流低下が一定のメカニズムに従って生じ、神経機能に影響を与えていくものと考えられた。

### 参考文献

1) Inao S, Kuchiwaki H, Kanaiwa H, Sugita K, Banno M, Furuse M : Magnetic resonance imaging assessment of brainstem distortion associated with a su-

pratentorial mass. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56 : 280-289, 1993

2) Inao S, Kuchiwaki H, Yoshida J, Furuse M : Magnetic resonance imaging quantitation of superior sagittal sinus flow : Correlation to cerebral blood flow measured by xenon-enhanced computed tomography. Neurol Res 19 : 35-40, 1997

3) Folstein MF, Folstein SE, McHuge PR : "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res 12 : 189-198, 1975

4) Reich JB, Sierra J, Camp W, Zanzonico P, Deck MDF, Plum F : Magnetic resonance imaging measurements and clinical changes accompanying transtentorial and foramen magnum brain herniation. Ann Neurol 33 : 159-170, 1993

5) 上田幹也, 高橋義男, 大宮信行, 三上淳一, 伊藤和則, 佐藤宏之, 松岡高博, 武田 聡, 大川原修二 : 慢性硬膜下血腫におけるSingle Photon Emission CT 所見. CT研究 7 : 623-630, 1985

6) Tanaka A, Yoshinaga S, Kimura M : Xenon-enhanced computed tomographic measurement cerebral blood flow in patients with chronic subdural hematomas. Neurosurgery 27 : 554-561, 1990

7) Black DW : Mental changes resulting from subdural haematoma. Br J Psychiatry 145 : 200-203, 1984

---

---

# アルツハイマー病の 分子病理

## Molecular Pathology of Alzheimer's Disease

国立療養所中部病院・長寿医療研究センター痴呆疾患研究部／部長

柳澤勝彦\*

---

---

### 1. はじめに

1907年、ドイツの精神病理学者Alois Alzheimerにより第一例の臨床報告がなされてから90年の歳月が流れた。アルツハイマー病(AD)発症機構の全体は依然不明であるが、近年の分子生物学的研究により新しい知見が集積されつつある。本稿においては、それらの中から家族性アルツハイマー病関連遺伝子に関する研究成果を概説し、今後の研究の展望を試みる。

### 2. アミロイド・カスケードの重要性

ADの神経病理学的所見の中核は、老人斑および神経原線維変化の形成であるが、このうち老人斑の形成は疾患特異性が高く、また、老人斑アミロイドの主要構成成分であるアミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )の沈着が最も早期に生じる病理学的変化であること、さらにA $\beta$ の前駆体であるアミロイド前駆体蛋白(APP)に遺伝子異常を有する家族性ADが存在すること<sup>1)</sup>などから、APPからA $\beta$ が切り出され、アミロイド形成に至る過程(アミロイド・カスケード)がAD病態の中核に存在するものと一般に理解されている。しかしながら、A $\beta$ 産生の分子機構に関しては依然不明の点も多く、APPから切り出される細胞

内部位、およびその切断に働く蛋白分解酵素に関しては明らかではない。最近、A $\beta$ の分子種の中でもアミロイド形成に重要なA $\beta$ 42の産生が細胞内の小胞体で生じていることを示す事実が紹介され、注目されている。小胞体には、家族性ADの原因として新たに発見されたプレセニリン遺伝子によりコードされる蛋白が局在することから、今後、ADにおける異常なA $\beta$ 産生の分子機構を考える上で重要な小器管となる可能性がある。

### 3. 家族性AD関連遺伝子

#### a. アポリポ蛋白 E(ApoE)

晩発性の家族性ADの原因遺伝子を追求した研究の結果、ApoE遺伝子型のうち4型( $\epsilon$ 4)を有することが、家族性ADおよび孤発性ADにおいて強力な危険因子として働くことが明らかとなった<sup>2)</sup>。ApoEは中枢神経系の重要なアポリポ蛋白であり、コレステロール輸送に深くかかわることが知られているが、AD発症における遺伝型特異的な役割は依然明らかではない。当初、ApoEとA $\beta$ との分子間結合の可能性が検討され、4型(ApoE4)が3型(ApoE3)に比し、より強くA $\beta$ と結合し、A $\beta$ の重合およびその線維化

---

\* Katsuhiko YANAGISAWA, M.D.: Director, Department of Dementia Research, National Institute for Longevity Sciences, Ohbu.

を促進する可能性が示された<sup>2)</sup>。しかし、その後の追試実験では、相反する結果が報告され、ApoEによるA $\beta$ の重合促進効果に関しては結論に至っていない。このほか、神経原線維変化の構成蛋白であるタウ蛋白との結合およびそのリン酸化抑制<sup>3)</sup>、ApoEによる抗酸化作用<sup>4)</sup>、神経突起伸長促進あるいは抑制作用等の可能性を示唆する報告がなされている。筆者らはこれらに対し、ApoE本来の生理的機能であるコレステロール代謝における役割に着目し、内因性コレステロール合成を抑制した状況においてApoE4がアイソフォーム特異的に神経細胞死を促進することを確認し研究を進めている。ADにおける老人斑の形成は、前述のようにAD脳に例外なく認められる特徴的な病理所見であり、今後のApoEをめぐる研究においてはAPP代謝あるいはA $\beta$ 沈着との関連を探る視点が重要であると考えられる。

#### b. プレセニリン

プレセニリンは14番染色体(プレセニリン1, PS1)および1番染色体(プレセニリン2, PS2)上に特定された若年発症ADの原因遺伝子<sup>5)</sup>であり、若年発症AD患者のおよそ半分はプレセニリン異常によると考えられている。プレセニリンはこれまで知られていない遺伝子であり、それによりコードされる蛋白の生理的機能、あるいはその遺伝子異常がもたらす神経生物学的効果に関しては不明である。これまでの研究からプレセニリンは小胞体に存在し、複数回、膜を貫通する構造を有すること、また、その遺伝子異常(点突然変異, エクソン10欠失)により、前述のA $\beta$ 42の産生が増加することが確認されている<sup>6)</sup>。これまで知られていなかった遺伝子異常により、A $\beta$ 42の産生異常が生じることは、あらためてA $\beta$ AD発症における意義を示したといえ

る。今後は、小胞体に局在するプレセニリンの異常によりA $\beta$ 42の産生のみが特異的に増加する機序に焦点が当てられ、研究が進められることと考えられる。

#### 参考文献

- 1) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al : Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349 : 704-706, 1991
- 2) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al : Apolipoprotein E-high avidity binding to  $\beta$ -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 1977-1981, 1993
- 3) Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, et al : Hypothesis : microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 125 : 163-171, 1994
- 4) Miyata M, Smith J, et al : Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and  $\beta$ -amyloid peptides. *Nature Genet* 14 : 55-61, 1996
- 5) 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
- 6) Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al : Secreted amyloid  $\beta$ -amyloid similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vitro by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Med* 2 : 864-870, 1996

---

---

パネルディスカッション

# 脳血管性痴呆と アルツハイマー型痴呆の 鑑別上の問題点

Panel Discussion

Clinical Differential Features of  
Vascular Dementia and Alzheimer Dementia

司会 愛知医科大学/学長 祖父江逸郎\*

---

## 1. 脳血管性痴呆

Vascular Dementia

日本医科大学第二内科/教授 赫 彰郎\*\*<sup>1)</sup>

## 2. アルツハイマー型痴呆

Dementia of Alzheimer Type

東京大学医学部精神神経科/教授 松下正明\*\*\*<sup>2)</sup>

---

---

\* Itsuro SOBUE, M.D.: President, Aichi Medical University, Aichi.

\*\* Akiro TERASHI, M.D.: Professor, The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo.

\*\*\* Masaaki MATSUSHITA, M.D.: Professor, Department of Neuro-psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo.

(<sup>1)</sup>現 日本医科大学 常務理事)

(<sup>2)</sup>現 東京都精神医学総合研究所 所長)



## 司会の辞

〔司会(祖父江)〕それでは時間になりましたので、ただいまからパネルディスカッションを始めさせていただきますと思います。

本日、この「第11回中部老年期痴呆研究会」の最初に、山口先生から開会の言葉がございました。そのとき、今日のこのパネルディスカッションの糸口になるようなお話をさせていただきました。最初においでになった方はお聞きになったと思います。先生は最近中国へおいでになって、学会でお話を聞いてこられたのですが、北京と上海で脳血管障害性痴呆とアルツハイマー型痴呆の頻度が逆転しているとのことです。北京ではむしろ脳血管障害性痴呆が非常に優位で、アルツハイマー型は30%前後、脳血管障害の方が60%前後とのこと。上海の場合は、それが全く対照的で、アルツハイマー型の方が6割から7割ぐらいで、脳血管障害が少なく20~30%であるという話をお聞きしたわけです。これは先生も指摘されていましたが、同じようなスケールといいますが、診断基準をとっているにもかかわらず、地域差が非常に高すぎるのではないかとということです。なぜそれぐらい地域差が出てくるのかという疑問点は大いにあるわけです。そして、どれだけ診断的な正確度があるのかないのかということも、大変難しい論議だと思っております。

今日テーマとして「脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の鑑別上の問題点」というパネルディスカッションを取り上げたのも、まさにそういうところにあるわけですし、わかっているようになかなかこの鑑別が難しいのではないかとするのは、今日お集りの皆様方、日常よく経験される場所ではないかと思うわけです。

日本で痴呆問題がやかましく言われ出した頃には、やはり日本の統計でも当然その当時は脳血管性痴呆がむしろアルツハイマー型痴呆よりも多いということで、欧米とそこが違ふんだということがかなり強調された時期があったわけです。ところが最近、いろいろ調査・研究が進んでまいりまして、後からお二人の先生からご指摘があると思いますけれども、我が国におい

てもアルツハイマー型痴呆の方がやはりインシデンス的には優位を占めてきているのではないかとということがわかってきているわけですし、これがどのような経緯でこうなっているのか、知りたいところですが、真実は明確にされていません。その間かなりの年月が経っています。そしてまた、診断の精密度というものもだんだん変わってきているわけです。実際、個々の症例にあたってみると、なかなかクリアカットにそれが鑑別できるのかどうか、どこら辺までがコンバインドしているのかどうか、あるいはコンバインドというのがあるのかないのかというようなことが大変話題になるのではないかと思います。そういう意味で、今日はこのパネルディスカッションを取り上げてみたわけです。

従来は鑑別上の問題に、Hachinskiらのスコアとか、あるいは臨床的ないろんな点からいとも簡単に、これは脳血管性痴呆だ、これはアルツハイマー型痴呆だというふうに言っていた時代もあるやに思うのです。実はそんなスケールでできるのかできないのかということですし、それから、最近CTとかMRIとかPETとかいう画像診断が非常に発達してきて、その画像診断がこの二つの疾患の状態像といいますが、そういうものをどの程度まで見分けてくれるのかどうかということ。これも大きな一つのポイント、課題ではないかと思うのです。果たして特徴がそれぞれに見出せるかどうかということですね。

それからもう一つは、最近はいろんな物質としてのインディケーター、いわゆるマーカーといわれるようなものがいくつか挙げられてきたわけです。先ほどお話しいただいた柳澤先生のβ蛋白の問題とかτ蛋白とか、いろんな問題が出てきています。こういうような、いわゆるバイオケミカルな物質で鑑別できるのかどうかという問題も、最近非常に進んできた一つの方法ではないかと思われます。そのほかこのdementiaをめぐるいくつかの新知見が出てきてはいるのですが、そういう点も今日お二人の先生方から細かくご発言いただきながら、皆さんと一緒に

にこの問題を考えてみてはどうかというふうに思っている次第です。

本日はお二人の先生をお招きしております。しかも脳血管障害性痴呆、アルツハイマー型痴呆に分けて、それぞれ分担してお話しいただくのですが、それぞれの道の大家でございますし、両方の面についてお考えいただきながらご発言いただくかと思っております。それぞれの先生から大体20分程度最初にお話をさせていただき、それから後、皆さんと一緒にこの問題のディスカッションをしてはどうかと思います。十分な時間がとってございます。したがって、お話を聞いておられる間にどうぞよく頭を整理をしていただいて、ご発言をお願いしたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

では最初に赫先生から、脳血管性痴呆の立場と申しますか、先生は実は脳循環、その他血管性障害について非常にお詳しい先生ですので、そのことを中心にお話をいただくわけですけれども、もちろんアルツハイマー型痴呆についてもご造詣の深い方であると思っております。

続きまして、松下先生から、アルツハイマー型痴呆という立場というか、もちろん脳血管性痴呆も含めてお話しいただいた上で、両先生にちょっとお互いに討論していただきながら、皆さん方からのご意見、あるいはご質問を受けたいと思っております。

ご講演をいただく前に、簡単に先生方のご略歴などをご紹介したいのですが。もちろん皆さん、有名な方で十分よくご存じだと思いますけれども、ほんのちょっとプロフィールをご紹介させていただきます。

赫先生は昭和33年、日本医科大学をご卒業されて、日本医科大学の第二内科で勉強された方でございます。そして昭和46年から第二内科の講師、それから50年に助教授になられて、56年から現在まで、第二内科の教授としてご活躍でございます。脳卒中學會をはじめ、脳循環代謝學會、あるいは神経治療學會、神経學會、あるいは老年精神医学会、その他たくさんの関連學

會の理事、評議員、その他役員を兼ねておられる方でございます。また國際的にも、國際脳循環代謝學會とか國際脳卒中學會、あるいは米国内科神經學會、その他でご活躍でございます。

いま申し上げましたように、先生は多方面のことをされているのですけれども、先生の教室の伝統として、脳循環を中心にいろいろなご研究を展開しておられる方でございます。

松下先生もこの方面で非常にご活躍でございますし、皆さんよくご存じの方でございますが、せっかくの機会ですし、私の方から若干先生のご略歴などご紹介申し上げておきたいと思っております。

松下先生は昭和37年に東京大学医学部を卒業されて、それから東京大学大学院に進まれました。それを終えられてから都立松沢病院に勤められて、昭和48年に東京都精神医学総合研究所神経病理学部門の主任研究員になっておられます。それから昭和61年には、横浜市立大学医学部精神医学教室の助教授になられ、翌年、62年に教授になられ、平成2年に東京大学に移られて、東京大学医学部精神医学教室の教授としてご活躍されています。そしてこの間に、東京大学医学部の病院長もご経験になってございますし、東京大学医学研究科の精神医学専攻精神医学分野の教授も務めておられます。これは平成9年から、おそらく大学院大学という形でそちらの方の教授になられて今日に至っておられるというところでございます。

もちろん先生は精神医学方面で大変著名なお仕事しておられるわけですし、本日お話しただきます老年期痴呆、特にアルツハイマー病を中心にしたご研究では非常に優れた成果を上げておられます。たくさんの学会の理事、特に日本老年精神医学会、それからもちろん日本神経病理学会、日本痴呆学会、それから日本生物学精神医学会の理事をお務めでございます。

これから先生方のお話を承るわけですし、幅広い視野からのお話になるかと思いますが、どうぞよろしくお願いたします。

---

---

# 1. 脳血管性痴呆

## Vascular Dementia

日本医科大学第二内科／教授

赫 彰 郎\*

---

---

### 1. はじめに

脳血管性痴呆の診断についてお話する前に、脳血管性痴呆の疫学の問題点から始めたいと思います。

厚生省による痴呆性老人の将来数の推計では、2000年には156万人で、65歳以上の人口に占める割合は7.2%、それが2010年には226万人、8.1%となり、痴呆性老人の数、65歳以上の人口に占める割合も急速に増加すると推計されています。

二大痴呆性疾患であるアルツハイマー型痴呆(DAT)と脳血管性痴呆(VD)の有病率についてみますと、全国平均では、DATの有病率は1.4%、一方VDは1.7%で、したがって、VD/DAT比は1.2でVDがDATよりも多い結果でした。従来よりわが国においてはVDの方がDATより多いといわれてきましたが、しかし、東京都の調査結果をみても、1980年では両者の比は2.8、それが1987年では1.4とVDの有病率の低下をみえています。平井先生の群馬県における調査結果では、DATの有病率は全国平均と同様1.4でしたが、VDの有病率は1.2と低率でした。今後、わが国においてもDATの比率が増えていくことが予想されますが、その原因はDATの有病率が増えていくためか、それとも脳血管障害の治療が進歩したため、脳血管性痴呆患者の有病率が減少す

ることによるか？これらの調査結果からは後者が考えられる。いずれにしましても、高齢化が進み、痴呆性老人の数の増加に伴い、DAT患者の絶対数の急激な増加が予想されます。

10自治体の調査結果でも、男性ではVDの比率は54.7%ともっとも多いですが、女性ではDATがVDより僅かではありますが多くみられています。

### 2. 脳血管性痴呆の症候と診断

脳血管性痴呆の症候と診断をDATとの鑑別を念頭に置きながら検討しました。脳血管障害後にVDに至る経過をみると種々のタイプがあります。1回の発作後に痴呆に至る者、発作を繰り返すうちに痴呆となる者、典型的な発作なくして次第に痴呆となる者などさまざまです。

VDとDATの鑑別点は、Hachinskiらにより ischemic scoreとしてまとめられています。各項目はVDに特徴的な項目が多くみられます。7点以上はVD、4点以下はDATと診断されています。しかし、このスコアを用いますと、DATの診断率は高いが、混合型痴呆をVDと診断しやすく、VDを過剰診断する欠点があります。したがって、ischemic scoreはDATを抽出するには適していると考えますが、VDの診断には慎重でなくてはなりません。

---

\* Akiro TERASHI, M.D.: Professor, The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo.  
(現 日本医科大学 常務理事)

表1 脳血管性痴呆

○発症の仕方と進行はさまざま
○リスクファクター(高血圧, 糖尿病)
○斑状の機能低下, 人格の保持, 病識, 神経徴候, 尿失禁
○症状の動揺性, 情動失禁, 易興奮性

松下先生の天秤法もVDとDATの臨床鑑別に用いられています。この方法では、支点を中心に、左にVDの特徴的な徴候、右にはDATで見られる特徴的な徴候が上げられています。しかも、重要な徴候は端の方に置いています。しかし、松下先生自身が御指摘のように、初期段階での鑑別診断に有効かについては、さらに検証する必要があります。

そこで教室において、病歴に痴呆と関連する脳梗塞発作があり、MRI imageで病巣が認められ、臨床診断でVDと診断した51例、痴呆があり、病歴にもMRI imageでも梗塞巣はなく、臨床診断でDATであった60例、また、痴呆はあるが、病歴には明らかな脳梗塞発作はなく、MRIで病巣が認められた33例をCI(+)群としました。この中には、VD、DAT、混合型痴呆が含まれます。以下、痴呆の発症の様子、痴呆の進行、経過、症候、neuroimaging所見等についてretrospectiveな検討を行いました。

発症の様式は、DATは全例が徐々に発症していますが、VDでは急激な発症が45%、徐々に発症も55%でした。

痴呆の進行については、DATでは88%が徐々に進行、一方VDでは、痴呆の進行の仕方はさまざま、30%が階段状進行、16%が急激な進行、21%に進行の停止、徐々に進行も33%にみられています。

動揺性の経過はDATよりVDで多く、36%にみられました。斑状の機能低下は、VDでは80%にみられましたが、DATでは僅かに12%でした。

人格の保持は、DATの28%に対してVDでは79%に認められ、病識はVDの43%に認められていますが、DATでは僅か5%に認められたに過ぎません。

情動失禁はDATでは少なく、VDでは33%に認

められ、徘徊はVDで少なく、DATで59%に認められました。夜間のせん妄は、VDで40%、DATでは60%にみられ、易興奮性はVDにやや多く認められました。

身体的不定愁訴はVD、DATともに15~18%にみられ、両者に差はありませんでした。抑うつはVDでやや多く認められました。

局所神経徴候と徴候はVDでほぼ100%に認められ、一方、DATでは20%に認められるに過ぎませんでした。尿失禁についてはVDに多く認められる症状でした。

高血圧や糖尿病などの脳血管障害のリスクファクターの合併は当然のことですがDATでは少なく、VDに多く認められています。

以上の各項目についての数量化2類による解析では、VDとDATの鑑別には痴呆の進行がもっとも関与しており、次いで斑状の機能低下、神経徴候という結果でした。

以上のことをまとめますと、われわれの調査結果による脳血管性痴呆の特徴は次のごとくです。発症の仕方はさまざま、高血圧や糖尿病のリスクファクターを持つ。斑状の機能低下、人格の保持、病識、神経徴候、尿失禁の存在、また、症状の動揺性、情動失禁、易興奮性もややVDに多い(表1)。

既往に脳梗塞発作はないが、MRIで梗塞巣を認める痴呆例CI(+)33例についての臨床診断はVD21例、DAT7例、混合型5例でした。これらの症例についてischemic score, modified ischemic score, それに天秤法を加えて分類しました。3種の鑑別法すべてVDと診断された者は21例中15例、DATと診断した者は7例中3例で、診断法により多少の違いがみられます。

症例は脳血管障害の既往はない62歳、女性です。ischemic score 2, modified ischemic score 3点でDATが疑われましたが、MRIで両側の脳白質に多発性の病巣が認められ、PET(図1)では左基底核部、白質、前頭葉皮質で脳循環代謝の低下が認められ、neuroimaging所見からはVDと診断しました。3年間の経過をみましたが、痴呆の進行はなく、最終的にVDと診断しました。このような症例にはneuroimaging所見を加味し

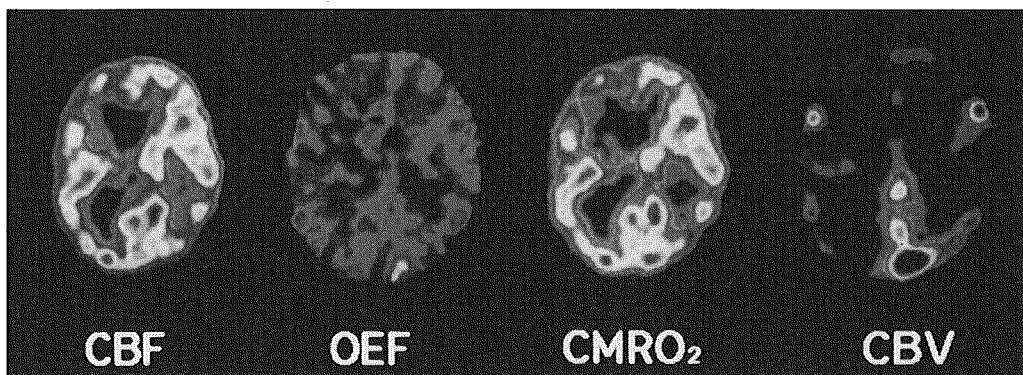


図1 脳血管障害の既往のない症例のPET

表2 脳血管性痴呆の分類

- |  |   |
|--|---|
| A. 広範虚血型                               |   |
| 1.                                     | 皮質, 皮質・白質の広範な脳梗塞                                      |
| 2.                                     | 白質の広範な病変(ピンスワンガー型痴呆)                                  |
| B. 多発性脳梗塞                              |   |
| 1.                                     | 多発性皮質梗塞(大・中・小さまざまな脳梗塞の多発による, 脳塞栓症, 脳主幹動脈とその分枝の粥状硬化など) |
| 2.                                     | 多発性小梗塞(皮質下の深部白質, 基底核, 脳幹, 視床などに多発性小梗塞, ラクネ)           |
| C. 認知機能を障害しうる領域にある限局型梗塞(海馬, 視床, 帯状回など) |   |

た診断が必要となります。

米国においては、痴呆性疾患といえますとDATが主であり、脳血管性痴呆の診断基準は見当たりませんでした。1994年米国精神医学会の精神障害の診断・統計マニュアルDSM-IVが発表されました。ここではmultiinfarct dementiaがVDに変更され、より広い概念となっています。ここでは、痴呆の診断に加え、痴呆が脳血管障害に起因することを診断する項目、すなわち、局所神経症候の存在、さらに多発性脳梗塞など脳血管障害を示唆するMRIなどの検査所見があげられています。

同様1993年、NINDS-AIRENによるVDの診断基準が発表されています。probable VDとしては、①痴呆の存在、②血管障害の存在、③痴呆発症と脳血管障害の関連が述べられています。本診断基準では、definite, probable, possibleに分けていること、画像所見を取り入れて、単一梗塞による痴呆も含めていることが特記すべきことでもあります。しかし、痴呆の発症と脳血管

障害との関連で、痴呆の発症が脳卒中発作から3カ月以内である点は疑問が残ります。

### 3. 脳血管性痴呆の画像診断

脳血管性痴呆の分類(表2)については、多くの研究者によりそれぞれ異なった分類の仕方で発表されています。しかし、いずれも大きな違いはございません。ここでは、A. 広範虚血型：この中には大脳皮質のみ、皮質のみならず白質をも含む広範な病巣。それと白質のみの広範な病変、すなわちピンスワンガー型痴呆が含まれます。B. 多発性脳梗塞：多発性皮質梗塞は欧米においてもっともよくみるタイプで、脳塞栓症による場合がしばしばであります。それと、わが国においてもっとも多くみられるタイプのVDとして、大脳白質、基底核に多発性小梗塞を伴う多発性脳梗塞型痴呆が含まれます。そして、C. 海馬、視床、尾状核、帯状回など、認知機能を障害しうる領域の脳梗塞でみられる限局型痴呆などに分けました。

VDをきたした種々のタイプの痴呆患者のCTです。上段左より中大脳動脈領域の広範な梗塞、このタイプでは巣症状を伴った皮質性痴呆を呈します。境界領域の梗塞、右端が両側基底核部の多発性小梗塞、臨床的には階段状の進行をみます。下段左よりピンスワンガー型痴呆。このタイプでは緩徐進行性の皮質下性痴呆を呈する。また、斑痴呆で局所神経徴候としては仮性球麻痺、錐体路徴候、パーキンソンニズム、前頭葉症状などが高頻度に見られます。次が限局型

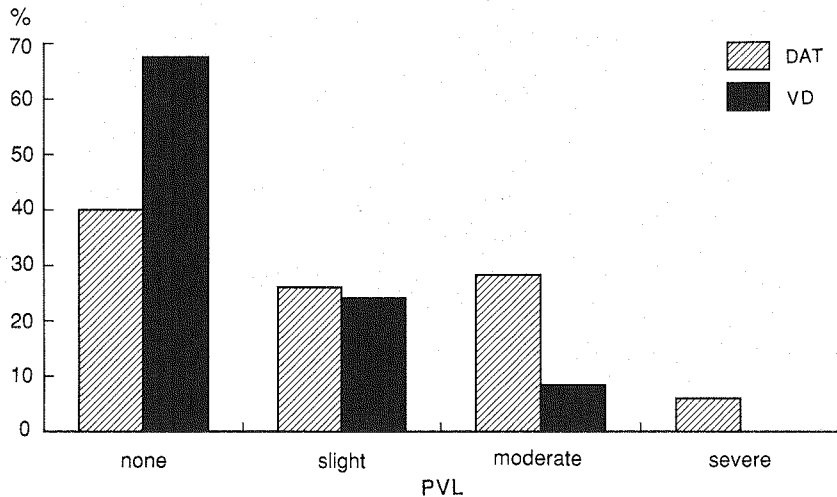


図2 PVLのDATとVDの比較

梗塞巣で痴呆をみた帯状回梗塞と両側視床梗塞です。このタイプでは他の神経徴候に乏しいこともしばしばであるが、痴呆発症は卒中発作直後より急速に認めます。

CT, MRIによるVD, DATの鑑別では、脳室の拡大、脳溝の開大ともに両者間に差を認めません。もちろん、VDでは小～大の血管病変を認めますが、DATでは認められません。

しかし、CTで見るPVLはVDで60%に認められますが、DATでは30%にのみ認められ、しかも軽度なものほとんどで、中等度以上のPVLはVDで多く認められました(図2)。

脳血流、脳代謝の低下は神経機能に反映します。したがって、PET, SPECTによるfunctional imageは病態把握、診断にとり有用と考えます。

典型的な多発梗塞性痴呆のPETです。上段のCBFは左右非対称的で、局所的な低下域を認めます。CMRO<sub>2</sub>においても同様です。

中等度の痴呆を呈した多発梗塞性痴呆例であります。前頭葉皮質、側頭葉皮質を中心にCBF, CMRO<sub>2</sub>の低下域を認めます。

図3は両側視床梗塞により痴呆を認めた症例です。左は健忘のみが顕著であった例で、両側の視床と側頭葉皮質でCBF, CMRO<sub>2</sub>の低下域を認めます。右は健忘に加え、自発性低下や認知障害などを呈した例で、両側の視床、側頭葉皮質そして前頭葉皮質でもCBF, CMRO<sub>2</sub>の低下域

を認めています。

限局性脳血管障害により痴呆症候群をみるものとして視床性痴呆、後頭葉性痴呆、側頭葉性痴呆、角回症候群、その他があげられています。

脳血管性痴呆の発生機序として、①前連合野、後連合野の病変、②Papezの回路、Yakovlevの辺縁回路病変、③白質病変による投射線維、交連線維などの連絡線維の離断が考えられます。Papez回路は海馬体-脳弓-乳頭体-視床前核群-前頭葉帯状回-海馬傍回-海馬体を指します。Yakovlevの回路に関係しているところは側頭葉内側部、扁桃対体-視床背内側核-前頭葉帯状回です。

脳血管性痴呆の重症度と脳血流との関係は、脳血流の低下著明例ほど痴呆は重症化します。

脳血管性痴呆の発生に重要な役割を果たしているのが大脳白質病変です。HachinskiはCT上に見る大脳白質病変の画像所見に対してleukoaraiosisと呼ぶことを提唱しました。この白質病変の成因、病的意義についてみます。

MRI-T<sub>2</sub>強調画像でみる白質病変：PVHは、Fazekasらの分類によりgrade 0～3の4段階に分類しました。おのおのについてのIMP-SPECT所見をみますと、gradeの進行につれてPVH領域とともに、前頭葉皮質、側頭葉皮質での低灌流状態がより強くなって行きます(図4)。

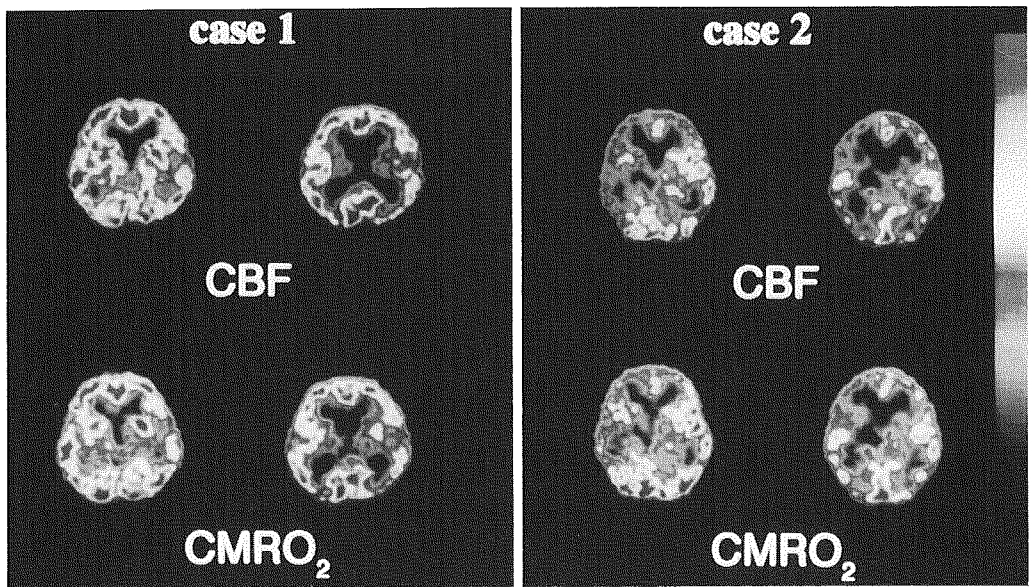


図3 視床の血管障害による痴呆のPET

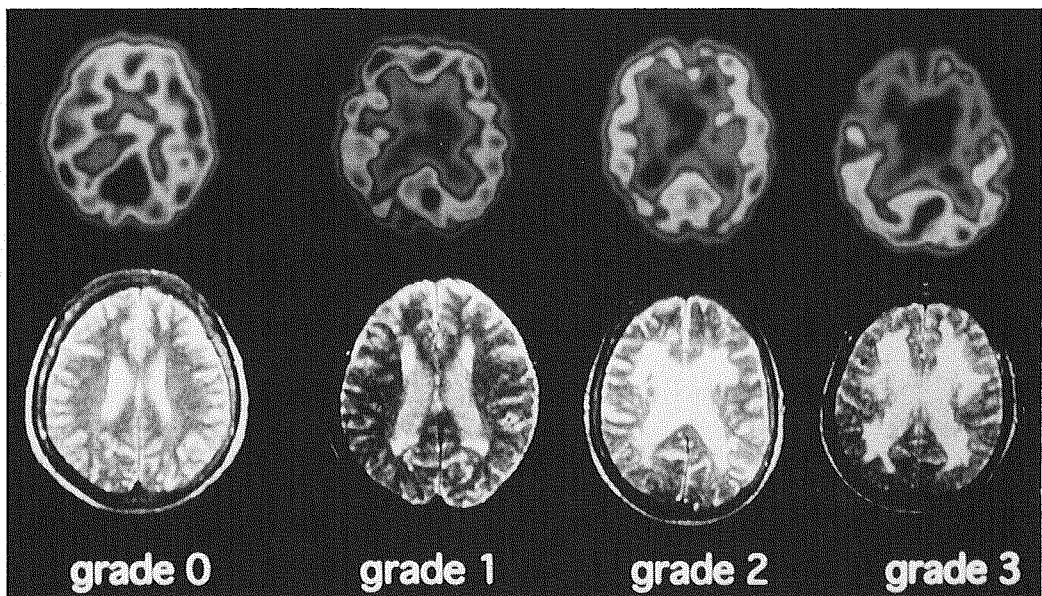


図4 SPECTとPVH分類

PVHの危険因子をみます。高血圧群においてPVHの出現率は有意に高く、その他の危険因子、糖尿病、高脂血症単独では、PVH出現の危険因子とはなりませんでした。

PVHと痴呆症状発現の関係をみますと、PVH各gradeにおける痴呆の発現率は、gradeが上がるにつれ有意な増加を認め、grade 3では75%と高

率に痴呆発現をみえています。

痴呆症状を認めない多発性脳梗塞例について、PVHの有無別に脳循環代謝をみました。白質における脳血流量CBFは、青のPVH(+)例では黄色のPVH(-)例に比し有意の低値を示しておりますが、皮質領域では両群間に有意差を認めませんでした。しかし、脳酸素抽出率OEFは

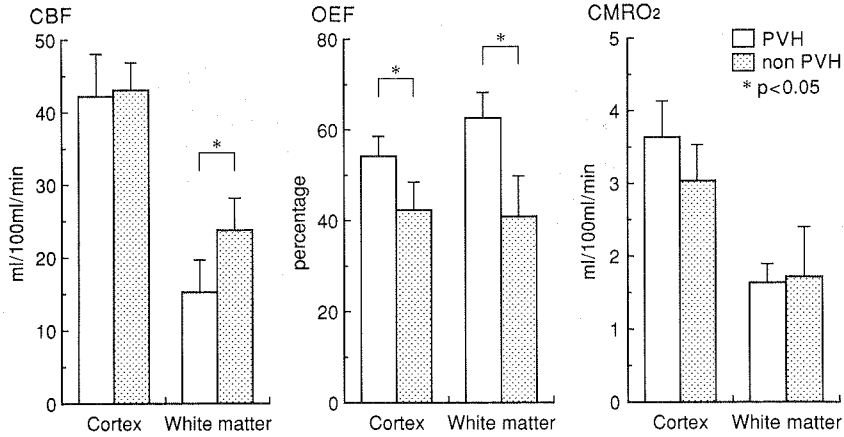


図5 多発性脳梗塞-非痴呆例

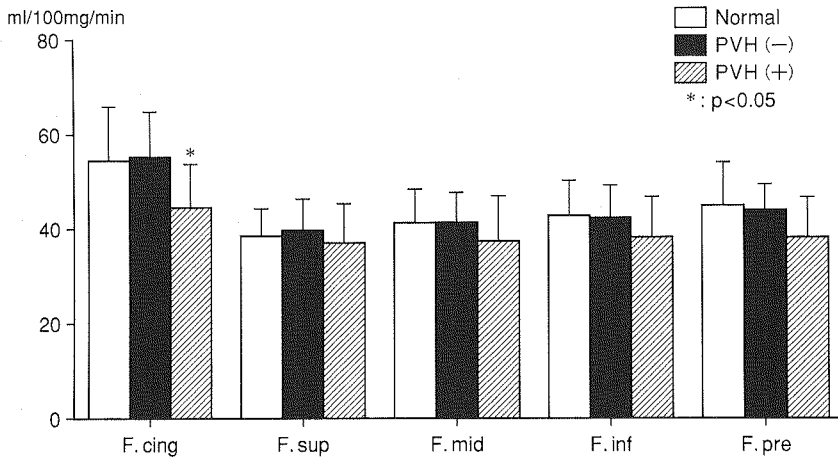


図6 非痴呆例の前頭葉領域のCBF

白質、皮質ともにPVH(+)例で有意に高値を示しました。したがって、脳酸素消費率CMRO<sub>2</sub>は皮質、白質ともに両群間に有意差をみませんでした(図5)。

しかしながら、大脳皮質、特に前頭葉皮質におけるCBFの変化を詳細に検討(図6)しますと、PVH(+)例では前頭葉皮質各領域でPVH(-)例に比し低下傾向にあり、特に、認知機能と密接な関係にある前頭葉帯状回では有意差を認めています。このことは、痴呆を伴わない多発性脳梗塞でも、PVHの存在する例では痴呆発現の前段階状態にあることを示唆しています。PVHは痴呆発現の危険因子となります。

アルツハイマー型痴呆初期例と血管性痴呆初

期例の脳血流量を比較しますと、脳血管性痴呆では、DATに比し大脳白質、前頭葉皮質においてDATよりCBFの低値を認めています。

大脳皮質の脳酸素消費率を1としたときの大脳白質の割合をみたとき、正常老年者では0.54で、DATは0.50とほぼ正常者と変わりません。すなわち、白質ともに低下しています。しかし、脳血管性痴呆では0.42と白質における低下がより強く認められています。

DATの病期別SPECT所見では、1期では側頭・頭頂皮質の脳血流の低下、二期ではさらに同部位での低下は著明となり、三期では前頭葉を含めた各皮質領域で著明な脳血流の低下をみます。ただし、一次運動覚視野は比較的保たれ



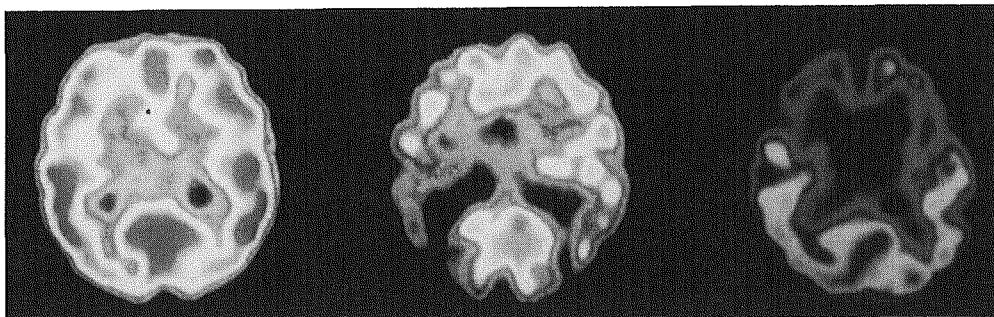


図7 痴呆の鑑別(IMP-SPECT rCBF画像)(左:Control, 中:DAT, 右:MID)

ています。

図7はVDとDATのSPECT所見の比較です。DATでは側頭・頭頂葉の血流の低下をみていますが、VDでは大脳白質，前頭葉，側頭葉皮質の

低下が著明です。

以上，脳血管性痴呆の神経徴候，画像所見の特徴をお示しました。

\* \* \*

# 2. アルツハイマー型痴呆

## Dementia of Alzheimer Type

東京大学医学部精神神経科／教授

松下正明\*

日常診療のうえで、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆との鑑別診断を正しく行うことはきわめて重要であります。一言に痴呆が共通してみられるといっても、治療やケアの選択、生活指導、予後の判定、など両者において異なる側面が多くみられるからであります。本シンポジウムでこの問題が取り上げられたのも、先ほど祖父江先生がご挨拶で触れられましたように、そのような理由があるからにはほかなりません。

一方、現在は昔とちがって、画像診断の進歩もあり、画像写真の1枚でもみれば、両疾患の鑑別は容易であるという人もいないわけではありません。しかし、画像がない状況で痴呆の診断をせざるえないこともあり、また、たとえ画像が得られたとしても、その所見だけで痴呆性疾患の診断をなすことは大変危険だとされています。いつの時代にあっても、もっとも大切なことは、臨床所見の把握と理解であるということはいまでもありません。

さて、本シンポジウムでの私の役割は、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の鑑別にあたっての問題点を、アルツハイマー型痴呆の立場から指摘することにあります。さらに、アルツハイマー型痴呆の立場からいえば、脳血管性

表1 アルツハイマー型痴呆

- ・原因不明の老人性痴呆疾患
- ・50～90歳に発症
- ・家族性に発症することもあるが少ない
- ・症状の主体は痴呆(皮質性痴呆)：記憶障害・判断力障害・高次精神機能障害・人格障害
- ・画像検査で特徴的变化
- ・進行性に経過、治療や予防は困難
- ・脳は萎縮し、神経細胞の消失・神経原線維変化・老人斑(アミロイド沈着)が主病変
- ・アミロイド沈着がすべての変化に先行する(?)
- ・大脳皮質(側頭葉内側部・頭頂葉接合部)、辺縁系、視床、脳幹に好発

(松下, 1997)

痴呆との鑑別のほかに、他の疾患、あるいは他の状態との鑑別も問題になりますので、その点についても少し触れることとなります。よく知られていることで、個々の説明はいたしません。表1にみるような特徴をもった疾患をアルツハイマー型痴呆といいます。

アルツハイマー型痴呆の脳病変についてもあえて述べるまでもありませんが、表2のような特徴を有しています。とくに、病変の分布とその発現の推移に特異性があり、そのことが臨床的な症状の発症を規制していることはいまでもありません。

\* Masaaki MATSUSHITA, M.D.: Professor, Department of Neuro-psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo.

(現 東京都精神医学総合研究所 所長)

表2 アルツハイマー型痴呆の脳病変

- ・脳萎縮, 脳重量の減少
- ・神経細胞の消失, 神経原線維変化, 老人斑, グリオシス
- ・大脳皮質(側頭葉内側部, 頭頂・側頭・後頭葉接合部, 大脳動脈灌流域境界部), 辺縁系, 視床非特殊系, 視床下部, 脳幹の特定諸核に高度病変
- ・病変部位や病変の程度はさまざま
- ・病変の推移  
側頭葉内側部→頭頂・側頭・後頭接合部→全脳に波及

(松下, 1997)

表3 アルツハイマー型痴呆の症状と経過

- 第1期: 記憶障害, 無欲・無関心, 抑うつ状態
- 第2期: 高度の記憶障害, 高度の痴呆, 高次精神機能障害(失語・失行・失認), 意欲・人格障害, 人物誤認症候群, 幻覚・妄想  
けいれん発作, 錐体外路症状  
やせ
- 第3期: 失外套症候群  
ねたきり  
合併症

(松下, 1997)



図1 海馬のH1からズビクルム, 海馬傍回にかけての萎縮

アルツハイマー型痴呆は, 一般的にいえば, 脳病変の部位がほぼ一定していることを理由に, 症状や症状の推移もおおよそは類似のパターンを呈するといわれています。すなわち, 多くのアルツハイマー型痴呆は, 第1期のもの忘れ, 意欲障害, 人格障害から, 第2期の高度の記憶障害, 認知障害, 判断力障害, 高次精神機能障害などの痴呆症状, さらに第3期の全精神機能の障害に至るまで(表3), 一つのお定まりのコースをとるとされています。しかし,

最近, 側頭葉内側部に限局して病変が高度にみられる限局型アルツハイマー病の症例など, いくつかの亜型が報告されています。このような亜型においても, 典型的な症状と経過をとるのかどうか興味のあるところですが, まだ十分な検討がなされていません。たとえば, 限局型には, 老人斑を欠き, NFTと神経細胞消失のみがみられる例があり, 最近このタイプが目目されて症例報告が相次いでいます。図1にみるように海馬のH1から, ズビクルム, 海馬傍回にかけ

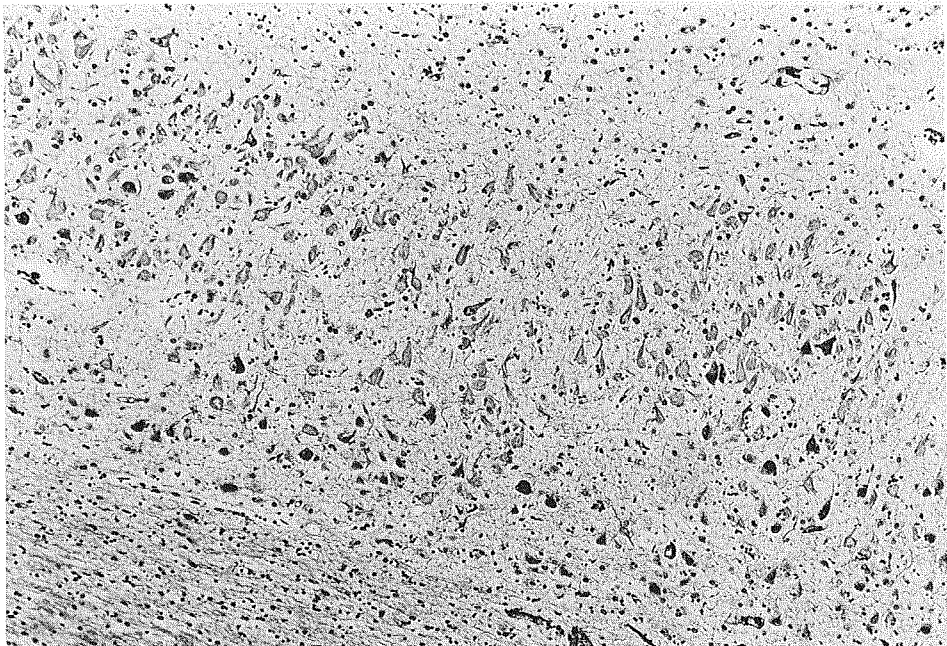


図2 高度の神経原線維変化の出現



図3 プレシビオフレニー・タイプの海馬傍回での変化

て萎縮が目立ち、高度の神経原線維変化の出現をみ(図2)、正常の神経細胞はほとんど残っていませんが、一方、アルツハイマー型痴呆の病

理では基本的要素といわれているアミロイド沈着はみることがありません。

老人斑を欠くこのようなタイプをアルツハイ

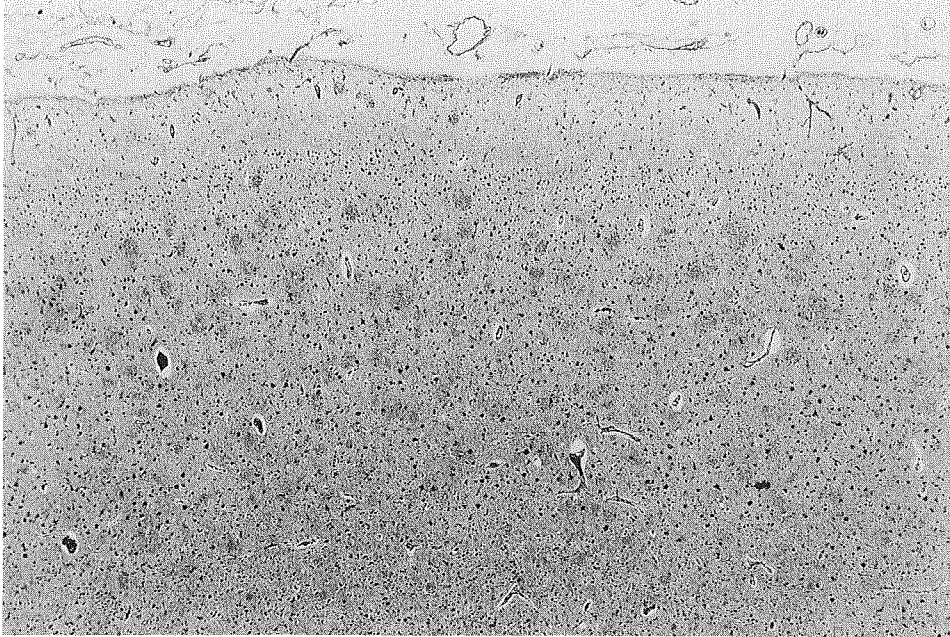


図4 大脳皮質での変化

マー型痴呆の概念のなかに入れていいのかどうか、議論のあるところですが、この症例を、振り返ってみれば、高次精神機能障害がみられないなどアルツハイマー型痴呆の典型例とは症状を異にしていることが分かりますが、実際の臨床の場では、高度の痴呆、進行性経過、画像所見など通常のSDATと区別することはまったく困難だったようであります。

さらに、アルツハイマー型痴呆のなかの老年痴呆タイプには、種々の亜型があることが指摘されています。アルツハイマー病のような高度の痴呆を示す例から、記憶障害のみのいわゆるプレスピオフレニー・タイプのものまで、さまざまなサブタイプがありますし、症状のみならず、経過の進行も症例によって遅速の程度はいろいろです。

たとえば、プレスピオフレニー・タイプの海馬傍回での著しい変化(図3)、しかし、大脳皮質での変化は正常老人脳と区別がつかないような、神経細胞の消失も老人斑の出現もきわめて軽度(図4)という症例です。すなわち、アルツハイマー型痴呆の診断には、痴呆症状の正確な

把握、経過の判定、詳しい家族歴の聴取、画像を中心とした種々の検査が必須です(表4)。さらにこれはまだ研究の段階ですが、血液や髄液、あるいは培養細胞を使った診断マーカーがあります。しかし、すでに述べたように、アルツハイマー型痴呆そのものに、種々のサブタイプや限局型など疾患としても異なったものが混じっており、まずはそれらを鑑別することが重要だと考えられ、そのためにも、それらの亜型の臨床像の確立がこれからの課題となります。

アルツハイマー型痴呆における多様性は、その経過においてもっとも顕著に現れると私は考えています。一般に経過は進行性で、脳血管性痴呆における階段性進行とは異なることであると教科書的にはいわれていますが、現実はその単純ではありません。大学ではアルツハイマー型痴呆の初期の症例をみることが多く、数年にわたって経過をみていますが、私の自験例でいいますと、経過をおよそ4つのタイプに分けることができます(図5)。もっとも多いのは(全体の59%を占めます)、当然のこと、常に進行性的のもので、症例によってなだらかな進行、とくに

表4 アルツハイマー型痴呆の臨床診断

・臨床症状と経過
特徴的痴呆症状
痴呆の程度
経過：進行性(急速・緩徐), 頓挫性, 停止性などさまざま
・家族歴・遺伝歴
・検査
特異的な検査法はない
画像診断がもっとも有用(初期では, 構造画像よりは機能画像)
脳波・事象関連電位なども有用
診断マーカー：血液・髄液での酵素・アミロイド関連物質濃度など

(松下, 1997)

アルツハイマー病では急激に進行するなど、この坂の勾配はさまざまです。初診のときに記憶障害があり、画像でも診断を裏づけている症例で、初診時のまま、数年、同じ状態が続く例が20%近くみられています。停止型という名称は誤解を生むかもしれません。いずれは時期がくると進行性となるかもしれませんが、私が診ている間はまさに症状は第1期のままで停止性というのが特徴です。私の経験では、ひとたび第2期に入ると、進行は加速され、痴呆は目に見えて悪化していきますが、第1期では進行しない状態が意外と長く続くことがまみられるようです。また、ゆっくりと進行していたのが、ある時期から急速に進行が促進される、緩徐・進行型が12%にみられました。このように、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆を含めた他の痴呆性疾患との鑑別にあたって、経過というファクターをどのように理解するのか、あるいは考慮に入れるのか、大変重要なことであると思われま

す。アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆との鑑別にあたって、これは他の痴呆性疾患との鑑別でも同様ですが、経過におけるそれぞれの時期における症状の特徴を理解しておく必要があります。とくに初期における症状の把握が臨床的には緊要です。初期の症状として、アルツハイマー型痴呆がもの忘れで始まることはよく知られています。もっとも、すべての例で、初発症状がもの忘れであるかどうかは議論のあること

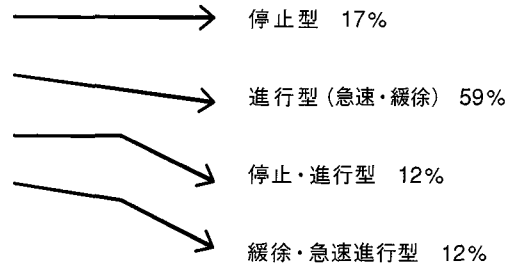


図5 アルツハイマー型痴呆の経過 (松下, 1997)

表5 アルツハイマー型痴呆の初期症状

・主症状：記憶障害
人格変化(無欲・無関心・自発性低下・弛緩・呆然)
感情障害(抑うつ, 易怒, いらいら)
・副症状：幻覚・妄想
せん妄
異常行動

(松下, 1997)

ろですが、いずれにしても記憶障害が主症状であることは異論がありません。その他に、うつ状態がしばしばみられることが指摘されています。しかし、私の経験では、一見、うつ状態のようにみえるのは、実はそうではなくて、意欲の喪失、自発性の低下、無関心、無気力など、いわゆる人格障害といわれる症状群であることが多いように思われます(表5)。この人格障害はもの忘れ同様、疾病過程のかなり早期から出現しているようです。

なお、中期の症状がいわゆるアルツハイマー型痴呆の典型像といわれるものですが、それも、経過とともに、個々の症状が前後して現れ、数年の経過ののちに全体像が完成すると理解しておかねばなりません。一般的な傾向としては、記憶障害が徐々に進行するとともに、人物誤認症候群などの認知障害が加わり、それに相前後して、感覚性失語症や失行症が続く、痴呆全体が強まっていくという経過をとりますが、もちろん、この個々の症状の出現の前後関係については、個人差がかなりあるように思われます。進行性の疾患であれば当然なことです。このような症状の推移を、鑑別診断において、常に念頭におかねばなりません。

表6 アルツハイマー型痴呆の鑑別診断

初期：痴呆性疾患 正常老人 うつ病 せん妄(身体疾患) 無気力・無欲状態(神経症)
中期：痴呆性疾患(血管性痴呆・変性性疾患・代謝性疾患・頭部外傷・NPH)
後期：血管性痴呆 変性性疾患 NPH

(松下, 1997)

アルツハイマー型痴呆のそれぞれのステージにおいて、どのような疾患と鑑別するのか、少し詳細に触れてみたいと思います。初期では、まず物忘れが病的なものか、あるいはいわゆる老化に伴う生理的なものかの判定が重要で、それによって、種々の痴呆性疾患を疑うのか、正常老人とみるかなど、鑑別診断の対象が異なってきます。また、無気力や無欲状態がみられるとき、神経症や心因反応との鑑別、うつ状態ではうつ病との鑑別、せん妄があれば、身体疾患との鑑別を考える必要があります(表6)。中期では、鑑別診断の対象はもっぱら、脳血管性痴呆や皮質下痴呆を呈する変性性脳疾患などに限られ、正常老人はもちろんのこと、うつ病や神経症、幻覚・妄想状態など精神科的疾患との鑑別はほとんど問題となってきません。後期になると、鑑別は、痴呆性疾患のなかでも高度の痴呆を伴う、脳血管性痴呆のピンスワンガー・タイプや、変性疾患ではピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病など少数のものに限定されてきます。このように考えると、中期や後期のステージでの鑑別は、高度の痴呆症状のほかに、画像、脳波、生化学的検査など種々の検査を加えると、それほど困難なことにはないように思われます。つまり、アルツハイマー型痴呆の診断や鑑別診断にあたってもっとも困難な時期は初期の段階で、とりわけ、もの忘れなどと表現される軽度の記憶障害が病的かどうかということをかかっています。

初期の物忘れをどのように把握するのか、いろいろな試みがなされています。昨年の中

表7 アルツハイマー型老年痴呆の病理診断基準

- \* 神経細胞消失(NL), 原線維変化(NFT), 老人斑(SP)の出現, グリオシスと疎鬆化(GL)
- \* NLが多数・限局性(側頭葉内側部)にみられると病的  
→ Ⅱ型か非定型, あるいは非アルツハイマー型痴呆
- \* NFTが少数でも広汎にみられれば病的  
→ NFTのみであれば非定型, あるいは非アルツハイマー型痴呆
- \* SPが多数みられてもNL, NFT, GLが軽度であれば正常範囲  
→ SP, GLのみであれば非定型
- \* 病理診断が困難な例がある→臨床症状を参考にせざるをえない。このような例では痴呆の有無も明確でないことが多く、臨床症状の観察が重要

(松下, 1997)

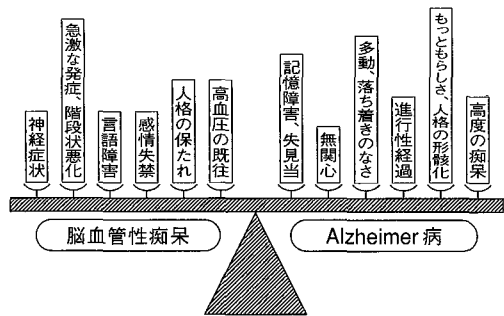


図6 脳血管性痴呆とアルツハイマー病の鑑別 - 松下の天秤法 -

部痴呆研究会で、国立武蔵病院の宇野先生が、「アルツハイマー型痴呆初期の記憶障害」というテーマで講演をなさっていますが、彼によりますと、武蔵病院ではスライドのような項目で記憶機能の評価尺度をしらべ、その点数化が痴呆老人と正常老人との鑑別に有用であったということであります。

アルツハイマー型痴呆の初期の状態と正常老人との鑑別がいかに難しいか、これは神経病理学的診断でもいわれていることです。たとえば、前頭葉の皮質における標本で、多くの専門家は非定型の老人斑が多いということで病理学的にはアルツハイマー型痴呆としています。しかし、実際には痴呆を伴わない正常の老人脳で、この標本をみて、正常老人脳と診断する専門家もいないわけではありません。それほど、病理学的にも軽度のアルツハイマー型老年痴呆と正常老人脳との鑑別は難しく、現在、病

表 8 アルツハイマー型痴呆と血管性痴呆の鑑別

初期：記憶障害よりは人格変化・意欲障害の面で相違 VDでは人格は保たれ、意欲・関心・自発性・気力・張りがある。現実的・活動的 ADでは人柄が変わり、無気力・無関心・弛緩。閉じこもり・非社会的
中期：VDでは記憶障害・痴呆は軽度。感情障害が強い。画然とした失語・失行・失認 ADでは痴呆が高度。人物誤認など状況判断の障害が強い。痴呆と区別しづらい曖昧・漠然とした失語・失行・失認
末期：VDでは全精神機能障害は稀。種々の神経症状を伴うことが多い ADでは失外套症候群に至ることが多い

(松下, 1997)

理学的基準を設ける研究がなされています。

水谷らによる基準は、一つに、嗅内野の皮質病変を重視しており、この点に関しては私も同意見であり、これまでの研究でもっとも精密なのは、ブランクの基準で、彼は嗅内野や海馬、ズビクルム、扁桃核などの病変の有無により、6つのステージを分け、第3から第4ステージの病変では症例の半数が痴呆患者、第5ないし第6のステージでは全例痴呆を呈するようになっています。第4から第6ステージまでの、側頭葉内側部における病変の出現の程度と広がりでは、病理学的にアルツハイマー型痴呆と診断するか正常脳とみるか、きわめて難しいとされます。

私のおおよその診断基準を表7に示します。詳しいことは省きますが、NFTが広汎にみられれば、量は少なくとも病的、一方、老人斑は数多くとも、神経細胞の消失やグリオーシスが乏しければ正常範囲というのが、基本的考えです。それでも病理診断だけでは確定できず、詳細な臨床症状の観察が必要になります。

さて、話が少しわき道に逸れたようです。以下、脳血管性痴呆との鑑別について考えてみます。かつて私は、両疾患の鑑別法として、いわゆる天秤法なるものを考え(図6)、公にしたことがあります。この方法の一つの特徴は、それぞれの症状に支点から皿までの距離という重みをつけたことと、それぞれの項目として、多数の剖検例の症状分析から、両疾患で有意差が生じた症状を取り上げたことにあります。ただ、どちらかという、中期の段階の患者の比較と

いう面が強く、初期や末期の人にうまくあてはまらないという欠点があります。症状の有無により、天秤が傾いた方の診断をすることになりますが、混合型の場合、平衡するというよりは、アルツハイマー病の方に傾くという傾向がみられます。

また、脳血管性痴呆といっても、一つのタイプがあるわけではなく、種々のタイプ分けがなされています。天秤法であれ、あるいはハチンスキーのイスケーミック・スコアであれ、スケールを用いた鑑別法は、中核群の基本型には妥当するが、その他のタイプには上手くあてはまらないという短所があります。とくに、大脳半球白質にびまん性の髄鞘の淡明化巣を特徴とするピンスワンガー型血管性痴呆は、高度の痴呆、人格障害、失語・失認の高次精神機能の障害などを示し、さらには進行性経過をとるなど、アルツハイマー型痴呆との鑑別診断が非常に難しいことでよく知られています。画像診断の補助なく、臨床像のみで、アルツハイマー型痴呆とピンスワンガー型血管性痴呆とを鑑別することは専門家といえど、至難の技に属します。

アルツハイマー型痴呆では、病期のステージ別に鑑別を行うべきだという話をしましたが、最後に、ステージ別で、脳血管性痴呆との鑑別(表8)について、述べてみます。初期の段階では、脳血管性痴呆は、人格は保たれ、意欲・関心・自発性・気力などは充分で、きわめて現実的で活動的である一方、アルツハイマー型痴呆は、無気力・無関心・閉じこもりなど現実世界



からの逃避が目立ちます。痴呆そのものの鑑別というよりは、そのような観点からの鑑別がポイントではないかと考えています。

中期では、それぞれ痴呆がみられてきますが、脳血管性痴呆での痴呆は、アルツハイマー型に比べて比較的軽度であることが多く、また、高次精神機能障害も、血管性障害の場合は、明らかに失語症・失行症・失認症と判定しうるような性質をもつのにくらべ、アルツハイマー型のそれは、痴呆自体との境界が曖昧で、

画然としないなどの特徴があります。

スライドで、両者の相違をすべて触れたわけではありませんが、このようにいろいろと細かく症状を観察することによって、そして、それに天秤法などの鑑別スケールを用い、さらには、画像を中心とした種々の臨床検査を行うことによって、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆との臨床的鑑別は、一層容易になるだろうと思われます。

ご静聴ありがとうございました。

## [ディスカッション]

祖父江〔司会〕 赫先生，松下先生，どうもありがとうございます。

赫先生は脳血管性痴呆のことにつきまして，疫学から鑑別診断の重要なポイントについて，臨床的な立場，ならびに画像の点を中心に大変わかりやすくお話しいただいたわけでございます。

松下先生は，主として病理，臨床，あるいは臨床病理といいますが，非常にお詳しい方でございますので，その方面から，特にアルツハイマー型痴呆を中心に，病期というか，経過を重視してお話を進めていただいたと思います。

それでは，お二人の先生に上に上がっていただきたいと思ひます。ただいまから，十分時間がございませぬので，しばらくお二人の先生方を中心に，また，フロアの先生方と一緒にディスカッションを進めていきたいと思ひしております。どうぞ皆さんの方でご質問のある方は，ご用意をしておいていただきたいと思ひます。

まずこれからお二人の先生に座っていただきます。今日，お互いのお話を聞いていただき，初めて聞かれたところも多々ございませぬので，その辺のところを踏まえて，まず最初にお二人の先生に，それぞれ若干言い足りなかつた点とか，あるいは聞かれていて問題点になつたようなところを少しご指摘いただければどうかと思ひしております。

松下先生から，アルツハイマー型痴呆の問題を中心に病理と臨床，特に経過についてお話しいただきましたし，それから脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の鑑別について，お二人の話をお聞きしていただいで非常にはつきりした点ではないかと思ひますので，時期によつてうんと違ふということと，それから鑑別といっても直ちに鑑別するのではなくて，松下先生もご指摘いただいたように，アルツハイマー型痴呆であればアルツハイマー類縁疾患というのはたくさんあるわけですから，そういうものとの

鑑別がまず大変大事になるのではないかということ。赫先生，何かちょっと松下先生のお話の中で，先生の方からお聞きいただくようなこと，あるいは先生からつけ足していただくことがあつたら，お願いいたします。

〔赫〕 松下先生は病期ということをお非常に重要視されましたが，私も同感でして，画像所見を見る場合，特にアルツハイマー型痴呆においては常に病期を念頭において画像所見を見なければならぬ。これは重要ではないかと思ひます。

画像診断で典型的なアルツハイマー型痴呆は，前頭葉は最初比較的保たれていますが，時には前頭葉が先に，かなり初期からやられるという症例も出くわします。松下先生に，そういう症例が病理学的にもあるかどうかということをお聞きしたいのですが。

〔松下〕 血管性で？

〔赫〕 いや，アルツハイマー型痴呆です。

〔松下〕 先ほど，スライドだけお見せしましたが，アルツハイマー病の脳病変の部位というのは，最終的には全脳に広がつて，すべての箇所どこにでもいろんな病変が見られるのですが，一般的には，脳の後方に強いと言われていませぬ。ただ症例によつて，早い時期に前頭部が侵されることもあります。一般的には，ごく初期の例は，おそらく前頭葉の病変は軽いのではないかと推測していませぬ。

〔赫〕 それから臨床経過で，先生がアルツハイマー型痴呆の中で時々停止すると言われていませぬが，むしろ血管性痴呆に特徴的なかと思ひますので，停止というのはずうっとということではなく，経過の中で一時期，数カ月というような考えでよろしいのでしょうか。

〔松下〕 私の停止というのはもう少し長くて，たとえば3,4年見ていませぬケースが数例ありますけれども，ほとんど変わらない。それは診察場面であまり変わらないいんではな。ただ家族

の表現で言いますと、やはり多少進行しているというので、その辺を私の表現は難しいということが一つ。

私の言う「停止型」というのは、3、4年見てもあまり変わらないということです。ただ、もっと長く見ると、おそらくある時期、急激に高度に痴呆化するのではないかと思うので、最後まで停止型というわけではありません。

ただ、どうして今日こういう話をしたかといいますと、停止型の期間に、たとえばvascularと鑑別診断を要請されたときに、この人は、たとえば1年間停止型だから、進行していないからこれはvascularだと診断されると困るというような意味合いをこめて、「停止型」という言葉をちょっと極端に使わせていただいたわけです。

〔赫〕 ありがとうございます。

〔司会〕 それでは、今度は松下先生の方から赫先生の方に、最初のお話をお聞きになっていて、何かご発言いただきたいと思います。

〔松下〕 先生が強調されたことは、病理学的な立場から見ても、あるいは臨床的な立場から見ても、血管性痴呆における白質病変というのはやはり大変強く認識しなければいけないということを種々のデータで証明していただいたことに、私も同感です。

最初に疫学の話がちょっとありました。現在の日本では欧米型に近づいていて、アルツハイマー型痴呆がvascularより多くなっているんじゃないかと私も考えております。

〔司会〕 ありがとうございます。

疫学のことについては最初にも話題になったわけです。赫先生の最初のデータ、それから群馬のデータ、それからいま松下先生からのご指摘もありましたけれども、これは先生にちょっとお触れいただいたのですが、その背景要因といいますか、血管性痴呆の血管病変、脳血管病変というのがずいぶん変わってきつつあることは事実ですし、それで痴呆を起こすほどの問題が少なくなってきたのか、あるいは基本的に最初の時点での推定の間違いというか、問題点があったのか、そこら辺はわかりにくい点だと思いますが、先生何かありましたら。

〔赫〕 大変難しい問題で、特に私は疫学を追求してきたわけではありませんが、データを見る限りでは、血管性痴呆の有病率が低くなってきてはいます。ではその原因をどこに求めるかということになりますと、発作前における血压管理等、あるいは食塩の摂取の問題等から、少なくとも重症の脳血管障害が少なくなったのではないかということも一つあるかとも思いますし、それから先ほども触れましたが、初期治療の進歩ということで梗塞巣の縮小化がかなり図れているのではないかと。それから発作後における管理、治療、特に再発予防ということで、血压管理とか抗血小板薬、あるいは抗凝血薬治療等が比較的徹底されてきたので、そういうことが脳血管性痴呆が比較的少なくなった原因かと思うのですが。

しかし、対象とする母集団によってその結果は、非常にまちまちではないかと思うのと、先ほども触れましたが、軽症の血管性痴呆を見落としてはいないかという心配があります。でもいずれにしても、我が国においてその結果は、アルツハイマー型痴呆の比重が増しているのではないかと考えています。

〔司会〕 今後ともそういう傾向がだんだん出てくる可能性が高いのではないかという、どうもそのように見られている節が高いのですけれども。

それで松下先生、臨床病理学的に実際の剖検例などをずうっとたくさんごらんになっていて、血管性痴呆といわれていて、実際にアルツハイマー型とどの程度病理学的に違っていたかどうかという、いわゆる的中率ですけれども、そういう例はどんなものでしょうか。

〔松下〕 最近、その辺はあまり経験を積み重ねていないのですが、だいぶ以前に、いわゆる的中率というか、別の言い方をすると誤診率ということをやちょっと調べたことがありますが、「血管性痴呆」と診断して、解剖してみたらSDATであったという方がその逆より多かったという印象があります。ただ、だいぶ古い話で、先ほど言いましたようにCTとかいろいろ画像を使っていればもっと別な診断がなされた

かもしれません。あくまでも臨床的な立場で見て、そういう傾向があったということです。最近あまり経験をしていないので、ちょっとわかりません。

〔司会〕 ありがとうございます。赫先生、今の点何かございますか。

〔赫〕 先ほどお示ししましたが、一番難しいのはいわゆる典型的な脳卒中発作を伴わない症例です。そうしますと、虚血スコアにのせると結構低い値が出ます。しかし、血管性の小さい病変がある。そういう患者さんに対しては、診断に悩むことがあります。本当に「混合型」という言葉を使いたいと思うこともありますけれども。そういう症例に対しては、やはり慎重に扱わなければならないかと考えております。

〔司会〕 以前には「混合型」というのを言っていたのですが、その点についてはお二人の先生方、どうお考えですか。

〔赫〕 アメリカのNINDS-AIRENなどは混合型が抜けていたと思いますけれども、使いたいと思うことがあります。あるいはprobable, possible, definiteに分類するのも良いかと思えます。

〔司会〕 松下先生、いかがですか。

〔松下〕 私も混合型については昔報告したことがあります。そのときの結論は、非常に少ないという印象でした。6%ぐらいではなかったかと思えます。その後の私自身の経験でもやはりそんなものではないか、混合型は多くはないのではないかというふうに思っております。

〔司会〕 ありがとうございます。お二人の先生方のお話を十分お聞きしていただいたと思いますし、それからベーシックな問題点も指摘していただきましたし、それから二つの痴呆、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の概念的なことが、皆さん方大体おわかりになったと思うのですが、この辺でちょっとフロアの先生方から何かご質問なり、あるいはご意見なりがございましたら、お伺いしたいと思います。

〔長谷川〕 アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆を鑑別する上のさまざまなテストがあると思うのですが、何か適当なテストがあったら教えて下さい。それから痴呆の経過を追って、重

症度を詳しく知るためのテストにどのような方法があるのか。観察式とテスト式とあると思うのですが、松下先生に、我が国で用いられている一番適当であろうと思われるものについて教えていただきたいと思います。

〔松下〕 先生のおっしゃる意味は、心理テストですね。心理テストで両者を鑑別するというのは、ちょっと難しいでしょうね。つまりテスト、たとえばMMSEとか長谷川式とか、そういうテストというのはどちらかというと記憶テストを中心としたテストで、人格障害や意欲障害や感情障害のスコア化はとりあげられていない。

ところが先ほど赫先生もおっしゃったし、私もちょっと表で示しましたが、vascular dementiaの特徴というのは、記憶障害よりはむしろ感情障害とか、あるいは人格障害や性格変化だと思えます。したがって、それを含めたテスト法というのがあまりないので、一つのテスト法で両者を鑑別できるような心理検査というのは、考案されていないのではないのでしょうか。

〔長谷川〕 ADASあたりはいかがでしょうか。我が国の両者を鑑別する上で適当なのかどうか。外国では通常行われているように思うのですが。

それから、重症度の推移を、観察式やテスト式で追跡する場合に、我が国ではどのような方法が一番適当かということで、ご意見を伺いたいと思います。

〔司会〕 重症度をテスト化できるかどうかというお話ですね。

〔長谷川〕 たとえば観察式では柄沢先生の方法もありますね。それからテスト式では、いろんな方法があると思うのですが、CDRあたりもそうかと思えますけれども、先生がご推薦になるものを教えていただきたいと思います。

〔松下〕 もっぱら柄沢式を使わせていただいていますけれども、あまりそれ以上はしていませんが。

〔司会〕 よろしいですか。ではどうぞ、岡部先生。

〔岡部〕 アルツハイマー型に関して赫先生

に、ダウン症候群の画像診断というものを、ご経験でしたらひとつ教えていただきたいということが一つと、それから第2の問題は、血管障害は前方型の障害であり、アルツハイマー型は後方型の障害というふうにお聞きしましたが、これの意味するところはということなのでしょうかと、どちらの先生でもいいですからお教え願いたいと思います。

〔赫〕 ダウン症候群については、経験ございませんので、画像所見についてはお話しできません。

もう一つ、前方型、後方型の問題ですが、脳血管性痴呆に限りますと、日本人に多い多発梗塞性痴呆の場合には、比較的前方の方に小梗塞巣が多くみられます。

〔岡部〕 そういうことではございませんで、その意味するところの根源は何でしょうかということをお尋ねしているのです。

私一つ提案があるのですけれども、よろしゅうございますか。少々時間をいただきます。

春頃に祖父江先生のお部屋にお邪魔したときに、私は動物を勉強しているということを申したときに私の頭の中にあつたことは、要するに脳血管性障害は頸動脈障害、頸動脈領域の障害であると、アルツハイマー型の障害というのは椎骨動脈領域の障害であろうというふうに想像したわけです。あくまでも私は想像しかできませんので、申しわけございません。

それで、椎骨動脈だけで脳を栄養している脊椎動物が一体あるのかなのかということが知りたかったのですけれども、比較解剖学でその問題が書いてある本を私はまだ発見できませんので、たぶんワニかゴジラ以前だろうというふうには感じております。というのは、魚類でもヘビでも頸動脈はあるというふうに成書には書いてありました。それが第1点です。

それから第2点は、先生方、今よく神経学が画像診断で大変な革命がきたというふうにお考えになっているとおりに、要するにコンピューターで計算されることは数学的な文字的なことで理解されるようなものを含むものだと思います。この脳の機能というのは今の新皮質であ

り、頸動脈支配の領域であろうと思いますけれども、現在に至っても、コンピューターでも、いわゆる画像診断に類する画像の鑑別ということは、残念ながら日常的には住民の住所の番号の区別しかできないというのが現実でございます。画像診断などコンピューターにやらせようと思ってもできないのは当然です。なぜかといいますと、コンピューターは画像診断の判定は下手で、われわれ人間の脳というものは瞬時にしてこれを区別することができるものを持っているということをお願いしたい。

これは何であるかということを考えてみたときに、どうしても今の椎骨動脈領域のいわゆる古皮質に属する機能ではないかというふうには考えました。したがって、痴呆というものを考えるときに、どうかこういうパターン・レコグニションに該当する問題を鑑別して取り上げてご研究していただいて、また別の機会にお教え願いたいと思います。

私の考えでは、パターン・レコグニションというのは「嗅覚」「視覚」「聴覚」「触覚」「深部感覚」を含めるすべての感覚情報が、動物は生き死にのために、これが敵であるか味方であるか、餌であるか害になるものかを判定するたびに、辺縁系を介してこれを判断していると考えております。そのような観点から、どうか今まであまり論じられていないこういうパターン・レコグニションというものを一遍取り上げてお考え願いたいと思います。以上です。

〔司会〕 ありがとうございます。

〔赫〕 先ほど先生は血管性痴呆は頸動脈領域の云々とおっしゃいましたが、私ども先ほどのピンスワンガータイプのような白質病変を小動物でいかにしてつくればよいかという仕事をしております。実はウイスターラットの総頸動脈を両側結紮して、椎骨動脈領域の流れだけで、要するに頭全体を灌流するような低灌流モデルをつくりましたら、大体28日以降、典型的な白質病変が出てきました。そういう意味で、必ずしも頸動脈系のみならず、椎骨動脈系においても非常に重要ではないかと考えております。

〔岡部〕今の赫先生のお話ですけれども、赫先生がおっしゃる白質病変というのは、どちらの血管の支配下の領域でしょうか。

〔赫〕もちろん内頸動脈系も含まれます。

〔岡部〕それだったら、椎骨動脈で灌流して病変が起こったって、これはしょうがないことじゃないでしょうか。

〔赫〕要は、頸動脈系を低灌流にするモデルを作成して、白質病変を作成したわけです。

〔司会〕ありがとうございます。ほかに何か。どうぞ、伊藤先生。

〔伊藤〕ただ今のお二人の先生方の専門家としての非常に詳しいお話をお聞きすると、かえって会場の先生方にはますます混乱されておられる方もあるのではないかと思います。と申しますのは、やはり個々のケースによってその鑑別というのは非常に難しいと思います。それと、私自身以前には脳血管性痴呆が非常に多いと思っていましたけれども、最近診るケースではだんだんアルツハイマーが多くなっていくような印象を受けています。

ただここで、今の岡部先生のお話とも若干関係ありますけれども、赫先生がいみじくもおっしゃった、脳血管性痴呆の場合のfrontalの血流の低下という問題ですが、これは、私の経験でも、thalamusの病変、それからさらにlimbicの病変にしても、血管性の病変が起こった場合には、SPECTを撮ってみると大体frontalの血流が落ちることが多いんですね。なぜこういったことが起こるのか、私もいろいろ考えてみたのです。たとえば、脳波でも病変が起こった場所よりもさらに前の方に徐波がみられることがよくありますが、このこともそれと同様の意味あいでは、私はやはり従来言われているdiffuse projection system、そのうちでもfrontalへ多く投射されるthalamocortical circuitといった線維系の血流支配というものが相当関係しているのではないかと考えておりますが、...

たとえば最近問題になっているcrossed cerebellar diaschisisの問題も、結局corticalから内包を通過して小脳へ行く線維のシステムが順行性または逆行性に障害されることによって小脳の血流

が悪くなるというふうに言われていますが、これと同じ意味あいで、赫先生がおっしゃったfrontalの血流が悪くなるということは、昔から言われているこのdiffuse projection system、特にfrontalへいく線維がそういったことを支配するという意味で、私は非常に参考になるのではないかとこのように思っていますが、いかがでしょうか。

それから松下先生にお尋ねします。いわゆる限局型アルツハイマーというのが最近問題になってきていますけれども、私もつい最近急速に短期間でdementiaに陥って、よく見ると血管性ではない。確かに一側の側頭葉内側面、特に海馬傍回や海馬回が特異的に萎縮しているというdementiaのケースがありましたが、そういったいわゆる限局型アルツハイマーというのはどんなものなんでしょうか。わりと数あるものなんでしょうか。

〔司会〕ありがとうございます。それではまず赫先生、ちょっと一言。

〔赫〕伊藤先生の説は私も同感でして、thalamusからcorticalに行く、いわゆる投射線維の回路の離断なり、そういうことが非常に大きく原因して、血管性痴呆の場合にfrontalの方に血流・代謝等の低下が見られるのではないかと考えています。

〔司会〕松下先生、ではひとつお願いします。

〔松下〕限局性型のアルツハイマー病というのが最近よく報告されています。先ほどの話で、ちょっとはしゃったところがありますので、もう少し詳しく言いますと、二つタイプがあって、一つはNFTだけを主体とした限局性のアルツハイマーがある。これをアルツハイマー病に入れるかどうかには大変議論があって、それは別の病気ではないかと、アルツハイマー病と言わない方がいいんじゃないかという人の方がむしろ多いと思います。ただ実際問題、臨床ではほとんど区別がつかない、SDATと診断されてしまうということがあります。ただ非常に珍しくて、剖検例でも100例中1例あるとかないとか非常に数が少ない。

それからもう一つは、いわゆる普通のアルツハイマーの病変、老人斑が出、神経原線維変化が出るというタイプで、しかも側頭葉内側部だけに限局するというタイプがあって、これはまさにアルツハイマー型のサブタイプだと私は思うのですが、これも結構見られるようになってきていますが、数からいうとやはり少ない、全体の何パーセントかという印象です。

〔司会〕 ありがとうございます。後からまたお聞きしたいと思っております。まだちょっと時間がございますから、どうぞフロアの先生方、何かお聞きになりたいことをちょっとおまとめいただいております。簡潔にお願いしたいと思います。その間に私は1, 2, また先生方にお聞きして会を進めたいと思います。

赫先生、今日先生にお示しいただいたように、脳血管性痴呆でもいろんなタイプがあるわけで、その中では、「血管性痴呆」と一口に言っても、中身の分類から言いますと、どんな頻度度合いになっているのか、ちょっと先生のご経験でも結構ですが。

〔赫〕 特に統計はとっていませんが、いろいろな文献から、特に松下先生は病理解剖学から見ておられますけれども、先ほどお話ししましたように白質型-白質あるいは基底核に梗塞をもつ場合、あるいは広範なピンスワンガー型がありますけれども、やはり60~70%ぐらいはそういうタイプの脳血管性痴呆ではないかと思っています。そのほか限局した病変が、それこそいわゆる辺縁神経回路のどこかに病巣がある場合、あるいは連合野ですと、前あるいは後連合野に梗塞巣がある場合等があるかと考えています。

〔司会〕 松下先生、何かご意見ございますか。

〔松下〕 血管性痴呆を臨床的にどこまでとるかによってそのパーセントは違ってくると思うのですが。昔は、ちょっと軽くDemenzがあって記憶障害があって、vascularな病変があるとすぐ血管性痴呆に入れていましたけれども、最近あまりそのような軽症タイプを入れないというような傾向があります。そういう意味で高度

の、あるいは中等度以上の痴呆の患者での血管性痴呆を見ると、圧倒的にピンスワンガー型が多いと私は思っています。

〔司会〕 ピンスワンガー型の場合の白質病変については、いろんな考え方とか説があるようですけれども、松下先生、いかがですか、その中身というのとは。

〔松下〕 二つの考えがあって、一つは白質に梗塞巣があるタイプもピンスワンガー型という人もいます。私はそれに反対で、髄鞘の変化を主体とした淡明化巣というのがないと、病理学的にはピンスワンガー型というべきではないと思っています。したがって、ピンスワンガー型は狭い意味で使っています。

〔司会〕 それでもかなり多いでしょう。

〔松下〕 多いです。

〔司会〕 そうですか。赫先生、何かご意見ありますか。

〔赫〕 ちょっと写真で説明させていただいてよろしいですか。白質病変のわれわれの仕事なのですが。

図8は白質病変で、右はピンスワンガー型タイプの前頭葉環状断で見まして、松下先生が先ほどお示ししましたように、このような白質の不全軟化が見られるわけです。その原因としては深部髄質動脈の灌流域における慢性的な低灌流状態であろうと考えられていますし、事実、その辺の淡明化した部分の血管を見ますと、図9に硝子様変性と表現されるような血管の動脈硬化性変化が見られています。

図10は健常部位ですが、今おっしゃったように、健常者に比べて髄鞘、軸索の脱落、あるいはoligodendroglia等の核の消失がはっきりしている。

ところが、その中を見ますと、主としてoligodendrogliaの核等に、このような核の断片化とか、あるいは不整で濃縮した核を有するglia細胞も見られます(図11)。

さらに免疫染色を行いますと、その核の中にP53免疫染色性が陽性のglia細胞が見られ、あるいはTUNEL陽性細胞が見られます。白質病変の成因として引き金になるのは虚血であろう。し

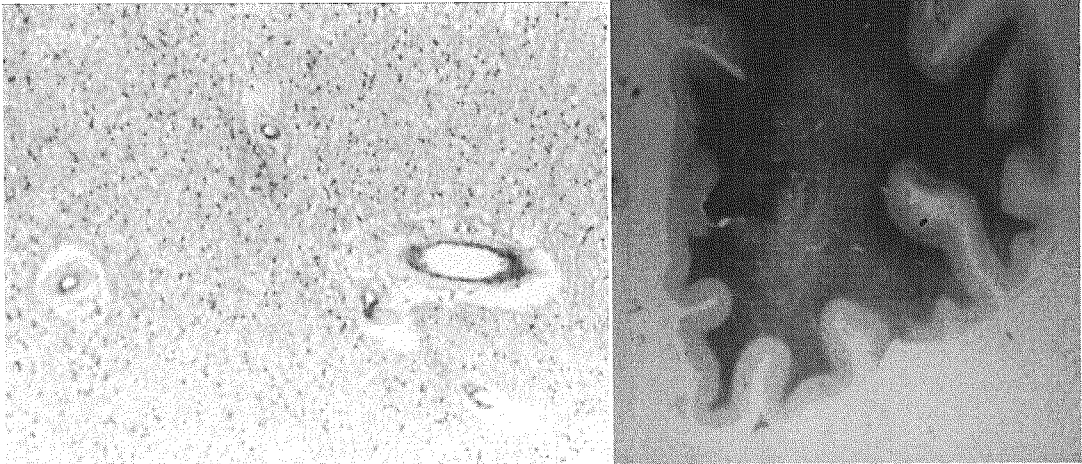


図8 Binswanger型痴呆症例(前頭葉)(左:HE染色, 右:K-B染色)

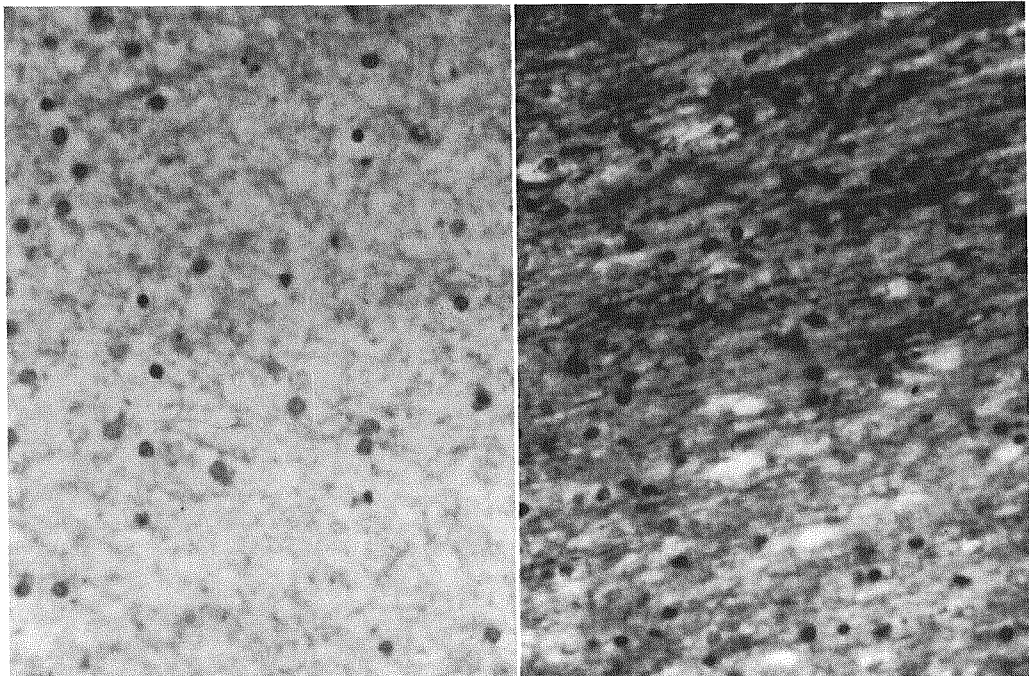


図9 血管の動脈硬化性変化(K-B染色)

かし、すべてを虚血だけで片づけていいのかということに最近疑問を持っております。もちろんこれだけですべてアポトーシスであろうとい

うことは断言できませんが、白質病変でこのような現象も起きているのではないかと。

その後は動物実験を続けてきまして、結果的



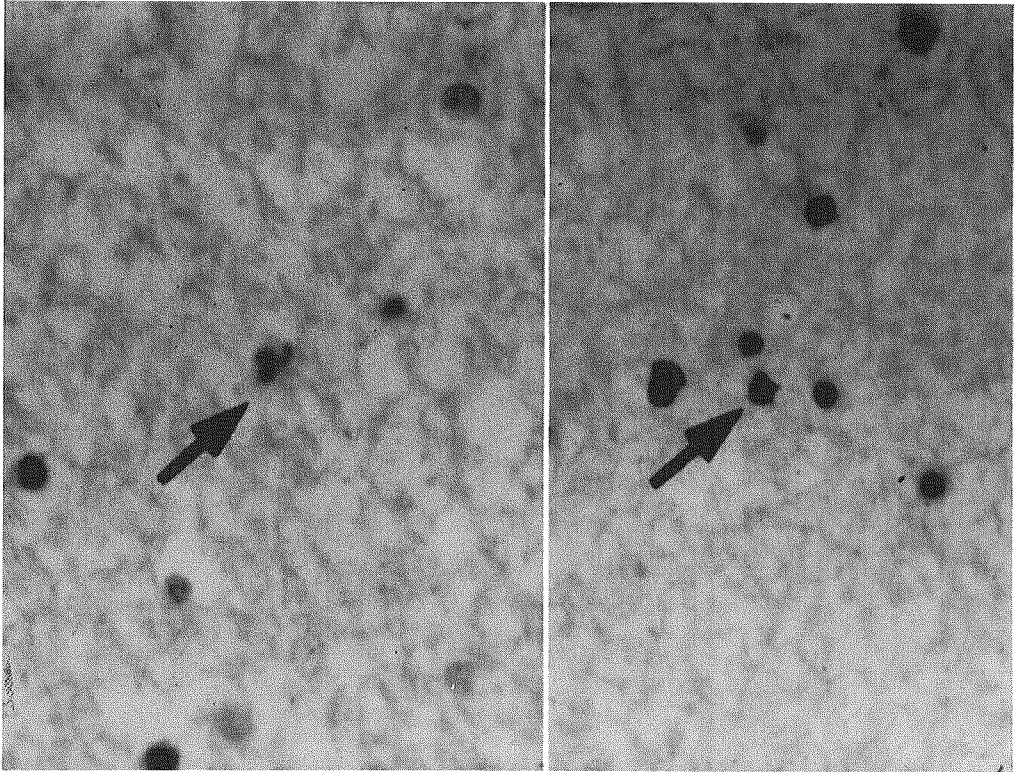


図 10

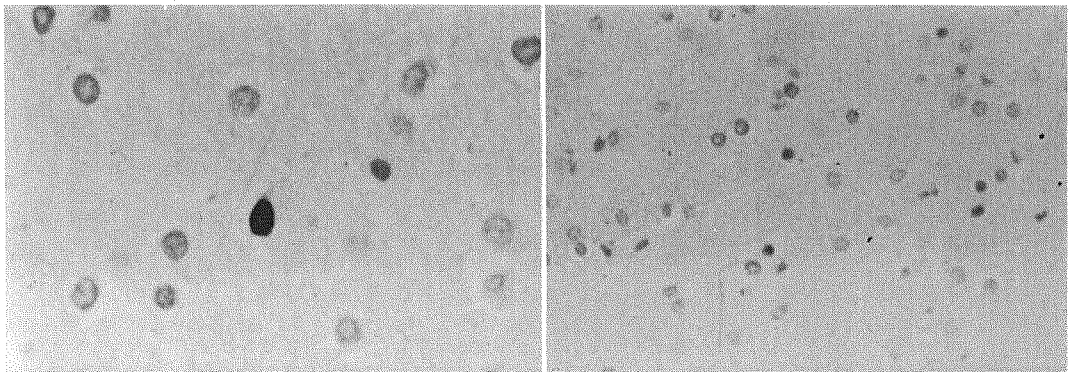


図 11 Binswanger型痴呆の前頭葉深部白質(左: TUNEL positive glial cell, 右: p53 immunoreactive glial cells)

にはやはりこのような現象も、主として虚血が引き金になってmicrogliaが活性化され、そこからインターロイキン1, TNF- $\alpha$ などのcytokineを分泌します。このインターロイキン1は、アストログリアの増加を刺激し、また、血液脳関門を障害することが知られています。また、TNF- $\alpha$ は、ミエリンを直接障害するのみならず、*in vivo*では、oligodendrogliaのアポトーシスを誘導

します。さらに、活性化ミクログリアは、iNOSを発現し、周辺細胞にラジカルストレスを与えます。このような過程を経て、ミエリンは障害され、白質は粗鬆化するものと考えています。

以上です。

〔司会〕 大変貴重なスライドをお見せいただき、ありがとうございました。

ビンズワンガー型のように白質が非常に広範

にやられてくる結果、松下先生の最初のアルツハイマー型痴呆の問題についてのお話で、末期は失外套症候群的になると。血管障害のビンズワングー型みたいな場合、末期の臨床症状として、失外套みたいになる可能性はいかがでしょうか。

〔赫〕 それはあると思います。

〔司会〕 ありますでしょうか。そうするといかがですか。実際にビンズワングー型がかなり多くて、失外套症候群的なもの—松下先生は実は今日アルツハイマーとの比較の中で、末期のことで失外套症候群的な経過をたどるというお話をされたのですけれども、その辺を鑑別の一つにも挙げられましたね。その辺、先生はどういうふうにお考えですか。

〔松下〕 赫先生がお示しになったようなタイプのビンズワングー型、狭義のビンズワングー型というのは、痴呆の程度が大変高度になるし、経過もちょっと進行性に見えるということで、SDATとの区別が非常に難しいと思っております。失外套と言ってしまうと問題があるかもしれませんが、かなり高度の痴呆状態においても、両疾患の鑑別というのは大変難しいと思います。

ついこの間私自身の経験で、大変痴呆が強くて、80歳近い男性の方が車椅子で来て、もうほとんどコンタクトがとれなくて、名前も何もわからないというので、私はSDATと診断をして、CTを撮ったらどうもビンズワングー型くさかったというケースがありましたから、横断面だけ見て一度でこの両者を区別するのは大変難しいと思っております。

〔司会〕 それからもう一つ、CTとMRIで非常に脳室拡大が著明で、しかも白質病変がかなりありそうだと思うられるにもかかわらず、ほとんど痴呆でないというようなものもずいぶんあると思うのですけれども、その辺はいかがでしょうか。

〔赫〕 確かにそういう症例は出くわします。私たちPETでアクチベーションスタディなどをやりましたが、どうもいわゆる典型的な痴呆には至ってない。しかし、そういう人の経過を見

ますと、だんだんと痴呆が強くなっていく例が多いと思います。

〔司会〕 松下先生、いかがですか、今のようなケースは、脳室が非常にひどく拡大しているケースがありますね。

〔松下〕 そうですね。

〔司会〕 やっぱり痴呆化していく段階か、痴呆になる—いま赫先生はおそらく痴呆になるだろうと。

〔松下〕 ちょっと私はあまり経験がないので、その辺はちょっとわかりません。

〔司会〕 フロアの先生方、何か今のような点、あるいはほかのことで結構ですが。どうぞ、安藤先生。

〔安藤〕 二つほどお伺いします。一つは、先ほど赫先生がアルツハイマー型と血管性痴呆の鑑別でいろんなことをお示しいただいた中で、血管性痴呆の場合は徘徊が非常に少なかったですね。それから人格が保たれるとか、あるいは病識が保たれるとか、ということがありますが、こうしたことは、ただ痴呆の程度が軽いということだけなのか、何か質的に違うのか、あるいは、幻覚・妄想とか、ほかの異常行動についての差についてはいかがでしょうか。

〔赫〕 少なくとも軽症の患者さんを選んで、病期を一致させてとったつもりです。しかし、症状別による、質的な違いについては私も記憶がないのですけれども。

〔安藤〕 松下先生、いかがでしょうか。ビンズワングー型のようにひどくなれば運動機能も言語機能も廃絶してしまいますので、異常行動も何もできなくなってしまいます。血管性痴呆というのは、そこまでひどくなると運動機能も一緒にやられてしまうから、アルツハイマーのような異常行動が観察できないだけなのかどうかということですけれども。

〔松下〕 赫先生のデータで、「徘徊」という項目に関して有意差があって、vascularは少ないという話がありましたが、たとえば先生の症例をビンズワングー型だけに限ってSDATと比較したときには、あまり有意差は出ないのではないのでしょうか。ビンズワングー型というのは、そ

ういう異常行動を結構伴ってくるのではないかと  
いうふうに思っていますけれども。

〔安藤〕 なるほど。それからもう一つお伺い  
したいのですが、去年でしたか、メイヨークリ  
ニックで25年間の脳血管障害の患者さんの経過  
をずうっと追跡して、痴呆がどのぐらい起こる  
かというデータを出していました。そのなか  
で、血管障害を起こしてから1年間だけで見ると、  
年齢層を合わせた対照群の約9倍痴呆化する  
と。それから2年目からは約2倍になって、  
この状態がずうっと続くというデータが出て  
いました。先ほどもNINDS-AIRENの診断基準も  
お示しになりましたが、これでは血管障害を起  
こして3カ月間に痴呆化すれば一応関連はある  
という判断材料にしていますね。それが血管障  
害を起こして何年もたってから痴呆化した場  
合に、果たして血管性の痴呆なのか、アルツ  
ハイマー病が重なってきたのか、非常に難  
しい問題であると思います。

もう一つそれと関連として、血管障害で重  
度のaphasiaのある患者が20年以上も  
aphasiaがずうっと続いていると、施設に入  
っている患者とか病院にいる患者だと、  
aphasiaだけでなく痴呆化してくる患者  
が多いのですけれども、その辺のことも含  
めてどういうふうに考えたらいいか、ち  
ょっとお教えいただきたいと思いま  
す。

〔赫〕 大変難しいお話なのですけれど  
も、確かに先ほどNINDS-AIRENの3  
カ月以内ということはいろんな問題があ  
るかと思います。3カ月以上経過して痴  
呆になった場合のことですが、やはりよ  
く病巣を見て、それが果たして血管性  
痴呆を起し得るようなところにあるの  
か等を十分判断しなければなりません。  
先生がおっしゃったように、アルツ  
ハイマー型痴呆を途中から併発した  
とか、そういうことは確かにあるか  
と思います。そういうときにはやはり  
SPECTあるいはMRI等で十分判断  
して、本当にこの病巣が痴呆と関係  
あるかどうかを確認しなければならない  
かと思います。

〔司会〕 よろしいでしょうか。どうぞ、  
山口先生。

〔山口〕 赫先生にお聞きしたいのです  
けれども、先生は脳波所見は全然触れられ  
なかったのですけれども、これは私の経  
験から、あるいは国内外の文献から言  
って、われわれはアルツハイマー病と  
ピック病の見分けは、アルツハイマー  
病は初期からでも脳波の徐波化、たと  
えば肉眼的に見えなくても定量的な脳  
波分析をすると、 $\alpha$ バンドよりも $\theta$ バ  
ンドが増えている。これは覚醒脳波も  
睡眠脳波も。一方ピック病は、痴呆  
がひどく進むまで脳波変化はほとんど  
ないのです。それで、たとえば人格変  
化があってピック病とアルツハイマ  
ー病を見分けるときは、われわれは脳  
波である程度のことを言うこともでき  
るのですが、脳血管障害の脳波変化  
というのはあまりにも多岐にわたる  
ためなのか、それで先生は取り上げ  
ておられないのか、その辺のところ  
を先生にお聞きしたいのですけれど  
も。

〔赫〕 このシリーズでは確かに脳波も  
とりまして、血管性痴呆の方に脳波異  
常が多く出ていました。時間内でこれ  
を説明するのは大変だと思いまして、  
落としてまいりました。しかし、脳波  
も必要なことと思います。

〔山口〕 また後の機会によろしくお願  
いします。

〔赫〕 はい。

〔柳澤〕 白質病変のメカニズムとい  
いますか、それに関してお聞きしたい  
のですが。最初は赫先生がよろしいか  
と思うのですけれども。責任血管の種  
類という視点で見た場合に、たと  
えば、今そういう言い方はしないの  
かもしれませんが、穿通枝系とそれ  
から皮質血管といいたほうが、ど  
ちらの方が前頭葉を中心とした白  
質病変に関係していると考えたら  
よろしいのでしょうか。と申しま  
すのは、先ほど松下先生もお話  
しになっていたラットで頸動脈を  
結紮して、椎骨動脈だけで維持  
した場合、白質病変が出てきた  
という事実と、それからもう一  
つは、ピンスワンガー病という  
のは実際日本でも増えてきて  
いると思うのですが、それは  
ひょっとして脳内の動脈硬化  
が欧米化している、つまり皮  
質系の循環障害がドミナント  
になってきていると考えても  
よろしいかと思うのですが。

〔赫〕 まず主に見られるのは、多発性脳梗塞でどうしても穿通枝系のものが多いかと思いますが、これは松下先生の方が…

〔柳澤〕 私が申し上げたいのは、先ほど松下先生が、小梗塞を認めるものは一応除外して、白質の淡明化を示すものを一応狭い意味でのピンスワンガー型と考えるということを確認おっしゃったのですが、そういったものは穿通枝系ではちょっと考えられないのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

〔司会〕 それでは松下先生、ちょっとお話しただけですか。

〔松下〕 ピンスワンガー型の白質病変の成り立ちについては、いろいろ議論があるところで、今、赫先生がおっしゃったように、非常に慢性的な循環量の低下というのも影響しているのではないかとか、あるいは血管壁の変化、昔よく言われたディスフォーリックな変化とか、いろいろな説があります。臨床的には、たとえば血圧の変動と関係あるのではないかとか、あるいはBlood Brain Barrierのファンクションの異常が関係しているのではないかとか。いろいろ説があるので、私にはよくわかりません。ただ単純に血管がどこか詰まって、その末端がinfarctを起こしたというものではないということだけは確かではないかと思えます。

〔司会〕 ありがとうございます。まだおありの方は、ちょっと後でまたお聞きするかもしれませんが、この辺で。だいたい時間が経ってきておりますので、皆さんお疲れでございましょうから、もう間もなく閉じたいと思っています。

ただ一つ、今日松下先生がほんのちょっとだけお触れいただいたのですけれども、老年期痴呆の診断の中で、今後発展するかどうか、どの程度の可能性があるのかということについての問題の一つとしてマーカーの問題があるのですけれども、松下先生にちょっとお触れいただきましたし、私も最初にβ蛋白の問題とか、あるいはτ蛋白とか、実際の脳の中に起こっている病変その他から、老年期痴呆に特殊なもの、特にアルツハイマー病変、あるいは脳血管性病変の

場合も出てくるかもしれませんが、何かそのようなマーカーによる診断というのが今後どの程度進められていくのか。現在非常にたくさんものが追いかけている状況です。現在どこまでいっているのか、まだまだ問題点はたくさんあると思われます。

松下先生でも赫先生でもどちらでも結構ですが、ちょっとだけ触れていただくとありがたいのですが。

〔松下〕 今、祖父江先生がおっしゃったように、非常にたくさん物質、β蛋白とかアルツ50なども含めていろいろな物質を、髄液とか血清、あるいはその他の培養細胞で測るというようなことが言われていますが、まだ研究の段階であるということが一つ、ルーティンにはあまり用いられないということが一つ、もう一つは、結構false positiveというのですか、陽性に出てもアルツハイマー病でないというようなものも混じっていて、単一に何か一つの項目だけ取り上げて診断をするというのは、今の段階では難しい。ただいくつかの項目を組み合わせで調べて、そして、ポジティブであれば、プロバビリティーが高いというような話は最近あります。群大の東海林先生の、antichymotrypsinとapo-Eでしたか、それらの組み合わせでアルツハイマーの診断の確率が高いということがあり、そういうようなことがこれから少し出てくるのではないかという印象を受けます。

〔司会〕 組み合わせですね。

〔松下〕 そうです。

〔司会〕 赫先生、何かございますか。

〔赫〕 私どもも研究段階でα<sub>1</sub>-antichymotrypsin等の検索をやっていましたけれども、特に今、臨床の面でこれをルーティンにやってはおりません。

〔司会〕 ありがとうございます。フロアの先生から何か、今の点を含めてでも結構ですけれども、ほかにございますでしょうか。

〔夏目〕 先ほど岡部先生の質問が出て、私非常にいい質問だと思って聞いていたら、途中で断ち切れになって残念だったのですけれども。結局、岡部先生が何をおっしゃりたいかという

と、私今いろいろ考えたのですけれども、頸動脈領域のものと椎骨動脈領域の疾患があって、どちらかというとならば頸動脈は前方の脳血管で、後はアルツハイマーの後方病変になってくるというようなお話があって、それからいろいろとあったのですけれども、同じ血管のように見えても頸動脈と椎骨動脈とは別の発生学的な由来をもつ。たとえば進化の中で魚類、ヘビ、それから哺乳類になって、ゴリラ、チンパンジーで、この病変はゴリラ、チンパンジー—何かそこら辺がよくわからなかったのですが、ヘビには血管がどこかないというような話があって、同じ血管の中でも、つまり同じ血管に見えても血管は違って、それは進化の発生学的な過程で徐々に出てきたものだから当然で、侵す障害に選択性が見られる。たとえば頸動脈は侵しやすく、椎骨動脈は侵しにくいというような体質が個々の人間において存在するのではないかと。それを言われているのではないかと。

同じように血管の所属する脳の部位も、一つの脳に見えてもでき方が違って、臓器選択性が存在して、椎骨動脈系は古皮質を比較的栄養しているような感じがして、それに類していて、それは原始的な生物が生きる上で必要な機能をもっている。たとえば体の感覚に属するパターン認識能であるということをおっしゃったと思うのです。これは体感、つまり体の感覚に属する機能であり、自分の認識障害となつて、つまりアルツハイマーの特有な症状であるような失行、失認や人格の変化、つまり自分の位置付けができなくなるという認知障害をきたしている特徴的な症状があるなということをおっしゃったと思うのです。

こう考えていくと、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の症状の意味づけがよくできて、それが意味するところであり、しかもこう考えると鑑別しやすいということをおっしゃったのではないかと私は思うのですけれども。鑑別の問題に非常にいい考え方をアプローチされたなと私は思ったのですが、どうなのでしょう。

【岡部】 大変なことを申し上げまして、失礼いたしました。おっしゃるとおりでございま

して、要するにパターン・レコグニションというものは学問的にはなかなか証明がしにくい問題で、過去10年ぐらいいろいろな先生にお聞きしたけれども、どこがどういうふうになっているかということはお答え願えない。で、私は勝手にそういう理論を想像してこしらえただけでして、これは今後どうか科学的に証明をやっていただきたいと思ひます。

【司会】 どうも大変結構なお話をさせていただきました。ありがとうございます。これは実際に論議していると時間がどれだけあつても足りませんので、これぐらいにさせていただきますと思ひます。もう残された時間はわずかになりまして、時間がどんどん過ぎてきておりますが。

最後に、今日は主として鑑別診断という診断の面を中心に取り上げていただいたわけですが、せっかくの機会ですので、表題とは少し離れますけれども、最後に治療面といひますか、現在どんなふうに行われているのか、あるいは何が最も大事なのかということを一言ずつ、お二人せっかくお出でですので、お話を承りたいと思ひますが、よろしいでしょうか。

それでは赫先生、一言。

【赫】 では薬物治療だけについて言ひますと、既に諸先生方もお使いのように、今現在用いているものとしては、脳循環・代謝改善薬等を用ひていますし、それから基礎疾患に対する治療も重要で、す。

それから再発予防ということが痴呆発現に重要かと思ひますので、それには臨床病型を考慮して、抗血小板薬、あるいは抗凝血薬等を使用しております。それからもう一つ、最近私どもの一つの試みとして、先ほどちょっと触れましたが、白質病変の出現にいわゆる免疫的な要素も加わっていると。いわゆるcytokineの分泌等も見られていることも考えて、これは動物実験の段階ですが、免疫抑制薬であるFK506を白質の粗鬆化の予防ということで投与してありますが、良い成績が得られています。今後これをどのように臨床に結びつけていくかどうかを現在検中です。以上です。

〔司会〕 ありがとうございます。松下先生、それでは一言。

〔松下〕 私も同じようなことで、現実には先生方と同じように、いま赫先生がおっしゃったような薬を使ってやっていますが、やはりstageによってだいぶ効果が違うということが一つあるので、もちろんほかの病気もそうですが、初期の段階というのは、そういう薬を使うことで、たとえば先ほどの経過で言えば、停止型に近いような形にすることもできるので、できるだけ初期診断をきちんとするということが、治療にかかわることとしては非常に大事ではないかというふうに思っております。

ただ抗痴呆薬を含めていろいろなtrialが今なされているようですが、このところあまり新しい発展がないので、先ほど祖父江先生が最初のイントロダクションでおっしゃいましたが、アセチルコリン系のことだけを主眼として薬というのが開発されているけれども、アミロイドも含めた、そういう物質の問題を含めたもう少し別の観点から薬が新たに開発されてくると、また違った側面が出てくるのかなという印象がありますが、まだ先の話ではないかというふうに思っています。

〔司会〕 ありがとうございます。

痴呆の診断も問題ですけれども、治療というのはより一層また難しい問題が含まれているわけです。今日お二人の先生方から最後に治療についてちょっとだけご発言いただきました。

その中で特にお二人のご発言は、現在の治療についても非常にサジェスティブなお話ではなかったかと思うのですが。特に赫先生がご指摘の免疫抑制的な物質の投与というか、これは今日のお話でピンスワンガータイプの白質障害というのが非常にクローズアップされたわけですが、これが大きな話題になっていると思いますし、この発生機序も非常に難しい点があるのですが、先生がご指摘の、若干でもそれを抑えていくために免疫抑制剂的なものもどうか

というご示唆ですね。これは先生、まだこれからでございますね。

〔赫〕 もちろんこれからですね。

〔司会〕 そうですね。これから問題だということですが、大変示唆に富んだ問題ではないかと思えます。これは新しい一つのカテゴリーに入る治療の面ではないかと思うのです。

それから松下先生ご指摘の初期治療、これも非常に大事な問題ではないかと思えます。

いずれにしても、いろいろコンバインドして、薬物治療を行いながらいろんなものを総合的にやっていく必要があるということです。特にケアが非常に重要であるということももう皆さんご承知のとおりです。日常生活、QOLが若干のケアによってうんと違ってくるということも指摘されているわけですので、これもご承知のとおり日常の診療の中で大変大事な問題であろうと思われるわけです。

本日はお二人の先生をお招きして、痴呆の中で特に脳血管性痴呆とアルツハイマータイプの痴呆について、鑑別診断上の問題点を非常にわかりやすくお話しいただいたわけです。実際のケースにあたってみるとまだ大変難しい点が残っていると思います。しかし、そういう点はあるにしても、今日お二人の先生方のお話をお聞きすることによって、われわれの日常臨床における対応の仕方というのが大変よく整理されたのではないかと思うわけです。いずれにしても痴呆はまだ未解決の問題が多いものですから、これからの問題がまだたくさん残されています。今日、お二人の先生方によって、現代における、up to dateにおける最も進んだお話をお聞きすることができたという点では、今回の老年期痴呆研究会は大変いい機会であったと思っている次第でございます。

お二人の先生に厚く御礼申し上げる次第でございます。

どうもありがとうございました。

# 第11回近畿老年期痴呆研究会

The 11th 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.  
駒井 則彦  
Norihiko 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.  
橋本 信夫  
Nobuo HASHIMOTO, M.D.  
半田 讓二  
Joji HANDA, M.D.  
福居 顕二  
Kenji FUKUI, M.D.  
前田 潔  
Kiyoshi MAEDA, M.D.  
三好 功峰  
Koho MIYOSHI, M.D.  
柳原 武彦  
Takehiko YANAGIHARA, M.D.  
湯浅 亮一  
Ryoichi YUASA, M.D.  
和賀 志郎  
Shiro WAGA, 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.  
日下 博文  
Hirofumi KUSAKA, 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.  
早川 徹  
Toru HAYAKAWA, M.D.  
東 雄司  
Yuji HIGASHI, M.D.  
堀 正二  
Masatsugu HORI, M.D.  
松本 悟  
Satoshi MATSUMOTO, M.D.  
守田 嘉男  
Yoshio MORITA, M.D.  
山口 武典  
Takenori YAMAGUCHI, M.D.  
吉益 文夫  
Fumio YOSHIMASU, 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 阿部 裕 (大阪大学 名誉教授)
- 特別講演 1 座長 額田 忠篤 (国立大阪南病院 院長)  
 アルツハイマー病研究の最近の進歩 ..... 121  
 武田 雅俊 (大阪大学医学部精神医学教室 教授)
- 特別講演 2 座長 柳原 武彦 (大阪大学医学部神経内科 教授)  
 脳血管性痴呆—ビンスワンガー型白質脳症— ..... 126  
 山之内 博 (東京都老人医療センター神経内科 部長)
- 特別講演 3 座長 山口 武典 (国立循環器病センター 病院長)  
 治療可能な痴呆 ..... 129  
 岡本 幸市 (群馬大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演 4 座長 阿部 裕 (大阪大学 名誉教授)  
 長寿科学の目指すもの ..... 132  
 井形 昭弘 (国立中部病院・長寿医療研究センター 名誉院長)  
 (愛知県健康科学総合センター センター長)
- 閉会の挨拶 西村 健 (大阪大学 名誉教授)  
 (甲子園大学人間文化学部 教授)

〔第11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9年7月5日(土) 午後2時40分～午後7時30分  
 会場 リーガロイヤルNCB 2階 淀の間〕



□ Program □

- Opening Remarks  
Hiroshi ABE, M.D.  
Emeritus Professor  
Osaka University
- Special Lecture 1  
Chairperson Tada-atsu NUKADA, M.D.  
Director, Osaka Minami National Hospital  
**Recent Advance in Alzheimer Research** ..... 121  
Masatoshi TAKEDA, M.D.  
Professor, Department of Neuropsychiatry  
Osaka University Medical School
- Special Lecture 2  
Chairperson Takehiko YANAGIHARA, M.D.  
Professor, Department of Neurology  
Osaka University Medical School  
**Vascular Dementia—Progressive Subcortical  
Vascular Encephalopathy of Binswanger Type** 126  
Hiroshi YAMANOUCI, M.D.  
Chief, Department of Neurology  
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
- Special Lecture 3  
Chairperson Takenori YAMAGUCHI, M.D.  
Director, National Cardiovascular Center  
**Treatable Dementia** ..... 129  
Koichi OKAMOTO, M.D.  
Professor, Department of Neurology  
Gunma University School of Medicine
- Special Lecture 4  
Chairperson Hiroshi ABE, M.D.  
Emeritus Professor  
Osaka University Medical School  
**Overview on Future Longevity Science** ..... 132  
Akihiro IGATA, M.D.  
Emeritus Director, National Chubu Hospital  
President, Aichi Comprehensive  
Health Science Center
- Closing Remarks  
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.  
Emeritus Professor, Osaka University  
Professor, Department of Human Behavior Studies  
College of Humanities, Koshien University

The 11th 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 : 40 ~ 19 : 30, July 5th, 1997  
Place : Yodo Room, Rihga Royal NCB

# アルツハイマー病研究の最近の進歩

## Recent Advance in Alzheimer Research

大阪大学医学部精神医学教室

武田 雅俊\* (教授) 工藤 喬\*  
中村 祐\* 田中 稔久\*

### 1. はじめに

アルツハイマー病研究は、1987年にアミロイド前駆体蛋白(APP)遺伝子がクローニングされて以来大きく進展し、1991年のAPP変異の発見、1993年のアポリポ蛋白E4の関与、1995年のプレセニリン-1 (PS1)、プレセニリン-2 (PS2)

の同定と大きな発見が相次いだ。アルツハイマー病は、皮質性痴呆であり、後房型痴呆であり、神経細胞突起変性を特徴とする(図1)。アルツハイマー病脳ではアミロイド沈着、神経原線維変化、神経細胞脱落が認められるが、そのうちアミロイド沈着は最も早い時期から出現す

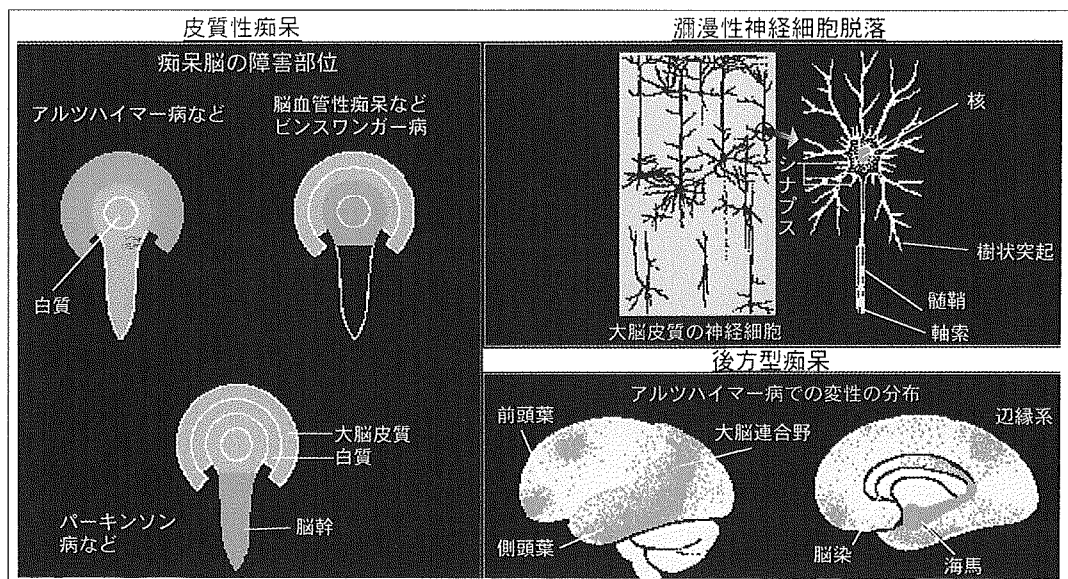


図1 アルツハイマー病の病変

\* Masatoshi TAKEDA, M.D. (Professor), Takashi KUDO, M.D., Yu NAKAMURA, M.D. & Toshihisa TANAKA, M.D.:  
Department of Neuropsychiatry, Osaka University Medical School, Osaka.

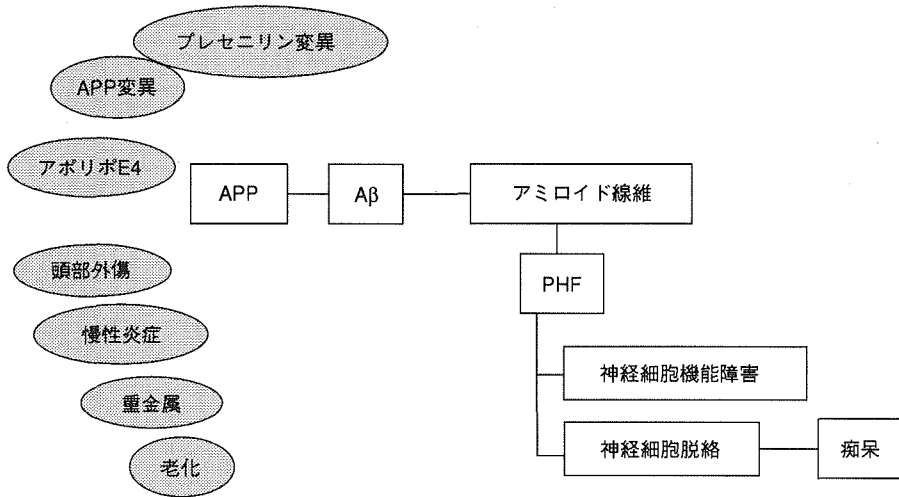


図2 アミロイド・カスケード

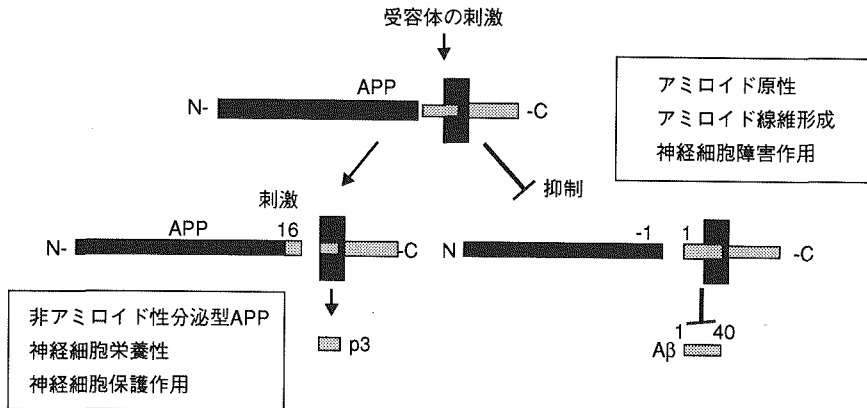


図3 アミロイド前駆体蛋白のプロセッシング

ることからアミロイド・カスケード説がアルツハイマー病の基本病理として受け入れられている(図2)。

## 2. アミロイド・カスケード仮説

遺伝的要因、環境要因を含めた多くの原因により、アミロイドβ蛋白(Aβ)の切り出しが起これ、Aβの凝集によりアミロイド線維が形成され、その細胞障害性作用により神経細胞の変性・脱落が惹起されるとする考えである。このアミロイド・カスケード説は、一部の家系においては、アミロイド前駆体蛋白(APP)変異によりアルツハイマー病が発症することが確認され

たことにより広く受け入れられるようになった。ロンドン型変異(V717I, F, G)でもスウェーデン型変異(K670M & M671L)でも、その病理像はほかの変異を有しない孤発性アルツハイマー病と区別できない。

アミロイド前駆体蛋白はそのプロセッシングにより分泌経路とエンドゾーム/リソゾーム経路とにより代謝されるが、前者により切り出されるN端側分子は分泌型APP(sAPP)として細胞外に分泌され、神経細胞の生存を保持する。一方、エンドゾーム/リソゾーム経路により切り出されるアミロイドβ蛋白は細胞障害性に作用する(図3)。この代謝経路の調節は、細胞内セカンド

表1 Characteristics of transgenics expressing different isoforms/fragments of APP

Construct	Extracellular amyloid	Neuronal loss	Behavioural deficits		Electrophysiological alterations	Ref.
			Spatial	Cued		
APP (Val717→Phe)	+	ND	ND	ND	ND	Games <sup>3)</sup>
APP <sub>751</sub> (WT)	±	ND	+	-	ND	Quon <sup>6)</sup>
APP <sub>695</sub> (Lys670→Asn ; Met671→Leu)	+	ND	+	+	ND	Hsiao <sup>2)</sup>
APP (C104)	+	+	+	-	+	Nalbantogle <sup>5)</sup>

ND : not determined, WT : wild type.

\* Transgenic mice were also impaired in the visible platform test.

表2 アミロイド・カスケードの問題点

- ・ Aβ40 vs. Aβ42 : Aβ42はより初期に凝集し、細胞毒性を示す。APP変異細胞、プレセニン変異によりAβ42の比率が増加する
- ・ Aβは*in vivo*で神経毒性を有するか? : *in vitro*での細胞毒性, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, RAGE
- ・ Aβとmalignant fibrinogenesis : oxidative stress, free radicals, RAGE
- ・ APPのC100, C104の活性 : C100の細胞毒性, C104のTGモデル動物
- ・ sAPPの活性 : sAPPはneuroprotective, K channel activation
- ・ 発症要因としてのAPP変異 (V717I, G, F K670N & M671L) の意義

メッセンジャーであるIP3系、細胞内Caレベル、プロテインキナーゼCなどにより調節されている。また、最近、Aβに40残基のものと42(43)残基のものとが区別されるようになり、アルツハイマー病においては42(43)残基のアミロイドβ蛋白(Aβ42)の比率が増加していることが発症と関係することが明らかにされている。

これまでにAPP変異を導入したトランスジェニック動物を用いた検討がなされてきた。PDGFβプロモーターにAPPV717F変異を組み込んだモデル動物では、チオフラビンS陽性の沈着物が出現し、老人斑、シナプスの減少、グリアの増生が認められた(Games, 1995)。Hsiaoらのプリオン蛋白遺伝子プロモーターにスウェーデン型変異をもつ695残基APPをつないだコンストラクトを導入したトランスジェニックモデル動物では、若齢では障害を認めなかったが、高齢になると障害が出現した(Hsiao, 1996)。すなわち、スウェーデン型変異(K670M & M671L) APPを高発現する動物では3カ月までは障害を認めなかったが、9~10カ月後からは空間認知能力およびY字迷路による選択課題において障害を呈した。このような動物脳には老人斑様のアミロイド沈着が大量に認められ、そして、Aβ1-40は5倍、Aβ1-42は14倍に増加していた。Nalban-

togluのAPPのC末端104残基部分をニューロフィラメント(NF-L)のプロモータにつないで発現させたトランスジェニック動物では、加齢とともにアミロイド沈着が増加し海馬CA1領域の細胞脱落とが認められ、このような動物では空間認知障害を呈していた。また、このトランスジェニック動物の海馬スライスではLTPの保持が不十分であったという(Nalbantoglu, 1997)。これらのトランスジェニック動物の結果は、これまで不十分であったアルツハイマー病の神経病学的所見と、記憶・学習障害との間のギャップを埋めるものである(表1)。アミロイド沈着が、神経細胞の機能を障害し、LTP形成ができないことが、動物の記憶障害を惹起することを示したものであり、アミロイド・カスケード説を支持するものである。

### 3. アミロイド・カスケードと神経細胞障害

現在検討されているアミロイド・カスケードの研究課題を表に示した(表2)。*in vivo*でのAβの細胞毒性については未確認であり、糖鎖化、AGEの関与、あるいはマイクログリアなどによる炎症過程の関与などが推定されている。可溶性βが凝集してアミロイド線維を形成する(malignant fibrinogenesis)と神経細胞毒性を呈す

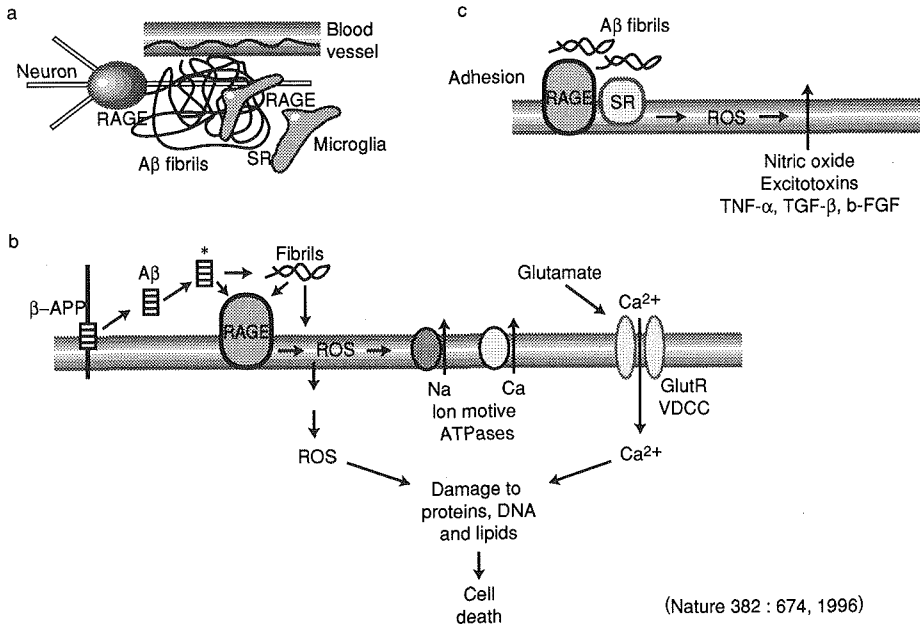


図4 Aβ and neuronal degeneration

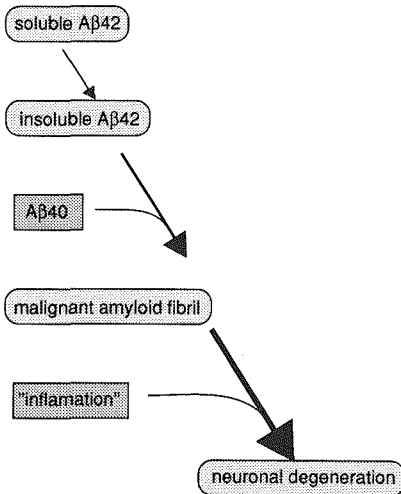


図5 アルツハイマー病治療薬の開発方向

- (1) Aβ切り出しをするプロテアーゼの阻害剤
- (2) 可溶性Aβと結合し, malignant amyloidogenesisを阻害する薬剤
- (3) microglial activation, cytokine release, acute phase protein releaseを抑制する脳特異性の抗炎症
- (4) antioxidant, neuronal calcium channel blocked antiapoptotic agentなどの細胞障害過程を抑制する薬剤

ると考えられているが, 図に示したような酸化ストレスなどの関与が今後も検討されなければならない(図4)。Aβ40とAβ42の切り出し酵素(γsecretase)は未だ同定されていないが, どうか特定のプロテアーゼを想定するよりもβsecretaseにより切り出されたC端フラグメント(C100Cまたは104)が重合することにより不特定のプロテアーゼにより処理される結果, Aβ40あ

るいはAβ42が産生されるものらしい(Citron, 1996; Tjernberg, 1997)。このβ42とβ40の産生機序についても検討が必要である。また近年, βよりもAPPのC端フラグメント(C100あるいはC104)の生理作用が注目されている。このような検討を踏まえて, 図に示したようなそれぞれの過程におけるアルツハイマー病治療薬の開発が進められている(図5)。

文 献

- 1) Citron M, et al : Evidence that the 42-and 40-amino acid forms of amyloid protein are generated from the amyloid precursor protein by different protease activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 13170-13175, 1996
- 2) Hsiao K, et al : Correlative memory deficits, A $\beta$  elevation and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 274 : 99-103, 1996
- 3) Games D, et al : Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice expressing V717F  $\beta$  amyloid precursor. *Nature* 373 : 523-526, 1995
- 4) Mattson MP, et al : Amyloid ox-tox transducers. *Nature* 382 : 674-675, 1996
- 5) Nalbantoglu J, et al : Impaired learning and LTP in mice expressing the carboxy terminus of the Alzheimer amyloid precursor protein. *Nature* 387 : 500-505, 1997
- 6) Quon D, et al : Formation of  $\beta$  amyloid protein deposits in brains of transgenic mice. *Nature* 352 : 239-241, 1991
- 7) Tjernberg LO, et al : Generation of Alzheimer amyloid peptide through nonspecific proteolysis. *J Biol Chem* 272 : 1870-1875, 1997

---

---

# 脳血管性痴呆

## — ビンスワンガー型白質脳症 —

### Vascular Dementia—Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy of Binswanger Type

東京都老人医療センター神経内科／部長

山之内 博\*

---

---

#### 1. はじめに

Binswanger型白質脳症(あるいはBinswanger病)は大脳白質が広く障害されるのが特徴であり、脳血管性痴呆の代表の一つである。本症は、1894年Binswanger<sup>1)</sup>が梅毒性の進行麻痺と鑑別すべきものとして「進行性の痴呆、巣症状を示し、脳動脈に強い粥状硬化がみられ、大脳白質が好んで障害される状態」を報告したのが最初である。本症は脳血管性痴呆のタイプを示し、病理学的には高血圧性の動脈硬化、大脳白質の広汎な髄鞘淡明化を示すのが特徴であり、臨床病理学的な概念である。従来、本症は50～60歳に発症する比較的少ない病気と考えられてきた。しかし、本症はむしろ加齢とともに増加し、高齢者ではかなりみられる病態である。軽いものまで含めると有症状の脳梗塞の約15%が本症の病理所見を示している<sup>2)</sup>。Binswanger型白質脳症と多発梗塞性痴呆(multi-infarct dementia)を合わせると脳血管性痴呆の大部分を占める。

#### 2. 病理と病因—最近の知見—

##### a. 広汎な白質淡明化の意味

本症の大脳白質は髄鞘染色上、広汎な白質淡明化(pallor)を示すことからJellingerら<sup>3)</sup>は髄鞘喪

失と表現し、一般に脱髄であるとされてきた。しかし、電子顕微鏡的に観察すると、本症の前頭葉白質ではコントロール例やアルツハイマー型老年痴呆例にくらべて、一定面積内の神経線維数は明らかに減少し、深部白質では約半数になっていた<sup>4)</sup>。そして、残った神経線維の外径やミエリン鞘の厚さには差がなかった。情報の伝達路である大脳の白質の神経線維減少が痴呆をきたす形態学的な基盤であろう。

なぜ、どのようなプロセスで神経線維が減少するかが次の問題であるが、まだ解明されていない。著者はこの減少に神経膠細胞が関与しているのではないかと仮説の下に検討したところ、本症の白質ではoligodendrocytesもastrocytesも減っていた<sup>5)</sup>。oligodendrocytesの減少だけなら神経線維が減っている結果を示しているにすぎないかもしれないが、両者が減少していることより、oligodendrocytesの減少はastrocytesの減少とともに神経線維を障害する要因として働いている可能性がある。あるいは神経線維、oligodendrocytes, astrocytesの三者をともに障害させる共通の原因があるのかもしれない。本症の発症機序の追求に際して、この点がポイントなのかもしれない。

---

\* Hiroshi YAMANOUCI, M.D.: Chief, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo.

表1 Binswanger病(Binswanger型白質脳症)の臨床診断基準(案)

以下のA, Bの条件を満足する

## A) 臨床症状

- 1) 痴呆があり, 脳血管性痴呆の特徴を示す  
思考力の低下, 思考の遅さ, 記憶, 記銘の障害. 精神的に不活発になりやすい. 感情失禁, 鬱状態を伴うことがある  
初期はまだ痴呆で人格は保たれる. 多弁, 多動, 多幸状態は一般に示さない  
痴呆は段階的に, あるいは徐々に進行する
- 2) 仮性球麻痺(構語障害等), 動作緩慢, 筋固縮, 小歩, すくみ足, 不全片麻痺, 錐体路徴候, などの症状を併存するものが多い. これらが一つも無いものは本症と診断しない
- 3) 高血圧(既往歴を含む)がある. 高血圧性の他臓器所見がしばしば見られる(進行して寝たきり状態になると必ずしも高血圧を示すとは限らない)

## B) 画像所見

- 1) CT/MRI上, 脳萎縮を伴う両側性の広汎な大脳白質異常  
PVL/PVHは一般に左右差があり(非対称性), かつ, 前角部のみならず体部から後方に広がるものが多い
- 2) 著明な脳室拡大を伴うPVL/PVHでは正常圧水頭症を否定すること

(文献<sup>10)</sup>より引用)

## b. 血管系と血圧の関与

本症は高血圧との関連が強く, 高血圧性の動脈病変を示すのが特徴である。著者らの検討では, ①ACA, MCA, PCAの3枝狭窄を示すものが多い。②白質内の小・細動脈の硝子様変化とそれに伴う高度の狭窄を示すものが多い。③血管壊死は脳出血のみならず本症でも高率に認められる。しかし, 脳梗塞例では血管壊死は少ない<sup>6)</sup>。本症の血管病変は脳梗塞のそれよりも高血圧性脳出血とより多くの共通点を持っている。

このような血管病変を基盤として, 血圧が低下したり, 大きく変動した結果として白質が広く障害されるだろうか? 剖検で確認された本症の生前の随時血圧について検討した著者らの成績では, 血圧値が特に低かったり, また, 変動幅が大であるとの結果は得られていない<sup>7)</sup>。24時間の血圧変動でも本症で特に低下するとの成績はないようである。

今までのところ, 血圧の低下が本症の白質病変を形成するとの証拠はない。逆に, 高い血圧

値が続いている間に白質が障害される可能性もある。著者らは高度の高血圧が放置されている間に痴呆がどんどん進行し, 最後に大脳の大出血で死亡した本症例を経験している<sup>8)</sup>。著明な高血圧, あるいは血圧の上昇が白質を障害する可能性を否定できない。

## c. ポジトロンCT(PET)によるダイナミックな面からの追求

最近, PETを用いて脳の血流, 代謝の面から本症の発症機序が検討されている。画像と臨床症状から本症と考えられる例ではPET上, 白質の血流量, 酸素代謝率は減少しており<sup>9)</sup>, また, 痴呆が明らかでない時期に既に白質の血流が低下しているとの成績もある。最近, 白質内の交換可能な水分が本症では増加しているとの指摘もあり, 水代謝の面からも検討される必要がある。これらの異常は白質が障害された結果を反映している可能性は否定できないが, 原因的に関与していることも十分考えられる。PETによる研究は本症の発症機序に重要な知見を今後与えてくれるであろう。

## 3. 症状の特徴と臨床診断

本症は基本的には臨床病理学的な概念であり, ことに病理所見が重要である。ただ, 最近ではCT/MRIの画像所見と症状から臨床的にも診断しようとする方向にある。著者は自らの研究, 経験を中心に, 従来も加味して本症の臨床診断基準(案)を先に報告した(表1)<sup>10)</sup>。その基本は, まず, 高血圧と強く関連し, 次に痴呆の姿がアルツハイマー型痴呆とはかなり異なり, いわゆる脳血管性痴呆の特徴を示すこと, そして, 白質が広汎に障害されることからくるさまざまな局所神経症状が併在することである。本症でしばしばみられるパーキンソンニズムは, 以前は基底核部の小梗塞多発と関連すると考えられていたが, 私は前頭葉白質病変に関係すると考える<sup>11)</sup>。画像的には表に示した所見を示すことが多い。しかし, CT/MRI上の画像所見は病理学的な病変と必ずしも一致しないことを認識しておく必要がある。



文 献

- 1) Binswanger O : Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berl Klin Wochenschr* 31 : 1103-1105, 1137-1139, 1180-1186, 1894
- 2) Yamanouchi H, Shimada H, Kuramoto K : Subtypes and proportions of cerebrovascular disease in an autopsy series in a Japanese geriatric hospital. *Klin Wochenschr* 68 : 1173-1177, 1990
- 3) Jellinger K, Neumayer E : Progressive subcorticale vasculare Encephalopathie Binswanger. Eine klinisch-neuropathologische Studie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 205 : 523-554, 1964
- 4) Yamanouchi H, Sugiura S, Tomonaga M : Decrease in nerve fibres in cerebral white matter in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type. An electron microscopic study. *J Neurol* 236 : 382-387, 1989
- 5) Yamanouchi H : Loss of white matter oligodendrocytes and astrocytes in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type. *Acta Neurol Scand* 83 : 301-305, 1991
- 6) 山之内 博, 朝長正徳, 吉村正博, ほか : Progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger型)における脳の動脈系の病理学的研究. *脳卒中* 10 : 404-411, 1988
- 7) Yamanouchi H, Ueda K, Shimada H, et al : Does the variability of casual blood pressure contribute to progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger's type? *Acta Neurol Scand* 83 : 209-213, 1991
- 8) 山之内 博, 井上潤一郎, 嶋田裕之, ほか : Progressive subcortical vascular encephalopathy (PSVE)の先行した脳出血の1剖検例. *神経内科* 31 : 191-195, 1989
- 9) 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
- 10) 山之内 博 : 近縁疾患の診断と治療. *Binswanger病*. *日内会誌* 86 : 803-807, 1997
- 11) Yamanouchi H, Nagura H : Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study. *Stroke* 28 : 965-969, 1997

---

---

# 治療可能な痴呆

## Treatable Dementia

群馬大学医学部神経内科／教授

岡本幸市\*

---

---

### 1. はじめに

痴呆とは、正常レベルまで発達した知的機能が脳の器質的障害により広汎に障害され、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態で、さらに意識障害を除いた状態と一般に考えられている。このような痴呆状態を示すものの中には、現在の治療手段でも軽快ないし完治し得るものがあり、これらをまとめて「treatable dementia(治療可能な痴呆)」と一般に呼ばれてい

る。今回は、treatable dementiaの概念と、treatable dementiaをきたす主な疾患について自験例<sup>1)</sup>を提示しながら述べる。

### 2. Treatable dementiaとは

1960年以降、正常圧水頭症や慢性硬膜下血腫などによる痴呆症状が脳外科的治療により劇的に改善したことから注目されるようになり、Cummings<sup>2)</sup>は、さらに代謝性・中毒・感染性疾

表 1-a Treatable dementiaの臨床的特徴

- 
- 1) 進行が比較的早く、症候の変動も比較的大きい
  - 2) 高次脳機能障害が巣症状ではなく、注意力・集中力の低下、意欲と自発性の低下、覚醒レベルの低下、忘れっぽさ・失名詞などが多い
  - 3) 治療可能な状態(可逆性)
  - 4) 原因は多岐
- 

表 1-b Mild neurocognitive disorder(DSM-IV)：軽度認知機能障害

- 
- A. 以下の高次脳機能障害のうち2つ以上があり、2週間以上持続している
    - ①記銘力や再生力低下による記憶障害
    - ②実行能力(計画、構成、系列化、抽象化など)の障害
    - ③注意力・情報処理能力の障害
    - ④知覚-運動系の障害
    - ⑤言語障害(理解・換語など)
  - B. 高次脳機能障害を客観的に説明できる神経学的および内科学的所見または検査所見(脳画像を含む)がある
  - C. 神経心理検査、高次脳機能検査で異常または機能低下が証明できる
  - D. 高次脳機能障害により社会的、職業的能力の低下がある
  - E. せん妄や健忘の診断基準を満たさず、他の精神機能障害(薬物・うつ病など)では説明できない
- 

---

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

表2 Treatable dementiaに属する主な疾患

1. 脳血管障害
2. 慢性硬膜下血腫
3. 正常圧水頭症
4. 脳腫瘍
5. 感染症：単純ヘルペス脳炎，進行麻痺，髄膜炎(真菌，結核など)
6. 臓器不全：腎不全(透析脳症)，肝不全，慢性心肺機能不全
7. 無酸素脳症
8. 内分泌機能異常および関連疾患
9. 欠乏性，代謝性，中毒性疾患
10. 脱髄性疾患
11. 精神科疾患(うつ病など)

患などを含めてtreatable dementiaとしてまとめた。これとは別にreversible dementia(可逆性痴呆)，symptomatic dementia, secondary dementia, 痴呆様状態などがほぼ同義的に使用されている。Treatable dementiaは痴呆の10~20%を占めると一般に考えられており，見逃さないようにすることが日常診療上大事である。

Treatable dementiaの臨床的特徴は表1-aのようにまとめられる。このような状態はDSM-IVで記載されているmild neurocognitive disorder(軽度認知機能障害)に類似している(表1-b)<sup>3)</sup>。また，痴呆と意識障害との鑑別も問題となる。全身性疾患や脳の疾患で急性に脳機能が広汎に障害されると意識障害を示すことが多く，症状の変動も起こしやすい。これに対して痴呆は，後天的に起こる脳の広汎な器質的障害による知的機能の障害であり，意識は清明である。しかしながら，treatable dementiaの中には，実際には亜急性から慢性に経過し，意識障害と鑑別困難な症例も含まれている。特に老人では，脱水や電解質異常により夜間せん妄を主とする意識障害が出現しやすいが，痴呆状態が遷延することもある。

### 3. Treatable dementiaの鑑別診断

すべての痴呆を示す患者でその原因を検討する必要があるが，特に急速に進行する例や非典型例では，慎重に鑑別診断をし，早期に診断し，早期に治療を行うことが必要である。以下に主な項目を記す。①臨床経過，詳細な問診。薬物使用の有無など。②理学所見，神経学的所見。③スクリーニング検査(血算，肝機能，電解

質，腎機能，血糖，甲状腺機能，TPHA，血沈，CRP，ビタミンB<sub>12</sub>，葉酸，胸部X線，心電図，血液ガスなど)。④脳CT，MRI，脳波，髄液検査，血管撮影。⑤その他：ウイルス抗体価など。

### 4. Treatable dementiaをきたす主な疾患

Treatable dementiaをきたす主な疾患を表2に示す。以下に比較的頻度の多い疾患について述べる。

1)頭蓋内病変で頻度が多いのは，慢性硬膜下血腫，正常圧水頭症，脳腫瘍，頭部外傷，感染症(神経梅毒，慢性髄膜炎，単純ヘルペス脳炎)，多発性硬化症，神経ベーチェット病などである。側頭動脈炎やSLEによる血管炎性血管障害にも注意する。慢性肥厚性硬膜炎は，慢性炎症性に硬膜が著明に肥厚した状態であり，その原因は種々あるが，原因不明なことも多い。単純ヘルペス脳炎ではその後遺症として痴呆が問題となるので，急性期の治療がもっとも大事である。単純ヘルペス脳炎の急性期で病巣部においてpositron emission tomography (PET)で脳血流量の増加と酸素摂取率・酸素代謝率の減少，すなわちluxury perfusionを呈した症例(42歳，男)を提示した。Intravascular malignant lymphomatosis(従来はneoplastic angioendoteliosisと呼ばれていた)もわれわれは5例経験しており，高齢者では鑑別が必要である。大脳原発の悪性リンパ腫では通常CTやMRI上増強効果がみられるが，増強効果を欠き大脳白質にび漫性の浸潤を示したB細胞型悪性リンパ腫の症例(58歳，女)を提示した。また，多発性硬化症との鑑別が問題とな

り、脳生検でT細胞型悪性リンパ腫と確定診断した症例(37歳, 男)も経験した。

2)内分泌・代謝性・欠乏性・中毒性疾患では、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能異常、ビタミン欠乏症、低酸素状態、慢性肝・腎不全、電解質異常などに注意する。一般に、ホルモンの異常により電解質や代謝異常が起こる結果、精神機能の低下が生じる。多くは皮質下性痴呆の型を示す。甲状腺機能低下症(65歳, 男)、ACTH単独欠損症(60歳, 男)、副甲状腺機能低下症(65歳, 男)で、治療により痴呆症状の改善とともにPETにて脳血流量と代謝の改善もみられた症例を提示した。また、肝性脳症の症例でMRI上小脳・大脳白質に左右対称性の病変を認めた症例(67歳, 男)<sup>4)</sup>や、小脳症状で初発し治療開始が遅れた結果、痴呆症状が遷延してしまったWilson病例(20歳, 男)も経験した。

3)中毒性疾患では、薬物、金属、化学物質などが問題となる。慢性アルコール中毒(ビタミンB<sub>1</sub>欠乏、アルコール多飲者)では、Wernicke脳症(意識障害、眼球運動障害、失調性歩行)に注意する。Wernicke脳症の中の55~80%はKorsakoff症候群(意識清明、記憶障害が主)へ移行する。痴呆を生じ得る薬物は多数(向精神薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗不安薬、抗コリン薬、抗パーキンソン薬、抗けいれん薬、抗腫瘍薬、降圧薬、

抗生物質など)あるので、特に高齢者では鑑別が重要である。外国のホテルの風呂場で、被災した一酸化炭素中毒例(43歳, 男)と、テガフル脳症例(65歳, 男)を提示した。

4)精神科疾患ではうつ病(仮性痴呆)を鑑別する必要がある。

## 5. おわりに

痴呆症の中で、経過が早く症状の変動を示す症例や非典型的な例などでは、*treatable dementia*を見逃さないように慎重に精査し、早期に治療する必要がある。

## 文 献

- 1) 平井俊策(編)：症例より学ぶ神経内科学。医薬ジャーナル，東京，1996
- 2) Cummings JL：Treatable dementia. In Mayeux R, Rosen WG (eds)：The Dementia. Raven Press, 1983, pp 165-179
- 3) American Psychiatric Association：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed (DSM-IV TM), American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994
- 4) 池田将樹，岡本幸市，平井俊策，ほか：MRIで小脳および大脳白質に左右対称性の異常信号域を認めた肝性脳症。神経内科 39：527-532, 1993

---

---

# 長寿科学の目指すもの

## Overview on Future Longevity Science

愛知県健康科学総合センター／センター長  
国立中部病院・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。かつては先進国の模倣で対処できた時代があったが、長寿世界一になった現在、世界はむしろわが国の選択を見守っており、うまく行けばそれを模倣しようとする風潮さえみえる。つまり、未来長寿社会はわれわれ自らの力で創造して行くべき責務を担うに至ったと云って過言ではあるまい。

未来長寿社会の創造は人類が未経験の大事業である。従来は若い階層中心の制度を手直し、手直しして高齢者に対応してきたが、今後は従来の社会と高齢者階層とが対等に共同して未来を開拓して行く時代となった。わが国の高齢者人口は合併前の東ドイツの総人口を越しており、その意味では未来長寿社会の創造は正に東西両ドイツの合併にも匹敵する国家的大事業であるというべきであろう。

政府は昭和60年に高齢社会の実現と昭和天皇在位60周年を記念して、高齢者保健福祉推進10カ年戦略(ゴールドプラン)を策定し、その大きな柱として国の責任で長寿科学の研究を推進し、国立の長寿科学研究センターを創設することを決定した。その後紆余曲折を経てこれが愛知県に立地することが決定、平成7年には国立中部病院内に長寿医療研究センターがオープン

した。現在ひき続き中部病院の改組、改築を行っており、やがて近い将来国立がんセンターに匹敵するナショナルセンターに昇格することが期待されている。私は平成5年からこの事業を担当してきたが、その立場から今後の長寿科学について論じてみたい。

### 2. 長寿医療システム

高齢者は平均して数疾患を有しており、従来の縦割り専門別システムでは対応できない。高齢者においては、まず全身状態を詳しく総合的に把握し(アセスメント)、患者を中心に専門家が共同して対処する総合的立場で診療することが不可欠で、その観点から当院では高齢者総合診療科を創設しモデル医療を展開している。また、病棟においても包括ケア病棟を新築中で、全国に先駆けて総合医療システムを計画している。この流れはやがて全国に広がるものと期待されている。

### 3. 長寿医療の理念

人間は子孫を残すことで永遠の命を与えられており、その意味では個々の人間の命は有限で誰しも何時かは必ず死ぬ。若い人はそのことをあまり意識しておらず、癌の宣告を受け後数カ月の命であることを宣告されて初めて何のため

---

\* Akihiro IGATA, M.D.: President, Aichi Comprehensive Health Science Center, Aichi. (Emeritus Director, National Chubu Hospital)

に生まれ、残された期間に何を残すべきかを真剣に考え、それからの日々が人生のもっとも輝かしいものになるという。それに比し高齢者は命が有限であることを意識しており、それだけに残された人生を病や苦しみに妨げられることなく、精一杯生き抜き、もって有終の美をもって安らかに人生を終えたいと願っている。つまり高齢者は単なる延命ではなく、人生の質、生活の質、そして、命の質(QOL)を維持し、高めることを最優先に願っている。

末期癌の患者において緩和ケアが求められると同様、高齢者も人間の尊厳を失ってまで受け身の延命を求めたくないとの願望は強く、これは現在の尊厳死運動とも無縁ではない。尊厳死運動は法で禁止している安楽死とは異なり自然死を求める運動であり、また、尊厳ある生を求める運動というべきである。残された生を生き抜くために医学、医療は全力を尽くして貢献すべきであり、そこに長寿医療の理念、原点がなければならぬ。

高齢者のQOLを妨げるもっとも大きな因子は老年病であり、その意味では老年病の征圧、予防が長寿科学の最大の目標でもある。われわれが高齢者とか老人とかでなく敢えて長寿と呼ぶのは「幸福な長生きでない」と意味がない」とのわれわれの強い願望が込められている。

#### 4. 原因のない老年病はあり得ない

高齢になればいわゆる老年病の頻度が高くなることは避けられないが、それでもきんさん、ぎんさんのごとく106歳になってなお矍鑠としていられる方がいる以上、すべての老年病は必ず原因があって起こるもので、その原因は何時かはわかり、いかなる老年病も予防されるようになる。われわれは長寿医療研究センターの創設に当たり長寿科学研究者約800名に未来予測アンケート調査を行ったが、その結果は、平均してきわめて楽観的で、2010年にはアルツハイマー病が解明され、他のほとんどの老年病も来世紀前半には解決すると予想された。この結果は若干楽観的に過ぎるかも知れないが、少なくとも現在いわれている「要介護老人が近い将来520万

に達する」との予測は、今後医学、医療の進歩がまったくないと的前提でのもっとも悲観的な予測であることを知るべきである。健やかでフィットがある高齢者が社会に増えることは社会のマイナスになる筈もなく、病気の制圧が進めば未来長寿社会はきわめて明るいものであることを強調しておきたい。

そもそも65歳以上を高齢者とする科学的根拠はない。高齢者では生物学的年齢は意味がなく、健康度や活動度などからみた社会的年齢で評価すべきであり、それを支えるのが長寿科学であり長寿医療である。

#### 5. 痴呆を攻める

先ず痴呆の病名は、白痴の痴、阿呆の呆でこんな差別病名は他にない。社会の発展を担当し、自らの責任でない原因によって罹患した病気であれば、先輩に対する尊敬の念と病気に対する共感がないと解決する病気も解決しない。その意味では有吉佐和子は「恍惚の人」と呼び、また、痴呆の病名に抵抗を感じる方は敢えてアルツハイマー病と呼んでいる現状を認識すべきである。

現在、アミロイド仮説が有力であるが、最近アポリポ蛋白E、プレセニンリンIおよびIIがリスクファクターとして指摘され、次々と新しい話題が提案されている。病態に迫る大きな話題が次々と出現しているのを見ると、近く全面解決に至るとの期待を抱かせるが、時にあまりにも詳細な研究結果からは「木を見て森を見ない」批判も生まれる。いずれにしても全面解決の際には、現在の膨大なデータが矛盾なく総合的に説明されるものでなければならぬ。

既に述べたように、近く痴呆が解決するとの予測は決して荒唐無稽なものではない。

#### 6. 結 語

以上、長寿科学の現状と展望を概観した。今後、この領域の知見が広がれば未来長寿社会は明るいものとなりバラ色の未来が開けることを信じていたい。

# 第11回中・四国老年期痴呆研究会

The 11th Annual Meeting of the Chugoku / Shikoku  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人  
Presidents

地区代表世話人  
Vice Presidents

名誉会員  
Emeritus Member

世話人  
Organizers

事務局  
Secretariat

高橋 和郎

Kazuro TAKAHASHI, M.D.

石野 博志

Hiroshi ISHINO, M.D.

小澤 利男

Toshio OZAWA, M.D.

庄盛 敏廉

Toshikiyo SHOHMORI, M.D.

阿部 康二

Koji ABE, M.D.

小川 紀雄

Norio OGAWA, M.D.

寺尾 章

Akira TERAOKA, M.D.

中村 重信

Shigenobu NAKAMURA, M.D.

山脇 成人

Shigeto YAMAWAKI, M.D.

中島 健二

Kenji NAKASHIMA, M.D.

伊藤 治英

Haruhide ITO, M.D.

山田 通夫

Michio YAMADA, M.D.

大森 哲郎

Tetsuro OHMORI, M.D.

松本 俊夫

Toshio MATSUMOTO, M.D.

竹内 博明

Hiroaki TAKEUCHI, M.D.

榊 三郎

Saburo SAKAKI, M.D.

三木 哲郎

Tetsuro MIKI, M.D.

高知医科大学老年病科

Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School, Nankoku

池田 久男

Hisao IKEDA, M.D.

大月 三郎

Saburo OTSUKI, M.D.

青木 秀夫

Hideo AOKI, M.D.

深田 倍行

Masuyuki FUKADA, M.D.

大本 堯史

Takashi OMOTO, M.D.

黒田 重利

Shigetoshi KURODA, M.D.

大田 典也

Michiya OTA, M.D.

引地 明義

Akiyoshi HIKIJI, M.D.

深田 忠次

Tadatsugu FUKADA, M.D.

小林 祥泰

Shotai KOBAYASHI, M.D.

森松 光紀

Mitsunori MORIMATSU, M.D.

渡辺 義文

Yoshifumi WATANABE, M.D.

齋藤 史郎

Shiro SAITO, M.D.

洲脇 寛

Hiroshi SUWAKI, M.D.

松尾 裕英

Hirohide MATSUO, M.D.

田邊 敬貴

Hiroataka TANABE, M.D.

井上 新平

Shinpei INOUE, M.D.

松林 公蔵

Kozo MATSUBAYASHI, M.D.

(敬称略 地区別五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 池田久男 (高知医科大学 学長)
- 演題 1 座長 井上新平 (高知医科大学神経科精神科 教授)  
 痴呆性老人のQOLについて ..... 135  
 佐藤博俊 (高知赤十字病院神経内科 部長)
- 演題 2 座長 小林祥泰 (島根医科大学第三内科 教授)  
 脳卒中後意欲低下の評価と  
 知的機能, 臨床症状, 脳血流変化 ..... 139  
 岡田和悟 (島根医科大学第三内科 講師)
- 演題 3 座長 中村重信 (広島大学医学部第三内科 教授)  
 アルツハイマー病の分子遺伝学 ..... 143  
 三木哲郎 (愛媛大学医学部老年医学 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)  
 潜在性脳梗塞とうつ病の関連について ..... 145  
 山脇成人 (広島大学医学部神経精神医学講座 教授)
- 特別講演 座長 高橋和郎 (鳥取大学 学長)  
 神経細胞の死に方 ..... 149  
 金澤一郎 (東京大学大学院医学系研究科・脳神経)  
 医学専攻・神経内科 教授
- 閉会の挨拶 高橋和郎 (鳥取大学 学長)

第11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 香川県医師会

日時 平成10年4月18日(土) 午後2時45分~午後7時45分

会場 リーガホテルゼスト高松 2階 エメラルド



□ Program □

■ Opening Remarks		Hisao IKEDA, M.D. President, Kochi Medical School	
■ Lecture 1	Chairperson	Shinpei INOUE, M.D. Professor, Department of Neuro-Psychiatry Kochi Medical School	
		<b>QOL of the Demented Elderly</b> .....	135
		Hirotoishi SATO, M.D. Chief, Department of Neurology Kochi Red Cross Hospital	
■ Lecture 2	Chairperson	Shotai KOBAYASHI, M.D. Professor, Department of Internal Medicine III Shimane Medical University	
		<b>Assessment of Poststroke Apathy and Its Relation to Mental Function, Clinical Symptoms and Cerebral Blood Flow</b> .....	139
		Kazunori OKADA, M.D. Lecturer, Department of Internal Medicine III Shimane Medical University	
■ Lecture 3	Chairperson	Shigenobu NAKAMURA, M.D. Professor, Third Department of Internal Medicine Hiroshima University School of Medicine	
		<b>Molecular Biology of Alzheimer's Disease</b> .....	143
		Tetsuro MIKI, M.D. Professor, Department of Geriatric Medicine Ehime University School of Medicine	
■ Lecture 4	Chairperson	Hiroshi ISHINO, M.D. Professor, Department of Psychiatry Shimane Medical University	
		<b>Relationship between Silent Cerebral Infarction and Depression</b> .....	145
		Shigeto YAMAWAKI, M.D. Professor, Department of Psychiatry and Neurosciences Hiroshima University School of Medicine	
■ Special Lecture	Chairperson	Kazuro TAKAHASHI, M.D. President, Tottori University	
		<b>Neuronal Cell Death : When and How</b> .....	149
		Ichiro KANAZAWA, M.D. Professor, Department of Neurology Graduate School of Medicine, University of Tokyo	
■ Closing Remarks		Kazuro TAKAHASHI, M.D. President, Tottori University	

The 11th 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 : Kagawa Medical Association  
Date : 15 : 10 ~ 19 : 45, April 18th, 1998  
Place : Emerald, Rihga Hotel Zest Takamatsu

# 痴呆性老人のQOLについて

## QOL of the Demented Elderly

高知赤十字病院神経内科／部長

佐藤 博俊\*

### 1. はじめに

痴呆性老人のQOLについて検討した経過を、①QOLの構造について、②痴呆性老人のQOL評価表を作成・調査した結果について、③介護者の考える痴呆性老人の満足度についての順に報告する。

### 2. QOLの構造

痴呆性老人のQOLは、具体的な評価が困難である。それは痴呆性老人という人そのものを対象にしているため、社会科学的な視点が入らざるを得ないからである。そこでより具体化するための方策として、リハビリで用いられている、疾患と障害を区別し、さらに障害を客観的障害と主観的障害に分けるという構造を参考にし(図1)、QOLも同様の構造として捉え、具体的評価項目の設定の参考にした(図2,3)<sup>1)</sup>。

### 3. QOL調査票の作製

一般にQOLは主観的評価(自覚的満足度)と客観的評価(環境, 社会経済的状況, ADL, 総合判断力など)に分類され<sup>2)3)</sup>, 主観的評価の占める割合が高い<sup>4)</sup>といわれている。これらを考慮して、実際にQOL調査票を作ってみた(図4)<sup>5)</sup>。自覚的満足度を10点満点として表し、ADLはBarthel

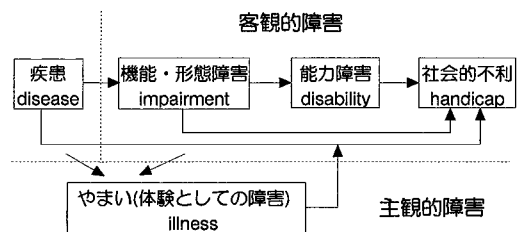


図1 疾患と障害の構造(大川らによる)

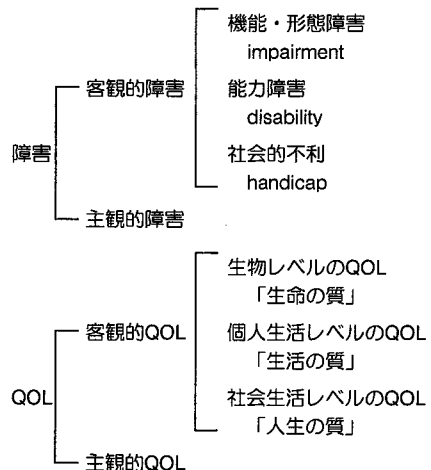


図2 障害, QOLの構造(大川らによる)

Indexで、総合判断力は改訂版長谷川式簡易知的機能スケール(HDSR)を用いた。主観的QOL(自覚的満足度)を類推する精神症状という項目を設

\* Hirotoishi SATO, M.D.: Chief, Department of Neurology, Kochi Red Cross Hospital, Kochi.

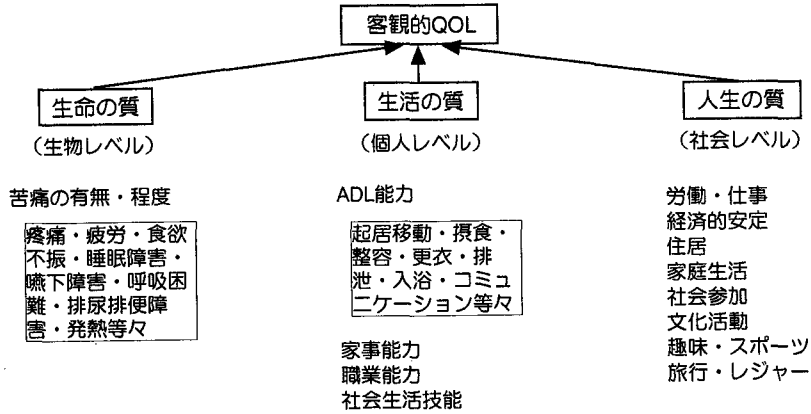


図3 客観的QOLの内容(大川らによる)

名前 _____	調査日 年 月 日
性別 男:女	生年月日 M,T,S 年 月 日
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px auto; width: 80%;">                 自覚的生活満足度 _____ 点 (10点満点)                  介護者の評価 改善・軽度改善・不変・悪化             </div>	
1. 基本的生活背景	
食事 排泄 衣服 清潔	
2. 客観的QOL	
居住環境 活動 社会との交流 家族との交流	
ADL (Barthel Index 点数) 総合判断力 (HDS-R 点数)	
3. 主観的QOLを類推する精神症状	
基本的精神症状	
不安 抑うつ 怒り いらいら 心氣的訴え 劣等感・絶望感	
重症の精神症状	
徘徊 多動 興奮 せん妄 妄想	
身体症状	
身体的苦痛の訴え 食欲低下 体重減少 睡眠困難	
行動上の問題	
状況に対する不満 その他の客観的行動パターン 楽しみ	

図4 QOL調査票

介護者の評価は順に2, 1, 0, -1と点数化, 特に注釈のない項目はきちんとできているかどうかを3段階1, 0, -1で評価, 基本的精神症状, 重症の精神症状, 身体症状, 行動上の問題は各下位項目の平均値とした。

け, 感情に関する精神症状を中心に評価, 症状が少ないほど満足度が高いということにした。

#### 4. QOL評価結果と考察(表1,2)

この結果から注目すべきは, 老人病院では重

症の精神症状, 身体症状, 行動上の問題が特老より多いにもかかわらず, 自覚的満足度は特老より高かったことである。これは, 「精神症状がない」ことよりも, 少々落ちつきなく騒がしくても, 表情が豊かで話ができることの方を評価し

表1 対象施設

施設	人数(男:女)	年齢	HDS-R	Barthel Index
a. 痴呆専用特老	38(8:30)	81.1±1.2	6.0±6.8	60.3±29.8
b. 痴呆専用老健施設	25(4:21)	82.7±1.5	8.1±6.4	53.8±26.1
c. 一般老健施設	26(6:20)	81.6±1.6	15.8±6.7	79.9±25.9
d. 痴呆専用老人病院	34(6:28)	85.3±1.2	7.0±5.5	59.3±31.8

表2 自覚的満足度

	全体	痴呆専用 特老	痴呆専用 老健施設	一般 老健施設	痴呆専用 老人病院
自覚的 生活満足度	8.1	6.5	8.5	9.7	8.4
Barthel Index	62.6	60.3	53.8	79.9	59.3
HDS-R	8.5	6	8.1	15.8	7
基本的 精神症状	0.73	0.84	0.67	0.71	0.65
重症の 精神症状	0.63	0.75	0.47	0.95	0.37
身体 症状	0.86	0.94	0.82	0.84	0.82
行動上 の問題	0.31	0.47	0.19	0.51	0.07

ていると考えられる。したがって、単なる精神症状評価ではなく、感情・行動の豊かさを表す項目を取り入れた新たな精神症状評価尺度が必要であると考えられた。

5. 介護者は何を評価するか

そこで、介護者の感じていることを具体的に評価として表してみようと、精神科医の行う精神症状評価と介護者評価との関連を検討した<sup>6)</sup>。

アルツハイマー病を主とした対象者に、Mental Function Impairment Scale(MENFIS)、HDSRの評価を精神科医が行い、介護者が行った痴呆性老人の満足度や全般改善度評価の結果との関係を調べた。

その結果、自覚的満足度は、MENFIS動機づ

け機能とのみ優位な相関が得られ、HDSR、MENFIS認知機能、MENFIS感情機能とはいずれも相関がなかった。介護者による改善度評価は、MENFISの感情機能の変化、認知機能の変化、動機づけ機能の変化に高い相関が得られた。

これらを症例ごとに、MENFISの認知機能、動機づけ機能、感情機能とHDSR得点をそれぞれ軸にして四角形のレーダーチャートを作成した。その代表的なパターンを図5に示す。上の点線で結ばれた三つの症例は、自覚的満足度が不満であった症例、それ以外の実線は満足と答えた症例である。この形の特徴から、3群に分類した。上段は認知機能がまだ相当保持されていて病感があり、不安・抑うつを訴える患者群。中段は、認知機能がまだ相当保持されているにもかかわらず、病識が初期から失われていて苦痛を感じていない群。下段は、痴呆がある程度以上進行し、多幸的になっている患者と考えられる。

結果は、全機能が満点に近いほど満足度が高いのではなく、感情・動機づけ機能が認知機能を相対的に上回っていれば満足度が高いということであった。これらの結果は、先に予想されたとおり、介護者は知的機能よりも日常生活の中で観察される感情の豊かさを重視し、MENFISで表すならば、認知機能よりも動機づけや感情機能の改善を期待していると考えられた。

6. おわりに

痴呆性老人のQOLについて報告した。知的機能よりも生き生きとした感情表出が重要であり、主観的QOLの向上には、感情・動機づけ機能が認知機能・知的機能を相対的に上回っていることが重要と考えられた。

主観的QOLと客観的QOLは一般には相関していると考えられる(図6)。保健医療関連のQOL

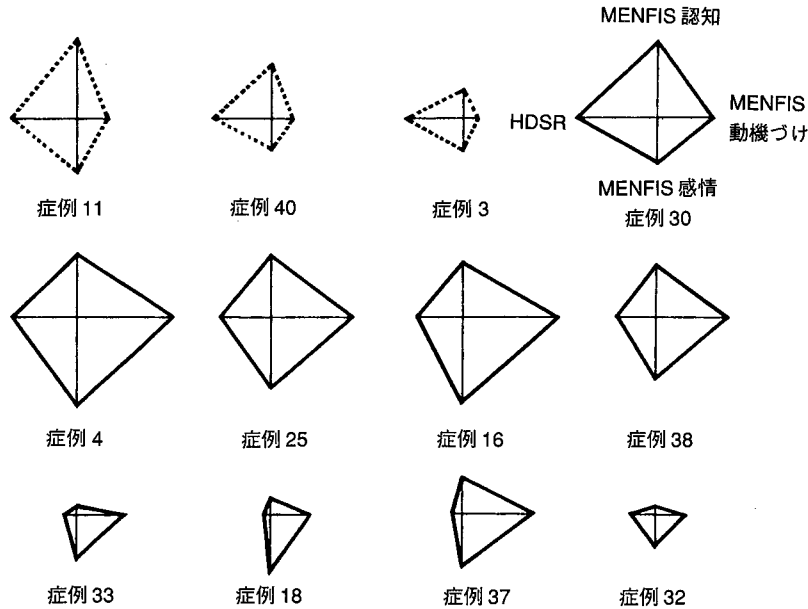


図5 自覚的満足度のレーダーチャート

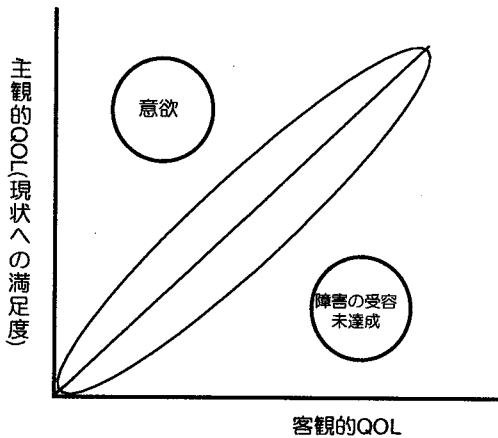


図6 客観的QOLと主観的QOLとの関係(大川らによる一部改変)

の中で、主観的QOLが客観的QOLを下回るのは障害の受容ができていない場合といわれている<sup>1)</sup>。痴呆性老人のQOLを考えてきた経過から、障害があっても生き生きとした感情や動機づけ、すなわち意欲を持ち続けていれば、主観的QOLが客観的QOLを上回ることが可能であると考えられる。こういう観点から、痴呆性老人のQOLは障害はあっても、基本的には健康な人のQOLと同様といえるかもしれない。

ご助言いただきました、高知医科大学神経精神医学教室・真田順子先生に感謝いたします。

参考文献

- 1) 大川弥生, 上田 敏: QOL (quality of life) の概念と構造. 厚生省特定疾患・難病の疫学調査研究班・平成4年度難病のQOL評価法に関するワークショップ抄録集, 1992, pp 83-87
- 2) Osberg JS, McGinnis GE, Dejong G, et al: Life satisfaction and quality of life among disabled elderly adults. J Gerontol 42(2): 228-230, 1987
- 3) Ahlsio B, Britton M, Murray V, et al: Disablement and quality of life after stroke. Stroke 15(5): 886-890, 1984
- 4) 池田久男: 身体的並びに精神的障害を持つ高齢者のADLとQOLの乖離について. 長寿科学総合研究平成2年度研究報告3, 1991, pp 382-383
- 5) 池田久男: 痴呆性老人のADLとQOLに関する研究. 長寿科学総合研究平成3年度研究報告4, 1992, pp 258-260
- 6) 真田順子, 高橋正彦, 佐藤博俊: 痴呆患者のQOLをどう評価するか. 老年期痴呆10(4): 371-376, 1996

# 脳卒中後意欲低下の評価と 知的機能, 臨床症状, 脳血流変化

Assessment of Poststroke Apathy and Its Relation to Mental Function,  
Clinical Symptoms and Cerebral Blood Flow

島根医科大学第三内科

岡田 和悟\* (講師) 小林 祥泰\* (教授)

## 1. はじめに

脳卒中患者にはしばしば意欲の低下がみられ, 日常生活動作やリハビリテーションにおける回復過程の妨げとなる<sup>1-4)</sup>。しかし, この意欲低下を適切に評価する方法は少ない。われわれは, StarkstejnらのApathy Scale<sup>5)</sup>を邦訳し, 「やる気スコア」(表1)として意欲低下の評価に用いている。本検査は, 日常臨床において意欲低下の判定の参考とするにあたり, 簡便で使用しやすい点の特徴である。今回, 本スケールに関する基礎的検討および知的機能, 臨床症状, 脳血流変化との関連について報告する。

## 2. 「やる気スコア」の信頼性, 妥当性に関する検討

1) 信頼性の検討: 全身所見, 神経症状が安定し, 精神症状に動揺のみられない脳卒中患者20症例(平均65.2歳)を対象として1週間以内に再検査を行い信頼性を検討し,  $r=0.971$ ,  $p<0.0001$ と良好な結果を得た。また, 面接法による問診方式と自己記入を15例(平均69.9歳)を対象として1週間以内に行い, 両者の相関は $r=0.966$ ,  $p<0.0001$  ( $n=15$ )と良好であった。

2) 日本人における判定基準の妥当性について, 二人以上の観察者による意欲低下の有無の判定と「やる気スコア」の得点の検討を行った。50例の患者(平均67.5)を対象に, 「主治医による「意欲低下あり・なし」の判定と「やる気スコア」の得点を検討し, 16点で感度(sensitivity)81.3%および特異度(specificity)85.3%と最も良好な結果が得られた。

3) さらに50症例(平均71.0歳)を対象として, 意欲低下の客観的評価法, 「脳血管障害後遺症にみられる精神症状評価法(SKETCH)」<sup>7)</sup>と「やる気スコア」による主観的評価の比較検討を行った。図1は, 「やる気スコア」による意欲低下の有無とSKETCHの自発性全般の段階評価を比較した結果である。自発性では障害なしの0段階が「やる気スコア」9.2±5.7点で, 以後段階ごとに有意に高値となった。感情障害では, 0段階が「やる気スコア」10.3±6.7点で同様の結果であった。SKETCHの障害なしと軽度以上の障害ありで, 「やる気スコア」の識別能を検討すると意欲低下では, 感度85.7%, 特異度81.8%, 正確度84.0%, 感情障害では, 感度78.6%, 特異度81.8%, 正確度80.0%であった。以上の結果から「や

\* Kazunori OKADA, M.D. (Lecturer) & Shotai KOBAYASHI, M.D. (Professor): Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University, Izumo.

表1 やる気スコア(Starkstein)鳥根医科大学第三内科版

- 1)新しいことを学びたいと思いますか?
- 2)何か興味を持っていることがありますか?
- 3)健康状態に関心がありますか?
- 4)物事に打ち込めますか?
- 5)いつも何かしたいと思っていますか?
- 6)将来のことについての計画や目標を持っていますか?
- 7)何かをやろうとする意欲はありますか?
- 8)毎日張り切って過ごしていますか?  
(評価:全くない3 少し2 かなり1 おおいに0)
- 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?
- 10)何事にも無関心ですか?
- 11)関心を惹かれるものなど何もないですか?
- 12)誰かに言われないと何もしませんか?
- 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?
- 14)自分自身にやる気がないと思いますか?  
(評価:全く違う0 少し1 かなり2 まさに3)

Cutoff score 16 points

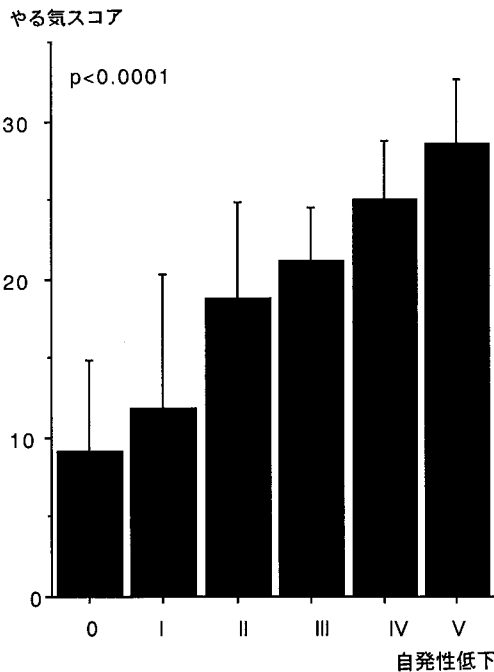


図1 SKETCH(自発性低下)の段階別にみたやる気スコア

る気スコア」は、軽度以上の自発性、感情障害の症例での意欲低下の検出に優れると考えられた。

### 3. 「やる気スコア」と知的機能・臨床症状・病変部位の関連

1)脳血管障害患者99例(平均69.4歳:脳出血

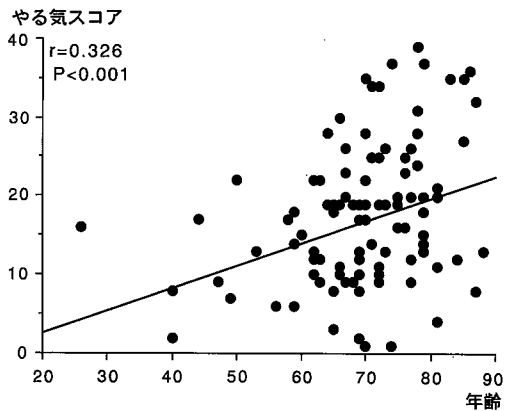


図2 やる気スコアと年齢の相関

9例, TIAを含む脳梗塞90例)を対象とした。知的機能の評価は、長谷川式簡易知能検査スケール<sup>8)</sup>、岡部式簡易知的評価尺度<sup>9)</sup>、Kohs立方体テスト<sup>10)</sup>、前頭葉機能の評価はverbal fluency(野菜名、『し』のつく語の語想起)、かなひろいテスト<sup>11)</sup>を用い、うつ状態はZungのSDSスケール<sup>12)</sup>により評価した。臨床症状は、痴呆、片麻痺、皮質症状、パーキンソニズムの有無およびADLについて「やる気スコア」との関連を検討した。頭部MRIは、病変を皮質枝・穿通枝・椎骨脳底動脈領域に分類、また病変の出現部位別に検討した。

2)結果:対象例中51%に意欲低下を認め、年齢、発症後期間と正相関を示した(図2)。また、言語性および動作性知的機能と有意な相関

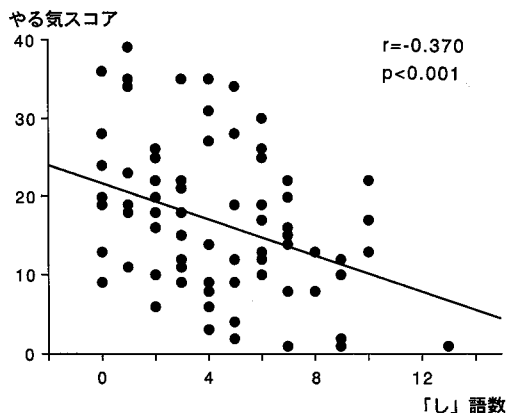


図3 やる気スコアと前頭葉機能(語想起「し」)の相関

表2 やる気スコアと臨床症状

	臨床症状あり(n)	なし(n)	p
痴呆	19.8(18)	17.1(79)	0.06
うつ状態	20.1(28)	17.2(66)	0.170
片麻痺	16.9(42)	18.1(55)	0.535
皮質症状	15.6(5)	17.7(92)	0.616
パーキンソニズム	26.4(10)	16.6(87)	0.001

を認め、特に前頭葉機能検査と強い相関を示した(図3)。臨床症状では、意欲低下は痴呆群で高値傾向、パーキンソニズム群で有意に高値であり、うつ状態の程度とも正相関がみられた(表2)。また、ADLの悪化に従い「やる気スコア」が高値となる傾向がみられ、自立群に対し要介助群で有意に高値であった(図4)。MRI上の病変に関しては、病型、病変側、病変部位別に検討した範囲では意欲低下との関連は認められなかった。以上のことから、脳卒中後の意欲低下は高頻度に認められ、年齢、罹病期間、知的機能、前頭葉機能、うつ状態、ADLと密接に関係することが示唆された。

3)さらにこの意欲低下の頻度を脳ドック受診者[潜在性脳梗塞を認めた50例(SBI群:62.8歳)および病変のみられなかった対照群254例(N群:57.1歳)]を対象として比較検討した。各群における得点は、CVD群 $16.1 \pm 9.0$ 、SBI群 $13.1 \pm 6.5$ 、N群 $10.9 \pm 5.8$ で、脳血管障害でもっとも高値であり、各群間に有意差を認めた。「やる気スコア」が16点以上で意欲低下を示す例の出現率は、SBI群34%、N群20%で有意差を認めた<sup>13)</sup>。

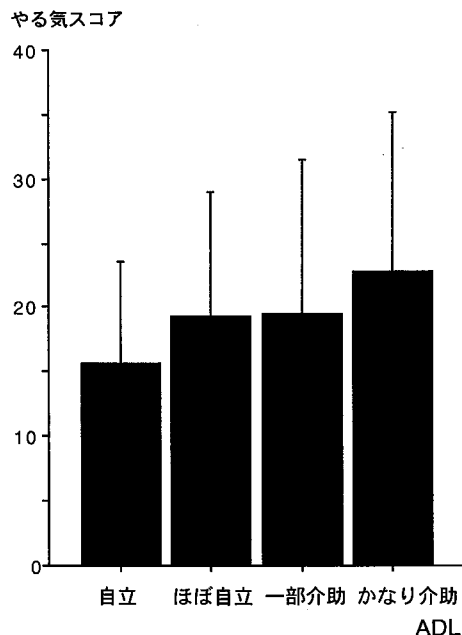


図4 ADLの段階別にみたやる気スコア

#### 4. 意欲低下と局所脳血流の関連

1)46例(平均69.8歳:脳出血2例, TIA 2例, 脳梗塞42例)を対象として、「やる気スコア」と<sup>133</sup>Xe吸入法による皮質血流量(F1値)を比較検討した。

2)意欲低下を示す群では、左半球平均脳血流量が低値の傾向を示し、局所的には左前頭・側頭部で有意に低値であった。長谷川式得点・SDSと半球別・部位別局所脳血流量とは関連がみられなかったが、「やる気スコア」は半球別脳血流量と負相関傾向を示し、局所別には右前頭葉後部、左前頭葉後部から側頭部前部と負の相関がみられた(図5)<sup>14)</sup>。

#### 5. まとめ

「やる気スコア」による意欲低下の評価は、信頼性、妥当性の点で臨床評価として使用しうると考えられた。客観的評価との比較検討の結果、軽度以上の自発性低下、感情障害を示す例において有用であると考えられた。臨床症状との検討から、脳卒中後の意欲低下は高頻度に認められ、年齢、罹病期間、知的機能、前頭葉機



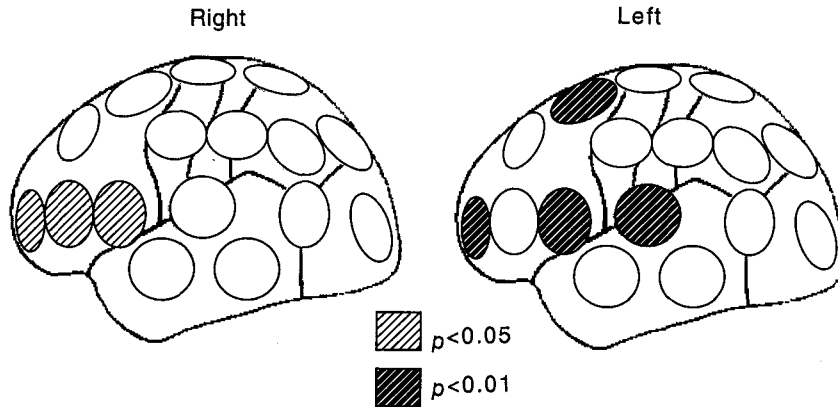


図5 「意欲低下あり」群で局所脳血流量の低下がみられた部位

能，うつ状態，ADLと密接に関係することが示唆された。さらに脳血流量との検討から，意欲低下と前頭葉の血流変化との関連が示唆され，病態を考えるうえで重要と思われた。今後，意欲低下に対するリハビリテーションや治療効果の検討が必要である。

参考文献

- 1) Åström M, Asplund K, Åström T : Psychosocial function and life satisfaction after stroke. *Stroke* 23 : 527-531, 1992
- 2) King RB : Quality of life after stroke. *Stroke* 27 : 1467-1472, 1996
- 3) 小松本 悟，徳山博文，松井龍吉，ほか：脳血管障害の顔貌における経時的変化について。脳卒中 18 : 363-369, 1996
- 4) 山口修平，小林祥泰，村田昭博，ほか：脳血管障害後のうつ状態に関する検討。臨床神経 27 : 1451-1456, 1987
- 5) Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, et al : Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 24 : 1625-1630, 1993
- 6) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, et al : Apathy and regional cerebral blood flow in Japanese stroke patients. In *Brain Topography Today*, Elsevier, Amsterdam, 1998, pp 663-666
- 7) Homma A, Kusunoki T, Sawada T, et al : Reliability in assessing psychiatric symptoms of patients in chronic stage after stroke. In *Proceeding of 13th International Conference and 7th European Annual Meeting*, Helsinki, 1997, 29 September
- 8) 加藤伸司，下垣 光，小野寺敦志，ほか：改定長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成。老年精神医学雑誌 12 : 1339-1347, 1991
- 9) 岡部祥平：簡易知的評価尺度。臨床精神医学 17 : 55-61, 1988
- 10) 繁田雅弘，清水 信：コース立方体組み合わせテスト。老年期痴呆 3 : 59-63, 1989
- 11) 金子満雄，植村研一：新しい早期痴呆診断法と同法を用いた地域集団検診の試み。日本医事新報 No 3349 : 26-30, 1988
- 12) Zung WWK : A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 12 : 63-70, 1965
- 13) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, et al : Apathy in silent brain infarction and stroke patients : a comparative study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9 : 654-654, 1997
- 14) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, et al : Post-stroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke* 28 : 2437-2441, 1997

# アルツハイマー病の 分子遺伝学

## Molecular Biology of Alzheimer's Disease

愛媛大学医学部老年医学／教授

三木哲郎\*

### 1. はじめに

家族性アルツハイマー病(FAD: familial Alzheimer's disease)の中で早期発症型FADは単一遺伝子病であり、一つの遺伝子の変異に一つの表現型が対応し、因果関係がはっきりしているが、晩期発症型孤発性アルツハイマー病(LOSPAD: late onset sporadic Alzheimer's disease)などの多因子病では、遺伝因子と環境因子がお互いに影響しながら、加齢という時間因子が加わって発症する。たとえば、意識を失うような頭部外傷は代表的な環境因子である。本研究では、LOSPADの遺伝的危険因子を検索するために、表1に示すように、既に報告されているアポリポ蛋白E4遺伝子(アポE4)<sup>1)</sup>以外の危険因子について、年齢と性を一致させた患者群と健常群の間でcase-control studyを行い、統計学的な検討を行った。そして、発症に関与している遺伝子を同定することを目的とした。

### 2. 方法

対象は、NINCDS-ADRDAの診断基準に基づく、晩期発症型孤発性アルツハイマー病患者79例、平均年齢78.9±7.0歳、および痴呆のない健常老年者142例、平均年齢82.4±7.6歳であった。また、解析した遺伝子は、アポリポ蛋白E(アポ

表1 アルツハイマー病の遺伝因子

原因遺伝子とその座位	
早期発症型	
A4/βアミロイド前駆体蛋白(APP)	21q21.2
プレセニリン1	14q24.3
プレセニリン2	1q31-42
晩期発症型	
アポリポ蛋白E4	19q13.2
発症の危険因子とその座位	
○アポリポ蛋白E	
○アポリポ蛋白C1	
○α1-アンチキモトリプシン	
○プレセニリン1	
○LRP(LDL receptor-related protein)	
○ミトコンドリア	

E)、アポリポ蛋白A1(アポA1)、アポリポ蛋白B(アポB)α1-アンチキモトリプシン(ACT)、プレセニリン1(PS-1)、LDL receptor-related protein(LRP)などであり、おのおのの遺伝子多型を使用した。多型はPCR-RFLPを用い、遺伝子型頻度・対立遺伝子頻度などを、患者群と健常群の間で比較検討した。統計学的解析は、 $\chi^2$ 検定を用いた。たとえば、LRPのPCRの場合、一方のforwardのプライマーをローダミンでラベルし、denature 94°C 30秒、annealing 60°C 30秒、extension 72°C 5秒で35サイクルPCRを行い、PCR産物を塩基配列決定用のゲル電気泳動を行い、バ

\* Tetsuro MIKI, M.D.: Professor, Department of Geriatric Medicine, Ehime University School of Medicine, Ehime.

ンドの長さを決定した。対立遺伝子は、I型(挿入型91塩基対)とD型(欠失型87塩基対)の二つの型に分類した。LRPの遺伝子型は、II, ID, DDの三つになった。

### 3. 結果・考察

LOADの発症にはアポE, PS-1, ACT, LRP, 採血時年齢が関与していた<sup>2)3)</sup>。たとえば、LRPの遺伝子型は、II, ID, DDの三つの型があり、II型は、コントロールで65.5%, 患者群で50.8%, ID型は、コントロールで29.7%, 患者群で39.2%, DD型は、コントロールで4.7%, 患者群で10.0%であった。 $\chi^2$ 検定を行ったところ、 $p$ 値は0.0340であり、患者群にIDとDD型が多く、統計学的に有意な差を認めた。多変量解析では、アポEと採血時年齢は強く、PS-1は弱く関与していた。

LOAD発症における遺伝的に独立した危険因子は、アポEと加齢であると考えられた。アポEそのもの、あるいは近傍の遺伝子は、発症の強い危険因子であることを今回再確認したが、その詳細な病態は未だ不明である。

### 4. 結 語

晩期発症型孤発性アルツハイマー病の発症には、複数の遺伝因子と複数の環境因子が関連して作用していると考えられているが、強い遺伝的危険因子はアポEと加齢であると考えられた。

### 文 献

- 1) Yoshiiwa A, Kamino K, Nishiwaki Y, et al : Association study of apolipoprotein E and sporadic Alzheimer's disease in the Japanese population. *Hong Kong J Gerontol* 10 [Suppl] : 219-223, 1996
- 2) Nishiwaki Y, Kamino K, Yoshiiwa A, et al : T/G polymorphism at intron 9 of presenilin 1 gene is associated with, but not responsible for sporadic late-onset Alzheimer's disease in Japanese population. *Neurosci Lett* 227 : 1-4, 1997
- 3) Yoshiiwa A, Kamino K, Yamamoto H, et al :  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin as a risk modifier for late-onset Alzheimer's disease in Japanese APOE4 carriers. *Ann Neurol* 42 : 115-117, 1997

# 潜在性脳梗塞とうつ病の 関連について

## Relationship between Silent Cerebral Infarction and Depression

広島大学医学部神経精神医学講座／教授

山 脇 成 人\*

### 1. はじめに

Magnetic resonance imaging (MRI) などの画像診断などで発見された脳梗塞がそれに相当する局所神経症状を呈さない場合、潜在性脳梗塞 silent cerebral infarction (SCI) と呼ばれる。これは、1990年にアメリカで刊行された脳血管障害の分類第III版 (Classification of Cerebrovascular Disease : CVD III)<sup>1)</sup>において規定された。一方、老年期うつ病においては脳器質疾患の合併が多いことが以前からよく知られていたが、MRIの導入が進んだ今日SCIの合併が頻回に発見されるようになった。本稿においては、老年期うつ病とSCIの関係についてわれわれの研究結果を述べるとともに、近年提唱されているvascular depression (VD)仮説を紹介する。

### 2. 初老期、老年期うつ病のSCI合併率<sup>2)</sup>

50歳以上のうつ病患者205例について、現在の年齢、発症年齢の違いによってMRI上のSCI合併率を比較検討した。対象は、脳卒中の既往がなく、神経学的には無症候で、精神医学的にはうつ病のみを呈する患者である。その結果、初老期患者(50歳以上65歳未満)におけるSCI合併率は若年発症群(50歳未満発症)において22.6%、初老期発症群(50歳以上65歳未満)において51.4%で初老期発症群の方に有意に高い合併率を示した(表1)。65歳以上の老年期患者においても、SCI合併率は初老期発症群においては65.9%、65歳以上の老年期発症群においては93.7%で老年期発症群の方に有意に高い合併率を示した(表2)。この結果、初老期以降に発症したうつ病患者のSCI合併率は、今まで報告されてきた健常成

表1 Silent cerebral infarction (SCI) in presenile major depression

	n(M/F)	Age(y)	No. with SCI(%)
・ Juvenile-onset presenile depression	31 (12/19)	56.7±3.6	7/31 (22.6)
・ Presenile-onset presenile depression	70 (25/45)	58.2±3.6	36/70 (51.4) *

M indicates male, F : female. \* $p < 0.01$ .

\* Shigeto YAMAWAKI, M.D.: Professor, Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

表2 Silent cerebral infarction (SCI) in senile major depression

	n (M/F)	Age (y)	No. with SCI (%)
• Presenile-onset senile depression	41 (11/30)	67.6±2.4	27/41 (65.9)
• Senile-onset senile depression	63 (22/41)	72.8±5.3*	59/63 (93.7) †

M indicates male, F: female. \*:  $p < 0.01$  †:  $p < 0.01$ .

表3 Background factors in patients with major depression with SCI

	SCI(-) Group	SCI(+) Group
Family history of affective disorder	7/20 (35%)	3/37 (8%)*
Hypertension	1/20 (5%)	15/37 (41%)*
Diabetes mellitus	1/20 (5%)	1/37 (3%)
Hyperlipidemia	3/20 (15%)	5/37 (14%)

\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$ , compared with SCI(-) group.

表4 Relationship between silent cerebral infarction (SCI) and DSM-III-R Axis-IV score

	SCI-negative group (N=19)	SCI-positive group		
		Overall (N=23)	Moderate SCI (N=16)	Severe SCI (N=7)
Age (y)	60.0±6.8	65.7±8.1*	64.8±8.0	67.7±7.8
Sex (M/F)	(9, 10)	(6, 17)	(3, 13)	(3, 4)
Age at onset of depression (y)	56.1±9.7	61.0±10.7	59.7±10.1	63.9±11.3
Axis IV score	2.63±1.13	1.96±1.12†	2.25±1.15	1.29±0.70‡

\* $p < 0.05$ , † $p < 0.05$ , ‡ $p < 0.05$ .

人におけるSCI合併率に比べ著しく高いことが明らかになった。

### 3. Vascular depression (VD) 概念<sup>3)4)</sup>

1997年にKrishnanらは、今までのMRIを用いた老年期うつ病の研究結果を踏まえて、MRIにて脳血管障害の合併が発見されるうつ病をMRI-defined VDと呼ぶことを提唱した。その後、AlexopoulosらはVDの概念を記している。すなわち、①脳血管障害が臨床所見もしくは検査所見にて認められるうつ病、②65歳以降に発症したうつ病をVDとすると定義している。つまりVDは、①脳卒中後にdepressionを発症したpost-stroke depression、②Krishnanらが提唱したMRI-defined VDを指す。MRI-defined VDは、われわれが検討してきたSCIを伴ううつ病と同じものである。

### 4. SCIを伴ううつ病の病因, 病態<sup>5)6)</sup>

われわれは、SCIを伴ううつ病患者の感情障害

の家族歴と、脳血管障害の危険因子とについて検討を行った。MRI所見により、うつ病患者の中でMRI上SCI所見を認めないSCI(-)群と、SCI所見を認めるSCI(+)群に分類した。その結果、感情障害の家族歴は、SCI(-)群の方がSCI(+)群に比べ有意に高い合併率を示し、高血圧はSCI(+)群の方がSCI(-)群に比べ有意に高い合併率を示した(表3)。この結果から、SCIを伴ううつ病患者の背景因子としては、内因よりも器質因が強く関与することが示唆された。

次に、SCIを伴ううつ病の社会心理学的因子の関与について検討した。社会心理学的因子の指標としてDSM-III-Rの第4軸を用いた。その結果、SCI(+)群ではSCI(-)群より社会心理学的要因が有意に低く、この結果は、脳器質的要因が存在すれば社会心理学的要因の関与は小さくなることを示している(表4)。

### 5. SCIを伴ううつ病の治療反応性, 予後<sup>7)8)</sup>

表5 Clinical course in hospital

	SCI(-) group (N=19)	SCI(+) group		
		Overall (N=22)	Moderate SCI (N=15)	Severe SCI (N=7)
Patients in remission at discharge	19(100%)	18(82%) <sup>†</sup>	14(93%)	4(57%) <sup>‡</sup>
Duration of treatment in hospital(days)	71±40	93±66	66±37	152±76 <sup>¶</sup>

<sup>†</sup>: p<0.1, compared with SCI(-) group.

<sup>‡</sup>: p<0.1, <sup>¶</sup>: p<0.01, compared with moderate SCI.

表6 Patients with central nervous system (CNS) adverse reactions to antidepressant drugs

	SCI(-) group (N=19)	SCI(+) group		
		Overall (N=22)	Moderate SCI (N=15)	Severe SCI (N=7)
Overall	0(0%)	7(32%) <sup>‡</sup>	2(13%)	5(71%) <sup>¶</sup>
Delirium	0(0%)	4(18%)	1(7%)	3(42%)
Parkinsonism	0(0%)	6(27%) <sup>†</sup>	2(13%)	4(57%)

<sup>‡</sup>: p<0.01, <sup>†</sup>: p<0.05, compared with SCI(-) group.

<sup>¶</sup>: p<0.05, compared with moderate SCI.

表7 Psychiatric symptoms other than depression

	SCI(-) group N=32	SCI(+) group		
		Overall N=32	Moderate SCI N=16	Severe SCI N=16
Overall	3(9%)	10(31%)*	4(25%)	6(38%)
Delirium	1(3%)	6(19%)*	3(19%)	3(19%)
Dementia	2(6%)	6(19%)	2(13%)	4(25%)

\*: p<0.05, compared with SCI(-) group.

表8 Neurological symptoms or signs (disorders)

	SCI(-) group N=32	SCI(+) group		
		Overall N=32	Moderate SCI N=16	Severe SCI N=16
Overall	0(0%)	12(38%)**	5(31%)	7(44%)
Stroke	0(0%)	4(13%)*	2(13%)	2(13%)
Parkinsonism	0(0%)	9(28%)**	4(25%)	5(31%)

\*\* : p<0.01, \* : p<0.05, compared with SCI(-) group.

さらにわれわれは、入院治療を行ったうつ病患者を対象にして、SCIを伴ううつ病の抗うつ薬への治療反応性と、抗うつ薬に対する中枢神経系副作用とについて検討した(表5)。その結果、寛解退院率はSCI(-)群に比べ、SCI(+)群で低い傾向があった。また、SCI(-)群においては抗うつ薬による中枢神経系副作用を生じた患者は1例もなかったが、SCI(+)群では31.8%に三環系抗うつ薬によるせん妄や、sulpirideによるパー

キンソン症候群などの中枢神経系副作用を認めた(p<0.05)(表6)。この結果から、抗うつ薬による中枢神経系副作用はSCIの合併と関係していることが明らかになった。

次に、うつ病患者を前述と同様にSCI(-)群とSCI(+)群に分類して、3年間の臨床経過を比較した。うつ病治療目的の入院回数はSCI(+)群の方がSCI(-)群より有意に多かった。うつ病以外の精神障害(せん妄、痴呆)は、SCI(+)群で31

%, SCI(-)群の9%に出現し, SCI(+ )群の方が有意に高かった(表7)。神経学的障害(脳梗塞, 血管性パーキンソニズム)の出現率は, SCI(-)群では0%であったのに対して, SCI(+ )群では38%で, SCI(+ )群の方が有意に高かった(表8)。すなわち, SCIを伴ううつ病の長期予後は不良であると考えられる。

#### 6. おわりに

MRIで発見されるSCIとうつ病との関係について, われわれの今までの研究結果を報告した。1997年にvascular depression仮説が提唱されたことにより, 今後VDに関する研究が活発になることが予想され, その成果が期待される。

#### 文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Classification of cerebrovascular disorders, III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 2) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 24 : 1631-1634, 1993
- 3) Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG : MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154 : 497-501, 1997
- 4) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al : 'Vascular depression hypothesis'. *Arch Gen Psychiatry* 54 : 915-922, 1997
- 5) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y : Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. *Stroke* 25 : 798-801, 1994
- 6) Fujikawa T, Yanai I, Yamawaki S : Psychosocial stressors in patients with major depression and silent cerebral infarction. *Stroke* 28 : 1123-1125, 1997
- 7) Fujikawa T, Muraoka M, Yokota N, et al : Response of patients with major depression and silent cerebral infarction to antidepressant drug therapy, with emphasis on central nervous system adverse reactions. *Stroke*, 27 : 2040-2042, 1996
- 8) Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, et al : The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J Affect Dis* 47 : 25-30, 1998

---

---

# 神経細胞の死に方

Neuronal Cell Death : When and How

東京大学大学院医学系研究科・脳神経医学専攻・神経内科／教授

金澤一郎\*

---

---

## 1. はじめに

ヒト脳の神経細胞は、生まれた時点ですでに分裂する能力を失っている。したがって、ヒトの寿命の間、脳の神経細胞の大半はそのままの姿で生き続けていることになる。神経細胞はこれほどシブトイ。しかし、それでも神経細胞は死ぬ。虚血や炎症など明らかな原因によっても死ぬが、原因不明な神経変性疾患もある。ところで、神経変性疾患での神経細胞の死に方はどのようなのであろうか。それが明らかになれば、死の原因に対してなんらかのヒントが得られるという期待がある。最近TUNEL染色により、神経変性疾患の神経細胞死の形式が「アポトーシス」によるのだという論文が目につくが、真実だろうか。私は疑問を感じている。そこで、本講演では『死に至る神経細胞の形態』を時間経過とともに見ることにより、神経変性疾患における神経細胞の死に方について考えてみたい。

## 2. プログラム細胞死

中枢の神経細胞の死には、胎生期のプログラム細胞死と成熟してからの神経細胞死がある。後者には原因が明らかな死とそれが不明な死があることは既に述べた。原因不明の死の形式がアポトーシスであるかどうかを考察する際に

は、胎生期のプログラム細胞死の様相が参考になる。ニワトリ初期胚の脊髄神経節ではわずか5日間に、神経細胞数が20,000から10,000個に減る<sup>1)</sup>。その際、『死にかけている神経細胞』は1%しか認められない。これは、死に至る全過程が2~3時間で終了すると考えれば説明可能である。したがって、形態的ばかりでなく時間経過の点からもアポトーシスの形式であるといっても良い。アポトーシスとは、このように形態的には細胞の縮小とともに核の濃縮や分断化を伴うものであり、時間経過としては数時間以内(時には数日ともいわれる)に終了するものと理解されよう<sup>2)</sup>。アポトーシスについてこのような概念をもって、以下で神経変性疾患について検討した結果を述べてみたい。

## 3. 神経変性疾患における神経細胞の死に方

まず、アルツハイマー病では、特に側頭回の神経細胞は10年で約50%減少する<sup>3)</sup>というデータがある。そこで、さまざまな罹病期間ののちの死の時点でどの程度の割合の残存神経細胞が『死にかけている神経細胞』とみなせるかを検討した。そのため、正常コントロール5例とアルツハイマー病5例について下側頭回の6 $\mu$ m厚のパラフィン切片を作成した。Nissl染色、HE染色

---

\* Ichiro KANAZAWA, M.D.: Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo.



で見る限り死後変化を越える異常を検出できないので、異常リン酸化タウを特異的に染めるAT8抗体を用い、陽性細胞を「死に至る細胞」とみなすことにした。その結果、罹病期間とは無関係に陽性細胞は25~75%、平均は50%であった。神経細胞減少の速度とこの所見から、病的状態で10年経過した後に神経細胞が死ぬという計算になる。

次にパーキンソン病では、黒質細胞は20年で約80%が消失すると考えられる<sup>3)</sup>。そこで、アルツハイマー病の場合と同様にしてパーキンソン病5例について検討したが、この場合はNissl染色で核あるいは細胞質の異常は容易に検出できた。その結果をみると、病的細胞は50~100%で平均75%程度で、罹病期間が長くなるとその割合が多くなる傾向があった。したがって、病的状態を18年過した後に神経細胞が死ぬことになる。

ハンチントン病は、ほぼ15年で線条体神経小細胞は全滅する<sup>4)</sup>。上記と同様な形式で5例のハンチントン病の線条体における病的細胞の割合を調べた。この場合はNissl染色ではよく分からず、HE染色により核の濃染や変形などの異常を検出できた。このような病的細胞の割合は、罹病期間とは無関係に10~30%で平均20%程度であった。これは病的状態で約3年経過した後に神経細胞が死ぬという計算になる。

筋萎縮性側索硬化症では、罹病期間約40カ月で脊髓前角細胞は50%減少するというデータがある<sup>5)</sup>。自験例ではないが、残存する脊髓前角細胞のうち0~20%(平均すると8%程度)が抗ユビキチン抗体で陽性染色を示すとされ、罹病期間が長引くとその割合は減少するという<sup>5)</sup>。このデータから計算すると、筋萎縮性側索硬化症の脊髓前角細胞はおおよそ6カ月程病的状態を示したのち死に至ると推測される。

#### 4. これらの神経細胞死の形式をnecrobiosisと呼ぼう!

以上述べたように、各疾患には固有の『病的状態の期間』がある。しかもそれは月単位、年単位である。このような長い時間的経過をもった末に完結する神経細胞死をアポトーシスと呼ぶことはきわめて不自然である。また、異なる種類の神経細胞に起こる細胞死の形式が同一であるという必然性もない。私は、現実はもっと複雑かつ個性の強いものではないかと考える。そのような細胞死の形式を表すのに適切な名称がないことは事実であるので<sup>6)</sup>、神経変性疾患における神経細胞死に至る形式を、たとえばnecrobiosis(死にかけながら生きるの意)とでも呼ぶことにして、個々の疾患に固有の神経細胞死のメカニズムを追求すべきではないかと考えている。

#### 文 献

- 1) Hamberger V : Cell death in the development of the lateral motor column of the chick embryo. *J Comp Neurol* 160 : 535-546, 1975
- 2) Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al : Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41 : 17-24, 1997
- 3) Fearnley JM, Lees AJ : Ageing and Parkinson's disease : substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 : 2283-2301, 1991
- 4) Myers RH, Vonsattel JP, Stevens TJ, et al : Clinical and pathological assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology* 38 : 341-347, 1988
- 5) Schiffer D, Autilio-Gambetti L, Chio A, et al : Ubiquitin in motor neuron disease : study at the light and electron microscope. *J Neuropathol Exp Neurol* 50 : 463-473, 1991
- 6) Baner C, Lassman H, Breitschof H, et al : Mechanisms of cell death in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Suppl)* 50 : 141-152, 1997

# 第11回九州老年期痴呆研究会

The 11th Annual Meeting of the Kyushu  
Research Group on Senile Dementia

代表世話人  
Presidents  
名誉会員  
Emeritus Member  
世話人  
Organizers

藤島 正敏  
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

村井 由之  
Yoshiyuki MURAI, M.D.

朝倉 哲彦  
Tetsuhiko ASAKURA, M.D.

納 光弘  
Mitsuhiro OSAME, M.D.

佐渡島省三  
Seizo SADOSHIMA, M.D.

辻 貞俊  
Sadatoshi TSUJI, M.D.

西丸 雄也  
Katsuya NISHIMARU, M.D.

三山 吉夫  
Yoshio MITSUYAMA, 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

内村 英幸  
Hideyuki UCHIMURA, M.D.

飯野 耕三  
Kozo IINO, M.D.

黒田 康夫  
Yasuo KURODA, M.D.

庄司 紘史  
Hiroshi SHOJI, M.D.

津田 富康  
Tomiyasu TSUDA, M.D.

柗山幸志郎  
Koshiro FUKIYAMA, M.D.

宮川 太平  
Taihei MIYAKAWA, M.D.

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 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
- 演題 1 座長 佐渡島省三 (新日本製鐵八幡製鐵所病院 副院長)  
**アルツハイマー型老年痴呆における  
 白質病変の臨床的意義** ..... 151  
 田北昌史 (今津赤十字病院精神科 部長)
- 演題 2 座長 西丸雄也 (福岡大学医学部内科 教授)  
**認知機能障害群の予後と痴呆発症関連要因  
 —認知機能障害群の臨床的特徴—** ..... 157  
 熊本俊秀 (大分医科大学医学部第三内科 助教授)
- 演題 3 座長 三山吉夫 (宮崎医科大学精神科 教授)  
**非ヘルペス性急性辺縁系脳炎** ..... 161  
 庄司紘史 (久留米大学医学部第一内科 教授)
- 特別講演 1 座長 宮川太平 (熊本大学医学部神経精神科 教授)  
**痴呆性疾患の画像診断と神経病理** ..... 164  
 緒方 絢 (国立循環器病センター)  
 集団検診部 部長
- 特別講演 2 座長 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)  
**アルツハイマー病の臨床と病態** ..... 167  
 西村 健 (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
- 閉会の挨拶 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)

第11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9年6月28日(土) 午後4時~午後8時  
 会場 博多都ホテル 3階 孔雀の間

□ Program □

- Opening Remarks Hideyuki UCHIMURA, M.D.  
Director, Hizen National Mental Hospital
- Lecture 1 Chairperson Seizo SADOSHIMA, M.D.  
Vice-Director, Nippon Steel Yawata  
Memorial Hospital
- Clinical Significance of White Matter Hyperintensities  
in MRI in Senile Dementia of the Alzheimer Type ... 151
- Masashi TAKITA, M.D.  
Director, Department of Psychiatry  
Imasu Red Cross Hospital
- Lecture 2 Chairperson Katsuya NISHIMARU, M.D.  
Professor, Department of Internal Medicine  
School of Medicine, Fukuoka University
- Clinical Features of Cognitively Impaired not  
Demented in the Nondemented Elderly in  
a Farming District of Kumamoto Prefecture ..... 157
- Toshihide KUMAMOTO, M.D.  
Associate Professor, Third Department  
of Internal Medicine, Oita Medical University
- Lecture 3 Chairperson Yoshio MITSUYAMA, M.D.  
Professor, Department of Psychiatry  
Miyazaki Medical College
- Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis :  
A New Subtype of Limbic Encephalitis ..... 161
- Hiroshi SHOJI, M.D.  
Professor, First Department (Neurology) of Internal  
Medicine, Kurume University School of Medicine
- Special Lecture 1 Chairperson Taihei MIYAKAWA, M.D.  
Professor, Department of Neuropsychiatry  
Kumamoto University Medical School
- Pathoanatomical Correlates of Image  
Diagnosis of Dementia ..... 164
- Jun OGATA, M.D.: Director of Preventive Cardiology  
National Cardiovascular Center
- Special Lecture 2 Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.  
Professor, Second Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine, Kyushu University
- Recent Advances in the Research  
on Alzheimer's Disease ..... 167
- Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.  
Emeritus Professor, Osaka University  
Professor, Department of Human Behavior Studies  
College of Humanities, Koshien University
- Closing Remarks Masatoshi FUJISHIMA, M.D.  
Professor, Second Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine, Kyushu University

The 11th 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 : Fukuoka Prefecture Medical Association  
Date : 16 : 00 ~ 20 : 00, June 28th, 1997  
Place : Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel

# アルツハイマー型老年痴呆における白質病変の臨床的意義

## Clinical Significance of White Matter Hyperintensities in MRI in Senile Dementia of the Alzheimer Type

今津赤十字病院精神科/部長  
田北昌史\*

### 1. はじめに

画像診断の発達に伴い、MRIやCTが痴呆の診断に応用され、これらの検査で描出される大脳白質病変が注目されている。こうした白質病変は脳血管性痴呆(VD)の特徴として、VDとAlzheimer型痴呆(DAT)の鑑別に有用であるとされている<sup>1)</sup>。しかし、DATにおいても白質病変が高頻度で認められるとの報告<sup>2)</sup>があり、その臨床的意義については明確な結論に達していない。今回の研究では、MRIを用いて、対象を白質病変が多く見出されるAlzheimer型老年痴呆(SDAT)患者に限定して、その白質病変を評価し、SDATにおける白質病変が加齢や発症年齢以外のいかなる条件で出現するのかを検討した。

### 2. 対象と方法

NINCDS-ADRDAのprobable Alzheimer's disease<sup>3)</sup>およびDSM-III-RのPrimary Degenerative Dementia of the Alzheimer type, Senile Onset<sup>4)</sup>の診断基準を満たす50例の痴呆患者(男性15名、女性35名、P群)、また、コントロール(C群)として20例の正常高齢者(男性11名、女性9名)を対象とした(表1)。P群は全例頭部X線CTを施行し、

脳血管障害の存在を示唆する明らかな低吸収域を認めた場合は上記の診断基準を満たしていても対象より除外した。MRI検査は磁場強度0.5 tesla, T<sub>1</sub>強調画像はTR=600msec, TE=30msec, T<sub>2</sub>強調画像はTR=2,000msec, TE=60msecで撮影を行った。白質病変の評価はFazekasら<sup>5)</sup>の方法によりT<sub>2</sub>強調画像を用いて行い、脳室周囲白質病変periventricular hyperintensity(PVH)と深部白質病変deep white matter hyperintensity(DWMH)のそれぞれgrade 0からgrade 3の4段階に分類した(表2, 3, 図1-a~f)。grade 0とgrade 1を正常範囲として、PVH(-)およびDWMH(-)群と、また、grade 2とgrade 3を病的として、PVH(+)およびDWMH(+)群とした。

PVHおよびDWMHのおおのにおおに関して、この基準に基づいてP群を2群に分け、臨床症状、検査所見の値について2群間の比較を行った。

脳萎縮の程度の測定は、MRIのT<sub>1</sub>強調画像を用いて定量的に行った。

### 3. 結果

#### a. PVHについて

P群では(-)群が21例(42.0%)、(+ )群が29例

\* Masashi TAKITA, M.D.: Director, Department of Psychiatry, Imazu Red Cross Hospital, Fukuoka.

表1 患者群およびコントロール群のプロフィール

検査項目	患者群 (n=50)	コントロール群 (n=20)	p
年齢(年)	74.4±4.2	76.6±5.6	NS*
男女比(M/F)	3/7	11/9	NS**
HDRS	14.7±7.7	31.6±1.2	p<0.001*
MMSE	14.8±6.4	28.1±1.7	p<0.001*
罹病期間(年)	2.7±1.7	—	—
HIS	2.7±1.3	—	—
血中総蛋白値(g/dℓ)	7.0±0.4	7.1±0.5	NS*
血糖値(mg/dℓ)	98.1±16.5	99.0±16.5	NS*
ヘマトクリット値(%)	37.3±3.9	38.7±4.7	NS*
血中中性脂肪値(mg/dℓ)	96.7±41.8	115.5±50.3	NS*
血清総コレステロール値(mg/dℓ)	199.6±34.6	201.0±32.0	NS*
収縮期血圧(mmHg)	142.2±29.7	148.2±19.8	NS*
拡張期血圧(mmHg)	75.5±15.0	79.9±9.3	NS*
高血圧の既往	15(30%)	10(50%)	NS**
CBR(%)	69.3±4.7	—	—
VBR(%)	12.8±2.9	—	—
CCR(%)	82.1±3.9	—	—

M : male, F : female. HDRS : Hasegawa's Dementia Rating Scale, MMSE : Mini-Mental State Examination, HIS : Hachinski's ischemic score, CBR : cranial-brain ratio, VBR : ventricle-brain ratio, CCR : cranial-cortical ratio, NS : 有意差なし, \* : Unpaired t-Test, \*\* : Chi-Square Test.

表2 PVH分類

grade 0 ; absence  
 grade 1 ; "caps" or pencil-thin lining  
 grade 2 ; smooth "halo"  
 grade 3 ; irregular PVH extending into the deep white matter

表3 DWMH分類

grade 0 ; absence  
 grade 1 ; punctate foci  
 grade 2 ; beginning confluence of foci  
 grade 3 ; large confluent areas

(58.0%), C群では(-)群が12例(40.0%), (+)群が8例(60.0%)であった。P群とC群で(+)群の頻度に有意差はなかった(表4)。P群において(-)群と(+)群の2群間で検査所見、臨床症状に有意差を認めなかった(表5)。Hachinski's ischemic score(HIS)の細項目の頻度について検討すると、“高血圧の既往”が(-)群に比べて(+)群で有意に高頻度であった( $\chi^2=7.229, p=0.018$ )。しかし、他の12項目では有意差は認めなかった(表6)。

b. DWMHについて

P群では(-)群は27例(54.0%), (+)群が23例(46.0%), C群では(-)群が10例(50.0%), (+)群が10例(50.0%)であった。P群とC群で(+)群の頻度に有意差はなかった(表7)。P群において、検査所見では血清総コレステロール値が

(-)群に比べて、(+)群において有意に高値であった( $t=-2.494, p=0.016$ )。しかし、他の検査所見、臨床症状には有意差は認めなかった(表8)。

HISの細項目の頻度について検討すると、“高血圧の既往”がDWMH(-)群に比べて(+)群で有意に高頻度であった( $\chi^2=9.972, p=0.004$ )。しかし、他の12項目では有意差は認めなかった(表9)。

4. 考 察

今回の研究では、SDAT患者の58%にgrade 2以上のPVHを、46%にgrade 2以上のDWMHを認めた。これは今までの報告によるDATの白質病変の出現率(19~61%)<sup>6)</sup>に比べて、比較的高い値であった。しかし、年齢に有意差がないC群と

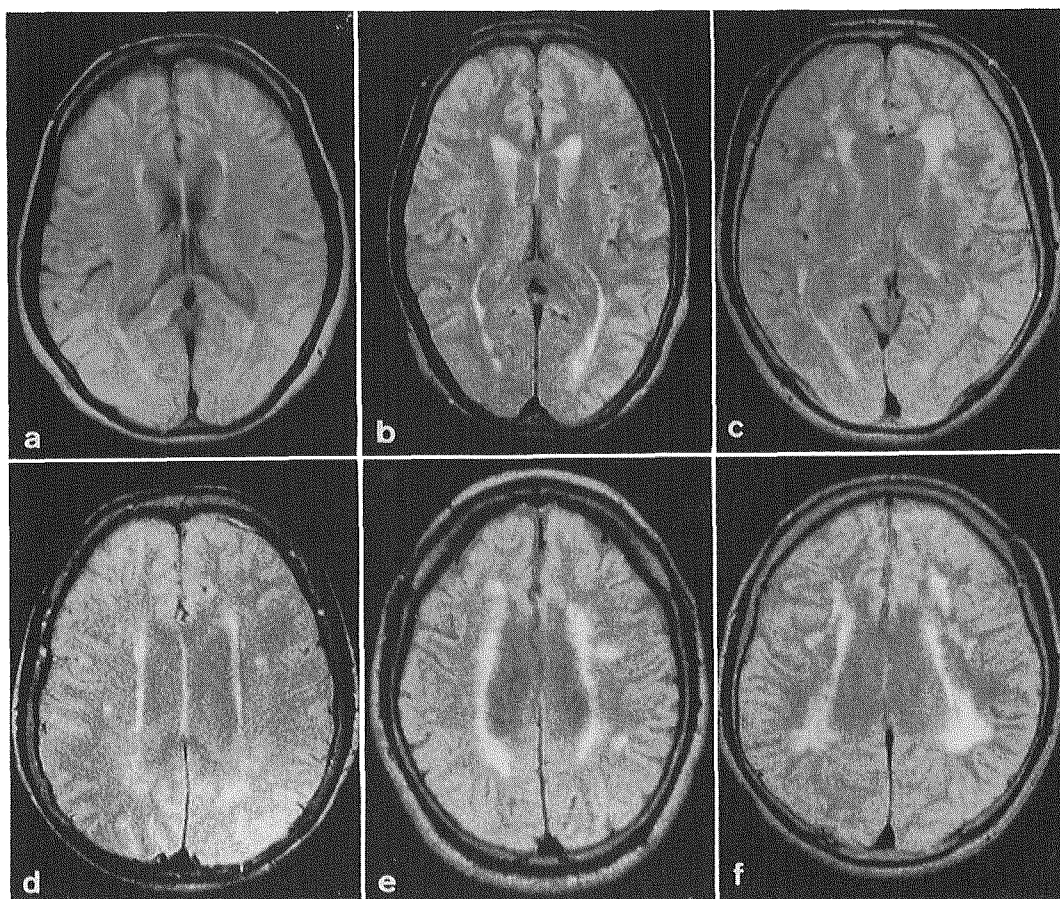


図1 MRI検査

a : PVH grade 1, b : PVH grade 2, c : PVH grade 3, d : DWMH grade 1, e : DWMH grade 2, f : DWMH grade 3.

表4 患者群とコントロール群におけるPVH grading別の出現頻度

PVH (grade)	患者群 出現数(率, %)	コントロール群 出現数(率, %)
0	0(0%)	0(0%)
1	21(42.0%)	12(60.0%)
2	16(32.0%)	4(20.0%)
3	13(26.0%)	4(20.0%)
	21(42.0%)	12(60.0%)
	29(58.0%)	8(40.0%)

比較すると、PVHおよびDWMHともにその出現率に差がなく、このためこれらの白質病変は必ずしもSDATに伴う変化でないと思われる。そして、その白質病変は“高血圧の既往”や血清総コレステロール値と関連が認められた。高血圧症が脳循環障害に関与していることは確実で<sup>7)-10)</sup>、高コレステロール血症も脳血管障害の危険因子と考えられる<sup>11)-14)</sup>。したがって、これらのSDAT

患者に認められる白質病変は脳の循環障害に関係があり、これら白質病変を伴うSDATは痴呆発症に脳循環障害のファクターが関与している可能性があると思われる。

しかし、白質病変の重症度は他の臨床症状や痴呆の重症度、脳萎縮とは関係は認めず、SDATの進行との関係は乏しいと推定された。

表5 PVH(-)群とPVH(+ )群の2群間における臨床像の差

検査項目	PVH(-)群 (n=21)	PVH(+ )群 (n=29)
年齢(年)	74.6±5.1	74.3±3.5
男女比(M/F)	8/13	7/22
HDRS	15.5±5.8	14.1±8.9
MMSE	14.2±6.9	15.2±6.2
罹病期間(年)	2.4±1.4	2.9±1.9
HIS	2.4±1.3	2.9±1.3
血中総蛋白値(g/dℓ)	6.9±0.5	7.1±0.4
血糖値(mg/dℓ)	95.1±14.4	100.3±17.7
ヘマトクリット値(%)	37.3±4.2	37.2±3.8
血中中性脂肪値(mg/dℓ)	94.8±46.5	99.5±37.3
血清総コレステロール値(mg/dℓ)	190.5±28.3	206.2±37.6
収縮期血圧(mmHg)	141.8±31.7	142.6±28.7
拡張期血圧(mmHg)	75.3±12.9	75.6±16.6
CBR(%)	70.3±4.3	68.5±4.9
VBR(%)	12.4±2.5	13.1±3.1
CCR(%)	82.7±4.1	81.6±3.8

全項目で有意差なし。

表6 PVH(-)群とPVH(+ )群の2群間のHachinski's ischemic scoreの比較

HISの細項目	PVH(-)群 (n=21)	PVH(+ )群 (n=29)	p*
急激な発症	0(0%)	1(3.5%)	NS
段階的悪化	1(4.8%)	0(0%)	NS
経過の動揺	5(23.8%)	6(20.7%)	NS
せん妄	8(38.1%)	7(24.1%)	NS
人格の保持	18(85.7%)	24(82.8%)	NS
抑うつ	3(14.3%)	4(13.8%)	NS
身体的愁訴	2(9.5%)	2(6.9%)	NS
感情失禁	0(0%)	1(3.5%)	NS
高血圧の既往	2(9.5%)	13(44.8%)	0.018
脳卒中の既往	0(0%)	0(0%)	NS
動脈硬化の所見	9(42.9%)	18(62.1%)	NS
神経症状	0(0%)	0(0%)	NS
神経徴候	0(0%)	0(0%)	NS

NS：有意差なし，\*Chi-Square Test.

表7 患者群とコントロール群におけるDWMH grading別の出現頻度

DWMH (grade)	患者群 出現数(率, %)	コントロール群 出現数(率, %)
0	4(8.0%)	5(25.0%)
1	23(46.0%)	5(25.0%)
2	13(26.0%)	9(45.0%)
3	10(20.0%)	1(5.0%)

} 27(54.0%)      } 10(50.0%)  
} 23(46.0%)      } 10(50.0%)

5. おわりに

療を行うことが有用と考えられた。

SDATの診断, 治療にはMRIを施行し, 白質病変を伴う場合はSDATの亜型として, 予防, 治



表8 DWMH(-)群とDWMH(+ )群の2群間における臨床像の差

検査項目	DWMH(-)群 (n=27)	DWMH(+ )群 (n=23)	p
年齢(年)	74.9±4.8	73.9±3.3	NS
男女比(M/F)	1/2	6/17	NS
HDRS	16.3±6.9	12.8±8.4	NS
MMSE	14.5±6.8	15.2±6.1	NS
罹病期間(年)	2.8±1.9	2.5±1.5	NS
HIS	2.6±1.2	2.8±1.5	NS
血中総蛋白値(g/dℓ)	6.9±0.4	7.1±0.4	NS
血糖値(mg/dℓ)	98.9±15.7	97.3±17.7	NS
ヘマトクリット値(%)	36.7±4.1	38.0±3.6	NS
血中中性脂肪値(mg/dℓ)	90.7±44.0	105.5±36.6	NS
血清総コレステロール値(mg/dℓ)	188.9±27.4	212.2±38.4	0.016*
収縮期血圧(mmHg)	140.8±28.4	143.9±31.7	NS
拡張期血圧(mmHg)	75.1±11.2	75.9±18.8	NS
CBR(%)	69.7±4.7	68.7±4.8	NS
VBR(%)	12.4±2.7	13.2±3.1	NS
CCR(%)	82.2±4.1	82.0±3.9	NS

NS:有意差なし, \*: Unpaired T-Test.

表9 DWMH(-)群とDWMH(+ )群の2群間のHachinski's ischemic scoreの比較

HISの細項目	DWMH(-)群 (n=27)	DWMH(+ )群 (n=23)	p*
急激な発症	0(0%)	1(4.4%)	NS
段階的悪化	1(3.7%)	0(0%)	NS
経過の動揺	8(29.6%)	3(13.0%)	NS
せん妄	10(37.0%)	5(21.7%)	NS
人格の保持	21(77.7%)	21(91.3%)	NS
抑うつ	3(11.1%)	4(17.4%)	NS
身体的愁訴	3(11.1%)	1(4.4%)	NS
感情失禁	0(0%)	1(4.4%)	NS
高血圧の既往	3(11.1%)	12(52.2%)	0.004
脳卒中の既往	0(0%)	0(0%)	NS
動脈硬化の所見	14(51.9%)	13(56.5%)	NS
神経症状	0(0%)	0(0%)	NS
神経徴候	0(0%)	0(0%)	NS

NS:有意差なし, \*: Chi-Square Test.

## 文 献

- 1) Erkinjuntti T, Ketonen L, Sulkava R, Sipponem J, Vuorioaho M & Iivanainen M: Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 50: 37-42, 1987
- 2) George AE, de Leon MJ, Kalnin A, Rosner L, Goodgold A & Chase N: Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging: 2. MRI of brain lucencies. AJNR 7: 567-570, 1986
- 3) Mckhann G, Drachmann D, Folstein M, Katzman R, Price D & Stadlan EM: 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
- 4) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. rev. Washington DC, American Psychiatric Association, 1987

- 5) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI & Zimmerman RA : MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* 8 : 421-426, 1987
- 6) Blennow K, Wallin A, Uhlemann C & Gottfries C G : White-matter lesions on CT in Alzheimer patients : relation to clinical symptomatology and vascular factors. *Acta Neurol Scand* 83 : 187-193, 1991
- 7) Kannel WB : Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis* XVII : 5-24, 1974
- 8) 蔵本 築, 松下 哲, 上田清悟, 服部明德, 小田修爾, 黒尾 誠 : 加齢, 高血圧と動脈硬化および脳・心合併症. *内科* 62 : 830-836, 1988
- 9) 村田和彦, 寺沢富士夫, 藤井 潤, 蔵本 築, 細田瑳一, 栗原 博, リー・ホン・ユイニング, 松下 哲, 倉持衛夫, 池田正男, 関 増爾 : 血圧, 血清総コレステロールと冠動脈硬化, 脳動脈硬化, 大動脈硬化—老年者剖検例についての検討. *日本老年医学雑誌*, 8 : 323-328, 1971
- 10) 上田一雄 : 高血圧症の合併症と長期予後—日本人の特徴. *医学のあゆみ* 130 : 962-966, 1984
- 11) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, Jensen G & Schnohr P : Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 19 : 1345-1353, 1988
- 12) Iso H, Jacobs DRJ, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD, for the MRFIT Research Group : Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350, 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320 : 904-910, 1989
- 13) 清原 裕, 藤島正敏, 加藤 功 : 脳血管障害における高脂血症治療の意義とマネージメント. *内科* 72 : 124-127, 1993
- 14) 垂井清一郎 : 厚生省特定疾患「原発性高脂血症」調査研究班研究報告書, 1987

# 認知機能障害群の予後と 痴呆発症関連要因

—認知機能障害群の臨床的特徴—

Clinical Features of Cognitively Impaired not Demented  
in the Nondemented Elderly  
in a Farming District of Kumamoto Prefecture

大分医科大学医学部第三内科/助教授

熊本俊秀\*

## 1. はじめに

高齢者の痴呆疾患の実体とその危険因子を明らかにする目的で、これまで一定地域在住の60歳以上の在宅高齢者について全数把握に基づく検診を行ってきた<sup>1)~3)</sup>。今回は、1次検診で痴呆が疑われ、2次検診で痴呆と診断されなかった、いわゆるcognitively impaired not demented (CIND)<sup>4)</sup>というべき1群に注目し、その臨床的特徴と5年後の予後について検討した。

## 2. 対象と方法

熊本県御船町の無作為に抽出された27地区在住の60歳以上の在宅高齢者1,243人について長谷川式簡易痴呆スケール(HDS)検査、神経学的検査、ADL調査、ライフスタイル調査、血圧、尿・血液生化学検査を行った(検診率83%、表1)<sup>1)~3)</sup>。さらにHDSで21点以下であった168人について、ミニメンタル・テスト(MMSE)、GBSスケール、Hachinskiスコアの各検査、神経学的診察を含む2次調査を行い、最終的にDSMIII-Rにより痴呆を診断した。その結果、123人が2次検診を受け(73.2%)、うち24人が痴呆、99人が

CINDと診断された。痴呆の内訳は、アルツハイマー型老年痴呆7人、脳血管性痴呆12人、その他5人であった。CINDのうち87人について1次検診時に得られた項目(表2)について正常群417人および痴呆群24人のそれと比較検討した。また、CIND群について5年後に同様の調査を行い痴呆の予後を検討した。

## 3. 結果

CINDは87人中男22人、女65人(性比1:3)と女性に多く、全体の3/4を占めた。その平均年齢は $77.4 \pm 7.3$ 歳で、正常群( $72.7 \pm 6.4$ 歳)より有意に高く( $p < 0.001$ )、痴呆群( $82.4 \pm 7.1$ 歳)よりは有意差はないが若年傾向を示した。CIND群では正常群に比べMMST、HDSの点数は低かった。15

表1 受診者の年齢構成(1次調査)

Age (yr)	Population	%
60~69	646	52.0
70~79	416	33.5
80~89	154	12.4
90≤	27	2.1
All ages	1,243	100

\* Toshihide KUMAMOTO, M.D.: Associate Professor, Third Department of Internal Medicine, Oita Medical University, Oita.

表2 検討項目

- A. 属性：性別，年齢，現在の職業(職歴)
- B. ライフスタイル：通院・配偶者・家族同居の有無，睡眠時間，アルコール(頻度，週量，年数)，現在の喫煙・喫煙歴の有無，運動状況，食習慣(時間，規則性，外食，塩分・野菜摂取)
- C. 日常生活動作活動(ADL) [Kurtck's Incapacity State Scale(1980)を改変]：階段昇降，歩行，屋内の移動，排便状況，排尿状況，食事，入浴，身繕い(歯，義歯や髪の手入れ，髭剃り，化粧)，視力，会話状況，身体問題，社会活動(通常の仕事，家事，交友，社会行事への参加)，疲労，精神状態
- D. 既往歴
- E. 自覚的神経症状：頭痛，耳鳴り，嗅覚障害，腰痛，手足のしびれ，肩凝り，難聴，味覚障害，膝関節痛，四肢冷感，排尿障害，めまい・立ちくらみ，四肢脱力，物忘れ，レノ現象，便秘，視力障害，こむら返り，手足のふるえ，歩行障害，その他
- F. 認知機能検査など：長谷川式簡易痴呆スケール(HDS)，GBS scale，Mini-Mental State Examination(MMSE)，Hachinski score
- G. 神経学的異常所見(神経徴候)
- H. 肥満度
- I. 血圧
- J. 血液生化学，血中抗体：総コレステロール，トリグリセライド， $\gamma$ -GTP，アルカリフォスファターゼ，GOT，GPT，クレアチン・キナーゼ，総蛋白，総ビリルビン，アルブミン，A/G，ZTT，BUN，LDH，抗HBs抗体，HBs抗原，抗HTLV-1抗体
- K. 検血：RBC，Hb，Ht
- L. 検尿：蛋白，糖，潜血
- M. 便潜血

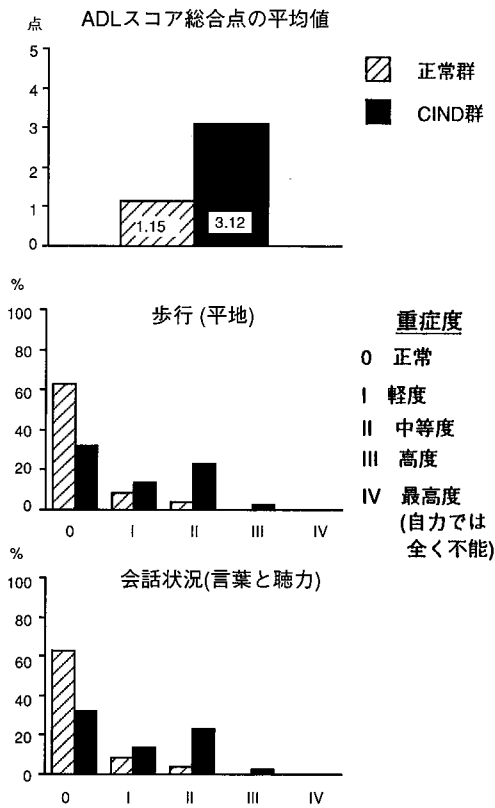


図1 日常生活動作(ADL)状況

項目のADLスコアの平均総合点数はCIND群3.12で，正常群の1.15に比べ有意に高かった。また，項目別でも全項目でCIND群でよりADL障害者が多かった(図1)。自覚的神経症状(神経症状)では物忘れ(22%)，歩行障害(16%)，めまい(10%)，嗅覚障害(9%)，四肢脱力(6%)が正常群に比べ多くみられた。頭痛(13%)，腰痛(47%)，手足の痺れ(28%)，肩凝り(38%)，難聴(36%)，膝関節痛(29%)，こむら返り(12%)なども高率に認められたが，正常群との間に有意差はなかった。神経学的診察では，正常群に比べ仮面様顔貌，嗅覚障害，視力障害，SPM障害，注視障害，輻輳反射障害，難聴，構音障害，舌運動障害，筋力低下(顔面，頸部，四肢筋)，安静時・企図振戦，筋硬直，痙直，協調運動障害，起立・歩行障害，口とがらかし反射，手掌下顎反射，病的反射(バビンスキー・チャドック，ロツソリーモ反射)，振動覚低下，関節位置覚低下，動作緩慢，姿勢反射障害，前屈姿勢などの種々の神経学的異常所見(神経徴候)を高率に認めた。それらの出現頻度は，正常群よりは高く，痴呆群よりは低く，その中間を示し

表3 主な神経学的異常所見(神経徴候)の出現頻度(%)

神経徴候	正常	CIND	痴呆
1. 脳神経			
SPM障害	22.5	60.9	70.0
注視障害	17.5	44.8	50.0
難聴	17.0	51.7	60.0
構音障害	2.9	5.7	25.0
2. 運動系			
筋力低下	3.1	11.5	40.0
筋硬直	2.4	11.5	35.0
筋痙直	0.7	3.4	10.0
強調運動障害	0.7	9.2	45.0
両足起立	1.7	6.9	35.0
普通歩行	7.7	25.3	75.0
3. 反射・感覚系			
口尖らし反射	12.0	33.3	35.0
手掌下顎反射	14.4	29.9	30.0
下肢振動覚低下	4.8	16.1	40.0

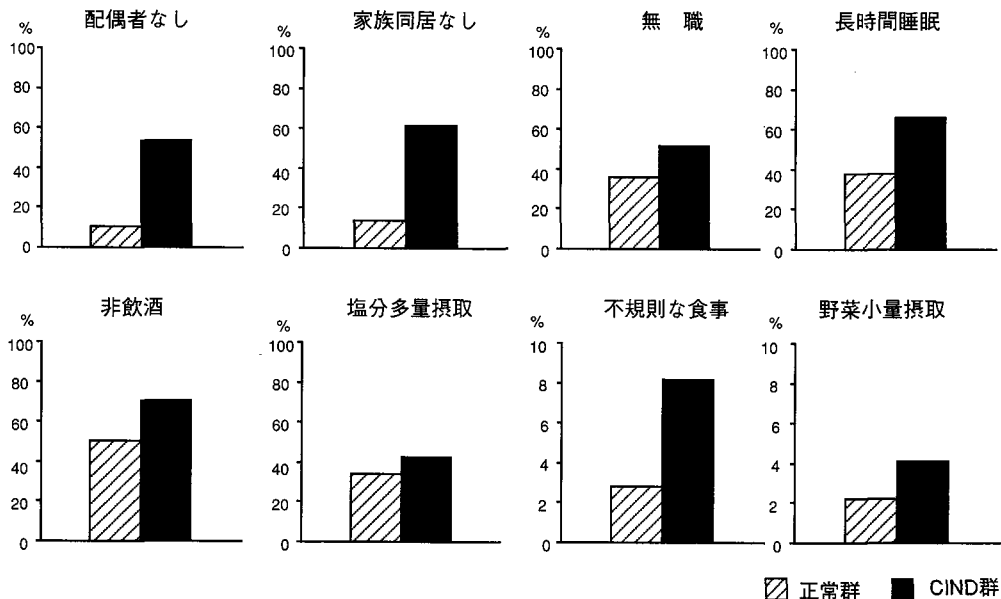


図2 ライフスタイル

た(表3)。ライフスタイルでは、正常群に比べ、配偶者がいない、独居、無職、長時間睡眠(>8時間)、非飲酒、不規則な食事、塩分多量摂取、野菜少量摂取などの因子を持つものが多かった(図2)。しかし、血圧を含め各種尿・血液検査成績については3群間に有意差はなかった。

5年後の調査では、CIND87人中5人が痴呆に進行した。

#### 4. 考 察

CIND群では、①女性である、②高齢老人である、③神経症状および神経徴候を比較的高率に認める。しかし、その出現頻度は正常群と痴呆群のほぼ中間を示す。④配偶者がいない、⑤家族と同居していない、⑥無職である、⑦8時間以上の長時間睡眠をとる、⑧飲酒しない、⑨食事が不規則である、⑩塩分を多量に摂取する、⑪野菜は少量しか取らない、などの因子が高率

に認められた。これらは、高齢による脳神経系の機能低下を基礎に独居などの因子が加わり、そのため食事状況などのライフスタイルに変化がきたものと思われるが、これは宮永らの痴呆疑い群の痴呆の予後予測因子にほぼ一致していた<sup>5)</sup>。

これまでのわれわれの検討<sup>1)-3)</sup>では、在宅高齢者には神経症状、神経徴候が高率に認められ(おのおの89.1%, 94.4%), それらは加齢とともに増加し、また、HDSの重症度とも相関し、痴呆群では高頻度に認められている。CIND群でも、痴呆群と同様に種々の神経徴候が高率にみられ、その出現頻度は正常群と痴呆群のほぼ中間を示した。このことは、CIND群の多くが、老化に伴う生理的神経細胞脱落に加え、たとえばラクナ状態や多発性脳梗塞などのなんらかの中樞神経障害を有している可能性を示唆する。したがって、こうした神経障害を背景に、独居などの生活環境因子が加わって知的活動が低下するものと思われた。

CIND群のうち5人が5年後に痴呆に進行したが、今後、さらに長期予後を追跡調査し、痴呆の危険因子を明らかにする必要がある。

## 5. 結 語

CIND群は、正常群に比べ痴呆群と同様に種々の神経徴候を認めたが、その頻度は正常および痴呆群のほぼ中間を示した。したがって、CIND群の一部は神経系の障害を背景とした前痴呆状

態と判断された。また、独居などのライフスタイルも、高齢者の知的活動に影響を及ぼす因子と思われた。

## 文 献

- 1) Kumamoto T, Ueyama H, Watanabe S, et al : Magnitudes of neurological disorders in a farming town in Kyushu, Japan : Frequency of neurological symptoms and signs. *Neuroepidemiology* 14 : 128-138, 1995
- 2) Kumamoto T, Ueyama H, Watanabe S, et al : Neurological disorders in the elderly at home : Frequency of neurological symptoms and signs, and impairment in activity of daily life (edited by Kondo K), *Neurology and Public Health in Japan*, Geneva, WHO, 1997, pp 37-42
- 3) Kumamoto T, Ueyama H, Nakashima T, et al : Severity of neurological disorders in elderly residents of a farming town in Kyushu, Japan ; prevalence of disability in activities of daily living. *Int Med* 36 : 870-875, 1997
- 4) Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM : Cognitive impairment in the nondemented elderly : Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 52 : 612-619, 1995
- 5) 宮永和夫, 米村公江, 権平達二郎, ほか : 痴呆疑い群の2年予後. 厚生省長寿科学総合研究「痴呆関係研究班」・平成4年度研究業績集, 1993, pp 27-31

# 非ヘルペス性急性 辺縁系脳炎

## Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis : A New Subtype of Limbic Encephalitis

久留米大学医学部第一内科/教授

庄 司 紘 史\*

### 1. 緒 言

単純ヘルペス脳炎は側頭葉・大脳辺縁系を好発部位とし、重篤であり、しばしば記憶障害を主体とした痴呆が後遺症として残る、われわれは、これに類似しているがウイルス学的、画像的に異なる新しいsubtypeを報告する<sup>1)</sup>。

### 2. 症 例

〔症例 1〕38歳，男性。

1991年10月22日，発熱，記憶障害，脱抑制的，多幸などを示し，10月30日入院。せん妄，情動変化，逆行性健忘などを認めた。

髄液所見：圧正常，細胞数9/mm<sup>3</sup>，蛋白27mg/dl，糖75mg/dl。ウイルス抗体価；HSV1 ELISA IgG(-)，VZV(-)，EBV(-)。PCR・hybridization；HSV1，2(-)，抗Hu，Yo抗体(-)。脳波所見；PSD(+)，MRIでは，両側海馬，扁桃体を中心に異常信号病変を認め(図1)，この他前障にもみられた。約2カ月後軽い健忘を残し退院した。

〔症例 2〕40歳，男性。

1993年11月29日，頭痛，発熱，ついで意識障害，全身痙攣発作，12月1日，ICUへ入院。12

月4日には意識清明となる。精神学的所見；日時に対する見当識障害，記憶力障害，逆行性健忘などがみられた。一般末梢血・生化学，胸写正常。髄液所見；圧正常，細胞数17/mm<sup>3</sup>，蛋白325mg/dl，糖90mg/dl。ウイルス抗体価；HSV1 ELISA IgG(-)，HHV6(-)。PCR・hybridization；HSV1，2(-)，抗Hu，Yo抗体(-)。脳波所見；PSD(+)。MRI所見は，両側海馬，扁桃体に異常信号を認めた。

2例の類似例を含む4症例の臨床像とMRI所見を表1，2にまとめる<sup>1)</sup>。臨床像では発熱，意識障害，痙攣などを主徴とし，MRI所見は両側海馬・扁桃体に主病変を示した。ウイルス学的には，急性期髄液から鋭敏なマイクロプレートでのPCR・hybridizationによるHSV1，2検出<sup>2)</sup>は陰性で，HSV1，2，HH6，EBVなど他のヘルペスウイルス群への抗体も有意な反応はみられなかった。1996年1月には，34歳男性の同様例を経験した。本例は約1年痙攣発作が残存したが，社会復帰した。

一方，傍腫瘍性辺縁系脳炎が知られているが，この場合，亜急性の痴呆を特徴とし，抗Hu抗体が検出される。75歳男性例は，1994年11月

\* Hiroshi SHOJI, M.D.: Professor, First Department (Neurology) of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume.

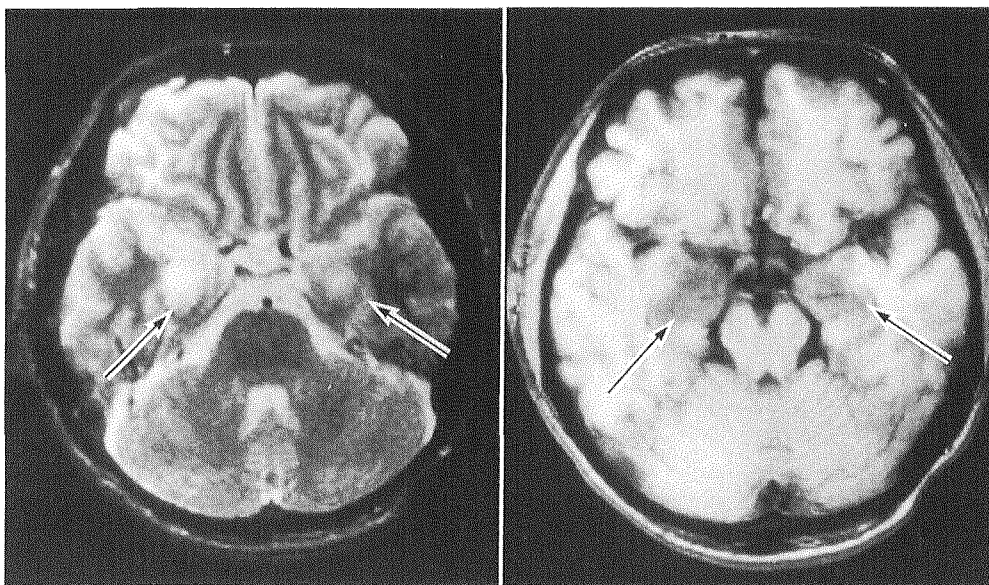


図1 MRI T<sub>1</sub>・T<sub>2</sub>強調画像  
両側海馬・扁桃体に異常信号病変を認める。

表1 悪性腫瘍を伴わず、単純ヘルペスウイルス抗体価の上昇を認めない辺縁系脳炎

症例(発症)	急性期症状			健忘	HSV 抗体価上昇	髄液所見	
	発熱	意識障害	痙攣			細胞数	蛋白
38/F(1988.5)	+	+	+	+	-	141/3	-
38/M(1991.9)	+	+	+	+	-	27/3	27
53/F(1992.3)	+	+	-	+	-	4/3	27
40/M(1993.11)	+	+	+	+	-	50/3	325

表2 自験4症例のMRIにおける病変分布

症例	(検査日)		海馬	扁桃体	帯状回	前障	側頭葉
1	(6病日)	Rt	+	+	-	-	-
		Lt	+	+	-	-	-
2	(8病日)	Rt	+	+	-	+	-
		Lt	+	+	+	+	-
3	(14病日)	Rt	+	+	-	+	-
		Lt	+	+	-	+	-
4	(3病日)	Rt	-	-	-	±	-
		Lt	+	+	-	+	-

意識消失のepisode, 失見当識, 左上肢の痙攣発作で発症し, 12月12日, 当院入院. JCS 3, 記憶障害(+). 髄液所見; 圧正常, 細胞数10/mm<sup>3</sup>, 蛋白37mg/dl, 糖100mg/dl, ウイルス抗体価; HSV 1. ELISA IgG11.7(血清57.4). PCR; HSV(+). MRIで海馬・扁桃体に異常病変を認めた. 本例では胸写上肺門リンパ節腫大がみら

れ, 小細胞癌が判明し, 遷延した経過をたどり, 約3カ月後死亡した. この症例はヘルペス脳炎と傍腫瘍性辺縁系脳炎とoverlapした症例と位置づけられる.

### 3. 考察とまとめ

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の特徴をまとめ



ると、

1. 急性に発熱、意識障害、健忘、痙攣発作などを示し、髄液炎症所見(+), 比較的予後良好。

2. 両側海馬・扁桃体を含む大脳辺縁系に病変がある。

3. HSV1, 2抗体, PCRでHSV1, 2ゲノムは陰性。

4. PSD or PLEDs(+).

5. 抗Hu, Yo抗体(-)などの特徴がみられる。

単純ヘルペス脳炎, 傍腫瘍性辺縁系脳炎とスペクトルを組むが, 新しいsubtypeと考えられ

る。必ずしも老年発症ではないが, 大脳辺縁系が感染・免疫の場となっている点に注目する必要がある。

#### 文 献

1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 34 : 1083-1088, 1994

2) Shoji H, Koga M, Kusuhara T, et al : Differentiation of herpes simplex virus 1 and 2 in cerebrospinal fluid of patients with HSV encephalitis and meningitis by stringent hybridization of PCR-amplified DNAs. J Neurol 241 : 526-530, 1994

---

---

# 痴呆性疾患の 画像診断と神経病理

## Pathoanatomical Correlates of Image Diagnosis of Dementia

国立循環器病センター集団検診部/部長

緒 方 絢\*

---

---

### 1. 緒 言

Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE)<sup>1)2)</sup>, Alzheimer病 (AD), leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy (CAA)<sup>3)</sup> における大脳皮質下白質障害の画像診断とそれに対応する病理学的所見を示し、その成因について考察を加える。

### 2. 材料と方法

当センターで剖検され、脳の病理組織学的検索が行われた症例のうち、痴呆のみられたSAE 15例(平均年齢±標準偏差: 74.2±8.9歳), Alzheimer病19例(79.4±6.0歳), leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic CAA 2例(76, 84歳), および非痴呆76例(76.8±7.2歳)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<sup>4)</sup>に従って検索し、また、免疫組織学的染色( $\beta$ -amyloid peptide,  $\alpha$ -actin, von Willebrand factor, GFAP, ubiquitin)を行った。ADの確定診断は、臨床的にprobable ADと診断され<sup>5)</sup>, CERADの神経病理学的基準を満たすものとした。脳血管性痴呆(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<sup>6)</sup>。

NINDS-AIRENのVaDの分類<sup>6)</sup>を用いた。SAE

とは、高血圧、運動障害、精神症状がみられ、病理学的に脳内動脈硬化、皮質下白質変性、lacunaがあるものとした<sup>1)2)</sup>。本研究では、このうち痴呆がみられる15例について検索した。CT上の皮質下白質障害についてはvan Swietenの分類<sup>7)</sup>に従い、低吸収域がない場合をgrade 0とし、脳室近辺に低吸収域が限局している場合をgrade I、大脳皮質に至る白質の高度のびまん性低吸収を示した場合をgrade IIとした。

### 3. 結 果

#### a. 画像診断と病理学的所見

SAE例には画像診断上多発性のlacunaがみられ、皮質下白質病変として、深部白質病変と脳質周囲病変がみられた。T<sub>2</sub>強調画像で高信号域としてみられるがT<sub>1</sub>強調像上低信号となっていないMRI上の深部白質病変部には、病理学的に、神経線維のびまん性脱落、星状glia細胞の変性、小梗塞、état cribléがみられ、このような部位の髄質動脈に壁の硝子化と線維化による肥厚と内腔の狭窄があった。直径30~400 $\mu$ mの髄質動脈には中膜平滑筋細胞の脱落がみられ、免疫組織学的に $\alpha$ -actinに対する染色性の低下を示す筋細胞がみられた。平滑筋の変性を示す血管にはcollagenおよび細胞外matrixの沈着がみられ

---

\* Jun OGATA, M.D.: Director of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, Suita.

表1 脳内血管変化, lacunaと皮質下白質障害との関連(Alzheimer病19例)

脳内血管 高血圧性変化	Lacuna	白質障害		
		0	I	II
+	+		1(1)	1(1)
+	-		1(1)	
-	+		1(1)	
-	-	4(0)	8(1)	3(2)

白質障害(CT): 0 = なし, 1 = 低吸収減が脳室近辺に限局, II = 白質全体に及ぶvan Swietenらの基準<sup>7)</sup>による。( ): 髄質動脈の硬化。

た。内皮細胞のvon Willebrand factorに対する染色性は血管病変の有無を問わず保たれていた。

Capなどと呼ばれる脳室周囲病変部には、神経線維の脱落, gliosis, 小血管の閉塞がみられた。SAE例の脳内血管に類線維素性壊死あるいはそれが器質化した血管結節瘤などの高血圧性病変がみられた。

AD例の皮質下白質障害部にはSAEと同様の病理学的所見がみられたが、脳内血管の高血圧性変化および梗塞はなかった。

Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic CAAの2例には類線維素性変性などのCAAに続発する変化, つまりCAA-associated vasculopathy (CAA-AV)<sup>8)</sup>が多発していたが、脳内動脈および髄質動脈の硬化はないか軽度だった。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。

b. 脳内血管変化, lacunaと皮質下白質障害との関連

脳内血管変化, lacunaが皮質下白質障害とどのような関連を示すかを検討した。AD19例中2例には脳内血管の高血圧性変化とlacunaがあり, SAEが合併してみられた。AD例の多くは脳内血管の高血圧性変化もlacunaもなかった。白質障害の高度な例には髄質動脈の硬化がみられた(表1)。

非痴呆例においてもSAEとしての病変を示す例があり, 白質障害が高度な例には髄質動脈の硬化がみられた(表2)。

表2 脳内血管変化, lacunaと皮質下白質障害との関連(非痴呆76例)

脳内血管 高血圧性変化	Lacuna	白質障害		
		0	I	II
+	+	5(4)	5(4)	4(4)
+	-	5(1)	3(3)	3(3)
-	+	4(1)	5(3)	2(2)
-	-	30(6)	7(4)	3(2)

白質障害(CT): 0 = なし, 1 = 低吸収減が脳室近辺に限局, II = 白質全体に及ぶvan Swietenらの基準<sup>7)</sup>による。( ): 髄質動脈の硬化。

4. 考 察

T<sub>2</sub>強調画像で高信号域にみられるが, T<sub>1</sub>強調画像で低信号とならない深部白質病変は神経線維の脱落を主とする組織のattenuationであり, 細胞外間隙の増加を画像技術により検出したものといえる。AD例の白質障害部にはSAEと異なって高血圧性変化および梗塞がないことが特徴としてあげられる。これはBrunらの検索結果<sup>9)</sup>と一致する所見である。白質障害の出現にはもちろん髄質動脈の病変の存在が重要であるが, 全身血圧の低下, 血流の粘稠度の増加などの全身性因子が関与すると考えられる。Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic CAAにおける白質障害は, 軟膜および皮質血管のCAAに続発する閉塞性変化による皮質下白質の虚血によると考えられる。

5. 結 語

SAE, AD, leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic CAAおよび非痴呆例の皮質下白質病変の画像診断と病理所見について述べた。画像診断上皮質下白質病変として認められる部位にはなんらかの病理学的変化が認められた。神経線維の脱落を主体とする組織のattenuationがみられ, 髄質血管には硬化性変化がみられた。白質障害には髄質血管の変化に加えて全身血圧低下あるいは血液の粘稠度などの全身性のhemodynamicな因子の関与が考えられた。CAA-AVに伴う白質障害については軟膜と皮質における血管のCAAに伴う閉塞性変化が原因となると考えた。

文 献

- 1) Fredriksson 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
- 2) Brun A, Fredriksson K, Gustafson L : Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease): A clinicopathologic study. Part 2 : Pathologic features. *Cerebrovasc Dis* 2 : 87-92, 1992
- 3) Gray F, Dubas F, Rouillet E, et al : Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 18 : 54-59, 1985
- 4) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al : The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) . Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of 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 NICDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34 : 939-944, 1984
- 6) Roman 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) van Swieten JC, Hyydra A, Koudstaal PJ, et al : Grading white matter lesion on CT and MRI : a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 53 : 1080-1083, 1990
- 8) Mandybur TI : Cerebral amyloid angiopathy : The vascular pathology and complications. *J Neuropathol Exp Neurol* 45 : 79-90, 1986
- 9) Brun A, Englund E : A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type : a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 19 : 253-262, 1986

---

---

# アルツハイマー病の 臨床と病態

## Recent Advances in the 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\*

---

---

### 1. はじめに

アルツハイマー病(以下、ADと略す)の病因・病態研究は最近30年間に驚異的な進歩を遂げた。AD研究は1960年以前の古典的な神経病理学的方法と組織化学的研究の時代から1960年代に入ると、電子顕微鏡による神経病理所見の超微細構造の研究によって、神経病理学的変化の化学的性状とそれらの形成過程の解明への有力な手掛かりが得られ、1970年代になると積極的に老人斑や神経原線維変化(以下、NFTと略す)の化学的組成の分析が行われるようになり、同時に痴呆症状の発現と密接に関連する神経伝達物質の変化が明らかにされた。1980年以後は、免疫化学的方法と遺伝子解析により、アミロイド沈着とNFT形成の機序に関する研究が進められ、さらに家族性ADにおける遺伝子異常が次々と発見された。

1906年、アルツハイマーが初老期発症の痴呆で、後に彼自身の名が冠されることになるアルツハイマー病を報告して以来、それ以前から知られていた老年痴呆とADの異同が繰り返し議論されてきた。近年、疾病分類上、老年痴呆とADはアルツハイマー型痴呆あるいはアルツハイマー病という呼称の中にまとめられ、病因論的

にも同じ範疇に属するものとみる趨勢にあった。しかし、最近の家族性ADの研究成果にみられるような、ADの病因としての遺伝子異常の多様性をみると、ADあるいはアルツハイマー型痴呆の病因は単純なものではない。したがって、老年期発症ADである老年痴呆と初老期発症のADとの異同の問題も、今後の新しい知見をも加えて、改めて検討されなければならない。

### 2. ADと脳蛋白質の異常

老化に伴って、生体の蛋白質に質的变化が生じることは、種々の組織の老化から知られている。脳の老化過程においても、他の組織の場合と同様に脳蛋白の変化があり、それは老化過程が特に病的に高度に現れるADでは、老人斑(SP)および神経原線維変化(NFT)に代表される神経病理学的変化として表現される。私は、1960年代後半に明らかにされたSPやNFTの電子顕微鏡所見に触発されて、AD脳における蛋白の変化を明らかにすることを試みた。

私はまず、NFTが正常神経細胞に存在する線維の異常な重合状態で生じる可能性を想定し、AD脳の水溶性蛋白および非水溶性蛋白を同年齢層の健常者脳のものと比較した<sup>1)2)</sup>。その結果、

---

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

AD脳水溶性蛋白のポリアクリルアミド電気泳動(PAAE)による分離像上、私たちがB-2, B-4と名づけた2本のバンドが消失し、それらのバンドを構成する蛋白は非水溶性画分に移っていることがわかった。非水溶性画分に含まれるB-2, B-4はSDSで可溶化され、PAAEで健常者脳の水溶性画分の場合と同様に認められる。B-2, B-4の構成蛋白は、後に免疫学的方法でそれぞれマイクロフィラメントおよび神経微小管の構成蛋白であることが明らかとなった。このような所見から、ADでは細胞骨格蛋白の高度な重合によって不溶化が生じ、不溶化した蛋白が神経病理学的所見上、NFTとして認められるのであろうと推測された。後年、分離NFTの主要な組成として神経微小管構成成分であるタウ蛋白が井原康夫教授らにより証明され、私たちの推測が誤りでなかったことが示されたことを非常に嬉しく思った。すでに周知の通り、NFTの組成となるタウ蛋白は生理的状态におけるタウと異なり、高度にリン酸化されており、そのことからタウ蛋白のリン酸化の亢進あるいは脱リン酸化の障害が不溶化に関与しているのではないかと考えられている。このようなNFTに関する知見に基づいて、髄液中のタウ蛋白量の測定がADの診断に利用できるのではないかと着想された。実際、AD症例の髄液中タウ蛋白濃度が年齢を合わせた対照に比して有意に高いことが証明されている<sup>39)</sup>。同様の高値は脳血管障害、前頭・側頭型痴呆、びまん性レビー小体病などでも認められ<sup>4)</sup>、ADに特異的なものではないが、病期とは関係なく認められるので、早期診断の補助として役立つことが期待される。

NFTとともにADの病因解明に上で重要な研究対象はアミロイドである。近年のアミロイド蛋白に関する研究の進展は著しく、一時は、ADの病因がまさに解明されるのではないかという予感さえ抱かされた。現実はそのほど甘くなかったが、アミロイドを構成するA $\beta$ 蛋白の証明、アミロイド前駆体蛋白(APP)遺伝子の証明、APP遺伝子変異を有する家族性ADの発見、A $\beta$ の神経毒性の証明など、ADの病因解明につながる重要な知見が重ねられた。APP遺伝子変異を有す

る家族性ADの研究から、さらにプレセニリン1(PS1)およびプレセニリン2(PS2)などAPP以外の蛋白の遺伝子変異の発見へと発展してきた。PS1およびPS2の遺伝子変異は30種を超える多様なものであり、その発見はADの多様性の証明でもあった。PS1・PS2は主に細胞内の小胞体に存在し、細胞骨格蛋白やAPPと連絡しており、変異PS蛋白がA $\beta$ の生成を増進することが認められている<sup>40)</sup>。また、PS1のノックアウトマウスを作成すると、骨格の変形、中枢神経系の形成障害などを生じ、生後間もなく死亡する<sup>41)</sup>。これらの知見はPSが中枢神経系の形態・機能維持に重要な蛋白であり、その変異がADで生じる中枢神経系障害の原因となり得る可能性を示唆している。

もう一つの重要な知見は、危険因子としてのアポリポ蛋白遺伝子型 $\epsilon$ 4(ApoE4)の関与の証明である。ADではApoE複対遺伝子のなかに $\epsilon$ 4を有するものの率が、一般人口中の率より有意に高く、 $\epsilon$ 4を有するものは有しないものより早期に発症する。ApoE4とアミロイド沈着との関連が推測されているが、ApoE4の有無と神経病理学的所見あるいは臨床症状との間の相関は認められていない。

ADの基本的病態として私が重視したいのは脳水溶性蛋白の不溶化で、ADの主要脳病変であるNFT形成もアミロイド沈着とともに線維性蛋白の不溶化により生じる。したがって、私はそれらの蛋白質不溶化の機序の解明こそがADの病因の解明および治療・予防法の発見につながる道であると考えている。

### 3. ADの治療薬

ADの特異的治療として、AD脳で生じているコリン作動系の機能低下の改善を目的として、コリン作動系を賦活する方法が種々試みられている。これまでのところ、アセチルコリン分解酵素(アセチルコリン・エステラーゼ)の阻害剤による治療がある程度の効果を奏することが示されている。しかし、病勢の進行とともにその症状改善効果は乏しくなる。ADの痴呆症状発現の基礎は脳の器質性病変による神経回路網の崩

壊である。したがって、ADの根本的治療は脳器質病変の修復であるが、現時点では脳の断裂した神経回路網を修復する方法はない。次善の策は、可能な限り早期に脳病変を阻止することである。そのために、NFT形成やアミロイド沈着を抑制する方法の発見が根本的に重要で、その目的に適った薬物の開発に力を注がねばならない。これまでに明らかにされたADの病因・病態に関する基礎的知見は、ADの発症は単一因子によるのではなく、種々の因子が複雑に関与していることを示唆している。したがって、発症の抑止法についても、その点を考慮にいたした種々の可能性が検討されるべきである。

AD治療薬の開発にあたっては、痴呆改善効果の評価方法の確立も急務である。従来の簡易知能検査形式の評価尺度による評価は、実際生活の中での知的能力を必ずしも反映していない。また、大まかな行動観察による評価のみでは、実生活と関連が深い重要な機能についての評価が漏れることがある。従来の臨床治験で、従来の評価法によって、相当程度の薬効が証明されたが薬物が、実生活において期待された知的能力改善効果を示さないのには、治験時の薬効評価法が適切でないことにも原因がある。したがって、実際生活における痴呆症状の改善効果を精確に評価するのに適した評価法を用意することが、AD治療薬開発にとって基本的に重要な課題であり、今後、痴呆治療薬の開発が盛んになる前に、この課題を必ず克服しておかねばならない。

#### 4. むすび

ここでは取り上げる余裕がなかったが、痴呆の臨床と密接して、痴呆患者の福祉や人権擁護の問題がある。痴呆という病態が特別の現象でなくなってしまった高齢化社会においては、その最大の病因であるADについての基礎科学、臨床医学、社会の各方面からの多角的・総合的なアプローチが必須である。

#### 文 献

- 1) Nishimura T, Hariguchi S, Tada K, Kaneko Z : Changes in brain water-soluble proteins in presenile and senile dementia. In Környey S (ed.) : *VIIth International Congress of Neuropathology (International Congress Series No. 362)* (edited by Környey S), Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, pp 139-142
- 2) Nishimura T, Hariguchi S, Tada K., Takeda M : Changes in water-soluble brain protein in normal and abnormal aging. In *Neuropsychiatric Disorders in the Elderly* (edited by Hirano A, Miyoshi K), Igaku-Shoin, Tokyo, 1983, pp 79-84
- 3) Mori H, Hosoda K, Matsubara E, et al : Tau in cerebrospinal fluid : establishment of the sandwich ELISA with antibody specific to the repeat sequence in tau. *Neurosci Lett* 186 : 181-183, 1995
- 4) Tapiola T, Overmyer M, Lehtvirta M, et al : The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 8 : 3961-3963, 1997
- 5) Arai H, Morikawa Y, Higuchi M, et al : Cerebrospinal fluid tau levels in neurodegenerative disease with distinct tau-related pathology. *Biochem Biophys Res Commun* 236 : 262-264, 1997
- 6) Mattson MP, Gou Q : Cell and molecular neurobiology of presenilins : a role for the endoplasmic reticulum in the pathogenesis of Alzheimer's disease ? *J Neurosci Res* 50 : 505-513, 1997
- 7) Borchelt DR, Ratovitski T, Van Lare J, et al : Accelerated amyloid deposition in the brains of transgenic mice coexpressing mutant presenilin 1 and amyloid precursor proteins. *Neuron* 19 : 939-945, 1997
- 8) Wong PC, Zheng H, Chen H, et al : Presenilin 1 is required for Notch1 and Dll1 expression in the paraxial mesoderm. *Nature* 387 : 288-292, 1997
- 9) Shen J, Bronson RT, Chen DF, et al : Skeletal and CNS defects in Presenilin-1-deficient mice. *Cell* 89 : 629-639, 1997

# 老年期痴呆研究会

会 長 後藤 文男  
名誉会員 沓沢 尚之 山下 格  
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  
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.11 1999

発行日 平成 11 年 5 月 18 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 經 内 科  
責任者 福 内 靖 男

企 画 日 本 ケ ミ フ ア 株 式 会 社  
制 作 学 術 情 報 本 部  
事務担当 浦 田 正 法  
阿 部 範 子

〒 101-8678 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

(非売品)

制作協力 / 科学評論社



## The Japanese Research Group on Senile Dementia

<p><b>Predident</b></p> <p><b>Emeritus Member</b></p> <p><b>Organizers</b></p>	<p>Fumio GOTOH, M.D.</p> <p>Takashi KUTSUZAWA, M.D.</p> <p>Kiichi URASAWA, M.D.</p> <p>Kazuo UEMURA, M.D.</p> <p>Eiichi OTOMO, M.D.</p> <p>Yoshiaki TAZAKI, M.D.</p> <p>Kazuo HASEGAWA, M.D.</p> <p>Yasuo FUKUUCHI, M.D.</p> <p>Akihiro IGATA, M.D.</p> <p>Tsuneo HASEGAWA, M.D.</p> <p>Hiroshi ABE, M.D.</p> <p>Masakuni KAMEYAMA, M.D.</p> <p>Hajime HANDA, M.D.</p> <p>Kazuro TAKAHASHI, M.D.</p> <p>Masatoshi FUJISHIMA, M.D.</p>	<p>Itaru YAMASHITA, M.D.</p> <p>Naohiko TAKAHATA, M.D.</p> <p>Hidetada SASAKI, M.D.</p> <p>Toshio OZAWA, M.D.</p> <p>Akiro TERASHI, M.D.</p> <p>Shunsaku HIRAI, M.D.</p> <p>Hideo HOSAKI, M.D.</p> <p>Itsuro SOBUE, M.D.</p> <p>Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.</p> <p>Teruo OMAE, M.D.</p> <p>Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.</p> <p>Hisao IKEDA, M.D.</p> <p>Hideyuki UCHIMURA, M.D.</p>
<p><b>Secretariat</b></p>	<p>Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo</p>	

### Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia    Vol.11 1999

<p>Published :</p> <p>Edited &amp; Published by :</p> <p>Editoring Secretariat :</p> <p>Supported by :</p> <p>For Further Information :</p>	<p>May 18th, 1999</p> <p>President : Fumio GOTOH, M.D. The Japanese Research Group on Senile Dementia</p> <p>Supervisor : Yasuo FUKUUCHI, M.D. Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo</p> <p>Secretariat : Masanori URATA Noriko ABE Scientific Information Division Nippon Chemiphar Co., Ltd.</p> <p>Scientific Information Division Nippon Chemiphar Co., Ltd. 2-3, 2-Chome, Iwamoto-Cho Chiyoda-Ku, Tokyo 101-8678, Japan PHONE : 03-3863-1225 TELEX : 2655390 NIPCHE J FAX : 03-3861-9567 (Domestic &amp; International)</p>
---	--