

老年期痴呆研究会誌

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

Vol.12 2001

監修・発行 老年期痴呆研究会

目 次

| | | | |
|---|----------------------------|------------|----|
| 1. アルツハイマー病の新しい <i>in vitro</i> モデル開発の試み —クロロキン添加培養筋細胞における APP, PS-1の処理過程の検討— | 札幌医科大学医学部神経精神医学講座 | 吉田 拓・ほか | 1 |
| 2. Alzheimer病の分子遺伝学—発病リスクファクター— | 神戸大学医学部精神神経科 教授 | 前田 潔・ほか | 5 |
| 3. 百寿者の脳・脊髄の病理所見 | 愛知医科大学加齢医科学研究所 所長 | 橋 詰 良 夫・ほか | 11 |
| 4. 島根県下の老人ホームの献体者の17年間の解剖調査 | 島根医科大学精神科・神経科 教授 | 石 野 博 志 | 16 |
| 5. 認知機能障害群の予後と痴呆発症関連要因—疫学的検討— | 大分医科大学医学部第三内科 助教授 | 熊 本 俊 秀 | 20 |
| 6. MRIによるアルツハイマー病の画像診断 | 岩手医科大学医学部放射線科 講師 | 佐々木真理 | 24 |
| 7. 3D-SPECTによるAlzheimer病の特異的診断 —‘Inverted Triangle’ Signについて— | 慶應義塾大学医学部神経内科 講師 | 天 野 隆 弘・ほか | 27 |
| 8. 抗痴呆薬の薬効評価に関する 国際的ハーモナイゼーション(IWG)の現況 | 東京都老人総合研究所精神医学部門 研究部長 | 本 間 昭 | 31 |
| 9. 家族性痴呆症—最近の知見— | 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第6部 部長 | 田 平 武 | 33 |
| 10. 老年期の嫉妬妄想と性的妄想 | 市立札幌病院静療院 医長 | 安 田 素 次 | 37 |

| | |
|---|------------|
| 11. ダウン症候群における認知障害—アルツハイマー病の早期診断との関連— …… | 46 |
| 札幌医科大学医学部神経精神科 | 中野 倫 仁・ほか |
| 12. 牛の海綿状脳症をめぐる動き …………… | 51 |
| 北海道大学医療技術短期大学部衛生技術学科 教授 | 中村仁志夫 |
| 13. 人Prion病の臨床—とくにCreutzfeldt-Jakob病をめぐる— …………… | 57 |
| 手稲溪仁会病院神経内科 医長 | 長 嶋 淑 子 |
| 14. 緩徐進行性失行 …………… | 63 |
| 昭和大学医学部神経内科 助教授 | 河 村 満 |
| 15. 老化・廃用型痴呆の実態 …………… | 73 |
| 浜松医療センター 副院長 | 金 子 満 雄 |
| 16. 無症候性脳梗塞と肺炎の発症 …………… | 75 |
| 東北大学医学部老人科 | 佐 藤 琢 磨 |
| 17. 遺伝性セルロプラスミン欠損症と痴呆 …………… | 78 |
| 山形大学医学部第三内科 教授 | 加 藤 丈 夫 |
| 18. 無症候性脳梗塞の画像診断と脳実質内血管構築 …………… | 81 |
| 秋田県立脳血管研究センター 研究局長・放射線医学研究部 部長 | 奥 寺 利 男・ほか |
| 19. プリオン病に関して …………… | 92 |
| 東北大学医学部病態神経学 教授 | 北 本 哲 之 |
| 20. びまん性レビー小体病の臨床と病理 …………… | 94 |
| 横浜市立大学医学部神経科 教授 | 小 阪 憲 司 |
| 21. 脳血管性痴呆 …………… | 97 |
| 浴風会病院 院長 | 大 友 英 一 |
| 22. アルツハイマー病の海馬病変：孤発例と家族例での異種性について …………… | 103 |
| 福井医科大学神経科精神科 助教授 | 福 谷 祐 賢・ほか |

| | |
|---|-----------|
| 23. アルツハイマー病におけるAGEs(Advanced Glycation End Products)とその受容体 | 109 |
| 名古屋大学医学部神経内科 教授 | 祖父江 元・ほか |
| 24. 痴呆疾患の対策としての入所施設の現状と今後のあり方 | 112 |
| 医療法人 久幸会 今村病院 理事長 | 稲庭千弥子 |
| 25. 痴呆患者の問題行動・精神症状とその解釈 | 124 |
| 大阪大学医学部精神医学教室 教授 | 武田 雅 俊・ほか |
| 26. アルツハイマー病とミクログリア | 131 |
| (財)東京都精神医学総合研究所 副参事 | 秋 山 治 彦 |
| 27. 進行性核上性麻痺のNMR画像診断 | 134 |
| 京都大学大学院医学研究科内科系専攻(放射線医学講座) 講師 | 安 里 令 人 |
| 28. Semantic Dementia(意味性痴呆)について | 136 |
| 愛媛大学医学部神経精神医学講座 教授 | 田 邊 敬 貴 |
| 29. 著明な前頭葉萎縮を伴う運動ニューロン病 | 139 |
| 関西医科大学神経内科 教授 | 日 下 博 文 |
| 30. 海馬の虚血性神経細胞死の病態と治療 | 143 |
| 金沢大学医学部脳神経外科 助教授 | 山 嶋 哲 盛 |
| 31. ハンチントン病の分子疫学的検討 —山陰地方における頻度と創始者効果について— | 149 |
| 鳥取大学医学部脳神経内科 講師 | 足 立 芳 樹 |
| 32. Creutzfeldt-Jakob病の画像診断 | 155 |
| 山口大学医学部神経内科 講師 | 根 来 清 |
| 33. 家族性アルツハイマー病(FAD)の原因と病態 | 163 |
| 岡山大学医学部神経内科 教授 | 阿 部 康 二 |

34. 介護保険における簡易痴呆診断法 165
 東京都老人総合研究所精神医学部門 研究部長 本 間 昭
35. 介護保険制度の準備状況
 一痴呆への対応を中心として一 168
 厚生省老人保健福祉局介護保険制度施行準備室 次長 三 浦 公 嗣
36. 高血圧患者の脳深部白質病変と脳循環代謝 171
 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 長 尾 哲 彦・ほか
37. アルツハイマー病老人斑と反応性ミクログリアに
 おけるケモカインMCP-1の同定 174
 熊本大学医学部神経精神医学講座 石 塚 公 子・ほか
38. 健常高齢者の白質病変の成因と知的機能に及ぼす影響 179
 国立肥前療養所・臨床研究部 内科医長 八 尾 博 史・ほか
39. 前頭-側頭葉型痴呆の病態 184
 宮崎医科大学精神科 教授 三 山 吉 夫
40. 老年期痴呆とライフスタイル(老年期痴呆研究会誌 Vol. 11, 1999,
 第11回東北老年期痴呆研究会 特別講演2に掲載 69)
 高知医科大学 学長 池 田 久 男

□ Contents □

| | |
|---|----|
| 1. An Attempt to Establish Experimental Model <i>in vitro</i> to Study an Effect of Chloroquine on APP and PS-1 Processing | 1 |
| <i>Taku YOSHIDA, M.D. et al</i> Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine | |
| 2. Molecular Genetics of Alzheimer's Disease —Genetic Risk Factors— | 5 |
| <i>Kiyoshi MAEDA, M.D. et al</i> Professor, Department of Psychiatry & Neurology, Kobe University School of Medicine | |
| 3. Pathological Findings of Brain and Spinal Cord of Centenarians | 11 |
| <i>Yoshio HASHIZUME, M.D. et al</i> President, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University | |
| 4. A Neuropathological Study of Dementia in Nursing Homes in Shimane Prefecture Over a 17-Year Period | 16 |
| <i>Hiroshi ISHINO, M.D.</i> Professor, Department of Psychiatry, Shimane Medical University | |
| 5. A Follow-up Study of Cognitive Impairment in the Nondemented Elderly in a Farming Area of Kumamoto | 20 |
| <i>Toshihide KUMAMOTO, M.D.</i> Associate Professor, Third Department of Internal Medicine, Oita Medical University | |
| 6. Radiological Analysis of Alzheimer Disease Using MR Imaging | 24 |
| <i>Makoto SASAKI, M.D.</i> Assistant Professor, Department of Radiology, Iwate Medical University, School of Medicine | |
| 7. 'Inverted Triangle' Pattern on 3D-SPECT Image is Characteristic of Alzheimer's Disease | 27 |
| <i>Takahiro AMANO, M.D. et al</i> Assistant Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Keio University | |
| 8. Current Status of International Working Group for Harmonization of Dementia Drug Guidelines : IWG | 31 |
| <i>Akira HOMMA, M.D.</i> Head, Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology | |
| 9. Recent Findings in Familial Dementing Disorders | 33 |
| <i>Takeshi TABIRA, M.D.</i> Head, Department of Demyelinating Disease and Aging, National Institute of Neuroscience, NCNP | |
| 10. The Delusions of Jealousy and Sexual Immorality in the Elderly | 37 |
| <i>Motoji YASUDA, M.D.</i> Medical Chief, Department of Neuro-Psychiatry, Sapporo Municipal General Hospital | |

11. Cognitive Disorder in Adults with Down's Syndrome
—Relation to the Early Diagnosis in Alzheimer's Disease— 46
Norihito NAKANO, M.D. et al
Assistant Professor, Department of Neuropsychiatry,
School of Medicine, Sapporo Medical University
12. Bovine Spongiform Encephalopathy,
the History and Present State 51
Nishio NAKAMURA, M.D.
Professor, Department of Laboratory Technology,
College of Medical Technology, Hokkaido University
13. Clinical Aspects of Human Prion Diseases
—Focused upon Creutzfeldt-Jakob Disease— 57
Toshiko NAGASHIMA, M.D.
Chief, Department of Neurology, Teine Keijinkai Hospital
14. Primary Progressive Apraxia 63
Mitsuru KAWAMURA, M.D.
Associate Professor, Department of Neurology, Showa University School of Medicine
15. Clinical Analysis of Dementia due to Senility and Disuse 73
Mitsuo KANEKO, M.D.
Assistant Director, Hamamatsu Medical Center Hospital
16. Silent Brain Infarction and Pneumonia 75
Takuma SATOH-NAKAGAWA, M.D.
Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine
17. Hereditary Ceruloplasmin Deficiency and Dementia 78
Takeo KATO, M.D.
Professor & Chairman, Third Department of Internal Medicine,
Yamagata University School of Medicine
18. Neuroimaging of Asymptomatic Cerebral Infarction :
Correlation with Cerebral Intraparenchymal Vasculature 81
Toshio OKUDERA, M.D. et al
Director, Department of Radiology and Nuclear Medicine,
Akita Research Institute of Brain and Vessels-AKITA
19. Prion Diseases 92
Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.
Professor, Department of Neuropathology, Tohoku University School of Medicine
20. Clinical and Pathological Aspects of Diffuse Lewy Body Disease 94
Kenji KOSAKA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine
21. Vascular Dementia 97
Eiichi OTOMO, M.D.
Director, Yokufukai Geriatric Hospital

| | |
|--|-----|
| 22. Hippocampal Pathology in Alzheimer's Disease : Heterogeneity of Sporadic and Familial Cases | 103 |
| <i>Yuken FUKUTANI, M.D. et al</i> | |
| Associate Professor, Department of Neuropsychiatry, Fukui Medical University | |
| 23. AGEs (Advanced Glycation End Products) and Their Receptors in Alzheimer's Disease Brain | 109 |
| <i>Gen SOBUE, M.D. et al</i> | |
| Professor, Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine | |
| 24. Current Status of Institutions as a Measure for Caring Patients with Dementia and Direction to which Institutions Should Go | 112 |
| <i>Chiyako INANIWA, M.D.</i> | |
| Chief Director, Medical Corporation Kyūkō Group Imamura Hospital | |
| 25. Interpretation of Behavioral Neuropsychiatric Symptoms with Dementia Patients | 124 |
| <i>Masatoshi TAKEDA, M.D. et al</i> | |
| Professor, Department of Psychiatry, Osaka University School of Medicine | |
| 26. Alzheimer's Disease and Microglia | 131 |
| <i>Haruhiko AKIYAMA, M.D.</i> | |
| Section Head, Tokyo Institute of Psychiatry | |
| 27. NMR Characterization of the Progressive Supranuclear Palsy | 134 |
| <i>Reinin ASATO, D. Med. Sc.</i> | |
| Lecturer in Diagnostic Imaging, Department of Radiology, Kyoto University Graduate School of Medicine | |
| 28. Semantic Dementia | 136 |
| <i>Hiroataka TANABE, M.D., Ph. D.</i> | |
| Professor & Chairman, Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine | |
| 29. Motor Neuron Disease with Marked Frontal Lobe Atrophy —A Clinicopathological Study— | 139 |
| <i>Hirofumi KUSAKA, M.D.</i> | |
| Professor, Department of Neurology, Kansai Medical University | |
| 30. Mechanism and Treatment of Ischemic Neuronal Death in the Monkey Hippocampus | 143 |
| <i>Tetsumori YAMASHIMA, M.D.</i> | |
| Associate Professor, Department of Neurosurgery, Kanazawa University School of Medicine | |
| 31. Molecular and Epidemiological Study on Huntington Disease —Prevalence and Founder Effect in San-in Area— | 149 |
| <i>Yoshiki ADACHI, M.D.</i> | |
| Lecturer, Division of Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University | |
| 32. Neuroradiological Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease | 155 |
| <i>Kiyoshi NEGORO, M.D., Ph.D.</i> | |
| Assistant Professor, Department of Neurology, Yamaguchi University School of Medicine | |

33. Gene and the Mechanism of Familial Alzheimer's Disease 163
Koji ABE, M.D.
Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School
34. Diagnosis of Dementia in the Long-Term Care Insurance 165
Akira HOMMA, M.D.
Head, Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
35. The Introduction of Long-term Care Insurance for Elderly
—The Insurance and Dementia— 168
Koji MIURA, M.D., M.P.H.
Deputy Director General, Office for the Long-term Care Insurance for the Elderly,
Health and Welfare Bureau for the Elderly, Ministry of Health and Welfare
36. Cerebral Blood Flow and Metabolism in Hypertensive
Patients with Deep White Matter Lesions 171
Tetsuhiko NAGAO, M.D. et al
Department of Medicine and Clinical Science,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
37. Identification of Chemokine Monocyte Chemoattractant
Protein-1 in Senile Plaques and Reactive Microglia
of Alzheimer's Disease 174
Koko ISHIZUKA, M.D. et al
Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University School of Medicine
38. Pathophysiology of Leukoaraiosis and its Effects
on Cognitive Function in Elderly Subjects 179
Hiroshi YAO, M.D. et al
Chief, Department of Internal Medicine, Center for Emotional and
Behavioral Disorders, Hizen National Hospital
39. Pathology of Fronto-Temporal Dementia 184
Yoshio MITSUYAMA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry, Miyazaki Medical University
40. Senile Dementia and Life Style (*Printed in Proceedings of the Annual Meeting of the
Japanese Research Group on Senile Dementia Vol.11, 1999-Tohoku-. See Pages 69*)
Hisao IKEDA, M.D.
President, Kochi Medical School

□ 掲載研究会 □

- ◆ 第12回老年期痴呆研究会(中央) 1
- ◆ 第12回北海道老年期痴呆研究会 37
- ◆ 第12回東北老年期痴呆研究会 75
- ◆ 第12回中部老年期痴呆研究会 103
- ◆ 第12回近畿老年期痴呆研究会 131
- ◆ 第12回中・四国老年期痴呆研究会 149
- ◆ 第12回九州老年期痴呆研究会 171

□ Meetings □

- ◆ The 12th Annual Meeting of the
Japanese Research Group on
Senile Dementia—National— 1
- ◆ The 12th Annual Meeting of the
Hokkaido Research Group on Senile Dementia 37
- ◆ The 12th Annual Meeting of the
Tohoku Research Group on Senile Dementia 75
- ◆ The 12th Annual Meeting of the
Chubu Research Group on Senile Dementia 103
- ◆ The 12th Annual Meeting of the
Kinki Research Group on Senile Dementia 131
- ◆ The 12th Annual Meeting of the
Chugoku/Shikoku Research Group on
Senile Dementia 149
- ◆ The 12th Annual Meeting of the
Kyushu Research Group on Senile Dementia 171

第12回老年期痴呆研究会—中央—

The 12th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia—National—

会 長
President
名誉会員
Emeritus Member

後藤 文男
Fumio GOTOH, M.D.
杓沢 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.
山下 格
Itaru YAMASHITA, M.D.

浦澤 喜一
Kiichi URASAWA, M.D.
高橋 和郎
Kazuro TAKAHASHI, M.D.

世 話 人
Organizers

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, 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.
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.
慶應義塾大学病院神経内科
Department of Neurology
Keio University Hospital, Tokyo

田代 邦雄
Kunio TASHIRO, 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.
柳澤 信夫
Nobuo YANAGISAWA, M.D.
阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.
亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.
半田 肇
Hajime HANDA, M.D.
中村 重信
Shigenobu NAKAMURA, M.D.
藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, 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 高畑 直彦 (札幌医科大学 名誉教授)
アルツハイマー病の新しい*in vitro*モデル
開発の試み—クロロキン添加培養筋細胞
におけるAPP, PS-1の処理過程の検討— 1
吉 田 拓 (札幌医科大学医学部神経精神医学講座)
-
- 演 題 2 座長 半田 肇 (医仁会武田総合病院 院長)
Alzheimer病の分子遺伝学
—発病リスクファクター— 5
前 田 潔 (神戸大学医学部精神神経科 教授)
-
- 演 題 3 座長 祖父江逸郎(愛知医科大学 学長)
百寿者の脳・脊髄の病理所見 11
橋 詰 良 夫 (愛知医科大学加齢医科学研究所 所長)
-
- 演 題 4 座長 池田久男 (高知医科大学 学長)
島根県下の老人ホームの献体者の
17年間の解剖調査 16
石 野 博 志 (島根医科大学精神科・神経科 教授)
-
- 演 題 5 座長 藤島正敏 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 教授)
認知機能障害群の予後と
痴呆発症関連要因—疫学的検討— 20
熊 本 俊 秀 (大分医科大学医学部第三内科 助教授)

□ Program □

- Opening Remarks Fumio GOTOH, M.D.
Emeritus Professor, Keio University
- Lecture 1 Chairperson Naohiko TAKAHATA, M.D.
Emeritus Professor, Sapporo Medical University
- An Attempt to Establish Experimental Model
In Vitro to Study an Effect of Chloroquine
on APP and PS-1 Processing 1**
- Taku YOSHIDA, M.D.
Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University, School of Medicine
- Lecture 2 Chairperson Hajime HANDA, M.D.
Director, Takeda General Hospital
- Molecular Genetics of Alzheimer's Disease
—Genetic Risk Factors— 5**
- Kiyoshi MAEDA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry & Neurology
Kobe University School of Medicine
- Lecture 3 Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University
- Pathological Findings of Brain and
Spinal Cord of Centenarians 11**
- Yoshio HASHIZUME, M.D.
President, Institute for Medical Science of Aging
Aichi Medical University
- Lecture 4 Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
President, Kochi Medical School
- A Neuropathological Study of Dementia
in Nursing Homes in Shimane Prefecture
Over a 17-year Period 16**
- Hiroshi ISHINO, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Shimane Medical University
- Lecture 5 Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Department of Medicine and Clinical Science,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- A Follow-up Study of Cognitive Impairment
in the Nondemented Elderly in a
Farming Area of Kumamoto 20**
- Toshihide KUMAMOTO, M.D.
Associate Professor, Third Department of
Internal Medicine, Oita Medical University

アルツハイマー病の新しい *in vitro*モデル開発の試み

—クロロキン添加培養筋細胞における
APP, PS-1の処理過程の検討—

An Attempt to Establish Experimental Model
in vitro to Study an Effect of Chloroquine
on APP and PS-1 Processing

札幌医科大学医学部神経精神医学講座

吉田 拓* 深津 亮*(助教授) 林 和秀*
佐々木信幸* 高畑直彦*(教授/現名誉教授)
同 医学部微生物学講座
続 佳代** 藤井暢弘**(教授)

1. はじめに

アミロイドの沈着はアルツハイマー病(AD)脳を特徴づける神経病理学的変化である。アミロイドは、主成分であるアミロイド β 蛋白($A\beta$)およびアミロイド関連蛋白から構成されていることが知られている。しかし、アミロイド前駆体蛋白(APP)から $A\beta$ が生成されアミロイドが形成される過程には不明な点が多く残されている。また近年、家族性ADの原因蛋白として新たにクローニングされたプレセニリン1蛋白(PS-1)との相互作用についても未解明のまま残されており、その細胞内メカニズムの解明には*in vitro*モデルの開発が要請されている¹⁾²⁾。

ラットなどの実験動物にクロロキンを投与す

るとAD脳のアミロイド病変と類似の筋病変が惹起され、また、ADの網膜病変と類似した網膜症を呈することから、クロロキンラットはAPPの処理過程を検討する*in vivo*のモデルとなることを報告している^{3)~5)}。今回われわれは、培養筋細胞に同薬剤を添加した場合、APPならびにPSの処理過程にどのような影響を与えるか、また、 $A\beta$ 生成の*in vitro*モデルとなりうるかどうかについて免疫病理学的、生化学的、分子生物学的に検討を加えたので報告する。

2. 材料と方法

a. 細胞培養

ヒト筋細胞(CRL 7061)を10%ウシ胎児血清添

* Taku YOSHIDA, M.D., Ryo FUKATSU, M.D. (Associate Professor), Yorihide HAYASHI, M.D., Nobuyuki SASAKI, M.D. & Naohiko TAKAHATA, M.D. (Professor) : Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo.

** Kayo TSUZUKI, Ph.D. & Nobuhiro FUJII, Ph.D. (Professor) : Department of Microbiology, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo.

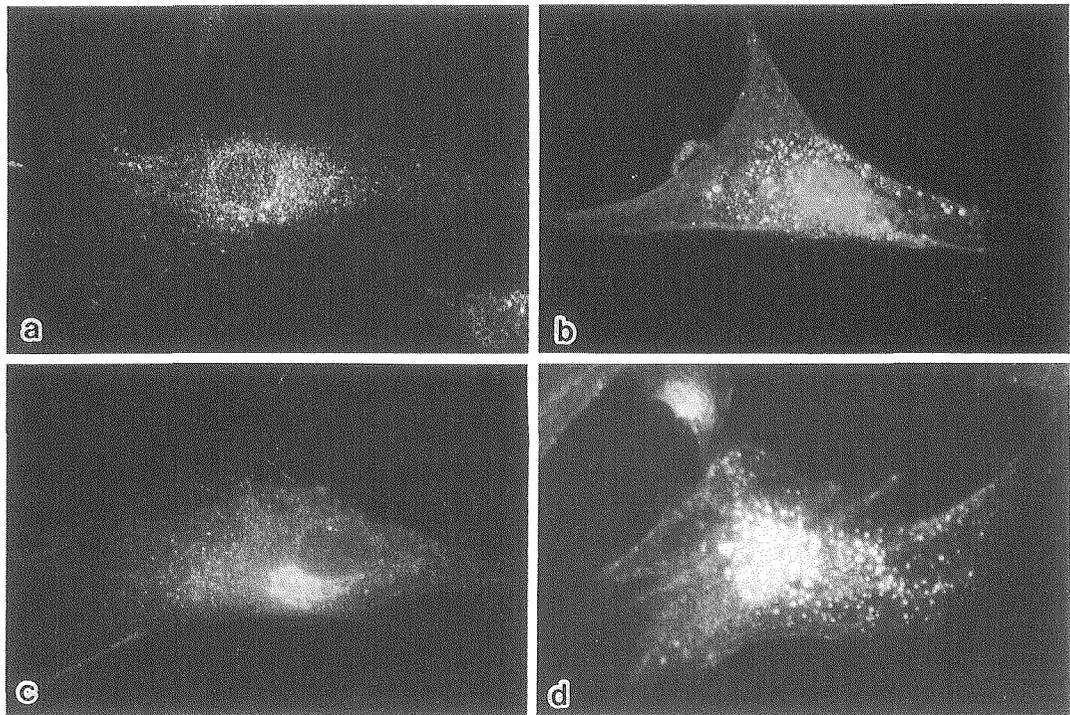


図1 抗APP抗体, および抗PS-1抗体を用いた培養筋細胞の蛍光免疫染色

a: 抗APP抗体, 薬剤非添加例, b: 抗APP抗体, 薬剤添加例, c: 抗PS-1抗体, 薬剤非添加例, d: 抗PS-1抗体, 薬剤添加例.

加DMEMにて培養した。

b. 抗体

既に樹立しているAPP領域, A β , PS-1に対する各種抗体を使用した⁶⁾⁷⁾。細胞内小器官ER Golgi intermediate compartmentのマーカー蛋白であるERGIC53の合成ペプチドを家兔に免疫し特異抗体を作成した。抗cathepsin D抗体(DAKO)は購入して用いた。

c. 免疫病理学的検討

クロロキン(50 μ M)添加12時間後および非添加培養細胞を冷メタノールにて固定した。上記抗体を用いて蛍光抗体法を行った。

d. Northern ELISA

ペーリンガー社のDIG PCR labeling mixを用い, APP, PS-1のプロープをdigoxigeninで標識した。同社のノーザンELISAキットと用い, APPならびにPS-1のmRNAの定量を行った。

e. 細胞分画の作成

遠心法にて各細胞分画を既報の通りに作成し

た⁶⁾。

f. Western blotting

上記細胞分画を10~20%SDS-PAGE, Tris-tricineゲル電気泳動にて上記の抗体を用いて解析した。

3. 結果

a. 免疫病理学的観察

クロロキン添加9時間後より核周囲に多数の空胞が確認され, 12時間後にもっとも顕著に認められた。クロロキン非添加培養細胞では, APPの抗C端抗体で核周囲に弱く(図1-a), 抗PS-1抗体では核周囲に層状ないし嚢胞状に免疫染色性が認められた(図1-c)。ERのマーカーであるERGIC 53も核周囲に局在が認められた。クロロキン添加例では, APP抗C端抗体, 抗PS-1抗体にて空胞位に染色性が認められ(図1-b, d), double stainingで局在の一致する部分が確認された。抗ERGIC 53抗体では空胞の染色性は陰性で

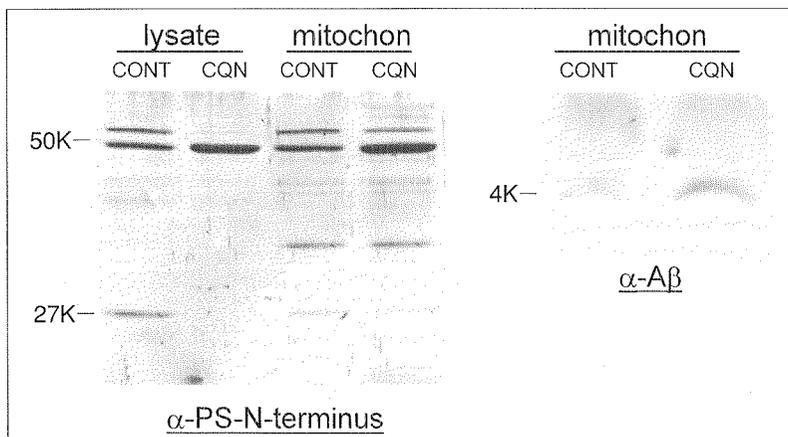


図2 Western blottingの結果

左：抗PS-1-N端抗体(10~20% SDS PAGE), 右：抗 $\text{A}\beta$ 抗体(Tris-tricine gel electrophoresis).

あった。

b. Northern ELISA

クロロキン添加培養細胞では、3時間後よりAPP mRNAの発現が促進し、6時間後には約2倍程度まで上昇し、以後減少した。PS mRNAには変化が認められなかった。

c. Western blotting

抗 $\text{A}\beta$ 抗体にて約45kDaのバンドが検出され薬剤添加群で増強された。また、薬剤添加群では約10~12kDaのバンドが検出された。Tris-tricineゲル電気泳動後のWestern blotにて約4kDaのバンドが薬剤投与例により明瞭に認められた。PSに関しては非添加群で認められた50, 30, 20kDaのバンドのうち50kDaのバンドのみが検出された(図2)。

4. 結 語

今回の検討によって以下の三つの知見が得られた。すなわち、第一に従来の知見によるとPSの切断処理はER等の比較的早期の細胞器官でひき起こされるとされているが、リソソーム/エンドソームでもひき起こされることが示唆され、クロロキンはこの切断処理を阻害すると考えられること。次いでクロロキンはAPPの分解処理過程を阻害すると同時にAPPのmRNAの発現を著明に促進し、 $\text{A}\beta$ 産生を増強するというこ

と、第三にPSがER, Golgi間のAPPをも含む蛋白の輸送経路に直接関与している報告がなされているが⁸⁾、本実験系においてもAPPとPSの輸送経路は会合していることが示されたことである。以上のことから、本実験系は $\text{A}\beta$ 産生過程におけるAPP, PSの役割、相互作用や細胞内メカニズムを解析する際に有用であると考えられた。

文 献

- 1) Borchelt DR, Ratovitsky 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
- 2) Holcomb L, Gordon MN, McGowan E, et al : Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nature Med* 4(1) : 97-100, 1998
- 3) Tsuzuki K, Fukatsu R, Takamaru Y, et al : Immunohistochemical evidence for amyloid β in rat soleus muscle in chloroquine-induced myopathy. *Neurosci Lett* 182 : 151-154, 1994
- 4) Tsuzuki K, Fukatsu R, Takamaru Y, et al : Colocalization of amyloid-associated proteins with amyloid β in rat soleus muscle chloroquine-in-

- duced myopathy : a possible model for amyloid β formation in Alzheimer's disease. *Brain Res* 699 : 260-265, 1995
- 5) Yoshida T, Fukatsu R, Tsuzuki K, et al : Amyloid precursor protein, A β and amyloid-associated proteins involved in chloroquine retinopathy in rats—immunopathological studies—. *Brain Res* 764 : 283-288, 1997
- 6) Tsuzuki K, Fukatsu R, Takamaru Y, et al : Potentially amyloidogenic fragment of 50kDa and intracellular processing of amyloid precursor in cell cultured under leupeptin. *Brain Res* 659 : 213-220, 1994
- 7) Hayashi Y, Fukatsu R, Tsuzuki K, et al : Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain. *Brain Res* 789 (2) : 307-314, 1998
- 8) Culvenor JG, Maher F, Evin G, et al : Alzheimer's disease-associated presenilin 1 in neuronal cells : evidence for localization to the endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment. *J. Neurosci Res* 49 (6) : 719-731, 1997

Alzheimer病の分子遺伝学

— 発病リスクファクター —

Molecular Genetics of Alzheimer's Disease — Genetic Risk Factors —

神戸大学医学部精神神経科／教授

前田 潔*

兵庫県立高齢者脳機能研究センター

谷 向 知** 嶋 田 兼 一**¹⁾ 保 田 稔**

1. はじめに

Alzheimer病(AD)は進行性の痴呆をきたし、現在のところ治療法はむろん病気の進行を抑えることもできない疾患である。その約10%は家族歴を有する家族性AD(FAD)であるが、残りの約90%は孤発性ADである。また、発症年齢により65歳を境として早発型と遅発型に分けられている。早発性FADについては原因遺伝子として第21番染色体上にあるamyloid precursor protein (APP)⁵⁾、第14番染色体上にあるpresenilin-1 (PS-1)¹⁵⁾、第1番染色体上にpresenilin-2 (PS-2)⁹⁾が見出されている。

一方、遅発性FADについては、1993年に遅発性家族性ADの原因遺伝子として第19番染色体上にあるapolipo蛋白 E (apoE)が報告されたが、その後の研究結果から現在では遅発性FAD病および孤発性ADの発症危険因子であると考えられている²⁾¹⁴⁾¹⁸⁾。

AD発症危険因子を検索する方向は、ひとつはapoEとの関係から脂質代謝に関連する受容体の遺伝子多型に注目するものである。もうひとつ

は老人斑の構成蛋白の研究からamyloid β 蛋白やapoEとともに老人斑に認められる α_1 -antichymotrypsin (ACT)などの蛋白が注目されている。

2. apoE遺伝子多型

1993年のCorderら²⁾の報告以来、apoE ϵ 4遺伝子多型は家族性ADおよび孤発性ADにおいても早発性遅発性を問わず危険因子であると認められている。apoE ϵ 4遺伝子を有すると発症年齢も若年化する。このことは広く日本人¹⁹⁾を含む世界中の人種でも認められている。apoE遺伝子には多型性があり、主要なサブタイプは ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4の三つで、その遺伝子型に対応する表現型はE2, E3, E4である。そのうちapoE ϵ 3を有する者の頻度をもっとも高く、これが野生型と考えられている。われわれもまた、日本人を対象としてこの結果を確認している¹⁶⁾²³⁾(図1)。また、ADをapoE ϵ 4を持たない群、apoE ϵ 4をヘテロ接合体で一つ持つ群、apoE ϵ 4をホモ接合体で二つ持つ群に分類すると、apoE ϵ 4をより多く持つ群で発症年齢が若年化していた。われわれの施設の成

* Kiyoshi MAEDA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry & Neurology, Kobe University School of Medicine, Kobe.

** Satoshi TANIMUKAI, M.D., Ken-ichi SHIMADA, M.D. & Minoru YASUDA, M.D.: Hyogo Institute for Aging Brain & Cognitive Disorders, Kobe. (¹⁾現 加西市立病院神経内科)

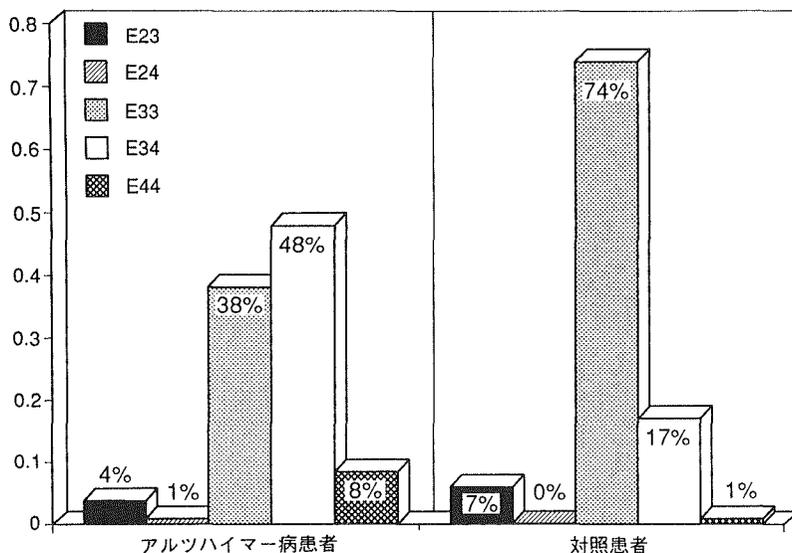


図1 兵庫県立高齢者脳機能研究センターに入院('93.10~'96.3: 299人)した、アルツハイマー病患者と痴呆をもたない対照者のアポリポ蛋白E遺伝子サブタイプの割合
対照者と比較してアルツハイマー病患者ではイプシロン4を持つ人が多い。

績を表1に示した。

apoE ε2多型についてはADの発症を抑制するという指摘がある。遅発性ADにおいて、apoE ε2の出現頻度が有意に少なく、apoE ε2が遅発性AD発症に対して予防的に働いていることが報告された³⁾。また、apoE ε2をもつ人は死亡率が高いことを考慮して、発症後の経過年数を短く限定すると、早発性ADにおいてはapoE ε2多型の出現頻度が有意に高く、ε2は早発性ADに対しては、むしろ発症を促進させる方向に働くとした報告もなされている²⁰⁾。われわれの自験例でも、apoE ε2は遅発性AD、特に女性では発症防衛的に作用するのに対して、早発性ADでは一定の傾向はみられなかった(表1, 2)。

3. α₁-Antichymotrypsin (ACT) 遺伝子多型

一方、ADの60~70%はapoE ε4遺伝子多型をもたないにもかかわらず発症しており、また、apoE ε4を有する健常高齢者も多数存在し、apoE ε4と異なる危険因子の存在が推定される。α₁-antichymotrypsin (ACT)はamyloid β蛋白とともに老人斑の構成蛋白⁹⁾であり、ADでは血中・髄液中ACT濃度が高いという報告もある¹⁰⁾。ACT

遺伝子にはAA, AT, TTの3タイプがあり、AA遺伝子多型がAD発症危険因子である可能性が、1995年Kambohら⁷⁾によって指摘された。また、ε4を有する集団ではAA遺伝子多型の出現頻度がADにおいて対照より有意に高く、AA遺伝子多型が、apoE ε4の効果を増強する可能性も示唆された。

別の報告⁴⁾では、apoE ε4を一つ有するものと二つ有するものをACT遺伝子多型により分類し、AD発症のオッズ比を検討している。それによると、ACTのAA遺伝子多型は、apoE ε4のgene dosage effectを増加させ、AD発症のオッズ比を増大させ、TTは逆に減少させるという可能性が指摘されている。

日本人を対象とした報告では、遅発型孤発性ADに関して、ACT遺伝子多型の出現頻度を検討したもの²²⁾がある。その報告によると、apoE ε4を有する集団においては、AA遺伝子多型の出現頻度はADにおいて対照より有意に高かった。一方、apoE ε4を持たない集団においては、ADと対照群間でACT遺伝子多型の出現頻度に有意な差はみられなかった。このことから、ACTはADの発症危険因子であるapoE ε4を修飾する因子で

表1 高齢群におけるApoE ε2出現頻度とオッズ比

| Dx | frequency in each subject ε2/- | χ ² test | odds ratio | 95% confidence interval (ε 2/- : ε -/-) |
|------------------|--------------------------------------|---------------------|------------|---|
| | | AD vs Control | | |
| AD (female) | 2.7% | p=0.0032 | 0.21 | 0.07-0.65 |
| Control (female) | 11.6% | | | |
| AD (male) | 3.5% | p=0.6476 | 0.65 | 0.11-4.07 |
| Control (male) | 5.2% | | | |
| AD (all) | 2.9% | p=0.0046 | 0.28 | 0.11-0.71 |
| Control (all) | 9.8% | | | |

no ε 2/2 bearers in all subjects

表2 若年群におけるApoE ε2出現頻度とオッズ比

| Dx | frequency in each subject ε2/- | χ ² test | odds ratio | 95% confidence interval (ε 2/- : ε -/-) |
|------------------|--------------------------------------|---------------------|------------|---|
| | | AD vs Control | | |
| AD (female) | 8.2% | p=0.2429 | 2.63 | 0.49-14.13 |
| Control (female) | 3.3% | | | |
| AD (male) | 9.5% | p=0.1666 | 4.32 | 0.46-40.35 |
| Control (male) | 2.4% | | | |
| AD (all) | 8.7% | p=0.0743 | 3.19 | 0.84-12.15 |
| Control (all) | 2.9% | | | |

no ε 2/2 bearers in all subjects

あるとしている。これに対して、これらの結果を否定する報告⁶⁾¹³⁾もいくつかなされている。このなかのMurphyらの報告¹³⁾では、ADと対照群間でACT遺伝子多型の出現頻度に有意な差はみられていない。また、apoE ε4の保有者と非保有者の間でも、ACT遺伝子多型の出現頻度に有意な差はみられなかった。表3にわれわれの施設の成績を示してあるが、われわれの自験例においても、ACT遺伝子多型の出現頻度はADと対照群間で有意な差はみられなかった。また、ε4を有する群、有しない群のいずれにおいても、AA遺伝子多型の出現頻度がADと対照群との間で差がなかった¹⁷⁾。このように、AD発症とACT遺伝子多型の関係については一致した結論が得られていない。今後のさらなる検討が待たれている。

4. プレセニリン1遺伝子多型

プレセニリン1はAD3と呼ばれる早発性FADの原因遺伝子である。プレセニリン1遺伝子に点突然変異を有するFADはすでに50家系以上が報告されている。Wraggら²⁰⁾は1996年に、プレセニリン1遺伝子のイントロン9の多型におい

てTおよびGの多型があり、Tアレル(アレル1)のホモ接合体の頻度がADで有意に高く、発症危険因子の可能性があると報告した。これについても、われわれの成績¹²⁾では遺伝子多型の分布に人種差があることを認めたが、遺伝子型分布、対立遺伝子頻度のいずれにも対照群との間に差はなく(表4)、また、ε4を有する群、有しない群に分けて比較してもやはり彼らの結果を確認することはできなかった²⁴⁾(表5)。その他の追試も多くは否定的であった。

5. Low-density lipoprotein receptor related protein (LRP) 遺伝子多型

リポ蛋白受容体には低比重リポ蛋白(LDL)、低比重リポ蛋白受容体関連蛋白(LRP)、極低比重リポ蛋白(VLDL)がある。VLDL受容体5'非翻訳領域の三塩基配列の繰り返し数が5~8回あるが、ADでは5回の繰り返し数のものが多いと報告された。この結果は、白人種では否定的であり、日本人でも否定的な報告がみられる。LRPについてもexon3の多型にはCC, CT, TTの3型があるが、うちC型アレルが危険因子となるとい

表3 Apo E genotypesとACT genotypesの頻度

| | Apo E | ACT genotype | | |
|------|----------------------|--------------|-------|-------|
| | | AA | AT | TT |
| Cont | 2 ε4 alleles (0.005) | 0 | 0.005 | 0 |
| | 1 ε4 alleles (0.213) | 0.043 | 0.085 | 0.085 |
| | 0 ε4 alleles (0.782) | 0.171 | 0.374 | 0.237 |
| AD | 2 ε4 alleles (0.104) | 0.019 | 0.047 | 0.038 |
| | 1 ε4 alleles (0.455) | 0.066 | 0.200 | 0.190 |
| | 0 ε4 alleles (0.441) | 0.066 | 0.223 | 0.152 |

(Clinical Neurosciences, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders)

表4 T/G polymorphism in the PS1 gene

| | Genotype | | | Allele | |
|---------|-----------|------------|-----------|--------|------|
| | 1/1 | 1/2 | 2/2 | 1 | 2 |
| Control | 81 (0.38) | 112 (0.52) | 21 (0.10) | 0.64 | 0.36 |
| AD | 79 (0.35) | 117 (0.52) | 29 (0.13) | 0.61 | 0.39 |

表5 T/G polymorphism in the PS1 gene

| apoE ε4 (+) | Genotype | | | Allele | |
|-------------|-----------|-----------|-----------|--------|------|
| | 1/1 | 1/2 | 2/2 | 1 | 2 |
| Control | 18 (0.41) | 24 (0.55) | 2 (0.05) | 0.68 | 0.32 |
| AD | 48 (0.36) | 67 (0.51) | 17 (0.13) | 0.62 | 0.38 |
| apoE ε4 (-) | Genotype | | | Allele | |
| | 1/1 | 1/2 | 2/2 | 1 | 2 |
| Control | 63 (0.37) | 88 (0.52) | 19 (0.11) | 0.63 | 0.37 |
| AD | 31 (0.33) | 50 (0.54) | 12 (0.13) | 0.60 | 0.40 |

表6 Odds ratio

| | Odds[95% CI] | | |
|-------------|------------------|-------------------|----------------------|
| | AD (all) | AD (with ApoE ε4) | AD (without ApoE ε4) |
| CC vs CT+TT | 1.4 [0.9-2.2] | 1.5 [0.7-3.2] | 1.6 [0.8-3.2] |

う報告⁸⁾があるが、われわれの結果¹¹⁾では、CCホモ接合体のCTヘテロ接合体およびTTホモ接合体に対するオッズ比は1.4であり、ε4を有する群、有しない群に分けて比較してもほとんど違いはみられなかった(表6)。このことは少なくとも、本邦患者においてはLRP遺伝子多型がAD発症に関与していないということを示唆するものである。

6. おわりに

発症危険因子としてのapoE ε4の意義は確立し

ている。apoE ε4多型の結果は人種や洋の東西を問わず世界中で認められるものであり、apoE ε4多型の発症にかかわる機序を明らかにすることは、ADの発症の解明にますます重要になったと考えられる。

そのほかにも遺伝子型の分布にADと対照群の間に有意な差を認めたという遺伝子多型の報告が多数あるが、追試がされていなかったり、追試の結果、先の結果が確認されないものがほとんどで、apoE ε4のように一致した結論が得られているものはない。その理由としては、その他

の因子はapoE ε4のように強力な因子ではなく、ADの発症にかかわる要因が複数にわたるため、他の要因の影響によって覆われてしまうことにあると思われる。今後、さまざまな要因を同時に検討していくことで、新たな知見が得られると期待される。今後のデータの蓄積が必要である。

文 献

- 1) Abraham CR, Selkoe DJ, Potter H : Immunohistochemical identification of the serine protease inhibitor α -1-antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease. *Cell* 52 : 487-501, 1988
- 2) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al : Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261 : 921-923, 1993
- 3) Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al : Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genet* 7 : 180-184, 1994
- 4) Dekosky ST, Aston CE, Kamboh MI : Polygenic determinants of Alzheimer's disease : Modulation of the risk by α -1-antichymotrypsin. *Ann N Y Acad Sci* 802 : 27-34, 1996
- 5) 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
- 6) Haines JL, Pritchard ML, Saunders AM, et al : No association between α 1-antichymotrypsin and familial Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 802 : 35-41, 1996
- 7) Kamboh MI, Sanghera DK, Ferrell RE, et al : ApoE4-associated Alzheimer's disease risk is modified by α -1-antichymotrypsin polymorphism. *Nature Genet* 10 : 486-488, 1995
- 8) Kang DE, Saitoh T, Chen X, et al : Genetic association of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E receptor, with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 49 : 56-61, 1997
- 9) Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al : Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269 : 973-977, 1995
- 10) Licastro F, Davis LJ, Morini MC, et al : Cerebrospinal fluid of patients with senile dementia of Alzheimer's type shows an increased inhibition of α -1-antichymotrypsin. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 8 : 241-249, 1994
- 11) 前田 潔 : Alzheimer病の発症危険因子. *医学のあゆみ* 187 : 128, 1998
- 12) 前田 潔, 山本泰司, 保田 稔, ほか : 孤発性早発性および晩発性アルツハイマー病におけるプレセニリン1のイントロン遺伝子多型のケースコントロール研究. *精神薬療基金研究年報* 31 : 217-224, 1999
- 13) Murphy GM, Sullivan EV, Thompson G, et al : No association between the alpha 1-antichymotrypsin A allele and Alzheimer's disease. *Neurology* 19 : 1313-1316, 1997
- 14) Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al : Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43 : 1467-1472, 1993
- 15) Scherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al : Cloning of a gene bearing mis-sense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375 : 754-760, 1995
- 16) 嶋田兼一, 保田 稔, 前田 潔 : 日本における早発性および遅発性アルツハイマー病にみられるアポリポ蛋白E遺伝子多型. *精神誌* 99 : 575-587, 1997
- 17) 嶋田兼一, 保田 稔, 前田 潔 : アルツハイマー型痴呆の遺伝子研究. リスクファクターとしてのアポ E, ACT遺伝子多型. *Dementia Jap* 12 : 53-58, 1998
- 18) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al : Apolipoprotein E : High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 1977-1981, 1993

- 19) Ueki A, Kawano M, Namba Y, et al : A high frequency of apolipoprotein E4 isoprotein in Japanese patients with late-onset nonfamilial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 163 : 166-168, 1993
- 20) van Duijn CM, de Kniff P, Wehnert A, et al : The apolipoprotein E ϵ 2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival. *Ann Neurol* 37 : 605-610, 1995
- 21) Wragg M, Hutton M, Talbot C, et al : Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet* 347 : 509-512, 1996
- 22) Yoshiiwa A, Kamino K, Yamamoto H, et al : α -1-Antichymotrypsin as a risk modifier for late-onset Alzheimer's disease in Japanese apolipoprotein E ϵ 4 allele carriers. *Ann Neurol* 41 : 1-3, 1997
- 23) Yasuda M, Maeda K, Shimada K, et al : Apolipoprotein E-4 allele and gender difference in risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research* 1 : 77-81, 1995
- 24) Yasuda M, Hirono N, Maeda K, et al : Case-control study of presenilin-1 intronic polymorphism in sporadic early- and late-onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66 : 722-726, 1999

百寿者の脳・脊髄の 病理所見

Pathological Findings of Brain and Spinal Cord of Centenarians

愛知医科大学加齢医学研究所

橋 詰 良 夫* (所長) 汪 寅* 吉 田 眞 理*

名古屋市厚生院内科

稲 垣 俊 明* 品 川 長 夫**

同 病理

今 井 田 克 己***

1. はじめに

近年、急速な生活環境の改善、医療の進歩、成人病、老人病による死亡率の減少に代表される疾病構造の変化によりわが国の平均寿命は急速に延長し、1997年には男性77歳、女性83歳で世界一の長寿国となってきた。このような平均寿命の延長に伴って1998年9月の調査結果により百歳を超える超高齢者(以下、百寿者と略す)は10,158人に達している。しかし、病理解剖の立場からは剖検材料が少ないこともなり、百寿者の中枢神経の病理学的所見についての詳細な検索の報告は少ない¹⁾⁻³⁾。われわれは、百寿者の脳と脊髄について臨床神経病理学的立場から検討したので、その結果を報告する⁴⁾⁵⁾。

2. 材料と方法

名古屋市厚生院において、1989年から1995年

までに病理解剖された百寿者19例の脳と脊髄を対象とした。男性2例、女性17例で、100歳から116歳、平均年齢は103歳である。脳の各部位についてHE染色以外にKlüver-Barrera, Holzer, Methenamin-Bodian, Gallyas-Braak, Elastica van Gieson染色を行った。免疫組織学的には抗体として β -protein, Tau, Ubiquitin, GFAPを使用して検討した。脊髄は第3頸髄から第3仙髄まで各髄節レベルの標本を作製して検討した。脊髄の大きさを調べるため、第7頸髄の横断面のKlüver-Barrera染色標本を一定倍率で写真撮影し、画像解析装置(PIAS社製LA-525)により横断面の総面積、横径、前後径および扁平率(前後径/横径 \times 100%)を計測した。

3. 結 果

a. 臨床所見

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

** Toshiaki INAGAKI, M.D., Nagao SHINAGAWA, M.D. & ***Katsumi IMAIDA, M.D.: Departments of Internal Medicine and ***Pathology, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital, Nagoya.

表 1 Summary of clinical findings

| Case | Age | Sex | Clinical diagnosis | Dementia (duration) | CVD attack (year) |
|------|-----|-----|------------------------------------|---------------------|-------------------|
| 1 | 100 | F | duodenal ulcer, parkinsonism | — | — |
| 2 | 100 | M | chronic bronchitis, asthma | + (1y) | — |
| 3 | 100 | F | heart failure | + (7y) | — |
| 4 | 100 | F | heart failure, renal failure | + (6y) | — |
| 5 | 100 | F | heart failure, skin cancer | — | — |
| 6 | 100 | F | occlusion of common iliac artery | + (14y) | — |
| 7 | 101 | F | acute renal failure | + (7y) | — |
| 8 | 101 | F | myocardial infarction | + (6y) | — |
| 9 | 101 | F | hemorrhage of digestive tract | + (9y) | + (89y) |
| 10 | 101 | F | sepsis | + (11y) | + (96y) |
| 11 | 102 | F | heart failure, pneumonia | + (1y) | — |
| 12 | 102 | F | gastric cancer, heart failure | + (7y) | — |
| 13 | 103 | M | pneumonia | — | + (100y) |
| 14 | 103 | F | metastatic carcinoma of liver | + (10y) | + (91y) |
| 15 | 103 | F | recurrence of breast cancer | + (6y) | — |
| 16 | 104 | F | pneumonia | + (11y) | + (94y) |
| 17 | 105 | F | heart failure | + (5y) | — |
| 18 | 106 | F | breast cancer, metastasis to liver | + (6y) | — |
| 19 | 116 | F | metastatic carcinoma of liver | + (8y) | + (109y) |

表 1 に19例の臨床所見のまとめを示す。悪性腫瘍 7 例，心不全 6 例，肺炎 3 例，腎不全 2 例が主なものであった。痴呆は19例中16例に観察されており，3 例には明らかな痴呆は認められなかった。痴呆の観察された期間は，短いものは死亡前 1 年間であり，長いものは14年間であった。経過の途中で明らかな脳卒中発作が確認された例は 6 例あった。病理学的にはパーキンソン病と診断できる症例が 2 例(症例 4, 13)認められたが，臨床的にはパーキンソニズムは観察されていなかった。

b. 脳の病理所見

表 2, 3 に神経病理所見のまとめを示す。脳重量は920gから1,350gで，平均1,040gであった。1,000g以下の例が10例認められた。19例中10例は大脳皮質で広範囲に多数の老人斑の出現とアルツハイマー神経原線維変化(以下，NFTと略す)の出現を認め，神経病理学的にアルツハイマー型老年痴呆と診断できる症例であった。水谷ら⁶⁾の分類によると，4 例がneocortical type, 3 例がlimbic type, 3 例がplaque-predominant typeであった。19例中 2 例はprimary hippocampal degeneration⁷⁾，1 例はargyrophilic grain dementia⁸⁾の所見を示した。2 例には黒質，青斑核，迷

走神経背側核などに多数のLewy小体を認め，これらの核には神経細胞脱落とグリオシスを認め，病理学的にパーキンソン病の所見を示していた。Lewy小体は他の 4 例にも認められた。残りの 4 例は，NFTと老人斑の数は少なく，生理的範囲内と考えられた。病理学的に脳底部の血管の動脈硬化が強く，白質・基底核に多発性の小梗塞を認め，また，état cribléが強く，大脳白質に広範囲でびまん性の髄鞘と軸索の脱落，オリゴデンドログリアの減少，白質内細動脈の線維性肥厚と内腔狭窄を示し，Binswanger型血管性痴呆と診断できる症例が19例中 8 例認められた。この 8 例はすべてアルツハイマー型老年痴呆の所見をも示したもので，病理学的には混合型痴呆とされるものである。

c. 脊髄の病理所見

16例の百寿者の第 7 頸髄の測定では，横断面積は最小38.00mm²，最大58.29mm²，平均面積48.31mm²，平均横径12.64mm，平均前後径4.89 mm，平均扁平率38.78%であった。これをわれわれが以前に計測した脊髄のデータ⁹⁾と比較すると，横断面積と年齢との間には有意の負の相関がみられたが，相関係数は小さく，同一年齢でも大きな個体差がみられた。百歳老人の脊髄の

表 2 Summary of pathological findings

| Case | Pathological findings (cause of death) | Brain weight (g) | Neuropathological findings |
|------|--|------------------|-------------------------------|
| 1 | duodenal ulcer (bleeding of digestive tract) | 1,170 | multiple small infarction |
| 2 | intrahepatic cholangitis (purulent peritonitis) | 1,350 | change of physiological aging |
| 3 | pulmonary tuberculosis (heart failure) | 920 | SDAT |
| 4 | pyelonephritis (heart and renal failure) | 980 | Parkinson's disease, PHD |
| 5 | postoperative state of skin cancer (heart failure) | 1,000 | change of physiological aging |
| 6 | thrombosis of common iliac artery (multiple organ failure) | 1,050 | SDAT, BWML |
| 7 | lung cancer, colon cancer (renal failure) | 960 | change of physiological aging |
| 8 | renal cancer, myocardial infarction (bacterial endocarditis) | 1,000 | SDAT |
| 9 | colon cancer (bleeding of digestive tract) | 980 | SDAT, BWML |
| 10 | pyelonephritis (ischemic colitis) | 940 | SDAT, BWML |
| 11 | myocardial infarction (heart failure) | 960 | argyrophilic grain dementia |
| 12 | gastric cancer (heart failure) | 935 | SDAT |
| 13 | pneumonia, prostatic cancer (respiratory failure) | 1,125 | Parkinson's disease, BWML |
| 14 | colon cancer, metastasis to liver and lung (cachexia) | 1,080 | SDAT, BWML |
| 15 | postoperative recurrence of breast cancer (cachexia) | 1,125 | PHD |
| 16 | organizing pneumonia (sepsis) | 1,080 | SDAT, BWML |
| 17 | myocardial infarction (heart failure) | 1,140 | SDAT, BWML |
| 18 | breast cancer, metastasis to lung (respiratory failure) | 995 | fresh hemorrhagic infarction |
| 19 | colon and thyroid cancer (cachexia) | 945 | SDAT, BWML |

SDAT : senile dementia of Alzheimer's type, BWML : Binswanger's white matter lesion, PHD : primary hippocampal degeneration.

表 3 Summary of neuropathological findings

| Case | Ventricular dilatation | Atrophy of temporal lobe | Infarction | White matter lesion | Senile plaque | NFT | état criblé | Lewy body |
|------|------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|---------------|-----|-------------|-----------|
| 1 | - | - | Wh Ba | + | + | + | +++ | - |
| 2 | + | - | Wh | + | + | + | + | + |
| 3 | ++ | +++ | | + | +++ | +++ | + | - |
| 4 | + | ++ | | + | + | +++ | ++ | +++ |
| 5 | +++ | - | Wh Ba | ++ | + | + | ++ | - |
| 6 | ++ | ++ | Wh Ba | +++ | +++ | +++ | ++ | - |
| 7 | - | - | Ba | + | + | + | ++ | - |
| 8 | + | + | Ba Th | + | +++ | ++ | + | - |
| 9 | - | - | Ba Pa Ce P | ++ | +++ | +++ | + | + |
| 10 | - | + | Th Ce P | ++ | +++ | +++ | ++ | - |
| 11 | - | + | Ce | + | + | + | + | - |
| 12 | + | +++ | P | + | +++ | +++ | ++ | + |
| 13 | - | - | Wh Ba | +++ | - | + | +++ | ++ |
| 14 | ++ | + | Wh Ba | ++ | +++ | +++ | +++ | - |
| 15 | + | ++ | Wh Ba Th | + | + | +++ | ++ | + |
| 16 | + | ++ | Pa Oc Wh Ba Th Ce | ++ | +++ | +++ | + | - |
| 17 | - | - | Wh | ++ | +++ | +++ | ++ | - |
| 18 | - | - | Fr Ba | - | - | + | - | - |
| 19 | + | + | Oc Wh Th | ++ | ++ | ++ | ++ | - |

+ : mild, ++ : moderate, +++ : severe, Wh : white matter, Fr : frontal lobe, Pa : parietal lobe, Oc : occipital lobe, Ba : basal nucleus, Th : thalamus, Ce : cerebellum, P : pons, NFT : neurofibrillary tangle.

横断面のルーベ像でもっとも目立った変化は頸髄の前後方向の扁平化であり、19例中6例に認められた。組織学的に扁平化した前角の神経細

胞は種々の程度の脱落がみられた。下部頸髄で前後方向の扁平化する傾向が強くみられた。脊髄の白質でもっとも強い変化は脊髄の後索に認

められ、特に頸髄レベルのGoll束に髄鞘の脱落が19例中12例と高頻度に認められた。上行するについて、Goll束の変性が明らかとなり、頸髄では、Burdach束にも変性がみられた。また、腰仙髄レベルの後根には髄鞘脱落を認めた。Gallyas-Braak染色陽性の嗜銀性構造物の出現は19例中16例(84.2%)と高頻度に認められた。嗜銀性構造物は形態学的に神経細胞胞体内嗜銀性構造物とneuropilに糸くず状に出現するargyrophilic threadの二つに分けられた。神経細胞胞体内嗜銀性構造物の数は大脳皮質に比較してきわめて少なかった。老人斑は認められなかった。脊髄実質内の細動脈の外膜の線維性肥厚を示すものが13例(68.4%)に認められた。前脊髄動脈内膜肥厚は19例中4例(21.1%)に認められた。アミロイドアンギオパチーは1例にのみ認められた。

4. 考 察

百寿者の脳の肉眼所見でもっとも目立った変化は脳が小さいことであった。脳重量をみると平均1,040gで、1,000g以下の脳が10例もある。また、表面からみて粗大な病変がほとんど認められず、主要な脳血管の閉塞は認められず、30mmを越える大きな梗塞や出血はみられず、脳幹部にもごくわずかにétat lacunaireが認められたにすぎなかった。いい換えれば、粗大な病変を示し、また、脳幹部に病変をもつような患者は100歳まで生存できないことを示している。臨床的に痴呆が認められた症例が多かったが、病理学的にもアルツハイマー型老年痴呆と病理学的に診断できる症例が10例に認められた。また、非定型的なprimary hippocampal degenerationやargyrophilic grain dementiaの所見も認められ、痴呆の責任病変はかなり複雑なものである。脳血管性痴呆の所見については、Binswanger型脳血管性痴呆の所見が目立ち、アルツハイマー型老年痴呆と脳血管性痴呆の所見が合併し存在することが百寿者の脳病理所見の特徴であった。パーキンソン病は老年期の痴呆をきたす疾患として特に注目されてきているが¹⁰⁾、われわれの百寿者の病理所見の検討でもパーキンソン病と

診断できる症例が2例あり、また、Lewy小体はそれ以外にも4例で認められ、超高齢者でのパーキンソンニズムの検索は今後重要になるものと考えられる。

脊髄の大きさについては、加齢とともに脊髄の横断面積は小さくなる傾向を認めたが、その分布は38.00mm²から58.29mm²と広く、百寿者でも個々の例で脊髄の萎縮を考える時にはKameyamaら⁹⁾の指摘するように個体差を考慮しなければならない。また、脊髄横断面において前後方向の扁平化を認めた。扁平化した脊髄では前角の神経細胞の脱落がみられた。扁平率は他の年齢に比して強く、特に下部頸髄で扁平化する傾向が強くみられた。この扁平化は加齢に伴って生じてくる変形性脊椎症、椎間板の変性や脊柱管の狭窄が関係しているのではないかと推察される。百歳老人の脊髄の白質の変化では後索変性をもっとも目立った。亀山(正)ら¹¹⁾は、60歳以上になると後索変性の頻度が64%にみられると報告し、Zhouら¹²⁾も加齢に伴って後索変性の増加を報告している。後索変性の原因については、老年者における代謝、栄養障害、あるいは中毒、血流障害など多くの原因が考えられるが、腰仙髄レベルで脊椎の変性症や脊柱管狭窄症により、後根および後根神経節が障害をうけたことによる上行性二次変性による可能性が強いと考えられた。高齢者の脊髄病変では、脊髄を取り囲む、脊柱管の疾患およびその周囲組織の変化がもっとも重要な因子となると推察された。

5. おわりに

百寿者の多数例の脳と脊髄を病理学的に詳細に検討した報告はきわめて少なく、必ずしもその実態は明らかではない。百寿者の脳・脊髄の病理所見を検討し、その病態を明らかにすることは高齢化社会を迎えて健やかに老いることを考える上で重要な示唆を与えるものと考えられる。われわれの結果からは百寿者に健やかな老いを迎えることを困難にしていた責任病変は、生理的老化に加えて、さらに病的な変化の出現によるものであることが明らかとなった。これ

は別の角度から考えると、人は老年期に出現してくるアルツハイマー型老年痴呆、脳血管性痴呆、パーキンソン病、変形性脊椎症などの疾病を予防し、これらの病気の治療方法が確立されれば、100歳を越えてなお健やかな生活をエンジョイすることができることを示唆している。

文 献

- 1) Mizutani T, Shimada H : Neuropathological background of twenty-seven centenarian brains. *J Neurol Sci* 108 : 168-177, 1992
- 2) Howell TH, Pigott AP : Morbid anatomy of old age. *Geriatrics* 6 : 85, 1951
- 3) 朝長正徳 吉村正博 : 長寿者の脳, 100歳老人脳の神経病理. *日老医誌* 22 : 530-535, 1985
- 4) 橋詰良夫, 吉田眞理, 汪 寅, ほか : 病理解剖所見, 諸臓器, 中枢神経系, 脳. 日本の百寿者, 生命の医学的究極像を探る (田内 久, 佐藤秩子, 渡辺 務・編), 中山書店, 東京, 1997, pp 242-252
- 5) 汪 寅, 橋詰良夫, 吉田眞理, ほか : 病理解剖所見, 諸臓器, 中枢神経系, 脊髄. 日本の百寿者, 生命の医学的究極像を探る (田内 久, 佐藤秩子, 渡辺 務・編), 中山書店, 東京, 1997, pp 252-260
- 6) Mizutani T : Pathological diagnosis of Alzheimer-type dementia for old-old and oldest-old patients. *Pathol Int* 46 : 842-854, 1996
- 7) Mizutani T, Nakamura K, Enomoto M, et al : Conditions of Alzheimer-type dementia in the old-old and oldest-old patients with special reference to extreme conditions of brain aging. *Neuropathology* 18 : 80-90, 1998
- 8) 池田研二, 秋山治彦, 新井哲明, ほか : Argypophilic Grain Dementia (Braak), 3 症例の臨床病理学的検討. *神経進歩* 42 : 855-865, 1998
- 9) Kameyama T, Hashizume Y, Ando T, et al : Morphometry of the normal cadaveric cervical spinal cord. *Spine* 19 : 2077-2081, 1994
- 10) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al : Diffuse type of Lewy body disease : progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree, a new disease? *Clinical Neuropathol* 3 : 185, 1984
- 11) 亀山正邦, 大友英一, 丸山勝一, ほか : 老年者脊髄後索の変性について. *臨床神経* 5 : 709-716, 1965
- 12) Zhou M, Goto N, Zhang C, et al : Aging process of the human lumbar spinal cord : A morphometric analysis. *Neuropathology* 16 : 106-111, 1996

島根県下の老人ホームの 献体者の17年間の解剖調査

A Neuropathological Study of Dementia in Nursing Homes in Shimane Prefecture Over a 17-Year Period

島根医科大学精神科・神経科/教授(現 名誉教授)

石野 博 志*

1. 対象と方法

島根県は人口78万7千人の過疎地で、65歳以上の老人が23.1% (日本平均15.7%) を占める日本一の老人県である。

われわれの教室では、昭和51年から平成4年までの17年間に、島根県下の老人ホームで死亡し、献体された310名につき、生前の痴呆の有無と死後の神経病理学所見との対比を検討してきている^{1)~6)}ので、まとめて報告する。

2. 方 法

老年痴呆の診断法については、海馬、大脳皮質の銀染色を用いて(図1)、①海馬のCA1からCA3にかけて神経原線維変化を100個以上認めた場合を高度老年変化群とした。②前頭葉皮質では、100倍大の視野に古典的な老人斑を15個以上認めた場合を高度老年変化群とした。生前に痴呆があって、③または④を共有する場合を老年痴呆とした。

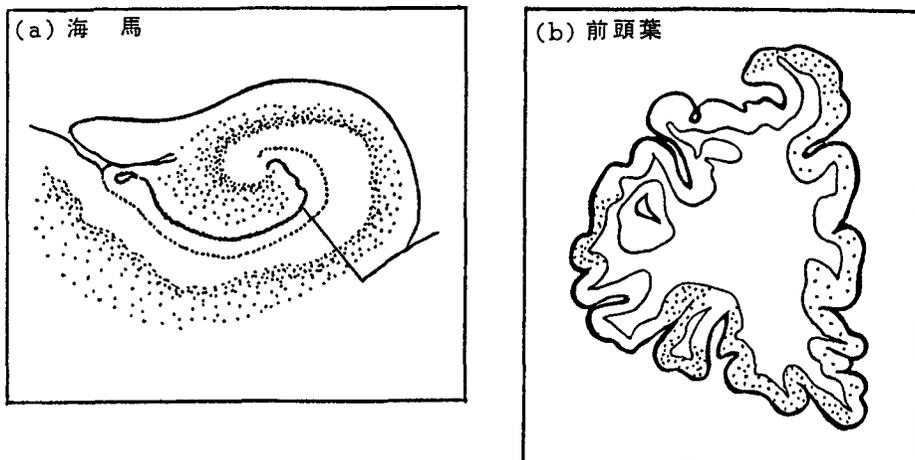


図1 高度老年変化

(a) : 海馬H1~H3領域に原線維変化100個以上。(b) : 前頭葉皮質に老人斑15個/1視野(100倍大)以上。

* Hiroshi ISHINO, M.D.: Professor, Department of Psychiatry, Shimane Medical University, Izumo.

表1 痴呆の程度(柄沢の臨床的判定基準)

| | |
|--------------|---|
| (+1)軽度のほけ | <ul style="list-style-type: none"> ・日常生活や理解はだいたい可能だが、内容に乏しく、あるいは不完全 ・生活指導、時に介助を必要とする程度の知的衰退 |
| (+2)中等度のほけ | <ul style="list-style-type: none"> ・簡単な日常会話がどうやら可能 ・慣れない環境での一時的失見当など ・しばしば介助が必要。金銭の管理、服薬の管理が必要なことが多い |
| (+3)高度のほけ | <ul style="list-style-type: none"> ・簡単な日常会話すら困難 ・たとえば、施設内での失見当、さっき食事をしたことすら忘れる ・常時手助けが必要 |
| (+4)非常に高度のほけ | <ul style="list-style-type: none"> ・自分の名前すら忘れる。寸前のことも忘れる ・自分の部屋がわからない ・身近な者の顔の区別もできなくなる |

生前の痴呆の有無については、老人ホームへの訪問調査を行い、看護者から生前の生活状況をたずね、痴呆については表1のような柄沢の評価法を用いた。

3. 結 果

献体例310例を前半群と後半群に分けて述べる(表2)。

a. 老年期痴呆の病理学的分類

前半群は、昭和51年から昭和59年までの9年間の間に死亡し、献体をいただいたすべての老人177名で、このうちには、生前に痴呆を認めたものが62名(35%)ある。これを神経病理学的に分類すると、表3の下のように血管性痴呆37%、老年痴呆29%となり、血管性痴呆の比率が高く出た。男女別では、老年痴呆は女子では38%で男子19%より多く、血管性痴呆では男子44%は女子31%より多かった。

後半群は、昭和60年から平成4年までの8年間で133例が献体され、生前痴呆が認められたのはこのうち60名(45%)である。これを神経病理学的に分類すると、表3の下のように老年痴呆38%、血管性痴呆32%となった。男女別にみると、男子では血管性痴呆は42%で女子26%より多く、老年痴呆は女子44%の方が男子29%より多かった。

表2 老人ホーム全献体数310例

| | |
|-----------------------------------|--|
| ・前半群 昭和51年～59年の9年間に献体された老人177例 | |
| 養護老人ホーム： 125例(71%)、うち痴呆例33例(26%) | |
| 特別養護老人ホーム： 52例(29%)、うち痴呆例29例(56%) | |
| ・後半群 昭和60年～平成4年の8年間に献体された老人133例 | |
| 養護老人ホーム： 81例(61%)、うち痴呆例27例(33%) | |
| 特別養護老人ホーム： 52例(39%)、うち痴呆例33例(63%) | |

表3 痴呆例の分類

・前半群(昭和51年～昭和59年の9年間の死亡例)

| | 男 | 女 | 計 |
|--------|---------|---------|---------|
| 老年痴呆 | 5例(19%) | 13(38) | 18(29) |
| 血管性痴呆 | 12(44) | 11(31) | 23(37) |
| 混合型痴呆 | 3(11) | 4(11) | 7(11) |
| その他の痴呆 | 7(26) | 7(20) | 14(23) |
| 計 | 27(100) | 35(100) | 62(100) |

・後半群(昭和60年～平成4年の8年間の死亡例)

| | 男 | 女 | 計 |
|--------|---------|---------|---------|
| 老年痴呆 | 6例(29%) | 17(44) | 23(38) |
| 血管性痴呆 | 9(42) | 10(26) | 19(32) |
| 混合型痴呆 | 1(5) | 6(15) | 7(12) |
| その他の痴呆 | 5(24) | 6(15) | 11(18) |
| 計 | 21(100) | 39(100) | 60(100) |

表4 痴呆122例の分類

| | 男 | 女 | 計 |
|--------|----------|---------|----------|
| 老年痴呆 | 11例(23%) | 30(40) | 41(34) |
| 血管性痴呆 | 21(44) | 21(28) | 42(35) |
| 混合型痴呆 | 4(8) | 10(14) | 14(11) |
| その他の痴呆 | 12(25) | 13(18) | 25(20) |
| 計 | 48(100) | 74(100) | 122(100) |

表5 122例の痴呆老人の年齢, 性, 痴呆の分類

| 年齢 (歳) | 性別 | SDAT | VD | 混合性 | その他 | 計 | SDAT/VD |
|-----------|----|------|-----|-----|-----|-----|---------|
| | | (例) | (例) | (例) | (例) | (例) | |
| 57~59 | 男 | ... | 1 | ... | 1 | 2 | 0 |
| | 女 | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| | 計 | ... | 1 | ... | 1 | 2 | 0 |
| 60~69 | 男 | ... | ... | ... | 2 | 2 | ... |
| | 女 | ... | 2 | ... | 1 | 3 | 0 |
| | 計 | ... | 2 | ... | 3 | 5 | 0 |
| 70~79 | 男 | ... | 10 | 1 | 2 | 13 | 0.09* |
| | 女 | 4 | 6 | 1 | 3 | 14 | 0.71 |
| | 計 | 4 | 16 | 2 | 5 | 27 | 0.33 |
| 80~89 | 男 | 5 | 8 | 1 | 6 | 20 | 0.67 |
| | 女 | 12 | 9 | 6 | 5 | 32 | 1.20 |
| | 計 | 17 | 17 | 7 | 11 | 52 | 1.00 |
| 90~99 | 男 | 5 | 2 | 2 | 1 | 10 | 1.75* |
| | 女 | 14 | 4 | 3 | 4 | 25 | 2.43 |
| | 計 | 19 | 6 | 5 | 5 | 35 | 2.18 |
| 100 | 男 | 1 | ... | ... | ... | 1 | ... |
| | 女 | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| | 計 | 1 | ... | ... | ... | 1 | ... |
| 計 | 男 | 11 | 21 | 4 | 12 | 48 | 0.60 |
| | 女 | 30 | 21 | 10 | 13 | 74 | 1.29 |
| | 計 | 41 | 42 | 14 | 25 | 122 | 0.98 |

SDAT: Alzheimer型老年痴呆, VD: 血管性痴呆, 混合性: SDAT+VD, その他: その他の痴呆, SDAT/VD=(SDAT+混合性)/(VD+混合性),

* $p=0.0094$ (Fisher's exact probability test).

b. 全例122例の病理学的分類

前半群と後半群を加えた310例(男子146例, 女子164例)中の痴呆者は122例で, 病理学的に分類すると, 表4のように老年痴呆34%, 血管性痴呆35%となり, 老年痴呆と血管性痴呆はほぼ同数であった。

c. 122例の痴呆者の性, 年齢, 痴呆についての傾向(表5)

50歳, 60歳代では老年痴呆はなかった。

70歳代では, 老年痴呆+混合性痴呆を血管性痴呆+混合性痴呆で割ると, 男子で0.09倍, 女

子で0.71倍となり, つまり男も女も血管性痴呆の方が老年痴呆より多いことがわかる。

80歳代では, 老年痴呆+混合性痴呆を血管性痴呆+混合性痴呆で割ると, 男子で0.67倍, 女子で1.20倍となり, すなわち, 男子では血管性痴呆が多く, 女子は老年痴呆が多かったことになる。

90歳代では, 血管性痴呆で老年痴呆を割ると, 男子で1.75倍, 女子で2.43倍となり, つまり男女ともに老年痴呆が主体となる。

d. 老人ホーム別分類(表6)

表6 老人ホーム別に見た122名の痴呆患者の分類

| | 最初から養護老人ホームへ入所した人+養護老人ホームから特老へ移った人=84名の神経病理学的分類 | | | 最初から特老へ入所した38名の神経病理学的分類 | | |
|---------------------|---|--------|--------|-------------------------|--------|--------|
| | 男 | 女 | 計 | 男 | 女 | 計 |
| VD | 13例(41%) | 10(19) | 23(27) | 8(50) | 11(50) | 19(50) |
| SDAT | 9(28) | 24(46) | 33(40) | 3(19) | 5(23) | 8(21) |
| 混合型痴呆 | 2(6) | 5(10) | 7(8) | 1(6) | 6(27) | 7(18) |
| その他 | 8(25) | 13(25) | 21(25) | 4(25) | 0(0) | 4(11) |
| 計 | 32 | 52 | 84 | 16 | 22 | 38 |
| SDAT+混合型/ VD+混合型 | 0.73 | 1.93* | 1.33** | 0.44 | 0.65* | 0.58** |

* $p=0.0267(\chi^2=4.912)$, ** $p=0.0366(\chi^2=4.371)$

老人ホームには、普通の養護老人ホーム(以下、養護ホと略)のほかに特別養護老人ホーム(以下、特別養護ホと略)がある。後者は身体上・精神上著しい欠陥があるため、常時の介護を必要とし、しかも家庭で養護が行いえない老人を対象とするもので、約4~5割の痴呆老人がいるといわれている。

全痴呆老人122例を老人ホーム別に分けると、養護ホ84例、特別養護ホ38例であった。

これについて痴呆の分類を行うと、養護ホでは、痴呆例84例中、老年痴呆33例40%、血管性痴呆23例27%であった。

特別養護ホでは、痴呆例38例中、血管性痴呆19例50%、老年痴呆8例21%であった。

老年痴呆+混合性痴呆を血管性痴呆+混合性痴呆で割ると、養護ホの女子で1.93倍、特別養護ホの女子では0.65倍であった。つまり、養護ホの女子では老年痴呆が多く、特別養護ホの女子では血管性痴呆が高い傾向にあり、これらは統計的に有意差を持っている。男子はどちらも血管性痴呆が多いが、統計学的に有意差は認めていない。計の全体で見ると、女子と同じ傾向であって、養護ホでは老年痴呆が多くて(1.33倍)、反対に特別養護ホでは血管性痴呆が多く(0.58倍)、有意差を認めた。

文 献

- 1) 石野博志：鳥根県における解剖調査から。老年期痴呆研究会誌 2 : 139-144, 1988
- 2) 石野博志, 妹尾晴夫：老年痴呆と脳血管性痴呆—鳥根県下老人ホームにおける疫学調査—。鳥根医学 8 : 179-184, 1988
- 3) Ishino H, Seno H, Inagaki T, Naora C, Iijima M, Tanaka O, Yamori Y, Horie R : Relative frequencies of dementia of the Alzheimer type and vascular dementia in Japanese nursing homes. *Jpn J Psychiatry and Neurology* 44 : 551-556, 1990
- 4) 小高弘子：鳥根県下の老人ホーム入所者における臨床神経病理学的調査。臨床精神医学 16 : 327-335, 1985
- 5) Seno H, Ishino H, Inagaki T, Iijima M, Kako K, Inata T : A neuropathological study of dementia in nursing homes over a 17-year period, in Shimane prefecture, Japan. *Gerontology*, in press.
- 6) Yamori Y, Ishino H : Nutritional prevention of cerebrovascular dementia in the Japanese elderly—implications of an autopsy study. In *Prevention of Cardiovascular Diseases. An Approach to Active Long Life* (edited by Yamori Y, Lenfant C), Excerpta Medica, Amsterdam, 1987, pp 179-190

認知機能障害群の予後と 痴呆発症関連要因

—疫学的検討—

A Follow-up Study of Cognitive Impairment in the Nondemented Elderly in a Farming Area of Kumamoto

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

高齢者における痴呆性疾患の実態、予後および発症関連要因を解明する目的で一定地域在住の高齢者について老人保健法に基づく検診とともに認知機能検査、神経学的診察を行ってきた¹⁾²⁾。今回は、長谷川式簡易痴呆スケール(HDS)で中等度～高度異常を示した168人のうち、一次調査で痴呆と診断されなかったcognitively impaired not demented (CIND)の臨床的特徴、5年後の予後および痴呆発症関連要因を検討した。

2. 対象と方法

1989年3月～1991年10月(2年7カ月)の間に熊本県御船町の無作為に抽出された27地区在住の60歳以上の高齢者1,243人(表1)を対象にHDS検査、神経学的診察、ADL調査、ライフスタイル調査、血圧、尿・血液生化学検査を含む一次調査を行った(検査率83%)¹⁾²⁾。さらに、HDSで21点以下であった168人について二次調査(HDS, MMSE, GBS score, Hachinski Scoreの各検査、神経学的診察)を行い、DSM-III-Rにより最終的に痴呆と診断されなかった群をCINDとした³⁾。

表1 受診者の年齢構成(一次調査)

| 年代 | 人数 | % |
|-------|-------|------|
| 60～69 | 646 | 52.0 |
| 70～79 | 416 | 33.5 |
| 80～89 | 154 | 12.4 |
| 90歳以上 | 27 | 2.1 |
| 計 | 1,243 | 100 |

年齢：60～100歳(平均年齢72.5歳)，男性：517人，女性：726人。

その中で一次調査から5年経った1994年10月～1995年11月の1年間に追跡できた87人を抽出し、痴呆に進行した群と進行しなかった群に分け、おのおの一次調査時に得られた各種因子(表2)を基に痴呆発症関連要因を検討した。統計解析は χ^2 検定によった。

3. 結果

a. 痴呆の頻度

168人中123人が二次調査を受けた(73.2%)。痴呆は24人で、その訂正有病率は2.6%であった。内訳は、アルツハイマー型老年痴呆(AD)7人、脳血管性痴呆(VD)12人、その他5人であ

* 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, 過量, 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) |
| 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. 神経学的自覚症状(愁訴) | 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, レーノ現象, 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, γ -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, 尿酸, クレアチン, 抗HBs抗体, HBs抗原, 抗HTLV-1抗体 |
| L. 検血(RBC, Hb, Ht) | |
| M. 検尿(蛋白, 糖, 潜血) | |
| N. 便潜血 | |

表3 二次調査で診断した認知機能障害者123人の内訳

| | 男性 | 女性 | 計 |
|------------|----|----|-----|
| 老年痴呆(AD) | 3 | 4 | 7 |
| 血管性痴呆(VD) | 7 | 5 | 12 |
| 混合性痴呆 | 0 | 1 | 1 |
| 二次性痴呆 | 1 | 3 | 4 |
| 非痴呆者(CIND) | 28 | 71 | 99 |
| 計 | 39 | 84 | 123 |

一次調査のHDSで21点以下の者を対象に, さらにMMSE, GBS score, Hachinski scoreを調査し, DSM-III-Rに基づき痴呆を診断.

た。ADとVDの比は1:1.7であった(表3)。

b. CINDの臨床的特徴

123人中99人(81%)がCINDと診断され, 身体疾患, 精神疾患による記憶力低下9人, 生理的記憶力低下88人, 原因不明2人であったCINDは, 種々の神経症状, 神経症候を高率に認め, また, 女性, 高齢老人, 配偶者がなく, 独居, 無職, 長時間睡眠, 非飲酒, 不規則な食事, 塩分および野菜少量摂取者が多い, などの特徴を

表4 正常, CIND, 痴呆の各群における主な神経学的異常所見(神経徴候)の出現頻度(%)

| 神経徴候 | 正常群 n=417 | CIND群* n=99 | 痴呆群 n=24 |
|----------|--------------|----------------|-------------|
| 脳神経 | | | |
| SPM障害* | 22.5% | 60.9% | 70.0% |
| 上方注視障害 | 17.5 | 44.8 | 50.0 |
| 難聴 | 17.0 | 51.7 | 60.0 |
| 構音障害 | 2.9 | 5.7 | 25.0 |
| 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 |
| 協調運動障害 | 0.7 | 9.2 | 45.0 |
| 両足起立障害 | 1.7 | 6.9 | 35.0 |
| 普通歩行障害 | 7.7 | 25.3 | 75.0 |
| 反射・感覚系 | | | |
| 口とがらかし反射 | 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 |

*CIND=cognitively impaired not demented, *SPM=smooth pursuit movement.

示した。それらの出現頻度は正常群と痴呆群のほぼ中間を示した(表4)²⁾。

表5 ADL障害(ADL grading score=1~4)の出現頻度

| | D群(%) n=5 | ND群(%) n=80 | p [#] |
|-------|--------------|----------------|----------------|
| 階段昇降 | 0 | 56.7 | n. s. |
| 平地歩行 | 100 | 46.7 | n. s. |
| 移動 | 100 | 36.7 | n. s. |
| 排便 | 100 | 24.1 | n. s. |
| 排尿 | 100 | 6.9 | 0.00001 |
| 食事 | 0 | 9.1 | n. s. |
| 入浴 | 0 | 16.7 | n. s. |
| 着衣 | 0 | 23.3 | n. s. |
| 身繕い | 0 | 30.0 | n. s. |
| 視力 | 100 | 76.7 | n. s. |
| 言語・会話 | 100 | 36.7 | n. s. |
| 社会的活動 | 100 | 72.4 | n. s. |

D=demented, ND=not demented. [#]χ²test.

表7 主な神経学的異常所見(神経徴候)の出現頻度

| | D群(%) n=5 | ND群(%) n=80 | p [#] |
|------------|--------------|----------------|----------------|
| 脳神経 | | | |
| SPM障害 | 80.0 | 58.8 | 0.036 |
| 注視障害 | 60.0 | 43.8 | n. s. |
| 難聴 | 80.0 | 48.8 | n. s. |
| 構音障害 | 0 | 8.9 | n. s. |
| 運動系 | | | |
| 不随意運動 | 20.0 | 1.3 | 0.027 |
| 筋力低下 | 0 | 15.0 | n. s. |
| 筋硬直 | 20.0 | 16.5 | n. s. |
| 筋痙縮 | 0 | 5.1 | n. s. |
| 感覚系 | | | |
| 表在覚障害 | 0 | 11.3 | n. s. |
| 深部覚障害 | 0 | 4.0 | n. s. |
| 反射 | | | |
| 亢進 | 0 | 17.7 | n. s. |
| 減弱 | 20.0 | 20.3 | n. s. |
| Babinski反射 | 0 | 7.5 | n. s. |
| 協調運動 | | | |
| アジアドコネーシス | 60.0 | 17.7 | 0.002 |
| 指鼻試験障害 | 0 | 10.3 | n. s. |
| 膝踵試験障害 | 0 | 16.4 | n. s. |
| 歩行 | | | |
| 普通歩行障害 | 40.0 | 29.1 | n. s. |

SPM=smooth pursuit movement, D=demented, MD=not demented. [#]χ²test.

c. CINDの予後と痴呆の危険因子

5年後にはCIND87人中12人が死亡した。痴呆進行例は5人(5.7%;男性1人,女性4人)で,AD1人,VD4人であった。発症関連要因の検討はCIND85人について行ったが,非進行群(80人)に比べ,表2に示した検討項目のうち,①

表6 自覚的神経症状の出現頻度

| | D群(%) n=5 | ND群(%) n=80 | p [#] |
|--------|--------------|----------------|----------------|
| 頭痛 | 40.0 | 11.3 | n. s. |
| 耳鳴り | 20.0 | 13.8 | n. s. |
| 嗅覚障害 | 20.0 | 8.8 | n. s. |
| 腰痛 | 60.0 | 46.3 | n. s. |
| 手足のしびれ | 40.0 | 26.3 | n. s. |
| 難聴 | 60.0 | 35.0 | n. s. |
| 排尿障害 | 60.0 | 5.0 | 0.00001 |
| めまい | 60.0 | 7.5 | n. s. |
| 脱力 | 0 | 8.8 | n. s. |
| 物忘れ | 0 | 21.3 | n. s. |
| 視力障害 | 0 | 100 | n. s. |
| 歩行障害 | 20.0 | 16.3 | n. s. |

D=demented, ND=not demented. [#]χ²test.

ADL調査上での排尿障害,②自覚的排尿障害,③滑動性追従眼球運動(SPM)障害,振戦を除く不随意運動,手の反復拮抗運動不能の3神経徴候が痴呆進行群に有意に認められた(排尿障害, p<0.0001;SPM障害,不随意運動, p<0.05;反復拮抗運動不能, p=0.002)(表5~7)。年齢,性,ライフスタイル,血圧,尿・血液・血液生化学検査成績では両群間に有意差は認められなかった。

4. 考 察

CINDにおける神経徴候,ライフスタイルなどの各種因子の出現頻度は,正常群と痴呆群のほぼ中間を示し,この一部には神経系の障害を背景とした前痴呆状態が含まれている可能性が示唆された²⁾。

5年後に痴呆に進行した群と非進行群における各種因子の出現頻度の比較検討では,①ADL上での排尿障害,②自覚的排尿障害,③SPM障害,振戦を除く不随意運動,反復拮抗運動不能の3神経徴候が両群間に有意差がみられた。これらは痴呆の発症関連要因というより,予測因子というべきものであるが,神経系に関する因子が有意に認められた事実は,一般に痴呆症状とともに神経症状を高率に認めるVDが本調査では5例中4例と多くみられたためと思われる。

CINDは65歳以上の高齢者の16.9~29.5%にみられ,加齢とともに増加する⁴⁾⁵⁾。原因は,老化

による神経細胞の脱落，ラクナ梗塞などの脳血管障害，抑うつ，高血圧や心疾患などの全身性の血管障害やその他の精神状態などが考えられているが，本調査では，正常群に比べCINDで高率に神経症候がみられ，その多くがラクナ状態/多発性ラクナ梗塞などの，なんらかの神経障害を有していると思われた¹⁾²⁾。CINDの予後については，63～80%が痴呆に進行するとされるが⁵⁾，われわれの5年後の追跡調査では5.7%であった。今後，長期の縦断調査が必要である。

5. 結 論

Cognitively impaired not demented (CIND) の5.7%が5年後に痴呆に進行したが，排尿障害，滑動性追従眼球運動障害，振戦を除く不随意運動，反復拮抗運動不能の各因子が有意に関連した。認知機能検査で異常を認め，これらの神経症状や徴候がみられる高齢者は，将来，痴呆へ進行する可能性が高い。

文 献

1) Kumamoto T, Ueyama H, Watanabe S, et al : Mag-

nitudes of neurological disorders in a farming town in Kyushu, Japan : frequency of neurological symptoms and signs. *Neuroepidemiology* 14 : 128-138, 1995

2) Kumamoto T, Sannomiya K, Ueyama H, et al : Neurological abnormalities in cognitively impaired but not demented elderly. *Acta Neurol Scand* 102 : 595-602, 2000

3) Canadian Study of Health and Aging : Canadian Study of Health and Aging working group : study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 150 : 899-913, 1994

4) Ebly EM, Parhad IM, Hogan DB, et al : Prevalence and types of dementia in the very old : Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology* 44 : 1593-1600, 1994

5) 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

MRIによるアルツハイマー病の画像診断

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*

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)のMR所見には非特異的なものが多く、また、早期例では所見に乏しい。そのためMRIは本症の診断における補助的な役割を果たしているに過ぎない。そこでわれわれは、無名質¹⁾、嗅内皮質²⁾といった病理学的に注目されている小構造に着目し、高分解能MR画像を用いて解析してきた。今回は無名質と嗅内皮質のMR解剖およびADにおける同部の変化について述べる。

2. 無名質

a. 解剖

無名質は前有孔質の後半部に位置する帯状の構造で、内部にはコリン作動性の大型神経細胞であるnucleus basalis of Meynert(nbM)が存在する。ADにおいてnbMの著明な細胞脱落を生じることが広く知られている。通常のMR画像では無名質を同定することは困難で、高解像度の冠状断T₂強調画像が必要である³⁾。前交連を通る断面により無名質はventral pallidumと前有孔質の間に灰白質と同等の信号を呈する厚さ3mm程度の帯状の領域として認められる(図1)。T₁強調画像はventral pallidumと無名質を分離するこ

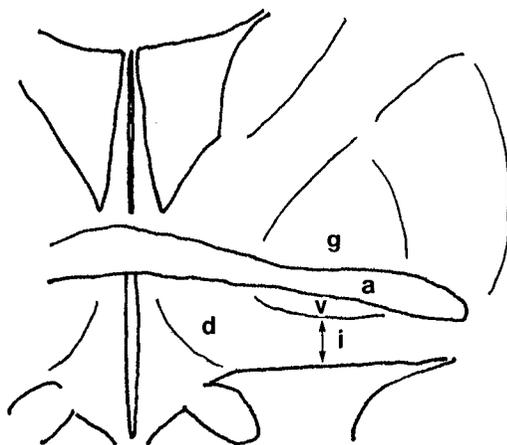


図1 無名質の解剖

前交連(a)を通る冠状断面にて、無名質(i)はventral pallidum(v)直下の帯状の領域として認められる。d:対角回、g:淡蒼球、矢印:計測部位。

とはできないため、同部の評価には適さない。

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³⁾。使用装置は1.5-T超伝導型MRI装置(Signa 4.x, GE)である。FSE法、3,000/102/2 msec(TR/effective TE/NEX)を

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

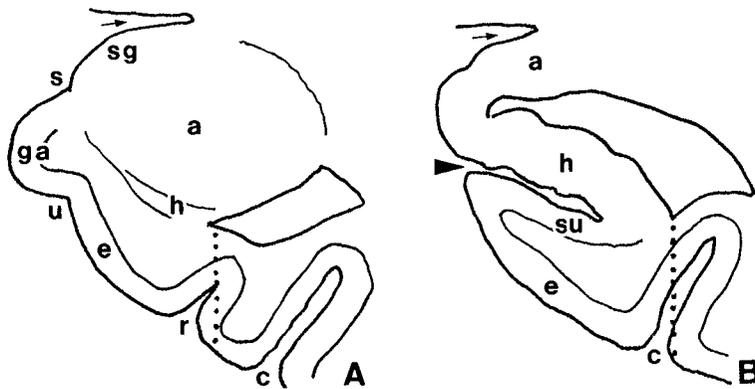


図2 嗅内皮質の解剖

- A: 扁桃体(a)を通る断面. 迂回回(ga)の下縁を構成する鉤切痕(u)と、嗅溝(r)または側副溝(c)の間に嗅内皮質(e)を認める。
 B: 海馬頭部(h)を通る断面. 鉤溝(矢頭)と側副溝(c)の間に嗅内皮質(e)を認める。
 s: 半輪状溝, sg: 半月回, su: 海馬台, 矢印: 嗅内溝, 点線: 計測の外側縁.

用いて 3 mm厚の冠状断T₂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最短距離を計測した。

AD群における無名質の厚さは $2.1\text{mm} \pm 0.4\text{mm}$ (右 $2.2\text{mm} \pm 0.4\text{mm}$, 左 $2.1\text{mm} \pm 0.4\text{mm}$)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 $3.1\text{mm} \pm 0.3\text{mm}$)に比し有意に菲薄化していた³⁾。

3. 嗅内皮質

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^{4)~6)}。ADのごく早期から神経原線維変化が生ずることが知られている²⁾。MRIでは、海馬の長軸に直行する斜位冠状断像により嗅内皮質を同定できる⁵⁾。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)。ただし、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、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⁷⁾。

b. ADにおける変化

早期例7例(MMSE ≥ 21)を含むprobable AD 16例(51~78歳, 平均69.0歳)と対照群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。3DFT FSP-GR法, 13/3/20/1 msec(TR/TE/FA/NEX)を用いてT₁強調ボリューム画像を撮像した後、海馬体の長軸に直行する2 mm厚の斜位冠状断再構成画像を作成した。計測範囲の外側縁は、側副溝、嗅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。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⁷⁾。

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、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⁶⁾。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⁷⁾。

4. 結 語

高解像度MRIによって無名質、嗅内皮質を同定することができ、アルツハイマー病(AD)における無名質の菲薄化、嗅内皮質を含む海馬傍回前半部の萎縮を検出することができた。高分解

能MR画像を詳細に検討することで、ADにおける小構造の微細な変化を捉えることが可能であると考えられた。

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. *Am J Neuroradiol* 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) Insausti R, Juottonen K, Soininene H, et al : MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *Am J Neuroradiol* 19 : 659-671, 1998
- 7) 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, 痴呆疾患, 1996, Vol 5, pp 61-64

3D-SPECTによる Alzheimer病の特異的診断

— ‘Inverted Triangle’ Signについて —

‘Inverted Triangle’ Pattern on 3D-SPECT Image
is Characteristic of Alzheimer’s Disease

慶應義塾大学医学部神経内科

天野隆弘* (講師) 福内靖男* (教授) 佐々木貴浩*

同 医学部放射線科

橋本 順** (講師) 久保敦司** (教授)

1. はじめに

Alzheimer病は、Alzheimerが1907年に痴呆を呈し死亡した51歳女性患者の剖検例で脳全体の著しい萎縮を認め、脳組織病理検査で神経細胞の脱落、老人斑、神経細胞内の神経原線維変化を認めた特異的な所見を報告して、独立疾患として報告したことに始まる。彼の名前を冠した疾患は独立疾患として早くから確立した。しかし、種々のAlzheimer病の診断基準^{1)~3)}があることが示すように、未だ確定した臨床的診断法がないのが現状である。その正確な診断には、生検あるいは病理学的診断によるものが唯一である。すなわち、痴呆症状が確実に持続して進行する場合に、各種検査法で種々の痴呆を呈するAlzheimer病以外の疾患を除外した上で、臨床的にAlzheimer病(probable)と診断されている。各種検査の中では、PETによる糖代謝や脳血流画像、SPECTによる脳血流画像でみられる両側の側頭頭頂葉の血流や代謝低下所見は、Alzheimer病の診断に役立つとされている⁴⁾。しかし、この

所見でも他疾患を完全に除外する特異性に関しては依然問題が残っている。

Alzheimer病では、特有の変化は脳全体に均一でなく、側頭葉、頭頂葉、前頭葉の一部に強く、後頭葉、中心溝前後の運動野、感覚野は比較的その程度が軽いことが以前から指摘されている⁵⁾⁶⁾。さらに小脳、脳幹でもその変化は軽い。肉眼的にもAlzheimer病患者では、脳萎縮は運動感覚野では比較的軽いことが特徴であると、神経学や神経病理学の教科書などでも指摘されている⁷⁾⁸⁾。一方機能変化は、構造変化が明らかになる前から現れることが一般に知られており、MRIによる構造変化が現れる以前に、PETやSPECTで脳代謝低下部分や神経細胞減少による二次的血流低下部分として、画像として捉えることは十分に可能性がある。したがって、病理学的に知られている、Alzheimer病での脳萎縮の不均一さや病変の広がり之差を、MRIなどで構造変化として捉える以前に異常な血流画像としてうまく描出可能であれば、Alzheimer

* Takahiro AMANO, M.D. (Assistant Professor), Yasuo FUKUUCHI, M.D. (Professor), Takahiro SASAKI, M.D.,
**Jun HASHIMOTO, M.D. (Assistant Professor) & **Atsushi KUBO, M.D. (Professor) : Departments of Neurology and **Radiology, School of Medicine, Keio University, Tokyo.

表 1 患者の内訳けとSPECT撮影条件

| | | | |
|---|---|--------|--|
| ・ Alzheimer患者 | | | |
| 性 | 数 | 年齢 | |
| 男性 | 4 | 69±14歳 | |
| 女性 | 8 | 72±10歳 | |
| ・ SPECT：3検出器式ガンマカメラ(東芝 _{9300A/HG}) | | | |
| 核種 ^{99m} Tc HM-PAO, ^{99m} Tc- ECD | | | |
| ・ 3-D画像：Maximum intensity projection法 | | | |

病の診断特異性を高める診断法として利用できると考えられる。

近年、画像処理の進歩によって、SPECT画像を3次元画像として描出する方法がいくつか可能になっている。このなかのMIP法を用いて、Alzheimer病の特異的診断の可能性を検討して報告した⁹⁾。

2. 対象および方法

対象症例：表 1 に示すように、3 年間にNIN-CDS-ADRDA診断基準にてAlzheimer病 (probable) と診断した12例である。Hachinski Ischemic Score¹⁰⁾は全例 4 点以下であった。この期間

に脳血管性痴呆, その他の変性疾患に伴う痴呆 (進行性核上麻痺, 皮質大脳基底核変性症, Parkinson病, Pick病, 痴呆を伴ったALSなど) を呈した症例を対照疾患として検討した。

SPECTの条件：SPECT検査には、東芝製3検出器型γカメラCGA-8800/HGを使用した。また、核種として^{99m}TcHM-PAOないし^{99m}Tc-ECDを使用してSPECT検査を行った。SPECT検査施行後、ワークステーション上の水平画像で、大脳皮質を残し大脳基底核、脳幹の画像情報を特殊ソフトウェアで消去し、MIP法(maximum intensity projection)を用いて大脳皮質血流情報を3次元的に画像化した。

3. 結 果

a. 3D-SPECTによるAlzheimer病の特異的画像所見

図 1 にAlzheimer病患者の3D-SPECT画像の代表例を示す。脳を中心軸で360度回転させ脳表を側方から眺めた画像である。上段左から、前面からみた画像、ついで次第に左側面となり、中

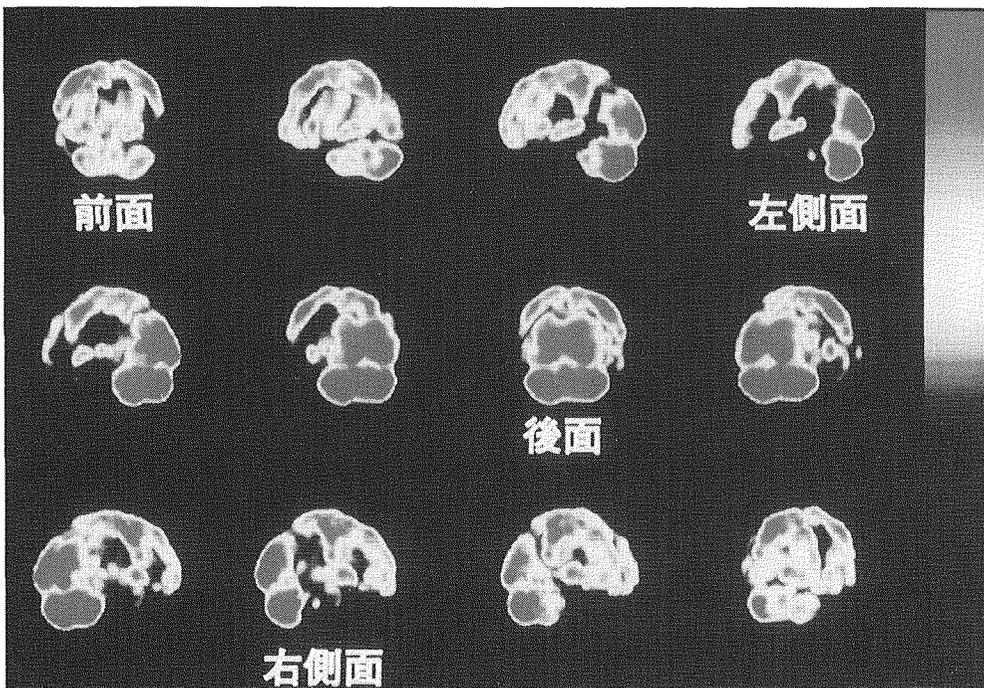


図 1 Alzheimer病患者の3D-SPECT画像
左上方の前面像から順次左へ回転した像を示す。

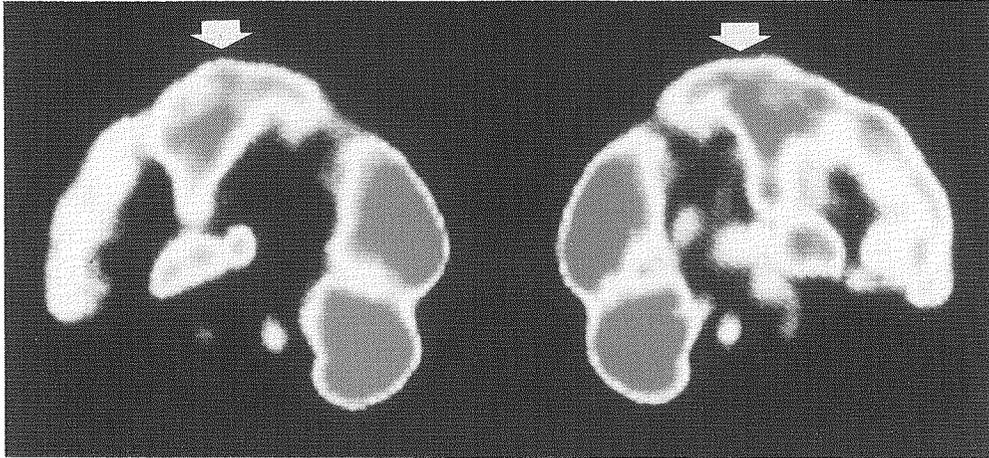


図2 Alzheimer病患者の3D-SPECTによる‘inverted triangle’ sign
矢印部分が‘inverted triangle’を示している(左：左側面, 右：右側面).

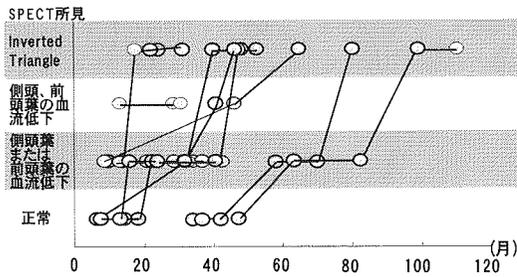


図3 3D-SPECTによる‘inverted triangle’ signの出現時期

段に入り後方からの画像, 一番下段は右側面像となっている。脳を中心軸に360°回転させ側方から脳表を眺めた血流画像となっている。

このAlzheimer病例では, 図2に示す側面像で明らかなように, 運動感覚領野の血流は保たれその周囲の血流がよりひどく落ちているため, この部分が逆三角形(‘inverted triangle’)に血流が比較的保たれた領域として描出されている。

このように運動野と感覚野が, 他の皮質部分に比べて血流が比較的保持されているため逆三角形に血流が残存している画像は, 先に述べたAlzheimer病の肉眼的・顕微鏡的な病理学的特徴と一致している。

b. ‘Inverted triangle’ signの現れる時期

図3に示すように, Alzheimer病12例中9例で痴呆発症後1.5年から8.4年にこのような特徴的

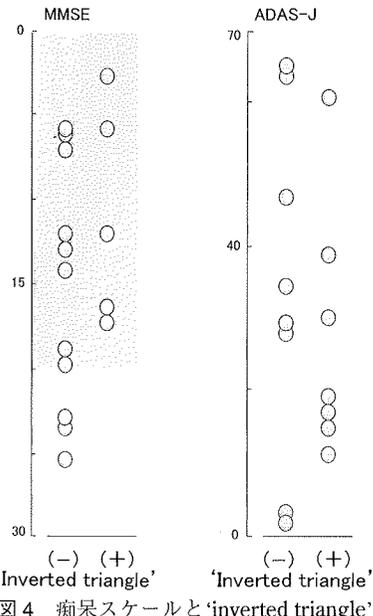


図4 痴呆スケールと‘inverted triangle’

な画像が出現していた。同じ期間にSPECTを行った, 脳血管性痴呆や, Pick病, 2例の痴呆を伴ったALS, 進行性核上麻痺, パーキンソン病などの変性疾患では, 1例もこのようなSPECT画像を呈さなかった。

c. 痴呆の程度と‘inverted triangle’ sign

今回の検討で‘inverted triangle’ signを認めた時点で, 痴呆診断スケール(MMSE, ADAS-J)の得点がいかなる点数を取ったかを検討した。図4にこの関係を示す。

表2 'Inverted triangle'を呈する症例でのMRIによる萎縮の検討

| MRIによる運動, 感覚野の萎縮が軽度の所見 | |
|------------------------|-----|
| (-) | (+) |
| 8/8 | 0/8 |

d. 脳萎縮と'inverted triangle' sign

MRIをSPECTとほぼ同じ時期に施行して, 運動感覚野が他の部分に比べて脳萎縮がMRIで軽く認められるか否かと, SPECTでのこの'inverted triangle' signが見出されているか否かを比較検討できた8例での結果を表2に示す。表で明らかなように, SPECTの画像所見は, MRI上このような萎縮程度の差異が不明な時期にすでに画像化して捉えていることが示された。

4. まとめ

以上, 3D-SPECTでAlzheimer病がある程度進行した時点で認められる運動野・感覚野が逆三角形に血流が比較的保たれて描出される画像所見は, 病理学的に知られているAlzheimer病で同部分の病理的变化が他の部分に比べ比較的軽い特徴を, 血流画像の面からいち早く描出していると考えられる。

この病理学的特徴は, Alzheimer病に特異的な所見であることが知られているので, Alzheimer病と特異的に診断できるSPECT画像所見として臨床的に有用であると考えられる。

文 献

1) 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 the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's dis-

ease. *Neurology* 34 : 939-944, 1984

2) American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. (DSM-IV), Washington, American Psychiatric Association, 1994, pp 133-143

3) WHO : *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Diagnostic Criteria for Research, World Health Organization, Geneva, 1993, pp 29-33

4) Friedland RP, Brun A & Budinger TF: Pathological and positron emission tomographic correlations in Alzheimer's disease. *Lancet* I : 228, 1985

5) Brun A & Gustafson L : Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease. A clinicopathological study. *Arch Psychiat Nervenkr* 223 : 15-33, 1976

6) Brun A & Englund E: Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease : neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology* 5 : 549-564, 1981

7) Esiri MM, Hyman BT, Beyreuther K, et al : Alzheimer's disease. In *Greenfield's Neuropathology*. 6th ed. (edited by Graham DI & Lantos P), Arnold, London, 1997, Vol 2, pp 175-188

8) Mayeux R & Chun MR : Alzheimer's disease. In *Merritt's Textbook of Neurology*. 9th ed. (edited by Rowland LP), Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, pp 677-680

9) Sasaki T, Fukuchi Y, Amano T, et al : "Reversed triangle" pattern on 3D SPECT image is characteristic of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 150 [Suppl] : S293, 1997

10) Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al : Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 32 : 632-637, 1975

抗痴呆薬の薬効評価に関する 国際的ハーモナイゼーション (IWG)の現況

Current Status of International Working Group for Harmonization of Dementia Drug Guidelines : IWG

東京都老人総合研究所精神医学部門／研究部長

本 間 昭*

わが国をはじめとして高齢人口、特に後期高齢人口の増加に伴いアルツハイマー型痴呆、あるいは血管性痴呆に代表される痴呆性疾患の絶対数が急激に増加していることはすでによく知られている。このような状況に対応するために、日本ではゴールドプランに示される社会資源の充実に加えて痴呆性疾患に対する薬物療法を中心とした治療法の早急な開発が望まれている。近年の疫学研究結果では、わが国においてもアルツハイマー型痴呆が老年期の痴呆性疾患の中で主要な疾患となりつつあることが示されている。すでに、アメリカでは1990年に、EUでは昨年アルツハイマー型痴呆を対象とした薬効評価のためのガイドラインが公にされている。わが国でも平成8年度からガイドライン作成のための班研究が開始されている。IWGはこのような状況を背景として、多国間で抗痴呆薬の開発を行うための共通のストラテジーを作成することを最終の目的としている。これは、必ずしも共通のプロトコールの作成を目指すことを意図しているわけではない。

IWGは、1994年7月にミネアポリスで開催されたInternational Conference on Alzheimer's Dis-

ease and Related Disordersで、アメリカ食品医薬品局のポールリーバー博士を含む各国の研究者や製薬企業の関係者が50人ほど集まり結成され、抗痴呆薬の国際的な開発をいかに効率的に進めるか、また、研究者と行政および企業が協力し合うことができるかについて活発な論議が行われた。

IWGはAlzheimer's Disease International, International Psychogeriatric Association, World Federation of Neurology, World Health Organization, International Conference on Harmonization (ICH)の事務局が設置されているInternational Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associationと緊密な連携をとりつつ活動している。表1に示す15のworking groupが設けられている。第2回目の会議は1995年9月にロンドンで開催された。ここでは、全体会議のテーマとして、各国におけるガイドラインの現状、多国間で開発を行う上での企業にとっても実際的な問題、ICHの対象とはならない発展途上国における問題が取り上げられた。これらについての論議がさらに個々のworking groupで検討され、1996年に大阪で開かれたInternational Con-

* Akira HOMMA, M.D.: Head, Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo.

表 1 IWGのworking groupと担当者

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ Activities of Daily Living : Serge Gauthier (Canada) ・ Clinical Global Measures : Barry Reisberg (USA) ・ Cultural Issues : Rachelle Doody and Atwood Gaines (USA) ・ Diagnostic Criteria : Zaven Khachaturian (USA) ・ Ethical Issues : Stephan Post (USA) ・ Information System : Richard Harvey (UK) ・ Length of Trials : Raymond Levy (UK) ・ Objective Psychometric Test : Steven Ferris (USA) ・ Pharmacoeconomics : Bengt Winblad (Sweden) ・ Prevention Protocols : Leon Thal (USA) ・ Protocols to Demonstrate Slowing Progression of Disease : Martin Rossor (UK) ・ Protocols for Treating Noncognitive symptoms : Akira Homma (Japan) and Jeffery Cummings (USA) ・ Quality of Life : Peter Whitehouse and Jean-Marc Orgogozo (USA and France) ・ Translation : Howard Feldman (Canada) ・ Vascular Dementia : Tohru Wasada (Japan) |
|---|

ference of Alzheimer's Disease and Related Disordersで報告された。この時からより効率的なコミュニケーションのためにWorld Wide Website (<http://www.iwg.org.uk>)が開設された。

IWGは現在、研究者、企業および行政関連のおおよそ250人から構成されている。有効性のための評価項目および実施計画で若干の相違が各国で見られるが、抗痴呆薬の開発に関する基本的な方法についての合意はアメリカのそれを標準的なものとするという点でおおよそIWGでは得られている。1993年にtacrine、1996年にdonepezilがまずアメリカで承認され、ENA713がFDAに申請中であり、propentophyllineがアルツハイマー型痴呆と血管性痴呆を対象とした抗痴呆薬としてEUとカナダで申請中である。

短期間から中等度の期間での症候的な改善を目的とする範囲では満足できる結果が示されているといえるが、痴呆の進行の抑制あるいは痴呆に伴う行動障害の薬物療法に関しては必ずしも十分な成果が得られていない。アルツハイマー型痴呆にみられる行動障害の薬物療法については、FDAはpseudospecificityの観点から否定

的な考え方を示しているが、カナダやEUは患者の生活の質を向上させる上で意味があるという柔軟な考え方を示している。また、estrogen, nicotine, 非ステロイド系抗炎症薬、抗酸化薬などで痴呆の進行の抑制に関する興味ある結果が報告されており、痴呆の進行の抑制についてのデザインの検討は今後の大きな課題になる。さらに、患者の生活の質、薬剤経済学、倫理的諸問題、高度痴呆患者のターミナルケアなど取り組まねばならない課題が多く残されている。1998年の7月にアムステルダムで開かれたInternational Conference on Alzheimer's Disease and Related Disordersでは、IWGが主催する4つのワークショップでこれらのテーマが取り上げられた。今年4月にStockholmで第2回国際薬剤経済会議が、10月にLondonで第1回の痴呆のQOLに関する国際会議が開催された。IWGの活動の中間報告はAlzheimer Disease Associated Disorders 11巻(1997)のSuppl. 3および13巻(1999)Suppl. 3でまとめられているので参照されたい。

家族性痴呆症

— 最近の知見 —

Recent Findings in Familial Dementing Disorders

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第6部/部長

田 平 武*

1. はじめに

痴呆を主徴とする疾患で家族性に発症する疾患には種々のものがある。主なものは、家族性アルツハイマー病、家族性ピック病、家族性脳血管性痴呆、家族性プリオン病などである。最近これらの疾患遺伝子が次々と明らかになり、発症機序の解明がすすんでいる(表1)。ここでは、その中からいくつかのトピックスをとり上げる。

2. α -synuclein

α -synucleinは常染色体優性遺伝を示すパーキンソン病の原因遺伝子として発見された¹⁾。この遺伝子は以前にSaitoらによって発見されたアルツハイマー病患者老人斑に沈着するnon-amyloid

component peptide (NACP)の遺伝子と同一であった。 α -synucleinはLewy小体に沈着していることもわかった。 α -synucleinはアルツハイマー病、パーキンソン病、びまん性Lewy小体病を結ぶkey moleculeとなると思われる。

3. Tau

Tau遺伝子は17番染色体長腕に存在し、その蛋白質はmicrotubuleに結合し、その安定化に寄与する。tau蛋白質はmicrotubule結合ドメインが三つの3 repeat tauと四つの4 repeat tauからなり、過剰にリン酸化されたtauはアルツハイマー

表1 Genes for Alzheimer's disease and related disorders

| Gene | Locus | Diseases |
|---------------------|-----------|------------------------|
| APP | 21q21 | FAD, early onset |
| PS1 | 14q24.3 | FAD, early onset |
| PS2 | 1q42.1 | FAD, Volga-German |
| ? | chr. 12 | FAD, late onset |
| Apo E | chr. 19 | FAD? |
| Notch 3 | 19p13.1 | CADASIL |
| tau | 17q21 | Familial FTD, CBD |
| α -synuclein | 4q21-22 | PK, AD |
| prion | 20p12-ter | Familial CJD, GSS etc. |

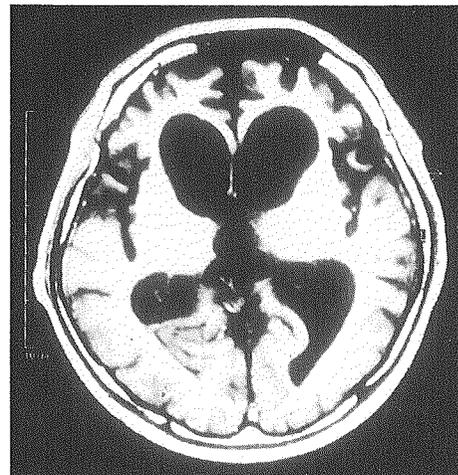


図1 家族性FTD患者のMRI

* Takeshi TABIRA, M.D.: Head, Department of Demyelinating Disease and Aging, National Institute of Neuroscience, NCNP, Kodaira.

(現 国立療養所中部病院・長寿医療研究センター/センター長)

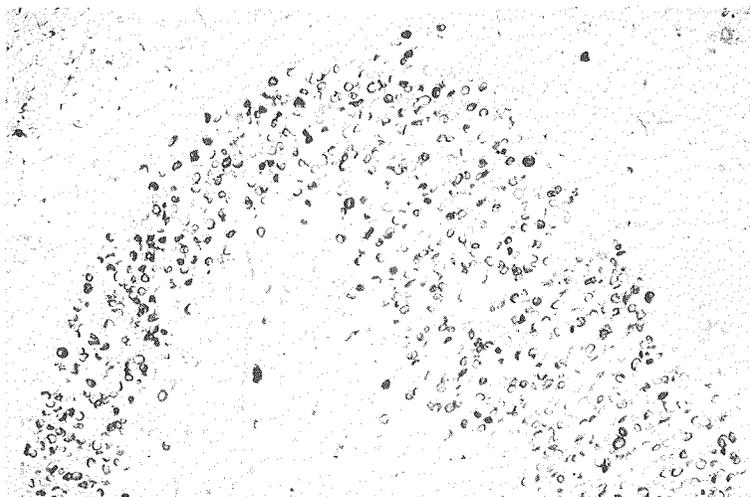


図2 家族性FTD患者歯状核にみられるtau陽性封入体(Gallyas染色)

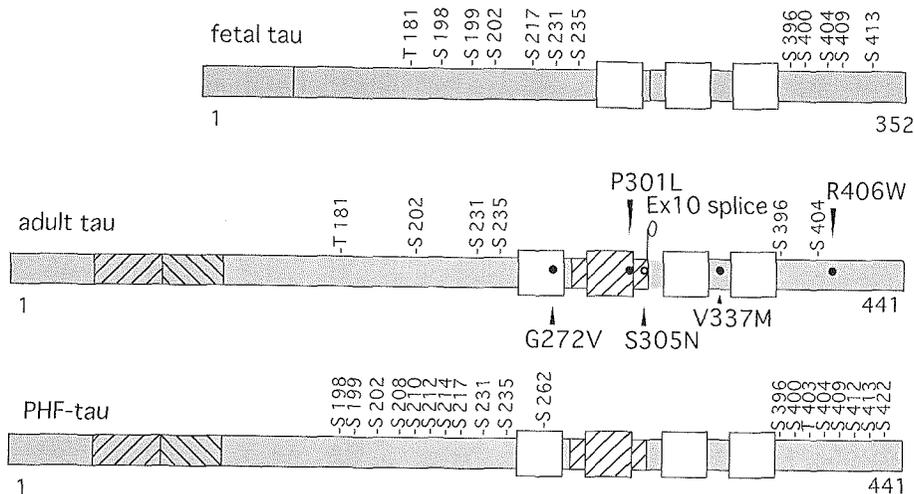


図3 Phosphorylation site of tau and tau gene mutations in FTD

病の神経原線維変化の構成成分となる。最近ピック病様症状を示し、神経細胞やグリア細胞に著しいtau陽性の封入体を伴う家族性前頭側頭葉痴呆(frontotemporal dementia: FTD)の原因としてtauの点突然変異が発見された²⁾⁻⁴⁾。筆者らも類似の症例を本邦で最初に見出し報告した(図1, 2)⁵⁾。これらはミスセンス変異とexon9とexon10の間にあるintronのdonor siteにある変異である(図3)。後者では変異のためにexon9のsplicingがうまく行われず、結果的に4 repeat tauが多く作られる。ミスセンス変異や4 repeat tauの過剰発現と過剰リン酸化との関係はまだ明らかでない。

かでない。この遺伝子はFTDのみでなくピック病、進行性核上麻痺, corticobasal degenerationなどの発病にもからむと考えられている。

4. Notch 3

Notch 3はcerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy (CADASIL)の原因遺伝子である⁶⁾。CADASILは常染色体優性遺伝をするBinswanger病様の病態を示し(図4)、小動脈筋層に顆粒状の物質の沈着を伴う。筆者らは本邦で第1例を見出し報告した⁷⁾。Notch 3は膜を1回貫通し、

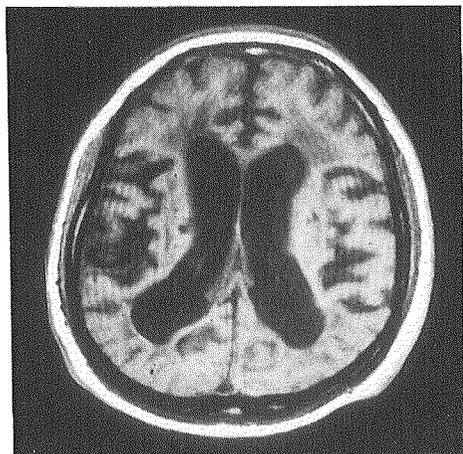


図4 CADASIL患者のMRI

34個のepidermal growth factor (EGF)-like domainを34個もつ。このうちミスセンス変異は3番と4番のEGF-like domainに集中しており(図5), cysteinから他のアミノ酸,あるいは他のアミノ酸からcysteinに変異する。まだその発症機序は明らかでないが,脳血管性痴呆説明の良いモデルであると思われる。

5. PS1, IS2

Presenilin 1(PS1)は常染色体優性遺伝を示す若年発症家族性アルツハイマー病(FAD)の原因

遺伝子として発見された⁸⁾。その後PS1とホモロジーの高い遺伝子PS2が発見され, Volga-German家系FADの原因遺伝子であることがわかった⁹⁾。PS1, PS2とも膜を8回貫通して存在すると推定され,すでに40個以上のミスセンス変異, intronの変異によりexon10を欠く変異などが見出されている(図6)。筆者らは,本邦の若年発症FADを多数解析し,約20%にPS1変異が見出されることを明らかにした¹⁰⁾。表2には,わが国で発見されたPS1変異を示す家系を列挙する。PS1, PS2変異によるアルツハイマー病の早期発症機序はまだ十分明らかでないが,変異によりA β 1-42(3)の分泌が増加すること,アポトーシスが促進されることなどがわかっている。また, PS1, PS2に結合する蛋白が次々とられ細胞内機序が明らかにされつつあるが,紙面の都合で割愛する。

6. おわりに

上記のように家族性痴呆の遺伝子が次々と明らかにされ,発症機序の説明が分子レベルで進んでいる。これらは老年期痴呆の発症機序の説明に糸口を与えるものと期待される。

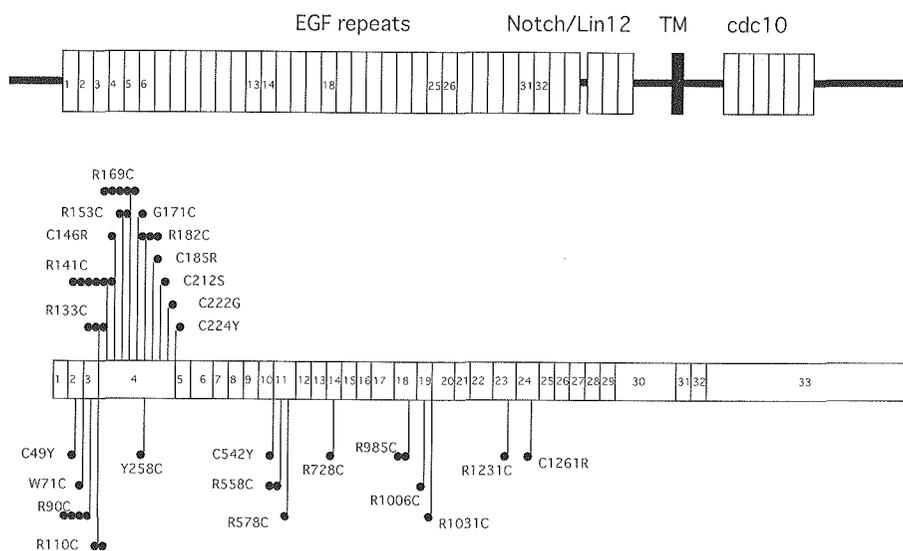
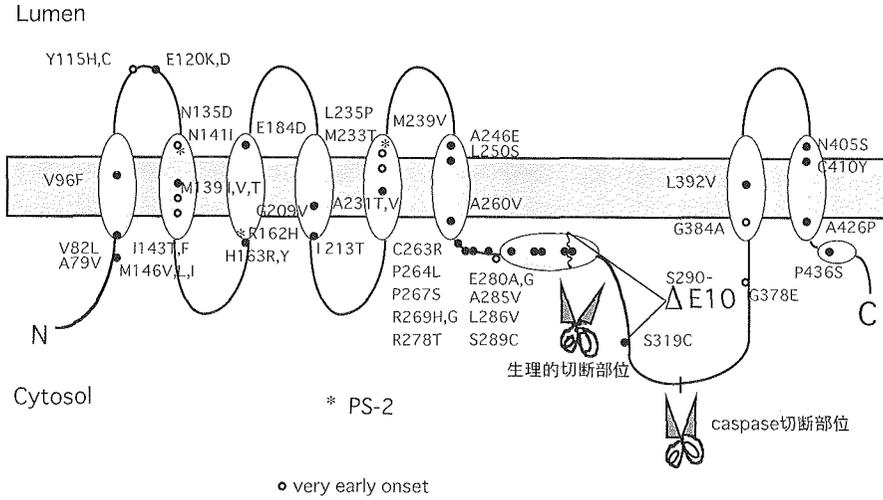


図5 Schematic diagram of Notch3 transcript with locations of identified mutations



(Applied to the model by Li & Greenwald, Neuron 17:1015,1996)
(Modified from Hardy, TINS 20:154,1997)

図 6 Presenilin 1, 2

文 献

- 1) 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
- 2) Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al : Tau is a candidate gene for chromosome 17 fronto-temporal dementia. Ann Neurol 43(6) : 815-825, 1998
- 3) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al : Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature 39(6686) : 702-705, 1998
- 4) Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al : Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. Proc Natl Acad Sci USA 95(13) : 7737-7741, 1998
- 5) Iijima M, Tabira T, Poorkaj P, et al : A distinct familial dementia with a novel missense mutation in the tau gene. NeuroReport 10 : 497-501, 1999
- 6) Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al : Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. Lancet 350 (9090) : 1511-1515, 1997
- 7) Kamimura K, Takahashi K, Uyama E, et al : Identification of a Notch3 mutation in a Japanese CADASIL family. Alzheimer Dis Assoc Disord 13 : 222-225, 1999
- 8) 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
- 9) Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al : Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science 269(5226) : 973-977, 1995
- 10) Kamimura K, Tanahashi H, Yamanaka H, et al : Familial Alzheimer's disease genes in Japanese. J Neurol Sci 160: 76-81, 1998

第12回北海道老年期痴呆研究会

The 12th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

浦澤 喜一
Kiichi URASAWA, M.D.
田代 邦雄
Kunio TASHIRO, M.D.

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.

名誉会員
Emeritus Member

山下 格
Itaru YAMASHITA, M.D.

世話人
Organizers

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.
高橋 三郎
Saburo TAKAHASHI, M.D.
千葉 茂
Shigeru CHIBA, M.D.
松本 博之
Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.
宮岸 勉
Tsutomu MIYAGISHI, 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.
齋藤 利和
Toshikazu SAITO, 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.

事務局
Secretariat

慈啓会病院
Jikeikai Hospital, Sapporo
北海道大学医学部附属病院神経内科
Department of Neurology, Hokkaido University
School of Medicine, Sapporo

(敬称略 五十音順)

□プログラム□

- 開会の挨拶 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問
北海道女子大学人間福祉学部 教授)
- 演題 1 座長 小山 司 (北海道大学医学部精神科神経科 教授)
老年期の嫉妬妄想と性的妄想 37
安田素次 (市立札幌病院静療院 医長)
- 演題 2 座長 高畑直彦 (札幌医科大学 名誉教授)
ダウン症候群における認知障害
—アルツハイマー病の早期診断との関連— 46
中野倫仁 (札幌医科大学医学部神経精神科)
- 演題 3 座長 松本博之 (札幌医科大学医学部神経内科 教授)
牛の海綿状脳症をめぐる動き 51
中村仁志夫 (北海道大学医療技術短期大学部
衛生技術学科 教授)
- 演題 4 座長 端 和夫 (札幌医科大学医学部脳神経外科 教授)
人Prion病の臨床
—とくにCreutzfeldt-Jakob病をめぐる— 57
長嶋淑子 (手稲溪仁会病院神経内科 医長)
- 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)
緩徐進行性失行 63
河村 満 (昭和大学医学部神経内科 助教授)
- 特別講演 2 座長 阿部 弘 (北海道大学医学部脳神経外科 教授)
老化・廃用型痴呆の実態 73
金子満雄 (浜松医療センター 副院長)
- 閉会の挨拶 高畑直彦 (札幌医科大学 名誉教授)

第12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10年11月7日(土) 午後1時～午後6時35分

会場 ロイトン札幌 3階 ロイトンホール

□ Program □

- Opening Remarks
Kiichi URASAWA, M.D.
Adviser, Jikeikai Hospital/Professor, School of
Human Services Hokkaido Women's University
- Lecture 1
Chairperson Tsukasa KOYAMA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry & Neurology
Hokkaido University School of Medicine
- The Delusions of Jealousy and
Sexual Immorality in the Elderly** 37
- Lecture 2
Chairperson Motoji YASUDA, M.D.
Medical Chief, Department of Neuro-Psychiatry
Sapporo Municipal General Hospital
- Cognitive Disorder in Adults with Down's Syndrome
—Relation to the Early Diagnosis
in Alzheimer's Disease—** 46
- Lecture 3
Chairperson Naohiko TAKAHATA, M.D.
Emeritus Professor, Sapporo Medical University
- Bovine Spongiform Encephalopathy,
the History and Present State** 51
- Lecture 4
Chairperson Norihito NAKANO, M.D.
Assistant Professor, Department of Neuropsychiatry
School of Medicine, Sapporo Medical University
- Clinical Aspects of Human Prion Diseases
—Focused upon Creutzfeldt-Jakob Disease—** 57
- Special Lecture 1
Chairperson Kazuo HASHI, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Sapporo Medical University, School of Medicine
- Primary Progressive Apraxia** 63
- Special Lecture 2
Chairperson Toshiko NAGASHIMA, M.D.
Chief, Department of Neurology,
Teine Keijinkai Hospital
- Clinical Analysis of Dementia
due to Senility and Disuse** 73
- Closing Remarks
Mitsuo KANEKO, M.D.
Assistant Director, Hamamatsu Medical Center Hospital
Naohiko TAKAHATA, M.D.
Emeritus Professor, Sapporo Medical University

The 12th 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 : 13 : 00~18 : 35, November 7th, 1998
Place : Royton Hall, Royton Sapporo

老年期の嫉妬妄想と性的妄想

The Delusions of Jealousy and Sexual Immorality in the Elderly

市立札幌病院静療院/院長

安田 素次*

老年期の妄想については物盗られ妄想の実態が報告されてきている⁴⁾。その他の老年期の妄想として嫉妬妄想があげられる。嫉妬妄想は「配偶者が不貞を働いている」と確信する妄想で、これまで中年以降の各年代でしばしば報告されてきた。しかし、老年期のそれは痴呆の辺縁症状の一つとして指摘されながらその具体的実態に触れる報告は1施設の例数に限りがあることもあり、報告例に乏しい。一方、性的妄想は「身内の者もしくは同じ屋根の下に同居する者が密かに性的にいかがわしいことをしているに違いない」という妄想に対する筆者の仮称で、これも1施設の例数に限りがあるためか、筆者の知る限り報告例がない。いずれの妄想も物盗られ妄想ほど頻度は高くはないが、妄想の対象に対する攻撃性はより激しいものがあり、高齢化社会が進むにつれて今後、表面化することが多くなると思われる。両妄想を、ここではとりわけ物盗られ妄想との比較においてとりあげ検討した。

対象は、1985年9月から1998年8月までの13年間に市立札幌病院精神科に受診した65歳以上の高齢者のうちで、嫉妬妄想を有した43例と性的妄想を有した14例である。前者の年齢は65歳から87歳までで、平均年齢は75.7歳である。性

表1 嫉妬妄想例の一般的特性

| | | | |
|------------|-----------------|----|----|
| ・平均年齢： | 75.7歳 | | |
| ・痴呆の程度： | MMSE 22.6点 | | |
| | HDS-R 20.1点 | | |
| ・夫婦2人暮らし： | 27(62.8%) | | |
| ・泌尿生殖器系障害： | | 男性 | 女性 |
| 性的不能 | | 4 | |
| 前立腺肥大 | | 3 | |
| 膀胱癌術後 | | 2 | |
| 尿閉 | | 1 | |
| 子宮卵巣全摘出後 | | | 3 |
| 卵巣摘出後 | | | 1 |
| 子宮摘出後 | | | 1 |
| ・大量飲酒歴 | 6 | | |
| | (アルコール依存症1例を含む) | | |
| ・飲酒開始・再開例 | 3 | | |

別では、男性18例、女性25例である。後者の年齢は68歳から94歳までで、平均年齢は79.1歳である。性別では、男性2例、女性12例である。

まず嫉妬妄想例の特性から検討する。

表1) 知的機能検査ではMini-Mental State Examination (MMSE)の平均点は22.6点で、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)のそれは20.1点であった。この点数から物盗られ妄想例のそれぞれが17.8点、15.0点で軽度から中度の痴呆段階にあるとする報告⁴⁾に比して、嫉妬妄想例

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

表2 性別および疾病構成

| | VD | SDAT | その他 の痴呆 | 痴呆なし | 計 |
|----|-----------|----------|------------|------|----|
| 男性 | 14(73.7%) | 1(5.3%) | 1 | 3 | 18 |
| 女性 | 9(37.5%) | 8(33.3%) | 2 | 6 | 25 |
| 計 | 23 | 9 | 3 | 8 | 43 |

VD：脳血管性痴呆，SDAT：アルツハイマー型痴呆。

が痴呆段階にありながらもさらにより軽度のそれにあることをうかがわれる。

夫婦2人暮らしが6割を越える。この家族構成は物盗られ妄想が夫を失い娘夫婦，息子夫婦と同居中の女性に多いこと⁴⁾と対照的なそれとい

例数

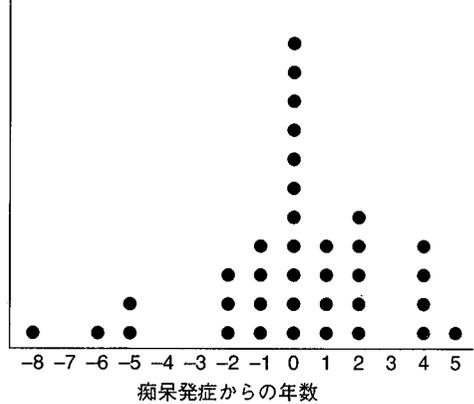


図1 嫉妬妄想出現時期

表3 発病前性格

| No | 性/年齢 | 診断 | 患者の発病前性格 | 配偶者の性格 |
|----|-------|------|-----------------|----------------|
| 1 | 男性/76 | VD | 非社会的，温和，生真面目 | 社交的 |
| 2 | 男性/82 | VD | 非社会的，執念深い | 社交的 |
| 3 | 男性/74 | VD | 非社会的 | 社交的，陽気 |
| 4 | 男性/66 | | 非社会的，曲がったことが嫌い | 社交的 |
| 5 | 男性/75 | | 非社会的，短気，温厚，真面目 | 社交的 |
| 6 | 女性/76 | | 非社会的，真面目 | 社交的，陽気 |
| 7 | 女性/84 | | 非社会的 | 社交的，陽気 |
| 8 | 女性/70 | | 非社会的，思い詰める，悲観的 | 社交的 |
| 9 | 女性/80 | VD | 非社会的，我慢強い | |
| 10 | 女性/74 | VD | 非社会的 | |
| 11 | 女性/71 | SDAT | 非社会的，自己中心的，頑固 | 短気，大人しい |
| 12 | 女性/71 | SDAT | 非社会的 | |
| 13 | 男性/84 | VD | 非社会的，他罰的 | |
| 14 | 男性/75 | VD | 社交的，短気，仕事熱心，真面目 | |
| 15 | 女性/60 | VD | 社交的，几帳面，仕事熱心 | |
| 16 | 女性/87 | SDAT | 負けず嫌い，几帳面 | |
| 17 | 女性/86 | SDAT | 負けず嫌い，几帳面 | 厳格 |
| 18 | 女性/82 | VD | 負けず嫌い，几帳面 | 小心 |
| 19 | 女性/66 | AD | 負けず嫌い，積極的 | |
| 20 | 男性/74 | VD | 負けず嫌い，嫉妬深い | |
| 21 | 女性/69 | SDAT | 負けず嫌い | |
| 22 | 男性/84 | VD | 几帳面，頑固 | |
| 23 | 女性/74 | VD | 几帳面，仕事熱心，正直，陽気 | 仕事熱心，真面目，小心，寡黙 |
| 24 | 女性/72 | VD | 几帳面，被害的，真面目 | 温厚 |
| 25 | 男性/77 | その他 | 几帳面，気難しい | |
| 26 | 女性/73 | VD | 温厚 | |
| 27 | 女性/82 | VD | 温厚，世話好き | |
| 28 | 女性/82 | その他 | 温厚，陽気 | 責任感強い |
| 29 | 女性/79 | VD | 温厚 | |
| 30 | 女性/75 | | 温厚，気遣いする | |
| 31 | 男性/67 | VD | 頑固，自己中心的 | |
| 32 | 女性/69 | SDAT | 頑固，仕事熱心，世話好き | |
| 33 | 男性/85 | VD | 頑固，プライド | |
| 34 | 男性/80 | VD | 頑固，真面目，頑固，一本気 | |
| 37 | 女性/73 | | 仕事熱心，厳格 | 口数少ない |
| 38 | 男性/77 | VD | 仕事熱心 | |

表4 配偶者との身体状況比較

| No | 性 | 診断 | 負要因と身体合併症 | 配偶者の健康状態 |
|----|----|------|----------------------|-------------|
| 1 | 男性 | VD | 性的不能 | 健康 |
| 2 | 男性 | VD | | 健康 |
| 3 | 男性 | VD | 尿閉 | 健康 |
| 4 | 男性 | VD | 廃業 | 健康 |
| 5 | 男性 | VD | 失語 | 健康 |
| 6 | 男性 | VD | 膀胱癌術後 | 健康 |
| 7 | 男性 | その他 | 前立腺肥大 | 健康 |
| 8 | 男性 | | 性的不能・多発性硬化症 | 健康 |
| 9 | 男性 | | 性的不能 | 健康 |
| 10 | 男性 | VD | 前立腺肥大・高血圧 | 心筋梗塞 |
| 11 | 男性 | VD | 運動制限・心筋梗塞 | うつ病 |
| 12 | 男性 | VD | 性的不能 | 慢性関節リウマチ |
| 13 | 男性 | VD | 前立腺肥大・難聴・高血圧・胃潰瘍 | 不良 |
| 14 | 男性 | VD | 歩行困難・性的不能・脳動脈瘤・下肢静脈瘤 | 心筋梗塞 |
| 15 | 男性 | SDAT | 難聴・膀胱癌/前立腺肥大術後・緑内障 | 高血圧 |
| 16 | 女性 | VD | 起立困難 | 健康 |
| 17 | 女性 | VD | 歩行困難・骨粗鬆症・心疾患 | 健康 |
| 18 | 女性 | VD | | 健康 |
| 19 | 女性 | SDAT | 糖尿病・脳梗塞 | 健康 |
| 20 | 女性 | SDAT | 歩行困難・直腸癌術後・卵巣嚢腫術後 | 健康 |
| 21 | 女性 | SDAT | 慢性関節リウマチ | 健康 |
| 22 | 女性 | AD | | 健康 |
| 23 | 女性 | | 子宮卵巣全摘・糖尿病 | 健康 |
| 24 | 女性 | | 狭心症・変形性腰痛症 | 健康 |
| 25 | 女性 | VD | 難聴・白内障・子宮癌手術後 | 糖尿病 |
| 26 | 女性 | VD | 起立困難・骨粗鬆症・子宮筋腫・糖尿病 | 肝炎 |
| 27 | 女性 | VD | うつ状態 | 腰痛 |
| 28 | 女性 | VD | | 不良 |
| 29 | 女性 | VD | 起立困難 | 難聴・高血圧・心疾患 |
| 30 | 女性 | その他 | 歩行困難 | 大腸癌 |
| 31 | 女性 | その他 | 性交禁止 | 脳梗塞 |
| 32 | 女性 | | 胃癌・卵巣摘出 | 難聴 |
| 33 | 女性 | | 慢性関節リウマチ | 糖尿病 |
| 34 | 女性 | | バセドウ病 | 糖尿病・ペースメーカー |

える。すでに、嫉妬妄想は患者と配偶者の二人だけの状況で激しさを増すと指摘され³⁾、同妄想は2人暮らしという密室的関係に、より素地をおいた妄想ともいえる。

男性では泌尿生殖器系の障害を合併している者が18例中10例を占め、これまでの報告⁵⁾にあるように男性性の喪失を象徴する出来事が発症に際して重要なかわりがあると思われた。また男性では、若い頃10年以上にわたり1日5合以上の飲酒を継続した者が6例含まれ、アルコール依存症と直接関係ありとはいえないまでも大量飲酒歴との関連も無視できないように思われた。さらには糖尿病などで、医師から禁酒

を継続してきた者が最近になって飲酒を再開した例に嫉妬妄想例があったことは、高齢者の飲酒を考えるうえで今後の検討課題と思われる。

表2)性差では、男女差はあまり目立たなかった。このことは物盗られ妄想患者では圧倒的に女性に多いとされる⁴⁾ことと対照的であった。

痴呆との関連では、脳血管性痴呆が過半数を占め、特に男性では約3/4近くを占めることが注目される。このことは従来の症例報告が脳血管性痴呆でかつ男性が多くを占めることと符合する¹⁾。また、物盗られ妄想との比較では、同妄想患者では脳血管性痴呆患者の優位性が目立たない⁴⁾、むしろアルツハイマー型痴呆が多いとす

表5 心 因

| No | 性 | 診断 | 嫉妬対象 | 心因 |
|----|----|------|------|------------------------------|
| 1 | 男性 | VD | 不定 | 本人が性的不能となる |
| 2 | 男性 | VD | 不定 | 本人の入院・配偶者が相手に臨席して座る |
| 3 | 男性 | VD | 不定 | 本人が転倒 |
| 4 | 男性 | VD | 不定 | 本人が禁煙していららする |
| 5 | 男性 | VD | 不定 | 夫婦別室となる |
| 6 | 男性 | VD | 不定 | 本人の失語症状の出現 |
| 7 | 男性 | VD | 不定 | 本人がスポーツが出来なくなる |
| 8 | 男性 | VD | 不定 | 本人が性的不能となる, 配偶者が共に郷里に戻りたがらない |
| 9 | 男性 | その他 | 不定 | 本人が頭部打撲 |
| 10 | 男性 | VD | 特定 | 本人が性的不能となる, 歩行困難の度が増す, 本人の入院 |
| 11 | 男性 | VD | 特定 | 配偶者の入院, 嫁の父の見舞い |
| 12 | 男性 | | 特定 | 本人の入院中に配偶者がパチンコを始める |
| 13 | 女性 | その他 | 不定 | 本人の入院 |
| 14 | 女性 | SDAT | 不定 | 本人の入院 |
| 15 | 女性 | VD | 不定 | 本人が車椅子生活となる |
| 16 | 女性 | AD | 不定 | 配偶者のゲートボール仲間との頻回な外出 |
| 17 | 女性 | | 不定 | 配偶者の入院先に電話すると女性が先に出た |
| 18 | 女性 | | 特定 | 配偶者が老人クラブの会長になり頻回に外出する |
| 19 | 女性 | VD | 特定 | 夫婦の離婚した娘との同居 |
| 20 | 女性 | VD | 特定 | 配偶者の入院, 娘夫婦との同居 |
| 21 | 女性 | VD | 特定 | 配偶者が口をきかなくなる |
| 22 | 女性 | VD | 特定 | 配偶者が病院の待合い室で冷たい態度になる |
| 23 | 女性 | VD | 特定 | 配偶者と裏の未亡人との会話が余りにも楽しげに見えた |
| 24 | 女性 | SDAT | 特定 | 配偶者が用務員となり, 特定の保母との会話が増える |
| 25 | 女性 | SDAT | 特定 | 配偶者の下着の汚れを見る |
| 26 | 女性 | VD | 特定 | 配偶者が相手を送迎する |
| 27 | 女性 | VD | 特定 | 配偶者が祝いの席で相手の女性と腕を組む |
| 28 | 女性 | | 特定 | 配偶者が詩吟教室の女性の送迎を繰り返す |
| 29 | 女性 | SDAT | 特定 | 配偶者と職場の女性が写っている写真を見る |
| 30 | 女性 | | 特定 | 配偶者の元使用人だった女性への挨拶 |
| 31 | 女性 | | 特定 | 配偶者が性生活を嫌い, 過去の女性の名前を寝言で発する |

る従来の報告と対照的な結果であった²⁾。

図1)経過中に痴呆を伴った症例を対象に, 嫉妬妄想出現時期を痴呆発症からの年数で分類すると図のようになる。すなわち嫉妬妄想発症時期と痴呆発症時期とがほぼ一致する例がもっとも多く, 時には痴呆の前駆症状として, 多くは痴呆発症前後に妄想が出現することがわかる。このことは, 物盗られ妄想が痴呆に前駆することはほとんどなく, その発症は痴呆発症後平均1年半頃になることと際立った違いをみせていた⁴⁾。

表3)発病前性格では, 配偶者の社会的に比して非社会的, 几帳面といった側面が印象としてはうかがえる。

表4)身体状況を配偶者のそれと比較すると,

配偶者の健康状態が優れている例のほうが多い傾向にあった。しかし, 症例に呈示したように必ずしもすべてでなく, 症例30のように, 末期癌の夫が妄想を持ち続けた妻のことが心配で自らの入院すら固辞する例, 症例14のように, 妻が心筋梗塞発作で入院し, INH挿入されモニターを装着されてもおお妄想がとれない例など, 単に最近の健康状態の優劣比較だけでは説明できない例があった。

表5)心因に関しては, 男性が性的不能など自らの能力低下を直接的な契機とする傾向があるのに比して, 女性では「配偶者が口をきかない」などの配偶者との人間関係の変化および「相手の女性に対する配偶者の送迎」など, 配偶者に身近な異性との些細なやりとりを契機とする傾向が

表6 嫉妬の対象

| | 嫉妬の対象が 特定 | 嫉妬の対象が 不定 | 計 |
|----|--------------|--------------|----|
| 男性 | 6 | 12 | 18 |
| 女性 | 18* | 7 | 25 |
| 計 | 24 | 19 | 43 |

* $p < 0.05$

みられた。

表6)したがって、嫉妬の対象では、男性では妻に男ができていと漠然と訴え不定なのに比して、女性では嫉妬の対象が具体的に「裏の家や何丁目にいる未亡人」と特定化されていた。その差は危険率5% (χ^2 検定)の有意差を示した。ここには絶望・失意を男性は自らの能力の低下・喪失に見出しやすく、女性は対人関係の希薄化およびその中での孤立に見出しやすい傾向の違いがうかがわれる。

嫉妬妄想の心因および嫉妬の対象において見出される性差は、生物学的なものなのか社会文

化的なものなのか、老年期の性の本質を考察する上で今後の大きな検討課題となるように思われる。

表7)症例中幻視や錯視を訴えるものが43例中25例(58.1%)と多く、多くは「妻の部屋に梯子がかかっている」「隣の主人が階段をあがって妻の寝室に入るのを見た」など内容が非常にリアルで健忘を残さない点で単に意識障害の一つとしての譫妄と捉えるには定型的でない側面がうかがえた。不倫を働いているに違いないという確信がまずあり、その確信がそのような体験を呼び寄せているかのようにあたかもみえる。間違いないという確信感情が意識障害下の知覚内容を規定する傾向があり、しかもその体験が意識障害になじまないほど本人の妄想をますます強固にしてゆくという過程がうかがわれた。それでも譫妄との関連を否定できないのは、そのような体験は夕方以降に多い印象があり、配偶者をさいなむのも夕方から夜に多い印象があること

表7 幻覚・錯覚

| No | 性 | 診断 | 幻覚・錯覚 | 内容 |
|----|----|--------|--------|-------------------------|
| 1 | 男性 | VD | 幻視 | 妻の部屋に梯子がかかっている |
| 2 | 男性 | VD | 幻視 | 妻の浮気している姿がTVに写っている |
| 3 | 男性 | VD | 幻視 | 神が浮気している男の上半身を見せてくれた |
| 4 | 男性 | VD | 幻視 | 雪の上に誰かの足跡がある |
| 5 | 男性 | VD | 幻視 | 隣の主人が階段を上がって妻の部屋に入るのを見た |
| 6 | 男性 | VD | 幻視 | 向かいの主人が妻の部屋に入って行くのを見た |
| 7 | 男性 | | 幻視 | マンションで妻が不倫している現場を見た |
| 8 | 男性 | VD | 幻視・錯視? | 玄関にチェーンが掛かっていた |
| 9 | 男性 | | 幻視・錯視 | 農協に妻が入って行くのを見た |
| 10 | 男性 | VD | 幻聴 | 音で抱き合っているのがわかる |
| 11 | 男性 | VD | 幻聴 | 男がはっきり言っている |
| 12 | 女性 | VD | 幻視 | 夫と姉がセックスしている様子が見える |
| 13 | 女性 | AD | 幻視 | 夫の女が来ていた |
| 14 | 女性 | | 幻視 | 帽子をかぶって愛人宅へ行く夫の姿を見た |
| 15 | 女性 | VD | 幻視 | 夜中に娘が寝室に入ってくる |
| 16 | 女性 | SDAT | 幻視 | 後家の家に夫がこそっと入ってゆくのを見た |
| 17 | 女性 | SDAT | 幻視 | 女の姿が見えた |
| 18 | 女性 | DLB | 幻視? | 外に夫の女が来ている |
| 19 | 女性 | SDAT | 幻視・錯視? | 家に戻ったら女の大きいパンツがあった |
| 20 | 女性 | | 幻視・錯視? | 事務所のガラス越しに夫と奥にいる相手の姿を見た |
| 21 | 女性 | VD | 錯視? | 夫と関係して嫁のお腹が大きくなった |
| 22 | 女性 | Subara | 幻視・幻聴? | 女が窓から忍び込み夫のベッドの下に隠れた |
| 23 | 女性 | SDAT | 幻視・幻聴? | 夫は浮気の様子をテープに吹き込み聞いている |
| 24 | 女性 | | 幻聴・錯聴? | 夜は窓に石を投げたりして合図してくる |
| 25 | 女性 | | 幻聴 | 床や壁に音をたてられる |

DLB : dementia with Lewy bodies, Subara : subarachnoid hemorrhage.

表8 配偶者への攻撃内容

| | 男性 | 女性 |
|--------------|----|----|
| 暴力 | 11 | 9 |
| 叱責 | 6 | 12 |
| 頻回な性行為の強要 | 5 | 1 |
| 夜間問いつめて寝かせない | 4 | 7 |
| 外出をさせない | 6 | 0 |
| 自殺企図 | 0 | 1 |
| (攻撃性不表出) | 0 | 1 |
| 自殺念慮 | 4 | 8 |
| (攻撃性不表出) | 3 | 5 |

である。

表8)暴力が多いのは男女ともに共通している。男性では、日中は配偶者の外出を制限し、夜間配偶者を裸にしてあちこちを確認する、配偶者の性器を懐中電灯で確認するなどしながら頻回に性行為を要求するという性的逸脱行為が目立っていた。女性では、配偶者を問いつめて寝かせないという傾向がより強いように思われる。いずれにしても問題行為が夜間に多い点で他の家族も事態の深刻さになかなか気がつけない傾向がうかがえる。配偶者への攻撃性を直接示さない症例では自殺念慮が生ずる例が多く、うつ病以外の高齢者の自殺を考えるうえで今後注目すべき障害と思われた。

表9)治療に関しては、低力価の抗精神病薬、たとえばsulpiride 50~200mg程度の薬物療法が効果があると思われる。少なくとも妄想に支配された言動は1~2カ月で軽減していた。Jorgensenは、老年期のparanoid psychosisの予後調査において、嫉妬妄想は予後が悪いと報告⁶⁾しているが、多くは薬物療法の導入で安定した在宅生活が可能といえる。ただし、夫婦間の力動関係において、長い経過にわたる特有な綾をその発症の背景に持っている例ではなかなか消失しえないことも際立った事実であった。

次に、同居の家族などが密かに性的よこしまなことをしていると確信する性的妄想例の検討に入る。

表10)妄想の内容は、「同居中の娘や嫁が配偶者に内緒で浮気をしている」というものが8例で、同じく「同居中の娘婿が浮気している」というものが2例、「隣室の単身者が密かに愛人を連

表9 薬物療法

| No | 性/年齢 | 診断 | 薬物療法 | 効果 |
|----|-------|------|--------------|-----|
| 1 | 男性/75 | VD | thioridazine | (+) |
| 2 | 男性/76 | VD | Sulpiride | (+) |
| 3 | 男性/84 | VD | Sulpiride | (+) |
| 4 | 男性/76 | VD | Sulpiride | (+) |
| 5 | 男性/75 | VD | Sulpiride | (+) |
| 6 | 男性/78 | VD | Sulpiride | (+) |
| 7 | 男性/84 | VD | Sulpiride | (-) |
| 8 | 男性/82 | VD | Sulpiride | (-) |
| 9 | 男性/80 | VD | Sulpiride | (-) |
| 10 | 男性/65 | | Sulpiride | (-) |
| 11 | 男性/74 | VD | tiapride | (-) |
| 12 | 女性/69 | SDAT | pipamperone | (+) |
| 13 | 女性/73 | VD | Sulpiride | (+) |
| 14 | 女性/82 | VD | Sulpiride | (+) |
| 15 | 女性/87 | SDAT | Sulpiride | (+) |
| 16 | 女性/71 | SDAT | Sulpiride | (+) |
| 17 | 女性/73 | | Sulpiride | (+) |
| 18 | 女性/82 | VD | Sulpiride | (-) |
| 19 | 女性/82 | VD | Sulpiride | (-) |
| 20 | 女性/69 | | Sulpiride | (-) |
| 21 | 女性/74 | VD | maprotiline | (-) |

れ込むみだらなことをしている」と訴える例2例などであった。性的問題行動に至るものは5例に及んだ。妄想の対象に対する攻撃性は暴力には及ばないものの、間接的ながら夫婦の寝室を覗くなど嫉妬妄想に勝るとも劣らない激しさを有している点が注目された。性別では、女性が14例中12例を占め、この性差は嫉妬妄想よりも物盗られ妄想に近いといえる。

表11)疾病構成別では、アルツハイマー型痴呆2例、脳血管性痴呆8例、その他4例であった。脳血管性痴呆が14例中8例(57.1%)を占める点では、疾病構成においては物盗られ妄想よりも嫉妬妄想により近い特徴を有していた。病前性格では、几帳面5例、真面目3例、潔癖3例などあるが、嫉妬妄想同様に物盗られ妄想患者に特徴的な負けず嫌いな性格⁹⁾ほど明らかな特徴はうかがわれなかった。

表12)全例が配偶者はいないか、事実上失っている者からなっていた。誰かと同居している者では、妄想の対象はいずれも同居者(娘婿3例、娘5例、嫁4例)であり、しかもそのほとんどが介護者からなっていた。単身者では、同じ屋根の下の別の単身者が対象になっていた。配

表 10 性的妄想の内容と性的問題行動一覧

| 症例 | 年齢/性 | 性的妄想の内容 |
|----|-------|-------------------------------|
| 1 | 68/女性 | 嫁が夫に言うようにコントロールされセックスを強要されている |
| 2 | 83/女性 | 嫁が男を作る、孫娘が男を連れ込む、長男も浮気をする |
| 3 | 80/女性 | 嫁と孫との関係があやしい |
| 4 | 79/女性 | 長女が男を騙して浮気している |
| 5 | 82/女性 | 長女が男性と密会している |
| 6 | 94/女性 | 長女が男と遊んできた |
| 7 | 84/女性 | 嫁が外で浮気している、嫁が財産を乗っ取る |
| 8 | 83/女性 | 長女の夫が浮気している |
| 9 | 73/女性 | 長女が男遊びをしている |
| 10 | 71/女性 | 長女が男と浮気をしている |
| 11 | 87/女性 | 孫同士が性的関係にある、婿が上の孫娘に手をかける |
| 12 | 72/女性 | 隣室の女性が男性を連れ込む |
| 13 | 77/男性 | 次女が男を連れ込む |
| 14 | 75/男性 | 上の女性が男性を次から次ぎと呼び込む |
| 症例 | 年齢/性 | 性的問題行動 |
| 1 | 68/女性 | 娘夫婦の寝室を覗く、娘の夫の下着を切り刻む |
| 2 | 83/女性 | |
| 3 | 80/女性 | 孫と嫁が一緒の時は外出せず、ドアを少し開けて見張っている |
| 4 | 79/女性 | |
| 5 | 82/女性 | |
| 6 | 94/女性 | |
| 7 | 84/女性 | 息子夫婦の寝室を覗く |
| 8 | 83/女性 | 男に強姦されたと訴える |
| 9 | 73/女性 | |
| 10 | 71/女性 | 娘夫婦の寝室を覗く |
| 11 | 87/女性 | 娘婿のパンツを脱がせようとする |
| 12 | 82/女性 | 壁に穴をあけて監視する |
| 13 | 77/男性 | |
| 14 | 75/男性 | |

表 11 診断と痴呆の程度および病前性格

| 病名 | MMSE | HDS-R | 病前性格 |
|---------------|------|-------|-----------------------|
| 1) その他 | 25 | 23 | 几帳面、真面目、正義感強い、潔癖、温厚 |
| 2) アルツハイマー型痴呆 | 15 | 7 | 不明 |
| 3) その他 | 24 | 24 | 几帳面、プライドが高い、猜疑心が強い |
| 4) 脳血管性痴呆 | 15 | 10 | 几帳面、温厚、内気、真面目、潔癖、仕事熱心 |
| 5) 脳血管性痴呆 | 24 | 16 | 非社会的、プライドが高い、短気 |
| 6) アルツハイマー型痴呆 | 14 | 7 | 仕事熱心 |
| 7) その他 | 23 | 20 | 負けず嫌い、プライドが高い、非社会的 |
| 8) 脳血管性痴呆 | 16 | 10 | 非社会的 |
| 9) 脳血管性痴呆 | 13 | 9 | |
| 10) その他 | 30 | 29 | 几帳面、潔癖、清潔好き、相手を気遣う |
| 11) 脳血管性痴呆 | 17 | 16 | 几帳面、負けず嫌い |
| 12) 脳血管性痴呆 | 30 | 30 | |
| 13) 脳血管性痴呆 | 28 | 19 | |
| 14) 脳血管性痴呆 | | | 真面目 |

偶者がおらず、娘・嫁など同居介護者が妄想の対象となる点では物盗られ妄想例の妄想状況⁴⁾と類似していた。

表13)身体合併症、日常生活動作の障害がある者がほとんどを占める点で嫉妬妄想例と類似していた。

表 12 妄想の対象

| 症例 | 性 | 配偶者 | 介護者 | 妄想の対象 |
|----|----|-----|-----|-------------|
| 1 | 女性 | なし | 長女 | 長女の夫 |
| 2 | 女性 | なし | 長男 | 長男の嫁, 長男, 孫 |
| 3 | 女性 | なし | 嫁 | 嫁 |
| 4 | 女性 | 消極的 | 長女 | 長女 |
| 5 | 女性 | なし | 嫁 | 嫁 |
| 6 | 女性 | なし | 長女 | 長女 |
| 7 | 女性 | なし | 嫁 | 嫁 |
| 8 | 女性 | なし | 長女 | 長女の夫 |
| 9 | 女性 | なし | 長女 | 長女 |
| 10 | 女性 | なし | 長女 | 長女 |
| 11 | 女性 | なし | 5女 | 孫, 5女の夫 |
| 12 | 女性 | なし | 姪 | 隣室の女性 |
| 13 | 男性 | 入院 | 次女 | 次女 |
| 14 | 男性 | 家出 | なし | 上に住む女性 |

表 13 身体合併症と日常生活動作の障害

| 症例 | 年齢 | 身体合併症 | 日常生活動作の障害 |
|----|----|--------------------|-----------|
| 1 | 68 | 高血圧, 糖尿病, 骨粗鬆症 | 歩行困難 |
| 2 | 83 | 高血圧, 難聴, 変形性膝関節症 | 難聴, 歩行困難 |
| 3 | 80 | 変形性膝関節症 | 歩行困難 |
| 4 | 79 | 脳梗塞, 片麻痺, 狭心症 | 歩行不能(車椅子) |
| 5 | 82 | 高血圧, 骨粗鬆症 | 杖歩行 |
| 6 | 94 | 高血圧, メニエール病 | 難聴 |
| 7 | 84 | 高血圧, 耳鳴り | 杖歩行 |
| 8 | 83 | そけい部ヘルニア, 高血圧, 脳梗塞 | 歩行不能 |
| 9 | 73 | 心筋梗塞 | 歩行困難 |
| 10 | 71 | 骨粗鬆症 | 歩行困難 |
| 11 | 87 | 大動脈閉鎖不全, 狭心症, 高血圧 | 杖歩行 |
| 12 | 72 | 糖尿病, 狭心症 | |
| 13 | 77 | | |
| 14 | 75 | 多発性脳梗塞 | 歩行困難 |

表 14 その他の妄想の合併

| 症例 | その他の妄想 | 妄想の内容 |
|----|--------|-----------------------|
| 1 | 物盗られ妄想 | 嫁が財産を奪い去る |
| 2 | | |
| 3 | 物盗られ妄想 | 嫁が金と化粧品を隠す |
| 4 | 物盗られ妄想 | 誰かが金を盗む |
| 5 | | |
| 6 | 物盗られ妄想 | 長女が金を盗む |
| 7 | 物盗られ妄想 | 嫁が財産を乗っ取る |
| 8 | 物盗られ妄想 | 長女が金を隠す |
| 9 | 物盗られ妄想 | 長女が自分の物を盗む |
| 10 | 物盗られ妄想 | 長女が自分の金を騙し取る |
| 11 | 物盗られ妄想 | 金を娘婿や孫が盗んでゆく |
| 12 | 物盗られ妄想 | 隣人が連れ込んだ男が電気を使う |
| 13 | 物盗られ妄想 | 暴力団か誰かに家が乗っ取られてしまう |
| 14 | 物盗られ妄想 | 妻に金を盗まれる |
| 症例 | | |
| 1 | 被害妄想 | 婿が実母を呼んで自分を追い出す |
| 2 | 被害妄想 | 嫁の父親が金を勝手に借りまくる |
| 3 | | |
| 4 | 嫉妬妄想 | |
| 5 | 被害妄想 | 皆から嫌われ, 嫁は死ねば良いと思っている |
| 6 | 被害妄想 | 長女が食事をさせないで, 虐待する |
| 7 | | |
| 8 | 被害妄想 | 食べ物に毒が入っている |
| 9 | | |
| 10 | 被害妄想 | 長女がまともな食事をさせない |
| 11 | 被害妄想 | 娘婿に殺される, 孫に殴られる |
| 12 | 被害妄想 | 音を立てて眠らせない |
| 13 | 被害妄想 | 夕方から誰かが家に忍び込む |
| 14 | 被害妄想 | 上の階の女性が自分の性的言動を言い触らす |

表 15 経過と予後

| 症例 | 年齢 | 予後 治療 | 居住形態 |
|----|----|----------------------|-----------|
| 1 | 68 | 軽快 入院 | 別居 |
| 2 | 83 | 不明 通院中断 | 不明 |
| 3 | 80 | 不明 通院中断 | 不明 |
| 4 | 79 | 軽快 入院 | 特別養護老人ホーム |
| 5 | 82 | 不明 通院中断 | 不明 |
| 6 | 94 | 不明 通院中断 | 不明 |
| 7 | 84 | 不明 通院中断 | 不明 |
| 8 | 83 | 軽快 通院継続 (訪問看護) | 同居継続 |
| 9 | 73 | 軽快 通院継続 (デイケア) | 同居継続 |
| 10 | 71 | 軽快 通院継続 | 別居 |
| 11 | 87 | 未治 通院継続 (デイケア)・入院 | 同居継続 |
| 12 | 72 | 軽快 入院 | 単身生活 |
| 13 | 77 | 軽快 通院継続 | 同居継続 |
| 14 | 75 | 軽快 通院中断 | 不明 |

表14)全例にその他の妄想の合併を認め、物盗られ妄想の合併は12例で、その妄想の対象が性的妄想の対象と一致する例は12例中7例に及んだ。物盗られ妄想以外の被害妄想の合併は10例で、その妄想の対象が性的妄想の対象に一致する者は10例中7例に及んだ。

表15)薬物療法で軽快する率は少なくはないと思われるが、家族の負担が大きいせいか受診後ほどなく、通院中断となり予後不明となっている例が多くを占めている。おそらくすみやかな軽快が期待できず、介護の限界から入院可能な施設、治療機関への変更がはかられたものと推察される。明らかに家族が同居を継続している例は4例にとどまっていた。本妄想例の場合、単に在宅指導、外来薬物療法による効果を期待するだけではなく、デイケア、訪問看護、

家族同伴によるショートステイなど家族関係を壊さないようなサポートシステムが必要かと思われた。

嫉妬妄想および性的妄想は本人のみならず家族も一般的に相談をはばかるところがあり、面接・診察者の共感ある対応がより求められる対象と思われる。身体的合併症が多いだけに、内科を中心としてむしろ精神科以外の診療科において相談が持ち込まれる可能性が多くなるように思われる。今後増加するであろうこのような症例に対する各診療科と精神科との連携、家族カウンセリングおよび具体的な治療法の確立がより求められる。

文 献

- 1) 尾崎尚子, 大塚公一郎, 水野美紀, ほか: 老年期にみられる嫉妬妄想について. 臨床精神医学 22: 1591-1597, 1993
- 2) 小澤 勲: 痴呆老人にみられるもの盗られ妄想について. (1)性別, 疾病診断別随伴率と痴呆の時期による病態の違い. 精神経誌 99: 370-388, 1997
- 3) 古茶大樹, 濱田秀伯, 浅井昌弘: 老年期の性と嫉妬妄想. 老年精神医学 4: 1399-1404, 1993
- 4) 安田素次: 老年期の妄想性障害—物盗られ妄想を中心に—. 老年期痴呆研究会誌 10: 49-54, 1997
- 5) 山本 晋, 高橋三郎: 嫉妬妄想と性的逸脱行為. 老年医学 35: 1651-1657, 1997
- 6) Jorgensen P, Munk-Jorgensen: Paranoid psychosis in the elderly. Acta Psychiatr Scand 72: 358-363, 1985

ダウン症候群における 認知障害

—アルツハイマー病の早期診断との関連—

Cognitive Disorder in Adults with Down's Syndrome
—Relation to the Early Diagnosis in Alzheimer's Disease—

札幌医科大学医学部神経精神科

中野 倫 仁*(講師) 林 秀 一 郎* 齋 藤 諭*

埼玉医科大学医学部精神科

藤 井 充**(講師) 深 津 亮**(教授)

北海学園大学/教授

高 畑 直 彦***

1. はじめに

ダウン症候群(DS)は、21番染色体トリソミーにより身体奇形と精神遅滞を呈し、35歳以上の年齢群でアルツハイマー病(AD)の病理所見が高率に認められ、ADの早期発症モデルとして知られている¹⁾。ADの脳病理所見に対応する認知障害は、痴呆の早期診断との関連で注目されるが、精神遅滞のため病初期での検出は困難であった。

そこで、今回われわれは、20歳から中高年期までのDSについて、神経心理学的検査、とくに眼球運動検査を用いた注視および構成障害を解析し、他の精神遅滞およびADとの比較を通じて、早期痴呆化を検討した。

2. 対象と方法

a. 神経心理学的検査

対象として、施設内で適応しており背景が比較的均等な20歳から42歳までのDS26例を20~34歳(8例)と35~42歳(18例)の2群に分けて、鈴木ビネー式知能検査、Benton視覚記憶検査、Bender-Gestalt検査およびRaven色彩マトリシス検査(RPM)を実施し、加齢による変化を検討した。

b. 眼球運動検査

35歳以上のDSの中で、較正が可能で眼球運動が検出し得た7例、年齢とIQをマッチさせた、いわゆる「生理的精神遅滞」(MR)7例および比較的若年期のprobable AD 7例(52歳から58歳)を対象とした。眼球運動分析装置(TKK939、竹井機器)を用い、頭部固定の条件で赤外光による強膜

* Norihito NAKANO, M.D. (Assistant Professor), Shuichiro HAYASHI, M.D. & Satoshi SAITO, M.D. (Instructor) : Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo.

** Mitsuru FUJII, M.D. (Assistant Professor) & Ryo FUKATSU, M.D. (Professor) : Department of Psychiatry, Saitama Medical School, Saitama.

*** Naohiko TAKAHATA, M.D.: Professor, Hokkai Gakuen University, Sapporo.

表1 ダウン症候群の心理検査結果

| 年齢群 | 鈴木・ピネー IQ | Benton視覚記銘検査 | | Raven色彩 マトリシス検査 | Bender-Gestalt 検査 |
|-------------|--------------|--------------|------|--------------------|----------------------|
| | | 正確数 | 誤謬数 | | |
| 20～34歳(8例) | 26.3 | 1.7 | 17.1 | 17.8 | 11.5 |
| 35～42歳(18例) | 27.3 | 1.6 | 15.9 | 16.8 | 11.5 |

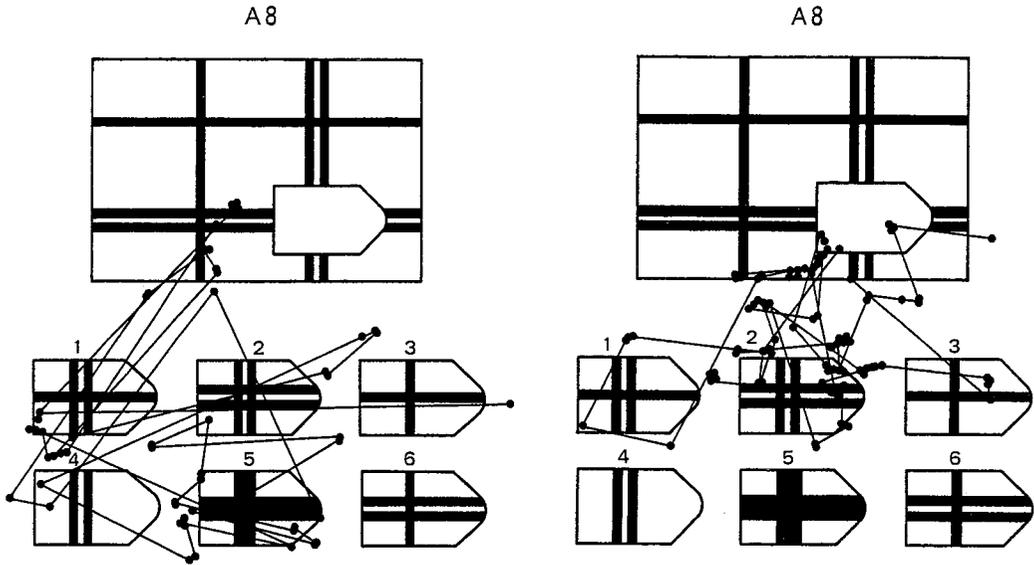


図1 RPM施行時の注視点軌跡[右(MR42歳)左(DS41歳)]

MR, DSともに正解の選択図形と上方の原図との照合が行われ、注視点の分布は比較的密であるが、すべての選択図形に探索運動が及んではいない。

反射により眼球運動を測定した²⁾。DSとMRにはRPMを実施し、各図版における注視点分布を解析した。DS, MRおよびADに対して、立方体の模写課題を行い、注視点分布、平均注視時間、注視点数および総注視時間を解析した。

3. 結果

a. 心理検査における加齢の影響

鈴木ピネー式はIQ, Benton視覚記銘検査は正確数と誤謬数, RPMは総得点, Bender-Gestalt検査については、精神遅滞を考慮して児童用のKoppitz法の総点を用いて判定した。結果は表1に示すが、年齢群間には有意差はなく、加齢による低下傾向はみられなかった。

b. RPMにおける注視点軌跡

DSでは、36図版のうち解答しないものも多く、図版ごとのバラツキもあるため、単純な図版における注視点軌跡に限ってMRと比較し

た。DSとMRともに図版の上方の原図と下方の選択図形との往復注視運動や6枚の選択図形間での探索注視運動は、正解の選択図形を中心に認められている(図1)。しかし、DSでは注視点数が少なく、その分布が狭い範囲に限定される症例が存在し、探索注視運動の障害が認められた(図2)。

c. 立方体模写における眼球運動

MRにおける模図は、四角形などに単純化されるものが多く(図3)、DSでも同様の傾向であるが、一部に線分の断片化、交点の減少、立体感の消失などの障害がみられ、ADに類似の構成障害が認められた(図4, 5)。一注視点当たりの平均注視時間では、DSはMRおよびADと有意差はないが(図6)、注視点数はADと同様にMRに比べて有意に減少し(図7)、模写に要した時間に占める注視時間の比率の低下を認めている(図8)。したがって、DSの一部にはADと類似した構成

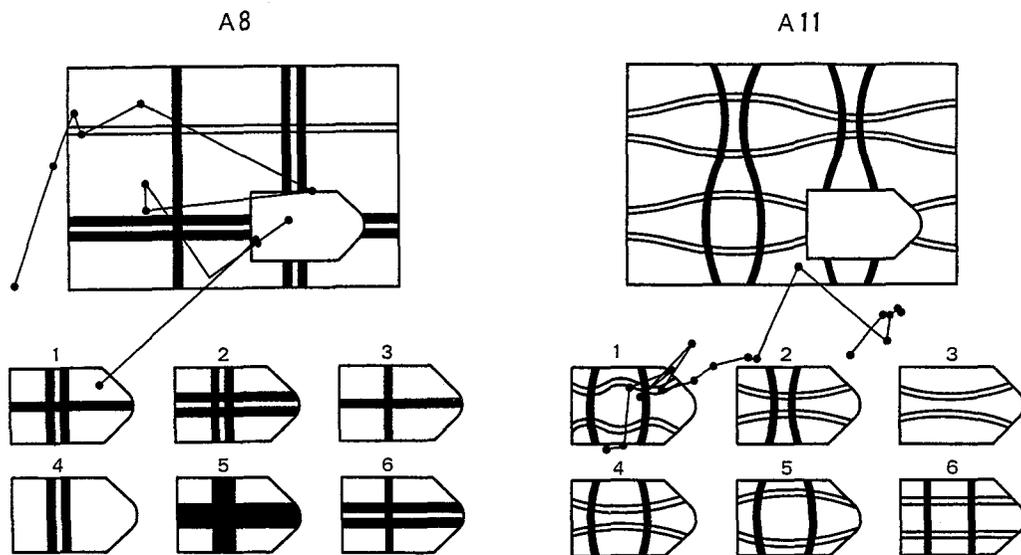


図2 探索注視運動に障害を認めたDS(41歳)の注視点軌跡
照合運動は極端に少なく注視点そのものも少ない。正解の選択図形に注視点が分布していない。

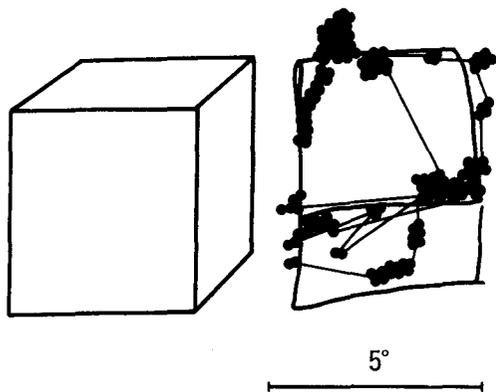


図3 MRの模写時の注視点軌跡の一例(41歳)
注視点は模図上に密に分布している。模図には単純化がみられる。

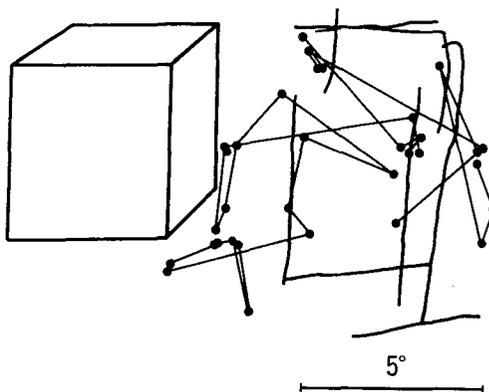


図4 DSの模写時の注視点軌跡の一例(41歳)
注視点はまばらで模図外への逸脱が多い。模図の断片化と立方体の解体がみられる。

障害が認められ、注視点の減少を反映した注視時間比率の低下が存在する。

4. 考 察

DSでは、乳幼児期の心疾患や感染症による淘汰を経て死亡率は低く経過するが、45歳以降に急上昇し、平均余命が一般人口に比べて20年ほど短く、早期老化との関連が注目されている¹⁾。早期老化は一般的老化としてではなく、ADの神経病理変化との関連で議論されているが、認知機能レベルでは精神遅滞において軽度の低下を心理

検査で捉えることは容易でない。本邦において早期の認知機能低下を否定する報告があり³⁾、われわれの心理検査結果でも加齢による低下は認められなかった。しかし、SPECTによる検討では、DSでの早期からの頭頂葉における脳血流低下が報告されており⁴⁾、頭頂葉が構成障害の責任病巣であることを考えると潜在する認知機能低下が想定され得る。そこで眼球運動検査を加えて視覚認知障害を検討したところ、一部のDSにおいて探索注視運動がMRに比べて制限されていること、模写においてADと類似の線分の断片

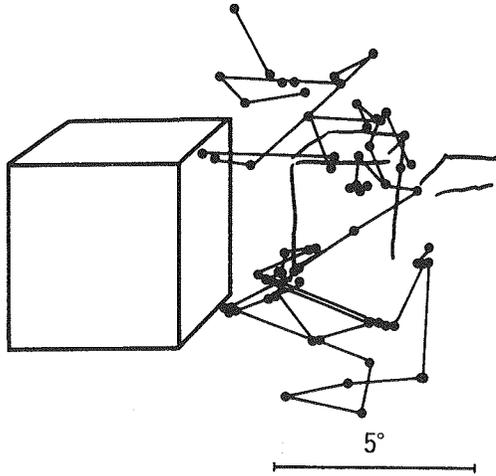


図5 ADの模写時の注視点軌跡の一例(53歳)
注視点の図形外への逸脱が多く、模図はまったく解体している。

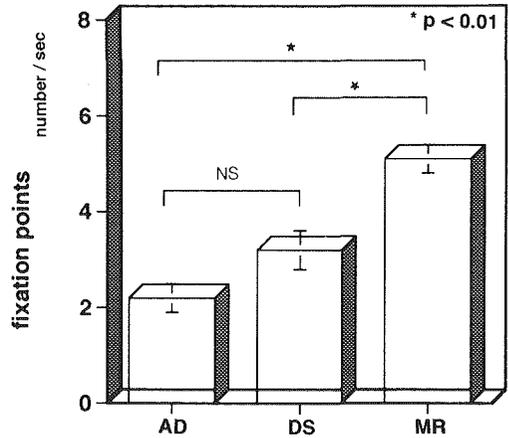


図7 模写時の注視点数
DSとADはともにMRに比べて注視点が有意に少ない。

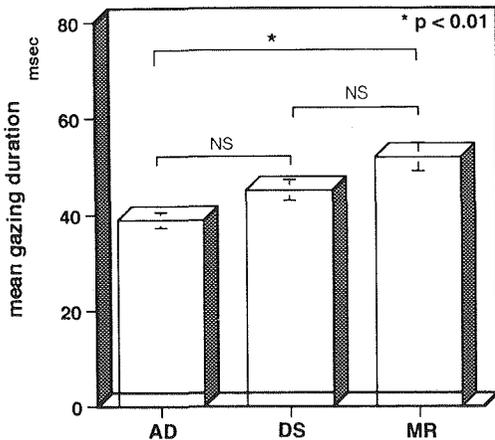


図6 模写時の平均注視時間
MRとADの間に有意差はあるが、DSはMRとADいずれとも有意差がなく、平均注視時間の短縮傾向は認めない。

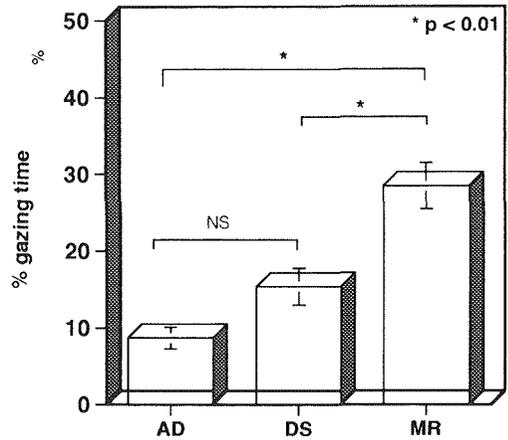


図8 模写時の注視時間比率
DSとADはともにMRに比べて模写に要する時間に占める注視時間が有意に少なく、短い注視時間で模写を行っている。

化、交点の減少がみられ、MRに比べて注視点数の減少による注視時間比率の有意な短縮が認められることがわかった。視覚性注意には前頭眼野、帯状回、下頭頂小葉の回路が重要であること⁵⁾、DSとADに共通する頭頂葉の血流低下から、頭頂葉の障害を反映した認知機能障害が40歳前後の年齢で早期に出現していると考えられる。DSにおいては、眼球運動の分析を用いて認知機能障害を心理検査より早期に検出できる可能性があり、ADと共通する注視運動障害はADの病態把握にもフィードバックできるため、ADの

早期診断に有用な示唆を与えるものと思われる。

文 献

- 1) 加藤進昌, 兜 真徳: 中高年に達した精神遅滞者—特にダウン症について—. 精神科治療学 1: 261-270, 1986
- 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 7: 121-132, 1991
- 3) 柄澤昭秀, 今村理一, 本間 昭, ほか: 成人ダウン症における心身機能の特徴と加齢の影響. 臨床精神医学 18: 1413-1422, 1989

- 4) Deb S, de Silva PN, Gemmell HG, et al :
Alzheimer's disease in adults with Down's syn-
drome ; The relationship between regional cere-
bral blood flow equivalents and dementia. Acta
Psychiatr Scand 86 : 340-345, 1992
- 5) Mesulam MM : A cortical network for directed
attention and unilateral neglect. Ann Neurol 10 :
309-325, 1981

牛の海綿状脳症を めぐる動き

Bovine Spongiform Encephalopathy, the History and Present State

北海道大学医療技術短期大学部衛生技術学科/教授

中村 仁志夫*

1. はじめに

牛海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy : BSE) からヒトの新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (new variant Creutzfeldt-Jakob disease : vCJD) への感染の可能性ありという1996年のイギリスのニュースは世界を震撼させ、プリオン病についての関心が一気に一般社会に広まった。

筆者は、1987~1988年のイギリス留学の経験をつけて、BSEについての情報をできるだけ簡明に伝えるための解説を行ってきた^{1)~4)}。今回はBSEとvCJDとの関連性を中心に報告する。

2. プリオン病とプリオン蛋白 (PrP)

プリオン病研究の歴史は別記する(表1)。

一群の疾患は海綿状脳症と名づけられ、slow virus infection と考えられていた。新しい扉は伝播性蛋白画分プリオン (proteinaceous infectious particle) を分離し、プリオン蛋白 (prion protein : PrP) なる概念を提唱したPrusiner(1982)によって開かれた。核酸を持たず、ウイルスではない蛋白の異常性が伝播することがようやく認知され、彼は1997年ノーベル賞を受けた。

正常なPrP^Cは分子量33~35kDの神経細胞膜成

分で、 α -helix構造に富み蛋白分解酵素に可溶性であるが、異常なPrP^{Sc}は分子量27~30kD、不溶性で、 β -sheet構造への転換がある。PrP^{Sc}に邂逅したPrP^Cの立体構造が次第にPrP^{Sc}に変化するプロセスは未解決である。

ヒトのPrP遺伝子は第20番染色体の短腕に位置し、そのエクソン(RNA合成情報存在部位)の読み枠は253個のアミノ酸残基からなる。ヒト、ハムスター、マウス、羊、牛、ミンクの間ではその80%以上は同一という^{5)~8)}。なお、プリオン病診断のための検査(表2)⁶⁾および病理学的特徴の大まかなプロフィールについては別記する(表3)^{9)~11)}。

3. BSEの出現と展開

1980年頃イギリスでの羊の屠殺処理法変更に伴い、羊のスクレイピーのPrP^{Sc}が不活化されず牛への配合飼料に混入したらしい¹⁾。

BSEは1986年に最初に報告された。イギリス政府は1989年11月以降すべての牛の特定臓器(脳、脊髄、脾臓、胸腺、扁桃、腸)の食用販売を禁止し(図1)、ヒトにはうつらないとしてきた^{1)~3)}。しかし、流行開始後約10年の1996年、BSEから感染した可能性のあるvCJDの存在が公表された。年齢は平均26歳と散發的CJDより若

* Nishio NAKAMURA, M.D.: Professor, Department of Laboratory Technology, College of Medical Technology, Hokkaido University, Sapporo.

表1 プリオン病研究の歴史

| | |
|-------|------------------------|
| 第I期 | |
| 1920 | 症例報告：クロイツフェルト(CJD-1) |
| 21 | 症例報告：ヤコブ(CJD-2~6) |
| 36 | 症例報告：ゲルストマンら(GSS) |
| 1947 | スクレイピーからの伝播性ミンク脳症(TME) |
| 54 | スローウイルス感染説：シガードソン |
| 57 | クーラーの報告：ガイジュセクラ |
| 59 | クーラーとスクレイピーの類似指摘：ハドロウ |
| 60 | 亜急性海綿状脳症の命名：ネヴィンら |
| 第II期 | |
| 1966 | クーラーの実験的伝播：ガイジュセクラ |
| 68 | CJDの実験的伝播：ギブスら |
| 74 | 角膜移植後の医源性CJD：ダフィーら |
| 76 | ノーベル医学・生理学賞：ガイジュセクラ |
| 77 | 深部脳波針電極再使用後CJD：ベルヌーリら |
| 79 | GSSの実験的伝播：立石ら |
| 第III期 | |
| 1982 | プリオン仮説：プルジナー |
| 85 | プリオン蛋白遺伝子：エッシュュら |
| 85 | ヒト成長ホルモン投与後CJD：ブラウン |
| 86 | イギリスに牛海綿状脳症(BSE)が発生 |
| 87 | 脳硬膜移植術後CJDを報告：ブラウン |
| 87 | プリオン蛋白染色増強法を開発：北本ら |
| 88 | イギリス政府のBSEに対する措置 |
| 89 | GSSプリオン蛋白遺伝子変異：シアノら |
| 90 | プリオン蛋白遺伝子変異マウス：シアノら |
| 92 | プリオン蛋白遺伝子除去マウス：ビューラーら |
| 93 | 同上マウスに感染起こらず：ビューラーら |
| 96 | イギリス若年層の新型CJDを報告：ウイルら |
| 96 | BSEとvCJDとの共通性：コリンジら |
| 97 | 日本で硬膜移植術後のCJD多発が判明 |
| 97 | BSEとvCJDとの連鎖濃厚：ブルースら |
| 97 | ノーベル医学・生理学賞：プルジナー |
| 98 | イギリス以外の国でもBSEが問題化 |

(文献¹¹⁻⁸⁾より)

表2 プリオン病診断のための検査

| | 種類 | 材料と方法 | 所見など |
|-------|------------|---|--|
| 生前診断 | PrP遺伝子解析 | 末梢白血球または生検リンパ組織 DNA抽出, PCR産物, RFAP法 | 孤発性CJDでは意義なし 家族性CJDやGSSでは診断根拠または診断の参考 |
| | 脳脊髄液検査 | 脳脊髄液 | 髄液中NSE, ユビキチン, 14-3-3蛋白の増加 |
| | 口蓋扁桃生検 | 未固定扁桃 ウェスタンブロット 免疫染色法 | vCJDで異常PrP 家族性CJDやGSSでは検出されず |
| 剖検時検査 | 病理学的検査 | 脳および内臓 10%ホルマリン固定 ギ酸処理後パラフィン包埋 | H.E.染色 K.B.染色 抗PrP免疫染色 |
| | ウェスタンブロット法 | 未固定脳をバッファーでホモジナイズ プロテアーゼ K で消化 電気泳動, PVDF膜に転写 | 抗PrP抗体に反応 異常型PrPを検出 |

(文献⁹⁾より)

表3 プリオン病の病理学的特徴

| 疾患名 | 病変分布 | 病理像 | Kuru斑 | 備考 |
|---------------------|------------------|-----------------------------------|--------|---|
| CJD-孤発型 | 小脳(顆粒層), 大脳皮質 | 海綿状変性(海) 神経細胞脱落(神) グリオシス(グ) | (-) | びまん性 シナプス型 |
| ク-医原性(手術) | 大脳皮質, 小脳 | 海, 神, グ | (-/ +) | 眼科, 脳外科 |
| ク-医原性(注射) | 小脳(顆粒層), 大脳皮質 | 海, 神, グ | (-/ +) | 下垂体ホルモン 製剤 |
| ク-家族性 | 大脳皮質, 小脳 | 海, 神, グ | (-/ +) | PrPコドン多型 |
| Kuru | 大脳, 内側前頭回 | 海, 神, グ | (+) | ニューギニア |
| | 視床, 基底核, | 海, グ | (+) | 儀式的食人習慣 |
| | 小脳 | グ, 神 | (+) | 終息 |
| BSE | 延髄, 中脳, 視床 | 海, 神, グ | (+) | スクレイビー からの伝播 |
| nvCJD | 小脳(分子層) | 海, 神, グ | (++) | BSEからの 伝播濃厚 |
| | 後頭葉, 前頭葉 | 海, 神, グ | (++) | |
| | 基底核, 視床 | 海, 神, グ | (+) | |
| 古典的 痙性麻痺型 終脳型 | 小脳, 大脳皮質 | | (+) | コドン102に変異 ク 105, 129 ク ク 117, 129 ク |
| | 大脳(運動野), | 海, 神, グ | (+) | |
| | 大脳皮質, 基底核 | | (+) | |
| FFI | 視床 | 海, 神, グ | (-) | PrP遺伝子 コドン178に変異 |

(文献⁷⁾⁻¹³⁾よりのまとめ)図1 屠殺、焼却処分される多数の病牛
(1990年1月のイギリスの新聞より)

く、経過はやや長く、病理像でアミロイド斑(PrP^{Sc}の集積)が目立った¹²⁾。

4. BSEからvCJDへの連鎖

BSEの脳をカニクイザルに接種するとvCJDと同様の脳病変(後頭葉と小脳にアミロイド斑が目立つ)が得られた¹³⁾。また、vCJDのPrP^{Sc}に付く糖鎖の分析で高分子の糖鎖が低分子の糖鎖よりも多いことがBSEに類似していると報告され、ア

ミロイドの電気泳動でBSEとvCJDとは同様のパターンを示した¹⁴⁾。そして、マウスに各病脳を移植した後の動物の発症・死亡までの期間がspCJDからの株では400~700日であるのに、vCJD, BSEおよびネコのFSEそれぞれの脳からの株を植えたマウスの生存期間はみな300~350日頃までで(図2)¹⁷⁾、BSEからvCJDへの連鎖は濃厚になった(表4)。

5. BSEの現状とvCJDの今後

BSEはイギリスの牛全体の3%に発症したが¹⁸⁾、発症頭数自体は1992年をピークに減少に転じ(図3)、1998年現在終息に近づいている。誕生年の解析では1987/1988年の6%をピークに減少している(図4)ので、BSEの潜伏期は5~6年と考えられ、1992/1993年生まれではほぼ終息という計算には合う¹⁹⁾。

一方、vCJDは1997年末までにイギリスで23例、フランスで1例報告されている⁶⁾。潜伏期を5~10年とすると、1999年までは患者が出現する可能性がある。アイルランド、スイス、ポ

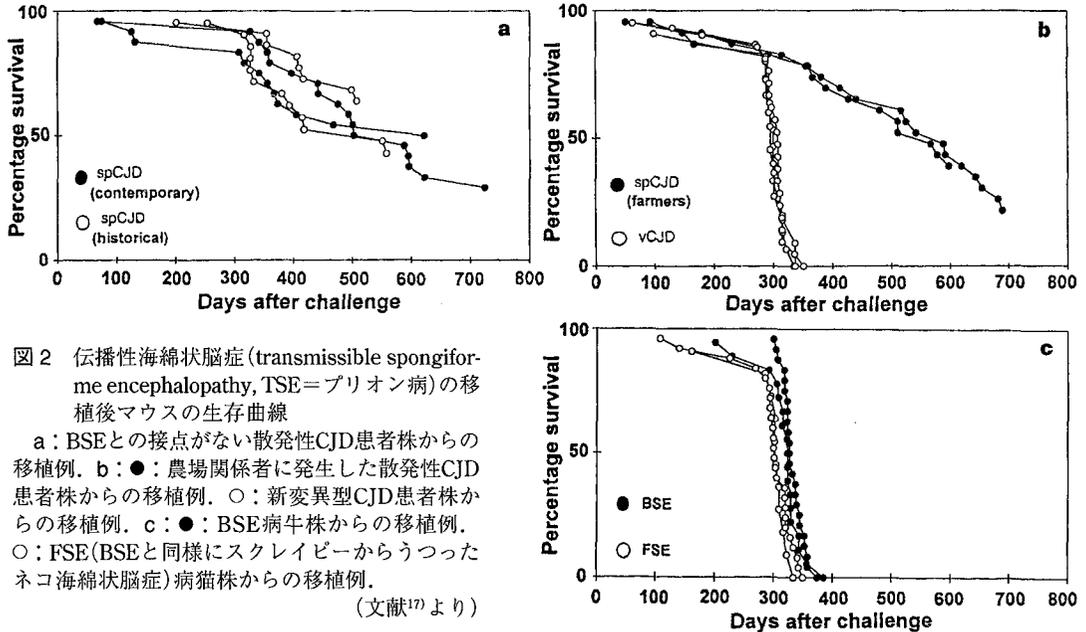


図2 伝播性海綿状脳症(transmissible spongiform encephalopathy, TSE=プリオン病)の移植後マウスの生存曲線

a: BSEとの接点がない散発性CJD患者株からの移植例. b: ●: 農場関係者に発生した散発性CJD患者株からの移植例. ○: 新変異型CJD患者株からの移植例. c: ●: BSE病牛株からの移植例. ○: FSE(BSEと同様にスクレイバーからうつったネコ海綿状脳症)病猫株からの移植例.
 (文献¹⁷⁾より)

表4 BSEとvCJDとの連鎖の証拠

| 発表時期 | 内容 |
|------------|--|
| 1996年: 3月 | BSE流行開始後約10年でvCJDの発症(単なる偶然とは考えにくい) |
| 1996年: 6月 | vCJDの病理像(PrPの小脳での集積)がBSEからサルに移植してできた像に酷似 |
| 1996年: 10月 | vCJDのPrPの糖鎖の状態が古典的CJDとは異なりBSEのそれと類似 |
| 1997年: 10月 | vCJDからマウスへの移植成立期間が古典的CJDと異なりBSEとほぼ一致 |

(文献¹³⁾⁻¹⁷より)

ルトガル, フランスにも合わせて500頭を越える独自のBSEがあり(表5)¹⁹, イギリス以外にもさ

らにvCJDが出現するかもしれない。

ちなみに, 最近(1998年末)EUでは, まだBSE対策が十分でないポルトガルからの牛肉の輸入を禁止したと報道されている。

そして, この間にニワトリのTSEの報告²⁰, 母牛からの伝播の報告²¹などもあり, ブラジルではイヌの海綿状脳症もみつまっている²²。

6. まとめ

プリオン蛋白とプリオン病の病理学的特徴などの概説を行い, vCJDへの連鎖が濃厚になった報告を中心に, BSEをめぐる一連の動きについ

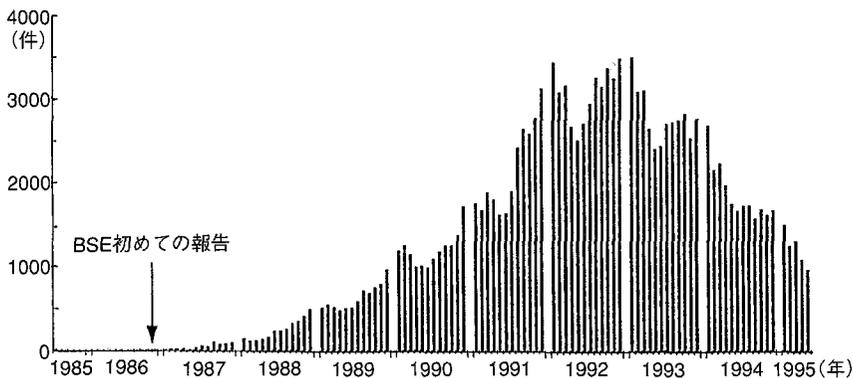


図3 イギリスにおけるBSEの月別発症頭数(医学書院発行「医学界新聞」より)

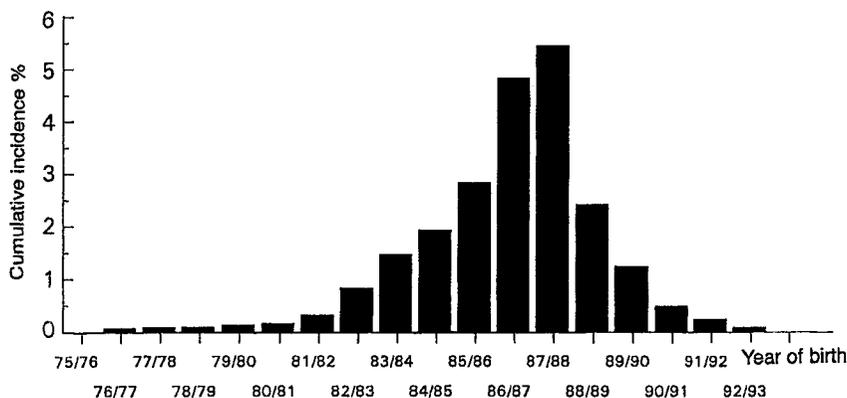
図4 誕生年ごとのBSE病牛の発生率の推移(文献¹⁹⁾より)

表5 1997年1月までのBSE発生総数

| 国 | 罹病数 |
|--------------|---------|
| イギリス | 168,184 |
| アイルランド | 188 |
| スイス | 228 |
| ポルトガル | 61 |
| フランス | 28 |
| ドイツ(*) | 5 |
| イタリア(*) | 2 |
| オマーン(*) | 2 |
| デンマーク(*) | 1 |
| カナダ(*) | 1 |
| フォークランド諸島(*) | 1 |

* : イギリスから輸入した牛のみ。なお、1997年春にオランダで2頭の報告あり。(文献¹⁹⁾より)

て述べた。なお、今後イギリス以外においてもBSE, vCJDその他のTSE出現の可能性が残されていることにも言及した。

文 献

- 1) 中村仁志夫：Bovine spongiform encephalopathy (BSE)－牛海綿状脳症をめぐる。モダンコンセプト神経内科 2, 医学書院, 東京, 1992, pp 56-60
- 2) 中村仁志夫：狂牛病(プリオン病)の背景。日本医事新報 3779 : 41-44, 1996
- 3) 中村仁志夫：狂牛病の背景(プリオン病)・その後。北海道医報 871 : 14-16, 1997
- 4) 中村仁志夫：狂牛病(プリオン病)の歌。北海道大学医学部同窓会誌, 1997, pp 301-304
- 5) Prusiner SB(堀内基広, 品川森一 訳)：プリオン病の分子遺伝学と生物物理学。蛋白質核酸酵素 40 : 2383-2407, 1995
- 6) 古河ひさ子, 堂浦克美：プリオン病。臨床検査(増刊号)41 : 1313-1317, 1997
- 7) Prusiner SB: The prion diseases. Brain Pathology 8 : 499-513, 1998
- 8) 立石 潤：プリオンとプリオン病。PNEモノグラフ, 共立出版, 1998
- 9) Hainfellner JA, et al: Pathology and immunocytochemistry of a kuru brain. Brain Pathology, 7 : 547-553, 1997
- 10) McLean CA, et al: Comparative neuropathology of Kuru with the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease : Evidence for strain of agent pre-dominating over genotype of host. Brain Pathology, 8 : 429-437, 1998
- 11) Dorandeu A, et al: Neuronal apoptosis in Familial Fatal Insomnia. Brain Pathology, 8 : 531-537, 1998
- 12) Will RG, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 347 : 921-925, 1996
- 13) Ironside JW: Review : Creutzfeldt-Jakob disease. Brain Pathology 6 : 379-388, 1996
- 14) Collinge J, et al: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. Nature 383 : 685-690, 1996
- 15) Almond J, et al: Human BSE. Nature 389 : 437-438, 1997

- 16) Hill AF, et al: The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 389 : 448-450, 1997
- 17) Bruce ME, et al: Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389 : 498-501, 1997
- 18) Brown P: The risk of bovine spongiform encephalopathy (mad cow disease) to human health. *JAMA* 278 : 1008-1011, 1997
- 19) Schreuder BEC, et al: Risk of BSE from the import of cattle from the United Kingdom into countries of the European Union. *Veterinary Record* 141 : 187-190, 1997
- 20) Narang H: Failure to confirm a TSE in chickens. *Veterinary Record* 141 : 255-256, 1997
- 21) Donnelly CA: Maternal transmission of BSE : interpretation of the data on the offspring of BSE-affected pedigree suckler cows. *Veterinary Record* 142 : 579-580, 1998
- 22) Andrade-Neto JP, et al: Neuronal vacuolation in young rottweilers. *Veterinary Record* 143 : 116, 1998

人Prion病の臨床

—とくにCreutzfeldt-Jakob病をめぐって—

Clinical Aspects of Human Prion Diseases —Focused upon Creutzfeldt-Jakob Disease—

手稲溪仁会病院神経内科/医長

長嶋 淑子*

1. はじめに

Prion病は人と動物の脳に海綿状病変をきたし、進行性の精神・神経症状を呈する致死性の疾患である。本来は100万人に1人のきわめて稀な病とされていたが、近年、欧州では肉牛に多発し、若年者にも散発している。さらに最近、硬膜移植との関連が指摘されるなど、にわかには身近な話題として報道され、医療衛生上の問題として重視されている。人のprion病には多彩な病型があるが、本稿ではその代表であるCreutzfeldt-Jakob病(CJD)の臨床像を中心に述べる。

2. 人prion病の病型

本症は1920年Creutzfeldt¹⁾、翌年Jakob²⁾の報告以来、長い間変性疾患と考えられていた。かつては臨床像や病理所見の特徴から病型が分類されていたが、近年、実験伝播の成立、そして、いずれもprion蛋白(PrP)異常という共通の原因に因ることが判明してからは、分子遺伝学的解析を基に分類されるようになった。従来の臨床・病理・実験に遺伝子解析を加えて分類すると「孤発性」と「家族性(遺伝性)」に大別される(表1)。

通常、PrP変異のない孤発性群には、いわゆるCJDの種々の病型が含まれるが、これらは人prion病の9割を占め、その95%、すなわち全prion病の86%は古典的CJDである。Kuruはcan-

nibalismの奇習が禁止されてから消滅したといわれ、また、新(変異)型は前稿で述べられるので省略する。医原性CJDのうち、わが国では現在まで判明しているのは硬膜移植関連のみで、下垂体製剤や手術関連の報告はない。また、PrP変異の常在する家族性群には、1930年代に報告されたGerstmann-Straussler-Scheinker病(GSS)³⁾、1990年代にprion病と認定されたfatal familial insomnia(FFI)⁴⁾が知られている。これら多様な病型の中から、紙面の関係で古典的CJD、医原性CJDの代表として硬膜移植関連CJD、そして家族性の代表としてGSSを取り上げ、最近経験した道内例を紹介して簡単に解説する。

3. 古典的CJD

わが国の1996年度の緊急全国調査⁵⁾では、1985～1996年までの11年5カ月間に広義のCJDは826例で、孤発型749例・家族性45例・GSS35例であった。1994年と1995年には罹病率の増加がうかがわれている。欧州での新変異型CJDの登場で1996年WHOが提案し、日本の厚生省が一部改定して全国の医療機関に通達したCJDの診断基準の手引きに各病型とそれぞれの主要な臨床・疫学的事項が要約されている(表2)。

典型例は中年から初老期にかけて歩行障害・

* Toshiko NAGASHIMA, M.D.: Chief, Department of Neurology, Teine Keijinkai Hospital, Sapporo.

表1 人Prion病—主な病型の要約—

| 事項 | 〈孤 発 性〉 | | | | 〈家族性〉 | |
|---------------------------|--|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | CJD | Kuru | 医原性 | 新型CJD | GSS | FFI |
| [疫学]分布 | 不特定・広範 | 東部ニューギニアFore族 | 不特定 | 英・仏 | 不特定・広範 | 不明 |
| 頻度 | 1/10 ⁶ 人 | 現在消滅 | 不明 | 10数例? | 不明 | 不明 |
| 年齢 | 中年～初老期 | 幼児・成人 | 10～60歳 | 10～30歳 | 20～60歳 | 20～70歳 |
| 性差 | (-) | 女性>男性 | (-) | 不明 | (-) | 未定 |
| 潜伏期間 | 18～360月 | 60～360月 | 1～30年 | 8年? | 未定 | 不明 |
| 発症様式 | 主に孤発性 家族性10～15% | 部族内 (cannibalism) | 臓器移植・器材 下垂体製剤 | 病牛の摂取? 1994年以降 | 家族性(AD) | 家族性(AD) |
| [臨床]主症状 | 痴呆・視覚異常 異常姿勢・失調 ミオクローヌス・固縮 | 小脳失調 振戦・痴呆 | 小脳失調 痴呆・ミオクローヌス | 小脳失調 痴呆・ミオクローヌス | 痴呆・小脳失調 OPCA類似の症状 | 難治性不眠 自律神経障害 ミオクローヌス |
| 脳波上PSD | 約60%(+) | (-) | +/- | (-) | 稀 | 稀 |
| 全経過 | 1～55月 | 3～12月 | 10～24月 | <24月 | 12～130月 | 7～36月 |
| [神経病理]海綿状変化 | ++ | + | + | + | +～+ | +～- |
| kuru斑 | +(10～15%) | +(75%) | +/- | ++ | ++ | - |
| [Prion蛋白]変異・多型 (codon) | 孤発例では稀 家族例で常在 (178, 180, 200, 232) | 一部 (129) | 一部 (129) | - | 常在(102, 105, 117, 198, 217) | 常在 (178) |

表2 Creutzfeldt-Jakob病(CJD)の診断の手引き(WHO, 1996)⁵⁾

| |
|--|
| 臨床的診断基準 |
| 1) 孤発性CJD |
| ① 診断確実例 (definite) |
| 剖検確認例をさす。神経病理所見のみのもの、あるいは、さらにプリオン蛋白の免疫組織化学、免疫電気泳動による確認例も入れる。 |
| ② 臨床的確実例 (probable) |
| a. 進行性痴呆, b. 典型的脳波所見, c. さらに次の臨床症状のうち2項目がみられる。 |
| 1. ミオクローヌス |
| 2. 視覚異常, あるいは小脳症状 |
| 3. 錐体路/錐体外路障害 |
| 4. 無動性無言 |
| ③ 疑い例 (possible) |
| 臨床的確実例と病像は同一であるが、典型的な脳波所見を欠く。 |
| 2) 医原性CJD |
| ① 下垂体ホルモンの投与を受けた孤発性CJD |
| ② 既知の医原性因子が認められている孤発性CJD (例. 脳硬膜移植) |
| 3) 家族性CJD |
| ① Definiteあるいはprobable CJD患者で、第一親族にdefinite/probable CLDのみられるもの。 |
| ② 疾患特異的プリオン蛋白遺伝子変異が証明されたもの。 |

・厚生省クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査研究班一部改定(1996年5月)

不眠・性格変化・抑鬱状態・視覚異常など、不定の症状で発症し、急速に痴呆・言語障害・失行・失調・パーキンソンニズム・嚥下困難・痙攣発作・Gegenhalten(保続)などが加わる(図1)。数カ月で四肢・体幹の筋にミオクローヌスが出現し、脳波に周期性同時性放電(PSD)を、脳CTでは急速に進行する全脳の萎縮を認める(図2-a, b)。末

期には無動性無言・失外套・除皮質硬直姿勢を呈し、2年未満で死亡する⁶⁾。発汗亢進・血圧脈拍の変動・低体温・睡眠時無呼吸などの自律神経症状も観察される⁷⁾。一方、超高齢発症の例⁸⁾、10年以上の長期経過例⁹⁾、Alzheimer病・脳amyloid angiopathy・鬱病・慢性硬膜下血腫の合併やPick病症状・Wernicke脳症を呈し非定型性痴

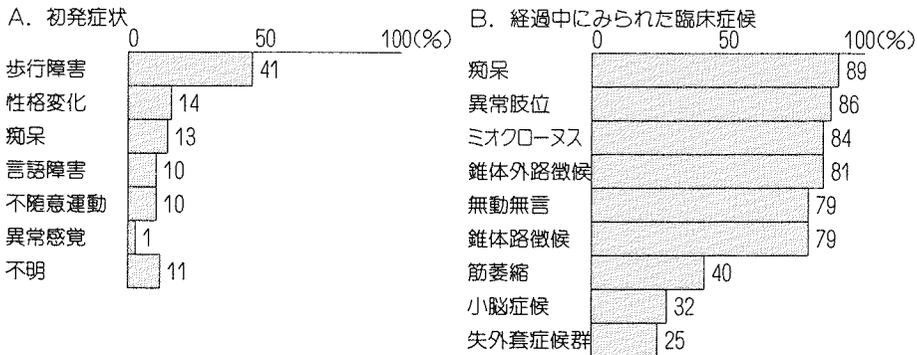


図1 CJDの初発症状と経過中にみられる症候と頻度⁶⁾

呆と考えられ、剖検で初めてCJDと診断された例^{10)~14)}がある。逆に典型的な症状を呈し生前CJDと信じて剖検を受けたが、変性疾患やペラグラ脳症と判明した例¹⁵⁾もある。したがって、CJDの臨床診断は必ずしも容易ではなく、進行性の精神・神経症状を認める症例においては、常に本症の存在を念頭に置いて診療に当たることが望ましい。

4. 硬膜移植関連CJD

医療行為に伴う「医原性CJD」は1974年の角膜移植後発症例¹⁶⁾以来種々の要因に伴う事例が報告され、本症の感染病としての側面が明瞭化されてきた(表3-a)。わが国では、現在まで硬膜移植関連以外は、欧米で多発した人下垂体由来の成長ホルモンやゴナドトロピン製剤によるCJDの報告はなく、これらは既に遺伝子工学製品に代換されているので安心といえる。

硬膜移植後発症したCJDの最初の報告は1986年で¹⁷⁾、米国では直ぐ翌年に人乾燥硬膜(Lyodura)の輸入・販売禁止と回収を実施した。その後世界各地から事例が集積し、日本では1991年に初報告された¹⁸⁾が、硬膜製品の使用禁止と回収命令の公的緊急通達が出されたのは1997年のことである(表3-b)。同時に緊急全国調査が行われ、1998年6月現在60例が登録され、道内でも既に数例が報告されている。移植手術年は1983~1987年にかけて多く、CJD発症は1993~1997年に多いが(表3-c)、Lyoduraの輸入量から推定し、最繁時は被移植者2,000対1人が後年発症

したことになり、孤発性CJDの有病率の500~1,000倍の高率である¹⁹⁾。1987年NaOH処理と提供者選別を開始した以降の製品からはCJD発症が激減した事実は、汚染硬膜に起因することを強く示唆する。移植後発症までの潜伏期は平均7.4年で、発症年齢が広く分布する以外は臨床症状・経過は通常のCJDと同様である。剖検は数例で行われ、概ね従来のCJDと同一所見であるが、少数例では英国の新変異型に類似した多数のPrP沈着と花弁状斑(fluid plaque)を認め、本邦の過去の例とは異なる新しい病型である。今後、人や動物の組織を用いた移植手術の普及・臓器製剤の開発が予測されるが、材料の汚染防止の観点から提供者のprion病についても厳重に検討する必要がある。

5. Gerstmann-Straussler-Scheinker病(GSS)

1936年オーストリアで報告されたCJDの遺伝性亜型で、家族性prion病の9割を占め、本邦でも10数家系が報告され、最近道内からも剖検で確定した症例の報告がある²⁰⁾。大部分が家族歴を持つが、孤発例もある。古典型は中年に小脳失調で発症し数年後に痴呆を呈するが、ミオクローヌスや脳波上PSDは稀で、CJDに比し経過が長く、しばしば「小脳変性症」と臨床診断されている。病理学的には小脳を中心にkuru斑を認め、海綿状態は軽微でcodon102番にPrP遺伝子変異を伴う。GSSにはこの古典型以外に種々の病型が知られ、それぞれ対応する遺伝子変異が解明されている(表1)。

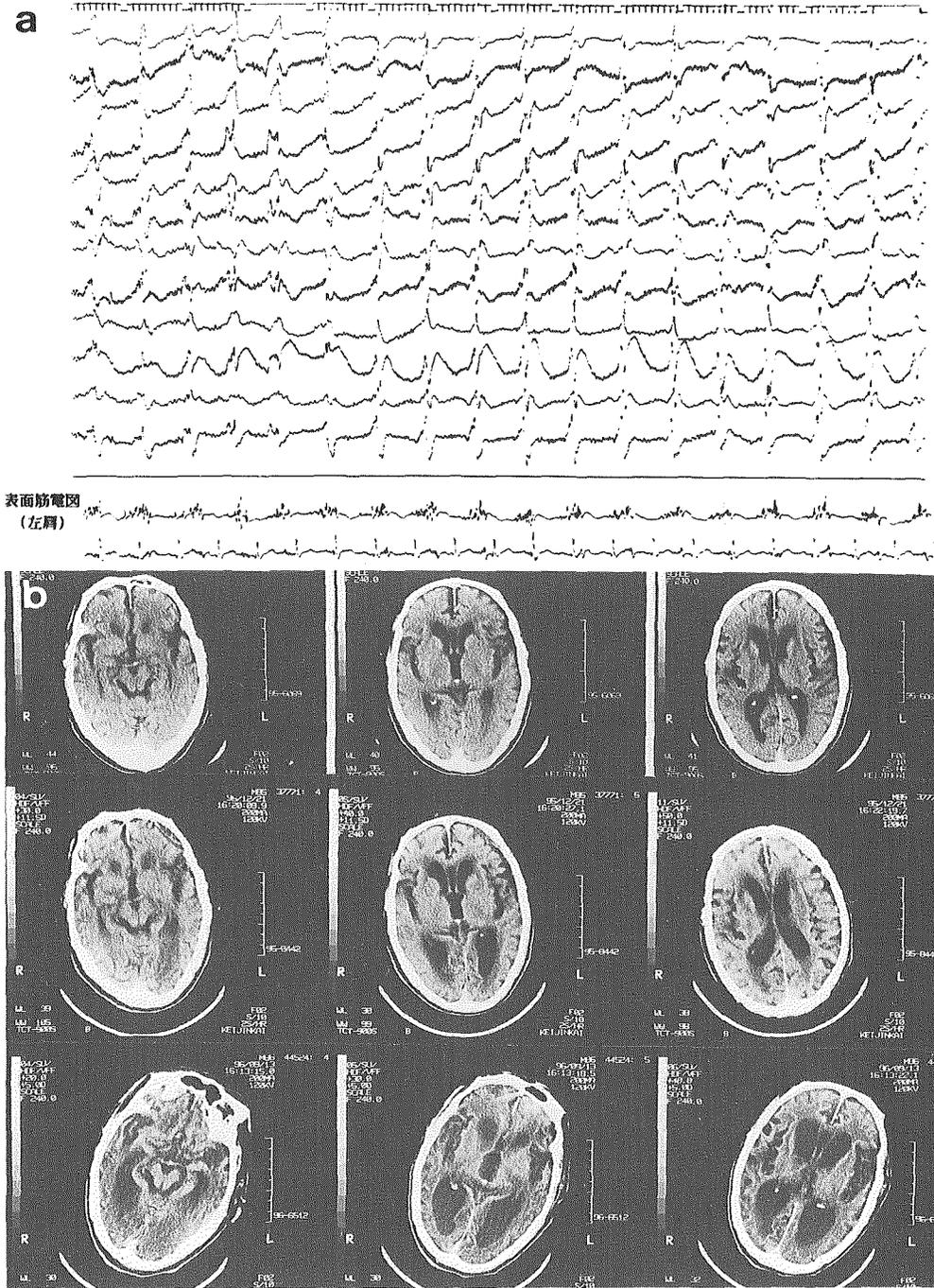


図2 古典的CJDの典型例にみられる脳波と脳CT所見⁸⁾

- a: 全誘導に出現する周期約1秒の律動的陰性棘波(周期性同期性放電: PSD)は表面筋電図で記録されるミオクローヌスと連動している(Y.K., 84y-M, 1995. 12. 20).
- b: 同例の脳CTの経時的変化. 初期は年齢相応の軽度萎縮のみであるが(上段), ミオクローヌスと脳波上PSDの明瞭化した2カ月後には脳萎縮は急速に進行し(中段), 末期には皮質・白質ともに高度に萎縮し脳実質の粗鬆化がみられる(下段).

表 3-a 医原性CJDの報告

| 感染源 | 患者数 | 感染経路 | 潜伏期間 | 初報告 |
|----------|------|------|-----------------|--------------------|
| 脳外科手術 | 4 | 脳内 | 20月(15~28) | Nevin S (1958)* |
| 深部脳波計 | 2 | 脳内 | 18月(16, 20) | Bernuolli C (1977) |
| 角膜移植 | 3 | 視神経 | 17月(16, 16, 18) | Duffuy P (1974) |
| 硬膜移植 日本 | 60** | 脳表 | 7.4年(2~16) | Miyashita K (1991) |
| 文献 | 25 | | 5.5年(1.5~12) | Thadani V (1988) |
| 成長ホルモン製剤 | 79 | 血行性 | 12年(5~30) | Koch TK (1985) |

*後年判明, **1998年6月現在.

表 3-b 硬膜移植後CJDの関連報告

| | |
|-------------|---------------------------------------|
| 1986. 11 | 米国の28歳女性がLyodura移植後19カ月でCJD発病, CDCに報告 |
| 1987. 2 | JAMAにCDC報告が掲載 |
| 4 | FDAは同一製造番号または番号のないLyoduraの回収を指示 |
| 8 | 製造元のB. Braun社は1N NaOH処理と提供者の選別を開始 |
| 1991. 6 | JAMA日本語版にCDC報告を転載 |
| 1993. 2 | 硬膜移植後CJDの本邦第1例(Miyashitaら) |
| 1994. 4 | 同上 第2例(高山昌奎ら) |
| 1996. 3 | 同上 第3例(Yamadaら) |
| 4 | 英国でnv-CJD 10症例の発生とBSEとの関連性示唆 |
| 7 | 厚生省「CJD等に関する緊急全国調査研究班」の発足 |
| 1997. 3. 24 | 硬膜移植後CJD 28症例の中間発表 |
| 26 | WHO専門家会議で日本の硬膜移植後CJDの討議 |
| 28 | WHO press releaseで硬膜製品の使用禁止勧告 |
| 4. 3 | 厚生省より硬膜製品の使用禁止と回収命令 |
| 1998. 6 | 公衆衛生審議会で硬膜移植後CJD総数43例の発表 |
| | 同上 17症例の追加発表 |

表 3-c 日本の硬膜移植後CJDの手術年/発症年*

| 手術年 \ 発症年 | 手術年 | | | | | | | | | | | | | 計 | |
|-----------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|
| | 1979 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | | |
| 1985 | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | 2 |
| 86 | | | | | 1 | 2 | | | | | | | | | 3 |
| 87 | | | | | | 2 | 1 | | | | | | | | 3 |
| 88 | | | | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| 89 | | | | | 1 | | 1 | | 2 | | | | | | 4 |
| 90 | | | 1 | 1 | | | 2 | | | | | | | | 4 |
| 91 | | | | | | 1 | 1 | 2 | | | | | | | 4 |
| 92 | 1 | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | 3 |
| 93 | | | | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | | | | | | 8 |
| 94 | | | 1 | | 1 | | | | | | | | 1 | | 3 |
| 95 | 1 | 1 | | 1 | | 2 | 2 | 2 | 3 | | | | | | 12 |
| 96 | | | | | | | | 2 | 1 | | 1 | | | | 4 |
| 97 | 1 | | | | 4 | | | 1 | 2 | | | | | | 8 |
| 98. 6 | | | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| 計 | 3 | 1 | 3 | 3 | 9 | 10 | 11 | 9 | 9 | 0 | 1 | 0 | 1 | | 60 |

*1988年6月末までに判明したもの.

情報を基に簡単に解説した。

6. おわりに

人prion病の臨床像について、孤発型CJD、硬膜移植関連CJD・GSSの病型を取り上げ最新の

本症は青少年から長寿者まであらゆる年齢に発症するが、高齢化社会を迎え老人の痴呆症には留意すべきである。研究の進展に伴い、既存

の身近な疾患が今後prion病の新たな病型に加えられる可能性もある。病型はきわめて多様であり、臨床診断は容易ではないが⁸、伝播性致死性疾患であることから早期診断法の確立が急務と思われる。

文 献

- 1) Creutzfeldt HG : Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystem. *Z Ges Neurol Psychiat* 57 : 1-18, 1920
- 2) Jakob A : Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z Ges Neurol Psychiat* 64 : 147-228, 1921
- 3) Gerstmann J, Strüssler E, Scheinker I : Über eine eigenartige hereditärfamiliäre Erkrankung des Zentralnervensystems zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen Lokalen. *Z Neurol* 154 : 736-762, 1936
- 4) Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al : Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion gene. *N Engl J Med* 326 : 444-449, 1992
- 5) 厚生省特定疾患調査研究事業 クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査研究班 (班長・佐藤 猛) 研究報告書, 1997年3月
- 6) 高須俊明 : クロイツフェルト・ヤコブ病. 1. 臨床. 山内一也, 立石 潤 (監修) : スローウィルス感染とプリオン, 近代出版, 東京, 1994, pp165-196
- 7) 長嶋淑子, 塩川哲男, 山田克浩, ほか : Creutzfeldt-Jakob病に見られるSleep apneaと脳幹病変. *自律神経* 26 : 39-47, 1989
- 8) 長嶋淑子, 藤本 真, 池田 潤, ほか : 高齢発症Creutzfeldt-Jakob病の一部検例. *手稲溪仁会病院医学雑誌* 1 : 53-59, 1997
- 9) Mendez MF, Selwood A, Frey II WH : Clinical characteristics of chronic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7 : 206-208, 1994
- 10) Muramoto T, Kitamoto T, Koga H, et al : The coexistence of Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with dementia of long duration. *Acta Neuropathol* 84 : 686-689, 1992
- 11) 磯崎英治, 宮本和人, 長嶋淑子, ほか : 前頭葉性痴呆を呈し, 96bpの過剰塩基挿入が証明されたCJD. *Dementia* 8 : 363-371, 1994
- 12) Gray F, Chrétien F, Cesaro P, et al : Creutzfeldt-Jakob disease and cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 88 : 106-111, 1994
- 13) 酒向 究, 伊達 徹, 大原 貢, ほか : 抑うつ状態が初発症状に見られ経過中に慢性硬膜下血腫を合併したCreutzfeldt-Jakob病の1例. *臨床精神医学* 21 : 891-897, 1992
- 14) Nagashima T, Okawa M, Kitamoto T, et al : Wernicke encephalopathy-like symptoms as an early manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease in a chronic alcoholic. *J Neurol Sci* 163 : 192-198, 1999
- 15) 川口 哲, 井関充及, 高橋克朗, ほか : 長期抗結核剤服用患者に出現したCreutzfeldt-Jakob病様症状. *IRYO* 48 : 114-118, 1994
- 16) Duffy P, Wolf J, Collin G, et al : Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 299 : 692-693, 1974
- 17) Thadani V, Penar PL, Partington J, et al : Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dura mater graft. *J Neurosurg* 69 : 766-769, 1988
- 18) Miyashita K, Inuzuka T, Rondo H, et al : Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with a cadaveric dural graft. *Neurology* 41 : 940-941, 1991
- 19) 立石 潤 : 乾燥硬膜により感染したCreutzfeldt-Jakob病. *医学のあゆみ* 181 : 992, 1997
- 20) 鈴木康博, 藤原和彦, 木村 隆, ほか : Gerstmann-Strüssler-Scheinker (GSS) 症候群の一部検例. *Neuropathology [Suppl.]* 18 : 330, 1998

緩徐進行性失行

Primary Progressive Apraxia

昭和大学医学部神経内科／助教授

河村 満*

1. はじめに

1982年のMesulamの報告以来、失語、失行、失認などの高次機能障害が痴呆を伴わずに緩徐に進行する、特異な病態を呈する症例が次々に報告され、病因論的観点からも注目されている。このうち、緩徐進行性失語については報告例も多く、種々の変性性疾患に起因する症候概念として、その位置を確固たるものにしつつある。これに対し、失行におけるかかる病態、すなわち原発性進行性失行(primary progressive apraxia: 以下、PPAprx: 「緩徐進行性失行slowly progressive apraxia」とも呼ばれる)に関する報告は少なく、その詳細については不明な点が多く、まとまった総説もない。

ここでは、従来報告されているPPAprx 74症例と自験4症例について、臨床症状、画像所見、病理所見の特徴を検討する。これらの症例は、「肢節」の失行で発症した43例と、「発話」の失行で発症した35例に分けられ、それぞれを「肢節発症群」、「発話発症群」と呼称した。

2. 概 観

a. 肢節発症群

調べ得たかぎりでは、自験例²⁴⁾²⁹⁾⁴⁶⁾を含めて43例の報告がある(表1)。全例の症例報告部分を、行為障害、神経学的症候(行為障害を除く)、他の高次機能障害の三つの観点から検討し

た。

43症例の内訳は以下の通りである。男性20例、女性23例。41例は右手利き、1例は左手利き、1例は両手利きである。初発症状の出現時年齢は33～83歳で、mean±SDは60.5±7.5歳である。初発症状出現から、初診または入院(最初の神経学的・神経心理学的検査が行われる時点)までの経過は(不明の2例を除く33例で)数カ月～10年(mean±SD 3.3±2.3年)。経過観察中に死亡した5例の全経過は2.5～8年、生在38例の経過年数0.5～1.3年(mean±SD 4.2±2.4年)である。

肢節発症群には家族性と考えられる症例はない。

b. 発話発症群

調べ得た限りでは、自験例¹⁵⁾を含めて35例の報告がある(表2)。全例の症例報告部分を、神経学的症候、神経心理学的症候の二つ観点から検討した。発話発症群の選択基準は、①論文の題目にapraxia of speech, aphemia, loss of speech outputなどが含まれていること、②原発性失語として報告されている論文のなかで、語想起・呼称の障害がなく、発話に意味的誤りがないこと、さらに書字障害がないか、または軽度であり、障害の主体が発話の問題である症例とした。

35症例の内訳は以下の通りである。男性17

* Mitsuru KAWAMURA, M.D.: Associate Professor, Department of Neurology, Showa University School of Medicine, Tokyo.

表 1 緩徐進行性

| No. | | | age at onset | sex | handedness | time before admission (yrs) | initial symptom (s) | side of affected limb (s) | side of atrophy |
|-------|--------------------|------|--------------|-----|------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------|
| LI-01 | De Renzi #3 | 1986 | 59 | M | R | 2 | clumsiness (UL) | B | B |
| LI-02 | Dick et al. | 1989 | 55 | M | R | 1.5 | clumsiness (UL) | B (L>R) | B (L<R) |
| LI-03 | Piccirilli et al. | 1990 | 60 | F | R | 5 | inability to sign (UL) | B | B |
| LI-04 | Leger et al. #1 | 1991 | 59 | M | R | 10 | difficulty (UL) | L | B (L<R) |
| LI-05 | Leger et al. #2 | | 82 | F | R | 3 | difficulty (UL+LL) | L | B (L<R) |
| LI-06 | Leger et al. #3 | | 55 | M | R | 3 | difficulty (UL) | L | B (L<R) |
| LI-07 | Leger et al. #4 | | 67 | M | R | 0.5 | difficulty (UL) | L | B (L<R) |
| LI-08 | Tanabe | 1991 | 61 | M | R | 2 | dissociation I/A | B (L>R) | B (L<R) |
| LI-09 | Caselli et al. #4 | 1992 | 62 | F | R | 2 | incoordination (UL) | L | B (L<R) |
| LI-10 | Caselli et al. #5 | | 52 | F | R | 5 | incoordination (UL) | B | B (L>R) |
| LI-11 | Caselli et al. #7 | | 57 | F | R | 2 | inability to type (UL) | ? | B (L>R) |
| LI-12 | Okuda et al. #1 | 1992 | 69 | M | R | 3 | difficulty (UL) | B (L<R) | B (L>R) |
| LI-13 | Okuda et al. #2 | | 61 | F | R | 3 | clumsiness (UL+LL) | L | B (L<R) |
| LI-14 | Azouvi et al. #1 | 1993 | 71 | M | R | 6 | difficulty (UL) | B (L<R) | B (L>R) |
| LI-15 | Azouvi et al. #2 | | 47 | F | R | 4 | difficulty (UL+LL) | L | B |
| LI-16 | Yanagihara et al. | 1993 | 68 | F | R | 2 | clumsiness (UL) | B (L<R) | B (L>R) |
| LI-17 | Abe et al. | 1994 | 69 | F | R | 2 | difficulty (UL) | B | B |
| LI-18 | Hashimoto et al. | 1994 | 66 | M | R | 2 | dissociation I/A | B (L>R) | B |
| LI-19 | Ceccaldi et al. #1 | 1995 | 50 | M | R | 3 | clumsiness (UL) | L | B |
| LI-20 | Ceccaldi et al. #2 | | 60 | F | R | 0.5 | clumsiness (UL) | R | B (L<R) |
| LI-21 | Green et al. | 1995 | 60 | M | R | 6 | incoordination (UL+LL) | B (L>R) | B (L<R) |
| LI-22 | Habib et al. #1 | 1995 | 63 | M | R | ? | clumsiness (UL+LL) | L | B (L<R) |
| LI-23 | Habib et al. #2 | | 61 | F | R | 2 | difficulty (UL) | L | B (L<R) |
| LI-24 | Habib et al. #3 | | 67 | F | R | 4 | under-utilization (UL+LL) | R | L |
| LI-25 | Habib et al. #4 | | 64 | M | R | 4 | clumsiness (UL+LL) | L | B (L<R) |
| LI-26 | Habib et al. #5 | | 64 | M | R | ? | difficulty (UL) | R | B (L>R) |
| LI-27 | Kezuka et al. | 1995 | 56 | M | R | 1 | difficulty (UL) | ? | B (L<R) |
| LI-28 | Rapcsak et al. | 1995 | 56 | F | R | 4.5 | difficulty (UL) | B | B (L<R) |
| LI-29 | Mochizuki et al. | 1996 | 50 | M | Ambi. | 2 | difficulty (UL) | B | B (L>R) |
| LI-30 | Uchihara et al. | 1996 | 33 | M | R | 10 | clumsiness (UL) | B (L<R) | B |
| LI-31 | Yamaguchi et al. | 1996 | 59 | F | R | 1 | feel of weakness (UL) | B (L>R) | B (L<R) |
| LI-32 | Yoshimura et al. | 1996 | 55 | F | R | 6 | clumsiness (UL) | B (L>R) | B (L<R) |
| LI-33 | Nagai et al. | 1997 | 65 | M | R | 2 | clumsiness (UL) | R | B (L>R) |
| LI-34 | Otsuki et al. | 1997 | 67 | F | R | 2 | clumsiness (UL) | R | B (L>R) |
| LI-35 | Denes et al. #1 | 1998 | 57 | M | R | 2 | clumsiness (UL) | B (L>R) | R |
| LI-36 | Denes et al. #2 | | 72 | F | L | 1 | difficulty (UL) | B (L<R) | R |
| LI-37 | Denes et al. #3 | | 65 | F | R | 5 | difficulty (UL) + articulation | B (L<R) | B (L>R) |
| LI-38 | Denes et al. #4 | | 66 | M | R | 2 | incoordination (UL) | B | L |
| LI-39 | Denes et al. #5 | | 74 | F | R | 4 | difficulty (UL+LL) + articulation | B (L<R) | B (L>R) |
| LI-40 | Karcken et al. | 1998 | 61 | F | R | 4 | difficulty (UL) + speech | ? | B (L>R) |
| LI-41 | Sato et al. | 1998 | 72 | F | R | 1 | clumsiness (UL) | B | B |
| LI-42 | Shizukawa et al. | 1998 | 48 | F | R | 6 | difficulty (UL) | R | L |
| LI-43 | Urabe et al. | 1998 | 73 | F | R | 3 | difficulty (UL) | B (L<R) | B (L>R) |

例, 女性18例。31例は右手利き, 1例は左手利き, 3例は不明である。初発症状の出現時年齢は46~72歳で, mean±SDは61.3±6.5歳である。初発症状発症から, 初診または入院までの経過は数カ月~10年 (mean±SD 3.4±2.0年)。経過観察中に死亡した13例の全経過は 4~10年

(mean±SD 7.7±2.6年), 生存22例の経過年数は 2~10年 (mean±SD 5.6±2.6年)である。

発話発症群では, 家族性と考えられる症例が存在する (Chapmanら, 1977)⁷⁾。

失行肢節発症群

| duration of the illness (yrs) | clinical diagnosis | autopsy/biopsy | authors' designation | notes |
|-------------------------------|--------------------|----------------|--|-------|
| 2 | | | SP-Aprx without dementia | |
| 5 | FCA? | | SP-Aprx | |
| 6 | | | SP-Aprx without dementia | |
| 13 | | | SP-Aprx | |
| 4 | | | SP-Aprx | |
| 6.5 | | | SP-Aprx | |
| 0.5 | AD? | | SP-Aprx | |
| 3.5 | ACDS | | SP-Aprx without generalized dementia | |
| 3 | ACDS | | progressive perceptual-motor impairment | |
| 6 | ACDS | | progressive perceptual-motor impairment | |
| 4 | ACDS | | progressive perceptual-motor impairment | |
| 3 | | | SP-LKAprx | |
| 3 | CBD | | SP-LKAprx | |
| 6 | CBD | | SP-Aprx | |
| 4 | FCA | | SP-Aprx | |
| 3 | Lobar Atr. | | SP-Aprx without generalized dementia | |
| 4 | | | progressive perceptual-motor impairment without generalized dementia | |
| 2 | AD? | | SP-Aprx | |
| 5 | | AD (bp.) | progressive worsening left unilateral Aprx | |
| 2.5* | | AD (bp.) | progressive worsening left unilateral Aprx | |
| 6 | | AD (bp.) | SP-Aprx | |
| 7* | | (not) | PP-Aprx | |
| 4 | | | PP-Aprx | |
| 4 | | | PP-Aprx | |
| 5 | | | PP-Aprx | |
| 2 | | | PP-Aprx | |
| 3 | | | agraphia due to degenerative process | |
| 4.5 | | | progressive IM-Aprx | |
| 2 | | | SP-'pantomime' Aprx | |
| 10 | | | pure progressive clumsiness | |
| 2 | | | SP-dressing and constructional Aprx | |
| 6 | CBD | | SP-Aprx | |
| 4 | | | SP-Aprx | |
| 3.5 | CBD? | | SP-LKAprx | |
| 2 | | | LKAprx | |
| 2 | | | LKAprx | |
| 5 | | | LKAprx | |
| 2 | | | LKAprx | |
| 4 | | | LKAprx | |
| 4 | | | progressive decline in ability to manipulate objects, write, and articulate speech | |
| 1 | | | motor clumsiness and cortical sensory loss | |
| 8 | CBD? ACDS? | | progressive hand clumsiness and discriminative sensory impairment | |
| 8* | CBD | CBD (ap.) | progressive motor disturbance | |

3. 臨床症状

a. 初発症状

肢節発症群：「(手の使用の)困難」, 「拙劣」または「協調不全」であり, これらが緩徐に出現し, 進行する。その他に上肢の使用減少, 脱力感を訴える場合がある。

発話発症群：いずれも発話の障害・困難または構音の障害で発症している。これに加えて嚥下障害を呈した1例がある。

b. 行為障害

肢節発症群(表3)：症状が「拙劣」, 「巧緻運動障害」と記載されている場合, これらはすべて肢

表2 緩徐進行性

| No. | | | age at onset | sex | handedness | time before admission (yrs) | initial symptom (s) | side of affected limb (s) | side of atrophy | duration of the illness (yrs) |
|-------|----------------------|------|--------------|-----|------------|-----------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------|
| SP-01 | Delectuse et al. | 1990 | 66 | F | R | 1 | speech | — | L | 5 |
| SP-02 | Green et al. #4 | 1990 | 57 | M | R | 3 | speech | — | B(L>R) | 8* |
| SP-03 | Green et al. #8 | | 71 | F | R | 3 | speech | — | normal | 4* |
| SP-04 | Fukusako et al. #1 | 1991 | 68 | M | R | 4 | speech | — | B | 9* |
| SP-05 | Fukusako et al. #2 | | 63 | F | R | 1 | speech | — | B | 9* |
| SP-06 | Tyrrell et al. #1 | 1991 | 61 | F | ? | 3 | speech | — | B | 5.5 |
| SP-07 | Tyrrell et al. #2 | | 59 | M | R | 6 | speech | — | B(L<R) | 10 |
| SP-08 | Tyrrell et al. #3 | | 62 | M | ? | 3 | speech + swallowing | — | B(L>R) | 4 |
| SP-09 | Caselli et al. #1 | 1992 | 68 | F | R | 5 | speech | — | L | 5 |
| SP-10 | Lang | 1992 | 64 | M | ? | 5 | speech | — | normal | 9.5* |
| SP-11 | Sakajiri et al. | 1992 | 66 | F | R | 2 | speech | — | B(L>R) | 2 |
| SP-12 | Ikejiri et al. #1 | 1993 | 61 | F | R | 3 | speech | — | B(L>R) | 3 |
| SP-13 | Ikejiri et al. #2 | | 60 | F | R | 4 | speech | — | L | 5 |
| SP-14 | Fayet et al. | 1995 | 46 | M | L | 2 | speech | R | B(L>R) | 6 |
| SP-15 | Meguro et al. | 1995 | 62 | M | R | 7 | speech | — | L | 8 |
| SP-16 | Broussolle et al. #1 | 1996 | 67 | F | R | 3 | speech | — | L | 3 |
| SP-17 | Broussolle et al. #2 | | 71 | F | R | 3.5 | speech | — | L | 3.5 |
| SP-18 | Broussolle et al. #3 | | 62 | M | R | 3 | articulation | — | L | 6* |
| SP-19 | Broussolle et al. #4 | | 53 | M | R | 4 | speech | — | B(L>R) | 6* |
| SP-20 | Broussolle et al. #5 | | 55 | F | R | 1 | speech | — | L | 7 |
| SP-21 | Broussolle et al. #6 | | 56 | M | R | 2 | articulation | — | B(L>R) | 8* |
| SP-22 | Broussolle et al. #7 | | 47 | F | R | 4 | articulation | — | B(L>R) | 10 |
| SP-23 | Broussolle et al. #8 | | 72 | F | R | 2 | speech | — | B(L>R) | 10* |
| SP-24 | Fukui et al. | 1996 | 62 | M | R | 4 | speech | B(L<R) | B(L>R) | 8* |
| SP-25 | Chapeman et al. | 1997 | 62 | M | R | 6 | articulation | — | B | 6 |
| SP-26 | Hart et al. | 1997 | 65 | F | R | 1 | speech | — | L | 2.5 |
| SP-27 | Sato et al. | 1997 | 50 | F | R | 10 | speech | — | L | 10 |
| SP-28 | Didic et al. #1 | 1998 | 63 | F | R | 1 | articulation | — | B(L>R) | 2 |
| SP-29 | Didic et al. #2 | | 69 | M | R | 0.5 | speech | — | B(L>R) | 3 |
| SP-30 | Didic et al. #3 | | 68 | M | R | 2 | speech | — | B | 9* |
| SP-31 | Didic et al. #4 | | 59 | F | R | 3 | speech | — | B | 5 |
| SP-32 | Didic et al. #5 | | 67 | M | R | 2 | speech | — | B(L>R) | 3* |
| SP-33 | Okada et al. | 1998 | 52 | M | R | 6 | speech | — | B(L>R) | 9.5 |
| SP-34 | Sakurai et al. | 1998 | 56 | M | R | 3 | articulation | — | B | 10* |
| SP-35 | Southwood et al. | 1998 | 58 | F | R | 7 | speech | — | normal | 8 |

表3 行為障害(肢筋発症群)

| 症候 | 43例中 |
|---------|------|
| 肢節運動失行 | 39 |
| 構成障害 | 33 |
| 書字障害 | 29 |
| 観念運動性失行 | 26 |
| 着衣障害 | 23 |
| 観念性失行 | 15 |
| 口舌顔面失行 | 7 |
| 下肢失行 | 5 |
| 定位失行 | 5 |

表4 行為障害(発話発症群)

| 症状 | 初期より出現 | 経過に伴い出現 | 計 |
|------------|--------|---------|----|
| 口舌顔面失行 | 20 | 5 | 25 |
| 肢節運動失行 | 2 | 3 | 5 |
| 実行/前頭葉機能障害 | 11 | 14 | 25 |
| 人格/行動変化 | 4 | 6 | 10 |
| 知的機能低下 | 2 | 6 | 8 |
| 記憶力低下 | 3 | 4 | 7 |

節運動失行とした。43例中39例(90.7%)に肢節運動失行がみられ、4例(9.3%)には認めなかつ

た。17例(39.5%)は観念運動性失行や観念性失行を認めず、肢節運動失行のみを呈した。脳血管性病変による肢節運動失行の報告が少数であ

失行発話発症群

| clinical diagnosis | autopsy/biopsy | authors' designation | notes | |
|--------------------|----------------|--|-------|------------------------------------|
| PSP? | MV-I&II (ap.) | progressive Apha without dementia | | |
| | AD (ap.) | progressive Apha | | |
| PSP? | (not) | progressive Apha | | |
| PSP? | (not) | SP-Apha with motor speech disorders | | |
| ACDS | CBD (ap.) | SP-Apha with motor speech disorders | | |
| | | progressive loss of speech output and orofacial dyspraxia | | |
| | | progressive loss of speech output and orofacial dyspraxia | | |
| PiD | CBD (ap.) | progressive loss of speech output and orofacial Aprx | | |
| | | SP-dysarthria and impaired language function | | |
| PiD | (not) | PP-non-fluent Apha | | |
| | | PP-non-fluent Apha | | |
| CBD | PiD (ap.) | anarthria, progressive Aprx and extrapyramidal syndrome | | |
| | | SP-Apha appearing as aphemia | | |
| | | SP-anarthria with late AOS | | |
| | | SP-anarthria with late AOS | | |
| | | SP-anarthria with late AOS | | |
| | | SP-anarthria with late AOS/progressive anarthria (1992) | | same case-Broussolle et al. (1992) |
| | | SP-anarthria with late AOS | | |
| | | SP-anarthria with late AOS/pure progressive aphemia (1993) | | same case-Cohen et al. (1993) |
| | | SP-anarthria with late AOS | | |
| | | PP-Aprx | | |
| PiD | PiD (ap.) | progressive syndrome of motor-speech loss without dementia | | |
| | | progressive Aprx of speech and non-fluent Apha | | |
| | | progressive loss of speech output/PP-Apha (1995) | | same case-Miwa et al. (1995) |
| | | SP-loss of speech output | | |
| | | SP-loss of speech output | | |
| | | SP-loss of speech output | | |
| | | SP-loss of speech output | | |
| | | SP-loss of speech output | | |
| | | SP-language disorder | | |
| | | progressive aphemia | | |
| progressive Apha | | | | |

表 5 神経学的症候(肢節発症群)

| 症 状 | 初期より出現 | 経過に伴い出現 | 計 |
|---------|--------|---------|----|
| 無動・強剛 | 14 | 2 | 18 |
| 眼球運動障害 | 11 | 4 | 15 |
| ミオクローヌス | 11 | 0 | 11 |
| 深部感覚障害 | 8 | 1 | 9 |
| 腱反射亢進 | 9 | 0 | 9 |
| 歩行障害 | 6 | 3 | 9 |
| 抵抗症 | 8 | 0 | 8 |
| 平衡障害・転倒 | 6 | 2 | 8 |

ることを考慮すると、肢節運動失行はPPAprxにおける失行症状の主要な特徴であると考えらるこ

表 6 神経学的症候(発話発症群)

| 症 状 | 初期より出現 | 経過に伴い出現 | 計 |
|------------|--------|---------|----|
| 構音障害 | 11 | 3 | 17 |
| 原始反射出現 | 5 | 10 | 15 |
| 眼球運動障害 | 4 | 9 | 13 |
| 嚥下障害 | 2 | 11 | 13 |
| 無動・固縮 | 2 | 8 | 10 |
| 腱反射亢進 | 3 | 5 | 8 |
| Babinski徴候 | 1 | 7 | 8 |

とができる。肢節運動失行症状は一側または両側に出現するが、両側に認められる場合でもいづれか一側に強いことが多い。

肢節発症群における観念運動性失行および観念性失行の出現頻度と内容に関してはLeiguardaら(1994)が報告しているcorticobasal degeneration(CBD)患者10例の各失行の出現頻度および内容とよく類似している。失行のみの観点からは、PPAprxとCBDは類似した関係にあるといえる。

発話発症群(表4)：症候名として、apraxia of speech, primary progressive (non-fluent) aphasia, aphemias, loss of speech (output), motor-speech loss/disorder, anarthria, anterior opercular syndromeなどがある。

症状は、発話の減少、非流暢、プロソディーの異常、構音の障害、音韻性/字性錯語、失文法/文法の誤りなどを呈する。意味的な誤りはない。また、少数例では同語反復や反響言語を呈した。

復唱、呼称、読み障害などを進行期に呈することが多く、理解障害も進行期にはみられる場合がある。書字障害も進行に伴い出現することが多いが、少なくとも初期には筆談によってコミュニケーションを取ることが可能であるとの記載が多く、このような症状が「失語」というよりは「発話の障害」であることの証拠となっている。

失行は口舌顔面失行の発症率が圧倒的に高く(25/31)、ついで肢節運動失行(5/10)である。観念運動性失行、構成障害についてはそれぞれ3例に障害がみられたとする記載があり、観念性失行は1例のみであった。着衣障害についての記載はなかった。肢節発症群のプロフィールと比較すると、口舌顔面失行の出現率が高い点、観念運動性失行・構成障害・着衣障害の出現が低率である点が注目される。

c. 神経学的症候

肢節発症群(表5)：各報告で言及される症候はさまざまであるため、ここでは存在した、または経過中出现したことが明記されているものを取り上げた。症例の多い順に、無動・強剛症候群(16/33)、眼球運動障害(15/25)、ミオクロームス(11/13)、深部感覚障害(9/29)、腱反射亢進(9/20)、歩行障害(9/18)、抵抗症(8/8)、

表7 他の高次機能障害(肢節発症群)

| 症状 | 初期より出現 | 経過に伴い出現 | 計 |
|------------|--------|---------|----|
| 皮質性感覚障害 | 13 | 1 | 14 |
| 計算障害 | 13 | 1 | 14 |
| 実行/前頭葉機能障害 | 9 | 1 | 10 |
| 運動無視 | 8 | 2 | 10 |
| 記憶力低下 | 6 | 4 | 10 |
| 知的機能低下 | 7 | 2 | 9 |
| 言語表出性障害 | 4 | 5 | 9 |
| 無視/消去 | 7 | 1 | 8 |
| 身体図式障害 | 7 | 1 | 8 |
| 喚語困難 | 6 | 2 | 8 |
| 他人の手徴候 | 7 | 0 | 7 |

表8 剖検・生検報告例(肢節発症群)

| 報告者 | 検査 | 病理所見 |
|-----------------------------|----|-------------|
| Green et al. #4 (1990) | 剖検 | Nonspecific |
| Green et al. #8 (1990) | 剖検 | Alzheimer |
| Lang (1992) | 剖検 | CBD |
| Broussolle et al. #4 (1996) | 剖検 | Nonspecific |
| Broussolle et al. #6 (1996) | 剖検 | Nonspecific |
| Fukui et al. (1996) | 剖検 | Pick |
| Sakurai et al. (1998) | 剖検 | Pick |

表9 剖検・生検報告例(発話発症群)

| 報告者 | 検査 | 病理所見 |
|---------------------------|----|-----------|
| Ceccaldi et al. #1 (1995) | 生検 | Alzheimer |
| Ceccaldi et al. #2 (1995) | 剖検 | Alzheimer |
| Green et al. (1995) | 生検 | Alzheimer |
| Urabe et al. (1998) | 剖検 | CBD |

平衡障害・転倒(8/10)である(括弧内の数値は、出現数/言及数である)。構音障害、Babinski徴候、舞踏運動・アテトーゼ様運動の出現は低率であった。PPAprx症例におけるこれらの症状は、CBDにおいてみられる神経学的症候(Riley et al., 1990; Rinne et al., 1994; 水澤, 1997など)と多くの点で類似するが、姿勢時・動作時振戦、およびRinneらによりその特異性を指摘されているジストニーの出現率がPPAprx患者で低い点が注目される。

発話発症群(表6)：出現の多い順に、構音障害(17/19)、原始反射出現(15/17)、眼球運動障害(13/15)、嚥下障害(13/15)、無動・固縮症候群(10/14)である。構音障害を除いては進行期に出現することが多い。さらに、腱反射亢進(8/

14), Babinski徴候(8/9)などが挙げられる。

d. 他の高次機能障害

肢節発症群(表7):もっとも多い症状は皮質性感覚障害(14/21), 計算障害(14/21)であり, ついで実行機能/前頭葉機能障害(10/17), 運動無視(10/12), 記銘力低下・短期記憶障害(10/23), 他は表6の通りである。人格/行動変化, 病識の欠如, 言語理解性障害, 視覚性失認, 視覚性運動失調の出現は低率である。これらの特徴から, Alzheimer病, Pick病, primary progressive aphasia(特に流暢型), frontotemporal dementia, posterior cortical atrophyなどの典型例とは区別されると考えられる。また, 肢節発症群43例の過半数を超えるような症状は存在しない。これらの随伴症状からは, fronto-parietal lesionsの関与が示唆されるとともに, PPAprxの病因が必ずしも単一のものでなく, 複数の, あるいは複雑な機序によって成立している可能性を示していると思われる。

発話発症群:表4にも示したように, 言語・行為障害を除く他の高次機能障害としては, 実行機能/前頭葉機能障害(25/27), 人格/行動変化(10/17), 知的機能低下(8/26), 記銘力低下・短期記憶障害(7/24)であった。肢節発症群と比較して, 後頭・頭頂葉・側頭葉機能の低下はほとんどみられないといってよく, 前頭葉を中心として病巣が生じていることを示唆する。

4. 画像所見

X線CT, MRIでは萎縮所見を呈し, 変性性の病態が示唆される。萎縮所見には左右差がみられることが多い。SPECT・PETの機能画像ではその左右差がさらに明らかになる。これはCBDの画像所見と類似している。

5. 病理所見

a. 肢節発症群(表8)

4例の報告があるが, Alzheimer病(表1のLI-19, 20, 21), CBD(LI-43)とされている。

b. 発話発症群(表9)

7例の報告があり, Alzheimer病(表2のSP-03), Pick病(SP-24, 34), CBD(SP-10), その

他, 非特異的変性(SP-02, 19, 21)である。非特異的変性の3例はいずれも皮質表層(I~III)の海綿状の変化であった。

6. まとめ

緩徐進行性失行はheterogeneousな症候概念である。

しかし, この症候概念が提唱された意義は大きい。ひとつは, 肢節運動失行, apraxia of speech, 口舌顔面失行, 着衣失行など従来症候概念として確立していなかった, 場合によってはその存在すらが疑われていた失行型が孤立性に生ずることが明示され, これらが症候概念として独立したことがあげられる。これは, 大脳の行為連合系の機能は従来考えられていた以上に細分化しているということを示唆している。

文 献

- 1) Abe K, Yorifuji S, Tanabe H, Yanagihara T: Progressive perceptual-motor impairment without generalized dementia. A type of cortical degenerative syndrome. Behav Neurol 7: 83-86, 1994
- 2) Azouvi P, Bergego C, Robel L, Marlier N, Durand I, Held JP, Bussel B: Slowly progressive apraxia. Two case studies. J Neurol 240: 347-350, 1993
- 3) Broussolle E, Bakchine S, Tommasi M, Laurent B, Bazin B, Cinotti L, Cohen L, Chazot G: Slowly progressive anarthria with late anterior opercular syndrome. A variant form of frontal cortical atrophy syndromes. J Neurol Sci 144: 44-58, 1996
- 4) Broussolle E, Tommasi M, Mauguière F, Chazot G: Progressive anarthria with secondary parkinsonism. A clinico-pathological case report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55: 577-580, 1992
- 5) Caselli RJ, Jack CR Jr, Petersen RC, Wahner HW, Yanagihara T: Asymmetric cortical degenerative syndromes. Clinical and radiologic correlations. Neurology 42: 1462-1468, 1992
- 6) Ceccaldi M, Poncet M, Gambarelli D., Guinot H, Billé J: Apraxie unilatérale gauche d'aggravation progressive dans deux cas de maladie d'Alzhei-

- mer. Rev Neurol (Paris) 151 : 240-246, 1995
- 7) Chapmann SB, Rosenberg RN, Weiner MF, Shobe A : Autosomal dominant progressive syndrome of motor-speech loss without dementia. Neurology 49 : 1298-1306, 1997
 - 8) Cohen L, Benoit N, Van Eeckhout P, Ducarne B, Brunet P : Pure progressive aphemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56 : 923-924, 1993
 - 9) Delecluse F, Andersen AR, Waldemar G, Thomsen A-M, Kjaer L, Lassen NA, Postiglione A : Cerebral blood flow in progressive aphasia without dementia. Case report, using ¹³³xenon inhalation, technetium 99m hexamethylpropyleneamine oxime and single photon emission computed tomography. Brain 113 : 1395-1404, 1990
 - 10) Denes G, Mantovan MC, Gallana A, Cappelletti JY : Limb-kinetic apraxia. Movement Disorders 13 : 468-476, 1998
 - 11) De Renzi E : Slowly progressive apraxia without generalized dementia. Cortex 22 : 171-180, 1986
 - 12) Dick JPR, Snowden J, Northen B, Goulding PJ, Neary D : Slowly progressive apraxia. Behav Neurol 2 : 101-114, 1989
 - 13) Didic M, Ceccaldi M, Poncet M : Progressive loss of speech. A neuropsychological profile of premotor dysfunction. Eur Neurol 39 : 90-96, 1998
 - 14) Fayet G, Vercelletto M, Bertout C, De Kersaintgilly A, Fève JR : Anarthrie, apraxie progressive et syndrome extra-pyramidal. Forme clinique particulière de dégénérescence cortico-basale? I cas avec étue en tomographie par émission monophotonique au H.M.P.A.O. Tc99m. Rev Neurol (Paris) 151 : 247-250, 1995
 - 15) Fukui T, Sugita K, Kawamura M, Shiota J, Nakano I : Primary progressive apraxia in Pick's disease. A clinicopathologic study. Neurology 47 : 467-473, 1996
 - 16) Fukusako Y, Monoi H, Kuzuhara S, Hirose H : Slowly progressive aphasia with motor speech disorders as an initial symptom. Japanese Journal of Neuropsychology 7 : 178-185, 1991 [in Japanese] (福迫陽子, 物井寿子, 葛原茂樹, 廣瀬 肇 : 話しことばmotor speech障害で発症した進行性失語症の2例. 神経心理学)
 - 17) Green J, Morris JC, Sandson J, McKeel DW, Miller JW : Progressive aphasia. A precursor of global dementia? Neurology 40 : 423-429, 1990
 - 18) Green RC, Goldstein FC, Mirra SS, Alazraki NP, Baxt JL, Bakay RAE : Slowly progressive apraxia in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 59 : 312-315, 1995
 - 19) Habib M, Alicherif A, Balzamo M, Milandre L, Donnet A, Khalil R : Caractérisation du trouble gestuel dans l'apraxie progressive primaire. Apport diagnostique et nosographique. Rev Neurol (Paris) 151 : 541-551, 1995
 - 20) Hart RP, Beach WA, Taylor JR : A case of progressive apraxia of speech and non-fluent aphasia. Aphasiology 11 : 73-82, 1997
 - 21) Hashimoto M, Tanabe H, Wada Y : Slowly progressive apraxia in the context of slowly progressive "Werkzeugstörung" without "noetische Strörung." Shinkei Kenkyu no Shinpo 38 : 625-633, 1994 [in Japanese] (橋本 衛, 田辺敬貴, 和田裕子 : 特殊な失行一緩徐進行性失行. 神経進歩)
 - 22) Ikejiri Y, Tanabe H, Nakagawa Y, Kashiwagi A, Okuda J, Shiraishi J, Nishimura T : Two cases of primary progressive non-fluent aphasia. Brain and Nerve (Tokyo) 45 : 370-376, 1993 [in Japanese] (池尻義隆, 田辺敬貴, 中川賀嗣, 柏木あさ子, 奥田純一郎, 白石純三, 西村 健 : 進行性非流暢性失語を呈する脳変性疾患の2例. 脳神経)
 - 23) Kareken DA, Unverzagt F, Caldemeyer K, Farlow MR, Hutchins GD : Functional brain imaging in apraxia. Arch Neurol 55 : 107-113, 1998
 - 24) Kezuka M, Kawamura M, Yano Y, Shiroyama H : A peculiar kind of agraphia due to degenerative processes predominant in the right hemisphere. Comparison with apraxic agraphia. Japanese Journal of Neuropsychology 11 : 196-205, 1995 [in Japanese] (毛東真知子, 河村 満, 矢野雄

- 三, 城山はるみ: 右半球優位変性過程による特異な失書—Apraxic agraphiaとの比較. 神経心理学)
- 25) Lang AE : Cortical basal ganglionic degeneration presenting with “progressive loss of speech output and orofacial dyspraxia.” [Letter] *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 : 1101, 1992
- 26) Léger JM, Levasseur M, Benoit N, Baron JC, Tran Dinh S, Bolgert F, Cohen L, Brunet P, Signoret JL : Apraxie d’aggravation lentement progressive. Étude par IRM et tomographie à positons dans 4 cas. *Rev Neurol (Paris)* 147 : 183-191, 1991
- 27) Meguro A, Ohno T, Sohma Y : Slowly progressive aphasia appearing as aphemia due to atrophy of inferior frontal gyrus and central gyri. *Higher Brain Function Research* 15 : 299-305, 1995 [in Japanese] (目黒 文, 大野 司, 相馬 芳明: 下前頭回弁蓋部から中心回の萎縮により aphemia を呈した緩徐進行性失語症の一例. 失語症研究)
- 28) Miwa H, Sato S, Mori H, Mizuno Y : Unilateral basal ganglia involvement in primary progressive aphasia. *J Neurol* 242 : 350-351, 1995
- 29) Mochizuki S, Kawamura M, Suzuki M, Kawachi J, Sugita K : Slowly progressive ‘pantomime’ apraxia. *Japanese Journal of Neuropsychology* 12 : 313, 1996 [in Japanese] (望月 聡, 河村 満, 鈴木 衛, 河内十郎, 杉田幸二郎: 緩徐進行性‘パントマイム’失行. 神経心理学)
- 30) Nagai C, Hara Y, Iwata M : Slowly progressive apraxia. A case report. *Higher Brain Function Research* 17 : 258-265, 1997 [in Japanese] (永井知代子, 原 由紀子, 岩田 誠: 緩徐進行性失行症の一例. 失語症研究)
- 31) Okada S, Kumakiri C, Kodama K, Yamanouchi N, Noda S, Komatsu N : A case of corticobasal degeneration presenting slowly progressive language disorder. *Japanese Journal of Clinical Psychiatry* 27 : 43-50, 1998 [in Japanese] (岡田真一, 熊切 力, 児玉和宏, 山内直人, 野田慎吾, 小松尚也: 緩徐進行性の言語障害で発症し, corticobasal degeneration と診断された 1 症例. 臨床精神医学)
- 32) Okuda B, Tachibana H, Kawabata K, Takeda M, Sugita M : Slowly progressive limb-kinetic apraxia with a decrease in unilateral cerebral blood flow. *Acta Neurol Scand* 86 : 76-81, 1992
- 33) Otsuki M, Soma Y, Yoshimura N, Tsuji S : Slowly progressive limb-kinetic apraxia. *Eur Neurol* 37 : 100-103, 1997
- 34) Piccirilli M, D’Alessandro P, Ferroni A : Slowly progressive apraxia without dementia. *Dementia* 1 : 222-224, 1990
- 35) Rapcsak SZ, Ochipa C, Anderson KC, Poizner H : Progressive ideomotor apraxia. Evidence for a selective impairment of the action production system. *Brain Cogn* 27 : 213-236, 1995
- 36) Sakajiri K, Bandou M, Yamanouchi H, Ishii K, Fukusako Y : Slowly progressive dysarthria and impaired language function. *Clin Neurol (Tokyo)* 32 : 1107-1111, 1992 [in Japanese] (坂尻顕一, 坂東充秋, 山之内 博, 石井賢二, 福迫陽子: 緩徐進行性に仮性球麻痺様の構音障害と言語機能障害を呈した 1 例. 臨床神経)
- 37) Sakurai Y, Murayama S, Fukusako Y, Bando M, Iwata M, Inoue K : Progressive aphemia in a patient with Pick’s disease. A neuropsychological and anatomic study. *J Neurol Sci* 159 : 156-161, 1998
- 38) Sato S, Hattori N, Matsumine H, Imai H, Mizuno Y : A patient with focal bi-parietal atrophy presenting motor clumsiness and cortical sensory loss. *Clin Neurol (Tokyo)* 38 : 246-251, 1998 [in Japanese] (佐藤栄人, 服部信孝, 松峯宏人, 今井壽正, 水野美邦: 両側上肢運動拙劣症と両側頭頂葉に局限した脳萎縮を呈したまれな 1 例. 臨床神経)
- 39) Satoh S, Miwa H, Nakano M, Kazumi Y, Mizuno Y : Progressive loss of speech output with festinating speech. A case report. *Brain and Nerve (Tokyo)* 49 : 646-649, 1997 [in Japanese] (佐藤澄人, 三輪英人, 中野光子, 貝見芳房, 水野美邦: 加速言語を特徴とした Progressive Loss of

- Speech Outputの1例. 脳神経)
- 40) Shizukawa H, Imai T, Chiba S, Matsumoto H : A case of progressive hand clumsiness and discriminative sensory impairment. *Clin Neurol (Tokyo)* 38 : 146-149, 1998 [in Japanese] (静川裕彦, 今井富裕, 千葉進, 松本博之: 緩徐進行性に一側上肢の巧緻動作障害と複合感覚障害を呈した1例. 臨床神経)
- 41) Southwood MH, Chatterjee A : Phonological and articulatory disturbances in a case of primary progressive aphasia. *Aphasiology* 12 : 161-177, 1998
- 42) Tanabe H : Slowly progressive apraxia without generalized dementia. *Japanese Journal of Neuropsychology* 7 : 110-120, 1991 [in Japanese] (田辺敬貴: 緩徐進行性失行をめぐる. 神経心理学)
- 43) Tyrrell PJ, Kartsounis LD, Frackowiak RSJ, Findley LJ, Rossor MN : Progressive loss of speech output and orofacial dyspraxia associated with frontal lobe hypometabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54 : 351-357, 1991
- 44) Uchihara T, Inaba A, Yokota T, Furukawa T : Pure progressive clumsiness due to parietal atrophy in a young adult. *J Neurol Sci* 143 : 173-175, 1996
- 45) Urabe T, Mori H, Sumino S, Miwa H, Wakiya M, Shirai T, Takubo H, Mizuno Y : An 81-year-old woman with progressive motor disturbance, extrapyramidal features, dementia, and oculomotor palsy. *Brain and Nerve (Tokyo)* 50 : 291-302, 1998 [in Japanese] (占部貴夫, 森秀生, 角野禎子, 三輪英人, 脇屋緑, 白井俊一, 田久保秀樹, 水野美邦: 随意運動障害で発症し, 錐体外路徴候・痴呆・眼球運動障害を併発した81歳女性. 脳神経)
- 46) Yamaguchi H, Kawamura M, Yokochi M, Yano Y : Slowly progressive dressing and constructional apraxia. Symptomatological study, especially for dressing apraxia. *Clin Neurol* 38 : 897-903, 1996 [in Japanese] (山口博, 河村満, 横地正之, 矢野雄三: 右半球優位障害による緩徐進行性着衣・構成失行一特に着衣失行症状についての考察. 神経心理学)
- 47) Yamagihara C, Ichikawa K, Kageyama Y, Ikeda H : Slowly progressive apraxia without generalized dementia. A case report. *Neurol Med (Tokyo)* 38 : 581-586, 1993 [in Japanese] (柳原千枝, 市川圭二, 影山恭史, 池田宏也: 全般性痴呆を伴わない緩徐進行性失行症. 神経内科)
- 48) Yoshimura I, Yabe H, Sato Y, Kaneko S : A case of probable corticobasal degeneration presenting as slowly progressive apraxia. *Japanese Journal of Clinical Psychiatry* 25 : 1069-1074, 1996 [in Japanese] (吉村伊保子, 矢部博興, 佐藤泰治, 兼子直: 緩徐進行性失行を呈し corticobasal degeneration と考えられる1臨床例. 臨床精神医学)

老化・廃用型痴呆の実態

Clinical Analysis of Dementia due to Senility and Disuse

浜松医療センター／副院長

金子 満 雄*

今やわが国では多くの地域で高齢化率の上昇がめざましく、老人性痴呆が切実な問題になってきているが、これまでのわれわれの全国的な調査では、平均的市町村で65歳以上の高齢者の25%から30%に何らかの痴呆(すなわち、早期軽症のものも含めて)が起こっていることが確認されている。しかも高齢になるほど、その頻度は直線的に増加している。

その重症度内訳を見ると、われわれの早期痴呆分類による軽度、中度、重度の比率はほぼ2:2:1になる。このことから、従来、痴呆と呼ばれてきた重度痴呆の約4倍もの頻度で、早期軽症の痴呆群が存在することがわかる。

ここで、念のために説明しておく、われわれは痴呆の重症度分類を神経心理機能検査の成績に基づいて実施しており、結果的には次のような一定の臨床症状を示すことになる。

軽度痴呆とは社会活動に問題の起こるレベルで、人間だけに特有な前頭前野機能が低下してきて、一人前の社会人としては通用しなくなる。その症状はまず、意欲がなくなり、機転がきかなくなり、自発的に計画して生活できなくなる。老人会での集金などにも支障をきたすのですぐわかる。

中度痴呆とは家庭活動にも支障の起こるレベルで、脳機能低下は大腦後半部にも及び、見当識や計算などにも問題が起こり始める。およそ子供の5～7歳のレベルに相当し、炊事、洗

濯、庭の手入れなどにも支障が起こる。

重度痴呆になると、いよいよ身の回りのこと(selfcare)にも支障の出始めるレベルで幼児の4歳以下に相当するといえるだろう。ここまで進行すると临床上、回復は難しくなる。

現在、痴呆は複数の要因によって起こると考えられているが、発症原因の分析に際しては、われわれは現在活用できるあらゆる臨床検査を用い、さらに重度まで進んでいない症例についてのみ分析した。實際上、重度まで進んでしまうとどんな検査を用いても発症原因を究明することはきわめて困難になるからである。種々の要因の中でも、われわれは特に生活要因の重要性に注目している。

われわれの軽度、中度痴呆の約1,500例についての詳細な分析結果では、その約90%が老化・廃用型痴呆であった。これは外的な生活環境因子が痴呆発症の主因をなすと考えられた症例である。生活習慣病に属すると考えてもよいだろう。すなわち、若い頃から仕事一辺倒の生活を続けてきて、仕事から引退した途端に怠惰な生活をするようになり、数年の中に軽い痴呆を発症してくるタイプである。神経心理機能の分析では脳の全般的な低下を示し、PET検査でも脳の局在的变化を示さず、全般的な代謝の低下を示すのが特徴的である。

この種の患者では、子供の頃からの右脳の感性教育がうまく為されず、成人した後も心貧し

* Mitsuo KANEKO, M.D.: Assistant Director, Hamamatsu Medical Center Hospital, Hamamatsu.

いライフ・スタイルを送ってきたことがうかがえる。つまり、高い学歴があっても、勉強と仕事だけの人生で、音楽や絵画の美しさにも感動できず、碁も将棋もトランプも嗜まず、スポーツにも熱中できない、という生き甲斐を持ってないタイプが多いことがわかる。

そこで、われわれはこの種の軽度、中度痴呆レベルの患者に右脳を刺激する脳活性化訓練を一定期間実施したところ、3～6カ月間で著明な改善効果を示し、家族の協力が得られれば、その後も長期間、その効果を維持できることを確認しえた。以上の実態は、これまでの15年間におけるわれわれの早期痴呆外来患者19,000例の診療において常に事実であった。

そこで、われわれは地域単位の脳健診により、早期軽症の痴呆患者の発見に努め、老化・廃用型痴呆患者に対しては生活態度を改めさせる指導、つまり脳リハビリを実施してきた。その結果、重度に至っていない場合であれば、地域ぐるみで痴呆を回復させ、その効果を長期間持続させ得ることを同時に実証できた。

以上の事実を再確認する目的で、3年前からわれわれは近くの老健施設に老化・廃用型痴呆でMMS20～23点の中度痴呆患者を一度に50人収容し、3カ月間脳リハビリのみによる治療を行ってきた。これまでに約350人の治療が終了し

たが、3カ月間の訓練終了時の成績は著明改善例(MMSが3点以上向上し、生活態度にも明瞭な改善が認められたもの)が約60%、非悪化例(MMSが±2点以内に止まり、生活態度にも悪化の見られなかったもの)が約35%、残りの約5%が進行的に悪化を示した。

また、従来、血管性痴呆が多いといわれてきたが、脳血管系統の精密検査および厳密な神経心理機能検査による診断では、血管性痴呆は約5%程度に過ぎなかった。正常圧水頭症や慢性硬膜下血腫、脳腫瘍などの二次性痴呆は約2.5%程度であった。また、遺伝子起源が示唆される狭義のアルツハイマー病およびピック病、前頭葉性痴呆、緩徐進行性失語などの限局性変性性痴呆はすべてを含めても、せいぜい2%程度と考えられた。

参考文献

- 1) 金子満雄：脳高次機能から見た老化の評価と指標。日本老年医学会雑誌 33: 811-815, 1996
- 2) 金子満雄：老年期痴呆とは結局、加速された異常老化だ。老年期痴呆 11: 99-103, 1997
- 3) 金子満雄：老年期痴呆の早期診断と治療。日本老年脳神経外科研究会誌 9: 15-20, 1996
- 4) 金子満雄：早期老年痴呆に対する脳活性化訓練。老年期痴呆 6: 40-49, 1992

第12回東北老年期痴呆研究会

The 12th 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.
水島 豊
Yutaka MIZUSHIMA, M.D.
清水 徹男
Tetsuo SHIMIZU, M.D.
安井 信之
Nobuyuki YASUI, 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.
伊藤 正毅
Seiki ITO, M.D.
千田 富義
Tomiyoshi CHIDA, 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 (東北大学医学部老人科 教授)
- 演 題 1 座長 松永宗雄 (弘前大学医学部脳研神経内科 教授)
無症候性脳梗塞と肺炎の発症 75
 佐藤琢磨 (東北大学医学部老人科)
- 演 題 2 座長 糸山泰人 (東北大学医学部神経内科 教授)
遺伝性セルロプラスミン欠損症と痴呆 78
 加藤丈夫 (山形大学医学部第三内科 教授)
- 教育講演 座長 東儀英夫 (岩手医科大学医学部神経内科 教授)
無症候性脳梗塞の画像診断と脳実質内血管構築 81
 奥寺利男 (秋田県立脳血管研究センター
 研究局長・放射線医学研究部 部長)
- 特別講演 1 座長 山本悌司 (福島県立医科大学医学部神経内科 教授)
プリオン病に関して 92
 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 丹羽真一 (福島県立医科大学医学部神経精神科 教授)
びまん性レビー小体病の臨床と病理 94
 小阪憲司 (横浜市立大学医学部神経科 教授)
- 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)
脳血管性痴呆 97
 大友英一 (浴風会病院 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12回東北老年期痴呆研究会

主催 東北老年期痴呆研究会
 宮城県医師会
 日本ケミファ株式会社

日時 平成10年11月14日(土) 午後0時15分～午後5時25分
 会場 長陵会館 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 | Muneo MATSUNAGA, M.D. Professor, Department of Neurology Institute of Neurological Diseases Hirosaki University School of Medicine | |
| | | Silent Brain Infarction and Pneumonia | 75 |
| | | Takuma SATOH-NAKAGAWA, M.D. Department of Geriatric Medicine Tohoku University School of Medicine | |
| ■ Lecture 2 | Chairperson | Yasuto ITOYAMA, M.D. Professor, Department of Neurology Tohoku University School of Medicine | |
| | | Hereditary Ceruloplasmin Deficiency and Dementia ... | 78 |
| | | Takeo KATO, M.D. Professor & Chairman, Third Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine | |
| ■ Educational Lecture | Chairperson | Hideo TOHGI, M.D. Professor, Department of Neurology Iwate Medical University School of Medicine | |
| | | Neuroimaging of Asymptomatic Cerebral Infarction : Correlation with Cerebral Intra- parenchymal Vasculature | 81 |
| | | Toshio OKUDERA, M.D. Director, Department of Radiology and Nuclear Medi- cine, Akita Research Institute of Brain and Vessels-AKITA | |
| ■ Special Lecture 1 | Chairperson | Teiji YAMAMOTO, M.D. Professor, Department of Neurology Fukushima Medical College | |
| | | Prion Diseases | 92 |
| | | Tetsuyuki KITAMOTO, M.D. Professor, Department of Neuropathology Tohoku University School of Medicine | |
| ■ Special Lecture 2 | Chairperson | Shin-ichi NIWA, M.D. Professor, Department of Neuropsychiatry Fukushima Medical College | |
| | | Clinical and Pathological Aspects of Diffuse Lewy Body Disease | 94 |
| | | Kenji KOSAKA, M.D. Professor, Department of Psychiatry Yokohama City University School of Medicine | |
| ■ Special Lecture 3 | Chairperson | Takashi KUTSUZAWA, M.D. Emeritus President, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA | |
| | | Vascular Dementia | 97 |
| | | Eijichi OTOMO, M.D. Director, Yokufukai Geriatric Hospital | |
| ■ Closing Remarks | | Kazuo UEMURA, M.D. President, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA | |

The 12th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Tohoku
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : The Miyagi Medical Association
Date : 12 : 15~17 : 25, November 14th, 1998
Place : Memorial Hall, Gonryokaikan

無症候性脳梗塞と肺炎の発症

Silent Brain Infarction and Pneumonia

東北大学医学部老人科

佐藤 琢 磨*

1. はじめに

高齢者において、肺炎は重要な死因の一つであり、肺炎で死亡する者の9割以上が65歳以上となっている。この肺炎の発症のメカニズムは、病原細菌の咽頭部への付着とその後の定着、さらに気道へのこの病原細菌の下降感染であることが、今日次第に明らかになってきた。この肺炎発症のメカニズムを助長させる要因には、嚥下機能の障害による病原菌の気道への下降の促進や、咳反射などの防御反射の障害による気道炎症の促進などがある。これらの肺炎のリスクファクターを確認するため、以下の研究を行った。

2. 基底核梗塞と嚥下機能

老人病院に入院中の患者で、基底核梗塞をもつ患者と正常者の嚥下機能を、日中と夜間で比較すると、患者群の方が、嚥下機能が障害されており、特に夜間顕著であった(図1)。この時、嚥下機能は鼻より細いネラトン管を咽頭まで入れ、蒸留水1ccを注入し、嚥下反射開始までの時間を反応時間として測定した。次に、実際に誤嚥しているかどうかを調べるため、老人病院は入院中の患者をA(基底核梗塞なし)、B(片側基底核梗塞)、C(両側基底核梗塞)に分類し、日中と夜間の嚥下機能と誤嚥を調べた。こ

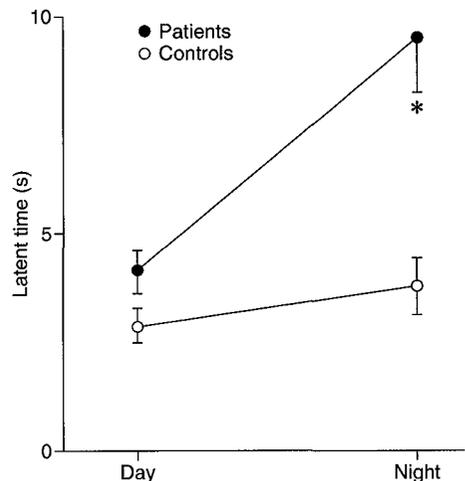


図1 Latent time during day and night in controls and patients

*Significant difference between patients in day and night ($p < 0.01$).

の時誤嚥の判定は、夜間、アイソトープのペーストとガーゼに包み、歯じきに接着し、翌朝、肺シンチを撮影することで判定した。その結果は、基底核の障害が重いほど嚥下機能も障害され、誤嚥も多く、肺炎も多いことがわかった(図2)。さらに嚥下機能を制御しているサブスタンスPを痰中で測定すると、基底核障害者の方が、著明にサブスタンスPが低下しているのが判明した(図3)。

* Takuma SATOH-NAKAGAWA, M.D.: Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

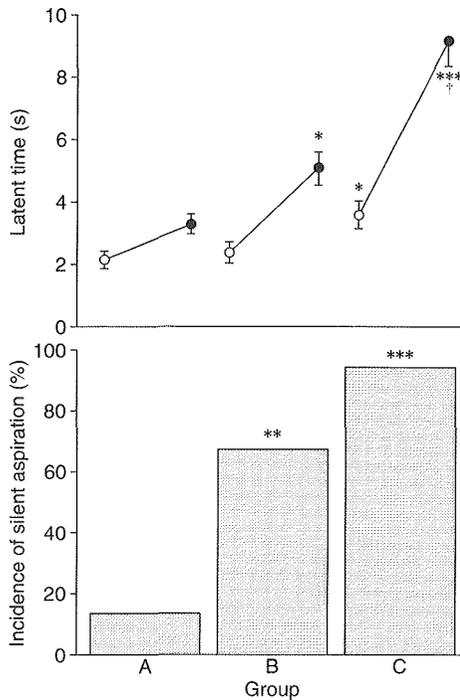


図2 Latent time during day (open circles) and night (closed circles) in patients with no infarct (group A [control]), unilateral basal ganglia infarcts (group B), and bilateral basal ganglia infarcts (group C) (n=15, each group) (top) and the incidence of silent aspiration during sleep in groups A through C (n=15, each group) (bottom). The significant differences from corresponding values in group A are indicated by * $p < .05$, ** $p < .01$, and *** $p < .001$. The significant difference from corresponding values in group B is indicated by † $p < .05$.

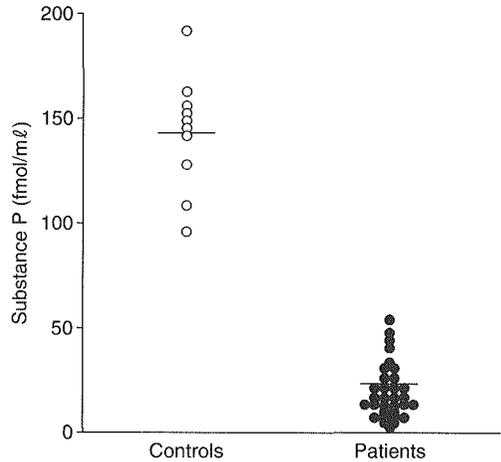


図3 Substance P in sputum of control subjects and patients with aspiration pneumonia

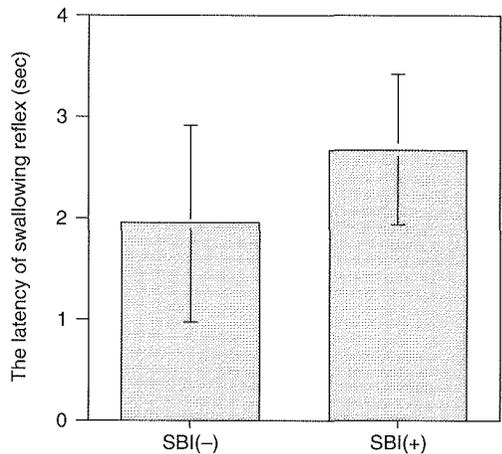


図4 The latency of swallowing reflex with and without SBI (Values are means ± SE)

3. 無症候性脳梗塞と肺炎

基底核領域はラクナ梗塞の好発部位であり、無症候性脳梗塞の出現頻度の高い部位である。したがって、脳卒中の既往のない者においても、基底核領域のラクナ梗塞が肺炎のリスクとなるか調べる必要がある。老人病院に入所中の脳卒中の既往のないアルツハイマー病の患者において、嚥下機能を調べてみると、基底核に無症候性脳梗塞のある群の方が嚥下障害があったが有意差はなかった(図4)。しかし、この無症候性脳梗塞が肺炎の発症にどのように関係しているか、ロジスティック解析で分析した結果

は、年齢、性別、重症度、ADLを考慮しても有意に、肺炎のリスクとなっていることが判明した(オッズ比2.46[95%CI 1.24~4.88])。

4. おわりに

今日まで肺炎は、肺の疾患として長く扱われてきた。しかし、さまざまな結果から、高齢者の場合、脳の障害が肺炎の一因となるうことが判明した。この脳の障害は、大脳基底核という無症候性になりやすい部位であるため、これまで注目されずらかった原因と思われる。理論上は、高齢者の肺炎を予防する上で、脳ドック

への参加などが有益な可能性もあると思われるが、これについては、さらなる研究が必要と思われる。

文 献

- 1) Pinto A, Yanai M, Nakagawa T : Swallowing reflex in the night. *Lancet* 344 : 820-821, 1994
- 2) Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H : High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med* 157 : 321-324, 1997
- 3) Nakagawa T, Ohrui T, Sekizawa K : Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet* 345 : 1447, 1995
- 4) Wada H, Nakagawa T, Suzuki T : Risks of aspiration pneumonia in mild and moderate Alzheimer disease. *Arch Intern Med* (submitted)

遺伝性セルロプラスミン 欠損症と痴呆

Hereditary Ceruloplasmin Deficiency and Dementia

山形大学医学部第三内科/教授

加藤 丈夫*

1. はじめに

遺伝性セルロプラスミン欠損症(HCD)は、1987年Miyajimaらにより最初に報告された常染色体劣性の遺伝性疾患である¹⁾。本疾患ではセルロプラスミン遺伝子に変異があり、血清セルロプラスミンが欠損し、いろいろな臨床症状を呈する^{1)–10)}。初発症状は成人発症の糖尿病であり、10~20年後に脳症状(痴呆など)を呈する^{1)–10)}。

セルロプラスミンは銅含有酵素であり、鉄代謝、特に鉄が細胞内から細胞外に移動する時に重要な役割を果たしている。すなわち、鉄が細胞膜を通過し細胞外に出る時には2価鉄(Fe^{2+})の形であるが、鉄が細胞外でapotransferrinに結合するためには3価鉄(Fe^{3+})に酸化される必要がある。セルロプラスミンは、この2価鉄(Fe^{2+})から3価鉄(Fe^{3+})への酸化を行っている(ferroxidaseとしての機能)¹¹⁾。apotransferrinに結合した鉄は血中に入り、最終的には造血に利用される。したがって、セルロプラスミン欠損状態では鉄が細胞内から血中に移動することができず、その結果、いろいろな臓器や組織の細胞内に鉄が沈着する¹²⁾。鉄が沈着する主要臓器は、脳、網膜、肝、脾であり、臨床的に脳症状、網膜色素変性、糖尿病を呈するが、肝細胞障害は

認められない^{1)–10)12)–14)}。

2. 神経細胞死の機序

Carboxymethyl-lysine (CML)は生体内での主要なadvanced glycation end-product(AGE)である。われわれは、CMLに対するモノクローナル抗体(6D12)を用いてHCD剖検脳を免疫染色したところ、HCDでもっとも神経細胞死の著しい線条体に多数の免疫反応陽性物を認めた。生体内でCMLが形成される過程は、まず、蛋白質のアミノ基がグルコースなどの還元糖と反応し、 Schiff塩基を経てアマドリ生成物を生じることから始まる。この過程は非酵素的に進行し、高血糖状態では加速されている。次に、アマドリ生成物にhydroxyl radicalが作用してCMLが形成される。このhydroxyl radicalは過酸化水素に2価鉄が作用して形成される。さて、セルロプラスミンには2価鉄を3価鉄に酸化する強いferroxidase活性がある。血中のferroxidase活性の95%以上はセルロプラスミンのferroxidase活性であるので¹⁵⁾、セルロプラスミン欠損状態では、2価鉄を3価鉄に酸化することができず、2価鉄の量が多くなり、その結果、hydroxyl radicalが増え、CMLの形成が亢進すると予想される。つまり、セルロプラスミンにはCML形成を抑制する

* Takeo KATO, M.D.: Professor & Chairman, Third Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine, Yamagata.

働きがあると予測される。

このことを明らかにするために、*in vitro*の実験を行った。glycated human serum albumin, 2価鉄および過酸化水素を含む系でのCML形成量を100%とし、この系に生理的濃度のセルロプラスミンを加えるとCML形成量は著明に減少し、セルロプラスミン添加量とCML形成量との間には用量依存性が認められた。EDTAで鉄をキレートしたり、あるいはcatalaseで過酸化水素を消去してもCML形成量は抑制された。

脳では、セルロプラスミン欠損により2価鉄が増え、その結果、hydroxyl radicalが増え、これによる直接の組織障害やCMLの形成が起こると推察される。一方、肝にはcatalaseが豊富にあるので、過酸化水素は消去されるので、肝細胞障害は起こらないと考えられる。このように、遺伝性セルロプラスミン欠損症では、鉄沈着そのものによる臓器障害というより、セルロプラスミン欠損により2価鉄が増え、hydroxyl radicalが増加することが臓器障害の原因であろうと考えている。

3. おわりに

現在、われわれはセルロプラスミン遺伝子のノックアウトマウスを作成中である。これができれば、本症の病態の解明や治療、特に遺伝子治療のための動物実験が可能となり、大きな進歩が期待できる。

本症の頻度はいまだ明らかではないが、あまり多い疾患ではないように思われる。しかし、主要な症状は糖尿病や痴呆であるため、HCD患者は、通常の糖尿病患者や痴呆患者の中に紛れ込んでいることは疑いない^{16)–18)}。将来、HCDは治療可能な疾患になると思われるので、現在からきちんと鑑別しておく必要があると思われる。

参考文献

- 1) Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, et al : Familial apoceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. *Neurology* 37 : 761-767, 1987
- 2) Logan JI, Harveyson KB, Wisdom GB, et al : Hereditary ceruloplasmin deficiency, dementia and diabetes mellitus. *Q J Med* 87 : 663-670, 1994
- 3) Morita H, Ikeda S, Yamamoto K, et al : Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis : a clinicopathological study of a Japanese family. *Ann Neurol* 37 : 646-656, 1995
- 4) Kawanami T, Kato T, Daimon M, et al : Hereditary ceruloplasmin deficiency : clinicopathological study of a patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 : 506-509, 1996
- 5) Yoshida K, Furihata K, Takeda S, et al : A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nature Genet* 9 : 267-272, 1995
- 6) Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, et al : Molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 2539-2543, 1995
- 7) Daimon M, Kato T, Kawanami T, et al : A nonsense mutation of the ceruloplasmin gene in hereditary ceruloplasmin deficiency with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 217 : 89-95, 1995
- 8) Takahashi Y, Miyajima H, Shirabe S, et al : Characterization of a nonsense mutation in the ceruloplasmin gene resulting in diabetes and neurodegenerative disease. *Hum Mol Genet* 5 : 81-84, 1996
- 9) Harris ZL, Migas MC, Hughes AE, et al : Familial dementia due to a frameshift mutation in the ceruloplasmin gene. *Q J Med.*, 89 : 355-359, 1996
- 10) Okamoto N, Wada S, Oga T, et al : Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis. *Hum Genet* 97 : 755-758, 1996
- 11) Roeser HP, Lee GR, Nacht S, et al : The role of ceruloplasmin in iron metabolism. *J Clin Invest* 49 : 2408-2417, 1970
- 12) Logan JI: Hereditary deficiency of ferroxidase (aka caeruloplasmin). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- chiatry 61 : 431-432, 1996
- 13) Kato T, Daimon M, Kawanami T, et al : Islet changes in hereditary ceruloplasmin deficiency. Hum Pathol 28 : 499-502, 1997
 - 14) Yamaguchi K, Takahashi S, Kawanami T, et al : Retinal degeneration in hereditary ceruloplasmin deficiency. Ophthalmologica 212 : 11-14, 1998
 - 15) Miyajima H, Takahashi Y, Serizawa M, et al : Increased plasma lipid peroxidation in patients with a ceruloplasminemia. Free Radic Biol Med 20 : 757-760, 1996
 - 16) Daimon M, Yamatani K, Tominaga M, et al : Non-insulin dependent diabetes mellitus with a ceruloplasmin gene mutation. Diabetes Care 20 : 678, 1997
 - 17) Sasaki H, Yamatani K, Kato T, et al : Hereditary ceruloplasmin deficiency : A new type of diabetes mellitus. Intern Med 35 : 596-597, 1996
 - 18) Kato T, Kawanami T, Daimon M, et al : Hereditary ceruloplasmin deficiency : a cerebro-retinodiabetic disease. Neuropathology 17 : 71-75, 1997

無症候性脳梗塞の画像診断と 脳実質内血管構築

Neuroimaging of Asymptomatic Cerebral Infarction :
Correlation with Cerebral Intraparenchymal Vasculature

秋田県立脳血管研究センター研究局兼放射線医学研究部

奥寺利男* (研究局長) (部長) 上村和夫* (所長)

同 病理学研究部

吉田泰二** (部長)

1. はじめに

近年の目覚ましい画像診断法の進歩，とくに磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) の進歩と普及によって見出されるようになった無症候性脳梗塞は，概念的には画像に

よって明らかにされる疾患である。一方，無症候性脳梗塞の定義や診断基準に関しては，1994年度から3年間にわたる厚生省循環器病委託研究「無症候性脳血管障害の病態と対策に関する研究」(総括責任者：上村和夫，秋田県立脳血管研

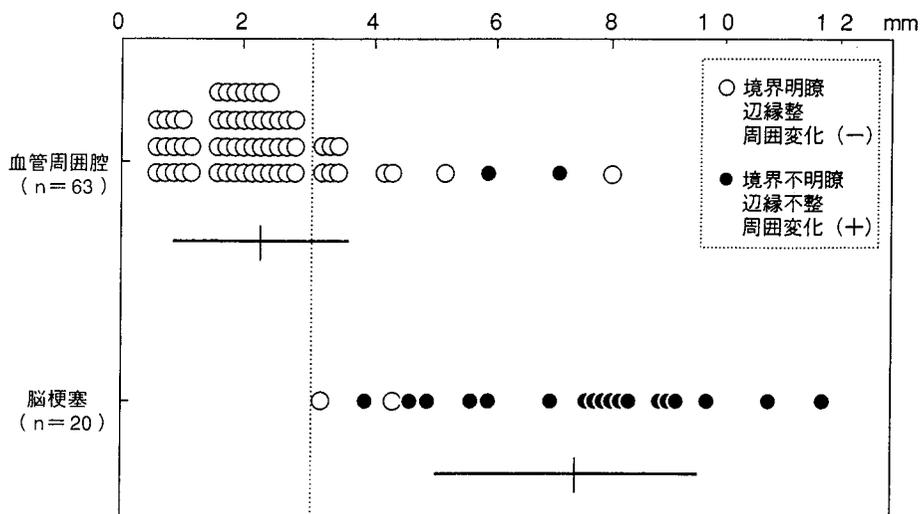


図1 剖検脳MRIにおける血管周囲腔およびラクナ梗塞巣と病理組織学的所見との対比 (10症例, 83病巣)

* Toshio OKUDERA, M.D. (Director), Kazuo UEMURA, M.D. (President) & **Yasuji YOSHIDA, M.D. (Director) : Department of Radiology and Nuclear Medicine and **Department Pathology, Akita Research Institute of Brain and Vessels-AKITA, Akita.

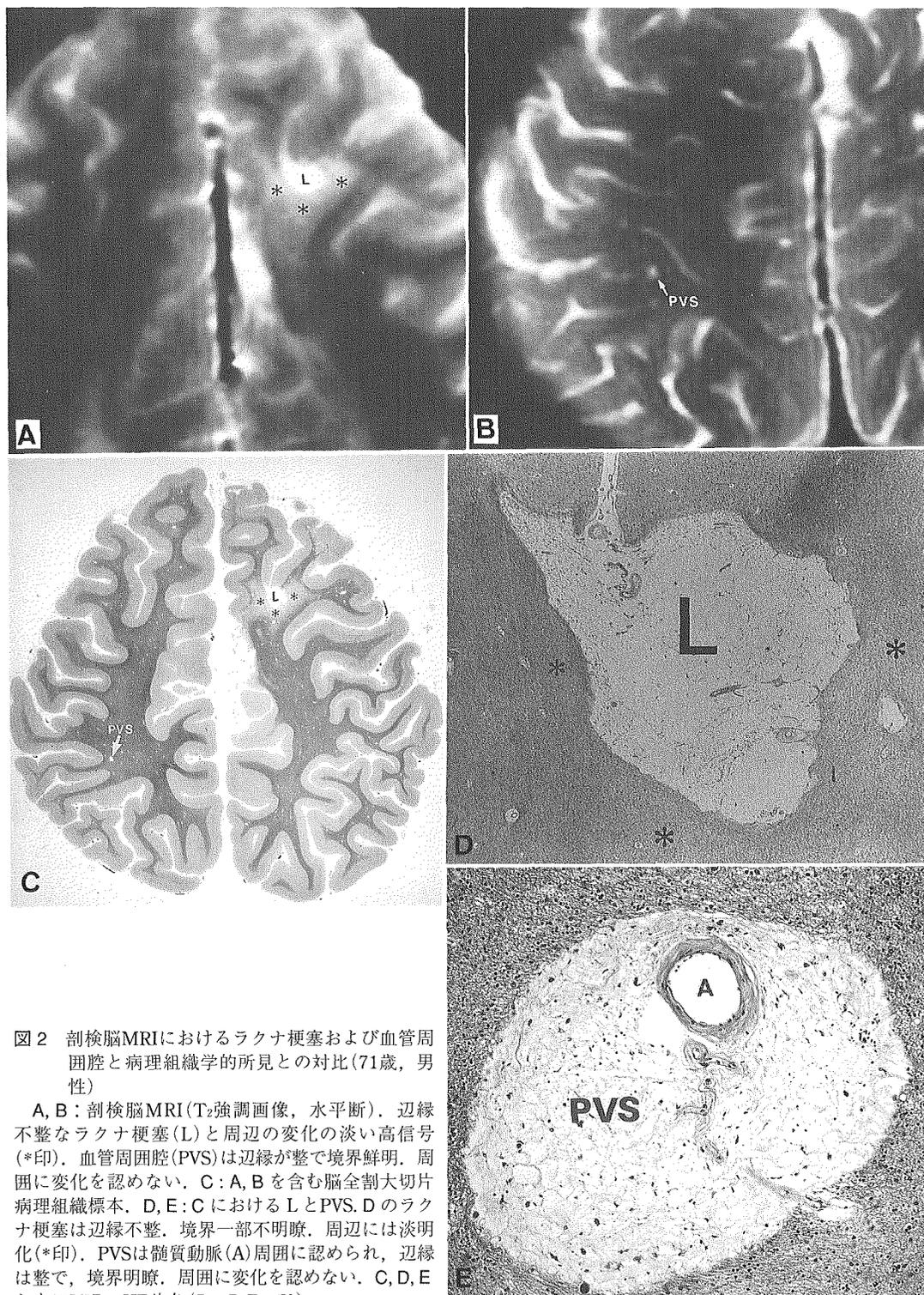


図2 剖検脳MRIにおけるラクナ梗塞および血管周囲腔と病理組織学的所見との対比(71歳, 男性)

A, B: 剖検脳MRI (T₂強調画像, 水平断). 辺縁不整なラクナ梗塞(L)と周辺の変化の淡い高信号(*印). 血管周囲腔(PVS)は辺縁が整で境界鮮明. 周囲に変化を認めない. C: A, Bを含む脳全割大切片病理組織標本. D, E: CにおけるLとPVS. Dのラクナ梗塞は辺縁不整. 境界一部不明瞭. 周辺には淡明化(*印). PVSは髄質動脈(A)周囲に認められ, 辺縁は整で, 境界明瞭. 周囲に変化を認めない. C, D, EともにLFB+HE染色(D×7, E×70).

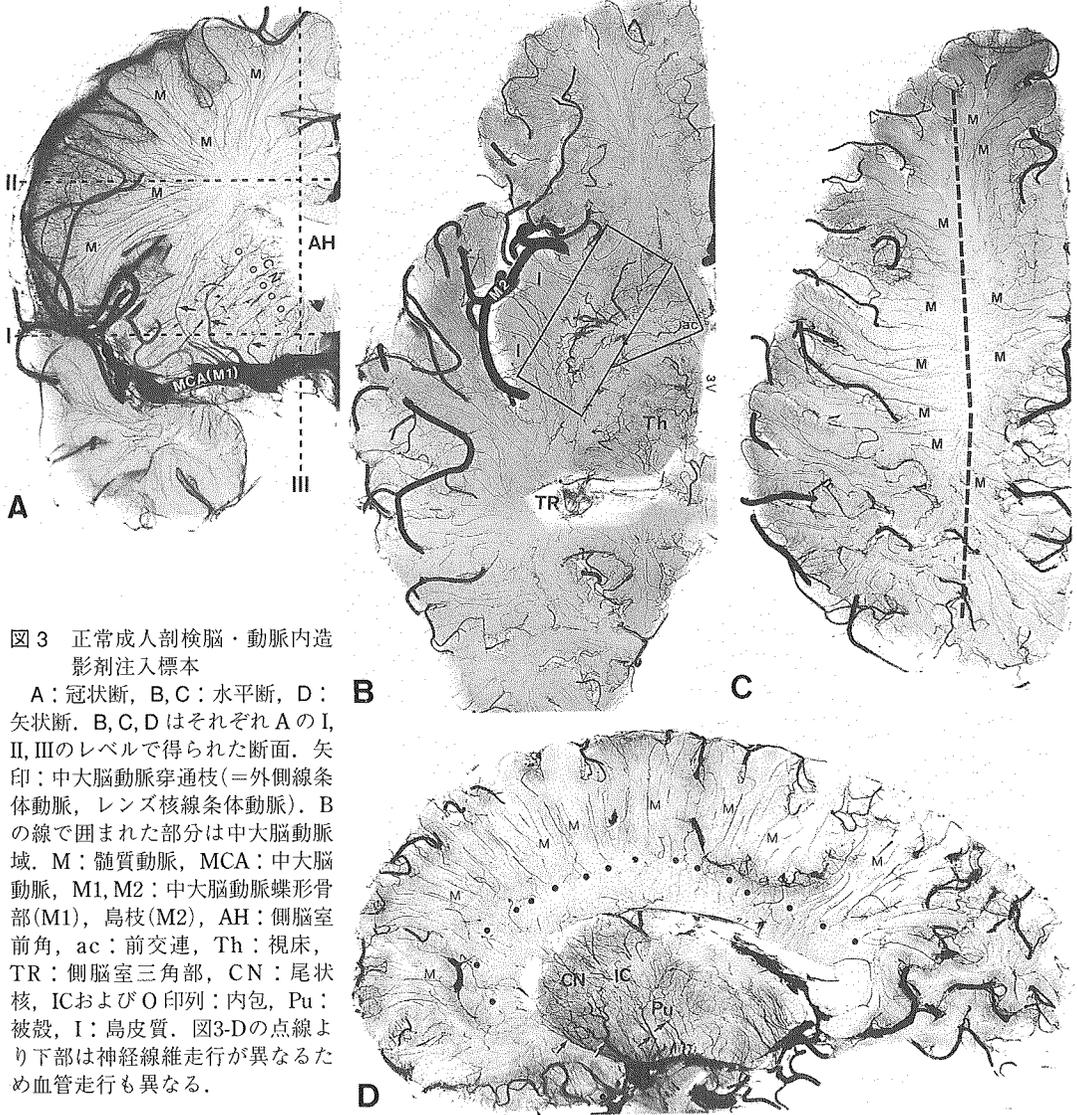


図3 正常成人剖検脳・動脈内造影剤注入標本

A: 冠状断, B, C, D: 水平断, D: 矢状断. B, C, DはそれぞれAのI, II, IIIのレベルで得られた断面. 矢印: 中大脳動脈穿通枝(=外側線条体動脈, レンズ核線条体動脈). Bの線で囲まれた部分は中大脳動脈域. M: 髄質動脈, MCA: 中大脳動脈, M1, M2: 中大脳動脈蝶形骨部(M1), 島枝(M2), AH: 側脳室前角, ac: 前交連, Th: 視床, TR: 側脳室三角部, CN: 尾状核, ICおよびO印列: 内包, Pu: 被殻, I: 島皮質. 図3-Dの点線より下部は神経線維走行が異なるため血管走行も異なる.

究センター)が1997年3月にまとめられ、著者らも分担研究者として参加した¹⁸⁾²¹⁾。ここでは、図1にあげた無症候性脳血管障害のうちの虚性病変(=無症候性脳梗塞)について、日常診療においてもっとも問題となるラクナ梗塞(lacunar infarct)と血管周囲腔(perivascular space)とのMRI上の鑑別を中心に述べる。加えて、鑑別診断上必要な脳実質内動脈基本的構築についてmicroangiographyを用いてX線解剖学的に解説する。なお、ここでいうラクナ梗塞はFisher(1965)⁹⁾のいう脳実質内の空洞化した陈旧性小梗

塞巣を指す。

2. 血管周囲腔とラクナ梗塞との鑑別—剖検脳MRIと病理所見との対比

MRIによる血管周囲腔とラクナ梗塞との鑑別のために生前のMRI・T₂強調画像で大脳基底核領域や深部白質に点状ないし小斑状の高信号域を認め、剖検が施行された10症例(男8例, 女2例, 平均58~85歳, 平均72歳)を検討した¹²⁾⁻¹⁴⁾²⁰⁾²¹⁾。方法として、剖検脳をホルマリン固定した後にMRI正中矢状断面を撮像して、生前と同一の水

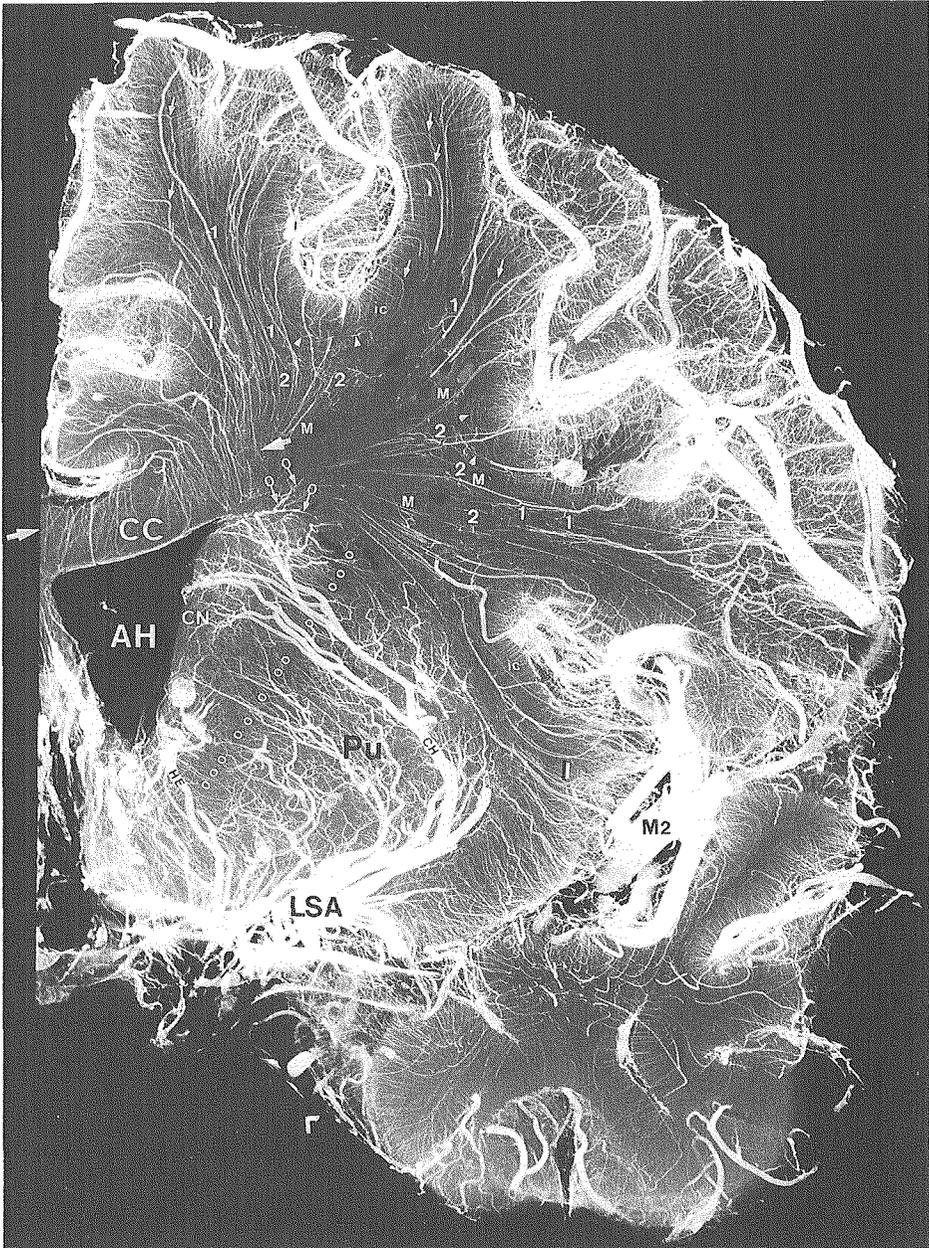


図4 動脈内造影剤注入正常成人剖検脳. 尾状核頭を通る冠状断面(10mm厚)

中大脳動脈蝶形骨部M1から分枝する外側線条体動脈群(LSA=レンズ核線条体動脈)は被殻(Pu)からさらに内包前脚(O印列)を貫き, 尾状核頭(CN)に達している. LSA群の中の最大径のものはCharcot(シャルコー)の脳出血動脈と呼称される(CH). 一方, 前大脳動脈から分枝し, 尾状核頭に分布する内側線条体動脈のうち最大径のものはHeubner(ホイブナー)の動脈と呼称される(HE). 島皮質(I)から外包にかけては中大脳動脈島枝(M2)からの脳実質枝によって養われている. 髓質動脈(M)は脳表面から脳実質に入り, 皮髓境界で直角に曲がり(小矢印), 側脳室の上外側縁に向って集束するように走行する(1, 2). CC: 脳梁. 大矢印の間: 脳梁への前大脳動脈からの分枝. †: LSAからの最外側枝は側脳室上外側縁で反回し, 脳表側に向う(ventriculo-fugal). 小矢印: 弓状線維に沿う脳実質枝.

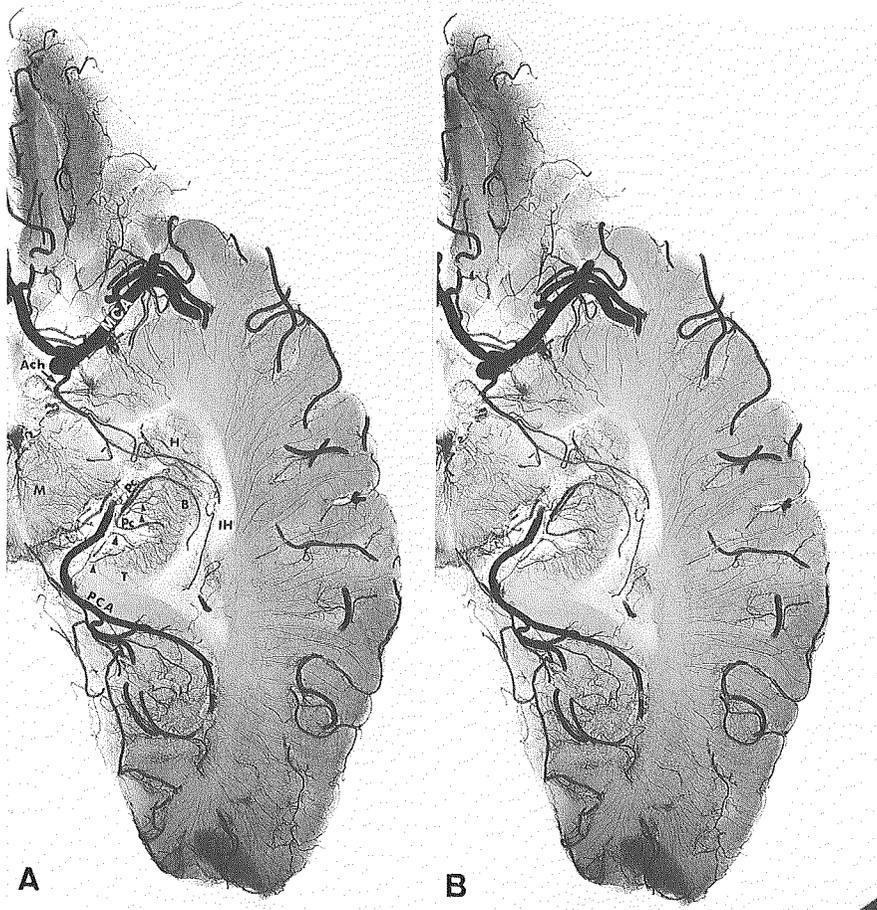


図5 A, B(A, Bはステレオ)：動脈内造影剤注入正常成人脳
固有海馬のほぼ中央レベルを通る水平断面(10mm厚)。矢頭印は海馬動脈群。固有海馬の頭部(H)、体部(B)、尾部(T)に多数の分枝を送っている。PCA：後大脳動脈, Ach：前脈絡叢動脈, Pc：後脈絡叢動脈, IH：側脳室下角, M：中脳。

平断面を得るための角度を設定した。さらに、剖検脳とまったく同一サイズのMRI脳表マップ像を撮像し、その側面像上に前述の正中矢状断面上での角度に従ったラインを設定した。そのラインに沿って脳割(水平断)を行い、MRI撮像面と同一断面の脳薄切切片(10mm厚)を作製した²⁰⁾。さらに、これら切片の全割大切片病理組織標本(HE+LFB染色)を作成し、剖検脳MRI・T₂強調像で認めた基底核領域および深部白質の点状ないし小斑状の高信号域を小病変と名づけ、この小病変が病理標本上でも確認できた83病変を検討した。その結果を以下に示す(図1, 2)。

小病変の局在：穿通動脈域においては血管周囲腔を62病変(75%)、ラクナ梗塞を14病変(17%)認めた。一方、髄質動脈領域においては血管周囲腔1病変(1%)、ラクナ梗塞6病変(7%)認めた。このように、血管周囲腔は穿通動脈領域に多く認められ、ラクナ梗塞は両領域に認められた。

小病変の大きさ：血管周囲腔は最大径3mm未満が51病変(81%)、3mm以上は12病変(19%)であった。一方、ラクナ梗塞20病変はすべて(100%)3mm以上であった。したがって、血管周囲腔とラクナ梗塞は最大径3mmを境として、3mm以下であれば、おおよそ80%は血管周囲腔

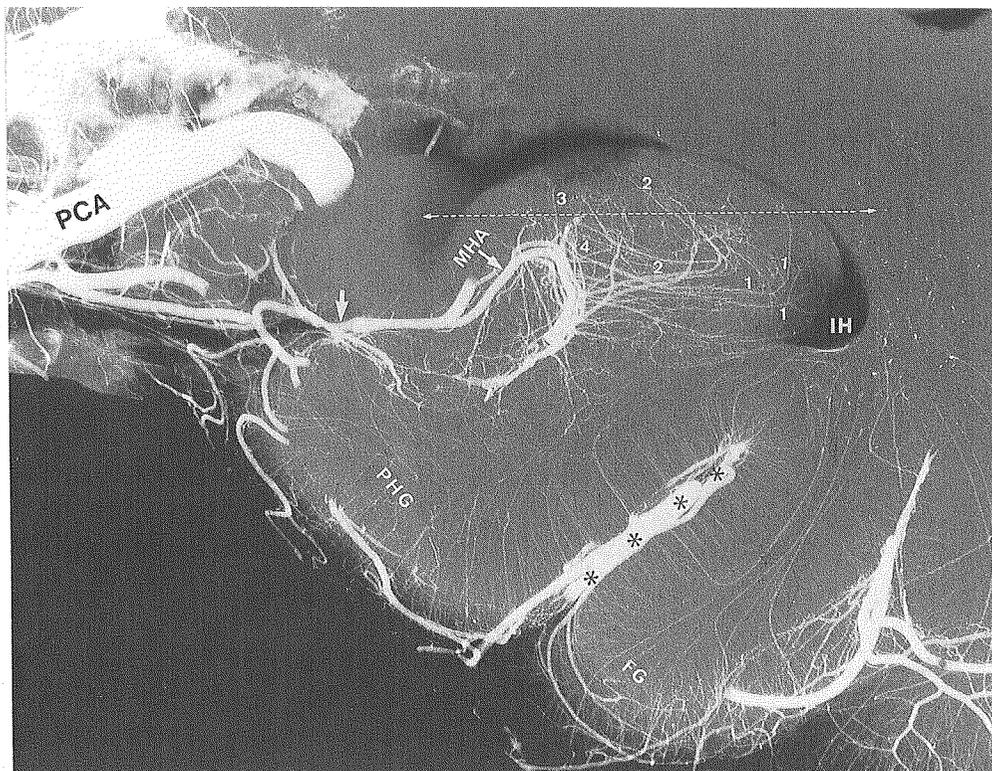


図6 選択的後大脳動脈内造影剤注入正常成人剖検脳

固有海馬体部を通る冠状断面(10mm厚)。後大脳動脈(PCA)から分枝する中海馬動脈(=middle hippocampal artery: MHA)が海馬溝(矢印)から入り、その分枝群がアンモン角に分布している。1, 2, 3, 4はそれぞれCA1, CA2, CA3, CA4への分枝。固有海馬体部を点線方向に水平断すれば図8の血管拡張を示す分枝(=脳実質枝)に一致する。IH: 側脳室下角, PHG: 海馬旁回, FG: 内側後頭側頭回。*: 側副溝。

と判定できた。

小病変の辺縁の形状、境界および周囲の変化: 辺縁の形状が整で、境界は明瞭、周囲に変化を伴わない小病変は、血管周囲腔63病変中では61病変(97%)に認められ、ラクナ梗塞では20病変中2病変(10%)に認められた。一方、辺縁の形状が不整で、境界が不明瞭、かつ周囲に変化を認めたもの(T₂強調画像上、病変周囲に畳のように朦朧とした不均一、不規則な高信号を伴う所見。この高信号は、病変中心部が髄液と等信号の高信号を示すのに比し、髄液よりはやや信号強度の低い高信号を呈す)は、血管周囲腔では63病変中2病変(3%)のみであり、一方、ラクナ梗塞では20病変中18病変(90%)であった。したがって、辺縁、境界、周囲変化を注意深く読影することによって血管周囲腔とラクナ梗塞との識別は90~97%可能である。しかしながら、

両病変が隣接ないし近接し合った場合はMRIでの鑑別は困難であった。

一方、大脳基底核の下1/3や前交連近傍など、中大脳動脈から分岐する穿通動脈のほぼ下1/3の高さにおいては同動脈の走行に沿って径3mm以上を超える血管周囲腔をしばしば認める(この場合はほぼ左右対称性に認める)。稀には大脳半球白質の皮髄境界寄りに、嚢胞状に非常に拡張することがある¹¹⁾。このような場合、嚢胞化した梗塞巣との鑑別が問題となるが、拡張した血管周囲腔はT₁, T₂強調画像で辺縁整、境界明瞭で周囲に変化を認めず、かつプロトン密度画像、FLAIR像でもT₂強調画像同様に全体が髄液と同等の低信号強度を示す。これに反し、嚢胞化した梗塞巣では、プロトン密度画像、FLAIR像においてT₂強調画像同様に病巣中心部が髄液と同等の低信号、周囲に高信号を伴う。

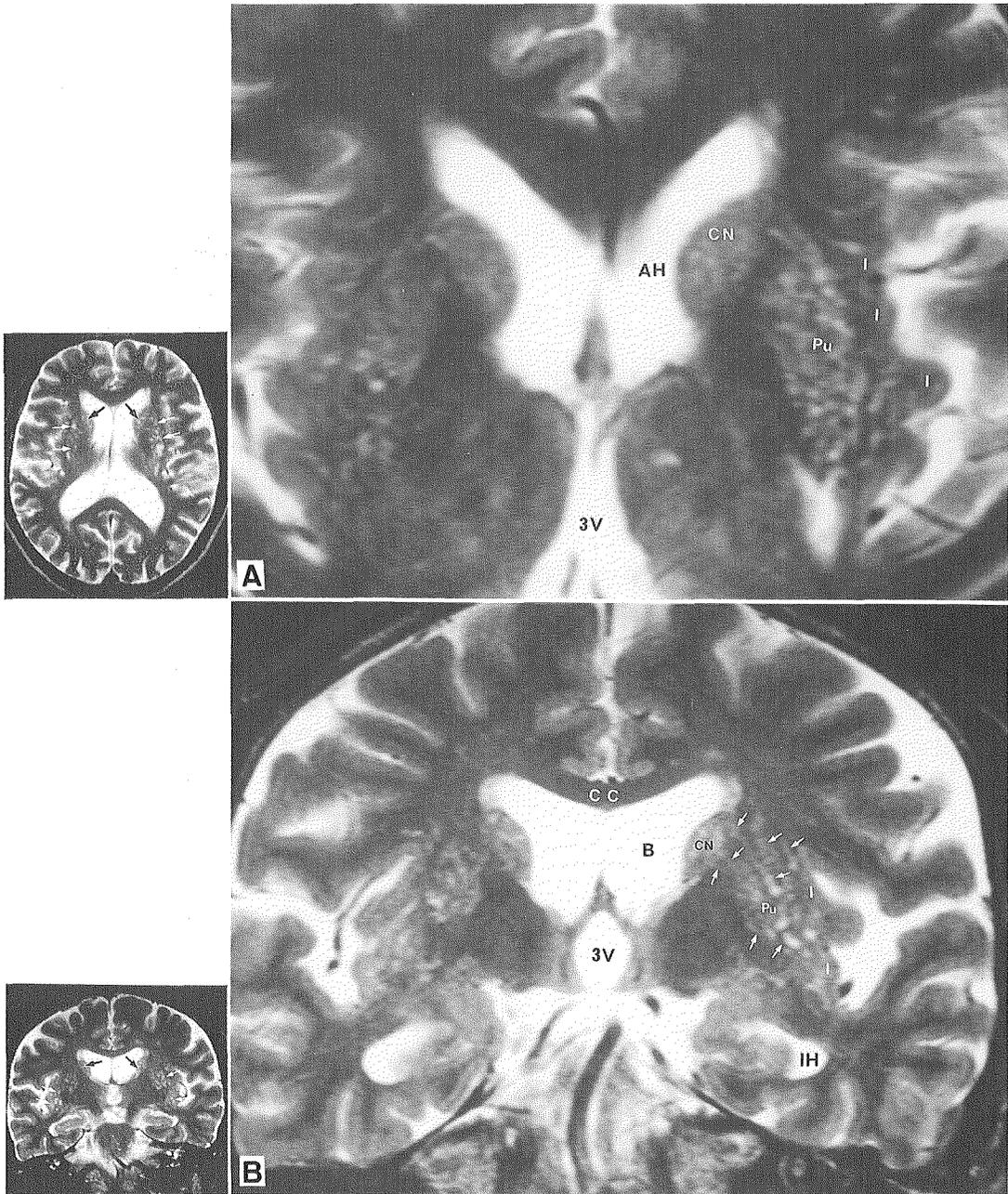


図7 線条体における多数の血管周囲腔拡張(59歳, 男性)

A: 水平断面. 被殻(Pu)および尾状核頭(CN)に両側性に点状ないし小線状の血管周囲腔拡張を認める. B: 冠状断面. 血管周囲腔は多くが小線状で, 中大脳動脈からの穿通枝に沿っていることがわかる(矢印). AH: 側脳室前角, B: 側脳室体部, IH: 側脳室下角, 3V: 第三脳室, I: 島皮質, CC: 脳梁.

以上の結果は下記のように要約される。

① 辺縁が不整で, 境界が不明瞭, 周辺の変化を伴う場合は梗塞巣の可能性が高い。

② 辺縁が整で境界が明瞭, 周囲に変化を伴わない場合は血管周囲腔の可能性が高い。

③ 最大径が 3 mm に満たない場合は血管周囲

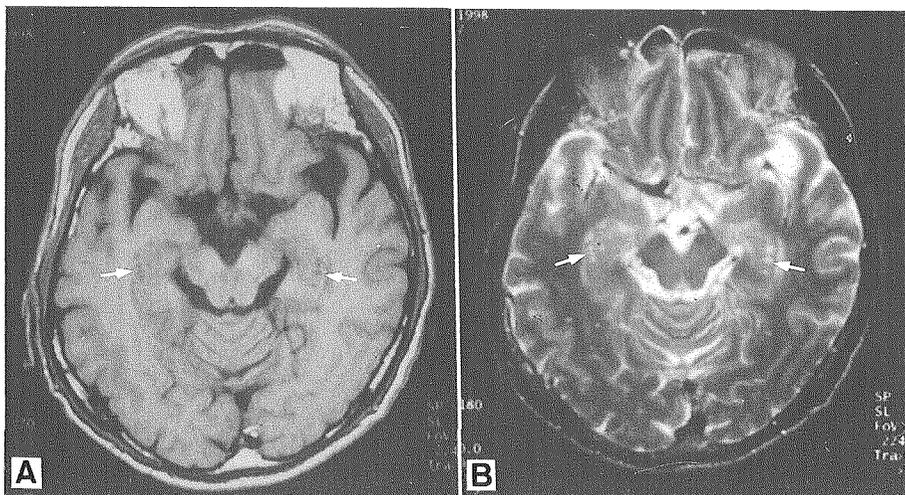


図8 海馬における血管周囲腔拡張(57歳, 男性)

A, BはそれぞれT₁, T₂強調画像(水平断). 両側性に固有海馬体部に血管周囲腔拡張を認める(矢印). 数珠玉状配列を示している.

腔の可能性が高い。

④血管周囲腔とラクナ梗塞が隣接ないし近接している場合は両者の鑑別が困難である。

3. 無症候性脳梗塞と血管周囲腔との鑑別に必要な脳実質内動脈構築

無症候性脳梗塞との鑑別に必要な血管周囲腔の画像診断に際しては, 脳実質内動脈の構築とくに走行ならびに支配領域(局在)を三次元的に理解することが必要である¹³⁾⁻¹⁵⁾。以下に日常診療上もっとも重要な脳実質内動脈について, X線解剖学的な基本的事項を述べる(図3, 4, 5, 6)。

基本的に大脳半球実質内動脈は, 大脳動脈が脳底を走行する間に主に大脳核に分布する中心枝群と大脳半球穹隆面を走行し, 外套(皮質)からさらに髄質(白質)に分布する皮質枝に大別される。画像診断上重要な穿通動脈(perforating arteries)は中心枝に属す脳実質内動脈であり, 髄質動脈(medullary arteries)は皮質枝に属す脳実質内動脈である。

穿通動脈(または穿通枝): 穿通動脈群においてはとくに中大脳動脈蝶形骨部(M1)から分岐する, いわゆるレンズ核線条体動脈(=外側線条体動脈), 前大脳動脈前交通部(=A1)から分岐するHeubner's artery(ホイブナー動脈。内側線条

体動脈とも呼ばれる。多くはA1と前交通動脈との移行部付近から分岐する), 前脈絡叢動脈および後大脳動脈からの脳実質枝(間脳への脳実質枝は除く)が重要である。図3にこれら穿通動脈群の大脳核および白質への支配領域を示す。

髄質動脈: 髄質動脈は大脳半球白質を栄養する動脈であるが, 脳表面走行の動脈(皮質枝)から皮質を貫き直角に皮髄境界に至り, さらに髄質(白質)を走行して, もっとも近い側脳室の上外側縁に集束する¹⁵⁾。皮髄境界で本幹の直径はほぼ200 μ 前後であり, 白質内ではしだいに太さを減じながら, 前述のように側脳室の上外側縁近傍に至る。動脈壁も薄く, とくに外膜が非常に薄い。

Furutaら⁶⁾によれば, 髄質動脈の硬化性病変(線維性硝子様肥厚)は20歳代では認められず, 30歳代から始まり, 加齢とともに漸次増加する。70~80歳代では全例になんらかの硬化性病変が認められる。部位的には前頭葉, 頭頂葉における髄質動脈の狭窄度が側頭葉, 後頭葉に比して強い。

一方, 加齢とともにこれら髄質動脈の血管周囲腔がどのように変化するのはいまだ充分には解明されていないが, 髄液の拍動増強⁴⁾, 動脈壁の透過性異常¹⁶⁾, 血管拡張⁸⁾などが関連すると

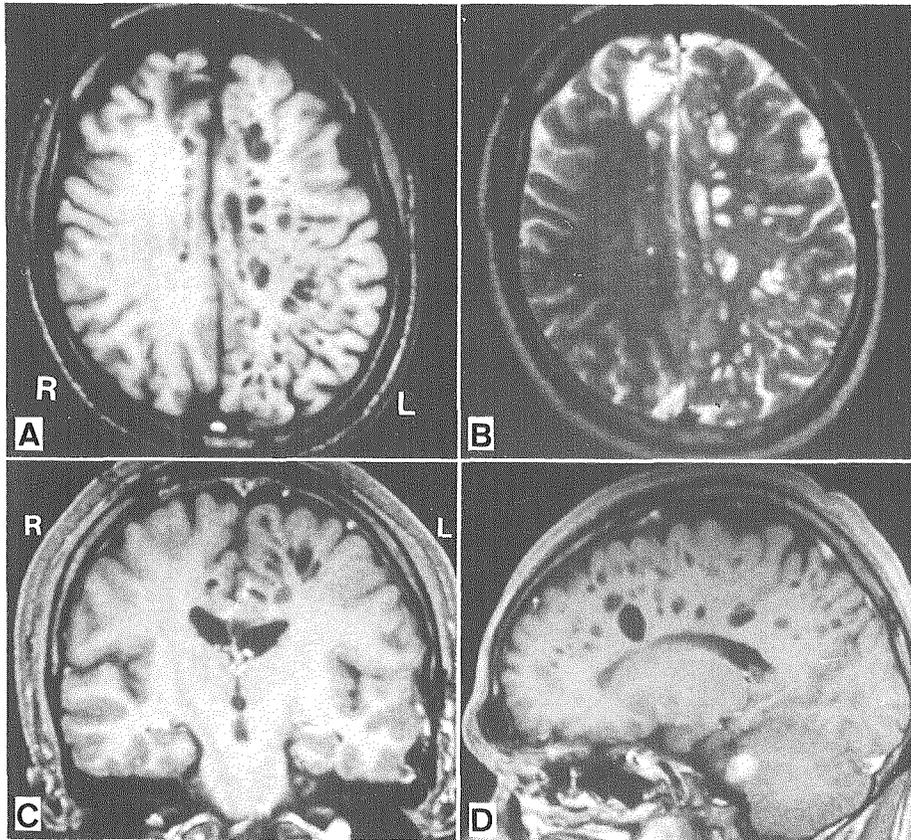


図9 小嚢胞状に拡張した血管周囲腔(42歳, 男性)

A: T₁強調画像. 半卵円中心を通る水平断. 左側優位に直径0.5~3 cmの小嚢胞状血管周囲腔を多数認める. 対側の内側部にも前後に配列して認める(矢印). B: T₂強調画像. 小嚢胞状所見を呈した部の信号強度はAと同様に髄液と等信号. C: 冠状断, D: 矢状断T₁強調画像. 小嚢胞状血管周囲腔はいずれも髄質動脈の走行に沿っている. (文献¹¹から引用)

の報告の他に、血管周囲腔の拡張は脳内の動脈枝(髄質動脈)が螺旋状に拡張した結果であるとする報告¹¹⁾²¹⁾¹⁷⁾があり、説明としてもっとも妥当性があると思われる¹⁰⁾。すなわち、加齢に伴う髄質動脈の硬化性病変の進行とともに長期にわたる拍動の影響によって血管周囲の組織が圧迫萎縮に陥った結果であると考えられ、事実、基底核や高齢者の深部白質によくみられる。したがって、病理組織学的にも辺縁は円滑で境界も明瞭であり、周囲組織にも虚血性病変は認められない。剖検脳においては肉眼的にも境界のはっきりした丸い小孔であり、その中に血管が認められる(図2)。なお、血管周囲腔はperivascular space⁹⁾の他、perivascular cavity⁹⁾とも呼ばれる。

血管周囲腔の拡張が著明な例を時に経験するが、注意深く読影すれば、拡張は脳実質枝の走行に沿って認められ、辺縁整、境界明瞭であり、周囲に変化を伴わないことがわかる(図7,8,9)。

4. ラクナの分類に関して

ラクナ(lacuna)の分類や呼び名に関しては病理学者間にも一致していない。その主なものを要約すると、Stehbensら(1972)¹⁹⁾、Escourolleら(1978)³⁾は穿通枝領域の小梗塞をétat lacunaire (status lacunar), 血管周囲腔拡張をétat criblé (status cribrosum)と分類したが、Hughes(1965)⁸⁾、Yatesら(1976)²²⁾は基底核部の血管周囲腔の拡張をétat lacunaire、大脳白質部の血管周囲腔の拡張をétat cribléとしている。

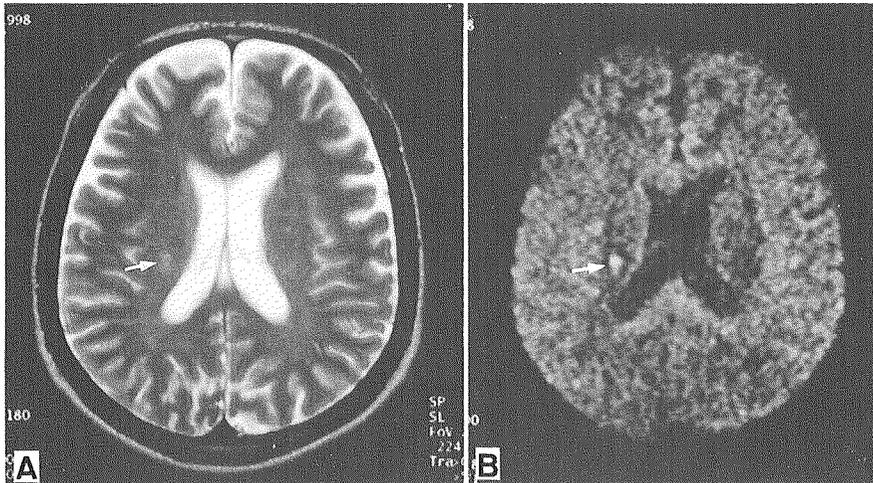


図 10 新鮮ラクナ梗塞(57歳, 男性)(発症から7時間半後)

A: T₂強調画像. 新鮮ラクナ梗塞(矢印)は淡い高信号を呈している. B: 拡散強調画像で新鮮ラクナ梗塞は高信号域として認められ(矢印), 容易に診断できる.

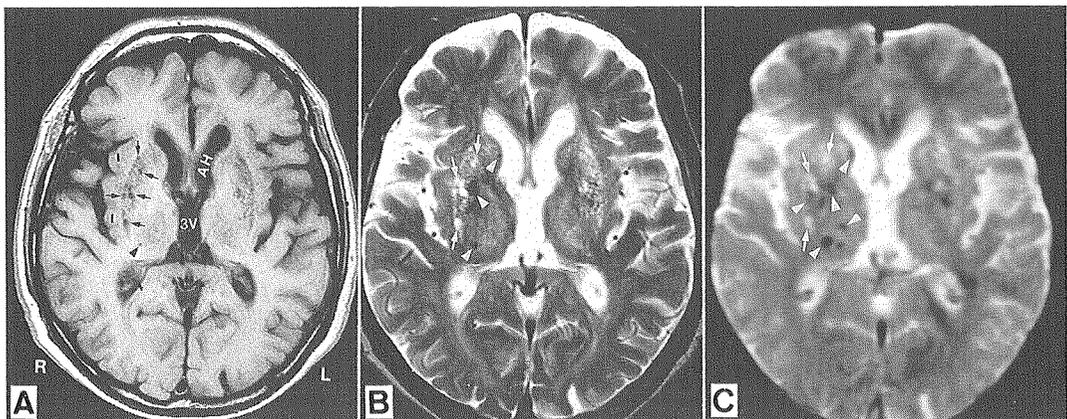


図 11 陳旧性ラクナ梗塞とラクナ出血との混在(76歳, 女性)

A: T₁強調画像. 両側被殻に多発性の低信号域を認める(右側のみに矢印). 右視床にも低信号域を認める(矢頭印). AH: 側脳室前角, 3V: 第三脳室, I: 島皮質. B: T₂強調画像. 被殻および視床の病変はラクナ梗塞(矢印)とヘモジデリン沈着を伴ったラクナ出血(矢頭印)の混在であることがわかる. C: gradient-echo EPIにおいてヘモジデリン沈着はきわめて明瞭に描出され(矢頭印), 出血を伴わないラクナ梗塞(矢印)との鑑別は容易である. なお, T₂強調画像においてgradient-echo EPIと同等のヘモジデリン沈着を診断することは困難である.

一方, Poirierら(1985)¹⁷⁾はlacuneをType I, II, IIIに分類し, Type Iを陳旧性小梗塞, Type IIを陳旧性小出血, Type IIIを血管周囲腔拡張としている. 本分類はこれまで一般的には用いられていないが, 超高速MRI(echo planar imaging: EPI)の出現によって拡散強調画像(diffusion weighted imaging: DWI)による急性期ラクナ梗塞(図 10)や, gradient-echo EPIによる無症候性脳出血としての陳旧性小出血巣が容易に検出で

きる現在, 陳旧性小出血はMRIにおいて周囲にヘモジデリン沈着を伴った小孔ないし小嚢胞を形成する病変, いわゆるラクナ出血lacunar hemorrhage(図 11)として, ラクナ梗塞lacunar infarctや血管周囲腔との鑑別診断上念頭に入れておくべ分類法と思われる.

病理学的にもlacunaは梗塞以外にも出血, 感染, 腫瘍性病変の場合でも認められるので⁹⁾, 梗塞や出血など, 原因が明確な場合にはlacunar

infarctやlacunar hemorrhageと呼び、原因不明の場合は単にlacunaないしlacunar lesionと用いるのがもっとも適切と思われる。

文 献

- 1) Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF et al : Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 17 : 1090-1097, 1991
- 2) Cole FM, Yates PO : Comparative incidence of cerebrovascular lesions in normotensive and hypertensive patients. *Neurology* 18 : 255-259, 1968
- 3) Escourolle R, Poirier J : *Manual of Basic Neuropathology*. 2nd ed, Saunders, Philadelphia, 1978, pp 3-37
- 4) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al : The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR* 12 : 915-921, 1991
- 5) Fisher CM : Lacunes : small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 15 : 774-784, 1965
- 6) Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, et al : Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke* 22 : 442-446, 1991
- 7) Huang YP, Okudera T : Arterial supply to the hippocampal formation. *Neuro-imaging Clinics of North America* 7(1) : 31-50, 1997
- 8) Hughes W : Origin of lacunes. *Lancet* 2 : 19-21, 1965
- 9) Kalimo H, Kaste M, Haltia M : Vascular diseases. In *Greenfield's Neuropathology*. 6th ed (edited by Graham D, Lantos PL), Arnold, London, 1997, pp 315-396
- 10) Lake B : Lysosomal and peroxisomal disorders. In *Greenfield's Neuropathology*. 6th ed (edited by Graham DI, Lantos PL), Arnold, London, 1997, pp 657-753
- 11) Ogawa T, Okudera T, Fukasawa H, et al : Unusual widening of Virchow-Robin spaces : MR appearance. *AJNR* 161 : 1238-1242, 1995
- 12) Ogawa T, Yoshida Y, Uemura K, et al : Differentiation between perivascular space and lacunar infarction on MR imaging : Evaluation by MR-pathologic correlation (to be submitted)
- 13) 奥寺利男, 小川敏英, 吉田泰二, ほか : 1. 脳実質病変の画像診断<無症候性脳血管障害 : 診断と対策>. *日内会誌* 86 : 746-751, 1997
- 14) 奥寺利男, 上村和夫 : 無症候性脳梗塞のMRI診断. 無症候性脳血管障害と血管病変(端 和夫, 小林祥泰 編), 南山堂, 東京, 1999, pp 44-54
- 15) Okudera T, Huang YP, Fukusumi A, et al : Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere. *Neuropathology* 19 : 93-111, 1999
- 16) Poirier J, Barblzet J, Gaston A, et al : Démence thalamique. Lacunes expansives du territoire thalamo-mésencéphalique paramédian. Hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc de Sylvius. *Rev Neurol (Paris)* 139-358, 1983
- 17) Poirier J, Gray F, Gherardi R, et al : Cerebral lacunae : a new neuropathological classification. *J Neuropathol Exp Neurol* 44 : 312, 1985
- 18) 澤田 徹 : 無症候性脳血管障害の定義と診断基準. <特集>無症候性・無症状の脳血管障害—診断と対処における問題点. *日医会誌* 118 : 653-659, 1997
- 19) Stehbens WE : Thrombosis, infarction, embolism and vascular insufficiency ; other ischemic lesions. In *Pathology of the Cerebral Blood Vessels* (edited by Stehbens WE), St Louis ; CV Mosby, 1972, pp 177-178
- 20) 豊嶋英仁, 小川敏英, 菅原重喜, ほか : 同一断面の剖検脳と病理標本を得るための試み—MRIによる脳表マップ像を用いた検討—. *日磁医誌* 16 : 283-288, 1996
- 21) 上村和夫, 小川敏英, 畑澤 順, ほか : 無症候性脳血管障害の画像診断<特集>無症状の脳血管障害—診断と対処における問題点. *日医会誌* 118 : 661-665, 1997
- 22) Yates PO : Vascular disease of the central nervous system. In *Greenfield's Neuropathology* (edited by Blackwood W, Corsellis JAN), Arnold, London, 1976, pp 315-396

プリオン病に関して

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

プリオン病というと、すぐ狂牛病を思い浮かべ何か良く分からないが恐い病気であるという認識の方が多くおられる。また、神経内科の先生は、クロイツフェルト・ヤコブ病の急速に進行しakinetic mutismに至る臨床経過から、これまた必要以上に警戒しているのが現状であろう。なにがこのような反応の原因かを考えると、それは、プリオン病がまだ不明の点が多いことに起因すると思う。感染因子がどこに存在し、どこには存在しないのかを明らかにすることは、非常に大切な情報をもたらすとわれわれは考えた。とくにヒト・プリオン病の感染価を測定する系がなく、まずヒト・プリオンに対する高感受性実験モデルを作製することを目指した。

2. プリオン蛋白遺伝子

プリオン蛋白遺伝子は、エクソンが3個存在する。非翻訳領域のエクソン1,2のあと翻訳領域のエクソン3が続いている。この遺伝子構造は蛋白翻訳領域を調べる変異の検索にはきわめて有利であるが、動物モデルを作製する上ではイントロン2が~20kbpと長く困難なものであった。そこで、イントロン2に欠損が存在するI/Lnマウスの遺伝子と欠損のない129SVマウスの遺伝子を組み合わせてトランスジェニック

マウスを作製することにした。また、相同組み換えを用いた遺伝子置換法の手技では129SVマウスの遺伝子を使用した。

3. 遺伝子置換法

これは、相同組換え法を利用してマウスのプリオン蛋白遺伝子の翻訳領域であるエクソン3をヒト型に変換するという方法である。方法論的には、ノックアウトマウスの作製と同じであるが、ノックアウトマウスのほとんどがNeo遺伝子で本来のマウスの遺伝子を破壊するようなコンストラクトであるが、遺伝子置換法では、Neo遺伝子を使用するものの最後にはNeo遺伝子を除去しなければならない。そこで、3'の非翻訳領域にloxP-Neo-loxPというloxPで囲まれたNeo遺伝子を挿入した。相同組換えの率はこのコンストラクトに関してはかなり高く100クローン中2~3クローンの陽性が得られた。陽性のクローン細胞をマウスの胚に挿入し、キメラマウスを作製後、さらに交配し129SVマウスのコートカラーを示すマウスの遺伝子検索を行いgerm-line化を確認した。確認したマウスの受精卵を用いてCre酵素によるNeo遺伝子の欠損化を行い完全なヒト型マウスの作製に成功した。ヒト型マウスは、文字どおりヒト型プリオン蛋白を発現していることをWestern blotで確認している。

* Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.: Professor, Department of Neuropathology, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

4. トランスジェニック法

トランスジェニック法は、遺伝子置換法と異なりヒト型プリオン蛋白の過剰発現が得られる点で優れている。ただし、完全なヒト型とするにはマウスのプリオン蛋白を除く必要があり、作製後ノックアウトマウスや遺伝子置換マウスと交配する必要がある。先に述べたようにI/Lnマウスと129SVマウスの遺伝子を組み合わせるトランスジェニック用のコンストラクトを作製した。遺伝子を受精卵に導入して、トランスジェニックマウスを作製した。作製したトランスジェニックマウスは遺伝子導入量に応じた遺伝子発現量を示し、最高で数十倍の発現を示すマウスも得られた。あまりに高発現のマウスは、後肢麻痺を示し著明な筋萎縮を呈した。高発現マウスを検索することによって、従来不明であった正常型プリオン蛋白の組織内での局在が次々に明らかとなり、以下のような点で重要な問題を提起した。それは、異常プリオン蛋白が検出される臓器は今のところ中枢神経系とリ

ンパ系の濾胞樹状細胞(FDC)のみであるが、正常プリオン蛋白の分布はもっと広く異常プリオン蛋白が検出されない臓器細胞でも検出できたことである。これは、プリオン蛋白の異常へのconversion(変換)には臓器特異的な因子が存在することを示唆している。

5. おわりに

最後に、感染実験の結果を報告して終わりにしたい。われわれの作製したヒト型プリオン蛋白遺伝子導入マウスは、ヒト・プリオンに対して高い感受性を示した。今現在のわれわれの動物モデルは世界最短の潜伏期を示している。野生型マウスがマウス・プリオンに対して高い感受性を示すが、これに相当するほどの感受性を示すことが明らかとなっている。今後、この遺伝子導入マウスを使用して当初の目標であった、ヒト・プリオン病の感染因子の分布を明らかにしたい。

びまん性レビー小体病の臨床と病理

Clinical and Pathological Aspects of Diffuse Lewy Body Disease

横浜市立大学医学部神経科／教授

小 阪 憲 司*

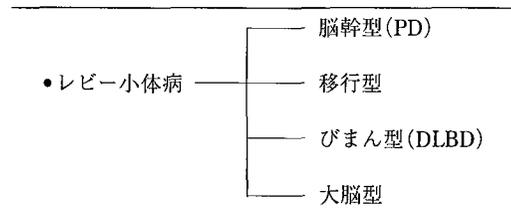
1. はじめに

大脳皮質、扁桃核、黒質、青斑核などに多数のレビー小体が発見され、痴呆とパーキンソンニスムを主症状とする症例は、1976年以後の筆者らの一連の研究報告によりわが国で、そして1985年以降は欧米で注目されるようになった。筆者らは、びまん性レビー小体病diffuse Lewy body disease (DLBD)という名称を提唱し、それをレビー小体病のスペクトルで理解することを提唱した。その後、類似した名称がいくつか提唱され、1995年の第1回国際ワークショップ(イギリス)でレビー小体病痴呆dementia with Lewy bodies (DLB)という総称が提唱された。DLBは、最近欧米ではアルツハイマー型痴呆(ATD)に次いで2番目に多い痴呆性疾患であるという報告が多く、ますます注目されるようになった。

2. レビー小体病について

筆者らは1980年にレビー小体病を提唱し、脳幹型(パーキンソン病PDに相当)・移行型・びまん型(DLBDに相当)の3型に分類したが、1996年に大脳型を加えた(表1)。興味深いことに、PDの病理所見をあわせ持つにもかかわらず、DLBD症例の約30%ではパーキンソンニスムがみ

表1 レビー小体病の分類



られない。これについて筆者は、レビー小体が脳幹の好発部位からではなく、大脳皮質から起こりうる可能性を考えていた。その考えを支持するのが大脳型レビー小体病(臨床的には進行性皮質性痴呆が主体で、全経過を通じてパーキンソンニスムはみられず、病理学的には大脳皮質と扁桃核にレビー小体が多くみられるものの、脳幹や間脳にはレビー小体がほとんどみられないもの)の存在である。

3. DLBDの臨床像

筆者らは1990年にDLBDを通常型と純粋型に分類した。通常型DLBDは、初老期・老年期に発病し、進行性の皮質性痴呆を示す。初期にはしばしばなまなましい具体性を帯びた幻視がみられるが、これはせん妄に際してみられる幻視と

* Kenji KOSAKA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama.

表2 DLBの臨床診断基準

-
1. 正常な社会的または職業的機能に障害をきたす程度の進行性認知機能障害の存在。初期には記憶障害が目立たないこともある。また、注意や前頭皮質機能や視空間機能の障害がとくに目立つこともある
 2. 次の特徴がある (probable DLBには2つが、possible DLBには1つが必要)
 - (a) 注意や明晰さの著明な変化を伴う認知機能の変動
 - (b) 構築され、具体的な内容の繰り返される幻視体験
 - (c) 特発性のパーキンソニズム
 3. DLBを支持する特徴
 - (a) 繰り返す転倒
 - (b) 失神
 - (c) 一過性の意識障害
 - (d) 抗精神病薬への過敏性
 - (e) 系統的な妄想
 - (f) 他の幻覚
 4. 可能性の少ないもの
 - (a) 局所性神経徴候や画像で裏づけられる卒中の存在
 - (b) 臨床像を説明しうる身体疾患や他の脳病変の証拠の存在
-

は異なり、意識が清明な状況で出現することに特徴がある。また、それに左右されて出てくる二次的な被害妄想を伴うことがあり、時にうつ状態を示す。経過中にせん妄を示すことも少なくないが、しばしば意識が清明であるにもかかわらず認知機能の変動が認められるのも特異的である。そのうちに筋固縮や寡動を主とするパーキンソニズムが加わることが多いが、パーキンソニズムが目立たない症例もある。他方、パーキンソニズムで初発し、PDの経過中に皮質性痴呆を示す症例もある。

一方、純粋型DLBDでは、40歳以下の若年に起こることも、初老期以降に発病することもある。若くして発病する場合には、パーキンソニズムで初発することが多く、若年性PDと診断されることが多いが、後に皮質性痴呆を伴う点が特異的である。初老期以降の発病例では、通常型DLBDと同様に、進行性痴呆が主体であることが多く、パーキンソニズムも多かれ少なかれ出現する。

最近提唱されたDLBの診断基準を表2に示す。

4. DLBDの病理像

DLBDの病理学的特徴は、前述したように、中枢神経系を中心とした多数の広汎なレビー小体の出現である。大脳皮質のほか、扁桃核にもレビー小体が好発することは筆者らの研究で初

めて明らかにされた。

DLBDに比較的特徴的な病理所見として、海馬傍回に限局した海綿状態と海馬のCA2-3領域に好発するユビキチン陽性神経突起変性(Lewy neurite)があるが、これらの相互関係やレビー小体との関係も注目されている。最近の筆者らの研究で、CA2-3のユビキチン陽性神経突起変性と海馬傍回の高綿状態とはperforant pathwayを通じて密接な関係があることが明らかになった。また、海馬の支脚や扁桃核の中心核にはユビキチン陽性スフェロイドがよくみられるのもDLBDの特徴であるが、前者は海馬傍回の変化と関連があり、後者は脳幹のモノアミン神経細胞変化との関連が示唆されている。

レビー小体は、抗タウ抗体では染まらず、抗ニューロフィラメント抗体や抗ユビキチン抗体でよく染色される。最近、 α -synucleinに対する抗体でレビー小体およびLewy neuriteが染色されるという興味深い報告があり、注目されている。

最近の話題は、IwatsuboらによるDLBD脳からのレビー小体の精製の成功と、レビー小体を分離して得られた抗 α -synuclein抗体がレビー小体およびLewy neuriteを染色する事実である。

5. おわりに

DLBDの臨床と病理について、筆者らの知見

と最近の話題を簡単に紹介した。

文 献

- 1) Kosaka K: Lewy bodies in cerebral cortex. Report of three cases. *Acta Neuropathol* 42 : 127-134, 1978
- 2) Kosaka K, Ikeda K, Yoshimura M, et al: Diffuse type of Lewy body disease. Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of various degree ... a new disease? *Clin Neuropathol* 3 : 185-192, 1984
- 3) Kosaka K: Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237 : 197-207, 1990
- 4) Kosaka K: Dementia and neuropathology in Lewy body disease. *Adv Neurol* 60 : 456-463, 1993
- 5) Kosaka K, Iseki E: Diffuse Lewy body disease within the spectrum of Lewy body disease. In *Dementia with Lewy Bodies* (edited by Perry RH, et al), Cambridge University Press, Cambridge, 1997, pp 238-247
- 6) McKeith IG, Kosaka K, et al: Clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the CDLB International Workshop. *Neurology* 47 : 1113-1124, 1996
- 7) Kosaka K, Iseki E, Odawara T, et al: Cerebral type of Lewy body disease. *Neuropathology* 16 : 32-35, 1996
- 8) Iseki E, et al: Close relationship between spongiform change and ubiquitin-positive neuritic structures in diffuse Lewy body disease. *J Neurol Sci* 146 : 53-57, 1997
- 9) Iwatsubo T, et al: Purification and characterization of Lewy bodies from the brains of patients with diffuse Lewy body disease. *Am J Pathol* 148 : 1517-1529, 1996

脳血管性痴呆

Vascular Dementia

浴風会病院／院長

大友 英 一*

1. はじめに

わが国では、最近脳血管性痴呆(VD)の比率が小となりつつあり、この理由、VDの病理、病態、診断、対応、予防などについて論ずる。

2. 脳血管性痴呆の比率の変化

従来、わが国では、老年期痴呆全体における脳血管性痴呆(VD)の比率は50%を超えていたが、最近アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)が増加し、浴風会病院の剖検例では、SDATが51%と過半数となり、VDは30%、混合型その他ではLewy小体型痴呆が増加しつつある¹⁾(表1、図1)。VDが減少しつつあることは他の調査でも明らかで、VDの症候の軽症化も報告されている²⁾。この理由として、著者は脳卒中後遺症、とく

表1 アルツハイマー型老年痴呆と脳血管性痴呆の割合の推移

| | VD | SDAT | mixed 他 |
|-----------|---------------|---------------|---------------|
| 1980~1983 | 78 (74%) | 27 (26%) | |
| 1991~ | 28 (32.9%) | 44 (51.8%) | 13 (15.3%) |

VD: vascular dementia, SDAT: senile dementia of Alzheimer type. (浴風会病院 剖検例)

に脳梗塞後遺症(脳血栓後遺症)に抗血小板薬、抗血小板作用を有する脳循環改善薬の使用が普及したためと考える。根拠は、抗血小板作用を有する脳循環改善薬イフェンプロジル(セロクラール®)が抗血小板薬チクロピジン(パナルジン®)と同じ脳血栓症再発予防効果を示すこ

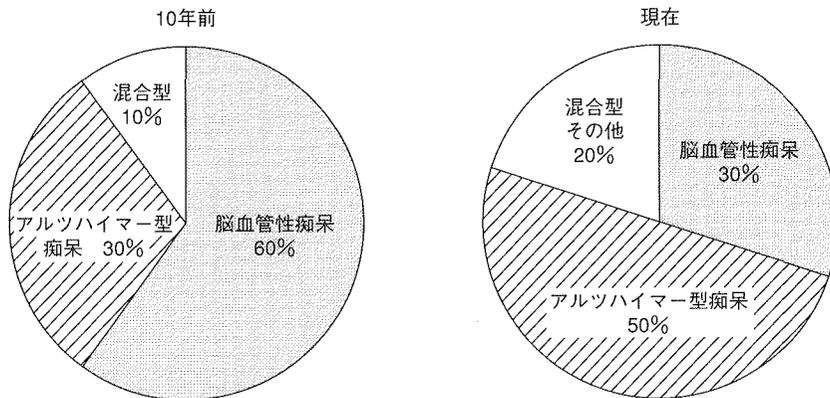


図1 老年期痴呆の型の割合の変化

* Eiichi OTOMO, M.D.: Director, Yokufukai Geriatric Hospital, Tokyo.

表2 イフェンプロジル(セロクラール®)およびチクロピジン(パナルジン®)の脳梗塞再発予防効果

| | | セロクラール® | パナルジン® |
|-------|-------|---------|---------|
| 着手例数 | | 257 | 255 |
| 再発作例数 | ～3カ月 | 2 | 1 |
| | ～6カ月 | 2 | 5 |
| | ～9カ月 | 1 | 2 |
| | ～12カ月 | 10 | 5 |
| | ～18カ月 | 4 | 4 |
| | 18カ月～ | 4 | 6 |
| 計(%) | | 23(8.9) | 23(9.0) |

(文献³⁾より)

表3 イブジラスト(ケタス®)の脳梗塞再発予防効果(罹病期間別再発率)

| 罹病期間 | 症例数 | 再発作 発症症例数 | 再発作 発生率 | 年間 再発率 |
|---------|-----|--------------|------------|-----------|
| ≤4カ月 | 579 | 44 | 7.6 | 4.8 |
| 4<≤8カ月 | 192 | 9 | 4.7 | 2.8 |
| 8<≤12カ月 | 161 | 6 | 3.7 | 2.2 |

(文献⁴⁾より)

と³⁾、同じく抗血小板作用を有するイブジラスト(ケタス®)も脳血栓症再発予防効果を示すことが⁵⁾、全国の専門家の協力で行った調査で証明されたことである(表2,3)。

3. 脳血管性痴呆の病理・病態

浴風会病院の剖検例で、脳動脈硬化著明群での生前痴呆出現率は33.2%で、脳動脈硬化のない群の6.3%に比し有意に多い(図2)⁵⁾。また、痴呆出現は小・中梗塞等の数と有意に相関している(図3)。

また、病巣の大きいほど痴呆が出現しやすい(図4)。病巣の局在では、前頭葉白質、後頭葉白質、視床の両側および前頭葉白質、視床の左側に存在する時に有意に痴呆が出現する⁶⁾(表4)。

VDの予防には、多発性の梗塞を防ぐことがもっとも望ましいことであり、これはある程度可能である。

4. VDの診断

最近、欧米でVDに対する関心が高まり、VDの診断基準がInternational Workshopで決められた⁷⁾。これによれば、VDは脳卒中発作後3カ月

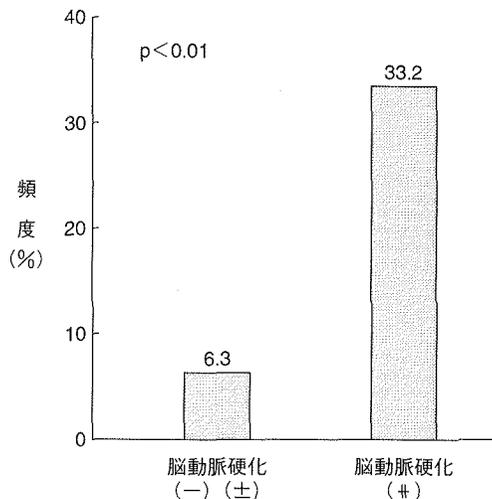


図2 脳動脈硬化と痴呆
脳動脈硬化著明群では脳動脈硬化がまったくない群に比し痴呆が有意に多い。

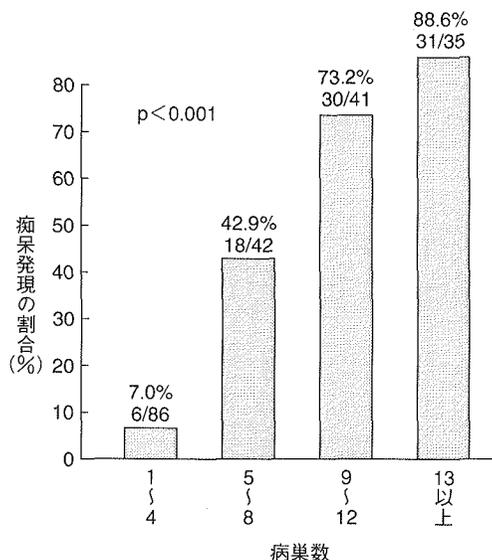


図3 脳血管性病巣の数と痴呆発現との相関
小・中病巣を有する症例を病巣の数により4群に区分して痴呆発現の割合をみると、病巣数増加に従い痴呆発現は有意に増加している。(杉野正一:文献⁶⁾より)

以内に痴呆の出現したものとされている。

しかし、著者の調査では、脳卒中発作後、痴呆の発症した症例をretrospectiveにみた場合、6カ月で27.5%、1年で41.2%であり(図5)、この基準では多くの症例がVDと診断されないことになり不適切である。同じ頃、米国のChuiら⁸⁾

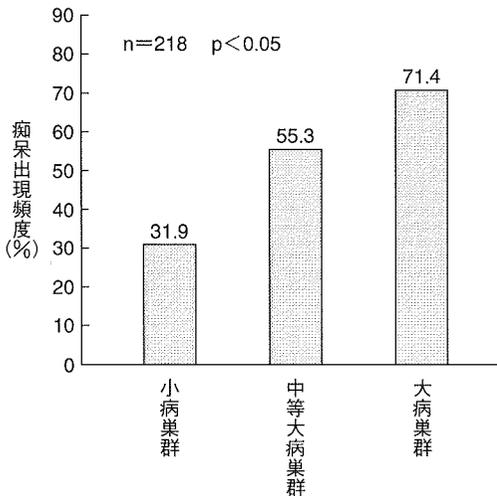


図4 病巣の大小別痴呆出現頻度(杉野正一：文献⁶⁾より)

表4 脳血管性病巣の局在と痴呆発現との相関

| 病巣部位 | 右側 | 左側 | 両側 |
|-------|----|------------|------------|
| 前頭葉白質 | | ◎ p < 0.01 | ◎ p < 0.01 |
| 視床 | | ◎ p < 0.01 | ◎ p < 0.01 |
| 後頭葉白質 | | | ◎ p < 0.01 |

(杉野直一：文献⁴⁾より著者作成)

もVDの診断基準を作成したが、虚血性脳血管障害例に限っていること、また、混合型をVDとSDATの混合ではなく、SDATと甲状腺機能低下症、慢性アルコール中毒などとの合併も含めており、痴呆症状を示し得る多くの内科疾患もこれに入る可能性があり、不適切である。しかし、従来VDに関心の少なかった米国を中心に欧米諸国でVDに関心を持ち始めたことは好ましいことであり、今後、診断基準が是正されていくことを期待したい。なお、DSM-IVに初めてvascular dementiaという病名が多発梗塞性痴呆に変わったことも、欧米がVDに関心を持ち始めたことを示す事実と考える。

VDの診断について、CT上の梗塞を示唆する低吸収域が5つ以上あれば、VDとしての画像上の条件は満たされたものと著者は考えている。図3に示すように、CT上5個低吸収域のある場合は、剖検では少なくとも約2倍の10個はであると推定され、VDとほぼ確認できるのである。

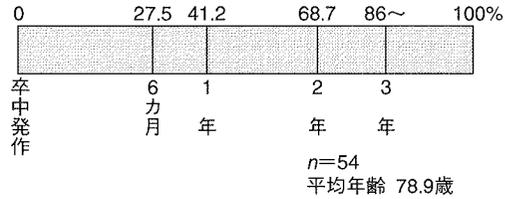


図5 脳卒中後痴呆出現の時期
脳卒中後に痴呆の出現した例の痴呆出現時期は比較的早い。

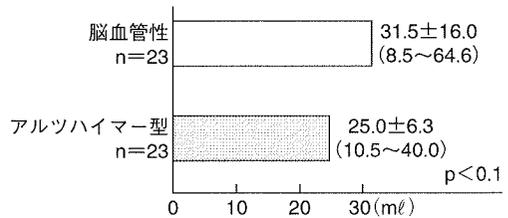


図6 側脳室容積 (ml)

5. VDの鑑別診断

SDATとVDの鑑別にはHachinskiの虚血点数のほかにもいくつかあるが、脳卒中の明確な臨床症候のないVDも約20%ほど存在することから必ずしも適当とはいえない点もある。したがって、臨床症状、各種検査を勘案し、経過を観察していく場合も少なくない。

なお、VDとSDATと比較した際、側脳室拡大はVDにより著明な傾向があり⁹⁾(図6)、鑑別の参考になり得る。

6. VDの治療・予防

脳循環代謝改善薬の開発第三相試験における狭義の知的機能障害に対する効果を集計してみると(図7, 8)、軽度ではあるが、ある種の効果を示すことが認められている。中等度改善以上で1桁、軽度改善以上で2桁のレベルであり、見当識障害がもっとも反応しやすく、記憶力障害では、remoteに比しrecentが反応しやすい¹⁰⁾。脳血管性痴呆は多発性脳梗塞が大部分を占めることから多発脳梗塞後遺症に脳代謝改善薬を積極的に使用することが好ましく、健保上も問題はない。この種の薬剤は、前述のように予防に役立つ可能性もあり、著者は健常老年者を対象したtrialを主張してきている。Meyerら¹¹⁾は、VDでは脳血流減少後2年で痴呆が出現する

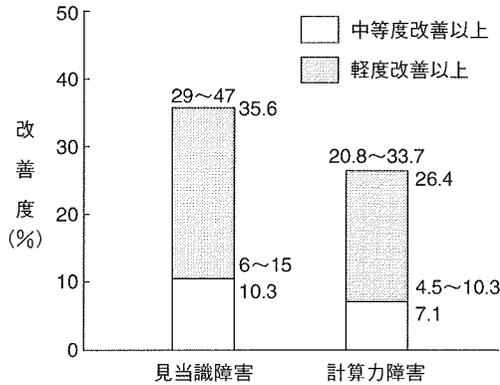


図7 脳血管障害の知的機能低下に対する脳代謝改善薬の効果

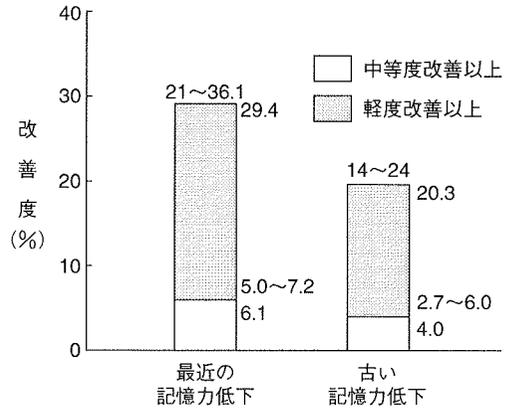


図8 脳血管障害の知的機能低下に対する脳代謝改善薬の効果

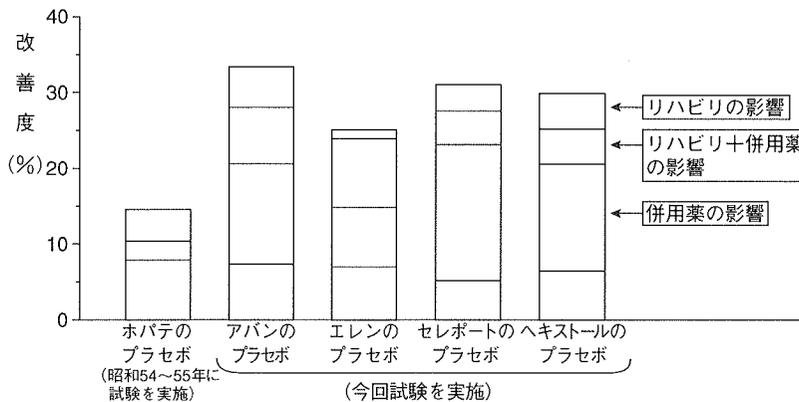


図9 今回の再評価におけるプラセボ投与群の改善率の大幅な向上(詭弁!)
厚生省提示。このような計算は不可能なことである!

表5 今回の再評価の臨床試験における試験薬およびプラセボの改善度比較

| 成分名 (販売名) | 評価項目 | 有意差 | (参考)改善率 | |
|----------------------------------|-----------------------|-----|------------|-------------|
| | | | 試験薬 投与群 | プラセボ 投与群 |
| イデベノン (アバン®) | 精神症候全般改善度： 改善以上 | なし | 32.4% | 32.8% |
| 塩酸インデロキサジン (エレン®) | 自発性全般： 改善以上 | なし | 14.9% | 20.9% |
| | 情緒改善度： 改善以上 | なし | 21.6% | 24.9% |
| 塩酸ピフェメラン (セレボート®) (アルナート®) | 意欲および情緒全般改善 度：改善以上 | なし | 37.5% | 30.8% |
| プロベントフィリン (ヘキストール®等) | 精神症候全般改善度： 改善以上 | なし | 25.6% | 30.0% |

としており、これを抑制することは予防につな
がる。しかるに、最近の脳代謝改善薬の再評価

では口情に合わないGCPの強制で治験対象に偏
りが出たためのプラセボ効果(図9, 表5)の異

常な上昇があり、これを十分吟味せず、認可取消を行ったのは患者を考えない暴挙であり、プラセボ効果の高い理由を詭弁を弄してごまかしたことは許し難いことである。一先ず、採用からはずし、プラセボ効果異常上昇の理由を検討するのが筋である。

7. 結 語

脳血管性痴呆をめぐる多くの問題について、著者らのデータを中心に論じ、また考えも述べた。

文 献

- 1) 山田正仁, 伊藤嘉憲, 所澤 剛, ほか: 老年期痴呆性疾患の神経病理学的基礎; アルツハイマー型痴呆およびその類縁疾患のスペクトラム. *Neuropathology* 14 : 42, 1994
- 2) 高橋和郎, 斉藤 憲, 浦上克哉, ほか: 脳血管性痴呆の有病率の経年変化—同一地区での10年間の疫学的調査を通じて. *臨床成人病* 22 : 1246-1249, 1992
- 3) 大友英一, 田代邦雄, 東儀英夫, ほか: 酒石酸イフェンプロジル(セロクラー®)の脳梗塞再発予防効果—塩酸チクロピジンを対照とした多施設におけるopen trial—. *Geriat Med* 33 : 497-514, 1995
- 4) 大友英一: 脳梗塞再発予防に対するイブジラスト(ケタス)の効果—多施設におけるopen trial. *薬理と治療* 23 : 2331-2349, 1995
- 5) 大友英一: 老年者の脳. *日老医誌* 16 : 175-185, 1979
- 6) 杉町正一: 脳血管性痴呆の成因. *臨床神経* 27 : 1291-1297, 1987
- 7) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al : Vascular dementia : Diagnostic criteria for research studies : Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43 : 250-260, 1993
- 8) Chui HC, Victoroff JI, Margzlin D, et al : Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 42 : 473-480, 1992
- 9) 大友英一: 脳室拡大と脳血管障害. 厚生省特定疾患・正常圧水頭症調査研究班・昭和56年度研究報告書, 1982, pp 19-23
- 10) 大友英一: 老年期痴呆の診断と治療, 杏林書院, 東京, 1990, pp 188-194
- 11) Rogeis RL, Meyer JS, Mortel RF, et al : Decreased cerebral blood flow proceeds multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type. *Neurology* 36 : 1-6, 1986

第12回中部老年期痴呆研究会

The 12th 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.

柳澤 信夫
Nobuo YANAGISAWA, M.D.

世話人
Organizers

安藤 一也
Kazuya ANDO, M.D.

池田 修一
Shuichi IKEDA, M.D.

伊藤 栄一
Eiichi ITOH, M.D.

植村 研一
Kenichi UEMURA, M.D.

太田 龍朗
Tatsuro OHTA, M.D.

尾崎 紀夫
Norio OZAKI, M.D.

葛原 茂樹
Shigeki KUZUHARA, M.D.

栗山 勝
Masaru KURIYAMA, M.D.

地引 逸亀
Itsuki JIBIKI, M.D.

高久 晃
Akira TAKAKU, M.D.

高守 正治
Masaharu TAKAMORI, M.D.

永井 肇
Hajime NAGAI, M.D.

廣瀬源二郎
Genjiro HIROSE, M.D.

松本 正幸
Masayuki MATSUMOTO, M.D.

山田 和雄
Kazuo YAMADA, M.D.

山本 纈子
Hiroko YAMAMOTO, M.D.

和田 有司
Yuji WADA, M.D.

事務局
Secretariat

国立療養所中部病院・長寿医療研究センター
National Chubu Hospital, Institute for Longevity Sciences, Obu
名古屋大学附属病院神経内科 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.

犬塚 貴
Takashi INUZUKA, M.D.

遠藤 俊郎
Shunro ENDO, M.D.

岡崎 祐士
Yuji OKAZAKI, M.D.

笠原 嘉
Yomishi KASAHARA, M.D.

倉知 正佳
Masayoshi KURACHI, M.D.

越野 好文
Yoshifumi KOSHINO, M.D.

祖父江 元
Gen SOBUE, M.D.

高橋 昭
Akira TAKAHASHI, M.D.

滝 和郎
Waro TAKI, M.D.

濱中 淑彦
Toshihiko HAMANAKA, M.D.

古川 壽亮
Toshiaki FURUKAWA, M.D.

山下 純宏
Junko YAMASHITA, M.D.

山田 正仁
Masahito YAMADA, M.D.

吉田 純
Jun YOSHIDA, M.D.

□プログラム□

- 開会の挨拶 長谷川恒雄 (伊豆葦山温泉病院 名誉院長)
- 演題 1 座長 濱中淑彦 (名古屋市立大学医学部精神科 教授)
**アルツハイマー病の海馬病変：
 孤発例と家族例での異種性について** 103
 福谷祐賢 (福井医科大学神経科精神科 助教授)
- 演題 2 座長 高守正治 (金沢大学医学部神経内科 教授)
**アルツハイマー病におけるAGEs (Advanced
 Glycation End Products) とその受容体** 109
 祖父江元 (名古屋大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演 1 座長 山口成良 (松原病院 院長)
**痴呆患者の対策としての入所施設の
 現状と今後のあり方** 112
 稲庭千弥子 (医療法人久幸会 今村病院 理事長)
- 特別講演 2 座長 祖父江逸郎 (愛知医科大学 学長)
痴呆患者の問題行動・精神症状とその解釈 124
 武田雅俊 (大阪大学医学部精神医学教室 教授)
- 閉会の挨拶 祖父江逸郎 (愛知医科大学 学長)

第12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10年10月17日(土) 午後2時～午後6時40分
 会場 ホテルナゴヤキャッスル 2階 青雲の間

□ Program □

- Opening Remarks
Tsuneo HASEGAWA, M.D.
Emeritus Director, Izu Nirayama
Rehabilitation Hospital
- Lecture 1
Chairperson Toshihiko HAMANAKA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Medical School, Nagoya City University
**Hippocampal Pathology in Alzheimer's Disease :
Heterogeneity of Sporadic and Familial Cases** ... 103
Yuken FUKUTANI, M.D.
Associate Professor, Department of
Neuropsychiatry, Fukui Medical University
- Lecture 2
Chairperson Masaharu TAKAMORI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kanazawa University School of Medicine
**AGEs (Advanced Glycation End Products) and
Their Receptors in Alzheimer's Disease Brain** ... 109
Gen SOBUE, M.D.
Professor, Department of Neurology
Nagoya University School of Medicine
- Special Lecture 1
Chairperson Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
Director, Matsubara Hospital
**Current Status of Institutions as a Measure for
Coring Patients with Dementia and Direction
to which Institutions Should Go** 112
Chiyako INANIWA, M.D.
Chief Director, Medical Corporation
Kyūkō Group Imamura Hospital
- Special Lecture 2
Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University
**Interpretation of Behavioral Neuropsychiatric
Symptoms with Dementia Patients** 124
Masatoshi TAKEDA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Osaka University School of Medicine
- Closing Remarks
Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University

The 12th 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 : 00~18 : 40, October 17th, 1998
Place : Seiun Room, Hotel Nagoya Castle

アルツハイマー病の海馬病変： 孤発例と家族例での 異種性について

Hippocampal Pathology in Alzheimer's Disease : Heterogeneity of Sporadic and Familial Cases

福井医科大学神経科精神科

福谷 祐賢* (助教授)

佐々木一夫* 塩沢真揮*

福井県立大学看護福祉学科

伊崎 公德** (教授)

1. はじめに

アルツハイマー病患者のうち、約10%に家族発生がみられ¹⁾、家族性アルツハイマー病 (familial Alzheimer's disease : FAD) は孤発性アルツハイマー病 (sporadic Alzheimer's disease : SAD) より、早期発症型が多く、痴呆の進行が速いことや著明な神経症状が出現することが知られている²⁾⁻⁵⁾。FADもSADも老人斑と神経原線維変化 (neurofibrillary tangles : NFT) という共通の神経病理学的指標を有するものの、FADではその病理学的変化は著明に出現し、かつ広範にみられることが多い²⁾⁻⁵⁾ (表 1)。

しかしながら、老人斑やNFTを指標とした従来の比較検討ではFADとSADの病理学的異種性については必ずしも一定のコンセンサスが得られていなかった⁶⁾⁻⁸⁾。近年、FADの遺伝的異種性が明らかになり、老人斑、とくにA β ₁₋₄₂がア

ミロイド前駆体蛋白 (APP) やプレセニリン 1 遺伝子変異によるFADでは多量に出現するという量的差異があることが示された⁹⁾¹⁰⁾。Lemereら¹¹⁾ は、プレセニリン 1 遺伝子変異家系では小脳の

表 1 家族性アルツハイマー病 (FAD) と孤発性アルツハイマー病 (SAD) の相異点

| |
|---|
| 1. 臨床症状 |
| FADでは早期発症 (若年発症) のものが多い |
| FADでは痴呆の進行が速いものがある |
| FADでは神経症状 (ミオクロヌス, けいれん発作) を伴うものが多い |
| 2. 神経病理学的所見 |
| FADでは病変 (老人斑, 神経原線維変化) が高度である |
| FADでは病変分布が広範 (基底核, 脳幹, 小脳病変など) である |
| 3. 遺伝素因 |
| FAD : APP, ApoE, Presenilin-1, Presenilin-2 |
| SAD : ? |

* Yuken FUKUTANI, M.D. (Associate Professor), Kazuo SASAKI, M.D. & Masaki SHIOZAWA, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Fukui Medical University, Fukui.

** Kiminori ISAKI, M.D. (Professor): Department of Nursing and Welfare, Fukui Prefectural University, Fukui.

表2 アルツハイマー病患者の臨床病理学的所見

| | Case | Sex | Age (years) | Duration (years) | Brain weight (gr) |
|-----|------------|-----|-------------|------------------|-------------------|
| SAD | case 1 | F | 58 | 3 | 990 |
| | case 2 | M | 50 | 6 | 980 |
| | case 3 | F | 50 | 3 | 435 (half) |
| | case 4 | M | 62 | 6 | 555 (half) |
| | case 5 | M | 54 | 7 | 857 |
| | case 6 | F | 62 | 12 | 1,003 |
| | mean ± SEM | | | 56.0 ± 2.2 | 6.2 ± 1.4 |
| FAD | case 1 | F | 45 | 12 | 740 |
| | case 2 | F | 47 | 9 | 755 |
| | case 3 | F | 52 | 9 | 625 (half) |
| | case 4 | F | 40 | 5 | 616 (half) |
| | case 5 | F | 54 | 12 | 420 (half) |
| | case 6 | M | 55 | 8 | 1,046 |
| | mean ± SEM | | | 48.8 ± 2.4 | 9.2 ± 1.1 |

老人斑が著明で、かつSADではみられない $\text{A}\beta_{1-42}$ のcompact plaqueとGFAP陽性のアストロサイトが共存していることを示した。この所見はSADとプレセニリン1変異のFADとの病理学所見での質的な異種性を示すものであろう。

一方、これまでにNFT形成に関するFADとSADの質的な病理学的異種性についての研究はほとんどなされてこなかった。NFTは神経細胞の変性、細胞死^{12)–14)}や痴呆症状¹⁵⁾¹⁶⁾との関連が示されており、痴呆の臨床を理解する上で、NFTの形成過程やそれに伴う神経細胞死との関連を解明することは重要である。NFTは神経細胞内にみられる異常なリン酸化を受けたタウ蛋白で、電顕的にはその形状からpaired herical filament (PHF)とも呼ばれ、このPHFタウは正常タウの有する微小管結合・安定化作用をもたない。その結果、軸索輸送が障害され、ついには神経細胞が変性に陥り、細胞死に至ると考えられている¹⁷⁾。NFTを有する神経細胞が死滅、崩壊しても、NFTはその強い不溶性のためにニューロピルに残存する(ghost tangle)¹⁷⁾。このようなNFTを介する神経細胞の変性は神経原線維変性(neurofibrillary degeneration)と呼ばれている¹²⁾。細胞外NFTはneurofibrillary degenerationの最終段階、終末像を示し、細胞外NFTが

多くみられる部位はより少ない部位に比べて、この変性過程による細胞死が、より早期かあるいは、より速く起こっていると考えられる¹²⁾¹³⁾。

そこで、正常老化脳やアルツハイマー病脳でもっともNFTの多発する海馬皮質¹⁸⁾において、neurofibrillary degenerationを通して両者の病理学的差異の有無を検討した。

2. 対象と方法

対象は、ともに早期発症型のFADとSADの各6例を用いた。FADとSADの平均死亡年齢はそれぞれ48.8歳、56.0歳で、平均罹病期間はそれぞれ9.2年、6.2年であった(表2)。そのうちFADの2例はプレセニリン1の遺伝子異常が確認されている。

方法は、剖検脳の外側膝状体を通る前額断面の海馬体標本をパラフィン包埋し、厚さ5 μ mの切片を作成し、連続する2切片についてそれぞれKlüver-Barrera染色、Gallyas-HE染色¹³⁾を施行した。なお、Gallyas染色¹⁹⁾は鍍銀染色の一種で、NFTをもっとも鋭敏に検出する方法である²⁰⁾、細胞成分を染め出さないため、Hematoxylin-Eosin (HE)を重染色し、細胞内外のNFTを識別できるようにした。海馬皮質¹⁸⁾をLorente de N6²¹⁾とDuvernoy²²⁾の分類に基づいてCA4、CA3、

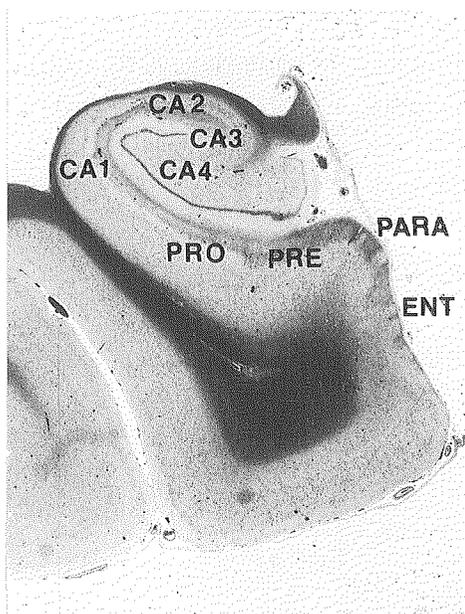


図1 海馬皮質の各subdivisions (Klüver-Barrera 染色×4)

CA2, CA1, prosubiculum (PRO), subiculum and presubiculum (PRE), parasubiculum (PARA), entorhinal cortex (ENT)の8つのsubdivisionに分割し(図1), Gallyas-HE染色標本上, 顕微鏡の倍率40倍の対物レンズを用いて, カメラフレーム内(実測値0.0704mm²)にみられる神経原線維変化(NFT)を有しない核小体の明瞭な神経細胞(unaffected neuron), 明瞭な神経細胞体内の原線維変化(I-NFT)および細胞外原線維変化(E-NFT)のおおのの数を数えた(図2)。各部位で連続する10視野(ただし, CA4は5視野)についてそれぞれ計測し, 各subdivisionにおけるunaffected neuron, I-NFTおよびE-NFTのおおのの合計を求めた。得られた値は1平方mmに対する密度に換算して表した。また, 各subdivisionにおけるneurofibrillary degenerationの進行度ならびにその程度を比較するために, unaffected neuronとNFT(I-NFTとE-NFT)の総数に対するそれぞれの占める比率, unaffected neuron比, I-NFT比, E-NFT比ならびにNFT(I-NFTとE-NFTの総和)比を算出した。また, 海馬皮質の各subdivisionでのそれらの比の順位をつけた。

平均値の比較にはWilcoxon順位和検定を用

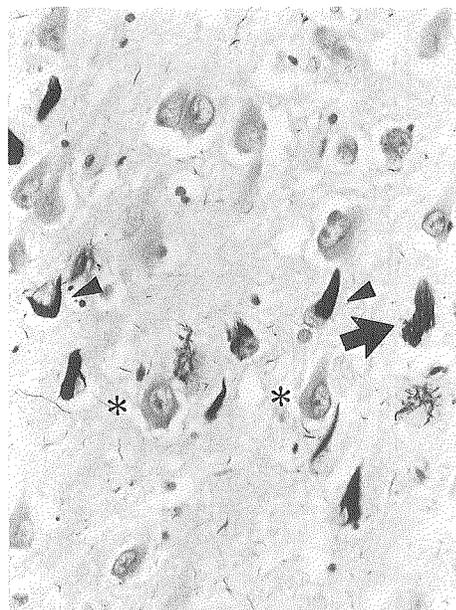


図2 海馬CA1(*: unaffected neurons, ▶: I-NFTs, ➡: E-NFTs (Gallyas-HE染色×400))

い, $p < 0.05$ 以下を有意差とした。

3. 結 果

得られた結果は図3ならびに表3に示した。

Unaffected neuron密度はFADではSADに比べ, CA1, CA2, PREで統計学的に有意に低かった。なお, ENTではその密度はFADの方がSADより低い値であったが, 有意差はみられなかった。

I-NFT密度は, FADではSADに比較してCA1, ENTで低い値であった。

E-NFT密度は, FADではSADに比べ, ENTを除くすべてのsubdivisionで高く, そのうちCA3, CA2, CA1, PROでとくに高い値を示した。

NFT(I-NFT plus E-NFT)密度は, FADではSADと比べ, CA3, CA2, CA1, PROで有意に高い値を示した。なお, ENTではその密度はFADの方がSADより低い値であったが, 有意差はみられなかった。

Unaffected neuron比は, CA1においてFADでは15.4%であったのに対してSADでは45.5%であった。ENTでは, FADで38.0%でSADで27.5

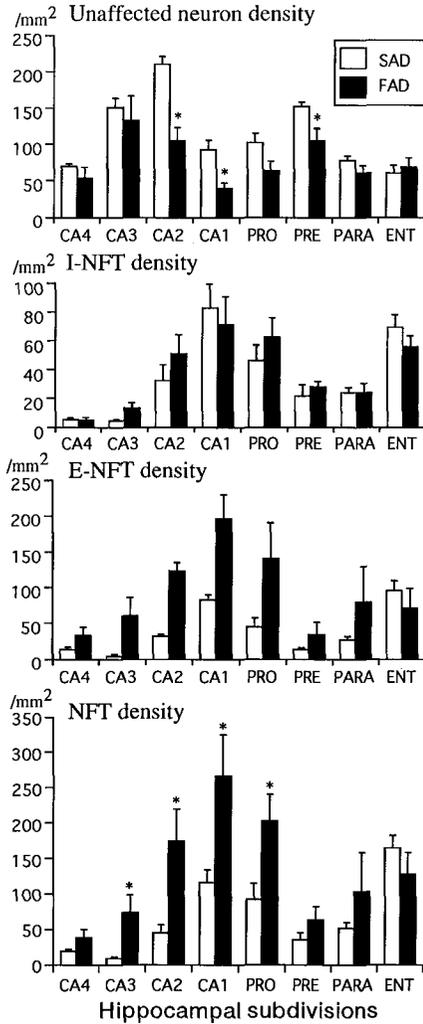


図3 海馬皮質における神経細胞密度とNFT密度

%であった。また、各subdivisionの中では、FADではCA1がもっとも低い値(第8位)であったが、SADではENTがもっとも低い値であった。

I-NFT比は各subdivisionの中では、FAD, SADともにCA1がもっとも高く(第1位)、次いでENTが高い値を示した。

E-NFT比は、CA1においてFADでは53.5%であったのに対してSADでは16.6%であった。ENTでは、FADでは31.2%でSADでは41.8%であった。E-NFT比は、各subdivisionの中ではFADではCA1がもっとも高く(第1位)、ENTは

表3 神経細胞比とNFT比

| | SAD | FAD |
|---------------------------------------|-------------|--------------|
| Unaffected neuron ratio | | |
| CA1 | 45.5±7.2(7) | 15.4±4.0 (8) |
| ENT | 27.5±4.9(8) | 38.0±5.7 (6) |
| I-NFT ratio | | |
| CA1 | 37.9±6.8(1) | 31.1±9.3 (1) |
| ENT | 30.7±3.3(2) | 30.8±3.9 (2) |
| E-NFT ratio | | |
| CA1 | 16.6±4.1(4) | 53.5±12.9(1) |
| ENT | 41.8±4.5(1) | 31.2±6.6 (7) |
| NFT (I-NFTs plus E-NFTs) ratio | | |
| CA1 | 54.5±7.2(2) | 84.6±4.0 (1) |
| ENT | 72.5±4.9(1) | 62.0±5.7 (3) |

Ratios are expressed mean ± SEM.
Parentheses ; rank order within each group.

はるかに低い順位(第7位)であった。

NFT(I-NFT plus E-NFT)比は、各subdivisionの中ではFADではCA1がもっとも高く、ENTはより低い順位(第3位)であった。一方SADでは、ENTがもっとも高く、CA2はその次に高い値であった。

4. 考 察

Unaffected neuron density, すなわちNFTを有しない神経細胞密度の減少は健常な神経細胞の減少を示す。また、I-NFTおよびE-NFT densityの増加はneurofibrillary degenerationの進行およびそれによる神経細胞死の増加を表していると考えられる。

FADではSADと比較してCA1ならびにCA2において、統計学的に有意な神経細胞脱落とNFT形成の増加が同時にみられた。ENTについては細胞脱落とNFT形成について両群で有意な差異はみられなかった。得られた結果をCA1とENTの両者に注目してみると、神経細胞の減少、NFT形成はSADではENTにより強く、FADではCA1により高度であった(表4)。すなわち、FADではSADと比べ、NFT形成を介した神経細胞死がCA1でENTと比べ、より早期かあるいは速く起こっている可能性が示唆された。これらの変化はFADとSADで、海馬皮質の病変の局在

表4 家族性アルツハイマー病(FAD)と孤発性アルツハイマー病(SAD)における海馬皮質の病理学的異種性

| | SAD | FAD |
|---------------|---------|---------|
| Neuronal loss | CA1<ENT | CA1>ENT |
| NFT formation | CA1<ENT | CA1>ENT |

ENT：内嗅皮質

が量的のみならず、質的に異なる、いわゆる海馬病変の神経病理学的異種性を示す結果と考えられる。

このようなFADでは、神経細胞の減少およびNFT形成がCA1により強いという異種性が臨床的にどのような違いとなって現れてくるのかについては今のところ不明である。海馬CA1, ENTともに記憶機能に関する重要な回路の中核部位である²³⁾。ほとんどすべての感覚野からの情報がENTを介して海馬に収束する。また、海馬には次々と新しい情報が送られ、ENTを経由して連合野に貯蔵される²³⁾。海馬CA1の限局性の損傷では前向き健忘がみられ、言語的記憶や図形の記憶が著明に障害されることが知られている²⁴⁾。記憶の形成・固定に重要な役割を果たす固有海馬のより早期からの、かつ強い障害はFADの痴呆の進行が速いという臨床となんらかの関係があるのかもしれない²⁵⁾。今回、得られた結果からは、FADの場合、CA1がより早期に障害されるものの、ENTも遅れながらも平行して高度の障害されるものと考えられる。したがって、FADとSADの記憶障害における差異を明らかにするためには、ごく病初期での比較検討が必要と考えられる。このような臨床症状と病理学的所見との対応を検討するためにはさらに多数例で、詳細な臨床病理学的研究が必要と思われる。

本研究は福井県立病院精神・神経センターの向井雅美博士、福井松原病院の松原六郎博士、国立療養所北陸病院の吉田栄子氏、ロンドン大学精神医学研究所のNigel J Cairns博士、Peter L Lantos教授、Andrew Chadwick氏との共同研究によるものである。ここに深く感謝いたします。

文 献

- 1) Trojanowski JQ, Lee VM-Y : Phosphorylation of neuronal cytoskeletal proteins in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Ann NY Acad Sci* 747 : 92-109, 1994
- 2) 渡辺俊三, 田崎博一 : Alzheimer病の家族発症. *精神科MOOK No. 8 : 老年期痴呆* (島菌安雄, 保崎秀夫, 長谷川和夫 編), 金原出版, 東京, 1984, pp 143-156
- 3) 福谷祐賢, 中村一郎, 小林克治, ほか : 比較的病初期より失外套状態を呈し、ヒョレア, ミオクローヌスなど多彩な神経症状がみられた家族性若年性Alzheimer病の1例 : 臨床病理学的研究. *臨床神経* 29 : 633-638, 1989
- 4) Haltia M, Viitanen M, Sulkava R, et al : Chromosome 14-encoded Alzheimer's disease : Genetic and clinicopathological description. *Ann Neurol* 36 : 362-367, 1994
- 5) Lippa CF, Saunders TW, Smith JM, et al : Familial and sporadic Alzheimer's disease : Neuropathology cannot exclude a final common pathway. *Neurology* 46 : 406-412, 1996
- 6) Armstrong RA, Wood L : The identification of pathological subtypes of Alzheimer's disease using cluster analysis. *Acta Neuropathol* 88 : 60-66, 1994
- 7) Nochlin D, van Belle G, Bird TD, et al : Comparison of the severity of neuropathologic changes in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 7 : 212-222, 1993
- 8) Fukutani Y, Cairns NJ, Rossor MN, et al : Cerebellar pathology in sporadic and familial Alzheimer's disease including APP 717 (Val→Ile) mutation cases : A morphometric investigation. *J Neurol Sci* 149 : 177-184, 1997
- 9) Mann DMA, Iwatsubo T, Ihara Y, et al : Predominant deposition of amyloid- $\beta_{42(43)}$ in plaques in cases of Alzheimer's disease and hereditary cerebral hemorrhage associated with mutations in the amyloid precursor protein gene. *Am J Pathol* 148 : 1257-1266, 1996
- 10) Mann DMA, Iwatsubo T, Cairns NJ, et al : Amy-

- loid β protein ($A\beta$) deposition in chromosome 14-linked Alzheimer's disease : Predominance of $A\beta_{42(43)}$. *Ann Neurol* 40 : 149-156, 1996
- 11) Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, et al : The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased $A\beta_{42}$ deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Med* 2 : 1146-1150, 1996
 - 12) Bondareff W, Mountjoy CQ, Hauser DL : Neurofibrillary degeneration and neuronal loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 10 : 709-715, 1989
 - 13) Fukutani Y, Kobayashi K, Nakamura I, et al : Neurons, intracellular and extracellular neurofibrillary tangles in subdivisions of the hippocampal cortex in normal ageing and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 200 : 57-60, 1995
 - 14) Fukutani Y, Cairns NJ, Sasaki K, et al : Neuronal loss and neurofibrillary tangles in the hippocampal cortex in late-onset sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 19 : S240, 1998
 - 15) Arriagada P, Growdon JH, Hedley-Whyte T, et al : Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42 : 631-639, 1992
 - 16) Gómez-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
 - 17) 辛 龍雲 : アルツハイマー病神経原線維変形成機構とtau蛋白. 老年期痴呆研究会誌 10 : 69-72, 1997
 - 18) Ball MJ : Topographic distribution of neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in hippocampal cortex of ageing and demented patients : A quantitative study. *Acta Neuropathol* 42 : 73-80, 1978
 - 19) Gallyas F : Silver staining of Alzheimer's neurofibrillary changes by mean of physical development. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 19 : 1-8, 1971
 - 20) He Y, Duyckaerts C, Delaé P, et al : Alzheimer's lesions labelled by anti-ubiquitin antibodies : Comparison with other staining techniques. A study of 15 cases with graded intellectual status in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 19 : 364-371, 1993
 - 21) Lorente de N6 R : Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of ammonic system. *J Psychol Neurol* 46 : 113-117, 1934
 - 22) Duvernoy HM : *The Human Hippocampus : An Atlas of Applied Anatomy*. J.F. Bergmann Verlag, München, 1988
 - 23) 樋口誠逸 : 長期記憶の神経回路. 脳と精神の医学 3 : 413-435, 1992
 - 24) Zola-Mogan S, Squire LR, Amaral DG : Human amnesia and medial temporal region : Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 6 : 2950-2967, 1986
 - 25) Fukutani Y, Sasaki K, Mukai M, et al : Neuron and extracellular neurofibrillary tangles in the hippocampal subdivisions in early-onset familial Alzheimer's disease : A case study. *Psychiat Clin Neurosci* 51 : 227-231, 1997

アルツハイマー病における AGEs (Advanced Glycation End Products) とその受容体

AGEs (Advanced Glycation End Products) and Their Receptors in Alzheimer's Disease Brain

名古屋大学医学部神経内科

祖父江 元* (教授) 武田 章 敬* 若 井 正 一*

1. 緒 言

Advanced glycation end products (AGEs) は、糖と蛋白との非酵素的反応により形成される非可逆性物質である。AGEsは加齢とともに皮膚や血管のコラーゲン組織、レンズなどに蓄積し、中枢神経組織においても加齢とともに神経細胞や血管に蓄積することが明らかにされている。アルツハイマー病 (AD) とAGEsの関連については、最初にVitekらがAD脳の老人斑の多い部分は健常脳の3倍のAGEsが含まれており、さらに *in vitro* でAGE化したamyloid β (A β) が可溶性A β の凝集を加速させることを報告し¹⁾、以降、AGEsがADの病態に関与していることを示唆する報告が相次いだ²⁾³⁾。最近、ウシ肺から精製されたamyloid β binding proteinをアミノ酸解析したところ、AGEsに対する受容体 (RAGE) と同一蛋白であることが報告され⁴⁾、ADにおいてamyloid β が神経細胞を障害する際にRAGEが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

われわれは抗AGE抗体・抗RAGE抗体を作製し、若年者、健常高齢者、AD脳の海馬領域におけるAGEs・RAGEの出現につき検討した。一方、AGEsはcarbonyl stress物質であるglyoxalや

3-deoxyglucosoneにより誘導される。今回、神経細胞においてcarbonyl stressでAGEsが誘導されるかどうかの検討も行った。

2. 方 法

抗AGE抗体の作製はAGEのうちcarboxymethyl-lysine (CML) およびpentosidine conjugated albuminを使用してAGE-modified keyhole limpet hemocyanine (KLH) でウサギを免疫し、その血清IgG分画を精製、抽出した。一方、抗RAGE抗体は既知のヒトRAGEのアミノ酸配列の一部からpeptideを合成、KLHを結合させてウサギを免疫し作製した。

対象は、臨床的に痴呆を示し、病理学的にもアルツハイマー型老年痴呆と確認された27例 (73~97歳)、痴呆のない剖検例21例 (15~92歳) である。海馬および海馬傍回を含むformalin固定paraffin包埋標本を上述の方法で作製した抗AGE (CML, pentosidine) 抗体・抗RAGE抗体を用いて、ABC法で染色した。

また、一部の検体で免疫電顕による検討を行った。

また、SDラットから摘出した後根神経節で

* Gen SOBUE, M.D. (Professor), Akinori TAKEDA, M.D. & Masakazu WAKAI, M.D.: Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya.

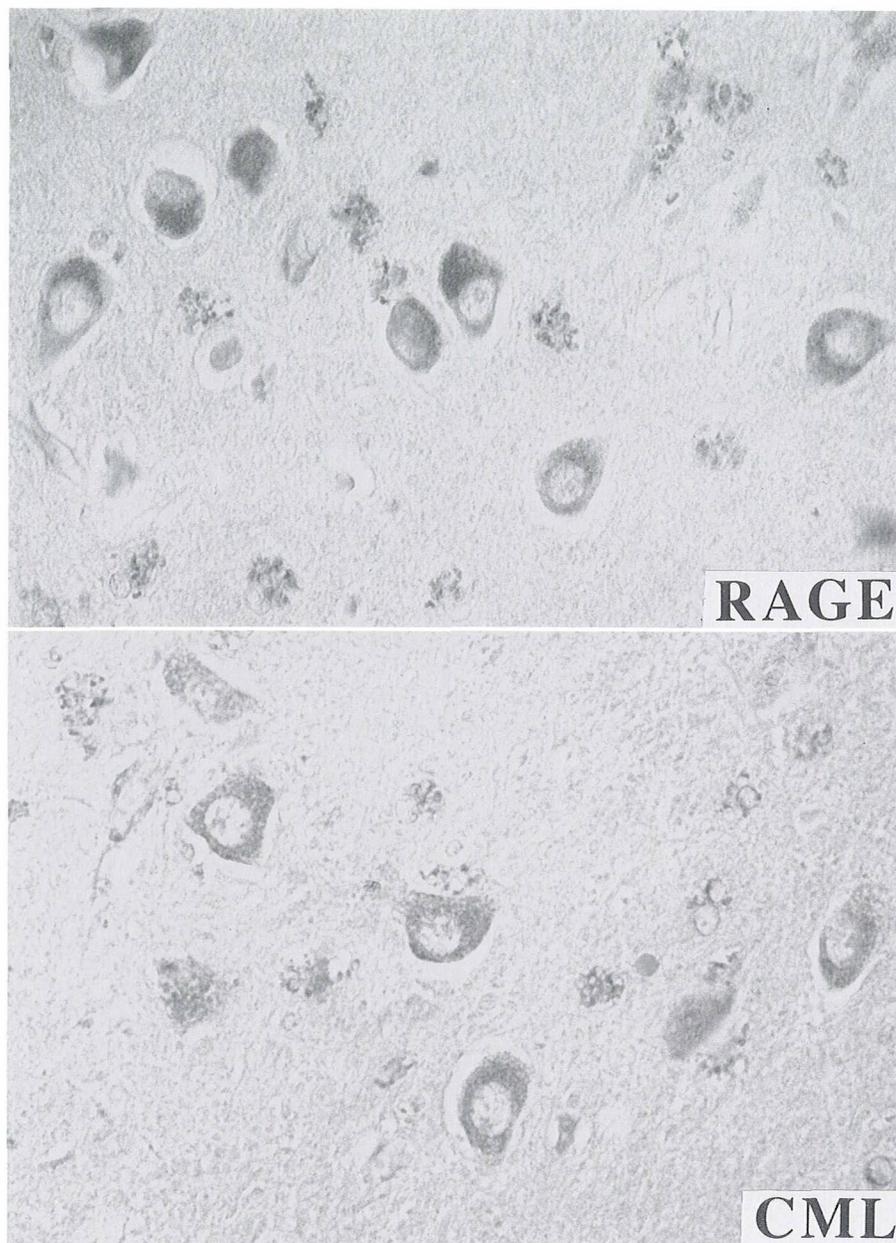


図1 アルツハイマー病脳におけるAGEsの沈着
神経細胞内とともにneuropilにも沈着が著明にみられる。

explant cultureを行った。培養液にglyoxalを0.001~10mMの各濃度で添加し、2時間から6日間培養後、抗AGE(CML)抗体で免疫組織染色し、AGE(CML)の誘導を検討した。また、amino-guanidineでcarbonyl stressの効果が阻害されるかどうかを検討した。

3. 結 果

作製した抗体は、それぞれCMLおよびpentosidine(以下、AGEs)あるいはRAGEを特異的に認識することをWestern blotにより確認した。

この抗体を用いた免疫組織染色において、20歳以下の若年脳ではほとんど染色されなかった

のに対し、高齢者では神経細胞内にAGEs, RAGEを、有意に多量に認めた。一方、アルツハイマー脳では健常高齢者と同様に神経細胞内にAGEsおよびRAGEを認めたが、それに加え、神経細胞体以外のneuropilの領域にも顆粒状のAGEsおよびRAGEを多量に認めた。これらは免疫電顕では微細顆粒状あるいは膜状の構造物として存在した。隣接切片を用いたAGEsとRAGEの位置的関係の検討では神経細胞内においても、neuropilにおいても両者の局在は一致していた(図1)。AGEs・RAGEとgliaとの位置的关系の検討では、アルツハイマー脳で神経細胞体外のneuropilに多量にみられた顆粒状のAGEs・RAGEは大部分GFAP陽性astrocyteとの局在の一致を認め、一部はmicrogliaとの共存関係を認めた。このことは、アルツハイマー脳ではこれらのグリア系に存在するAGEs・RAGEが特異的に増加していることが特徴と考えられた。

また、後根神経系の培養神経細胞内においてもglyoxal添加により時間依存的・濃度依存的にAGEsが誘導され、これはaminoguanidineで濃度依存的に阻害された。

4. 考 察

加齢やアルツハイマー脳でのRAGEとAGEsの発現の動態は明らかにされていない。加齢に伴い神経細胞内にAGEsとRAGEの増加を、アルツハイマー脳で神経細胞体外のAGEsとRAGEの沈着を認め、両者に共存関係がみられることが明らかとなった。この病態的意義は明らかではないが、RAGEがAGEsによりupregulateされた、あるいはoxidative stress下においてAGEsとRAGEの両者の産生が促進されたことが考えられる。また、astrocyte, microglia内でもこれらの産生が高まっていることがアルツハイマー病の特徴であると考えられた。

一方、glyoxalといったcarbonyl stress物質が神経細胞においてAGEsを生成したことから、神経変性や加齢変化の原因にcarbonyl stress物質が関与する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Vitek MP, Bhattacharya K, Glendening M, et al : Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 4766-4770, 1994
- 2) Yan SD, Chen X, Schmidt AM, et al : Glycated tau protein in Alzheimer disease : a mechanism for induction of oxidant stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 7787-7791, 1994
- 3) Smith MA, Taneda S, Richey PI, et al : Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 5710-5714, 1994
- 4) Yan SD, Chen X, Fu J, et al : RAGE and amyloid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382 : 685-691, 1996
- 5) Takeda A, Yasuda T, Miyata T, et al : Advanced glycation end products co-localized with astrocytes and microglial cells in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol* 95 : 555-558, 1998
- 6) Niwa H, Takeda A, Wakai M, et al : Accelerated formation of *N*-(carboxymethyl) lysine, an advanced glycation end product, by glyoxal and 3-deoxyglucosone in cultured rat sensory neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 248 : 93-97, 1998
- 7) Li M, Nakagomi Y, Kobayashi Y, et al : Nonneural nuclear inclusions of androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Am J Pathol* 153 : 695-701, 1998

痴呆疾患の対策としての 入所施設の現状と 今後のあり方

Current Status of Institutions as a Measure for Caring Patients with Dementia and Direction to which Institutions Should Go

医療法人 久幸会 今村病院／理事長

稲庭千弥子*

1. はじめに

痴呆性老人対策が叫ばれ早や10年以上になる。そして、平成12年4月1日の介護保険スタートに間に合わせようと施設設備面・ケア面・システム面の各方面から対応が急がれており、利用者・地域を考えた対策が検討され進められている。

今回は、筆者自身が日本精神病院協会と全国老人保健施設協会で行った調査を基に入所施設の現状を振り返り、今後のあり方を検討したい。

2. 入所施設の現状

a. 医療施設における痴呆診療の現状

本調査は平成8年9月14日現在とした。調査対象と回収率は日本精神病院協会会員病院(老人性痴呆疾患治療・療養病棟・老人性痴呆疾患センター・老人保健施設・重度痴呆デイケア施設・特別養護老人ホーム・養護老人ホーム・老人デイケア施設などのいずれかを運営している)459病院中309施設(回収率67.3%)、さらに大学付属病院(精神神経科、老年科などの診療科)101病院中70施設(回収率69.3%)、また、公立病院(老人性痴呆疾患センターなどを運営)6病院中5施設(回収率83.3%)である。総計回収率は計566病院中384施設の67.8%である。

回答の担当部署としては、全病院384総数のう

表1 医療施設の担当部署

| 担当部署 | 全病院 | 民間病院 | 大学病院 | 公立病院 |
|-------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
| 総数 | 384(100.0) (100.0) | 309(80.5) (100.0) | 70(18.2) (100.0) | 5(1.3) (100.0) |
| 1. 痴呆病棟 | 135(35.2) | 130(42.1) | —(—) | 5(100.0) |
| 2. 痴呆疾患センター | 21(5.5) | 14(4.5) | 7(10.0) | —(—) |
| 3. 老人保健施設 | 38(9.9) | 38(12.3) | —(—) | —(—) |
| 4. 痴呆外来 | 20(5.2) | 10(3.2) | 10(14.3) | —(—) |
| 5. その他 | 170(44.3) | 117(37.9) | 53(75.7) | —(—) |

()内の数値は、「回答あり」を分母にして算出した。

* Chiyako INANIWA, M.D.: Chief Director, Medical Corporation Kyūkō Group Imamura Hospital, Akita.

表 2

●貴院では以下の施設あるいは外来をお持ちですか？(複数に○可)

| | 全病院 | 民間病院 | 大学病院 | 公立病院 |
|-------------|-----------|-----------|----------|----------|
| 回答あり | 310 | 267 | 38 | 5 |
| 1. 痴呆病棟 | 161(51.9) | 154(57.7) | 2(5.3) | 5(100.0) |
| 2. 痴呆疾患センター | 41(13.2) | 30(11.2) | 7(18.4) | 4(80.0) |
| 3. 老人保健施設 | 136(43.9) | 136(50.9) | —(—) | —(—) |
| 4. 痴呆外来 | 111(35.8) | 90(33.7) | 18(47.4) | 3(60.0) |
| 5. その他 | 190(61.3) | 173(64.8) | 15(39.5) | 2(40.0) |
| 回答なし | 74 | 42 | 32 | — |

●初期・早期と思われる痴呆の方が受診していますか？
痴呆ではないかと受診または相談を受けることがありますか？

| | 全病院 | 民間病院 | 大学病院 | 公立病院 |
|--------|-----------|-----------|----------|----------|
| 総 数 | 384 | 309 | 70 | 5 |
| 1. はい | 364(94.8) | 292(94.5) | 67(95.7) | 5(100.0) |
| 2. いいえ | 20(5.2) | 17(5.5) | 3(4.3) | —(—) |

()内の数値は、「回答あり」を分母にして算出した。

表 3 診断には主に何を基本としていますか？

| 回答あり | 全病院 | | | 民間病院 | | |
|------------|-----------|-----------|--------|-----------|-----------|--------|
| | 計 | 主回答 | 従回答 | 計 | 主回答 | 従回答 |
| 1. DSM-IV | 136(37.4) | 134(36.8) | 2(0.5) | 95(32.5) | 94(32.2) | 1(0.3) |
| 2. ICD-10 | 84(23.1) | 82(22.5) | 2(0.5) | 52(17.8) | 50(17.1) | 2(0.7) |
| 3. 厚生省判定基準 | 68(18.7) | 68(18.7) | —(—) | 61(20.9) | 61(20.9) | —(—) |
| 4. 自身の経験 | 222(61.0) | 222(61.0) | —(—) | 190(65.1) | 190(65.1) | —(—) |
| 5. その他 | 32(8.8) | 32(8.8) | —(—) | 22(7.5) | 22(7.5) | —(—) |
| 回答なし | — | | | — | | |
| 回答あり | 大学病院 | | | 公立病院 | | |
| | 計 | 主回答 | 従回答 | 計 | 主回答 | 従回答 |
| 1. DSM-IV | 40(59.7) | 39(58.2) | 1(1.5) | 1(20.0) | 1(20.0) | —(—) |
| 2. ICD-10 | 30(44.8) | 30(26.1) | —(—) | 2(40.0) | 2(40.0) | —(—) |
| 3. 厚生省判定基準 | 7(10.4) | 7(6.1) | —(—) | —(—) | —(—) | —(—) |
| 4. 自身の経験 | 29(43.3) | 29(25.2) | —(—) | 3(60.0) | 3(60.0) | —(—) |
| 5. その他 | 10(14.9) | 10(8.7) | —(—) | —(—) | —(—) | —(—) |
| 回答なし | — | | | — | | |

()内の数値は、「回答あり」を分母にして算出した。

ちその他が170病院(44.3%)ともっとも多く、次は痴呆病棟(35.2%)であった(表1)。今回の調査でわかったことの一つに、痴呆外来を必要として設けている施設が、民間病院、公的病院を含めてすべて1/3以上あるという点である(表2)。以前に比べ痴呆も早期・初期から受診する方が増えている。そこで、診断に関しては何が基本

的に使われているかということ(痴呆の特に初期・早期ということも関与しているのか)、DSM-IVでもICD-10でもなく、自身の経験で診断しているのが60%を超える(表3)。

この診断に対してどのような検査をしているかということ、頭部CT91.8%、血液一般91.2%、脳波84.6%、生化学81.6%、心電図79.9%、尿一

表4 検査ではどのようなチェックをしていますか?「ルーチン」「必要に応じて」別

| 回答あり | 全病院 | | | 民間病院 | | |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| | 364 | | | 292 | | |
| | 計 | ルーチン | 必要に | 計 | ルーチン | 必要に |
| 1. 頭部CT | 334(91.8) | 267(73.4) | 67(18.4) | 268(91.8) | 209(71.6) | 59(20.2) |
| 2. MRI | 176(48.4) | 59(18.2) | 117(32.1) | 109(37.3) | 25(8.6) | 84(28.8) |
| 3. SPECT | 71(19.5) | 22(6.0) | 49(13.5) | 18(6.2) | 5(1.7) | 13(4.5) |
| 4. PET | 20(5.5) | —(—) | 20(5.5) | 6(2.1) | —(—) | 6(2.1) |
| 5. 脳血管写撮影 | 17(4.7) | —(—) | 17(4.7) | 7(2.4) | —(—) | 7(2.4) |
| 6. Chest X-P | 235(65.6) | 162(44.5) | 73(20.1) | 189(64.7) | 139(47.6) | 50(17.1) |
| 7. 血液一般 | 332(91.2) | 304(83.5) | 28(7.7) | 268(91.8) | 244(83.6) | 24(8.2) |
| 8. 生化学検査 | 297(81.6) | 268(73.6) | 29(8.0) | 240(82.2) | 214(73.3) | 26(8.9) |
| 9. 尿一般 | 275(75.5) | 248(68.1) | 27(7.4) | 223(76.4) | 201(68.8) | 22(7.5) |
| 10. 甲状腺ホルモン 他のホルモン | 196(53.8) | 86(23.6) | 110(30.2) | 144(49.3) | 62(21.2) | 82(28.1) |
| 11. ECG | 291(79.9) | 218(59.9) | 73(20.1) | 236(80.8) | 188(64.4) | 48(16.4) |
| 12. 髄液検査 | 88(24.2) | 3(0.8) | 85(23.4) | 49(16.8) | 1(0.3) | 48(16.4) |
| 13. EEG | 308(84.6) | 196(53.8) | 112(30.8) | 244(83.6) | 151(51.7) | 93(31.8) |
| 14. 誘発電位 | 21(5.8) | 3(0.8) | 18(4.9) | 7(2.4) | 2(0.7) | 5(1.7) |
| 15. Vitamin B ₁₂ | 59(16.2) | 10(2.7) | 49(13.5) | 33(11.3) | 4(1.4) | 29(9.9) |
| 16. 遺伝子 | 14(3.8) | 1(0.3) | 13(3.6) | 5(1.7) | —(—) | 5(1.7) |
| 17. その他 | 310(85.2) | 226(62.1) | 84(23.1) | 249(85.3) | 195(66.8) | 54(18.5) |
| 回答なし | — | | | — | | |
| | 大学病院 | | | 公立病院 | | |
| 回答あり | 67 | | | 5 | | |
| | 計 | ルーチン | 必要に | 計 | ルーチン | 必要に |
| 1. 頭部CT | 61(91.0) | 53(79.1) | 8(11.9) | 5(100.0) | 5(100.0) | —(—) |
| 2. MRI | 65(97.0) | 34(50.7) | 31(48.3) | 2(40.0) | —(—) | 2(40.0) |
| 3. SPECT | 52(77.6) | 17(25.4) | 35(52.2) | 1(20.0) | —(—) | 1(20.0) |
| 4. PET | 14(20.9) | —(—) | 14(20.9) | —(—) | —(—) | —(—) |
| 5. 脳血管写撮影 | 10(14.9) | —(—) | 10(14.9) | —(—) | —(—) | —(—) |
| 6. Chest X-P | 43(64.2) | 21(31.3) | 22(32.8) | 3(60.0) | 2(40.0) | 1(20.0) |
| 7. 血液一般 | 60(89.6) | 56(83.6) | 4(6.0) | 4(80.0) | 4(80.0) | —(—) |
| 8. 生化学検査 | 53(79.1) | 50(74.6) | 3(4.5) | 4(80.0) | 4(80.0) | —(—) |
| 9. 尿一般 | 50(74.6) | 45(67.2) | 5(7.5) | 2(40.0) | 2(40.0) | —(—) |
| 10. 甲状腺ホルモン 他のホルモン | 50(74.6) | 23(34.3) | 27(40.3) | 2(40.0) | 1(20.0) | 1(20.0) |
| 11. ECG | 52(77.6) | 28(41.8) | 24(35.8) | 3(60.0) | 2(40.0) | 1(20.0) |
| 12. 髄液検査 | 38(56.7) | 2(3.0) | 36(53.7) | 1(20.0) | —(—) | 1(20.0) |
| 13. EEG | 62(92.5) | 44(65.7) | 18(26.9) | 2(40.0) | 1(20.0) | 1(20.0) |
| 14. 誘発電位 | 14(20.9) | 1(1.5) | 13(19.4) | —(—) | —(—) | —(—) |
| 15. Vitamin B ₁₂ | 24(35.8) | 5(7.5) | 19(28.4) | 2(40.0) | 1(20.0) | 1(20.0) |
| 16. 遺伝子 | 9(13.4) | 1(1.5) | 8(11.9) | —(—) | —(—) | —(—) |
| 17. その他 | 59(88.1) | 29(43.3) | 30(44.8) | 2(40.0) | 2(40.0) | —(—) |
| 回答なし | — | | | — | | |

()内の数値は、「回答あり」を分母にして算出した。

般75.5%, 胸部X線65.6%, 甲状腺ホルモンなど53.8%, 頭部MRI 48.4%, などが一般的である(表4)。

さらに知的評価スケールとして何を使用してい

るかという、HDS-R 78.3%がもっとも多く、WAIS-R 39.0%, MMSE 30.9%と続く(表5)。

これらの診断の結果からどのような治療が行われているかという、薬物療法が98.8%, デ

表5 どんな知的評価スケールを使用していますか？

| 回答あり | 全病院 | | | 民間病院 | | |
|--------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|-----------|--------|
| | 計 | 主回答 | 従回答 | 計 | 主回答 | 従回答 |
| | 359 | | | 288 | | |
| 1. HDS-R | 281(78.3) | 280(78.0) | 1(0.3) | 220(78.4) | 220(76.4) | -(-) |
| 2. MMS(E) | 111(30.9) | 110(30.6) | 1(0.3) | 70(24.3) | 70(24.3) | -(-) |
| 3. GBS | 27(7.5) | 27(7.5) | -(-) | 17(5.9) | 17(5.9) | -(-) |
| 4. WAIS-R | 140(39.0) | 138(38.4) | 2(0.6) | 99(34.4) | 98(34.0) | 1(0.3) |
| 5. 国際精研式痴呆 スクリーニングテスト | 38(10.6) | 38(10.6) | -(-) | 35(12.2) | 35(12.2) | -(-) |
| 6. N式精神機能検査 | 54(15.0) | 53(14.8) | 1(0.3) | 47(16.3) | 46(16.0) | 1(0.3) |
| 7. N式老年者用 精神状態尺度 | 30(8.4) | 29(8.1) | 1(0.3) | 26(9.0) | 25(8.7) | 1(0.3) |
| 8. その他 | 64(17.8) | 64(17.8) | -(-) | 50(17.4) | 50(17.4) | -(-) |
| 回答なし | 5 | | | 4 | | |
| | 大学病院 | | | 公立病院 | | |
| 回答あり | 66 | | | 5 | | |
| | 計 | 主回答 | 従回答 | 計 | 主回答 | 従回答 |
| 1. HDS-R | 56(84.8) | 55(83.3) | 1(1.5) | 5(100.0) | 5(100.0) | -(-) |
| 2. MMS(E) | 38(57.6) | 37(56.1) | 1(1.5) | 3(60.0) | 3(60.0) | -(-) |
| 3. GBS | 10(15.2) | 10(15.2) | -(-) | -(-) | -(-) | -(-) |
| 4. WAIS-R | 40(80.6) | 39(59.1) | 1(1.5) | 1(20.0) | 1(20.0) | -(-) |
| 5. 国際精研式痴呆 スクリーニングテスト | 3(4.5) | 3(4.5) | -(-) | -(-) | -(-) | -(-) |
| 6. N式精神機能検査 | 6(9.1) | 6(9.1) | -(-) | 1(20.0) | 1(20.0) | -(-) |
| 7. N式老年者用 精神状態尺度 | 4(6.1) | 4(6.1) | -(-) | -(-) | -(-) | -(-) |
| 8. その他 | 14(21.2) | 14(21.2) | -(-) | -(-) | -(-) | -(-) |
| 回答なし | 1 | | | - | | |

()内の数値は、「回答あり」を分母にして算出した。

表6 どんな治療をしていますか？

| 治療方法 | 全病院 | 民間病院 | 大学病院 | 公立病院 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| 回答あり | 340 | 271 | 64 | 5 |
| 1. 薬物療法 | 336(98.8) | 267(98.5) | 64(100.0) | 5(100.0) |
| 2. リハビリテーション (デイケアを含む) | 213(62.6) | 188(69.4) | 22(34.4) | 3(60.0) |
| 3. 心理療法 | 75(22.1) | 66(24.4) | 7(10.9) | 2(40.0) |
| 4. 精神療法 | 197(57.9) | 170(62.7) | 26(40.6) | 1(20.0) |
| 回答なし | 1 | 1 | - | - |

()内の数値は、「回答あり」を分母にして算出した。

イケアを含むリハビリテーションが62.6%、そして、精神療法57.9%である(表6)。そのリハビリテーションの内訳としては、作業療法89.2%、音楽療法59.3%、運動療法56.2%などである(表7)。精神療法の内訳としては、個人精神療法80.0%、集団精神療法27.0%、SST 18.4%であ

る(表8)。ここで特記すべき内容として、心理療法をやっていると答えた22.1%の施設のほとんど(85.9%)は回想法を施行していた(表9)。

b. 老人保健施設の痴呆性老人ケアの現状

本調査は、平成9年10月1日現在で施行した。調査対象施設は、1,617施設で、その回収率

表7 どんな治療をしていますか？

| リハビリテーションの種類 | 全病院 | 民間病院 | 大学病院 | 公立病院 |
|--------------|-----------|-----------|----------|----------|
| 回答あり | 194 | 170 | 22 | 2 |
| 1. 作業療法 | 173(89.2) | 156(91.8) | 15(68.2) | 2(100.0) |
| 2. 音楽療法 | 115(59.3) | 112(65.9) | 2(9.1) | 1(50.0) |
| 3. 言語療法 | 30(15.5) | 25(14.7) | 5(22.7) | -(-) |
| 4. 理学療法 | 75(38.7) | 72(42.4) | 3(13.6) | -(-) |
| 5. ダンス療法 | 19(9.8) | 19(11.2) | -(-) | -(-) |
| 6. 絵画療法 | 67(34.5) | 62(36.5) | 4(18.2) | 1(50.0) |
| 7. 運動療法 | 109(56.2) | 105(61.8) | 4(18.2) | -(-) |
| 8. その他 | 19(9.8) | 15(8.8) | 4(18.2) | -(-) |
| 回答なし | 19 | 18 | - | 1 |

()内の数値は、「回答あり」を分母にして算出した。

表8 どんな精神療法をしていますか？

| 精神療法の種類 | 全病院 | 民間病院 | 大学病院 | 公立病院 |
|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| 回答あり | 185 | 159 | 25 | 1 |
| 1. 個人精神療法 | 148(80.0) | 128(80.5) | 19(76.0) | 1(100.0) |
| 2. 集団精神療法 | 50(27.0) | 48(30.2) | 2(8.0) | -(-) |
| 3. SST | 34(18.4) | 34(21.4) | -(-) | -(-) |
| 4. 認知行動療法 | 16(8.6) | 13(8.2) | 3(12.0) | -(-) |
| 5. 精神分析 | -(-) | -(-) | -(-) | -(-) |
| 6. その他 | 11(5.9) | 7(4.4) | 4(16.0) | -(-) |
| 回答なし | 12 | 11 | 1 | - |

()内の数値は、「回答あり」を分母にして算出した。

表9 どんな心理療法をしていますか？

| 心理療法の種類 | 全病院 | 民間病院 | 大学病院 | 公立病院 |
|-----------------|----------|----------|---------|----------|
| 回答あり | 71 | 63 | 6 | 2 |
| 1. 回想法 | 61(85.9) | 54(85.7) | 5(83.3) | 2(100.0) |
| 2. R.O.(M.R.O.) | 29(40.8) | 27(42.9) | 2(33.3) | -(-) |
| 3. その他 | 8(11.3) | 7(11.1) | 1(16.7) | -(-) |
| 回答なし | 4 | 3 | 1 | - |

()内の数値は、「回答あり」を分母にして算出した。

は、1,039施設の64.2%であった。

まず老人保健施設を利用する痴呆性老人の入退所経路を調べてみると、家庭からくるのが77.7%と最も多く、次に医療機関19.2%、家庭が71.7%、医療機関が19.5%である(図1)。

その平均在所日数は地域差はあるものの、6カ月以上1年未満が最も多く29.0%、また、3~6カ月未満の18.8%と1年以上の18.2%がほぼ同率であった(図2)。

入所者の自立度としては、ランクIIIが37.3%と最も多く、次にランクII 30.1%、ランク

IV 22.2%と続いた(図3)。そのADL状況としては、ランクA 45.4%と半数近くを占め、次にランクB 33.4%が続く(図4)。

ここで、痴呆の有無の判定はHDS-R 70.5%と柄澤式42.2%が多く使われていた(図5)。この痴呆性老人の処遇については、分離もしくは混合処遇を痴呆の程度で使い分けているところが42.7%と多く、原則としては混合処遇が29.9%と分離処遇19.9%より多かった(図6)。これらの処遇ケアの中でもっとも苦慮する問題行動として、徘徊22.2%、暴力および破壊行為19.3%、無

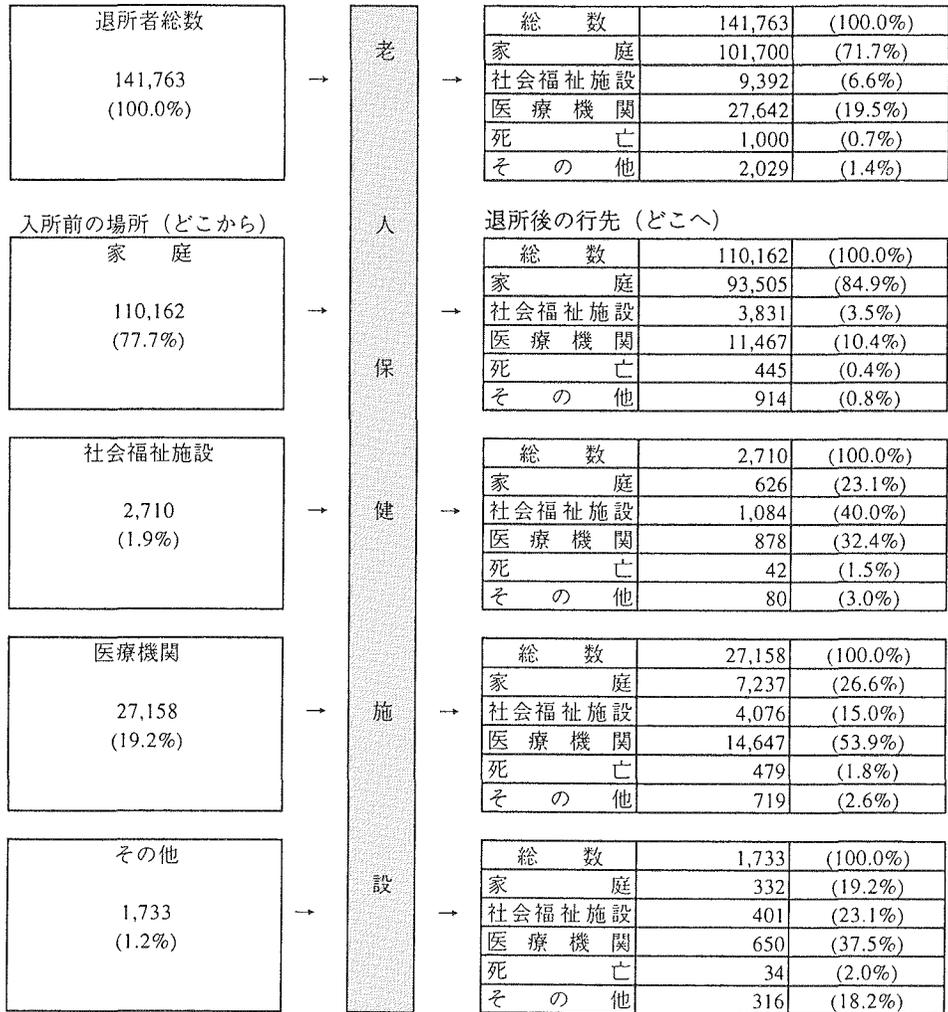


図1 平成8年10月1日～平成9年9月30日に退所した痴呆性老人の入所経路(短期入所含む)

断外出14.6%、帰家要求11.3%があげられている(表10)。これらの問題行動のため、入所継続が困難となるのは82.2%とされており(図7)、退所理由の一番暴力行為52.3%があがっている。これは予想していた身体合併症41.6%、骨折50.5%に比べても多い(図8)。

これらの痴呆性老人ケアに対して老人保健施設でもボランティアの会91.1%(図9)、家族の会85.3%(図10)と地域や家族とともに考えようとする姿勢が生まれている。

また、社会福祉協議会、行政、保健所などとも定期的に連絡協議会を開いているのが59.0%

にのぼる(図11)。

c. 痴呆性老人介護に関するニーズおよび満足度調査から

本調査は平成10年1月23日～2月27日に施行した。調査対象施設は日本精神病院協会会員病院で運営している老人性痴呆疾患治療・療養病棟、重度痴呆デイケア、老人性痴呆疾患センター、特別養護老人ホーム、養護老人ホーム、ケアハウス、老人保健施設などを利用している痴呆性老人の家族を対象とし、1施設4家族にアンケート調査を配布した。

回収率は125施設500家族中、ニーズ調査は244

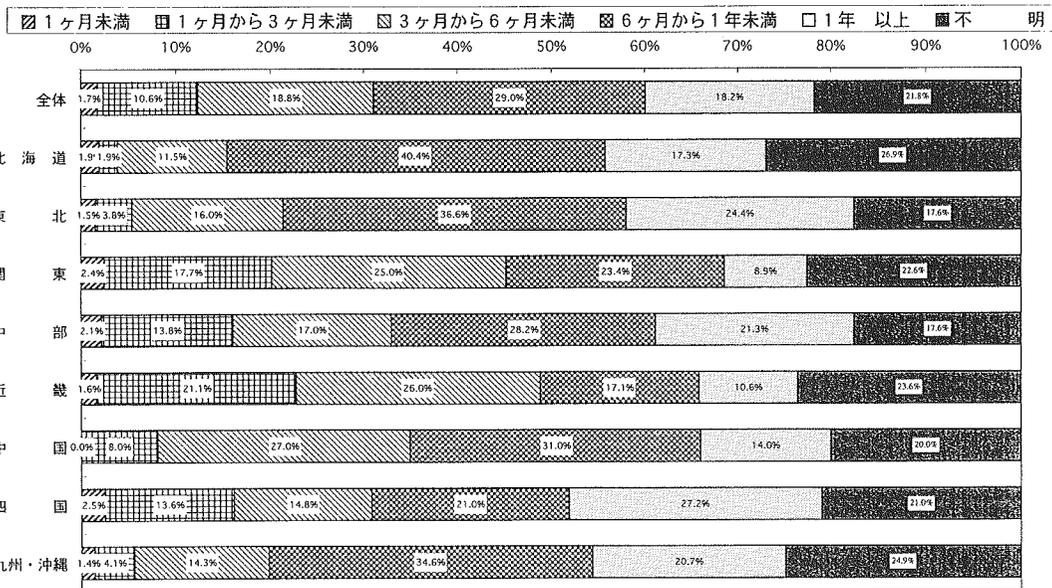


図2 地域別にみた痴呆性老人の平均在所日数

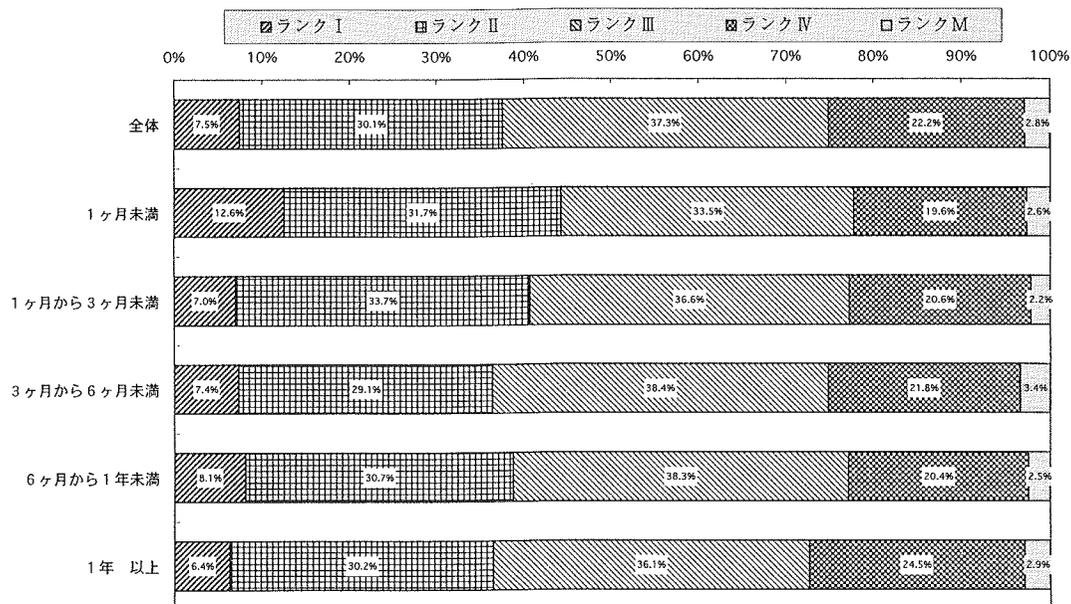


図3 平均在所日数別にみた自立度の状況

家族の48.8%，満足度調査は241家族の48.2%であった。

そのアンケート記載者(介護者)の続柄は息子の嫁35.3%がもっとも多く(図12)，年齢は50～59歳が36.9%と多かった(図13)。

ニーズの調査から医学的管理(表11)，施設の

構造設備(表12)，ケアサービス(表13)の3方向で多かった要望を表に記載した。家族はインフォームドコンセントを求め，現場の人手不足，人としての尊厳の必要性などを指摘している。

また，満足度調査への意見・感想(表14)にも

痴呆疾患の対策としての入所施設の現状と今後のあり方

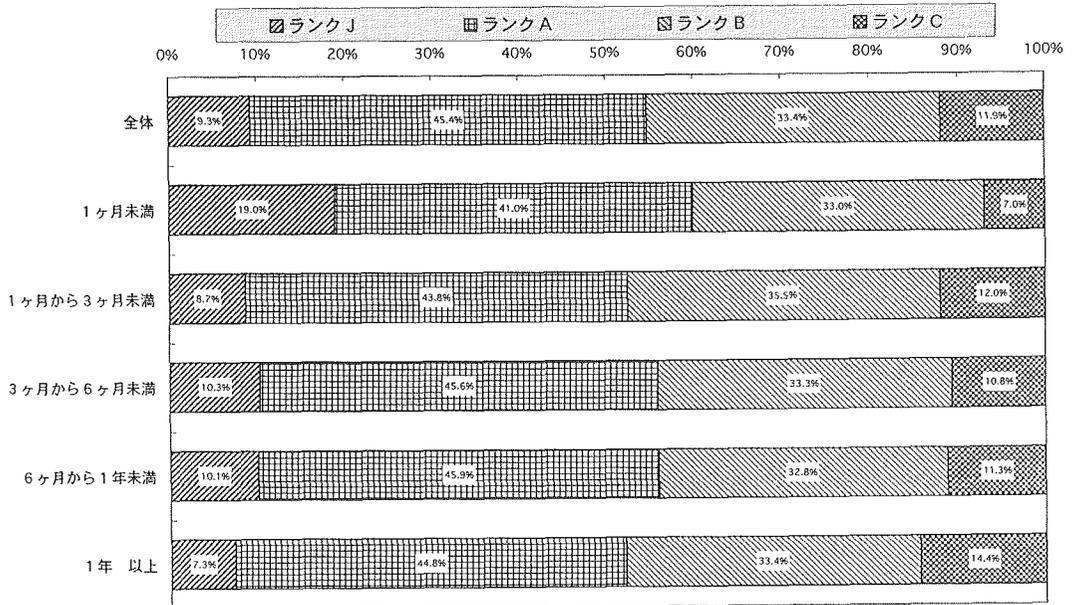


図4 平均在所日数別にみたADLの状況

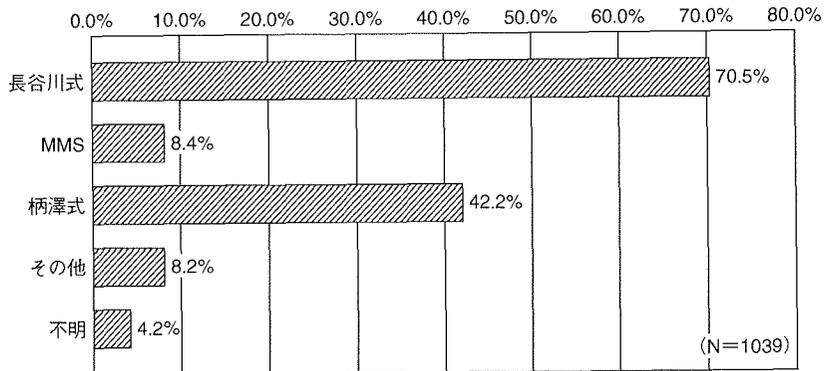


図5 痴呆の有無の判定法

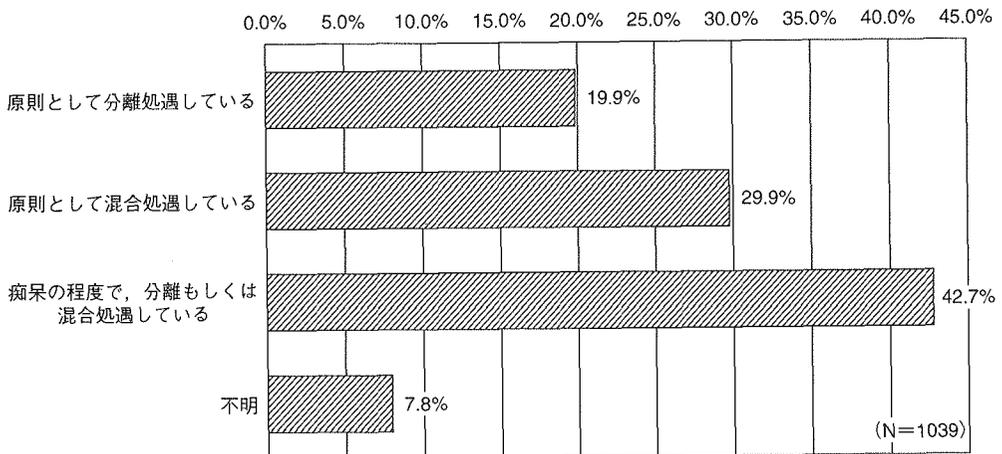


図6 痴呆性老人の処遇方法

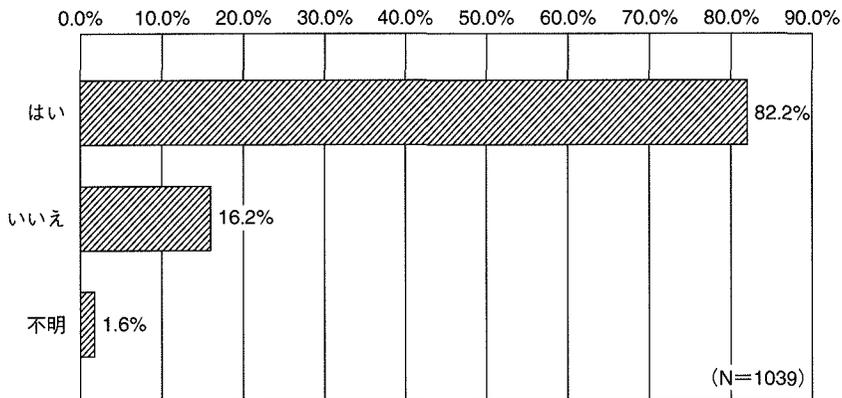


図7 痴呆性老人で入所継続が困難となった事例

表10 痴呆性老人のケアでもっとも苦慮する問題行動

| | 1位 | 2位 | 3位 | 4位 | 5位 |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1. 徘徊 | 231(22.2%) | 112(10.8%) | 95(9.1%) | 93(9.0%) | 132(12.7%) |
| 2. 異食 | 59(5.7%) | 87(8.4%) | 67(6.4%) | 62(6.0%) | 73(7.0%) |
| 3. 暴力および破壊行為 | 201(19.3%) | 126(12.1%) | 83(8.0%) | 72(6.9%) | 65(6.3%) |
| 4. おむつ外し | 70(6.7%) | 95(9.1%) | 98(9.4%) | 116(11.2%) | 85(8.2%) |
| 5. 無断外出 | 152(14.6%) | 94(9.0%) | 60(5.8%) | 34(3.3%) | 43(4.1%) |
| 6. 拒絶 | 37(3.6%) | 59(5.7%) | 92(8.9%) | 82(7.9%) | 96(9.2%) |
| 7. 不潔行為 | 62(6.0%) | 117(11.3%) | 146(14.1%) | 149(14.3%) | 127(12.2%) |
| 8. 食欲の異常な増減 | 28(2.7%) | 27(2.6%) | 34(3.3%) | 44(4.2%) | 52(5.0%) |
| 9. 物を盗み隠す, 集める | 37(3.6%) | 87(8.4%) | 109(10.5%) | 140(13.5%) | 113(10.9%) |
| 10. 物を隠し, 盗まれたと騒ぐ | 31(3.0%) | 67(6.4%) | 86(8.3%) | 101(9.7%) | 78(7.5%) |
| 11. 帰家要求 | 117(11.3%) | 149(14.3%) | 148(14.2%) | 117(11.3%) | 125(12.0%) |

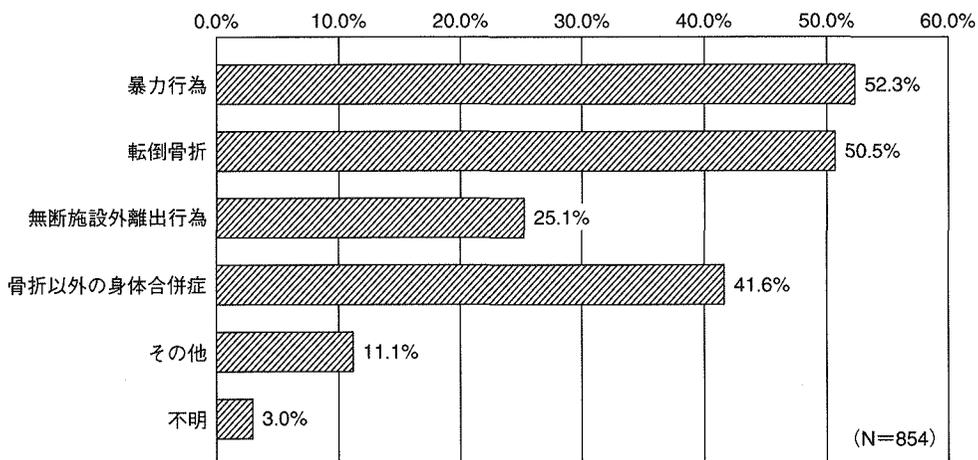


図8 困難となった事例の退所理由

同様の指摘の他に今後のシステムの改善と充実
や利用しやすさが求められる。

3. まとめ

現在の日本の保健医療福祉の中で高齢者対
策, 特に痴呆性老人対策にはまだいくつかの問



図9 痴呆性老人の在宅ケアに向けたボランティアの会の設置状況

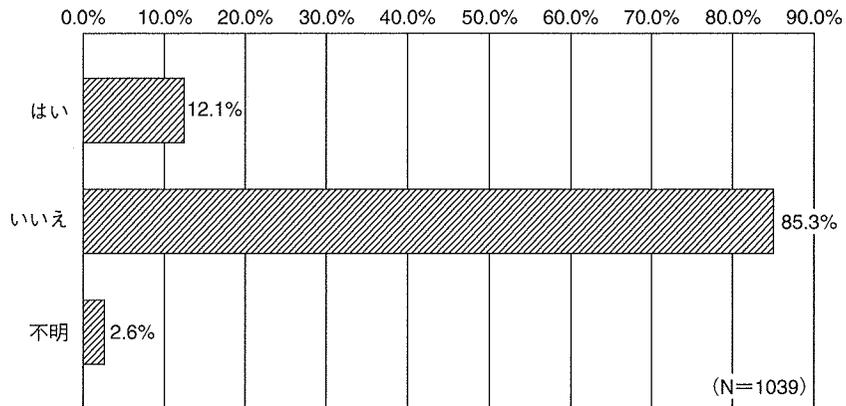


図10 痴呆性老人の在宅ケアに向けた家族の会の設置状況

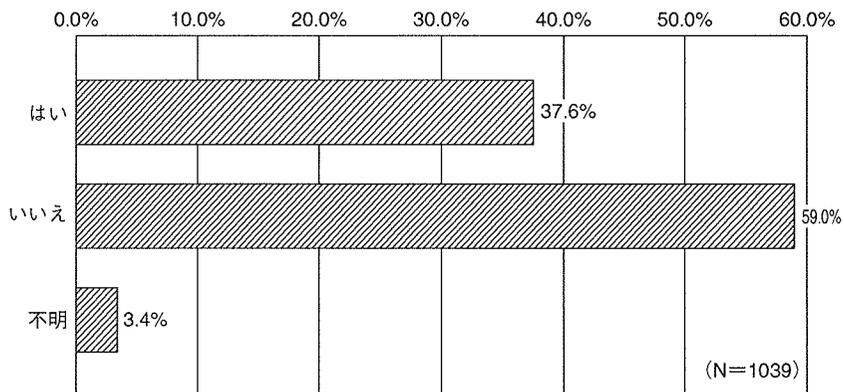


図11 社会福祉協議会、行政(担当課)、保健所などの連絡協議会などの定期的な開催状況

題が残されている。介護保険スタートを前にしながら痴呆の要介護度が身体的要介護度に比べより明確にはならない点がある。痴呆度をより

表11 利用した施設の医学的管理について

- *全患者に治療的管理が行き届いていない
- *治療や管理の内容を説明して欲しい

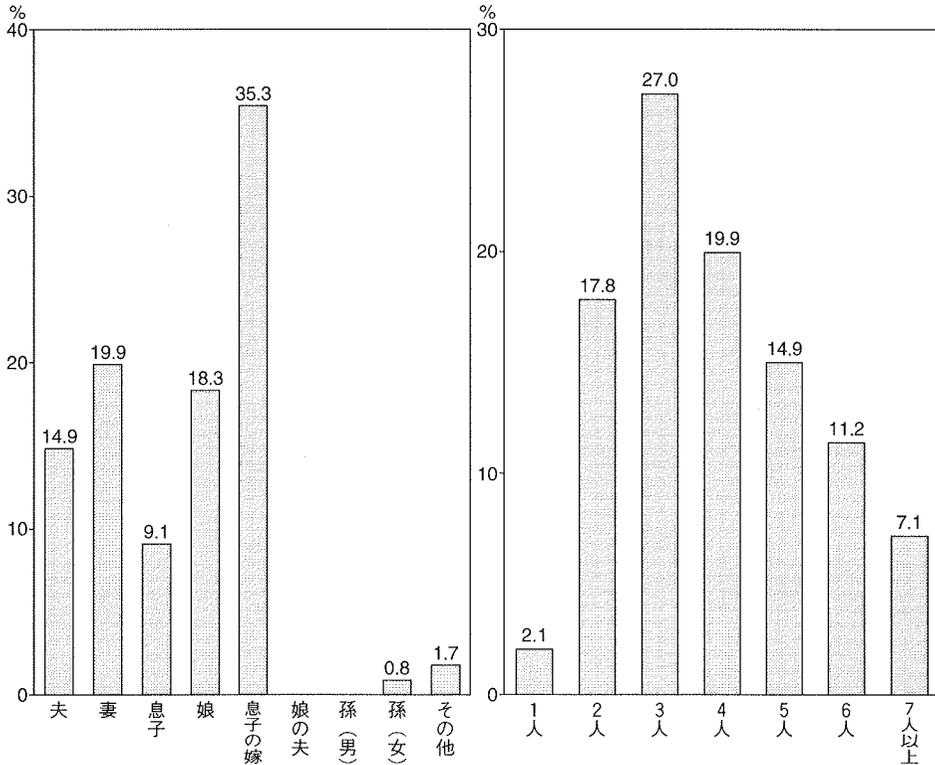


図 12 介護者の続柄別(左)と同居家族の人数別(右)

表 12 利用した施設の構造や設備について

- *病室内が狭い
- *面会にきた家族と団らん・かつ飲食できる部屋やテーブルとイスがあれば良い
- *清潔ではあるが殺風景な感じがする。生活の場としてさみしい
- *部屋やトイレに仕切りがない。他室侵入の問題。物盗られの問題
- *性的逸脱行為の問題、排泄やおむつ交換への配慮として不満がある
- *火災などの災害時に不安な構造になっている

表 13 痴呆性のお年寄りのケアサービスについて

- *人手不足と、えこひいきと看護・介護者のモラルの問題、知識技能の問題を感じる
- *家族が一日介護していても巡回の回数がほとんどない
- *手のかかる老人が多いのだからと思うのですが、もう少し家庭的な考えで見て欲しい
- *一斉に食事を取る場合に十分な看護体制をとるには、今の介護人の数では無理がある
- *衣類品が無くなったり、他の方がしばしば入っていることが多い

表 14 満足度調査への意見・感想

- *入所者同士のトラブルにもっと目が行き届くようになればうれしい
- *諸施設の充実を
- *患者に対して常にやさしく接して欲しい。患者に対する不公平なところをなくして欲しい
- *別な所へ移らなければならないことが一番心配である
- *個人の持ち物に制限があり、生活を楽めない
- *部屋の清掃が行き届いていない。人手不足の感じがする
- *老健施設は自宅に3カ月帰らなければならないが、年間通して入所できるように制度をかえてもらえないか
- *お風呂にいれてもらって水虫になった
- *施設をもっとたくさん作って、もっと長く預かって欲しい
- *介護保険が導入された場合の負担、介護の体制が不透明なことが不安である

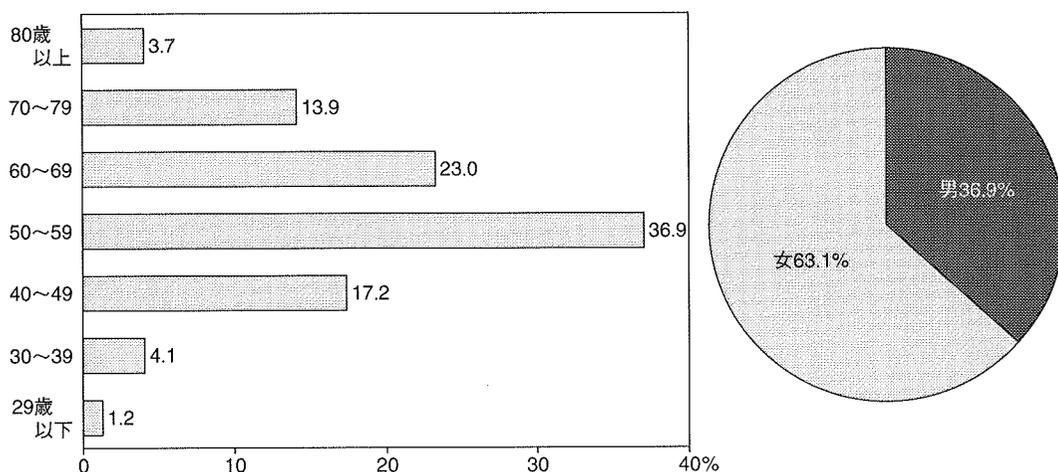


図 13 アンケート記載者の年齢別(左)とアンケート記載者の性別(右)

科学的に解明し介護度に結びつけていく仕事が残っていると見える。

また、拘束・抑制問題は日本のケア技術の啓発向上とともに施設・設備だけではなく、人手、サービス内容に金をかける視点を必要としている。

欧米に比べても痴呆性老人対策には前向きに取り組んでいると思うが、より利用者国民のニーズを基本としながら、“痴呆になっても尊厳の保たれる老後を求め人生を選択していきたい”と考える。

参考文献

- 1) 痴呆性老人の早期治療早期ケアに関する開発普及研究事業：社団法人 日本精神病院協会，平成9年3月
- 2) 老人保健施設痴呆性老人ケアマニュアル：社団法人 全国老人保健施設協会，平成10年3月
- 3) 在宅ケア・地域ケアでの老人性痴呆疾患に関する普及研究事業 平成9年度：社団法人 日本精神病院協会，平成10年3月

痴呆患者の問題行動・ 精神症状とその解釈

Interpretation of Behavioral Neuropsychiatric Symptoms with Dementia Patients

大阪大学医学部精神医学教室

武田 雅俊* (教授) 西川 隆* 徳永 博正*
池尻 義隆* 中川 賀嗣*
安野 史彦* 田中 稔久*

1. はじめに

痴呆の症状は認知障害だけではない。認知障害に加えて、多くの精神症状・問題行動がみられ、これらの症状により患者の日常生活が障害されるだけでなく、介護者の負担も増大する。柄沢の報告によれば、わが国の痴呆患者に認められる精神症状・問題行動として、妄想・パノイア(30%)、日内リズム異常(22%)、徘徊(22%)、攻撃性(19%)、幻覚(8%)などがあげられている。これらの精神症状は痴呆の病期のさまざまなステージで出現し、また、それらの精神症状は認知障害の程度と並行しない。外国の報告であるがReisbergによるそれぞれの病期ステージにおける精神症状・問題行動の出現頻度を図1に示す(Reisberg, 1989)。アルツハイマー病の病期各ステージにおいて、不安・恐怖、攻撃性、感情障害、活動性、妄想・パノイア、日内リズム異常、幻覚などが出現しているが、その出現のステージはばらばらである。それぞれの精神症状・問題行動の出現は認知機能障害と平行して出現するものではない。このような

知見を考慮すると、痴呆症の認知障害と精神症状とは、それぞれ独立した症状として区別して理解しなければならない。

妄想を例にとって説明する。図2にFörstlの報告によるアルツハイマー病患者に出現する妄想・パノイアの内容と出現頻度を軽症と中等症とに分けて示す。妄想によっては中等症以降でないと出現しない妄想内容もあるが、多くの妄想は軽症患者にも中等症患者にも出現する。痴呆患者に見られる妄想は、その発症様式においても内容においても、精神分裂病にみられるものとは明らかに異なっている(表1)。妄想の内容は比較的単純であり、認知障害が軽度や中等度であっても出現する。また、患者本人の病前性格や状況への依存性も少なからぬ要因であり、個人の特質により出現したりしなかったりする。

2. 精神症状とリン酸化タウ

このような痴呆患者に認められる妄想が、どのような生物学的基盤に基づいて出現するかを

* Masatoshi TAKEDA, M.D. (Professor), Takashi NISHIKAWA, M.D., Hiromasa TOKUNAGA, M.D., Yoshitaka IKEJIRI, M.D., Masatsugu NAKAGAWA, M.D., Fumihiko ANNO, M.D. & Norihisa TANAKA, M.D.: Department of Psychiatry, Osaka University School of Medicine, Osaka.

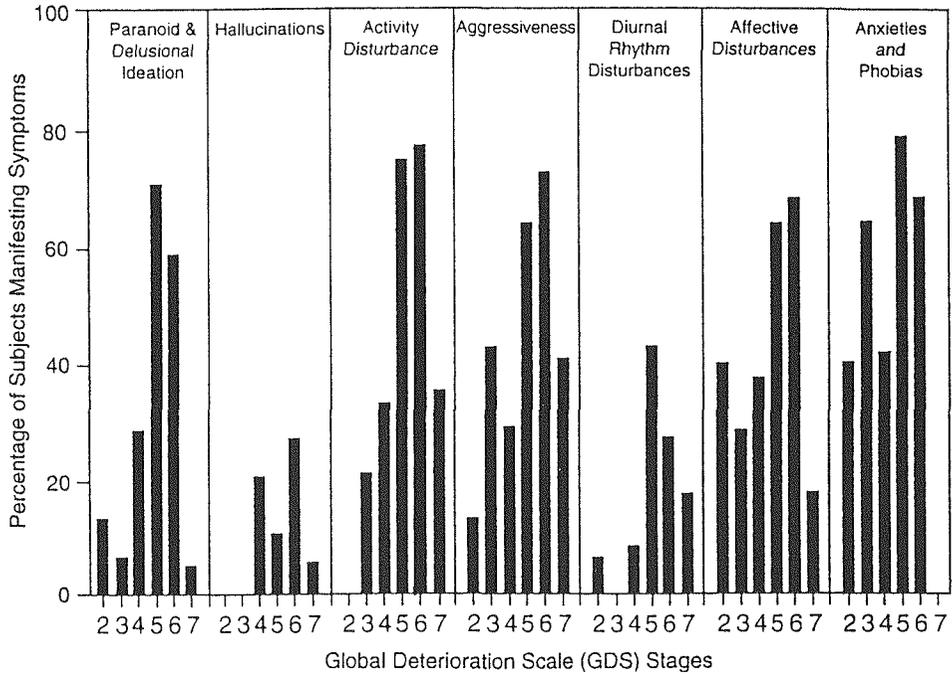


図 1 Percentage of subjects with normal aging or progressive Alzheimer's disease experiencing behavioral disturbances at each Global Deterioration Scale(GDS) stage. Subjects studied were initial or follow-up participants in an outpatient study at the New York University Medical Center. Aging and Dementia Research Center. Follow-up was conducted in residential homes and nursing homes as well as in the research center clinic. All subjects with sufficient impairment fulfilled criteria for a diagnosis of probable Alzheimer's disease before evaluation. The 120 subjects (38 men, 82 women ; mean age, 73.1 ± 8.3 years) had the following severity distribution : GDS stage 2 (normal aging), n = 15 ; GDS stage 3 (mild memory impairment), n = 14 ; GDS stage 4 (mild Alzheimer's disease), n = 24 ; GDS stage 5 (moderate Alzheimer's disease), n = 28 ; GDS stage 6 (moderately severe Alzheimer's disease), n = 22 ; and GDS stage 7 (severe Alzheimer's disease), n = 17. [Adapted from Reisberg et al. (1989). Bulletin of Clinical Neurosciences, 54 : 95-112].

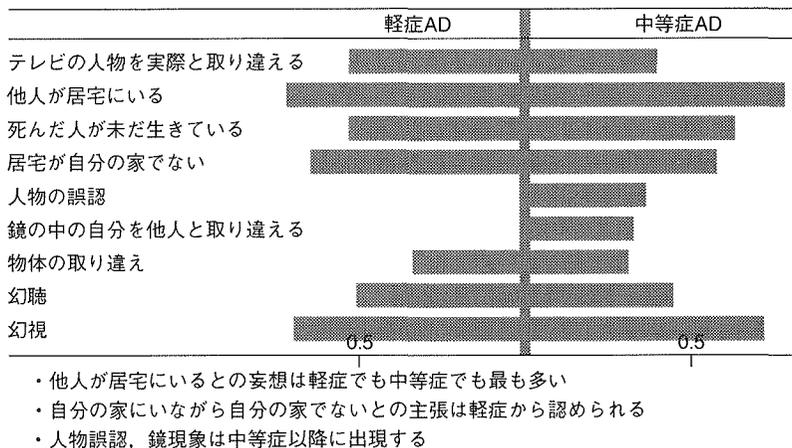


図 2 AD患者のdelusion, hallucination, misperception

表1 アルツハイマー病の妄想

| | |
|---|-----|
| ・猜疑心(suspiciousness) | 30% |
| ・物盗られ妄想 | 22% |
| ・居宅を自分の家でないと信じ込む | 18% |
| ・配偶者が不貞を働いていると信じ込む | 14% |
| ・家族から見捨てられてしまうと信じ込む | 11% |
| ・患者全体の90%以上でいずれかの時期には出現する ・内容が簡単 ・一部分は認知力障害と関係する ・環境により出現する場合としない場合がある | |

表2 Distribution of ADPtau and normal tau in brain of psychotic and non-psychotic Alzheimer patients

| | ADPtau | | Normal tau | |
|----------|-----------|--------------|------------|--------------|
| | psychotic | nonpsychotic | psychotic | nonpsychotic |
| Gray m. | 23.66 | 9.96 | 11.03 | 10.49 |
| White m. | 5.05 | 2.13 | 11.57 | 9.22 |

(Mukaetova-Ladinska : Entophinal and temporal cortices of Alzheimer brain, 1995)

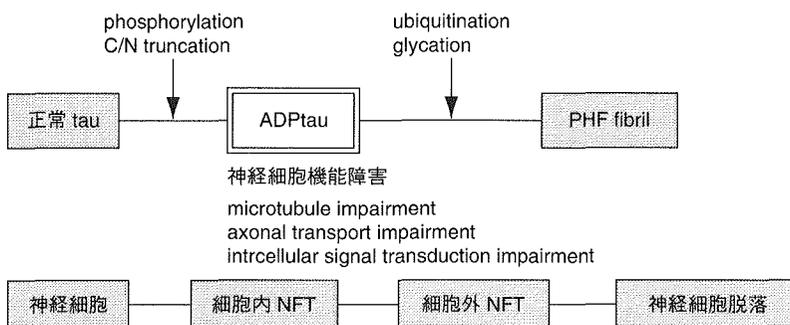


図3 アルツハイマー病の妄想とリン酸タウ
神経細胞の機能低下状態に妄想が起りやすい？

理解する必要がある。アルツハイマー病の神経原線維変化はリン酸化タウが沈着したものである。生理的状態のタウはチュブリンと結合することによりマイクロチューブルを構成し、この細胞骨格蛋白は細胞内で重要な役割を果たしている。タウのリン酸化によりタウの生理的機能は失われ、神経細胞の機能不全が惹起される。タウ蛋白はリン酸化タウとなり、さらにリン酸化タウは不溶性となって、最終的に神経原線維変化として神経細胞内、グリア細胞内に沈着する。リン酸化タウの量は、精神症状を呈する痴呆患者と精神症状を呈さない痴呆患者とを比較した場合、精神症状を呈する患者群で有意に高いことが知られている(表2)。この知見は、正

常タウがリン酸化を中心とする修飾を受けるが、最終的に不溶性タウとなって神経原線維変化をもたらす以前の、可溶性リン酸化タウが増加した状態では、いまだ細胞が完全には機能を喪失しておらず、いわば機能不全状態に陥っていることが想定され、このような状態において精神症状が出現しやすいことを示唆するものと思われる(図3)。

3. 問題行動を呈する症例

[症例1]物盗られ妄想を呈するアルツハイマー病。

患者：61歳、女性。右利き。

病歴：約3年前から物忘れが徐々に進行し、

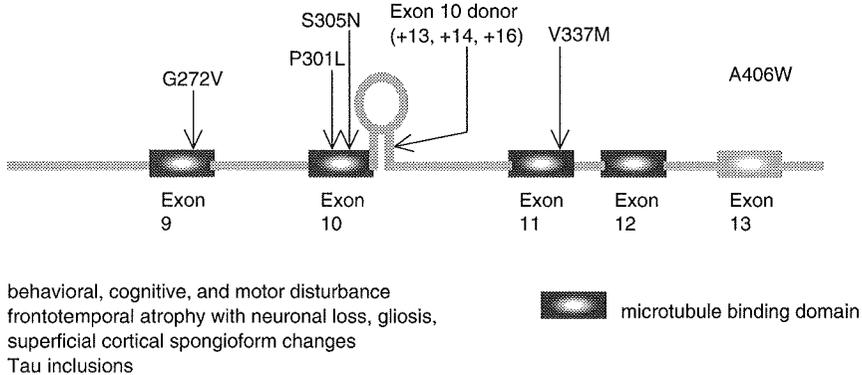


図4 FTDP 17 and tau mutation (Nature, 393 : 702-705, 1998 ; Ann Neurol 43 : 815-825, 1998)

自分でしまった金品の場所を忘れて、それを隣家に住む自分の長女が盗んだといって難詰するようになった。猜疑心から筆筒や押入の奥にしまい込んで、一層持ち物を見つけ出しにくくなり、妄想を發展させて長女を家に寄せつけなくなってしまった。

現症：近時記憶の障害が目立つが、他の認知機能はかなり保たれている。MMSE 13/30, RCPM 25/36。

MRI：左>右海馬の軽度萎縮を認める。

SPECT：左>右側頭葉内側前部の血流低下を認める。

〔症例2〕性的逸脱行動を呈する前頭葉優位型ピック病。

患者：56歳、男性。右利き。

病歴：約4年前から仕事の能率が低下。落ちつきがなく、毎日同じ店で同じ品物を注文する。妻に執拗に性交渉を求め、隣人の女性の身体を触るなどの行為が目立つようになった。入院後も、看護婦に自分の性器を見せて触ってくれと言う、廊下を歩きながら自慰をするなどの性的な逸脱行動が目立った。

現症：徘徊、大食、常同行為、考え不精、立ち去り行動が認められた。MMSE：19/30, RCPM：27/36。

MRI：右>左の前頭葉・側頭葉に著明な萎縮。側頭葉萎縮は上側頭回に目立つ。右>左の両側海馬萎縮。

〔症例3〕自己身体部位定位障害を呈する皮質基底核変性症。

患者：61歳、男性。右利き。

病歴：約2年前から紐やネクタイが結びにくくなり、衣服の着脱、椅子に座る、計算などの障害が現れた。記憶・見当識・言語の異常はなく、人格変化もみられない。

現症：両手の巧緻運動障害、自己身体定位障害、構成障害、着衣障害。

CT：右側にやや強い全般性の軽度萎縮。

PET：右半球に広汎な糖代謝低下。

4. 変性痴呆におけるタウ病理と症状との関連

臨床場面では、症候に基づいて変性痴呆を鑑別することがある程度可能であるが、その診断が困難ないわゆる非定型症例も数多い。そして、このような非定型例の多くに精神症状・問題行動が認められる。まず、最近のタウ蛋白の解析の結果を紹介する。1998年にFTDP-17 (frontotemporal dementia with parkinsonism : FTDP-17) の遺伝子解析の結果が報告された(図4)。FTDP-17は古くから家族性ピック病と呼ばれていた常染色体優性遺伝の若齢発症痴呆症を含み、認知機能障害よりも性格変化、自発性低下などの行動異常により発症する。Huttonらは、17番染色体長腕と連鎖した家族性発症を呈するFTDP-17の家系では、タウ蛋白遺伝学の突然変異があることを見出した。FTDP-17の臨床症状は多彩であるが、家系によって遺伝子変異の部位が異なっていた。FTDP-17に認められたタウ遺伝子の突然変異は大きく、3グループに分けることができる。第10エクソン内の変異、第10エクソ

表3 Tau mutation and phenotypes

| type | solubla tau | tau deposits | filaments | neuron or glia |
|--|------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| 1. outside exon 10 mutations | unchanged 4 : 3 repeat ratio | all six isoforms included | AD-like PHF | neuron |
| 2. exon 10 missense mutations | unchanged 4 : 3 repeat ratio | predominantly 4 repeat | narrow PHF-like filaments | neuron/glia |
| 3. exon 10 5' splice site intronic mutations | increased 4 repeat | predominantly 4 repeat | twisted-ribbon filaments | neuron/glia |

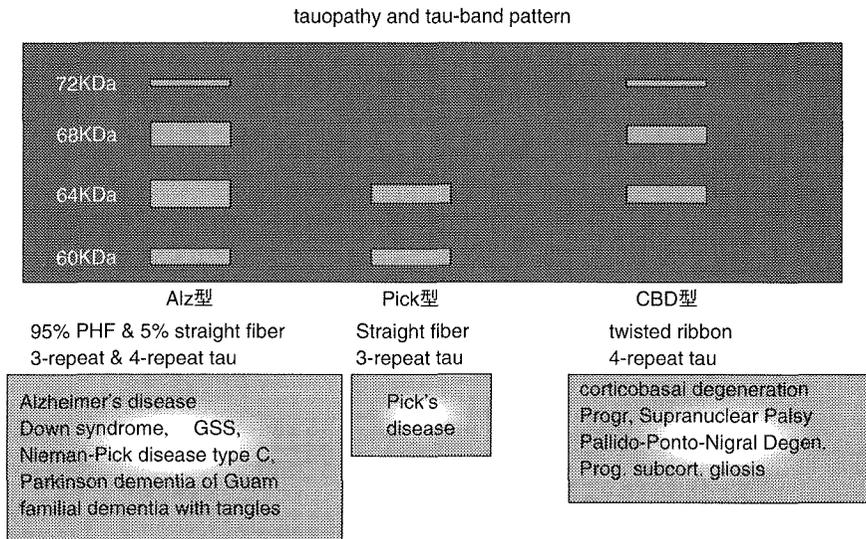


図5 Tau pathology and dementia

ン後のイントロン変異，第10エクソン以外のエクソン内変異である。それぞれに対応して，3リピートタウと4リピートタウの比率，線維構造の形態，ニューロン内かグリア内かの局在が異なる。表3にこれら3種類の特徴を示す。このような知見は，タウ蛋白の性質によってさまざまな臨床症状を呈することを示唆している。

次に，アルツハイマー病，ピック病，皮質基底核変性症の脳内タウのバンドパターンを示す(図5)。これらの痴呆性疾患は，それぞれ特徴的なタウ蛋白のバンドを呈する。アルツハイマー病では4本のバンドを示し，これらのバンドは脱リン酸化すると6本のバンドに分かれる。このことは，アルツハイマー病ではタウ蛋白の6つのアイソフォームが発現していることを示唆している。これに対してピック病のタウのバンドパターンは2本であり，これらのタウ

は脱リン酸化しても2本であり，4リピート型のタウのみからなっている。皮質基底核変性症は2ないし3本のバンドを呈している。

タウの病理はそれぞれの疾患に特徴的な病理過程を反映しており，このような生化学的知見からおのおのの痴呆性疾患の精神症状の特徴をある程度まで説明できる可能性がある。すなわち，4リピート型タウからなるピック病では前頭葉および側頭葉に解剖病理学的変化がみられ，性的逸脱，強迫行為，常同行為などの問題行動が特徴である。皮質基底核変性症では，主として中心溝周辺の皮質と基底核に病変をきたし，症状的には脱落症状が目立ち，ことに自己身体定位障害や四肢の協調運動，高次の行為障害が特徴的である。アルツハイマー病では，海馬および嗅内野を中心とする側頭葉皮質に始まって後方連合皮質に病理変化が波及する。そ

れに対応して、初期には幻覚・妄想などさまざまな精神症状が出現しうるが、次第に精神活動が不活発となり全体的な低下を示すようになる。つまり、痴呆を呈する各疾患の精神症状・問題行動は、タウの病理の発現パターンによって病変分布がある程度規定されるために、おのおのの特徴を呈するものと解釈される。

文 献

1) Mukaetova-Ladinska EB, Harrington CR, Xuereb, J, Roth M, Wischik CM : In *Treating Alzheimer's and Other Dementias* (edited by Bergener M & Finkel SI), Springer, New York,

pp 57-80

- 2) Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM : Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) Rating Scale. *Int Psychogeriatr* 8 : 301-308, 1996
- 3) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al : Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393 : 702-705, 1998
- 4) Burns A, Forstl H : Neuropathological and neuro-radiological correlates of paranoid symptoms in organic mental disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247 (4) : 190-194, 1997

第12回近畿老年期痴呆研究会

The 12th 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

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.
近藤 智善
Tomoyoshi KONDO, M.D.
澤田 徹
Tohru SAWADA, M.D.
高橋 光雄
Mitsuo TAKAHASHI, M.D.
中島 健二
Kenji NAKAJIMA, M.D.
西谷 裕
Hiroshi NISHITANI, M.D.
早川 徹
Toru HAYAKAWA, M.D.
福居 顕二
Kenji FUKUI, M.D.
前田 潔
Kiyoshi MAEDA, 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.
和賀 志郎
Shiro WAGA, M.D.

今泉 昌利
Masatoshi IMAIZUMI, M.D.
上野 聡
Satoshi UENO, M.D.
木村 淳
Jun KIMURA, M.D.
駒井 則彦
Norihiro KOMAI, M.D.
堺 俊明
Toshiaki SAKAI, M.D.
高橋 桂一
Keiichi TAKAHASHI, M.D.
武田 雅俊
Masatoshi TAKEDA, M.D.
中嶋 照夫
Teruo NAKAJIMA, M.D.
橋本 信夫
Nobuo HASHIMOTO, M.D.
半田 讓二
Joji HANDA, M.D.
堀 正二
Masatsugu HORI, M.D.
松林 公蔵
Kozo MATSUBAYASHI, 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.
吉峰 俊樹
Toshiki YOSHIMINE, 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

(敬称略 五十音順)

□プログラム□

- 開会の挨拶 半田 肇 (医仁会武田総合病院 院長)
- 特別講演 1 座長 西谷 裕 (京都専売病院 院長)
 アルツハイマー病とミクログリア 131
 秋山 治彦 ((財)東京都精神医学総合研究所 副参事)
- 特別講演 2 座長 三好 功峰 (京都大学大学院医学研究科神経行動学 教授)
 進行性核上性麻痺のNMR画像診断 134
 安里 令人 (京都大学大学院医学研究科
 内科系専攻放射線医学講座 講師)
- 特別講演 3 座長 柳原 武彦 (大阪大学医学部神経内科 教授)
 Semantic Dementia(意味性痴呆)について 136
 田邊 敬貴 (愛媛大学医学部神経精神医学講座 教授)
- 特別講演 4 座長 武田 雅俊 (大阪大学医学部神経科精神科 教授)
 著明な前頭葉萎縮を伴う運動ニューロン病 139
 日下 博文 (関西医科大学神経内科 教授)
- 特別講演 5 座長 半田 肇 (医仁会武田総合病院 院長)
 海馬の虚血性神経細胞死の病態と治療 143
 山嶋 哲盛 (金沢大学医学部脳神経外科 助教授)
- 閉会の挨拶 西村 健 (大阪大学 名誉教授)

第12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10年7月4日(土) 午後2時~午後6時45分
 会場 リーガロイヤルNCB 2階 淀の間

□ Program □

- Opening Remarks Hajime HANDA, M.D.
Director, Takeda General Hospital
- Special Lecture 1 Chairperson Hiroshi NISHITANI, M.D.
Director, Kyoto Senbai Hospital
Alzheimer's Disease and Microglia 131
Haruhiko AKIYAMA, M.D.
Section Head, Tokyo Institute of Psychiatry
- Special Lecture 2 Chairperson Koho MIYOSHI, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Kyoto University Graduate School of Medicine
**NMR Characterization of the
Progressive Supranuclear Palsy** 134
Reinin ASATO, D.Med.Sc.
Lecturer in Diagnostic Imaging, Department of Radiol-
ogy, Kyoto University Graduate School of Medicine
- Special Lecture 3 Chairperson Takehiko YANAGIHARA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Osaka University School of Medicine
Semantic Dementia 136
Hirotaka TANABE, M.D., Ph.D.
Professor & Chairman, Department of Neuro-
psychiatry, Ehime University School of Medicine
- Special Lecture 4 Chairperson Masatoshi TAKEDA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Osaka University School of Medicine
**Motor Neuron Disease with Marked Frontal Lobe
Atrophy—A Clinicopathological Study—** 139
Hirofumi KUSAKA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kansai Medical University
- Special Lecture 5 Chairperson Hajime HANDA, M.D.
Director, Takeda General Hospital
**Mechanism and Treatment of Ischemic
Neuronal Death in the Monkey Hippocampus** 143
Tetsumori YAMASHIMA, M.D.
Associate Professor, Department of Neurosurgery
Kanazawa University School of Medicine
- Closing Remarks Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Emeritus Professor, Osaka University

The 12th 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 : 00~18 : 45, July 4th, 1998
Place : Yodo Room, Rihga Royal NCB

アルツハイマー病と ミクログリア

Alzheimer's Disease and Microglia

(財)東京都精神医学総合研究所／副参事

秋山 治彦*

1. はじめに

免疫系には大きく分けて、原始的な生物からすでに備わっている先天免疫機構と、脊椎動物の進化の過程で出現する精緻な獲得免疫機構とがある。免疫グロブリンやTリンパ球は後者に属し、免疫学的に自己・非自己を識別して生体を防御する。先天免疫機構では組織における貪食細胞(組織マクロファージ)が大きな役割を果たし、侵襲に対して非特異的かつ迅速に反応する。免疫反応は炎症を伴うが、炎症は、組織の局所的な因子による一次反応と、血液由来の因子による二次反応とに区別することができる。いわゆる炎症の四主徴—発熱、発赤、腫脹、疼痛—は二次反応の結果であり、一次反応はこのような徴候を欠く。今日、アルツハイマー病の病理プロセスの一部として免疫系の反応が注目されているが、ここでいう免疫系は主として先天免疫機構のことであり、その活性化に伴って生じる炎症の一次反応が周囲の神経細胞に対して障害性に働くと考えられている。

2. ミクログリア

脳において先天免疫機構を担う細胞はミクログリアである。組織マクロファージや血液単球由来の貪食細胞はmononuclear phagocyte system: MPSという概念で統一されるが、ミクログ

リアはMPSに属する細胞であり、脳在住の貪食細胞として機能する¹⁾。病変のない脳では、ミクログリアは小さな細胞体を持ち、複雑に枝分れた微細な突起を何本も伸ばしている(静止型ミクログリア)。脳に病変が生じると、静止型ミクログリアは活性化され、反応性ミクログリアと呼ばれるアメーバ様の形態をした細胞に変化する。ミクログリアは他臓器のMPS細胞と共通の膜蛋白を発現しているが、活性化されて反応性ミクログリアになると、その表現型はさらにマクロファージに近づく。ミクログリアが発現している膜蛋白として、MHCクラスI・II抗原、補体受容体(CR3, CR4)などの $\beta 2$ インテグリン、IgG Fc受容体、白血球共通抗原(CD45)、CSF-1受容体、スカベンジャー受容体などが知られている。

3. アルツハイマー病の病理プロセスとミクログリア活性化

今日、アルツハイマー病では、複数の因子・病因が共通の病理経路を形成して神経細胞の変性を引き起こし、痴呆の発症に至ると考えられている(図1)。いくつかの家族性アルツハイマー病の遺伝子異常がアミロイド β 蛋白質(A β)沈着を促進する方向に作用することから、A β 沈着が病理経路の収束点と推定されている。実際の脳では、培養細胞における実験結果と異な

* Haruhiko AKIYAMA, M.D.: Section Head, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo.

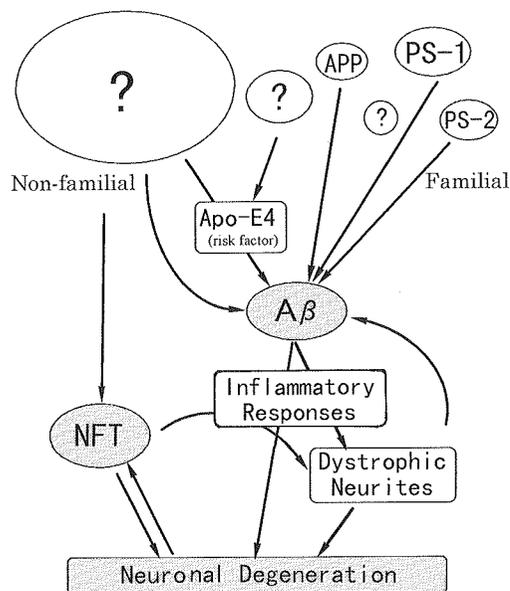


図1 アルツハイマー病の病理プロセス(仮説)
症例によって異なる, 複数の病因がアミロイドβ蛋白質(Aβ)沈着, さらには老人斑の形成に収束して, 共通の病理経路を形成する. Aβ沈着は, さらに慢性炎症性変化をひき起こして, 神経細胞の変性, 痴呆発症に至る (APP: β-amyloid precursor protein, NFT: neurofibrillary tangles, PS-1/2: presenilin-1/2)

り, 沈着したAβ自体が直接神経細胞に毒性を示し変性に陥れているという証拠は乏しい。むしろ, Aβ沈着の結果生じる炎症性変化や酸化ストレスが, いわゆる「Aβの神経毒性」の本体ではないかと考えている研究者が多い²⁾³⁾。

ミクログリアはAβ沈着, 特に老人斑に伴う炎症性変化において中心的な役割を果たしている。老人斑のミクログリアは高度に活性化され, 複数のミクログリアが集まって塊を形成している(図2)。最近の培養ミクログリアによる実験では, Aβがミクログリアを直接活性化することが報告されているが³⁾, 剖検脳病理組織標本ではそれを支持するような結果はまだ得られていない。老人斑のAβ沈着では補体系, 凝固・線溶系などの液性生体防御機構が活性化されており, また, IL-1, TNFαなどの炎症性サイトカインの発現増強も示唆されているので, 少なくとも, 一般臓器におけるMφ活性化と同様の機構は働いていると思われる。

4. Aβ沈着におけるミクログリアの機能

Aβ沈着部位における活性化ミクログリアは,

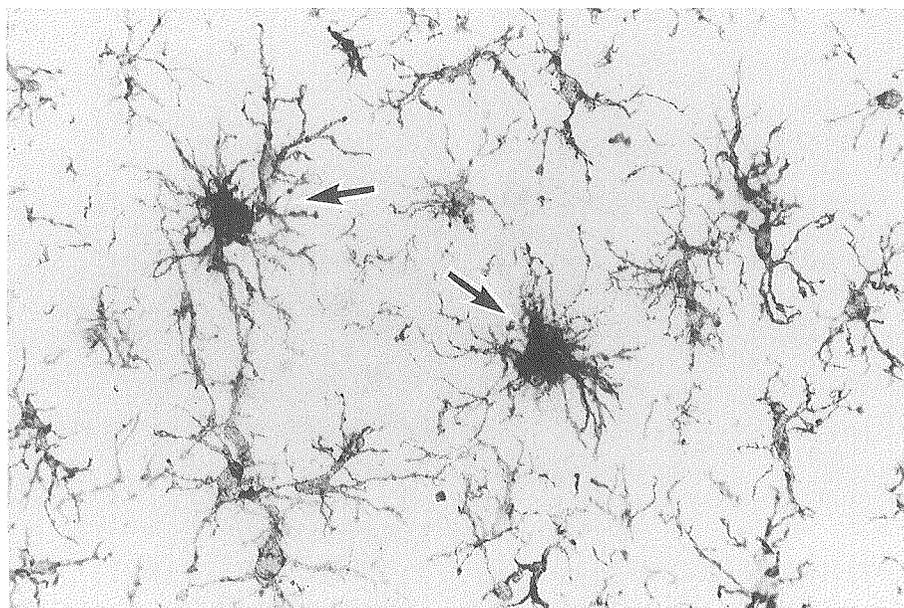


図2 アルツハイマー病患者脳組織のミクログリア
補体受容体CR4に対する免疫組織化学染色。矢印は複数のミクログリアが凝集塊を形成している老人斑を示す。

その本来の作用から、病的debrisとしてのA β を除去していると考えられる。剖検時に観察されるA β の脳への沈着量が必ずしもアルツハイマー病の病期と並行しないことから、ミクログリアによるA β 除去は部分的には成功しているようである。一方、A β は正常な脳においても産生されており、そこではA β は代謝・処理されて沈着しない。この、沈着～アミロイド線維形成の前の段階におけるA β のクリアランスにも、ミクログリアはかかわっている可能性がある。アルツハイマー病患者脳ではしばしばミクログリア細胞内にA β の顆粒状蓄積を見るが⁴⁾、これは何らかの原因でA β の取り込みが亢進したか、あるいは細胞内でのA β 処理の停滞が生じた結果であると推定される。

ミクログリアによるA β の取り込み、あるいはA β がミクログリアを活性化する際の細胞膜上のA β 受容体の候補として、現在、advanced glycation endproducts (AGE)受容体とスカベンジャー受容体(MSR)の二つが挙げられている³⁾⁵⁾。一方、A β 沈着における補体活性化は、病的debrisとしてのA β を貪食除去するためのオプソニン化と解釈される。したがって、ミクログリアによるA β 取り込みには、MSRなどのA β 受容体を介したものと、補体受容体を介した貪食と二通りの経路があるのかも知れない。

5. おわりに

アルツハイマー病脳において慢性炎症性変化

が生じて神経障害性に働いていることが明らかにされ、抗炎症剤による治療の可能性が検討されている。活性化ミクログリアは脳における炎症反応を担う細胞として抗炎症治療の標的と考えられる。しかし、A β 沈着は産生と除去の動的なバランスに基づいており、ミクログリアがA β の脳からの除去にたずさわっている可能性が高いことから、ミクログリアによるA β の処理プロセスについて、今後さらなる検討が必要であると思われる。

文 献

- 1) Gehrman J, Matsumoto Y & Kreutzberg GW : Microglia: intrinsic immunoeffector cell of the brain. *Brain Res Rev* 20 : 269-287, 1995
- 2) McGeer PL & McGeer EG : The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 21 : 195-218, 1995
- 3) 秋山治彦, ほか : 特集/痴呆の病態と免疫機序. *Dementia Japan* 11 : 353-436, 1997
- 4) Akiyama H, Schwab C, Kondo H, Mori H, Kametani F, Ikeda K & McGeer PL : Granules in glial cells of patients with Alzheimer's disease are immunopositive for C-terminal sequences of β -amyloid protein. *Neurosci Lett* 206 : 169-172, 1996
- 5) 秋山治彦 : アミロイドの沈着と免疫. *Dementia Japan* 11 : 93-100, 1997

進行性核上性麻痺の NMR画像診断

NMR Characterization of the Progressive Supranuclear Palsy

京都大学大学院医学研究科内科系専攻(放射線医学講座)／講師

安里 令人*

1. はじめに

進行性核上性麻痺(PSP)は錐体外路症状(項部伸展・後屈を伴う軀幹固縮), 核上性眼球運動障害(下方への垂直性注視麻痺), 仮性球麻痺(嚙下困難などの運動性脳神経障害)を主症状とする。また, 約25%の症例が発症時に痴呆症状を伴っているが, 病勢が進行するとほぼ全例に痴呆症状が出現するといわれている。

PSPの錐体外路症状は抗パーキンソン薬剤抵抗性であり, 同様にL-Dopa無効のパーキンソン症候群を示す多系統萎縮症(MSA), Machado-Joseph病などの鑑別診断が問題となる場合がある。これら疾患の典型症例は臨床徴候で鑑別できるが, 時には臨床病像だけでは診断困難な例もある。

PSPなどの中枢神経系変性疾患では神経細胞脱落による萎縮とグリオシスが共通の病理組織変化であるが, 中枢神経系内での病変の主座の分布状態に疾患特異性がある。したがって, 萎縮とグリオシスとの分布状態を断層画像診断で解析できれば, 変性疾患の臨床診断・鑑別診断に寄与できる。

高磁場撮像装置が実用化された1980年代後半にパーキンソン病ならびにパーキンソン症候群

についてのNMR画像診断基準を確立する多数の試みが実施されたが, 疾患特異性のある画像所見が得られなかった。PSPについての最近の報文でも客観性を備えた診断指標は得られていない。

本研究では日常臨床で使用できる簡便なPSPのNMR画像診断基準と, MSA, Joseph病との鑑別基準とについて検討する。

2. 対象と方法

京都大学医学部付属病院神経内科で厳密に臨床評価され, 診断された症例だけを対象とした。PSP 10症例(mean age 63; range 48~69), 線条体黒質変性症型多系統萎縮症(SND type of MSA, SND) 4症例(mean age 60; range 57~66), 遺伝性線条体黒質変性症としてのJoseph病 3症例(mean age 34; range 32~37)について検討した。PSP, SNDについての年齢対応正常群として高齢対照群10症例(mean age 63; range 51~75), Joseph病についての年齢対応正常群として若年対照群10症例(mean age 26; range 23~32)についても検討した。

後交連(頭側部中脳), 上橋切痕(尾側部中脳), 第四脳室室頂(尾側部橋), 門(頭側部延髄)

* Reinin ASATO, D. Med. Sc.: Lecturer in Diagnostic Imaging, Department of Radiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto.

の位置で正中矢状断T1強調画像上での脳幹前後径を計測した。また、橋頭側部(三叉神経出部から上小脳脚部まで)を通る軸横断PD強調画像上で2対の橋縦束が明示されている場合を橋核一横橋線維脱落を表す陽性所見と考え、橋萎縮を定性診断する指標とした。計測値の群間差はノンパラメトリック法(Mann-WhitneyのU検定およびKruskal-Wallisの順位検定)を用いて検定した。有意水準は5%とした。post-hoc testにはScheffé corrected F testを用いたが、比較回数に合わせて補正した有意水準は0.5%であった。

3. 結果と結論

PSP群では10症例全例が高齢対照群について算出した正常域を越えた中脳萎縮を示した。PSP群の中脳萎縮は高齢対照群、SND群と比較して推計学上有意であった。Joseph群は若年対照群と比較して推計学上有意な中脳萎縮を示したが、PSP群とJoseph群との間には推計学上有意な差を認めなかった。

SND群では高齢対照群、PSP群と比較して推計学上有意に橋が萎縮していた。Joseph群は若年対照群と比較して推計学上有意な橋萎縮を示したが、PSP群とJoseph群との間には推計学上有意な差を認めなかった。しかし、SND, Joseph

群の全例が橋縦束抽出所見を示したのに対して、PSP群、高齢対照群、若年対照群では1症例にもそのような所見を認めなかった。

したがって、本研究で検討した簡便な脳幹部萎縮評価法はPSPのNMR画像診断にきわめて有用であると考えられる。

文 献

- 1) Duguid JR: Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 20 : 744-747, 1986
- 2) Braffman BH: MR imaging of Parkinson disease with spin-echo and gradient-echo sequences. *AJR* 152 : 159-165, 1989
- 3) Stern MB: Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndrome. *Neurology* 39 : 1524-1526, 1989
- 4) Yagishita A: Progressive supranuclear palsy: MRI and pathological findings. *Neuroradiology* 38(Suppl 1): S60-S66, 1996
- 5) Aiba I: Relationship between brainstem MRI and pathological findings in progressive supranuclear palsy—study in autopsy cases. *J Neurol Sci* 152 : 210-217, 1997

Semantic Dementia (意味性痴呆)について

Semantic Dementia

愛媛大学医学部神経精神医学講座／教授

田 邊 敬 貴*

1. はじめに

この病態ないし病像自体は、19世紀末にArnold Pick(1851-1924)により注目され、わが国でも20世紀中葉(1943)“語義失語”という形で、井村恒郎(1906-1981)により取り上げられている。新たにsemantic dementiaという呼び名で再登場してきたのには、Tulvingの記憶分類に依拠したWarringtonの語や物品の意味記憶の選択的障害像の報告を伏線に、形態ならびに機能画像診断法の開発により脳変性疾患への臨床的接近が近年急速に展開し、Pick病ないし是非アルツハイマー型痴呆への関心が高まった背景がある。

2. Semantic dementia(意味性痴呆)

この用語を初めて提唱したのはManchesterのSnowdenらであり、その後CambridgeのHodgesらも同じ用語を用いている。しかし、表1と表2に示すように、それぞれの概念は多少とも異なる。すなわちSnowdenらは、限局性脳萎縮による言語および視覚的認知における意味的側面の進行性の障害、と規定している。一方、Hodgesらは、言語の意味記憶、すなわち語義の選択的障害を強調し、病因についての規定はなく、まさに井村の語義失語像と対応している。したがって、Snowdenらの概念はより疾患単位

表1 Snowdenら(1989)の最初に提唱した用語

Semantic Dementia :
a form of circumscribed cerebral atrophy
progressive breakdown in language and visual perception attributed to loss of semantic information

表2 Hodgesら(1992)の提唱した意味性痴呆の特徴

1. 重篤な失名詞、単語の聴覚的理解・読解力の障害、カテゴリーによる語流暢性テストでの語産生の低下を起す意味記憶の選択的障害
 2. 他の言語産生・言語理解の構造要素の保持(特に統語、音韻が保たれる)
 3. 正常な知覚能力と非言語性テスト
 4. 自伝的記憶(エピソード記憶)の相対的保持
 5. 表層失読(surface dyslexia)のパターンを示す読字障害
-

に近く、Hodgesらは臨床像に対してこの用語を用いている、といえる。

3. Semantic dementiaの病像

語の意味記憶の選択的で重度な障害では、「鉛筆」を見せ名前を聞くと答えられない。さらに語頭音を「エンピ」まで与えても、“ああ、それ‘えんぴ’でしたか”というように語頭音効果がみられない。加えて、いくつかの物品の中で「えんぴつ」はどれですか、と聞いても、「鉛筆」を指すこ

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

表3 井村(1940)の語義の選択障害例(江○例)

“朝鮮へは飛行機で行くか”
 -飛行機ってなんですか？

“趣味は”
 -え？ しゅみと云ふと何ですか？

“煙管は”
 -させる, きせる, させる, どうしてかう解
 らんでせうか。

表4 井村(1940, 1943, 1967)の語義失語

-
- * 固有名詞や具体語に顕著に認められる語義の障害, 語の辞書的意味の障害を中核症状とし,
 - * その書字言語への反映として, 表音文字である仮名操作は保たれる一方, 表音文字であると同時に表意文字でもある漢字の操作に障害がみられる病態
-

表5 Pick(1898)の例

-
- * 症例Fritsch(左側頭葉に葉性萎縮)
- “あなたの耳はどこにありますか？”
 -耳って, それはまた一体何ですか？
-

とができない。これらは通常の語想起障害, 語健忘との決定的相違である。しかし, 患者さんは鉛筆を持って字を書こうとする。すなわち, 物品としての意味は分かっている。「えんぴつ」という語彙が崩壊・欠落した状態である。

この語の意味記憶障害は, 言語の優位半球である左側頭葉の障害で生じる。視覚的対象物の意味記憶の中で, 相貌の意味記憶は右側頭葉の障害で生じる。語の意味が分からないだけでなく, 物品の意味記憶が障害され, 物品が同定できない場合もある。詳細は他誌(池田ら, 1999)を参照されたい。なお, 右側頭葉優位の葉性萎縮例では, 相貌に加えて語の意味記憶障害もみられるが, 左優位の側頭葉性萎縮例では, かなり進行した時期でも主治医や身近な人は同定でき, 右側頭葉優位の葉性萎縮例が家族や主治医など身近な人を同定できないのと対照的である。

4. 語義失語とsemantic dementia

表3, 4に示すように井村が提唱した語義失

語の中核症状は, まさに語の意味記憶, すなわち語義の選択的障害であり, この病態そのものはすでに19世紀末Pickにより左側頭葉葉性萎縮例で報告されている(表5)。古典論でいえば, 超皮質性感覚失語に相当することは両者が指摘している。井村の報告例は, 剖検には至っておらず, 彼は1967年の語義失語の再考時に, “他方, Wernicke失語を初期症状としないで, 最初から語義失語の病像を呈している場合がある。著者はそれを定型例とみなしているが, 既往歴に健忘失語の存在が推察される場合もある。その後の経過は語義失語の病像がそのまま悪化し徐々に痴呆に陥るようである。側頭脳第二, 第三回から頭頂脳にかけての進行性びまん性の病巣が推定されるが, 病巣に関しては推測の域を出ない。”と述べている。この定型例がまさに葉性萎縮によるsemantic dementiaに相当するわけであるが, この文章からもうかがえるように, 残念なことに井村の一連の報告の中には同様の症状を呈したPickの症例への言及がない。当時は文献の入手も困難で, また, 痴呆への関心も薄かった背景があるように思える。

5. 病因

すでに述べたように, Snowdenらはsemantic dementiaの病因として限局性脳萎縮を挙げているが, 確かに語, 物品, あるいは相貌に対する選択的な意味記憶障害, それもきわめて鮮明な病像は, これまでのところ側頭葉前方部を萎縮中心とする限局性脳萎縮例でしか報告されていない。限局性脳萎縮例ほど重度あるいは鮮明でない病像は, 側頭葉を侵すヘルペス脳炎例や頭部外傷例でもみられる。

6. おわりに

Hodgesらのsemantic dementiaに対しては, 語義失語という臨床像に対してdementiaという用語を用いている点で, 当然疑問を抱く方がおられると思うが, 現実には彼らの報告例は全例限局性脳萎縮例である。いい換えれば, このsemantic dementiaという病態は, 側頭葉優位型の広い意味でのPick病でみられるといえる。

参考文献

- 1) Pick A.: *Studien zur Lehre vom Sprachverständnis. Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Centralnervensystems mit Bemerkungen zur normalen Anatomie desselben.* Karger, Berlin, 1898〔倉知正佳, 榎戸秀昭・訳: 神経心理学の源流－失語編下(秋元波留夫, ほか編), 創造出版, 東京, 1984, pp 71-88〕
- 2) 井村恒郎: 失語の意味型－語義失語について－. 精神医学研究 2, みすず書房, 東京, 1967, pp 292-303
- 3) Snowden JS, Goulding PJ, Neary D: Semantic dementia ; a form of circumscribed atrophy. *Behav Neurol* 2 : 167-182, 1989
- 4) 田辺敬貴, 池田 学, 中川賀嗣, ほか: 語義失語と意味記憶障害. 失語症研究 12 : 153-167, 1992
- 5) Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, et al: Semantic dementia : progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 115 : 1783-1806, 1992.
- 6) Snowden JS, Neary D, Mann DMA: *Fronto-Temporal Lobar Degeneration : Fronto-Temporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia.* Churchill Livingstone, London, 1996
- 7) 池田 学, 小森憲治郎, 田辺敬貴: 意味記憶とその障害. 精神医学 41 : 35-40, 1999
- 8) 田辺敬貴: 痴呆の症候学, 医学書院, 東京, 2000

著明な前頭葉萎縮を伴う 運動ニューロン病

Motor Neuron Disease with Marked Frontal Lobe Atrophy — A Clinicopathological Study —

関西医科大学神経内科／教授

日 下 博 文*

1. はじめに

筋萎縮性側索硬化症(ALS)に代表される運動ニューロン病では、上位運動ニューロン障害を呈しても、運動皮質の著明な萎縮を認めることは通常ない¹⁾。さらに、痴呆はALSでは4大陰性徴候とされている。本邦ではいわゆる三山型と呼ばれる痴呆を伴うALSの存在することは周知の事実である²⁾が、三山型でも大脳皮質の肉眼的萎縮を呈することは稀である。

一方、稀ではあるが古くからALSを合併した“ピック病”の報告がいくつかある。しかし、その多くはいわゆるピック球を伴わないピック病の範疇に属する³⁾。最近著者らの経験した著明な前頭葉の萎縮を呈した運動ニューロン病の1剖検例を報告し、その疾患概念の位置づけに関する問題点を整理してみたい。

2. 症 例

患者：死亡時63歳，男性。縫製業。

病歴：57歳頃から構音障害，嚥下障害，58歳頃から右上下肢の脱力をきたした。痙性構音障害と右上下肢の痙性麻痺を呈していたが，当時は下位運動ニューロン障害や痴呆はなく，針筋電図，頭部MRIも正常であった。しかし，その

後，垂直注視制限，錐体外路徴候，右上肢のfasciculationが出現し，左上下肢にも痙性麻痺が進展するに伴い，構音不能，強制笑い，強制泣きを呈するようになった。画像上も左大脳半球の萎縮が進行した。しかし，構音不能となっても言語理解は良好で，59歳まで縫製業(自営)を続けることができた。その後，一度窒息のエピソードがあり，重篤な意識障害をきたすことなく蘇生されるが，次第に自発性の低下，感情表現の平板化が進み，60歳からは経鼻栄養が始まった。63歳時肺炎により入院した。左尿管腫瘍が見つかったが，家族の希望で経過観察中のところ腫瘍からの腹腔内出血のために死亡した。全経過約6年10カ月。

神経病理学的所見：脳重1,120グラム。運動皮質を含む前頭葉全体が著明に萎縮していた(図1)が，他の大脳皮質は保たれていた。脳橋と延髄が萎縮していた。冠状断でも尾状核・被殻・淡蒼球の萎縮・変色が著明で，前頭葉白質も変色していた。錐体路変性は大脳脚，脳橋底部，延髄錐体，さらに脊髄で肉眼的に認められた。

光学顕微鏡的には，前頭葉の皮質の層状構造の消失，皮質下白質の著明なグリオシス，運

* Hirofumi KUSAKA, M.D.: Professor, Department of Neurology, Kansai Medical University, Moriguchi.

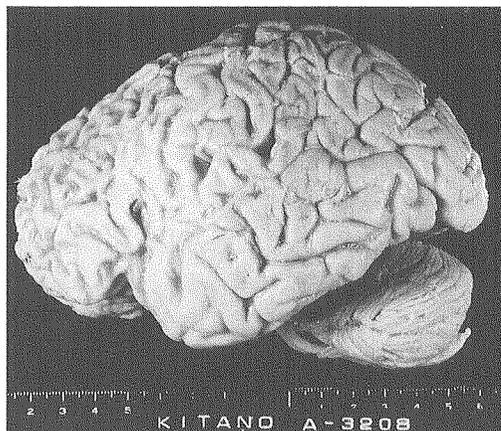


図1 脳病理所見
運動皮質を含む前頭葉全体の著明な萎縮を認める。

動皮質の著明な変性を認めたが、*ballooned neurons*はなく、*Gallyas*染色などの鍍銀染色や、*tau*, *ubiquitin*, *beta-amyloid*による免疫染色でも特異な変化を側頭葉、頭頂葉などにも確認できなかった。

基底核、脳幹では、尾状核・被殻で高度、黒質・小脳プルキンエ細胞層で中等度、視床・淡蒼球・小脳歯状核・下オリブ核で軽度の神経細胞消失を認めた。淡蒼球・黒質・小脳歯状核に少数ではあるがH&H染色で境界明瞭な*amniophilic inclusion*を認めた。それらは時にBodian染色、Nissl染色、*tau*, *ubiquitin*抗体でびまん性に染まることもあったが、*Gallyas*染色では染まらなかった。

運動ニューロン系では、運動皮質と錐体路の著明な変性に比べて、下位運動ニューロンの消失は軽微であった。しかし、ごく少数であるが、舌下神経核に好酸性封入体をもつ運動神経細胞を認め、脊髓前角にも*chromatolytic neuron*や*spheroid*を認めた。電子顕微鏡による検索でも腰髄前角に*Bunina*小体様の、しかし、きわめて小さな封入体を確認した。

3. 考 察

Pick病とALSとの合併が古くから知られているが²⁴⁾、その多くは*lobar atrophy*を示さず、Pick球を認めない症例である²⁾。Pick病の概念についてはいまだ議論の多いところであるが、嗜銀性

のPick球の出現するもの〔*constantinuidis*のtype A(3)]を厳密な意味でのPick病とする意見が優勢である。自験例とこのtype AのPick病を比較すると、*lobar atrophy*, 基底核の変性は共通しているが、Pick病では上側頭回後半部・中心後回と並んで保たれやすい中心前回が自験例では著明な萎縮を呈した。さらに自験例では嗜銀性のPick球が認められなかった。しかし、Pick球を認め著明な前頭葉萎縮を呈し、運動ニューロン障害を示した例が報告されている⁵⁾。

次に著明な非対称性の脳皮質の萎縮を示す疾患として脳基底核変性症が上げられる。前頭葉と頭頂葉の萎縮が多いとされるが、*knife-edge*様の脳皮質の萎縮や前頭葉限局型の萎縮を呈する例も知られている。基底核の変性を示すことも自験例と共通する。しかし、自験例では*ballooned neuron*がみられず、グリア細胞の特徴的な嗜銀性構造物がみられず、脳基底核変性症とは考えにくい。

三山型の痴呆を伴う運動ニューロン病は特に本邦からの報告が多い²⁾。前頭葉、側頭葉の萎縮や黒質変性を呈する点で自験例との共通点がある。しかし、三山型の場合一般に脳皮質の萎縮は肉眼的にはもっと軽度である。さらに、運動ニューロン障害は下位運動ニューロン障害が主体で、自験例のような著明な錐体路変性を呈することは稀である。*Bunina*小体の出現頻度も三山型では高い。三山型と呼ばれているものと自験例とは明らかに異なると思われる。

先に述べた古典的Pick病に合併した運動ニューロン病以外に、表1,2のような症例が著明な前頭葉萎縮を運動ニューロン病として最近報告されている。Niizatoらの症例はPick病として報告されているが、Pick球を欠き、いわゆる*fronto-temporal dementia*の範疇に入るものかもしれない。しかし、*Bunina*小体を認めている点が興味深い。この点は小長谷らの例、自験例にも該当する。

4. ま と め

本症例を三山型の延長線上に捉えるのか、*frontotemporal dementia*として捉え得るのか、

表1 運動ニューロン病の最近の報告例—臨床症状—

| 臨床症状 | 死亡時 年齢・性別 | 全経過 | 高次機能障害 | UMN | LMN | 他の神経障害 |
|--------------------------|--------------|--------|----------------------|-----|-----|-----------------------------------|
| Samら ⁵⁾ | 50歳・女性 | 6年7カ月 | | + | + | |
| 小長谷ら ⁸⁾ | 78歳・男性 | 2.5年 | 人格変化, 無言状態 | + | + | |
| Hamadaら ⁷⁾ | 42歳・女性 | 12年 | 痴呆, 無言無動状態 | + | + | 垂直眼球運動障害 |
| Kishikawaら ⁹⁾ | 54歳・女性 | 10年 | 痴呆 | + | + | 動作緩慢, 仮面様顔貌, rigospasticity |
| Niizatoら ⁶⁾ | 67歳・女性 | 2年 | 健忘症 | + | + | |
| Niizatoら ⁶⁾ | 52歳・男性 | 3年 | 無関心, 判断力低下, 感覚性失語 | + | + | |
| 自験例 | 63歳・男性 | 6年10カ月 | 無言状態, 感情平板化 | + | ± | 錐体外路徴候, 眼球運動障害 |

表2 運動ニューロン病の最近の報告例—神経病理所見—

| 神経病理所見 | 脳重(g) | 大脳萎縮 | CA1- subiculum | 封入体 | 下位運動 ニューロンの変性 | 錐体路変性 |
|--------------------------|-------|------------|-------------------|--------------------------|------------------------|-------|
| Samら ⁵⁾ | 879 | 前頭葉 側頭葉 | | Pick球 | 変性(+) | 変性(+) |
| 小長谷ら ⁸⁾ | 1,230 | 前頭葉 側頭葉 | 細胞脱落 | | Bunina小体 skein-like | 著明変性 |
| Hamadaら ⁷⁾ | 920 | 前頭葉 側頭葉 | | 嗜銀性封入体 | 変性(+) | 変性(+) |
| Kishikawaら ⁹⁾ | 1,150 | 前頭葉 | | | Bunina小体 | 著明変性 |
| Niizatoら ⁶⁾ | 1,340 | 側頭葉 | 高度 | 海馬歯状回 Ub inclusion(+) | Bunina小体 | 軽微 |
| Niizatoら ⁶⁾ | 1,260 | 側頭葉 | 高度 | なし | Bunina小体 | 軽微 |
| 自験例 | 1,120 | 前頭葉 | 正常 | 封入体? | Bunina小体? | 著明変性 |

あるいは上位運動ニューロンの変性が協調される subgroupなのか今後の検討が待たれる。

謝辞

長年に亘る神経内科のご指導と、貴重な本症例を経験する機会を与えて下さった田附興風会医学研究所附属北野病院神経センター 神経内科 今井輝國副院長に深謝いたします。

文 献

1) 湯浅亮一, 水島節雄, 小柳新策: 中心前回に海綿状態と astrocytosis を伴う著明な萎縮を認めた筋萎縮性側索硬化症. 神経進歩 24 : 293-303, 1980
 2) 吉田真理, 村上信之, 橋詰良夫, 高橋 昭: 痴呆を伴う運動ニューロン疾患13例の臨床病理学的検討. 臨床神経 32 : 1193-1202, 1992
 3) Dickson DW: Pick's disease : A modern ap-

proach. Brain Pathol 8 : 339-354, 1998

4) Brion S, Mikol J, Psimaras A: Recent findings in Pick's disease. In *Progress in Neuropathology* (edited by Zimmerman HM), Grune & Stratton, New York, Vol 2, pp 421-452
 5) Sam M, Gutmann L, Schochet SSJr, Doshi HSO: Pick's disease : A case clinically resembling amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 41 : 1831-1833, 1991
 6) Niizato K, Tsuchiya K, Tominaga I, Kato Y, Ikeda K: Pick's disease with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): report of two autopsy cases and literature review. J Neurol Sci 148 : 107-112, 1997
 7) Hamada K, Fukazawa T, Yanagihara T, Yoshida K, Hamada T, Yoshimura N: Dementia with ALS features and diffuse Pick body-like inclusions (atypical Pick's disease?). Clin Neuropathol 14 : 1-6, 1995

- 8) 小長谷正明, 酒井素子, 飯田光男, 橋詰良夫:
著明な錐体路障害と前・側頭葉萎縮を呈した運動ニューロン疾患の1剖検例—特に原発性側索硬化症との関係について—. 臨床神経 35 : 384-390, 1995
- 9) Kishikawa M, Nakamura, T, Iseki M, Ikeda T,

Shimokawa I, Tsujihata M, Nagasato K: A long surviving case of amyotrophic lateral sclerosis with atrophy of the frontal lobe : a comparison with the Mitsuyama type. Acta Neuropathol 89 : 189-193, 1995

海馬の虚血性神経細胞死の病態と治療

Mechanism and Treatment of Ischemic Neuronal Death in the Monkey Hippocampus

金沢大学医学部脳神経外科／助教授

山 嶋 哲 盛*

1. はじめに

近年、側頭葉の内側部にある海馬は、記憶の形成と一定期間の保持に重要な役割を果たすこと、および脳虚血に対してもっとも脆弱性を示す脳領域の一つであることが明らかにされた¹⁾。わが国においては他の西欧諸国と比較して、多発性脳梗塞などの虚血性脳血管障害に起因する痴呆症や加齢に伴う健忘症・記憶障害の頻度が高いとされている。したがって、近時記憶という高次機能をつかさどる海馬の虚血性神経細胞死の病態を解明し、その治療法を開発することは21世紀の超高齢化社会を目前に控えたわが国の最重要課題であるといえる²⁾。

海馬のCA1ニューロンは一過性脳虚血に脆弱であり、わずか10～20分程度血流が途絶えただけでもその数日後には細胞死に陥る。従来より数多くの研究がなされてきたにもかかわらず、この虚血性神経細胞死の成因に関しては、依然として不明な点が多い³⁾。なかんずく、海馬全体が同様の虚血刺激を受けているのに、なぜ、CA1領域にのみ選択的に神経細胞死が生ずるのか？また、なぜ、数日間の潜伏期間をおいて細胞死に至るのか？の2点に関しては現在なお定説となつたものがない。グルタミン酸受容

体の拮抗剤の効果が今一つであること、および高濃度のグルタミン酸をCA1に注入しても必ずしも神経細胞死が起きないことより、一世を風靡した感のあるグルタミン酸仮説の雲行きは最近怪しくなっている。

すでに、われわれは虚血刺激によりCa²⁺依存性のプロテアーゼであるカルパインが活性化されることを報告した⁴⁾。本研究ではニューロンのリソソームに多く含まれるカテプシンBに注目し、虚血性神経細胞死の成因に関して検索を行った。

2. 方 法

ニホンザルの一過性全脳虚血モデルを用いて、虚血負荷後の海馬のカテプシンBの動態を酵素活性と免疫組織化学の両面より検索すると同時に、そのインヒビターが虚血性神経細胞死を抑制し得るか否かを検索した。

実験には20分全脳虚血を負荷したサルを30頭用い、酵素活性の測定(15頭)、免疫組織化学(10頭)、およびカテプシンBの特異的なインヒビターであるCA-074を用いた抑制実験(5頭)に供した。

* Tetsumori YAMASHIMA, M.D.: Associate Professor, Department of Neurosurgery, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa.

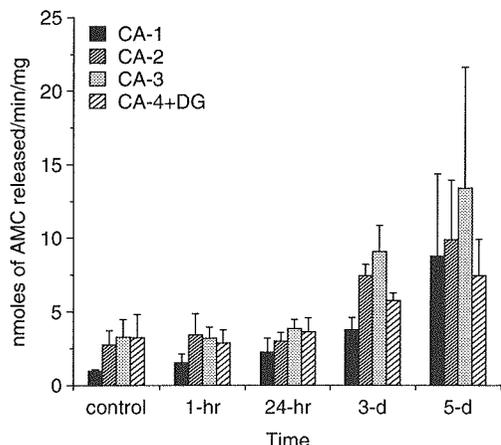


図1 虚血負荷後のカテプシンの酵素活性

3. 結果

I. 酵素活性(図1)：海馬の全領域において、酵素活性は虚血後3日目より増加傾向を示し、5日目には最大値を示した。増加の程度はCA1よりむしろCA3で顕著であった。インヒビターの投与により酵素活性は有意に抑制された。

II. 免疫染色(図2)：CA1以外の領域のニューロンでは、虚血後にはリソソームに一致して顆粒状に染色性の増加がみられた。しか

し、CA1では虚血後には胞体内のみならずニューロピルにも染色性の増加がみられ、リソソーム外へのカテプシンの放出が示唆された。

III. 免疫電顕(図3)：虚血後のCA1ニューロンはリソソームの染色性が減少する一方で、リポゾームや小胞体に明瞭な染色性がみられた。これに対し他の領域では、虚血後リソソームにのみ染色性の増加がみられた。

IV. 抑制実験(図4)：虚血負荷後に40mg/kgのCA-074を投与したサルすべてにおいて、虚血5日目の時点で67~80%のニューロンが細胞死を免れていた。しかし、そのほとんどが軽微ながら虚血性変化を示した。

4. 考察

カテプシンB^Bは、脳に多い分子量29kDのシステインプロテアーゼで、最適pH6.2で機能し、生理的にはリセプターやシナプスなどニューロンの構成蛋白の代謝回転に関与していると推定されている。ジペプチジル・カルボキシ・ペプチダーゼという名が示すように、カテプシンBには基質となる蛋白のC末端からペプチドを2個ずつ切り離してゆく作用がある。本酵素はエポキシコハク酸の誘導体であるCA-074で特異的

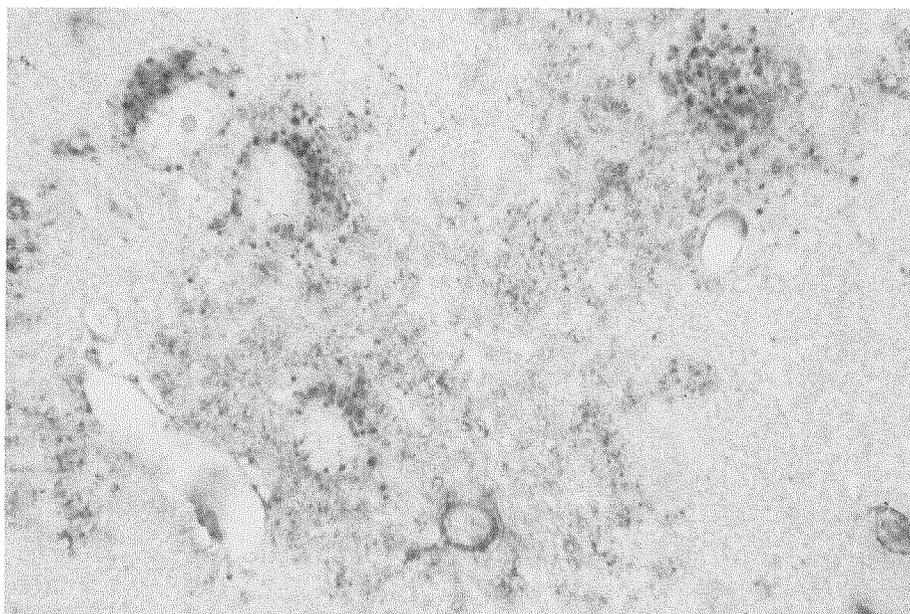


図2 CA1ニューロンのカテプシンB免疫染色(×720)

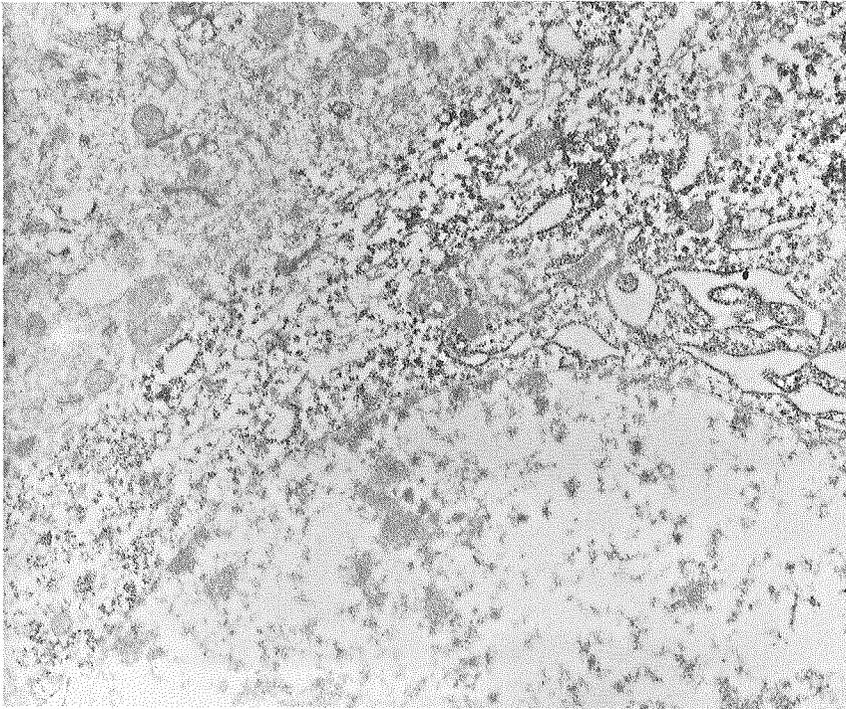


図3 CA-1ニューロンのカテプシン B 免疫電顕(×10,500)

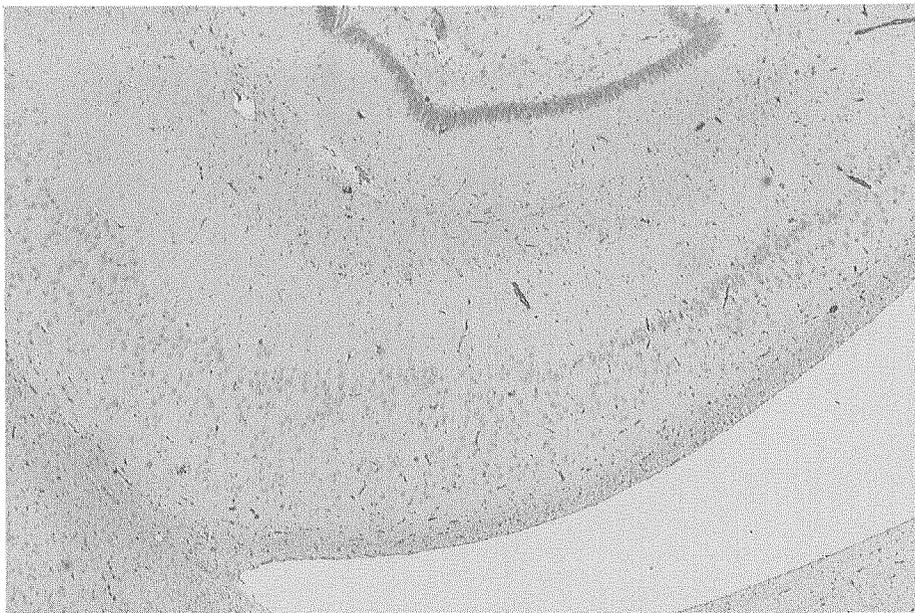


図4 CA-074により遅発性死を免れたCA-1領域(×35)

に阻害されることが知られている。

カテプシン B の酵素活性は、海馬の全領域で虚血後 3 日目より 5 日目にかけて増加傾向を示

したが、これは遅発性神経細胞死が生じる時期とよく一致していた。しかし、酵素活性の増加は CA1 領域に特異的ではなく海馬の全領域にお

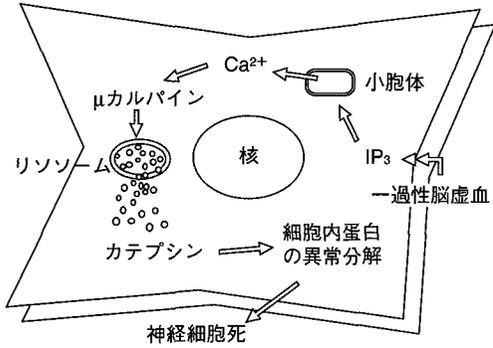


図5 カルパイン-カテプシン仮説

いて見られた。注目すべきは、虚血後のカテプシンBの免疫組織化学的局在が、CA1領域では他領域とは著しく異なるパターンを示したことである。すなわち、虚血後のCA1領域では、カテプシンB陽性顆粒は、細胞質のみならずニューロピルにもその局在が認められた。したがって、 μ カルパインの活性化によってリソソーム膜が断裂したために、リソソーム内のプロテアーゼが細胞質中に放出され、これがCA1ニューロンの構成蛋白を分解し、徐々に神経細胞死を惹起したものと推定された⁴⁾。

虚血後3日目より5日目にかけて特異的に生ずるカテプシンBの放出が遅発性神経細胞死の原因であるなら、細胞死はカテプシンBの特異的なインヒビターにより抑制されるはずである。確かに、今回の実験では虚血負荷後にCA-074を投与したサルすべてにおいておよそ67%のCA1ニューロンが、軽度の虚血性変化を示すものの遅発性細胞死を免れていた。したがって、一過性脳虚血の後3日目より5日目にかけて海馬の全領域においてカテプシンBの酵素活性の増加が起きるとともに、同時期にCA1領域においてカテプシンBの放出が生ずるために、CA1ニューロンがゆっくりと細胞死に至るものと推定された。CA1領域においてのみカテプシンBの放出が見られたのは、一過性脳虚血中のカルシウムイオンの上昇のみならず、 μ カルパインの活性化やリソソーム膜の変性がCA1ニューロンに特異的に生じたためと解された。

痴呆をもたらす脳血管障害の根本要因である虚血性神経細胞死について、以上のように病態

の解明が進み治療法あるいは予防法が確立すれば、同様に神経細胞死によって起こる神経難病である筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病などの神経変性疾患についても、その原因が解明され治療法が大きく前進することが期待される。一方、痴呆症の今一つの有力な原因疾患であるアルツハイマー病に関しても、遺伝子や病因蛋白分子の特定が進んでいるが、神経細胞死に至る過程については虚血性神経細胞死と共通するものが少なからず存在すると考えられる。ともに海馬を含む神経系に重篤な障害が起こりこれが記憶障害のもとになっている点で、本研究の成果はアルツハイマー型痴呆における神経細胞死の機序解明に手がかりを与えるかもしれない。

5. おわりに

ニホンザルの20分全脳虚血後に海馬CA1に生じる虚血性神経細胞死の成因に関して、システム・プロテアーゼに着目して検索した結果、カルパインとカテプシンが重要な役割を果たすことが明らかとなった(カルパイン-カテプシン仮説⁴⁾: 図5)。しかも、カテプシンの特異的なインヒビターであるCA-074を用いて虚血性神経細胞死の発生を抑えることに成功した。

文 献

- 1) Kominami E, Bando Y, Wakamatsu N, et al : Different tissue distributions of two types of thiol proteinase inhibitors from rat liver and epidermis. J Biochem Tokyo 96 : 1437-1442, 1984
- 2) Yamashima T, Saido TC, Takita M, et al : Transient brain ischemia provokes Ca^{2+} , PIP_2 and calpain responses prior to delayed neuronal death in monkeys. Eur J Neurosci 8 : 1932-1944, 1996
- 3) 山嶋哲盛・編著 : SciMed Neuroscience Series II 「虚血性神経細胞死」, サイメッドパブリケーションズ, 東京, 1998, p 189
- 4) Yamashima T, Kohda Y, Tsuchiya K, et al : Inhibition of ischemic hippocampal neuronal death in primates with cathepsin B inhibitor CA-074 :

a novel strategy for neuroprotection based on calpain-cathepsin hypothesis. Eur J Neurosci 10 : 1723-1733, 1998
5) Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG : Human

amnesia and the medial temporal lesion : Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA-1 of the hippocampus. J Neurosci 6 : 2950-2967, 1986

第12回中・四国老年期痴呆研究会

The 12th 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

池田 久男
Hisao IKEDA, M.D.
石野 博志
Hiroshi ISHINO, M.D.
小澤 利男
Toshio OZAWA, M.D.
青木 秀夫
Hideo AOKI, M.D.
庄盛 敏廉
Toshikiyo SHOHMORI, M.D.

中村 重信
Shigenobu NAKAMURA, M.D.
大月 三郎
Saburo OTSUKI, M.D.
高橋 和郎
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
齋藤 史郎
Shiro SAITO, M.D.
深田 忠次
Tadatsugu FUKADA, M.D.

世話人
Organizers

深田 倍行
Masuyuki FUKADA, M.D.
阿部 康二
Koji ABE, M.D.
小川 紀雄
Norio OGAWA, M.D.
砂田 芳秀
Yoshihide SUNADA, M.D.
大田 典也
Michiya OTA, M.D.
浦上 克哉
Katsuya URAKAMI, M.D.
小林 祥泰
Shotai KOBAYASHI, M.D.
伊藤 治英
Haruhide ITO, M.D.
森松 光紀
Mitsunori MORIMATSU, M.D.
渡辺 義文
Yoshifumi WATANABE, M.D.
梶 龍兒
Ryuji KAJI, M.D.
洲脇 寛
Hiroshi SUWAKI, M.D.
竹内 博明
Hiroaki TAKEUCHI, M.D.
大西 丘倫
Takanori OHNISHI, M.D.
田邊 敬貴
Hirotaka TANABE, M.D.
井上 新平
Shinpei INOUE, M.D.

松林 公蔵
Kozo MATSUBAYASHI, M.D.
大本 堯史
Takashi OMOTO, M.D.
黒田 重利
Shigetoshi KURODA, M.D.
寺尾 章
Akira TERAOKA, M.D.
山脇 成人
Shigeto YAMAWAKI, M.D.
中島 健二
Kenji NAKASHIMA, M.D.
堀口 淳
Jun HORIGUCHI, M.D.
鈴木 倫保
Michiyasu SUZUKI, 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.
千田 彰一
Shoichi SENDA, M.D.
松尾 裕英
Hirohide MATSUO, M.D.
榊 三郎
Saburo SAKAKI, M.D.
三木 哲郎
Tetsuro MIKI, M.D.

事務局
Secretariat

岡山大学医学部神経内科
Department of Neurology
Okayama University
Medical School, Okayama

阿部 康二
Koji ABE, M.D.

□プログラム□

- 開会の挨拶 高橋和郎 (鳥取大学 学長)
- 演題 1 座長 中島健二 (鳥取大学医学部脳神経内科 教授)
 ハンチントン病の分子疫学的検討
 —山陰地方における頻度と
 創始者効果について— 149
 足立芳樹 (鳥取大学医学部脳神経内科 講師)
- 演題 2 座長 森松光紀 (山口大学医学部神経内科 教授)
 Creutzfeldt-Jakob病の画像診断 155
 根来清 (山口大学医学部神経内科 講師)
- 演題 3 座長 山脇成人 (広島大学医学部精神科神経科 教授)
 家族性アルツハイマー病(FAD)の原因と病態 163
 阿部康二 (岡山大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演 1 座長 池田久男 (高知医科大学 学長)
 介護保険における簡易痴呆診断法 165
 本間昭 (東京都老人総合研究所精神医学部門 研究部長)
- 特別講演 2 座長 高橋和郎 (鳥取大学 学長)
 介護保険制度の準備状況
 —痴呆への対応を中心として— 168
 三浦公嗣 (厚生省老人保健福祉局介護保険制度
 施行準備室 次長)
- 閉会の挨拶 池田久男 (高知医科大学 学長)

第12回中・四国老年期痴呆研究会

主催 中・四国老年期痴呆研究会

日本ケミファ株式会社

後援 岡山県医師会

日時 平成11年4月17日(土) 午後2時25分～午後7時25分

会場 岡山口イダルホテル 2階 光楽の間

□ Program □

- Opening Remarks Kazuro TAKAHASHI, M.D.
President, Tottori University
- Lecture 1 Chairperson Kenji NAKASHIMA, M.D.
Professor, Division of Neurology, Institute of Neurological
Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University
- Molecular and Epidemiological Study on
Huntington Disease—Prevalence and
Founder Effect in San-in Area—** 149
Yoshiki ADACHI, M.D.
Lecturer, Division of Neurology, Faculty of Medicine
Tottori University
- Lecture 2 Chairperson Mitsunori MORIMATSU, M.D.
Professor, Department of Neurology
Yamaguchi University School of Medicine
- Neuroradiological Diagnosis of
Creutzfeldt-Jakob Disease** 155
Kiyoshi NEGORO, M.D., Ph.D.
Assistant Professor, Department of Neurology
Yamaguchi University School of Medicine
- Lecture 3 Chairperson Shigeto YAMAWAKI, M.D.
Professor, Department of Psychiatry and Neurosciences
Hiroshima University School of Medicine
- Gene and the Mechanism of
Familial Alzheimer's Disease** 163
Koji ABE, M.D.
Professor, Department of Neurology
Okayama University Medical School
- Special Lecture 1 Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
President, Kochi Medical School
- Diagnosis of Dementia in the
Long-term Care Insurance** 165
Akira HOMMA, M.D.
Head, Department of Psychiatry
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
- Special Lecture 2 Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.
President, Tottori University
- The Introduction of Long-term Care Insurance
for Elderly—The Insurance and Dementia—** 168
Koji MIURA, M.D., M.P.H.
Deputy Director General, Office for the Long-term Care
Insurance for the Elderly, Health and Welfare Bureau
for the Elderly, Ministry of Health and Welfare
- Closing Remarks Hisao IKEDA, M.D.
President, Kochi Medical School

The 12th 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 : Okayama Medical Association
Date : 14 : 25~19 : 25, April 17th, 1999
Place : Koraku Room, Okayama Royal Hotel

ハンチントン病の 分子疫学的検討

—山陰地方における頻度と創始者効果について—

Molecular and Epidemiological Study on Huntington Disease
—Prevalence and Founder Effect in San-in Area—

鳥取大学医学部脳神経内科／講師

足立 芳 樹*

1. はじめに

ハンチントン病(HD)は舞踏病様不随意運動と痴呆などの精神症状を30～50歳代に発症する神経変性疾患である。常染色体性優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で浸透率が高いという特徴がある。つまり、異常遺伝子を有する人は発症年齢に達するとほぼ100%発症する。1872年、米国のGeorge Huntingtonにより報告され、1993年Gusellaを中心とする研究グループにより4番染色体短腕上のhuntingtin遺伝子CAGリピートの異常伸長により発症することが明らかにされた¹⁾。日本のHD有病率は欧米の有病率の約1/10である。しかし、山陰地方のHD有病率は日本の他の地域と比べるとやや高い²⁾。われわれは山陰地方におけるHD症例の遺伝学的な特徴について検討した³⁾。

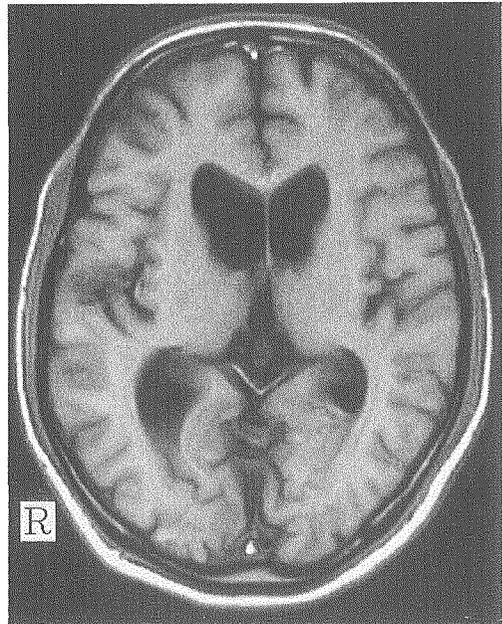


図1 頭部MRI(T₁強調画像)

2. HD遺伝子検査

はじめに自験例を示す。症例は44歳、男性。38歳から舞踏病様不随意運動がみられ、この頃から痴呆症と怒りっぽくなるなどの性格異常をきたした。同様の症状の家族歴を有していた。頭部MRIを図1に呈示するが、両側尾状核頭部

の萎縮を認めた。患者のインフォームド・コンセントをとった後に末梢血の採取を行い、フェノール・クロロホルム法によりリンパ球からゲノムDNAを分離した。Warnerらの報告⁴⁾に基づ

*Yoshiki ADACHI, M.D.: Lecturer, Division of Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago.

```

ttgctgtgtgaggcagaacctgcgggggcagggggcgggctggtccctggccagccat
tggcagagtccgcaggctaggggtgtcaatcatgctggccggcgtggcccgcctccg
ccgggcggccccgcctccgccggcgacgtctgggacgcaaggcgccgtgggggct
gccgggacgggtccaagatggacggccgctcaggttctgcttttacctgggcccaga
gccccattcattgccccggtgctgagcggcgccgagtcggcccaggcctccgggg
actgccgtgccggggcgggagaccgcatggcgacctggaaaagctgatgaaggcctt
cgagtcctcaagtccttcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagca
gcagcagcagcagcagcagcagcaacagccgccaccgcccggccgcccggccgcg
cgctcctcagcttctcagccgcccggcgaggcacagccgctgctgcctcagccgag
ccgcccccgccgcccggcccccggccaccggcccggctgtggctgaggagccgctg
caccgaccgtgagtttggggcccgctgcagctccctgtc
    
```

上流プライマー(HD1)
下流プライマー(HD3)

図2 Huntingtinエクソン1

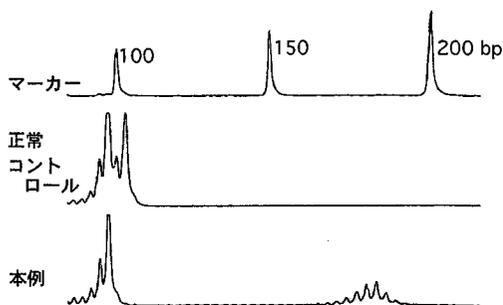


図3 ハンチントン病フラグメント解析

いてhuntingtin遺伝子CAGリピート数について検討した。図2によると、これらのプライマーを用いると理論的にはCAGリピートが21の場合、polymerase chain reaction (PCR)長は106bpになり、計算式はリピート数=(PCR長-43)/3

になるはずである。上流プライマーを蛍光色素Cy-5でラベルしてPCRを行い、フラグメント長についてオートシーケンサー(ALFexpress, Pharmacia)を用いて解析した。この症例で得られた解析パターンを図3に示す。正常コントロールは98bpと104bpの2本のバンドを認める。これは先ほどの計算式を用いると18と20リピートとなる。本症例では短い98bpのバンドのほか200bp近くの延長したバンドを認めることができる。短いほうのバンドは計算式によると18リピートである。ところが延長したバンドのフラグメント長は多峰性になっており、一番高いピークは183bpであるが、171~189bpと幅がある。これはCAGリピート数に直すと43~49になり、いずれも正常上限34を越えている。すな

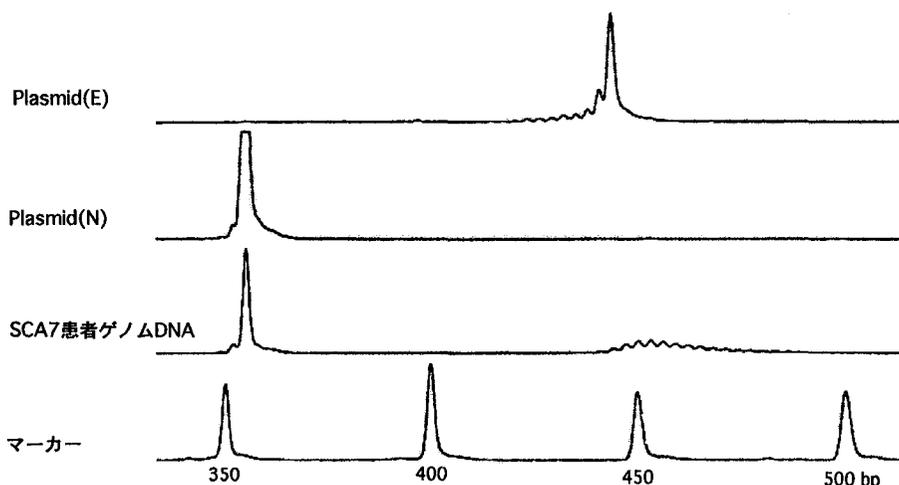
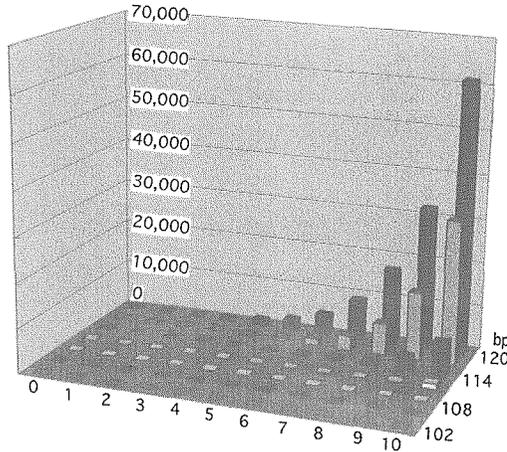


図4 SCA7フラグメント解析
40CAGリピートのplasmid (E)でも多峰性のピークを呈するが、そのパターンはゲノムのピークと異なる。

| | | a) PCR回数 | | 120bp | 117bp | | | | | |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|-------------|--|--|--|
| | | 0 | 100 | | | | | | | |
| b) | | 1 | 190 | 10 | | | | | | |
| PCR回数 | 120bp | 117 | 114 | 111 | 108 | 105 | 103 | | | |
| 0 | 100 | | | | | | | | | |
| 1 | 190 | 10 | | | | | | | | |
| 2 | 361 | 38 | 1 | | | | | | | |
| 3 | 686 | 108 | 6 | 0 | | | | | | |
| 4 | 1,303 | 274 | 22 | 1 | 0 | | | | | |
| 5 | 2,476 | 652 | 69 | 4 | 0 | 0 | | | | |
| 6 | 4,705 | 1,486 | 195 | 14 | 1 | 0 | 0 | | | |
| 7 | 8,939 | 3,293 | 520 | 46 | 2 | 0 | 0 | | | |
| 8 | 16,984 | 7,151 | 1,317 | 139 | 9 | 0 | 0 | | | |
| 9 | 32,269 | 15,285 | 3,218 | 395 | 31 | 2 | 0 | | | |
| 10 | 61,311 | 32,269 | 7,643 | 1,073 | 99 | 6 | 0 | | | |
| 11 | 116,490 | 67,442 | 17,748 | 2,802 | 295 | 22 | 1 | | | |
| 12 | 221,331 | 139,788 | 40,465 | 7,099 | 841 | 71 | 4 | | | |
| 13 | 420,530 | 287,731 | 90,862 | 17,535 | 2,307 | 219 | 15 | | | |
| 14 | 799,007 | 588,742 | 201,412 | 42,402 | 6,137 | 646 | 51 | | | |
| 15 | 1,518,113 | 1,198,510 | 441,556 | 100,706 | 15,901 | 1,841 | 162 | | | |
| 16 | 2,884,414 | 2,428,980 | 958,808 | 235,497 | 40,282 | 5,088 | 491 | | | |
| 17 | 5,480,387 | 4,903,504 | 2,064,633 | 543,325 | 100,086 | 13,696 | 1,442 | | | |
| 18 | 10,412,735 | 9,864,696 | 4,413,154 | 1,238,780 | 244,496 | 36,031 | 4,109 | | | |
| 19 | 19,784,197 | 19,784,197 | 9,371,462 | 2,794,997 | 588,420 | 92,908 | 11,410 | | | |
| 20 | 37,589,973 | 39,568,393 | 19,784,197 | 6,247,641 | 1,397,499 | 235,368 | 30,969 | | | |
| 21 | 71,420,950 | 78,938,944 | 41,546,813 | 13,848,938 | 3,280,012 | 586,949 | 82,379 | | | |
| 22 | 135,699,804 | 157,126,089 | 86,832,839 | 30,467,663 | 7,616,916 | 1,443,205 | 215,215 | | | |
| 23 | 257,829,628 | 312,109,550 | 180,695,002 | 66,571,843 | 17,518,906 | 3,503,781 | 553,229 | | | |
| 24 | 489,876,293 | 618,791,107 | 374,531,460 | 144,556,002 | 39,943,106 | 8,409,075 | 1,401,512 | | | |
| 25 | 930,764,957 | 1,224,690,733 | 773,488,884 | 312,109,550 | 90,347,501 | 19,971,553 | 3,503,781 | | | |
| 26 | 1,768,453,418 | 2,419,988,888 | 1,592,097,953 | 670,357,033 | 202,871,207 | 46,980,701 | 8,654,340 | | | |
| 27 | 3,360,061,494 | 4,774,824,229 | 3,266,984,999 | 1,432,888,157 | 452,490,997 | 109,550,452 | 21,141,315 | | | |
| 28 | 6,384,116,839 | 9,408,172,184 | 6,684,753,920 | 3,049,185,999 | 1,003,021,710 | 253,394,958 | 51,123,544 | | | |
| 29 | 12,129,821,995 | 18,513,938,834 | 13,641,849,667 | 6,461,928,790 | 2,210,659,849 | 581,752,592 | 122,474,230 | | | |
| 30 | 23,046,661,790 | 36,389,465,984 | 27,770,908,251 | 13,641,849,667 | 4,846,446,592 | 1,326,395,909 | 290,876,296 | | | |

c) 10サイクル



d) 30サイクル

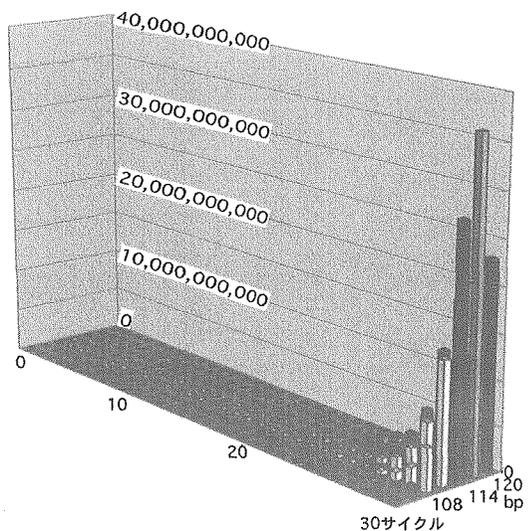


図5 CAGリピート病におけるPCR複製エラーのシミュレーション

わち, huntingtinの異常があり, この症例がHDであることが遺伝子からも明らかにすることができた。しかし, この延長したhuntingtinは何り

ピートと表現したらいいだろうか。

表1 ハンチントン病有病率(人口10万人当たり)

| | |
|----------|---------|
| 山陰(1993) | 0.65 |
| 山陰(1997) | 0.72 |
| 愛知(1957) | 0.38 |
| 茨城(1983) | 0.11 |
| 欧米 | 2.2~8.4 |

3. CAGリピート病におけるCAGリピート数同定上の問題点

ここでは、われわれが経験したCAGリピート病の一つである脊髄小脳失調症7型(SCA7)を対象として行ったCAGリピート数とフラグメント解析について示す。SCA7症例の末梢血リンパ球より抽出したataxin-7遺伝子PCRをDavidらの報告⁹⁾に基づいて行った。1.5%アガロースゲル電気泳動を行い、異常バンドおよび正常バンドを切り出し、サブクローニングした[それぞれplasmid(E)およびplasmid(N)とする]。plasmid(E)はシークエンスを行い40CAGリピートであることを確認した。同様にplasmid(N)もシークエンスを行ったところ10CAGリピートであった。plasmid(E)、plasmid(N)およびSCA7症例末梢リンパ球DNAをサンプルとしてPCRフラグメント解析を行ったのが図4である。SCA7症例ゲノムPCR産物の延長したフラグメントはplasmid(E)よりやや長くしかも幅広く多峰性となっている。ゲノム中のCAG延長を有するSCA7遺伝子のリピート数が40であれば同様のピーク波形を

示すはずである。これは末梢血リンパ球の異常CAGリピートがある程度はばを有しているためであると考えられる。すなわち、この症例の異常リピートの数は40~47程度であると推測される。ここで、plasmid(E)の波形をよく見てみると、ゲノムほどではないが左下がりの多峰性である。もとのCAGリピート数は40であることがシークエンスにより確かめられているので、この多峰性をきたす原因はPCRの段階にあると考えられる。すなわち、TaqによるDNA合成の際に、エラーが生じているのではないかと考えた。そこで、このTaqの合成エラーをシミュレーションした。

図5-aに示す通り、120bpのDNAが100個はじめにあって、Taqによる複製時90%は同じbp、10%が1リピートつまり3bp少なく複製されることとした。この条件でコンピューター上で自動計算をして30サイクルのPCRをかけたときのPCR産物の塩基数と産生量を図5-bに示す。この表の10サイクルと30サイクル時をグラフにしたのが図5-c、dである。10サイクル時にはplasmid(E)のPCRフラグメントの波形に近いものとなっている。さらに興味深いことには、この条件で30サイクルかけたときにはもっと産生量が多いbpはもとの120bpでなく1リピート少ない117リピートになっているということである。これはTaqのエラーによりもとのDNAの長さとは異なる結果が出る可能性があることを示しており、PCRが必ずしももとのDNAの

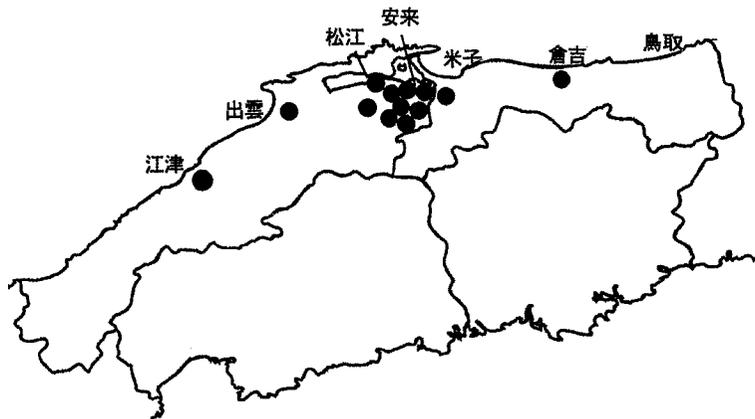


図6 山陰地方のハンチントン病患者の分布(1993~1997年)

表2 染色体別CCG多型

| | | % | | | | | | |
|------------------------|--------------|-----|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | n | (CCG) ₆ | (CCG) ₇ | (CCG) ₉ | (CCG) ₁₀ | (CCG) ₁₁ | (CCG) ₁₂ |
| 山陰 | ハンチントン病 | | | | | | | |
| | 染色体(CAG伸長あり) | 13 | 0.0 | 92.3* | 0.0 | 7.7 | 0.0 | 0.0 |
| | 染色体(CAG伸長なし) | 13 | 0.0 | 69.2 | 0.0 | 30.8 | 0.0 | 0.0 |
| | 正常コントロール | 114 | 0.0 | 59.6 | 0.0 | 40.4 | 0.0 | 0.0 |
| 山陽 | ハンチントン病 | | | | | | | |
| | 染色体(CAG伸長あり) | 11 | 0.0 | 36.4 | 0.0 | 63.6 | 0.0 | 0.0 |
| | 染色体(CAG伸長なし) | 11 | 0.0 | 63.6 | 0.1 | 27.3 | 0.0 | 0.0 |
| 東京 (後藤ら, 1995) | ハンチントン病染色体 | 25 | 0.0 | 15.5 | 0.0 | 84.5 | 0.0 | 0.0 |
| | 正常コントロール | 185 | 0.5 | 62.2 | 0.0 | 37.3 | 0.0 | 0.0 |
| カナダ (Andrewら, 1994) | ハンチントン病染色体 | 113 | 0.0 | 92.9 | 0.0 | 7.1 | 0.0 | 0.0 |
| | 正常コントロール | 208 | 0.0 | 66.8 | 2.4 | 29.8 | 0.5 | 0.5 |

* vs 正常コントロール $p=0.0304$
vs 山陽ハンチントン病染色体(CAG伸長あり) $p=0.0078$
vs 東京ハンチントン病染色体 $p<0.0001$
(χ^2 検定, Fisher直接法)

正確な複製でないことを警告するものである。このようにリピート病においては臓器によるリピートのモザイク、臓器内(たとえば末梢血リンパ球内でのモザイク)、さらにPCR時の複製エラーにより、この個体の正確なリピート数を唯一決めることはできない。末梢血リンパ球より取り出したDNAを用いて、なるべく少ないサイクル数でPCRをかけ、多峰性のピークのもっとも高いものを便宜的にその症例のリピート数とするのが再現性からみても適当であると思われる。このリピート数とその症例のもとのリピート数、すなわち受精卵時のリピート数は、場合によっては数リピート異なっていることもあると思われる。しかし、正常リピートと異常リピートの差が大きい場合には診断的にも問題はないと思われる。このように考えると、はじめに呈示したHD症例のリピート数は18/47とすることができる。

4. 山陰地方におけるHD分布と有病率

われわれは1993年と1997年に山陰地方鳥取県と島根県において病院アンケート調査を行いHDの有病者調査を行った。HDの臨床症状を有している症例のうち、末梢血白血球DNAのhun-

tingtin遺伝子CAGリピートが35以上に延長しているものをHDとした。HDの有病率(/人口10万人)は1993年が0.65, 1997年が0.72であった。これは日本の他の地域の有病者調査⁶⁾⁷⁾より高値であったが、欧米⁸⁾⁹⁾の報告よりは低値であった(表1)。この4年間に4人の新規発症者があり、3人の有病者が死亡した。1993年から1997年のHD有病者13人の分布を図6に示す。同一家系内の有病者は松江近辺の2人のみであり、他は家系調査上は同一家系ではなかった。山陰地方のHD有病者は島根県の鳥取県境付近を中心に分布していることがわかる。

5. CCG多型の検討

山陰地方のHD有病者(13例)に創始者効果があるかどうかをCAGリピートのすぐ下流にあるCCGリピート多型を用いて検討した。岡山を中心とするHD(11例)、山陰地方一般住民(57例)を対照とした。CCGリピート多型を挟むプライマーB1, B2を従来の報告¹⁰⁾に基づいて作成し、CAG多型用の上流プライマーとCCG多型下流プライマーを用いてPCRフラグメント解析、CAG多型PCRフラグメント解析、CCG多型フラグメント解析を比較することによりCAGリピート延

長染色体のCCG多型を決定した。その結果、山陰地方HDは(CCG)7が92.3%と岡山を中心とするHD36.6%に比し有意に高かった。また、東京の報告¹¹⁾は15.5%であり、さらに有意差をもって異なるパターンを呈していた。

6. ま と め

山陰地方のHD有病率は日本の他の地域に比べやや高いが、CAG多型近傍のCCG多型の検討では、この地域のHDは創始者効果があることが示唆された。

文 献

- 1) The Huntington's Disease Collaborative Research Group : A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72 : 971-983, 1993
- 2) Nakashima K, et al : Epidemiological and genetic studies of Huntington's chorea in Japan. *Neuroepidemiology* 15 : 126-131, 1996
- 3) 足立芳樹, 中島健二 : 遺伝子検査に基づくハンチントン病の疫学調査—山陰地方における頻度と founder effect—。 *日本臨牀* 57 : 134-138, 1999
- 4) Warner JP, Barron LH, Brock DJH: A new polymerase chain reaction (PCR) assay for the trinucleotide repeat that is unstable and expanded on Huntington's disease chromosome. *Mol Cell Probes* 7 : 235-239, 1993
- 5) David G, Abbas N, Stevanin G, et al : Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nature Genet* 17 : 65-70, 1997
- 6) 岸本鎌一, 中村三雄, 外川嘉子 : 日本に於けるハンチントン舞踏病の集団遺伝学的研究。 *環境医学研究年報* 9 : 185-211, 1957
- 7) 金澤一郎 : 茨城県におけるハンチントン舞踏病の実態調査。 昭和57年度神経変性疾患調査研究班業績集, 1983, pp 151-156
- 8) Harper PS: The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet* 89 : 365-376, 1992
- 9) Cockerell OC, Sander, JWAS, Shorvon SD: Neuroepidemiology in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56 : 735-738, 1993
- 10) Andrew SE, et al : A CCG repeat polymorphism adjacent to the CAG repeat in the Huntington disease gene : implications for diagnostic accuracy and predicting testing. *Human Molecular Genetics* 3 : 65-67, 1994
- 11) 後藤 順, ほか : ハンチントン病の分子遺伝学。 *臨床神経* 35 : 1529-1931, 1996

Creutzfeldt-Jakob病の 画像診断

Neuroradiological Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease

山口大学医学部神経内科／講師(現 助教授)

根 来 清*

1. はじめに

Creutzfeldt-Jakob病(以下, CJD)は痴呆・ミオクローヌス・脳波における周期性同期性放電(periodic synchronous discharge)を主徴とするきわめて予後不良な疾患であり, ヒトプリオン病の代表的疾患である¹⁾。CJDには, 孤発例, 家族例, また稀には, ヒト硬膜移植, ヒト成長ホルモンなどを介した医原性に発症する例, 最近話題となった新変異型CJD(狂牛病)などがある²⁾。ここでは, 孤発性CJD 7例の神経放射線学

的所見について述べる。

2. 代表症例の提示

〔Case 3〕63歳, 女性。

現病歴:平成6年9月頃から頭痛・めまい感の訴えがあった。12月初めには近医で頭部CT検査を受けたが特に異常は指摘されなかった。12月中旬, 家人が物忘れ, 行動異常に気づいた。平成7年1月, 症状が進行するため当院神経科に入院した。

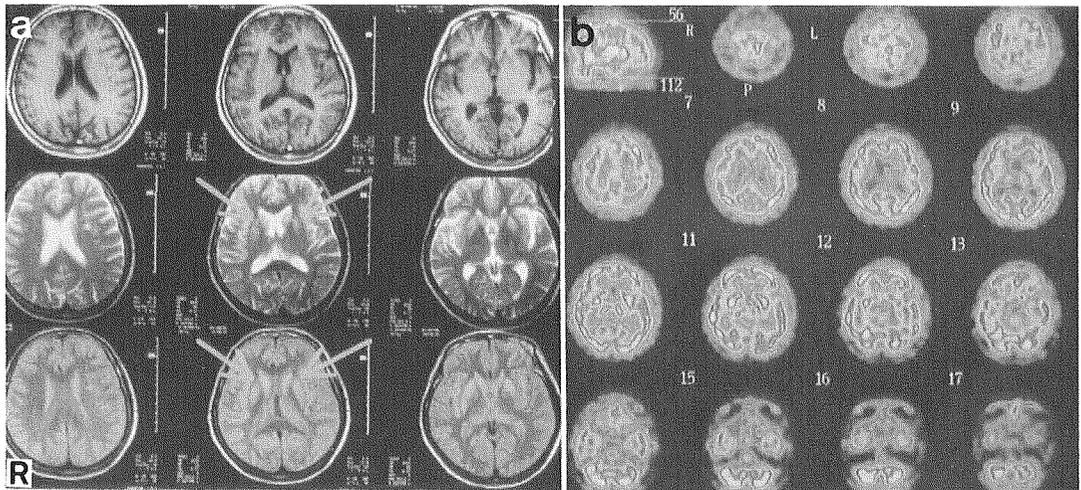


図1 a, b: Case 3 の発症1.5ヵ月後〔a: MRI(上段: T₁, 中段: T₂, 下段: PD), b: ^{99m}Tc-HMPAO SPECT〕

* Kiyoshi NEGORO, M.D., Ph.D.: Assistant Professor, Department of Neurology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube.

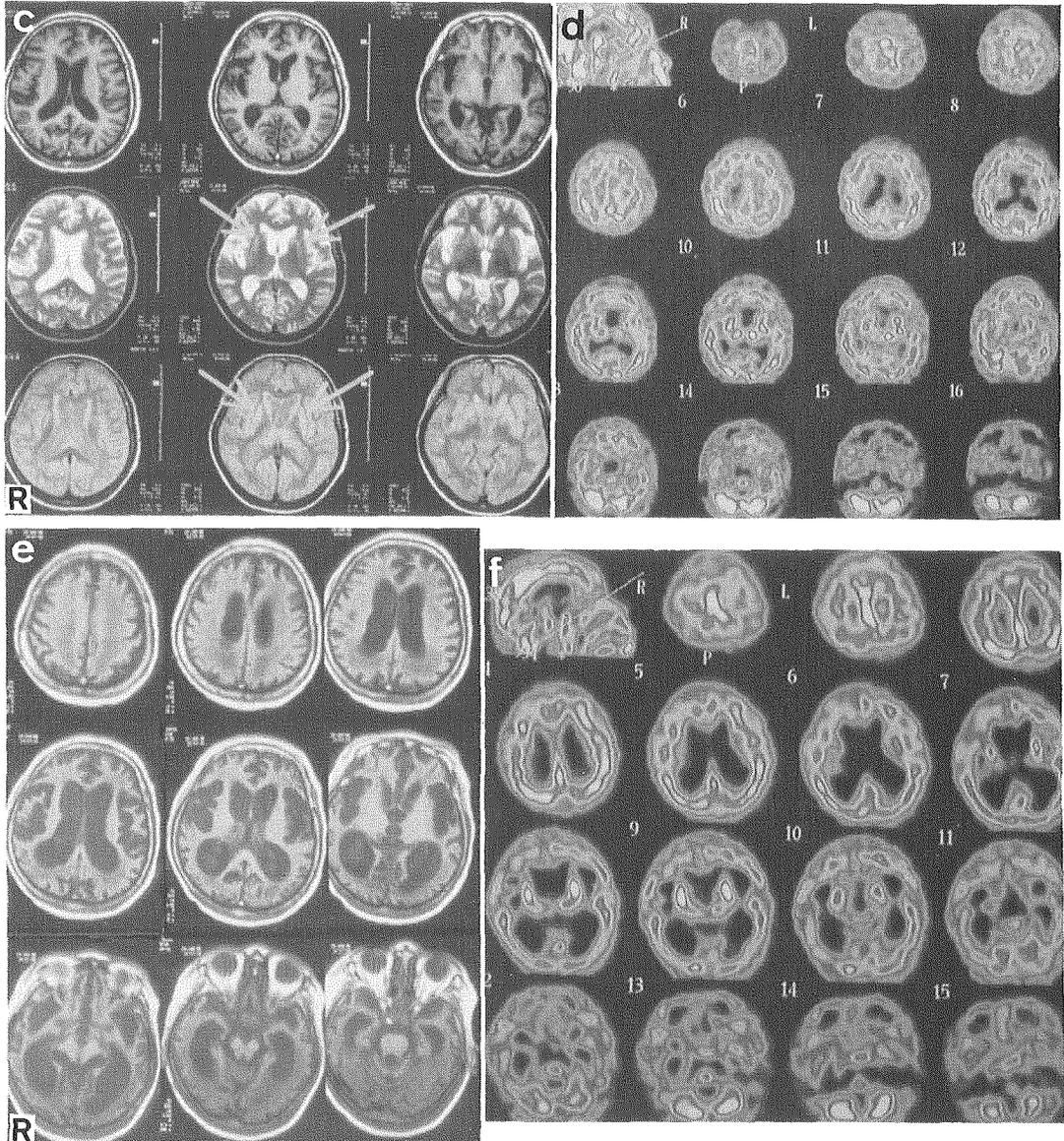


図1 c, d: Case 3 の発症5カ月後[c: MRI(上段:T₁, 中段:T₂, 下段:PD), d:^{99m}Tc-HMPAO SPECT].
e, f: Case 3 の発症16カ月後(e: MRI T₁強調画像, f: ^{99m}Tc-HMPAO SPECT)

1月中旬にはmyoclonusが出現し、脳波でPSDが認められ、1月末には寝たきりとなった。発症1.5カ月後の頭部MRIでは、尾状核頭部、被殻の一部がT₂・プロトン密度強調画像で高信号として認められた(図1-a)。脳血流SPECTでは大脳皮質の不均一な血流低下が認められた(図1-b)。発症5カ月後には脳萎縮の進行、尾状核頭部、被殻の高信号域の拡大が認められ(図

1-c), ^{99m}Tc-HMPAO脳血流SPECTでは大脳皮質の不均一な血流低下の進行が認められた(図1-d)。発症16カ月後には著明な脳萎縮と広汎な血流低下が認められた(図1-e, f)。

〔Case 6〕40歳、女性。

現病歴：平成8年1月頃、頭痛の訴えがあり、近医で頭部CT検査を受けたが特に異常は指摘されなかった。3月頃から物忘れ、不眠が出

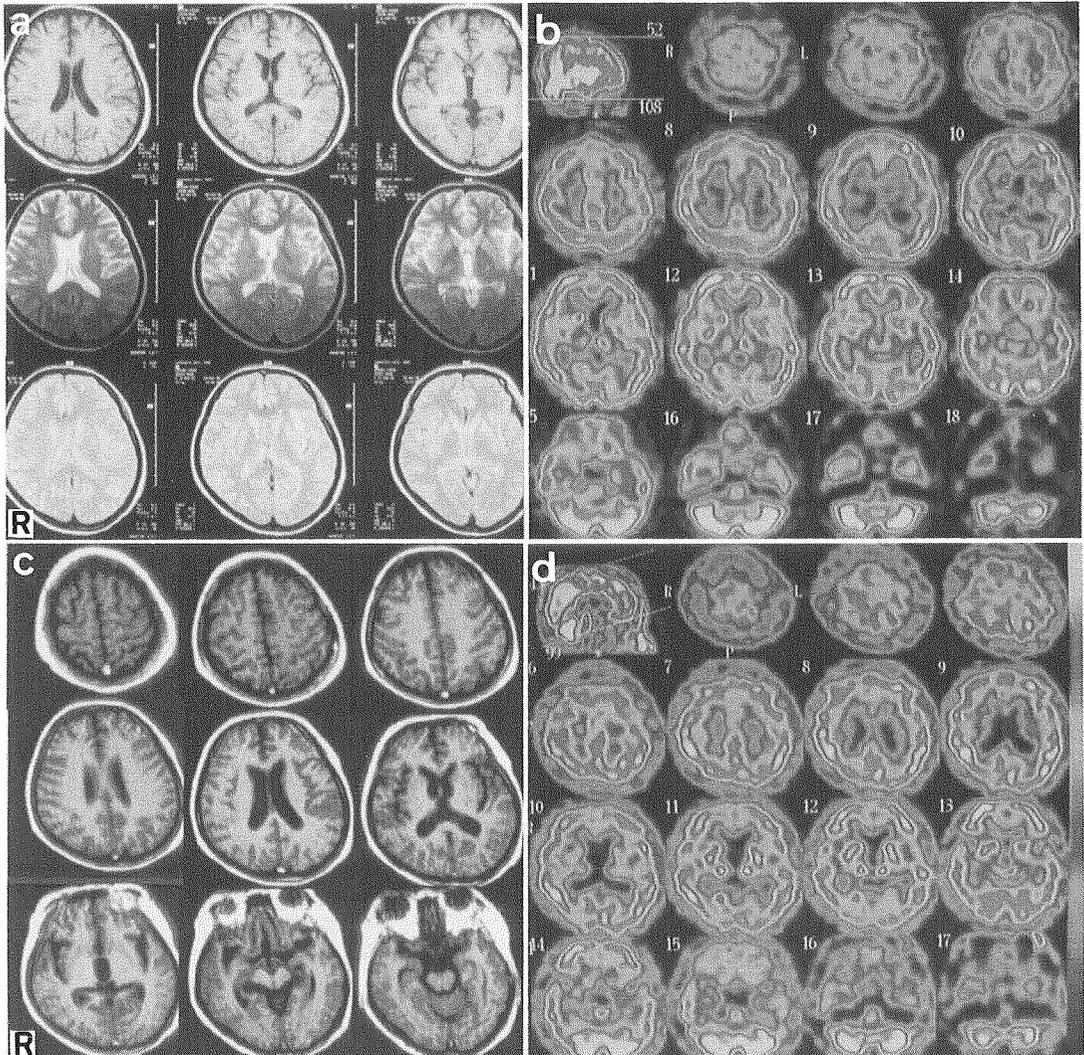


図2 a, b: Case 6 の発症3カ月後, c, d: Case 6 の発症10カ月後[a, c: MRI(上段:T₁, 中段:T₂, 下段:PD), b, d: ^{99m}Tc-HMPAO SPECT]

現し急速に進行するため、4月末に当院精神科に入院した。5月末にはmyoclonusが出現し、6月には寝たきりとなった。この時期の脳波で、一過性にPSDが認められた。

5月の頭部MRIでは、明らかな異常は認められなかったが、^{99m}Tc-HMPAO脳血流SPECTでは大脳皮質の不均一な血流低下が認められた(図2-a, b)。発症10カ月後の頭部MRIでは、脳萎縮の進行とT₂強調画像での軽度の脳室周囲高信号域が見られた。^{99m}Tc-HMPAO脳血流SPECTでは大脳皮質の不均一な血流低下が著明に認められ

た(図2-c, d)。発症24カ月後の頭部MRIでは、さらに脳萎縮の進行、T₂強調、FLAIR(fluid attenuated inversion recovery)画像での脳室周囲高信号域の拡大、視床の変性が認められた。Diffusion強調画像では、これに加えて大脳皮質の薄い高信号域の存在が疑われた(図2-e)。同時期のsingle voxel localized ¹H-magnetic resonance spectroscopy(MRS)では、NAA/Crは左前頭葉で0.392, 左基底核で1.02と著明に低下していた($n: 2.266 \pm 0.532$)。Cho/Crは左前頭葉で0.950, 左基底核で1.08と軽度低下していた($n: 1.26 \pm$

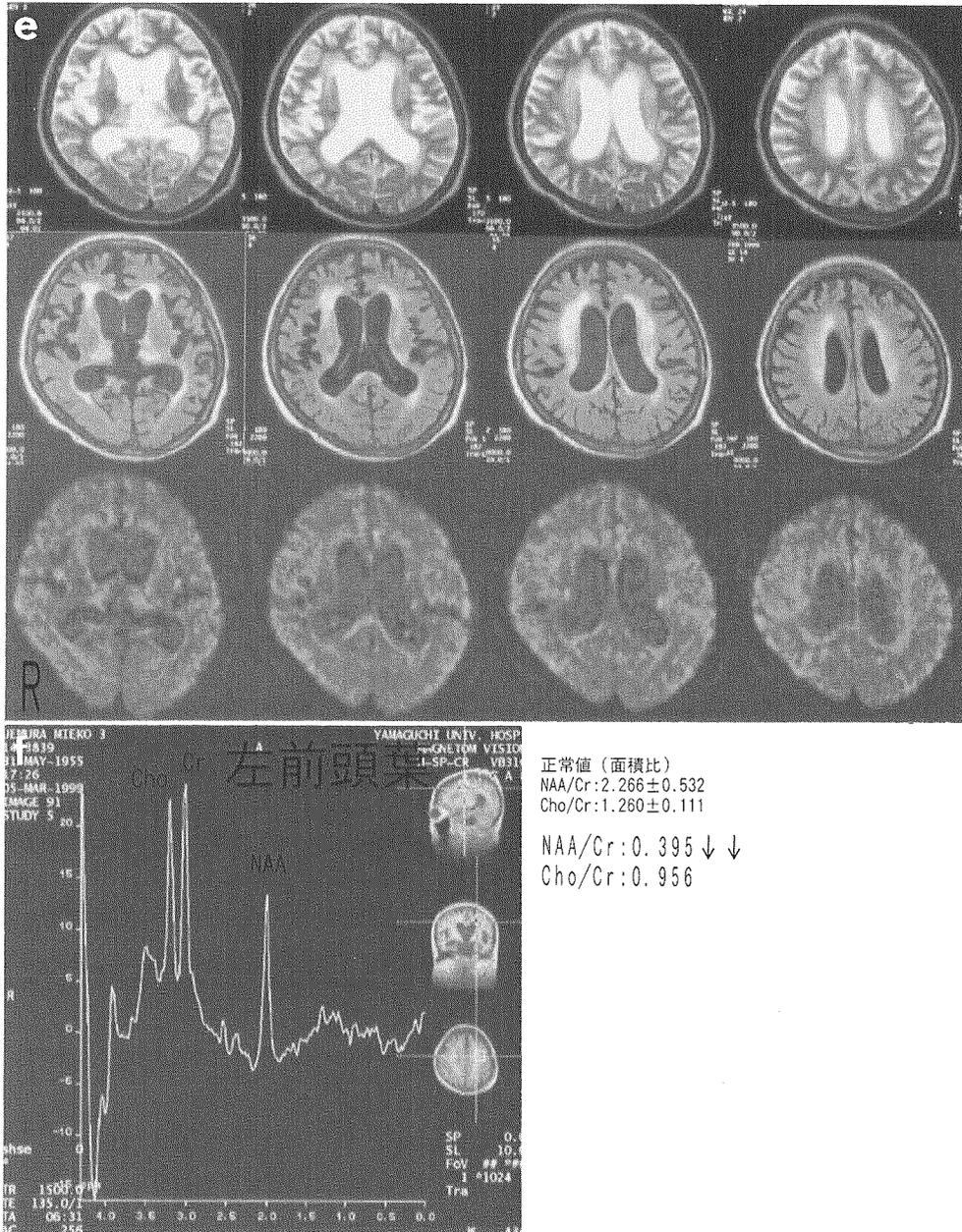


図2 e, f: Case 6 の発症24ヵ月後[e: MRI(上段: T₂W, 中段: FLAIR, 下段: Diffusion), f: ¹H-MRS]

0.111) (図 2-f)。

〔Case 7〕 52歳, 男性。

現病歴: 平成10年9月頃から手指のふるえ・ふらつきの訴えがあった。うつ症状・性格変化のため, 12月初め某神経科受診, 急速に発語が減少し, 歩行も困難となり, 平成11年2月に入院した。

入院後, myoclonusが出現, 3月には寝たきりとなり, 脳波でPSDが認められた。平成10年12月初め(発症時)の頭部MRIでは, 軽度の脳萎縮とT₂・プロトン密度強調画像で両側基底核に点状の多発性高信号を認めた(図3-a)。発症4ヵ月後には, 病変はT₂強調画像, FLAIR画像で側脳室周囲から前頭葉深部白質までの病変の拡大が

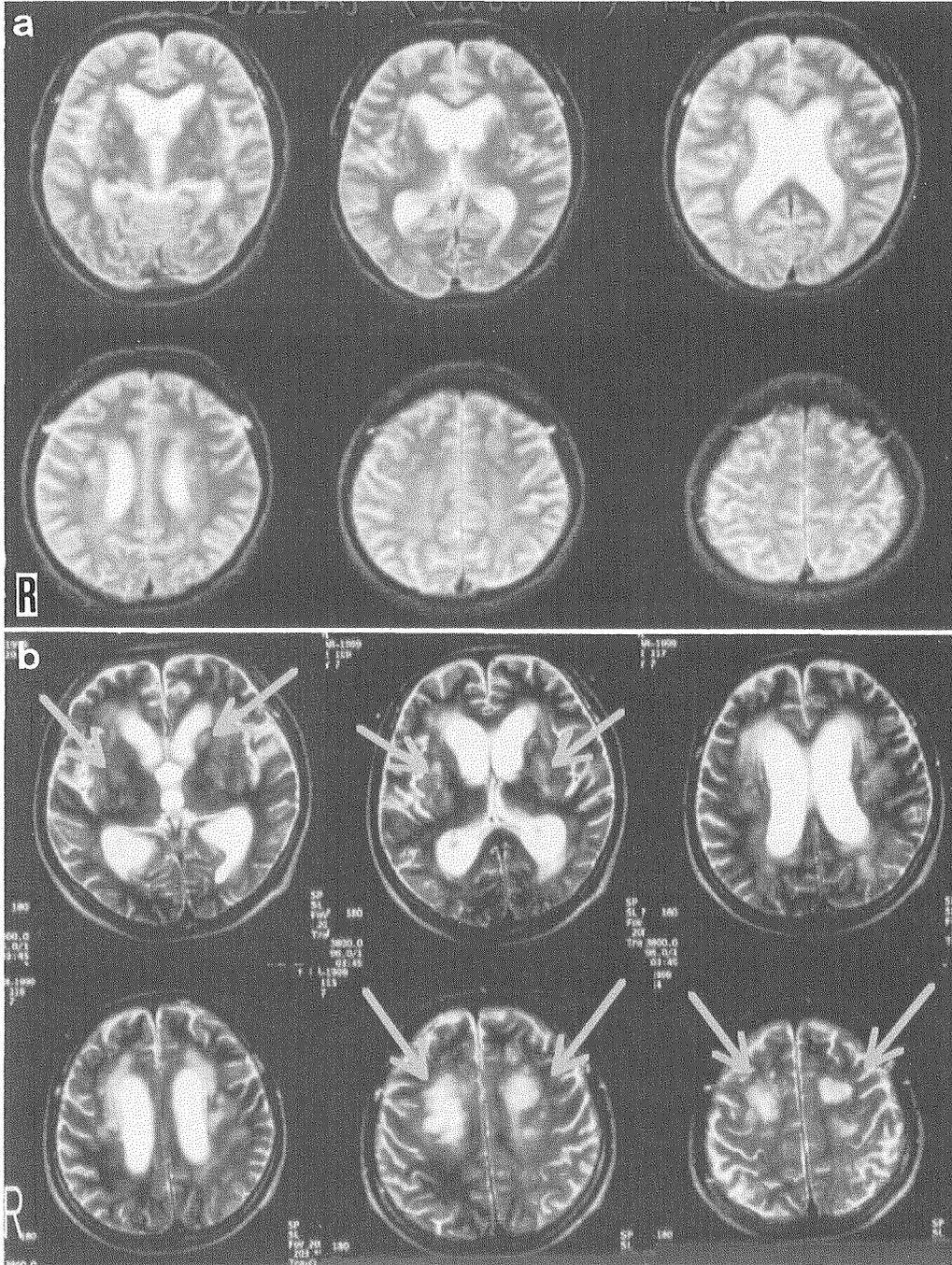


図3 a, b: Case 7のMRI(a: 発症時のT₂プロトン密度強調画像, b: 発症4カ月後のT₂強調画像)

認められた(図3-b, c)。さらにdiffusion強調画像では、両側側頭後頭葉皮質病変が認められた(図3-d)。同時期の^{99m}Tc-HMPAO脳血流SPECTでは、これらのMRI所見に比較的一致した領域の

血流低下を認めた(図3-e)。

3. 症例のまとめと考察

a. 臨床所見(表1)

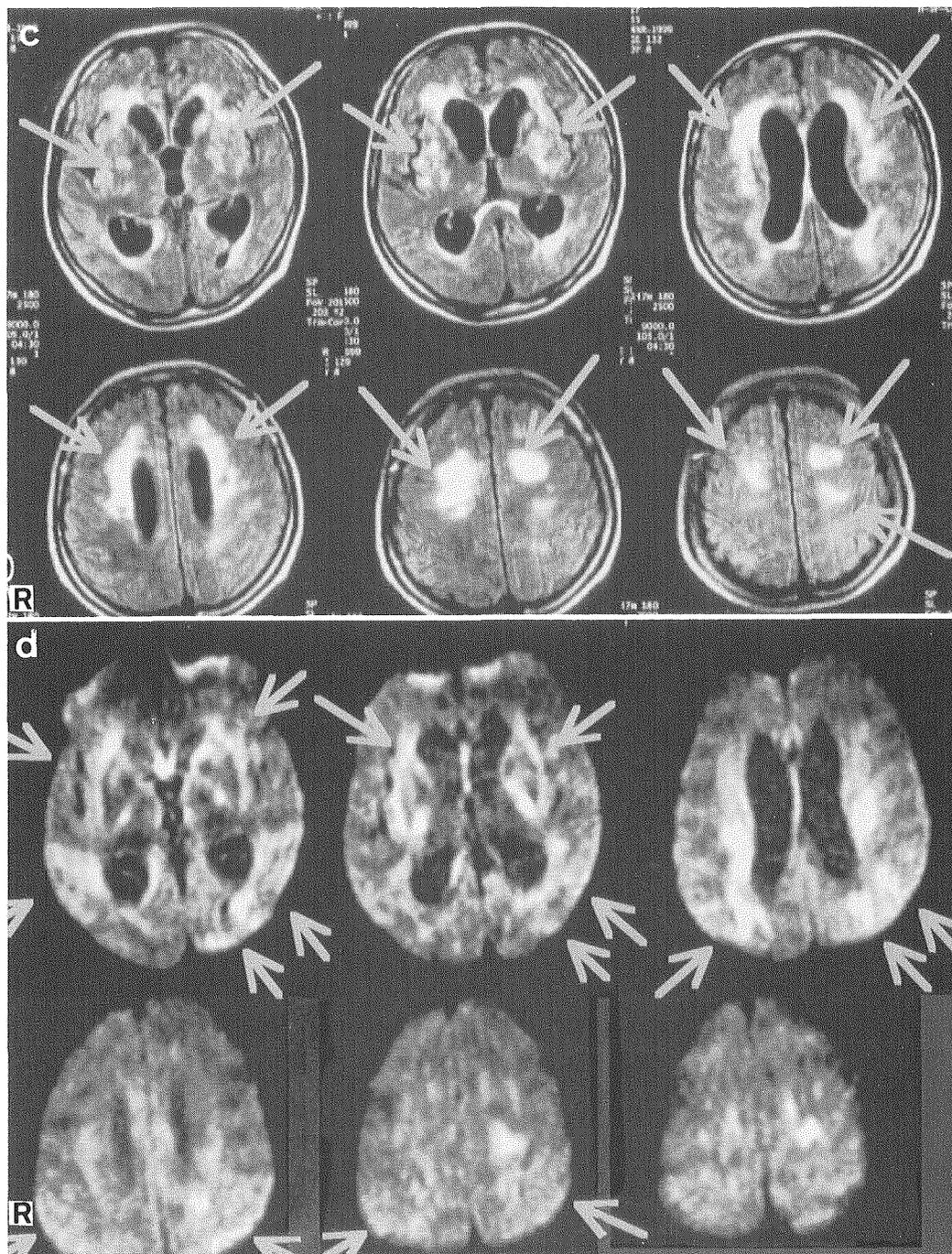


図3 c, d: Case 7のMRI(c:発症4カ月後のFLAIR画像, d:同diffusion強調画像)

患者は7名で、発症年齢は40歳から68歳、平均55.3歳であった。6例で明らかな神経症状発現の1~3カ月前に頭重、めまい、ふらつきなどの

自覚症状の先行が見られた。初発症状から寝たきりになるまでの期間は1~3カ月で、現在2例は生存中で、5例は9~17カ月で死亡した。死亡

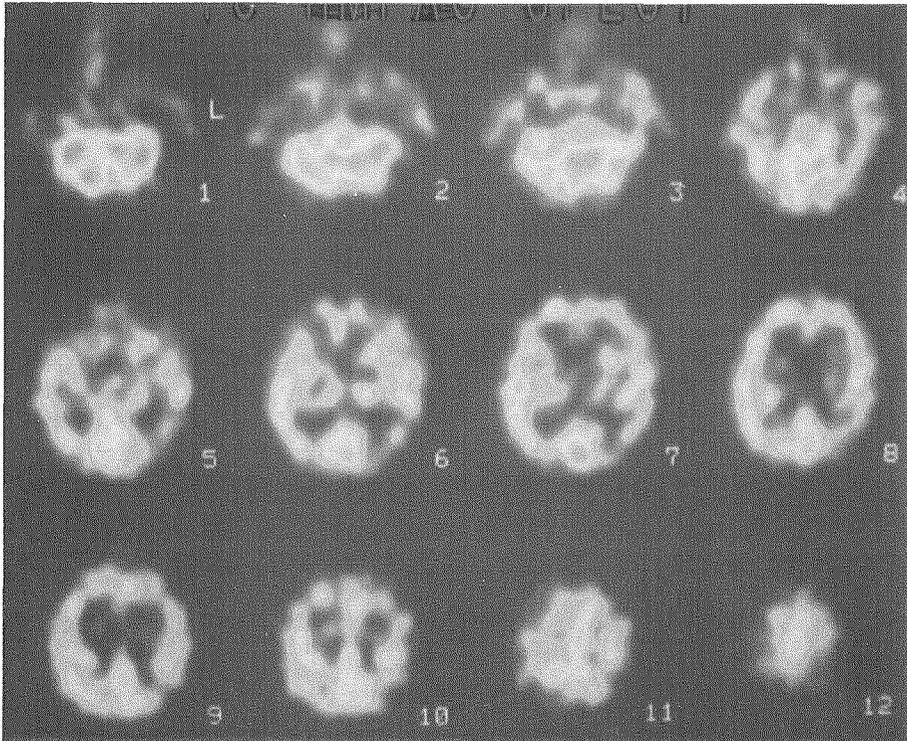
図3 e: Case 7の発症4カ月後の^{99m}Tc-HMPAO脳血流SPECT

表1 各症例の臨床所見

| | 発症時 年齢 | 性別 | 先行する 自覚症状 | 初発症状 | 初発症状から 寝たきりまで の期間(月) | 全経過 (月) | ミオ クローヌス | PSD |
|---|-----------|----|-----------------------------|----------------|----------------------------|------------|-------------|--------------|
| 1 | 47 | M | 右に同じ | 複視, ふらつき | 2.5 | 9 | 2.5カ月 | 3カ月 |
| 2 | 63 | F | { 微熱, 頭重感 (1カ月先行) | ふらつき, 不随意運動 | 2 | 15 | 1.5カ月 | 1.5カ月 |
| 3 | 63 | F | { 頭重・めまい感 (3カ月先行) | 物忘れ, 異常行動 | 2 | 16 | 2カ月 | 1.5カ月 |
| 4 | 68 | F | { 元気がない (1カ月先行) | 歩行・構音障害 | 1 | 13 | 2カ月 | 2カ月 |
| 5 | 54 | F | { 微熱, 頭重感 (1カ月先行) | 発語減少, 自発性低下 | 2 | 17 | 2カ月 | 2カ月 |
| 6 | 40 | F | { 頭痛 (2カ月先行) | 物忘れ | 3 | 生存中 | 3カ月 | 4カ月 (一過性) |
| 7 | 52 | M | { 四肢ふるえ, ふらつき (2カ月先行) | うつ | 3 | 生存中 | 3カ月 | 4カ月 |

5例中2例で剖検がなされており, 病理学的にCJDであることが確認されている。myoclonusは, 1.5~3カ月後(平均2.3カ月後)で全例に認められた。脳波でのPSDは, 1例で一過性であったが全例で1.5~4カ月後(平均2.6カ月後)に認め

られた。

b. 画像所見(表2)

頭部MRIでは, 初発時から2カ月後ぐらいに大脳基底核, 特に被殻, 尾状核頭部の高信号域が認められることがある。この時期にこの所見

表2 各種画像検査での異常出現時期

| Case | 頭部MRI | SPECT | ¹ H-MRS | Diffusion MR |
|------|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| 1 | 4カ月, 脳萎縮, 白質 T ₂ high spots | 2.5カ月, 右頭頂葉・後頭葉中心の 全般的血流低下 | 3カ月, NAA/Cr軽度低下(6カ月 後には著明に低下) | N.D. |
| 2 | 2カ月, 基底核T ₂ high | 2カ月, 右前頭・頭頂葉中心の 全般的血流低下 | 7カ月, NAA/Cr著明な低下 | N.D. |
| 3 | 1.5カ月, 基底核T ₂ high | 1.5カ月, 前頭葉中心不規則な 全般的血流低下 | N.D. | N.D. |
| 4 | 初発時異常なし (初発時のみ施行) | N.D. | N.D. | N.D. |
| 5 | 1カ月, 基底核・白質T ₂ high | N.D. | N.D. | N.D. |
| 6 | 5カ月, 脳萎縮の進行 | 3カ月, 前頭葉中心不規則な 全般的血流低下 | 24カ月, NAA/Cr著明な低下 | 24カ月, 白質・視床の高信号 |
| 7 | 初発時, 基底核・白質T ₂ high | 4カ月, 不規則な全般的血流低下 | N.D. | 4カ月, 大脳皮質・白質の高信号 |

が見られなかった例では経過中基底核の高信号は明らかでなかった。これに少し遅れて白質の点状高信号が出現し拡大融合する。さらにこれに遅れて大脳全般の萎縮が出現してくる。

脳血流SPECTは、施行全例で不均一な大脳皮質の血流低下が、第1回目の撮像時から認められている。この所見は経過とともに顕著となる。頭部MRIで明らかな異常が指摘できない時期ですでに異常が認められる。

Diffusion-weighted MRIは発症時施行例がなかったが、今後もっとも早期に異常信号を検出することができるかもしれない。

¹H-MRSは3例に施行したが、病期とともにNAA/Crが低下していく現象が観察された。病期の進行を見るうえで有用と考えられる。

4. おわりに

CJDの臨床診断は、病初期においてしばしば困難である。しかし、脳波を含めた臨床所見に加えて、髄液の生化学的検査、さらにここに示したような多様な画像診断技術を駆使することで、病理学的診断なしに比較的早期になしうるものと考えられる。

文 献

- 1) Prusiner SB: Molecular biology of prion disease. Science 252: 1515-1522, 1991
- 2) 佐藤 猛, 星 研一, 増田真也, ほか: 医原性プリオン病: ヒト硬膜移植後に発症したクロイツフェルト・ヤコブ病. 神経進歩 43: 145-154, 1999

家族性アルツハイマー病 (FAD)の原因と病態

Gene and the Mechanism of Familial Alzheimer's Disease

岡山大学医学部神経内科/教授

阿部 康 二*

日本社会の高齢化に伴ってアルツハイマー病患者は年々増加の一途をたどっており、すでに脳血管性あるいは多発梗塞性痴呆患者の増大と並んで社会的にも重大な問題となっている。アルツハイマー病(AD)は、初老期や老年期に発症する進行性痴呆の代表的疾患である。アルツハイマー病患者の10~30%は家族性で遺伝歴があるとされ(FAD)、今日までにいくつかの原因遺伝子が明らかにされてきた。これまで明らかにされた原因遺伝子のうちで、presenilin 1(PS1)はFADのおよそ60%を占め、残り15%がpresenilin 2, 1~5%がamyloid precursor protein遺伝子の異常である。FADの15%は、まだ原因未解明であるが、この家系のいくつかが第12染色体の異常に関連しているという報告が見られ始めている。いずれにしろFADの主たる原因は、PS1ということであり、今日では変異PS1遺伝子の存在とアルツハイマー病でみられるアミロイド沈着機構との関連が精力的に研究されている。

筆者らは、このPS1遺伝子に点突然変異を有する日本人FAD家系を見出した。FADの家系の患者から末梢血を採取し、cDNAのオートシーケンスによる検討により、presenilin 1 遺伝子にC→Aの点突然変異を見出し、これにより第

285アミノ酸アラニンがバリンに置換していることが判明した(A285V)。患者は45歳発症の女性で、3年のうちに急速に進行性の記憶障害と知的能力低下を示した。ADAS(Alzheimer's disease assessment score)は29.4点で、長谷川式簡易痴呆スケールでは14/30点であった。頭部MRI検査では、両側の側頭葉と海馬に明らかな萎縮が見られ、頭頂・後頭葉深部白質に線状のT₂HIAおよびT₂LIAを認めた。髄液タウ蛋白量は119.2pg/ml(正常20.7±16.0, n=20)と異常高値を示したが、アミロイドβ蛋白量はAβ₁₋₄₀およびAβ₁₋₄₂がおのおの1,789.4 fmol/ml(正常1,434.4±725.8, n=23)と195.9 fmol/ml(正常212.8±125, n=23)とほぼ正常値であった。また、患者の母親も、55歳から進行性痴呆を呈し、10年後に肺炎で死亡している。このように本家系では、presenileな発症(平均50歳)を示していた。

この変異は、白人で多く見出されたのと同様に第6および7膜貫通ドメインの間の細胞外ループに位置しており、この部分のpresenilin蛋白における役割の重要性が示唆される。第14染色体にリンクした家族性アルツハイマー病の臨床的特徴は、これまでの報告によれば、50歳未満の発症で短い臨床経過と、急速な進行性失

* Koji ABE, M.D.: Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School, Okayama.

語, 早期に出現するミオクロームスと全身痙攣やパルトニアなどである。しかし, 本家系では平均50歳と, いわゆるearly onset FADとしてはやや遅い発症年齢で, 発症早期からはミオクロームスや痙攣などの症状も見られない比較的軽症に属するものと考えられる。また, 従来あまり指摘されなかったMRI画像による深部白質の線状シグナルは特徴的であり, amyloid angiopathyなどによる血管障害の存在が推定される。

PS1は, 生成されるとすぐN末(NTF)とC末(CTF)に分かれ, 両者が β -cateninと複合体を形

成し, 老人斑沈着物質であるamyloid β 蛋白1-42(43)を生成する γ -secretaseを活性化すると考えられている。このようにPS1は, amyloid β 蛋白を産生する γ -secretaseの活性化に必要である。変異PS1は, このような γ -secretaseを野生型PS1に比べてより活性化してamyloid β 蛋白1-42(43)生成を亢進させるものと考えられている。今後, PS1の生理的機能に加えて, 変異PS1の存在と老人斑の形成, あるいは神経細胞死との関連の研究が重要である。

介護保険における 簡易痴呆診断法

Diagnosis of Dementia in the Long-term Care Insurance

東京都老人総合研究所精神医学部門／研究部長

本 間 昭*

1. はじめに

平成7年度に東京都で実施された精神医学的疫学調査では、かかりつけ医が痴呆性高齢者を介護している家族が相談に訪れた相談機関の2番目であることが明らかにされた¹⁾。平成12年より介護保険が開始されるが、この意味で痴呆の診断におけるかかりつけ医の役割は大きい。しかし、調査時点で痴呆と診断された対象者の中で、すでにかかりつけ医によって痴呆と診断されていたものの割合はおおよそ4人に1人であったことが報告されている²⁾。必ずしもかかりつけ医によって痴呆が的確に認識されていないことを示す結果といえよう。このため、かかりつけ医によって痴呆が疑われる状態をおおよそスクリーニングするための方法が求められる。今回、小林らの行動観察による痴呆患者の精神状態評価尺度(NMスケール)²⁾を取り上げ、かかりつけ医が実施した場合の実施可能性を検討した。行動評価法を選んだ理由は、本人の協力が必ずしも必要でないこと、家族からの情報が評価を行う上で重要である点が、介護保険におけるかかりつけ医意見書を作成する場合に、有用な情報となり得ると考えられたことである。

2. 対象と方法

対象は、平成10年度要介護認定モデル事業に

参加した要介護高齢者とその家族およびかかりつけ医の中で、同意の得られた73ケースを対象として、NMスケールによるかかりつけ医と専門医による痴呆の診断および重症度の判定を比較した。同意の得られたかかりつけ医は38人である。専門医としては、痴呆の十分な臨床経験を有する4人の精神科医が訪問し、NMスケールを実施した。スケールとその使用方法是資料として添付した。本スケールは通常5項目を用いて評価を行うが、日常生活動作能力が顕著に低下している場合は3項目によって暫定的な評価を行うことができると示されている。今回は5項目評価を行った場合と3項目評価を行った場合の比較も行った。

3. 結 果

73人のうち、評価が有効であった数は66人、無効が7人であった。無効例は評価対象者に失語症があり、評価対象外と判定された例が1例、かかりつけ医以外が本スケールを実施していた例が6例であった。男性17人、女性49人で平均年齢は79.5歳であった。在宅と施設ではそれぞれ、22人と44人であった。この66人の中で、スケールの一部しか評価されていない例が2例、合計点数のみの記入が3例、5項目で評価すべき対象で3項目評価が行われている例が

* Akira HOMMA, M.D.: Head, Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo.

表1 基準医師とかかりつけ医による重症度評価の比較(5項目)(N=36)

| | | かかりつけ医の評価 | | | | | 合計 |
|---------------------|------|-----------|------|------|------|-------|------|
| | | 正常 | 境界 | 軽度 | 中等度 | 高度 | |
| 基準 医師 の評 価 | 正常 | 5 | | 2 | | | 7 |
| | | 71.4 | | 28.6 | | | |
| | | 41.7 | | 22.2 | | | 19.4 |
| | 境界 | 3 | | 3 | 2 | | 8 |
| | | 37.5 | | 37.5 | 25.0 | | |
| | | 25.0 | | 33.3 | 22.2 | | 22.2 |
| | 軽度 | 4 | | 3 | 1 | | 8 |
| 50.0 | | | 37.5 | 12.5 | | | |
| | 33.3 | | 33.3 | 11.1 | | 22.2 | |
| 中等度 | | 1 | 1 | 6 | | 8 | |
| | | 12.5 | 12.5 | 75.0 | | | |
| | | 100 | 11.1 | 66.7 | | 22.2 | |
| 高度 | | | | | 5 | 5 | |
| | | | | | 100 | | |
| | | | | | 100 | 13.9 | |
| 合計 | 12 | 1 | 9 | 9 | 5 | 36 | |
| | 33.3 | 2.8 | 25.0 | 25.0 | 13.9 | 100.0 | |

数字の上段は人数, 中段は基準医師の評価段階に対するかかりつけ医の評価段階の割合(%), 下段はかかりつけ医の評価段階に対する基準医師の評価段階の割合(%).

表2 NMスケールによる基準医師とかかりつけ医の痴呆の診断との比較(5項目)

| | | かかりつけ医 | | 合計 |
|----------|----|--------|----|----|
| | | 正常 | 痴呆 | |
| 基準 医師 | 正常 | 8 | 7 | 15 |
| | 痴呆 | 5 | 16 | 21 |
| | 合計 | 13 | 23 | 36 |

境界は正常群に含める。(人)
検知性: 0.76, 特異性: 0.46.

1例あった。また, 日常生活動作能力が顕著に低下しているために, 3項目で評価されるべき対象者が24人いた。したがって, 36人について, 5項目評価と3項目評価の比較を専門医(以下, 基準医師という)とかかりつけ医の診断と重症度評価について行った。

表1は基準医師とかかりつけ医による痴呆の重症度の比較をみたものである。高度の痴呆では両者の診断は一致していたが, 基準医師が中等度の痴呆であっても, かかりつけ医が境界あ

表3 基準医師とかかりつけ医による重症度評価の比較(5項目で判定された同じ対象者を3項目で判定した場合)(N=36)

| | | かかりつけ医の評価 | | | | | 合計 |
|---------------------|------|-----------|------|-------|------|-------|------|
| | | 正常 | 境界 | 軽度 | 中等度 | 高度 | |
| 基準 医師 の評 価 | 正常 | 8 | 1 | 3 | | | 12 |
| | | 66.7 | 8.3 | 25.0 | | | |
| | | 57.1 | 25.0 | 37.5 | | | 33.3 |
| | 境界 | 3 | 1 | 3 | | | 7 |
| | | 42.9 | 14.3 | 42.9 | | | |
| | | 21.4 | 25.0 | 37.5 | | | 19.4 |
| | 軽度 | 3 | 1 | 1 | | | 5 |
| | | 60.0 | 20.0 | 20.0 | | | |
| | | 21.4 | 25.0 | 12.5 | | | 13.9 |
| | 中等度 | | 1 | 1 | 5 | | 7 |
| | | 14.3 | 14.3 | 71.4 | | | |
| | | 25.0 | 12.5 | 83.3 | | 19.4 | |
| 高度 | | | | 1 | 4 | 5 | |
| | | | | 20.0 | 80.0 | | |
| | | | 16.7 | 100.0 | | 13.9 | |
| 合計 | 14 | 4 | 8 | 6 | 4 | 36 | |
| | 38.9 | 11.1 | 22.2 | 16.7 | 11.1 | 100.0 | |

数字の上段は人数, 中段は基準医師の評価段階に対するかかりつけ医の評価段階の割合(%), 下段はかかりつけ医の評価段階に対する基準医師の評価段階の割合(%).

表4 NMスケールによる基準医師とかかりつけ医の痴呆の診断との比較(5項目で判定された同じ対象者を3項目で判定した場合)(N=36)

| | | かかりつけ医 | | 合計 |
|----------|----|--------|----|----|
| | | 正常 | 痴呆 | |
| 基準 医師 | 正常 | 13 | 6 | 19 |
| | 痴呆 | 5 | 12 | 17 |
| | 合計 | 18 | 18 | 36 |

境界は正常群に含める。(人)
検知性: 0.70, 特異性: 0.68.

るいは軽度痴呆と診断している例が1例づつあった。基準医師が軽度痴呆と診断した中では, 半数がかかりつけ医によって正常と診断されていた。スケールの合計評価点のピアソン相関では0.867と有意に高い相関であったが, 軽度痴呆や境界例では, 基準医師とかかりつけ医の診断の不一致は満足できる結果とはいえないことがわかる。

表2は境界を正常に含め、かかりつけ医が本スケールを用いた際の検知性と特異性をみた結果である。検知性0.76,特異性0.46であった。特に、特異性については十分な値とはいえないが、軽度痴呆や境界例での不一致によると考えられる。表3は表1と同じ36人について3項目評価を実施した結果である。表1とおおよそ同様の分布が示されている。検知性0.70,特異性0.68であった(表4)。

4. 考 察

本スケールは、専門医あるいは高齢者医療に従事している看護職員や臨床心理士を対象とした場合にはすでに信頼性と妥当性が確立されている尺度であることを考慮すると、本結果は必ずしも満足すべき結果ではなかった。しかし、本スケールのような行動観察法による尺度は十分なトレーニングを行った後に実施するのが一般的な実施方法であることを考えると、5項目評価における検知性0.76は満足すべき結果であ

るかもしれない。また、本結果からは、5項目評価が若干ではあるが検知性において3項目評価に優れていることが示された。各評価項目による一致度では、記銘・記憶の項目で他よりも高い結果であった。これは、記憶の評価が5項目の中ではもっとも容易であったことを示唆するかもしれない。いずれにしても、ビデオ法などを用いた事前のトレーニングをいかに実施するかが今後の最大の課題であろう。

文 献

- 1) 東京都福祉局：高齢者の生活実態及び健康に関する調査。専門調査報告書，東京都福祉局，1996
- 2) 小林敏子，播口史朗，西村 健，武田雅俊，ほか：行動観察による痴呆患者の精神状態評価尺度(NMスケール)および日常生活動作能力評価尺度(N-ADL)の作成。臨床精神医学 17：1653-1668, 1988

介護保険制度の準備状況

—痴呆への対応を中心として—

The Introduction of Long-term Care Insurance for Elderly —The Insurance and Dementia—

厚生省老人保健福祉局介護保険制度施行準備室／次長

三浦 公嗣*

1. はじめに

平成12年(2000年)4月から施行される介護保険法まで1年となり、現在、急速にその準備が進められてきている。

制度の具体的な姿については、医療保険福祉審議会の老人保健福祉部会および介護給付費部会において検討が行われているところであり、その検討を踏まえて、政省令・告示が交付されてきている。

主な政省令・告示については、平成10年(1998年)12月に、40歳から64歳までの第二号被保険者への介護給付の要件となる特定疾病・介護認定審査会・保険料等に関する政令等が定められ、また、平成11年(1999年)3月には、介護保険施設や在宅サービスの事業者に関する基準等が省令・告示として定められたところである。

また、要介護認定基準については、同審議会において現在検討されているところであり、答申が示され次第、省令として定められることとなっている。

2. 要介護認定における痴呆性高齢者への対応

現在検討されている基準案によると、要介護度は介護に要する時間(要介護認定基準等時間)に基づいて定められる各要介護度別の状態像の

例に照らして判定されることとなっている。なお、要介護認定等基準時間は、約3,400人の高齢者が介護保険の対象となる施設において受けているサービスの状況に基づいて推計される時間であるが、介護の必要の程度を示す「ものさし」として使用する指標であり、在宅で実際の介護に要する時間とは異なるものであることに留意する必要がある。

要介護認定における訪問調査においては、痴呆に伴う状況や問題行動を把握するため、「毎日の日課を理解できるか」「生年月日がわかるか」「いる場所がわかるか」等の理解に関する調査項目や、徘徊や不潔行為をはじめとする種々の調査項目が設定されている。

調査には、あらかじめ所要の教育訓練を受けた市町村職員、居宅介護支援事業者や介護保険施設に所属する介護支援専門員が従事することとなるが、これらの者は必ずしも痴呆に関する専門知識を有していない場合があり、医学的な観点からの痴呆の程度等の把握は主治医の意見書によるところが大きくなる。したがって、意見書の記入を市町村から依頼された医師は、正確な医学的な判断を記載することが求められる。

また、訪問調査の結果や主治医意見書を用い

* Koji MIURA, M.D., M.P.H.: Deputy Director General, Office for the Long-term Care Insurance for the Elderly, Health and Welfare Bureau for the Elderly, Ministry of Health and Welfare, Tokyo.

(現 広島県福祉保健部／部長)

て、市町村に置かれる介護認定審査会では保健医療福祉に関する学識経験者が委員として要介護度の審査判定に従事することとなるが、その際にも、痴呆をはじめとした医学的観点からの意見や判断が求められることはいうまでもない。

3. 給付対象となる介護サービス

個々の高齢者は、その要介護度に応じて保険給付の対象となる介護サービスの上限が設定されることとなるが、その中でどのようなサービスを組み合わせるかは、本人の希望に委ねられているので、痴呆性老人であることによってサービスが制限されることはない。

痴呆性高齢者に対する代表的なサービスとしては、要介護者に対するグループホームが挙げられる。グループホームに関する指定基準や運営基準については、すでに定められているが、痴呆性高齢者が家庭的な環境の中で手厚い介護を受けることによって、問題行動等の出現が回

避されるような要件が定められている。なお、グループホームでのサービスは在宅サービスの一環として提供されることになるが、施設サービスと同様にその施設に滞在して受けることとなるので、施設サービスでの規定と同様に身体拘束に関する規定が定められている。

4. おわりに

制度施行までの予定としては、平成11年(1999年)7月頃を目途として、在宅サービス事業者に対する指定の受付が各都道府県で始めることとなる。また、10月からは要介護認定に関する業務が市町村において開始されることとなる。

痴呆性高齢者に限らず、高齢者の人権が守られながら必要な介護サービスが提供されるためには、介護保険制度のみならず社会全体での取り組みが必要である。そのような観点からは、法制審議会で検討され、最近、その意見がとりまとめられた成年後見制度の導入は重要なきっかけになると考えられる。

第12回九州老年期痴呆研究会

The 12th 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

九州大学大学院医学研究院
病態機能内科学
Department of Medicine and
Clinical Science
Graduate School of Medical Sciences
Kyushu University

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 (新日鐵八幡記念病院 副院長)
高血圧患者の脳深部白質病変と脳循環代謝 171
長尾哲彦 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学)
- 演題 2
座長 庄司紘史 (久留米大学医学部第一内科 教授)
アルツハイマー病老人斑と反応性ミクログリアに
おけるケモカインMCP-1の同定 174
石塚公子 (熊本大学医学部神経精神医学講座)
- 演題 3
座長 納光弘 (鹿児島大学医学部第三内科 教授)
健常高齢者の白質病変の成因と
知的機能に及ぼす影響 179
八尾博史 (国立肥前療養所・臨床研究部 内科医長)
- 特別講演 1
座長 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
前頭-側頭葉型痴呆の病態 184
三山吉夫 (宮崎医科大学精神科 教授)
- 特別講演 2
座長 藤島正敏 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 教授)
老年期痴呆とライフスタイル (老年期痴呆研究会誌 Vol. 11, 1999,
第11回東北老年期痴呆研究会 特別講演2に掲載...69)
池田久男 (高知医科大学 学長)
- 閉会の挨拶
藤島正敏 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 教授)

第12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10年6月20日(土) 午後3時35分～午後7時21分

会場 博多都ホテル 3階 孔雀の間

□ Program □

- Opening Remarks Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Hizen National Hospital
- Lecture 1 Chairperson Seizo SADOSHIMA, M.D.
Vice-Director, Nippon Steel Yawata
Memorial Hospital
- Cerebral Blood Flow and Metabolism in Hypertensive
Patients with Deep White Matter Lesions 171
Tetsuhiko NAGAO, M.D.
Department of Medicine and Clinical Science, Graduate
School of Medical Sciences, Kyushu University
- Lecture 2 Chairperson Hiroshi SHOJI, M.D.
Professor, First Department (Neurology) Internal
Medicine, Kurume University School of Medicine
- Identification of Chemokine Monocyte Chemo-
attractant Protein-1 in Senile Plaques and
Reactive Microglia of Alzheimer's Disease 174
Koko ISHIZUKA, M.D.
Department of Neuropsychiatry
Kumamoto University School of Medicine
- Lecture 3 Chairperson Mitsuhiro OSAME, M.D.
Professor, Third Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kagoshima University
- Pathophysiology of Leukoaraiosis and its Effects
on Cognitive Function in Elderly Subjects 179
Hiroshi YAO, M.D.
Chief, Department of Internal Medicine
Center for Emotional and Behavioral Disorders
Hizen National Hospital
- Special Lecture 1 Chairperson Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Hizen National Hospital
- Pathology of Fronto-temporal Dementia 184
Yoshio MITSUYAMA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Miyazaki Medical University
- Special Lecture 2 Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Department of Medicine and Clinical Science,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- Senile Dementia and Life Style (Printed in Proceedings of
the Annual Meeting of the Japanese Research Group on
Senile Dementia Vol. 11, 1999-Tohoku-. See Pages 69)
Hisao IKEDA, M.D.: President, Kochi Medical School
- Closing Remarks Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Department of Medicine and Clinical Science,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

The 12th 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 : 15 : 35~19 : 21, June 20th, 1998
Place : Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel

高血圧患者の大脳深部白質病変と脳循環代謝

Cerebral Blood Flow and Metabolism in Hypertensive Patients with Deep White Matter Lesions

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

長尾 哲彦^{*1)} 井林 雪郎^{*}(講師)
藤島 正敏^{*}(教授)

1. 緒 言

大脳深部白質病変は、高齢者の頭部画像(CT, MRI)上しばしば認められる所見であるが、その成因、臨床的意義、治療の必要性や方法などについては不明の点が多い。深部大脳白質病変のうち、高血圧患者において基底核領域の(しばしば多発する)小梗塞巣と痴呆を合併する場合、これをBinswanger型痴呆と呼び、異論はあるものの一つの独立した疾患概念と見なしている¹⁾。Binswanger型痴呆の成因は大脳白質を栄養する髄質動脈が高血圧性細動脈硬化をきたし、その結果、白質が虚血に陥るとの見方が有力であるが、他方では非虚血性の機序によって生じるとの見方もある。本研究では広汎な大脳深部白質病変を有する高血圧患者の臨床的側面と脳循環代謝動態を検討した。

2. 対象と方法

a. 深部白質病変と痴呆との関連

高血圧またはラクナ梗塞を有し、かつ高度な大脳深部白質病変を呈する患者33名(男20名、女13名、平均年齢70歳)を対象とした。本研究で

いう高度な大脳深部白質病変とは、頭部CTまたはMRI画像における側脳室体部周囲の連続的な病変を指す。また、CTでは低吸収を示し、MRIではT₂強調画像で高信号、T₁強調画像で信号強度に変化を示さないものを白質病変として梗塞巣と区別した。患者をDSM III-Rの診断基準に基づいて痴呆の有無を判定し、痴呆の存在と患者の臨床的側面との関連を検討した。

b. 深部白質病変と脳循環代謝

前項と同様に定義した高度な大脳深部白質病変と高血圧を有する患者を対象とした。ポジトロンCT(PET)により脳循環代謝諸量の測定を行った。また、5%二酸化炭素吸入時の脳血流量の増加より、脳血管の二酸化炭素反応性(RCO₂;%/mmHg)を求めた。2群間の比較では、対応のないt検定か、または χ^2 検定を施行した。

3. 結 果

a. 深部白質病変と痴呆との関連

痴呆の有無と患者の背景因子との関連を検討したところ、うつ、感情失禁の頻度が痴呆患者

* Tetsuhiko NAGAO, M.D., Setsuro IBAYASHI, M.D. (Lecturer) & Masatoshi FUJISHIMA, M.D. (Professor):
Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka.

(¹⁾現 今津赤十字病院副院長)

表1 登録患者の背景因子

| | 非痴呆(n=17) | 痴呆(n=16) | p |
|-------------|-----------|----------|-------|
| 男/女 | 10/7 | 10/6 | >0.05 |
| 年齢(歳) | 71±11 | 69±7 | >0.05 |
| 拡張期血圧(mmHg) | 81±7 | 90±12 | 0.015 |
| 主幹動脈病変(%) | 0 | 38 | 0.017 |
| 頭頂葉血流低下(%) | 10 | 54 | 0.041 |
| 情動失禁(%) | 0 | 75 | 0.028 |
| うつ(%) | 6 | 38 | 0.026 |

において有意に高値を示した(表1)。また、痴呆を呈する患者では拡張期血圧が有意に高値を示し、主幹脳動脈病変の頻度が高かった。SPECTで測定した脳血流分布は、痴呆の有無に関わらず前頭葉皮質の血流低下が高頻度に認められた。痴呆を有する患者では、前頭葉に加えて頭頂葉、側頭葉においても脳血流量の低下を認めた(表2)。

b. 深部白質病変と脳循環代謝

深部白質病変(+)-痴呆(+)-患者(n=7)と対照高血圧患者(n=9)の比較では、大脳皮質の酸素摂取率(OEF)は前者において有意に高値を示した(図1)。また、深部白質病変を有する患者では、白質と皮質の間においてOEFやRCO₂は有意な相関を示したが、脳酸素代謝率(CMRO₂)については有意な相関は得られなかった。深部白質病変(+)-痴呆(+)-患者(n=8)では、深部白質病変(+)-痴呆(-)-患者(n=4)に比較して、大脳皮

表2 大脳皮質局所脳血流の低下例(SPECT)

| | 非痴呆(n=9) | 痴呆(n=13) | p |
|-----|----------|----------|------|
| 前頭葉 | 5(56%) | 11(85%) | 0.13 |
| 頭頂葉 | 1(11%) | 7(54%) | 0.04 |
| 側頭葉 | 2(22%) | 8(62%) | 0.07 |

質RCO₂が有意に低値を示した(図2)。

4. 考 察

深部白質病変を有する患者では、痴呆の有無に関わらず前頭葉の血流低下が高頻度に認められた。痴呆を呈している患者では、前頭葉に加えて側頭葉や頭頂葉の血流低下も認められ、広汎な皮質血流の低下が痴呆化に密接に関連するものと思われる。

それでは痴呆患者に認められる大脳皮質血流低下は、皮質機能低下に伴う二次的な変化にすぎないのであろうか？逆に血流低下(すなわち皮質の虚血)が皮質機能低下の原因となっている可能性はないであろうか？この点を明らかにするためにPETによる検討を行ったところ、非痴呆患者では脳血管の拡張予備能がよく保たれているのに対して、痴呆患者ではこれが有意に低下していた。またOEFについては、痴呆患者で有意な上昇が認められた。さらにOEFやRCO₂は白質病変を有する患者の皮質と白質の間において良好な相関関係を示した。以上の結果は、白質

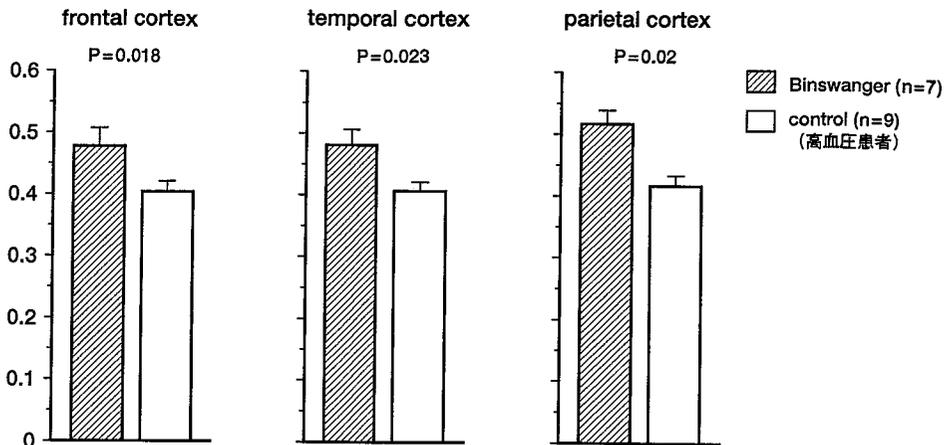


図1 Binswanger型痴呆患者(n=7)と対照高血圧患者(n=9)における酸素摂取率(OEF)の比較
関心領域は前頭葉、側頭葉、頭頂葉皮質に設定した。

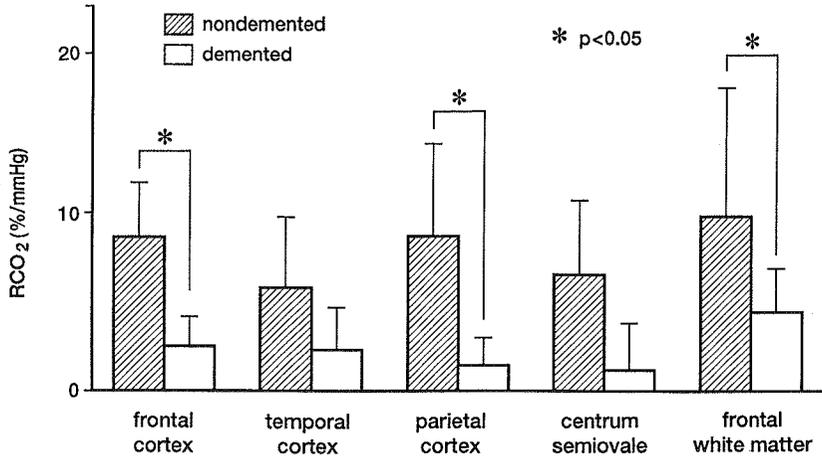


図2 白質病変を有する高血圧患者における脳血管二酸化炭素反応性(RCO₂)
対象患者を痴呆の有無によって痴呆群(n=8)と非痴呆群(n=4)の2群に分け、脳の領域別にRCO₂を比較検討した。

病変を有する患者においては白質のみならず皮質においても虚血が平行して進行しており、これが皮質の機能低下の一因となっている可能性を示唆している。

深部白質病変を有する患者では、痴呆の発現に伴ってRCO₂が低下することは先に述べたとおりである。しかしながら、興味深いことに、高度な白質病変を有するも痴呆が発症していない患者では、そのRCO₂は比較的保たれており、正常値に近い値を示す。この事実は白質病変の発現を血管拡張障害で説明することが必ずしも適切でないことを示唆している。ただし、文献的にはかかる患者の白質のOEFが上昇している²⁾ことより、血管拡張障害以外の原因、たとえば血液脳関連の破綻による血液成分の血管外漏出などが白質の虚血、ひいては白質病変の成立に関わっているのかもしれない³⁾。血管拡張障害は白質病変発現後の痴呆化の過程と、より密接な関連を有するものと考えられる。

5. 結 語

大脳深部白質病変を有する患者の痴呆化は、

広汎な大脳皮質の血流低下と密接な関連がある。皮質血流の低下の少なくとも一部には、皮質自体の虚血が関与している可能性が示唆される。

深部白質病変と痴呆の関連に関する研究は、厚生省長寿科学総合研究の一環として、以下の諸先生方の御協力をいただいた(敬称略)；内村英幸，岡田 靖，緒方 絢，小林祥泰，東儀英夫，山之内博。

参 考 文 献

- 1) Fisher CM : Binswanger's encephalopathy : a review. J Neurol 236 : 65-79, 1989
- 2) Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, et al : Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. Stroke 23 : 1673-1677, 1992
- 3) Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, et al : Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease ; an immunohistochemical study. Acta Neuropathol 95 : 78-84, 1998

アルツハイマー病老人斑と 反応性ミクログリアにおける ケモカインMCP-1の同定

Identification of Chemokine Monocyte Chemoattractant Protein-1
in Senile Plaques and Reactive Microglia of Alzheimer's Disease

熊本大学医学部神経精神医学講座

石塚 公子* 木村 武実*

国立療養所菊池病院

桂木 正一** 高松 淳一**

熊本労災病院

宮川 太平***

1. はじめに

アルツハイマー病Alzheimer's disease (AD)は進行性の痴呆をきたす疾患であり、老人斑と神経原線維変化がその神経病理学的特徴として知られている。老人斑は主にアミロイドβ蛋白 amyloid β protein (Aβ)から構成されているが、サイトカイン、補体、急性期蛋白といった炎症性因子の老人斑形成への関与が最近になって明らかになってきている。また、抗炎症剤服用がADの予防因子となるとする疫学調査もあり、老人斑形成に対する炎症メカニズムの関与が考えられている。

単球遊走因子 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)はケモカインと呼ばれる遊走活性を有するサイトカインの一群に属し、単球に対して強い遊走活性を有している。中枢神経系に

おいては、実験的脳炎でその発現が確認されていることから、MCP-1の中枢神経系の炎症メカニズムへの関与が考えられる。そこでわれわれは、老人斑形成とMCP-1との関係を調べるために、老人斑におけるMCP-1の存在を検索し、MCP-1発現細胞を同定した。

2. 対象と方法

対象は、臨床学的、神経病理学的に診断されたAD 5例(60~85歳)で、剖検時ホルマリン固定脳側頭葉から5μm厚パラフィン連続切片を作成し、マウスモノクローナル抗MCP-1抗体、マウスモノクローナル抗Aβ抗体を用いて免疫染色を行い、光学顕微鏡で観察した。また、ホルマリン固定脳側頭葉から、50μm厚切片も作成し、神経細胞のマーカーであるウサギポリクローナル

* Koko ISHIZUKA, M.D. & Takemi KIMURA, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto.

** Shoichi KATSURAGI, M.D. & Junichi TAKAMATSU, M.D.: Kikuchi National Hospital, Kumamoto.

*** Taihei MIYAKAWA, M.D.: Labour Welfare Corporation Kumamoto Rosai Hospital, Kumamoto.

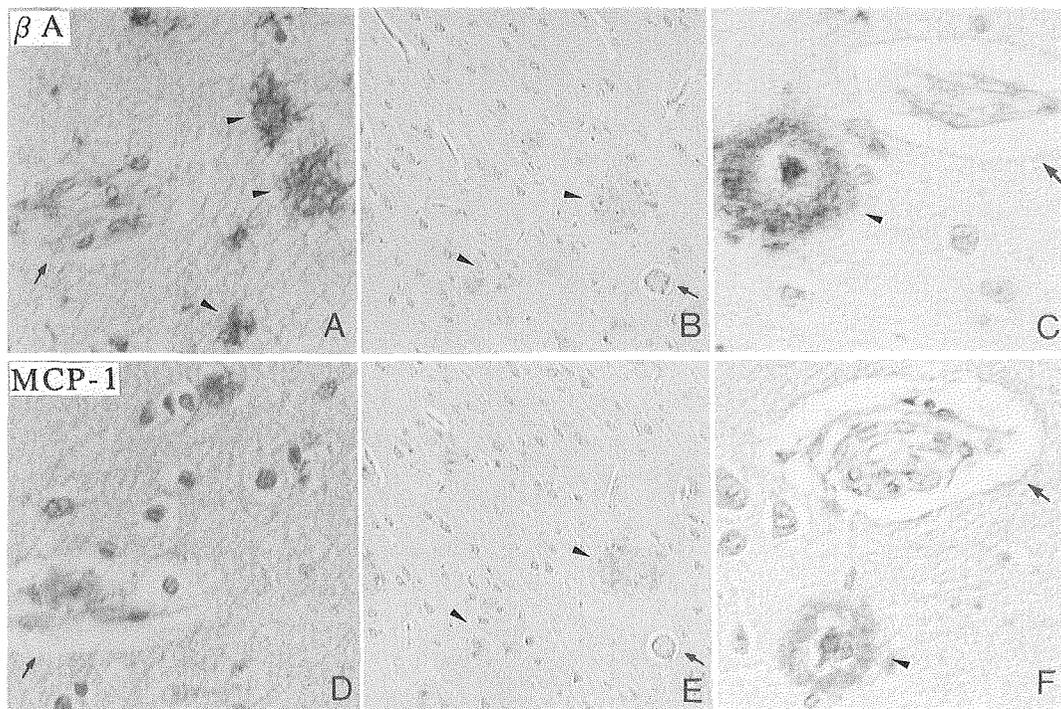


図1 抗MCP-1抗体(下段), 抗 β A抗体(上段)を用いた免疫染色

A,D : diffuse plaquesを有する連続切片の抗 β A抗体(A), 抗MCP-1抗体(D)を用いた免疫染色.
 B,E : primitive plaquesを有する連続切片の抗 β A抗体(B), 抗MCP-1抗体(E)を用いた免疫染色.
 C,F : classic plaquesを有する連続切片の抗 β A抗体(C), 抗MCP-1抗体(F)を用いた免疫染色.

MCP-1陽性所見はprimitive plaquesとclassic plaquesで観察され(E,F), diffuse plaquesでは観察されなかった(D). (矢印はランドマークである血管, 矢頭はsenile plaques)

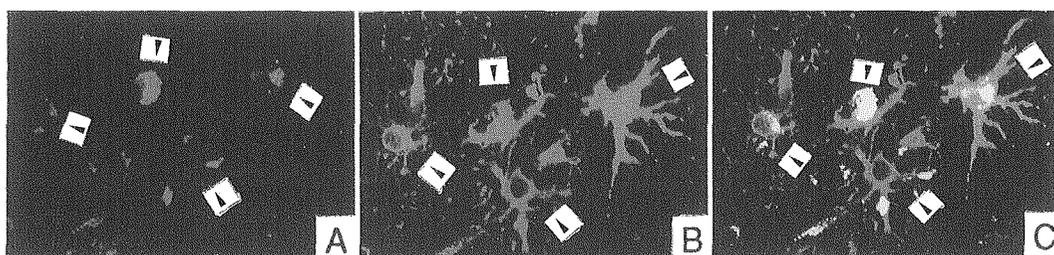


図2 抗MCP-1抗体と抗フェリチン抗体を用いた二重免疫蛍光染色

A : 抗MCP-1抗体を用いた免疫反応(緑: 矢頭で指示).
 B : 抗フェリチン抗体を用いた免疫反応(赤: 矢頭で指示).
 C : MCP-1陽性かつフェリチン陽性(黄: 矢頭で指示).

抗タウ抗体, アストロサイトのマーカーであるウサギポリクローナル抗GFAP抗体, ミクログリアのマーカーであるウサギポリクローナル抗フェリチン抗体など, おおのこの抗体と抗MCP-1抗体とを用いて二重免疫染色を行い, 共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

3. 結果

老人斑は形態学的にびまん性老人斑, 原始老人斑, 典型老人斑に分類されるが, MCP-1は原始老人斑, 典型老人斑では観察されたが, びまん性老人斑ではほとんど認められなかった(図1)。共焦点レーザー顕微鏡による観察では, MCP-1発現細胞はタウ蛋白陰性, GFAP陰

性, フェリチン陽性であった(図2)。

4. 考 察

非線維性A β で構成されるびまん性老人斑は成熟した結果, 線維化A β からなる原始老人斑, 典型老人斑に至ると考えられている。痴呆による認知障害の程度はびまん性老人斑の数ではなく, 原始老人斑, 典型老人斑の数に関係すると報告されている。また, *in vitro*の実験においては, 線維化したA β のみが神経毒性を示している。これらのことから, 老人斑の成熟化がADの認知障害の発生に対して重要な役割を担っていると考えられる。本研究により, 原始老人斑, 典型老人斑, 反応性ミクログリアにおけるMCP-1の存在が明らかになった。反応性ミクログリアと老人斑との関係については, すべての老人斑とミクログリアとの関連を報告する研究と, 成熟老人斑のみとの関連を示唆する報告とがあるが, 今回の実験では, MCP-1陽性ミクログリアは原始老人斑と典型老人斑のみで観察された。その上, *in vitro*の実験において, 非線維性A β により活性化された単球, ミクログリアにおけるMCP-1産生が確認されており, 非線維性A β により活性化されたミクログリアにてMCP-1発現が増幅され, A β の線維化に大きな役割を果たすという仮説が想定された。しかしながら, グリア細胞が老人斑のA β の分解に寄与しているとの報告もあり, MCP-1が老人斑分解に関連している可能性も否定はできない。

最近になって, AGEレセプターやマクローファージスカベンジャーレセプターとA β によるミクログリア活性との関連が報告されている。これはA β の直接的な神経毒性と同様に, ミクログリアを介した神経毒性に対しても, 注目が集まってきていることを示している。こういう点からも, 成熟老人斑内反応性ミクログリアにおけるMCP-1検索は大変意義深いと思われる。

5. 結 語

抗MCP-1抗体を用いた免疫染色の結果, 原始老人斑, 典型老人斑, 反応性ミクログリアにおいてMCP-1発現が確認され, MCP-1と関連した

炎症反応が老人斑の成熟化に関連していると考えられた。

文 献

- 1) Hardy J, Allsop D : Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 12 : 383-388, 1991
- 2) Khachaturian ZS : Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 42 : 1097-1105, 1985
- 3) Sisodia SS, Koo EH, Beyreuther K, Unterbeck A, Price DL : Evidence that β -amyloid protein in Alzheimer's disease is not derived by normal processing. *Science* 248 : 492-495, 1990
- 4) Shoji M, Golde TE, Ghiso J, et al : Production of the Alzheimer amyloid β protein by normal proteolytic processing. *Science* 258 : 126-129, 1992
- 5) Haass C, Koo EH, Mellon A, Hung AY, Selkoe DJ : Targeting of cell-surface β -amyloid precursor protein to lysosomes : alternative processing into amyloid-bearing fragments. *Nature* 357 : 500-503, 1992
- 6) Estus S, Golde TE, Kunishita T, et al : Potentially amyloidogenic, carboxyl-terminal derivatives of the amyloid protein precursor. *Science* 255 : 726-728, 1992
- 7) Golde TE, Estus S, Younkin LH, Selkoe DJ, Younkin SG : Processing of the amyloid protein precursor to potentially amyloidogenic derivatives. *Science* 255 : 728-730, 1992
- 8) Caporaso GL, Gandy SE, Buxbaum JD, Greengard P : Chloroquine inhibits intracellular degradation but not secretion of Alzheimer β /A4 amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 2252-2256, 1992
- 9) Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, et al : Amyloid β -peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*, 359 : 322-325, 1992
- 10) McGeer PL, Rogers J, McGeer EG : Neuro-immune mechanisms in Alzheimer disease pathogenesis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 8 : 149-158, 1994

- 11) Vandenabeele P, Fiers W : Is amyloidogenesis during Alzheimer's disease due to an IL-1/IL-6-mediated acute phase response in the brain? *Immunol Today* 12 : 217-219, 1991
- 12) Aisen PS, Davis KL : Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease : implications for therapy. *Am J Psychiatry* 151 : 1105-1113, 1994
- 13) Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al : Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 7611-7615, 1989
- 14) Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A : Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 45 : 1441-1445, 1995
- 15) Rich JB, Rasmusson DX, Folstein MF, Carson KA, Kawas C, Brandt J : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology* 45 : 51-55, 1995
- 16) Leonard EJ, Yoshimura T : Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol Today* 11 : 97-101, 1990
- 17) Fuentes ME, Durham SK, Swerdel MR, et al : Controlled recruitment of monocytes and macrophages to specific organs through transgenic expression of monocyte chemoattractant protein-1. *J Immunol* 155 : 5769-5776, 1995
- 18) Hurwitz AA, Lyman WD, Berman JW : Tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta upregulate astrocyte expression of monocyte chemoattractant protein-1. *J Neuroimmunol* 57 : 193-198, 1995
- 19) Meda L, Bernasconi S, Bonaiuto C, et al : β -amyloid (25-35) peptide and IFN- γ synergistically induce the production of the chemotactic cytokine MCP-1/JE in monocytes and microglial cells. *J Immunol* 157 : 1213-1218, 1996
- 20) Hulkower K, Brosnan CF, Aquino DA, et al : Expression of CSF-1, c-fms, and MCP-1 in the central nervous system of rats with experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol* 150 : 2525-2533, 1993
- 21) Ransohoff RM, Hamilton TA, Tani M, et al : Astrocyte expression of mRNA encoding cytokines IP-10 and JE/MCP-1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *FASEB J* 7 : 592-600, 1993
- 22) American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. revised. APA, Washington DC, 1987
- 23) Yamaguchi H, Haga C, Hirai S, Nakazato Y, Kosaka K : Distinctive, rapid and easy labeling of diffuse plaques in the Alzheimer brains by a new methenamine silver stain. *Acta Neuropathol* 79 : 569-572, 1990
- 24) Delaere P, Duyckaerts C, He Y, Piette F, Hauw JJ : Subtypes and differential laminar distributions of β A4 deposits in Alzheimer's disease : relationship with the intellectual status of 26 cases. *Acta Neuropathol* 81 : 328-335, 1991
- 25) Sparks DL, Liu H, Scheff SW, Coyne CM, Hunsaker JC III : Temporal sequence of plaque formation in the cerebral cortex of non-demented individuals. *J Neuropathol Exp Neurol* 52 : 135-142, 1993
- 26) Berg L, McKeel DW Jr, Miller JP, Baty J, Morris JC : Neuropathological indexes of Alzheimer's disease in demented and nondemented persons aged 80 years and older. *Arch Neurol* 50 : 349-358, 1993
- 27) Crystal HA, Dickson DW, Sliwinski MJ, et al : Pathological markers associated with normal aging and dementia in the elderly. *Ann Neurol* 34 : 566-573, 1993
- 28) Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA : Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein : reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 250 : 279-282, 1990
- 29) Pike CJ, Walencewicz AJ, Glabe CG, Cotman CW : In vitro aging of β -amyloid protein causes peptide aggregation and neurotoxicity. *Brain Res* 563 : 311-314, 1991

- 30) Pike CJ, Burdick D, Walencewicz AJ, Glabe CG, Cotman CW : Neurodegeneration induced by β -amyloid peptides in vitro : the role of peptide assembly state. *J Neurosci* 13 : 1676-1687, 1993
- 31) Selkoe DJ : Cell biology of the amyloid β -protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease. *Annu Rev Cell Biol* 10 : 373-403, 1994
- 32) Verbeek MM, Otte-Holler I, Wesseling P, et al : A lysosomal marker for activated microglial cells involved in Alzheimer classic senile plaques. *Acta Neuropathol* 90 : 493-503, 1995
- 33) Mackenzie IR, Hao C, Munoz DG : Role of microglia in senile plaque formation. *Neurobiol Aging* 16 : 797-804, 1995
- 34) Cras P, Kawai M, Siedlak S, et al : Neuronal and microglial involvement in β -amyloid protein deposition in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 137 : 241-246, 1990
- 35) Perlmutter LS, Scott SA, Barron E, Chui HC : MHC class II-positive microglia in human brain : association with Alzheimer lesions. *J Neurosci Res* 33 : 549-558, 1992
- 36) Yan SD, Chen X, Fu J, et al : RAGE and amyloid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382 : 685-691, 1996
- 37) El Khoury J, Hickman SE, Thomas CA, Cao L, Silverstein SC, Loike JD : Scavenger receptor-mediated adhesion of microglia to β -amyloid fibrils. *Nature* 382 : 716-719, 1996

健常高齢者の白質病変の 成因と知的機能に 及ぼす影響

Pathophysiology of Leukoaraiosis and its Effects on Cognitive Function in Elderly Subjects

国立肥前療養所・臨床研究部

八尾 博史* (内科医長) 杠 岳文* 古賀 寛*
福田 賢治* 遠藤 光一*
松本 孝* 内村 英幸* (所長)

1. はじめに

大脳深部白質病変は近年注目を集めている病変であり、MIR上の高信号病変は知的機能低下^{1)–3)}、感情障害^{4)–6)}、歩行・平行障害⁷⁾などと関連があると考えられている。健常高齢者でもかなりの頻度で白質病変は認められ、特に、磁気共鳴画像(MRI)の普及とともに高頻度に検出されるようになり興味もたれているが、その成因に関してはいまだ報告は少ない⁸⁾⁹⁾。最近、大規模疫学研究(Cardiovascular Health Study)により、白質病変は年齢、無症候性脳血管障害、高血圧、喫煙歴、および収入と関連があることが示された¹⁰⁾。これらの諸要因のなかで白質病変ともっとも強い相関があったのは年齢であった。

白質病変が知的機能低下をひき起こすのであれば、その危険因子を修正することにより高齢者の知的機能低下を予防もしくは軽減することが可能と考えられるので、治療可能な危険因子

を探る努力が必要であろう。そこで本研究では、地域在住の健常高齢者を対象として、深部白質病変の成因について検討した。

2. 方法

平成9年6月24日から8月29日にかけて、日常生活は自立し、明らかな痴呆のない、佐賀県脊振村在住の60歳以上の健常高齢者178名(男性37例、女性141例、平均年齢76.7歳)を対象とし、頭部MRI(Shimadzu MAGNEX α , 1.0T, T₁・T₂・FLAIR法)検査を行った。MRI上の脳梗塞は、T₂強調画像で高信号域、T₁強調画像で低信号域、5 mm以上の大きさのものとした。白質病変は、T₂強調画像で高信号域、T₁強調画像で等信号域のものとし、その程度はFazekas分類¹¹⁾に従って判定した。神経学的所見(Barré sign, DTRs, Babinski sign)、知的機能検査(改訂版長谷川スケール[HDS-R]、ミニメンタルテスト[MMSE]、Modified Stroop Test[MST])、検

* Hiroshi YAO, M.D. (Chief), Takafumi YUZURIHA, M.D., Hiroshi KOGA, M.D., Kenji FUKUDA, M.D., Koichi ENDO, M.D., Takashi MATSUMOTO, M.D. & Hideyuki UCHIMURA, M.D. (Director): Department of Internal Medicine, Center for Emotional and Behavioral Disorders, Hizzen National Hospital, Kumamoto.

表 1 Relation between general characteristics of the study population and cognitive test scores

| | | HDS-R+MMSE≤50 (n=59) | HDS-R+MMSE>50 (n=117) | p value |
|------------------|--------|-------------------------|--------------------------|---------|
| Age | (yr) | 78.7±5.6 | 75.6±5.6 | 0.001 |
| Sex | (M/F) | 12/47 | 23/94 | N.S. |
| Education | (yr) | 7.6±1.5 | 8.5±2.0 | 0.001 |
| Hypertension | (+) | 29 (49%) | 40 (34%) | 0.055 |
| SBP | (mmHg) | 157±26 | 148±22 | 0.024 |
| DBP | (mmHg) | 75±10 | 75±11 | N.S. |
| MRI findings | | | | |
| Brain infarction | (+) | 22 (37%) | 25 (21%) | 0.080 |
| DWML | (+) | 36 (61%) | 40 (34%) | 0.002 |
| PVH | (+) | 21 (36%) | 28 (24%) | 0.069 |

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, DWML : deep white matter lesions, PVH : periventricular hyperintensities. Values are mean±S.D. N.S.: not significant ($p > 0.1$).

血, 一般生化学, 心電図検査を行った。深部白質の主な構成要素であるoligodendrogliaにはAMPA/kainate型のグルタミン酸受容体があり, 脳血管性痴呆で報告されているような血液脳関門の障害が存在すれば, 血中のグルタミン酸がoligodendrogliaに対して興奮毒性をひき起こす可能性があり, 今回, 血中アミノ酸測定も行った。深部白質病変と関連する要因を多変量解析(ロジスティック回帰分析)により検討し, 深部白質病変の成因を推定した。

3. 結 果

今回調べ得た178例は, 脊振村の60歳以上の人口の26%に相当した。高血圧は69例(39%), 糖尿病は8例(4%), 高脂血症は40例(22%), 心疾患は17例(10%)に認められた。明らかな痴呆を呈した例はなく, HDS-Rの平均値は25.7±3.5(S.D.)点, MMSEは25.6±3.5点であった。MRI上の脳梗塞は48例(26%, 43例が無症候性)に, 深部白質病変は77例(43%)に, PVHは51例(29%)に認められた。

改訂版長谷川スケールとミニメンタルテストの合計点が50点以下を知的機能低下と定義すると, 知的機能低下群では年齢が高く, 教育歴が短く, 収縮期血圧が高く, 深部白質病変が高頻度であった(表1)。ロジスティック回帰分析では, 年齢, 教育歴, 深部白質病変が独立して知的機能低下に関連があった。

深部白質病変のある群は, 年齢(平均78.1歳 vs. 75.6歳), 収縮期血圧が高く(155 vs. 148mmHg), 高血圧, 脳梗塞が高頻度であった(表2)。血中アミノ酸分析では, 興奮性アミノ酸であるグルタミン酸には深部白質病変の有無により差はなかったが, 血中トリプトファン濃度が低値で, チロシンが低い傾向があった(表3)。年齢, 高血圧・脳梗塞の有無, 血中トリプトファン濃度を独立変数としてロジスティック回帰分析を行うと, 深部白質病変に関連があったのは年齢($p = 0.0333$)と血中トリプトファン低値($p = 0.0095$)のみであった。年齢と血中トリプトファン濃度との間には, 白質病変の有無にかかわらず, 相関はなかった。血中トリプトファン濃度は深部白質病変の程度が増すほど低下した。一方, 高血圧や脳梗塞の頻度は, 融合性病変(Grades 2~3)において高頻度であった(図1)。

4. 考 察

今回の結果から, 深部白質病変が健常高齢者の知的機能低下に関与し, 深部白質病変の成因としては, これまでの多くの報告¹³⁾⁸⁾⁻¹⁰⁾と同様に加齢が重要であることが示唆された。さらに, トリプトファン低値が深部白質病変と独立して関連があった。

これまで深部白質病変と血液凝固関連物質(フィブリノーゲンとVIIc因子)の増加⁹⁾や, 抗酸化物質であるビタミンEの減少⁸⁾との関連が報

表2 Distribution of characteristics of study population with or without deep white matter lesions (DWML)

| | | DWML(+) (n=77) | DWML(-) (n=101) | p value |
|---------------------|----------------|-------------------|--------------------|---------|
| Age | (yr) | 78.1±5.8 | 75.6±5.5 | 0.003 |
| Sex | (M/F) | 15/62 | 22/79 | N.S. |
| Hypertension | (+) | 37 (48%) | 32 (32%) | 0.026 |
| SBP | (mmHg) | 155±25 | 148±22 | 0.042 |
| DBP | (mmHg) | 77±10 | 74±10 | 0.052 |
| Diabetes mellitus | (+) | 4 (5%) | 4 (5%) | N.S. |
| Hyperlipidemia | (+) | 19 (25%) | 21 (21%) | N.S. |
| Heart disease | (+) | 5 (6%) | 12 (12%) | N.S. |
| Abnormal ECG* | (+) | 14 (18%) | 25 (25%) | N.S. |
| Alcohol consumption | (+) | 15 (19%) | 16 (16%) | N.S. |
| Smoking | (+) | 8 (10%) | 9 (9%) | N.S. |
| History of stroke | (+) | 6 (8%) | 2 (2%) | N.S. |
| Focal signs | (+) | 4 (5%) | 8 (8%) | N.S. |
| Gait disturbance | (+) | 2 (3%) | 2 (2%) | N.S. |
| Brain infarction | (+) | 27 (35%) | 21 (21%) | 0.034 |
| | (No. per case) | 2.15±1.94 | 1.24±0.63 | 0.044 |

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, DWML : deep white matter lesions. Values are mean ± S.D. N.S.: not significant ($p > 0.1$). *Left ventricular hypertrophy, ischemic change, or atrial fibrillation.

表3 Plasma amino acid concentrations with or without deep white matter lesions (DWML)

| | DWML(+) (n=77) | DWML(-) (n=101) | p value |
|---------------|-------------------|--------------------|---------|
| Tryptophan | 53.7 ± 10.9 | 58.3 ± 9.1 | 0.003 |
| Tyrosine | 62.0 ± 10.8 | 65.2 ± 11.7 | 0.067 |
| Phenylalanine | 56.3 ± 9.3 | 56.4 ± 7.3 | N.S. |
| Valine | 178.60 ± 32.10 | 183.40 ± 29.60 | N.S. |
| Isoleucine | 48.50 ± 8.80 | 49.80 ± 10.20 | N.S. |
| Leucine | 94.50 ± 17.90 | 96.70 ± 18.20 | N.S. |
| Glutamic acid | 31.5 ± 10.6 | 31.5 ± 10.8 | N.S. |
| Glutamine | 610.4 ± 74.2 | 615.0 ± 72.1 | N.S. |
| Glycine | 235.7 ± 70.1 | 235.6 ± 59.9 | N.S. |
| Arginine | 81.1 ± 16.3 | 81.0 ± 14.8 | N.S. |
| Taurine | 55.4 ± 14.8 | 53.0 ± 10.3 | N.S. |

Values are $\mu\text{mol}/\ell$ (mean ± S.D.). N.S.: not significant ($p > 0.1$).

告されているが、深部白質病変の成因に関する研究は少ない。今回の検討における新発見は深部白質病変と血中トリプトファン濃度の低下の関連が示唆されたことである。現在のところそれが低値である理由やどのような機序により白質病変をもたらすのかはまったく不明といわざるをえない。今後この点に関してさらに検討を進める必要がある。さらに今回の検討は断面調査であるため、血中トリプトファン低値と深部白質病変の因果関係、すなわち血中トリプト

ファン低値が白質病変の原因であるか結果であるかは不明である。この点を明らかにするために、より若年の集団を追跡調査するような研究により血中トリプトファン低値の意義が明らかにされることが望ましい。

5. 結 論

佐賀県脊振村在住の60歳以上の健常高齢者178名(男性37例, 女性141例, 平均年齢76.7歳)を対象とし, MRI上の深部白質病変の知的機能に及

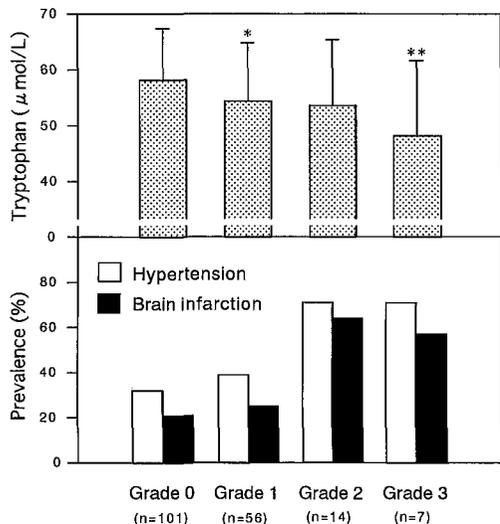


図1 Plasma tryptophan concentrations were inversely correlated with the DWML grading Grade 0, 58.3 ± 9.1; Grade 1, 54.4 ± 10.4; Grade 2, 53.7 ± 11.8; Grade 3, 48.2 ± 13.5 µmol/L (**p* < 0.0167, ***p* < 0.01 vs. Grade 0, ANOVA and unpaired *t*-test). Hypertension and brain infarction were more common in Grades 2-3 DWML than in those with Grade 0-1 DWML: the prevalence of hypertension were 71% vs. 34% (*p* = 0.0011, χ^2 test) and those of brain infarction were 62% vs. 22% (*p* = 0.0001) in Grades 2-3 DWML and Grades 0-1 DWML, respectively.

はす影響とその成因に関して検討した。知的機能低下には、年齢、教育歴とともに深部白質病変の関与が示唆された。年齢、高血圧・脳梗塞の有無、血中トリプトファン濃度を独立変数としてロジスティック回帰分析を行うと、深部白質病変に関連があったのは年齢と血中トリプトファン低値であった。深部白質病変に対する危険因子に関し、今後縦断的研究により検討する必要がある。

本研究は佐賀県脊振村保健福祉課および佐賀県中部保健所(江崎武春所長)の協力により行われた。本研究に対して多大の助言を頂いた九州大学第二内科藤島正敏教授・井林雪郎講師に深謝いたします。

文 献

1) Boone KB, Miller BL, Lesser IM, et al : Neurop-

ychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. Arch Neurol 49 : 549-554, 1992

2) Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, et al : Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities : a study of 150 normal volunteers. Neurology 43 : 2490-2494, 1993

3) Breteler MMB, van Amerongen NM, van Swieten JC, et al : Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. Stroke 25 : 1109-1115, 1994

4) Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, et al : Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging : a comparison of normal and depressed elderly subjects. Am J Psychiatry 147 : 187-189, 1990

5) Zubenko GS, Sullivan P, Nelson JP, et al : Brain imaging abnormalities in mental disorders of late life. Arch Neurol 47 : 1107-1111, 1990

6) Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, et al.: Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. Arch Gen Psychiatry 52 : 747-755, 1995

7) Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, et al : White matter lesions and disequilibrium in older people. I. Case-control comparison. Arch Neurol 52 : 970-974, 1995

8) Schmidt R, Hayn M, Fazekas F, et al : Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in clinically normal elderly individuals. Correlations with plasma concentrations of naturally occurring antioxidants. Stroke 27 : 2043-2047, 1996

9) Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, et al : Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study : the Rotterdam Study. Neurology 44 : 1246-1252, 1994

10) Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al : Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 eld-

erly people. The Cardiovascular Health Study.
Stroke 27 : 1274-1282, 1996

nal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's demen-
tia and normal aging. AJNR 8 : 421-426, 1987

11) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al : MR sig-

前頭-側頭葉型痴呆の病態

Pathology of Fronto-temporal Dementia

宮崎医科大学精神科／教授

三山吉夫*

1. はじめに

アルツハイマー病とピック病は一次変性型痴呆の代表とされる。アルツハイマー病の研究は日進月歩の状況にあり、病態の解明も着実に進んでいる。他方、ピック病はArnold Pickが1892年に記載してから100年経た現在でも、その病態に関する研究はほとんど進んでいないのが現状である。ピック病の病態解明がはかどらない状況で、前頭-側頭葉型痴呆の概念が導入された。アルツハイマー病が側頭-頭頂葉に病変の主座をもつ後方型痴呆であるのに対して、ピック病を代表とする前頭-側頭葉型痴呆は前方型痴呆とされ、アルツハイマー病とは明らかに病態が異なっている。本稿では、前頭-側頭葉型痴呆のいくつかについて述べる。

2. ピック病とその近縁疾患

前頭-側頭葉型痴呆は、ピック病をその代表とするが、その近縁疾患には表1のようなものがあり、変性痴呆の中で8~10%を占めるとされる¹⁾²⁾。近縁疾患についての臨床・病理学的研究が、近年さかんになっているが、重要なことは、報告者がピック病をどのように考えているかを明らかにしたうえで考察する必要があるということである。ややもすると前頭-側頭葉型痴呆はピック病とは異なる疾患であることを前提にした報告がみられる。ここにピック病の基本的な概念を記載しておく(表2)。

a. ピック病の症例

患者：54歳，主婦。

家族歴：アルコール依存症(兄)，分裂病(甥)。

既往歴：子宮外妊娠(2回)，自然流産(1回)。

性格：明るい，積極的。

現病歴：38歳：口数が減ってきた。“あれ”，

表1 Pick病とその近縁疾患

| | |
|--|----------------------------|
| Pick's disease | (Pick A : 1892) |
| Fronto-temporal lobe dementia | (Brun A, et al : 1994) |
| Presenile dementia with MND | (Mitsuyama Y : 1979) |
| Progressive aphasia without generalized dementia | (Mesulam MW : 1982) |
| Progressive subcortical gliosis | (Neumann MA, et al : 1949) |
| Diffuse Lewy body disease | (Kosaka K, et al : 1976) |

表2 Pick's disease

| |
|---|
| Arnold Pick (1892) |
| Autosomal dominant (Sjögren et al : 1952) |
| Changes in character and anti-social behaviour |
| Loss of inhibition, Deterioration of conventional manners |
| Marked loss of drive |
| Progressive course : 3~10 years |
| Neuropathology : |
| “knife-blade atrophy” |
| Severe neuronal loss in the outer layers of atrophic cortex with proliferation of astrocytes and fibrous gliosis. Pick's body (+) |

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

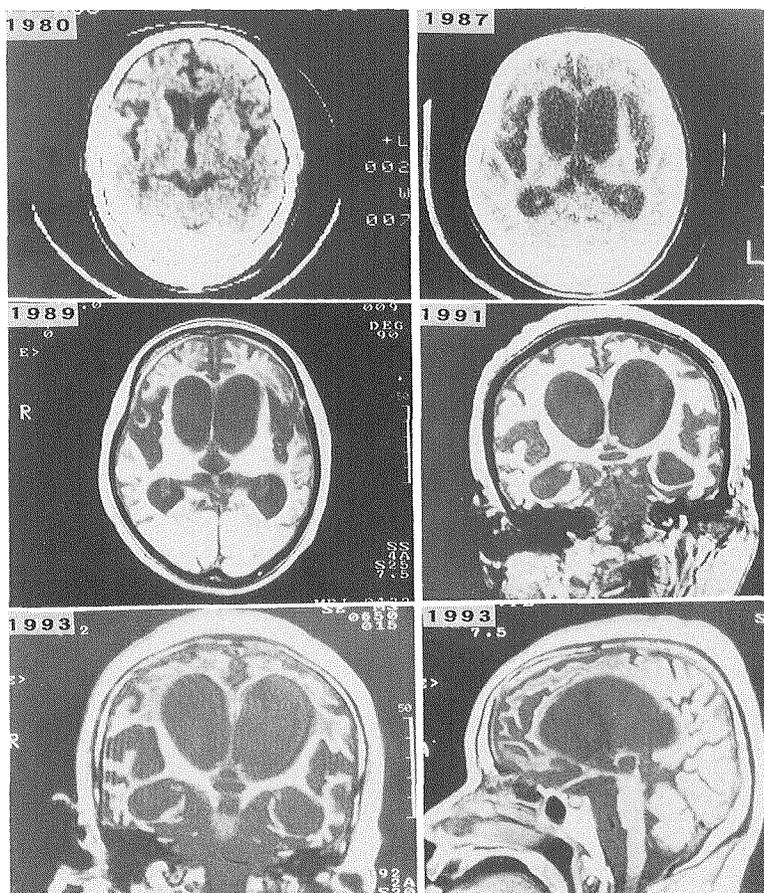


図1 ピック病の経時的CT/MRI
側脳室の進行性拡大がみられる。

“これ”の言葉が多くなり、食事の献立が単調になった。40歳：精神科受診—非流暢性失語(ピック病疑)、自発語減少、模倣言語不能、復唱困難、読字・書字は可能、言語理解は保持、家事は可能、日常生活が徐々に雑になった。41歳：自発語消失、記銘力低下、理解力低下、徘徊、無表情。42～45歳：そっけない態度、立ち去り行動、脱抑制、両便失禁、寝たきり。45歳～：無動・無言状態、けいれん発作。54歳：死亡(全経過：16年)。経過中CT/MRI(図1)で進行性大脳萎縮がみられた。脳病理所見では、前頭-側頭葉が高度に萎縮し、ジャックナイフの刃様萎縮(knife-blade atrophy)の所見を呈していた。組織学的(図2)には、萎縮部位の皮質神経細胞は表層で高度に脱落し、グリオーゼ、多数のピック

嗜銀球がみられ、ピック病の定型例であった。ピック病の特徴的所見とされる嗜銀球や腫大細胞の有無から、ピック病を次の3型に分けることがある。グループA：嗜銀球(+), 腫大細胞(+); グループB：嗜銀球(-), 腫大細胞(+); グループC：嗜銀球(-), 腫大細胞(-)

b. 前頭-側頭葉型痴呆

ピック病を含めて前頭-側頭葉に変性病変の強調がみられる痴呆には表3のような疾患が含まれる。LundおよびManchesterグループが前頭-側頭葉型痴呆の臨床・病理学的特徴をまとめたものが表4である。

具体例を呈示する。

患者：54歳、男性。事務職員。

家族歴：SDAT(父方)、アルツハイマー病(兄)。

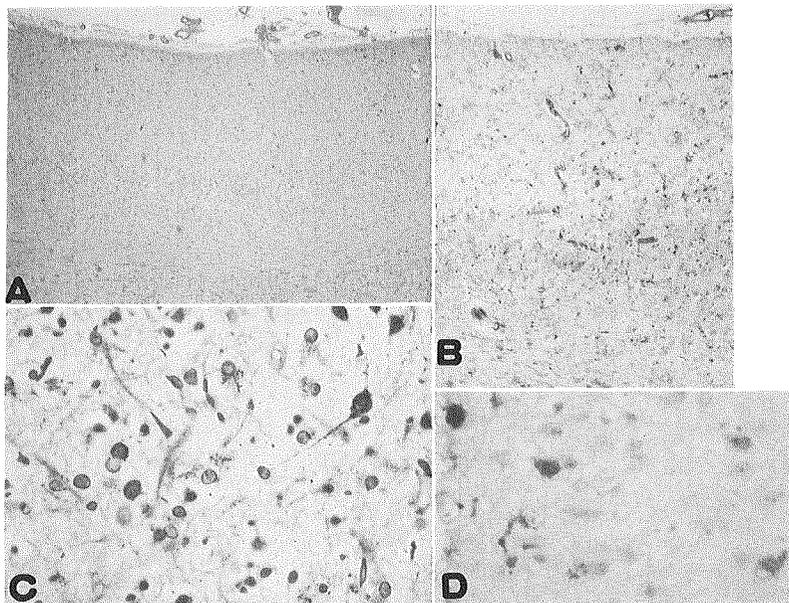


図2 ピック病の病変

A：前頭葉皮質の細胞脱落(HE染色×33)，B：同部位のグリオージス(Holzer染色×99)，C：前頭葉皮質のピック嗜銀球(Bodian染色×400)，D：Ubiquitin陽性嗜銀球(Ubiquitin染色×400)。

表3 Fronto-temporal lobe dementia(FTLD)

| |
|------------------------------------|
| Fronto-temporal dementia (FTD) |
| Frontal lobe dementia (FLD) |
| Pick's disease |
| Dementia with motor neuron disease |
| Primary progressive aphasia |
| Semantic dementia |
| (Manchester Group ; 1996) |

既往歴：特記すべきものはない。酒・タバコはやらない。

性格：まじめ，几帳面。

現病歴：45歳：物忘れ，計算困難，判断力低下。47歳：意欲低下，抑うつ状態。48歳：受診(初老期痴呆疑)，気分易変(易怒)，被害妄想，独言，空笑。49歳：保続，着衣失行。50歳：尿失禁，小刻み歩行，会話不能，全身けいれん発作。53～54歳：無言・無動状態，嚥下困難。54歳：死亡(全経過：9年)。画像(図3)では，前頭-側頭葉萎縮とSPECTで左前頭葉での低血流域がみられた。脳は前頭-側頭葉に萎縮をみるが，ピック病のように高度ではない。前頭葉には広

範な脱髄があり(図4)，皮質表層(図5-a)の神経細胞は脱落し，グリアが増加(図5-b)している。皮質深層には腫大細胞(図6)が多数みられるがピック嗜銀球はみられない。皮質神経細胞にユビキチン陽性顆粒がみられる。

c. 運動ニューロン疾患を伴う痴呆

筆者が提唱した疾患で，前頭-側頭葉型痴呆のなかでもMNDを伴う点で疾患単位としての特徴がはっきりしている疾患である。その特徴を表5に示す。具体例についてはこれまでも数多く報告⁴⁾⁵⁾してきたので，ここでは症例の呈示は省略する。本疾患の臨床診断でのポイントは，運動ニューロン疾患と痴呆が早期から併発すること，画像で側脳室前角の軽度拡大とSPECT(図7)でピック病でみる選択的低血流域が前頭葉にみられることである。臨床経過が，前頭-側頭葉痴呆のなかでは明らかに短いことも特徴とされる。病理所見は，前頭-側頭葉に非特異的な変性病変と運動ニューロン疾患でピック嗜銀球や腫大細胞もみられない。この症例は臨床-病理学的にピック病とは異なることから，前頭-側頭葉型

表4 Fronto-temporal dementia(Lund and Manchester Group : JNNP, 1994)

| | |
|-------|--|
| 精神症状： | 緩徐発症，漸次進行性，人格障害，行動障害(抑制低下)， nyper-oral-ity ，常同，衝動的言動，病識欠如，無関心，抑うつ，不安，妄想，自発語減少→保続，反響言語→無言(高度健忘，失語，視空間失見当識はみられない) |
| 身体症状： | 原始反射が早期から出現 尿失禁が早期から出現 球麻痺，筋力低下をみることがある 末期：無動，固縮，振戦，血圧が不安定で低くなる |
| 検査所見： | 脳波：正常の場合が多い CT/MRI：前頭葉，側頭葉の萎縮 SPECT：前頭葉～側頭葉で低血流 神経病理所見： 前頭～側頭葉の軽度萎縮と脳室拡大 前頭葉，T-2，T-3，帯状回(I-III層)の神経細胞脱落，グリオーゼと海綿状態(線条体，扁桃体，海馬は原則として侵されない) ピック嗜銀球，腫大細胞，レビー小体はみられない 黒質細胞の脱落(軽～中等度)が時にみられる 皮質下白質に線維性グリオーゼ Subtype： Pick type：高度萎縮，線条体も萎縮 MND type：ピック嗜銀球，腫大細胞はない，病変が全体に軽い，脳幹-脊髄に病変 |

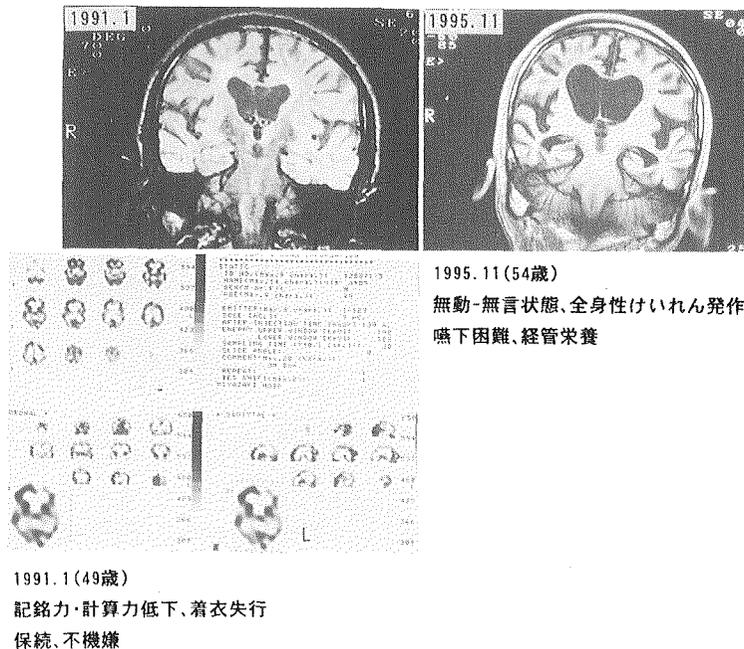


図3 前頭-側頭葉型痴呆の経時的画像所見
側脳室前角の進行性拡大と前頭-側頭葉の萎縮。左前頭葉での低血流域。

痴呆がピック病とは異なった疾患単位としての可能性が強調される理由の一つとされている。

d. 緩徐進行性失語
Mesulam(1982, 1987)が，表6に示すような

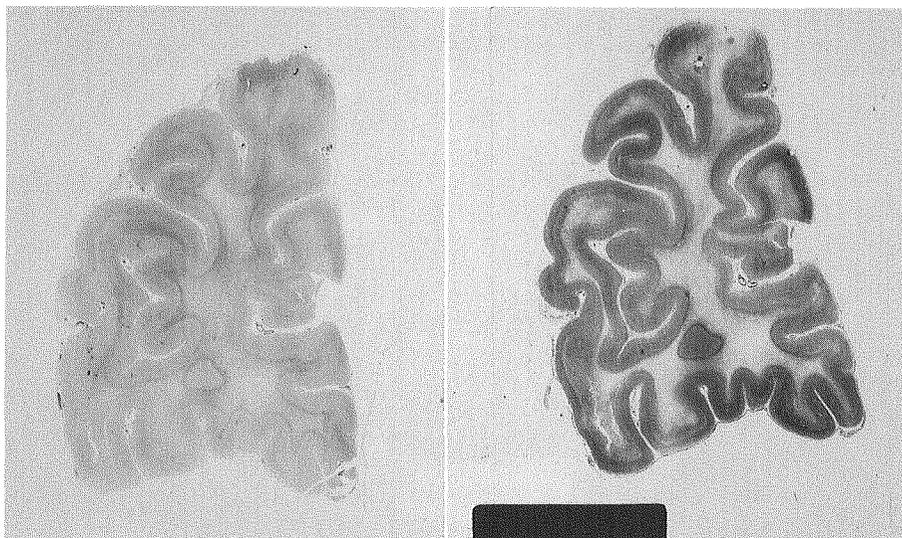


図4 前頭葉前額断の髓鞘染色(左)と銀染色(右)
広範囲の脱髓がみられる。

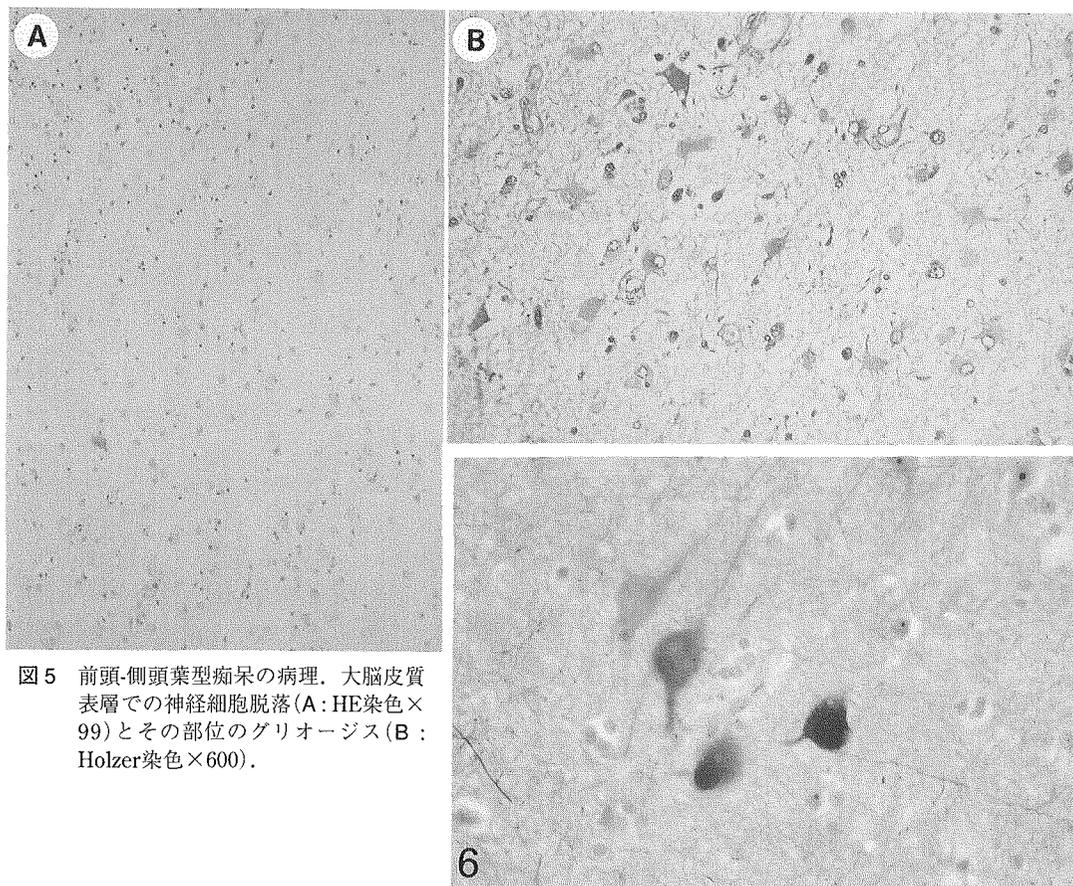


図5 前頭-側頭葉型痴呆の病理. 大脳皮質
表層での神経細胞脱落(A: HE染色×
99)とその部位のグリオージス(B:
Holzer染色×600).

図6 前頭葉皮質深層の腫大細胞(Hirano-Bielschowsky染色×1,000)

表5 MNDを伴う痴呆の特徴

- (1) 多くは初老期に進行性の前頭葉型痴呆で発症する
- (2) 経過中に早期から神経原性筋萎縮がみられる
- (3) 罹病期間は2~5年
- (4) 錐体外路症状や明らかな感覚障害は通常みられない
- (5) 脳脊髄液や脳液には特徴的な所見はみられない
- (6) 家族性発症はない
- (7) 前頭-側頭葉の脳皮質、舌下神経核、脊髄、しばしば黒質に非特異的な軽度から中等度の変性がみられる

表6 Slowly progressive aphasia (SPA)

- ・ Mesulam MM (1982, 1987)
- ・ 失語以外の記憶、認知、行動、性格障害を伴わない
- ・ 大脳皮質の限局性病変による状態：
 - 非流暢性、錯語がない
 - 発語量の減少、喚語困難
- ・ 左Sylvius裂周辺領域の病変
 - 単一疾患？、症候群？、一時的な状態？

特徴を有する症例は、前頭-側頭葉に変性を認めることから、前頭-側頭葉型痴呆の範疇で議論されている。単一疾患？、症候群？、変性痴呆の一時期にみられる状態？についての議論が続いている。筆者は、その多くが前頭-側頭葉型痴呆(ピック病も含めて)の臨床経過の一時期における特徴的な言語障害であると考えている。

症例を呈示する。

患者：63歳、男性。公務員。

既往歴・家族歴：特記すべきものはない。

性格：まじめ、短気、自己中心的。

現病歴：48歳：言語理解低下、つじつまの合わないことをいう、バスの路線を間違える、本人も気にしていた、就業は可能。50歳：不眠、不機嫌、作業能率低下。51歳：N大学精神科受診(うつ病)、暴力行為出現、言語理解困難増強。51歳：宮崎医大受診(初老期痴呆)、流暢失語、「どういう意味ですか、意味が全然わからないよ、私は悪いもんだから」、IQ=62(VIQ=60, PIQ=76)。55歳：HDS=9、盗食、不機嫌、「意味がわからない」。57歳：意欲減退、「話がわからないもんね」。58歳：異食(石鹼を食べた)、自発語減少、「わからない」。60歳：残語「うん、うん」、立ち去り行動。63歳：死亡(全経過：17年)。経過中のCTで進行性の前頭-側頭葉萎縮、とくにシルビウス裂の拡大がみられ、SPECTでは左前頭-頭頂葉での低血流域がみられた(図8)。この症例は、剖検が許されなかったが、Mesulamが記載した進行性失語の特徴を示した症例とされる。このような症例のCT像では、左シルビウス裂の拡大している症例が多いが、必ずしも一定してはならず、右シルビウス裂がより拡大している症例もある。また、CT/MRIとSPECTの所見は必ずしも一致しない。ただし、アルツハイマー病では明らかな左右差をみることはほとんどない³⁾。Mesulamは失語症に気づかれて数年間は全般性痴呆症状がみられないこと、行動や

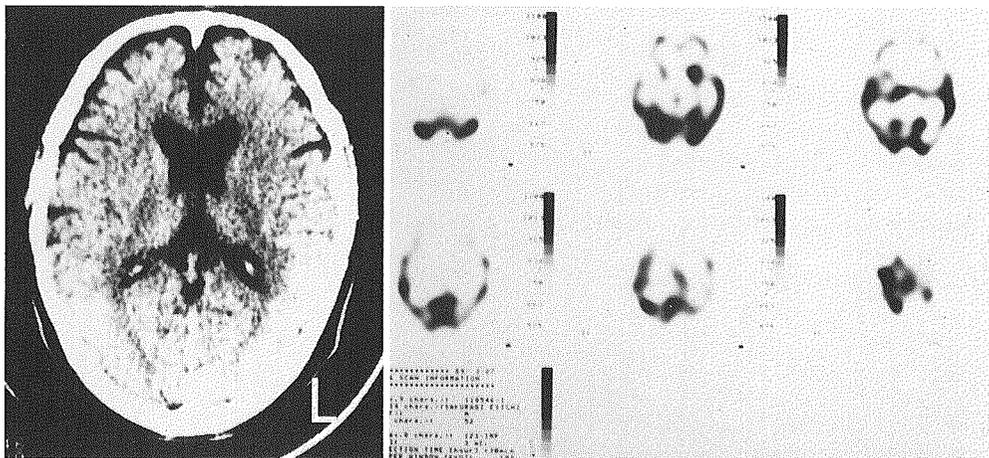
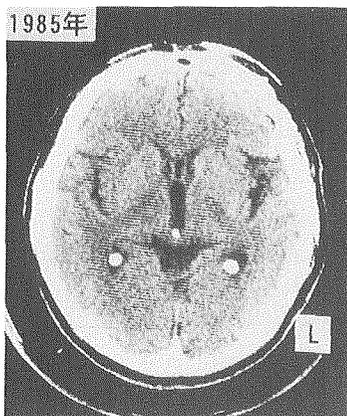
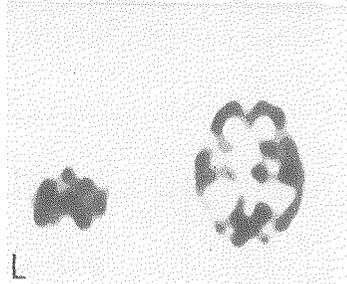
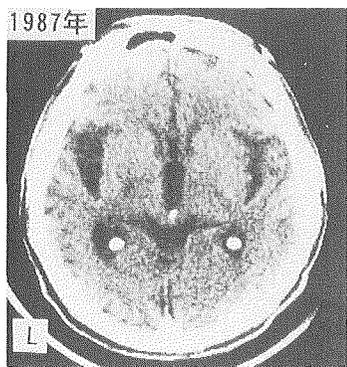


図7 運動ニューロン疾患を伴う痴呆の画像
前頭葉の萎縮と前頭葉での低血流域。



1985年(53歳): 理解力低下、感情平板化
自己中心的言動、易刺激的
WAIS: IQ=62 (VIQ=60, PIQ=76)



1987年(55歳): HDS=9
「意味が全然分かりません、私は悪いもんだから
流暢失語、言語理解: 高度障害、読字・計算は可、
時に不機嫌、表情が乏しい、盗食、足踏み行動
Oral dyskinesia

図8 進行性失語のCTとSPECT
左シルビウス裂の拡大と左側頭葉
での低血流域。

人格障害が目立たないとしているが、痴呆の初期症状と早期診断との問題がある。病理学的には、ピック病に似た病変がみられるが、高度ではなく、ピック嗜銀球はみられない。言語障害が先行した前頭-側頭葉型痴呆と記載するのが適当と考える。

非アルツハイマー型痴呆として前頭-側頭葉型痴呆が研究課題となっている。原因がまったく不明な状態なので、個々の症例についての疾患単位について議論するには、前頭-側頭葉型痴呆の中心にあるピック病との異同を検討し、個々の症例の臨床・病理学的特徴から、明らかに独立させ得る疾患と共通部分が多い症例とに分けながら原因を追求していくのが効果的と考える。

文 献

- 1) Gustafson L: Clinical picture of frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. *Dementia* 4: 143-148, 1993
- 2) Brun A: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type revisited. *Dementia* 4: 126-131, 1993
- 3) Sinnatombly R, Antoun NA, Freer CEL, et al: Neuroradiological findings in primary progressive aphasia: CT, MRI and cerebral perfusion SPECT. *Neuroradiology* 38: 232-238, 1996
- 4) Mitsuyama Y, Kogoh H, Ata K: Progressive dementia with motor neuron disease. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 235: 1-8, 1985
- 5) 三山吉夫: 運動ニューロン疾患に伴う痴呆。臨牀と研究 74: 2474-2477, 1997

老年期痴呆研究会

会 長
名 譽 会 員
世 話 人

後藤 文男
杳沢 尚之 浦澤 喜一 山下 格 高橋 和郎
高畑 直彦 田代 邦雄 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 柳澤 信夫
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 中村 重信
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.12 2001

発行日 平成13年9月28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 ァ 株 式 会 社
製 作 学 術 情 報 部 門
事務担当 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

The Japanese Research Group on Senile Dementia

| | | |
|-----------------|--|---------------------------|
| President | Fumio GOTOH, M.D. | |
| Emeritus Member | Takashi KUTSUZAWA, M.D. | Kiichi URASAWA, M.D. |
| | Itaru YAMASHITA, M.D. | Kazuro TAKAHASHI, M.D. |
| Organizers | Naohiko TAKAHATA, M.D. | Kunio TASHIRO, M.D. |
| | Kazuo UEMURA, M.D. | Hidetada SASAKI, M.D. |
| | Eiichi OTOMO, M.D. | Toshio OZAWA, M.D. |
| | Yoshiaki TAZAKI, M.D. | Akiro TERASHI, M.D. |
| | Kazuo HASEGAWA, M.D. | Shunsaku HIRAI, M.D. |
| | Yasuo FUKUUCHI, M.D. | Hideo HOSAKI, M.D. |
| | Akihiro IGATA, M.D. | Itsuro SOBUE, M.D. |
| | Tsuneo HASEGAWA, M.D. | Nobuo YANAGISAWA, M.D. |
| | Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D. | Hiroshi ABE, M.D. |
| | Teruo OMAE, M.D. | Masakuni KAMEYAMA, M.D. |
| | Tsuyoshi NISHIMURA, M.D. | Hajime HANDA, M.D. |
| | Hisao IKEDA, M.D. | Shigenobu NAKAMURA, M.D. |
| | Hideyuki UCHIMURA, M.D. | Masatoshi FUJISHIMA, M.D. |
| Secretariat | Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo | |

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia Vol.12 2001

| | |
|---------------------------|--|
| Published : | September 28th, 2001 |
| Edited & Published by : | President : Fumio GOTOH, M.D. The Japanese Research Group on Senile Dementia |
| Editoring Secretariat : | Supervisor : Yasuo FUKUUCHI, M.D. Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo |
| Supported by : | Secretariat : Noriko ABE Scientific Information Division Nippon Chemiphar Co., Ltd. |
| For Further Information : | 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 & International) |