

老年期痴呆研究会誌

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

Vol. 2 1988

編集・発行 老年期痴呆研究会

□ 総目次 □

- ◆ 第2回老年期痴呆研究会(中央)..... 1
- ◆ 第2回北海道老年期痴呆研究会.....47
- ◆ 第2回東北老年期痴呆研究会.....63
- ◆ 第2回中部老年期痴呆研究会.....99
- ◆ 第2回近畿老年期痴呆研究会..... 119
- ◆ 第2回中・四国老年期痴呆研究会..... 133
- ◆ 第2回九州老年期痴呆研究会..... 151

■ Contents ■

- ◆ The 2nd Annual Meeting of The
Japanese Research Group on
Senile Dementia—National— 1
- ◆ The 2nd Annual Meeting of The
Hokkaido Research Group on Senile Dementia 47
- ◆ The 2nd Annual Meeting of The
Tohoku Research Group on Senile Dementia 63
- ◆ The 2nd Annual Meeting of The
Chubu Research Group on Senile Dementia 99
- ◆ The 2nd Annual Meeting of The
Kinki Research Group on Senile Dementia 119
- ◆ The 2nd Annual Meeting of The
Chugoku/Shikoku Research Group on
Senile Dementia 133
- ◆ The 2nd Annual Meeting of The
Kyushu Research Group on Senile Dementia 151

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 相澤豊三 (老年期痴呆研究会 会長)
- 座長 山下 格 (北海道大学医学部精神科 教授)
- 演 題 1 アルツハイマー病の視覚情報処理過程の解析 … 1
藤井 充 (札幌医科大学神経精神科)
- 座長 沓澤尚之 (秋田県立脳血管研究センター 所長)
- 演 題 2 脳血管性痴呆の治療薬開発の試み …… 7
小暮久也 (東北大学医学部神経内科 教授)
- 座長 田崎義昭 (北里大学医学部内科 教授)
- 演 題 3 コリン作動神経系中枢破壊の局所脳循環代謝
 および行動様式に及ぼす影響 ……13
高嶋修太郎 (慶応義塾大学医学部神経内科)
- 演 題 4 痴呆—局所脳循環からのアプローチ— ……18
坂井文彦 (北里大学医学部内科 講師)
- 座長 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)
- 演 題 5 老年期痴呆の生化学 ……21
永津俊治 (名古屋大学医学部第一生化学 教授)

座長 西村 健 (大阪大学医学部神経精神科 教授)

- 演 題 6 老年期痴呆における細胞骨格蛋白の変化……27
武田雅俊 (大阪大学医学部神経精神科)

座長 小澤利男 (高知医科大学老年病学 教授)

- 演 題 7 脳血管性痴呆のリスクファクターに
関する検討……33
松林公蔵 (高知医科大学老年病学)

座長 西丸雄也 (福岡大学医学部第一内科 教授)

- 演 題 8 脳循環制御と知的機能の関連……36
丸山征郎 (鹿児島大学医学部第三内科 助教授)

座長 後藤文男 (慶応義塾大学医学部神経内科 教授)

- 特別講演 老年期痴呆の評価……42
長谷川和夫 (聖マリアンナ医科大学神経精神科 教授)

- 閉会の挨拶 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)

〔第2回老年期痴呆研究会〕
主催 老年期痴呆研究会
後援 日本ケミファ株式会社
日 時 昭和63年7月23日(土) 午後2時～午後5時40分
会 場 経団連会館 11階 国際会議場

□ Contents □

- Opening Remarks
Toyozo AIZAWA, M.D.
President of The Japanese Research Group
on Senile Dementia
- Chairperson Itaru YAMASHITA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Hokkaido University School of Medicine
- Lecture 1 **Visual Information Processing
in Alzheimer's Disease** 1
Mitsuru FUJII, M.D.
Department of Neuropsychiatry,
Sapporo Medical College
- Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Director, Research Institute for
Brain and Blood Vessels AKITA
- Lecture 2 **The Current Trend of Research on Chemicals
Against Developing Vascular Dementia** 7
Kyuya KOGURE, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Tohoku University School of Medicine
- Chairperson Yoshiaki TAZAKI, M.D.
Professor, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Kitasato University
- Lecture 3 **Behavior and Local Cerebral Glucose
Metabolism in Rats with Lesions of
Nucleus Basalis Magnocellularis**13
Shutaro TAKASHIMA, M.D.
Department of Neurology,
School of Medicine, Keio University
- Lecture 4 **Regional Cerebral Blood Flow in Dementia**18
Fumihiko SAKAI, M.D.
Lecturer, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Kitasato University
- Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Director, National Chubu Hospital
- Lecture 5 **Biochemistry of Senile Dementia**21
Toshiharu NAGATSU, M.D.
Professor, Department of Biochemistry,
Nagoya University School of Medicine

- Chairperson Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
Osaka University Medical School
- Lecture 6 **Change of Cytoskeletal Proteins in
Alzheimer's Disease Brain**27
Masatoshi TAKEDA, M.D.
Department of Neuropsychiatry,
Osaka University Medical School
- Chairperson Toshio OZAWA, M.D.
Professor, Department of Medicine and Geriatrics,
Kochi Medical School
- Lecture 7 **Risk Factors for Vascular Dementia**33
Kozo MATSUBAYASHI, M.D.
Department of Medicine and Geriatrics,
Kochi Medical School
- Chairperson Katsuya NISHIMARU, M.D.
Professor, 1st Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Fukuoka University
- Lecture 8 **Relationship between Circulatory Regulation
and Function in the Brain**36
Ikuro MARUYAMA, M.D.
Associate Professor, 3rd Department of
Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kagoshima University
- Chairperson Fumio GOTOH, M.D.
Professor, Department of Neurology,
School of Medicine, Keio University
- Special Lecture **The Clinical Assessment of
Age-Associated Dementia**42
Kazuo HASEGAWA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
St. Marianna University School of Medicine
- Closing Remarks Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Director, National Chubu Hospital

[The 2nd Annual Meeting of The Japanese
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by The Japanese
Research Group on Senile Dementia
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14 : 00~17 : 40, July 23th, 1988
Place : International Conference Hall,
Keidanren Kaikan

]

目 次

- 開会の挨拶 浦澤喜一 (慈啓会病院 院長)
- 座長 高畑直彦 (札幌医科大学神経精神科 教授)
- 演 題 1 アルツハイマー病の視覚認知障害
—Vision analyzer による解析— ……………47
藤井 充 (札幌医科大学神経精神科)
- 座長 田代邦雄 (北海道大学医学部神経内科 教授)
- 演 題 2 脳の画像診断
—特に老年期の患者について— ……………51
宮坂和男 (北海道大学医学部放射線科 助教授)
- 座長 山下 格 (北海道大学医学部精神科 教授)
- 特別講演 1 アルツハイマー病の病態 ……………56
松下正明 (横浜市立大学医学部精神科 教授)
- 座長 浦澤喜一 (慈啓会病院 院長)
- 特別講演 2 老いと若さ (第2回東北老年期痴呆研究会
—特別講演2—に掲載)
相澤豊三 (老年期痴呆研究会 会長)
(慶応義塾大学 名誉教授)
- 閉会の挨拶 山下 格 (北海道大学医学部精神科 教授)

第2回北海道老年期痴呆研究会
主催 北海道老年期痴呆研究会
後援 日本ケミファ株式会社
日 時 昭和63年11月5日(土) 午後3時～午後6時5分
会 場 ホテルニューオータニ札幌 2階 鶴の間

□ Contents □

- Opening Remarks
Kiichi URASAWA, M.D.
Director, Jikeikai Hospital
- Chairperson Naohiko TAKAHATA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
Sapporo Medical College
- Lecture 1 **Visual Cognitive Disturbance in Alzheimer's Disease**
 —Analysis by Means of Vision Analyzer—47
Mitsuru FUJII, M.D.
Department of Neuropsychiatry,
Sapporo Medical College
- Chairperson Kunio TASHIRO, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Hokkaido University School of Medicine
- Lecture 2 **Diagnostic Imaging of the Aging Brain**.....51
Kazuo MIYASAKA, M.D.
Associate Professor, Department of Radiology,
Hokkaido University School of Medicine and
University Hospital
- Chairperson Itaru YAMASHITA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Hokkaido University School of Medicine
- Special Lecture 1 **Neuropathological Mechanism of Alzheimer's Disease**56
Masaaki MATSUSHITA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry and Neurology,
Yokohama City University School of Medicine
- Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.
Director, Jikeikai Hospital
- Special Lecture 2 **Youth and Aging** (printed in the Proceedings The 2nd Annual
Meeting of Tohoku Research Group on Senile
Dementia— see pages 84 —)
Toyozo AIZAWA, M.D.
President of The Japanese Research Group on
Senile Dementia / Emeritus Professor of
Keio University
- Closing Remarks
Itaru YAMASHITA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Hokkaido University School of Medicine

The 2nd Annual Meeting of The Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Hokkaido
Research Group on Senile Dementia
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 15 : 00~18 : 05, November 5th, 1988
Place : Tsuru Room, The Hotel New Ōtani
Sapporo

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 沓澤尚之 (秋田県立脳血管研究センター 所長)
- 座長 菱川泰夫 (秋田大学医学部精神科 教授)
- 演 題1 秋田県における痴呆性老人に
関する疫学調査……………63
鈴木一夫 (秋田県立脳血管研究センター)
(疫学研究部 部長)
- 座長 小暮久也 (東北大学医学部神経内科 教授)
- 演 題2 老年期痴呆の画像診断……………67
伊藤正敏 (東北大学サイクロトン・RIセンター)
(サイクロトン核医学研究部 助教授)
- 座長 沓澤尚之 (秋田県立脳血管研究センター 所長)
- 特別講演1 Alzheimer型痴呆に関する最近の知見……………72
平井俊策 (群馬大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演2 老いと若さ……………84
相澤豊三 (老年期痴呆研究会 会長)
(慶応義塾大学 名誉教授)
- 閉会の挨拶 小暮久也 (東北大学医学部神経内科 教授)

〔第2回東北老年期痴呆研究会

主催 東北老年期痴呆研究会

後援 日本ケミファ株式会社

日 時 昭和63年11月19日(土) 午後2時55分～午後5時50分

会 場 長陵会館 2階 記念ホール

□ Contents □

- Opening Remarks
Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Director, Research Institute for Brain and
Blood Vessels AKITA
Chairperson Yasuo HISHIKAWA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Akita University School of Medicine
- Lecture 1 **Some Epidemiological Studies for Dementia of Elderly
Inhabitants and It's Care System in Akita**63
Kazuo SUZUKI, M.D.
Director, Division of Epidemiology,
Research Institute for Brain and Blood Vessels AKITA
Chairperson Kyuya KOGURE, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Tohoku University School of Medicine
- Lecture 2 **Diagnosis of Senile Dementia by Computer Imaging**67
Masatoshi ITOH, M.D.
Associate Professor, Nuclear Medicine Section,
Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University
Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Director, Research Institute for Brain
and Blood Vessels AKITA
- Special Lecture 1 **Recent Advances in the Study of
Alzheimer Type Dementia**.....72
Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor, Department of Neurology,
School of Medicine, Gunma University
- Special Lecture 2 **Youth and Aging**.....84
Toyozo AIZAWA, M.D.
President of The Japanese Research Group
on Senile Dementia/Emeritus Professor of
Keio University
- Closing Remarks
Kyuya KOGURE, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Tohoku University School of Medicine

The 2nd Annual Meeting of The Tohoku
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by The Tohoku
Research Group on Senile Dementia
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14 : 55~17 : 50 November 19th, 1988
Place : Memorial Hall, Gonryokaikan

目 次

- 開会の挨拶 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)
- 座長 和賀志郎 (三重大学医学部脳神経外科 教授)
- 演 題 正常圧水頭症99
永井 肇 (名古屋市立大学医学部
脳神経外科 教授)
- 座長 伊藤栄一 (国立療養所東名古屋病院 副院長)
- 特別講演 1 北海道における老年期痴呆に
関する実態調査成績 106
浦澤喜一 (慈啓会病院 院長)
- 座長 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)
- 特別講演 2 老年痴呆研究の最近の進歩 114
飯塚禮二 (順天堂大学医学部精神科 教授)
- 閉会の挨拶 山口成良 (金沢大学医学部神経科精神科 教授)

第2回中部老年期痴呆研究会

主催 中部老年期痴呆研究会
後援 日本ケミファ株式会社

日 時 昭和63年11月26日(土) 午後2時40分～午後5時50分
会 場 ホテルナゴヤキャッスル 2階 青雲の間

□ Contents □

- Opening Remarks
Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Director, National
Chubu Hospital
- Chairperson Shiro WAGA, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery,
School of Medicine, Mie University
- Lecture **Normal Pressure Hydrocephalus**99
Hajime NAGAI, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery,
Medical School, Nagoya City University
- Chairperson Eiichi ITOH, M.D.
Vice Director, National
Higashi Nagoya Hospital
- Special Lecture 1 **Report on Comprehensive Survey
of Senile Dementia in Hokkaido** 106
Kiichi URASAWA, M.D.
Director, Jikeikai Hospital
- Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Director, National
Chubu Hospital
- Special Lecture 2 **Recency on Alzheimer's Disease** 114
Reiji IIZUKA, M.D.
Professor, Department of Clinical Psychiatry,
Juntendo University School of Medicine
- Closing Remarks
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
School of Medicine, Kanazawa University

The 2nd Annual Meeting of The Chubu
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by The Chubu
Research Group on Senile Dementia
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14 : 40~17 : 50, November 26th, 1988
Place : Seiun Room, Hotel Nagoya Castle

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 阿部 裕 (国立大阪病院 院長)
- 座長 西村 健 (大阪大学医学部神経精神科 教授)
- 特別講演 1 老年期痴呆の臨床と病理 119
三好功峰 (兵庫医科大学精神神経科 教授)
- 座長 塚 俊明 (大阪医科大学神経精神科 教授)
- 特別講演 2 老年期痴呆の疫学 127
柄澤昭秀 (東京都老人総合研究所 副所長)
- 座長 中嶋照夫 (京都市立医科大学精神科 教授)
- 特別講演 3 記憶の機能局在 131
酒田英夫 (日本大学医学部第一生理学 教授)
- 閉会の挨拶 中嶋照夫 (京都市立医科大学精神科 教授)

第2回近畿老年期痴呆研究会

主催 近畿老年期痴呆研究会
後援 日本ケミファ株式会社

日時 昭和63年7月26日(火) 午後5時5分～午後7時55分
会場 ロイヤルNCB会館 3階 淀の間

■ Contents ■

- Opening Remarks
Hiroshi ABE, M.D.
Director, National Osaka Hospital
- Chairperson Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
Osaka University Medical School
- Special Lecture 1 **Symptomatology and Pathology of
Senile Dementia** 119
Koho MIYOSHI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
Hyogo College of Medicine
- Chairperson Toshiaki SAKAI, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Osaka Medical College
- Special Lecture 2 **Epidemiology on Age-Associated Dementia** ... 127
Akihide KARASAWA, M.D.
Vice Director, Tokyo Metropolitan
Institute of Gerontology
- Chairperson Teruo NAKAJIMA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Kyoto Prefectural University of Medicine
- Special Lecture 3 **Functional Localization of Memory
in the Brain** 131
Hideo SAKATA, M.D.
Professor, 1st Department of Physiology,
Nihon University School of Medicine
- Closing Remarks
Teruo NAKAJIMA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Kyoto Prefectural University of Medicine

The 2nd Annual Meeting of The Kinki
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Kinki
Research Group on Senile Dementia
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 17 : 05~19 : 55, July 26th, 1988
Place : Yodo Room, Royal NCB Hall

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 小澤利男 (高知医科大学老年病学 教授)
- 座長 小澤利男 (高知医科大学老年病学 教授)
- 演 題 1 **老年期痴呆の疫学的検討**…………… 133
高橋和郎 (鳥取大学医学部神経内科 教授)
- 座長 寺尾 章 (川崎医科大学神経内科 教授)
- 演 題 2 **脳機能障害治療薬の薬効薬理と分類**…………… 135
小川紀雄 (岡山大学医学部脳代謝
研究施設 助教授)
- 座長 山田通夫 (山口大学医学部神経精神科 教授)
- 演 題 3 **島根県における解剖調査から**…………… 139
石野博志 (島根医科大学精神科・神経科 教授)
- 座長 池田久男 (高知医科大学神経精神科 教授)
- 特別講演 **老年期痴呆の臨床的病態**…………… 145
室伏君士 (国立療養所菊池病院 院長)
- 閉会の挨拶 大月三郎 (岡山大学医学部神経精神科 教授)

〔第2回中・四国老年期痴呆研究会〕
主催 中・四国老年期痴呆研究会
後援 日本ケミファ株式会社
日 時 平成元年5月20日(土) 午後3時25分～午後6時35分
会 場 岡山東急ホテル 2階 菊・梅の間

□ Contents □

- Opening Remarks
Toshio OZAWA, M.D.
Professor, Department of Medicine and Geriatrics,
Kochi Medical School
Chairperson Toshio OZAWA, M.D.
Professor, Department of Medicine and Geriatrics,
Kochi Medical School
- Lecture 1 **An Epidemiological Study
of Dementia in Sinilty** 133
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Tottori University School of Medicine
Chairperson Akira TERAO, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Kawasaki Medical School
- Lecture 2 **Pharmacology and Classification of Drugs
for CNS-Dysfunction** 135
Norio OGAWA, M.D.
Associate Professor, Institute for Neurobiology,
Okayama University Medical School
Chairperson Michio YAMADA, M.D.
Professor, Department of Neuro-Psychiatry,
Yamaguchi University School of Medicine
- Lecture 3 **Neuropathological Study on Dementia with
Special Reference to the Relative
Frequencies of Senile Dementia of the
Alzheimer Type (SDAT) and Vascular
Dementia (VD) in Nursing Homes in
Shimane Prefecture** 139
Hiroshi ISHINO, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Shimane Medical University
Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
Professor, Department of Neuro-Psychiatry,
Kochi Medical School
- Special Lecture **Studies of Clinical Conditions on the
Senile Demented Patients** 145
Kunshi MUROFUSHI, M.D.
Director, National Kikuchi Hospital
- Closing Remarks
Saburo OTSUKI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
Okayama University Medical School

The 2nd Annual Meeting of The Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 15 : 25~18 : 35, May 20th, 1989
Place : Kiku-Ume Room, Okayama Tokyu Hotel

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
- 座長 村井由之 (産業医科大学神経内科 教授)
- 演題 1 痴呆と脳内アミロイド物質…………… 151
北本哲之 (九州大学医学部附属脳神経病
研究施設病理部門 講師)
- 座長 室伏君士 (国立療養所菊池病院 院長)
- 演題 2 脳血管障害と感情障害…………… 156
三山吉夫 (宮崎医科大学精神科 助教授)
- 座長 井形昭弘 (鹿児島大学 学長)
- 特別講演 痴呆研究における実験動物モデル…………… 163
三好功峰 (兵庫医科大学精神神経科 教授)
- 閉会の挨拶 井形昭弘 (鹿児島大学 学長)

第2回九州老年期痴呆研究会

主催 九州老年期痴呆研究会

後援 日本ケミファ株式会社

日時 昭和63年7月9日(土) 午後6時～午後8時20分

会場 博多都ホテル 3階 孔雀の間

□ Contents □

- Opening Remarks Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, 2nd Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyushu University
- Chairperson Yoshiyuki MURAI, M.D.
Professor, Department of Neurology,
School of Medicine, University of Occupational
and Environmental Health
- Lecture 1 **Dementia and Cerebral Amyloid** 151
Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.
Lecturer, Department of Neuropathology,
Neurological Institute, Faculty of Medicine,
Kyushu University
- Chairperson Kunshi MUROFUSHI, M.D.
Director, National Kikuchi Hospital
- Lecture 2 **Cerebrovascular Disorder
and Affective Disorder** 156
Yoshio MITSUYAMA, M.D.
Associate Professor, Department of Psychiatry,
Miyazaki Medical College
- Chairperson Akihiro IGATA, M.D.
President, Kagoshima University
- Special Lecture **Animal Model in Research of Dementia** 163
Koho MIYOSHI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
Hyogo College of Medicine
- Closing Remarks Akihiro IGATA, M.D.
President, Kagoshima University

The 2nd Annual Meeting of The Kyushu
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by The Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 18 : 00~20 : 20, July 9th, 1988
Place : Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel

第2回老年期痴呆研究会—中央—

The 2nd Annual Meeting of The Japanese
Research Group on Senile Dementia—National—

会 長 President	相澤 豊三 Toyozo AIZAWA, M.D.		
世 話 人 Organizers	浦澤 喜一 Kiichi URASAWA, M.D.	山下 格 Itaru YAMASHITA, M.D.	
	沓澤 尚之 Takashi KUTSUZAWA, M.D.	小暮 久也 Kyuya KOGURE, M.D.	
	大友 英一 Eiichi OTOMO, M.D.	後藤 文男 Fumio GOTOH, M.D.	
	田崎 義昭 Yoshiaki TAZAKI, M.D.	赫 彰郎 Akirou TERASHI, M.D.	
	長谷川和夫 Kazuo HASEGAWA, M.D.	保崎 秀夫 Hideo HOSAKI, M.D.	
	吉田 充男 Mitsuo YOSHIDA, M.D.	祖父江逸郎 Itsuro SOBUE, M.D.	
	長谷川恒雄 Tsuneo HASEGAWA, M.D.	半田 肇 Hajime HANDA, M.D.	
	山口 成良 Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.	阿部 裕 Hiroshi ABE, M.D.	
	尾前 照雄 Teruo OMAE, M.D.	亀山 正邦 Masakuni KAMEYAMA, M.D.	
	西村 健 Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.	小澤 利男 Toshio OZAWA, M.D.	
	高橋 和郎 Kazuro TAKAHASHI, M.D.	井形 昭弘 Akihiro IGATA, M.D.	
	藤島 正敏 Masatoshi FUJISHIMA, M.D.	(敬称略 地区別五十音順)	
	事 務 局 Secretariat	慶応義塾大学医学部神経内科 Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo	

アルツハイマー病の 視覚情報処理過程の解析

Visual Information Processing in Alzheimer's Disease

札幌医科大学神経精神科

藤井 充*

1. はじめに

アルツハイマー病（A病）は、初老期に痴呆をきたす疾患のなかで比較的病初期から、失行症、失認症などの神経心理学的症状が認められることが知られている。このうち書字や写字の障害、作画や図形の模写の障害、地誌の見当識障害などが高頻度に見られることから、A病では視覚認識過程の障害が予想される。

そこで、A病に認められる神経心理学的症状の

発現に視覚情報処理過程の障害がどのように関係しているのかを明らかにするために、視覚眼球運動機能、低次眼球運動機能を vision analyzer を用いて検討した。さらに図形模写を行っている時の眼球運動を解析したので報告する。

2. 対象と方法

a. 対象（表1）

一船臨床神経学的検査では、全例に視野、眼球

表1 Subjects

Case 1. J.M. 27M	Healthy control, young	
Case 2. Y.A. 33M	" , "	
Case 3. T.T. 56M	" , aged	
Case 4. H.E. 68F	" , "	
Case 5. H.N. 71F	" , "	
Case 6. M.F. 58M	Multi-infarct demenia	rt. paresis
Case 7. A.F. 55M	"	paresis, dysarthria
Case 8. H.O. 45F	"	cheiro-oral syndrome
Case 9. S.H. 54F	Parkinson's disease	I ~ II (Yahr's grade)
Case 10. S.K. 77M	"	II (")
Case 11. S.M. 56M	"	IV (")
Case 12. K.O. 60M	Alzheimer's disease	II (Sjögren's grade)
Case 13. K.N. 53F	"	I (")
Case 14. A.K. 60F	"	II (")
Case 15. T.Y. 55M	"	II (")
Case 16. T.U. 62M	"	II (")

*Mitsuru FUJII, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical College, Sapporo.

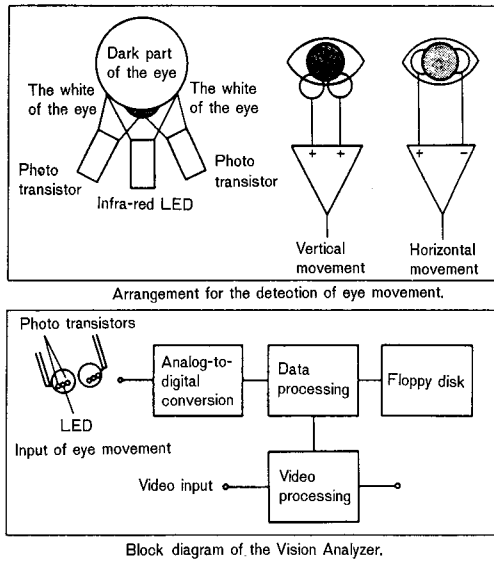


図1 The description of the vision analyzer. Photo transistors and infra-red light-emitting diodes are used for detection of eye movements. The detector output is first analog-to-digital converted, and divided into gazing points and motion components of the viewing point. These data are reserved in floppy disk. The entire system is referred to as the vision analyzer.

運動の異常はみられない。A病1例に軽度の白内障を認めたが、視力は正常であった。色覚も正常。聴力も正常であった。A病では WAIS による全 IQ は 66~88 であった。SPECT 検査では、両側頭頂・後頭葉領域に小脳比で40%以上の活性低下が認められ、神経心理学的検査では、書字障害、構成障害、視空間認知障害などが認められた。対象例はすべて右利きであった。

b. 方法

1) Vision analyzer; vision analyzer の構成は図1-下に示した。視線の動きの検出原理は図1-上に示した。注視点は固視微動および一定範囲以内の5度/秒以下の追従運動が含まれている (Yamada et al, 1986; Collewijn et al, 1984)。眼球運動検出部 (eye camera, 竹井機器) からの位置情報はデジタル化され処理部 (NEC, PC 9801) に送られ、VTR およびフロッピーディスクに保存される。表2に vision analyzer の機能, eye-movement detector (eye camera) の特性を示した。

2) 各対象例は eye camera を装着し、28型 TV モニターから1.3m の位置に着席し、あらかじめ VTR に収録され視覚刺激をモニター画面に

表2 Vision analyzer specifications and specifications of eye-movement detector (eye camera).

Vision analyzer specifications	Sampling rate No. sampling points Real-time processing Function of superimposition Statistical processing	More than 0.5 msec 97,200 max Capable above 10 msec sampling Capable of discrimination in 7 colors Distribution of: Line-of-sight Vector movement Velocity of eye movement Viewing time of eye fixation Span of eye movement including saccade
Specifications of eye-movement detector	Method of detection Peak wavelength Luminous flux density Modulation frequency Range Gain Crosstalk Linearity controls Output filter Output signals	Detecting amount of light reflected from IR LED 940 nm 0.56 m W/sterad 1.4 kHz Horizontal and vertical, $\pm 20^\circ$ Low-high, 2 steps Adjustable to less than $\pm 100\%$ 4th order characteristics LPF 33 Hz, -24 dB/octave Analog $\pm 5V$, digital 12-bit

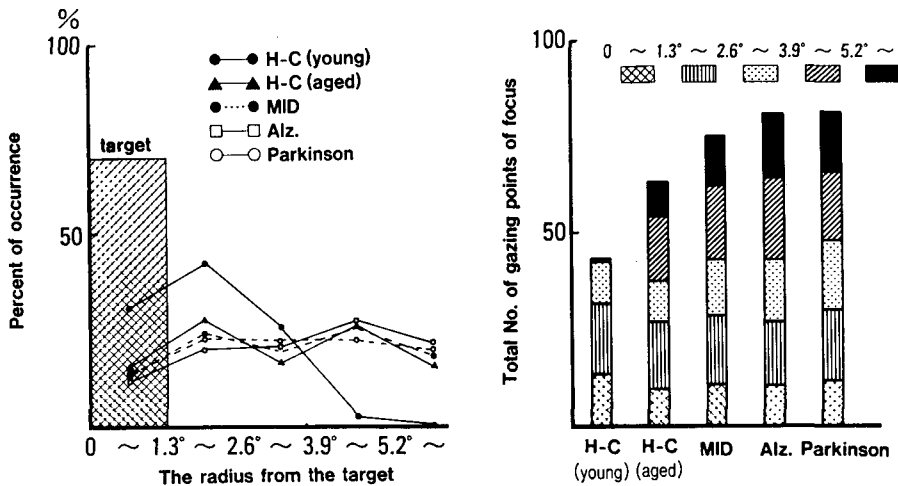


図2 Fixation. Left column; Target in the center was a radius 2.6°. The gazing points in the aged groups increased out of the circle of the radius 2.6°. Right column; Total number of gazing points on various circles was not significantly different between Alzheimer's disease and other aged groups.

呈示され指示を与えられた。顎部に支持台を置き、また、頭部を固定した。Calibration は実験前と実験中にも行った。

〔実験1〕 低次眼球運動機能：①固視および意味把持機能の検査；TVモニター中心部に半径1.3度の固定円形視標を設置し、random dot 図を3.7度/秒で左右に各15秒移動し、この間の眼球運動を解析した。②跳躍眼球運動の検査；2.5v白色ランプ（半径0.6度）9個を2.4度間隔で水平方向に並べat runderom に点滅した。15回点滅し、初めの8回について解析した。③前庭動眼反射；TVモニター上に半径1.3度の固定指標を呈示し回転椅子を1.8~12.5度の回転速度で回転し、固定指標と注視点の位置との「ずれ」について検討した。

〔実験2〕 標的図画追跡検査：円、三角、四角の図形が混在している図形および幾何図形を呈示し簡単な指示を与えた。

〔実験3〕 構成検査：超小型カメラを前額正中位置に取付け、視距離30cmにそれぞれ三角形、正方形、十字形、家、花などの描かれている用紙を設置し、模写の指示を与えた。

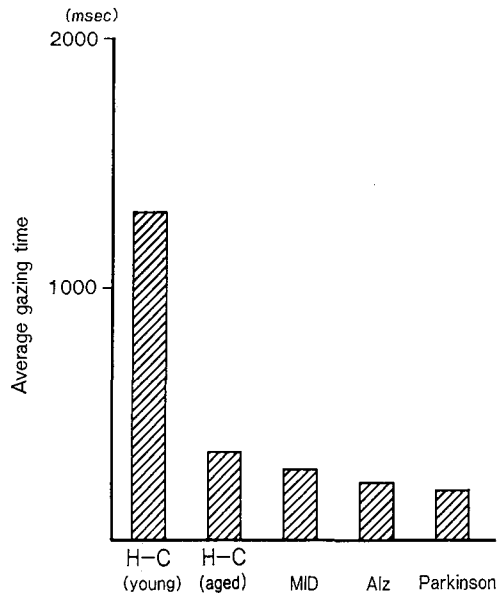
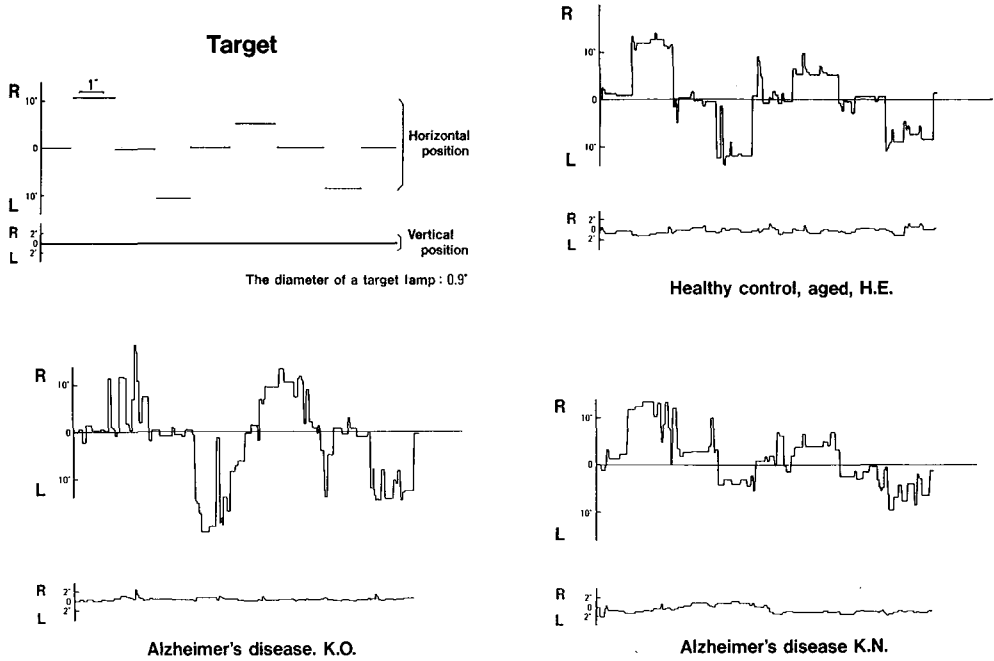


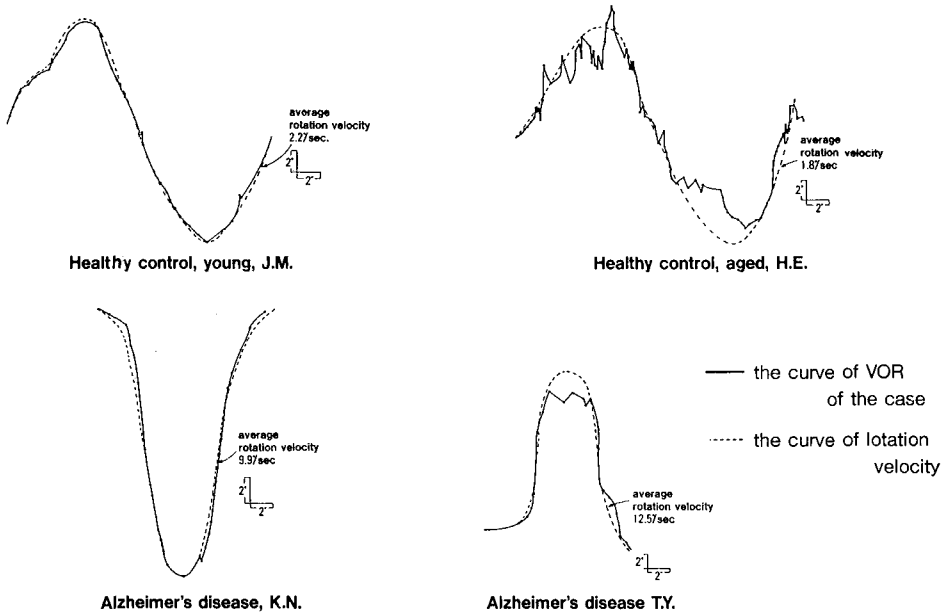
図3 Fixation. Average gazing times when watching fixed point. In every aged group, marked decrease of average gazing times were shown.

〔実験1〕 固視検査では、老年群では若年例より広範囲に注視点が分布しているが、老年群間に

3. 結果と考察



⊠ 4 Saccadic eye movements. In Alzheimer's disease, saccadic reaction time were prolonged and gazing points had a tendency to return to in the center and 4 cases of Alzheimer's disease were unable to reach the lamp at the end of the left side (10.8° from the central position).



⊠ 5 Vestibulo-oculomotor reflex. All cases of Alzheimer's disease showed normal reaction and the 'gain' are almost 1.

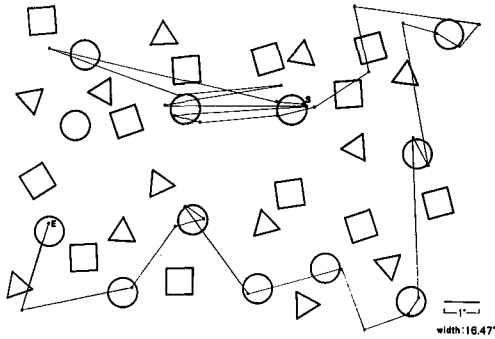


図6 Tracking circles by the eye movements. Example of a aged healthy control.(H.N.)

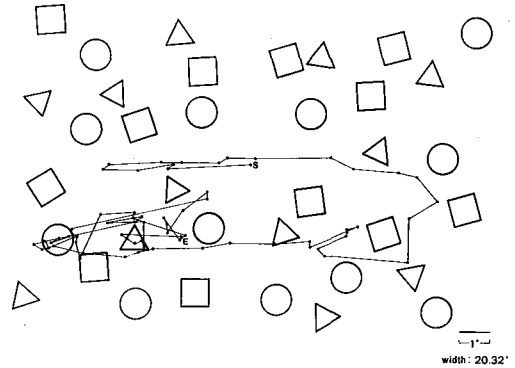


図7 Tracking of the case in Alzheimer's disease (A.K.)

Her points of focus showed a tendency to be localized at a part of the figure.



図8 Copying. Example of the aged healthy control. (H.N.)

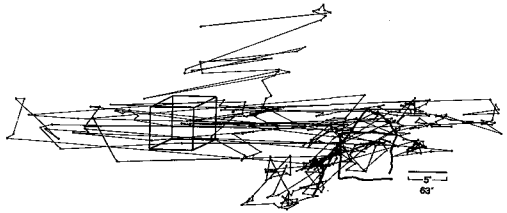


図9 Copying of the case in Alzheimer's disease. (K.O.)

He failed to gaze at back and forth from the copy to the model. Gazing points of focus showed a tendency to localized on some small areas out of the drawing.

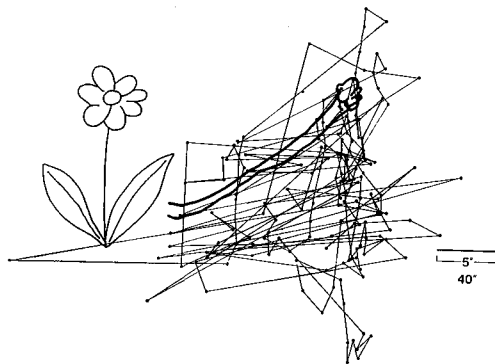


図10 Copying of the case in Alzheimer's disease. (T.Y.)

'Closing in' phenomenon was seen. There was no gazing point of focus on the model.

差は見られない。注視点数も老年群間に著しい差は見られない(図2)。平均注視時間では、老年群では若年群と比較して1/3~1/6に短縮し、注視点数に反比例した(図3)。跳躍眼球運動では、A病例では指標近傍に到達した注視点が点灯中のランプから離れて中心部に再度戻るような眼球運動がみられ、また、5例中4例に左10.8度の左端のランプに注視点が認められなかった。反応時間は他の老年群と比較して著しく延長した(図4)。

前庭動眼反射は、A病では正常に機能していると考えられた(図5)。

【実験2】「円を眼でたどる」課題に対して、A病では全例に注視点の分布に異常が見られた。Short saccadeが多くなり、注視点が集中する傾向が見られ、注視点は偏在した(図6,7)。

【実験3】図形の模写では、A病では注視点数が著しく増加し、注視点は原図と模図から逸脱し、また、両図形間の往復する眼球運動は乏しく、closing in現象が見られた例では、原図に注視点が認められなかった(図8,9,10)。

以上、実験2および3の結果で示したA病例に見られた眼球運動は他の対象例では見られず、A病に特徴的な所見と考えられた。A病では、固視機能、前庭動眼反射はほぼ正常に機能していることが予想され、A病初期には低次眼球運動系に粗大な異常は生じていないと考えられ、より高次の

脳機能の異常が予想される。従来からの神経心理学的症状の責任病巣と画像診断などを併せて考えれば、A病に見られた視覚情報処理過程の異常に頭頂・後頭連合野の機能障害が関与している可能性が示唆された。

4. 結 語

1. A病5例, 多発梗塞性痴呆3例, パーキンソン病3例, 若年健常例2例, 老年健常例3例に vision analyzer を用いて低次眼球運動機能検査, 標的図画追跡検査および構成検査を行い, A病の視覚情報処理過程について検討した。

2. A病では, 固視機能, 前庭動眼反射に異常はみられなかった。しかし, saccade, 図形模写時には特徴的な注視運動の異常が認められた。

3. したがってA病では, 低次眼球運動機能には粗大な異常はみられず, より高次の視覚情報処理過程に異常が存在する可能性が示唆された。

4. A病にみられる上記視覚情報処理過程の異常に頭頂・後頭連合野の機能異常が関与している可能性が考えられた。

〔文中の低次とは, 受容器に近いという意味であり, 高次とは, 受容器からシナプスを介して達する大脳を中心とする神経構造を意味する言葉として用いた。〕

稿を終えるにあたり, 共同研究者の札幌医大神経精神科・深津亮助教授, 相澤裕二, 宮沢仁朗, 小林幹穂の諸先生, NHK技研・山田光穂研究員, 福田忠彦博士ならびに札幌山の上病院・村上新治博士に感謝します。本研究をすすめるにあたり, 終始貴重な御意見御鞭撻をいただいた札幌医大神経精神科・高畑直彦教授に深謝します。

文 献

- 1) Yamada M, Fukuda T: Quantitative evaluation of eye movements as judged by sight-line displacements. *SMPH Journal* **95** (12): 1230-1241, 1986
- 2) Collewijn H, Tamminga EP: Human smooth and saccadic eye movements during voluntary pursuit of different target motions on different backgrounds. *J Physiol* **351**: 217-250, 1984
- 3) 藤井 充, 深津 亮, 高畑直彦: アルツハイマー病, 多発梗塞性痴呆の神経心理学的検討とイメージング. *精神誌* **89**(9): 713-732, 1987

脳血管性痴呆の 治療薬開発の試み

The Current Trend of Research on Chemicals Against Developing Vascular Dementia

東北大学医学部神経内科

小暮 久也* 西岡 浩一郎**

1. 虚血に選択的な脆弱性を示す脳細胞

いかなる脳細胞も、永続的な虚血状態の下を生き延びることはできない。しかし、一過性の虚血のもとでは虚血に抵抗性を示す細胞と虚血に弱い細胞を見出すことができる。

スナネズミの両側総頸動脈結紮モデルを用いて、5分ないし15分間の虚血侵襲を加え、 ^{45}Ca の組織への沈着を指標として選択的な脆弱性を示す細胞(群)の脳内分布を検索した¹⁾。壊死するに至った細胞は図1に表されるごとくであり、かつ、これらの細胞群はいずれも知的能力(記憶, 情緒, 能動性の発現および巧緻運動の制御など)を発揮する装置である大脳辺縁系と大脳基底核群とを構成する細胞群である。したがって、心停止あるいは重篤な心不全, ショック, 気道内異物や酸素欠乏, 溺水などからの蘇生後に合併する痴呆や精神症状(post-resuscitation syndrome)あるいは、脳梗塞後遺症の中核症状の一つである脳血管性痴呆は、これらの細胞の脆弱性に起因するものと理解できる。しかもこれらの細胞群は、いずれも glutamate を興奮性の神経伝達物質とする線維を受容していることが明らかにされてきた²⁾。

2. 選択的脆弱細胞の虚血性死の機序と過程

これらの細胞は、なぜ特に脆弱性を示すのか?

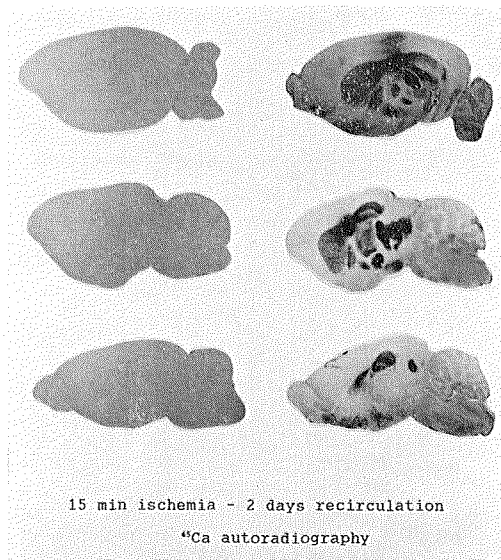


図1 選択的な脆弱性を示す脳細胞群
(^{45}Ca オートラジオグラフィー)

海馬錐体細胞の single-cell preparation を用いて、glutamate 適用下での細胞内 Ca^{2+} 動態を観察した³⁾(三菱化成生命研・工藤佳久博士の御厚意による)。生理的条件下で、細胞に glutamate を適用すると、receptor operated Ca^{2+} gate opening によって細胞内に Ca^{2+} が流入する。しか

*Kyuya KOGURE, M.D.(Professor) & **Kohichiro NISHIOKA: Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

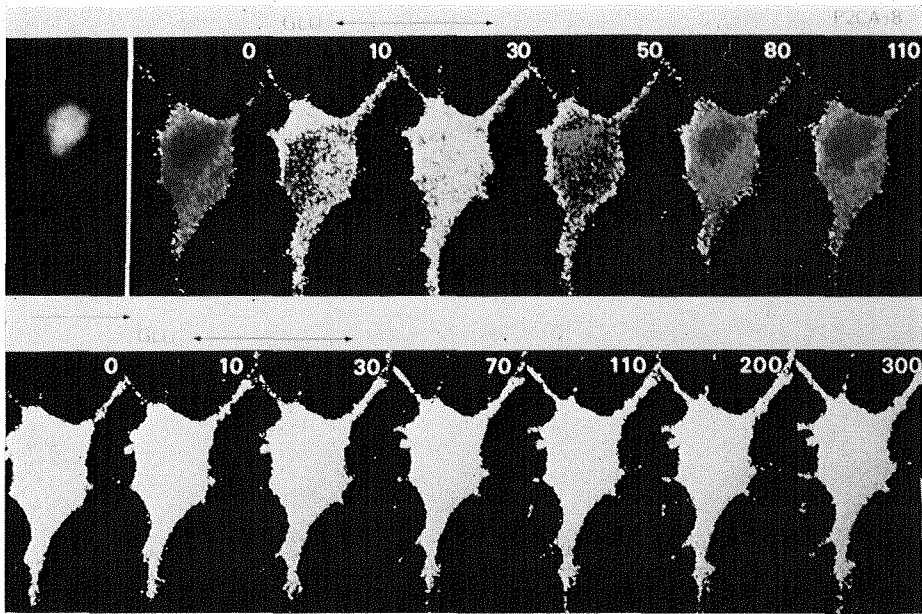


図2 海馬錐体細胞における glutamate 適用時の細胞内 Ca 濃度の変化
(上段：正常，下段：低酸素負荷)

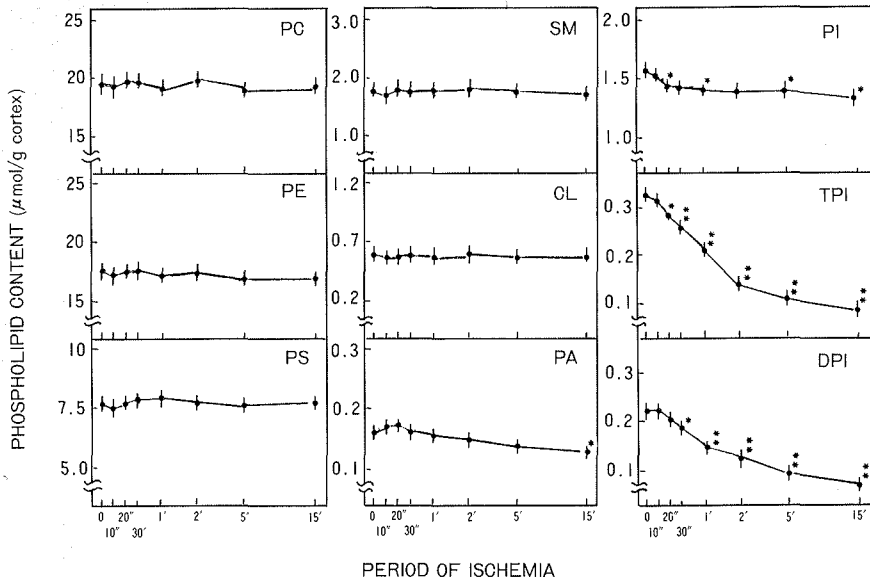


図3 虚血時の大脳皮質におけるリン脂質の経過変化

し， glutamate の影響を脱すると， Ca^{2+} pump によって細胞外に排出され元の状態に復する。しかしながら， hypoxia (あるいは ischemia) の条件下においては， 細胞膜の脱分極による voltage dependent Ca^{2+} gate opening により Ca^{2+} は既に細胞内に流入しており， しかも mitochondria における energy production は消失している。

glutamate の適用により， 細胞内 Ca^{2+} 濃度はさらに高まり， glutamate の影響を脱した後も， Ca^{2+} accumulation が非可逆的に続く (図2)。そして， 最終的に細胞は死にいたる。虚血に対して脆弱性を示す細胞群には， おそらくこういうことが起きているのであろう。

一方， 脳の細胞膜リン脂質は， 虚血下では速や

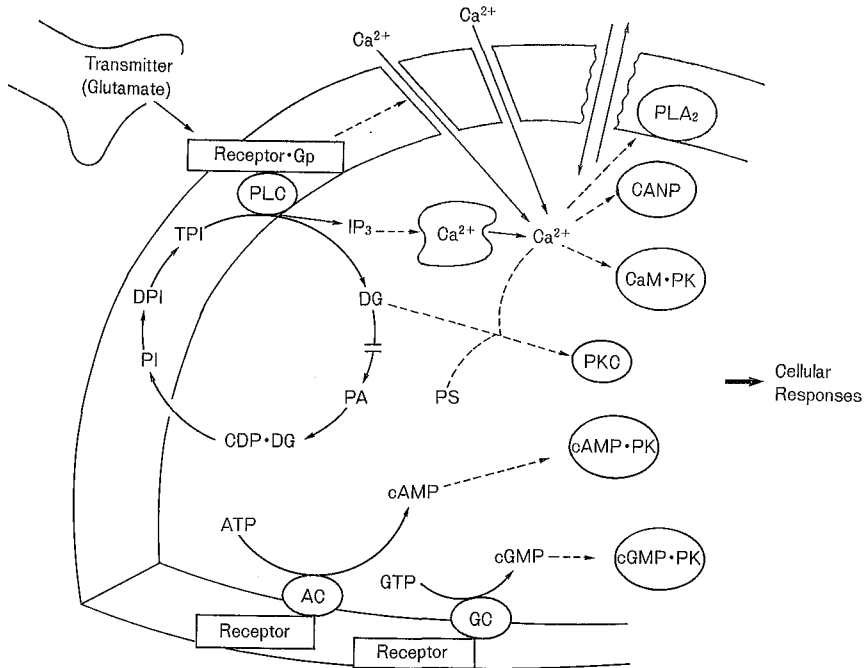


図4 選択的脆弱性を示す脳細胞の虚血後壊死に関係が深いと思われる細胞内情報転換系の略図

右上の膜の破れ目は perturbational gate を示している。

かに分解を始めることが明らかとなった⁴⁾。それによると、まず phospholipase C の活性化から始まり、inositol を含むリン脂質の分解が起こる。また、PI cycle の活性化で生じた IP_3 は endostoeer からの Ca^{2+} の動員を行うので、既に流入してきている Ca^{2+} とともに細胞内 Ca^{2+} は著明に増大することになる。Intra cellular signal transducing process の一つの例として、 Ca^{2+} 、diacylglycerol および phosphatidyl serine を second messenger とする protein kinase C の活性化が知られているが、これらの system の iroperation も細胞障害の要因であることが推察される。事実、PKC は虚血後早期に、異常に死ぬべき細胞群において activate される⁵⁾。さらに、 Ca^{2+} によって phospholipase A_2 などの lipase の活性化が起こり、lecithin あるいは phosphatidyl-ethanolamine の分解に及ぶ。このようにして、細胞膜の機能および構造の integrity は失なわれ、加えて、 Ca^{2+} 依存性の蛋白分解酵素も裏打ち蛋白や cytosolic な骨格蛋白を分解する。結局、これらの異常な synaptic transmission

および追隨する異常な signal transduction の結果、portsynaptic membrane に生理的な基盤を持たない ion 透過性の孔が開くことになる。この perturbational gate opening が細胞内環境維持に破綻を生じさせ脆弱細胞を死にいたらしめるものと理解している (図4)。

3. 「治療」へのアプローチ

a. 情報伝達過程の修正

選択的脆弱性を有する脳細胞の虚血後壊死の過程は、前述のごとく trans-synaptic signal transmission と intra cellular signal transduction system に沿って進展し、細胞内ホメオスタシスを破壊して終了する。したがって、この過程のいずれかを抑止すれば、細胞死へとは進行しないはずである。まず、この機構の引き金となっている agonist が glutamate であることから、glutamate の放出を抑制する adenosine analogues (図5)をはじめ、glutamate antagonists (図6)あるいは Ca^{2+} antagonists (図7)、また、細胞内の過程を外部から抑制すると考えられ

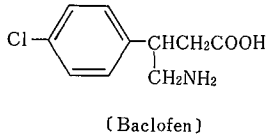
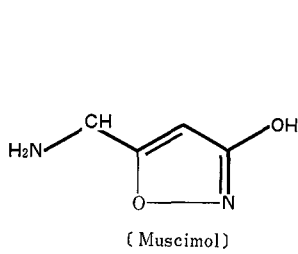


図5 虚血性細胞壊死に対して抑止作用を有する薬剤 (GABA agonists)

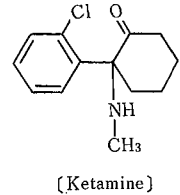
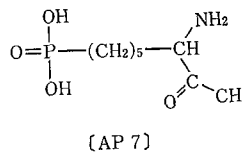
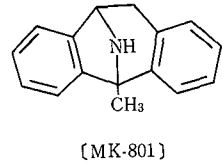
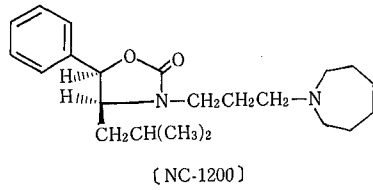


図6 虚血性細胞壊死に対して抑止作用を有する薬剤 (Glutamate antagonists)

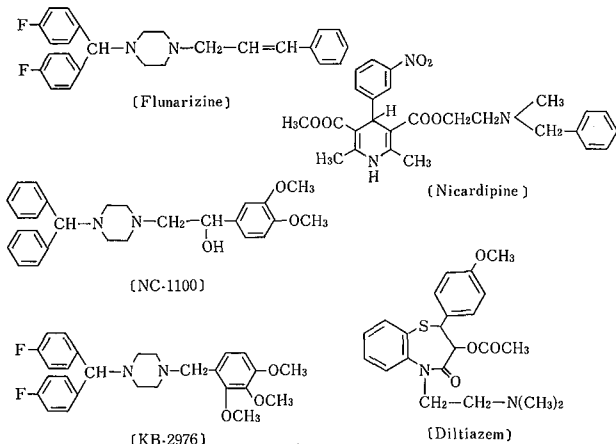


図7 虚血性細胞壊死に対して抑止作用を有する薬剤 (Ca²⁺ antagonists)

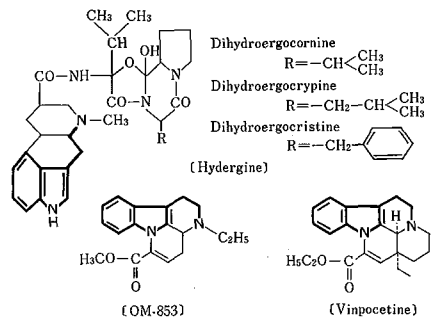


図8 虚血性細胞壊死に対して抑止作用を有する薬剤 (Alkaloids)

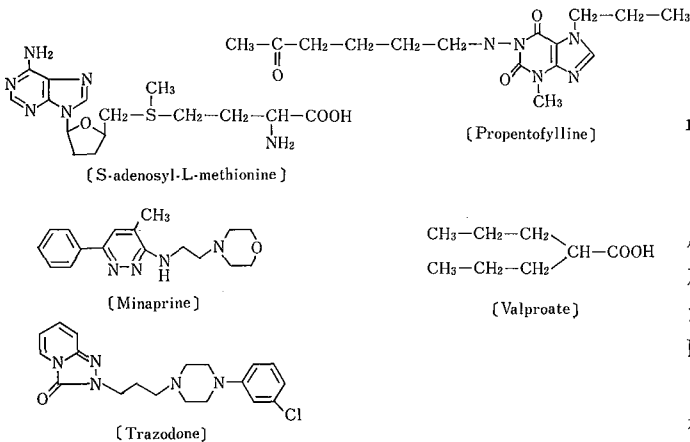


図9 虚血性細胞壊死に対して抑止作用を有する薬剤 (Other drugs)

る GABA-benzodiazepine agonists remotely に抑制系に作用すると考えられる, agonist および S₂ antagonist, さらに alkaloids (図 8, 9, 10) などの虚血性細胞死抑制効果について検討が加えられ, その efficacy が見出された。なお, Ca²⁺ entry blocker である Mg²⁺ あるいは NC-1100 には, 虚血 1 日後での局注においても細胞死を有効に阻止しており, perturbation gate の性質を解明する上にも興味深いことである。さらに, 細胞内情報伝

5 MIN. ISCHEMIA-7DAYS RECIRCULATION

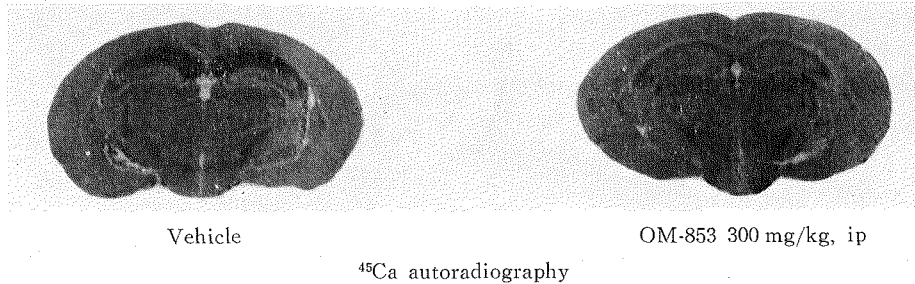


図10 OM-853 の遅発性細胞障害抑制効果

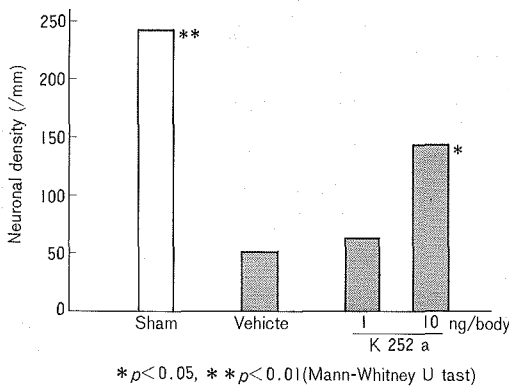


図11 K-252a の遅発性細胞壊死抑制効果
薬剤は海馬 CA1 領域に局所投与された。

播を担う protein C kinase および cyclic nucleotide dependent protein kinases の活性を強力に抑制する K-252a を用いたところ、遅発性細胞壊死に対して有意な抑制効果がみられ、この system の虚血障害への関与が確認された(図 11)。

b. 細胞膜障害に対する修復

選択的脆弱脳細胞群の虚血後壊死の直接的原因が細胞膜 (environmental barrier) の壊変にあるとすれば、脳細胞が未だ生きているうちにその障害を修復してしまうことが、もっとも合理的であろう。

一つは、膜リン脂質合成促進剤を用いる方法 (biosynthetic sealing) であり、たとえば、phosphatidyl ethanolamine をメチル化して lecithin を合成させる SAME を適用すると虚血後細胞死は有意に阻止された⁶⁾。

もう一つの方法は、膜の壊れた部分に特異的に

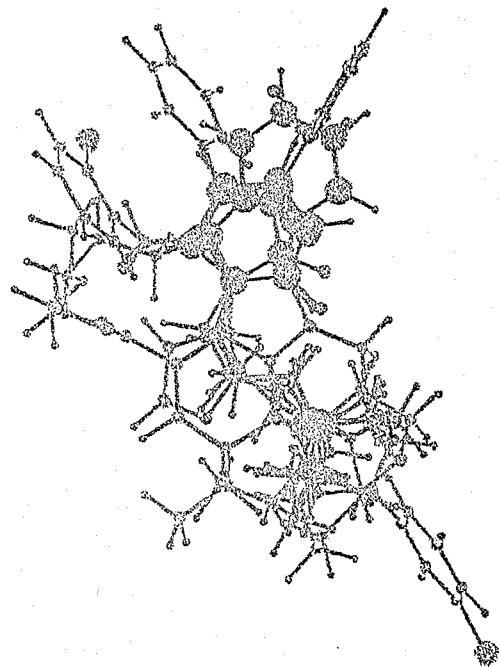


図12 虚血後細胞死抑制効果の可能性を有する薬剤の立体構造

NC-1200, minapriore, trazodone, OM-853, vinpocetine および nizatone の構造全部を重ね合わせると、環とアミノ基の窒素の位置とが見事に重なった。

結合し、膜が自然に修復するまでの期間孔を塞ぐ方法、すなわち、chemical sealing である。この方法は、時間的にもエネルギー的にも前者よりはるかに効率が良い。その根拠として、図12に示すような細胞死を阻止した(あるいは阻止する可能性のある)化合物の立体構造上の共通性が挙げられる。この構造的類似性は、到達経路や sidle up

する形がさまざまであっても、脳に速やかに入り、目標となるドメインに親和性を示すという共通の性質からも納得できる事柄である。換言すれば、perturbational gate の画一性の一つの証拠となり得るかも知れない。

このようにして、虚血により生じた細胞膜の孔を塞ぐべき大まかな基本構造が解明されてきている。さらに、chemical sealing を試験するための、生理活性をもたず、かつ stereo chemical にはきわめて類似した prove compaund が登場しつつあり、近い将来、副作用フリーの脳血管性痴呆治療薬の誕生が期待されるところである。

文 献

- 1) Araki T et al: Acta Neurol Scand (1989) (inpress)
- 2) Wieloch T: Progress in Brain Research, Vol 63 (ed. by Kagure K et al), p 69-85, Elsevier, New York, 1985
- 3) Kudo Y et al: Br J Pharmacol **89**: 191, 1986
- 4) Abe K et al: J Neurochem **43**: 503, 1987
- 5) Onodera H et al: Brain Res **481**: 1989
- 6) Sato H et al: Biochem Biophys Res Commun **150**: 491, 1988

コリン作動神経系中枢破壊の局所脳循環代謝 および行動様式に及ぼす影響

Behavior and Local Cerebral Glucose Metabolism in
Rats with Lesions of Nucleus Basalis Magnocellularis

慶応義塾大学医学部神経内科

高嶋修太郎* 後藤 文男 石原 直毅 田中耕太郎
石川 良樹 五味慎太郎 美原 盤

1. はじめに

近年、中枢性コリン作動神経系と痴呆との関連に関していくつかの知見が得られている¹⁾。Humanにおいて、Drachman ら²⁾は1974年に、scopolamine 投与で一時的に記憶が障害されることを報告し、コリン作動神経と精神機能との関連性に注目した。さらに、1978年 Perry ら³⁾は、痴呆が高度であるほど大脳皮質の CAT の低下が著しいことを報告し、また、1981年 Whitehouse ら⁴⁾は、アルツハイマー病患者において、マイネルト核に著明な神経細胞の脱落を認めたと報告した。一方、Kelly ら⁵⁾、Johnston ら⁶⁾は、動物モデルにおいて、マイネルト核の破壊により大脳皮質の CAT レベルが低下することを明らかにした。そこでわれわれは、ヒトのマイネルト核に相当する nucleus basalis magnocellularis を含むラットの無名質を破壊し、中枢性コリン作動神経系の行動様式および局所脳グルコース代謝に及ぼす影響について検討した。

実験に先立ち、一側無名質を破壊した動物の hemecholinium-3 の autoradiogram を作製した。図1に示したように破壊側前頭葉皮質の choline uptake は対側の約3分の2に減少した。以上より、われわれのモデルが中枢性コリン作動神経系の破壊モデルであることが証明された。図2は、

sham 手術群、一側破壊群、両側破壊群の局所脳グルコース代謝率 (LCMRgl) を比較した autoradiogram である。一側破壊では破壊側大脳皮質の LCMRgl は5~6%低下した。一方、両側破壊で LCMRgl は20~25%も低下した。したがって、無名質から大脳皮質への対側支配の存在も示唆された⁷⁾。

2. 対象および方法

実験には体重270~290gの雄ウィスター系ラット9匹を用いた。Reflex conditioner を用いて、初めに5日間の回避反応の学習を施行した。Avoidance rate (AR) が学習第5日目に85%以上であったラットは回避反応を獲得したものとし、2群に分け、次の実験を施行した。第1群では、両側無名質に Krebs-Ringer 液 1 μ l に溶解したイボテン酸 5 μ g を定量的に注入して破壊した。第2群においては、両側無名質に Krebs-Ringer 液のみを注入し、sham 手術群とした。実験8日目から12日目まで再び回避反応を学習させた。第2回目の学習が終了後に覚醒状態で ¹⁴C-deoxyglucose 法により LCMRgl を測定した。なお、組織学的検討により、破壊部位が無名質に一致しなかった動物は今回の検討より除外した。

*Shutaro TAKASHIMA, M.D.: Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo.

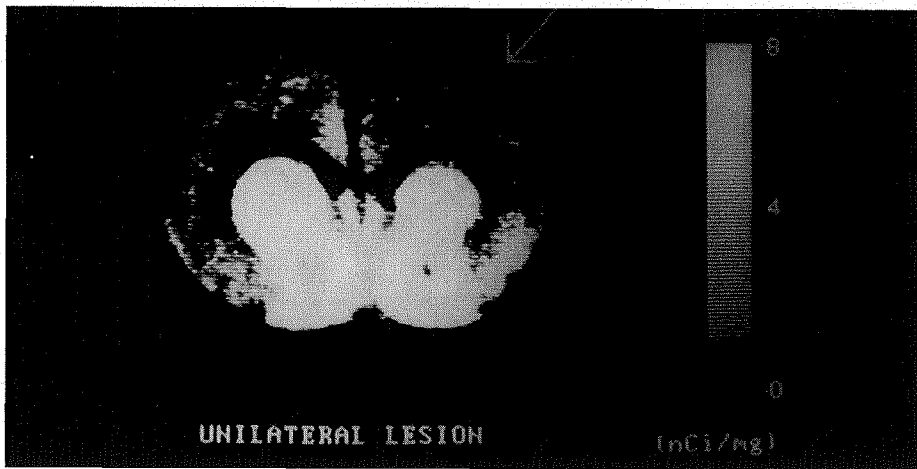


図1 Hemicholinium-3 (カラーを白黒で焼付)

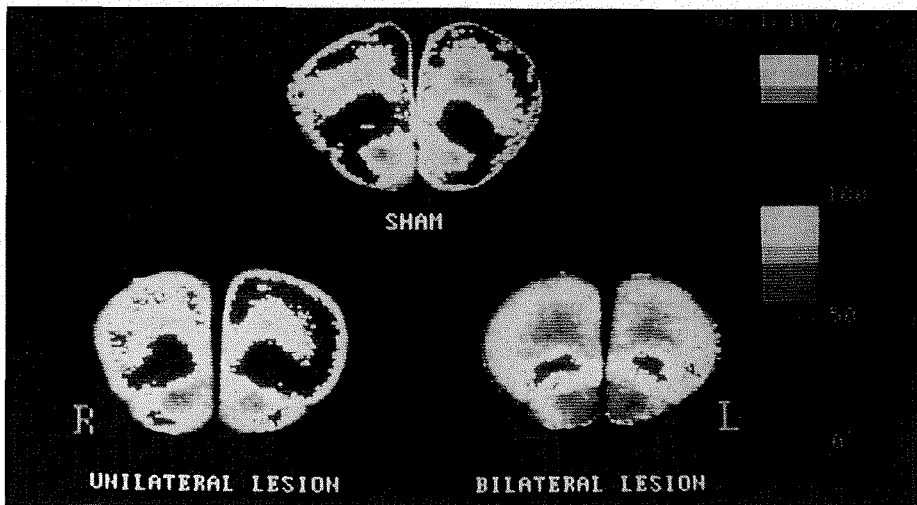


図2 Glucose metabolism (カラーを白黒で焼付)

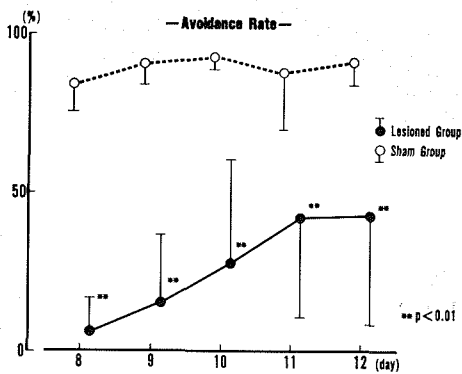


図3 Active avoidance task (2nd)

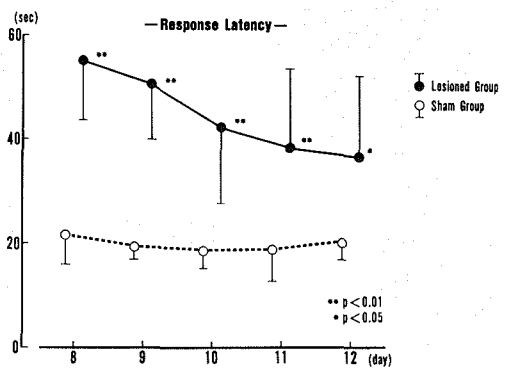


図4 Active avoidance task (2nd)

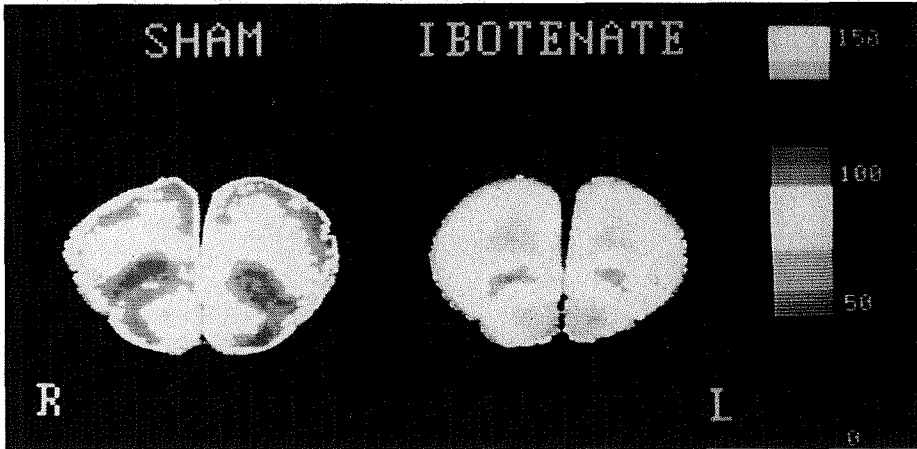


図5 Glucose metabolism (カラーを白黒で焼付)

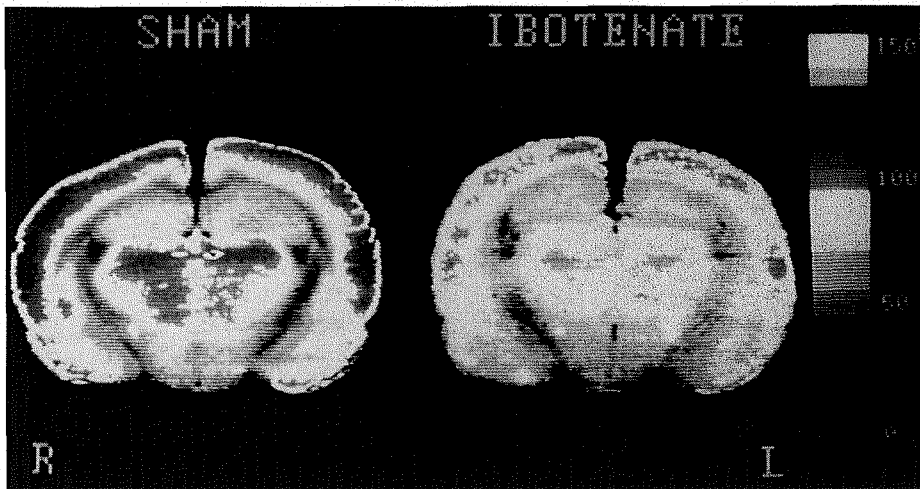


図6 Glucose metabolism (カラーを白黒で焼付)

3. 結 果

a. 行動様式の変化

定位手術後の再学習における avoidance rate (AR) (図3) は sham 手術群で再学習第1日目においても85%以上であり, 第1回目の学習効果が保持されていた。一方, 破壊群においては, 再学習第1日目の AR は6.1%であり, sham 手術群に比べ有意に低値を示し, さらに破壊群では, 再学習第5日目においても AR は50%以下であり, sham 手術群に比べ有意に低値を示した。また, 再学習における response latency (RL) (図4) は, 再学習第1日目から第5日目までのすべ

ての時点において, 破壊群は sham 手術群に比べ有意に延長していた。破壊群において, 日毎に RL の短縮を認めたが, 再学習第5日目においても sham 手術群に比べ有意に延長していた。

b. 局所脳グルコース代謝率の変化

図5, 6は代表的な各群の LCMRgl のオートラジオグラムをカラー表示したものである。破壊群の LCMRgl は sham 手術群に比し全般的に低値を示しており, とくに frontal cortex において, 破壊群は sham 手術群より約30%も低値を示していた。Temporal cortex や thalamus に

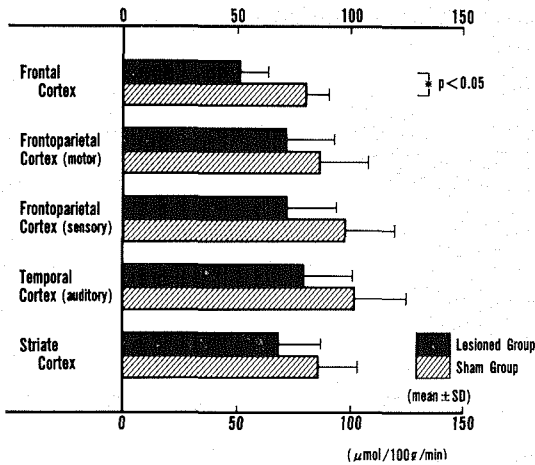


図7 Local cerebral glucose metabolism

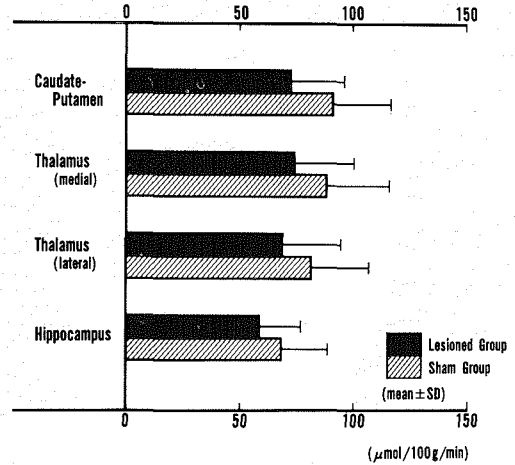


図8 Local cerebral glucose metabolism

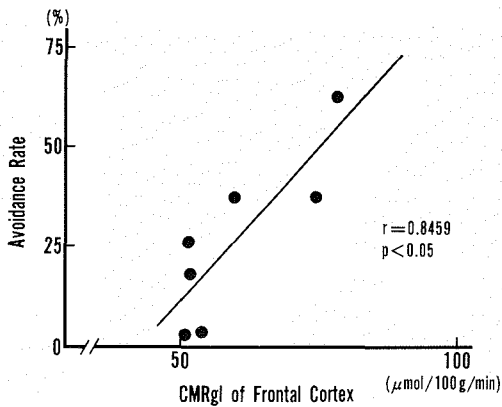


図9 Correlation between avoidance rate and CMRgl of frontal cortex

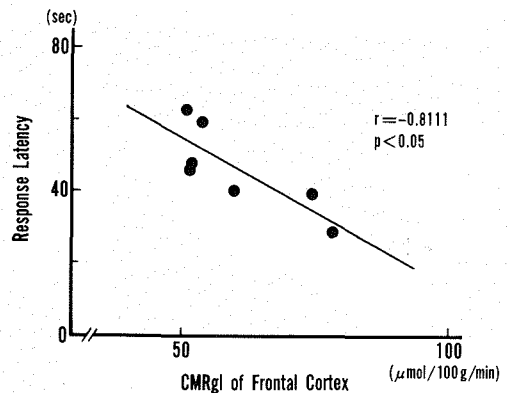


図10 Correlation between response latency and CMRgl of frontal cortex

において、破壊群は sham 手術群に比し約15%低値を示していた。図7, 8に示したように破壊群のLCMRglは、sham 手術群と比べすべての部位において低値を示したが、frontal cortex においてのみ統計学的に有意差を認めた。

4. 行動様式の変化と LCMRgl との関係

図9に示すように破壊群7匹の frontal cortex の LCMRgl と再学習における AR は、危険率5%以下で有意な正の相関を示した。そのほかの部位では有意な相関は認めなかった。一方、RLと LCMRgl の相関も frontal cortex においてのみ有意な負の相関を認めた(図10)。

5. 結語および考察

1. ラットの無名質破壊により、前頭葉皮質における choline の presynaptic uptake が低下した。

2. 中枢性コリン作動神経系の破壊により、前頭葉皮質の局所脳グルコース代謝率が有意に低下した。

3. 中枢性コリン作動神経系の破壊により、active avoidance task における獲得能力および保持能力が障害された。

4. 中枢性コリン作動神経系の破壊による獲得および保持能力の障害は、前頭葉皮質の局所脳グルコース代謝率と有意な相関を示した。

以上より、マイネルト核を起源とする中枢性コ

リン作動神経系の障害が痴呆の発現機序の一つである可能性が示唆され、とくに前頭葉皮質の機能と密接に関係することが示唆された。

文 献

- 1) 厚東篤生：痴呆の病理学：Alzheimer 病における Meynert 核の病変. *Clin Neuroscience* **1** : 156-159, 1983
- 2) Drachman DA, Leavitt J: Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch Neurol* **30** : 113-121, 1974
- 3) Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G et al: Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* **2** : 1457-1459, 1978
- 4) Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW et al: Alzheimer disease. Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* **10** : 122-128, 1981
- 5) Kelly PH, Moore KE: Decrease of neocortical choline acetyltransferase after lesion of the globus pallidus in the rat. *Exp Neurol* **61** : 479-484, 1978
- 6) Johnston MV, McKinney M, Coyle JT: Evidence for a cholinergic projection to neocortex from neurons in basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* **76** : 5392-5396, 1979
- 7) 五味慎太郎, 後藤文男, 石原直毅 他：中枢性コリン作動神経系の局所脳グルコース代謝におよぼす影響. *自律神経* **25** : 527-534, 1988

痴 呆

— 局所脳循環からのアプローチ —

Regional Cerebral Blood Flow in Dementia

北里大学医学部内科／講師

坂 井 文 彦*

1. はじめに

痴呆の脳循環代謝については、近年、ポジトロン法による三次元的測定が行われ、アルツハイマー型老年期痴呆では、前頭・頭頂・側頭葉連合野を中心とした局所脳循環代謝の低下が注目されている。しかし、痴呆のさまざまな病型あるいは病態と局所脳循環代謝障害パターンとの関係については未だ充分な結論が出ていない。とくに多発梗塞性痴呆患者の痴呆の責任病巣はどこかについては議論の多いところである。

本報告では、主として多発梗塞性痴呆 (MID) 患者の局所脳血流をシングルフォトンエミッション CT 法により測定した結果につき、症例を中心

に述べる。

2. 方 法

シングルフォトン装置は GE-Starcam AC/T システムで、脳血流測定用トレーサーとしては I 123-ヨードアンフェタミンを使用した。

画像再構成は、矢状断、水平断および冠状断につき行った。回転型ガンマカメラの利点の一つとして、平面上に多数配列された detector が面として頭部周囲を回転しながらデータ収集を行うため、あらゆる角度のスライス像の画像再構成が可能となり、立体的情報が得られる。痴呆患者の場合は、側頭葉の血流イメージも重要と考えられた

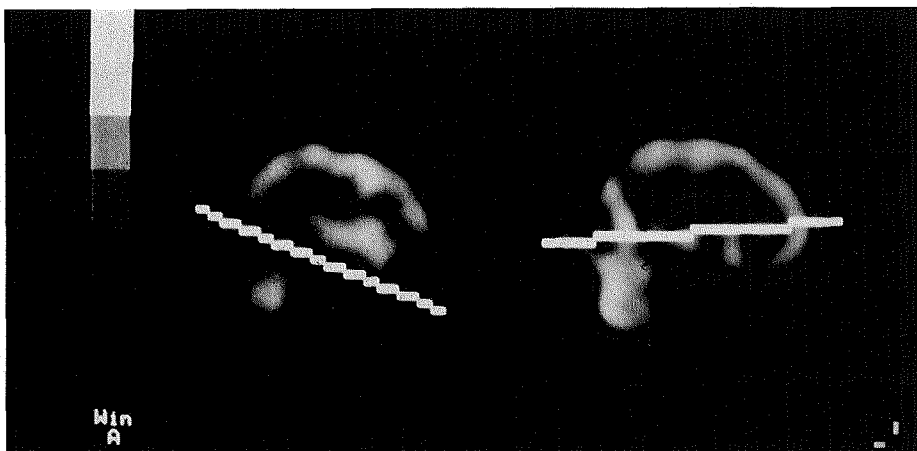


図 1

*Fumihiko SAKAI, M.D.: Lecturer, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kitasato University, Sagamihara.

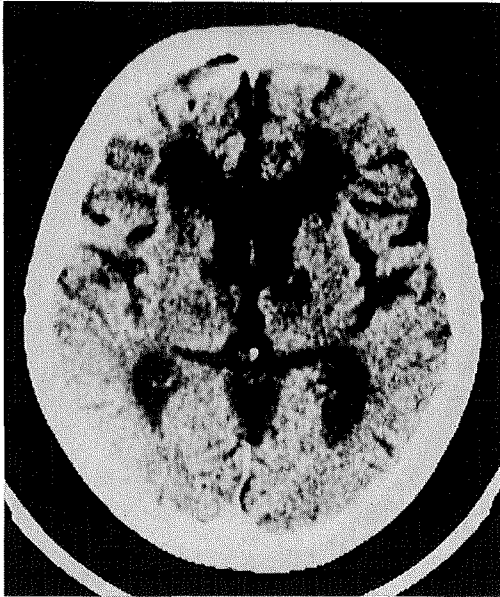


図 2

ため、図 1-右に示す通常の OM line に平行な断層像に加え、図 1-左に示すように側頭葉に平行な断層像をも作成し検討した。

3. 結 果

a. 痴呆患者の局所脳循環パターン

痴呆症状が進行した場合の局所脳血流パターンは、いずれも両側前頭葉に著明な血流低下がみられ、側頭葉、頭頂葉は両側あるいは左優位に血流

低下がみられた。痴呆が軽度から中等度で、かつ長谷川式簡易痴呆スケールで10点前後の場合、血流低下は左大脳に限局する傾向がみられた。

症例 1 (図 2, 3): 患者は 74 歳, 女性。発症後 2 年の MID で, 長谷式 0 点, Hachinski の ischemic score 8 点。CT 上は基底核部小梗塞および periventricular lucency を示している。図 3 に示すように, 両側前頭葉の著明な血流低下に加え, 左側頭葉および左頭頂葉で血流低下がみられる。

症例 2 (図 4): 患者は 73 歳, 女性。長谷川式で 10.5 点と, 症例 1 に比し痴呆はそれほど進行していない。画像診断では, 両側基底核部の小さな陈旧性脳出血に加え, MRI 上白質に小さな high intensity の散在がみられた。血流低下は左側のみ明らかで, 前頭葉, 頭頂葉に加え, 図 4 下段の冠状断で明らかのように, 左側頭葉の, とくに内側面から基底核にかけて著明な血流低下がみられる。

b. 痴呆症状の責任病巣

CT, MRI 上, 多発性脳梗塞の所見を呈しながら痴呆症状のない症例の局所脳血流を検討した。図 5 は 42 歳, 女性。意欲, 自発性ともきわめて低下, 偽性球麻痺もみられながら, 知的機能はよく保たれ, 長谷川式 26.5 点とかなりよいスコアが得られている。脳血流は両側前頭葉から右頭頂葉にかけて著明に低下しているが, 左頭頂葉と両側

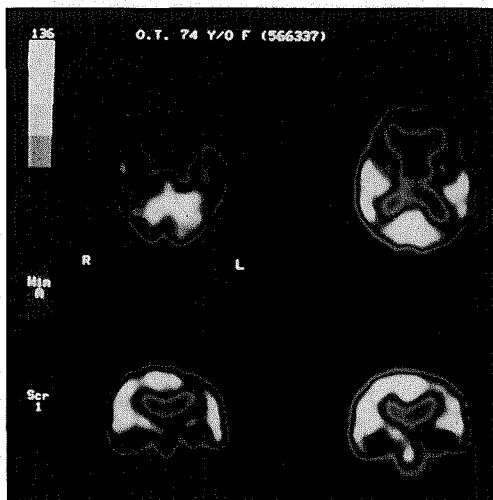


図 3

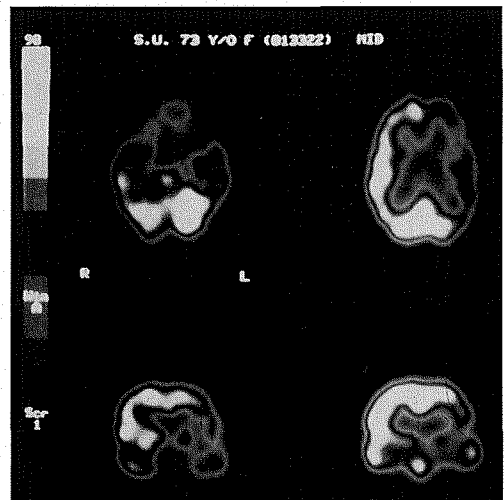


図 4

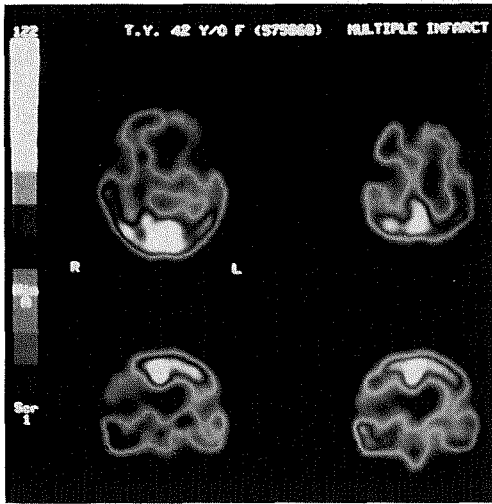


図 5

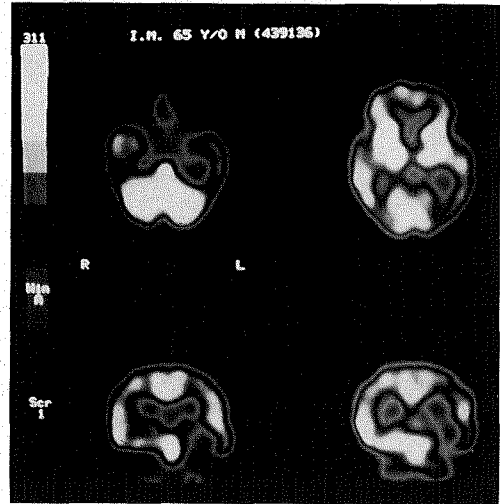


図 6

側頭葉の血流は比較的よく保たれている。左側頭葉も下面、内側面で血流が保たれていることがわかる。すなわち、左頭頂葉と側頭葉の血流が保たれていれば、意欲、自発性は低下しているものの、知的機能はかなり保たれることがわかる。この症例とは別に、脳機能改善薬投与中、知能スケールに改善のみられた MID 患者の局所脳血流の変化につき検討したが、知的機能の改善とともに前頭葉、頭頂葉、側頭葉で両側性に血流の増加がみられた。このうち頭頂葉、側頭葉では左優位に血流の増加したことが確認された。

痴呆の中核症状である amnesia のみを呈した症例(図 6)につき検討した。症例は65歳、男性。左後大脳動脈領域の梗塞で、CT および MRI 上は、病巣が左側頭葉内側面に限局してみられ、臨床的には、いわゆる acute onset amnesia と診断された。脳血流は、左側頭葉内側面から下面にかけて著明に低下し、左視床も右に比し軽度の低

下がみられたが、前頭葉、頭頂葉をはじめとしたその他の領域での血流はよく保たれている。症状が amnesia のみの場合、脳血流低下は左側頭葉内側面から視床にかなり限局すると考えられた。

4. まとめ

われわれの経験した症例をまとめると、多発梗塞性痴呆 (MID) で痴呆症状の進行した場合には、脳血流は両側の前頭葉を含め広汎に低下するが、その経過中には、左の側頭・頭頂葉に血流低下の中心がみられること、また、amnesia のみの場合には左側頭葉内下面に限局しうることが示された。すなわち、MID 患者でも痴呆の中核症状は左頭頂・側頭葉と密接に関係する可能性のあることが示唆された。今後、痴呆症状のより詳細な分析結果と局所脳血流との関係につき、さらに検討していく価値があると思われる。

老年期痴呆の生化学

Biochemistry of Senile Dementia

名古屋大学医学部第一生化学/教授

永津 俊治*

1. 老化に伴う脳生化学変化

老年期痴呆には、脳血管の老化に伴う血栓や出血による二次的な脳神経細胞（ニューロン）の変性と、老年期に脳のアセチルコリン作動性神経が不明の原因で変性するアルツハイマー型老年期痴呆 (senile dementia of Alzheimer type) とがある。表 1 に老化に伴う脳神経細胞の生化学的变化を示す。脳の部位特異性があり、図 1 の老化ラットの大脳皮質の神経伝達物質の変化に示すように、ノルアドレナリンとアセチルコリンの前駆体のコリンが有意に減少する¹⁾。老化による神経細胞の生化学変化は、細胞死による二次的变化と、細胞死以外の機序による機能的変化とがある。細胞死以外の機序には、老化による代謝速度の減少、遺伝子発現の低下とタンパク質合成の低下、タンパク質の翻訳後のプロセッシングの障害などが

2. 老化に伴う脳変性疾患の代表としてのパーキンソン病とアルツハイマー病の脳生化学変化

老化に伴う脳変性疾患の代表としてパーキンソン病 (Parkinson's disease) とアルツハイマー病 (senile dementia of Alzheimer type, Alzheimer's disease) がある。パーキンソン病は黒質線条体系ドーパミンニューロンの選択的変性であり、筋固縮、無動症、振戦の運動障害が主症状である。アルツハイマー病は Meynert 基底核より大脳皮質や海馬へ投射する脳アセチルコリンニュー

表 1 老化に伴う脳神経細胞（ニューロン）の生化学的变化

- (1) 脳部位の選択性
- (2) ニューロンの細胞死による変化
- (3) ニューロンの細胞死以外の機序による変化
 - (3.1) ニューロンの代謝速度の減少
 - (3.2) ニューロンの遺伝子発現の低下とタンパク質の合成低下
 - (3.3) ニューロンのタンパク質の翻訳後のプロセッシングの障害

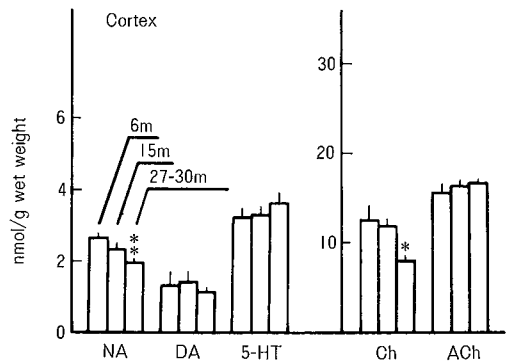


図 1 老化ラットの大脳皮質の神経伝達物質の変化 (文献¹⁾より引用)

ロンの選択的変性であり、記憶障害が主症状である。両疾患ともに老化に伴う脳生化学変化が急速に進行したともみられる。したがって、この両

*Toshiharu NAGATSU, M.D.: Professor, Department of Biochemistry, Nagoya University School of Medicine, Nagoya.

表 2 老化に伴う脳変性疾患のパーキンソン病とアルツハイマー病の比較

	Parkinson's disease	Alzheimer's disease
Aging	Age-related, progressive	
Heredity	? (Juvenile parkinsonism)	? (Familial type)
Neurotoxin	MPTP-like compound?	?
Neuron	Dopaminergic, nigrostriatal	Cholinergic, basal nucleus
Pathology	Lewy bodies	Neurofibrillary changes, senile plaques
Biochemistry	Dopamine (DA) ↓ tyrosine hydroxylase (TH) ↓ THBP ↓	Acetylcholine (ACh) ↓ Choline acetyltransferase (CAT) ↓ THBP ↓
Therapy	DOPA, DOPS, THBP D ₂ agonists, MAO-I	M ₁ agonists? ACh E-I?
Brain tissue transplantation	adrenal medulla fetal substantia nigra	nucleus basalis?

[省略記号] ACh E-I: acetylcholinesterase inhibitor; DOPA: 3, 4-dihydroxyphenylalanine; DOPS: L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine; MAO-I: monoamine oxidase inhibitor; MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine; THBP: (6R)-L-erythro-tetrahydrobiopterin. ↓: 減少を示す。

疾患の脳生化学変化とその原因を解明すれば老化の脳生化学変化にアプローチでき、ことにアルツハイマー病の生化学変化は老年期痴呆の生化学的 breakthrough となると期待されている。表 2 にパーキンソン病とアルツハイマー病の比較を示す。両疾患は、障害されるニューロンが異なるが、類似点が多いことがわかる。たとえば、パーキンソン病では脳の黒質線条体系ドーパミンニューロン部位²⁾、脳脊髄液³⁾、血清⁴⁾のピオプテリン補酵素(テトラヒドロピオプテリン, tetrahydrobiopterin: THBP)が減少し、したがって、THBPを補酵素に要求するカテコールアミン生合成酵素のチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase: TH) と、セロトニン生合成酵素のトリプトファン水酸化酵素 (tryptophan hydroxylase: TPH) との酵素活性が減少する。アルツハイマー病でも、図 2 に示すように脳内の THBP は減少の傾向がある。

3. MPTP パーキンソン病の脳生化学

パーキンソン病の主要な脳生化学変化は、黒質線条体系ドーパミンニューロン神経伝達物質ドーパミンとその生合成酵素のチロシン水酸化酵素とピオプテリン補酵素の減少である⁶⁾。これらの生

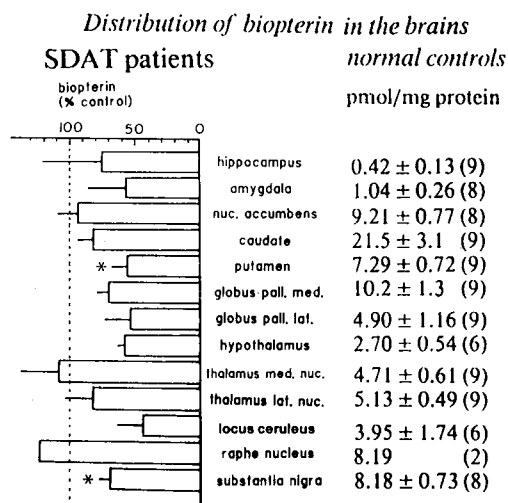


図 2 アルツハイマー型老年痴呆 (SDAT) のピオプテリン補酵素量の脳部位における変化 (文献⁵⁾より引用)

化学変化はニューロンの変性消失の結果であり、変性の原因は不明である。1983年に若年者でもパーキンソン病を発症する、つまり老化に伴う黒質線条体系ドーパミンニューロンの変化を加速するようにみられる、神経毒 1-メチルフェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine: MPTP) が、合

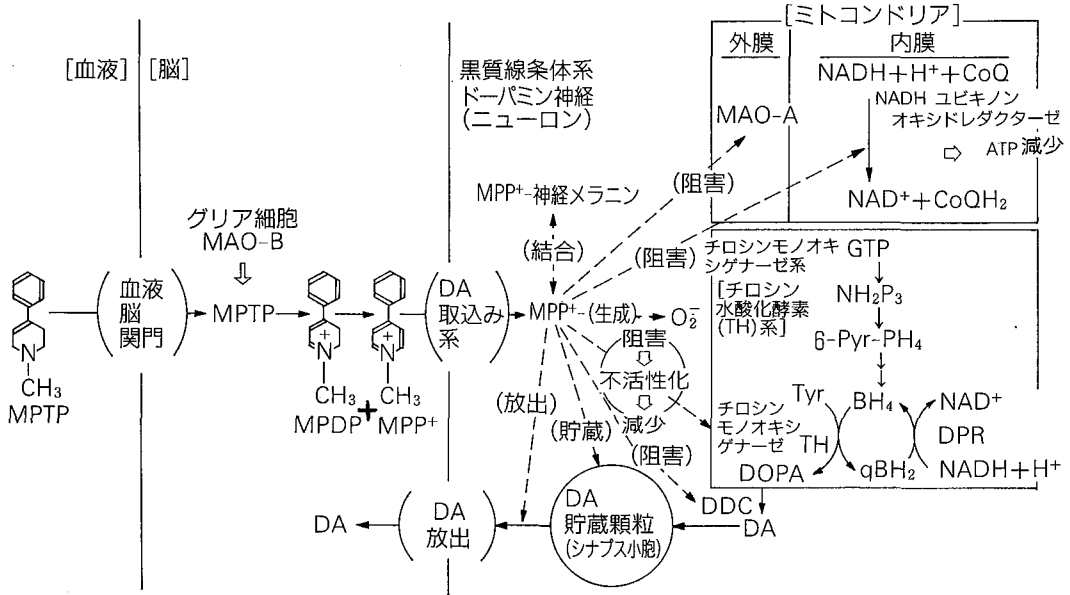


図3 MPTP の黒質線条体系ドーパミン (DA) 神経に及ぼす生化学変化

MPTP は末梢より血液・脳関門を通過して脳へ入り、MAO-B により酸化されて MPP⁺ となり、黒質線条体系ドーパミン神経へ選択的にとり込まれて種々の生化学変化を起こす。

BH₄: (6R)-L-erythro-tetrahydrobiopterin; qBH₂: quinonoid-7, 8-dihydrobiopterin; CoQ: coenzyme Q; DA: dopamine; DDC: DOPA decarboxylase; DOPA: 3, 4-dihydroxyphenylalanine; CPR: dihydropteridine reductase; MAO-A, -B: monoamine oxidase type A, type B; MPDP⁺: 1-methyl-4-phenyl-2, 3-dihydropyridinium ion; MPP⁺: 1-methyl-4-phenylpyridinium ion; MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine; NH₂P₃: D-erythro-7, 8-dihydroneopterin triphosphate; 6-Pyr-PH₄: 6-pyruvoyl-tetrahydropterin; TH: tyrosine hydroxylase, tyrosine monooxygenase; Tyr: tyrosine.

成へロインの meperidine の麻薬事故からまったく偶然に発見された⁷⁾。そこで、「老化に伴う自然発症パーキンソン病も MPTP 類似の神経毒が、内因性に老化とともに脳内に生成するか、外因性に長期間に食物より脳内へ移行蓄積して、その結果として発症するのではないか？」との神経毒仮説が有力視されるにいたった。MPTP パーキンソン病モデル動物はサルやマウスで容易に作製できて、その発症機構は図3の模式図のように考えられている。MPTP はモノアミン酸化酵素 B 型 (おそらく脳のグリア細胞で) により MPP⁺ (1-methyl-4-phenylpyridinium ion) に酸化されて、黒質線条体系ドーパミンニューロンへ選択的にとり込まれて多様な生化学変化を起こす。細胞死の原因は、ミトコンドリアの電子伝達系の complex I, NADA ubiquinone oxidoreductase の阻害による ATP の長期間減少によると推定されてい

る⁸⁾。
筆者らは、MPTP モデル動物で黒質線条体系ドーパミンニューロンのチロシン水酸化酵素系 (チロシン水酸化酵素とビオプテリン補酵素およびその GTP からの生合成酵素系とジヒドロプテリジン還元酵素) に及ぼす MPTP (および MPP⁺) の急性、亜急性、慢性の影響を調べて、図3に示すように、阻害→活性減少→酵素タンパク質減少、の変化をとることを明らかにした。慢性期のチロシン水酸化酵素の酵素タンパク質の減少はパーキンソン病死後脳の変化と類似しており、神経の变性消失の結果と推定される。
そこで、MPTP 様神経毒をチロシン水酸化酵素の急性阻害を指標としてスクリーニングを行った結果、図4-A に示す [N]-methyl-tetrahydroisoquinoline と [N]-methyl-tetrahydro-β-carboline が考えられた。前者はフェニルアラ

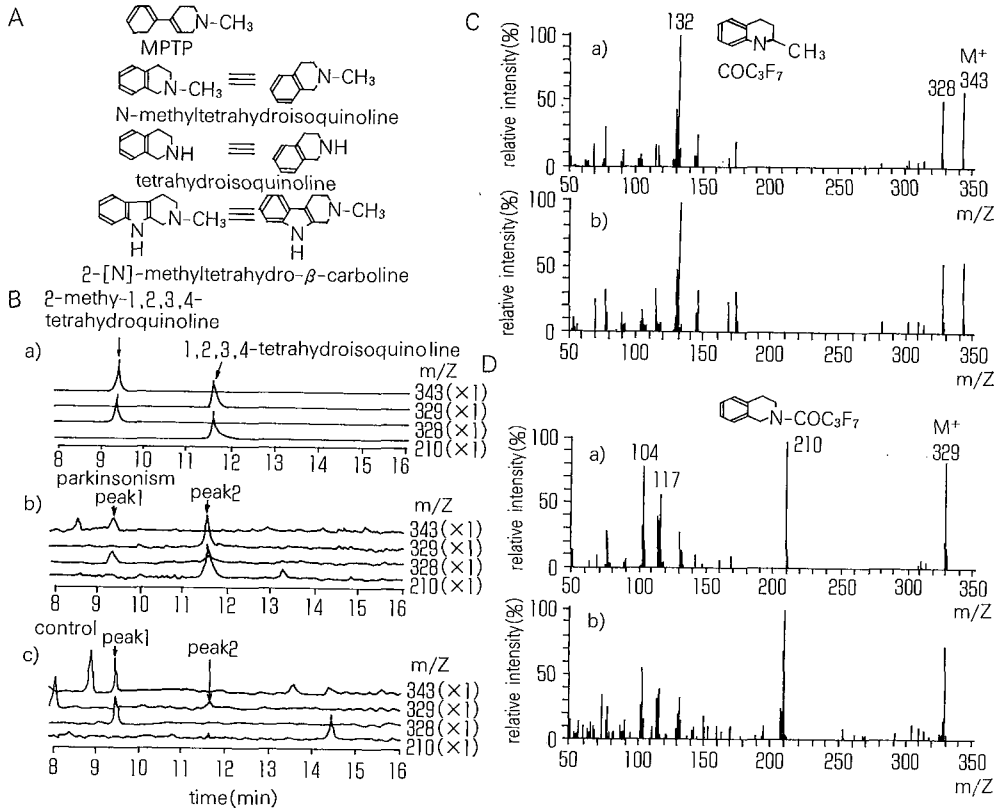
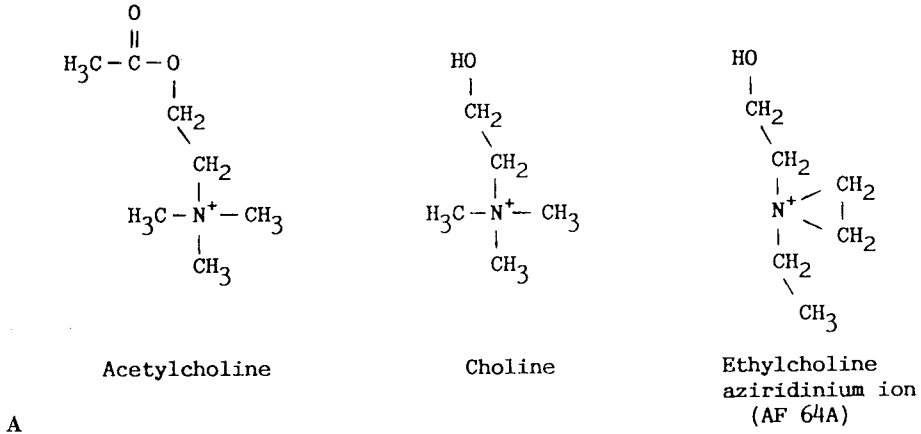


図4 パーキンソン病脳におけるガスクロマトグラフィ/質量分析法による MPTP類似物質の探索

- A** : 内因性に生成する可能性のある MPTP 類似物質の化学構造。MPTP の化学構造との類似性を示す。
- B** : HFB (heptafluorobutyric) 誘導体のマスプロトグラム。
- a : 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (2-Me-TQ) と 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (TIQ)
- b : パーキンソン病脳抽出物。
- c : 正常対照脳抽出物。
- C** : EI (electron-impact ionization) マススペクトル (HFB 誘導体)。
- a : 2-Me-TQ 標準。
- b : パーキンソン病より抽出 (B-b の peak 1)。
- D** : EI マススペクトル (HFB 誘導体)。
- a : TIQ 標準。
- b : パーキンソン病脳より抽出 (B-b の peak 2)。

ニンより、後者はトリプトファンより、それぞれ生成する可能性がある。これらの物質をパーキンソン病死後脳で化学的に探索した結果、図4-Bに示すガスクロマトグラフィ・マスプロトメトリーのチャートのように、2-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline と 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline とが同定された。この両物質は脳内に新しく同定されたアミンであるが、図4-Bに示すように tetrahydroisoquinoline は対照脳 0.5 ng/

g に対してパーキンソン病脳 10 ng/g と約20倍増加していた⁹⁾。そこで、吉田充男(自治医大神経内科)と協同してこの tetrahydroisoquinoline をキヌザル (marmoset) に慢性投与したところ、パーキンソン症状を発して、黒質でドーパミン、チロシン水酸化酵素、ピオプテリン補酵素は約半に減少することがわかった¹⁰⁾。Tetrahydroisoquinoline は MPTP 様神経毒の一種であり、パーキンソン病脳に存在する点は注目されるが、自然



Neurotoxin hypothesis of SDAT (Fisher & Hanin, 1985)

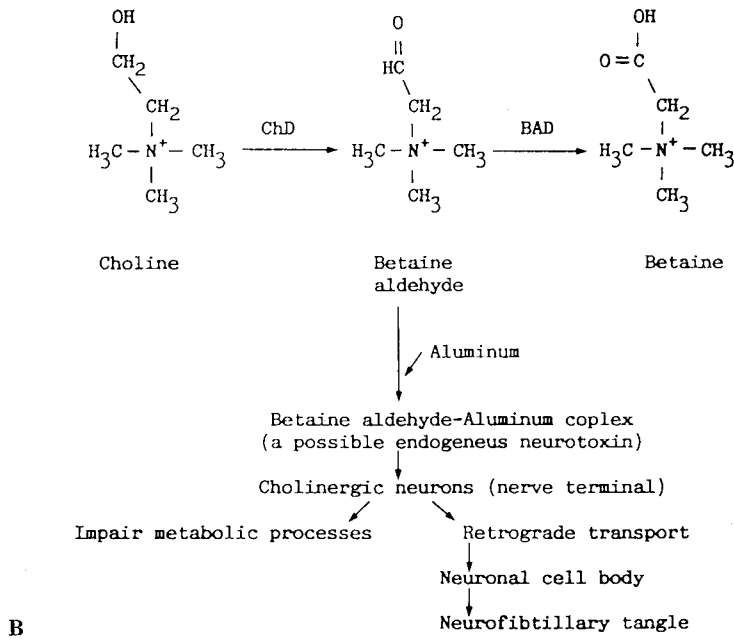


図5 アルツハイマー型老年痴呆の神経毒仮説 (文献¹¹⁾より引用)

発症パーキンソン病の原因物質であるか否かはなお慎重な検討を要する。

4. アルツハイマー型老年痴呆の神経毒説

自然発症パーキンソン病が MPTP 様神経毒により起こるかもしれないとの仮説によって、アルツハイマー病も未知の神経毒で起こるのではないかとこの仮説が提出されている。

図5-Aに示すアセチルコリン類似物質 ethylcholine aziridinium ion (AF64A) は Abraham

Fisher (Israel Institute for Biological Research) により合成された神経毒で、血液・脳関門は通過できないが、脳内へ投与するとアセチルコリンニューロンへとり込まれて選択的に破壊してアルツハイマー病モデル動物を作ることができる。他方、アルツハイマー病死後脳の Meynert 基底核でアルミニウムが増加していることが報告されている。これらの結果から Abraham Fisherら¹¹⁾は、図5-Bに示すアルツハイマー病の神経毒仮説を提出している。アセチルコリン→コリン→ベ

タインアルデヒドの経路で生成するベタインアルデヒドが、外来性のアルミニウムと結合物を形成してこれが内因性神経毒となり、アセチルコリンニューロンを変性させて神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) を生ずると仮定する。

5. おわりに

老年期痴呆の生化学はアルツハイマー病の生化学によって解明されていくことが期待されている。老化に伴うアセチルコリンニューロンを中心とするニューロンの変性の生化学機構の解明が目標であるが、パーキンソン病の生化学の進歩は、老化との密接な関連により、老年期痴呆の生化学の進歩にも示唆を与えるであろう。神経毒説もその一つの方向であり、breakthrough を与えるかもしれない。今後の研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Kaneda N, Nokubo M, Kitai K, Nagatsu T: Metabolism of cholinergic transmitters during aging—a study using HPLC. In Kitai K (ed): Liver and Aging-1986, Liver and Brain. Elsevier, 1986, pp 251-260
- 2) Nagatsu T, Yamaguchi T, Kato T, Sugimoto T, Matsuura S, Akino M, Nagatsu I, Iizuka R, Narabayashi H: Biopterin in human brain and urine from controls and parkinsonian patients: application of a new radioimmunoassay. Clin Chim Acta **109**: 305-311, 1981
- 3) Lovenberg W, Levine RA, Robinson DS, Ebert M, Williams AC, Calne DB: Hydroxylase cofactor activity in cerebrospinal fluid of normal subjects and patients with Parkinson's disease Science **204**: 624-626, 1979
- 4) Yamaguchi T, Nagatsu T, Sugimoto T, Matsuura S, Kondo T, Iizuka R, Narabayashi H: Effect of tyrosine administration on serum biopterin in normal controls and patients with parkinsonism. Science **219**: 75-77, 1983
- 5) Sawada M, Hirata Y, Hirai H, Iizuka R, Nagatsu T: Tyrosine hydroxylase, tryptophan hydroxylase, biopterin and neopterin in the brains of normal controls and patients with senile dementia of Alzheimer type. J Neurochem **43**: 760-764, 1987
- 6) Nagatsu T, Yamaguchi T, Rahman MK, Trocewicz J, Oka K, Hirata T, Nagatsu I, Narabayashi H, Kondo T, Iizuka R: Catecholamine-related enzymes and the biopterin cofactor in Parkinson's disease and related extrapyramidal diseases. In: Hassler RG, Christ JF (eds): Advances in Neurology, Vol 40, Raven Press, New York, 1984, p 467-478
- 7) Longston JW, Ballard P, Tetrad JW, Irwin I: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science **219**: 979-980, 1983
- 8) Mizuno Y, Saitoh T, Sone N: Inhibition of mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase activity by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion. Biochem Biophys Res Commun **143**: 294-299, 1987
- 9) Niwa T, Takeda N, Kaneda N, Hashizume Y, Nagatsu T: Presence of tetrahydroisoquinoline and 2-methyl-tetrahydroquinoline in parkinsonian and normal human brains. Biochem Biophys Res Commun **114**: 1084-1089, 1987
- 10) Nagatsu T, Yoshida M: An endogenous substance of the brain, tetrahydroisoquinoline, produces parkinsonism in primates with decreased dopamine, tyrosine hydroxylase and biopterin in the nigrostriatal regions. Neurosci Lett **87**: 178-182, 1988
- 11) Fisher A, Hanin I: The AF 64 A-treated rat as an experimental model for Alzheimer's disease: a critical evaluation. In Fisher A, Hanin I, Lachman C (eds): Alzheimer's and Parkinson's diseases. Advances in Behavioral Biology, Vol. 29, Plenum Press, New York, p 427-445, 1986

老年期痴呆における 細胞骨格蛋白の変化

Change of Cytoskeletal Proteins in Alzheimer's Disease Brain

大阪大学医学部神経精神科

武田 雅俊*

1. はじめに

細胞内には細胞骨格蛋白と呼ばれる線維性蛋白が三次元の網の目状構造をなして存在している。細胞骨格蛋白はマイクロチュブル系，中間径フィラメント系，マイクロフィラメント系と，さらに細かいマイクロトラベキュラ系とに分類することができる。

細胞骨格蛋白に対する抗体を用いて培養細胞の免疫染色を行うと，ビメンチン線維は図1のように，マクロフィラメントからなるストレスファイバーは図2のように，それぞれ独自の配列構造を

示している。

電顕観察によると，これら神経細胞軸索の断面を見ると，径25 nmのマイクロチュブルの周囲に整然と径10 nmのニューロフィラメントが並んでいる(図3)。

マイクロチュブルは，チュブリン蛋白とマイクロチュブル付随蛋白と呼ばれるマップ1，マップ2， τ などからなり，中間径フィラメントは，細胞によりその構成蛋白が異なり，間葉系細胞にはビメンチン，筋細胞にはデスミン，上皮細胞にはケラチン，神経細胞にはニューロフィラメント，

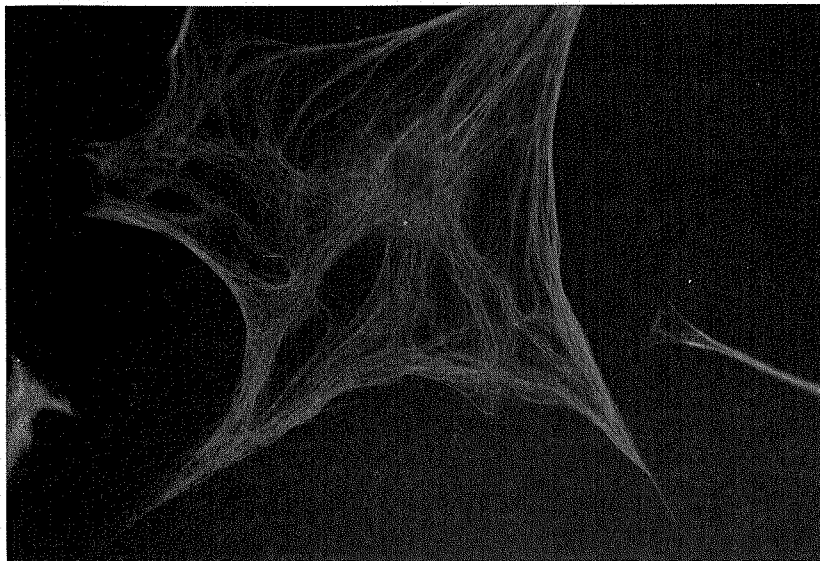


図1

*Masatoshi TAKEDA, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Osaka University Medical School, Osaka.

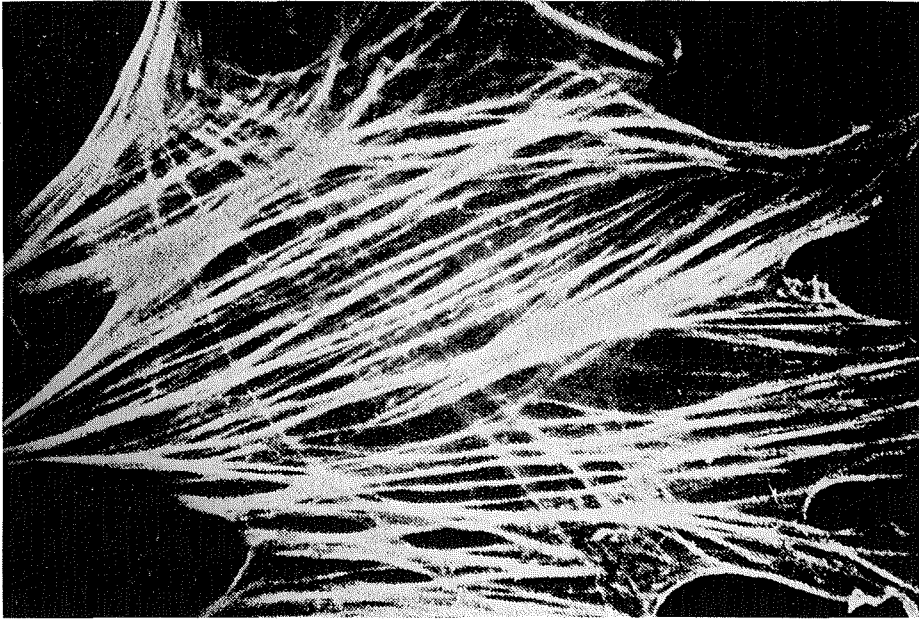


図 2

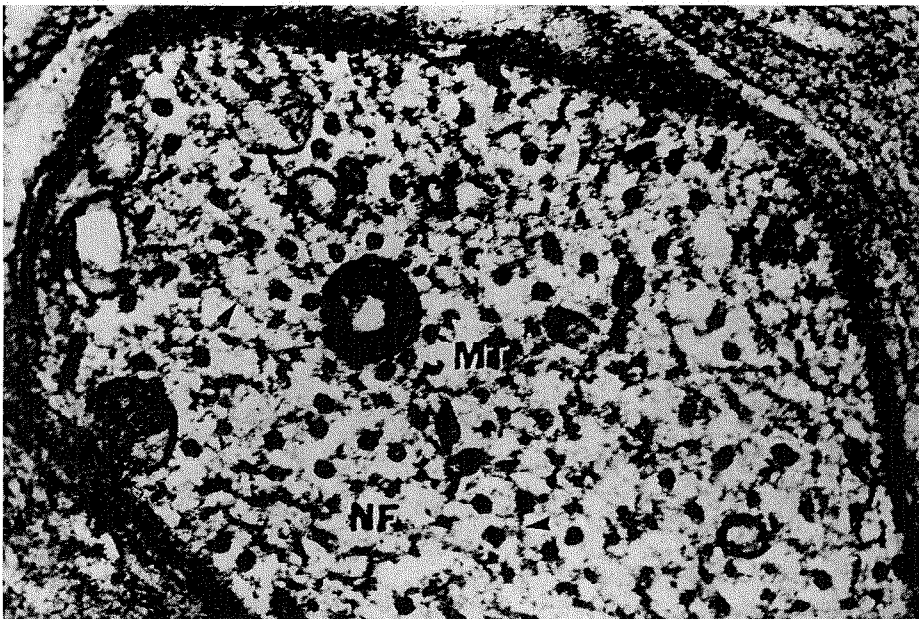


図 3

グリア細胞にはグリア線維酸性蛋白 (GFAP) からなる中間径線維が含まれている (表 1)。

今回は、中間径フィラメントのうち GFAP の変化とニューロフィラメント蛋白の代謝の異常について報告する。

2. GFAP 自己抗体

われわれの研究室では、アルツハイマー型痴呆の鑑別診断に役立つ生物学的パラメーターを検索してきたが、患者血清中の GFAP に対する自己抗体価の定量が臨床検査の一つとして有用である

表1 細胞骨格蛋白 cytoskeletal proteins

マイクロチューブル microtubule	25 nm	tubulin(α , β), MAP 1, MAP 2, tau
中間径線維 intermediate filaments	約 10 nm	
ビメンチン vimentin	間葉系細胞	vimentin
デスミン desmin	筋細胞	desmin
ケラチン keratin	上皮細胞	keratin
ニューロフィラメント neurofilament	神経細胞	NF 200 P, NF 160 P, NF 68 P
グリアフィラメント glial filament	星状グリア細胞	glial fibrillary acidic protein(GFAP)
マイクロフィラメント microfilament	約 6 nm	actin
マイクロトラベキュラ microtrabecular	3~5 nm	?

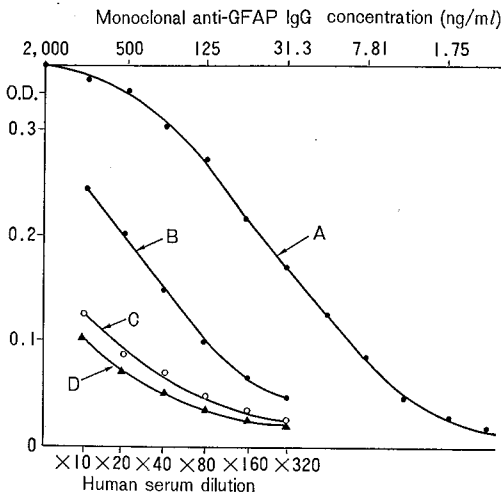


図4

との所見を得ている。細胞骨格蛋白のうちニューロフィラメント蛋白に対しては、正常人血清中にもかなりの高率で Western blotting 法で陽性を示す抗体が存在しているが、GFAP に対する抗体は正常人血清中にはほとんど存在しない。

図4の曲線Aは、ELISA 法で検定した monoclonal anti-GFAP 抗体の GFAP に対する希釈曲線であるが、アルツハイマー病患者血清は、曲線Bで示すように monoclonal 抗体の曲線と並行な希釈曲線を示す。曲線Cは正常人血清であり、Dはアルツハイマー血清を GFAP にて吸収した後の希釈曲線である。

Monoclonal anti-GFAT 抗体と並行な希釈曲線が得られることから、各疾患患者血清中の GFAP 抗体の力価を、相当する monoclonal 抗体の量で示した。図5に示すようにアルツハイマー病(AD)患者血清では、高い抗体価が見られる。

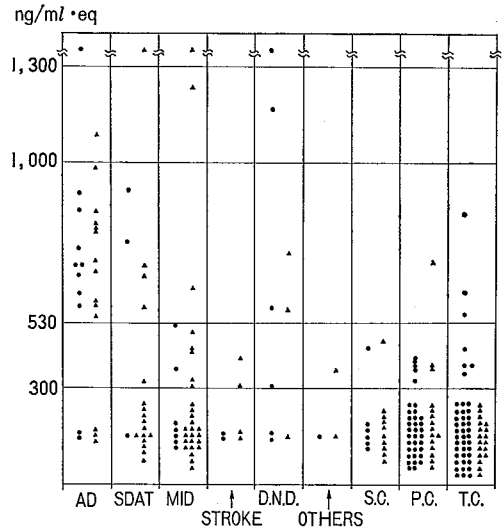


図5

表2 GFAP に対する自己抗体の陽性率

アルツハイマー病	20/25	80%
老年痴呆	6/20	30%
脳血管性痴呆	3/33	9%
脳卒中後遺症	0/6	0%
変性神経疾患	5/9	56%
その他	0/3	0%
健常人 65歳以上	0/16	0%
45~64歳	1/50	2%
45歳以下	3/60	2%

老年痴呆(SDAT)でもかなりの高い値を示すが、脳血管性痴呆(MID)では、例外もあるが大部分は低い値である。いくつかの神経変性疾患(DND)では、ハンチントン舞踏病、小脳変性症などが含まれているが、これらでも高い値を示しているが、正常人血清では、若年(YC)、初老期

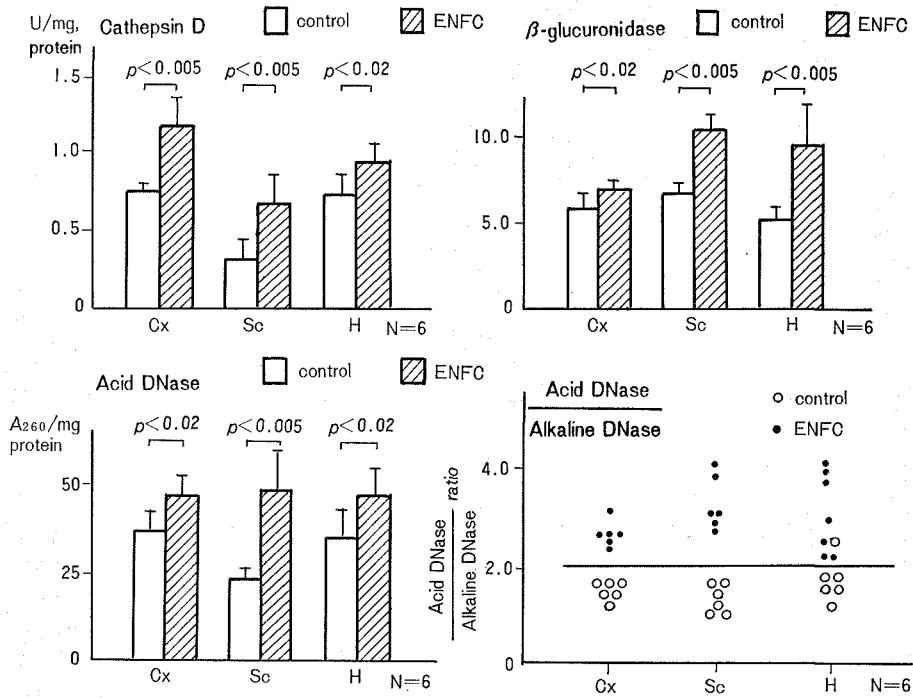


図 6

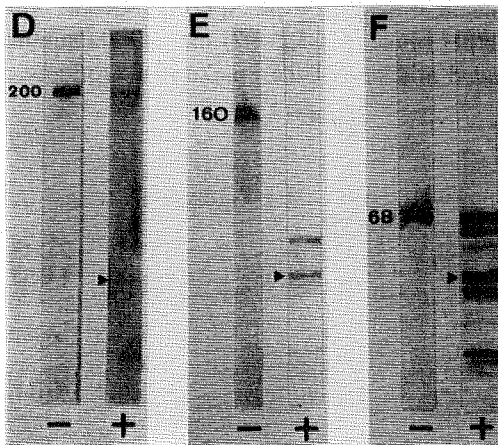


図 7

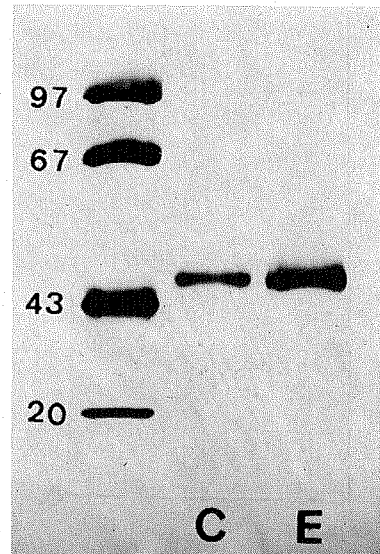


図 8

(PC), 老年期 (SC) のいずれにおいても高い値は認められない。

以上の結果をまとめると、表 2 に示すようにアルツハイマー病では 25 人中 20 人に高い GFAP に対する抗体価が認められ、脳血管性痴呆での陽性率、正常人の陽性率 3% という値に比べると、この GFAP 抗体価は十分に臨床の役に立つものと考えられる。

この所見は、なんらかの変化が GFAP に起っていることを示すものであるが、この機序については現在検討中である。

3. ニューロフィラメント蛋白の代謝

次に、ニューロフィラメント系の蛋白代謝異常

Lineweaver-Burk plots

enzyme : rabbit brain Cathepsin D
 substrate : bovine serum hemoglobin(pH3.8)

	Vmax	Km
	A ₇₅₀ /min	w/v
ENFC	8.2	9.8 × 10 ²
CONTROL	12.2	8.8 × 10 ²

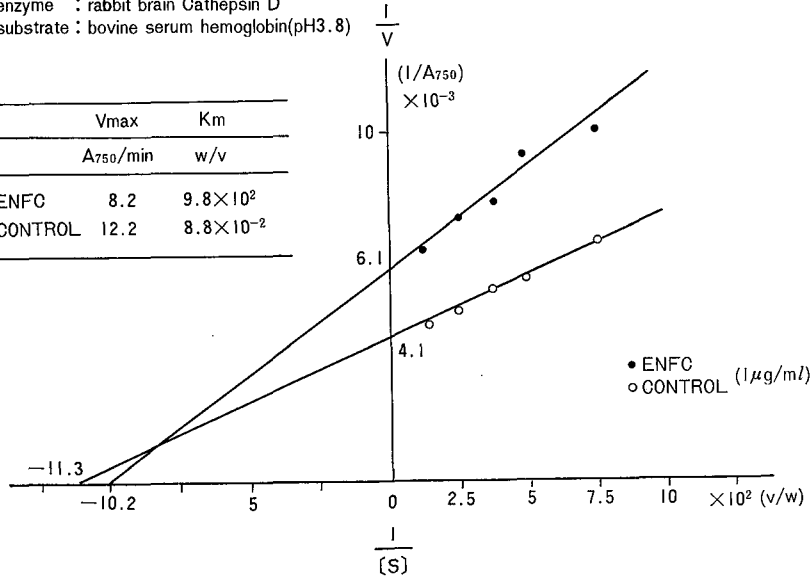


図 9

について述べる。われわれは、アルツハイマー病のモデル動物として、アルミニウムを脳内に注入したウサギを用い、細胞骨格蛋白の代謝に異常が生じていることを示し、さらに細胞内異物処理の役割を担っているライゾーム系酵素の変化を報告した。アルミニウムを注入し脳内に実験的神経原線維変化 (ENFC) を生じたウサギ脳内のライゾーム酵素の変化を示す (図 6)。

カテプシンDはマイクロチューブルや GFAP も分解するが、特にニューロフィラメントについてはトリプレット蛋白のいずれをも分解し、約 50 kDa の大きさの分解産物をつくる。そして、この 50 kDa の分解産物は脳内に存在している (図 7)。細胞骨格蛋白の代謝に関係しているカテプシンD酵素蛋白をアルミニウムを注入したウサギ脳から精製し、その酵素学的性質を調べた (図 8)。

アルミニウム注入脳から精製したカテプシンDは、その Vmax 値や Km 値が変化しており、酵素蛋白あたりの活性は低下していた (図 9)。

また、精製酵素の熱安定性を調べると、アルミニウム処置脳からの酵素蛋白は二相性の失活を示し、酵素の安定性が失われていることが示唆される。

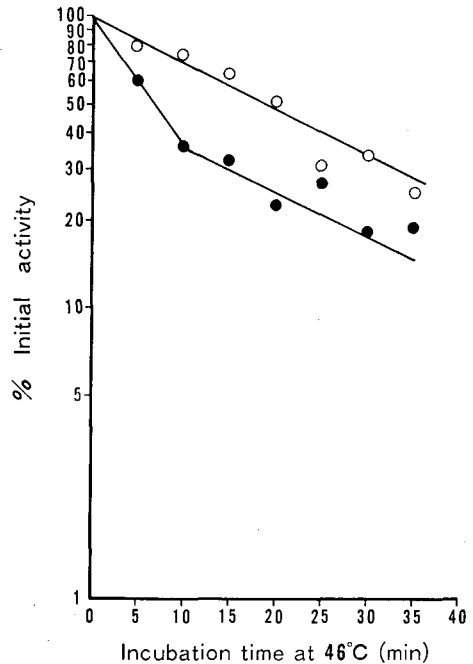


図 10

以上の所見からわれわれは、アルミニウム処置脳では、カテプシンDの反応性の上昇は認められるものの、酵素蛋白自体の活性は反対に低下しており、このような不完全な酵素が合成されること

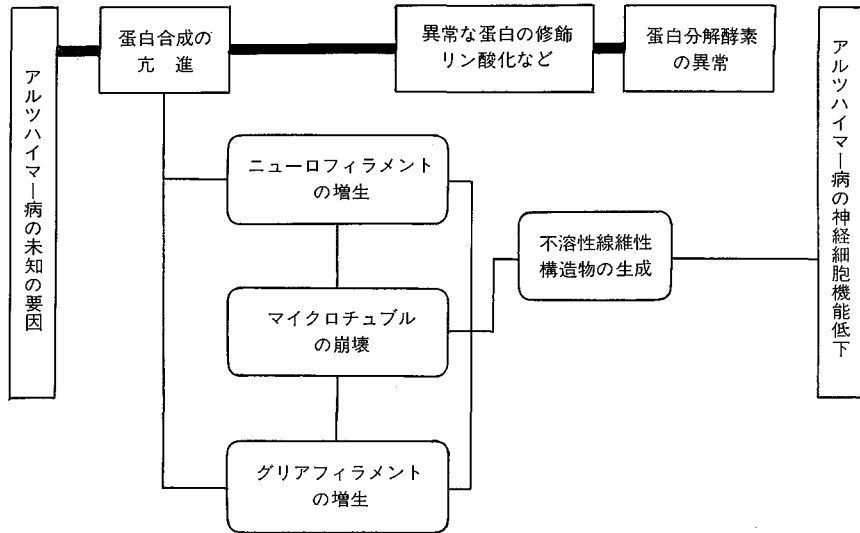


図11

が病態の重要な点であると考えており、病的状態では、細胞骨格蛋白が代謝されなくなることが、痴呆脳における重要な病理学的メカニズムであろうと考えている。

以上をまとめると、図11のような仮説が考えられる。すなわちアルツハイマー病脳においては、なんらかの原因でニューロフィラメントの増生、マイクロチューブルの崩壊、グリア線維の変化が起こり、リン酸化などの細胞骨格蛋白の post-translational modification により異常な線維性構造物が形成され、蛋白分解機能の低下と相まって、神経細胞の機能低下をひき起こすものと考えられる。

4. おわりに

アルツハイマー病脳における中間径線維の異常として、患者血清中に認められる GFAP に対する高い自己抗体価について報告し、臨床検査の一つとして有用であることを示した。また、アルツハイマー病モデル動物におけるライソゾーム系蛋白分解酵素の機能の変化について報告し、本疾患に認められる細胞骨格蛋白の異常のメカニズムに関する仮説を紹介した。

謝 辞

本研究の成果は、西村 健教授、播口之朗、多

田國利、鈴木英夫、田中潤也、中村 祐、中村和子各氏の協力を得た。また、本研究の一部は、文部省科学研究費・サンド老年病研究助成金の援助を受けた。

参考文献

- 1) 武田雅俊, 西村 健: アルツハイマー病の生化学的特徴 2) 細胞骨格蛋白の異常. 治療学 21: 329-335, 1988
- 2) Suzuki H, Takeda M, Nakamura Y, Tada K, Hariguchi S, Nishimura T: Activities of lysosomal enzymes in rabbit brain with experimental neurofibrillary changes. Neurosci Letters 89: 234-239, 1988
- 3) Suzuki H, Takeda M, Nakamura Y, Kato Y, Tada K, Hariguchi S, Nishimura T: Neurofilament degradation by bovine brain cathepsin C. Neurosci Lett 89: 240-245, 1988
- 4) Nakamura Y, Takeda M, Suzuki H, Morita H, Tada K, Hariguchi S, Nishimura T: Lysosome instability in aged rat brain. Neurosci Lett 79: 215-220, 1989
- 5) Tanaka J, Murakoshi K, Takeda M, Kato Y, Tada K, Hariguchi S, Nishimura T: A high level of anti-GFAP autoantibody in the serum of patients with Alzheimer's disease. Biomed Res 9: 209-216, 1988

脳血管性痴呆のリスク ファクターに関する検討

Risk Factors for Vascular Dementia

高知医科大学老年病学

松林 公蔵*

1. 目的

本研究では、脳血管性痴呆の危険因子を探る目的で、血管性痴呆群と、痴呆を示さない多発性脳梗塞につき、諸種の心血管系危険因子を多角的に検討した。

2. 対象と方法

対象は、脳血管性痴呆患者 31 名（平均年齢 72 歳）と、痴呆を伴わない多発性脳梗塞患者 27 名（平均年齢 74 歳）である。痴呆の診断基準としては DSM-III の痴呆基準を基本とし、長谷川式スコア 10 点以下を痴呆群 [De(+)] 群, 同 22 点以上を非痴呆群 [De(-)] 群とした。検索項目を表 1 に示す。

3. 結果

脳内病変部位については、血管性痴呆群は痴呆発現と病変部位特異性の関連が示唆される群（7 例）と、そうでない群（24 例）に大別された。前者における特殊部位として、①左視床前内側部、②左前部帯状回、③左後大脳動脈領域、④左中大脳・後大脳動脈境界領域などがあげられた（図 1）。部位特異性を示さない痴呆群では、前頭葉の血流低下を認める傾向が示唆された（表 2）。その他のリスクファクターの検討では、Ht は両群間で差がないが、De (+) 群で T-C 低値, atherogenic index (AI) 高値の傾向を示した（図 2）。その他の血清学的所見、心肺因子、高血圧や糖尿

表 1

Risk factors of vascular dementia	N	
	De(-)	De(+)
1) site of cerebral lesion	24	31
2) cerebral perfusion with SPECT	16	14
3) hematocrit (Ht)	27	24
4) total cholesterol (T-C)	27	24
5) atherogenic index (A.I.)	27	24
6) serum BUN, creatinine	27	24
7) serum uric acid	27	24
8) Atrial fibrillation (Af)	27	24
9) LVH by voltage criteria	27	24
10) Ejection fraction with echocardiography	12	11
11) Ischemic heart disease	27	24
12) PO ₂	27	24
13) Diabetes mellitus	27	24
14) History of hypertension	27	24
15) casual blood pressure (BP)	27	24
16) systolic ambulatory mean blood pressure (S-AMBP)	11	10
17) SD of S-AMBP-(S-AMBP-SD)	11	10

病の合併率には両群間で差を認めなかった（表 3）。随時収縮期血圧 (SBP) と 1 日平均収縮期血圧 (S-AMBP) は、痴呆群で有意に低く、1 日平均収縮期血圧の変動の幅 (S-AMBP-SD) も痴呆群で小さかった（図 3）。

*Kozo MATSUBAYASHI, M.D.: Department of Geriatrics, Kochi Medical School, Nankoku.

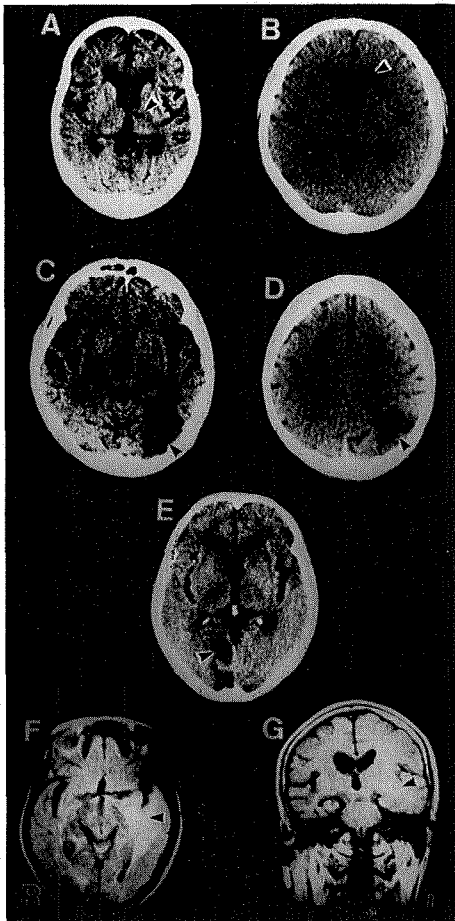


図 1

4. 考察および結論

脳血管性痴呆発現の危険因子として脳血流の低下が基盤にあり、とくに記憶機構に関連する大脳辺縁系に梗塞が生ずると、症状はより急性に発症すると考えられた。多発性脳梗塞を有する老年者高血圧においては、脳血流に影響を与える体血圧の管理目標とすべき至適範囲について、今後さらに検討を要する。

文 献

- 1) 松林 公蔵, 松本道明, 河本昭子, 島田和幸, 齊藤昇, 小沢利男, 小倉久和: 脳血管性痴呆の危険因子に関する検討 I—脳病変部位と脳循環—. 日老医誌 25: 569-575, 1988
- 2) 松林公蔵, 松本道明, 河本昭子, 島田和幸, 齊藤昇, 小沢利男, 小倉久和: 脳血管性痴呆の危険因子に関する検討 II—血液・血清成分, 心肺機能の影響—. 日老医誌 25: 576-580, 1988.

表 2

	Cerebral perfusion with SPECT				
	n.p	Hypoperfusion*			
		Bi-Frontal*	Lt-Frontal	Rt-Frontal	
MID	3(21%)	7(50%)	3(21%)	1(8%)	14
Multiple infarcts without dementia	10(63%)	2(12%)	1(6%)	3(19%)	16

* $p < 0.05$ [Fisher Exact Test (2-tail)]

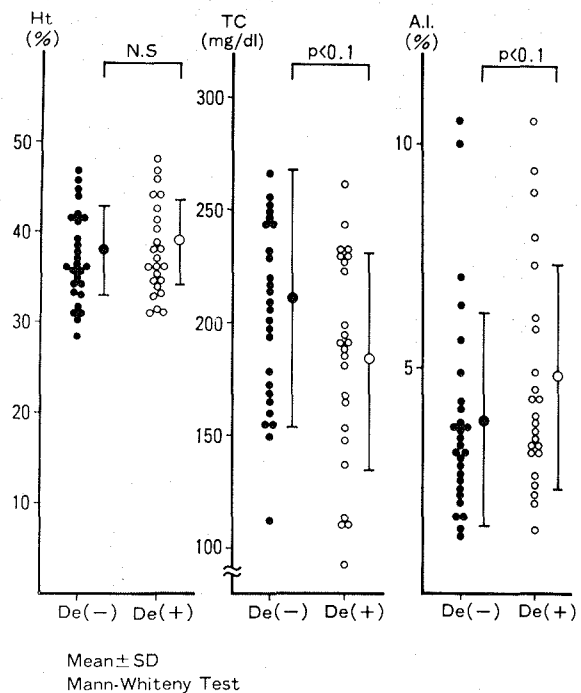


図 2

子に関する検討 II—血液・血清成分, 心肺機能の影響—. 日老医誌 25: 576-580, 1988.

表 3

Risk factors	De(-) N=27	De(+) N=24	p value
serum BUN (mg/dl)	25±6	27±8	NS*
serum creatinine (mg/dl)	1.4±0.5	1.3±0.4	NS*
serum uric acid (mg/dl)	4.2±2	3.7±2	NS*
Atrial fibrillation	6(22%)	5(21%)	NS**
LVH by voltage criteria	14(52%)	13(54%)	NS**
Ejection fraction with echocardiography (%)	69±12	67±11	NS*
Ischemic heart disease	10(37%)	8(33%)	NS**
PO ₂ (mmHg)	85±11	80±10	NS*
Diabetes mellitus	4(15%)	4(17%)	NS**
Hypertension	17(63%)	16(67%)	NS**

Mean±SD. *Mann-Whitney Test. **Fisher Exact Test (2-tail)

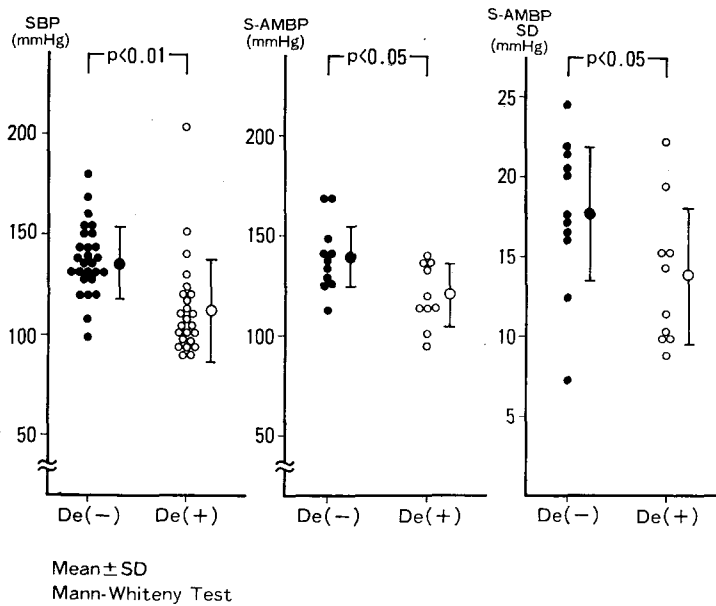


図 3

脳循環制御と知的機能の関連

Relationship between Circulatory Regulation and Function in the Brain

鹿児島大学医学部第三内科/助教授

丸山 征郎*

1. はじめに—脳の血管の特殊性—

私が本日呈示するデータは、脳の血管の内皮細胞はほかの臓器と違って特殊であること、そして、その特殊性がおそらく血管性痴呆の発生病理に関与するという点に関するものである。

表1に示したように、脳の血管の内皮細胞にはいくつもの特殊性がある。

2. 血管内皮細胞の抗血栓活性—トロンボモジュリンの役割—

本日は、このうち5つのトロンボモジュリン(TM)についてのデータを呈示したい。血液は血管の中では固まらない。

血管の中で血液が固まらない大きな理由は¹⁾、一つは、PGI₂が産生放出され血小板の凝集を抑えること、二つ目に、1981年発見されたトロンボモジュリンという特殊蛋白の作用による²⁾³⁾(図1)。

このトロンボモジュリン(以下、TMと略)は、血管の内皮細胞上(1細胞当たり5万分子くらい)にあって、トロンピンと非常に強い親和力で結合する²⁾。トロンピンは、血小板の凝集作用とか、凝固因子の活性化作用とか、フィブリノーゲンをフィブリンに転化する活性があるが、血管内皮細胞特異蛋白のTMと結合するとトロンピンの凝固活性は瞬間的に消失し、逆にプロティンCの活性化能が著しく強まる。プロティンCはセリン型蛋白分解酵素で、活性化されると血液の凝固因子、第VIII因子、第V因子を分解し、凝固を制御す

表1 脳の血管の内皮細胞の特殊性

1. Tight junction の発達→B-B-B の形成
2. Vesicle を欠く
3. 特殊な酵素を持つ: ALP, pseudo-ChE
γ-GTP, NaK ATPase
4. ミトコンドリアが多い
5. TM/vWF ↓

B-B-B: blood-brain-barrier, TM: thrombomodulin, vWF: von Willebrand 因子。

る⁴⁾(図2)。

したがって、一言でいうと、TMという蛋白は血管内皮細胞上において、トロンピンを凝固酵素からアンチコワグラント(抗凝固因子)に変えるという非常にユニークな蛋白ということになる。われわれは、ヒトのTMの純化精製に最初に成功して、最近、クローニングによる一次構造の決定に成功した。

TMは、血管内皮細胞の膜を貫通している分子量75,000の糖蛋白で、そして、一部EGF(epidermal growth factor)に非常によく似た分子構造のドメインが6個あり、そして、トロンピンと結合すると、そのトロンピンをアンチコワグラントに変換する⁵⁾。したがって、TMはPGI₂と並んで、非常に重要な血管内皮細胞の抗血栓活性を発揮している分子ということになる(図3)。

*Ikuro MARUYAMA, M.D.: Associate Professor, 3rd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima.

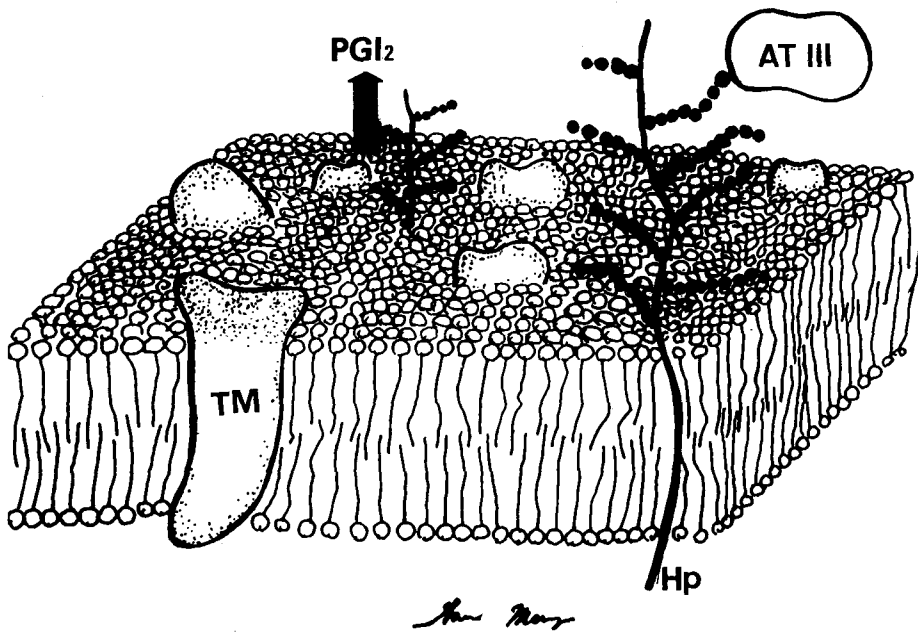


図1 血管内皮細胞の抗血栓活性

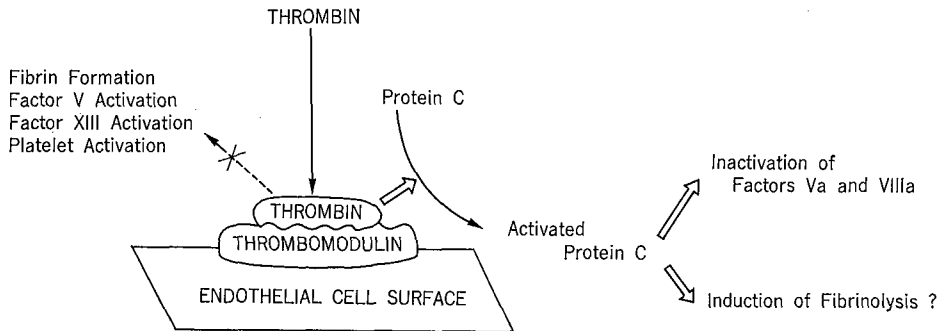


図2 血管内皮細胞上におけるプロテインC/トロンボモジュリンシステム

トロンビンはトロンボモジュリンと結合すると、血小板活性化能、凝固活性が消失し、プロテインCの活性化能が強まる。活性化プロテインCは Va, VIIIa を分解し、凝固反応を制御する。

3. トロンボモジュリンの分布—TMは脳に少ない—

このTMのポリクロナール抗体を作り、生体内の分布を調べると、血管の内皮細胞表面が染色され、TMが内皮細胞表面に存在することが証明された。

そして、TMという特異蛋白は、生体内の動脈、静脈、リンパ管の内皮細胞上に広く分布することが判明した。しかし、TMが少なくて非常に意外であったのは脳であったので、以下そのデータを示す⁶⁾ (なお、内皮細胞以外でTMが存在し

たのは心内膜、胎盤の合体細胞など血液に接する細胞であった)。

図4は、矢印で示した脈絡叢の毛細血管にはTMが存在するが、白抜き矢印で示した脳実質の血管にはTMがみられていないことを示している。

特異的なポリクロナール抗体を使って、ラジウムをアッセイで開発して生体内の含量を測定すると、肺、胎盤、肝臓などにTMが非常に豊富にあるのに対して、脳には非常に少ないというデータが得られた。

このように新しく発見された血管内皮細胞の特

異マーカのTMの分布は大脳でも小脳でも非常に少なく、それに対して脈絡叢では多いということが判明した。あと一つ、血管内皮細胞には特異マーカとされてきた von Willebrand 因子があるが、これは血小板が粘着するときに必要な分子であるが、その分布を見ていくと、TMとは逆に脳の実質の血管には多くて、脈絡叢には少ない。すなわち、ちょうど鏡面像の分布をしていることが判明した(表2)。

4. トロンボモジュリンと脳の微小循環

なぜこのように血液の循環を保つのに必要なTMが循環を保つ必要のある脳に少ないのかはまだ謎である。われわれの従来の仕事では、TMは小さな血管になればなるほど多いというデータが出ている。一般的に、管腔を流れる流体の抵抗は管の直径が細くなればなるほど大となるように、血管の場合も小さな血管ほど血流は流れにくくなる(図5)。そして、このような小さな血管ほど

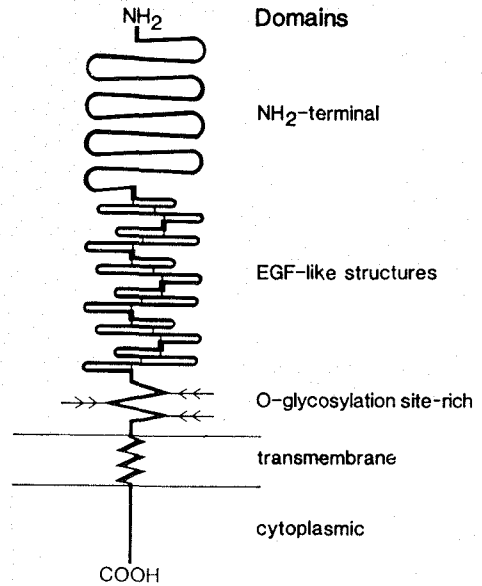


図3 トロンボモジュリンのシューマ (EGF: epidermal growth factor)



図4 脳と脈絡叢のトロンボモジュリンの分布

黒矢印に脈絡叢のトロンボモジュリン陽性を示す。これに対し白矢印は脳実質の血管にトロンボモジュリンが少ないことを示す。

表2 血管内皮細胞の各マーカーの脳での分布

	大 脳				小 脳				脈 絡 叢
	皮 質		白 質		皮 質		白 質		
TM	毛 細 小	毛 細 小	毛 細 小	毛 細 小	毛 細 小	毛 細 小	毛 細 小	毛 細 小	+
vWF	-/+	+/-	-/+	+/-	-	-/±	-/±	-/±	
	±~++ (表層)	±~++ (深層)	++	++	+	++	++	++	-/±/+
UEA-1	++	+	++	+	++	++	+	++	++

TM: トロンボモジュリン, vWF: von Willebrand 因子, UEA-1: UEA-1 レクチン。

TMは多く、これは一種の合目的性とみなしうるが、脳ではこのようなことがみられなかったのである。

しかし、従来から非常に出血しやすい腫瘍として、小脳の capillary hemangioblastoma が知られているが、この場合は、TMは非常に豊富であった⁸⁾。TMは血液の凝固を阻止する蛋白であるから、これが豊富にあることと、この腫瘍が出血しやすいということとは関係があると考えられる⁷⁾。

Glioblastoma が非常に血管新生に富む血管の多い腫瘍であるが、この腫瘍の中の血管は TM が多いという結果が得られた。正常の脳の中の血管内皮細胞では TM が少なく、glioblastoma の

中の血管は非常に TM が多いわけである。

Glioblastoma は非常に血管の新生に豊富む腫瘍であるので、われわれはこの腫瘍が何らかの血管新生因子を出すのではないかということを想定して、以下の実験をした。すなわち、臍帯からとった血管内皮細胞をコラーゲンのゲルの上に培養する。その上清に glioblastoma の培養上清を添加すると、ゲルの中に capillary ができることが判明した。すなわち、glioblastoma は血管の新生因子を放出しながら、自分自身の腫瘍の中に新しい血管をつくっているということが推定された。そして、このように腫瘍内の新生血管は腫瘍の産生した血管新生因子による血管のためか、内

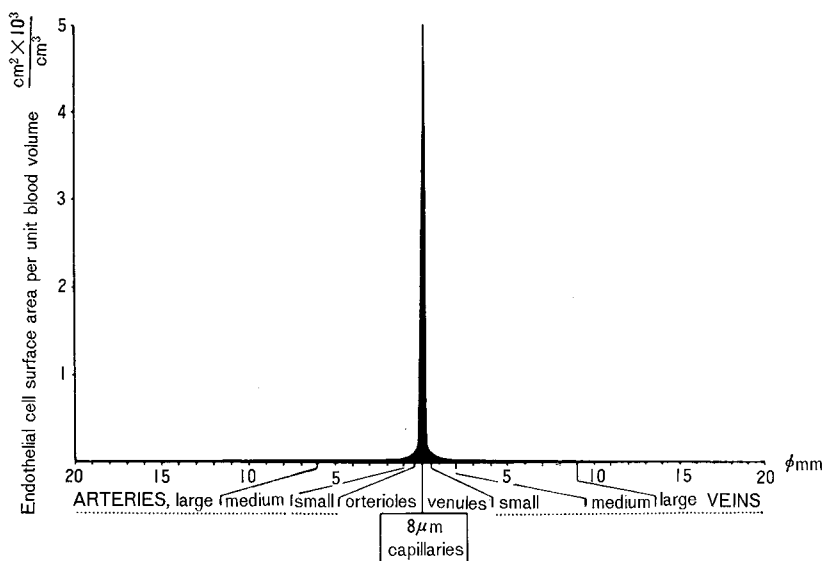


図5 血管のサイズと血流の抵抗の関係

血管サイズが小になればその血管内に占める内皮細胞の表面積が大となる。すなわち、抵抗が大となる。

皮細胞にはTMが比較的多かった。

5. まとめ

①脳の血管は特殊である。そして、この特殊性の一部は血管内皮細胞の特殊性に帰せられる。このうち血管内皮細胞の tight junction の発達ということが blood-brain-barrier の形成に役立っている。

②新たな脳の血管の特殊性として、脳の血管の内皮細胞に thrombomodulin が少ないということが判明した。一般に他の臓器の場合、小さな血管ほど血流に対する抵抗が強く、血流のうっ滞が起こり易いが、そういう血管ほど thrombomodulin が多い傾向にある。しかし、脳の場合は例外で、これが、おそらく脳の微小循環障害の発生に大きく関与しているものと考えられる。

③Glioblastoma は血管新生因子を放出しており、腫瘍内に新生された血管は脳の健常部位の血管と性質を異にする。

ということになる。このような脳の血管の特殊性に脳の循環の生理と病態を解く際に大きなヒントを与えるものと考えられる。

参考文献

- 1) Maruyama I: The regulation of blood coagulation by the endothelium. *Acta Haematol Jpn* 41: 1610-1619, 1986
- 2) 丸山征郎: Protein C—thrombomodulin system. *血液と脈管* 18: 289-298, 1987
- 3) 丸山征郎: トロンボモジュリン——血管内皮細胞上でトロンピンを抗凝固因子にかえる特殊蛋白. *実験医学* 6: 1396-1398, 1988
- 4) Maruyama I et al: Coagulation factor Va binds to human umbilical vein endothelial cells and accelerates protein C activation. *J Clin Invest* 74: 224-230, 1984
- 5) Maruyama I et al: Human thrombomodulin is not an efficient inhibitor of the procoagulant activity of thrombin. *J Clin Invest* 75: 987-991, 1985
- 6) Maruyama I et al: Thrombomodulin is found on endothelium of arteries, veins, capillaries, and on syncytiotrophoblast of human placenta. *J Cell Biol* 101: 363-371, 1985

- 7) Yonezawa S, Maruyama I et al: Immunohistochemical localization of thrombomodulin in chorionic diseases of the uterus and choriocarcinoma of the stomach. *Cancer* 62: 569-576, 1988
- 8) Yonezawa S, Maruyama I et al: Thrombomodulin as a marker for vascular tumors. *Am J Clin Pathol* 88: 405-411, 1987
- 9) Maruyama I et al: The turnover of thrombin-thrombomodulin complex in cultured human umbilical vein endothelial cells and AS49 lungcancer cells. Ectooytosis and degradation of thrombin. *J Biol Chem* 260: 15432-15438, 1985

〈質疑応答〉

座長 ありがとうございます。

どなたか、ご発言、質問方ございませんでしょうか。

富田 トロンボモジュリンというのは、ischemic tissue にどういふふうに変化するか、その辺のデータがありましたら、お示しいただきたいと思います。

実は、今日の演題の題が「脳循環制御と知的機能の関連」ということで、楽しみしてまいったのですが、時間の関係で割愛されたと思いますが、一言だけそのことをお教えいただけたらと思いますので、よろしく願いいたします。

丸山 まず第一点ですが、虚血性の病変でトロンボモジュリンがどうなるかということですが、私も、私は脳の場合は見ていませんが、ほかの臓器の場合には、原因か結果かよくわかりませんが、虚血性の変化の強いところでは、トロンボモジュリンが非常に少ないということがわかっています。

それから、今日はエンドセリンという新しい蛋白のお話をしようと思ったのですが、時間の都合で省略しました。エンドセリンは、新しく筑波大学の真崎先生らのグループによって発見された、非常に強い血管内皮細胞由来の血管収縮因子ですが、トロンピンが内皮細胞に働くと、エンドセリンがたくさん出てきます。内皮細胞上でトロンボモジュリンの中和能がエンドセリンのリリース

を制御している。それで私は、トロンボモジュリンが脳に少ないということは、エンドセリンのリリースが非常に容易になっていることのデータを出したかったのですけれども、データが不十分でしたので、省略しました。

座長 そのほかにもなにかございませんでしょうか。

それでは、時間も迫っておりますので、ありがとうございました。

老年期痴呆の評価

The Clinical Assessment of Age-Associated Dementia

聖マリアンナ医科大学神経精神科/教授

長谷川 和夫*

1. はじめに

痴呆の老人が来診した場合、診断および評価は、次の三つの過程がある。

1. 痴呆か否かの診断
2. 痴呆の原因疾患の診断
3. 痴呆の程度および全体像の評価

最初の二つは、診断の客観的指標を求めることを含めて基本的な診断の問題であり、最後の評価は痴呆の全体像の評価ともいえるもので、薬物の効果判定や介護の処方にかかわる重要な課題であろう。

2. 痴呆の診断

痴呆の診断として、まず健常老人の体験する良

性の「もの忘れ」との鑑別が重要になる。良性のもの忘れが、部分的健忘で進行性を欠き自覚できるのに比して、痴呆性老人のもつ「もの忘れ」は、粗大な記憶障害で体験したことの全体を忘れ、判断障害へと進行し、かつ自覚できないことが特徴とされる。

痴呆の診断基準としてもっとも広く用いられているのは、アメリカ精神医学会による DSM-III-R に基づくものである。表1に示すように、第1に記憶障害があげられる。このうちの短期記憶障害は、新しい情報を習得できない、たとえば5分後に三つの事物の名を想起できないといった検査を行う。長期記憶障害では、昨日の出来事、誕生日などをたずねるなどをきいてみる。また、抽

表1 痴呆の診断 (DSM-III-R に準じる)

A. 短期記憶および長期記憶の障害が証明される	Yes, No
B. 少なくともつぎの一つがある	
(1) 抽象的思考の障害	Yes, No
(2) 判断の障害	Yes, No
(3) 失語・失行・失認・構成障害などの高次大脳皮質機能の障害がある	Yes, No
(4) 性格変化	Yes, No
C. AおよびBの障害により職業、日常社会生活、対人関係が明らかに障害されている	Yes, No
D. A, B, Cの状態がせん妄状態のときだけに生じるのではない	Yes, No
E. (1)あるいは(2)	
(1) 病歴、身体所見、臨床検査所見から障害の原因として関与しているとみられる特定の器質性因子の存在が証明される	Yes, No
(2) (1)のような証明はないが、障害が非器質性精神障害（たとえば認知障害の原因となる大うつ病）によっては説明できず、病因となる器質性因子の存在が推測される	

*Kazuo HASEGAWA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki.

表2 長谷川式痴呆診査スケール

	質問内容	配点
1	今日は何日か?	0 3
2	ここはどこですか?	0 2.5
3	年齢は?	0 2
4	最近おこった出来事(ケースによって特別なこと、周囲の人々から予めきいておく(何か月)位たちましたか?あるいはいつ頃でしたか?)	0 2.5
5	生まれたのはどこか(出生地)	0 2
6	大東亜戦争が終った(または関東大震災があった)のはいつか?	0 3.5
7	1年は何日か(または1時間は何分か)	0 2.5
8	日本の総理大臣は?	0 3
9	100から7を順に引いて下さい(100-7=93, 93-7=86)	0 2 4
10	数字の逆唱(例えば、 $\frac{6-8-2}{3-5-2-9}$ 逆において下さい)	0 2 4
11	5つの物品テスト(例:たばこ、マッチ、鍵、時計、ペン、一つ宛言わせて、それらをかくし何があったかを問う)	0 0.5 1.5 2.5 3.5
(FULL MARK: 32.5点) 合計		点

(長谷川和夫, ほか: 精神医学 16: 956, 1974)

象的思考の障害についての検討としては、学校とはどんな所ですか? 修繕とはどんな意味か? といった単語の意味や諺の解釈を問うのがよい。判断の障害については、「ある店の中で誰かの財布が落ちているのを見たとき、どうしますか」などときいて評価する。

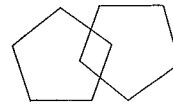
3. 痴呆の評価スケール

診断の補助として、簡易知能スケールが用いられている。これには長谷川式簡易知能評価スケール(表2)、ミニメンタル・ステート(表3)、国立精研式痴呆スクリーニング・テストなどがある。なかでも長谷川式スケールは、痴呆のスクリーニングを目的として開発され、標準化がなされ、既存の WAIS, Kohs 立方体組み合わせテストなどとの相関が検討され、妥当性および有用性が検討されている。総得点 20 以下は痴呆の疑いをもってよいとされる。

また、痴呆の程度を評価する目的につくられたものとして、柄沢による老人のぼけの程度の臨床的判定基準がある(表4)。これは介護を行っている家族や看護者より聴取して判定するが、同じ対象に長谷川式スケールを施行して、両者に高い相関を認めている。Hughes らによる clinical dementia rating(表5)や Gottfries らによる GBS スケールがある(表6)。なかでも GBS ス

表3 Mini Mental state

	質問内容	回答	得点
1	5点 今年は何月何年ですか 今の季節はなにですか 今日は何曜日ですか 今日は何月何日ですか	年	
		曜日	
		月	
		日	
2	5点 ここは、なに県ですか ここは、なに市ですか ここは、なに町ですか ここは、なに番ですか ここは、なに地方ですか (例: 関東地方)	県	
		市	
		町	
		番	
3	3点 物品名3個(相互に無関係) 検査は物の名前を1秒間に1個ずついう その後、被検者にくり返させる 正答1個につき1点を与える。3個すべていうまでくり返す(6回まで) 何回くり返したかを記せ 回		
4	5点 100から順に7を引く(5回まで)あるいは「フジノヤマ」を逆唱させる		
5	3点 3で提示した物品名を再度復唱させる		
6	2点 (時計をみせながら) これはなんですか (鉛筆をみせながら) これはなんですか		
7	1点 次の文章をくり返す 「みんなで力を合わせて綱を引きます」		
8	3点 (3段の命令) 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上に置いてください」		
9	1点 (次の文章を読んで、その指示に従ってください) 「目を閉じなさい」		
10	1点 (なにか文章を書いてください)		
11	1点 (次の図形を書いてください)		
得点合計			



(Folstein MF et al: J Psychiatr Res 12: 189-198, 1975)

表4 老人ボケ(異常な知能衰退)の臨床的判定基準

●判定結果(該当するところに○印)

— ± +1 +2 +3 +4

判定基準(原則として程度は重いほうを重視する)

判定	日常生活能力	日常会話・意志疎通	具体的表示
ボケなし	(-) 社会的・家庭的に自立	普通	活発な知的活動持続(優秀老人)
	(±) 同上	同上	通常の社会活動と家庭内活動可能
ボケ(異常な知能衰退)あり	軽度(+1) ●通常の家庭内での行動はほぼ自立 ●日常生活上、助言や介助は必要ないか、あっても軽度	●ほぼ普通	●社会的なでき事への興味や関心が乏しい ●話題が乏しく、限られている ●同じことをくり返し話す、たずねる ●今までできた作業(事務、家事、買い物など)にミスまたは能力低下が目立つ
	中等度(+2) ●知能低下のため、日常生活がひとりではちよつとおぼつかない ●助言や介助が必要	●簡単な日常会話はどうか可能 ●意志疎通は可能だが不十分、時間がかかる	●なれない状況で場所を間違えたり道に迷う ●同じ物を何回も買い込む ●金銭管理や適正な服薬に他人の援助が必要
	高度(+3) ●日常生活がひとりではとても無理 ●日常生活の多くに助言や介助が必要、あるいは逸脱行為が多く目が離せない	●簡単な日常会話すらおぼつかない ●意志疎通が乏しく困難	●なれた状況でも場所を間違えたり道に迷う ●さつき食事したこと、さつきいったことすら忘れる
	最高度(+4) 同上	同上	●自分の名前や出生地すら忘れる ●身近な家族と他人の区別もつかない

(柄沢昭秀: 老人のぼけの臨床, 医学書院, 1986)

表5 CDR (clinical dementia rating) (Hughes)

	健康 CDR 0	痴呆の疑い CDR 0.5	軽度痴呆 CDR 1	中等度痴呆 CDR 2	重度痴呆 CDR 3
記憶	記憶障害なし、時に若干のもの忘れ	一貫した軽いもの忘れ 出来事を部分的に思い出す 良性健忘	中等度記憶障害、特に最近の出来事に対するもの 日常活動に支障	重度記憶障害 高度に学習した記憶は保持 新しいものはすぐに忘れる	重度記憶障害 断片的記憶のみ残存
見当識	見当識障害なし		時間に対しての障害あり、検査では、場所、人物の失見当なし、しかし時に地理的失見当あり	常時時間の失見当 時に場所の失見当	人物への見当識のみ
判断力と問題解決	適切な判断力、問題解決	問題解決能力の障害が疑われる	複雑な問題解決に関する中等度の障害 社会的判断力は保持	重度の問題解決能力の障害 社会的判断力の障害	判断不能 問題解決不能
社会適応	仕事、買い物、ビジネス、金銭のとりあつかい、ボランティアや社会的グループで、普通の自立した機能	左記の活動の軽度の障害もしくはその疑い	左記の活動のいくつかにかかわっていても、自立した機能がはたせない	家庭外（一般社会）では 独立した機能ははたせない	
家庭状況および趣味	家での生活趣味、知的関心が保持されている	同左、もしくは若干の障害	軽度の家庭生活の障害 複雑な家事は障害 高度の趣味関心の喪失	単純な家事のみ、限定された関心	家庭内不適応
介護状況	セルフケアは完全		時々激励が必要	着衣、衛生管理など身の回りのことに介助が必要	日常生活に十分な介護を要する しばしば失禁

(Hughes et al: Br J Psychiatr 140: 566-572, 1982)

表6 痴呆症状評価尺度：GBS スケールの一部

	1. 運動機能	6項目	3. 感情機能	3項目
	2. 知的機能	11項目	4. 痴呆に共通なその他の症状	6項目

(知的機能)

	0	1	2	3	4	5	6
1. 場所に関する見当識障害	地理的にどんな所にいるか、どの病院・病棟・病室にいるか知っている。すなわち場所の見当識完全	場所に関する見当識に ある程度欠陥があるが、 病棟あるいは自宅における見当識はある	見当識障害がある。すなわち病棟あるいは自宅に関して見当識を欠く				完全に場所に関する見当識が障害されている
2. 時間に関する見当識障害 9□評価不能	年月日・曜日を知っている	年月は知っている。 (が、曜日と日を知らない)	季節を知っている				時間に関する見当識が完全に障害されている
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Gottfries C-G, Bråne G, Gullberg B, Steen G: Arch Gerontol Geriatr 1: 311-330, 1982)

表 7 GBS 尺度の各項目別最終症状改善度

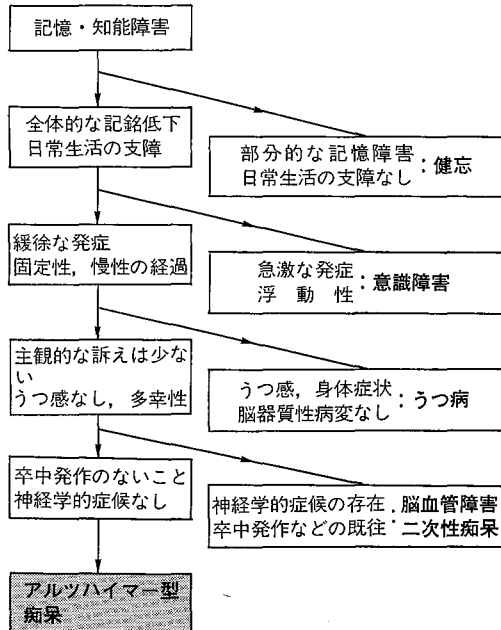
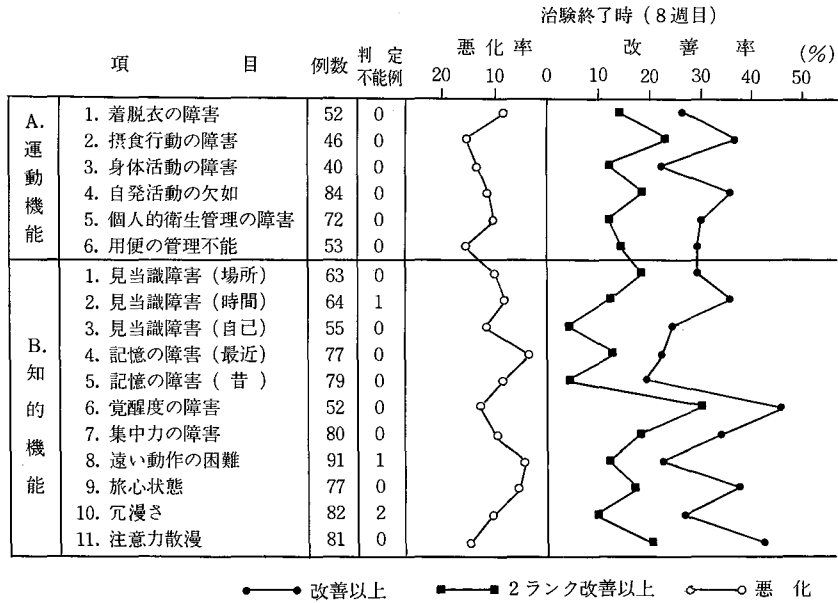


図 1 アルツハイマー型痴呆の診断の進め方 (長谷川和夫：日医誌 100：92, 1989)

価をうける。これら段階づけも評価が一致するように具体的に示されていることが特徴である。また、薬物の有効性を評価するうちでも、広く評価項目があるために複雑な痴呆の多面症状の推移を捉えうる利点が注目される (表 7)。

4. アルツハイマー型痴呆の診断

アルツハイマー型痴呆の病因が不明で客観的診断マーカーのない現在、丹念な除外診断が必要である。記憶・知能障害をもつ老人が来診した場合、通常の「もの忘れ」を除外し、さらに意識障害やうつ状態を除いて痴呆の診断を確定し、次いで明確な原因疾患による二次性痴呆を除外して、アルツハイマー型痴呆の診断に到達する (図 1)。なお、本症の診断基準には、もっとも臨床に用いられている NINCDS-ADRDA による probable diagnosis の診断基準がある (表 8)。確定診断は、剖検上の組織学的所見によってなされることになる。また、この中間に、非定型的な経過をもつものを possible Alzheimer 病として診断することをきめているが、研究や薬効の調査などのために用いる診断基準としては、probable diagnosis で満足しなければならない。また、Gustaf-

ケールは、運動機能 (6 項目)、知的機能 (11 項目)、感情機能 (3 項目)、痴呆に共通な症状 (6 項目) より構成され、それぞれの項目が 7 段階評

表8 マルツハイマー型痴呆の診断
(NINCDS-ADRDA 研究班の診断基準に準じる)

1. 痴呆がある	Yes, No
2. 40歳から90歳の間の発症	Yes, No
3. 痴呆症状は徐々に発現し緩徐に不可逆性に進行する	Yes, No
4. 病歴及び諸検査所見からアルツハイマー型痴呆以外の痴呆の原因となる全身疾患や脳疾患が否定される	Yes, No
5. 以下の場合には除外する イ. 急激な卒中様発症	No, Yes
ロ. 片麻痺, 知覚脱失, 視野欠損, 協調運動障害などが初期から認められる	No, Yes
ハ. ごく初期から痙攣や歩行障害がある	No, Yes

(McKhan G et al: Neurology 34: 939-944, 1984)

son らは, アルツハイマー病の診断スケールを考案している (表9)。

今後, 人口の高齢化はますます進行するに伴っ

表9 アルツハイマー病の診断スケール

臨 床 像	スコア
緩徐な進行	1
早期に病識を欠く	1
早期に昔の出来事を忘れる	2
早期に空間性失見当	2
失行・失語・失認	2
ロゴクロニア	2
ロゴレア	1
自発言語の進行性減少	1
晩発性てんかん発作	1
筋緊張増加	2
ミオクローニー性収縮	1
Klüver-Bucy 症候群	1

(Gustafson L, Nilsson L: Acta Psychiatr 65: 194, 1982)

て痴呆性老人の増加は明らかである。

ことに厚生省の調査にみるように, 80) 歳以上の高齢痴呆者の急増が予測される。なかでもアルツハイマー型痴呆への対応は, まず診断と評価が正確になされることが必要であろう。

第2回北海道老年期痴呆研究会

The 2nd Annual Meeting of The Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

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

山下 格
Itaru YAMASHITA, M.D.

世話人 阿部 弘
Organizers Hiroshi ABE, M.D.

安斎 哲郎
Tetsuro ANZAI, M.D.

伊藤 耕三
Kozo ITO, M.D.

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.

田代 邦雄
Kunio TASHIRO, M.D.

端 和夫
Kazuo HASHI, M.D.

松本 博之
Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.

宮岸 勉
Tsutomu MIYAGISHI, M.D.

安田 壽一
Hisakazu YASUDA, M.D.

米増 祐吉
Yukichi YONEMASU, M.D.

事務局 慈啓会病院
Secretariat Jikeikai Hospital, Sapporo

(敬称略 五十音順)

アルツハイマー病の視覚認知障害

—Vision analyzerによる解析—

Visual Cognitive Disturbance in Alzheimer's Disease

—Analysis by Means of Vision Analyzer—

札幌医科大学神経精神科

藤井 充*

1. はじめに

アルツハイマー病(A病)の神経心理学的症状の特徴として、病初期から視空間認知障害、構成障害、書字障害などが記銘記憶障害とともに出現する。病期が進行するのに伴い言語障害が明らかになり、さらに多彩な行為、認知障害が認められることが知られている。初期からみられる上記神経学的症状はいずれも視覚認知機構の障害が関与していることが予想される。

また近年、emission CT (PET, SPECT)などの脳の生理的機能を測定する新しい診断方法が開発され臨床に応用されてきた。これらの研究により、初期A病では頭頂・後頭葉を中心とする後方連合野に局所的に活性の低下が認められることが明らかになってきた。後方連合野は、上記神経心理学的症状の責任病変部位とされており、A病では初期から emission CT に示される活性低下部位に機能障害が生じていると考えられる(藤井ら, 1987)。

そこで、初期A病に想定される視覚認知障害を vision analyzer を用いて解析したので、その結果を若干の考察を加えて報告する。

2. 対象および方法

a. 対象(表1)

対象は16例、全例右利きである。いずれも一般臨床検査では視野、視力および聴力に異常を認めない。A病は比較的初期例であり、軽度の超皮質

性感覚失語、書字障害、構成障害、視空間認知障害、地誌の見当識障害および記銘記憶障害を認め、WAIS での全IQは60~80であった。SPECTでは両側頭頂・後頭葉領域に比較的限局して活性の低下が認められた。

b. 方法

Vision analyzer の構成と機能、眼球運動の検出原理、eye camera の特性および固視、saccade、前庭動眼反射の各検査方法、標的図画追跡検査の検査方法については、第2回老年期痴呆研究会誌を参照されたい。

構成検査：(1)図形の模写；超小型カメラを前額正中に取付け、視距離約30cmにそれぞれ三角形、正方形、十字形、家、花などの描かれている用紙を設置し模写の指示を与えた。(2)図形を「なぞる」；図形の模写と同様の条件で、図画を視野の中心位置に設置し、原図をなぞるように指示した。

3. 結果と考察

低次眼球運動機能、標的図画追跡検査の結果についても、第2回老年期痴呆研究会誌に示してあるので簡略に記述する。固視、前庭動眼反射には粗大な異常は認められなかった。SaccadeではA病に特徴的所見がみられた。すなわち、平均反応時間が延長し、5例中4例に左端に向かうsaccadeがみられなかった。また、点灯ランプ近傍に到達したsaccadeが点灯中のランプから離れ

*Mitsuru FUJII, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical College, Sapporo.

表1 Subjects

Case 1.	J. M.	27M	Healthy control, young	
Case 2.	Y. A.	33M	" "	
Case 3.	T. T.	56M	" aged	
Case 4.	H. E.	68 F	" "	
Case 5.	H. N.	71 F	" "	
Case 6.	M. F.	58M	Multi-infarct dementia	rt. paresis
Case 7.	A. F.	55M	"	paresis, dysarthria
Case 8.	H. O.	45 F	"	cheiro-oral syndrome
Case 9.	S. H.	54 F	Parkinson's disease	I ~ II (Yahr's grade)
Case 10.	S. K.	77M	"	II (")
Case 11.	S. M.	56M	"	IV (")
Case 12.	K. O.	60M	Alzheimer's disease	II (Sjögren's grade)
Case 13.	Y. S.	53 F	"	II (")
Case 14.	A. K.	60 F	"	II (")
Case 15.	T. Y.	55M	"	II (")
Case 16.	T. U.	62M	"	II (")

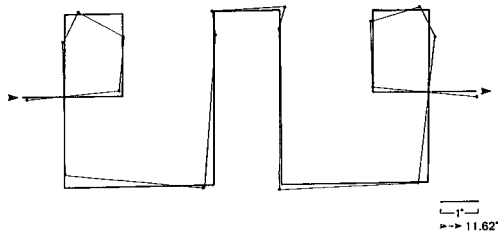


図1 Tracking the ling by the eye movements from the left arrow to the right arrow. Example of the aged healthy control (Case 4).

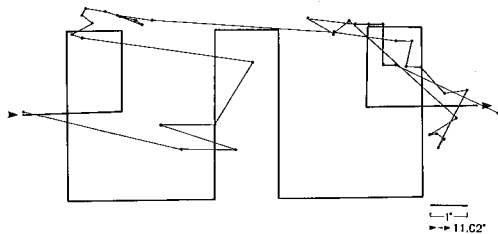


図3 Tracking of the case in Alzheimer's disease. His points of focus were out of the line of the figure and localized at a part of the figure (Case 12).

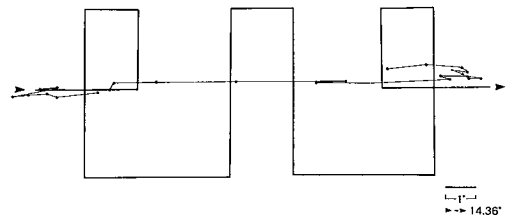


図2 Tracking of the case in Alzheimer's disease. Her points of focus showed to be localized in the horizontal directing and on a part of the figure (Case 14).

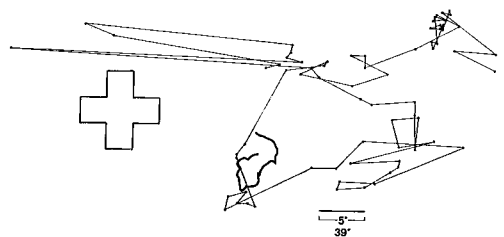


図4 Copying of the case in Alzheimer's disease. He failed to gaze at back and forth from the copy to the model. Gazing points of focus showed a tendency to localized on some small areas out of the two figures (Case 12).

て視野中心位置に頻繁に戻るという眼球運動が認められた。

標的図画追跡検査では、注視点が図版の一部に

集中・偏在し、注視点の分布に特徴がみられた。垂直方向に注視点がみられない例や下半分に注視点が乏しい例などがみられ、また、short saccade

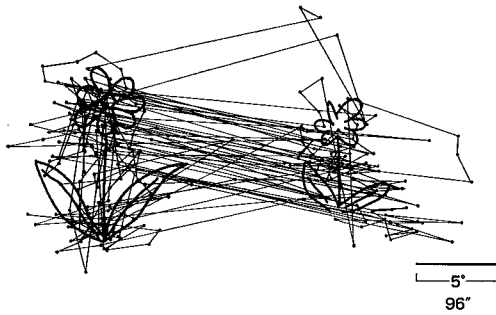


図5 Copying of the case in Alzheimer's disease. He could gaze at back and forth from the copy to the model, but he drew leaves when watching petals (Case 16).

が一部の領域に集中し注視時間、注視点数などに特徴的な所見が得られた(図1~3)。

構成検査:(1)図形の模写; A病例の多くは、原図と模図とを往復する眼球運動が乏しく(図4), 往復眼球運動がみられた例では、原図上の注視点の位置と模図上の注視点の位置が対応しないなどの特徴的な所見がみられた(図5)。さらに short saccade が局所的に集中し、それが両図形から逸脱してみられた。注視点数が多くなり、特異な注視点の分布がみられた(図4, 6)。また, closing in 現象のみられた例では、原図上に注視点は認められなかった(図7)。(2)原図を「なぞる」; 原図を正確になぞることは可能であったが、注視点数は増加し、注視点は図画の中心に高密度に分布し、所要時間は延長していた(図8)。

以上のように、A病では病初期から注視運動に特有の異常のみられることが vision analyzer により初めて客観的に捉えられた。これらの障害の部位については、今回の実験結果から、初期A病では低次眼球運動系に粗大な異常は生じていないと推定できる。

Saccade, 標的画追跡検査, 図形の模写の際には、注視点の集中, 偏在, short saccade の増加, 分布の異常などの特徴的な所見が得られた。しかし「原図をなぞる」課題では、正しくなぞることは可能であり、右手の随意的巧緻運動はよく保たれており、運動器自身のプログラミングや eye-hand coordination には粗大な障害のないことが示唆された。

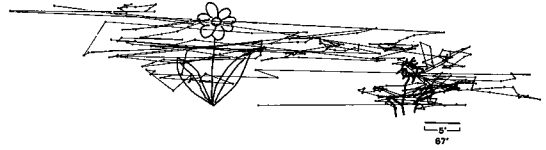


図6 Copying of the case in Alzheimer's disease. He failed to gaze at back and forth the copy to the model. Gazing points of focus showed a tendency to localized on some small areas out of the two figures (Case 12).

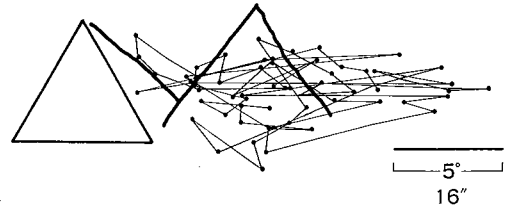


図7 Copying of the case in Alzheimer's disease. 'Closing in' phenomenon was seen. There was no gazing point of focus on the model (Case 13).

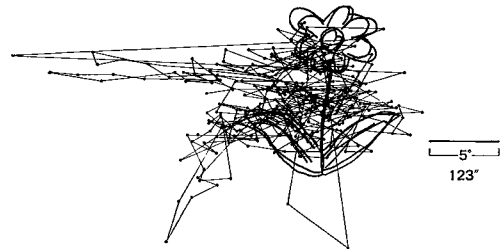


図8 Tracing of the case in Alzheimer's disease. She could trace the figure with increased gazing points in the center of visual field (Case 13).

Vision analyzer により、初めて観察されたA病でみられたこれらの注視時の眼球運動の特徴は、Hécaen と Ajuriaguerra (1954)³⁾ が Bálint 症候群に詳細な臨床的観察を加えて報告した眼球の 'wandering', 'locking of fixation' や左視野障害, 視野中心への往復運動などの症候に近似しているものと考えられる。

Bálint 症候群の神経機構について、Holmes (1918)²⁾, Kleist (1934)⁴⁾, Hécaen ら (1954)³⁾ が考察しているが、いずれも臨床観察にのみ依拠しているため不明の部分が多い。Vision analyzer などにより症候を客観的に把握することにより、将来その本態解明への有力な方法を提供する

ものと期待される。

著者は、vision analyzer により得られた初期 A 病の特徴的所見の説明理論として、眼球運動の座標変換系の障害を想定している。近年の生理学的知見によっても、この仮説を支持する成績がいくつか報告されている (Sakata ら, 1980)⁹⁾。

いずれにしても、A 病では比較的初期から注視運動の異常がみられ、これが視覚認知障害、行為障害に密接に関係していることは確実であり、A 病の痴呆構造を理解する上で、A 病の視覚認知機能を客観的に解析することは重要であると考えられる。

4. 結 語

1. 初期アルツハイマー病 (A 病) 5 例, MID 3 例, パーキンソン病 3 例, 健常例 5 例 (若年 2 例, 老年 3 例) に vision analyzer を用いて A 病の視覚認知過程について検討した。

2. A 病では、固視機能、前庭動眼反射に粗大な異常は認められなかった。

3. A 病では、saccade、標的図画追跡検査、図画の模写では、注視点の分布、注視時間などに特徴的な所見が得られた。

4. A 病にみられた上記の特徴的な眼球運動を統一的に説明する理論としての「座標変換系の障害」についてふれ、また、Bálint 症候群との関係について若干の考察を加えた。

稿を終えるに当たって、共同研究者である札幌医大

神経精神科・深津亮助教授、宮沢仁朗、相澤裕二、鶴岡喜代子の諸先生、NHK 技術研究所の山田光穂研究員、福田忠彦博士、札幌山の上病院の村上新治博士に感謝いたします。本研究の実施に当たり終始御鞭撻、貴重な御意見をいただいた札幌医大神経精神科・高畑直彦教授にお礼を申し上げます。

文 献

- 1) Bálint R: Seelenlähmung des „Schauens“, optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit. *Monatsschr Psychiatr Neurol* **25**: 51-81, 1909
- 2) Holmes G: A contribution to the cortical representation of vision. *Br J Ophthalmol* **93**: 470-479, 1918
- 3) Hécaen H, Ajuriaguerra J: Bálint's syndrome (psychic paralysis of visual fixation) and its minor forms. *Brain* **77**: 373-400, 1954
- 4) Kleist K: *Gehirnpathologie*. Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1934
- 5) Sakata H, Shibutani H, Kawano K: Spatial properties of visual fixation neurons in posterior parietal association cortex of the monkey. *J Neurophysiol* **43**: 1654-1672, 1980
- 6) 川人光男: 随意運動制御の情報処理—計算論的アプローチ. *神経科学レビュー* **2**: 229-251, 1988
- 7) 藤井 充, 深津 亮, 高畑直彦: アルツハイマー病, 多発梗塞性痴呆の神経心理学的検討とイメージング. *精神誌* **89**: (9): 713-732, 1987
- 8) 藤井 充: アルツハイマー病の視覚情報処理過程の解析. 第 2 回老年期痴呆研究会誌, 1989 (in press)

脳の画像診断

—特に老年期の患者について—

Diagnostic Imaging of the Aging Brain

北海道大学医学部放射線科/助教授

宮坂 和男*

1. はじめに

老年期患者の脳の画像診断を行う上で、次のような問題点がある。第一に、脳の解剖・病理、機能、代謝の追求、第二に、「正常加齢現象」と病的状態の認識、第三に、脳と脳以外の病因の鑑別である。現在、必ずしもこれらを明確にはできない。しかしながら、第一の件に関してはX線CT、磁気共鳴画像法および分光法(MRIおよびMRS)、放射性同位元素分布像(SPECT、PET)などのコンピュータ画像法の進歩により、徐々に明白にされつつある。ここでは、CTとMRIを中心として、脳の画像診断を述べる。

2. 脳の解剖と正常加齢現象

脳の解剖学的・組織学的変化は、CT、MRI上脳脊髄液(CSF)腔サイズの変化と、脳実質吸収値あるいは信号強度の変化として描出される。

CSF腔サイズが加齢とともに拡張することはよく知られている。最初(20~50歳)、神経細胞の変性・脱落(灰白質萎縮)により、脳溝は拡張する。とくに前頭・頭頂葉で強い。次いで(70~90歳)、軸索および髄鞘の変性(白質萎縮)を反映し、側脳室は拡大する¹⁾。

脳実質はCT上、加齢とともに傍側脳室白質吸収値がびまん性に低下する傾向がある²⁾。MRIではより明瞭であり、傍側脳室白質から皮質下白質まで、 T_2 強調画像でびまん性または点状の高信号域が認められる。このような像が正常加齢現象

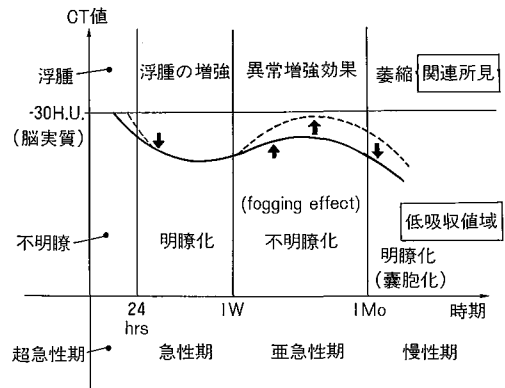


図1 CT上の脳梗塞の経時的変化

なのか、病的意義をもつものなのかの判定はきわめて困難であるが、病理学的には、①拡張した髄質細小動脈周囲の間隙の水分、②穿通枝末梢の低灌流状態—虚血—による脱髄などが主体である^{3~5)}。

3. 局所的脳病変

脳血管障害—脳梗塞、脳内血腫、クモ膜下出血—、脳腫瘍、外傷—慢性硬膜下血腫—などが大半を占め、とくに脳梗塞が多い。

脳梗塞は、主幹動脈閉塞、穿通枝動脈閉塞、末梢灌流障害(watershed infarct=boundary zone infarct、虚血性脱髄)、静脈灌流障害(venous infarct)など多彩である。動脈閉塞では、灰白質、白質両者を含む病変でMRI T_1 強調画像で低信号、 T_2 強調画像で高信号、CTで低吸収値

*Kazuo MIYASAKA, M.D.: Associate Professor, Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine and University Hospital, Sapporo.

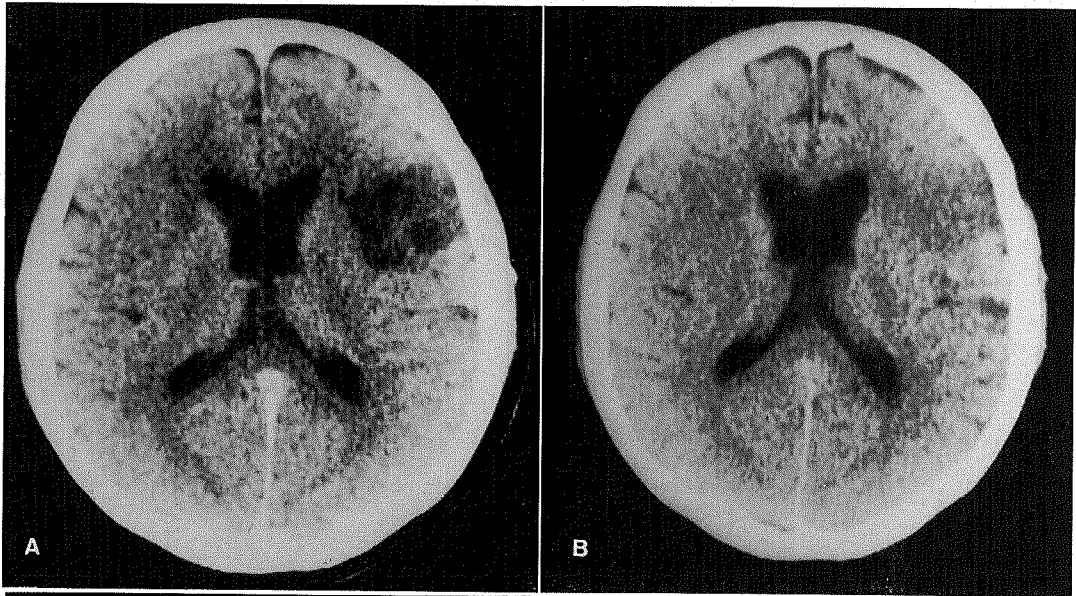


図2 脳梗塞の経時的変化

- A: 発症2日後の単純CT. 左前頭葉弁蓋部に異常低吸収値.
- B: 発症3週後の単純CT. 低吸収値域は不明瞭.
- C: 同造影CT. 病変部に異常増強像.

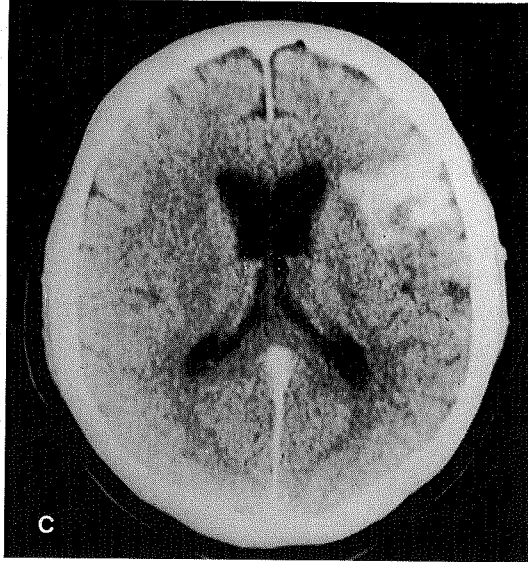


図3 Binswanger 病

両側視床、被殻などに多数の低吸収値（ラクナ小梗塞）、傍側脳室白質はびまん性に吸収値が低下している。

として描出される。診断上重要な点は、所見が経時的に変化し、造影剤での異常増強像、局所圧排像などを呈する点である（図1, 2）。また、末梢灌流障害は高血圧と動脈硬化によってもたらされ、両側脳室周囲白質および皮質下白質の不全軟化（虚血性脱髄）とラクナ小梗塞を生ずるが、通常、U-fiber の障害は免がれている^{6,7)}（図3）。このような watershed 病変が片側性の場合、内頸動脈などの主幹動脈の狭窄ないし閉塞を伴っていることが多い。また、脳梗塞病変のみならず、血管内塞栓—CT での血管内高吸収値—、血管閉塞

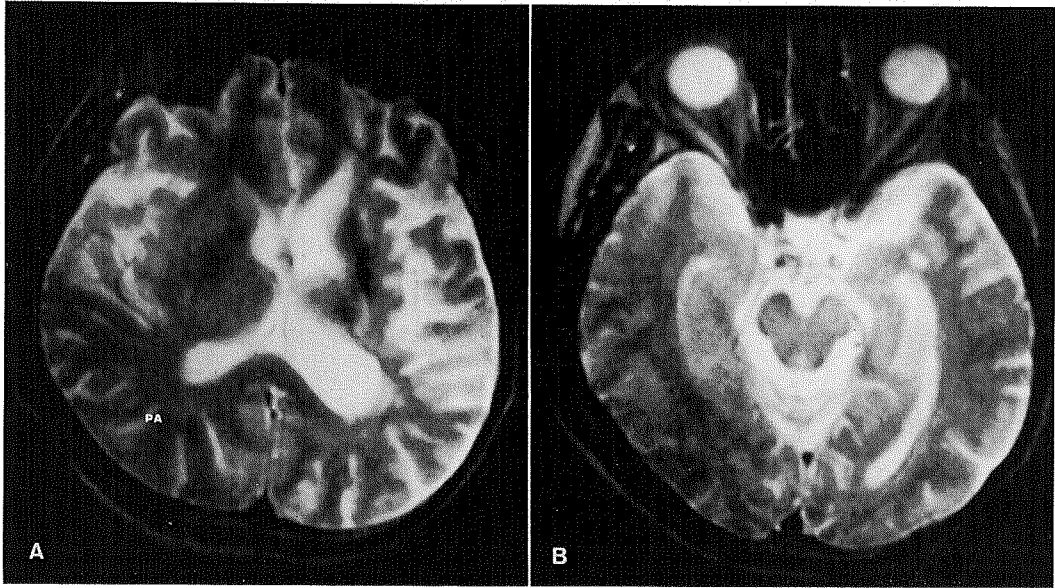


図4 脳梗塞に伴う Waller 変性 (MRI T_2 強調画像)
 A: 左内包後脚に異常高信号. B: 左大脳脚の輝度も上昇している.

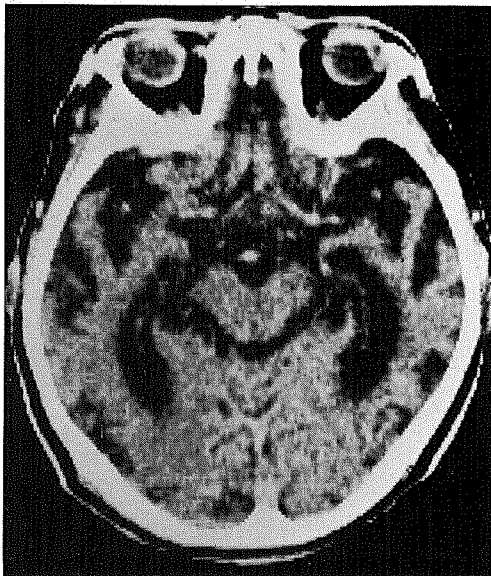


図5 Alzheimer 病 (単純 CT)

両 Sylvius 裂と下角の拡大が顕著. Sylvius 谷と脈絡裂および下角との距離が近接し, 側頭葉の強い萎縮を示唆する.

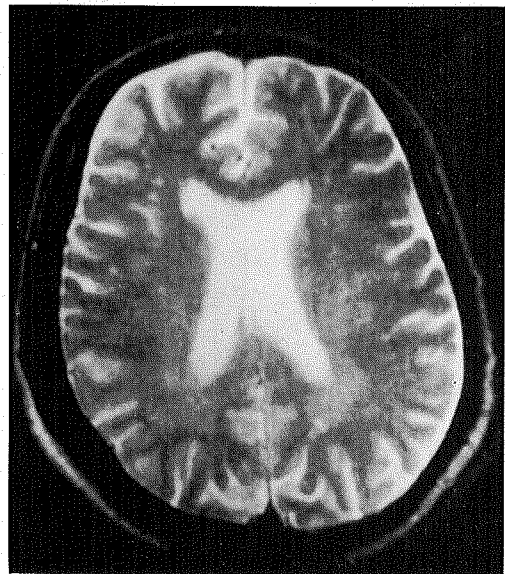


図6 Alzheimer 病 (T_2 強調 MR 画像)
 傍側脳室白質の輝度がびまん性に上昇.

—MRI での signal void の消失—, Waller 変性
 —CT 上大脳脚萎縮, ないし MRI 上の脳幹信号異常 (図4)—などの所見も得られる.

4. Dementia

Alzheimer 病または Alzheimer 型老人性痴呆では, ①海馬回, 扁桃核により強い病理学的変化を反映し, 側頭葉の萎縮すなわち側脳室, 大脳皮質溝は全体に拡張するが, 正常加齢例に比し下角, Sylvius 裂の拡張が明瞭⁸⁾ (図5), ②大脳穿通枝

表1 脳に鉄沈着を示す病態

normal aging
neurodegenerative
demyelinating
neoplasm/radiation
hemorrhage

末梢の灌流障害—低血圧など—により、MRI T_2 強調画像での傍側脳室白質の高信号⁹⁾(図6)、③大脳皮質の鉄沈着を反映して、 T_2 強調画像で皮質に沿った低信号^{10,11)}、などが認められる。

Dementia と画像上の CSF 腔拡大程度とが必ずしも相関しないなかで、特異的疾患もある。Creutzfeld-Jacob 病は、数カ月以内の短期間に脳萎縮が急速に進行する。Huntington 舞踏病では、尾状核頭部の萎縮を反映し、側脳室外縁が直線化ないし外方凸となる。交通性水頭症と central type の脳萎縮との鑑別は必ずしも可能ではないが、前者では、相対的に前角、下角の拡大が強く、第四脳室も拡大していることが多い。相対的に大脳皮質溝は狭小化している。RI cisternography あるいは CT cisternography で、RI (または造影剤) が48時間後も側脳室内に滞留している場合、非代償性水頭症の可能性が強い。

前述した脳梗塞—多発性ラクナ小梗塞、Binswanger 病 (subcortical arteriosclerotic encephalopathy)—、びまん性の脳腫瘍などでも dementia を生ずる。また、dementia があり、CSF 腔の拡張がない場合、甲状腺機能低下症、肝障害などの代謝性疾患をも考慮する必要がある。

5. 脳の代謝と機能

脳の代謝・機能へのアプローチが MRI, MRS, PET, SPECT などで行われるようになってきた。

MRI では、常磁性体を含む組織がとくに T_2 強調 spin echo 法、または gradient echo 法で無信号ないし低信号となることから、鉄、銅などの代謝産物の画像化が可能となっている¹¹⁾(表1)。脳の鉄沈着は、正常成人では淡蒼球、黒質、赤核、小脳歯状核に起こり、60歳以降では被殻にも起こる。

Parkinson 病は、線条体・黒質系のドパミン系



図7 Parkinson 病 (T_2 強調 MR 画像) 黒質の鉄沈着が強く、赤核と分離できない。

路障害の代表的疾患である。本症では、鉄沈着がより著明にみられ、黒質の網様部のみならず緻密部にも起こり、MRI 上黒質と赤核とが一塊となって同定される例がある(図7)。このような例では、治療への反応が悪いといわれる。その他の皮質下変性疾患でも類似の所見が得られる。

MRI では、血流情報が得られるため、非侵襲的に血管像の描出も可能である。かつ、血流速度に応じた信号を描出することも可能となってきている。また、MRS を用い、生体のリン、水素、炭素などの化学情報から生体の代謝を追求する試みが行われている。

文 献

- 1) Creasey H, Rapoport SI: The aging human brain. *Ann Neurol* 17: 2-10, 1985
- 2) Brun A, Englund E: A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type. A patho-anatomical study. *Ann Neurol* 19: 253-262, 1986
- 3) Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA et al: Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 17: 1084-1089, 1986
- 4) Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF et al:

- Incidental subcortical lesions indentified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* **17**: 1090-1097, 1986
- 5) Kirkpatrick JB, Heyman LA: Whitematter lesions in MR imaging of clinically healthy brains of elderly subjects: Possible pathologic basis. *Radiology* **162**: 509-511, 1987
 - 6) Goto K, Ishii N, Fukasawa H: Diffuse white matter disease in the geriatric population. *Radiology* **141**: 687-695, 1981
 - 7) Latz PR, Ballinger WE Jr, Quisling RG: Subcortical arteriosclerotic encephalopathy. CT spectrum and pathologic correlation. *AJNR* **7**: 817-822, 1986
 - 8) LeMay M: CT changes in dementing diseases: A review. *AJNR* **7**: 841-853, 1986
 - 9) Fazekas F, Chawluk JB, Alaci A et al: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* **8**: 421-426, 1987
 - 10) Hallgren B, Sourander P: The nonhaemin iron in the cerebral cortex in Alzheimer's disease. *J Neurochem* **5**: 307-317, 1960
 - 11) Drayer BP, Burger P, Darwin R et al: Magnetic resonance imaging of brain iron. *AJNR* **7**: 373-380, 1986

アルツハイマー病の病態

Neuropathological Mechanism of Alzheimer's Disease

横浜市立大学医学部精神科／教授

松下 正明*

本日の会で述べようと思うことは、アルツハイマー病にみられる臨床症状とその変遷に対応する脳病変がどのような推移をもって出現してくるのかという問題である。

最近では、アルツハイマー病と老年痴呆を同一のものとして扱う傾向にあるが、私はその考えに批判的であり、ここでは、いわゆる初老期発症の狭義のアルツハイマー病に対象を絞ることにする。

アルツハイマー病の臨床症状およびその経過については表1に示す。その特徴は、脳血管性痴呆のそれと違って、症状とその出現パターンがかなり一定していることである。すなわち、記憶障害と意欲減退、うつ状態から始まり、失見当識、言語・行為・認識の障害、多動、徘徊、人格の形骸化、鏡現象、クリューバー・ビューシー症候群、

けいれん発作、筋固縮、姿勢異常などの典型的症状を経由して、末期には失外套症候群にいたる経過をとる。

いうまでもないことであるが、この臨床経過の背景には脳の構造の変化、つまり脳病変の継時的推移が対応している。私の研究を中心にしてそのことを明らかにすることが本講演の目的である。現在の画像診断の進歩により脳病変の推移はすでに生前より明らかにしうようになってきたが(X線CTの他に、MRIやSPECT、PETの検査が重要な武器となっている)、ここでは、剖検脳による病理組織学的検索によるデータを示す。

アルツハイマー病の神経病理は(表2)、肉眼的には脳重量の減少と脳回の著明な萎縮がみられ、とくに脳回の萎縮は側頭葉に局限して強調されることが少なくない(図1)。組織学的には神経細

表1 Alzheimer 病の各時期における臨床症状の特徴

Stage	症 状
第1期 (1～3年)	健忘 (記銘障害, 学習障害), Korsakoff 症候群, 失見当識, 意欲障害, 無欲, 抑うつ
第2期 (2～10年)	記憶, 記銘の著明な障害, 喚語障害, 失名詞, 理解力障害, 会話が成立しない, 構成失行, 着衣失行, 観念運動失行, 観念失行, 視空間失認, 地誌の見当識障害, 人物誤認, 失計算, 無関心, 無欲, 無頓着, 多幸症, 落ち着きのなさ, 徘徊, 人格の形骸化, “もってもらしさ”, 鏡現象, 姿勢異常, Klüver-Bucy 症候群, 痙攣
第3期 (8～12年)	失外套症候群, 言語崩壊, 無欲, 無動, ねたきり, 四肢固縮

* Masaaki MATSUSHITA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry and Neurology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama.

表 2 Alzheimer 病の神経病理

- 脳重量の著明な減少
 脳回の高度の萎縮（瀰漫性，限局性）
 大脳皮質，辺縁系に病変は強い
 病変は
- 1) 神経細胞の消失
 - 2) 神経原線維変化
 - 3) 老人斑
 - 4) 海馬における顆粒空胞変性

胞の消失，神経原線維変化（図 2），老人斑（図 3）の出現を特徴とする（表 3）。特徴的とはいえ、これらの病変はアルツハイマー病に特異的所見ではなく、脳の老化，ダウン症候群，ボクサー脳，脳炎後遺症などにしばしばみられるものであることは常に念頭においておかねばならないことである。

図 1

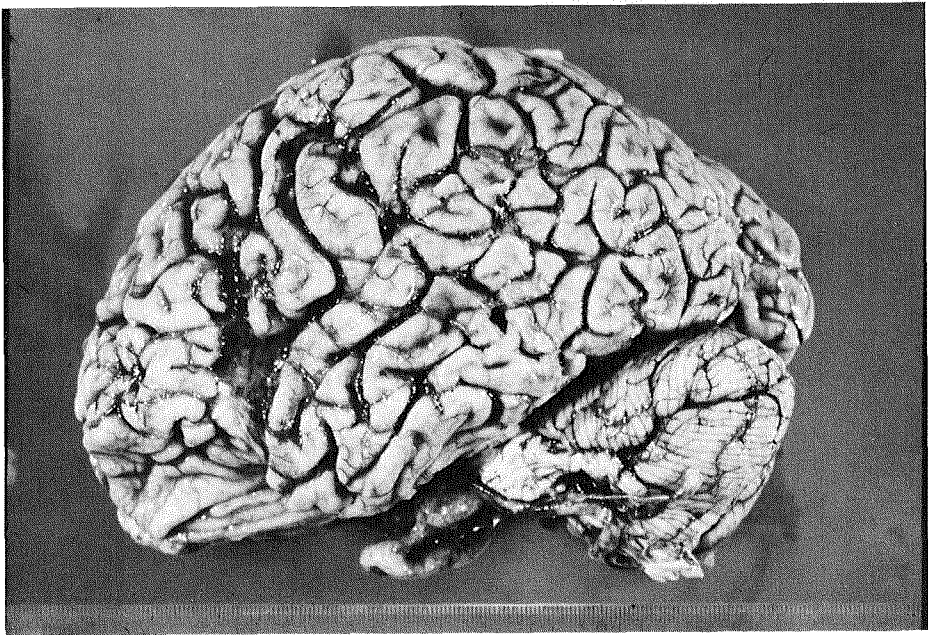
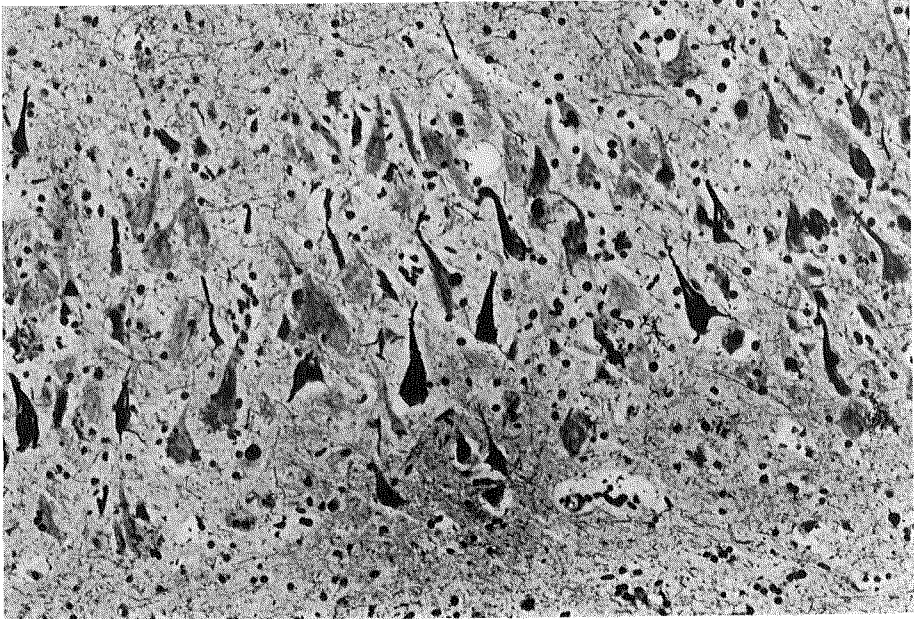


図 2



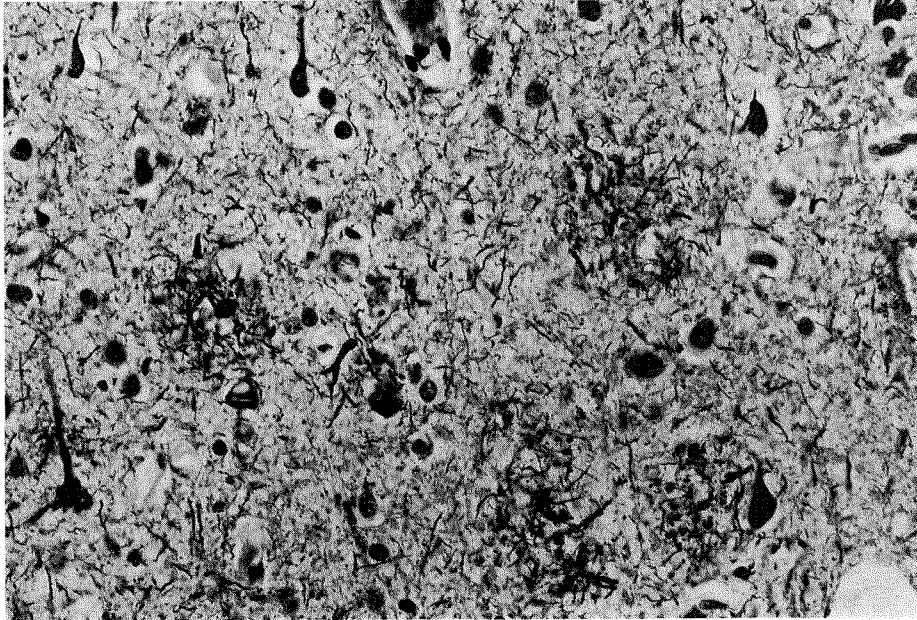


図 3

表 3 Alzheimer 病の形態学的特徴

1. 脳萎縮	限局性	痴呆と相関
2. 神経細胞消失	皮質 辺縁系	痴呆と相関
3. 老人斑	全脳灰白質	痴呆と相関
4. 神経原線維変化	全脳灰白質	痴呆と相関
5. 顆粒空胞変性	海馬	

また、これらの脳病変には好発部位があり、大脳皮質（とくに側頭葉，頭頂葉，後頭葉など脳の後半部の皮質），辺縁系（海馬，海馬傍回，扁桃体，内嗅野），視床下部，視床，脳幹の一部などがあげられる。

しかし、臨床の時期にあわせてより詳しい脳病変の分布をとることが必要である。

その一つの研究として神経細胞の消失をメルクマールとして大脳皮質病変の分布を調べた結果を示す。皮質病変を、所見なし，ごく軽微の神経細胞消失（図 4），軽度（図 5），中等度（図 6），そして，神経細胞がほとんどすべて消失している高度病変の 5 段階に分けて，できるだけ多くの部位で分布を調べた。まず第 2 期に死亡した群の症

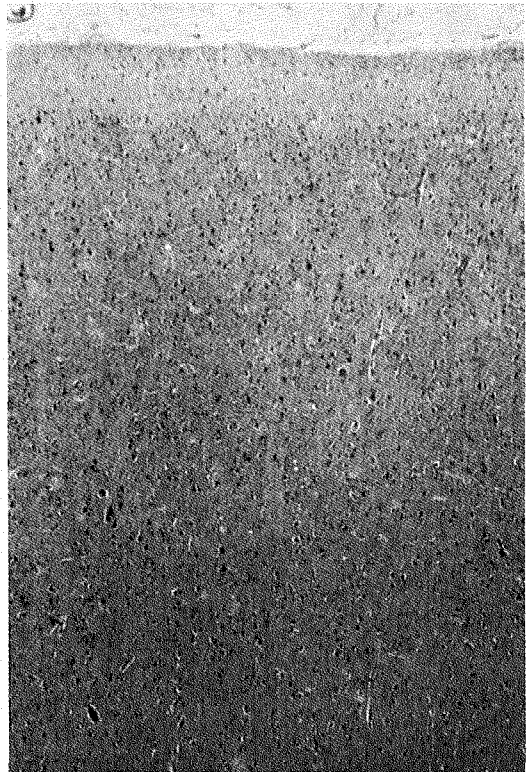


図 4

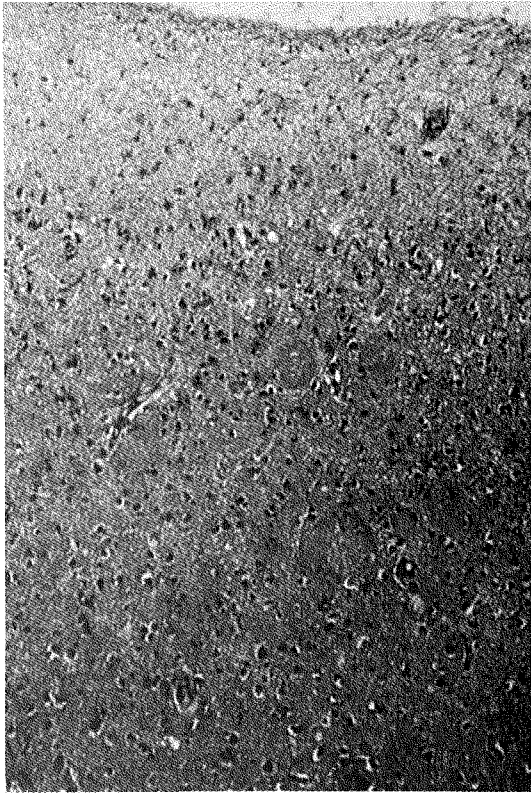


図 5

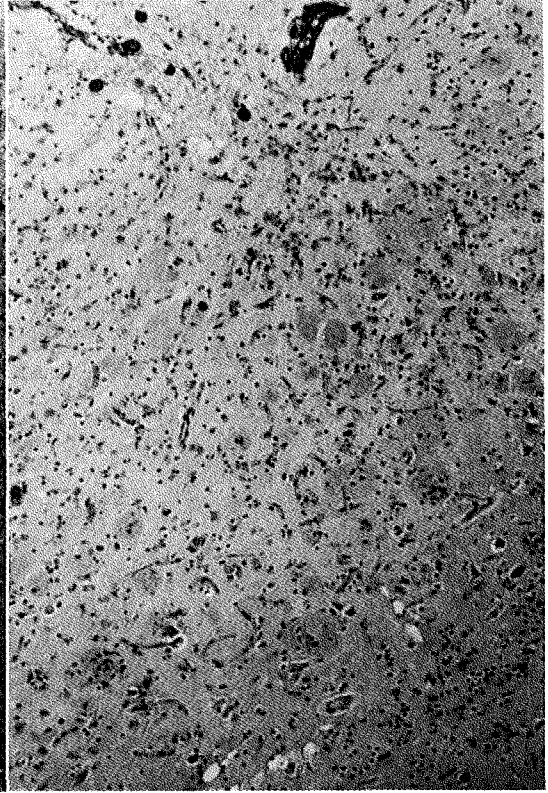
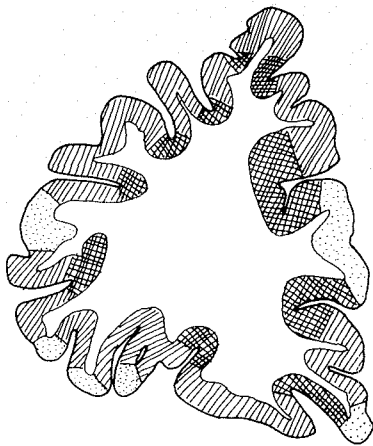
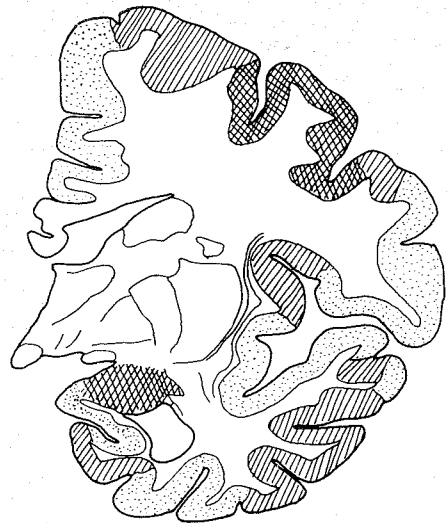


図 6



VERY SLIGHT SLIGHT MODERATE



VERY SLIGHT SLIGHT MODERATE

図 7 O.M. M. 58 yrs. (5 yrs)

図 8 M.K. F. 64 yrs. (7 yrs)

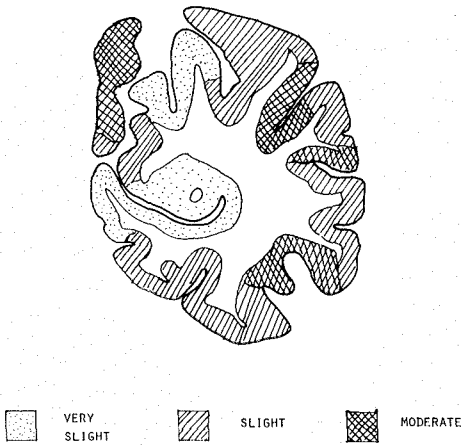


図 9 M.K. F. 64 yrs. (7 yrs)

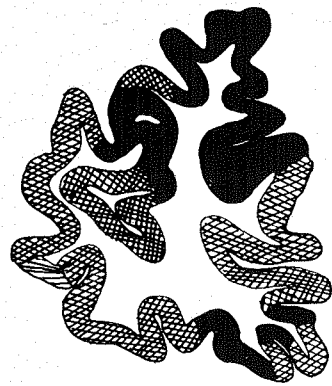


図10 T.Y. M. 63 yrs. (13 y. 1060 G.)

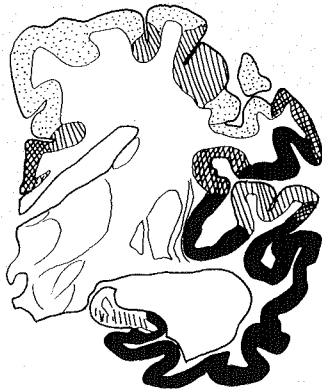


図11 T.K. F. 62 yrs. (15 y. 755 G.)

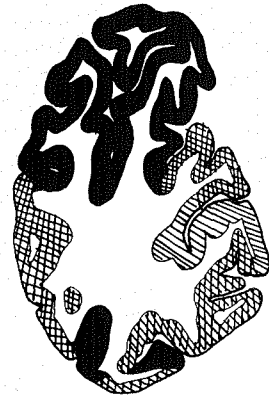


図12 I.Y. F. 57 yrs. (12 y. 800 G.)

例（8例）からの代表的な図を示す（図7, 8, 9）。点部が軽微，斜線部が軽度，十字部が中等度，黒色部が高度の病変部を現す。次いで，第3期の末期にいたって死亡した群（8例）からの例を示す（図10, 11, 12）。これらの所見を総合して図式化したのが図13である。点の密度が濃いほど病変が高度であることを現している。

すなわち，これらの大脳皮質病変分布からいえることは，皮質病変は一様に分布することはなく，ある一定のパターンがあること，皮質病変は頭頂葉や側頭葉に著しいこと，皮質谷部に病変は強いこと，前・中・後大脳動脈灌流域の境界部に高度

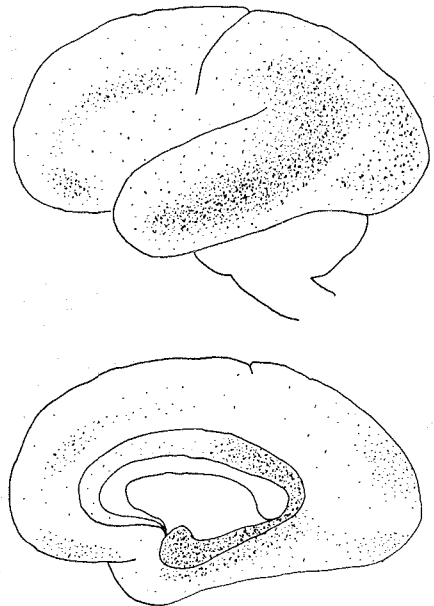


図13 Schematic representation of distribution and severity of degeneration in Alzheimer's disease

の病変がみられること、当然のことながら末期群では早期群より高度の病変が広汎にわたってみられるが、鳥距回、中心回など病変を免れる部位があることなどであった。とくに、大脳皮質病変がいわゆる循環障害や低酸素症に脆弱な部位に強調されて出現することは、アルツハイマー病における脳変性変化が脳循環の影響を受けることを示しており、本疾患における脳病変の発現および進展機序を考える上で重要な知見であると思われる。

さらに、アルツハイマー病における大脳白質病変、基底核（とくに視床や視床下部病変）や脳幹における病変分布においても特徴的な所見が得ら

れた（講演においてはその要点を述べたが、本文では省略する）。

また、上記した脳病変と臨床症状、およびその経過との関連についても言及したが、本稿ではふれないことにする。

参考文献

- 1) 松下正明：アルツハイマー病の形態学的特徴。臨床神経
- 2) 松下正明：脳障害部位よりみた痴呆の分類とアルツハイマー型痴呆。日本臨床 **46**: 1521-1525, 1988
- 3) 松下正明：アルツハイマー病およびアルツハイマー型老年痴呆の臨床。Medical Practice **6**: 353-358, 1989

第2回東北老年期痴呆研究会

The 2nd Annual Meeting of The Tohoku
Research Group on Senile Dementia

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

小暮 久也
Kyuya KOGURE, M.D.

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

伊藤 政志
Masashi ITO, M.D.

東儀 英夫
Hideo TOHGI, M.D.

笹生 俊一
Shun-ichi SASO, M.D.

十束 支朗
Shiro TOTSUKA, M.D.

菱川 泰夫
Yasuo HISHIKAWA, M.D.

金谷 春之
Haruyuki KANAYA, M.D.

佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.

高階 憲司
Kenji TAKASHINA, M.D.

熊代 永
Hisashi KUMASHIRO, M.D.

(敬称略 県別五十音順)

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

秋田県における痴呆性老人に関する疫学調査

Some Epidemiological Studies for Dementia of Elderly Inhabitants and It's Care System in Akita

秋田県立脳血管研究センター疫学研究部／部長

鈴木 一夫*

1. はじめに

この研究では、秋田県で行われた3種類の痴呆性老人の調査を通して、①痴呆性老人の実態を明らかにし、②さらに秋田県が試行的に行った痴呆性老人の介護に関する福祉・保健システムについて分析した。

2. 痴呆性老人に関する調査

a. 秋田県老人健康調査(表1)

結果：痴呆を疑われるものが65歳以上の人口の7.4%を占めた(図1)。痴呆性老人は年齢が高齢になるに従い増加し、65歳から69歳では3.0%であるのに対して、80歳以上では8.2%であった。性別に見ると、男が痴呆性老人の42%、女が58%を占めたが、65歳以上の老人人口に占める女性の割合も57%であるため性による差は見られなかった。

特徴：この調査の分析方法は厳密には痴呆を診断していないが、問題を抱える老人を選び出す目的においては優れた方法で、しかも簡便であり、大集団に対する調査や実態把握に適している。

b. 雄和町老人調査(表2)

結果：痴呆の有病率は7.3%で、これを性別に見ると、男性では8.6%、女性では6.4%であった(表3)。同様の方法で行われた他地区での有病率と比較してみると、雄和町の特徴は、男女とも痴呆の有病率が高いが、男性ではとりわけ高い(図

表1 秋田県老人健康調査

調査対象：県内在住の65歳以上老人全員。14万7307人
調査方法：在宅者は留め置き法によるアンケート調査
昭和58年9月に民生委員が配付回収を担当した施設入所者に対しては老人福祉施設長が記入
回収率：94.4%

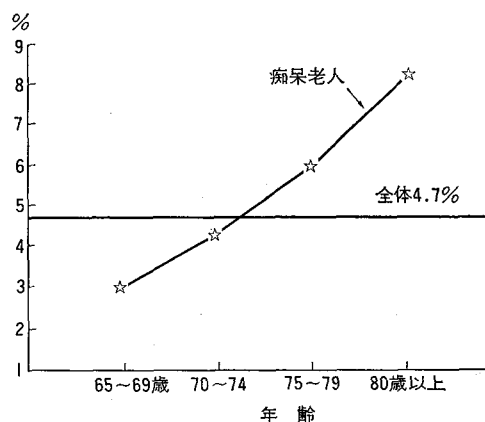


図1 年齢階層別人数に占める痴呆老人

2)。痴呆の病型別割合は、男性では51%が脳血管性痴呆であるのに対し、女性では17%であった(表4)。男性では脳血管性痴呆が多く、そのため雄和町では、脳卒中を起こしやすい男性が他地区と際立った差を示した。脳卒中と痴呆の関係は、脳卒中の既往歴を有するものでは、痴呆の有病率が27%であるのに対し、既往のないものでは3

*Kazuo SUZUKI, M.D.: Director, Division of Epidemiology, Research Institute for Brain and Blood Vessels AKITA

表2 雄和町老人調査

調査対象：雄和町在住の65歳以上の老人の全員。1235人
 調査方法：東京都が昭和55年に行った調査と同様
 および調査は基礎調査と専門調査に分かれる
 回収率 基礎調査は昭和58年8月に行い、97.5%の有効回答を得た
 痴呆の疑いの人に対し医師による訪問調査
 専門調査の有効調査率は86%であった

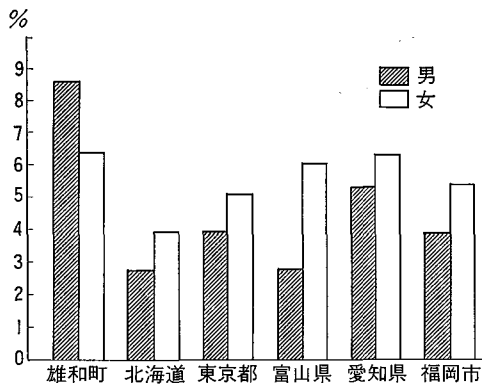


図2 性別にみた65歳以上痴呆有病率

%であった(表5)。

特徴：厳密な痴呆老人調査で、結果の信頼性が高い。東京都をはじめ日本各地で同一方法での調査がなされているため地域比較が可能である。他の方法と比べ費用がかかる。

c. 在宅痴呆性老人の介護者実態調査(表6)

結果：介護者は女性が多く全体の92%を占めた。年齢で見ると、50歳代がもっとも多い(図3)。介護をして大変だと思われることは、物忘れ、入浴の介助、用便の汚れ、洗濯の回数が上位を占めた(表7)。介護者の悩みでは、無気力や自殺、家出を考えた人が4%前後に認められ問題の深刻さをうかがわせた(表8)。生活や環境の悩みは、仕事に出たいが出られない、介護費用がかさむ、が多く、経済的にもかなり困る実態が示された(表9)。

福祉サービスの利用状況では、家庭奉仕員の利用は12%に認められたが、全体に低調であった(表10)。今後必要とするサービスでは、痴呆性老人の短期保護、介護手当の支給、医師の訪問、訪問介護指導、入浴サービスが上位を占めた(表

表3 痴呆性老人の出現率

年齢	全体	男性	女性
65~69	9.42人 (2.3%)	6.00人 (3.2%)	3.35人 (1.6%)
70~74	21.56 (6.2%)	15.36 (10.1%)	6.25 (3.2%)
75~79	20.57 (9.4%)	7.96 (8.7%)	12.63 (9.9%)
80~84	19.52 (16.7%)	7.50 (18.3%)	12.16 (16.0%)
85~	12.86 (23.8%)	5.60 (32.6%)	7.33 (19.8%)
合計	83.93 (7.3%)	42.42 (8.6%)	41.72 (6.4%)

表4 痴呆性老人の病型

病型	男性	女性
老年痴呆	3人 (8.6%)	9人 (25.0%)
脳血管性痴呆	18人 (51.4%)	6人 (16.7%)
鑑別困難	14人 (40.0%)	21人 (58.3%)
合計	35人 (49.3%)	36人 (50.7%)

表5 脳卒中既往歴と痴呆出現率

	脳卒中既往歴		出現率
	あり (痴呆)		
男性	81人 (22人)		27%
女性	55人 (15人)		27%
	136人 (37人)		
		なし (痴呆)	出現率
男性	410人	(13人)	3%
女性	598人	(21人)	3%
	1,008人	(34人)	

表6 在宅痴呆性老人の介護者実態調査

調査対象：秋田県の65歳以上の痴呆老人を介護する主たる介護者。586人
 調査方法：昭和60年9月に民生委員が家庭を訪問し調査内容を記入した
 回収率：82%

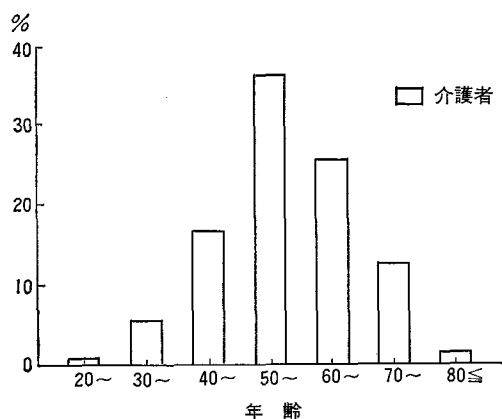


図3 介護者の年齢

表8 介護者の悩み

	秋田県	全 国
1. 体が疲れる	56.1%	56.6%
2. 睡眠不足になりがち	49.5	50.8
3. 自分の自由になる時間がない	46.2	51.3
4. この先どうなるか分からないという不安感がいつもある	39.1	40.8
5. 気持ちがふさぎこみがち	26.8	30.7
6. 病気がちで健康に不安	25.8	31.1
7. 家庭生活そのものが不安	15.6	25.0
8. 家庭に当たり散らしたりする	12.9	11.9
9. 無気力	4.8	14.8
10. 自殺や心中も考えた事もあるくらいに精神的に疲れている	4.4	4.4
11. 家出を考えた事もある	3.1	3.6
12. その他	1.2	4.2
13. 悩んでいる事は特にない	22.2	13.9

11). 老人ホームへの入所や病院への入院を必要と考える介護者を合わせると33%になり、現在の在宅介護者のうち1/3は在宅や病院での介護を望んでいることをうかがわせた。これら秋田県の傾向は全国のものとは変わりなかった。

三つの調査から、秋田県の痴呆性老人の実態は表12にまとめた。

3. 痴呆性老人対策の試行

目的：痴呆を疑われる人を診断し、現在ある福祉・保健制度で在宅介護をどこまで援助できるかを明らかにする。

方法：痴呆を疑われる人の情報は町役場や社協が集め、それを基に専門医師による診断を行い、

表7 世話をして大変だと感じること

	秋田県	全 国
1. 物忘れがひどい	65.7%	66.4%
2. 入浴に介助が必要である	60.1	63.3
3. 用便などで衣服・室内が汚れる	57.0	53.9
4. 洗濯の量、回数が多い	56.5	52.0
5. おなじことを何度も聞く	47.0	50.5
6. 食べた事を忘れて食べてないと言う	45.9	46.2
7. 意志の疎通がうまくいかない	41.6	45.3
8. 夜と昼をとりちがえる	35.1	36.3
9. 掃除の回数が多い	30.1	28.2
10. おむつを使用している	28.1	35.5
11. 火の取り扱いに監視が必要で目が離せない	27.9	27.1
12. 家族の顔もわからない	24.9	26.8
13. 疑い深くなっている	24.9	24.2
14. 食事の時間がずれている	22.0	25.6
15. 作り話をよく言い、ある事ない事を他人に告げる	19.3	19.8
16. 老人の献立が他の家族と別である	17.7	22.2
17. 一人で外出し家に戻れなくなる	16.0	18.6
18. 何でも食べてしまう(異食)	13.9	15.1
19. 他人の物を無断で持ってくる	5.2	6.2
20. 不必要なものをむやみに買う	3.3	4.0
21. その他	3.7	7.4
22. 特に大変だと感じる事はない	12.9	4.9

表9 生活や環境のことで困ること

	秋田県	全 国
1. 仕事に出たいがなかなか出られない	23.3%	22.4%
2. 介護をしていて費用がかさむ	20.6	17.9
3. 住居の周辺に危険が多い	8.7	9.3
4. 他にも世話の必要な家族がいる	7.5	7.8
5. 気やすく診てくれる医師がいない	6.9	6.6
6. 介護の方法がわからない	6.7	6.5
7. 困ったときに病院や施設が受入れてくれない	6.7	8.6
8. 入院させたいが費用を負担できない	4.4	6.5
9. 住居の中に危険が多い	3.7	3.6
10. 住居が狭い	3.1	5.8
11. その他	2.7	2.7
12. 困っている事は特にない	39.3	33.2

表10 現在受けているサービス

	秋田県	全 国
1. 家庭奉仕員（ホームヘルパー）	12.3%	7.4%
2. 介護手当の支給	9.8	14.1
3. 訪問介護指導	8.7	11.6
4. 痴呆性老人の短期保護	8.1	5.8
5. 病院への入院	7.9	0.0
6. 入浴サービス	6.2	7.6
7. ふとん乾燥など	5.0	3.4
8. 老人ホームへの入所	3.7	0.0
9. 介護教室	3.5	3.4
10. 生活保護	3.1	2.2
11. 訪問サービス	2.9	2.7
12. 家族会	2.9	3.0
13. 日常生活用具の貸出、給付	2.3	3.9
14. 相談コーナーの相談	1.9	2.2
15. 洗濯サービス	1.9	1.2
16. 給食サービス	1.9	1.2
17. 介護用品の展示	1.2	1.7
18. 電話相談	0.4	1.9
19. 輸送サービス	0.4	0.7
20. 通所サービス	0.2	0.6

表12

県調査での雄和町の痴呆	7.0%
雄和町の痴呆調査	7.3%
県の調査から	6,802人
144,736人の4.7%	(秋田県の痴呆老人)
雄和町の調査から	476人
6,802人の7.0%	(高度の痴呆)
介護家族の調査から	593人
852人の69.7%	(高度の痴呆)

さらに各関連領域の人達が現行制度の中で対象者処遇のを決定した。

結果：参加した6町村から痴呆を疑われる人の情報が127人あった(表13)。このうち61人(48%)はスタディーへの協力を拒否した。協力を得た66人のうち10人は痴呆の診断前に死亡し、56人に精神科医師が診察を行った。その結果、49人(88%)が痴呆と診断された。そのうち33人(67%)については福祉サービスの対象になると判断された。しかし、17件の痴呆性老人介護家族は、家族の介護力が十分であるなどの理由で福祉保健制度を使う意志がなく、利用を拒否した。福祉サービスを受け入れた16件のうち5件はすでになん

表11 今後必要と考えるサービス

	秋田県	全 国
1. 痴呆性老人の短期保護	43.0%	39.2%
2. 介護手当の支給	41.0	37.4
3. 医師の訪問	31.0	29.5
4. 訪問介護指導	25.6	28.7
5. 入浴サービス	24.3	26.2
6. 家庭奉仕員（ホームヘルパー）	22.7	18.9
7. 託老所の利用	20.2	16.4
8. 老人ホームへの入所	16.8	16.2
9. 留守番	16.8	18.1
10. 病院への入院	16.4	20.6
11. おむつの貸出、支給	16.0	20.4
12. 介護教室	16.0	14.5
13. 相談コーナーの設置	10.8	11.8
14. 介護用品の展示	9.8	10.2
15. 洗濯サービス	6.7	4.9
16. 電話相談	5.4	9.8
17. おむつの洗濯	4.8	4.3
18. 介護講習のビデオ等の貸出	4.6	3.7
19. 家族会	4.4	5.4
20. ナイトケア（夜間の託老所）	3.3	4.0
21. 給食サービス	3.1	5.1
22. 生活保護	2.9	2.9
23. 買物サービス	1.0	1.2

表13 県のパイロットスタディーの結果

拒 否	61	127人 ↓	協 力
死 亡	10	66 ↓	医師診断
な し	7	56 ↓	痴呆あり
不 必 要	16	49 ↓	福祉サービス
拒 否	17	33 ↓	受 け た
以前から	5	16 ↓	新規に受けた
		11	

らかのサービスを利用していたが、11件はこのスタディーがきっかけとなり福祉サービスを受けた。この結果から、現行の福祉制度でも対象者に対する対応をかえれば現在の2倍の潜在需要が見込めることを示している。また、痴呆が疑われる家族のうち半数は、行政のこのような対策に対し拒絶的な態度をとる事実は、痴呆という精神症状をもつ人や家族に対する外部からの対応の難しさを示している。

老年期痴呆の画像診断

Diagnosis of Senile Dementia by Computer Imaging

東北大学サイクロトロン・R Iセンター
サイクロトロン核医学研究部/助教授

伊藤 正敏*

1. はじめに

近年の画像診断法は著しく進歩し、X線 CT、MRI、核医学 CT が開発され、脳細部の形態と機能が三次元的に評価可能になってきている。ここでは、核医学 CT の一つであるポジトロン CT (PET) を中心に痴呆の画像診断の現況を紹介する。ポジトロンとは、プラスの電化を持った電子、すなわち、陽電子を指し、ある種の放射性核種の壊変に際して放出される。その寿命はきわめて短く、陰電子と合体し消滅 γ 線として飛散する。これを捉えて画像化するのが本断層法である。測定原理を図1で説明する。使用される核種は、主として ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F と、人体の基本構成要素であるので、原理的には、すべての化合

物が標識の対象となる。すなわち、オートラジオグラフィとして、動物でのみ可能であった臓器の代謝の評価が臨床検査と化することになった。一方、アイソトープの半減期が2~110分と短く、病院内にサイクロトロンを設置し標識合成を行う必要が生じた。表1に臨床利用されている主要な標識薬剤を示す。

2. 形態からみた脳老化と痴呆

脳の重量は、20歳代を頂点として次第に減少して行く^{1~2)}。X線 CT の登場により非侵襲的に脳体積が計測されるようになり、脳萎縮のマスタディが可能となった。図2にその例をあげるが、脳体積は、40歳以降次第に下降し、70歳代で加速

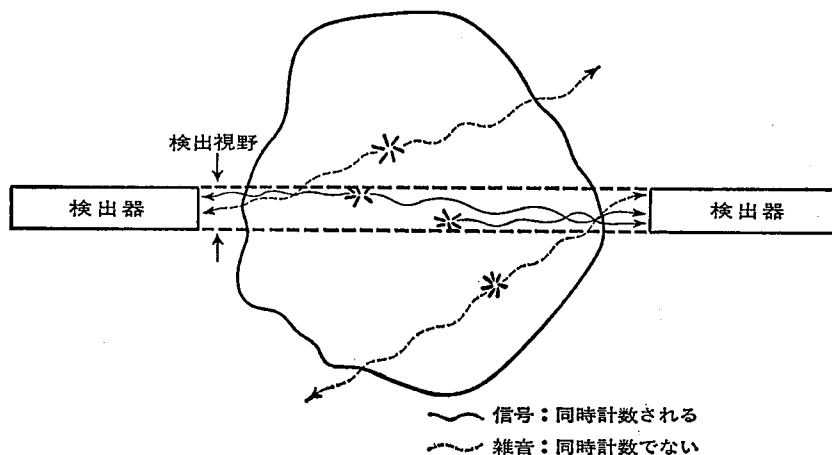


図1 ポジトロン計数
法原理

陽電子は陰電子と合体することで消滅し、一対の γ 線を放出する。検出器を対向して配置することで、両者を捉える。信号か雑音かは、同時計数回路で判定する。

*Masatoshi ITOH, M.D.: Associate Professor, Nuclear Medicine Section, Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University, Sendai.

表1 ポジトロン臨床用標識薬剤 (東北大学)

核種	半減期	化合物	使用目的	定量性
15-O	2分	C ¹⁵ O ₂	血液量	定性
		H ₂ ¹⁵ O	血液量	定量
		¹⁵ O ₂	酸素消費量	定量
		C ¹⁵ O	血液量	定量
13-N	10分	¹³ N-アンモニア	血液量?	半定量
11-C	20分	¹¹ CO	血液量	定量
		¹¹ C-メチオニン	メチオニン取り込み	半定量
		¹¹ C-グルコース	糖代謝	定性
18-F	110分	¹⁸ F-デオキシグルコース	糖消費量	定量
		同(散)	気管支繊毛運動	定性
		¹⁸ F-デオキシガラクトース	ガラクトース代謝	半定量
		¹⁸ F-オキシウリジン	核酸代謝	定性
		¹⁸ F-DOPA	ドーパミン合成能	半定量

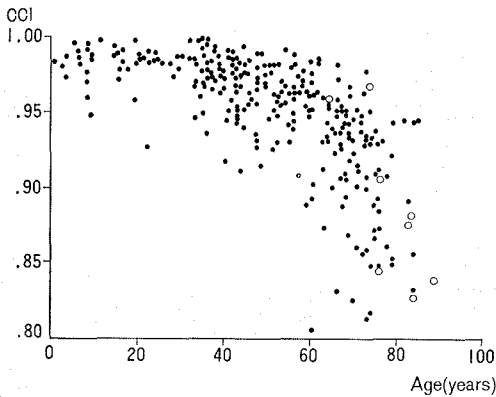


図2 加齢に伴う脳萎縮の進行

脳萎縮度を脳体積の頭蓋腔に対する比 (CCI) で表した。60歳以降個体差が進行する。痴呆患者を○で示した (厚生会長町病院・佐藤行夫先生の協力による)。

度的に脳萎縮が進行している。しかし、老齢となっても脳萎縮性変化の軽度の人もみられ、加齢とともに個体差が大きくなるといえる。痴呆患者において脳萎縮が進行しているとの報告が多い³⁻⁵⁾ (Gado, 1982; Huckman, 1975; Jacody, 1980) が、萎縮度のみで健康老人と分離は困難である。

3. 代謝からみた脳老化

脳の形態的变化と機能障害の範囲は必ずしも一致しない。図3に陳旧性脳出血症例のX線CT像を示すが、被殻、外包に局限した障害をみるのみである。脳のブドウ糖消費量を¹⁸FDG-PETを使用して画像化すると、左半球全体に代謝の低下

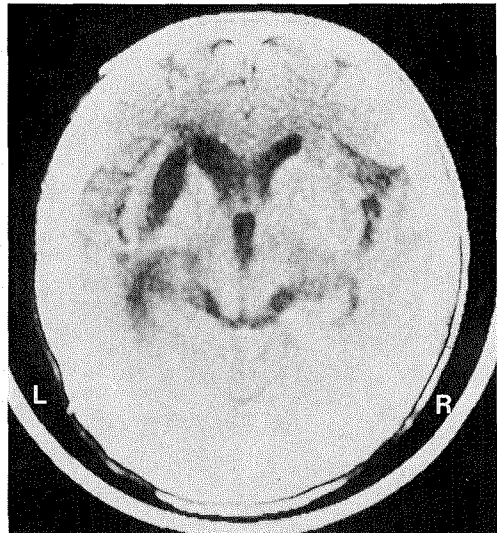


図3 陳旧性脳出血症例のX線CT像

被殻、外包に局限した病巣があるが、皮質に異常はみられない。

があることが示された (図4)。小脳においては、右半球での低下がみられ、神経伝達路の遮断による遠隔効果 (diaschisis) の存在が確認された。このように脳の障害は、PETの方がより正確であるが、糖代謝画像のみでの評価も、また不十分で、神経伝達物質の合成、受容体の評価が必要である。図5に¹⁸F-DOPAを投与後の線条体への放射能の集積の状況を示す。パーキンソン痴呆では、このような集積はみられない。

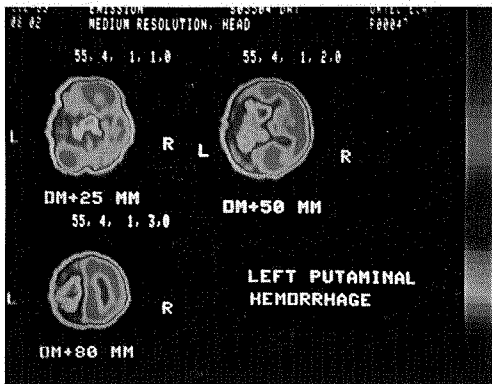


図4 脳のブドウ糖消費量図

左半球全体と小脳右側での代謝の低下がみられ、遠隔効果 (diaschesis) の存在が確認された。

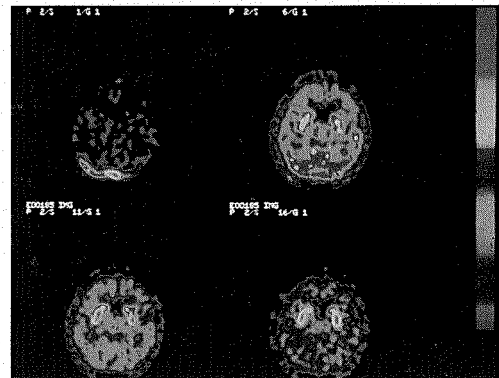


図5 ^{18}F -L-DOPA の PET 像

^{18}F -L-DOPA 投与直後から 60 分までの RI 分布の時間変化を左上から右下に示す。最後は、線条体に選択的に集積する。

ポジトロン CT を使用すれば、脳血流と代謝を同時に測定でき両者の相関をみることができる。脳血流低下の状況においても代謝は比較的に保たれる傾向にあり、酸素消費量と血流量との比 (酸素抽出率, OEF) の上昇として検出することができる。一方、神経細胞の代謝障害が前面にある場合は、OEF は、低下するが正常範囲にあり、虚血の診断指標とされる⁹⁾。実際には、慢性の虚血状態では、神経細胞における代謝障害や細胞数の減少があり、OEF の上昇を検出し難くなる。しかし、その状況でも、注意深くデータを検討すれば OEF の軽度の増加を検出できるとされる (Pozzilli ら)⁷⁾。Alzheimer 型痴呆においては、血流と代謝ともに同程度の低下を示す。われわれが検討したところによれば、これら患者の脳においては、ブドウ糖代謝量と酸素代謝量に解離がみられた⁸⁾。脳は、エネルギー産生を、もっぱら解糖に頼っている。正常では、ブドウ糖と酸素の消費はモル比にして約 6 である。ところが、Alzheimer 型痴呆の患者で測定したところ、この比が約 4 と低下していた。これは、解糖酵素系に障害があることを示唆するものであり、Alzheimer 病における神経細胞の代謝障害の証明と思われる。このような代謝の異常は、血管性痴呆脳では検出されなかった。

4. 画像診断による痴呆の鑑別診断

a. 血管性痴呆

脳血管性痴呆における主な傷害の場は皮質下白質および基底核であり、ここに多発する lacunae で多発梗塞性痴呆が特徴づけられる。しかし、健康老人においてもしばしば無症候性の lacunae を伴い (Brust)⁹⁾、また、Alzheimer 型痴呆脳に血管病変が証明され (Thomlinson ら¹⁰⁾, 1970; Brun ら¹¹⁾, 1986) のので、多発する白質病変のみで血管性痴呆と診断することはできない。Binswanger 型では、脳萎縮に加え脳室周辺の白質を中心とした小梗塞巣、脱髄を伴う広汎かつ両側性の NMR 信号の増大域 (PVH) が特徴である。皮質直下の弓状線維は、皮質からの血流をうけるため皮質下白質が温存されるのが鑑別点となる (Drayer, 1988)¹²⁾。脳血管性痴呆に共通する点として灰白質のうちでは、基底核がより傷害されるため脳血流像で同部の血流低下が通常確認される。前述したようにポジトロン CT を用いれば、脳血流量の低下に加え、代償としての血管拡張と酸素抽出率の上昇がみられ診断点となる。多発梗塞性痴呆においては、健康脳組織と傷害組織がマダラ状に混在する点も特徴となる。図 6, 7 に 1 例を正常例と対比して示す。

b. Alzheimer 型痴呆

この型の病変の場は皮質、とくに連合野と海馬である。したがって、脳の萎縮は皮質の萎縮が主体であり、それも前頭・側頭・頭頂葉の変化が中心となる。前で述べた白質病変が軽度であること

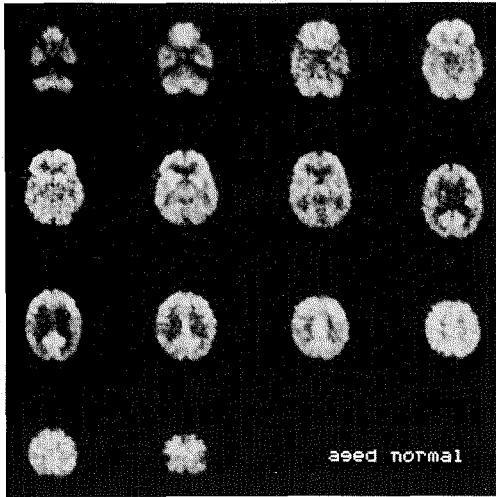


図6 正常人の脳ブドウ糖消費画像

眼か外耳道線に平行に7mm幅での連続画像である。閉眼時では、後頭葉よりも前頭葉の代謝レベルが高く、hyperfrontality と呼ばれている。

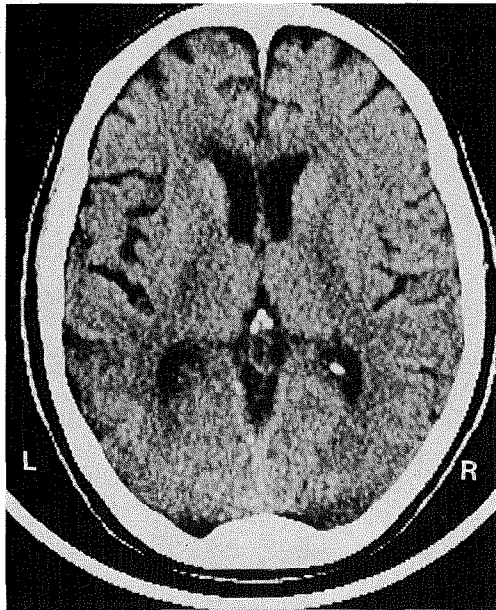


図8 Alzheimer型老年痴呆のX線画CT像
特別の異常はみられない。

も鑑別点となる。ポジトロンCTでは、連合野の代謝の低下が認められるとともに (Foster ら, 1984)¹³⁾, 基底核の代謝が保たれる傾向にあることが血管性痴呆との鑑別点となる。障害は通常両側性であることも鑑別点であるが、非対称的分布

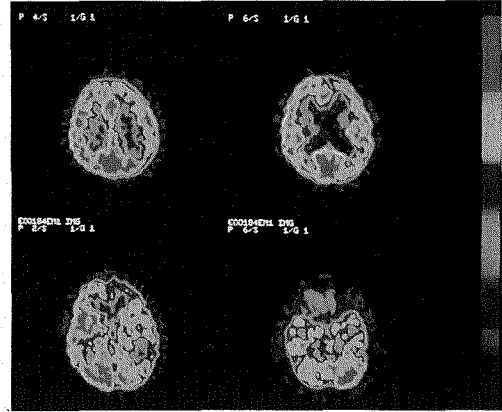


図7 血管性痴呆症例のFDG画像

Hyperfrontalityが消失している。左右非対称的な糖代謝の低下がみられる。

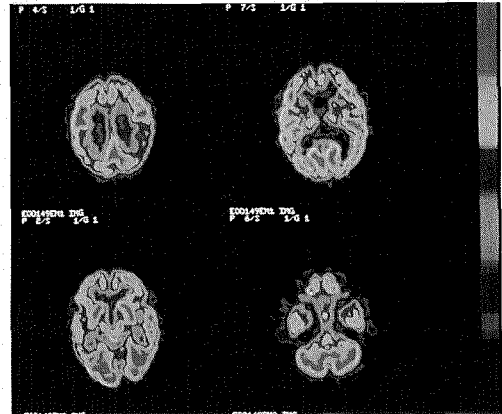


図9 Alzheimer型老年痴呆のPET

代謝の低下は連合野にみられ比較的対称性である。

を示しうる。前述したようにブドウ糖の代謝傷害が認められた場合は、変性型痴呆の確定診断となる可能性がある。神経伝達系の低下も補助診断となる。図8, 9に1例を示す。鑑別の要点を表2にまとめた。

文 献

- 1) 蓑島 高編：日本人人体数値表. 技報堂, 東京, 1958, pp 53-68
- 2) Brody H: Organization of cerebral cortex. III. A study of aging in the human cerebral cortex. J Compar Neurol 102: 511-556, 1955
- 3) Gado M, Hughes CP, Danziger W, Chi D, Jost G & Breg L: Volumetric measurements

表2 画像による痴呆の鑑別診断

	アルツハイマー型痴呆	血管性痴呆
X-CT	変化は軽度	脳室拡大, 脳萎縮
MRI	脳皮質の萎縮	PVH
PET	血流, 代謝の低下 基底核の変化は軽い 対称性のこと多し 連合野主体の変化 ブドウ糖代謝に障害 神経伝達物質合成障害	同左 基底核が障害される 非対称性 多発性の変化

of the cerebrospinal fluid space in demented subjects and controls. *Radiology* **114** : 535-538, 1982

- 4) Huckman MS, Fox J & Topel J : The validity of criteria for the evaluation of cerebral atrophy by computed tomography. *Radiology* **116** : 85-92, 1975
- 5) Jacoby RJ & Levy R : Computed tomography in the elderly. 2. Senile dementia : Diagnosis and functional impairment. *Br J Psychol* **136** : 256-269, 1980
- 6) Lenzi GL, Jones T, McKenzie CG & Moss S : Non invasive regional study chronic cerebrovascular disorders using the oxygen-15 in-

halation technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **41** : 11-17, 1978

- 7) Pozzilli C, Itoh M, Matuszawa T et al : Positron emission tomography in minor ischemic stroke using oxygen-15 steady state technique. *J Cereb Blood Flow Metabol* **7** : 137-147, 1987
- 8) Hatazawa J, Matsuzawa T, Itoh M et al : Disturbance of cerebral oxidative metabolism of glucose in patients with Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metabol* **15** [Suppl 1] : 129-130, 1985
- 9) Brust JCM : Vascular dementia-still overdiagnosed. *Stroke* **140** : 298-300, 1983
- 10) Thomlinson BE, Blessed G & Roth M : Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* **11** : 205-242, 1970
- 11) Brun A & Englund E : A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type : A pathoanatomical study. *Ann Neurol* **19** : 253-262, 1986
- 12) Drayer BP : Imaging of the aging brain. Part II. Pathologic conditions. *Radiology* **166** : 797-806, 1988
- 13) Foster NL, Chase TN, Mansi L et al : Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **16** : 649-654, 1984

Alzheimer 型痴呆に 関する最近の知見

Recent Advances in the Study of Alzheimer Type Dementia

群馬大学医学部神経内科/教授

平井 俊策*

1. はじめに

Alzheimer 型痴呆は、初老期に発症する Alzheimer 病と老年期に発症する Alzheimer 型老年痴呆の総称である。従来、日本では脳血管性痴呆のほうが注目されてきたが、われわれは以前から、日本にも脳血管性痴呆とほぼ同じ程度の数の Alzheimer 型痴呆がいて考えられ、ただ欧米と異なり、これに脳血管障害を合併した混合型となる例がより多いので、見掛け上脳血管性痴呆の比率が多くなるのであろうことを剖検例より検索して主張してきた¹⁾。近年、Alzheimer 型痴呆への関心が高まり、この数年の間に基礎的研究が著しく進歩した。最近の進歩を中心に、私どもの教室での研究成果も交えて以下述べてみたい。

2. 老人斑に関する研究の進歩

Alzheimer 型痴呆を特徴づける病理学的変化は、Alzheimer 神経原線維変化と老人斑の著しい

出現である。まず老人斑に関する最近の知見について述べる。老人斑は痴呆のない老年者にも出現するが痴呆例には著しく多い(表1)。典型的老人斑は、中心に芯があり周囲に冠があるが、芯にはアミロイドが存在する(図1, 2)。このアミロイドは従来見出されたどのアミロイドとも異なることは以前から知られていたが、1985年 Masters²⁾により、ここからβタンパクという特異なタンパクが取り出され、28個からなるそのアミノ酸配列も明らかにされた。図3は、われわれのところで合成βタンパクに対する抗体を作成し免疫組織化学的に染めた老人斑である。老人斑にはアミロイドが通常の染色で認められる typical plaque や core plaque のほかに、これのみられない primitive plaque (原始老人斑)があり(図4)、従来は表2のような順序で老人斑が発達すると考えられてきた。このためアミロイドは、老人斑においては二次的沈着物であって、神経突起の変性の

表1 老人斑と痴呆の関係(自験例)

	出現数	非痴呆例(55例) 数(%)	痴呆例(76例) 数(%)	境界例(20例) 数(%)
老人斑	0	45(81.8)	29(38.3)	11(55.0)
	1~10	4(7.3)	7(9.2)	3(15.0)
	11~50	2(3.6)	7(9.2)	3(15.0)
	51~100	1(1.8)	2(2.6)	1(5.0)
	101~500	3(5.5)	25(32.9)	1(5.0)
	501~	0	6(7.9)	1(5.0)

*Shunsaku HIRAI, M.D.: Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Gunma University, Maebashi.

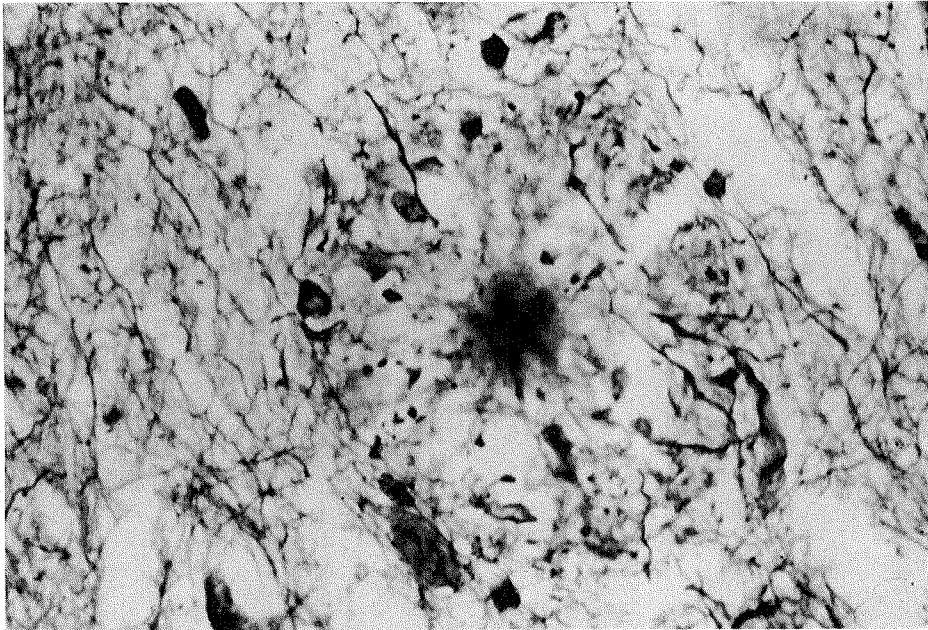


図1 典型的老人斑（中心に芯があり，周囲に冠が存在する）
（ボディアン染色）

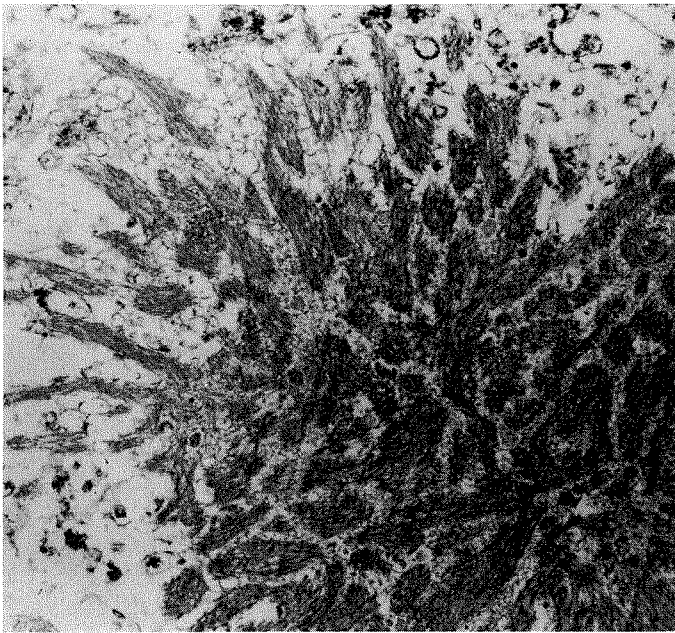


図2 典型的老人斑（芯の中のアミロイド）（電顕像）

ほうが一次的とする考えがあり，neuritic plaque（神経突起斑）とも呼ばれた。しかし， β タンパクの抗体で染めると，原始老人斑も陽性で，さらに変性突起のないびまん性老人斑と呼ぶべき老人斑も陽性（図5）であることをわれわれは観察しており³⁾⁴⁾，アミロイドが一次的に重要であることが示唆された（表3）。因みに，この方法で見ると脳の血管アミロイドも陽性である（図6）。

またわれわれは，典型的老人斑よりも原始老人斑のほうが Alzheimer 型では優位になることをみている⁵⁾（表4）。1987年に Kang ら⁶⁾は， β タンパクがより大きなタンパクの一部であることを明らかにした（図7）。この前駆タンパクは amyloid precursor protein (APP) と呼ばれるが，その構造は受容体タンパクと類似する。その働きは不明であるが，最近われわれは APP を認識し得る

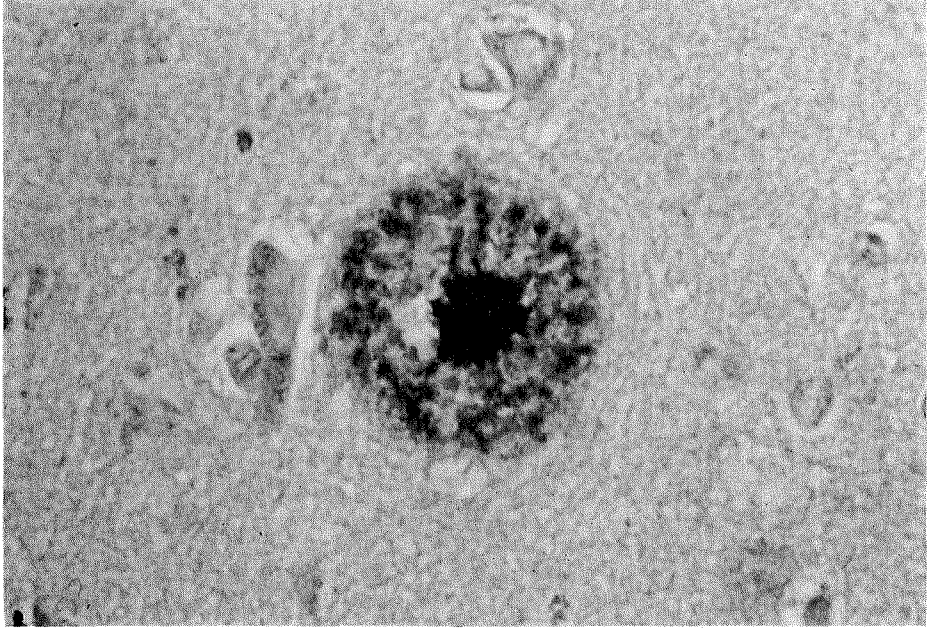


図3 β タンパクに対する抗体で免疫組織化学的に染色した老人斑

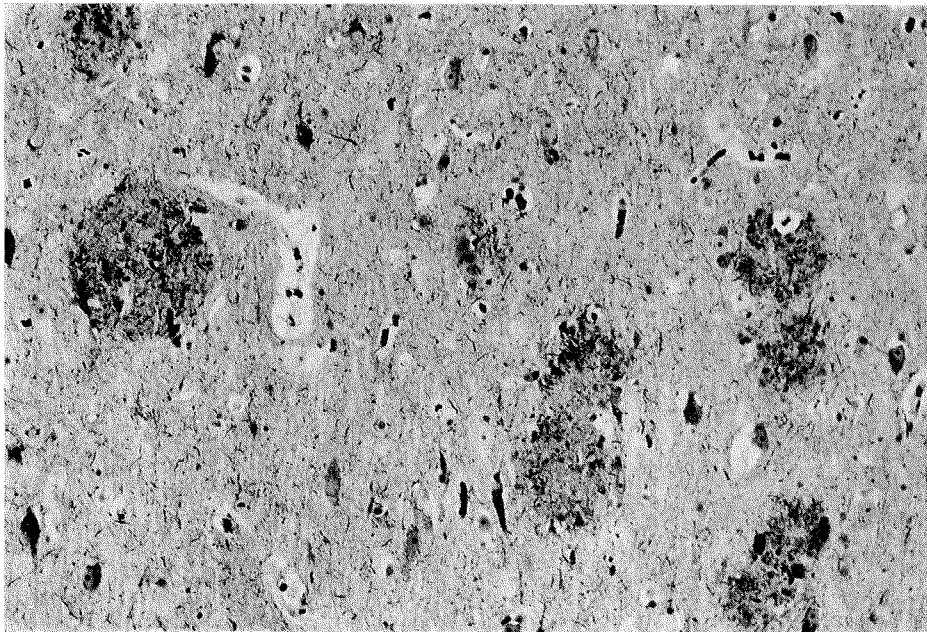


図4 原始老人斑（ビルショウスキー・平野変法による）

抗体を得、APP が脳では、神経細胞のみならず星状グリアに豊富に存在することを認めた（図8）。1987年に APP が第21染色体上の遺伝子で

生成が指令されることが報告され⁶⁻⁹⁾、成人すると本症になるダウン症候群が21トリソミーであり、家族性 Alzheimer 病の遺伝子が同じ染色

表2 Senile plaque or neuritic plaque

Primitive plaque	(Amyloid -)
↓	
Typical plaque	(Amyloid +)
↓	
Core plaque	(Amyloid +)

表3

Diffuse plaque	(β -protein +)
Primitive plaque	(β -protein +)
Typical plaque	(β -protein +)
Core plaque	(β -protein +)

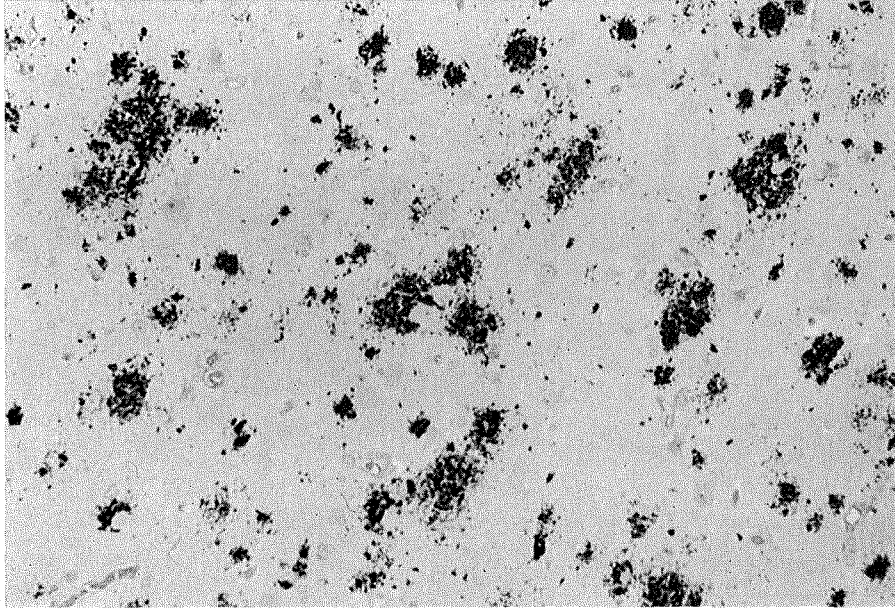


図5 びまん性老人斑 (β タンパクの抗体による免疫組織化学染色)

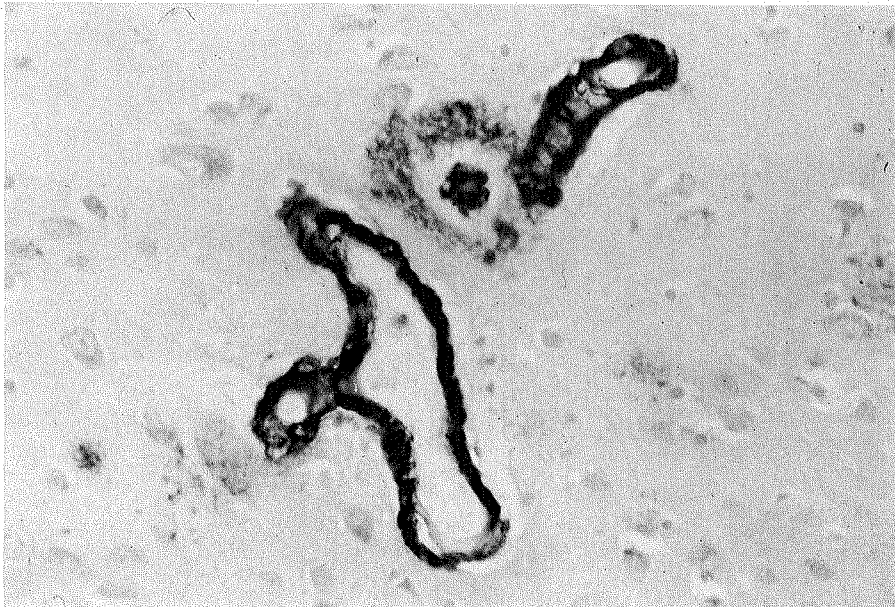


図6 脳血管アミロイド (β タンパクの抗体による免疫組織化学染色)

表4 老人斑の型と痴呆との関係

A：生活歴の明らかな19例について

	痴呆の程度		
	(-)	(+)	(++)
原始老人斑優位群	0	4	8
典型的老人斑優位群	3	2	2

B：混合型痴呆を除いた13例について

	痴呆の程度		
	(-)	(+)	(++)
原始老人斑優位群	0	2	6
典型的老人斑優位群	3	1	1

体上にあること(図9)と併せ注目されている(図10)。また、APPには3種あり、その挿入部がセリンプロテアーゼ阻害ペプチドの性質を持つこと¹⁰⁻¹²⁾、これとは別に、同じ性質を持つ α_1 -アンチキモトリプシン(α_1 -ACT)が老人斑にあること^{13,14)}、APPがヘパラン硫酸プロテオグリカンタンパクと同一ではないかとの報告¹⁵⁾がある(図11)。図12は α_1 -ACT抗体で染めた老人斑である。われわれは、本症で血中 α_1 -ACTが増加し、本症診断のマーカーになり得るのではないかと考

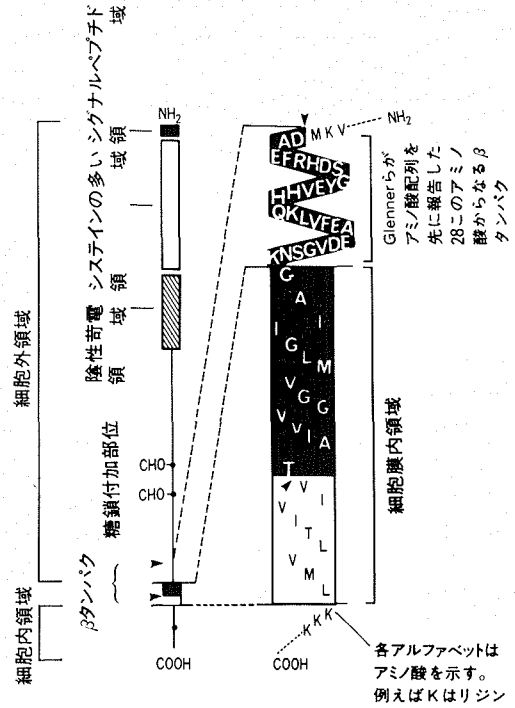


図7 β -タンパク前駆体の推定構造 (Kangらによる, 改変)

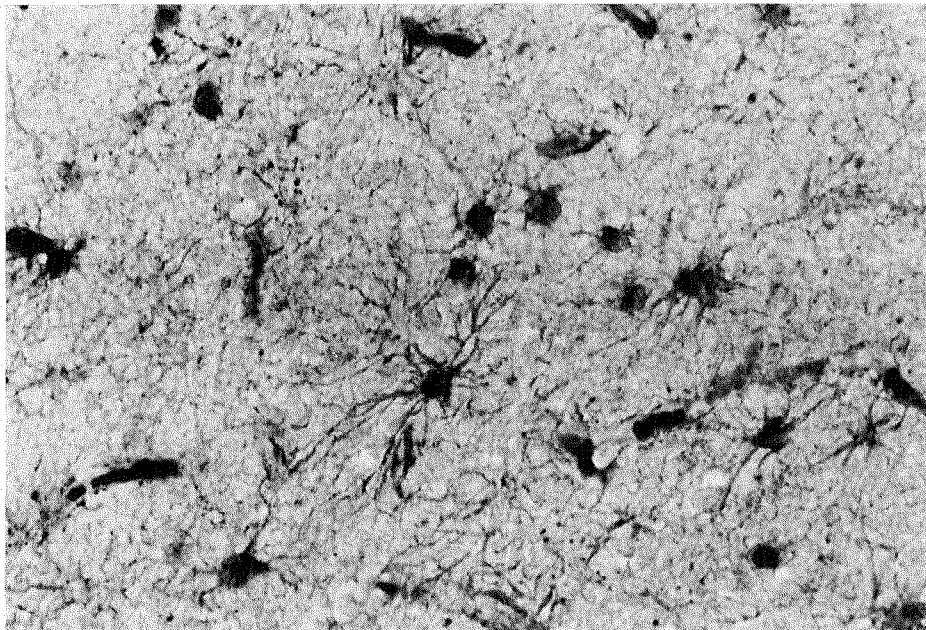
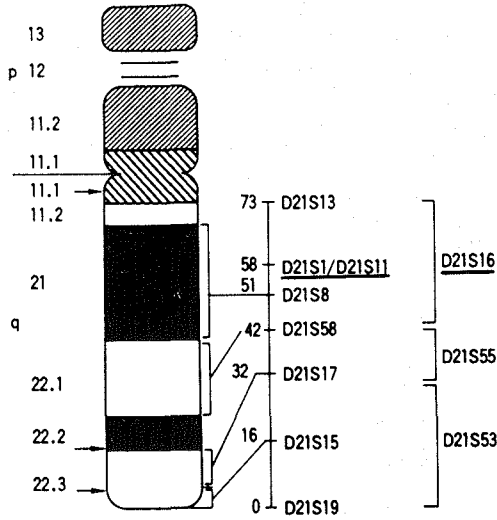


図8 星状グリア内に存在するAPP (APPを認識する抗体による免疫組織化学的染色)

◀図9 家族性 Alzheimer 病遺伝子の連鎖分析に用いられた第21染色体上の DNA マーカー



老人斑

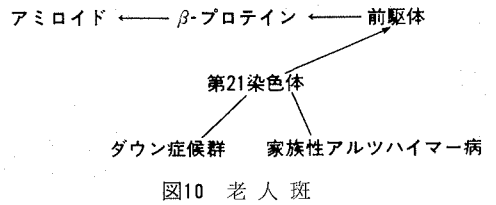
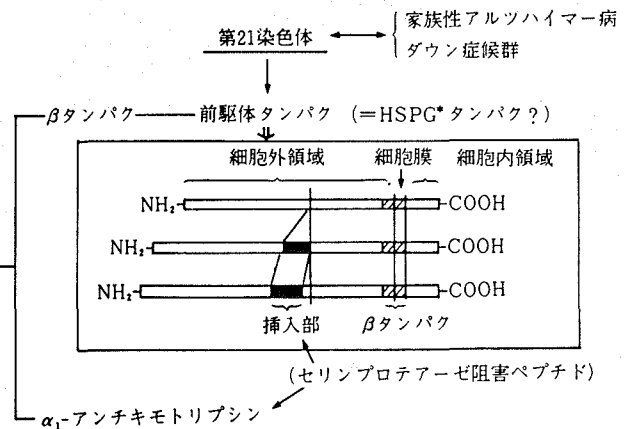


図10 老人斑

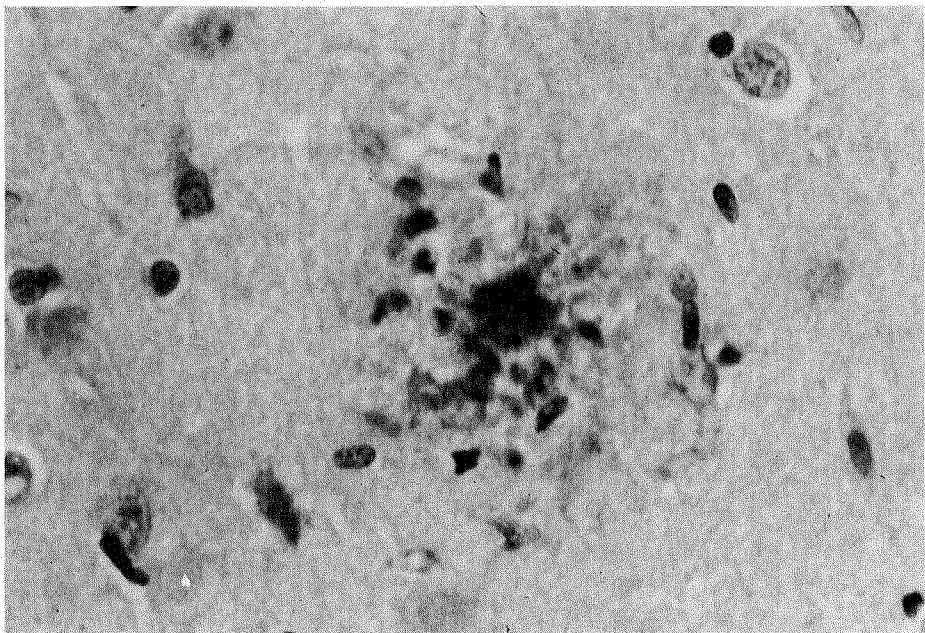
図11▶

老人斑 — アミロイド



▼図12 α₁-ACT 抗体で染色した老人斑

*HSPG: heparan sulfate proteoglycan



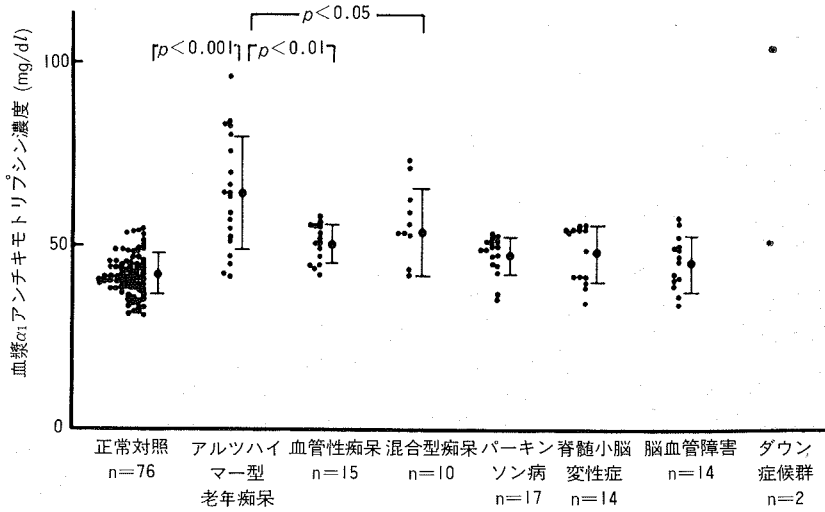


図13 各種神経疾患における血漿内 α_1 アンチキモトリプシン濃度

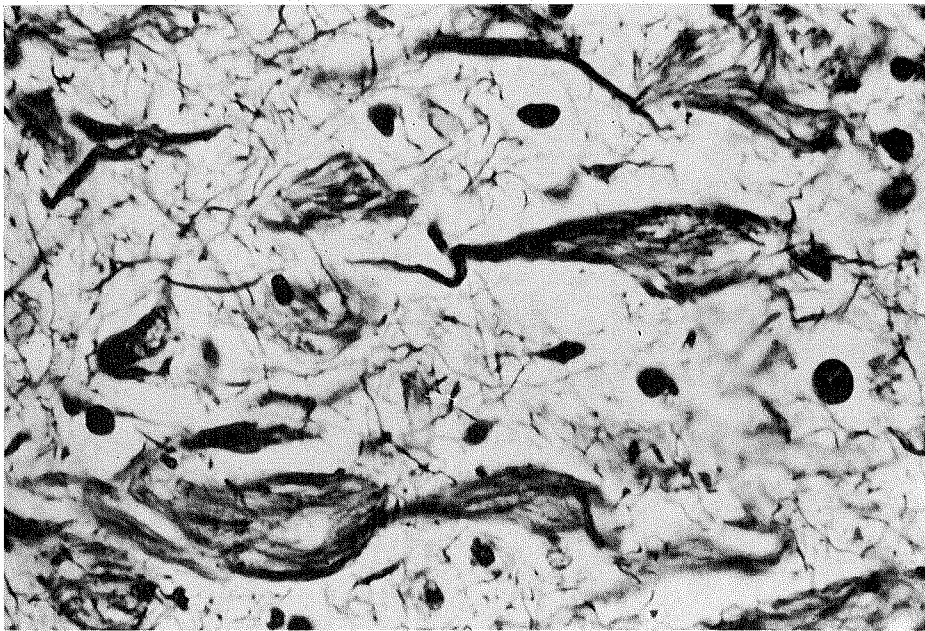


図14 Alzheimer 神経原線維変化 (ボディアン染色)

えている¹⁶⁾ (図13)。

3. Alzheimer 神経原線維変化に関する研究の進歩

この変化 (図14) も痴呆のない老年者にも出現するが、本症では著しく出現する (表5)。電顕的には一定の距離ごとに捩れのある捩れ細管ない

し paired helical filament (PHF) と呼ばれる線維 (図15) と、捩れない直細管 (図16) からなり、前者が主である。その起源については10数年来議論があったが、わが国の貫名と井原¹⁷⁾により、微小管のタウタンパクがリン酸化された形で存在すること、森ら¹⁸⁾によりユビキチンも存在することが明らかにされた (表6)。他の成分につ

表 5 Alzheimer 神経原線維変化と痴呆の関係 (自験例)

	出現数	非痴呆例 (55例) 数 (%)	痴呆例 (76例) 数 (%)	境界例 (20例) 数 (%)
Alzheimer 神経原線維変化	0	25 (45.5)	8 (10.5)	3 (15.0)
	1~10	16 (29.1)	10 (13.2)	5 (25.0)
	11~50	9 (16.4)	14 (18.4)	2 (10.0)
	51~100	3 (5.5)	7 (9.2)	4 (20.0)
	101~500	2 (3.6)	27 (35.5)	6 (30.0)
	501~	0	10 (13.2)	0

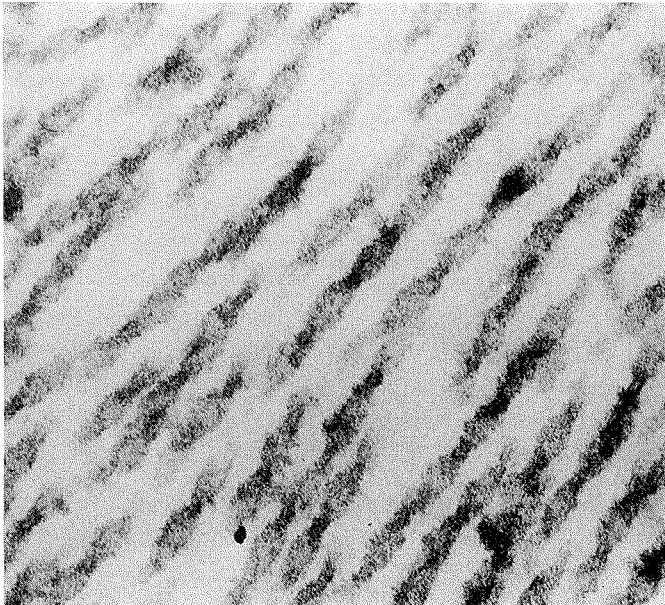


図15 PHF 線維 (電顕像)

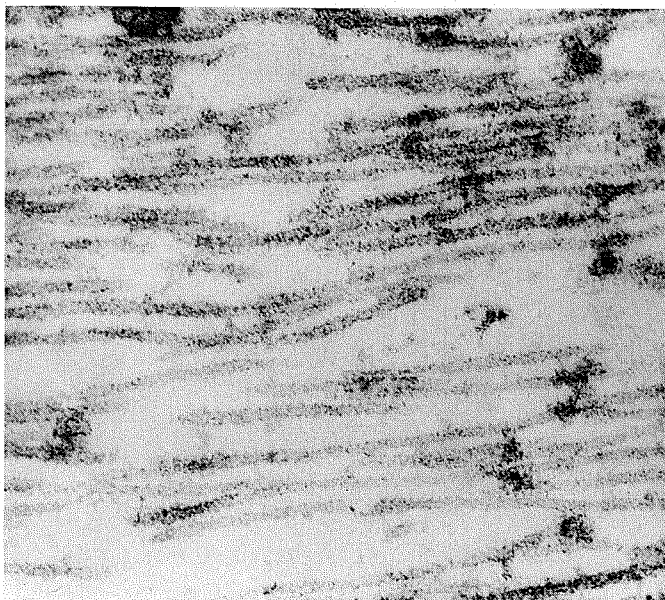


図16 振れない直細管 (電顕像)

表 6 Alzheimer 神経原線維変化

{	Twisted tultule
	= Paired helical filament(PHF)
	(リン酸化されたタウ(τ)タンパク←微小管)
	ユビキチン
Straight tubule	

いては不明であるが、最近、直細管も同じ成分を含むことや、Wolozin ら¹⁹⁾により見出された本症脳タンパクと特異的に反応する ALZ-50 というモノクロナル抗体も、本症のみに存在する A-68 と

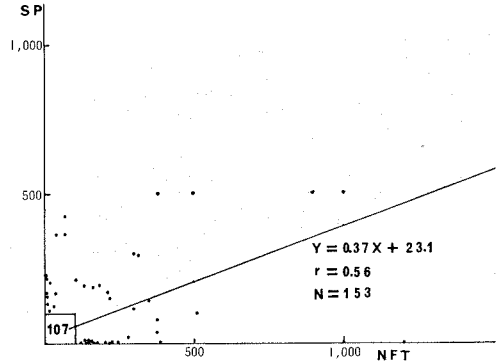


図19 老人斑 (SP) とアルツハイマー神経原線維変化 (NFT) の出現数の相関

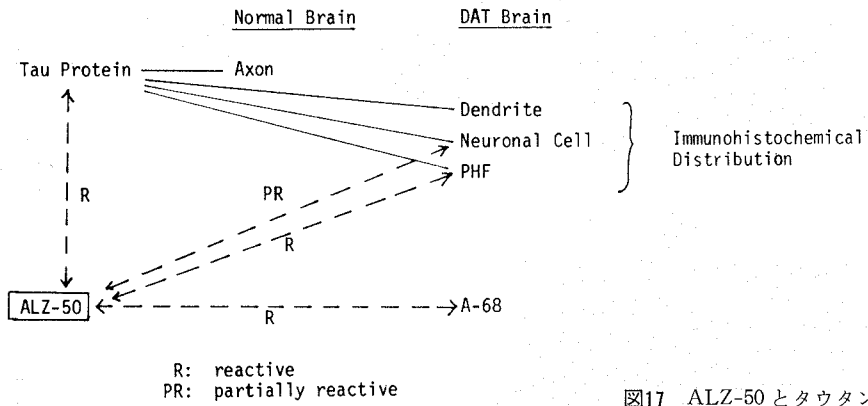


図17 ALZ-50 とタウタンパクの関係

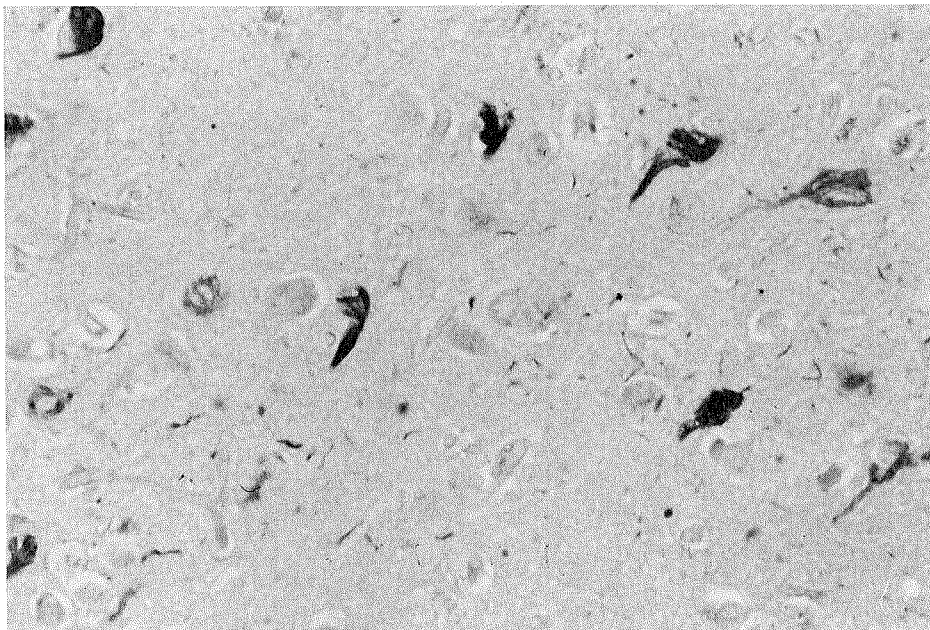
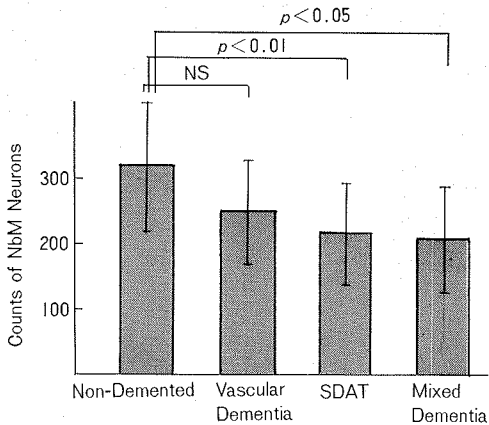


図18 抗タウ抗体で染色した Alzheimer 神経原線維変化



SDAT: Senile Dementia of Alzheimer Type
 NbM: Nucleus basalis of Meynert in the Substantia innominata

図 20 各痴呆におけるマイネルト核の数の変化

表 7 アルツハイマー型痴呆におけるマイネルト核の数的ならびに質的变化

No. of Neurons / No. of NFT	214 <	214 ~ 138	138 >
0 (-)	4	2	0
1~4 (+)	1	1	2
5~10 (++)	1	0	1
11~50 (###)	1	1	0
50 < (-)	0	0	1

No. ~26.7% Moderate ~33.3%
 Slight ~13.3% Marked ~26.7%

NFT: Neurofibrillary Tangle

表 8 神経伝達物質や神経ペプチド類の正常老化ならびに Alzheimer 型痴呆における変化

		正常老化	Alzheimer 型痴呆
アセチルコリン系	choline acetyltransferase (CAT)	↓	↓↓
	acetylcholine esterase (AChE)	↓	↓↓
	muscarine receptors	↓	↓
ドパミン系	tyrosine hydroxylase (TH)	↓	↓
	dopa decarboxylase (DDC)	↓	↓
	dopamine	↓	↓↓
	homovanillic (HVA)	↓	↓↓
	dopamine receptors	↓	—
	monoamine oxidase B (MAO-B)	↑	↑↑
ノルアドレナリン系	dopamine β-hydroxylase (DBH)	↓	↓↓
	noradrenaline	↓	↓↓
	3-methoxy-4-hydroxy phenylglycol (MHPG)	—	↓
	noradrenaline receptors	↓	—
セロトニン系	5-hydroxytryptamine (5-HT)	—	↓↓
	5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)	—	↓
	5-HT receptors	↓	—
その他	glutamic acid decarboxylase (GAD)	↓	↓↓
	γ-aminobutylic acid (GABA)	↓	↓↓
	succinic dehydrogenase	↓	↓↓
	superoxide dismutase	↑	↑↑
	somatostatin	—	↓
	vasopressin	—	↓
	substance-P	—	↓

いう抗原と反応するほかタウタンパクとも反応することが明らかになっている (図17)。図 18 は抗

タウ抗体で染めた Alzheimer 神経原線維変化である。老人斑とこの変化の関係は不明であるが、

表9 正常老化および DAT における神経ペプチドの変化

神経ペプチド	正常老化	DAT
ソマトスタチン ソマトスタチン受容体	→ (ヒト)	↓↓ (無名質↓?) ↓↓
サブスタンス P サブスタンス P 受容体	→↑ (線条体) (ヒト) ↓ * (線条体 視床下部)	↓ (被蓋↑?)
コルチコトロピン放出因子 (CRF) CRF 受容体		↓↓ ↑↑
バゾプレッシン	→ (ヒト)	↘↓ (淡蒼球)
コレシストキニン (CCK-8) CCK 受容体	→	→ →
VIP***		→
サイロトロピン放出ホルモン (TRH) TRH 受容体	→↓ (視床下部) ↓	→
エンケファリン エンケファリン受容体	→ ↓	→
ニューロテンシン	→ (ヒト)	→↓ (中隔)

* ヒトについてのデータが乏しいので、主として動物での成績を示す。
ヒトについてのデータは (ヒト) として示す。

** 年齢を同じくする正常対照例と比較。

*** VIP: vasoactive intestinal polypeptide (血管作動性腸管ポリペプチド)

出現数の間には相関がある (図19)。

4. その他

神経伝達物質との関係ではマイネルト核の変性によるアセチルコリン系活性低下が知られ、多数例についてのわれわれの研究でも確認されている²¹⁾ (図20) が、一方、マイネルト核に変性のみられない例も約4分の1の例にみられた (表7)。表8や表9に示すように、その他の神経伝達物質や神経ペプチドに変化がみられており、その一部は治療面への応用が行われつつある。

文 献

- Hirai S: Dementia-pathophysiology. Proc 2nd Regional Congress Internat Ass Gerontol, pp 31-34, 1983
- Masters CL, Multhaup G, Simms G, et al: Neuronal origin of cerebral amyloid: Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels. EMBO J 4: 2757-2763, 1985
- Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M et al: Diffuse type of senile plaque in the brains of Alzheimer-type dementia. Acta Neuropathol 77: 113-119, 1988
- Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M et al: A variety of cerebral amyloid deposits in the brains of the Alzheimer-type dementia demonstrated by β protein immunostaining. Acta Neuropathol 76: 541-549, 1988
- 山口晴保, 森松光紀, 岡本幸市, ほか: Alzheimer型老年痴呆—老人斑の種類と痴呆発現の相関について. 臨床神経 27: 617-621, 1987
- Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A et al: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A₄ protein resembles a cell-surface receptor. Nature 325: 733-736, 1987
- Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC et al: Amyloid β protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. Science 235: 880-884, 1987

- 8) Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW et al: Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* **235**: 877-880, 1987
- 9) Robakis NK, Wisniewski HM, Jenkins EC et al: Chromosome 21 q 21 sublocalisation of gene encoding beta-amyloid peptide in cerebral vessels and neuritic (senile) plaques of people with Alzheimer disease and Down syndrome. *Lancet* **1**: 384-385, 1987
- 10) Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y et al: Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature* **331**: 530-532, 1988
- 11) Ponte P, Gonzalez-Dewhitt P, Schilling J et al: A new A₄ amyloid mRNA contains a domain homologous to serine proteinase inhibitors. *Nature* **331**: 525-527, 1988
- 12) Tanzi RE, McClatchey AI, Lamperti ED et al: Protease inhibition domain encoded by an amyloid protein precursor mRNA associated with Alzheimer's disease. *Nature* **331**: 528-530, 1988
- 13) 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
- 14) 東海林幹夫, 針谷康夫, 石黒幸司, ほか: α_1 -アンチキモトリプシンの老年痴呆大脳における検討. *医学のあゆみ* **145**: 63-64, 1988
- 15) Schubert D, Schroeder R, LaCor Giere M et al: Amyloid β protein precursor is possibly a heparan sulfate proteoglycan core protein. *Science* **241**: 223-226, 1988
- 16) 松原悦朗, 甘利雅邦, 東海林幹夫, ほか: アルツハイマー型老年痴呆における血清 α_1 -antichymotrypsin 測定の意義. *医学のあゆみ* **145**: 907-908, 1988
- 17) Nukina N, Ihara Y: One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J Biochem* **99**: 1541-1544, 1986
- 18) Mori H, Kondo J, Ihara Y: Ubiquitin is a component of paired helical filament in Alzheimer's disease. *Science* **235**: 164-165, 1987
- 19) Wolozin BL, Davies P: Alzheimer-related neuronal protein A 68: Specificity and distribution. *Ann Neurol* **22**: 521-526, 1987
- 20) Nukina N, Kosik KS, Selkoe DJ: The monoclonal antibody, Alz 50, recognizes tau proteins in Alzheimer's disease brain. *Neurosci Letters* **87**: 240-246, 1988
- 21) Hirai S, Okamoto K, Morimatsu M: Dementia of the Alzheimer type and the nucleus basalis of Meynert. *J Neurol* **232**: [Suppl]: 177, 1985

老いと若さ

Youth and Aging

老年期痴呆研究会／会長

慶応義塾大学／名誉教授

相澤 豊三*

座長(相澤) 相澤先生の「老いと若さ」というご講演を拝聴するわけですが、私のような若輩者が、先生のご講演の司会をお務めするなどというのは、本当に僭越至極でございますが、代表世話人の1人として、どうかお許しをいただきたいと思ひます。

ここにお集まりの諸先生で、相澤先生のお名前、お顔を知らない人はないと思ひますので、私の下手な紹介はもう必要ないと思ひます。ともかく先生は、現在日本医学界の最元老でございます、一口に申し上げますと、すぐれた研究者、すぐれた教育者、すぐれた臨床家の三つに尽きるのではないかと思ひます。ご高齢の先生ですが、このようにお元気で、お話を伺えることを何よりも、私もうれしく存ずる次第でございます。

それでは先生、よろしくお願ひいたします。

1. はじめに

「老いと若さ」と題して、私の特別講演を述べるわけですが、これは文学・美術・哲学などとも関連しつつ、老いていく人の一生でもあるだけに、それは表面的、多元的、多面的とならざるを得ません。

私はまず若干の医学的概説を行いつつ話を進めて、何とか形式を整えていくつもりですが、何といても雑然としてまとまりもなく、不ぞろいの感がないではありませんが、賢明な各位には、その中に何かキラリとするものを見出していただければ

れば光栄でございます。

2. 老年(老人)とは

縄文時代：平均年齢17才

江戸時代： " 23才

明治初年： " 30才

昭和22年： " 50才を超える

だから、老年とは何才かという定義は時代によって変ってきた。

現今 国際人口統計では65才以上

(労働年齢人口=生産年齢人口は15才~64才)

それ以外の年齢は扶養人口または従属人口と呼ばれている。

スライド1 老人とは

英語の Age, ドイツ語の Alter は、日本語の「年齢」に該当する言葉であり、静的 static なものです。英語の Aging, ドイツ語の Altern とはいえ年を取ることで、日本語の「加齢」という近代語に該当し、これは時の概念と結びついている現象で、動的、dynamic なものとなります。そして、年を取ることによって生じた状態が old age, senility なのであります。

さらば、老年とは何歳ぐらいのところを線をはいたらよいか。きわめて漠然としていますが、現在の日本では40歳から59歳を初老期、60歳から79歳を老年期、80歳以上を高年期と大まかに分けています。しかし、国際人口統計で老年という場合は、65歳以上になっています(スライド1)。

*Toyozo AIZAWA, M.D.: President of The Japanese Research Group on Senile Dementia / Emeritus Professor of Keio University, Tokyo.

武田信玄
53才



上杉謙信
49才



織田信長
47才



豊臣秀吉
62才



徳川家康
75才



孔子
73才



スライド 2 偉人の寿命

といて、平均寿命の低かった時代では、すべての人が長生きをし得なかったわけではありません。織田信長47歳をはじめとして、武田信玄53歳、上杉謙信49歳、いずれも50歳前後で死去していますが、天下を取った豊臣秀吉は62歳、その後を継いで300年の平和を築き上げた徳川家康は75歳、戦国時代において天下に覇を唱えるには、まず50歳を越えてから後いかに長く生き抜くかであったといえます(スライド2)。

ミケランジェロが、ローマのピエトロ大聖堂の大壁画を完成したのは70歳のときであり、英国の小説家ダニエル・デフォーが、世界的なベストセラーとなった「ロビンソン・クルーソー」を書き上げたのは59歳のときであったといえます。洋の東西を問わず文武の道いづれも険しく、50歳からの人生は半世紀という重い年輪を背負って重ねていく1年、1年であり、いわば積年の収穫をまとめ上げる充実期にあることを感ぜずにはられません。したがって、老人の生きがいは老年期になってみつけるものではなく、むしろ若いうち、とくに現役時代において身につけた生きがいが、老年期の生きがいを生み出すものといえましょう。

帝京大学経済研究所の江見康一所長は、老後にもっていく持参金という表現をしておられます。すなわち、現役時代にどのような暮らし方をしたかということで、持参金を老後に持ち越す、つまりどれだけのものを老後に持ち越せるかということによって、人の老後は決まるというわけです。

室町時代は、40歳になると、老賀の初めとして

満 40才	老賀の始め→室町時代まで
60才	還 歴
70才	古 稀
77才	喜 寿
80才	眉寿(鳩寿) 全寿
81才	半 寿
88才	米 寿
99才	白 寿
100才	百寿(仏教用語)
108才	茶 寿
111才	皇 寿
150才(160)	完 寿

スライド 3-A 長寿を祝う

お祝いをしたそうです。長寿を祝う言葉にも、スライド3-Aに示すようないろいろな言い方があります。白寿というのは百に一つ足りない99歳のことです。そのほか茶寿、皇寿などは、いずれも字画を分解しての計算です。仏語である完寿というのは150歳あるいは160歳のことで、その半分である半寿は、75歳あるいは80歳ということになります。

(日本)				
結婚後	25年目	銀婚		
"	50年目	金婚		
"	60年目	ダイヤモンド婚(外国:75年目)		
(外国)				
紙婚	1年	陶 器	婚	20年
薫婚	2年	銀	婚	25年
草婚	3年	真 珠	婚	30年
木婚	5年	珊 瑚	婚	35年
花婚	7年	緑 玉	婚	40年
銅婚	10年	紅 玉	婚	45年
絹(又はリンネル)婚	12年	金	婚	50年
水晶(又は鋼)婚	15年	ダイヤモンド婚		75年

スライド 3-B 長寿を祝う

二人、結婚して喜びの年を重ねていく姿を示したもので、結婚1年から、2年、3年と年を重ねて7年目は花婚といい、だんだんと品物が上等になり、25年が銀婚、50年金婚、60年目にはついにダイヤモンド婚に移ります(スライド3-B)。

君ありて
ともに渡らむ
花の橋

業成りて

スライド 4

「君ありてともに渡らむ花の橋」、立派に仕事をなし遂げて、誉れの橋を二人で渡る姿を言ったの

でしょう (スライド 4)。

長寿の悲しみ

旧知皆泉下の人となり
何を語り何を話さんとしても
我のみ知りて人知らず

スライド 5

しかし、長寿の喜びの裏には哀しみもあります。「旧知皆泉下の人となり何を語り何を話さんとしても我のみ知りて人知らず」(スライド 5)。

長らえば悲しみ多し (狂歌)

手はふるう 足はよろつく
歯は抜ける 耳は聞こえず 目はうとくなる
聞きたがる 死にともなるが淋しが
出しゃばりたがる 世話焼きたがる

スライド 6

その哀しみを狂歌にしたものです。「手はふるう、足はよろつく、歯は抜ける、耳は聞こえず、目はうとくなる、聞きたがる、死にともなるが淋しが、出しゃばりたがる、世話焼きたがる」というわけで、若い人から嫌われます (スライド 6)。

子供は身体優位であり
老人は心優位である

スライド 7

子供は身体優位であり、老人は心優位である。つまり子供は動的ダイナミックであり、じっとしてられないが、老いては静的、スターティックとなり、あまり動かないという意味です (スライド 7)。

知者は水を楽しむ
仁者は山を楽しむ

スライド 8

すでに孔子が言っています。「知者は水を楽しみ仁者は山を楽しむ、仁者ゆえに命長し」。知者とは若い人、水は動的、ダイナミックの意味です。仁者は老いたる人、山は静的、スターティックな意味です。つまり若いうちはダイナミックであり、鍛練の時代ですから、艱難は汝を玉にするが、老いてはスターティックとなり、庇護の時代に入ったのであるから、老人は老人らしく、身をいたわり守れば、その命は長いというわけです (スライド 8)。

若さと老いの身

若いころは何をしようかと
いうことであり
老いては何をしたかと
いうことである

スライド 9

若いときは何をしようかと、いつも前向きですが、老いては何をしたかと、静かに過去をかえり見る、後ろ向きなのであります (スライド 9)。

孫はきてよし
帰ってよし
老いの生活

スライド 10

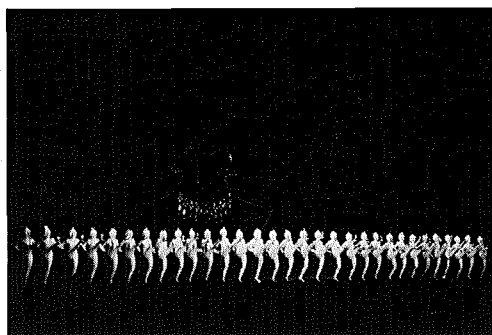
「孫はきてよし帰ってよし」と昔から言われて

います。孫が来てかわいい、いい気になって遊んでいると、スターティックなじじ・ばばは、ダイナミックな孫にとってもついていけなくなり、疲れ果てて、もう帰っておくれと悲鳴をあげてしまいます(スライド10)。



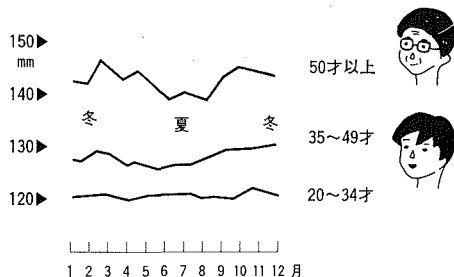
スライド 11-A ダンシングチーム

ダンシングチームです。このような運動は若い人でないとできません(スライド11-A)。



スライド 11-B

ニューヨークのレーディオシティのダンシングチームです。洋の東西を問わず、こういう演技は若い人の独壇場です(スライド11-B)。



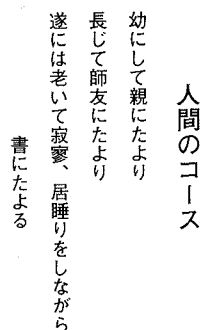
スライド 12 月別最高血圧平均値

若いときは、一番下のカーブの線が示すごとく、血圧をはかっても、1年じゅう一定しており、動揺は著しくありません。こういう時代には、いかなる艱難辛苦にあっても、これに耐え得るものです。だんだん年をとって、50歳ころの動脈硬化年齢になると、血圧は不安定となり、冬の寒さ、精神的ストレスに敏感となり、うっかりすると艱難は汝を病にしかねません(スライド12)。



スライド 13

したがって人の一生は、25歳まではひたすら勉強、それからはひたすら研究、己が職業に専念し、平均寿命、現在、男は75歳、女は80歳になったら、給与を倍にもらって引退すること。つまり若いうちにひたすら刻苦勉強して、確固たる土台を築き上げておけば、老いて後、身を削るような苦勞をしないですむというわけです。人生の暮れどき、にわかに心焦って、野望を抱き、なれぬ仕事に手を出して、気をもまぬことです。若いときから続けてきた仕事には、ゆっくりした気分で取り組むことができるのであります(スライド13)。



スライド 14

人間のコースは、幼にして親にたより、長じて師友にたより、遂には寂寥、居眠りをしながら書にたよると言われています（スライド14）。

忘れても
忘れても
本読む
保険老医なり

スライド 15

私の友人からの便りですが、「忘れても忘れても本読む保健老医なり」とありました。何ともの静かな老いの明け暮れでありましょう（スライド15）。

3. 老化とは、老化現象とは

老化とは、年を取ることによってふけていくことで、生から死への流れとも言えます。年を取るという言葉は、一般には、いわゆる成長期を過ぎてから使われています。すなわち人および多くの高等動物には、時の経過とともに一定の変化が起こってくるもので、生涯の初期に外から見て目立つものは成長・発育ですが、中年を過ぎると、各臓器の衰えがあらわれてきます。

老化とは基本的などのような特徴をもっているか。

- i) 普遍性 universality のあること、つまり老化は生体にとって不可避のもので、遅かれ速かれ必ずやってくる現象である。これを普遍性という言葉で現わしている。
- ii) 内在性 intrinsicity があること、つまり老化は、環境因子により影響を受けるが、基本的には、本来、遺伝的機序によって規定されている過程である。これを老化の内在性といっている。老化や寿命は遺伝の影響を強く受けているのである。
- iii) 進行性 progressiveness であること、つまり老化の過程は時間の経過とともに起こり、しかも一度おこると、もとにもどらない、非可逆性であるのである。われわれは時という帰らざる川の流れて身を任せて流されているわけである。
- iv) 有害性 deleteriousness があること、つまり老化とともに起こってくる変化は機能の低下を伴うものであり、それは生体にとって有害である。そしてその究極の姿は死であるというのである。老化という帰らざる河は死という海に流れ込む。老化にともなう諸機能の低下および予備力の低下などが加わって、遂には環境の変化に対して自分自身の体の恒常性を保つことができなくなるからである。

スライド 16 老化の基本的特徴

Strehler, B.W. による老化の基本的特徴を上げることにしましょう。いかなる人も老化を避けることはできません。遅かれ早かれ必ずやってくる現象です。これを第1項目としては、普遍性、ユニバサリティーと言います。それから第2項目、内在性、イントリンジカリティーつまり老化や寿命は遺伝の影響を強く受けています。そして第3項目、一度これが始まったら決して元に戻らない、つまり進行性プログレッシブネスです。それから第4項目、有害性、デリテリアウスネス、つまり老化とともに起こってくる変化は、機能の低下を伴うものであり、それは生態にとって有害であります。そして究極の姿は死であります。老化という帰らざる河は、死という海に流れ込みます。

老化に伴う諸機能の低下、順応性の低下および予備力の低下などが加わって、ついには環境の変化に対して、自分自身の身体の恒常性を保つことができなくなるからです（スライド16）。人の死は、自然の老化によるのか、つまり自然の老化の終着駅としての死、つまり老衰死であるのかという問題ですが、群馬大学の平井教授の「死亡診断書による成績」では、全死亡の4.8、すなわち5プロセント近くが老衰死になっています。住友病院の亀山院長が、病理学的に60歳以上の老人についての成績でも、やはり同じで、3～5プロセントを老衰死とつけざるを得なかったとのことでした。したがって、高齢になると天寿を全うする例はかなり少数で、大多数は病気によって、修飾された老年期を送り、病気のために命を奪われる人が大部分を占めています。それら病気の種類は、悪性新生物、すなわち癌、虚血性心疾患、そして脳血管性疾患が挙げられます。

人の老いてゆく姿
目はかすみ（春）
耳はせみ鳴き（夏）
歯（髪）は落ちて（秋）
頭に霜をいたただけるかな（冬）

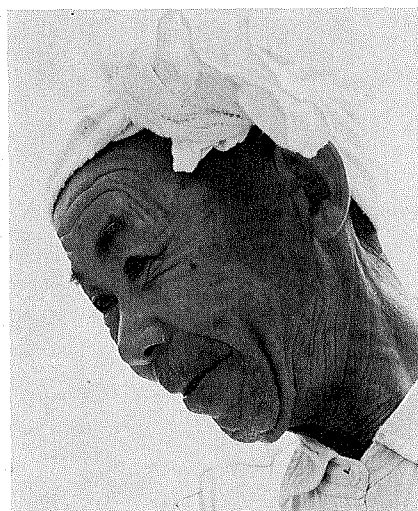
スライド 17

人の老いていく姿を昔の人は四季になぞらえて、次のように詠んでいます。「目はかすみ(春), 耳はせみ鳴き(夏), 齒(葉)は落ちて(秋), 頭に霜をいただけるかな(冬)」。老いの姿が如実にあらわれていますが、このようにいかなる人も、老いを逃れることはできないのです(スライド17)。

老人の1例ですが、年寄りの顔を形成する要素

として、しわ、皮膚の弛緩、下眼瞼の腫脹——俗に目の下の袋——そのほか、はげ、毫毛の多発、いぼなどが挙げられます(スライド18)。

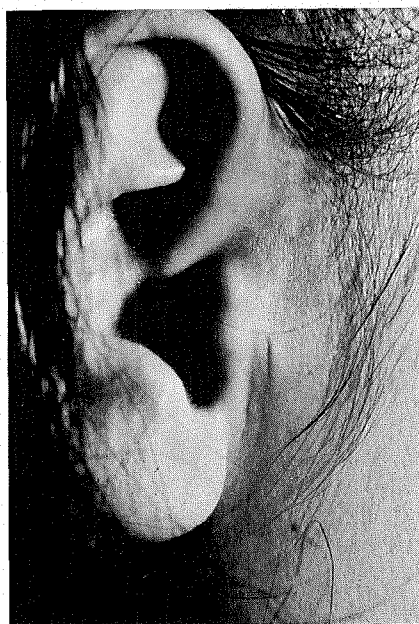
しわは、初め耳の前にあらわれてきます。皆さん自分だけは若いと思っている方は、家にお帰りになって鏡をごらんになり、耳の前にそれがあったら、いよいよ初老期になったかとがっかりせねばなりません(スライド19-A)。



スライド18 老人の顔



スライド19-B 耳の前のしわ(なし)



スライド19-A 耳の前のしわ(あり)



スライド20-A 耳の前のしわ(見えない)

私は、女の人を見ると、耳の前のしわばかりを気にしていますが、このスライドの女の人には、しわの痕跡すらありません（スライド19-B）。

これは、第一耳それ自身が頭髮に隠れて見えません（スライド20-A）。



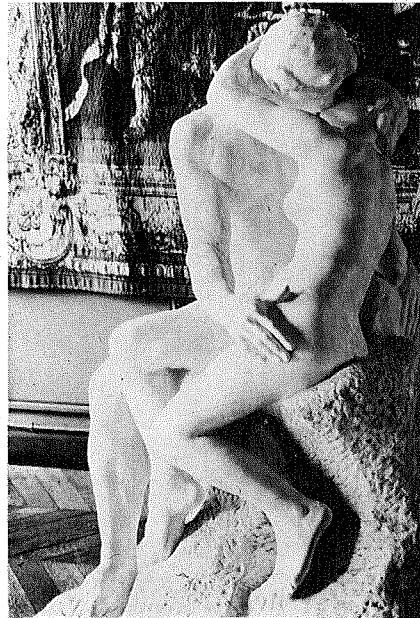
スライド20-B 耳の前のしわ（見えない）

後ろ姿ですが、同じく耳が頭髮に隠れて見えません。このような髪の結い方は、ご自分の年を隠すものではないかと邪推せざるを得ません（スライド20-B）。

先ほど目の下の袋と申しましたが、それは下眼瞼は上眼瞼とは反対に、運動しないために筋肉がたるんでいます。口では目と反対に上顎部が運動不足になっており、活発に動いているのは下の顎だけです。ですから、お化粧をするようなとき、マッサージや軽くたたいたりするようなことは、鼻を中心とした運動不足の部分に行うのがいいのです。

4. ロダンの作：「接吻」と「考える人」

「接吻」は若さの美しい動きであり、ロダン45歳時の作であります。まこと、美しい女と、たくましい男との心を込めた接吻、白い大理石に血が通っているようにダイナミックな二人の姿は、老



スライド21-A 接吻

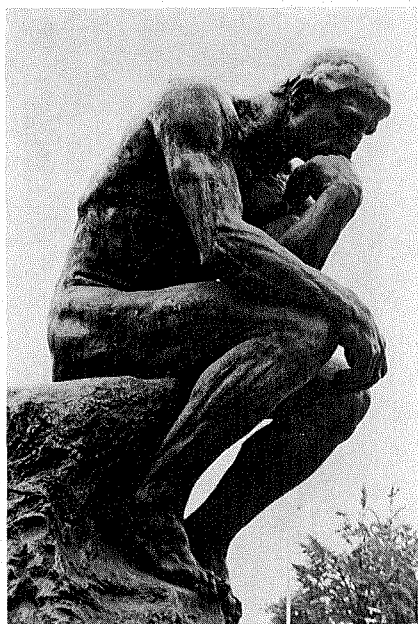
いたる人の心をもわき立たせずにはおきません。それでいて、何となく清らかな、若人の熱のほとばしりがほほえましく感ぜられるのは、そこが稀代の名作と言われるゆえんでしょう（スライド21-A）。

「接吻」の主題は、『神曲・地獄編』第5巻のパウロとフランチェスカとの悲恋から得ています。中部イタリア海に面した港町、ラベンナの公女フランチェスカは、近くのリミニ公ジャンチョット・マラテスタと政略結婚をさせられたのですが、いつしかマラテスタの弟、パウロと愛し合うようになり、ある日二人は思わず接吻を交わしてしまう。もはや恋の進行をとめるすべがなくなった。事がやがて露見し、兄の手にかかって、二人はともに殺害されるという物語です。ロダンは、この話に特別な興味を覚えたらしく、この作品以外にいくたびか繰り返して、同じテーマの彫刻をつくっています。ロダンがこうした男女の組み合わせに特別な関心を示した時期は、彼の愛人、カミーユ・クロデルとの結びつきの時期と軌を一にしていたとのことでした。

この「接吻」は、長くスキャンダルの種となりました。どこかに出品されても、そのはしたなさとか、品が悪いとでもいうのか、撤去されて

います。1893年シカゴでは、特別の許可を得たものだけが鑑賞できたり、英国のある美術館では二人に布が巻きつけられたりしています。1936年になって、ようやく美術館におさめられることになったときも、年少者がこれに気づいたり、さわったりしないよう警備人を常時配置するという条件がつけられました。

しかし、恋愛こそ生命の華であるとするロダンにとって、これは自己の信念の表現であり、自分が見出した美の表現にほかならなかったのです。愛情が真実ならば、赤裸々の抱擁が美しくないはずはない、このように真と美との一致を求める点に、ロダンの19世紀的性格を読みとることができるというわけです。



スライド 21-B 考える人

「考える人」は老いての静かなる姿でロダン66歳のときの作であります。この粗野で素朴な男は、自分の末裔が罪と情熱にかられて、地獄へ転落しているのを己の目の前に見ているのです。人類の祖先を思わせるその男は、移りゆく人の世の混沌や争いの外に身を置き、冷静に生と死との現実を見つめて、瞑想しています。彼は哲学者なのか、それにしてもこの男は一体何を考えているのだろうか(スライド 21-B)。私の畏友、森 芳雄

画伯に尋ねてみたところ、高村光太郎氏の解説を教えてくださいました。

いわく——「考える人」は別に考えてはいない。こんな動物の巨大漢が、こんな無理な形でものを考えているはずもない。はじめ地獄の門の頂点に据えられたためにつくられたので、いかにも人の世の葛藤と運命について深く考えているかのようにとられたのであり、物語性をおびた門の構図の性質上、ロダン自身も一応そんなつもりでないことはなかったかもしれないが、そのようなことは彫刻上まったくつけ足りのことだ。結局、これは一つの造型的結構であり、人体をこういう形にして、それをつくったにとどまり、見るものは一つの山のような、また海のような巨大なもの的人体的形像化を見れば十分なのである。強いて内容を求めるとすれば、まずゴオル(フランスの民族のことです)精神の表出とでもいうほかはない。この像のフランス本土の性格の強さ、やぼったさを見れば、ロダン自身のもっていた強靱な非社会的なフランスの本質を人は感じる。いくら負けてもやはり勝つあの古いゴール族の精神を——というわけです。

1916年7月、脳血管性疾患の発症により、この偉大な天才ロダンは、比類ない知性と制作活動とを奪われることとなります。このころからローズ・ヴァーレ夫人も病気がちとなり、二人枕を並べて寝ていることが多くなりました。1914年に勃発した第一次世界戦争は、この老匠にとっては大きなショックでした。もはやロダンの生涯としては、痛ましい限りの晩年であったと言わざるを得なかったのです。

1917年、戦争がもたらした物資窮乏と寒気の中、ロダンはムードンにおいて77年の生涯を閉じました。これより先、夫人葬式の前夜、彼は柩のそばで、彼女の手自分の手を置き、身動きもせず石のように座っていたという。そして柩を閉ざすときがくると、唇にやさしく接吻して囁いた、「何と美しい彫刻なんだろう、二人の墓の上に『考える人』を置いてほしい」、それがロダンの悲しい遺言となってしまったのです。往時茫漠、過ぎてしまえば、花の盛りを夢に見た感が深い。

思うに、ロダンの性格は巨人的であったと言わ

れています。孤独でありながら、人に取り囲まれていました。ぜいたくでいてけちでした。人間的であっても非社会的でした。愛情深くして冷淡でした。労苦をともに分け合ったローズ・ヴェレ夫人を愛しながら、他に恋愛を続けていました。若いときから一生をともに暮らしながら、正式に結婚したのは、夫人が亡くなる半月前で、自分が死ぬ9カ月前だったのです。

昭和57年11月に、私は欧州の旅に恵まれて、パリでの1日を芸術鑑賞に費やすことができました。ただいまお話ししましたように、ロダンの美術館では、「接吻」と「考える人」に18年ぶりで再会し、感を深くしました。再会の第一印象は、それら作品が非常に小さく見えたことです。それを私の畏友、森 芳雄画伯に話しましたところ、「それは、君が昔に比べて成長したためだ」というのです。そうだ、幼いころ、うさぎ追いし、ふるさとの山も、小ぶなつりしかの川も、みんな高く、かつ広く見えたのに、長じてながむれば驚くほど低く、小さく見えるのと同じで、行く雲のように、なにげなく流れ去った月日ではあったが、やはり18年という年輪の重さであると、おのずから感ぜずにはいられませんでした。小さく見えながらも、それが過ぎ去ったものの美しさと思えば、一層なつかしさが身にしみるのでありました。

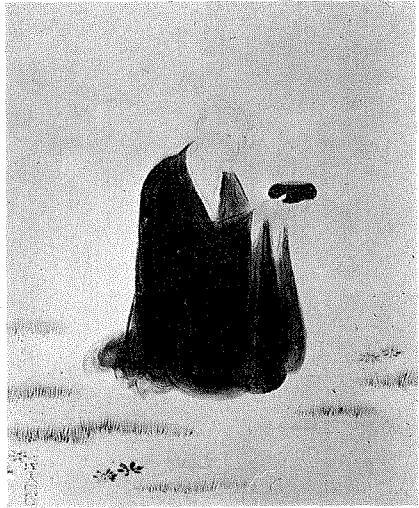
5. 蓮の露

蓮の露とは
 良寛の死後五年目・天保六年（一八三五）
 その弟子・貞心尼が良寛追慕のよすがと
 すべく編んだ歌集であり内容は次のものよりなる

長歌 三、短歌 八三、旋頭歌 三
 戒語 九〇、それに良寛との唱和の歌 五〇

スライド 22

「蓮（はちす）の露」とは、良寛の死後5年目、天保6年その弟子・貞心尼が良寛追慕のよすがとすべく編んだ歌集であり、内容はスライドに示すものからなっていますが、なかんずく良寛と貞心尼、二人の交情応答の歌は、あてやかなロマンを展開してまぶしいばかりであります（スライド 22）。



スライド 23 良 寛

安田鞞彦画伯の筆になった良寛像です（スライド 23）。ご承知のとおり良寛は、江戸後期の禅僧で、和歌、漢詩、そして、書にすぐれた個性を示し、越後、新潟県の出雲崎に生まれ、名主を務めたが、18歳のとき出家して諸国を行脚し約20年後に帰国。居所を転々としたが、晩年は国上山の五合庵、次いでふもとの乙子神社、最後に島崎村木村邸の別宅に移り、ここで貞心尼と相い会うのです。

たく程は風がもてくる落葉かな
 （良寛）

スライド 24

「たく程は風がもてくる落葉かな」と行いすま
していた良寛は（スライド 24），

白雪をよそにのみ見て
すぐせしが
まさに我身につもりぬるかも
（良寛）

スライド 25

「白雪をよそにのみ見てすぐせしがまさに我身
につもりぬるかも」。ふと老いを感じるのであり
ます（スライド 25）。そして、寄る年波に寂寥の
感をもらしています。

老の身のあはれを
誰に語らまし
杖を忘れて帰る夕暮
（良寛）

スライド 26

「老の身のあはれを誰に語らまし杖を忘れて帰
る夕暮」。忘れるという老化現象があらわれてき
たのであります（スライド 26）。

このように動物における老化の姿は、表面的に
も一見して一様にあらわれ、それと気づくもので
すが、植物においてはこれと異なり、たとえば、
老いさらばえた梅の古木が皮ばかりになっている
のに、春がくれば、そのある部分には芽を吹きま
た花が咲く。1本の木でありながら老弱渾然とし
ています。植物におけるこのような老化の姿は、
動物のそれと異なるものですが、それはいかに身
体が老いても、心だけは美しく花を咲かせて、若
くあれと人に教えているのではないかと思われま
す。人の生き方を示すよい手本ではないかと考え
ます。

その手本を地でいったのが、かの良寛ではなか

時 文政九年（一八二六）
場所 新潟県三島郡島崎の能登屋
木村元右衛門邸向の庵室
良寛六十九才
●貞心尼二十九才
越後長岡藩士奥村氏の娘、美貌を見込まれ
て、北魚沼郡小出の閑という医師のもとに嫁い
だが数年で死別、世をはかなくて拍崎に出て剃
髪した。やがて古志郡福島（北長岡近辺）の閑庵
堂に移った。ここから島崎までは、そう遠くない。

スライド 27

ったかと思えます。いく雲のように、何げなく静
かに年を重ねていた良寛は、69歳を迎えたとき、
なんぞはからん、29歳の貞心尼と出会うのです
（スライド 27）。



スライド 28 貞心尼

初対面（貞心尼 積極的で心はずむ）
はじめてあひ見奉りて
君にかく相見ることのうれしさも
まだ覚めやらぬ夢かと思ふ
貞心尼

スライド 29

僧衣に身を包んだとはいえ、女盛りの色香は隠すべくもなく、燃え立つように美しい貞心尼は、気高く行いすました良寛の風格に接し、初対面で心から敬愛の念に耐えかねて（スライド 28）、「君にかく相見ることのうれしさもまだ覚めやらぬ夢かぞえ」と貞心尼がいえば（スライド 29）

夢の世にかつまどろみて夢をまた
語るも夢もそれがまにまに
良寛

スライド 30

「夢の世にかつまどろみて夢をまた語るも夢もそれがまにまに」と良寛はこたえるのです（スライド 30）。

貞心尼がはじめて、「逢い見奉りて夢かぞえ」と、例えようのない嬉しさをいえば良寛は、その夢であるが、一体この世が夢なのに、その夢の世にまた夢を語るなどおかしいことだが、

御かへし
またも来よ柴の庵を厭はずば
すすき尾花の露を分け分け
良寛

スライド 31

そんなことはどうでもよろしい。初対面では良寛の方が消極的であったが……

良寛もまた、この美しくして才気にあふれた貞心尼に会い、おのずから心も和み、ほどけるのを感じ、深い愛情を覚えるのであります。「またも来よ柴の庵を厭はずばすすき尾花の露を分け分け」（スライド 31）。

このようにして
（二人の心は次第に近くなじんでゆく）
歌やよまむ手まりやつかむ野にや出む
君がまにまになして遊ばむ
貞心尼
歌もよまむ手まりもつかむ野にも出む
心一つを定めかねつも
良寛

スライド 32

「歌やよまむ手まりやつかむ野にや出む君がまにまになして遊ばむ」と貞心尼がさそえば、良寛は「歌もよまむ手まりもつかむ野にも出む心一つを定めかねつも」とこたえるのです。かくて次の段、良寛の方が積極的になります（スライド 32）。

次の段（良寛の方が積極的になる）
程へて消息給はりけるなかに
君や忘る道やかくるるこの頃は
待てど暮せど音づれのなき
良寛

スライド 33

「程へて消息給はりけるなかに君や忘る道やか

くるこの頃は待てど暮らせど音づれのなき」
鶴のようにやせて、風格も高く、端麗な良寛が、
この若くして美しい尼僧の訪れを、切ない思いで
待つさまが思われてほほえましい（スライド 33）。

御かへし奉るとて
事しげき葎の庵に閉ぢられて
身をば心にまかせざりけり

貞心尼

スライド 34

「御かへし奉るとて、事しげき葎の庵に閉ぢら
れて身をば心にまかせざりけり」と貞心尼は言い
わけをしています（スライド 34）。

ても……
秋萩の花咲く頃を待ち遠み
夏草分けてまたも来にけり

貞心尼

スライド 35

「秋萩の花咲く頃を待ち遠み夏草分けてまたも来
にけり」夏草を分けて来たのですと、恩にき
せて甘えているのかしらん。とにかく貞心尼の訪
れは、良寛の枯渇寸前の血をして、にわかには生
気を取り戻させたのです（スライド 35）。

良寛の研究者植野氏はいう。貞心尼実筆の良寛
集『蓮の露』におさめられた五十いく首の贈答歌

のどれを見ても、万葉の相聞歌も到底及ばぬもの
ばかりで、まさに若い男女の熱烈な恋愛を思わせ
る。そしておのずから拍手を送りたくなるのは、
私一人ではありません。しかし、この二人の愛
情は、私たちのそれと異なった、さらに次元の高
い気高いものであったことはいうまでもないよう
だと。また良寛の研究者堀氏は、それらをいくた
びか読み返したが、単におもしろいというもの
ではなく、その中にある悲哀を感じずにはいられな
いというのです。

そして良寛は、次のように緊迫した歌をつくる
に至るのであります。

あづさゆみ春になりなば草の庵を
とんでて来ませ会いたきものを
良寛

スライド 36

「あづさゆみ春になりなば草の庵をとんでて来
ませ会いたきものを」。これは良寛が気分すぐれ
ず、冬の間庵のうちにこもり、人との面会も断っ
てふさいでいるという噂を聞き、貞心尼がご機嫌
を伺う歌を送ったおりの返歌です（スライド 36）。
緊迫した歌である。まず、「あづさゆみ春になり
なば…」と、ゆっくり落ち着いて歌い出しなが
ら、「草の庵をとんでて来ませ…」と、性急な催
促になる。「会いたきものを」は古今独歩一首に
響きわたっている結句です。良寛にしてはじめて
言える、無邪気で子供のような情熱の発露ではな
いかと、唐木氏が言えば、堀氏は、「会いたきも
のを」と言う一句こそ、無限の哀音をもっている
ように思われると述べています。

「かくて師走の末つ方にわかにかに重らせ給ふよし
人のもとより知らせありたればうちおどろきてい
そぎもうで見奉るにさのみなやましき御気しきに

もあらず床の上に座しいたまへるがおのれが参りしをうれしやおもほしけむ」。

いついつと待ちにし人は来りけり
 今はあひ見てなにか思はむ
 良寛

むさし野の草葉の露のながらへて
 ながらへはつる身にしあらねば
 良寛

スライド 37

か、れば尽夜かたはらにありて御有様
 見奉りぬるに、ただ日にそへて弱りに
 弱りゆき給ひぬれば、いかんせん、
 とてもかくても遠からずかくれさせ給う
 らめと、思ふにいと悲しくて
 生き花にの境離れて住む身にも
 避らぬ別れのあるぞかなしき
 貞心尼

スライド 38

裏を見せ表をみせて散るもみぢ
 良寛

「こは自らのにはあらねどとりあえずのたまふ
 いといと尊し」
 貞心尼

スライド 39

「生き死にの境離れて住む身にも避らぬ別れのあるぞかなしき」。貞心尼は、避けることのできない死の道の近づくことを嘆くのであります（スライド 38）。

良寛の病は、痢病と言われていますが、藤井正宣医師は、良寛の発病より死亡までの経過を、文献的に詳細に調査した結果、発熱および血便の有無は不明であるが、腹痛、下痢、裏急後重（しぶり腹）などを訴え、発症より6カ月にして全身状態の悪化をもたらした。赤痢とすれば、流行性の痢疾の証拠がないことなどから、結腸癌、特に直腸癌と考えるのがもっとも妥当性ありとしています。かくて良寛は、天保2年正月6日永眠、行年74。枕辺には弟の由之、法弟貞心尼、および遍澄、木村家の主従などがはべっていました。

一方、良寛の死後、貞心尼は二人の弟子たちとともに、清らかな晩年を送り、明治5年75歳の生涯を終えています。良寛より1歳ばかり長生きしています。

堀氏によれば、「水気病といって水腫、浮腫を起こす病気の総称にて、全身腫れたるよし」とされています。それにしてもかえりみるに、貞心尼は29歳から34歳までの短い間しか良寛との交渉がなかったにもかかわらず、以後四十数年もの間、変わることなく良寛を敬仰してやまなかったのことです。良寛没後の貞心尼は、気力の乏し形骸だけの歌をつくり続けたにすぎないといわれているのも、けだし人情の自然というところではなかったか。

6. おわりに

人は平等に生まれるが、平等には生きてはゆきません。我々は、時という帰らざる河の流れに身を任せているうちに、少年は老いやすく、学は成りがたく、いつしか死という海に流れ込んでしまうのです。その間、遺伝的な素質は、長い一生のうちに環境因子という風雨にさらされて生長を続けてゆきます。つまり健やかに老いるには、健やかに生まれるところにスタートがあったのです。だから健康で内容の充実した年をとって行くことこそ、理想的な人の生きざまというのでしょうか。

「老いと若さ」と題して話を進めてきました

が、それは結局人の一生を語っていることです。老年医学的な見解から、若い時代を振り返ってみたりして、意を尽くそうとしましたが、やはり日ごろ感銘を受けている先人のすばらしい生き方の断片を加えることによって、話が軌道修正され、どうやら形を整えることができたように思いますが、どうでしょうか。

とにかく各位のご静聴を心から感謝して、講演を終えることといたします。ありがとうございました。

座長 先生、どうもありがとうございました。興味につきない。また含蓄の深い、まさに先生ならではの話を拝聴いたしました。ロダンの話、良寛と貞心尼の話、ことさらおもしろく拝聴させていただきました。

私ども、きょうは痴呆研究会でございますが、絶対痴呆などにならないで、先生のお話にあやかって、いつまでも健やかに、美しく年をとっていきたいものだと思っております。

どうもありがとうございました。

第2回中部老年期痴呆研究会

The 2nd Annual Meeting of The Chubu
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

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

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

世話人
Organizers

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

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

(敬称略 五十音順)

事務局
Secretariat

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

正常圧水頭症

Normal Pressure Hydrocephalus

名古屋市立大学医学部脳神経外科

永井 肇* 上田 行彦**

1. はじめに

脳室が拡大しているのに頭蓋内圧が高くなく、髄液を排除すると症状が改善する症例があることは、1956年 Foltz¹⁾が観察している。しかし、この病態について詳細に検討を行い、現在の正常圧水頭症 normal pressure hydrocephalus (NPH) の clinical entity を確立したのは Hakim & Adams (1965)²⁾である。彼らは、精神神経症状を呈していた外傷後と原因不明の症候性水頭症 (occult hydrocephalus) がシャント手術により改善した症例を報告した³⁾。その後同様な症例が相次いで報告され、さまざまな病名がつけられたが (表1)、現在では NPH と呼ばれるのが一般

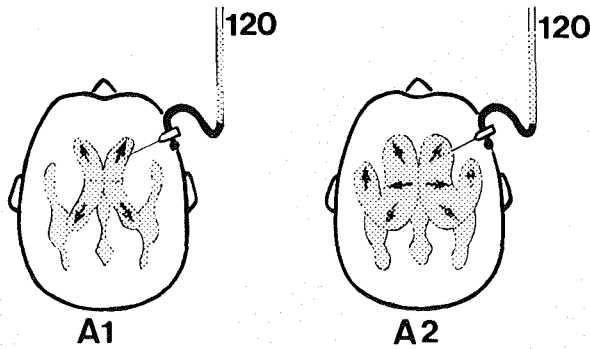
表1 正常圧水頭症の同義語

Occult hydrocephalus	Adams	(1965)
Obstructive hydrocephalus	Messert	(1966)
Central ventricular enlargement	Lonnum	(1966)
Normal-pressure hydrocephalus(NPH)	Bannister	(1967)
Hydrocephalus ex vacuo	Appenzeller	(1967)
Low-pressure hydrocephalus	Taveras	(1968)
Incisural sclerosis	Lin	(1968)
Brain distention	Greitz	(1969)

表2 正常圧水頭症の診断基準

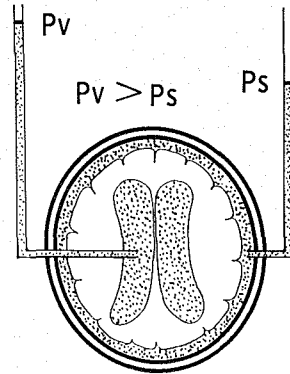
- I. Ojemann (1971)
 1. 脳脊髄液圧が 180mmH₂O 以下
 2. 頭蓋内圧亢進の臨床症状を認めない
 3. 頭蓋単純撮影に異常を認めない
 4. 気脳写で著明な脳室拡大を認めるが、脳表クモ膜下腔へ空気が入らない
 5. RI cisternography で ventricular reflux を認める
 6. 髄液短絡術で症状が改善する
- II. Crockard et al (1976)
 1. 脳回の幅が CT スキャン上 5mm 以下
 2. Monro 氏孔のレベルで側脳室の幅が CT スキャン上 20mm 以上
 3. 頭蓋内圧の連続測定で夜間B波を認める
- III. Børgesen et al (1980)
 1. 臨床症状
進行性の痴呆
歩行障害
尿失禁
 2. 脳室拡大
Evans ratio >0.31
 3. 脳室内圧
<12mmHg
- IV. Mamo et al (1987)
 1. 臨床症状：3主徴は揃ってなくてよい
 2. CT. 上髄液循環路の障害がなく、脳室系全体が拡大
 3. 腰椎穿刺圧 <20mmHg
 4. 髄液排除 (20~35ml) により髄液圧をゼロとした場合3時間後に脳血流が著明に増加

*Hajime NAGAI, M. D. (Professor) & **Yukihiko UEDA, M.D.: Department of Neurosurgery, Medical School, Nagoya City University, Nagoya.



The hydraulic press effect on the ventricular walls is illustrated in A2. Despite an identical CSF pressure in both A1 and A2, the force on the ventricular wall is greater and proportional to the increased surface.

図1 Hakim & Adams の仮説 (文献²⁾より引用)



Ps : クモ膜下腔圧

Pv : 脳室内圧

図2 Fishman の仮説 (文献⁸⁾より引用)

正常圧水頭症の病態
(Geschwind 1968)

脳室壁の構造特性の変化が重要

P : 腔の中の圧力

R1, R2 : 腔の半径

T1, T2 : 腔の壁にかかる圧力

$$T = P \times R / 2 \text{ であり, } R1 > R2 \text{ であるので}$$

$$T1 > T2$$

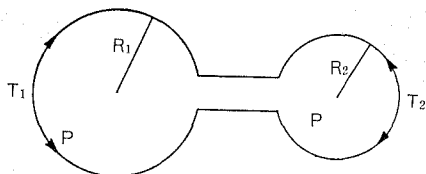


図3 Geschwind の仮説 (文献⁹⁾より引用)

Kaolin Induced Hydrocephalus (3 Weeks Later)

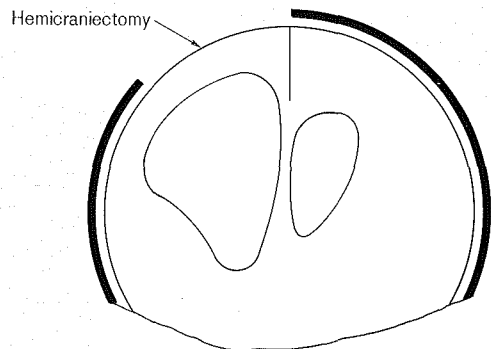


図4 Hochwald らの実験 (文献¹³⁾より引用)

的である。

2. NPH のクライテリア

NPH の基準は、「脳室拡大があるのに頭蓋内圧が高くなく、臨床症状として痴呆、歩行障害、尿失禁の3主徴があり、シャント手術を行うとこれらの臨床症状が劇的に改善する症例」である²⁾。しかし、この基準には曖昧な点もあり、その後いろいろな修正診断基準が提案されている^{4~7)}(表2)。

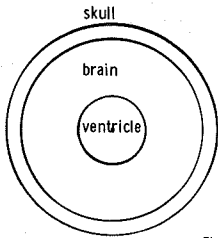
3. NPH の病態

Hakim & Adams²⁾ は、NPH で脳室が拡大

しているのに頭蓋内圧が低い理由として、次のような仮説を提唱した。すなわち、脳に及ぶ total force は圧力×面積であるので、脳室の圧力を受ける脳室の表面積が大きいと圧力が小さくても全体の脳室壁に及ぶ力が大きくなり、脳室を拡大したまま維持できると考えた(図1)。しかし、この仮説には multifactorial な NPH の病態を脳室壁に加わる力のみで説明しようとしたところに無理がある。Fishman⁸⁾ は、中脳水道が閉塞すると、脳室内圧は急激に上昇するがクモ膜下腔の圧は上昇しないので、この圧勾配が脳室壁を拡大させると考えたが(図2)、これは閉塞性水頭症のごく初期には起こりうる現象であろうが、長期にわたって続くとは考えにくい。Geschwind (1968)⁹⁾(図3) は、風船を膨らますに要する圧

THE MECHANISM OF HYDROCEPHALUS

(C. M. Epstein, 1974)



It is assumed that the wall tension T in the brain shell is related to the pressure difference and the ventricular radius R by Laplace's law.

$$T = \frac{E_b \cdot \Delta P_v / 2 R_N^3}{E_b / 3 (1 / R_V^3 - 1 / R_S^3) + E_s \cdot t_s / R_S^4}$$

Since E_s is larger than E_b , this reduced to

$$T = \frac{E_b R_S^4 \cdot \Delta P_v}{2 E_s t_s R_N^3}$$

ΔP_v : change of VFP
 E_b : elasticity for brain
 E_s : elasticity for skull
 R_v : radius of ventricle
 R_s : radius of skull
 t_s : skull thickness

図5 水頭症の理論式(文献¹⁴⁾より引用)

力が風船の素材により異なる事実を引用し、水頭症では脳室周辺の白質から蛋白と脂質が消失して脳室壁の張力が低下するので¹⁰⁾、脳室内圧が低くても脳室拡大が維持できると考えた。Hochwaldら(1972)¹³⁾、Epstein(1974)は¹⁴⁾、頭蓋骨と硬膜を外しておいて脳室内圧を高めると、同側の脳室は対側に比べて4~5倍に拡大することを観察し(図4)、頭蓋骨、硬膜のような支えがないと脳組織が変形に抵抗する十分な弾性を失い脳室が拡大すると考えた(図5)。幼児の水頭症で脳組

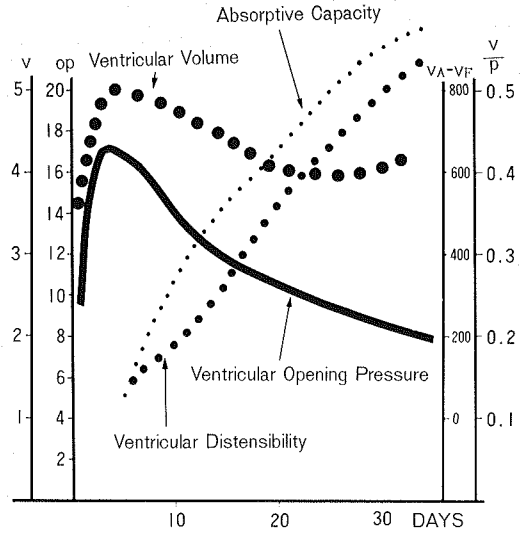


図7 実験水頭症における脳室圧、脳室容積、髄液吸収能、脳室伸展性の経時変化(文献¹⁵⁾より引用)

織が紙のように薄くなるまで脳室が拡大する事実と併せ考えると、頭蓋骨の硬さも脳室拡大にかかわる大きな因子であることがうなずける(図6)。Drapkinら¹⁵⁾(図7)は、実験的水頭症において、最初の数日間は脳室圧は6~8倍に上昇し、脳室容積も急激に増大し髄液産生量が吸収量を上回っているが、10日以上経過すると髄液吸収能が増大し、脳室圧が下降し脳室壁の伸展性(distensibility)が著しく増大することを観察した。Luxら¹¹⁾、Saharら¹²⁾、Milhoratら³⁴⁾(1970)は、

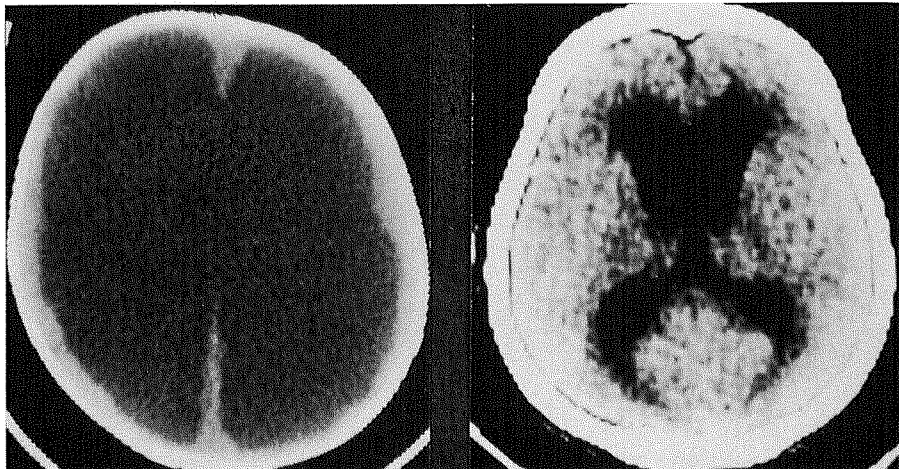


図6 幼児水頭症(左:5歳)と成人水頭症(右:61歳)の違い

表3 臨床症状からみたシャント有効例(23例)

	著効	改善	無効
症状発現からの期間			
6カ月以内(12例)	58%	33%	9%
>6カ月(11例)	18	36	46
原因疾患の有無			
特発性(13例)	23	46	31
続発性(10例)	60	30	10
痴呆の程度(長谷川式痴呆検査)			
痴呆(<10点)(6例)	0	33	67
その傾向(>10点)(17例)	53	35	12

原因疾患は、クモ膜下出血後7例、脳室内出血後1例、外傷後2例、特発性13例。症状発現から6カ月以内の症例では91%に有効であり、無効例がきわめて少なかった。クモ膜下出血、外傷、髄膜炎など原因のはっきりしている続発性のものは改善例を含めて90%で有効であった。痴呆の程度がかなり進行してしまった症例ではシャント無効例が多かった。

水頭症では脳室上衣の離断がみられ、脳室周辺の水分が増加していることなどから、髄液は脳室壁からも吸収される可能性があると考えた。このように脳室壁からの代替髄液吸収路(脳室壁→脳実質→毛細管→静脈系)は、行き場を失った髄液を脳室壁から吸収することにより頭蓋内圧亢進を緩衝する役目を果たすが、一方では脳室壁の離断、脳組織中への髄液浸潤が脳組織障害を進展させ臨床症状を発現させると考えられる。この観点からすると、NPHの治療の原則は脳組織が非可逆性に障害されてしまう以前に髄液循環を速やかに正常のルートに戻す、あるいはシャント手術によってtransventricular absorptionを中止させることにあるといえる。

4. どのような症例にシャント手術が有効か

教室でNPHを疑って精査後にシャント手術を行った23例を中心に、どのような症例にシャント手術が有効であったかについて検討した(表3)。

a. 臨床症状から(表3)

症状持続期間が短く原因が明瞭な症例では、シャント手術の有効例が多い^{16,18)}。

b. 脳室拡大の程度から(図8)

脳室が拡大しているのに、シルビウス裂、脳溝

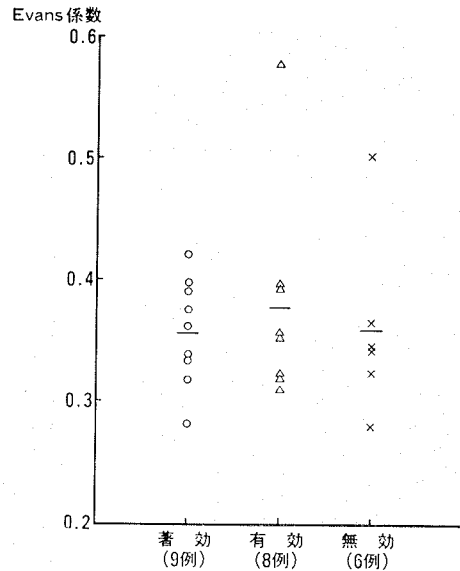


図8 脳室拡大の程度(Evans 係数)とシャント術後の改善度

脳室拡大の程度を Evans ratio on CT (モンロー孔が造影されるレベルでの前角最大幅の脳実質最大幅に対する割合)で表現して、シャント有効例との関係を見ると、有効例と無効例との間に有意の関連は認められなかった。

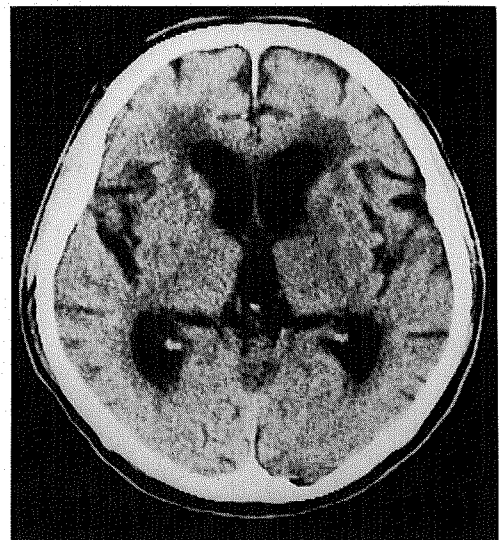


図9 Periventricular lucency (PVL)

が拡大せず¹⁷⁾、脳室の側角が拡大し²⁰⁾、脳室周囲の低吸収域(periventricular lucency)が存在する^{21,22)}(図9)症例ではシャント手術有効例が多い。

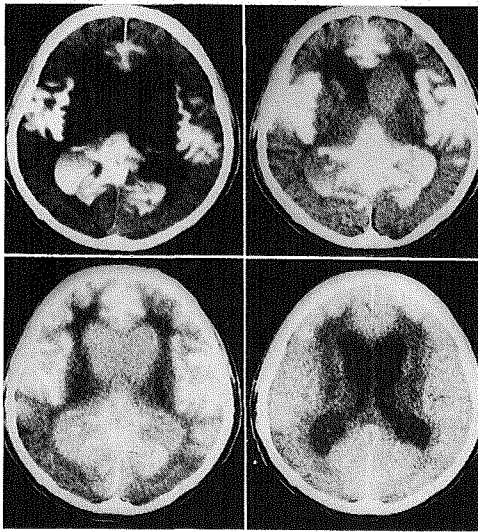


図10 CT 脳槽造影の実例 [順に注入後3 (上段左), 6 (上段右), 24 (下段左), 48 (下段右) 時間] (78歳・男性)

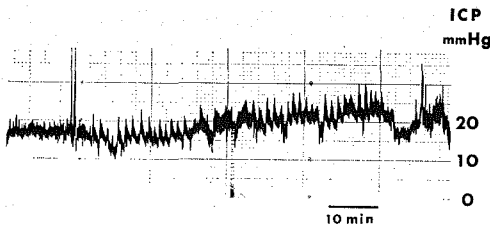


図12 頭蓋内圧波 (A波およびB波)

c. CT 脳槽造影 (図10)

造影剤が脳室内へ逆流して停滞し、脳表クモ膜下腔で残留が長引く症例ほど髄液の循環障害が強くシャントが有効である^{22,23}。

d. Infusion test

腰椎穿刺により生食を 0.17ml/min の割合で注入すると、正常例では頭蓋内圧が1時間で20~150mmH₂O 上昇するに過ぎないが (実線), シャントが有効な NPH では注入後急激に頭蓋内圧が亢進する (点線)^{24,25} (図11) との報告があるが、疑問視する報告もある¹⁹。

e. 頭蓋内圧の測定から

間歇的に頭蓋内圧を測定すると正常範囲にあるが、連続的に測定すると夜間睡眠時に一過性に頭蓋内圧が亢進する症例があり、このような症例にシャント有効例が多い^{17,18,26~28,32,33} (図12)。

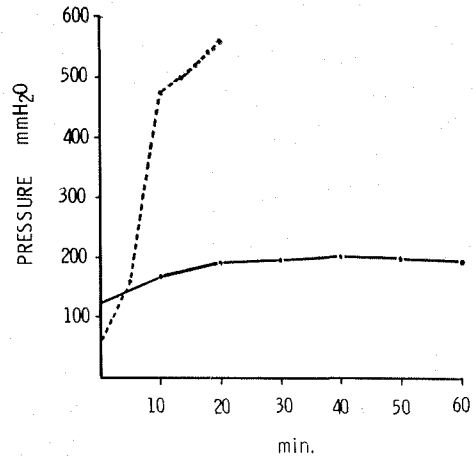


図11 Infusion test (文献^{24,25}より引用)

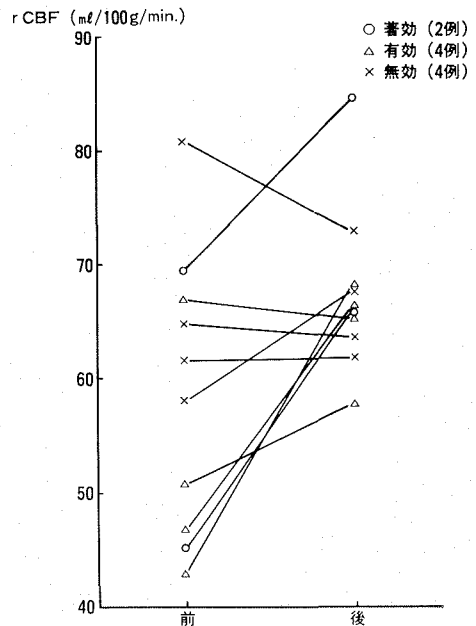


図13 髄液排除前後における脳皮質血流量変化とシャント術後の改善度

腰椎穿刺により髄液を頭蓋内圧が初圧の半分になるまでか、あるいは約20ml 排除する前後において脳血流量を測定した結果⁴⁹, 髄液排除により脳血流が増加した症例にシャント術後の著効, 有効例が多かった。

f. 脳循環の測定から

脳血流量を髄液除去前後で測定し、除去後に明らかに増加する症例ではシャント有効例が多い^{7,29~31} (図13)。

5. おわりに

痴呆を呈する症例の中にシャント手術を行うと劇的な効果をあげる症例があることが明らかになって既に20年以上も経過したが、シャントによる症状の改善を予知できる症例は全体の50~70%に過ぎないといわれている²⁰⁾。この病態が明らかになり術前診断が確実になって痴呆老人の中に救済できる症例が増えることを期待する。

文 献

- 1) Foltz EL, Ward AA: Communicating hydrocephalus from subarachnoid bleeding. *J Neurosurg* **13**: 546-566, 1956
- 2) Hakim S, Adams RD: The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* **2**: 307-327, 1965
- 3) Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH: Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med* **273**: 117-126, 1965
- 4) Ojemann RG: Normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurosurg* **18**: 337-369, 1971
- 5) Crockard A, Hanlon K, Duda E: Correlations between ventricular fluid pressure (VFP) and computerized tomography (EMI Scan) in patients with normal pressure hydrocephalus. *ICP*, pp 204-209. Groningen, 1976
- 6) Børgesen SE, Gyldensted C, Gjerris F, Lester J: Computed tomography and pneumoencephalography compared to conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* **20**: 17-22, 1980
- 7) Mamo HL, Meric PC, Ponsin JC, Rey AC, Luft AG, Seylaz JA: Cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *Stroke* **18**: 1074-1080, 1987
- 8) Fishman RA: Occult hydrocephalus. *N Engl J Med* **274**: 466-467, 1966
- 9) Geschwind N: The mechanism of normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* **7**: 481-493, 1968
- 10) Fishman RA, Greer M: Experimental obstructive hydrocephalus. *Arch Neurol (Chic)* **8**: 156-161, 1963
- 11) Lux WE Jr, Hochwald GM, Sahar A, et al: Periventricular water content. Effect of pressure in experimental chronic hydrocephalus. *Arch Neurol* **23**: 475-479, 1970
- 12) Sahar A, Hochwald GM, Ransohoff J: Experimental hydrocephalus: cerebrospinal fluid formation and ventricular size as a function of intraventricular pressure. *J Neurol Sci* **11**: 81-91, 1970
- 13) Hochwald GM, Lux WE Jr, Sahar A, Ransohoff J: Experimental hydrocephalus. Changes in cerebrospinal fluid dynamics as a function of time. *Arch Neurol* **26**: 120-129, 1972
- 14) Epstein CM: The distribution of intracranial forces in acute and chronic hydrocephalus. *J Neurol Sci* **21**: 171-180, 1974
- 15) Drapkin AJ, Sahar A: Experimental hydrocephalus: cerebrospinal fluid dynamics and ventricular distensibility during early stages. *Child's Brain* **4**: 278-288, 1978
- 16) Wood JH, Bartelt D, James AE, Udvarhelyi GB: Normal-pressure hydrocephalus: diagnosis and patient selection for shunt surgery. *Neurology* **24**: 517-526, 1974
- 17) Ojemann RG, Black PM: Hydrocephalus in adults. In *Neurological Surgery* (edited by Youmans JR), pp 1423-1435
- 18) Symon L, Hinzpeter T: The enigma of normal pressure hydrocephalus; Test to select patients for surgery and to predict shunt function. *Clin Neurosurg* **24**: 285-315, 1976
- 19) Wolinsky JS, Barnes BD, Margolis MT: Diagnostic tests in normal pressure hydrocephalus. *Neurology* **23**: 706-713, 1973
- 20) Sjaastad O, Skalpe IO, Engeset A: The width of the temporal horn in the differential diagnosis between normal pressure hydrocephalus and hydrocephalus ex vacuo. *Neurology* **19**: 1087-1093, 1969
- 21) 藤田勝三, 野垣秀和, 野田真也, 楠 忠樹, 玉木紀彦, 松本 悟: いわゆる正常圧水頭症のCT所見と短絡術効果との相関について. *脳外* **9**: 135-140, 1981
- 22) 松本 悟: 正常圧水頭症の病態—髄液循環動態より—. 第13回脳神経外科特別懇話会講演録, pp 87-102, 1980
- 23) 玉木紀彦, 金沢泰久, 朝田雅博, 野垣秀和, 楠忠樹, 松本 悟: 水頭症における脳脊髄液循環動態のComputed Tomographic Cisternographyによる分類. *CT研究* **2**(1): 25-35, 1980
- 24) Katzman R, Hussey F: A simple constant-in-

- fusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* **20**: 534-544, 1970
- 25) Hussey F, Schanzer B, Katzman R: A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. II. Clinical studies. *Neurology* **20**: 665-680, 1970
- 26) Symon L, Dorsch NWC, Stephens RJ: Pressure waves in so-called low pressure hydrocephalus. *Lancet* **2**: 1291-1292, 1972
- 27) Symon L, Dorsch NWC: Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery. *J Neurosurg* **42**: 258-273, 1975
- 28) Chawla JC, Hulme A, Cooper R: Intracranial pressure in patients with dementia and communicating hydrocephalus. *J Neurosurg* **40**: 376-380, 1974
- 29) Greitz TVB, Grepe AOL, Kalmer MSF, Lopez J: Pre- and postoperative evaluation of cerebral blood flow in low-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* **31**: 644-651, 1969
- 30) Raichle ME, Eichling JO, Gado M, Grubb RL Jr: Cerebral blood flow volume in dementia (abstract). *Neurology* **24**: 350, 1974
- 31) Mathew NT, Meyer JS, Hartmann A, Ott EO: Abnormal CSF fluid-blood flow dynamics. *Arch Neurol* **32**: 657-664, 1975
- 32) 永井 肇, 間部英雄, 若林繁夫, 柴田太一郎, 新田正廣, 勝又次夫: 正常圧水頭症における頭蓋内圧測定の意義. 第13回脳神経外科特別懇話会講演録, pp 111-117, 1980
- 33) 永井 肇, 上田行彦: 正常圧水頭症の治療. *神経内科治療* **6**: 17-26, 1989
- 34) Milhorat TH, Clark RG, Hammock MK, McGrath PP: Structural, ultrastructural, and permeability changes in the ependyma and surrounding brain favoring equilibration in progressive hydrocephalus. *Arch Neurol* **22**: 397-407, 1970

北海道における老年期痴呆に関する実態調査成績

Report on Comprehensive Survey of Senile Dementia in Hokkaido

慈啓会病院／院長

浦澤 喜一*

1. 緒 言

北海道では昭和60年度、高齢者の生活と健康に関する広汎な実態調査を行った。北海道は、面積では日本全体の2割強であるが、人口は約5%, 70万人で、その約半数が札幌市を中心とする、いわゆる道央都市ベルト地帯に集中している。

気候は、道央では夏冬の温度差が70度を超える大陸型気候の地区もあるし、道北では1年の半ば以上暖房を必要とする寒冷地区がある一方、道南の松前町では伊豆半島の鎌倉とほぼ近似した温暖な気候の地域もあるというように、道内においても地域差が非常に大きいことが特徴的である。

本調査は、高齢化社会を迎えて北海道の気候、風土、産業上の地域差など高齢者をとりまく生活環境の相違を十分に把握し、実状に則した行政施策や福祉・医療対策を展開するための基礎資料を得るべく企画されたが、これと平行して社会的課題である老年期痴呆の有病率、症状、家族の介護状況などについてもその実態を把握しようとしたものである。

2. 調査の概要

調査は、北海道より委託を受けた財団法人北海道高齢者問題研究協会（吉田 信会長）が表1に示す各分野の専門家をメンバーとする高齢者社会医学調査委員会を組織し、企画、立案、調査、集計、解析に当たった。

調査対象の選定については、表2に示すように

表1 北海道における痴呆性老人に関する実態調査
〔北海道高齢者問題研究協会〕

高齢者社会医学調査研究委員会		
委員長	浦澤喜一	札幌慈啓会病院長
企画委員	森本正美	高齢者問題研究協会常務理事
〃	山下 格	北海道大学教授
〃	高畑直彦	札幌医科大学教授
〃	杉山善明	札幌医科大学教授
〃	高橋三郎	旭川医科大学助教授
〃	忍 博次	北星学園大学教授
〃	三谷鉄夫	北海道大学助教授
〃	木村 節	北海道民生部次長
〃	栗村幸雄	北海道衛生部技監
〃	吉村信義	札幌市福祉部長
調査委員	伊藤耕三	花園病院院長
〃	足立金三	足立医院院長
〃	高杉信男	札幌市保健部長
〃	垂水 治	道精神衛生センター所長
〃	竹川忠男	札幌医科大学助教授
〃	米本秀仁	北星学園大学助教授
〃	杉岡直人	北星学園大学助教授
〃	松浦二枝	日本看護協会北海道支部常任理事
〃	小泉教高	道社会福祉協議会参事

先行調査の老年期痴呆有病率（5%前後）を前提とし、全道212市町村の65歳以上の人口約54万人の実態を把握し得る推計学的必要数約7,300人を十分に満足できる10,000人を目標として、産業構造、人口規模の matrix から図1に示す31市町村を選定し、その選挙人名簿から2段階無作為抽出

*Kiichi URASAWA, M.D.: Director, Jikeikai Hospital, Sapporo.

表2 調査の概要

一次調査 (60.7.1~60.7.31)	
調査対象：北海道 212 市町村の 65 歳以上の高齢者 540,000人の約 2%10,000 人を産業構造、人口規模のマトリックスから選定した31 市町村より無作為抽出し調査の対象とした	
生活調査	健康調査
調査員：民生児童委員 (2,628名)	保健婦 (278名)
(うち、札幌市1,905名)	
有効回答：9,296名	9,274名
調査項目：1.世帯の状況	1.健康状況
2.仕事、職業	2.加療中の病気
3.同居、別居	3.病歴
4.介護状況	4.日常生活動作能力
5.家庭内の役割	5.精神活動
6.日常生活	6.判断能力
7.集団(社会)参加	

法により選定した。

調査は一次・二次よりなり、一次調査では、生活実態を民生児童委員が分担して表2のような項

目について調査し、9,296名の有効回答を得た。また、これと平行して行われた健康調査は保健婦が担当することとし、本人の健康の状況、病歴、現症、ADL、精神活動、判断能力などについて家族ならびに本人への質問方式で調査し、9,274名の有効回答を得た。

なお本調査は、10,000人という大きな対象数の調査であるが熟練した専門の調査員によるものではなく、しかも多数の調査員を必要とするなどの問題点があることを考慮して、比較的容易な設問で正確な回答を得ることと、評価の均一性を図るため、あらかじめプリテストを行って設問法を吟味するとともに、詳細に解説した調査の手引きを作成し、さらに当該市町村から調査事務責任者を委嘱し、札幌に集めて説明、討議を重ね、調査の正確かつ円滑な実施を期するよう配慮した。

健康調査のうち精神活動、判断能力に関しては精神機能6項目(表3)、知的機能11項目(表4)、精神症状および問題行動11項目(表5)計28項目について質問し、症状有り2点、時にあり1点、無し0点で採点し、合計56点中11点以上の

図1 調査対象市町村

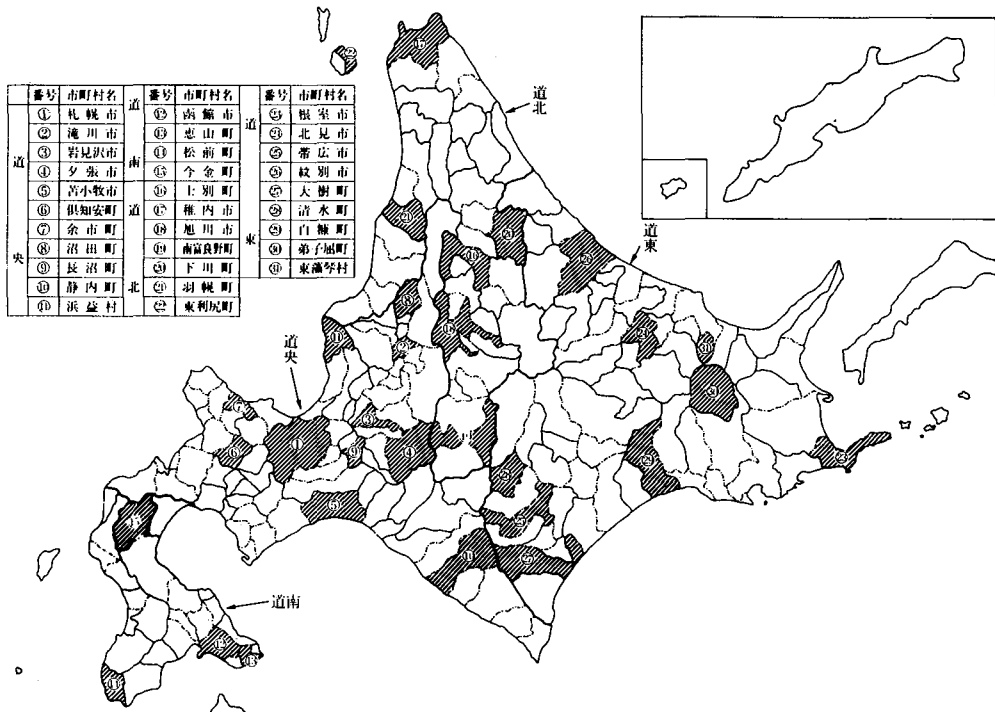


図1 調査対象市町村

表3 精神機能(6項目)

(21) おとし寄りの毎日の生活を見ていて、次のように感じることはありますか(あてはまるところに○をつけてください)

	よくある 1	時々ある 2	ない 3
1 元気がなく、ふさいでいることがありますか	1	2	3
2 食欲がないようにみえることがありますか	1	2	3
3 夜、寝られないで困るようみえることがありますか	1	2	3
4 以前にくらべて、外へ出るのがおっくうになってきたようみえることがありますか	1	2	3
5 以前にくらべて、何事に対しても興味がなくなってきたようみえることがありますか	1	2	3
6 物忘れすることが多くみられますか	1	2	3

表4 知的機能(11項目)

(22) おとし寄りのふだんの生活から判断して、つぎのそれぞれについて、どの程度わかる(または、できる)と思われますか(あてはまるところに○をつけて下さい)

	わかる 1	わかる時とわからない時がある 2	わからない 3
1 自分自身の名前がわかりますか	1	2	3
2 自分の年齢がわかりますか	1	2	3
3 自分の出生地を覚えていますか	1	2	3
4 今どこにいるのかわかりますか	1	2	3
5 今日が何月何日なのかわかりますか	1	2	3
6 身近にいる人の名前がわかりますか	1	2	3
7 人が言ったことを、理解できますか	1	2	3
8 してもらいたいことを、言葉で言えますか	1	2	3
9 簡単な文字や言葉が読めますか	1	2	3
10 時計を見て時間がわかりますか	1	2	3
11 簡単なお金の計算ができますか	1	2	3

表5 精神症状および問題行動(11項目)

(23) 年をとると、これからおたずねするようなことが多くなるといわれています。お聞きしているおとし寄りの場合にはいかがでしょうか(あてはまるところに○をつけて下さい)

	よくある 1	時々ある 2	ない 3
1 ちょっとしたことでも疑い深くなることがありますか	1	2	3
2 見えないものが見えたり、聞こえないものが聞こえたりすることがありますか	1	2	3
3 夜間にぬぼけて、騒いだりすることがありますか	1	2	3
4 昼と夜とをとり違えることがありますか	1	2	3
5 人の区別がつかなくなったり、相手が誰なのか理解できないことがありますか	1	2	3
6 理由もなく、突然外出することがありますか	1	2	3
7 外出して、ひとりで帰れなくなることがありますか	1	2	3
8 もの忘れがひどく、頼んだことをすぐ忘れることがありますか	1	2	3
9 食事したのを忘れ、食べさせてくれないなどと言うことがありますか	1	2	3
10 おもらしをすることがありますか	1	2	3
11 知人が訪ねてきてくれたりすると、涙もろくなって泣いたりしますか	1	2	3

表6 調査の概要

二次調査 (60. 10. 1~61. 1. 11)

調査対象：一次調査有効回答者 9,296 名中知的能力の衰退を疑わせた 515 名 (5.55%) を調査の対象とした。

痴呆性老人面接診査

調査員：精神科医 (172名) 保健婦 (170名)

有効回答：434/515

調査項目：1. 痴呆の診断
2. 身体的健康状態
3. 性 格
4. 日常生活動作能力
5. 精神症状と問題行動
6. 家庭と介護，職業
7. 福祉保健サービス

515名を痴呆の疑いがあるものとして二次調査を行うこととした。

二次調査は、表6のように精神科医と保健婦が同行して対象者宅を訪問し、表に示す諸項目 (30質問) について家族ならびに本人に面接して診断を行い、434名の調査を完了した。

3. 調査結果

a. 痴呆発現率

515名中種々の理由により調査不能であった87名を除く調査完了者434名中、痴呆有りと診断されたものは265名で、これを全調査対象に対する発現率に換算すると3.39%となり、従来からの報告を含めてもっとも低い有病率であった。なお、

表8 Prevalence of dementia among the elderly at home (65 years +)

Prefectures & Large Cities	Sample size N:	Prevalence
Hokkaido (1986)	9,274	3.4%
Tokyo (1980)	4,502	4.6
Kanagawa (1982)	1,507	4.8
Yokohama (1982)	2,289	4.8
Kawasaki (1985)	1,609	4.7
Yamanashi (1985)	2,509	4.3
Niigata (1984)	2,511	3.5
Toyama (1985)	1,327	3.0
Gifu (1983)	1,643	3.5
Aichi (1983)	3,106	5.8
Osaka (1983)	1,844	4.3
Fukuoka (1985)	3,883	3.8

(Karasawa)

痴呆の判定に際しては柄沢の客観的評価法¹⁾および長谷川式簡易痴呆診断スケール²⁾を、また、痴呆の原因疾患の診断に当たっては Hachinski の ischemic score³⁾を参考にして作成した診断の手引きを用いて慎重に判定を行った。

b. 先行調査について

痴呆に関する従来 of 調査では、すでに1956年 Essen möler⁴⁾が60歳以上の443人について調査し、中等度以上の痴呆有病率を5.0%と発表しているが、表7に1970年以降に行われた主な調査を呈示した。また、表8は老年期痴呆国際 symposium で柄沢が報告したわが国における主な調査の成

表7 中等度以上の痴呆有病率 (1970年以降)

報告者	地 域	対象数(名)	有病率(%)	年 齢(歳)
Kar ら (1970)	イングランド	758	6.2	65~
Helgason (1973)	アイスランド	2,642	5.0	74~76
長谷川ら (1974)	東 京	4,716	3.0	65~
Bollerup ら (1975)	デンマーク	626	5.0	70~
Broe ら (1976)	スコットランド	808	3.8	65~
柄沢ら (1980)	東 京	4,502	2.7	65~
Mölsä ら (1982)	フィンランド	19,482*	1.96	65~
長谷川ら (1982)	神 奈 川	1,507	2.4	65~
Sulkava ら (1985)	フィンランド	1,865*	6.7	65~
本調査 (1986)	北 海 道	9,274	2.14	65~

(* 推定数) (高橋三郎)

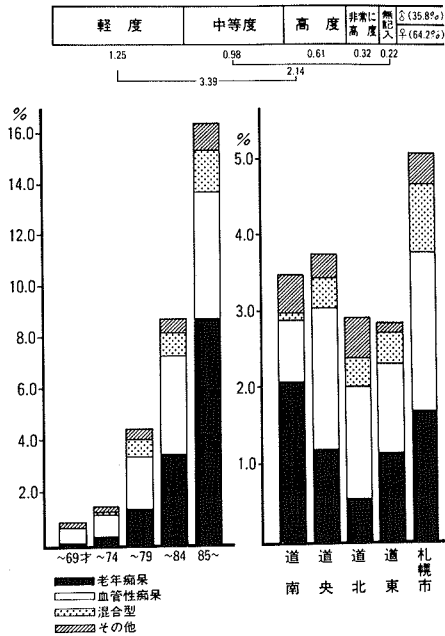


図2 痴呆性老人の重症度別・年齢層別・地域別出現率

績⁵⁾であるが、いずれをみても本道の調査がもっとも低い有病率を示している。

c. 調査成績の検討

原因疾患別に痴呆の出現率をみると、老年期痴呆35.1%，脳血管性痴呆45.3%，混合型10.6%，その他9.1%である。

痴呆の重症度別に比較すると、図2に示すように軽症1.25%，中等度0.98%，高度0.61%，非常に高度0.32%，心身症状重篤で程度の判定が困難な無記入が0.22%であり、中度症以上では2.14%で、やはり従来の報告中もっとも低い有病率であった。なお、性差としては男性35.8%，女性64.2%と女性が高率である。

年齢層別にみると、加齢とともに有病率は上昇するが、85歳を超えると16.52%と急激な増加を示し、とりわけ老年痴呆の発病率が高くなることが注目された。

また、地域別には札幌市がもっとも高い有病率を示し、したがって、道央地方に高い有病率を認

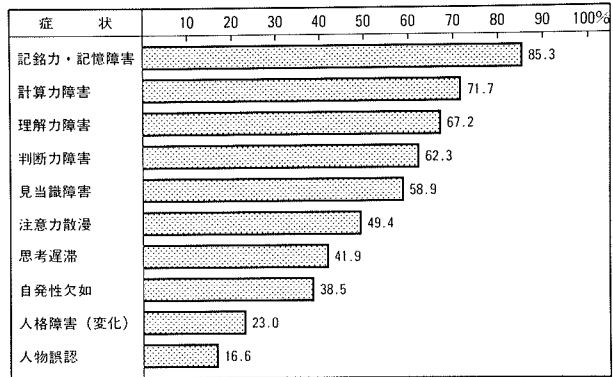


図3 主要精神症状(1)

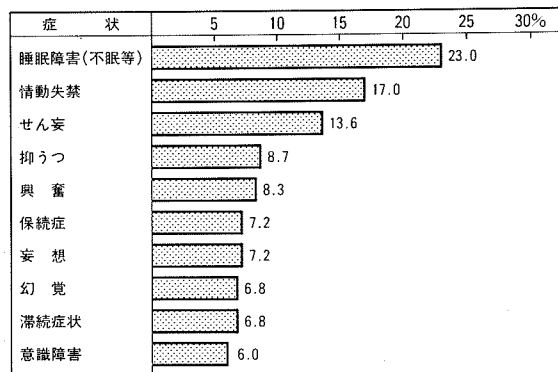


図4 随伴精神症状(2)

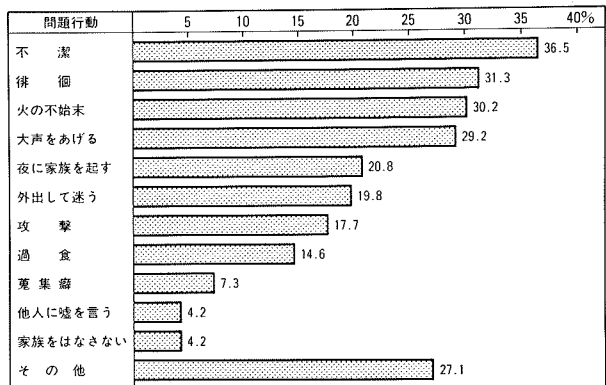


図5 問題行動

める。なお、道南地方で有病率高く、かつ老年痴呆が高率を示すのに対し、道北地方では有病率も低く、とくに老年痴呆が非常に低いという地域差が認められたが、その要因については解明し得なかった。

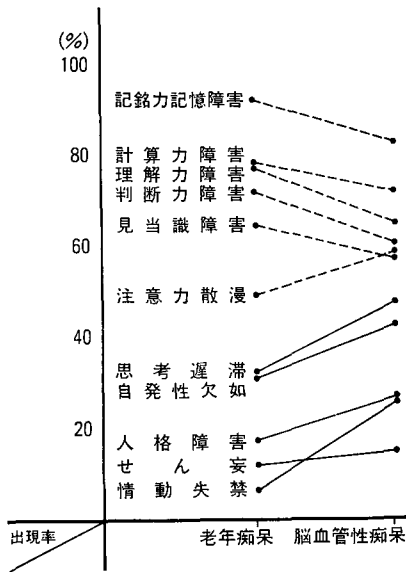


図6 主要症状の類型別出現率 (高畑)

さて、痴呆の中核症状である知的機能については柄沢の客観的評価法を参考にして「活発な知的活動がある」(-)から「自分の名前や直前のことが判らない」(+4)まで6段階で評価したが、図3のように記憶力・記憶力障害が85.3%にみられ、以下、計算力障害71.7%、理解力障害67.2%、判断力障害62.3%、見当識障害58.9%の順を示す。

長谷川式簡易スケールの得点は、男性10.4±8.7点、女性8.6±6.4点、平均9.2±7.3点と低く、疾患別には混合型痴呆でもっとも低い得点を示した。

精神症状についてみると、意志表示、会話理解、情緒表出いずれも痴呆の重症度に平行して「普通」から「乏しい」ないしは「無し」に移動することが観察された。

随伴精神症状については、図4のように睡眠障害(不眠)がもっとも高率で、次いで情動失禁、せん妄などがやや高い出現率を示している。

問題行動(図5)では、「不潔」36.5%、「徘徊」31.3%、「火の不始末」36.2%、「大声をあげる」29.2%、「夜に家人を起こす」20.8%、「外出して迷う」19.8%、「攻撃」17.7%、「過食」14.6%などが注目された。

さて、主要精神症状について老年痴呆と脳血管

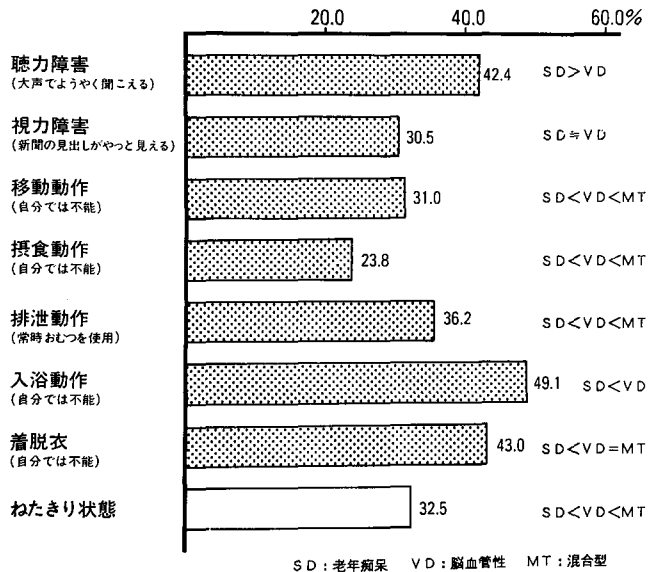


図7 日常生活動作

性痴呆を比較すると、図6のように記憶力、記憶力障害がもっとも高率で、次いで計算力、理解力、判断力および見当識障害の順で50%を超える出現率を示すが、いずれも老年痴呆が脳血管性痴呆より高率にみられる。

これに対し、注意力の低下、思考遅滞、自発性欠如、人格障害などの皮質下ないし大脳辺縁系、基底核などの関与を思わせる機能の障害については中核症状より出現頻度は低いが、いずれも脳血管性痴呆の方により高率にみられている。

視聴覚および日常生活動作能力(ADL)では、図7のように「摂食動作が自分では不能」の23.8%から「入浴動作不能」の49.1%までの範囲でADL障害が認められたが、病種別にみると、聴力障害が老年痴呆でより高率であり、また、ねたきり状態が32.5%に認められたことは本症との深い相互因果関係を物語る成績といえよう。

このような痴呆性老人に対する家族の介護状況をみると、表9のように主たる介護者は嫁、妻、娘ではほぼ60%を占め、女性に負担が大きい実態が明らかにされた。また、介護に伴う困難の内容では、「心身の疲労」、「時間の余裕がない」、「睡眠不足」などが高率にみられ、「問題行動への対処に苦慮する」とか「家族間のトラブル」など、痴呆性老人を取り巻く幾多の問題点が明らかにされ

表9 介護状況
主たる介護者（総数 265名）

嫁	69名 (26.0%)	夫	7名 (2.6%)
妻	45 (17.0)	孫	3 (1.1)
娘	32 (12.1)	その他	6 (2.3)
息子	8 (3.0)	無記入	95 (35.8)

介護困難の内容（総数99名：複数回答）

心身の疲労	69名 (69.7%)	経済的負担	12名 (12.1%)
時間の余裕なし	40 (40.4)	家族間のトラブル	11 (11.1)
睡眠不足	39 (39.4)	その他	13 (13.1)
問題行動の対処	27 (27.3)	無記入	6 (6.1)

表10 四次調査対象者および調査票の回収状況

	二次調査				四次調査							
	対象者	回収数	痴呆性老人 実測数	痴呆性老人 出現率	対象者	回収数		回収不能内訳				
						A票	B票	総数	死亡	拒否	転居	入院・ 入所
総数	515	434	265	3.39%	434 (100%)	232 (53.5)	140	202 (46.5%)	147 (33.9)	10 (2.3)	13 (3.0)	32 (7.3)
男	204	164	95	2.78	168	78	45	86	64	5	5	12
女	311	270	170	3.90	270	154	95	116	83	5	8	20

表11 追跡調査成績

調査対象		総計	男性	女性
		136	43 (31.6%)	93 (68.4%)
I 群	二次調査で既に病名が確定しているもの (既発病率)	71	22 (31.0%)	49 (69.0%)
II 群	四次調査で新たに病名が確定したもの (今回発病率)	28	12 (42.9%)	16 (57.1%)
III 群	二次・四次調査でも病名がつかなかったもの (未発病率)	37	9 (24.3%)	28 (75.7%)

表12 病型別精神症状の2年間の推移

病型	精神症状	問題行動	痴呆
老年痴呆	3/13(23.1%)	6/13(46.2%)	10/13(76.9%)
脳血管性痴呆	8/9(88.9)	7/9(77.8)	1/9(11.1)
混合型痴呆	3/4(75.0)	4/4(100.0)	2/4(50.0)
その他	1/2(50.0)	2/2(100.0)	1/2(50.0)

た。

いて、昭和60年度追跡調査を施行した。

4. 追跡調査（四次調査）

表10に示すように二次調査の対象者434名につ

まず保健婦による生活状況、心身機能の間診調査を終了した232名中新たに痴呆の疑いがあるとされた140名について精神科医が直接診断を行っ

表 13 痴呆性老人発生率の推定

年齢	一次調査		二次調査		四次調査				二次調査 対象者での 推定発生率	一次調査 完了者での 推定発生率 (%)	年間痴呆 発生率 (%)
	対象者 A	完了者 B	対象者 C	完了者 D	対象者 E	完了者 F	施面接実者				
							対象者 G	新規痴呆 確認者 (%)* H(K=H/F)			
合計	10,000	9,274	515	434	434	232	140	28(12.1)	62.3	0.67	0.34
65~69	3,478	3,236	57	48	31	14	8	0(0.0)	0.0	0.00	0.00
70~74	2,898	2,701	93	74	60	33	16	7(21.2)	19.9	0.73	0.37
75~79	2,027	1,895	133	118	108	62	43	9(14.5)	19.3	1.02	0.51
80~84	1,113	1,000	133	115	119	67	41	8(11.9)	15.4	1.59	0.80
85~	484	442	99	79	116	56	32	4(7.1)	7.0	1.61	0.81

* 新規痴呆確認者欄の%は、四次調査完了者に対する割合 (H/F)×100(%) である。

た結果、表11のように新たに28名が痴呆と診断された。

病型分類では、老年痴呆13名、脳血管性痴呆9名、混合型4名、その他2名である。

一次調査から2年間の精神症状の推移をみると、表12のように老年痴呆では、精神症状や問題行動の増悪よりは痴呆症状それ自体の増悪が著しく、一方、脳血管性痴呆では精神症状や問題行動が多発する傾向が観察された。

ちなみに、一次より四次調査までの2年間に老年期痴呆の新たな発生者は28名であり、一次調査時の対象9,274名についての年間発生率としては、表13のように0.34%と計算され、これまでの先行調査(約1%)⁶⁾に比してかなり低い発生率

であった。

文 献

- 1) 柄沢明秀：老人のほけの臨床。医学書院，東京，1982
- 2) 長谷川和夫，井上勝也，守谷国光：老人の痴呆診断スケールの一検討。精神医学 32：965，1974
- 3) Hachinski VC et al：Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 32：632，1975
- 4) 近藤喜代太郎：疫学的観点からみた老年痴呆。神経進歩 29：593，1985
- 5) 柄沢明秀：日本における痴呆性老人の社会医学的現状。老人の痴呆に関する国際シンポジウム，東京，1987
- 6) 柄沢明秀：老年期精神障害の疫学。精神医学 29：35，1987

老年痴呆研究の最近の進歩

Recency on Alzheimer's Disease

順天堂大学医学部精神科／教授

飯塚 禮二*

最近の長寿化に伴って老年期痴呆患者が増加し大きな問題となっている。80歳を越えると痴呆患者数は急激に増加し、80歳ないし84歳で13.1%（出現率）、85歳以上では23.4%となる（図1）。わが国の統計では、老年痴呆（Alzheimer型痴呆）の方が脳血管性痴呆よりもやや少数であるとされている。これは欧米の統計とはちょうど逆の関係になるが、その理由については明らかでない。

Alzheimerは、1906年に51歳の女性の症例についての報告をチュビンゲンで開かれた学会で初めて公にした。これをクレペリンはAlzheimer病と命名したが、当初Alzheimer病は初老期に発病する疾患として、より高年齢になってから発病する老年痴呆とは区別されていた。しかし、1970年代の初め頃になって、Alzheimer病と老年痴呆とはそれぞれ臨床症状に特徴があり、同じではないが神経病理学的所見はほとんど同じであることから、両者を特に区別せずに、SDAT (senile dementia of Alzheimer type), ATD (Alzheimer type dementia) などと呼ばれることが多くなり、一般にはAlzheimer病と総称されるようになった。もっとも新しい国際分類 (ICD 10) でもそれぞれ早発型、遅発型Alzheimer病と呼ばれる予定である。

Alzheimer病の臨床については基本的には従来からのⅢ期に区分する考え方が現在も行われている（表1）。ただ、最近発達をめざましい画像診断の応用によって、できる限り早期に診断し治療

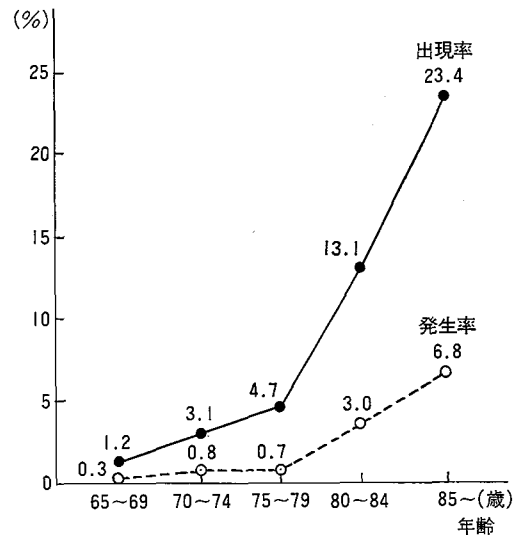


図1 痴呆の出現率と年間発生率の加齢変化
（東京都調査：1985）

表1 臨床病期分類

Stage I	健忘を主症状とし、身辺自律可能な状態
Stage II	大脳巣症状が目立ち、日常生活で介助を要する状態
Stage III	痴呆が高度で、ねたきり、またはそれに近い状態

法の開発と相伴って成果を期待しようとの考え方が盛んになった。CT, MRI, PETなどの各種方法論がその意味で盛んに用いられるようになってきている。CTでは、臨床Ⅰ～Ⅲ期に対応する進行性

* Reiji IIZUKA, M.D.: Professor, Department of Clinical Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, Tokyo.

図 2 Stage I

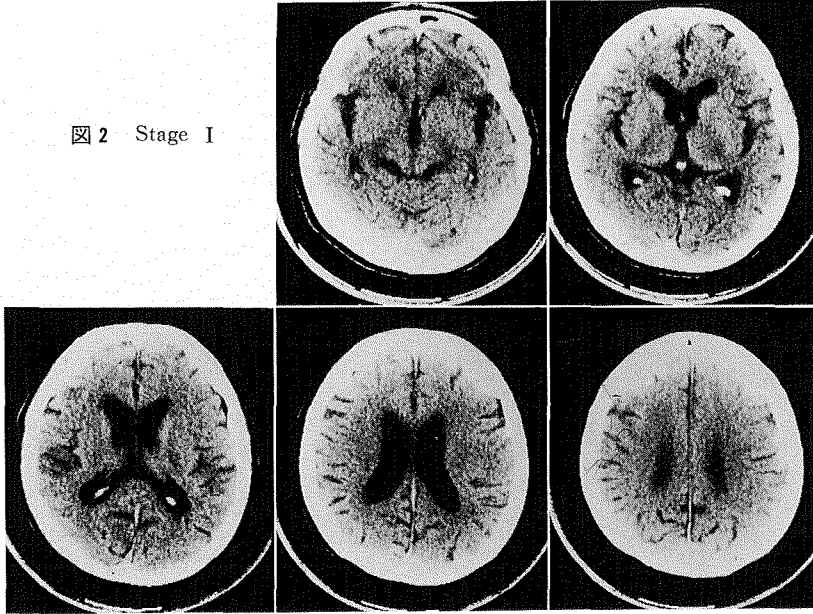
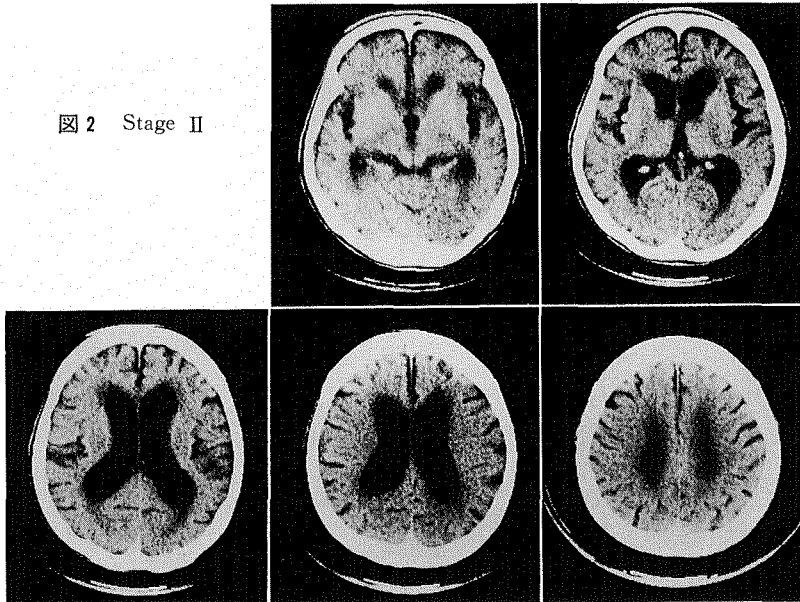


図 2 Stage II



脳毒症が明瞭であり、これは死後剖検時にも確認できる (図 2)。

Alzheimer 病の確診は神経病理学的所見に基づいて行くとされている。その基礎となる変化は、①脳毒症、②神経細胞の神経原線維変化、③老人斑、さらに研究および治療上の観点からは、④神経伝達物質の推移、などである。

神経原線維変化は大脳皮質、ことに海馬、前頭

葉、側頭葉、頭頂葉をはじめ皮質下の神経核 (たとえば Meynert 核) などに広く分布する。正常老人脳にも出現するが数は少なく、また、側頭葉古皮質に局限する。その他、慢性脳炎、頭部外傷などでもみられるが、数の多いこと、分布の広汎なこと (図 3) からいって Alzheimer 病に特徴的である。従来は鍍銀染色で観察したが、最近は電子顕微鏡で検討するのが常識となった。PHF

図2 Stage III

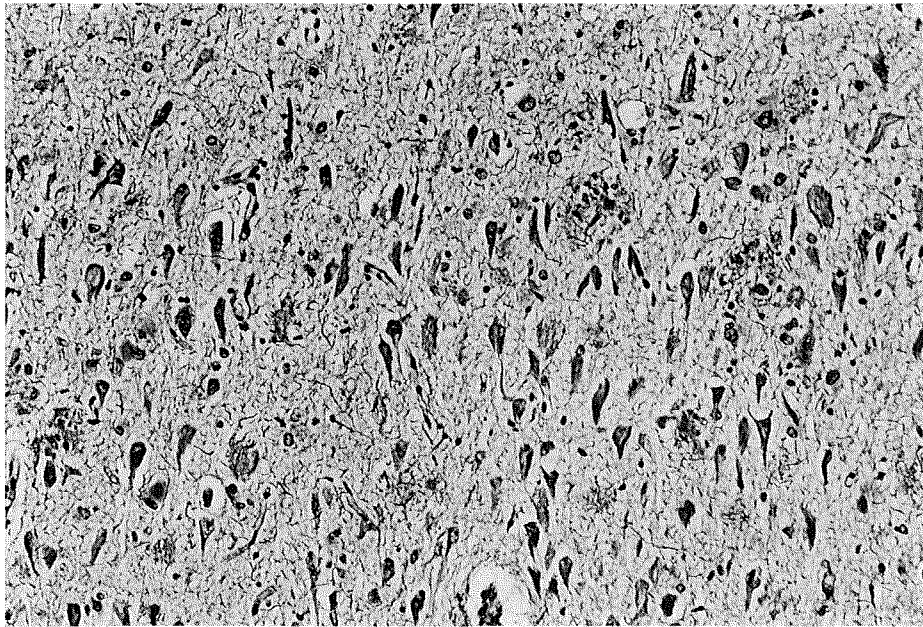


図3

と呼ばれる2本の細糸が捻り合った形をとり、一定間隔でその結び目にあたる部分が細く点状に見える特徴がある。最近はこのPHFには、正常成人では存在しないリン酸化タウ蛋白が含まれていること、同時に異物処理の際に重要な役割を演ずる蛋白であるコピキチンの存在も認められている。このことはPHFが正常の神経細胞骨格蛋白とは

異なる組成をもつ蛋白成分であることを示しているが、現在のところそれがどのようにしてできているのか、また、どういう意味をもっているのかについては不明である。

老人斑は Alzheimer 病脳の大脳皮質を中心に広く分布する嗜銀性の構造物(図4)で、時には神経細胞の10倍余の直径をもつ。典型的なものは

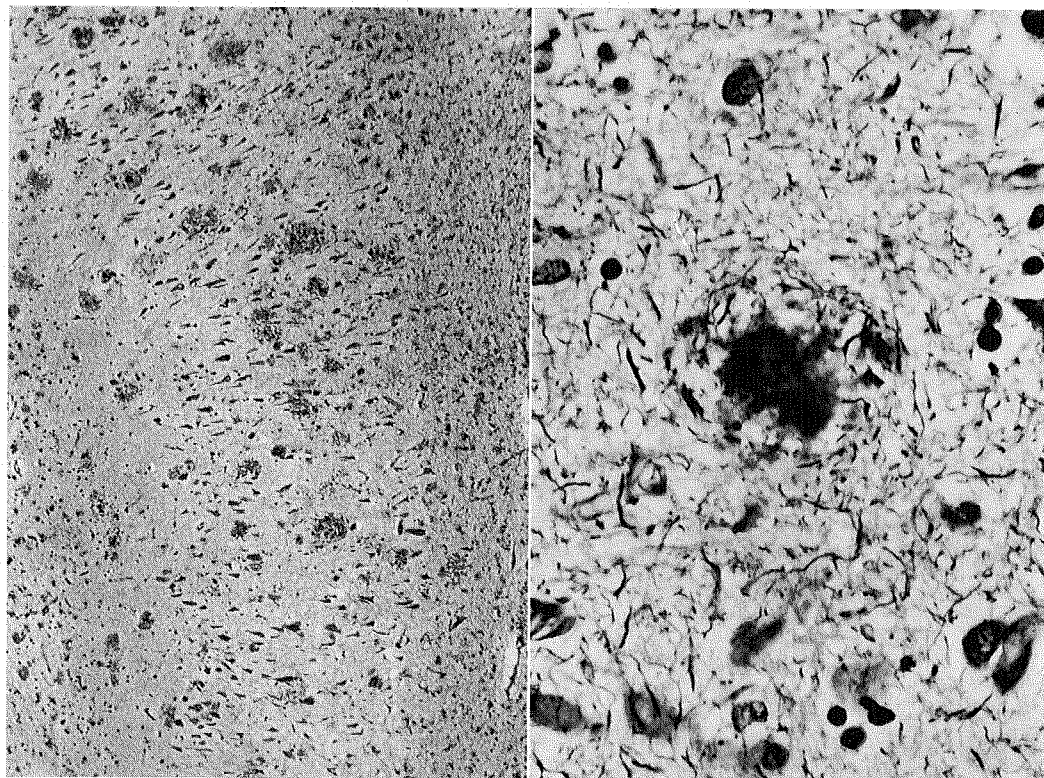


図 4

中央にアミロイドと呼ばれる特殊な蛋白からなる核と呼ばれる部分があり、周囲を変性した神経細胞やグリア細胞の突起がとり囲んでいる。最近では、老人斑にはアミロイドが不可欠の成分であり、かつ、これは特殊な構造をもつ前駆蛋白質から構成されてくることが明らかとなり、アミノ酸配列を含めて細かい点まで次々に明らかにされてきている。また、前駆蛋白質中には蛋白分解酵素の抑制物質が組み込まれていること、このアミロイドに関係する遺伝子は第 21 染色体上にあること、しかも家族性アルツハイマー病に関係する遺伝子の位置と近いこと、アミロイド前駆蛋白の mRNA は脳以外の臓器にもあること、さらには、この mRNA はヒト以外の動物にも発見されていることなど、わずか数年足らずの間に莫大な知識がアミロイドを巡って集められた。近い将来に、これらの知識を突破口として Alzheimer 病の本態が解明されるという期待がもたれる反面、アミロイド自体が Alzheimer 病にとって原因として

の役割をもつものなのか、病的過程の産物として形成されたのかさえもわかっていない。

神経伝達物質については Meynert 核の神経細胞脱落が広く大脳皮質のアセチルコリン代謝の低下をもたらし、これが痴呆の症状にとって重要な意義をもっているとの仮説以来、数多くの知見が集められた (図 5)。Parkinson 病と同じような考え方でアセチルコリンやその前駆物質の補充療法、分解酵素抑制剤による治療などへの期待がもたれたこともあって大きなトピックとなったが、その後 Meynert 核、換言すれば、コリン系に限らず数多くの神経伝達物質が Alzheimer 病の際には変化を示すことが明らかとなり、当然のことながら Alzheimer 病はしごく簡単な疾患ではないことが改めて認識された。とはいえ、痴呆という高次精神機能の障害を脳の機能のレベルで解明しようとしたコリン仮説は、その後の脳科学の発展に大きな寄与となった。

以上述べた、神経原線維変化、老人斑、神経伝

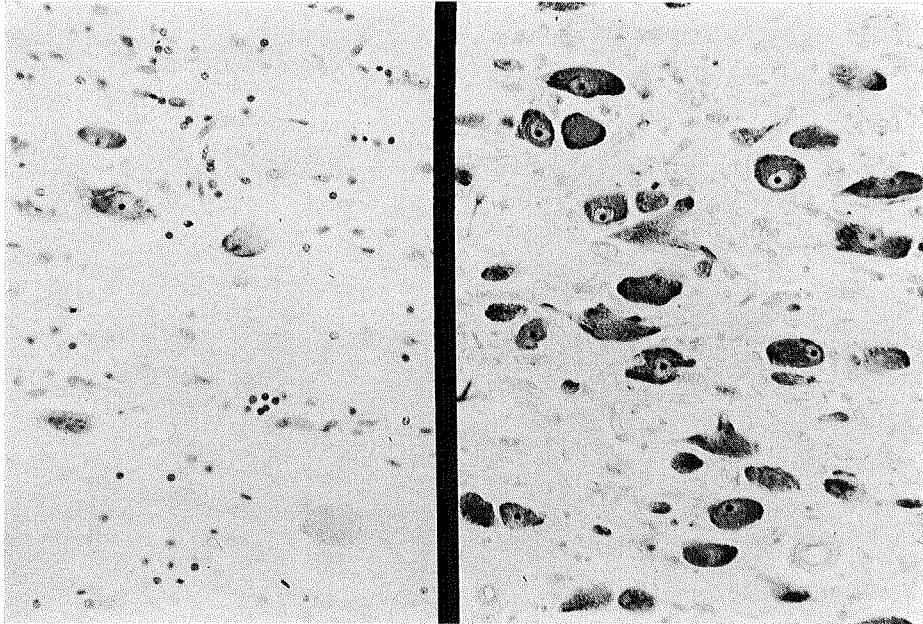


図 5

達物質の変化などは、これまで Alzheimer 病を探る方法として分子生物学の分野にまでわたって多くの検討がなされ、数々の成果があがっている。しかしながら、Alzheimer 病の本質を理解するためには、神経細胞の死滅脱落という現象の本質と機制とが明瞭にされることが根本的に重要なことではないかと思われる。ごく最近、そのような観点から神経細胞死を対象とした研究も行われるようになってきた。

Alzheimer 病の解決までには未だ長い道程が必要と考えられるが、反面年毎に必ず一定の成果が

表 2 Cell counts in the n. b. M

	N	n. b. M neuron (mean)	% control
ATD	6	177.8	38.3
Control	3	464.0	(100.0)

あげられており、われわれに希望を与えてくれている。

第2回近畿老年期痴呆研究会

The 2nd Annual Meeting of The Kinki
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.

亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.

尾前 照雄
Teruo OMAE, M.D.

西村 健
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.

世話人
Organizers

稲田 満夫
Mitsuo INADA, M.D.

今泉 昌利
Masatoshi IMAIZUMI, M.D.

菊池 晴彦
Haruhiko KIKUCHI, M.D.

堺 俊明
Toshiaki SAKAI, M.D.

高橋 桂一
Keiichi TAKAHASHI, M.D.

高柳 哲也
Tetsuya TAKAYANAGI, M.D.

中村 重信
Shigenobu NAKAMURA, M.D.

額田 忠篤
Tada-atsu NUKADA, M.D.

東 雄司
Yuji HIGASHI, M.D.

三好 功峰
Koho MIYOSHI, M.D.

山口 武典
Takenori YAMAGUCHI, M.D.

今井 輝国
Terukuni IMAI, M.D.

川村純一郎
Jun-ichiro KAWAMURA, M.D.

小松 隆
Takashi KOMATSU, M.D.

澤田 徹
Tohru SAWADA, M.D.

高橋 光雄
Mitsuo TAKAHASHI, M.D.

中嶋 照夫
Teruo NAKAJIMA, M.D.

西谷 裕
Hiroshi NISHITANI, M.D.

半田 譲二
Joji HANDA, M.D.

松本 悟
Satoshi MATSUMOTO, M.D.

山鳥 重
Atsushi YAMADORI, M.D.

湯浅 亮一
Ryoichi YUASA, M.D.

事務局
Secretariat

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

(敬称略 五十音順)

老年期痴呆の臨床と病理

Symptomatology and Pathology of Senile Dementia

兵庫医科大学精神神経科／教授

三好 功峰*

1. はじめに

痴呆の本態についての正しい理解のもとに初期から正確に診断された患者に対し治療を始めることが、痴呆に対する治療的試みに対する効果の判定を行うために必要なことである。

そこで、老年期痴呆の初期症状の特徴、鑑別診断、病理的变化などを述べ、その後、動物モデルにおける薬剤効果のスクリーニングについて述べて行きたい。

2. 老年期の痴呆の臨床

昭和54年から59年の5年間の兵庫医大の精神科外来の、65歳以上の患者724名のうち198名、27.3%が痴呆を主症状として来院している。そのうち、アルツハイマー型痴呆が72例、脳血管性痴呆78例、その他および診断困難例が48例であった。そのうちでは女性が多く約2倍である(表1)³⁾。

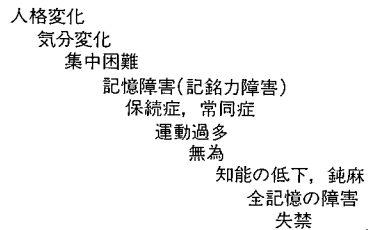
よく用いられる痴呆の診断基準の一つであるDSM-IIIでは、もっとも重要なポイントは記憶障害で、それは必須条件である。そのほか思考、判断、高次神経機能障害、人格変化のうちの1項目があることが必要な条件となる。そのほか、障害の程度が社会生活で問題となるレベルであり、また、意識障害のないことなどの条件が満たされている必要がある。1987年に改定されたDSM-III-Rでは、多少具体的な条件があげてあるが、基本的な点には変更はない。

進行性痴呆の場合、臨床症状の変遷をみると図

表1 老年期の初診患者

昭和54年4月1日～昭和59年3月31日	
① 痴呆を主症状とする疾患	198例
a. Alzheimer型老年痴呆	72例(男21, 女51)
b. 脳血管性痴呆	78例(男24, 女54)
c. その他	48例(男16, 女32)
② うつ病	178例
③ 神経症	131例
④ 老人性精神病	95例
⑤ 脳血管障害	53例
⑥ 神経疾患	41例
⑦ その他	28例

初 期



末 期

(Slaby & Wyatt, 1974より)

図1 痴呆の症状の変遷

1のように一定の経過があり、記憶障害がみられる前に、人格変化、気分の変化、集中困難などが目立つ時期がある。この時期の情意の障害は感情面での問題が多く、意欲の面の障害がそれに次ぐ⁶⁾⁷⁾(図2)。

*Koho MIYOSHI, M.D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya.

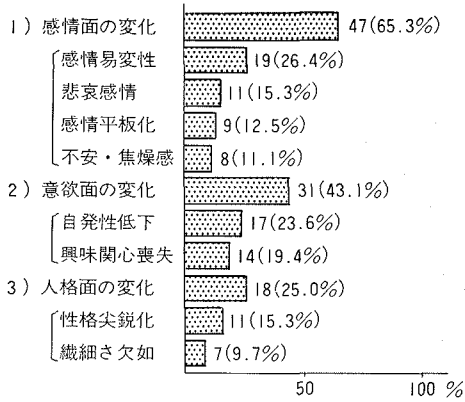


図2 初期症状としての情意面の障害

家族が患者に痴呆があると気づくのは、主として記憶障害に基づく日常の行動での錯誤であるが、そのほか見当識障害、意識障害、判断・理解・認知の障害などによっても気づかれる³⁾(表2)。

初診時の精神症状(図3)をみると、近接記憶を中心として記憶の障害、見当識の障害、思考・判断の障害が目立つ。精神科外来では病状が進行した段階のことが多い。神経心理症状、神経症状は図4の通りである。

痴呆と鑑別を要する状態にせん妄がある。しばしば、急激に発症し、意識の障害があり、症状も浮動性である。すべての見当識(時、場所、人物)が一気に障害されるのはせん妄によることが多い。せん妄でも、活動減少型は痴呆と誤診されやすい⁴⁾。

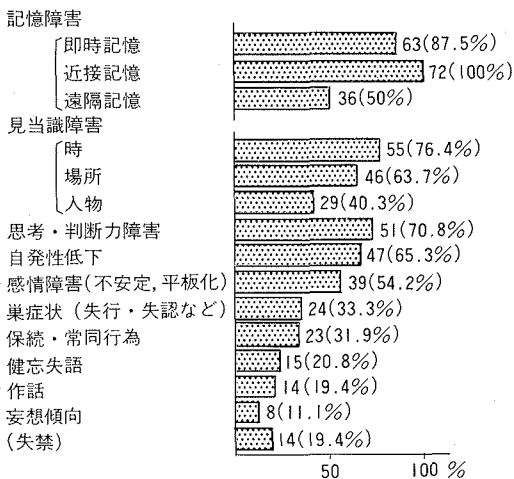


図3 初診時の主な精神症状

表2 家族らに気づかれた初発症状(具体例)

- a. 記憶の障害によるもの (13例, 38.2%)
 - ・反復して同じことを聞く(18例)
 - ・収納した場所を思い出せない(3例)
 - ・繰り返し同じ物を買う(2例)
- b. 見当識障害によるもの (6例, 17.6%)
 - ・道に迷うなど地誌の失見当(4例)
 - ・1日の時間帯をまちがう(2例)
- c. 意識障害によるもの (5例, 14.7%)
 - ・夜間の情動不安定および夜間の徘徊(5例)
- d. 判断・理解および認知の障害 (8例, 23.5%)
 - ・他人の所有品をまちがえても平気(2例)
 - ・金銭に対する被害的で異常なこだわり(2例)
 - ・強迫的な戸締り(1例)
 - ・人前での状況にそぐわない言動(1例)
 - ・日用器具を使用する際の混乱(1例)
- e. その他 (2例, 5.9%)
 - ・計算のまちがい(1例)

老年期妄想症は単身生活の女性に多い。人が入ってきて物を盗って行く、家の中に知らない人が住んでいる、といった妄想が多い。人格の障害は少ない。しかし、このような妄想症も痴呆と間違えられやすい。

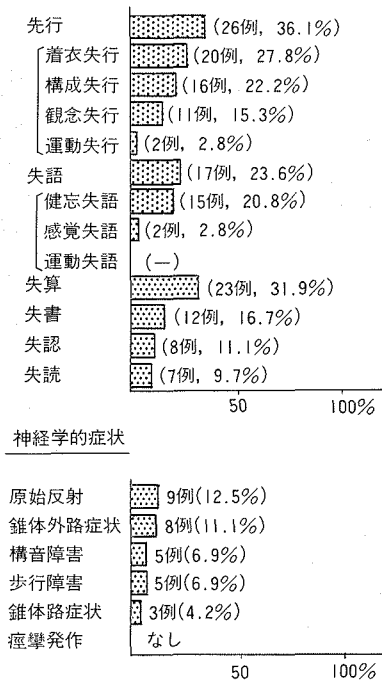


図4 神経心理学的症状(初診時)

表3 神経細胞

脱落	大脳皮質
	海馬
	Meynert 基底神経核
	その他
樹状突起の変化	
軸索の変化	

うつ病における仮性痴呆もしばしば痴呆と誤診される。よく注意すると、背景にうつ気分がみられるので診断は可能である。

3. 痴呆の病理

痴呆は慢性で広汎な脳病変により知的機能の持続的低下を生じた状態である。したがって、変性疾患、慢性脳炎、中毒、内分泌疾患、腫瘍などでも痴呆という状態がみられる。しかし、老年期でもっとも痴呆の原因となりやすいのは、脳血管障害と老化に伴う脳の変性である。前者の代表は脳血管性痴呆であり、後者のうちもっとも多いのはアルツハイマー型痴呆である。

アルツハイマー型痴呆では、神経細胞の脱落変性が大脳皮質や海馬を中心に認められる(表3)。マイネルト基底神経核の神経細胞脱落も注目されている。

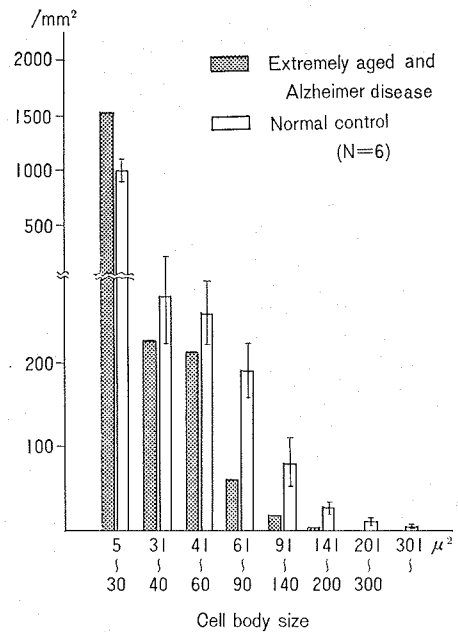


図5 Cytometry of the cerebral cortex in the extremely aged person and Alzheimer's disease.

神経細胞の脱落は大脳皮質の全体に及ぶが、とくに大型細胞の数が減少し、また、神経細胞の萎縮がみられる(図5, 6)。

神経細胞の変化は、胞体のみに限らず樹状突起や軸索の変化もみられる。樹状突起の脱落、軸索

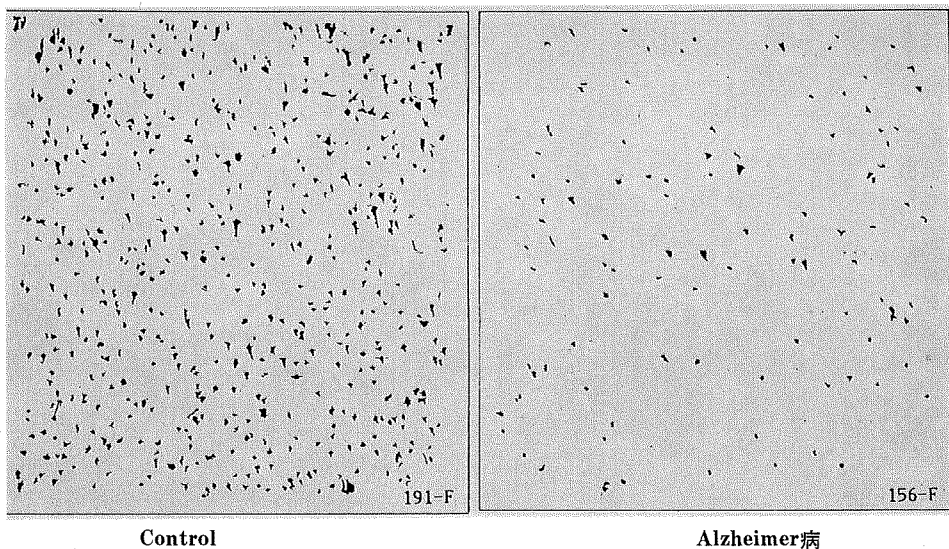
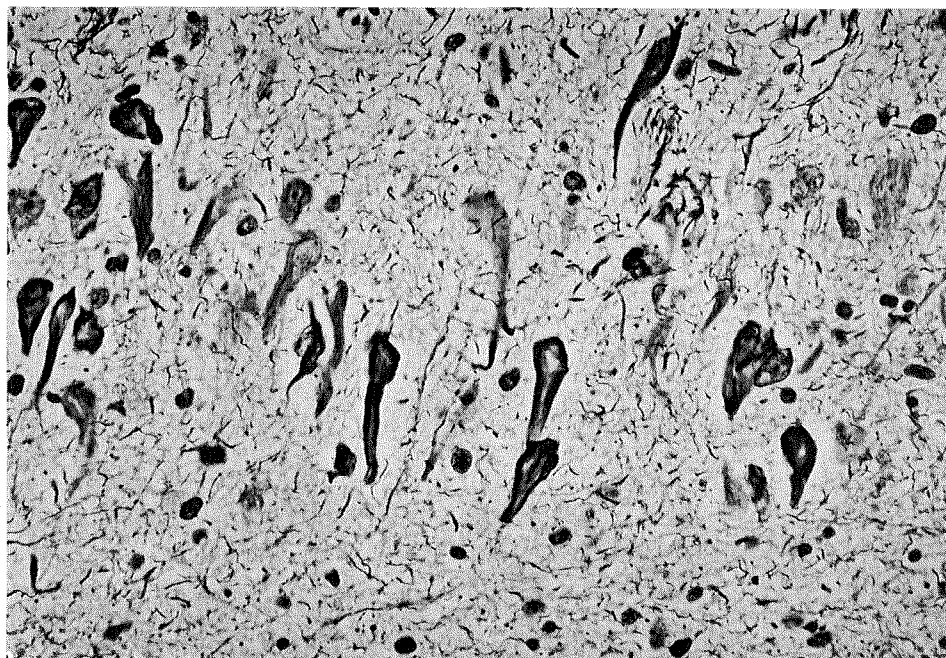


図6 Frontal cortex



▲ 図 7

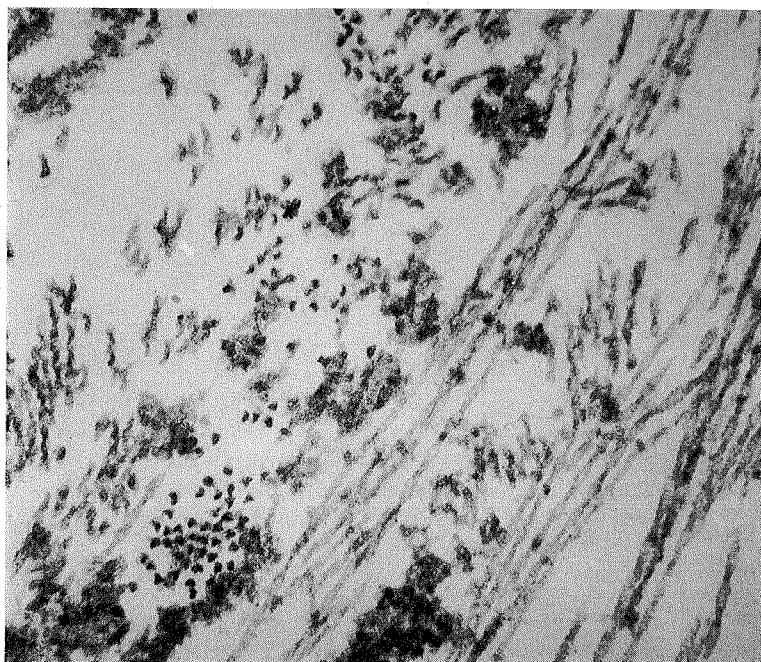


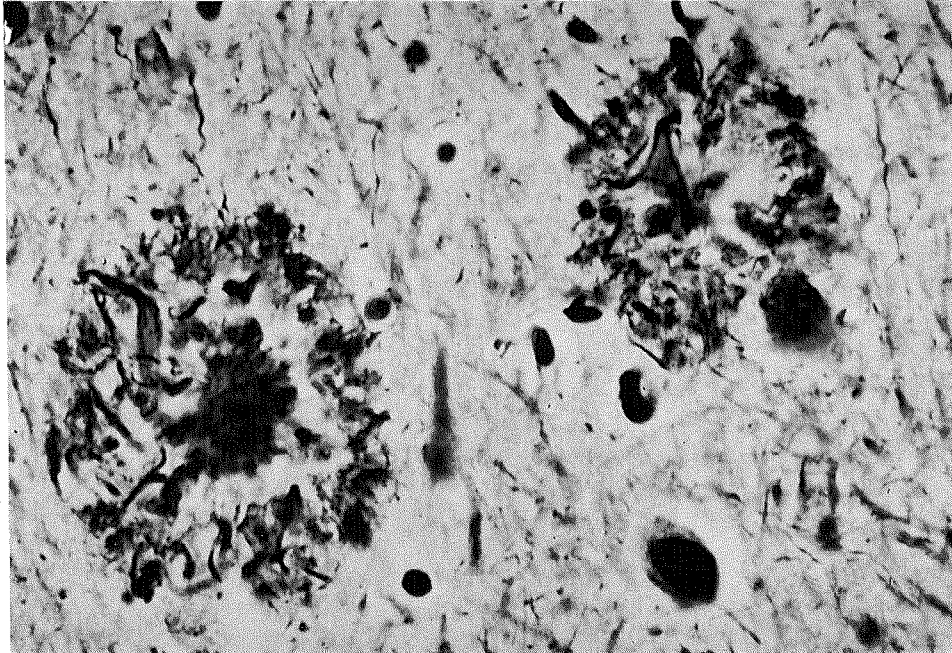
図 8 ▶

の膨化(スフェロイド)などが目立つ変化である。

神経細胞の変化の一つに神経原線維変化neurofibrillary tangle がある(図7)。これは、細胞体にらせん状の対になった繊維構造物 [paired helical filament(PHF)] が出現することによる変化である(図8)。このような繊維構造物にはユ

ビキチン、タウ蛋白などが含まれるということは明らかにされている。

神経組織のもう一つの変化に老人斑 (senile plaque) がある。これは、中心にアミロイドからなる中核があり、その周辺に神経突起の変性したものが取り囲む構造である(図9, 10)。Neuritic



▲ 図 9

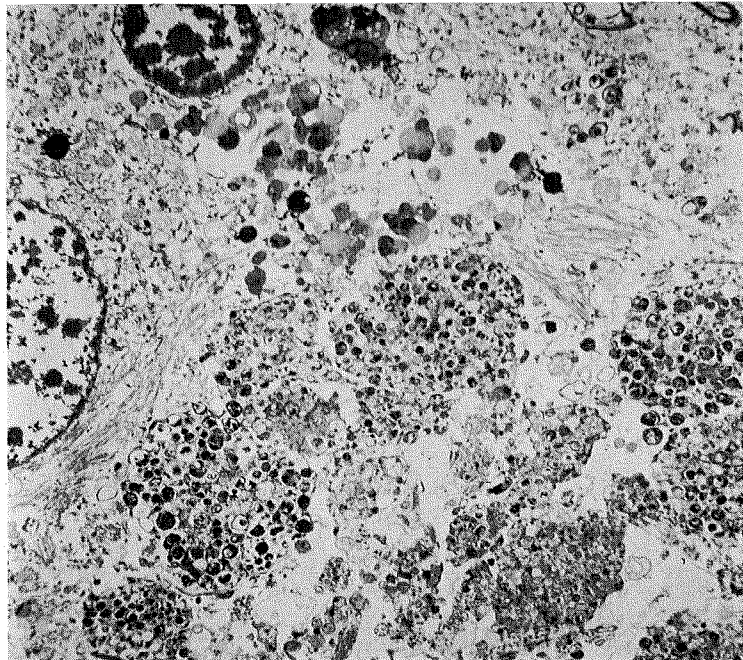


図10▶

plaque とも呼ばれる。この老人斑が形成されるのにアミロイドの沈着が原因となるのか、神経突起の変性が先行するのか必ずしも明らかになったとはいえない。ただ、アミロイドには、その前駆構造物としてベータ蛋白と呼ばれるものが存在することが明らかにされている。そのベータ蛋白に

はプロテアーゼ阻害物質が組み込まれていることも知られ始めている¹⁾。

プロテアーゼ阻害物質のロイペプシンをラット脳内にきわめてゆっくり注入すると老人斑の周辺にみられるような神経軸索の変化スフェロイドが生じてくる⁹⁾ (図11)。このことは、老人斑に含ま

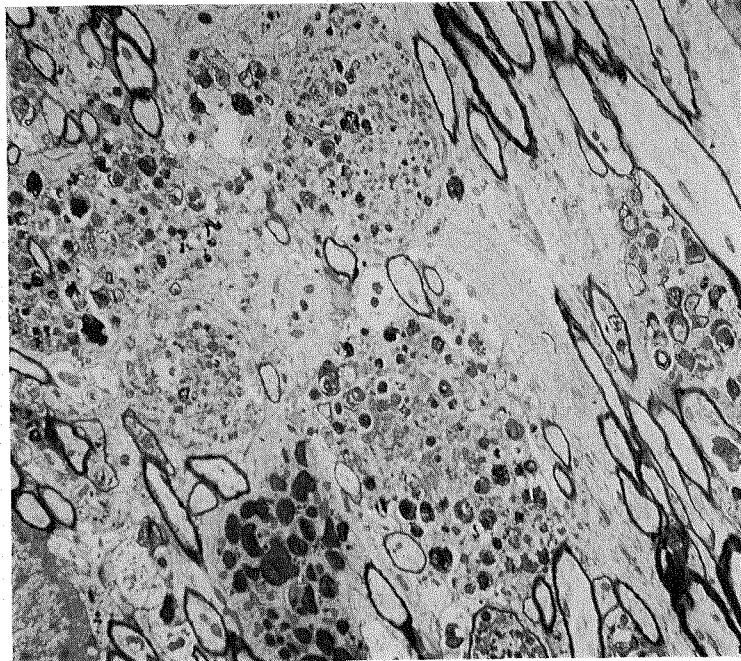
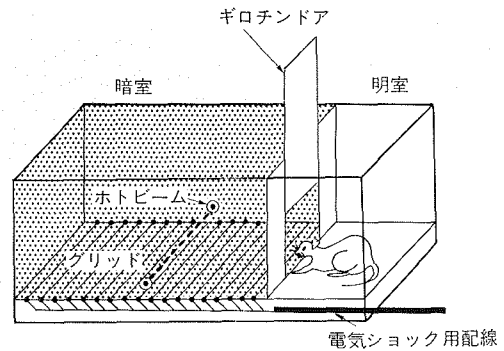


図11▶

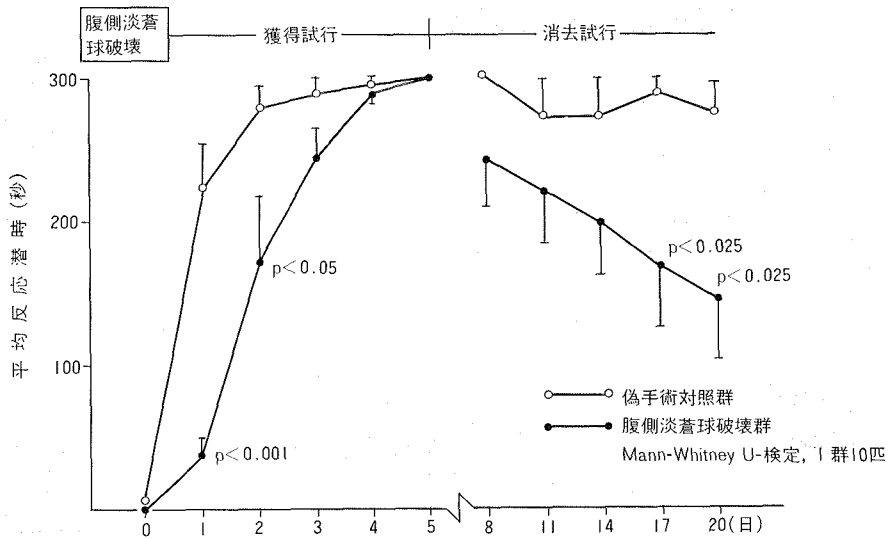
表4 神経薬理的な痴呆動物モデル

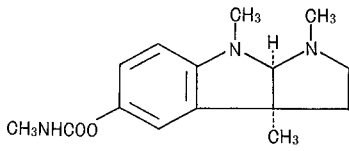
腹側淡蒼球 (VGP) 破壊動物
 ACh 減少
 CAT 低下
 受動的回避学習での学習能力
 薬剤による変化



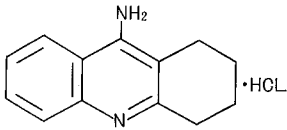
▶ 図12 受動的回避反応実験装置

▼ 図13 両側腹側淡蒼球破壊による受動的回避学習の獲得および消去の変化

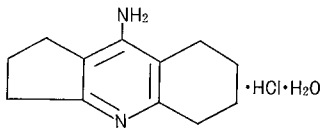




Physostigmine



9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroacridine hydrochloride (THA)



9-amino-2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahydro-1H-cyclopenta[b]quinoline monohydrate hydrochloride (NIK-247)

図14

れるプロテアーゼ阻害物質の病変形成における重要な意味を示しているものと思われる。

4. 動物モデル

アルツハイマー型痴呆では大脳のアセチルコリン系マーカー、ことにコリンアセチルトランスフェラーゼ (CAT) の低下が知られている。それは、マイネルト基底神経核の脱落と関係が深い。

今日、われわれは、アルツハイマー病の動物モデルをもっていないが、神経薬理的にはそれに近い状況を作り出すことができる⁸⁾(表4)。つまり、動物の腹側淡蒼球(ヒトのマイネルト核に相当する部位)を破壊し、アセチルコリン・マーカーの減少を確かめ、そのような動物において、学習能力の低下することを受動回避学習で調べておく(図12, 13)。このような動物において、薬剤の学習能力に対する効果を調べ、それにより、いわゆる抗痴呆薬のスクリーニングに使用することができる。

コリンエステラーゼ阻害薬で痴呆に対して効果があったと報告され注目された THA (図14) や、その近縁の化合物も以上の動物モデルでのチェックで、それなりの効果があることが明らかになった¹⁰⁾(図15)。

この動物モデルを長期間生存せしめると、大脳に老人斑をはじめとする老人性変化ができると報告された (Arendash ら, 1987)²⁾。きわめて興味深い報告であるが、われわれは、いまだその所見

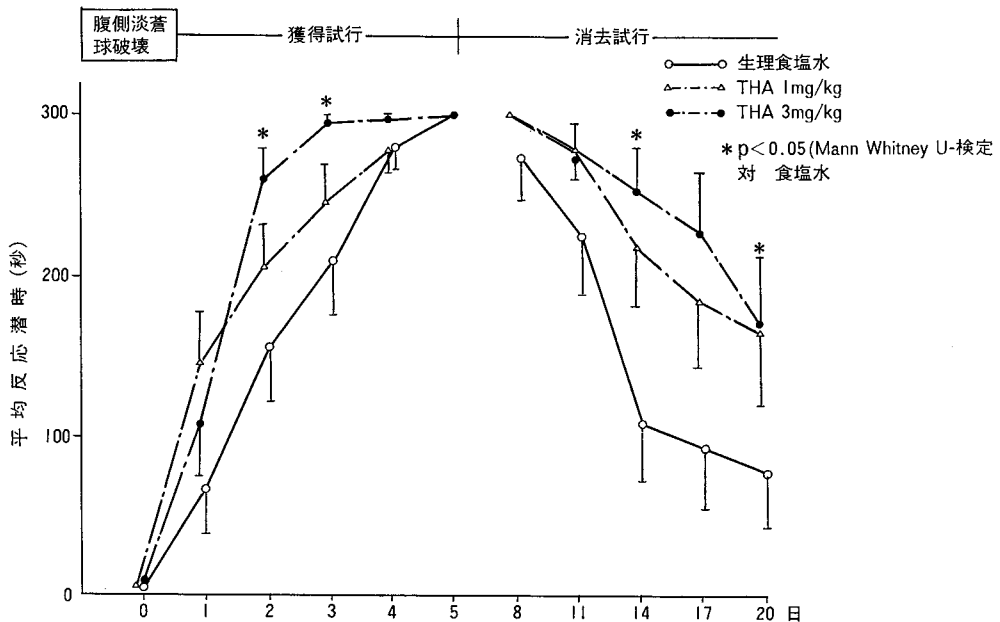


図15 両側腹側淡蒼球破壊ラット受動的回避学習に対する THA の効果

を得ていない⁵⁾。

今日、抗痴呆薬の開発のために1日も早い真のアルツハイマー型痴呆の動物モデルの確立が必要である。

5. まとめ

老年期の痴呆、ことにアルツハイマー型痴呆の臨床症状をとくに初期症状を中心に述べた。また、神経病理学特徴や、アルツハイマー病の神経薬理的な動物モデル作成の試みについて述べた。

文 献

- 1) Abraham CR, Solkoe DJ & Rotter H: Immunohistochemical identification of the serine protease inhibitor α_1 -antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease. *Cell* **52**: 487, 1988
- 2) Arendash GW, Millard WJ, Dunn AJ et al: Long-term neuropathological and neurochemical effects of nucleus basalis lesions in the rats. *Science* **238**:952-956, 1987
- 3) 三好功峰, 東前隆司, 小倉義広: 痴呆の初期症状. *老人科診療* **7**: 18-22, 1986
- 4) 三好功峰, 永野 修, 高内 茂: 老年期の意識障害と幻覚・妄想. *老年精神医学* **3**: 319-327, 1986
- 5) 三好功峰, 高内 茂ほか: 腹側淡蒼球破壊ラットにおける大脳皮質の神経病理学的変化. *精神薬療年金研究年報* **20**: 10-20, 1988
- 6) 三好功峰: アルツハイマー型痴呆の重症度分類. *治療* **70**: 75-80, 1988
- 7) 三好功峰: 痴呆の初期徴候と早期発見. *精神科治療学* **3**: 833-839, 1988
- 8) 三好功峰, 植木昭紀: Alzheimer 病の動物モデル. *Dementia* **2**: 117-129, 1988
- 9) Takauchi S, Miyoshi K: Degeneration of neuronal processes in rats induced by a protease inhibitor, leupeptin. *Acta Neuropathologica* (in press)
- 10) Ueki A, Miyoshi K: Effect of cholinergic drugs on learning impairment in ventral globus pallidus lesioned rats. *J Neurol Sci* **90**: 1-21, 1989

老年期痴呆の疫学

Epidemiology on Age-Associated Dementia

東京都老人総合研究所／副所長

柄澤 昭秀*

1. 痴呆の疫学研究における地域調査の意味

疫学の目的は痴呆の出現頻度やその分布を明らかにし、発生要因や予防・治療について巨視的な見地から追求するものであると理解される。医療機関で診療されている痴呆患者は痴呆性老人全体からみればその一部を占めるに過ぎないので、医療機関で得られるデータから痴呆の全貌を捉えることはできない。痴呆の疫学的研究を進めるためには、どうしても地域の一般家庭老人を対象とした調査データが必要である。ただ信頼性の高い在宅者調査を実施するには、大きな費用と労力が必要であり、地域住民の協力も必要である。決して容易なことではない。

2. 地域調査における方法上の問題

配慮すべきことを列挙すると次のようである。

- 1) 診断、判定基準を明確にする。
- 2) その地域の特性を把握する（年齢別人口構成、施設入所者率、脳卒中発生率など）。
- 3) 対象者の選抜の方法（対象者数、悉皆調査かサンプリング調査かなど）。
- 4) スクリーニングの方法：一次調査の結果からある程度対象を絞って二次調査（専門調査）を行うというやり方をとる場合、二次調査対象を選抜するスクリーニングの基準を明確にしておく必要がある。また、二次調査における調査脱落ケースをどう扱うかによって、有病率などの数値はかなり違ってくことに注意する。

3. わが国における疫学調査の概要

わが国には専門家による地域調査データが諸外国にくらべて豊富である。1980年に東京都で行われた調査が一つのモデルになって、これと類似の方法、判定基準によって行われている場合が多く、相互の比較が割合容易である。これらのほとんどすべてが各自自治体の痴呆対策の一環として実施されたものであるなどの特徴がある。

a. 痴呆の出現頻度

これまでのわが国の調査結果によると、65歳以上の老人人口に対する在宅痴呆性老人の出現頻度は、軽症例を含めて3～6%の範囲にある。中等度以上のケースに限った場合は2～3%である。老人施設や病院などの施設に在住する痴呆性老人については在宅者におけるほど確かなデータがまだない。全痴呆性老人のうち、在宅者がおよそ70～80%、施設在住者が20～30%程度であろうと大まかに推定されている。

b. 脳血管性痴呆とSDATの相対頻度

これまでのわが国の疫学データによると、全痴呆に占める脳血管性痴呆の割合はおよそ40～60%、SDATのそれは20～40%程度、両者の比（脳血管性痴呆/SDAT）は1.5前後である。ほとんどすべての調査結果がSDATより脳血管性痴呆の方が多いいことを示している。少なくとも現時点では、わが国ではSDATより脳血管性痴呆の方が多いと結論してよいと思われる。ただし、今後両者の割合が変化していく可能性がある。今後

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

に見込まれている後期老年人口（75歳以上の老人人口）の増加と脳血管障害発生率の低下によってSDATは増加し、脳血管性痴呆は減少することが予想される。現に最近の東京都の調査では、その予想を支持する結果が得られている。

一方、欧米においては脳血管性痴呆よりもSDATが多く、後者が全痴呆の過半数を占めるという見解がほぼ定説となっている。しかし、これまでの欧米におけるデータをみる限り、この定説の根拠は薄弱といわざるを得ない。これまでの結果にはかなりばらつきがある。そして、最近行われた米国（ボルチモア）での疫学調査では、SDATよりも脳血管性痴呆の割合が高かったことが報告されている。

c. 痴呆の一般的特徴

疫学研究から明らかにされた痴呆の一般的特徴は次のようである。

1) 痴呆の出現頻度は年齢と関係が深い。それは加齢とともに上昇し、とくに80歳以上の年齢層において急上昇する。

2) 痴呆性老人には身体機能の低下（ADLの低下）を伴うものが多い。また、高度の難聴や視力障害を伴うものが少なくない。痴呆性老人の多くは身体面でも虚弱な老人であり、心身両面からの治療的アプローチを必要とする人たちである。

3) 痴呆性老人の約半数に知能障害以外の精神症状や問題行動が認められる。たとえば、せん妄、不眠、幻覚、妄想、抑うつ、不安、興奮、徘徊、不潔行為、蒐集癖、等々である。これらのことが痴呆患者の症状を複雑にし、対応を難しいものにしていく。

4) 脳血管性痴呆とSDATの臨床像を比較すると、それぞれに特徴があることは確かに認められる。しかし、両者には重なり合う部分が少なくない。臨床症状だけで両者を鑑別することは難しい。

4. 痴呆発症の危険因子としての性格

筆者らの開発した臨床的性格評価法を用いて、痴呆性老人と健康老人の若い頃の性格特徴を比較したところ、両群間に興味ある差異が認められた（図1、2）。同調型および執着型の性格タイプは痴呆性老人より健康老人に多くみられ、一方、内閉型や感情型、意志薄弱型は反対に痴呆性老人に多い傾向がある。また、個々の性格特徴についてみると、社交的、明るい、行動的、開放的、堅い、責任感が強いなどは健康老人により多く、閉鎖的、非社交的、わがまま、反応がのろいなどは痴呆性老人に多い。これらの結果は、その人の性格要因が痴呆発症のリスクファクターの一つであることを示唆するものである。脳病変の程度が必ずしも痴呆の臨床症状と一致しないことはよく知られている。症状の顕在化というプロセスにその人の性格要因が関与して、ある時は抑制的に、またある時は促進的に働く可能性は十分考えられることである。痴呆性老人により多くみられた性格

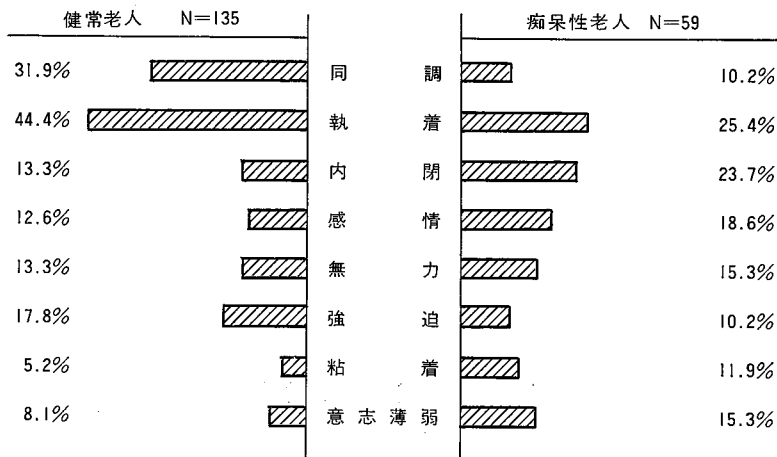


図1

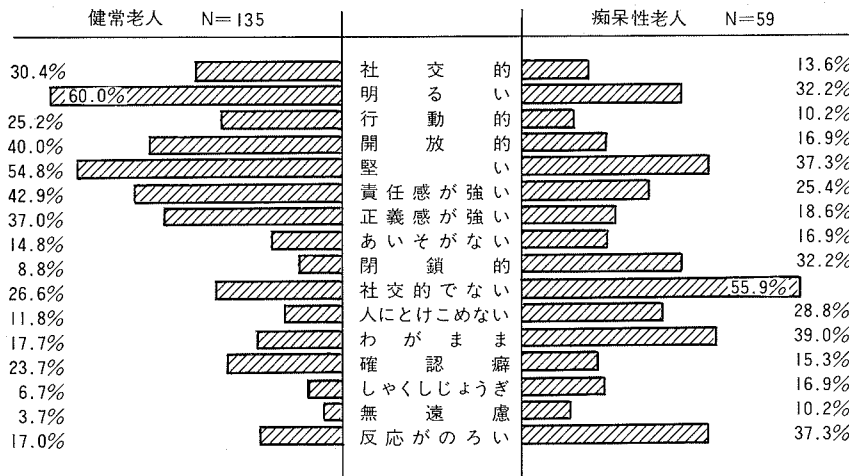


図 2

特徴は、一般的に生活適応に困難をきたしやすい性格特徴であり、このことが痴呆の症状顕在化を促進するものと理解される。

5. 東京都における痴呆出現率の最近の変化

東京都において1980年および1988年に約5,000人の在宅老人(65歳以上)を対象とする痴呆の疫学的調査が実施された。これら2回の調査は同様の手順、診断基準によって行われたものであるが、両調査の結果には次のような違いが認められた(図3, 4, 5)。

① 東京都の老人人口に対する在宅痴呆性老人の出現頻度は、1980年に4.6%、1988年に4.0%であった(0.6ポイント低下)。

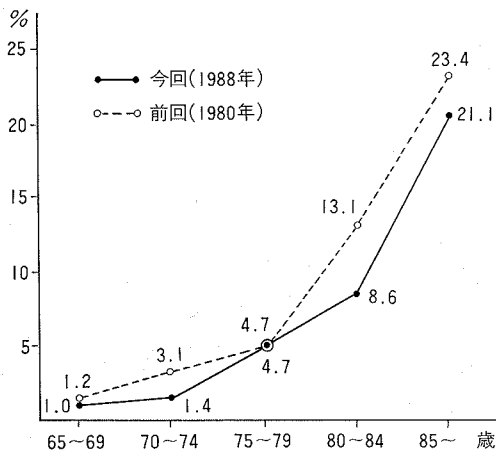


図 3 痴呆性老人の出現率(東京都調査)

② 全痴呆のうち、軽症痴呆の占める割合は、1980年に41.9%、1988年に48.1% (6.2ポイント増加)。

③ SDAT と VD の比は、1980年に1 : 2.9、1988年に1 : 1.3 (VD の相対的減少とSDATの増加)。

1980年から1988年までの8年間に、東京都では後期老人人口(75歳以上)の相対的かつ絶対的増加が明らかに認められており、このことから痴呆の出現率は増加することが予想されたのであるが、現実には出現率の低下と軽症化傾向を示す結果が得られた。

東京都の医療福祉統計によると、この8年間に病弱な老人を収容する施設である特別養護老人ホームの定員数は大きく(老人人口の上昇率を上回って)増加している。したがって、在宅痴呆性老人出現率の低下は、一部は施設入所者の増加による見掛け上の低下とみなさなければならない。しかし、これだけでは出現率における0.6ポイントの低下は説明できない。この間に、同時に寝たき

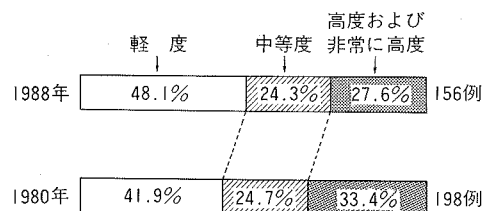


図 4 痴呆の程度(東京都調査)

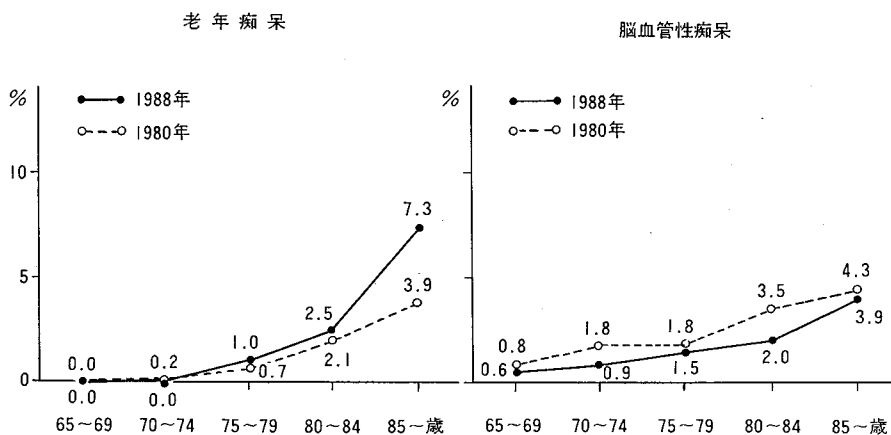


図5 痴呆性疾患有病率の変化（東京都調査）

表1 東京都における老人の背景条件の変化

	1980年	1988年
老人人口	871,163人	1,101,144人
老人人口の割合	7.6%	9.4%
一人ぐらし老人の割合	11.1%	13.1%
A D L の高い人の割合	79.6%	82.7%
寝たきり、寝たり起きたりの老人の割合	3.5%	2.9%
脳卒中病歴を有する老人の割合	7.2%	6.4%
脳血管性疾患死亡率 (人口10万対)	109.0	86.8
特別養護老人ホーム定員数 (老人人口に対する率)	5,427人 (0.62%)	9,697人 (0.88%)

り老人の出現率の減少，日常生活機能レベルの高い老人の増加，脳卒中の病歴をもつ老人の出現率の減少，脳血管性疾患死亡率の減少など，老人の健康度の一般的向上と脳血管障害発生の減少を示唆する変化が認められている(表1)。これらの変化とりわけ脳血管障害の減少によって，痴呆の出現率それ自体にも低下がもたらされたと考えられる。

文 献

1) 柄澤昭秀：老年期痴呆の疫学，精神科 MOOK 8. 老年期痴呆(長谷川和夫・編)，金原出版，東京，

1984, pp 99-112
 2) 柄澤昭秀：老年期精神障害の疫学，精神医学 29：35-46, 1987
 3) 柄澤昭秀：脳血管性痴呆の疫学，老年期痴呆(春季号)，1989
 4) 柄澤昭秀，矢富直美，長田久雄：臨床的性格評価法の開発とその検討，昭和61度老化制御指標の設定に関する研究報告書，理化学研究所，東京，1987, pp 72-79
 5) 柄澤昭秀，本間 昭ほか：東京都における在宅痴呆性老人出現率の変化とその要因，第30回日本老年医学会，長崎，1988, 9.30

記憶の機能局在

Functional Localization of Memory in the Brain

日本大学医学部第一生理学／教授

酒田 英夫*

記憶が脳のどこにどのようにして貯えられるか、という問題は古くから多くの人達の関心を集めてきた。Korsakoff (1887) にはじまる人間の記憶障害の研究からは脳の一部分に記憶に係する領域があることが示唆されていたが、動物の破壊実験からははっきりした結論が得られなかったために、Lashley のように学習 (= 記憶) に関して大脳皮質の機能的等価性を主張した人達があり、局在論と全体論の対立は今もまだ続いている。しかし最近、新しい記憶タスクが開発され、サルでも海馬を中心とする大脳辺縁系の破壊によって人間と比較できるような記憶障害が起きることが確かめられた。さらに記憶に関連するニューロン活動を分析する研究もさかんになってきた。そこで今回は、記憶を脳の情報処理システムの一部として捉える立場から、記憶の機能局在についての新しい見方を紹介する。

脳の中で記憶に係する領域としては以前から連合野と大脳辺縁系がよく知られている。記憶を時間的要素で分けると、新しい事物を憶える近時記憶 (recent memory) は海馬を中心とした大脳辺縁系の働きであり、長い年月の間保存される遠隔記憶 (remote memory) は連合野の働きである。そして、注意を集中している間だけ保存される瞬時記憶 (immediate memory) も連合野の働きである。

連合野には発達の違い三つの中心領域があり、これらが記憶で中心的な役割を果たしていると思

われる。下頭頂小葉 (PG 野; 39野) は空間認知と空間記憶に、下側頭回野 (TE 野; 20, 21野) は視覚のパターン認識と記憶に、前頭前野 (FD 野; 9, 10, 46野) は行動的意味の認知と瞬時記憶の保持にそれぞれ主役を演じている。

頭頂連合野が空間記憶に係しているという証拠は局所脳血流量の測定の実験から得られている。Roland ら³⁾ は、被験者に自分の家から出て道の角を左や右に曲って歩き回る場面を想像させたときに、頭頂葉の内側部に活動の上昇が起ることを見出した。無麻酔のサルでニューロン活動を記録すると自分の身体の回転に反応する細胞や前進または後退のときに起る放射状の「視覚の流れ」に反応する細胞や相手の左側と右側を識別する細胞などがみつかると。これらは道を歩くとき起きる知覚に係するニューロンで道順の記憶にも関係が深いと思われる。また、目標が視野の外に消えたあとも持続的に反応する細胞もあった。後者は空間的な瞬時記憶に係するニューロンであろう。

下側頭回には物の形や人の顔を識別するニューロンがみついている。複雑な図形を識別するために形と色、形と形、形と模様などを組み合わせて処理するニューロンがあることもわかった。最近、東大生理の宮下保司氏が下側頭回の前腹側部で複雑な図形を記憶するニューロンを発見した。サルに 100 種類のフラクタル図形を用いた遅延見本合わせ反応を学習させると、そのうちの一つの

*Hideo SAKATA, M.D.: Professor, 1st Department of Physiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo.

いし二つの図形についてだけ見本刺激を消してから十数秒間の遅延期間にも反応をし続ける細胞がかなり多くあったという。この種の細胞の反応は刺激の大きさや位置や色を変えても変わらないから、形そのものを記憶していると思われる。

前頭前野には空間的遅延反応に関係するニューロンが多く、手がかりが消えたあとの遅延期間に、右または左に選択的に反応し続ける細胞が多くある。また、GO/NO GO タスクで NO GO を意味する刺激が出たあとの遅延期間に持続的な活動を示す細胞もあった。これらのニューロンは瞬時記憶に関連していると思われる。

サルで海馬が近時記憶に関係していることを示す破壊実験は1回ごとに刺激をとりかえる遅延非見本合わせタスクで得られた。これは一度みたことがあるかどうかという再認記憶のテストで、海馬を破壊すると遅延時間が30秒以上のときの成績が落ち、扁桃核の破壊を加えるとさらに成績が悪くなる。

海馬のシナプスが記憶の貯蔵に適しているのは長期増強という現象があるからである。これは海馬の入力をテタヌス刺激するとその後数時間反応の増強が続く現象である。これを起こす原因の一つであるグルタミン酸の受容体の一種 NMDA レセプターは、海馬の中でも、とくに CA1 領域に高濃度で分布している。これに関連して、ヒトで全身虚血による CA1 の選択的破壊によって前向き健忘が起きた症例が報告されている。

O'Keefe ら³⁾ は、ラットの海馬に「場所細胞」を発見した。これは巣のまわりの手がかりの配置から位置を識別し記憶しているらしい。しかし、場所だけでなく、匂いと場所、色と場所などの関係を記憶している可能もある。

最近 UCLA の Heit ら⁴⁾ が、てんかん手術のときに人間の海馬のユニットを記録して調べた。その結果、再認記憶テストで繰返しみせた10種類の既知の単語のうち一つにだけ選択的に反応する細胞や、10人の顔のうちの一つにだけ選択的に反応する細胞が発見された。このような細胞がかなりの頻度で記録されることから、海馬での記憶は多数の細胞集団の回路網の中に貯えられると考えられる。

海馬は海馬傍回を介して連合野と両方向性の線維連絡を持ち、その出力は脳弓から間脳の乳頭体、規床前核などを経由して再び海馬に戻る閉回路 (Papez の回路) を形成している。海馬に一時的に貯えられた新しい記憶は、この回路を介するリハーサルによって連合野の遠隔記憶に移されると考えられている。

文 献

- 1) Roland PE, Friberg L: Localization of cortical areas activated by thinking. *J Neurophysiol* **53**: 1219-1243, 1985
- 2) Miyashita Y, Chang HS: Neural correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortex. *Nature* **331**: 68-70, 1988
- 3) O'Keefe J, Speakman A: Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Exp Brain Res* **68**: 1-27, 1987
- 4) Heit G, Smith ME, Halgren E: Neural encoding of individual words and faces by the human hippocampus and amygdala. *Nature* **333**: 773-775, 1988
- 5) 記憶と脳: L. R. Squire 著 (河内十郎・訳), 医学書院, 東京, 1989

第2回中・四国老年期痴呆研究会

The 2nd Annual Meeting of The Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents	小澤 利男 Toshio OZAWA, M.D.	高橋 和郎 Kazuro TAKAHASHI, M.D.
地区代表世話人 Vice Presidents	青木 秀夫 Hideo AOKI, M.D. 石野 博志 Hiroshi ISHINO, M.D.	池田 久男 Hisao IKEDA, M.D. 大月 三郎 Saburo OTSUKI, M.D.
世話人 Organizers	小川 紀雄 Norio OGAWA, M.D. 大田 典也 Michiya OTA, M.D. 引地 明義 Akiyoshi HIKIJI, M.D. 小林 祥泰 Shotai KOBAYASHI, M.D. 森松 光紀 Mitsunori MORIMATSU, M.D. 斉藤 史郎 Shiro SAITO, M.D. 大本 堯史 Takashi OMOTO, M.D. 松尾 裕英 Hirohide MATSUO, M.D. 榊 三郎 Saburo SAKAKI, M.D.	寺尾 章 Akira TERAU, M.D. 更井 啓介 Keisuke SARAI, M.D. 深田 忠次 Tadatsugu FUKADA, M.D. 深田 倍行 Masuyuki FUKADA, M.D. 山田 通夫 Michio YAMADA, M.D. 松本 圭蔵 Keizo MATSUMOTO, M.D. 竹内 博明 Hiroaki TAKEUCHI, M.D. 柿本 泰男 Yasuo KAKIMOTO, M.D. 松林 公蔵 Kozo MATSUBAYASHI, M.D.
事務局 Secretariat	高知医科大学老年病学 Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School, Nankoku	(敬称略 県別五十音順)

老年期痴呆の疫学的検討

An Epidemiological Study of Dementia in Sinilty

鳥取大学医学部神経内科／教授

高橋 和郎*

山陰地方の大山町においてこの10年来、老人検診、特に老年期痴呆について疫学的調査を行ってきた。その方法についてはすでに報告したところである²⁾。現在生存中の50歳以上の成人ならびに65歳以上の老年者について、長谷川式ならびに柄沢式痴呆 scale を用いて検討を行った²⁾。両者の scale の間では比較的良好な相関関係がみられ、どちらの scale を用いてもほぼ同様な成績が得られることがわかった。50歳より65歳までの初老期の住民については全員検診が行われていないが、65歳以上については悉皆調査が行われた。その結果 SDAT では、長谷川式 scale でみると、65歳では比較的ばらつきが少ないが、65歳以上では年齢との関係はみられず、しかも正常 37.5 から 0 点までまったく連続して分布がみられ、その間に群の形成はみられなかった(図1)。すなわち、一般住民においては少なくとも痴呆 scale である断面でみる限り老年期痴呆というのはある程度人為的な要素を加味して診断をつけざるを得ないものと思われる。また、現在行われている正常人、老人性健忘、アルツハイマー病型老年痴呆の定義に基づいて分布をみても、この間には長谷川式 scale の点数においてかなりの重なり合いがみられた。

SDAT のうち、5年間毎年、知能試験を行い得た72名につきその経過をみると、知能程度がほとんど不変のもの、緩徐に進行するもの、比較的急速に進行するものなど種々で、その経過は必ずし

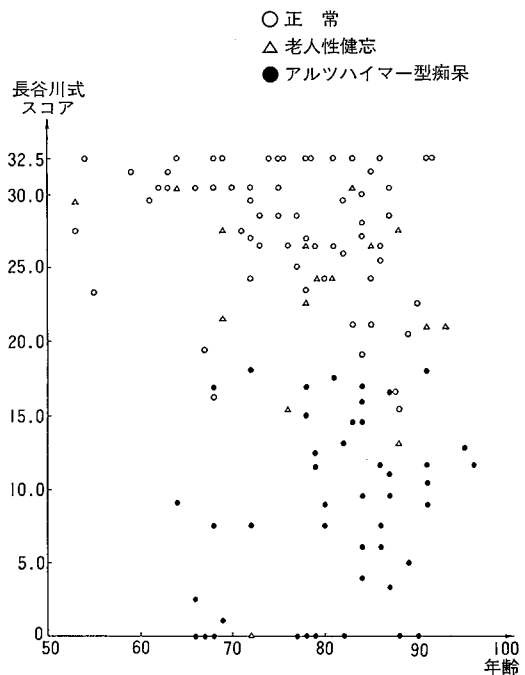


図1

も初期の知能程度からは類推することは困難であった。5年間における死亡率からみても高度痴呆群がやや死亡率が高い傾向があったが、軽度例と有意な差はみられなかった。ただこれら正常群、不変群、緩徐進行群、急速進行群において初回診察時に測定した髄液 acetyl choline 濃度をみると、正常群と不変群の間にはまったく差はみられず、緩徐進行群でやや低下がみられ、急速進行群では

*Kazuro TAKAHASHI, M.D.: Professor, Department of Neurology, Tottori University School of Medicine, Yonago.

もっとも著しい低下がみられた。また、同時に測定した somatostatin 値にも同様の傾向がみられた。これらのことは、SDAT の診断はある一断面で診断をつけるよりも経過をみて診断すべきであり、また、髄液中 ACh-E や somatostatin 値が参考になるものと思われる。

血管性痴呆と SDAT の予後では、1年9カ月の経過ではそれぞれ 34.5%、41.7%で両者と大きな差はみられなかった。また死因では、前者は脳卒中の再発などで死亡するものが多く、後者では、いわゆる老衰で死亡するものが多かった。また ADL からみると、SDAT では部分介助、全介助を合わせて 70.8%であるのに比し、血管障害性では 86.2%でやや後者に介助を要するものが著し

かった。これは、後者では片麻痺などの神経症状が多いためと思われた。さらに隠岐島の海士町と鳥取県山間部の大山町、岸本町の痴呆有病率をみると、SDAT には差がないが、海士町では血管障害性痴呆が少なく、脳卒中の予防が痴呆の予防に重要であることを示した。

参考文献

- 1) 浦上克哉, 深田倍行, 井後雅之, 美甘克明, 高橋和郎: 老年痴呆の5年後の予後調査. 臨床神経 28: 21-23, 1988
- 2) 厚生省神経疾患研究委託費: 「老年期の痴呆の病因, 病態, 治療に関する総合的研究」痴呆評価法の手引き, 1686

脳機能障害治療薬の薬効薬理と分類

Pharmacology and Classification of Drugs for CNS-Dysfunction

岡山大学医学部脳代謝研究施設／助教授

小川 紀雄*

1. はじめに

慢性の脳機能障害の代表は痴呆である。痴呆の中核症状である知的機能が高度なものは改善が難しい。しかし、周辺（随伴）症状である意欲低下や情緒障害などを薬物によって治療することによって二次的に知的機能が改善することは少なくない。ことに脳血管性痴呆に対しては、脳血管障害後遺症の治療薬を用いればかなりの改善効果がみられる場合もある。これらの薬剤は一般に脳循環代謝賦活薬と呼ばれており、Alzheimer型老年痴呆の初期～中期の患者にも症状の改善を期待して投与する。

2. 分類

従来は脳循環代謝賦活薬と呼ばれていた薬剤を、筆者は脳機能障害治療薬としてまとめ、次の3群に分けている。

- ①神経伝達機能改善薬} (広義の)
- ②脳代謝賦活薬(狭義)} 脳代謝賦活薬
- ③脳循環改善薬

脳の基本構造を図1に示す。脳機能の基本がシナプス部での情報伝達であることを考えると、この部位に作用する神経伝達機能改善薬がもっとも直接的な治療薬となる。脳代謝賦活薬の作用の根拠としてはグルコース利用率や酸素消費量が上昇することがあげられているが、これらの第一義的な作用の場は（星状）グリア細胞である。また、エネルギー源を供給するには血液が必要であり、

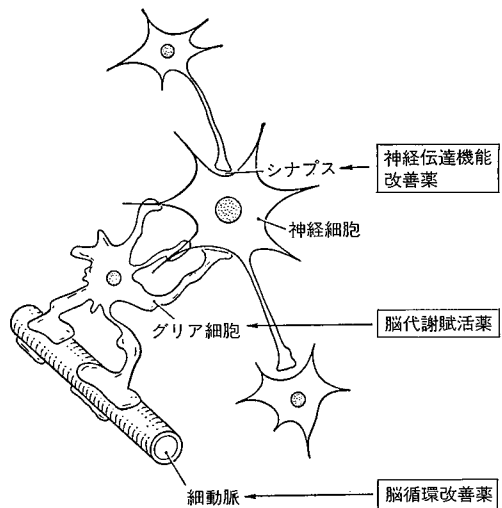


図1 神経細胞，グリア細胞，脳血管の相互関係と脳機能障害治療薬の作用部位（小川）¹⁾

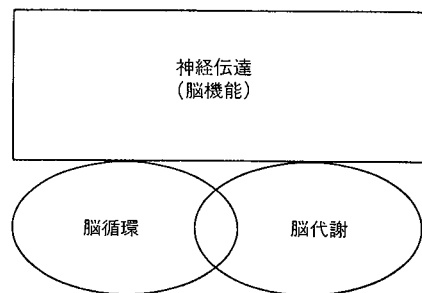


図2 脳の働きを支える三つの機能の相互関係（小川）²⁾

*Norio OGAWA, M.D.: Associate Professor, Institute for Neurobiology, Okayama University Medical School, Okayama.

表1 脳機能障害改善薬の分類と適応症 (小川)(文献²⁾を一部改変)

一般名	主な商品名 (メーカー)	発売年・月 [他の適応 症での発売 年月]	適 応 症			適 応 症 状*
			脳梗塞	脳出血	脳動脈 硬化症	
(1) 神経伝達機能改善薬						
○ メシル酸ジヒドロ エルゴトキシン**	ヒデルギン (サンド・三共)	1966. 9 [1961. 10]	○	○	○	随伴症状 (メンタルアクティビティー の低下, 意欲・集中力低下, 記憶・見 当識障害, 抑うつ, 不安・焦燥) 意欲・自発性低下, (集中力低下, 見 当識障害) 意欲低下, 情緒障害, (自発性低下, 計算力低下) 頭痛, 抑うつ, 不安・焦燥感 意欲低下, 情緒障害 意欲低下, 情緒障害
○ 塩酸アママンタジン	シンメトレル (チバガイギー)	1987. 10 [1975. 9]	○			
○ 塩酸ピフェメラン	セレボート (エーザイ)	1987. 12	○	○		
○ マレイン酸リスリ ド	オイナール (シェーリング)	1987. 12	○	○		
○ 塩酸インデロキサ ジン	エレン (山之内)	1988. 3	○	○	○	
○ ニセルゴリン**	サアミオン(田辺)	1988. 6	○	○	○	
(2) 脳代謝賦活薬 (狭義)						
○ 塩酸メクロフェノ キサート	ルシドリール (大日本)	1966. 11			○	不安感, 頭痛, 記憶障害, 見当識障害 頭痛, 頭重, 易疲労性, 注意力低下, 記憶力障害, 意欲低下 意欲低下, 情緒障害, 言語障害 急性期意識障害, (片麻痺) 意欲低下, 情緒障害
○ 塩酸ピリチオキシ ン	エンポール (中外)	1967. 11	○	○	○	
○ イデベノン	アバン (武田)	1986. 12	○	○	○	
○ シチコリン	ニコリン (武田)	1987. 3 [1967. 2]	○			
○ プロペントフィリ ン	ヘキストール (ヘキスト)	1988. 11	○	○	○	
(3) 脳循環改善薬						
○ シクランデレート	カピラン (武田)	1966. 11	○	○	○	随伴症状 (頭痛・頭重) 諸症状 (早朝覚醒, 自発性低下) 後遺症 (自覚症状, 睡眠障害, 自発性 低下) 諸症状 (頭痛・頭重, めまい, しびれ 感, 睡眠障害) 諸症状 (めまい, 頭痛・頭重, のぼせ 感) めまい・めまい感, 頭痛, 頭重感, 抑 うつ, 不安・興奮, 焦燥 随伴症状 (主としてしびれ感などの自 覚症状) 諸症状 (頭痛・頭重, めまい, しびれ 感) 諸症状 (頭痛, しびれ感, 抑うつ, 睡 眠障害) 諸症状 (めまい, 頭痛・頭重, 四肢し びれ感) 諸症状 (めまい, 頭痛・頭重) 諸症状 (頭痛・頭重, めまい) 諸症状 (自覚症状, 自発性低下, 抑う つ, 感情失禁, 睡眠障害) 自覚症状 (頭痛・頭重, めまい)
○ シンナリジン	アプラクタン (エーザイ)	1970. 7	○	○	○	
○ ペントキシフィリ ン	トレンタール (ヘキスト)	1977. 5	脳血栓			
	トレンタール 300 (ヘキスト)	1987. 12	○	○	○	
○ フマル酸ベンシク ラン	ハリドール (住友)	1978. 3		○	○	
○ 酒石酸イフェンブ ロジル	セロクラール (フナイ)	1979. 4	○	○		
○ ニコチン酸トコフ ェロール	ユベラニコチネー ト (エーザイ)	1980. 8 [1967. 1]	○	○	○	
○ 塩酸ニカルジピン	ペルジピン (山之内)	1981. 9	○	○	○	
○ マレイン酸シネパ ジト	ブレンディール (第一)	1981. 9	○	○		
○ ビンボセチン	カラン (武田)	1984. 3	○	○	○	
○ 塩酸フルナリジン	フルナール (協和醸酵)	1984. 12	○	○	○	
○ 塩酸モキシシリト	モキシール (日本ケミファ)	1985. 12	○	○		
○ フマル酸プロビン カミン	サブロミン (サンド・三共)	1986. 5	○	○	○	
○ イブジラスト	ケタス (杏林)	1989. 4	○	○	○	

各薬剤は、項目別に発売順にならべた。*()内の適応症状は能書のはじめの部分参考に、著者の使用経験を加味して加えた。**日本標準商品分類では循環用薬に分類されている。

表 2 神経伝達機能改善薬の薬理作用 (小川) (文献*) を一部改変)

	神経伝達系作用				脳代謝促進作用 (グルココーリス作用)	脳改善作用
	アセチルコリン (ACh) 系	ノルアドレナリン (NA) 系	ドパミン (DA) 系	セロトニン (5HT) 系		
メシル酸ジヒドロエルゴトキシン (ヒデラルギン)*	<ul style="list-style-type: none"> • (老齡ラット)加齢によって減少した ACh 合成酵素 (CAT) 活性を回復 • (老齡ラット)加齢によって減少したムスカリン性 ACh レセプターを回復 	<ul style="list-style-type: none"> • シナプス前膜の α_2 レセプターを抑制 → NA 放出 ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • DA レセプターに作用薬として作用 (ただし、大量の DA が存在するとその作用を抑制する) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5HT レセプターに作用薬として作用 (ただし、大量の 5HT が存在するとその作用を抑制する) 	+	+
塩酸アマンタジン (シンメントレル)	<ul style="list-style-type: none"> • ACh 含量 ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • NA 再取り込み ↓ • NA 放出 ↑ • NA 含量 ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • DA 合成を促進 • DA 放出 ↑ • DA 再取り込み ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • 5HT 含量 ↓ 	-	-
塩酸ピフェラミン (セレポート)	<ul style="list-style-type: none"> • ACh 放出 ↑ • (脳梗塞砂ネズミ) 虚血による ACh 低下を防止・回復 • (老齡ラット) 加齢によって減少したムスカリン性 ACh レセプターを回復 	<ul style="list-style-type: none"> • NA 代謝回転 ↑ • (脳梗塞砂ネズミ) 虚血による NA 低下を防止・回復 • α_2 レセプターに直接作用 (軽度) 		<ul style="list-style-type: none"> • (脳梗塞砂ネズミ) 虚血による 5HT 低下を防止・回復 	+	+
マレイン酸リスリド (オイナール)	<ul style="list-style-type: none"> • (脳梗塞砂ネズミ) 虚血による ACh 低下を防止・回復 • (老齡ラット) 加齢によって減少したムスカリン性 ACh レセプターを回復 	<ul style="list-style-type: none"> • α_2 レセプター遮断 → NA の放出 ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • 正常および老齡ラットで DA レセプター刺激作用 	<ul style="list-style-type: none"> • 5HT レセプター刺激 	+	+
塩酸インデロキジン (エレン)	-	<ul style="list-style-type: none"> • NA 再取り込み ↓ • NA 含量 ↑, 代謝産物含量 ↓ (したがって, 代謝回転 ↓) • 老齡ラットで NA 含量 ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • DA 含量 ↑, 代謝産物含量 ↓ (したがって, DA 代謝回転 ↓) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5HT 再取り込み ↓ • 5HT 含量 ↑, 代謝産物含量 ↓ (したがって, 5HT 代謝回転 ↓) • 老齡ラットで 5HT 含量 ↑ 	+	-
ニセルゴリン (サミアオン)*	<ul style="list-style-type: none"> • ACh 分解酵素活性 ↓ • (老齡ラット) 加齢によって減少した ACh 合成酵素 (CAT) 活性を回復 • (老齡ラット) 加齢によって減少したムスカリン性 ACh レセプターを回復 	<ul style="list-style-type: none"> • α レセプター遮断 	<ul style="list-style-type: none"> • DA 代謝回転 ↑ 		+	+

本表は主に動物実験の成績をまとめた。とくにことわりのないものは正常ラットあるいは正常マウスを用いたものである。* 日本標準商品分類では循環薬に分類。

脳循環改善薬は脳の細動脈に作用して脳機能を基礎から支えることになる。これらの関係を図示すると図2のようになる。

以上のことを考慮した脳機能障害治療薬の分類を表1にあげる。この表1から明らかなように、意欲低下、情緒障害などの症状には神経伝達機能改善薬が有効であることがわかる。逆に、頭痛・頭重・めまいなどの自覚症状には脳循環改善薬が効果を示す。

3. 脳機能と神経伝達系

シナプス部での情報伝達には多種類の神経伝達物質が関与しているが、脳機能との関係を簡単にまとめると、以下のようなになる。

知的機能：アセチルコリン (ACh)系》ノルアドレナリン (NA) 系

意欲：NA系》ドパミン (DA) 系

情緒：セロトニン (5-HT)系, NA系

意識：ACh系, NA系

情報の伝達には神経伝達物質とレセプターの両者が必要である。治療の目的で神経伝達物質の合成や放出を高めても、それを受けるレセプターに不全があればシナプス部での情報伝達は回復せず、したがって、脳の機能を回復させることはできない。このように、レセプターの数と機能は治療薬がその効果を発揮できるかどうかの規定要素となる。これらのことを考えて治療薬を組み合わせる必要があるので、表2に神経伝達機能改善薬の薬理作用をまとめる。注目すべきことは、神経伝達機能改善薬の多くのものは脳代謝賦活作用や脳循環改善作用をもあわせ持っていることである。したがって、神経伝達機能改善薬の組み合わせが薬物療法の基本と考えてよい。

4. 処方

老年期の痴呆患者の知的機能・意欲低下・情緒障害の改善には、原因疾患のタイプにかかわらず、まず神経伝達機能改善薬を組み合わせる。すべての患者にまず試みるべき基礎処方

で、高齢者にも安心して用いることができ、しかも効果がバランスよく優れているものとしては dihydroergotoxine (ヒデルギン：2 mg) 3錠/日と bifemelane (セレポート) 3錠/日の組み合わせがよい。両者とも多種類の神経伝達系に作用し、なかでも知的機能に関係の深い ACh 系の作用が大きい。しかも、両者ともレセプターへの効果が大きい。前者は治療効果の発現が比較的ゆっくりしており、後者は効果の発現が比較的早い。これらの二つを組み合わせることによって早期から治療効果が得られ、さらに長期間投与することによって患者の症状をよい状態に保つことを狙っている。Bifemelane のかわりに indeloxazine (エレン) を用いてもよいが、後者は ACh 系に作用がなく、レセプターへの直接作用もない³⁾。

意欲・自発性低下に対しては上述の基礎処方ではよいが、ことに症状が著しい場合には NA 系に強い作用を示す amantadine を追加処方する。

5. おわりに

薬物療法は長期にわたって行わなければならない。患者は高齢であり、心・肝・腎になんらかの障害を持っているのが通例である。したがって、正常人では副作用が認められなくとも、老年者では排泄が遅いために予期せぬ副作用が生ずる場合もある。また、痴呆患者は副作用が生じても上手に表現して訴えることができない場合もあるので、観察を充分に行う必要がある。脳機能障害治療薬はあくまでも病気の治療薬であり、脳のビタミン剤や栄養剤だという感覚で漫然と投与を続けるべきでない。

参考文献

- 1) 小川紀雄：老年者の神経内科診療(改訂版)，中外医学社，東京，1988
- 2) 小川紀雄：内科医のための臨床痴呆学，医学書院，東京，1988
- 3) 寺井道夫，黒岩 泉：Indeloxazine Hydrochloride (YM-08054) の受容体結合に対する作用．基礎と臨床 19：4584-4588，1985

島根県における解剖調査から

Neuropathological Study on Dementia with Special Reference to the Relative Frequencies of Senile Dementia of the Alzheimer Type(SDAT)^a and Vascular Dementia (VD) in Nursing Homes in Shimane Prefecture

島根医科大学精神科・神経科/教授

石野 博志*

1. はじめに

われわれの教室では、島根県下の老人ホーム死亡者(200例)、病院死亡者(68例)、自宅死亡者(27例)につき、生前の痴呆の有無と神経病理所見との対比を検討してきたが、今回若干の知見を得たので報告する^{1,2)}。

2. 対象と方法

島根県は人口78万7千人の過疎地で、65歳以上の老年者が15.8% (日本平均10.9%)を占める日本一の老人県である。

老人ホームの対象は、21の養護老人ホーム(養老)と14の特別養護老人ホーム(特老)からの献体200例(男子101例、女子99例)で、昭和51年から60年の間に死亡した老人である。その年齢分布は表1に示した。また、この期間中の、上記老人ホームの全死亡者数に対する献体数の割合を表2に示した。なお特老は、身体疾患の合併症のための寝たきりなど、24時間の介護を必要とする老人が多く、3~4割の痴呆老人がいるといわれている。

フォルマリン固定後の脳は割を入れ、梗塞巣がある場合は広がり調べたのち、型のごとく代表的な脳部位を切り出し、髄鞘染色、HE染色、Bodian染色を施し、鏡検した。

a. 老年痴呆(SDAT)の診断基準(図1)

全200例の前頭葉と海馬回のBodian標本で、@前頭葉皮質では、100倍大の視野(1.41mm²)

表1 老人ホーム例の年齢構成

年齢	男	女	計
50-59歳	2例	0例	2例
60-69	12	6	18
70-79	34	28	62
80-89	42	40	82
90-99	10	25	35
100	1	0	1
計	101	99	200

養護老人ホーム : 136例(68%)
特別養護老人ホーム : 62例(31%)
軽費老人ホーム : 2例(1%)

表2 昭和51年から60年までの老人ホーム別死亡者数と献体数

	献体/死亡者
養護老人ホーム	138/816(17%)
特別養護老人ホーム	62/1,572(4%)
計	200/2,388(8%)

に老人斑を15個以上認めた場合、または、⑤海馬角のH1からH3にかけて神経原線維変化を持った神経細胞を100個以上認めた場合、を高度老年変化群とし、④のみ、⑤のみ、または④と⑤を共存する場合を老年痴呆とした。

b. 脳血管性痴呆(VD)の診断基準

表3に示した。

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

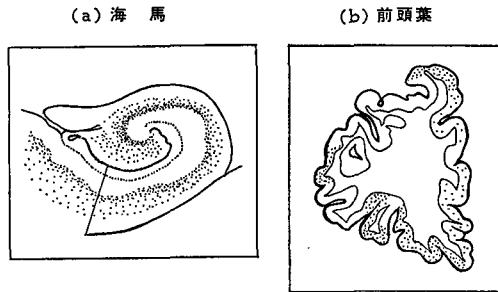


図1 高度老年変化

- (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

c. 混合型痴呆の診断基準

混合型痴呆は狭義にとり、老年痴呆の所見と大きな梗塞巣が合併し、どちらか一方だけでも十分に痴呆をきたすと考えられる場合に限定した(いわゆる each type)。

d. その他

生前痴呆がみられたにもかかわらず、脳に相応する変化が認められない場合を「その他」とした。

e. 生前の痴呆の有無の調査

訪問調査を行い、老人ホームの看護者から生前の生活状況についてたずねた。特に痴呆については表4の柄沢の評価表を用いたが、われわれの調査では、「高度のぼけ」と「非常に高度のぼけ」を合わせて「高度の痴呆」とした。

3. 結果

a. 老人ホーム例の検討

表3 脳血管性痴呆

- (1) 大梗塞巣
 - ・孤発
 - ・片側または両側に多発
- (2) 小梗塞巣の多発
 - 前頭葉白質など
- (3) Binswanger病
- (4) アミロイド・アンギオパチー

表4 痴呆の程度

- (+1) 軽度のぼけ
 - ・日常会話や理解はだいたい可能だが、内容に乏しく、あるいは不完全
 - ・生活指導、時に介助を必要とする程度の知的衰退
- (+2) 中等度のぼけ
 - ・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が多い
- (+3) 高度のぼけ
 - ・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) 非常に高度のぼけ
 - ・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

200例中、生前痴呆を認めた73例の年齢分布を表5に示した。各年齢層では、男子よりも女子に痴呆がやや多い傾向がある。老人ホーム別では、養老で27%、特老で55%であった。

表5 老人ホーム例の年齢構成と年齢別痴呆発現率

年齢	男	女	計
50-60歳	1/2例 (50%)	0	1/2例 (50%)
60-69	1/12 (8%)	1/6例 (17%)	2/18 (11%)
70-79	9/34 (26%)	10/28 (36%)	19/62 (31%)
80-89	14/42 (33%)	14/40 (35%)	28/82 (34%)
90-99	6/10 (60%)	16/25 (64%)	22/35 (63%)
100	1/1 (100%)	0	1/1 (100%)
計	32/101 (32%)	41/99 (41%)	73/200 (37%)

養護老人ホームにおける痴呆老人 39/138例 (27%)
 特別養護老人ホームにおける痴呆老人 34/62例 (55%)

表 6 老人ホーム全体としての老年期痴呆の分類

	男	女	計
脳血管性痴呆	13 例 (41%)	12 (29%)	25 (34%)
Alzheimer 型老年痴呆	8 (25%)	17 (41%)	25 (34%)
混合型痴呆	1 (3%)	4 (10%)	5 (7%)
その他	10 (31%)	8 (20%)	18 (25%)
計	32	41	73

表 7 老人ホーム別にみた老年期痴呆の分類

	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=54名の神経病理学的分類			最初から特老へ入所した19名の神経病理学的分類			Barnesら(1981)の老人ホーム痴呆老人64名についての臨床的調査	Rovnerら(1986)の老人ホーム精神障害者の臨床的調査 (randomly selected, N=50)
	男	女	計	男	女	計		
脳血管性痴呆	9(36%)	6(21%)	15(28%)	4(57%)	6(50%)	10(52%)	17(27%)	9(18%)
Alzheimer 型老年痴呆	8(32%)	13(44%)	21(39%)	0	4(33%)	4(21%)	36(56%)	28(56%)
混合型痴呆	1(4%)	2(7%)	3(6%)	0	2(17%)	2(11%)		
その他	7(28%)	8(28%)	15(28%)	3(43%)	0	3(16%)	11(17%)	
計	25	29	54	7	12	19	64	

(1)老人ホーム全体としての VD と SDAT の割合 (表 6)

VDは、男子(41%)が女子(29%)より多く、逆にSDATは女子(41%)が男子(25%)よりも多かった。全体としてVD:SDAT=1:1であった。「その他」は18例で、痴呆の程度は、軽度10例、中等度5例、高度3例であった。

(2)老人ホーム別の VD と SDAT の割合 (表 7)

養老では、SDAT(39%)がVD(28%)の1.4倍であった。一方、寝たきりなど重症者の多い特老では、VD(10例)はSDAT(4例)の2.5倍であった。

(3)米国の老人ホームとの比較 (表 7)

Barnesら³⁾は、VD患者が多く入所している老人ホームの痴呆老人64例をDSM-IIIに基づいて診断した結果、SDATはVDの2倍であった。

Rovnerら⁴⁾は、入所者の年齢構成その他から、米国の平均的と考えられる老人ホームにおいて、無作為抽出法(N=50)で、DSM-IIIに基づいた臨床調査を行った。ここにおいてもSDATはVDの3倍であった。

われわれの調査とこの二つの米国の調査を比較すると、われわれのは臨床病理調査であり、米国の臨床調査である。特にRovnerら⁴⁾のものは、米国の平均的な老人ホームにおいて無作為抽出法で行っているため、疫学的調査といえよう。一方、われわれのものは献体という制限もあり、volunteerが対象であり、必ずしも老人ホームの実態を表していないかもしれない。その意味では、ここに示されたものは痴呆の有病率 prevalenceでなくて、relative frequenciesである。しかし、いずれにせよこの比較から、日本では米国にくらべVDが多いことがわかる。

b. 病院死亡例の検討

病院死亡例は64例で、その年齢構成は表8に示した。そのうち35例が生前に痴呆を示した(表9)。35例の神経病理学的分類は表10の通りで、SDAT(12例)がVD(8例)よりも多い。性別では、VDは男子に多く、SDATは女子に多い。「その他」は15例あり、うち10例に高血圧があったほか、糖尿病、慢性肝炎、慢性呼吸不全、骨折など、種々の疾患を合併していた。これらの症例では、身体疾患の合併と、入院による環境の変化などが痴呆の一因と考えられた。

表 8 病院死亡例の年齢構成

	男	女	計
50—59 歳	6 例	2 例	8 例
60—69	8	6	14
70—79	9	8	17
80—89	10	8	18
90—99	3	3	6
100—109	0	1	1
計	36	28	64
平均年齢	73.6 歳	76.8 歳	75.0 歳

診療科別 (表11) では、VD 8 例は内科、外科などに入院しているが、SDAT 12 例のうち 7 例まで精神科に入院していた。これは、徘徊、興奮、攻撃など、精神科的介護を要する症状を伴っているためと考えられる。

c. 自宅死亡例の検討

自宅死亡例は 27 例あり (表 12)、80 歳代の 2 例のみに軽度の痴呆があり、いずれも SDAT であった (表13)。

ところが興味のあることに、生前痴呆を示さなかったにもかかわらず、7 例の脳に高度老年変化を認めた (表14、前頭葉と海馬角 1 例、前頭葉の

表 9 病院死亡例の年齢別痴呆発現率

	男	女	計
50—59 歳	1 / 6 例 (17%)	1 / 2 例 (50%)	2 / 8 例 (25%)
60—69	3 / 8 (38%)	3 / 6 (50%)	6 / 14 (43%)
70—79	3 / 9 (33%)	6 / 8 (75%)	9 / 17 (53%)
80—89	6 / 10 (60%)	6 / 8 (75%)	12 / 18 (67%)
90—99	3 / 3 (100%)	2 / 3 (67%)	5 / 6 (83%)
100—109		1 / 1 (100%)	1 / 1 (100%)
計	16 / 36 (44%)	19 / 28 (68%)	35 / 64 (55%)

表 10 病院死亡例の神経病理学的分類

		男	女	計	
痴 呆 群	脳血管性痴呆	5 例	3 例	8 例	35 例 (55%)
	老年痴呆	3	9	12	
	混合型痴呆				
	その他	8	7	15	
非 痴 呆 群	脳血管病変を伴う	7	2	9	29 (45%)
	脳血管病変を伴わない	13	7	20	
計		36	28	64 (100%)	

表 11 診療科別の痴呆分類

	精神科	内科	外科	その他	計
脳血管性痴呆	1 例	3 例	2 例	2 例	8 例
老年痴呆	7	3	2	0	12
混合型痴呆					
その他	2	7	3	3	15
計	10	13	5	7	35

表 12 自宅死亡例の年齢別痴呆発現率

	男	女	計
50—59歳	0/3例(0%)		0/3例(0%)
60—69	0/1(0)	0/2例(0%)	0/3(0)
70—79	0/11(0)	0/3(0)	0/14(0)
80—89	1/4(25)	1/2(50)	2/6(33)
90—99	0/1(0)		0/1(0)
計	1/20(5%)	1/7(14%)	2/27(7%)

表 13 自宅死亡例の神経病理学的分類

		男	女	計	
痴 呆 群	脳血管性痴呆				
	老年痴呆	1例	1例	2例	2例(7%)
	混合型痴呆				
非痴呆群	脳血管病変を伴う	3	3	25(93%)	
	脳血管病変を伴わない	10	5		
	高度老年変化を伴う	6	1		
計		20	7	27(100%)	

表 14 高度老年変化と痴呆

		痴 呆				計	痴呆出現率
		高 度	中等度	軽 度	な し		
病 院 例	高度老年変化						
	海馬と前頭葉	1例	3			4	100%
	前頭葉のみ		1			1	
海馬のみ	1	5			6		
自 宅 例	海馬と前頭葉				1	1	0%
	前頭葉のみ			2	1	3	
	海馬のみ				5	5	
老人ホーム例	海馬と前頭葉	3				3	74%
	海馬のみ	9	9	7	9	34	
Constantinidis	海馬のみ						84~87%

み1例、海馬角のみ5例)。

この7例は全例が家族と同居し、3例は主として配偶者が面倒をみていた。死因となった疾患以外に通院を要する疾患はなかった。このように身体疾患がなく、家族と同居していたことなどのために、痴呆症状が顕現化しなかったと考えられる。家庭では気づかれなかったが、詳しい知能検査を行えば知能の低下が認められるであろうこと

も否定できない。

d. 病院死亡例、自宅死亡例における高度老年変化と痴呆との関係

病院死亡例では、海馬と前頭のいずれかに高度老年変化を伴った症例は11例あり、全例に中等度以上の痴呆を認めた(表14)。自宅例では、高度老年変化群は9例あり、うち痴呆を呈したのは2例(22%)のみであった。先に述べた老人ホーム

例では、高度老年変化群 37 例中、痴呆を認められたのは 28 例 (74%) であった。

このように、高度老年変化と痴呆には相関が認められたが、病院例では相関が 100% で高く、自宅例では相関が低く、老人ホームは両者の中間であった。これは痴呆の発現には、脳の器質的な変化のみならず、身体的、社会的、環境的、心理的要因も少なからず関与することを示唆する所見と思われる。

e. 海馬角の高度老年変化と痴呆 (表14)

海馬角のみに高度老年変化をきたした例は、病院例では 6 例あり、全例に痴呆を認めた。自宅例では 5 例あったが、痴呆はなかった。老人ホーム例では 34 例あり、うち 25 例 (74%) が痴呆を示した。

Constantinidis⁵⁾ は、高度老年変化が海馬角のみに限局している場合の痴呆の発現率を 84~87% と報告している。

これらは、痴呆の発現には、特に海馬角における原線維変化が重要であることを示している。

4. まとめ

1. 島根県下の老人ホーム入所者 200 例について痴呆の調査を行い、米国の老人ホームとくらべ、日本では VD が多いことを認めた。

2. 病院・自宅死亡例を比較し、痴呆の発現には、脳の高度老年変化のみならず、全身状態、環境的、心理的影響などの因子も重要であることを示唆する所見を得た。

文 献

- 1) 妹尾晴夫：島根県下の老人ホーム入所者における痴呆の神経病理学的調査。臨床精神医学 18：91-99, 1989
- 2) 石野博志, 妹尾晴夫：老年痴呆と脳血管性痴呆—島根県下老人ホームにおける疫学調査—。島根医学 8：179-184, 1988
- 3) Barnes RF, Raskind MA: DSM-III criteria and the clinical diagnosis of dementia: A nursing home study. J Geront 36: 20-27, 1981
- 4) Rovner BW, Kafonek S, Filipp L et al: Prevalence of mental illness in a community nursing home. Am J Psychiatry 143:1446-1449, 1986
- 5) Constantinidis J: Is Alzheimer's disease a major form of senile dementia? Clinical, anatomical, and genetic data. In Katzman R, Terry RD, Bick KL (eds): Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders (Aging, Vol 7), Raven Press, New York, 1978, pp 15-25

老年期痴呆の臨床的病態

Studies of Clinical Conditions on the Senile Demented Patients

国立療養所菊池病院／院長

室 伏 君 士*

1. はじめに

痴呆の臨床構造には、複雑な痴呆の質的特徴(臨床類型)、それによる臨床・病理の相関、治療により動く要因(標的)、必要な治療的接近の手段、痴呆の経過や予後の要因などが含まれている。

2. 痴呆の構造

これについては、大きくは三つのレベルに分けられる(表1)。実際には、それらの多少にかかわらぬ複合ということになる。

a. 人格の知的面の障害(知的人格障害)(表

2)

これは高等な精神機能の統御の衰退といえる。統御(manage rule)とは、全体を自分の思う通りに動かし、あるいは支配する力を一手にもつことで、知的能力を統括するものともいえる。この障害は Alzheimer 型老年痴呆にもっともよくみられ、特殊的には Pick 病に認められる。

ここで先ず現れるのは、その人が長年にわたり磨き獲得してきた個性的(personal)な精神特徴、つまりその人の持ち味となっている知性(intellect)が衰退してくることである。これは

表1 痴呆の構造

<p>I. 高等な精神機能の統御の衰退 「知的人格障害」</p>	<p>磨き獲得された個性的精神特徴(知性) (繊細な感情反応, 道徳的態度, 趣味など) 人格化した(自分のものとなった)知的能力 内省能力 □ 自覚, 生活史記録, 自己見当識 □ 反省, 洞察, 関連, 比較, 批判, 予測, 計画</p>	<p>痴呆(狭義) Zutt</p> <p>↑</p> <p>↓</p>
<p>II. 知的手段の精神神経機序の統合の解体 「知的道具障害」</p>	<p>↓ 知的実行能力 知的作業能力 了解(認識)―思考―判断―表現(言語・行為) ↑ (失語, 先行, 失認, 計算や定位障害など) 要素的知的能力 記銘, 注意集中, 発動性, 志向, 認知など</p>	
<p>III. 知的存在を規定する生物学的基盤の神経機構の統制の障害 (不全～鈍麻) 過多～寡少の極化傾向のなかでの不安定・動揺～調整不能(不随意, 失禁) 「人柄の本態変化」</p>	<p>↑ 生物学的基礎機能 意識・覚醒性, 情動・欲動・発語・運動性など</p> <p>→</p> <p>運動・精神活動の衝動・欲動性～不随意～遅鈍 感情の多幸～不安定(情動失禁)～呆然 行動の脱抑制～強迫, 常同～硬直</p>	

*Kunshi MUROFUSHI, M.D.: Director(Psychiatry), National Kikuchi Hospital, Kumamoto.

表2 高等な精神機能の統御の衰退による——知的人格障害

- 知性——長年にわたりその人が磨き獲得した個性的な精神特徴
 繊細な感情反応, 道徳的態度, 対人関係の配慮, 情熱的や冷静な関心や努力
- 理性——その人のものとなった(人格化した)感じ方, 考え方, 行い方
 内省能力(Zutt: Reflexionsvermögen)の障害
- Malignant type of senescent forgetfulness: Kral
 単なる名称の度忘れや物の置き忘れなど(良性型)ではなく, 経験した事実まで忘却, 教示・指摘されてもわからない。当然知っているべき馴染みのことまで忘れ, 忘れることに無自覚。習慣行為, 学習, 行事に脱落, 間違い, 常同・反復, 実行困難・不能。従来その人の能力と違ってと把握, 低質行為→単純痴呆型
- 前頭葉性障害の関与:
 自分のものとなった(人格化された)ものの障害, 個性的なものの変化, 生活史に関するエピソード記憶の障害, 自覚や自律性などの障害
- その心理機序をわきまえた, 心理療法の原型的な, メンタルケアが必要

表3 老年性コルサコフ症候群の発展

- 錯乱性状況誤認により, 本症状が誘発・顕現化することが多い(困惑・混乱を示す入院時初期反応, 妄想性の不安錯乱状態, 通過性にやや長いせん妄の残遺状態として現れたりする)
- 未知の世界で, 困難にぶつかった時の, 患者と接触を密にして, 特に受容的に接し迎合的に同調していくと, 発展したりする(Kralは, 老人性物忘れの悪性型としてほとんど同意語に使っている健忘症候群は, 施設馴れによって起こる, という)
- このコルサコフ化は, 未知の人や場の施設などに適応していく, 痴呆老人の防衛機制の心理と感じられたりもすることがある。

その人の態度となっている特性の変化でもある。無自覚も問題となる。

このような中で, その人のものとなった(人格化した)個性的な感じ方, 考え方, 判断などの, 理性(reason)の減退も目立ってくる。これはZuttのいう内省能力の減弱で, 次の項で述べる彼の知的作業能力の障害と合わせて, この二つは古くからの狭義の痴呆といわれているもので, 誰もが痴呆の定義として妥当と考えるものである。

これに関連して, 誰にでも気づかれてくるのは「老人性物忘れの悪性型」である。以上のものを含めて, これらは日常生活の習慣的行為や学習や行動などに, 脱落, 間違い, 同じことの繰り返し, 不能などの低質行為となって表され, 従来その人の能力と違って把握される。陰性症状を主とする単純痴呆型と称されている。

表4 老年性コルサコフ症候群の要因

1. 近時記憶の障害—(基盤にある脳プロセスの進行に関係)
2. 誤見当(自分を時・場・状況的に把握できない失見当だけでなく, 過去化した虚構的加工が加わっている)
3. 広汎な逆行性生活史健忘—(人間的な現象の変容に関係)
 年齢逆行(若返り)や家族誤認・否認を伴ったりする(自分の, 過去の生きる拠りどころへと過去化する)
4. 会話性の当惑ないし創造作話—(偽会話, 過去化, 作話妄想(当然知って答えるべきことへの, 切り抜ける態度)
 背景に, 誤認や虚構的加工があり, 「痴呆がらみの記憶障害」

この種のものの中で, 特殊なものに老年性コルサコフ症候群を示すものがある(表3)。これはその人に関するエピソード記憶が前景にあるが, これは単に記憶障害によるもののみでなく, 誤認や虚構的加工が目立ち, 背景に認知や判断などの障害もあって, 痴呆がらみのものである(表4)。また, これには人格の自我解体の初期像が含まれている。この症候群が進展・固定すると, 長年の健忘期間のあいだに得た知的体験や知識も脱落するので, 意味記憶の障害もあって, 比較, 因果・関連づけ, 疑問, 反省, 批判, 予測などをすることが困難・不能となる。これは痴呆として把握されるもので, 健忘型痴呆あるいはコルサコフ痴呆型と称せられるものである。

表5 知的手段の神経精神機序の統合の解体——知的道具障害

- 了解, 企図, 判断, 表現 (言語化, 動作化) などの統合する障害
- 知的実行能力の障害 (Zutt): 失語, 失行, 失認や他の知的作業能力の障害
- まだら痴呆 (Ey: 道具障害の混在, 錯乱性要素の混入, 精神的基礎の障害)
- 態度: はじめは, 人に対する向きや構え (態度) があり, 自己の障害に悩む
 応答や行為での, 向きや努力はあるが, 円滑に出なく, つまったり, 意のままに出せない不自由さ, 固執あるいは保続的な繰り返し, 意に反した渋滞, 何とか出そうとする試みや, どう出したらよいかわからない戸惑いやたじろぎ, 慎重さを欠いて迷い出る思いつき, 焦って断片的に出す不統一さ, ときには別途の内容になってしまい, しばしば困惑や混乱が認められる。それが続くうちに, 多幸化のなかで無頓着となり, 痴呆が顕著となる
- 血管性痴呆, 初老期アルツハイマー病 (より全般性) に認められる
- 老年痴呆では, 巣症状は目立たず, soft sign としてあったりする (失語では超皮質性で流暢性のもの, 失行では観念性で, 意味性の錯誤行為性のもの, 失認でも意味把握の困難などの傾向のものが多い)
- 障害機序とその症状の質的特徴をわきまえた言語・作業療法的リハビリが必要

表6 知的に関与する要素的な基礎機能の統制の障害——調整障害

- 意識・覚醒性, 情動・欲動, 運動・精神の発動性などの基礎機能の, 調整障害 (不安定, 動揺, 過多～寡少の極化, 不随意, 自制不能=失禁) が問題になる
- 皮質下性痴呆 (錐体外路性疾患の運動と精神の相関性), 血管性痴呆などに認める
 衝動性～不随意～緩徐～遅鈍, 多幸～感情不安定～情動失禁～鈍麻. 脱抑制・欲求的, 接近・接触過多～寡黙・離脱的, 疎通困難. 強迫傾向, 常同性～強直
- 知的観点からみると, 人柄の本態変化 Wesensänderung
- 障害部位による皮質下性機能の, まだら様相をもった痴呆様状態
- Duruchgangssyndrom (Wieck) や, treatable dementia (Benson) に関連
- 薬物治療により動かさうる範囲の主なもの (向精神薬, 抗痴呆薬)
- その障害による情動・行動反応のあり方をわきまえた精神科看護のケアが必要
- 前頭葉性のもので: (態度)
 自分のものと (人格化) しての, 意図的—合目的的—巧みさの障害
 自発性 (自己の意識性, 個性的な関心や興味, 主体性, 自律性) の障害
 対環境性に状況に関係をもち (situationsabhängig), 外にひかれ, 思慮なくもあそばれるように応じる
 ところ (Fremderregharkeit) があり, 与えられた外的状況の方向に, そのまま単軌性 (eingleisig) に反応し, ひきつられる態度
- 間脳・脳幹性のもので:
 不随意性——その機能性の特有な束縛や促迫を示して, 全人格が単純な刺激に, 欲動・情動の発動の方向に
 じかに引っぱられて (reizabhängig), とりこになる
 内なる基礎機能の活動性亢進に押し流されるよう (dranghaft-autochthon) に起こり, あるいはその動きが滞って固着したりする

b. 知的作業能力の障害 (表5)

知的実行能力の予備・前提条件ともなるべき, 記銘, 認知, 志向性, 精神発動性などの要素的な精神活動をもとにして, 了解 (認識) —判断—表現 (言語・動作化) などの知的機能を, 知的行為として統合 integrate する精神神経機構の解体によるものである。統合とは, 機能を高めるために, 二つ以上のものを合わせて一つのまとまりあるものにする事である。この実用的な認識, 言

語, 行為とする働きは知能そのものではないが; 知的手段として実行する道具障害である。失語, 失行, 失認など各種の脳局在性の神経心理学的症状が含まれている。このような場合は, まだらな知的衰退を示すことが多い。Henry Ey は, まだら痴呆について, 錯乱性要素の混入 (悩むこと), 精神的基礎の障害 (態度の問題), 道具障害の混在により特徴づけられるという。

このような道具型のまだら痴呆は血管性痴呆に

表7 痴呆に関する要因

高等な精神機能の統御 (前頭葉性)	基礎的な神経精神機能の調整 (間脳視床性)
知能の前提条件 (注意, 関心, 努力, 教養, 知識など) 個人的な精神特徴 (個性的, 自覚的) 振舞として (意図的, 情緒的行動) 態度として (その人のものとして, 自分なり, 適切に) 人間的 (situationsabhängig) 表現 (状況に対し, 内なる精神内容の表れ) 脱抑制 (人間的な活動性の脱分化, 脱個性の方向の障害) として 質的 (適応的, 個性的) 人格的 (その人のものとなったものとして)	知的機能の基礎条件 (意識・覚醒性, 情動・欲動の発動性など) 共通の神経活動性 (随・不随意的, 興奮~抑制) 運動 (動き) として (情動・衝動的) 単なる方向として (興奮~抑制) 生物学的 (reizabhängig) 出現 (精神運動活動→刺激反応性や自生的) 無抑制 (生物学的な発動性と方向の障害) として 量的 (過多~寡少) 生物的 (基礎的な活動性, エネルギーとして)

[知的適応の障害 (特定の脳皮質・髄質性)]

- 課題に対して, 上記の両者のもとに, 主体性をもって企図, 選択しながら, 意味 (理解, 認識) にそって, 表現 (言語・動作化) する統合の障害
- 目的にそった的確さ, 適度さ (situationsanpassend, reizanpassend)
- 形式: 集中 (志向性), 持続 (一貫性), 流暢 (流動性), 秩序 (統一性)

表8 通過症候群 (Durchgangssyndrom: Wieck)

軽度	精神機能の減弱 (自分の身体や周囲の人へも関心が減少, 感情の乏しさ, 記銘力の減退) (神経学的脱落症状や自律神経症状などのため背景化)
中等度	行動や精神活動が遅くなり, 情緒反応の低下, 適応行為の困難, ときに記憶障害や思考障害が前景に出たりする これは経験の乏しいものには, 痴呆と誤認される 感情障害: 願望や不安が反映, 平板な多幸や意気消沈, 感情不安定の持続, 著明な動揺が特徴的 異常精神症状: 幻覚・妄想, 攻撃・興奮などがあり, 意識障害がらみあるいは残遺性で, これらにまき込まれている 対人関係障害: 粗野ななれなれしさ, 過度の接近的態度, おせっかい, 羞恥心がなく, 執拗で, 自他をあまり考慮せず, 荒唐無稽な脱線行為
重度	健忘症候群 うつろな鈍い不安, 感情の貧困化・鈍麻, 拒絶傾向あるいは無感心, 疎通困難

多くみられるが, また, 初老期アルツハイマー病の中期頃までにも認められるが, 痴呆の姿としてはより全般性である。

c. 知的要素的な基礎機能の統制の障害 (調整障害) (表6)

統制 control, regulation とは, てんでんばらばらになりがちなものをつつまとめることで, したがって, 調整障害ということが出来る。

ここで知的活動についてみても, 情動・欲動的

に衝動性となって露呈化したり, 不随意性に表出されたり, ついには緩徐・遅鈍となる。また, 感情面でも多幸から感情不安定で情動失禁となった, ついには呆然となることが認められる (表7)。

これらは血管性痴呆や錐体外路疾患にもみられ, その障害部位により多少ともまだら様相をもった痴呆様状態を示したりする。これは, いわゆる皮質下性痴呆と称せられているが, また, 機能

精神病 (Wieck) の可逆性の通過症候群に相当するものも多い (表 8)。痴呆やその付随症状に対する薬物治療で、その動くものは、多くはこれに属するものである。

3. おわりに

痴呆に対する現在の臨床の実際では、その診断

基準とテスト・スケール化が盛んである。しかし、治療的接近では、その標的をも含む痴呆の臨床構造をわきまえておく必要がある。

文 献

- 1) 室伏君士編：老年期精神障害の臨床。金剛出版，東京，1988

第2回九州老年期痴呆研究会

The 2nd Annual Meeting of The Kyushu
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 井形 昭弘
Presidents Akihiro IGATA, M.D.

藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

世話人 飯野 耕三
Organizers Kozo IINO, M.D.
内村 英幸
Hideyuki UCHIMURA, M.D.
新里 邦夫
Kunio SHINZATO, M.D.
松本 啓
Kei MATSUMOTO, M.D.
室伏 君士
Kunshi MUROFUSHI, M.D.

池田 暉親
Teruchika IKEDA, M.D.
納 光弘
Mitsuhiro OSAME, M.D.
西丸 雄也
Katsuya NISHIMARU, M.D.
村井 由之
Yoshiyuki MURAI, M.D.
佐渡島省三
Seizo SADOSHIMA, M.D.

事務局 九州大学医学部第二内科
Secretariat 2nd Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

(敬称略 五十音順)

痴呆と脳内アミロイド物質

Dementia and Cerebral Amyloid

九州大学医学部附属脳神経病研究施設病理部門/講師

北本 哲之*

1. 原因なのか, 結果なのか

老年痴呆患者の脳組織を顕微鏡で見られた方は, 上記のサブタイトルを不思議に思われるかもしれない。老年痴呆患者の脳内アミロイド沈着(老人斑)は, 銀染色で確認しうる特異な形態をとっているものの, 高倍率にてやっと認められるくらい小さく, その数は少ない。この老人斑が, 痴呆の結果の産物というのは理解できても, とても痴呆症状をひき起こすことなどないだろうというのが正直な感想であった。

痴呆の結果の産物としか思えなかったアミロイド沈着が, やがて注目を浴びるようになった。1982年, カリフォルニア大学の Prusiner 博士が, 感染性の痴呆をたす scrapie という病気のハムスターより感染因子を抽出し, この因子が蛋白であると提唱した(プリオン仮説)。1983年には, このプリオン蛋白が重合するとアミロイドを形成することを見出し, scrapie の感染因子がアミロイドであると報告した。現在, このプリオン仮説に関しては数多くの論争がなされており, 否定的な意見が多い。しかし, アミロイド自身が痴呆の原因となりうるという考えは衝撃的であり, 以後 scrapie や Creutzfeldt-Jakob 病のアミロイドはもとより, 非感染性痴呆の代表的な疾患である Alzheimer 病のアミロイドの研究は急速に進歩した。1984年 Glenner 博士らにより, Alzheimer 病の脳血管に沈着したアミロイド蛋白の部分一次

表1 代表的な脳内アミロイド

	構造物	構成蛋白
Alzheimer 病	老人斑	β 蛋白
	アンギオパチー	β 蛋白
Creutzfeldt-Jakob 病 または scrapie	クル斑	プリオン蛋白

構造が決定され, β 蛋白と命名され, 1985年にはプリオン蛋白の全一次構造が, 1987年には β 蛋白の全一次構造が決定した。また, scrapie や Creutzfeldt-Jakob 病などの感染性痴呆のアミロイド沈着(クル斑)はプリオン蛋白より構成され, Alzheimer 病のアミロイド沈着(老人斑, アミロイド・アンギオパチー)は β 蛋白より構成されることが1986~1987年にかけて証明された(表1)。

2. 脳の老化は50歳から

プリオンに先行すること1年, 1981年 Merz 博士らにより, scrapie 感染脳から独特な構造物が発表され, scrapie-associated fibrils(SAF) と名づけられた。1983年には, この SAF はアミロイドとは異なる線維であると報告された。そこでわれわれは, この SAF とプリオンが同じものなのか, まったく異なるものなのかを検討した。Creutzfeldt-Jakob 病の剖検脳を用いて, SAF 抽出法にて分離された最終分画を観察すると, その

*Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.: Lecturer, Department of Neuropathology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.



図1 全身性アミロイドーシス症例の心臓より抽出した SAF 最終分画（コンゴレッド染色後、偏光下での重屈折性を示す）

分画はコンゴレッド染色で陽性に染まり、電顕的にもアミロイド線維が認められた。さらに驚くべきことに、SAF抽出法を用いると、Alzheimer病の脳からはβ蛋白由来のアミロイドが、全身性アミロイドーシスの心臓からはAL(IgGのlight chain由来)アミロイドが抽出された(図1)。従来のアミロイド抽出法とSAF抽出法を比較すると、両者の抽出法の最終分画は、形態的にも生化学的にもまったく同一のものであった。つまり、SAF抽出法はアミロイド抽出法であるという結論にいたった。

脳のアミロイド、とくにAlzheimer病のβ蛋白アミロイドを効率よく抽出できることが明らかとなったので、われわれは次に、このSAF法を利用し、正常老化で蓄積してくるβ蛋白アミロイドを検出しようと試みた。発想はいたって単純なもので、老人斑というアミロイド沈着が認められる以前には、必ず1本1本のアミロイド線維が脳内に散在しているという前段階が存在するのではないかというworking hypothesisである。結果は、図2に示した通りである。β蛋白抗体を用いた免疫染色を行っても、60歳以上でないとアミロイド沈着を検出できない。しかし、SAF抽出法

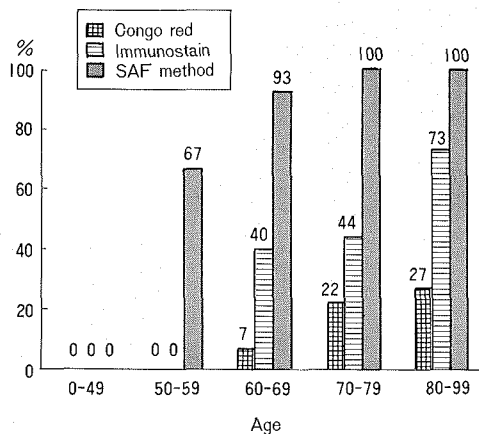


図2 正常老化に伴う脳内アミロイドの出現頻度 (Ogomori ら, 1988)

を用いると、組織学的にアミロイドが認められない50~59歳の症例中67%の症例でアミロイドが抽出可能であった。よって、β蛋白アミロイドに関しては、脳の老化は50歳より始まり、ほとんどすべての人にとって避けることのできない現象であることが明らかとなった。もちろんこの研究では、アミロイドの出現頻度のみを調べ、その量に関しては検討していない。Alzheimer病の脳から

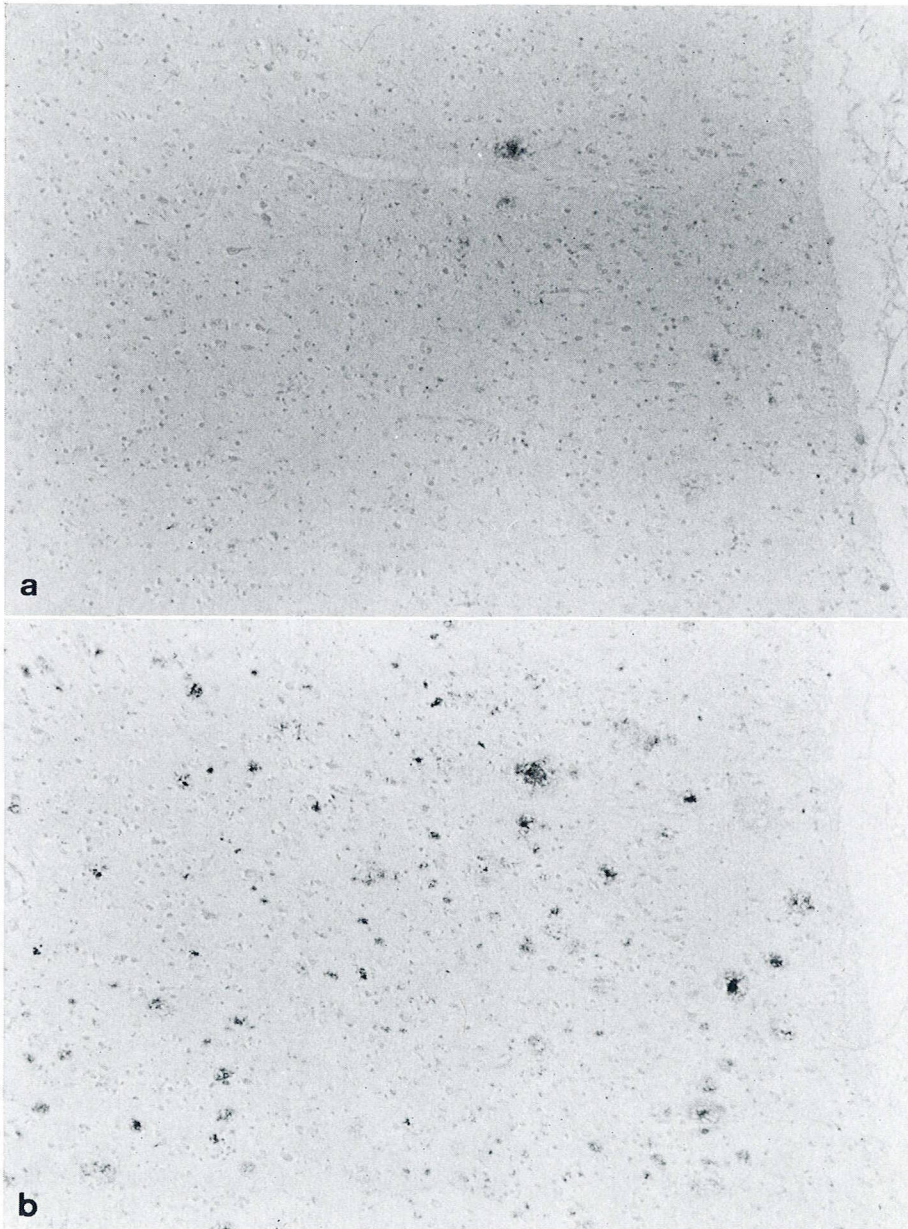


図3 β 蛋白免疫染色とギ酸処理法

a : ギ酸処理 (-). b : ギ酸処理 (+): 処理前には検出できなかった老人斑が容易に検出できる.

は、正常老化の脳と比較して、もっと多くの β 蛋白アミロイドが抽出されてくることを強調しておきたい。

3. 見えなかったアミロイドが見えてくる

病理学を専攻した者の性で、アミロイドが抽出

されてくるといわれても何か釈然としない。抽出可能なものであれば、なぜ組織切片で確認できないのかと思ってしまう。 β 蛋白抗体を用いた免疫染色をしても、ごく一部の銀染色で染まる老人斑しか検出できない。

糸口は、ギ酸処理であった。当時われわれは、

脳のアミロイドを効率よく可溶化させる溶媒を検討していた。可溶化できたアミロイドはもはや β 構造を失ない、コンゴレッドで染まらなくなる。このコンゴレッド親和性の消失を目印に各種の溶媒を検討した結果、ギ酸がもっとも効率よくコンゴレッド親和性を消失させることに気づいた。ギ酸前処理法の開発は、どう取り繕ってみても理論的背景に基づいたものではない。ただ、処理してみたという偶然の為せる業である。偶然思いつき、ギ酸処理後の切片を免疫染色して驚いた。今まで染まらなかったクル斑がプリオン抗体で容易に染まり、見えなかった小さな老人斑が β 蛋白抗体で見えてきたのである(図3)。1987年、ギ酸前処理法の報告以来、多くの施設から、見えないアミロイド沈着の発表がなされた。そして、一つの仮説が消えようとしている。それは、老人斑の形成経過に関する仮説で、老人斑の形成初期には変性した神経突起(neuritic components)の出現が必要で、その後アミロイドが沈着してくるという広く受け入れられていた仮説であった。しかし、ギ酸前処理法を併用した β 蛋白抗体免疫染色は、変性神経突起も認められないごく初期の老人斑も検出することができ、脳の組織を詳しく調べると、50歳頃から老人斑が認められるのである。現在、これらの見えなかった老人斑に本当にアミロイド線維が存在するか否かは、まだ結論の出していない問題である。たとえばアミロイド線維を形成していないプレアミロイドの状態であったとしても、組織学的にも、50歳よりアミロイド(β 蛋白)蓄積は確認できるのである。

4. Alzheimer病はアミロイドーシスである

ギ酸処理の発表の後、正常老化で早期よりアミロイドが検出できることはすでに述べたが、Alzheimer病やDown症候群でも同じような報告が発表され出した。そこで、われわれが報告した結果に関して少しふれてみたい。

以前より、老人斑の存在はAlzheimer病に特異的でないことは知られていた。正常老人脳にも老人斑は存在するからである。そして、Alzheimer病と正常老化を区別するのは、量的なものであると考えられてきた。この考えは現在も正しいものと考えられている。 β 蛋白抗体とギ酸処理法を併

用しても、明らかにAlzheimer病の方が非痴呆老人より老人斑が多い。この多い少ないというのは、実は非常に困難なことがある。われわれのように、いつもAlzheimer病と老人脳を研究の主題としていると、ある患者の脳を見せられ、年齢を聞くとAlzheimer病なのか、正常老人脳なのかはある程度区別可能である。しかし、もし1例のみの切片しかないところではどうであろうか。こういう場合は、老人斑の量的検討をしても自信をもってAlzheimer病といい切れないのが現状ではなかろうか。そこで、量的検討をしなくてもAlzheimer病を診断する上で有用な情報はないかを検討した。答えは単純なものであった。アミロイドの分布範囲なのである。正常老人脳では、アミロイドの分布はほとんどが大脳皮質に局限されており、そのほかにはneostriatum、中脳でごく少数アミロイドが検出されるにすぎない。しかし、Alzheimer病では、正常老人ではまったくアミロイドが検出されない小脳、橋、延髄、脊髄でもアミロイドは存在することが明らかとなった(表2)。つまり、サブタイトルのように、Alzheimer病は中枢神経系全体を侵す β 蛋白アミロイドーシスなのである。

5. β 蛋白とプリオン蛋白

β 蛋白より構成される老人斑の存在が疾患特異的なものではなく、Alzheimer病を診断する上で、その分布密度と範囲を調べなければならないということは前述した。一方、プリオン蛋白より構成されるクル斑はどうであろうか。プリオン蛋白抗体による免疫染色の結果、クル斑は疾患特異的なものであった(表3)。Creutzfeldt-Jakob病の59%に、Gerstmann-Sträussler症候群の100%にクル斑は検出できた。このGerstmann-Sträussler症候群はCreutzfeldt-Jakob病の亜系と考えていただきたい。従来、Creutzfeldt-Jakob病のクル斑の頻度は5~10%程度であった。しかし、クル斑の場合も老人斑と同様、見えなかったアミロイドが見えてきたのである。また、クル斑のないCreutzfeldt-Jakob病の脳からもアミロイドを抽出してくれば、Western blot法によってほぼ全例にプリオン蛋白の存在を確認できた。一方、Alzheimer病をはじめとする他疾患51例はす

表2 Alzheimer 病と正常老人脳のβ蛋白アミロイドの分布

	Alzheimer 病	正常老人
大 脳 皮 質	100 %	60 %
尾 状 核	100 %	42 %
視 床	100 %	11 %
中 脳	92 %	5 %
小 脳	100 %	0 %
橋	100 %	0 %
延 髄	64 %	0 %
脊 髄	33 %	0 %

べてクル斑陰性であり、正常老化脳を含めた約40例のアミロイド抽出分画の Western blot 法の結果も陰性であった。つまり、クル斑およびプリオン蛋白の存在は疾患特異的なものであり、存在の証明のみで診断可能であった。

6. 再び、原因なのか、結果なのか

この報告の初めに、老人斑は結果として考えていたと述べた。しかし、見えなかったアミロイドが見えてきた現在、われわれの考えも少し変更した方がよさそうである。もとより、アミロイドが原因物質 (etiologic agent) だというつもりはない。しかし、もし痴呆という症状が、高度に発達

表3 クル斑の頻度

疾 患	症 例 数	陽 性 率
Creutzfeldt-Jakob 病	34	59 %
Gerstmann-Sträussler 症候群	11	100 %
Alzheimer 病	17	0 %
脊髄小脳変性症	14	0 %
Parkinson dementia complex	7	0 %
脳 炎	6	0 %
PSP	4	0 %
Huntington's chorea	2	0 %
Pick 病	1	0 %

したヒトの中樞神経の network の機能低下の結果起こってくるものならば、あれだけ密に、そして広く沈着したアミロイド物質も、neuronal network の機能低下の一因となっているだろうと考えたくなるのである。痴呆を起こす犯人がいるとすれば、脳内アミロイドは犯人が残っていた手がかりではないかというのはあまりに我田引水的な考えであろうか。

稿を終えるにあたり、本発表の協同研究者、とくに御指導いただいた立石 潤教授、苦楽を伴にした田島孝俊博士、尾籠晃司博士に深謝いたします。

脳血管障害と感情障害

Cerebrovascular Disorder and Affective Disorder

宮崎医科大学精神科／助教授

三山 吉夫*

1. はじめに

先ほどは基礎的な、非常にきれいなお仕事を聞かせていただきましたが、私の方は非常に臨床的で、多少泥くさい話になるかと思えます。

初めに、こういう立派な研究会でお話させていただく機会を与えていただき、光栄に存じます。

2. 脳血管障害慢性期の精神症状

脳血管障害を精神科でみる場合にはほとんどが慢性期であり、慢性期には知能障害のほかいろいろな精神症状(表1)を伴ってくることは、日常の診療において珍しいことではない。これらの多彩な精神症状のために患者の家庭生活、あるいは社会生活に支障をきたしていることが多い。これらの知的機能障害以外の精神症状が治療的なアプローチによってかなり改善をみ、家庭生活あるいは社会生活へのリターンを可能にすることは、しばしば経験することである。

今回は、脳血管障害に伴う精神症状のなかで、もっとも頻度の高い感情障害について、筆者の経験をふまえた考察を紹介する。

脳血管障害慢性期にみられる感情障害(表2)の概念については、脳血管障害を契機にして躁うつ病の発症が誘発されたという見方もあるが、ここでは、その見方とは異なり、それまでに既往がなく、脳血管障害後に感情障害が出現し、その感情障害がepisodeを繰り返すか、あるいは1カ月以上持続している状態を対象としてとりあげて

表1 脳血管障害慢性期にみられる精神症状

知的機能障害
自発性の低下—リハビリ阻害因子
感情障害—不安, 焦燥, 抑うつ(症候性うつ病),
感情失禁
その他—夜間せん妄, 幻覚, 妄想, 不穏, 興奮,
睡眠障害, 病識障害(病態無関心),
行動抑制低下

表2 脳血管障害慢性期にみられる感情障害

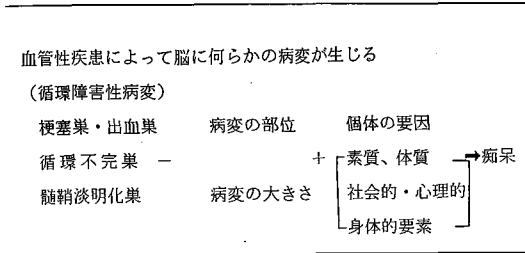
感情障害の既往歴がなく、脳血管障害後に感情障害が出現しエピソードを繰り返すか、1カ月以上持続している独態
器質性感情障害(DSM—III)
症候性(躁)うつ病
Chronic psycho-organic syndrome

みた。従来の記載によると、DSM—IIIでは、器質性感情障害あるいは症候性躁うつ病、あるいはchronic psycho-organic syndromeと呼ばれる状態に相当する。

脳血管障害によって、脳になんらかのダメージが起こると、それが痴呆の原因となり得る。痴呆という一つの状態をみると、脳の虚血性変化によって脳障害が起こり(表3)、その脳障害の部位や大きさが痴呆の発現に関係してくることは確かであるが、痴呆という状態には、本人の病前性格やその人の置かれている socio-psychological なファ

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

表3 血管型痴呆



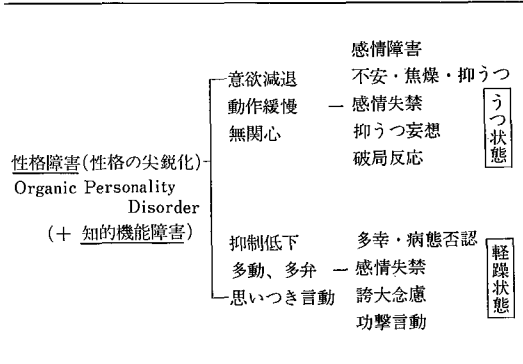
クターが関与していることも常に考えておかなければならない。したがって、痴呆という状態は、痴呆即 organic damage によるものであるという考え方よりも、痴呆は chronic psycho-organic syndrome であるという考え方にたって、治療的なアプローチをすることが必要である。

脳血管障害慢性期にみられる感情障害(表4)としては、うつ状態がもっとも多い。うつ状態の内容としては、不安・焦燥・抑うつ感がある。ただし、内因性のうつ病に比べると、悲哀感や viral feeling が落ち込む程度は軽いとされている。次に多いのは、家族の話題などで涙ぐむとか、妄想の出現、混乱などを伴ううつ状態が多い。しかし、よく臨床経過をみていると、うつ状態と軽躁状態が交互にあらわれたり、初期にはうつ状態が主であったものが、後には軽躁状態のみになることがある。軽躁状態としては、非常に上機嫌になって、涙ぐむよりもむしろよく笑う、大きなことをいったり、あるいはちょっとしたことでつかかかってきたりするなどがみられる。

この感情障害の背景には、脳の damage が原因と思われる意欲の減退と動作の緩慢と、周囲に対する無関心などがある。あるいは逆に、行動の抑制が低下して、動き回ったり、おしゃべりになったり、思いついたら行動しないと気が済まないといった行動過多の状態など、より organic damage に結びつくような症状がその背景にあることも珍しくない。

これらの感情障害の背景には、脳の damage による性格障害、本来の性格傾向の好ましくない面が強調されてくる、いわゆる人格の先鋭化、あるいは知的機能障害が多かれ少なかれ関与している。脳血管障害にみられる感情障害の背景には、より organic brain damage から起こってくる症

表4 脳血管障害慢性期にみられる感情障害



状より psychological なファクターから影響を受けやすい症状が一緒になって感情障害という症状で表現されてくる。

一般的に、脳血管障害後にみられるうつ状態は、痴呆の程度が軽い状態、あるいは脳血管障害の初期にしばしばみられる。脳血管障害の30~60%にうつ状態がみられるとされている。一方、アルツハイマー型の痴呆では、初期には40%ぐらいにみられるとされている。これに対して、軽躁状態はむしろ痴呆の程度が中等症から重症に移行する時期にみられやすく、どちらかという軽躁状態の方がより脳の damage が大きいのか、より重症の背景をもっていることが多いと考えられる。

3. 症例の紹介

症例を数例紹介する。表5の症例は高血圧性脳出血で、片麻痺と運動失語をきたした。リハビリでADLは回復してきたが、卒中後は、腹を立てやすくなり、わがままが目立ってきた。妻を杖でたたいたりして、妻の体はあざだらけになって、家での介護が困難となった。時々不眠を訴えたり、暴力行為が激しくなってきたということで受診した症例である。

性格変化を主症状とする脳卒中後痴呆である。このような高血圧性脳出血で脳の比較的限局した部位の障害で起こってくる感情障害、人格障害、行動障害などに対しては、カルバマゼピン(テグレート)の投与が効果的である。脳循環改善剤(セロクラール)も効果を示すことがある。本例は、カルバマゼピンを400mg投与すると、翌日から非常におとなしくなり、協力的となって、家

表 5 症 例

患 者：H. O., 65 歳, 男, 建設作業員
 既往歴：胃潰瘍(20年前), 焼酎：2～3 杯/晩酌,
 煙草：20 本/日
 病前性格：平素はおとなしいが, 気は短かい方。
 現病歴：55歳頃より高血圧を指摘されていたが放置。
 57歳時, 脳出血→8 日間意識障害→運動失語, 右
 片麻痺, リハビリでどうか歩けるようになった
 が, 腹をたてやすくなりわがままが目立ってきた。
 妻を杖で叩いたりする。TV はみるが新聞はみよ
 うとしない。食事・排泄は可能。相手のいうこと
 は大体理解できる。時に不眠がある。最近暴力行
 為が激しくなってきた。
 65 歳時, 精神科受診。卒中後痴呆 (性格変化)。
 運動失語, 右片麻痺, 感情不安定, 攻撃性亢進。
 BP : 156/100
 F. O., : kW = II b
 治療 : Ifenprodil Tartrate 60 mg, Carbamazepine
 400 mg が著効。

族を嬉こぼせた。妻は, 早く来ればよかった, こ
 れならゆっくりと世話ができるというて, 感謝さ
 れた症例である。

表 6 の症例は72歳の主婦である。家族に糖尿病
 があり, 本人にも糖尿病と高血圧がある。65 歳時
 から物忘れがあり, その頃夫への嫉妬妄想もあっ
 た。物忘れが進行し, 置き忘れたものを盗られた
 という「盗られた妄想」がみられるようになった。
 この状態が動揺性に経過しているうちに, 意
 欲はさらに減退し, 食事をしなくなり, 無口にな
 ったということで, 近所の精神科や心療内科を訪
 れて, うつ病と診断され, 抗うつ剤を投与された
 が効果がないとのことで来院した症例である。

嫉妬妄想は, 脳血管障害では比較的頻度が高
 く, 「盗られた妄想」は変性型の痴呆で, 比較的
 頻度が高い妄想である。脳血管障害としての
 episode がはっきりしないということで, 血管性
 痴呆とするか, 変性型痴呆とするかに筆者が悩ん
 だ症例である。Definite ではないが, 物忘れ以外
 には知的機能や人格反応などがよく保たれ, いわ
 ゆる lacunar dementia という状態と考えて血管
 性痴呆と診断した。

CT scan では小さな low density area が数
 カ所みられた。この症例には, それまでに抗うつ
 剤は効果がなかったということで, 脳代謝改善剤

表 6 症 例

患 者：T. M., 72 歳, 主婦
 家族歴：父に DM
 既往歴：DM (57 歳), 高血圧 (60 歳)
 現病歴：高女卒, 生来健康
 65 歳—物忘れ, 夫への嫉妬妄想
 69 歳—物忘れが増強, 盗られた妄想
 動揺性経過
 71 歳—意欲減退・無口・不食—抗うつ剤で効果な
 し
 72 歳—宮崎医大受診 (血管型痴呆—妄想型抑うつ
 状態)
 HDS=18, MMS=17/30, BP : 158/83
 CT—両基底核に LDA, PVL (+)
 治 療：①ピフェメラン+メクロフェノキセート
 ②プロペリシアジン (3 mg)
 ③チクロピジン
 よく話し, 明るくなった。妄想表現が減った。
 家事をよくするようになった

(ルシドロール, セレポート) を使用してみたところ
 意欲が改善され, よく話をするようになり,
 明るくなってきた。そして, プロペリシアジンと
 いう抗精神病薬 (ニューレプチル) を少量使用す
 ると, 妄想表現が減少して家事をするようになった。
 この状態なら家族もつきあっている状態に
 落ち着いている。

このような症例は確かに抑うつ状態を呈しては
 いるが, 抗うつ剤の効果がないうちは, 脳代謝
 改善剤あるいは脳循環改善剤などを使用すると,
 それだけでうつ病様状態とみられていた症状の改
 善をみることがある。

図 1 はこの症例の CT scan である。PVL が
 あり, leukoaraiosis としての low density area
 がある。

図 2 は同じ症例の CT scan であるが, 左側にも
 periventricular の白質に low density area
 がある。

症例 3 (表 7) は, 高血圧の既往があって, 老
 年期になって脳梗塞を起こし, 運動麻痺をきたし
 したが, 一時回復したケースである。このような症
 例は今後増加すると思われる。

この症例は, ADL がある程度回復した頃から
 躁うつ病様状態を呈するようになった。うつ状態
 のときは, 食事をしない, 言葉が少なくなる。

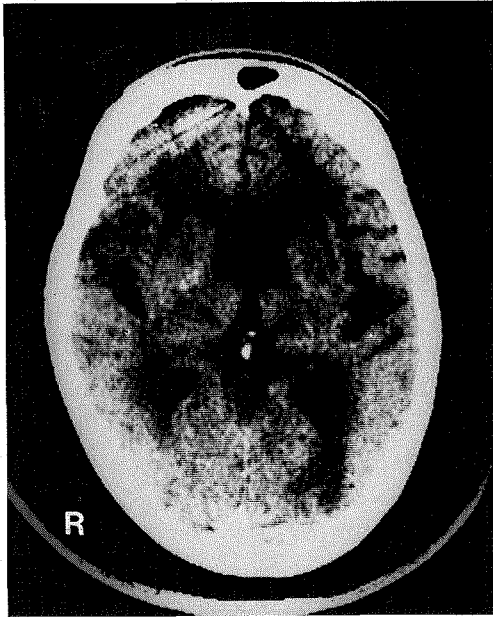


図1 CT scan

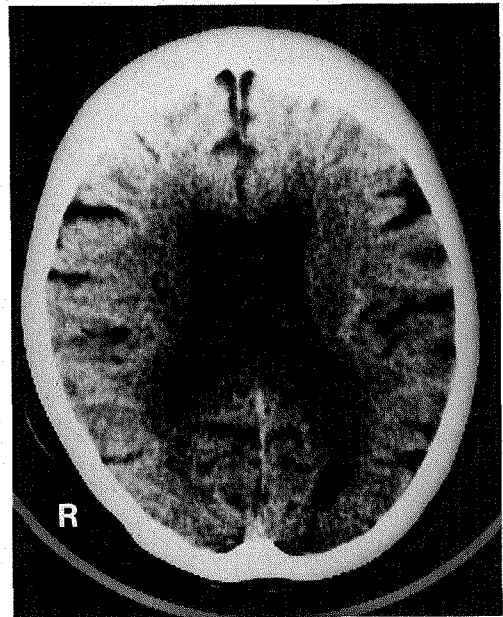


図2 CT scan

表7 症例

患者：H. S., 84 歳, 主婦
 家族歴：子供に精神病の負因あり
 既往歴：68 歳頃より高血圧, 頑固
 現病歴：生来健康
 76 歳時 脳梗塞→右片麻痺→歩行可能
 CVD 後の躁うつ病様状態→精神科受診
 うつ状態：拒食, 不眠, 寡黙
 躁状態：高笑い, 誇大念慮, 攻撃
 交互に出現。軽度痴呆
 79 歳時, 脳梗塞再発→右片麻痺→寝たきり, 高度
 痴呆
 無言—無動状態, 経管栄養, IVH
 84 歳時, 胃潰瘍—吐血, 肺炎—死亡

躁状態になると, 高笑いをし大きなことをいい, ちょっと注意をすると反撃するというような状態がみられた。このような episode を繰り返していたが, episode が交互に出現する時期には痴呆の程度は軽かった。再度脳梗塞の発作を起こして寝たきりとなり, 高度痴呆になると躁うつ状態の episode は消失した。

図3は死亡する半年ぐらい前の CT scan である。脳室はたいして開いていないが, PVL がはっきりして, 両側脳室前角周囲に, leukoaraiosis

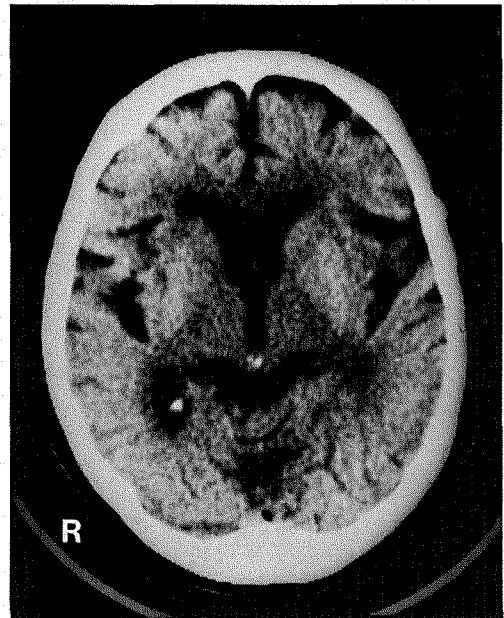


図3 CT scan

としての low density area がある。左後頭葉にも low density area がみられる。

剖検すると, CT scan に応じたスリット状の old infarct があり, その他, 基底核, 大脳白質にも陳旧性梗塞がある。脳梁も薄くなっている

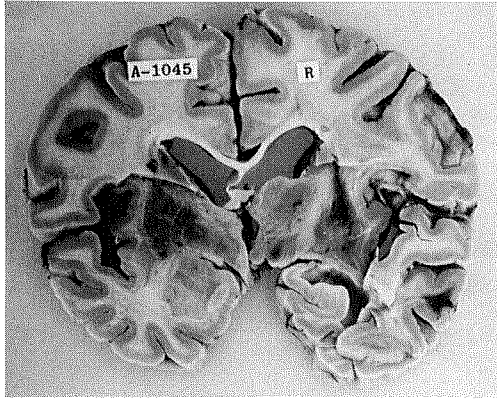


図4 剖検脳

(図4)。

図5は、左が髓鞘染色で、右がグリア染色である。髓鞘がびまん性に脱落している。髓鞘が脱落しているわりにはグリアの反応も非常に弱い。おそらくこの症例は、生前に慢性的に脳の虚血状態が続いていて、グリア細胞自体も虚血のために反応できなくなっていたと考えられる所見である。このような高度な病変からは、脳の病変と生前の躁うつ病様状態の症状との因果関係について検討することは不可能である。

図6は、この症例の前頭葉であるが、やはり髓鞘がびまん性に脱落し、グリアもわずかししか反応

していない所見である。

4. 脳血管型痴呆と感情障害

脳血管障害後にうつ状態を呈するということはよく知られている。Poststroke depression といわれているが、経過を注意深く観察していると、うつ状態だけではなく、躁状態、軽躁状態を呈することが少なくない。表8は躁うつ病様状態を呈した症例だけを集めたものである。

要点を述べると、痴呆が軽度の時期、あるいはstrokeが起こって、半年ないし1年後からうつ状態をepisodicに呈してくる。うつ状態と、次のうつ状態の間に軽躁状態を呈することがある。痴呆がstepwiseに進行し、痴呆の程度が進行するにつれてepisodeははっきりしなくなり、痴呆が高度になるとむしろ軽躁状態が目立ち抑制の欠如、徘徊、多弁、そして我関せずというような状態を呈することがある。多幸的で機嫌のいい状態が持続するのは、痴呆がある程度進行した状態の時にみられる。筆者は、この躁うつ病様状態について何例かにデキサメサゾン抑制テストを行ったが、全例抑制型を示した。これに関してはいろいろな報告があり、非抑制型を示し診断に役立つという報告もあるが、まだはっきりしていないようである。

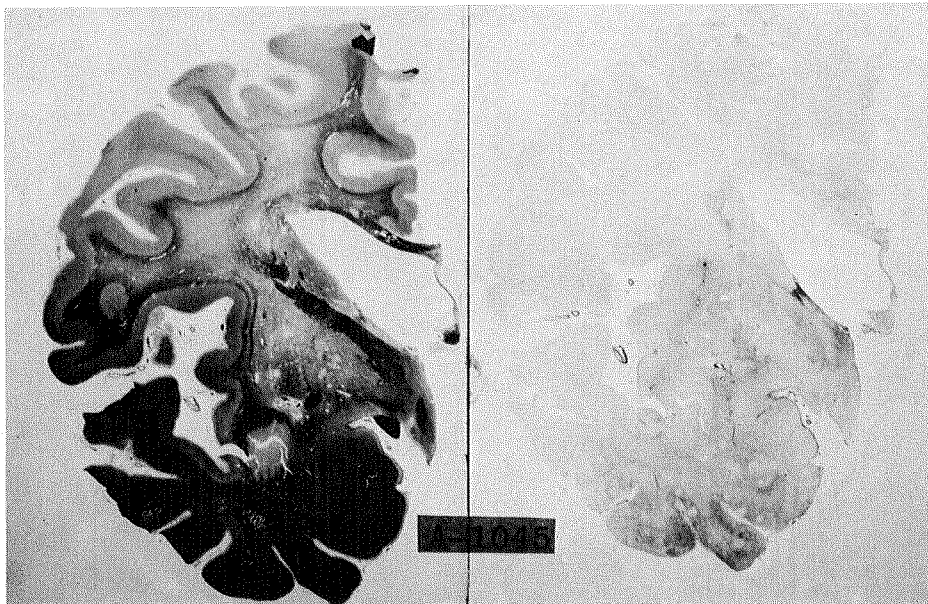


図5 左：髓鞘染色、右：グリア染色

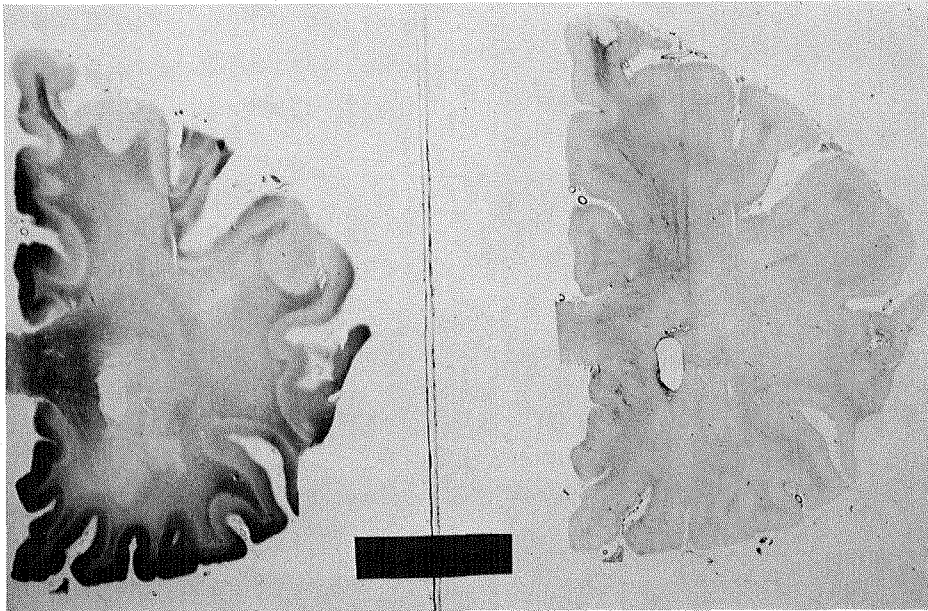


図6 前頭葉 (左: 髄鞘染色, 右: グリア染色)

表8 Vascular type dementia and affective disorder

Cases	Age	Sex	F.H.	MDI-like symptoms	Outcome	Miscellaneous	Response to anti-depressants
1.M.N.	70	M	D(+)	S(63) ():age manic dementia depressive	stepwise downhill	DM(+) pseudobulbar palsy HDS=6 CT:Lt.fr. infarct	Maprotiline HCl(2)
2.F.F.	61	F	(-)	S(59) depressive	stepwise downhill	dysarthria CT:multiple infarct(F.P.) WAIS=69 DST:suppressed	Maprotiline HCl(2) Amoxapine(1)
3.R.O.	55	F	(-)	S(53)	stationary	WAIS=60 CT:LDA in Rt.T.	Maprotiline HCl(0) Mianserine(0) Sulpirid(1)
4.H.Y.	64	F	(-)	S(53) depressive	stepwise downhill	HDS=12 Lt. hemiplegia DST: suppressed CT:LDA, Rt.P-O.	Maprotiline HCl(2)
5.H.S.	84	F	D(+) Sc(++)	S(76) S(78) depressive	stepwise downhill	Rt. hemiplegia CT:multiple infarcts. basal ganglia, Lt.P-O.	Maprotiline HCl(1)

*S:stroke, A:admission, 0,1,2:no-, slight-, moderate improvement

このようなうつ状態に対して抗うつ剤が果たしてどの程度効果的であるかについて筆者の考えを

述べる。筆者は、主として4環系の抗うつ剤を使用している。それは、3環系の抗うつ剤は抗コリン作

表9 血管型およびアルツハイマー型痴呆の初期に
みられた精神症状

	血管型 (N=58)	アルツハイマー型 (N=43)
幻覚・妄想状態	17%	23%
感情障害	55%*	33%
人格障害	31%	19%

用があり、むしろ精神活動をかえって低下させるとされているためである。抗うつ剤の効果について印象を述べると、内因性のうつ病ほど sharp には効かないが、変性型のアルツハイマー型老年痴呆などにみられる抑うつ状態に対してよりは、脳血管症例でみられる抑うつ状態に対しては効果があるということである。

感情障害は血管型およびアルツハイマー型の初期にみられることが多いことから、血管型およびアルツハイマー型について、その頻度(表9)を見ると、感情障害は明らかに血管型痴呆の症例に多い。幻覚・妄想状態はむしろアルツハイマー型に多く、人格の先鋭化という範囲まで入れて人格障害とすると、血管型の方が初期では目立つ傾向がある。

血管型痴呆で感情障害を呈し、神経学的、あるいはCTの所見でよりどちらかの半球に病変が局在している症例を選択し、感情障害との関係をみると(表10)、感情障害は右半球に病変のあるケースでみられやすい傾向がある。このことについては、まだ見解が一致していない。左半球に病変がある場合には前頭極に近いところに病変があるときにうつ状態を呈するとの報告もある。

老年期うつ病(表11)は、一般に不安、無気力、心気症状、仮性痴呆、譫妄というような症状を呈しやすといった特徴がある。老年期の抑うつ状態は、どこまでが psychological、機能的で、どこまでが器質的かということの区別が困難な症候群である。若い人の内因性の躁うつ病と比較すると、老人の場合は悲哀感が少なく、agitation、無気力状態が目立つことが特徴である。

うつ病を痴呆と間違えてはいけないという報告が非常に多い。Treatable dementia の中にうつ

表10 血管型痴呆における病変の部位と精神症状
(N=58)

	左半球	右半球	両半球
幻覚・妄想状態	5	3	2
感情障害 (病態無関心)	7 (6)	16* (0)	9 (2)
人格障害	7	7	4

表11 老年期うつ病の特徴

不	安
無	気力
心	気症状
仮	性痴呆
せ	ん妄

病が入っていて、うつ病性仮性痴呆が強調されている。筆者は、痴呆にもうつ状態が重なりやすいことを主張している。痴呆を起こす器質性の脳障害をベースにしてうつ状態が起こってくるのである。したがって、うつ病を痴呆と間違えないように注意すると同時に、痴呆に伴ううつ状態をうつ病と間違えないようにする配慮も必要である。

5. 治療

一般的な治療としては、脳血管障害では脳に damage があり、それをきっかけにして感情障害が起こっていることから、脳循環代謝改善剤をまず投与する。これだけで感情障害が改善することもある。

それに加うるに、抑うつ状態が強く、不安が強く、あるいは幻覚・妄想が重なっている状態に対しては、まず4環系の抗うつ剤、不安感が強い人にはロラゼパム、クロチアゼパムとかエチゾラムを投与する。妄想の強い人にはプロペリシアン、オキシペルチンなどを使用する。薬物療法とともに、生活指導や環境調整も合わせて行うことは当然のことであるが、その目標としては、本人が身の回りのことを自分でする、あるいは家庭内で安定するということが、差し当たっての目標である。

痴呆研究における 実験動物モデル

Animal Model in Research of Dementia

兵庫医科大学精神神経科/教授

三好 功 峰*

1. はじめに

今日、神経放射線診断や臨床的な診断法の進歩により、アルツハイマー型痴呆をはじめとする老年期の痴呆の初期診断はある程度可能になりつつある。しかし、痴呆の初期診断を行った上で治療を始めても、真の意味での痴呆に対する治療法が存在しない現状では、痴呆の進行を止めることもできず、きわめて残念な思いをすることが多い。

今日では、アルツハイマー型痴呆の病変の神経原線維変化や老人斑などの形成を阻害したり、進行を止めたりすることは夢のような話であるが、何とか多少でもそのような効果のある薬剤を探したいところである。

もし、このような薬剤を探すということであれば、アルツハイマー型痴呆でみられるような病理的变化をもつ動物モデルにおいて、薬剤の効果をスクリーニングするということになる。しかし残念ながら、今日では、未だそのような動物モデルがないのである。

そこで、さまざまなやり方で脳の老化やアルツハイマー型痴呆とよく似た状況を小動物において作り出そうとする試みが行われている。

われわれも、このような目的のために老化の動物モデルを作成する条件について検討を行ってきた。

そこで、われわれの行ってきたいいくつかの試みについて述べ、この領域の研究の現況についてお話ししたい。

2. 生理的老化の促進をきたす動物

a. 身体的な老化促進動物

まず、身体的な老化の促進をきたす動物として有名なものに老化促進マウス SAM (senescence accelerated mouse, Kakeda)¹⁶⁾ がある。

このマウスは身体的な老化の標識の出現が早いことで注目される。AKR マウスより老化標識が早期に出現する系を分離したもので、老化 amyloid を身体臓器に沈着しやすいこと、白内障、角膜混濁、骨粗鬆症がみられやすいことが特徴である。

学習能力の低下のみられる動物の系もあるし、脳では、海馬において一部にグリアの増成と PAS 陽性顆粒の出現が認められている。その意味できわめて注目される老化動物モデルであるが、神経原線維変化や老人斑がみられたということは、残念ながら報告されていない。

b. 脳の生理的老化の促進

1) リポフスチン

加齢に伴って、身体臓器におけると同様に神経系にもリポフスチンの蓄積がみられる。それ自体は直接、痴呆その他の臨床症状とは関連なく生理的老化によると考えられている。

このリポフスチンは、神経細胞、グリア細胞の胞体の中に顆粒状に認められ、Sudan 染色、PAS 染色などで陽性に染まり、また、蛍光顕微鏡下でも自家蛍光を発する顆粒として認められる⁷⁾ (図 1)。

このようなりポフスチンの蓄積が増加する条件

*Koho MIYOSHI, M.D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya.

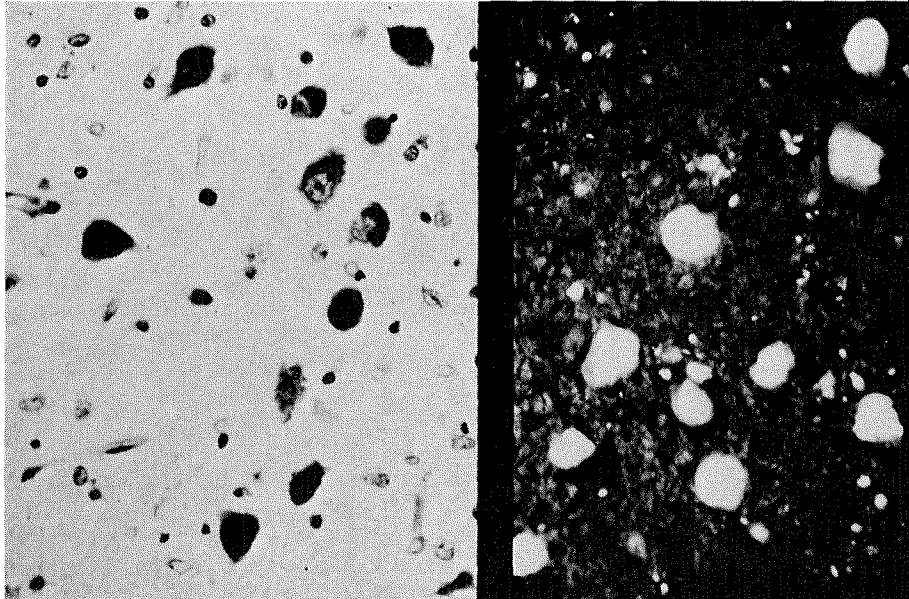


図1 リポフスチン (右: PAS 陽性顆粒, 左: 自家蛍光顆粒, 脳幹部, ヒト)

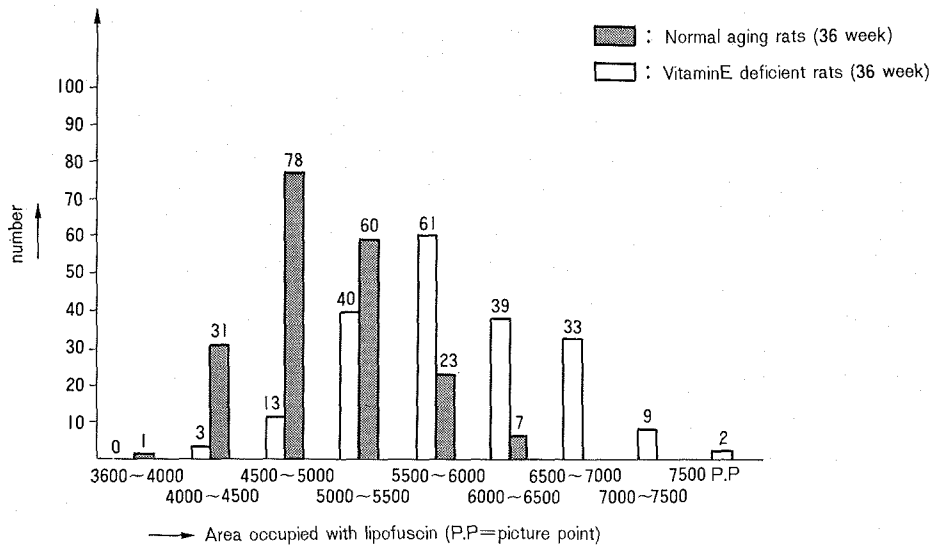


図2 ビタミンE欠乏状態におけるリポフスチンの増加 (ラット)

としてよく知られているのは、まず第一に加齢であるが、そのほかビタミンE欠乏症でもリポフスチンの増加がみられる(図2)。

また、細胞のライソゾームに異常物質が蓄積するときも、リポフスチンの増加がみられる。たとえば、実験的テルル中毒⁶⁾の場合には、肉眼ないし光顕的に、脳に黒色の色素の沈着が見られるが

(図3)、電顕では、ライソゾーム内にテルルの結晶の沈着があり、それに伴ってライソゾームがリポフスチンの形に変化して行く(図4、5)。

AETT(acetyl ethyl tetramethyl tetralin)という、かつて香水のなかの香りの成分として入れられていたことのある物質も、実は、皮膚に繰り返し塗布すると脳に黒色の色素沈着を生ずる(図

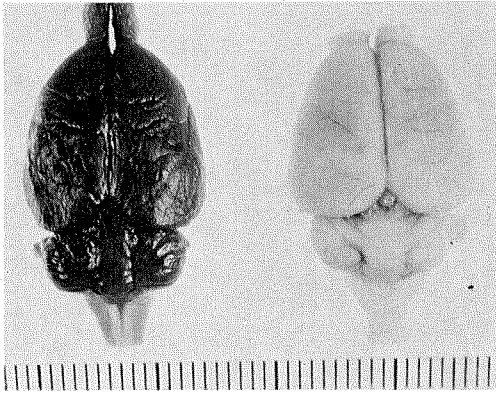


図3 実験的テルル中毒 (左: 実験ラット, 右: 対照)

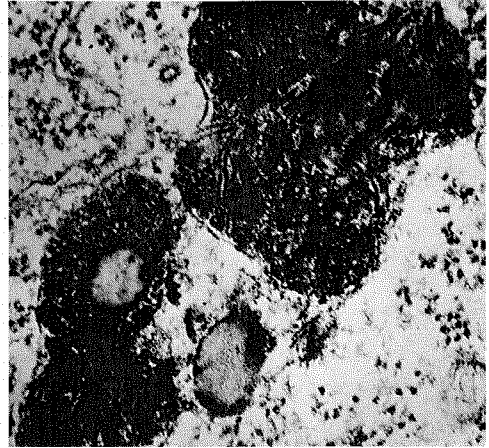


図4 リポフスチン形成とテルルの結晶の沈着 (ラット)

6)。その場合もテルルとよく似た変化をライソゾームにひき起こす (赤崎, 未発表)。

リポフスチンは、異物がライソゾームのなかに取り込まれて処理されるに際して、その能力の限界を越えたときに生ずるものである。ことに不飽和脂肪酸が蓄積するときにリポフスチンの形を取りやすい。

佐藤ら (1981)¹¹⁾ は、不飽和脂肪酸であるリノレイン酸を幼若ラットの頸動脈に注入することにより脳内にリポフスチンと同様な構造物ができることを報告した。リノレイン酸は、血液中ではアルブミンに取り囲まれた形の脂肪滴として存在するが、そのうち血管壁に取り込まれる。さらに、脳実質内に入って細胞内のライソゾームに取り込

まれ、膜様構造、finger-print 様構造を示し、ついに、ライソゾームはセロイドないしリポフスチン様構造物に変化して行く。

かつて、Nandy と Bourne (1966)⁹⁾ によりきわめて興味深い事実が報告された。メクロフェノキセート (ルンドリール) 投与により、老齡 guinea pig の脊髄細胞のリポフスチンの量が減少するというのである。その追試をわれわれも行った。その結果の判定は困難であったものの、リポフスチンの超微形態において空胞の出現が多くなる傾向があるようであった¹⁹⁾ (図7)。

以上のようにリポフスチンの蓄積は加齢に伴う現象であり、それを増加させる、あるいは減少さ

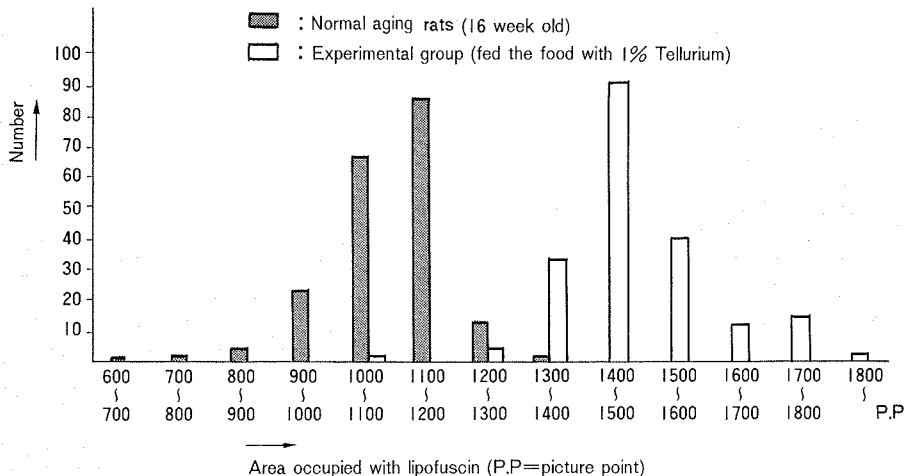


図5 テルル投与による脳内リポフスチンの増加 (ラット)

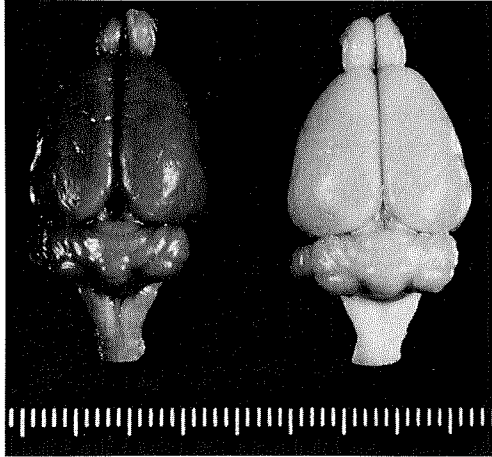


図6 AETT中毒におけるラット脳の色素沈着

せるという条件が知られている。

しかし、このリポフスチンも痴呆という臨床症状との直接的な関連は知られていない。

2) スフェロイド

老齢ラットの延髄ゴル核においてエオジン好性の円形の構造物が多数認められる。これは、神経の軸索が膨化したものでスフェロイドと呼ばれる(図8)。この軸索の膨化はヒトの脳でも軸索ジストロフィー症その他で認められ、また、類似の変化は老人斑における神経突起の変性においても認められる。

ラットの延髄ゴル核におけるスフェロイドは、ビタミンE欠乏状態において、その出現が促進される⁴⁾(図9)。また、protease inhibitor の一種である leupeptin は軸索流を障害する作用があると考えられるが、それを脳内に持続投与すると、スフェロイド様の軸索の膨化が認められる¹⁵⁾。

このような軸索の膨化も老化に関連して出現することが多く、動物においても軸索の変化が促進されるいくつかの条件が知られている。しかし、スフェロイド自体が老年期の痴呆の直接の原因であるとはいえないので、このようなスフェロイド形成促進動物も痴呆そのもののモデルとはなり得ない。

3. アルツハイマー型痴呆における脳変化

a. 神経細胞脱落

超高齢者やアルツハイマー型痴呆の大脳皮質において、神経細胞の脱落が認められる(図10)。神

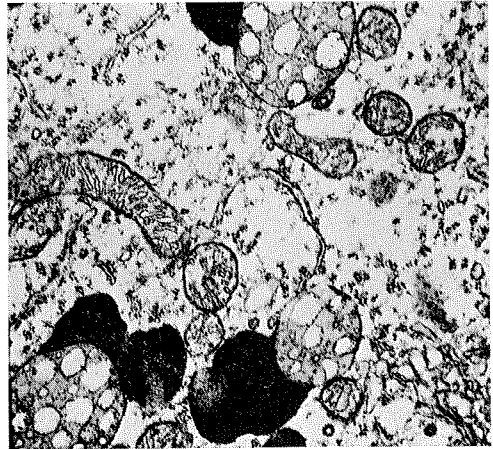


図7 メクロフェノキセート投与によるラット脳リポフスチンにおける空胞の出現

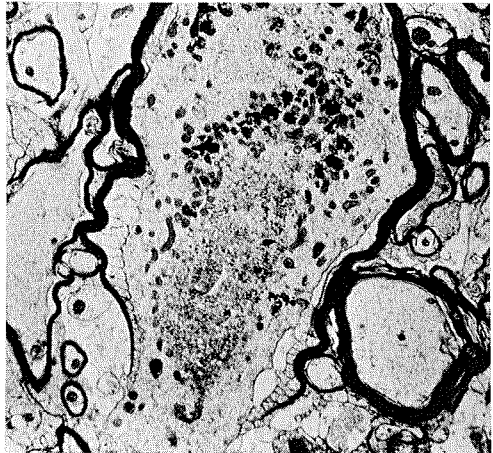


図8 スフェロイド(ラット)

経細胞の脱落と同時に大脳皮質の萎縮をきたすので、その相対的關係から、神経細胞の減少は目立たない場合もあり、その神経細胞が実際に減少するのか否かについて議論のあったこともある。事実、大脳皮質の神経細胞を計測して減少しているか否かを判定することは必ずしも容易ではない。

しかし、ある大きさの細胞のみを計測することをプログラムした画像処理装置で神経細胞に相当する細胞のみの計測を行うと、アルツハイマー型痴呆において神経細胞の大きさの減少があり、かつ、神経細胞の脱落があることを明らかにすることができる。

このように、アルツハイマー型痴呆において、大脳新皮質(図11)、海馬(図12)、マイネルト基

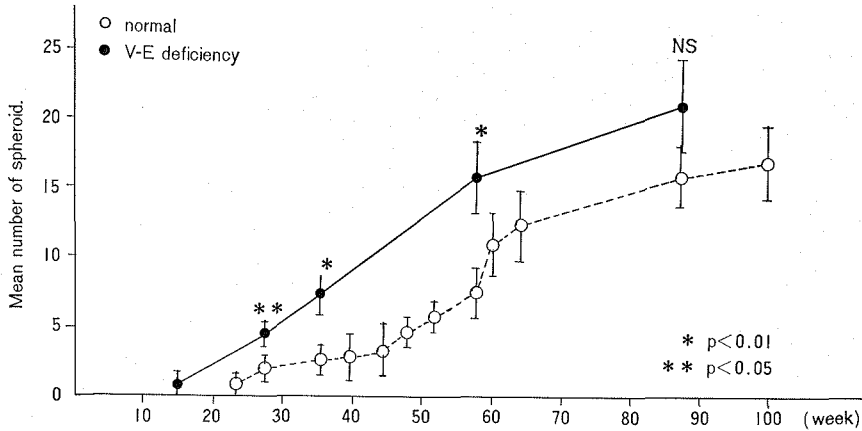


図9 ビタミンE欠乏状態におけるスフェロイドの増加 (ラット, ゴル核)

底神経核 (図13) などの神経細胞数の減少と細胞の萎縮があることが認められる。

また、老化に伴い神経細胞の樹状突起が減少することが知られている。この変化は神経細胞の胞体の消失に先立つものであり、したがって、一見、神経細胞の数が減少していないように見える場合でも、その機能は著しく低下していることがあり得ると思われる。

b. 神経原線維変化

神経細胞のなかに銀染色でよく染まる線維が出現することは古くから知られており、神経原線維変化と呼ばれている (図14)。これは、電子顕微鏡でみると 12~20 nm の幅をもち、65~80 nm の周期でねじれをもつ線維から成立っており、これを paired helical filament (PHF) という (図15)。

Perl ら (1980)¹⁰⁾ は、神経原線維変化のみられる神経細胞について電顕的レベルでの X線分光光度計による金属分析を行い、アルミニウムの量が多いことを認めている。

かつてアルミニウムに関連して、このような神経原線維変化が実験的にできたと報告されたことがある。Klatzo ら (1965)⁵⁾ は、実験てんかんを作るために、家兎の脳に Holt's adjuvant (アルミニウムを含む) を注入したところ大脳皮質に神経原線維変化が多数したと報告した。この変化は光学顕微鏡的には神経原線維変化と確かによく似ているが、電子顕微鏡でみると、PHF ではなくニューロフィラメントの蓄積したものであり、したがって、できた変化は神経原線維変化ではない

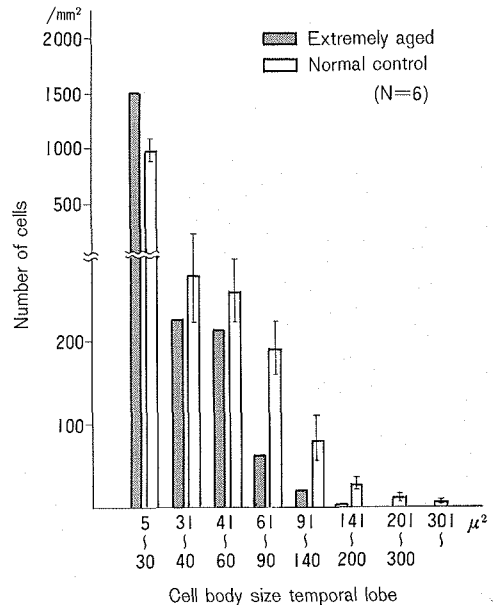


図10 超高齢者 (98歳) の大脳皮質の神経細胞脱落

(図16)。

しかし、このような神経原線維変化様の変化は、その後、ビンブラスチン、ピンクリスチン¹²⁾ (図17)、コルヒチンなどによってもできることが明らかにされ、注目された。今日では、この変化は神経原線維変化と直接には関係がないとされているが、それでも、このような変化が PHF と関連があるのではないかとの考えもあり、なお広く関心をひいている。

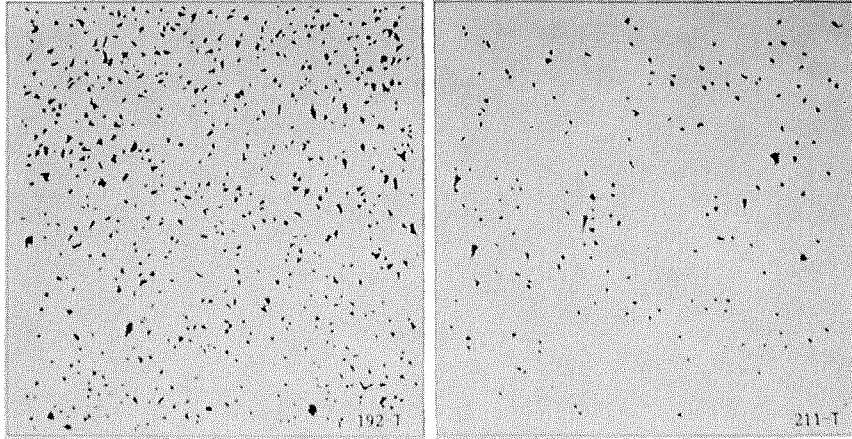


図 11 Temporal cortex (左 : Control, 右 : Alzheimer 病)

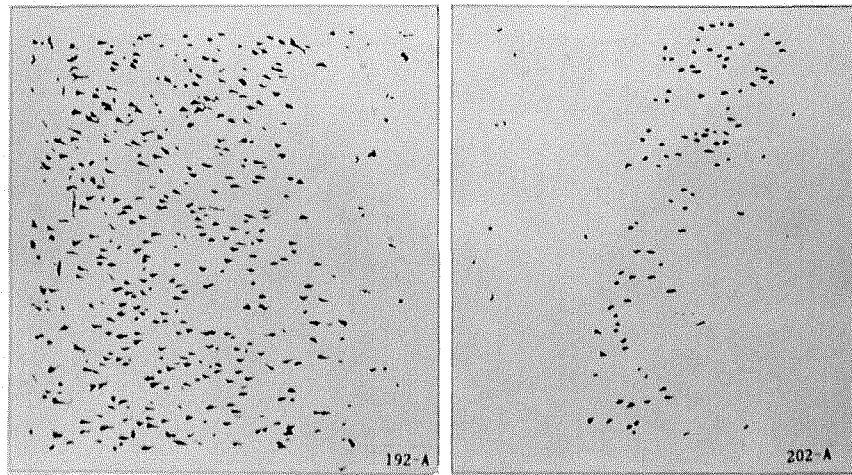


図 12 Ammon's horn (左 : Control, 右 : Alzheimer 病)

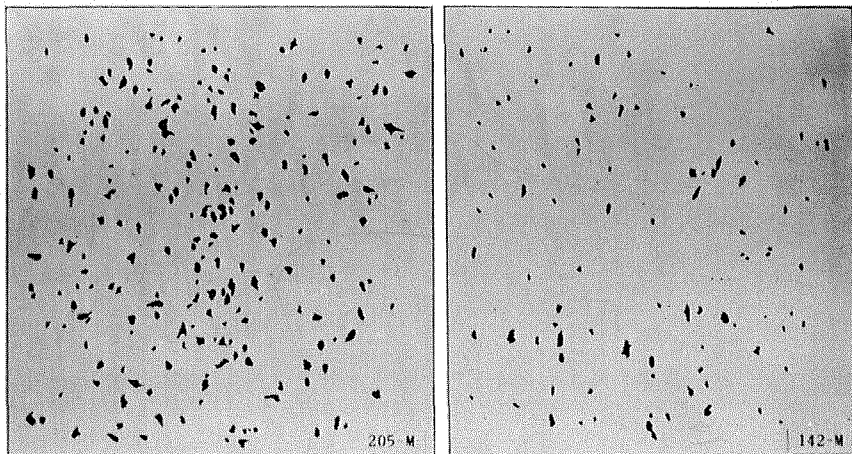


図 13 Nucl. Meynert (左 : Control, 右 : Alzheimer 病)

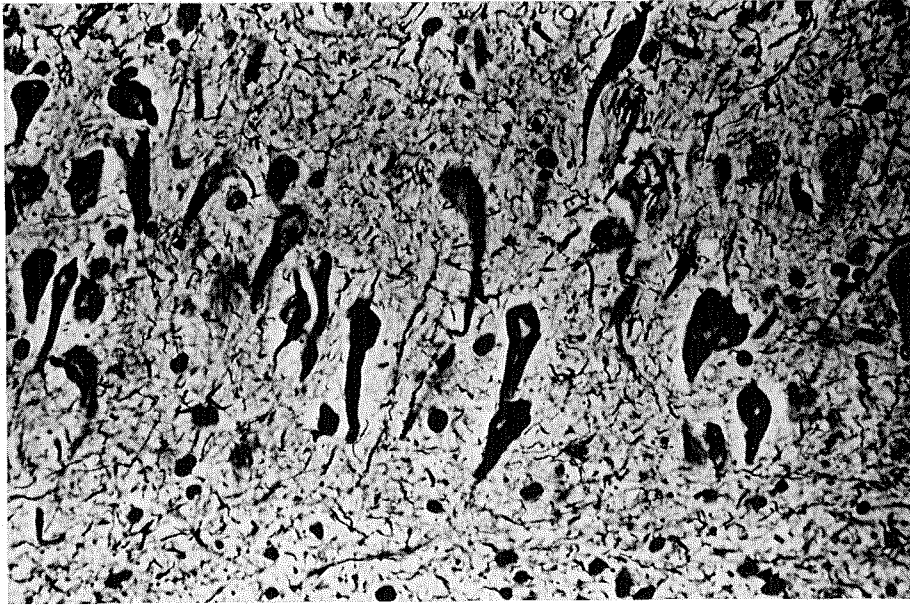


図 14 神経原線維変化（ヒト，海馬）

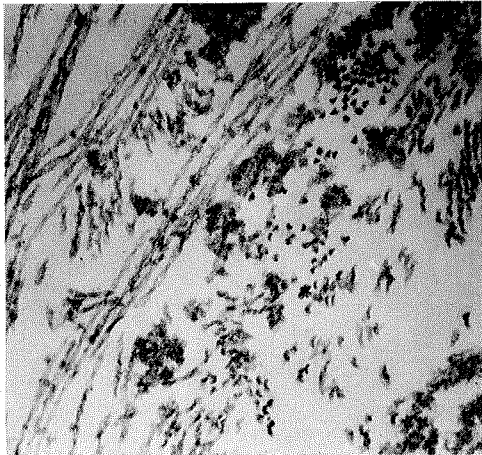


図 15 Paired helical filament (PHF)

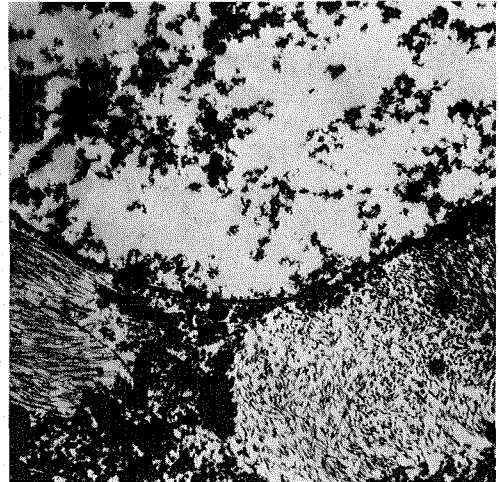


図 16 アルミニウム脳症における神経原線維様変化（家兎）

c. 老人斑

アルツハイマー型痴呆の脳において神経原線維変化と並んで重要な変化に老人斑がある。老人斑は、例外はあっても、ほとんどの場合、中心にアミロイドがあり、それを取り巻く形で変性した神経突起が多数認められる（図 18）。老人斑の多くは小血管と接して認められるが、血管に関連して形成されるか否かについては未だ明らかにされていない。

アミロイドの前駆体として β 蛋白が注目され、その β 蛋白の構造のなかに protease inhibitor, α_1 ·antichymotrypsin が組み込まれていることも知られている。

この老人斑については、Wisniewski と Terry (1970)¹⁸⁾ は、アルミニウム塩を家兎の脳内に投与し、かつ前頭葉の白質切除手術を行うことによって老人斑様の神経突起の膨化をみたと報告し

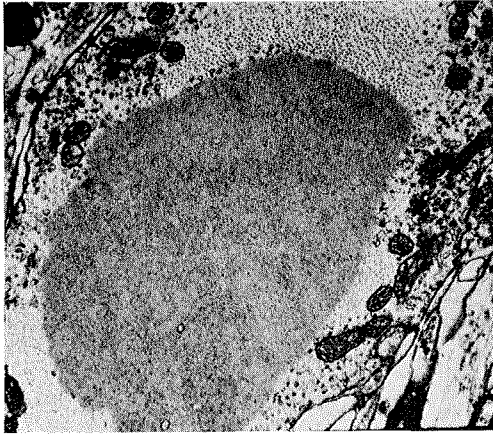


図17 ピンクリスチンによるニューロフィラメントの蓄積(ラット)

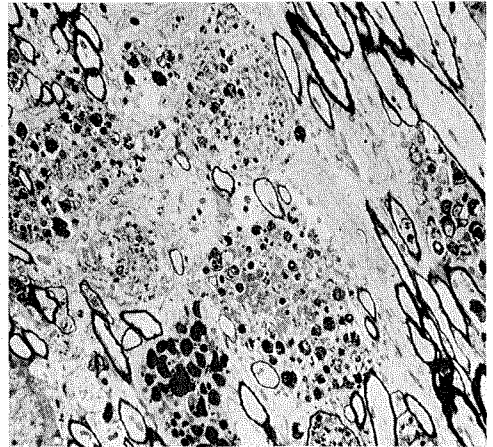


図19 Leupeptin 投与による神経突起の変性(ラット)

た。しかしこれは、ヒトのアルツハイマー病でみる老人斑とはほど遠いものである。

Bruce と Fraser (1975)²⁾は、ヒツジの病気である scrapie の agent をラットの脳に接種し脳内にアミロイド沈着をつくるのに成功した。これも、今日の知識では、クロイツフェルト・ヤコブ病やその近縁疾患においてみられるクル斑と関連があり、アルツハイマー型痴呆の脳でみられる老人斑とは関係がないものと思われる。

Solkoe ら (1987)¹³⁾は、ニホンザル、オランウータン、北極グマ、イヌの脳にヒトのアルツハイマー病でみられるようなアミロイドを認めたと報告しているが、実験的に作成したものではない。

われわれは最近、protease inhibitor の一種である leupeptin を脳内に投与して神経突起の変性が多数出現することを認めた(図19)¹⁵⁾。その変性した神経突起のなかには dense body, ニューロフィラメントなどが多数含まれ、老人斑の周辺にみ

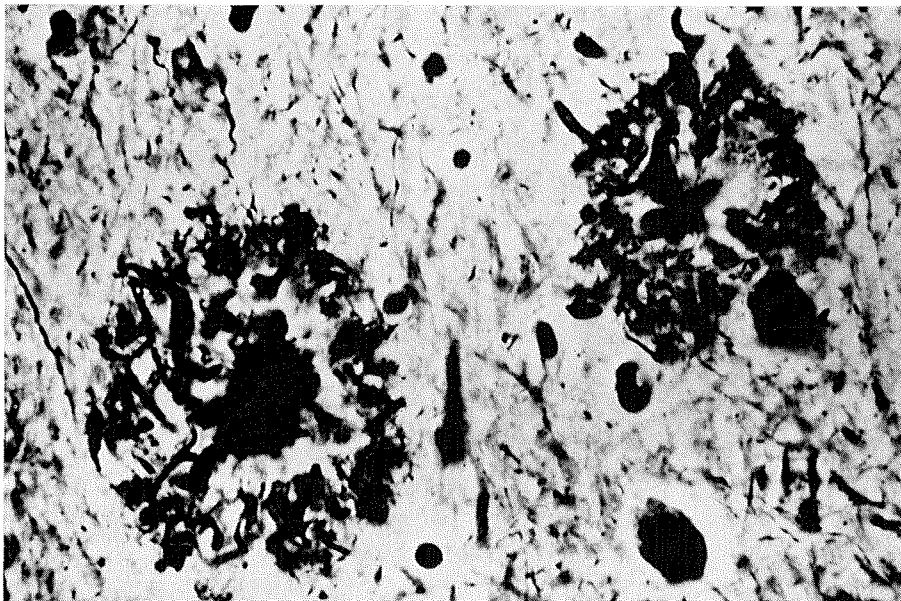


図18 神経突起

表1 神経薬理的な痴呆動物モデル

腹側淡蒼球 (VGP) 破壊動物
ACh 減少
CAT 低下
受動的回避学習での学習能力
薬剤による変化

られる神経突起の変性によく似たものであった。Protease inhibitor のあるものが、老人斑に存在することは明らかにされており、その protease inhibitor の存在が周辺の神経突起の変性を引き起こす可能性がある、ということを示している実験結果と考えられる。

今日、神経原線維変化、老人斑を実験的に動物において作成するのに成功されていない。

4. 神経薬理的な動物モデル

アルツハイマー病患者の脳でコリンアセチルトランスフェラーゼ (CAT) やアセチルコリンエステラーゼが減少することが Davies と Maloney (1976)³⁾ によって報告されて以来、多くの神経伝達物質の変化が知られている。アセチルコリン系の変化はマイネルト基底神経核、Broca の diagonal band, 内側中隔核などのコリン系細胞の減少に基づくものとされている。

このアセチルコリンの脳内の変化が知的能力の低下に関連があるとの考えがあり、それを増加せしめることにより知的機能を回復せしめることができないかとの試みがある。それはちょうど、ドパミンの減少に対して、それを増加せしめることにより治療を行うことができたパーキンソン病におけるのと同じ考え方である。

もちろん、今日、アセチルコリンを増加せしめることによるアルツハイマー型痴呆の治療は成功されていない。

われわれは、ラットにおいて、ヒトのマイネルト基底神経核に相当する部位である腹側淡蒼球をカイニン酸を注入することによって破壊し、その動物の脳皮質においてアセチルコリン、CAT が減少することを確かめたうえで、受動的回避学習装置で学習能力の測定を行い、それが低下していることを認めた⁸⁾ (表1)。そこで、ある面では

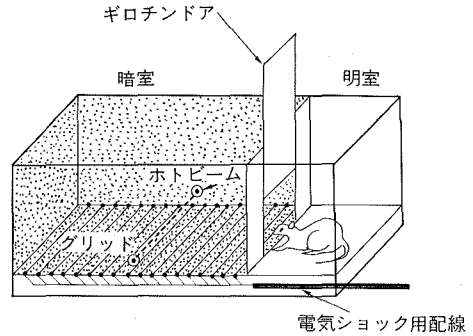


図20 受動的回避反応実験装置

アルツハイマー病の脳に起こっている神経化学的变化と類似の変化をきたしているといえるこの動物モデルにおいて、コリンエステラーゼ阻害剤の学習能力に対する効果を調べた。

動物は明室、暗室からなる箱を作っておき、動物を明室に入ると、すぐに暗室に移動するが、暗室に入ると電気ショックを受けるようにしておく、何度かこれを繰り返すうちに暗室に入ると電気ショックを受けることを学習し、明室にとどまる時間が長くなる。この時間を計測することにより受動回避学習の獲得の様子を調べるのである (図20)。

腹側淡蒼球破壊後に学習を開始した動物と、学習を獲得せしめた後に腹側淡蒼球破壊を行った動物とにおいて、いずれも学習能力の低下が認められる (図21, 22)。

これらの動物において、まず、よく知られているコリンエステラーゼ阻害剤であるフィズチグミンの効果調べたが、有意の差は認められなかった (図23)。

ついで、最近、米国の Summers ら¹⁴⁾ によってアルツハイマー型痴呆の治療の目的で使用され、効果があったと報告されて有名になったコリンエステラーゼ阻害剤のテトラヒドロアミノアクリジン (THA) (図24) の効果を調べると、この動物モデルにおける学習能力を高めることが明らかになった (図25)¹⁷⁾。

そこで、そのほかのコリンエステラーゼ阻害剤の学習能力に対する効果の検定を行い、この遣り方である程度のスクリーニングができるのではないかと感触を得ている。

このようなアセチルコリン仮説に基づく動物モ

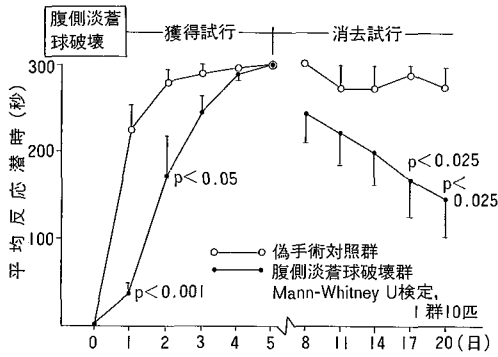


図 21 両側腹側淡蒼球破壊による受動的回避学習の獲得および消去の変化

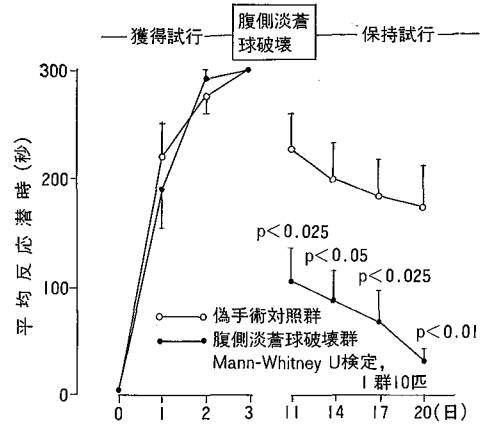


図 22 両側腹側淡蒼球破壊による受動的回避学習の保持の変化

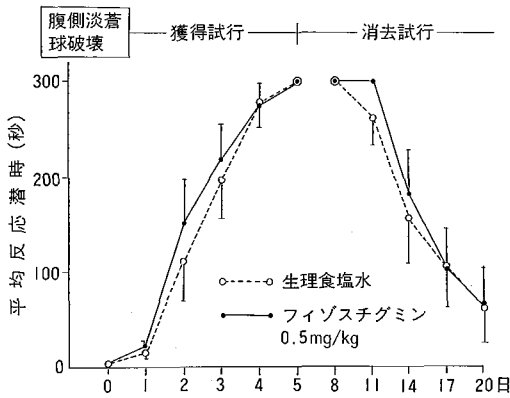
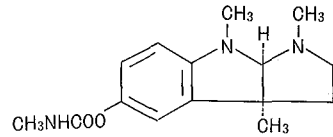
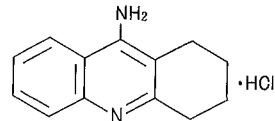


図 23 両側腹側淡蒼球破壊ラットの受動的回避学習に対するフィソスチグミンの効果



Physostigmine



9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroacridine hydrochloride (THA)

図 24 フィソスティグミンとテトラヒドロアミノアクリジンの構造式

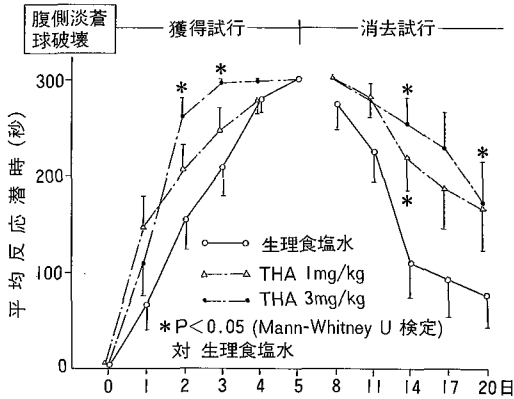


図 25 両側腹側淡蒼球破壊ラットの受動的回避学習に対する THA の効果

デルは、アルツハイマー病の一面を捉えているにすぎない。

真の意味のアルツハイマー病の動物モデルとい

うことであれば、少なくとも、大脳皮質に老人斑や神経原線維変化がみられるような動物ということになる。このような動物は未だ存在しない。

もし、われわれが、このような真の意味でのアルツハイマー病の動物モデルを得ることができれば、その病変の形成を遅らせるための薬剤、条件を探することも可能となるかもしれない。

実は、1987年 Arendash ら¹⁾は、ラットで腹側淡蒼球を破壊し、1年4カ月生存せしめると、老人斑、神経原線維変化が見られると Science 誌に報告した。この報告はきわめて衝撃的であり、事実か否かを判定するには十分な追試が必要である。

われわれも、直ちに追試を開始したが、結論を得るには今後1年近い年月が必要である。

5. 結論と要約

老化による変化の出現が促進される動物について述べた。

身体的な老化促進動物として SAM (竹田) が特に注目される。

脳内のリポフスチンないし近縁の構造物の形成を促進する条件として作用するテルル, AETT, protease inhibitor, 不飽和脂肪酸, ビタミン E 欠乏があり, 逆に, リポフスチンを減少せしめるとされるものにメクロフェノキセートがある。

神経軸索の膨化であるスフェロイドの出現もしばしば老化に関連があり, ビタミン E 欠乏, protease inhibitor によっても出現が促進される。

アルツハイマー型痴呆では, 神経細胞の脱落と小型化(萎縮)がみられる。

真の神経原線維変化は実験的に作られたことはない。それに類似の変化は, アルミニウム, ビンクリスチン, ビンブラスチン, コルヒチンなどの投与で認められる。

老人斑において β 蛋白, protease inhibitor の存在が認められる。実験的に protease inhibitor の一つである leupeptin 投与で神経突起の膨化・変性が見られ, この結果は老人斑における神経突起の変性の理解に手掛かりを与えてくれるものである。

アルツハイマー型痴呆におけるアセチルコリン仮説に基づき, 動物において腹側淡蒼球を破壊し学習障害モデルを作成することができる。このモデルを用いて, コリンエステラーゼ阻害剤の学習能力に対する効果を調べ, フィゾスチグミンは効果がないが, THA にはなにがしかの効果があることを認めた。

今日, 真の意味での痴呆研究のための動物モデルは存在しない。効果のある薬剤の開発のため1日も早く, このような動物モデルの確立が待たれるところである。

文 献

- 1) Arendash GW, Willard WJ, Dunn AJ, et al: Long-term neuropathological and neurochemical effects of nucleus basalis lesions in the rats. *Science* **238**: 952, 1987
- 2) Bruce ME, Fraser H.: Amyloid plaques in the brains of mice infected with scrapie. Morphological variation and staining properties. *Neuropathol Appl Neurobiol* **1**: 189, 1975
- 3) Davies P, Maloney AJR: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* **2**: 1403, 1976
- 4) 細見 誠: 加齢およびビタミン E 欠乏状態における軸索膨化 (Spheroids) の形態学的研究. *神経病理学* **6**: 61, 1985
- 5) Klatzo I, Wisniewski H, Streicher E: Experimental production of neurofibrillary degeneration. I. Light microscopic observations. *J Neuropathol Exp Neurol* **24**: 187, 1965
- 6) Miyoshi K, Takauchi S: Chronic tellurium intoxication in rats. *Folia Psychaitr Neurol Jpn* **31**: 111, 1977
- 7) 三好功峰: 中枢神経における老化, リポフスチン. *臨床神経* **22**: 1109, 1982
- 8) 三好功峰, 植木昭紀: Alzheimer 病の動物モデル. *Dementia* **1**: 181, 1987
- 9) Nandy K, Bourne GH: Effect of centrop-henoxine on the lipofuscin pigments in the neurons of senile guinea pigs. *Nature* **210**: 313, 1966
- 10) Perl DP, Brody AR: Alzheimer's disease. X-ray spectrometric evidence of aluminium accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. *Science* **208**: 297, 1980
- 11) Sato M, Miyoshi K: Experimental lipofuscin formation induced by intravascular administration of free fatty acid. *Proc 12th World Congr Neurol (Abstr)*, 1981, p 112
- 12) Sato M, Miyoshi K: Ultrastructural observation on the vincristine-induced neuronal crystalloid inclusion in young rats. *Acta Neuropathol* **63**: 150, 1984
- 13) Solkoe DJ, Bell DS, Podlisny MD et al: Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's

- disease. *Science* **235**: 873, 1987
- 14) Summers WK, Majovski LV, Marsh GM et al: Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* **315**: 1241, 1986
- 15) Takauchi S, Miyoshi K: Degeneration of neuronal processes in rats induced by a protease inhibitor, leupeptin. *Acta Neuropathol* (in press)
- 16) Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, et al: A new model of accelerated senescence. *Mech Ageing Dev* **17**: 183, 1981
- 17) Ueki A, Miyoshi K: Effect of cholinergic drugs on learning impairment in ventral globus pallidus lesioned rats. *J Neurol Sci* (in press)
- 18) Wisniewski H, Terry RD: An experimental approach to the morphogenesis of neurofibrillary degeneration and the argyrophilic plaque. In *Alzheimer's Disease and Related Conditions* (edited by Wolstenholme GEW, O'Connor M), Churchill, London, 1970, p 223
- 19) Yanagi Y, Tani F, Miyoshi K: Neuronal lipofuscin in cetrophenoxine-treated rats. *Folia Psychiat Neurol Jpn* **31**: 103, 1977

老年期痴呆研究会

会 長 相澤 豊三

世 話 人 浦澤 喜一 山下 格 沓澤 尚之 小暮 久也
大友 英一 後藤 文男 田崎 義昭 赫 彰郎
長谷川和夫 保崎 秀夫 吉田 充男 祖父江逸郎
長谷川恒雄 半田 肇 山口 成良 阿部 裕
尾前 照雄 亀山 正邦 西村 健 小澤 利男
高橋 和郎 井形 昭弘 藤島 正敏

(敬称略 地区別五十音順)

事 務 局 慶応義塾大学医学部神経内科

老年期痴呆研究会誌 Vol. 2 1988

(第2回老年期痴呆研究会記録)

発行日 平成元年7月20日

編 集 老年期痴呆研究会
発 行 会 長 相澤豊三

事務局 慶応義塾大学医学部神経内科
責任者 後藤文男

後 援 日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
〒101 ☎03-863-1225

The Japanese Research Group on Senile Dementia

President Toyozo AIZAWA, M.D.

Organizers Kiichi URASAWA, M.D. Itaru YAMASHITA, M.D.
Takashi KUTSUZAWA, M.D. Kyuya KOGURE, M.D.
Eiichi OTOMO, M.D. Fumio GOTOH, M.D.
Yoshiaki TAZAKI, M.D. Akirou TERASHI, M.D.
Kazuo HASEGAWA, M.D. Hideo HOSAKI, M.D.
Mitsuo YOSHIDA, M.D. Itsuro SOBUE, M.D.
Tsuneo HASEGAWA, M.D. Hajime HANDA, M.D.
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D. Hiroshi ABE, M.D.
Teruo OMAE, M.D. Masakuni KAMEYAMA, M.D.
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D. Toshio OZAWA, M.D.
Kazuro TAKAHASHI, M.D. Akihiro IGATA, M.D.
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

Secretariat Department of Neurology,
School of Medicine, Keio University, Tokyo.

Proceedings of the Annual Meeting of The Japanese Research Group on Senile Dementia Vol. 2 1988

(The 2nd Annual Meeting of The Japanese Research Group on Senile Dementia)

Published : July 20th, 1989
Edited & published by The Japanese Research
Group on Senile Dementia
President : Toyozo AIZAWA, M.D.
Secretariat Department of Neurology,
School of Medicine,
Keio University, Tokyo
Supervisor : Fumio GOTOH, M.D.
Supported by Nippon Chemiphar Co., Ltd.
2-3, 2-chome, Iwamoto-cho,
Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan
PHONE : 03-863-1225
For further information : Hospital Promotion Department
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
PHONE : 03-863-1225
TELEX : 2655390 NIPCHE J
FAX : 03-861-9567