

老年期痴呆研究会誌

Proceedings Of The Annual Meeting Of
The Japanese Research Group On Senile Dementia

Vol. 3 1989

編集・発行 老年期痴呆研究会

□ 総目次 □

- ◆ 第3回老年期痴呆研究会(中央)…………… 1
- ◆ 第3回北海道老年期痴呆研究会……………43
- ◆ 第3回東北老年期痴呆研究会……………73
- ◆ 第3回中部老年期痴呆研究会……………103
- ◆ 第3回近畿老年期痴呆研究会…………… 155
- ◆ 第3回中・四国老年期痴呆研究会…………… 169
- ◆ 第3回九州老年期痴呆研究会…………… 191

□ Contents □

- ◆ The 3rd Annual Meeting Of The
Japanese Research Group On
Senile Dementia—National—..... 1
- ◆ The 3rd Annual Meeting Of The
Hokkaido Research Group On Senile Dementia.....43
- ◆ The 3rd Annual Meeting Of The
Tohoku Research Group On Senile Dementia.....73
- ◆ The 3rd Annual Meeting Of The
Chubu Research Group On Senile Dementia103
- ◆ The 3rd Annual Meeting Of The
Kinki Research Group On Senile Dementia155
- ◆ The 3rd Annual Meeting Of The
Chugoku/Shikoku Research Group On
Senile Dementia.....169
- ◆ The 3rd Annual Meeting Of The
Kyushu Research Group On Senile Dementia 191

□ 目 次 □

- 開会の挨拶
相澤豊三（老年期痴呆研究会 会長）
- 座長 高畑直彦（札幌医科大学神経精神科 教授）
- 演題 1 アルツハイマー病とモノクローナル抗体…………… 1
深津 亮（札幌医科大学神経精神科 助教授）
- 座長 熊代 永（福島県立医科大学神経精神科 教授）
- 演題 2 アルツハイマー病における脳内免疫
機構の変化—免疫組織化学による
形態学的観察—…………… 9
板垣 茂（福島県立医科大学神経精神科）
- 座長 田崎義昭（北里大学医学部内科 教授）
- 演題 3 老化とフリーラジカル……………12
水野美邦（順天堂大学医学部神経内科 教授）
- 座長 赫 彰郎（日本医科大学第二内科 教授）
- 演題 4 ピック病の脳循環代謝……………17
北村 伸（日本医科大学第二内科）
- 座長 山口成良（金沢大学医学部神経科精神科 教授）
- 演題 5 痴呆の神経心理学
—特に言語障害を中心に—……………21
鳥居方策（金沢医科大学神経精神科 教授）

座長 亀山正邦 (住友病院 院長)

- 演 題 6 アルツハイマー病における
アミロイド β 蛋白遺伝子の発現……………27
田中静吾 (京都大学医学部神経内科)

座長 池田久男 (高知医科大学神経精神科 教授)

- 演 題 7 山陰地方における老年期痴呆の
疫学的検討……………30
高橋和郎 (鳥取大学医学部神経内科 教授)

座長 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)

- 演 題 8 久山町における痴呆の疫学……………33
上田一雄 (九州大学医療技術短期大学部 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 アルツハイマー病と関連疾患の病理……………37
朝長正徳 (東京大学医学部附属脳研究施設)
脳病理学部門 教授

- 閉会の挨拶 半田 肇 (浜松労災病院 院長)

第3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 平成元年7月29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 Naohiko TAKAHATA, M.D.
Professor, Department Of Neuropsychiatry,
Sapporo Medical College
- Lecture 1
**Monoclonal Antibodies Raised Against
Abnormal Structures In The Brains
Of Alzheimer's Disease** 1
Ryo FUKATSU, M.D.
Associate Professor, Department Of
Neuropsychiatry, Sapporo Medical College
Chairperson Hisashi KUMASHIRO, M.D.
Professor, Department Of Neuropsychiatry,
Fukushima Medical College
- Lecture 2
**Immunopathology In Alzheimer's
Disease Brain Tissue** 9
Shigeru ITAGAKI, M.D.
Department Of Neuropsychiatry,
Fukushima Medical College
Chairperson Yoshiaki TAZAKI, M.D.
Professor, Department Of Internal Medicine,
School Of Medicine, Kitasato University
- Lecture 3
Aging And Free Radicals12
Yoshikuni MIZUNO, M.D.
Professor, Department Of Neurology,
Juntendo University School Of Medicine
Chairperson Akirou TERASHI, M.D.
Professor, 2nd Department Of Internal Medicine,
Nippon Medical School First Hospital
- Lecture 4
**Cerebral Blood Flow And Metabolism In
Patients With Pick's Disease**17
Shin KITAMURA, M.D.
2nd Department Of Internal Medicine,
Nippon Medical School First Hospital
Chairperson Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
Professor, Department Of Psychiatry,
School Of Medicine, Kanazawa University
- Lecture 5
**Neuropsychological Features Of Dementia
Of The Alzheimer Type, With Special
Reference To Dysphasia**21
Hosaku TORII, M.D.
Professor, Department Of Neuropsychiatry,
Kanazawa Medical University

- Chairperson Masakuni KAMEYAMA, M.D.
Director, Sumitomo Hospital
- Lecture 6 **Expression Of Amyloid β -Protein Gene
In Alzheimer's Disease**27
Seigo TANAKA, M.D.
Department Of Neurology,
Faculty Of Medicine, Kyoto University
- Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
Professor, Department Of Neuro-Psychiatry,
Kochi Medical School
- Lecture 7 **An Epidemiological Study Of
Dementia In Sanin District**30
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Division Of Neurology,
Institute Of Neurological Sciences,
Tottori University, School Of Medicine
- Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, 2nd Department Of Internal Medicine,
Faculty Of Medicine, Kyushu University
- Lecture 8 **Epidemiological Study On Senile
Dementia In The Town Of Hisayama**33
Kazuo UEDA, M.D.
Professor, School Of Health Science,
Kyushu University
- Chairperson Fumio GOTOH, M.D.
Professor, Department Of Neurology,
School Of Medicine, Keio University
- Special Lecture **Neuropathology Of Alzheimer's Disease
And Related Disorders**37
Masanori TOMONAGA, M.D.
Director And Professor, Department Of
Neuropathology, Institute Of Brain Research,
Faculty Of Medicine, University Of Tokyo
- Closing Remarks Hajime HANDA, M.D.
Director, Hamamatsu Rosai Hospital

The 3rd 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 : 50, July 29th, 1989
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 田代邦雄 (北海道大学医学部神経内科 教授)
- 演題 1 家族性アルツハイマー病の1剖検例…………… 43
佐々木秀直 (北海道大学医学部神経内科)
- 座長 山下 格 (北海道大学医学部精神科神経科 教授)
- 演題 2 クロイツフェルト・ヤコブ病の3症例…………… 48
角 哲雄 (北海道大学医学部
精神科神経科 講師)
- 追加発言 クロイツフェルト・ヤコブ病の2例…………… 53
川嶋乃里子 (市立札幌病院神経内科)
- 座長 浦澤喜一 (慈啓会病院 院長)
- 演題 3 老年期痴呆性疾患の疫学
—北海道における2年後の追跡調査—… 57
高橋三郎 (北海道立向陽ヶ丘病院 院長)
- 座長 阿部 弘 (北海道大学医学部脳神経外科 教授)
- 特別講演 実地臨床に役立つ
記憶と知能の脳生理学…………… 68
植村研一 (浜松医科大学脳神経外科 教授)
- 閉会の挨拶 宮岸 勉 (旭川医科大学精神科神経科 教授)

第3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

北海道医師会

後援 日本ケミファ株式会社

日時 平成元年11月11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 Kunio TASHIRO, M.D.
Professor, Department Of Neurology,
Hokkaido University School Of Medicine
- Lecture 1 **An Autopsy Case Of Familial
Alzheimer's Disease** 43
Hidenao SASAKI, M.D.
Department Of Neurology,
Hokkaido University School Of Medicine
Chairperson Itaru YAMASHITA, M.D.
Professor, Department Of Psychiatry,
Hokkaido University School Of Medicine
- Lecture 2 **Three Cases Of Creutzfeldt-Jakob
Disease—A Clinical Study—** 48
Tetsuo SUMI, M.D.
Lecturer, Department Of Psychiatry And Neurology,
Hokkaido University School Of Medicine
- Supplemental
Lecture **Two Cases Of Creutzfeldt-Jakob Disease** 53
Noriko KAWASHIMA, M.D.
Department Of Neurology,
Sapporo City General Hospital
Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.
Director, Jikeikai Hospital
- Lecture 3 **An Epidemiological 2 Years Follow-Up
Study On Age-Related Dementia
In Hokkaido, Japan** 57
Saburo TAKAHASHI, M.D.
Director, Hokkaido Prefectural Koyogaoka Hospital
Chairperson Hiroshi ABE, M.D.
Professor, Department Of Neurosurgery,
Hokkaido University School Of Medicine
- Special Lecture **Cerebral Physiology Of Memory And
Intelligence For Clinical Practice** 68
Kenichi UEMURA, M.D., M.S.
Professor And Chairman, Department Of
Neurosurgery, Hamamatsu University
School Of Medicine
- Closing Remarks
Tutomu MIYAGISHI, M.D.
Professor, Department Of Psychiatry And Neurology,
Asahikawa Medical College

The 3rd 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 11th, 1989
Place : Tsuru Room, The Hotel New Otani
Sapporo

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 沓澤尚之 (秋田県立脳血管研究センター 所長)
- 座長 菱川泰夫 (秋田大学医学部精神科 教授)
- 演 題 一過性全健忘の臨床的検討……………73
平田 温 (秋田県立脳血管研究センター)
(神経内科学研究部 部長)
- 座長 小暮久也 (東北大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演1 海馬長期増強と記憶……………75
加藤宏司 (山形大学医学部生理学第二 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2 高齢者にみられる神経障害
—ことに特異な歩行障害例について—…98
里吉宮二郎 (国立精神・神経センター 総長)
- 閉会の挨拶 小暮久也 (東北大学医学部神経内科 教授)

第3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 秋田市医師会
日本ケミファ株式会社
日 時 平成元年11月4日(土) 午後2時50分～午後5時40分
会 場 秋田ビューホテル 4階 飛翔の間

□ Contents □

- Opening Remarks Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Director, Research Institute For Brain
And Blood Vessels In AKITA
- Chairperson Yasuo HISHIKAWA, M.D.
Professor, Department Of Psychiatry,
Akita University School Of Medicine
- Lecture **Clinical Study Of Transient Global Amnesia** 73
Yutaka HIRATA, M.D.
Chief, Department Of Neurology,
Research Institute For Brain And
Blood Vessels In AKITA
- Chairperson Kyuya KOGURE, M.D.
Professor, Department Of Neurology,
Tohoku University School Of Medicine
- Special Lecture 1 **Hippocampal Long Term Potentiation
And Memory** 75
Hiroshi KATO, M.D.
Professor, Department Of Physiology,
Yamagata University School Of Medicine
- Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Director, Research Institute For Brain
And Blood Vessels In AKITA
- Special Lecture 2 **Neurological Disorders In Elderly Patients** 98
Eijiro SATOYOSHI, M.D.
President, National Center Of
Neurology And Psychiatry
- Closing Remarks Kyuya KOGURE, M.D.
Professor, Department Of Neurology,
Tohoku University School Of Medicine

The 3rd Annual Meeting Of The Tohoku
Research Group On Senile Dementia
Sponsored By: The Tohoku
Research Group On Senile Dementia
Supported By: Nippon Chemipharm Co., Ltd.
Date : 14 : 50 ~ 17 : 40 November 4th, 1989
Place : Hisho Room, Akita View Hotel

□ 目 次 □

■ 開会の挨拶

半田 肇 (浜松労災病院 院長)

座長 鳥居方策 (金沢医科大学神経精神科 教授)

■ 演 題

痴呆の神経心理学

—痴呆の概念と記憶障害をめぐって— 103

濱中淑彦 (名古屋市立大学医学部精神科 教授)

■ パネルディスカッション

痴呆の治療とケアのポイント…………… 117

司会 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)

パネリスト 平井俊策 (群馬大学医学部神経内科 教授)

室伏君士 (国立療養所菊池病院 院長)

稲垣俊明 (名古屋市厚生院内科 部長)

■ 閉会の挨拶

祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)

第3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 平成元年11月25日(土) 午後2時40分～午後6時5分

会場 ホテルナゴヤキャッスル 2階 青雲の間

□ Contents □

■ Opening Remarks

Hajime HANDA, M.D.
Director, Hamamatsu Rosai Hospital

Chairperson Hosaku TORII, M.D.

Professor, Department Of Neuropsychiatry,
Kanazawa Medical University

■ Lecture

Neuropsychology Of Dementia—Apropos Of
The Concept Of Dementia And Aspects
Of Memory Disorders In Dementia 103

Toshihiko HAMANAKA, M.D.
Professor, Department Of Psychiatry,
Medical School, Nagoya City University

■ Panel Discussion

The Main Points Concerning
Treatment And Care Of Dementia 117

Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.

Emeritus Director, National
Chubu Hospital

Panelists

Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor, Department Of Neurology,
School Of Medicine, Gunma University

Kunshi MUROFUSHI, M.D.
Director, National Kikuchi Hospital

Toshiaki INAGAKI, M.D.
Chief, Department Of Internal Medicine,
Nagoyashi Koseiin, Geriatric Hospital

■ Closing Remarks

Ituro SOBUE, M.D.
Emeritus Director, National
Chubu Hospital

The 3rd 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 ~ 18 : 05 November 25th, 1989
Place : Seiun Room, Hotel Nagoya Castle

目 次

- 開会の挨拶 亀山正邦 (住友病院 院長)
- 座長 中村重信 (京都大学医学部神経内科 助教授)
- 特別講演 1 痴呆のPET 155
福山秀直 (京都大学医学部神経内科 助手)
- 座長 川村純一郎 (天理よろづ相談所病院神経内科 部長)
- 特別講演 2 痴呆と脳循環代謝 159
澤田 徹 (国立循環器病センター)
(内科脳血管部門 部長)
- 座長 三好功峰 (兵庫医科大学精神神経科 教授)
- 特別講演 3 動物実験でみる学習と記憶 165
田所作太郎 (群馬大学医学部附属行動医学)
(研究施設行動分析学 教授)
- 座長 亀山正邦 (住友病院 院長)
- 特別講演 4 痴呆と免疫 (第3回九州老年期痴呆研究会
—特別講演1—に掲載) 195
田平 武 (国立精神・神経センター神経研究所)
(疾病研究第六部 部長)
- 閉会の挨拶 西村 健 (大阪大学医学部神経精神科 教授)

〔第3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 平成元年7月15日(土) 午後2時40分～午後6時25分
会場 ロイヤルNCB会館 2階 淀の間〕

□ Contents □

- Opening Remarks Masakuni KAMEYAMA, M.D.
Director, Sumitomo Hospital
- Chairperson Shigenobu NAKAMURA, M.D.
Associate Professor, Department Of Neurology,
Faculty Of Medicine, Kyoto University
- Special Lecture 1 **PET Findings In Dementia** 155
Hidenao FUKUYAMA, M.D.
Lecturer, Department Of Neurology,
Faculty Of Medicine, Kyoto University
- Chairperson Jun-ichiro KAWAMURA, M.D.
Chairman, Department Of Neurology,
Tenri Hospital
- Special Lecture 2 **Cerebral Circulation And
Metabolism In Dementia** 159
Tohru SAWADA, M.D.
Chairman, Cerebrovascular Division, Department
Of Medicine, National Cardiovascular Center
- Chairperson Koho MIYOSHI, M.D.
Professor, Department Of Neuropsychiatry,
Hyogo College Of Medicine
- Special Lecture 3 **Learning And Memory
In Animal Experiments** 165
Sakutarō TADOKORO, M.D.
Professor, Department Of Psychopharmacology,
Behavior Research Institute,
Gunma University School Of Medicine
- Chairperson Masakuni KAMEYAMA, M.D.
Director, Sumitomo Hospital
- Special Lecture 4 **Dementia (Alzheimer's Disease)
And Immunology** (Printed In The Proceedings Of The 3rd
Annual Meeting Of Kyushu Research
Group On Senile Dementia—See Pages 195—)
Takeshi TABIRA, M.D.
Head, Division Of Demyelinating Disease And
Aging, National Institute Of Neuroscience,
National Center Of Neurology And Psychiatry
- Closing Remarks Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Professor, Department Of Neuropsychiatry,
Osaka University Medical School

The 3rd 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 : 14 : 40~18 : 25, July 15th, 1989
Place : Yodo Room, Royal NCB Kaikan

□ 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 山田通夫 (山口大学医学部神経精神科 教授)
- 演 題 1 **痴呆の臨床と病理** 169
森松光紀 (山口大学医学部神経内科 教授)
- 座長 松本圭蔵 (徳島大学医学部脳神経外科 教授)
- 演 題 2 **パーキンソン病治療の最近の動向** 175
大本堯史 (香川医科大学脳神経外科 教授)
- 座長 池田久男 (高知医科大学神経精神科 教授)
- 演 題 3 **痴呆と抑うつ** 182
更井啓介 (広島大学 名誉教授)
(サライ神経科 院長)
- 座長 高橋和郎 (鳥取大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演 **神経免疫相関** 186
田平 武 (国立精神・神経センター神経研究所)
(疾病研究第六部 部長)
- 閉会の挨拶 高橋和郎 (鳥取大学医学部神経内科 教授)

[第3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2年5月19日(土) 午後3時25分～午後6時35分
 会 場 高松国際ホテル 2階 瀬戸の間]

□ Contents □

- Opening Remarks
Toshio OZAWA, M.D.
Professor, Department Of Medicine And Geriatrics,
Kochi Medical School
Chairperson Michio YAMADA, M.D.
Professor, Department Of Neuro-Psychiatry,
Yamaguchi University School Of Medicine
- Lecture 1 **Clinicopathology Of Dementia** 169
Mitsunori MORIMATSU, M.D.
Professor, Department Of Neurology,
Yamaguchi University School Of Medicine
Chairperson Keizo MATSUMOTO, M.D.
Professor, Department Of Neurosurgery,
School Of Medicine, The University Of Tokushima
- Lecture 2 **Current Therapy Of Parkinson's Disease** 175
Takashi OHMOTO, M.D.
Professor And Chairman, Department Of
Neurological Surgery, Kagawa Medical School
Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
Professor, Department Of Neuro-Psychiatry,
Kochi Medical School
- Lecture 3 **Dementia And Depression** 182
Keisuke SARAI, M.D.
Emeritus Professor, Hiroshima University
Director, Sarai Neuropsychiatric Clinic
Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Department Of Neurology,
Tottori University School Of Medicine
- Special Lecture **Neuro-Immune Interaction** 186
Takeshi TABIRA, M.D.
Head, Division Of Demyelinating Disease And
Aging, National Institute Of Neuroscience,
National Center Of Neurology And Psychiatry
- Closing Remarks
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Department Of Neurology,
Tottori University School Of Medicine

The 3rd 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 19th, 1990
Place : Seto Room, Takamatsu Kokusai 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 飯野耕三 (国立療養所福岡東病院 院長)
- 演 題 一次性変性痴呆のポジトロンCT 191
一宮 厚 (九州大学医学部精神科神経科 助手)
- 座長 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
- 特別講演1 痴呆と免疫 195
田平 武 (国立精神・神経センター神経研究所
疾病研究第六部 部長)
- 座長 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
- 特別講演2 痴呆および痴呆研究における問題点 199
新福尚武 (元鳥取大学・東京慈恵会医科大学
精神科 教授)
- 閉会の挨拶 井形昭弘 (鹿児島大学 学長)

第3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 平成元年6月24日(土) 午後6時～午後8時30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 Kozo IINO, M.D.
Director, National Fukuoka-Higashi
Hospital
- Lecture
**Positron Emission Tomographic Studies On
Primary Degenerative Dementias** 191
Atsushi ICHIMIYA, M.D.
Assistant, Department Of
Neuropsychiatry, Faculty Of Medicine,
Kyushu University
- Chairperson Hideyuki UCHIMURA,
Director, Hizen National
Mental Hospital
- Special Lecture 1 **Dementia (Alzheimer's Disease)
And Immunology** 195
Takeshi TABIRA, M.D.
Head, Division Of Demyelinating Disease And
Aging, National Institute Of Neuroscience,
National Center Of Neurology And Psychiatry
- Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, 2nd Department Of Internal Medicine,
Faculty Of Medicine, Kyushu University
- Special Lecture 2 **Some Basic Problems In Dementia
Concepts And Dementia Researches** 199
Naotake SHINFUKU, M.D.
Former Director And Professor, Department Of
Psychiatry, Tottori University And Jikei University
- Closing Remarks
Akihiro IGATA, M.D.
President, Kagoshima University

The 3rd 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 : 30, June 24th, 1989
Place : Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel

第3回老年期痴呆研究会—中央—

The 3rd Annual Meeting Of The Japanese
Research Group On Senile Dementia—National—

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

アルツハイマー病と モノクローナル抗体

Monoclonal Antibodies Raised Against Abnormal Structures In The Brains Of Alzheimer's Disease

札幌医科大学神経精神科/助教授

深 津 亮*

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alz) 脳には、神経原線維変化 (NFT, PHF), 老人斑などの特有の異常構造物が見出される。現在のところ、この異常構造物が病気の一次的過程によるものか、あるいは二次的結果に過ぎないものかは明らかにされていない。しかし、この特有の構造物が何からできているのか、どのように作られるのか、また、なぜ作られるのかなどの諸問題、つまり形成機序を明らかにすることは、疾患そのものの解明にも連なると考えられる。

このような考えに立ち、異常構造物に関してこれまで実におびただしい研究がなされてきた。特に近年、生化学的研究⁵⁾²⁰⁾²³⁾ や分子生物学的手法⁶⁾¹²⁾¹⁴⁾²⁷⁾ によってこの方面の研究は著しい進展を遂げた。しかしそれにもかかわらず、神経線維性変化やアミロイドの構成成分の全容は不明であり、形成機序についても不明の部分が多く残されている。

このような状況において、異常構造物に対する多数のモノクローナル抗体 (mcAb) を樹立することは有力な研究手段を提供すると考えられる。なぜなら、この抗体の中から未知の構成成分を認識する抗体を選別して新しい構成成分を精製分析して分子生物学的方法を導入することができるからである。また、既知の構成成分を認識する抗体については、そのエピトープを詳細に検討して用いることにより異常構造物の形成過程を追うこと

が可能になると考えられるからである。

このような考えに基づき、アルツハイマー病にみられる異常構造物に対する mcAb を多数樹立し興味ある所見が得られたので報告する。

2. 方法と対象

a. 抗原の調整

それぞれ病理学的に確認された Alz 脳および parkinsonsim-dementia complex of Guam (PD-complex) 脳を用いた。

1) PHF は Selkoe らの方法²⁵⁾ に準拠して PD 脳より精製した。

2) Amyloid は Alz 脳より、Kitamoto ら、Masters ら¹⁹⁾ の方法に準拠して粗精製した。Kitamoto らの方法では sarkosyl 不溶性分画を、Masters らの方法では tritonx-100 不溶性分画より amyloid を得た。

3) Alz 脳を Yen ら³¹⁾ の方法に準拠して脳ホモジネートを作成した。本法では界面活性剤に溶ける分画の喪失はなく、native な状態にある PHF, amyloid を含んでいると考えられる。

b. モノクローナル抗体 (mcAb) の作成

上記の抗原液、すなわち、Alz 脳ホモジネート、PHF, amyloid 溶液と Freund's complete adjuvant 溶液を混合して、Balb/c マウスを免疫した。マウスの脾臓細胞をミエローマ細胞と融合させて、hypoxanthine, aminopterin, thymidine を、それぞれ規定濃度加えた培養液によって選択

*Ryo FUKATSU, M.D.: Associate Professor, Department Of Neuropsychiatry, Sapporo Medical College, Sapporo.

した。培養細胞の抗体活性は Alz 脳と PD 脳の凍結脳切片を用いた蛍光抗体法によりスクリーニングした。融合細胞を Balb/c マウスに腹腔内投与し腹水を得た。

c. モノクローナル抗体の抗体クラス決定と抗体価測定

モノクローナル抗体の抗体クラスは、オクタロニー法による免疫拡散法により決定した。抗体力価は蛍光抗体法により測定した。

d. エピトープの解析

PHF のエピトープの解析には、PHF、PHF の構成成分とされる MAPs³²⁾、タウ蛋白³⁷⁾⁸⁾¹⁷⁾²¹⁾、ニューロフィラメント (NF) の 3 成分 (NF-H, M, L)²⁴⁾ とそれに対するポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体 [抗 NF(p), NF(dp), タウ蛋白, ユビキチン] を用いて Dot-blot 法, Western-blot 法, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により行った。

Amyloid については、粗精製 amyloid, アミロイド前駆体蛋白 APP のアミノ酸配列より合成した合成ペプチド AC-24 (APP695 の672-695のペプチド), AI-23 (APP751 の301-323までのペプチド), B-28 (B-蛋白の1-28までのペプチド) を用いた。

さらに未知のエピトープを検索するために、Alz 脳, PD-complex 脳より脳ホモジネートを作成して Western blot 法により解析した。Dot-blot 法, ELISA, Western-blot 法の詳細については省略する。陽性コントロールとして先に述べた NF, MAPs, ユビキチンに対する抗体を用いた。

e. 免疫組織学的方法

通常の組織学的方法の他、凍結切片を用いた蛍光抗体法、あるいはパラフィン切片を用いた酵素抗体法 (ABC 法, Bionetik) を用いた。

3. 結 果

以上の方法により細胞融合を行った結果、PHF, amyloid に対する多数のクローンが樹立された。

a. PHF に対する mcAb

PD-complex 脳より得た PHF に対する mcAb は13クローン、Alz 脳ホモジネートを抗原とした

mcAb のうち PHF と反応する mcAb は9クローン、計22クローン樹立された。抗体のクラスは IgG, ないし IgM であり、軽鎖はすべてK鎖であった。蛍光抗体法による力価は 5×10^3 倍から 1×10^4 倍以上と高力価を示した。

ここでは蛍光抗体法による染色パターンにより暫定的に3型に分類して、mcAb の特徴について簡単に説明する。

1型の mcAb は蛍光抗体法的に比較的大きな NFT と神経突起内の線維構造物を染め出した(図 1-a)。また、老人斑周辺部にある変性神経突起をも染色する。酵素抗体法によっても同様の結果が得られた(図 1-b)。

2型の mcAb はより小型の NFT を染め出し、神経突起内の線維構造物のほか、さらに繊細な線維構造をも染色した。

3型の mcAb は特異的に NFT を染色した。NFT は大きく、線維状の集合として認められ、背景に線維状構造物はほぼ見出されなかった(図 1-c, d)。

NF-H, M, L, MAPs との反応を ELISA で調べると、NF と MAPs の両方に反応する mcAb, NFに反応し MAPs と反応しない mcAb, MAPs と反応する mcAb, 両者ともに反応しない mcAb がみられた。先に染色パターンにより分類した3型は、それぞれある程度特徴のある傾向を示した。1型では NF と強く反応する mcAb が多く、2型では NF と MAPs のいずれにも反応を示すが、MAPs との強い反応を示す mcAb が多く、3型では、例外的に MAPs と反応するクローンが認められたが、他は NF, MAPs のいずれとも反応しなかった。

脳ホモジネートを用いて行った Western-blot 法による検討でも ELISA とほぼ一致する結果が得られた。3型に属する mcAb は、ELISA では既知の成分である NF-H, M, L, MAPs のいずれも反応を示さなかった。これらは未知の構成成分を認識している可能性のある mcAb であるが、脳ホモジネートを用いた Western-blot 法により解析を行った結果、いくつかの mcAb で50K, 60K に反応陽性のバンドが認められた。

b. 老人斑 amyloid と反応する mcAb

Amyloid と反応すると思われる mcAb として、

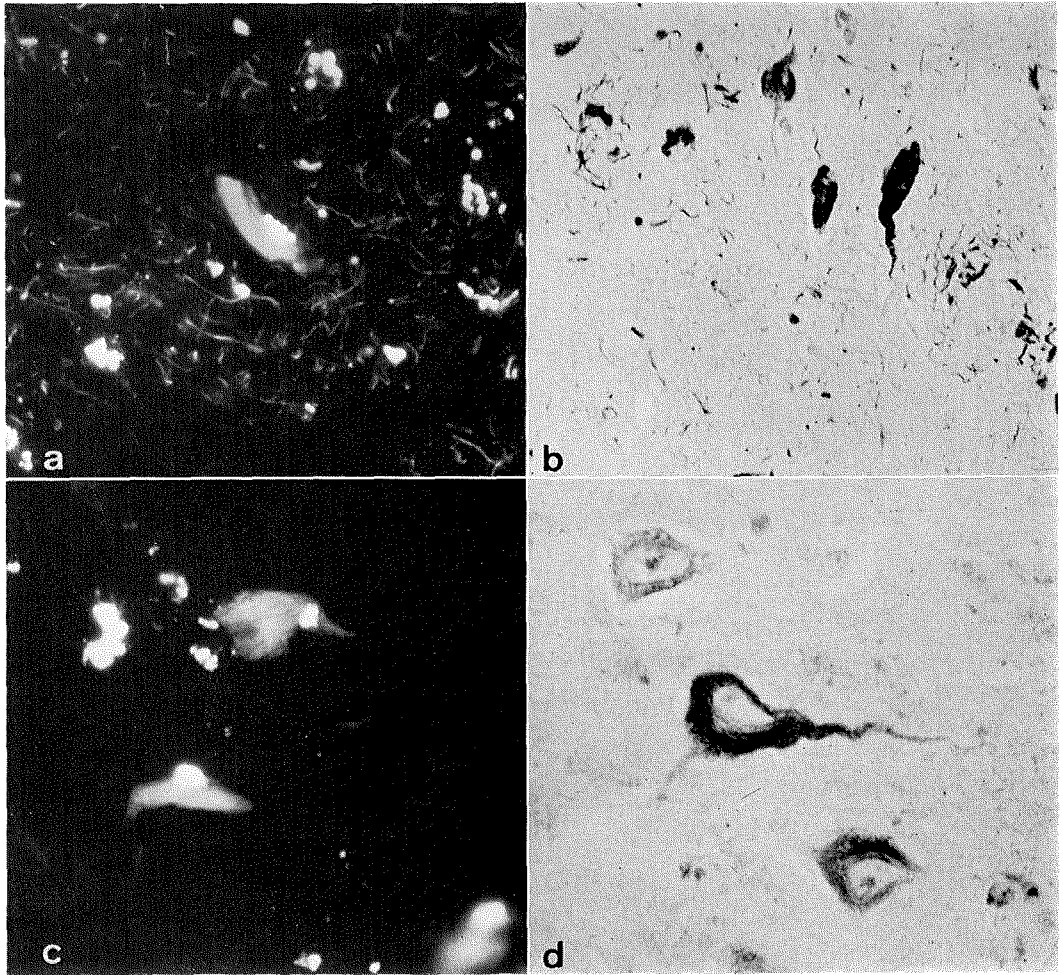


図1 モノクローナル抗体による PHF の免疫染色

モノクローナル抗体 GP1C9 による Alz 脳凍結切片の蛍光抗体法 (a) と酵素抗体法 (b) では、NFT, 神経突起内線維構造物と老人斑周囲の変性神経突起が染め出されている。モノクローナル抗体 GP1D8 による蛍光抗体法 (c) と酵素抗体法 (d) では NFT が選択的に染色されており、背景のニューロピルに線維性構造物はほぼ染色されている。

Alz 脳ホモジネートないし粗精製 amyloid を抗原として細胞融合を行い、それぞれ6クローンと4クローンが樹立された。抗体クラスは、IgG ないし IgM で軽鎖はK鎖であった。抗体の力価は、腹水を用いた蛍光抗体法では 5×10^3 倍から 1×10^4 倍と高力価であった。

免疫組織学的方法として、Alz 脳の凍結切片を用いた蛍光抗体法では古典的の老人斑のコアと強く反応し、原始老人斑をびまん性ないし均一線維状に染め出した(図 2-a)。また、amyloid angiopathy や老人斑様血管変化なども染色された。パ

ラフィン切片を用いた酵素抗体法の結果も蛍光抗体法と同様の結果が得られた(図 2-b, c)。mcAb の違いによって陽性構造物の性状には多少の差異が存在するように思われた。また、PD-complex 脳ではこれらの抗体とは反応がみられなかった。

APP のアミノ酸配列に基づいて作成した三つの合成ペプチドである B-28, AC-24, AI-23 を用いた ELISA の結果では、10クローンの mcAb のうち、Az 302/2 が B-28 と強く反応を示し、Az 272/6 が AI-23 と反応したが、残りの8クロ

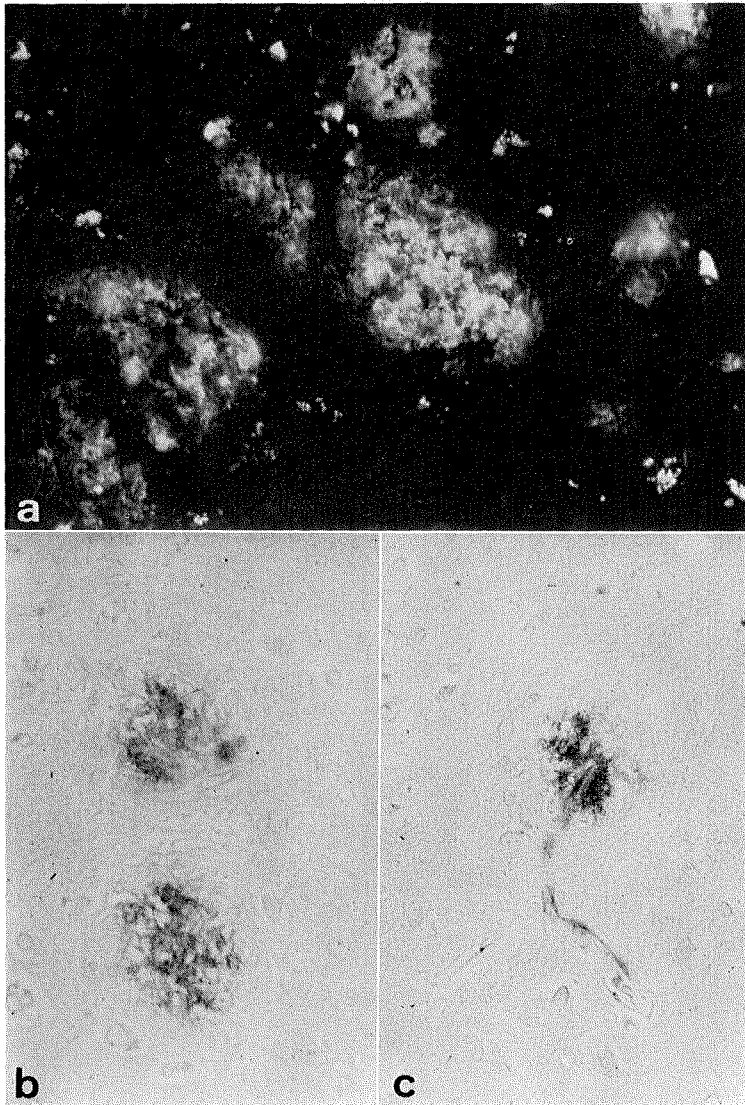


図 2 モノクローナル抗体 Az30412 による老人斑アミロイドの蛍光抗体法 (a) と酵素抗体法 (b, c) 老人斑アミロイドコア (a, b), 原始老人斑 (a), amyloid angiopathy (c), 老人斑様血管変化 (c) が染色されている。

ーンの mcAb は反応を示さなかった。

Alz 脳から, Selkoe らの方法²⁶⁾ によって作成した脳ホモジネートを用いた Western-blot 法による解析結果では, それぞれの mcAb で 50K, 40K, 50K から 30K にかけて数本の反応バンドが認められた。この他の mcAb のエピトープは明らかではなかった。

4. 考 察

a. PFH に反応する mcAb について

われわれは, PHF と *in situ* で反応する多数の mcAb を樹立した。Alz の PHF に対する mcAb については既にいくつかの報告がみられるが¹³⁾, Alz 以外の PD-complex などの PHF に対する mcAb が樹立されたのは初めてであり, 今後, PHF の性状についての研究に役立つと思

われる。

これまで免疫組織学的方法による PHF の構成成分に関する研究は数多くなされているが²³⁾³⁴⁾²⁴⁾³¹⁾³²⁾、これらの研究は幾分混乱した結果をもたらしている。すなわち、NF-H, NF-M, MAPs, MAP2, タウ蛋白, ユビキチンに対する抗体が PHF と反応し、あるいは PHF に対する抗体がこれらの細胞骨格蛋白と反応するため、これらが PHF の構成成分であると報告されていることである。これらの混乱の一部は、タウ蛋白にリン酸化をうけており、このリン酸化部位を認識する抗体が NF のリン酸化部位と交叉反応を示すことにより生じていると説明されている¹⁸⁾²²⁾。これらの報告によれば、NF は必ずしも PHF の構成成分でないことになるが、また、まったく逆に NF のリン酸化部位を認識する抗体はタウ蛋白のリン酸化部位と交叉反応を示すためタウ蛋白が必ずしも構成成分ではないと考えることもできる。いずれにしても、免疫組織学的根拠のみで構成成分を論ずることには限界があることを示している。

最近、PHF を生化学的あるいは分子生物学的に分析して、PHF にタウ蛋白の一部が存在するとする報告が相次いでなされた。Kondo ら¹⁶⁾は、SDS-insoluble PHF にタウ蛋白のC-末端の3分の1の部分が含まれると報告している。また Wishik らは、PHF²⁸⁾²⁹⁾の表面にある fuzzy coat を蛋白分解酵素で取り除いた PHF-core を分子生物学的に解析して、PHF の構成成分の precursor は352のアミノ酸配列からなり、タウ蛋白と相同性が認められることを明らかにした。いずれの報告もタウ蛋白が PHF の構成成分の一つであることを直接的に証明する価値ある研究であると思われる。

われわれは、NF-H と反応する多数の mcAb を樹立した。これらの mcAb の多くはリン酸化された NF と反応することが確認された。これらの中には Nukina ら²²⁾の指摘するようにタウ蛋白と反応する mcAb が存在するが、ELISA, Dot-blot 法, Western-blot 法によってもタウ蛋白との反応が認められない mcAb も確かに存在している。われわれの結果や、また、PHF のみられる神経細胞には多くの細胞骨格蛋白 (NF, MAPs) の異常が観察されるとの報告を考え合わ

せると、タウ蛋白以外に NF などの細胞骨格蛋白が PHF の形成に関与している可能性を否定することはできないと思われる。今後この点について生化学的ないしは分子生物学的研究が必要と思われる。

今回の樹立された mcAb に関して興味を持たれることは、既知の構成成分以外のエピトープを認識するらしい mcAb が樹立されたことである。先に述べた Wishik ら²⁸⁾の報告によれば、PHF の core 部分のうちタウ蛋白の占める割合は10%と推論している。つまり、残りの90%の部分についてはまったく不明と考えられる。これらの mcAb が、これまで知らされていなかった構成成分を識別している可能性があるため、エピトープの解析はきわめて重要であると考えられる。

b. 老人斑アミロイドに反応する mcAb

免疫病理学的方法によって老人斑アミロイドの構成成分として、免疫グロブリン¹⁰⁾、補体⁹⁾¹¹⁾が関与していることが報告されてきた。しかし近年、amyloid から B-蛋白が分離され⁵⁾¹⁹⁾、そのアミノ酸配列が明らかにされて以来、分子生物学的手法が導入されて B-蛋白を中心に研究が進められてきた。

APP のアミノ酸配列に従って合成ペプチドを作成し、それを抗原とし mcAb を樹立して種々の検討が加えられている¹⁵⁾。しかし、APP が生体内で合成される機構だけに限っても、APP gene→transcription (splicing)→mRNA→translation→posttranslational modification→secretion などの種々の過程が存在すると考えられる。そして、それが amyloid として沈着するにはさらに数々のプロセスが存在することが想定されている。つまり、合成ペプチドは、*in situ* amyloid とも精製された amyloid とも性状が異なっている可能性が考えられる。

したがって、Alz 脳より amyloid を部分精製し、また、脳ホモジネートを抗原として、すなわち、detergent-insoluble amyloid と native amyloid を含む分画を抗原として樹立された10クローンの mcAb は、amyloid の形成機序を解明する上で重要であると考えられる。

免疫組織学的に種々の検討を加えた結果、いずれの mcAb も定型的老人斑の core、原始老人

斑, amyloid angiopathy, 老人斑様血管変化と反応することが確認された。しかし, mcAb の陽性構造物の性状は mcAb の違いにより相違が認められ, エピトープの性状に差異があることを示唆すると考えられる。

これらの mcAb のエピトープの解析は, 先の APP のうちから, 三つの部分のアミノ酸配列に従って作成した合成ペプチド B-28, AC-24, AI-22 を用いて ELISA により行った。10クローンの mcAb のうち Az 304/2 は B-28 と強く反応し, Az 272/6 は AI-23 と反応した。AI 部分は APP 751²⁷⁾, APP 770¹⁴⁾の部分に挿入される56アミノ酸よりなるペプチド部分であり, この部分のアミノ酸配列は Kunitz family の多くの proteinase inhibitor と相同性があることが知られている。また Abraham ら¹⁾によると, serine protease inhibitorである alpha-1-antichymotrypsin が amyloid の沈着部位に存在することも報告されている。

Az 272/6 は, 脳ホモジネートを抗原として得られた mcAb であるため, Kunitz family の分解酵素阻害酵素により抗原刺激を受けて樹立された mcAb が AI 部分と交叉反応を示している可能性があり, amyloid にこの AI 部分が含まれているとの結論を出すには, さらに検討が必要である。

また, 三つの合成ペプチドと反応しなかった8クローンの mcAb のエピトープについて, 蛋白分解酵素阻害剤の存在の下に Alz の脳ホモジネートを作成して, Western-blot 法により検討した。その結果, 分子量50K, 40Kのバンドと反応する mcAb が認められた。これは, mcAb が B-蛋白以外の amyloid の構成成分を認識している可能性を示唆する所見であり, エピトープの性状を明らかにする手がかりになるものと考えられる。

以上の示した通り, 今回われわれが樹立した mcAb につき, 若干の考察を加えた。PHF, amyloid に関する新知見が最近急速に集積されてきている。しかし, その全容の解明にはまだ多くの問題が残されている。われわれの mcAb を含め新しく樹立された mcAb が未知の構成成分についての研究を進展させ, これらの異常構造物の形成機序や病因の解明や臨床診断などに応用されて

いくことを期待する。

5. 結 語

1. Alzheimer 病および PD-complex の脳から, 脳ホモジネートあるいは PHF, amyloid を抗原として, 以下のモノクローナル抗体を作成した。

2. PHF(NFT) と反応するクローンが多数樹立された。

1) 抗体クラスは, IgG(K) あるいは IgM(K) で蛍光抗体法によると 5×10^3 ないし 1×10^4 の抗体価を示した。

2) 蛍光抗体法, 酵素抗体法では, NFT と選択的に反応する mcAb, NFT と, 神経突起内線維構造と反応する mcAb と小さな NFT と微細な線維構造と反応する mcAb が認められた。

3) Western-blotting, ELISA の結果から未知の epitope を認識する mcAb が存在すると思われる。

3. 老人斑 amyloid と反応する mcAb は10クローン得られた。

1) 抗体クラスは, IgG1(K)あるいは IgM(K) で蛍光抗体法によると 5×10^3 ないし 1×10^4 の抗体価を示した。

2) 蛍光抗体法, 酵素抗体法では, 定型的老人斑の amyloid core, 原始老人斑, amyloid angiopathy, 老人斑様血管変化を染色した。mcAb の種類により染色態度に若干の相違がみられた。

3) AM B-28, AM AI-23 を織別する mcAb が認められたが, これとは異なるエピトープを認識する mcAb も樹立された。

4. これらの mcAb は, 異常沈着物の形成機序の解明や, 将来的に臨床診断にも応用できると考えられる。

文 献

- 1) Abraham CR, Selkoe DJ, Potter H: Immunohistochemical identification of the serine protease inhibitor alpha-1-anti chymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease. Cell 52: 487-502, 1988
- 2) Anderson BH, Breinburg D, Downes MJ, Green PJ, Tomlison BE, Ulrichij, Wood JN,

- Kahn J: Monoclonal antibodies show that neurofibrillary tangles and neurofilaments share antigenic determinants. *Nature* **298**: 84-86, 1986
- 3) Brion JP, Passariero H, Nunez J, Flament Durant J: Immunologic determinants of tau protein are present in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Arch Biol* **95**: 229-235, 1985
 - 4) Gambetti P, Perry G, Autilio-Gambetti L: Paired helical filaments: Do they contain neurofilament epitopes? *Neurobiol Aging* **7**: 451-452, 1986
 - 5) Glenner GG, Wong CG: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* **120**: 885-890, 1984
 - 6) Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, Safiotti V, Gajdusek DC: Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* **235**: 877-880, 1987
 - 7) Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tnug Y-C, Zaidi MS, Wisniewski HM: Microtubule-associated protein tau: a component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem* **261**: 6084-6089, 1986
 - 8) Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung Y-C, Wisniewski H, Binder LI: Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* **83**: 4913-4917, 1986
 - 9) Ishii T, Haga S, Shimizu F: Identification of components of immunoglobulins in senile plaques by means of fluorescent antibody technique. *Acta Neuropathol (Berl)* **32**: 157-162, 1975
 - 10) Ishii T, Haga S: Immuno-electron microscopic localization of immunoglobulins in amyloid fibrils of senile plaques. *Acta Neuropathol (Berl)* **36**: 249-249, 1976
 - 11) Ishii T, Haga S: Immuno-electron microscopic localization of complements in amyloid fibrils of senile plaque. *Acta Neuropathol (Berl)* **63**: 296-300, 1984
 - 12) Kang J, Lemaire H-G, Uterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzechik K-H, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* **325**: 733-763, 1987
 - 13) 河崎 博, 宇津山正典, 久保幸穂, 森泉栄子, 半田節子, 重本和宏, 石川 直, 林 良夫, 江崎行芳, 丸山直紀, 広川勝立: 老人斑に対するモノクローナル抗体の作製とその免疫組織学的応用. *医学のあゆみ* **143**: 101-102, 1987
 - 14) Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, Shiojiri S, Ito H: Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature* **331**: 530-532, 1988
 - 15) Koike F, Kunishita T, Nakayama H, Tabira T: Immunohistochemical study of Alzheimer's disease using antibodies to synthetic amyloid and fibronectin. *J Neurol Sci* **85**: 9-15, 1988
 - 16) Kondo J, Honda T, Mori H, Hamada Y, Miura R, Ogawara M, Ihara Y: The carboxyl third of tau is tightly bound to paired helical filaments. *Neuron* **1**: 827-834, 1988
 - 17) Kosik KS, Joachim CL, Selkoe DJ: Microtubule-associated protein tau is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **83**: 4044-4048, 1986
 - 18) Ksiezak-Reding, Dickson DW, Davies P, Yen S-H: Recognition of tau epitopes by anti-neurofilament antibodies that bind to Alzheimer neurofibrillary tangles. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**: 3410-3414, 1987
 - 19) Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K: Amyloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* **82**: 4245-4249, 1985
 - 20) Mori H, Kondo J, Ihara Y: Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* **2325**: 1641-1644, 1987
 - 21) Nukina N, Ihara Y: One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J Bio Chem* **B99**: 1541-1544, 1986
 - 22) Nukina N, Kosik KS, Selkoe DJ: Recognition of Alzheimer paired helical filaments by

- monoclonal neurofilament antibodies is due to crossreaction with tau protein. Proc Natl Acad Sci USA **84**: 3415-3419, 1987
- 23) Perry G, Friedman R, Shaw G, Chau V: Ubiquitin is detected in neurofibrillary tangles and senile plaque neurites of Alzheimer's disease brains. Proc Natl Acad Sci USA **84**: 3033-3036, 1987
- 24) Perry G, Mulvihill P, Manetto V, Autilio Gambetti L, Gambetti P: Immunocytochemical properties of Alzheimer straight filaments. J Neurosci **7**: 3736-3738, 1988
- 25) Selkoe DJ, Ihara Y, Salazar F: Alzheimer's disease: Insolubility of partially purified helical filaments in sodium dodecyl sulfate and urea. Science **215**: 1243-1245, 1982
- 26) Selkoe DJ, Podlissny MB, Joachim C, Vickers EA, Lee G, Fritz LC, Oltersdorf T: B-Amyloid precursor protein of Alzheimer disease occurs as 110- to 135-kilodalton membrane-associated proteins in neural and nonneural tissues. Proc Natl Acad Sci USA **85**: 7341-7345, 1988
- 27) Tanzi RE, McClatchey AI, Lamperti ED, Villa-Komaroff L, Gusella JF, Neve RL: Protease inhibitor domain encoded by an amyloid protein precursor mRNA associated with Alzheimer's disease. Nature **331**: 528-530, 1988
- 28) Wischik CM, Novak M, Thogersen HC, Edwards PC, Runswick MJ, Jakes R, Walker JE, Milstein C, Roth M, Klung A: Isolation of a fragment of tau derived from the core of the paired helical filament of Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA **85**: 4506-4510, 1988
- 29) Wischik CM, Novak M, Edwards PC, Klung A, Tichlaar W, Crowther A: Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA **85**: 4884-4888, 1988
- 30) Wolozin B, Davies P: Alzheimer related neuronal protein A68: specificity and distribution. Ann Neurol **22**: 521-526, 1987
- 31) Yen S-H, Crowe A, Dickson DW: Monoclonal antibodies to Alzheimer neurofibrillary tangles. Identification of polypeptides. Am J Pathol **120**: 282-291, 1985
- 32) Yen S-H, Dickson DW, Crowe A, Butler M, Shelanski ML: Alzheimer's neurofibrillary tangles contain unique epitopes and epitopes common with the heat-stable microtubule associated proteins, tau and MAP2. Am J Pathol **126**: 81-91, 1987

謝 辞

本研究を行うに当たり、抗ユビキチン mcAb を提供していただいた東京都老人研・井原康夫博士、また、APP の合成ペプチド B-28, AC-24, AI-23 とその抗体を提供された国立精神・神経センター・田平 武博士、国下龍英博士、抗タウ mcAb を提供していただいた K. Kosik 博士に深謝致します。

また本研究は、札幌医科大学神経精神科・相沢裕二、藤井 充、小林幹穂先生、札幌医科大学微生物学教室・続 佳代、小熊恵二先生、北大精神神経科・小原敏之、高丸勇司、後藤田敏彦先生との共同研究として行われたものである。諸先生に深謝致します。また、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました札幌医科大学神経精神科・高畑直彦教授に深甚なる謝意を表します。

アルツハイマー病における 脳内免疫機構の変化 —免疫組織化学による形態学的観察—

Immunopathology In Alzheimer's Disease Brain Tissue

福島県立医科大学神経精神科

板垣 茂*

ブリテッシュ・コロンビア大学キンズメン神経学研究所/教授

Patrick L. McGeer**

1. 緒言

アルツハイマー病脳は、神経病理上、老人斑や神経原線維変化、アミロイドアンギオパチーなどの特徴的な形態変化を示すものの、いわゆる炎症変性を欠く脳の変性であるとされる。しかし著者らは、死後比較的新鮮な脳を適当な条件下で固定することにより、アルツハイマー病の脳組織に HLA-DR 陽性ミクログリア (マクروفージ) や白血球共通抗原 (LCA) 陽性細胞, T-cytotoxic-suppressor (T-8) 細胞, T-helper-inducer cell (T-4) 細胞などのいわゆる免疫細胞を見出した。

2. 方法

死後2~12時間の脳から幅5mm以内の組織片 (海馬体および中側頭回) を切り出し、4%パラホルムアルデヒドを含む中性0.1M磷酸緩衝液に浸漬固定した。続いてフリージングミクロームで浮遊切片を作成し、ABC法を用いる免疫組織化学を行った¹⁾³⁾。本実験で用いた一次抗体は、次の通りである。抗 HLA-DR として HB-104 (American Cell Type Culture line), 抗 β -ア

ミロイド蛋白 (D. J. Selkoe より), アストログリアのマーカーとして抗 GFAP (Dakopatts) と抗 S-100 蛋白 (B. E. Boyes より) および白血球のマーカーとして抗 LCA (Dakopatts), T-cytotoxic-suppressor 細胞として Dako-T8 (Dakopatts), T-helper-inducer 細胞として Dako-T4 (Dakopatts) および Leu-3A (Becton-Dickinson), 抗 HLA-A,B,C [MHC (主要組織適合体) class I] として W6/32 および HB120 (American Cell Type Culture line)。

研究対象には、66~86歳のアルツハイマー病10例とそれに年齢を合わせた合併神経疾患のない対照例5例を選んだ。

3. 結果

結果の概要を表1にまとめた¹⁾。

対照例に比較し、アルツハイマー病では海馬体や中側頭回の灰白質におびただしい数の HLA-DR 陽性細胞を認めた。陽性細胞は、Rio-del Hortege によって記載された古典的な反応型ミクログリアの形態を呈していた³⁾。当ミクログリア

*Shigeru ITAGAKI, M.D.: Department Of Neuropsychiatry, Fukushima Medical College, Fukushima.

**Patrick L. MCGEER, M.D.: Professor, Kinsmen Laboratory Of Neurological Research, Department Of Psychiatry, University Of British Columbia, Vancouver.

表 1 Cell types stained and frequency of staining in Alzheimer and control brains (Itagaki et al¹⁾)

Antigen	Antibody and (dilution)	Cell types stained	Frequency ¹⁾	
			Alzheimer ²⁾	Control ²⁾
LCA	Dako-LC (1: 200)	leucocytes, microglia	###	+ (resting microglia only)
CD8 (T8)	Dako-T8 (1: 200)	T8 lymphocytes	++	Neg
CD4 (T4) ³⁾	Dako-T4 () Leu-3a (1: 50)	T4 lymphocytes	+	-
HLA A, B, C	W6/32 ⁴⁾ (1: 100) HB120 (1: 200)	capillary endothelial cells	###	###
HLA-DR	HB104 (1: 1000)	reactive microglia/ macrophages	###	trace
GFAP	anti-GFAP (1: 5000)	reactive astrocytes	##	trace

¹⁾ Trace indicates faint staining of a few cells, + indicates occasional positive cells in a high power field, ++ indicates several positive cells in most fields, ## indicates many cells in most fields, ### indicates many cells in all fields.

²⁾ N=10 for the Alzheimer group, 5 for the controls; mean (\pm S.D.) cortical ChAT activities (μ moles/hr-100 mg protein) were, respectively, 0.36 ± 0.21 and 0.97 ± 0.14 .

³⁾ One Alzheimer case only.

⁴⁾ Gift of Dr. P. Lansdorp.

と老人斑との関連をみるため、 β アミロイド蛋白と HLA-DR との二重染色を試みた結果、通常、老人斑に一致して存在するアミロイド沈着斑の中心に陽性ミクログリアが多数集まって認められた²⁾。これに対し、S-100蛋白もしくは GFAP 陽性アストログリアはアミロイド沈着斑の周辺を取り囲むように認められ、HLA-DR 陽性ミクログリアとは明瞭に異なった分布を呈していた²⁾。HLA-DR 陽性ミクログリアは抗 LCA によっても標識された。LCA は通常、白血球、組織球、マクロファージが持つ細胞膜抗原であり、この結果は HLA-DR 陽性ミクログリアの骨髄幹細胞由来を示唆するものである。また抗 LCA は、アルツハイマーと対照例ともに多数の静止型ミクログリアとリンパ球と推定される少数の球形細胞を標識した。LCA 強陽性のこれら球形細胞は、HLA-DR 陽性ミクログリアの出現に一致して認められており、アルツハイマー例では有意に増加していた。さらに当細胞の一部は、T-8 細胞もしくは T-4 細胞からなっていることが確認された。脳血管内皮細胞を標識する MHC class I と T-8 の二重染色の結果、T-8 細胞の多くは血管に一致して認められたが、一部は脳組織実質にも分布して

いるのが観察された。

4. 結 語

HLA-DR は、免疫細胞の膜表面に発現する MHC class II の糖蛋白分子である。その主要な機能は、外来抗原を T 細胞系に提示することである。すなわち、適当に処理された外来抗原 (epitope) と MHC が結びついて T 細胞に示されたとき、T 細胞抗原レセプターはこのシグナルを認識し、外来抗原を生体外の異物と判断して免疫応答を始める。

アルツハイマー病脳における T-4 細胞、T-8 細胞の役割は今のところ不明である。しかし、HLA-DR 陽性ミクログリアの出現に関連してこれら細胞の出現が認められることから、これら T 細胞が免疫応答を行っているかと推測するのが理にかなっていよう。図 1 のシェーマに示したように、T-4 細胞は MHC class II 陽性ミクログリアから外来抗原のシグナルを受け、ある種のリンフォカインを介し免疫反応を増強しているのかも知れない。T-8 細胞は外来抗原とともに class I を発現している細胞を攻撃しているか、もしくは B 細胞の抗体産生を抑制しているのかも知れない。

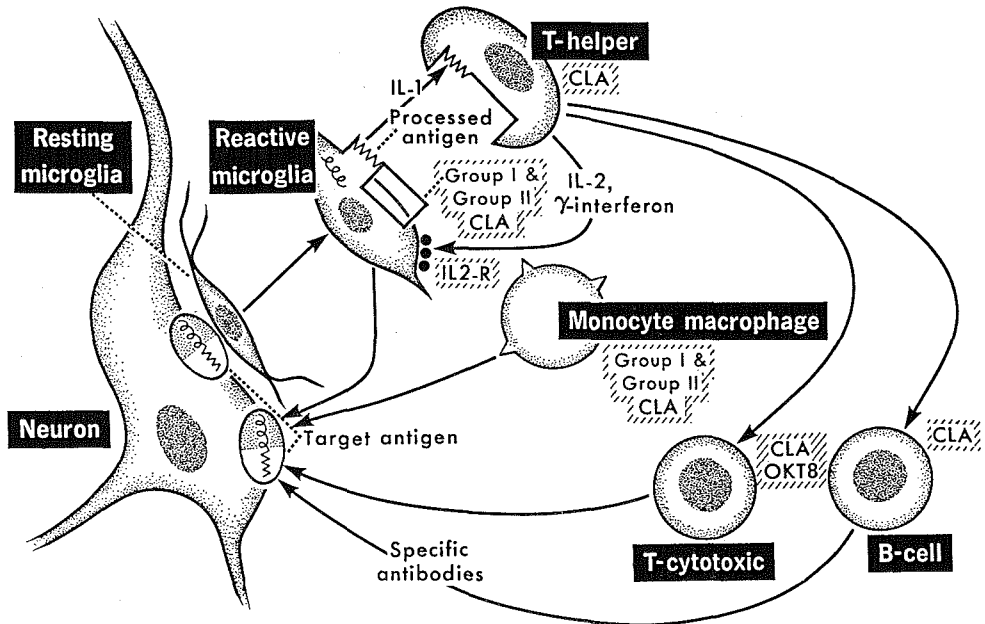


図1 アルツハイマー病脳における免疫病理の仮説 (McGeer PL, et al⁴⁾ より)

CLA: 白血球共通抗原, IL-1: インターロイキン1, IL-2: インターロイキン2, Group I & Group II: MHC class I と MHC class II

Neuron は, なんらかの構造上の欠陥 (遺伝子レベルでの異常), 病原体の存在もしくは自己免疫現象により host としての信憑性を疑われると, microglia に攻撃される. この時, 外来抗原を処理した reactive microglia (macrophage) は, その epitope を MHC class II とともに T-helper (T-4 細胞) に提示する. 外来抗原 epitope を認識した T-helper は活性化され, IL-2 や γ -interferon を分泌する. γ -interferon は, 抗原特異的な B 細胞, T-cytotoxic 細胞のクローニングを刺激する. IL-2 と γ -interferon はまた, microglia の MHC class II の出現を促す. 以上の破壊サイクルは, T-suppressor 細胞 (T-8) により, 特に B 細胞から plasma 細胞のクローニングを抑制することにより鎮静される.

いずれにせよ, LCA, T-4, T-8 細胞の存在は, 当疾患における T 細胞を介した免疫反応の示標であり, ある種の慢性活動性炎症過程を現しているように思える.

終わりに, ご校閲いただきました福島医大神経精神医学教室・熊代 永教授ならびに本研究の遂行にあたり多大なご支援をいただきました滋賀医大分子神経生物学研究センター・木村 宏教授に深謝いたします.

参考文献

1) Itagaki S, McGeer PL, Akiyama H: Presence of T-cytotoxic-suppressor and leucocyte common antigen positive cells in Alzheimer's disease brain tissue. *Neurosci Lett* **91**: 259-264, 1988
 2) Itagaki S, McGeer PL, Akiyama H, Zhu S,

Selkoe DJ: Relationship of microglia and astrocytes to amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunology* **24**: 173-182, 1989

3) McGeer PL, Itagaki S, Tago H, McGeer EG: Reactive microglia in patients with senile dementia of Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neurosci Lett* **79**: 195-200, 1987
 4) McGeer PL, Itagaki S, Akiyama H, McGeer EG: Immune system response in Alzheimer's disease. In *The Molecular Biology of Alzheimer's Disease*. Eds. Finch CF, Davies P, Current Communications in Molecular Biology. Cold Spring Harbor Laboratory, 1988, pp 47-50

老化とフリーラジカル

Aging And Free Radicals

順天堂大学医学部神経内科／教授

水野 美邦*

1. はじめに

最近フリーラジカルに関する研究が盛んであるが、フリーラジカルとは、最外殻の電子軌道に奇数個の電子を持つ物質の総称で、このような物質は他の物質から電子を奪ったり（電子を奪われた物質は酸化される）、その対になっていない電子を他の物質に与えたり（その物質は還元される）して安定した物質になろうとする傾向が強い。すなわち、きわめて反応性に富む物質である。フリーラジカルの中でもっともよく研究されているのは酸素ラジカルおよびそれに関連した酸素分子種、すなわち、superoxide anion (O_2^-)、過酸化水素 (H_2O_2)、水酸ラジカル ($HO\cdot$)、一重項酸素 (1O_2) で、これらの間には図1に示した関係がある。酸素呼吸を行う細胞では絶えずこれらの分子種が生成しているが、寿命が短いことと、生体にはこれらの分子種から自己を守るシステムが存

在するので、これらの分子種から障害を受けることはない。この防御システムの中でもっとも強力なのは superoxide dismutase をはじめとする酵素系である。いったんこれらの防御機構に破綻をきたすか、防御機構の処理能力をうわまわる活性酸素が生じると細胞障害をひき起こす可能性が出てくる。たとえば、虚血後の再還流時には活性酸素分子種が大量に出現し、加齢にあっては防御機構に障害を生ずるのではないかと考えられている¹⁾⁻⁵⁾。われわれは、加齢の過程でフリーラジカルの代謝に関連する酵素系に障害がくるかどうかを検討したことがあるので、その要旨を以下に紹介したい。

2. ラットにおける活性酸素関連諸酵素の加齢による変化

a. 方法

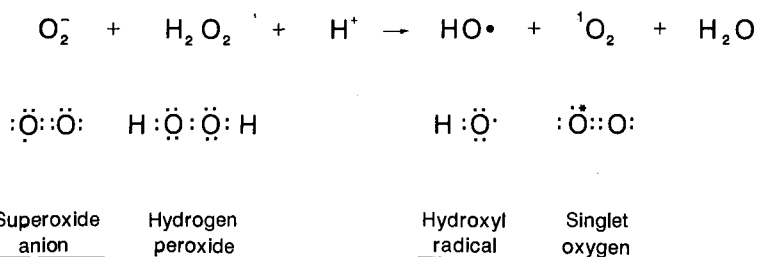


図1 活性酸素分子種相互の関係

*Yoshikuni MIZUNO, M.D.: Professor, Department Of Neurology, Juntendo University School Of Medicine, Tokyo.

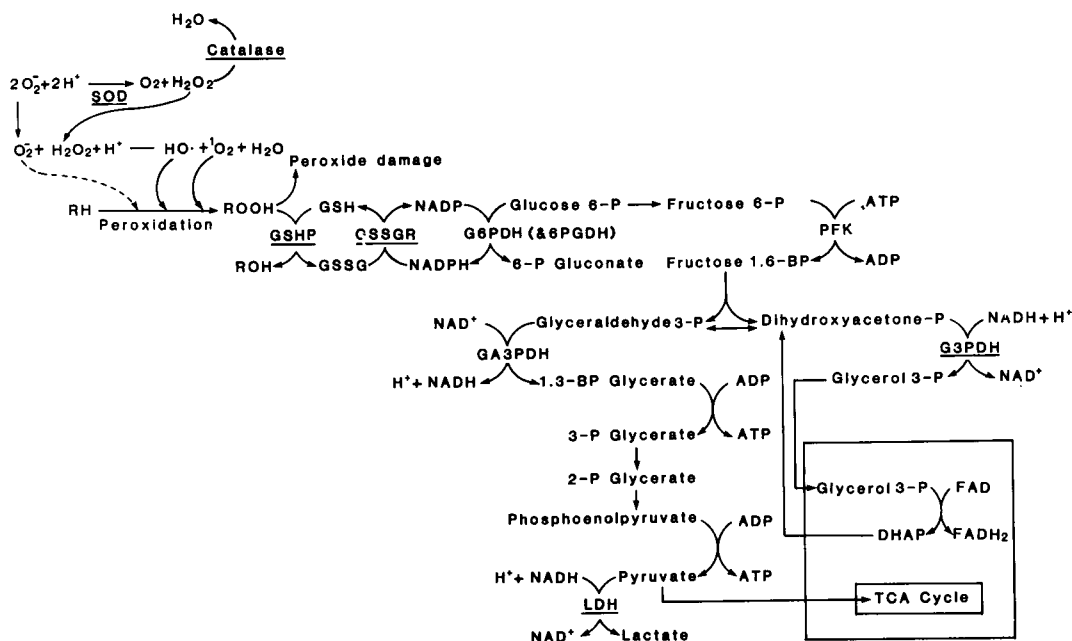


図 2 活性酸素代謝系酵素と五炭糖回路, 解糖系との関係

ラットは Wistar 系オスを用い, 生後10~12週齢のものを成熟ラット, 生後16~18カ月のものを加齢ラットとした。断頭屠殺後脳をドライアイス上で凍結し1 mm 以下の薄い切片とし, そこから前頭葉, 側頭葉, 中隔野, 海馬, 線条体, 黒質, 扁桃核, 視床, 視床下部, 小脳をアトラスに従って切り抜き, 次の酵素を測定した。すなわち, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSHPx), glutathione reductase (GSSGR), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH), 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGDH), phosphofructokinase (PFK), glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), lactate dehydrogenase (LDH), sn-glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) である。これらの酵素は図 2 に示したように互に関連のある酵素系である。また, 脂質過酸化現象の指標とされている thiobarbituric acid-reactive products (TBARP) も測定した。なお, 方法の詳細は文献⁶⁾を参照されたい。

b. 結果

TBARP および SOD の結果は表 1 に示した通りで, TBARP は加齢により前頭葉, 側頭葉, 中

隔野, 海馬, 線条体, 黒質にて有意に上昇がみられた。SOD は前頭葉, 中隔野, 線条体, 黒質がわずかながら有意の減少がみられた。加齢により TBARP の上昇がみられた部位では, SOD 活性がわずかながら低下しており, 加齢により SOD 活性に上昇がみられた部位では TBARP の上昇はみられなかった。

GSHPX (表 2) は, 成熟ラットでは黒質と線条体でもっとも高く, 加齢により側頭葉, 線条体, 小脳で有意の上昇がみられた。GSSGR も GSHPx とほぼ同じ分布を示した(表 2)。G6PDH (表 3)は加齢により側頭葉, 中隔野などでわずかながら有意の上昇を示した。6PGDH も G6PDH と同様の分布と加齢による変化を示した(表 2)。PFK (表 4) は, 加齢により中隔野, 海馬, 線条体で有意の低下を示した。GAPDHは, 加齢であり変化しなかった。LDH (表 5) は, 加齢により前頭葉, 海馬, 線条体, 黒質, 視床で活性が有意に低下した。GPDH は加齢により海馬で活性の40%低下がみられた(表 5)。

c. 考察

神経系には Alzheimer 病や Parkinson 病を始め加齢が発症機序の一因となっている疾患が少

表 1 TBA-reactive product levels and superoxide dismutase activity in adult and aged rat brains

Areas	TBA-RP ^a		SOD ^b	
	Adult (n=5)	Aged(n=4)	Adult (n=5)	Aged(n=4)
Frontal cortex	12.0± 1.9 ^h	32.3± 3.9 ^{h,i}	15.3± 0.5	13.4± 0.1 ^{f,i}
Temporal cortex	12.9± 0.8 ^h	30.7± 3.5 ^{h,i}	14.8± 1.1	14.9± 0.5 ^{d,f}
Septal area	13.9± 1.9 ^h	31.1± 11.6 ^k	18.9± 1.1 ^{e,f}	17.1± 0.7 ^{e,g,j}
Hippocampus	10.1± 1.7 ^g	37.9± 3.9 ^{g,i}	16.2± 1.6	17.2± 1.0 ^{e,h,j}
Caudate-putamen	12.7± 3.7 ^h	38.1± 7.1 ^{h,i}	18.3± 0.6 ^{e,f}	17.4± 0.2 ^{e,f,j}
Substantia nigra	9.5± 1.9 ^h	17.7± 2.8 ^{e,j}	19.1± 1.2 ^{e,f}	16.1± 0.1 ^{e,f,j}
Amygdala	44.3± 7.4 ^{e,g}	34.5± 5.6 ^h	17.6± 1.4 ^{d,g}	21.7± 0.9 ^{e,g,j}
Hypothalamus	22.7± 3.2 ^e	23.0± 3.4 ^e	15.9± 0.2 ^g	17.7± 0.9 ^{e,h,j}
Thalamus	22.3± 3.2 ^e	31.7± 2.8 ^d	15.2± 0.8	17.0± 1.2 ^{d,h,k}
Cerebellar vermis	21.1± 6.6 ^e	31.0± 6.5 ^e	14.7± 0.6	19.2± 0.5 ^{e,j}

All data are means ± SEM.

^a TBA-reactive products, nmol/g wet tissue.

^b Total superoxide dismutase activity, units/mg protein; 1 unit=amount of enzyme activity that produces 50% inhibition of oxidation of epinephrine.

^{c-e} Statistical analyses against values of the frontal cortex: ^cp<0.001; ^dp<0.01; ^ep<0.95.

^{f-h} Statistical analyses against values of the cerebellar vermis: ^fp<0.001; ^gp<0.01; ^hp<0.05.

^{i-k} Statistical analyses against values of the adult rats in respective regions: ⁱp<0.01; ^jp<0.001; ^kp<0.05. (文献⁶より引用)

表 2 Glutathione peroxidase and glutathione reductase activities in adult and aged rat brains

Areas	GSHPX ^a		GSSGR ^b	
	Adult (n=5)	Aged(n=4)	Adult (n=5)	Aged(n=4)
Frontal cortex	51.4± 3.8 ^g	50.0± 2.1 ^f	28.0± 2.3 ^g	25.5± 1.6
Temporal cortex	45.1± 2.1 ^{e,f}	59.0± 2.3 ^{d,h,i}	24.1± 0.6 ^d	21.2± 1.3 ^{d,f,j}
Septal area	57.0± 3.5 ^e	56.7± 2.7 ^{d,g}	25.1± 2.8	26.2± 1.4
Hippocampus	49.7± 5.9 ^g	52.0± 1.6 ^f	25.3± 1.3	29.7± 0.8 ^{d,g,i}
Caudate-putamen	62.2± 3.5 ^d	70.0± 1.1 ^{c,h,j}	30.0± 1.5 ^f	31.7± 1.0 ^{e,f}
Substantia nigra	76.4± 11.0 ^{d,g}	67.2± 6.2 ^d	29.6± 3.3 ^g	32.2± 2.8 ^{d,h}
Amygdala	49.9± 3.3 ^f	50.8± 4.3 ^g	24.7± 3.7	22.7± 1.7 ^g
Hypothalamus	49.1± 5.1 ^g	54.3± 2.9 ^g	25.9± 1.5	21.6± 1.5 ^{d,f,j}
Thalamus	53.9± 2.6 ^g	47.7± 3.8 ^{f,k}	26.6± 0.8 ^d	25.9± 0.7 ^h
Cerebellar vermis	59.8± 2.9 ^d	65.1± 3.6 ^{e,k}	24.0± 1.0 ^d	27.5± 0.7 ^j

All data are the means ± SEM.

^a Glutathione peroxidase activity, nmol of NADPH oxidized/min/mg protein.

^b Glutathione reductase activity, nmol of NADPH oxidized/min/mg protein.

^{c-e} Statistical analyses against values of the frontal cortex: ^cp<0.001; ^dp<0.01; ^ep<0.05.

^{f-h} Statistical analyses against values of the cerebellar vermis: ^fp<0.001; ^gp<0.01; ^hp<0.05.

^{i-k} Statistical analyses against values of the adult rats in respective regions: ⁱp<0.001; ^jp<0.01; ^kp<0.05. (文献⁶より引用)

なくない。加齢に伴う神経細胞の形態変化, それに伴う神経伝達物質の変化に関してはこれまで多数の報告があるが, 加齢の引金になるものが何であるかはまだよくわかっていない。近年, 種々の病態で臓器障害の発生過程でフリーラジカルの関与が示されている。老化に関してもかなり以前からフリーラジカルの関与は示唆されていた¹⁾。そ

の主な根拠は, 脳には不飽和脂肪酸が多くフリーラジカルによる障害を受けやすい, 脳は全酸素消費量の約20%を消費する, 抗酸化作用を持つ酵素活性が特に高いわけではない, などである。

今回の検討では, フリーラジカルの代謝に関係する酵素活性に脳内分布が多少なりとも存在することや, 部位により加齢による影響の現れ方が異

表 3 G6PDH and 6PGDH activities in adult and aged rat brains

Areas	G6PDH ^a		6PGDH ^b	
	Adult (n=5)	Aged(n=4)	Adult (n=5)	Aged(n=4)
Frontal cortex	32.1 ± 4.0 ^f	35.6 ± 1.9 ^f	10.3 ± 0.8 ^g	9.9 ± 0.7 ^f
Temporal cortex	29.9 ± 1.2 ^f	36.5 ± 1.4 ^{f,i}	10.3 ± 1.2 ^g	12.3 ± 0.5 ^{d,f,k}
Septal area	35.9 ± 2.7 ^f	48.6 ± 1.2 ^{c,f,i}	10.6 ± 1.2 ^g	15.6 ± 1.8 ^{d,j}
Hippocampus	35.7 ± 2.0 ^f	37.0 ± 1.0 ^f	10.6 ± 0.7 ^g	14.3 ± 0.5 ^{c,h,i}
Caudate-putamen	35.0 ± 3.8 ^f	38.0 ± 0.6 ^f	10.4 ± 0.4 ^g	11.6 ± 0.6 ^{c,f,j}
Substantia nigra	42.5 ± 2.3 ^{d,f}	45.7 ± 2.1 ^{c,f}	14.0 ± 0.7 ^e	15.0 ± 1.7 ^d
Amygdala	32.0 ± 1.3 ^f	39.0 ± 2.8 ^{f,j}	14.0 ± 0.9 ^e	14.8 ± 0.9 ^e
Hypothalamus	40.6 ± 2.9 ^{d,f}	56.0 ± 2.5 ^{c,g,i}	17.9 ± 0.3 ^{e,g}	17.0 ± 0.6 ^{c,h,k}
Thalamus	50.1 ± 4.7 ^{c,g}	48.1 ± 3.5 ^{c,f}	12.1 ± 0.6 ^{d,h}	15.2 ± 0.6 ^{c,i}
Cerebellar vermis	60.1 ± 1.4 ^c	69.9 ± 4.8 ^{c,j}	14.5 ± 1.8 ^d	15.8 ± 0.6 ^e

All data are the means ± SEM.

^a G6PDH activity, nmol of NADPH formed/min/mg protein.

^b 6PGDH activity, nmol of NADPH formed/min/mg protein.

^{c-e} Statistical analyses against values of the frontal cortex: ^cp<0.001; ^dp<0.01; ^ep<0.05.

^{f-h} Statistical analyses against values of the cerebellar vermis: ^fp<0.001; ^gp<0.01; ^hp<0.05.

^{i-k} Statistical analyses against values of the adult rats in respective regions: ⁱp<0.001; ^jp<0.01; ^kp<0.05. (文献⁶)より引用)

表 4 PFK and GAPDH activities in adult and aged rat brains

Areas	PFK ^a		GAPDH ^b	
	Adult (n=5)	Aged(n=4)	Adult (n=5)	Aged(n=4)
Frontal cortex	0.164 ± 0.027 ^g	0.206 ± 0.008 ^{f,k}	1.78 ± 0.09 ^f	2.09 ± 0.10 ^{g,k}
Temporal cortex	0.266 ± 0.015 ^{c,g}	0.270 ± 0.050 ^e	2.20 ± 0.10 ^{c,g}	2.19 ± 0.07 ^g
Septal area	0.177 ± 0.011 ^g	0.129 ± 0.009 ^{c,f,i}	2.27 ± 0.15 ^{c,h}	2.17 ± 0.10 ^g
Hippocampus	0.197 ± 0.006 ^{e,h}	0.120 ± 0.008 ^{c,f,j}	1.94 ± 0.07 ^{d,f}	2.39 ± 0.10 ^{g,i}
Caudate-putamen	0.258 ± 0.021 ^{c,h}	0.210 ± 0.019 ^{g,j}	2.20 ± 0.02 ^{e,f}	2.23 ± 0.02 ^{e,g}
Substantia nigra	0.171 ± 0.01 ^g	0.219 ± 0.021 ^{g,j}	2.63 ± 0.03 ^c	2.38 ± 0.18 ^{e,k}
Amygdala	0.120 ± 0.003 ^{d,f}	0.215 ± 0.023 ^{g,i}	2.33 ± 0.06 ^{c,h}	2.16 ± 0.20 ^h
Hypothalamus	0.085 ± 0.014 ^{c,f}	0.226 ± 0.008 ^{e,g,i}	2.20 ± 0.14 ^{c,g}	2.10 ± 0.14 ^g
Thalamus	0.058 ± 0.014 ^{c,f}	0.192 ± 0.041 ^{g,i}	2.44 ± 0.07 ^c	2.46 ± 0.04 ^c
Cerebellar vermis	0.224 ± 0.022 ^d	0.307 ± 0.032 ^{c,i}	2.52 ± 0.13 ^c	2.46 ± 0.08 ^d

All data are the means ± SEM.

^a PFK activity, μmol of NADH oxidized/min/mg protein.

^b GAPDH activity, μmol of NADH formed/min/mg protein.

^{c-e} Statistical analyses against values of the frontal cortex: ^cp<0.001; ^dp<0.01; ^ep<0.05.

^{f-h} Statistical analyses against values of the cerebellar vermis: ^fp<0.001; ^gp<0.01; ^hp<0.05.

^{i-k} Statistical analyses against values of the adult rats in respective regions: ⁱp<0.001; ^jp<0.01; ^kp<0.05. (文献⁶)より引用)

なることがわかったが、それらの変化はあまり著明なものとはいえず、どの程度フリーラジカルが加齢現象の発生に関与しているか明快な結論を出せないのが現状である。今後はさらに、老化した動物での検討、フリーラジカルそのものの測定の試みなどが重要になるとと思われる。

文 献

- 1) Harman D: The aging process. Proc Natl Acad Sci USA **78**: 7124-7128, 1981
- 2) Danh HC, Benedetti MS, Destert P: Differential changes in superoxide dismutase activity in brain and liver of old rats and mice. J Neurochem **40**: 1003-1007, 1983
- 3) Kellogg EW III, Fridovich I: Superoxide dis-

表 5 LDH and sn-GPDH activities in adult and aged rat brains

Areas	LDH ^a		sn-GPDH ^b	
	Adult (n=5)	Aged(n=4)	Adult (n=5)	Aged(n=4)
Frontal cortex	1.37±0.07	1.01±0.06 ^{f,i}	57.2± 6.5 ^f	81.4±14.9 ^{f,k}
Temporal cortex	1.31±0.09 ^h	1.38±0.05 ^{e,f}	48.3± 2.6 ^{e,f}	46.4± 2.8 ^{d,f}
Septal area	1.14±0.06 ^{e,f}	1.07±0.04 ^f	122.2±18.1 ^{e,g}	121.5±17.4 ^e
Hippocampus	1.94±0.02 ^{e,f}	1.19±0.08 ^{e,f,i}	103.9± 8.1 ^{e,f}	74.2± 3.6 ^{f,i}
Caudate-putamen	2.11±0.07 ^{e,f}	1.24±0.04 ^{e,f,i}	96.4± 6.8 ^{e,f}	97.9± 2.4 ^f
Substantia nigra	1.97±0.04 ^{e,f}	1.19±0.10 ^{e,f,i}	154.3±17.5 ^e	149.2± 3.1 ^{e,f}
Amygdala	1.52±0.04 ^{d,h}	1.64±0.19 ^e	55.0± 7.2 ^f	58.9± 1.3 ^{e,f}
Hypothalamus	1.45±0.06	1.53±0.10 ^{e,h}	90.3± 7.5 ^{e,f}	87.0± 5.0 ^{f,i}
Thalamus	1.70±0.10 ^{e,g}	1.51±0.03 ^{e,f,k}	110.4±19.7 ^{e,g}	104.0± 4.7 ^{e,g}
Cerebellar vermis	1.45±0.05	1.72±0.04 ^{e,i}	150.6± 5.4 ^e	127.1± 7.1 ^{e,k}

All data are the means ± SEM.

^a LDH activity, μmol of NADH oxidized/min/mg protein.

^b sn-GPDH activity, nmol of NADH oxidized/min/mg protein.

^{c-e} Statistical analyses against values of the frontal cortex: ^cp<0.001; ^dp<0.01; ^ep<0.05.

^{f-h} Statistical analyses against values of the cerebellar vermis: ^fp<0.001; ^gp<0.01; ^hp<0.05.

^{i-k} Statistical analyses against values of the adult rats in respective regions: ⁱp<0.001; ^jp<0.01; ^kp<0.05.
(文献⁶⁾より引用)

mutase in the rat and mouse as a function of age and longevity. J Gerontol 31: 405-408, 1976

- 4) Hothehrsall IS, El-Hassan A, McLean P, Greenbaum AL: Age-related changes in enzyme of rat brain. 2. Redox system linked to NADH and glutathione. Enzyme 26: 271-276, 1981
- 5) Vitorica I, Machado A, Satrustegni J: Age-

dependent variations in peroxide-utilizing enzymes from rat brain mitochondria and cytoplasm. J Neurochem 42: 351-356, 1984

- 6) Mizuno Y, Ohta K: Regional distributions of thiobarbituric acidreactive products, activities of enzymes regulating the metabolism of oxygen free radicals, and some of the related enzymes in adult and aged rat brains. J Neurochem 46: 1344-1352, 1986

ピック病の脳循環代謝

Cerebral Blood Flow And Metabolism In Patients With Pick's Disease

日本医科大学第二内科

北村 伸*

1. はじめに

アルツハイマー型老年痴呆や血管性痴呆などの老年期の痴呆性疾患の一つであるピック病の脳循環代謝は頻度が少ないためかまだ明らかにされていない。ピック病には特徴的な神経心理学的症状があり、ピック病の脳循環代謝を検討することは、その診断ばかりでなく高次脳機能と病巣を考える上でも有用であるため、ピック病の脳循環代謝を測定してアルツハイマー病との違いを検討した。

2. 対象と方法

対象は、臨床的に診断されたピック病患者5例と、65歳未満発症のNINCDS-ADRDAの診断基準ではprobable ADに相当するアルツハイマー病7例である。ピック病と診断された5例は人格変化で発症し、初期には記憶障害、視空間見当識障害、計算力低下などはなく、考え不精や滯続症などを認め、従来よりピック病の特徴とされている神経心理学的症状があり、X線CTやMRIなどからも他の痴呆性疾患が否定されたものである。表1に全12例の臨床所見を示したが、ピック病5例のPET study時の平均年齢は57.4歳、アルツハイマー病では58.9歳で、差は認められなかった。

脳循環代謝測定は、PETを用いて $C^{15}O_2$ 、 $^{15}O_2$

steady state inhalational technique¹⁾²⁾により行い、脳血流量(cerebral blood flow: CBF)、脳酸素抽出分画(oxygen extraction fraction: OEF)、脳酸素消費量(cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO₂)を求めた。

関心領域は、X線CTを参考にして各functional image上にカーソルで皮質や基底核部に描き、両側の平均をその局所の値とした。

3. 結果

a. ピック病例のPET所見

図1にCase4のCBF, OEF, CMRO₂のfunctional imageを示した。本例は50歳時に日常生活のだらしなさ、無関心さで発症し、その後暴力行為、常同行為、常同言語、oral tendencyなどがみられたが、視空間認知は保たれており、計算も可能であった。PETは発症より7年4カ月目に行ったが、前頭葉での著しいCBF, CMRO₂の低下が認められた。

b. 脳血流量

表2にピック病5例とアルツハイマー病7例の局所のCBFの値を比較したものを示した。側頭葉ではピック病とアルツハイマー病で差はないが、前頭葉ではピック病でアルツハイマー病と比べて有意にCBFは低値をとっていた。後頭葉や頭頂葉ではアルツハイマー病より高い値をとって

*Shin KITAMURA, M.D.: 2nd Department Of Internal Medicine, Nippon Medical School First Hospital, Tokyo.

表 1 Summary of patient data

	Sex	Age (yr)	Onset→PET	X-CT Findings	EEG	Clinical diagnosis	Stage
Case 1	F	71	12y	moderate frontal, temporal atrophy	borderline	Pick's disease	III
Case 2	F	37	2y6m	moderate frontal, temporal atrophy	W.N.L	Pick's disease	I~II
Case 3	M	62	6y	moderate frontal, mild temporal atrophy	W.N.L	Pick's disease	II
Case 4	M	57	7y4m	marked temporal atrophy	moderate abnormal	Pick's disease	II
Case 5	F	60	3y8m	moderate frontal, temporal atrophy	W.N.L	Pick's disease	II
Case 6	M	55	5y	mild atrophy	slight abnormal	Alzheimer's disease	II
Case 7	F	59	4y6m	moderate atrophy	moderate abnormal	Alzheimer's disease	II
Case 8	M	57	5y	mild atrophy	slight abnormal	Alzheimer's disease	II
Case 9	F	52	4y	moderate atrophy	W.N.L	Alzheimer's disease	II
Case 10	F	66	5y	moderate atrophy	slight abnormal	Alzheimer's disease	II
Case 11	F	58	2y8m	mild atrophy	W.N.L	Alzheimer's disease	I
Case 12	F	65	1y	mild atrophy	borderline	Alzheimer's disease	I

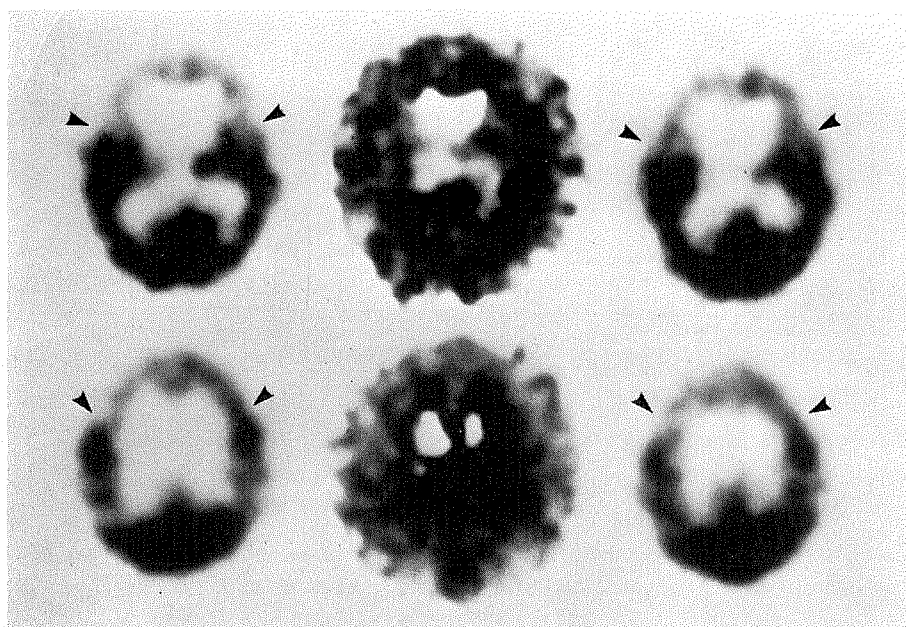


図 1 Case 4 の functional image (左より CBF, OEF, CMRO₂)

いた。

c. 脳酸素消費量

表 3 に局所の CMRO₂ の値を示した。CBF と同様にアルツハイマー病と比較して、前頭葉では有意にピック病で低く、頭頂葉と後頭葉では高い

値をとっていた。

d. 頭頂葉, 後頭葉と比較した前頭葉, 側頭葉の脳循環代謝

各症例の前頭葉と側頭葉についておのおのの値を頭頂葉と後頭葉の平均値で割った値を表 4 に示

表 2 各領域の CBF の値

	Cerebral blood flow (ml/100ml/min)	
	Pick's disease (N=5)	Alzheimer's disease (N=7)
Frontal cortex	*16.8± 3.2	28.0± 6.5
Temporal cortex	26.6± 7.5	26.7± 8.4
Parietal cortex	33.3±13.4	27.7± 5.8
Occipital cortex	**35.1± 5.6	24.2± 7.2
Cortex (mean)	27.6± 5.4	26.7± 5.9
Basal ganglion	32.1± 7.0	33.4±15.9
Thalamus	36.2±11.9	28.0± 7.4 (N=6)

* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ 表 3 各領域の CMRO₂ の値

	Cerebral metabolic rate of oxygen (ml/100ml/min)	
	Pick's disease (N=5)	Alzheimer's disease (N=7)
Frontal cortex	*1.22±0.68	2.30±0.53
Temporal cortex	1.93±1.05	2.16±0.61
Parietal cortex	2.63±1.41	2.22±0.42
Occipital cortex	2.65±1.11	2.10±0.39
Cortex (mean)	2.08±0.93	2.20±0.41
Basal ganglion	2.09±0.63	2.73±1.19
Thalamus	2.31±1.03	2.34±0.66 (N=6)

* $p < 0.05$

した。CBF, CMRO₂ ともにピック病では、5例とも前頭葉の値は頭頂葉、後頭葉と比べてかなり低い。側頭葉では、ピック病3例ではアルツハイマー病と同じような値をとっていた。これらは、発症より2年6カ月と3年8カ月と6年の例であった。発症より12年と7年4カ月経ったピック病2例では、側頭葉の値も頭頂葉と後頭葉と比べてアルツハイマー病患者と違って著明に低い値をとっていた。

4. 考 察

ピック病は、病理学的には前頭葉と側頭葉の萎縮と病変が特徴であるが、脳循環代謝所見もこの病変部位とよく対応していたと考えられる。対象としたピック病5例は前頭側頭型と思われるが、前頭葉の脳循環代謝は早期より低下し、末期になると側頭葉の低下が著明になってくると考えられる。多発梗塞性痴呆でも前頭葉の脳循環代謝の低下が著明である²³⁾ が、その低下はピック病の方

表 4 頭頂葉と後頭葉の平均値と比較した時の前頭葉と側頭葉の相対値

	CBF		CMRO ₂	
	F / $\frac{P+O}{2}$	T / $\frac{P+O}{2}$	F / $\frac{P+O}{2}$	T / $\frac{P+O}{2}$
Case 1	0.26	0.51	0.22	0.42
Case 2	0.64	0.96	0.66	0.95
Case 3	0.61	1.10	0.52	1.08
Case 4	0.53	0.56	0.51	0.38
Case 5	0.56	0.89	0.51	0.85
Case 6	1.23	1.01	1.16	0.94
Case 7	0.92	1.00	0.87	0.95
Case 8	1.42	1.48	1.39	1.38
Case 9	1.05	0.99	1.08	1.03
Case 10	1.42	1.03	1.42	1.01
Case 11	0.89	1.86	0.86	0.83
Case 12	0.81	0.82	0.79	0.84

Case 1 から Case 5 がピック病, Case 6 から Case 12 がアルツハイマー病. F は前頭葉, T は側頭葉, P は頭頂葉, O は後頭葉を表す.

が強い。これは、ピック病では直接皮質が障害されていることによるためと思われる。

対象は臨床的に診断したピック病であり、診断の確定には病理所見を待たなくてはならないが、その特徴的的症状と脳循環代謝所見から、臨床的には非アルツハイマー型前頭葉性痴呆とすべきなのかもしれない。このような概念については今後の検討が必要と考える。

5. 結 論

ピック病では、早期よりの前頭葉皮質での著明な脳循環代謝の低下が認められ、進行した時期においても頭頂葉皮質や後頭葉皮質での脳循環代謝は保たれる傾向があり、アルツハイマー病患者とは異なった特徴が認められた。このことは、ピック病の診断の一助になることが示唆される。

文 献

- 1) Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, et al: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using $O-15$ and positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* **4**: 727-736, 1980
- 2) 氏家 隆, 赫 彰郎, 添田敏幸, ほか: 多発性脳梗塞性痴呆の脳循環代謝 ^{18}O を用いたポジトロンCTによる検討一. *脳神経* **37**: 905-912, 1985
- 3) 北村 伸, 赫 彰郎, 荒木俊彦, ほか: 多発性脳梗塞患者の痴呆の有無と脳循環代謝所見についての検討. *日老医誌* **26**: 557-562, 1989
- 4) Neary D, Sonwden JS, Northen S, et al: Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **51**: 353-361, 1988

痴呆の神経心理学

—特に言語障害を中心に—

Neuropsychological Features Of Dementia Of The Alzheimer Type, With Special Reference To Dysphasia

金沢医科大学神経精神科

鳥居 方策* 北本 福美*

1. はじめに

痴呆患者における言語症状の研究の歴史は19世紀中頃にまでさかのぼるが、近年は特におびだしい数の研究成果が報告されている(浜中, 1986; 笹沼, 1988), しかし, これらの研究によって非常に多くの知見がもたらされたにもかかわらず, 未解決の課題もまた決して少なくない (Faber-Langendoneo ら, 1988)。

われわれの教室では痴呆の神経心理学的側面について, すでに若干の研究が行われている(松原ら, 1984; 松原と榎戸, 1984; 松原ら, 1986; 中川と鳥居, 1989) が, 今回は Alzheimer 型痴呆 (DAT) の早発群 (AD) と遅発群 (SDAT) の患者に行った formal な失語症検査の結果を報告し, 他の痴呆患者や失語患者における結果と比較しつつ検討する。

2. 研究方法

対象患者は表 1 に示した通りであるが, 各対象患者群の平均年齢は, AD群55.5歳, SDAT 77.2歳, MID 71.0歳である。失語患者群25名のうち, Broca 失語は6名(平均49.6歳), Wernicke 失語は10名(平均64.2歳)であった。一方, 本研究において使用した痴呆および失語のテストは表 2 の通りである。括弧内に示した WAIS と TT は対象の一部にのみ施行したことを意味する。

表 1 対 象

痴呆患者: 23名

	金沢医科大学病院	卯辰山記念病院	計
Alzheimer 病 (AD)	4		4
老年痴呆 (SDAT)	5	6	11
多発梗塞性痴呆 (MID)	4	3	7
Pick 病 (PD)	1		1
計	14	9	23

失語患者: 25名

表 2 使用テスト

痴呆の評価:

長谷川式簡易知的精神機能評価スケール (DR)
Mini-Mental State Examination (MMS)
(WAIS)

失語症状の評価:

標準失語症検査 (SLTA)
失語症鑑別診断検査 (老研版)
(Token Test: TT)

3. 研究結果

a. 老年痴呆 (SDAT) における言語障害のプロファイル

*Hosaku TORII, M.D. (Professor) & Fukumi KITAMOTO: Department Of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University, Ishikawa.

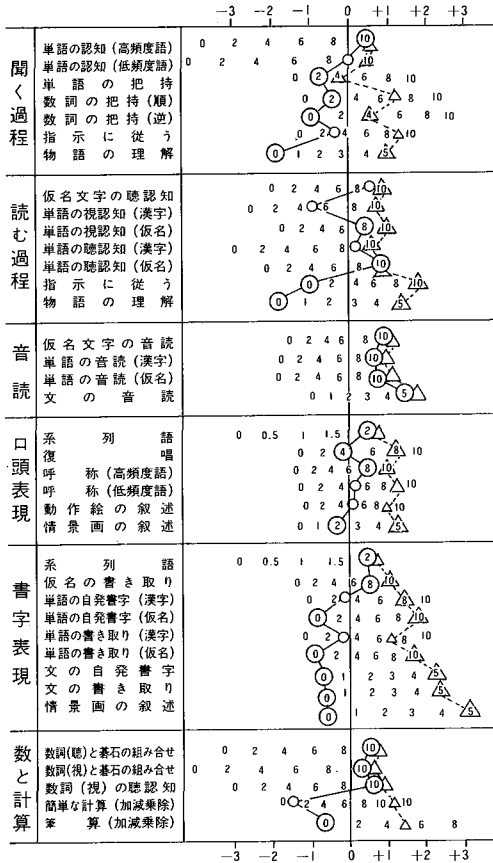


図1 失語症鑑別診断検査 (SDAT)

図1は、重症度の異なる2例のSDATに行った老研版テストの結果である。この図の軽症例(三角と点線)は長谷川式DRでpredementiaのもっとも軽いレベルとされたが、このレベルでは軽度の言語理解障害と書字障害が観察された。DRでdementiaと判定された症例(図1の丸と実線)では、高度の言語理解障害と書字障害のほか、明らかな言語表出障害と読解の障害が認められたが、語彙やアナルシア(失構音)ないし音韻変化はまったく観察されなかった。

b. アルツハイマー病 (AD) における言語障害のプロフィール

図2は、3例のADの老研版テストの結果である。DRでpredementiaと判定された症例(三角と点線、四角と鎖線)ではある程度のバラツキがみられるが、dementiaのレベルの症例ではほぼ同じ重症度のSDAT(図1の丸と実線)とよ

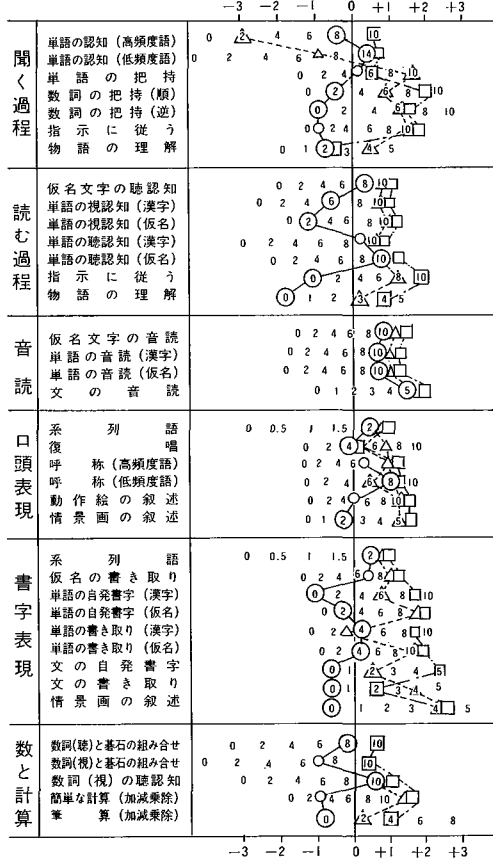


図2 失語症鑑別診断検査 (Alzheimer 病)

く似たプロフィールが観察された。

c. 多発梗塞性痴呆 (MID) の言語障害

図3は、MID 3例(右)とSDAT 2例(左)に行ったSLTAのプロフィールを比較したものである。総括的にいうならば、MIDの言語障害は質的にも量的にも各症例間のバラツキが大きい。しかし、顕著な巣症状を示さないMIDで痴呆が高度になると、重症のSDATと同様なプロフィールを示すことがある。

d. ピック病 (PD) の言語障害

図4は、1例のPDにおけるSLTAの結果を示す。このプロフィールでは、言語理解、言語表出、書字および読解の障害がいずれも顕著であり、他の痴呆、たとえばSDATならば、これほどの言語障害を有する症例ではすでにかかなり高度の痴呆を有するはずである。しかし、この症例におけるWAISの結果は、動作性IQが100であ

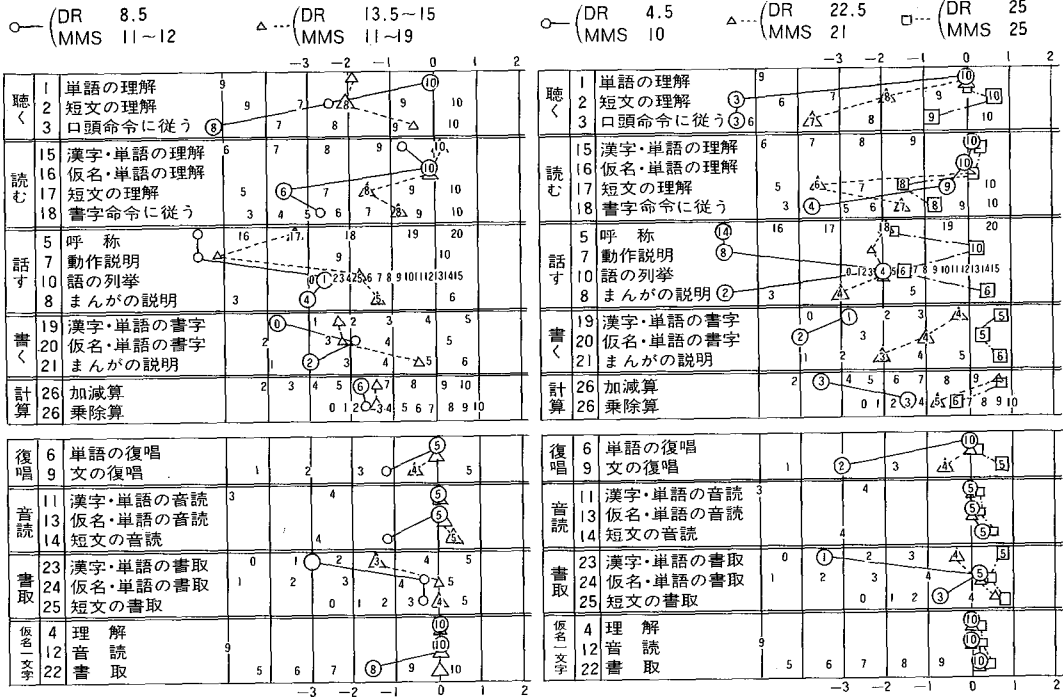


図3 標準失語症検査成績
(左: SDAT, 右: MID)

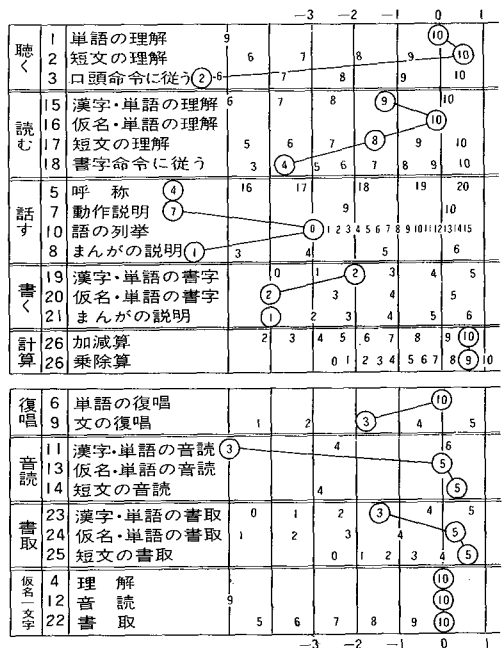
り、この症例の言語障害は明らかに全般的知能低下のレベルを超えたものである。その他の特徴的所見(松原ら, 1984)をも考慮に入れるならば、本症例の言語障害は正に失語(超皮質性感覚失語ないし語義失語)そのものであるということが出来る。

e. SDATの言語障害と失語症状との比較

図5は、SDATとBroca失語における老研版テストの結果を比較したものであり、図6は、SDATとWernicke失語におけるSLTAの結果を比べたものである。ここではそれぞれのプロフィールを比較するよりも、各二者の質的な相違を明確にすることが重要であると思われる。

上述のように、SDATの言語障害では失語の際にしばしば観察される語彙、アナルスリア、音韻変化などはまったく認められない。さらに、表3ならびに図7に示されたような顕著な保統、錯語、失名辞(anomia)などは、失語ではごくありふれた症状であるが、DATではこのような言語症状はほとんどみられることはない。

TT: 35/62(53/62)
WAIS: IQ 77 $\begin{cases} VIQ & 61 \\ PIQ & 100 \end{cases}$



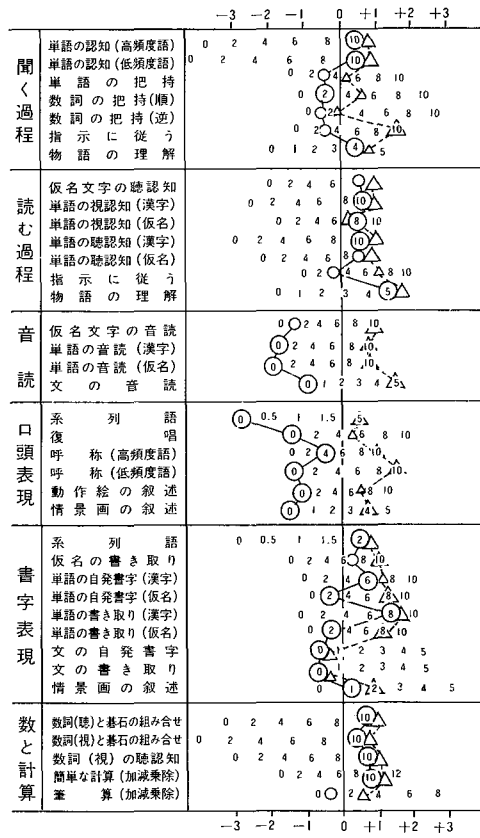
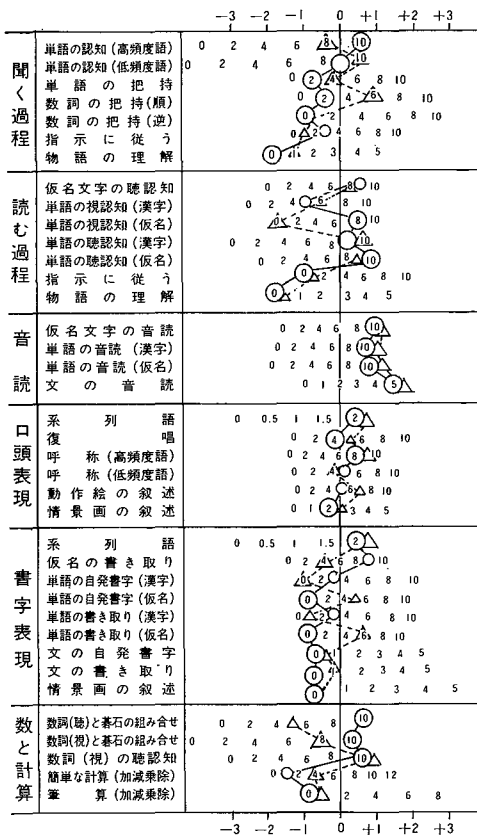
註: ここでは非失語症者150人のデータに基づくZ得点が計算されている。

図4 標準失語症検査成績 (Pick's disease)

○—DR 10; TT 22/62
 △…DR 4; FIQ 60以下

○—3 POM

△…27 POM



○—(DR 8.5, MMS 12)

△…(DR 8.5, MMS 11)

○—Case T. T.

△…Case I. N.

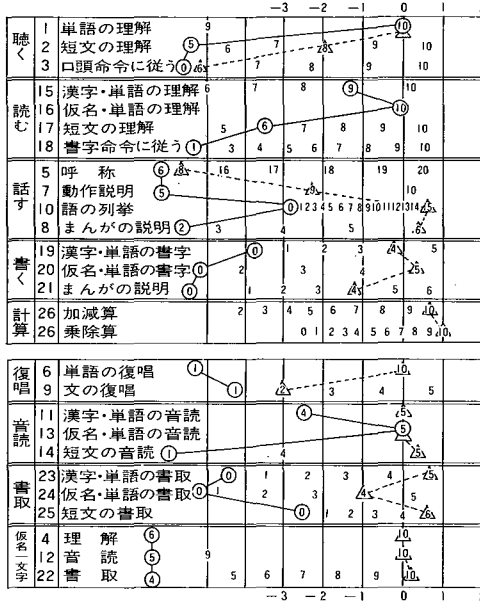
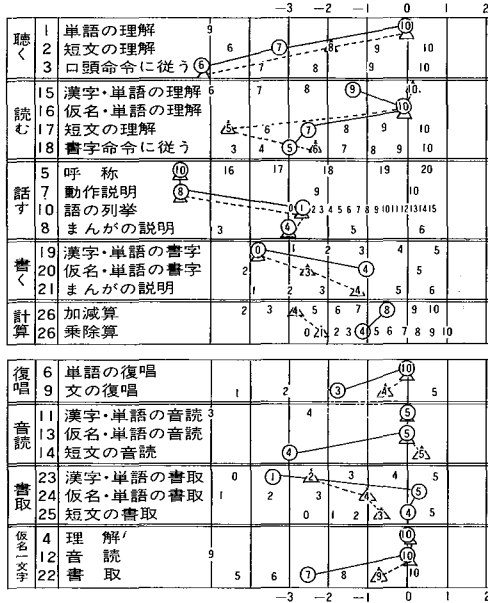


図5(上) 失語症鑑別診断検査 (左:SDAT, 右:Broca's aphasia)

図6(下) 標準失語症検査成績 (左:SDAT, 右:Wernick's aphasia)

表 3 呼称検査の成績 (Wernicke 失語患者)

本	: グキョー キョー
鉛筆	: シンピツ (字性錯語)
犬	: イヌ (正)
時計	: イヌでない (保続傾向)
御飯	: イ . . . イ . . . メシ (正)
こま	: イヌでない コ . . . (保続傾向)
山	: シンブンでない (語性錯語の傾向)

4. 考 察





a. DAT の言語障害とその問題点

表 4 は, SDAT の言語障害と失語との相違点を要約したものである。また Kertesz(1985)⁴⁾は, 失語の診断基準として, 錯語, 了解障害および失名辞 (anomia) の項目を挙げている (表 5)。上述のように, DAT の言語障害には顕著な了解障害は認められるが, 錯語や失名辞がそれほど明確

II 話す 9. まんがの説明

指示: 「このまんがの筋を説明して下さい。(例を指さしながら)ここに男の人がいますね。(第1こま目を指さして)ここから続きを話して下さい。」
 制限時間: 5分, カード: P.34, 中止A: 1分経過してもなお意味のある発語がない時



問 題	反 応
① 	. . . すい . . . すき . . . つい . . . このあの すい . . . すき . . . をもって こいて . . . あの あるいてきます
② 	この子どもの人が, ぼおしを おね ぼおしが と と ぬけ とれ その とり とり とり に行った
③ 	で それ 水に ほうしが水にはいって そのほうしで すいて あで とり もってきた もう 家の中へ ほうしを かれ あげた そして かれへ おいたもんだから すてってを利用して ほうし を あげ あ あ あげ あげた
④ 	

6
段
階
評
価

中止B: 5で段階6,5が6題以下, かつ6で7題以下, かつ7で1題以下

図 7 Wernicke 失語患者の自発語 (まんがの説明)

表 4 SDAT の言語障害と失語との比較

	SDAT の言語障害	失 語
言語了解障害	語彙の要素はまったくない。 内容の難易度と関連する。	語彙の要素あり。内容の難易度と関連しないことがある。
言語表出障害	非流暢性にはならない。失構音はない。喚語困難はあるが, 錯語や保続は少ない。	流暢型と非流暢型がある。時に失構音あり。喚語困難, 錯語, 保続は時に高度。
復唱障害	復唱は良好で, 超皮質性感覚失語の形をとる。	Broca 失語や Wernicke 失語では復唱障害は顕著
読字障害	音読は良好であるが, 読解は顕著に障害。	Broca 失語や Wernicke 失語では時に読解よりも音読の方がさらに不良。
書字障害	全般的に高度である。 仮名よりも漢字の方が不良。	Broca 失語や Wernicke 失語では漢字よりも仮名が不良なことがある。
要 約	全般的な知的障害の部分現象といえる。	言語機能の「道具的側面」の障害といえる。

表 5 失語の臨床診断基準 (Kertesz)

1) 音素性 (字性) または意味性 (語性) 錯語
2) 了解障害
3) 語発見の困難, つまり失名辞 (anomia)

に存在するかどうかは疑わしい。

次に, SDAT と AD の言語障害の異同が問題であり, 両者の特徴が異なるとする Seltzer と Scherwin (1983) などの見解に対して, Cummingsら(1985)¹⁾などは両者の間にまったく差異を認めていない。われわれの観察したところでは, Cummingsら(1985)¹⁾に近い結果が得られたが, 時間的な要素を考慮に入れるならば決して両者を同一視することはできない。

DAT における言語障害の発現頻度については各研究者の間で一致した見解が得られていない。われわれの結果では, DR によって predementia ないし dementia と判定された痴呆患者の全例が明らかな言語障害を呈したのであるが, この点について確実に豊かな結論を得るためには, これよりも遙かに厳密な研究方法が必要である。

b. 他の痴呆性疾患の言語障害との比較

表 6 に結果の概要を示したが, 機会があればこの点についても詳しく論じてみたい。

5. 結 語

DAT の言語障害について formal は失語症検査を行い, ほぼ表 4 および表 6 に示した結論を得た。

本研究には次の諸氏に御協力いただいたことを付記し, 深甚の謝意を表したい [相野田紀子, 勝木 準(以上, 金沢医大耳鼻咽喉科), 榎戸秀昭, 松原 三郎, 平口 真理, 玉井 顕, 田口 真源 (以上, 金沢医大神経精神科)]。

文 献

1) Cummings JL, Benson DF, Hill MA, et al: Aphasia in dementia of the Alzheimer type.

表 6 各種痴呆における言語障害の比較

I. SDAT (狭義) と AD 言語障害の構造は同じ。ただし, 両者の時間的な経過は非常に異なる。
II. SDAT と PD SDAT の言語障害は痴呆の部分現象に過ぎないが, PD では痴呆の程度を大きく超える言語障害 (つまり失語) となりうる。
III. SDAT と MID SDAT の言語障害はほぼ一定の傾向を有し, かつ痴呆の重症度に影響される。 MID の言語障害は, 質的にも量的にも各症例間のバラツキが大きい。

Neurology 35: 394-397, 1985

2) Faber-Langendoen K, Morris JC, Knesevich JW, et al: Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. Ann Neurol 23: 365-370, 1988
3) 浜中淑彦: 痴呆の失語学—失語研究の新局面—。脳神経 38: 7-25, 1986
4) Kertesz A: Aphasia. In Handbook of Clinical Neurology (edited by Frederiks JAM), Elsevier, Amsterdam, 1985, Vol 45, pp 287-331
5) 松原三郎, 榎戸秀昭, 鳥居方策, ほか: 語義失語を呈した初老期痴呆の 1 例: 失語症研究 4: 59-69, 1984
6) 松原三郎, 榎戸秀昭: Verbal Stereotype (Pick 病の側頭葉型)。精神医学 26: 711-716, 1984
7) 松原三郎, 中山 渉, 三原栄作, ほか: Alzheimer 病における神経心理学的症状の特徴。失語症研究 6: 1167-1175, 1986
8) 中川敦子, 鳥居方策: 神経心理学的検査による分裂病性痴呆とアルツハイマー型老年痴呆の比較。精神医学 31: 935-945, 1989
9) 笹沼澄子: 健常老人および痴呆老人における高次脳機能検査の成績。老年精神医学 5: 503-516, 1988
10) Selnes OA, Carson K, Rovner B, et al: Language dysfunction in early- and late-onset possible Alzheimer's disease. Neurology 38: 1053-1056, 1988

アルツハイマー病における アミロイド β 蛋白遺伝子の発現

Expression Of Amyloid β -Protein Gene In Alzheimer's Disease

京都大学医学部神経内科

田中 静吾*

1. 緒 言

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の病理学的特徴の一つは、老人斑、あるいは脳血管へのアミロイド β 蛋白の沈着である。この β 蛋白をコードする mRNA の相補的 DNA (cDNA) がクローニングされ、その前駆体 (amyloid β -Protein precursor: APP) の塩基配列が決定された。この cDNA から推定された APP は、695 アミノ酸からなり、膜レセプター様構造を有する糖蛋白 (APP695) であった¹⁾。

その後、APP695 の細胞外領域中に、56 アミノ酸からなるプロテアーゼインヒビター領域の挿入された APP751、さらに 19 アミノ酸の挿入配列をもつ APP770 の存在が見出された²⁾ (図 1)。

一方、染色体遺伝子の解析から、APP 遺伝子が単一コピーであること、56 アミノ酸および 19 アミノ酸の挿入配列はそれぞれ一つのエクソン (これらを仮にエクソン I、J と呼ぶ) によりコードされていることがわかった。したがって、3 種の APP mRNA が一つの APP 遺伝子から alter-

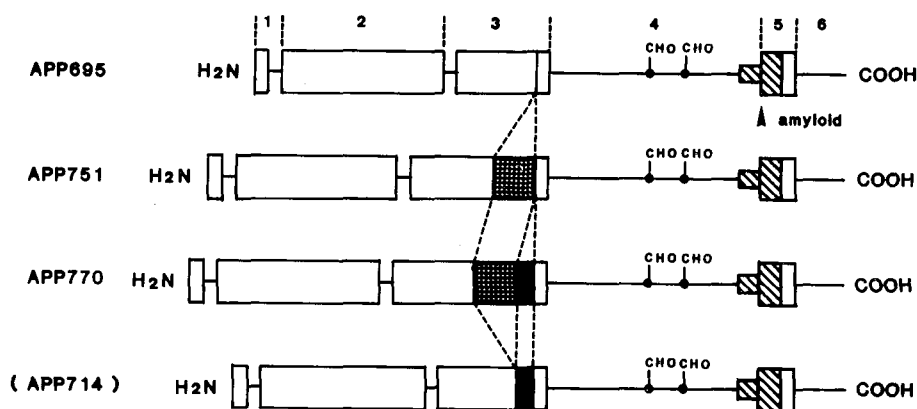


図 1 アミロイド β 蛋白前駆体 (APP) 各種の構造 (文献¹⁾²⁾ による)

1. signal sequence. 2. cysteine-rich region. 3. highly negatively charged domain. 4. N-glycosylation site region. 5. transmembrane segment. 6. cytoplasmic domain.

斜線部がアミロイドとして沈着する β 蛋白部分を示す。

*Seigo TANAKA, M.D.: Department Of Neurology, Faculty Of Medicine, Kyoto University, Kyoto.

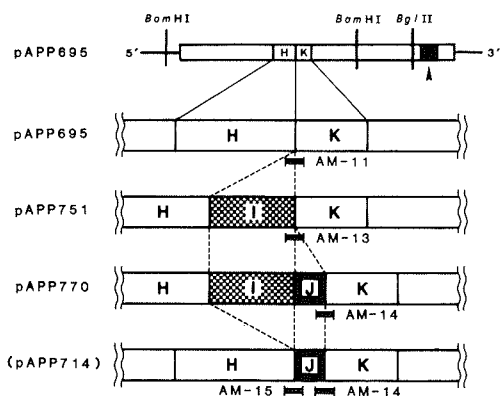


図2 APP cDNA および合成オリゴヌクレオチドプローブ (文献²⁾)。Iがプロテアーゼインヒビター領域をコードする挿入配列を示す。矢頭はβ蛋白をコードする部分、AM-11, -13, -14, -15は、それぞれの cDNA に相補的なプローブを示す。

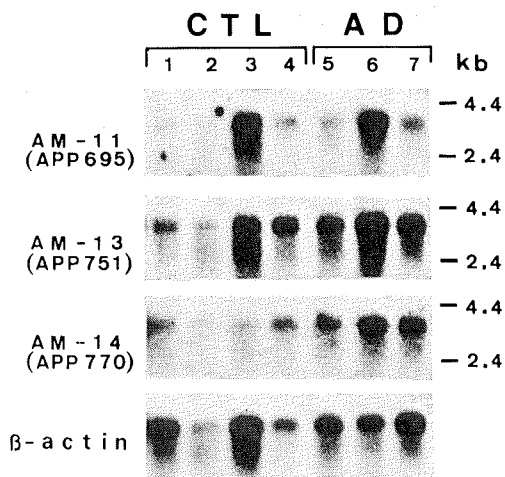


図3 ノーザンブロット解析 (文献³⁾)

native splicing で生じることが推定された。

β蛋白前駆体からβ蛋白部分が切り出され、アミロイドとして沈着する過程には、種々のプロテアーゼの関与が予想される。したがって、APP中のプロテアーゼインヒビターがこの代謝過程に作用し、アミロイドの沈着をひき起こす可能性が考えられる。われわれは、アミロイド沈着とこのプロテアーゼインヒビターの関係を追求する目的で、ヒト脳における APP mRNA の発現の解析を行ってきた³⁾。

2. 方法

解析材料にはヒト剖検脳 (前頭葉 Brodmann 9 および10野) を用い、Chirgwin らの方法、およびオリゴ (dT) セルロースクロマトグラフィを用いてポリ (A)⁺RNA を単離した。この中から、βアクチン mRNA を指標として、RNA の保存状態の良いものを選び、ノーザンブロット解析にて APP mRNA の発現の検討を行った。

プローブには、各タイプの APP mRNA を区別できる24ないし26塩基の合成オリゴヌクレオチドを用いた (図2)。

3. 結果

AM-11, AM-13, AM-14 各プローブにより、いずれのヒト脳サンプルでも3.5kb 付近にバンドを認め、APP695, APP751, APP770 の各 mRNA

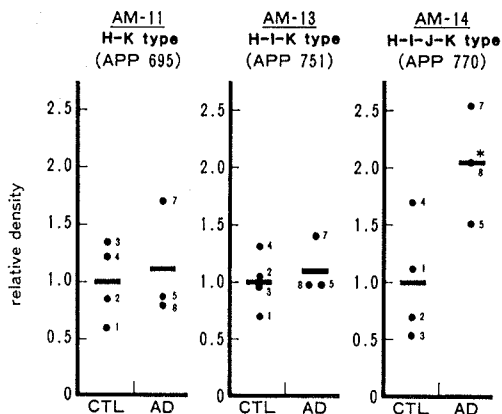


図4 各種 APP mRNA の相対的な発現量 (文献³⁾) βアクチン mRNA に対する発現比の平均を CTL 群を1として示す。

* $p < 0.05$, Student *t*-test.

がヒト脳で発現していることが確かめられた (図3)。しかし、AM-15プローブによってはバンドを認めず、Jのみ挿入された“APP714” mRNA は検出できなかった。βアクチン mRNA を内部標準として、それぞれの APP の mRNA 量を比較したところ、APP695 と APP751 に関しては、AD 群と対照 (CTL) 群で差はなかったが、APP770 は AD 群で有意な増加を認めた。AD 群の CTL 群に対する APP695, APP751, APP770 各 mRNA の発現比 (AD/CTL) は、それぞれ 1.12, 1.11, 2.04であった。

4. 考 察

以上の結果より、アミロイドの沈着が、単にβ蛋白遺伝子の過剰発現によるものでなく、プロテアーゼインヒビターをもつ前駆体、特にAPP770の産生増加により引き起こされている可能性が示唆された。この結果を確かめる目的で、リボヌクレアーゼプロテクション法により各種 APP mRNA の発現比の検討を行っている。それによると、ヒト脳では APP695 mRNA がもっとも多く発現し、全 APP mRNA の50~65%を占め、次いで APP751 mRNA が30~45%で、APP770 mRNA は10%以下と最も少ない発現比を示している。また、APP770 mRNA の発現比率はAD群でCTL群の約2倍を示し、これはノーザンブロット解析を支持する結果である。現在、さらに脳の部位別にこれらの解析を行い、APP遺伝子の発現様式とアミロイド沈着の関係を検討中である。

以上、アミロイド沈着機構の解明に向け、APP遺伝子の発現という側面からアプローチを行っているが、もう一つの重要な側面としてAPPの代謝過程の解明があげられる。そのうち、今回の実験結果との関連で、APPの代謝に関与するプロテアーゼ、特にAPP内に挿入されたインヒビタ

ーの標的となるプロテアーゼの同定が重要である。

5. 結 語

APP遺伝子発現の解析から、AD脳においてプロテアーゼインヒビターの挿入されたAPPの産生が増加していることが示された。このインヒビターがAPPの代謝過程に作用しアミロイド沈着を引き起こしている可能性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, et al: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature (Lond)* **325**: 733-736, 1987
- 2) Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, et al: Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature (Lond)* **331**: 530-532, 1988
- 3) Tanaka S, Nakamura S, Ueda K, et al: Three types of amyloid protein precursor mRNA in human brain: Their differential expression in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* **157**: 472-479, 1988

山陰地方における 老年期痴呆の疫学的検討

An Epidemiological Study Of Dementia In Sanin District

鳥取大学医学部神経内科/教授

高橋 和郎*

1. 緒 言

われわれは、この10年来山陰地方において老年期痴呆の疫学的検討を行ってきた。今回は、アルツハイマー型老年痴呆 (SDAT) ならびに脳血管性痴呆 (VD) について、その有病率、経過によるアルツハイマー型痴呆の病型分類、痴呆の悪化要因などについて検討し、一部は髄液の acetylcholine esterase (AChE) 活性, somatostatin などを測定し、これらの値が病型とどのような関係にあるかを検討した。

2. 対象ならびに方法

検索した地域は、山陰地方における山村である大山町、岸本町、隠岐島における漁村の海士町である。大山町は人口7,741名、うち65歳以上の老年人1,236名(16.0%)、岸本町は人口6,486名、65歳以上老人904名(13.9%)、海士町は人口3,452名、65歳以上老人は772名(22.4%)である。これらの地域において、過去10年間老人検診を行うとともに地域の行政機関と共同で悉皆調査による老年期痴呆の疫学調査を行ってきた。方法は、すでに深田¹⁾、浦上²⁾によって報告した通りである。また一部の症例については、血中の eicosapentaen 酸 (EPA) を測定し、また一部については、大学に入院し髄液の AChE 活性ならびに somatostatin を測定した。大山町の痴呆患者については5年間 prospective に追跡調査を行い痴呆の進行状態をみた。痴呆の判定には長谷川式な

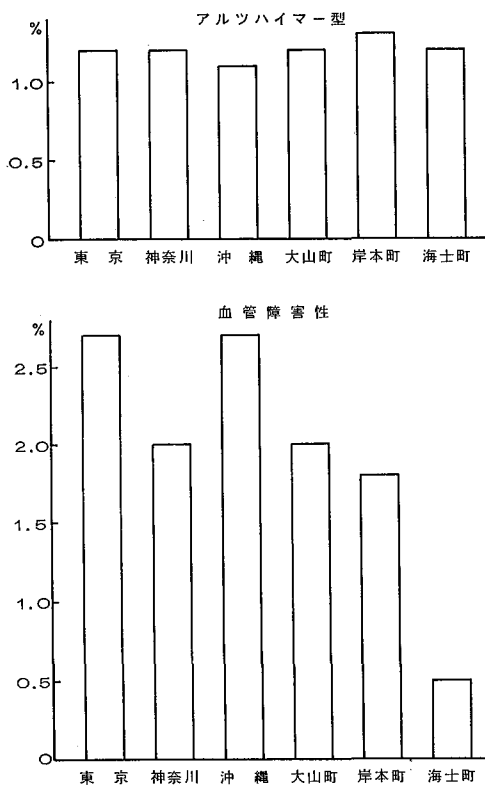


図1 老年期痴呆訂正有病率 (65歳以上)

らびに柄沢式簡易痴呆検査法を行い、その成績を参考として判定した。

3. 成 績

*Kazuro TAKAHASHI, M.D.: Professor, Division Of Neurology, Institute Of Neurological Sciences, Tottori University, School Of Medicine, Yonago.

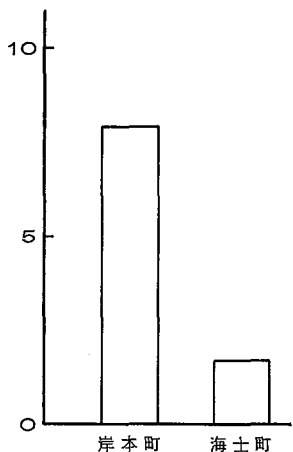


図2 脳卒中訂正有病率 (人口1,000人対)

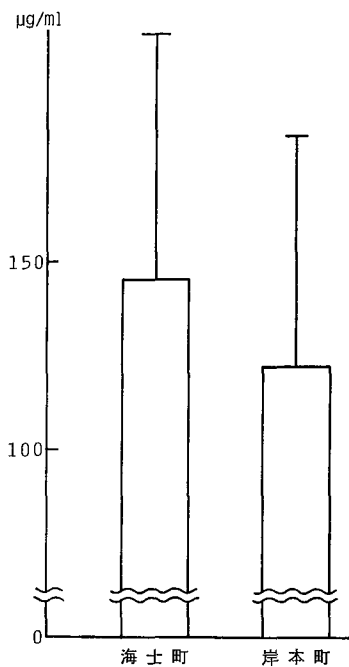


図3 EPA

a. 痴呆の有病率

農村部では、大山町で65歳以上老人の4.4% (SDAT 1.9%, VD 2.9%), 岸本町で4.1% (SDAT 1.3%, VD 1.8%)であり、ほぼ東京、神奈川、沖縄などと同様であったが、海士町では2.6% (SDAT 1.2%, VD 0.5%)であり、海士町ではVDが他の地域に比し少ないため老年期痴呆が少なかった(図1)。各年代別にみても海士町

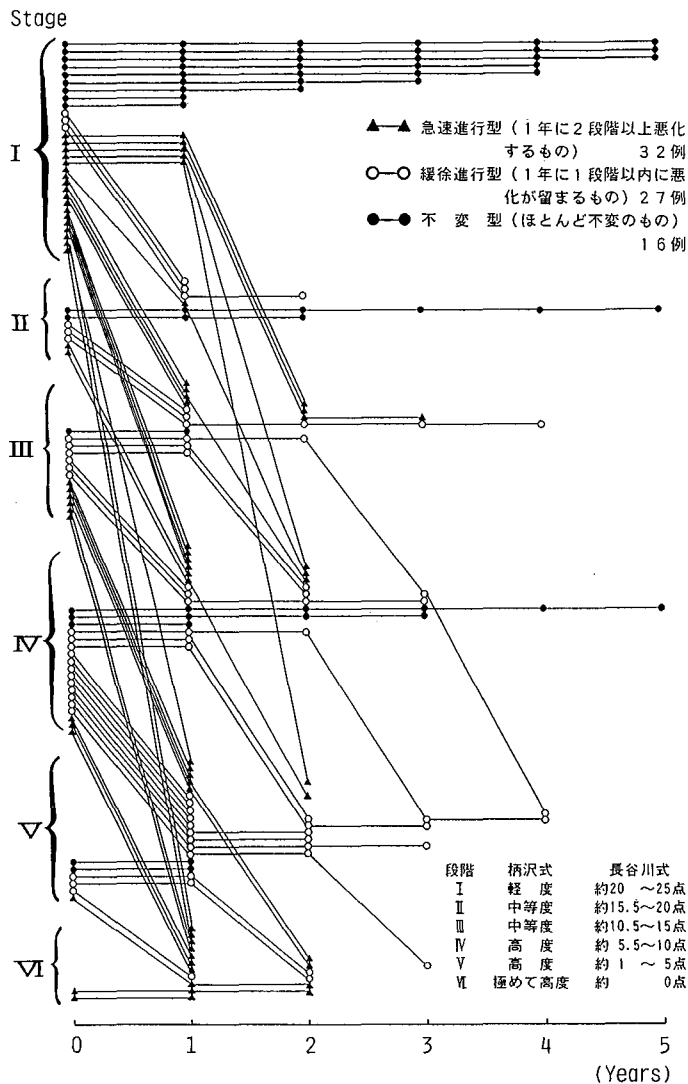


図4 痴呆の経過

では他地域に比してVDが少なく、これは、海士町において脳卒中訂正有病率が岸本町などに比して少ないことと関係があると思われた(図2)。

さらにEPAを測定すると、岸本町に比し海士町では有意に高値を示した(図3)³⁾。

b. 痴呆の経過

SDATにおける痴呆を柄沢式と長谷川式を組み合わせて6段階に分けて進行度をみると、1年間に2段階以上進行するもの(急速進行型, A群) 1年間に1段階以内に悪化が留まるもの(緩徐進行型, B群), ほとんど不変のもの(不変型, C群)に分けることができた(図5)。これらのうち髄液

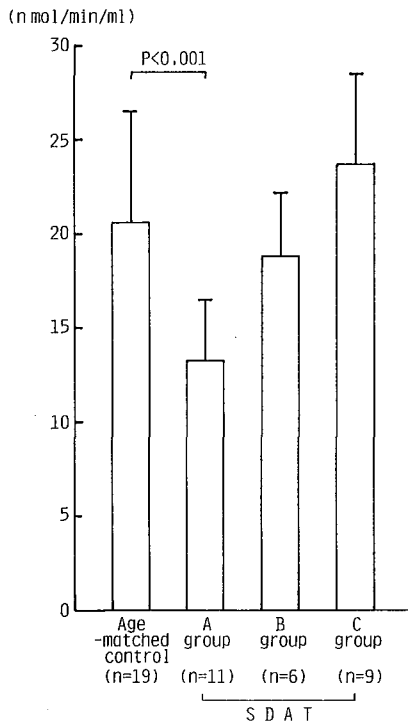


図5 AChE activity in CSF

検査が可能であったものについて髄液中AChE活性をみると、A群のみが明らかな低下を示し、B、C群は低下がみられず、これらB、C群とA群は異なった亜型と考えられ、A群のみが本来のアルツハイマー型痴呆と考えられた(図5)。Somatostatin 値も同様の傾向がみられた。VDでも急速に悪化するものと長く不変のものがみられた。不変のものは一般に周囲の者の care のよいものが多かった。

c. 増悪因子

増悪因子としてはSDAT, 特にA群では不明なものが多く、VDでは本来の運動障害あるいは脳卒中中の再発作などによるADLの低下で寝たきりとなるのが痴呆を増悪させることが多かった。また、いずれの場合も周囲からの話しかけなどの刺激が少なくなるような状態におかれることが増悪因子と考えられるものがかなり認められた。

ADLの悪化では、SDATにおいては骨折がそのきっかけになることも多かった。

d. 予後

SDAT 24例, VD 29例につき5年後の死亡率をみると、それぞれ79%, 72%, で、両者に有意差を認めなかった。

e. 出生時両親の年齢

SDATにおいては、Dawn 症候群にみられるように父親ならびに母親の高齢出産が、知能の良い、いわゆる優秀老人に比して多い傾向がみられた⁴⁾。

4. 考察ならびに結論

SDATの有病率は本邦においてあまり地域によって変動が少なく、ほぼ65歳以上老人の1.0~1.5%であり、このことは本症が遺伝子など素因に関連したものである可能性を示す。また、SDATのうちにも初老期に始まるアルツハイマー病(AD)と同一範疇に属するものと、正常ADとの中間に属するものがあるように思われる。これら中間的なものが正常の老化とどのような関連にあるかが今後の問題であろう。これに比し、VDでは地域差が大きく、これは脳卒中の危険因子の多い地域とそうでない地域があることに関連する。このような地域の生活様式を検討することは今後の痴呆対策に重要と思われる。

参考文献

- 1) 深田倍行: 脳卒中の疫学と危険因子の検討. 米子医誌 34: 308-328, 1483
- 2) 浦上克哉, 高橋和郎: 痴呆の疫学. 臨牀と研究 64: 1040-1043, 1987
- 3) 井後雅之: 脳卒中及び老年期痴呆の疫学的検討. 米子医誌 36: 310-324, 1985
- 4) Urakami K, Adachi Y, Takahashi K: A community-based study of parental age at the birth of patients with dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol 46: 38-39, 1989

久山町における痴呆の疫学

Epidemiological Study On Senile Dementia In The Town Of Hisayama

九州大学医療技術短期大学部

上田 一雄* 河野 英雄*

九州大学医学部第二内科

藤島 正敏**

1. はじめに

久山町研究は住民の追跡調査記録が長期にわたって保存されており、死亡例の80%以上が死後剖検を受けている。この集団を対象とした痴呆調査は、有病率を算定した痴呆例を病理学的に確認すると同時に、痴呆例の予後やその関連要因を明らかにすることが可能である。われわれはすでに retrospective に、満60歳以上の久山町連続剖検606例中に老年痴呆、血管性痴呆がそれぞれ3.8%含まれ、血管性痴呆には発症前の拡張期血圧高値が関連することを指摘してきた¹⁾。本研究では、以上の諸点を prospective に調査しようとするものである。

2. 対象と方法

昭和60年1月1日現在、久山町に住民登録を有する満65歳以上の総人口は男性378名、女性560名の合計938名であった。このうち男性353名(93.3%)、女性534名(95.4%)について、昭和60年5月1日から12月31日までの8ヵ月間に痴呆調査を施行した。未調査者51名の内訳は、この期間内の死亡者26名、転出者10名で、在宅しながらの未調査例は15名であった。調査方法は、同一医師による面接、一般および神経学的検査を行った。痴呆診

断のスケールとしては、柄澤らの老人ボケの程度の臨床判定基準²⁾によったが、合せて長谷川式簡易知的機能審査スケール³⁾の評価結果を参考とした。痴呆の原因別分類は主として柄澤らの方法に準拠したが、脳血管障害の発症が疑わしい例には Hachinski らの ischemic score⁴⁾ を適用した。断面調査を受けた満65歳以上の住民887名は久山町追跡調査システムに包括されて追跡され、死亡した場合は剖検を受けた。断面調査で痴呆と判定された例では、可能なかぎり詳細な周辺の医療情報が収集され、CT スキャン検査が施行された。本報告では、昭和61年1月1日から昭和62年8月31日までの間に、追跡調査またはその後の検査や収集した情報を分析した結果の概略について述べる。

3. 結果

臨床的判定基準によって、男性353名中19例(5.4%)、女性534名中40例(7.5%)、総計887名中59例(6.7%)を痴呆例と診断した。女性は男性の約1.2倍であった。

図1に性・年齢階級別の痴呆有病率を示した。男女とも80歳以上になると痴呆の有病率が急増した。図2には、痴呆の原因疾患別頻度を男女別に

*Kazuo UEDA, M.D. (Professor) & Hideo KAWANO, M.D.: School Of Health Science, Kyushu University, Fukuoka.

**Masatoshi FUJISHIMA, M.D.: Professor, 2nd Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

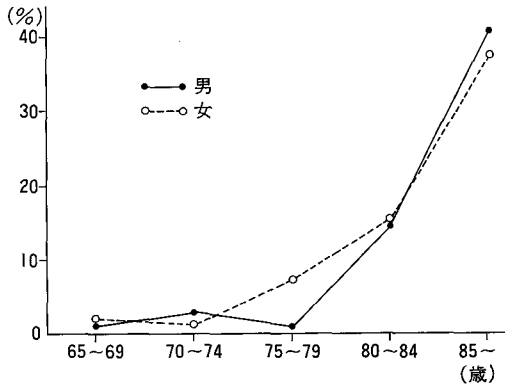
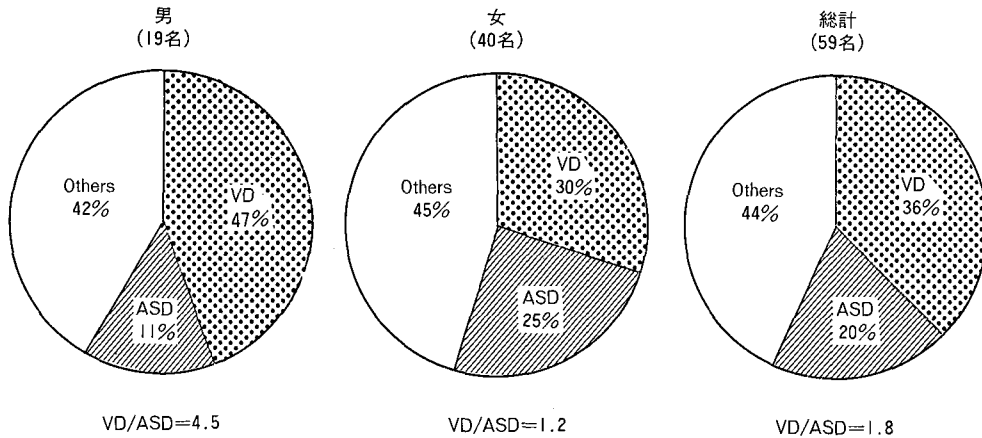


図1 性・年齢階級別の痴呆有病率—久山町 昭和60年—

示した。痴呆の病型は、脳血管性痴呆 (vascular dementia, 以下 VD), 老年痴呆 (Alzheimer 型痴呆, 以下 ASD), 鑑別困難な痴呆およびその他 (以下 Others) に分けた。男性では VD 47%,

ASD 11%で, VD/ASD は4.5, 女性ではそれぞれ30%, 25%, 1.2で VD の割合は男性が高い傾向がうかがわれた。男女併せると VD 36%, ASD 26%, Others 44%となり, VD/ASD は1.8であった。すなわち, 久山町住民高齢者中にはVDが ASD の約2倍高い有病率を示した。しかし約40%以上に Others が認められており, 今後これらについての詳細な検討が必要であることが示唆された。

昭和61年1月1日から昭和62年8月31日までの1年8ヵ月の間に, 痴呆59例中21例が死亡し, そのうち19例を剖検した。また, 28例で診断後 CT 検査を施行した。痴呆59例中47例(80%)で, CT 検査または剖検で脳病変を確認しえた。表1に柄澤らの臨床的診断基準による痴呆病型別診断と脳病変の一致率を示した。脳病変を確認しえた47例中31例(70%)で, 臨床診断を支持する脳病変が得られた。病型別に見ると, VD 19例中17例



VD: 脳血管性痴呆 ASD: 老年痴呆 Others: 鑑別困難な痴呆及びその他

図2 痴呆例に占める痴呆各病型別頻度

表1 柄澤らの臨床的診断基準による痴呆病型別診断と脳病変の一致率

痴呆病型別診断	検索例数	一致例数	検索方法		一致率(%)
			剖検 ¹⁾	CT	
脳血管性痴呆	19	17	8	9	89.5
老年痴呆	7	5	4 ²⁾	1 ³⁾	71.5
鑑別困難な痴呆及びその他	21	9	0	9	42.9
計	47	31	12	19	70.0

¹⁾CT と剖検の両者の施行例は剖検に含めた。²⁾老人斑, アルツハイマー神経原線維変化。³⁾脳血管性病巣なく, 脳萎縮のみ。

表2 痴呆病型診断と脳病変不一致例の検討(鑑別困難な痴呆例)

症例	病型診断	長谷川式 スケール	脳卒中発作	CT所見	剖検(最終)診断	調査から死亡 までの期間
87歳男	CBS	16.5	不明瞭	局在病変なし	VD (MID)	9カ月
82歳男	CBS	19.0	不明瞭	多発性低吸収域	VD (MID)	生存
93歳女	CBS	16.0	VB-TIA?	検索せず	VD (MID)	9カ月
87歳女	CBS	14.5	意識消失発作	LDA (前頭葉)	VD(Embolism?)	生存
86歳女 ¹⁾	CBS	8.0	不明瞭	検索せず	VD (MID)	7カ月
83歳女 ²⁾	CBS	13.5	不明瞭	局在病変なし	VD (MID)	1年3カ月
82歳女 ¹⁾	CBS	6.0	不明瞭	多発性低吸収域	VD (MID)	生存
79歳女	CBS	20.0	不明瞭	多発性低吸収域	VD (MID)	生存
84歳男	CBS	13.5	不明瞭	検索せず	ASD	1年3カ月
82歳男	CBS	13.0	不明瞭	検索せず	ASD	1年9カ月
82歳女	CBS	10.5	不明瞭	NPH	ASD	1年4カ月
65歳女 ³⁾	CBS	9.0	不明瞭	脳萎縮	ASD	生存

¹⁾ 高度視力障害, ²⁾ 調査後に硬膜下血腫, ³⁾ 急速な痴呆の進行。
 CBS: chronic brain syndrome, VD: 脳血管性痴呆, ASD: 老年痴呆
 MID: multi-infarcts dementia, VB: vertebro-basilar.

(89.5%), ASD 7例中5例(71.5%)でこの両者では一致率は比較的高かったが, Others では21例中9例(42.9%)と一致率は半数にも満たなかった。表2に痴呆病型としてOthersに分類したうち脳病変が不一致であった12例の概要を一括した。これらの12例は、いずれも臨床的にはchronic brain syndromeと診断せざるを得なかった。これらの例の病歴を詳細に分析しても、1例に椎骨-脳底動脈系の一過性脳虚血発作と他の1例に意識消失発作がみられた以外に、明らかな脳卒中のエピソードは認められなかった。このうち8例では剖検およびCTで脳血管性病巣が発見されたが、うち7例では多発性脳梗塞であった。1例では前頭葉に脳塞栓を考えさせる低吸収域巣が認められた。Othersに分類した他の4例は、病理学的にASDと診断された。いずれも臨床的に明らかな脳卒中のエピソードを認めず、1例を除いて痴呆の程度は比較的軽度であった。2例ではCT検査が施行されず、1例ではNPHが認められたためにASDの診断を下しえなかった。痴呆の程度が高度であった65歳の女性では、その後急速に痴呆が進行しており、当初からASDと診断すべきであった。脳病変を確認しえた47例を、形態学的診断によって、病型の再分類を試みたの

表3 最終診断による痴呆病型別分類

最終診断	例数	百分率
脳血管性痴呆	26	55%
老年痴呆	9	19%
その他の痴呆	12	26%
計	47	100%

が表3である。VD 55%, ASD 19%, Others 26%で、VD/ASDは2.9となった。久山町住民中にはVDはASDの約3倍高率であることが示唆される。

4. まとめ

久山町住民中の痴呆の有病率の検討を行い、病型別頻度について言及した。

文 献

- 尾前照雄, 上田一雄: 老年者の疾病と死因—久山町の成績から—, 日老医誌 22: 207-217, 1985
- 東京都老人総合研究所・精神医学研究室: 東京都における在宅ボケ老人の社会精神医学的実態, 1981
- 長谷川和夫: 老年期痴呆の評価, 精神医学 3: 308-311, 1984

4) Hachinski VC, Iliff L, Duboulay GH, Mc-
Allister V, Marchall J, Ross Russell RW,

Symon L: Cerebral blood flow in dementia.
Arch Neurol **32**: 632-637, 1975

アルツハイマー病と関連疾患の病理

Neuropathology Of Alzheimer's Disease And Related Disorders

東京大学医学部附属脳研究施設脳病理学部門/教授

朝長 正徳*

1. はじめに

アルツハイマー病はもともと初老期(40~65歳)に発病して特有な精神神経症状のみられる進行性痴呆であり、病理学的には、脳にびまん性の萎縮に加えて多数のアルツハイマー原線維変化と老人斑を認めることを特徴とする。これは初老期痴呆の一つとして、それほど多いものではなかった。一方、65歳以降に発病する老年痴呆では、症状が比較的軽く、いわゆる老人ぼけとして考えられていたが、病理学的にはアルツハイマー病と本質的な差は見出されないことから、この両者は同一の疾患であると考えられ、高齢化とともにその数が社会的に問題になるようになった。後者をアルツハイマー型老年痴呆と呼んだり、あるいは両者を一括してアルツハイマー型痴呆あるいはアルツハイマー病としているが、これらが単一の疾患であるかは原因が不明である現在なお問題が残る。この疾患は老人の major killer として現在世界的に精力的に研究が進められている(表 1, 2)。以下、アミロイドの話題を中心に最近のトピックスを紹介する。

2. 脳血管アミロイド

脳血管のアミロイド変性はアミロイド・アンギオパチーと呼ばれ、脳の小動脈および毛細血管へ

表 1 アルツハイマー病の研究史

1906年	Alois Alzheimer による 51 歳女性例の報告
1910年	Alzheimer 病と命名 (Kraepelin)
1938年	血管のアミロイド変性 (Scholz)
1952年	脳のアミロイドーシス (Divry)
1963年	PHF の微細構造 (Kidd)
1974年	脳のアルミニウムの増加 (Peri)
1976年	脳のアセチルコリン酵素減少 (Davies) アルツハイマー型老年痴呆は major killer (Katzman)
1982年	マイネルト基底核の変化 (Whitehouse)
1983年	ベータたんぱくの発見 (Glennner)
1985年	コリン系に NGF (Korsching)
1986年	PHF はリン酸化タウたんぱく (井原)
1987年	PHF にユビキチン (森) 家族性アルツハイマー病の遺伝子が 21 番染色体に (StGeorge-Hyslop) 前駆体たんぱくは膜たんぱく。DNA は 21 番染色体に (Kang) アルツハイマー脳抽出液に神経栄養作用 (内田, 朝長)
1988年	前駆体たんぱくに serine protease inhibitor 作用 (北口) 前駆体たんぱくは heparan sulfate proteoglycan のコア (Schubert)

のアミロイド沈着である。このアミロイドの沈着機序は不明であるが、種々な脳に局限した炎症、変性、老化により障害されて、脳の血管の透過性の変化をきたし、血液由来の前駆体が沈着

*Masanori TOMONAGA, M.D.: Director And Professor, Department Of Neuropathology, Institute Of Brain Research, Faculty Of Medicine, University Of Tokyo, Tokyo.

表 2 アルツハイマー病の病理

1. <u>神経細胞の脱落</u> ：頭頂・側頭連合野 辺縁系 皮質下大脳投射系：マイネルト核 青斑核 縫線核
2. <u>老人斑</u> ：大脳皮質 ダウン症
3. <u>アルツハイマー原線維変化</u> ：大脳皮質・皮質下 いろいろな疾患 ヒトのみ
4. <u>アミロイド・アンギオパチー</u> ：髄膜・大脳皮質
5. <u>顆粒空胞変性</u> ：海馬

し、これがアミロイド沈着の基盤になると考えられる。アミロイド・アンギオパチーは脳の老化と関連した変化で、痴呆の有無にかかわらず高齢になるに従ってその頻度が高くなる。この変化の好発する部位は髄膜、大脳皮質、小脳皮質で、とくに側頭葉、後頭葉で多く、血管壊死などの高血圧性小動脈変化の好発する大脳基底核、脳幹などでは少ない。アミロイド・アンギオパチーを示すもののほとんどは無症状であるが、この変化はときに脳出血や皮質梗塞の原因になる。これは痴呆の原因になる。また、高血圧のない高齢者で側頭葉

や後頭葉の反復性皮質出血の場合、アミロイド・アンギオパチーによるものを考慮すべきである。最近、アミロイド・アンギオパチーによる脳出血例で髄液中の cystatin C が減少し、診断的価値があるという報告がある。

3. 老人斑アミロイド

アルツハイマー病に特徴的な病理変化に老人斑がある。老人斑は大脳皮質に出現するシミ状の構造で、中心のアミロイドとその周囲の変性した突起よりなる(図 1)。この変性した突起は膨大し、その中に多くのミトコンドリアあるいはその変性した dense body, 増殖した線維がみられる。この線維は PHF で NFT を構成するものと同じである。現在、なぜこのような神経突起の変化をきたしたのか問題になっている。アミロイドの沈着による二次的な突起の変性か、逆に突起の変性によりアミロイドが局所的に沈着したのか解決されていない。最近では、アミロイドは痴呆の出現する前からみられるので、アミロイド沈着が先であると考えられている。それではこのアミロイドとは何者であろうか？

最近、Glennner ら⁴⁾は、脳の血管アミロイドを単離精製し、分子量 4,200 dalton の脳アミロイド

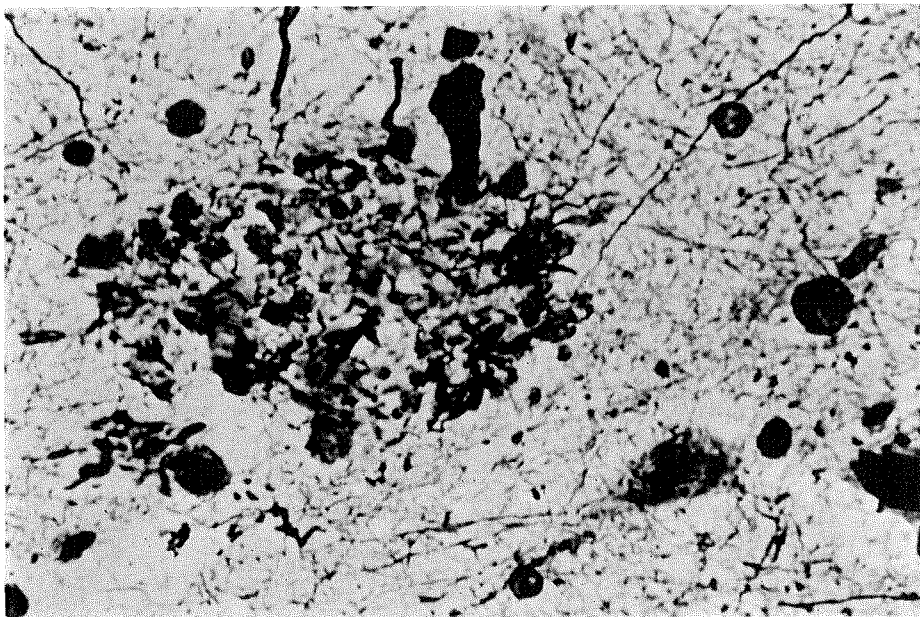


図 1 老人斑・銀染色 (×200)

表 3 アミロイドの分子生物学的性質

Amyloid= β -pleated sheet	
β protein (Glennert)	42~43
A4 protein (Masters)	
APP=amyloid precursor protein	
β protein precursor (BPP)	
Amyloid β protein precursor (ABPP)	
PreA4 ₆₉₅ , PreA4 ₇₅₁ , PreA4 ₇₇₀	
PAD=precursor of Alzheimer's disease	
A4 amyloid protein gene	

蛋白N末端から24個のアミノ酸配列を決定し、 β -proteinと名づけた。そのうち、N末端10個の合成ペプチドに対し抗血清をつくり、免疫組織化学を行ったところ、その抗体が血管アミロイドのみならず、老人斑のアミロイドとも反応することがわかり、血管と老人斑が共通の物質を含むことがわかった。金丸ら⁵⁾は、この抗体を用いて老人斑を染色し、初期の老人斑である primitive plaque が染まるのを観察しており、老人斑のアミロイドが血管由来であり、それが神経突起変性を引き起こす可能性を示唆した。しかし、一方では血管と関係のない初期の老人斑と考えられる diffuse plaque (山口)が報告されている。現在、この β -proteinのprecursorが何かが大きな問題になっている(表3)。

最近、この β 蛋白あるいはMastersら⁶⁾により老人斑より取り出されたA4-peptideのcDNAによるクローニングが行われ、これが大きなprecursor (APP)に由来することがわかった。Muller-Hillらは、これが膜の糖蛋白と考えている。興味あることに、このアミロイド前駆体蛋白のmRNAがprotease inhibitor(蛋白分解酵素物質)をコードしていることがわかった。この遺伝子の発現は老人やアルツハイマー病およびダウン症の脳で見られ、正常に行われる前駆体蛋白の分解を阻害してアミロイド沈着を引き起こす可能性が考えられている。このAPPはいろいろな生物や臓器で発現し、細胞の接着や脳では可塑性に関連する基本的な蛋白らしいことがわかってきた(表4)。脳では、とくにアルツハイマー病で障害される頭頂・側頭連合野に多く発現しているらしい。また、アルツハイマー病ではマイネルト核に

表 4 β タンパク前駆体 (APP) の機能

Cell-cell (matrix) interaction
recognition
formation
stabilization
Receptor protein
Growth factor, Plasticity
→ active peptide ligand?
→ amyloid?
→ growth factor?
→ free oxygen radicals?

2倍の産生があり皮質へ輸送されるという。これがこの病気で障害部位の選択性に関係していないだろうか。

4. アルツハイマー原線維変化のPHFとアミロイド

アルツハイマー原線維変化は老人斑とともに、アルツハイマー病や老年痴呆の脳に多数出現する変化であるが、一般の老人脳でも加齢と比較的よく相関して見出される。知能のよく保たれた老人では側頭葉アンモン角および近傍のみみられ、新皮質には稀である。この銀染色で好染する細胞内線維束は、無数の異常な小管あるいはらせん状にねじれたフィラメントからなることが見出された。これはホルマリン固定でも安定な不溶性蛋白(正常の神経細管は可溶性)で、直径220Åの管状構造を有し、800Åごとに細くなっており、周期的にねじれを有すると考えられ、これが一對の線維のらせん状にねじれたものであることがわかり、paired helical filament (PHF)と呼ばれる。このPHFの構成成分で現在まで判明しているのは、*tau*蛋白、とくに胎児に多い磷酸化したもの、ATP依存性のprotease作用に関与するubiquitinなどである。また、PHFの抗体で調べると、神経細胞以外のneuropilが同時に染まる(図2, 3)。これはPHF形成が神経細胞から突起のほうへ広がっていったのか、あるいはPHF形成以前の初期の変化(たとえば異常突起再生)を示すのか興味ある所見である。

神経成長因子(NGF)を新生動物の脳室内に投与するとacetylcholineの合成が促進される。成熟動物ではこの効果が少ないが、上行性のacetyl-

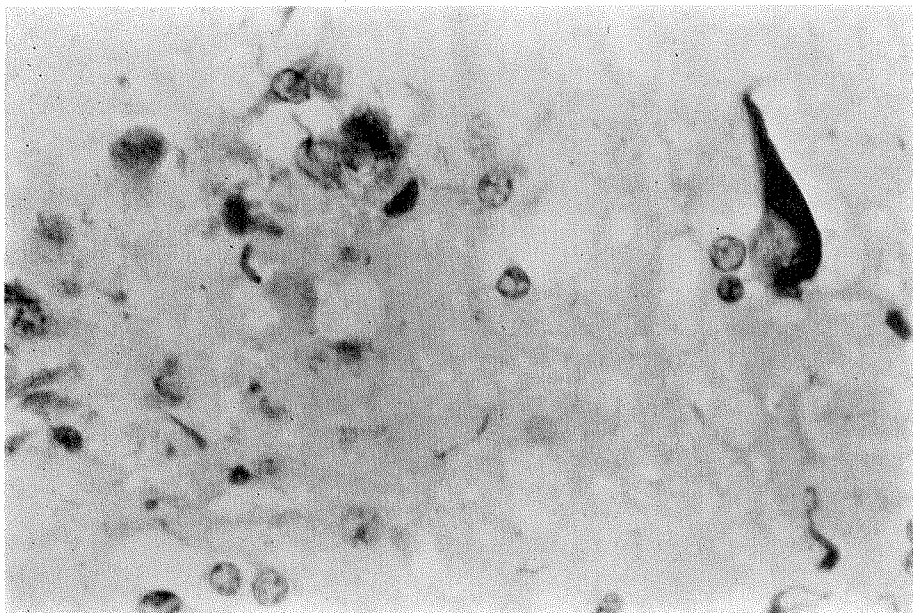


図 2 PHF 免疫染色。右側：アルツハイマー原線維変化，左側：老人斑（×200）。

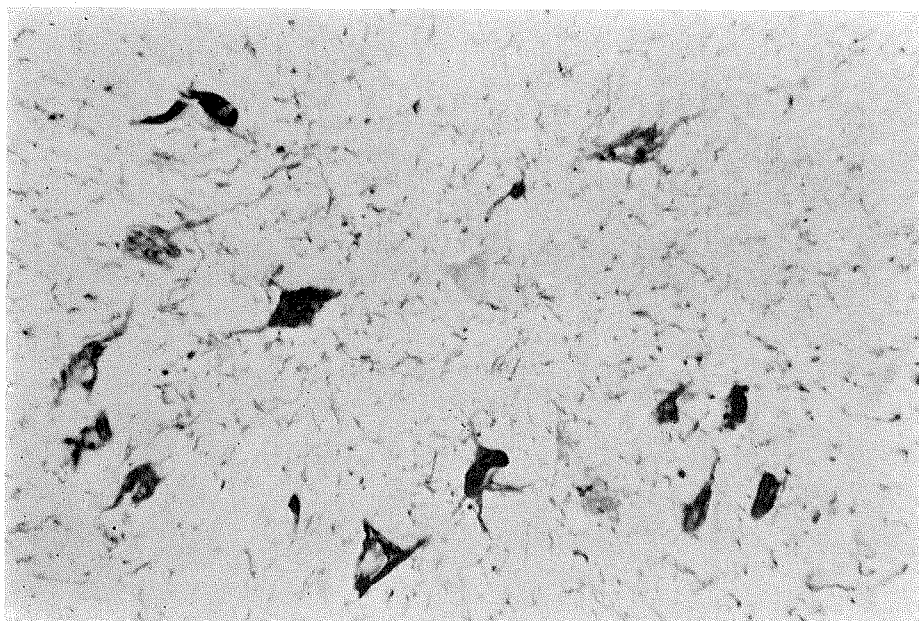


図 3 tau 蛋白免疫染色（×100）。神経細胞と neuropil に陽性。

choline 経路を障害すると NGF の acetylcholine 合成能は増加する。また、最近 NGF が成熟マウスの cholinergic neuron に見出され、また、その mRNA が海馬など大脳皮質で多く、NGF が大脳皮質で作られ、cholinergic nerve を逆行

してマイネルト核の細胞体に供給されるらしい。ヒトではまだ証明されていないし、アルツハイマー病での報告もない。一方、アルツハイマー病では異常な神経再生所見が最近注目されている（図 4）。この現象が神経細胞死につながるのではない

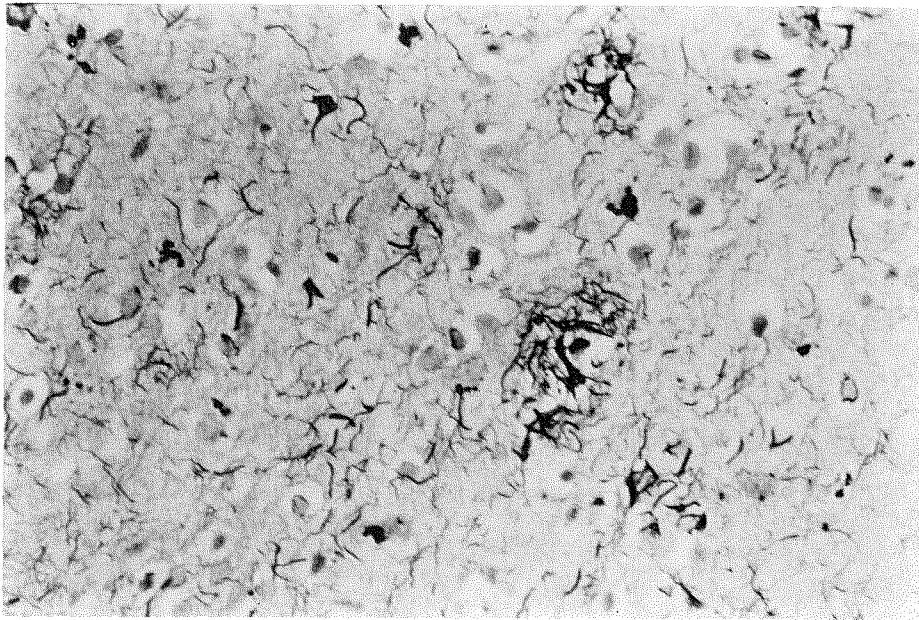


図 4 Gallyas染色 (×10)。Curly fiber (再生線維?)。

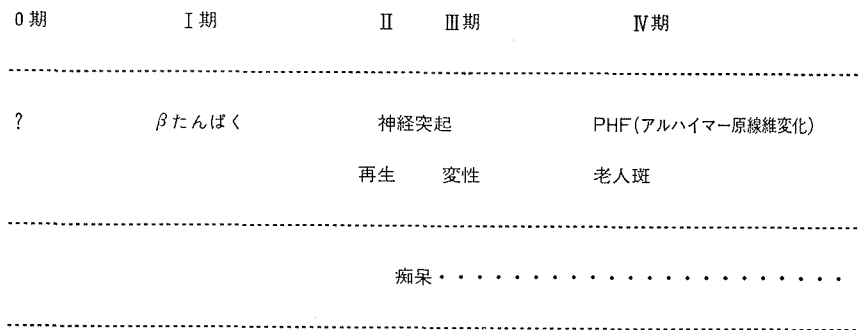


図 5 痴呆の進展機序(仮説)

かと考えられている。あるいは PHF 形成と関係があるのではないかと考えられているが(図 5)、その機序は不明である。APP の serine protease inhibitor の作用, β 蛋白の作用, 突起形成阻害物質の欠損などの説があるが、今後興味あるテーマである。

5. おわりに

脳の老化と関係の深い、このアルツハイマー病の研究は今後ますます進むと考えられる。この“disease of century”と呼ばれる疾患には多方面にわたる challenging な謎が多いからである。

参考文献

- 1) Brun A: An overview of light and electron microscopic changes. In: Reisberg, B(ed): Alzheimer's disease. The standard reference, Free Press, 1983
- 2) Price DL, Whitehouse PJ, Strube RG, et al: Alzheimer's disease and Down's syndrome. Ann NY Acad Sci 396: 145-164, 1982
- 3) 朝長正徳: Amyloid angiopathy. 日老医誌 22: 106-109, 1985
- 4) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 120:

885-889, 1983

- 5) 金丸和富, ほか: 合成脳アミロイドペプチドに対する抗血清を用いた痴呆脳の免疫組織学的研究. 医学のあゆみ 139: 841-842, 1986
- 6) Masters CL, Multhaup G, Simms G, et al: Neuronal origin of a 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

- 7) Whitehouse PJ, Price PL, Clark AW, et al: Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. Ann Neurol 10: 122-126, 1981

朝長正徳博士には平成元年7月29日(土)第3回老年期痴呆研究会において特別講演をされ、本原稿脱稿後、平成2年2月27日永眠されました。

老年期痴呆研究会関係者一同を代表し、心からご冥福をお祈り申し上げます。

ここに故朝長正徳博士の生前の業績をしのび、ご霊前に本研究会誌を捧げます。

老年期痴呆研究会会長

相澤豊三

第3回北海道老年期痴呆研究会

The 3rd 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.
伊藤 耕三
Kozo ITO, M.D.
田代 邦雄
Kunio TASHIRO, M.D.
松本 博之
Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.
安田 壽一
Hisakazu YASUDA, M.D.

安齋 哲郎
Tetsuro ANZAI, M.D.
高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.
端 和夫
Kazuo HASHI, M.D.
宮岸 勉
Tsutomu MIYAGISHI, 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)

家族性アルツハイマー病の1剖検例

An Autopsy Case Of Familial Alzheimer's Disease

北海道大学医学部神経内科

佐々木 秀直*

1. はじめに

老年痴呆の代表的疾患であるアルツハイマー病は、その多くが孤発例であるが、きわめて稀に家族内発症をきたす例のあることが知られている。家族性アルツハイマー病の1剖検例を経験したので、その臨床病理所見について報告する。

2. 症 例

44歳男性、会社員。既往歴に特記すべきことなし。40歳頃、抑鬱的になり出社をいやがるようになった。会社の書類に誤りが多くなり、物忘れが目立ち、同じことを何度も質問するようになった。この頃、某病院でアルツハイマー病と診断された。仕事ができず、退職。42歳、家事もできなくなる。また、迷子になって、警察に保護されたことがある。テレビを落ち着いて見ていられず、鏡に写った自分の姿を見て攻撃的罵声を発することが多くなり、妻が家中の鏡をかくしたりした。43歳、夜間不眠が多くなり、不安な様子で落ち着きがなく屋内を徘徊し、行動にまとまりがなくなってきた。妻と旅行に行っても、不安そうで興奮したりするようになった。自宅のトイレがわからなくなり、身支度も自分でできなくなった。また、知人に会っても識別できなくなり、言葉が少なくなってきた。在宅困難となり、紹介されて入院。

入院時、一般内科所見には異常なく、自発言語は単語、うなずきのみであり、失名詞が著明で、

吃り、錯語、保続、語間代を認めた。記憶および記銘力障害は著しく、左右・身体部位・視空間の失認や、道具失行、着衣失行、構成障害などを認めた。計算と復唱は一桁のみ正答可能な状態で、読文と書字は困難であった。病棟内の生活は独歩、徘徊、時に失禁を繰り返した。病感はあるが、抑鬱的、礼容は保たれているが、表情、動作に困惑、イライラが目立った。神経学的には、腱反射は正常範囲で病的反射を認めず、小脳失調、筋固縮、筋萎縮、感覚障害などは認められなかった。舌の動きは不良で、ミオクローヌスが自発的に、また、刺激反応性に認められた。歩行は特異で、前屈、側屈など日毎に変わる不自然な歩行姿勢が目立った。

家族歴：家系内に本例と同様の症状を呈したと推定されるものが3例あり、うち1例は他院にてアルツハイマー病と診断されていた。本症例の母親は38歳で肺結核にて死亡している（図1、家系図）。

入院時検査所見：血算・血液生化学・尿一般検査は正常範囲。血清梅毒反応は陰性、髄液検査は正常であった。脳CT scanでは広汎に大脳皮質脳溝が拡大し、側脳室も軽度に拡大していた。特に側頭葉先端の萎縮が目立った。脳波では基礎波の広汎な徐波化が著明であったが、周期性同期性放電は認められなかった。

入院後の経過：2カ月後には会話に単語もなく

*Hidenao SASAKI, M.D.: Department Of Neurology, Hokkaido University School Of Medicine, Sapporo.

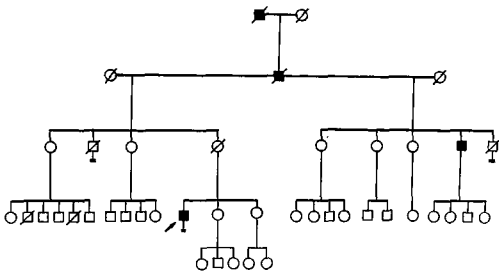


図1 家系図

(↑)印で示した症例は発端者で、本論文で提示した症例である。

なり、終日、病棟内を徘徊し、自室に帰れず、壁や障害物の前で足踏みを繰り返すようになった。吸啜反射、ミオクローヌスが徐々に目立ってきた。3カ月後には、易興奮性となり、発作的吠え声が多くなり、るい瘦が進行。仮性球麻痺が高度となり、むせが多くなった。Gegenhaltenが明瞭となり、この頃より全身痙攣発作が散発するようになった。7カ月後には、誤嚥性肺炎を繰り返して臥床状態となり、経管栄養を開始。ミオクローヌスが頻回となり、自発言語機能は崩壊。Chaddock反射陽性。12カ月後には口唇の刺激で嚥下咀嚼運動が誘発されるようになった。自発性の低下が目立ち、四肢屈曲拘縮となり、吸啜反射・下顎反射の亢進が認められた。14カ月後、肺炎を併発して死亡。経過中に繰り返して検討した脳波では、基礎波の徐波化が進行したが、発作波、周期性同期性放電などは認められなかった。全経過は5年であった。

神経病理所見：脳重量1,180g。肉眼的には軽度の萎縮性変化のみで葉性萎縮は目立たない。顕微鏡的には大脳皮質神経細胞の広汎な脱落があり、アルツハイマー神経原線維変化、老人斑の多発、アストログリアの増生が認められた。神経細胞脱落は皮質第三層に著しく、その一部に海綿状態を認めた（特に前頭葉、頭頂葉、後頭葉）。大脳基底核（特に尾状核）、マイネルト核、視床、黒質、青斑核にも神経原線維変化、老人斑が認められた。海馬の神経細胞には顆粒空胞変性が著明であった。小脳皮質、歯状核には著変を認めなかった。アミロイドアンギオパチーやkuru斑は認められなかった（図2）。

3. 考察および結語

家族性アルツハイマー病はきわめて稀であると考えられているが、筆者が獵歩し得た本邦報告例は現在までに50余を数える。遺伝様式は、一般に常染色体優性遺伝を示し、発病年齢は孤発例に比較して若年であり、中核症状は孤発例に準ずるものの進行が早く症状も重篤であるとされている。特に、ミオクローヌス、痙攣発作、付帯する錐体外路症状、錐体路障害、仮性球麻痺などが多いことが特徴である。神経病理所見は孤発例に準ずるが、病変の広がりと程度はより著しく、一部の症例では大脳皮質の海綿状態、白質病変、kuru斑類似のアミロイド斑などを伴う例が報告されている。ここに報告した症例は、家系情報から常染色体優性遺伝様式が推定され、臨床症状・経過・神経病理所見ともに、従来より報告されている家族性アルツハイマー病に、合致するものと考えられる。

近年、一部の発症家系でアルツハイマー病遺伝子が常染色体21番長腕上に存在することが報告された。その後の連鎖分析では、家系によっては結果が異なるようである。この事実は、本疾患にも遺伝的異質性が存在することを示唆している。その意味から、発症家系によって発症年齢、臨床症状、経過、病理像に差異のあることが、あらためて注目されている。一方では、“reverse genetics”による研究が導入される以前より、本疾患には感染性痴呆であるクロイツフェルト・ヤコブ病を中心とした類縁疾患と臨床症状・病理所見が重複し、鑑別の問題となる症例が注目されてきた。すなわち、アルツハイマー病の病因は単一ではない可能性をも考慮する必要があると思われる。

謝辞：本症例の神経病理所見については水谷俊雄先生（東京都立老人研）、浜田幸治先生（北祐会神経内科病院）の御教示をいただいたことを、ここに深謝いたします。また、田代邦雄教授（北大神経内科）の御校閲に感謝いたします。

参考文献

- 1) Duffy P, Mayeux R, Kupsky W: Familial Alzheimer's disease with myoclonus and 'spongy change'. Arch Neurol 45: 1097-1100,

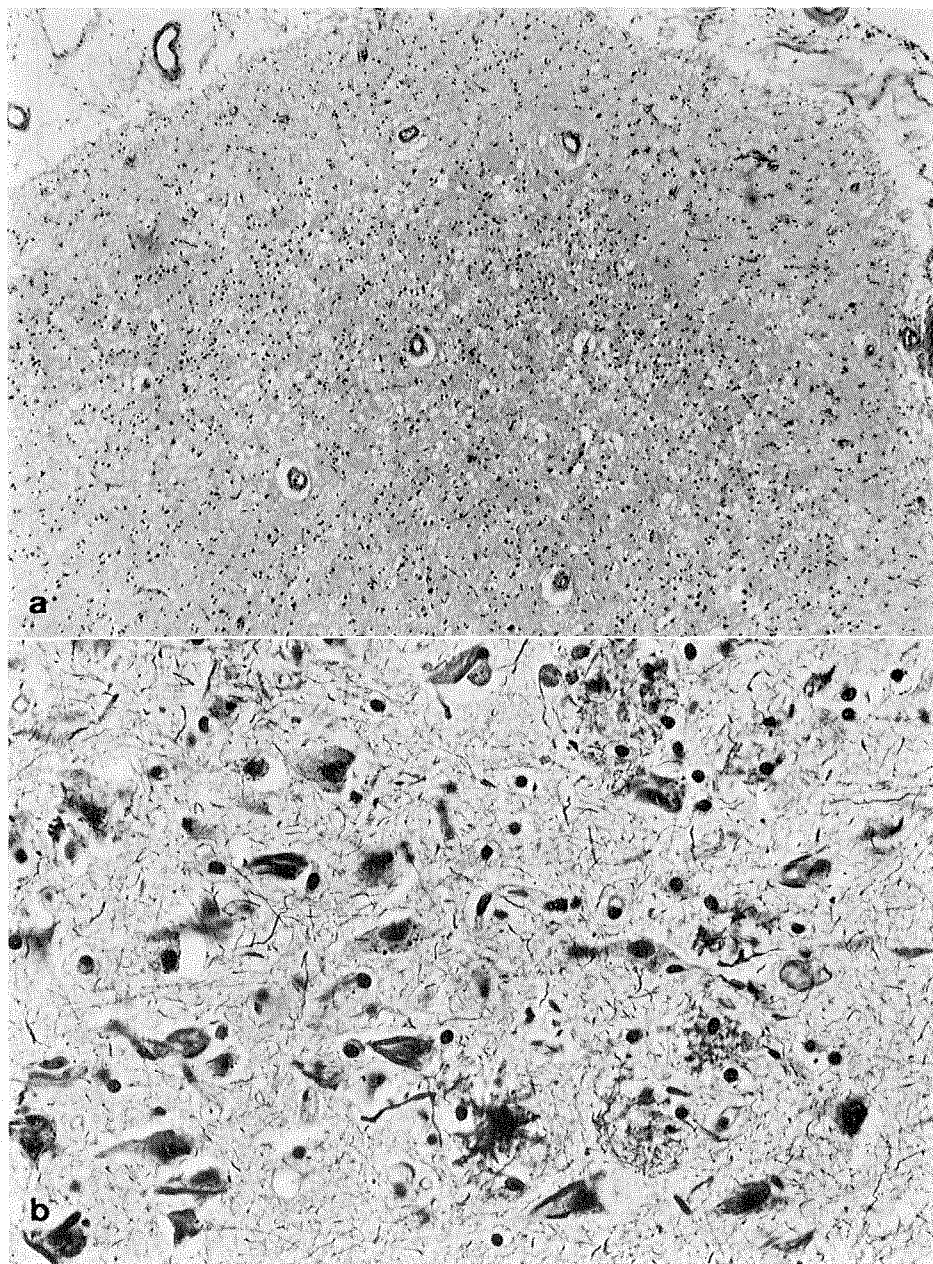


図2 a : 後頭葉皮質の細胞脱落と海綿状変化
b : 海馬神経細胞のアルツハイマー神経原線維変化と原始老人斑

1988

- 2) Bird TD, Sumi SM, Nemens EJ, et al: Phenotypic heterogeneity in Familial Alzheimer's disease: A study of 24 kindreds. *Ann Neurol* 25: 12-25, 1989
- 3) Cook RH, Ward BE, Austin JH: Studies in

aging of the brain: IV. Familial Alzheimer disease: Relation to transmissible dementia, aneuploidy, and microtubular defects. *Neurology* 29: 1402-1414, 1979

- 4) Azzarelli B, Muller J, Ghetti B, et al: Cerebellar plaques in familial Alzheimer's disease

- (Gerstmann-Sträussler variant ?). *Acta Neuropathol (Berl)* **65**: 235-246, 1985
- 5) Courten-Myers GD, Mandybur TI: Atypical Gerstman-Sträussler syndrome of familial spinocerebellar ataxia and Alzheimer's disease? *Neurology* **37**: 269-275, 1987
 - 6) Nochlin D, Sumi SM, Bird TD, et al: Familial dementia with PrP-positive amyloid plaques: A variant of Gerstmann-Sträussler syndrome. *Neurology* **39**: 910-919, 1989
 - 7) 宮永和夫, 高橋 滋, 福田 稔, ほか: Periodic synchronous discharge を伴った Alzheimer 病の一部検例. *臨床神経* **22**: 128-134, 1982
 - 8) 渡辺俊三, 田崎博一: Alzheimer 病の家族発生. *精神科 MOOK No.8*, 金原出版, 1984, pp 143-156
 - 9) Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ: The familial occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease. *Brain* **104**: 535-558, 1981
 - 10) David F, Clerget F, Lucote G: familial Alzheimer's disease (FAD): co-segregation between alleles at the D21S11 DNA marker and the FAD gene in a particular pedigree. *J Neurol* **235**: 485-486, 1988
 - 11) St George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, et al: The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* **235**: 885-890, 1987
 - 12) Pericak-Vance MA, Yamaoka LH, Haynes CS, et al: Genetic linkage studies in Alzheimer's disease families. *Exp Neurol* **102**: 271-279, 1988
 - 13) Van Broeckhoven C, Genthe AM, Vandenberghe A, et al: Failure of familial Alzheimer's disease to segregate with the A4-amyloid gene in several European families. *Nature* **329**: 153-157, 1987
 - 14) Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al: Absence of linkage of chromosome 21q21 markers to familial Alzheimer's disease. *Science* **241**: 1507-1510, 1988
(以下, 家族性アルツハイマー病の本邦報告例)
 - 15) 佐川勝男, 迎 昶, 木下修身, ほか: 家族性 Alzheimer 病の 1 家系. *米沢市立病院医学誌* **2**: 27-31, 1982
 - 16) 園田順二, 織田行高, 牧 三郎, ほか: 今泉恭二郎教授開講十周年論文集 (徳島), 1968, pp 245-259
 - 17) 土井章良, 藤本辰三, 吉田成良, ほか: 男性 1 卵性双生児に同時発生した Alzheimer 病—家系調査と全臨床経過—. *精神経誌* **86**: 417-447, 1984
 - 18) 土井章良, 藤本辰三, 吉田精次, ほか: Pick 嗜銀球様構造物を伴った家族性 Alzheimer 病の 1 例. *精神医学* **29**: 873-881, 1987
 - 19) 中島克己, 斉藤 惇, 小田原耕三, ほか: 親子 2 代にわたり 4 例の発症をみた Alzheimer 病の 1 家系 (母と子の脳所見の比較). *神経進歩* **18**: 207, 1974
 - 20) 堺 俊明, 堤 重年, 長尾澄雄, ほか: Alzheimer 病の 1 家系について. *大坂医科大誌* **24**: 357-358, 1966
 - 21) 野田隆峰, 小林伊佐男, 住田征夫: 若年発症の家族性アルツハイマー病と考えられる 1 症例. *名市大医誌* **34**: 358-365, 1983
 - 22) 野田隆峰, 小林伊佐男, 住田征夫: 家族性 Alzheimer 病 (成人型) と思われる 1 症例. *精神経誌* **84**: 377, 1982
 - 23) 松島節子, 長岡靖子, 伊原信夫, ほか: アルツハイマー病の 1 例とその家系. *精神経誌* **66**: 322-323, 1964
 - 24) 松石竹志, 斉藤 惇, 天野直二, ほか: 家族性 Alzheimer 病の臨床病理学的検討. *臨床神経* **23**: 1146, 1983
 - 25) 前田 進, 近藤重昭, 藤沢真喜雄: Alzheimer 病の臨床と病理. 石橋俊実教授退官記念論文集 (仙台), 1967, pp 85-95
 - 26) 前田 進, 藤沢真喜雄, 新田目五郎, ほか: 家族性 Alzheimer 病. *精神経誌* **70**: 419-428, 1968
 - 27) 早川 功, 岡島重孝, 赤塚誠也, ほか: 脊柱変形を伴う家族性アルツハイマー病—兄妹例における臨床病理学的検討—. *臨床神経* **27**: 1679, 1987
 - 28) 伊井 邦雄, 檜澤 一夫, 香川典子, ほか: 家族性 Alzheimer 病—1 卵性双生児 2 例を含む 3 剖検脳の光顕, 電顕的検索. *日本病理学会会誌* **72**: 396, 1983
 - 29) 村本 治, 南光進一郎, 小坂憲司, ほか: 家族性 Alzheimer 病と考えられる姉妹例—症例報告と白血球異数染色体の検討—. *脳神経* **34**: 72-76, 1982
 - 30) 嶋崎綱平, 辻 昭, 鳥山武彦, ほか: 家族性アルツハイマー氏病と考えられた姉妹例. *臨床神経*

- 19:34, 1979
- 31) 原 俊夫, 岡田万之助, 林 和幸, ほか: Alzheimer 病および Pick 病の鑑別診断. 精神医学 1:225-234, 1959
- 32) 成瀬 梨花, 山岡 功一, 山内 惟光, ほか: 家族性 Alzheimer 病と考えられる 1 症例. 精神誌 90:579-580, 1988
- 33) 阿部 純子, 清水 夏絵, 小野 和則, ほか: 若年性 Alzheimer 病を疑った 2 同胞例. 臨床神経 26:648, 1986
- 34) 大井長和, 村本 環, 中川原譲二, ほか: 糖尿病を合併した家族性アルツハイマー氏病の 1 家系について. 臨床神経 27:1093-1094, 1987
- 35) 小石沢 学: 家族性 Alzheimer 病の 1 家系. 三重医学 31:669, 1987
- 36) 井関 栄三, 天野 直二, 松石 竹志, ほか: 家族性 Alzheimer 病にみられた老人 斑様構造物の電顕的, 免疫組織化学的 検討. 神経病理学 7:196-197, 1986
- 37) 野手とし子, 俵 哲, 鶴田和仁, ほか: 家族性 Alzheimer 病の頭部 CT 所見. 神経内科 16:377-379, 1982
- 38) 天野直二, 松石竹志, 鈴木京子, ほか: リポフスチンの超微形態—家族性アルツハイマー病の 1 剖検例をめぐって—. 脳神経 36:657-663, 1984
- 39) 佐川正治, 中川一広, 米川 賢, ほか: 家族性アルツハイマー病の 3 家系について. 広島医学 36:747-748, 1983
- 40) 一宮洋介, 欽塚礼二, 新井平伊, ほか: Alzheimer 病の兄弟例. 神経病理学 8:184-185, 1987
- 41) 川勝 忍, 矢崎光保, 十束支朗, ほか: 家族性アルツハイマー病の 1 剖検例. 神経病理学 8:185, 1987
- 42) 渡辺俊三, 吉村伊保子, 佐藤時次郎, ほか: Alzheimer 病の 1 家系(5 例発症). 精神医学 24:263-269, 1982
- 43) 渡辺俊三, 浅田 譲, 吉村伊保子, ほか: 家族性アルツハイマー病の CT 像. CT 研究 6:472-473, 1984
- 44) 柏井 洋平, 村田 章, 由利 和雄, ほか: 家族性 Alzheimer 病の 2 剖検例. 関西医大誌 34:694-695, 1982
- 45) Fukutani Y, Nakamura I, Kobayashi K, et al: An autopsy case of familial juvenile Alzheimer's disease with extensive involvement of the subcortical gray and white matters. Acta Neuropathol 77:329-332, 1989
- 46) 渡辺俊三, 北条 敬, 田崎博一: 15年間観察した家族性 Alzheimer 病の 1 例. 臨床脳波 23:340-341, 1981
- 47) 前田 進, 福田一彦, 藤沢真喜雄, ほか: Alzheimer 病のいわゆる若年型の 1 剖検例. 精神誌 68:425, 1966

クロイツフェルト・ヤコブ病の3症例

Three Cases Of Creutzfeldt-Jakob Disease —A Clinical Study—

北海道大学医学部精神科神経科／講師

角 哲 雄*

1. はじめに

Creutzfeldt-Jakob disease (以下, CJD) は、亜急性、進行性の痴呆、ミオクロオヌスを主症状とする致死の疾患である。有病率は、人口100万当たり約1と推定され¹⁾、稀有な疾患ではあるが、slow virus infection の代表的疾患として注目されており、これまで数多くの報告がなされている。人でも伝播しうることが明らかにされているものの²⁾、医療従事者に CJD が多発することはなく⁴⁾、また、気道分泌物、尿、便には感染性がなく⁴⁾、CJD の診療に恐怖感を抱く必要はないと思われる。もっとも患者に使用した医療器具などの取り扱いには十分な注意が必要であり⁵⁾、そのため、できるだけ早期に CJD を疑うことが重要となる。CJD の初期には精神症状が前景に立つことが稀ならずあり、ここでは、私どもが経験した CJD 3 症例の初期の精神症状の変化を呈示し、続いて早期に CJD を疑うために必要な臨床症候学的特徴、脳波、CT 所見について検討する。

2. 症 例

〔症例 1〕 大正 9 年生まれの税理士、男性。昭和 57 年 4 月、耳鳴があり、「客の言うことがよく聞き取れない」と訴える。58 年 2 月、仕事がスムーズにできない。「数字を追っていると途中で見失う」「中心は見えるが周辺が見えない」という。次第に茫乎としてくる。3 月中旬、歩行不安定、

トイレがわからなくなる。4 月 7 日、ルンバール検査中、「背中に異物を入れられた」と激しく興奮、精神科に入院、易怒的であり、被害妄想が認められた。4 月中旬、ミオクロオヌスが出現、この頃作業せん妄も認められた。4 月下旬、歩行不能、5 月中旬、無動・無言状態となり、60 年 6 月に死亡。剖検で CJD が確認された。

〔症例 2〕 昭和 2 年 9 月生まれの主婦。62 年 11 月 28 日、頭部を打撲するが軽症。12 月 10 日頃から電話の内容が覚えられず、キャッシュカードが使えなくなる。12 月 15 日には目がぼやけると訴え次第に不活発となり、12 月 21 日、近医入院。12 月 28 日には歩行不安定、昭和 63 年 1 月 9 日には病室に帰ることができない。1 月 19 日、歩行不能。名前を呼ぶとうなずく。2 月 8 日頃、無動・無言状態となり現在に至る。

〔症例 3〕 大正 4 年生まれの主婦。54 年 6 月、物忘れ出現、食事の仕度がまったくできず、終日茫乎としている。6 月 30 日入院。自分の名前をいえない。7 月 10 日、歩行不能。7 月 20 日頃より無動・無言状態。56 年 1 月に死亡。剖検で CJD が確認された。

脳波：CJD では、経過中に特徴的脳波所見である PSD (periodic synchronous discharge) が認められる。ここでは、症例 2 の脳波を経時的に呈示する。

寡黙で歩行が不安定となった 1 月 4 日の脳波

*Tetsuo SUMI, M.D.: Lecturer, Department Of Psychiatry And Neurology, Hokkaido University, School Of Medicine, Sapporo.

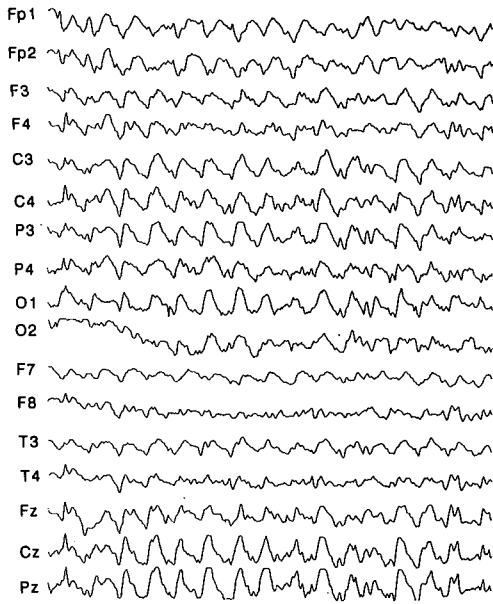


図1 昭和63年1月4日の脳波

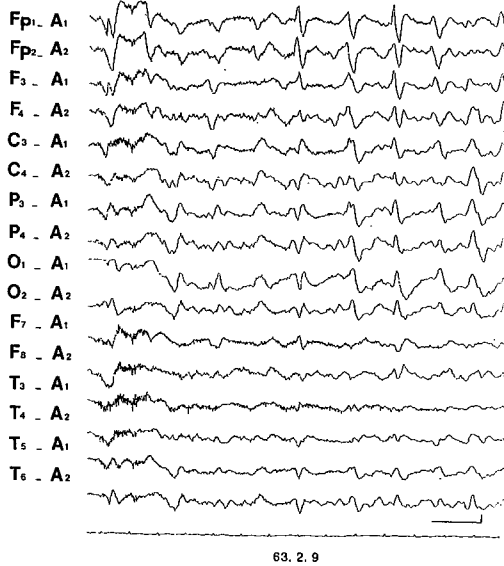


図3 昭和63年2月9日の脳波

(図1)では著明な全般性徐波が出現している。PSDは未だ認められない。臥褥状態となった1月20日(図2)には一部PSDを認めるものなお出現は不規則であり、また、1Hz光刺激で後頭部に棘波が誘発される。無動・無言状態に陥った2月9日の脳波(図3)ではPSDが明らかとな

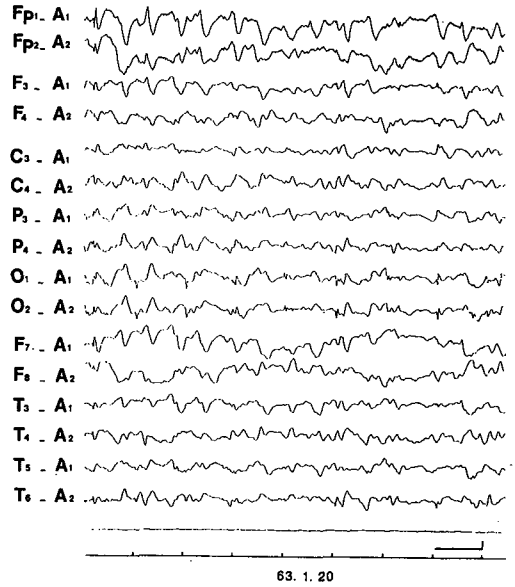


図2 昭和63年1月20日の脳波

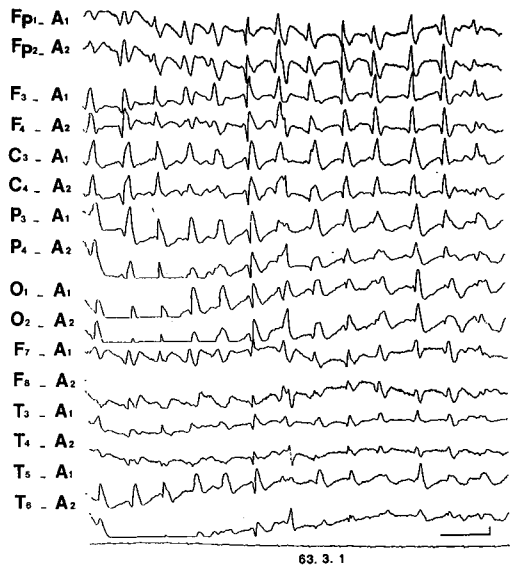


図4 昭和63年3月1日の脳波

る。3月1日(図4)、ミオクローヌスが頻発し、PSDがきわめて安定して出現する。9月6日(図5)、PSDはほぼ消失、しかし、低頻度光刺激で著明に反応する(図6)。平成元年10月7日(図7)、背景活動は平坦化し、低頻度光刺激でも反応は認められない。

CT所見:同じく症例2のCT scanの経時的変

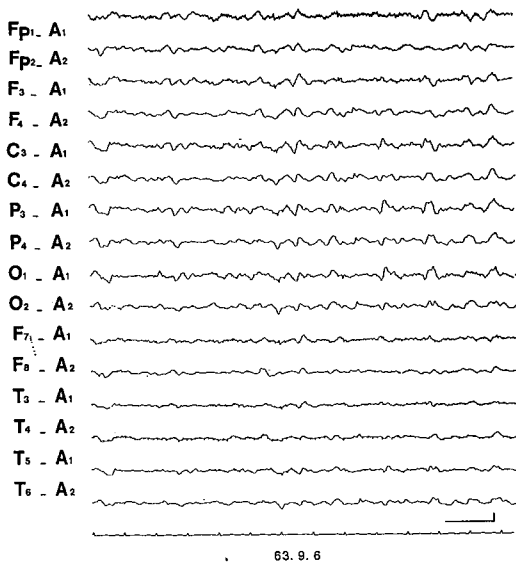


図5 昭和63年9月6日の脳波

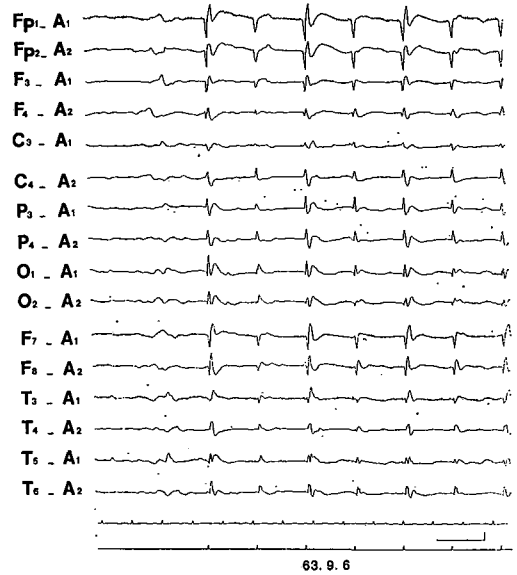


図6 昭和63年9月6日の脳波

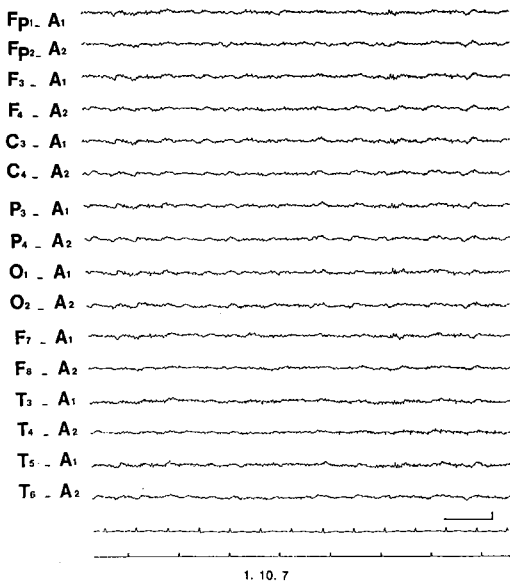


図7 平成元年10月7日の脳波

化を示す。63年1月20日のCT scan (図8) はほぼ正常であるが、平成元年5月9日のCT scan (図9) では著明な全般性萎縮像を認め、この間脳萎縮が進行したことがわかる。

3. 考察およびまとめ

CJD の臨床経過は 症例毎 にきわめて多様であ

るが、大きく以下の3期に分類することが可能である⁶⁾ (図10)。第1期は種々の精神神経症状が出現するものの未だその程度は軽く、患者は周囲との接触を保ち、何とか日常生活を行うことができる。第2期になると、症状は急激に増悪し、患者は日常生活を営むことが不能となり、ついには無動・無言状態となる。第3期では、病像が完成し、筋萎縮・るいそうが進行し、感染症などのため死の転帰をとる。特に第1期では、めまい、ふらつき、軽度歩行障害、視覚異常は認められるものの⁶⁾、他の神経障害はあっても軽度であり、精神症状が前景に立つことが多い。そこで、発病初期の精神症状がよく記載されている報告例27例(自験例3例を含む)の初期精神症状を検討した(表1)。記憶障害がもっとも多く、また、精神症状ではないが、視覚異常が多く認められ、注目される。抑うつ、無欲、作業能力低下も出現しており、初期にはうつ病と見誤られることさえある⁷⁾。しかし、早期の精神症状のいずれも特異的なものではなく、臨床症状そのものからCJDを考えることは困難であり、急激な進行という経過の特異性がむしろCJDを疑わせるものであろう。また、視覚異常にも注意が払われるべきである。霧視、複視、飛蚊感、変形視、幻視などが報告されている。視覚異常は、いうまでもなく他疾患において

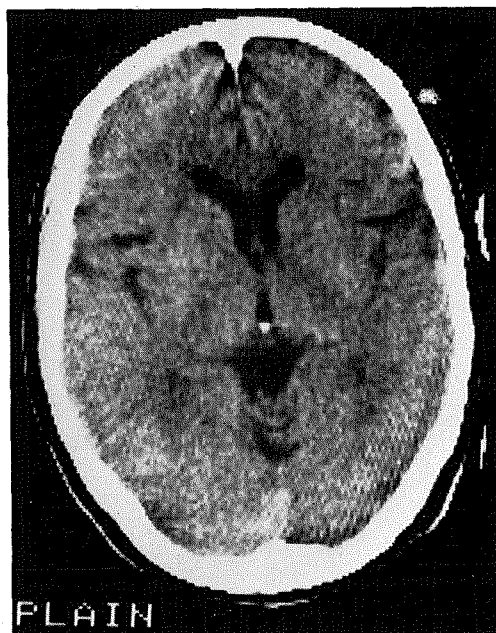


図8 昭和63年1月20日の CT scan

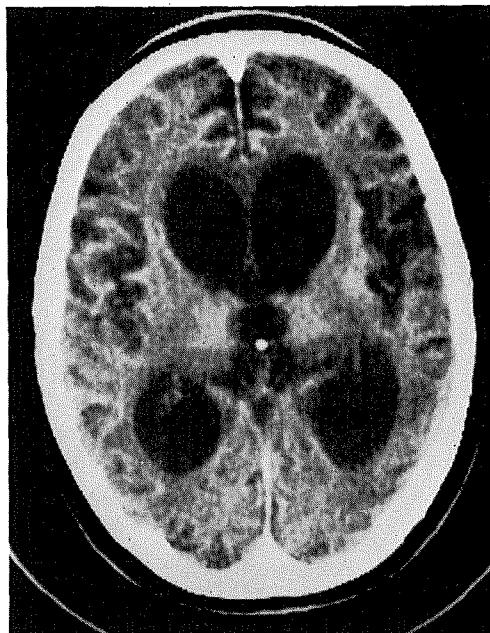


図9 平成元年5月9日の CT scan

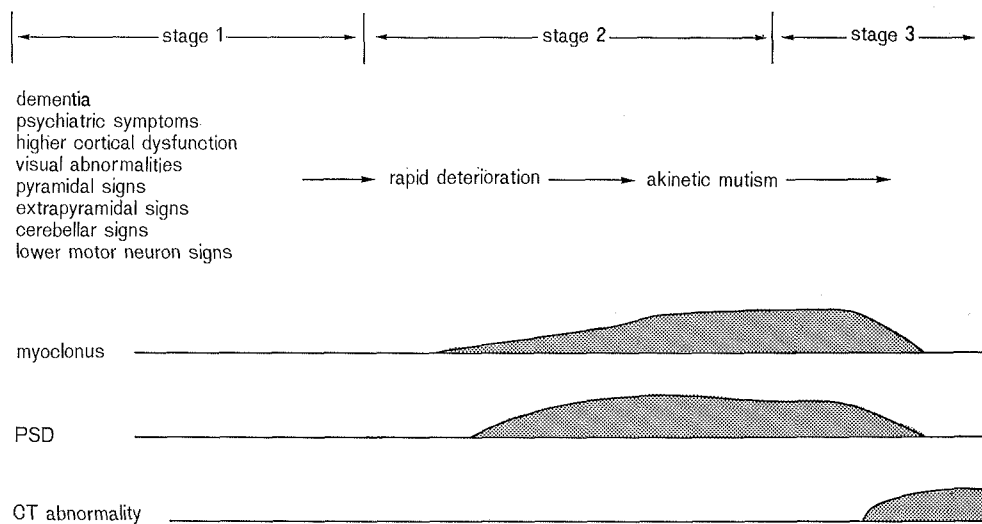


図10 Creutzfeldt-Jakob 病の典型的臨床経過

も認められるが、他の精神神経症状の存在もあわせて考える時、視覚異常の存在は CJD を疑う有力な根拠となりうる。

脳波では、特徴的な PSD の出現が CJD を示唆する有力所見であることは確実であるが、自験例で示したように PSD 出現前に既に高度の徐波

化が認められる。臨床症状の程度に比し徐波化が著明であることに留意すべきである。また、やはり PSD 発現前に低頻度光刺激で後頭部に response のみられることがある。この反応は、PSD の発現周期、すなわち 1 Hz 程度の刺激によってのみ誘発され、それ以上の頻度の刺激では反応

表1 Creutzfeldt-Jakob 病の初期精神症状

Symptoms	N (%)
Memory disturbance (visual symptoms)	12 (44)
Depressed	11 (41)
Difficulty in working	7 (26)
Apathic	4 (15)
Delusion	4 (15)
Confusion	4 (15)
Fatigue	3 (11)
Disorientation	3 (11)
Poor concentration	3 (11)
Speech disturbance	3 (11)
Hallucination	1 (4)
Irritable	1 (4)

しないことも注目される所見である。CT scan では、臨床症状がかなり進行した段階でも異常を呈さないことが多い。このような臨床症状と CT 所見の解離もまた、CJD を考える根拠の一つとなりうる。

最後に、早期に CJD を疑うために必要と思われる事項を表に示した(表2)。それらの一つ一つは特異的な所見ではないにしても、これらを総合的に検討することにより、CJD を早期に疑うことが可能になるものと思われる。

文 献

1) 辻 貞俊, 黒岩義五郎: 本邦における Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像の検討. 臨床神経 23: 70-74, 1983

2) Dutty P, Wolf J, Collins G, et al. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. N Engl J Med 290: 692-693,

表2 Creutzfeldt-Jakob 病を早期に疑うために

1 急激に進行する精神症状の存在
2 多彩な神経症状の合併
3 視覚症状に注意
4 PSD 出現前から脳波は徐波化することがある
5 低頻度光刺激で、脳波上、後頭部に PCR 様反応の出現
6 臨床症状に比し、CT 所見に乏しい

1974

3) Masters CL, Harris JO, Gojdusek DC, et al: Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 5: 177-188, 1979

4) Baringer JR, Gajdusek C, Gibbs CJ Jr, et al: Transmissible dementias: Current problems in tissue handling. Neurology 30: 302-303, 1980

5) Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Asher DM, et al: Precautions in medical care of, and in handling materials from, patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jakob disease). N Engl J Med 297: 1253-1258, 1977

6) Berroulli CC, Masters CL, Gajdusek DC, et al: Early clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy). In *Slow transmissible diseases of the nervous system*. Prusiner SB & Hadlow WJ(eds). New York, Academic Press, 1979, Vol 1, pp 229-251

7) Mcallister TW, Price TRP: Severe depressive pseudodementia with and without dementia. Am J Psychiatry 139: 626-629, 1982

クロイツフェルト・ヤコブ病の2例

Two Cases Of Creutzfeldt-Jakob Disease

市立札幌病院神経内科

川嶋 乃里子*

症例1は75歳女性。視覚異常、黄斑回避を伴う左同名半盲で発症し(図1), 脳波で右側の periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) を認め(図2-A), 脳シンチグラムで右大脳半球の血流低下がみられ, 当初は脳血管障害が疑われた。その後, 劣位半球頭頂・後頭葉の障害を呈し, 次第に痴呆に移行しミオクローヌスを伴い, 発症8週後に脳波で PSD を認めた(図2-B)。その後, 無動・無言, 四肢屈曲姿勢を呈し, 全経過約3カ月半で死亡した(図3)。剖検では, 脳重1,150gで, 肉眼的に大脳皮質の軽度萎縮と脳室拡大をみた。光顕では, 病変は大脳皮質, 線

条体, 視床にみられ, 頭頂・後頭葉に著明で, 神経細胞の脱落, アストログリアの肥大, 増生, 海綿状変化, アミロイド斑がみられた(図4)。

症例2は51歳男性。頭痛, 歩行時のふらつきで発症し, 歩行障害は次第に進行し, 構語障害を伴い発症2カ月後に当科初診した。見当識, 計算, 記憶などの障害, 幻視, 眼振, 失調, アテトーゼ様運動を認めた。発症4カ月後にはミオクローヌスを伴い, 脳波で PSD を認め(図5), 次第に無動・無言, 四肢屈曲姿勢となり, 現在も療養中である(図6)。

CJD の病初期における診断について言及し,

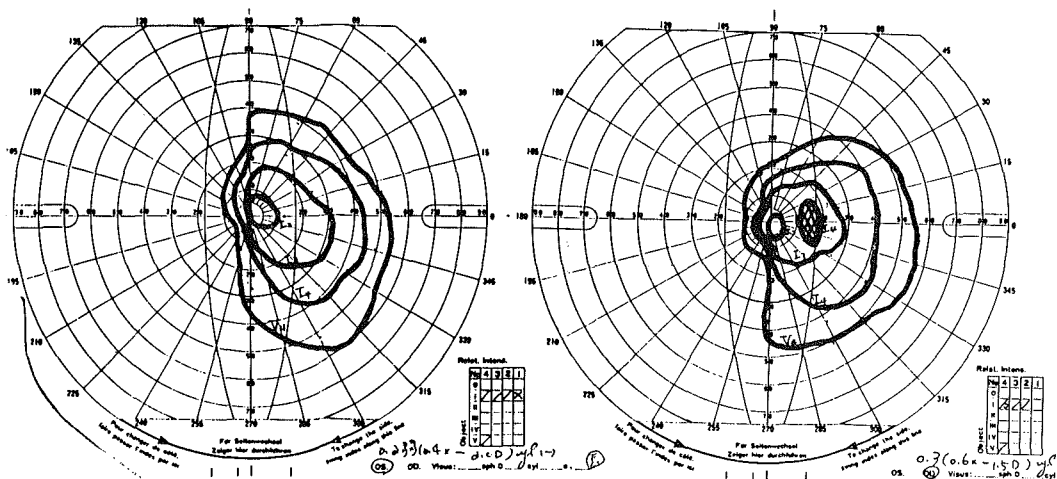


図1 症例1の視野検査

*Noriko KAWASHIMA, M.D.: Department Of Neurology, Sapporo City General Hospital, Sapporo.

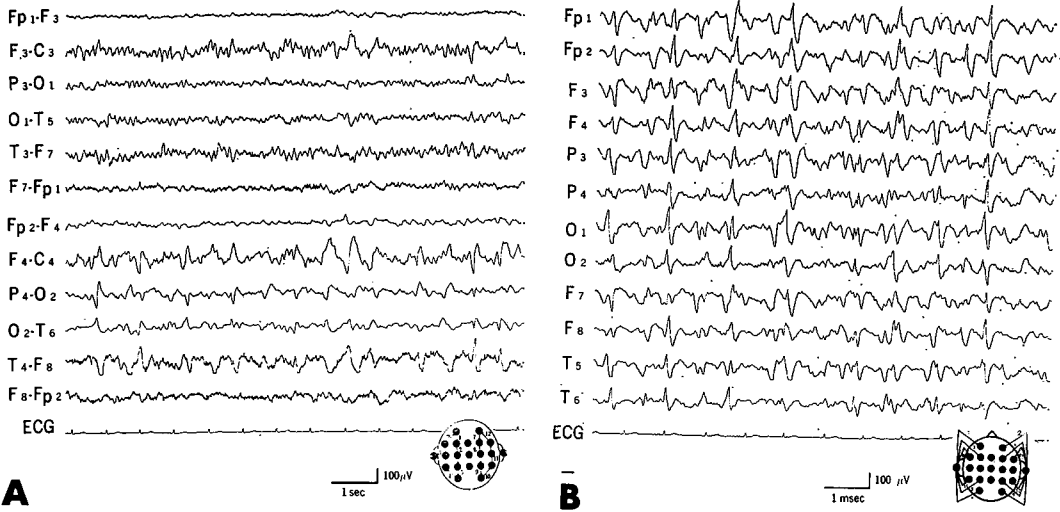


図2 症例1の脳波

A: 右側の PLEDs を認める (発症後4週)。
 B: 背景波の徐波化と PSD を認める (発症後8週)。

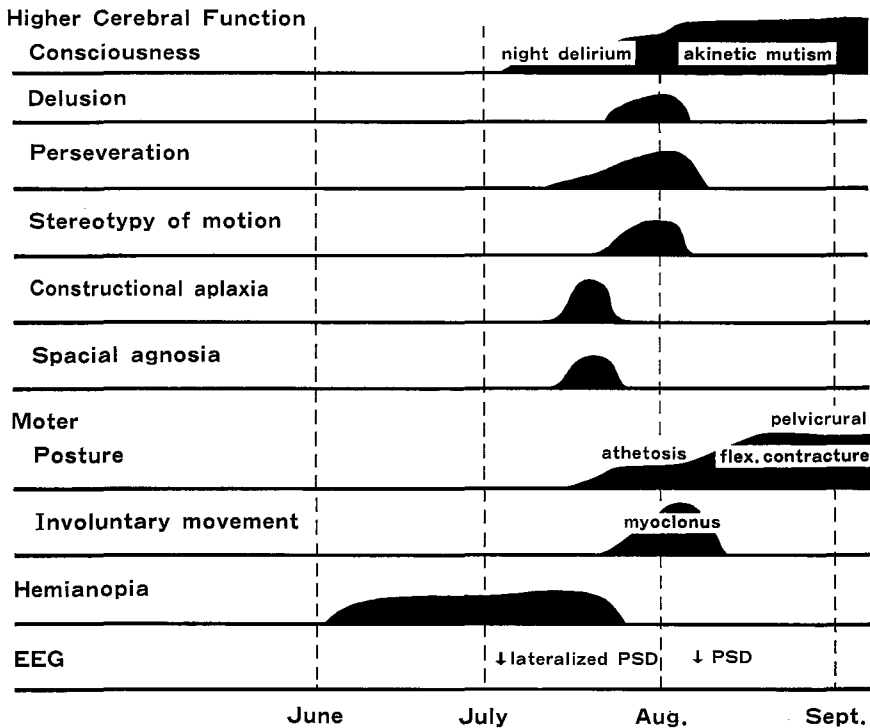


図3 症例1の臨床経過

治療可能な他疾患を見逃さないために、また、感 ことを強調した。
 染防御処置が必要であるため早期診断が望まれる

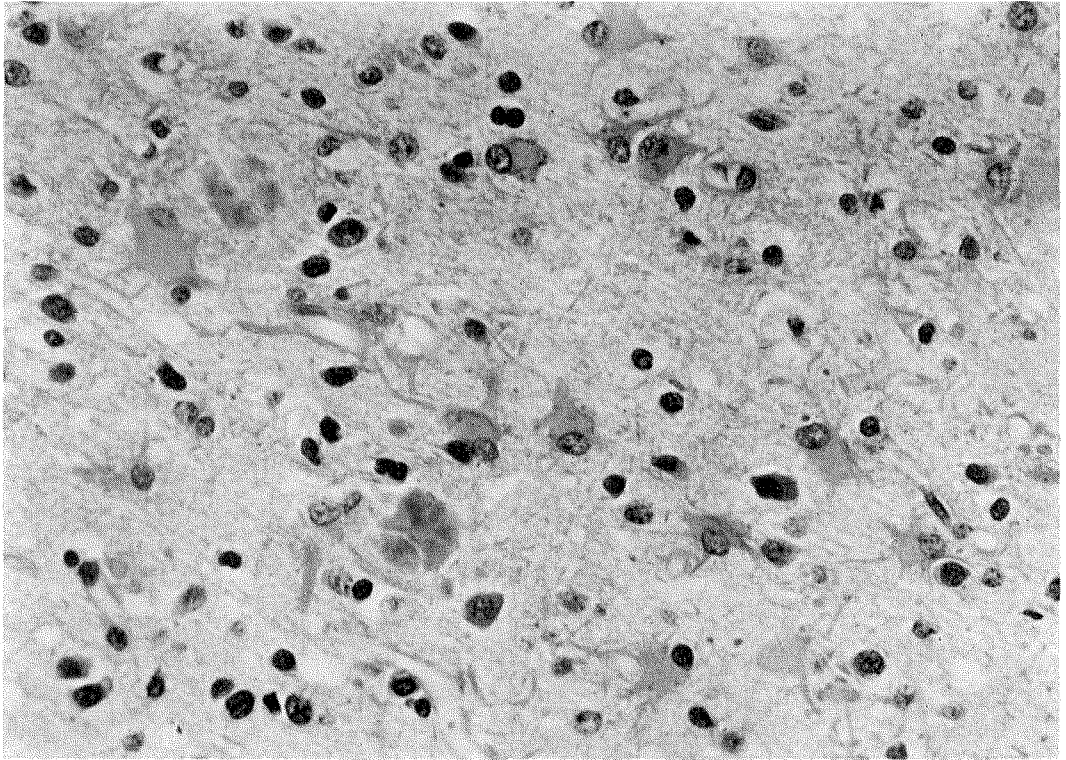


図4 症例1. アストログリアの増生と海綿状変化（右後頭葉皮質, HE染色×200）

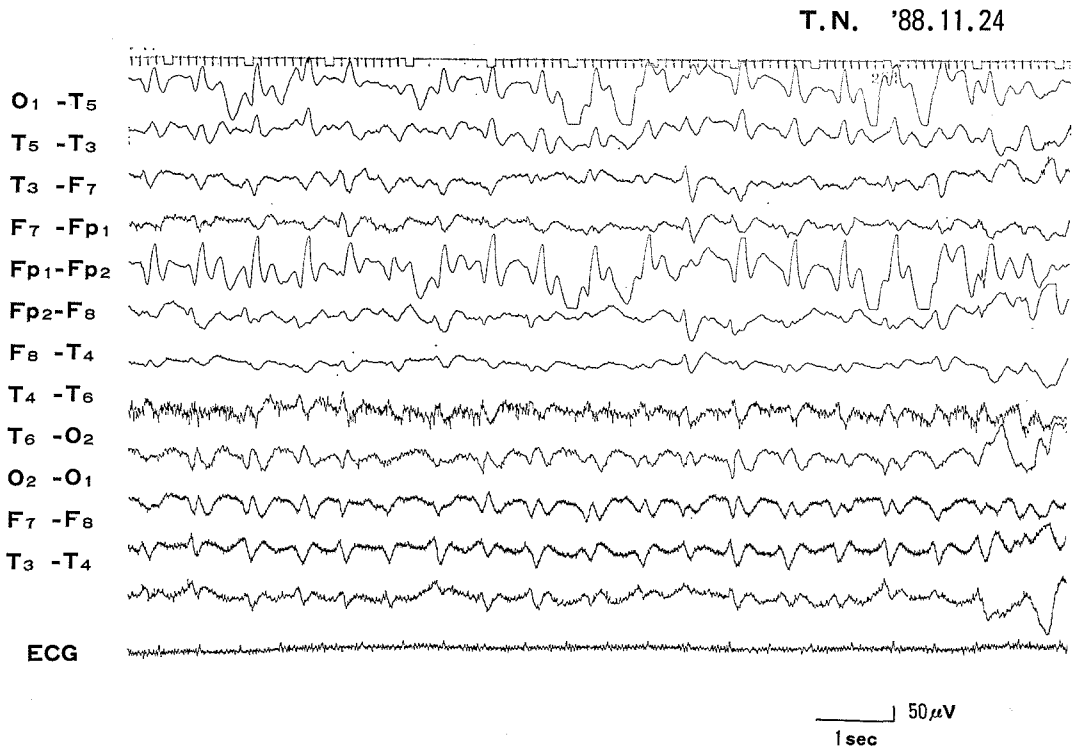


図5 症例2の脳波

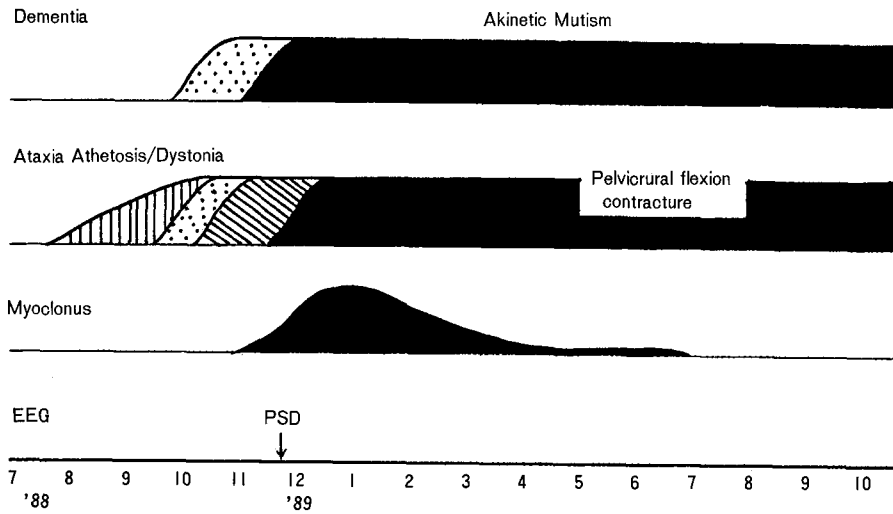


図6 症例2の臨床経過

老年期痴呆性疾患の疫学

—北海道における2年後の追跡調査—

An Epidemiological 2 Years Follow-Up Study On Age-Related Dementia In Hokkaido, Japan

北海道立向陽ヶ丘病院／院長

高橋 三郎*

1. はじめに

老年期痴呆の問題は、医学のみならず社会的にも大きな関心事の一つであり¹⁾⁻³⁾、北海道の委託をうけた筆者らは、1985年から86年にわたりその

実態調査を行った⁴⁾⁻⁶⁾。その結果、65歳以上の高齢者1万名中、保健婦による一次調査の後、専門医の二次調査で痴呆症例は265名であり、この数値から痴呆出現率は3.39%と推定された(表1)。

表1 北海道における老年期痴呆

○調査対象数	515/9,274名 (5.55%)
○調査完了数	434/515名 (84.3%)
○痴呆症例数	265/434名 (61.0%)
○調査不能(81名)中の 推定痴呆症例数	49/81名 (81×0.61)
○痴呆症例推定数	314名 (265 + 49)
痴呆出現率	3.39% (314/9,274名)
(北海道高齢者問題研究協会, 1986)	

表2 四次調査の対象者

- ★A票 保健婦用(434名)
 - 二次調査の対象者515名(痴呆性老人疑)のうち、調査表を有効回収できたもの
- ★B票 医師用(140名)
 - 在宅者(44名):二次調査では痴呆(-)であったが、四次調査A票でHスケール21.5点以下、または精神症状、問題行動ありと認められたもの
 - 医療施設入院者(68名)
 - 福祉施設入所者(28名)

表3 四次調査A票(保健婦用)回収不能の内訳

	対象者数	回収数	不能数	調査不能内訳			
				死亡	入院等	その他	
総数	434名(100.0%)	232(53.5)	202(46.5)	147(33.9)	32(7.3)	23(5.3)	
性別	男	164	78	64	12	10	
	女	270	154	116	83	20	13
年齢別	65~69歳	48→31	14	17	6	6	5
	70~74	74→60	33	27	15	5	7
	75~79	118→108	62	46	33	6	7
	80~84	115→119	67	52	41	8	3
	85~	79→116	56	60	52	7	1

*Saburo TAKAHASHI, M.D.: Director, Hokkaido Prefectural Koyogaoka Hospital, Abashiri.

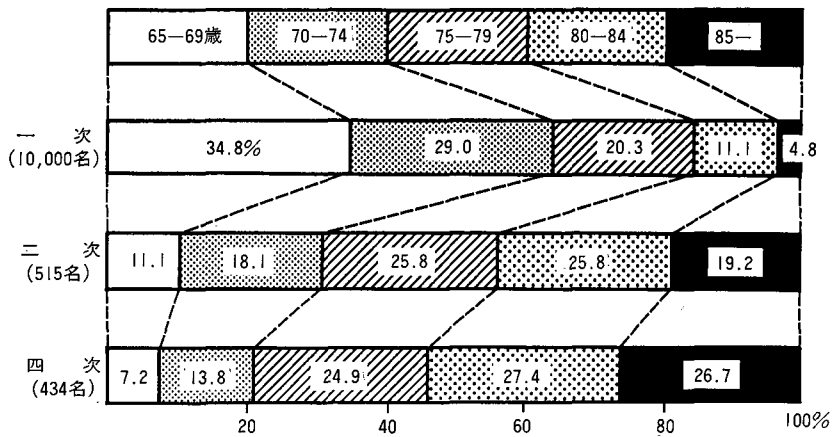


図1 調査対象の年齢別構成率

表4 長谷川式スケール得点 [人(%)]

二次	対 象	10.0 以下	10.5~21.5	22.0~30.5	31.0 以上	
四次	対 象	232 (100.0)	76 (32.8)	72 (31.0)	64 (27.6)	20 (8.6)
	10.0以下	78 (100.0)	55 (70.5)	18 (23.1)	4 (5.1)	1 (1.3)
	10.5~21.5	65 (100.0)	9 (13.8)	43 (66.2)	10 (15.4)	3 (4.6)
	22.0~30.5	54 (100.0)	2 (3.7)	8 (14.8)	39 (72.2)	5 (9.3)
	31.0以上	18 (100.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	7 (38.9)	10 (55.6)
	NA	17 (100.0)	9 (52.9)	3 (17.6)	4 (23.5)	1 (5.9)

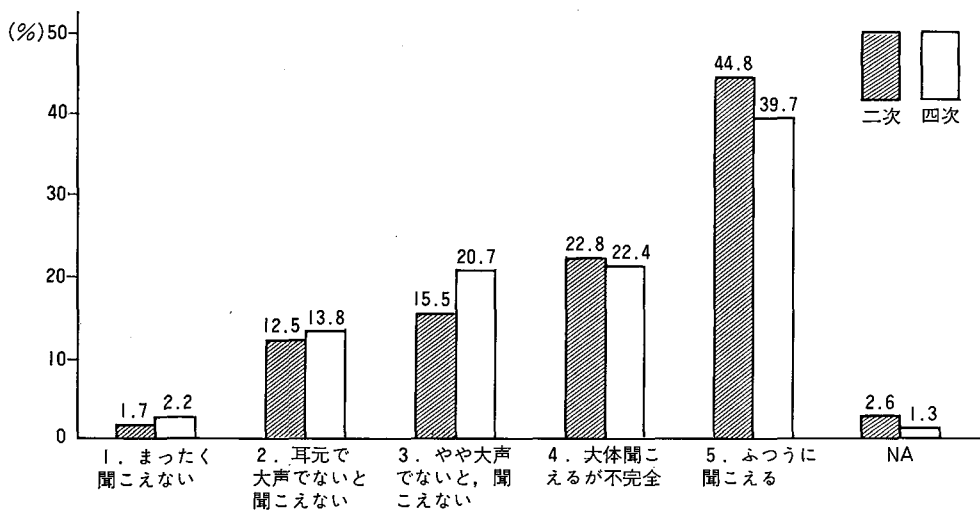


図2 聴 力

今回は1987年から88年にかけて、同一対象の2年後の追跡調査を行う機会があり、その結果を報告する。

2. 対 象

前回痴呆疑を持たれた434名を対象に、まず保健婦（四次調査A票）が面接し、その完了者232名中140名が再び痴呆疑を持たれ、専門医（同B

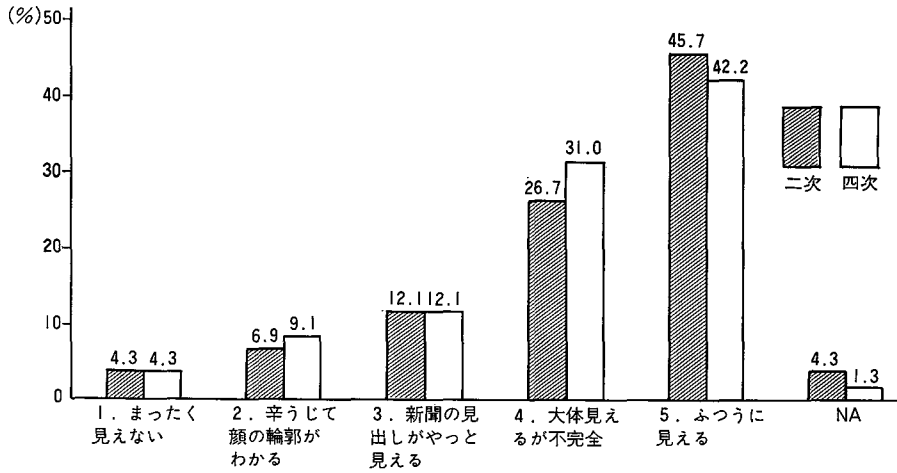


図3 視力

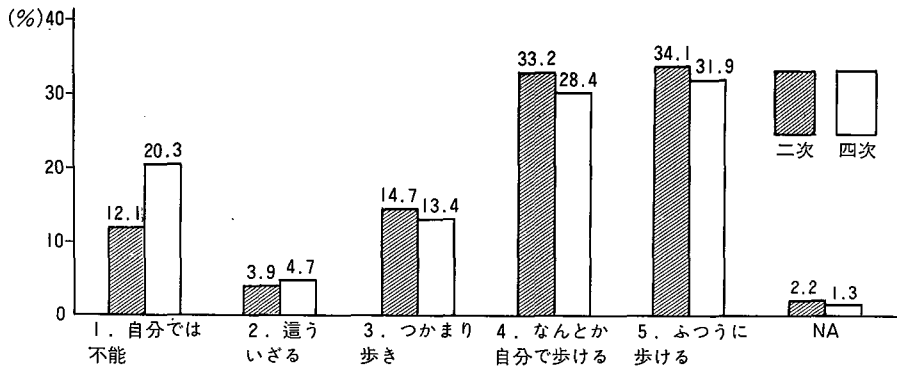


図4 移動

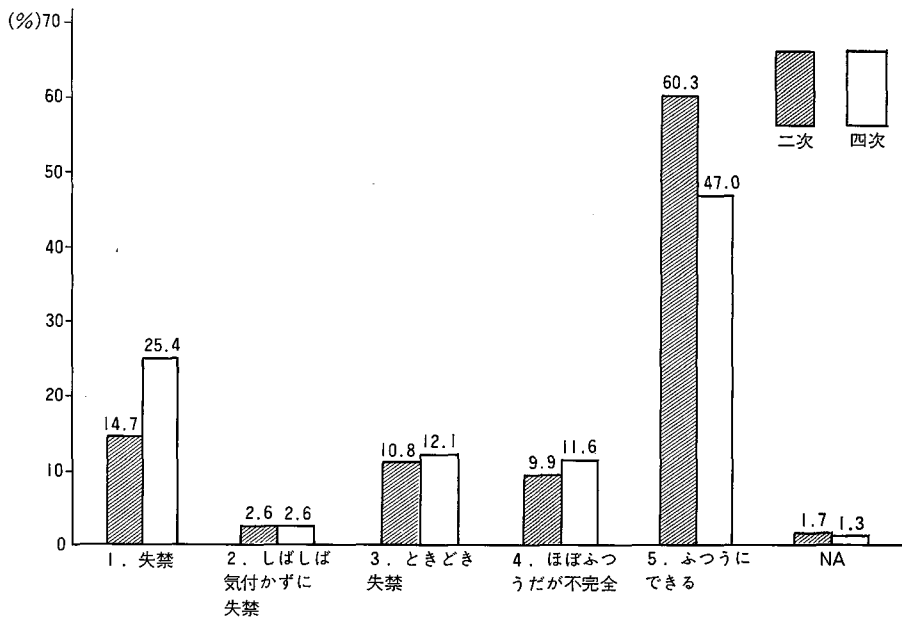


図5 排泄

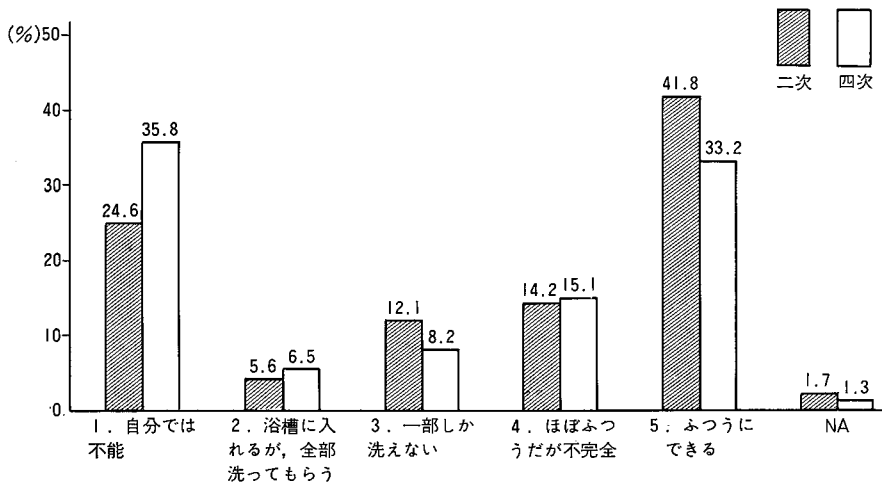


図6 入浴

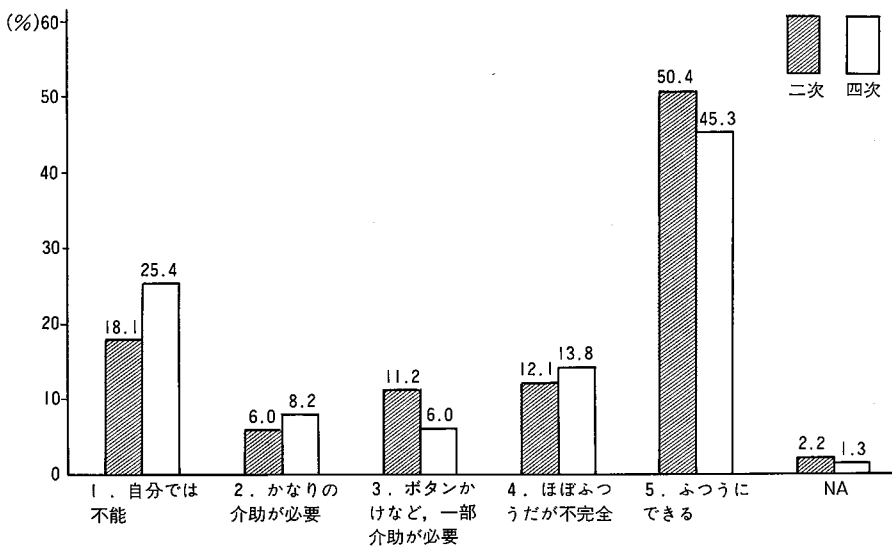


図7 着脱衣

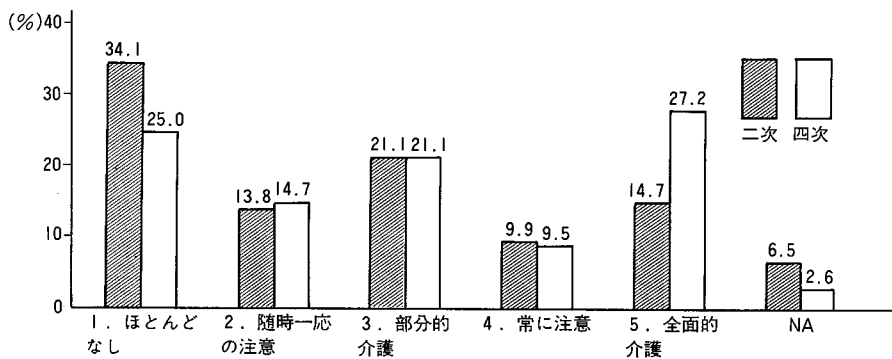


図8 介護の程度

票) 診察の対象となった(表2)。A票の調査不能202名の内訳は表3の通りで⁷⁾、また、各調査の年齢別構成を図1に示した。

3. 痴呆疑症例の2年間の変化

長谷川式スケール得点推移では、準痴呆群から

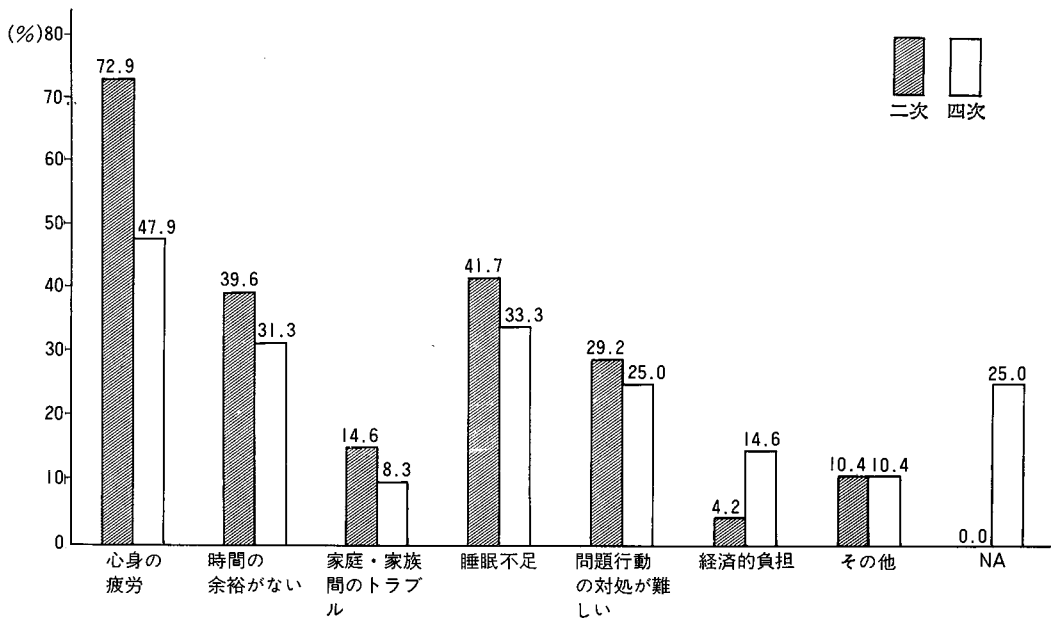
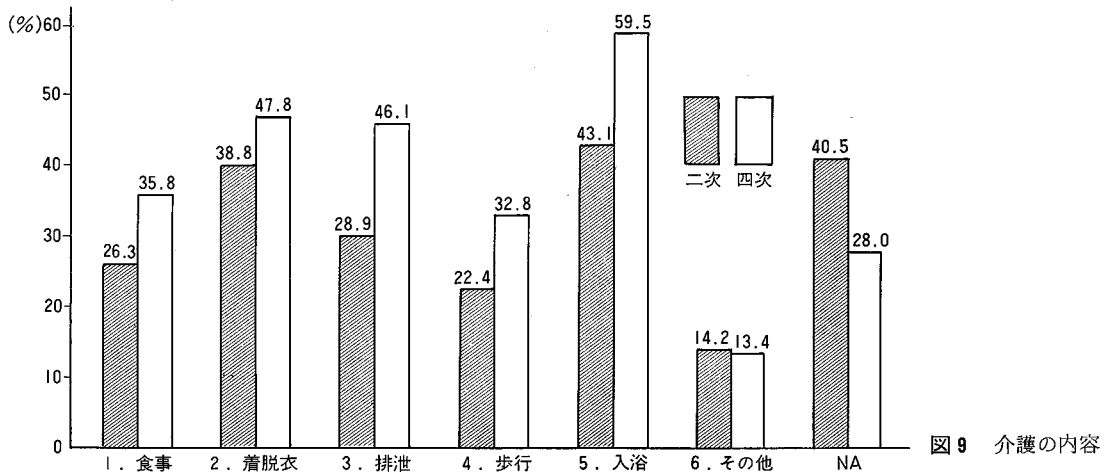


図10 介護困難な事項

痴呆群へ72名中18名が移行し、境界群から準痴呆群や痴呆群へ64名中14名が変化した(表4)。ADLでは聴力、視力(図2, 3)の衰退程度に比し、移動、排泄、入浴、着脱衣(図4~7)などの低下が顕著であった。すなわち、感覚機能は緩徐に変化した。活動動作は完全から自分では不可能の強い衰退を示した。活動の急速な衰退は介護にも影響し、その程度(図8)のほとんどなし群が減少し、全面介助群が急増した。その内容(図9)は、食事、着脱衣などすべての項目で今回増加を示した。介護困難な事項(図10)では、心身の疲

労、睡眠不足などが全調査ともに高率であったが、今回は経済的負担が増加し注目された。

4. 専門医診察対象について

対象140名中2/3以上が女性で、80歳以上が過半数であったが、高度以上の痴呆は少なかった(表5)。脳血管性痴呆は男性の70歳未満に、老年痴呆は80歳以上に多く、前者は入院や入所例が多かったが、無記入例も多数を占め、痴呆の種類と程度の間には一定の関連はみられなかった(表6)。なお、現在の身体疾患は135名に存在した

表5 対象の背景

対 象		140名	100.0%	痴 呆 の 程 度	ほ ぼ 正 常	23名	16.4%
性	男	45	32.1		最 軽 度	31	22.1
	女	95	67.9	軽 度		27	19.3
年 齢	65 ~ 69 歳	8	5.7	中 等 度	28	20.0	
	70 ~ 74 歳	16	11.4	高 度	7	5.0	
	75 ~ 79 歳	43	30.7	非 常 に 高 度	10	7.1	
	80 ~ 84 歳	41	29.3	無 記 入	14	10.0	
	85 ~	32	22.9	痴 呆 の 種 類	老 年 痴 呆	30	21.4
居 所	在 宅	44	31.4		脳 血 管 性 痴 呆	41	29.3
	入 院	68	48.6		混 合 型 痴 呆	15	10.7
	入 所	28	20.0		そ の 他	16	11.4
				無 記 入	38	27.1	

表6 痴呆の種類

	対 象	対 象	老年痴呆	脳血管性痴呆	混合型痴呆	その 他	無 記 入
		140名(100.0%)	30 (21.4)	41 (29.3)	15 (10.7)	16 (11.4)	38 (27.1)
性	男	45	20.0	37.8	11.1	11.1	20.3
	女	95	22.1	25.3	10.5	11.6	30.5
年 齢	65 ~ 69 歳	8	—	37.5	—	12.5	50.0
	70 ~ 74 歳	16	6.3	12.5	—	43.8	37.5
	75 ~ 79 歳	43	20.9	44.2	11.6	7.0	16.3
	80 ~ 84 歳	41	29.3	24.4	12.5	7.3	26.8
	85 歳 ~	32	25.0	21.9	15.6	6.3	31.3
居 所	在 宅	44	22.7	11.4	6.8	15.9	43.2
	入 院	68	20.6	38.2	13.2	7.4	20.6
	入 所	28	21.4	35.7	10.7	14.3	17.9
痴 呆 の 程 度	ほ ぼ 正 常	23	—	4.3	—	21.7	73.9
	最 軽 度	31	16.1	12.9	—	16.1	54.8
	軽 度	27	29.6	40.7	14.8	11.1	3.7
	中 等 度	28	28.6	42.9	28.6	—	—
	高 度	7	42.9	42.9	—	14.3	—
	非 常 に 高 度	10	30.0	50.0	20.0	—	—
	無 記 入	14	21.4	35.7	7.1	14.3	21.4

表7 現在の身体疾患 (135/140名)

1. 高 血 圧……………41名 (30.4%)	6. 胃 腸 障 害……………16 (11.9%)
2. 脳 血 管 障 害……………33 (24.4)	7. 糖 尿 病……………12 (8.9)
3. 心 疾 患……………28 (20.7)	8. 難 聴……………12 (8.9)
4. 白 内 障……………19 (14.1)	9. 肝 胆 疾 患……………11 (8.1)
5. 骨 関 節 疾 患……………18 (13.3)	

(表7)。基本的精神症状として記銘力・記憶障害が多く、これは性差なく、75歳以後にやや多く、在宅、入所、入院の順に増加した。本症状は中等度

から高度痴呆例にやや高頻度であるが、必ずしもその進行とは関連せず、種類では、老年痴呆、脳血管性痴呆、混合型痴呆の順に増加した(表8)。

表8 基本的な精神症状

			記憶・ 銘力・ 記 憶 障 害	計算力障害	理解力障害	判断力障害	見当識障害	思考遅滞
対 象		140名	87名 62.1%	67 47.9	57 40.7	52 37.1	51 36.4	41 29.3
性	男	45	60.0	51.1	42.2	40.0	35.6	26.7
	女	95	63.2	46.3	40.0	35.8	36.8	30.5
年 齢	65 ~ 69	8	50.0	37.5	25.0	12.5	12.5	25.0
	70 ~ 74	16	43.8	25.0	18.8	18.8	18.8	12.5
	75 ~ 79	43	65.1	53.5	48.8	39.5	41.9	34.9
	80 ~ 84	41	70.7	56.1	46.3	43.9	41.5	34.1
	85 ~	32	59.4	43.8	37.5	40.6	37.5	19.5
居 所	在 宅	44	45.5	38.6	22.7	13.6	20.5	9.1
	入 院	68	70.6	54.4	48.5	45.6	45.6	36.8
	入 所	28	67.9	46.4	50.0	53.6	39.3	42.9
痴 呆 の 程 度	ほぼ正常	23	17.4	4.3	—	4.3	—	—
	最 軽 度	31	58.1	19.4	9.7	12.9	12.9	9.7
	軽 度	27	85.2	74.1	55.6	33.3	37.0	40.7
	中 等 度	28	92.9	85.7	85.7	82.1	82.1	53.6
	高 度	7	85.7	85.7	85.7	85.7	85.7	71.4
	非常に高度	10	60.0	60.0	70.0	70.0	60.0	50.0
無 記 入	14	28.6	28.6	14.3	14.3	14.3	14.3	
痴 呆 の 種 類	老年痴呆	30	70.0	56.7	50.0	53.3	53.3	26.7
	脳血管性痴呆	41	78.0	78.0	65.9	53.7	51.2	48.8
	混合型痴呆	15	93.3	73.3	73.3	66.7	73.3	60.0
	そ の 他	16	43.8	18.8	18.8	14.3	18.8	25.0
	無 記 入	38	34.2	10.5	2.6	5.3	—	—

表9 痴呆に随伴する精神症状 (140名)

1.	睡 眠 障 害	25名 (17.9%)
2.	情 動 失 禁	16 (13.6)
3.	せ ん 妄	10 (7.1)
4.	妄 想	10 (7.1)
5.	幻 覚	9 (6.4)
6.	興 奮	9 (6.4)
7.	抑 う つ	8 (5.7)
8.	意 識 障 害	7 (5.0)
9.	不 安	6 (4.3)

表10 問題行動 (33名/140名)

1.	大 声 を あ げ る	11名 (33.3%)
2.	不 潔	9 (27.3)
3.	徘徊	9 (27.3)
4.	攻 撃	7 (21.2)
5.	外出して迷う	4 (12.1)
6.	火の不始末	4 (12.1)
7.	過 食	4 (12.1)
8.	他人に嘘をいう	3 (9.1)
9.	夜家族を起こす	3 (9.1)

表11 老年期痴呆の追跡調査

★予備調査完了数	232/434名
○痴呆疑数	140/232
★専門医調査解析数	136/140
○1群 (既発病群)	71/136
○2群 (今回発病群)	28/136
○3群 (未発病群)	37/136

(北海道高齢者問題研究協会, 1988)

表12 性 別

	対 象	男	女
対 象	136名 (100.0%)	43 (31.6)	93 (68.4)
1 群	71 (100.0)	22 (31.0)	49 (69.0)
2 群	28 (100.0)	12 (42.9)	16 (57.1)
3 群	37 (100.0)	9 (24.3)	28 (75.7)

表 13 年 齢

	対 象	65~69	70~74	75~79	80~84	85以上
対 象	136名 (100.0%)	7 (5.1)	16 (11.8)	40 (29.4)	41 (30.1)	32 (23.5)
1 群	71 (100.0)	3 (4.2)	5 (7.0)	24 (33.8)	22 (31.0)	17 (23.9)
2 群	28 (100.0)	0 (0.0)	5 (17.9)	10 (35.7)	8 (28.6)	5 (17.9)
3 群	37 (100.0)	4 (10.8)	6 (16.2)	6 (16.2)	11 (29.7)	10 (27.0)

表 14 居 所

	対 象	在 宅	入 院	施設入所
対 象	136名 (100.0%)	43 (31.6)	66 (48.5)	27 (19.9)
1 群	71 (100.0)	8 (11.3)	43 (60.6)	20 (28.2)
2 群	28 (100.0)	17 (60.7)	9 (32.1)	2 (7.1)
3 群	37 (100.0)	18 (48.6)	14 (37.8)	5 (13.5)

表 15 長谷川式スケール得点

	対 象	10.0以下	10.5~21.5	22.0~30.5	31.0以上	NA
対 象	136名 (100.0%)	48 (35.3)	40 (29.4)	26 (19.1)	8 (5.9)	14 (10.3)
1 群	71 (100.0)	41 (57.7)	13 (18.3)	8 (11.3)	1 (1.4)	8 (11.3)
2 群	28 (100.0)	4 (14.3)	12 (42.9)	8 (28.6)	1 (3.6)	3 (10.7)
3 群	37 (100.0)	3 (8.1)	15 (40.5)	10 (27.0)	6 (16.2)	3 (8.1)

表 16 診 断 結 果

	対 象	老年痴呆	脳血管性 痴呆	老年痴呆・ 脳血管性痴 呆の混合型	原因疾患推 定困難な痴 呆	そ の 他	NA
対 象	136名 (100.0%)	30 (22.1)	40 (29.4)	15 (11.0)	2 (1.5)	12 (8.8)	37 (27.2)
1 群	71 (100.0)	19 (26.8)	36 (50.7)	11 (15.5)	1 (1.4)	4 (5.6)	0 (0.0)
2 群	28 (100.0)	11 (39.3)	4 (14.3)	4 (14.3)	1 (3.6)	8 (28.6)	0 (0.0)
3 群	37 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	37(100.0)

以上の本症状の特徴は、計算力や理解力障害などにもほぼ共通して観察された。随伴症状では、睡眠障害や情動失禁などが多く(表9)、また、種々の問題行動も散見された(表10)。

5. 痴呆発症時期による差異

詳細に専門医調査を解析できたのは136名で、内訳は、既に前回診断できていたもの71名(1群)、今回新たに診断されたもの28名(2群)、2回とも未だ診断されないもの37名(3群)で(表11)、これらの性別、年齢、居所を表12~14に示

した。長谷川式スケール得点の21.5以下は、1、2、3群の順に漸減した(表15)。痴呆の種類診断では、2群のその他8名を総合的に検討した結果、老年痴呆疑2名、脳血管性痴呆疑5名が含まれていたため、それぞれ13名と9名となった(表16)。なお、精神症状と問題行動は、1、2群で3群より高頻度で、さらに1群が2群より高率を示すものが多かった。

個々のADLの高度障害の割合は、視・聴力などの感覚機能は三つの群で大差なく、移動、摂食などの活動動作は1群のみが高率であった。また、

表 17 聴 力

	対 象	まったく聞こえない	耳元で大声でないと聞こえない	やや大声でないと聞こえない	大体聞こえるが不完全	ふつうに聞こえる	NA
対 象	136名 (100.0%)	3 (2.2)	19 (14.0)	32 (23.5)	34 (25.0)	45 (33.1)	3 (2.2)
1 群	71 (100.0)	2 (2.8)	11 (15.5)	17 (23.9)	23 (32.4)	16 (22.5)	2 (2.8)
2 群	28 (100.0)	0 (0.0)	4 (14.3)	2 (7.1)	9 (32.1)	13 (46.4)	0 (0.0)
3 群	37 (100.0)	1 (2.7)	4 (10.8)	13 (35.1)	2 (5.4)	16 (43.2)	1 (2.7)

表 18 視 力

	対 象	まったく見えない	辛うじて顔の輪郭がわかる	新聞の見出しがやっと見える	大体見えるが不完全	ふつうに見える	NA
対 象	136名 (100.0%)	8 (5.9)	14 (10.3)	19 (14.0)	45 (33.1)	47 (34.6)	3 (2.2)
1 群	71 (100.0)	3 (4.2)	9 (12.7)	10 (14.1)	25 (35.2)	22 (31.0)	2 (2.8)
2 群	28 (100.0)	1 (3.6)	2 (7.1)	5 (17.9)	9 (32.1)	11 (39.3)	0 (0.0)
3 群	37 (100.0)	4 (10.8)	3 (8.1)	4 (10.8)	11 (29.7)	14 (37.8)	1 (2.7)

表 19 移 動

	対 象	自分では不能	這ういざる	つかまり歩き	なんとか自分で歩ける	ふつうに歩ける	NA
対 象	136名 (100.0%)	38 (27.9)	7 (5.1)	21 (15.4)	31 (22.8)	36 (26.5)	3 (2.2)
1 群	71 (100.0)	25 (35.2)	6 (8.5)	14 (19.7)	13 (18.3)	11 (15.5)	2 (2.8)
2 群	28 (100.0)	6 (21.4)	0 (0.0)	4 (14.3)	9 (32.1)	9 (32.1)	0 (0.0)
3 群	37 (100.0)	7 (18.9)	1 (2.7)	3 (8.1)	9 (24.3)	16 (43.2)	1 (2.7)

表 20 摂 食

	対 象	自分では不能	スプーンでやっと食べる	箸が使えるが一部介助が必要	ほぼふつうだが不完全	ふつうにできる	NA
対 象	136名 (100.0%)	20 (14.7)	20 (14.7)	4 (2.9)	23 (16.9)	66 (48.5)	3 (2.2)
1 群	71 (100.0)	19 (26.8)	13 (18.3)	3 (4.2)	12 (16.9)	22 (31.0)	2 (2.8)
2 群	28 (100.0)	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)	7 (25.0)	7 (60.7)	0 (0.0)
3 群	37 (100.0)	1 (2.7)	3 (8.1)	1 (2.7)	4 (10.8)	27 (73.0)	1 (2.7)

表 21 入 浴

	対 象	自分では不能	浴槽に入れるが全部洗ってもらう	一部しか洗えない	ほぼふつうだが不完全	ふつうにできる	NA
対 象	136名 (100.0%)	59 (43.4)	11 (8.1)	11 (8.1)	22 (16.2)	30 (22.1)	3 (2.2)
1 群	71 (100.0)	42 (59.2)	7 (9.9)	3 (4.2)	13 (18.3)	4 (5.6)	2 (2.8)
2 群	28 (100.0)	8 (28.6)	2 (7.1)	5 (17.9)	5 (17.9)	8 (28.6)	0 (0.0)
3 群	37 (100.0)	9 (24.3)	2 (5.4)	3 (8.1)	4 (10.8)	18 (48.6)	1 (2.7)

排泄，着脱衣のような一定の順序に従う巧緻動作を要するものは1，2，3群の順に重症例は漸減していた(表17~23)。

6. 2年間に発病した症例

前述のごとく疑を含めると，老年痴呆は13名，脳血管性痴呆は9名である。このうち老年痴呆は

表 22 排 泄

	対 象	失 禁	しばしば 気づかずに 失禁	ときどき 失禁	ほぼふつう だが不完全	ふつうに できる	NA
対 象	136名 (100.0%)	46 (33.8)	3 (2.2)	14 (10.3)	16 (11.8)	54 (39.7)	3 (2.2)
1 群	71 (100.0)	35 (49.3)	3 (4.2)	5 (7.0)	7 (9.9)	19 (26.8)	2 (2.8)
2 群	28 (100.0)	7 (25.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	5 (17.9)	13 (46.4)	0 (0.0)
3 群	37 (100.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	6 (16.2)	4 (10.8)	22 (59.5)	1 (2.7)

表 23 着 脱 衣

	対 象	自分では 不能	かなりの介 助が必要	ボタンかけ など、一部 介助が必要	ほぼふつう だが、不完 全	ふつうに着 られる	NA
対 象	136名 (100.0%)	43 (31.6)	14 (10.3)	9 (6.6)	17 (12.5)	50 (36.8)	3 (2.2)
1 群	71 (100.0)	33 (46.5)	9 (12.7)	6 (8.5)	6 (8.5)	15 (21.1)	2 (2.8)
2 群	28 (100.0)	5 (17.9)	4 (14.3)	2 (7.1)	4 (14.3)	13 (46.4)	0 (0.0)
3 群	37 (100.0)	5 (13.5)	1 (2.7)	1 (2.7)	7 (18.9)	22 (59.5)	1 (2.7)

表 24 今回発病群……老年痴呆

年 性 齢 別	H-スケール得点 二次→四次	精 神 症 状	問 題 行 動	痴 呆*
1. 73 F	28.5 24.5	+	-	-
2. 77 F	23.5 19.0	-	-	+
3. 77 F	28.5 15.5	-	-	+
4. 78 F	26.5 5.0	-	-	+
5. 78 F	- 2.5	-	-	+
6. 78 F	19.5 19.5	-	+	-
7. 79 M	25.5 25.5	-	+	-
8. 80 F	30.5 25.0	+	+	+
9. 81 F	31.5 20.0	-	-	+
10. 81 F	22.0 17.0	-	-	+
11. 82 M	32.5 -	+	+	+
12. 83 M	22.0 -	-	+	+
13. 89 F	19.0 11.0	-	+	+

*痴呆(-)：軽度あるいは進行程度が少ないもの

表 25 今回発病群…脳血管性痴呆と混合型痴呆など

年 性 齢 別	H-スケール得点 二次→四次	精 神 症 状	問 題 行 動	痴 呆	痴 呆 の 種 類
1. 70 M	32.5 23.5	+	-	-	脳 血 管 性 痴 呆
2. 72 M	21.0 21.0	+	-	-	
3. 73 M	29.5 29.5	+	+	-	
4. 73 M	30.0 26.5	+	-	-	
5. 74 M	23.5 22.0	+	+	-	
6. 74 F	20.0 -	+	+	-	
7. 81 M	7.5 -	+	-	+	
8. 85 F	13.5 6.0	+	+	-	
9. 92 F	12.5 12.0	+	+	-	
1. 76 F	28.5 7.0	+	+	+	混 合 型 痴 呆
2. 79 F	23.0 21.0	+	+	-	
3. 84 M	14.5 14.5	+	+	-	
4. 87 M	27.5 -	+	+	-	
1. 75 F	31.5 22.5	+	+	-	そ の 他
2. 84 F	30.5 17.5	-	+	+	

女性に多く、平均年齢は79.7歳で、長谷川式スケール得点が3点以上減少したものは10名中8名であった。精神症状の著しい変化は3名のみであったが、痴呆の程度が進行したものは13名中10名に達した(表 24)。一方、脳血管性痴呆は9名で、症例9を除くと平均年齢は75.3歳で、痴呆症状そのものの変化は少なく、むしろ精神症状や問題行動の推移が発症症状の中核をなしていた(表 25)。以上の他に混合型痴呆を加え、これらの関係を表 26に示した。

おわりに、これまでの調査結果から、北海道に

おける老年期痴呆性疾患の年間発生率は0.34%と推定され、これには性差はなく、加齢とともに漸増していた(表 27)⁸⁾。

7. おわりに

2年前に痴呆疑とされた232名を追跡調査し、痴呆の進行が比較的速いことがどうかかわれ、ADLでは感覚機能よりも活動動作が急激に低下していた。専門医が診察した136名中、2年前に痴呆と

表 26 今回発病群について

痴呆の種類	徴候の変化	総 数	精神症状	問題行動	痴 呆
		28名	17 (60.7%)	17 (60.7%)	13 (46.4%)
老 年 痴 呆		13	3 (23.1)	6 (46.2%)	10 (76.9)
脳 血 管 性 痴 呆		9	9(100.0)	5 (55.6)	1 (11.1)
混 合 型 痴 呆		4	4(100.0)	4(100.0)	1 (25.0)
そ の 他		2	1 (50.0)	3(100.0)	1 (50.0)

表 27 痴呆性老人発生率の推定

	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 L(=C×K)	一次調査 完了者での 推定発生率 M(=L/B) (%)	年間痴 呆発生 率(%) M/2	
	対象者 A	完了者 B	対 象 者 C	完 了 者 D	対 象 者 E	完 了 者 F	面 接 実 施 者					
							対 象 者 G	新 規 痴 呆 確 認 者 * H(K= H/F)				
総 数	10,000	9,274	515	434	434	232	140	28(12.1)	62.2	0.67	0.34	
性 別	男	4,574	4,247	204	164	164	78	45	11(14.1)	28.8	0.677	0.339
	女	5,426	5,027	311	270	270	154	95	17(11.0)	34.3	0.683	0.341
年 齢 別	65~69	3,478	3,236	57	48	31	14	8	0(0)	0	0	0
	70~74	2,898	2,701	93	74	60	33	16	7(12.7)	19.7	0.73	0.37
	75~79	2,027	1,895	133	118	108	62	43	9(15.7)	19.3	1.02	0.51
	80~84	1,113	1,000	133	115	119	67	41	8(14.2)	15.9	1.59	0.79
	85~	484	442	99	79	116	56	32	4(8.3)	7.1	1.60	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。

されたものは71名で、今回新たに28名が痴呆と診断され、37名はその疑は残るが痴呆とは確診できず、北海道における老年期痴呆の年間発生率は0.34%と推定された。

文 献

- 柄澤昭秀：老年期痴呆の疫学. 神経進歩 33 : 766-777, 1989
- Folstein M, Anthony JC, Porhad I, et al : The meaning of cognitive impairment in the elderly. J Am Geriatr Soc 33 : 228-235, 1985
- Sulkava R, Wikström J, Aromaa A, et al : Prevalence of severe dementia in Finland. Neurology 35 : 1025-1029, 1985
- 高橋三郎：北海道における老年期痴呆性疾患の実態. 精神神経誌 90 : 51, 1988

- 高橋三郎：北海道における老年期痴呆性疾患の実態ならびに追跡調査について. 北海道老年期痴呆研究会誌 1 : 42-51, 1987
- 浦沢喜一：北海道に於ける老年期痴呆の実態とその対策. 北海道医誌 63 : 513-520, 1988
- Nielsen J, Homma A, Biørn-Henriksen T : Follow-up 15 years after a geronto-psychiatric prevalence study. Conditions concerning death, cause of death, and life expectancy in relation to psychiatric diagnosis. J Gerontol 32 : 554-561, 1977
- Rorsman B, Hagnell O, Lanke J : Prevalence and incidence of senile and multi-infarct dementia in the Lundby study: A comparison between the time periods 1947-1957 and 1957-1972. Neuropsychobiology 15 : 122-129, 1986

実地臨床に役立つ 記憶と知能の脳生理学

Cerebral Physiology Of Memory And Intelligence For Clinical Practice

浜松医科大学脳神経外科／教授

植村 研一*

1. はじめに

痴呆の中核症状をなす記憶と知能の障害を、実地臨床に役立つ脳生理学の立場から、私見を加えて論じてみる。

2. 記憶のプロセスとその障害

a. 人脳における三つの記憶機構

側頭葉の海馬（図1）が記憶に深く関与していると考えられているが、1953年スコヴィルは、H.M. という患者の側頭葉てんかんを治療する目

的で扁桃核と海馬を両側性に切除したが、患者は手術後より現在に至る記憶がまったくなく、術前1～2年間の記憶は部分的に残っているが、2年以上前のことは通常人と同様に正確に記憶しており、また、現時点の出来事は7秒間だけ保持できる（図2）。また、手を使う技能の訓練は可能であるが、訓練したことは忘れてしまう。このことより、①7秒間の記憶（即時想起）は海馬とは無関係である、②新しい認知体験の記憶には海馬が必要であるが、海馬の記憶は2年を超えられな

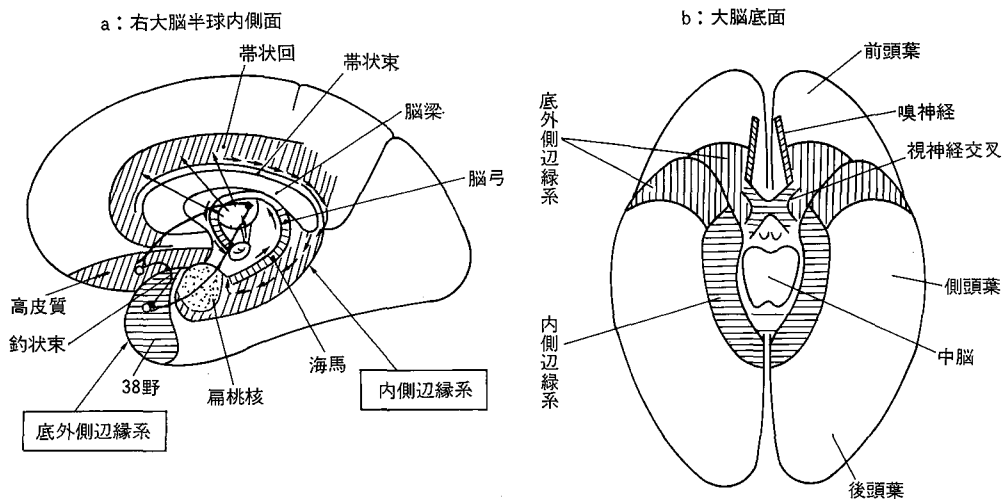


図1 情動と二つの辺縁系

*Kenichi UEMURA, M.D., M.S.: Professor And Chairman, Department Of Neurosurgery, Hamamatsu University School Of Medicine, Hamamatsu.

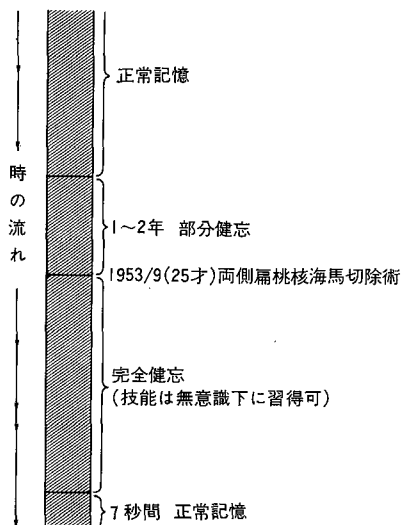


図2 H. M. さんの記憶障害

い(中間期記憶), ③2年を超える古い記憶は海馬・扁桃核以外のところに保持される, ④技能の学習には海馬は無関係である(小脳のプルキンエ細胞が関与する)。

1) 即時記憶 (immediate recall) の機構

体性感覚, 聴覚, 視覚, 味覚などの感覚は視床の中継核を経て大脳皮質に投射されて認知されるが, それぞれの皮質野と視床特殊核との間には反響回路 (reverberating circuit) (図3) があり, このようなものが即時記憶の機構をなしているの

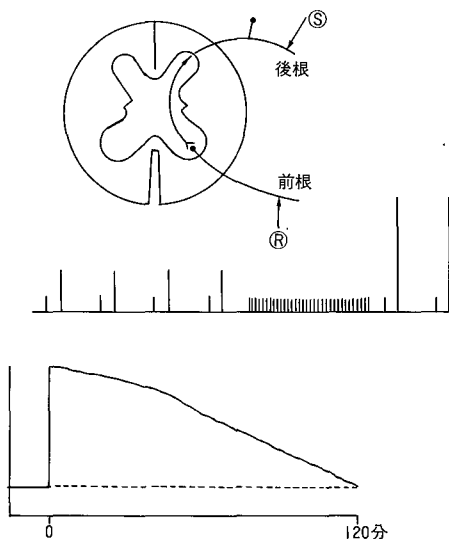


図4 PTP (posttetanic potentiation)

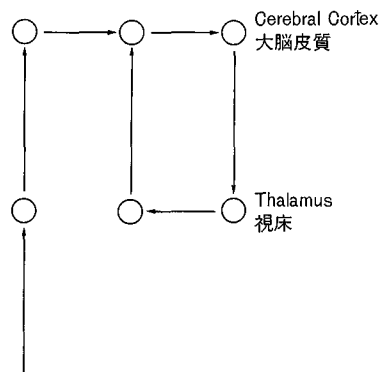


図3 Reverberating circuits (反響回路)

ではないだろうか。

2) 中間期記憶 (intermediate memory)

脊髄後根に 300 Hz 位の高頻度刺激 (tetanic stimulation) を与えると数~数十分間脊髄反射の振幅が増大 (posttetanic potentiation) するが, 海馬では数時間~数週間にわたって増大する (LTP = long-term potentiation) (図5)。また, 小脳プルキンエ細胞では長期の抑制 (LTD = long-term depression) が得られる。認知体験の記憶形成と中間期記憶には海馬の LTP, 技能の記憶形成と中間期記憶には小脳の LTD を起こすシナプス変化 synaptic modulation が関与すると思われる。

3) 長期記憶 (long-term memory) の機構

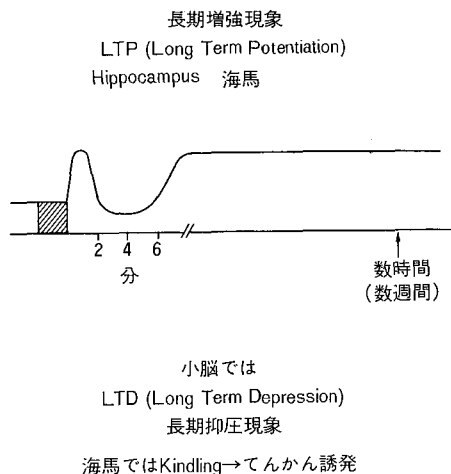


図5 LTP (long-term potentiation)

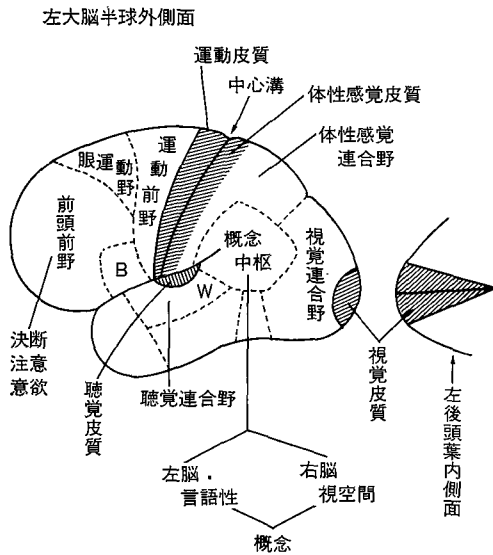


図 6

認知体験の長期記憶は、海馬で処理された後、各感覚に関係するそれぞれの連合野や主要頭頂葉連合野 (MPAC) (概念中枢) に、技能の長期記憶は小脳で処理された後、運動前野に、神経結合ネットワークの修正もしくは新形成の形で保持されるのではなからうか (図 6)。

4) 物忘れと痴呆

加齢とともに海馬の機能が低下し、物覚えが悪くなるが昔のことはよく覚えている。痴呆患者は MPAC を中心に神経細胞が脱落するので、長期記憶まで顕著に消失し回復しない。

3. 知能障害の診かた

a. 加齢に伴う知能低下

IQ は 70 歳以降徐々に低下するといわれているが、それは IQ の総点の話で、要素別に見ると早くから低下する知能 (記銘力、創造的思考など)、衰えにくい知能 (言語的知識、判断力など)、向上する知能 (物事の本質を把握する能力など) がある。

b. 局在脳病変と痴呆における知能障害

WAIS (Wechsler adult intelligent scale) は 6 項目からなる言語性 IQ と 5 項目からなる非言語性 IQ よりなっていて、優位半球病変では前者の特定の項目が、劣位半球病変では後者が低下

する。これに対して痴呆では、すべての項目で一応に低下するのが特徴である。したがって、総点だけで IQ を判定してはならず、総点だけで診断している長谷川式痴呆診査スケールなどの簡易検査では、脳腫瘍など治療可能な知能障害を痴呆と誤診する危険がある。

c. 浜松方式高次脳機能スケール

早期痴呆や前痴呆でない治療や予防効果は期待できない。WAIS より鋭敏でかつ簡便な軽度の知能障害の診断検査法を追求したのが浜松方式高次脳機能スケールで、① 5 分後記憶、② 動物名想起、③ 7's series、④ 類似問題、⑤ 数唱問題、⑥ 数唱学習、⑦ 仮名拾いテストよりなるが、詳細は文献参照。

4. おわりに

ライフスタイル改善による血管性痴呆の予防、各種の痴呆の早期診断と早期リハビリテーションが目下急務の痴呆対策である。

参考文献

- 1) 植村研一：脳神経外科医からみた記憶障害。Clinical Neuroscience 2: 196-199, 1984
- 2) 植村研一：脳神経外科臨床に役立つ高次大脳生理学と神経心理学。Neurosurgeons 5: 1-28, 1986
- 3) 植村研一：大脳生理からみた知能と記憶。第 1 回中部老年期痴呆研究会講演録, 1987, pp 14-23
- 4) 金子満雄, 植村研一：新しい早期痴呆診断法と同法を用いた地域集団検診の試み。日本医事新報, 3349: 26-30, 1988
- 5) 今村陽子, 植村研一, 龍 浩志, 小島義次, 金子満雄：高次機能スケールを用いた脳障害の経時的評価について。失語症研究 8(3): 217-223, 1988
- 6) 金子満雄, 田中敬生, 鈴木竜太, 高槻絹子, 岡村佳子, 浜田文夫, 今村陽子, 植村研一：痴呆早期発見のための我々の診断基準—高齢者 1,600 人に対する我々の神経心理テストから—。高倉公明, 寺本明雄・編：「Geriatric Neurosurgery」1: 77-80, 1989 (第 1 回老年脳神経外科研究会 1988/2/13 のプロシーディング)
- 7) 今村陽子, 植村研一, 金子満雄：高齢者の神経心理学的評価について。高倉公明, 寺本 明・編：「Geriatric Neurosurgery」1: 157-160, 1989 (第 1 回 老年脳神経外科研究会 1988/2/13 のプロシ

- ーディング)
- 8) 金子満雄, 山本貴道, 田中敬生, 高槻絹子, 岡村佳子, 浜田文夫, 猿原孝行, 植村研一: 早期老年痴呆に対する脳活性化訓練の効果. 日本医事新報 **3397**: 28-31, 1989
 - 9) 水谷信子, 高槻絹子, 岡村佳子, 金子満雄, 植村研一: 老人性痴呆の発症に影響を与える生活要因の分析. 日本医事新報 **3413**: 29-34, 1989
 - 10) 今村陽子, 植村研一: 右前頭葉病巣と半側空間無視. 失語症研究 **9**(3): 205-212, 1989

第3回東北老年期痴呆研究会

The 3rd Annual Meeting Of The Tohoku
Research Group On Senile Dementia

代表世話人
Presidents

沓澤 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.

小暮 久也
Kyuya KOGURE, M.D.

世話人
Organizers

小野寺庚午
Kogo ONODERA, M.D.

菱川 泰夫
Yasuo HISHIKAWA, M.D.

金谷 春之
Haruyuki KANAYA, M.D.

東儀 英夫
Hideo TOHGI, M.D.

佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.

佐藤 光源
Mitsumoto SATO, M.D.

笹生 俊一
Shun-ichi SASO, M.D.

吉本 高志
Takashi YOSHIMOTO, M.D.

十束 支朗
Shiro TOTSUKA, M.D.

熊代 永
Hisashi KUMASHIRO, M.D.

山本 悌司
Teiji YAMAMOTO, M.D.

(敬称略 県別五十音順)

事務局
Secretariat

東北大学医学部神経内科
Department Of Neurology
Tohoku University School Of Medicine, Sendai

一過性全健忘の臨床的検討

Clinical Study Of Transient Global Amnesia

秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部/部長

平 田 温*

1. はじめに

一過性全健忘 (transient global amnesia: TGA) は中高齢者に多い、一過性の短期記憶障害を主徴とする症候群である。1958年に Fisher と Adams により命名されて以来多数例の報告があるが、未だにその原因は明らかにされていない。TGA の際中の短期記憶障害は高度で、その症状は痴呆の健忘症状と相似的である。しかも TGA では、健忘症状そのものが24時間以内に回復するという特徴を有しており、ヒトでの健忘症状の研究上、きわめて示唆に富む症候群であるといえよう。今回は、TGA の発症時の状況および脳循環に焦点を当て、自験例の分析を試みた。

2. 対 象

1976年12月から1989年10月まで秋田県立脳血管研究センターに来院した TGA 患者で、発症後の経過を比較的詳しく知ることのできた24例を対象とした。TGA の診断基準は、①短期記憶障害を主徴とし、突然発症することが多い、②意識は清明で自己の認識は保たれる、③逆行性健忘を示すことが多い、④健忘以外の神経症状は認めない、⑤発作は24時間以内に改善する、ものとした。

3. 結 果

24症例の内訳は、男性6例、女性18例、年齢は49歳から71歳まで平均59.6歳で、2例を除き50～

表1 ストレスの内容 (15例)

(1) 精神的ストレス……………9例	
口 論	3
過 換 気	2
近 親 者 の 死	1
憂 慮, 不 眠	1
孫 の 急 病	1
大 金 の 受 取	1
(2) 身体的ストレス……………6例	
水 泳, 冷 水 浴, 入 浴	3
重 労 働	3

60歳代であった。発作回数は1例を除いて1回のみであった。2回 TGA を発症した1例では、その間隔は2年5ヵ月であった。持続時間は30分から半日までで、8時間前後の例が多数を占めた。発症時の状況としては、精神的ストレスを有するものが9例 (38%)、身体的ストレスを有するものが6例 (28%)、計15例 (63%) と多数に認められた (表1)。精神的ストレスの内容は、口論が3例、過換気症候群が2例、その他が4例である。症例を示す。

1) 71歳、女性。孫と口論して過呼吸となった直後に発症。口論したことを忘れていた。

2) 68歳、女性。頼母子講の寄り合いで、車を購入するための大金を受け取った直後に発症。なぜこんな大金を持っているのかわからず途方にくれている。

*Yutaka HIRATA, M. D.: Chief, Department Of Neurology, Research Institute For Brain And Blood Vessels In AKITA, Akita.

身体的ストレスの内容は、水泳・冷水浴・入浴が各1例、重労働が3例に認められた。症例を示す。

1) 49歳、男性。真冬の2月に願いごとがあって早朝に水ごりをしたところ発症。自分のタオルがわからずにいることを妻に気づかれ、冷水を浴びていたこと自体を忘れていた。

2) 62歳、女性。病院受診のためいつもより長めに入浴し、出てきたところ「ここはどこだ、今日は何日だ」と何度も聞き、病院を受診することを忘れていた。

3) 62歳、男性。大きな穴を掘って重い庭石を移動する作業中に発症。「何で穴を掘っているか」尋ねた。

併発症状としては頭痛が7例(29%)に認められた。典型的な片頭痛を呈する例はなかった。季節による多寡はなく、発症時間としては大多数が午前6時から午後6時までの間であった。基礎疾患としては高血圧が13例(54%)に認められ、糖尿病・脳梗塞・虚血性心疾患が各2例、脊髄小脳変性症と梅毒の合併が1例であった。頭部CTは全例に行い、上記に示す疾患以外の異常は認めなかった。脳波も全例記録したが、発作波の出現はなかった。TGAの最中の2例にポジトロンCT(PET)を行ったが、脳循環代謝に異常は認められなかった。

一方、5例のTGA症例に対し、健忘症状消失後1～4日後に¹²³IIMPあるいは^{99m}Tc-HM-PAOによるSPECT検査を行い、うち4例に大脳皮質の血流低下を認めた。すなわち、1例では両側頭頂葉に、他の3例では左側頭葉内側面・左前頭葉・左頭頂葉に及ぶ、広い範囲に軽度の血流

低下が認められた。

4. 考 察

一過性全健忘は短期記憶の障害を主徴とする症候群である。本症の責任病巣として、ヒトの記憶に関係する海馬-大脳辺縁系が想定されているが、発症には両側の障害が必要とするものが多い。今回のSPECTを行った3例では左の海馬を含む、左側頭葉内側面などの血流低下が認められた。症状消失後に得られた画像であり、責任病巣を論じるには無理があるが、左側海馬のなんらかの関与を推定させるものとして、検討に値するものと考えた。一方、海馬-大脳辺縁系は記憶のみならず、情動とも密接な関係を有する領域であることはよく知られている。本症の発症に精神的・身体的ストレスが深く関与していることは、本報告でも明らかであり、海馬-大脳辺縁系との関係で発現機構を論ずる際に重要な意義を有するものと考えた。

参考文献

- 1) Fisher CM, Adams RD: Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand* 40 [Suppl. 9] 1-83, 1964
- 2) Caplan LB: Transient global amnesia. In Frederiks JAM (ed): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 1(45) Clinical neuropsychology. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985, pp 205-218
- 3) 平田 温, 田川皓一, 高橋 晶, 佐藤雄一: 一過性全健忘の発症要因. *臨床神経* 27: 1069-1072, 1987

海馬長期増強と記憶

Hippocampal Long Term Potentiation And Memory

山形大学医学部生理学第二/教授

加藤 宏司*

1. はじめに

記憶 (memory) は誰にとってもおなじみのことである。しかし、記憶は脳のどのようなしくみで可能になっているのだろうかと考え、脳の営むその他の高次機能-意識や認知、判断、思考などととも、やっかいでしかも魅惑的な大きな問題であることがわかる。

記憶は、脳に何かが起こった結果、外に表れる個体の行動や生理的な変化として研究されている。記憶過程は、記録 (recording)、保持 (retention)、想起 (recall) の過程に分けられている。そして、経験によって脳に刻み込まれ、記憶を保持する担い手を、心理学では記憶痕跡 (エングラム engram) といっている。この記憶過程を情報処理的な観点から、コード化 (coding)、貯蔵 (storage)、検索 (retrieval) ということもある。

一方、われわれがいろいろなことを学び、習得できることもよく知られたことである。何かを習得する過程 (acquisition) を重視するときは、記録過程そのものを学習 (learning) という。しかし、学習は、過去の経験の記憶をもとに、新しい環境での行動を適応的に変化させていくことと、より広い意味で使われることが多い。狭い意味では学習は内容的に記憶と同じであり、広い意味では記憶が学習の基盤になっているといえる。

脳が記憶の座であることは、ヒトの病気や、動

物の脳の刺激・破壊の実験から疑いはない。歴史的には、記憶の生理学的研究は、①「記憶は脳の特定の物質の構造に蓄えられる」という物質説と、②「シナプスの伝達効率の変化に基づく神経回路網にある」というシナプス説(神経回路網説)という二つの仮説のもとに進められてきた。

物質説はエングラムを物質として直接求ようとしたもので、記憶はニューロンの RNA の塩基配列に蓄えられているというのが代表例である。McConell の扁形動物のプラナリアを使った実験、あるいは Hydén の、ねずみに綱渡りを学習させて平衡感覚に関係のあるダイテルス核ニューロンの RNA の増加と塩基組成の変化を報告したものが有名である。これらの実験は1950年代後半から60年代にかけて行われ、1953年に発表された Watson と Crick の DNA 説-遺伝情報は DNA の塩基配列にあるとした分子生物学の基本思想-に呼応した大変魅力的な仮説であったが、現在これを積極的に支持する証拠はなく、一応は否定された形になっている。

シナプス説は、ニューロンが神経系の発生的、形態的、機能的な単位であり、シナプス (synapse) がこの単位の接触部とするニューロン説が出された頃、すでに、記憶などの高次脳機能の機序として唱えられている¹⁾。Pavlov の条件反射における、大脳皮質での一時的な条件結合の形成仮説は、この範疇に属する古典的なもの

*Hiroshi KATO, M.D.: Professor, Department Of Physiology, Yamagata University School Of Medicine, Yamagata.

である。また、シナプス説の代表には Hebb の記憶に関する提案がある²⁾。Hebb は 1949 年に、「Hebb のシナプス (Hebb's synapse)」として知られる仮説を提出した。このシナプスでは、シナプス前の要素と後部の要素の活動が同期して起こると、シナプスの伝達効率が持続的に増大するというものである。彼は、組織学的に当時見つけられた反響回路 (reverberation circuit) に神経活動 (インパルス) が循環し、これが十分持続、反復するとシナプスに構造的な変化が起き脳内に神経回路が形成され、これが長期間持続する記憶であるとした。

脳を構成する細胞要素は、神経細胞 (ニューロン, neuron) と神経膠細胞 (グリア, glia) である。脳に出入りする生体情報の担い手はニューロンであるので、外に表れ観察される行動変化—記憶や学習—は、ニューロン活動の長期的変化に依存していると考えられる。このニューロン活動の変化—ニューロンの可塑性 (neural plasticity)—とは、ニューロンが入力活動に依存して、ある程度長期にその活動が変化するという性質をさす。

ニューロンに、電気生理学的にも可塑的な性質があることの実証的研究は、単一ニューロンの活動が比較的容易に記録できるようになった 1960 年代から始まった。

Wiesel と Hubel³⁾ は、幼若ネコの特定の時期 (臨界期, critical period) に一側の眼を閉じたり斜視の手術をすると、その後長期にわたり皮質視覚野のニューロン活動が変化することを報告した。また Eccles⁴⁾ は、脊髄運動ニューロンで短時間高頻度の入力刺激 (テタヌス刺激) を与えると、シナプスの伝達効率の増強が起こること (テタヌス後増強 post-tetanic potentiation: PTP) が記憶の基盤過程であるとした。前者は、いわゆる記憶・学習過程というよりむしろ発達・成長の過程にニューロンの可塑性がかかっていることを実験的に示した嚆矢である。後者は、脊髄という場所と、持続がせいぜい秒から数分と短いことから、脳の記憶との関係は否定的であるが、このような先駆的な実験結果からニューロンのことにシナプスにおける可塑性現象が実証されてきた。

このシナプスの可塑性 (synaptic plasticity) という概念で記憶・学習を理解しようとする考え

方は、先に述べたシナプス説の延長にあり、さらに、その実体としての物質的機序を追求する方向に急速に進展している趨勢で、物質説をも包含しているといえる。

記憶の電気生理学的研究法は、主として二つの接近法がとられてきている。一つは高等動物、たとえばサルなどで、いろいろの脳部位のニューロン活動を、記憶・学習の行動と対応して記録する方法である。もう一つは、より単純化した系 (model system) を用いる方法である。たとえば、軟体動物が使われている。簡単な学習ができ、しかもニューロンの数が少なく回路網が同定でき、ニューロンからの細胞内記録が行動と対応して記録できる、などの利点がある。高等動物の脳の一部を取り出し薄切した標本 (sliced brain preparation) を用いる方法もこれに属する。

とくに、軟体動物を用いた研究では、アプリア (Aplysia) あるいは、ヘルミセンダ (Hermisenda) を用いた Kandel⁵⁾ と Alkon⁶⁾ のグループの優れた研究がある。これらの研究の結果、軟体動物の簡単な連合学習や記憶の機序が、特定のシナプスの可塑性にあることが示され、膜レベルあるいは物質レベルでの機序の研究が進んでいる。

塚原は、実証されているシナプスの可塑性を短期と長期に分類している⁷⁾。短期のシナプス可塑性に含まれる例として、①軟体動物のアメフラシで研究されている感作 (sensitization) にかかわる異シナプス性促進 (heterosynaptic facilitation)⁸⁾、②哺乳類小脳皮質パーキンジェ細胞 (Parkinje cell) での異シナプス性減弱 (heterosynaptic depression)⁹⁾、③哺乳類海馬で見つけられた長期増強 (long term potentiation: LTP)⁹⁾¹⁰⁾ をあげている。そして、長期のシナプス可塑性の例として新しいシナプス結合の形成—発芽 (sprouting) を代表例としてあげている。

この中で海馬のシナプス長期増強 (LTP) は、①記憶と関係の深い海馬で見つけられ、ここで一番よく起こすことができる。②入力刺激に依存して起こる。③持続が日から週と長期にわたる。④海馬を薄切した標本 (海馬スライス sliced hippocampal formation) でも LTP が再現される。などのことから興味を持たれ研究が進んでいる。

老年期痴呆では、記憶の障害が前面にでる。そ

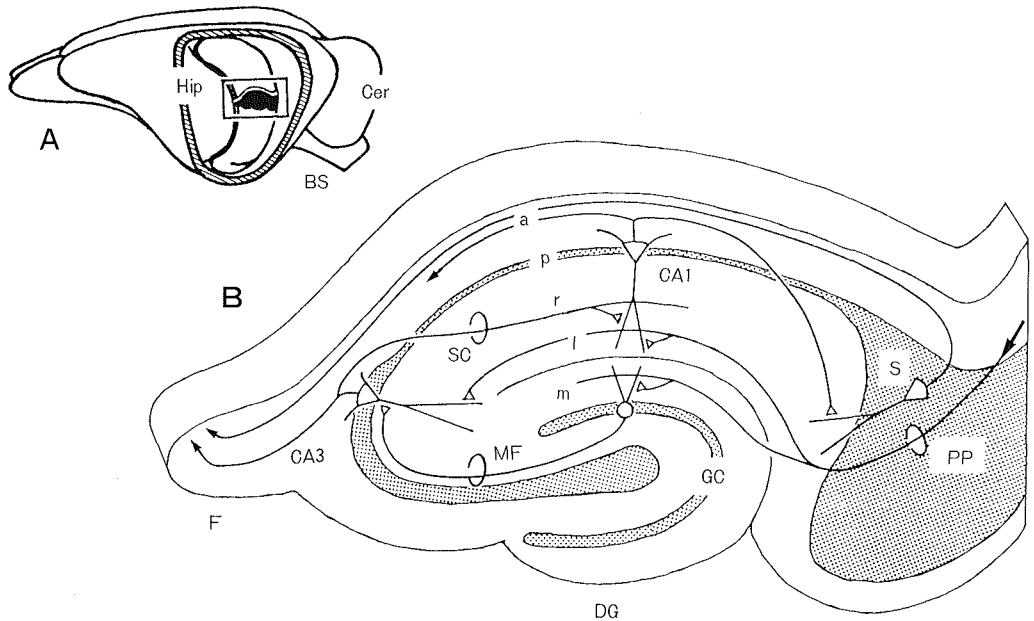


図1 海馬組織の概略

モルモットの左側大脳皮質を取り除くと、ピーナツ状の海馬がみえる(A)。海馬を長軸に輪切りにして、内部構造と神経回路網を模式図で示す(B)。a: alveus (白板), BS: brain stem (脳幹), CA1, 3, 4: cornu ammonis (アンモン角 1, 3, 4), Cer: cerebellum (小脳), DG: dentate gyrus (歯状回), F: fimbria (海馬采), GC: granule cell (顆粒細胞), Hip: hippocampus(海馬), l: stratum lacunosum (網状層), m: stratum moleculare (歯状回の分子層), MF: mossy fiber (苔状線維), p: stratum pyramidale (錐体細胞層), PP: perforant path (貫通枝), r: stratum radiatum (放線層), S: subiculum (海馬台), SC: Schaffer collateral (シャーファー側枝)。

ここで、本論では記憶・学習の基礎過程として研究されている LTP の側面—LTP の性質、誘導と阻止の条件および記憶とのかかわり—について概説する。なお、関係のある本、総説⁵⁾⁻⁷⁾¹¹⁾⁻²³⁾をあげたので参照してほしい。

2. 海馬の構造

海馬 (hippocampus) は終脳 (telencephalon) の一部で、発生学的に原皮質 (archicortex) に属している。両棲類から、哺乳類の海馬に相当する構造がみられる。ヒトでは新皮質 (neocortex) の発達により側頭葉内側深部に押しやられるが、下等哺乳類では終脳の大きな部分を占める。

図1-Aは、モルモット海馬の側頭葉皮質を除いて、左側海馬 (Hip) を俯瞰したものである。図1-Bには、この海馬を長軸にほぼ直角に薄切し、中に含まれるニューロンとそれらがつくる回路網とが示されている。この断面には、海馬を一

巡する回路が含まれている。海馬では、一巡する回路を含む層板構造 (lamellar organization) が機能的な単位をなしていると考えられている。

海馬ニューロンの細胞体は、二つの噛み合ったCの形をした細い線状のところにある。図の逆C型になっているところは顆粒細胞 (granule cell: GC) が並び、脳底の歯状回 (dentate gyrus: DG) の中にある。この逆C型の腹の中から出発して弧を描いて伸びるもう一つのC型の細胞体の並びは、先が海馬台 (subiculum: S) につながりアンモン角 (cornu ammonis: CA) といわれている。この主要なニューロンは形から錐体細胞 (pyramidal cell) といわれている。アンモン角は、海馬台につながる CA1 から CA2, CA3 を経て、顆粒細胞に囲まれる CA4 の領域に分けられている。狭義の意味では歯状回とアンモン角を合わせて海馬というが、広い意味では海馬台の先の新皮質への移行部分も含めて海馬 (海馬体) というこ

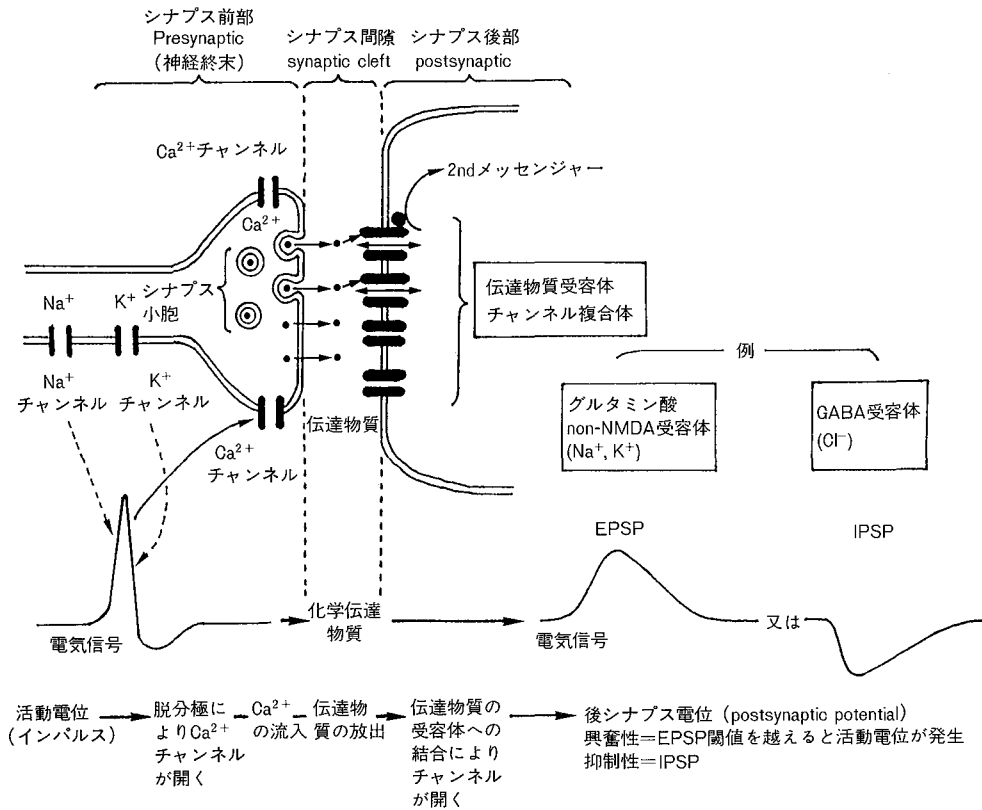


図2 シナプス伝達の模式図²⁴⁾

シナプス前部に活動電位(パルス)が伝達してきて終末部に到達すると、シナプス小胞にある伝達物質がシナプス間隙に放出される。伝達物質が、シナプス下部にある受容体に結合すると、チャンネルが開き、シナプス後部に、後シナプス電位が発生する。この電位には、脱分極が加算されて閾値に達すると、活動電位をシナプス後ニューロンに発生するEPSPと、逆に活動電位発生を抑える抑制性の性質をもつIPSPに分けられる。どちらが起こるかは、伝達物質受容体と結合するチャンネル複合体に依存する。メタボリック受容体は、G-蛋白を介して細胞内セカンドメッセンジャーを活性化する。

とがある。

海馬スライス内で一巡する主要な神経回路網は次のようになっている。歯状回顆粒細胞へ入る主要な入力は、内嗅野(entorhinal cortex)由来の貫通枝(perforant path: PP)で、歯状回分子層(m)でシナプス結合する。顆粒細胞の軸索は苔状線維(mossy fiber: MF)となり、CA4, 3の錐体細胞の尖頭樹状突起の起始部にシナプスをつくる。この錐体細胞の反回側枝(Schaffer collateral: SC)は、CA2-1の尖頭樹状突起とシナプス結合する。そして、この錐体細胞の軸索は海馬台(S)のニューロンに結合し、海馬台は、海馬の主要な出力部位となる。この主要回路(trisynaptic functional circuit in hippocampus)では興奮性

の伝達が行われるが、これに抑制性介在ニューロン(inhibitory interneuron)が参加して、順行性、反回性の抑制回路(feed-forward, feedback inhibitory circuit)が付加されている。

3. シナプスの伝達

LTPの理解に必要なシナプス伝達の様子(synaptic transmission)を電気生理学を中心に簡単に説明する。図2²⁴⁾は、左にある神経軸索の少し膨らんだ神経終末(axon terminal)が、右側にあるニューロンとシナプス間隙(synaptic cleft)を挟んでシナプス結合をしていることを示している。シナプス前部の軸索を伝導(conduction)してきた活動電位(action potential)によってカル

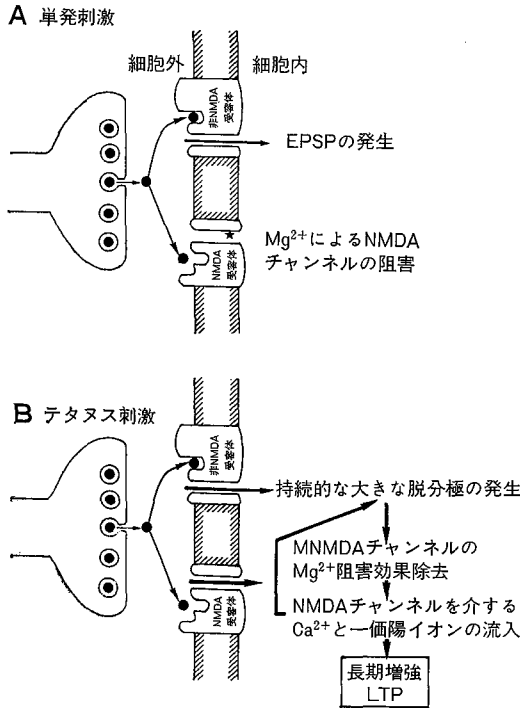


図3 海馬の単発刺激の時のシナプス伝達 (A)と、テタヌス刺激の時に起こるシナプス伝達(B)²⁰⁾

単発刺激の時は、NMDA チャンネルはマグネシウムによりブロックされており、非 NMDA 受容体(キスカル酸, カイニン酸型受容体) チャンネル複合体が働き、EPSP を発生させる。テタヌス刺激では、非 NMDA による EPSP が加算され、長い大きな脱分極になる。これにより NMDA チャンネルのマグネシウム阻害効果がはずれ、チャンネルが開き、大量の Ca²⁺ が Na⁺, K⁺ とともに流入する。これが長期増強の引金になると考えられている。

シウムチャンネルが開き、神経終末にカルシウムが入る。このカルシウムによってシナプス小胞(synaptic vesicle)にある化学伝達物質(chemical transmitter)がシナプス間隙に放出される。シナプス間隙を拡張した伝達物質がシナプス後部の受容体(receptor)に結合すると、イオンチャンネルが開き、特定のイオンが細胞内外の電気化学的な勾配によって流れる。このとき流れるイオン種と量によってシナプス後部に2種類の電気現象が起こる。膜電位が、ある閾値を越せば活

動電位(action potential)を発生させるような脱分極性のものと、これに拮抗するような過分極性の電位である。前者は興奮性後シナプス電位(excitatory postsynaptic potential: EPSP), 後者は抑制性後シナプス電位(inhibitory postsynaptic potential: IPSP)と呼ばれている。活動電位が発生するかしないかの性質(all-or-none)を持つものに対して、後シナプス電位(EPSP, IPSP)は、段階的(gradual)で加算される性質を持っている。後シナプスに再び発生した活動電位は、このニューロンの出力として軸索を伝導していき、次のニューロンへの入力となる。

一般的には、海馬シナプスで EPSP をもたらす伝達物質はグルタミン酸, IPSP はγアミノ酪酸(γ-aminobutyric acid, GABA)であり、後者は籠細胞(basket cell)の抑制性介在ニューロンの伝達物質とされている。海馬 LTP は興奮性単シナプスの現象をみており、LTP のときには IPSP の関与は少ないとされている²⁵⁾。

図3-Aには、単発刺激のときの海馬のシナプス伝達が模式的に示されている。グルタミン酸の受容体は、NMDA と非 NMDA 受容体の2種類に大別される。通常の膜電位では、NMDA 受容体を介するチャンネルは、マグネシウム(★印)によってブロックされている。単発刺激により放出されたグルタミン酸(●印)は、もう一つの受容体-非 NMDA 受容体(キスカル酸型, カイニン酸型受容体)に結合し、EPSP が後シナプスに生ずる。

図4は、入力線維を刺激(S)したとき、細胞内(A: INTRA)および細胞外(B: EXTRA)で記録した電気応答を模式的に示したものである。右側には、弱い(weak)刺激と中程度(medium)の刺激に対する反応が模式的に示されている²⁶⁾。細線は、テタヌス刺激を与える前の、試験刺激に対する記録波形で(コントロール), 太線は、テタヌス刺激によって LTP ができたときの記録波形である。

細胞内記録のコントロール波形(A1 細線)をみると、刺激が弱いときは EPSP が記録され、少し刺激を上げると EPSP に重畳して活動電位が発生している(A2, 細線 AP)。図では入力線維が1本しか描いてないが、刺激を上げるとより多

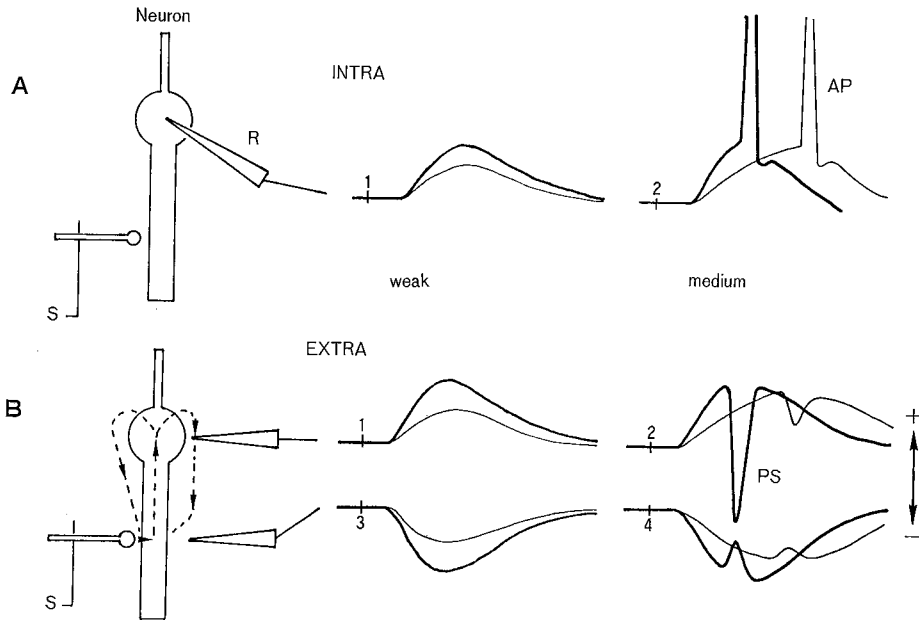


図4 シナプス伝達の、細胞内(A)および細胞外(B)記録法による電気応答の模式図²⁷⁾

細線で示した反応はテタヌ刺激前のコントロールで、テタヌ刺激後の反応は太線で示されている。細胞内記録で見られるように、テタヌ刺激後では、同じ強さの刺激に対し、EPSPの振幅、立ち上がりの傾斜が増大し(A1)、活動電位(AP)が早い潜時で起こるようになる(A2)。このことはシナプスの伝達効率が增大することを示している。入力刺激で起こるこの現象は長く持続し、シナプスの長期増強(LTP)といわれる。この現象は細胞外に置いた電極でも記録することができる(B)。

くの線維が刺激され、それによるEPSPが加算され、閾値を越えて活動電位が発生するようになるのである。

細胞外記録波形(B)をみると、記録電極の位置により反応波形が異なるが、細胞体層(上)とシナプス付着部(下)での記録はほぼ対称的になっている。刺激が弱くEPSPだけがニューロンで発生しているとき(B1, 3)は、シナプス付着部で記録すると、ゆっくりした下に向かう陰性の電位が記録できる(B3)。これは、シナプスの付着部ではEPSPによる細胞外電流が吸い込み口(sink)になるためである(左下点線、矢印)。これに対して、細胞体付近は電流の湧き出し口(source)となり、記録波形は上向きの陽性波となる(B1)。このような電位は集合EPSP(extracellular field EPSP: f-EPSP)といわれている。海馬のニューロンはほぼ同一の向きに並んでいるため、細胞外電流は同一方向に流れ、細胞外

電極による記録は多くのニューロンの「集合した活動」を記録することになる。

刺激を少し強くすると(B2, 4)、細胞体にはEPSPに引き続いて活動電位が発生する。この細胞外電流はEPSPのときと反対向きになり、細胞体が吸い込み口、樹状突起が湧き出し口になる。そのために、活動電位を反映する波形はEPSPと逆向きになる。刺激から活動電位の発生するまでの時間(潜時)のばらつきは少なく、また、活動電位の持続時間は短いので鋭い波形となる。この電位波形を集合電位(extracellular population spike: PS)といっている。

図4で太線で示したのは、LTPが誘導されたときの反応模式図である。細胞内記録で見るとEPSPが増大し、活動電位が出やすくなって潜時が短縮している。このことは、シナプスでの伝達効率が增大していることを示している。逆に、このような現象が観察されたときはシナプスの伝達

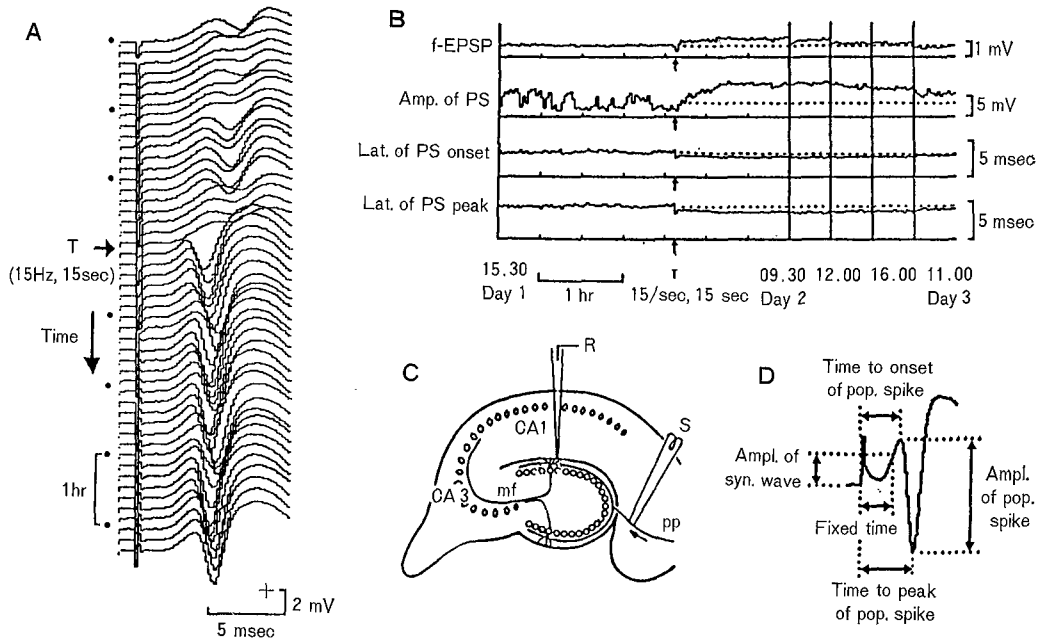


図5 ウサギ歯状回のシナプス長期増強⁹⁾¹⁰⁾

Cの模式図に示すように、刺激電極(S)を貫通枝(PP)に置き、顆粒細胞に置いた記録電極(R)で反応を記録する。Aでは、平均化した原波形を経時的に上から下に示してある。右向き矢印の時点で、15Hz、15秒間のテタヌ刺激(T)を与える。波形の変化はシナプスの長期増強が起こったことを示している。Dに示した波形のパラメーターを、3日にわたり計測した結果がBに示されている。

効率が増大したといえる。この状況は、細胞外記録でもみることができる。中程度の刺激で細胞体から記録した反応(B4)でみると、集合EPSPの傾きが増大し、集合電位(PS)の振幅が大きくなり、潜時が短縮する。ここで「シナプスの」と限定を付け加えたのは、刺激される神経線維の興奮性の変化がないことが確かめられており、さらに、細胞体で記録した膜電位、膜抵抗、発火閾値の変化がなく、シナプス複合体(前と後シナプス構成要素, synaptic complex)がシナプス伝達効率増大の責任部位の第一候補としてあげられるからである²⁷⁾。

4. 生体海馬と薄切した海馬組織(スライス)でのシナプスの長期増強現象

図5は、1973年に報告されたウサギ海馬の歯状回顆粒細胞で行われたLTPの実験結果で、Blissらの論文⁹⁾¹⁰⁾からの引用である。予めCに示すように、刺激(S)と記録(R)の電極を植

え込んでおき、実験は無麻酔無拘束で行われている。Aには貫通枝(PP)の一定の強さの試験刺激に対する、顆粒細胞層で細胞外記録した波形が、上から下に経時的に示されている。記録をスタートして3時間後に15Hzで15秒間持続するテタヌ刺激(T)を与える。テタヌ刺激を与えると、試験刺激に対する反応波形が著しく変化する。変化としては、①集合EPSPの傾きと振幅の増大、②集合電位の増大、③集合電位の潜時の短縮および、④波形のばらつきが減少がみられる。そして彼らは、このような変化は1~3日持続すること、繰り返してテタヌ刺激を与えるとその後16週以上持続した例を報告している。図5-Bは、上から集合EPSP(f-EPSP)、集合電位の振幅(Amp. of PS)および集合電位の潜時(Lat. of PS onset and peak)を3日間にわたり計測したものである。

この結果は、テタヌ刺激により長く持続するシナプスの伝達効率の増大が起こることを示して

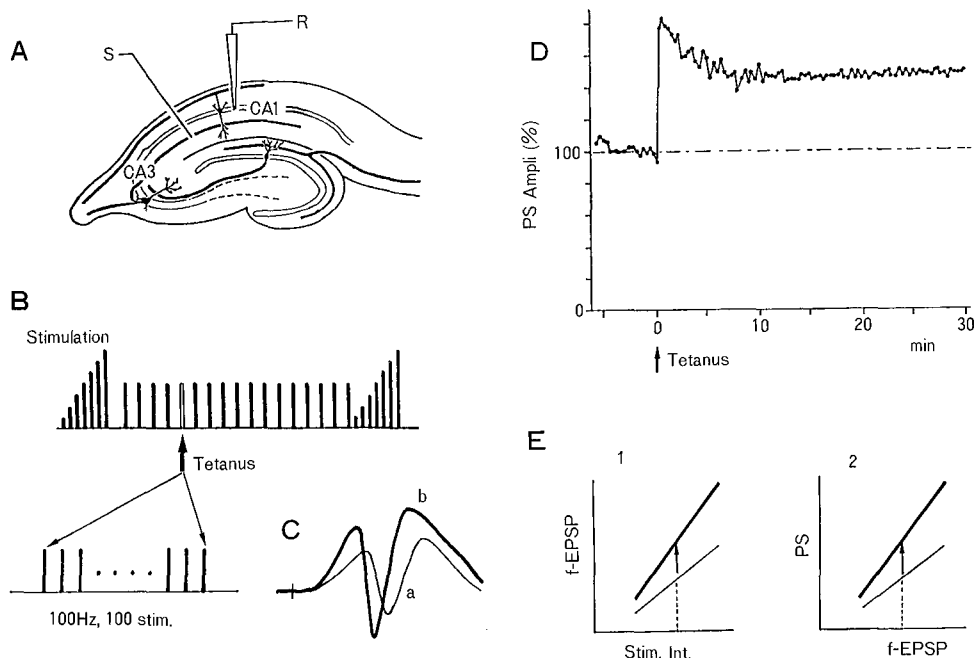


図6 モルモット海馬スライス CA1 領域でのシナプス長期増強

A: 直視下でスライスに、刺激電極 (S)、細胞外記録電極 (R) を設置する。B: 電気刺激の与え方。テタヌス刺激 (Tetanus, 100Hz, 100 発が例としてあげてある) の前後は試験刺激で、一定の強さの刺激を20秒おきと与え、反応を記録する。C: 反応波形の例。細線 a はテタヌス刺激前のコントロールの波形。太線 b はテタヌス刺激後の反応波形。立ち上がり (集合 EPSP) が急になり、下向き (陰性) の集合電位の振幅、面積の増大、および潜時の短縮がみられる。これらのことはシナプスの長期増強 (LTP) が起こっていることを示している。D: 集合電位 (PS) の経時変化。E: テタヌス刺激前後で記録した、刺激の強さ-反応曲線の模式図。細線はテタヌス刺激前、太線はテタヌス刺激後の記録。同じ刺激の強さで、大きな集合 EPSP が起こることが E1 の矢印で示されている。E2 では、同じ大きさの集合 EPSP に対して、集合電位 (PS) がさらに大きくなることを示している。

いる。

このような、入力刺激によって長期間持続するシナプス伝達効率の増大現象が長期増強 (long term potentiation: LTP) といわれるものである。シナプスの伝達効率をみるには、細胞内記録でより多くの情報が得られるが、細胞外記録がやりやすいことと、ニューロン活動を集団として観察できる利点のためによく使われている。細胞外記録では、入力刺激をした後に、Bliss らが指摘した変化が起こり、それがある程度 (スライスでは15~20分以上) 持続したときに、LTP が誘導されたと結論できる。この基準については研究者により多少異なり、残念ながら確定された見解はない。たとえば持続については、スライス標本で従

来は15~20分で十分とされたが、より長く数時間観察する必要があるが指摘されている。反応が10分程度でもとのレベルに戻るのは短期増強現象 (short-term potentiation: STP) であり、LTP とは区別されている²⁸⁾。

初期の実験のときから LTP を誘導するには、短い持続 (0.1~0.5 msec 幅) の電気刺激パルスを、一定の頻度 (10~400 Hz) で数発から数百発与えている。このような短時間の高頻度の電気刺激を、生理学用語でテタヌス刺激 (tetanic stimulation, tetanus) といっている。Lomo や Bliss ら⁹⁾¹⁰⁾ は、一定の強さで単発の試験刺激を与えてコントロールを記録する。そして、テタヌス刺激を入れた後再びもとの試験刺激に対する反応を記

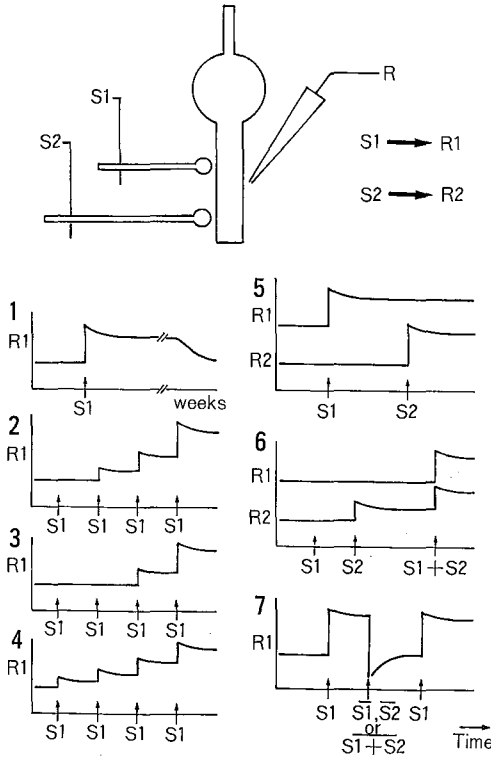


図7 模式的に表した長期増強の性質

ニューロンにシナプス入力する別々の線維が刺激できるように、二つの刺激電極(S1, S2)を置き、記録電極(R)で反応を記録する。S1刺激に対する反応をR1, S2刺激の反応をR2として、下に模式図でプロットした。グラフの横軸上の矢印は、テタヌス刺激を与えたルートを示している。1:テタヌス刺激をS1に与えると、LTPが起り、その持続が長いことを示す。2:テタヌス刺激の強さ、発数、周波数に応じて大きなLTPができる。3:テタヌス刺激の強さには閾値があり、ある程度強くなってLTPができる(cooperativity)。4:加算性の性質がある。5:テタヌス刺激を与えたルートにLTPができる(input specificity)。6:S1のテタヌス刺激ではLTPは誘導されない。S2刺激ではLTPが誘導される。S1とS2を時間的に接近させて与えると、S1のルートにもLTPができる。このことは入力間に連合性(associativity)の性質があることを示す。7:消去刺激(S1, S2 or S1+S2)で脱増強(depotentiation)が起る。

録することにより、シナプスの伝達効率が、当時のシナプス伝達の常識を破る持続の長い変化をきたす現象(LTP)を発見したのである。

1970年代に入り、薄切した海馬スライス²⁹⁾でも

LTP現象が生体海馬と同じように記録できるようになり³⁰⁾、LTPの研究は一層進展した。

図6は、モルモット海馬のスライス標本を使ったLTPの実験を示したものである。図6-Aに示すように、刺激電極(S)を放線層に、記録電極(R)をCA1領域の細胞体層に入れる。図6-Bは刺激の与え方を示している。まず、単発刺激の強さを変えて反応を記録し、刺激の強さ-応答曲線を得る。これから最大反応のおよそ半分の応答を得る刺激の強さを決め、以後はこの強さに刺激を固定する。20秒おきの単発試験刺激に対する反応波形が一定であることを確認した後で、テタヌス刺激(たとえば100Hz, 100発)を1回与える。その後、刺激をもとの単発刺激にもどして反応を記録していく。そして、最後にもう一度刺激の強さを変えて、刺激の強さ-反応曲線を記録する。図6-Dは、テタヌス刺激(tetanus: 100Hz, 100発)前のコントロールの反応の大きさを100%として、集合電位の振幅をプロットしたものである。テタヌス後すぐに、集合電位の増大がみられ、これが30分以上持続している。図には示していないが、集合EPSPの振幅あるいは傾きの増大、集合電位の面積の増大、集合電位のピーク潜時の短縮もみられる。図6-Eは、テタヌス刺激前後で記録した刺激の強さ-反応曲線を模式的に示したものである。図6-E1でみられるように、同じ刺激の強さに対して、テタヌス後では(太線)、大きな集合EPSP(f-EPSP)が得られる。図6-E2は、テタヌス後には、同じEPSPに対してより大きな集合電位が出ることを示している。後者は、集合EPSPの増大に加えて、集合電位の増大が起ることを示しており、集合EPSP-集合電位の増大(E-S potentiation)といわれている。このことは、テタヌス刺激でLTPが起ると、より活動電位が出やすくなっていることを示している。図6-Dは一定の刺激の強さに対する反応の経時変化をみており、図6-Eの刺激の強さ-反応曲線は、おのおのの刺激の強さに対しても反応が増大することを示している。

これらの結果は、海馬スライスでもテタヌス刺激により、シナプスの伝達効率の増大(すなわちLTP現象)を起こすことができることを示している。

5. 長期増強の性質

スライス標本では、直視下に刺激・記録電極の設定が可能で、何よりもニューロンの外部環境が人工的に容易に操作できる利点がある。今まで知られているテタヌス刺激により誘発されるLTP (tetanus induced LTP) の性質をまとめると、次のようになる(図7参照)。

1) 海馬で特によくLTPが誘導でき³¹⁾、海馬のほとんどすべての興奮性単シナプスでLTPが誘導できる。

2) テタヌス直後の増強が最大で、数分間減少傾向にあるが、10~15分で一定となりこれが持続する(図6-D)。この大きさは集合電位で50~100% (約2倍)の増大となる。テタヌス刺激が長いと刺激直後に抑制がみられることもある。

3) LTPは永久には続かないが、日から数週にわたり持続する(平均半減期13日という報告³²⁾がある(図7-1)。

4) 繰り返しのテタヌス刺激によりLTPが加算されて大きくなる(加算性, 図7-4)。

5) LTPは入力刺激を受けたシナプスに起こり、刺激されないシナプスではLTPは起こらない(入力特異性 input specificity³³⁾という。図7-5)(これには異論もある²⁸⁾)。

6) LTPを誘導するには、入力刺激はある程度強い必要がある(図7-3)。このことは、相当数の神経線維が刺激されて、これらの神経線維の間であるいは後ニューロンとの間で、LTPをひき起こすための協同活動が起こっていると考えられ、これをLTP誘導のための協力性 (cooperativity)³⁴⁾とっている。

7) 別々の入力線維間にはLTPの誘導に連合性 (associativity)がある³⁵⁾⁻³⁷⁾(図7-6)。

8) 集合EPSPの増大の程度より集合電位の増大の程度が大きいことがある(図6-E2)。このことは、EPSPの増大に上乗せして、活動電位が出やすくなることを示している。これをEPSPとPSの解離あるいは増大 (E-S potentiation)⁹⁾²⁵⁾²⁸⁾³⁸⁾とっている。

9) 入力刺激によりいったんできたLTPをもとにもどすことができる (depotentialiation)³⁹⁾⁻⁴¹⁾(図7-7)。

10) LTPに伴いシナプスの形態変化がある⁴²⁾

-44)。

6. 長期増強を誘導するための電気刺激の条件

LTPを誘導するのに、テタヌス刺激が研究の初期から用いられてきた。テタヌス刺激の条件と誘導されるLTPの程度についてまとめると、次のようになる。

1) テタヌス刺激の強さに依存し、強い刺激で大きなLTPが誘導される⁴⁵⁾。LTPを誘導するのにある程度以上の強さが必要であることは先に(5, 6項)述べた³⁴⁾。閾刺激の強さは後シナプスニューロンを発火させる付近であることに異論はないが、発火が必須であるかどうかについては意見が分かれている⁹⁾⁴⁶⁾⁻⁴⁸⁾。

2) テタヌス刺激の発数に依存し、多い発数で(したがって、長い時間の刺激で)大きなLTPが誘導される(図7-2)。発数が多いと刺激を開始してからの振幅の増強(周波数増強: frequency potentiation)に続いて抑制がみられる。この抑制はテタヌス終了後数分続く(5.2項)。LTP誘導のための最低の刺激発数は100Hzで4発程度である⁴⁹⁾。

3) テタヌス刺激の周波数に依存し、高い周波数で大きなLTPが誘導される⁵⁰⁾(図7-2)。最低の周波数はスライスCA1領域で2~3Hz、無麻酔ラット歯状回で0.04Hz(25秒に1回)であるという⁵¹⁾。周波数が高いほど発数が少なくてもLTPが誘導できる。

4) 逆行性にテタヌス刺激を与えてもLTP誘導されず、むしろ抑制がみられる⁵⁰⁾。

最近、テタヌス刺激のような、生体であまり起こらないと思われる刺激条件ではなく、これより短い(発数の少ない)数発の刺激パルスで構成される一群の刺激(バースト刺激: burst stimulation), あるいはこれを含んだパターン刺激でもLTPが誘導されることが報告されている。

単発刺激に170msec遅れて100Hzで4発のバースト刺激を与える⁵²⁾、100Hzで4発の刺激を別々の入力から与える⁵³⁾、あるいは、100Hzで4~5発のバースト刺激を200msec離して繰り返し与える⁵⁴⁾などの刺激でも、テタヌス刺激によるLTPと同じ性質のLTPが誘導される。このことは、

①このような刺激は、海馬ニューロンの発火状況

と似ており、生体で LTP が起こり得る可能性を示唆している。② 刺激間隔が海馬でみられる θ -波 (θ -rhythm in EEG) の間隔に相当する。などの点で注目されている⁵⁵⁾⁵⁶⁾。

さらに塚田ら⁵⁷⁾は、刺激パターンの一次統計量である刺激間隔の平均、分散、分布形が同じでも、二次統計量である刺激間隔の相関が異なるパターン刺激で、LTP のできかたに違いがあることを報告している。このときの平均刺激間隔は 500msec で、長いものが 900msec、短い刺激間隔は 100msec となっており、バーストが含まれても 10Hz で数発の状況である。このような時間パターン刺激で LTP の生起に差がみられるということは、LTP の誘導に、入力的时间パターン依存性があることを示している。

7. 長期増強の誘導を阻止する条件

通常はテタヌス刺激で確実に LTP が誘導される。テタヌス刺激を与えるときにいろいろな操作をすると、LTP の誘導が阻止されることが報告されている。この条件から LTP の誘導・維持の機序が推定されている。誘導を阻止する条件には次のようなものが知られている。

1) 外液のカルシウムを除去するとシナプスの伝達がブロックされる。このときにテタヌス刺激を与えても、LTP は誘導されない⁵⁸⁾。高濃度の APB (2-amino-4-phosphonobutylate) はグルタミン酸によるシナプス伝達を阻止するが、このときにもテタヌス刺激で LTP は誘導されない⁴⁶⁾。カルシウムチャンネルブロッカーの verapamil も LTP 誘導を抑制する⁵⁹⁾。これらのことは LTP を誘導するのにシナプス伝達が必須であることを示している。

シナプスをブロックしない濃度でも、外液のカルシウム濃度が低いときは LTP は誘導されない⁶⁰⁾。外液カルシウムが 1mM 以上になると、濃度依存性に大きな LTP が誘導される⁴⁷⁾。このことは、シナプス伝達ばかりでなくある程度以上の細胞外カルシウムが必要なことを示している。さらに、細胞内にカルシウムキレート剤の EGTA を注入すると LTP はブロックされる⁶¹⁾。これらの実験から、①シナプス伝達と、②カルシウムの流入は、LTP 誘導に必須であるとされている。

光を与えるとカルシウムを放出する nitr-5 を細胞内に注入しておいて、短時間光を与えると、テタヌス刺激なしでも LTP ができることから、細胞内カルシウム $[Ca^{2+}]_i$ の増大が LTP 誘導の必要十分条件であるとの主張もある⁶²⁾。しかし、高カリウム、カフェイン投与によるカルシウム増大では LTP 誘導ができないことから、必要十分条件とはいい切れない。

2) 伝達物質候補のグルタミン酸の受容体は、アゴニストの特異性により大別して二つに分けられている。NMDA (N-methyl-D-aspartate) に特異的に結合する受容体は NMDA 受容体といわれ、他の一つは非 NMDA 受容体といわれている。NMDA 受容体の競合的拮抗剤の APV (2-amino-5-phosphonovarelate) は、100 μ M 以下の濃度で、シナプス伝達をブロックせずに LTP 誘導を阻止する⁶³⁾。さらに、NMDA 受容体の非競合的阻害剤 (チャンネルブロッカー) である MK 801⁶⁴⁾、ketamine⁶⁵⁾ も LTP 誘導をブロックする。これらの結果は、2種類のグルタミン酸受容体のうち、NMDA 受容体が LTP 誘導にかかわっていることを示している。

NMDA 受容体の活性化により開くチャンネルは特異な性質を持っている。通常の膜電位では、膜電位依存性にマグネシウムにより閉じていて働かない。膜電位が -40mV 程度に脱分極されるとマグネシウムがはずれ、ナトリウム、カリウムの他にカルシウムを大量に流入させる。テタヌス刺激のときは、非 NMDA 受容体・チャンネルによる EPSP の加算が大きな脱分極となり、NMDA 受容体・チャンネルのマグネシウム遮閉効果が外れて、チャンネルが開き、外からカルシウムが流入する (図 3-B)。これが LTP 誘導の初期に起こることであると考えられており、7.-1. 項で述べたシナプス伝達とカルシウム流入の必要性およびその機序が理解されている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。

3) カルモジュリン依存性の蛋白リン酸化酵素 (Ca^{2+} -calmodulin-dependent protein kinase: CaMKII) の阻害剤トリフルオペラジン (trifluoperazine) で LTP 誘導が抑制される⁶⁸⁾⁶⁹⁾。CaMKII の選択的阻害剤の CaMKII (273-302) や CBP を細胞内注入すると、およそ 30~45分程度で振幅がもとにもどり、LTP が阻止されること

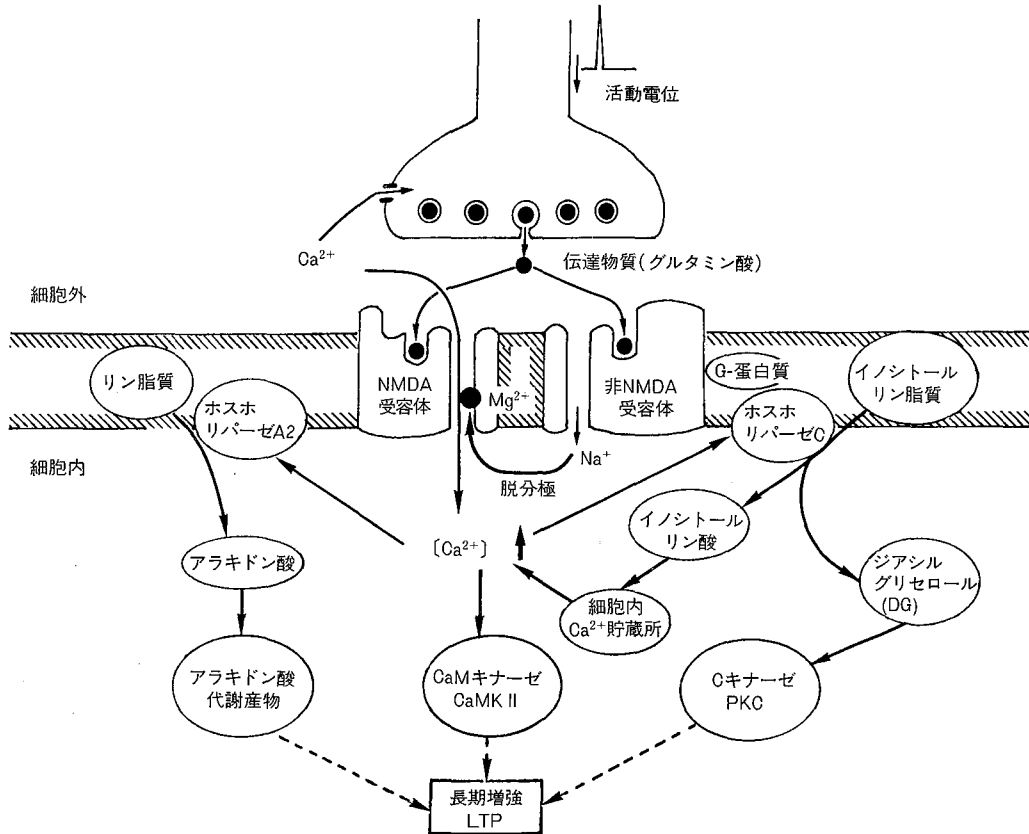


図8 LTP 誘導のための細胞内過程の模式図

神経終末がシナプス結合しており、シナプス下膜には、NMDA 受容体と非 NMDA 受容体の2種類のグルタミン酸受容体が図示されている。最終的な LTP 誘導は下段で示されている。神経終末に活動電位が進入し、伝達物質の放出、受容体への結合が起こること、つまり、シナプス伝達が LTP 誘導のスタートになっている。このためには、細胞外カルシウムは必須である。NMDA 受容体と結合したチャンネルは、通常の膜電位ではマグネシウムにより閉じられているが、テタヌ刺激により起こる脱分極により開き、カルシウムが入る。これ以後から、LTP に至る、アラキドン酸、CaM キナーゼおよびCキナーゼの経路が示されている。これらは、阻害剤の効果などで、最終的な LTP 形成と関係があると考えられ注目されている経路である。この図では、シナプス前の機序を省いて、シナプス後のみとして描いてある。また、おのおのの相互作用なども省いてある。

が報告されている⁷⁰⁾⁷¹⁾。これらのことは、流入したカルシウムにより CaMKII が後シナプスで活性化され、以後一連の生化学過程を経て LTP が形成される可能性を示唆している。それにひき続く一連の生化学過程についてはまだわかっていないが、完成した LTP は APV で影響を受けないので、最終的には非 NMDA 受容体・チャンネル複合体が長期に変化する可能性も考えられている。

流入したカルシウムが、蛋白分解酵素プロテア

ーゼ (protease) であるカルペイン (calpain) を活性化し、膜の裏打ち構造蛋白であるフォドリン (fodrin) を分解して、シナプス後膜のグルタミン酸受容体を増加させるというフォドリン仮説が Lynch によって唱えられた⁷²⁾。しかし、外から与えたグルタミン酸の投与によっては、受容体の増加は実証できず³⁸⁾、その後、この仮説を支持する実験的な証拠は出ていない。

4) 細胞内のセカンドメッセンジャーの一つである蛋白リン酸化酵素 protein kinase C (PKC)

の阻害剤であるH-7, スフィンゴシン (sphingosine) をテタヌス刺激前に投与しておく, 短期の増大 (PTP, STP) に影響を与えずに LTP 誘導を阻止する⁷³⁾⁷⁴⁾。また, PKC の阻害剤のPKC (19-31)の細胞内注入で LTP をブロックする⁷¹⁾。テタヌス刺激後に蛋白 (F1 蛋白) のリン酸化がみられること⁷⁵⁾, 細胞質の PKC が細胞膜に移行すること⁷⁶⁾, PKC を細胞内注入して LTP ができること⁷⁷⁾などから, PKC は, LTP 誘導の細胞内過程として, CaMKII とともに, 現在もっとも注目されている⁷⁸⁾。

PKC は, 膜のイノシトールリン脂質代謝の亢進によるジアシルグリセロール (diacylglycerol: DG) により, カルシウム存在下で活性化される。また, フォルボールエステル (phorbol ester) でも活性化される。ところが, この薬物を投与するとシナプスの増大がみられるものの, 可逆的でもとに戻ってしまい LTP にならない⁷⁹⁾。また, PKC の基質, その後の生化学的過程についても知られていないこともあって, 注目されているものの仮説の域をでていないといわざるをえない。

5) リン脂質からアラキドン酸をつくる酵素フォスホリパーゼ A2 (PLA2) の阻害剤のメパクリ (mepacrine) は, LTP誘導を抑制する。一方, アラキドン酸からプロスタグランジン (prostaglandins) を産生する酵素 (シクロオキシゲナーゼ cyclooxygenase) の阻害剤であるインドメタシン (indomethacin) には LTP の阻害効果はない。しかし, もう一方のアラキドン酸代謝系の酵素 (lipoxygenase) の阻害剤である NDGA (nordihydroguaiaretic acid) は LTP 誘導をブロックする⁷⁹⁾¹²⁴⁾。これらの観察は, アラキドン酸の代謝産物が LTP 誘導に関与していることを示唆している。Bliss らは, LTP で伝達物質の持続的な放出増大が起こることを報告⁸⁰⁾し (LTP の前シナプス説の根拠の一つである), この機序にアラキドン酸がかかわっていると唱えている。アラキドン酸代謝産物が, 後シナプスから前シナプスに移行して伝達物質の増大をもたらすという説である⁷⁹⁾。

6) 受容体に種々の作動物質, アゴニスト (agonist) が働いて応答を起こすとき, 応答をもたらす機序により, 受容体は二つのタイプ, iono-

tropic と metabotropic receptor とに分類されている。前者は, アゴニストの結合した受容体によってイオンチャンネルが直接開閉されるものである。後者は, アゴニストが受容体に結合してから応答が発現するまでに, G蛋白質 (GTP binding protein) あるいはこれによって活性化されるセカンドメッセンジャーが介在するものである。前者の代表例としては, ニコチン酸アセチルコリン (ACh) 受容体, GABA_A 受容体がある。ムスカリン性アセチルコリン受容体, GABA_B 受容体は後者の例である。最近, G蛋白質を介するグルタミン酸受容体 (mGluR) が報告されている⁸¹⁾。

この受容体の性質として細胞内カルシウムの増大, PKC の活性化, イノシトールリン脂質代謝の亢進などがある。G蛋白質は百日咳毒素に感受性があるのでラット脳室に投与して LTP 誘導に対する効果が調べられている。それによると, CA1 では影響がないものの, CA3 では LTP の誘導は阻止されるという⁸²⁾⁸³⁾。

以上の観察をもとにして, 図 8 に, 活動電位が神経終末に伝導してきてから, その後グルタミン酸受容体を介して, 最終的に LTP が起こるまでの機序を模式的に示した。図では, シナプス前の過程を省いて, LTP 誘導をシナプス後の過程として, しかも簡略化して示している。

7) アルツハイマー病と関連して, アセチルコリンと LTP の関係が注目されるが, 報告は意外に少ない。最近, アセチルコリンのムスカリン性受容体の阻害剤であるスコポラミン (scopolamine) が LTP 誘導を抑えること, いったんできた LTP には影響を与えないことが報告されている⁸⁴⁾。

8) ノルアドレナリンは海馬顆粒細胞, CA3 で LTP に促進的に働くほか, それ自体でも LTP を誘導する⁸⁵⁾⁸⁶⁾。この作用はβブロッカー (propranolol, metoprolol) によって阻止される⁸⁶⁾。6-OHDA でノルアドレナリンを枯渇した顆粒細胞では LTP が抑制される⁸⁷⁾が, これは c-AMP の分解酵素阻害剤のフォルスコリン (forskolin) で拮抗される。さらに, ノルアドレナリンを枯渇したラット海馬スライスで, テタヌス刺激による c-AMP を測定し, Stanton らは, LTP 誘導機序としてβ-adrenergic receptor を介する cAMP

が重要だとしている⁸⁸⁾。一方、生体海馬では、レセルピン (reserpine) でカテコールアミンを枯渇したときは、テタヌス刺激に対して集合 EPSP の増大と集合電位の低下を示すという報告⁸⁹⁾のほかに AMPT, ハロペリドール (haloperidol) の場合には集合 EPSP に効果はみられないが、集合電位は増大するという報告⁹⁰⁾もある。また、スライス CA1 ではノルアドレナリンは LTP に影響を与えないという⁹¹⁾。カテコールアミンは、顆粒細胞や CA3 では LTP 誘導に促進的な効果 (modulatory effect) を持つとされているが、機序についてはこれ以上わかっていない。

9) 蛋白合成阻害剤 (cyclohexamide, emetine, puromycin, anisomycin) の投与によっては、LTP の誘導そのものと初期の 1~2 時間の増大には影響がない。しかし、増大成分はやがて減少し、数時間でもとのコントロールレベルにまで戻ってしまう⁹²⁾⁻⁹⁴⁾。このことから LTP が長期に維持される機構に蛋白質の合成がかかわると考えられる。このとき、mRNA の合成阻害剤 (actinomycin D) で LTP に影響がないことから、情報が DNA までいかずに、既存の mRNA で行われているという報告もある⁹⁵⁾。

10) その他に次のような報告がある。グリア細胞に主に見出される S-100 蛋白の抗血清で LTP 誘導が阻止される⁹⁶⁾。オピオイドの拮抗剤のナロキサンは、外側貫通枝の顆粒細胞 LTP 誘導を阻止する⁹⁷⁾。また、エタノールでも誘導が抑制される⁹⁸⁾。副腎摘出で LTP は抑制されるが、この効果はコルチコステロンで拮抗される⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾。海馬脳波の θ 波の位相のどの時点でテタヌス刺激を与えるかで、LTP のできかたに差異があり、陽性のピークでは LTP ができるが、陰性の谷間で与えたときには影響がないか LTP を抑える¹⁰¹⁾。徐波睡眠を示すときには LTP ができにくく¹⁰²⁾、LTP は概日リズム (circadian rhythm) にも依存するという¹⁰³⁾。

このうち特に次の 2 点は興味がある。①グリア細胞と LTP の関係については、S-100 蛋白についての報告以外の進展はいまのところ見当たらない。しかし、LTP 誘導に伴い特異な蛋白が出てくるという報告¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾もあり、これにグリア細胞の寄与がある可能性もある。②海馬 θ 波は海馬覚

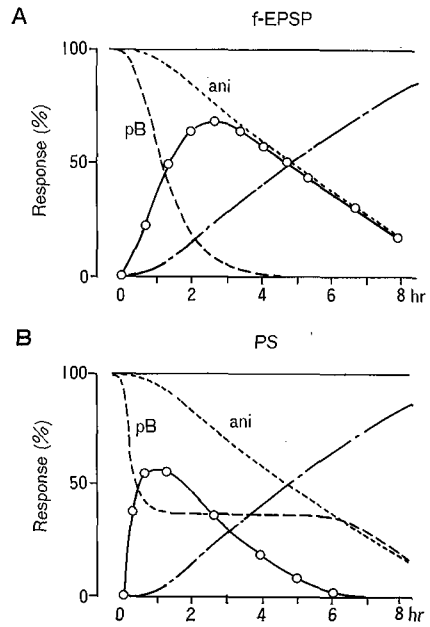


図 9 LTP には、時間的に機序の異なる相のあることを示す実験結果¹²¹⁾

通常の LTP の大きさを 100% で示し、A は集合 EPSP (f-EPSP)、B は集合電位 (PS) に対する蛋白合成阻害剤のアニソマイシン (anisomycin: ani) と、C キナーゼ (PKC) の阻害剤ポリミキシン B (polymyxin B: pB) の効果を示す。アニソマイシン投与では 6~8 時間で反応はコントロールレベルに戻る (-----)。このことから蛋白合成は ----- で示すような経過をとると推定される。さらに、ポリミキシン B では、集合 EPSP は 1~2 時間で戻る (-----)。このことから、PKC に依存している過程は -o-o-o- で示され、蛋白合成より数時間早く起こっていると推定される。この図には示していないが、カルモジュリン阻害剤では 30~45 分でもとに戻り、神経終末のカルシウム蓄積による短期増大 (STP) は、持続が数分である。このように、LTP と一括される現象には、機序の異なる相があると考えられる。

醒波ともいわれ、皮質覚醒脳波と多くの場合相伴ってみられる。前者は同期する高振幅徐波 (θ -rhythm), 後者は低振幅速波で、両脳波は解離 (EEG dissociation) を示す。また、海馬覚醒波は、定位反射、探索行動、条件反射、REM-睡眠など特異な行動と対応して出現することも以前より知られている。脳波で示される脳の状態に LTP が依存していることは、テタヌス刺激を θ リズム

と似たパターンにするとできやすいこととともに注目されてきている。さらに生体海馬で、 θ リズムは近傍のニューロンのシナプス伝達に影響を与えている可能性が指摘されている。それは、実験的にスライスに θ リズムで起こる程度の強さの、直流あるいは交流電場をかけると、シナプス伝達に影響を与え、方向あるいはタイミングによっては、LTP様のシナプス増大が起きる¹⁰⁶⁾⁻¹⁰⁸⁾からである。Crickらは、REM睡眠のとき不要情報の一掃がなされるのではないかという考え¹⁰⁹⁾を唱えている。

上に述べたように、LTPの誘導の程度・経過に変化をもたらす多くの操作が報告されている。これらがまだすっきりした一連の図の中におさまりきらないのは、①海馬内の部位により、LTP誘導の機序が異なる。②ニューロンあるいはシナプスにより機序が異なる。③時間過程により、ひき続いて起こる違った一連の過程を経てLTPが形成される。④基本的に重要なルートと、それを変容するファクターを区別する必要がある。などのことを考慮すべきかも知れない。部位別についていえば、APV投与はCA1のLTP誘導を阻止するが、苔状線維刺激によるCA3のLTP誘導は阻止しない¹²⁵⁾。百日咳毒素の効果はCA1ではないが、CA3でみられる⁸²⁾。また、NDGAの効果はCA1と顆粒細胞¹²⁴⁾、あるいはCA1とCA3で異なり¹²⁵⁾、ノルアドレナリンの効果もCA1と顆粒細胞で違う⁹¹⁾。などのことが知られている。

図9で示すように、蛋白合成阻害剤(anisomycin: ani)、PKC阻害剤(polymyxin: pB)の投与により、LTPとして一括される現象にも、時間的に経過の異なる成分があることが示されている⁹⁴⁾¹²¹⁾。また、H-7はいったんできたLTPを可逆的に抑えることから、LTPの表出(expression)は誘導(induction)、維持・持続(maintenance)と異なるメカニズムによっていると考えられている⁷¹⁾。

シナプスの伝達効率の持続的な増大という電気生理学的な現象をもたらすのに、化学的に武装したニューロンはいくつかの場所的、時間的に異なる機序を備えており、それらが独立にあるいは相互作用をして、LTPの誘導(induction)、維持

(maintenance)、表出(expression)を可能にしていると思われる。

8. 長期増強と記憶

LTPの性質と誘導刺激の条件—①海馬で起こりやすい、②生理的に起こりそうな入力活動で誘導できる、③増大は安定しており、時間経過が長い、④加算性がある、⑤入力特異性がある、⑥連合性がある、⑦LTPを戻すことができる—を考えると、LTPそのものが、脳の記憶装置(mnemonic device)としての最有力候補であるといえる¹⁷⁾。この考えは、脳における情報の流れはつながっているニューロン間のシナプスの伝達効率の変化として記憶されるというものである。

シナプスの数は、一つのニューロンに数千から数万あり、この中のかなりのシナプスが可塑性を持つと思われる¹¹⁰⁾。一つのニューロンについてみると、この程度の数の別のニューロンから入力を受けていることになる。脳ではこのようなニューロンが一群となって機能的な単位(functional unit, neuronal module)を作っている。この単位は、上と下にある単位と縦に(階層性に)結合し合っていると同時に、横の機能単位ともつながりを持っている。この縦横のつながりは生体情報の「通り道」であり、通り得る道は膨大な数になる。ある入力の活動によってこの中の特定のシナプスが強化される(LTPが起こる)ということは、通り道が限定されるということである。このような限定された神経回路網の場所的・時間的興奮パターンが記憶痕跡といえる。そして、これが脳のどこにできるか—どの機能単位を含んだパターンになっているか—で記憶の種類や性質が決まる。つまり、その単位がどの種の感覚と主要なつながりを持ち、出力がどこにつながっているか、脳機能の何を担っているかに依存する。

この考えは、先に述べた「記憶のシナプス説」である。シナプス説の実体としてLTPが有力視され、検証されるべき段階になってきたといえる。

ところが、現在まで、①記憶・学習と対応して限定されてくる神経回路網で、②その限定された神経回路網の興奮パターンに対応して一定の行動が発現され、③その過程でシナプスの長期増強(LTP)が起こっている、という実験証拠はまだ

ない。脳の興奮パターンを三次元で、経時的に記録する実験が困難であるために、LTP と記憶へのかかわりかた、あるいは因果関係については、まだみえていない。

次のような実験結果は、しかし、LTP が記憶・学習との深いかかわりがあることを示唆するものである。

1) 海馬は、ある種の記憶・学習にかかわっており、学習の進行に伴って海馬ニューロンの発火活動が増大し、そのとき LTP 様のシナプス増大が起こっていることが知られている。音-瞬膜反射はこの例である¹¹¹⁾。ウサギの角膜に空気を吹きつけると瞬膜反射が起こる。これに、音を条件刺激として条件づけすることができる (rabbit nictating membrane response)。海馬のニューロン発火活動はこの条件づけの形成と関連して増大する。Thompson ら¹¹²⁾は、貫通枝に刺激電極を植え、一定刺激に対する顆粒細胞のシナプス伝達を調べた。その結果は、条件づけが完成すると並行してシナプスの伝達効率が増大し、LTP 様の変化が起こっていることを示している。同様な結果が、音-足刺激反射¹¹³⁾、光強度弁別学習¹¹⁴⁾でも報告されている。また、条件づけが完成した後では、学習しないラットより大きな LTP ができること、さらに、LTP 形成の場合と同じく、高カリウムによる ³H-グルタメートの放出がコントロールより増大している¹¹⁵⁾ ことが知られている。

これらの観察は、LTP が学習行動に関与している可能性を示唆している。

2) もし LTP が記憶・学習に関係する神経回路網の強化に係るなら、予め LTP を起こしておけば、記憶・学習行動に影響がでることが予想される。Berger¹¹⁶⁾は、ウサギ歯状回に LTP を形成しておくこと、先に述べた瞬膜条件反射がより速く形成されることを報告している。同様な促進効果が、電気刺激条件づけ反応でもみられている¹¹⁷⁾。一方 MacNaughton ら¹¹⁸⁾は、ラットで予め LTP を起こしておくこと、知覚、運動機能は正常であるが、かえって空間迷路学習は障害されたと報告している。

3) LTP を薬物で阻止したときの学習行動に対する効果が調べられている。Morris ら¹¹⁹⁾は、

NMDA 受容体の阻害剤の APV を脳室に投与して LTP 誘導を阻止し、ラットのミルクタンク課題の成績を報告している。この課題では、ラットはミルクの入ったプールに入れられる。不透明のミルクで避難台が見えず、聴覚、嗅覚の手がかりもないので、水面より見える背景を空間的な手がかりとして、水面下の台を捜し当てることを学習する (place-navigation learning)。訓練後、正常ラットは台の位置を覚えており、容易に台に達する。海馬の切除をするとランダムに台を探す。一方、APV の投与を受けたラットでは、この学習に遅れがみられ、台を新しいところに移すと学習は不可能であった。しかし、知覚、運動機能は正常で視覚弁別学習は遂行できた。

NMDA 受容体の競合的拮抗剤の AP7 (2-amino-7-phosphonoheptanoate) あるいはチャンネルブロッカーの MK-801 を、訓練の前に投与してもこの学習が遅れる。しかし、学習の種類によっては促進されるという¹²⁰⁾。

4) 加齢の動物でのシナプス伝達や LTP のできかたは、間接的ではあるが記憶との関係を示唆すると考えられる。

Harris らは、生後 1~8, 15, 60日のラットで LTP を検討している。それによると、LTP の誘導、程度、持続は年齢と関係があり、LTP は生後 5~7日からみられ、成長初期の15日目のラットで振幅、持続とももっとも顕著であるという¹¹⁰⁾。

Landfield ら¹²²⁾は、25~27月齢のフィッシャー系ラット (Fischer strain) の海馬スライス CA1 領域でシナプス伝達、LTP の誘導を、若いラットの結果と比較している。それによると、100 Hz、5秒のテタヌス刺激の最中にみられる周波数増大 (frequency potentiation) はでき難く、テタヌス後の LTP のできが遅い。しかし、他のシナプス伝達の性質 [潜時、振幅、波形、2発目刺激の増大 (paired-pulse facilitation)、刺激閾値] には差がなかったとしている。老化のよりはっきりしている 36~38月齢のウィスター系のラット (Wister strain) のスライス顆粒細胞で、Tielen らは、①2発目刺激の増大、②周波数増大、③LTP の程度が、3~4月齢の若いラットより明らかに落ちていると報告している。ラットの寿命は24~36カ月であり、この月齢のラットでは行動

学的に記憶に障害があるので、LTP と記憶・学習の関連性を示唆していると思われる。しかし、加齢のニューロンでは低酸素に感受性があり、また、切断してスライスを作るというメカニカルな操作の影響も考慮にいれなければならない。

LTP が 1970 年代の初めに報告され、当初より記憶・学習との関連が指摘されてきているにもかかわらず、実験的な証拠はまだ少ないといわざるをえない。

今後も、LTP の研究は、行動との関連でもさらに進められるべきであると考え。しかし、次の諸点には特に注意する必要があると考え。

1) 脳の膜構成成分の代謝回転 (turn-over) はかなり速く、DNA を除いて 2 週間以上安定な構成成分はないとされている。蛋白質は、6~14日 で替わり、RNA の回転は 0.5~24 時間であり、脂質や糖質もかなり速い。ある特定のシナプスが週にわたる長期の LTP の維持をしていることと、この膜構成成分の変化との関係の研究が必要であろう。

2) テタヌス刺激のような、多くの入力神経が同期して興奮する状況 (volley input) は、生体の脳では起こり得ない状況である。自然刺激、あるいはより生体で起こる入力状況で LTP が誘導できて、それが持続するかどうかとも検討する必要があると思われる。

3) 海馬以外の脳部位でも、LTP 様の現象が報告されている。先にも指摘したが脳の部位の違いによる LTP の性質、機序の同・異を注意深く検討する必要がある。また、種による差にも注意しなくてはいけないかもしれない。

9. おわりに

LTP は、1970 年代の初めに海馬で発見された入力依存性のシナプス増強現象である。LTP が海馬スライスで再現されることが知られ、性質や誘導機序の研究が進んでいる。LTP は脳で起こる記憶・学習の細胞レベルの実体と考えられている。

LTP の膜レベル (分子レベル) での理解が進む一方で、これによる特定の神経回路網の強化が記憶とどのようなかかわりを持つかが検討されている。

しかし、両方向への研究—分子レベルとニューロン回路網としての理解—には多くの問題が残っている。

脳の理解のための斬新的な方法論、技術的革新、地道で確実な研究が要請されている。

文 献

- 1) Cajal SR: *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme & Vertebres*, T. II, Chap. XXXVI, pp 862-890, 1972
- 2) Hebb DO: 行動学入門 第 5 章 (白井 常・監訳), 紀伊國屋書店, pp 122-141, 1970
- 3) Wiesel TN, Hubel DH: *J Neurophysiol* **28**: 1003-1007, 1963
- 4) Eccles JC (東京大学生理学第 2 講座・訳): *The physiology of synapses* (シナプスの生理学), 医学書院, pp 71-94, pp 236-244, 1965
- 5) Kandel ER, Schwartz JH: *Molecular biology of learning: Modulation of transmitter release*. *Science* **218**: 433-443, 1982
- 6) Alkon DL: *Learning in marine snail*. *Sci Am* **294**: 70-84, 1983 および記憶とニューラルシステム, *サイエンス* **9**: 52-64, 1989
- 7) 塚原伸晃: 脳の可塑性と記憶, 記憶の分子説とシナプス説, 紀伊國屋書店, pp 70-100, 1987
- 8) Ito M, Sakurai M, Tangroach P: *Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells*. *J Physiol* **324**: 113-134, 1983
- 9) Bliss TVP, Lomo T: *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*. *J Physiol* **232**: 331-356, 1973
- 10) Bliss TVP, Gardner-Medwin AR: *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*. *J Physiol* **232**: 357-374, 1973
- 11) 高木貞敬: 記憶のメカニズム, 岩波新書 956, 1976
- 12) Isaacson RL: *The limbic system*. Plenum Press, 1982
- 13) Swanson LW, Teyler TJ, Thompson RF (eds): *Hippocampal long-term potentiation: Mechan-*

- isms and implications for memory. *Neurosciences Research Program Bulletin*, MIT Press, Vol 20, 1982
- 14) 岩井栄一：脳-学習・記憶のメカニズム，朝倉書店，1984
 - 15) 伊藤正男・酒田英夫・編：脳科学の新しい展開。機能地図と記憶のメカニズム，岩波書店，1986
 - 16) Martiner Jr JL, Kenner RP: Learning and memory. A biological view, Academic Press, 1986
 - 17) Teyler TJ, DiScenna P: Long-term potentiation. *Ann Rev Neurosci* **10**: 131-161, 1987
 - 18) Alkon DL: Memory traces in the brain. Cambridge Univ. Press, 1987
 - 19) 山本長三郎：海馬のシナプス長期増強。 *神経進歩* **32**: 605-616, 1988
 - 20) 久保田 競・編：脳—可塑性と記憶物質，朝倉書店，1988
 - 21) 酒田英夫：記憶は脳のどこにあるか，岩波書店，1988
 - 22) Squire LR (河内十郎・訳)：記憶と脳。心理学と神経科学の統合，医学書院，1989
 - 23) 二木宏明：脳と記憶—その心理学と生理学，共立出版，1989
 - 24) 黒田洋一郎：シナプスの分子生物学—分子生物学の現状と将来。 *細胞工学* **4**: 820-825, 1985
 - 25) Abraham WC, Gustafsson B, Wigström H: Long-term potentiation involves enhanced synaptic excitation relative to synaptic inhibition in guinea-pig hippocampus. *J Physiol* **394**: 367-380, 1987
 - 26) Andersen P, Sundberg SH, Sveen O, Swann JW, Wigström W: Possible mechanisms for long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices from guinea-pigs. *J Physiol* **302**: 463-482, 1980
 - 27) Anderson P, Hvalby I: Long-term potentiation, Problems and possible mechanisms. In "The Hippocampus". Vol 3 (Isaackson L, Pribram KH: eds), Plenum Press, New York, pp 169-186, 1986
 - 28) Abraham WC, Bliss TVP, Goddard GV: Heterosynaptic changes accompany long-term but short-term potentiation of the perforant path in the anaesthetized rat. *J Physiol* **363**: 335-349, 1985
 - 29) Yamamoto C, Kawai N: Seizure discharge evoked in vitro in thin section from guinea pig hippocampus. *Science* **155**: 341-342, 1967
 - 30) Schwartzkroin PA, Wester K: Long-term potentiation of a synaptic potential following tetanization in the in vitro hippocampal slice. *Brain Res* **89**: 107-119, 1975
 - 31) Racine RJ, Milgram NW, Halfner S: Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res* **260**: 217-231, 1983
 - 32) de Jonge M, Racine RJ: The effects of repeated induction of long-term potentiation in the dentate gyrus. *Brain Res* **328**: 181-185, 1985
 - 33) Andersen P, Sundberg SH, Sveen O, Wigström H: Specific long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices. *Nature* **266**: 736-737, 1977
 - 34) McNaughton BL, Douglas RM, Goddard GV: Synaptic enhancement in fascia dentata: cooperativity among coactive afferents. *Brain Res* **157**: 227-293, 1978
 - 35) Levy WB, Steward O: Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain Res* **175**: 233-245, 1979
 - 36) Sastry BR, Goh JW, Auyeung A: Associative induction of post-tetanic and long-term potentiation in CA1 neurons of rat hippocampus. *Science* **232**: 988-990, 1986
 - 37) Stanton PK, Seinowski TJ: Associative long-term depression in the hippocampus induced by heppian covariance. *Nature* **339**: 215-218, 1989
 - 38) Taube JS, Schwartzkroin PA: Mechanisms of long-term potentiation: EPSP/spike dissociation, intradendritic recordings, and glutamate sensitivity. *J Neurosci* **8**: 1632-1644, 1988
 - 39) Hesse GM, Teyler TJ: Reversible loss of hippocampal long term potentiation following electroconvulsive seizures. *Nature* **264**: 562-564, 1974
 - 40) Barrionuevo G, Schottler F, Lynch G: The effects of repetitive low frequency stimulation on control and "potentiated" synaptic responses in the hippocampus. *Life Sci* **27**: 2385-2391,

- 1980
- 41) 加藤宏司: 海馬シナプス長期増強(LTP)の消去. 第66回日本生理学会大会予稿集, S1-3, pp 30, 1989
- 42) Harrevelde AV, Fifkova E: Swelling of dendritic spines in the fascia dentata after stimulation of the perforant fibers as a mechanism of post-tetanic potentiation. *Exp Neurol* **49**: 736-749, 1975
- 43) Lee KS, Schottler F, Oliver M, Lynch G: Brief bursts of high-frequency stimulation produces two types of structural change in rat hippocampus. *J Neurophysiol* **44**: 247-258, 1980
- 44) Chang F-L, Greenough TW: Transient and enduring morphological correlates of synaptic activity and efficacy change in the rat hippocampal slice. *Brain Res* **265**: 21-30, 1983
- 45) Yamamoto C, Sawada S: Important factors in induction of long-term potentiation in thin hippocampal sections. *Exp Neurol* **74**: 122-130, 1981
- 46) Dunwiddie T, Madison D, Lynch G: Synaptic transmission is required for initiation of long-term potentiation. *Brain Res* **150**: 413-417, 1978
- 47) Muller D, Lynch G: Evidence that changes in presynaptic calcium currents are not responsible for long-term potentiation in hippocampus. *Brain Res* **479**: 290-299, 1989
- 48) Scharfman HE, Sarvey JM: Postsynaptic firing during repetitive stimulation is required for long-term potentiation in hippocampus. *Brain Res* **331**: 267-274, 1985
- 49) 加藤宏司, 伊藤憲一: シナプス長期増強をおこすテタヌス刺激の条件. 第3回生体・生理工学シンポジウム論文集(2B1-6), 289-292, 1988
- 50) Dunwiddie T, Lynch G: Long-term potentiation and depression of synaptic responses in the rat hippocampus: localization and frequency dependency. *J Physiol* **276**: 353-367, 1978
- 51) Skelton RW, Miller JJ, Phillips AG: Low-frequency stimulation of the perforant path produced long-term potentiation in the dentate gyrus of unanesthetized rats. *Can J Physiol Pharmacol* **61**: 1156-1161, 1983
- 52) Buzsaki G, Haas HL, Anderson EG: Long-term potentiation induced by physiologically relevant stimulus patterns. *Brain Res* **435**: 331-333, 1987
- 53) Larson J, Lynch G: Induction of synaptic potentiation in hippocampus by patterned stimulation involves two events. *Science* **232**: 985-988, 1986
- 54) Greenstein YJ, Pavlides C, Winson J: Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. *Brain Res* **438**: 331-334, 1988
- 55) Staubli U, Lynch G: Stable hippocampal long-term potentiation elicited by 'theta' pattern stimulation. *Brain Res* **435**: 227-234, 1987
- 56) Larson J, Lynch G: Role of N-methyl-D-aspartate receptors in the induction of synaptic potentiation by burst stimulation patterned after the hippocampal θ -rhythm. *Brain Res* **441**: 111-118, 1988
- 57) 相原 威, 水野 真, 塚田 稔, 加藤宏司, 伊藤憲一: 海馬ニューロンの可塑性一時間パターン入力による長期増強の発生. 電気通信学会, MBE研究会資料, MBE88-159, 23-28, 1989
- 58) Wigström H, Swann JW, Andersen P: Calcium dependency of synaptic long-lasting potentiation in the hippocampal slice. *Acta Physiol Scand* **105**: 126-128, 1979
- 59) Sastry BR, Goh JW, Pandanboina MM: Verapamil counteracts the masking of long-lasting potentiation of hippocampal population spike produced by 2-amino-5-phosphonovarelate. *Life Sci* **34**: 323-329, 1984
- 60) Dunwiddie T, Lynch G: The relationship between extracellular calcium concentration and the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* **169**: 103-110, 1979
- 61) Lynch G, Larson J, Kelso S, Barrionuevo G, Schottler F: Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature* **305**: 719-721, 1983
- 62) Malenka RC, Kauer JA, Zucker RS, Nicoll RA: Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic trans-

- mission. *Science* **242**: 81-83, 1988
- 63) Collingridge GL, Keh SJ, McLennan H: Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol* **334**: 19-31, 1984
- 64) Coan EJ, Saywood W, Collingridge, GL: MK-801 blocks NMDA receptor-mediated synaptic transmission and long term potentiation in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* **80**: 111-114, 1987
- 65) Stringer JL, Guyenet PG: Elimination of long-term potentiation in the hippocampus by phencyclidine and ketamine. *Brain Res* **258**: 159-164, 1983
- 66) Collingridge GL, Bliss TVP: NMDA receptors—their role in long-term potentiation. *Trends in Neurosci* **10**: 288-293, 1987
- 67) Gustafsson B, Wigström H: Physiological mechanism underlying long-term potentiation. *Trends in Neurosci* **11**: 156-162, 1988
- 68) Bainbridge KG, Miller JJ: The inhibition of long-term potentiation in hippocampal slices by neuroleptic drug binding to calmodulin. *Can Physiol* **10**: 145, 1979
- 69) Finn RC, Browning M, Lynch G: Trifluoperazine inhibits hippocampal long-term potentiation and phosphorylation of a 40,000 dalton protein. *Neurosci Lett* **19**: 103-108, 1980
- 70) Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ, Mauk MD, Kelly PT, Nicoll RA, Waxham MN: An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. *Nature* **340**: 554-557, 1989
- 71) Malinow R, Schulman H, Tsien RW: Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science* **245**: 862-866, 1989
- 72) Lynch GS, Baudry M: The biochemistry of memory: a new and specific hypothesis. *Science* **224**: 1057-1063, 1984
- 73) Malinow R, Madison DV, Tsien RW: Persistent protein kinase activity underlying long-term potentiation. *Nature* **335**: 820-824, 1988
- 74) Lovinger DM, Wong KaL, Murakami K, Routtenberg A: Protein C inhibitors eliminate hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* **436**: 177-183, 1987
- 75) Lovinger DM, Colley PA, Akers RF, Nelson RD, Routtenberg A: Direct relation of long-term synaptic potentiation to phosphorylation of membrane protein F1, a substrate for membrane protein kinase C. *Brain Res* **399**: 205-211, 1986
- 76) Akers RF, Lovinger DM, Colley PA, Linden DJ, Routtenberg A: Translocation of protein kinase C activity may mediate hippocampal long-term potentiation. *Science* **231**: 587-589, 1986
- 77) Hu G-Y, Havalby Ø, Walaas SI, Albert KA, Skjeflo P, Andersen P, Greengard P: Protein kinase C injection into hippocampal pyramidal cells elicits features of long term potentiation. *Nature* **328**: 426-429, 1987
- 78) Anwyl R: Protein kinase C and long-term potentiation in the hippocampus. *Trends in Pharmacol Sci* **10**: 236-239, 1989
- 79) Lynch MA, Errington L, Bliss TVP: Norepinephrine blocks the synaptic component of long-term potentiation and the associated increases in release of glutamate and arachidonate in an *in vivo* study in the dentate gyrus of the rat. *Neuroscience* **30**: 693-701, 1989
- 80) Bliss TVP, Douglas RM, Errington ML, Lynch MA: Correlation between long-term potentiation and release of endogenous amino acids from dentate gyrus of anaesthetized rats. *J Physiol* **377**: 391-408, 1986
- 81) Hirono C, Ito I, Yamagishi S, Sugiyama H: Characterization of glutamate receptors induced in *Xenopus* oocytes after injection of rat brain mRNA. *Neurosci Res* **6**: 106-114, 1988
- 82) Ito I, Okada D, Sugiyama H: Pertussis toxin suppresses long-term potentiation of hippocampal mossy fiber synapses. *Neurosci Lett* **90**: 181-185, 1988
- 83) Goh J, Pennefather PS: A pertussis toxin-sensitive G protein in hippocampal long-term

- potentiation. *Science* **244**: 980-983, 1989
- 84) Hirotsu I, Hori N, Katsuda N, Ishihara T: Effect of anticholinergic drug on long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Brain Res* **482**: 194-197, 1989
 - 85) Hopkins WF, Johnston D: Beta-adrenergic receptor regulation of long-term potentiation in the hippocampus. *Soc Neurosci (Abstr)* **9**: A248. 12, 1983
 - 86) Hopkins WF, Johnston D: Frequency-dependent noradrenergic modulation of long-term potentiation in the hippocampus. *Science* **226**: 350-351, 1984
 - 87) Stanton PK, Sarvey JM: Depletion of norepinephrine, but not serotonin, reduces long-term potentiation in the dentate of rat hippocampal slices. *J Neurosci* **5**: 2169-2176, 1985
 - 88) Stanton PK, Sarvey JM: The effect of high-frequency electrical stimulation and norepinephrine on cyclic AMP levels in normal versus norepinephrine depleted rat hippocampal slices. *Brain Res* **358**: 343-348, 1985
 - 89) Robinson GB, Racine RJ: Long-term potentiation in the dentate gyrus: effects of noradrenaline depletion in the awake rat. *Brain Res* **325**: 71-78, 1985
 - 90) Krug M, Chepkova AN, Geyer C, Ott T: Aminergic blockade modulates long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res Bull* **11**: 1-6, 1983
 - 91) Dunwiddie TV, Roberson NL, Worth T: Modulation of long-term potentiation: effects of adrenergic and neuroleptic drugs. *Pharmacol Biochem Behav* **17**: 1257-1264, 1982
 - 92) Stanton PK, Sarvey JM: Blockade of long-term potentiation in rat hippocampal CA1 region by inhibitors of protein synthesis. *J Neurosci* **4**: 3038-3088, 1984
 - 93) Krug M, Lossner B, Ott T: Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res Bull* **13**: 38-42, 1984
 - 94) Reymann K, Frey U, Matthies H: A multiphase model of synaptic long-term potentiation in hippocampal CA1 neurones: protein kinase C activation and protein synthesis are required for the maintenance of the trace. In "Synaptic plasticity in the hippocampus" (Haas HL, Buzsaki G: eds), Springer-Verlag, Berlin, pp 125-129, 1988
 - 95) Otani S, Goddard GV, Marshall CJ, Tate WP, Abraham WC: Inhibitors of protein synthesis, but not mRNA synthesis, promote decay of long-term potentiation in rat dentate gyrus. In "Synaptic plasticity in the hippocampus" (Haas HL, Buzsaki G: eds), Springer-Verlag, Berlin, pp 122-125, 1988
 - 96) Lewis D, Teyler TJ: Anti-S-100 serum blocks long-term potentiation in the hippocampal slice. *Brain Res* **383**: 159-164, 1986
 - 97) Braham CR, Errington ML, Bliss TVP: Naloxon blocks the induction of long-term potentiation in the lateral but not in the medial perforant pathway in the anesthetized rat. *Brain Res* **449**: 352-356, 1988
 - 98) Sinclair JG, Lo GE: Ethanol blocks tetanic and calcium-induced long-term potentiation in the hippocampal slice. *Gen Pharmacol* **17**: 231-233, 1986
 - 99) Dana RC, Gerren RA, Sternberg DB, Martinez JL, Hall J, Stansbury NA, Weinberger NM: Long-term potentiation is impaired by adrenalectomy and restored by corticosterone. *Soc Neurosci (Abstr)* **8**: A86.11, 1982
 - 100) Nowidky AV, Vardaris RM, Teyler TJ: Corticosterone and long-term potentiation in the hippocampus. *Soc Neurosci (Abstr)* **9**: A 350.14, 1983
 - 101) Palvlides C, Greenstein YJ, Grudman M, Winson J: Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of θ -rhythm. *Brain Res* **439**: 383-387, 1988
 - 102) Leonard BJ, McNaughton BL, Barnes CA: Suppression of hippocampal synaptic plasticity during slow-wave sleep. *Brain Res* **425**: 174-177, 1987
 - 103) Harris KM, Teyler TJ: Age differences in a circadian influence on hippocampal LTP. *Brain Res* **261**: 69-73, 1983
 - 104) Hesse GW, Hofstein R, Shashoua VE: Protein release from hippocampus in vitro. *Brain Res*

- 305: 61-66, 1986
- 105) Sastry BR, Chirwa SS, May PBY, Maretic H: Substances released during tatanic stimulation of rabbit neocortex induce neurite growth in PC-12 cells and long-term potentiation in guinea pig hippocampus. *Neurosci Lett* **91**: 101-105, 1988
- 106) Jefferys JGR: Influence of electric fields on the excitability of granule cells in guinea-pig hippocampal slices. *J Physiol* **309**: 143-152, 1981
- 107) Bawin SM, Sheppard AR, Mahoney MD, Adey WR: Influences of sinusoidal electric fields on excitability in the rat hippocampal slice. *Brain Res* **323**: 227-237, 1984
- 108) Bawin SM, Sheppard AR, Mahoney MD, Abu-Assal M, Adey WR: Comparison between the effects of extracellular direct and sinusoidal currents on excitability in hippocampal slices. *Brain Res* **362**: 350-354, 1986
- 109) Crick F, Mitchison G: The funon of dream sleep. *Nature* **304**: 111-114, 1983
- 110) Harris KM, Teyler TJ: Developmental onset of long-term potentiation in area CA1 of the rat hippocampus. *J Physiol* **346**: 27-48, 1984
- 111) Thompson RF: Neuronal substrates of simple associative learning: classical conditioning. *Trends in Neurosci* **6**: 270-275, 1983
- 112) Weisz DJ, Clark GA, Thompson RF: Increased responsivity of dentate granule cells during nictating membrane response conditioning in rabbit. *Behav Brain Res* **12**: 145-154, 1984
- 113) LaRoche S, Bloch V: Conditioning of hippocampal cells and long-term potentiation: an approach to mechanisms of posttrial memory formation. In "Neuronal plasticity and memory formation" (Ajmone Marsan C, Matthies H: eds), Raven Press, New York, pp 575-587, 1982
- 114) Ruthrich H, Matthies H, Ott T: Long-term changes in synaptic excitability of hippocampal cell population as a result of training. In "Neuronal plasticity and memory formation" (Ajmone Marsan C, Matthies H: eds), Raven Press, New York, pp 589-594, 1982
- 115) LaRoche S, Bergis O, Doyere V, Block V: Parallel studies on learning and LTP in the dentate gyrus. In "Synaptic plasticity in the hippocampus" (Haas HL, Buzsaki G: eds), Springer-Verlag, Berlin, pp 208-211, 1988
- 116) Berger TW: Long-term potentiation of hippocampal synaptic transmission affects rates of behavioral learning. *Science* **224**: 627-630, 1984
- 117) Skelton RW, Miller JJ, Phillip AG: Long-term potentiation facilitates behavioral responding to single-pulse stimulation of the perforant path. *Behav Neurosci* **97**: 603-620, 1985
- 118) McNaughton BL, Barnes CA, Rao G, Baldwin J, Rasmussen M: Long-term enhancement of hippocampal synaptic transmission and the acquisition of spatial information. *J Neurosci* **6**: 563-571, 1986
- 119) Morris RGM, Anderon E, Lynch GS, Baudry M: Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* **319**: 774-776, 1986
- 120) Mondadori C, Weiskrantz L, Buerki H, Petshke F, Fagg GE: NMDA receptor antagonists can enhance or impair learning performance in animals. *Exp Brain Res* **75**: 449-456, 1989
- 121) Matthies H: In search of cellular mechanisms of memory. *Prog Neurobiol* **32**: 277-349, 1989
- 122) Landfield PW, Lynch G: Impaired monosynaptic potentiation in in vitro hippocampal slices from aged, memory-deficient rats. *J Gerontol* **32**: 532-533, 1977
- 123) Tielen AM, Mollevanger WJ, Lopes Da Silva FH, Hollander CF: Neuronal plasticity in hippocampal slices of extremely old rats. In "Aging of the Brain" (Gispens WH, Traber J: eds), Elsevier, pp 73-84, 1983
- 124) Williams JH, Bliss TVP: Induction but not maintenance of calcium-induced long-term potentiation in dentate gyrus and area of CA1 of the hippocampal slice is blocked by nordihydroguaiaretic acid. *Neurosci Lett* **88**:

81-85, 1988

125) Okada D, Yamagishi S, Sugiyama H: Differential effects of phospholipase inhibitors in long-term potentiation in the rat hippocampal

mossy fiber synapses and Schaffer/commissural synapses. *Neurosci Lett* **100**: 141-146, 1989

高齢者にみられる神経障害

— ことに特異な歩行障害例について —

Neurological Disorders In Elderly Patients

国立精神・神経センター／総長

里 吉 啓 二 郎*

1. はじめに

高齢者にみられる神経障害にはさまざまなものがあり、多くの患者は重複して種々の内臓疾患などをもっているので全身についての充分の検索が必要である。老化に伴って現れてくる代表的な疾患は Parkinson 病といってもよい。軽い猫背、動作も歩行も遅く、表情の乏しい顔つきなど老化による特徴を示している。Parkinson 病に類似した神経障害を示す疾患はいろいろで、Shy-Drager 症候群、Steel 症候群、黒質淡蒼球変性症、歯状核赤核淡蒼球・ルイ体変性症など多くの疾患が知られているが、Parkinson 病と誤診された特異な歩行障害の例を 2, 3 紹介することとする。

2. Dystonia-Parkinsonism について

1985 年私どもの発表、命名した疾患である。35～65 歳の 5 例の報告である。発病は早く 20～30 歳、慢性進行性で経過は 20～30 年である。主訴は振戦、固縮、動作緩慢で、Parkinson 病に似ているが、上下肢に dystonia のあること、症状に日内変動が著しく、休息、睡眠で症状は軽快するが、動作を反覆すると著明に固縮が増加し、歩行不能となる(図 1)。深部反射は著明に亢進している。非常に少量の抗パーキンソン剤によく反応し、L-dopa, シンメトレル, アーテン, プロムクリプチンなども有効である。受動的運動で固縮が増加し、振動刺激でも著しい固縮の増加がある。髄液検査で HVA は正常、血中 DBH は正常で、

Parkinson 病とは異なっており、治療上も経過も異なり予後のよい疾患である。

3. Apraxia-Rigidity 症候群

私どもが昭和 56 年発表した珍しい症候群で、当時 67 歳女性と 66 歳の男性である。両者とも他院で Parkinson 病と診断されている。主訴は動作緩慢と歩行障害である。昭和 53 年、54 年にそれぞれ発症している。初めは立位から坐位への変換不能となり、しりもちをつくようになり、間もなく下肢を引きずって歩くようになる。1 年後には手指の細かい運動が困難となり、歩行中転倒傾向が現れ、歩行不能となる。人格変化や失禁はない。意識は清明で、IQ, 言語テスト年齢相応、動作性 IQ はきわめて悪いが、計算、読字、構語に異常なく、左右失認、手指失認はない。頭を固定しての眼球追従運動不能、片眼閉眼不能、開眼も不能、鏡像運動を示すも失調はない。立位では、前傾姿勢でスタンスを広くとり後方への転倒傾向あり。着衣失行はなく、突進現象もないが、指の模倣運動不能、深部反射は亢進し、把握反射陽性である(図 2)。もっとも特異な所見は、上肢に著明な固縮があり、反覆運動で著しく増強する。本症は手指、顔面、歩行の失行と固縮を特徴とし、日内変動が著明で、固縮は振動刺激で著しく増悪する(表 1)。CT では、脳溝開大、脳室の軽度拡大があり、脳波は中等度の徐波を認めた。本症は group I A afferent を介する固有感覚と運動統御機構の障害を推

*Eijiro SATOYOSHI, M.D.: President, National Center Of Neurology And Psychiatry, Kodaira.

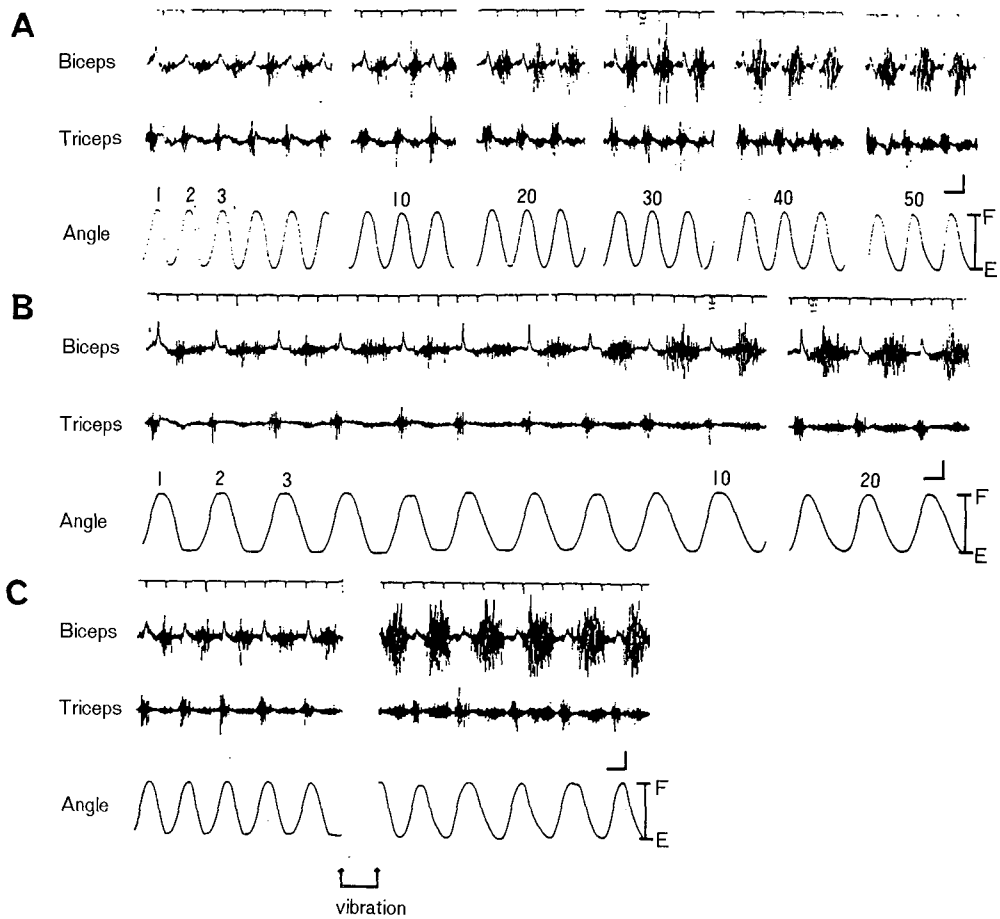


図 1 表面筋電図AおよびBは肘関節の屈曲・伸展運動を受動的に繰り返すと、二頭筋、三頭筋の放電が著明に増加し、著明な固縮が現れてくるのを示す。Cは120Hzの振動刺激を二頭筋に30秒与え、その前後の表面筋電図を示す。振動刺激で放電が著明に増強することを示す。

表 1 2症例の主要症状とその特徴的所見

主要症状	症例 1	症例 2	特徴的所見
手指・顔面・歩行失行	+	+	1. 失行：手指，顔面 体幹下肢一歩行 2. 固縮：1) 日内日差変動著明 2) 被动屈伸運動で漸増 3) 振動刺激で増強。約5分間持続 4) Levodopaは無効 5) 睡眠，diazepam 静注で消失 6) Motor point の procaine 麻酔で減少 7) 歯車様固縮 (-)
失認，失読，失語	-	-	
左右認識障害	-	-	
知能障害（運動性IQ低下）	+	+	
仮面様顔貌	-	-	
麻痺・筋力低下	-	-	
運動失調，眼振	-	-	
静止時振戦	-	-	
固縮：可塑性	+	+	
歯車様	-	-	
突進現象	-	-	
Kinésie paradoxale	-	-	
把握反射	+	+	
バビンスキー反射	-	-	

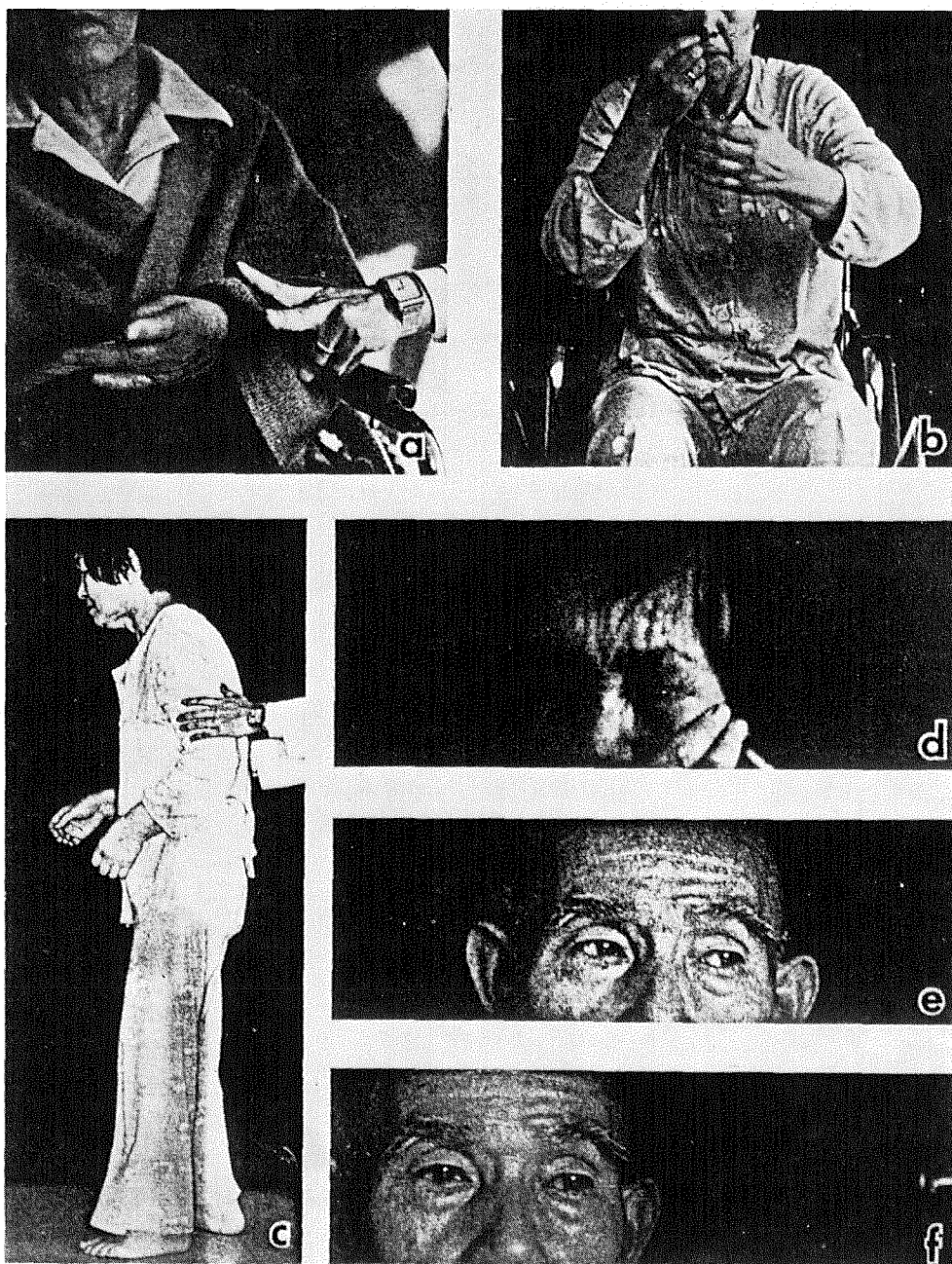


図 2 a : 手指の形態模倣時の錯行為(症例 1)。b : 鏡像運動。右上肢の指鼻テスト時左上肢も同様な動作を示す(症例 1)。c : 立位姿勢、軽度前屈位を示し、後方へ転倒傾向を示す。軽度の足趾低屈が認められる(症例 1)。d : 片側の閉眼を命じると両眼瞼を強く収縮し開眼ができず、手で眼瞼を開こうとする(症例 1)。e, f : 自然な眼球運動では側方視も可能であるが(e), 命令に応じた眼球運動は不能である(f)(症例 2)。

定した。1例は固縮が全身に広がり、四肢、体幹が固縮状態となり、経過 10 年で死亡した。

剖検では、脳重量 1,220 g、大脳運動野、運動

野前部の皮質に強い細胞脱落があり、グリオースと NFT がみられ、基底核、脳幹各部にも細胞脱落が著しく、進行性核上性麻痺の所見に類似し

ていた。

4. Cluttering 様言語障害を伴う歩行失調

私どもが昭和60年に報告した例で、61歳男性と51歳女性の2例である。昭和54年7月頃より割合急速に進む歩行障害例で、正常圧水頭症、Parkinson病と他院で診断されている。着衣失行、手指の失行はなく、日常動作に不自由はない。無口でIQは低下している。言葉はモノトーンで、繰り返しを含む早口でcluttering様言語を示している。深部反射は軽度亢進、Babinski反射陽性。視標の追跡はきわめて不良であるが、眼筋麻痺はない。特異の言語障害の他、CTでは脳室拡大著明、脳波で前頭・側頭部に著明な深波化を認める。起立させると腰を引いた前屈姿勢を示すが、両足をそろえて立つことが不能である(図3)。両足を15cm以内におくとはね合うように離れるが、椅子やベッド上に坐ると異常は認められない。自分で立って歩行はできない。物につかまったり、車椅子を押していると正常歩行となる。軽く指で患者にさわってやるのみで正常歩行となる(図4)。臥位で歩行運動は可能であるが、立位ではまったくできない。Cluttering言語は言語の統合機構の障害とされており、歩行障害もおそらくなんらかの統合機構の障害と思われる。

5. 前頭葉性仮性失調

51歳男子。昭和55年、突然の左片麻痺で発病、CTで右下中、前頭回に梗塞があり、症状改善後左側に小脳失調が出現した。患者は触覚反応が悪く、感覚と運動の統合機構の障害によるものと考えられた。

6. その他

62歳で発症したadrenoleukodystrophyの1例は一見Parkinson様症状を示した。

7. まとめ

高齢者の神経障害には未だわからないものが多く、これからの詳細な検索が必要と思われる。

参考文献

- 1) Sunohara N, Mano Y, Ando K, Satoyoshi E: Idiopathic-Dystonia-Parkinsonism with marked

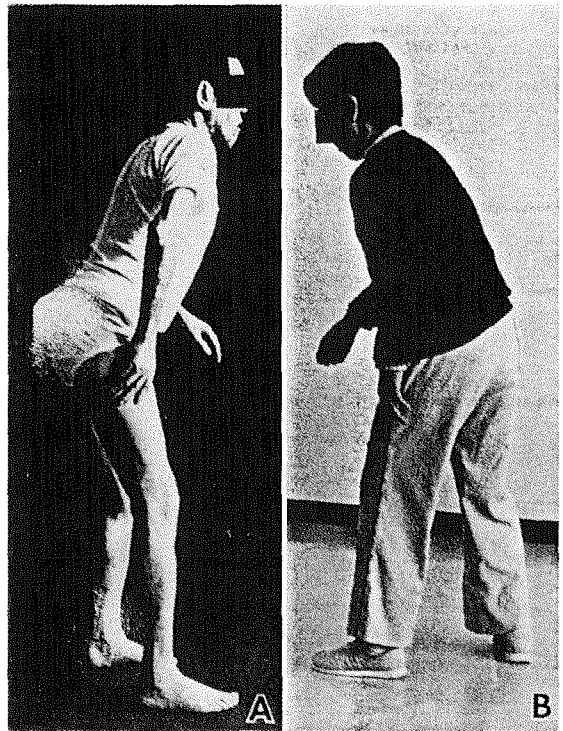


図3 歩行時の姿勢

A: 症例1, B: 症例2。

diurnal fluctuation of symptoms. Ann Neurol 17: 39-45, 1985

- 2) 春原経彦, 真野行生, 村本 治, 安藤一也, 里吉宮二郎: Apraxia-rigidity syndrome “特異な固縮を示す症候群の提唱”. 臨床神経 21: 587-596, 1981
- 3) 春原経彦, 亀井敦行, 安藤一也, 里吉宮二郎: Cluttering 様言語障害を伴う歩行失行. 臨床神経 25: 543-552, 1985
- 4) 春原経彦, 向山昌邦, 真野行生, 豊島英徳, 里吉宮二郎: Frontal pseudoataxia—その発現機構についての一考察—. 臨床神経 21: 671-681, 1981
- 5) 根本 博, 春原経彦, 松田行生, 里吉宮二郎, 柳下 章: 高齢発症で痙性対麻痺を示した Symptomatic adrenoleukodystrophy heterozygoteの1例. 臨床神経 29: 914-918, 1989

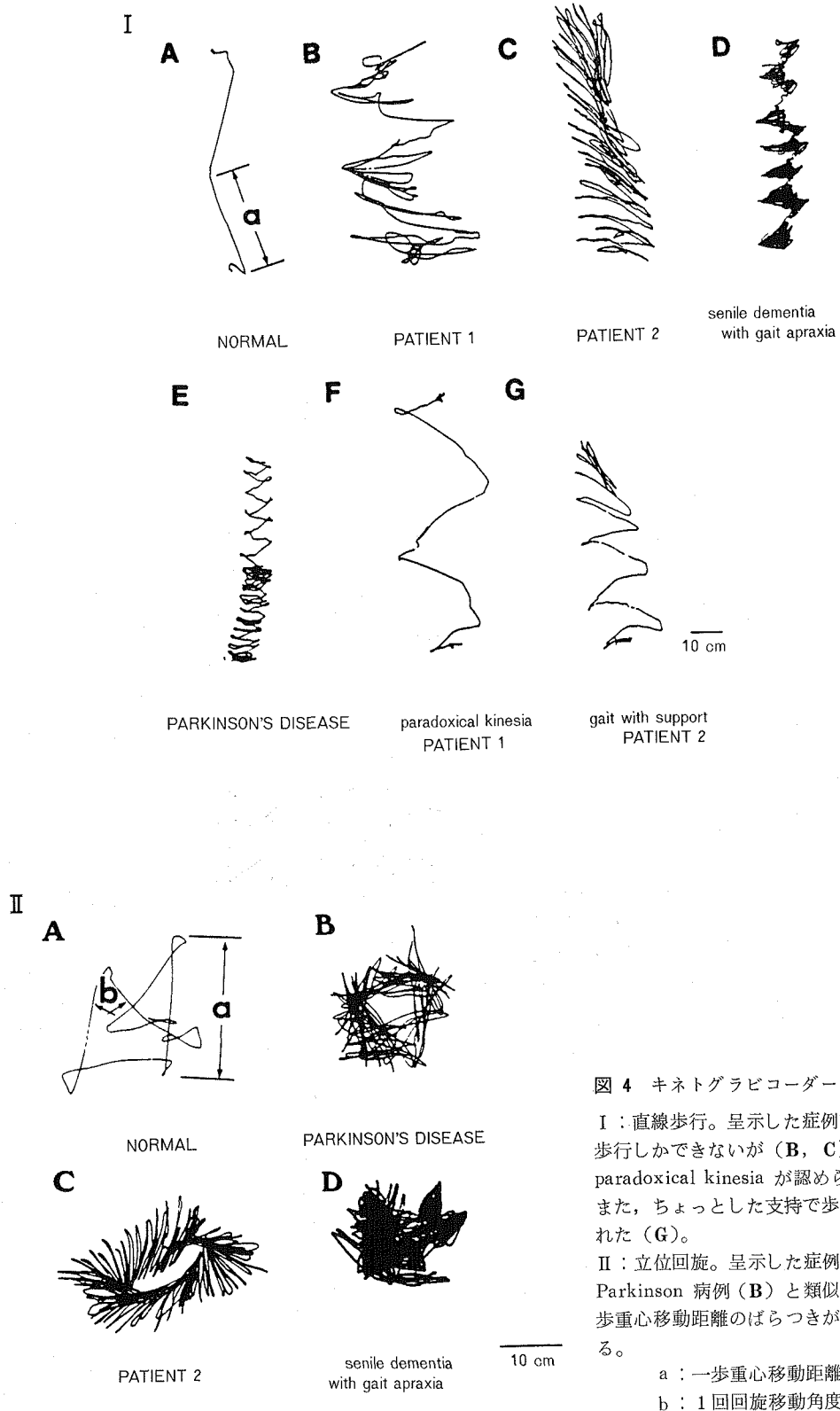


図4 キネトグラビコーダーによる検索

I: 直線歩行。呈示した症例ではずり足歩行しかできないが(B, C), 軽度のparadoxical kinesiaが認められ(F), また, ちょっとした支持で歩行が改善された(G)。

II: 立位回旋。呈示した症例(C)ではParkinson 病(B)と類似するが, 一步重心移動距離のばらつきが著明である。

a: 一步重心移動距離。

b: 1回回旋移動角度。

第3回中部老年期痴呆研究会

The 3rd 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
Yomishi 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

痴呆の神経心理学

—痴呆の概念と記憶障害をめぐって—

Neuropsychology Of Dementia—Apropos Of The Concept Of Dementia And Aspects Of Memory Disorders In Dementia

名古屋市立大学医学部精神科／教授

濱中 淑彦*

1. はじめに—痴呆の概念規定と神経心理学

痴呆の概念について統一した見解がない限り、これに基づいて行われる研究に一致した成果を期待し難いことは、いうまでもなく明らかである。痴呆概念には既に1974年に指摘した通り、疾病学的概念と症状学的概念の区別が必要であることについては、しばしば両者の間に混同がみられることはあっても、大方の見解は一致しているものと考えられる。たとえば、「老人痴呆 dementia senilis の初期には既に痴呆がみられるか否か」といった問いに、この二つの痴呆概念が含まれていることは、あらためていうまでもないことかと考える。

痴呆概念に十分な見解の一致がみられないのは、後者についてである。ここではごく最近の痴呆概念のうち代表的なものをいくつか取り上げて検討してみることにし、まず、たとえばアメリカ精神医学会の、いわゆる **DSM-3-R(1987)**がある。これは痴呆を、意識障害 delirium と同じく “relatively global cognitive impairment” であると規定した上で、その内容として記憶障害を必須症状 essential feature としてあげ、これに他の4つのいわば任意症状、つまり、①抽象的思考の障害、②判断の障害、③失語・失行・失認といった高次大脳皮質機能障害、④人格変化、のうちの

一つ以上の症状が加わるという症状学的基準を設け、さらにこれらの症状の結果、労働ないし社会活動または他者との関係に支障をきたす場合を痴呆とするという一種の社会的基準を加えている。この DSM-3-R の痴呆概念においては、①既に再三指摘(濱中, 1988-A, B)したように、また後述する通り、現代神経心理学にすっかり定着した短期記憶 short-term memory (STM)、長期記憶 long-term memory (LTM) という記憶概念(濱中, 1985/86)について用語法に関する重大な混乱がある、②記憶障害が、たとえば Alzheimer 病などでは初期からほとんどすべての症例にみられることは事実(表1)だとしても、逆に記憶障害がさして目立たず、むしろ重篤な人格障害の結果、社会生活が困難になる、たとえばある種の Pick 病にみられる痴呆のような場合はどうなるのかという疑問、③さらには経過に関する規定が十分に明確でなく、わずかに「2カ月以上つづけば痴呆である公算が高い」という一文がみられるのみで、たとえば脳外傷後の多くは亜急性・可逆性の経過をとる 通過症状群 Durchgangs-Syndrome, transit syndrome(Wieck, 1956/78; 濱中, 1974/86)との区別が明確でなくなる、といった問題点がある—英語圏で “reversible dementia”, “acute dementia” と呼ばれているものの大部分は

*Toshihiko HAMANAKA, M.D.: Professor, Department Of Psychiatry, Medical School, Nagoya City University, Nagoya.

表 1 Alzheimer 病における記憶障害

	神経病理学的所見	症例数	健忘症状の頻度 (%)	注
Sjögren T et al. (1952)	+	18	100	第 I 病期においてすでに出現 (第 I ~ III 病期のうち)
Delay J et al. (1962)	+	13	100	初発症状として出現
Hamanaka T (1966~67)	+/-	5/13	100	初診時の所見
Lauter H (1968)	+	203	91.6	全経過中における出現
Poppe W et al. (1969)	+	15	60	初発症状として出現
			100	全経過中における出現
Pearce JMS (1984)	+~-	>150	100	第 I 病期においてすでに出現 (第 I ~ II 病期のうち)

表 2 Criteria for severity of dementia (DSM-3-R, 1987)

	Work or Social activities	Capacity for independent living
[No dementia]	↓ ~ →	→
"Mild d."	↓↓	→
"Moderate d."	↓↓↓	↓
"Severe d."	↓↓↓	↓↓

通過症状群に該当すると思われ、NPH などが痴呆疾患に数えられているのもその 1 例かと考えられるのだが、用語法は別として、「相対的に全面的な知的障害」が 2 カ月程度しか持続せず軽快する状態と、年単位で持続する状態では、脳損傷の程度に歴然たる相違があるはずなので、その意味で何らかの区別を両者の間に設けるのが適切であろう。ここではこういった問題にはこれ以上立ち入らないとして、DSM-3-R では痴呆に三つの重篤度が区別されているのが注目される。

すなわち、社会的活動ないし労働に significant な障害をきたすが、個人的に身のまわりのことはできる場合を軽度痴呆 mild dementia などと規定 (表 2) するわけであって、逆に社会的活動ないし労働の障害はあっても著明ではない場合には未だ痴呆とはいえないということになる。このような痴呆概念は、それが単に医学的な概念ではなく社会的規定を不可欠のものとして含んでいるという Benton et al. (1984) の指摘を想起させる。この基準は、WHO の「疾病の結果に関する国際分類」(1980)にみられる個人的局面における能力障害 disabilities と社会的局面における社会的不利 handicaps (表 3) を配慮したものと推定されるが、注意したいのは、この生活能力的基準と相関すべ

表 3 痴呆の概念規定 (concept of dementia)

1. [医学的 medical] 機能障害 impairments	症状学 symptomatology
2. [個人的 personal] 能力障害 disabilities	日常生活適度 ADL
3. [社会的 social] 社会的不利 handicaps	社会的活動度 social activities

き医学的症状学基準、つまり障害 impairments についての重篤度は与えられていないという点である。このあたりに神経心理学が一役を担うべき局面が一つあると考えられる。

次に、これと比較してみたいのは、WHO の国際疾患分類第 10 版 (ICD-10) の現在なお検討中である稿案 (1988) の痴呆概念である。ここでは症状学、すなわち impairments と生活能力学つまり disabilities, handicaps との区別が明確になされていないことは別として、DSM-3-R の主要な相違点は、①必須症状として記憶障害の他に今一つ知的能力の低下、つまり思考障害と情報処理障害があげられていて、この両者の結果、日常生活に支障をきたす場合と規定されていることと、②軽度/中度/重度といった重症度の区別が設けられていないが、③経過に関して最低 6 カ月の持続期間という規定が明記されていることである。ここでもなお 6 カ月という規定をもってしても亜急性・可逆性の通過症状群を完全に除外するに十分であるか否かという問題が残る。

今一つの例をあげると、Cambridge 大学の "Camdex" (Roth et al., 1988; 表 4) の痴呆概念がある。これは症状学的基準についてはほぼ DSM-3-R を、6 カ月持続という経過については ICD-10 を参考にしたものと考えられるが、これら

表 4 Guidelines for the gradation of dementia (CAMDEX, 1988)

Severity of dementia	Symptomatology[impairments]			[Handicap/Disabil]		Emotion	Comments
	Memory Possession	Orien-tation	Rearoning/Pro-blem solving	Occupation Housework	Selfcare		
1. Minimal	(±)	(干)	(±)	(±)	(-)	(-)	anxiety
2. Mild (early)	(+)	(±)	(+)	(+)	(干)	(干)	speech ↓ cognition ↓
3. Moderate	(++) confabul.	(+)	(++)	(++)	(+)		incoherence dementia(+)
4. Severe	(###) remote memory	(++)	(###)		(++) no inde-pendence	(+)	compreh. ↓ delusion(+) (auto-)pro-sopagnosia

二者ともっとも異なる点は、①症状学的基準と生活能力学的基準の相関を試みている点と、②重度／中度／軽度の他に**最軽度痴呆** minimal dementia という重篤度を設けていることである。Camdexで問題になるのは、①重症度の区別の内容が従来さまざまな類型化(表 5)が試みられつつも、いまだその全体を包括しきれていない多様な痴呆の病像のすべてについて妥当するか否かは未知数であって、なお数多くの問題を含んでいるというべきかもしれない。また“early”とか“progressive”とかいう言葉が散見されることにみるように、いわゆるAlzheimer型老年痴呆や血管性痴呆をモデルにしている節がみられる一方で、②脳損傷一般でごく普通にみられかねない minimal dementia という状態像を含んでいるために、**痴呆の範囲**が著しく拡張されていることも懸念される。③また、「最低6カ月の持続」の内容も明らかでない。

いずれにしても、痴呆の概念について十分な理解の一致がみられない現状では、いかなる診断基準に従って、また、いかなる具体的方法を用いて痴呆と判定したかを明記することが望ましいと考えられ、単に痴呆のラベルを張ってすませるよりむしろ、症状内容と経過を詳しく把握・分析・記載するほうが遙かに重要であることを指摘しておきたい。また、**痴呆患者の臨床像は痴呆のみに限定されない**、つまり痴呆自体には含まれない他の症状、たとえば一過性の意識障害や通過症状群、幻覚、妄想、心因反応などを合併するという点にも留意する必要がある。

表 5 痴呆の神経心理学的類型

1. 皮質性痴呆 cortical dementia
 - a) 前頭葉性痴呆 frontal dementia:
 - Pick 病前頭葉型
 - b) 側頭葉性痴呆 temporal dementia:
 - Pick 病側頭葉型
 - c) 前頭・側頭葉性痴呆 fronto-temporal dementia
 - Pick 病前頭・側頭葉型
 - d) 頭頂・側頭葉性痴呆 parieto-temporal dementia
 - Alzheimer 病初～中期
 - 1) 左優位側症状群 [失語など]
 - 2) 右劣位側症状群 [視空間失認・着衣失行]
 - e) びまん性痴呆 diffuse dementia: Alzheimer病
2. 白質性痴呆 white matter dementia:
 - Binswanger 病など
3. 辺縁系痴呆 limbic dementia; 脳炎, 虚血など
 - cf. Klüver-Bucy 症状群
4. 皮質下性痴呆 subcortical dementia:
 - PSNP, Huntington 病など
 - 視床痴呆 thalamic dementia など
5. 複合性痴呆 combined dementia

2. 痴呆の神経心理学の可能性

そもそも神経心理学とは、本来は**局所性脳損傷**にみられる行動・心理学的障害を対象とする学際的領域であって、なにかんぞく、局所性脳血管損傷例の研究を基盤として形成されてきたものであるから、多くは広範囲に及ぶ脳病変を有する痴呆の研究にどの程度有効なアプローチとみなしうるかという問題がある。しかしながら、今日では痴呆には一従来もさまざまな提案(濱中, 1974/86)がなされてきた—さまざまな**類型**(表 5)があつて、それに応じて脳病変の分布にも差があること

は常識となっているので、神経心理学が痴呆の症状学を推進する有力な手段であることは改めて論じるまでもないことであろう。もっとも限局した病変で痴呆をきたす例としては視床痴呆thalamic dementia (Grünthal, 1924) があげられようし、もっとも広範囲な病変をきたす Alzheimer 病ですら、病的過程は大脳皮質に関する限り頭頂・側頭葉から始まり、かつ初期には失語症状などを示して左優位半球代謝低下 (PET) をきたす亜型と、視空間障害などが前景にでて右劣位半球代謝低下を示す亜型が区別されることが PET 所見に基づいて明らかにされている (たとえば Haxby et al., 1985; Martin et al., 1987, 詳しくは濱中ら, 1988-B)。かつて Pick (1892-1923) が限局性またはびまん性脳萎縮を示す痴呆例を対象として、失語・失行・失認・記憶障害などに関する一連の貴重な貢献を残したことも想起される。局在性病変による記憶障害の臨床・解剖学的相関についての研究は痴呆の記憶障害の理解に大いに貢献するところがあるが、逆に痴呆の研究もまた記憶障害一般の理解を促進するものといえる。ただし、神経心理学的研究は、しばしば特殊な実験的条件下で行われ、そのような実験が可能な比較的軽症例が対象となることが多いので、当然ながら痴呆の早期診断に主たる役割を果たすべきものであって、本来の痴呆像を呈する重篤な症例については制約があることにも留意する必要がある。

3. 痴呆における記憶障害の諸様相

近年における痴呆の記憶障害研究のほとんどすべては認知心理学的記憶論 (詳しくは濱中, 1985/86/87-A) の視点に立つものであって、感覚記憶、短期記憶ないし作動記憶、長期記憶 (エピソード記憶/意味記憶; 叙事的記憶/手続的記憶; 明言的記憶/内含的記憶) などの局面を検討したもので、古典的な記憶障害論 (主としてエピソード記憶、叙事的記憶ないし明言的記憶の障害が対象) の場合と異なって、記憶の概念が著しく拡張されている点に留意する必要がある。以下、A 病を中心に痴呆における記憶障害の諸様相について述べるが、本稿では便宜的に早発例 (65歳以前) を DAT (dementia of the Alzheimer type) 病、早発例と遅発例 (65歳以後) の両者を一括したも

のを SDAT (senile dementia of the Alzheimer type) と呼び区別することとする。

a. 感覚記憶の障害

感覚記憶 sensory memory (SM) とは、外界からの情報を、意識と注意に先立つ感覚のレベルで、きわめて短い時間 (1秒以内) 貯蔵すると考えられる系であって、イコニック記憶 iconic memory (IM: Sperling, 1963: 視覚)、前カテゴリーの音響貯蔵 precategorical acoustic storage (Crowder, 1969: 聴覚) とも呼ばれ、健常者について両耳聴 dichotic listening、タキストコープを用いた部分報告法の特殊な実験で想定されたものである (Broadbent, 1958; Sperling, 1960)。

IM については、Miller (1977), Schlotterer (1977) らの研究があるが、末梢レベルで働く光フラッシュの masking を使った場合と、中枢レベルで働く文字断片パターンを使用した場合で成績が異なり、後者でのみ健常対照例 (NC) との差が見られたので、A 病では SM、特に IM の中枢的側面に障害があるのではないかと想定されている (Moscovitch: 1982)。

b. 短期記憶の障害

短期記憶 short-term memory (STM: Melton, 1963) は一次記憶 primary memory (PM: James, 1891)、作動記憶 working memory (WM: Baddeley et al.: 1974) とも呼ばれるが、WM を別個の概念として扱う立場 (Baddeley et al., 1974) もある。STM とは記憶情報が約 20~30 秒以内に減衰 decay してしまうと想定され、情報容量 capacity も 7 ± 2 個の情報項目 items, chunks に限定されるという特性をもつ記憶系であって、主として以下の検査法 (詳しくは濱中, 1986) が用いられる。

(1) 直後記憶スパン immediate memory span (IMS): STM の容量の指標となる検査で、言語性 STM についてはいわゆる数字順唱 (数唱) digit span (DS) がもっとも広く用いられるが、非言語性・視覚的 STM の検査法もある。At random の数系列を聴いた直後に同じ順序で復唱させると、健常者では 7 ± 2 個の数字の復唱ができる。

(2) IMS 以下の数の情報項目の遅延再生 (Peterson & Peterson, 1959 の検査: 詳細略)。

(3) IMS 以上の項目の記憶素材の直後自由想起

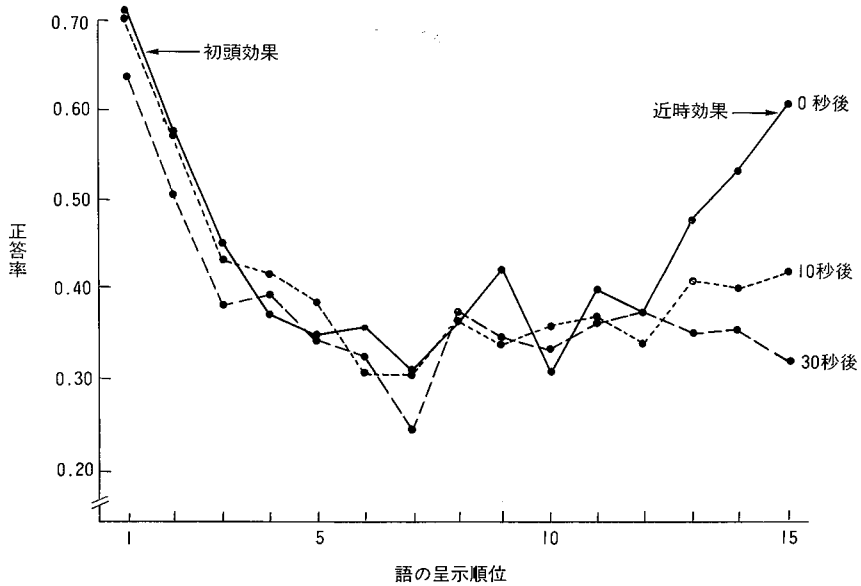


図1 Glanzer & Cunitz (1966) の実験：スパン上情報項目の呈示順位別再生率

時に見られる近時効果 recency effect (Glanzer & Cunitz, 1966 の系列位置検査)：IMS (7 ± 2)以上、たとえば15個の相互に意味的関連のない単語を聴いた後、これをできるだけ多数自由想起させると、直後の想起では健常者の場合、最初に聴いた単語(初頭効果 primacy effect)と最後に聴いた単語(近時効果 recency effect)を正確に想起する率が高い(図1)。しかし、20秒後、30秒後の想起では初頭効果には変化はないが、近時効果がなくなって最後に聴いた単語の再生率が著しく低下する—つまり初頭効果は最初に聴いた単語が既にLTMの中に固定されているために20~30秒後でも変化はないが、最後に聴いた単語は20~30秒後には減衰してしまうSTMの中に一時的に保持されているに過ぎないので、近時効果の方は消失したと考えられる。

このように、この検査は健常者においてSTMとLTMの区別を想定させる根拠の一つを与えてくれるわけであるが、健忘症状群の患者では近時効果の性質は健常者と変わりはないのに、初頭効果が著しく低下するので、STMには障害はないがLTMが障害されている、つまり健忘症状群とはLTMの選択的障害だということになる(Baddeley & Warrington, 1972: 図2)。ただし、健忘症状群には2亜型が区別されるという仮説があっ

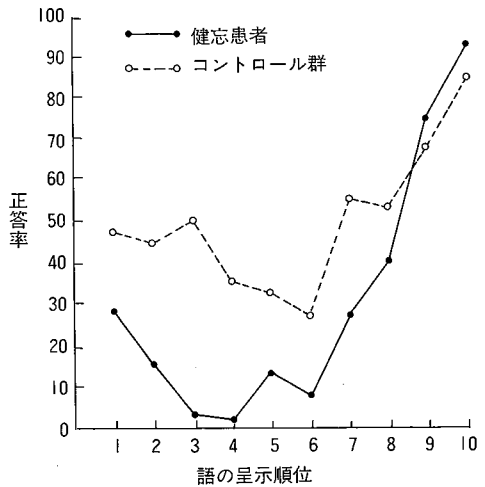


図2 Baddeley & Warrington (1970) が健忘患者について行った Glanzer & Cunitz (1966) のパラダイムによる記憶検査(初頭効果を示す部分が健常者より低下している)

て、間脳性健忘 diencephalic amnesia ではSTMの容量には変化はなくても、STMの減衰率が著明であるという意味で障害されているという説もあるのだが、少なくとも側頭葉性ないし海馬性健忘 temporal or hippocampal amnesia では障害されないとされる(濱中, 1985/86)。

[症例A: 詳細は中西ら, 1988/89] 49歳発症、右利き男性。早期のacyclovir治療の効果があっ

表 6 痴呆と健忘症状群における短期記憶の容量 (digit span)

症例(性)	発症年齢	病 因	発症後月数	健忘症状群	失 語	失 行 失 認	WAIS** VIQ/PIQ	Digit span
1(M)	49	Herpes 脳炎	1~14	(+)	(-)	(-)	124/138	6~ 8
2(F)	27	Korsakow 病	5	(+)	(-)	(-)	87/90	6
3(M)	64	ACA 動脈瘤*	9~26	(+)	(-)	(-)	85/82	6~ 7
4(M)	60	脳梗塞?	45	(+)	(-)	(-)	113/102	6
5(F)	55	SPA	48	(-)	TSA	(-)	<60/98	5
6(F)	55	"	24	(-)	"	(-)	<60/102	5
7(F)	50	"	42	(-)	"	(-)	<60/ 82	6
8(M)	62	A病	12	(±)	TSA	(-)	<60/80	5
9(F)	52	"	12	(±)	(-)	(+)	72/<60	6
10(M)	57	"	18	(+)	(-)	(+)	76/<60	6
11(F)	53	"	18	(+)	(-)	(+)	66/63	4
12(F)	63	"	24	(+)	(-)	(+)	76/68	5
13(M)	53	"	24	(+)	(-)	(+)	<60/<60	4
14(F)	58	A病	24	(+)	TSA	(+)	<60/0	3
15(F)	64	"	24	(+)	TSA?	(+)	<60/0	2
16(F)	64	A病	36	(+)	AA	(+)	59/80	6
17(M)	65	"	36	(+)	"	(+)	<60/<60	3
18(M)	62	"	48	(+)	"	(+)	<60/0	3
19(F)	54	"	60	(+)	(-)	(-)	84/74	5
20(F)	51	"	60	(+)	(-)	(+)	<60/0	3
21(F)	57	"	60	(+)	TSA	(+)	<60/0	3
22(F)	63	"	72	(+)	(-)	(-)	77/74	4
23(F)	58	"	108	(+)	AA	(-)	<60/80	3
24(M)	58	"	120	(+)	TSA	(+)	<60/<60	3

* 術後, ** best scores, M male, F: female.

SPA: slowly progressive aphasia without generalized dementia, A病 Alzheimer's disease (clinical diagnosis: 1972-1980), TSA: transcortical sensory aphasia, AA: amnesic aphasia.

てかなり軽症で経過したと思われる herpes 脳炎に起因する健忘症状群例で、臨床的には約10日間ばかりで意識障害と発熱の急性期が消退した後、発症後約22カ月目に特記すべき神経学的症状を伴うことなく重篤な健忘症状群が選択的にみられ、1年後にも若干軽減しつつも明確に残存している。しかし、STMの容量 (digit span) は一貫して正常範囲内である(表6: 症例1)。発症後1週間目、3週間目のCTおよび40日目のMRIのT₁強調画像では著明な異常所見なく、EEG(1カ月目、1.5カ月目)でも特徴的な周期性放電は認められなかったが、40日目のMRIのT₂強調画像(図3)で両側海馬周辺にきわめて限局した高信号域が確認され、単純 herpes 抗体価上昇の所見とあわせ

て臨床診断が可能であった。最近では Rumbach et al. (1988) も X 線 CT や EEG に特徴的所見がなく、MRI の T₂ 強調画像において類似の所見を呈する herpes 脳炎例の存在を指摘している。本例はまた、既に広く知られている健忘症状群と海馬の関連をも改めて確認したわけである。

逆に言語性 STM の障害がみられる典型例は、復唱障害を主徴とする伝導失語であり、一般に左半球損傷時には言語性素材であれば聴覚的および視覚的 STM がともに障害されるが、右半球損傷時には視覚的 STM の障害のみが出現するとされる。

痴呆における STM については、①言語性 STM の容量 (DS) については、たとえば皮質性痴呆を

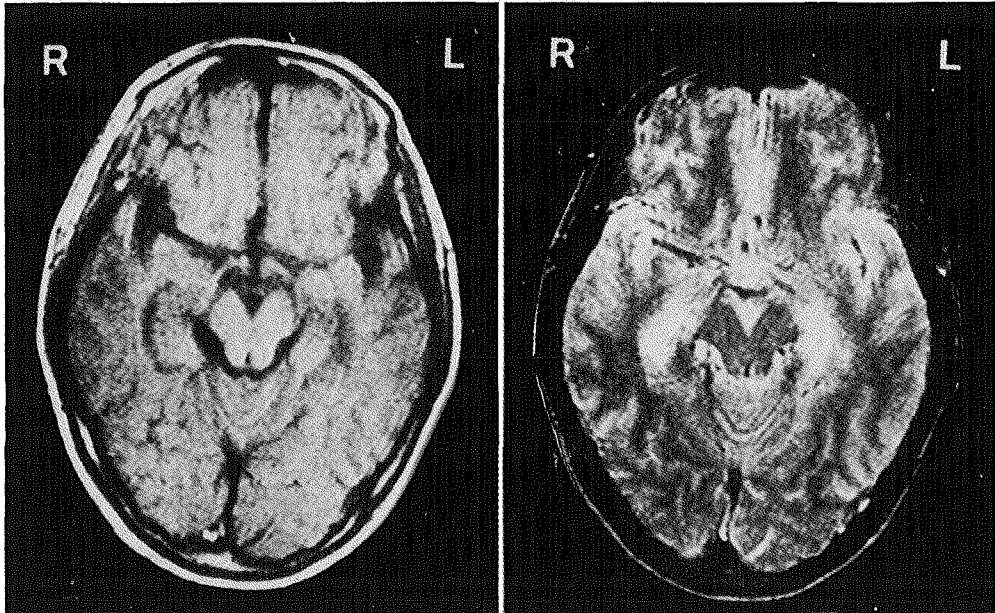


図3 症例1 [Herpes 脳炎] のMRI- T_1 [左] と T_2 [右] 強調画像 [発症後40日目]

代表するA病の場合、健常コントロール群 (NC) と有意差を示さないという報告 (Weingartner et al., 1981) と、有意に低下 (NC は 6.4 または 6.44, SDAT は 4.9 または 5.38) しているとの報告 (Morris, 1984; Kopelman, 1985) があって、一見一致しない結果が得られているかにみえるが、これは対象症例群の相違に由来する可能性がある。さまざまな研究を総合すると、要するに発病初期では IMS の低下はないか、あっても著明ではなく、有無は DAT ないし SDAT の症状学的亜型にも依存するというべきであろう。われわれの自験例をみても、健忘症状群のみの症例 (症例 19) や、短期間で痴呆が急速に進行した症例 (症例 14, 15, 17) を別にすると、発症後 2~3 年間は DS の低下はあまり著明でないようである (表 6)。なお、DS が低下する場合には聴覚的にも視覚的にもみられ、健常コントロール群と同じく聴覚が視覚よりやや良好とされる (Morris, 1984)。

②また、自由想起における近時効果も A 病でしばしば減退することが報告 (Miller, 1971; Diesfeld, 1978; Kaszniak et al., 1980 in Wilson et al., 1983) されており、Tulving & Colotla (1970) の変法 (刺激提示順位と直後再生順位の間隔が 6 個以内の場合を STM とする) を用いた Wilson

et al. (1983) によっても STM の要素が減少することが確認されている。

ところで、A 病にみられる STM の障害の起源については、従来では注意系の障害 (注意分割の困難: Caird et al., 1961) や聴覚的 (音声学的) コード化の不全 (Miller, 1971, 1972) などの仮説が提出され、最近では作動記憶 WM のモデルを用いた一連の研究 (Morris, 1984, 1986, 1987; Baddeley et al., 1986) もあるが略す。その他、詳しくは濱中 (1986/87-A) 参照。

c. 長期記憶の障害

本来の記憶ともいべき長期記憶 long-term memory (LTM) の概念は、上述の通り STM の概念との対比で明確にされたもので、情報が長期間 (分~年単位) 保持され、意味的コード化に依存し、受入容量は STM より小さいが、貯蔵容量はほとんど無制限であると特性づけられていて、純粋の健忘症状群は LTM の選択障害であって STM は保たれるとされる。

A 病では記憶障害、つまり LTM の障害が必発ないし初発症状であることは既述の通りであるが、Miller (1971) 以来、LTM には著明な障害 (たとえば初頭効果の消失) があって、その程度は STM の障害を上回るものであること (Wilson

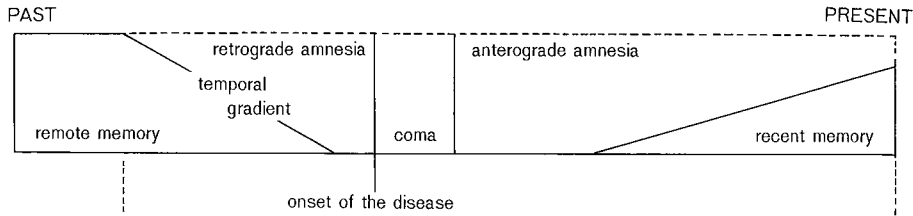


図 4 前向きおよび逆向性健忘と時間的勾配 (脳外傷の例)

et al., 1983) が再確認されている。また, DAT の軽症例は中度例ほど LTM のコード化に依存しない一方, 中度例は LTM からの回収量が少なく心像化し易い語に依存すること (Buschke の選択的想起法: Ober et al., 1985) なども知られている。

ところで, LTM にはさらに, ①エピソード記憶 **episodic memory (EM)** と意味記憶 **semantic memory (SmM)** (Tulving: 1972), ②叙述記憶 **declarative memory (DeM)** と手続記憶 **procedural memory (PrM)** (Squire, 1980/82), ③明言的記憶 **explicit memory (ExM)** と内含的記憶 **implicit memory (ImM)** (Graf & Schacter, 1985) などさまざまな 2 分法が提案されている。健忘症状群については, それが EM の選択的障害であるという仮説 (Wood & Kinsbourne, 1974; Schacter et al., 1982; Parkin, 1982, 1986; Cermak, 1984) と, DeM ないし ExM の選択的障害であるという仮説 (Squire, 1980, 1982; Graf et al., 1985) が対立しているが, 最近ではどちらかといえば後者の仮説を支持する研究の方が多いようであって (Cohen et al., 1980; Moscovich, 1982; Shimamura, 1986; Ostergaard, 1987 など), EM と SmM の区別自体に対する反論 (たとえば McKoon et al., 1979 以来) すら存在する。

なお, EM/SmM, DeM/PrM, ExM/ImM の三つの 2 分法の相互の関係は, 未だ十分に明らかにされたとはいえないが, たとえば Cermak et al. (1985) は LTM を, ①PrM: ④熟練 skills, ⑤先行刺激効果 (=ImM), ②DeM: ③SmM, ⑥EM (意識的および無意識的) に分類している。

1) エピソード記憶と意味記憶の障害

エピソード記憶 EM とは, 時間的日付をもつ出来事, ないしエピソードと, それら相互の時間

的・空間的關係に関する記憶であり, これと自伝的言及関係 **autobiographical reference** を有すると規定 (Tulving, 1972) され, 従来の健忘症状群という前向き健忘 **anterograde amnesia (AA)** と逆向性健忘 **retrograde amnesia (RA)** の現象 (図 4) について想定される仮説的概念である。健忘症状群が LTM のうちでも EM の選択的障害であるとの仮説を提唱したのは Wood & Kinsbourne (1974/75) であって, たとえば「旗」といった心像形成度の高い単語についての連想実験を行うと, 健常者では旗に結びついた多くは幼時に個人的記憶を物語るのに対し, 健忘症状群患者はそのような反応はまったくみられず「旗とは行列の時に振るものである」といった一般的概念的定義を述べるばかりであるという事実に基づくものである。

A 病における EM の障害を Wood & Kinsbourne (1974, 1975) の原法 (濱中, 1986) に従って検討した研究は見当たらないようであるが, この原法はかなり古い個人記憶, つまり遠隔記憶 **remote memory (RM)** も健忘症状群でなんらかの程度に障害されることを示唆しており, 事実, Sanders et al. (1971), Seltzer et al. (1974), Albert et al. (1979) らによって開発された遠隔記憶検査法を用いると, 軽症例を別にすると予想外に著明な RM の障害が見出され, Ribot の法則—したがって, RA の時間的傾斜 **temporal gradient (TG)**—が明確でない場合があることが明らかにされている (濱中, 1985/86)。しかし, SDAT などの痴呆例では RM の障害はこの健忘症状群よりさらに重篤であって, TG をまったく欠く長期間にわたる RM の障害ないし逆向性健忘がみられるのは, 既に前向き健忘が始まっているためではないかと推定される (Wilson et al., 1981). Corkin et al.

(1984)も類似の結果を報告しており、TGがみられると述べたMoscovitch(1982)の結果は、きわめて初期のA病患者にやや異なる検査法を施行したためではないかと思われる。A病では健忘症状群同様、新しい経験に対してEMが機能しない、つまりAAがあって近時記憶 recent memory (RM)も障害されることはいうまでもない。

意味記憶 SmM とは語や概念の意味、広くはさまざまな物品・場所・人物・科学のおよび社会的規則などに関する記憶ないし知識であって、これに対して認知的言及関係 cognitive reference を有するものと規定される (Tulving, 1972)。健忘症状群では、たとえば数学的規則の再学習効果 (節約 Ersparnis, saving: Ebbinghaus, 1885) が4カ月後でもみられるのに最初の課題施行時のことは想起できないので、SmMは障害されないがEMは侵されるとされた (Wood & Kinsbourne, 1974, 1975) — もっともその後の研究では、作業速度が低下する場合 (Mattis et al., 1981) や、語彙的意味記憶 lexical SmM (特定の頭文字で始まる動物名の範疇呼称 category naming = 単語流暢性 word fluency: WF) は障害されなくても概念的意味記憶 conceptual SmM (縞模様の動物名の WF) は障害される場合 (Cermak et al., 1978) もないわけではないといわれる。SmMの選択的障害が最初に記載されたのは、初老期痴呆 (Warrington, 1975—後の剖検で、Case 3はPick病: Cummings et al., 1981—Case 4)の初期の視覚物体失認類似の状態、つまり視覚様態に限局したSmM障害でありその後は言語性SmMの選択的障害 (Coughlan & Warrington 1978/81) や、視覚と言語に限局したSmMの、しかも生物などの特定の範疇に限定された (category-specific & modality-specific) 障害が報告 (Warrington et al., 1984, Pietrini et al., 1988; Farah et al., 1989; 山島, 1988) されているが、特定の範疇 (特に料理に関する品物) の認知のみならず物品の取り扱いにも困難を示した症例 (de Renzi et al., 1987) が記載されており、われわれも最近、特定の範疇に限定されない類似の障害を示した症例 (滝沢ら, 1989) を経験している。注目すべき点は、これらの症例の多くは両側側頭葉下部の損傷を示したことであり Basso et al. (1988) は、痴呆を伴わない緩徐進行

性失語 slowly progressive aphasia (SPA) あるいはわれわれのいう「痴呆なき痴呆」 dementia sine dementia (濱中, 1986/7-B; Hamanaka et al., 1986/87/89) において範疇特異的な言語性 SmM の障害を記載している。ここでは SmM 全般の障害を示した自験例として上記の症例、および最初は語義失語が唯一の臨床症状 (SPA) であったものが、次第に物品の SmM 全般の—modality と category を越えた—障害を示すようになりつつ痴呆に移行していったと考えられる症例をあげておこう。

[症例 B = R.N., 滝沢ら, 1989] 55歳, 右利きの男性。心停止後の約1週間の意識障害より回復した後、著明な健忘症状群、病識障害と超皮質性感覚失語、特異な行為障害を呈して、発症後4カ月目に京都市リハビリセンター受診、以後約1年間にわたって言語治療などを試みつつ経過を観察したところ、諸症状はかなり軽快している。特異な行為障害とは、歯みがき粉を洗顔クリームに代わり、クッションを座布団代わりに使うといった、物品使用に異常がみられたことである。この障害が健忘症状群や超皮質性感覚失語をもってしては説明困難であることは明らかであり、単なる失行・失認症状とも趣を異にしていると思われたので、発症後9カ月目に40個の物品を用いて、視覚的/触覚的呼称と物品名の言語・聴覚的記述を与えての呼称、物品名を聴覚的に与えての物品の視覚的多肢選択、物品の実用などを検査したところ、失語・失認・失行のいずれとも異なり、これらすべての検査成績の低下を示し、この所見は発症後14カ月目の再検査でも残存していた (表7)。また、重度の観念運動失行 (IDA: 自験8例) とは異なり、物品使用の模倣は良好 (図5) で誤りの内容が無反応と錯行為 (図6) よりなる点が注目され、これは物品についての感覚様態を超えた SmM の障害であると考えられた。MRI (発症後1カ月) では両側側頭葉前下部に T_2 強調画像で高信号域が見出された (図7)。

[症例 C = 表6の症例5: 詳細は別報 (濱中, 1986, p. 252; Hamanaka et al., 1986/88/89のCase 1)] 55歳発症の本例は、57歳の初診時に中等度の健忘失語、58歳には語義失語の病像を呈し、59歳には語義失語が一段と重篤となって言語常同症が著明と

表 7 意味記憶 semantic memory (SM) の選択的障害 (自験例 R.N.)

	物品の呼称			物品の選択*	物品の使用法**	
	視覚的	触覚的	聴覚的		身振り	実用
失語	—	—	—	—/+	+	+
視覚失語	—	+	+	—/+	+	+
失認：視覚	—	+	+	—	—	+
触覚	+	—	+	+	+	+
聴覚	+	+	—	+	+	+
失行	+	+	+	+	—	—
意味記憶障害	—	—	—	—	—	—
自験例 1 回目	22.5%	22.5%	50.0%#	62.5%	—	50.0%
2 回目	27.5%	27.5%	35.0%#	65.0%	—	60.0%

* 物品名の聴覚的呈示による物品の視覚的選択 [物品 40 個]
 ** 物品の視覚的呈示
 # 物品の聴覚・言語的記述による呼称

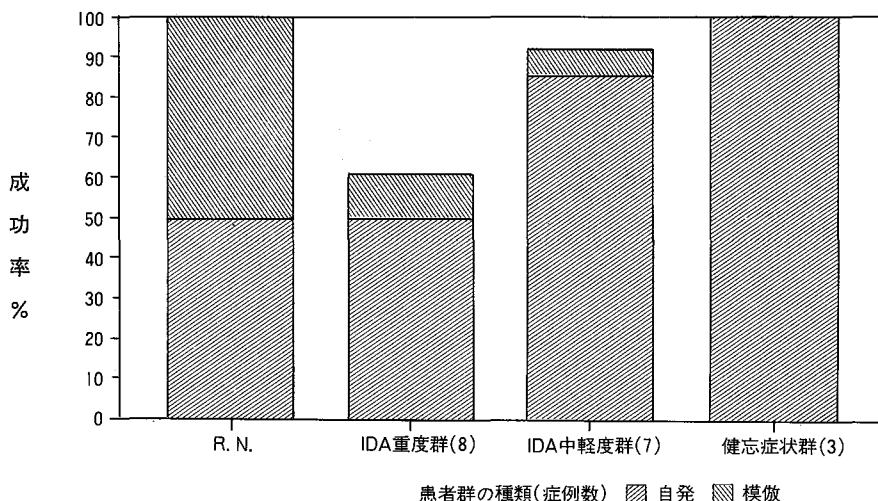


図 5 物品の自発的使用と模倣の成功率数—観念運動失行例および健忘症状群例との比較—

なり、さらに失語のみをもってしては説明困難な行動異常も検査場面で目につくようになった：つまり物品の呼称が視覚的のみならず触覚的にも困難で、物品名を聞いての物品選択もできない点は語義失語として理解できるのだが、その物品を手にとって使用法を示すこともできないのは語義失語の域を超えた障害である。たとえばボタンを見せても「何かわかりません、どういう時に使いましたかね」といい、形についての問いに対しては「四角というよりも丸い」と答えるが、手に持たせても何であるかわからず、これはボタンか否かという質問に対して「さあ、ボタンというのが

何のことやらわかりません」と答える。しかし、白衣のボタンを示すと同じものであることは理解し、形を模写することはできるという状態である。つまり患者は呼称・認知・使用の困難な物品の形態を描画・模写することは可能であり、物品相互の視覚的照合 matching もできたので、形態認知には障害がないと考えられる。この特異な病像は、失語に連合型視覚失認・触覚失認・観念失行が合併した場合、または物品の概念そのものの崩壊と理解することも可能であるが、頭頂葉病変はないと推定されるので触覚失認・観念失行は考え難い。むしろ側頭葉病変および近年の認知神経

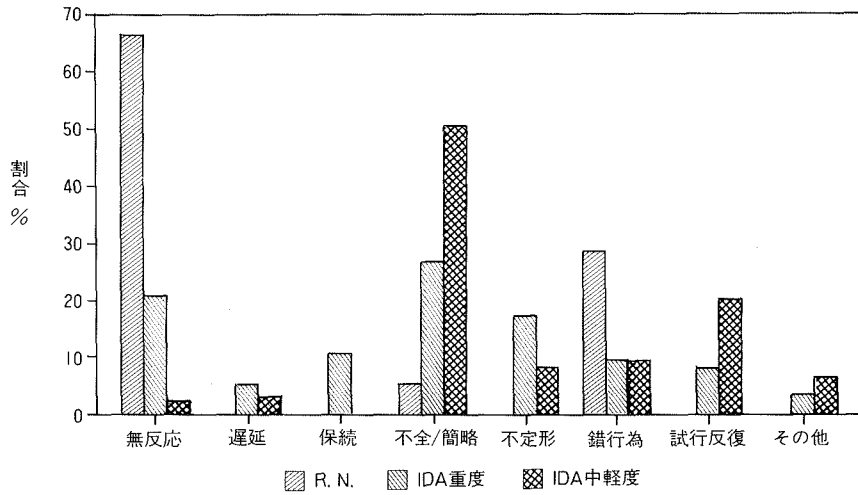
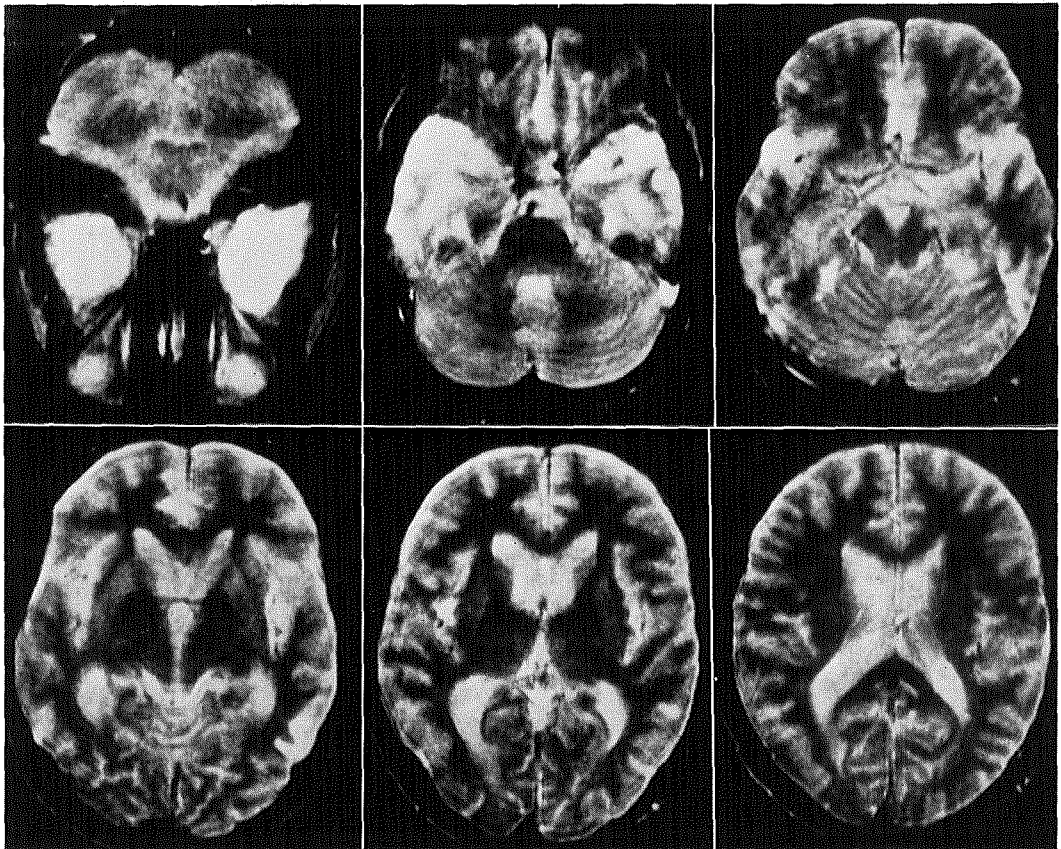


図6 物品の使用—誤りの種類の割合—



右 左 右 左 右 左

図7 症例 B: MRI-T₂ 強調画像

心理学的記憶理論を考慮するならば、これは感覚
状態に依存しない物品の SmM そのものが崩壊し

つつある現象として理解することができよう。検
査場面におけるこのような状態からは当然、日常

生活場面でもなんらかの障害が出現してもよいと推定できるのだが、この時点では料理などが若干困難となるのが気づかれた程度で、自然な生活状況の中での十分に学習された物品を扱う行動であれば障害がそれほど露呈することはなく、依然として郊外電車を二つ、地下鉄を二つ、バスを乗り次いで単身で外来受診が可能、家庭主婦の仕事はほぼこなし、謡曲の手本の漢字に仮名をふって習い続けることも可能、WAIS-VIQ<60だがPIQ=96であった。当時導入されたCTでは側頭葉萎縮(左<右)が疑われた(ただし、脳波は正常範囲)が、61歳以後は家庭の事情があって受診は中断した。しかし、63歳で夫同伴で再診した時には会話がほとんど不可能、自発語はほぼ滞続言語に近い言語性常同症のみで占められており、精神的には困惑状態が著明、了解障害が著しいため精検困難(一種の「流暢性全失語」)、家庭では、慣れた場所への外出はまだ可能、洗濯も何とか可能であるが、息子や近所の人顔や名前がわかりにくく、足袋を着けて靴をはいたり、洋服の上から帯を締めようとしたりする有様で、痴呆といわざるをえない状態であった。この頃のCTでは両側の側頭葉(左>右)に著明、前頭葉に軽度の萎縮を認めた。その後も痴呆症状が次第に進行し、66歳で肺炎の合併症のため死亡した。

痴呆におけるSmMについては、たとえばA病の場合には、健常者と比較した時(Rosen, 1980; Weingartner et al., 1983; Martin et al., 1983; Nebes et al., 1984; Ober et al., 1986など)のみならず健忘症状群(K病)と比較した場合(Weingartner et al., 1983)でも、SmMのさまざまな局面の一義的な障害が記載されている。この場合にももっとも広く用いられている検査は単語流暢性WFであって、①特定の頭文字で始まる任意の単語(音声学的範疇の連合)、②-③動物名、植物名、果物名や、④-⑥スーパーマーケットで販売している品物名(Mattis Dementia Scale, 1976)などの列挙(いずれも意味論的範疇の連合だが、後者では品物名のみならず範疇名の産出も検査可能)、などすべて成績が低下するほか、a)WFの障害の程度はDATの重篤度(Mattis Dementia Scale, 1976)と相関(Ober)し、b)正答数の低下は範疇内の語頻度や文字頻度とは相関せず(Ober)、c)軽症例

では意味論的連合より音声学的連合の方が一健常者と同じく一成績がより不良であるのに対し、より重篤な症例では両者がともに低下することはSDATでは報告(Rosen)されているが、DATでは中等度の痴呆例でも二つの連合に同様の差(Ober)があるようで、d)誤答の質的差異については意味論的連合に関して範疇外の誤り、保続、類似応答のすべてが健常者を上回るが軽症例と中度例とで差がないのに対し、音声学的連合では範疇外の誤りが中度例のみに有意に多く、e)軽症例は健常者に比し品物名より範疇名を相対的に多く産出(Martin et al.)するのに対し、中度例は品物名範疇名の産出がともに減少すること(Ober)が知られている。このようなSmMの障害は物品呼称や単語了解の障害と密接に関連するので、Appell et al. (1982)やMartin et al.(1983)はA病の言語障害にはSmM崩壊の要因が関与していることを指摘しているが、同時に注意機能の障害の関与も示唆(Ober)されている。

2) 明言的記憶/内含的記憶および叙述的記憶/手続的記憶の障害

先行刺激効果 priming effect の研究に由来する明言的記憶 ExM と内含的記憶 ImM、時間と場所に関する特異的情報や一般の知識、および通常の記憶実験の事実やデータに関する叙述的記憶 DeM と、感覚・運動的熟練 skills、数学的規則の学習、鏡映読字、ある種のパズルなどに関する手続的記憶 PrM、などの障害についても痴呆例について知見が集積されつつあるが、詳細は略する(濱中, 1987-A参照)

4. 結 語

以上をまとめてみると、代表的痴呆疾患であるA病の初期から中期にみられる記憶障害の中核をなすのは、LTM、ことにEMとExMであるが、その他にも症例によってはSM、STMないしWM、さらにはSmM、場合によってはImMにすら障害される可能性があり、記憶のかなり多岐にわたる局面に障害があることは否定できない。A病と他の痴呆疾患における記憶障害の相違については既に論じる機会があったので、ここでは一般に、皮質下痴呆(Huntington病)などでは皮質性痴呆(A病など)に比して再認(情報の記録と貯蔵)

表 8 皮質下痴呆と皮質痴呆の神経心理学的症状と原因疾患

	皮 質 下 痴 呆	皮 質 痴 呆
神経心理学的症状		
重篤度	軽度～中度（ほぼ全経過）	早期からより重篤
精神作業速度	精神緩慢	正常
新しい学習	ヒントと再認により想起は部分的促進効果	コード化障害：ヒントによる促進効果なし
遠隔記憶	時間的勾配なし	初期には時間的勾配
言語	正常～軽度失名辞	失名辞，錯語，了解障害
視空間機能	障害：自己中心的空間の操作困難（地図，垂直／水平）	障害：模写困難
知的機能	抽象・範疇形成困難	初期から障害：後に検査不能
原因疾患	PSNP, Huntington 病, Parkinson 病, Wilson 病, 視床変性症, 脊髄・小脳変性症, 基底核石灰沈着, 副甲状腺異常, 基底核, 視床の炎症, 梗塞, 腫瘍	Alzheimer 型痴呆, Pick 病

(Cummings JL: Subcortical dementia; Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. Br J Psychiatry 149: 686, 1986)

には大きな障害がみられないことを付言するにとどめよう(表 8)。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3. ed-revised. APA, Washington, 1987
- 2) Basso A, Capitani E, et al: Progressive language impairment without dementia: A case with isolated category specific semantic defect. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 1201-1207, 1988
- 3) Benton AL, Sivan AB: Problems and conceptual issues in neuropsychological research in aging and dementia. J Clin Neuropsychol 6: 57-63, 1984
- 4) Cummings JL, Duchon LW: Klüver-Bucy syndrome in Pick disease: clinical and pathologic correlations. Neurology 31: 1415-1422, 1981
- 5) Farah MJ, Hammond KM, Mehta Z et al: Category-specificity and modality-specificity in semantic memory. Neuropsychologia 27: 193-200, 1989
- 6) Hamanaka T, Yamagishi H: Slowly progressive aphasia in the praesenium with much later onset of generalized dementia. Proceedings of the Japanese-Chinese Workshop on Cerebral Vascular Attacks, Hirosaki/Tokyo (1986),

Hirosaki, 1987

- 7) Hamanaka T, Nakanishi M, Kato T, Tsuji M, Hadano K: Slowly progressive aphasia (SPA) in the praesenium: behavioral and SPECT findings (3 cases). Paper presented at the 12th European Conference of the International Neuropsychological Society, July 5-8 1989, Antwerpen/Belgium. J Clin Exp Neuropsychol 11: 354, 1989
- 8) Hamanaka T, Kato T, Tsuji M, Nakanishi M, Hadano K: Neuropsychology of "Dementia sine dementia": 4 cases of slowly progressive aphasia with much later onset of generalized dementia. Paper presented at the Symposium "Neuropsychology of dementia" in The 4th Congress of the International Psychogeriatric Association, Sept. 5-7 1989, Tokyo. Proceedings of the 4th Congress of the International Psychogeriatric Association, Tokyo, Elsevier, 1990 (to be published)
- 9) Pick A: Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. Prag. Med. Wochenschr., 17: 165, 1892
- 10) Pick A: Studien zur Hirnpathologie und -Psychologie. Karger, Berlin, 1908
- 11) Pick A: Zur Zerlegung der Demenz. Mschr Psychiatr Neurol 54: 3, 1923
- 12) Pietrini V, Nertempi P, Vaglia A, et al: Re-

- covery from herpes simplex encephalitis: selective impairment of specific semantic categories with neuroradiological correlation. *J Neurosurg Psychiatry* **51**: 1284-1293, 1988
- 13) Renzi E de, Liotti M, Nichelli P: Semantic amnesia with preservation of autobiographic memory. A case report. *Cortex* **23**: 575-597, 1987
- 14) Roth M, Huppert FA, Tym E, et al: *Camdex: The Cambridge examination for mental disorders of the elderly*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1988
- 15) Warrington, EJ: The selective impairment of semantic memory. *Q J Exp Psychol* **27**: 635-657, 1975
- 16) Warrington EK, Shallice T: Category specific semantic impairments. *Brain* **107**: 829-854, 1984
- 17) World Health Organization: International classification of impairments, disabilities, and handicaps. WHO, Geneva, 1980
- 18) World Health Organization: ICD-10 diagnostic criteria for research. WHO, Geneva, 1988
- 19) 濱中淑彦: 器質性疾患による精神症状—とくに痴呆を中心に—. *脳神経* **26**: 525-536, 1974
- 20) 濱中淑彦: 記憶の神経心理学. *脳神経* **37**: 727-752, 1985
- 21) 濱中淑彦: 臨床神経精神医学. 意識・知能・記憶の病理. 医学書院, 東京, 1986
- 22) 濱中淑彦: Alzheimer 病における記憶障害をめぐって. *老年精神医学* **4**: 569-579, 1987-A
- 23) 濱中淑彦: 「痴呆」なき「痴呆」. *日本医事新報* No. **3320**: 135, 1987-B
- 24) 濱中淑彦: 痴呆への神経心理学的アプローチ—痴呆の概念と「痴呆」なき「痴呆」をめぐって—. *現代医学* **35**: 477-485, 1988-A
- 25) 濱中淑彦, 中西雅夫: 痴呆の神経心理学. *老年精神医学* **5**: 470-483, 1988-B
- 26) 加藤 正, 辻 正保, 松井明子, ほか: いわゆる Dementia sine dementia について—¹²³I-IMP-SPECT で左側頭葉の血流量低下を示した slowly progressive aphasia without dementia の 1 例(会). *神経心理学* **5**: 227, 1989
- 27) 中西雅夫, 濱中淑彦, 渡辺俊之, ほか: MRI で両側限局性海馬病変を示した単純ヘルペス脳炎後健忘症状群(会). *神経心理学* **5**: 234, 1989
- 28) 滝沢 透, 浅野紀美子, 波多野和夫, ほか: 物品の使用に困難を示した超皮質性感覚失語の 1 例(会). *失語症研究* **10**: 65, 1990
- 29) 辻 正保, 加藤 正, 中島理香, ほか: Slowly progressive aphasia with much later onset of generalized dementia の神経心理学的問題をめぐって(会). *神経心理学* **5**: 227, 1989
- 30) 山鳥 重: 神経心理学的立場からみた記憶障害—Semantic memory の選択的障害. *臨床精神医学* **17**: 1299-1305, 1988

[註] 他の文献については 19)~25) 参照.

後記: 本研究は平成元年度厚生省痴呆疾患対策調査研究の一部である。

痴呆の治療とケアのポイント

The Main Points Concerning Treatment And Care Of Dementia

司会 国立療養所中部病院／名誉院長 祖父江 逸郎*
パネリスト 群馬大学医学部神経内科／教授 平井 俊策**
国立療養所菊池病院／院長 室伏 君士***
名古屋市厚生院内科／部長 稲垣 俊明****

はじめに

司会(祖父江)：パネルディスカッション「痴呆の治療とケアのポイント」という問題について、ただいまから始めたいと思います。

ここにお集まりの先生方は、痴呆という問題について日常臨床でしょっちゅう患者さんに接しておられる方が多いと思いますし、先ほど濱中先生からも痴呆の中身についていろいろご発言がありました。その問題はさておきまして、今日このパネルディスカッションで取り上げる問題は、全く実際的な点について、皆さんがどのように治療し、アプローチしておられるのか、そしてその中で、どのような問題が起こっているのかという実際面をお話していただくことが視点です。

したがって今日は痴呆問題に関して、日本で第一線的にご活躍されている先生、3人をお招きしています。平井先生、室伏先生ならびに稲垣先生でございます。時間の都合上ご発言のたびに若干のご紹介を申し上げたいと思います。

それから今日のパネルディスカッションは、次の4つの段階に沿って進めさせていただきたいと思います。まず第1に、痴呆の分類や内容などについて若干のことを、皆さんの頭を整理していただくという意味で、平井先生からお話をいただきます。そして、3人の方々がそれぞれ各施設で痴呆の患者さんを取り扱っておられますので、各施設の実態についてご発言をさせていただきたいと思っています。それが第1段階です。

第2は、「痴呆の治療とケア」の問題に進むわけですが、その前に皆さんが現在までいろいろご体験になっておられること、あるいは現状というものについての知識の整理という意味で、室伏先生に一般的なお話を少しだけしていただきまして、それから各施設でどのように実際に治療とケアをおやりになっているのかということをお話していただきたいと思います。

第3に、実際に治療、あるいはケアを進めていく上に、どういう問題点があり、どのような点に注意したらいいのかということ、3人の先生か

* Itsuro SOBUE, M.D.: Emeritus Director, National Chubu Hospital, Nagoya.

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

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

**** Toshiaki INAGAKI, M.D.: Chief, Department Of Internal Medicine, Nagoyashi Koseiin, Geriatric Hospital, Nagoya.

らもう一回お話をさせていただこうと思います。

第4には、3人の先生から、今後実際に痴呆の治療とケアというものを進めていく上においては、どうしたらいいのかという将来に向かっての夢、あるいはお考え、哲学というようなものをお話しいただいて、そこで時間がありませんでしたら、フロアの先生から活発なご議論をいただきたいと、そのように進めさせていただきたいと思っておりますので、どうぞ皆さんのお話をお聞きになりながら、十分お考えをまとめ、こういう点を聞きたいということをお話させていただきたいと思っております。

それではまず、最初に平井先生から痴呆の中身について、痴呆というのはどのように分類されているのかなど、現段階での考え方などについてお話をさせていただきたいと思っております。

平井先生は、ご紹介するまでもなく皆さんよくご存じの方ですが、ごく簡単にご紹介申し上げます。昭和33年に東京大学医学部をご卒業になり、それから大学院にお進みになりまして、38年に大学院をご卒業されています。それ以後39年から、東京大学に老年学教室が新設されましたので、こちらで勉強されまして、昭和49年に群馬大学のリハビリテーション医学研究施設の教授として赴任されました。そして51年から、現在の群馬大学医学部神経内科の教授として、たくさんの著書をあらわされ、この方面の第一人者としてご活躍でございます。

それでは、先生どうぞよろしく願います。

1-1) 痴呆の分類・内容などについて

平井：ただいま濱中先生から詳しいお話がありましたし、先生方もすでに痴呆についてはご存じだと思いますが、10分ほどで総論的にまとめよということですので、スライドで簡単に知識の整理をさせていただきたいと思っております。

知的機能がいったん正常に発達した後低下して、正常よりも低下した状態が痴呆といわれます。知的機能の発達が悪い精神薄弱とは、この点で区別されているわけです。

「ぼけ」という言葉がよく使われ、また「痴呆」という言葉も使われていますが、定義されているのは「痴呆」だけで、「ぼけ」というのは学問的な言葉ではありませんので特に定義がありません。人によっていろんな使い方をされていますけれども、一般的にいいますと、痴呆を含めて生理的なもの忘れなどの軽いものも入れて、「ぼけ」といっていることが多いようです。

痴呆については、先ほど濱中先生から詳しいお話がありましたが、日本でもアメリカのDSM-III-Rによる痴呆の診断基準を使っています(表1)。短期記憶、長期記憶の障害という記憶障害が中核にあって、これに抽象思考の障害、判断の障害、あるいは大脳皮質機能障害、性格変化のどれか一つがあることが条件となっています。これがどの程度低下すると痴呆ということかということについて

表1 DSM-III-Rによる痴呆の診断基準

-
- A. 短期記憶および長期記憶の障害が証明される
 - B. 少なくとも次の一つがある
 - (1) 抽象思考の障害
 - (2) 判断の障害
 - (3) その他の高次大脳皮質機能障害
 - (4) 性格変化
 - C. AおよびBの障害により職業、日常生活、対人関係が明らかに障害されている
 - D. A, B, Cの状態が譫妄状態のときだけに生じるのではない
 - 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
 - (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鬱病)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
-

はかなり大まかで、職業や日常生活、対人関係が明らかに障害される程度ということになっています。しかもこれが意識障害がないときでもあるとか、脳の器質的障害によって起こるといことが、いわゆるうつ病その他との鑑別のための条件に入れられております。

實際上こういう大まかな基準に対して、いろいろな知的機能検査、あるいはレーティング・スケールが使われて、どの程度の痴呆かということが決められています。簡単なスクリーニング用の検査として日本でよく使われているものには、長谷川式知的機能診査スケールがあります。アメリカではミニメンタルステート・エグザミネーション(MMS)がよく使われていますが、日本でも最近よく使われるようになってきています。

レーティング・スケールとしては、日本では柄沢先生のレーティング・スケールがよく使われていますが、西村先生のものなどがあります。いろいろな症状についてのレーティングには GBS スケールなどが使われています。

検査日：平成 年 月 日 曜日
 氏名： 男・女 検査者： _____

問 題 (正答または採点方法)	回 答	正○、誤×
あなたの生年月日を教えてください。(採点は、年と月日を別々に行う。年号は採点しない。)	年 月 日	
今日は、何月何日ですか。(採点は、月と日を別々に行う。)	月 日	
昨日は、何曜日でしたか。	曜日	
5月5日は、何の日ですか。(子供の日、端午の節句、男子の節句、菖蒲の節句)		
成人の日は、いつですか。(1月15日)		
信号が、何色の時に道路を渡りますか。(青)		
母の姉を、一般に何と呼びますか。(伯母)		
妹の妹を、一般に何と呼びますか。(姪)		
太陽は、どの方向から昇ってきますか。(東)		
西から風が吹くと、船はどの方向へ飛んで行きますか。(東)		
北を向いたとき、右手はどの方向を指しますか。(東)		
これから文章を読みます。読み終わったら「はい」と言ったら、私の読んだ通りに繰り返して下さい。(ゆっくり読む) 「みんなで力を合わせて綱を引きます」 (一字でも間違えたら誤り)		
18と19は、いくつですか。(37)		
32と16は、いくつですか。(16)		
これから数字を言います。「はい」と言ったら、すぐ繰り返して下さい。(ゆっくり読む) (順唱) 3-6-4-8		
また数字を言いますが、(逆唱) (1) 9-2		
今度は、「はい」と言ったら、(2) 2-4-6		
逆の方向から言って下さい。(3) 7-1-6-5		
得点(○の数)		

確認事項
 生年月日：明・大・昭 年 月 日生 年齢 歳
 現住所： _____
 既往歴： _____

判定と指導
 得点 判定 指導
 0-10 問題あり 痴呆が強く疑われますから、必ず専門医を受診して下さい。
 11-15 軽度群 痴呆が疑われますから、専門医を受診することをお勧めします。
 16-20 正常 現在のところ問題ありません。

図1 国立精研式痴呆スクリーニング・テスト

図1は知的機能の一つである国立精研の痴呆スクリーニング・テストで、長谷川先生のと似てい

表2 臨床痴呆評価スケール CDR (Hughes et al, 1982)

	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。 ときに若干のもの忘れ	軽いもの忘れ。 良性健忘	中等度記憶障害。 日常生活に支障	重度記憶障害。 新しいものはすぐ忘れる	重度記憶障害。 断片的記憶のみ
見当識	見当意識障害なし		時間に対する障害。ときに地理的失見当あり	常時時間の失見当。ときに場所の失見当	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 の中等度障害。 社会的判断力は 保持	社会的判断力の 障害	判断不能。 問題解決不能
社会適応	社会的グループ で普通の自立した 機能	左記の活動の軽 度障害	左記の活動にお ける自立した機 能の障害	家庭外では独立した 機能は果たせない	
家庭状況 および趣味	家での生活、趣味、 知的関心の保持	同左もしくは若 干の障害	軽度の家庭生活 の障害。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		ときどき激励が 必要	着衣・衛生管理 などの身の回り の介護が必要	日常生活に十分 な介護が必要。 しばしば失禁

ますけれども、判断力の障害とか動作の障害というものもチェックできるような項目が入っている点が違うかと思えます。長谷川先生のより少し難しいのと時間がかかりますけれども、非常にいいスクリーニング・テストだと思います。

知的機能の検査は、先ほどの濱中先生のお話の中に出てきたインペアメント (impairment) をみるテストであると考えられますが、さらにディスアビリティ (disability) とか、ハンディキャップ (handicap) の程度をみるためのものがレーティング・スケールであると考えられます。日本では先に述べましたように東京都老人総合研究所の柄沢先生がおつくりになった——これは痴呆といわずに「ぼけ」といっていますが——「ぼけ」のレー

ティング・スケールが非常によく使われています。表2は欧米でよく使われることが多いヒューのレーティング・スケールです。柄沢先生のと大体似たような点がメルクマールになっています。

このような知的機能のテスト、レーティング・スケールなどによって、実際上どの程度の痴呆かということ判断しているわけです。

痴呆の頻度については、日本で疫学調査がかなり行われていまして、65歳以上の老年者の大体4~5%が痴呆であるとされています。これにはいろんな痴呆が含まれています。欧米の統計では、どの程度からを痴呆ということかでだいぶ違うようですが、やはり老年者の5%ぐらいとする報告が多くて、欧米でも日本でも大体この程度

表 3

報告者	(年次)	国名・地名	対象者 年 齢	対象者 人 数	有 病 率 %	備 考
金 子ら	(1956)	奈 良 県	60≦	696	4.5	日本での主な報告 発表年順に配列
金 子ら	(1964)	大 阪 府	60≦	531	3.7	
長谷川ら	(1973)	東 京 都	65≦	4,716	4.5	
真喜屋	(1975)	沖 縄	65≦	708	4.1	
柄 沢ら	(1980)	東 京	65≦	4,502	4.6	
長谷川ら	(1982)	神 奈 川 県	65≦	1,507	4.8	
西 村ら	(1983)	大 阪 府	65≦	1,844	4.3	
柴 山ら	(1984)	愛 知 県	65≦	3,106	5.8	
九大精神科	(1984)	福 岡 市	65≦	3,883	3.4	
Akesson	(1969)	スウェーデン	60≦	1,869	1.0	諸外国における主な報告 有病率の順に配列 痴呆の程度の記載があるものは中等度以上の有病率
Mölsä	(1982)	フィンランド	65≦	19,482	2.0	
Nielsen	(1962)	デンマーク	65≦	908	2.9	
Broe ら	(1976)	スコットランド	65≦	808	3.8	
Primose	(1962)	スコットランド	65≦	222	4.5	
Essen-Möller	(1956)	スウェーデン	60≦	443	5.0	
Bollerup	(1975)	デンマーク	70	626	5.0	
Helgason	(1973)	アイスランド	74—76	2,642	5.0	
Kay ら	(1964)	イングランド	65≦	297	5.6	
Leighton ら	(1963)	カナダ	60≦	270	5.9	
Cooper & Sosna	(1983)	ドイツ	65≦	519	6.0	
Folstein ら	(1985)	アメリカ	65≦	564	6.1	
Kay ら	(1970)	イングランド	65≦	758	6.2	
Bengtzen	(1970)	デンマーク	60≦	798	6.3	
Sulkava ら	(1985)	フィンランド	65≦	1,880	6.7	
Williamson ら	(1964)	スコットランド	65≦	200	8.0	
Jensen	(1963)	デンマーク	65≦	546	8.2	
Gilmore	(1974)	スコットランド	65≦	300	13.6	
Parsons	(1965)	イングランド	65≦	228	14.0	

の痴呆の患者さんがいるということになります(表3)。

痴呆は非常にたくさんの疾患で起こります。表4は痴呆の原因疾患をいろいろ分けて見たものですが、ご存じのように脳血管障害、退行変性、それからいろんな内分泌代謝障害・感染・腫瘍・外傷、その他非常にたくさんの疾患で起こりまして、これらの鑑別ということがまず第一に必要なわけです。

表4 痴呆の原因疾患

脳血管障害	脳出血, 脳梗塞(脳血管性痴呆)
退行変性疾患	Alzheimer型痴呆, 進行性核上性麻痺, Pick病, Huntington 舞蹈病
内分泌・代謝性・中毒性疾患	甲状腺機能低下症, ビタミンB ₁₂ 欠乏, サイアミン欠乏, 肝性脳症, 透析脳症, 肺性脳症, 低酸素症, 各種薬物, 金属, 有機化合物などの中毒
感染性疾患	Creutzfeld-Jakob 病, 各種脳炎ならびに髄膜炎, 進行麻痺
腫瘍性疾患	脳腫瘍, 髄膜癌腫症
外傷性疾患	頭部外傷後遺症, 慢性硬膜下血腫
その他	正常圧水頭症, 多発性硬化症, 神経ベーチェット病

ただ頻度の上から申しますと、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆、それからその両者の混合したものが8~9割を占めるということは、どの統計でも一致しています(図2)。アルツハイマー型と脳血管性のものの頻度については、日本で

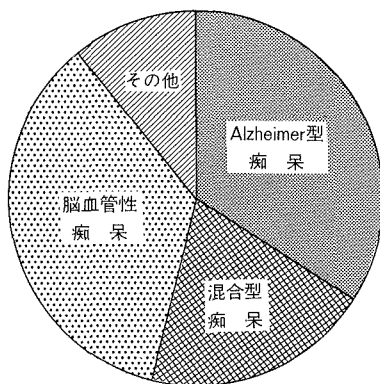


図2 50歳以上の痴呆自験例380例の原因別分布

は脳血管性の方が多いといわれていますが、これに対する批判もあります。

アルツハイマー型痴呆では、脳が全体的に萎縮してきます。顕微鏡的には、アルツハイマー神経原線維変化と老人斑の著しい出現が特徴的です。前者は PHF (Paired Helical Filament) という線維状タンパクからなっているものが多く、タウ蛋白とユビキチンがその主な構成成分です。また、老人斑のアミロイドとβ蛋白並びにその前駆体蛋白(APP)との関係は、この4、5年非常に進歩していることはご存じのとおりです。

表5 アルツハイマー病(AD)の臨床診断基準(抜粋)(NINCDS-ADRDA 研究班)

Probable AD
●臨床検査・知能検査で痴呆があり, 神経精神医学的検査で確認されていること
●認識機能の二つまたはそれ以上の領域で欠陥があること
●記憶および他の認識機能の進行性悪化
●意識障害がないこと
●起始は40~90歳で65歳以後に最も多い
●記憶や認識機能を進行性に悪化させるような全身疾患や他の脳疾患がないこと

表5はアメリカでよく使われているアルツハイマー型痴呆の臨床診断基準の要点ですが、進行性の悪化を示す痴呆であるということと、40~90歳という年齢に起こるといことのほかは、痴呆をきたす他の疾患を十分に除外するという除外診断が、一番大事な診断基準になっているといえます。

表6 文部省研究班の診断基準(1986年作成) 一血管性痴呆一

- (1) 痴呆
- (2) 段階的悪化(進行は一様でない)。初期にはある機能は侵されるが、他の機能は保たれる
- (3) 局所神経症候(たとえば、深部反射亢進, Babinski 反射陽性, 仮性球麻痺, 歩行障害, 四肢の筋力低下など)
- (4) 既往歴, 理学的所見, または検査所見から、脳血管障害があり、原因的に上記障害に関連していると判定されること

診断:(1)(2)(3)(4)を満たすとき

表 6 は日本でつくられた脳血管性痴呆の診断基準です。痴呆については全く DSM-III に沿っていますが、脳血管障害によるものですので神経症候を有するということが、段階的な悪化がみられ易いということ、ならびにCTなどの補助検査所見から総合的に診断されます。

脳血管性痴呆は、脳梗塞、脳出血、いずれでも起こりますけれども、大部分が脳梗塞によって起こります。脳梗塞があっても痴呆になる人とならない人がいますが、責任病巣から分けてみますと、広範な虚血がある場合（これには白質限局性のビンスワンガー型梗塞も入ります）、あるいは多発梗塞性痴呆といわれるような多発性の小梗塞がある場合のほか、限局性の小さな梗塞でも、海馬とか内側視床など痴呆の成立上重要な場所に梗塞があると痴呆化する場合があります（表 7）。

表 7 脳血管性痴呆の分類

脳梗塞によるもの	
1. 広範虚血型	●広範な皮質・白質梗塞（境界領域梗塞を含む） ●白質限局性梗塞（Binswanger 型）
2. 多発性小梗塞型	
3. 痴呆の成立に重要な領域の限局性梗塞型（海馬、内側視床など）	
脳出血によるもの	
くも膜下出血によるもの （正常圧水頭症によるものを除く。また、二次的梗塞によるものはAに含む）	

アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の鑑別は、痴呆の程度や性質、随伴症状、神経症候、経過、補助検査、脳血管障害の既往などによるわけですが、現在計量的な診断法としてよく使われているのがハチンスキーの虚血スコアで、これが7以上あると脳血管性痴呆、4以下ならアルツハイマー型ということになっています。便利な方法ですけれども、これだけに頼るとしばしば誤診をしますので、これは参考のために使うという程度にしておかれた方がいいのではないかと思います（表 8）。

以上、時間になりましたのでこれで終わります。

表 8

Ischemic Score (Hachinski 氏)		Vascular Scale (Portera-Sanchez 氏)	
特 徴	得点	特 徴	得点
急激な発症	2	高血圧の既往	1
段階的増悪	1	急激な発症	1
症状の消長	2	脳卒中の既往	4
人格が比較的よく保たれる	1	神経学的局所症状（運動麻痺）	2
抑うつ	1	錐体路症状	1
身体的訴え	1	CT上の脳局所萎縮所見	2
感情失禁	1	EEG上の局所性徐波	1
高血圧の既往	1	判定：得点5以下 老年痴呆 " 3~9 混合型痴呆 (特に5~7) " 6以上 血管性痴呆	
脳卒中の既往	2		
他のアテローム硬化の合併	1		
神経学的局所症状	2		
神経学的局所徴候	2		
判定：得点4以下 老年痴呆			
得点7以上 血管性痴呆			

司会：どうもありがとうございました。

実は、詳しくお話しをいただければ大体1時間ぐらいかかるところを、10分ぐらいにコンデンスして、皆さんの頭の整理をしていただいたという段階ですので、今日は今お話ししていただいたような、痴呆の現状における基礎的な知識というか、現状のサマリーというものを基準にして、これから治療とかケアが実際どのように行われているのかという現状に取り組んでいこうと思うわけです。

ご質問は最後にお受けすることにしたと思います。パネルディスカッションですから、お互いに若干のお話をしていただきながら、最初に申しました項目に従って、少しずつご発言をいただいとうと思います。

それでは続いて室伏君士先生からお話をうかがいます。先生は国立療養所にお勤めですけれども、先生のところではたくさんの痴呆患者さんがおられまして、国立療養所としては、いち早くから痴呆患者の治療とケアということに取り組んでおられる、日本で第一人者だと思います。

皆さんよくご存じの方ですけれども、室伏先生をごく簡単にご紹介申し上げます。昭和25年に東

京大学医学部をご卒業になり、そして東京大学の精神神経科にご入局、もともと神経病理のご出身の方ですが、昭和32年には順天堂大学の精神神経科にお移りになり、続いてベルギーに留学されています。それから昭和43年には、現在の東京都立府中療育センターの副院長をされまして、続いて昭和46年には順天堂大学の精神医学研究所の方で客員教授になっておられます。それから昭和47年に国立武蔵療養所——これは現在国立精神・神経センターに変わりましたが——で活躍になっておまして、昭和48年に再び西ドイツ、マールブルグ大学の方に客員教授として留学されています。それ以後ずっと順天堂大学の客員教授などを経られまして、昭和52年から、国立療養所菊池病院の院長をお務めになっています。厚生省のいくつかの研究班の班長などをしておられまして、たくさん著書を出しておられます。

老年期痴呆の問題に実際の立場から取り組みご活躍になっているお一人ですので、先生からお話を承りたいと思います。先生のところの施設の概要とか、その他について、どうぞよろしくお願ひします。

1-2) 施設紹介—扱っている患者の実態 (種類と頻度)

a. 国立療養所菊池病院の紹介

室伏：国立療養所菊池病院は、今から12年半前の昭和52年4月に精神神経科病院として転換し、現在地に新しく建設され、患者数ゼロから出発致しました。この開院とともに、230床のうち50床を、近い将来医療的に必ず問題になると考えられた老年期痴呆疾患を専門に診療する老人病棟として、多少とも先駆けて取り組んできました。

表9 入院対象患者

I. 問題行動：徘徊・行方不明、火・水の不始末の危険、誤認行動、不潔行為、不穏行動など
精神症状：妄想・幻覚、心気・強迫・うつ状態、不安、不眠、大声など
II. 中等度前後の痴呆 (重度のものは寝たきりが多いので、結果的にこうなる)
IとIIをあわせもって、在宅介護の困難なものしたがって、「動く痴呆性老人」が主になっている

その入院対象の患者(表9)は、精神科として、これもすぐに社会問題になると考えられ、しかも処遇困難で入院ニーズの多い異常行動と精神症状をもった中等度以上の痴呆患者を主とした病棟として運営し、対応してきました。

このようなうえでは、いわゆる「寝たきり痴呆老人」ではなく、多動性のいわば「動く痴呆老人」、あるいは「活発な痴呆老人」が主で、珍しい病気というような疾患選択的でなく、状態像による入院基準であります。その異常行動には、実際には徘徊、誤認行動、不潔行為、衝動行為、興奮・大声などで、せん妄などもこの一部に含まれています。精神症状としては、妄想幻覚状態、錯乱、不穏、不安、不眠などの強いものというごとで、中でも多いのは身近な者に対する被害妄想、たとえば、物盗られ妄想、いじめられ妄想、捨てられ妄想、毒もられ妄想などが多く認められます。

これらの入院治療した痴呆患者を総計してみると、約12年半に232名、女性が60%で、入院時の平均年齢は76歳、在院期間の平均は1.6年であります。退院患者は187名で80%、その入院期間の平均は1年3カ月となっています。退院患者のうち死亡例が28含まれていて、全入院痴呆患者に対する死亡率は12%であります(表10)。

表10 老人病棟の痴呆患者 (昭52.4~平元8末)

痴呆患者：232 (全入院患者308名の75.3%)
女性 138(59.5%)、男性 94(40.5%)
入院時年齢：平均 75.8歳(女性 77.4歳、男性 73.4歳)
在院期間：(入院中、退院を合わせて)
平均 1.6年(女性 2.1年、男性 0.9年)
退院患者：187(内、死亡 28)、在院期間
平均 1年3カ月

この痴呆患者を診断別にみますと、アルツハイマー型痴呆は75例、31.5%で、これは初老期アルツハイマー病16例、アルツハイマー型老年痴呆57例からなっています。また、血管性痴呆は120例、51.7%で、急性型より緩徐型が多く、入院時の平均年齢は77歳となっています。その他の痴呆疾患は39例、16.8%で、ピック病5、クロイツフェルト・ヤコブ病1、進行性核上麻痺2、パーキンソン病2、進行麻痺4、ループス・エリテマトーデス

2, アルコール中毒5, その他が含まれています(表11)。なお, 現在の老人病棟の入院患者の診断区分は, 次の表12のようであります。

表 11 痴呆患者の診断別区分

○アルツハイマー型痴呆: 73(31.5%)	(入院時年齢73.7歳)
(PAD: ♀9, ♂7: SDAT: ♀50, ♂7)	
○血管性痴呆: 120(51.7%), ♀63, ♂57	(入院時年齢76.8歳)
○その他の痴呆: 39(16.8%)	(入院時年齢70.7歳)
(Pick 5, CJ 1, PSP 2, Parkin 2, 進行麻痺 4)	
(SLE 2, 酒精中毒 5, グリオーマ 1, CO中毒 1)	
急性CVD 9, その他 9	

表 12 在院入院患者 (平成元年8月末)

入院患者: 50(女性 37, 男性 13)	
平均年齢: 78.3歳(女性 79.4, 男性 75.2)	
在院期間: 平均3年	
(半年以内 12, 1年以内 6, 2年以内 10, 3年以上 9, それ以上 13)	
診断別:	
血管性痴呆	25(♀ 18, ♂ 7)
アルツハイマー型老年痴呆	11(♀ 9, ♂ 2)
初老期アルツハイマー病	6(♀ 5, ♂ 1)
ピック病	2(♀ 1, ♂ 1)
進行麻痺	1(♂ 1)
脳器質性痴呆(不明)	1(♂ 1)
一酸化炭素中毒後遺症	1(♀ 1)
その他の精神障害	3(♀ 3)

さてこれらの患者は, 大部分が中等度以上の痴呆をもち, また, あわせもつ異常行動や精神症状については2種類があり, 脳障害に直接大きく関係する脳因性のものと, 周囲の処遇に対する心因・環境因性の反応とありますが, 前者の脳因性のものが多く認められます。したがって診断別の内容をみると, アルツハイマー型老年痴呆ではコルサコフ症候群を示す複合型が多く, 単純痴呆はごく少数です。血管性痴呆も神経症状よりも精神症状が前景にあるものが多く, せん妄, 健忘症候群やその残遺妄想状態を示すものが目立ち, また, 超皮質性失語や器質性人格変化で解体型となるものが多い特徴があります。

このような痴呆患者の症状に, 初めは各種の向精神薬や抗痴呆薬を使用して治療してきました

が, 初期, 軽症, 一時的には効いたりするものもありますが, なかなか永続的なよい結果が得られず, 次第にケアが重要とわかって心がけているところでもあります。

このような入院治療以外に, 当然外来診療や相談を行うとともに, 痴呆性老人のデイケアを週2回行っています。また, 医師による保健所の痴呆性老人相談窓口事業や, 県市の痴呆性老人対策委員会や処遇判定事業への協力, あるいは啓蒙教育などを含めて, 地域のケアに対応しています。

また昭和62年には, 厚生省の痴呆性老人対策で西日本のモデル事業施設として, マンパワーの養成ということで, 1週間泊り込みの実習研修を, 医師コース, 看護婦コース, PSW コースに分けて実施しています。さらに本年の10月には研究部門が開設され, これは病理, 生理, 生化学, 治療開発, 疫学の5部門からなり, 多少とも本格的に研究ができるようになりました。

このように総合的に, 老年期痴呆疾患に取り組んでいるところです。以上で, 私どもの施設紹介を終わります。

司会: ありがとうございます。

施設の大体のお話をさせていただきました, 先ほど平井先生からご紹介いただきました, 日本における痴呆の分類と頻度というものと非常にマッチしたお話ではなかったかと思いますが, 実態として, 先生のところは非常にたくさんのケースを取り扱っておられて, 現状は大体こういうふうではないかというお話だったと思います。なおこういう患者さんについて, どういう取り扱いをしておられるかという活動状況も, 細かくお話しいただきましたが, あと治療の面については, また別にお話しいただこうと思います。

それでは続きまして稲垣先生から, 先生の取り扱っておられる痴呆患者さんの内容, 頻度, あるいは施設の概要というようなものをお話しただけでございます。

ご紹介申し上げますと, 稲垣先生は当地の方で, 昭和50年に名古屋市立大学医学部をご卒業になり, 名古屋市立大学第二内科に入局され, 昭和56年から名古屋市厚生院内科にお勤めで, 昭和60

年から名古屋市厚生院内科部長として、現在ご活躍でございます。

先生のところも、ご承知のように厚生院で非常にたくさんの老人を収容しておられますし、老年期痴呆の患者さんをたくさん診ておられます。また先生は、老年期痴呆の問題に関するいろいろな研究班に属して活躍しておられます。

それでは先生、どうぞよろしくお願ひします。

b. 名古屋市厚生院の紹介

稲垣：名古屋市厚生院について紹介をさせていただきます。



写真1

本院（写真1）は、大正15年に設立された施設ですが、昭和38年老人福祉法施行に伴い、特別養護老人ホームとして全国で初めて認可されました。施設の主体は、医療保護施設つまり病院ですが、老人ホームとの連携を密にし、さらに名古屋市立の3カ所の老人ホームとも、入所者の病態に応じて入退院を可能にし、独特の運営方法として関心もたれてきました。その後、急速な高齢化社会の到来とともに昭和57年には現在地に新築

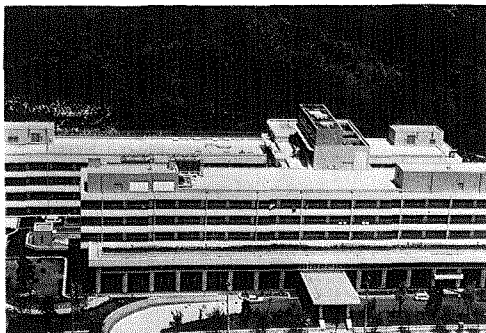


写真2

移転し、名古屋市の高齢者福祉施設の中核としての役割を果たしております。

本院の入院・入所者は、道路側の付属病院250床、後ろ側の特別養護老人ホーム（以下特養と略す）300床、救護施設80床の計630床であります（写真2）。

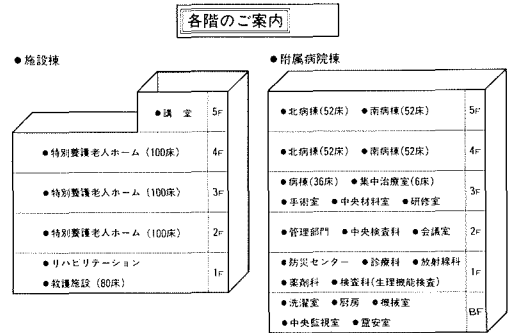


図3

院内の施設配置につきましては、右側が付属病院であり、北病棟と南病棟に分かれております。左側は施設棟で、2階より4階まで特養であり、1階に救護とリハビリテーション（以下、リハビリと略す）の施設があります（図3）。入所者の男女比はおよそ1：2で、平均年齢は平成元年4月時81.4歳です。



写真3

現在、満100歳以上の老人は7人在院しており、写真3に示しますように最高は111歳の女性であり、東海地方では第1位、全国では第4位の方です。参考までに、この方は、本日の痴呆の分類でいいますと、混合型痴呆です。

表 13 入院・入所対象

- *1 社会福祉施設（老人ホーム、救護施設等）入所者
- *2 各区社会福祉事務所からの申請で入院・入所が必要と認められた方
- 3 市内医療機関からの一定条件の紹介高齢患者
- *4 在宅寝たきり老人などの短期保護
- 5 在宅老人の機能回復訓練短期入院
- *6 身体上または精神上著しい障害があるため常時介護を必要とする特養ケース

*：社会福祉事務所と相談が必要

本院の入院・入所についての概要は、原則として65歳以上の老人についての紹介入院，短期保護，リハビリ入院，特養ケースがあります（表13）。

入院時の主疾患（表14）は、脳血管障害を中心

表 14 入院時の主疾患

中枢神経系	35.2(%)
脳血管障害ほか	
呼吸器系	21.8
肺炎ほか	
骨折等運動系	14.5
大腿骨頸部骨折ほか	
循環器系	11.7
心筋梗塞ほか	
消化器系	7.8
潰瘍ほか	
その他	9.0

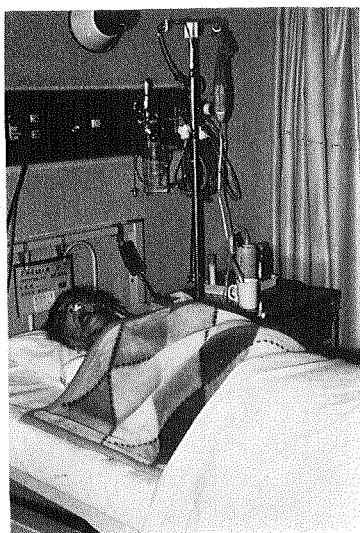


写真 4

とする中枢神経疾患が35.2%であり、ほかに肺炎，大腿骨頸部骨折，心筋梗塞が高率に認められております。

さて治療をどこまで行うかは、いろいろ問題があるところですが、本院では個々の医師の倫理感によってなされています。脳血管障害による仮性球麻痺が多数見られますので、写真4に示すように約40例に経管栄養，胃瘻造設が行われています。

心筋梗塞あるいは重症肺炎などすみやかな治療により改善が期待される場合、写真5に示すようにレスピレーターおよびペースメーカーなどを使用し救命しています。また、大腿骨頸部骨折，悪性腫瘍でも、適応があれば90歳以上でも手術を積極的に行っております。

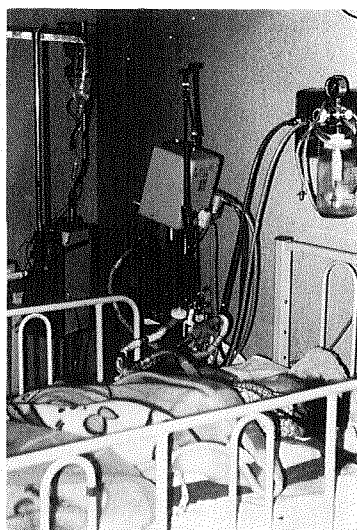


写真 5

不幸にして死亡された場合、約90%の症例で病理解剖を行わせていただいております。昭和40年1月からの10年間を前期とし、昭和50年4月からの10年間を後期とし、1,422剖検例について、その病理死因について検討致しましたところ、肺炎，悪性新生物，心筋梗塞，脳出血が高率に見られました。また、競合死が7.1%に見られています（図4）。国民衛生の動向によれば、主要死因は悪性新生物，心疾患，脳血管障害の順ですので、明らかに本院とは異なっています。

以上本院の概略を簡単に述べました。

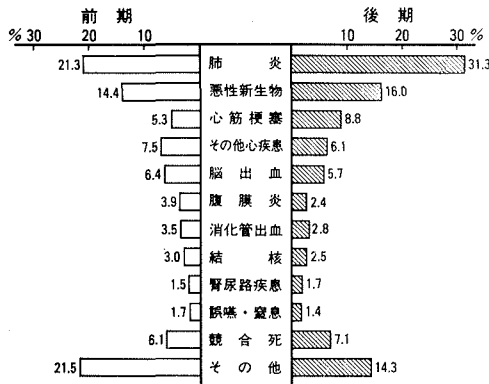


図4 病理死因

司会：どうもありがとうございました。

厚生院の現状をお話いただきました。非常にたくさんの高齢者が、しかも100歳以上が7人もおられるということで、最高齢は111歳ということです。

痴呆の問題については、これからまた順次お話しをいただこうと思っております。

それではただいまから、本題の「痴呆の治療とケア」について、どのように取り組んでおられるのかということをお話いただこうと思います。まず最初に室伏先生から、「痴呆の治療とケア」を一体どういうふうに取り組んだらいいのかというお考え、あるいは現状がどうなっているのかということ、一般的なお話しとして伺いしたいと思います。

それでは室伏先生、どうぞよろしくお願ひします。

2-1) 痴呆の治療とケアについて (総論)

室伏：「痴呆の治療とケア」について、総論的なところを述べさせていただきます。

老年期痴呆へ治療的に接近するときには、病気、症状、人間に対する三つの方向があります(表15)。

第1の病気、すなわち老年期痴呆疾患に対するものでは、その原因の解明とそれに基づく薬物治療が課題となります。

第2の症状、すなわち痴呆症候群に対するものでは、痴呆とその付随症状の改善が問題となりま

表 15 老年期痴呆への治療的接近

1. 病気に対するもの：老年期痴呆性疾患
原因の解明と、それに基づく薬物治療が課題(診断基準の設定と、そのテスト・スケール化がさかん)
2. 症状に対するもの：痴呆症候群
病因の決定と、その障害の特徴(あり方)をわきまえた治療、とくにリハビリテーションが問題(痴呆とその付随症状の、臨床構造と動態の把握が必要)
3. 人間に対するもの：痴呆性老人
痴呆というハンディキャップをもった人間の生き方や、心理をわきまえたメンタル・ケアが命題(日常生活を通しての、ADLやQOLを重視した処遇)

す。ここではその障害の質的特徴をわきまえた対症治療や、特にリハビリテーションが問題となります。

第3の人間、すなわち痴呆というハンディキャップをもった老人に対するものでは、日常生活を重視してのADLやQOLの維持・向上が命題で、私どもはその心理機序をわきまえたメンタルケアに取り組んできました。

この三つの方向の、それぞれの治療やケアに関する問題点を簡単に指摘します。

第1の老年期痴呆性疾患については、わかりやすいBensonらの分類で述べますと、治療し得る痴呆 treatable dementia は、何も老年期に限らない、脳に直接・間接に関係する一般疾患によっ

表 16 痴呆性疾患

1. 治療しうる痴呆 (treatable dementia). Benson D. F., 1982
老年期に限らない脳およびそれに関係する一般疾患：(感染症、代謝・栄養・内分泌疾患、血管障害、新生物など)
多くは Wicck のいう機能精神病の通過症候群に属する
(軽度および中等度通過症候群で、可逆性が多い。)
痴呆性老人の7~30%を占める
2. non-treatable dementia:
老化の変性による脳疾患(アルツハイマー型老年痴呆など)

表 17 通過症候群 (transitional syndrome: 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, 記憶力の減退) (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関心, 疎通困難

て起こるものであります。ここで, 原因治療や姑息治療で動き治るのは通過症候群が主であると経験しております (表16)。

この通過症候群 Durchgangssyndrom は, Wieck のいう機能精神病 Funktionspsychose の概念の中にあるもので, この機能精神病とは, 精神科でよくいう内因性や心因性のものを機能性精神病 funktionelle Psychose と呼んでいるものとは違った概念のものであります。Wieck によると, 脳障害があってそのための機能低下によって起こる精神神経症状を指すのであって, これにはもとに戻る可逆性症候群があって, それは意識障害とこの通過症候群の二つが含まれています。

したがって通過症候群は, 意識障害がなく, 例をひけば急性脳血管障害で昏睡などの意識障害の回復したあとで, 治るまでに示すいろいろの精神神経症状が, 通過症候群と呼ばれている代表例といえます。これには軽度, 中等度, 重度の通過症候群がありますが, この軽度と中等度の通過症候群が, treatable dementia で動く大きな部分を実際に占めているといえます。ここでは, Wieck 自身がいつているように, この中等度通過症候群は, 経験のない者は非回復性の精神崩壊や痴呆と見誤るといいますが, その意味ではこの痴呆様状態は治る可能性のあるものといえます。注意・関心や, 感情・意欲や, 対人関係の障害による精神症状や異常行動, あるいは自律神経症状などがこれに含まれています (表17)。

また, 現在多くの抗痴呆薬や向精神薬がありま

すが, それによって動き治る範囲は, 主としてこの軽度・中等度の通過症候群といえます。これは主として diencephal-thalamic の間脳視床症候群にも関係するところが多く, ここでは人間の知的存在を規定する要素的な基礎機能の統制の障害, すなわち調整障害 dysregulation などのメカニズムが問題にされます。これはまた, 近年よくいわれている皮質下性痴呆にも通ずるところがありません。

さて, Bensonの分類のもう一方のnon-treatable

表 18 老年期痴呆性疾患

● treatable dementia :

- 老年期に限らない脳に関係する一般疾患による (急性脳血管障害, 頭部外傷, 代謝病, 内分泌疾患, 腫瘍など)
- 通過症候群 (Durchgangssyndrom : Wieck) が主である
- 原因治療～姑息治療(対症療法): 早期診断, 早期治療

● non-treatable dementia :

- 脳に関係する老化性変性プロセスによるものが主である
- アルツハイマー型痴呆 (初老期ア病 PAD, A型老年痴呆 SDAT) など
脳の酸素・糖の代謝や血流量の障害, 脳蛋白・アミロイドの障害, 神経成長因子・脳ペプチドの障害, 神経伝達物質(とくにコリン作動系)の障害などの研究がなされている
- 脳代謝賦活薬, 脳循環改善薬などの治療がなされている

dementia は、脳に関係する老化をはじめとする変性プロセスによるものが主で、アルツハイマー型痴呆がその代表例であります(表18)。この原因、病因の研究は多方面から行われていますが、月をいろいろな方向から見たような、ある面の各種の事実はわかっていますが、本態の決定的な原因はまだ不明ということでもあります。この中ではアセチルコリン転移酵素の障害などを基にした薬の開発などがあります。このような薬物治療、特に脳代謝賦活剤や脳循環改善剤の治験は、平井教授から詳しくお話があることと思います。

次の痴呆症候群(表19)に対するものの重点を述べます。いうまでもなく痴呆とは、単一症状でなく症候群あるいは病態であり、脳の各種の知的機能の低下や障害であります。同時にそれがその人個人を通して表されてくる、極めて人間的な現象でもあります。したがって、この両面に対応していくことが必要です。

表 19 痴呆症候群

痴呆とは、脳の知的機能の低下・障害であるが、同時にそれがその人個人を通して表されてくる、極めて人間的な現象ともいえる。その両者への対応が必要となる
痴呆：知的人格障害、知的道具障害、知的基礎機能の調整障害
付随症状：異常行動、精神症状、神経症状、身体症状など
脳・身体因性—せん妄、衝動・欲動行為、ある種の不眠・興奮・錯乱、その他
心因・環境因性—処遇状況に対する不安・不満・不信による過剰反応、その他
治療により動く要因—通過症候群、付随症状、日常生活能力や生き方、その他
抗痴呆薬、向精神薬、睡眠剤などの問題

さて、このような複雑な痴呆症候群に対して、診断的に接近していくときには、診断基準やテスト、スケールの適用などもまあ結構ではありません。しかし、治療的に接近していくときにはそれではすまず、その痴呆の脳の障害のされ方による臨床的構造の質的特徴や、その経過や予後を含めた臨床類型をよくわきまえて対応する必要があります。これらの中には、治療やケアで動く要因、その標的 target があり、また、各種の治療手段の

適切な選択のよりどころが含まれているからであります。時間の都合で詳細は述べられませんが、臨床構造については、知的人格の統御の障害、知的道具障害、知的基礎機能の調整障害、心因・環境因性の過剰反応などがあり、それに沿った対応が必要となります。臨床類型でも単純型、複合型、急性型・緩徐型、皮質型・皮質下型、さらに侵襲部位による特徴型、その他各種の型があって、薬物、リハビリ、ケアの使い分けや組み合わせが必要となります。

またこれらの中でも、特に治療やケアで動きやすい痴呆の付随症状も、その脳・身体因性か、心因・環境因性かと、その原因に沿った適確な処遇が重視されます(表20)。たとえば最もポピュラーな徘徊についても、多くの要因があり見定めることが大切です。これには知的人格障害のもとに、無自覚に無目的に漫然と出歩くもの、また最も多いのは、コルサコフ症候群をもった痴呆の誤認(勘違い)に基づく徘徊で、もうとっくに定年退

表 20 痴呆に伴う異常行動

1. 脳因性：
 - (1)知的人格障害(高等な精神機能の統御の障害)
無自覚、無抑制、脱線行為(人格水準の低下)
Alz.型老年痴呆、ピック病—メンタルケア(薬物治療)
 - (2)知的道具障害(知的手段や行為の統合の障害)
失語・失行・失認(老年性コルサコフ症候群)などの態度の障害
錯誤・困難・不能—不安、悩む(まだら痴呆)
血管性痴呆、初老期Alz.病の中期まで—リハビリ(作業療法)
 - (3)知的基礎機能の統制の障害(調整障害)
情動・欲動の発動性、意識・覚醒性、精神と運動の整合性などの障害
(過多と寡少の極化傾向、不安定・動揺、錯乱・鈍麻などの、不随意性、自制不能—失禁—、脱抑制による行為や行動)
せん妄とその残遺状態、亜急性錯乱状態、通過症候群、人柄の本態変化
血管性痴呆、皮質痲下性呆—薬物治療、障害のあり方をわきまえた看護
2. 心因、環境因性(処遇の不適切による過剰反応)—実際には多く困らされる
不安・不満・不信→痴呆性人格の反応性行動—よい対応、介護

職したのに朝になると役所へ行くと鞆をもって出勤し、道忘れで迷ったり保護されたりします。あるいは空間失認があって迷路的にさ迷うもの、さらにせん妄がらみで、窓の外で娘が呼んでいるという幻覚に基づいて夢遊病のように出ていくもの、そしてまた、家族の扱いが悪くて怒って反応性に出歩くもの、その他各種のがあります。すべての異常行動や精神症状に、このようなそれぞれのレベルの原因があるので、それをよく把握して適確に対応することが必要です。これは薬の薬理作用をわきまえておくのと同様に、同時に必要なことです。

治療の接近の3番目の方向は、人間すなわち痴呆老人に対するもので、ケアの命題はここにあります。この際には介護者となる私どもが、痴呆性老人とかケアということについての、しっかりした考え、理念をもっておくことが必要です。私どもは老人と生活をともにして密に接触してみると、痴呆性老人とは「痴呆というハンディキャップをもちながらも、その中で彼らなりに、何とか一生懸命に生きようと努力している姿、あるいはそれができなくて困惑している姿」として認められます。したがってケアの主旨は、「その老人の生き方、すなわち態度を知って、その心、すなわち心理機序を沿って、少しでも知的に人間らしく生きられるように援助や指導をすること」と心得ています。

このよううえでは、日常生活動作(ADL)はもちろん、その老人の生き方、生きがい、生活の質(QOL)の維持・向上が問題になります。また、ケアは生活を通してなされる必要があり、これは生活の中には個性や生活史があり、その人の態度や、行動・感情の反応のあり方がわかり、また、日常的に起こるごく自然な課題(たとえば、腹がすいたから食事)というような、その人の手順記憶的なふさわしい対応方法があるからでもあり、ケアは生活の中でなされるべきものであります(表21)。このメンタルケアについては、後で私どものものを述べます。

最後に、老年期痴呆に対する薬とケアの関係(表22)について、一言述べておきます。向精神薬といい、抗痴呆薬といい、薬は脳のある機能を、ある薬は興奮・賦活し、ある薬は抑制・鎮静化

表 21 痴呆性老人

痴呆性老人とは、「痴呆というハンディキャップ(障害)をもちながらも、その中で何とか彼らなりに、一生懸命に生きようと努力している姿、あるいはそれができなくて困惑している姿」として認められる

ケアの主旨は、その生き方(態度)を知って、その心(心理機序)に沿って、少しでも知的に人間らしく生きられるように援助や指導をすること

日常生活動作(ADL)はもちろん、その老人の生き方、生きがい、生活の質(内容)(QOL)の維持や向上が問題となる

ケアは生活を通してなされる必要があり、ここには個性や生活史があり、態度や行動・感情の反応のあり方があって、日常的に起こる新しい課題や変化(事態)に対する、手順的なふさわしい対応方法があるからである

表 22 薬とケアの関係

薬は脳のある機能を、賦活・抑制(興奮・鎮静)させる固有作用がある

しかし、それは生物学的レベルのもので、固有作用がすぐには臨床効果とはいえない

たとえば、ある脳賦活薬で元気が出て、それは生物学的興奮作用のようなもので、ばらばらでまとまりがなく、無我夢中で勢い込んで、から元気の突っ走り、山の中へかけ込んで行方不明という報告があり、これは臨床効果としてはマイナスといえる。このような生物学的変化に、まとまりをつけよい方向づけをして、その人のためになるようにすることが重要である。そうするものが、まさにケアやリハビリテーションである。したがって、ケアは薬物治療の前にも必要で、また、薬物治療の最中にも同時に必要で、さらに薬物治療の後にも必要である

させるという固有作用 Eigenwirkung があります。しかし、それで動くものは生物学的レベルのもので、固有作用が出たといっても、それはすぐに臨床効果とはいえません。たとえば、ある脳賦活剤で元気が出ましたが、それは生物学的興奮作用のようなもので、ばらばらでまとまりがなく、無我夢中で勢い込んで、上わずったから元気の突っ走り、山の中へ駆け込んで行方不明という報告があります。これは臨床効果としてはマイナスといえます。抗生物質のようなものと、薬だけ飲み続けて、多少とも安静にしていれば治ったりします。しかし慢性の難治性の精神や神経の病気で

は、ただ薬だけ飲んでいれば治るというわけにもいきません。このような薬によって出た生物学的変化に、まとまりとよい方向づけをして、その人のためになるようにすることが必要です。そうするものがまさにケアであり、リハビリテーションであります。したがって、ケアは薬物治療の前にも必要で、また、薬物治療の最中にも同時に必要で、さらに薬物治療の後にもケアが必要といえます。

これで治療とケアの総論的な話を一応終わります。

司会：どうもありがとうございました。

今お聞きいただきましたように、治療とケアについて、痴呆の病態から痴呆をもった人間としてのケアに立場に至るまで非常に細かく分析的に整理していただきました。非常によくわかりになったのではないかと思います。治療・ケアといっても、中身が非常に複雑なものであるということは、大体頭に整理されたのではないかと思います。

そこで、これから3人の先生方に、平井先生は大学病院、室伏先生は療養所、あるいは精神科の立場で、それから稲垣先生は特殊な特養施設、あるいは病院、内科的な立場というようなことで、それぞれ老年期痴呆に対応しておられますので、どのように対応しておられるのか、その辺のところを、これから少しお話しさせていただきたいと思っています。

2-2) 老年期痴呆の実態およびその対応

—大学病院、療養所、特養施設の立場あるいは精神科・内科的立場からのアプローチ

a. 大学病院の立場から

平井：私どものところは、大学病院の神経内科ということで、痴呆の患者さんが長期入院するには非常に不適当な病院ですので、実際上は関連の後方病院で長期フォロー、治療をやっていきます。これらの病院については室伏先生の病院や稲垣先生の病院と同じこととなりますので、大学でやっていることだけを簡単に紹介します(表23)。

その一つは、鑑別診断の難しい患者さんの診断ということで、これは依頼が多いわけです。次に

表 23 痴呆患者に対する大学病院の役割

- 1) 痴呆の診断・鑑別診断
- 2) 外来通院可能な症例の外来治療
- 3) 家庭ケアの可能な症例に対するケアの指導
- 4) 新しい薬物療法の試み
- 5) 入院・入所の必要な症例に対する病院・施設の紹介

(基礎的研究活動を除く)

外来通院可能な症例の外来治療は、ある程度の数をやっています。また、外来が不能でも、家庭でのケアが可能な症例についてはケアの指導をしています。4番目には、新しい薬物療法の試み、それから5番目には(これが一番多いのですが)、長期入院、あるいは入所の必要な症例に対する病院・施設を紹介するという仕事があります。こうした病院や施設は、われわれの科の関連病院あるいは関連施設になっているところが多いわけです。

大学病院では、大体外来で診断がつく例が多いのですが、診断の困難な症例とか、非常に特殊な例とか、特殊な機器を必要とするような症例が紹介されてきます(表24)。CTは普及しましたが、MRI もかなりの病院でもっていますので、特殊な機器としては、われわれのところにPET がありますので、PET での診断を必要とす

表 24 痴呆の診断・鑑別診断

- 診断の困難な症例
- 特殊な機器による診断を必要とする症例
(しばしば短期入院)

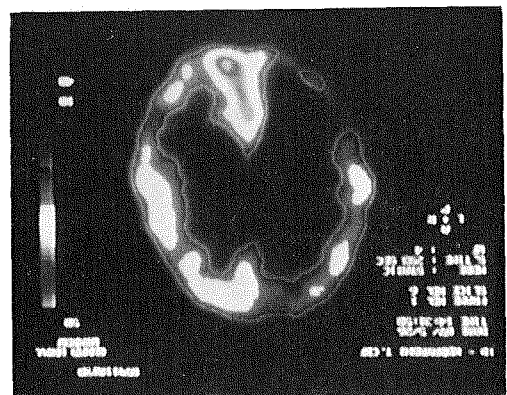


写真 6

るような例が、短期入院で行われているというのが実情です。

PET については、ご存じの先生が多いと思いますが、写真 6 はアルツハイマー型痴呆の PET の例です。アルツハイマー型痴呆ではまず頭頂・側頭葉領域で、脳血流 (CBF) ならびに脳酸素代謝率 (CMRO₂) がともに低下してくることが特徴とされています。

PET で検査しますと、脳血管性痴呆では前頭葉において、血流も代謝率も低下していますが、アルツハイマー型痴呆では頭頂葉でこれらが下がります。したがって、前頭葉と頭頂葉の脳血流、脳代謝率の比 (F/P) をとると、脳血管性痴呆では下がり、アルツハイマー型痴呆では上がることが多いということで鑑別の日安になります (図 5)。

外来通院可能な症例について (表 25) は、脳血管性痴呆では通院の可能な程度の神経症候の軽い

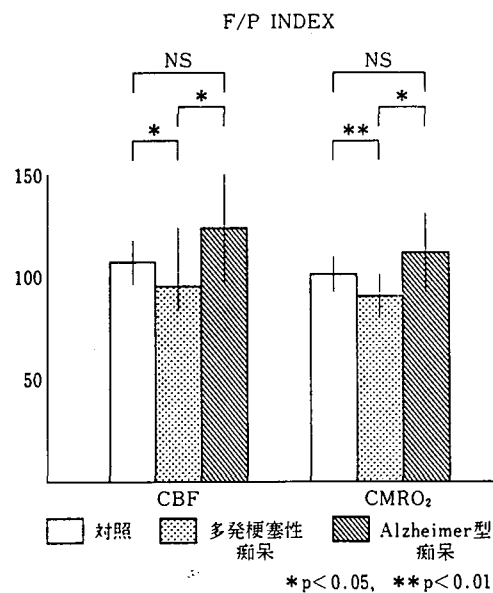


図 5 対照, 多発梗塞性痴呆ならびに Alzheimer 型痴呆における F/P index

多発梗塞性痴呆では、対照よりも有意に低下し、Alzheimer 型痴呆では、対照よりも増加する。

表 25 外来通院可能な症例の外来治療

- 脳血管性痴呆で神経症候や問題行動の少ないもの
- アルツハイマー型痴呆で ADL 障害や問題行動の少ないもの (単純型痴呆) など

例, 問題行動の少ない例を扱っています。アルツハイマー型痴呆では末期にならないと ADL は障害されませんが、問題行動があると、外来通院ができませんので、simple dementia の形の例がほとんどです。

外来通院可能な例は、大体家庭ケアの指導も行ってはいますが、それ以外は、ADL 障害のために通院が不可能になってきた脳血管性痴呆や、問題行動がない一部のアルツハイマー型痴呆で、通院の困難なものに対する家庭でのケア指導が行われます (表 26)。

表 26 家庭ケアの可能な症例に対するケアの指導

- 外来通院可能な症例
- ADL 障害のために外来通院が不可能であるが、一般状態の安定している問題行動の少ない脳血管性痴呆や一部のアルツハイマー型痴呆

新しい薬物療法についてはいくつかのものを試みていますが、これは後からまたまとめて、薬物療法ということでお話ししてみたいと思います。

外来に来られる患者の大体 8 割は、1, 2 年のうちにほかの病院, あるいは施設を紹介して、そこで長期フォローするということになってしまいます。表 27 は、患者側の要因と家族側の要因があって、いろんな合併症がある場合には、短期的には大学病院に入院させますけれども、問題行動の著しい症例が多いものですから、大学病院には入院できずに、関連病院の方に紹介しています。それから必ずしも家庭のケアができないわけではありませんが、家族の側の要因で入院させてほしいということを頼まれて、関連病院へ紹介する例もあります。

表 27 入院・入所の必要な症例に対する病院・施設の紹介

- 患者側の要因
 - 入院の必要な合併症 (一部は大学病院にも入院)
 - 精神症状・問題行動の著しい症例 など
- 家族側の要因
 - 介護者の問題
 - 経済的問題 など
 - (関連病院への医師の派遣)

司会：ありがとうございました。

大学病院における立場として、平井先生に大体どのようなことを実際に行っておられるかという概略をお話していただきました。もし中身のことについて、もう少し詳しくという場合は、また後でご質問いただければ結構かと思ます。

続いて稲垣先生から、先ほどご紹介いただきました施設では、一体どういうふうアプローチをされ、治療・ケアを行っておられるのかについてお伺いしたいと思います。

稲垣先生、どうぞよろしく。

b. 老人施設における痴呆の実態

稲垣：老人施設における痴呆性老人の実態について申し上げたいと思います。

痴呆の実態調査は、一次調査で精神発達障害および全身状態の悪い症例を除外した上で、長谷川式痴呆テストを実施し、20点以下の症例を選択致しました。しかし20点以上でも DSM-III による診断基準に合致する例は採用しています。その上で神経内科医が診察し、現病歴、神経学的所見、頭部 CT、看護者からの聴取、松下先生の天秤法および Hachinski ischemic score などを参考にし、総合的に診断しました(表28)。

その結果、痴呆の頻度は全体で42.3%であり、詳細は図6に示すごとく老人が自分の意志で入所し、費用の一定額を支払っている軽費老人ホーム

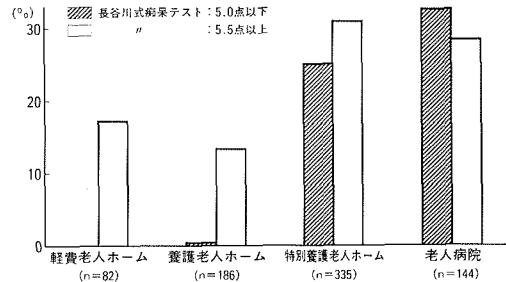


図6 施設別痴呆出現率

では17.1%，また、心身状況、家庭環境、経済的理由などで入所対象となる養護老人ホームでは14.0%あり、これらの施設では、長谷川式得点で5.5点以上の軽中度の痴呆が多く見られました。しかし身体上、精神上日常生活に全面介助を要する特別養護老人ホームでは56.1%，病院では61.1%であり、これらでは特に5.0点以下の程度の強い痴呆が見られました。このことは東京都老人総合研究所の柄沢先生らの推測された値とほぼ一致しています。最近東京都、愛知県などの12の自治体でなされた在宅老人の老人性痴呆の有病率が3.1~5.8%ですから、それに比較すると本院のデータは明らかに高率であると思ます。

表 28 対象および方法

厚生院およびその関連施設は、軽費老人ホーム、養護老人ホーム、特別養護老人ホームおよび病院から成立っている。そのうち60歳以上の747名を対象として老年期痴呆の臨床的検討を試みた。

一次調査で精神発達遅滞、および全身状態の悪い者を除き長谷川式痴呆テストを施行、20点以下および20点以上でも DSM IIIによる診断基準に合致する例を選択した。

二次調査では神経内科医が診察し、現病歴、神経学的所見および頭部 CT 所見などを参考に Hachinski の Ischemic score、松下の天秤法、柄沢の臨床的判定基準などを適用し原因疾患を推定した。総合的な判定により脳血管性痴呆、アルツハイマー型老人性痴呆、混合型、その他に分類し、さらに臨床的検討を加えた。

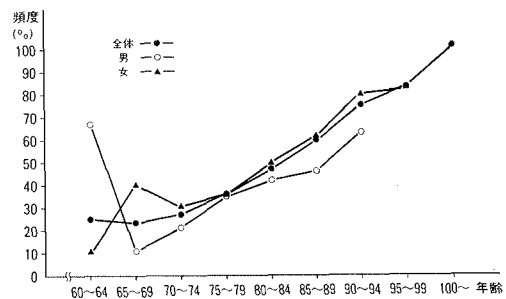


図7 各年齢層での痴呆出現率

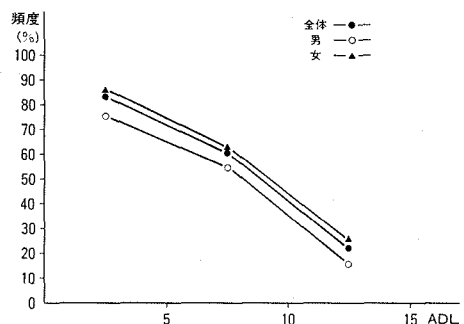


図8 痴呆と ADL

次に痴呆と加齢との関係は、図 7 に示しますように、その出現率は加齢とともに増加し、80歳以上では特に高率に認められました。また性別では、女性で痴呆の出現率が高い値を示しています。

表 29 臨床的痴呆の分類 (N=316)

	脳血管性痴呆	アルツハイマー型 痴呆	混合型痴呆	その他
頻 度	163(51.6%)	69(21.8%)	29(9.2%)	55(17.4%)
	男 46 女 117	男 6 女 63	男 8 女 21	男 19 女 36
平均年齢	81.7±7.1	85.2±6.5	85.0±7.4	80.2±8.1
長谷川式テスト	8.4±6.9	6.8±6.8	4.8±5.2	10.2±7.5
ADL	6.0±4.8	7.8±5.4	5.7±4.8	7.8±5.8
痴呆の重症度 (1~4)	2.4±1.1	3.0±1.0	3.1±0.9	2.1±1.2

その他：Parkinson 病，NPH，変性疾患，不明など。 * $p<0.05$ ，** $p<0.01$

表 30 疫学調査による DAT と VD の割合

国・地域	発表者 (調査年)	サンプル数	アルツハイマー型痴呆	脳血管性痴呆	その他・不明
イングランド	Kay ら (1960)	31	42.0%	39.0%	19.0%
スウェーデン	Akesson ら (1964)	78	60.3	39.7	—
コペンハーゲン (70歳)	Bollerup (1968)	31	25.8	38.7	35.5
スコットランド	Broe ら (1976)	66	71.2	22.7	6.1
奈良八木町	金子ら (1956)	31	48.4	51.6	—
大 阪	金子ら (1965)	38	26.4	73.6	—
東 京	長谷川ら (1974)	182	25.8	59.9	14.3
沖 縄	真喜屋 (1978)	43	16.3	44.2	37.2
東 京	柄沢ら (1980)	198	12.6	36.4	51.0
鳥 取	高橋ら (1980)	59	40.7	49.2	10.2
神 奈 川	長谷川ら (1982)	70	24.3	41.4	34.3
横 浜	横井ら (1983)	101	21.8	34.7	43.6
愛 知 県	柴山ら (1983)	181	42.0	48.1	9.9
本 調 査 (ただし施設内)	著者ら (1986)	316	21.8	51.6	26.6

す。

次に痴呆と ADL (日常生活動作能力) の関係 (図 8) ですが、ADL は歩行、歩行範囲、食事、着衣、入浴、用便の程度から算出し、満点は15点です。これは前田先生の ADL 表に従っていますが、この点数が低いほど、つまり寝たきりになるにつれて痴呆の出現率は高くなりました。さらにアルツハイマー型痴呆のみでも検討しましたが、同様の結果でした。したがって、寝たきりを防ぐことが重要となってくるわけです。

痴呆の分類を検討しますと、脳血管障害による脳血管性痴呆が51.6%、脳全体に萎縮をきたす老年痴呆、いわゆるアルツハイマー型痴呆が21.8%、ならびに両者が混合した混合型が9.2%であり、以上の3者で約80%を占めていました。そのほかには parkinson 病、正常圧水頭症などによるものを認めました (表29)。

そこで、諸家の報告と比較 (表30) してみますと、欧米ではアルツハイマー型痴呆が多く、日本では脳血管性痴呆が多いと報告されていますが、最近の鳥取県、愛知県のデータでは両者は接近し、徐々に欧米化してきているのではないかと考えられています。この差は食事の好み、人種差、診断基準によるものと推察されます。

よくみられる精神症状は人・時・場所を間違えたりする見当識障害、最近の事柄を忘れる記銘力障害、過去の事柄を忘れる記憶力障害、計算力障害、さらに感情失禁、異常行動 (不潔行為、夜間徘徊)、人物誤認 (たとえば息子に対してあなたはだれ? と聞いたり) などが多く見られました (図 9)。特にアルツハイマー型痴呆では、脳血管性痴呆と比較して、不穏、興奮、夜間せん妄、異常行動、独語が有意に高率に認められました。

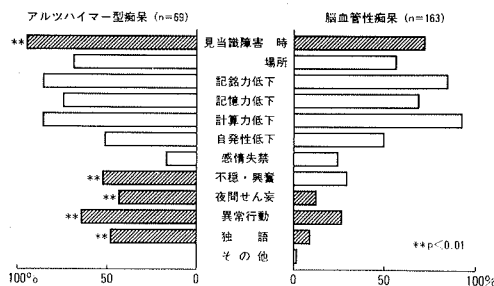


図 9 精神症状の出現率

神経症状では脳血管性痴呆において片麻痺、歩行障害、筋緊張亢進、構音障害、病的反射、前頭葉徴候が有意に高い値を示しました (図10)。

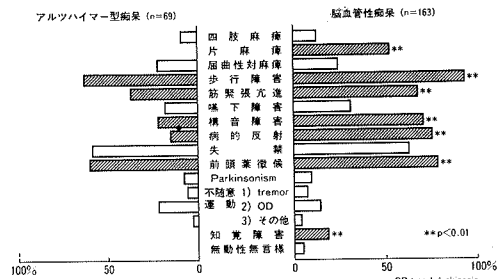


図 10 神経症状の出現率

合併症および治療については、次のセクションで述べたいと思います。

以上、本院の痴呆性老人の実態について述べました。

司会：どうもありがとうございました。

実際にそういう状況で、先ほど室伏先生がお示しいただいた数字とかなり接近した数字ではないかと思えます。

それでは室伏先生のところではどのようなことですか、お聞かせいただきたいと思えます。

c. 精神科の立場からみた実態

室伏：先に述べましたように、私どもの入院患者は中等度以上の痴呆をもち、中期以後で、痴呆は一見比較的固定的の中で、徐々に進行というものが大部分です。そして、介護困難な異常行動や精神症状の激しいものであります。実際には、老年痴呆は発病後平均4年、血管性痴呆は3年経っての、困りはてての入院であり、血管性痴呆でも通過症候群などが去って、本物の痴呆が前景化しているものであります。

このような状態では、現在出されている抗痴呆薬はあまり効果がありません。したがって、どちらかというを使う薬は対症状的に向精神薬が主となります。これは慎重に使用して多少とも効くものがあるとしても、その際の賦活性のものは、生物学的興奮のようでもあまりがなく、上調子で多動とか、鎮静的なものは生物学的抑制のようで、寡動、困惑、発動性低下でぼんやりし、いずれの場

合も自然の姿でなく、対応や処遇がかえって違った面で困難になります。さらに薬の副作用が加わると、一方では脱抑制、錯乱的や、他方では意識・覚醒性低下でぼんやり鈍麻化して、両者とも痴呆化の促進に加担したりします。

このようなため、いきおいケア、それもメンタルケアが主体となります。この方が自然な状態像の動かしになるからであります。私どもがこのケアと称するものは、精神療法や精神科作業療法の原点的なものや精神科看護の基本を含んだ老人への接触、対応、指導であるといえます。

さて、このような状態像に対するメンタルケアの心理的作用機序には二つの段階があります(表31)。

その第1段階は、よいコミュニケーションを図

表 31 メンタルケアの心理機序

- | | |
|-----|---|
| I. | なじみの人間関係で結びつきをはかり、安心・安定させる(共感的なコミュニケーションをつくるのが基本となる) |
| II. | 生活を通し、現在を実現化する(自己実現、自己意識化)。指導、訓練、介助が大きな意味をもつ—自己の能力を知り、周囲の状況をわかり、自己の現在のあり様などを把握し、その中で自分なりの生き方で暮らしていけるようにする |
| (1) | 喪失体験などの不安(存在不安)の解消→安心・安住となる |
| (2) | 勘違いの世界は、なじみの人間関係(生きがい)を通して、皆と豊かに活発に暮らす(虚構化は大抵消えて現実化へ) |

る中で、なじみの仲間、人間関係をつくり、安心・安定・安住させることであります。これには、老年痴呆ではなじみの小集団、血管性痴呆は(自分を知ってくれる)知己のペアの関係、初老期痴呆は職員との1対1の接触・指導が最も適していることを経験しています。

第2段階は、間違ったり希薄化している現在を、現実化することで、日常生活訓練、集団の簡単な作業やレクリエーション、学習指導などを通して、自己意識化や自己実現などを促し、知的適応を図ることであります。

このよううえで、平均3年の観察例の113例の予後(表32)を見てみると、それは全般的に言えば、初めの半年から1年は各種の薬物治療を試みて、それと同時に、特にその後はケアを主とした治療の臨床効果ということになりますが、それは次のようであります。

第1は、異常行動や精神症状は全体としてよく治り、特に血管性痴呆で良好です。その治りにくいものは脳障害による慢性固定性の欲動・衝動行為や脱抑制性の言動で、その激しいものは初老期痴呆症や血管性痴呆に目立っています。

日常生活動作の予後は、老年痴呆では徐々の低下が否み難く、また、特にひどい寝たきり状態へのものは、発病後10年以上などの長い経過のものに多く、初老期痴呆の遷延患者にも多く認めます。全体として多少ともその低下は、アルツハイマー型痴呆では68%で、血管性痴呆のそれより多くなっています。また、血管性痴呆では改善例も認め

表 32 平均3年(3月~10年半)の観察例(113例)の予後(S.62.11)

		アルツハイマー型痴呆 (括弧内は初老期ア病)	血管性痴呆	他の 痴呆
異常行動	改善	29(8) 65.9%	44 81.5%	
	±	10(1) 22.7%	6 11.1%	
	増悪	5(1) 11.4%	4 7.4%	
日常生活 動作	改善	0	7 12.8%	
	維持	14(3) 31.8%	22 40.7%	
	低下	30(7) 68.2%	25 46.3%	
	<寝たきりへ>	<15(6) 34.1%>	<11 20.4%>	
知的状態	維持~多少改善	16(3) 36.4%	26 48.1%	
	進行	28(7) 63.6%	28 51.2%	
総	数	44(10)	54	15

られたりします。

知的状態の低下進行については、ここでも老年痴呆の方が多く、やはり初老期発病例に目立っていますが、いずれも入院後数年以上の経過例に多く認められます。

総じて老年痴呆の方が状態像の予後はよくなく、なかでも初老期発症例は悪いといえます。血管性痴呆では比較的早く簡単に治る付随的な急性症状例と、痴呆が前景にある慢性段階的進行のものに二分されます。また、特に指摘されることは、初老期発病のアルツハイマー病やピック病は、脳障害も強く進行的で、その異常行動や精神症状などは治すことが最も困難で、私どもが悩まされることが多く、薬もほとんど効かないのが常であります。

第2には、前述のようにADLなどは徐々に低下してきていても、何よりも感情面や意欲面では、いきいきと活発に暮らしていくということがケアの効果として認められます(表33)。これは私どもが最も重視していることです。

表 33 ケアの効果

- | | |
|---|--------------------|
| ① | 異常行動や精神症状の消退 |
| ② | 何よりも感情・意欲面で、活発に暮らす |
| ③ | 痴呆の進行を抑え、あるいは遅延化する |
| ④ | 痴呆を部分的に改善させるものもある |

第3には、各種の文献に照らしても、痴呆の進行を抑制し、遅延化させているということです。

第4は、異常行動や精神症状のみでなく、痴呆そのものが部分的に改善するものもあり、これは後で例をもって詳しく述べます。

要するに、このような時期の、このような状態像の老年期痴呆患者には、cureよりもcareというものが重要と実感しています。

司会：どうもありがとうございました。

最後のお話しにありましたような、室伏先生のところの菊池病院ではケアの重要性を非常に強調しておられますが、これも後でまたディスカッションしていただきたいと思います。

それでは稲垣先生、先生のところの治療の状況をもう少しお話しいただきたいのと、それからど

こに問題があるのか、あるいはポイントは何かということを含めて、お話しいただきたいと思いますが。

3-1) 痴呆の治療とケア

稲垣：痴呆の治療とケアについて申し上げたいと思います。

従来、痴呆は一度獲得された知能が後天的な病的過程によって持続的に障害され、永続的に低下した状態として使用されてきました。しかし、最近アメリカの精神医学会のDSM-IIIおよび改訂されたDSM-III-Rが広く受け入れられ、痴呆の定義に症状の経過・予後が含まれなくなってきました。すなわち、痴呆は進行性の時期、不変の時期、軽快の時期のいずれの時期をもとり得るものであります。その過程で、痴呆の中に治療の対象となるtreatable dementiaという概念があらわれてきました。表34に示しますようにtreatable dementiaとしては、①の慢性硬膜下血腫から以下、脳腫瘍、髄膜炎、代謝性脳症、内分泌疾患、正常圧水頭症、中毒性まで、DSM-III-Rの中で痴呆として考えられています。⑧の仮性痴呆(老人性うつ病が多い)については文字どおり痴呆として考えるのは問題があるかもしれませんが、本邦ではその中に入れて検討される場合が多いので、今回は含めました。

表 34 老年期痴呆の治療

Treatable dementia

- 1) 慢性硬膜下血腫
- 2) 脳腫瘍
- 3) 髄膜炎、脳炎
- 4) 代謝性脳症
(肝性、肺性、尿毒症、ビタミン欠乏)
- 5) 内分泌疾患
(甲状腺、副腎、副甲状腺、糖尿病など)
- 6) 正常圧水頭症
- 7) 中毒性
(アルコール、薬物)
- 8) 仮性痴呆

Non-treatable dementia

- 1) アルツハイマー型痴呆など変性疾患
- 2) 脳血管性痴呆(予防が重要)

いずれにしてもこれらの頻度は10%程度であり、老年期痴呆の中でその他の中に分類されます。その中で診断上見逃していけないのは、慢性硬膜下血腫、仮性痴呆、正常圧水頭症および脳腫瘍などです。これらの疾患は treatable dementia の中でも比較的頻度が高く、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症および脳腫瘍は手術により、仮性痴呆は抗うつ薬により、痴呆症状の改善が期待できるからであります。

残りの80~90%程度はアルツハイマー型痴呆、脳血管性痴呆などの non-treatable dementia です。この脳血管性痴呆に関しては、先ほど室伏先生が示された Benson のものとやや異なっていますが、これはいろんな見解があるかと存じます。

薬物療法(表35)では、アルツハイマー型痴呆については、アセチルコリン作動系を賦活するといわれるフィズスチグミン、レシチン、THA(tetrahydroamino-acridine) および神経ペプチド系のバゾプレッシンが話題になっていますが、現在のところ副作用などの問題もあり、有効性は確認されていません。しかし、多動、興奮、不眠には鎮静作用を有する向精神薬を少量使用することもあります。

脳血管性痴呆では表35に示しますように、脳血管障害の初回発作に対しては基礎疾患の治療(高血圧、糖尿病、高脂血症)、危険因子(たばこ、お酒など)の除去、再発作および進行に対しては抗血小板薬、脳循環代謝改善薬を使用し、予防することが大切です。痴呆になれば脳循環代謝改善薬で、意欲の低下、感情失禁、情緒障害などの痴呆

表 35 薬物療法

-
- 1) アルツハイマー型痴呆
 - フィズスチグミン、レシチン、THA
 - バゾプレッシン
 - (現在のところ有効性疑問)
 - 2) 脳血管性痴呆
 - A) 脳血管障害の初回および再発作の予防
 - 初回(高血圧、糖尿病、など治療)
 - 再発作(抗血小板薬、脳循環代謝改善薬)
 - B) 痴呆
 - 脳循環代謝改善薬
 - (痴呆の周辺症状を改善し、中核症状の知的機能を改善)
-

の周辺症状を改善し、その結果、中核症状である知的機能の改善が認められています。現在、脳血管性痴呆は予防・治療により treatable dementia に近づきつつありますが、まだ完全ではありません。したがって、non-treatable dementia に対して以下に述べますように、リハビリ、ケアが重要になってくるわけです。

先に述べましたように、痴呆の出現頻度はADL得点の低下とともに、すなわち寝たきりになるにつれて高率でした。したがって、痴呆発症の予防として寝たきり状態になることを防ぐこと、すなわちリハビリの実施が重要です。ところで、歩行の不安定な痴呆症例に対してリハビリを施行し、その過程で転倒などにより骨折をひき起こす危険はありますが、転倒を危惧するあまり活動を制限し、患者の自発性低下をもたらすことの方が、quality of lifeの観点よりみても問題であります。写真7は寝たきり状態にしないために、老人がベッドから移動しやすいようにベッドを低くしています。

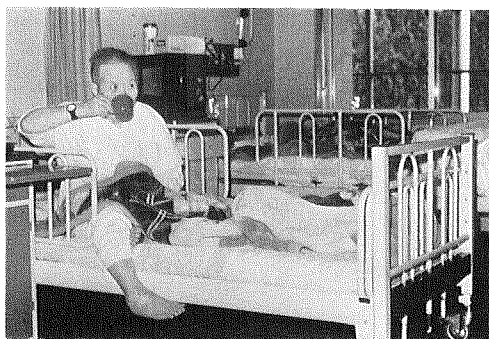


写真7



写真8

表 36 症 例

78歳，女性：パーキンソニズム・痴呆改善例

現病歴・経過：

昭和61年5月 小刻み歩行，振戦，固縮，無動，
痴呆で某医でパーキンソン病と診断され，
抗パーキンソン薬で改善するも，徐々に
ADL 低下

昭和63年12月 某医へ入院するも臥床

平成元年5月 本院へ特養目的で入院

ADL 3点で臥床，長谷川式痴呆テスト
6.5点で見失当識，記憶力障害，精神症
状，自発性の低下あり

リハビリテーションを施行後 ADL は2
週後歩行可能，2カ月後14点，長谷川式
痴呆テストは2週後7点，2カ月後20点
となり，精神症状，自発性低下改善

さらに，できる限り行動範囲を広げるために，杖そのほか，写真8の左から歩行器（本院で研究し作製した KK1 というものです），軽歩行器，車イスなどを利用し，食事は食堂でするようにし孤独にさせないように努めています。

排泄はむつきを極力避け，トイレまたはポータブルトイレを使用するようにし，入浴は歩行可能な例ではスロープ浴室を，臥床例に対しては機械浴室を利用しています（写真9）。

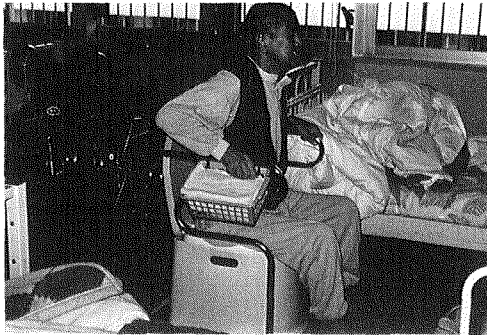


写真 9

臥床例では頻回な体位交換，むつき交換，清拭などにより褥瘡を予防することが重要であります（写真10）。



写真 10

ここで，ADL の改善とともに痴呆も改善した78歳，女性のパーキンソニズム痴呆例を呈示致します（表36）。約3年前より小刻み歩行，振戦，固縮，無動などが出現し，某医でパーキンソン病と診断され，抗パーキンソン薬を投与され，症状はやや改善しましたが，徐々にADLは低下し，昭和63年12月に某病院へ入院，入院後寝たきりの生

活が続き，臥床状態となりました。平成1年5月本院の特別養護老人ホーム入所目的で入院されました。入院時のADLは3点で臥床状態であり，パーキンソニズム・痴呆を認めました。痴呆症状として，見当識障害，記憶力・記銘力・計算力障害および夜間の不穏，独語などの精神症状，自発性の低下があり，長谷川式痴呆テストでは6.5点でした。薬剤は前医からの抗パーキンソン薬は継続し，脳循環代謝改善薬は減量しました。これは5種類ぐらい使っていましたので，約3種類ほどに減量したわけです。そこでリハビリを開始したところ，2週間後には歩行が可能となり，2カ月後にはADLは14点と改善し，便所にも行けるほどに歩行は安定しました。それに伴い精神症状および自発性の低下は改善し，長谷川式痴呆テストは2週後に7点となり，2カ月後には20点と著しい改善を見ました。本例はリハビリによりADLが改善し，それに伴い痴呆の周辺症状である精神症状，自発性の低下が改善し，その結果，痴呆の中核症状である知的機能が改善したものと考えられます。

本院の痴呆患者のうち約半数を占める脳血管性痴呆症例のリハビリによる効果について検討しました（表37）。リハビリ実施前とリハビリ終了後，または続行中の者は昭和63年4月に再調査しましたところ，ADLは有意な改善を示しています。長谷川得点は上昇を示しましたが有意差は認めま

表 37 リハビリテーション効果

	ADL (n=21)	長谷川得点 (n=13)
リハビリ実施前	3.0±2.7	10.5±5.5
リハビリ終了再調査時	7.3±3.5	12.0±6.9
訓練期間	23.6±17.0カ月	
Significance	p<0.05	n.s.

せんでした。この表には示していませんが、長谷川得点の詳細について検討しますと、改善が38.5%、不変が46.1%、悪化が15.4%であり、改善例はすべて ADL が中等度以上の改善例でした。

さらに ADL の改善について詳細に検討しました。リハビリ開始理由となった疾患すなわち CVD 再発作と CVD による長期臥床のための廃用性萎縮、その他は表38に示すごとく、改善については明らかな差を認めませんでした。次に長谷川得点について検討したところ10点以上、すなわち軽中度の痴呆例で、中等度以上の改善を多数認めました。また脳循環代謝改善薬の服用例では、同様に中等度以上の改善を多数認めています。すなわち脳血管性痴呆の中で長谷川式痴呆テストが10点以上の軽中度の痴呆例および脳循環代謝改善薬服用例は、リハビリにより ADL の改善がかなり期待できるものと考えます。

本院では、痴呆性老人に対する専用棟はなく、部屋別分離処遇および混合処遇で対応していま

表 38 リハビリテーションの ADL 改善

	著明改善 (6点以上)	中 等 度 改 善 (4~5点)	軽度改善 (1~3点)	不変 (0点)
主症状(n=21)				
CVD 再発作	4	3	2	0
廃用性萎縮	2	3	2	2
その他	1	1	1	0
長谷川得点 (n=13)				
10点以上	2	5	1	0
10点以下	2	0	2	1
脳循環代謝改善薬 (n=21)				
有	6	4	1	0
無	1	3	4	2

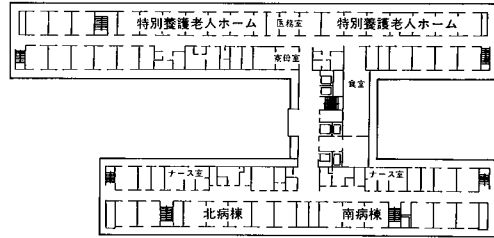


図 11 附属病院棟および施設棟

す。図11は4階平面図で、病院棟と施設棟は幅広い廊下でつながっていて、そこを自由に歩けるようにしてあります。

部屋別分離処遇(表39)では、痴呆の重症度を同程度にすることが重要です。たとえば痴呆の軽度例を重度例の部屋より転室させることで、精神症状が軽減し、病状も安定しました。

表 39

部屋別分離処遇

痴呆の重症度を同程度にする

痴呆の軽度例を重度例の部屋より転室することで
精神症状軽減

混合処遇

成功例：93歳、女性

アルツハイマー型痴呆

長谷川式痴呆テスト2.5点で精神症状軽度なため、同室者が ADL を介助により良好な関係となる

失敗例：85歳、女性

アルツハイマー型痴呆

経管栄養中の寝たきり患者と長谷川式痴呆テスト10点の痴呆者を同室したところ経管栄養のチューブを抜いたり、無理におやつを食べさせ誤嚥させた

また、混合処遇の成功例として、93歳の女性で、長谷川得点が2.5点のアルツハイマー型痴呆の患者は、不穏などの精神症状は軽度であったために、同室者による日常生活の介助を受けることで良好な関係が生まれ、部屋の人気者となりました。失敗例としましては経管栄養中の寝たきり患者と中等度アルツハイマー型痴呆患者を同室にしたところ、無理におやつを食べさせて誤嚥させたり、経管栄養のチューブを抜いたりしました。いずれにしても個々の症例に適した処遇をすること

表 40 生活管理

- 1) 人格を認め、心温かい接触を図ることが大切である
- 2) 老人のペースにあわせる
- 3) 適切な刺激をあたえる

症 例

86歳，男 アルツハイマー型痴呆
 長谷川式痴呆テスト0点の患者で，介護者によって
 反応が異なる
 介護者温厚：患者おだやか
 介護者口やかましい：患者不穏

が重要です。

生活管理(表40)では，人格を認め，心温かい接触をはかること，老人の生活ペースに合わせることで，適切な刺激を与えることが大切です。たとえば86歳の男性で，長谷川得点が0点のアルツハイマー型痴呆の患者ですが，介護者によって反応が異なり，ふだん口やかましく注意する介護者が部屋に入ってくると不穏状態になり，いつも患者に対してやさしく接している介護者の場合は穏やかでした。したがって，いつもだめだ，だめだと口やかましくいう介護者は，それこそ駄目であり，あくまで老人のペースに合わせた介護が重要であると考えます。

夜間の徘徊，不穏に対しては，昼間できるだけ活動させます(写真11)。たとえば散歩，床掃除あるいはシーツをたたんだりする作業で疲れさせたりし，夜間は軽い睡眠薬の併用で安眠させます。

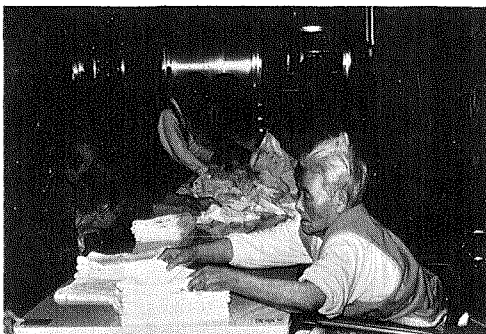


写真 11

さらに昼間徘徊の多い場合，個室などに閉じ込めないで一定の広さの廊下など限られた範囲を自



写真 12

由に歩けるようにします。それ以外は柵などで他の場所に行けないようにしたり，一人で屋外に出ないように玄関で監視を行うなど，開放的な生活を行わせることが大切です(写真12)。

また，自分の部屋に帰れない例をしばしば経験しますが，このような場合は部屋に目印(人形，大きな名前)をつくって対応し(写真13)，さらに徘徊が多く，あたりかまわず大小便をする人は，1日数回以上規則的に便所へ連れて行って，排便・排尿をさせて失禁の回数を減らします。

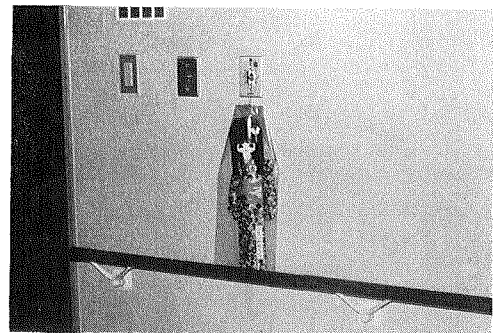


写真 13

合併症(表41)についてみますと，脳血管性痴呆では高血圧が44.8%と有意に高く，その他，骨折，心疾患が高率に見られました。したがって，痴呆症例の治療に際しては，合併症に対する対策・治療が特に重要と考えています。

最後に，痴呆性老人はなるべく住み慣れた場所で，温かい家族の手によって介護されるのが最善とされています。現在8～9割は在宅ケアであろうと考えられています。しかし，介護する家族の負担はきわめて大きく，在宅ケアの支援が生まれ

表 41 合併症

	脳血管性痴呆 (n=163)	アルツハイマ ー型痴呆 (n=69)	混合型痴呆 (n=29)	その他 (n=55)
高血圧	73(44.8)%	* 20(29.0)%	9(31.0)%	17(30.9)%
心疾患	65(39.9)	* 29(42.0)	13(44.8)	13(23.6)
糖尿病	9(5.5)	3(4.3)	2(6.9)	1(1.8)
高脂血症	7(4.3)	5(7.2)	0(0)	2(3.6)
骨折	53(32.5)	22(31.9)	9(31.0)	10(18.1)
肝疾患	5(3.1)	2(2.9)	0(0)	0(0)
リウマチ	2(1.2)	4(5.8)	0(0)	0(0)
梅毒	1(0.6)	2(2.9)	0(0)	1(1.8)
癌	9(5.5)	8(11.6)	3(10.3)	6(10.9)
白内障	14(8.6)	6(8.7)	4(13.8)	4(7.2)
肺疾患	14(8.6)	9(13.0)	6(20.7)	12(21.8)
胆石症	17(10.4)	10(14.5)	3(10.3)	9(16.4)
胃腸疾患	21(12.9)	8(11.6)	5(17.2)	10(18.1)
その他	30(18.4)	5(7.2)	4(13.8)	9(16.4)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 42 入院・入所対象

- *1 社会福祉施設（老人ホーム、救護施設など）入所者
- *2 各区社会福祉事務所からの申請で入院・入所が必要と認められた方
- 3 市内医療機関からの一定条件の紹介高齢患者
- *4 在宅寝たきり老人などの短期保護
- 5 在宅老人の機能回復訓練短期入院
- *6 身体上または精神上著しい障害があるため常時介護を必要とする特養ケース

*：社会福祉事務所と相談が必要

ています（表42）。

そこで本院では、福祉事務所を通しての

- 1) 短期保護
 - 2) 特別養護老人ホームへの入所
- また、市内の医療機関からの紹介で
- 1) リハビリ入院
 - 2) 紹介入院

を行い、その一役を担っています。

以上要約しますと、表43に示すごとくであります。

表 43 痴呆の治療とケア

- 1) 日常生活動作能力を改善し、寝たきり状態にしない
- 2) 人格を認め、心温かい接触をはかる
- 3) 痴呆に伴う身体合併症に注意する
- 4) 痴呆性老人は住み慣れた家庭で介護されるのが最善である。行政などによる在宅ケアの支援が望ましい

- 1) 日常生活動作能力を改善し、寝たきり状態にしない。
 - 2) 人格を認め、心温かい接触を図る。
 - 3) 痴呆に伴う身体合併症に注意する。
 - 4) 痴呆性老人は住み慣れた家庭で介護されるのが最善である。行政などによる在宅ケアの支援が望ましい。
- 以上、痴呆の治療とケアについて述べました。

司会：どうもありがとうございました。

実際の入院患者さんについて、かなりきめ細かい配慮が非常に重要であるということも強調されたわけですが、室伏先生のところでも、そういう

問題を非常に細かくおやりになっていると思いますし、先程もこういう点をご指摘になりました。

室伏先生、先程お話しいただきましたけれども、続いて実際におやりになっている問題点とか、こういうことを注意した方がいいということが、もしありましたら、特に指摘していただきたいと思いますが。

室伏：主としてケアについて、その方向ともいえるべき重視している二つの着目点について述べます。それはメンタルケアは、第1には心理機序にのっとったケアであるということ、第2には、それぞれの脳障害の症状のあり方をわきまえたケアということで、いわば「理にかなったケア」ともいえるべきものであります。

その第1の、心理機序に沿ったケアについては、時間の都合上すべてを述べられませんが、基本となり、心得ておくべき窓口ともなるコミュニケーションの障害(表44)の、問題の1項目と、その対応に必要な精神力動的に最も重視される「なじみの人間関係(仲間)をつくること」についてのみ、アルツハイマー型老年痴呆を例にして述べます。

表 44 痴呆性老人のコミュニケーションの障害

1. 感情的な(破壊的な)コミュニケーション
2. 押しつけの(権威的な)コミュニケーション
3. すれ違いの(分離的な)コミュニケーション
4. 見せかけの(もっともらしい)コミュニケーション
5. 一方的な(相手かまわずの)コミュニケーション

- メンタルケアは、よい交流を築くことから始まる
- 非言語性の、接触の中にある態度や振舞いからできるムードのような共感 empathy に近いものが結びつける
- なじみの人間関係を通し、存在不安を解消し、老人の安定した生き方をはかり、時・人・場に安住させる

このコミュニケーションについては、中等度以上の痴呆患者と私どもに、それぞれに問題のある相互関係の中に起きる、よくあるコミュニケーションの障害のいくつかのパターンがあります。その一つの、4番目にある老年痴呆に多い「見せか

けの、もっともらしいコミュニケーション」についてのみ述べます。

この典型的なものは偽会話 Pseudodialog であります。これは活発な老年痴呆の老女同士が、一緒に長く暮らしているとよく認められます。それを遠くから離れて見ていると、いかにも楽しげにうなずき合い談笑しているようですが、そばへ寄って聞くと全くとんちんかんであったりします。しかし、受けとめ、受け答える態度はなるほどとうなずかせる自然のものがありませんが、返す言葉は全く別の独自のものであったりしながら、この会話は自然に円滑に続いています。私どもが対座してゆっくりと聞くと比較的正しく応答するので、単なる言語理解の悪さとは思えません。問題は、相互には心の結びつきがあることです(表45)。

表 45 見せかけの(もっともらしい)コミュニケーション

- 偽会話(応じる態度はなるほどで、返す言葉は別の独自のもの)
- 他人とは関係は保つ感じは残り、ごまかそうという意図はない。同調・迎合的で自覚が薄く、もっともらしい態度が身につく
- 「老人のペースに合わせ」、老人の確かに憶えているよりどころ(過去の事)で対応すると、相互に合うペースになってくる
- 既知化のなじみの人間関係は、形式的には虚構的(false)でも、内容的には「見せかけでない、心からの」という真実な(real)心理の動き(信頼や依存)があることを見逃してはならない。

これらの老人は、概して相手に迎合や同調的な対応が目立ち、また、誤認(勘違い)による態度や振舞いが身についたりしています。偽会話の際には、ごまかそうというような意図はなく、何とか自分を保ち相手に合わせ、円滑にしようというもっともらしい努力、すなわちコミュニケーションを保とうとする傾向が認められます。これに対しては、私どもも老人の言動のペースに合わせていくことが基本で、その人が確かに知って覚えているよりどころ、それは多くは生活史の過去のことの中にありますが、それに基づいて広げていくと、老人は内容的にも表現的にもよいものがあらわされてきます。

これは老人の勘違いに合わせていく間違っつつくりあげ、つまり虚構的加工 *falsche Verarbeitung* の中でのやりとりであって、一見、虚構の世界を助長させるように思われます。しかしここにあるなじみの人間関係は、形式的には *false* (間違い) のものであっても、心の内容の根底には、「見せかけでない、心からの」という *real* (真実) な心の動き、つまり信頼や依存が含まれていることを見逃してはなりません。またこの虚構のものを容認して、よい付き合いをしていくと、数カ月のうちに形式的な虚構の間違いは消えて、よい心の結びつきは残ることが注目されます。これはケアに利用し得るところがあり、一口に言えば「老人となじみのペースになること」であります (写真 14)。



写真 14

このなじみの人間関係は重要なことなので、少し詳しく述べます。

このような痴呆老人が、わからなくなったり忘れたことに対して、そのとる態度に二つのものがあります。それは未知化と既知化という心理機序で、これはよくいわれている「遠くの身内より、近くの他人」という言葉に類似しています。この際の遠くとは、空間的な距離の遠さだけでなく、むしろ心の距離の遠さが重視されます (表 46)。

その一つの未知化 *iamais connu* とは、これはたとえば身内のものでも、面会になかなかこなく、心の距離が遠ざかると、老人は自分の年齢の若返りとともに、家族を誤認し、ついにはまだ知らない人へと否認してしまうことです。たとえば娘でも面会にこない、娘から妹、姪、知ってい

表 46 ケアの原則

- | | |
|-----|--|
| ① | なじみの人間関係 (仲間) をつくること
痴呆性老人が、わからなくなったり忘れた時に、とる態度 |
| (1) | 未知化：遠くの身内→他人 (忘却)
● 面会にこない娘→妹→姪→知人→他人 (自己の年齢逆行とともに) |
| (2) | 既知化：近くの他人→身内 (誤認, 虚構化)
● 一緒に生活をともにしている仲間→兄嫁、いとこ、幼なじみ、夫婦 (男女)
● 親近感, 安心・信頼, 安住 (生きるよりどころ) |

る人、他人へという順で無関係、無関心にされた例を経験しています。これは簡単に言えば、忘却ということですが、その間の心理機序が注目されます。

これに反対のもう一つの既知化 *déjà connu* は、他人でも決まったメンバーで四六時中生活をともにして、近い関係で長く暮らしていると、その身近な仲間の老人をすでに以前から知っている者、たとえば兄嫁、従兄弟、小学校の同級生、男女の場合は夫婦へと誤認していきます。これは親近感や同類感によって結ばれていて、「なじみの人間関係」です。その気になって順応し合って、そこには世話やきや手助けなどがあり、ケアで基本的なものとして私どもは利用しています。このなじみの人間関係のいくつかの意義を述べましょう (表 47)。

その①は、なじみの人とこの場は、老人の「安心・安定・安住」と生きるよりどころとなっています。したがって、異常行動や精神症状をもって入院してきた老人も、脳障害に直接結びつくものはさておいて、痴呆性的人格反応によるものは、

表 47 既知化の意義

- | | |
|----|---------------------------|
| 1. | 問題行動や精神症状の消退 |
| 2. | 感情や意欲面で、生き生きと活発に暮らしていく |
| 3. | 痴呆性老人の生きがいは、なじみの人間関係にこそある |
| 4. | ケアをする人も、老人となじみになると、円滑にいく |
| 5. | なじみの最も近い関係の者は、家族である |
| 6. | 在宅介護や地域ケアの基盤も、ここにある |

このなじみの仲間の一員になりきると、薬を使わなくてもそれらの症状が消えてきます。その②は、感情や意欲面でも活発化すること、その③は、痴呆老人の生きがいは、このなじみの人間関係にこそあると思われること、第④は、私ども介護者も老人となじみの関係になると、気心が通じて信頼や依存の原形的な関係ができ、ケアが円滑にいくこと、⑤は、なじみの人間関係の最も近いのは、いうまでもなく家族であり、したがってその⑥は、在宅介護や地域ケアといわれているものの基盤も、このなじみの関係にあると思われることであります。

次いで第2の、脳障害のありさまをよくわきまえたケアについて、その改善と進行例を示して述べます(表48)。

表 48 ケアによる事例

改善例：84歳，老女，アルツハイマー型老年痴呆	
●	76歳入院，当時は26歳で病院を工場，医師を社長という
●	ケアにより（3年ほど）逐次変化
年齢	26歳→46歳→68歳→78歳
月給	5円→15円→1万3千円→0円(病院)
米1升	50銭→1.5円→5円→500円
エピソード記憶は現実化し，記銘力障害は進行 大脳皮質の全般性の中重度萎縮，とくに頭頂・側頭が目立つ	

改善例の症例は、72歳の発病の、若いときに機械工場の女工をしていた、84歳のアルツハイマー型老年痴呆の老女です。76歳のときに入院しました。当時は自分は26歳と主張し、これは2年前から続いていることですが、病院を工場とか、医師を社長と思ひ、毎日家から通勤していると思っていました。そして、私どもから月給5円をもらっているといい続けて、米1升が50銭と述べていました。この老女をなじみの仲間の集まりのリーダー役にしてのケアを行って、薬は使っていませんが、3年ほどの間に、あえて年齢は教えていませんが、26歳から46歳、68歳、現在は78歳とみずからいうように現実に近づいてきています。また年齢のみでなく、月給も年とともに値上がりして、15円、100円、1万3,000円となり、現在はここは菊池病院で、月給はもらっていないと申します。

また、米の値段も1円50銭、5円、今は500円となってきました。これらが連動して現実的になっけていることが注目されます。

本例は痴呆が部分的に改善したともいえます。しかし、このような生活史に基づいたエピソード記憶はよくなってきていますが、近時記憶の記銘力については、入院時は2～3時間前のことを忘れるような状態でしたが、次第に進行して、現在は5分前のことも忘れるようになってきています。記銘力障害はむしろ脳プロセスに密接に結びついたもので、エピソード記憶とは別のメカニズムのものと考えられます。ちなみに、この例の脳CTは、後頭葉は軽い、全体に中等度の脳皮質萎縮で、中でも頭頂・側頭に強調があります。これは次の例との比較で意義を述べます。

次の進行例(表49)は、72歳発病の89歳のアルツハイマー型老年痴呆の老女で、76歳のときに入院しました。当時は自分の年齢を48歳といい、2年後には18歳というように若返り、まだ未婚と旧姓を名乗り、入浴誘導に対してメンゼスだからと拒否したりしていました。多幸的な中で乙女の恥じらいのようなしぐさを示して、6年後頃から12歳であるというようになり、赤いネグリジェを好んだりして、少女のようなはしゃぎを見せたりしています。この例の脳CTは、後頭葉は軽度ですが、全体的な中等度の脳皮質萎縮で、特に前頭葉に強いポイントがあります。

表 49 ケアによる事例

進行例：89歳，老女，アルツハイマー型老年痴呆	
●	72歳発症，76歳入院（当時は48歳という）
●	48歳→（2年後）18歳（乙女の恥じらい）→ 12歳（少女のはしゃぎ）
大脳皮質の全般性の中重度萎縮，とくに前頭が目立つ	

いま述べたこの2人は、なじみの仲間の集まりのお隣同士で、与えられ、受ける刺激はほぼ同じようなのに、どうして一方はよくなり、他方は悪くなったのでしょうか。前者のよくなった例は、特に頭頂・側頭の萎縮が強く、ときに不機嫌にもなりますが、しっかりしたところがあり、他の老年の面倒をみたり配慮もあり、私どもとの対

応も向きが合って話も進み、与えられる刺激がこの人のものとなっていくところがあります。しかし後者の進行例は、前頭葉の Moria 症候群を示し、多幸でお茶らけ気味で、いい加減な態度、一方的にはしゃいで私どもと向きが合わず、よいコミュニケーションとならず、よい刺激がこの人のものとなっていかず、はぐらかされていってしまいます。

このように脳のやられ方の違いが、人格態度の相異となって、受ける刺激を自分のものとする上で異なってしまうということが注目されます。かくして脳の基盤の変化が、両者の帰結に分かれ目となっているようにも考えられます。両者とも老年性コルサコフ症候群の逆向現象の誤認（勘違い）の仕方によるメカニズムが大切ですが、このような脳障害によるその人のあり方の違いをわきまえてのケアが必要でもあります。

要するに、私どもが述べているケアは、その心理機序に沿った、また、脳障害のあり方をわきまえた「理にかなったケア」をつくり上げるということでもあります。

司会：どうもありがとうございました。

大変興味ある症例をお示しいただいて、しかも脳障害との関連ということについて着目したご発言でした。痴呆の治療・ケアの複雑な内容というか、極めて複雑なものであるということがよくおわかりになるのではないかと思います。

ところで、老年期痴呆では、いろいろな薬物療法なども、非常に重要な問題であると思います。平井先生には、おそらく薬物治療の点についてはお触れいただけると思います。平井先生、ひとつご発言いただきたいと思います。

3-2) 老年期痴呆の薬物療法における問題点について

平井：稲垣先生がおっしゃったことと重複しますが、普段考えている問題点を4つばかりお話ししてみたいと思います。

痴呆は、予防治療が可能かどうかという点からみると、大体三つぐらいに分けられると思います(図12)。予防治療の可能な treatable あるいは preventable dementia と、現在 cure より care

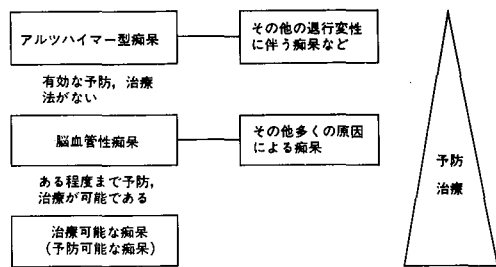


図 12

といわれるアルツハイマー型痴呆と、その中間の現在ある程度予防治療のできるようになった脳血管性痴呆というふうに並ぶかと思えます。当然ですが正しい治療あるいはケアの前提として原因疾患を正しく診断することが、第1に大切であるということはいまでもありません。福祉の方からわれわれの関連施設の方に送られてきて、病院を通さないような例の中に treatable dementia でありながら、ただほげだということで施設に入ってくるという例を見つけますので、この点をまだ問題点として指摘しなければならないのではないかと考えています。

それから、いま室伏先生からケアの細かいお話しがありました。ケアについて、特にまだそれほど慣れていない施設あるいは病院では、脳血管性痴呆でもアルツハイマー型痴呆でも、痴呆の原因疾患を考慮しないで同じようなケアをしているということがしばしばあります。ケアの面でも、原因疾患別にきちんとケアの体制をつくるべきだということを痛感しています。それが第1点です。

これと関係しますが、われわれ病院あるいは医療サイドの人間は、施設というか福祉のことに対してかなりうといということがあります。逆にほげけというときすぐあきらめて病院を通さないで直接施設に入ってくるようなものがある。その中に treatable dementia が入っていることがあります。このようなわけで実際の場で痛感するのは、家庭と病院と施設、家庭と医療サイド、あるいは福祉サイドの緊密な連絡が非常に大切だということです。これを具体的にどのようすべきかということは非常に問題ではありますが、たとえばわれわれのような大学病院ですと、メディカル・ソーシャルワーカーの面で非常に弱いということを感じ

ています。そういう面の充実が、総合病院でも非常に大事なのではないかといつも痛感しております。

もう一つの点は、治療というと、すぐ脳の器質的な変化によって低下した部分の薬物療法とケアということだけを考えがちですが、実際われわれが患者さんを診る場合に、知的能力のレベルというのは脳の器質的なものによって低下しているもののほかに、心因や、肺炎や転倒で寝たきりになったといった、いわゆる身体的あるいは廃用性の要因による低下があります(図13)。こちらの方は現在の治療法でもレベルアップすることができるわけですから、まずこちらの方を重視すべきであろうと考えています。

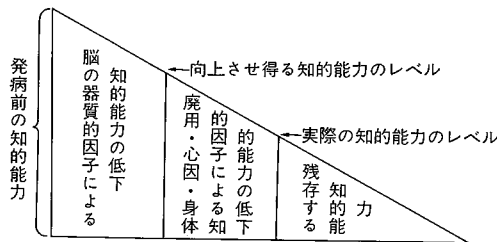


図 13 老年期痴呆における知的機能低下に及ぼす諸因子

第4点は、薬と関係してきますが、現在抗痴呆薬というのはないわけです。あるのは脳循環改善薬、脳代謝改善薬、向精神薬などです。アルツハイマー型痴呆については、抗痴呆薬というのはいないわけですが、脳血管性痴呆については、脳循環改善薬あるいは脳代謝改善薬をうまく使うことによって、かなりの程度まで脳血管性痴呆に至る過程を抑制することができるとは思えないかと考

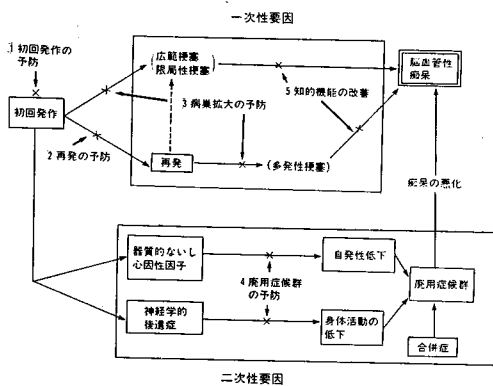


図 14

ています。

図14は脳血管性痴呆の経過と各ステップにおける対策を考えてみたものですが、先ほど稲垣先生がおっしゃいましたように、脳血管性痴呆というのはいまや予防すべき痴呆の段階にきている、決して起こってからいろいろすべき段階ではなく、初回発作の予防が一番大事で、これによってかなりの程度抑えられる段階にきているのではないかと考えます。

残念ながら初回発作が既に起こしてしまった人に対しては、次のステップの対策として再発の予防が大切になります。これに対しては現在いろいろな薬が試みられていますが、特に抗血小板薬で少なくとも3割方再発を減らすことができると考えます。初回発作を起こしてしまった人には、そういう薬での再発予防ということが大切であろうかと思えます。

それから脳循環代謝改善薬については、現在一般に使う方は知的機能の改善ということを期待して使っておられるかと思えますけれども、知的機能の改善が有意に証明されたという薬はまだありません。そういう薬こそ抗痴呆薬と呼ばれるべきですが、現在残念ながらないわけです。しかし脳循環代謝改善薬は、ある薬は再発予防に効きますし、多くの脳代謝改善薬は脳再発病巣拡大の予防に効くということが実験的に証明されています。このような痴呆の一次的要因に対する薬物療法と同時に非常に大事なのは、二次的な廃用性の因子が加わって、実際上の痴呆を形成していますので、廃用症候群の予防ということなのです。

このためには、まず第1に早期のリハビリテーションが大切です。われわれのところのデータでも血管性の寝たきり老人の90%は痴呆で、ADLと痴呆とは非常に密接な関係があることが示されています。早期のリハビリのために自発性低下を改善させることを目的として脳代謝改善薬が使われていることはご存じのとおりです。

しかし何といっても、初回発作の予知・予防が脳血管性痴呆についてはもっとも大切で、なるべく早く初回発作を予知しなければなりません(図15)。このためにはご存じのように危険因子のチェックということと、警告症候があればなるべく早く薬を使うということが大事です。警告症候と

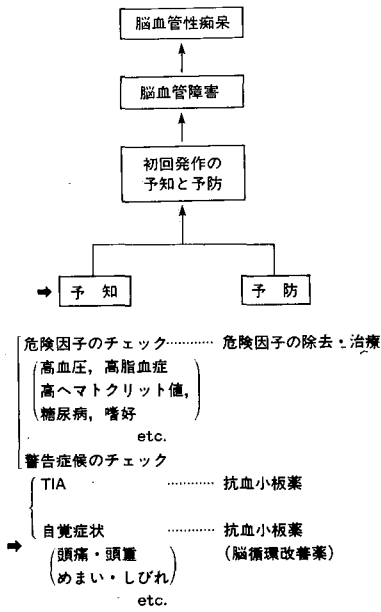


図 15

しては TIA のほかに自覚症状が非常に大事だということを、われわれは経験しています。危険因子の除去・治療のほかに、抗血小板薬が初回発作にもおそらくかなり効くであろうことは予想されるわけです。

さらにアルツハイマー型痴呆に対するいろいろな薬の治験が行われていますが、これは後からまたまとめてお話ししたいと思います。以上です。

司会：どうもありがとうございました。

各施設の3人の方から、それぞれ痴呆の治療とケアにおける問題点についてお話しいただきました。非常に複雑な内容を持った痴呆、ことに treatable dementia とか、non-treatable dementia とその問題点を分けなければなかなか難しいわけですし、それから実際には、病態、診断ということが治療とケアの基本的条件になるであろうと思いますが、これは皆さんもご承知のとおりだと思います。いろんな立場からお話しをいただきましたが、最後に、一言ずつ3人の先生に、将来に向かって希望とか、夢みたいなこと、あるいはどうあるべきかということがありましたら、お伺いしておきたいと思いますが、室伏先生、一言ございましたら。

4-1) 痴呆の治療とケアはこうありたいということについて

室伏：痴呆というハンディキャップをもった老人に対して、治療やケアについて、将来というよりも、私どもが心がけていることを、三つほど述べさせていただきます。

第1は、痴呆という症候群を示す病態については、診断の態度もさることながら、治療の態度で接近することが重視されます。単なる診断的態度では、その病名づけ、把握する痴呆症状の命名づけ、痴呆の程度づけ、障害部位の位置づけなどはできません。それはそれとして、治療的に接近するときには、さらに把握して考慮していくべきことがあります。それは痴呆という複雑な臨床症状の中に含まれる、その人の生き方、すなわち態度や反応・行動のあり方、また、精神力動の心理機序などや、さらに治療やケアで動く要因、治療の標的 target の把握、痴呆の経過を踏まえた的確な治療やケアの方法論などを見出すことが重視されます。つまり痴呆症状の意味の把握が、薬の薬理作用をわきまえておくのと同様に、必要ということでもあります。

ついでに、痴呆症候群の治療、特にケアによって多少とも動き、あるいは動かしがたいなどの要因について、今までの経験からまとめて述べておきます(表50)。

ある程度治し得るのは二重丸(◎)の、知的習慣行為などの手順記憶に関するもの、また、まだら痴呆の任意症状 facultative syndrome ともいべき運動性、感情・行動反応の要素、関心・意欲の集中や持続性などの付随症状、さらに軽度および中等度の通過症候群、そして、処遇環境に対する痴呆性人格的な過剰反応などです。次いで一重丸(○)の、何とか多少でも維持できたり、一時的には改善できるものは、知的人格面に由来する各種の知的態度や対応、それに生活史にかかわるエピソード記憶などです。なお、治療に抵抗して改善困難で進行しがちなものは三角印(△)で、いろいろ曇らせている要因を除いた純粋の近時記憶の記銘力の障害、知的道具障害の必須症状 obligate symptom、重度通過症候群の進行性のものなどです。ことにこの三角印の脳因性要素の強いもの

表 50 痴呆症候群の要因

- I. 知的質の障害：(全般性痴呆など)
 - 知性(無自覚, 無配慮, 無関心, 情緒欠乏, 脱抑制など)
 - 理性(人格化した反省や知的適応判断などの低下)
- 日常記憶障害
 - △ 近時記憶(新しいものの獲得)
 - 生活史にかかわるエピソード記憶(知識, 知的体験を含む)
 - ◎ 手順記憶(知的習慣行為など)
- II. 知的実行能力の障害：(まだら痴呆など)
 - 道具障害(失語, 失行, 失認など)
 - △ 必須症状(それぞれの中核的欠損となる知的手段の障害)
 - ◎ 任意症状(関与する運動性, 感情・行動反応性, 関心・意欲の集中・持続性など)
- III. 知的基礎機能の調整障害：(皮質下痴呆など)
 - △ (重度通過症候群——広範な脳障害で進行・固定性痴呆要素)
 - ◎ 軽・中等度通過症候群——(意識・覚醒性), 情動・意欲の障害
- 脳機能による精神運動症状——不随意, 強迫・常同, 失禁性
(せん妄, 衝動・欲動行為, 要素性幻覚など)
- ◎IV. 処遇環境に対する痴呆人格的な過剰反応

には, 将来よい薬でもできて, 治療や予防などができたらなどと, 淡い期待をえがいたりもしています。

第2は, 痴呆患者は生活を重視するということです。特にメンタルケアのヒントは, 診察室での面接やテストからは十分に把握できず, 老人の日常生活にタッチして, その中にある痴呆をもった患者の自然な姿, 自然の事態での態度, 対応, 反応, 行動などのあり方の中にこそ, ケアの方向やヒントがあることで, また, ケアは日常生活を通してなされるべきということでもあります。

このメンタルケアの目標(表51)について, 振り返ってみますと, 次のことを痛感しています。医療では一般に, このような老人に対して, ADL日常生活動作能力を基準にして, ケアやリハビリが行われています。食事, 排泄, 着脱衣, 移動, 会話などの基本動作について, 全介助から自立へと段階的に分けて, 一段上のものを目指して働きかけています。これはこれとして結構なことである

表 51 ケアの目標

- ADLの改善<QOLの向上
1. 生きがい (なじみの人間関係) 安定
 2. 生き方 (存在不安の解消) 安心
 3. 生活を通して(自分で生きられる場) 安住
- ↓
- ケアは治療の一環であり, 医師も
ケアに精通している必要がある

ものでありますが, 2~3年というような短期では, その改善も認められたりして意味もあります。しかし, 数年から10年以上も長くみていると, 老化や進行による心身の衰えは, 次第にある程度は必然的に進んできて, ADLだけを目標にしていると, その衰えの壁にぶつかることが少なくありません。そのようなときには, 精神的なその生きがい, 生き方, 生活の質(QOL)の維持や向上を目標にすると, 道もひらけて意義も深いことを感じています。このようなうえで私どもは, メンタルケアについては, ADLよりQOLと思っています。そして, 医師もケアに精通する必要があると信じています。

最後に第3は, 痴呆患者への治療やケアは, 現段階では非常に困難なものがありますが, 目下私どもがその中で心がけている目標を述べます。特に今まで述べたメンタルケアについて, 精神科の一般精神障害者に対して期待する治療像の歴史的な変遷(表52)に照らして, まとめて述べます。私の精神科医としての経験からは, これについて三つの時期があったようにと思っています。その第1期の昭和30年頃までは, 患者さんを周囲や自分に危険や迷惑のない「無害な人間へ」という方向で, したがって, 永続的な入院中心主義でした。第2期は, その後昭和42, 3年頃までで, 薬物治療の発展もあって, 異常症状のない, たとえば

表 52 精神科の期待する治療像の変遷

昭和30年頃まで	自・他に危険や迷惑のない 「無害な人間へ」
昭和42. 3年頃まで	自・他の悩む異常症状のない 「問題のない人間へ」
以後, 現在でも	自分(援助)で社会(家庭)で 「生きられる人間へ」

病的精神症状や異常行動のない、いわば「問題のない人間へ」と治すことが目指されていました。これは医学一般の科の治療と同じです。そして第3期は、その後現在に及んでいますが、自分で、社会で、「生きられる人間へ」と治すことが心がけられています。

さて痴呆老人の場合も、基本的には全く同じような問題があり、対策が緒についたばかりの今日では、前述の三つのものが入り混じって混沌としてあります。たとえば、よくある家族が老人を入院・入所させたら、困ることや厄介なこともなく安心と、ずっと長く入院・入所をと望むのは第1期の考えに近いものであります。また、寝込めば異常行動もなくなり、安心というのは第2期のものに近いといえます。これらは家族の身になり心になれば、それはそれとしてわかるものであります。しかし少なくともケアをする私どもは、第3期の、少しでも知的に人間らしく「生きられる人間へ」と心がけています。

以上が13年ほど痴呆老人の治療とケアに取り組んできて得た、私どもの目下の考えであります。

司会：ありがとうございました。

一貫した一つの哲学というか、一つの考え方で貫いておられます。それでは稲垣先生、将来への希望などがありましたら。

4-2) 痴呆の治療とケアに対する夢・哲学

稲垣：痴呆の治療とケアに対する夢・哲学につ

五月廿四日
百一才
字在是柳也

人類の幸福

図 16

いて申し上げたいと思います。哲学というものは、私にはなかなか難しく、以下に呈示する症例のごとく老後を送りたいという、私の願望からまずお話ししたいと思います。

図16の「人類の幸福」は101歳の老人が書かれたものであり、自らこの言葉を選ばれました。

写真15のこの方は、日常生活はほぼ自立しており、毎日9時半頃にリハビリ訓練室に来室し、書道などに励んでおられます。

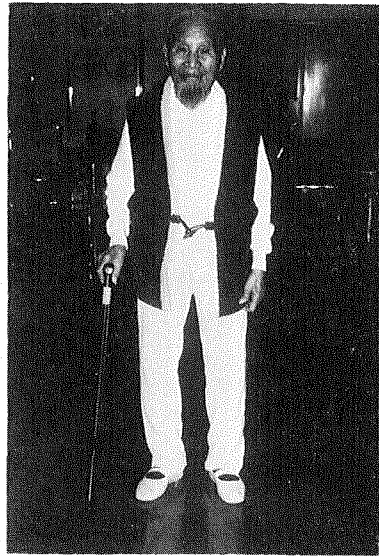


写真 15

知的機能(表53)にきわめて高く、長谷川式得点では30.5点(満点が32.5点)です。Mini-Mental state examination は29点です。ちなみに過去の報告例で100歳以上の老人の最高点は29点です。精神症状はなく、まさに痴呆なき100歳老人といえます。

表53 知的機能

DSM-III-R	正常
柄沢式老人のほけの臨床的判定基準	正常
長谷川式知能診査スケール(満点32.5点)	30.5点
Mini-Mental state examination(満点30点)	29点

栄養・環境・趣味は表54に示すとおりですが、特記すべきことは、75歳のときに125歳まで生きようと志し、医学関係の本を読み、100歳以後趣味として書道を始められたことです。

表 54 栄養環境および趣味

食生活	ご飯は一杯程度で、おかずを主にし、野菜を多く食べ肉類はあまりとらず、味付けは普通を好んだ その他、おやつ、菓子は全く摂取しなかった 75歳以後食事は腹八分と決心した
嗜好	成人後も酒、煙草はたしなまない
趣味	読書で小説を多く読んだ 75歳以後は医学関係の本を好んだ 100歳以後、書道を好んだ
睡眠	午前6時に起床し、午後8～9時に眠った

そのため毎日午前6時に起床し、午後9時に就寝とし、食生活は腹八分とし、野菜を多く食べ、間食はとらず、適切な運動をしてこられました。

頭部CTで右の放線冠に low density を認めますが、明らかな神経症状はなく、図17に示しますように、脳波は 8~9 Hz の slow α wave が diffuse にみられ、正常範囲と考えられます。柄沢先生が80歳老人の約20%、90歳老人で約40%、100歳老人の場合は91.3%にボケの状態を認めるが、すべて痴呆とは考えがたいとし、さらに実際に9.7%にボケのない人が存在することは、何歳になろうと、加齢のみでボケるものではないと述べておられますが、まさしくそのとおりであると思います。

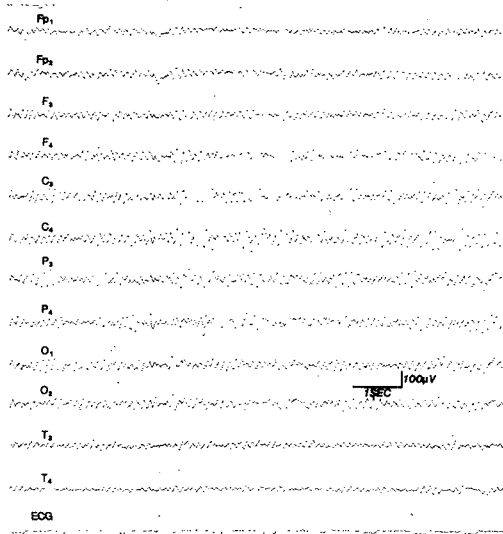


図 17

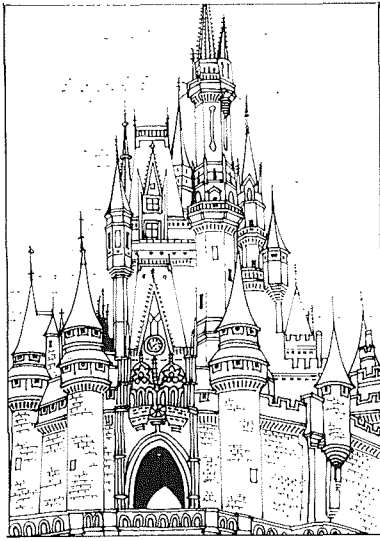


写真 16

私の希望は、日常生活は自立し、痴呆なき健康な老い、まさに天寿を全うすることであります(写真16)。それゆえ、医学の発展によりいつの日か—最近では2010年になるという論文もあります—痴呆の治療法が確立され、脳血管性痴呆あるいはアルツハイマー型痴呆に罹患しても、速やかに痴呆から回復することです。そして、今後迎える超高齢化社会は痴呆老人ではなく、優秀老人がたくさんおられる社会にしたいと考えています。

もう少し話を現実に戻します。厚生省は現在痴呆例は80万人であり、15年後には2倍となり、30年後には3倍になると推定しています。痴呆のケアのポイントとして、行動範囲を制限しないことを本日述べてきましたが、現在入院中である痴呆例の行動範囲を広げるといっても、おのずと限界があり、病院内およびその敷地の範囲内にすぎません。したがって、広大な用地に長寿村を設立し、その一部に痴呆専用の区域を設けることです(図18)。

そこでは、睡眠・食事・休息以外、屋外でのびのびと生活します。そこには庭、植木、芝生があり、花が一面に咲き誇り、空に小鳥がさえずり、子犬・猫・馬・ウサギ・アヒルがのんびりと生活をしています。患者の家族のためにはホテル、コテージが用意され、いつでも一緒に暮らせるようになっています。まさにメルヘンの世界です(図



長寿村

図 18



図 19

19)。

しかし、このことは広大な用地、行政の協力があれば現実に可能です。現在、厚生省が計画している国立長寿科学研究センターは、このような立地条件を満たした中部圏こそ最適地であろうかと考えています。

以上、痴呆の治療とケアについて申し上げました。

司会：ありがとうございました。

将来的な構想をお話いただきました。この問題は、国家的対策にまでつながることで必要な問題だと思えます。最後に平井先生、抗痴呆薬の将来性とかいろんな問題を含めて、お話しがあ

したらどうぞ。

4-3) 抗痴呆薬の将来性について

平井：私、先ほど脳血管性痴呆だけ申し上げて、アルツハイマー型痴呆の治療薬の話をしなかったのですが、脳血管性痴呆は今や preventable dementia の仲間入りをしてきましたので、現在ある治療法を総動員すればある程度今でもかなり予防できるような段階になってきたと思います。しかし、アルツハイマー型痴呆はまだ全然手づかずの状態、今後ふえることが予想されますので、将来の夢としては、アルツハイマー型痴呆の治療薬ができるということが、私の一番の夢です。

現在アルツハイマー型痴呆が少しずつふえつつあるといわれていますが、われわれは以前剖検例で調べた結果からは、日本でもアルツハイマー型痴呆は決して少なくなくて、潜在的には欧米と同じ程度の頻度があるのではないかと発表してきました。ただ脳血管障害が多いものですから、日本では両者が合併して混合型になる率が多く、それが脳血管性痴呆と診断されてしまいます。剖検例でよく見ると、以前からかなりアルツハイマー型痴呆は日本でもあったのではないかと思います。いずれにしても日本でも間もなくアルツハイマー型痴呆が非常にふえるのではないかと 思われます。

表 55 Therapeutic strategy of Alzheimer-type dementia

1) Pathological Changes	● Paired helical filament (tau, ubiquitin)
	● Amyloid (A4 protein)
	↓
	Storage disease?
2) Neurotransmitter Abnormalities	● Acetylcholine etc.

アルツハイマー型痴呆の治療の戦略からいうと二つのことが考えられます。一つは、アルツハイマー型痴呆では神経原線維変化、特に paired helical filament (PHF) の出現、あるいは老人斑の出現などが形態的な特徴になっていますので、こ

ういうものできないようにする、あるいは老人になるとある程度正常老人にもこうした変化が出てきますけれども、アルツハイマー型痴呆になると量的に非常にふえるものですから、ある程度ふえてもそれ以上ふえないようにするような方策、これが一番根本的ではないかと考えられます。

これに対しどうアプローチするかということが問題ですが、PHFのもとになるタウ蛋白、あるいはユビキチンというのは正常の脳にあるわけですし、老人斑のアミロイドのもとになる前駆体蛋白であるβ-APPも、正常の脳にたくさん含まれているわけです。これがなぜ一部が遊離して、不溶性の線維状蛋白になるか、その機序がわかれば、ある程度治療のとりかかりができるのではないかと考えられます。一つには、これら蛋白は蛋白分解酵素で分解されていくわけですが、そのインヒビターの量が問題になりますし、それから切り出された蛋白が、不溶性の蛋白になるということは、おそらく何か蛋白のクロスリンクがふえるということが考えられますので、その辺の機序が明らかになれば根本的な治療ができるのではないかと思います。この方面からの治療的なアプローチはまだありません。

もう一つのアプローチとしては、いろんなニューロトランスミッターとか、ニューロペプチドの異常、特にアセチルコリン系の活性低下が報告されていますので、こちらの方からのアプローチがあります。これらはおそらく二次的な変化ですので、根本的な治療にはならないと思います。しかし一時的には、特に軽い段階のアルツハイマー型痴呆を見出して、こういう薬を使えばある程度の期間レベルアップすることが可能であるかと思えます。

ちなみに現在、アセチルコリン系に対しては、アセチルコリンの前駆体、それからアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼのインヒビター、それから合成酵素（コリンアセチルトランスフェラーゼ）を刺激するもの、あるいはレセプターの刺激剤などいろいろな薬が治験中ですが、現在まだ確実に効くことが証明されているものはありません（表56）。いくつかのものはおそらくアルツハイマー型痴呆の初期に使えば効くというデータが出てくるのではないかと思います。

表 56 Acetylcholine enhancing therapy

1) Acetylcholine precursors	lecithin, choline chloride, choline bitartrate, diethylaminoethanol etc.
2) Acetylcholine esterase inhibitors	physostigmine, tetrahydroaminoacridine (THA, Tacrine), NIK-247 (amiridin), HP-029, E-2020 etc. nicergoline
3) Choline acetyl transferase stimulants	DM-9384 etc. (GABA derivatives)
4) Acetylcholine receptor stimulants	M ₁ agonist FKS-508 Nicotinic receptor Tokishakuyakusan
5) Others	Acetylcarnithine

表 57 Other therapeutic trials

1) Vasopressin	
2) Cholecystokinin (CCK) ₈	
3) ACTH derivatives	Org-2766 (ACTH4-9)
4) MAO inhibitors	deprenyl (MAO-B) maclobemide (MAO-A)
5) ACE inhibitors	SQ-29852
6) Cerebral metabolic enhancers	nicergoline Hydergine bifemelane HCl etc.
7) L-DOPS	
8) Vitamins	vitamin B ₁ , B ₁₂

ます。

その他の治療として、ニューロペプチドの関係としてバゾプレシン、コレシストキニン、それに ACTH の誘導体などが試みられています（表 57）。それからモノアミノオキシダーゼ(MAO)のインヒビターは、最近パーキンソン病でデプレニールが効くというデータが出ていますが、これがパーキンソンだけではなくてアルツハイマー型痴呆にも効くのではないかと、その治験も行われつつあります。MAO には、A、B の 2 種がありますが、両者のインヒビターがともにいま治験中ですし、それからアンジオテンシン変換酵素阻害薬はもともと高血圧の薬ですが、その一部のものが実験的には知的機能の低下にも効くということで、これも治験中です。

それから脳代謝改善薬の一部も脳血管障害以外のアルツハイマー型痴呆にも試みられつつあり、パーキンソン病に効くドプスとか、あるいはビタミン B₁₂ とか B₁ とか、そういうものまでいま総動員されて幅広くいろいろな薬が試みられています。こういう薬は、たとえ効くにしてもおそらく一時的であって、根本的な治療薬にはならないと思います。ただこういう薬が効くためには、アルツハイマー型痴呆の早期診断が必要ですのでそのために生物学的なマーカーができることが望まれています。早期診断のマーカーができ、早期治療により進行を抑えることのできるようなアルツハイマー型痴呆に対する薬ができないものかというのが私の希望です。

司会：ありがとうございました。

薬物的な問題としても、世界的に新しい薬物の開発が行われています。日本でも、実は私が班長をしている神経ペプチドを中心にした研究班がありまして、今いくつか並べられたペプチドに関しても、抗痴呆薬に関する治験も進んでいますが、まだこれは将来性の問題です。

— 討論省略 —

おわりに

司会：人生80年時代に入り、世界で最長寿国となったわが国では、老年期痴呆は最も関心の深い問題であり、各方面からの検討が期待されています。

中でも、治療とケアは最も重要なテーマで、この領域で活躍しておられる専門家による実際面についてのパネルディスカッションはその核心に迫るものであり、医療に携わる方々に大いに参考になったのではないかと確信いたします。

痴呆の治療とケアについてはより多面的角度からアプローチすることが必要であり、ことに人間の視点から接近することの重要性が強調されたことは、最も注目すべきことであると考えます。痴呆の治療とケアという大変難しい問題に対して、より学際的な立場からの解明と画期的な展開とを期待するものであります。

今回貴重なご発表とご意見をいただいた3先生に心からのお礼を申し上げ、このパネルディスカッションを閉じたいと思います。

ご協力どうもありがとうございました。

第3回近畿老年期痴呆研究会

The 3rd 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.

川村純一郎
Jun-ichiro KAWAMURA, M.D.

木村 淳
Jun KIMURA, 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.

上田 聖
Satoshi UEDA, M.D.

菊池 晴彦
Haruhiko KIKUCHI, M.D.

小松 隆
Takashi KOMATSU, M.D.

澤田 徹
Tohru SAWADA, M.D.

高橋 光雄
Mitsuo TAKAHASHI, M.D.

中嶋 照夫
Teruo NAKAJIMA, M.D.

西谷 裕
Hiroshi NISHITANI, M.D.

半田 讓二
Joji HANDA, M.D.

松本 悟
Satoshi MATSUMOTO, M.D.

山鳥 重
Atsushi YAMADORI, M.D.

湯浅 亮一
Ryoichi YUASA, M.D.

事務局
Secretariat

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

(敬称略 五十音順)

痴呆のPET

PET Findings In Dementia

京都大学医学部神経内科/助手

福山 秀直*

1. はじめに

PETによる痴呆疾患，特にアルツハイマー病を中心とした変性性痴呆疾患に関する所見を，われわれのデータをもとに述べることにする。

2. PETの総論

ポジトロンとは陽電子のことで，原子核から放出されると近くにある電子と結合して消滅電子線を生じる。このとき，180度反対方向へ511 KeVの電子線を2個放出するのでポジトロンが最初に存在した部位を正確に検出することができる。また，消滅電子線は高エネルギーであるため投与量に比して多くの情報を得ることができ，ポジトロン放出核種がCやO，Fなど低分子量なので，生体構成成分そのものに標識することができる利点がある。

PETはポジトロン放出核種を生体に投与して，それらの生体における三次元的な分布をPETスキャナーで測定する。同時に動脈血採血による動脈内の核種の濃度を測定して代謝モデルに当てはめて，さまざまな生体の情報を得るものである。したがって，脳血流などはピクセルごとに測定データとして計算されるが，ある一定の大きさの関心領域(ROI)をその画像上に設定してROIに相当する部位のデータを求めることもできる。

a. ポジトロン核種

現在使用されている核種としては，C-11，O-

15，F-18の化合物がほとんどである。半減期はそれぞれ20分，2分，2時間と短く，病院内にサイクロトロンを設置し，合成された標識化合物はすぐに使用できるような条件が必要な点をもっとも大きな隘路である。

血流測定には， $C^{15}O_2$ ， $H_2^{15}O$ ，酸素代謝には $^{15}O_2$ ，脳血液量には $C^{15}O$ ，ブドウ糖代謝には ^{18}F -DGなどが用いられる。このほかにもベンゾジアゼピン受容体，ドーパミン受容体，オピウム受容体などの測定のための標識核種が開発されている。

b. 測定法

脳血流測定法には， $C^{15}O_2$ ガスを用いるガス持続吸入法と $H_2^{15}O$ の静注法がよく用いられている。ブドウ糖代謝の測定にはソコロフがネズミで開発した方法を応用した ^{18}F -DGの静注による方法が用いられる¹⁾²⁾。

3. アルツハイマー病

a. 代謝のパターン

ブドウ糖代謝率によるアルツハイマー病の研究により，アルツハイマー病の臨床診断が飛躍的に進歩した。それまでは臨床兆候と病理診断が診断の決め手となっていたが，PETの検討からアルツハイマー病の脳では発病早期から頭頂葉から側頭葉にかけてのブドウ糖代謝の低下が著しく，ほかの痴呆疾患には見られない特異的な所見であるこ

*Hidenao FUKUYAMA, M.D.: Lecturer, Department Of Neurology, Faculty Of Medicine, Kyoto University, Kyoto.

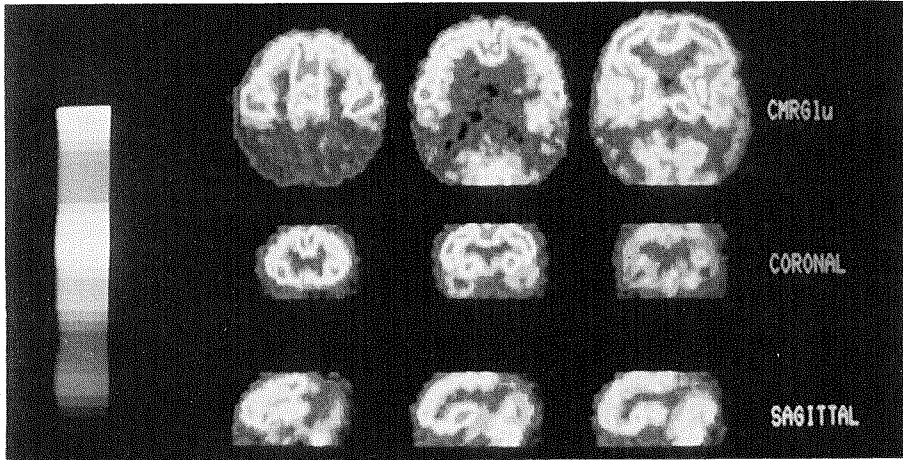


図 1 アルツハイマー病のブドウ糖代謝
側頂葉から頭頂葉の代謝が低下している。上段：軸撮影像，中段：前額断，下段：矢状断

とが明らかにされた(図1)。

b. ブドウ糖代謝率，代謝速度

ブドウ糖代謝を検討する目的で，ブドウ糖が細胞へ取り込まれ磷酸化されるステップを経時的なPET スキャンの測定によってコンパートメントアナリシスを適応し推定することができる。その結果によると，アルツハイマー病の頭頂葉では主にグルコース6 磷酸への転換を触媒するグルコース6 磷酸化酵素の活性が低下していることが明らか

かになった³⁾。

c. 矢状断・冠状断再構成像

PET スキャナーの最大の欠点は空間分解能が低いことである。アルツハイマー病の記銘力障害の原因が大脳皮質の機能障害によるのか，側頭葉内側面にある海馬の障害によるのかは興味ある問題であるが，通常のPET 像では海馬を同定することが困難である。われわれは補間スキャンを用いて連続した軸断層像をとり，それらから冠状

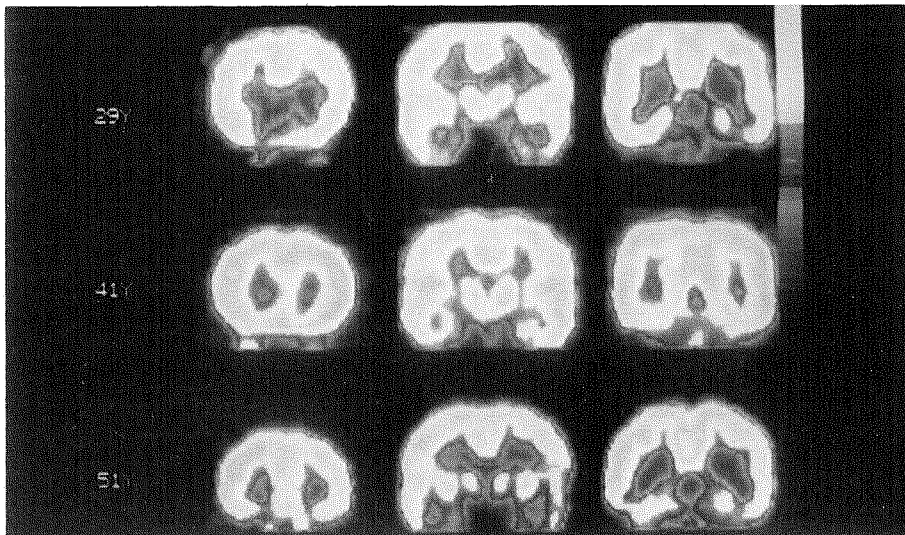


図 2 正常者の画像再構成像(前額断)
左：前頭部を含む面。中：海馬を含む面。右：頭頂部を含む面。

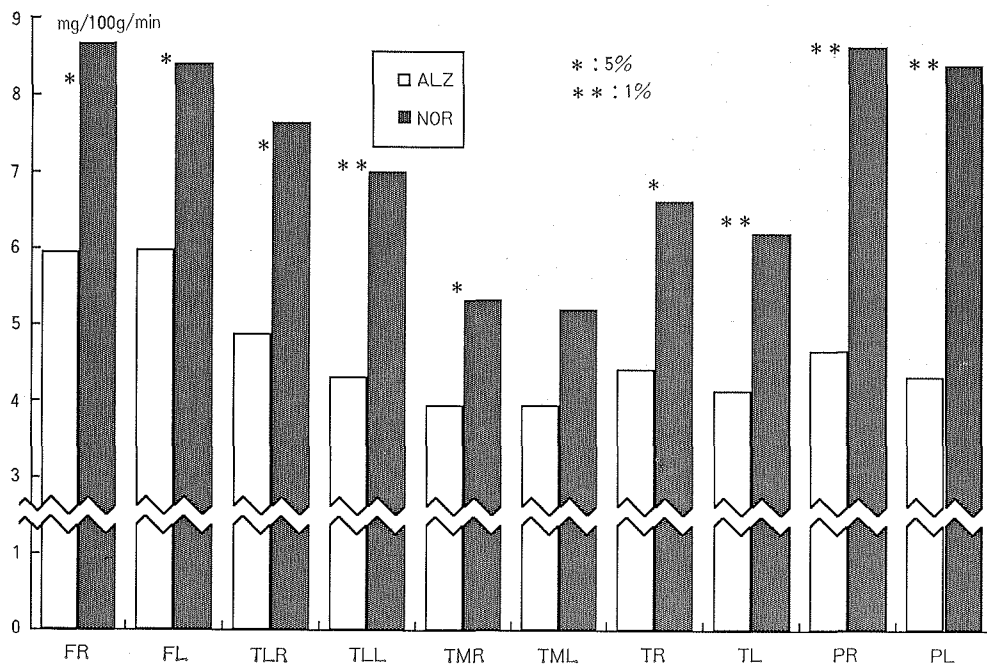


図3 画像再構成像から求めたアルツハイマー病と正常者のブドウ糖代謝率

側頭葉内側面の代謝には正常者とアルツハイマー病で大きな差がない。頭頂部には著しい有意差がある (FR: 前頭部右, FL: 前頭部左, TLR: 側頭部外側右, TLL: 側頭部外側左, TMR: 側頭部内側右, TML: 側頭部内側左, TR: 側頭部右 (TLR+TMR), TL: 側頭部左 (TLL+TML), PR: 頭頂部右, PL: 頭頂部左。NOR: 正常者, ALZ: アルツハイマー病)。

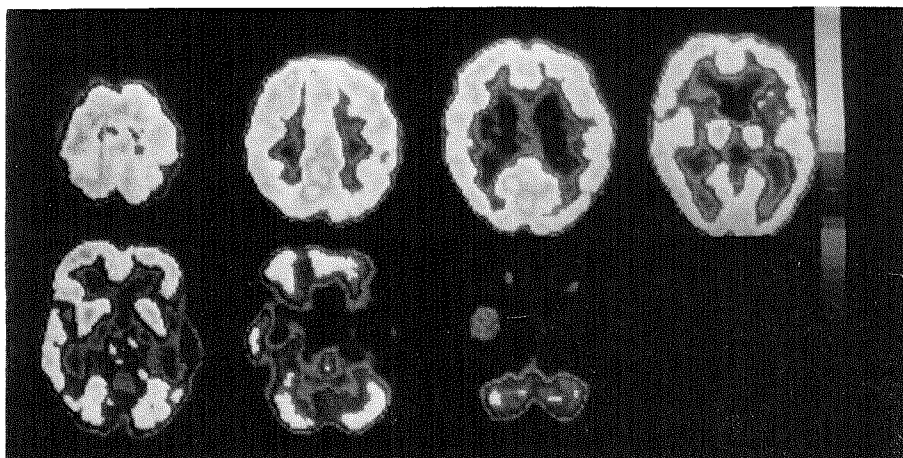


図4 進行性失語症のブドウ糖代謝
左側頭葉が選択的に低下している。

断、矢状断の断層像を再構成した (図2)。正常者と比較すると海馬を含む側頭葉内側面の代謝はあまり著明な低下がなく、頭頂部の低下と側頭葉でも外側面の低下が明らかであった。このことは必

ずしも海馬がアルツハイマー病の記憶力障害に無関係ということの意味するものではないが、一義的な障害はやはり頭頂葉にあるように思われる (図3)。

4. 進行性失語症

1982年 Mesulumらは、アルツハイマー病と異なり痴呆を示さず進行性にさまざまなタイプの失語症を呈する症候群が存在することを報告した。そのため progressive aphasia without global dementia と呼ばれる⁴⁾。

代謝パターンの特徴は、言語中枢である左側頭葉を中心とした低下が特徴的で、一部の症例では左頭頂葉にも代謝の低下が見られる。しかし、右半球はほとんど代謝に異常が見られない。代謝の面から考えると、片側の大脳半球のみの障害のため明らか痴呆症状を生じないと理解される(図4)。

5. おわりに

各種痴呆疾患の鑑別に PET をはじめとする核医学の検査が有用となり、臨床診断にも役立つところえきている。将来的にはさまざまな神経伝達物質の状態を把握できるようになることが期待される。

参考文献

- 1) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann Neurol* 6: 371-388, 1979
- 2) Frackowiak RSJ, Lenzi G-L, Jones T, Heather JD: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography: Theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 4: 727-736, 1980
- 3) Fukuyama H, et al: Glucose metabolism and rate constants in Alzheimer's disease examined with dynamic PET scan. *Acta Neurol Scand* (in press)
- 4) Mesulum M-N: Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 11: 592-598, 1982

痴呆と脳循環代謝

Cerebral Circulation And Metabolism In Dementia

国立循環器病センター内科 脳血管部門/部長

澤田 徹*

1. はじめに

一般に、頭の働きが鈍くなった状態をさして「頭の血のめぐりが悪い」ということがあるが、これはある意味では真実であり、実際に痴呆状態になると脳血流量が低下していることが多い¹⁾。しかし、その病態に関してはまだ不明な点が残されており、また、痴呆の原因疾患によっても脳循環動態の変化が微妙に異なる。そこで、正常成人の脳循環代謝動態、痴呆患者にみられる脳循環障害、ならびに動物モデルを用いた実験の成績を紹介し、痴呆の脳循環代謝について私見を簡単に述べてみたい。

2. 正常状態における脳循環動態

a. 正常な脳循環代謝動態

正常成人の安静時における脳血流量（以下、CBFと略す）は、脳重量 100g について 50~60 ml/分といわれている。正常成人の脳重量を1,300~1,400g とすれば、全体で1分間に700~900mlの血液が脳を灌流していることになる。この血流量は心拍出量の1/6、すなわち全身血流量の約15%に相当する。脳重量は体重の2%前後であるから、脳は他の組織に比べてかなり単位重量当たりの血流量が多い組織ということが出来る。脳の血管床は約 130 cc であるから、脳内の血液は1分間に5~7回入れ替わっていることになる。したが

って、脳内の血液循環時間は10秒前後である。このような CBF を全体としてみた場合、非常に恒常性が高く、覚醒時でも睡眠時でもほとんど変化しない。また、「脳循環の自動調節能」として知られているように、血圧変動などの脳にとっては外因的な循環動態に影響を及ぼす要因が変動しても、その変動が生理的な範囲内であれば CBF は変化しない。これは、脳は頭蓋という硬い容器の中に密閉されており、体積を変化させることが許されていない状態にあることから、組織内の血液量の増減も構造的に制限されているからである。また、脳酸素消費量とブドウ糖消費量はそれぞれ脳重量 100g 当たり 3.5ml/分および 5.5mg/分前後とされている。

b. 脳における血流分布

上に述べたことは、脳全体を一つの臓器としてみた場合の話である。しかし、脳組織内の血流分布は決して一様ではない。

主として神経細胞体からなる灰白質と神経線維からなる白質では血流量が異なり、前者は 100g について 80ml/分前後であるのに対し、後者は 25ml/分前後と少ない。これは、神経細胞体と神経線維では必要エネルギーのレベルが違うことから、代謝量が異なり、血流に対する需要にも差があるためと考えられている。すなわち、解剖学的に全体の血流量を大幅に増減できない状態にある

*Tohru SAWADA, M.D.: Chairman, Cerebrovascular Division, Department Of Medicine, National Cardiovascular Center, Suita.

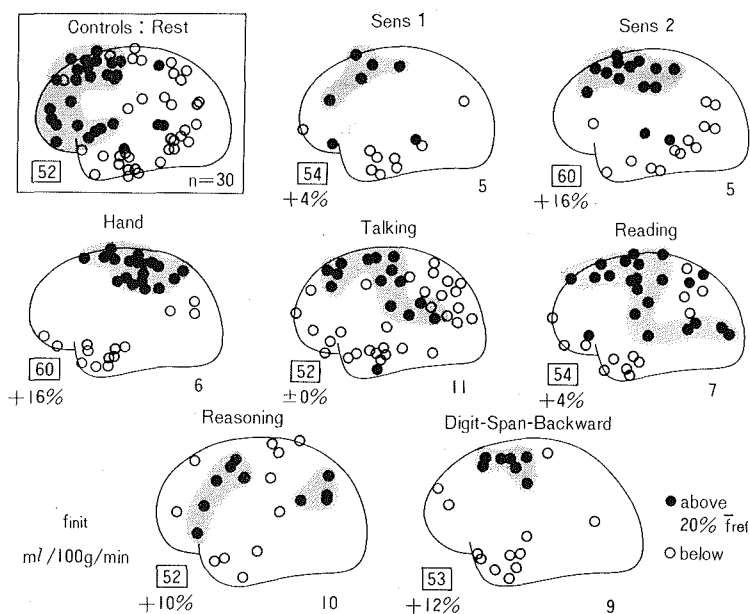


図1 大脳活動とrCBFの変化 (Ingvar)

脳の場合、きわめて効率よく限られた血流を分布させているということが出来る。このような効率的な血流の配分は、神経細胞の興奮に伴って代謝活性が変化した場合にもみられる現象である。図1は各種の脳興奮状態における局所脳血流量 (regional CBF: 以下、rCBF と略す) をみた Ingvar²⁾ の成績であるが、安静臥位で閉眼した状態では前頭葉優位 (hyperfrontality) に血流が分布している。各種の負荷をかけてrCBFを測定すると、その時の大脳の興奮状態に応じてrCBFの分布に変動がみられる。たとえば、痛みのような感覚刺激を与えると、前頭葉のrCBFが減少し、それより後方の部分のrCBFが増加している。また、手を動かすという負荷をかけると運動領域から後方にかけて血流が増える。いずれの場合も全体の血流量には大きな変化はなく、脳内の血流量の分布が変わって各部分のrCBFが増えたり、減ったりしている。この事実に示されているように、脳組織は部分的な活動に応じて組織内の血流が変動することがわかる。このように、脳の機能と血流量とは密接な関係があり、脳の活性と coupling して血流量が変動する。

c. 脳の機能と血流との coupling

脳の機能と血流の coupling の機序は、次のよ

うに説明されている。周知のように、神経細胞は非興奮時には細胞膜が分極状態にあるが、何らかの刺激が加わり興奮すると脱分極の状態になる。ついで再分極するが、これらの過程でエネルギーが消費され、ATPなどのエネルギー物質が減少するため、エネルギー代謝すなわち解糖系の代謝活性が賦活される。それに伴い、CO₂や乳酸などの酸性代謝産物の産生が増大し、組織およびその中の細動脈壁内のpHが低下する。「CO₂反応性」として知られているように、脳血管はpHの低下に対して敏感に反応して拡張するから、その部分は血流が増加することになる。神経細胞内のエネルギー状態が元に戻るとエネルギー代謝活性も再び元の状態になることに加え、増加した血流のために代謝産物のクリアランスも大きくなるから、組織内の酸性代謝産物は急速に減少し、pHが上昇する。このため、拡張していた脳血管も元の状態になり、rCBFも旧に復する。したがって、脳内のrCBFの部分的な変動はその部分の組織活性を反映するものと考えられ、図1のように、この現象を利用して各種の脳機能に関与する大脳皮質の責任部位を知る試みも可能となるわけである。

表 1 Alzheimer 型痴呆の CMRgl 低下部位 (PET による)

報告者	疾患	例数	CMRgl 低下部位
Benson et al (1963)	DAT	8	全般的 (-49%)
Chase et al (1983)	AD	17	頭頂葉後部で著明 (-30%)
Ferris et al (1983)	SDAT	24	全般的 (-18~30%)
Friedland et al (1983)	DAT	10	側頭・頭頂葉皮質, 両側性
Kuhl et al (1983)	AD	6	頭頂葉, 側頭葉の外側
Haxby et al (1985)	AD	10	前頭葉, 頭頂葉, 側頭葉連合野
Chawluk et al (1985)	DAT	17	頭頂葉下部, 側頭葉連合野

CMRgl 脳ブドウ糖摂取量

3. 痴呆患者の脳循環代謝

痴呆をきたす基礎疾患は多彩であるが、臨床的には Alzheimer 病などの変性疾患によるものと脳血管障害が基礎にある血管性痴呆がもっとも問題となる。以下、この両者について、脳循環代謝動態の変化を簡単にまとめてみたい。

a. Alzheimer 型痴呆

Alzheimer 病 (Alzheimer's disease: AD) は、初老期に始まる進行性の疾患であり、より高齢者における Alzheimer 型の痴呆 (senile dementia Alzheimer type: SDAT と略す) と区別されることもあるが、病理組織学的には共通の所見が少ないことから、最近では一括して取り扱われることが多い。いずれにしても、大脳半球の後半部すなわち中心溝より後方の頭頂葉, 側頭葉, 後頭葉の神経細胞が脱落し, 萎縮するのが特徴的である。最近の positron emission tomography (PET) による検討では、表 1 に示すように、側頭・頭頂を中心として脳のブドウ糖代謝活性が著明に低下していることが知られている。また、PET や single photon emission computerized tomography (SPECT) による検討では、血流量も同じ部位で同様に減少していることが知られている。このような循環代謝動態の変化は AD もしくは SDAT の病変部位に一致している。PET や ^{133}Xe 吸入法による血流量の測定は、単位重量当たりの血流量として表現されるから、たとえ萎縮があっても単位重量当たりの血流量が保たれていれば、正常値を示すことになる。したがって、機能と血流の coupling ということからみて、これらの所見は単に組織の萎縮があるというためだけでなく、この部分の機能が低下していることを示すものと考え

られる。

近年、AD もしくは SDAT では各種の神経伝達物質の異常、とくに acetylcholine の減少が問題とされている。これらの患者にみられるエネルギー代謝と神経伝達物質の合成障害との関係についてはまだ十分わかっていないが、神経細胞内で消費されるエネルギーの大半は細胞膜の Na 輸送、すなわち細胞膜の恒常性の維持に使われており、acetylcholine などの合成に必要なエネルギーはきわめて少量であるといわれている (表 2)。したがって、AD や SDAT にみられるエネルギー代謝の低下が原因となって各種の神経伝達物質の合成が阻害されたものではなく、これらの物質の減少に現れているような神経細胞の機能障害が先行し、エネルギー需要が低下したための結果としてみられる現象と考えられる。

b. 脳血管性痴呆

脳血管性痴呆の脳循環代謝障害についても多くの成績が報告されているが、血管障害が基礎にあることから、そのための脳循環障害パターンが前景に出て、「痴呆」そのものの発現に直接関与する脳循環障害像を純粹に抽出して確認することは容易ではない。このため、脳血管性痴呆にみられる脳循環代謝障害の意味づけについては必ずしも意見が一致していない。そこで、脳血管障害例における知能障害と脳循環に関する自験成績を提示し、これらの問題点を検討してみたい。

MRI と CT により基底核周辺に多発性の小梗塞を有する症例 52 例 (男 34, 女 18, 年齢 47~87 歳) に mini-mental state test (MMT) を施行した成績では、平均得点 25.5 ± 5.9 (full score = 30) であった。このうち 41 例では、 ^{133}Xe 吸入法によ

表 2 神経伝達物質のエネルギー利用率 (Bachelard, 1975)

反 応	脳 含 量 (nmol/g)	生体内回転率 (nmol/g/min)	エネルギー消費率 (as ATP, nmol/g/min)
ATP 合成	3,000	12,000	—
Na 移送	55,000	ca 5,000	ca 2,500
ACh 合成	10~35	0.5~2.0	0.5~2.0
神経 amine 合成	2~6	0.02~0.2	0.1~1.5

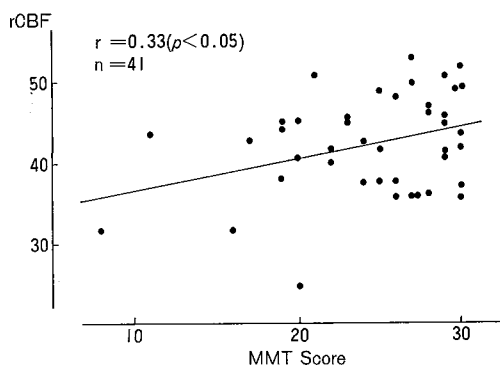


図 2 MMT 成績と rCBF (ISI) との関係

り rCBF の測定を行い、MMT 成績と対比してみたのが図 2 である。大脳半球の平均 rCBF と MMT の成績との間には有意の正相関が認められている。すなわち、知的能力が低いものほど rCBF は低下している。しかし、rCBF の局所的な分布は多彩で、MMT 成績の低下に関連した一定の血流分布異常の傾向は認められなかった。さらに 30例については ¹²³I-iodo-amphetamine を用いた SP-ECT の血流分布画像を検討したが、やはり基礎にある血管障害によって修飾され、AD や SDAT にみられるような一定の血流低下領域を確定することは困難であった。その理由としては、各症例毎に梗塞部位が異なっており、障害血管にも部位的な違いがあり、このことが血流障害の分布に影響するためと考えられる。むしろ、AD や SDAT に比較して血管性痴呆における局所脳血流の変動は多彩であることが特徴ともいえる。そこで、MMT の検査項目を要素別に、主として記憶障害をみるもの、主として見当識障害をみるもの、主として言語機能をみるものに分け、おのおのの障害と血流分布異常を対比してみた。表 3 は高度の記憶障害があるものの各領域の血流変化を左右別にみたものであるが、症例によりかなり異なっ

ていることがわかる。表 4 は見当識障害が高度なものについて同様の検討を行ったものである。症例数が少ないため確定的な結論は出せないが、共通してみられるのは右側頭・頭頂葉の血流低下であった。いずれの場合も後頭葉の血流低下は軽く、AD や SDAT と異なり、むしろ前頭葉の循環障害の方が強い傾向が認められる。とくに記憶障害、見当識障害がともに高度であった症例では前頭葉の血流低下が他の部位より著明であった。

c. 白質病変と知的機能障害

血管性痴呆の大部分はいわゆる多発梗塞性痴呆であるが、白質病変を主体とする Binswanger 病も血管性痴呆の一つとされている。Binswanger 病の病態については現在まだ十分解明されていないが、CT や MRI では大脳半球内の白質の萎縮と CT 上の X 線の低吸収が知られている。Hachinski ら³⁾は、CT 上にみられる白質の X 線低吸収状態を“leuko-araiosis”と名づけ、この所見は痴呆の発現と密接な関係があることを強調した。そこで、基底核もしくはその周辺の多発性脳梗塞を認める患者について、MRI の T₂ 強調画像における側脳室周囲の高信号病変、すなわち periventricular high intensity (PVH) をその程度によって grade 1 から grade 3 に分け、MMT による知能障害程度と rCBF の値とを比較検討してみた。図 3 に PVH の所見と MMT の成績との関係を示す。PVH の各 grade 別の MMT 成績は、29.7、25.2、22.8 と PVH の程度が強くなるに従って平均値が低下し、grade 1 と 2、grade 1 と 3 の間には推計学的な有意差 (p < 0.05) が認められた。また、同様の検討を rCBF についてみた結果を図 4 に示す。各 grade 別の rCBF の平均値は 44.9 ± 5.5、41.5 ± 4.8、39.3 ± 7.9 と PVH の程度が強くなるに従って rCBF が低下しており、grade 1 と 3 との間には有意の差 (p < 0.05) が認

表 3 記憶障害例における ICBF の減少部位

症例	前頭葉		側頭葉		頭頂葉		後頭葉	
	R	L	R	L	R	L	R	L
K. I.	↓	↓	↓		↓			
T. I.*	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
T. I.				↓		↓		
S. I.		↓		↓				↓
Y. T.			↓		↓			

* 全要素障害

められた。この結果からみる限り、Hachinski らのいうように、いわゆる“leuko-araiosis”があるものは知能障害が強いといえることができる。しかし、“leuko-araiosis”が具体的に何を意味するかについてはまだわかっていない。自験例における剖検所見では、白質の萎縮と神経線維の消失ならびに脱髄を疑わせる所見がみられ、Binswanger 病の所見と類似していた。この変化が血管障害に基づくものか否かを判断する資料は現時点では乏しいが、Inzitari ら⁴⁾は、“leuko-araiosis”の陽性率を各痴呆病型毎に検討し、多発梗塞性痴呆では 100% であるが、AD では陽性率が 32.6%、痴呆のない対照例では 10.9% にしかすぎず、また、陽性例では脳血管発作の既往歴をもつものが陰性例の 4 倍 (17.4% 対 4.4%) であることから、“leuko-araiosis”は循環障害と密接な関係があるとしている。したがって、このような白質変化にはやはり先行する血流障害が密接に関係していることが推定され、血管性痴呆の発現にも関与していることを強く示唆する所見と考えられる。

表 4 見当識障害における ICBF の減少部位

症例	前頭葉		側頭葉		頭頂葉		後頭葉	
	R	L	R	L	R	L	R	L
S. M.		↓	↓		↓	↓		
K. I.	↓	↓	↓		↓			
T. I.*	↓	↓	↓	↓	↓	↓		

* 全要素障害

4. 動物モデルにおける成績

動物に実験的な痴呆モデルを作成しうるか否かは問題のあるところであるが、虚血動物モデルの中には「痴呆」に類似した行動様式をとるものが見られることがある。われわれは砂ネズミの両側内頸動脈に高度の狭窄を作り、慢性的な低脳灌流状態にしたモデルを使って、学習試験の成績を追跡している。まだ、試行的な段階であるが、血管性痴呆モデルの一つになりうるとも考えられるので、その成績の一部を紹介する。

砂ネズミの両側内頸動脈に特製のクリップをかけると、脳血流を正常状態の 80% 位に落とすままにしておくことができる。この状態ではとくに四肢の運動麻痺などの神経症状は出現しないものが多い。正常砂ネズミに能動的逃避反応を学習させると、10日位ではほぼ 100% 逃避反応を示すようになり、その学習記憶は長期間保持される。しかし、低脳灌流砂ネズミではいつまでたっても刺激からの逃避反応を学習獲得することができないものが約半数に認められる。したがって、砂ネズミの場合も脳を低灌流状態にしておくことと知能障害が起こることがあるといえる。このような動物の

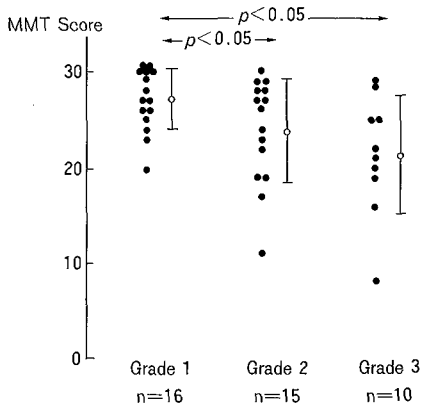


図 3 PVH の程度と MMT 成績

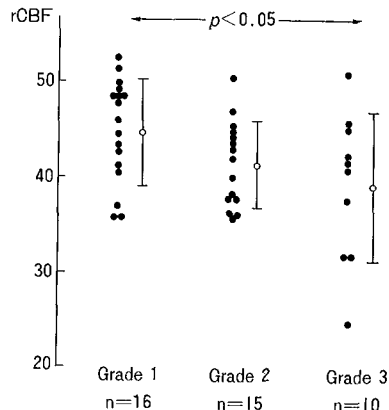


図 4 PVH の程度と rCBF (ISI)

脳を組織学的に検討してみると、脳室が拡大し、大脳皮質の細胞脱落と萎縮が認められる。しかし、虚血状態にする前に同様の学習を行い、記憶が完成したのちに虚血状態にした場合は、新しい事象の記憶は障害されているが、一度獲得した記憶の消失はみられない。獲得した記憶の消失がない点はヒトの痴呆にみられる記憶障害とは異なる面もあるが、記銘力障害とは類似しており興味深い。

5. まとめ

以上、痴呆の脳循環代謝について、主として血管性痴呆の脳血流動態の変化を中心に概略を述べた。脳の機能と代謝、血流とは coupling して変動するから、脳機能障害があると脳血流は減少する。しかし、血流が低下すると脳組織に器質的变化を起こすこともまた事実であり、そのために知能障害が起こることもありうる。したがって、痴呆患者にみられる脳循環代謝の低下は、脳機能障

害の結果としての現象であるのか、あるいは、脳機能障害の原因となるものであるのかは症例によって異なるものと考えなければならない。AD や SDAT における脳循環代謝の低下は二次的な変化の意味が大きく、血管性痴呆では基礎にある血管障害の病態を反映する面が強いともいえる。

参考文献

- 1) 澤田 徹: 老年期痴呆の脳循環代謝, 脳と神経 **39**: 35-47, 1987
- 2) Ingvar DH: Pattern of brain activity reviewed by measurement of regional cerebral blood flow. In Brain Work (ed. by Ingvar DH, Lassen NA), Munksgaard, Copenhagen, pp 397-413, 1975
- 3) Hachinski VC, Potter P, Mersky H. Leukoaraiosis. Arch Neurol **44**: 21-23, 1987
- 4) Inzitari D, Diaz F, Foz A, et al: Vascular risk factors and leuko-araiosis. Arch Neurol **44**: 42-47, 1987

動物実験でみる学習と記憶

Learning And Memory In Animal Experiments

群馬大学医学部附属行動医学研究施設行動分析学／教授

田所 作太郎*

1. はじめに

痴呆治療薬の開発は、いまや焦眉の急であり、社会的要請でもある。しかし、この熱い期待を満足する薬剤はまだ登場していない。現在、有効性が示唆される市販の薬剤は優に30余にのぼるが、残念ながら高齢化社会の中で増加の一途をたどる痴呆性老人に歯止めがかかっているとは思えない。

痴呆治療薬の開発が進展しない原因の一つに、前臨床段階における薬効薬理の検討不備があげられる。痴呆患者に見られる知的障害に対応する行動変化を動物実験でどう把握し、スクリーニング法や脳障害モデルをどう確立すべきか、私達は絶えず悩んできたが、未だ結論を得るに至らず深く反省している。

痴呆治療薬としての可能性を持つ薬剤の検討のため、受動的回避反応をはじめと多くの試験法が使われてきた。いずれも原理が簡明で操作し易

くできている。しかし、それだけに落とし穴も大きい。この際、結果を急ぐだけではなく、より科学的な検討を可能にするため、もう一度動物実験方法を見直すのも無駄ではないであろう。

2. なぜ学習し記憶するのか

学習と記憶とは密接不可分であり、学説によっては学習を記憶の中に含めたり、逆に記憶を学習の一過程としたりする。本稿では両者を並記することにする。

さて、学習・記憶は高次の脳機能であり、環境に順応し、円滑に生活するため絶対に必要なものである。猛獣の調教やペットの訓練からも想像できるように、究極にはアメとムチによる訓練によって学習・記憶が進む。つまり報酬を得るためと、嫌悪すべきものを避けるという二つの動因に煎じ詰められる。図1には記憶のプロセスをまとめているが、ここでは最初のステップに学習（記

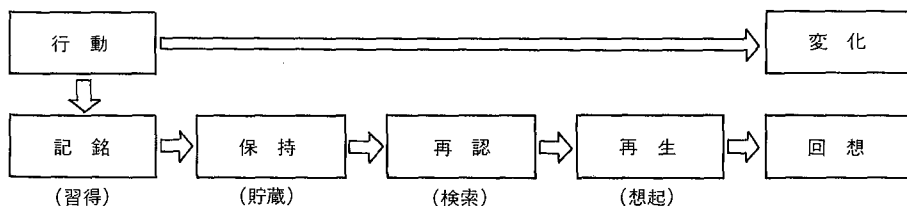


図1 記憶のプロセス

*Sakutaro TADOKORO, M.D.: Professor, Department of Psychopharmacology, Behavior Research Institute, Gunma University School Of Medicine, Maebashi.

表 1 学習・記憶試験の種類

ア メ	正強化行動	遅延見本合せ実験 各種迷路実験 各種オペラント実験
ム チ	負強化行動 罰行動	能動的回避実験 受動的回避実験

銘)をあげている。このステップの一つでも支障をきたせば学習・記憶は障害される。

新たに学習・記憶が生じると、行動が変わる。動物は言葉を話さないで、学習・記憶は行動の変化で観測される。しかし、動物の行動は観察者が期待するほど単純ではなく、きわめて気まぐれで不安定である。

3. 学習・記憶試験の種類

できるだけ正確に動物の学習・記憶を観察するよう先人達は試験方法をさまざま工夫してきた。表 1 は代表的な試験方法をあげ、図 2 に図示している。スクリーニングや薬効検定用の方法は、操作が簡単で経費がかからず、素人でもすぐ実施可能であったほうがよい。しかし、いやしくもヒトの知的能力に関連づける内容が慎重な基礎的検討を省略し機械的に実施できると考えるのは軽率である。また、一方法だけで複雑な学習・記憶のすべてを代表させることはできない。

われわれ自身の学習・記憶を思い起こしても、短期と長期の記憶が存在することは疑いないし、高度な抽象的・哲学的なものから日常生活上の学

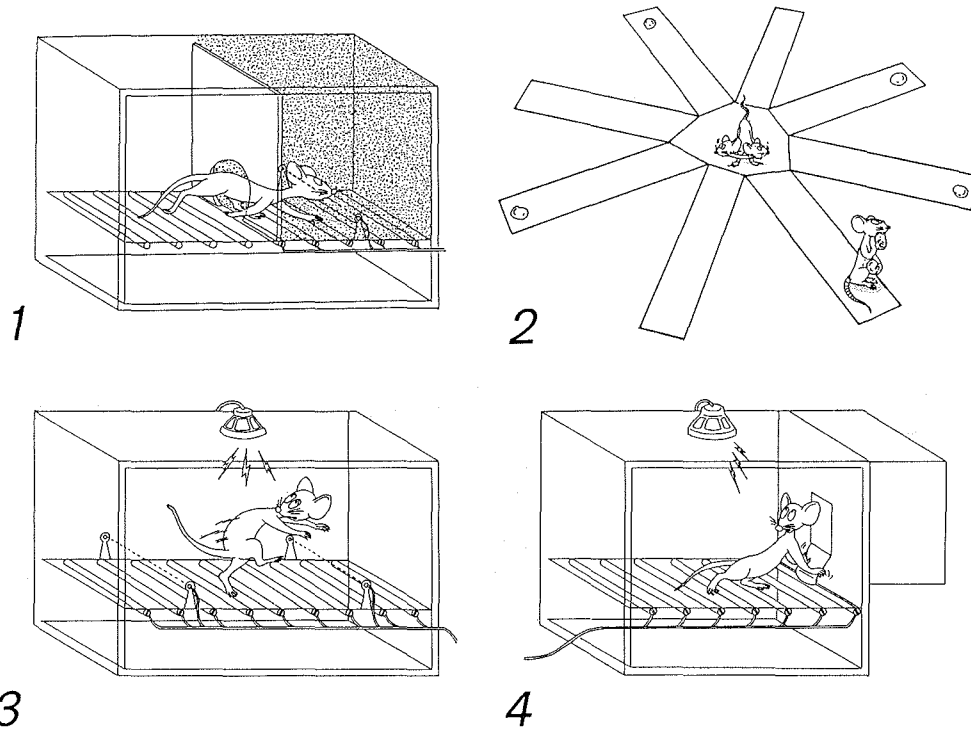


図 2 各種学習・記憶試験

1. 受動的回避反応：動物が明箱から暗箱に入ると電気ショックにかかる。1度ショックにかかるとう明箱から暗箱へ入る時間(潜時)が延長する。潜時を記憶の指標とする。
2. 放射状迷路試験：8本のアームの先に餌がある。動物は1度入ったアームに入ることなく能率的に餌を摂取することを学習・記憶する。
3. 能動的回避反応(シャトル型)：ブザーの警告提示があると、動物は左右に移動することで電気ショックにかからないことを学習・記憶する。
4. 能動的回避反応(レバー押し型)：ブザーの警告提示があると、動物はレバーを押して電気ショックを回避できることを学習・記憶する。

表 2 学習・記憶試験成績が変化すること

動物側 (実験前)	動物種, 系統, 購入先 先行条件, ハンドリング 飼育条件
測定側 (実験中・後)	実験機器, 指標, 解析方法 課題, 実験環境

習・記憶,あるいは自転車の乗りかたまで,特徴を異にする学習・記憶の範囲は非常に広いことが想像できる。ヒトはまた事象を言語化し整理して脳に貯えることができるが,動物では不可能である。ヒトでも動物でも学習・記憶には課題によって得手不得手が生じる。動物実験の結果がヒトのどんな学習・記憶に対応するのか私達はしばしば当惑するのである。こう考えていくと,もし痴呆治療薬が開発されても,1薬剤で各種の知的障害をカバーすることはとてもできないと思う。

4. 不安定でときに逆転する実験成績

学習・記憶試験の成績ほど安定性と再現性に乏しいものはなく,私達はどれほど困惑したことであろう。とくに動物種差,系統差,実験のやりかた,課題による差などによって成績は大きくばらつき,時には成績が逆転することも稀ではなかった。これらの一つ一つについて詳述する余裕がないので,表2にまとめることにする。

脳の障害モデルを使用した実験でも同じことである。たとえば痴呆とコリン作動性神経系との相関が注目され,コリン性遮断薬であるスコポラミンで起こる健忘と,コリン性アゴニストであるフィズチグミンによる改善効果の報告がよくみられるが,用量や投与のタイミング,さらに実験指

表 3 検討課題

1. 学習・記憶に直結した行動の抽出
2. 結果の安定性・再現性の確認
3. 複数試験の成績相関の検討
4. より合理的な学習・記憶試験法の開発
5. 試験成績と脳障害の形態学および機能的相関の検討
6. 薬剤投与のタイミングと試験成績

標によっては,成績はしばしば逆転する。また,スナネズミの脳虚血実験でも形態学的変化と同調しない学習・記憶試験の結果がしばしば得られ,さらに時期を変えて同一実験を施行する度に成績は大きくばらつく。

5. おわりに

いささか説明不足で残念であるが,私達が今後系統的に検討したいと考えている事項を表3にまとめる。とにかく腰を据えて学習・記憶試験のシステム作りをしたいと思っている。

研究協力者: 栗原 久, 林 哲, 篠田元扶, 梅津豊司, 貴船 亮, 原口裕文, 古澤研二, 平手譲二, 斎藤孝史

参考文献

- 1) 田所作太郎・編: 抗痴呆薬の探求. 星和書店, 東京, 1985
- 2) 神経精神薬理編集委員会・編: 抗痴呆薬開発のストラテジー. 星和書店, 東京, 1988
- 3) 酒田英夫, ほか: 特集/老化と記憶. Dementia 3(2), 世界保健通信社, 大阪, 1989

第3回中・四国老年期痴呆研究会

The 3rd 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 TERAOKI, 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)

痴呆の臨床と病理

Clinicopathology Of Dementia

山口大学医学部神経内科／教授

森松 光紀*

1. はじめに

痴呆の臨床病理研究における究極の目的は、患者の臨床所見から痴呆化の原因を突き止めることにある。特に老年期痴呆の2大要因であるAlzheimer型痴呆と血管性痴呆の鑑別が重要である。このための診断基準として、DSM-III-R、NINCDS-ADRDA、Hachinskiの虚血スコアなどが工夫されている。しかし、両痴呆型が共存する混合型痴呆まで考えるならば、これらの診断基準はあまり役に立たない。高齢になればなるほど、この混合型痴呆が問題になる。また、筆者はこれまでの経験から、剖検は脳の終末像を検出するに過ぎず、痴呆化の過程追求には限界があると考えている。今後は、痴呆の成因を示す客観的指標を臨床レベルで見出すことが重要である。

2. 自験例についての分析

筆者が既に報告した¹⁾、老人病院における連続剖検146例(死亡年齢50歳以上)を提示する。これらは痴呆61例、非痴呆55例、境界型19例、その他(臨床情報不足)11例から成っていた。当然ながら、痴呆の出現率は加齢に伴って増加していた(図1)。これらの剖検脳について、脳血管障害は連続スライスから肉眼的な梗塞巣の部位と大きさを調べた。Alzheimer型病変(Alzheimer神経原線維変化、老人斑、amyloid angiopathy)については、脳海馬領域(海馬、Subiculum、海馬傍

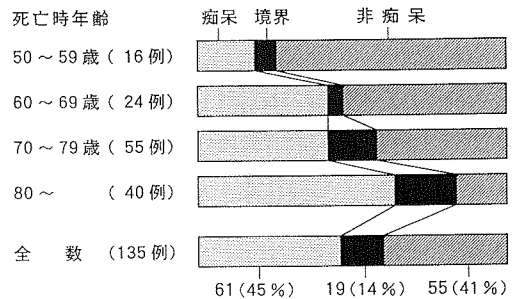


図1 連続剖検135例における痴呆の有無

回、内側後頭側頭回を含む一定領域の厚さ6 μ 切片)における出現数を、アミロイド染色に用いられるthioflavine T蛍光染色により検索した(図2)。痴呆を含む全症例における上記形態変化の出現頻度と量は加齢とともに増加した(図3)。非痴呆患者にみられた梗塞巣およびAlzheimer型病変の程度を「なし～軽度」とし、それを越えるものを「高度」として、「高度」変化は痴呆化の原因とみなした。また、それに基づいて痴呆患者61例を血管障害型20例、変性(Alzheimer)型22例、混合型(両種変化とも痴呆を生ずるに十分なもの)15例、その他4例に分類した(表1)。血管型、変性型、混合型が痴呆患者に占める割合は、加齢に伴い血管型は減少、変性型は増加し、混合型は著変がなかった(図4)。

因に、脳の海馬のAlzheimer型病変は健常人にも出現するので、痴呆化の指標にならないと

*Mitsunori MORIMATSU, M.D.: Professor, Department Of Neurology, Yamaguchi University School Of Medicine, Ube.

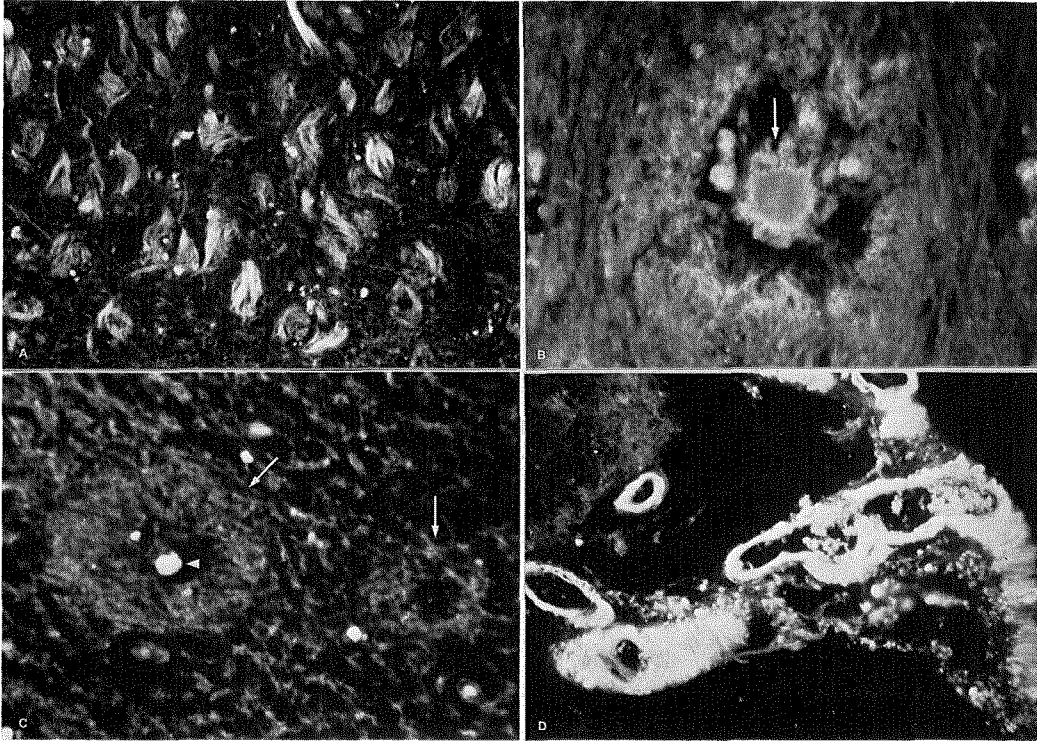


図 2 Thioflavine T 蛍光染色による Alzheimer 型病変

A: Alzheimer 神経原線維変化 (×200), B: 中心核 (矢印) をもつ巨大な典型的老人斑 (×400), C: 神経細胞 (矢頭はリボスチンの蛍光) の周囲に形成された, いわゆるびまん性老人斑 (矢印) (×400), D: 髄膜動脈の amyloid angiopathy (×100)。

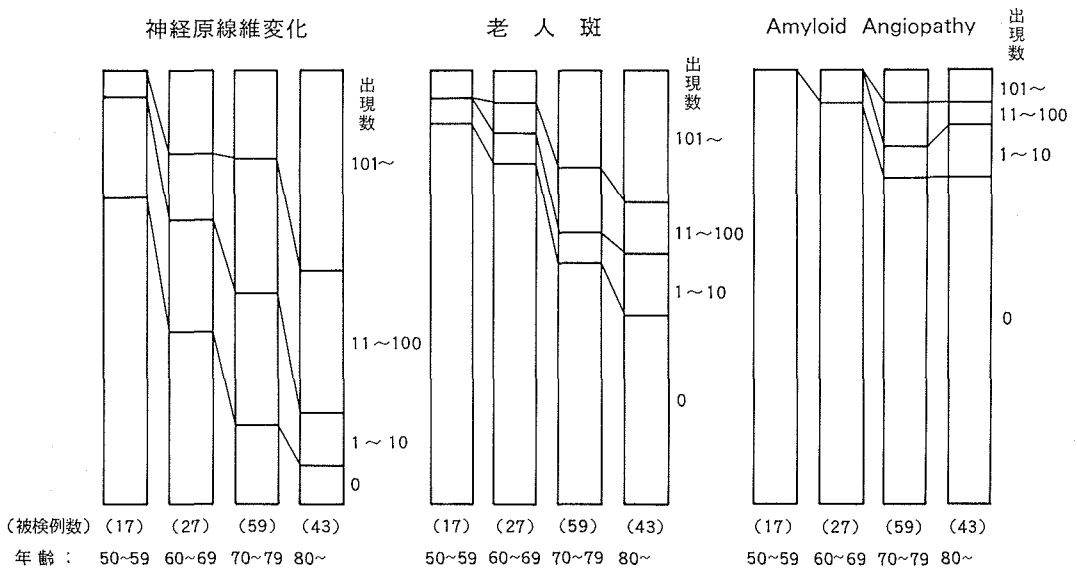


図 3 加齢に伴う老人性変化の出現量—海馬領域—

表 1 連続剖検例における痴呆の有無と病理変化
[痴呆群 (61 例)]

退行変化	血管障害	
	なし～軽度	高 度
なし～軽度	4 (7%) [その他]	20 (33%) [血管障害型]
高 度	22 (35%) [変性型]	15 (25%) [混合型]

する考えもあるが、側頭葉内側部を広汎に検索した場合は痴呆の原因推定に役立つというのが筆者の結論である。従来、Bodian 銀染色によって老人性変化を議論している論文が多いが、山口ら²⁾

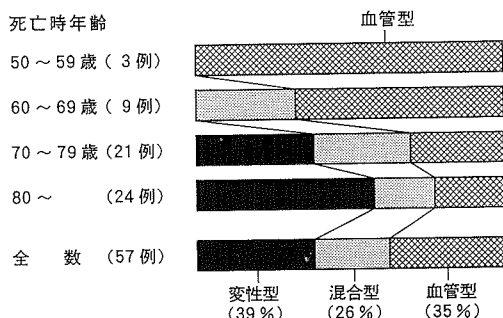


図 4 痴呆患者 57 例における痴呆化の原因

は、この方法が老人斑の検出にはきわめて不十分であることを示した(表 2)。Thioflavine T 染色

表 2 各種染色法による老人斑の検出率—海馬傍回—

症 例	年 齢	平 野 法	PAM 染色	Bodian 染色	β 蛋白染色
1	75	573 (100%)	143%	60%	133%
2	79	442 (100%)	98%	8%	95%
3	81	342 (100%)	97%	23%	94%
4	82	273 (100%)	100%	11%	101%
5	82	297 (100%)	99%	68%	109%
平均	80	385 (100%)	108%	34%	106%

(山口, ほか: 臨床神経 28: 688-694, 1988)

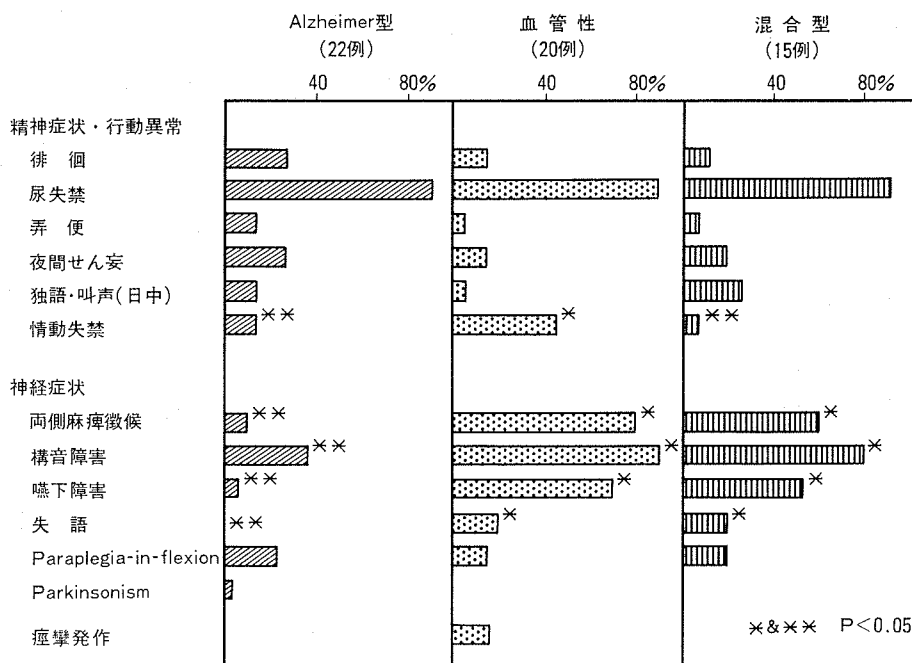


図 5 Alzheimer 型, 血管性および混合型痴呆 (病理変化に基づく分類) の臨床症状

表 3 変性型痴呆 22 例の痴呆化の経過
(男 7 例, 女 15 例; 死亡時年齢 平均 81 歳)

緩徐進行型	16 例 (73%)
身体疾患の経過中に顕症化	6 例 (27%)
1. 脳梗塞後	2 例
2. TIA (drop attack) 反復中	1 例
3. 心不全	2 例
4. 肺炎	1 例

表 4 血管障害型痴呆 20 例の痴呆化の経過
(男 13 例, 女 7 例; 死亡時年齢 平均 71 歳)

脳卒中との関係が明瞭	14 例 (70%)
脳卒中との関係が不明瞭	6 例 (30%)
1. 脳卒中後 3~4 カ月より痴呆化	2 例
2. 血管性パーキンソニズム	1 例
3. 脳卒中なく緩徐進行	3 例

表 5 臨床診断と病理診断の一致率

1. Mölsä ら (1985) 58 例

臨床診断	病理診断			
	DAT	血管性	混合型	その他
DAT (28例)	20(71%)	1(4%)	3(11%)	4(14%)
血管性 (19例)	6(32%)	8(42%)	2(11%)	3(16%)
混合型 (5例)	2(40%)	2(40%)	1(20%)	0
その他 (6例)	0	0	0	6(100%)

痴呆型の臨床診断基準: Hachinski の虚血スコアで判定。
DAT: 0~4, 血管性: 7~,
混合型: 5~6

2. Wade ら (1987) 65 例

臨床診断	病理診断			
	DAT	血管性	混合型	その他
DAT (39例)	33(85%)	1(2%)	2(5%)	3(8%)
血管性 (4例)	0	1(25%)	3(75%)	0
混合型 (16例)	5(31%)	4(25%)	5(31%)	2(13%)
その他 (6例)	0	0	0	6(100%)

痴呆型の臨床診断基準: Hachinski の虚血スコアに臨床症状と CT 所見を加えて判定。
DAT: 虚血スコア 4 以下, 血管性: 5 以上, 混合型: 5 以上に加えて進行性痴呆などの DAT 様症状を示すもの。

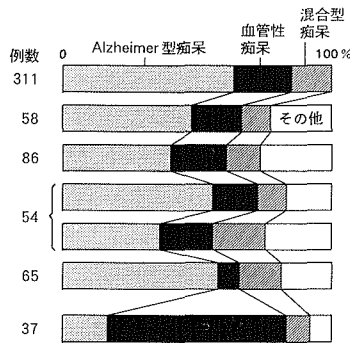


図 6 病理学的検索による痴呆の原因

はび慢性老人斑も検出する鋭敏な方法である (図 2-C)。

これらの病理変化に基づいて分類した 3 痴呆型の臨床症状を比較したのが図 5 である。混合型痴呆の臨床症状は, 精神症状については変性型に, 神経症状については血管障害型に似ており, 混合型痴呆の臨床診断は非常に難しいことがわかる。変性型痴呆にも比較的急性に顕症化する場合があります (表 3), 血管障害型にも緩徐進行型がありうる (表 4)。

3. 文献的考察

最近の prospective な研究 (生存中に精神神経症状を詳細に調べ, 死後の病理変化と対比する方法) でも, 報告者によって病理成績上, 痴呆の 3 型が占める割合は非常に異なる (図 6)。このうち Mölsä らおよび Wade らの臨床診断と剖検成績の比較を示す (表 5)⁹⁾。両報告とも Alzheimer 型痴呆の診断率は比較的よいが, 血管型, 混合型はかなり劣っている。さらに, 彼らの臨床診断基準全体を病理成績と比較すると, Mölsä ら, Wade らの順に sensitivity 60%, 69%, specificity 87%, 90% となり, 特に sensitivity に問題があることが示

されている。

4. 今後の問題

脳血管病巣は最近の MRI の進歩により, 鋭敏に検出できるようになった。しかし, 画像上の病変が痴呆化にどの程度関与しているかの判断は容易ではない。一方, Alzheimer 型痴呆については PET, SPECT, MRI の成績から, 病変が側頭・頭頂葉から始まることが明らかになった。Stage

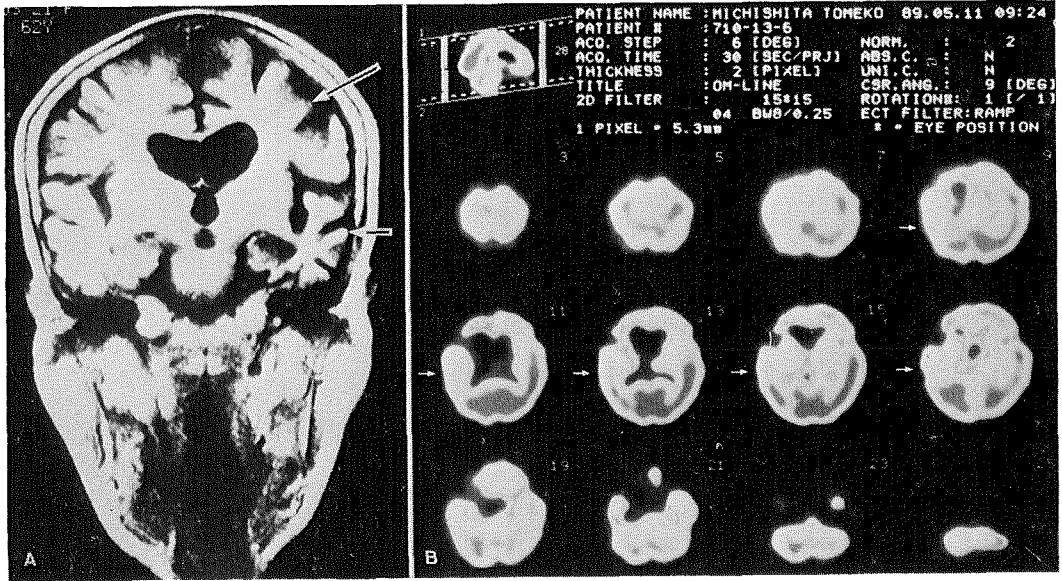


図 7 左半球病変優位型の Alzheimer 病 (62歳, 女性)

A: 海馬を通る冠状断面 MRI (T_1 強調画像)。左頭頂・側頭葉の萎縮 (矢印) が反対側に比べ著しい。
 B: 同症例の水平断面 ^{123}I -IMP SPECT 早期像。左頭頂・側頭葉の血流低下 (矢印) が高度である。

表 6 アルツハイマー病の初期徴候

画像の優位病変	左半球型	右半球型
優位症状	失語	空間失見当 着衣失行
共通症状	記憶障害	記憶障害
長谷川式スケール	↓↓	↓
仮名ひろい (金子)	↓↓	↓
図形模写 (植村)	↓	↓↓

II 以下の Alzheimer 病 (65 歳未満発病) の 6 例に対する筆者らの経験では, PET (SPECT), MRI で認められた病変は, 全例とも左右いずれかが優位であった (図 7)。その優位側により左半球型, 右半球型に分類したが, 前者は初発症状として失語が目立ち, 後者は空間失見当が目立つというごとく, 臨床症候とよく一致していた (表 6)。Alzheimer 病のどの時期から PET (SPECT), MRI 上の変化が証明されるかわからでないが, 早期診断に関するこの面の研究は重要である。

最後に Alzheimer 型痴呆に対し, 血液または髄液でマーカーを発見しようとする試みが続けられている⁴⁾。これについて, acetylcholinesterase, A-68 蛋白, α_1 -antichymotripsin, β 蛋白前駆物

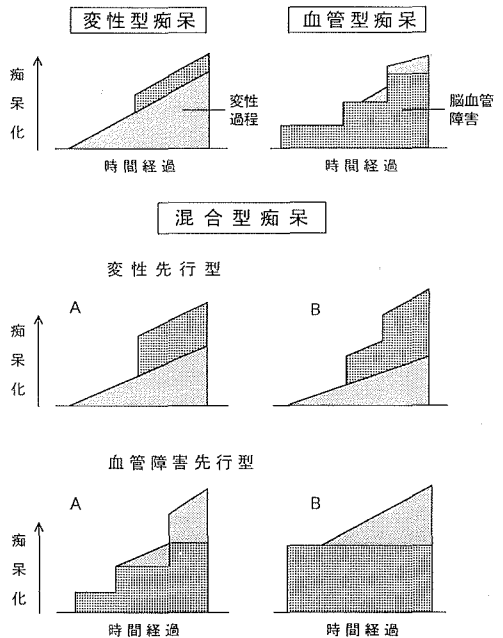


図 8

質などに関する報告があるが, 広く承認されるには至っていない。筆者はかつて, Alzheimer 型痴呆患者の血清に抗グングリオシド抗体を証明した

が⁶⁾、これはおそらく原因というよりも結果であろう。

厳密に言えば、混合型痴呆は脳血管障害または変性障害のいずれかが先行し、その経過中に他方が加わるものである(図8)。したがって、この型の痴呆患者では Alzheimer 型変化がどの時期に始まったかを判定する指標(画像変化を含む)の確立が臨床上、重要といえる。この面の研究がさらに進歩することが望まれる。

参考文献

- 1) 森松光紀: 老年者の痴呆の成因に関する考察—脳の退行変化と血管障害に基づく分析. 日老医誌 12: 41-50, 1975
- 2) 山口晴保, 平井俊策, 森松光紀, ほか: β protein 染色と3種の鍍銀染色法による老人斑の染色性に関する定量的検討. 臨床神経 28: 688-694, 1988
- 3) 森松光紀: 脳血管性痴呆の臨床症状および知能テスト. 老年期痴呆 3: 86-92, 1989
- 4) Boller F, Katzman R, Rascol A, et al (eds): Biological Markers of Alzheimer's Disease. Springer-Verlag, Berlin, 1989
- 5) 森松光紀, 岡本幸市: 脳の老化と退行性神経疾患. 日老医誌 23: 2-10, 1986

パーキンソン病治療の 最近の動向

Current Therapy Of Parkinson's Disease

香川医科大学脳神経外科／教授

大本 堯史*

1. はじめに

パーキンソン病は黒質線状体ドーパミン系の変性を主体とした疾患であるが、進行してさらに加齢による種々の変化が加わると、治療に難渋する場合が多い。近年、北米における deprenyl の臨床治験の結果、モノアミン酸化酵素 (MAO-B) を中心とした酸化ないし過酸化現象が変性の進行に関与している可能性が示唆された¹⁾。これは初期治療の上で有用となる可能性を秘めてはいるが、病態の原因と進行の過程についてはなお不明である。

一方、神経成長因子を中心として種々の神経栄養因子 (表 1) に関する研究が進み、神経再生に向けての治療の開発が可能となりつつある。また、外科的にドーパミン放出組織 (副腎髄質あるいは胎児中脳) の脳内移植の試みも、臨床例において数多く試みられている。このような現状を踏まえて、パーキンソン病に対する治療と最近の動向について述べる。

2. 定位脳手術

パーキンソン病に対する治療は薬物療法 (表 2) が中心となることは論をまたない。しかし、薬物療法による効果が不十分で、著しい振戦が前景となっている症例では定位脳手術が考慮されてよい。

表 1 神経栄養因子 (neurotrophic factor)

1. 神経成長因子 (NGF)
2. 線維芽細胞成長因子 (FGF)
3. 上皮成長因子 (EGF)
4. 血小板由来成長因子 (PDGF)
5. ガングリオシド
6. インシュリン様成長因子 I, II (IGF-I, II)

表 2 薬物療法

1. Anticholinergics
2. L-dopa (combined with DCI)
3. Amantadine
4. Dopamine agonists
 - A. Bromocriptine
 - B. Lisuride
 - C. Pergolide
5. L-threo-DOPS
6. Others

手術適応は、高齢者を除き、振戦が片側性または片側優位の例である。これらの例は術後に薬物の中止ないし減量が可能であり、片側症状を示す hemiparkinsonism の症例の中には長期間治療が不必要となる場合もある。

手術は、選択的第三脳室造影後に視床 VL 核後腹側部 (Vop-Vim 境界部) を目標として、ここに定位的に電極を刺入する (図 1, 2)。目標部近傍において振戦と一致する細胞の群発発射を確認

*Takashi OHMOTO, M.D.: Professor And Chairman, Department Of Neurological Surgery, Kagawa Medical School, Kagawa.

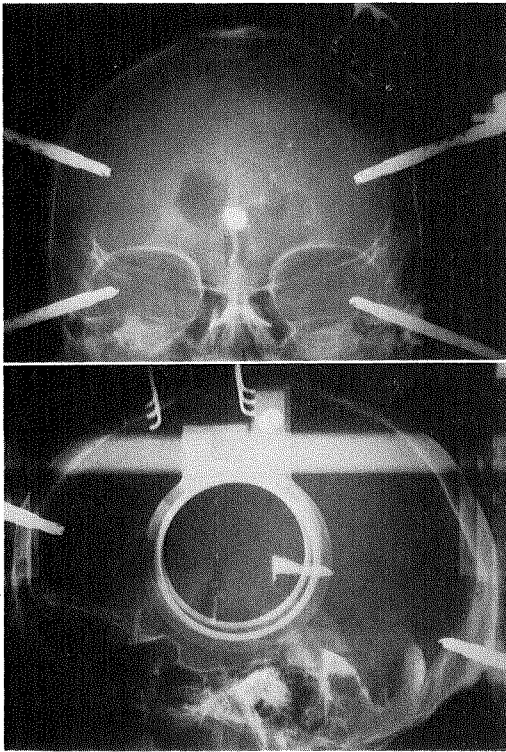


図 1 定位脳手術における術中脳室撮影

左側脳室，モンロー孔を経て第三脳室内に挿入されたチューブを介して，1mlの造影剤（メトリザマイド）と5mlの空気を注入した後撮影した。上は前後像，下は側面像。手術目標は前・後交連線（24mm）の中点から4mm後方，1mm上方，正中より14mm側方（左側）の点とした。

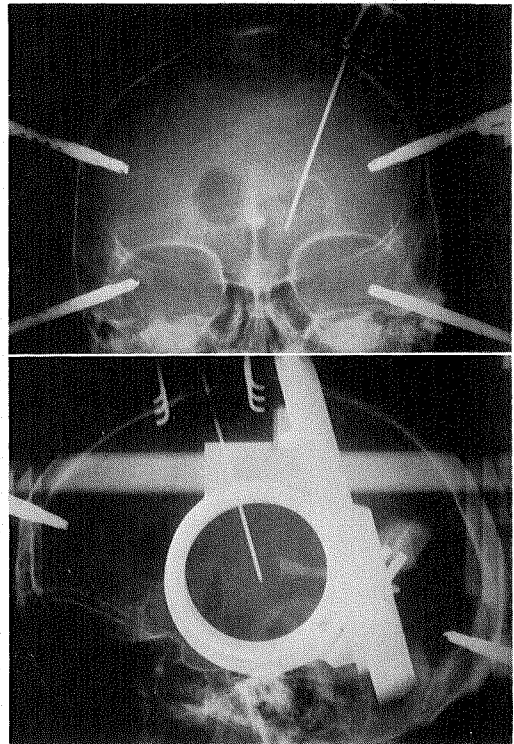
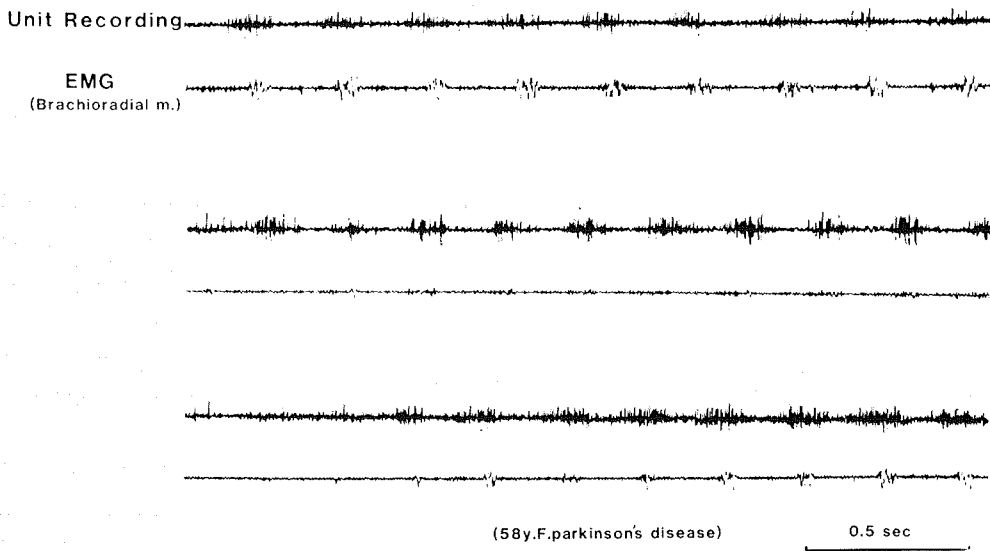


図 2 定位脳手術における術中撮影

脳室撮影（図1）上での目標点（左視床VL核後腹側部）に正確に手術針先端が刺入されている。

▼図 3 視床内自発細胞発射と筋電図

手術目標部（視床VL核後部）から記録される細胞発射は対応側腕橈骨筋の筋電図（振戦）と同期している。



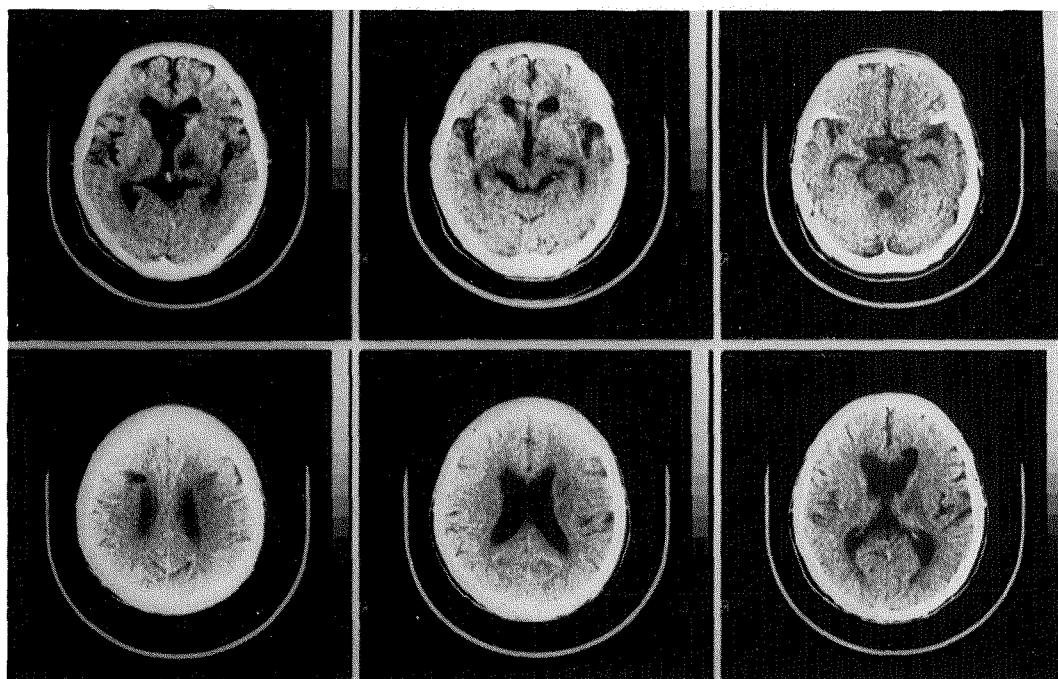


図 4 定位脳手術後のCTスキャン

K. Y., 62 歳, 女性。パーキンソン病(図 1, 2 と同一症例) の定位脳手術後 3 日目の CT スキャンである。左視床 VL 核に明瞭な低吸収域がみられる(上段左)。3 年前に行われた右視床 VL 核の凝固巣はほとんど認められない。左視床手術(両側手術)後に両側四肢の固縮と振戦は完全に消失した。

するか(図 3), または低頻度電気刺激による振戦の増強および高頻度刺激による固縮の増強を確認したのち, この部に高周波小破壊巣を作成する。目標点にある手術針先端の温度が 60°C となったのち約 10 秒で振戦と固縮は急速に軽減し, 通常, その後 10 秒以内に両者は完全に消失する。

破壊巣は局所の浮腫を合併するため, 術後 2 週間以内は CT スキャンにて明瞭に描出されるが(図 4), 1 カ月以上経過すると CT および MRI (T_1 強調画像)ではほとんど描出されなくなり, T_2 強調 MRI でのみ確認が可能となる(図 5, 6, 7)。

一側手術後に非手術側の振戦が増強する例においては両側手術の適応が考慮される。手術は振戦と固縮に対する対症療法であるため, 病態の進行に伴い無動症状が現れるが, これは薬物療法に頼らざるをえない(図 8)。

3. セルレチドの臨床効果

Cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) は, 黒

質線状体系ではドーパミンと共存しており²⁾, パーキンソン病患者の黒質では減少している³⁾が, 線状体ではドーパミンの作用を抑制する⁴⁾とされている。

近年, CCK-8 のアナログとしてセルレチドが開発されたので, パーキンソン病患者 7 例に対し, 週 1 回 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 筋肉内注射(合計 10 回投与)により臨床効果を観察した。Rabbit syndrome を伴っていた 2 例を除き, 四肢の振戦と固縮(3 例), 無動症(6 例), すくみ症状(5 例)などの諸症状に対しては何らの変化もみられなかった。Rabbit syndrome は 2 例とも下顎振戦と口舌ジスキネジアの合併と考えられ, セルレチドにより軽度下顎振戦を残すのみとなったが, 四肢の症状は不変であった。

一方, 老人性舞蹈病(2 例)に対してセルレチドは著効を呈し, 本態性振戦(8 例)に対しても 7 例(87.5%)に効果が認められたが, 四肢の振戦に対する効果は軽度であった(表 3)。また, 情動および注意力の活性低下を主体とした痴呆様症

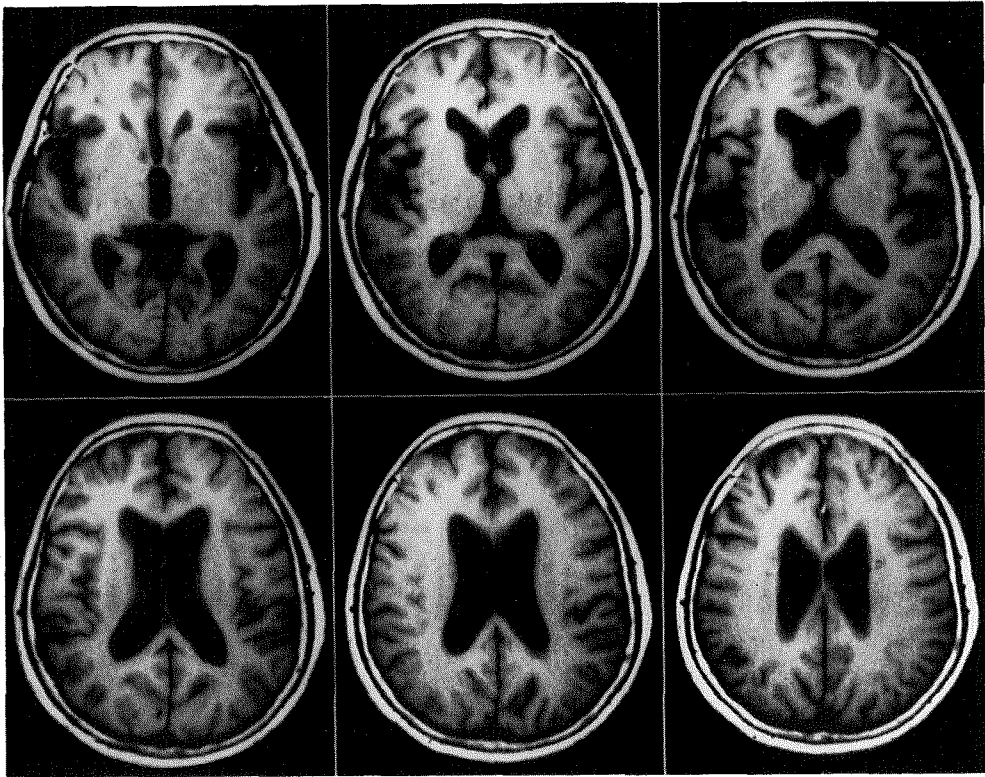


図 5 両側視床手術後の MRI

図 1, 2, 4 と同一症例。両側視床手術後 5 年経過したときの MRI (T_1 強調)。
両側視床 VL 核における凝固巣は明らかでない。

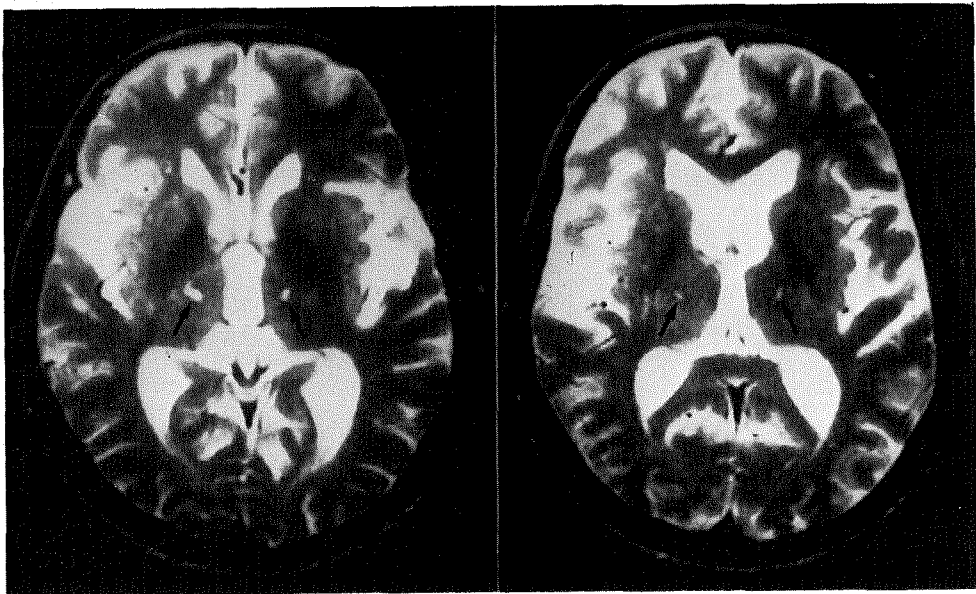


図 6 両側視床手術後の MRI

図 1, 2, 4, 5 と同一症例。両側視床手術後 5 年経過したときの MRI (T_2 強調)。
右はモンロー孔-松果体を通るスライスであり、左は 5mm 下方のスライスを示す。
両側視床 VL 核内に小凝固巣 (矢印) が明瞭に認められる。

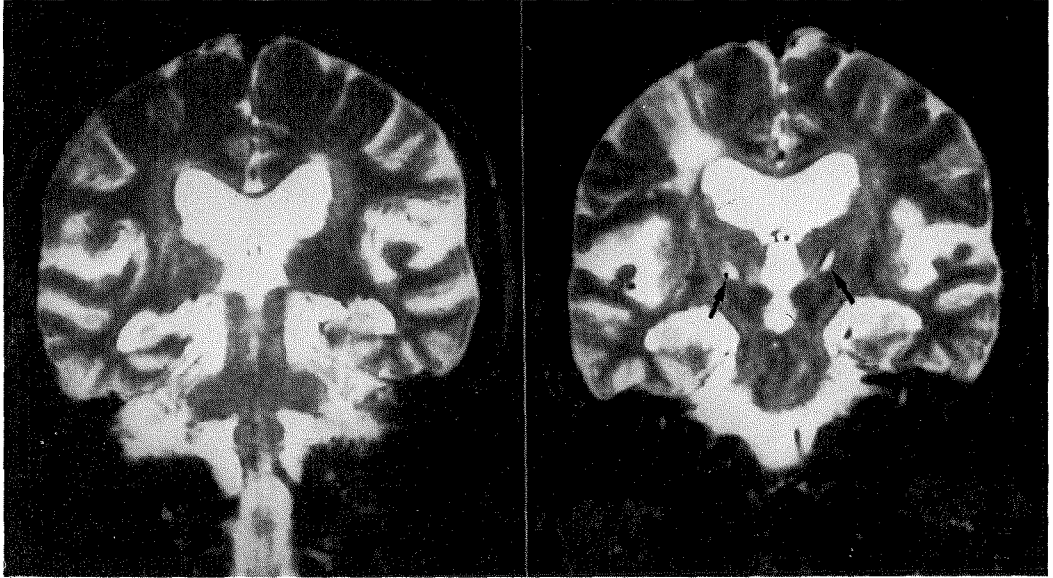


図 7 両側視床手術後の MRI

図 1, 2, 4, 5, 6 と同一症例。両側視床手術後 5 年経過したときの MRI (T_2 強調, 冠状面)。小凝固巣 (矢印) は両側の視床核内に明瞭に認められる。

表 3 Effect of ceruletide on involuntary movements

Clinical diagnosis	Total cases	Effective cases
Choreo-athetoid movements	5	3
Senile chorea	2	2
Oral dyskinesia (senile)	3	1
Tremor	13	9
Essential tremor	8	7
Jaw tremor in Parkinson's D.	2	2
Resting tremor	3	0
Dystonia	4	0
Meige's syndrome	2	0
Spasmodic torticollis	2	0
Total	22	12

表 4 Effect of ceruletide on mental activity (6 cases)

Clinical symptoms & signs	H. N. (68M)	Z. K. (78M)	T. H. (77M)	S. M. (67F)	Y. T. (69F)	K. G. (77F)
Depressive state	+	+	+	+	+	+
Slow speech	+	+	+	+	+	+
Memory disturbance.	+	+	+	+	+	+
Unsteady gait	+	+	+	+	+	+
Urinary incontinence		+			+	+
Involuntary movements	+	+	+	+		

セルレチドにより改善効果がみられた症状を+で示す。

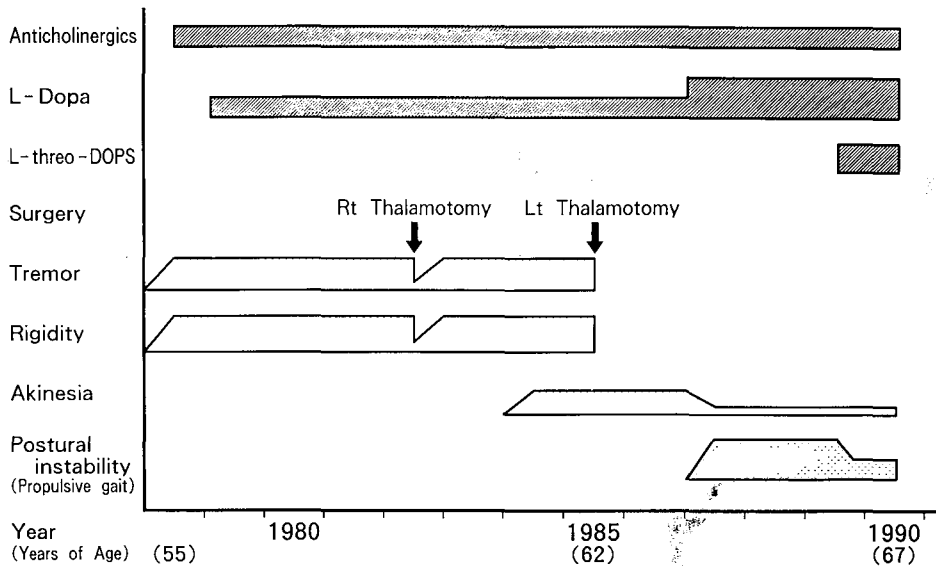


図 8 両側視床手術例の長期臨床経過 (K.Y. 67-y-o)

図 1, 2, 4, 5, 6, 7 と同一症例。55歳で発症、59歳、62歳時に視床手術が行われ、以後固縮と振戦は消失した。しかし、無動症と歩行障害が進行し、L-dopa の増量と L-threo-DOPS が追加投与された。現在（発症より12.5年）軽度の歩行障害を残しているが、活発な日常生活と社会活動を行っている。

状を呈した例においても、精神活動の活性化、歩行の改善、尿失禁の消失など明らかな臨床効果の認められる例があった(表 4)。

これらの臨床効果は10回の投与後も長期間にわたって持続し、これは通常の薬物では認められない特徴であった。

4. 脳内移植による治療

Backlund ら⁵⁾、Madrazo ら⁶⁾により自己副腎髄質の脳内移植が試みられてより、パーキンソン病患者の脳への移植手術は急速な勢いで広がっている。ドーパミンの産生と放出を期待して、自己副腎髄質、胎児副腎、胎児中脳⁷⁾などが線状体内に移植されているが、未だ実験段階の域を出ない。胎児中脳移植では、長期間にわたって生着し、臨床効果の持続することが明らかにされている⁸⁾。しかし、自己副腎移植では移植片の生着は余り期待できず、また、臨床効果も一過性の例が多い。移植片の生着とその後の神経の再生には神経栄養因子の関与が大きいと考えられ、その解明が待たれている。

5. おわりに

パーキンソン病患者の治療は長期間にわたるため、加齢と病態の進行によって症状の改善は困難となってくる。発病の原因や病態の進行機序の究明が急がれており、徐々ではあるが成果はあがりつつある。

一方、神経栄養因子を中心としたペプチド研究の進歩は病態の進行を修飾ないし改善する可能性を秘めている。また、脳移植という外科的手段は、ドーパミンを放出する生物学的ポンプとしてだけでなく、受容体を含めた神経機構の再生に向けての治療法として発展することも期待しうる。これらの進歩を期待しつつ、現段階では患者おのこの症状と進行度に応じて多角的に治療するのが最善であろう。

参考文献

- 1) The Parkinson Study Group Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 321: 1364-1371, 1989
- 2) Hökfelt T, Rehfeld JF, Skirboll L, et al: Evi-

- dence for coexistence of dopamine and CCK in meso-limbic neurons. *Nature* **285**: 476-478, 1980
- 3) Studler JM, Javoy-Agid F, Cesselin F, et al: CCK-8-immunoreactivity distribution in human brain: Selective decrease in the substantia nigra from parkinsonian patients. *Brain Res* **243**: 176-179, 1982
 - 4) Cohen SL, Knight M, Tamminga CA, et al: Cholecystokinin-octapeptide effects on conditioned-avoidance behavior, stereotypy and catalepsy. *Eur J Pharmacol* **83**: 213-222, 1982
 - 5) Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, et al: Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in Parkinsonism, First clinical trials. *J Neurosurg* **62**: 169-173, 1985
 - 6) Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, et al: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med* **316**: 831-834, 1987
 - 7) Madrazo I, Leon V, Torres C, et al. Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* **318**: 51, 1988
 - 8) Lindvall O, Brundin P, Widner H, et al: Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* **247**: 574-577, 1990

痴呆と抑うつ

Dementia And Depression

広島大学／名誉教授・サライ神経科／院長

更井 啓介*

文明の発達、価値観の変化、個人主義の影響などによって、老人は社会から疎外されやすい環境に置かれるようになった。加えて加齢による心身の予備能力低下により、わずかなストレスに際しても、代償不全を起こしやすく、精神的に、軽くは不安状態、次いでうつ状態、さらに妄想状態から欠陥状態に至るまで、老年期は精神障害が多く、人生の危機といえる。

そこで私どもは、1980年以來まず在宅老人¹⁾⁻³⁾を762名(男311名、女451名)、次いで施設老人⁴⁾⁻⁶⁾703名(男211名、女492名)、うち養護老人ホームで301名(男105名、女297名)、特別養護老人ホームで402名に対し面接および心理テストなどで精神的健康調査を行って実態を知ろうとした。

精神的問題点として、不眠、取越苦勞などうつ状態が多く、Zung自己評価尺度では、在宅老人で抑うつ者は男37.6%、女48.1%、平均43.8%と高かった。施設老人では平均49.2%とさらに高くなっていた。Zungの中等度以上の抑うつが臨床的うつ病に当たるので、それをとり上げると、在宅老人では、表1のように全体で17.6%であった。そのうち、都市部は13.6%であったが山間部は21.5%で、山間部の老人がストレスが多いと推測された。なお、面接により「抑うつ」が確かめられたのは全体で男6.5%、女10.2%、平均8.7%で、診断基準によって出現率には差が出る。なお、高齢になるにつれて抑うつ者が増加する傾

表1 広島県在宅老人の Zung
中等度以上の抑うつ者(%)

	男	女	計	人数
都市部	10.3	16.8	13.9	216
山間部	12.8	19.8	17.1	304
山間部	19.6	22.7	21.5	242
平均	14.1	20.0	17.6	762

表2 大うつ病症候群 DSM III-R (1987)

- A. ほとんど一日中、ほとんど毎日2週以上、以下の項目中5つ以上あり、他覚的にも認められる
1. 抑うつ気分(必発)
 2. 日常活動における興味、喜びの著しい減退(必発)
 3. 体重減少(増加)、食欲減退(亢進)
 4. 不眠または過眠
 5. 精神運動制止、または焦燥
 6. 易疲労性、気力減退
 7. 無価値感、過剰で不適切な罪悪感
 8. 思考力・集中力の減退、決断困難
 9. 死についての反復的思考、反復的自殺念慮、自殺企図
- B. 除外規定: 1. 器質性うつ病
2. 単純な悲哀反応などの反応
3. 精神分裂病、分裂病様障害、妄想性障害、その他精神病

向にあった。

施設老人では、DSM III-R 診断基準(表2)を

*Keisuke SARAI, M.D.: Emeritus Professor, Hiroshima University; Director, Sarai Neuropsychiatric Clinic, Osaka.

表 3 うつ状態 (DSM III-R) の頻度 (%)

	養護	特養	平均
1. 器質性うつ病	6.6	19.2	13.8
2. 大うつ病	4.0	3.7	3.8
3. 双極性うつ病			
4. 気分循環症			
5. 気分変調症			
6. 適応障害(抑うつ気分)	13.6	6.7	9.6
計 人数	24.2 301	29.6 402	27.3 703

註 養護 (養護老人ホーム)
特養 (特別養護老人ホーム)

用いて調査した結果、表 3 のように器質性うつ病が 13.8% と多く、いわゆる内因性うつ病は 3.8% に過ぎず、いわゆる神経症性うつ病は 9.6% で、全体で 27.3% がうつ状態にあった。

昨年の警察白書で「自殺率は全般的には低下しているが、老人では年々増加している」と報告され、自殺の原因の最多は病苦とされた。老人に病

表 4 痴呆の診断 (DSM III-R)

A. 記憶障害 短期記憶、長期記憶の障害 履歴の忘却、一般知識の喪失
B. 1. 抽象概念の障害 (類似問題、定義) 2. 判断の障害 (計画が不能) 3. 失語、失認、失行等 4. 人格障害
C. A. B. のため仕事、社会的機能の障害著明
D. せん妄との鑑別
E. 器質的障害の証明ないし推測

気が多いのは当然であるが、うつ状態にあるために身体的愁訴が多いのを病苦と見た可能性もある。私どもの調査で、自殺企図は、在宅老人では 1.2% であったが施設老人では 6.7% であったので、施設でのケア上大切な問題とも思われた。

次に痴呆が問題となる。在宅老人では、調査時に数値で示せる長谷川式知能検査が客観的と思われたので、10点以下を痴呆と判定したら、全体で 2.8% (男 2.4%, 女 3.1%) となった。しかし、年

表 5 痴呆老人の性、年齢別分布

	年 齢						計 (平均)
	65~69	70~74	75~79	80~84	85~89	90~(歳)	
養護 男性	2(13.3)	2(8.0)	9(36.0)	5(20.0)	3(30.0)	1(16.7)	22(20.8)
女性	1(6.3)	7(29.2)	14(30.4)	18(28.6)	9(28.1)	7(50.0)	56(28.7)
計(平均)	3(9.7)	9(18.4)	23(32.4)	23(26.1)	12(28.6)	8(40.0)	78(25.9)
特養 男性	3(60.0)	10(62.5)	16(69.6)	16(45.7)	15(75.0)	5(83.3)	65(61.9)
女性	4(28.6)	14(42.4)	29(61.7)	45(61.6)	70(82.4)	36(80.0)	198(66.7)
計(平均)	7(36.8)	24(49.0)	45(64.3)	61(56.5)	85(81.0)	41(80.4)	263(65.4)

注: () 内は痴呆の出現率を % 表示。

表 6 痴呆老人の原因別分類

	老年痴呆	血管性痴呆	混合性痴呆	鑑別不能	計
養護 男性	10(45.5)	7(31.8)	2(9.1)	3(13.6)	22
女性	28(50.0)	17(30.4)	1(1.8)	10(17.9)	56
計	38(48.7)	24(30.8)	3(3.8)	13(16.7)	78
特養 男性	16(24.6)	34(52.3)	6(9.2)	9(13.8)	65
女性	89(45.0)	65(32.8)	21(10.6)	23(11.6)	198
計	105(39.9)	99(37.6)	27(10.3)	32(12.2)	263
合計	143(41.9)	123(36.1)	30(8.8)	45(13.2)	341(100)

註: () 内は %

表 7 うつ病と痴呆の鑑別

		う つ 病	痴 呆
発 症	経 過	(亜) 急性で明らか	漠然, 緩徐ないし潜伏性
既 往 歴	自 覚 症	比較的短期, 変動	進行性, 長期
気 分	精 神 症 状	躁うつ病(自律神経症状)	薬物, アルコール摂取, 系統疾患
認 知 障 害	認 知 障 害	物忘れなどを自覚し慨嘆	気づかぬか, 能力低下を隠す
応 答	心 理 テ ス ト	抑うつ	浅薄, 易変性
心 理 テ ス ト	協 調 性	興味, 自発性, 自信の喪失	初期のみ抑うつ(+), その後(-)
協 調 性	行 動, 情 動	軽度	短期記憶障害, 失見当(時)
行 動, 情 動	器 質 障 害	「分からない」, 無気力	ニアミス, 作話, 保続
器 質 障 害		再テストで変動(+)	認知機能島状に残存, 再テストで増悪傾向
		悪い(不機嫌)	協調的だが拙劣
		認知障害程度と不一致	認知障害と一致, 夜障害が増悪
		-	+ (脳波, CT, MRI 等)

年齢別では79歳までは1.1% (男1.6%, 女0.8%) で, 80歳以上で11.1% (男6.1%, 女14.3%) であったので, 人口構成による。私どもの対象で80歳以上は全体の17.0%に過ぎなかった。なお, 「前痴呆」は全体の14.8% (男10.4%, 女17.8%) で, 79歳までは男6.0%, 女13.4%, 80歳以上では男32.7%, 女39.0% で, 80歳以上で急に知的機能が落ちることがわかる。

施設老人では, 「長谷川式の痴呆」は養護老人ホームで12.0% (男12.3%, 女11.8%), 特別養護老人ホームで30.4% (男23.8%, 女32.7%) であった。

DSM III-R の診断基準(表4)を用いたら, 痴呆は「養護」で男20.8%, 女28.7%, 平均25.9%, 「特養」で男61.9%, 女66.7%, 平均65.4% で, 後者で高かった。その性・年齢分布を表5に示した。69歳以下では男性に痴呆の率が高かったが, 70歳以上では女性に高率となる傾向があった。なお, 施設老人の痴呆を, 卒中既往歴, ハッチンスキー虚血スコア, 松下の天秤法などを用いて原因別分類を試みたところ表6のようになった。つまり, 全体では老年痴呆が41.9%と多く, 次いで脳血管性痴呆が36.1%, 混合性痴呆が8.8%, 鑑別不能が13.2%となった。なお, 施設老人の痴呆の中では, うつ状態は26.7%で, 知能正常者との間に差はなかった。ただし, 知能の度を長谷川式で分類し, 準正常者では50.0%, 前痴呆で33.8%, 痴呆で26.2%, 検査不能者で0%と, 知能程度が下るとうつ状態が減少することが

関係するためと思われた。

Blazer⁷⁾によれば, 痴呆の初期には40%うつ状態を呈するので, 鑑別を要するという。自発性欠如, 興味・関心の低下, 心身機能低下による自覚症など共通点がある。誘因や脳内神経伝達物質低下も一部共通点がある。相違点について, Solomon⁸⁾が表で示しているのを簡略化して表7に示した。なお Siegel ら⁹⁾は, うつ病では家族がその異常に気づくが, 痴呆では気づきにくい点をあげている。

最近脳血管障害後のうつ状態が注目され, よく研究されている⁹⁾。しかし, その詳細は判然としない。そこで広島うつ病研究会では, 広島市民病院の患者を中心に118例を取り上げ, DSM III-Rの大うつ病症候群の診断基準を満たす症例をみたら, 25例(21.2%)あった。患者を抑うつ群と非抑うつ群に分けて比較したところ, 脳波所見で, 抑うつ群に有意に左右差の存在が多かった。また, 脳血管障害の主病変(CT参考)が大脳半球の左右, どちらにあるかで, 右半球群10例と左半球群10例を比較したところ, 右半球群は左半球群に比して, 有意に抑うつ度が重症で(Hamilton評価尺度), かつ症状の内容がより内因性うつ病に類似しており, 左半球群は神経性うつ病に類似していた。

参考文献

- 1) 精神衛生専門委員会: 在宅老人の精神的健康調査. その1 都市部における調査. 広島医学 34: 1302

- 1312, 1981
- 2) 精神衛生専門委員会：在宅老人の精神的健康調査. その2 山間部における調査. 広島医学 **35**:1615-1627, 1982
 - 3) 精神衛生専門委員会：在宅老人の精神的健康調査. その3 島しょ部における調査. 広島医学 **36**:1578-1591, 1983
 - 4) 精神保健委員会：広島県の施設老人の精神的健康調査. その1 都市部における調査. 広島医学 **40**:1685-1694, 1987
 - 5) 精神保健委員会：広島県の施設老人の精神的健康調査. その2 山間部における調査. 広島医学 **41**:2051-2064, 1988
 - 6) 精神保健委員会：広島県の施設老人の精神的健康調査. その3 島しょ部における調査. 広島医学 **42**:1788-1799, 1989
 - 7) Blazer DGII: Depression in late life. Mosby Co, St. Lonis, 1982
 - 8) Solomon S: Application of neurology to psychiatry. In Comprehensive Textbook of Psychiatry(4th ed.), Williams & Wilkins, 1985
 - 9) Siegel B, Gershon S: Dementia, depression, and pseudodementiat. In Alzheimer's disease; Problems, Prospects, and Perspectives(Altman HJ ed.), Plenum, New York, 1986
 - 10) Robinson GR, Starkstein SE, Price TR: Post-stroke depression and lesion location. Stroke **19**: 125, 1988

神経免疫相関

Neuro-Immune Interaction

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部／部長

田平 武*

1. はじめに

従来神経系と免疫系はまったく別系統の組織であり、神経系は免疫系から隔絶された存在であると考えられてきた。しかし近年、神経系はたえず免疫系のサーベイランスを受けていること、両者には密接な相互作用があることなどがわかってきたばかりではなく；ある面では両者はもはや区別し難い部分もあることがわかってきた¹⁾。以下、神経と免疫の相関について最近の知見を中心に概説を述べる。

2. 神経系の免疫系に対する作用

神経系は免疫系に強い影響を与えていることは、①ストレスが免疫反応を修飾すること、②免疫反応の条件づけが可能であること、③脳の一定部位を破壊ないし刺激することにより免疫反応に変化が起こることにより容易に理解できよう。ストレスは ACTH を介して副腎皮質ホルモンの分泌を促進し、一般に免疫反応を抑制する（図 1）。これは副腎を摘除した動物でもある程度みられ、実際、自律神経系を介した免疫系の修飾が存在することがわかっている。前視床下部破壊による免疫系抑制は主として自律神経系を介したものであると思われ、その上位にある海馬や扁桃など辺縁系も免疫系に影響を及ぼしている（表 1）。

神経系が免疫系に影響を与える場合、ACTH、成長ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモ

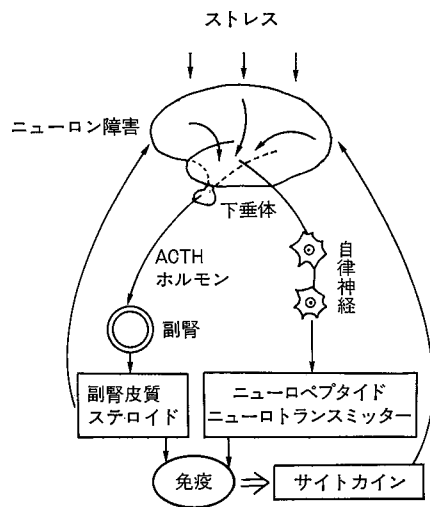


図 1 ストレスと免疫

表 1 脳の部分的破壊による免疫反応の変化

前視床下部の両側破壊	→ 免疫反応 ↓, EAE ↓
海馬扁桃体の破壊	→ 免疫反応 ↑
大脳半球の左右差	
左大脳の破壊	→ T細胞 ↓
	NK細胞 →

ンなどのホルモンとアドレナリン、アセチルコリン、ソマトスタチン、オピオイド、サブスタンス P などの伝達物質を介する（表 2, 3）。免疫系の細

*Takeshi TABIRA, M.D.: Head, Division Of Demyelinating Disease And Aging, National Institute Of Neuroscience, National Center Of Neurology And Psychiatry, Kodaira.

表 2 神経伝達物質, ホルモン → 免疫反応

亢進: β -エンドルフィン, エンケファリン, サブスタンス P TSH, プロラクチン, α -アドレナリン
抑制: ACTH, ソマトスタチン, α -エンドルフィン, β -アドレナリン, セロトニン

表 3 アセチルコリンと免疫

リンパ球にムスカリン性受容体あり 胸腺細胞の遊離に関与 キラー T 細胞機能を亢進 アルツハイマー型痴呆患者リンパ球の ムスカリン性アセチルコリン結合の低下
--

表 4 リンパ球に存在する神経伝達物質受容体

アドレナリン $\beta 2$ 受容体 ニコチン性アセチルコリン受容体 ムスカリン性アセチルコリン受容体 ドパミン (D3) 受容体 セロトニン (S1) 受容体 ソマトスタチン受容体 サブスタンス P 受容体
--

表 5 免疫系 → 神経系

1. 免疫細胞による神経ペプチド, ホルモンの産生 ACTH, TSH, ゴナドトロピン ソマトスタチン, VIP, サブスタンス P
2. サイトカインの向神経作用
3. 神経系細胞によるサイトカインの産生

胞はこれらの物質に対する受容体を有しており(表 4), これらの物質による作用も存在すると考えられる。

これらの知識により, ストレスによるアレルギー疾患, 免疫性神経疾患の悪化, 条件反射によるアレルギー反応の出現, 情動ストレスによる感染抵抗力の低下, 癌の発症率の増加など臨床的に経験することをおある程度説明できるであろう。

3. 免疫系の神経系に対する作用

一方, 免疫系の産物であるサイトカインは神経系に作用し, いろいろな反応をひき起こす(表 5)。IL-1, TNF は視床下部の神経細胞に作用し, 発熱, 摂食中枢抑制, 睡眠誘導をする(表 6)。また, IL-1 は神経成長因子の誘導, アミロイド前駆体タンパク質 mRNA の発現を増強する。ある種のサイトカインは神経栄養因子として作用する。インターロイキン 3(IL-3) は中枢性コリン作動性ニューロンの突起伸長と生存を増強し, コリンアセチ

表 6 サイトカインの中樞神経作用

サイトカイン	産生細胞	作用
IL-1	マクロファージ アストログリア	発熱, 睡眠誘導, 摂食中枢抑制, オリゴデンドログリアの活性化, アストログリアの増殖, ACTH, コルチコステロン分泌誘導, LH, CH, TSH 分泌促進, ソマトスタチン分泌誘導, NGF 合成促進, アミロイド前駆体タンパク合成促進
IL-2	T 細胞, グリア	オリゴデントログリアの増殖分化 アセチルコリン遊離抑制, ACTH, エンドルフィン放出促進
IL-3	T 細胞 アストログリア	ニューロン突起伸長促進, ChAT 活性亢進 中枢性コリン作動性ニューロンの生存促進
IL-6	ニューロン T 細胞 マクロファージ 線維芽細胞 アストログリア	PC12 細胞のニューロン分化, コリン作動性ニューロンの生存延長, ACTH 分泌促進
IFN- α	アストログリア 白血球	発熱, 睡眠誘導, 摂食中枢抑制, モルフィン禁断症状の軽減, 鎮痛, カタレプシー
IFN- γ	T 細胞	アストログリア, ミクログリアに MHC クラス II 抗原表出, アストログリア成熟促進, コリン作動性脊髄ニューロンの分化促進
IFN- α	マクロファージ	摂食中枢抑制, 発熱, 脱髄, オリゴデンドログリア障害

表 7 Serial effect of IL-3 and GM-CSF on ChAT activities of mouse septal neurons

	(n)	specific activity (pmole/mg/min)	total protein (μg/well)	total activity (pmole/hr/well)	relative activity (%)
Control	5	12.2	98	71	100
IL-3 → IL-3	3	29.5	110	193	272
none → GM-CSF	3	16.0	104	97	137
IL-3 → GM-CSF	3	53.6	122	389	548
GM-CSF → GM-CSF	3	43.5	106	279	392

Culture was started with IL-3 (50 U/ml), GM-CSF (10 U/ml) or none, and on day 3, the culture medium was refreshed to the one with the indicated cytokine. ChAT activities were measured on day 5.

表 8 神経系細胞によるサイトカインの産生

ニューロン: IL-1β, IL-3, インターフェロンγ(?)
アストロサイト: IL-1, インターフェロン-α/β, IL-6, GM-CSF
ミクログリア: IL-1, IL-6, TNF-α
オリゴデンドログリア: ロイコトリエン B4

ルトランスフェラーゼ(ChAT) 活性を高める²⁾。GM-CSF にも ChAT 活性を高める作用があることがわかった(表 7)³⁾。また、IL-6 は中枢性コリン作動性ニューロンの *in vitro* での生存を延長し、PC12 細胞の分化を誘導する。

これらサイトカインは視床下部など一部の部位を除いて血液・脳関門のために脳に達することはできない。ところが、アストログリアは IL-1, IL-4, IL-6, GM-CSF, ミクログリアは IL-1, IL-6, TNF α, ニューロンは IL-3, TNF α, IFN-γ の産生細胞であることが明らかになり(表 8), 今やサイトカインは免疫系の情報伝達物質としてだけでなく、神経系の情報伝達物質となっている。特に GM-CSF, IL-3, IL-6 などのように神経細胞の栄養因子として作用するサイトカインは、加齢による神経細胞死、特にアルツハイマー病との関係が大変興味深い。

4. アルツハイマー病と免疫

アルツハイマー病はアミロイドの沈着、老人斑形成、神経原線維変化、神経細胞脱落を特徴とする痴呆性疾患である。その原因は不明であるが、発症機序の中に免疫機序が関与していると考えられる(表 9)⁴⁾⁵⁾。その根拠として、①アルツハイマー病およびダウン症患者では各種の免疫異常が見

表 9 アルツハイマー病と免疫

1. リンパ球幼若化反応↓, IL-1 産生↓
サブプレッサー機能↓, NK 細胞機能↓
自己リンパ球混合培養反応↑, 自己抗体↑
2. アルツハイマー病患者脳に免疫担当細胞出現
主要組織適合クラス II 抗原陽性ミクログリアの浸潤
3. 老人斑と免疫産物
免疫グロブリン, 補体成分, ICAM-1
4. アルツハイマー病と免疫療法

られること、②神経細胞、神経原線維、老人斑、神経成長因子などに対する自己抗体が高頻度に見出されること(表 10)、③アルツハイマー病脳に免疫担当細胞が多数浸潤していること、④アルツハイマー病の危険因子として頭部外傷が上げられ、頭に外傷を受け血液・脳関門がたえず破壊されるボクサーでは早期からアルツハイマー病変化をきたすこと、⑤アルツハイマー病の一部は免疫療法に反応することなどが上げられる。特に白質およびアミロイド沈着のある老人斑には主要組織適合クラス II 抗原陽性のミクログリアが多数浸潤しており、なんらかの意義を有しているものと思われる。現時点ではミクログリアが脳に沈着した異物を貪食するために集まったのか、集まったためにアミロイドが沈着したのかはわからない。ミクログリアは IL-6 などの栄養因子としてのサイトカインを産生すること、神経突起伸展作用を有する 770 型のアミロイド前駆体蛋白を作ること、NGF 生産を高める IL-1 を生産すること、脳損傷に際し逆行性変性を示すニューロンの周辺に集まることなどから再生と関係づけられるかも知れない。今後、アルツハイマー病患者脳に多数出現するミ

表 10 アルツハイマー病と抗コリン作動性
ニューロン抗体

アルツハイマー病	18/22 (82%)
健康対照	8/27 (29%)
多発梗塞性痴呆	2/ 9 (22%)
痴呆を伴うパーキンソン病	3/ 9 (33%)
痴呆を伴わないパーキンソン病	1/ 5 (20%)
脳血管障害	2/ 7 (29%)

(Chapman ら, 1988: ウエスタンプロット法)

クログリアの意義について検討することはきわめて重要な研究課題である。

5. おわりに

以上、神経と免疫系の相関について概略を述べた。この領域の研究は脳に加齢、アルツハイマー病との関連で今後大いに発展するものと期待される。

参考文献

- 1) 堀 哲郎, 海塚安郎, 森 俊憲: 脳免疫連関. 神経精神薬理 12: 5-19, 1990
- 2) Kamegai M, Nijima K, Kunishita T, et al: Interleukin 3 as a trophic factor for central cholinergic neurons in vitro and in vivo. *Neuron* 4: 429-436, 1990
- 3) Kamegai M, Konishi Y, Tabira T: Trophic effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on central cholinergic neurons in vitro. *Brain Res* 1990 (submitted)
- 4) 田平 武, 西澤正豊: 老年痴呆の免疫学的研究. 神経進歩 32: 1005-1010, 1988
- 5) 田平 武: アルツハイマー病と免疫. *Dementia* 4: 101-109, 1990

第3回九州老年期痴呆研究会

The 3rd Annual Meeting Of The Kyushu
Research Group On Senile Dementia

代表世話人 Presidents	井形 昭弘 Akihiro IGATA, M.D.	藤島 正敏 Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
世話人 Organizers	飯野 耕三 Kozo IINO, M.D. 内村 英幸 Hideyuki UCHIMURA, M.D. 新里 邦夫 Kunio SHINZATO, M.D. 松本 啓 Kei MATSUMOTO, M.D. 室伏 君士 Kunshi MUROFUSHI, M.D.	池田 暉親 Teruchika IKEDA, M.D. 納 光弘 Mitsuhiro OSAME, M.D. 西丸 雄也 Katsuya NISHIMARU, M.D. 村井 由之 Yoshiyuki MURAI, M.D. 佐渡島省三 Seizo SADOSHIMA, M.D.
事務局 Secretariat	九州大学医学部第二内科 2nd Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Kyushu University, Fukuoka	(敬称略 五十音順)

一次性変性痴呆のポジトロンCT

Positron Emission Tomographic Studies On Primary Degenerative Dementia

九州大学医学部精神科神経科/助手

一 宮 厚*

1. はじめに

著者らは、臨床的にアルツハイマー病やピック病と診断される一次性変性痴呆(primary degenerative dementia)の脳障害について、ポジトロンCT(positron emission computed tomography)を用いて検討している。

2. ポジトロンCTについて

ポジトロンCTを用いて、生体脳の代謝・循環量を測定し、断層像として描出することができる。表1に、ポジトロンCT検査の特徴を示した。脳の糖・酸素代謝量は、脳細胞の障害(機能不全)を直接に反映すると考えられるので、その測定は大脳灰白質の障害の検出に優れているといえることができる。

進行性で痴呆をきたす脳疾患において局所脳代謝・循環量を測定すれば、生前の任意の時点での脳障害の程度・分布について知ることができる。そこで、脳障害の程度や広がりや痴呆症状との関係、また、経時的観察によって、病状の進行と脳障害の進行との関連について調べることができ

る。さらには、脳障害の分布やその進行の程度に基づいた診断や分類が可能になると期待される。

3. アルツハイマー型痴呆の脳障害について

従来、アルツハイマー型痴呆の脳障害はびまん性であるとされてきたが、エミッションCTによる脳血流・代謝の測定により、この型の痴呆に特徴的と考えられる脳障害の分布が見出されるようになった¹⁾⁻³⁾。それは、両側の頭頂・側頭部と、ときに前頭葉の脳循環・代謝が強く低下しているというもので、エミッションCT画像の視覚的観察によっても容易に捉えられる(図1)。この所見は、アルツハイマー型痴呆の診断の積極的な根拠になるのではないかと期待される。

われわれも、アルツハイマー型痴呆の特徴について、老化や脳循環障害の影響が少ない初老期の症例に限定した検討を行ってきた⁴⁾。正常対象者と比較すると、アルツハイマー型痴呆の局所脳糖代謝率は、大脳皮質の広汎な部位と大脳基底核において両側性に低下しており、頭頂葉においてもっとも強く、ついで、側頭葉、前頭葉穹窿部でも

表1 ポジトロンCT検査の特徴

- ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F により、生体に重要な有機化合物を構造・性質を変えることなく標識することができる
- 生体機能の定量的パラメーターの計測が可能である
- コンピューター断層法により生体内深部の測定が可能である

*Atsushi ICHIMIYA, M.D.: Assistant, Department Of Neuropsychiatry, Faculty Of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

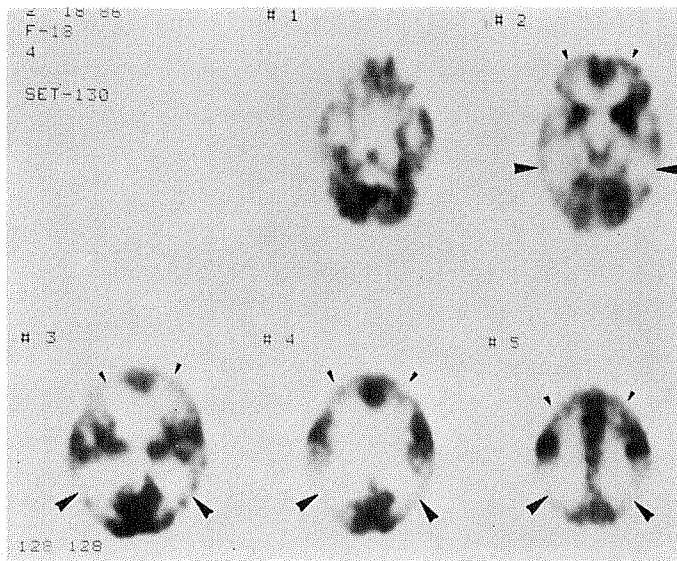


図1 アルツハイマー病のPET画像

臨床的にアルツハイマー病と診断された患者の局所脳糖代謝率のPET画像を示す。局所脳糖代謝率は、 ^{18}F で標識されたフルオロデオキシグルコースを投与して測定した。上段左からOMラインより上方20, 35, 50mmのスライス, 下段は65, 80mmのスライスの画像を表し, それぞれの画像の向かって右側が脳の左側, 上方が脳の前方に相当する(図2も同様である)。症例は54歳の女性で, 長谷川式痴呆スケール13.5点, WAIS: 全IQ<60, 言語性IQ 72, 動作性IQ<60であった。局所脳糖代謝率は, 頭頂葉, 側頭葉(▲で示す)で低下しており, 前頭葉穹窿部(▲)でも低下している。

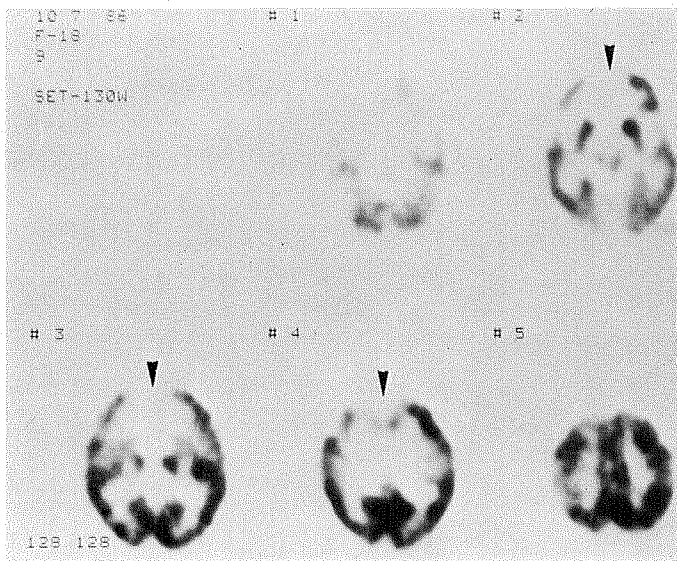


図2 ピック病のPET画像

臨床的にピック病と診断された患者の局所脳糖代謝率のPET画像を示す。症例は60歳の女性で, 長谷川式痴呆スケール26.5点, WAIS: 全IQ 85, 言語性IQ 79, 動作性IQ 98であった。局所脳糖代謝率は, 前頭葉で低下しており, 特にその内側, 前部帯状回(▼で示す)で低下している。

強いことがわかる。一方, 中心溝周囲などの大脳皮質一次領の糖代謝率は比較的保たれる傾向があり, アルツハイマー型痴呆では, 両側の後部大脳皮質連合野の障害が強いと確認される。

さらに, この分布パターンについて詳細に記述する目的で, 多変量解析法を用いて検討した。主成分分析により, もっとも大きい第1主成分として, 広汎な領域での糖代謝率の変化(低下)を示す因子が抽出され, 第2, 3主成分は, 大脳皮質後方と前方の差, さらに大脳皮質連合野とそれ以外

の領域の差を示すと考えられる因子と解釈された。

以上の結果からも, アルツハイマー型痴呆では, 脳の広汎な(びまん性の)糖代謝量の低下がみられるが, 相対的に大脳皮質連合野(後部)の低下が強いということが出来る。

4. ピック型痴呆の脳障害について

臨床的にピック病と診断される, 人格(情意)・行動変化が先行する一次性変性痴呆においては,

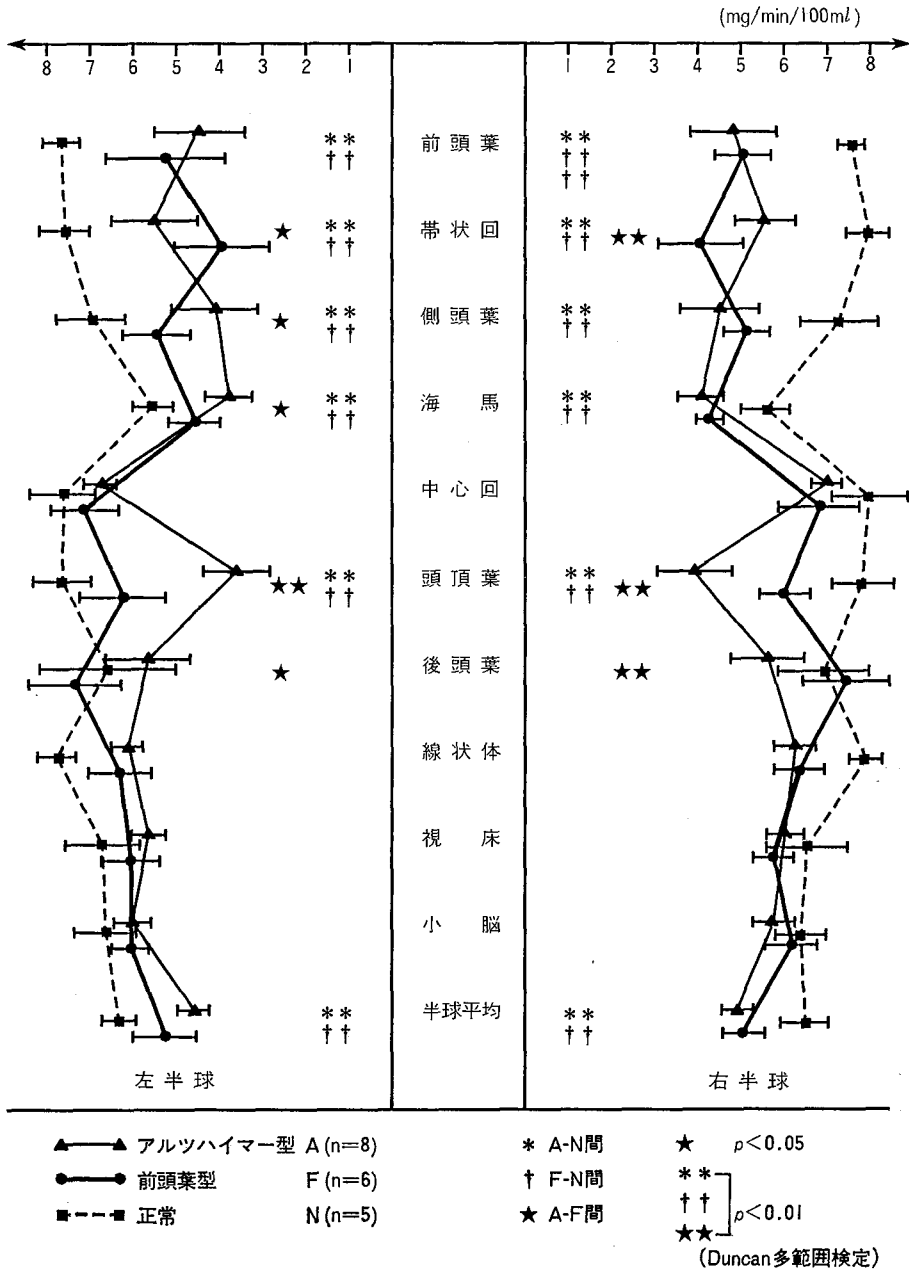


図3 一次変性痴呆の局所脳糖代謝率

アルツハイマー型痴呆8症例(A群),ピック型(前頭葉型)痴呆6症例(F群)と正常対照者5名(C群)の脳各部位の平均局所脳糖代謝率(mg/min/100g)をグラフで表した。有意差検定は、Duncanの多範囲検定を用いた。それぞれの記号は、以下のように有意差を示している。*はA群とC群,†はP群とC群,★はA群とP群の差を表し,記号1個は $p < 5\%$,2個は $p < 1\%$ の有意水準を示している。正常者との比較により,両患者群の局所脳糖代謝率は,前頭葉(外側穹窿部),前帯状回(前頭葉内側),側頭葉(外側),海馬(側頭葉内側),頭頂葉の各平均と,大脳半球平均が低下していた。患者群間の比較により,アルツハイマー型の方が頭頂葉と後頭葉が有意に低く,ピック型では,前頭葉内側と左半球の側頭葉で有意に低いという差が明らかになった。

前頭葉の循環障害が報告され、一次性変性痴呆の1群を前頭葉型痴呆⁵⁾あるいは前方型一次性変性痴呆⁶⁾としてまとめる場合がある。

われわれは、こうしたタイプの一次性変性痴呆の脳障害を脳糖代謝率により検討して、前頭葉の障害は内側で強く(図2)、特に帯状回でもっとも強いことを確認した⁷⁾。正常者と比較すると、アルツハイマー型痴呆と同様、糖代謝率は大脳皮質連合野で有意に低下していることがわかった。しかし、前頭葉内側や側頭葉の低下はアルツハイマー型痴呆と比較しても有意に強かった(前頭葉内側は、アルツハイマー型痴呆では比較的保たれる部位であった)。一方、頭頂葉と後頭葉はアルツハイマー型の方が有意に低かった(図3)。

5. まとめ

以上のことから、一次性変性痴呆(検討したのは、主として初老期に発症した症例である)の脳障害の分布について次のようにまとめることができる。臨床診断がアルツハイマー型痴呆の、言語・視空間障害が強く、それに比して人格変化の軽いタイプの一次性変性痴呆では後部(posterior)大脳皮質障害を示し、逆に、人格変化が強いピック型痴呆では前部(anterior)大脳皮質障害がみられる。大脳皮質連合野の障害が強いという点では両者は共通しており、この点が一次性変性痴呆の特徴といえるであろう。また、両者は、アルツハイマー型痴呆では頭頂葉の障害がもっとも強く、ピック型痴呆ではアルツハイマー型痴呆において

比較的保たれる前頭葉内側の障害が強いという点で異なっていた。

参考文献

- 1) Frackowiak RSJ, et al: Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia—A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain* **104**: 753-778, 1981
- 2) Benson DF, et al: The fluorodeoxy-glucose ¹⁸F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol* **40**: 711-714, 1983
- 3) Chase TN, et al: Regional cortical dysfunction in Alzheimer's disease as determined by positron emission tomography. *Ann Neurol* **15** [Suppl]: s 170-s 174, 1984
- 4) 一宮 厚, ほか: ポジトロン CT による Alzheimer 病の局所脳糖代謝の検討. *老年精神医学* **5**: 531-540, 1988
- 5) Neary D, et al: Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **51**: 353-361, 1988
- 6) Chase TN, et al: Cortical glucose utilization patterns in primary dementias of the anterior and the posterior type. *Arch Gerontol Geriatr* **6**: 289-298, 1987
- 7) Ichimiya A, et al: Hypometabolism of the frontal lobe observed in primary degenerative dementia by positron emission tomography using ¹⁸F-FDG. *J Cereb Blood Flow Metabol* **9** [Suppl 1]: s 546, 1989

痴呆と免疫

Dementia (Alzheimer's Disease) And Immunology

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部/部長

田平 武*

1. はじめに

近年、神経病理学的知見の積み重ねに加え、分子生物学の応用、PETの導入などにより、アルツハイマー病の新しい側面が明らかにされつつある。重要なことは、アルツハイマー病が脳の特定の部位の病気であること、また、左右差の強い病気であることである。このことは、その病因が代謝性のものや中毒性のものではなさそうであることを示唆している。また、アミロイド前駆体(APP)の遺伝子発現が ubiquitous であり、正常脳にも発現しているが、アミロイドの沈着がアルツハイマー病に特に著しく、かつ局所的であることも、前駆体蛋白の存在プラスαの因子が必要であることを示唆している。このような左右差や部位特異性をもったプラスα因子は、血管障害や感染・免疫がもっとも考えやすい。ここでは、アルツハイマー病の発症、特に老人斑の形成に免疫がどの程度関与しているかについての考察を行う。次に、近年神経系と免疫系の相互作用が注目されており、その中から発見された免疫産物の神経栄養賦活作用について述べる。

2. アルツハイマー病と免疫

アルツハイマー病ではいろいろな免疫現象がみられる(詳細はレビュー¹⁾を参照)。アルツハイマー病では、T細胞のレクチンに対する反応の低下、サブレッサー機能の低下、単球によるIL-1

表1 Antibodies to brain components in Alzheimer disease

anti-brain tissue, neurons (Nandy, 1978; Watts et al. 1981; Fillit et al. 1985)
anti-neurofilament (D'Angels & D'Angels, 1986; Plioplys et al. 1987)
anti-NFT, astrocytes (Simpson et al. 1986; Gaskin et al. 1987)
anti-cholinergic neurons (McRae-Deguerce et al. 1987; Chapman et al. 1988)

表2 Immunopathology of Alzheimer brain

Ig ⁺ in plaques (Ishii & Haga, 1976)
Ig ⁺ , C ⁺ (Eikelenboom & Stan, 1982)
HLA-DR ⁺ reactive microglia (McGeer et al., 1987)
HLA-DR ⁺ microglia, CD4 ⁺ , CD8 ⁺ lymphocytes (Itagaki et al., 1988)
HLA-DR ⁺ , -DQ ⁺ , DP ⁺ cells (Rogers et al., 1988)

産生能の低下, autologous mixed lymphocytes responseの上昇などの免疫機能の異常に加え、各種の脳成分に対する抗体の上昇がみられる(表1)。抗脳抗体の証明は患者血清による免疫組織化学に

*Takeshi TABIRA, M.D.: Head, Division Of Demyelinating Disease And Aging, National Institute Of Neuroscience, National Center Of Neurology And Psychiatry, Kodaira.

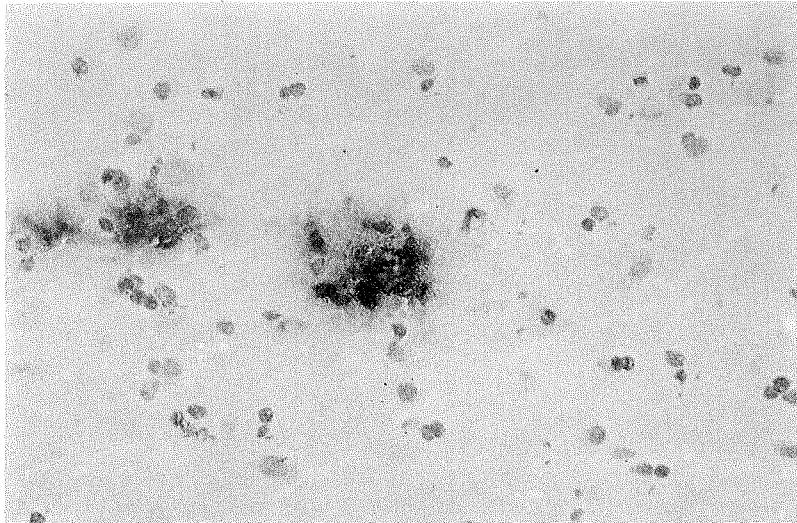


図 1 アルツハイマー型痴呆患者脳免疫組織染色

老人斑に HLA-DR⁺, -DP⁺ 細胞のクラスターがみられ, アミロイドコアが陽性に染色されている。(×320)

表 3 サイトカインの中樞神経作用

サイトカイン	産生細胞	作 用
IL-1	マクロファージ アストログリア	発熱, 睡眠誘導, 摂食中枢抑制, オリゴデンドログリアの活性化, アストログリアの増殖, ACTH, コルチコステロン分泌誘導, LH, GH, TSH 分泌促進
IL-2	T 細胞	オリゴデンドログリアの分化
IL-3	T 細胞	ニューロン突起伸展促進, ChAT 活性亢進 (本講演内容)
IL-6	アストログリア T 細胞 マクロファージ 線維芽細胞	ニューロン分化
IFN- γ	アストログリア	アストログリア, ミクログリアに MHC クラス II 抗原表出
TNF	T 細胞 マクロファージ	オリゴデンドログリア障害, 摂食中枢抑制, 脱髄

加え, 患者の B 細胞を EB ウイルスで株化して証明されたものである。また, 患者脳には各種の免疫担当細胞の出現がみられる (表 2)。このことを最初に見出したのは McGeer ら²⁾であり, 彼らは, アルツハイマー病患者脳に HLA-DR 陽性の細胞が浸潤していることを見出した。Rogers ら³⁾は, この MHC クラス II 抗原陽性の細胞は活性化ミクログリアであり, 加齢および痴呆と相関し, 老人斑と関連すると述べている。Itagaki ら⁴⁾は, CD4⁺, CD8⁺細胞の存在を示し, 細胞性免疫を介する病気であることを示唆した。

筆者は, アルツハイマー型痴呆と疾病対照脳の

凍結標本を用いて, 同様にモノクローナル抗体を用いて検討, 比較し, 明らかに MHC クラス II 抗原陽性細胞が前者で多いことを確認した (図 1)。しかし, T 細胞はあっても稀であり, その重要性は指摘できなかった。もっとも興味深いことは, 老人斑が HLA-DR, -DP 抗体で染色されることである。現時点ではクラス II 抗原陽性細胞の突起が tangle 状になったものを染めているのか, アミロイドとクラス II 抗原に共通抗原部分があるのか, あるいはクラス II 抗原そのものがアミロイド線維に integrate されているのかは明らかでないが, クラス II 分子が老人斑形成と深い関わりを有

表 4 Effect of IL-3 on ChAT activity in cultured septal neurons

	n	Specific activity (pmoles/mg/min)	Total protein (μ g/well)	Total ChAT activity (pmoles/hr/well)	Relative activity (%)
Control	3	12.3 \pm 2.0	120.8 \pm 29.5	89.2 \pm 27.7	100
β -NGF	3	18.1 \pm 3.4	158.6 \pm 39.1	172.2 \pm 37.2	193 \pm 35
Control	3	11.4 \pm 2.4	70.6 \pm 33.1	48.3 \pm 12.2	100
mIL-3	4	20.9 \pm 5.3	91.4 \pm 35.5	114.6 \pm 35.8	237 \pm 62
Control	3	14.6 \pm 4.6	68.9 \pm 18.7	60.4 \pm 35.9	100
hIL-3	4	32.2 \pm 8.7	111.7 \pm 21.0	215.8 \pm 49.8	357 \pm 25
Control	2	11.5	193.2	133.3	100
hIL-3	2	44.9	140.3	378.0	284
hIL-3 + α -IL-3	2	15.4	184.3	170.3	128
α -IL-3	2	13.2	169.4	134.2	101

The basal medium-2 was used as control and 100 ng/ml β -NGF, 50 U/ml recombinant human IL-3 (hIL-3) and 50 U/ml highly purified mouse IL-3 (mIL-3) were tested. A monoclonal antibody to hIL-3 (α -IL-3, Genzyme) was added at a dose of 13.3 μ g/ml. Each assay was done in triplicate.

Effect of IL-3 on ChAT activity in cholinergic line cells

	n	Specific activity (pmoles/mg/min)	Total protein (μ g/well)	Total ChAT activity (pmoles/hr/well)	Relative activity (%)
Control	2	14.7	369.8	326.2	100
mIL-3	2	19.7	506.4	598.6	184

2×10^5 /ml SN 6.10.2.2 cells were washed twice with HBSS (pH 7.4) and once with the basal medium-1, cultured in a 35 mm dish (Falcon) without poly-L-lysine coating, and the cells were harvested on day 2 for ChAT assay. Otherwise, the procedures were the same as in Table 1.

していることは間違いないと思われる。現在、クラス II 分子陽性細胞がどのように老人斑形成に関与しているのかについて、さらに検討中である。

3. 神経免疫相関とアルツハイマー病

近年、神経系が免疫系に、免疫系が神経系に相互に作用を及ぼしていることが明らかにされつつある。たとえば、IL-1 は中枢神経系に作用し、発熱、睡眠、摂食中枢の抑制、CRF の分泌促進などのほか、NGF の合成を促進する作用を有する(表 3)。筆者らは、サイトカインの向神経作用を検討するうち、IL-3 が中枢性コリン作動性ニューロンの栄養賦活因子となることを見出した⁵⁾。その方法は、胎生15日のマウス胎児中隔野の神経細胞を無血清合成培地で培養し、これに各種サイトカインをかけ、突起保有率とコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性をしらべた。その結果、ヒトリコンピナント IL-3、マウス高純度

IL-3 に突起伸展、ChAT 上昇作用を見出した(表 4)。その作用は抗 IL-3 抗体でブロックされ、コリン作動性神経細胞株 SN 6.10.2.2 でも確認された。IL-3 はアストロサイトが分泌すること⁶⁾、*in situ* hybridization 法により脳の海馬など特定の部位に多く発現し、発現の細胞はニューロン、アストログリアであるという⁷⁾。したがって、IL-3 が *in vivo* においても中枢性コリン作動性ニューロンの栄養賦活因子である可能性が高い。

4. おわりに

以上、Ia 抗原陽性細胞と老人斑との間に密接な関係があること、IL-3 の神経栄養作用について述べた。アルツハイマー病の免疫学的アプローチはますます重要な課題となっている。

参考文献

- 1) Foster MJ, Retz KC, Lal H: Learning and

- memory deficits associated with auto-immunity; significance in aging and Alzheimer's disease. *Drug Develop Res* **15**: 253-273, 1988
- 2) McGeer PL, Itagaki S, Tago H, et al: Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neurosci Lett* **79**: 195-200, 1987
 - 3) Rogers J, Lubner-Narod J, Styren SD, et al: Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous system: relationship to the pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **9**: 339-349, 1988
 - 4) Itagaki S, McGeer PL, Akiyama H: Presence of T-cytotoxic suppressor and leucocyte common antigen positive cells in Alzheimer's disease brain tissue. *Neurosci Lett* **91**: 259-264, 1988
 - 5) Kamegai M, Kunishita T, Tokuchi F, et al: Interleukin-3 promotes neurite outgrowth and elevates choline acetyltransferase activity in vitro. *Proc Japan Acad Sci* **65**: 17-20, 1989
 - 6) Frei K, Bodmer S, Schwerdel C, et al: Astrocyte-derived interleukin 3 as a growth factor for microglia cells and peritoneal macrophages. *J Immunol* **137**: 3521-3527, 1986
 - 7) Farrar WL, Vincour M, Hill JM: In situ hybridization histochemistry localization of interleukin-3 mRNA in mouse brain. *Blood* **73**: 137-140, 1989

痴呆および痴呆研究における問題点

Some Basic Problems In Dementia Concepts And Dementia Researches

元鳥取大学・東京慈恵会医科大学精神科／教授

新福 尚武*

1. はじめに

痴呆という考え方の発生と発展における、および最近の痴呆研究の実際にみられる基本的な重要問題について私見を述べる。

2. 痴呆概念の発展と現在

19世紀初頭にPinel, Esquirol, Georgetらによって規定された痴呆概念は、最近まではほぼ確かなものとして愛用されてきたが、3～40年前からかなりの混乱を生じている。もともと把握困難な領域のものであるうえ、概念規定そのものに不明確なところがあったから、ある程度の混乱はやむをえないと考えられる。だが、最近の状況はかなり問題である。しかし、古いものにとらわれすぎるのは好ましくないが、本質的なものについての理解をおろそかにして無批判的に時流に従うのは好ましくない。

脳のびまん性障害と知能の全般性低下とを厳密

に対応させることが不可能であることはもはや否定できない事実であるが、両者間になんらかの対応は求められるし、求めなければならない。脳病変に部位差、システム差、層差があれば、それを反映して臨床症状に差が生ずるが、それが痴呆の症状である場合には、痴呆形態における差となるのは当然と考えられる。しかし、痴呆と呼ぶ以上はいずれも精神機能の全般的低下であり、その根底に広汎または全般的脳障害のあることを必要不可欠の条件とすべきである。だから、部分的症状である健忘を痴呆と同一視するなどには絶対に許されない。この立場から辺縁系痴呆や皮質下痴呆などの名称については厳密な検討を必要とする。

3. プロセスとしての痴呆疾患

老化と関係のあるもっとも重要な脳疾患は血管性痴呆とアルツハイマー型老年痴呆であるが、とくに前者はわが国で意義がきわめて大きい（ごく

表 1 近代的概念の登場

知能の低下
(1) 全般的な知能低下 Pinel (1801)……部分的低下は妄想 (<i>déïir</i>)
(2) 後天的な知能低下 Esquirol (1838)……先天的低下は痴愚, 白痴 (<i>imbecillité idiotisme</i>)
(3) 持続的な(回復不可能な)知能低下 Georget……急性, 回復可能な低下は急性痴呆 (<i>démence aiguë</i>)

*Naotake SHINFUKU, M.D. : Former Director And Professor, Department Of Psychiatry, Tottori University And Jikei University Schools Of Medicine, Yonago And Tokyo.

表 2 痴呆と脳との対応

1. 精神機能の全般的低下と大脳皮質のびまん性変化	global—diffuse
2. 知的機能と大脳皮質の対応	
3. 記憶と脳	
	古い記憶(想起)……連合野
	新しい記憶(記銘)……海馬など
4. 精神活動の動力と脳	
	新皮質 } 皮質性痴呆
	旧皮質 } 辺縁性痴呆
	古皮質 } 皮質下性痴呆
	脳 幹 }

最近の東京都での調査からは脳卒中死の減少に少し遅れて血管性痴呆の減少が生ずるようであるという予想もなされているが、今後の精査追跡によってその真相を明らかにしたい)。アルツハイマー型痴呆脳では周知のように、②神経細胞の萎縮、脱落、⑤アルツハイマー原線維変化、⑥老人斑、④神経伝達物質異常の4変化が重要な所見として注目されているが、その病因的意義の評価には「流行」のようなものがあるので、それに振り回されることなく本質を追求すべきものとする。なお、②、⑤、⑥相互の関係についても、また、いずれがより根本にあるかについても、今日のところまったく明らかにされていないし、これら以外に「新しい因子」がないという確証もないので、今後さらに総合的学際的になることで展望が開けることを期待したい。

4. 痴呆人間の理解と対応

痴呆というものがあるのではなく、あるのは痴呆人間だけであるので、痴呆人間については多次

表 3 アルツハイマー型痴呆の脳にみられる4重要変化

1. 神経細胞の形態的变化	萎縮 減数(壊死)
2. Alzheimer 原線維変化	(neurofibrillary tangle: NFT) 二重らせん構造 (paired helical filament: PHF)
3. 老人斑(アミロイド沈着)	
4. 神経伝達物質における変化	アセチルコリン その他 ○マイネルト核への関心

元、多領域にわたって知的機能、行動に関心を持ち、とくにおかれた状況での人間としての生き方、心の使い方、周囲との接し方が重要問題となる。脳にある程度の老人性変化が生じて、すぐに痴呆として顕現するのではなく、長い間のさまざまな対応の結果として、あるものは痴呆的となり、あるものは正常的として生活しつづけるもののようなので(Carlsson)、生活環境要因、心理・社会的要因、パーソナリティ要因などの関与を軽視してはならない。

代償(compensation)は諸レベルでなされるので、これを考慮しないで脳機能や精神機能の問題を取り扱うことはできない。多くの場合、痴呆の急速な発現は代償機能に関するなんらかの変動の結果と理解することが望ましい。さらに老人においては、認知と行動の関係、コミュニケーションと共感性の問題などがきわめて重要な問題であることを付言、強調した。

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. 3 1989

(第3回老年期痴呆研究会記録)

発行日 平成2年7月25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 日本ケミフア株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
〒101 ☎03-863-1225

(非売品)

制作/科学評論社

The Japanese Research Group On Senile Dementia

President Toyozo AIZAWA, M.D.

Organizers Kiichi URASAWA, M.D. Itaru YAMASHITA, M.D.
Takashi KUTSUZAWA, M.D. Kyuya KOGURE, M.D.
Eiichi OTOMO, M.D. Fumio GOTOH, M.D.
Yoshiaki TAZAKI, M.D. Akiro TERASHI, M.D.
Kazuo HASEGAWA, M.D. Hideo HOSAKI, M.D.
Mitsuo YOSHIDA, M.D. Itsuro SOBUE, M.D.
Tsuneo HASEGAWA, M.D. Hajime HANDA, M.D.
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D. Hiroshi ABE, M.D.
Teruo OMAE, M.D. Masakuni KAMEYAMA, M.D.
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D. Toshio OZAWA, M.D.
Kazuro TAKAHASHI, M.D. Akihiro IGATA, M.D.
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

Secretariat Department Of Neurology,
School Of Medicine, Keio University, Tokyo.

Proceedings Of The Annual Meeting Of The Japanese Research Group On Senile Dementia Vol. 3 1989

(The 3rd Annual Meeting Of The Japanese Research Group On Senile Dementia)

Published : July 25th, 1990

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 (Domestic), 3-865-1378 (International)