老年期痴呆研究会誌

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

Vol. 6 1992

編集・発行 老年期痴呆研究会

総 目 次

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia
Vol. 6 1992

Contents

老年期痴呆研究会誌―中央― Vol. 6 1992

□目　次□

老年期痴呆研究会誌—中央— Vol. 6 1992

第6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4年7月25日(土)　午後2時〜午後5時53分
会　場　経団連会館　14階 経団連ホール

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia—National—
Vol. 6 1992

Contents

The 6th 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 : 14:00～17:53, July 25th, 1992
Place : Keidanren Hall, Keidanren Kaikan

老年期痴呆研究会誌—北海道— Vol. 6 1992

目　次

第6回北海道老年期痴呆研究会

主催　北海道老年期痴呆研究会

後援　北海道医師会
　　　日本ケミファ株式会社

日　時　平成4年11月7日(土)　午後2時45分〜午後6時46分

会　場　ホテルニューオータニ札幌　4階 朝日ホール

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

Vol. 6 1992

Contents

The 6th Annual Meeting of the Hokkaido Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Hokkaido Research Group on Senile Dementia
Supported by : Hokkaido Medical Association, Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14:45～18:46, November 7th, 1992
Place : Asahi Hall, The Hotel New Ōtani Sapporo

老年期痴呆研究会誌—東北— Vol. 6 1992

□目　次□

第6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　宮城県医師会
　　　日本ケミファ株式会社
日　時　平成4年11月14日(土)　午後3時～午後6時41分
会　場　勝山館　2階 瑞雲の間

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

Vol. 6 1992

Contents

The 6th Annual Meeting of the Tohoku Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Tohoku Research Group on Senile Dementia
Supported by : Miyagi Medical Association, Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 15:00〜18:41, November 14th, 1992
Place : Zuiun Room, Shozankan

老年期痴呆研究会誌―中部― Vol. 6 1992

目　次

第6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　愛知県医師会
　　　日本ケミファ株式会社
日　時　平成4年9月5日(土)　午後2時40分～午後5時48分
会　場　名古屋ヒルトン　5階 金扇の間

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

Vol. 6 1992

Contents

The 6th Annual Meeting of the Chubu Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Chubu Research Group on Senile Dementia
Supported by : The Aichi Medical Association, Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14:40～17:48, September 5th, 1992
Place : Kinsen Room, Nagoya Hilton

老年期痴呆研究会誌—近畿— Vol. 6 1992

目　次

第6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4年7月11日(土)　午後2時40分〜午後6時13分
会　場　ロイヤルホテル　2階 山楽の間

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

Vol. 6 1992

Contents

The 6th 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 : 14:40～18:13, July 11th, 1992
Place : Sanraku Room, Royal Hotel

老年期痴呆研究会誌―中・四国― Vol. 6 1992

□目　次□

第6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5年4月17日(土)　午後2時40分～午後5時53分
会　場　岡山プラザホテル　5階 延養の間

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia—Chugoku/Shikoku—

Vol. 6 1992

Contents

The 6th 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 : 14:40～17:53, April 17th, 1993
Place : Enyo Room, Okayama Praza Hotel

老年期痴呆研究会誌―九州― Vol. 6 1992

目　次

第6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4年7月18日(土)　午後4時～午後6時58分
会　場　博多都ホテル　3階 孔雀の間

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

Vol. 6 1992

Contents

The 6th 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 : 16:00～18:58, July 18th, 1992
Place : Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel

第6回老年期痴呆研究会―中央―

The 6th Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia—National—

会　　長 President	相澤　豊三 Toyozo AIZAWA, M. D.	
世　話　人 Organizers	浦澤　喜一 Kiichi URASAWA, M. D.	山下　　格 Itaru YAMASHITA, M. D.
	沓沢　尚之 Takashi KUTSUZAWA, M. D.	小暮　久也 Kyuya KOGURE, M. D.
	大友　英一 Eiichi OTOMO, M. D.	後藤　文男 Fumio GOTOH, M. D.
	田崎　義昭 Yoshiaki TAZAKI, M. D.	赫　　彰郎 Akiro TERASHI, M. D.
	長谷川和夫 Kazuo HASEGAWA, M. D.	福内　靖男 Yasuo FUKUUCHI, M. D.
	保崎　秀夫 Hideo HOSAKI, M. D.	吉田　充男 Mitsuo YOSHIDA, M. D.
	祖父江逸郎 Itsuro SOBUE, M. D.	長谷川恒雄 Tsuneo HASEGAWA, M. D.
	山口　成良 Nariyoshi YAMAGUCHI, M. D.	阿部　　裕 Hiroshi ABE, M. D.
	尾前　照雄 Teruo OMAE, M. D.	亀山　正邦 Masakuni KAMEYAMA, M. D.
	西村　　健 Tsuyoshi NISHIMURA, M. D.	半田　　肇 Hajime HANDA, M. D.
	小澤　利男 Toshio OZAWA, M. D.	高橋　和郎 Kazuro TAKAHASHI, M. D.
	井形　昭弘 Akihiro IGATA, M. D.	藤島　正敏 Masatoshi FUJISHIMA, M. D.

（敬称略　地区別五十音順）

事　務　局 Secretariat	慶應義塾大学医学部神経内科 Department of Neurology School of Medicine, Keio University, Tokyo

海馬と記憶

Hippocampus and Memory

富山医科薬科大学医学部第二生理学/教授

小　野　武　年*

1．はじめに

ヒトの一生は経験や学習による記憶に基づく認知に始まり，その蓄積によって健全な生活が営めるといっても過言ではない。認知記憶の障害は本人だけでなく，家族にとっても何より不幸なことである。とくに老年期痴呆は，国を問わず重大な社会問題となっている。

ヒトの記憶には，いつ(when, 時間)，どこで(where, 場所)，誰や何が(who or what, 事物)，どうした（how, 事象）ということが重要な要素であることは日常の経験からよくわかる。また記憶は，時間や場所と関係のあるヒトの顔や出来事を覚える陳述記憶（declarative memory）と技術や技能を覚える手順(または習慣)，記憶(procedural memory）の二つに大きく分けられている[1]。動物の行動実験やヒトの臨床神経心理学および病理学的研究から，陳述記憶には大脳皮質-辺縁系（扁桃体と海馬体）が，手順記憶には大脳皮質-線条体系が中心的な役割を果たすことが示唆されている[2]。

最近われわれは，サルで海馬体の陳述記憶における役割をニューロンレベルで解析するためのサルの自己運転または検者のコンピュータ制御による特殊駆動実験システム（サル用の一種の自動車)を開発した(**図1**)[3]。この新しい実験システムを用いると，サルに音や物体を手掛かりとして，レバーを押し(自己運転)，自動車を前後左右方向に移動して居場所を変えさせ，種々の方向からの視覚刺激呈示，各場所，各場所で食物を認知して食べる認知記憶課題(出来事)に対する海馬体ニューロンの応答性を詳細に解析することができる。本研究会では，これまで明らかになっているサル海馬体の特定の空間(自己および外界中心的な空間)，場所だけ，場所と特定空間あるいは場所と出来事の認知記憶に関与するニューロンについて述べ，考察する。

2．自己中心的空間の認知記憶ニューロン

図2は自己中心的空間の認知記憶に関与するニューロンの例である。Aにはサルが移動した各場所（P0-P24）におけるインパルス放電頻度が示されている。このニューロンでは，サルの居場所によるインパルス放電頻度の変化（場所応答）はなかった。しかし，このニューロンはサルが P0 および P6 領域にいるときに右前方からの視覚刺激に強い方向選択的な促進応答(インパルス放電頻度の増加)を示した(B，C)。つぎに，サルが P6 領域にいるときにサルを 90°右方向へ回転して同様のテストを行うと，方向選択性も右方向に 90°回転し，サルの右前方からの視覚刺激に強く応答した(D)。これらの方向選択性は P0 や P6 以外の場所でも同様にみ

* Taketoshi ONO, M. D.: Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama.

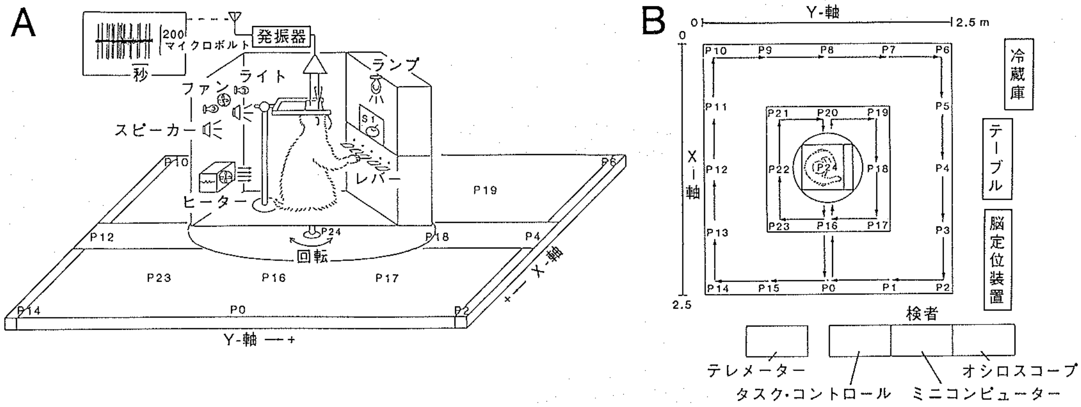


図 1　新しい実験法の模式図

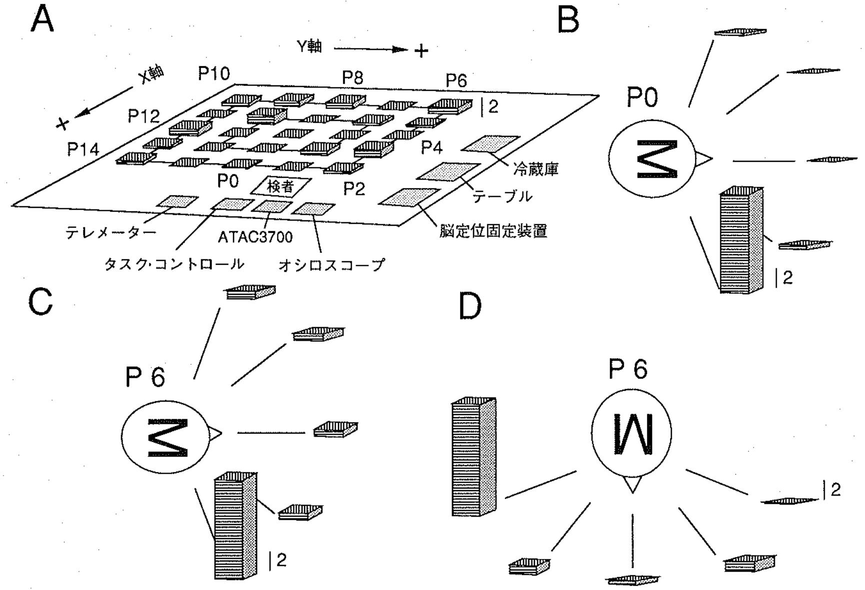


図 2　自己中心的空間の認知記憶ニューロン

られた。これらのことから，このニューロンは，実験室内の視覚刺激の位置を，サル自身と刺激との相対的位置関係による相対座標（自己中心的空間，egocentric space coordinates）によりコードしていると考えられる。

3．外界中心的空間の認知記憶ニューロン

図 3 は外界中心的空間の認知記憶に関与するニューロンの例である。このニューロンでも場所応答はなかったが（A），サルが P20 にいるときに P2 の付近，すなわち，サルの右前方からの視覚刺激にもっとも強い方向選択的な促進応答を示した（B）。つぎにサルを P0 に移動して同様のテストを行うと，再び P2 の付近で，今度はサルの前方からの視覚刺激に強い応答を示した（C）。さらに，P0 でサルを 45°左方向に回転して同じテストを行うと，やはり P2 の付近での右前方からの視覚刺激に強く応答した（D）。これらのことから，このニューロンは，サルの居場所に関係なく，視覚刺激の位置を実験室内のどの位置にあるかという絶対座標（外界中心的空間，allocentric space coordinates）によりコードしていると考えられる。

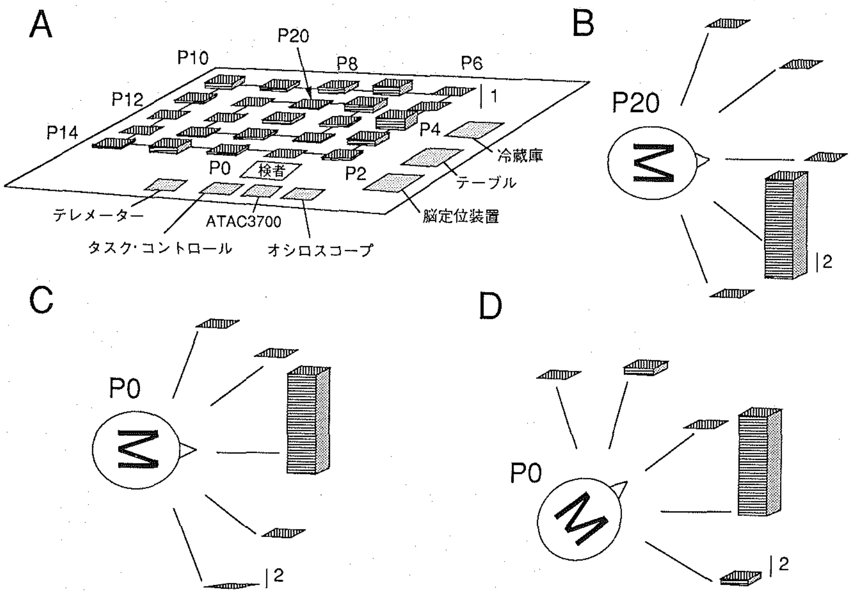


図 3　外界中心的空間の認知記憶ニューロン

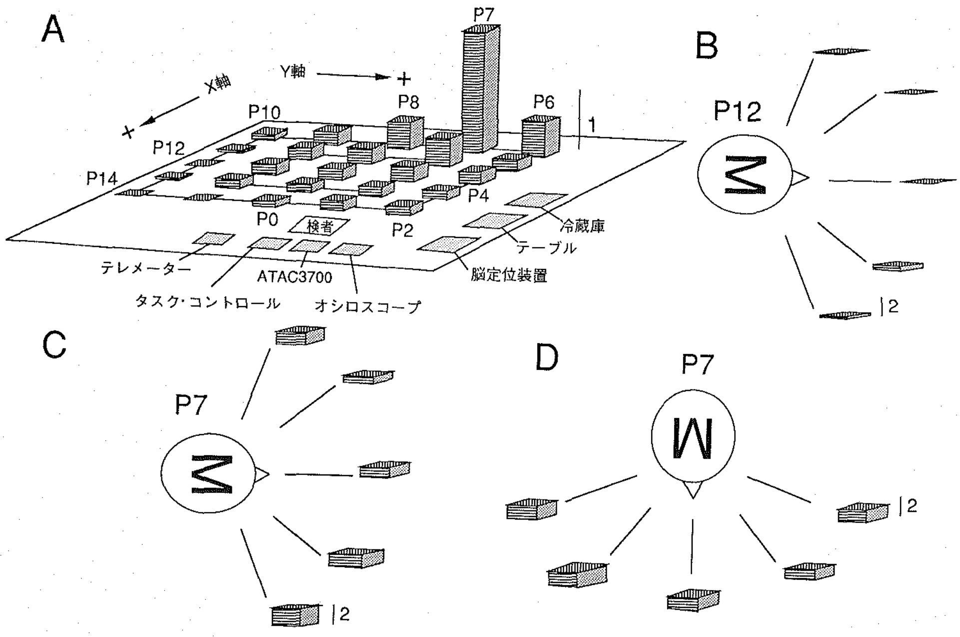


図 4　場所の認知記憶ニューロン

4．場所の認知記憶ニューロン

図 4 には場所の認知記憶に関与するニューロンの代表例が示してある。このニューロンは，サルが P7 領域にいるときに場所応答を示した (A)。しかし，P7 や P12 領域など種々の位置で種々の方向から視覚刺激を呈示しても方向選択的な促進応答はなかった (B～D)。これらのことから，このニューロンは主に場所の認知記憶に関与すると考えられる。

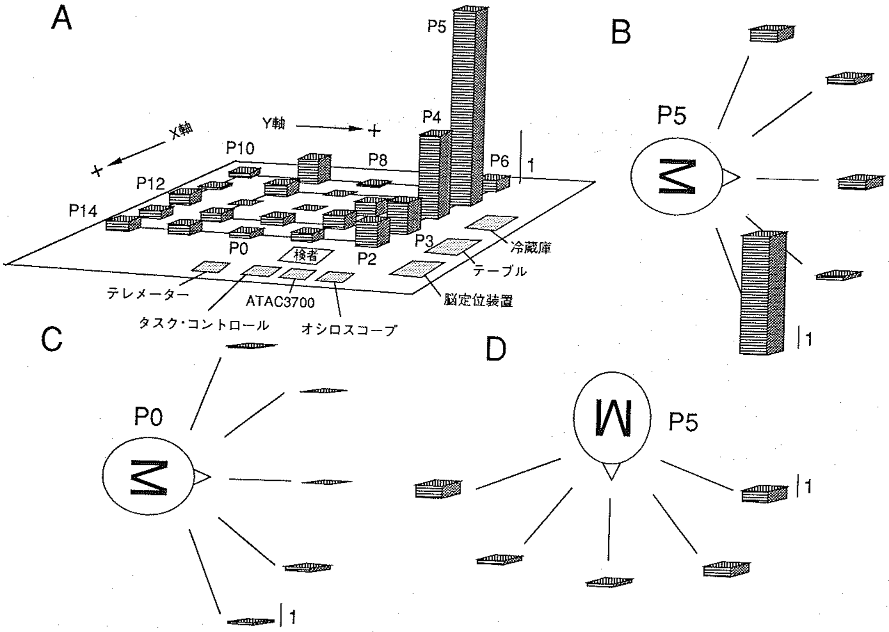


図 5　場所と自己および外界中心的空間の認知記憶ニューロン

5．場所と自己および外界中心的空間の認知記憶ニューロン

図 5 は場所と特定空間の認知記憶に関与するニューロンの例である。このニューロンは，P3-P5 領域で場所応答を示したが（A），さらに，サルがこの領域（P5）にいるときだけサルの右前方の視覚刺激に強い方向選択的な促進応答を示した（B，C）。一方，P5 領域でサルを右方向に 90°回転すると，前方からの視覚刺激を見ているにもかかわらず応答しなかった（D）。これらのことから，このニューロンは，特定の場所とその場所で視覚刺激の位置を自己および外界中心的座標の両方によりコードしていると考えられる。

6．場所と出来事の認知記憶ニューロン

図 6 は場所と出来事の認知記憶に関与するニューロンの例である。このニューロンは P8-P10 領域で場所応答を示すだけでなく（A），この領域にいるときに選択的にリンゴを認知して食べるとき促進応答を示している（B）。すなわち，このニューロンは P8-P10 領域という特定の場所に応答しているだけでなく，この特定領域におけるリンゴを認知して食べるという出来事にも応答する。実験室内の照明灯を消した状態では P8-P10 領域における場所応答性（C）や，リンゴを認知して食べる出来事に対する応答（D）は消失した。これらのことから，このニューロンは、特定の場所と同時に，その場所における出来事をコードしていると考えられる。

7．まとめと展望

ヒトの臨床病理学[4)]および神経心理学的研究[5)6)]や動物実験[7)−9)]から，海馬体が時間（いつ），場所（どこで），出来事（何が，誰がどうした）を相互に関係づけた個人史的記憶および単語やクジラは哺乳動物とかリンゴは赤いとかなど辞書的な知識の記憶のプロセスに主役を果たすことは疑う余地がないであろう。本研究会で述べたヒトに近い霊長類のサル海馬体の研究から，海馬体には，少なくとも空間，場所，出来事およびそれらの連合を担うニューロンが存在することは明らかである。問題は時間（いつ）の記憶に関与するニューロンが脳のどの部位に存在するかである。しかし，これらの研究成果は，少なくとも陳述記憶のメカニズムの解明に大きな糸口を開いたことは事実であり，今後，痴呆

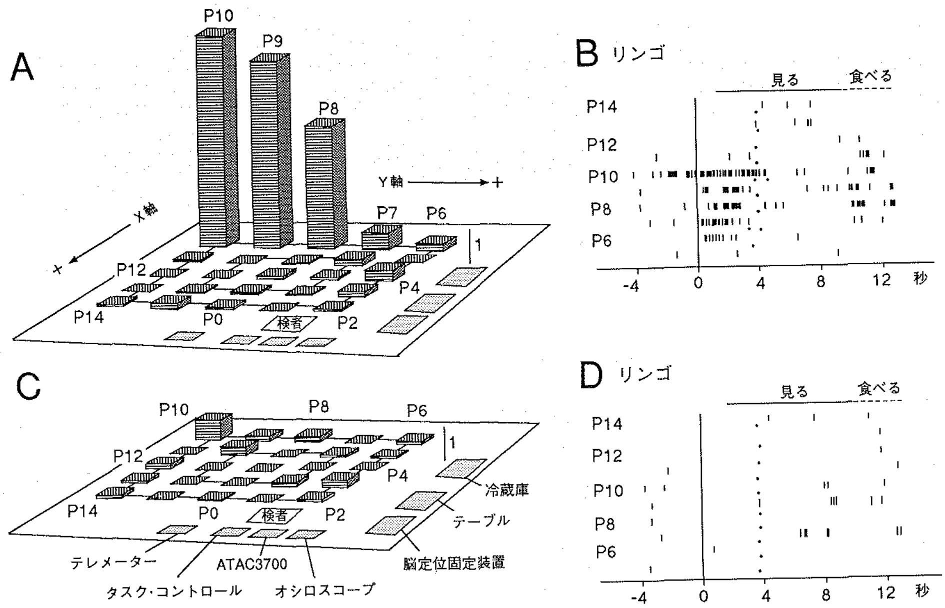


図 6 場所と出来事の認知記憶ニューロン

などの陳述記憶障害の予防や治療法，さらにはヒトの脳に近い性能を有するニューロンコンピュータの開発にも大いに役立つものと期待されている。

文　献

1) Squire LR : *Memory and Brain.* Oxford Univ. Press, New York 1987
2) Mishkin M : A memory system in the monkey. Phil Trans R Soc Lond〔B〕**298** : 85-95, 1982
3) Ono T, Nakamura K, Fukuda M & Tamura T : Place recognition responses of neurons in monkey hippocampus. Neurosci Lett **121** : 194-198, 1991
4) Zola-Morgan S, Squire LR & Amaral DG : Human amnesia and the medial temporal region : enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. J Neurosci **6** : 2950-2967, 1986
5) Scoville WB & Milner B : Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry **20** : 11-12, 1957
6) Cave CB & Squire LR : Equivalent impairment of spatial and nonspatial memory following damage to the human hippocampus. Hippocampus **1** : 329-340, 1991
7) Zola-Morgan S, Squire LR & Amaral DG : Lesions of the amygdala that spare adjacent cortical regions do not impair memory or exacerbate the impairment following lesions of the hippocampal formation. J Neurosci **9** : 1922-1936, 1989a
8) Zola-Morgan S, Squire LR & Amaral DG : Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. J Neurosci **9** : 4355-4370, 1989b
9) Zola-Morgan S & Squire LR : The primate hippocampal formation : evidence for a time-limited role in memory storage. Science **250** : 288-290, 1990

老人斑アミロイドの構成成分
—斑形成過程に関する免疫病理学的検討—

Non-beta Components of Senile Plaque Amyloid and Amyloidogenesis

北海道大学医学部精神科神経科

高丸　勇司*　　山下　　格*（教授）

札幌医科大学微生物学講座

続　　佳代**

同　神経精神科

深津　　亮***（助教授）　　高畑　直彦***（教授）

1. はじめに

老人斑の広汎かつ多数の出現は，アルツハイマー病（AD）脳を特徴づける神経病理学的変化である。これまでの詳細な神経病理学的検討によれば，アミロイドの主要構成成分であるβ蛋白沈着がAD脳のもっとも初期の病理変化であると思われる。また，これが神経原線維変化や，あるいは直接に神経細胞脱落をひき起こしている可能性も論じられている[1]。しかし，アミロイド蛋白前駆体（APP）からβ蛋白へのprocessingや，アミロイド沈着から老人斑形成へのメカニズム，あるいはそれらの変化が細胞死にどのように結びついて行くのかについては不明な点が多く残されている。

このような中で，老人斑形成にまつわるより多くの成分を捉えることは，老人斑形成のメカニズムをより詳細に理解し，また，細胞死に至る病理過程解明の糸口を得ることにつながるものと考えられる。われわれは，老人斑アミロイドを認識する多数のモノクローナル抗体を樹立し，そのエピトープを解析することでこれらの問題を検討してきた。

2. 方法と結果

a. モノクローナル抗体の樹立

ADの未変性のアミロイドを抗原として10クローンのモノクローナル抗体（mcAb）を作製した。培養細胞の抗体活性は，ADの脳凍結切片を用いた蛍光抗体法により確認し，老人斑を染色するクローンを選択した[2]。

b. 反応抗原の検索

これらの抗体が認識するエピトープを解析するために，まずこれまでにアミロイドとの関連が指摘されている既知の抗原系との反応を検討

* Yuji TAKAMARU, M. D. & Itaru YAMASHITA, M. D. (Professor) : Department of Psychiatry and Neurology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.
** Kayo TSUZUKI, M. D. : Department of Microbiology, Sapporo Medical College, Sapporo.
*** Ryo FUKATSU, M. D. (Associate Professor) & Naohiko TAKAHATA, M. D. (Professor) : Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical College, Sapporo.

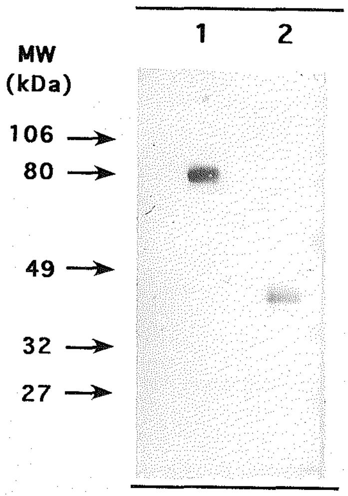


図 1　精製 80 kDa 抗原の Western blotting
モノクローナル抗体 Az 172/4 を用いると，精製した抗原は非還元条件下で約 80 kDa のバンドとして（レーン 1），還元条件下では約 40 kDa のバンドとして認識されている（レーン 2）。

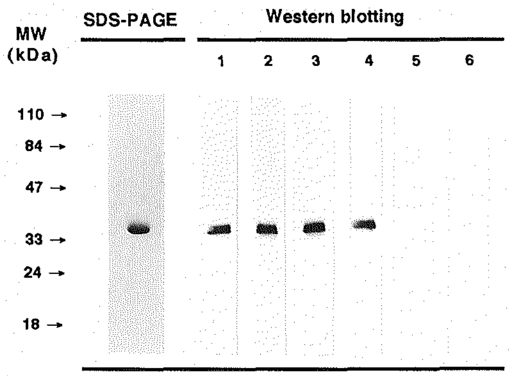


図 2　精製 35 kDa 抗原の SDS-PAGE と Western blotting
レーン 1：Al 67/1，2：Am 531/1，3：Am 567/1，4：Am 679/6，5：Az 172/4（抗 SP-40, 40 抗体），6：1% BSA。

した。これにより三つの抗体のエピトープが判明した[2)3)]。Al 304/2 は老人斑アミロイドの主要な構成成分である β 蛋白を認識していた。Am 519/8 は C4, Al 121/6 は C3 という補体成分をそれぞれ認識していた。

既知の抗原系と反応しなかった他の抗体が認識する，未知のエピトープを解明するため，脳ホモジネート，脳脊髄液（CSF）あるいは血漿蛋白との反応を検討した。そこでいくつかの抗体が 80 kDa, あるいは 35 kDa の抗原と反応することが判明した。

c．80 kDa 抗原の同定

2 クローンの抗体（Az 172/4, Az 520/3）が脳ホモジネート，CSF　あるいは血漿中の　80 kDa の抗原を認識していた。この抗原の精製は polyethylene glycol # 4000 による分画，抗体を結合させたアフィニティー・クロマトグラフィー，ゲル濾過 HPLC, 逆相 HPLC などを用いて行った。精製された抗原は非還元状態で約 80 kDa, 還元状態では約 40 kDa の分子量となり，S-S 結合をもつ 2 本鎖の蛋白と考えられた（**図 1**）。さらに N 末端からのアミノ酸配列を分析したところ，この蛋白は SP-40, 40 と一致することが判明した[4)]。

d．35 kDa 抗原の同定

一方，4 クローンの抗体（Al 67/1, Am 531/1, Am 567/1, Am 679/6）が脳ホモジネート，CSF あるいは血漿中の 35 kDa の抗原と反応した。精製の予備段階で得られたいくつかの性質からアポリポ蛋白の一つである可能性が考えられ，一般的なリポプロテインの分画法を参考にし，抗体との反応性を確認しながら精製を行った。その結果，約 35 kDa のほぼ単一のバンドが得られ，4 クローンの抗体はそれぞれこの抗原と反応していた（**図 2**）。抗原の N 末端からのアミノ酸配列を分析し，タンパク質データベースにより検索したところ，Apolipoprotein　E（Apo E）と一致することが判明した[5)]。

e．免疫染色

次に，このようにして性格の明らかとなった抗体を用いて免疫組織学的検討を行った。AD, アルツハイマー型老年痴呆（SDAT）および正常対照の大脳皮質を使い，間接蛍光抗体法あるいは酵素抗体法による免疫染色を行った。

すべての抗老人斑抗体によって，AD, SDAT の全例の脳において種々の形態のアミロイド沈着構造物が認識されたが，対照脳では染色はみられなかった。抗 β 蛋白抗体である Al 304/2 は古典的老人斑から原始老人斑，びまん性老人斑，あるいはアミロイドアンギオパチーなどのおびただしい数のアミロイド沈着が明瞭に染色された（**図 3-a，b**）。これに比べてその他の蛋

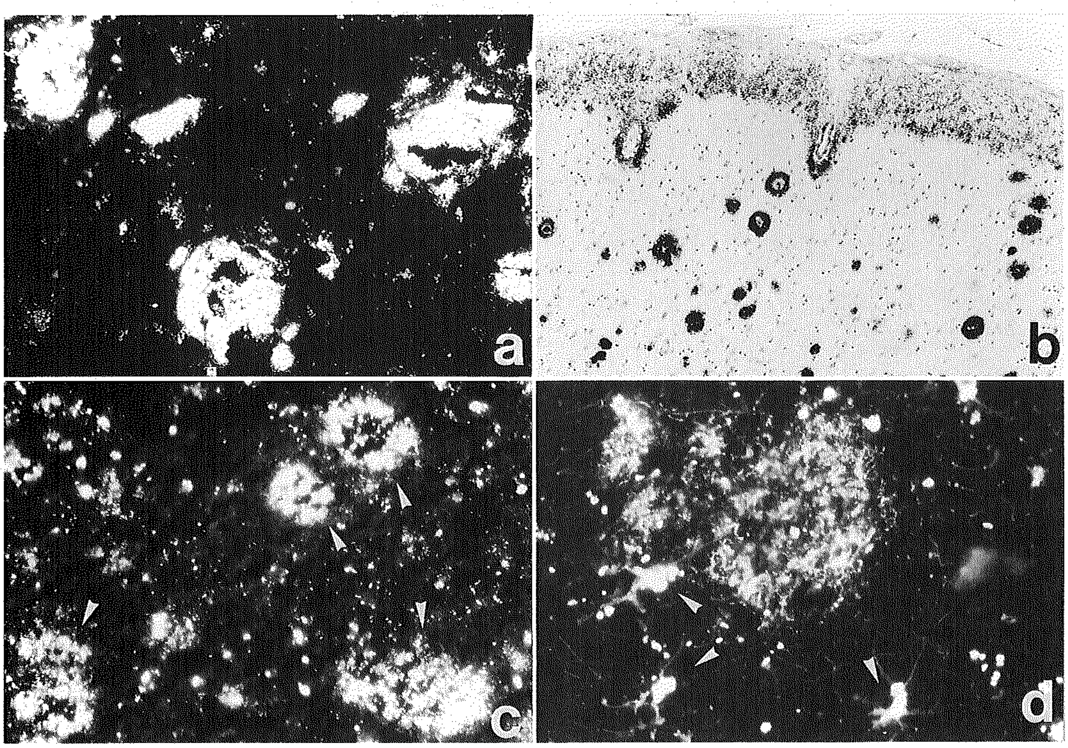


図 3　モノクローナル抗体を用いた AD 脳の免疫染色

a, **b**：β蛋白に対する mcAb Al 304/2 によって，種々のタイプのアミロイド沈着が染色された。

c：Apo E に対する mcAb Al 67/1 によってアミロイド沈着が認識された（矢印）。同時に背景の組織もびまん性に染色されていた。

d：SP-40, 40 に対する mcAb Az 172/4 は，老人斑およびその周囲の星状膠細胞（矢印）を強く認識していた。

白を認識する抗体では染色性がやや異なっていた。びまん性老人斑，アミロイド・アンギオパチーでは陽性率は低く，定型的老人斑ほど陽性率が高かった。また，老人斑に比べ染色性は低いものの，背景となる組織がびまん性に染色される傾向がみられた(図 **3**-**c**)。さらに抗 SP-40, 40 抗体では，強拡大で散在性，線維状の陽性構造が認められた。抗 GFAP 抗体による染色との比較により，星状膠細胞が認識されているものと考えられた（図 **3**-**d**）。

3. 考　察

未変性アミロイドを抗原として老人斑を認識するモノクローナル抗体を樹立し，抗体が認識するエピトープの検討を行った。β蛋白を認識する抗体が得られた他に，C3, C4, SP-40, 40, Apo E を認識する抗体が得られた。

β蛋白以外のいずれの蛋白についても，血液中の存在とは独立して脳内あるいは髄液中に存在することが指摘され，脳内での産生も確認されている。老人斑における補体成分の存在は早くから指摘されており[6)7)], Apo E についても近年報告がなされた[8)9)]。SP-40, 40 は多機能蛋白として研究がつづけられ[10)], 中でも細胞傷害, 細胞死あるいは組織修復との関連で注目を集めている。実験的な種々の傷害，変性，細胞死などに伴い，病変局所で SP-40, 40 の mRNA や蛋白の産生が増加するという結果が相次いで報告され，ヒトの中枢神経系においても，AD をはじめとするいくつかの疾患において SP-40, 40 が増加していることが明らかにされた[11)12)]。さらに老人斑アミロイドに SP-40, 40 が存在することが示された[4)13)]。

本研究で明らかとなった成分の他にも，アミロイドの構成成分として α_1-antichymotrypsin をはじめいくつかの蛋白，酵素の存在が指摘さ

れている。また最近になり，β蛋白が正常体液中に可溶型として存在することが明らかとなった[14]。すなわち，β蛋白が不溶化し沈着する過程に，他の因子を必要としていることが推定される。このように老人斑の形成にはβ蛋白以外にも多くの成分が関与しており，多くの複雑な病理過程が関与しているものと考えられる。しかし，現在のところこれらの蛋白の役割の詳細は不明であり，多くの課題が残されている。これらの問題を明らかにして行くことは同時に，ADの病理過程を検討する上で多くの示唆を与えるものと考えられる。

終わりに，本研究を行うにあたり多くの貴重なご助言とご討論をいただきました北海道大学薬学部衛生化学講座・長澤滋治教授，北海道大学医学部臨床検査医学講座・千葉仁志講師，小林邦彦教授に深く感謝いたします。

文　献

1) Kowall NW, Beal MF, Busciglio J, Duffy LK & Yankner BA : An in vivo model for the neurodegenerative effects of β amyloid and protection by sustance P. Proc Natl Acad Sci USA **88** : 7247-7251, 1991.
2) 深津　亮，相沢裕二，藤井　充，小林幹穂，高畑直彦，続　佳代，小熊恵二，小原敏之，後藤田敏彦，高丸勇司，Garruto R, Yanagihara R : Alzheimer 病へのモノクローナル抗体によるアプローチ　―神経原線維変化，老人斑の免疫病理を中心に―．精神神経誌 **91** : 751-769, 1989
3) Aizawa Y, Fukatsu R, Takamaru Y, Tsuzuki K, Obara T, Fujii M, Kobayashi M, Takahata N, Gotoda T, Nagasawa S, Oguma K, Kunishita T & Tabira T : Monoclonal antibodies against senile plaque amyloid in Alzheimer's disease. In *Alzheimer's and Parkinson's Diseases.* Vol. 1, *Basic, Clinical, and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases"* (edited by Nagatsu T, Fisher A & Yoshida M), Plenum Press, New York 1990, pp 59-63
4) 高丸勇司：老人斑アミロイドに存在する35 kDa 抗原の解析．北海道医学雑誌 **68** : 1993 (in press)
5) Takamaru Y, Tsuzuki K, Fukatsu R, Chiba H, Kobayashi K & Takahata N : Apolipoprotein E exists in senile plaque amyloid. (in preparation)
6) Eikelenboom P & Stam FC : Immunoglobulins and complement factors in senile plaques : an immunoperoxidase study. Acta Neuropathol **57** : 239-242, 1982
7) Ishii T & Haga S : Immuno-electron-microscopic localization of complements in amyloid fibrils of senile plaques. Acta Neuropathol **63** : 296-300, 1984
8) Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E & Ikeda K : Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. Brain Res **541** : 163-166, 1991
9) Wisniewski T & Frangione B : Apolipoprotein E : A pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. Neurosci Lett **135** : 235-238, 1992
10) Jenne DE & Tschopp J : Clusterin : the intriguing guises of a widely expressed glycoprotein. TIBS **17** : 154-159, 1992
11) Duguid JR, Bohmont CW, Liu N & Tourtellotte WW : Changes in brain gene expression shared by scrapie and Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA **86** : 7260-7264, 1989
12) May PC, Lampert-Etchells M, Johnson SA, Poirier J, Masters JN & Finch CE : Dynamics of gene expression for a hippocampal glycoprotein elevated in Alzheimer's disease and in response to experimental lesions in rat. Neuron **5** : 831-839, 1990
13) Choi-Miura N-H, Ihara Y, Fukuchi K, Takeda M, Nakano Y, Tobe T & Tomita M : SP-40, 40 is a constituent of Alzheimer's amyloid. Acta Neuropathol **83** : 260-264, 1992
14) Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, Lee M, Dovey H, Davis D, Sinha S, Schlossmacher M, Whaley J, Swindlehurst C, McCormack R, Wolfert R, Selkoe D, Lieberburg I & Schenk D : Isolation and quantification of soluble Alzheimer's β-peptide from biological fluids. Nature **359** : 325-327, 1992

白質病変による痴呆
—Membranous Lipodystrophy (Nasu)の一家系を中心に—

Dementia Caused by a Lesion in the Cerebral White Matter : A Study of Three Cases with Membranous Lipodystrophy (Nasu) in a Family

慶應義塾大学医学部神経内科

厚東 篤生*（講師）　福内 靖男*（教授）

棚橋 紀夫*（講師）　高橋 一司*

1. はじめに

痴呆性疾患の多くはアルツハイマー病に代表されるように大脳皮質に病変の主座を有する。一方，大脳白質病変による痴呆もいくつか知られているが，本稿では，そのなかでも特殊な例である membranous lipodystrophy (Nasu) につき，われわれが1979年来診療にあたっている1家系[1]での経験を中心に述べる。

2. 大脳白質に病変の主座を有する痴呆性疾患

大脳白質の病変は，**表1**に示すようにさまざまな原因によってひき起こされる[2]。そのなかで membranous lipodystrophy (Nasu) は，白質ジストロフィーの一つとして分類されている。

表1 大脳白質に病変の主座を有する痴呆性疾患（小阪ら[2]より）

①血管性疾患：	ビンスワンガー脳症
②変性疾患：	進行性皮質下膠症
	運動ニューロン疾患を伴う初老期痴呆症（痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症）
③代謝障害性疾患：	白質ジストロフィー
	Adrenoleukodystrophy
	Metachromatic leukodystrophy
	Membranous lipodystrophy (Nasu)
	Pelizaeus-Merzbacher 病
	Alexander 病
④脱髄疾患：	多発性硬化症
⑤炎症性疾患：	亜急性硬化性全脳脳炎
	進行性多巣性白質脳症
	AIDS-dementia complex
⑥中毒性疾患：	一酸化炭素中毒

3. Membranous lipodystrophy (Nasu) について

Membranous lipodystrophy (Nasu) は，1961年信州大学整形外科の寺山により，「特異な病像を呈した骨の嚢腫様疾患」のタイトルで学会報告され，1971年同大学第2病理の那須により一つの疾患単位として提唱された。同一の疾患は北欧からも，Hakola らによって lipomembranous polycystic osteodysplasia, osteodysplasia polycystica hereditaria などの名称で報告されている。このことから，那須病，あるいは Nasu-Hakola 病の呼称も用いられる。

* Atsuo KOTO, M. D. (Assistant Professor), Yasuo FUKUUCHI, M. D. (Professor), Norio TANAHASHI, M. D. (Assistant Professor) & Kazushi TAKAHASHI, M. D. : Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo.

本症の特徴は，常染色体劣性遺伝で，骨X線写真上特異な多発性嚢腫様陰影と萎縮像，組織学的に骨髄ならびに全身脂肪組織の特徴的な膜様構造と，大脳白質のジストロフィーがみられることである。

本症では，10歳から20歳代に関節部の痛みや病的骨折で発症する例が多く，20歳から30歳代に精神症状とけいれん発作・錐体路症状・錐体外路症状などが出現する．精神症状の特徴として，初期には多幸，多弁で，質問に対しよく考えずにでたらめな返事をしたり，ただ「わからない」と常道的に繰り返して答えることなどがあげられる。末期になると，高度の痴呆を呈し，失外套症候群に移行する。死因は感染症の合併が多いが，けいれん重積によることもある。

4．症例の提示

われわれの経験している1家系から代表例を提示する。

〔症例〕 45歳（死亡時）の男性。

主訴： けいれん発作。

現病歴： 17歳，両側膝関節痛出現。19歳より両側橈骨，左脛骨などの病的骨折を反復。24歳，左大腿骨骨折，以後，歩行不能，精神機能低下，言語障害出現。35歳，けいれん発作で当院神経内科に入院した。

既往歴： 特記すべきものはない。

家族歴： 両親は従同胞結婚。同胞5名の第1子で，第4子の弟，第5子の妹に同様の症状を認めた。

入院時一般身体所見： 左手関節，両膝関節と両足関節の腫脹，熱感，圧痛を認めたが，その他全身的に明らかな異常を認めなかった。

神経学的所見： 意識清明。精神機能：病識なく，いつも「調子いい」と答えた。失見当識，失計算に加え，記銘力低下などの著明な知能低下と言語の保続傾向を認めた。脳神経系：異常はない。運動系：上肢の筋力はほぼ正常。下肢は，骨病変のため運動制限が著明で筋力の判定は不能であった。反射：深部反射は両側性に亢進し，両側Chaddock反射が陽性であった。小脳機能，感覚系に異常を認めなかった。

検査所見： 末梢血，血液生化学に異常を認めず，脂質はリポ蛋白分画，脂肪酸構成を含めて異常を認めなかった。脳波では，全般性に徐波が出現し，側頭・後頭には棘波を認めた。骨X線写真上，大腿骨・脛骨・上腕骨などの長幹骨の骨端から骨幹部にかけて不規則な境界を持つ多発性嚢腫様陰影を認めた。頭部CTスキャンでは，全般性の脳萎縮，両側基底核の石灰化を認めた。

入院後経過： 抗けいれん薬の投与後もときに強直間代性けいれん発作を認め，また，尿閉・尿失禁が出現，精神機能低下は徐々に進行した。39歳頃より失外套症候群を呈し，尿路・呼吸器感染症を反復し，45歳で永眠した。

剖検所見： 大腿骨・胸骨・肋骨などの骨髄，皮下，胸腺・心嚢-心外膜・腸間膜・大網・副腎周囲・腎門部脂肪組織などの全身脂肪組織に膜嚢胞性病変を認めた。肝，肺にも同様の膜嚢胞性病変を認めた。大脳は著明に萎縮し，脳重は700 g で，側脳室の拡大，脳溝の開大がみられた。大脳白質は高度に萎縮し，髄鞘のびまん性脱落，spheroid body，ズダン好性細胞を認めた。そのほか，両側大腿骨・右脛骨の多発性再発性骨折，気管支肺炎，慢性腎盂腎炎などがみられた。

5．Membranous lipodystrophy (Nasu) の画像

本症のCTスキャンでは，大脳基底核の石灰化とびまん性の脳萎縮の所見が従来強調されている[1)]。3症例について頭部CTスキャン像を経時的に観察した結果，①脳室は精神神経症状の発現に先立って拡大し始め，症状発現後にさらに大きくなるが，約10年目頃にはほぼプラトーに達する．一方，②脳溝の開大は，脳室拡大より遅れて精神神経症状の発現後に認められるようになり，脳室の大きさがプラトーに達した後にもさらに進行するように思われた。

頭部MRIは，上に提示した代表例の弟と妹（**図1**）の2症例について検討した。CTスキャンでみられたと同様に著明な脳の萎縮が観察された。大脳白質には高度に萎縮がみられるものの，T_2 強調像での高信号は認めなかった。

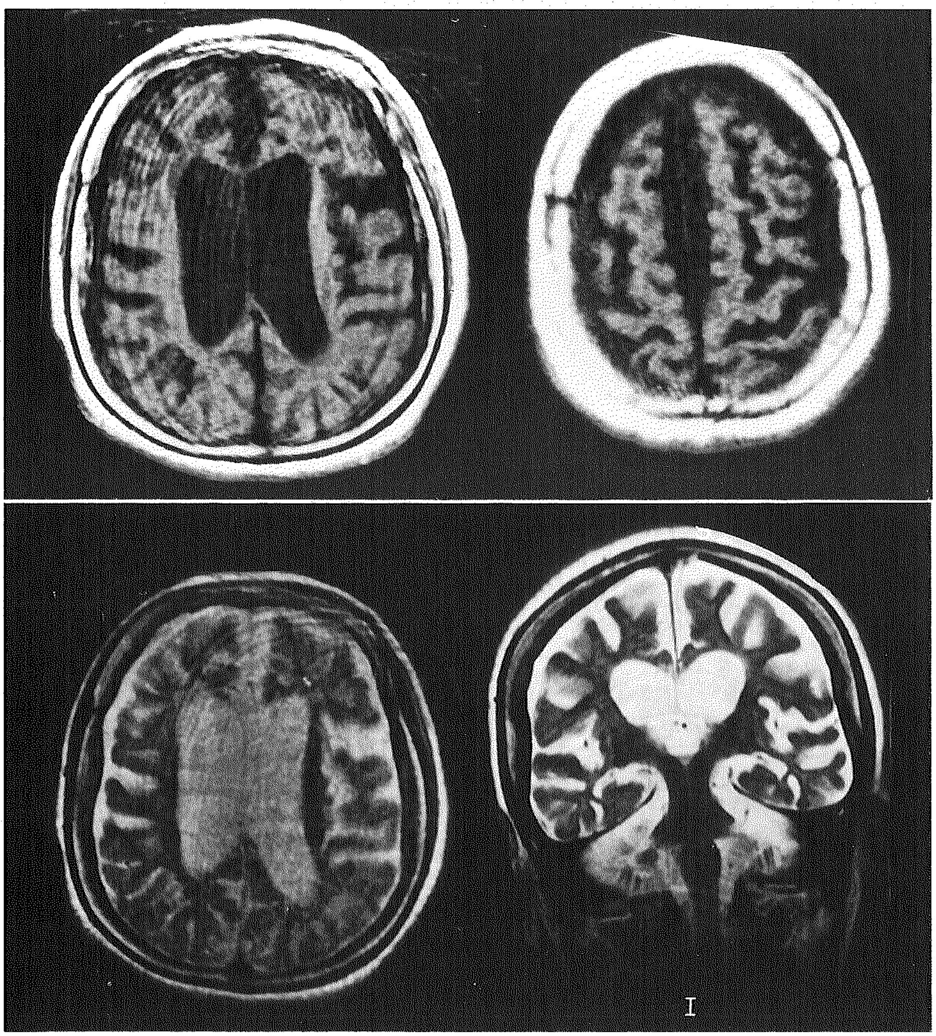


図1 本症の MRI (上:T_1 強調像,下:T_2 強調像)
代表例として提示した症例の妹で,現在40歳,失外套症候群を呈している。大脳の著明な萎縮が見られるが,T_2 強調像での大脳白質の高信号は認められない。

6. Membranous lipodystrophy (Nasu) の中枢神経系以外の病変

上記の代表例の病理学的所見は上述の通りである。この症例でとくに興味あることは,本症の全身脂肪組織にみられる特徴的な膜嚢胞性病変が肝,肺の実質内にも認められたことである(図2,3)。電顕による観察では,フォルマリン固定後の剖検材料のためこの膜嚢胞性病変の存在部位を同定することは困難であったが,肺では肺胞の上皮細胞内である可能性が示唆された(図4,5)。

7. 考　察

Membranous lipodystrophy (Nasu) は,那須らによって1971年,系統的に脂肪組織の変性をきたす脂質代謝の異常症として病理学的観点より提唱された。

大脳白質では,髄鞘の崩壊,ズダン好性脂肪顆粒細胞の出現,グリオーシスがあり,軸索変性によって多数の spheroid body を認めるのが特徴である。原田[3]は,本症の大脳白質病変には,硬化性白質脳症型とズダン好性白質変性症型とがあると述べている。本症の頭部 MRI 所見についての報告は未だ少ないが,T_2 強調像で

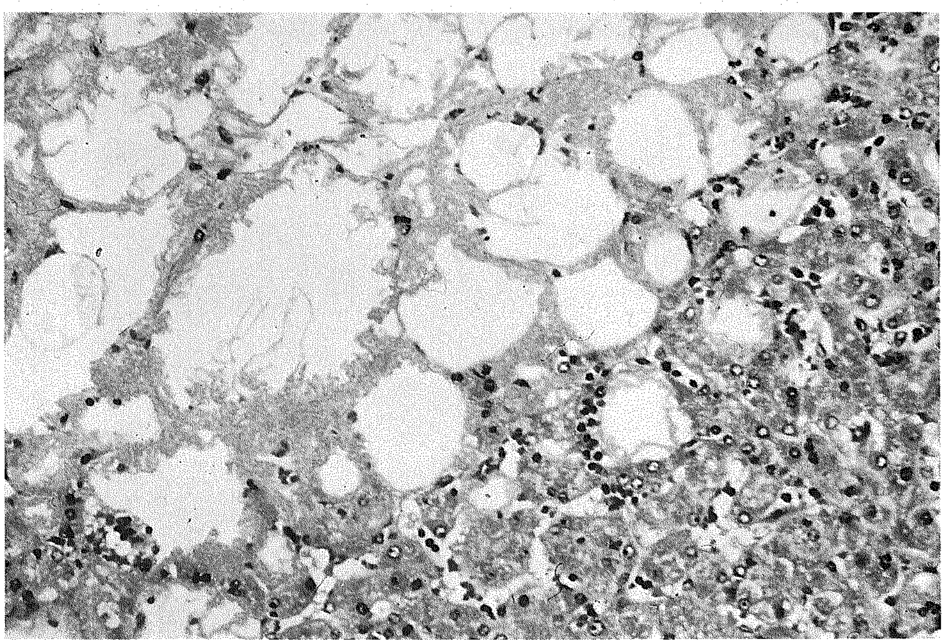


図 2　肝の光顕像（H&E 染色）
全身脂肪組織に見られたと同様の膜嚢胞性病変が認められる。

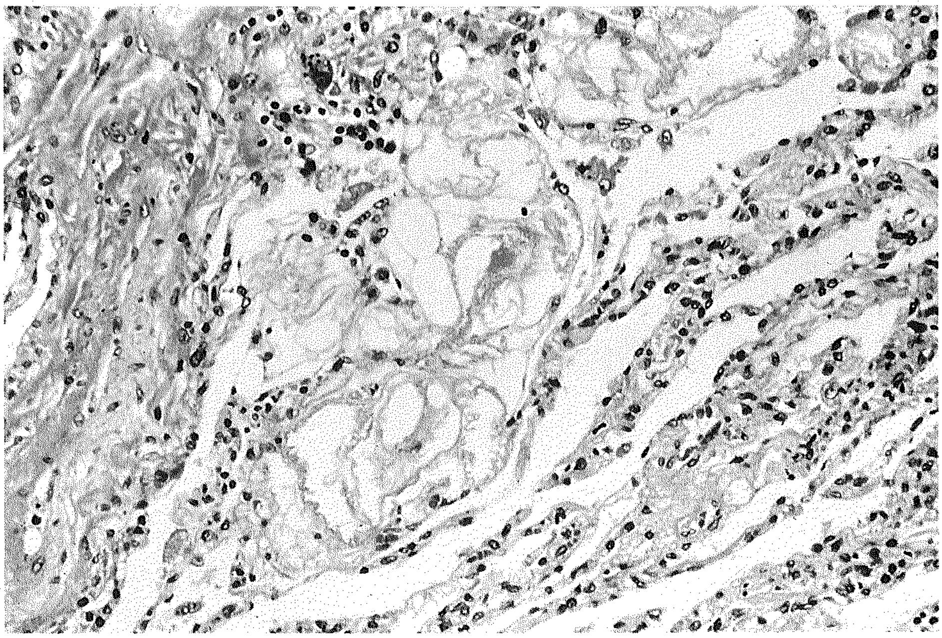


図 3　肺の光顕像（H&E 染色）
膜嚢胞性病変が認められる。

白質が高信号を呈する症例[4]と，われわれの症例を含めてこれを認めない例[5]があるのはこのような白質病変の違いを反映しているのかもしれない。今後症例を重ねて臨床病理学的に検討されるべきである。

本症の剖検例は，これまでに本邦から14例，

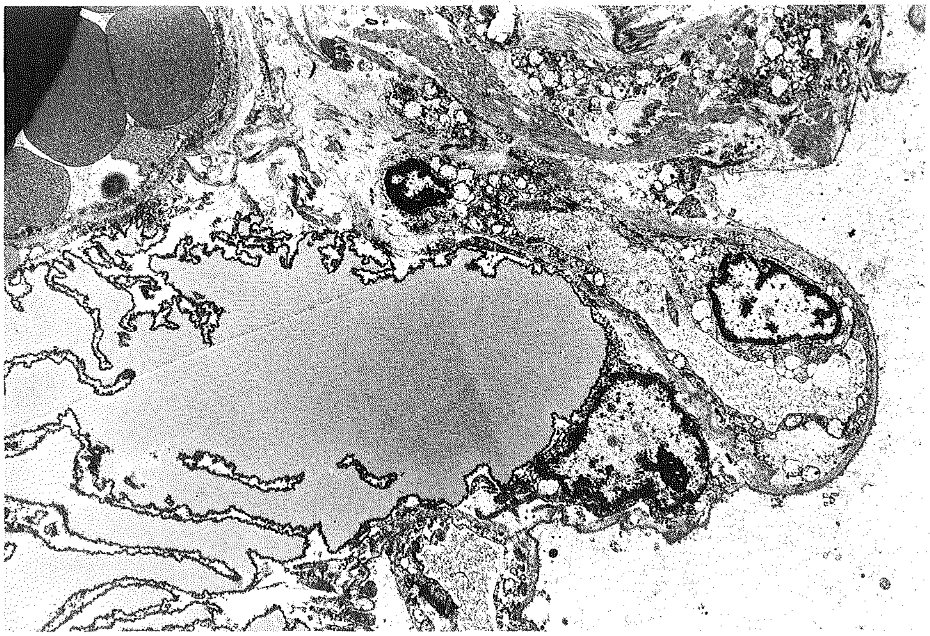


図 4　肺の電顕像
膜囊胞性病変は毛細血管の基底膜外にあり，肺胞上皮細胞との密接な関連が示唆される。(×3,900)

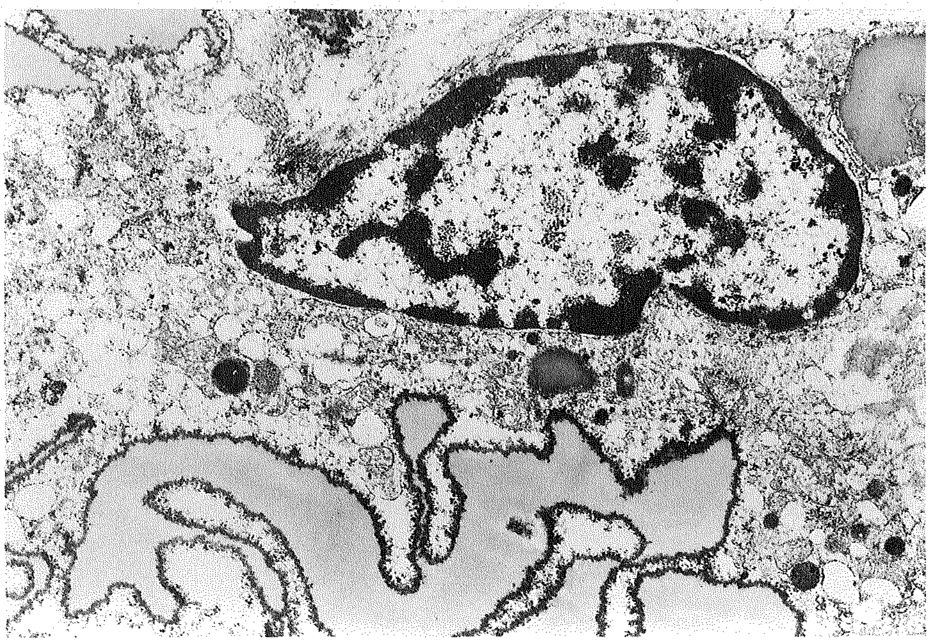


図 5　肺の電顕像
肺胞上皮細胞と膜囊胞性病変との間には明らかな境界はなく，病変は肺胞の上皮細胞内にある可能性が考えられる。(×9,000)

表 2　本症の剖検例の報告

著　者	年齢・性	脳重量 (g)	肺 病変	肝 病変
那　須　(1970)	38・M	1,050	(+)	(+)
Sourander (1970)	42・M			
Sourander (1970)	36・M			
水　島　(1971)	27・M	1,030		
薬　丸　(1973)	36・F	880		
原　田　(1975)	42・F	830		
皆　川　(1980)	33・F	1,040		
田　中　(1980)	44・M	1,150		
花　輪　(1981)	37・F	1,010		
小　泉　(1982)	38・F	920		
竹　島　(1984)	50・M	1,030		
皆　川　(1984)	41・F	860		
村　山　(1985)	45・M	990		
柳　下　(1985)	43・M	680	(+)	
守　田　(1986)	40・M	1,040		
高　木　(1986)	40・M	980	(+)	(+)
本　例	45・M	700	(+)	(+)

海外からは Sourander によって2例が報告されている(**表2**)。このうち膜嚢胞性病変が，骨髄脂肪を含む全身の脂肪組織以外に確認されたのは3例である。那須の症例では，肺の血管腔内と肝の類洞内に認められた[6]。一方，高木[7]は，肺での膜様物は毛細血管腔内のみならず，線維化間質内にも存在することを示唆している。肝では，肝細胞内，Glisson 鞘および類洞内には認められず，Disse 腔内の存在がうかがわれたと述べている。Yagishita ら[8]は，電顕によって肺の病変を詳細に検討し，膜嚢胞様構造は，肺胞上皮基底膜と毛細血管基底膜との間，すなわち肺胞壁内にあると報告している。これに対してわれわれの例では，肺胞上皮細胞との間には明らかな境界はなく，上皮細胞内の存在が示唆された。これまでの報告では，一般臓器に関して十分な記載のないものが多く，脂肪組織以外に膜嚢胞性病変の存在する正確な頻度は不明である。また，われわれの症例を含めていずれもが剖検材料での検討であることが電顕上病変の局在を正確に判定することを難しくしている。とはいえ，膜嚢胞性病変が必ずしも脂肪組織に限局していないということは，高木[7]も述べているように，本症の病態が従来考えられていたような単なる脂質代謝異常による脂肪細胞の退行変性という一面だけでは説明困難であることを示唆し，興味ある事実と思われる。

文　献

1) 棚橋紀夫，後藤文男，厚東篤生，ほか：Membranous lipodystrophy (Nasu) の3同胞例—頭部 CT 所見を中心として—. 臨床神経 **23**：956-962, 1983
2) 小阪憲司，池田研二：痴呆の病理. 大脳白質に病変の主座を有する痴呆性疾患. Dementia **6**：291-299, 1992
3) 原田憲一：Nasu 病の神経病理学. 神経進歩 **27**：248-257, 1983
4) Araki T, Ohba H, Monzawa S, et al：Membranous lipodystrophy：MR imaging appearance of the brain. Radiology **180**：793-797, 1991
5) 関　恒明，蜂屋順一，是永建雄，ほか：膜形成性脂質異栄養症. Membranous lipodystrophy (Nasu) の1例—MRI 像を中心として—. 画像診断 **9**：604-608, 1989
6) 那須　毅：膜形成性脂質異栄養症 (membranous lipodystrophy) の病理. 日病会誌 **67**：57-98, 1978
7) 高木敬三：Membranous lipodystrophy (那須病). 病理と臨床 **4**：1067-1073, 1986
8) Yagishita S, Ito Y, Sakai H, et al：Membranocystic lesions of the lung in Nasu-Hakola disease. Virchows Arch [Pathol Anat] **408**：211-217, 1985

虚血と神経毒による晩発性脳傷害

Late Onset Brain Damage due to Brain Ischemia and Neurotoxin

岡山大学医学部附属分子細胞医学研究施設神経情報学部門
小川 紀雄*(助教授)　浅沼 幹人*
同　医学部解剖学第一講座/講師
水川 公直**

1. はじめに

痴呆性疾患ではゆっくりと神経細胞の変性と脱落が起こるが，その過程を再現できる実験系を作ることは痴呆の進行阻止薬や治療薬を開発する上で重要である。従来は薬物などで特定の神経群，たとえば大脳皮質に投射するアセチルコリン神経系を破壊してそれをモデル動物として実験に供していたが，このモデルは記憶障害の研究に用いることはできても，緩徐に進行する神経細胞の死についてはなんの情報ももたらしてはくれない。

従来は脳虚血後の神経細胞傷害と神経毒による神経細胞傷害とはまったく異なった機序によると考えられていた。しかし，われわれは両者に共通で，しかも晩発性緩徐進行性に神経細胞傷害の生じることを見出した。この現象は痴呆の研究にきわめて有用であると思われるので報告する。

2. 方　法

脳虚血にはスナネズミの両側総頸動脈5分間閉塞によるモデルを用い，経時的に慢性期まで各生化学的パラメータを測定した[1)2)]。

神経毒としは 6-OHDA を用い，ICR マウスの側脳室内に 20 μg/2 μl を投与し，経時的に過酸化反応物 (thiobarituric acid reacting substances：TBARS)[3)] や SOD 活性[4)]を測定した。また，一部は diamino benzidine と horseradish peroxidase とを含む反応液と脳切片とを反応させて hydrogen peroxide の生成する局在を電子顕微鏡で調べた。

3. 結果と考察

スナネズミの両側総頸動脈を閉塞5分後に脳血流を再開通すると，海馬の CA1 領域の錐体細胞の壊死が起こってくるが，その細胞壊死は一過性脳虚血後遅くとも7日目までには完成し，それ以降の進行はみられない[5)]。一方，神経細胞傷害のマーカーである TBARS は一過性脳虚血の直後に著しい増加がみられ，その後，いったん正常に回復するものの，4日以降14日まで再び明らかな上昇がみられる(**図1**)[1)2)]。こ

* Norio OGAWA, M. D. (Associate Professor) & Masato ASANUMA, M. D.：Department of Neuroscience, Institute of Molecular and Cellular Medicine, Okayama University Medical School, Okayama.
** Kiminao MIZUKAWA, M. D. (Lecturer)：Department of Anatomy, Okayama University Medical School, Okayama.

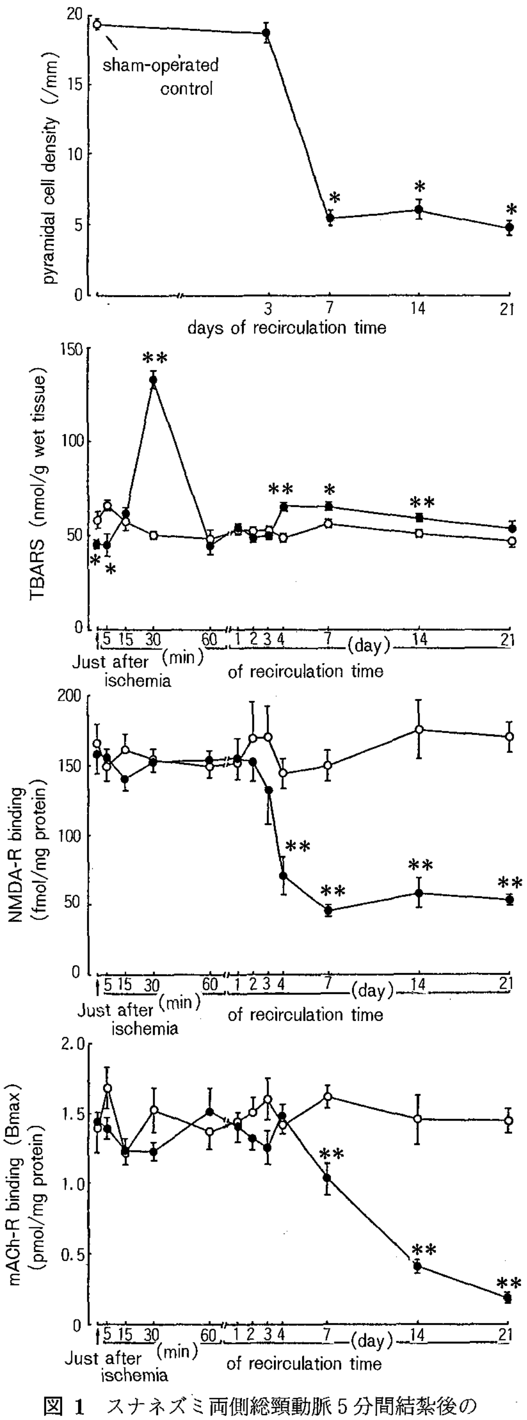


図 1　スナネズミ両側総頸動脈5分間結紮後の海馬 CA1 錐体細胞数，TBARS, NMDA レセプター，ムスカリン性アセチルコリンレセプターの経時的変化(●：虚血群，○：偽手術群)

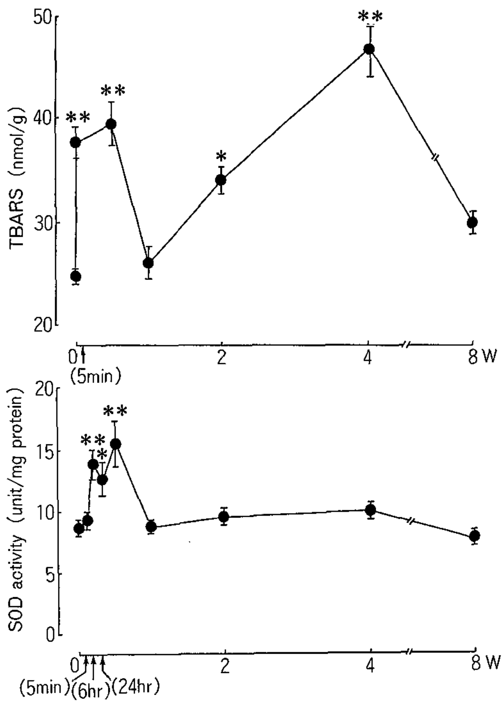


図 2　6-OHDA 脳室内投与後のマウス脳線条体における TBARS と SOD 活性の経時的変動

のような二峰性の TBARS の変化は従来報告のなかったものである。この TBARS の変化に呼応して NMDA レセプターは7日目までに著しく減少し，その後，その低値を保つ一方，ムスカリン性アセチルコリンレセプター (MAR) はずっと遅れて1週間目からやや減少し始め，2週，3週目に向かって著しい減少が生じてくる(**図1**)。このように，ただ1回の一過性脳虚血発作によって，光学顕微鏡的観察では7日で病勢は完結してその後の進行はないように見えるが，異なる技術を用いると，きわめて長期間にわたって神経細胞傷害が緩徐に進行することがわかった。

さらに，ドーパミン神経を傷害する 6-OHDA をマウス側脳室内に注入し場合にも同様の二峰性の TBARS の上昇がみられた (**図2**)[6]。すなわち，線条体の TBARS 値は 6-OHDA の脳室内投与直後に最初のピークがあり，1週間後にはいったん正常化し，さらに4週後に再び上昇した。一方，線条体における SOD 活性は

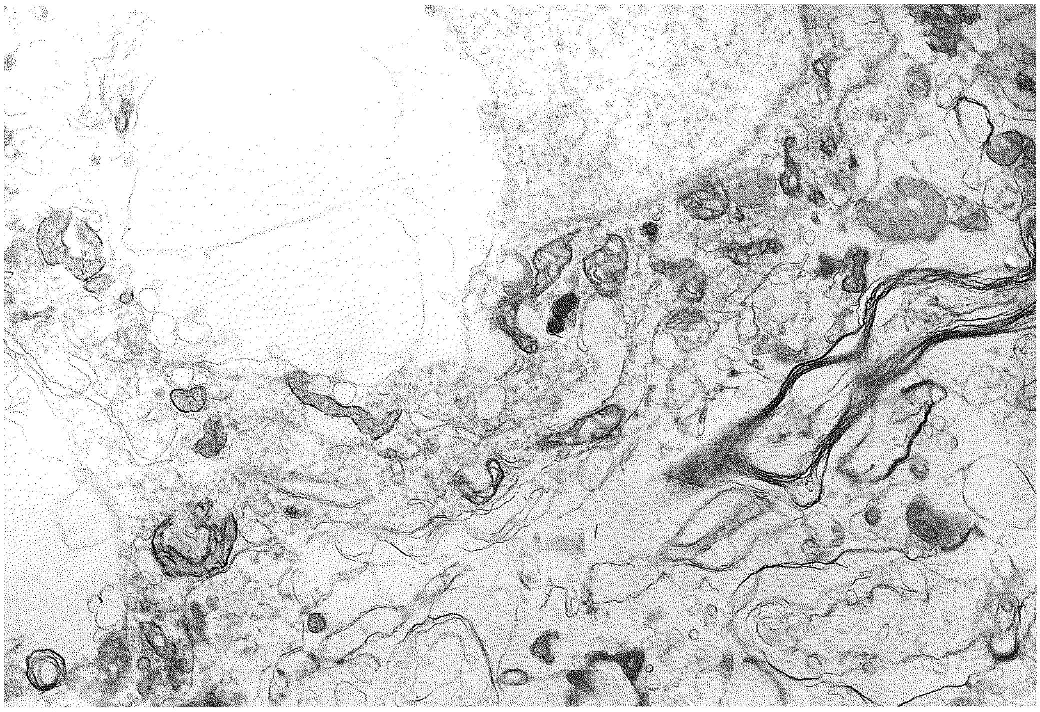


図 3　6-OHDA 脳室内投与後 3 日目のマウス黒質部の神経細胞の電子顕微鏡写真
電子密度の高い反応物（hydrogen peroxide の産生を意味する）が，ミトコンドリア内に特意的に認められ，これらの神経細胞内には拡大した空胞が多数みられ，神経細胞の傷害の始まっていることがわかる。

TBARS の最初のピークに一致して増加するが，1 週間以降は正常レベルが持続し，一峰性であった(**図 2**)。したがって，TBARS の上昇の第二の峰は酸素ラジカルによって生じたものではないらしい。このように脂質過酸化は単一のフリーラジカルではなく複数の異なった生化学的基盤に基づいて形成されていることが想定される。

次にわれわれは，過酸化反応の起こっている場を同定するために，6-OHDA 脳室内投与 3 日後のマウスの黒質の電子顕微鏡的観察法で hydrogen peroxide の発生局在を調べた。その結果（**図 3**），ミトコンドリア膜に一致して hydrogen peroxide による電子密度の高い反応物が認められ，しかもそれらの神経細胞は空胞変性が顕著に生じており，ミトコンドリアの過酸化と崩壊が神経細胞傷害の初期のもっとも重要な出来事であることが判明した。

4．まとめ

以上述べたように，虚血あるいは神経毒はいずれもただ 1 回の短時間の脳へのアタックであっても長期にわたって，二峰性に脂質過酸化が起こり，緩徐に神経細胞傷害が進行することが明らかとなった。このように，原因は異なっても，いずれも晩発性にしかも進行性の late onset peroxidase activation (LOPA) が生じ，これは進行性の神経細胞死のモデルと考えられる。この現象を指標として痴呆性疾患の病勢の進行のメカニズムの解明やその進行の防止薬の開発にも役立たせることが期待される。

文　献

1) Ogawa N, Haba K, Asanuma M, et al : Super-delayed changes of muscarinic acetylcholine receptor in the gerbil hippocampus following transient ischemia. Adv Exp Med Biol **287** : 343-347, 1991
2) Haba K, Ogawa N, Mizukawa K, et al :

Time course changes in lipid peroxidation, pre- and postsynaptic cholinergic indices, NMDA reseptor binding and neuronal death in the gerbil hippocampus following transient ischemia. Brain Res **540** : 116-122, 1991
3) Ohkawa H, Ohishi N & Yagi K : Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem **95** : 351-358, 1979
4) McCord JM & Fridovich I : Superoxide dismutase : an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J Biol Chem **244** : 6049-6055, 1969
5) Kirino T : Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Res **239** : 57-69, 1982
6) Ogawa N, Edamatu R, Mizukawa K, et al : Degeneration of dopaminergic neurons and free radicals : possible perticipation of levodopa. Adv Neurol **60** : 252-250, 1993

脳血管性痴呆（とくに Binswanger 型）の病態生理

Pathophysiology of Vascular Dementia of the Binswanger Type

九州大学医学部第二内科

井　林　雪　郎*

1．はじめに

厚生省の日本人口動態統計によれば，平成10年には初めて老年人口（65歳以上）が幼年人口（14歳以下）を上回り，いよいよ超高齢化社会に突入するという。高齢化に伴い増加する疾患の一つに老年期痴呆がある。65歳以上の一般住民887人を対象に，老年期痴呆の頻度を検討した久山町研究では，有病率は男女ともに加齢に伴って漸増し（とくに80歳以降に急増），計59例，すなわち6.7％に痴呆がみられ，男女比は2：1であった。この59例を約5年間追跡し，剖検を主体に50例の痴呆の原因を探ると，56％（28/50）が脳血管性痴呆であったという（**図1**）[1]。さらに脳血管性痴呆の発症危険因子としては，加齢，高血圧，心電図異常，ヘマトクリット高値が有意であった。

脳血管性痴呆とは，無症候性脳病変を含む脳血管障害に起因する痴呆の総称であり，その責任病巣は単一ではない[2]。多くは脳梗塞によるもので，一部は脳出血に伴う。参考までに，当科関連施設における脳血管性痴呆の病型別頻度を**表1**に示す。本稿では，虚血性脳血管障害に伴う痴呆，なかでも白質限局性梗塞（Binswanger 型）による痴呆に焦点を当て，ポジトロンCT を用いた脳循環代謝についての知見を紹介する。

2．Binswanger 型脳血管性痴呆の1例

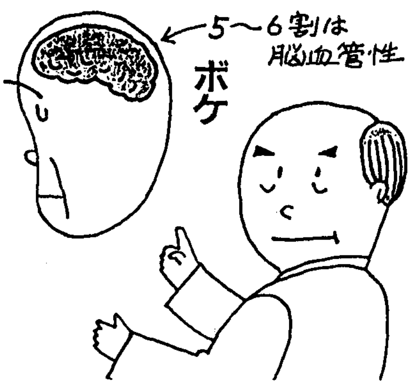
症例（74歳，男性：# 10331）：15年前（59歳以前）に高血圧を指摘されるも放置。70歳時，左片麻痺を生じ，頭部 CT スキャンで両側視床および基底核に多発性の梗塞を指摘された。72歳頃より軽い記銘力の低下を自覚，73歳より高度となったため精査目的で入院した。失語・失行・失認はなく，人格も保たれていた。画像上，多発性脳梗塞，脳室の拡大および側脳室周囲の leukoaraiosis を認めた。ポジトロン CT では脳血流・酸素代謝ともに軽度の低下を示していた。その後，74歳から痴呆は顕著となり〔長谷川式簡易知的機能診査スケール 23.5（73歳）→4.0（74歳）点，Mini-Mental State Examination 23→9点，Wechsler Adult Intelligence Scale 93→60点以下〕，尿ならびに感情失禁も出現した。脳室の拡大や深部白質病変の程度は不変なるも，脳血流代謝はいずれも約20％低値を呈し，とくに深部白質と前頭葉に顕著であった（**図2**）。

3．Binswanger 型痴呆の脳循環代謝

a．目　的

長期高血圧患者や Binswanger 型脳症などにみられる大脳白質の動脈硬化性変化（白質病変）と痴呆との関係を明らかにするため，leukoar-

* Setsuro IBAYASHI, M. D.: Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.



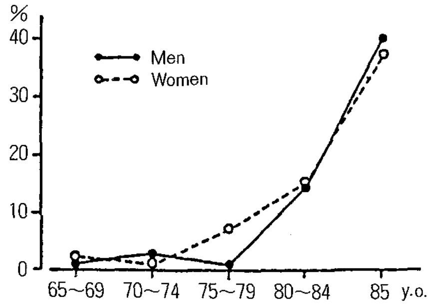


Fig. Age-sex specific prevalence of dementia, Hisayama, 1985.

TABLE . Coincidence Rates of Type Diagnosis for Dementia Between Clinical Scales and Brain Pathology in Hisayama, Japan, 1985-1990

Clinical diagnosis	No. cases examined	Final (morphological) diagnosis: Vascular dementia	SDAT	Other	Coincidence rates (%)
Vascular dementia	21	19*	0	2	90.4
SDAT	8	2	5*	1	62.5
Other	21	7	8	6*	28.6
Total	50	28	13	9	

*Coincidence rates: asterisked numbers/examined cases. SDAT, senile dementia of the Alzheimer type.

(Stroke 1992; 23: 798-803)

図 1　老年期痴呆の有病率ならびに病型（久山町研究）
―ここで用いた図表はすべて研究会でのスライドを転写したものである―。

表 1　脳血管性痴呆の病型別頻度（当科関連施設入院 92 例の内訳）

I．梗塞によるもの	**84%**	**II．出血によるもの**	**16%**
A．広範囲虚血型	**30%**	A．脳内出血	**16%**
1）皮質白質の広範囲な梗塞	…25%	1）視床	… 5%
a）主幹動脈血栓症	10%	2）皮質下	… 3%
b）塞栓症	15%	3）その他	… 8%
2）Binswanger 型	… 5%	B．くも膜下出血	**0%**
B．多発小梗塞型	**49%**		
C．限局性梗塞型	**5%**		
1）視床	… 5%		
2）その他	… 0%		

aiosis を有する高血圧症例につき高次脳機能ならびに脳循環代謝諸量を比較検討した。

b．対象ならびに方法

過去 5 年間に当科に入院し，CT（あるいは MRI）上，脳室周囲の深部白質病変を伴う高血圧患者 8 例を対象とした(**図 3**)。これらを 4 例の非痴呆群，6 例の痴呆群（ただし，うち 2 例は上記症例のように経過中に非痴呆→痴呆となったものを含む）に分け，さらに白質病変を伴わない同年代 7 例を対照に，脳室拡大の程度，ポジトロン CT（島津社製 HEADTOME III）による局所脳血流量と脳酸素代謝諸量を測定した。3 群の内訳は下記の通りである。

非痴呆群 4 例（男 2，女 2：61± 6 歳）
痴呆群　6 例（男 6，女 0：67± 4 歳）
対照群　7 例（男 5，女 2：64± 2 歳）

痴呆群ならびに非痴呆群の主な臨床所見は**表 2** に示したが，全例に長期の高血圧歴を認め，多くは脳卒中の既往を有していた。痴呆の診断は DSM-III-R に則り，その中核症状である知

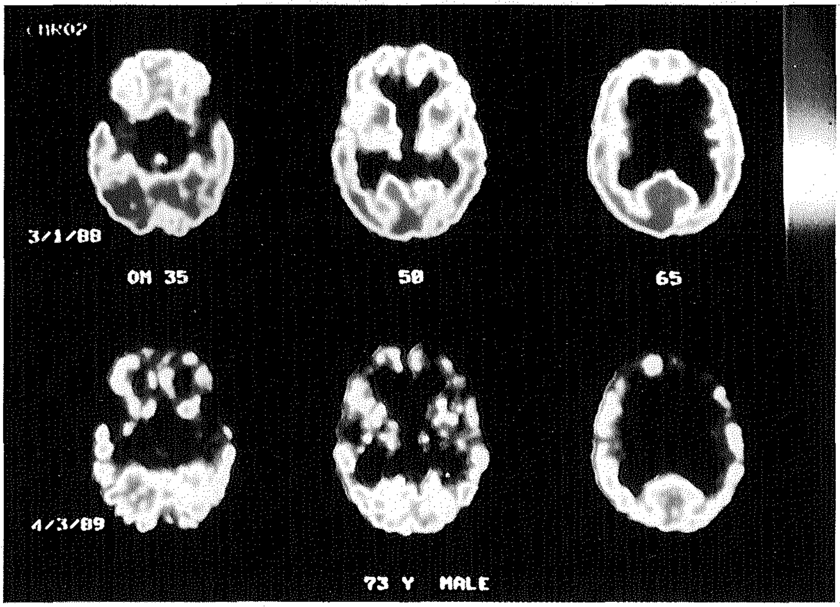


図 2 Binswanger 病の 1 例における脳酸素消費量変化（ポジトロン CT）（詳細は本文参照。上段：73 歳時，下段：74 歳時）。

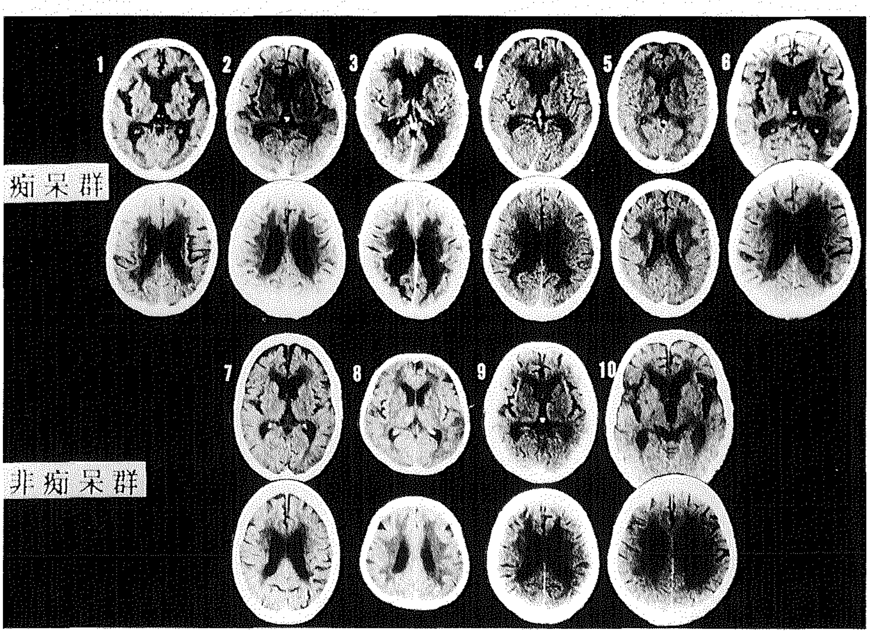


図 3 痴呆群ならびに非痴呆群の CT 所見
いずれも同程度の深部白質病変を伴う高血圧症例。

能低下の評価には WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale)，長谷川式簡易知的機能診査スケール，Mini-Mental State Examination などを参考にした。

c．結果ならびに総括

非痴呆・痴呆群間の脳室拡大の程度，あるいは脳室周囲の低吸収域の程度に差はなかった（図 4）。

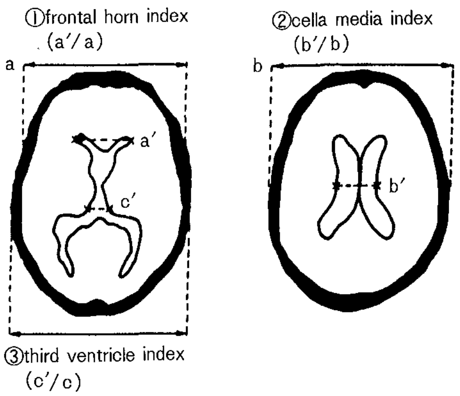
表 2　深部白質病変を伴う高血圧者の臨床所見　(★，＊はそれぞれ同一症例)

	痴呆群						非痴呆群			
症　　例	1	2★	3	4	5	6*	7	8	9★	10*
年　　齢	64	74	77	50	41	57	74	64	73	57
性　　別	男性	男性	男性	男性	男性	男性	女性	女性	男性	男性
痴　　呆	中等度	中等度	軽度	軽度	軽度	中等度	←………	な	し	………→
WAIS	62	<60	77	74	75	<60	90	98	93	
長谷川式スケール	12.5	4	14	19.5	24	11	17	23.5	25.5	32.5
歩行障害	+	+	−	+	+	+	+	+	+	+
尿失禁	+	+	−	−	−	+	−	−	−	−
感情失禁	+	+	−	+	−	+	−	−	−	−
仮性球麻痺	−	−	−	−	−	+	±	−	−	−
入院時血圧	156/118	124/88	160/96	232/150	146/96	230/120	154/82	190/102	148/78	230/116
糖尿病	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−
脳卒中の既往	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−

非痴呆群では白質を中心に脳血流量の軽度低下を認めたものの，脳酸素摂取率はむしろ上昇し，灰白質，白質ともに脳酸素消費量はほぼ正常に保たれていた。すなわち白質では，脳血流は減少しているが酸素代謝は保たれる，いわゆる貧困灌流の状態といえよう。一方，痴呆群では灰白質，白質ともに脳血流・酸素代謝の著明な低下が認められた(図 **5**，**6**)。

長期高血圧に伴う白質病変により，同部位の脳血流量が低下しても，脳酸素代謝が保たれている限り痴呆は顕性化せず，両者がともに低下し，二次的に灰白質にまで影響が及ぶと痴呆が生じ得ることが示唆された。

非痴呆群の白質にみられた貧困灌流状態で



	Control (n=7)	NDLA (n=4)	VDBT (n=6)
FHI	0.28±0.02	0.31±0.02	0.32±0.02
CMI	0.22±0.01	0.31±0.04*	0.27±0.02
TVI	0.15±0.01	0.15±0.01	0.14±0.01

*$p<0.05$ vs. Control

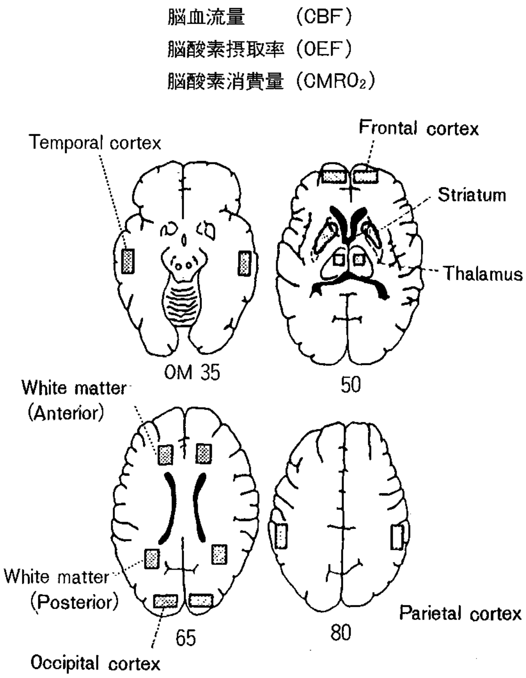


図 4　左：対照群 (Control)，非痴呆群 (NDLA)，痴呆群 (VDBT) における脳室拡大指数の比較。
右：ポジトロン CT の測定項目および関心領域。

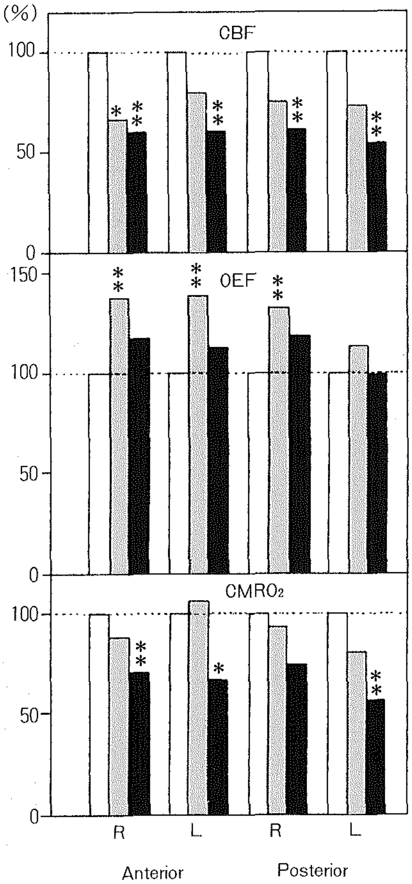


図 5　各群の白質における脳循環代謝諸量

カラムは左から，対照群，非痴呆群，痴呆群。CBF：脳血流量，OEF：脳酸素摂取率，$CMRO_2$：脳酸素消費量。$^*p<0.05$, $^{**}p<0.01$ vs 対照群 (ANOVA)。

は，わずかな灌流圧低下によっても脳虚血に陥りやすく，急速な血圧の変化には注意を要する。逆に，痴呆発症前の症例では白質は完全に障害されているわけではなく，治療の可能性を秘めている。

4．おわりに

われわれが検討したその他の脳梗塞性痴呆，たとえば多発梗塞性痴呆や視床梗塞性健忘においても，病巣部位と同時に灰白質，とくに前頭葉皮質の脳血流・代謝の低下が示されており，脳血管性痴呆の病態生理を解明するうえで興味深い。今後さらなる症例の蓄積と研究を進めたい。

文　献

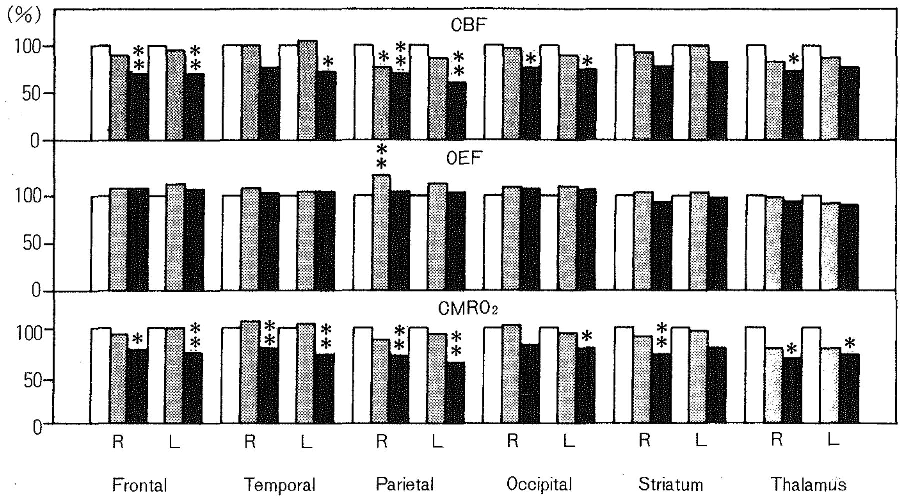
1) Ueda K, Kawano H, Hasuo Y & Fujishima M：Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. Stroke **23**：798-803, 1992

2) 井林雪郎，高野健太郎，藤島正敏：痴呆と脳血流．神経内科 **31**：461-472，1989

3) 八尾博史，井林雪郎，藤島正敏：血圧管理からみた脳血管性痴呆．老年精神医学雑誌 **3**：55-63，1992

▼**図 6**　各群の灰白質における脳循環代謝諸量

カラムは左から，対照群，非痴呆群，痴呆群。CBF：脳血流量，OEF：脳酸素摂取率，$CMRO_2$：脳酸素消費量。$^*p<0.05$, $^{**}p<0.01$ vs 対照群 (ANOVA)。



痴呆疾患の臨床と画像解析について

Clinical Features and Brain Imaging in Dementias

山形大学医学部精神神経科

十束 支朗*（教授） 川勝 忍*

1．はじめに

痴呆疾患の診断において，画像診断は単なる補助診断としてだけではなくより積極的な意味で，病巣の解明や病態の把握に重要な役割を果たすようになっている。現在，臨床的に用いられている画像診断には，形態学的診断として，X線 CT や magnetic resonance imaging (MRI)，神経生理学的機能検査として，シングルフォトンエミッション CT (SPECT) やポジトロン CT (PET) による脳循環代謝の測定，さらに広義には定量的脳波分析などがある。著者らは，これらの画像診断を用いて，痴呆の病型の鑑別診断，臨床症状との対応について，多数例の解析を行ってきたので，その結果を述べたい。

2．SPECT による痴呆の診断・鑑別診断

著者らは，Xe-133 吸入法 SPECT（島津製 HEADTOME II）を用いているが，本法は定量性に優れ，局所脳血流量 (rCBF) の分布パターンだけでなく，以下に述べるような定量的解析が可能であるという利点があるからである。

局所脳血流量 (rCBF) の分布パターンからみると，アルツハイマー型痴呆 (DAT) では，側頭・頭頂葉での rCBF 低下が特徴である。これは，老年期発症のアルツハイマー型老年痴呆 (SDAT) よりもアルツハイマー病 (AD) でより顕著な傾向がある。これに対して，多発梗塞性痴呆 (MID) では不均一な (patchy な) rCBF 低下のパターンをとることが多い[1]（図1）。

DAT としばしば鑑別が難しいピック病も含め変性型痴呆として見た場合，rCBF の分布パターンから分類すると，側頭・頭頂葉が低下する後方型，前頭葉が低下する前方型があり，それぞれ DAT，ピック病の典型的パターンであるが，なかには病初期から側頭・頭頂葉と前頭葉の両方が低下する症例がある[2]（図2-中B）。このような症例は臨床的にはピック病と紛らわしいが，rCBF 分布パターンから考えると前頭葉病変が強い DAT と思われる。

次に，変性型痴呆 55 例を臨床症状評価から主な症状群別に分けて部位毎の rCBF 値を比較した[2]。記憶障害群では，側頭葉での低下があるがその程度は正常値の 20%強程度にとどまる。人格変化群では前頭葉が，失語失行失認群（巣症状を有する群）では側頭・頭頂葉が顕著に低下し正常値の 40%以上低下が見られた[2]（図3）。記憶障害群にはいわゆるコルサコフ型 SDAT が多く，このタイプは巣症状がみられる例にくらべて大脳皮質の障害は少なく，側頭葉

* Shiro TOTSUKA, M.D. (Professor) & Shinobu KAWAKATSU, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Yamagata University School of Medicine, Yamagata.

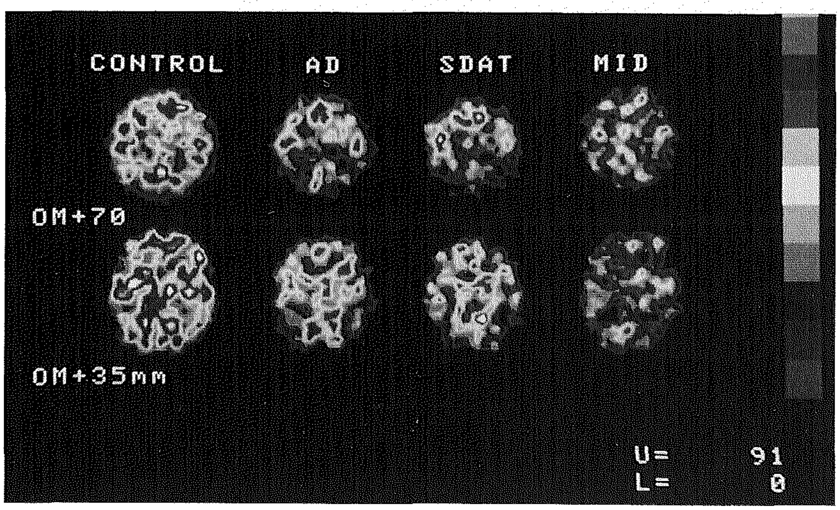


図 1　Xe-133-SPECT でみたコントロール，アルツハイマー病 AD，アルツハイマー型老年痴呆 SDAT，多発梗塞性痴呆 MID の典型例

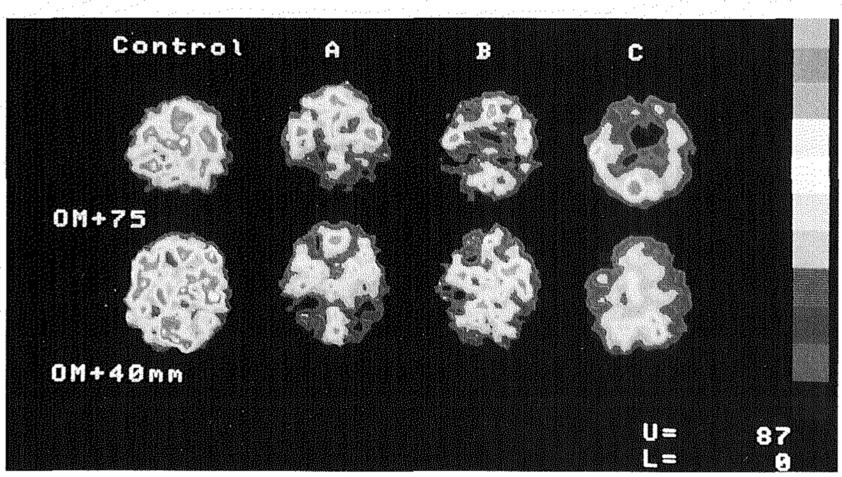


図 2　変性型痴呆についての Xe-133-SPECT パターンのタイプ
（後方型，前方-後方型，前方型）

内側部の海馬や扁桃体に病変が限局しているため，SPECT で検出されにくいと推察される。

記憶障害の疾患モデルとして興味深い一過性全健忘（TGA）では，発作後まもなくの時期に両側側頭葉内側部の rCBF 低下がみられ，回復後しばらくしてこの所見は正常化していた[3]（**図 4**）。コルサコフ型 SDAT に比し，TGA では側頭葉皮質は保たれ，より明瞭な側頭葉内側部の rCBF 低下がみられる。

痴呆との鑑別が問題となる初老期・老年期うつ病についてみると，うつ病でも前頭葉，頭頂葉の rCBF 低下のパターンをとる[4]（**図 5**）。しかし，その低下程度は正常値の 20％未満，40 ml/100 g/min 以上のレベルに留まり機能的変化の範囲内と推察された。

以上の痴呆のタイプ別，鑑別の上での rCBF 所見について**表 1** にまとめた。

3．痴呆の神経心理機能と rCBF

痴呆の神経心理機能と rCBF の関係を検討

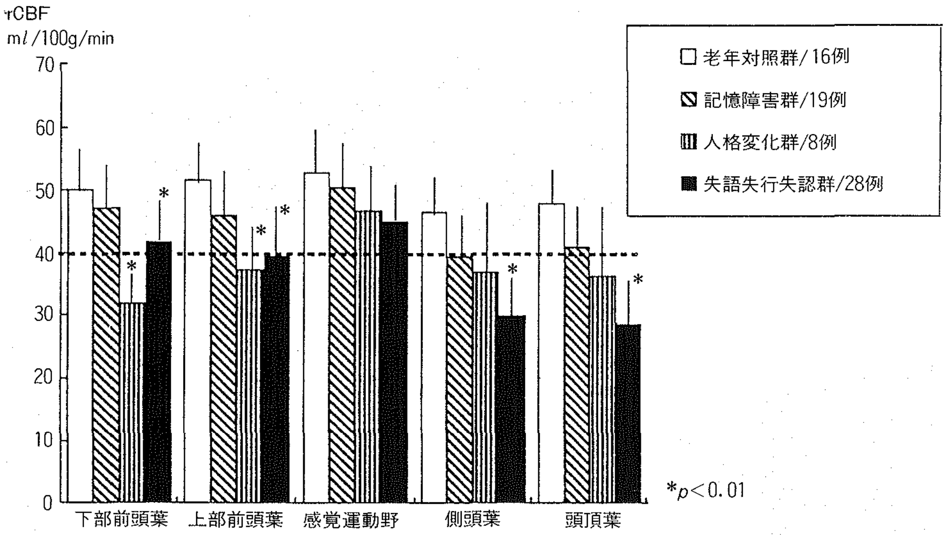


図 3 変性型痴呆 55 例の症状群別の rCBF 値の比較

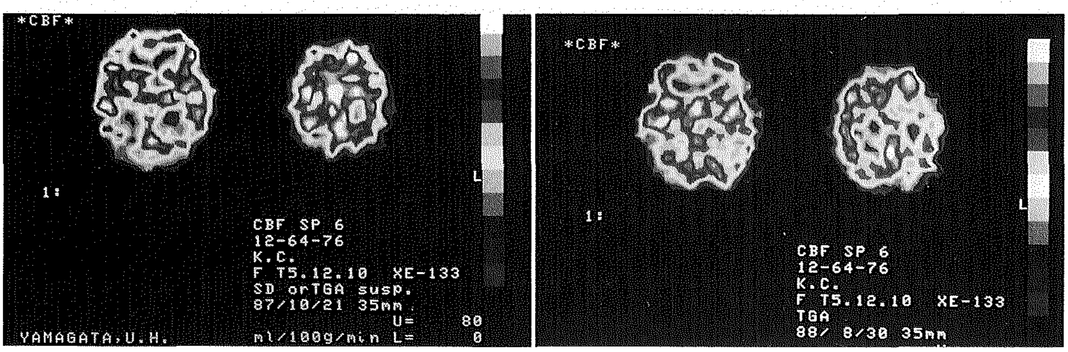


図 4 一過性全健忘 TGA の発作後まもなく（左）と約 1 年後（右）の Xe-133-SPECT 像：側頭葉内側部の rCBF 低下が回復

した[5]。DAT（31 例）では，言語性記憶と左半球，視覚性記憶と両側頭頂葉，構成力と右頭頂葉，計算と左前頭葉の相関が高かった（**図 6**）。MID（29 例）では，顔の運動（顔面失行）と両側頭頂葉，言語理解と両側側頭葉，見当識と左頭頂葉で相関が高かった。

4．MRI によるアルツハイマー型痴呆の脳萎縮の評価

DAT 22 例について，MRI で脳葉毎の脳表萎縮，脳室・脳槽系の拡大を面積計測法で検討した[6]。脳表萎縮は，1 期からみられ，2 期にはさらに進行するが，大脳後半部の側頭葉，頭頂葉ではむしろ脳表萎縮度は小さくなり，脳室・脳槽系の拡大の方が優位となった（**図 7**）。とくに側頭葉では，脳表よりも内側からの萎縮が強くなった。この所見は，DAT の脳萎縮，病変の進行様式として重要と思われる。

5．脳波定量的分析による痴呆の検討

DAT と MID との鑑別に MRI が有用であることは知られているが，著者らの検討では，脳波定量分析も有効な方法であることがわかった[7]。DAT 42 例，MID 37 例について FFT 法による定量分析を行ったところ，MID では全帯域でパワー値が DAT より大きく，鑑別に役立つと思われた（**図 8**）。

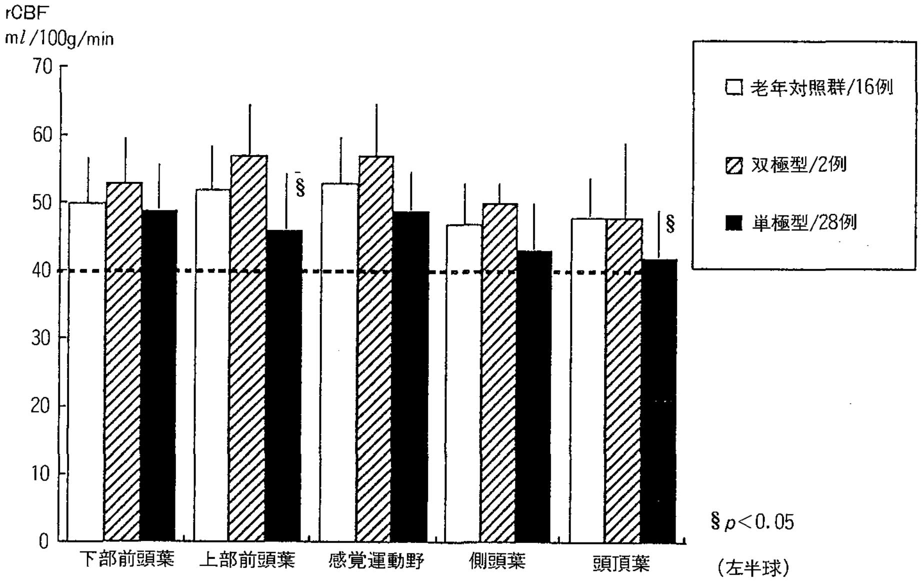


図 5 初老期・老年期うつ病の rCBF 値の比較

表 1 SPECT 所見による老年期痴呆の診断／鑑別診断

	半球平均	前頭葉 上部	／下部	一次感覚運動野	側頭葉 皮質	／内側部	頭頂葉	基底核領域
AD/SDAT	↓↓	↓	↓	→	↓↓	↓↓	↓↓	→
	↓↓	↓↓	↓↓	→	↓↓	↓↓	↓↓	→
ピック病	↓	↓↓	↓↓	→	→	→	→	↓
MID	↓↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
TGA	→	→	→	→	→	↓	→	→
うつ病	→	↓	→	→	↓	↓	↓	→

局所脳血流量の変化, →：保持, ↓：軽度低下, ↓↓：高度低下.

6. rCBF の経時的変化について

DAT では経過とともに痴呆は悪化し, rCBF の減少がみられ, 1 年の経過では軽度であるが, 2 年の経過では著明で, 部位的には頭頂葉の変化が強かった[8]。MID では経過とともに必ずしも rCBF は低下しなかった。

以上, 痴呆疾患の画像診断における所見について著者らのデータをもとに概説した。

本研究は山形大学医学部精神神経科・篠原正夫先生, 有海清彦先生, 中村 有先生, 現 国立精神神経センター武蔵病院精神科・小山秀樹先生ならびに山形大学医学部放射線科・駒谷昭夫講師との共同研究であることを付記します。

参考文献

1) Komatani A, Yamaguchi K, Sugai Y, et al：Assessment of demented patients by dynamic SPECT of inhaled Xenon-133. J Nucl Med **29**：1621-1626, 1988
2) 川勝 忍, 十束支朗：Alzheimer 型痴呆における SPECT. 医学のあゆみ **158**：474-476, 1991
3) 中村 有, 川勝 忍, 生地 新, ほか：一過性全健忘の 3 症例—SPECT 所見について—. 精神医学 (印刷中)
4) 佐川勝男, 森信 繁, 川勝 忍, ほか：内因性うつ病患者の局所脳血流分布について—Xe-133 吸入法 SPECT を用いての検討—. 精神医学 **32**：751-757, 1990

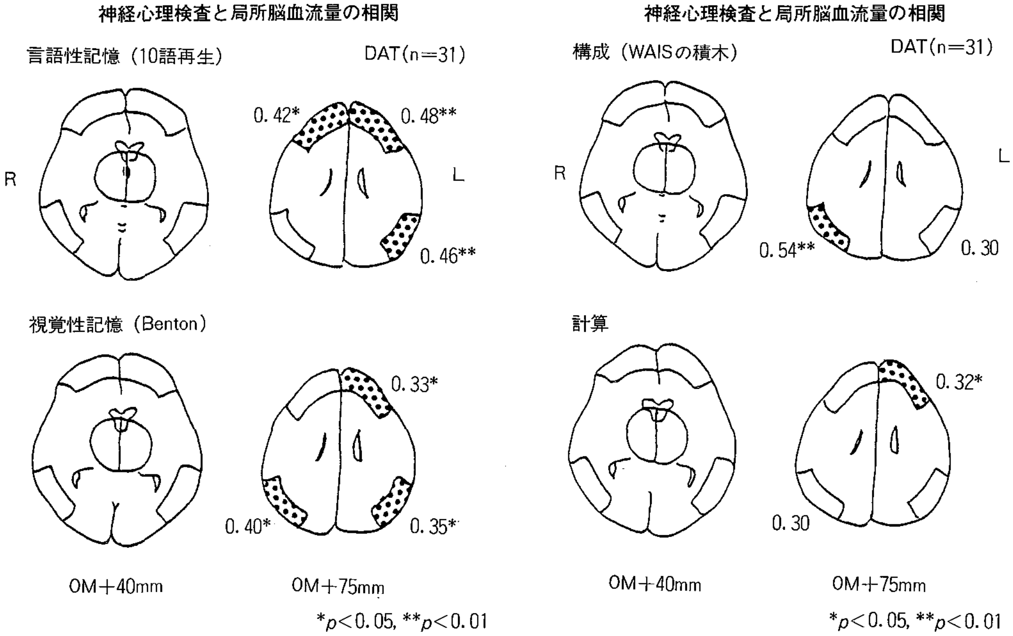


図 6　アルツハイマー型痴呆で神経心理検査と rCBF の相関があった部位とその相関係数

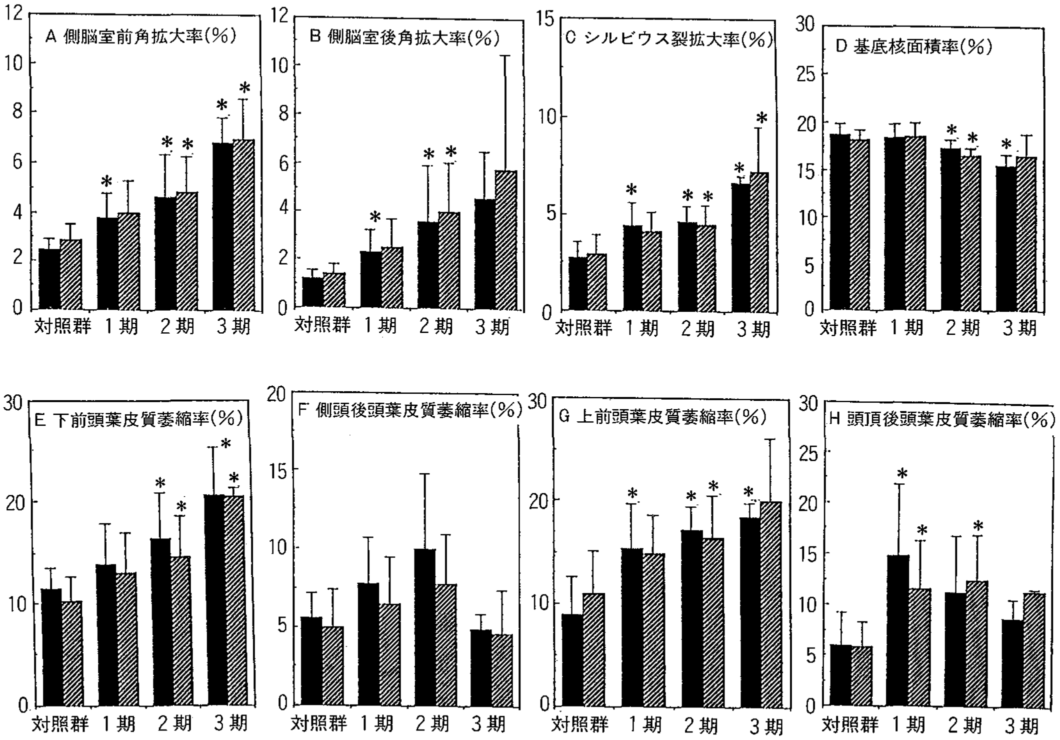


図 7　アルツハイマー型痴呆での MRI による脳萎縮率の病期別比較

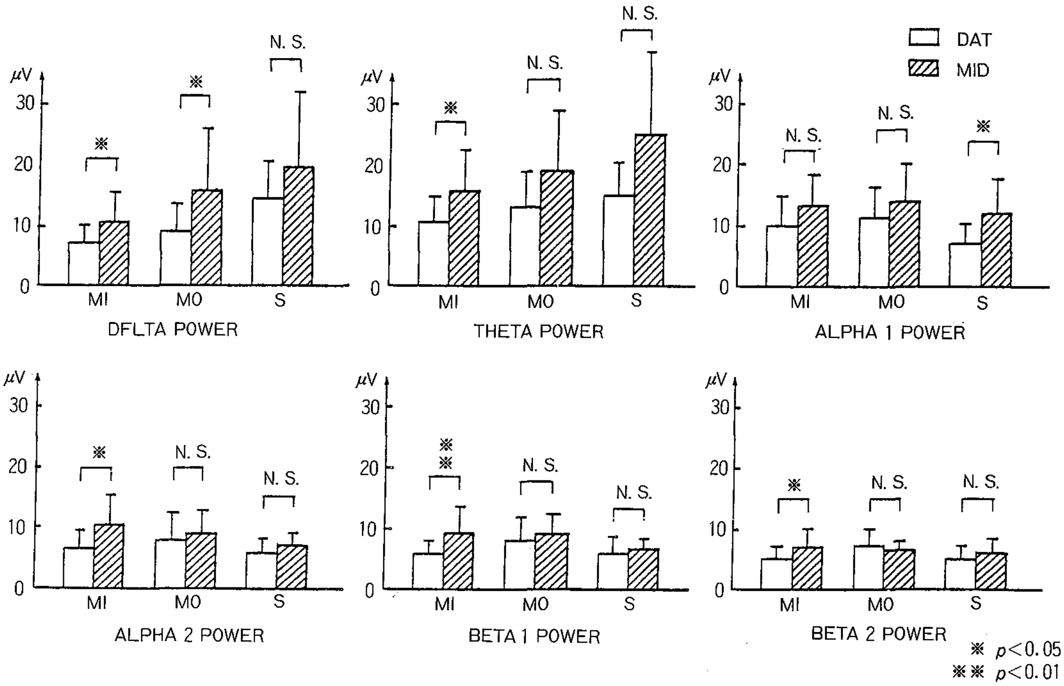


図 8　前頭前部（F3）におけるアルツハイマー型痴呆 DAT と多発梗塞性痴呆 MID の脳波定量分析

5) 小山秀樹，川勝　忍，篠原正夫，ほか：アルツハイマー型痴呆における神経心理機能と局所脳血流量．精神医学 **33**：857-863，1991
6) 川勝　忍，十束支朗：アルツハイマー型痴呆，ピック病と MRI．老年精神医学雑誌 **3**：412-421，1992
7) 篠原正夫，十束支朗：アルツハイマー型痴呆の定量脳波分析および脳血流量との関連．臨床脳波 **33**：456-461，1991
8) 十束支朗，川勝　忍，篠原正夫，ほか：アルツハイマー型痴呆における SPECT の縦断的検討．厚生省長寿科学総合研究費・痴呆関係研究班・平成 3 年度研究業績集，1992，p 46-49

脳卒中後の知的機能障害例の検討

A Study on the Dementia in Patients with Cerebrovascular Accident

国立大阪南病院循環器科/副院長

額　田　忠　篤*

1. はじめに

血管性痴呆は，脳卒中の１型に分類されている[1]。痴呆症状のみで，神経症状を示さない患者は，昭和63年の精神衛生法の改正もあって，何科を受診するか，医療がうけられるのか否かなど，その実態の解析には，診療体制上問題は多い。脳卒中発作後の患者で follow 中に痴呆症状をきたした症例を検討し，以下の成績を得た。

2. 対　象

対象は，国立大阪南病院循環器科に昭和63年，平成元年，２年の３年間に脳卒中で入院した患者，ならびに平成２年・３年，同外来で follow した脳卒中慢性期の患者，計187例で，そのうち痴呆例は45例であった。痴呆の診断は DSMIII-R[1] に準じた。

3. 成　績

a. 脳卒中それぞれと痴呆発症

対象の内訳は，脳血栓133例，脳塞栓25例，脳出血29例。脳血栓では37例(27.8%)，脳塞栓は２例（８%），脳出血は６例（20.7%）が痴呆症状を呈した。

b. 脳卒中初発年齢と痴呆出現時年齢分布

図１にみるように，脳卒中初発年齢は70歳前

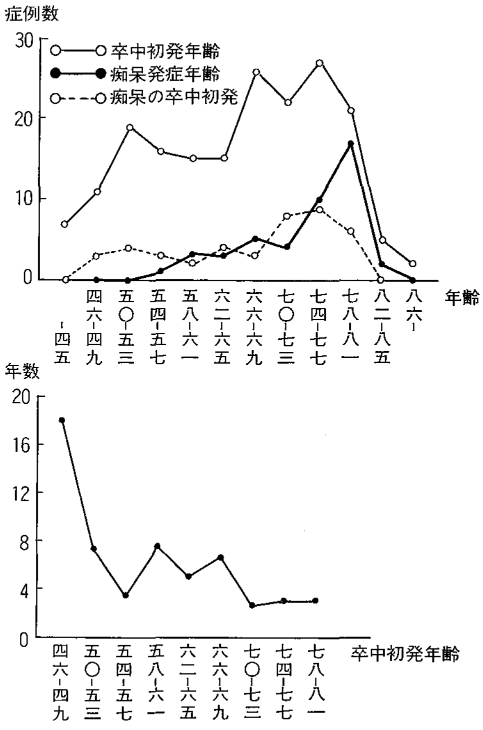


図１　脳卒中初発ならびに痴呆出現年齢

上：脳卒中初発年齢と卒中後痴呆になった患者の卒中初発年齢，そしてその痴呆発症年齢。

下：脳梗塞後知的機能が中等度障害された患者の卒中初発年齢と痴呆発症までの平均年数。

* Tada-atsu NUKADA, M. D.: Vice-Director of the Hospital, Division of Vascular Disease, Osaka Minami National Hospital, Osaka.

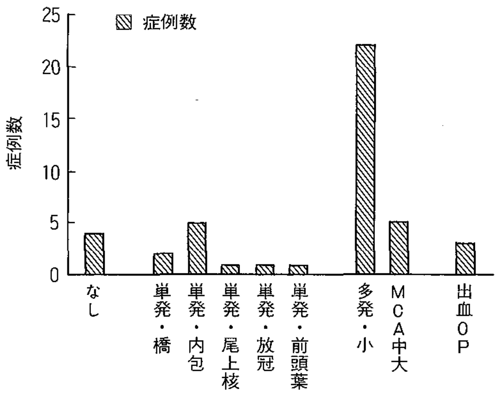


図 2　脳卒中後痴呆患者の CT での LDA

後に大きなピークがあり，そして，50 歳過ぎにもう一つの小さなピークがあった。一方，脳卒中後に痴呆が出現する年齢は 80 歳前に一つの大きなピークを示した。そして，その下図でわかるように若い時に脳卒中を起こした患者は，高齢になるまで知的機能はよく保たれていたが，高齢になって卒中発作を起こしたものほど早く知的機能が低下する傾向を示した。

c．脳血管障害部位と痴呆の出現

痴呆症状を呈した症例のその時点での CT 所見（**図 2**）は，多発性脳梗塞が大多数を占めたが，中大脳動脈の起始部梗塞やその他，前頭葉，尾上核，内包または放線冠に単発の低吸収域をみたもの，脳出血術後所見のみのもの，CT 上異常をみないものもあった。

d．男 女 差

男 116 例中 30 例(25.9%)が痴呆に，女 71 例中 15 例（21.1%）が痴呆症状をきたした．非痴呆例の平均年齢は男 62.5 歳，女 65.3 歳。痴呆出現時平均年齢は男 66.7 歳，女 74.6 歳であった。

e．脳卒中麻痺側と痴呆発症

右片麻痺患者 66 例中，痴呆は 20 例(30.3%)左片麻痺患者は 69 例中 14 例(20.3%)，右片麻痺後左片麻痺発作をきたした症例またはその反対の左のあと右片麻痺をきたした症例，麻痺はどちらかまたは両側が回復したがこれらの症例は 4 例中 4 例とも（100%）が痴呆になった。言語障害など片麻痺のなかった脳卒中例 48 例中 7 例（14.6%）が痴呆をきたした。

f．脳卒中後の血圧レベルと痴呆の発症

脳卒中発作後合併症などのため高血圧がそのままで経過がみられていた 8 例中からは痴呆はゼロ，高血圧で降圧剤投与により血圧が境界域に保たれていた症例 33 例中から痴呆は 10 例（30%），高血圧で降圧剤により血圧が正常域に保たれていた 63 例中から 16 例（25.2%）が痴呆に，脳卒中後高血圧をきたさなかった 56 例中から 20 例（35.7%）が痴呆をきたした。残りの症例は卒中後の血圧レベルの推移が正しく追えていなかった．

g．不 整 脈

II度以上の房室ブロックでペースメーカーを植込んだ 3 例中 3 例が痴呆をきたした。持続性と心房細動の患者は 24 例中 5 例（20.8%）が，多発性の期外収縮をみた 17 例中 2 例（11.8%）が痴呆になった。

h．糖尿病，高脂血症

脳卒中後，糖尿病が持続した症例 21 例中 7 例（33%）が痴呆に，高脂血症 IIa の 16 例中 2 例（12.5%）が，IV型 30 例中 8 例（26.7%）が IIb とIII型 3 例中 1 例（33%）が痴呆をきたした。もちろんこれらの症例は食事療法が行われていたが，高脂血症以外コントロールは完全ではなかった。

i．居 住 環 境

大家族 115 例中 29 例（25.2%）が痴呆に，夫婦生活者 57 例中 14 例（24.6%）が痴呆に，独居 15 例中 2 例（13.3%）が痴呆になった。独り暮しで痴呆になった 2 名は，いずれも近くに子供さんがいて介助された。

j．脳卒中後の知的機能低下の経過と予後

脳血管障害後の知的機能レベルに関する経過はきわめて変化に富むものであった。痴呆をきたしたと考えられる症例が 3 ～ 6 カ月ぐらいのサイクルで，かなり回復することがしばしばで，なかにはそのまま快方に向うものもあった。回復してきたと思われる症例がまた悪化してくるのが通常で，**図 3** に示した経過にまとめることができた。

痴呆が進展して行く過程で，他の合併症にて不幸な転帰をとったものを図 **4** に示した。

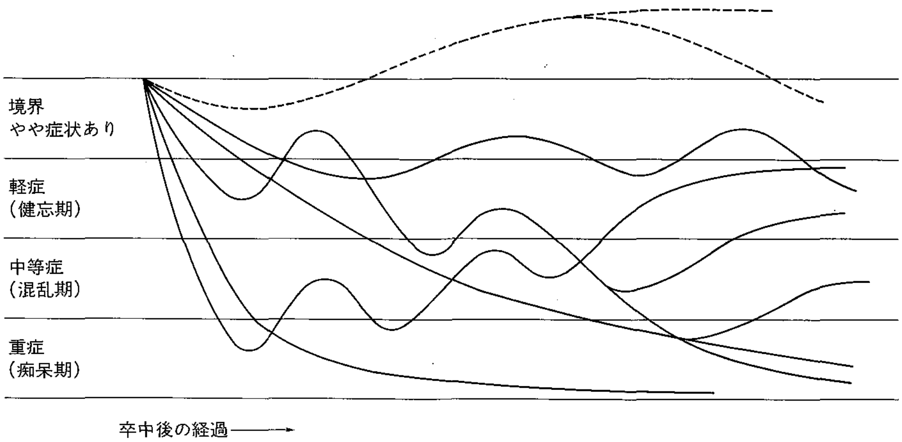


図 3　脳卒中発作後の知的障害重症度経過

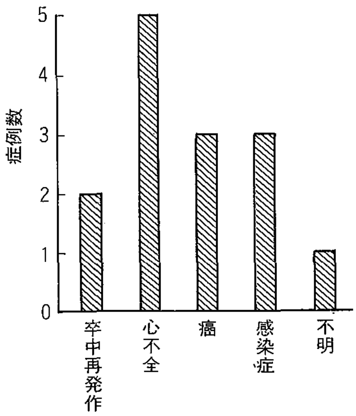


図 4　卒中後の痴呆患者の死因

4. 考察とまとめ

脳卒中発作後，合併症などで他院に紹介しにくい患者の外来 follow が多かったためか，痴呆をきたした症例率が多いようにも思えたが，それなりに自験脳卒中例を集計解析した。

脳卒中障害後にみられた痴呆症状は，多発性脳梗塞が多数を占めたが，それ以外に単発性の脳梗塞，脳出血術後，CT 上いずれも異常を示さなかった (lacnar?) ものにもみられた。

脳卒中発作の初発年齢は，70 歳前後，次いで 50 歳過ぎにそのピークをみたが，これらの症例のうち痴呆症状が出現した症例の年齢は 80 歳少し前に大きなピークを示した。すなわち，痴呆症状は高齢者脳卒中ほど早く出現した。

脳卒中後，血圧の低くなったものほど，また，II度以上の房室ブロックをきたすなど心拍出量の落ちたものほど痴呆になるものが多かった。

独居患者には痴呆は少なかった。

知的機能障害の重症度経過は変化に富んだが，よくなったり悪くなったりを繰り返しながら重症化するものが多かった。

脳卒中後の知的機能障害は，血管性痴呆といわれるものの一つに入るものが大多数だと思われるが，脳循環障害の進展に伴って発症する一つの症候群と考えた。

参考文献

1) Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Ad Hoc Committee : Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke **21** : 637-676, 1990

2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R). American Psychiatric Association, Washington DC, 1987

老年期痴呆の病態とその基礎

Basic and Clinical Aspects of Senile Dementia

広島大学医学部第三内科/教授

中　村　重　信*

1. はじめに

アルツハイマー病の発症はいろいろの因子によって影響される。しかし，その初期の病変として，β/A4 アミロイド蛋白の沈着が重要と考えられている。その生成をめぐって，多くの方面からの研究が進められている。本文では，アルツハイマー病の発症をめぐる最近の研究を紹介し，治療や予防の可能性について考察する。

2. アミロイド β/A4 蛋白の生成

アミロイド β/A4 蛋白はその前駆体 (APP) が分解されて産生される。APP には 3 種類のものが主に脳で産生されている。すなわち，クニッツ型蛋白分解酵素阻害物質 (KPI) を含むもの (APP751)，さらに 19 アミノ酸よりなるペプチドを含むもの (APP770) およびそれらを含まないもの (APP695) の 3 種類である。

ヒトの剖検脳を用いた研究では KPI を含む APP (APP751+APP770) の mRNA と KPI を含まない APP (APP695) の mRNA の比は加齢とともに上昇し，KPI を含むもの (APPI) が多くなる。また，アルツハイマー病患者でも加齢とともに mRNA (APPI)/mRNA (APP695) の比は上昇するが，アルツハイマー病では対照群と比較して，どの年齢でもこの比は高値になっている（図 1）[1]。

ヒト髄液中の APPI を測定したところ，アルツハイマー病では脳血管性痴呆患者や痴呆のない患者と比較して髄液 APPI が上昇していた。アルツハイマー病患者を軽症，中等症，重症に分類したところ，髄液 APPI は軽症患者で高値を示す傾向にあった（図 2）。また，経過による変化を浦上ら[2]が検討したところ，図 3 のように髄液 APPI 濃度は経過により低下した。

Cordell ら[3]は，β/A4 蛋白の transgenic mouse を作製する場合，APP695 を発現させても細胞外アミロイドの蓄積は起こらなかったが，APP751 を発現させるとアミロイドの蓄積がみられたと報告している。その際，Alz 50 で染色される構造も認められている。おそらく，アルツハイマー病初期に APPI が関係するのであろう。

すなわち，正常脳では β/A4 蛋白の中央部分で切断されるが，この蛋白分解酵素が KPI によって阻害を受けると考えられる。すると，別の蛋白分解酵素によってメチオニンとアスパラギン酸との間で切断される。細胞膜の障害によって APP の C 端側部分 (C-fragment) が産生される。C-fragment がさらに蛋白分解酵素によって分解されて，β/A4 アミロイド蛋白と

* Shigenobu NAKAMURA, M. D.: Professor, Third Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima.

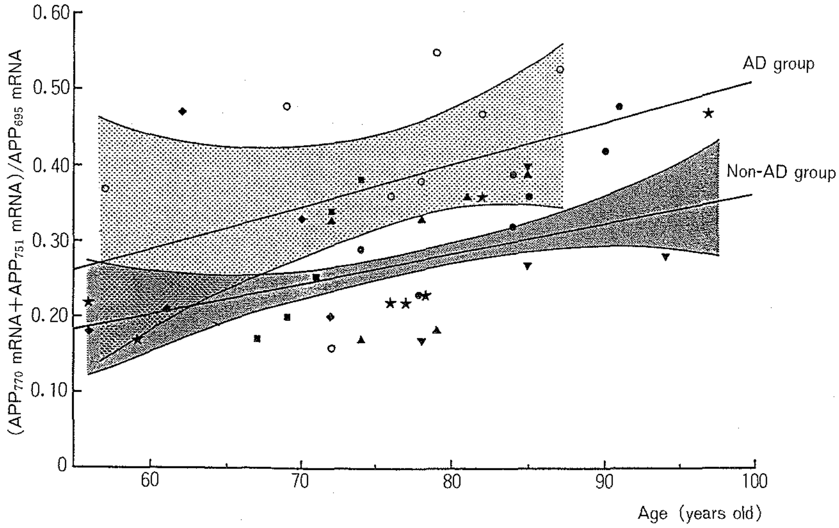


図 1 アルツハイマー病 (AD) 群と対照 (non-AD) 群における APPI mRNA の加齢による変化

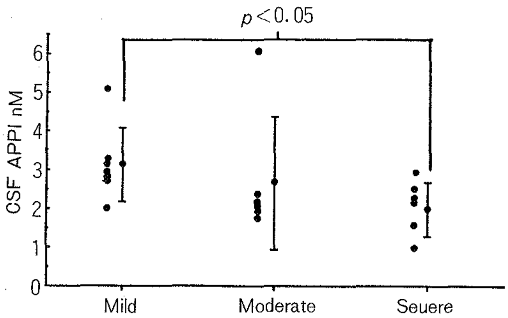


図 2 アルツハイマー病患者の病期における髄液 APPI 濃度

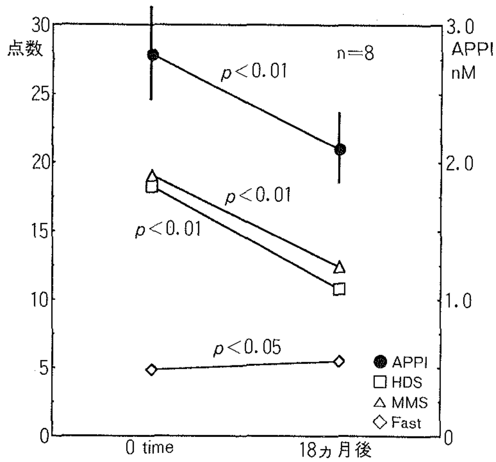


図 3 アルツハイマー病患者の経過による髄液 APPI 濃度と知能テストの成績

なる。最近，β/A4 蛋白は水に溶けることが明らかになり，アミロイド線維として沈着するためには別のステップが必要と考えられる。

3．アミロイド線維の沈着

Dyrks ら[4]は，鉄などによりフリー・ラディカルを作ってやると架橋が形成されて不溶性のものになると考えている。この架橋形成はビタミンCやアミノ酸の添加によって阻害される。架橋によって重合した β/A4 蛋白が核になってアミロイド線維として沈着すると考えられる(図4)。フリー・ラディカルによる架橋形成を抑えれば，アミロイド線維の沈着は防げて，アルツハイマー病の予防につながる可能性がある。

4．アルツハイマー神経原線維変化の形成

アミロイド線維がシナプスなどに沈着すると，それが神経細胞に対して毒性を発揮すると考えられる。すなわち，神経細胞内に Alz 50 で染色される構造が出現したり，突起の変性を起こす。Alz 50 が認識するのはリン酸化したタウ蛋白である。タウ蛋白というのはチュブリンと結合して細胞骨格蛋白を構成するが，アルツハイマー病では過剰にリン酸化されるため軸索輸

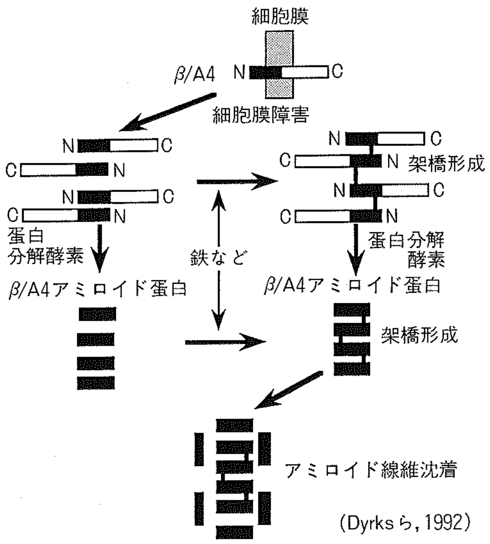


図 4　アミロイド線維の沈着機構

送などに必要な細胞骨格が組めなくなると思われる。また，リン酸化されたタウ蛋白は重合して，ユビキチンなどの蛋白を加えてアルツハイマー神経原線維変化を形成する。

5．遺伝子の関与

家族性アルツハイマー病のある家系ではcodon 717 でバリン（V）がイソロイシン (I)[5)]，フェニルアラニン（F），グリシン（G）に変換された点変異が認められた(**図 5**)。このような変換が生じると APP から C-fragment の産生や分泌が異常になることが明らかにされた[6)]。また，codon 263 でグルタミン酸（E）からグルタミン（Q）への変換で家族性アミロイド・アンギオパチー (HCH WA-D) が起こる[7)]。さらに，codon 262 でアラニン（A）がグリシン（G）に変換したものではアミロイド・アンギオパチーによる脳出血とアルツハイマー病の混在した病態が報告されている[8)]。おそらく，β/A4 蛋白の中または近傍のアミノ酸変換が APP の代謝や分泌を異常にして，アミロイド線維の沈着を招き，それがもとで発症すると考えられる。

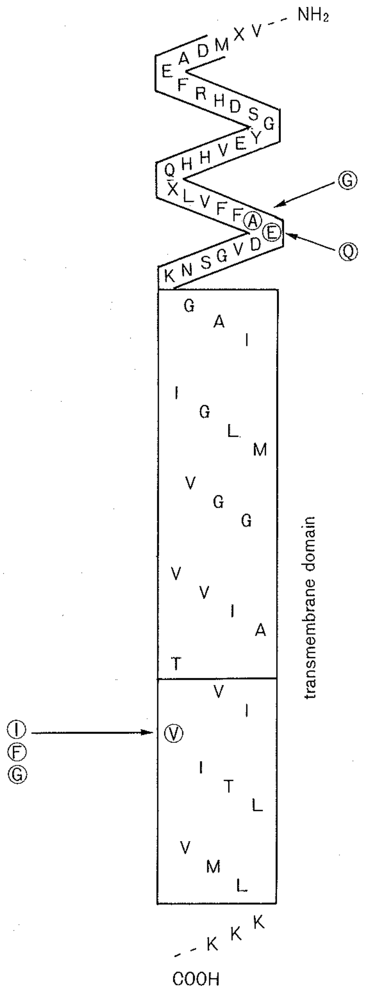


図 5　家族性アルツハイマー病およびアミロイド・アンギオパチーにおける APP のアミノ酸配列異常

promotor 遺伝子　　蛋白分解酵素・同阻害物質
↓　　↓　　↓
アミロイド β 蛋白前駆体→β 蛋白沈着→老人斑
↑↓　　↓
神経伝達・栄養因子異常　　↓
↓　　↓
神経細胞構造蛋白異常（タウ蛋白の燐酸化など）
↓
アルツハイマー神経原線維形成・軸索輸送の障害
↓
神経伝達機構障害・神経細胞壊死
↓
$\boxed{\text{アルツハイマー病による神経機能の異常}}$

図 6　アルツハイマー病発症のメカニズム

6．ま と め

アルツハイマー病の発症機序を**図 6** にまとめた。これらの知見が本症の治療や予防に生かさ

れることが望まれる。

文　献

1) Tanaka S, Liu L, Kimura J, et al : Age-related changes in the proportion of amyloid precursor protein mRNAs in Alzheimer's disease and other neurological disorders. Molecular Brain Res **15** : 303-310, 1992
2) 浦上克哉，高橋和郎，中村重信，ほか：アルツハイマー型痴呆髄液 APPI と臨床経過．神経内科 **35**：459-460，1991
3) Cordell B, Quon D, Catalano R, et al : Transgenic mouse models of β-amyloid formation and related pathologies of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging **13** 〔Suppl 1〕: S100, 1992
4) Dyrks T, Dyrks E, Hartmann C, et al : The C-terminal 100 residues of APP require additional factors to be amyloidgenic. Neurobiol Aging **13** 〔Suppl 1〕: S105-106, 1992
5) Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, et al : Segregation of a missence mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature **349** : 704-706, 1991
6) Golde TE, Estus S, Younker LH, et al : Processing of normal and mutant amyloid protein precursors into potentially amyloidogenic derivatives. Neurobil Aging **13** 〔Suppl 1〕: S77, 1992
7) Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, et al : Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. Science **248** : 1124-1126, 1990
8) Hendriks L, van Duijin CM, Cras P, et al : Presenile dementia and cerebral hemorrhage caused by a mutation at codon 692 of the β-amyloid precursor protein gene. Neurobiol Aging **13** 〔Suppl **1**〕: S67, 1992

第6回北海道老年期痴呆研究会

The 6th Annual Meeting of the Hokkaido Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents	浦澤　喜一 Kiichi URASAWA, M. D.	山下　　格 Itaru YAMASHITA, M. D.
世　話　人 Organizers	阿部　　弘 Hiroshi ABE, M. D.	安斎　哲郎 Tetsuro ANZAI, M. D.
	飯村　　攻 Osamu IIMURA, M. D.	伊藤　耕三 Kozo ITO, M. D.
	川上　義和 Yoshikazu KAWAKAMI, M. D.	北畠　　顕 Akira KITABATAKE, M. D.
	高畑　直彦 Naohiko TAKAHATA, M. D.	田代　邦雄 Kunio TASHIRO, M. D.
	端　　和夫 Kazuo HASHI, M. D.	松本　博之 Hiroyuki MATSUMOTO, M. D.
	宮岸　　勉 Tsutomu MIYAGISHI, M. D.	米増　祐吉 Yukichi YONEMASU, M. D.
		（敬称略　五十音順）
事　務　局 Secretariat	慈啓会病院 Jikeikai Hospital, Sapporo	

アルツハイマー病の MRI 画像とその意義について
—定量的解析と臨床像の変遷過程を中心に—

Magnetic Resonance Imaging and this Significance in Alzheimer's Disease
—With Special Reference to the Relationship between Morphometric Analysis and Clinical Features—

医療法人ときわ病院精神科
宮 澤 仁 朗*
札幌医科大学神経精神科/助教授
深 津 亮**

1. はじめに

近年，核医学とコンピュータ技術の発達により，アルツハイマー病 (AD) では病初期より頭頂連合野に代謝率低下が認められ[1]，病期の進行とともに側頭葉，前頭葉へ活性低下領域が進展，拡大していくことが明らかにされている[2)3)]。また，代謝率低下と相関して，比較的病初期より頭頂葉症状群がみられ，病期の進行に伴い多彩な神経心理学的症状が出現し，CT・MRI 検査においても，目視上，脳の萎縮が明らかとなる[1]。しかし，AD 初期より末期まで MRI を用いた客観的な脳の形態定量学的検討はなされていない。

そこで，AD における脳萎縮過程と臨床像の変遷過程の相関を明らかにするため，MRI デジタルデータにコンピュータ処理を加え，皮質，白質の弁別および定量化などの解析を行い，さらに各種の神経心理学的検査を実施し比較検討

表1 対　象

	n (M : F)	Age (SD)	WAIS, Total IQ (SD)
Alzheimer's disease	10 (4 : 6)	60.0 (2.61)	69.3 (10.4)
(Early stage)	5 (2 : 3)	59.8 (2.23)	77.8 (8.21)
(Advanced stage)	5 (2 : 3)	60.2 (3.06)	60.8 (1.61)
Multi-infarct dementia	7 (2 : 5)	61.1 (3.04)	78.1 (6.33)
Age-matched controls	7 (2 : 5)	59.7 (2.12)	105.5 (7.01)

* Jiro MIYAZAWA, M. D. : Department of Psychiatry, Tokiwa Hospital, Sapporo.
** Ryo FUKATSU, M. D. : Associate Professor, Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical College, Sapporo.

表 2　アルツハイマー病（AD）患者背景

	症例（年齢）	性別	罹病期間（年）	一般知能検査 WAIS 言語性	一般知能検査 WAIS 動作性	一般知能検査 WAIS 総合	BGT	B	病期*
AD 初期例	T.H.（61）	♂	3	84	86	83	35	8	II（初）
	E.I.（62）	♀	3	85	82	83	16	1	II（初）
	K.O.（62）	♂	2	84	74	79	90	2	II（初）
	A.K.（56）	♀	3	81	60	68	104	0	II（中）
	H.K.（59）	♀	2	70	68	66	85	1	II（中）
AD 進行例	M.A.（54）	♂	6	62	74	64	120	1	II（中）
	Y.S.（61）	♀	3	74	60↓	60↓	28	0	II（中）
	A.K.（58）	♀	5	63	60↓	60↓	132	0	II（後）
	T.H.（63）	♂	5	61	60↓	60↓	170	0	II（後）
	E.M.（59）	♀	5	60↓	60↓	60↓	128	0	II（後）

* Sjögren 分類。BGT：Bender Gestalt Test, B：Benton 記銘力検査（正答数）。

表 3　画像解析方法

1）NMR-CT（Picker 社製 0.5 Tesla 超電導型）により MRI 検査を施行。水平，冠状，矢状各断層像を作成（スライス厚 10 mm・Gradient Field Echo T_1 強調画像・Tr 320 msec・Te 12 msec）

2）各症例のデジタルデータをオリジナルマグネットテープより TRIC（Tokai Research and Information Center）フォーマットへ変換[4]（256×256 ピクセルマトリックス→512×480 ライン，256 ピッチ）
変換後，フーリエ変換および逆フーリエ変換による空間周波数フィルタリング法を用いノイズ除去

3）大脳皮質，白質の境界部は，濃度ヒストグラムからモード法（Mode method）およびエッヂディテクション処理を用い，コンピュータで分離[5]（図 1）

4）皮質（灰白質）レベルの処理：皮質，白質の混在部分は，白質に近接する皮質の最大厚を 4.5 mm に設定し消去
　a）各レベルスライス画像と 5×5 ウィンドウマスク（図 2）のコンボリューション（フィルタリング）処理（図 3）
　b）アルゴリズム処理による皮質の選別（図 4）

5）コンピューター画像処理システム "TIPE"[4] により，各関心領域の設定および二値化（Binarisation）を行い，頭蓋腔に対する皮質，白質の面積比を算出し，神経心理学所見と比較評価

6）さらに，白質部に関心領域を設定し，各疾患群で信号強度の偏り，特徴を比較検討（S/N 比は MRI の Attenuation が 12～13 db の範囲であることを確認）

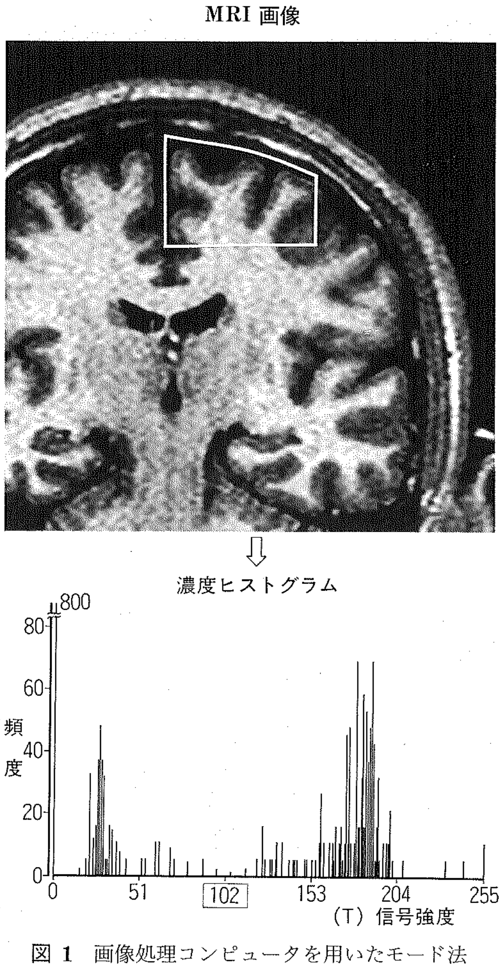


図 1　画像処理コンピュータを用いたモード法による閾値の設定

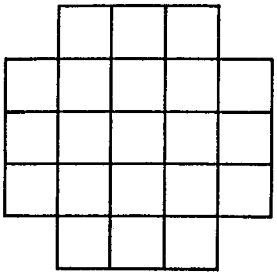


図 2　5×5・ウィンドウマスク

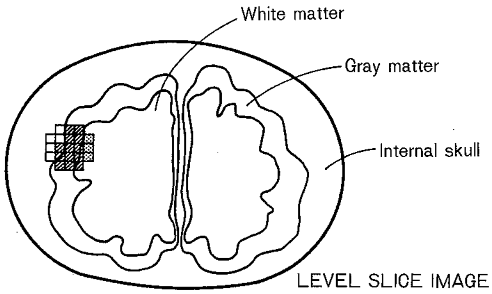


図 3　5×5・ウィンドウマスクとレベルスライス画像のフィルタリング処理

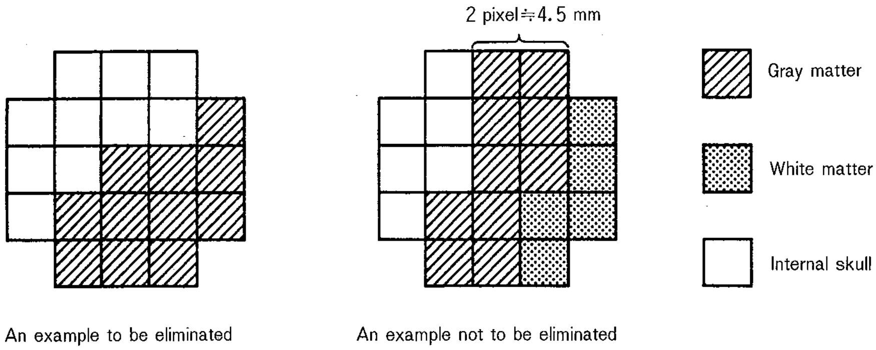


図 4　大脳皮質の選別条件

5×5・ウィンドウマスクの中心画素を皮質あるいは混合部位のいずれかに選別するアルゴリズム処理。左図の場合，ウィンドウマスクの升目内に1画素も大脳白質が認められないため，中心画素は皮質-白質境界部より 4.5 mm 以上の距離（厚み）となり，解剖学的見地より，皮質-白質の混合部位として消去される。右図のようにウィンドウマスクの升目内に，1画素以上，白質が存在する場合，中心画素は皮質-白質境界部より 4.5 mm 以内の距離（厚み）となり，大脳皮質として選別，登録される。

表 4　言語機能評価

I．自発語（内容，流暢性）		
II．話し言葉の理解：単語の聴覚的認知（例：毛糸），継時的命令（例：くしで鉛筆に触る）など		
III．復唱（例：魚屋は元気でした）		
IV．呼称：	1）	物品の呼称（例：虫メガネ），話想起（1分間でできるだけ動物の名前をいわせる）
	2）	文章完成（例：砂糖は｛甘い｝），会話での応答（例：雪は何色ですか）
V．読み：	1）	文章の理解（例：雨は/降ります），文字による命令文（例：目を閉じてください）
	2）	漢字（かな）単語と物品（絵）の対応
	3）	文字の弁別（同じ文字を選ばせる）など
IV．書字：	1）	指示により書く（名前，住所），書字による表現：絵カードを文章で説明
	2）	書き取り，写字：新しい甘酒を5本のひょうたんに入れなさいなど

WAB 失語症検査，ならびに標準失語症検査に準拠

した結果，若干の知見を得たので報告する。

2．対象および方法

a．対象（表 1）

対象は，AD 10 例，多発梗塞性痴呆（MID）7 例，健常老年群 7 例の計 24 例で，平均年齢は約 60 歳に統一し，各対象に対して WAIS 検査を実施した。さらに AD 全例にベンダーゲシュタルト，ベントン記銘力検査を行い，シェーグレンによる病期分類を示した（**表 2**）。比較的病初

表 5　認識機能評価

I.	視覚物体失認：物品の認知(くし，眼鏡，鍵，鉛筆，硬貨，歯ぶらしなど)，同時失認(WAB カード No. 1)，相貌失認，色彩失認（毛糸，WAB カード No. 6)，変形視（机，椅子，人物など）
II.	視空間失認：空間関係の障害(十字形模写の障害)，空間見当識障害(行動環境で迷わないか)，地誌的見当識障害（地理的な場所と場所との関係の理解)，距離判断の障害（椅子に腰掛けられるか)，奥行き知覚の障害（グラスに水をそそぐ）
III.	触覚，聴覚失認
IV.	身体失認：左右，身体部位失認
V.	Gerstmann 症候群，Bálint 症候群としての評価

Ellen と Sieb らの評価法（失行，失認の評価と治療―失認症―）ならびに大橋らの検査法に準拠。

表 6　行為の評価

I.	顔面動作：舌を出す，咳など
II.	物品を使う顔面動作：火を吹き消す
III.	上肢の慣習的動作，手指構成模倣：敬礼，I-V指輪，I-III-IV指輪
IV.	上肢の客体のない動作，連続動作：8の字，ルリアのあごの手など
V.	着衣動作：白衣，病衣
VI.	上肢物品を使う動作：歯を磨く，お茶を入れて飲むなど
VII.	下肢物品を使う動作：ボールを蹴るなど
VIII.	上肢描画（自発，模倣）
IX.	積木テスト

標準失語症検査―失行症を中心―ならびに Strub と Black の検査法に準拠。

期および進行期の区分は WAIS 検査の全 IQ 値 66 を境界とし行った。

b. 方　法

表 3 に画像解析方法を示した。**表 3**-1）について MRI 高速撮影法を用いたのは，AD 進行期患者群では検査中静止状態を保つことが困難で全脳を短時間で撮影し

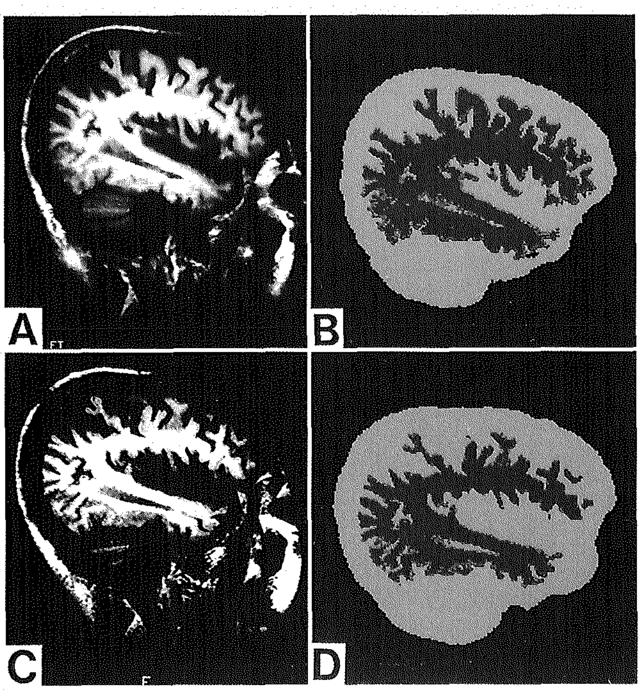


図 5　矢状断における MRI 原画像（**A, C**）とコンピュータ処理画像（**B, D**）

正中より左 3〜4 cm の矢状断層像。AD 同一症例で縦断的に撮影，処理を行った。なお，発表では，カラースライドで表示したが，印刷上，白黒に再構成しているため，やや不鮮明となっている。

A：AD 初期の MRI 原画像。

B：A のデジタルデータをコンピュータ解析した画像で，黒色部が大脳白質，灰色部が大脳皮質，灰白色部が頭蓋腔を表示している。頭頂葉領域の皮質，白質の局所的な萎縮が認められる。

C：AD 進行期の MRI 原画像。(A) より 2 年 6 カ月経過後に撮影。

D：C のデジタルデータをコンピュータ解析した画像。萎縮領域の，前頭葉，側頭葉への拡大が認められる。

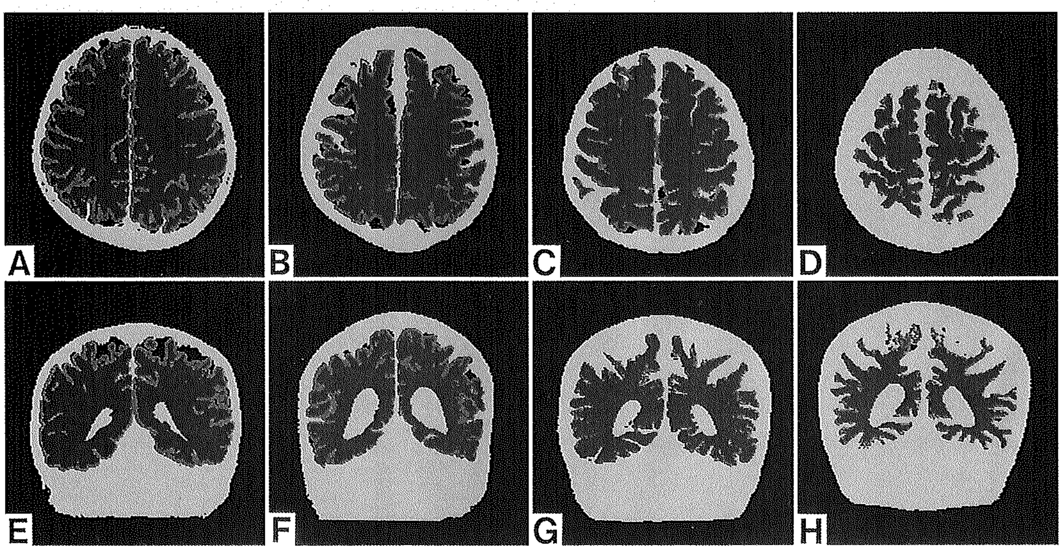


図 6　水平断，冠状断におけるコンピュータ処理画像

水平断層像（**A**，**B**，**C**，**D**）〜Orbito-Meatal line より 7〜8 cm 上方。冠状断層像（**E**，**F**，**G**，**H**）〜脳梁膨大部より 1〜2 cm 後方。健常老年者（**A**，**E**），多発梗塞性痴呆（MID）（**B**，**F**），AD 初期（**C**，**G**），AD 進行期（**D**，**H**）の具体例のコンピュータ処理画像を示した。健常老年者に比較して MID では前頭葉白質の萎縮が強度であるが，頭頂葉は保持されていることがわかる。AD 初期では皮質層の比較的全般的な萎縮，下頭頂小葉を中心とした頭頂葉白質の局在的な萎縮が認められる（前頭葉，側頭葉の白質は保持されている）。AD 進行期では白質部の萎縮領域が拡大して萎縮の局在性は見られなくなる。

なければならないこと，また，Tr, Te の適切な設定により皮質-白質の良好なコントラストおよび S/N 比を得ることができるからである。**表 3**-3）について皮質-白質，皮質-頭蓋腔の境界は**図 1** に示したように濃度レベルの差を利用しモード法[5]によって最適な閾値を設定した。アーチファクトなどの原因により画像全体に対して統一した閾値を設定することは困難なため，画像マスクを利用し，各領域で計測，処理を行った．**表 3**-4）について皮質，白質の混在部分は解剖学的見地より皮質最大厚を 4.5 mm に設定し[6]，**図 2** のウィンドウマスクと鮮明化した MRI 画像のフィルタリングを行い（**図 3**），**図 4** の条件で皮質を選別した。**表 3**-5）について神経心理学的検査の各項目を**表 4，5，6** に示した。

3．結 果 と 考 察

a．皮質，白質おのおのの解析

図 5 に AD 同一患者の縦断的な MRI 矢状断層像とコンピュータ処理画像を，**図 6** に健常例，各疾患群の患者の MRI 水平・冠状断層におけるコンピュータ処理画像とその特徴を示した。また，脳の各領域の皮質，白質の頭蓋腔に対する面積占拠率の結果を**図 7 〜図 10** まで示した。各断層像の結果を集約すると，AD の大脳皮質の形態変化の特徴は病初期より頭頂葉，前頭葉の連合野，海馬領域に著明な萎縮が見られ病期の進行に伴い上前頭回，上側頭回へ萎縮領域の拡大が認められた（症例の約半数に萎縮の左右差が見られた）。大脳白質では初期に頭頂葉，後頭葉，側頭葉後方部に顕著な萎縮が見られ同領域の交連線維の走向部位である脳梁幹後方部の菲薄化が認められた。白質の萎縮部位は皮質萎縮と異なり，後頭葉では進行期でも皮質は保持されるが，白質は初期より強度の萎縮が見られ白質独自の病変が示唆された。病期の進行とともに白質萎縮は脳前方へ進展した（**図 11**）。**図 12** に示した定性的検討の結果においても，白質では病初期より脳後方部で信号強度の拡散が観察され白質萎縮領域とよく一致した。

本実験の妥当性について，1 例は剖検を行い，

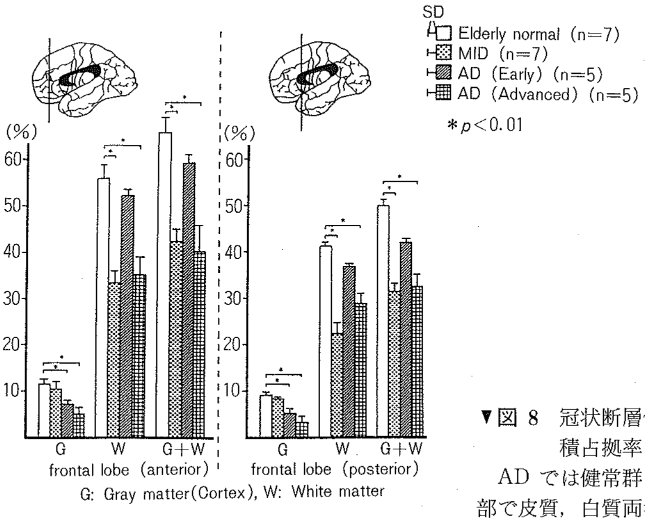
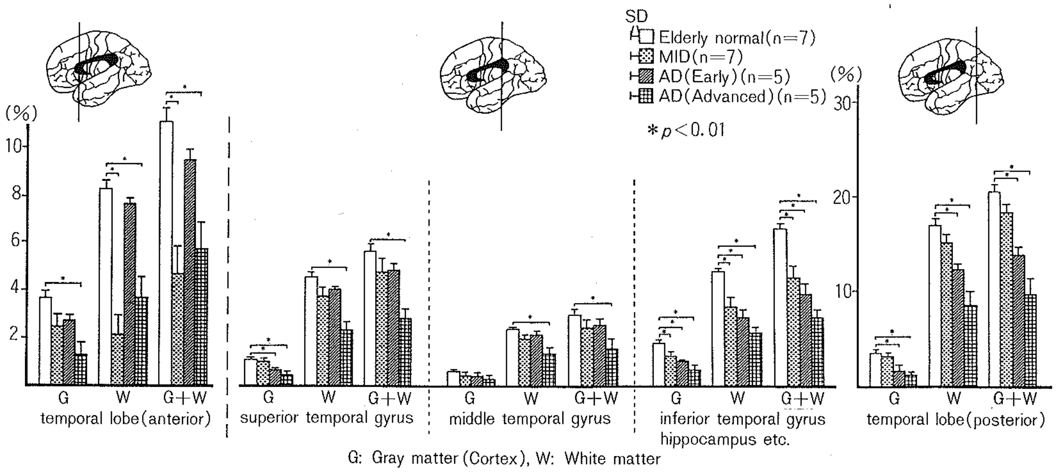


図 7　冠状断層像における頭蓋腔に対する前頭葉各領域の面積占拠率

冠状断の選択は，脳内基準を脳梁より設定し同一断層像で比較検討した。グラフ上の脳(脳梁)に線を用い断層面を示した(図 10 まで同様)。AD では健常群に比較して病初期より皮質の有意な面積減少が認められるが，白質は保持されている(MID では前頭葉白質の著明な面積減少が示されている)。

▼図 8　冠状断層像における頭蓋腔に対する側頭葉各領域の面積占拠率

AD では健常群に比較して病初期より海馬領域，側頭葉後方部で皮質，白質両者の有意な面積減少が認められる。病期の進行とともに側頭葉の他の領域でも面積減少が明らかとなる。



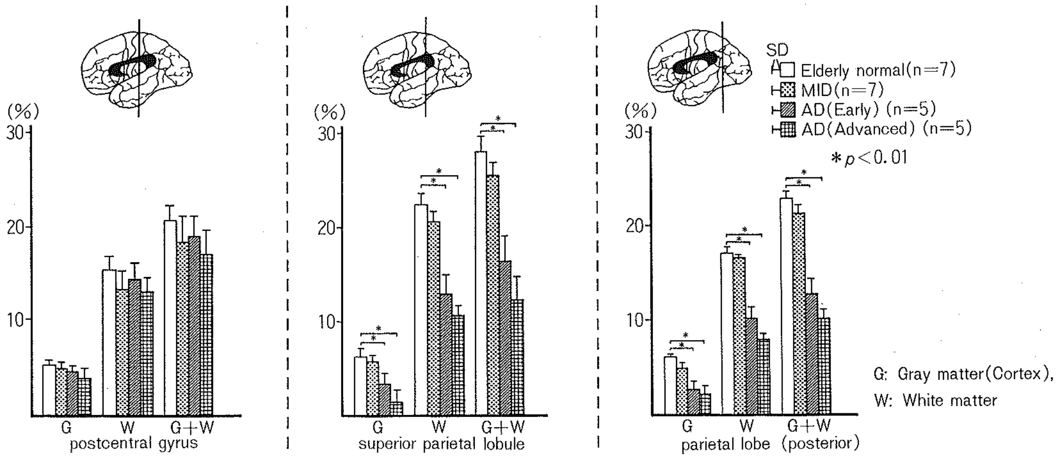


図 9　冠状断層像における頭蓋腔に対する頭頂葉各領域の面積占拠率

AD では健常群に比較して病初期より上頭頂小葉，頭頂葉後方部の皮質，白質ともに有意な面積減少が認められるが，一次感覚野である中心後回は進行期に至っても保持されている。

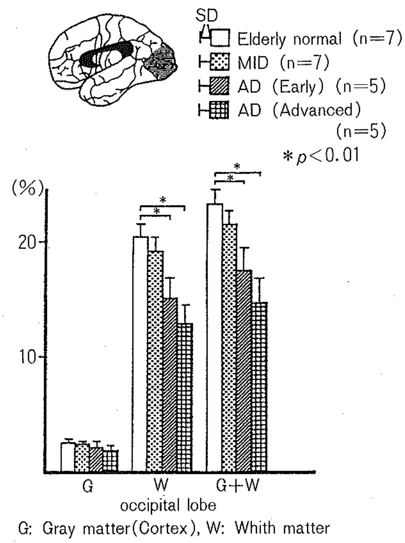


図 10 矢状断層像における頭蓋腔に対する後頭葉領域の面積占拠率

AD では健常群に比較して病初期より後頭葉白質の有意な面積減少が認められるが，同領域の皮質は進行期に至っても保持されている。

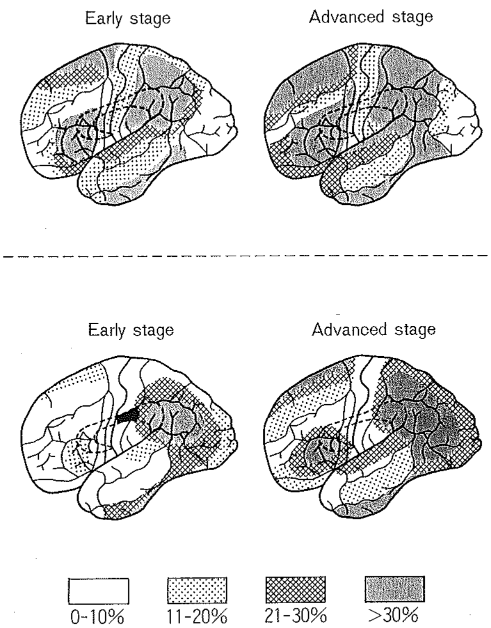


図 11 AD における大脳皮質，大脳白質の萎縮進展様式

健常老年群に対する AD の脳萎縮度を 4 段階で図示した。**上段**：AD における大脳皮質の萎縮度(左・初期群，右：進行期群)，**下段**：AD における大脳白質の萎縮度（左・初期群，右・進行期群)。

各領域の大脳皮質細胞密度と比較検討した。脳を固定することにより形態変化をきたし，死後脳の MRI 画像は生前脳と比較し信号強度が異なる。そのため，比較尺度を細胞密度で行いその結果を図 13 に示した。左右差が認められ頭頂葉を中心に細胞密度の減少が認められ，コンピュータ解析と一致した。

b．定量解析と神経心理学的症状の比較

図 14，15 に AD の脳萎縮分布と神経心理学的特徴の比較を示した。AD 初期では頭頂連合野の皮質，白質の顕著な萎

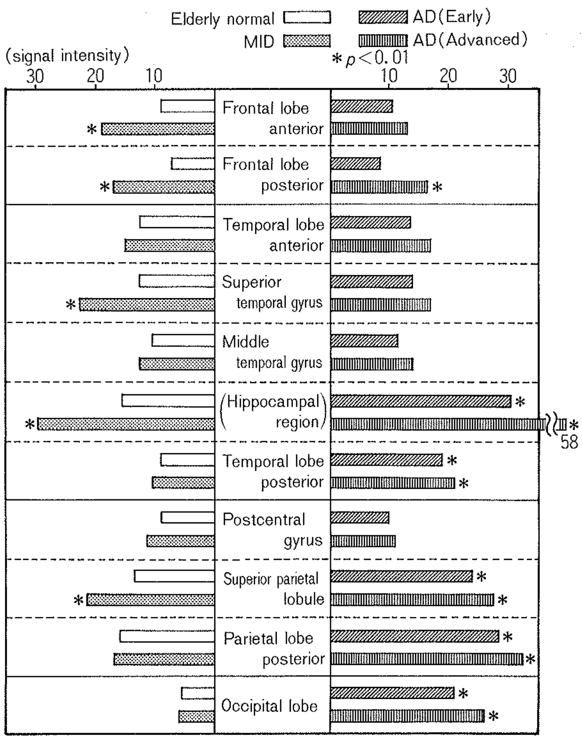


図 12 AD 大脳白質各関心領域における信号強度の標準偏差

前頭葉に 2 箇所，側頭葉に 5 箇所，頭頂葉に 3 箇所，さらに後頭葉に関心領域を設けて (15×15 mm)，信号強度の標準偏差を算出し，信号拡散度としてグラフ化した。海馬領域，上頭頂小葉，頭頂葉後方部，後頭葉の白質部で，病初期より顕著な信号強度の拡散現象が認められた。

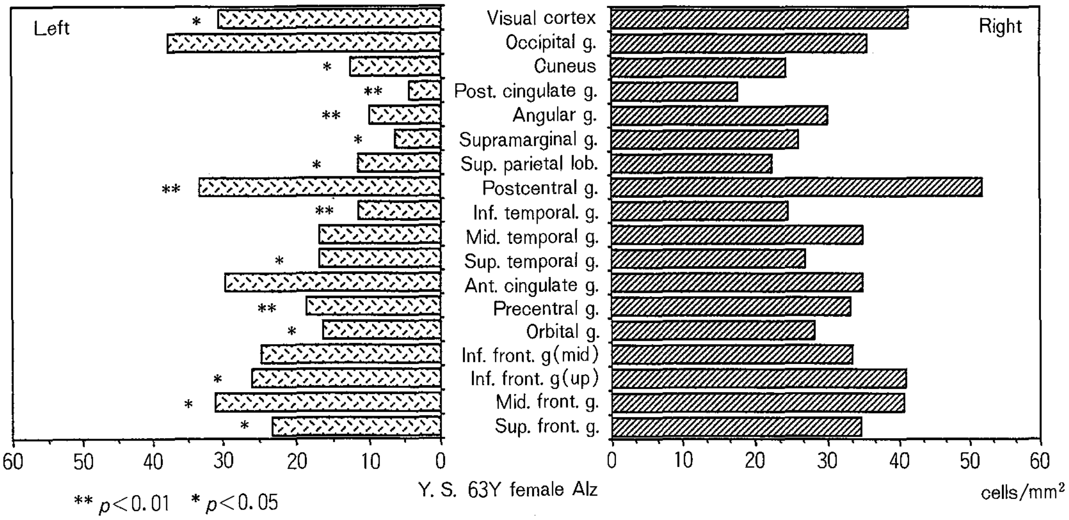


図 13　AD 剖検脳の大脳皮質各関心領域における神経細胞密度

ニッスル染色で標本作成，写真撮影をし，皮質第 2～4 層で 1.4×1.0 mm の範囲の神経細胞数をカウントした。MRI 定量結果と同様に，角回，縁上回などの頭頂葉を中心に細胞密度の減少が認められた。また，後頭葉，中心後回および一部の前頭葉領域の皮質神経細胞数は保持されていることがわかる。

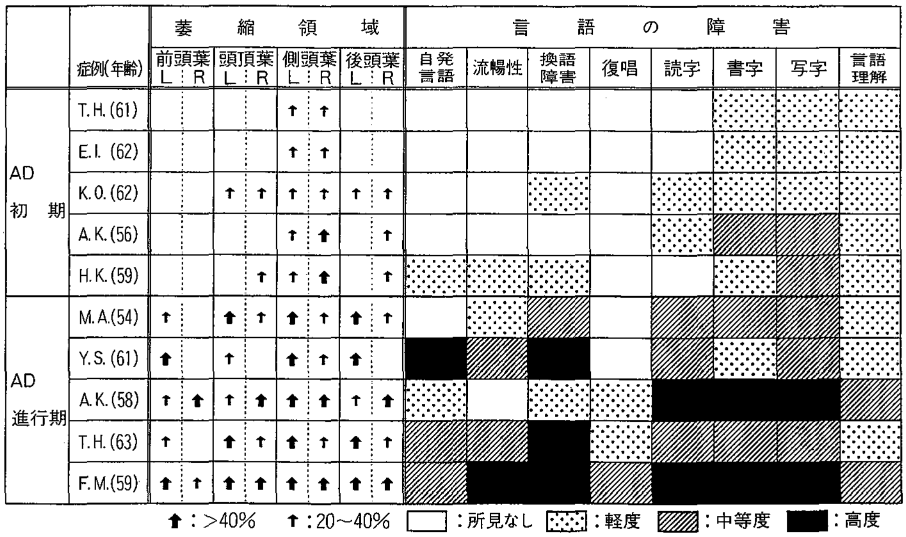


図 14　AD における脳萎縮分布と神経心理学的特徴（言語の障害）

AD 各症例に対し，萎縮度を 3 段階に，言語障害の程度を 4 段階に区分して図示した。全例に病初期より書字，写字，言語理解の障害が認められた。また，左前頭葉，側頭葉の萎縮が強度の場合，中等度から高度の自発言語，流暢性の障害，換語障害が認められた。

縮が見られ，地誌的見当識障害，構成失行，写字障害が観察された。病期の進行に伴い萎縮部位は側頭葉，前頭葉へ進展し，言語障害，Gerstmann 症候群などの多彩な神経心理学的症状が顕在化した。AD の半数に左右差が見られ，左半球の萎縮が強度な症例では換語障害などの言語機能障害が顕著で，右頭頂・後頭葉の萎縮が著しい症例では，視空間失認，Bālint 症候群が高頻度に認められた。

4．結　語

AD 脳の皮質，白質特有の萎縮進展，萎縮部

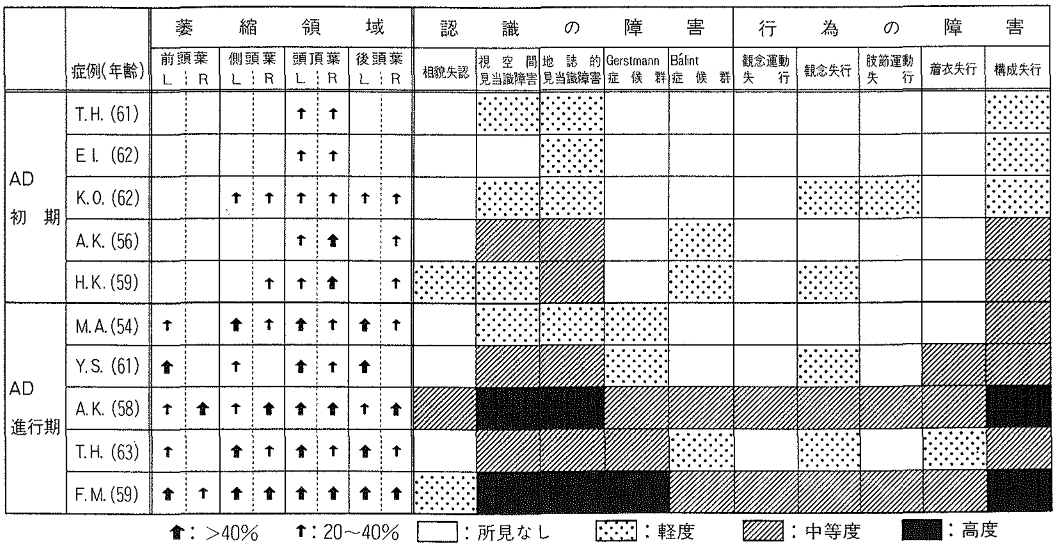


図 15 AD における脳萎縮分布と神経心理学的特徴（認識，行為の障害）

AD 各症例に対し，萎縮度を 3 段階に，認識，行為の障害の程度を 4 段階に区分して図示した。全例に病初期より地誌的見当識障害，構成失行が認められた。また，右頭頂葉（右頭頂・後頭葉）の萎縮が強度の場合，病初期より視空間失認，Bálint 症候群が観察され，病期の進行とともに多彩な（視覚）失認症状が認められた。行為の障害については，脳萎縮の左右差と症状に特有の相関関係は認められなかった。

位と臨床像の相関を明らかにしたが，これらの所見は病態を解明する上で重要と考える。

稿を終えるにあたり，共同研究者の札幌医大神経精神科・藤井　充，村上新治，中野倫仁の諸先生，東海大学情報技術センター・柳沢篤寛，恵多谷美智子，中野良志研究員，坂田俊文博士ならびに道都病院・小林暢浩先生に感謝いたします。本研究の実施に当たり終始御鞭撻，貴重な御意見をいただいた札幌医大神経精神科・高畑直彦教授にお礼を申しあげます。

文　献

1) 藤井　充，深津　亮，高畑直彦：アルツハイマー病，多発梗塞性痴呆の神経心理学的検討とイメージング．精神経誌 **89**：713-732, 1987
2) Fukuyama H, Kameyama M, et al：Glucose metabolism and rate constants in Alzheimer's disease examined with dynamic positron emission tomography scan. Acta Neurol Scand **80**：307-313, 1989
3) Jagust WJ, Friedland RP, Budinger TF, Koss E & Ober B：Longitudinal studies of regional cerebral metabolism in Alzheimer's disease. Neurology **38**：909-912, 1988
4) Fukue K, Shimoda H & Sakata T：A Development of Interactive Image Processing Software System TIPE. Proc, 7th Inter, Symp, on Machine Processing of Remotely Sensed Data, 1981, pp 158-167
5) Rosenfeld A, et al：Chapter 8, Segmentation. Digital Picture Processing, Academic Press, New York 1976, pp 256-296
6) Williams PL & Warwick R：The structure of the cerebral cortex. Gray's anatomy (36th Edition). Churchill Livingstone, London 1980, pp 1006-1007

初老期以後の嫉妬妄想
—痴呆および非痴呆例—

The Delusion of Jealousy after Presenile Period
—Demented and Non-demented Patients—

市立士別総合病院精神神経科
佐　藤　　　譲*
旭川医科大学精神科神経科/教授
宮　岸　　　勉**

1．はじめに

嫉妬妄想は配偶者の不貞を確信する妄想で，初老期や老年期にも認められることはよく知られている。

われわれは，初老期以降に初めて嫉妬妄想が出現した7例を経験したので，その臨床的特徴について若干の考察を加え報告する。

2．症例（表1および2）

7例の性別は男性が5例，女性が2例で，嫉妬妄想の初発年齢は56～72歳，平均60.4歳である。臨床診断については，症例1～3は血管性痴呆，症例4はアルツハイマー病である。一方，症例5～7は初老期以降に嫉妬妄想を中核とする精神症状が初発し，しかも痴呆，意識障害および人格変化を伴わない症例であるが，ここでは個々の症例の診断については言及せず，非痴呆例として扱う。

病前性格では頑固，几帳面，真面目，非社交的などの性格傾向が多く認められたが，痴呆例と非痴呆例における明らかな性格傾向の差異は認められなかった。

生活歴・既往歴では症例1，2，3および5の4例において長期間の飲酒歴が認められたほか，症例4を除く6例が種々の慢性疾患の既往を有していた。

発症前の状況については，飲酒歴を有する4例では性的能力の低下が生じ，患者はそれに対して強いこだわりを示した。また，症例2，4，5，6および7の5例において患者自身や配偶者の退職，娘の結婚などの生活環境の変化がみられた。

初診時の身体的・精神的所見については，とくに血管性痴呆の3例において機能低下が著しかった。

嫉妬妄想の臨床経過について，痴呆例は配偶者の外出や患者自身の入院という比較的明らかな発症契機を有したが，非痴呆例では発症契機は明らかではなかった。嫉妬の対象については，症例3，4，5および7の4例では，対象は不特

* Yuzuru SATO：Department of Psychiatry and Neurology, Shibetsu City General Hospital, Shibetsu.
** Tsutomu MIYAGISHI, M. D.：Professor, Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College, Asahikawa.

表 1 嫉妬妄想を呈した7例（症例1～4；痴呆例，症例5～7；非痴呆例）の臨床的概観

症　例	性　別	初発年齢	病前性格	生活歴・既往歴	発症前の状況	身体的所見	精神的所見
1	M	59歳	頑固，短気，非社交的	漁業，飲酒型（＋） 高血圧（53歳） 脳梗塞（55，57歳）	就労困難（55歳），離婚話，性的能力低下	左片麻痺，構音障害。 MRI；中等度の大脳萎縮，基底核や大脳白質の梗塞巣	記銘力障害，計算力障害，失見当識，易刺激性，情動失禁，嫉妬妄想，妻への暴力
2	M	62歳	自己中心的，融通がきかない	営林署，20～48歳まで焼酎2～3合 糖尿病，高血圧（40歳） 脳梗塞（48歳）	退職，性的能力低下	糖尿病，高血圧，腎機能障害，貧血，巧緻運動障害，歩行障害。 MRI；大脳萎縮，大脳白質や小脳の梗塞巣	記銘力障害，情動失禁，易怒的傾向，被害的傾向，軽度の意識混濁，嫉妬妄想，妻や娘婿への暴力
3	M	72歳	頑固，短気，几帳面	漁業，日本酒1合 ベーチェット病（発症は30歳，治療は62歳～） 高血圧（68歳） 難聴	ベーチェット病の寛解と再燃，性的能力低下，明るく活動的な妻	口腔内アフタ，難聴，パーキンソニズム。 MRI；中等度の大脳萎縮，基底核，視床，橋の梗塞巣	記銘力障害，失見当識，易怒的傾向，嫉妬妄想，妻への暴力
4	F	56歳	真面目，無口	主婦 飲酒（－）	夫が妻を一人残して毎日外出	合併症なし CT；大脳皮質の萎縮	記銘力障害，失見当識，情動不安定，構成失行，手指失認，嫉妬妄想
5	M	62歳	生真面目，非社交的	高校の用務員 日本酒2～3合 肺結核（34歳） 慢性気管支炎（56歳）	退職，性的能力低下，持続する下痢，健康で活動的，社交的な妻	合併症なし CT；異常所見なし	嫉妬妄想，被害妄想，追跡妄想，被毒妄想，幻聴 上記異常体験に基づく精神運動不穏
6	M	56歳	心配性，几帳面，頑固	建設業（41歳時に独立） 離婚歴 ビールをコップ1～2杯 虫垂炎，顔面神経麻痺 難聴（50歳）	仕事が忙しく，夫婦生活おろそか，娘の結婚	頭痛，難聴， CT；異常所見なし	被害関係妄想，偽幻聴，嫉妬妄想 上記異常体験に基づく精神運動不穏
7	F	56歳	内気，疑い深い	主婦 飲酒（－） 変形性関節症（58歳） 高血圧（64歳）	夫の退職，娘の結婚，夫の病気（心臓の手術）	高血圧，肥満 CT；異常所見なし	嫉妬妄想以外には精神医学的に特記すべきことはない

表 2　嫉妬妄想を呈した7例（症例1～4；痴呆例，症例5～7；非痴呆例）の臨床的概観

症例	性別	発症契機	嫉妬の対象者	嫉妬妄想の臨床的特徴	転　帰
1	M	妻の外泊	複数（バスの運動手，同級生，その他）で変わりやすい	内容は貧困で発展性はない 探索行動はない 容易に興奮し，妻へ暴力を振るう	抗精神病薬の投与，支持的受容的接近により軽快 痴呆の進行とともに妄想の訴えは減少
2	M	患者の入院	複数（同室の患者，娘婿，その他）で変わりやすい	状況誤認に基づいて妄想が出現 内容は貧困で探索行動はない 動揺性，興奮，暴力	抗精神病薬の投与，支持的受容的接近により軽快 痴呆の進行とともに妄想の訴えは減少
3	M	妻の外出	不特定	内容は貧困で具体的陳述がない 動揺性 探索行動はない	動揺性の経過
4	F	夫の外出	不特定	人物誤認に基づいて妄想が出現 内容は貧困で発展性はない 探索行動はない	抗精神病薬の投与により軽快 痴呆の行動とともに短期間で妄想の訴えはなくなる
5	M	不明	不特定	直感的 活発な探索行動 被害的妄想へ発展	抗精神病薬の投与，支持的受容的接近により，1回の再発後は妄想の訴えはなくなる
6	M	不明	複数（患者の同業者）	追想錯誤に基づいて妄想が出現 探索行動あり 被害関係妄想	抗精神病薬の投与，支持的受容的接近を行うも再発を繰り返す
7	F	不明	不特定	強迫的傾向 探索行動あり	夫との別居により妄想は背景化

定であったが，症例1，2および6の3例では嫉妬の対象は複数で，しかも症例1および2の痴呆例では患者の置かれた状況により対象が変わりやすい傾向を示した。

妄想内容に関しては，痴呆例では内容は貧困でしかも動揺しやすく，探索行動も認められないという特徴を示した。一方，非痴呆例において妄想は持続的であり，症例5および6では妄想は被害的な妄想や幻聴へと発展し，活発な探索行動が認められた。

転帰については，痴呆例の症例1，2および4では抗精神病薬の投与や支持的受容的接近により嫉妬妄想およびそれに基づく異常言動はある程度の改善を示し，その後，痴呆の進行とともに妄想の訴えは減少した。非痴呆例では，症例5は1回の再発後，妄想の訴えは消失したが，症例6および7は薬物療法や環境調整により妄想は背景化する傾向はあるものの数年間におよび持続している。

3．考　　察

初老期以降に嫉妬妄想が初発した7例の臨床的特徴について検討した。

病前性格については，痴呆例および非痴呆例ともに頑固，几帳面，非社交的などの性格傾向が多く認められ，従来の報告[1)2)]と同様の傾向を示した。

いずれの症例も初老期以降にしばしば認められる患者の身体的・精神的変化や心理・社会的変化およびそれによって生じる生活状況の変化を背景として嫉妬妄想が出現したが，とくに飲酒歴を有する4例の妄想出現については，Krafft-Ebing[3)]の「逆説的性障害」説との関連性が示唆された。

初老期以降に出現する嫉妬妄想について鹿井ら[2)]は，痴呆例では発症契機が比較的明らかで，了解可能な妄想が多いのに対し，非痴呆例では発症契機が不明で，発生的了解が困難な妄想が多いとしており，われわれの症例も彼ら報告と同様の傾向を示した。しかし彼らは，嫉妬の対象については，特定の人物に限定される例が多いという点では痴呆例と非痴呆例の間に差異はないと述べており，われわれの症例とは異なった傾向を示した。一方野見山ら[4)]は，嫉妬妄想を呈した血管性痴呆の1例について，妄想の対象には恒常性がなく，対象に対するイメージの広

がりは貧困であると述べており，われわれの痴呆例における嫉妬の対象や妄想内容の特徴は野見山らの見解に一致していた。

嫉妬妄想の転帰について，われわれの症例では痴呆例および非痴呆例ともにある程度の治療効果が得られたが，とくに痴呆例では薬物療法により感情面の不安定さが改善され，支持的受容的接近が容易になったことが治療効果に関連していると推測された。

以上，初老期以降に嫉妬妄想が初発した7例の臨床的特徴について報告したが，その診断や治療に際しては患者の身体的側面，精神的側面および心理・社会的側面からの多角的なアプローチが必要と考えられる。

文　献

1) 山本巌夫：病的嫉妬，とくにその成立について一現象学的精神病理学の試み一．精神神経誌 **69**：1210-1236，1967
2) 鹿井博文，牟礼利子，森岡洋史，ほか：老年期精神障害にみられる嫉妬妄想について．臨床精神医学 **16**：1793-1799，1987
3) Krafft-Ebing R von：Über Eifersuchtswahn beim Manne. Jahrb Psychiat **10**：212-231, 1892
4) 野見山　晃，西浦研志：嫉妬妄想の3症例．大分県立病院誌 **14**：21-24，1985

久山町における脳血管性痴呆例の予後

Prognosis and Outcome of Subjects with Vascular Dementia Observed in a Japanese Community, Hisayama

九州大学医療技術短期大学部/教授
九州大学医学部第二内科/講師

上田一雄*

九州大学医学部第二内科

河野英雄**　藤島正敏**（教授）

1．緒　言

福岡県久山町の満65歳以上の住民943人のうち887人（95%）を対象として，柄澤らの臨床的診断基準などを用いて痴呆例のスクリーニングを行い，59例の痴呆例を同定した。以後，1年8カ月を要してCT所見または剖検所見により痴呆50例について，その病型を決定した。さらに脳血管性痴呆27例を対象にretrospectiveな患者-対象研究を行い，脳血管性痴呆例の危険因子を検討した。以上の概要については，すでに本研究会を中心に報告[1)-6)]したので，今回は脳血管性痴呆の予後を死亡事故を中心に調査した結果について述べる[7)]。

2．対象および方法

満65歳以上の久山町住民887人中の痴呆例は59例で，そのうち脳血管性痴呆は28例であった。1986年1月1日から1990年7月31日までの4年7カ月間における予後を死亡率，死因を中心に検討した。比較の対照としては，1985年における調査集団からの脳血管障害発症者49例，脳卒中非発症者779例を用いた。日常活動動作（activity of daily life：以後ADL）の判定は良好，不良の2群に分け，良好例は独立で外出可能な例，不良例には独力では外出不能から寝たきりまで，広範囲な症例を包括した。死因は病理学的診断も考慮して，原死因を採決した。統計解析の方法は，死亡率は性・年齢を補正して算出し，各群間の比較はMantel-Heanszelのχ^2検定によった。生存率の検定にはCoxの比例ハザードモデルを用いたが，連続変数はそのまま，尺度変数は原則として，無-0，有-1，尺度変数のうちの分類変数は不利に働く要因に高スコアを与えた。有意水準はp値

* Kazuo UEDA, M. D.：Professor, School of Health Science, Kyushu University, Fukuoka；Lecturer, Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.
** Hideo KAWANO, M. D. & Masatoshi FUJISHIMA, M. D. (Professor)：Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

主要死因	老年群 (137例)	脳卒中群 (13例)	血管性痴呆群 (20例)
脳血管障害	10.9	61.5	10.0
心疾患	17.4	15.4	10.0
悪生新生物	30.0	7.7	—
肺炎	14.5	7.7	60.0
その他	28.3	7.7	20.0

表 1 主要死因の内訳（%）

0.05，0.01以下とした。

3．結果ならびに考察

断面調査時点での集団の特性を脳血管性痴呆群（血管性痴呆群），脳血管障害既発症群（脳卒中群），非痴呆非脳血管障害群（老年群）間で比較した。老年群に比べると，脳卒中群ではADLが低く，当然ながら入院例の割合いが高率であった。また，血管性痴呆群は老年群に比べて高齢に偏り，ADLが低く，入院率が高率であった。長谷川式簡易知的スケールの平均値は，老年群および脳卒中群では28.0であったが，血管性痴呆群では12.1と低下していた。因みに，脳卒中群の大部分は，脳梗塞であり，断面調査時におけるその後の脳梗塞発症予備群の知的スケールが必ずしも低下していなかった事実は興味深い。換言すれば，老年期における大脳皮質の萎縮や脳動脈硬化の存在のみでは知的水準はよく保たれており，脳虚血病巣における局所的な神経細胞の脱落が知的水準を低下させるものと思われる。心血管系疾患の危険因子を上記の3群間で比較した。高血圧の有病率は脳卒中群49%血管性痴呆群57%で，老年群の32%に比べて有意に高く，心電図異常（胸部誘導ST低下，高R波の存在）有病率は脳卒中群30%，血管性痴呆群43%で，老年群の18%に比べて有意に高率であった。また比体重（Quetelet指数）は老年群22，血管性痴呆群22に比べて脳卒中群では23と高かった。その他の危険因子としては，耐糖能異常，喫煙，飲酒の頻度，血清総コレステロール，血液ヘマトクリットの平均値につき検討したが3群間に差がなかった。4年7カ月間における死亡例数は老年群137例，脳卒中群13例，血管性痴呆群20例であった。各群の死因

久山町における脳血管性痴呆例の予後

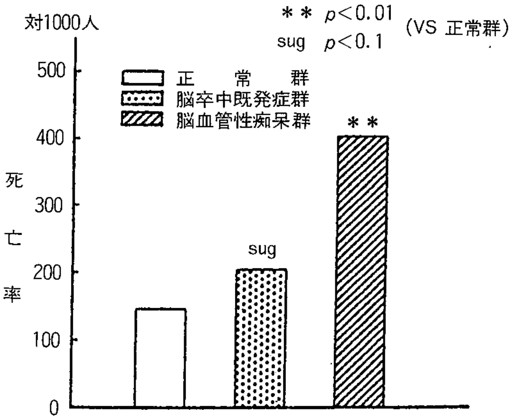


図 1 正常群，脳卒中既発症群，脳血管性痴呆群の死亡率
性・年齢補正，久山町研究（1985-1990年）。

別内訳を**表1**に示す。血管性痴呆群の死因としては肺炎が60%を占め，老年群の15%，脳卒中群の8%に比べて高率であった。脳卒中群では脳卒中自体が死因となる例が62%と多いが，これは急性期死亡と再発を死因決定の際にカウントしたことによる。老年群では悪性新生物による死亡が30%と高率であったが，血管性痴呆群では皆無であった。肺炎は老年者の死因としては重要であるが，何等かの合併症を有しない老年者の死因としては，たかだか5%内外[8]である。血管性痴呆群では肺炎合併の背景としてADL阻害が重要であると考えられる。**図1**は4年7カ月間における死亡率を性・年齢補正後，3群間で比較したもので，血管性痴呆群からの死亡率は老年群に（図1では正常群）に比べて有意に高率であった。**図2，3**はADLの良好例，不良好例毎に層別して3群間の生存曲線を比較したものである。因みに，老年群でのADL不良群とは，老年期痴呆以外の原因（たとえば術後の寝たきり，大腿骨頸部骨折など）によるものである。ADL良好例（図2）では，追跡2年目頃から血管性痴呆群の生存率が他の2群に比べて有意に低下し，追跡4年7カ月目までに約40%が死亡していた。ADLが比較的保たれていても，痴呆の程度が高度になるに従って死亡率が増加しており，痴呆の存在そのものが生命予後に重大な影響を与えることが示唆された。ADL不良例（**図3**）では，血管性痴呆群の

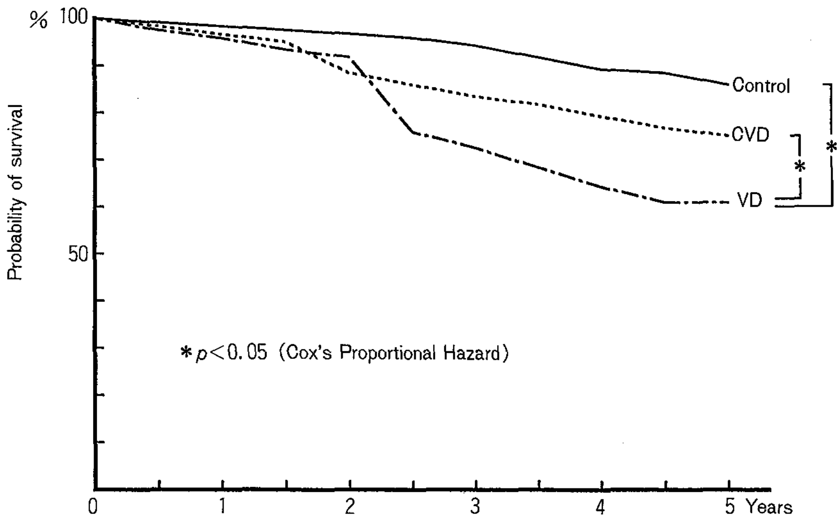


図 2　Survival curves for vascular dementia
Those with Good ADL, Hisayama (1986-1990).

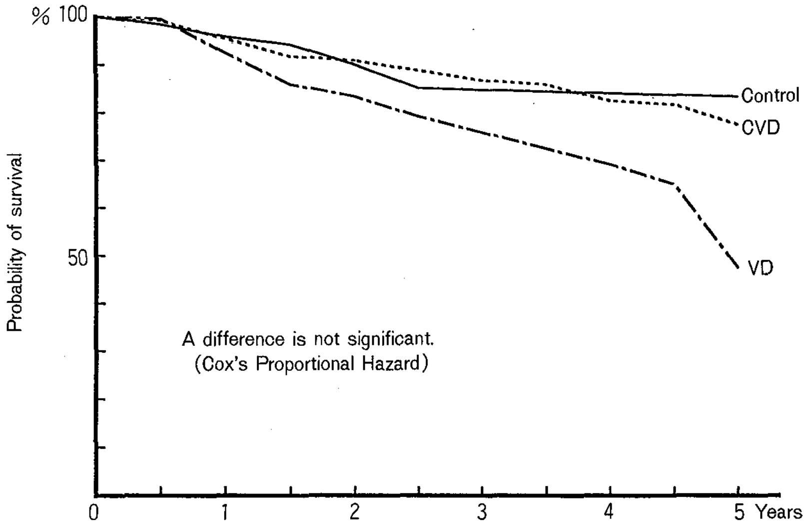


図 3　Survival curves for vascular dementia
Those with Poor ADL, Hisayama (1986-1990).

生存率はより早期の1年目より低下し，追跡終了時までに50%以上が死亡していた（ただし例数が少ないため有意差は得られない)。ただ興味ある点は，ADL が不良でも脳卒中群の生存率は意外と高く，ADL 不良という要素以外に，ここでも痴呆の存在が生命予後に影響を及ぼすことが示唆された。

4．結　　語

久山町住民中にみられた血管性痴呆例の長期予後を4年7カ月間における死亡事故に限定して検討した。血管性痴呆例の死亡率は一般老年群に比べて有意に高く，脳卒中群よりも高率であった。痴呆の合併に伴う ADL 阻害，それに遠因を置く肺炎の合併が死亡率を著しく高めると考えられた。

文　献

1) Kawano H, Ueda K & Fujishima M : Prevalence of dementia in a Japanese community (Hisayama) : Morphological reappraisel of the type of dementia. Jpn J Med **21** : 261-265, 1990
2) 上田一雄，河野英雄，藤島正敏：久山町における痴呆の疫学．老年期痴呆研究会誌 **3**：33-36，1990
3) 上田一雄，河野英雄，蓮尾　裕，ほか：地域住民における老年期痴呆の臨床疫学的研究（第1報）：地域住民中の痴呆の有病率とその評価．代謝異常治療研究基金研究業績集 **15**：31-38，1988
4) 上田一雄，河野英雄，蓮尾　裕，ほか：地域住民における老年期痴呆の臨床疫学的研究（第2報）：脳血管障害の特徴と危険因子に関する検討．代謝異常治療研究基金研究業績集 **16**：125-130，1989
5) Ueda K, Kawano H, Hasuo Y, et al : Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. Stroke **23** : 798-803, 1992
6) 上田一雄：脳血管性痴呆の危険因子とその予防．循環科学 **12**：968-972，1992
7) 上田一雄，河野英雄：久山町住民における脳血管性痴呆例の予後．厚生省長寿科学総合研究費・痴呆関係研究班・平成3年度業績集，1992，pp 298-300
8) Ueda K, Hasuo Y, Ohmura T, et al : Causes of death in the elderly and their changing pattern in Hisayama, a Japanese community. Results from long-term and autopsy-based study. J Am Geriat Soc **38** : 1332-1338, 1990

老年期痴呆の類型とそのメンタルケア

Clinical Typology of the Dementia, and Mental Care Treatment for the Demented Elderly

国立療養所菊池病院/名誉院長

室　伏　君　士*

1．はじめに

痴呆に医療的に接近するときには，診断的態度と治療的態度が問題であり，これらは本来的には両者は関連をもって同時にあるべきものである。しかし，原因不明で特効薬もなく，難治性で慢性化しやすい病態（痴呆はその代表）に対しては，医師の立場として，そのどちらかに重点をもってくる。われわれは後者の治療的態度を，痴呆に対してはより重視しており，この立場から述べる。

a．痴呆と痴呆性老人に対する立場

痴呆は，痴呆という障害をもった人間の生き方の面から接近してゆくと，痴呆の生きた姿がわかる。

われわれは，**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，として認めている。

したがって，**メンタルケアの主旨**は，その老人の脳障害による在り方をわきまえて，その生き方（態度）を知り，そのこころ（心理機序）に沿って，少しでも人間らしく知的に生きてゆかれるように援助や指導をすること，と心得ている。

痴呆は単一症状でなく，各種の知的機能低下の症状の複合した症候群といえる。そして，その組み合わさり方の要因により，いくつかの臨床類型に分類され，各痴呆性疾患の特徴とされたりしている。従来はこのような精神病理学的類型として，Gruhle, de Boor, Ey, Scheller らのそれがあるが，最近は，診断基準やテスト・スケール化のなかで，痴呆の臨床観察は軽視・忘却されている。

b．症状のもつ意義について

(1) 病気の特徴的な標示として，診断（病名や症状名づけ）の目安（診断基準）とする。

(2) 状態像の代表的な指標として，継時的（時期的）に進展する経過や，治療による変遷などの目安（発現順序や重さ）とする。テスト，スケールもこれに含まれる。

(3) 症状の臨床的な構造分析（特に多次元的診断）から，原因や病因（発現機序や病巣部位決定など）の標識として，治療の目標にする。

* Kunshi MUROFUSHI, M. D.: Emeritus Director, Department of Psychiatry, National Kikuchi Hospital for the Mental and Nervous Diseases, Kumamoto.

(4) 患者の悩み方や生き方（態度）の表徴として，その心理機序を知って，精神療法やメンタルケアの標的とする。

ここでは，3と4の立場で，特に表面的な現象的観点より態度障害的立場から述べる。また，診断的態度より治療的立場を重視して述べることにする。

2．痴呆の構造による類型とそのメンタルケア

われわれは，痴呆の臨床構造から，人間存在の上層から下層にわたり，次の4つの理念型を挙げて，従来のものと対応させている。またその特徴は，治療の拠りどころや標的にも応用しうるもので，これを述べながら，痴呆に対する理にかなったメンタルケアやリハビリテーションの経験を述べよう。

a．痴呆の構造による類型

以下の要因の2，3が，各痴呆性疾患では，特徴的臨床像として組み合わさっている。

(1) 知的人格障害型痴呆：代表的にはピック病に，通常的には SDAT にもみられる。後者では全般性痴呆に重要な役割を示す。小集団のケアやリハビリが必要となる。

(2) 健忘型痴呆：Gruhle の記憶型，Scheller の健忘型。SDAT に代表的にみられる。コルサコフ症状群をもつ老人の態度が重視され，精神ケアのヒントもここにある。

(3) 道具型痴呆：de Boor の chrestic type。血管性痴呆でも急性型(比較的大きな梗塞発作)で，多発小梗塞による緩徐型は SDAT に類似。初老期 Alz. 病にもある。まだら痴呆を示す。失語，失行，失認などのメカニズムをわきまえたリハビリを行う。

(4) いわゆる皮質下性痴呆：知的機能の基盤の調整障害。錐体外路疾患や血管性痴呆。意識・覚醒性や情動・欲動の発動性障害など。通過症候群が主で薬物治療の対象。

(5) 心因・環境因性影響：上記の脳因性に対比されるもので，それに重複するのが多い。痴呆の誘因（顕現化，促進化）に関係。痴呆老人の心理に合わせたメンタルケア。

b．知的人格障害型痴呆

長年にわたり磨き獲得してきた個性的な精神特徴(人柄の持ち味)，つまり知性の変化。人格水準の低下で，高等感情の衰退，主体性の希薄化，あるいは知的適応障害など。初めは，多幸で屈託なく，間違っても当然のこととして，もっともらしく振る舞う。次第に，無自覚，無反省，無配慮，無関心，無為の方向で，前頭葉機能に関係する。これには小集団の中で受容し生き方のペース（なじみの人の集りの暮し）をつくる。

特徴ある極端なものはピック病のそれで，高等感情の鈍麻による統御の障害が目立ち，欲動的脱抑制の脱線行為（徘徊，盗癖，色情的反復行為)，抑止や指導の困難である持続するパターン化した自発性言動(滞続症)，鈍麻し常同的な情動反応（表情や態度）や対人関係の交流障害(考え不精)が現われたりする。前頭葉底面障害による。これには，日常生活の中で散歩や単純な手伝い（掃除，リネン交換）や読書などで，一度注意や関心をうまく向けて固定すれば，本病に特有な滞続症的な熱心さで没頭し，毎日ずっと常同的に繰り返している中で，迷惑行動が転換され避けられケアに利用。薬物治療の必要なことも多いが，程よい効果はえがたく，過鎮静の状態に陥り易い。

これらは，老化による性格の尖鋭化（血管性痴呆にもある）とは異なるものであって，診断的意義がある。尖鋭化はある種の異常行動や精神症状に対し関係するのがある。

c．健忘型痴呆

(1) 老人性コルサコフ症状群：強い記銘力障害，誤見当(初めに日時，特徴は状況の失見当，虚構的加工による誤見当)，広汎な逆向性生活史健忘（年齢逆行，家族の誤認・否認），作話症。本症候群をもつ老人の心理や態度の障害などが重視され，メンタルケアのヒントがある。

過去化して生きる態度一既知化をもとにした，なじみの人間関係をつくることが基本。

矛盾がない一同時・全体認識（意味把握）困難（理屈による説得よりも共感的納得を)。

知的判断が悪い一広汎な逆向性生活史健忘とともに，その健忘期間中に得た知的体験や知識も同時に喪失している。そのため以前の自分のものがなく，現在のそれにかかわる比較，関連づけ，反省，批判，洞察，予測が困難。通俗的

日常会話的対応がよい。

変化に弱い一急な変化を避け，なじみのものと変化させる。変化するものほど忘れやすいので，重要なことを簡単にパターン化して，目前に示しながら，繰り返し教える。

質問がない一起こる事象の連続性が失われて疑問がなく，何故とかどうしての問いには答えられない。質問責めは好ましくなくて，答えられる易しいものから教えてゆく。

退屈がない一自覚的な経過時間の把握(記憶)が困難で，10年1日のように暮らして退屈がない。決まった日課の流れを作り，少しでも時間の流れや順序を得させる必要がある。

横断面的存在一すぐ前の過去から消えて，未来もない。今を大切にし安心・安住をはかる。

(2) なじみの人間関係（仲間）をつくること

「遠くの身内より，近くの他人」に類似の現象がある。ここには，遠くの身内は他人へと，近くの他人は身内への2現象があり，ここでは空間的より心的距離が問題となる。

a）遠くの身内→他人(未知化，無関与）“忘却”。

介護者が老人を叱責，侮蔑，放置，孤独にすると，心の距離が遠ざかり，全くの他人にされてしまう。

なかなか面会に来ない娘は，老人に次第に妹，姪，知人，他人に，順次にされてしまった例がある。

b）近くの他人→身内(既知化，なじみの人）“誤認”。

デイルームのテーブルメイト（他人の老女どうしが，雑談，楽しみ，手仕事，寝食など日常生活をともにして暮らす）では，親しい相手の老女を兄嫁だとか，いとこと勘違いする。小学校の同級生，近所の茶飲み友達とするのも同様で，なじみ感（親近感，同類感）により心が結ばれ，安心・安定・安住の生きる頼りの拠りどころとなっている（親切な看護婦が老人を一生懸命に世話していると，自分の娘や孫と勘違いして，信頼・依存してゆく)。

d．道具障害型痴呆

知的手段（道具）の障害（失語，失行，失認など）で，認識，判断，表現（言語化，動作化，思考化）する知的作業能力の障害となり，まだらな痴呆を示してくるものが多い。

まだら痴呆について Ey は，道具障害と悩むことの混在により特徴づけられるという。一般にこのようなときの態度には，的確な対応，説明，動作を出そうとする向きや努力はあっても，円滑に出ず，どう出してよいかわからない戸惑いやたじろぎ，慎重さを欠いて迸り出る思いつき，あせって断片的に出す不統一さ，ときには別途の内容になってしまい，しばしば困惑や混乱，錯誤や不能が認められてきたりするという問題がある。

これに対しては，その障害の発現機序をわきまえた，リハビリテーションが必要になる。個別的に対応し，態度を鎮静化することが先ず必要になる。易しいものから次第に難しいものへと教える。ヒントや手本を示し，残存能力や過去の手順記憶的なものを利用して誘導をする。老人のレベルに合わせたペースをつくる。パターン化して教えること。

e．皮質下性痴呆

知的機能の基盤の調整障害で，覚醒性・意識の異常（せん妄），精神運動性の障害（興奮，錯乱，欲動・衝動などの発動性の障害)，情動異常（不機嫌，爆発，失禁）がある。

特徴は，それらが過多と寡少の間に極端化しやすく，不安定で動揺したり，抑制できずに不随意に現われたりする(自制不能＝失禁)。その知的活動についてみても，情動・欲動的に衝動性に露呈したり，運動のみならず精神現象も不随意性に表出されたり，遂には緩徐・遅鈍となったりする。また，感情面でも多幸から情動不安定で感情失禁となったり，遂には呆然となったりする。さらに行動面では，無抑制で接近・接触過多になったり，逆に寡黙・離脱的で疎通困難になったりする。あるいは強迫傾向（泣き・笑い）や常同傾向，ついには硬くじっと固着した状態（強直 Starrheit）などになったりする。

これらは脳障害による機能精神病の通過症候群（Wieck）にも関係あるところが多くて，薬物治療の重要な対象やまた有効な領域ともいえる。しかし，同時にケアも必要である。

3．おわりに

a．メンタルケアの効果

(1) 安心・安住の暮らし—生きる頼りの拠りどころを得る。

(2) 対人態度（向き，気遣い，礼儀，交流）の保持。

(3) 対人関係—起居や行動をともにし，よい結びつき。

(4) 情緒の安定，感情反応（笑い，羞恥心）の持続。

(5) 楽しみ，外向き，働きかけ，動きの保存や回復。

(6) 同調・迎合的の応対—交流的，通じやすくなる。

(7) 希薄化した現在や自己の現実化—意識し活性化。

(8) 認知，言語表現の落ち着き（ある能力の発揮）。

(9) 身についた過去の記憶，日常生活の手順の保続。

(10) 異常行動の消失—混乱・困惑反応の減少もある。

b．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も，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で，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。

c．治療で動く痴呆の要因

知的人格の障害：（メンタルケア，薬）

無自覚，無反省，無頓着の脱抑制の欲動的行動（迷惑・脱線行為，対人関係）→鎮静，進行による鈍化。

知的実行能力の障害：（リハビリテーション，薬）

知的習慣行為（手順記憶）→比較的保持。

生活史健忘（エピソード記憶）→多少の現実化もある。

知的手段の道具障害（理解・把握や言動・表現化）の中の任意症状（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）→premedication。

知的基礎機能の調整障害：（薬，ケア，リハビリ）

軽度・中等度通過症候群（意識・覚醒性—せん妄・低活動，情動・欲動の発動性—衝動行為・感情失禁，精神運動性—興奮，錯乱など，異常行動・精神症状・ADL の付随症状）→抑制あるいは賦活（鎮静あるいは活性化）や安定。

重度通過症候群（健忘症候群でぼんやり寝込み）→多少軽減

心因・環境因性の痴呆性過剰反応：（ケア，リハビリ）→改善

第6回東北老年期痴呆研究会

The 6th Annual Meeting of the Tohoku Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents	沓沢　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.	笹生　俊一 Shun-ichi SASO, M. D.
	佐藤　光源 Mitsumoto SATO, M. D.	吉本　高志 Takashi YOSHIMOTO, M. D.
	十東　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	

老年期痴呆の臨床病態
—CT, MRI, PET による画像解析—

A Clinical Study of Senile Dementia
—Neuroimaging Analysis—

東北大学医学部老人科

目 黒 謙 一* 佐々木 英 忠* (教授)

東北大学サイクロトロン・RI センター核医学研究部/助教授

伊 藤 正 敏**

1. はじめに

老年期痴呆は，老年期の脳器質性障害に基づく慢性の精神症状である。それは記憶障害，知能低下などの狭義の知的機能障害（中核症状）と，夜間徘徊，睡眠覚醒障害，異常行動等の辺縁症状からなるが，器質性のものであるため脳の障害としばしば対応が認められる。症例の検討では，精神神経症状を把握し，補助診断としての画像診断によってある程度の確認を得，さらに剖検の病理診断によって最終診断が下されることが理想である。しかし，病理診断まで得られる場合は必ずしも多くないのが実状である。本論では，「脳の老化と痴呆」に関してのCT, MRI (magnetic resonance imaging), PET (positron emission tomography) を用いた著者らの研究成果の概要と，それら形態学的ならびに循環代謝所見を基礎にして知的機能障害や辺縁症状をどの程度説明することが可能であるか考察を加える。それは症例検討では補助診断である画像診断であるが，集団としての特徴抽出を試みた場合そのような論理の抽出がある程度可能であるからである。

2. 大脳皮質と海馬領域

a. 全脳萎縮と側脳室下角

加齢および痴呆の脳の萎縮は日常臨床上よく経験する所見である。図1は，加齢による脳の萎縮（脳充実度：CT による脳実質の頭蓋腔に対する容積比）[1]をプロットしたものであるが，痴呆では脳の萎縮は健常老人と比較して比較的高度といえる。脳充実度は田中・ビネー式知能指数とよく相関し(図2)，縦断調査では日常生活動作（ADL）の低下した寝たきり老人で萎縮が進行するが，特に白質病変の強い例でそれが著しい（図3)。

痴呆で比較的高度である全脳萎縮に加えて，脳の特定の部位で萎縮が強いかどうか検討したところ，側脳室下角の拡大が痴呆で有意に認められた(上田ら，1988)。このことは，下角の壁を構成する海馬，扁桃体等側頭葉内側面の萎縮が痴呆にとって重要であることを示している。図4に示すように痴呆の海馬の萎縮はよく認め

* Kenichi MEGURO, M. D. & Hidetada SASAKI, M. D. (Professor) : Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

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

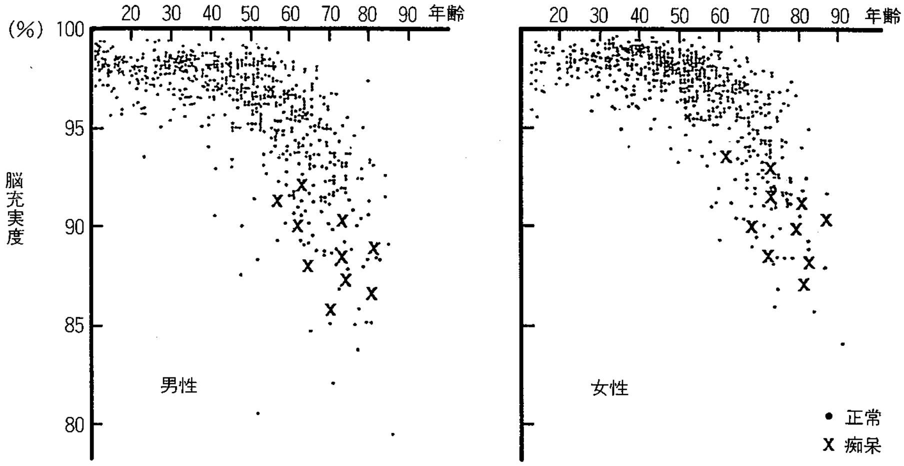


図 1　加齢による脳の萎縮

られ, MRI を用いて近年多施設で評価されている[2)3)]。

b．海馬・扁桃体の萎縮と大脳糖代謝

痴呆において側脳室下角の拡大とともに, PET により測定した大脳糖代謝量は有意に低下する (Kinomura ら, 1990)。そこで, MRI を用いて痴呆の海馬（海馬傍回を含む）の萎縮を定量し, 大脳糖代謝との関係を示したのが**図 5** である[4)]が, 全脳平均値は海馬の萎縮に伴って減少する。局所糖代謝量では, 側頭・頭頂移行部は血管性痴呆, Alzheimer 型痴呆ともに代謝の低下と海馬領域の萎縮に相関を認め, 前頭葉は Alzheimer 型痴呆でのみ相関を示した。このことは, 痴呆の発症機序において海馬領域と側

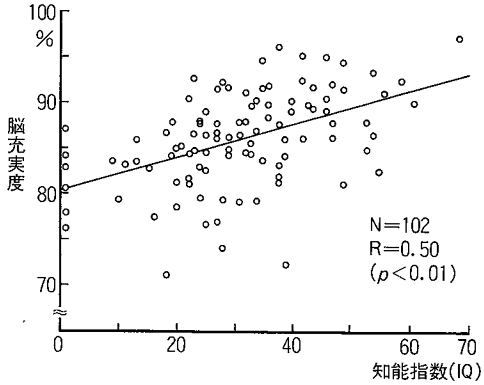


図 2　脳充実度と知能指数（田中・ビネー式）との関係

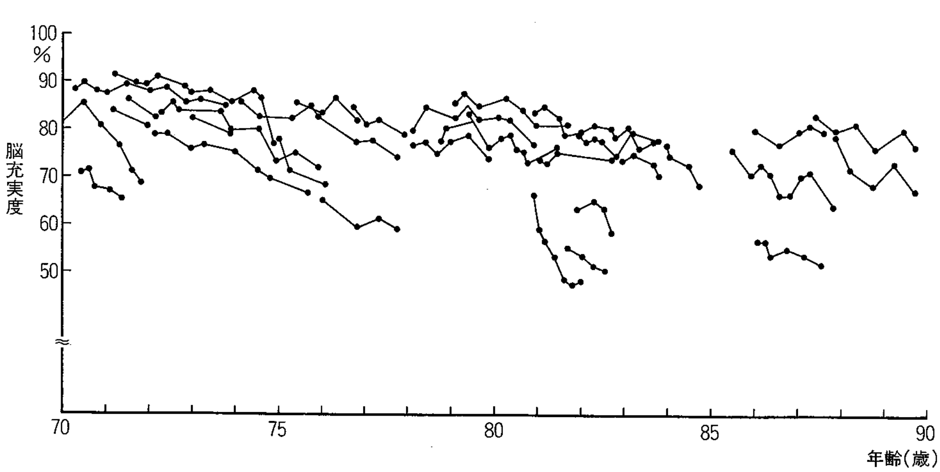


図 3　加齢による脳の萎縮(2)：ADL-C（寝たきり老人）

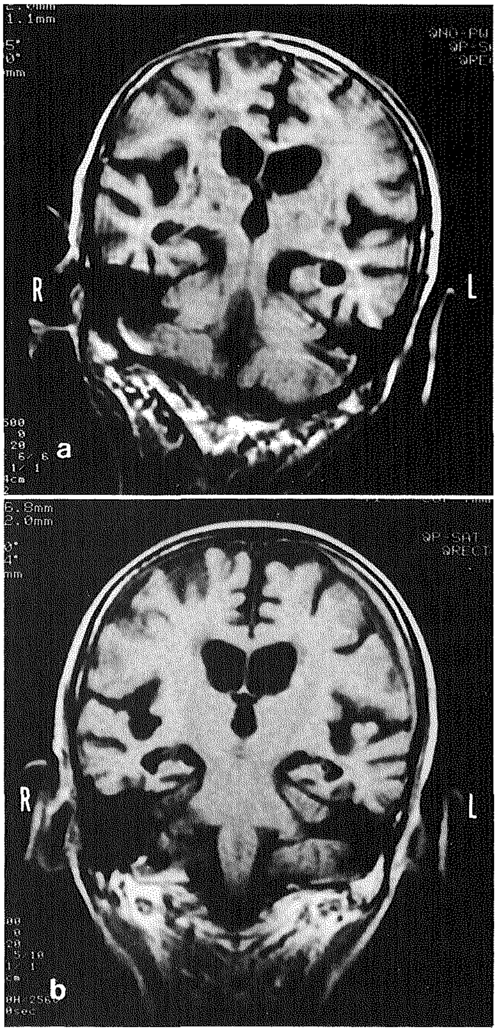


図 4　痴呆における海馬の萎縮
a：血管性痴呆，b：アルツハイマー型痴呆。

頭・頭頂移行部の線維連絡が重要であること，Alzheimer 型痴呆ではさらに前頭葉との連絡も重要であることを示唆している。

c．大脳連合野の糖代謝

大脳皮質に関しては，連合野，特に頭頂連合野（側頭・頭頂移行部）が痴呆にとって重要であること，特に Alzheimer 病で左右の側頭・頭頂移行部の糖代謝と言語性・動作性知能との関係は既に確立されている[5]。血管性痴呆ではより個人差が多く必ずしも同様のことはいえないが，糖代謝量の全脳平均値は田中・ビネー式知能指数と相関する[6]。また，後頭連合野の代謝は視力と関係する一次視覚野の代謝の高低にかかわらず血管性痴呆では低下する[7]。

3．白 質 病 変

a．加齢と白質病変

白質病変は，MRI の T_2 強調画像において脳室周囲高信号領域 PVH（periventricular hyperintensity）として検出される。PVH は 4 つの型があるが[8]，加齢とともに左右対称性に脳の萎縮，特に側脳室の拡大に伴って出現し[9]，年齢と脳の萎縮に加えて高血圧，高脂血症，喫煙，心電図異常の脳卒中の危険因子によって有意に説明可能である[10]。また，PVH が重症であるほど脳血流は低下するものの代償機転として酸素摂取率が増加し結果として酸素消費量は変わらない[11]。以上より PVH は脳の局所的な所見というよりも動脈硬化を主体とする全身性の変化の反映とでもいうべきものである[12]。

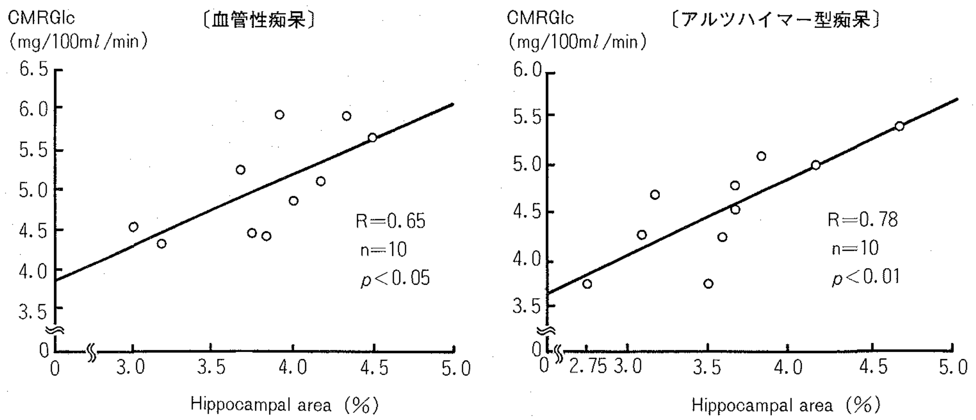


図 5　海馬領域の萎縮と大脳糖代謝との関係

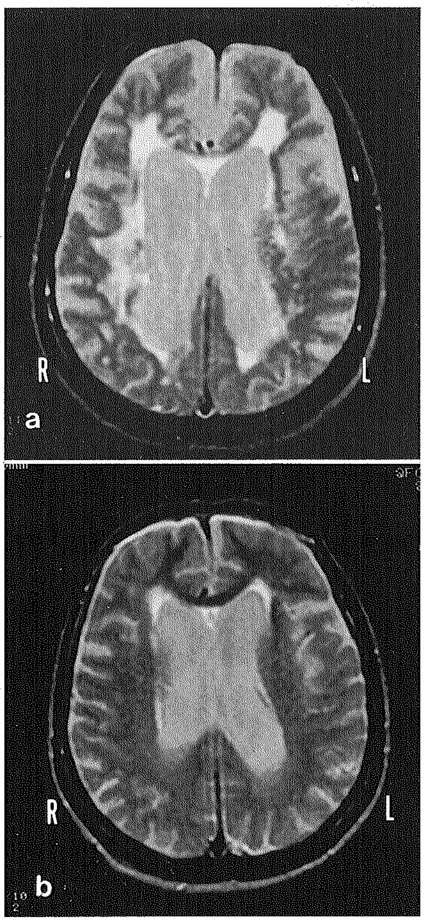


図 6 痴呆の PVH
a：血管性痴呆，b：アルツハイマー型痴呆。

b. 痴呆の白質病変

痴呆においても PVH はよく認められる。血管性痴呆では中程度のもの，ないし深部白質の小梗塞と融合した不規則かつ広範囲の高度のものが認められることが多いが，Alzheimer 型痴呆では比較的辺縁が平滑な PVH，ないし側脳室周囲に沿った形で軽度ないし中程度のものが多い（図 6 ）。血管性痴呆において PVH は，脳卒中の既往，高血圧，睡眠覚醒障害（後述），その他の因子で有意に説明可能であり，側頭葉下部，前頭葉下部の糖代謝に影響を与える[13]。このことは白質病変を有する血管性痴呆で前頭葉症状が出現しやすいことと矛盾せず，PVH は病像把握に有用である。

Alzheimer 型痴呆においても白質病変はしばしば認められる。松下[14]は，Alzheimer 病 17 例の神経病理学的検討を行い，17 例中 11 例に前頭葉と側頭葉に限局性萎縮を認めている。これらの白質病変として，著明な線維性グリオーシスを認めるものの脱随は軽度な dissociation glio-myelinique の状態を指摘している。これは白質の一次的な変化が髄鞘にあるのではなく，その部位の皮質の神経細胞の変性・脱落を基礎にまず軸索に変化が及び，それにグリアが反応したことを思わせるとしている。また，3 例には「Binswanger 型白質病変」を認めている。Alzheimer 型痴呆でも同様「Binswanger 型白質病変」は稀ならず認められ，皮質の老人性変化がびまん性の分布を示す[15]。このことは，PVH の目立つ Alzheimer 型痴呆で全体的に大脳糖代謝が低下することと矛盾しない（図 7 ）。

4. 夜間徘徊・睡眠覚醒障害

夜間徘徊・睡眠覚醒障害は，痴呆の辺縁症状として家族や医療従事者への負担が大きく，適切な管理が求められているものの一つである。図 8 は痴呆の睡眠覚醒パターンを示したものである。痴呆の睡眠覚醒障害は知的機能だけでなく日常生活動作（ADL）の低下とも関連する[16]。特に白質病変の著明な例では，ADL が低下するとそれが睡眠覚醒障害をひき起こしやすく，長時間睡眠型を呈する[17]。そのような例では前述のように大脳全体の糖代謝の低下が目立つ。また，短時間睡眠型を呈する例では，しばしば夜間徘徊が認められることが多いが，そのような例では前頭葉の糖代謝が比較的保たれていることが多い（図 9 ）。

5. 線条体ドーパミン系

夜間徘徊・睡眠覚醒障害にドーパミン D2 遮断剤である塩酸チアプリドが奏効することは臨床的に知られている。著者ら[18]も同薬剤投与後，睡眠覚醒障害が改善することを認めており，痴呆において D2 受容体が増加していることが考えられた。PET を用いたドーパミン系神経伝達物質・神経受容体の評価は，主としてパーキンソン病において諸施設で行われている[19]。伊藤ら[20)-22]は，線条体ドーパミン合成能が痴呆で減

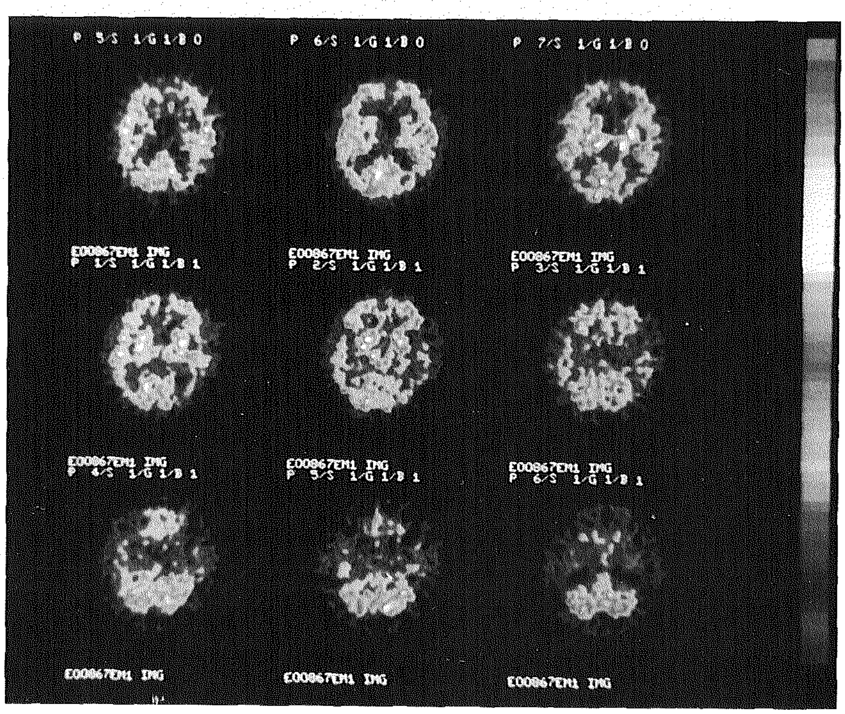


図 7　PVH を有する Alzheimer 型痴呆の糖代謝

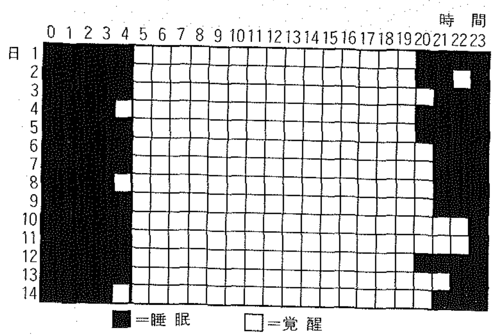


図 8-①　正常型

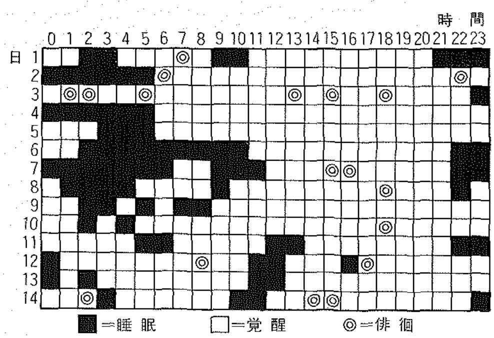


図 8-②　短時間睡眠型

少しそれが知的機能ともよく関連すること，著者ら[23]は痴呆特に血管性痴呆でドーパミン D2 受容体が増加していることを示した(**図 10**)。ここから夜間徘徊・睡眠覚醒障害の病態が必ずしもすぐ説明できないにしても，ドーパミン作動性ニューロンの denervation supersensitivity を示していることは明らかである。線条体のドーパミン合成能は前頭葉だけでなく，脳全体の代謝に関連する傾向を認めており，海馬領域と側頭・頭頂移行部や前頭葉との線維連絡が重要であることと同様，基底核領域から大脳皮質

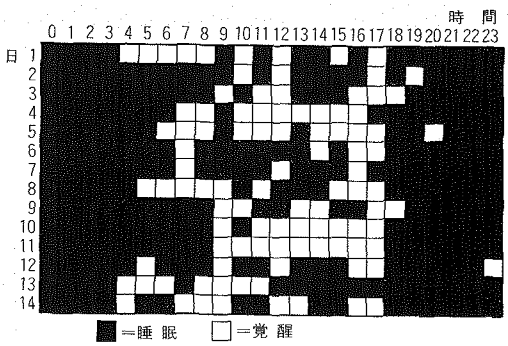


図 8-③　長時間睡眠型

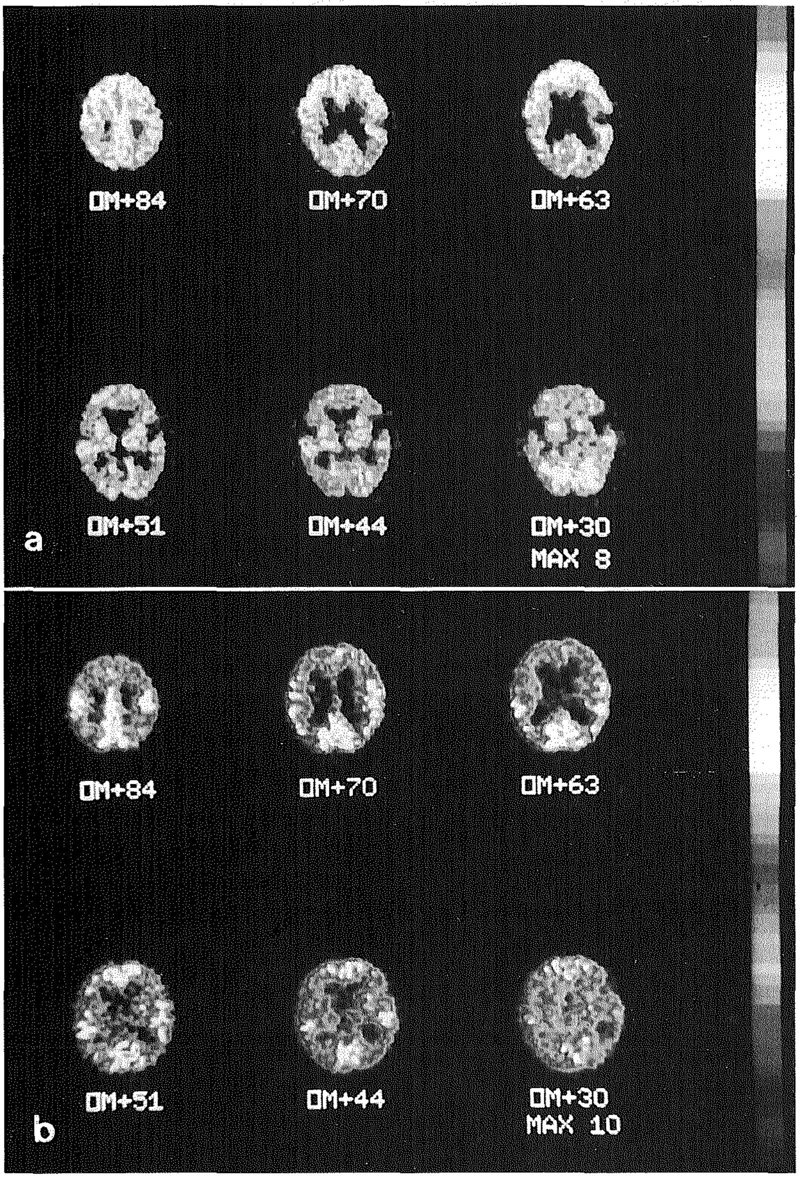


図 9　血管性痴呆の糖代謝
a：短時間睡眠型を示す徘徊患者，**b**：長時間睡眠型を示す寝たきり患者。

全体にわたる線維連絡の重要性が示唆される。

6．痴呆に関係する脳の部位

以上，痴呆において，海馬領域と側頭・頭頂移行部，前頭葉との線維連絡が示唆されること，大脳皮質（側頭・頭頂移行部）の糖代謝は知的機能にとって重要であること，前頭葉の代謝と徘徊行動の間に関連が示唆されること，白質病変は全身性の変化の反映として脳の萎縮に影響を与えるだけでなく側頭葉下部，前頭葉下部の代謝に影響を与え，ADL 低下に伴って睡眠覚醒障害への影響も示唆されること，基底核のドーパミン系ニューロンも重要であることを順に著者らのデータを基礎にして展開してきた。これら海馬領域(辺縁系)，大脳皮質，白質，基底核の 4 つが痴呆の発症にとって重要であると考えられる。松下[24]は，痴呆を主として障害を受けた部位に基づき，辺縁痴呆，皮質痴呆，白質

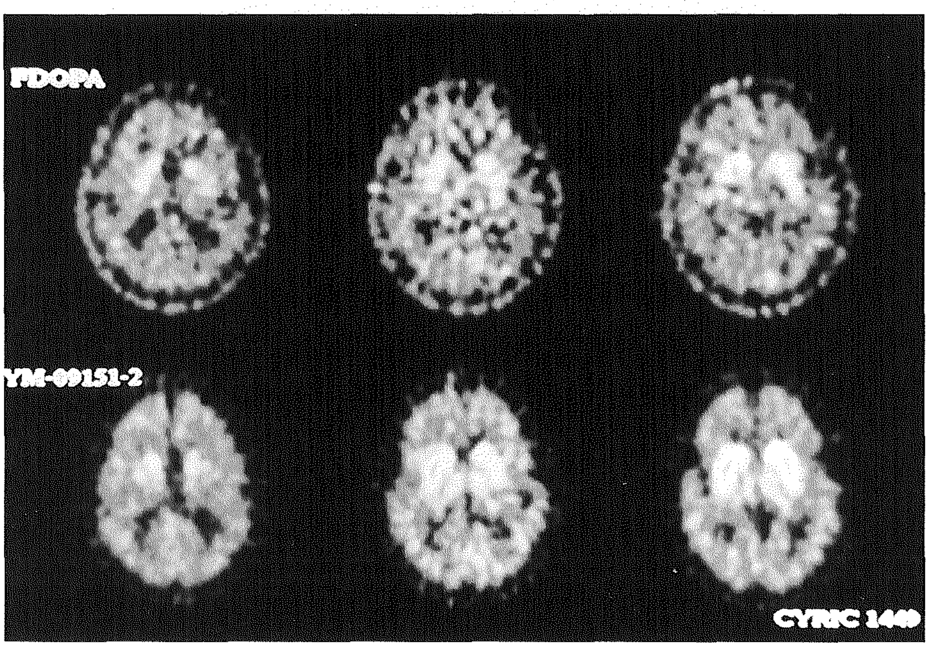


図 10　痴呆のドーパミン系
上段：ドーパミンの合成能，下段：D_2-ドーパミン受容体のイメージング。

痴呆，皮質下痴呆の4つに分類しているが，著者らは画像診断学的にこの分類を支持するものである。

研究を御指導いただいている東京大学教授の松下正明先生，杉下守弘先生，東北大学名誉教授の松澤大樹先生，東北大学教授の福田　寛先生に深謝いたします。

参考文献

1) Yamaura H, Itoh M, Kubota K, et al：J Gerontol **35**：492, 1980
2) Press GA, Amaral DG, Squire LR：Nature **341**：54-57, 1989
3) Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, et al：Mag Res Imag **8**：200-208, 1988
4) Yamaguchi S, Meguro K, Itoh M, et al：J Cereb Blood Flow Metab **13** (S1)：S10, 1993
5) Chase TN, Foster NL, Fedio P, et al：Ann Neurol **15** (S)：170-174, 1984
6) Meguro K, Doi C, Ueda M, et al：Neuroradiology **33**：305-309, 1991
7) Meguro K, Kiyosawa M, Ueda M, et al：J Cereb Blood Flow Metab **11** (S2)：S795, 1991
8) Zimmerman RD, Fleming CA, Lee BCP, et al：Am J Radiol **146**：443-450, 1986
9) Meguro K, Yamaguchi T, Hishinuma T, et al：Neuroradiololgy **35**：125-129, 1993
10) Meguro K, Sekita Y, Yamaguchi T, et al：Arch Gerontol Geriatr **14**：183-191, 1992
11) Meguro K, Hatazawa J, Yamaguchi T, et al：Ann Neurol **28**：378-383, 1990
12) 小野修一，松澤大樹，山田健嗣，ほか：日老医誌 **24**：236-334，1987
13) 目黒謙一，山口　智，土井智佳，ほか：厚生省長寿科学研究業績集，1993
14) 松下正明：病理と臨床 **1**(3)：459，1983
15) 目黒謙一，松下正明，吉田亮一，ほか：第4回日本老年精神医学会抄録集，1991
16) Meguro K, Ueda M, Yamaguchi T, et al：J Am Geriatr Soc **38**：1176-1182, 1990
17) Meguro K, Ueda M, Yamazaki H, et al：Sleep 1993 (in press)
18) 目黒謙一，及川陽子，菊地祐子，ほか：老年医学 **29**：325-335，1991
19) Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al：

Ann Neurol **31**：184-192, 1992
20) Itoh M, Hatazawa J, Ishiwata K, et al：J Cereb Blood Flow Metab **11** (S2)：S185, 1991
21) Itoh M, Meguro K, Fujiwara T, et al：J Cereb Blood Flow Metab **13** (S1)：S8, 1993
22) RANDOM SAMPLES (edited by Flam F)：Science, **259**：12 (Feb), 1993
23) Meguro K, Itoh M, Takase K, et al：J Cereb Blood Flow Metab **13** (S1)：S241, 1993
24) 松下正明：日内会誌 **79** (4)：69-73, 1990

ピック病の画像所見と鑑別診断

Brain Imaging and Differential Diagnosis of Pick's Disease

山形大学医学部精神神経科

川　勝　　　忍*

1．はじめに

ピック病は比較的稀な疾患で，臨床的にはアルツハイマー病との鑑別がもっとも問題となる。近年の画像診断法の進歩により，前頭葉の脳萎縮や脳循環代謝の低下を明らかにすることにより診断ができるようになってきた[1)-7)]。しかし一方で，これと類似の画像所見を呈するアルツハイマー病[2)-4)]あるいは他の変性型の痴呆もある。ここでは，著者らが検討した初老期痴呆103例のうち(**表1**)，前頭葉の脳萎縮あるいは局所脳血流量の低下がみられ，画像上，ピック病あるいはこれと鑑別が問題となった初老期痴呆例について臨床(**表2-①，②**)，画像所見(**表3**）について検討した。

表1　初老期痴呆対象症例（103例）の内訳

①	アルツハイマー病	68例
	（家族性発症	6例/2家系)
②	ピック病	7例
	（家族性発症疑い	2例/1家系)
③	どちらともいえない例	10例
④	ハンチントン病	11例/3家系
⑤	DRPLA	4例/2家系
⑥	Nasu-Hakola 病	1例
⑦	クロツフェルト・ヤコブ	2例

2．ピック病の臨床症状―滞続症状，脱抑制症状，環境依存症候群について

症例1[1)]は，弁当屋，旅館経営をしていたが，日に14，5回も20分から2時間の「運動」と称して（主に駅）出かけ，1日中歩き回り，旅館の仕事をしなくなった(行為面の滞続症状)。また，質問に関係なく同じ話を何回もし，『仙台から新幹線にのったとき，子供が社内販売の人にぶつかりそうになったんで，子供を抱き上げたら，子供の両親がびっくりして，私がこんな髪型しているもんだから暴力団に間違われそうないなったですよ。いや～，弁当屋は汽車はやくなるとダメですね～』という調子で滞続言語がみられた。また，65歳時，自発語著明減少，無表情，失禁など進行した状態でも，**図1**のように書字面では滞続症状が残存していた。

この症例では，初期から，風呂に入るのに服を着たまま入ったりした。その後の観察で，視覚的に「浴槽」が”入力”されると，自動的に，服を着ていようがいまいが，浴槽にはいってしまい他動的には容易に制止できないことが再現された。また，駅への「散歩」も駅弁屋として自動化された行動の発現と考えられた。

* Shinobu KAWAKATSU, M. D.: Department of Neuropsychiatry, Yamagata University School of Medicine, Yamagata.

表 2-①　ピック病が疑われた初老期痴呆

症例　年齢・性	診　断	発症年齢	罹病期間	長谷川式スケール	WAIS VIQ/PIQ	臨床症状/経過
1. K.S. 61歳・男	ピック病	59歳	2年	32.5	140/113	多動，多弁，脱抑制→寡黙，多動，失禁
2. I.O. 64歳・女	ピック病	62歳	2年	22.0	79/78	多幸症，脱抑制→寡黙，失禁
3. T.S. 61歳・男	ピック病	61歳	5年	8.0	—	寡黙，無関心→易怒性，失禁→死亡
4. T.U. 65歳・女	ピック病	64歳	1年	23.0	94/82	寡黙→食欲亢進，脱抑制→失禁，歩行困難
5. J.K. 73歳・男	ピック病	65歳	8年	23.0	—	徘徊→無表情，脱抑制，異食，失禁→剖検
6. Y.T. 51歳・女	ピック病	44歳	6年	30.5	78/66	動作緩慢，計算低下
7. O.K. 58歳・女	ピック病	55歳	1年	9.0<	—	心気，易怒性→無関心，無表情，寡黙
8. O.A. 67歳・男	ピック病疑い	65歳	2年	30.5	107/76	多動，多弁，易怒性→寡黙，無関心
9. T.N. 53歳・男	ピック病疑い	47歳	6年	19.0	87/82	幻聴→思考・動作緩慢→死亡

＊No. 2 と No. 7 は姉妹例

表 2-②　ピック病との鑑別が問題となった初老期痴呆

症例　年齢・性	診　断	発症年齢	罹病期間	長谷川式スケール	WAIS VIQ/PIQ	臨床症状/経過
10. U.M. 67歳・女	AD 疑い	62歳	5年	4.5	—	無関心，物忘れ，収集癖，多幸症，感覚失語，失禁
11. N.O. 61歳・女	AD 疑い	56歳	6年	24.0	83/94	物忘れ，多動，収集癖，食欲亢進，多幸症
12. M.M. 58歳・男	AD 疑い	54歳	4年	23.0	61/62	物忘れ，易怒性，無関心
13. F.S. 52歳・女	AD 疑い	50歳	2年	15.5	61/—	無関心→寡黙，失禁
14. A.I. 63歳・女	初老期痴呆	60歳	2年	—	—	寡黙，前屈姿勢→四肢硬直
15. T.I. 58歳・女	AD	57歳	1年	22.0	93/88	物忘れ→心気，失行失認
16. S.K. 58歳・女	初老期痴呆	57歳	1年	2.0	—	感覚失語，滞続言語？→左慢性硬膜下血腫
17. H.H. 77歳・男	初老期痴呆	64歳	13年	—	—	健忘失語，感覚失語→痴呆，ジャルゴン，易怒性
18. S.S. 54歳・女	AD 疑い	50歳	5年	—	—	物忘れ，健忘失語→痴呆，ジャルゴン，滞続言語？

—：施行不能

表 3　画像診断所見

症例	CT/MRI 萎縮部位 前頭葉 眼窩	／ 背外側	側頭葉（シルビウス）	頭頂葉	脳梁菲薄化	MRI-T_2 側脳室前角 PVH	SPECT 低下部位 前頭部 下部	／ 上部	側頭・頭頂部	EEG所見 基礎律動保持
1. K.S.	+++	+++	++	—	+++	++	++	+++	—	+
2. I.O.	+++	+++	++	+L	+++	+++	+++	+++	+	+
3. T.S.	++	++	++	+	++	++	++	++	++	+
4. T.U.	+	++	+	—	++	++	+++	++	—	+
5. J.K.	+++	+++	++	—	++	+++	/	/	/	+
6. Y.T.	+	+	+++	+L	+	++	++	+	+	+
7. O.K.	+	+	+++	+	/	/	/	/	/	+
8. O.A.	+	+	+	—	—	+	+	+	—	+
9. T.N.	+	+	++	—	/	/	—	—	—	+
10. U.M.	++	+	+++	—	++	++	++	+	+	+
11. N.O.	++	+	+	+	—	+	++	++	++	+—
12. M.M.	+	+	+	+	++	++	+	++	+	/
13. F.S.	—	—	+	—	++	—	++	++	++	+—
14. A.I.	++	+	++	+	/	/	++	++	++	—
15. T.I.	—	+	+	+	—	—	—	+	+	+
16. S.K.	—	+	++	—	—	—	+	+	—	+
17. H.H.	+	+	++L	+L	—	/	+	+	+L	—
18. S.S.	+	+	++	+	/	/	/	/	/	/

MRI, SPECT 所見（—：変化なし，+：軽度，++：中等度，+++：高度，/：未施行）

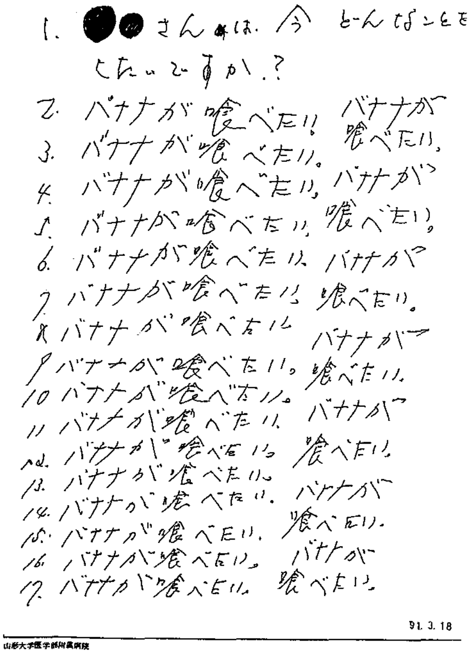


図１　症例１。自発語は減少が著明にもかかわらず，滞続書字がみられる。

症例２[8]では，床の継ぎ目を数えながら歩く，襖の鶴の絵を数える，など目に入るものを数えてしまい，一度始まると制止できないという症状がみられた。症例１，２とも，目に入る字を，会話と関係なく読んでしまうという症状もみられた。

以上のような症状は，頭頂葉に対する前頭葉の抑制の欠如として説明される「環境依存症候群[9]」と考えられ，ピック病のさまざまな行動異常を説明できると思われた。

３．局所脳血流量と脳波所見からみた鑑別

ピック病では，著明な前頭葉の萎縮にもかかわらず後頭部のアルファ波が末期まで保たれることが診断上の特徴とされてきた。著者らは，Xe-133-SPECT，脳波マッピングを組み合わせて診断・治療に利用している[10]。**図２-ａ**のように，ピック病典型例で前頭葉萎縮，前頭葉血流低下，後頭部アルファ帯域パワーの保持がみられる。これに対して，**図２-ｂ**のようにアルツハイマー病の典型例では，後方にやや強いびまん性脳萎縮，側頭葉・頭頂葉の血流低下，デルタ帯域パワーの前方での増加，アルファ帯域パワーの消失がみられ，まったく異なったパターンとなる。ところが，記憶障害の強さからはアルツハイマー病と考えられるが，多弁，脱抑制的傾向がみられる症例 No. 11 では，初期から側頭葉，頭頂葉だけでなく前頭葉の血流が低下し，アルファ帯域パワーは diffuse な分布であるが保持，前頭部にデルタ帯域パワーの増加で，典型的ピック病，アルツハイマー病の中間的パターンをとっていた（**図２-ｃ**）。

松本，松元[11]は，欲動的脱制止，Denkfaulhiet や滞続言語と思われる症状が一時期ではあるが出現したアルツハイマー病の例を報告しており，アルツハイマー病においてもピック病類似の症状が病巣の波及いかんによっては出現しうるが，視空間障害，構成失行が早期に出現し，全般性脳萎縮がみられる点をピック病と違うとした。また，このような症例でも，脳波上の徐波化はアルツハイマー病のパターンであったとしている。また，図２-②でアルツハイマー病の徐波が血流が保たれている部位に出現していることは，徐波の由来として，視床非特殊核や脳幹など[11]の深部が想定され比較的健常な部位に投射していると考えられた。

４．ピック病の MRI 所見について[12]

MRI の T_2 強調画像では，**図３-ａ**のように側脳室前角周囲の高信号域がみられ，ピック病の前頭葉白質の変性の所見[12)13]として重要と思われた。なお，剖検例の症例 No. 5 ではこのような所見の対応する部位にグリオーゼが著明であった。この所見は，**図３-ｂ**のアルツハイマー病では側脳室後角よりに脳室周囲の高信号が目立つとの対照的であった。また，**図３-ｃ**のように前頭葉萎縮がナイフの刃状でない，いわゆる generalized variant[14] に相当しそうな例でもこの所見はみられた。

５．おわりに

以上，ピック病の臨床症状，画像所見をまとめると**表４**のようになる。最近は，前頭葉症状，画像上前方型の障害がみられる例をピック病とは別[15]に，あるいは含めて[16] frontal lobe dementia とする考えが提唱されている。また，緩

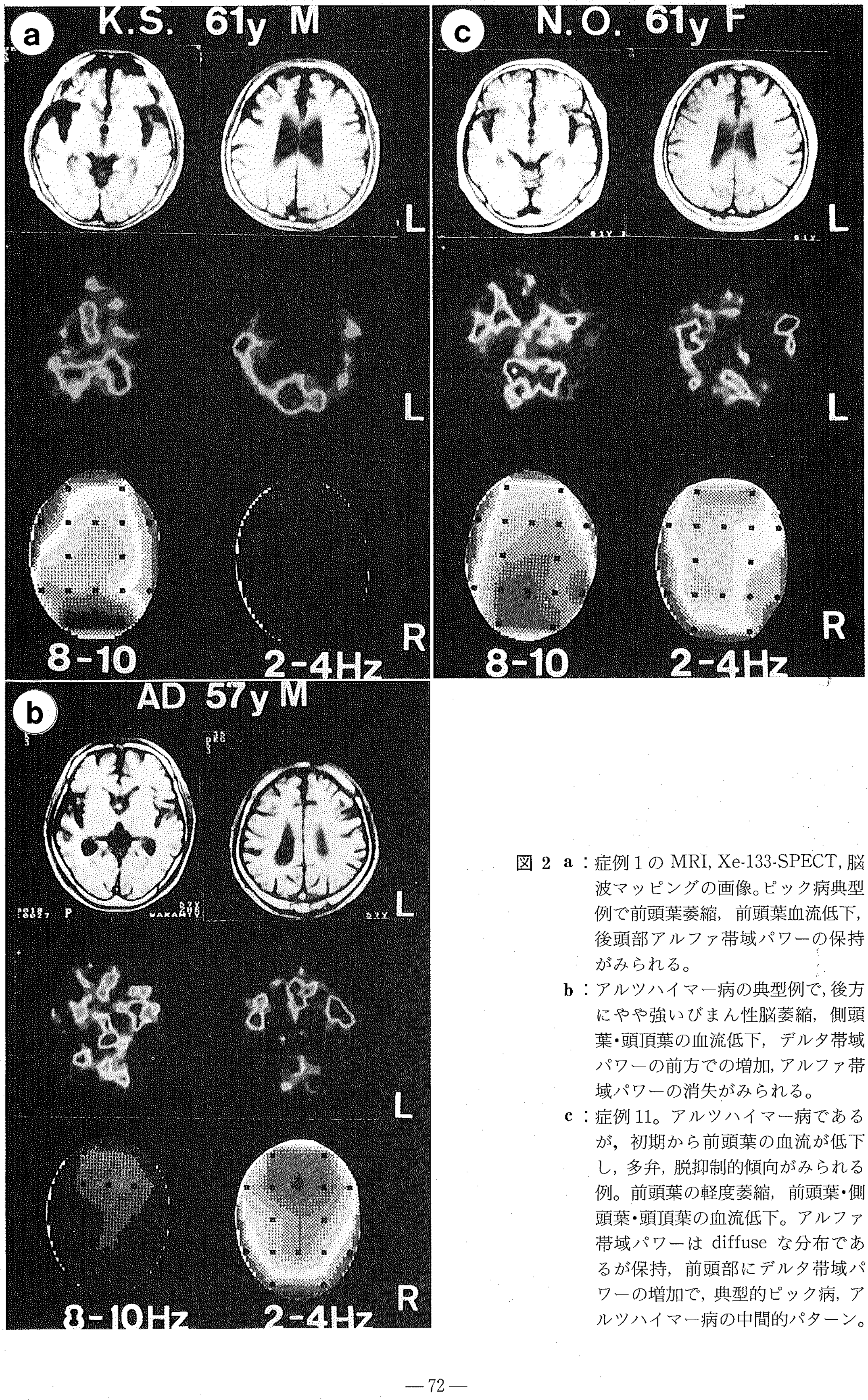


図 2 a：症例 1 の MRI, Xe-133-SPECT, 脳波マッピングの画像。ピック病典型例で前頭葉萎縮，前頭葉血流低下，後頭部アルファ帯域パワーの保持がみられる。

b：アルツハイマー病の典型例で，後方にやや強いびまん性脳萎縮，側頭葉・頭頂葉の血流低下，デルタ帯域パワーの前方での増加，アルファ帯域パワーの消失がみられる。

c：症例 11。アルツハイマー病であるが，初期から前頭葉の血流が低下し，多弁，脱抑制的傾向がみられる例。前頭葉の軽度萎縮，前頭葉・側頭葉・頭頂葉の血流低下。アルファ帯域パワーは diffuse な分布であるが保持，前頭部にデルタ帯域パワーの増加で，典型的ピック病，アルツハイマー病の中間的パターン。

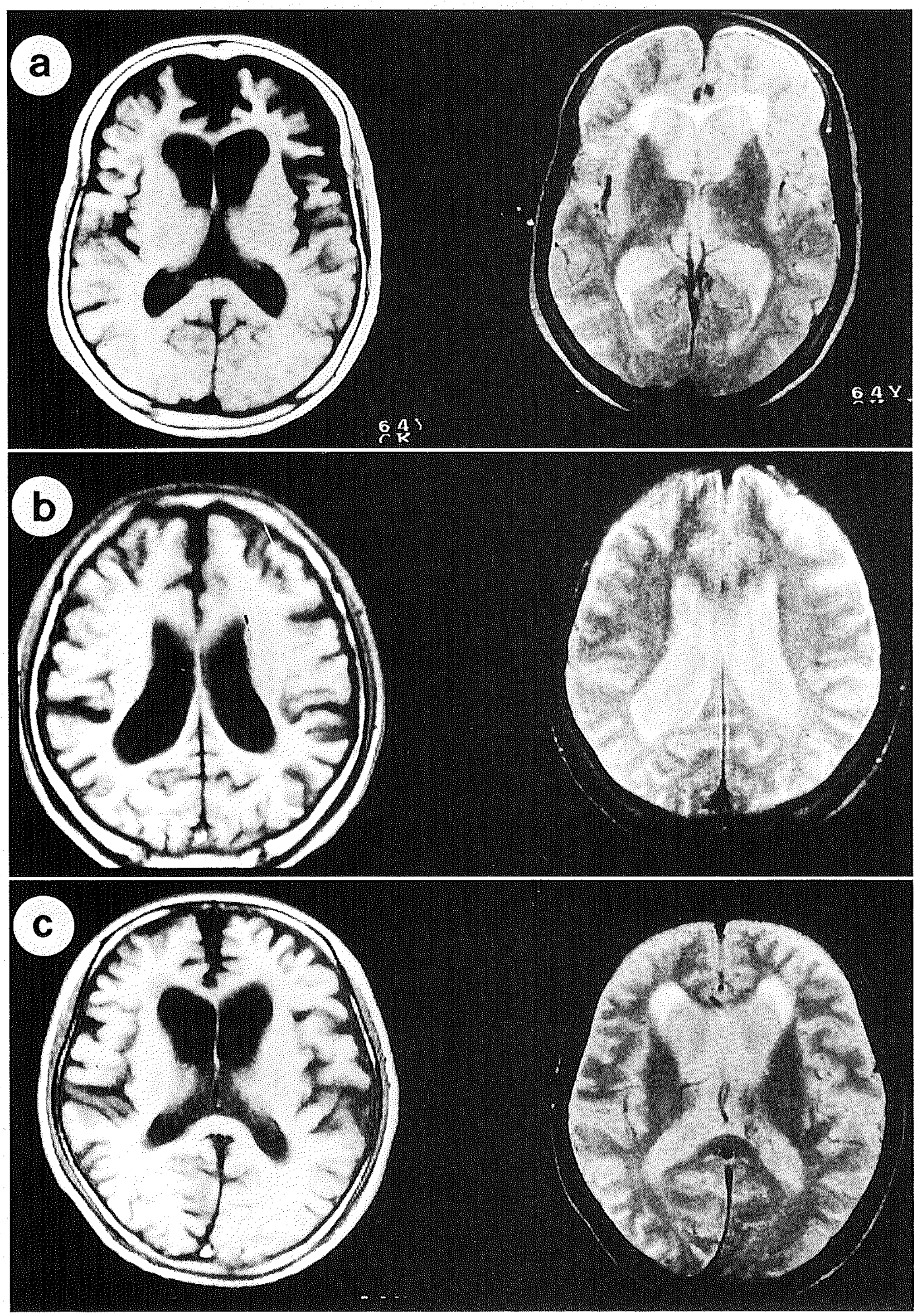


図 3 **a**：症例 2，ピック病。MRI・T_2 強調像で側脳室前角周囲に両側性に高信号域。
b：アルツハイマー病例。図 2-b と同一症例。側脳室後角よりに脳室周囲の高信号域。
c：症例 3，ピック病。前頭葉皮質の萎縮は症例 1 のようにナイフの刃状ではないが，側脳室前角周囲の高信号域が症例 2 同様にみられる。

表 4　ピック病とアルツハイマー病の鑑別

	アルツハイマー病	ピック病
高次脳機能	頭頂葉症状	前頭葉症状
脱抑制	−〜＋	＋＋
環境依存症候群	−〜＋	＋
神経症状	錐体外路症状	末期までなし
CT/MRI	びまん性萎縮	前頭葉・側頭葉萎縮
T_2 強調像	(側脳室後角周囲の高信号)	側脳室前角周囲の高信号
脳梁菲薄化	脳梁幹後部	全般性
SPECT/PET	後方型	前方型
脳波	前方の徐波化	後方のアルファ波保持

徐進行性失語[17]もピック病の一つの表現型として問題にされている。画像診断の進歩により，ピック病の典型例の診断は容易になってきたが，今後さらに病理学的検索を含めて，ピック病とその周辺疾患を検討していく必要がある。

文　献

1) 川勝　忍，ほか：診断が困難であった Pick 病の臨床例．臨床精神医学 **16**：1823-1832, 1987
2) 川勝　忍，ほか：初老期痴呆における脳血流分布のパターンとその縦断的検討．精神科治療学 **4**：1267-1277, 1989
3) Kawakatsu S, et al：Regional cerebral blood flow in primary degenerative dementia：clinical subgroups and SPECT patterns. In *Frontiers of Alzheimer Research* (edited by Ishii T), Elsevier Science Publishers B. V. 1991, p 45-54
4) 川勝　忍，十束支朗：アルツハイマー型痴呆における SPECT．医学のあゆみ **158**：474-476, 1991
5) 一宮　厚：一次性変性痴呆のポジトロン CT．老年期痴呆研究会誌 **3**：191-194, 1989
6) 伊藤直樹，安村修一，横尾智子，ほか：ピック病の臨床および画像診断．老年期痴呆研究会誌 **4**：55-59, 1990
7) 田辺敬貴，中川賀嗣，池田　学，ほか：痴呆疾患における行為障害．老年精神医学雑誌 **3**：261-272, 1992
8) 川勝　忍，佐川勝男，十束支朗，ほか：強迫的数え現象がみられたピック病の1例．第14会日本神経心理学会，1989
9) Lhermitte F：Human autonomy and the frontal lobes. Part II：Patient behavior in complex and social situations：The "Enviromental Dependency Syndrome". Ann Neurol **19**：335-343, 1986
10) 篠原正夫，川勝　忍，森信　繁，ほか：フォゾスチグミン経口投与前後におけるアルツハイマー型痴呆患者の局所脳血流量および脳波パワースペクトルの変化．臨床精神医学 **20**：1589-1595, 1991
11) 松本秀夫，松元寛仁：Alzheimer 病と Pick 病における脳波像の変遷とその病理学的背景．III．病理所見と脳波像の対応．神経進歩 **23**：1237-1246, 1979
12) 川勝　忍，十束支朗：アルツハイマー型痴呆とピック病と MRI．老年精神医学雑誌 **3**：412-421, 1992
13) 川勝　忍，小山秀樹，佐川勝男，ほか：ピック病における脳梁の形態学的検討．第30回日本神経学会，1989
14) Munoz-Garcia D & Ludwin SK：Classic and generalized variant of Pick's disease：A clinicopathological, ultrastructual, and immunocytochemical comparative study. Ann Neurol **16**：467-780, 1984
15) Gustafson L, Brun A & Risberg J：Frontal lobe dementia of non-Alzheimer type. In *Advances in Neurology.* Vol 51 (edited by Wurtman RJ, et al), Alzheimer's disease, 1990, pp 65-71
16) Neary D & Snowden AJS：Dementia of the frontal lobe type. In *Frontal Lobe Function and Dysfunction* (edited by Levin HS, Eisenberg HM & Benton AL), Oxford, 1991, pp 304-317

17) 加藤　正，辻　正保，小笠原有美，ほか：”Slowly progressive aphasia without generalized dementia” または「痴呆なき痴呆」の神経心理学的研究―自験6症例の検討―．神経心理学 **7**：164-169，1991

痴呆患者の脳血流酸素代謝

Cerebral Circulation and Oxygen Metabolism in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease

秋田県立脳血管研究センター
放射線医学研究部/主任研究員
畑　澤　　順*

1．はじめに

痴呆患者の脳循環や代謝は，Kety-Schmidt 法を用いた全脳平均の測定に始まり[1]，ここ十年間は positron emission tomography (PET) による脳局所の循環代謝異常が研究されている。痴呆性疾患のなかでも，脳の障害部位が異なること，臨床症状の進行とともに血流代謝の低下が進行すること，さまざまな刺激負荷を加えると低下していた神経細胞の活動が増し，神経細胞の完全な脱落以前に，低活動状態の細胞が存在することが明らかになってきた[2]。

痴呆患者の脳血流量と酸素消費量は明らかに低下する。しかし，血流の低下が先に起こるのか，それとも神経細胞の脱落（変性であれ梗塞であれ）が先行し，それにひき続いて血流の低下が起こるのかを調べた研究は少ない。英国 Hammersmith Hospital Group は，PET と酸素平衡時吸入法を用いて 22 例の痴呆患者の血流酸素代謝を測定した。変性型，脳血管型のいずれでも，血流と酸素代謝は平衡して低下しており，痴呆患者の脳では低還流状態には陥っていないと報告した[3]。

彼らの報告後，平衡時吸入法による酸素消費量の定量的測定が改良され[4]，また，PET 装置の分解能が著しく向上した。われわれは，これらの改善された装置とより正確な方法により，痴呆患者の脳における血流酸素代謝を再評価した。また，Hammersmith Hospital Group の研究には含まれなかった血液量の測定を行った。本研究では，痴呆患者の脳では酸素の供給不足は起こっているのか否かを検討した。

2．対象と方法

痴呆患者 16 例（男 9 例，女 7 例，平均年齢 58.1±4.1）および健常者 8 例（男 4 例，女 4 例，平均年齢 58.3±4.2）を対象とした。痴呆の診断は，DSM-III[5]，長谷川式簡易知能スケール[6]で行った。また，臨床経過（脳血管障害の既往の有無，神経脱落症状の有無など），Hachinski の分類[7]，頭部 CT 所見（全例），脳血管造影（9 例）に基づいて行った。16 例中 8 例はアルツハイマー型（男 3 例，女 5 例，平均年齢 58.5±3.8），8 例は脳血管型（男 5 例，女 3 例，平均年齢 58.1±4.5）と分類された。

PET 装置は，HEADTOME III を用いた。空間解像力は断層面で 10 mm，体軸方向に 12 mm である。被験者は，Oxygen-15 標識一酸化炭素，二酸化炭素，酸素を順次吸入し，脳内の放射能が一定になった後，撮像した。撮像中，数回の動脈血を採取し，放射能濃度，酸素分圧，

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

表 1 健常者群，アルツハイマー型痴呆群，脳血管型痴呆群の大脳半球皮質平均血流量，血液量，酸素消費量，酸素抽出率

	血流量 (ml/100 ml/min)	血液量 (ml/100 ml)	酸素消費量 (ml/100 ml/min)	酸素抽出率
健常者群	41.8±3.8	3.26±0.34	2.69±0.40	0.386±0.049
アルツハイマー型痴呆群	26.2±5.2*	2.55±0.33*	2.14±0.27*	0.501±0.057*
脳血管型痴呆群	29.6±5.6*	3.17±0.51	2.19±0.38	0.460±0.078

*：$p<0.05$

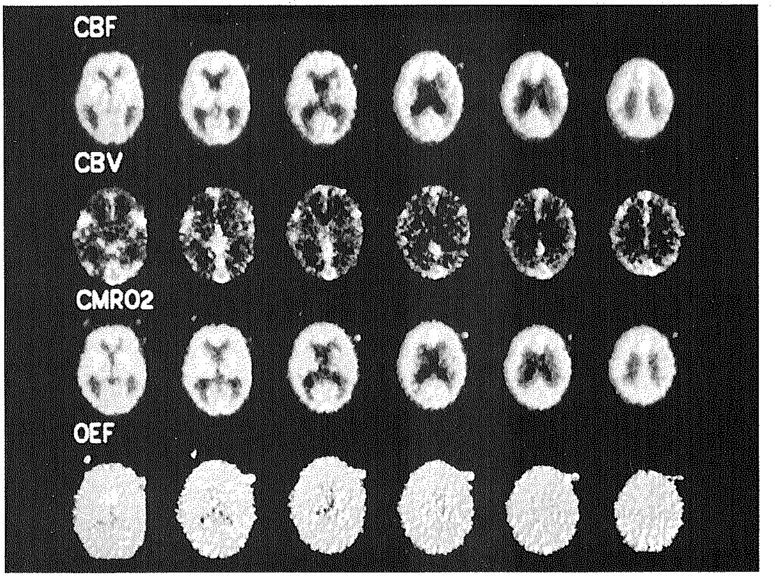


図 1 アルツハイマー型痴呆例の脳血流量，血液量，酸素消費量，酸素抽出率の画像

図 2 の脳血管型痴呆に比べ酸素抽出率が上昇し，血液量は低下している。

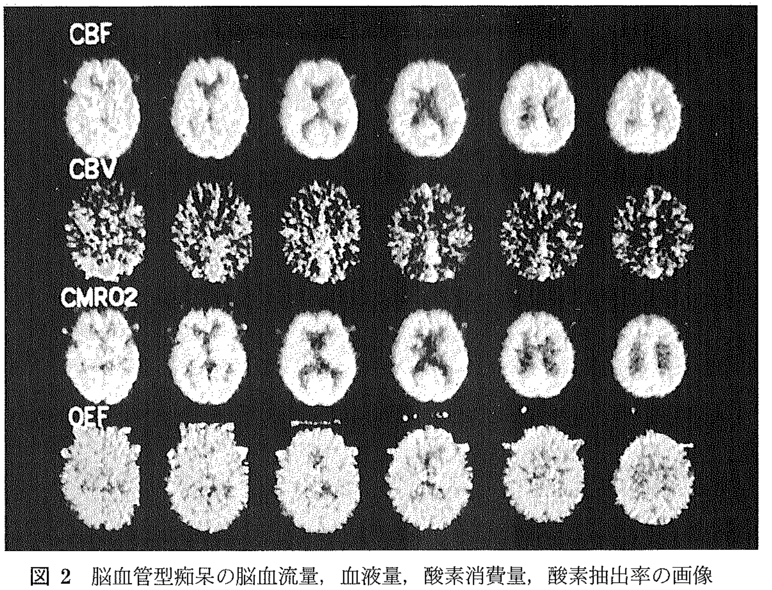


図 2 脳血管型痴呆の脳血流量，血液量，酸素消費量，酸素抽出率の画像

血流の低下はあるが，血液量は低下していない。

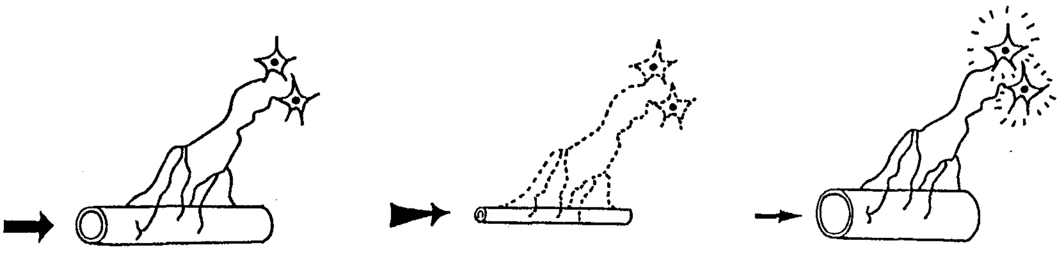


図 3　痴呆患者の脳循環病態―仮説―

正常脳ではさまざまな血流調節機構が働いており，神経細胞から脳内血管への投射線維もその一つである(**A**)。アルツハイマー型痴呆では，血管拡張性に働くアセチルコリン作動性神経系の障害により血管収縮の状態になっており，酸素代謝に先行して血流量の低下が起こる(**B**)。脳血管型痴呆では，血流の低下に際して血管拡張性の代償機構が働く（**C**)。

二酸化炭素分圧，ヘモグロビン濃度を測定した。組織放射能濃度と血液中の放射能濃度から，脳局所血流量，血液量，酸素摂取率，酸素消費量を測定した[4)]。撮像範囲は，小脳と橋を通る断面から半卵円中心を通る断面である。

3．結　　果

表1に健常者群，アルツハイマー型痴呆群および脳血管型痴呆群の大脳皮質平均血流量，血液量，酸素摂取率，酸素消費量を示す。アルツハイマー型痴呆では，脳酸素摂取率が健常者群に比べて有意に上昇していた。また，血液量は有意に低下していた。脳血管型痴呆群では，酸素消費量の有意の変化はなく，血流量の低下はあるものの血液量には変化がなかった。**図1**にアルツハイマー型痴呆の，**図2**に脳血管型痴呆の，脳血流量，血液量，酸素消費量，酸素摂取率の画像を示す。

4．考　　察

アルツハイマー型痴呆では，脳血流と酸素代謝は平衡して低下するという　Hammersmith Hospital Group の報告とは異なり血流の低下が酸素代謝の低下に比べてより進行しており，この不均衡は酸素摂取率の上昇として観察された。酸素摂取率の上昇は脳虚血時にみられる。この時，血管の拡張（血液量の増加）を伴っており，虚血に対する脳循環の代償機構が働いている。アルツハイマー型痴呆では，酸素摂取率の上昇が起こっているものの血液量は低下しており，脳虚血時の反応とは明らかに異なっている。アルツハイマー型痴呆では，マイネルト基底核からの投射系であるアセチルコリン作動性神経系の障害が起こる[8)]。アセチルコリンは，脳内微小血管内皮細胞のムスカリン受容体に結合して血管拡張性に働く[9)]。アルツハイマー型痴呆の血液量の低下はアセチルコリン作動性神経系の障害に伴う血管収縮であり，酸素代謝の低下より進行した血流障害の原因と考えられる。

Hammersmith Hospital Group は，脳血管型痴呆では酸素摂取率の上昇は認められず，したがって，脳組織が必要とする酸素の供給は低下していないと考えた[3)]。本研究でも，酸素摂取率の有意な上昇は認められず，この点では一致していた。しかし，脳血管型痴呆では血流量/血液量の比率が低下しており，血流の低下に対する相対的な血管拡張を意味しており[10)]，酸素摂取率の上昇には至らない程度の血流不足が生じていると考えられた。**図3**に，本研究から考えられるアルツハイマー型痴呆，脳血管型痴呆の脳循環の病態を示した。

文　　献

1) Dastur DK : Cerebral blood flow and metabolism in normal human aging, pathological aging, and senile dementia. J Cereb Blood Flow Metab **5** : 1-9, 1985
2) Rapoport SI : Positron emission tomography in Alzheimer's disease in relation to disease pathogenesis : A critical review.

Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews **3**：297-335, 1991

3) Frackowiak RSJ, et al：Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia：a clinical and physiological study with oxygen-15 and positron emission tomography. Brain **104**：753-778, 1981

4) Lammertsuma AA, et al：Correction for the presence of intravascular oxygen-15 in the steady state technique for measuring regional extraction ratio in the brain：2. Results in normal and brain tumor and stroke patients. J Cereb Blood Flow Metab **3**：425-431, 1983

5) American Psychiatric Association：“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1980

6) 長谷川和夫，ほか：老人の痴呆検査スケールの一検討．精神医学 **16**：965-969，1974

7) Hachinski VC, et al：Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol **32**：632, 1975

8) Rossor MN, et al：Neurochemical characteristics of early and late types of Alzheimer's disease. Br Med J **288**：961-964, 1984

9) Parnavelas JG, et al：Ultrastructural localization of choline acetyltransferase in vascular endothelial cells in rat brain. Nature **316**：724-725, 1985

10) Gibbs JM, et al：Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotidartery occlusion. Lancet **1**：182-186, 1984

脳血管性痴呆の成因と病態

Pathogenesis and Pathophysiology of Vascular Dementia

岩手医科大学医学部神経内科/教授

東　儀　英　夫*

1. 緒　言

脳血管性痴呆には，出血性病変によるものと虚血性病変によるものがある。虚血性病変による痴呆には，脳梗塞発作に伴う局在性病変によって起こる場合と，大脳白質を主とする，散在性あるいはびまん性変化による場合がある。ここでは，後者を Binswanger 型脳血管性痴呆 (vascular dementia of the Binswanger type：VDBT) と呼び，その病態について Alzheimer 型老年痴呆 (senile dementia of the Alzheimer type：SDAT) と対比しつつ述べ，その成因として血圧変動の重要性について述べる。

2. Leukoaraiosis と痴呆

MRI・T_2 強調画像における境界不鮮明な，散在性あるいはびまん性の大脳白質病変は leukoaraiosis と呼ばれている。leukoaraiosis には，側脳室周辺にのみみられる場合 (periventricular hyperintensity：PVH) と半卵円中心にも変化が広がっている場合 (leukoaraiosis in the centrum semiovale：LACS) がある。

PVH と LACS を比較すると，LACS のほうがやや年齢が高いが，risk factors の頻度には差がない。SPECT を行った例について，小脳に対する大脳半球各部位の IMP uptake ratio を比較すると，controls≧PVH≧LACS の順に IMP uptake ratio が低下する傾向がみられたが，有意ではなかった。PVH, LACS のそれぞれについて痴呆の有無で分けると，痴呆例の頻度は，PVH よりも LACS の方が高い。PVH 例および LACS 例のいずれにおいても，痴呆例の方が年齢が高い。PVH 例のうち痴呆のない例では IMP uptake の低下はみられず，痴呆例では頭頂部でのみ有意の低下がみられ，Alzheimer 型老年痴呆に類似していた。一方，LACS でも非痴呆例では IMP uptake は保たれており，痴呆例では，VDBT に類似して，前頭部においてのみ有意の低下が認められた。以上のように，PVH と LACS における痴呆の間に脳血流分布上の差異が認められたが，その意義は，今後さらに検討を要する。

3. 脳循環・脳波

SDAT は，側頭・頭頂葉につよい血流低下を特徴とするのに対し，VDBT では，前頭葉の血流低下がつよい[1]。一方，脳波所見では，δ 波，θ 波の増加，α 波，β 波の減少などの変化が SDAT では前頭部につよく，VDBT では，よりびまん性に認められた。SDAT において，脳循環所見と脳波所見に差異が認められた理由と

*Hideo TOHGI, M. D.：Professor and Chairman, Department of Neurology, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka.

して，SDAT では，視床の変性がかなり高頻度に認められることが報告されており，その影響が脳波に表れているとも考えられる。SDAT における間脳，脳幹諸核の病変とその臨床的意義について検討する必要があろう。

4．髄液神経伝達物質

SDAT では，ドーパミン系，ノルエピネフリン系，セロトニン系などに障害があることが病理学的に知られている。髄液モノアミン系物質の濃度をみると，SDAT において MHPG の上昇，dopamine の低下がみられるのに対し，VDBT では dopamine の上昇，HVA, 5-HIAA の低下がみられた[2]。アミノ酸では，SDAT において glutamate, aspartate の低下がみられたのに対し，VDBT では，SDAT よりも程度は小さいが，glutamate, aspartate の低下のほか，GABA の低下も認められる[3]。この所見は，SDAT では，大脳皮質の GABA 系 intrinsic neurons の障害が比較的軽度であることを示唆しているのかもしれない。また，SDAT, VDBT ともにセロトニンの低下も認められる[4]。

5．血圧の日内変動

VDBT の成因として，変動の激しい高血圧が重要である。ただし，対照例にみられる夜間の血圧低下がみられないのが特徴である[5]。また，最も低い時の血圧は，自動調節能の範囲（普段の血圧の約 70%）以下に低下することはほとんどない。しかし，動脈硬化が強い場合に，血圧低下がどのような意義があるかは今後の問題である[5]。

6．結　　語

VDBT における病態について，SDAT と対比しつつ検討し，その成因として血圧変動の重要性について述べた。主要病変からみると，SDAT は皮質痴呆，VDBT は皮質下痴呆に分類しうる。しかし，SDAT においても皮質下諸核の機能低下が臨床症状に及ぼす影響は少なくないと考えられる。

参考文献

1) Tohgi H, Chiba K, Sasaki K, Hiroi S & Ishibashi Y : Cerebral perfusion patterns in vascular dementia of Binswanger type compared with senile dementia of Alzheimer type : A SPECT study. J Neurol **238** : 365-370, 1991
2) Tohgi H, Ueno M, Abe T, Takahashi S & Nozaki Y : Concentrations of monoamines and their metabolites in the cerebrospinal fluid from patients with senile dementia of the Alzheimer type and vascular dementia of the Binswanger type. J Neural Transmission, **P-D sect 4** : 69-77, 1992
3) Tohgi H, Abe T, Takahashi S & Kimura M : A selective reduction of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimers type dementia compared with vascular dementia of the Binswanger type. Neurosci Lett **141** : 5-8, 1992
4) Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Kimura M, Takahashi J & Kikuchi T : Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer type dementia. Neurosci Lett **141** : 9-12, 1992
5) Tohgi H, Chiba K & Kimura M : Twenty-four hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. Stroke **22** : 603-608, 1991

痴呆評価スケールの機能

The Function of Dementia Evaluation Scale

聖マリアンナ医科大学神経精神科/主任教授

長谷川 和 夫*

1．まえがき

痴呆の診断に当たって，その中心症状である記憶・知能障害を正確に評価することは，第一に重要な意義をもつ。ところで記憶・知能障害は，本質的にマイナスの症状あるいは欠陥として表現される。たとえば，発熱，発疹，疼痛，幻覚，興奮などといった突出するプラスの症状ではない。しかもあるイベントに遭遇したときに想い出せなかったり，できなかったというようにevent-relatedであることが特徴である。そこで臨床場面で，ある一定のeventを作ってマイナスの症状が出るか否かを評価しなければならないことになる。これが痴呆評価スケールに期待される機能である。

2．痴呆評価スケールの条件

長谷川らは，痴呆診査スケールの条件として次の6点をあげている。すなわち，①できるだけ短時間で施行できること。②回答には制限時間がないことが望ましい。③動作性検査は老人には不向きであること。④できるかぎり視覚的検査は避けること。⑤集団検査ではなく個別的検査であること。⑥知的機能の正常な老人なら回答できるが，痴呆性老人には回答が困難な設問群であること。

従来，作成されている痴呆評価スケールは，これらの条件を満たすことを目標にして作られているといえよう。Goldfard (1960) によるMental Status Questionnaire (MSQ)，長谷川ら（1974）による長谷川式簡易知能評価スケール（HDS），Folstein ら（1975）によるMini-Mental State Examination (MMSE)，大塚ら（1985）による国立精研式痴呆スクリーニングテストなどが発表されている。このうちHDSは本邦でもっとも広く使用されているが，その設問項目のなかで現代社会に適合しないものがあることや，施行上の問題点をもつものがあるために設問項目を再構成し，問題点を補って改訂・長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R) が作成された（加藤ら，1991)。

3．改訂・長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) について

HDS-R は**表1**に示すように9の設問項目より構成され，最高点は30である。あとで述べる妥当性の検討によって確認されているが，20点以下は痴呆の疑いをもってよい。

HDS-R の検出力および妥当性の検討は，痴呆患者95名(平均年齢75.26±8.58)，非痴呆の老人62名（平均年齢76.94±8.05）につき本ス

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

表 1　改訂・長谷川式簡易知能評価スケール

No.	質問内容		配点	記入
1.	お歳はいくつですか？（2年までの誤差は正解）		0　1	
2.	今日は何年の何月何日ですか？ 何曜日ですか？（年月日、曜日が正解でそれぞれ1点ずつ）	年	0　1	
		月	0　1	
		日	0　1	
		曜日	0　1	
3.	私達が今いるところはどこですか？（自発的に出れば2点、5秒おいて、家ですか？ 病院ですか？ 施設ですか？の中から正しい選択をすれば1点）		0　1　2	
4.	これから言う3つの言葉を言ってみてください。あとでまた聞きますのでよく覚えておいてください。（以下の系列のいずれか1つで、採用した系列に○印をつけておく。）1：a)桜　b)猫　c)電車　2：a)梅　b)犬 c)自動車		0　1 0　1 0　1	
5.	100から7を順番に引いてください。（100－7は？ それからまた 7を引くと？ と質問する。最初の答が不正解の場合、打ち切る。）	(93)	0　1	
		(86)	0　1	
6.	私がこれから言う数字を逆から言ってください。(6-8-2、3-5-2-9)（3桁逆唱に失敗したら打ち切る。）	2-8-6	0　1	
		9-2-5-3	0　1	
7.	先ほど覚えてもらった言葉をもう一度言ってみてください。（自発的に回答があれば各2点、もし回答がない場合、以下のヒントを与え正解であれば1点。）a)植物　b)動物 c)乗り物		a：0　1　2 b：0　1　2 c：0　1　2	
8.	これから5つの品物を見せます。それを隠しますので何があったか言ってください。（時計、鍵、タバコ、ペン、硬貨など必ず相互に無関係なもの。）		0　1　2 3　4　5	
9.	知っている野菜の名前をできるだけ多く言ってください。（答えた野菜の名前を右欄に記入する。途中で詰まり、約10秒待ってもでない場合にはそこで打ち切る。）5個までは0点、6個＝1点、7個＝2点、8個＝3点、9個＝4点、10個＝5点		0　1　2 3　4　5	

満点：30
カットオフポイント：20/21（20以下は痴呆の疑いあり）

合計得点	

ケールを施行した。

各質問項目の正答率を痴呆群と非痴呆群について検討した結果，**表2**に示すように非痴呆群の正答率は非常に高く，痴呆群の正答率は単語の復唱を除いて概ね低いことが示された。これによりHDS-Rは痴呆の弁別に有効な設問項目で構成されていることが確認された。また，HDS-R得点と年齢との相関は0.01，教育年数との相関は－0.02であり，ほとんど相関関係がないことが確認された。

HDS-Rの平均得点は，痴呆群では13.93±3.91，非痴呆群では24.27±3.91で1％水準で統計的な有意差をみた。痴呆の重症度をReisbergらによるGlobal Deterioration Scale (GDS)によって評価したうえ，重症度別に平均得点を検討したが，軽度から高度に至る各群間で，**図1**に示すように有意差を示した。また，従来のHDSと新しいHDS-Rとの相関値は0.92，MMSEとの相関値は0.94と非常に高く，既存の痴呆スクリーニング・スケールとの並存的妥当性も高いものであった（**図2**）。

HDS-Rのsensitivityとspecificityに関し

表 2　HDS-R の各項目の正答率

	痴呆群	非痴呆群		痴呆群	非痴呆群
1　年齢	0.44	1.00	7　言葉の遅延再生		
2　日時の見当識			A）植　物　自然的な答	0.12	0.71
年	0.20	0.89	誘導による答	0.26	0.84
月	0.32	0.99	B）動　物　自発的な答	0.10	0.82
日	0.14	0.89	誘導による答	0.29	0.92
曜日	0.21	0.92	C）乗り物　自発的な答	0.09	0.36
3　場所の見当識			誘導による答	0.24	0.78
自発的な答	0.38	0.94	8　物品再生		
誘導による答	0.74	1.00	1 個以上	0.79	1.00
4　言葉の記銘			2 個以上	0.62	0.99
桜または梅	0.92	1.00	3 個以上	0.48	0.96
猫または犬	0.86	0.93	4 個以上	0.24	0.84
自動車または電車	0.84	1.00	5 個	0.03	0.43
5　計算			9　言語の流暢性		
100－7	0.62	0.94	6 個以上	0.38	0.93
100－7－7	0.21	0.58	7 個以上	0.28	0.82
6　逆唱			8 個以上	0.17	0.77
2-8-6	0.44	0.72	9 個以上	0.11	0.61
9-2-5-3	0.11	0.33	10 個	0.06	0.51

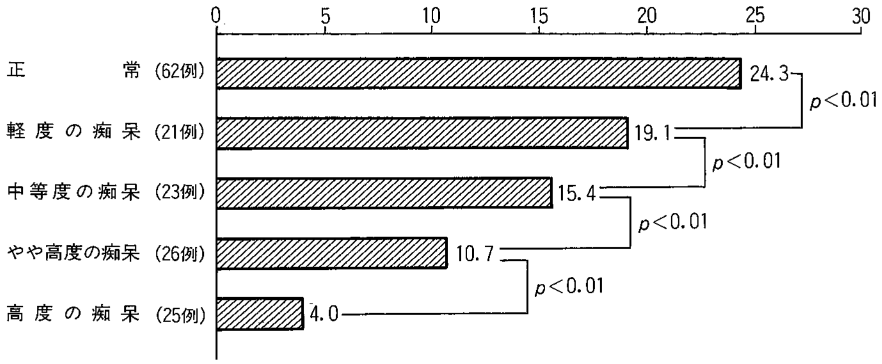


図 1　改訂・長谷川式簡易知能評価スケールの痴呆重症度得点

ては，カットオフポイントを 20/21 に設定した場合，sensitivity は 0.90，specificity は 0.82 となり，もっとも高い検出力があることが明らかとなった。ちなみに，従来の HDS ではカットオフポイントを 24/25 に設定した場合，sensitivity は 0.83，specificity は 0.82 であった。

4．あとがき

HDS-R は簡単なメモリースケールであるが，痴呆の補助スクリーニング法として優れた方法といえる。しかし，診査を受ける老人から充分な協力が得られないときには，誤った結果

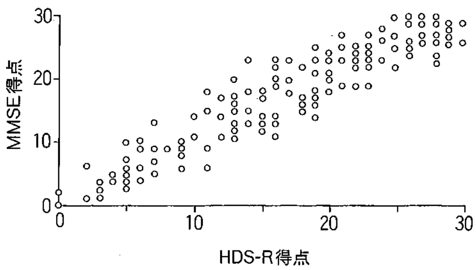


図 2　改訂・長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)　とミニメンタルステート (MMSE)　との相関

を出すことになる。また，うつ状態や感冒などのために体力が衰えているときには，実際の知的機能より低い得点を示すことがある。あくまで本スケールは，診断の補助的な役割をもつにすぎないことに留意する必要がある。また，施行をする場合には，「もの忘れ」のテストであることを説明して了解をとってから行うことが必要である。

参考文献

1) Folstein MF, Folsein SE & McHugh PR : "Mini-Mental State" ; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res **12** : 189-198, 1975
2) Goldfarb AI : Psychiatric disorders of the aged : symptomatology, diagnosis and treatment. J Am Geriatr Soc 8 : 698-707, 1960
3) 長谷川和夫，井上勝也，守屋国光：老人の痴呆診査スケールの一検討．精神医学 **16**：959-969，1974
4) 加藤伸司，下垣　光，小野寺敦志，植田宏樹，ほか：改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成．老年精神医誌 **2**：1339-1347，1991
5) 大塚俊男，丸山　晋，北村俊則，下仲順子，ほか：痴呆スクリーニング・テストの開発に関する研究．精神衛生研究 **32**：39，1985
6) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ & Crook T : The global deterioration scale (GDS) : An instrument for the assessment of primary degenerative dementia (PDD). Am J Psychiatry **139** : 1136-1139, 1982

第6回中部老年期痴呆研究会

The 6th 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.
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.
伊崎　公徳
Kiminori ISAKI, M. D.
伊藤　栄一
Eiichi ITOH, M. D.
植村　研一
Kenichi UEMURA, M. D.
太田　龍朗
Tatsuro OHTA, M. D.
大原健士郎
Kenshiro OHARA, M. D.
大原　　貢
Mitsugi ŌHARA, M. D.
笹原　　嘉
Yomishi KASAHARA, M. D.
葛原　茂樹
Shigeki KUZUHARA, M. D.
葛谷　文男
Fumio KUZUYA, M. D.
倉知　正佳
Masayoshi KURACHI, M. D.
杉田虔一郎
Kenichiro SUGITA, M. D.
高久　　晃
Akira TAKAKU, M. D.
高橋　　昭
Akira TAKAHASHI, M. D.
高守　正治
Masaharu TAKAMORI, M. D.
鳥居　方策
Hosaku TORII, M. D.
永井　　肇
Hajime NAGAI, M. D.
野村　純一
Junichi NOMURA, M. D.
濱中　淑彦
Toshihiko HAMANAKA, M. D.
廣瀬源二郎
Genjiro HIROSE, M. D.
満間　照典
Terunori MITSUMA, M. D.
森　　和夫
Kazuo MORI, M. D.
柳澤　信夫
Nobuo YANAGISAWA, M. D.
山下　純宏
Junko YAMASHITA, M. D.
山田　　弘
Hiromu YAMADA, M. D.
山本　纊子
Hiroko YAMAMOTO, M. D.
和賀　志郎
Shiro WAGA, 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

レボドパ長期治療
—パーキンソン病患者の現状—

Long-term Course of Parkinson's Disease with Levodopa Treatment : Consideration on Motor Symptoms and Dementia

国立療養所中部病院臨床研究部/室長

田　村　友　一*

1. はじめに

よく知られているように，Parkinsonの原著[1]では，パーキンソン病（以下，パ病と略）の知的機能に異常はないと記されているが，その後の臨床研究により，かなりの頻度で痴呆状態が出現することが明らかとなった。とりわけ，高齢パ病患者における知的機能障害の問題は無視できず，わが国でも最近，牛山ら[2]は，高齢者の代表的痴呆疾患としてアルツハイマー病，脳血管障害性痴呆とならんでパ病をあげているほどである。この背景として，レボドパの登場によりパ病患者の予後が格段に改善し，結果として，Parkinsonの時代には問題にすらならなかった症候に注意が寄せられるようになったことが考えられよう。そこで，著者の所属する施設におけるレボドパ服用中のパ病患者の実態を，運動症候とともに知的機能にも焦点をあてて，簡単に紹介することにする。

2. 対象患者

対象は，当院神経内科において治療中のパ病患者でレボドパ製剤を服用している者169名である。**図1**に示すように服用10年未満の者が過半数を占めるが，20年服用している者も4名いる。平均服用年数は7年弱である。平均年齢は67歳。

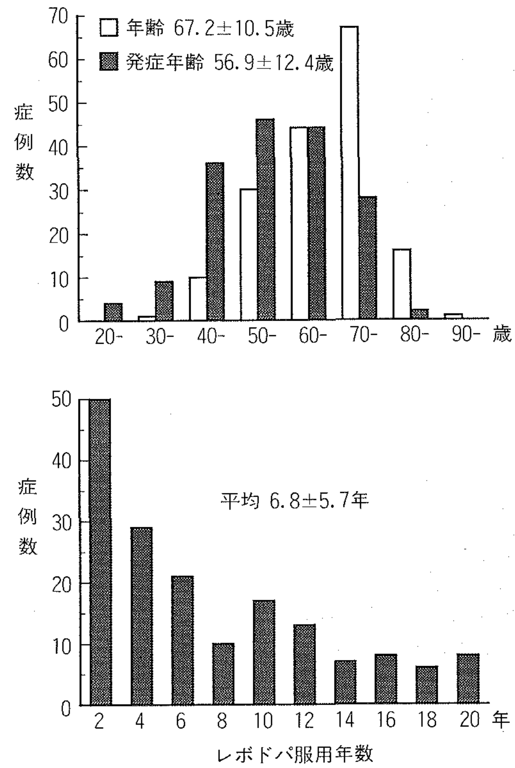


図1 対　　象

* Tomokazu TAMURA, M. D. : Chief, Division of Biochemistry, Department of Clinical Research, Chubu National Hospital, Obu.

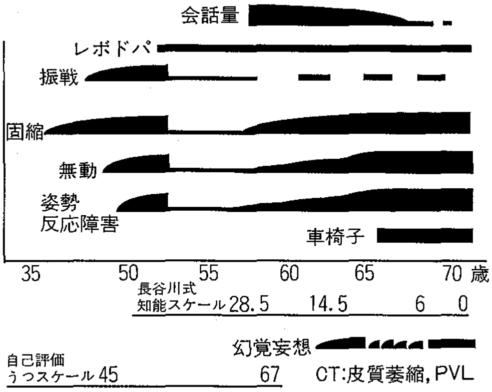


図 2 症例経過

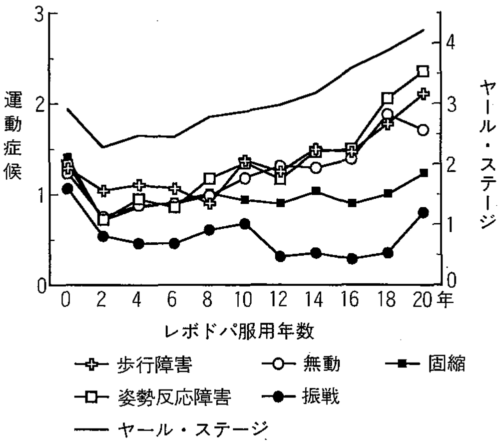


図 3 臨床症候の経時的変化

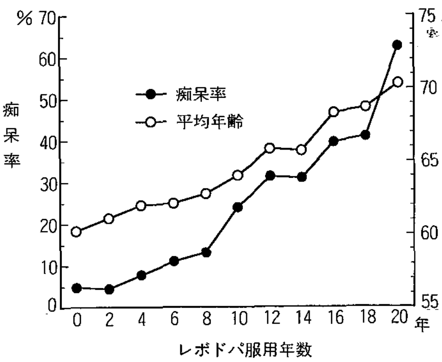


図 4 痴呆率

痴呆率は8年目頃から増加が急になり，16年目頃には40%に達する。レボドパ服用16年目の患者の平均年齢がグラフの右の軸で示すように69歳であるので，一般の同年齢人口に比べ，著しく痴呆率が高い。

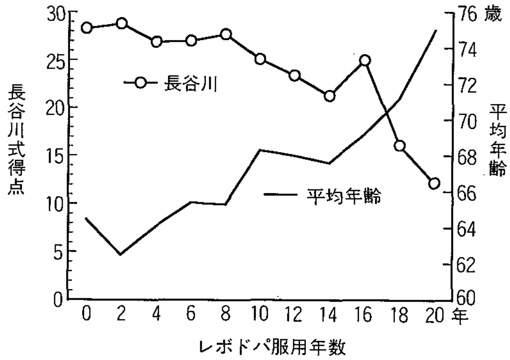


図 5 長谷川式簡易知能評価スケールの経年変化

平均して8年目頃から得点低下が明らかで，18年も経過すると15点ほどに低下する。18年経過した患者群の平均年齢が71歳程度であり，同年齢の一般人口に比べ著しく点数が低い。

3. 結　果

図2に，経過37年，レボドパ製剤服用年数20年の72歳女性患者の経過を示したが，このような経過がレボドパ製剤長期服用患者の，一つの典型的のように思われる。すなわち，レボドパの効果は6，7年もする頃から次第に減少し，固縮が再現し始める頃には緘黙傾向が目立つようになり，15年目で会話は失われる。8年目にうつ傾向（Zung Depression Scale 粗点）が強くなり，前後して幻覚妄想が出現し始めており，長谷川式スケールでみる限り，この頃から痴呆が認められ，13年ほどのゆっくりした経過でついに測定不能になっている。痴呆出現時期の頭部CTでは皮質萎縮と periventricular lucency が認められる。レボドパ製剤服用15，6年目には姿勢反応障害悪化のため臥床状態に陥っている。

a. 運動症候

図3に，169名のパ病患者の主要運動症候およびヤール・ステージの平均を経時的に示した。ただし，各症候の重みづけは，症候無しを0，軽度を1，中等度を2，重度を3として図の左の縦軸に表し，ヤール・ステージは右の縦軸に表した。振戦・固縮は，レボドパ投与により軽快した後その状態を維持するのに対し，無動・姿勢反応障害・歩行障害は緊密な関連を保って確実に悪化しており，12年目頃には投与開始時の重症度に戻り，16年目頃から悪化はさらに速まっている。

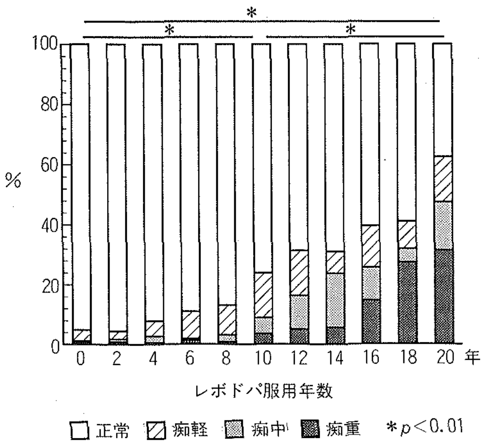


図 6 痴呆率

全体として痴呆率はほぼ直線的に増大するが，重度の痴呆化は16年目頃から目立つ。したがって，痴呆を認めることは多いが，かなり長い間その程度は軽度ないし中度に保たれる傾向がある。

b. 痴 呆

痴呆はレボドパ服用後6年目で10%に認められ，8年目あたりから増大傾向が強まり，10年で22%，16年でほぼ40%，20年目には6割を越える値になる(**図4**)。図には，服用年数で見た患者の平均年齢も記入した。たとえば，服用後20年目の患者の平均年齢は70歳，服用開始時のそれは61歳である。また，長谷川式簡易知能評価スケール（旧版）の結果を**図5**に示した。服用8年目を境に得点は直線状に低下している。図4と同じように患者平均年齢も描き加えてあるが，たとえば，18年目の患者の平均年齢が71歳で，長谷川式簡易知能評価スケール得点平均は15点になっている。ただ，重症度で見ると，服用16年目頃までは重篤な症例はさほど多くなく，むしろ，程度は軽度〜中等度で比較的保たれているといえる（**図6**）。

4. 考 察

レボドパ長期服用パ病患者の全般的特徴について，わが国では加瀬ら[3]，安藤ら[4)5)]がそれぞれ12年，16年まで詳細に論じているが，今回の調査もこれらの報告と同じく，振戦・固縮はかなり抑えられるものの姿勢反応・無動・歩行は直線的に悪化し，とくに16年目から目立つ結果となっている。

表 1 パーキンソン病における痴呆率

報告者	症例数	痴呆率	診断法
Gasper (1984)	32	56%	病理
Piccirilli (1984)		33%	病理
Rajput (1984)	138	9%	臨床
Brown (1984)	2,530	15〜20%	文献
Taylor (1985)	100	8%	臨床
安 藤 (1986)	122	17%	臨床/心理
Korczyn (1986)	133	38%	心理
井出下 (1988)	83	29%	心理
Mayeux (1988)	339	11%	臨床/心理
Ebmeier (1991)	136	24%	心理
西 松 (1991)	89	71%	心理

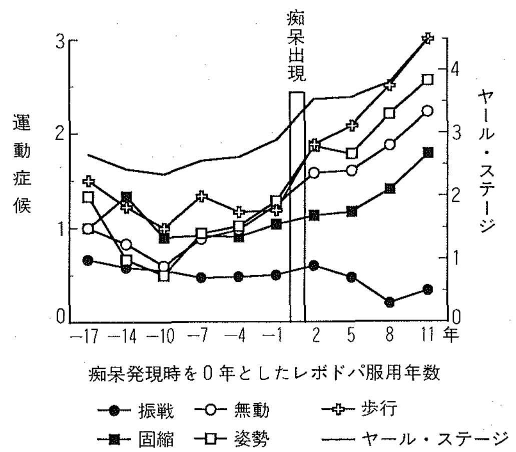


図 7 痴呆発現前後の症候変化

痴呆発現時期に無動，姿勢反応障害，歩行障害の悪化が明らかに大きい。これらを比較的反映するヤール・ステージも悪化の度が大きい。

痴呆は，図4に示したようにレボドパ服用16年目の痴呆率が40%，その群の平均年齢が69歳で，一般人口同年齢の痴呆率のほぼ4倍に達し，きわめて高頻度に出現する。**表1**にDSM-III による痴呆診断を使用した諸家の痴呆率を示す。かなりばらつきがあるが，臨床のみで痴呆を診断した報告で率は低く，逆に，最近の詳細な神経心理検査を使用した報告では高い傾向にある。概して25%前後と思われる。追跡調査[6)7)]では，経過が長くなるに従って痴呆率は急速に高くなり，10年目には30%を越すと報告されている。しかしながら，重症度からすると，図6で見たように比較的長い間程度は保たれる

ようである。

ところで，運動症候と痴呆との関連を**図7**に示すが，痴呆発現時期に無動・姿勢反応・歩行の悪化が目立っている。ことに姿勢反応・歩行でこの傾向が強く，比較的長くレボドパを服用しているパ病患者が痴呆を併発させた場合，臥床状態に陥る危険性が高いことを示唆する。この場合，レボドパ服用量減量の結果も考慮すべきであろうが，幻覚・妄想出現時の70%，不随意運動出現時の34%に比べ，痴呆発現時に減量した症例は14%で，痴呆そのもので運動症候が悪化する可能性は否定できないと考えられる。

5. おわりに

20年に及ぶレボドパ長期投与パ病の実態を報告した。従来の報告と同じく，姿勢反応障害・無動・歩行障害の悪化が目立った。痴呆は16年目で40%，20年目で60%に認められたが，比較的長い間程度は保たれる傾向にある。また，痴呆発現時期に運動症候も悪化の度を速めることが知られた。

文　献

1) 豊倉康夫：パーキンソン病の原著と全訳．東京，三共，1974，p 34
2) 牛山雅夫，ほか：パーキンソン病と関連疾患．最新医学 **85**：645-652，1992
3) 加瀬正夫，ほか：Parkinson 病の levodopa 療法による12年間の治療経過の解析．神経進歩 **28**：681-691，1984
4) 安藤一也：抗パーキンソン薬による長期治療の問題点．臨薬理 **18**：449-454，1987
5) 安藤一也：レボドパ．老年精神医学 **5**：365-370，1988
6) Rajput AH, et al：Epidemiological survey of dementia in parkinsonism and control population. In *Advances in Neurology* (edited by Hassler RG, Christ JF), Raven Press, New York 1984, Vol 40, pp 229-234
7) Biggins CA, et al：A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**：566-571, 1992

アルツハイマー病における脳 bFGF の局在について

Localization and Binding Sites of Basic Fibroblast Growth Factor in Alzheimer's Disease

金沢医科大学神経内科/教授

廣　瀬　源二郎*

1．はじめに

Alzheimer 型痴呆の特徴的病理所見は，側頭葉海馬，大脳皮質にみられる神経細胞脱落と老人斑，神経原線維変化である。このうち老人斑の形成は通常，変性過程による変化と考えられている。しかし，病理学的には鍍銀染色により老人斑内および周囲に神経突起の発芽，再生現象がみられ，dystrophic neurites として認識されていることから，老人斑の形成には一部再生過程による変化が関与していると考えられている。かかる神経再生・神経成長を促進するものとして種々の神経成長因子が知られており，Alzheimer 病の病因として，前脳基底野コリン作動性ニューロンに対して神経栄養因子活性を示すタンパク質 NGF, BDNF などの種々の神経成長因子の関与が推測され，多くの研究がなされてきている。

2．目　的

われわれは，これらの神経成長因子のなかで，中枢神経系に存在が確認されている線維芽細胞増殖因子 (FGF) に注目し，特に basic FGF の Alzheimer 型痴呆脳組織における局在および結合部位について詳細に検討した。

3．方　法

bFGF の局在を同定するため，bFGF の生物活性部位と特異的に結合する bFGF モノクローナル抗体 (bFM-1) を使用した。

4．研究方法

健常脳と Alzheimer 型痴呆の各 4 症例の側頭葉を使用した。脳組織はハーバード大学 Selkoe 教授の Alzheimer brain bank より供与された。

実験手順は次の 5 段階に分けて行った。

1）bFG-1 を一次抗体として，健常脳と Alzheimer 脳側頭葉を染色し bFGF の局在を検討した。

2）bFGF の結合状態，部位をしらべる目的で，bFGF ともっとも高い親和性を持つヘパリン (250 μg/ml) に脳組織を incubate した後，bFM-1 で染色を行った。

3）さらに bFGF の結合の程度を検討するため，0.15M, 1, 2M の NaCl を含む PBS で前処理後，bFM-1 で染色した。

4）ヘパリン前処理で溶出された bFGF の結合部位が正常に残存しているかをみるため，前処理後，bFGF (1 μg/ml) を滴下し，bFM-1 で染色した。

* Genjiro HIROSE, M. D.: Professor and Chairman, Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Kanazawa.

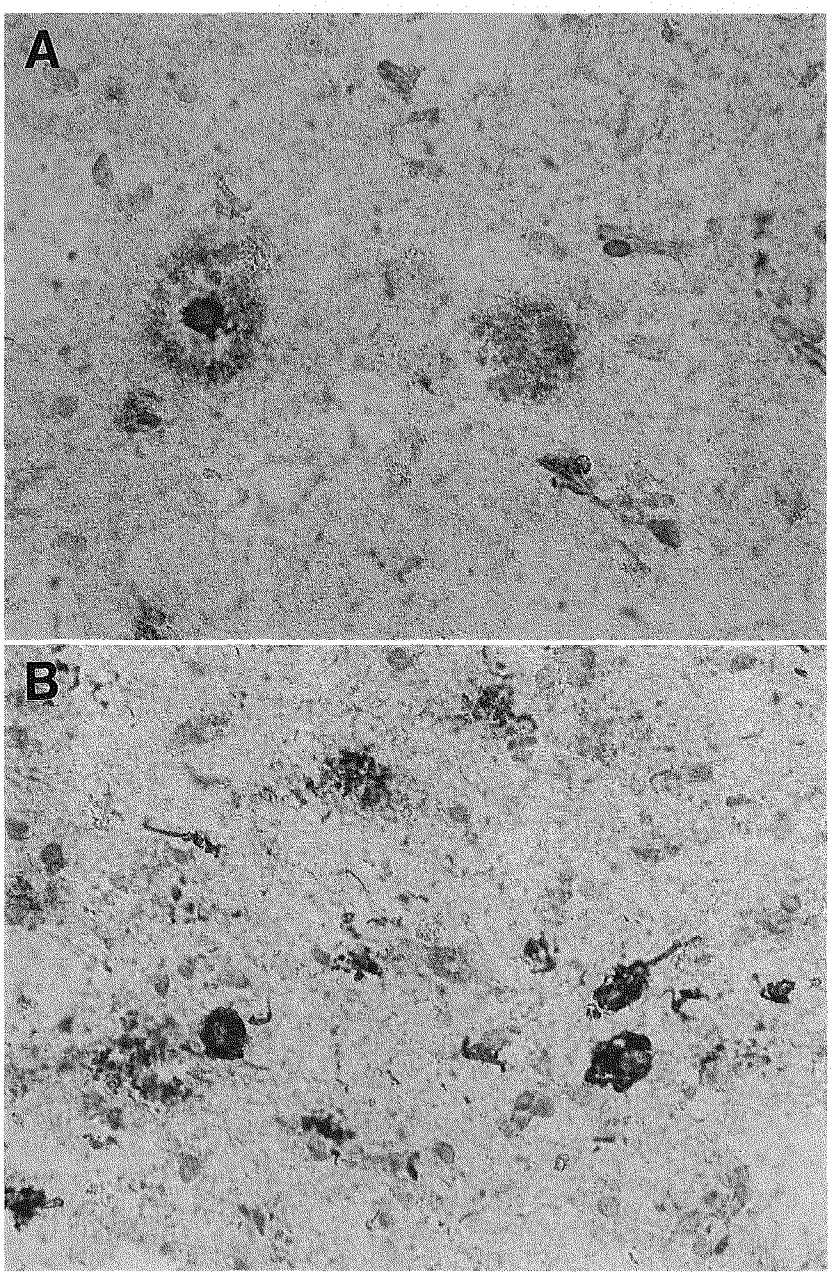


図 1　Alzheimer 病における bFGF の局在（bFGF 抗体 bFM-1 における免疫組織染色）

A：典型的老人斑（左）と原始老人斑（右）が染色されている。

B：同じ染色で神経原線維変化が著明にみられ，原始老人斑あるいは瀰漫性老人斑と思われる免疫活性が散在性にみられる。

5）bFGF との結合が予想される細胞外基質である heparan sulfate proteoglycan (HSPG) と chondroitin sulfate (CSPG) の bFGF 結合への影響を検討した。

5．結　　果

1）健常者脳における bFGF の局在は，側頭葉においては血管壁に限局され，一部グリア細胞にもみられた。しかし，海馬錐体細胞には

bFGF の局在はみられなかった。

2) Alz 脳側頭葉においては，典型的老人斑が Bielschowsky 平野変法鍍銀染色，α_1-アンチキモトリプシン抗体による免疫組織化学的染色で明瞭に同定された。特に前者では，core の周辺に腫大変性神経突起 dystrophic neurites の再生・伸長がみられ，成長因子の関与が示唆された。同じ染色法により海馬原始老人斑も明瞭に染色され，老人斑以外に神経原線維変化も染色された。これらの脳では，典型的老人斑は β 蛋白抗体，また神経原線維変化は tau 蛋白抗体により明瞭に免疫組織学的に染色されることが確認され，われわれの対象とした Alzheimer 型痴呆は病理学的に確診された。

3) bFM-1 の活性は老人斑，神経原線維変化，血管壁，グリア細胞に限局してみられた。典型的老人斑では core 周辺に bFM-1 陽性の部位が顆粒状の集積としてみられ，また，core に集合する dystrophic neurites も強陽性に染色された（**図1-A**）。原始老人斑も同様に小顆粒の集積として認められ，また，神経原線維変化も Ni, Co により増強され強い活性を示した（**図1-B**）。

4) bFGF ともっとも親和性の高いヘパリン（250 μg/ml）で切片を前処理することにより，bFM-1 による染色性は老人斑では著明に減少したことから，組織蓄積していた bFGF がより親和性の強いヘパリンと結合して，組織より溶出したと考えられた。同様に NaCl 濃度勾配による溶出でも，1M 以上の NaCl 溶液前処理で bFM-1 の免疫活性の著明な減弱がみられ，bFGF の溶出がみられた。一方，神経原線維変化においては，その染色性は一部残存しており，ここではより強い結合の存在が示唆された。

5) ヘパリン前処理により bFGF の離れた結合部位が正常に残っているか否かを検討するために，ヘパリン前処理後，bFGF を溶液として滴下した後，bFM-1 で免疫染色したところ，再び著明な染色性がみられ，bFGF 結合部位が典型的および原始老人斑，神経原線維変化に残っていることが判明した。このことから，bFGF は結合部位＝low affinity receptor を介して組織に沈着していることが示唆された。

6) ヘパリンに比較して，弱い結合を示す extracelluair matrix の HSPG と bFGF との結合をしらべる目的で HSPG（1 μg/μl）で前処理を行い，bFM-1 の染色性を検討した。Alz 脳において，老人斑，血管の bFGF の染色性は著明に減弱したが，神経原線維変化における染色性は不変であった。このことから，老人斑における bFGF は HSPG と弱く結合して存在することが想定された。一方，神経原線維変化においては，その染色性が残ったことより bFGF のより強い結合の存在が考えられた。

同様に extracelullar matrix の一部と考えられる CSPG についても，その染色性に及ぼす影響について検討し，CSPG 前処理では，側頭葉の老人斑，神経原線維変化のいずれにも染色性の変化はなかった。すなわち HSPG より結合の弱い CSPG では bFGF の溶出はなかったわけで，この実験結果からも bFGF が CSPG よりも親和性の高い物質と結合していることがわかり，老人斑内，あるいは周辺に存在する extracellular matrix である HSPG と弱い結合をして存在することが示唆された。神経原線維変化では HSPG, CSPG ともに bFM-1 の染色性に変化を及ぼさなかったことより，bFGF とより強い結合部位を持つことが示唆された。

6．考察および結論

Alzheimer 型痴呆脳においては，bFGF が典型的老人斑，原始老人斑および神経原線維変化に局在することが判明し，老人斑においてはヘパリンおよび HSPG により bFGF の溶出がみられたことより，その結合部位は弱い結合を持つ受容体 extracellular matrix としての HSPG そのものが推定された。しかし，神経原線維変化ではこれらのヘパリンを含めたヘパリン様物質では溶出されなかったことより，より強い結合の存在が考えられた。

一方，Alzheimer 病の脳においては，本症の病理学的 hallmarks である老人斑と神経原線維変化に神経成長因子である bFGF が局在するわけであり，この成長因子が本疾患の病態生理になんらかの影響を及ぼしていると考えられる。

bFGF は神経栄養因子として機能し，*in vitro* では神経細胞の survival に，*in vivo* では神経細胞の変性の抑制に働いていると考えられている。さらに最近の研究によれば，bFGF は培養 C6 細胞で amyloid precursor protein (APP) の mRNA の合成を刺激し，PC12 細胞では APP の分泌を増加させることが知られている。それゆえ反応性グリア細胞による APP の異常な processing が老人斑 β-アミロイド形成の発端となる可能性が考えられ，また，いったん形成された β-アミロイドはグリア細胞を刺激して bFGF や interleukin-1 の分泌を促すとともに，分泌された bFGF や IL-1 は APP の合成を増加させる。このような cascade が本症の老人斑の形成に関与し，本症の成因に関連していると考えられよう。一方，bFGF や老人斑，神経原線維変化で HSPG と結合していることは，HSPG が bFGF の生物学的活性を統御・抑制している可能性も考えられ，かかる bFGF の bioavailability の減少は，シナプス機能の維持，周辺神経細胞の生存を危うくするものである。

以上より，本症の病理学的 hallmarks である老人斑と神経原線維変化における bFGF の役割をさらに明確にすることは，Alzheimer 型痴呆の成因と治療に結びつく今後の重要な課題と考えられる。

参考文献

1) Matsuzaki K, Yoshitake Y, Matsuo Y, et al : Monoclonal antibodies against heparin-binding growth factor II/basic fibroblast growth factor that block its biological activity : Invalidity of the antibodies for tumor angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA **86** : 9911-9915, 1989
2) Klagsbrun M & Baird A. : A dual receptor system is required for basic fibroblast growth factor activity. Cell **67** : 229-231, 1991
3) Gomez-Pinilla F, Cummings BJ & Cotman CW : Induction of basic fibroblast growth factor in Alzheimer's disease pathology. NeuroReport **1** : 211-214, 1990
4) Quon D, Catalano R & Cordell B : Fibroblast growth factor induces β-amyloid precursor mRNA in glial but not neuronal cultured cells. Biochem Biophys Res Commun **167** : 96-102, 1990
5) Araujo DM & Cotman CW : β-amyloid stimulates glial cells in vitro to produce growth factors that accumulate in senile plaques in Alzheimer's disease. Brain Res **569** : 141-145, 1992

脳卒中による急性発症の健忘症候群と痴呆との関係

Acute Onset Amnestic Syndrome on Stroke and it's Relation to Dementia

国立療養所東名古屋病院/院長

伊　藤　栄　一*

1. はじめに

脳血管障害に伴う痴呆に関しては，病巣部位，病巣の大きさ，病巣の数や白質病変についての関連性が重視されている。とくに病巣部位では，損傷部位が知的機能にかかわる箇所の場合には痴呆症候群を生じやすいとも考えられている。一方，脳卒中による急性発症の健忘症候群についても最近注目されるようになったが，これらについては，その病変部位との関係はある程度知られ，後大脳動脈領域の海馬，側頭葉内側面，視床前内側部，Heubner 反回動脈領域や前脈絡叢動脈領域の梗塞巣が関係するといわれている。しかしながら，この症候群の頻度，健忘が痴呆に進むか否かの経過に関する調査検討はきわめて乏しい。そこで，とくに脳卒中による急性発症の健忘症候群と，それらの経過をもとにとくに痴呆や知的機能との関係について検討を加えた。

2. 対象・方法および症例

国立療養所東名古屋病院および国立名古屋病院において頭部 CT scan で脳梗塞と診断した

表 1　健忘症候群と半盲とそれ以外の症候

No.		健忘		半盲		失見当		純粋失読		色彩失認		失計算	
		No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
両 PCAIc̄MTL	7	3	(43)	6*	(86)	6	(86)	3	(43)	3	(43)	3	(43)
両 PCAIs̄MTL	4	1	(25)	1	(25)	0		0		0		0	
左 PCAIc̄MTL	21	20	(95)	17	(81)	11	(52)	15	(71)	10	(48)	9	(43)
左 PCAIs̄MTL	25	5	(20)	7	(28)	4	(16)	1	(4)	0		1	(4)
右 PCAc̄MTL	17	6	(35)	12	(71)	1	(6)	2	(12)	1	(6)	2	(12)
右 PCAs̄MTL	19	2	(11)	6	(32)	1	(5)	0		0		1	(5)
左　視床	14	2	(14)	0		0		0		0		0	
右　視床	18	1	(56)	0		0		0		0		0	
両　視床	4	3	(75)	0		1	(25)	0		0		2	(50)
	129	44	(34)	49	(38)	24	(19)	21	(16)	14	(11)	18	(14)

PCAI：後大脳動脈領域梗塞，MTL：内側側頭葉病変。（　）内は%。* 4例はいずれもトンネル視野。

* Eiichi ITOH, M. D.: Director, Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya.

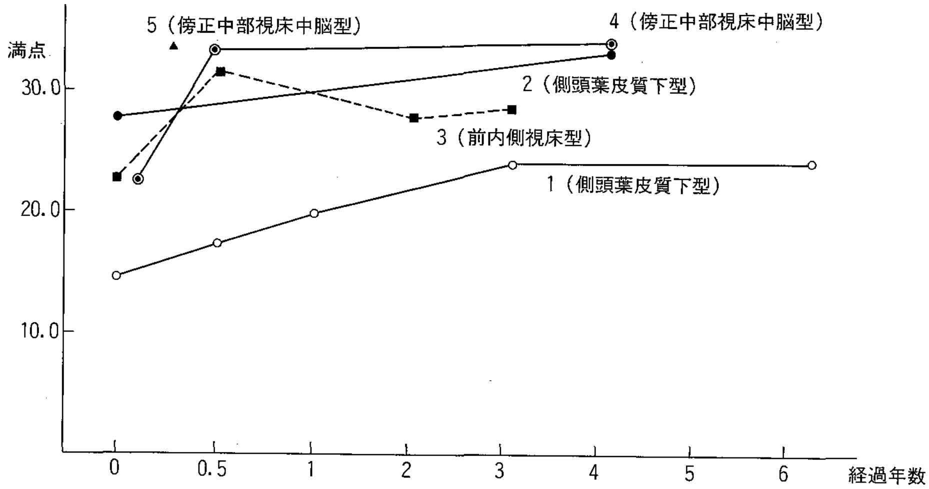


図 1　長谷川式スケールの経時的推移

1,536例のうち後大脳動脈領域に低吸収域のみられたもの（以下，PCAI と略）は182例の11.8%で，脳血栓症138例，脳塞栓症44例であった[1]。その182例のうち精神神経学的に詳細な検索が可能であった129例について，健忘症候群，半盲，失見当識，純粋失読，色彩失認，失計算などを検討した（**表 1**）。その結果，健忘症候群は129例中44例の34%にもみられた。そこで今回は，このなかで急性発症の痴呆となった2症例と，健忘症候群を呈した側頭葉皮質下型2例，前内側視床型1例，傍正中部視床中脳型2例[2]を選択し，高次脳機能障害の経過について検討した。

a．急性発症の痴呆と考えられる2症例

〔**症例**：R. I.〕56歳，男性。1984年5月10日発症の両側側頭葉皮質下病変を伴う両側 PCAI で，高度の健忘，作話，トンネル視野，純粋失読を認めた。本例では，この健忘は改善傾向なく，急性発症の痴呆例と考えた。

〔**症例**：T. I.〕75歳，女性。1990年3月18日に右前内側視床梗塞を生じ，3月22日の長谷川式スケールで22点，その2ヵ月以降は29点となり続いていたが，1991年3月4日に左側頭葉皮質下病変を伴う左中大脳・後大脳動脈分水嶺梗塞の再発を起こし，以後，神経心理学的検査もまったく不能，全介助を要する痴呆状態となった。

b．健忘症候群を呈した5症例の検討

〔**症例 1**〕63歳，男性。1984年12月発症の左側頭葉皮質下型，発症2ヵ月後の長谷川式は14.5点，7年後は23点であった。CT 上，左中大脳・後大脳および前大脳・中大脳動脈境界領域の梗塞巣がみられた。

〔**症例 2**〕61歳，男性。1988年4月24日に傾眠，健忘，右同名半盲，純粋失読，失見当識，色彩失認，失計算で発症。発症20日目の長谷川式は28.5点，経過3年8ヵ月の左側頭葉皮質下型症例で，CT では左側頭葉茎を含む広汎な PCAI であった。

〔**症例 3**〕64歳，男性。1980年5月30日に右片麻痺の発作があった。1989年2月22日に傾眠，健忘，右不全片麻痺の増悪で発症した左前内側視床型の症例で，発症数日後の長谷川式は22.5点，2年半後は28点であった。

〔**症例 4**〕48歳，男性。1987年3月23日に複視，健忘，傾眠で発症した傍正中部視床中脳型の症例で，発症12日目の長谷川式は22点，高度の健忘が認められたが，3ヵ月後の長谷川式は満点となり，4年5ヵ月後の神経学的所見は正常。CT 上両側の傍正中視床動脈領域に梗塞巣を認めている。

〔**症例 5**〕62歳，男性。1989年1月17日に右 PCAI, 1991年9月22日に健忘，傾眠，トンネル視野，失見当識，失計算で発症した症例。

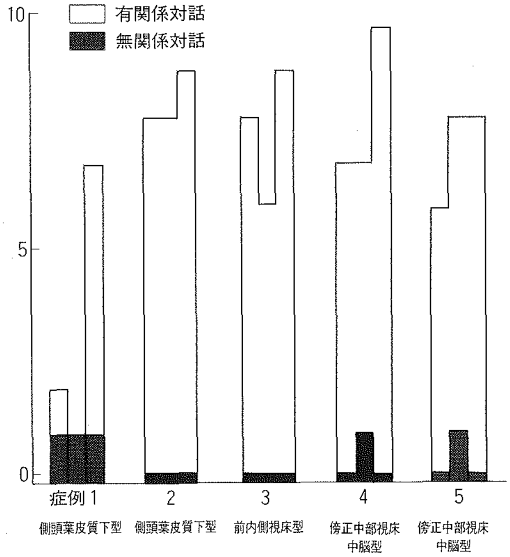


図 2　三宅式記銘力テスト

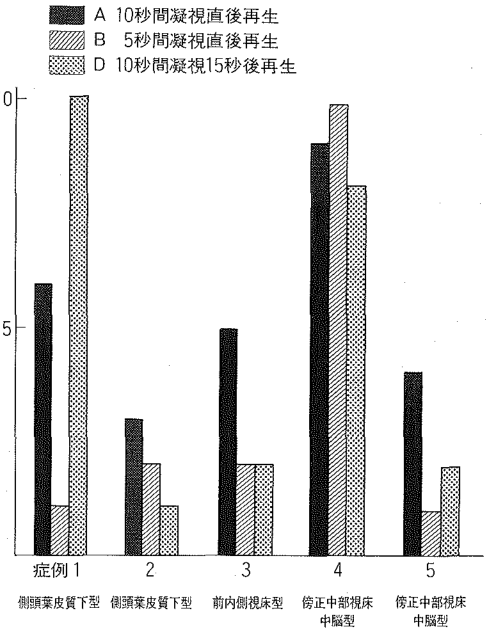


図 3　Benton 視覚性記銘力テスト

頭部 MRI の T_2 画像で右 PCAI および両側の傍正中視床動脈領域に高信号域を認めている。

そして，これら 5 症例の追跡調査と記銘力テストの比較検討を行った。長谷川式スケールの経時的推移は，**図 1** に示すように病巣のいかんにかかわらず経過は良好で，全例正常か subnormal となっている。

三宅式記銘力テストは，**図 2** のように，とくに視床病変では無関係対語の成績が不良で，有関係対語との間に著しい解離を認めた[3)−6)]。

Benton 記銘力テストの結果は**図 3** に示したが，視床病変では，視覚性記銘力は保たれていると思われた。5 症例の神経心理学的検査結果の比較を**表 2** に示した。とくに症例 4 では，長谷川式，WAIS がともに優秀にもかかわらず無関係対語の成績不良が目立った。

3．結　語

脳梗塞 1,536 例中 PCAI は 182 例の 11.8% にみられ，このうちの検索可能の 129 例中，健忘症候群の出現率は 34% であった。急性発症の痴呆は著者の経験では 2 例と少なく，また，この健忘症候群は追跡調査の結果をみても，多くの症例では知的機能は改善すると考えられる

表 2　神経心理学所見の比較

		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
皮質下限局性病変		側頭葉皮質下型	側頭葉皮質下型	前内側視床型	傍正中部視床中脳型	傍正中部視床中脳型
多発性梗塞		(+)	(+)	(+)		(+)
年　齢		63	61	64	48	62
経過年数		6 年 8 カ月	3 年 8 カ月	2 年 6 カ月	4 年 5 カ月	10 日
長谷川式		28.5	28.5	27.5	満　点	満　点
WAIS	VIQ	77		87	111	
	PIQ	74		92	134	
	TIQ	72		88	123	
Digit span	順　唱	4		4	6	
	逆　唱	2	4	3	5	
三宅式	有関係対話	↓↓	↓	↓	↓	↓
	無関係対話	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓

が，詳細な神経心理学的検索の結果では，やはり記銘力低下を残すものが多く，再発作との関連で痴呆を考えてゆく必要がある。

文　献

1) 伊藤栄一，水野桂子，吉田真理，奥田　聡，長江雄二，池田　隆，村上信之：後大脳動脈領域の虚血性病変による健忘症候群とその経過について．厚生省長寿科学総合研究費痴呆関係研究班・平成3年度研究業績集，東京，順天堂大学医学部精神神経科，1992，pp 294-297

2) 秋口一郎，猪野正志，ほか：脳血管障害と健忘．神経進歩 **32**：646-657，1988

3) 杉下守弘：記憶障害と臨床神経病理．臨床科学 **27**：801-810，1991

4) 小野武年，西条寿夫：感覚記憶のメカニズム．臨床科学 **27**：862-872，1991

5) Bogousslavsky J, Regli F, et al：Thalamic infarcts. Neurology **38**：837-848, 1988

6) 本庄弘次，橋本洋一郎，ほか：コルサコフ症候群をきたした傍正中視床中脳梗塞の一例．脳卒中 **13**：21-27，1991

誤診のおこるとき
—老年期痴呆をめぐって—

Differential Diagnosis Regarding Senile Dementia

北海道大学医学部精神医学教室／教授

山　下　　格*

1．はじめに

痴呆の進行経過は人によりさまざまで，随伴症状も多様である。このため，ある時点および状況下では，本来の痴呆以外の症状との識別が問題になる。

その主なものは，①心因性の仮性痴呆，②うつ病による不活発さや物忘れの訴え，③薬物その他による一過性の健忘，④脳障害による長期間の意識水準の低下，などであろう。次にそれらの極端な症例を挙げて，参考に供する。

2．症例検討

〔症例1〕 60歳，男性。

脳梗塞→脳血管撮影→痴呆様症状→回復。

生来健康。数年前に高血圧を指摘されたが放置。1991年10月6日にふらつきを覚えて緊急入院。右上下肢の麻痺と言語障害を認め，CTなどで左橋穿通枝の梗塞と診断。次第に回復して，1本杖歩行も可能になった。

同年11月30日に脳血管撮影。その夜から不安そうな様子であったが，11月1日から言動にまとまりなく，「このままでは死ぬ」などといっておびえる。11月10日頃から応答もとぼしく，食事もとらない。CT, MRI は正常。

11月13日，精神科受診。まとまりない独語があるが，問いかけには即座に間違った返答をする。馬の足は：3本，1年は200日，いま何歳：0歳など。

11月18日に精神科転院。頻繁に面接し，説明して不安を解くようつとめると，まもなく精神症状は完全に回復。脳血管撮影の際，非常な不安のため心因反応を生じたらしい。

診断：心因性仮性痴呆（Ganser 症候群）。

〔症例2〕 71歳，女性。

物忘れ＋抑うつ症状→痴呆。

料亭の女将。明朗で気丈な性格。

1987年（68歳）の秋頃から次第に不活発になり，意欲がわかず，人にも会いたがらない。物忘れを気にして，「情けない，死にたい」などという。食事や睡眠はふつう。

1990年2月8日に精神科受診。「物忘れがひどくなる。何でも面倒」というが，応答は正しく，痴呆スケールはほぼ満点。

しかし，痴呆は次第に進行し，物忘れや思い違いがひどくなる。1991年5月頃には，過去と現在が混乱し，トイレに行くのも迷うことがある。周囲に無関心で無表情。食事もいくらでも食べる。

診断：早期に抑うつ症状が目立った老年痴呆（Alzheimer 型）。

*Itaru YAMASHITA, M. D.: Professor, Department of Psychiatry, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.

〔**症例3**〕 68歳，女性。

抑うつ症状→痴呆？意識水準低下？→回復。

元看護婦。生来健康で，趣味も豊か。

1987年8月頃から誘因なく食欲低下，不眠がちで，何事も億劫になる。10月頃には何もできず，TVや新聞も見ない。

同年12月8日に精神科受診。食欲がまったくなく，ヨーグルトとバナナしか食べない。理解・記憶力も低下して，献立が考えられない。

11月15日に入院してから，抗うつ薬の内服と点滴。11月20日に38.7℃の発熱，全身の筋肉硬直。CPK上昇。悪性症状群を疑い，直ちに処置。翌日に解熱しはじめ，次第に軽快し，年末には外泊可能。

1988年初めからは食欲も出て，会話もふえ，笑顔がみられるようになる。1月末頃には8～9割まで回復したという。しかし，不眠がちで，nitrazepam 5 mg, flurazopam 10 mg 継続服用。

2月に入り，物忘れを訴え，本を読んでも内容がつかめないという。2月末の外泊時にも不注意な言動があり。3月，4～6日の外泊時には飼い犬の名前，服薬の有無などを忘れる。しかし，CT は正常で，知能検査も正常範囲。

3月半ばからは物忘れもなく，4月9日に退院。その後も健康で，家事も普通にこなす。1992年までまったく異常を認めない。

診断：うつ病の経過中に一過性に痴呆ないし意識水準低下を生じ，完全に回復。

〔**症例4**〕 59歳，女性。

Binswanger 病？→大幅に回復。

主婦。30歳台に高血圧を指摘されたが放置。54歳のとき倒れて内科に入院。一時期妄想めいたことをいう。58歳頃から「皆が悪口をいっている」「親戚が外にきている」などの幻覚と妄想が顕著になり，1988年5月（59歳）に精神科入院。

無意味な独語が多く，了解が悪く，生活にまとまりがない。経過およびCT・MRI所見から Binswanger 病と診断。8月以降は急速に悪化して，話かけにも応答せず，食事も全介助。夜間に起きて騒ぐ。両上肢と左下肢の腱反射亢進。

1988年12月7日から高圧酸素療法を開始して43回施行。症状は急速に改善して，1週間後には会話が可能になり，夜間せん妄も減少。1989年3月頃には自力歩行，通常の会話，日常動作が可能になり，家族からみて病前に近い状態に回復。ただし，記憶，計算などは悪く，長谷川式スケールで19点。

診断：Binswanger 型の脳循環障害により，幻覚・妄想と意識水準低下が持続し，比較的軽度の痴呆を伴ったもの。

3．考　察

痴呆をきたす脳内の変化は，しばしば同時に抑うつ，幻覚・妄想，意識水準低下などの精神症状を生ずる。一方，これらの精神症状を主症状とする諸疾患が痴呆に似た状態を呈することもある。したがって，時に両者の識別が必要になる。上記の心因反応，うつ病，薬物中毒，脳循環障害はその例である。

ふつう時間をかけて経過を観察すれば，鑑別は困難ではない。しかし，両者が併存する場合もあるので，一応の注意は日常的に必要である。

第6回近畿老年期痴呆研究会

The 6th Annual Meeting of the Kinki Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

阿部　裕
Hiroshi ABE, M. D.

尾前　照雄
Teruo OMAE, M. D.

亀山　正邦
Masakuni KAMEYAMA, M. D.

西村　健
Tsuyoshi NISHIMURA, M. D.

半田　肇
Hajime HANDA, M. D.

世話人
Organizers

稲田　満夫
Mitsuo INADA, M. D.

今井　輝国
Terukuni IMAI, M. D.

今泉　昌利
Masatoshi IMAIZUMI, M. D.

上田　聖
Satoshi UEDA, M. D.

川村純一郎
Jun-ichiro KAWAMURA, M. D.

菊池　晴彦
Haruhiko KIKUCHI, M. D.

木村　淳
Jun KIMURA, M. D.

駒井　則彦
Norihiko KOMAI, M. D.

小松　隆
Takashi KOMATSU, M. D.

堺　俊明
Toshiaki SAKAI, M. D.

澤田　徹
Tohru SAWADA, M. D.

高橋　桂一
Keiichi TAKAHASHI, M. D.

高橋　光雄
Mitsuo TAKAHASHI, M. D.

高柳　哲也
Tetsuya TAKAYANAGI, M. D.

中島　健二
Kenji NAKAJIMA, M. D.

中嶋　照夫
Teruo NAKAJIMA, M. D.

西谷　裕
Hiroshi NISHITANI, M. D.

額田　忠篤
Tada-atsu NUKADA, M. D.

早川　徹
Toru HAYAKAWA, M. D.

半田　讓二
Joji HANDA, M. D.

東　雄司
Yuji HIGASHI, M. D.

松本　悟
Satoshi MATSUMOTO, M. D.

三好　功峰
Koho MIYOSHI, M. D.

柳原　武彦
Takehiko YANAGIHARA, M. D.

山口　武典
Takenori YAMAGUCHI, M. D.

山鳥　重
Atsushi YAMADORI, M. D.

湯浅　亮一
Ryoichi YUASA, M. D.

（敬称略　五十音順）

事務局
Secretariat

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

老年期痴呆と神経伝達物質

Senile Dementia and Neurotransmitters

広島大学医学部第三内科/教授

中　村　重　信*

1. はじめに

老年期痴呆には記憶の障害をはじめ種々の症状が認められる。これらの症状の発現にはシナプスにおける神経伝達機構の異常が存在すると考えられる。老年期痴呆にみられる細胞脱落の結果として必然的に神経伝達機構が障害される。しかし，それ以外にも老年期痴呆の初期から神経伝達機構に異常が起こることが示唆されている[1]。

一方，神経伝達機構も β/A4 アミロイド蛋白前駆体 (APP) の生成に影響を及ぼしたり[2]，細胞死に導くことが知られている。本報告では，老年期痴呆における神経伝達機構の異常を新しい角度から考察してみることにした。

2. 老年期痴呆にみられる神経伝達機構の異常

Bowen ら[3]が Alzheimer 病脳においてアセチルコリン合成酵素 choline acetyltransferase 活性が低下していることを明らかにした。それ以来，アセチルコリンをはじめ数多くの神経伝達物質や関連酵素の異常が認められた[4]。さらに，神経伝達物質の受容体や細胞内情報伝達機構の異常も明らかにされてきた。

受容体の中でもムスカリン性アセチルコリン受容体はアルツハイマー病患者脳の海馬や Meynert 基底核で減少している[5]。ムスカリン性 m3 受容体のみを持つ neuroblastoma cell line を用いて検索したところ，アセチルコリン類縁体 carbacol を添加すると細胞内には 8 時間後にアミロイド蛋白前駆体 (APP) が産生される。この APP は 695 アミノ酸よりなる蛋白分解酵素阻害物質を持たない，脳に特異的な APP である。carbacol による細胞の刺激によって *c-fos, c-jun* などの mRNA が誘導されること，protein kinase C を阻害することによって APP mRNA の発現が抑えられることより，**図 1** のようなステップによってアセチルコリン刺激がアミロイド蛋白前駆体産生を促進することが考えられる。

ニコチン性アセチルコリン受容体もアルツハイマー病脳の被殻や Meynert 基底核で減少している[5]。最近，喫煙している人にアルツハイマー病が少ないとの報告がある[6]。また，ニコチンを投与すると動物の学習能が向上するという報告もなされている[7]。ニコチンとアルツハイマー病の関係は予防の観点からも大切である。

グルタミン酸受容体やそれに連動した細胞内情報伝達の障害もアルツハイマー病において重

* Shigenobu NAKAMURA, M. D. : Professor, Third Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima.

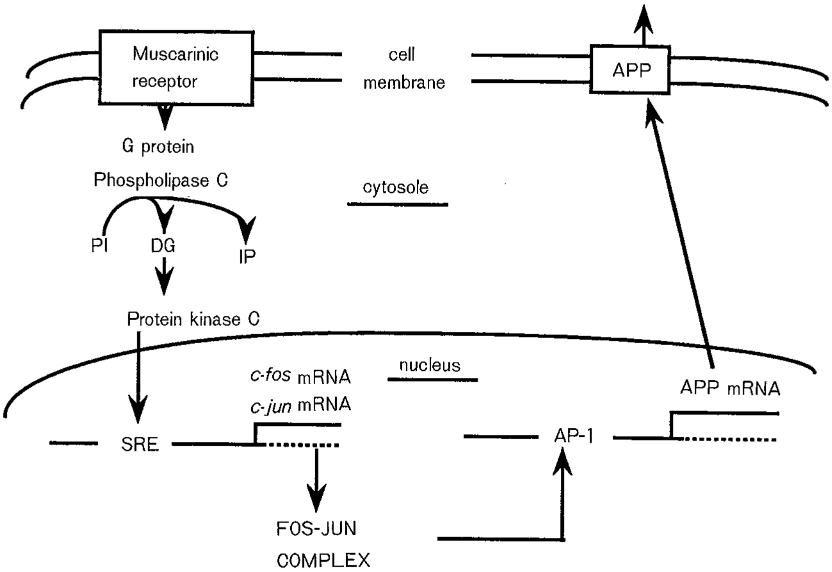


図 1　培養 neuroblastoma 細胞におけるムスカリン受容体刺激によるアミロイド蛋白前駆体 (APP) mRNA の発現増加

要な問題である。アルツハイマー病における細胞死にグルタミン酸 NMDA 型受容体が関与する可能性が示唆されている。NMDA 受容体の拮抗物質 MK-801 は虚血後のグルタミン酸放出による Ca イオン流入を阻害する。amantadine はパーキンソン病や脳血管障害後遺症に対して用いられるが，線条体よりドパミンを放出させる。この amantadine の作用を MK-801 は阻害し，神経細胞の障害との関連性も想定されている（図 2）。

3. 神経伝達機構を介する老年期痴呆の治療に対する試み

アルツハイマー病ではアセチルコリン合成酵素活性の低下がみられることから，分解酵素である acetylcholinesterase (AChE) を阻害して，アセチルコリンを増量させようとする治療が計画されている。しかし，アルツハイマー病患者脳内の AChE の分布は異常であり，最大の比活性は老人斑に一致して認められ，シナプスにおける AChE 活性は低い。さらに，種々の AChE 阻害薬に対する感受性が老人斑の AChE とシナプスの AChE では異なる（図 3）。すなわち，シナプスにおける AChE は容易に阻

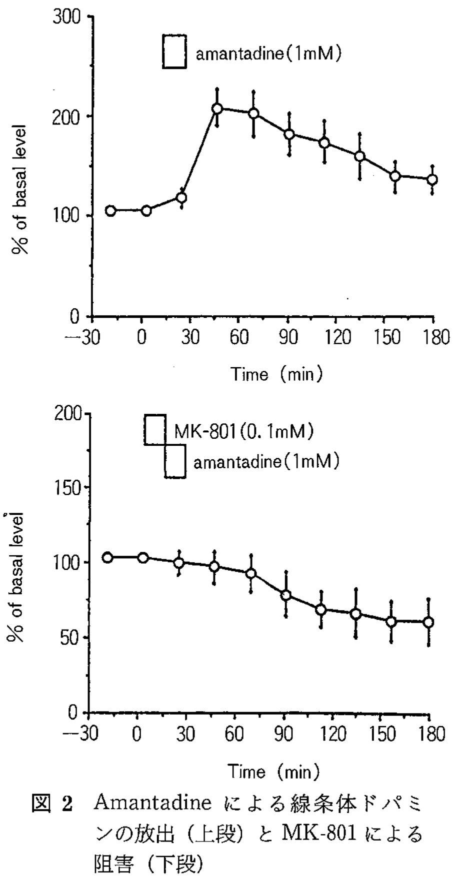


図 2　Amantadine による線条体ドパミンの放出（上段）と MK-801 による阻害（下段）

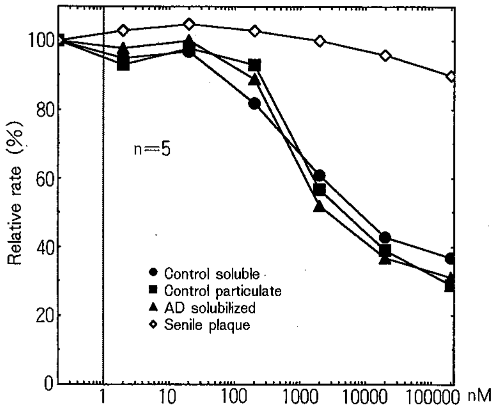


図 3 Acetylcholinesterase 阻害薬 amiridine による阻害

害薬の影響を受けるが，老人斑の AChE は阻害薬の影響を受け難い[8]。AChE 阻害薬を用いてアルツハイマー病を治療する場合には以上の点をよく考慮する必要がある。

神経成長因子はアセチルコリン作動系を活性化する作用がある。ACTH の類縁体 ebiratide にも神経栄養因子としての働きがあり，アセチルコリン作動系を活性化する作用が認められている[9]。また，APP にも神経栄養因子様の活性が認められる[10]。これに対して，神経栄養因子を抑制する成長抑制因子 (GIF) がアルツハイマー病で減少していることが報告されている[11]。さらに，インターロイキン-1 の異常もアルツハイマー病で認められている。このような物質を介する治療法が今後検討されるであろう。

4. まとめ

神経伝達機構に関する知見が増すとともに，老年期痴呆における神経伝達物質異常も，その考え方が変化してきた。このような新しい見解を基礎にして，新しい治療や予防への道が探索されることが望まれる。

文 献

1) Hardy J : An "anatomical cascade hypothesis" for Alzheimer' s disease. TINS **5** : 200-201, 1992
2) 安部明夫，中村重信，Brown JH : ムスカリニック m3 受容体刺激とアミロイド β-蛋白前駆体 mRNA の発現との関連. 神経化学 **30** : 206-207, 1991
3) Bowen DM, Smith CB, White P, et al : Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. Brain **99** : 459-496, 1976
4) Nakamura S : Senile dementia and presenile dementia. Tohoku J Exp Med **161** [Suppl] : 49-60, 1990
5) Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, et al : Changes in nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer-type dementia. J Neurochem **46** : 288-293, 1986
6) van Duijin CM, Hofman A : Relation between nicotine in-take and Alzheimer' s disease. BMJ **302** : 1491-1494, 1991
7) Buccafusco JJ : Beneficial effects of nicotine administration prior to a delayed matching-to sample task in young and aged monkey. Neurobiol Aging **12** : 233-238, 1991
8) Nakamura S, Koshimura K, Tanaka S, et al : Qualitative changes of neurotransmitters in Alzheimer's disease. In *Frontiers of Alzheimer Research* (edited by Ishii T, Allsop D & Selkoe DJ), Elsevier, 1991, pp 275-286
9) Nakamura S : Neuropeptides and neurological disease—Alzheimer' s disease. Jap J Med **28** : 793-795, 1989
10) Araki W, Kitaguchi N, Tokushima Y, et al : Trophic effect of β-amyloid precursor protein on cerebral cortical neurons in culture. Biochem Biophys Res Commun **181** : 265-271, 1991
11) Uchida Y, Takio K, Titani K, et al : The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68-amino acid metallothionein-like protein. Neuron **7** : 337-347, 1991

老年期痴呆の臨床的問題点について

Clinical Problems in Senile Dementia

大阪大学医学部神経内科/教授

柳 原 武 彦*

1. はじめに

老年性痴呆は社会の老年化に伴い国際的な問題となっており，日本においても同じ問題をかかえているのはいうまでもない。老年期痴呆は有効な治療を欠くため社会に対する福祉面での負担が大きい。しかしその薬物療法に関しては，欧米および日本の製薬業界が努力を集中しているのが現状で，近い将来有効な薬品が見つかることも夢ではない。しかしこれを実現するためには，臨床医の的確な早期診断による老年性痴呆患者の治療が重要な課題となってくる。老年期痴呆はアルツハイマー病で代表される変性疾患によるものと，大小の脳血管閉塞による痴呆に大きく分類することができるが，その比率は各国または人種によって異なっており，各国における老年性痴呆の研究の焦点が異なってくることも当然である。その半面この相違点を理解していなければ，痴呆の定義など最初の意図と異なった解釈をするようなことも起こり得る。したがって，本章ではまず現在存在する痴呆の定義を検討し，その後，アルツハイマー病および血管性痴呆の臨床的問題点を考える。老年期痴呆には正常圧水頭症も含まれ，また，血管性痴呆には頭蓋内出血によるものや低灌流性虚血によるものも含まれるが，ここでは言及しないことにする。また，この章において使われる神経心理学的用語の日本語訳が必ずしも統一されていないため，英語がそのまま使用されているところもある。

2. 痴呆の概念および定義に関する問題点

現在もっとも広く使われている痴呆の診断基準の一つに Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-Revised (DSM-III-R) がある (American Psychiatric Association：1987)[1]。この定義では，記憶障害を必須症状とし，その他，判断の障害，抽象的思考の障害，その他の高次大脳皮質機能の障害のため社会または職業活動に支障をきたすものを痴呆としている。日本でも，厚生省研究班が 1989 年に設定した痴呆の診断基準は，DSM-III-R とほぼ同一である。その他，NINCDS-ADRDA のアルツハイマー病の診断基準 (McKahn et al：1984)[6] も記憶障害を必須条件としている。近々発表される NINDS-AIREN による血管性痴呆の疫学的研究のための痴呆の定義でも，記憶および知能の低下による日常生活機能の障害を重視している (Román et al：Neurology in press)。それ

* Takehiko YANAGIHARA, M. D.：Professor, Department of Neurology, Osaka University Medical School, Suita.

に比しCummingsとBenson (1992) は，言語，記憶，人格および種々の高次大脳皮質機能のうち三つの機能障害による知能障害を痴呆としており，記憶障害は必ずしも必要としていない。また，最近Chuiら (1992)[2]により発表されたカリフォルニア州の血管性痴呆の診断基準にも記憶障害は含まれていない。欧米における老年性痴呆の場合，アルツハイマー病が大半である関係上,記憶障害を入れることに支障はないが,ピック病，ハンチントン病の初期には記憶障害の明らかでない場合もあり，また，血管性痴呆を考える場合，厳密な意味での記憶障害を診断基準に入れれば，それにより除外される症例が多いことを念頭におく必要がある。筆者の意見としては，記憶障害を必須としない痴呆の基準がより柔軟性に富むと考える。

次に痴呆の診断基準で重要なことは，意識障害のある場合それを痴呆と鑑別せねばならないことである。DSM-III-Rではdeliriumを痴呆と区別しており，またconfusional state (Mesulam, 1985)[5]もそれが注意力 (attention) の低下によるものとしてはっきり区別されている。しかし，注意力が低下していれば神経心理学的検査に影響を及ぼすことは確かであり，この点に留意しなければ痴呆とすべきでない症例に，痴呆の診断をつけたり，軽度の痴呆のある症例を重篤なものと誤る可能性もでてくる。特に記憶障害の判定は，注意力 (attention) の障害のある場合には非常に困難であることに留意しなければならない (Petersen & Weingartner, 1991)[8]。

さらに痴呆の診断基準で取り上げたいのは,診断を確立させるまでの経過期間である。これは現在のところ明確に定められていないが，3カ月から6カ月が診断のために必要とする研究者が多い. もちろん，多発脳梗塞性痴呆 (multi-infarct dementia) などでは急性に痴呆が発現することもあるが，最終的な診断の確立には時期を待つのが良策と考えられる。疾患の種類にかかわらず，急性疾患ではacute confusional stateまたはdeliriumにより臨床症状が大きく支配されることが多いため，通常は，慢性期にならなければ痴呆の診断がつけられないことに留意しなければならない。

3．アルツハイマー病およびその関連疾患に関する問題点

アルツハイマー病は，もし徐々に進行性の記憶障害および他の高次大脳皮質機能障害が老年者に起こり，MRI, CSF, EEG, 血液検査により全身性疾患または他の中枢神経疾患が除外できれば診断がつけられる。この際，single photon emission tomography (SPECT) またはpositron emission tomography (PET) でアルツハイマー病に典型的な脳血流または脳代謝の低下が見られれば診断はより確実になる。しかし，現実には典型的な症状を現わさないアルツハイマー病もあり，他の老年性痴呆をきたす変性疾患では，ピック病やハンチントン病がよく知られているが，その他，dementia of frontal lobe type (Neary D et al, 1988)[7]や局所性に起こるasymmetric cortical degenerative syndrome (Caselli et al：Neurology, in press) などの鑑別診断も困難な場合が多々ある。このような症候群では，記憶障害がないかまたは早期には軽度であるがアルツハイマー病でも失語症や前頭葉症状をもって発症するものがあることに常に留意せねばならない。この際，SPECTやPETでアルツハイマー病に典型的な所見が得られれば，診断も可能となるが，PETの判定をする者に診断名が知らされない場合には30%しか診断が合致しないという最近の文献からも，非典型的なものの多いことは容易に理解できるところである。

4．血管性痴呆に関する問題点

欧米において広く知られている血管性痴呆はmulti-infarct dementia (多発脳梗塞性痴呆) である。多数の脳梗塞を起こすことにより痴呆の症状が発現するので，痴呆の症状以外に神経学的異常がみられる。MRIにより多発性の皮質，白質の梗塞巣がみられ，SPECTかPETでそれに相応する部位の血流または代謝低下があれば診断が確立されるが，脳梗塞の発症時期と痴呆の発症時期に関連性が求められる。欧米に比して，日本ではこの型の痴呆の頻度がまだ明ら

かでないが，久山町のデータをみても日本では多発性小梗塞型が多いように思われる。この多発性小梗塞型の痴呆も lacunar state 型と Binswanger 型に分けられるが，この両者は病理学的に類似しており，これを同一のものとしてみる動きもある (Román, 1987)[9]。しかし，日本での剖検でも明らかなように病巣が前頭葉に局在するものが多く (Ishii et al, 1986)[4]，ここ当分はびまん性に広がる Binswanger 型とは別のものとして研究を進めるべきものと考える。この場合，病巣が前頭葉に集中しているため，その臨床症状も記憶障害なしに自発性の低下，人格の変化などが著明となってくる。この型の痴呆は Chui et al (1992) による分類でも Román et al (in press) による分類でも強調されていないため，日本に多発する型の痴呆として世界に認識させる必要がある。

5. 結　語

老年性痴呆にはアルツハイマー病によって代表される変性疾患によるものと，種々の脳血管性痴呆とがあるが，その比率は欧米と日本により異なっており，もし，欧米に頻度の高い痴呆の分類を日本で研究，治療の目的に用いた場合，日本に多くみられる血管性痴呆の早期発見と治療に支障をきたすおそれがある。このため日本に多い痴呆を中心とした痴呆の定義，分類を行うことが望ましい。

文　献

1) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed-revised. Washington 1987

2) Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al : Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. Neurology **42** : 473-480, 1992

3) Cummings JL & Benson FB : Dementia. A clinical approach. Butterworth-Heinemann, Boston 1992, pp 1-3

4) Ishii N, Nishihara Y & Imamura T : Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes. Neurology **36** : 340-345, 1986

5) Mesulam M-M : Confusional states as disorders of attention. In *Principles of Behavioral Neurology* (edited by Mesulam M-M), FA Davis, Philadelphia 1985, pp 127-134

6) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer' disease. Neurology **34** : 939-944, 1984

7) Neary D, Snowden JS, Northen B, et al : Dementia of frontal lobe type. J Neurol Neurosurg Psychiatry **51** : 353-361, 1988

8) Petersen RC, Weingartner : Memory nomenclature. In *Memory Disorders : Research and Clinical Practice* (edited by Yanagihara T & Petersen RC), Marcel Dekker, New York 1991

9) Román GC : Senile dementia of the Binswanger type. JAMA **258** : 1782-1788, 1987

アルツハイマー病脳病変の最新の知見

Recent Findings of Neuropathology in Alzheimer's Disease

熊本大学医学部神経精神科/教授

宮　川　太　平*

1. はじめに

アルツハイマー病の脳の組織学的変化として脳老人斑（SP：senile plaque）とアルツハイマー原線維変化（NFT：neurofibrillary tangle）が同時に，かつきわめて多数出現することが特徴とされている。これらの変化に加えて多数の神経細胞が萎縮し，脱落することにより脳全体が高度の萎縮に陥っていくことは周知の如くである。

以上のことから，アルツハイマー病脳の研究はこれまで SP と NFT に焦点が絞られてきた。

原因究明が急がれるなかで，研究の突破口を開いたのが β-protein の発見であった。1984 年 Glenner ら[1]は，脳の血管壁に沈着したアミロイドを抽出してアミノ酸配列を決定し，これを β-protein と命名した。そして，この β-protein を抗原として得られた血清によりアルツハイマー病と Down 症候群における脳老人斑の中に存在するアミロイドが染色されることにより，遺伝学的・免疫学的研究にも大きな拍車をかけた。

本文では，脳の組織学的所見について，われわれが現在までに得てきた所見を中心に記載する。

2. 脳老人斑（SP）

すべての老人斑はアミロイドが形成されることにより二次的に出現することから，われわれは形態学的にアミロイド線維と老人斑の関係を脳組織の連続切片により光顕・電顕にて観察してきた。その結果，アミロイド線維は微小血管・毛細血管と深い関係があることを報告した[2)-8)]。また，走査型電子顕微鏡でも同様の所見が得られた[9)]。しかし，これらの所見は老人斑の末期像を観察しているのではないか，との意見もある。以上のようにアミロイドが血管由来であろうとするいくつかの報告がある[1)10)11)]が，神経細胞由来であろうという神経原説[12)-14)]，さらにミクログリア由来説[15)-18)]なども提唱されており，現在まで同一見解は得られるに至っていない。

現在，アミロイド前駆体（APP：amyloid protein precursor）がどこで，どのような機序でアミロイド線維として結晶化されるかを解明することが老人斑形成の鍵を握っていると考えられる。

つい最近 Perimutter ら[19)]は，血管基底膜やその組成はアミロイド形成に重要な役割を果していることを報告した。他方 Probst ら[20)]は，β-protein や神経細胞の膜周囲に沈着すること

* Taihei MIYAKAWA, M. D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University Medical School, Kumamoto.

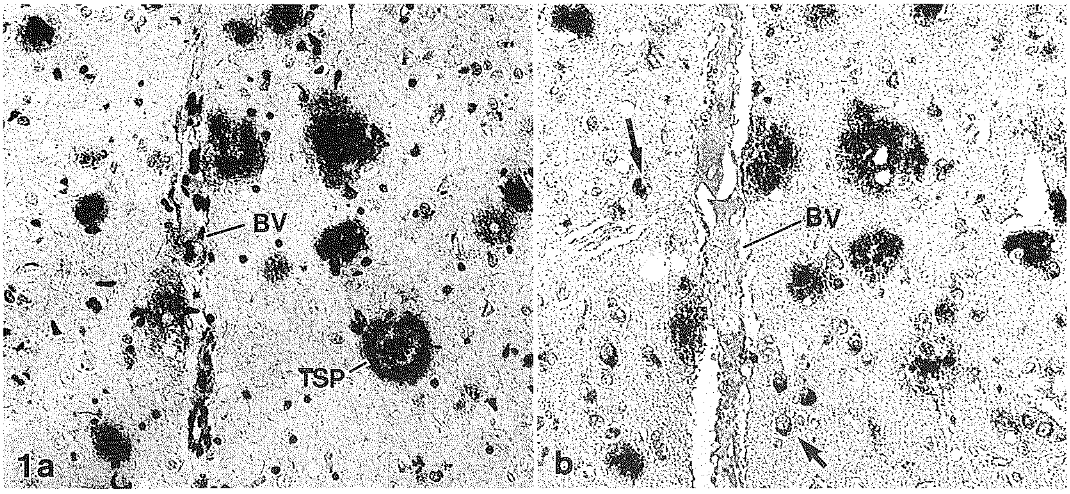


図 1-a Methenamine silver 染色で diffuse plaques と毛細血管壁が濃染されている。BV：血管，TSP：典型老人斑。(×360)

図 1-b 図 1-b の連続切片。anti-α_1-antichymotrypsin で methenamine silver にて濃染された diffuse plaques や血管壁が同様に濃染されている。さらに細胞(矢印)の胞体内も濃染されている。(×360)

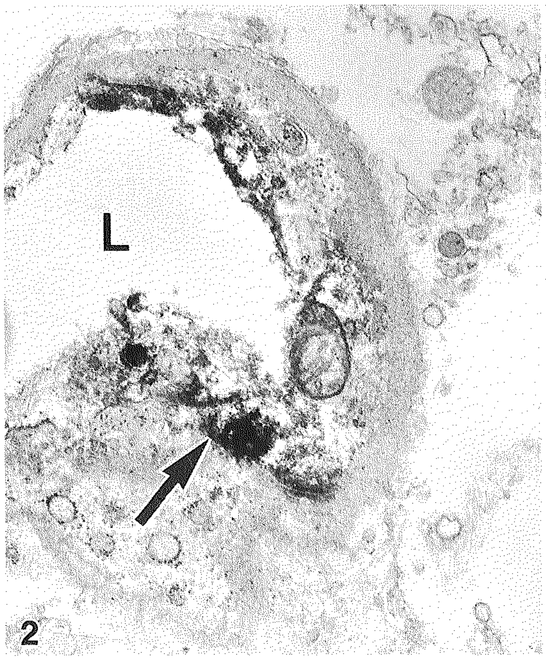


図 2 Anti-α_1-antichymotrypsin 染色により毛細血管内皮細胞内に黒染した沈着物（矢印）が見出される。L：血管腔。(×11,700)

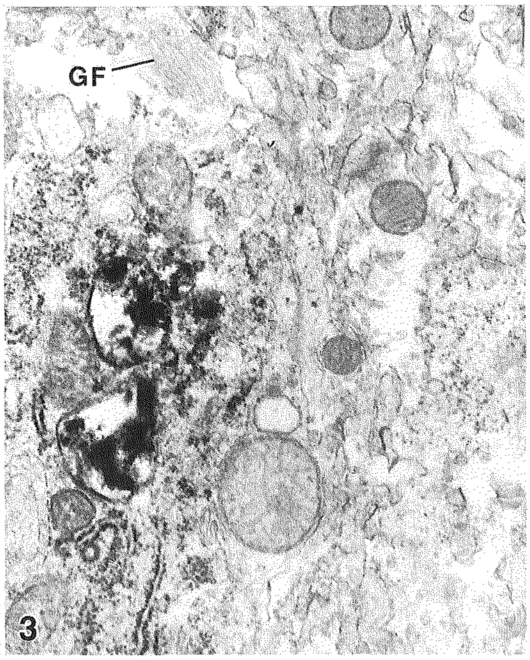
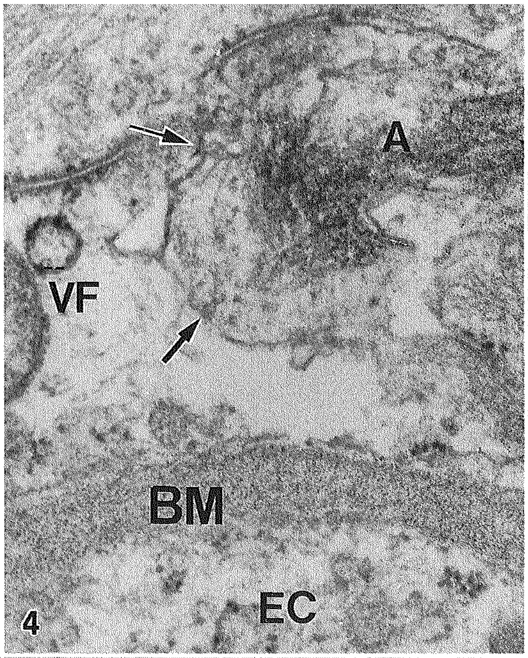
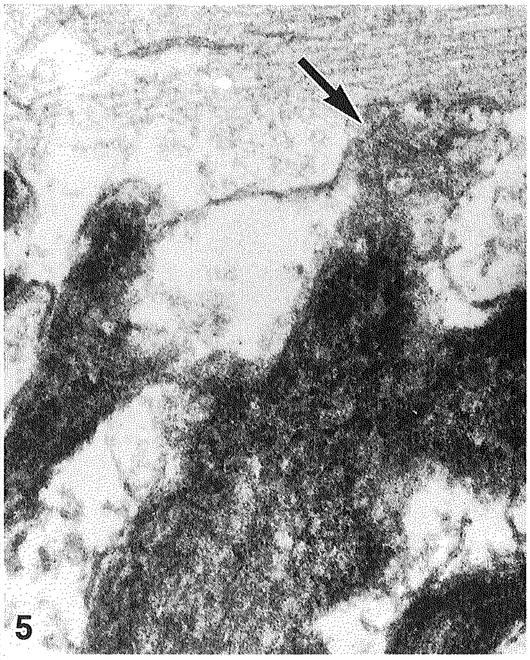


図 3 アストログリア細胞の胞体内にも黒染した沈着物が見出される。GF：グリア線維。(×15,600)

を報告した。われわれは，老人斑の形成過程にある初期像の連続切片を電子顕微鏡により観察した結果，アミロイド線維の一部は血管基底膜の一部と連続していることを再確認し，さらにAPP も血管周囲ならびに血管と密接な関係を持っていることを報告した[21]。Abraham ら[22]は，serine protease inhibitor である α_1-antichymotrypsin は老人斑の初期から老人斑に存





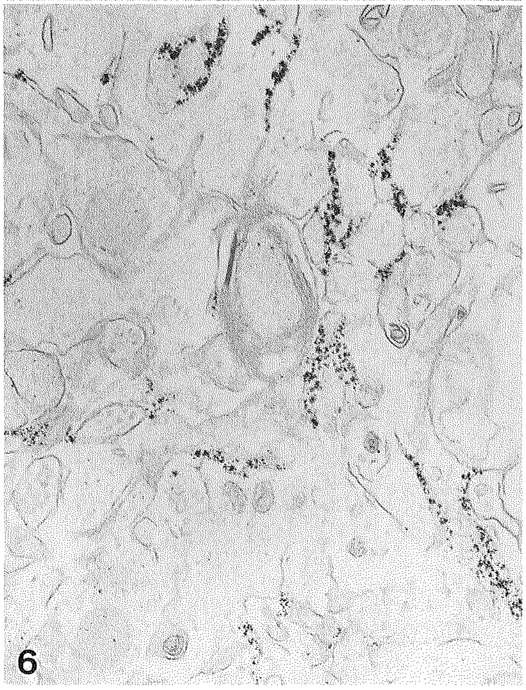


図 4 アミロイド線維（A）は anti-α_1-antichymotrypsin に濃染し，線維は血管足（VF）のアストログリア細胞膜に直接つながっている（矢印）。BM：血管基底膜，EC：血管内皮細胞。（×40,000）

図 5 アミロイド線維（A）は濃染し，線維状構造はアストログリア突起の膜に連続しているようにみえる（矢印）。（×46,000）

図 6 Methenamine silver 染色の電顕像。銀の顆粒が細胞膜に沿って細胞間隙に沈着している。（×18,000）

在することを光学顕微鏡で証明し，α_1-antichymotrypsin の over production がアミロイド線維の産生に深くかかわっていることを推測している。

そこでわれわれは，いわゆる APP として存在する diffuse plaques について anti-α_1-antichymotrypsin 染色による資料を電子顕微鏡で観察した結果，次のような所見を得た[23]。

まず，methenamine silver 染色標本を光学顕微鏡で観察すると diffuse plaques や血管壁が濃染され（**図 1-a**）連続切片を anti-α_1-antichymotrypsin で染色すると methenamine silver 染色で濃染された部位と同じ部位が濃染され，さらに細胞内にも濃染した沈着物が認められる（図1-b）。これを電子顕微鏡で観察すると，anti-α_1-antichymotrypsin 染色による沈着物質は毛細血管内皮細胞内（図2）やアストログリア細胞内（図3）をはじめアミロイド線維にも見出され，アミロイド線維は血管足のアストログリア細胞の突起膜に連続している（図4，5）。そして，methenamine silver 染色では細胞外の細胞間隙に沿って銀の顆粒が沈着しており，これは APP ではないかと推測された。

以上の所見により，APP からアミロイド線維へと結晶化される過程は毛細血管から血管足，さらにアストログリア細胞といった脳・血管関門（BBB：blood brain barrier）と密接な関係があるものと考えられ，APP を分解する酵素の一つである serine protease を阻害する α_1-antichymotrypsin がアミロイド線維形成に深くかかわっているものと考えられた。

なお，アミロイド線維の微細構造は直径約30Åの globular subunits が螺旋状に繋がった1本の線維からできており，縦軸方向に中空を持つ形をなし，全体の直径は約100Åであることをわれわれは明らかにした[24)-27)]。

3．神経原線維変化（NFT）

1963年 Kidd[28)]が，電子顕微鏡により NFT を観察し，NFT の微細構造は2本の100Åの filament が互いによじれてできたもので，長軸方向に1回転が1,600Åの長さを持つことを報告して以来，多くの研究者も次々とこれを支持する報告[29)-32)]をしてきたことから，NFT は PHF（paired helical filament）として全世界で呼ばれ現在に至っている。しかし，われわれは最近，NFT の分子構造を形態学的に初めて明らかにした[33)-35)]。それによると，多数の直径が約35Åの globular subunits からなる8本の protofilaments が縦軸方向によじれてできたものであり，約700～850Åの周期で緊縮部を形成しており，横軸方向からみると約8個の globular subunits が1本の中空を取り囲んで結合し，直径の短い緊縮部位では subunits は互いに密に結合し，長い部位では疎に結合していることが明らかになった。このことは NF（neurofilaments）や MT（microtubules）の tau 因子の抗体は，NFT の800Å置きのピッチ部に集中していること[36)37)]や NFT がきわめて難溶性であること[38)]などと密接な関係があるものと考えられる。

4．神経細胞の萎縮・脱落と毛細血管の変化

SP や NFT とは別に大脳皮質では広汎に神経細胞の単純萎縮や脱落が認められる。しかし，現在まで両者の病変についてはあまり注目されてきていない。われわれは，これまで両者の関係について検討し，報告してきた[39)-42)]。その結果，神経細胞の萎縮がみられる周囲の毛細血管足のアストログリア細胞突起は腫大し，その中に多数のリポクロームが存在し，血管基底膜も肥厚している。さらに，血管を脳から分離して光顕や電顕で観察した結果，広汎にわたる終動脈から毛細血管に変性がみられた。これらの所見から，神経細胞の単純萎縮・脱落は脳・血管関門のなんらかの機能障害と深い関係があるものと推測している。今後，形成機序の解明がまたれる。

5．おわりに

上述したように SP の形成機序の解明には，APP がどのような機序で，どこでアミロイド線維に結晶化されるかが最大の焦点である。もちろん，SP や NFT の形成機序の解明はアルツハイマー病の病変機序の解明の重要な鍵を握っていることはいうまでもないが，同時に神経細胞の単純萎縮・脱落の機序についての解明もなされなければ原因究明は困難であろう。正常の老人で80歳以上の脳にも SP や NFT が多数出現することから，老化という観点に立ってアルツハイマー病の脳病理学的位置づけをする必要がある。脳の組織学的研究においては新しい所見を見出すことはきわめて困難であるが，「形態は機能の表現である」という古くて新しい真理に基づいて今後も組織学的研究の貢献は欠くべからざるものであろうと考える。

文　献

1) Glenner GG & Wong CW : Alzheimer's disease and Down's syndrome. Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. Biochem Biophys Res Commun **122** : 1131-1135, 1984
2) Miyakawa T, Sumiyoshi S, Murayama E & Deshimaru M : Ultrastructure of capillary plaque-like degeneration in senile dementia. Acta Neuropathol (Berl) **29** : 229-236, 1974
3) Miyakawa T, Shimoji A, Kuramoto R & Higuchi Y : The relationship between senile plaques and cerebral blood vessels in Alzheimer's disease and senile dementia. Morphological mechanism of senile plaques production. Virchows Arch 〔B〕 **40** : 121-129, 1982
4) Miyakawa T & Kuramoto R : Ultrastructural study of senile plaques and microvessels in the brain with Alzheimer's disease and Down's syndrome. Ann Med **21** : 99-102, 1989
5) 宮川太平：アルツハイマー病脳の老人斑と血管の関係．医学のあゆみ **151**：205，1989
6) 宮川太平：老人斑アミロイドの血管由来．神経進歩(特集，脳のアミロイド)**34**：366-375, 1990
7) 宮川太平：アルツハイマー病脳の形態学的変化．老年期痴呆研究会誌 **3** ：17-24，1991
8) Araki K, Miyakawa T & Katsuragi S : Ultrastructure of senile plaque using thick sections in the brain with Alzheimer's disease. Jpn J Psychiatr Neurol **45** : 85-89, 1991
9) Miyakawa T & Uehara Y : Observation of amyloid angiopathy and senile plaque under a scanning electron microscope. Acta Neuropathol (Berl) **48** : 153-156, 1979
10) Pouplard-Barthelaix A, Dubas F, Jabbour W, Maher I & Emile J : An immunological view on the etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease. In *Senile Dementia Early Detection* (edited by Bes A), John Libbey Eerotext, Paris, 1986
11) Delacourte A, Defossez A, Persuy P & Peers MC : Observation of morphological relationship between angiopathic blood vessels and degenerative neurites in Alzheimer's disease. Virchows Arch 〔A〕 **411** : 199-204, 1987
12) Kang J, Lamaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K & Muller-Hill B : The precursor of Alzheimer's disease amyloid A_4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature **325** : 733-736, 1987
13) Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, Shoji M & Ihara Y : A variety of cerebral amyloid deposits in the brain of the Alzheimer-type dementia demonstrated by β-protein immuno-staining. Acta Neuropathol (Berl) **76** : 541-549, 1988
14) Powers JM & Skeen J : Ultrastructural heterogeneity in cerebral amyloid of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol (Berl) **76** : 613-623, 1988
15) Wisniewski H & Terry RD : Reexamination of the pathogenesis of the senile plaque. Progr Neuropathol **11** : 1-26, 1973
16) Wisniewski H, Moretz R & Lossinski A : Evidence for induction of localized amyloid deposits and neurite plaques by an infectious agent. Ann Neurol **10** : 517-522, 1981
17) Probst A, Brunnschweiler H, Lautenschlager C & Ulrich J : A special type of senile plaque, possibly an initial stage. Acta Neuropathol (Berl) **74** : 133-141, 1987
18) Haga S, Akai K & Ishii T : Demonstration of microglial cells in and around senile (neuritic) plaques in the Alzheimer brain. An immunohistochemical study using a novel monoclonal antibody. Acta Neuropathol (Berl) **77** : 569-575, 1989
19) Perimutter LS, Barron E, Saperia D & Chui HC : Association between vascular basement membrane components and the lesions of Alzheimer's disease. J Neurosci Res **30** : 673-691, 1991
20) Probst A, Langui D, Ipsen S, Robakis N & Ulrich J : Deposition of β/A_4 protein along neuronal plasma membranes in diffuse senile plaques. Acta Neuropathol (Berl) **83** : 21-29, 1991

21) Miyakawa T, Katsuragi S, Yamashita K & Ohuchi K : Morphological study of amyloid fibrils and preamyloid deposits in the brain with Alzheimer's disease. Acta Neuropathol (Berl) **83** : 340-346, 1992

22) Abraham CR, Selkoe DJ & Potter HC : Immunochemical identification of the serine protease inhibitor α_1-antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease. Cell **52** : 487-501, 1988

23) Miyakawa T, Katsuragi S, Yamashita K, Araki K, Hashimura T & Ohuchi K : The distribution of α_1-antichymotrypsin and amyloid production in the brain in Alzheimer's disease. Virchows Arch 〔B〕 **61** : 331-335, 1992

24) Miyakawa T, Watanabe K & Katsuragi S : Ultrastructure of amyloid fibrils in Alzheimer's disease and Down's syndrome. Virchows Arch 〔B〕 **52** : 99-106, 1986

25) Miyakawa T, Katsuragi S, Watanabe K, Shimoji A & Ikeuchi D : Ultrastructural studies of amyloid fibrils and senile plaques in human brain. Acta Neuropathol (Berl) **70** : 202-208, 1986

26) Miyakawa T, Katsuragi S & Kuramoto R : Ultrastructure of perivascular amyloid fibrils in Alzheimer's disease. Virchows Arch 〔B〕 **56** : 21-24, 1988

27) 宮川太平：Alzheimer 病ならびに Down 症候群におけるアミロイド線維の超微細構造. 日本臨牀（特集, Alzheimer 病）**46** : 29-32, 1988

28) Kidd M : Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. Nature **197** : 192-193, 1963

29) Wisniewski HM, Narang HK & Terry RD : Neurofibrillary tangles of paired helical filaments. J Neurol Sci **27** : 173-181, 1976

30) Wisniewski HM, Patrica A, Merz BS & Iqbal K : Ultrastructure of paired helical filaments of Alzheimer's neurofibrillary tangle. J Neuropathol Exp Neurol **43** : 643-656, 1984

31) Wisniewski HM & Wen GY : Substructures of paired helical filaments from Alzheimer's disease neurofibrillary tangles. Acta Neuropathol (Berl) **66** : 173-176, 1985

32) Wischik CM, Crowther RA, Stewart M & Roth M : Subunit structure of paired helical filaments in Alzheimer's disease. J Cell Biol **100** : 1905-1912, 1985

33) Miyakawa T, Katsuragi S, Araki K, Hashimura T, Kimura T & Kuramoto R : Ultrastructure of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Virchows Arch 〔B〕 **57** : 267-273, 1989

34) Miyakawa T & Katsuragi S : Ultrastructure of neurofibrillary tangles in the brain with Alzheimer's disease. Proceedings of the 11th International Congress of Neuropathology, 1990, pp 164-168

35) 宮川太平：神経原線維変化の超微細構造. 医学のあゆみ（特集, 老年期痴呆のトピックス）**158** : 504-506, 1991

36) Miller CCJ, Brion JP, Calvert R, Chin TK, Eagles FAM, Downes MJ, Flament-Durand J, Haugh M, Kahn J, Probst A, Ulrich J & Anderson BH : Alzheimer's paired helical filaments share epitopes with neurofilament side arms. EMBO J **5** : 269-276, 1986

37) Perry G, Friedman K, Shaw G & Chan 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

38) Selkoe DJ, Ihara Y & Salazar F : Alzheimer's disease : Insolubility of partially purified paired helical filaments in sodium dodecyl sulfate and urea. Science **215** : 1243-1245, 1982

39) Miyakawa T, Uehara Y, Desaki J, Kimura T & Kuramoto R : Morphological changes of microvessels in the brain with Alzheimer's disease. Jpn J Psychiatr Neurol **42** : 819-824, 1988

40) Yamashita K, Miyakawa T & Katsuragi S : Vascular changes in the brains with Alzheimer's disease. Jpn J Psychiatr Neurol **45** : 79-84, 1991

41) Hashimura T, Kimura T & Miyakawa T : Morphological changes of blood vessels in the brain with Alzheimer's disease. Jpn J

Psychiatr Neurol **45**: 661-665, 1991

42) Kimura T, Hashimura T & Miyakawa T: Observations of microvessels in the brain with Alzheimer's disease by the scanning electron microscopy. Jpn J Psychiatr Neurol **45**: 671-676, 1991

第6回中・四国老年期痴呆研究会

The 6th 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.	池田　久男 Hisao IKEDA, M. D.
	石野　博志 Hiroshi ISHINO, M. D.	大月　三郎 Saburo ŌTSUKI, M. D.
世　話　人 Organizers	大本　堯史 Takashi OMOTO, M. D.	小川　紀雄 Norio OGAWA, M. D.
	黒田　重利 Shigetoshi KURODA, M. D.	庄盛　敏廉 Toshikiyo SHOHMORI, M. D.
	寺尾　　章 Akira TERAO, M. D.	大田　典也 Michiya OTA, M. D.
	中村　重信 Shigenobu NAKAMURA, M. D.	引地　明義 Akiyoshi HIKIJI, M. D.
	山脇　成人 Shigeto YAMAWAKI, M. D.	深田　忠次 Tadatsugu FUKADA, M. D.
	小林　祥泰 Shotai KOBAYASHI, M. D.	深田　倍行 Masuyuki FUKADA, M. D.
	伊藤　治英 Haruhide ITO, M. D.	森松　光紀 Mitsunori MORIMATSU, M. D.
	山田　通夫 Michio YAMADA, M. D.	斉藤　史郎 Shiro SAITO, M. D.
	松本　圭蔵 Keizo MATSUMOTO, M. D.	洲脇　　寛 Hiroshi SUWAKI, M. D.
	竹内　博明 Hiroaki TAKEUCHI, M. D.	松尾　裕英 Hirohide MATSUO, M. D.
	柿本　泰男 Yasuo KAKIMOTO, M. D.	榊　　三郎 Saburo SAKAKI, M. D.
	井上　新平 Shinpei INOUE, 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	松林　公蔵 Kozo MATSUBAYASHI, M. D.

（敬称略　県別五十音順）

パーキンソン病・進行性核上性麻痺の知的機能について
—事象関連電位による検討—

Cognitive Function in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson Disease
—An Event-Related Potentials Analysis—

香川医科大学第三内科

竹内 博明*(助教授)　佐藤 員久*

1. はじめに

進行性核上性麻痺（PSP）あるいはパーキンソン病（PD）患者に知的機能障害が存在することは今日ほぼ確立された感がある。しかしながら，両疾患にみられる知的障害が皮質下性痴呆か皮質性痴呆かといった問題，皮質下性痴呆としても PSP と PD の間で差異はあるのか，運動障害との関連はどうかというように，その機序あるいは特徴について必ずしも一致した見解が得られているわけではない。

一方，事象関連電位（ERP）の後期陽性成分である P-300（P3）は刺激の脳内での処理過程，心理過程に伴って発生し，刺激の認知，期待，判断などに関連した電位と考えられている。

そこで私どもは，PSP および PD を対象として，古典的な odd-ball 課題の聴覚刺激を用いて ERP を測定し，その特徴を明らかにした。

2. 対象および方法

対象は，PSP 患者 6 例（年齢 61～77 歳，平均 65.8±6.0 歳），PD 患者 37 例（年齢 47～81 歳，平均 63.9±8.2 歳）および Control 群 14 例（年齢 33～70 歳，平均 59.3±10.3 歳）である。Control 群はいずれも神経学的に異常を示さず，知的機能は正常で，長谷川式簡易痴呆診査スケール（HDS）（旧版）は平均 31.3±1.78 点であった。

PSP 群の全例が Golbe ら[1]の診断基準を満足し，40 歳以降での発症，進行性の経過，動作緩慢，核上性注視麻痺を認め，加えて構音障害，体軸硬直，歩行障害，錐体路徴候などを伴っていた。さらに脳 CT scan または脳 MRI 上で中脳被蓋萎縮が確認され，明らかな皮質病変は認めなかった。PSP 患者での HDS の平均点は 26.8±4.2 点であった。

PD 群の Yahr の重症度分類では I，IIの軽症例が多数を占めた。HDS の平均点数は 29.9±2.9 点であり，Control 群よりやや低い値を示した。PD の診断は，①緩徐な発症と進行，②安静時振戦，筋固縮，寡動を認める，③ levodopa あるいは他の PD 薬が有効，④小脳徴候，錐体路徴候を示さず，続発性ないしは症候性パーキンソニズムを除外し得るものとした。

*Hiroaki TAKEUCHI, M. D. (Associate Professor) & Kazuhisa SATO, M. D.: Third Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School, Kagawa.

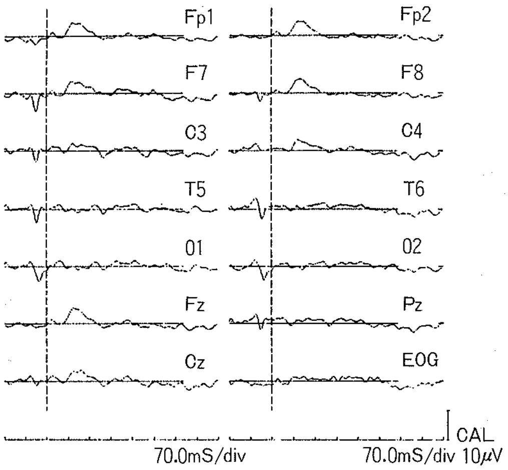


図 1　PSP における ERP（症例C）
Fz, Pz, Cz で P3 潜時に一致して浅い波形が観察されるが，きわめて低振幅で不明瞭である。

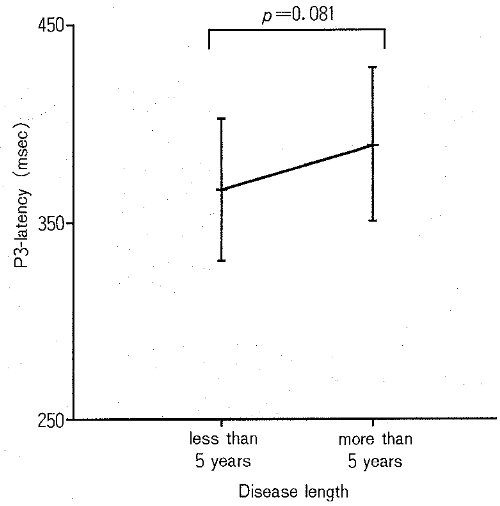


図 3　PD における罹病期間と P3 潜時
罹病期間 5 年以上の群で P3 潜時が延長する傾向がみられた。

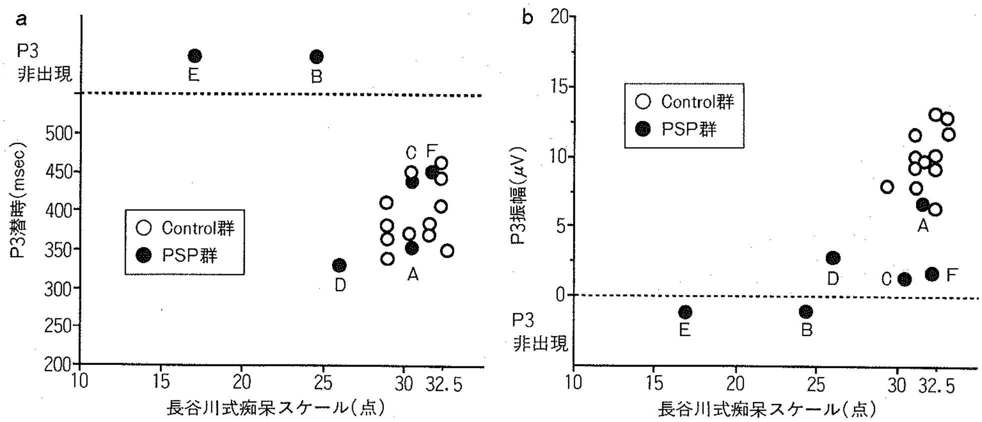


図 2　PSP における長谷川式痴呆スケールと P3 潜時（**a**），振幅（**b**）
PSP 群 6 例中 5 例において P3 は出現不良ないし低振幅であった。PSP 群では，Control 群に比較して潜時の遅延は観察されないが，痴呆の軽い例でも P3 振幅が明らかに低下する傾向にあった。

表 1　PSP における ERP 各成分の潜時と振幅

		波形の観察された症例数	潜時 (msec)	振幅(μV) Fz	振幅(μV) Cz	振幅(μV) Pz
N1	Control 群	14/14	101±16	−7.1±2.8	−5.6±2.4	−5.2±2.8
	PSP 群	6/6	104±11	−2.7±0.8**	−2.2±1.2**	−1.9±1.6*
P2	Control 群	13/14	192±25	4.3±2.7	4.1±3.0	2.1±3.5
	PSP 群	6/6	209±23	3.0±2.0	3.8±1.8	2.9±1.5
N2	Control 群	13/14	252±23	−2.0±2.4	−2.2±2.6	−1.6±3.0
	PSP 群	4/6	283±27	−3.1±1.2	−3.8±1.8	−3.9±2.1*
P3a	Control 群	9/14	323±35	5.2±3.0	4.6±2.7	6.2±3.9
	PSP 群	1/6	343±0	3.7±0.0	4.4±0.0	4.2±0.0
P3	Control 群	12/14	373±33	7.2±1.9	7.1±2.7	7.5±3.1
	PSP 群	4/6	374±38	2.0±1.5**	2.3±1.1**	2.2±1.3**

PSP 群と Control 群の間に t-検定による有意差が認められたのは，N1 振幅の低下（Fz, Cz：$p<0.01$, Pz：$p<0.05$), N2 振幅の増高（Pz：$p<0.05$), P3 振幅の低下（Fz, Cz, Pz：$p<0.01$)。

ERP の測定には odd-ball 課題の純音刺激を用いた。高頻度刺激として 80%の 1 kHz 音，低頻度刺激として 20%の 2 kHz音を用い，被検者には低頻度刺激に対するボタン押し課題およびSRT 課題を与えた。脳波の導出は国際 10-20 法に従い，低頻度刺激 50 回を加算記録した。

3. 結　果

PSP 群：①6 例中 3 例（症例A，C，F）では明らかな痴呆を伴っておらず，2 例(症例B，D）は軽度の痴呆を呈し，1 例（症例E）が中等度の痴呆を呈した。症例Aのみにおいて明瞭なP3a, P3 が観察されたが，症例C，D，Fでは，**図 1**（症例C）にみられるように N2, P3 などの高度の認知機能に関連するといわれる成分の出現が低振幅で不明瞭であり，症例B，Eでは観察不能であった。**表 1** に各成分の潜時および振幅をまとめた。②痴呆スケールと P3 成分との関係は，**図 2** に示すように P3 の出現が不良の 2 例は他の 4 例より HDS の点数は低い傾向にあった。HDS の点数がほぼ満点に近い 3 例中 2 例（症例C，F）で P3 は明らかに低振幅であり，また，軽度～中等度の痴呆を呈した残り 3 例でも低振幅ないしは出現不良であった。

PD 群：①罹病期間と P3 成分との関係については，**図 3** に示すように罹病期間が 5 年以上の群で P3 潜時が延長する傾向にあった。②

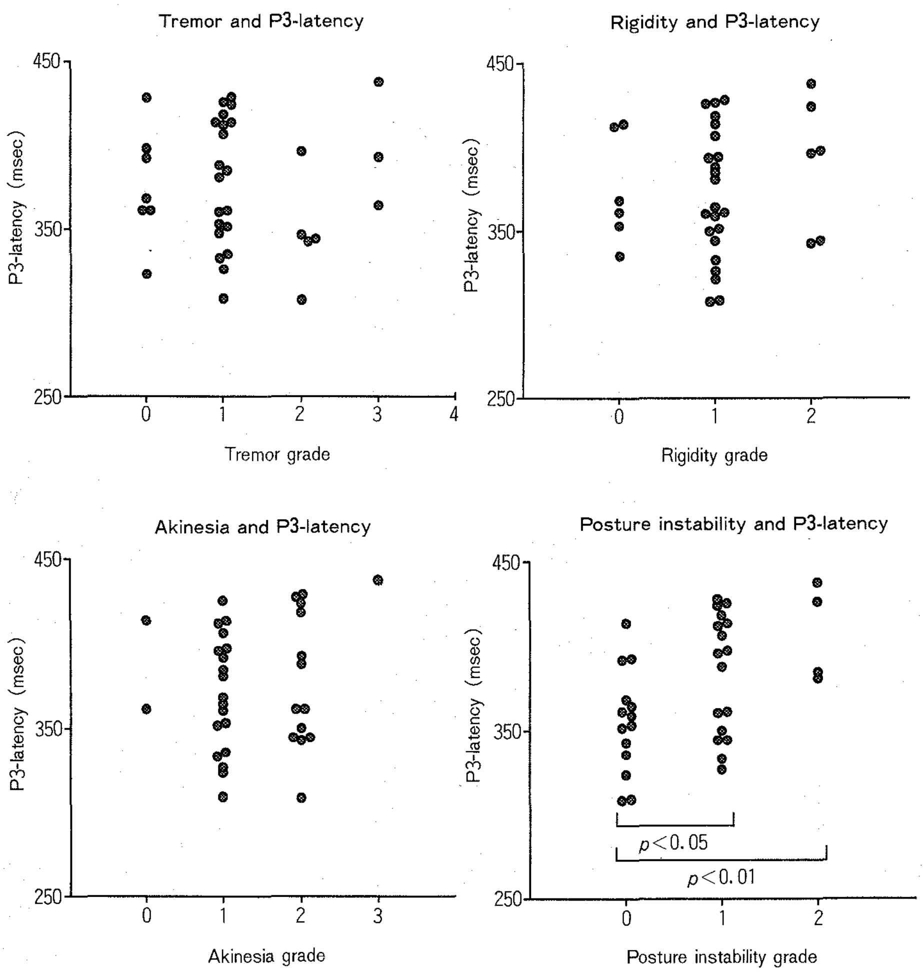


図 4　PD における運動機能障害スケールと P3 潜時
Postural instability の強い例で潜時の有意の延長が認められる。

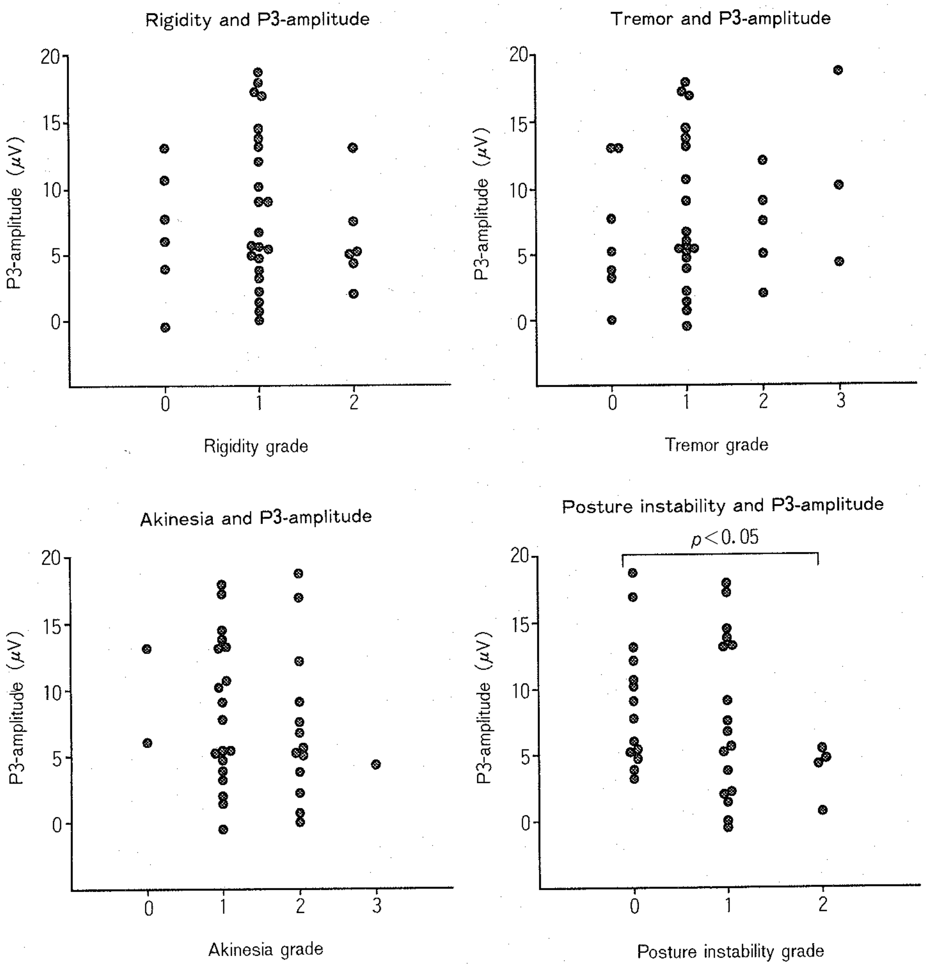


図 5 PD における運動機能障害スケールと P3 振幅
Postural instability の強い例で振幅の有意の低下が認められる。

HDS と P3 潜時, 振幅との間には有意の相関がみられ, HDS の点数が低い例で潜時が延長し, 振幅が低下していた。③運動機能障害スケール 4 項目のスコア (Weiner による) と P3 成分との関連について検討していると, **図 4, 5** に示すように postural instability が強い例で P3 潜時の有意の延長と振幅の有意の低下が認められた。他の項目とは有意の関連はみられなかった。④P3 成分と抗 PD 薬の用量との関係についてみると, **図 6, 7** にみられるように抗コリン剤・levodopa ともに有意の関係はみられなかったが, levodopa では投与量が増加するに従い P3 潜時が延長する傾向がみられた。⑤特発性 PD に lacuna を合併した群とそうでない群で P3 潜時, 振幅に差異があるかどうか検討したが両群で有意の差を認めなかった。⑥知的機能障害の進展度をみるために初回検査時より 1 年 3 カ月～1 年 6 カ月 (平均 1.36±0.3 年) 後に HDS および ERP を再検したが, いずれも初回時と比べて有意の変化を示さなかった。

4. 結語および考察

1. PSP では, 比較的初期の知的障害が軽度の時期から P3 振幅が低下しているが, 潜時の延長はみられず, これらの所見は PSP の皮質下病変に起因する可能性が示唆された。

2. PD にみられる P3 の変化は PSP に比し軽度であり, 運動機能障害スケールでは, pos-

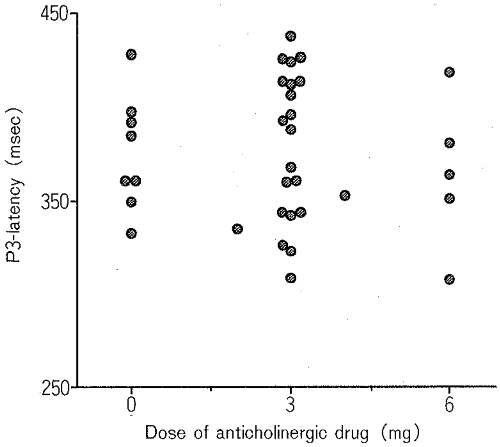


図 6 抗パーキンソン病薬と P3 潜時・抗コリン剤

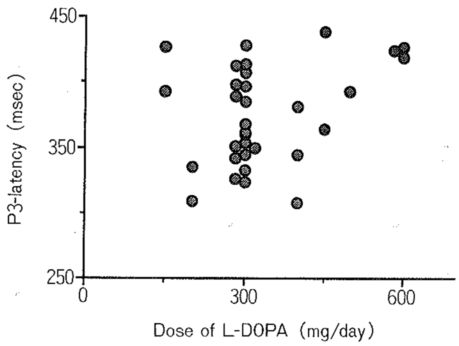


図 7 抗パーキンソン病薬と P3 潜時・levodopa

tural instability の程度と有意の相関を示した。

3．PD に lacuna の合併は P3 潜時，振幅に有意の変化をもたらさなかった。

4．Follow up study（1 年 3 カ月〜1 年 6 カ月）では PD の知的機能（HDS, ERP）に有意の進展はみられなかった。

参考文献

1) Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, et al : Prevalance and natural history of progressive supranuclear palsy. Neurology **38** : 1031-1034, 1988
2) Weiner WJ, Koller WC, Perlik S, et al : Drug holiday and management of Parkinson disease. Neurology **30** : 1257-1261, 1980
3) Marco C, Onofrj M, Ghilardi F, et al : Mapping of event-related potentials to auditory and visual odd-ball paradingms. Elctroencephalogr clin Neurophysiol **41** : 183-201, 1990
4) Johnson R, Litvan I & Grafman J : Progressive supranuclear palsy : Altered sensory processing leads to degraded cognition. Neurology **41** : 1257-1262, 1991
5) Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, et al : Cognition in Parkinson disease : An event-related potential perspective. Ann Neurol **11** : 599-607, 1982
6) 佐藤員久，竹内博明，鴨田匡史，ほか：進行性核上性麻痺（PSP）における事象関連電位（ERP）．臨床神経 **33** : 382-388, 1993

神経原線維変性の病態
—Pick 病，進行性核上性麻痺，アルツハイマー型痴呆での比較—

Neurofibrillary Changes in Pick's Disease, Progressive Supranuclear Palsy and Alzheimer's Type Dementia

岡山大学医学部神経精神医学教室/教授
黒田　重利*
同　神経内科学教室
石津　秀樹**

1．はじめに

神経原線維変性といえば，神経細胞内の神経原線維変化と老人斑内の存在は以前から知られていたが，第3の局在として，大脳皮質内の neuropil thread[1] または curly fiber[2]がいわれている。その検出には抗燐酸化 tau 染色標本，Gallyas 染色[3]標本が優れている。このたび，自験の Pick 病，進行性核上性麻痺例において，大脳皮質だけでなく大脳白質，線条体白質にも neuropil thread に似た嗜銀性構造物をみた。アルツハイマー型痴呆脳との比較を行い，この3疾患の大脳，基底核での類似，相違について所見を記し，著者らの見解を述べる。

2．対象と方法

Pick 病6例，進行性核上性麻痺4例とアルツハイマー型痴呆2例の大脳，基底核のパラフィン標本を薄切し，HE 染色，Bodian 染色に加えて，Gallyas 染色，抗燐酸化 tau 染色を行い，観察した。また，ホルマリン固定された進行性核上性麻痺例の線条体白質を切り出し，Gallyas 染色，抗燐酸化 tau 染色をした後，電顕用に包埋して，検鏡した。

3．結　果

Pick 病，進行性核上性麻痺では，大脳皮質に neuropil thread が認められた。その出現量はアルツハイマー型痴呆に比べると少なく，線維も短く，単純であった。また，グリアの核の近くに認めることもあった（図1，2）。大脳白質，線条体白質にも Gallyas 染色陽性で，抗燐酸化 tau 染色陽性の細線維を認めた。細線維は糸状にねじれを示しながら走り，時には太くなったり，核を取り囲む像も認められた（図3，4）。出現量は症例間に多少のばらつきがあった。アルツハイマー型痴呆では，neuropil thread が大脳皮質に無数に認められた。糸状でねじれがより強く，より長かった（図5）。大脳白質には認めなかった。線条体白質にもほとんど認めなかったが，稀に短い thread を疑わせる糸状構

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

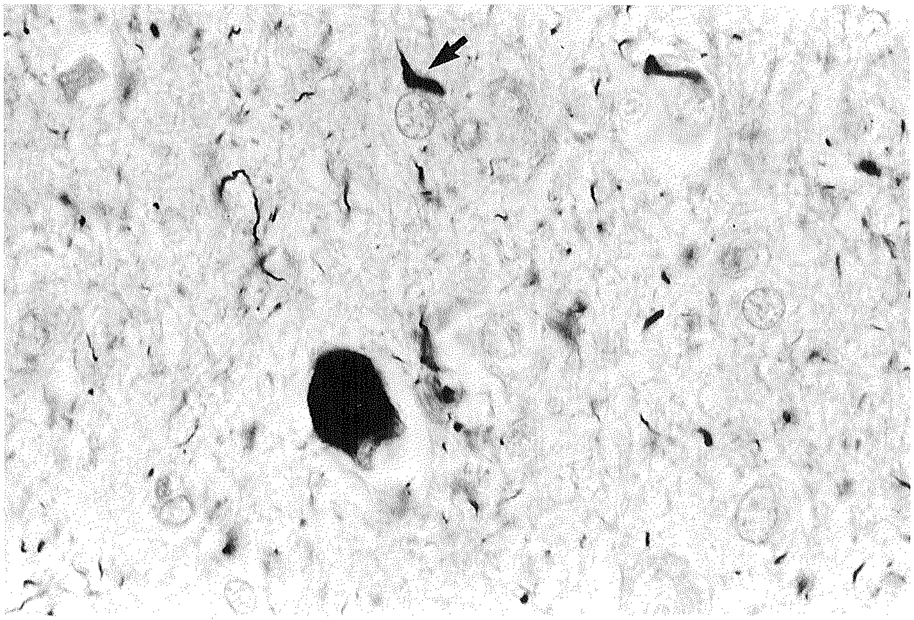


図 1 Pick 病，前頭葉皮質

Neuropil thread を認める。それとともにグリア核近くに太い線維を認める（矢印）。中央左は Pick 嗜銀球。(Gallyas 染色，×850)

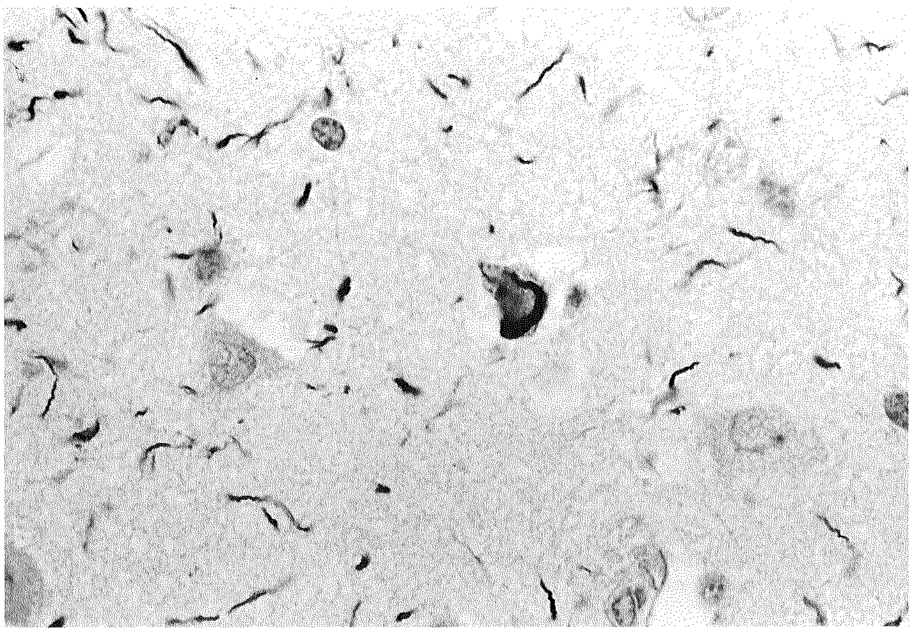


図 2 進行性核上性麻痺，前頭葉皮質

Neuropil thread を認める。アルツハイマー型痴呆（図 5）に比較すると，形態はより単純である。(Gallyas 染色，×850)

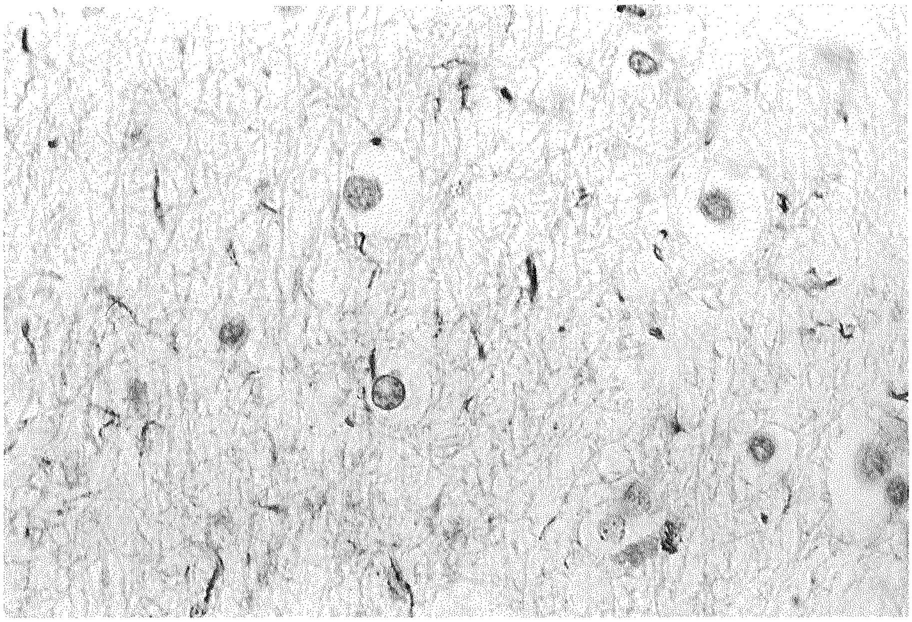


図 3　Pick 病，前頭葉白質
抗燐酸化 tau 抗体陽性の糸状構造物を多く認め，核の近くにも認める。(抗燐酸化 tau 染色, ×850)

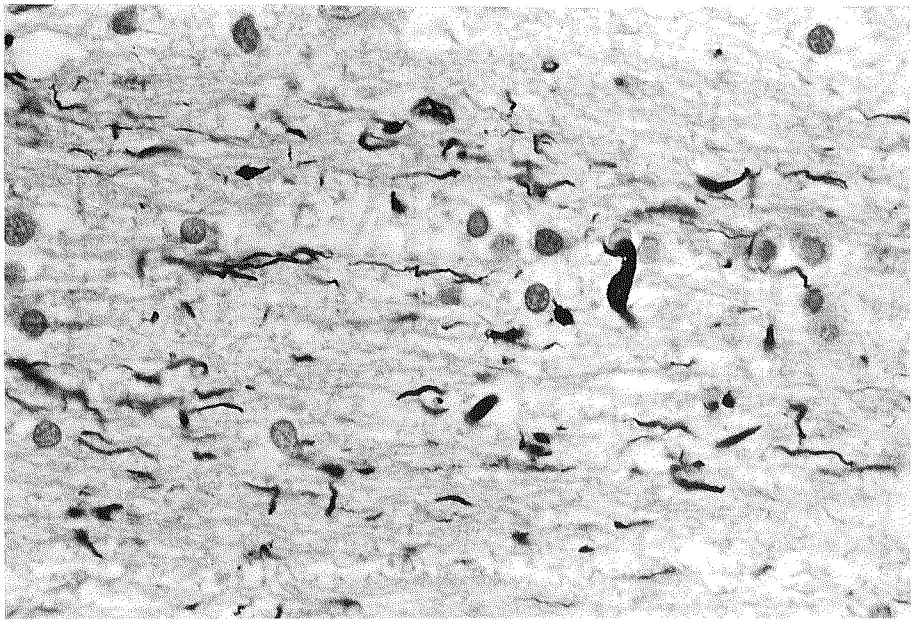


図 4　進行性核上性麻痺，尾状核白質
嗜銀性の糸球構造物を多数認める。(Gallyas 染色, ×850)

造物を認めた。

細線維の Gallyas 電顕：多くの場合，髄鞘の外に Gallyas 染色による銀顆粒をのせた細線維が認められた。オリゴデンドログリアの核と思

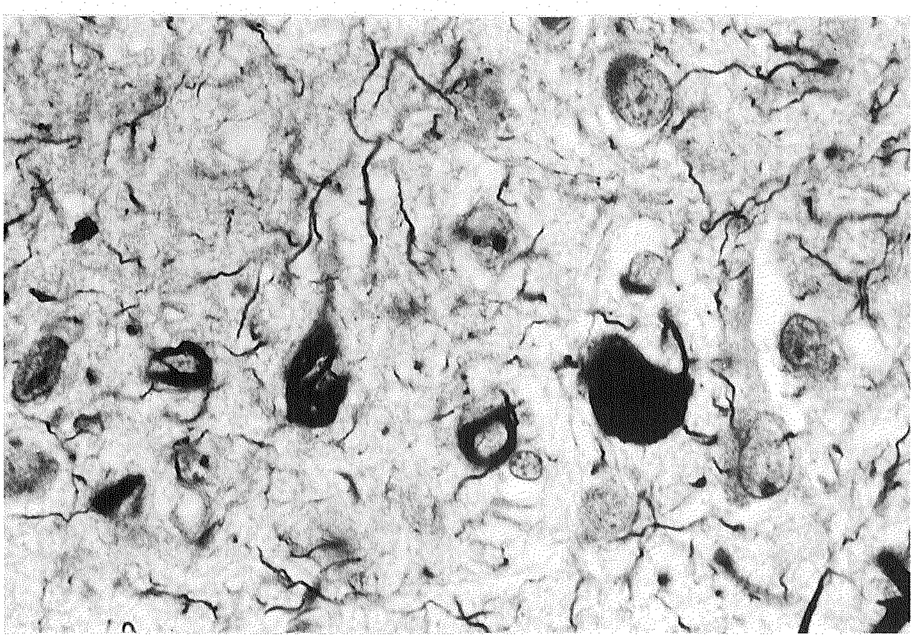


図 5 アルツハイマー型痴呆，前頭葉皮質
無数の neuropil thread を認める。中央は神経原線維変化。(Gallyas 染色，×850)

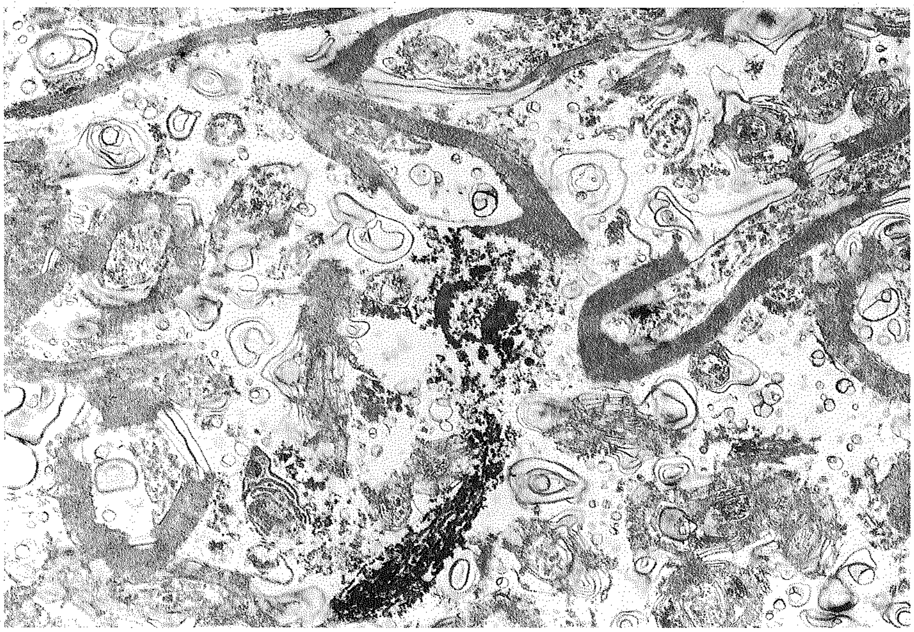


図 6 進行性核上性麻痺，被殻白質
抗燐酸化 tau 抗体陽性の黒色の線維を髄鞘外にみる。(×13,000)

われる核の周囲にも認めた。径は 15～25 nm であった。稀に軸索内にも認めた。

細線維の免疫電顕：抗燐酸化 tau 抗体陽性に染まった黒い線維が髄鞘の外にあり，数十

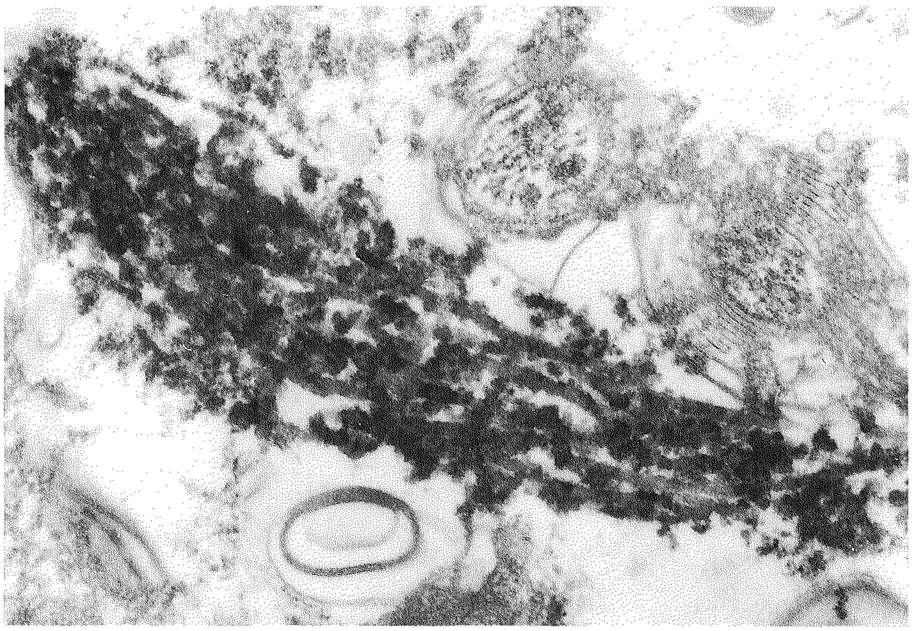


図 7　進行性核上性麻痺，被殻白質
線維の径は約 25 nm である。(×51,000)

～数百本の細線維の集合したもの（**図 6**）で，個々の線維は，径は約 25 nm で，直線状の細線維であった(**図 7**)。検索の限り，軸索内には認めなかった。

4．考　　察

今回，自験の Pick 病，進行性核上性麻痺例にも大脳皮質に neuropil thread を認めた。アルツハイマー型痴呆に比べると形態はより単純であった。この糸状構成物に関しては，ニューロン[1)-6)]起源とともにグリア起源も否定できない。さらに，大脳白質，線条体白質に neuropil thread に似た嗜銀性の糸状構造物をみた。この細線維の起源は光顕所見からは軸索，オリゴデンドログリア内の封入体が考えられる。われわれもはじめは軸索由来[7)]かと考えた。進行性核上性麻痺の線条体白質の Gallyas 電顕検索で，銀顆粒がのっている細線維の集合を軸索内に観察した。しかし，それは稀な所見で，多くは髄鞘外で，免疫電顕の検索でも同様であった。ただし，軸索内に抗燐酸化 tau 抗体が陰性ということは軸索内に存在しないというのではなく，その免疫性を失うことも考慮しなければならない。光顕像でオリゴデンドログリアと思われるグリアに近接していたこと，Gallyas 電顕で核の近くの細線維を観察したことを考え併せると，この線維はオリゴデンドログリア内の封入体と考えられる。Pick 病の電顕検索は今後行う。アルツハイマー型痴呆では，神経細胞内に神経原線維変化は無数に認められるが，グリア内の封入体はいわれてないし，われわれも観察していない。このことは，Pick 病，進行性核上性麻痺ではニューロン内の嗜銀性変化，グリア内封入体[7)-9)]というようにニューロンとグリアの細胞骨格蛋白の異常が疑われる。これに対してアルツハイマー型痴呆ではニューロンのみで，細胞骨格蛋白のレベルでみると，Pick 病，進行性核上性麻痺はアルツハイマー型痴呆とは病態が異なることが予想される。最近，多系統変性症においてグリア内封入体[10)11)]が注目されている。今後，変性性精神神経疾患でのグリア病変の再検討が望まれる。

5．結　　論

Pick 病，進行性核上性麻痺，アルツハイマー型痴呆の神経原線維変性，とくに neuropil thread とそれに類似した嗜銀性の細線維について検討した。Pick 病，進行性核上性麻痺では大脳皮質に neuropil thread を認めた。形態はアルツハイマー型痴呆のそれに比較して単純であった。大脳白質，線条体白質に嗜銀性で燐酸化 tau 抗体陽性の糸状構造物を認め，光顕像，電顕像からオリゴデンドログリア内の封入体の可能性が強かった。Pick 病，進行性核上性麻痺ではニューロンとグリアの細胞骨格蛋白の異常があり，アルツハイマー型痴呆とは異なる病態が予想される。

参考文献

1) Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, et al : Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease : a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. Neurosci Lett **65** : 351-355, 1986
2) Ihara Y : Massive somatodendritic sprouting of cortical neurons in Alzheimer's disease. Brain Res **459** : 138-144, 1988
3) Gallyas F : Silver staining of Alzheimer's neurofibrillary changes by means of physical development. Acta Morphol Acad Sci Hung **19** : 1-8, 1971
4) Braak H, Braak E : Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. Neuropathol Appl Neurobiol **14** : 39-44, 1988
5) 池田研二，羽賀千恵，小阪憲司：ガリアス電顕法によるアルツハイマー病脳の神経原線維変化の観察，とくに neuropil thread について．Dementia **5** : 344-350, 1991
6) Perry G, Kawai M, Tabaton M, et al : Neuropil threads of Alzheimer's disease show a marked alteration of the normal cytoskeleton. J Neurosci **11** : 1748-1755, 1991
7) Probst A, Langui D, Lautenschlager C, et al : Progressive supranuclear palsy : extensive neuropil threads in addition to neurofibrillary tangles. Acta Neuropathol **77** : 61-68, 1988
8) Yamada T, McGeer PL : Oligodendroglial microtubular masses : an abnormality observed in some human neurodegenerative diseases. Neurosci Lett **120** : 163-166, 1990
9) Hauw JJ, Verny M, Delaère P, et al : Constant neurofibrillary changes in the neocortex in progressive supranuclear palsy basic differences with Alzheimer's disease and aging. Neurosci Lett **119** : 182-186, 1990
10) Papp MI, Kahn JE, Lantos PL : Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). J Neurol Sci **94** : 79-100, 1989
11) Nakazato Y, Yamazaki H, Hirato J, et al : Oligodendroglial microtubular tangles in olivopontocerebellar atrophy. J Neuropathol Exp Neurol **149** : 521-530, 1990

アルツハイマー病の病態における免疫機序の関与

Immunological Studies of Alzheimer Disease

山口大学医学部神経精神医学教室

山田　通夫*（教授）　池田　俊美*（講師）　増本　茂樹*

高橋　幹治*　古川　祐一郎*

平野　均*　宇佐美　謙治*

1．はじめに

老人斑と神経原線維変化は Alzheimer 病脳でのきわめて特徴的な変化と考えられている。この老人斑のコアにアミロイドが蓄積し，それが β アミロイドより構成され，神経原線維変化はリン酸化したタウタンパクである PHF (paired helical filament) の蓄積によるものであることが解明された。

さて，老人斑周辺に免疫グロブリンや補体成分が存在することが報告され[1)-4)]，Alzheimer 死後脳で免疫関連抗原が変化していることが明らかとなった。

β アミロイドや PHF を異物抗原として認識して，これらの抗原をもつ細胞を免疫担当細胞が攻撃するという自己免疫機序に近い想定も可能となる。

今回われわれは，Alzheimer 病患者での末梢血中リンパ球における種々の免疫関連抗原の測定，インターロイキン 2 レセプター (IL-2R) の発現頻度，血清中 IL-1, IL-2, IL-6 の濃度測定を行ったもので，その成績について報告する。

2．対象および方法

対象とした患者はすべて女性であり，その診断に当たり DSM-III-R および NINCDS-ADRDA の診断基準により，Alzheimer 型痴呆の基準を満たすものにした。また鑑別のため，画像診断，血液生化学的検査，生理学的検査，高次脳検査などを行った。年齢分布を等しくした知能障害のない健康女性を対照群とした。

末梢血リンパ球に flow cytometry を用いて 2 color analysis により，CD4, CD45R, HLA-DR, Interleukin 2 receptor の出現頻度を測定した。また IL については，各 IL に対するモノクロナール抗体と被験者血清を反応させ，さらにペルオキシターゼ標識抗 IgG と反応させたのち基質と反応させ，その酵素活性を ELISA で測定した。方法の詳細などはすでに報告した通りである[5)6)]。

3．結　果

T cell, B cell について：Alzheimer 病群 (AD 群) と対照群 (C 群) で差を認めなかった。

* Michio YAMADA, M. D. (Professor), Toshimi IKEDA, M. D. (Assistant Professor), Shigeki MASHIMOTO, M. D., Kanji TAKAHASHI, M. D., Yuichiro FURUKAWA, M. D., Hitoshi HIRANO, M. D., Kenji USAMI, M. D.：Department of Neuro-Psychiatry, Yamaguchi University School of Medicine, Ube.

表 1 AD 患者および正常対照者の末梢血リンパ球における CD4, CD45R の 2 color analysis

Group \ mean±SD(%)	$CD4^+CD45R^-$	$CD4^+CD45R^+$	$CD4^-CD45R^-$	$CD4^-CD45R^+$	$CD4^+$	$CD45R^+$
AD (n=10)	31.42±9.07	14.17±13.63	22.78±15.01	31.64±13.50	45.58± 9.46	45.81±21.87
C (n=10)	20.63±9.32	20.01±15.56	26.63±14.66	32.65±11.36	40.72±13.54	52.74±18.71

$CD4^+CD45R^+$, $CD4^-CD45R^-$, $CD4^-CD45R^+$, $CD4^+$ and $CD45R^+$: AD vs C N.S.
$CD4^+CD45R^-$: AD vs C $p<0.05$. Wilcoxon rank sum test.

表 2 AD 患者および正常対照者の末梢リンパ球における CD4 (CD45R) サブセット比

Group \ mean±SD	$CD4^+CD45R^-/CD4^+$	$CD4^+CD45R^+/CD4^+$
AD (n=10)	0.72±0.23	0.28±0.23
C (n=10)	0.53±0.21	0.47±0.21

$CD4^+CD45R^-/CD4^+$ (and $CD4^+CD45R^+/CD4^+$) : AD vs C. $p<0.05$
AD : $CD4^+CD45R^-/CD4^+$ vs $CD4^+CD45R^+/CD4^+$ $p<0.01$
C : $CD4^+CD45R^-/CD4^+$ vs $CD4^+CD45R^+/CD4^+$ N.S. Wilcoxon rank sum test.

表 3 AD 患者および正常対照者の末梢リンパ球における CD4, HLA-DR の 2 color analysis

Group \ mean±SD (%)	$CD4^+DR^-$	$CD4^+DR^+$	$CD4^-DR^-$	$CD4^-DR^+$	$CD4^+$	DR^+
AD (n=10)	36.32±12.96	7.86±4.25	36.04±13.14	19.78±6.83	44.18±11.27	27.64±9.67
C (n=10)	37.15±13.79	4.32±1.78	41.80±10.38	16.74±8.03	41.41±12.53	21.09±9.31

$CD4^+DR^-$, $CD4^-DR^-$, $CD4^-DR^+$, $CD4^+$ and DR^+ : AD vs C N.S.
$CD4^+DR^+$: AD vs C $p<0.05$. Wilcoxon rank sum test.

表 4 AD 群およびC群の末梢血中リンパ球における CD4, IL-2R の 2 color analysis

Group \ mean±SD (%)	$CD4^+IL\text{-}2R^-$	$CD4^+IL\text{-}2R^+$	$CD4^-IL\text{-}2R^-$	$CD4\text{-}IL\text{-}2R^+$	$CD4^+$	$IL\text{-}2R^+$
AD (n=10)	39.33±10.84	6.72±2.51	53.19±11.84	0.75±0.55	46.05±11.58	7.48±3.35
C (n=11)	36.37± 9.18	4.42±1.66	58.75± 9.37	0.46±0.15	40.80± 9.39	4.88±1.77

$CD4^+IL\text{-}2R^-$, $CD4^-IL\text{-}2R^-$ and $CD4^+$: AD vs C N.S.
$CD4^+IL\text{-}2R^+$ and $IL\text{-}2R^+$: AD vs C $p<0.05$
$CD4^-IL\text{-}2R^+$: AD vs C $p<0.01$ (non-paired t-test)

CD4, CD8 について：AD 群とC群で差を認めなかった。

CD4, CD45R について：AD 群で $CD4^+CD45R^-$ のサブセットが高値を示した（**表 1**）。$CD4^+$ サブセット比では，$CD4^+CD45R^-/CD4^+$ が AD 群で高値を示し，$CD4^+CD45R^+/CD4^+$ はC群の方が高値を示した。$CD4^+CD45R^-/CD4^+$ と $CD4^+CD45R^+/CD4^+$ の値の分布はC群では等しいが，AD 群では $CD4^+CD45R^+/CD4^+$ が減少し，$CD4^+CD45R^-/CD4^+$ が増加していた（**表 2**）。

CD4, HLA-DR について：$CD4^+HLA\text{-}DR^+$ のサブセットがC群にくらべて AD 群が高値を示した（**表 3**）。

CD4, IL-2R について：$CD4^+IL\text{-}2R^+$, $CD4^-IL\text{-}2R^+$ および $IL\text{-}2R^+$ リンパ球の割合が，AD 群で高値を示した（**表 4**）。

CD8, HLA-DR について：$CD8^+DR^-$ リンパ球の割合が，AD 群で高値を示した（**表 5**）。

CD8, IL-2R について：$CD8^+IL\text{-}2R^+$, $CD8^-$

表 5　AD 群およびC群の末梢血中リンパ球における CD8, HLA-DR の 2 color analysis

mean±SD (%) / Group	$CD8^+HLA\text{-}DR^-$	$CD8^+HLA\text{-}DR^+$	$CD8^-HLA\text{-}DR^-$	$CD8^-HLA\text{-}DR^+$	$CD8^+$	$HLA\text{-}DR^+$
AD (n=10)	15.71±4.86	11.06±3.93	59.20± 8.67	14.03±4.49	26.80± 7.00	25.09±7.34
C (n=11)	19.76±9.75	8.43±3.85	61.26±15.04	10.55±5.51	28.20±12.11	20.60±7.79

$CD8^+DR^+$, $CD8^-DR^-$, $CD8^-DR^+$, $CD8^+$ and $HLA\text{-}DR^+$: AD vs C N.S.
$CD8^+DR^-$: AD vs C $p<0.05$ (non-paired t-test)

表 6　AD 群およびC群の末梢血中リンパ球における CD8, IL-2R の 2 color analysis

mean ±SD (%) / Group	$CD8^+IL\text{-}2R^-$	$CD8^+IL\text{-}2R^+$	$CD8^-IL\text{-}2R^-$	$CD8^-IL\text{-}2R^+$	$CD8^+$	$IL\text{-}2R^+$
AD (n=10)	27.13± 6.58	1.04±0.90	64.56± 7.05	7.27±4.12	28.17± 7.14	8.31±4.25
C (n=11)	27.52±11.43	0.29±0.10	67.37±10.68	4.83±1.92	27.81±11.45	5.12±1.91

$CD8^+IL\text{-}2R^-$, $CD8^-IL\text{-}2R^-$ and $CD8^+$: AD vs N.S.
$CD8^-IL\text{-}2R^+$ and $IL\text{-}2R^+$: AD vs C $p<0.05$
$CD8^+IL\text{-}2R^+$: AD vs C $p<0.01$ (non-paired t-test)

$IL\text{-}2R^+$ リンパ球の割合が，AD 群で高値を示した（**表 6**）。

血清中 IL-1 (α, β), IL-2, IL-6 濃度について：各 IL 濃度は AD 群，C群間に差を認めなかった（**表 7**）。

表 7　血清中の IL-1 (α, β), IL-2, IL-6 の測定値

Values / Group	IL-1 α(pg/ml)	IL-1 β(ng/ml)	IL-2 (IU/ml)	IL-6 (pg/ml)
AD (n=5)	7.80 ↓	0.02 ↓	1.0 ↓	40.0 ↓
C (n=5)	7.80 ↓	0.02 ↓	1.0 ↓	40.0 ↓

↓：未満

4. 考　察

AD 群で認められる $CD4^+CD45R^+$ の細胞が減少し，$CD4^+CD45R^-$ 細胞の増加は多発性硬化症の急性増悪期にも認められる[7]。$CD4^+CD45R^-$ は体液性免疫の調節に，$CD4^+CD45R^+$ T cell が細胞性免疫の調節に関係すると考えられる。

$CD4^+HLA\text{-}DR^+$ 細胞群の存在は活性化 T cell の存在を意味し，免疫反応が末梢においても生じていることが示唆される。

AD 患者末梢血中リンパ球で CD4, HLA-DR の両方の表面抗原をもつリンパ球と，CD4, CD8 の存在とは関係なく IL-2R を発現しているリンパ球の割合が，C群に比べて高値であることが判明した。

IL-1 (α, β), IL-2, IL-6 の血清中濃度はいずれも測定値限界以下であった。さらに測定感度の向上をはかり，あらためて検討したい。

5. まとめ

AD 患者末梢血中においてなんらかの免疫反応が生じていることが示唆された。これらの変化は AD 患者死後脳で報告されている変化とよく相関していることが明らかとなった。

文　献

1) Rogers J, Luber-Norod J, Styren SD, et al : Expression of immune system-associated antigens by cell of the human central nervous system : relationship to the pathology of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging **9** : 339-349, 1988
2) Ishii T, Haga S & Shimizu F : Identification of component of immunogloblins in senile plagues by means of fluorescent technique. Acta Neuropathol **32** : 157-162, 1975
3) Ishii T & Haga S : Immuno-electron-microscopic localization of complements in amyloid fibrils of senile plaques. Acta Neuropathol **63** : 296-300, 1984
4) Eikelenboom P & Stam FC : Immunoglobllins and complement factors in senile

plaques. Acta Neuropathol **57** : 239-242, 1982

5) Ikeda T, Yamamoto K, Takahashi K, et al : Immune system-associated antigens on the surface of peripheral blood lymphocytes in patients with Alzheimer's disease. Acta Psychiatr Scand **83** : 444-448, 1991

6) Ikeda T, Yamamoto K, Takahashi K, et al : Interleukin-2 receptor in peripheral blood lymphocytes of Alzheimer's disease patients. Acta Psychiatr Scand **84** : 262-265, 1991

7) Trangott V, Scheinberg LC & Raine CS : On the presence of la-positive endothelial cells and astrocytes in multiple sclerosis-lesions and its relevance to antigen presentation. J Neuroimmunol 8 : 1-14, 1985

老年者の総合的機能評価をめぐって
—特に高血圧との関連—

Comprehensive Geriatric Functional Assessment and Hypertension in the Elderly

東京都老人医療センター/院長

小 澤 利 男*

1. はじめに

脳血管障害は，老年期痴呆の大きな要因であり，脳卒中をきたして日常生活機能を阻害する。これには，高血圧と年齢の密接な関与がある。CT の普及により，脳の出血や梗塞巣の検出は容易となったが，近年開発された MRI は，CT scan では検出困難な脳血管障害をも検出を可能とした。こうした変化は，いわば潜在性脳血管障害であるが，われわれはこれが，老年者の年齢，血圧値，精神神経行動機能とどのような関連にあるかを検討した。

2. 血圧値と潜在性脳血管障害[1)2)]

0.5 テスラの MRI を用い，1 cm 間隔の脳の水平断面像から脳の病変を検出した。このうちラクナ病変と脳室周囲高信号画像 PVH の二つを指標とした。ラクナは，径 1 cm 以下で T_1 強調画像で低，T_2 強調画像で高信号を示す皮質下小梗塞巣である(**図 1**)。PVH (periventricular hyperintensity) は，T_2 強調画像で脳室周囲に高信号を示す変化で，その強度から 4 群に分類した。I 度は，PVH がないか微小のもの，II度は，側脳室の前後角か一局所にみられるもの，III度は，多発，一部融合群，IV度は，全体が融合するものとした。しかし，IV度は少数のためIII度とともにして，全体を 3 群に分けた(**図 2**)。

血圧値は，診察室で測定された随時血圧と非観血的携帯型血圧計（日本コーリン ABPM 630）で，30 分ごとに 24 時間測定した血圧値を用いた。後者から，24 時間平均値ならびに睡眠時，覚醒時の血圧平均値(すべて収縮期血圧)を算出した。

対象は，健常老年者ならびに WHO I・II度の高血圧者計 73 名で，年齢は 59〜83 歳，平均 70±6 歳である。ラクナはこのうち 34 例(47%)に検出された。**図 3** にラクナの数と血圧との関係を示した。24 時間平均，覚醒時平均，睡眠時平均の収縮期血圧とは，いずれも有意の相関を示したが，随時血圧との相関は有意にいたらなかった。

図 4 は，PVH と血圧との関係を示したものである。ここでも 24 時間ならびに睡眠時の血圧平均値と PVH の程度は有意の正相関を示した。一方，覚醒時血圧平均値および随時血圧は PVH と有意な関係を示さなかった。

以上から，ABPM による 24 時間あるいは睡眠時の血圧平均値が随時血圧より有用であることが示唆された。また，心電図左室肥大（高電位+ST•T 変化）を示すものは，ラクナ，PVH との関連が大であった。

* Toshio OZAWA, M. D. : Director, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo.

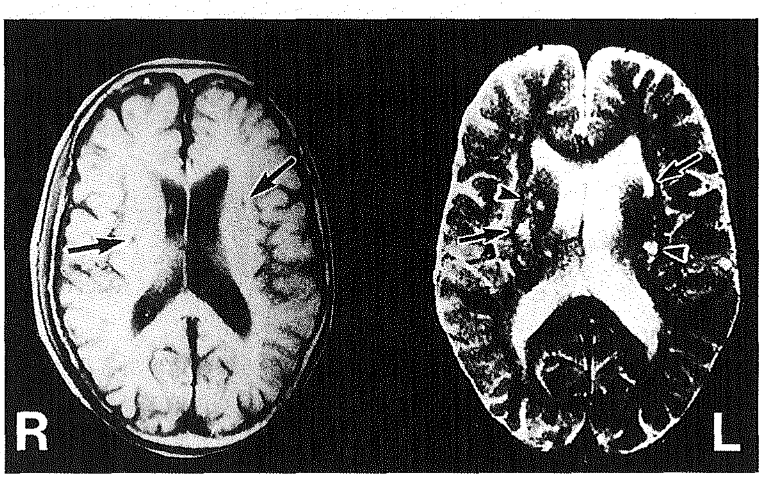


図 1　MRI 上におけるラクネの像（矢印）
T_1強調画像で低，T_2強調画像で高信号を示す。

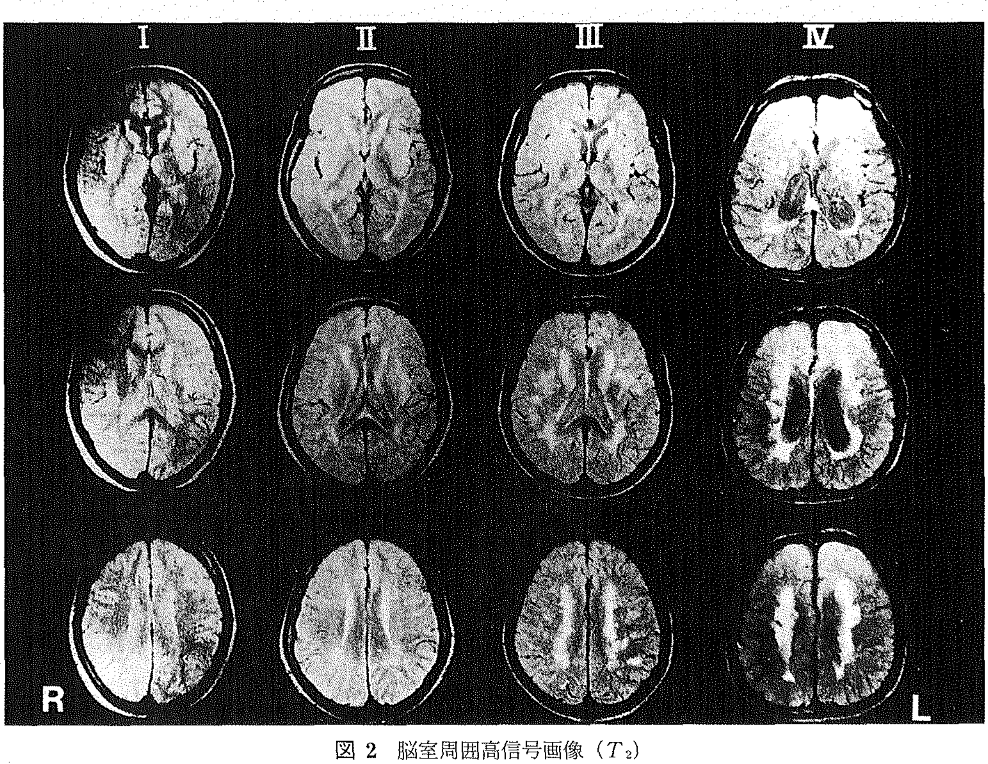


図 2　脳室周囲高信号画像（T_2）
Periventricular hyperintensity I 度からIV度の程度の増強を示す。

3．多発性ラクナ病変のプロフィル[3)]

ラクナの数が 4 ケ以上のものを多発性ラクナ病変と呼び，ラクナがないか，3 ケ以下の群と対比した。**表 1** にみられるように，多発群では PVH ならびに心電図左室肥大が高率であり，血圧値もすべてで高値を示した。一方，血圧の睡眠時と覚醒時との差をみると，多発群ではその差が対照より有意に小であった。他のリスク因子をみると，多発群は総コレステロール値に差はないが，HDL コレステロールは有意に低

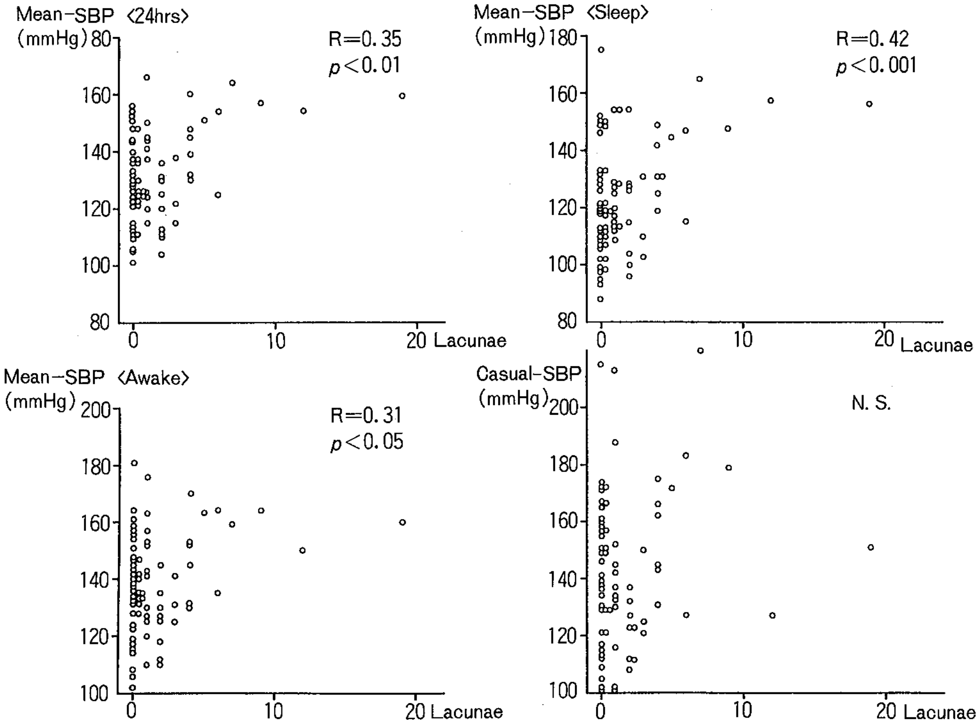


図 3　ラクネの数と収縮期血圧の関係（左上：24時間の平均値，左下：覚醒時間中の平均値，右上：睡眠時間中の平均値，右下：随時血圧）

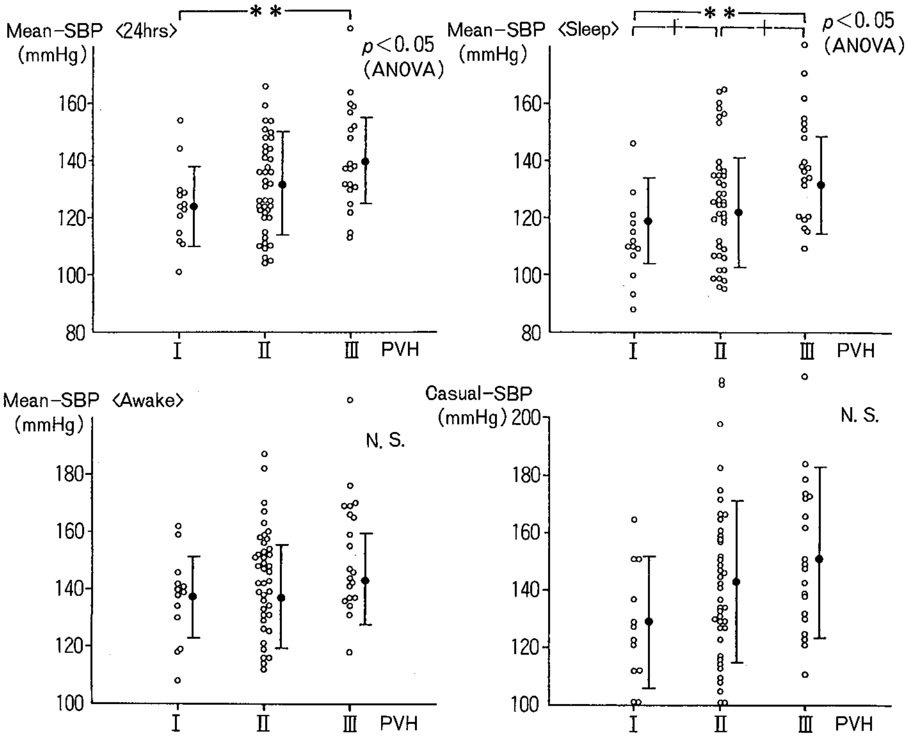


図 4　PVH と収縮期血圧との関係（血圧の配置は図 3 と同じ）

表 1 老年者高血圧でラクナ病変 4 以上の群と 0 ～ 3 群の血圧値の比較

	Group Ⅰ (0-3 lacunae)	Group Ⅱ (≥4 lacunae)
No. of lacune, range	0.5±0.9, 0 − 3	6.7±4.4, ** 4 − 9
Sex (M/F)	18/25	6/5
Age (years)	68±6	71±4
>70, %	12, 28	7, 64†
Advanced PVH, %	8, 19	7, 64†
ECG-LVH, %	3, 7	7, 64‡
Office BP (mmHg)	155±13/92± 9	173±21**/97±11
Average of 24hrs BP (mmHg)	138±13/78± 9	151±11* /84±7*
Average of awake BP (mmHg)	145±12/83± 9	153±14**/87±8*
Average of asleep BP (mmHg)	125±16/71±10	144±12**/79±7*
Nocturnal BP decline (mmHg)	20±13/12± 6	9±14* / 8± 6
s. d. of 24 hrs BR (beats/min)	19± 5/13± 3	19± 6 /14± 5
Average of 24 hrs HR (beats/min)	72±8	65±6*

* $p<0.05$ and ** $p<0.001$ by Student's t-test.
† $p<0.05$ and † $p<0.001$ by Fischer's exact test.
BP : blood pressure, s. d. : standard deviation, HR : heart rate. Group Ⅰ n : 43, Group Ⅱ n : 11.

表 2 多発性ラクナ病変群と対照群との血圧以外のパラメータの比較

	Group Ⅰ (0-3 lacunae)	Group Ⅱ (>4 lacunae)
Hematocrit (%)	42± 4	43± 4
Plasma protein (g/dl)	7.1±0.4	7.4±0.6
Whole blood viscosity (cP)†	4.0±0.4	4.4±0.6*
Total cholesterol (mg/dl)	200±43	203±29
Triglyceride (mg/dl)	163±93	155±48
HDL-cholesterol (mg/dl)	57±18	39±10*
No. of smokers (%)	12, 23	2, 18
Body height (cm)	155± 9	158± 9
Body weight (kg)	58±10	57±12
Body mass index (kg/M²)	24± 3	23± 3

* $p<0.05$ by Student's t-test.
† Whole blood viscosity was predicted by using haematocrit and total plasma protein as described in methods.
Group Ⅰ n : 43, Group Ⅱ n : 11.

く，ヘマトクリットと血漿総蛋白とから求めた全血粘度が有意に高かった（**表 2**）。

4．血圧の日内変動と潜在性脳血管障害[4)5)]

血圧値は一般に睡眠時は覚醒時より低く，昼夜の日内変動がみられるが，その差がみられないか，少ないものがある（**図 5**）。前者を dipper，後者を non-dipper（収縮期血圧差 10 mmHg 以下）として両群の潜在性脳血管障害を比較した。**表 3** にみられるように non-dipper では，dipper の高血圧ならびに正常血圧者に比し有意にラクナ病変の数が多く，PVH Ⅲ度が高率で，心電図左室肥大も高頻度であった。

5．神経行動機能と潜在性脳血管障害[6)]

上記のような潜在性脳血管障害は，精神神経行動機能に対してどのような影響を与えるかを検討した。認知機能として Mini-mental State Examination（MMS）と長谷川式痴呆スケール（HDS-R），神経行動機能にはパソコンを用いた視空間認知協応テスト（VCPS）[7)]と釦着脱試験（Button-S）を使用した。これらはすべて

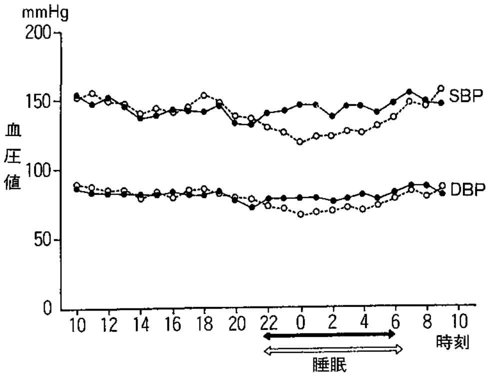


図 5　24 時間血圧値の変動
SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧．白丸は正常の日内変動のあるもの（dipper），黒丸は日内変動のないもの（non-dipper）。

年齢とともに有意な機能低下を示した。MRI 所見との関係では，MMS, HDS, VCPS, Button-S のすべてにおいて PVH との間に相関がみられ，PVH の進行とともに機能の低下がみられた（**図 6**）。ラクナ病変，脳の萎縮との間には相関はなかった。

表 3　正常血圧，高血圧 dippers，高血圧 non-dippers における脳・心臓障害の頻度

	Normotensive (n=34)	Dippers (n=39)	Non-dippers (n=15)
Lacunae	0.9±1.4	1.0±1.7	3.7±5.2*
PVH-III	6(17)	7(18)	8(53)†
ECG-LVH	0(0)	2(5)	8(53)††

Values are expressed as means±SD or number of subjects (%). *$p<0.05$ (by Student's t-test), † $p<0.05$, †† $p<0.01$ (by Fisher's exact test).

6．地域における老年者の総合的機能評価[8)]

包括的な老年者の総合的機能評価 Comprehensive Geriatric Functional Assessment (CGFA) とは，身体的，精神的，社会的な各視点から老年者の日常生活機能を全体として評価する方法である。われわれは，人口約 6,000，65 歳以上人口 30％の高知県香北町で，3 年前から CGFA による老年者の健康管理を施行してきた。すなわち 65 歳以上の全住民によるアンケート調査，75 歳以上の後期老年者についての CGFA である。

アンケートにより完全自立で問題がないものは，65～74 歳約 90％，75～84 歳で 75％，85 歳

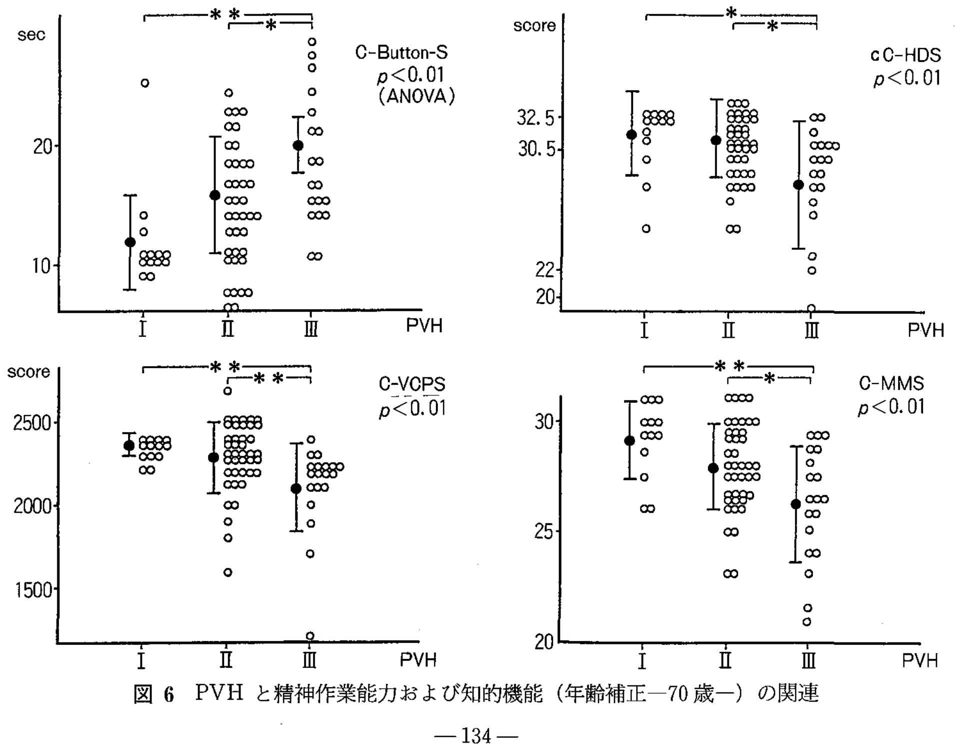


図 6　PVH と精神作業能力および知的機能（年齢補正—70 歳—）の関連

以上で半数以下であった。後期老年者では，血圧値の高いものに CGFA のスコアが悪く，また，起立性低血圧よりも立位時収縮期血圧が 20 mmHg 以上上昇する「起立性高血圧」に，CGFA のスコアが低かった。CGFAはライフスタイルとの関連が認められた。

7．結　語

老年者の高血圧は，ABPM などにより的確に把握すべきである。高血圧者では，潜在性機能障害（ラクナと PVH）の頻度が高い。特に心電図上心肥大のあるものに高率である。PVH は，老年者の日常生活機能に関係する。この意味から，総合的機能評価は老年者の健康管理上からも重要と思われる。

文　献

1) 小澤利男：老年者高血圧と包括的機能障害．日老医誌 **28**：1－9，1991
2) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K & Ozawa T：Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. Hypertension **16**：692-699, 1990
3) Kawamoto A, Shimada K, Matsubayashi K, et al：Factors associated with silent multiple lacunar lesions on magnetic resonance imaging in asymptomatic elderly hypertensive patients. Clin Exp Pharm Physiol **18**：605-610, 1991
4) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, et al：Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. J Hypertension **10**：875-878, 1992
5) O'Brien E, Sheridan J & O'Malley K：Dippers and nondippers [Letter]. Lancet **ii**：397, 1988
6) Matsubayashi K, Shimada K, Kawamoto A & Ozawa T：Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. Stroke **23**：175-180, 1992
7) 松林公蔵，河本昭子，木村茂昭，ほか：コンピュータを用いた視空間認知・運動協応動作能力定量化の試み—精神作業検査におよぼす加齢・知能の影響—．日老医誌 **28**：182-187, 1991

第6回九州老年期痴呆研究会

The 6th 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	朝倉　哲彦 Tetsuhiko ASAKURA, M. D.	飯野　耕三 Kozo IINO, M. D.
	池田　暉親 Teruchika IKEDA, M. D.	内村　英幸 Hideyuki UCHIMURA, M. D.
	納　　光弘 Mitsuhiro OSAME, M. D.	庄司　紘史 Hiroshi SHOJI, M. D.
	新里　邦夫 Kunio SHINZATO, M. D.	西丸　雄也 Katsuya NISHIMARU, M. D.
	松本　　啓 Kei MATSUMOTO, M. D.	三山　吉夫 Yoshio MITSUYAMA, M. D.
	宮川　太平 Taihei MIYAKAWA, M. D.	村井　由之 Yoshiyuki MURAI, M. D.
	室伏　君士 Kunshi MUROFUSHI, M. D.	
事　務　局 Secretariat	九州大学医学部第二内科 Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka	佐渡島省三 Seizo SADOSHIMA, M. D.

（敬称略　五十音順）

高血圧自然発症ラット(SHR)における老化と知的機能

Cognition in Aged Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)

九州大学医学部第二内科

森　　盛*　藤島　正敏*（教授）

井林　雪郎*　佐渡島　省三*（助教授）

同　附属脳神経病研究施設臨床神経生理部門/教授

加藤　元博**

1．はじめに

脳血管性痴呆発症の2大危険因子は加齢と高血圧であることが，久山町の疫学調査から明らかになっている。そこで，加齢と高血圧の両者を併せ持つ動物モデルである老齢高血圧自然発症ラット（SHR）[1)2)]を用い，局所脳グルコース代謝ならびに学習・記憶行動につき検討したので報告する。

2．加齢と生存率（図1）

雄 SHR と正常血圧ラット（WKY）の生存率[3)]，体重，血圧，脈拍を，生後2ヵ月から22ヵ月まで観察した。SHR の生存率は，WKY と比べ14ヵ月以降有意に低下し，18ヵ月には約57％であった。そこで以下の実験では，16～17ヵ月齢の SHR を老齢群，3～4ヵ月齢を若年成熟群とし，それぞれ対照群として同月齢の WKY を用いた。

3．局所脳グルコース利用率（LCGU）

Sokoloff ら[4)]のオートラジオグラフィ法（図2）による LCGU 測定時の生理学的諸変量（表1）と測定結果を示す（図3）。若年成熟 SHR と若年成熟 WKY とは，測定した108ヵ所の LCGU に差はなかった。一方，加齢により SHR のみならず正常血圧ラット[5)6)]においても前頭葉や線条体などにおける LCGU が減少した。特に聴覚野，視覚野，海馬 CA1 や視床前腹側核などでは，老齢 SHR（16～26％）において老齢 WKY（13～23％）よりもさらに LCGU の減少の程度が大きかった。老齢 SHR では，蝸牛の障害が報告されており[7)]，感覚入力の低下により聴覚系の脳代謝が低下している可能性が考えられた。視覚系についても，老齢 SHR の視覚機能が低下しているのではないかと考えられた。また，加齢に長期にわたる高血圧が加わることにより大脳皮質や海馬などの辺縁系においても脳機能低下が増強されていた。これらの部

* Sakan MORI, M. D., Masatoshi FUJISHIMA, M. D. (Professor), Setsuro IBAYASHI, M. D. & Seizo SADOSHIMA, M. D. (Associate Professor) : Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

** Motohiro KATO, M. D. : Professor, Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

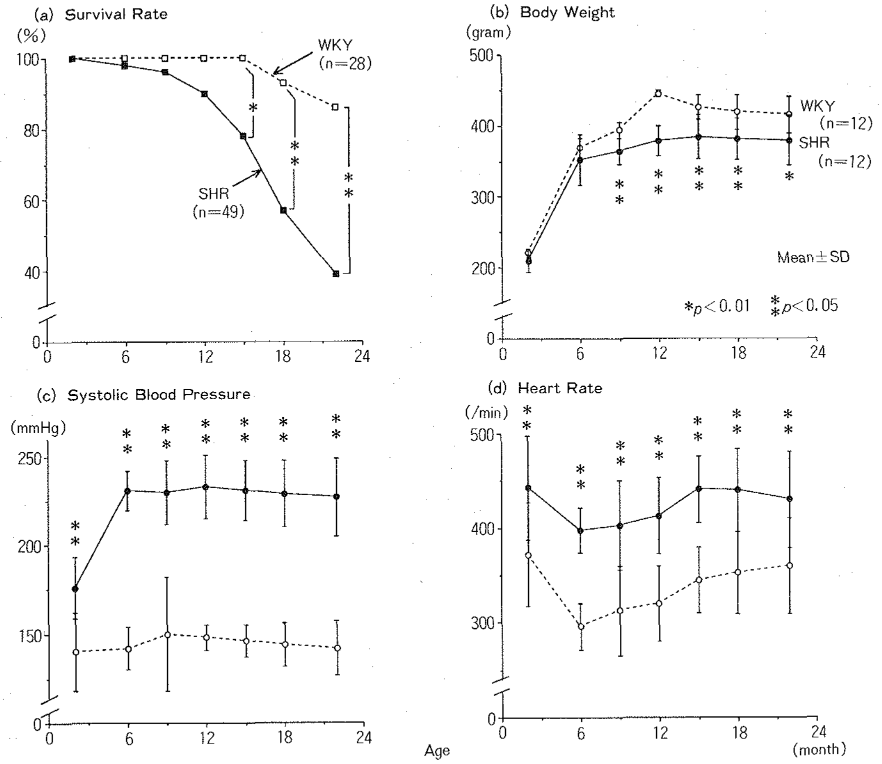


図 1　雄 SHR と WKY の生存率（a），体重（b），血圧（c）ならびに脈拍（d）の推移

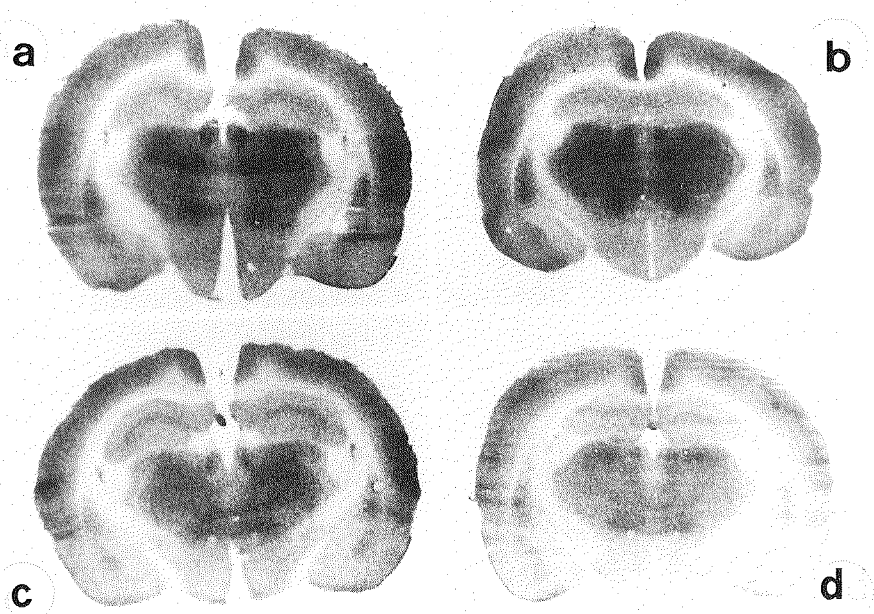


図 2　2-deoxy-D-[^{14}C]glucose を用いたオートラジオグラフ
（a）若年成熟 WKY，（b）若年成熟 SHR，（c）老齢 WKY，（d）老齢 SHR。

表 1　Physiologic parameters

	WKY		SHR	
	Young adult (n=5)	Aged (n=5)	Young adult (n=5)	Aged (n=5)
BW (gram)	271±10	387±22⁺	262±34	362±20♯
MABP (mmHg)	115±8	120±4	176±11⁺	183±8★
HR (/min)	420±20	384±17	376±52	368±41
$PaCO_2$ (mmHg)	27±2	27±3	30±3	28±2
PaO_2 (mmHg)	109±12	106±10	117±21	103±7
pH	7.45±0.02	7.44±0.03	7.41±0.05	7.42±0.05
Hct (%)	44±3	46±2	48±3	50±2
PG (mg/dl)	137±8	126±20	146±23	134±20

Mean±SD, ⁺ : $p<0.01$ vs. Young adult WKY, ♯ : $p<0.01$ vs. Young adult SHR, ★ : $p<0.01$ vs. Aged WKY. BW : body weight, MABP : mean arterial blood pressure, HR : heart rate, Hct : hematocrit, PG : plasma glucose.

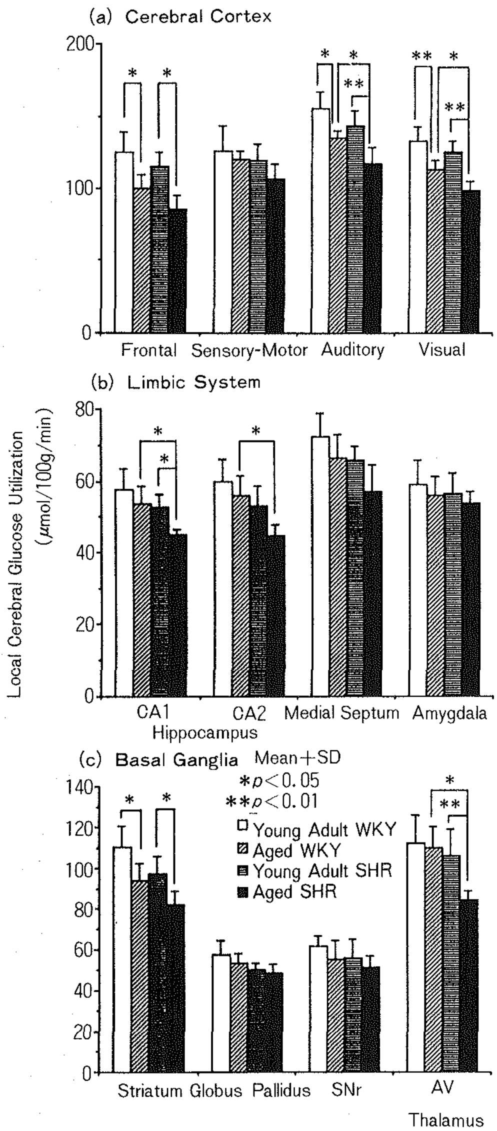


図 3　局所脳グルコース利用率の測定値
(a) 大脳皮質，(b) 辺縁系，(c) 基底核（SNr：黒質網様体，AV：前腹側核）。

位は虚血脆弱部位[8]としても知られており，なんらかの潜在的病態を示している可能性も考えられた。

4．学習・記憶行動

八方向の放射状迷路[9]（図 4）を用い，正選択数，誤選択数，学習獲得率ならびに所要訓練回数を観察した。若年成熟ラットでは，WKY に比べ SHR において正選択数はやや少なく，誤選択数は若干多かった（図 5）。若年成熟ラットの習得率は，SHR が 92%，WKY 100% と有意差はないものの，学習獲得に要する平均訓練回数は SHR において 23 回と WKY（12 回）の約 2 倍であった（図 6）この原因として，過動性[10)11)]・趨触性の低下[12)]といった行動変化や，攻撃的[13)]・被刺激性[14)]・恐怖心の減少[15)]などの情緒障害により学習の獲得の過程が妨げられている可能性が考えられた。

一方，老齢ラットは，SHR・WKY ともに若年成熟ラットと比べ正選択数は明らかに低値であり，また，誤選択は高値であった（図 5）。特に老齢 SHR においては，WKY と比べさらに誤選択数が多かった。習得した老齢ラットの平均所要訓練回数は SHR 23 回，WKY 25 回と差は認められなかったものの，習得率は SHR が 20% で，WKY の 58% よりも低率であった（図

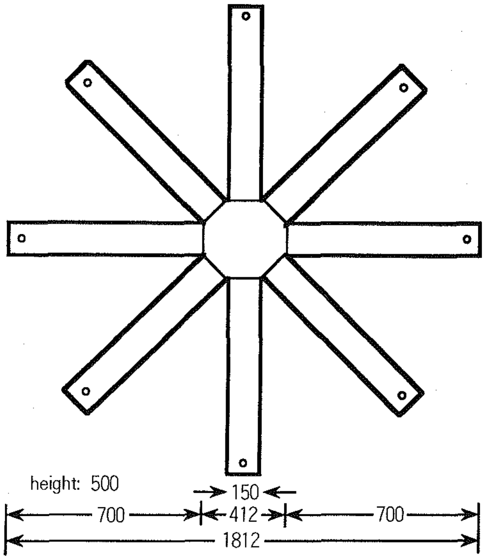


図 4　八方向の放射状迷路の水平図（図中の数字の単位は mm）

6）。こうした老齢 SHR における高度な学習・記憶障害の原因を探るため，次に学習・記憶障害の程度とさまざまな部位における局所脳グルコース代謝の低下の程度との関連について検討した。

5．学習・記憶行動と LCGU との関連

作業記憶障害の指標として最終10回の平均誤選択数を用い，個々のラットにおいて LCGU との相関を検討した。記憶の重要な中枢とされている海馬 CA1[16)18)]や同部位にコリン作動性の線維連絡を持つ内側中隔[19)20)]において記憶障害と糖代謝障害との高い相関が得られた（図7）。この他にも前頭葉，頭頂様などの大脳皮質，マイネルト基底核や空間認知に必要な視覚系（視覚野，上丘）[21)]ともよい相関が認められた（図7）。したがって，老齢 SHR における高度な学習・記憶障害は，視覚機能低下による空間認知障害，海馬や大脳皮質などにおける記憶の形成や，保持，再生の障害といった脳機能の低下が総合的に関与しているのではないかと考えられた（図8）。

6．結　語

老齢 SHR において高度な脳代謝障害ならび

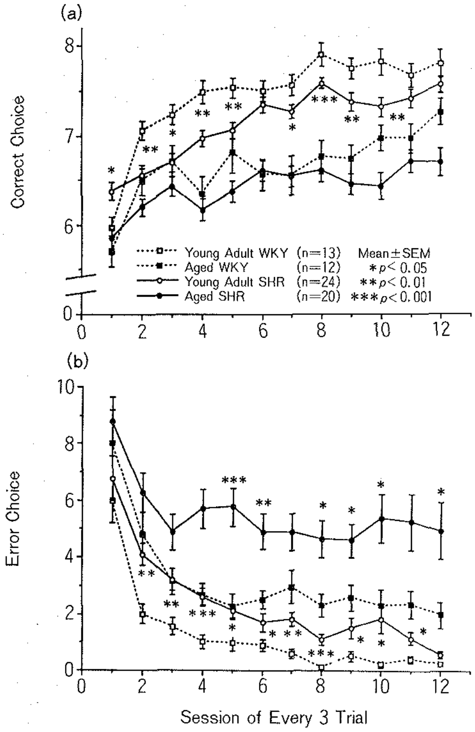


図 5　計36回の訓練施行時の正選択数（a），ならびに誤選択数（b）の訓練3回ごとの平均値の推移

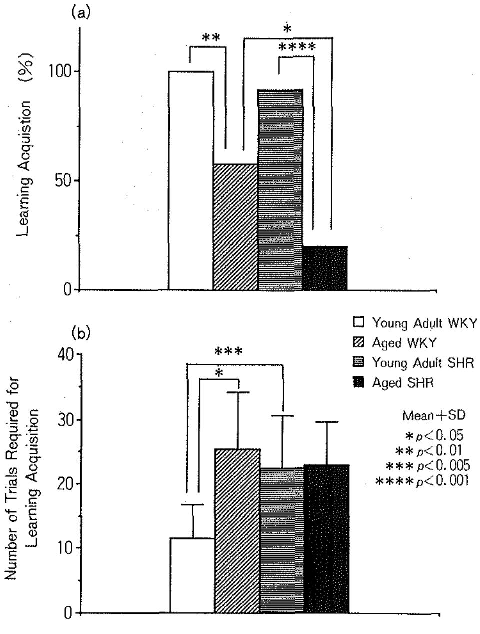


図 6　学習獲得率（a）と学習獲得までに要した訓練回数（b）

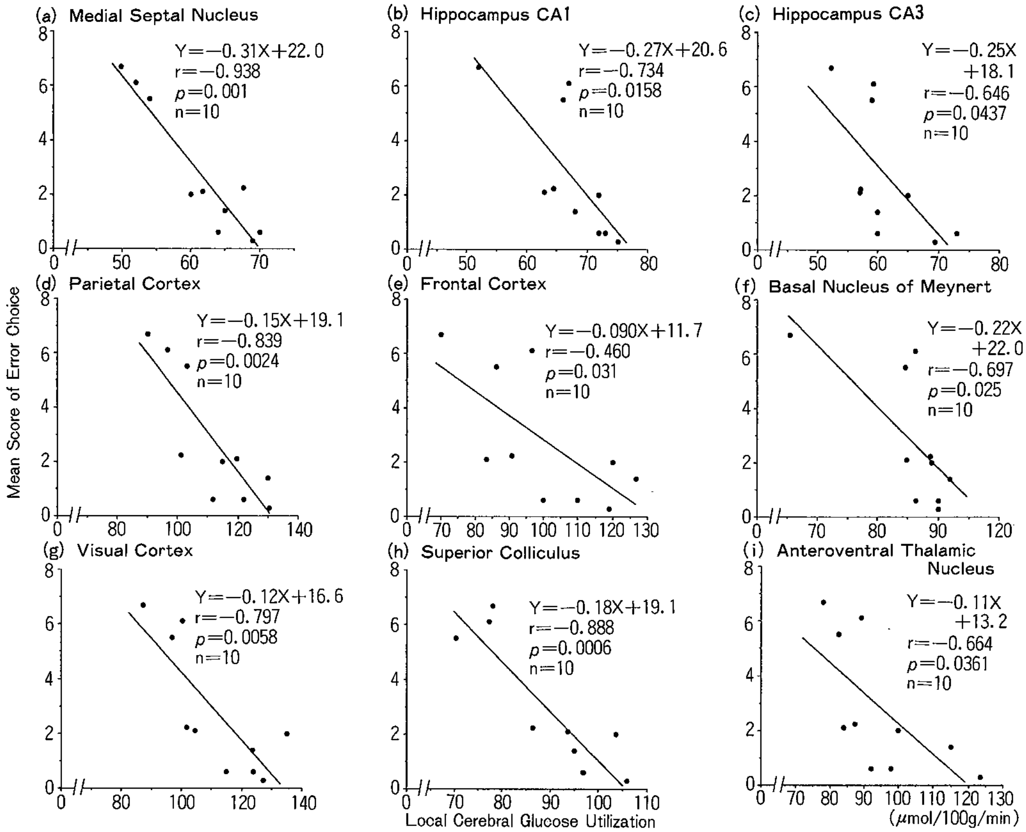


図 7　内側中隔(a)，海馬 CA 1(b)，海馬 CA 3(c)，頭頂葉(d)，前頭葉(e)，マイネルト基底核(f)，視覚野（g），上丘（h）ならびに視床前腹側核（i）における局所脳グルコース利用率と最終 10 回の平均誤選択数との相関

に学習・記憶障害が認められた。特に記憶障害の程度は，特に海馬や海馬関連部位，大脳皮質，視覚系における脳代謝障害の程度と相関しており，これらの総合的な脳機能低下が関与しているのではないかと考えられた。今後，さらに加齢および高血圧による脳代謝低下ならびに記憶障害発現の機序につき検討する予定である。

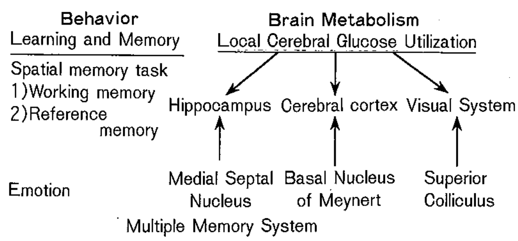


図 8　加齢ならびに長期間にわたる高血圧による脳代謝障害ならびに学習・記憶障害発現の機序

文　献

1) Fujishima M, Sadoshima S, Ogata J, et al : Autoregulation of cerebral blood flow in young and aged spontaneously hypertensive rats (SHR). Gerontology **30** : 30-36, 1984
2) Tamaki K, Fujishima M, Ogata J, et al : Effects of aging on cerebral metabolism following bilateral carotid ligation in male spontaneously hypertensive rats (SHR). Brain Res **170** : 368-371, 1979
3) Yamori Y & Lovenberg W : Spontaneously hypertensive rats. Hypertension **9** [Suppl.

1] : I-13-I-14, 1987.

4) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al : The [^{14}C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. J Neurochem **28** : 897-916, 1977
5) Smith CB, Goochee C, Rapoport SI, et al : Effect of aging on local rates of cerebral glucose utilization in the rat. Brain **103** : 351-365, 1980
6) London ED, Nespor SM, Ohta M, et al : Local cerebral glucose utilization during development and aging of the Fischer-344 rat. J Neurochem **37** : 217-221, 1981
7) Tachibana M, Yamamichi I, Nakae S, et al : The site of involvement of hypertension within cochlea : A comparative study of normotensive and spontaneously hypertensive rats. Acta Otolaryngol **97** : 257-265, 1984
8) Yao H, Sadoshima S, Ooboshi H, et al : Age-related vulnerability to cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. Stroke **22** : 1414-1418, 1991
9) Olton DS & Samuelson RJ : Remembrance of places passed : Spatial memory in rats. J Exp Psychol : Anim Behav Proc **2** : 97-116, 1976
10) Leaton RN, Cassella JV & Whitehorn D : Locomotor activity, auditory startle and shock thresholds in spontaneously hypertensive rats. Physiol Behav **31** : 103-109, 1983
11) Knardall S & Sagvolden T : Open-field behavior of spontaneously hypertensive rats. Behav Neural Biol **27** : 187-200, 1979
12) Rogers LJ, Sink HS & Hambley JW : Exploration, fear and maze learning in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Behav Neural Biol **49** : 222-233, 1988
13) Eichelman B, Dejong W & Williams RB : Aggressive behavior in hypertensive and normotensive rat strains. Physiol Behav **10** : 301-304, 1973
14) Sasagawa S & Yamori Y : Quantitative analysis on the behavior of spontaneously hypertensive rats (SHR) and stroke-prone SHR. Jpn Heart J **16** : 313-315, 1975
15) Hård E, Carlsson SG, Jern S, et al : Behavioral reactivity in spontaneously hypertensive rats. Physiol Behav **35** : 487-492, 1985
16) Olton DS, Walker JA & Gage FH : Hippocampal connections and spatial discrimination. Brain Res **139** : 295-308, 1978
17) Kadar T, Silbermann M, Brandeis R, et al : Age-related structural changes in the rat hippocampus : correlation with working memory deficiency. Brain Res **512** : 113-120, 1990
18) Landfield PW : Review : Hippocampal neurobiological mechanisms of age-related memory dysfunction. Neurobiol Aging **9** : 571-579, 1988
19) Miyamoto M, Kato J, Narumi S, et al : Characteristics of memory impairment following lesioning of the basal forebrain and medial septal nucleus in rats. Brain Res **419** : 19-31, 1987
20) Thomas GJ, Brito GNO, Stein DP, et al : Memory and septo-hippocampal connections in rats. J Comp Physiol Physiol **96** : 339-347, 1982
21) Foreman N & Stevens R : Visual lesions and radial maze performance in rats. Behav Neural Biol **36** : 126-136, 1982

無症候性脳病変の脳血管障害後遺症の機能回復に及ぼす影響

Effect of Asymptomatic Cerebrovascular Lesions on Stroke Rehabilitation

国立療養所福岡東病院脳卒中センター
九州大学医学部第二内科
高野　健太郎*　山本　操*
国立療養所福岡東病院脳卒中センター
田川　皓一**　竹之山　利夫**　飯野　耕三**（院長）
九州大学医学部第二内科
佐渡島　省三***（助教授）　藤島　正敏***（教授）

1. はじめに

近年，画像診断の進歩に伴い，臨床的に無症候性脳病変が検出される機会が増え，特に高血圧など脳卒中の危険因子を有する例においてその意義が大きく注目されている[1]。しかし，実際に脳卒中発作をきたした患者にかかる病変が検出された場合，臨床経過などにどのような影響を与えるのかは明確でない。そこでわれわれは，無症候性脳病変が脳卒中発作後の日常生活動作（ADL）の改善にいかなる影響を及ぼすかについて検討した。

2. 対象と方法

対象は，国立療養所福岡東病院脳卒中センターに入院し，リハビリテーションを施行した脳卒中患者の連続184例である。全例が臨床的には初発で，対象の内訳は，脳血栓症79例，脳塞栓症44例，脳出血61例である。

無症候性脳病変の検出には，頭部 MRI が全例には施行されてないことから，今回は頭部 CT 所見を用いた。検討期間中同一機種（CT-W600）が使用されており，検出条件は一定である。臨床症候に対応する責任病巣のみ検出されたものを無症候性脳病変（－）群，責任病巣以外にも病巣が認められたものを（＋）群とした。以上の判定は発症後1カ月以上経過した慢性期の CT 所見で行った。

ADL の評価には Barthel index (BI) を使用

* Kentaro TAKANO, M. D. & Misao YAMAMOTO, M. D. : Cerebrovascular Division, National Fukuoka-Higashi Hospital, Fukuoka ; Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.
** Koichi TAGAWA, M. D., Toshio TAKENOYAMA, M. D. & Kozo IINO, M. D. (Director) : Cerebrovascular Division, National Fukuoka-Higashi Hospital, Fukuoka.
*** Seizo SADOSHIMA, M. D. (Associate Professor) & Masatoshi FUJISHIMA, M. D. (Professor) : Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

表 1 各病型における背景因子と Barthel index

	脳血栓症	脳塞栓症	脳出血
症例数	79	44	61
無症候性脳病変	38(48.1)	17(38.6)	17(27.9)
高血圧	56(70.9)	20(45.5)	50(82.0)
糖尿病	19(24.1)	7(15.9)	8(13.1)
高脂血症	11(13.9)	13(29.5)	6(9.8)
IBI (平均値)	60.5	47.1	53.8
DBI (平均値)	83.8	67.7	82.6
DBI－IBI(平均値)	23.2	20.6	28.8

IBI : initial Barthel index, DBI : discharge Barthel index. ( ) : %

表 2 無症候性脳病変の有無と背景因子

無症候性脳病変	(－) 群	(＋) 群
症例数	112	72
年齢 (歳)	63.3±13.4	69.1±10.0#
高血圧	69 (61.6)	57 (79.2)★
糖尿病	17 (15.2)	17 (23.6)
高脂血症	20 (17.9)	10 (13.9)
心房細動	15 (13.4)	10 (13.9)
失語	39 (34.8)	22 (30.6)
長谷川式簡易知能評価スケール[1]	28.6±6.6	27.4±6.6
平均動脈血圧 (mmHg)[2]	100.6±15.8	103.8±15.1
脳血流量：半球平均値 (ml/100 g/min)[3]	38.5±7.2	35.3±7.4

数値は mean±SD, ( ) : %, [1] 失語を有する症例は除く, [2] リハビリテーション開始時, [3] ^{133}Xe inhalation method (ISI : initial slope index), # : $p<0.01$ by unpaired t-test, ★ : $p<0.05$ by chi-square test.

表 3 無症候性脳病変の機能回復に及ぼす影響

無症候性脳病変	(－) 群	(＋) 群
症例数	112	72
Initial Barthel index	56.4±25.7	53.0±26.9
(a) Initial Barthel index＝100	10	6
(b) ARP≧50%	73	36
(a) ＋ (b)	83(74.1)	42(58.3)★

ARP : achievement of rehabilitation potential. 数値は mean±SD, ( ) : %, ★ : $p<0.05$ by chi-square test.

し，リハビリテーション開始時 (initial BI : IBI) と終了時 (discharge BI : DBI) に判定した[2]。ADL 回復の指標として achievement of rehabilitation potential (ARP) を用いた[3]。ARP は actual improvement (DBI－IBI) を potential improvement (100－DBI) で除し，%表示したものである。

リハビリテーションによる機能回復の評価は，IBI が既に 100 である症例は ARP の算出ができないため，IBI が 100 あるいは ARP≧50%の症例を機能回復が良好，ARP<50%を不良と判定した。

統計学的検討には，Mann-Whitny U-test, unpaired t-test, chi-square test を用い，p 値が 0.05 未満をもって有意と判定した。

3. 結果

表 1 に対象の背景因子と BI を示す。無症候性脳病変は，脳血栓症で 48.1%ともっとも高頻度に検出された。一方，脳出血では高血圧が 82%に認められるにもかかわらず，無症候性脳病変の検出は 27.9%にとどまった。ADL に関しては，IBI と DBI はいずれも脳塞栓症で低かった。

表 2 に無症候性脳病変の有無とその背景因子を示す。無症候性脳病変は 184 例中 72 例 (39.1%) に認められた。年齢および高血圧の頻度は (＋) 群で有意に高かったが，長谷川式簡易知能評価スケール，失語などの高次脳機能，その他の危険因子，リハビリテーション開始時の平均動脈血圧などには有意な差はみられなかった。また，リハビリテーション開始後早期に測定した ^{133}Xe 吸入法による脳血流量の半球平均値も，測定し得た 67 例に関しては両群で有意差はなかった。

機能回復に関する検討結果を**表 3** に示す。IBI の平均値は両群で有意差はなく，リハビリテーション開始時の両群の ADL は同レベルであった。また，IBI が既に 100 であった症例の頻度も両群で有意差はみられなかったが，ARP≧50%であったものは，(－)群 73 例，(＋)群 36 例で，結果として機能回復が良好と判定された症例は，(－) 群では 83 例 (74.1%)，(＋) 群 42 例 (58.3%) と (－) 群で有意に多かった。

表 4 無症候性脳病変の機能回復に及ぼす影響(70 歳未満)

無症候性脳病変	(−) 群	(+) 群
症例数	69	35
Initial Barthel index	60.8±21.3	63.1±28.2
(a) Initial Barthel index=100	8	6
(b) ARP≧50%	54	20
(a) + (b)	62(89.9)	26(74.3)★

ARP : achievement of rehabilitation potential.
数値は mean±SD, ( ) : %, ★ : $p<0.05$ by chi-square test.

表 5 無症候性脳病変の機能回復に及ぼす影響(70 歳以上)

無症候性脳病変	(−) 群	(+) 群
症例数	43	37
Initial Barthel index	49.3±30.5	43.4±22.0
(a) Initial Barthel index=100	2	0
(b) ARP≧50%	19	16
(a) + (b)	21(48.8)	16(43.2)§

ARP : achievement of rehabilitation potential.
数値は mean±SD, ( ) : %, § : not significant.

次に，壮年期(70 歳未満)と老年期(70 歳以上)において両群を比較検討した(**表 4，5**)。70 歳未満の(−)群は 69 例，(+)群 35 例で，IBI は両群でそれぞれ 60.8±21.3，63.1±28.2 (mean±SD)と有意差を認めなかった。良好な機能回復を示した症例は(−)群 62 例(89.9%)，(+)群 26 例(74.3%)と，(−)群に有意に多かった(**表 4**)。70 歳以上では，無症候性脳病変(−)群 43 例，(+)群 37 例で，IBI はそれぞれ 49.3±30.5, 43.4±22.0 と有意差はなかったが，良好な機能回復を示した症例は，それぞれ 21 例(48.8%)，16 例(43.2%)といずれも 50% を下回り，両群間に有意な差異はみられなかった(**表 5**)。

4. 考　察

今回の調査から，無症候性脳病変が併存する脳卒中患者では ADL の改善が不良である症例が多いことが示された。リハビリテーション開始時における無症候性脳病変の有無による比較で，年齢を除けば，脳卒中に関連した ADL のレベル，知的機能障害，高次脳機能などや病型などの，機能予後に大きく関与するとされる因子[4)5)]に有意な差はみられなかった。したがって，両群における機能回復の違いの一部には無症候性脳病変が関与していると考えることができよう。つまり，臨床的に無症候の脳病変が，実際には脳卒中の機能回復を障害している可能性が示唆された。責任病巣と無症候性病巣それぞれの部位および相互関連や梗塞巣の総容積なども含め，今後は症候学的さらに神経放射線学的見地からの解析が必要であろう。また，意欲の低下などの抑うつ状態は慢性期の脳卒中患者にしばしばみられる精神症候であり，リハビリテーションの障害因子でもあるが，かかる症候と無症候性脳病変に関しても今後検討していく必要があろう。さらに，無症候性脳病変は果たして臨床的に無症候であったのかどうか，より詳細な病歴聴取も要求される。

無症候性脳病変を有する群は年齢および高血圧の頻度が有意に高かったことから，無症候性脳病変は加齢あるいは高血圧の影響を強く受けているものと考えられる。年齢は機能予後を左右する主要因子の一つであり，また，ADL は 70 歳を境に急に低下するとされている[5)6)]。70 歳未満の壮年者年齢群では，無症候性脳病変の存在が機能回復の障害となっていることを示したが，一方，70 歳以上では無症候性脳病変の有無で機能回復に差はみられず，加齢の影響をより強く受けると推定される[7)8)]。今後，機能予後に関して，無症候性脳病変を含めた多因子の解析が必要であろう。

本研究では無症候性脳病変の検出に CT を用いたが，その検出率は 39.1%に達した。以前のわれわれの CT による脳出血連続例における検討でも，無症候性脳病変は 36%に認められた[9)]。一方，MRI を用いた場合は état lacunaire 以外に état criblé の取り扱いがむしろ問題となり，その画像診断には注意を要するであろう。今後，無症候性脳病変あるいは無症候性脳梗塞・脳出血が画像上明確に定義されることが望まれる。

無症候性脳病変の意義については，多角的な

面から研究がすすめられている。今回は脳卒中後遺症例で機能回復と無症候性脳病変の有無との相関について検討した。70歳未満では無症候性脳病変のある例で機能回復が不良であることが示され，臨床経過も含め，注意深く対応すべき病変と考えられる。

文　献

1) 岡田　靖，佐渡島省三，蓮尾金博，ほか：画像診断の進歩と無症候性脳血管障害病変―自験例脳梗塞における年度別検討―．脳卒中 **12**：415-420，1990
2) Granger CV, Albrecht GL & Hamilton BB：Outcome of comprehensive medical rehabilitation：Measurement by PULSES profile and the Barthel index. Arch Phys Med Rehabil **60**：145-154, 1979
3) Heinemann AW, Roth EJ, Cichowski K, et al：Multivariate analysis of improvement and outcome following stroke rehabilitation. Arch Neurol **44**：1167-1172, 1987
4) 渡辺　淳：脳卒中後片麻痺の身体機能の予後と決定因子．総合リハ **5**：321-328，1977
5) 平井俊策：脳卒中リハビリテーションの阻害因子とその対策．内科 **36**：606-611，1975
6) 大川弥生，二木　立，上田　敏：老人のリハビリテーションの特殊性と限界．日本臨牀 **41**：2268-2275，1983
7) Derick TW, Richard LH & Victorine AW：Stroke：The influence of age upon outcome. Age and Ageing **13**：357-362, 1984
8) 渡辺俊允，木村博光，斉藤　宏，ほか：加齢に伴う脳卒中後片麻痺患者の下肢機能の予後とリハビリテーション阻害因子―80歳代を中心にして―．日老医誌 **22**：413-419，1985
9) 高野健太郎，藤島正敏：脳出血―急性期・慢性期の血圧管理を中心に―．医学と薬学 **22**：777-784，1989

無症候性脳血管障害の病態

Clinical Feature in Asymptomatic Stroke

九州大学医学部第二内科

井　林　雪　郎*

1. はじめに

X線CTやMRIなどの画像診断の汎用により，病歴や症候のない無症候性脳血管障害がクローズアップされてきた。本稿では，無症候性脳梗塞を中心にその臨床的意義や病態について述べる。

2. 無症候性脳血管障害とは

画像診断や剖検などの方法で検出された血管性の脳病変が，それに相当する臨床症候を欠いているものの総称で，asymptomatic (silent, incidental, unrecognized) stroke と呼称される。脳血管病変が無症候性とみなされる要因にはさまざまな因子が関与している。病巣の大きさや部位の関係から真に無症候なのか，あるいは神経症状が一過性または軽微過ぎて確認が困難であったのか，または症状は持続するものの非特異的不定愁訴とされてしまう場合，など無症候性脳血管障害の診断基準にはなお熟慮されるべき点も多い。脳卒中の画像診断や他疾患の精査で偶然発見されることが多いが，上記のごとく頭重感・めまいなどの不定愁訴や脳ドックで見つかることも少なくない。

米国 National Institute of Neurological Disorders and Stroke 特別委員会報告による脳血管障害の分類III[1]では，この無症候性脳病変が clinical disorders の最初の項目に取り上げられており，かかる脳病変自体を危険因子の一つ，すなわち現在は脳症状を呈していない stroke prone profile として位置づけている。

図1および**図2**はそれぞれ頭部CTあるいはMRIにより証明された無症候性脳血管障害例である。

3. 無症候性脳血管障害の頻度と成因

無症候性脳血管障害の頻度は，その対象のとり方，無症候性病変の定義や検出方法によって大きく異なる。九州大学第二内科入院例のうち，脳梗塞の診断を受けた患者における無症候性脳病変の合併頻度は，昭和52年から63年まで経年的に増加し，CTの機種向上さらにはMRI導入以降に顕著となっている（**図3**）[2]。また，最近4年間（昭和63年から平成3年まで）の当科および関連施設の脳卒中患者を対象としたMRI（1.5 T）の成績では，脳梗塞患者の78%，高血圧性脳出血患者の88%になんらかの無症候性脳病変を認めており，かかる病変検出にもMRIの威力が十分発揮されている。

* Setsuro IBAYASHI, M. D.: Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

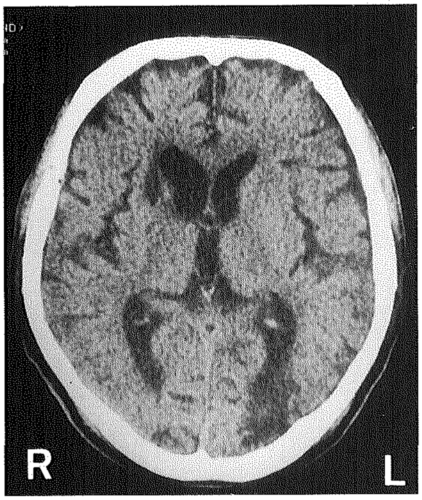


図 1　CT にみる無症候性脳梗塞例
66 歳，男性。高血圧，糖尿病，閉塞性動脈硬化症（ASO），ネフローゼ症候群の精査で入院。たまたま右頸部ならびに眼窩の血管雑音に対し施行した CT で，右基底核および左頭頂・後頭部に低吸収域を認めた。過去に脳卒中の既往なく，神経学的にも異常はない。

一方，久山町一般住民の剖検脳（昭和 36 年以降 26 年間の連続 1,069 例より脳梗塞以外の脳病変による死亡例を除く 966 例，平均剖検率 82%）に基づく検討[3]では，脳に梗塞巣を認めるが，病歴上に脳卒中発作や局所神経症状を欠くいわゆる「発症不明の脳梗塞」は全症例の 13%（125 例）を占めていた。しかも 40 歳未満には発症不明の脳梗塞はなく，40 歳以上では加齢とともにその頻度が増し，80 歳以上では 19%であった（図 4）。梗塞部位は基底核，皮質・皮質下白質，橋，視床，小脳の順に多かった。生前の検診時諸検査を比較すると，血圧レベル，血清コレステロール値，心電図異常，耐糖能異常などの頻度は脳梗塞発症群と非脳梗塞群のほぼ中間に位置し，かかる危険因子，なかでも高血圧の関与が示唆された（図 5）。

4．無症候性脳血管障害の管理，治療方針

高齢者で高血圧，糖尿病，心疾患や頸部血管雑音を有する患者，また頭痛，頭重感，めまいなどの非特異的脳循環不全症状を訴える例で

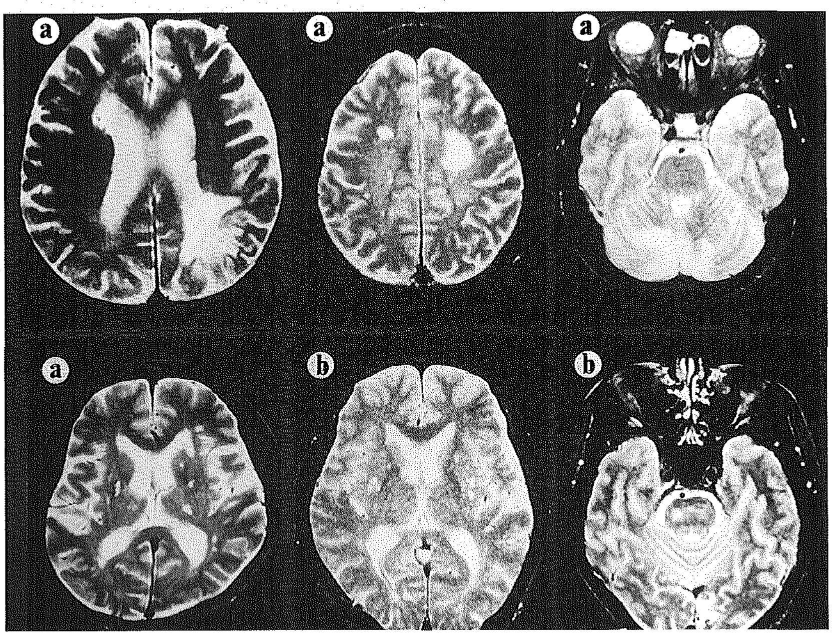


図 2　MRI にみるさまざまな無症候性脳病変
詳細略。**a**：脳卒中の既往のない無症候性病変（左下は無症候性脳出血），**b**：脳卒中の精査で発見された無症候性病変。いずれも高血圧，糖尿病，ASO，虚血性心臓病などを高率に合併していた。

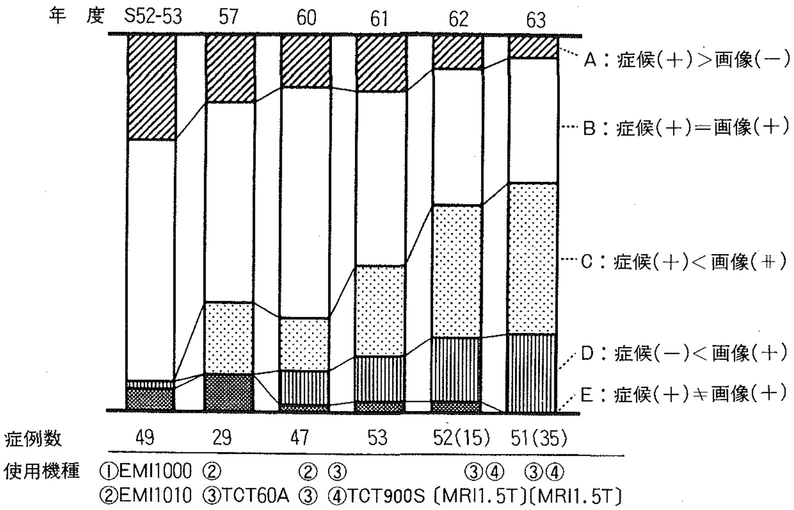


図 3　脳梗塞患者における無症候性脳病変合併率の経年的変化

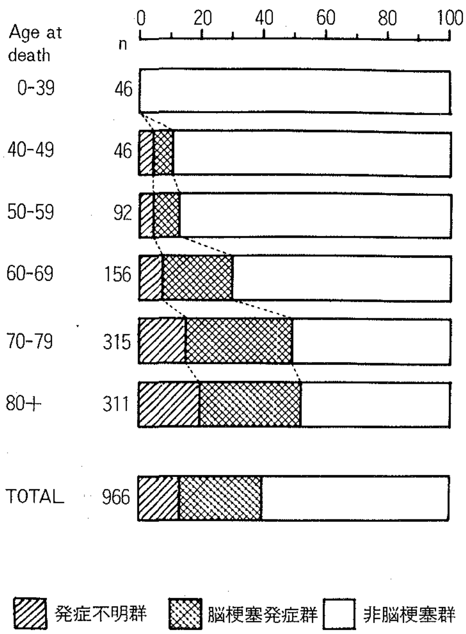


図 4　「発症不明の脳梗塞」の死亡時年齢別頻度（久山町連続剖検例）

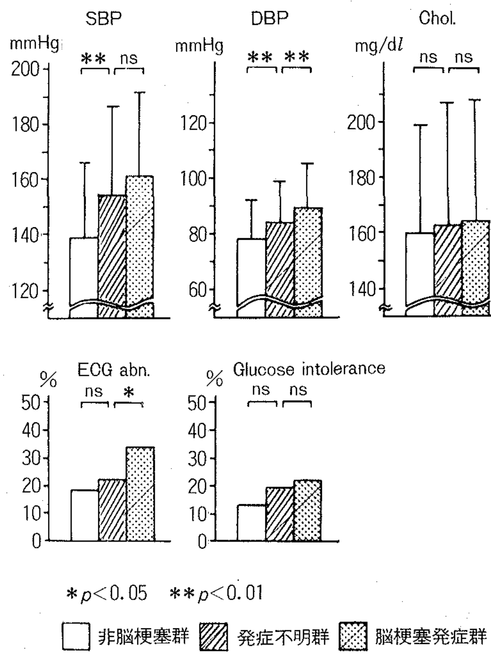


図 5　「発症不明の脳梗塞」の生前検診諸検査（久山町連続剖検例）

は，積極的に画像検査を行うと，高頻度に無症候性脳血管障害が見出される。いい換えれば，無症候性脳病変とは危険因子を有する脳卒中予備群の早期発見とも考えられ，今日普及しつつある脳ドックもかかる視点に立って行われるべきであろう。

治療の立場からみると，無症候性脳血管障害は症候性のものと同等，あるいはそれ以上に重要な意味を持っている。本病態を脳卒中の早期診断，初期病変，あるいは脳卒中易発症病態と捉え，重大な危険信号と解釈するならば，積極的な治療を施すべきではなかろうか。神経症候が現れてからでは手遅れで，発症・再発予防と生活の質（QOL）の維持の両面から，むしろ治

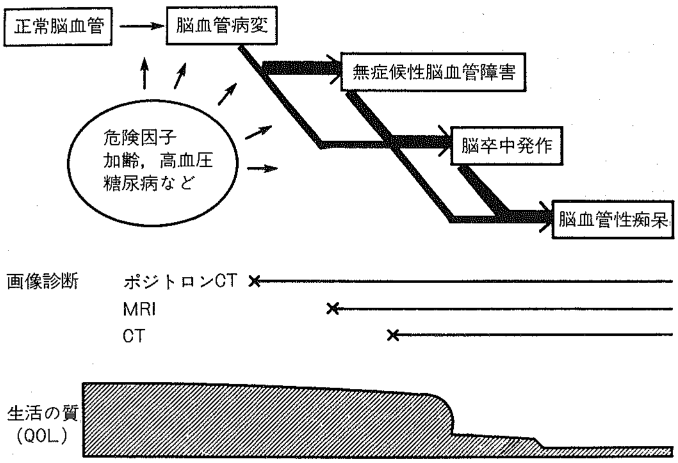


図 6　脳血管障害，危険因子，画像診断，生活の質（QOL）からみた無症候性脳血管障害の位置づけ

療を開始すべき適切な時期とも考えられる（図 6）。薬物療法としては，脳循環改善薬などにより乏血から虚血への進展を防止したり，血栓症の危険が高いものには抗血小板療法を行うなど適切な治療と管理が望ましい。しかし，医学的には薬物療法を要しても，保険医療の立場からは必ずしもこれが認められない点は問題であり，今後早急に解決されるべき課題である。

5．おわりに

無症候性脳血管障害の頻度や臨床的な意義について私見を述べた。今後は，無症候性脳病変に関する共通の診断基準を確立した上で，これらの病変を有する患者の予後や，脳血管性痴呆への進展との関連について，多数例の追跡調査を行う必要があるだろう。

文　献

1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee (Whisnant, J-P, et al)：Classification of cerebrovascular disease III. Stroke **21**：637-676, 1990
2) 岡田　靖，佐渡島省三，蓮尾金博，ほか：画像診断の進歩と無症候性脳血管障害病変一自験脳梗塞例における年度別検討一．脳卒中 **12**：415-420，1990
3) 新川　淳：脳卒中発作の明らかでない脳梗塞一久山町連続剖検例による検討一．第 31 回日本老年医学会総会，1989

老年痴呆における Leukoaraiosis の臨床的意義

Clinical Significance of Leukoaraiosis in Patients with Senile Dementia

今津赤十字病院精神科
納富 昭人*（部長） 古賀 寛*
同 神経内科
濵田 正**（部長） 岡山 昌弘**（院長）

1．はじめに

1987年 Hachinski ら[8]は，CT において大脳白質に認められる低吸収域を leukoaraiosis と命名し，leukoaraiosis と高血圧，加令，脳血管障害，知能低下との関連性を示唆する報告をした[11)22)23)]。以後，leukoaraiosis の病因や臨床的意義について多くの報告がされているが，加齢に伴う生理的変化にすぎないとする報告[5)18)20)21)]がある一方，脳血管障害などによる病的変化であるとする報告[2)9)10)14)15)]もあり，まだ一定の結論は得られていない。老年痴呆においても leukoaraiosis が認められることがあり，特に多発梗塞性痴呆に高頻度に認められることから，痴呆症における leukoaraiosis と脳血管障害との関連性が示唆されている[1)6)]。しかし，老年痴呆において leukoaraiosis の有無が臨床像にどのような影響を与えるのかについては，まだよくわかっていない。そこで今回われわれは，老年痴呆における leukoaraiosis の臨床的意義を調べる目的で，leukoaraiosis を示す老年痴呆患者の臨床像を，leukoaraiosis を示さない典型的アルツハイマー型老年痴呆患者の臨床像と比較検討した。

2．対象と方法

今津赤十字病院の精神科痴呆病棟に入院した痴呆患者のうち，DSM-III-R の痴呆の診断基準を満たすものを調査対象とした。病型分類は，DSM-III-R および頭部 CT 所見に基づいて以下のように行った。なお，leukoaraiosis の程度は，Fazekas らの基準[7]に準じて，なし，軽度，中等度，高度の4段階で評価した。

DSM-III-R の primary degenerative dementia, senile onset の診断基準を満たし，かつ頭部 CT 上脳梗塞を認めないもの81名を，さらに頭部 CT での leukoaraiosis の程度により2分し，中等度以上の leukoaraiosis を認める “leukoaraiosis type”（LA）39名と，leukoaraiosis が認められないか，あっても軽度の “Alzheimer type” (SDAT) 42名の2群に分けた。

* Akito NOHTOMI, M. D. (Chief) & Hiroshi KOGA, M. D.: Department of Psychiatry, Imazu Red Cross Hospital, Fukuoka.
** Tadashi HAMADA, M. D. (Chief) & Masahiro OKAYAMA, M. D. (Director): Department of Neurology, Imazu Red Cross Hospital, Fukuoka.

表 1　各群の臨床像

	LA	SDAT
患者数（人）	39	42
男女比（M/F）	8/31	11/31
年齢（歳）	80.1±5.3	78.5±5.3
罹病期間（年）	3.5±3.1	4.7±2.6
HDRS	10.3±6.3	9.5±6.6
ΔHDRS	−1.2±4.9	−1.7±3.5
Hachinski's ischemic score	5.4±2.0*	3.5±2.0

mean±SD,　* $p<0.05$,　LA : senile dementia with leukoaraiosis, SDAT : semile dementia of Alzheimer type, HDRS : 長谷川式簡易知能評価スケール，ΔHDRS : (入院時 HDRS)－(退院時 HDRS)

表 2　Hachinski's ischemic score (%)

	LA	SDAT
急性発症	7.7	0.0
階段状悪化	30.8	19.0
経過の動揺	51.3	40.5
夜間せん妄	76.9*	42.9
人格の比較的保持	76.9	57.1
抑うつ	17.9	19.0
身体的愁訴	35.9	28.6
感情失禁	7.7	7.1
高血圧の既往	51.3	40.5
脳卒中の既往	5.1	0.0
動脈硬化症	89.7*	59.5
神経症状	2.6	0.0
神経徴候	10.3	0.0

* $p<0.05$

表 3　入院時の精神症状の出現率（%）

	LA	SDAT
不眠	92.5	78.6
夜間せん妄	74.4*	47.6
幻覚	12.8	11.9
妄想	23.1	38.1
拒絶症	17.9	54.8*
興奮	33.3	52.4
刺激性	56.4	69.0
抑うつ，意欲低下	38.5	31.0
不安，心気	23.1	23.8
多動，徘徊	69.2	88.1

* $p<0.05$

表 4　入院中の合併症

	LA	SDAT
肺炎	9 (23.1%)	5 (11.9%)
心不全	6 (15.4%)	3 (7.1%)
消化器潰瘍	2 (5.1%)	5 (11.9%)
骨折	3 (7.7%)	3 (7.1%)
悪性腫瘍	0 (0.0%)	1 (2.4%)
なし	19 (48.7%)	25 (59.5%)
計	39 (100%)	42 (100%)

以上の2群間で，年齢，性，罹病期間，入院時の長谷川式簡易知能評価スケール，入院日数，入院時と退院時の長谷川式簡易知能評価スケールの差，Hachinski の虚血スコア，各種の精神症状などの臨床像を比較検討した。

3．結　果

a．一般的臨床像（表1）

LA, SDAT の2群間で，性比（M/F=18/21：11/31），年齢（81.5±5.3：78.5±5.3），罹病期間(3.5±3.1：4.7±2.6)，入院時の長谷川式簡易知能評価スケール（10.3±6.3：9.5±6.6），入院時と退院時の長谷川式簡易知能評価スケールの差(−1.2±5.0：−1.7±3.5)，入院日数（134±53：167±95）に差はなかった。

b．虚血スコア（表2）

Hachinski の虚血スコアは，LA 群に高かった（5.4±2.0：3.5±2.0，$p<0.05$）。

Hachinski の虚血スコアの細項目について，2群間の比較をすると，LA 群は，SDAT 群と比べて，夜間せん妄，動脈硬化が多かった($p<0.05$)。なお，胸部X線写真における大動脈の石灰化，眼底の Keith-Wagener II度以上の所見，虚血性心疾患のいずれかが認められるものを動脈硬化ありとした。

c．精神症状（表3）

入院時の精神症状は，LA 群で夜間せん妄が多く，SDAT 群で拒絶症が多く認められた。他の精神症状，すなわち，不眠，幻覚，妄想，興奮，易怒刺激性，抑うつ・意欲低下，不安・心気，多動・徘徊は，2群間で有意差はなかった。

d．入院中の合併症（表4）

感冒や膀胱炎などの軽度の疾患を除いた入院中の合併症を調査した。肺炎，心不全，消化器

潰瘍などが多かったが，頻度に有意差はなかった。

4．考　察

老年痴呆患者において，leukoaraiosis の有無がどのような臨床的意義をもつかについては，まだ十分には解明されていない。leukoaraiosis が神経学的所見と関連があるとする報告[23]や，認知機能の低下と関連があるとする報告もあるが[3)12)13)16)17]，認知機能とは関連がないとする報告もあり[18)20]，一定した見解は得られていない。これは，対象患者の違いや leukoaraiosis の判定基準の違いがあるためとも考えられる。

今回，LA, SDAT の2群で，長谷川式スケールからみた痴呆の重症度の差や年齢差がないにもかかわらず，いくつかの臨床像の違いがみられたことは注目される。すなわち，LA 群は，SDAT 群より虚血スコアが高く，夜間せん妄と動脈硬化の合併が多く，拒絶症の合併は少なかった。これらは特異的症状とはいえないが，LA 群におけるなんらかの脳虚血性病変の存在を示唆するとともに，LA 群と SDAT 群との臨床上の鑑別点となりうるかも知れない。

Leukoaraiosis についての病理学的研究によれば，*in vitro* MRI における白質病変は，細動脈硬化，血管周囲腔の拡大，血管拡張などの，いわゆる "etat crible" と一致するとする報告があるが[2]，これらの病変と gliosis, 脱髄，梗塞との鑑別は困難とする報告もある[4]。Leifer ら[19]は，7例の患者の病理学的検討を行い，MRI で7例中4例にみられた側脳室前角周囲のいわゆる "caps" は，病理学的には非特異的病変であったが，7例中3例にみられた広範囲の白質病変は，2例は Binswanger 病，1例は多発性硬化症であったと報告している。老年痴呆の患者に認められる leukoaraiosis も，かなりのものが動脈硬化性の血管病変によるものである可能性があり，今後さらに病理学的検討を行う必要がある。

以上，老年期痴呆患者における白質病変の臨床的意義を調べる目的で，頭部 CT 上 leukoaraiosis が目立つ老年期痴呆患者（LA）の臨床像を，典型的アルツハイマー型老年痴呆患者（SDAT）の臨床像と比較した。LA 群は，SDAT 群より虚血スコアが高く，夜間せん妄と動脈硬化の合併が多く，拒絶症の合併が少ないという臨床的特徴をもつことがわかった。今回の結果および文献的考察より，LA 群における大脳白質の血管性病変の関与が示唆された。診断基準ではアルツハイマー型老年痴呆に含まれる患者のなかにも血管性病変が関与している可能性のある一群の患者があり，典型的アルツハイマー型老年痴呆患者とは区別して考えたほうが臨床上有用かも知れない。

文　献

1) Aharon-Peretz J, Commings JL & Hill HA : Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type ; cognition, ventricular size, and leuko-araiosis. Arch Neurol **45** : 719-721, 1988
2) Awad IA, Johnson PC, Spetzler GF & Hodak JA : Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. Stroke **17** : 1090-1097, 1986
3) Bondareff W, Raval J, Woo B, Hauser DL, et al : Magnetic resonance imaging and severity of dementia in older adults. Arch Gen Psychiatry **47** : 47-51, 1990
4) Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, et al : Brain MR ; pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white matter foci in the elderly. Am J Roentogenol **151** : 559-566, 1988
5) Do ALH, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, et al : Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. Neurology **39** : 1470-1474, 1989
6) Erkinjuntti T, Ketonen L, Sulkava R, Sipponen J, et al : Do white matter change on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease ? J Neurol Neurosurg Psychiatry **50** : 37-42, 1987
7) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hartig HI, et al : MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging.

Am J Neuroradiol **8** : 421-426, 1987
8) Hachinski VC, Potter P & Merskoy H : Leuko-araiosis. Arch Neurol **44** : 21-23, 1987
9) Herholz K, Heindel W, Rackl A, Neubauer I, et al : Regional cerebral blood flow in patients with leuko-araiosis and atherosclerotic carotid artery disease. Arch Neurol **47** : 392-396, 1990
10) Hijdra A, Verbeeten B Jr & Verhulst JAPM : Relation of leukoaraiosis to lesion type in stroke patients. Stroke **21** : 890-894, 1990
11) Inzitari D, Diaz F, Fox A, Hachinski VC, et al : Vascular risk factors and leuko-araiosis. Arch Neurol **44** : 42-47, 1987
12) Johnson KA, Davis KR, Buonanno FS, Brady TJ, et al : Comparison of magnetic resonance and roentgen ray computed tomography in dementia. Arch Neurol **44** : 1075-1080, 1987
13) Junque C, Pujol J, Vendrell P, Bruna O, et al : Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. Arch Neurol **47** : 151-156, 1990
14) Kawamura J, Meyer JS, Terayama Y & Weathers S : Leukoaraiosis correlates with cerebral hypoperfusion in vascular dementia. Stroke **22** : 609-614, 1991
15) Kertesz A, Black SE, Tokar G, Benke T, et al : Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging. Arch Neurol **45** : 404-408, 1988
16) Kertesz A, Polk M & Carr T : Cognition and white matter changes on magnetic resonance imaging in dementia. Arch Neurol **47** : 387-391, 1990
17) Kobari M, Meyer JS & Ichijo M : Leukoaraiosis, cerebral atrophy, and cerebral perfusion in normal aging. Arch Neurol **47** : 161-165, 1990
18) Kozachuk WE, De Carli C, Schapiro MB, Wagner EE, et al : White matter hyperintensities in dementia of Alzheimer's type and in healthy subjects without cerebrovascular risk factors ; a magnetic resonance imaging study. Arch Neurol **47** : 1306-1310, 1990
19) Leifer D, Buonanno FS & Richardson EP Jr : Clinicopathologic correlations of cranial magnetic resonance imaging of periventricular white matter. Neurology **40** : 911-918, 1990
20) Leys D, Soetaert G, Petit H, Fauquette A, et al : Periventricular and white matter magnetic resonance imaging hyperintensities do not differ between Alzheimer's disease and normal aging. Arch Neurol **47** : 524-527, 1990
21) Rao SM, Mittenberg W, Bernardin L, Haughton V, et al : Neuropsychological test findings in subjects with leukoaraiosis. Arch Neurol **46** : 40-44, 1989
22) Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, et al : Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). Arch Neurol **44** : 32-35, 1987
23) Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, et al : Cognitive and neurologic findings in demented patients with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). Arch Neurol **44** : 36-39, 1987

痴呆疾患の PET
―皮質下痴呆を中心に―

Positron Emission Tomography (PET) in Subcortical Dementia

社会保険下関厚生病院神経内科/部長
細　川　晋　一*

1．はじめに

ポジトロン CT (PET) による局所脳循環代謝測定は，形態学的変化を表すX線 CT などでは捉えることのできない脳局所の機能的変化を表し，種々の痴呆疾患の病態生理を知るため有用な方法である。

本研究では，各種疾患に伴う痴呆の病態生理を知るため，PET を用い，各疾患間で，脳局所の機能異常のトポグラフィーを比較検討した。今回は進行性核上性麻痺 (PSP)，舞踏病，痴呆を伴うパーキンソニズム，歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) など，いわゆる皮質下痴呆の疾患を中心に検討し，皮質性痴呆の代表であるアルツハイマー病と比較検討した。

2．対象および方法

対象は，健康成人5例を対照とし，痴呆を呈する例として，アルツハイマー病3例，PSP 3例，舞踏病3例(ハンチントン舞踏病2例，chorea acanthocytosis 1例)，痴呆を伴うパーキンソニズム5例，DRPLA 1例である。

ポジトロン断層撮影装置は SET 130 W (Headtome III) (島津) (空間分解能 FWHM 値 8.2 mm)を用い，orbito-meatal (OM) line に平行に scan した。2 scan で 7.5 mm 間隔，10 slice の PET 像を得た。局所脳グルコース代謝率 (rCMRglc) は Pheips らの方法に従い，(F-18)-2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース法により測定し，その絶対値を対照群と比較するとともに PET 像のパターンを視察的に分析した。また，一部の症例では局所脳血流量 (rCBF)，局所脳酸素代謝率 (rCMRO$_2$) も検討した。

3．結　果

a．アルツハイマー病（図1）

アルツハイマー病3例の長谷川式簡易痴呆スケールはおのおの 8，11，14 点であった。rCMRglc を表す PET 像では，いずれも側頭葉，頭頂葉および前頭連合野の rCMRglc の低下が著明で，前頭葉内側部，大脳皮質感覚運動野，後頭葉，皮質下構造の rCMRglc は比較的正常に保たれていた。また，1例では前頭葉の rCMRglc に明らかな左右差を認めた。

b．PSP（図2）

PSP 3例の長谷川式スケールはおのおの 18，21，23 点であった。PSP の rCMRglc は大脳皮質のうち前頭葉の低下がもっとも著明で，線条体でも明らかな低下を認めた。

* Shinichi HOSOKAWA, M. D.：Chief, Department of Neurology, Shimonoseki Welfare Hospital, Shimonoseki.

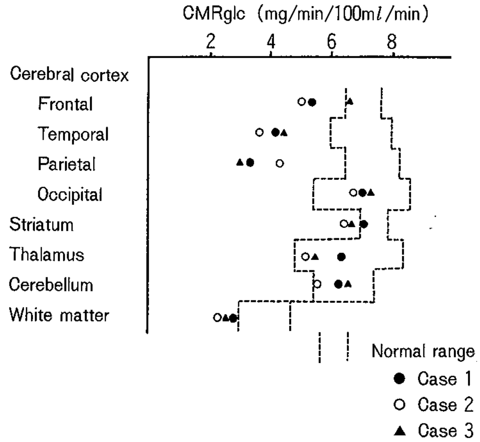


図 1　CMRglc in cases of Alzheimer's disease

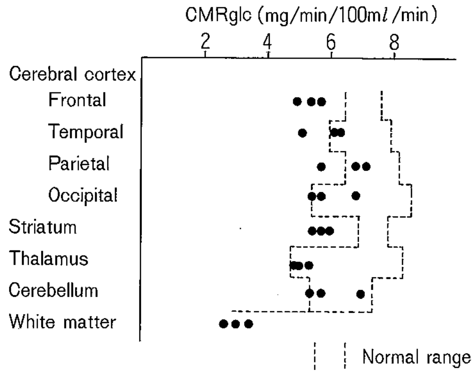


図 2　CMRglc in cases of progressive supranuclear palsy

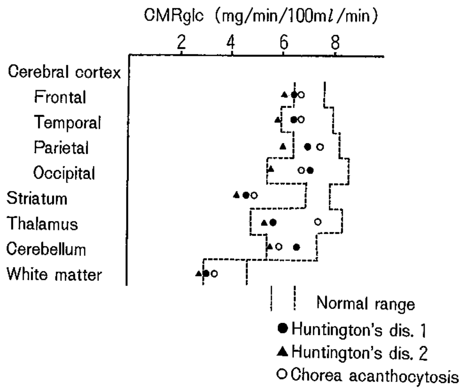


図 3　CMRglc in cases of chorea c̄ dementia

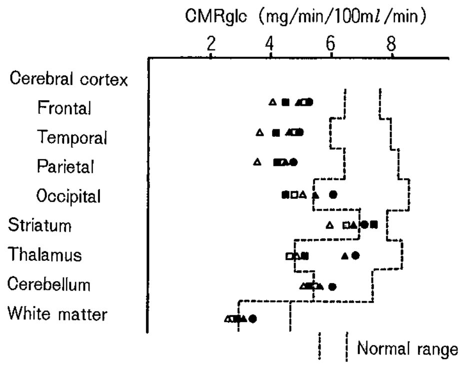


図 4　CMRglc in cases of parkinsonism c̄ dementia

c．舞踏病（図3）

ハンチントン舞踏病の長谷川スケールは21および24点であり，chorea acanthocytosisでは26点であった。舞踏病のrCMRglcはいずれも線条体で著明に低下し，大脳皮質は，2例ではいずれの部位も正常範囲で大脳皮質のグルコース代謝低下を認めるが，舞踏病例では，大脳皮質のグルコース代謝が正常な例もあり，舞踏病の痴呆発現には線条体の機能低下が直接関連している可能性が考えられた。痴呆を伴うパーキンソニズム，DRPLAでは，大脳皮質，皮質下構造ともに脳全体的に機能低下が示唆された。

参考文献

1) D'Antona R, Baron JC, Samson Y, et al : Subcortical dementia. Frontal cortex-hypometabolism detected by positron tomography in patients with progressive supranuclear palsy. Brain **108** : 785-799, 1985
2) Positron emission tomographic scan investigations of Huntington's disease : Cerebral metabolic correlates of cognitive function. Ann Neurol **23** : 541-546, 1988

ビンスワンガー型白質脳症の臨床と病理

Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy of Binswanger Type

東京都老人医療センター神経内科/部長

山 之 内　博*

1．Binswanger 型白質脳症（病）の概念

Binswanger 型白質脳症（病）は大脳白質が広汎に障害されるのが特徴であり，一種の白質脳症である。本症は脳血管性痴呆の代表的なものの一つであり，最近では，Binswanger 型痴呆とか，Binswanger 型脳血管性痴呆といった表現で臨床上の診断名として用いられることもある。しかし，大脳白質の広汎な障害を特徴とする以上，本症は臨床病理学的な概念と考えるべきであろう。

Binswanger 病は，Binswanger[1] が 1894 年，梅毒性の進行麻痺と鑑別すべきものとして発表した「進行性の痴呆，巣症状を示し，脳動脈に高度の粥状硬化がみられ，大脳皮質よりも白質が好んで障害される状態」を記載したのが最初で，彼は "encephalitis subcorticalis chronica progressiva" とも呼ばれると述べている。

1964 年 Jellinger と Neumayer[2] は，進行性血管性白質脳症（Binswanger 病，一型白質脳症，PSVE）の臨床上の特徴としては，① 50 歳代後半頃に発症し，年々進行性で，② 人格変化，思考力の低下，記銘・記憶障害，失見当識を呈し，③ 仮性球麻痺や構語障害はよくみられるが失語症はみられない，④ 最終的には高度の痴呆と仮性球麻痺症状，⑤ 高血圧と高度の動脈硬化，⑥ 梅毒反応陰性などであり[2]，病理学的な特徴として，① 大脳白質，とくに前頭葉，後頭葉のびまん性の髄鞘喪失。その結果としての脳萎縮，② 白質の小梗塞の多発（ただし，U 線維は残っている），③ 基底核のラクネの多発，④ 皮質の構造はよく保たれている，⑤ 血管病変としては，高度の脳動脈硬化，白質や基底核における小動脈硬化，高血圧性の血管病変，⑥ 萎縮腎などの全身臓器の動脈硬化性病変をあげている[2]。

病理学的にこうした状態を呈するものは比較的稀なものとされてきた。しかし本症は，Jellinger ら[2]のいうように 50～60 歳に発症するものだけでなく，むしろ高齢者に多くみられる。老年者剖検例の 3.8%，脳血管障害例の 6.7% を占めている[3]。以上が従来の本症の概念と考えられる。

2．臨床像の特徴

私どもの今までの経験と検討成績[3]から現在，私が考えている臨床像の特徴を**表 1** に示した[4]。基本的な特徴は，50 歳代，60 歳代だけでなく，むしろ高齢者に多いこと，脳血管性痴呆

* Hiroshi YAMANOUCHI M. D.：Director, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo.

表 1　Binswanger 型白質脳症の臨床像の特徴[4)]

1．50 歳代，60 歳代だけでなく，むしろ高齢者に多くみられる
2．臨床的には脳血管性痴呆のタイプ
 - 思考力の低下，記憶・記銘障害
 - 精神的に不活発になることが多い。アルツハイマー型にみられるような多弁，多動，多幸的な状態を示すことは稀
 - 感情失禁やうつ状態を伴うことがある
 - 初期には痴呆の程度は比較的軽く，人格は保たれる
3．経過
 - 徐々に進行性あるいは段階的に進行
 - CVD 発作を伴うことがある
 - 進行すると高度の痴呆で，寝たきりになる最終的には無言・無動状態を示すものが多い
4．合併しやすい状態
 - 仮性球麻痺（構語障害，嚥下障害）
 - パーキンソニズム（動作緩慢，筋強剛，小歩，すくみ足）
 - 不全片麻痺，屈曲拘縮
 - 失禁
 - いわゆる前頭葉徴候
5．血圧の関与
 - ほとんどの例に高血圧，あるいは高血圧の既往がある（入院中，あるいは進行した時期に高血圧があるとは限らない）
 - 高血圧の存在（あるいはかつて高血圧であったこと）を示唆する他臓器の所見（心，腎，眼底，等）

＊なお，血圧の低下が本症をひき起こすとの証拠はない。

の特徴を持つ痴呆であること，痴呆は進行する，局所神経症状の合併するものが多い，高血圧が重要，などである[4)]。

近年，画像所見と臨床症状から本症を臨床的に診断しようとする試みがなされている。本症では，CT あるいは MRI 上，両側性に白質の広汎な異常がみられるのが通常である。しかし，CT 上の leukoaraiosis はあくまでも CT 上の概念であり，病理学的に Binswanger 型白質脳症の所見を示すとは限らない[5)]。また，MRI の T_2強調画像における白質の広汎な高信号域が病理学的に何を意味しているのかまだ充分解明されていない。この所見が本症の存在を示すとは限らないのである。CT/MRI 上のこうした所見がなければ本症ではないと考えてもよいであろう。しかし，この所見があったからといって本症とはいえない。私は，CT/MRI 上の白質の異常所見の判読については慎重であるべきと考える。

3．病理学的特徴と病因

a．広汎な白質 pallor は何を意味しているか

本症の大脳白質は髄鞘染色上，広汎な白質 pallor を呈しているのが特徴である。このことから，この白質 pallor は一般に脱髄と考えられてきた。

私は，この白質 pallor が形態学的に何を意味しているのかを検討する目的で本症の前頭葉白質を電子顕微鏡で観察した[6)]。PSVE 例では，コントロール群，senile dementia of Alzheimer's type（SDAT）群に比し，一定面積内の神経線維の数は有意に減少し，ことに深部白質では約半数になっていた。PSVE 例における神経線維の外径，ミリエン鞘の厚さについても検討したが，これらの値はコントロール群に比しやや小さい傾向がみられた。しかし，有意差はなかった[6)]。この成績から，私は現時点では PSVE における白質 pallor は主に神経線維の減少を反映しているのではないかと考えている。白質 pallor は単に脱髄を意味しない。ただし，脱髄の結果として神経線維そのものが減少したかもしれない可能性は否定できない。

PSVE では一般に大脳白質は萎縮している。したがって，白質全体の神経線維の数は一定面積内での値よりもさらに少ないと思われる。白質の神経線維は主に皮質へ向かうもの，皮質より出るもの，皮質間を連絡するものより形成されている。この連絡経路とでもいうべき白質の神経線維の減少は，痴呆の発現に関与していると思われる[6)]。

b．白質障害の機序に関する考察

PSVE では，なぜ神経線維が減少するのか，まだわかっていない。神経線維が減少する形態学的な要因として，① axon や神経細胞の障害，② ミエリンそのものの障害，③ oligodendrocyte や astrocyte の障害の結果，の 3 通りが理論的には考えられる。①，②の説は否定できないが，その可能性は少ないのではないかと考え，

③の可能性があるか否かについて検討した。光顕的に確認されたPSVE例の前頭葉白質のKB染色標本から，一定面積内のoligodendrocytesとastrocytesの数を数えた[7]。oligodendrocytesとastrocytesの合計は，PSVEではコントロール群に比べて有意に減少し，深部白質では約半数になっていた。oligodendrocytesも同様であり，神経線維の比較的よく残存しているU-線維での減少は明らかでなかったが，U-線維より深部のpallorのところでは明らかに減少し，深部白質ではコントロール群の約半分に減少していた。PSVEで神経線維が減少しているとみなされる部位（白質pallorの部位）では，oligodendrocytesのみならずastrocytesも減少していると考えられた[7]。astrocytesも同時に減少していることから考えると，このoligodendrocytesの減少は単に神経線維の減少の二次結果ではなくて，astrocytesの減少とともに神経線維を減少させる原因的要因として関与している可能性がある。あるいは神経線維, oligodendrocytes, astrocytesの3者をともに障害させる共通の因子があるのかもしれない。何がこれらを減少させるのか，この点の解明が今後の重要な課題である。

次に動脈病変との関連について考えたい。

本症は高血圧との関連が強く，Jellingerら[2]は，病理学的特徴として，高度の脳動脈硬化，ことに白質や基底核における小動脈硬化，高血圧性の血管変化などをあげている。本症の血管側の基盤としては，高血圧性血管病変が重要な役割を演じていることはまちがいないと思う。Okeda[8]，Tomonagaら[3]は，白質内小動脈の病変の重要性を指摘している。

私は，PSVEの22例の動脈病変を，太い動脈から白質内の小・細動脈まで系統的に検索し，同年代の脳梗塞例，脳出血例と比較した[9]。その結果を要約すると，① PSVEでは，ACA, MCA, PCAの3枝狭窄を示すものが多いが（60%），脳梗塞や脳出血ではあまり多くない。②軟膜動脈あるいは皮質内の白質枝本幹の高度の狭窄を示すものはPSVE例の20～30%にみられるが，脳出血や脳梗塞ではこうした例はほとんどない。③白質内の小・細動脈の硝子様変化とそれに伴う高度の狭窄例はPSVE例の60%，脳出血の40%，脳梗塞の20%にみられた。④血管壊死（angionecrosis）はPSVE例の70%，脳出血の70%，脳梗塞の20%に認められた。以上の結果から，PSVE例の血管系の病変として，白質内の小・細動脈の病変のみならず，脳底部動脈から白質枝本幹に至る比較的太い動脈の病変も重要と考えられた。さらにPSVEでは，高血圧性脳出血の原因病変とされている血管壊死も高率にみられており，血管病変からはPSVEと高血圧性脳出血は共通点が多いのも特徴といえよう[9]。

こうした血管病変を基盤として，血圧の低下や血圧の大きな変動があれば，脳の血流，ことに白質の血流は障害される可能性がある。その結果，PSVEが形成されるのだろうか？この仮説が正しいか否かを検討する目的で，われわれは剖検で確認されたPSVE例における生前の血圧値（随時血圧，平均年20回以上の測定）を動脈硬化性血栓性脳梗塞（ACI），高血圧性脳出血（HCH）例のそれと比較した[10]。その結果，① PSVEにおける年間の収縮期血圧の平均はACIのそれと有意差がなく，また，HCHに比しやや低いものの有意差は認められなかった。②収縮期血圧の年間変動幅は，PSVE, ACI, HCHの3者間でほとんど差がみられなかった。③これらはmean arterial blood pressureでも検討したが，同様の結果であった。長期的な観点からの血圧の検討では，先の仮説を支持する所見は得られなかった[10]。

では，短時間内の血圧変動はPSVEと関係するだろうか。この点については，われわれは検討していない。Tohgiら[11]によれば，Binswanger型痴呆例では夜間の血圧低下がみられないという。ただし，短時間内における血圧の大きな変動は一部関与するかもしれない[11]。

血圧の低下がPSVEを形成するという証拠はまだない。逆に，高い血圧が維持されている間に本症の症状が進行したと思われる症例もある[12]。

なお，本症の一部の例で，RI-cisternography上，正常圧水頭症（NPH）のパターンを示すものがある[3)13)14]。PSVEによる脳実質の減少とそ

れに伴う二次的な脳室拡大の結果，NPH 型を呈しているのか，あるいは髄液循環障害が PSVE の形成に一部関与しているのか，現時点ではわかっていない。

文　献

1) Binswanger O : Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. Berl Klin Wochenschr **31** : 1103-1105, 1137-1139, 1180-1186, 1894
2) Jellinger K & Neumayer E : Progressive subcorticale vasculäre Encephalopathie Binswanger. Eine klinisch-neuropathologische Studie. Arch Psychiat Nervenkrht **205** : 523-554, 1964
3) Tomonaga M, Yamanouchi H, Tohgi H & Kameyama M : Clinicopathologic study of progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger type) in the elderly. J Am Geriatr Soc **30** : 524-529, 1982
4) 山之内　博：Binswanger 型白質脳症．神経内科 **36**：230-237，1992
5) 山之内　博，東儀英夫，朝長正徳，飯尾正宏：大脳半球白質の陳旧性虚血性病変と CT 上の低吸収域，periventricular lucency (PVL) との関係．日老医誌 **18**：297-307，1981
6) Yamanouchi H, Sugiura S & Tomonaga M : Decrease in nerve fibres in cerebral white matter in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type. An electron microscopic study. J Neurol **236** : 382-387, 1989
7) Yamanouchi H : Loss of white matter oligodendrocytes and astrocytes in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type. Acta Neurol Scand **83** : 301-305, 1991
8) Okeda R : Morphometrische Vergleichsuntersuchungen an Hirnarterien bei Binswangerscher Encephalopathie und Hochdruckencephalopathie. Acta Neuropathol (Berl) **26** : 23-43, 1973
9) 山之内　博，朝長正徳，吉村正博，豊倉康夫：Progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger 型) における脳の動脈系の病理学的研究．脳卒中 **10**：404-411，1988
10) Yamanouchi H, Ueda K, Shimada H, Kuramoto K & Toyokura Y : Does the variability of casual blood pressure contribute to progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger's type? Acta Neurol Scand **83** : 209-213, 1991
11) Tohgi H, Chiba K & Kimura M : Twenty four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. Stroke **22** : 603-608, 1991
12) 山之内　博，井上潤一郎，嶋田裕之，上田慶二，柄澤昭秀：Progressive subcortical vascular encephalopathy (PSVE) の先行した脳出血の 1 剖検例．神経内科 **31**：191-195，1989
13) 山之内　博，朝長正徳，東儀英夫：無言無動状態を呈した老年者 29 剖検例の臨床病理学的研究．神経内科 **26**：353-365，1987
14) Koto A, Rosenberg G, Zingesser LH, Horoupian D & Katzman R : Syndrome of normal pressure hydrocephalus ; possible relation to hypertensive and arteriosclerotic vasculopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry **40** : 73-79, 1977

老年期痴呆研究会

会　　長	相澤　豊三							
世 話 人	浦澤	喜一	山下	格	沓沢	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		福内	靖男	保崎	秀夫	吉田	充男
	祖父江逸郎		長谷川恒雄		山口	成良	阿部	裕
	尾前	照雄	亀山	正邦	西村	健	半田	肇
	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　慶應義塾大学医学部神経内科

老年期痴呆研究会誌 Vol. 6 1992

（第6回老年期痴呆研究会記録）

発行日　平成6年2月15日
編 集　老年期痴呆研究会
発 行　会長 相澤豊三
事務局　慶應義塾大学医学部神経内科
責任者 後藤文男
福内靖男
後 援　日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
〒101　☎03－3863－1225

（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.	Yasuo FUKUUCHI, M. D.
	Hideo HOSAKI, M. D.	Mitsuo YOSHIDA, M. D.
	Itsuro SOBUE, M. D.	Tsuneo HASEGAWA, M. D.
	Nariyoshi YAMAGUCHI, M. D.	Hiroshi ABE, M. D.
	Teruo OMAE, M. D.	Masakuni KAMEYAMA, M. D.
	Tsuyoshi NISHIMURA, M. D.	Hajime HANDA, M. D.
	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. 6 1992

(The 6th Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia)

Published : February 15th, 1994

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.
: Yasuo FUKUUCHI, M. D.

Supported by : Nippon Chemiphar Co., Ltd.
2-3, 2-Chome, Iwamoto-Cho
Chiyoda-Ku, Tokyo 101, Japan
PHONE : 03-3863-1225

For Further Information : Hospital Promotion Department
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
PHONE : 03-3863-1225
TELEX : 2655390 NIPCHE J
FAX : 03-3861-9567 (Domestic & International)

Printed & Produced by KAGAKUHYORONSHA