

老年期痴呆研究会誌

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

Vol. 7 1994

編集・発行 老年期痴呆研究会

目 次

1. 老ラットおよびプロテアーゼ・インヒビター投与ラット脳の超微形態……………	1
旭川医科大学医学部精神科神経科	布村 明彦・ほか
2. 痴呆例の脳白質病変—髄鞘とグリアの組織計測—……………	6
秋田県立脳血管研究センター 研究局長・病理学研究部長	深沢 仁
3. アミロイドβ蛋白前駆体の代謝過程……………	15
群馬大学医学部神経内科 講師	東海林 幹夫
4. bFGF局在からみた Alzheimer 病……………	18
金沢医科大学神経内科 教授	廣瀬 源二郎
5. アルツハイマー型老年痴呆とイノシトールリン脂質代謝……………	21
京都大学医学部神経内科	下濱 俊
6. 有機錫中毒による動物の迷路学習障害……………	24
高知医科大学神経科精神科 助教授	山下 元司
7. 一般住民における老年期痴呆有病率の時代的推移—久山町研究—……………	28
九州大学医学部第二内科 講師	清原 裕・ほか
8. 老年期痴呆の疫学およびその評価尺度……………	31
国立下総療養所 所長	大塚 俊男
9. 痙性麻痺を伴う非定型的 Alzheimer 病について……………	35
北祐会神経内科病院 副院長	濱田 幸治・ほか
10. アルツハイマー病関連蛋白の免疫学的検索……………	41
札幌医科大学医学部第一内科 助教授	今井 浩三
11. 老人病院における痴呆性疾患の対応について……………	43
青梅慶友病院 院長	大塚 宣夫
12. アルツハイマー病診療の進歩……………	45
広島大学医学部第三内科 教授	中村 重信

13. 神経細胞死における Programmed Cell Death の現況	49
東北大学医学部脳神経外科	富永 悌二・ほか
14. 痴呆老人における呼吸器ケア	52
東北大学医学部老人科	関沢 清久
15. 痴呆老年者の睡眠障害	54
国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部 部長	大川 匡子
16. 無症候性脳梗塞と痴呆	59
京都府立医科大学神経内科 教授	中島 健二・ほか
17. 老年期のうつ病と痴呆	66
東北大学医学部神経精神科 教授	佐藤 光源
18. アルツハイマー病における分子生物学的アプローチ	71
国立療養所中部病院内科 医長	遠藤 英俊
19. 非定型痴呆—Non-Alzheimer Non-Pick Dementia with Fahr's Syndromeについて—	73
名古屋大学医学部精神科 講師	柴山 漢人
20. 痴呆の簡易神経心理学的検査	83
富山医科薬科大学医学部神経科精神科 教授	倉知 正佳
21. アルツハイマー型痴呆の評価と最近の治療	86
東京都老人総合研究所精神医学部門 研究室長	本間 昭
22. 脳血管障害における知的機能低下に関与する要因	90
国立循環器病センター内科脳血管部門 部長	山口 武典・ほか
23. 家族性アルツハイマー病の遺伝子解析	95
大阪大学医学部老年病医学 講師	三木 哲郎
24. 老年期痴呆の臨床疫学—京都府における実態調査から—	98
京都府立医科大学神経内科 教授	中島 健二
25. 老年期脳障害モデル動物	104
京都大学胸部疾患研究所老化生物学分野 教授	竹田 俊男

26. 老年期痴呆の診断と治療.....108
 群馬大学医学部神経内科 教授 平井 俊策
27. アルツハイマー病におけるアミロイド前駆体蛋白の検討.....117
 鳥取大学医学部脳神経内科 浦上 克哉・ほか
28. 加齢とエコロジー—フィールド医学試論—.....123
 高知医科大学老年病科 講師 松林 公蔵
29. アミロイドアンギオパチーと脳血管性痴呆.....128
 寿生病院 院長・島根医科大学第三内科 非常勤講師 藤原 茂芳
30. 老化にともなう神経伝達機構の変化.....132
 岡山大学医学部神経内科 教授 庄盛 敏廉・ほか
31. 脳血管性痴呆に関する最近の知見.....135
 群馬大学医学部神経内科 教授 平井 俊策
32. 老年期痴呆における Xe-CT141
 今津赤十字病院神経内科 部長 濱田 正・ほか
33. 奄美大島笠利町の Longitudinal Study
 —初期調査における痴呆の現況と問題点—148
 鹿児島大学医学部第三内科 講師 有村 公良・ほか
34. 軽症痴呆の診断.....152
 東京慈恵会医科大学精神神経科 助教授 清水 信
35. 老年痴呆はどこまで判っているか?.....156
 国立療養所中部病院 院長・鹿児島大学 名誉教授 井形 昭弘

□ Contents □

1. Ultrastructural Findings on the Brain of Rats Treated with a Protease Inhibitor; Their Similarities to the Age-Associated Changes..... 1
Akihiko NUNOMURA, M.D.
Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College
2. A Histometric Study of Myelin and Glial Nuclei of the Cerebral White Matter in Demented and Non-Demented Patients 6
Hitoshi FUKASAWA, M.D.
Director, Research Division; Chief, Department of Pathology
Research Institute for Brain and Blood Vessels-*AKITA*
3. Processing of the Amyloid β Protein Precursor 15
Mikio SHOJI, M.D.
Lecturer, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine
4. Alzheimer's Disease and the Immunoreactivity of Basic Fibroblast Growth Factor 18
Genjiro HIROSE, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kanazawa Medical University
5. Phosphoinositide Metabolism in Senile Dementia of Alzheimer Type 21
Shun SHIMOHAMA, M.D.
Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyoto University
6. Spatial Disorientation in Animals Induced by Organic Tin Compound 24
Motoshi YAMASHITA, M.D.
Associate Professor, Department of Neuro-Psychiatry, Kochi Medical School
7. Changing Pattern of Prevalence of Senile Dementia in a General Japanese Population—The Hisayama Study— 28
Yutaka KIYOHARA, M.D.
Assistant Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University
8. Epidemiology of Dementia and Dementia Rating Scale..... 31
Toshio OTSUKA, M.D.
Director, National Shimofusa Mental Sanatorium
9. Atypical Alzheimer Disease with Spastic Paralysis..... 35
Kohji HAMADA, M.D.
Vice-Director, Hokuyukai Neurological Hospital
10. Immunological Study of Alzheimer's Disease Related Proteins 41
Kohzoh IMAI, M.D.
Associate Professor, First Department of Internal Medicine
Sapporo Medical University School of Medicine
11. Care of the Patients with Dementia in a Geriatric Hospital 43
Nobuo OHTSUKA, M.D.
President, Ohme Keiyu Hospital

12. Progress in Alzheimer Disease Practice	45
<i>Shigenobu NAKAMURA, M.D.</i> Professor, Third Department of Internal Medicine Hiroshima University School of Medicine	
13. Programmed Cell Death in Neuronal Death	49
<i>Teiji TOMINAGA, M.D.</i> Division of Neurosurgery, Institute of Brain Diseases Tohoku University School of Medicine	
14. Respiratory Care for Elderly Patients with Dementia	52
<i>Kiyohisa SEKIZAWA, M.D.</i> Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine	
15. Sleep Disorders in Elderly Patients with Dementia	54
<i>Masako OKAWA, M.D.</i> Director, Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry	
16. Neuropsychological Evaluation in Asymptomatic Brain Infarction	59
<i>Kenji NAKAJIMA, M.D.</i> Professor, Department of Neurology, Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine	
17. Senile Depression and Senile Dementia	66
<i>Mitsumoto SATO, M.D.</i> Professor, Department of Psychiatry, Tohoku University School of Medicine	
18. Molecular Neurobiological Approach to Alzheimer's Disease	71
<i>Hidetoshi ENDO, M.D.</i> Medical Chief, Department of Internal Medicine, National Chubu Hospital	
19. Some Remarks on Non-Alzheimer Non-Pick Dementia with Fahr's Syndrome	73
<i>Hiroto SHIBAYAMA, M.D.</i> Assistant Professor, Department of Psychiatry Nagoya University School of Medicine	
20. Mini-Dementia Scale	83
<i>Masayoshi KURACHI, M.D.</i> Professor, Department of Neuropsychiatry Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University	
21. Recent Pharmacotherapy and Assessment in Alzheimer Type Dementia	86
<i>Akira HOMMA, M.D.</i> Head, Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology	
22. Clinical Determinants for Cognitive Impairment in Stroke Patients	90
<i>Takenori YAMAGUCHI, M.D.</i> Director, Cerebrovascular Division, National Cardiovascular Center	
23. Genetic Analysis of Familial Alzheimer's Disease	95
<i>Tetsuro MIKI, M.D.</i> Lecturer, Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School	
24. Clinicoepidemiological Study of Senile Dementia in Kyoto	98
<i>Kenji NAKAJIMA, M.D.</i> Professor, Department of Neurology, Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine	

25. New Murine Models for Age-Related Deficits in Learning and Memory104
Toshio TAKEDA, M.D.
Professor, Department of Senescence Biology
Chest Disease Research Institute, Kyoto University
26. Diagnosis and Treatment of Dementia in the Aged108
Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine
27. Amyloid β Protein Precursor in Alzheimer's Disease.....117
Katsuya URAKAMI, M.D.
Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences
Faculty of Medicine, Tottori University
28. Aging and Ecology —An Essay on Ecological Medicine—.....123
Kozo MATSUBA YASHI, M.D.
Lecturer, Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School
29. Amyloid Angiopathy and Vascular Dementia.....128
Shigeyoshi FUJIHARA, M.D.
Medical Director, Jusei Hospital; Visiting Lecturer, Third Department of
Internal Medicine, Shimane Medical University
30. Aging Effects on Pre- and Post-Synaptic Neuronal Mechanisms132
Toshikiyo SHOHMORI, M.D.
Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School
31. Recent Topics on Vascular Dementia135
Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine
32. Xe-CT in Patients with Dementia141
Tadashi HAMADA, M.D.
Chief, Department of Neurology, Imazu Red Cross Hospital
33. Longitudinal Study of Dementia at Kasari Chou in Amamiyohshima Island
—Results and Problems of Initial Investigation—.....148
Kimiyoshi ARIMURA, M.D.
Lecturer, Third Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kagoshima University
34. Clinical Diagnosis of Dementia at An Early Stage152
Makoto SHIMIZU, M.D.
Associate Professor, Department of Psychiatry
Jikei University School of Medicine
35. To What Extent, is Senile Dementia Clarified ?156
Akihiro IGATA, M.D.
Director, National Chubu Hospital;
Former President, Kagoshima University

□ 掲載研究会 □

- ◆ 第7回老年期痴呆研究会(中央) 1
- ◆ 第7回北海道老年期痴呆研究会 35
- ◆ 第7回東北老年期痴呆研究会 49
- ◆ 第7回中部老年期痴呆研究会 71
- ◆ 第7回近畿老年期痴呆研究会 95
- ◆ 第7回中・四国老年期痴呆研究会 117
- ◆ 第7回九州老年期痴呆研究会 141

■ Meetings ■

- ◆ The 7th Annual Meeting of the
Japanese Research Group on
Senile Dementia—National— 1
- ◆ The 7th Annual Meeting of the
Hokkaido Research Group on Senile Dementia·· 35
- ◆ The 7th Annual Meeting of the
Tohoku Research Group on Senile Dementia 49
- ◆ The 7th Annual Meeting of the
Chubu Research Group on Senile Dementia 71
- ◆ The 7th Annual Meeting of the
Kinki Research Group on Senile Dementia····· 95
- ◆ The 7th Annual Meeting of the
Chugoku/Shikoku Research Group on
Senile Dementia117
- ◆ The 7th Annual Meeting of the
Kyushu Research Group on Senile Dementia····141

第7回老年期痴呆研究会—中央—

The 7th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia—National—

名誉会長 相澤 豊三
Emeritus President Toyozo AIZAWA, M.D.

会長 後藤 文男
President Fumio GOTOH, M.D.

世話人 浦澤 喜一
Organizers Kiichi URASAWA, M.D.
沓沢 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.
大友 英一
Eiichi OTOMO, M.D.
田崎 義昭
Yoshiaki TAZAKI, M.D.
長谷川和夫
Kazuo HASEGAWA, M.D.
保崎 秀夫
Hideo HOSAKI, M.D.
井形 昭弘
Akihiro IGATA, M.D.
長谷川恒雄
Tsuneo HASEGAWA, M.D.
阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.
亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.
半田 肇
Hajime HANDA, M.D.
高橋 和郎
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.
佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.
小澤 利男
Toshio OZAWA, M.D.
赫 彰郎
Akiro TERASHI, M.D.
福内 靖男
Yasuo FUKUUCHI, M.D.
吉田 充男
Mitsuo YOSHIDA, M.D.
祖父江逸郎
Itsuro SOBUE, M.D.
山口 成良
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
尾前 照雄
Teruo OMAE, M.D.
西村 健
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
池田 久男
Hisao IKEDA, M.D.
内村 英幸
Hideyuki UCHIMURA, M.D.

事務局 慶應義塾大学病院神経内科
Secretariat Department of Neurology
Keio University Hospital, Tokyo

(敬称略 地区別五十音順)

□ プログラム □

■ 開会の挨拶

相澤豊三 (老年期痴呆研究会 会長)

■ 演題 1

座長 山下 格 (北海道大学 名誉教授)

- 老ラットおよびプロテアーゼ・
インヒビター投与ラット脳の超微形態 …………… 1
布村明彦 (旭川医科大学医学部精神科神経科)

■ 演題 2

座長 沓沢尚之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)

- 痴呆例の脳白質病変
—髄鞘とグリアの組織計測— …………… 6
深沢 仁 (秋田県立脳血管研究センター 研究局長・
病理学研究部長)

■ 演題 3

座長 福内靖男 (慶應義塾大学医学部神経内科 教授)

- アミロイドβ蛋白前駆体の代謝過程 …………… 15
東海林幹夫 (群馬大学医学部神経内科 講師)

■ 演題 4

座長 祖父江逸郎 (愛知医科大学 学長)

- bFGF 局在からみた Alzheimer 病 …………… 18
廣瀬源二郎 (金沢医科大学神経内科 教授)

- 演題 5 座長 半田 肇 (医仁会武田総合病院 院長)
- アルツハイマー型老年痴呆と
イノシトールリン脂質代謝** 21
- 下 濱 俊 (京都大学医学部神経内科)
-
- 演題 6 座長 小澤利男 (東京都老人医療センター 院長)
- 有機錫中毒による動物の迷路学習障害** 24
- 山 下 元 司 (高知医科大学神経科精神科 助教授)
-
- 演題 7 座長 井形昭弘 (国立療養所中部病院 院長)
- 一般住民における老年期痴呆有病率の
時代的推移—久山町研究—** 28
- 清 原 裕 (九州大学医学部第二内科 講師)
-
- 特別講演 座長 後藤文男 (慶應義塾大学 名誉教授)
- 老年期痴呆の疫学およびその評価尺度** 31
- 大塚俊男 (国立下総療養所 所長)
-
- 閉会の挨拶 阿 部 裕 (大阪労災病院 院長)

第7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5年7月24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

□ Program □

■ Opening Remarks

Toyozo AIZAWA, M.D.
President of the Japanese
Research Group on Senile Dementia

■ Lecture 1

Chairperson Itaru YAMASHITA, M.D.
Emeritus Professor,
Hokkaido University School of Medicine

Ultrastructural Findings on the Brain of
Rats Treated with a Protease Inhibitor;
Their Similarities to the Age-
Associated Changes 1

Akihiko NUNOMURA, M.D.
Department of Psychiatry and Neurology
Asahikawa Medical College

■ Lecture 2

Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA

A Histometric Study of Myelin and Glial Nuclei
of the Cerebral White Matter in Demented
and Non-Demented Patients 6

Hitoshi FUKASAWA, M.D.
Director, Research Division; Chief, Department
of Pathology, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA

■ Lecture 3

Chairperson Yasuo FUKUUCHI, M.D.
Professor, Department of Neurology
School of Medicine, Keio University

Processing of the Amyloid
 β Protein Precursor 15

Mikio SHOJI, M.D.
Lecturer, Department of Neurology
Gunma University School of Medicine

■ Lecture 4

Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University

Alzheimer's Disease and the Immunoreactivity
of Basic Fibroblast Growth Factor 18

Genjiro HIROSE, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kanazawa Medical University

■ Lecture 5

Chairperson Hajime HANDA, M.D.
Director, Takeda General Hospital

**Phosphoinositide Metabolism in
Senile Dementia of Alzheimer Type** 21

Shun SHIMOHAMA, M.D.
Department of Neurology
Faculty of Medicine, Kyoto University

■ Lecture 6

Chairperson Toshio OZAWA, M.D.
Director, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

**Spatial Disorientation in Animals Induced
by Organic Tin Compound** 24

Motoshi YAMASHITA, M.D.
Associate Professor, Department of
Neuro-Psychiatry, Kochi Medical School

■ Lecture 7

Chairperson Akihiro IGATA, M.D.
Director, National Chubu Hospital

**Changing Pattern of Prevalence of Senile
Dementia in a General Japanese Population
—The Hisayama Study—**..... 28

Yutaka KIYOHARA, M.D.
Assistant Professor, Second Department
of Internal Medicine, Faculty of Medicine
Kyushu University

■ Special Lecture

Chairperson Fumio GOTOH, M.D.
Emeritus Professor, Keio University

**Epidemiology of Dementia and
Dementia Rating Scale**..... 31

Toshio OTSUKA, M.D.
Director, National Shimofusa
Mental Sanatorium

■ Closing Remarks

Hiroshi ABE, M.D.
Director, Osaka Rosai Hospital

The 7th 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 24th, 1993
Place:Keidanren Hall, Keidanren Kaikan

老ラットおよびプロテアーゼ・ インヒビター投与ラット 脳の超微形態

Ultrastructural Findings on the Brain of Rats Treated with a Protease Inhibitor ; Their Similarities to the Age-Associated Changes

旭川医科大学医学部精神医学教室

布村 明彦* 谷内 弘道*
宮岸 勉*(教授)

1. はじめに

プロテアーゼ・インヒビターであるロイペプチン、クロロキン、またはE-64C (lysosome内システイン・プロテアーゼを阻害することが以上の3者に共通している³⁾)を動物脳に投与することにより、神経細胞内リポフスチン様顆粒の蓄積や神経突起の腫大が惹起されることが報告されている²⁾⁻⁴⁾⁷⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。著者ら¹⁾¹⁶⁾は、ラット脳室内ロイペプチン投与によって生じるこれらの変化を老ラットのリポフスチン(以下、Lf)や腫大軸索と超微形態的に比較検討したが、本稿ではその結果について述べ、脳の老化性変化における蛋白分解能低下の関与について考察する。

2. 実験動物および実験方法

Sprague-Dawley系雄性ラットを用い、9週齢の若齢ラット(体重300~330g)8匹をロイペプチン投与群(以下、投与群)5匹と若齢対照群3匹に分け、老齢対照群として17~29か月齢のラット(体重620~810g)3匹を用い

た。投与群には10 μ lのリン酸緩衝生理食塩水に溶解した0.5mgのロイペプチンを2 μ l/minの速度で1日1回、連日4日間、右側脳室内に投与し、若齢対照群には同様の方法で溶媒のみを投与した。最終投与の18~24時間後に両群をグルタルアルデヒドによって灌流固定し、老齢対照群は無処置のまま灌流固定した。右側の海馬歯状回、頭頂葉皮質、小脳虫部皮質および頸髄前角の小片を採取し、型通りにエポン包埋した。Semithin sectionと超薄切片にそれぞれトルイジン・ブルー染色と電子染色を施し、光顕ならびに電顕的に観察した(詳細は文献¹⁾を参照)。

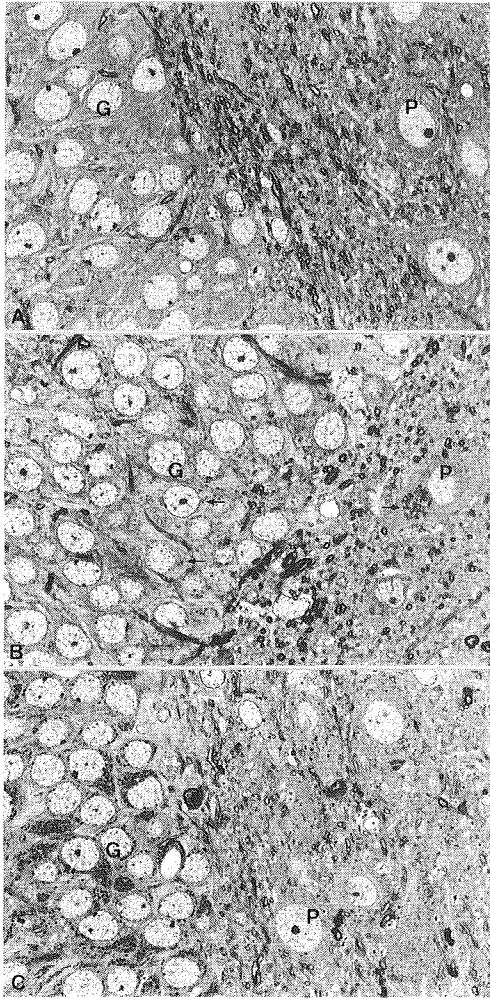
3. 結 果

a. 神経細胞内dense bodyの蓄積

(1) 海馬歯状回における所見

若齢対照群の神経細胞内には、ごく少数のdense bodyが散在性に認められた。投与群の顆粒細胞層の神経細胞内には著しく多数のleupeptin-induced dense body(以下、L-DB)

*Akihiko NUNOMURA, M.D., Hiromichi TANIUCHI, M.D. & Tsutomu MIYAGISHI, M.D. (Professor) : Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College, Asahikawa.

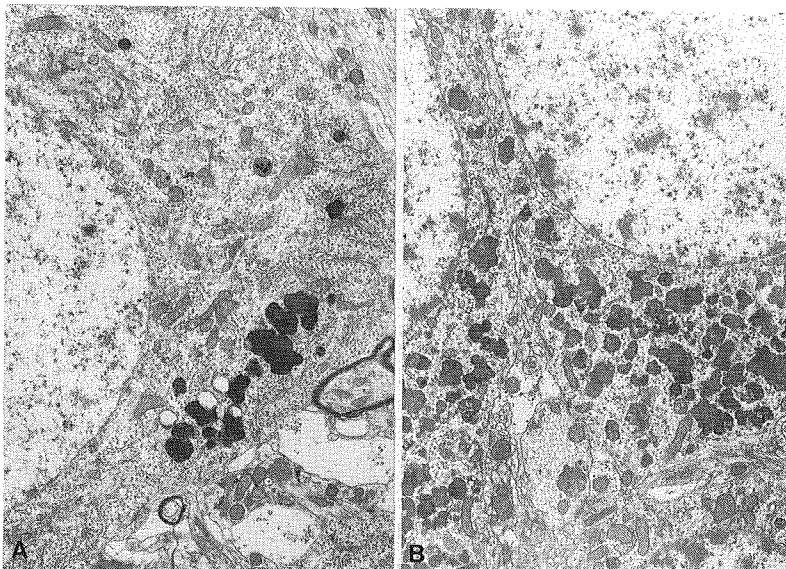


◀図1 Sections through the hippocampal dentate gyrus

A : A 9-week-old control. Few granules appear in neurons of granular layer (G) and polymorphic layer of hilus dentatus (P). B : A 29-month-old control. Several granules (arrows) are aggregate in perikarya. Size and number of the granules in polymorphic cells (P) are larger than those in granule cells (G). C : Leupeptin-treated rat. Neurons in granular layer (G) contain numerous and densely packed granules, in contrast, those in polymorphic layer (P) contain fewer and dispersed ones. (A ~ C : 1- μ m-thick sections, toluidine blue staining, $\times 470$)

が充滿し、一方、齒状回門の多形細胞内には少数認められるのみであった。老齡対照群の神経細胞内 Lf は L-DB とは逆に多形細胞内に多数出現し、顆粒細胞内では少数であった (図 1, 2)。

▼図2 A : Neuron from polymorphic layer in dentate gyrus of 17-month-old control. Lipofuscin granules consisting of an electron-dense portion and vacuoles are aggregated in perinuclear cytoplasm. B : Neurons from granular layer in dentate gyrus of leupeptin-treated rat. Abundant dense bodies appear in perikaryal cytoplasm. Almost all of the granules have no vacuoles, and lower electron density than lipofuscin granules shown in A. (A, B $\times 4,400$)



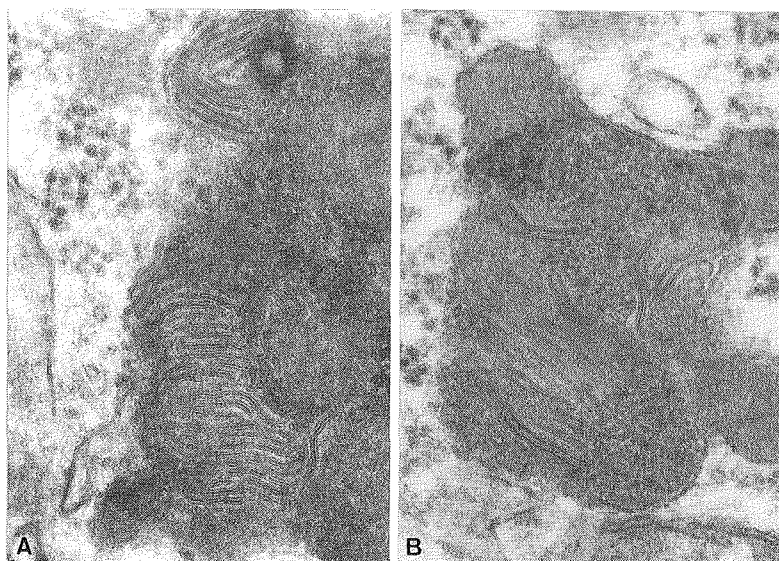


図3 Higher magnification of lipofuscin granule (A) and leupeptin-induced dense body (B). Lamellar structures of them are identical, and made up of five layers with a thickness of 12~13 nm. (A, B×66,800)

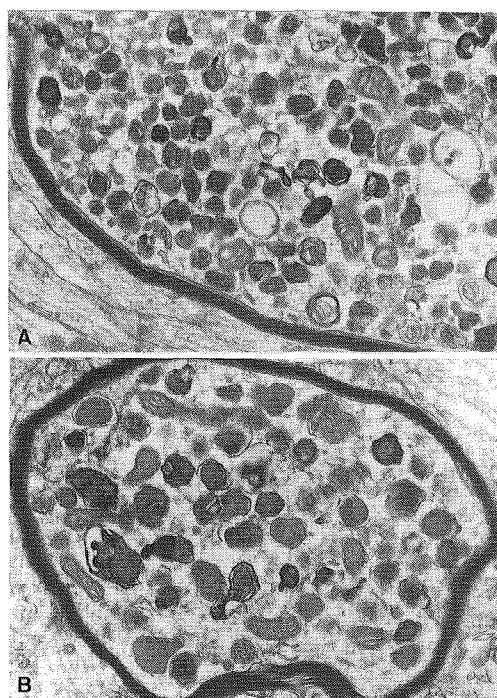


図4 Swollen neuronal processes observed in the hippocampal dentate gyrus of 17-month-old control (A) and rat treated with leupeptin (B). They are filled with dense bodies, multivesicular bodies, mitochondria and vacuoles. (A, B×12,300)

L-DBとLfは、ともに限界膜を有する直径0.5~2.5 μm の高電子密度の顆粒であり、その内部に顆粒構造と幅12~13 nmの5層構造とが観察された(図2, 3)。また、lysosome様の小型の顆粒 (autophagic vacuoleや multivesicular bodyを含む) が融合してL-DBやLfが形成される過程を示唆する電顕像が観察された¹¹⁾。他方、両者の相違点としては、L-DBはLfに比べて電子密度が低く、空胞を伴うことが少ないことがあげられる(図2)。

(2) 頭頂葉皮質、小脳虫部皮質、頸髄前角における所見

投与群の頭頂葉皮質神経細胞内には比較的大型のL-DBが多数出現し、小脳プルキンエ細胞内や頸髄前角細胞内にも小型のL-DBが少数観察された。それらの内部構造は、顆粒構造と層構造とからなる点では海馬歯状回神経細胞内のL-DBと同様であったが、小脳プルキンエ細胞内のL-DBは複数の小空胞を有するという部位の特徴を示した¹⁶⁾。

b. 神経突起の腫大

投与群の海馬歯状回、頭頂葉皮質および小脳虫部皮質において有髄および無髄の腫大神経突起が認められ、その内部には微細顆粒状または

膜様の内部構造をもつ dense body, multivesicular body, 空胞および mitochondria が充満していた。これらの超微形態は、老齡対照群に認められた腫大神経突起ときわめて類似していた (図 4)。

4. 考 察

Lf 蓄積は、神経細胞における老化の形態学的指標の一つと考えられており⁸⁾⁹⁾、その形成機序として free radical による脂質過酸化が重要と考えられている¹⁰⁾。そのほか、Ivy ら²⁾⁴⁾は、プロテアーゼ・インヒビター投与によって Lf 様の顆粒 (蛍光性, PAS 陽性, オスミウム好性) が形成されることから、細胞内蛋白分解能低下が Lf 形成過程において重要であると推定した。Lf の構成成分として蛋白質が大きな割合を占めていること⁶⁾、および加齢に伴っていくつかのプロテアーゼの活性が低下すること¹¹⁾³⁾は上記の可能性を示唆するが、この仮説をさらに検証するためには、プロテアーゼ・インヒビター投与によって出現する顆粒と Lf との精密な比較検討が必要と考えられる。本研究の結果、L-DB と Lf の electron-dense な部分は、電子密度に差があるものの内部に同一の超微構造が存在し、ともに lysosome の融合から形成される過程が観察された。すなわち、Lf の electron-dense な部分の形成には、ロイペプチンによってもたらされる lysosome 内蛋白分解過程の障害が関与している可能性がある。一方、空胞構造が Lf には多数認められたが L-DB には稀にしか認められなかったことや、海馬歯状回における L-DB と Lf の出現量には異なった cell-type-specificity が認められたことから、老化過程における Lf 形成には蛋白分解能低下以外の要因も複雑に関与していることが推定された。

軸索の腫大性変化も Lf 蓄積と同様に老化性変化として出現することが知られている⁵⁾。本研究の結果、細胞内蛋白分解過程の障害によって小器官の turnover が遅延して dense body や mitochondria などの過剰が生じ、それらが神経突起の一部に蓄積することによって腫大性変化が惹起されることが推定された。また、

Sahenk と Lasek¹²⁾は軸索輸送の過程に蛋白分解が必要であると述べており、軸索腫大の出現機序として軸索輸送の障害も関与している可能性がある。

5. 結 語

プロテアーゼ・インヒビター (ロイペプチン) 投与ラット脳と老ラット脳とを超微形態的に比較検討した結果、脳の老化性変化の一部 (1) ポフスチン蓄積, 軸索腫大) には神経細胞内蛋白分解能の低下が関与していることが示唆された。

文 献

- 1) Goldspink DF, Lewis SEM: Age- and activity-related changes in three proteinase enzymes of rat skeletal muscle. *Biochem J* 230: 833-836, 1985
- 2) Ivy GO, Gurd JW: A proteinase inhibitor model of lipofuscin formation. In *Lipofuscin-1987: State of the Art* (edited by Zs-Nagy I), Excerpta Medica, Amsterdam, 1988, pp 83-108
- 3) Ivy GO, Kanai S, Ohta M, et al: Lipofuscin-like substances accumulate rapidly in brain, retina and internal organs with cysteine protease inhibition. In *Lipofuscin and Ceroid Pigments* (edited by Porta EA), Plenum Press, New York, 1990, pp 31-47
- 4) Ivy GO, Schottler F, Wenzel J, et al: Inhibitors of lysosomal enzymes: accumulation of lipofuscin-like dense bodies in the brain. *Science* 226: 985-987, 1984
- 5) Johnson JE Jr, Miquel J: Fine structural changes in the lateral vestibular nucleus of aging rats. *Mech Ageing Dev* 3: 203-224, 1974
- 6) Jolly RD, Barns G, Bube A, et al: Ovine ceroid-lipofuscinosis: chemical constituents of the lipopigment, their pathogenic significance and similarities to age pigment. In *Advances in Age Pigments Research* (edited by Totaro EA, Glees P, Pisanti FA), Pergamon press, Oxford, 1987, pp 197-215

- 7) Klinghardt GW : Neuronal storage dystrophy in chronic chloroquine intoxication. In *Neurotoxicology*. (edited by Roizin L, Shiaki H, Grčević N), Raven Press, New York, 1977, pp 371-380
- 8) Mann DMA, Yates PO : Lipoprotein pigments-their relationship to ageing in the human nervous system. *Brain* **97** : 481-488, 1974
- 9) 宮岸 勉 : リポフスチン蓄積促進動物. *Dementia* **7** : 209-216, 1993
- 10) 布村明彦 : 抗酸化作用を有する 7-hydroxy-1-(4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-acetylamino-2, 2, 4, 6-tetramethylindan (OPC-14117) がラット大脳皮質リポフスチンに及ぼす影響. *Neuropathology* **11** : 89-104, 1991
- 11) Nunomura A, Miyagishi T : Ultrastructural observations on neuronal lipofuscin (age pigment) and dense bodies induced by a proteinase inhibitor, leupeptin, in rat hippocampus. *Acta Neuropathol* **86** : 319-328, 1993
- 12) Sahenk Z, Lasek RJ : Inhibition of proteolysis blocks anterograde-retrograde conversion of axonally transported vesicles. *Brain Res* **460** : 199-203, 1988
- 13) Sarkis GJ, Ashcom JD, Hawdon JM, et al : Decline in protease activities with age in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev* **45** : 191-201, 1988
- 14) 高内 茂, 湖海正尋, 佐藤正保, ほか : プロテアーゼインヒビターによる神経組織変化—E-64 脳室内持続投与による成績—. *Neuropathology* **13** [Suppl] : 132, 1993
- 15) Takauchi S, Miyoshi K : Degeneration of neuronal processes in rats induced by a protease inhibitor, leupeptin. *Acta Neuropathol* **78** : 380-387, 1989
- 16) 谷内弘道, 布村明彦, 武井 明, 宮岸 勉 : Leupeptin 投与ラット中枢神経系に出現する dense body の超微形態(2)—大脳皮質, 小脳皮質, 脊髄—. *Neuropathology* **13** [Suppl] : 106, 1993

痴呆例の大腦白質病変

—髓鞘とグリアの組織計測—

A Histometric Study of Myelin and Glial Nuclei of the Cerebral White Matter in Demented and Non-Demented Patients

秋田県立脳血管研究センター/研究局長, 病理学研究部長

深 沢 仁*

1. はじめに

痴呆例の大腦白質の組織計測的研究は意外に少ない。Binswanger型痴呆についての Yamanouchi の報告⁶⁾はあるものの, 痴呆全般を扱ったものは少なく, 多くの研究は主に皮質の neuron 数や老人班に向けられたものである³⁾⁻⁵⁾。われわれは, 大腦白質の髓鞘密度とグリア核を組織計測することにより, 正常例と痴呆例との対比を行った。

2. 対象・方法

当施設の剖検例から, 正常例(非脳卒中・非痴呆) 11例(43~85歳), および痴呆例(1年以上明らかな痴呆症状のあったもの) 9例(49~85歳)を無作為に選んで検索した。症例の主病変は表1の通りである。痴呆例の大部分は脳血管性痴呆で, Alzheimer病は1例だけである。剖検脳は10%ホルマリンに固定後, まず大腦に1cm間隔の前額断を行い, 乳頭体を通る断面を中心にして, その前または後の2スライスについて Paraffin 切片(厚さ6 μ m)を作成, そのLFB-HE染色標本で白質に外層・

表1 症 例

A. 非痴呆例……………11例

B. 痴呆例……………9例

(年齢順)

No.	Age & Sex	Main Disease	No.	Age & Sex	Main Disease
1) 5'86	43 y. M.	Pulmonary congestion	1) 17'90	49 y. F.	Old meningoencephalitis
2) 20'85	62 y. F.	Lung cancer	2) 29'87	54 y. F.	Old cerebral vasculitis
3) 24'87	62 y. M.	Myocardial infarction	3) 12'90	63 y. M.	Alzheimer's disease
4) 15'85	63 y. F.	Cardiac failure	4) 1'89	72 y. F.	Old cerebral hemorrhage
5) 28'87	65 y. F.	Aortic aneurysm	5) 20'92	77 y. M.	Multiple brain infarcts, Parkinsonism
6) 24'84	69 y. F.	Bronchopneumonia	6) 30'87	78 y. M.	Vascular dementia, Subdural hematoma
7) 22'84	70 y. F.	Aortic aneurysm	7) 33'85	82 y. M.	Multiple brain infarcts
8) 32'86	71 y. M.	Pneumonia, Old SAH	8) 4'85	85 y. F.	Vascular dementia
9) 37'86	71 y. M.	Pulmonary embolism, Cerebral contusion	9) 14'88	85 y. M.	Vascular dementia, Hepatoma
10) 11'86	78 y. M.	Myocardial infarction			
11) 28'85	85 y. M.	Myocardial infarction			

*Hitoshi FUKASAWA, M.D.: Director, Research Division; Chief, Department of Pathology, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA, Akita.

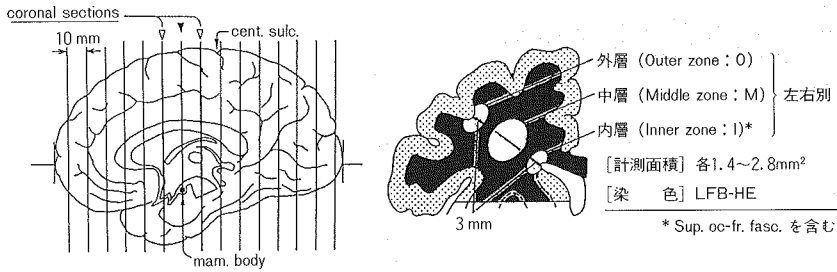


図1 脳割面と計測部位

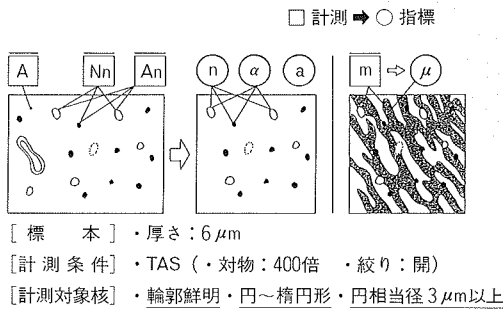
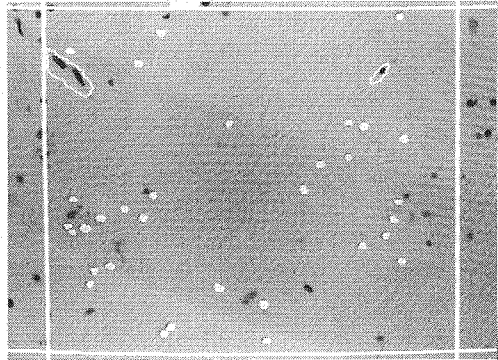
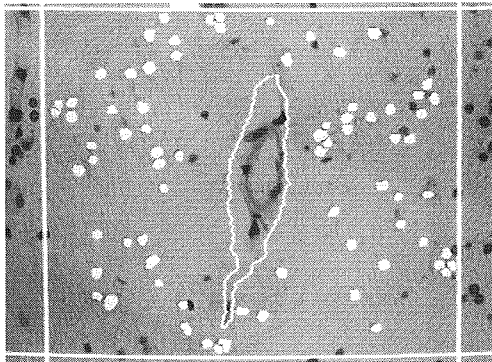


図2 計測値と指標



$$\begin{cases} A & 46,900 \mu\text{m}^2 \\ N_n & 32 \\ A_n & 460 \mu\text{m}^2 \\ \Rightarrow \begin{cases} n & 680 /\text{mm}^2 \\ \alpha & 1.0 \% \\ a & 14 \mu\text{m}^2 \end{cases} \end{cases}$$

図3 グリア核の計測実例 (1)
(30'87) 78y. M.: Vascular dementia
1区画として、ほぼ40視野を計測する。



$$\begin{cases} A & 44,600 \mu\text{m}^2 \\ N_n & 75 \\ A_n & 1,880 \mu\text{m}^2 \\ \Rightarrow \begin{cases} n & 1,680 /\text{mm}^2 \\ \alpha & 4.2 \% \\ a & 25 \mu\text{m}^2 \end{cases} \end{cases}$$

図4 グリア核の計測実例 (2)
(29'92) 77y. M.: Multiple brain infarcts

中層・内層の3区画を区別し(図1), 各例とも両半球・6区画について, 図2の計測を行った。計測対象は, 動・静脈野を除く脳組織と

し, その面積は各区画とも2mm²前後になるようにした。対象面積(A)内のグリア核数(astro.とoligo.) (N_n), グリア核の総断面積(A_n), 髓鞘とグリア核の占める面積率(n)などを計測, それらの数値から, ①グリア核の分布密度(「グリア密度」と略称, n=N_n/A;/mm²), ②グリア核の占める面積率(α=A_n/A;%), ③グリア核の平均断面積(a=A_n/N_n;/μm²) および, ④髓鞘の占める面積率(「髓鞘密度」と略称, μ=m-α;%)を算出して指標とした(計測法の詳細については図2~5を参照)。以上のほか, マクロの計測として「脳組織面積率」(図6)を求め, 脳萎縮度の目安とした。

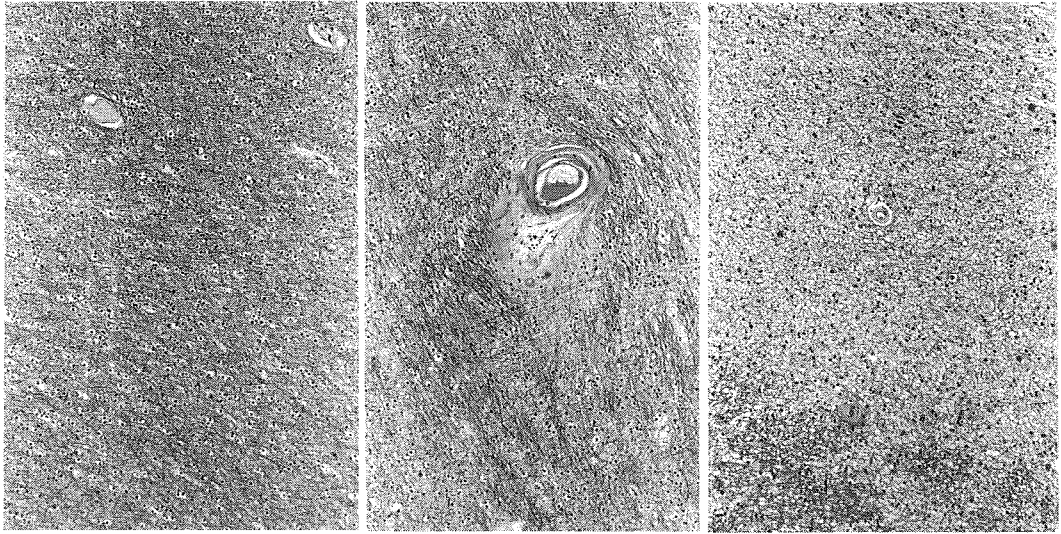
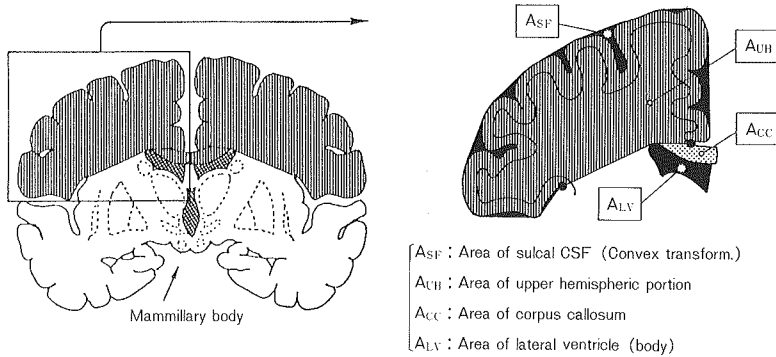


図5 髓鞘密度の計測例 (左:外層, $\mu=94\%$. 中:中層, $\mu=89\%$. 右:内層, $\mu=78\%$)
(28'85) 85 y. M.: Myocardial infarction



$$\%A_B = \frac{A_{UH} + A_{CC}}{A_{SF} + A_{UH} + A_{CC} + A_{LV}} \times 100$$

図6 脳組織面積率 (%A_B)

A_{UH}: 島輪状溝の最深点と、脳梁溝の最深点を、側脳室の外側を通る最短線で結び、その上方にある脳組織面積。

A_{CC}: 脳梁部の断面積。

A_{SF}: 脳溝内髄液腔に相当する面積 (A_{UH} の皮質線を凸に変換したときの面積と A_{UH} の差)。

A_{LV}: 側脳室体部の断面積。

いずれも一意的に定まる。左右とも2割面の平均値をとる。

3. 結果

計測結果の中から、実例と数値を図7に示す。

1) 各層の「髓鞘密度 (μ)」と年齢との関係は図8の通りである。正常例の外層では、年齢にかかわらずほぼ一定であるが、内層では高年

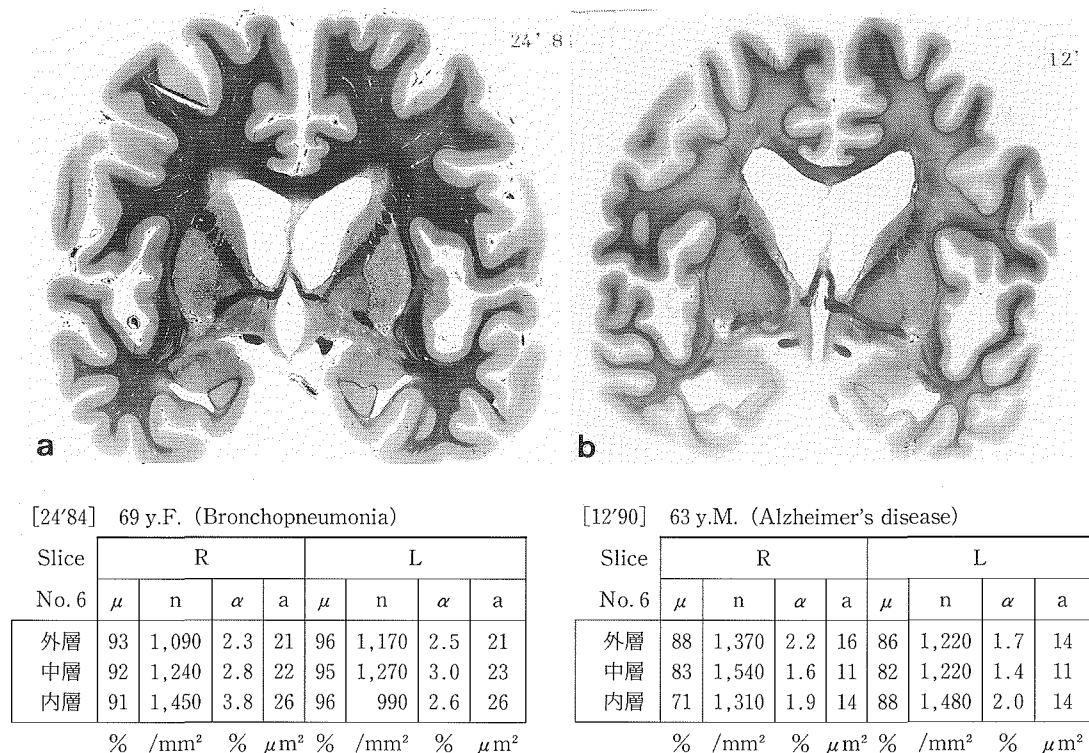


図7 計測例と指標値の実例

齢でやや低下する。痴呆例では、どの層でもばらつきが大きい、特に高齢で低下の著しい例がある。なお、外層に対する中層の値の比を比較しても同様である。すなわちこの比は、非痴呆例では年齢にかかわらずほぼ1.0であるが、痴呆例では特に高齢で低い値がでる。

2) 「グリア密度 (n)」と年齢との関係は、髓鞘密度の場合と異なり、図9のように非痴呆例では全般に年齢とともにやや上昇する。これは特に中層で著明である。痴呆例では一般にばらつきが大であるが、特に内層・外層では若年者が高値を示す。また、内層と外層を比較すると、痴呆例では内層が概して高い。

3) 視野面積の中にグリア核の占める「面積率 (α)」は、図10のように、非痴呆例の外層・中層では年齢とともにやや上昇し、ほぼ2%を中心と比較的そろっているが、痴呆例ではばらつきが大きい。しかし、内層の値が中・外層より高いことは非痴呆例も痴呆例も同様である。なお、痴呆例の中では、Alzheimer病の

値が他の痴呆に比較して低いのが目立つ。

4) 「グリア核の平均断面積 (a)」を層別に比較すると、どちらの群でも、内層の値が中・外層のそれより明らかに高い(図11)。しかし、ここでもAlzheimer病の値は低い。

5) 脳萎縮度の指標として、部分計測法によって得られた「脳組織面積率 (%A_B)」は、非痴呆例では年齢が進むにつれて低下するが、痴呆例ではこの関係が明らかでない(図12)。特に痴呆例における髓鞘密度は脳組織面積率に比べて低い(図13)。

4. 方法論についての考察

本研究における白質のグリア密度については、正常例の変動範囲と痴呆例のそれを対比させるのが目的である。本来はastrocyteとoligodendrocyteを別々に測るべきであるが、核の形だけから両者を区別するのは困難なことがあるので、ここでは便宜上一括して扱い、astrocyteの増加は核の平均断面積の増加から逆

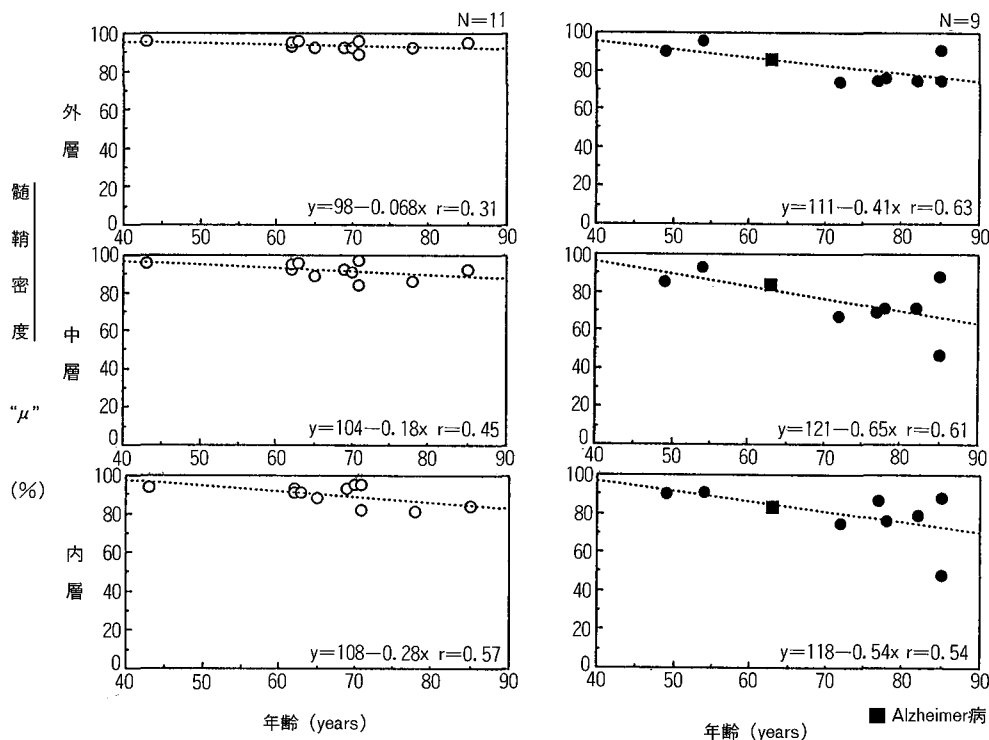


図8 髓鞘密度

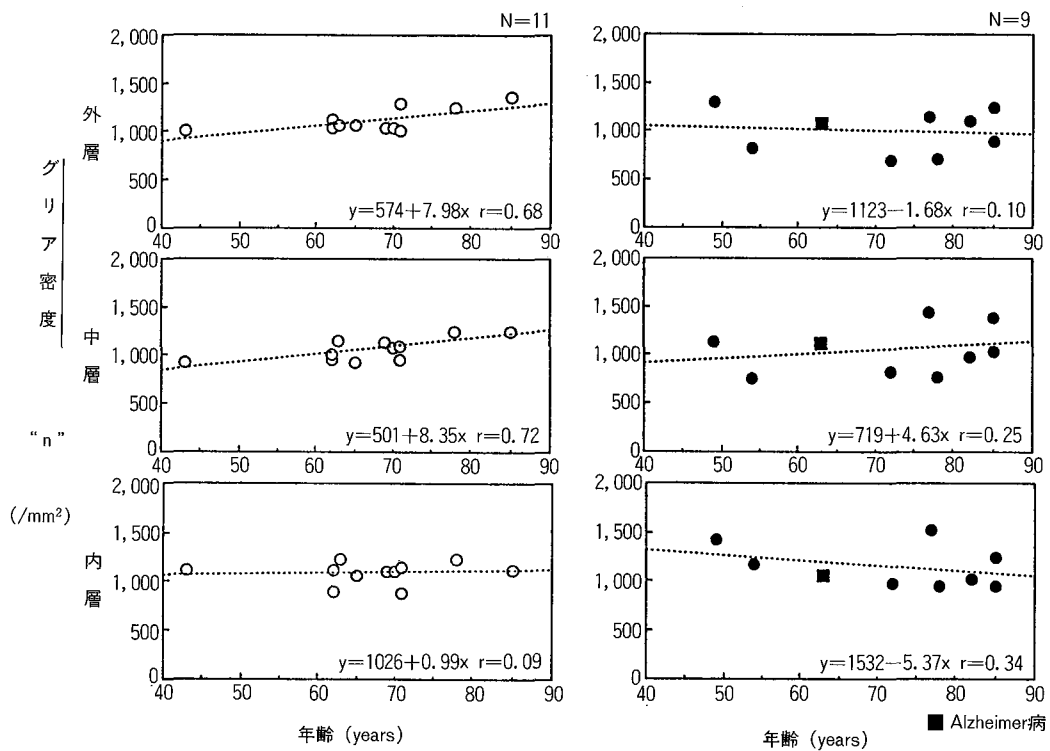


図9 グリア密度

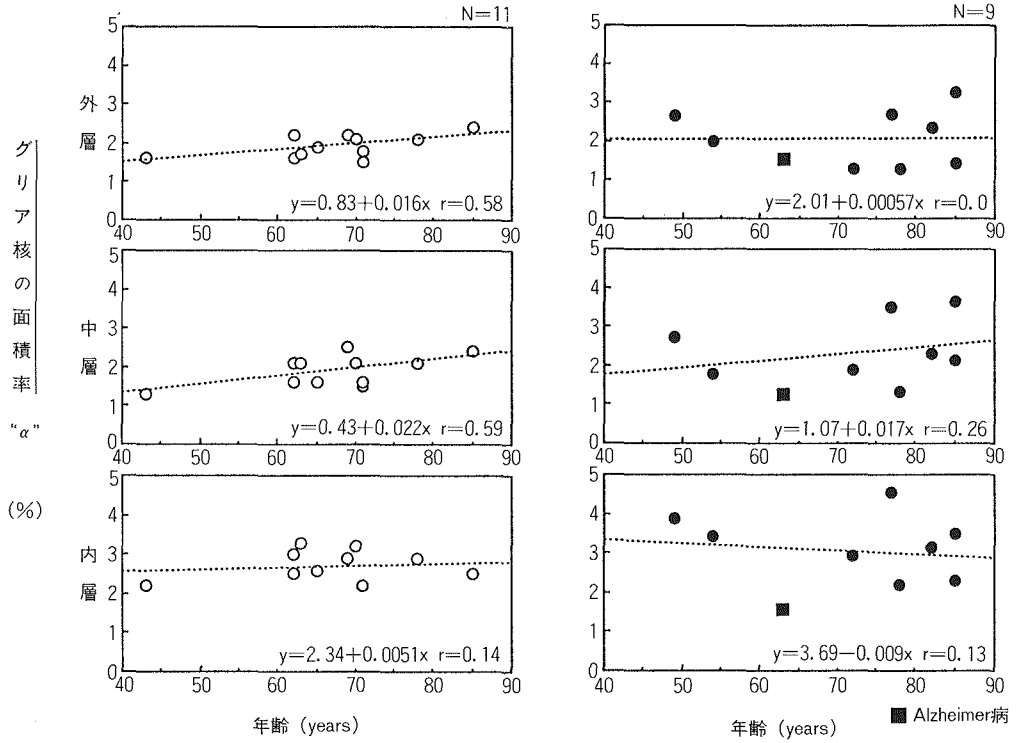


図10 グリア核の面積率

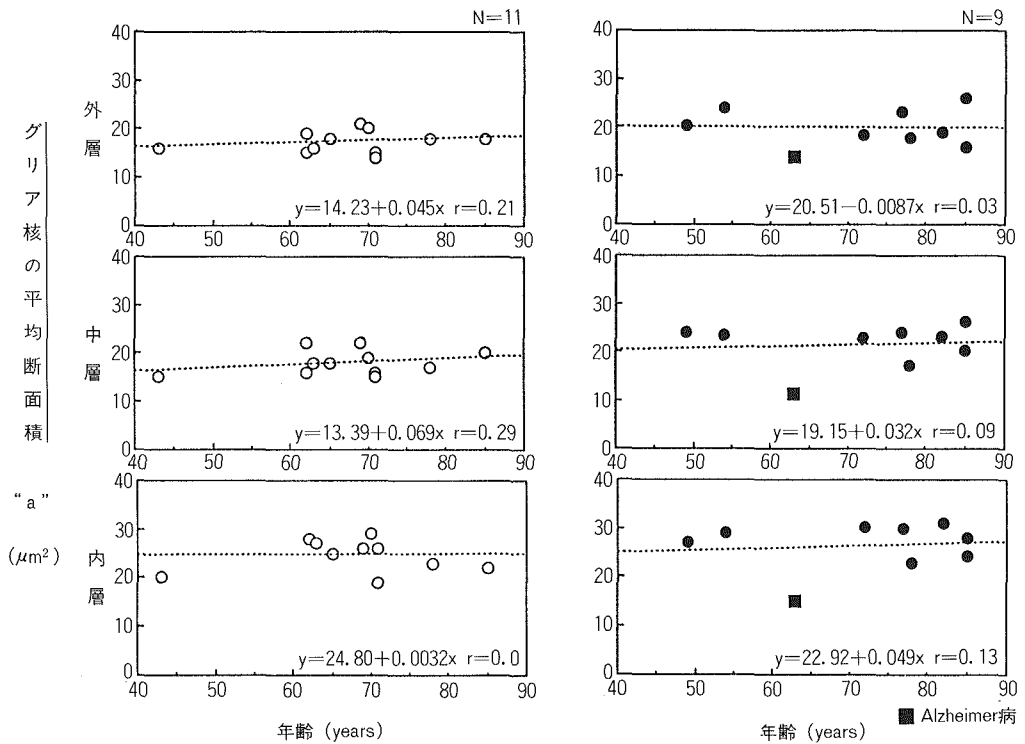


図11 グリア核の平均断面積

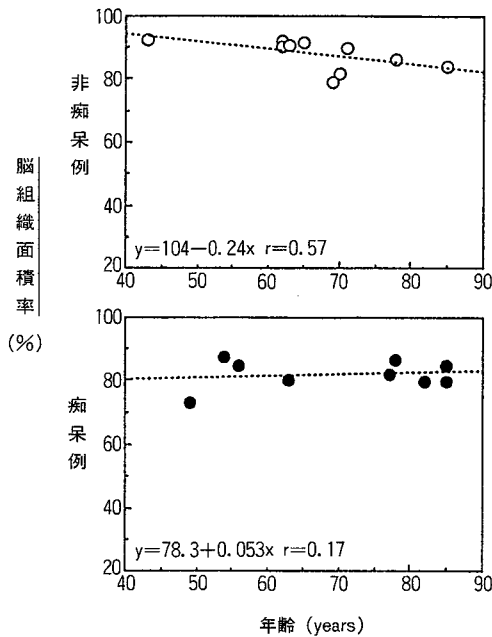


図12 年齢と脳組織面積率

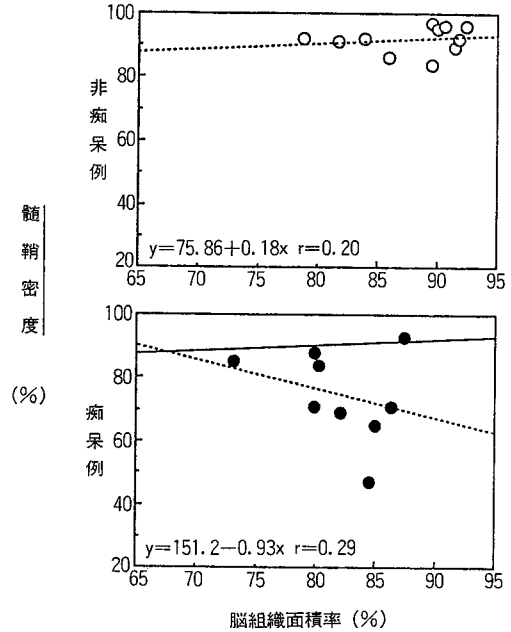


図13 脳組織面積率と髄鞘密度

に推測することにした。極端に単純化したモデルで考察すると、図14のような種々の状態を区別するのに、原理的には、 n 、 α 、 a のうちいずれか二つを見ればよいことになる。しかし、実際には計測の誤差が避けられないので、できるだけ多くの指標をとる方がよい。

核の計測に当たって注意すべきことは、①グリア以外の核の混入を避けること、および②標本の厚さの差による計数の誤差をなるべく小さくすることである。そのため次のような条件を設けて計測した。①計測対象核には面積の下限を定め、一定の大きさ以上のものだけを測る。②焦点深度をなるべく浅くして、なお輪郭の鮮明なものだけを測る。③一定の観察倍率で明らかに円または楕円形(凸型)の核のみを測る。実際には、厚さ $6\mu\text{m}$ のParaffin切片を用い、対物レンズは40倍とし、円相当径で $3\mu\text{m}$ 以上の核だけを対象とした。この条件で実用上は十分である。

マクロの脳萎縮度の指標として、「脳組織面積率」を採用したが、これは以前に発表した方法(剖検脳の萎縮度をみる簡便な方法)¹²⁾の応用であり、所定の2割面の一部分についての計

測値から脳全体の状況を推測しようとするものである。すなわち、前額断面上の一定部位の脳溝部面積でクモ膜下の髄液腔の大きさを代表させ、側脳室体部断面面積で脳室系の大きさを代表させる。

5. 計測結果についての考察

計測値は直感と必ずしも一致しない。

大脳白質の「髄鞘密度」は生理的に部位によって差があり、たとえば半卵円中心では、一般に内層で低く、しかも年齢とともに低下するが、「グリア密度」の方はこれと違った動きを示し、ある年代までは高年になるほど上昇するものとみなされる。この傾向は組織の中に占める「グリア核の面積率」からみても同様である。

痴呆例では「髄鞘密度」に関しては、いわば生理的老化が強調されたような形をとる。しかし、「グリア密度」の方は一般に比較的若年者での反応が強く、生理的傾向とは異なったパターンをとるのが特徴である。

一般に「グリア核の平均断面面積」が白質の内層で最も大きいという事実は、この部でastrocyteの割合が他の層より高いこと、ある

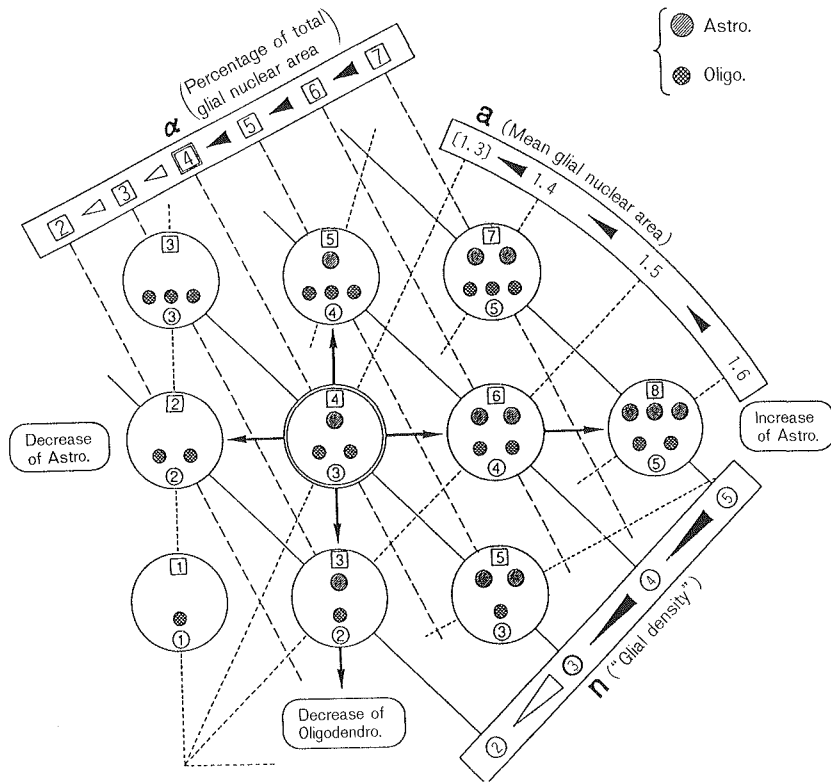


図14 Astro.と oligo. の増減モデル

Oligo. の増減と astro. の増減による諸指標 (n , α , \bar{a}) の変化を模式的に示す。
 ○内の数字は個数, □内は面積, ただし, 正常状態での astro./oligo. の数比を $1/k$ とすれば $k \geq 1$ であるが, いま簡単のため $k=2$ と仮定し, 断面積比を $2/1$ と仮定して, その状態からの増減を描いている. k が大きくなるほど横軸に対する n と α の軸の傾きは大きくなる. いずれにせよ, これらの指標の動きを総合的にみることにより, それぞれの数にどのような変化が起こっているかを推測することができる.

いは astrocytic gliosis の起こりやすいことを意味するものと思われる。これは痴呆の有無にかかわらずいえる。今回の計測例中 Alzheimer 病は 1 例だけなので速断はできないが, Alzheimer 病の外・中層ではこの値が他の痴呆例より低く, さらに中・内層では「グリア核の面積率」も低かった。このことは, 白質の astrocyte の増生が Alzheimer 病ではあまり起こらないことを意味するものかもしれない。

組織の充実度の指標としての「脳組織面積率」は, 正常例では明らかに年齢とともに低下する。痴呆例では若年者での低下が著しく, 80 歳を越える年代では正常例との差があまりみられない。また, 「髄鞘密度」と比較した結果から

は, 痴呆例ではマクロの脳萎縮度から予想される以上の髄鞘の脱落があるものといえる。

6. おわりに

大脳白質の髄鞘とグリアの状態を数値化することにより, 多くの例についてその部位差や加齢変化をまとめて論じることができる。グリアの数は, 非痴呆例では年齢とともに上昇するが, 痴呆例ではこの傾向が明らかでない。これは比較的若年でのグリアの反応が強いためと思われる。また髄鞘密度は, 一般に白質の中・内層で加齢によって低下する。概して痴呆例では, これらの数値のばらつきが大きく, 全体を一括して扱うことは困難であるが, おおよその

傾向を推測することができる。

文 献

- 1) 深沢 仁：脳のもルフォメトリーとステレオジ。 *Sci Form* **1** : 95-105, 1985
- 2) 深沢 仁：剖検脳断面の画像化と morphometry—4. 部分計測法とその応用 (会)。 *日病会誌*, **77** : 313, 1988
- 3) Henderson, G, Tomlinson BE, Gibson PH: Cell counts in human cortex in normal adults throughout life using an image analysing computer. *J Neurol Sci* **46** : 113-136, 1980
- 4) Hubbard BM, Anderson JM: A quantitative study of cerebral atrophy in old age and senile dementia. *J Neurol Sci* **50** : 135-145, 1981
- 5) Mountjoy CQ, Roth M, Evans NJR & Evans HM: Cortical neuronal counts in normal elderly controls and demented patients. *Neurobiol Aging* **4** : 1-11, 1983
- 6) Yamanouchi H. : Loss of white matter oligodendrocytes and astrocytes in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type. *Acta Neurol Scand* **83** : 301-305, 1991

アミロイド β 蛋白前駆体の代謝過程

Processing of the Amyloid β Protein Precursor

群馬大学医学部神経内科/講師

東海林 幹 夫*

1. はじめに

Alzheimer 病 (AD) の特徴的な脳病理変化として老人班アミロイドや神経原線維変化の大量な出現と神経細胞の脱落が明らかにされている。このうち脳アミロイドは 39～43 個のアミノ酸からなる難溶性で自己凝集しやすい β 蛋白 ($A\beta$) からなり、 $A\beta$ はさらに大きな β 蛋白前駆体 (amyloid β protein precursor : β APP) に由来することが示されている。AD のモデルとされる Down 症候群でしみ状の $A\beta$ 沈着 (diffuse plaque) が最も早期の病変としてみられることや家族性 AD 家系では β APP 遺伝子に変異がみられることなどから、 $A\beta$ がどのように β APP から生成され、脳に沈着してくるのかが AD の原因解明に最も本質的なアプローチとして考えられている。

2. β APP

β APP は 695 から 770 個のアミノ酸からなる膜蛋白で、このうち $A\beta$ は膜貫通部付近にコードされている。 β APP は粗面小胞体で合成され、signal peptide がはずれた後、N-glycosylation をうけ Golgi 装置にはこばれて O-glycosylation と tyrosine sulfation をうけたのち、C 末端側の小分子を膜側に残して、N 末端側

の大分子 (分泌型 β APP) が細胞外に分泌される。一部は再度細胞内に取り込まれ、endosome/lysosome pathway で代謝されると考えられている。当初、この分泌のための processing が $A\beta$ 配列中 (N 末端から 16 番目) で切断されることが明らかにされたが、この processing では、 $A\beta$ 自体が途中で切断されるため脳アミロイドの構成成分とはなりえない。

3. Soluble $A\beta$ の発見

本検討では、実際に $A\beta$ 自体がどのように β APP の代謝過程で出現してくるのかを検討した。方法は K 562 (human mononuclear leukemic cell line) と M 17 neuroblastoma cell line に $A\beta$ 領域を含む β APP の C 末端側 100 アミノ酸と β APP の全長 695 アミノ酸をコードする cDNA を transfect し、それぞれの蛋白を細胞レベルで発現させ、 β APP の代謝 fragment の中から $A\beta$ を免疫沈降法と Tris/Tricine gel を用いた Western blotting を用いて同定した (図 1)。

当初、細胞成分からの $A\beta$ 検出は困難であったが、細胞を培養した上清に抗 $A\beta$ 抗体が認識する 4 kD の蛋白が存在していることを発見した (図 2)。この蛋白は K 562, M 17 cell の双

*Mikio SHOJI, M.D.: Lecturer, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine, Maebashi.

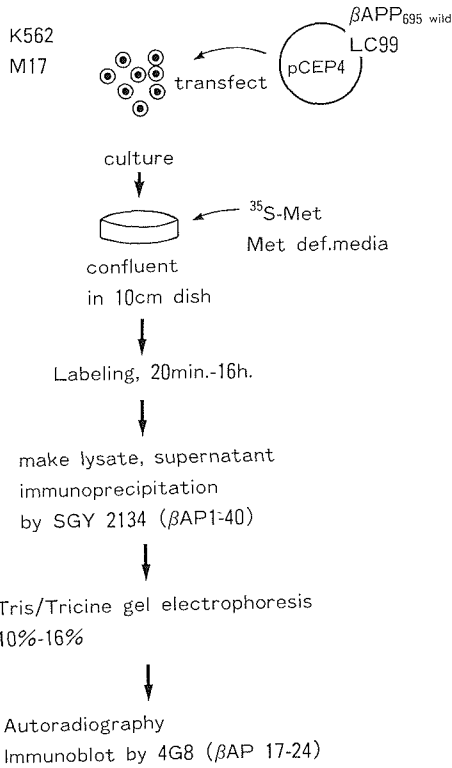


図1 Aβ同定の方法

Cep 4β: transfer vector, LC99: signal peptide-leucine-Aβを含むβのC末端側99アミノ酸をつないだ fusion protein をコードする領域。

方の培養上清に認められ、βAPPのC末端100アミノ酸のみのtransfectばかりでなく、βAPPの全長であるアミノ酸695個を発現させた系においても認められた。培養上清を超速心しても、この4kD蛋白は確認できることから、死んだ細胞から人工的に遊離してくるのではなく、細胞から分泌されているものと考えられた。³H-phenilalanineを用いたradio-sequenceでは、本来のAβ1-40のphenilalanineの部位にあたる4, 19, 20番目に³Hの放射活性が認められ、この4kD蛋白はAβ1-40自体であることが判明した(図3)。Aβの分泌量を定量的に検討するとAβは分泌型βAPPのほぼ40%に相当しており、Aβ自身もまたβAPPから分泌蛋白としての正常のprocessingをうけ、分泌される2番目のmajor fragmentと考えられる。

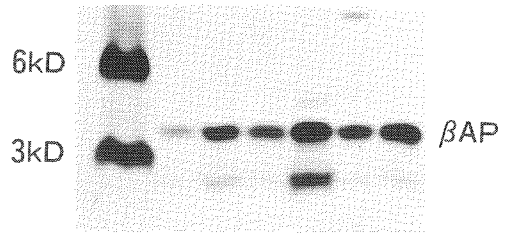


図2 培養上清中のAβ(βAp)

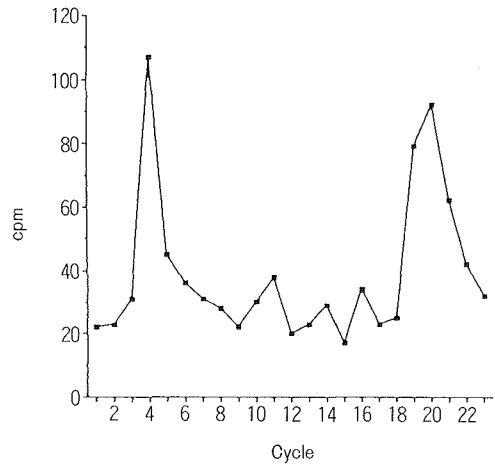


図3 培養上清中のAβのradiosequence

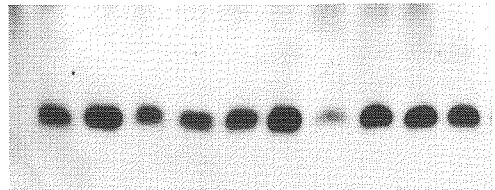


図4 ヒト脳脊髄液中のAβ (C: control CSF, A: AD CSF)

4. Aβのprocessing

さらに、この分泌型のAβが細胞内でどのようにprocessingされているのかを検討するため、チオール・セリンプロテアーゼインヒビターであるLeupeptinやE-64, ライソゾームプロテアーゼインヒビターであるNH₄Clやchoroloquineで細胞を処理すると、前2者の薬剤処理ではAβの分泌は影響を受けなかったが、後者のライソゾームプロテアーゼインヒビ

ターでは著明な $A\beta$ の分泌減少が認められた。これらの所見は $A\beta$ も endosomal/lysosomal pathway で生成・分泌されることを示唆している。

5. ヒト体液中 $A\beta$

さらに、ここで発見した分泌型 $A\beta$ が特殊な実験系による所見でないことを確認するために、ヒト体液、つまり脳脊髄液における $A\beta$ の同定を試みた。Alzheimer 病および対照例からそれぞれ 3 ml の脳脊髄液を採取し、免疫沈降法と Western blot を行い検討すると、同様に $A\beta$ が同定された。デンストメトリーを用いて定量化すると、ヒト脳脊髄液には 0.5 ~ 10 pmole/ml 程度の $A\beta$ が存在していた。しかし、Alzheimer 病と対照者の脳脊髄液 $A\beta$ を比較すると、全体では Alzheimer 病で濃度は高かったが、オーバーラップする例も多く、有意な差は認められなかった (図 4)。

6. おわりに

以上の所見はいままで脳アミロイドのみに同定されていた $A\beta$ が実は正常の processing で細胞で生成しており、分泌されていることを示している。また、実際にヒトの生体内でも $A\beta$ が Alzheimer 病でなくとも生成・分泌されていることを示しており、Alzheimer 病におけ

る脳アミロイドも、他の全身性アミロイドーシスと同様に、本来、生体内に生理的に存在する蛋白がなんらかの原因で組織特異的に沈着してきているものと考えられる。

文 献

- 1) Glenner GG & Wong CW: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* **120**: 885-890, 1984
- 2) Estus S, Golde TE, Kunishita T, et al: Potentially amyloidogenic carboxyl-terminal derivatives of the amyloid protein precursor. *Science* **255**: 726-728, 1992
- 3) Golde TE, Estus S, Younkin LH, et al: Processing of the amyloid protein precursor to potentially amyloidogenic derivatives. *Science* **255**: 728-730, 1992
- 4) Haass C, Koo EH, Mellon A, et al: Targeting of the cell-surface β -amyloid precursor protein to lysosomes: alternative processing into amyloid-bearing fragments. *Nature* **357**: 500-503, 1992
- 5) Shoji M, Golde TE, Cheung TT, et al: Production of the Alzheimer amyloid β protein by normal proteolytic processing. *Science* **258**: 126-129, 1992

bFGF 局在からみた Alzheimer 病

Alzheimer's Disease and the Immunoreactivity of Basic Fibroblast Growth Factor

金沢医科大学神経内科学教室/教授

廣瀬 源二郎*

1. はじめに

われわれは昨年の中部老年期痴呆研究会で、Alzheimer 病脳において、明らかな dystrophic neurites の出現があることより神経成長因子の関与を考え、basic fibroblast growth factor (以下、bFGF と略す) の局在を検討した結果、老人斑、神経原線維変化に強い免疫活性がみられることを報告し、その bFGF の結合が heparin あるいは heparin like の heparan sulfate proteoglycans (以下、HSPGs) を介したものであろうと推測した。そこで、今回 Alzheimer 病脳において、bFGF の結合部位、様式をさらに免疫組織学的に詳細に検討したので報告する。

2. 対象および方法

対象は、Harvard 大学 Selkoe 教授より恵与された Alzheimer 病脳 4 例の側頭葉を使用した。

方法は、先ず本学生化学教室・西川教授より供与された bFGF の monoclonal 抗体 bFM-1 を使用して、ABC 法で免疫染色し bFGF の免疫活性部位を検討した。

次に bFGF の low affinity binding sites と考えられる HSPGs を染色前に切片上に滴下し、組織吸着していた bFGF がどの程度溶出・除去されるかを判定した。

さらに bFGF と HSPGs との結合状態をみるため HSPGs の特異的分解酵素である heparitinase で前処理後その染色性を比較した。

最後に HSPGs の局在部位を検索するため、三つの異なる HSPGs モノクロー抗体、HK-249, 10E4, 3G10 を使用してその染色部位を Alzheimer 病脳において検討した。

3. 結 果

bFM-1 の活性は血管壁、グリア細胞以外に、老人斑と神経原線維変化に限局してみられた。典型的老人斑では core 周辺に bFM-1 陽性部位が顆粒状集積として観察され、また、core に集合する dystrophic neurites も強陽性に染色された。原始老人斑も同様に小顆粒の集積として認められ、神経原線維変化も同様に bFGF の強い活性がみられた。

bFGF の組織吸着程度をみるため、まずヘパリンで前処理すると、老人斑での bFGF 活性

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

表1 Alzheimer 病脳における bFGF 結合部位の検討

	瀰漫性老人斑	古典的老人斑	神経原線維変化	血管壁
無処理	+	+	+	+
heparin 処理	-	+	+	-
2 M-NaCl 処理	-	+	+	-
HSPG 処理	-	+	+	-
heparitinase 処理	-	+	+	-

表2 Alzheimer 病脳における抗 HSPGs 抗体の免疫学的染色性の検討

	老人斑	神経原線維変化	血管壁	神経細胞	グリア細胞
HK-249 抗体	+	-	+	-	-
10 E 4 抗体	+	-	+	-	-
3 G 10 抗体	+	+	+	+	-

はほぼ完全に焼失し、1 M 以上の NaCl 溶液で処理してもその免疫活性は著明に減弱した。一方、神経原線維変化においては、いずれの前処理でもその免疫活性は残存した。

次いで、HSPGs で前処理後の bFGF 活性をみると、PBS 処理に比べ、HSPG 処理後では明らかな染色性の減弱がみられ、特に血管壁と老人斑の周辺部で顕著であり、一方神経原線維変化では、ほとんど減弱はみられなかった。以上より、ヘパリン、NaCl、HSPGs の前処理で免疫活性が変化・減弱することにより、bFGF 結合は部位により異なり、老人斑辺縁部では low affinity receptor と弱く結合し、tangles では high affinity receptor と強固な結合様式を持つことが示唆された。

HSPGs の特異的分解酵素である heparitinase で前処理後の bFGF 結合の状態をみると、PBS 処理に比べ、heparitinase 処理後では老人斑辺縁部の immunoreactivity は減弱したが、老人斑の core 部分、tangles では不変であった。血管壁の活性は著明に減弱した。

さらに HSPGs のモノクロー抗体を使いその局在を Alzheimer 脳で検討した。まず HSPGs のグルクロン酸部位を認識する HK-249 抗体でその局在をみてみると、老人斑ではその免疫活性が認められたが、tangles にはその活性はみられなかった。また、native heparan sulfate を認識する抗体 10 E 4 の局在も同様に老人斑

と血管壁にのみその局在が認められた。HSPG 抗体 3 G 10 は heparitinase 処理後の組織でのみ特異的に HSPG を認識する抗体である。この抗体で染色すると、老人斑、血管壁の他に、神経原線維変化、神経細胞胞体をも明らかに認識することがわかった。

これらの結果をまとめると、bFGF 結合部位とその結合様式および HSPG モノクロー抗体による検索では表1および表2のようになる。

4. 考 察

Alzheimer 型痴呆脳においては、basic fibroblast growth factor (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、老人斑の辺縁部における受容体はヘパリンと heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) により bFGF の溶出が見られたことより、その結合様式および結合部位は弱い結合を持つ extracellular matrix としての受容体 HSPG そのものが推定された。しかし、神経原線維変化では HSPG のようなヘパリン様物質では溶出されなかったことより、より強固な結合の存在が考えられたが、tangles も組織学的には細胞外に存在するものと考えられ、より強固な結合を示す蛋白受容体の存在のほかに、さらに複雑な extracellular matrix との複合体の形成の可能性も類推された。さらに HSPG モノクロー抗体による検討から、Alz-

heimer 病脳の局所に蓄積したと思われる HSPGs にも抗原性の差異がみられることが明らかになったことから、老人斑と神経原線維変化にみられる bFGF 活性の差異は局所の HSPGs の差異によるものと考えられた。

いずれにしろ、Alzheimer 病の病理学的 hallmark 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何らかの影響を及ぼしていると考えられる。

文 献

- 1) Snow AD, Mar H, Nochlin D, et al: Early accumulation of heparin sulfate in neurons and in the beta-amyloid protein containing lesions of Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Am J Pathol* **137**: 1253-1270, 1990
- 2) Klagsbrun M, Baird A: A dual receptor system is required for basic fibroblast growth factor activity. *Cell* **67**: 229-231, 1991
- 3) Kan M, Wang F, Xu J, et al: An essential heparin-binding domain in the fibroblast growth factor receptor kinase. *Science* **259**: 1918-1921, 1993

アルツハイマー型老年痴呆と イノシトールリン脂質代謝

Phosphoinositide Metabolism in Senile Dementia of Alzheimer Type

京都大学医学部神経内科

下 濱 俊*

1. はじめに

アルツハイマー病 (AD) は、初老期, 老年期に進行性の痴呆をきたし, 病理組織学的に多数の老人斑, アルツハイマー神経原線維変化 (NFT) の出現と特定のニューロンの消失を特徴とする原因不明の神経変性疾患である。痴呆は, AD 脳内のニューロンの消失程度に最もよく相関するとされており, AD の解決すべき最大の問題は, ニューロンが変性し, ニューロン死に至る機序の解明であるといえる。その過程での老人斑, NFT など異常蓄積物質の形成機序の解明はニューロン死の謎を解く鍵ともいえる。ニューロンの細胞膜にはイノシトールリン脂質が構成成分として含まれている。これを分解してジアシルグリセロール (DG) とイノシトールリン酸を生成する酵素がイノシトールリン脂質特異的ホスホリパーゼ C (PLC) である。PLC によって生じた DG は, プロテインキナーゼ C の活性化因子として作用する。

一方, イノシトールリン酸のうちのイノシトール 3 リン酸は小胞体から細胞質への Ca^{2+} の流入を促進する作用があることから, PLC はイノシトールリン脂質の分解を伴う数々の細胞

応答に関与していると思われる。本研究では, AD 脳を用いて PLC について検討した。

2. 方 法

年齢, 死後剖検までの時間に差を認めない AD 脳と対照脳を対象とした。PLC 活性はホスファチジルイノシトール (PI) を基質として測定した。PLC アイソザイムについては, 各アイソザイムに対する特異抗体を用いて, Western blot 法および免疫組織化学で検討した。

3. 結 果

PI-specific PLC 活性および酵素のカルシウムおよび pH 依存性は対照群と AD 群間で有意な差は認められなかった¹⁾。

PLC アイソザイムの PLC-delta に対する抗体による免疫組織化学的検討で, PLC-delta が AD 脳の神経原線維変化 (NFT), 老人斑の変性した神経突起部およびニューロピルの curly fiber に異常に蓄積していることが判明した。他の PLC アイソザイムに対する抗体ではこれらの構造物は染色されなかった²⁾(図 1)。

*Shun SHIMOHAMA, M.D. : Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto.

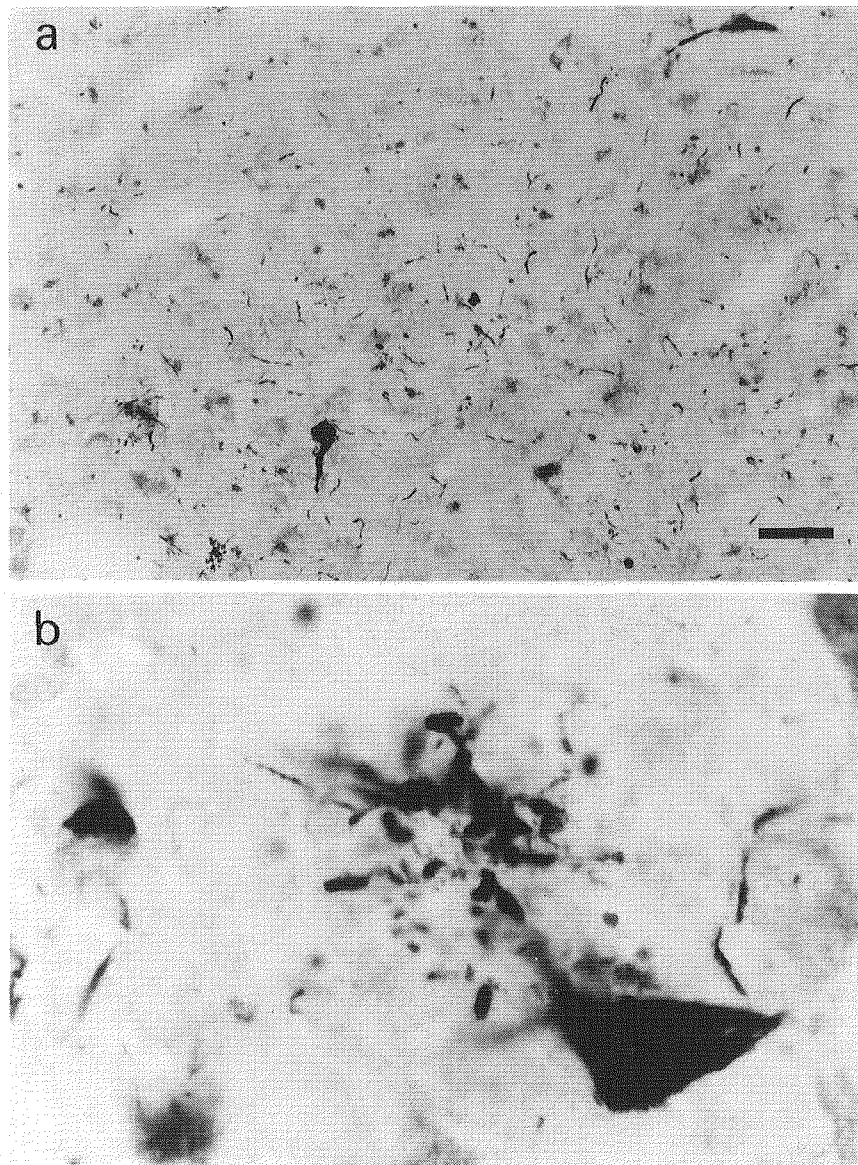


図1 抗 PLC-delta 抗体による免疫染色
アルツハイマー病脳で neuropil の curly fiber (a) および老人斑の変性した神経突起、アルツハイマー神経原線維変化 (b) が染色されている。

AD脳切片での PLC-delta と basic fibroblast growth factor (bFGF) 結合の二重染色により PLC-delta は、細胞内 NFT に異常に沈着しており、細胞外 NFT ではその抗原性が大部分失われること、連続切片を用いた光顕レベルの検討で PLC-delta とリン酸化 tau の沈着様式がきわめて類似していること、しかし、NFT を有する同じニューロン内でも tau と

PLC-delta の沈着する超微細構造は異なることが免疫電顕による検討で示された。Western blot 解析により PLC-delta が AD 脳の可溶性分画で有意に増加していることが判明した³⁾。また、グルタミン酸投与により、ラット培養大脳皮質ニューロンの細胞死が誘発される際、PLC-delta の免疫活性が異常に増加する結果が得られ、AD 脳におけるニューロン死の分子機

構を考える上で興味深い⁴⁾。

4. おわりに

アルツハイマー病の細胞生物学的特徴である、老人斑およびアルツハイマー神経原線維変化、さらにニューロン死に PLC-delta 異常が密接に関与していることが示唆された。今後、アルツハイマー病脳内異常蓄積物質の形成およびニューロン死とイノシトールリン脂質代謝異常との関係を一層明らかにすることにより、痴呆に対する有力な予防および治療手段が得られることが期待される。

文 献

- 1) Shimohama S, Fujimoto S, Taniguchi T, Kimura J: Phosphatidylinositol-specific phospholipase C activity in the post-mortem human brain: no alteration in Alzheimer's disease. *Brain Res* **579**: 347-349, 1992
- 2) Shimohama S, Homma Y, Suenaga T, et al: Aberrant accumulation of phospholipase C-delta in Alzheimer brain. *Am J Pathol* **139**: 737-742, 1991
- 3) Shimohama S, Fujimoto S, Tresser N, et al: Aberrant phosphoinositide metabolism in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* **695**: 46-49, 1993
- 4) Shimohama S, Tamura Y, Akaike A, et al: Increased phospholipase C-delta immunoreactivity by glutamate in cultured cortical neurons. *Jpn J Pharmacol* **61** [Suppl]: 245, 1993

有機錫中毒による 動物の迷路学習障害

Spatial Disorientation in Animals Induced by Organic Tin Compound

高知医科大学神経精神医学教室/助教授

山下 元 司*

1. はじめに

船底や養殖の魚網に貝類が付着するのを防止する目的で、トリブチル錫 (tributyltin) およびトリフェニール錫 (triphenyltin) が使用されてきた。この合成の中間物質にトリメチル錫 (trimethyltin: TMT) がある。TMT は神経毒性が強くしかも大脳辺縁系ことに海馬に特異的に非可逆性の神経脱落を起こすとされている^{1)~4)}。海馬 choline 系の機能低下を起こした動物が水迷路学習障害を起こすことが知られている⁵⁾ので、TMT をラット腹腔内に投与し、その効果を Morris の水迷路学習⁶⁾により検討した。

2. 対象と方法

対象：7週齢の雄性 Wistar ラット (対照群 10 匹, TMT 群 10 匹)。

方法：TMT (trimethyltin chloride) を蒸留水に溶解し 1 回腹腔内に注射した。投与量は文献を参考にし中毒死が起こらない量を最終的な投与量とした。結果として、投与量は 7 mg/kg body weight となった。投与 3 週間後より水迷路試験を行い、実験終了後脳を還流固

定し海馬の染色標本を作成した。動物は個別ケージにいれ 12 時間～12 時間の明暗周期の人工照明のもと室温調整された飼育室で飼育した。他の動物への影響や人体への影響を避けるため専用の飼育室を用い、排泄物は全て焼却処分した。

水迷路試験は Morris の報告⁶⁾に準じて行った。直径 120 cm, 深さ 50 cm の水槽に深さ 25

表 1 Trimethyltin 投与動物の行動上の変化

	Control	TMT 7 mg/kg 7 週齢	TMT 9.5 mg/kg 12 ヶ月齢
尾の自傷			+
体重減少			++
多動			+
逃避場所 からの 再遊泳		+	+

老齢動物に 9.5 mg/kg 投与した場合には尾の自傷、著明な体重減少、運動量の増加、逃避場所からの再度の遊泳がみられたが、今回の動物では初期、中期にごく一部の動物に再度の遊泳がみられたのみで行動上の明らかな変化は認めなかった。

*Motoshi YAMASHITA, M.D.: Associate Professor, Department of Neuro-Psychiatry, Kochi Medical School, Kochi.

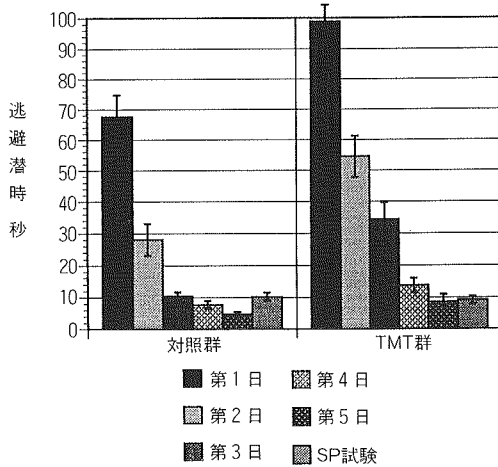


図1 迷路学習の成績

迷路学習は TMT 投与動物の逃避潜時が平均 10 秒未満になるまで行われた。その後 spatial probe test を行った。数値は平均±標準誤差。

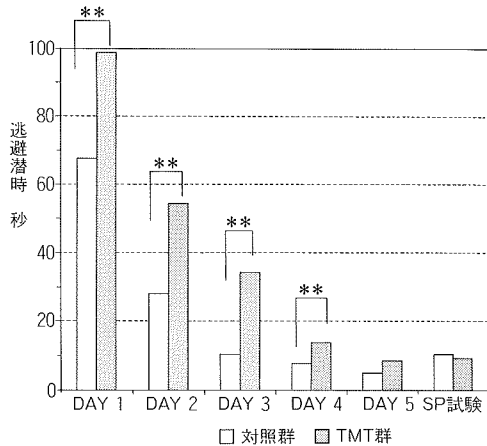


図3 両群間の学習獲得の比較

4日目まで連続して TMT 群に有意の逃避潜時の延長がみられる。spatial probe test では明らかな差を認めない。

cmまで約 20℃の水を張った。避難場所として上の面が 10 × 10 cmのプラットフォームを水面下 1 cmになるように置き、水面には粒状の発泡スチロールを浮かし、ラットにプラットフォームが見えないようにした。プラットフォームの位置は訓練期間を通じて一定にした。水槽側壁のランダムな位置よりラットを入水させ、ラットがプラットフォームへ逃避するまでの潜時を測定した。また、120 秒を経過してもプラットフォームへ到着しなかった場合は 120 秒と

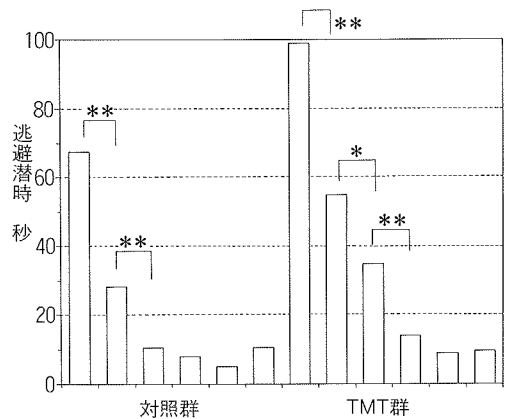


図2 それぞれの群の迷路学習の獲得

対照群では3日目まで有意の学習の促進がみられるが、TMT 群では4日目まで有意の学習の促進がみられる。TMT 群で学習の獲得が遅れると理解できる。統計処理は one-way ANOVA (図2は理解しやすいように図1を変形したものである)。

記録した。ラットがプラットフォームに到着し 10 秒間経過した後ホームケージに戻した。午前 2 試行、午後 2 試行の 4 試行を 1 block として、1日に 1 block の訓練を投与群の平均逃避潜時が 10 秒未満になるまで行い、翌日、spatial probe test を行った。すなわち、逃避場所であるプラットフォームを除去し、ラットを 30 秒間だけ水槽に入れ、逃避場所が存在していた全体の 4 分の 1 にあたる扇形の区域に、合計何秒滞在していたかを測定し、その逃避場所の位置を記憶しているか否かの指標とした。

統計処理は分散分析を用いた。

3. 結 果

行動上両群に運動量、体重など明らかな差を見出さなかった。唯一認められた変化として投与群の 3 割ほどが逃避場所に逃避した後、自ら水の中に飛び込んだが、実験の後期にはみられなくなった (表 1)。

迷路学習

水迷路試験と spatial probe test の結果を図 1 に示した。図 2, 3 は比較を容易にするため図 1 を変形したものである。

対照群は試行 3 日目まで有意に逃避潜時が短縮するが、その後は有意の短縮はみられない。

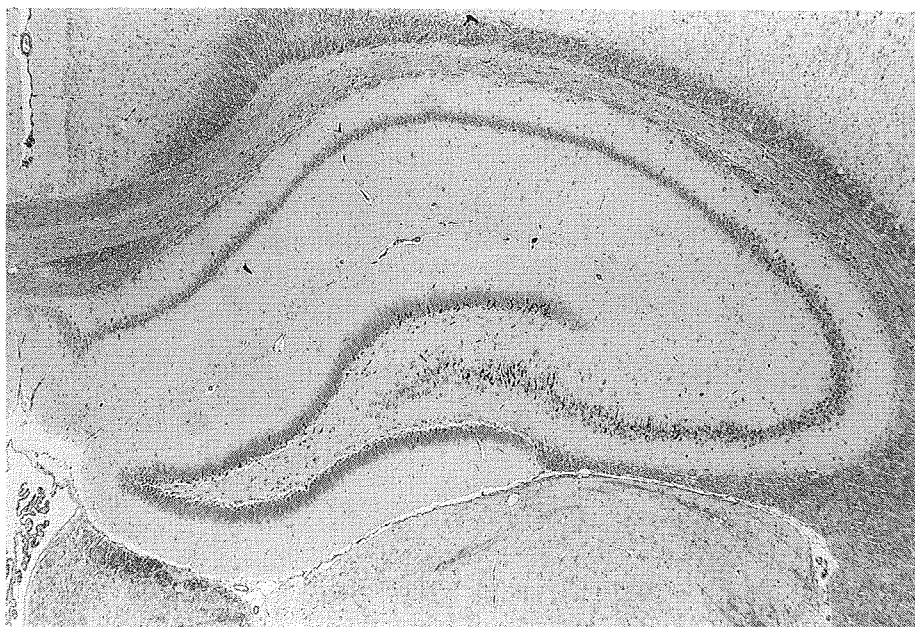


図4 迷路学習の障害を認めた動物の海馬の組織標本

海馬には組織学的な変化を認めない。とくにこれまで指摘されてきたCA3の細胞には変化を認めない(K-B染色)。

TMT群はさらに4日目まで有意の逃避潜時の短縮がみられる。5日目には学習の促進はみられず、平均逃避潜時10秒未満で学習達成を示唆している(図2)。両群の比較では4日目まで逃避潜時の有意の差を認める(図3)。spatial probe testでは両群に差を認めない。

組織学的検討を行ったが海馬、ことにCA3の細胞の障害は認められなかった(図4)。

4. 考 察

著者らはすでに、老齢のラットにTMTを腹腔内投与して著明な迷路学習の障害を報告した⁷⁾。しかし、成熟ラットに投与した場合は8mg/kg投与では100%死亡し、今回の7mg/kgは死亡しない上限の投与量にほぼ等しい。

今回、TMTで迷路学習障害を起こした動物が最終的に迷路学習を達成できるか否かに興味もたれたが、最後には学習を達成した。

これまで多くの研究者によりTMTは海馬のCA3細胞を主として障害することが示されてきた¹⁾⁻⁴⁾。今回十分と思われる量を投与した

にもかかわらず海馬に病変が見出されなかったことは迷路学習の障害の原因を説明するうえで特に問題となるであろう。

あくまでも推測の域を出ないが、形態変化は出ないまでも海馬の細胞の機能が低下したために迷路学習障害が起こったと考えられる。もし動物に粗大な海馬病変ができていれば迷路学習の達成は可能であったか否かは現時点では明らかでないが、Haganら⁷⁾もやはりTMT中毒の動物が試行を重ねるにつれて学習障害が目立たなくなることを報告している。

5. 結 語

TMT動物は一つの痴呆モデル動物となる可能性が示された。

この研究を行うにあたり岡山大学医学部神経精神科・黒田重利教授および小橋正博技官の多大な協力があったことを示し、ここに謝意を表す。

文 献

- 1) Chang LW: Neuropathology of trimethyl-

- tin : a proposed pathogenetic mechanism. *Fundam Appl Toxicol* **6**(2) : 217-232, 1986
- 2) Miller DB, O'Callaghan JP : Biochemical, functional and morphological indicators of neurotoxicity: effects of acute administration of trimethyltin to the developing rat. *J Pharmacol Exp Ther* **231**(3) : 744-751, 1984
 - 3) Naalsund LV, Allen CN, Fonnum E : Changes in neurobiological parameters in the hippocampus after exposure to trimethyltin. *Neurotoxicology* **6**(3) : 145-158, 1985
 - 4) Paule MG, McMullin DE : Effects of trimethyltin on incremental repeated acquisition (learning) in the rat. *Neuro-behav Toxicol Teratol* **8**(3) : 245-253, 1986
 - 5) 増田泰伸, 国分東洋彦, 山下元司, 池田久男 : 前脳基底部および中隔野損傷ラットの学習記憶障害における相違—水迷路課題を用いての検討—. *老年精神医学雑誌* **2**(6) : 771-776, 1991
 - 6) Morris RGM : Spatial localization does not depend upon the presence of local cues. *Learn Motiv* **12** : 239-260, 1981
 - 7) 岡村龍一郎, 山下元司, 増田泰伸, 池田久男 : トリメチルスズ (trimethyltin) 投与によるラットの水迷路学習障害. *老年精神医学雑誌* **3** (5) : 543-547, 1992
 - 8) Hagan JJ, Jansen JH, Broekkamp CL : Selective behavioral impairment after acute intoxication with trimethyltin (TMT) in rats. *Neurotoxicology* **9**(1) : 53-74, 1988

一般住民における 老年期痴呆有病率の時代的推移

—久山町研究—

Changing Pattern of Prevalence of Senile Dementia
in a General Japanese Population
—The Hisayama Study—

九州大学医学部第二内科

清原 裕* (講師) 吉武 毅人*
河野 英雄* 藤島 正敏* (教授)

1. はじめに

1985年に、福岡県粕屋郡久山町の満65歳以上の全住民を対象として老年期痴呆の実態調査を行った¹⁾。また、7年後の1992年に、同一方法による調査を再度行った。本報告では、両年の調査成績を比較し、老年期痴呆有病率の時代的变化を明らかにするとともに、その背景因子を検討した。

2. 対象および方法

1985年度調査¹⁾：1985年1月1日現在、久山町に住民票を有する65歳以上の男性378名、女性560名、計938名について、同年5月1日から8ヵ月間にわたり調査した。調査方法は、同一医師による面接、理学的小および神経学的所見と日常生活動作の評価、既往歴に関する詳細な病歴聴取よりなる。在宅老人のみならず施設入院者も出向して調査した。痴呆の診断には、柄沢らの老人ほけの程度の臨床的判定基準²⁾、長谷川式簡易知能評価スケール³⁾、Hachinski

の虚血スコア⁴⁾を用いた。対象者のうち男性353名(受診率93.3%)、女性534名(95.4%)、計887名(94.6%)を調査した。痴呆と診断された59例の病型別内訳は、脳血管性痴呆(VD)21例、老年痴呆(DAT)12例、その他の痴呆(OT)26例であった。

1992年度調査：1992年4月1日時点で久山町に住民登録をしている男性490名、女性741名、計1,231名を対象とした。同年7月から約8ヵ月をかけて、1985年と同様に面接調査を行った。本調査では、神経心理学検査として長谷川式簡易知能評価スケール、同スケール改訂版⁵⁾、Mini-Mental State Examination⁶⁾を用いた。痴呆の判定は1985年の調査と同じ基準によった。

対象者のうち、男性475名(受診率96.9%)、女性714名(96.4%)、計1,189名(96.6%)を調査した。その結果、68例(VD22例、DAT21例、OT25例)に痴呆を認めた。

*Yutaka KIYOHARA, M.D. (Assistant Professor), Taketo YOSHITAKE, M.D., Hideo KAWANO, M.D. & Masatoshi FUJISHIMA, M.D. (Professor) : Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

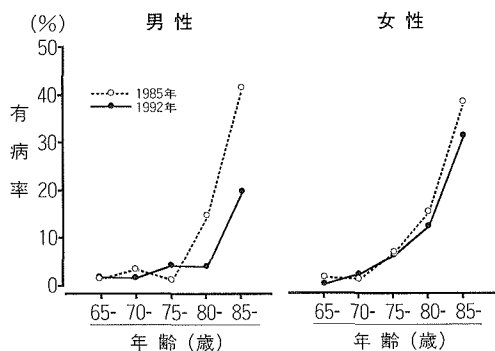


図1 年齢階級別の痴呆有病率 (久山町男女, 65歳以上)

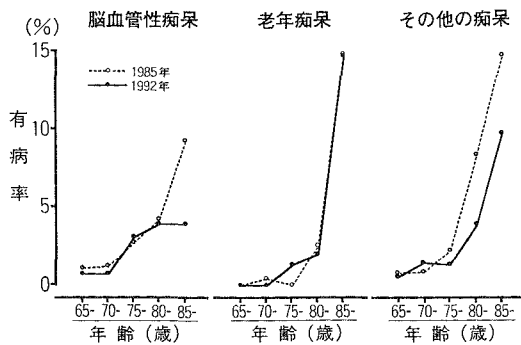


図2 年齢別・痴呆病型別有病率の比較 (久山町男女, 65歳以上)

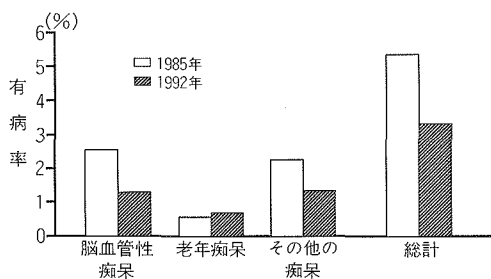


図3 痴呆の病型別有病率の比較 (久山町, 65歳以上, 年齢補正)

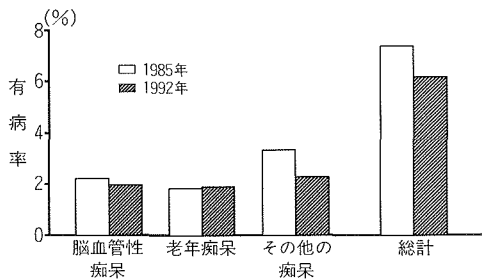


図4 痴呆の病型別有病率の比較 (久山町女性, 65歳以上, 年齢補正)

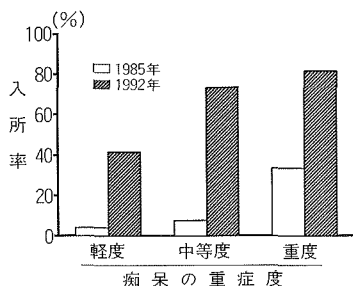


図5 痴呆重症度別の施設入所率

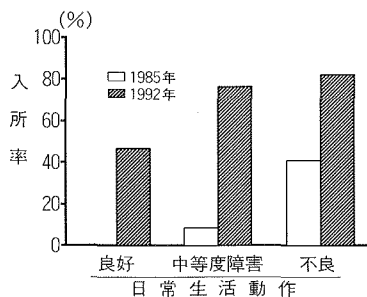


図6 日常生活動作レベル別の施設入所率

3. 結果

痴呆有病率を年齢階級別にみると (図1), 1985年の調査では, 男性の有病率は加齢とともに上昇し, 特に80歳以上からの上昇が急峻であった。しかし, 1992年の調査では, 1985年の成績と比べて80歳以上の高齢者の有病率が明らかに低下した。女性では, 1992年の有病率は1985年と比べて大きな変化はなかった。

二つの調査間において, 痴呆の病型別有病率を年齢階級別に比較した (図2)。VD有病率は80歳まで両年度で変わらなかった。しかし, 1985年では85歳以上の有病率が急峻に増加したのに対し, 1992年ではその増加がみられなかった。DAT有病率は両調査間で変化なかった。また, OT有病率は80歳以上の高齢者において, 近年減少傾向を示した。

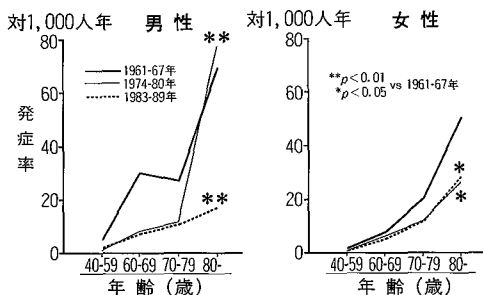


図7 年齢階級別脳卒中発症率の時代的変遷(久山町追跡3集団の比較, 40歳以上)

男性における痴呆病型別の有病率を年齢補正後に比較すると、VDは1985年の2.6%から1992年の1.3%に、OTは2.3%から1.3%に減少した。DAT有病率は、それぞれ0.6%、0.7%で変化はなかった。全痴呆例の有病率は、1985年の5.4%から1992年の3.3%に減少した(図3)。女性のVD有病率は、1985年は2.3%、1992年は2.0%、DAT有病率は、両年ともに1.9%で大きな変化はなかった(図4)。OT有病率は1985年3.4%、1992年2.3%と減少傾向を示した。全痴呆例の有病率は、1985年7.5%、1992年6.3%で、その減少は男性ほど明らかではなかった。1985年ではDATに対するVDの有病率比は1.8であったが、1992年は1.1に減少した。

次に、痴呆例の施設入所率を重症度別に比較した(図5)。1985年では重症群でも入所率が40%に満たないのに対し、1992年では軽症群でも40%が入所し、中等度以上の群では80%前後が入所していた。さらに痴呆例の施設入所率を日常生活動作(ADL)のレベル別に検討すると(図6)、1985年では外出可能なADL良好群に入所例はなかったが、1992年では50%近くが入所していた。また、寝たり起きたりの例から寝たきり例を示すADL不良群では、1985年では40%が入所しているのに対し、1992年では80%に倍増していた。

4. 考 察

今回の検討では、男性高齢者のVD有病率

が近年減少傾向にあったが、女性ではその傾向が認められなかった。久山町における脳卒中発症率の時代的变化をみると(図7)、男性では、1960年代(太い実線)と比べ、1970年代(細い実線)に70歳以下の年齢層の発症率が減少した。さらに1980年代になると、それまで高いレベルにあった80歳以上の高齢者の発症率(破線)が減少した。つまり、男性のVD有病率が最近減少した背景には、高齢者の脳卒中発症率が近年減少した事実が存在すると思われる。一方、女性では、1970年代に脳卒中発症率が有意に減少したが、その後80年代まで発症率に変化はなく、女性のVD有病率に変化がないことと一致する。

痴呆の重症度、ADLの程度に関わらず施設入所率が最近増加した。その原因の一つとして、入所施設が充実しつつある反面、在宅看護の支援体制の確立が遅れていることが示唆され、今後の早急な対応が望まれる。

文 献

- 1) Ueda K, Kawano H, Hasuo Y, et al: Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke* 23: 798-803, 1992
- 2) 東京都老人総合研究所, 精神医学研究室: 東京都における在宅ボケ老人の社会医学的実態. 東京, 1981, pp1-79
- 3) 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋国光: 老人の痴呆診察スケールの検討. *精神医学* 16: 33-37, 1974
- 4) Hachinski VC, Iliff LD, Phil M, et al: Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 32: 632-637, 1975
- 5) 加藤功伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, ほか: 改定版長谷川簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. *老年精神医学* 11: 1339-1347, 1991
- 6) Folstein MF, Folstein 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

老年期痴呆の疫学および その評価尺度

Epidemiology of Dementia and Dementia Rating Scale

国立下総療養所/所長

大塚 俊 男*

1. はじめに

平均寿命の延長に伴って、わが国では痴呆の老人が著しく増加し、痴呆の問題が大きな社会問題となり、疫学的調査が自治体を中心に行われるようになった。それは痴呆の出現頻度や分布の状態を明らかにし、その発生要因や予防について何らかの手がかりを追求することであると考えられている。そこで、現時点で把握できているわが国の老年期痴呆の疫学的実態を以下に述べることにする。

2. 老年期痴呆の実態

老年期痴呆に関して、初めてわが国で広域調査が実施されたのは、1973年の東京都の「老人の生活実態および健康に関する調査」であり、さらに7年後の1980年に第2回目の同様の調査が行われている。これを契機に各地方自治体で調査が行われるようになった。これらの調査は、いずれも規模の大きな専門調査であ

り、これほどの広範囲な疫学調査が多くの地域で行われた国は世界のどの国でも例をみないといえる。これまで実施された在宅の調査では、基礎調査（第一次調査）と専門調査（第二次調査）の2回の調査から構成されている。その際の調査は東京都が使用した調査票またはそれを一部修正したものが用いられている。

在宅の65歳以上の痴呆の老人の有病率に関しては、これまで調査されたもののなかで信頼できる東京都（昭和55年、62年）、山梨県（昭和55年）、神奈川県（昭和57年、62年）、愛知県（昭和58年）、大阪府（昭和58年）、川崎市（昭和59年）、福岡市（昭和59年）、北海道（昭和60年）、長野県（昭和62年）の9都道府県市、11調査による調査報告書¹⁾をもとに、それぞれの年齢段階別・性別の痴呆の老人の有病率を算出し、その平均を求めると、表1のごとくである。すなわち、昭和60年現在では65～69歳では1.1%、70～74歳2.7%、75～79

表1 65歳以上の在宅痴呆老人の有病率（%）（昭和60年現在）

	65～69	70～74	75～79	80～84	85歳～	平均
男	1.6	3.0	5.3	9.7	16.7	4.4
女	0.8	2.5	5.1	11.8	22.9	5.1
計	1.1	2.7	5.2	11.0	20.9	4.8

（平成3年3月集計）

*Toshio OTSUKA, M.D. : Director, National Shimofusa Mental Sanatorium, Chiba.

表2 65歳以上の痴呆性老人の有病率（在宅・病院・施設を含む）（%）（昭和60年現在）

	65～69	70～74	75～79	80～84	85歳～	平均
男	2.1	4.0	7.2	12.9	22.2	5.8
女	1.1	3.3	7.0	15.6	29.8	6.7
計	1.5	3.6	7.1	14.6	27.3	6.3

（平成3年3月集計）

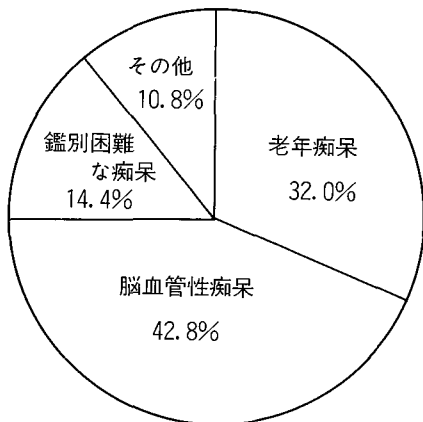


図1 原因による分類 (10自治体の平均)

歳5.2%，80～84歳11.0%，85歳以上20.9%で、平均4.8%（男4.4%，女5.1%）であった。つぎにこれまでに調査された病院、施設の痴呆の老人の実態に関する信頼すべき資料により得られた一般病院、老人病院、精神病院、特別養護老人ホーム、養護老人ホームにおける性別・年齢段階別の痴呆の老人の有病率を算出し²⁾⁻⁷⁾、さきに算出した在宅の痴呆の老人の有病率とを加えて、昭和60年の在宅および病院・施設の全痴呆の老人の有病率を求めると、表2のごとく、65～69歳では1.5%，70～74歳3.6%，75～79歳7.1%，80～84歳14.6%，85歳以上27.3%であり、平均では6.3%（男5.8%，女6.7%）であった。また、平成2年現在で病院・施設では65歳以上の入院、入所者に対する痴呆の老人の占める割合は一般病院で15.4%，老人病院49.3%，精神病院42.9%，老人保健施設59.2%，特別養護老人ホーム56.9%，養護老人ホーム21.6%であった。そして、わが国では平成2年現在で993,801人の痴呆の老人がいると推計され、そのうち病院や施設には254,891人（25.6%）、在宅には78,891人（74.4%）いることがわかる。また、前述の性別・年齢段階別の有病率をもとに、わ

が国の人口の将来推計を用いて、痴呆の老人数の将来推計を行うと、10年後の平成12年には1,499,596人（7.0%）、20年後の平成32年には2,741,062人（8.6%）と、痴呆性老人の数は増加の一途をたどり、50年後の平成52年になってはじめて減少することが予測されている。

つぎに在宅の65歳以上の痴呆の老人の原因疾患別有病率をみると、これまでの調査結果からは、わが国では脳血管性痴呆が最も多く、ついで老年痴呆（アルツハイマー型老年痴呆）が多いという結果がみられている。両疾患ですべての老年期痴呆の約75%以上を占めている。そして、脳血管性痴呆と老年痴呆との割合の比較は、およそ3：2の割合でやや脳血管性痴呆が多い（図1）⁸⁾⁻¹⁰⁾。最近行われた富山県、栃木県、福岡県、沖縄県の在宅の痴呆の老人の調査結果をみても、平均するとやや脳血管性痴呆が多い傾向がみられている。また、わが国で報告された病理学的診断による両疾患の相対頻度でも、同様に老年痴呆に比べて脳血管性痴呆が多いことが示されている。このように現時点ではわが国では老年痴呆より脳血管性痴呆の方が多くと結論される。

3. 痴呆の評価尺度

これまで、標準化された簡易痴呆評価スケールが多数開発されている¹¹⁾。大別すると、①知的機能検査（質問式）として、改定長谷川式簡易知能評価スケール（表3）、国立精研所式スクリーニング・テスト、N式精神機能検査、Mini-Mental Stateなど、②行動観察尺度（観察式）として柄澤式「老人知能の臨床的判定基準」（表4）、FAST、CDR、GBSスケールなど、③日常生活動作能力評価尺度としてN式老年者用日常生活動作能力評価尺度、IADLな

表3 改訂 長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)

(検査日: 年 月 日) (検査者:)

氏名:		生年月日: 年 月 日		年齢: 歳		
性別: 男 / 女		教育年数 (年数で記入): 年		検査場所		
DIAG:		(備考)				
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	私たちがいまいるところはどこですか? (自発的にできれば2点, 5秒おいて家ですか? 病院ですか? 施設ですか? のなか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。最初の答えが不正解の場合, 打ち切る)			(93)	0	1
				(86)	0	1
6	私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を逆に言ってもらい, 3桁逆唱に失敗したら, 打ち切る)			2-8-6 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なにか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秒間待ってもでない場合にはそこで打ち切る) 0~5=0点, 6=1点, 7=2点, 8=3点, 9=4点, 10=5点			0	1	2
				3	4	5
				合計得点		

どに分けられる。これらの検査法は、痴呆の疑いのある老人のスクリーニングおよびおよその知能の程度の判定をすることはできるが、痴呆の診断はあくまでも医師によって、臨床的診断基準によって行われなければならないものである。使用にあたっては検査目的にかなった検査法を選び、その使用方法と判定方法を熟知して使用することが大切であり、できれば質問式と観察式を併せて行うことが好ましい。

4. おわりに

以上、わが国の老年期痴呆の疫学的実態と痴呆の評価スケールの概要について述べたが、今

後疫学調査については、統一した調査方法を確認し、そのもとで国内はもとより、諸外国との比較研究が望まれる。

文献

- 1) 大塚俊男, 柄澤昭秀, ほか: わが国の痴呆性老人の出現率. 老年精神医学雑誌 3: 435-439, 1992
- 2) 厚生省大臣官房統計情報部: 平成元年老人保健施設調査の概況. 1990
- 3) 大塚俊男: 初老期に発症する痴呆及び病院内の有病率に関する研究. 昭和63年厚生科学研究. 1989
- 4) 大塚俊男: 病院内の痴呆の有病率に関する調

表4 柄澤式「老人知能の臨床的判定基準」

対象者名	男・女	明・大・昭	年	月	日生	歳
情報提供者	対象者との関係					
判定者	判定	年	月	日		
備考						

●判定結果（該当するところに○印）

— ± +1 +2 +3 +4

判定基準（原則として程度は重いほうを重視する）

判定	日常生活能力	日常会話・意思疎通	具体的例示
正	(-) 社会的、家庭的に自立	普通	活発な知的活動持続（優秀老人）
常	(±) 同上	同上	通常の社会活動と家庭内活動可能
異常衰退	軽度(+1)	・通常の家庭内での行動はほぼ自立 ・日常生活上、助言や介助は必要ないか、あっても軽度	・ほぼ普通 ・社会的な出来事への興味や関心が乏しい ・話題が乏しく、限られている ・同じことを繰り返す、たずねる ・いままでできた作業（事務、家事、買物など）にミスまたは能力低下が目立つ
	中等度(+2)	・知能低下のため、日常生活が1人ではちょっとおぼつかない ・助言や介助が必要	・簡単な日常会話はどうやら可能 ・意思疎通は可能だが不十分、時間がかかる ・なれない状況で場所を間違えたり道に迷う ・同じ物を何度も買い込む ・金銭管理や適正な服薬に他人の援助が必要
	高度(+3)	・日常生活が1人ではとても無理 ・日常生活の多くに助言や介助が必要、あるいは失敗行為が多く目が離せない	・簡単な日常会話すらおぼつかない ・意思疎通が乏しく困難 ・なれた状況でも場所を間違え道に迷う ・さっき食事したこと、さっき言ったことすら忘れる
	最高度(+4)	同上	同上

- 査. 精神保健研究 35 : 143-148, 1989
- 5) 大塚俊男：老人保健施設内の痴呆の有病率の調査. 精神保健研究 36 : 167-170, 1990
- 6) 埼玉県衛生部：痴呆性老人対策推進調査報告（昭和63年度埼玉県施設調査）. 1990
- 7) 東京都老人総合研究所：老人福祉施設における入所者の健康実態調査（専門調査報告書）昭和62年度東京都福祉局受託研究. 1988
- 8) 柄澤昭秀：老年期痴呆の疫学. 神経進歩 33 : 766-776, 1989
- 9) 柄澤昭秀：脳血管性痴呆の疫学. 老年期痴呆 3(2) : 37-44, 1989
- 10) 大塚俊男：わが国における脳血管性痴呆の位置づけ—疫学的観点から. 循環科学 12 : 948-952, 1992
- 11) 大塚俊男, 本間 昭：高齢者のための知的機能検査の手引き. 株式会社ワールドプランニング, 東京, 1991

第7回北海道老年期痴呆研究会

The 7th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

浦澤 喜一
Kiichi URASAWA, M.D.

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, 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.

小山 司
Tsukasa KOYAMA, M.D.

高橋 三郎
Saburo TAKAHASHI, 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.

事務局
Secretariat

慈啓会病院
Jikeikai Hospital, Sapporo

(敬称略 五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問)
- 演題 1 座長 田代邦雄 (北海道大学医学部神経内科 教授)
痙性麻痺を伴う非定型的
Alzheimer 病について 35
濱田幸治 (北祐会神経内科病院 副院長)
- 演題 2 座長 米増祐吉 (旭川医科大学脳神経外科 教授)
アルツハイマー病関連蛋白の免疫学的検索 41
今井浩三 (札幌医科大学医学部第一内科 助教授)
- 特別講演 1 座長 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問)
老人病院における痴呆性疾患の対応について 43
大塚宣夫 (青梅慶友病院 院長)
- 特別講演 2 座長 阿部 弘 (北海道大学医学部脳神経外科 教授)
アルツハイマー病診療の進歩 45
中村重信 (広島大学医学部第三内科 教授)
- 閉会の挨拶 高畑直彦 (札幌医科大学医学部神経精神科 教授)

第7回北海道老年期痴呆研究会

主催 北海道老年期痴呆研究会

北海道医師会

後援 日本ケミファ株式会社

日時 平成5年11月20日(土) 午後2時45分～午後6時6分

会場 ロイトン札幌 3階 ロイトンホール

□ Program □

- Opening Remarks
Kiichi URASAWA, M.D.
Adviser, Jikeikai Hospital
- Lecture 1
Chairperson Kunio TASHIRO, M.D.
Professor, Department of Neurology
Hokkaido University School of Medicine
- Atypical Alzheimer Disease with
Spastic Paralysis 35**
Kohji HAMADA, M.D.
Vice-Director, Hokuyukai Neurological Hospital
- Lecture 2
Chairperson Yukichi YONEMASU, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Asahikawa Medical College
- Immunological Study of
Alzheimer's Disease Related Proteins 41**
Kohzoh IMAI, M.D.
Associate Professor,
First Department of Internal Medicine
Sapporo Medical University School of Medicine
- Special Lecture 1
Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.
Adviser, Jikeikai Hospital
- Care of the Patients with Dementia
in a Geriatric Hospital 43**
Nobuo OHTSUKA, M.D.
President, Ohme Keiyu Hospital
- Special Lecture 2
Chairperson Hiroshi ABE, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Hokkaido University School of Medicine
- Progress in Alzheimer Disease Practice 45**
Shigenobu NAKAMURA, M.D.
Professor, Third Department of Internal Medicine
Hiroshima University School of Medicine
- Closing Remarks
Naohiko TAKAHATA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical College

The 7th 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 : 14:45~18:06, November 20th, 1993
Place : Royton Hall, Royton Sapporo

痙性麻痺を伴う非定型的 Alzheimer 病について

Atypical Alzheimer Disease with Spastic Paralysis

北祐会神経内科病院神経内科

濱田 幸治* (副院長) 深澤 俊行*

柳原 哲郎* 濱田 毅*

札幌医科大学医学部神経精神科/助教授

深津 亮**

1. はじめに

通常のアルツハイマー病では全経過を通じて、錐体路症状、小脳症状、感覚障害などは原則として認めない。しかし、痴呆とともに、初期から痙性を示すもの¹⁾⁻¹⁴⁾、片麻痺を呈するもの¹⁵⁾あるいは視覚障害で始まるもの¹⁶⁾など、アルツハイマー病としては定型的でないものの報告がある。病初期から痙性を伴った若年性アルツハイマー病の1割検例を提示し、非定型的アルツハイマー病とされる1群につき若干の考察を加える。

2. 症 例

患者：死亡時 45 歳の男性。

家族歴：不詳。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：生来健康。40 歳時、不景気のため会社を辞めさせられ、何度か就職したが、すぐ解雇された。41 歳時、古い友人に『簡単な事もできず昔と全く違う。』と指摘され、家族も

初めて患者の異常に気がついた。漢字がでたらめで、ひらかなも書けず、通りを歩かせてどこに何があったかをいわせると、よく間違える。右下肢をひきずって歩き、靴の爪先がへる。長男とけんかばかりするようになり、言葉数も少なくなって、いい間違いも出てきた。服の着替えができず、裏表を逆に着ても気がつかない。自立歩行可能であったが、伝い歩きとなり、戸外の歩行はできず、起立すると両下肢にふるえが出現。無意味にトイレトペーパーを集めたり、うまくシャツが敷けず、新聞や本を逆さに読んだりすることが目立ち、1 日中部屋で呆然と過ごすようになったため、精査の目的で、当院に入院。経過中、不随意運動や知覚障害、痙攣発作、排尿障害などは認めていない。

42 歳時の神経学的陽性所見は、高度の痴呆、下肢の著明な痙直と下顎反射、四肢腱反射の亢進、両側 Hoffman, Babinski 徴候陽性、著明な痙性歩行を示していた。脳 CT で軽度の全般性萎縮、脳波で基礎波の徐波化を認めた以外、

*Kohji HAMADA, M.D. (Vice-Director), Toshiyuki FUKAZAWA, M.D., Tetsuroh YANAGIHARA, M.D. & Tekeshi HAMADA, M.D.: Hokuyukai Neurological Hospital, Sapporo.

**Ryou FUKATSU, M.D.: Associate Professor, Department of Psychiatry and Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo.

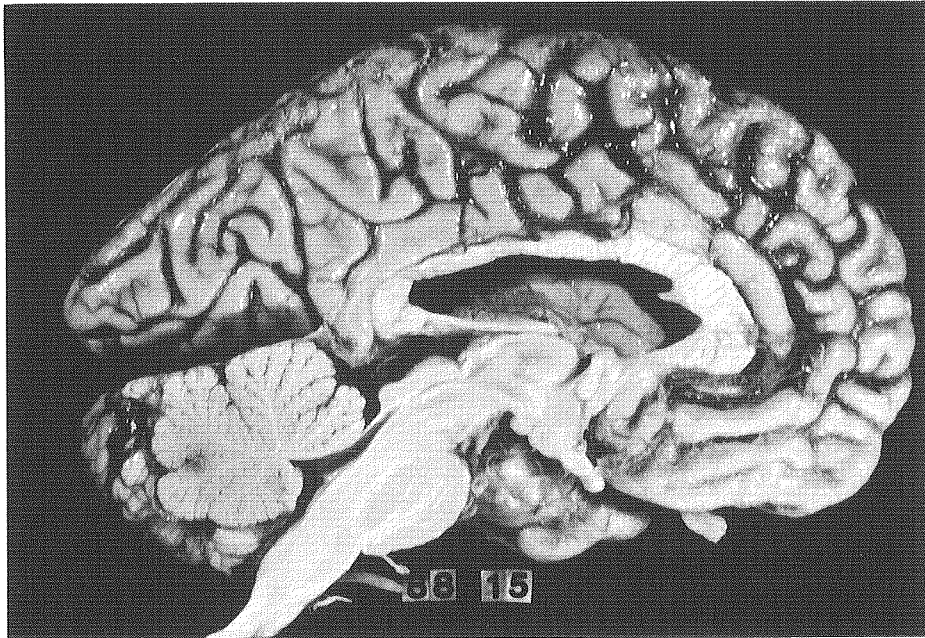


図1 大脳のび慢性萎縮と脳室の拡大

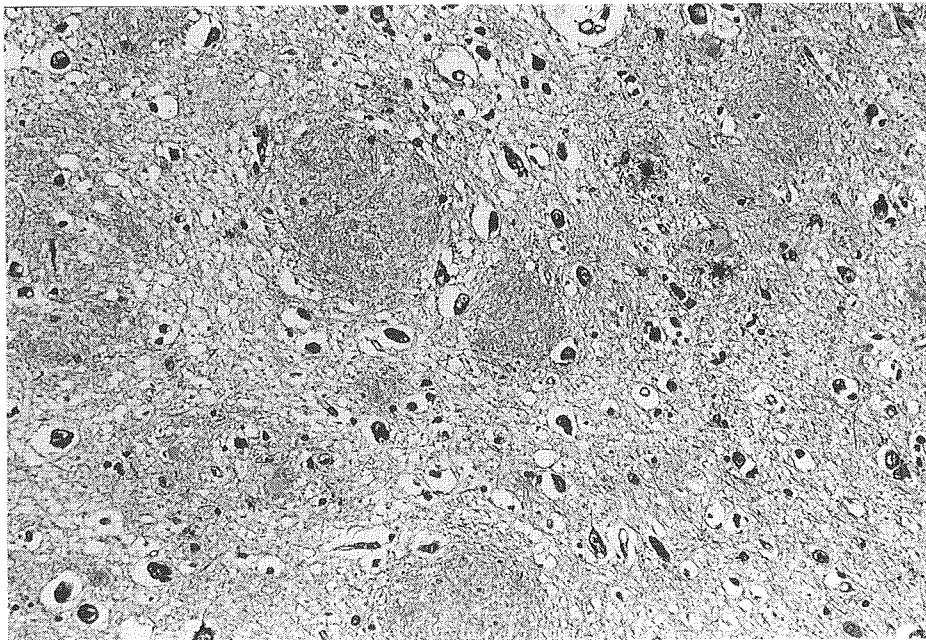


図2 大脳全皮質全層に及ぶ老人斑の出現

検査所見は異常なし。

入院中の5ヵ月間は痴呆および歩行障害に変化なく、某精神科病院へ転院。転院後、譫妄、夜間徘徊が多くなり、見当識悪化、盗みなど問題行動が増加、転倒が多くなった。44歳時に

は車椅子生活、尿便失禁状態となり、家族も認識できず、言語的意思疎通を全く欠き、全身痙攣頻発し肺炎で、45歳時、死亡。

神経病理所見：脳重量1,125 g, 脳はび慢性萎縮。側脳室の拡大がみられた(図1)。中脳

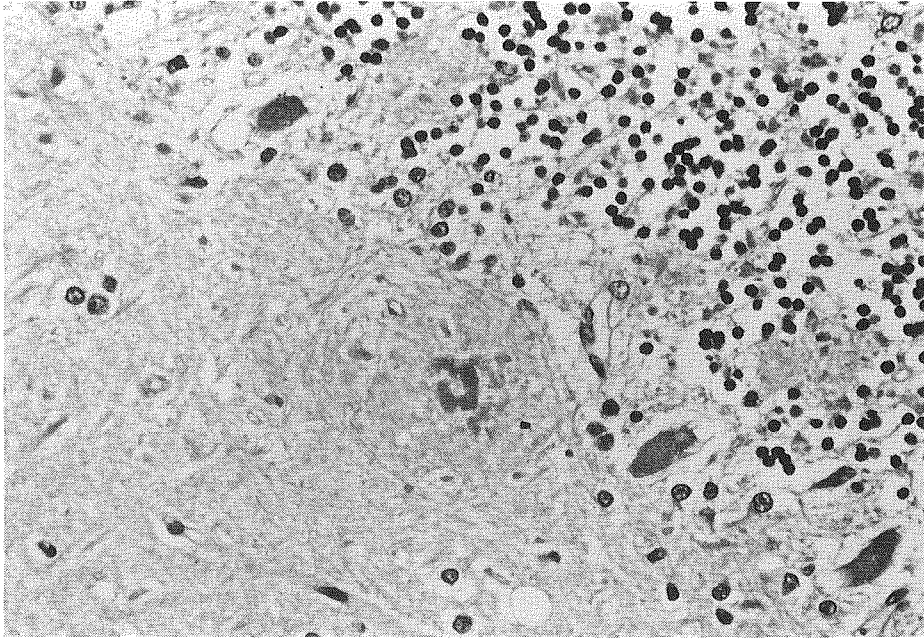


図3 小脳皮質の老人斑

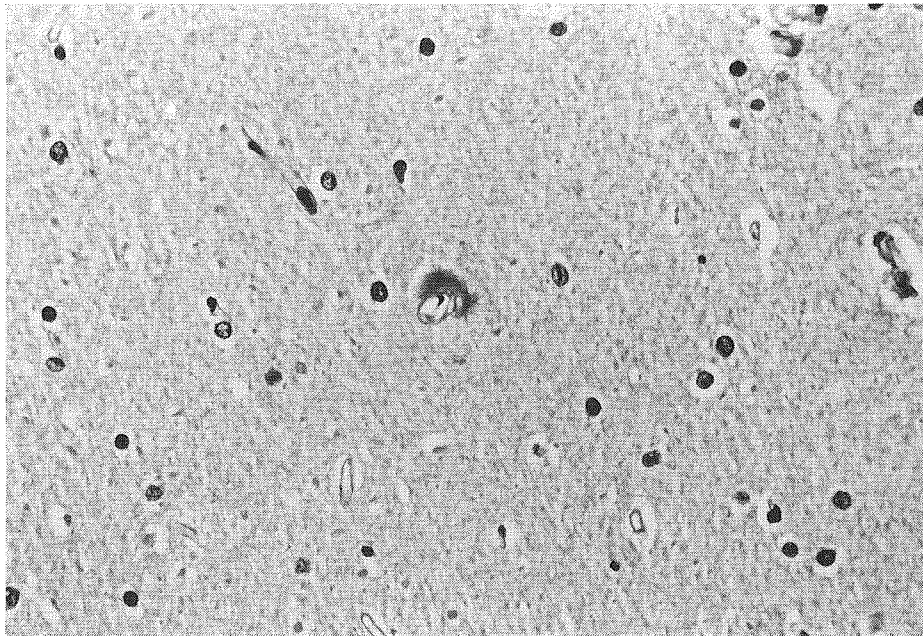


図4 小脳皮質の amyloid angiopathy

大脳脚で軽度の萎縮。

組織学的所見：大脳皮質に前頭葉から後頭葉まで上層から下層まで、広汎に無数の老人斑の出現を認めた（図2）。出現程度は少ないが、皮質下白質、基底核、マイネルト核、視床、乳

頭体、黒質、下オリーブ核などにも老人斑を認めた。小脳皮質も全層にわたって多数の老人斑を認めた（図3）。老人斑は、原始老人斑が主体を占めていたが、定型的老人斑も多い。海馬には特に多数認められ、また、少数の顆粒空胞

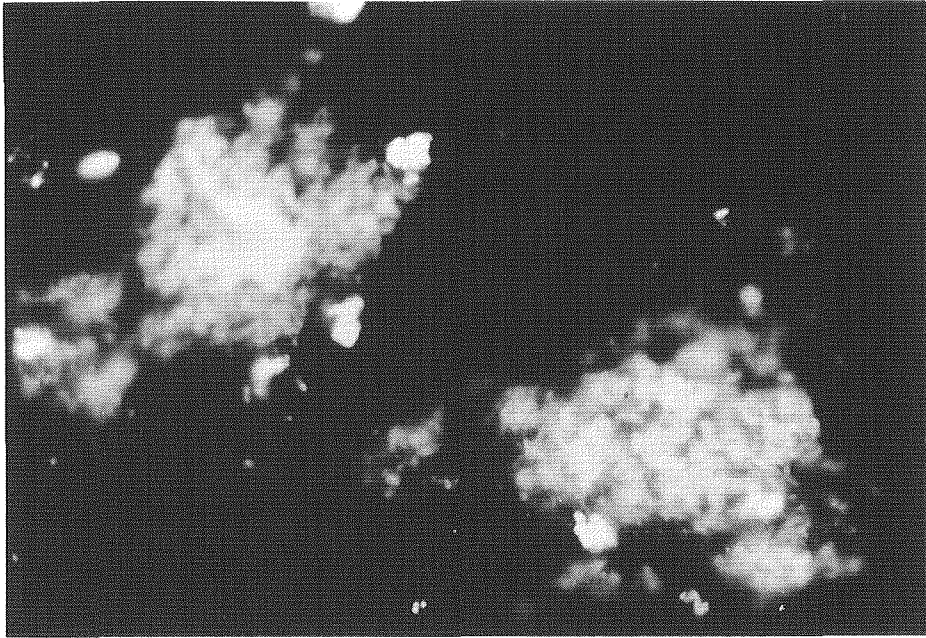


図5 抗 β -protein抗体による老人斑の蛍光抗体法染色

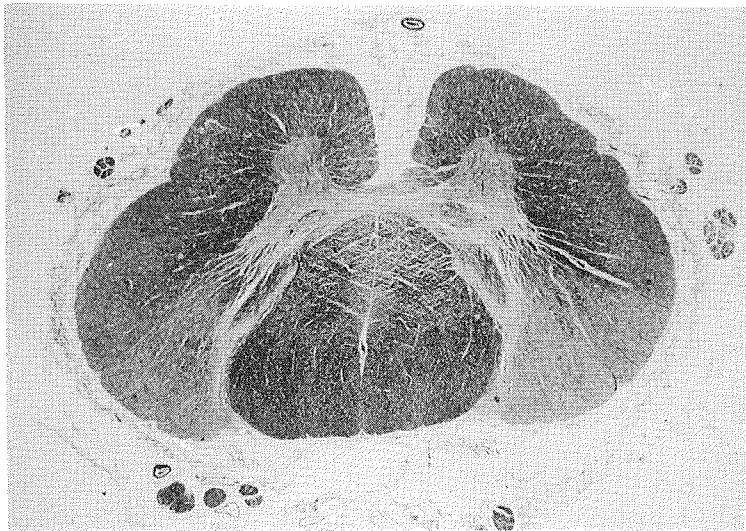


図6 脊髓側索のmyelin pallor (T, KB染色 $\times 2.5$)

変性も認められた。また、軟膜、大脳、小脳の小血管には amyloid angiopathy の所見を認めた (図4)。大小脳の白質の構造はよく保たれていた。老人斑の電顕所見は、通常のものとなんら変わりはない。また、老人斑は β -protein に対するモノクローナル抗体によって明瞭に染色された (図5)。大脳脚、延髄錐体の菲薄化、脊髓側索 (図6) の全レベルにわたる淡明化が認

められた。

3. 考 察

本症例のごとく、病初期から錐体路症状を伴うもの、あるいは小脳症状、感覚障害などを伴っているものなどが非定型的アルツハイマー病とされている。本症例と同様の臨床症状、神経病理学的所見を有する症例は、これまでに、表

表1 Atypical Alzheimer's disease with spasticity and ataxia

	Age at onset	Family history	Spasticity	Cerebellar signs	Cerebellar plaques	Amyloid angiopathy
Barrett (1913) ¹⁾	33	—	⊥	+	+	—
Jervis et al (1936) ²⁾	38	—	+	+	+	+
Worster-Drought et al (1940) ³⁾	47	+	⊥	+	+	⊥
Van Bogaert et al (1940) ⁴⁾	25	+	⊥	+	+	⊥
Worster-Drought et al (1944) ⁵⁾	44	+	⊥	+	+	⊥
Lüers (1947) ⁶⁾	26	+	⊥	+	+	⊥
Corsellis et al (1954) ⁷⁾	48	+	+	—	—	⊥
	55	+	+	—	+	+
Friede et al (1962) ⁸⁾	31	+	⊥	+	NE	NE
Matsuoka et al (1967) ⁹⁾	28	+	⊥	+	+	⊥
Fukatsu et al (1980) ¹⁰⁾	39	—	+	+	+	⊥
Ishino et al (1983) ¹¹⁾	35	—	+	+	+	+
Ferrer et al (1983) ¹²⁾	37	—	+	+	NE	NE
Aikawa et al (1985) ¹³⁾	27	—	⊥	+	+	+
Vakili et al (1987) ¹⁴⁾	26	—	NE	NE	+	+
Our case	40	—	⊥	—	+	+

NE : not examined

1のごとく十数例報告されている。いずれも若年発症あるいは家族発症であるところが共通している。これらの報告では、小脳性失調が臨床的に認められているが、本症例には小脳性失調は認められていない。しかし、本症例には小脳に多数の老人斑を認めている。臨床的に小脳症状を出すに至らないうちに他の神経症状によって小脳失調が隠蔽された可能性が推測される。本症例は錐体路の変性と老人斑の出現が、広汎かつ多量であったところに特徴を認める。老人斑に比べてアルツハイマー神経原線維変化が少ないのも特徴の一つと思われた。

4. 結 語

痙性麻痺を病初期から伴う Alzheimer 病の1例を提示した。本症例は運動野を含めた大脳皮質、小脳などに広汎かつ多量の老人斑を認め、大脳脚、延髄錐体の菲薄化、脊髄側索などの錐体路の淡明化が認められた。

文 献

- 1) Barrett AM : A case of Alzheimer's disease with unusual neurological disturbances. *J Nerv Ment Dis* **40** : 361-374, 1913
- 2) Jervis GA, Soltz SE : Alzheimer's dis-

ease—the so-called juvenile type. *Am J Psychiatry* **93** : 39-56, 1936

- 3) Worster-Drought C, Greenfield JG, McMenemey WH : A form of familial pre-senile dementia with spastic paralysis. *Brain* **63** : 237-254, 1940
- 4) Van Bogaert L, Maere M, de Smedt E : Sur les formes familiales précoces de la maladie d'Alzheimer. *Monatsschr Psychiatr Neurol* **102** : 249-301, 1940
- 5) Worster-Drought C, Greenfield JG, McMenemey WH : A form of familial dementia with spastic paralysis. *Brain* **67** : 38-43, 1944
- 6) Lüers T : Ueber die familiäre juvenile Form der Alzheimerschen Krankheit mit neurologischen herderscheinungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* **179** : 132-145, 1947
- 7) Corsellis JAN, Brierley JB : An unusual type of pre-senile dementia (atypical Alzheimer's disease with amyloid vascular change). *Brain* **77** : 571-587, 1954
- 8) Friede RL, Magee KR : Alzheimer's disease. Presentation of a case with pathologic and enzymatic-histochemical observations. *Neurology* **12** : 213-222, 1962

- 9) Matsuoka T, Miyoshi K, Saka K, et al :
A case of encephalopathy with plaque-like bodies, neurofibrillary change, angiopathy and amyotrophic lateral sclerosis-like lesions. *Adv Neurol Sci (Tokyo)* **11** : 801-811, 1967
- 10) Fukatsu R, Ikeda T, Ueno T, et al : An unusual case of presenile dementia with numerous argentophilic plaques and severe amyloid vascular change. *Adv Neurol Sci (Tokyo)* **24** : 271-282, 1980
- 11) Ishino H, Higashi S, Chuta M, et al : A case of Alzheimer's disease with myoclonus : amyloid plaques and grumose alteration in the cerebellum. *Clin Neurol (Tokyo)* **23** : 577-584, 1983
- 12) Ferrer I, Aymami A, Rovira A, Grau Veciana JM : Growth of abnormal neurites in atypical Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* **59** : 167-170, 1983
- 13) Aikawa H, Suzuki K, Iwasaki Y, et al : Atypical Alzheimer's disease with spastic paresis and ataxia. *Ann Neurol* **17** : 297-300, 1985
- 14) Vakili ST, Muller J : Juvenile Alzheimer's disease with cerebellar involvement. *Arch Pathol Lab Med* **111** : 480-482, 1987
- 15) Jagust WJ, Davis P, Tiller-Borcich JK, Reed BR : Focal Alzheimer's disease. *Neurology* **40** : 14-19 : 1990
- 16) Faden AL, Townsent JJ : Myoclonus in Alzheimer's disease. A confusing sign. *Arch Neurol* **33** : 278-280, 1976

アルツハイマー病関連蛋白の 免疫学的検索

Immunological Study of Alzheimer's Disease Related Proteins

札幌医科大学医学部第一内科/助教授

今井 浩三*

1. はじめに

続発性アミロイドーシス患者の腎組織より抽出した粗アミロイド蛋白を免疫原として作製したモノクローナル抗体 (MoAb) AM 34 が、既知のアミロイド関連蛋白と異なることを当教室より報告してきたが、今回は、この MoAb AM 34 の対応抗原分子 (AM 34 抗原) の cDNA クローニングを施行し、既報のタンパク質のアミノ酸配列と比較すると同時に、AM 34 抗原の免疫学的検討ならびに免疫組織学的検索を行った。

2. 研究方法

MoAb AM 34 を用いて免疫学的方法により、cDNA クローニングのスクリーニングを施行した。陽性であった λ ファージクローンからの cDNA 断片を、プラスミド中にサブクローニングした。次に、サブクローニングした cDNA 断片を、EcoR I, HindIII で 2 重消化し制限酵素地図を作製し、dideoxy 法により塩基配列の決定を行った。決定された塩基配列と塩基配列より推定されるアミノ酸配列を、既報のそれと比較した。

さらに、AM 34 抗原と得られた既報の蛋白分子の異同を、免疫沈降法・免疫電気泳動法お

よびウェスタンブロット法を用いて検討した。また、その AM 34 抗原エピトープの組織分布を、各種症例の組織切片を用いて検索した。

3. 研究成績

研究方法に従って得られた陽性クローンの塩基配列のホモロジー・サーチを行ったところ、ヒト補体系の制御蛋白 H 因子の C 末端寄りの部分と、1 塩基 (1 アミノ酸) を除いて一致した。また、免疫学的検討において、MoAb AM 34 と抗 H 因子抗体は、いずれも 150 K の分子サイズを示す蛋白と反応した。免疫組織学的検索において、その反応性は、続発性アミロイドーシスおよびアルツハイマー病、ダウン症脳のアミロイド沈着部位に限局していた。

4. 考 察

MoAb AM 34 対応抗原分子は、cDNA クローニングおよび、その塩基配列の検討ならびに免疫学的検討においても、ヒト補体制御蛋白因子と同一か、H 因子の一部 (C 末端側) と同一である可能性が示唆された。

また最近、H 因子に関連した 3 種の cDNA が報告されている。その中でも、H 36-1 cDNA と呼ばれる H 因子関連遺伝子の塩基配

*Kohzoh IMAI, M.D.: Associate Professor, First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo.

列は、H 因子の C 末端側すなわち MoAb AM 34 対応抗原分子のそれと、きわめて高いホモロジーを有している。すなわち、MoAb AM 34 が、H 因子以外に H 因子関連遺伝子ファミリーの一部、特に H 36-1 cDNA 産物などと交差反応している可能性も考慮に入れる必要がある。

さらに、MoAb AM34 抗原エピートープの組織分布を検討したが、その発現は、続発性アミロイドーシス、アルツハイマー病、ダウン症脳のアミロイド沈着部位に限局していた。現時点では、MoAb AM 34 抗原がアミロイド沈着機序にどのように関係するかは不明であるが、今後検討すべき興味ある課題と考えられる。

5. おわりに

続発性アミロイドーシス剖検腎より抽出した粗アミロイド蛋白を免疫原として作製された MoAb AM 34 の対応抗原について、cDNA クローニングを施行したところ、補体制御蛋白 H 因子の C 末端領域と一致した。また、MoAb AM 34 を用いて免疫組織学的検索を加えたところ、続発性アミロイドーシスおよびアルツハイマー病、ダウン症脳のアミロイド沈着部位に

その反応性を認めた。以上より、これらのアミロイド沈着部位には、AA 蛋白あるいは β 以外に、H 因子ないしはこれと免疫学的に交差反応を示す H 因子関連蛋白の存在が明らかにされた。

参考文献

- 1) Yamashita T, Imai K, Saito N, et al : Detection on novel protein associated with secondary amyloidosis and Alzheimer's disease by monoclonal antibody. *Brain Res* **474** : 309-315, 1988
- 2) Misasi R, Heumer HP, Schwaebler W, et al : Human complement factor H : an additional gene produce of 43 kDa isolated from human plasma shows cofactor activity for the celavage of the third component of complement. *Eur J Immunol* **19** : 1765-1768, 1989
- 3) Sherka C, Timmann C, Hortsman RD, et al : Two additional human serum proteins structually related to complement factor H : Evidence for a family of factor H-related genes. *J Immunol* **148** : 3313-3318, 1992

老人病院における 痴呆性疾患の対応について

Care of the Patients with Dementia in a Geriatric Hospital

青梅慶友病院/院長

大塚 宣夫*

1. はじめに

わが国の人口の急速な高齢化に伴って痴呆症状を呈する高齢者も急増している。しかし、老年期痴呆者への対応となると、専門的な知識・技術を持つ医療技術者も少なく、きわめてお粗末な状況にあるといっても過言ではない。

そこで、著者の関与する老人病院での老年期痴呆患者の実態を報告し、若干の私見を述べることにする。

2. 痴呆患者の背景

当院に入院中の老人患者 797 名中、痴呆による症状のため常時介護を必要とする、あるいは常時監視下におく必要のある患者は、491 名 (62%) に達した (表 1)。

また、痴呆患者の平均年齢は、非痴呆患者群に比して若い傾向がみられる。また、痴呆症状の発現以来、当院での入院に至るまでの期間は、男性 6.4 年、女性も 6.8 年で明らかな性差を認めなかった。

なお、今回の調査対象となった痴呆患者 491 名中、アルツハイマー型との診断をつけられている者は 146 名 (30%)、脳血管性痴呆との診断のついているものは 186 名 (38%)、どちらもいえないもの 157 名 (32%)、その他 2 名であった。

表 1 痴呆患者の状況 (H 5.7.1)

1. 総患者数	痴呆患者数
797名	491名 (62%)
男性 156	101 (65)
女性 636	380 (60)
2. 平均年齢	
男性 81.6歳	79.5歳
女性 83.7	82.4
3. 平均在院期間	
男性 2.3年	2.3年
女性 2.9	2.8
4. 痴呆の程度 (491名中)	
常時介護必要	188名 (38%)
常時監視必要	303 (62)

表 2 問題行動の発現率

失禁	62%
夜間不穏	13
幻覚・妄想	4
異食	3
徘徊・迷子	8
興奮・暴力	2

3. 痴呆患者の症状

今回の対象となった患者は長谷川式簡易知能評価スケール (HDSR) によるスクリーニングではいずれも 15 点以下と、知能低下は明らか

*Nobuo OHTSUKA, M.D. : President, Ohme Keiyu Hospital, Tokyo.

表3 使用薬剤

抗痴呆薬	10%
抗精神病薬	6
抗不安薬	4

であった。また、それらの対象のうち、対応上、重要な問題行動の出現頻度は表2の示す通りである。

4. 対応の実際

a. 薬物療法

痴呆患者が入院してきた場合、最初に検討されるのは薬物療法の適否である。

現在、脳代謝賦活剤、脳血流改善剤など、いわゆる抗痴呆薬といわれるものが多数市場に出ているが、その効果についてははっきりしないものが多い。あえて私見を述べれば、実際の臨床場面では、痴呆性疾患、特に脳血管性痴呆の発症まもなくで、かつ、症状が変動している時期には抗痴呆薬が有効な症例もあるが、発症後の時間が長く、かつ、進行した痴呆患者にはほとんど効果が期待できない。当院でも、抗痴呆薬の投与が行われている症例は全痴呆患者の10%に過ぎない(表3)。

抗精神病薬の適応となるのは、夜間せん妄や興奮を伴う不眠、不安興奮を伴う幻覚・妄想状態である。

実際の薬剤としては、クロールプロマジン5~30mg、ハロペリドール1~3mg、スルピリド50~100mgなど、一般成人の精神病の際の使用量の1/5~1/10量であり、高齢者の場合、副作用の出現する頻度が高いので、3~4日ごとにきわめて注意深く増量することが不可欠である。特にブチロフェノン系では、筋強剛、振戦、嚥下障害などが起きやすく、フェノチアジン系では、過度の鎮静によりねたきりになってしまうことが多い。抗不安薬およびこの系統の睡眠導入剤も不眠あるいはうつ状態に伴う不安焦燥などに使われることがある。しかし、この抗不安薬の持つ副作用に十分な注意が必要である。特にふらつきは転倒などによる事故を招来しやすく、また、抗不安剤の投与により、夜間せん妄や夜間興奮、痴呆症状の増悪のみられる

表4 入院時の問題行動の発現率

[対象166名(H4.7.1~5.6.30)]

失禁	81% (62%)
夜間不穏	48 (13)
幻覚・妄想	26 (4)
異食	4 (3)
徘徊・迷子	47 (8)
興奮・暴力	5 (2)

ことが稀ならずある。加えて、ペンゾジアゼピン系薬剤では呼吸抑制が起きやすく、肺炎など発症の契機となるので要注意である。

b. 行動療法

前述のように薬剤の使用による対応には限界があるので、施設内対応の中心はいわゆる行動療法的なものにならざるを得ない。

対応の基本は、まず、患者の訴えや行動を十分に観察し、理解し、患者の行動を規制したり、抑えこむことを極力避けることにある。家庭内、あるいは本人、あるいは周囲への著しい危険や害がないかぎり、患者の訴えや行動を受け入れること、あるいは受け入れられるように環境を整備することが肝要である。

患者の側に自分が受容されているという安心感が出てくれば、問題行動のかなりの部分は消失する。

また、入院後の2~3週間に集中的な排泄訓練や残存能力を最大限にひき出すような看護介護により、便尿失禁の消失や日常生活の自立度が高まるケースも少なくない。

表4は当院への入院時の問題行動の発現率であるが、当院の全痴呆患者の問題行動発現率と比較すれば、入院後の対応によってどの程度の問題行動がコントロール可能かを知ることができる。

5. おわりに

医療機関も含めた施設での対応には、痴呆性疾患への理解の欠如により、かえって問題行動を誘発したり、患者の残存能力を活用していないケースが少なくない。

本稿では、当院での痴呆患者の実態ならびにその対応と成果について調査し、私見を述べた。

アルツハイマー病診療の進歩

Progress in Alzheimer Disease Practice

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 (AD) の発症機序に関する生化学的研究が精力的に進められ、新しい知見が加えられている。細部についてはまだまだ不明の点はあるものの、大筋についてはほぼ世界的に合意が得られているとあってよいだろう。さらに、最近いくつかの治療へのアプローチも行われている。本文ではADに関する新しい知見に基づいた治療面への応用について紹介する。

2. アミロイド線維の沈着

AD脳の特徴的構造物である老人斑のコアにはアミロイド線維が沈着している。アミロイド線維の構成成分は $\beta/A4$ 蛋白であり、 $\beta/A4$ はアミロイド前駆体蛋白 (APP) が分解されてできる。アミロイド線維の沈着機序として、①APPの過剰産生、②APPから $\beta/A4$ 蛋白への転換、③ $\beta/A4$ 蛋白の線維化 (不溶化) が考えられる。APPの過剰産生を起こす例としては、Down症における第21染色体のtrisomyや第21染色体のAPPにおけるある種の点変異が知られている。APPの過剰産生を調節するにはpromotor遺伝子を介する方法が考えられるが、目下のところ、治療法として成

功しているとは思われない。第二の機転として、APPが加水分解されて、 $\beta/A4$ 蛋白を産生する過程がある。この過程には、蛋白分解酵素や蛋白分解酵素阻害物質が関係すると考えられる。APPの中にはKunitz型蛋白分解酵素阻害物質が含まれているものがあり、ADでは阻害物質を含んだものが増加しているという報告もある。しかし、APPに含まれている蛋白分解酵素阻害物質がAPPの分解を変化させて $\beta/A4$ の産出を増加させるという証拠はない。第三の $\beta/A4$ 蛋白の不溶化を促進させる物質としていくつかの物質があげられている。その一つは、鉄などによってできるフリー・ラディカルが $\beta/A4$ 蛋白に架橋を作って、線維化に至るというものである¹⁾。その際、ビタミンCやビタミンEを加えたり、鉄を除去すると $\beta/A4$ 蛋白の重合は起こらないという。第二の物質はアポ・リポ蛋白E4である。高齢発症の家族性や散発性アルツハイマー病ではアポ・リポ蛋白E4の遺伝子 $\epsilon 4$ が高率にみられる²⁾。また、アポ・リポ蛋白Eはアルツハイマー病の老人斑に認められる³⁾。 $\beta/A4$ 蛋白がアポ・リポ蛋白E4と結合して不溶性になり、老人斑に沈着する可能性がある。第三の物質はnon-A β component (NAC) と呼ばれるペプチドで、

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

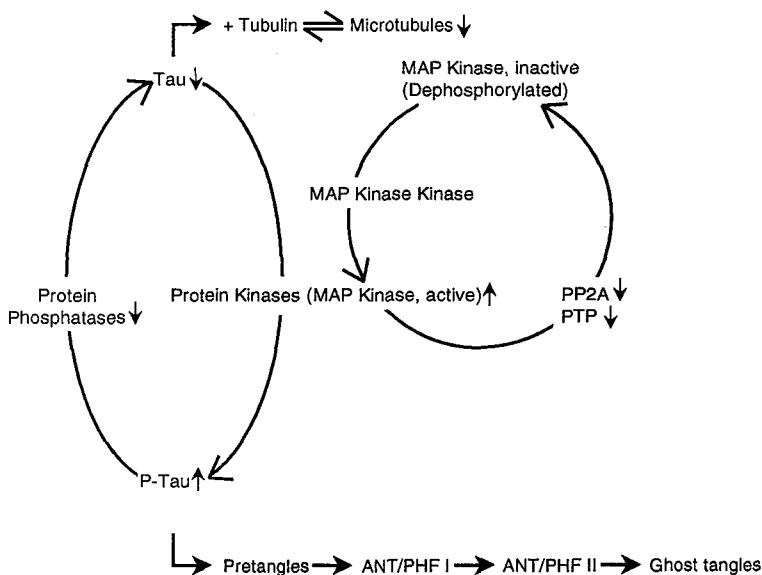


図1 タウ蛋白のリン酸化 (文献⁶⁾による)

Tau : タウ蛋白, P-Tau : リン酸化タウ蛋白, MAP : mitogen activated protein, PP2A : protein phosphatase 2A, PTP : phosphotyrosine protein phosphatase, ANT : Alzheimer neurofibrillary tangle, PHF : paired helical filament.

表1 アルツハイマー病患者のインドメサシン投与による治療効果

患者群	例数	年齢	性 男性/女性	変化率 (%)				
				ADAS	MMSE	BNT	TK	平均
インドメサシン投与群	14	78±2	9/5	+1.4±4.9	-0.9±4.8	+4.4±3.7	+0.5±1.0	+1.3±1.8*
対照群	14	77±1	6/8	-13.3±5.6	-13.4±4.4	-6.6±5.5	-0.4±2.9	-8.4±2.3

**p* < 0.003 (文献⁶⁾による)

ADAS : Alzheimer's Disease Assessment Scale, MMSE : Mini-Mental State Examination, BNT : Boston Naming Test, TK : Token Test.

その一部がβ/A4蛋白と結合し、不溶性になると考えられる⁴⁾。

3. タウ蛋白のリン酸化

タウ蛋白をリン酸化する蛋白として, cdc 2, cdc 2-related kinase や mitogen-activated protein (MAP) kinase などの proline directed protein kinase (PDPK) と proline と関係なくリン酸化する glycogen synthetase kinase (GSK)-3 が知られている。そのうち GSK-3 は tau protein kinase I (TPKI) と同一のものであることが明らかにされた。これらはタウ蛋白の Thr-231, Ser-235, Ser-262, tau-1 部位

(191-225), C末端 (386-438) をリン酸化する。β/A4蛋白を海馬神経培養細胞に加えると, TPKI の活性を上昇させ, 細胞の生存を短縮させる⁶⁾。tau 蛋白がリン酸化されると tubulin との結合が減少して, 骨格蛋白 (microtubules) が異常になるのであろう (図1)。また, P-Tau の重合により PHF が形成されるのであろう。

4. 免疫異常

AD 脳ではアミロイド線維の沈着に伴って免疫関連のマーカーが認められている⁷⁾。ミクログリアの MHC class I, II 抗原, IL-1, 2 受

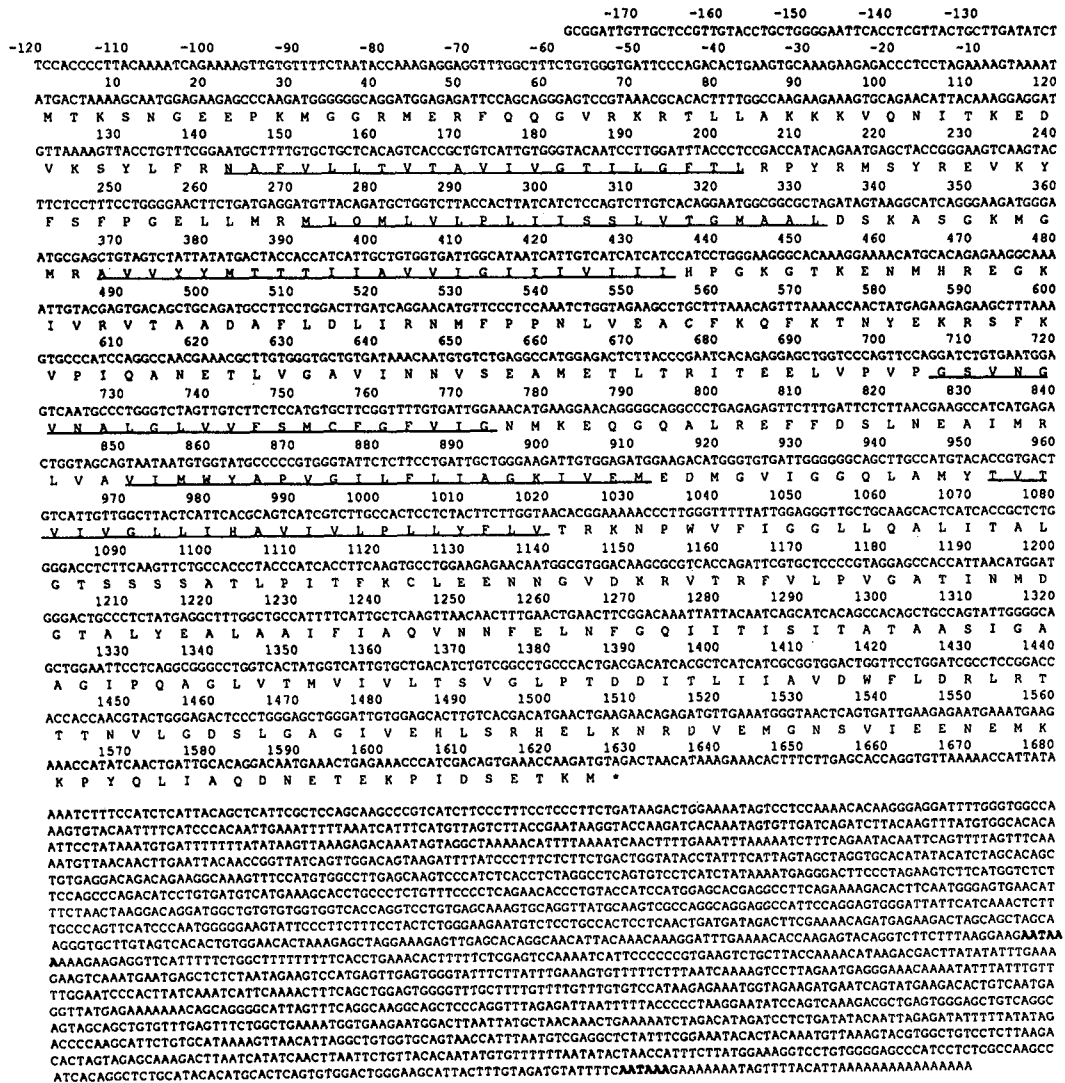


図2 ヒト・グルタミン酸輸送蛋白のcDNA塩基配列とそれから予想されるアミノ酸配列
(下線部分は膜貫通部位を示す) (文献¹²⁾による)

容体、血清 amyloid P, Clq や C56-9 といった補体の異常がみられる。また、リウマチ性関節炎で抗炎症薬を服用している人には AD が少ない⁸⁾。このような報告にヒントを得て、インドメサシンが6ヵ月間 AD 患者に投与された。インドメサシン投与群では placebo 投与群より知能テストの総合評価が良かったと報告されている (表1)⁹⁾。今後の大規模な検討が必要であろう。

5. 神経伝達異常

AD 脳ではアセチルコリン合成酵素活性が低

下することが知られている¹⁰⁾。それにより引き起こされるコリン作動系活性低下を償うために、アセチルコリン分解酵素 acetylcholinesterase (AChE) 阻害薬の投与が世界的に試みられている。しかし、AD 患者脳に存在する AChE は主として老人斑にみられ、シナプスやアセチルコリン線維には少ない。また、老人斑の AChE は正常の AChE とは性質が異なり、AChE 阻害薬の影響を受け難い¹¹⁾。AD 患者を AChE 阻害薬によって治療するに当って、考慮すべき点であろう。

グルタミン酸が神経細胞壊死に関与すること

が知られている。グルタミン酸を再取り込みさせる輸送蛋白がヒト脳より cloning された¹²⁾。この輸送蛋白は脳と末梢神経に発現しており低濃度のグルタミン酸を細胞内に取り込む働きをする (図 2)。この輸送蛋白を調節して神経細胞死を防ぐことが可能かもしれない。

6. 結 語

以上のように、アルツハイマー病の予防・治療への道は数多くあるようにみえるので、今後の展開が期待される。

参 考 文 献

- 1) Dyrks T, Dyrks E, Hartmann T, et al : Radicals as mediators for the amyloidogenic transformation of β /A4-bearing APP fragments. In *Alzheimer's Disease: Advances in Clinical and Basic Research* (edited by Corain B, Iqbal K, Nicolini M, et al), Wiley, Chichester, 1993, pp 497-506
- 2) Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al : Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* **43** : 1467-1472, 1993
- 3) Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, et al : Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and Kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jacob disease. *Brain Res* **541** : 163-166, 1991
- 4) Ueda K, Fukushima H, Masliah E, et al : Molecular cloning of cDNA-encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* **90** : 11282-11286, 1993
- 5) Iqbal K, Grundke-Iqbal, I : Mechanisms of Alzheimer neurofibrillary degeneration. Abstract of the Second International Symposium on Dementia. p. 1-4, 1993
- 6) Takashima A, Noguchi K, Sato K, et al : Tau protein kinase I is essential for amyloid β -protein-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci* **90** : 7789-7793, 1993
- 7) McGeer PL, Roggers J : Anti-inflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Neurology* **42** : 447-449, 1992
- 8) McGeer PL, McGeer E, Roggers J, et al : Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet* **335** : 1037, 1991
- 9) Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al : Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* **43** : 1609-1611, 1993
- 10) Nakamura S : Senile dementia and pre-senile dementia. *Tohoku J Exp Med* **161** [Suppl] : 49-60, 1990
- 11) Nakamura S, Yukawa M, Mimori Y : The effect of acetylcholinesterase inhibitors on acetylcholinesterase in senile plaque. In *Alzheimer's Disease: Advances in Clinical and Basic Research* (edited by Corain B, Iqbal K, Nicolini M, et al), Wiley, Chichester, 1993, pp 199-205
- 12) Kawakami H, Tanaka K, Nakayama T, et al : Cloning and expression of a human glutamate transporter. *Biochem Biophys Res Commun* **199** : 171-176, 1994

第7回東北老年期痴呆研究会

The 7th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

沓沢 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.

佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.

世話人
Organizers

小野寺庚午
Kogo ONODERA, M.D.

松永 宗雄
Muneo MATSUNAGA, M.D.

菱川 泰夫
Yasuo HISHIKAWA, M.D.

小川 彰
Akira OGAWA, M.D.

東儀 英夫
Hideo TOHGI, M.D.

糸山 泰人
Yasuto ITOYAMA, 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.

十束 支朗
Shiro TOTSUKA, M.D.

小暮 久也
Kyuya KOGURE, M.D.

丹羽 真一
Shinichi NIWA, M.D.

山本 悌司
Teiji YAMAMOTO, M.D.

事務局
Secretariat

東北大学医学部老人科
Department of Geriatric
Medicine, Tohoku University
School of Medicine, Sendai

荒井 啓行
Hiroyuki ARAI, M.D.

(敬称略 県別五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 沓 沢 尚 之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)
- 演 題 1 吉 本 高 志 (東北大学医学部脳神経外科 教授)
**神経細胞死における
 Programmed Cell Deathの現況** 49
 富 永 悌 二 (東北大学医学部脳神経外科)
- 演 題 2 座長 佐々木英忠 (東北大学医学部老人科 教授)
痴呆老人における呼吸器ケア 52
 関 沢 清 久 (東北大学医学部老人科)
- 演 題 3 座長 菱 川 泰 夫 (秋田大学医学部精神科 教授)
痴呆老年者の睡眠障害 54
 大 川 匡 子 (国立精神・神経センター精神保健研究所
 精神生理部 部長)
- 特別講演 1 座長 東 儀 英 夫 (岩手医科大学医学部神経内科 教授)
無症候性脳梗塞と痴呆 59
 中 島 健 二 (京都府立医科大学神経内科 教授)
- 特別講演 2 座長 沓 沢 尚 之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)
老年期のうつ病と痴呆 66
 佐 藤 光 源 (東北大学医学部神経精神科 教授)
- 閉会の挨拶 佐々木英忠 (東北大学医学部老人科 教授)

第7回東北老年期痴呆研究会

主催 東北老年期痴呆研究会

宮 城 県 医 師 会

後援 日本ケミファ株式会社

日 時 平成5年11月6日(土) 午後2時45分～午後6時26分

会 場 長 陵 会 館 2 階 記 念 ホール

□ Program □

- Opening Remarks Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA
- Lecture 1 Chairperson Takashi YOSHIMOTO, M.D.
Professor, Division of Neurosurgery, Institute of
Brain Diseases, Tohoku University School of Medicine
- Programmed Cell Death in Neuronal Death ... 49**
Teiji TOMINAGA, M.D.
Division of Neurosurgery, Institute of Brain Diseases
Tohoku University School of Medicine
- Lecture 2 Chairperson Hidetada SASAKI, M.D.
Professor, Department of Geriatric Medicine
Tohoku University School of Medicine
- Respiratory Care for Elderly Patients with Dementia ... 52**
Kiyohisa SEKIZAWA, M.D.
Department of Geriatric Medicine
Tohoku University School of Medicine
- Lecture 3 Chairperson Yasuo HISHIKAWA, M.D.
Professor, Department of Neuro-psychiatry
Akita University School of Medicine
- Sleep Disorders in Elderly Patients with Dementia 54**
Masako OKAWA, M.D.
Director, Department of Psychophysiology
National Institute of Mental Health
National Center of Neurology and Psychiatry
- Special Lecture 1 Chairperson Hideo TOHGI, M.D.
Professor and Chairman, Department of Neurology
Iwate Medical University, School of Medicine
- Neuropsychological Evaluation in
Asymptomatic Brain Infarction 59**
Kenji NAKAJIMA, M.D.
Professor, Department of Neurology, Research
Institute for Neurological Diseases and Geriatrics
Kyoto Prefectural University of Medicine
- Special Lecture 2 Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA
- Senile Depression and Senile Dementia 66**
Mitsumoto SATO, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Tohoku University School of Medicine
- Closing Remarks Hidetada SASAKI, M.D.
Professor, Department of Geriatric Medicine
Tohoku University School of Medicine

The 7th 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: 14:45~18:26, November 6th, 1993
Place: Memorial Hall, Gonryokaikan

神経細胞死における Programmed Cell Deathの現況

Programmed Cell Death in Neuronal Death

東北大学医学部附属脳疾患研究施設脳神経外科

富永 悌二* 吉本 高志*(教授)

1. はじめに

近年、さまざまな細胞系において programmed cell death (PCD) あるいは apoptosis と呼ばれる形態の細胞死が注目を浴びている。そこで、最近の non-necrotic cell death 研究の現況を報告するとともに、apoptosis における生化学的な key event として注目されてきた DNA fragmentation について、ラット凍結外傷および局所脳虚血を用いた検討を報告する。

2. Programmed cell death 研究の展開

細胞死の形態には、大きく分けて二つの形態がある (図 1)。古典的な壊死 necrosis と PCD あるいは apoptosis と呼ばれる細胞死である。necrosis は通常、細胞環境の激変によってもたらされる偶発的かつ受動的な死であり、組織学的に細胞融解がみられる。一方、PCD あるいは apoptosis と呼ばれる細胞死は、コントロールされた能動的な死であり、その過程に遺伝子発現、すなわち新たな mRNA あるいは蛋白質合成を必要としている。自ら死するための蛋白を合成することにより、「自殺」の機序とも考えられる。組織学的には、細胞の病縮や核内染色体の凝縮偏在が特徴的の見解である。核内 DNA

に注目すると、necrosis では、endonuclease により無作為に DNA が切断されるため、電気泳動により smear pattern をとるのに対し、apoptosis では nucleosome 単位に DNA が切断されるため、ladder pattern をとる (DNA fragmentation)。歴史的に、PCD は 1964 年に Lockshin らによって、昆虫の変態過程における細胞死について報告されたのが最初である。その後の研究により、交感神経細胞において培養液から神経成長因子を除去することにより起こる細胞死が mRNA や蛋白質の合成を必要とし、神経系における programmed cell death のよいモデルシステムとして研究されている。また、naturally occurring neuronal death は、以前より知られていた神経の発生過程にみられる細胞死の形態で、Oppenheim らによって詳細に検討されてきた。この細胞死は PCD の概念に含まれるものと考えられ、適切な神経回路を形成するため、神経成長因子の競合による適切なシナプス生成選択の機序と考えられている。apoptosis は、1972 年 Kerr らによって組織学的に necrosis とは異なった細胞死として報告され、特に幼若リンパ球や白血病細胞をモデルシステムとして研究されており、chromatin condensation, DNA fragmentation,

*Teiji TOMINAGA, M.D. & Takashi YOSHIMOTO, M.D. (Professor) : Division of Neurosurgery, Institute of Brain Diseases, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

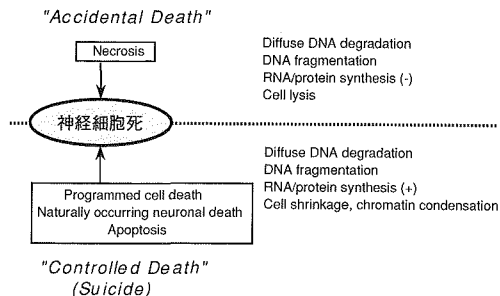


図1 神経細胞死の形態

mRNA および蛋白質合成がその特徴である。最近では、B細胞リンパ腫において発見された bcl-2 という遺伝子および産物が、神経細胞においてもPCDを抑制することが明らかになった。

3. ラット脳損傷における DNA profile

a. 方法

1) 凍結損傷：雄 Wistar rat を用い、頭頂部に骨窓を作製し、硬膜外より液体窒素温度に冷却した金属プローベを当てることにより凍結外傷を作製した。凍結外傷作製後、経時的に大脳皮質を採取し通常の方法でDNAを採取し、1.5% agarose gel によって電気泳動した。また、外傷30分前に anisomycin 0.38 mmol 溶液 1 ml/kg を腹腔内投与し、凍結外傷6時間後に大脳皮質を採取してDNAの電気泳動を施行した。さらに、核内に endonuclease について検討するために Wistar rat の前脳を採取し、直に液体窒素内で凍結した後核を抽出した。凍結しない前脳より採取した核を対照に、それぞれ37度で incubate した後、DNAを抽出して電気泳動を行った。

2) 虚血損傷：ハロセン麻酔下に一側総頸動脈結紮および中大脳動脈電気焼灼により局所脳虚血を作製した。虚血後経時的に大脳皮質および線条体を採取して、凍結外傷と同様にDNAを抽出、1.5% agarose gel によって電気泳動を行った。

3) 核内 endonuclease 活性：Wistar rat 前脳の核分画を抽出し、さらに高張塩で核蛋白分画を抽出し plasmid assay を施行した。

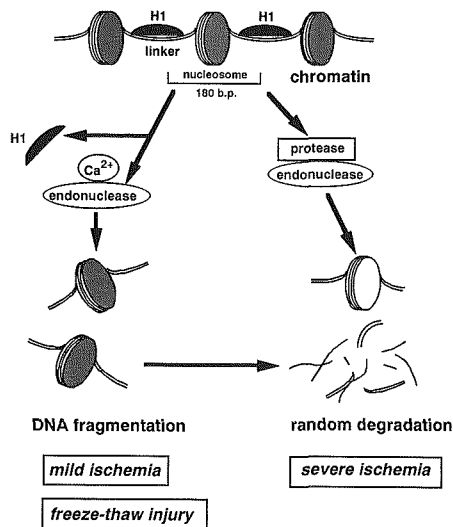


図2 DNA fragmentation の機序に関する仮説

b. 結果

1) 凍結外傷：外傷3時間後より ladder pattern が出現し、以後24時間まで増加以後漸減した。DNAの泳動 pattern は anisomycin の投与によっても変化はなかった。正常脳より抽出した核は6時間 incubate すると Ca の存在下にわずかに smear がみられた。凍結脳より抽出した核は、Ca とともに incubate することにより dense smear に加え DNA fragmentation がみられた。DNA fragmentation は、mM 以上の濃度の Ca 存在下でのみ認められた。

2) 虚血外傷：断頭虚血では、6時間後より dense smear が出現し、さらにその量は経時的に増加した。局所虚血の虚血側大脳皮質では、やはり虚血後6時間目より smear がみられ、経時的に増大したが、DNA fragmentation の ladder pattern も混在していた。また、線条体では、虚血後18時間目より DNA fragmentation がみられた。

3) 核内 endonuclease 活性：plasmid DNA と核蛋白分画を incubate すると、特にその上清に強い endonuclease 活性が認められた。そこで、この核蛋白上清を正常核とともに incubate すると、Ca の存在下のみで DNA fragmentation が認められた。

c. 考 案

本実験により、凍結外傷や虚血外傷後の細胞死の過程で染色体 DNA が無秩序にあるいは DNA fragmentation という一定の傾向を持って崩壊していく profile が明らかになった。DNA fragmentation は programmed cell death に特有な現象と考えられていたが、本実験ではその過程に蛋白合成を必要とせず、DNA の変化はいずれも組織学的細胞死に先行することなく起こっていることより、DNA fragmentation は必ずしも programmed cell death の “hall mark” ではなく、壊死過程においてもその temporal profile として認められるものと考えられた。核内の Ca 濃度が上昇することにより endonuclease と protease の競合が起こり、その活性の程度により fragmentation あるいは smearing が起こるものと推定された (図 2)。

DNA の断裂をひき起こす Ca 依存性の endonucleases はラット脳の核内に確かに存在し、

その活性化は一連の autodestructive event の一つと考えられた。

文 献

- 1) Martin DP, Schmidt RE, DiStefano PS, et al.: Inhibitors of protein synthesis and RNA synthesis prevent neuronal death caused by nerve growth factor deprivation. *J Cell Biol* **106**: 829-844, 1988
- 2) Tominaga T, Kure S, Yoshimoto T, DNA fragmentation in focal cortical freeze injury of rats. *Neurosci Lett* **139**: 256-268, 1992
- 3) Tominaga T, Kure S, Narisawa K, Yoshimoto T: Endonuclease activation following focal ischemic injury of the rat brain. *Brain Res* **608**: 21-26, 1993
- 4) Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR: Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* **68**: 251-306, 1980

痴呆老人における呼吸器ケア

Respiratory Care for Elderly Patients with Dementia

東北大学医学部老人科

関 沢 清 久*

1. はじめに

1988年の厚生省統計によると、肺炎は日本人の死因の第4位にあり、現在さらにその頻度が増加する傾向にある。肺炎による死亡者を65歳で分けてみると、65歳以上の死亡率が92%とほぼ大半を占めている。古来「肺炎は老人の友達」といわれ、老人が肺炎にかかるとう死ぬのは仕方がないと考えられてきたが、最近の医療の進歩により老人の肺炎も治癒し、その後再び通常の生活を送ることができると考えが変わりつつある。老人の中でも痴呆症を有するだけで、肺炎罹患の危険因子と考えられている。しかし、現在でも老人の肺炎はやはり死亡率が高く、その予防策は老人の生活の質を向上させ、また、医療費の増大を抑止する意味でもきわめて重要と考えられる。

老人性肺炎の原因中もっとも重要なものは嚥下性肺炎である。嚥下性肺炎はその発生機序からいくつかの原因に分けられるが、口腔、咽頭内容物の不顕性吸引が老人性肺炎の発生機序として重要と考えられている。この口腔、咽頭内容物の不顕性吸引が高齢者および痴呆患者で生ずる機序の解明と対策を今回の目的とする。

2. 方法、結果および考案

下部気道を浄化する3大防御機能として、①咳反射、②嚥下反射、③粘液輸送機能があげられる。この三つの防御機構を調べてみると、嚥下性肺炎を起こしたことがある患者と痴呆患者で咳反射および嚥下反射の低下がみられたが、粘液輸送機能はいずれの群も正常者と変わらなかった¹⁾²⁾。咳反射および嚥下反射は痴呆患者より嚥下性肺炎患者で、その低下が顕著であった。したがって、両反射の低下が嚥下性肺炎の発生と密接な関係があり、痴呆患者は嚥下性肺炎の予備軍であると考えられる。一方、市井性肺炎の発生に不顕性吸引の役割は小さいと考えられてきたが、放射性標識物質を就寝前に歯に付着し、翌日シンチグラムをとると、65歳以上の高齢者では肺炎を起こした群に高率に肺内への集積がみられた³⁾。このことより、高齢者では一見普通に暮らしているようにみえても、口腔、咽頭内容物の頻回の肺内吸引を起こしており、ある時点で肺炎が発生すると推測された。

ではいかにして、老人を嚥下性肺炎から防ぐかというのが問題になる。食事の内容、体位の工夫、口腔内の清浄化⁴⁾などいくつかの提言がなされてきたが、いずれも不十分である。少なくとも、もっとも効果的なのは日常の活動性を

*Kiyohisa SEKIZAWA, M.D. : Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

保つことである。日常の活動性が低下するに従い、咳反射および嚥下反射が低下する⁵⁾。しかし、日常生活で活動性を高く保つのが困難な場合が多々生ずる。一つの試みとして、低用量のカプサイシン（知覚神経を刺激する赤とうがらしのエキス）を咽頭内へ投与すると嚥下機能が高まることが観察された⁶⁾。このように、知覚神経を直接刺激する方法も有効な可能性があるが、内服および注射で両反射機能を回復する試みが今後必要と考えられる。

3. おわりに

今後、ますます増加する高齢者肺炎に対するケアを含める予防法の確立が急務と考えられる。

参考文献

1) Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, et al :

Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. *Lancet* **335** : 1228-1229, 1990

2) Nakazawa H, Sekizawa K, Ujiie Y, et al : Risk of aspiration pneumonia in the elderly. *Chest* **103** : 1636-1637, 1993

3) Kikuchi R, Watabe N, Konno T, et al : Silent aspiration during sleep in patients with pneumonia. *Am Rev Respri Dis* **147** : A36, 1993

4) Meguro K, Yamaguchi S, Doi C, et al : Prevention of respiratory infections in elderly bed-bound nursing home patients. *Tohoku J Exp Med* **167** : 135-142, 1992

5) Kobayashi H, Hoshino M, Okayama K, et al : Swallowing and cough reflexes after onset of stroke. *Chest* (in press) .

6) Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H, et al : Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* **341** : 432, 1993

痴呆老年者の睡眠障害

Sleep Disorders in Elderly Patients with Dementia

国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部/部長

大川 匡子*

1. はじめに

睡眠・覚醒（休止・活動）、自律神経系および内分泌活動などの種々の生体現象は、互いに一定の位相関係を保ちつつ、概日リズム（サーカディアンリズム）を形成している。そして、このような秩序ある生体リズムが健康な日常生活を支えているのである。このような生体リズムは脳にある生体時計により制御されていることがわかっている。

しかし、高齢者とくに痴呆老年者では、その中枢神経系の器質性障害のために種々の生体リズムの発現や相互の位相関係に障害が出現しやすいものと考えられる。特に睡眠・覚醒リズム障害に伴う夜間不眠および夜間異常行動は、痴

呆老年者の家族による介護を困難にし、これらの患者を病院や施設に収容するという経過をとることになる。さらにこれらの施設や病院においても睡眠障害やこれに伴う異常行動のため、合併する身体疾患の治療が十分に行われず、また、身体的拘束を行ったり、鎮静剤や睡眠剤を使用することによる副作用や事故などが多数報告されている。筆者らは、これらの老年者の昼夜逆転した睡眠や不規則な睡眠・覚醒リズムとこれに伴う異常行動の発現に生体リズムの障害が関与しているのではないかと考え、これら生体リズムの検索を系統的に行ってきた¹⁾⁻³⁾。また、これら痴呆老年者の睡眠障害と異常行動について高照度光療法などの時間生物学的治療法の開発を試みてきた³⁾⁻⁵⁾。ここではその一部を紹介する。

表1 対象者

	疾患群		
	アルツハイマー型	脳梗塞性	健常老年者
症例数性別 (男:女)	17 7:10	16 8:8	10 5:5
年齢(歳)	70.1 (63~85)	73.7 (58~84)	74.1 (62~78)
MMSE*	8.6	10.9	26.5

* Mini-Mental State Examination. 痴呆評価点:
30点満点。

2. 対象および方法

対象は、精神病院老人病棟に入院中の脳梗塞性痴呆患者16名およびアルツハイマー型痴呆患者17名である。診断は病歴、症状およびCT, MRIなどの画像診断により行った。痴呆の程度はMin-Mental State Examinationにより測定した。これら患者背景を表1に示した。対象として、同年齢層の健康老年者(老人

*Masako OKAWA, M.D.: Director, Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Ichikawa.

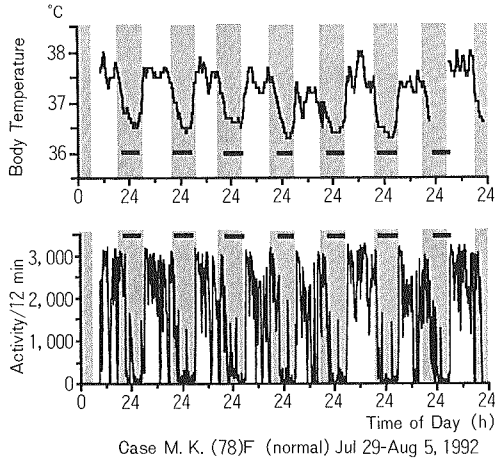


図1 健康対象者(78歳女)の7日間にわたる深部体温と休止・活動の記録

上段は体温、下段は12分当たりのカウント数による活動量をプロットしたもの。陰影部分は夜間の時間帯を示す。横軸には時刻、その下の黒い横棒は睡眠を示す。7日間にわたり規則正しい体温リズムと休止・活動リズムがみられ、これら二つのリズムの位相関係が保たれている。

上段：体温は日中に高く、夜間睡眠時には下降し最低点はほぼ毎日午前3~4時にみられ、規則正しい体温リズムである。

下段：昼間には活動量が多いが、ときに活動量が低下している部分は昼寝を示す。夜間22~5時には活動量が低下している。夜間に活動量が上昇している部分は排尿などのために覚醒し、すぐに再入眠していることを示している。

ホーム在住者) 10名に同様に方法を用いて生体リズムを検索した。リズム測定前の3ヵ月以内に大きな内科疾患に罹患した患者は対象から除外した。被験者には、生体リズムの測定期間中も日常生活を行わせた。消灯は午後9時から翌朝6時までとした。

〔方法〕

1) 休止・活動リズムの測定は、非利き腕に取り付けた米国AMI社製時計型ミニモーション・ロガーで腕の全方向への0.01 G以上の重力加速頻度数を1分間隔で7日間記録することにより行った。1日の総活動量(total activity)に対する夜間(21:00~06:00)の活動量の割合(% nighttime activity)を算出し、休止・活動リズムの概日性リズムシテティの度合の指標とした。

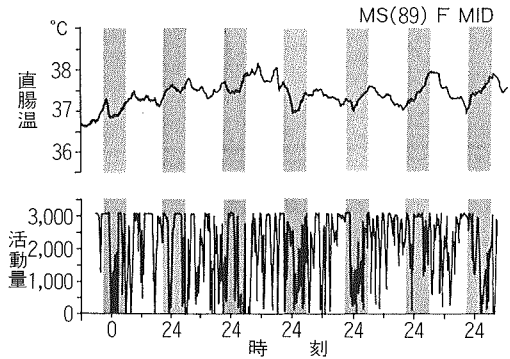


図2 症例M.S.(89歳女、多発梗塞性痴呆)の体温と活動・休止の記録

患者には1日中徘徊がみられ、夜間もあまり眠っていない。健康老人と比較して1日の活動量が多く、活動・休止リズムが消失している。また、体温リズムも不規則であり概日リズムが傷害されている。

2) 睡眠・覚醒リズム記録は対象患者について、1~2ヵ月にわたり毎日看護者が1時間ごとの間隔で患者を観察して、その睡眠・覚醒ならびに異常行動を睡眠日誌の形で記録した。

3) 深部体温リズムの測定は、携帯型直腸温記録系を用い、5分間隔で連続3日から7日間記録し、最適余弦曲線フィッティング法により平均体温および平均振幅(平均最高-最低体温差)を算出した。休止・活動および深部体温リズムは、同一対象患者では同時に測定した。

4) 高照度光療法は毎朝9時から11時までの2時間、卓上型光治療器を用いて患者を高照度光に暴露した。患者は光療法器の照射面より1 mの距離で約3,000ルクスの照度を得られる。治療期間は1ヵ月とした。

3. 結果

健康老人、アルツハイマー型痴呆、脳梗塞性痴呆の代表例の1週間の活動・休止リズムと体温リズムを図1~3に示した。

二つの痴呆群では、1日の活動量は、徘徊などによりかなり多動傾向を示す症例(図2, 図3: 上段)から1日中動きの少ない症例(図4)までさまざまであった。体温リズムはアルツハイマー型痴呆患者では比較的よく保たれているが(図3)、脳梗塞性痴呆患者では不規則になる傾向が強い(図2, 図4)。

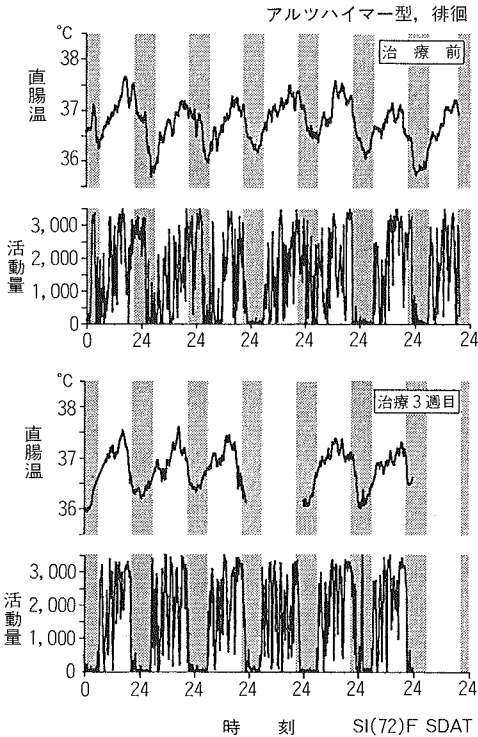


図3 症例S.I. (72歳女, アルツハイマー型痴呆)の体温と活動・休止リズムと高照度光療法の効果
 上段: 治療前, 活動・休止リズムは不規則であり夜間にも活動量が多い. しかし, 体温は夜間に低下し, 日中には上昇する規則的な概日リズムを示している.
 下段: 高照度光療法3週目の記録. 治療を毎朝定期的に行ったところ1週後位より夜間の徘徊が減少し, 夜間の睡眠時間が増加し, 活動・休止リズムが規則的になった.

活動・休止リズムの統計的解析では, 3群の間に1日の総活動量に有意差はみられなかったが, 夜間活動量については, 痴呆群は健康老人にくらべ多い傾向がみられた (図5). 特にアルツハイマー群では総活動量の増加は夜間活動の増加によるものであるが, 脳梗塞群では総活動量と夜間活動量の間には一定の関係はみられなかった (図5). アルツハイマー群では総活動量の増加した患者は痴呆がより重篤であった (図6).

体温リズムの統計的解析では, 振幅がアルツハイマー群では $0.47^{\circ}\text{C} (\pm 0.03 \text{ S.E.M.})$ と脳梗塞群 $0.38^{\circ}\text{C} (\pm 0.04 \text{ S.E.M.})$ にくらべ有意に高かった (図7).

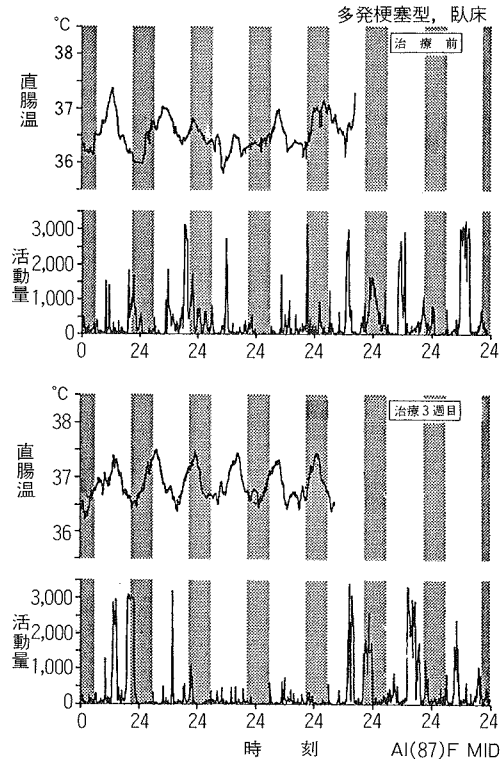


図4 症例A.I. (87歳女, 多発梗塞性痴呆)の体温と活動・休止リズムと高照度光療法の効果
 上段: 治療前, 患者は臥床していることが多く, 1日中活動量が少なく, 活動・休止リズムが不規則である. また, 体温リズムも不規則である.
 下段: 高照度光療法を施行したところ活動・休止リズムには大きな変化はみられなかったが, 体温リズムが規則的になった.

高照度光療法が徘徊などの異常行動と睡眠障害に有効であった代表例を示した. しかし, 1日の活動量が少なく, 同時に活動・休止リズムが傷害されているような症例では高照度光療法により活動・休止リズムの改善はみられなかったが, 体温リズムが規則的になっていた (図4).

4. 考 察

今回, 痴呆老年者の睡眠障害と異常行動について, 活動・休止リズムと体温リズムを指標として生体リズムを検索したところ, アルツハイマー群と脳梗塞群にそれぞれ次のような特徴的な所見が得られた. アルツハイマー群では夜間

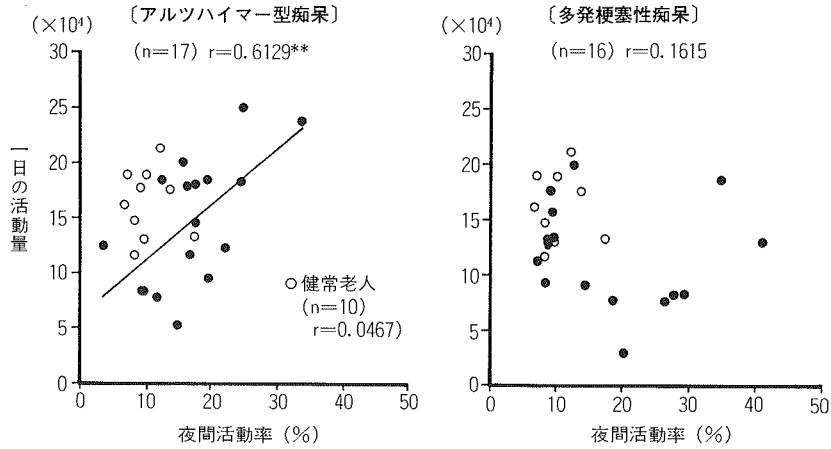


図5 1日の活動量と夜間活動率

アルツハイマー型痴呆患者では1日の活動量と夜間活動率との間に有意な相関がみられた。すなわち、1日の活動量の増加は夜間の活動量の増加によるものであり、活動・休止リズムの障害を示す。多発梗塞性痴呆では1日の活動量と夜間の活動率に一定の関係はない。

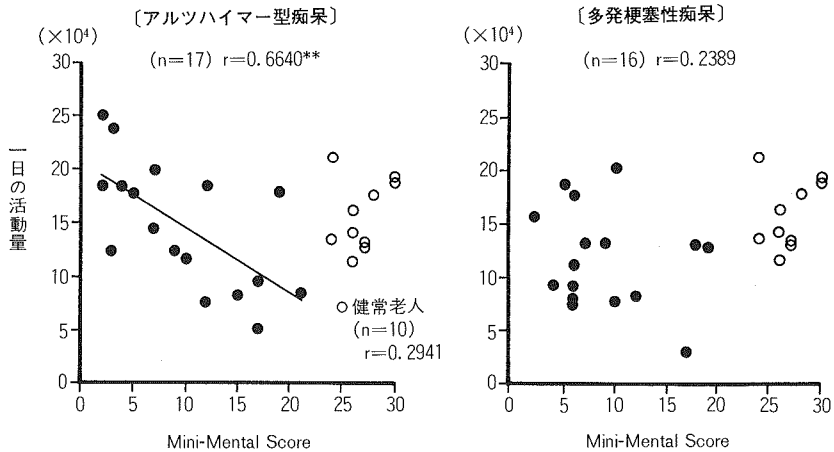


図6 1日の活動量と痴呆の程度

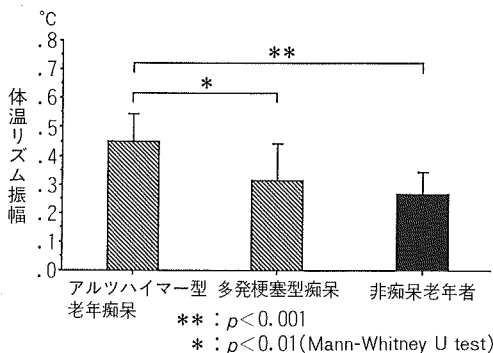


図7 痴呆群と健常老年者の体温リズム振幅

の活動量が増加して睡眠障害がみられ、睡眠・覚醒リズムが不規則になる。さらにこのような活動リズムの障害は痴呆の程度、すなわち病気の進行に関連している。しかし、体温リズムは保たれており、時計機構の行動リズムと体温リズムの乖離現象と考えられる。一方、脳梗塞型痴呆では活動・休止リズムと体温リズムはともに振幅が低くなっていく、すなわち昼夜の区別がなくなっていく方向へ変化し、これは痴呆の程度とは関連していなかった。これらのことから、二つの痴呆群の睡眠障害や異常行動の背景

には異なった生体時計機構の障害が考えられる。

これまでの神経病理学的研究からアルツハイマー型痴呆では生体時計と考えられている、視床下部にある視交叉上核に細胞数と容積の減少を主とする病変がみられることが報告されている⁹⁷⁾。このことからアルツハイマー型痴呆患者の睡眠・覚醒リズムの障害には生体時計の障害が直接的関与していることが示唆される。しかし、これまでに生体リズムと神経病理学的検索が同時に行われた報告はなく、今後の課題である。脳梗塞型痴呆では、脳梗塞は脳周辺のさまざまな部位にみられ、高度な場合にはこれら梗塞病変が視床下部の時計機構から大脳皮質への投射経路が遮断される。このために時計機能が傷害され、振幅として表現されることが考えられる。

痴呆老年者の睡眠・覚醒リズム障害や異常行動の背景にはこれまで述べたような時計機構の障害が考えられる。そこで治療法としては、この時計機構のうちの入力系すなわち外界の24時間を周期とする指標（同調因子）をとり入れ、生体時計に伝達する経路を調整する方法が考えられる。これを応用したものが、これまでに筆者らが社会的接触の強化として試みてきた社会的同調因子に関するものである¹¹⁹⁾。さらに高照度光療法は光同調因子を強化するものであり、最近では老人の睡眠障害をはじめとして、交代勤務者などの睡眠障害など生体リズムに関連した睡眠障害の治療に応用されるようになった⁸⁾⁻⁹⁾。光療法は確立されたものではなく、その効果発現機序の解明などは今後の課題である。このような時間生物学を応用した治療法は老年者の睡眠障害や異常行動の治療ばかりでなく、その予防にも役立つものと考えられる。

文 献

1) 大川匡子, 三島和夫, 菱川泰夫, ほか: 痴呆

老年者の睡眠・覚醒リズム. 臨床脳波 30 : 646-654, 1988

- 2) Okawa M, Mishima K, Hishikawa Y, Houzumi S, Hori H, Takahashi K : Circadian rhythm disorders in sleep-wakig and body temperature in elderly patients with dementia and their treatment. *Sleep* 14 : 478-485, 1991
- 3) 大川匡子: 加齢と生体リズム-痴呆老年者の睡眠リズム異常とその新しい治療-. *神経進歩* 36 : 1010-1032, 1992
- 4) 穂積 慧, 堀 浩, 大川匡子, 菱川泰夫: 老年期痴呆の生体リズムと光療法. *DEMEN-TIA* 4 : 333-342, 1990
- 5) 大川匡子, 三島和夫, 菱川泰夫, 穂積 慧, 堀 浩, 高橋清久: 痴呆老年者における睡眠・覚醒リズム障害に対する高照度光療法. *精神科治療学* 5 : 345-355, 1990
- 6) Swaab DF, Fliers E, Partiman TS : The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 342 : 37-44, 1985
- 7) Van Gool WA, Mirmiran M : Aging and circadian rhythms. In *Progress in Brain Research* (edited by Swabb DF, Fliers E, et al), Elsevier Science Publishers B.V., 1986, Vol 70, pp 255-277
- 8) Satlin A, Volicer L, Ross V, Herz L, Compbell S : Bright light treatment of Behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 149 : 1028-1032, 1992
- 9) Campbell S, Dawson D, Anderson M : Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J Am Geriatr Soc* 41 : 829-836, 1993
- 10) Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, Brown EN, Ronda JM, Kronaver R : Exposure to bright light and darkness to treat physiologic meladadaptation to night work. *N Engl J Med* 3221 : 253-1259, 1990

無症候性脳梗塞と痴呆

Neuropsychological Evaluation in Asymptomatic Brain Infarction

京都府立医科大学神経内科

中島 健二* (教授) 上田 祥博*
平川 誠* 八十島 講二*

京都府立医科大学医療技術短期大学部

浅野 弘明** (助教授)

蘇生会総合病院放射線科

津田 永明*** (理事長) 馬淵 順久*** (医長)

1. はじめに

無症候性脳梗塞は、狭義には脳卒中発作の既往がまったくないのにCTやMRIで脳梗塞がみられるもので、かつ神経学的にもその病変に起因する症状、症候が認められないものである。広義には脳血管障害があってもその責任病巣とは関係ない脳梗塞巣が認められるものをいう¹⁾²⁾。

しかし、本論文では狭義の定義に従って述べることにする。広義にすると症例が広がり過ぎ、焦点が定まらなくなるおそれがあること、本題の無症候性脳梗塞と痴呆という微妙な内容に始めから大きな影響を与えるからである。そ

して、本論文の趣旨を生かすために、ここでは神経心理学的症状の有無は問わずに症例を選択することにした。無症候性脳梗塞は文字通り無症候、無症状であるので脳の症状で医療機関を訪れることはない。そこで脳ドック受診者を対象に選ぶことにした。

2. 対象および方法

京都蘇生会総合病院の脳ドック受診者（以下、受診者）を対象にした。本研究の構成員（京都府立医大神経内科）の担当日に受診した全員を調査対象にした。各種の理学的検査、臨床検査のほかMRIとMRA検査が全例になさ

*Kenji NAKAJIMA, M.D. (Professor), Yoshihiro UEDA, M.D., Makoto HIRAKAWA, M.D. & Koji YASOJIMA, M.D.: Department of Neurology, Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto.

**Hiroaki ASANO, M.D.: Associate Professor, College of Medical Technology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto.

***Eimei TSUDA, M.D. (Chief Director) & Nobuhisa MABUCHI, M.D. (Chief): Department of Radiology, Soseikai General Hospital, Kyoto.

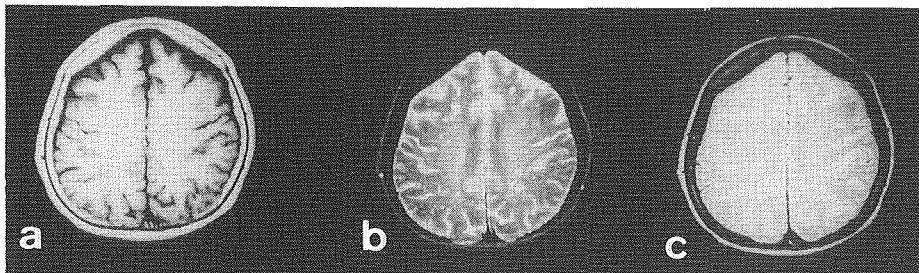


図1 ラクネ梗塞が皮質下、深部白質に多発している。T₂画像で high intensity spot としてもっともよくみることができる。同様にプロトン画像で T₂と同じ部位に high intensity spot が出現している (a: T₁画像, b: T₂画像, c: プロトン画像)。

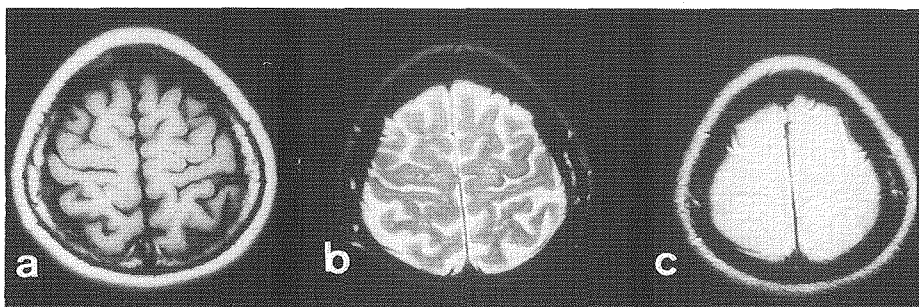


図2 血管周囲腔。T₂で high intensity, T₁で low intensity, プロトンで無所見である (a: T₁画像, b: T₂画像, c: プロトン画像)。

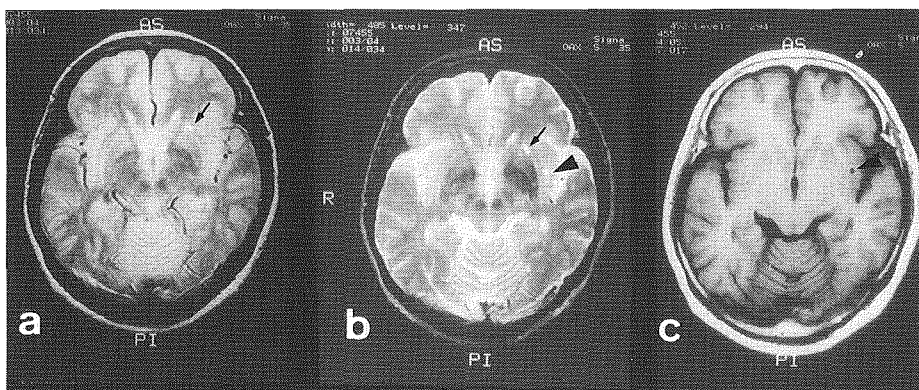


図3 ラクネ梗塞と血管周囲腔の混在 (↓はラクネ梗塞, ▼は血管周囲腔) (a: プロトン画像, b: T₂画像, c: T₁画像)

れているが、ここではMRIを脳病変の有無の検索に用いた。機種はGE Signa 1.5 Teslaである。これをスピネコー法で、T₁強調画像 (TR/TE=400/15 msec) を、ダブルエコー法でT₂強調画像 (TR/TE=2,500/90 msec) およびプロトン強調画像 (TR/TE=2,500/34 msec) を撮像した。水平断で5ミリスライス、2ミリギャップとした。ここでまず、T₂画像をチェックし high intensity であるスポットに注

目する。その部位につき T₁で low intensity または不鮮明であり、かつプロトン画像で high intensity であればそれは梗塞巣であると判定した。このように厳密にしたのは血管周囲腔 (*état criblé*) との鑑別をするためである^{1)~3)}。血管周囲腔であれば、T₂で high intensity, T₁で low intensity, プロトンで無所見である (図 1, 2, 3)。

受診者に対しては、問診表にあらかじめ記入

してもらうことでおおよその状態を把握したほか、神経学的な問診および神経学的診察を行った。さらに精神機能をチェックするために、Mini-Mental State Examination (MMS)、かな拾いテスト、および迷路テストを施行した。

MRI フィルムは神経心理学的検査結果をまったく知らされていない神経内科医2人が独立して読み、一致したものを所見として記載した。先に述べた *état criblé* を峻別し、これのみでは有所見とはしなかった。受診者の属性、教育歴、生活歴、MRI 所見の異常の有無、心理検査結果および臨床検査データは診察医、MRI 読影医とは独立した統計学者により統計学的に処理された。なお、過去に脳卒中の既往を有する者、神経心理検査のデータが不十分であったものなどは除外した。統計学的処理はカイ自乗検定、Wilcoxon test (順位和検定) および順位相関係数にて行った。

3. 結 果

対象者は149名、年齢分布は 53.7 ± 10.0 歳である。男女別では、男82名(55.0%)、女67名(45.0%)で、年齢はそれぞれ男 53.0 ± 9.9 、女 54.5 ± 10.2 と有意差はなかった。年齢分布は 53.7 ± 10.0 歳であるが、この内訳は、50～59歳が57人38.3%と一番多く、次いで40～49歳で45人30.2%、60～69歳が33人22.1%であった。

身長は平均値は男 166.1 ± 6.1 cm、女 153.5 ± 5.4 cmであった。体重の平均値は男 66.5 ± 9.9 kg、女 54.9 ± 10.0 kgであった。肥満度は(身長-100)×0.9を標準体重とし、それからの偏りで表わしたが、男の肥満度は+12.0%、女は+14.6%で、両者合わせてのへだたり度は+13.2%であった。教育歴は、小学校卒6名(4.3%)、中学校卒21名(15.0%)、高等学校(旧制中学を含む)卒64名(45.7%)、短大・専門学校卒18名(12.9%)、大学卒以上は29名(20.7%)であった。飲酒および喫煙の実態をできるだけ正確にみるため飲酒係数として、平均1日に換算してアルコール30mlを1単位とし、その値に飲酒期間を年単位で掛けたもの

表1

[MMS (点)]			
	有効データ	平均値	SD
男 性	82	28.48	2.001
女 性	67	28.22	2.341
40 未満	7	28.86	1.676
40～49	44	28.70	1.900
50～59	57	28.42	2.035
60～69	33	27.67	2.677
70 以上	7	28.57	2.149
全 体	148	28.36	2.158
[かな拾いテスト (個)]			
	有効データ	平均値	SD
男 性	79	28.94	11.035
女 性	65	31.06	11.612
40 未満	7	34.71	13.288
40～49	44	37.09	9.326
50～59	55	29.80	9.631
60～69	32	21.53	9.277
70 以上	6	17.00	5.215
全 体	144	29.90	11.309
[9：迷路テスト (秒)]			
	有効データ	平均値	SD
男 性	79	72.37	49.976
女 性	65	77.62	51.169
40 未満	7	45.00	28.425
40～49	44	58.80	43.798
50～59	55	70.87	46.051
60～69	32	105.94	55.834
70 以上	6	95.33	50.957
全 体	144	74.74	50.408

を飲酒係数とした。すなわちビール大瓶を毎晩2本30年間飲む者の飲酒係数は60である。同様に1日平均20本のたばこを30年間のみ続けた者の喫煙係数は600とした。飲酒係数の平均値は性別で極端に異なり、男 24.0 ± 31.7 、女 5.2 ± 18.1 であった。喫煙係数も同じく性による差がはっきりしており、男 218.0 ± 407.8 、女 51.6 ± 251.9 であった。

MMSは平均値が 28.4 ± 2.2 点(男 28.5 ± 2.0 、女 28.2 ± 2.3)であった。かな拾いテストは平均値は 29.9 ± 11.3 個(男 28.9 ± 11.0 、女 31.1 ± 11.6)であった。迷路テストは平均値が 74.7 ± 50.4 秒(男 72.4 ± 50.0 、女 77.6 ± 51.2)であった(表1)。

表 2

		性別		計
		男	女	
MRI	所見なし	33 40.2	17 25.4	50 33.6%
	所見あり	49 59.8	50 74.6	99 66.4%
計		82	67	149

カイ自乗検定. 非有意 ($p=0.056$)

MRI は、上記のような厳密な判定を行った結果、所見があると見做された者は約三分の二の 99 人 (66.4%)、所見なしが 50 人 (33.6%) であった。男女別では、所見ありは男 59.8% に対し、女 74.6% と女に多い傾向が認められたが、有意差はなかった ($p=0.056$) (表 2)。

以下、主として MRI 所見との関連を統計処理結果を交えて解説する。MRI での「所見あり」は、すべて神経学的には既往歴からも異常が認められなかった者から得られたのであるから、無症候性脳梗塞と同義語といえる。MRI で所見のない健康者と、所見のある「健康者」との間で、年齢、教育歴、肥満度、飲酒係数、喫煙係数に差があるか否かを調べた。

加齢はきわめて強く ($p=0.000$)、また、教育歴は強く ($p=0.023$)、MRI 所見と関連していた (Wilcoxon test)。すなわち、年をとればとるほど、ラクネを含む脳梗塞巣が生じ、また、就学年数が多いほど脳梗塞は少ないという結果であった。肥満度、飲酒係数、喫煙係数は MRI 上の異常の出現とは無関係であった。

次に MRI 所見の有無と心理検査値との関連を調べた。MMS の得点は、MRI 所見のない健康者と所見のある健康者との間でまったく関連がなかった ($p=0.867$)。かな拾いテストでの反応数の増加と、MRI の所見なしとの間には有意差としては認められなかったが、関連性を有する傾向がみられた ($p=0.091$)。迷路テストは有意差が認められた ($p=0.016$)。すなわち、ゴールにまで到達する時間と脳梗塞の間には関連性が認められた (表 3)。

心理検査と就学年数との間には強い相関が認められた。すなわち、MMS とかな拾いテストはともに正の相関係数を有し (+0.226 と +0.389)、有意性はそれぞれ 1% であった。就学年数が長いほど MMS、かな拾いテストで高得点を得ていることになる。逆に迷路テストも 1% の有意性を示したが、負の相関係数であって (-0.232)、教育年限が長いほど、ゴール到達時間が短くなる (表 4)。

脳ドック受診者の年齢と種々の個人データとの間の相関係数を求めた。就学年数 (教育歴)、身長、飲酒係数、喫煙係数、MMS、かな拾いテストはともに負の相関を示し、逆に迷路テスト、収縮期 (最高) 血圧、拡張期 (最低) 血圧は正の相関を呈した (表 5)。

4. 考 察

脳ドックにはほとんどが健康人でありながら、健康に不安を抱いて訪れる者が多い。特に脳卒中と痴呆症に関心を示すものが多い。

無症候性脳梗塞の「無症候」とは一体何を指

表 3 MRI 所見との関連 (順位検定)

項 目	有意性	確率	順位和統計量 (有効データ)			
			MRI 所見なし		MRI 所見あり	
*教育歴	5%	(0.0237)	2757.5	(50)	1742.5	(90)
*年 齢	1%	(0.0000)	2368.0	(50)	3582.0	(99)
肥 満 度		(0.2763)	2136.0	(50)	2664.0	(96)
飲酒係数		(0.1346)	2808.0	(50)	2142.0	(99)
喫煙係数		(0.1381)	2719.0	(50)	2231.0	(99)
MMS		(0.8671)	2489.0	(50)	2410.5	(98)
かな拾い		(0.0914)	2752.0	(50)	1948.0	(94)
*迷 路	5%	(0.0165)	1779.5	(50)	2920.5	(94)

[* = 有意性あり]

表4 就学年数（教育歴）と神経心理検査との関連（順位相関）

項目	相関係数	有効データ	有意性	確率
*MMS	0.266	(140)	1%	(0.001)
*かな拾い	0.389	(140)	1%	(0.000)
*迷路	-0.232	(140)	1%	(0.003)

[* = 有意性あり]

表5 年齢との関連（順位相関）

項目	相関係数	有効データ	有意性	確率
*教育歴	-0.401	(140)	1%	(0.000)
*身長	-0.265	(146)	1%	(0.001)
体重	-0.134	(146)		(0.053)
肥満度	0.078	(146)		(0.174)
*飲酒係数	-0.148	(149)	5%	(0.036)
*喫煙係数	-0.163	(149)	5%	(0.024)
*MMS	-0.174	(148)	5%	(0.017)
*かな拾い	-0.551	(144)	1%	(0.000)
*迷路	0.440	(144)	1%	(0.000)
*最高血圧	0.384	(149)	1%	(0.000)
*最低血圧	0.199	(149)	1%	(0.008)

[* = 有意性あり]

すのであろうか。厳密にはすべての神経徴候を欠く場合であらうが、一般的には身体症状、すなわち手足の運動障害、構音障害などが欠如していることを指し、精神心理学的症状の有無を無視することがある。精神心理学的症状は定量化しにくく、客観的に評価しにくいことにもよるのであろう。しかし筆者は、運動障害などの身体徴候のみならず、精神徴候、心理学的徴候もそれが病巣と関連づけられる場合には、当然、神経徴候として捉えるべきと考えている。すなわち、脳卒中患者のADLを論じる際に身体面の活動性のみ重点を置くのではなく、精神活動の多寡をも評価の対象にすべきであると同様である。

生体で脳病変を問題にする場合、病変の検索は画像診断によらなければならない。優れた画像診断法が確立するごとに、より多くの「無症候」性の患者が発見されることになる。MRIはCTとならび今や神経疾患の診断に欠かせないものになっている。特に脳内の微細な病態を知る上においてMRIは有力な機器である。しかし、MR特性を駆使して得た画像の解釈には慎重を要する。本論文で示した脳梗塞と血管周囲腔 (*état criblé*) の鑑別もその一つである。

血管周囲腔は T_1 、 T_2 およびプロトン強調画像の3者を超電導の高性能機器で、しかも薄いスライス幅で切らなければ鑑別は不可能である。図1、図2および図3に小梗塞例とそれと紛らわしい血管周囲腔および両者が混在した症例のMRI像を提示した。

MRIでみられた異常所見を本研究では一括して所見ありとしたが、本来は異常の程度、部位、広がり心理検査の結果との関連、各種危険因子との関連を検討すべきである。しかし、今回は分析可能なサンプル数が約150と少なかったため、MRIで所見あり、なしに分けるとどめた。今後も調査を続け、まとまった数値に達した時点で再度分析を行う予定である。無症候性脳梗塞が医学的あるいは社会的に問題とされるのは、これが脳卒中に発展する危険性を有するからとされているだけではなく⁹⁾、もう一つの問題として、これが痴呆症の予備群になるのではないかと予測があるからであろう。

MMSは1975年にFolsteinにより作成された簡易精神状態検査法である。欧米だけでなく広くわが国でも使用され、外来診察あるいはベッドサイドでもわずかな時間で痴呆の有無とその程度が判定できるとの評価を得ている。満点

は30点である。彼によれば、正常者の平均点は27.6点であり、痴呆が疑われるポイント、すなわちcut off pointは23/24である。痴呆患者のそれは平均9.7点である。水谷⁷⁾らは、24点以上を家庭生活に支障はないが、脳の働きが衰え始め、社会生活に支障が出始める「前痴呆」、23点から16点までを想起、計算力、見当職、記憶力に軽い障害があり家庭生活に一部支障がある「軽症痴呆」、15点以下は家庭生活で介助を要する「顕性痴呆」に分けている。

しかし、今回の調査による脳ドック受診者のMMSは、最小16点、最大は満点の30点であったが、この16点はわずかに1人で、次に点数の低い者は22点が1人、次いで23点が2人、あとは29、30点に集中した。得点を横軸、人数を縦軸に取ると、負の歪みが認められた。平均点は 28.4 ± 2.2 ときわめて高得点であった。したがって、MMSは今日、簡便な痴呆の判定法として用いられてはいるが、無症候性脳梗塞の評価には不向きである。

かな拾いテストは得点の分散が左右対称に近かった。この検査がかなり鋭敏であることがわかる。金子⁹⁾によれば、痴呆の早期にはまだ脳の後半部の機能である計算、知識、言語機能、構成能には低下はみられず、創造性、推理、機転、記憶、感動、意欲などの前頭前野機能が低下する。このテストは複雑なプログラミングを要する行為に注意を集中しながら、主命題を忘れずにいかにテキパキと遂行し続け得るかという前頭前野の機能を見ることであるとしている。

正常者の年齢群別かなひろいテスト成績を金子⁹⁾は呈示しているが、20歳台では平均得点は44.1点であり、以下、30歳台42.4点と10歳ごとに36.6点、31.9点と減少し、70歳台では22.4点、80歳台19.2点となる。しかし、ここにあげた、いわゆる正常者は現在健康に暮らしている人達ということであって、脳内に何の異常も有していないという保証はない。

脳ドック受診者で、このテストのひとりひとりの遂行状況を観察すると、まず施行の趣旨を理解すること、「あ、い、う、え、お」の母音を憶えること、与えられた文章の意味を把握

し、記憶しながら読み取ること、それらの行為のなかで常に母音を見つけ出すこと、そして、これらの事象を繰り返すことなど、実に複雑な課題を要求していることがわかる。MRIで所見のなかった群の方にかな拾いテストの反応数が多い傾向がみられたが、さらに症例が増えた時点でどうなるかをみたい。迷路テストも検査の操作自体は簡単であるが、やはりいくつかの課題を記憶にとどめつつ遂行しなければならない。この検査自体あまり行われてはおらず、まだ解釈も確立したものがないようである。今回はスタート地点からゴールまで規定を守って到達しえた時間だけを検討した。しかし、この課題は単に時間だけで評価し得るものではなく、間違った反応をした誤反応数（その率）、あるいはゴールに到達できなかったが途中までの反応は正しかったとするならば、それまでの正反応数（その率）も考慮した評価基準を設定すべきであろう。今回は時間内（180秒）に遂行しえなかったものはすべて180秒の群に入れたので、そこに至るまでの重み付けはなされなかった。

5. 結 論

無症候性脳梗塞の病態を明らかにする一助として研究を行った。脳ドックを受診した、現在も過去においても脳卒中のない人を対象にした。脳MRIを詳細にチェックし、脳梗塞の認められない群と無症候性脳梗塞群（以下、両群）とに分け、各種データを統計学的に検討した。その結果、次のような事実が得られた。

1) 無症候性脳梗塞の微細な脳病変を判定するためには、MRIの T_1 、 T_2 強調画像およびプロトン画像が不可欠である。この3者を組み合わせて検討しなければ、血管周囲腔との鑑別が不可能な症例もある。

2) 両群間で関連する因子は、年齢、収縮期血圧、拡張期血圧（以上1%有意、いずれも無症候性脳梗塞群で高値）、教育歴、赤血球数（以上5%有意、いずれも脳梗塞のない群で高値）、血清総コレステロール値、LDL値（以上5%有意、いずれも無症候性脳梗塞群で高値）であった。

次に脳ドック受診者を対象に無症候性脳梗塞の神経心理に及ぼす影響を検討した。

3) Mini-Mental State Examinationは両群とも高得点であり、群間で有意差はない。

4) かな拾いテストにおける正答数は両群間で有意差はなかったが、脳梗塞のない群に正答数が多い傾向が認められた。

5) 迷路テストでは有意差が認められた。すなわち無症候性脳梗塞群は問題処理に時間を要した。

文 献

- 1) Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC: Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* **19**: 955-957, 1988
- 2) 藤島正敏: 無症候性脳血管障害. *内科* **66**: 460-465, 1990
- 3) Jungreis CA, Kanal E, Hirsch W, Martinez AJ, Moossy J: Normal perivascular spaces mimicking lacunar infarction: MR imaging. *Radiology* **169**: 101-104, 1988
- 4) Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA: Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. (2) Postmortem pathological correlations. *Stroke* **17**: 1090-1097, 1989
- 5) 佐々木真理, 玉川芳春: MRにて海馬内に認められる微小高信号: dilated residual cavity of hippocampal sulcus. *臨床神経* **32**: 782-783, 1992
- 6) Kobayasi S, Okada K & Yamada K: Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factor. *Stroke* **122**: 1379-1383, 1991
- 7) 水谷信子, 高槻絹子, 岡村佳子: 早期老人性痴呆の出現頻度と検診のシステム化. *日本医事新報 No.3442*: 43-47, 1990
- 8) 金子満雄: 前頭葉機能と脳血管性痴呆. *老年期痴呆* **6**(10): 41-46, 1992
- 9) 金子満雄: 痴呆診断のためのスクリーニングテスト. *老年期痴呆* **5**(10): 41-48, 1991

老年期のうつ病と痴呆

Senile Depression and Senile Dementia

東北大学医学部精神医学教室/教授

佐藤 光源*

1. はじめに

近年、精神医学領域でも老人患者が増加し、痴呆性疾患鑑別センターが各地に開設されるなど、老年痴呆とその周辺の疾患をめぐる医療の重要性が増している。

こうした状況のなかで、老年痴呆のうつ状態かうつ病の痴呆状態なのか鑑別しにくい症例が少なくない。その疾病論的な位置づけや鑑別診断は、治療や予後予測だけでなく、患者の処遇を考える上で重要である。この一群の患者に焦点をあてて、まだ必ずしも明確でない疾病概念を整理し、老年期のうつ病と痴呆の両者が共有する認知障害の生物学的基礎をとりあげてみたい。

2. 代表症例：79歳、女性（本文では割愛）

本症例は3回のエピソードを示し、初回は老年期うつ病の典型、2回目は慢性硬膜下血腫によるうつ状態、3回目は痴呆状態であった。いずれも寛解し可逆性であった点で、いわゆる“偽痴呆”と考えられた。

3. “偽痴呆”概念の混乱

このような症例はすでに19世紀から *vesanic dementia* あるいは *melancholic dementia*

という用語で記載されていたが、やがて *Pseudodemenz* (Wernicke) という概念に置き換えられた (Bleuler E)¹⁾。Wernicke はそれを“自己暗示性の慢性ヒステリー状態”とし、Bonhoeffer²⁾ のいう *psychogener Pseudodemenz* も Binswanger & Siemerling の教科書³⁾ では明確にヒステリー系列に位置づけられ、Bumke の教科書⁴⁾ でも *Pseudodemenz* は *Gangersyndrom* と同義と記載されている。つまり、メランコリー性痴呆と呼ばれた一群は心因性、ヒステリー性を意味する *Pseudodemenz* に包括されたまま、その後の神経学的検討は消極的なものになったように見受けられる。

一方、経過をみているうちに回復する、痴呆様の認知障害をもつ患者は依然として問題視され、1970年代には *Pseudodemenz* をヒステリーとする概念とは別に、*pseudodementia* を可逆性の痴呆性障害 (*reversible dementing disorders*) とする概念をもって“偽痴呆”とする見解が提唱されるようになった。Wells⁵⁾ はその特徴として、急性発症、急速な進行、精神病の既往が比較的多いこと、抑うつ感情以外の感情にも障害が及ぶこと、物忘れや計算力の低下などの認知障害に関係した訴えを執拗かつ詳細に訴える訴え方、*near-miss answer* よりも *don't*

*Mitsumoto SATO, M.D.: Professor, Department of Psychiatry, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

表1 Major depression (DSM-III-R, 1987)

うつ病患者が記憶障害, 思考と注意集中の困難, 知的能力の減弱を訴え, 神経心理学的検査成績が下がることがある. これを pseudodementia, または “the dementia syndrome of depression” という. 気分障害が基底にある中枢神経系の形態異常による障害を露呈させ, 痴呆の臨床像を生じる. 器質因が不明な場合には, 痴呆はうつ病による二次的な症状と診断する

老年期うつ病

うつ病のいくつかの症状: 失見当, 記憶低下, 注意散漫などが痴呆を示唆し, 関心や喜びの喪失が無欲, 注意障害, 不注意にみえることがある. 痴呆とうつ病性偽痴呆の鑑別は困難である

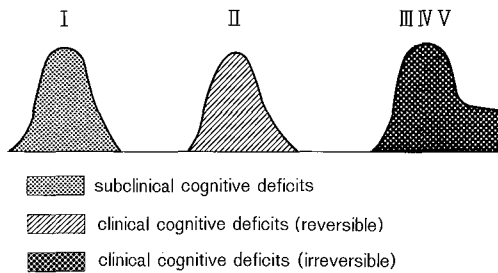


図1 認知障害からみた類型

know answer が多いこと, 行動の多様性が保たれていること, 注意集中ができることを指摘している。その後, 「器質性の認知障害で, しかも完全寛解するもの」を Emery は pseudodementia と呼んでいる⁹⁾。しかし, この規定での pseudodementia も, その多くはうつ病圏のものかせん妄であり⁷⁾, 単一の疾患単位で構成されるとは考えられていない。

いずれにせよ, 偽痴呆という用語がヒステリー, 可逆性の痴呆, depressive dementia という異なった概念で使われている現状は問題で, 今後の病態解明のためにも, むしろ可逆性の痴呆症候群とするにとどめる考え方が妥当なように思われる。

4. うつ病の認知障害

DSM-III-R 診断基準⁹⁾にあるように, うつ病患者が記憶障害, 思考と注意集中の困難, 知的能力の減弱を訴え, 実際に神経心理学的な検査成績が下がることがある。同診断基準ではこれを偽痴呆またはうつ病の痴呆症候群と呼んでいる。それはうつ病が基底にある中枢神経系の異

表2 Dementia spectrum of depression

- I. Depression without DD
- II. Depressive dementia (DD)
- III. Dementia without depression
- IV. Depression of dementia
- V. Co-occurrence of dementia and depression

(Emery & Oxman, 1992)

常を露呈させるために起こるとし, 器質因が不明な場合の痴呆をうつ病の二次的な症状としている。ここでいう pseudodementia は可逆性の痴呆様状態であろうが, 器質因がない場合だけをうつ病性痴呆とする規定は実際的ではない。臨床場面では, 小梗塞や白質病変を示唆する MRI 異常を伴うものが多く, それが生理的な老化なのか, うつ病と認知障害に共通した器質因なのか判然としない症例が少なくない。

また, 老年痴呆のうつ状態を depression と呼んでよいのかという議論もある。現在改訂作業が進められている DSM-IV の試案⁹⁾では, major depression を depressive disorder, 老年痴呆のうつ状態を depressive mood として区別し, depression という疾患単位を厳密にする作業が進められている。

このように, うつ病と痴呆を問題にする際, うつ病 depression の概念も検討の余地を残している。

5. Reversible dementing disorders (RDD)

上述したように, うつ病と痴呆はなお疾病概念の曖昧さを残している。そこで, ここではうつ状態を伴う RDD に焦点をあててみたい。そ

表3 老年うつ病の覚醒時脳波

	Control (n=61)	Demented (35)	Mixed-DEM (23)	Mixed-DEP (10)	Depressed (23)
正常	77	31	35	80	70 (%)
異常	軽度	17	31	30	20
	中度	5	37	26	0
	重度	0	0	9	0
後頭部Hz	9.7	9.2	8.5	8.9	9.2

(Brenner RP, 1989)

表4 老年期うつ病の睡眠脳波

	Control (n=77)	Depressed (67)	Demented (49)	Mixed (42)
I-NREM (%)	1.8	2.4	>	13.5
NREM (%)	78.8	73.1		68.6
REM (%)	19.3	24.0	<	17.8
REM latency	59.5	23.7	<	40.3
REM activity	98.3	124.6	>	87.2
REM density	1.4	1.6	>	1.4
REM intensity	0.26	0.40	>	0.25
First REM	min	18.4	23.1	>
	activity	22.9	41.2	<
	density	1.2	1.7	>

I-NREN : stage 2 except for the absence of spindle and K-complex. (Reynolds III CF, 1988)

の一群がやがてアルツハイマー型痴呆 (SDAT) に移行するという長期経過の追跡研究成果も報告⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾されている。

ここでは、認知障害をうつ病の部分症例で可逆性のもの、うつ状態・痴呆様状態が混在し可逆性のもの、非可逆性の痴呆状態の三つ (図1) に分けて、当精神科で追跡中の代表症例を提示した。なお、Emeryらの5類型 (表2) は図1のように位置づけられる (症例の提示については紙数の関係で省略)。

このように、うつ状態・痴呆様状態が混在した病像にも、完全寛解するもの、軽快するが認知障害が残遺するもの、非可逆性痴呆に移行するものの3型がある。今後、多数例で各病態の病態生理を鑑別できる所見を明らかにする必要がある。

6. うつ病と老年期うつ病の生理学的基礎

脳波所見は表3, 4のようで、覚醒時と睡眠時脳波のいずれも、うつ病, うつ状態と痴呆様状態の合併, 痴呆の順に異常の頻度が増してい

る。REM抑制に関わる神経機構や脳の活動水準の異常が示唆されている。

脳の機能画像所見では、大脳皮質の血流低下、とくに側頭葉、前頭葉、頭頂葉における低下が報告されている (表5-①, ②), 老年うつ病の局所脳血流では、両側半球の低下が目立ち、健常者とSDATの中間に位置している (表6)。しかし、うつ病とうつ状態・痴呆様状態の混在病像との比較では、まだ一定の所見は得られていない。

脳の形態画像と死後脳の検索では、前頭葉の体積の減少、細胞脱落、5HT_{1A}受容体の減少と脳室周囲白質の異常信号域が報告され、Coffeyら¹²⁾は、深部白質のhyperintensityが多いことを指摘している (表7)。

このように高齢者のうつ病では、睡眠障害、広汎な大脳皮質の脳血流の低下、前頭葉と脳室周囲の深部白質の異常所見が報告されており、うつ病によって痴呆様症状が顕在化しやすいという見解が支持されている。

表 5-① うつ病の機能画像所見

大脳皮質血流・グルコース代謝			
正常	{	¹⁸ F-FDG PET (Buchsbaum MS, 1984) (Baxter LR, 1985) (Baxter LR, 1987)	
正常		{	³² Xenon 133 (Gustafson L, 1980) (Gur RE, 1984) (Goldstein PC, 1985) (Silfverskiold P, 1989)
低下			{
左右半球非対称			
正常		¹⁸ F-FDG PET (Baxter LR, 1985)	
左半球：低下		³² Xenon 133 (Mathew RJ, 1980)	

表 5-② うつ病の局所脳変化

尾状態：低下	{	¹⁸ F-FDG PET (Baxter LR, 1985) ^{99m} Tc-exametazime (Curran SM, 1993)
側頭葉：低下		{
前頭葉：低下	{	
前頭頂葉：低下		

表 6 老年うつ病の局所脳血流低下

		対照	うつ病	Alzheimer病
左	前頭葉	8% (n=12)	33% (n=18)	86% (n=14)
	側頭葉	25	44	57
	頭頂葉	8	44	71
	後頭葉	0	28	43
	右	前頭葉	8	39
	側頭葉	17	50	57
	頭頂葉	8	44	57
	後頭葉	0	28	27

(Updhyaya AK, 1990)

7. まとめ

老年期の痴呆とうつ病との関係について、うつ状態を伴う可逆性・非可逆性の認知障害という視点から検討した。うつ状態と痴呆様状態の混在する一群が問題で、その疾病概念が必ずしも明確でない現状にふれ、とくに偽痴呆という用語はその概念が混乱している現状ではひとま

ず廃止し、さらにうつ病、うつ状態という用語の使い方も見直す必要があることを指摘した。今後、ここで述べた3類型について、SPECTなど非侵襲脳検査法を応用した長期追跡研究が必要であろう。各類型の認知障害の生物学的基礎を明らかにして、治療と処遇を改善させなければならない。

表7 老年期うつ病の脳形態変化

<ul style="list-style-type: none"> ・前頭葉：体積減少 (Dolan RJ, 1986 ; Coffey CE, 1993) 細胞脱落, 5HT 1A受容体の減少 (Bowen, 1989) ・側頭葉, 扁桃核・海馬：不変 (Jonstone EC, 1989 他) ・大脳半球の左右差：不変 (Coffey CE, 1990, 1993 他) ・基底核異常：(McHugh PR, 1989 ; Rabins PV, 1991 他) ・大脳皮質萎縮：なし (Jacoby RJ, 1989 ; Coffey CE, 1993 他) 脳溝拡大 (Dolan RJ, 1986 ; Rabins PV, 1991 他) ・脳室拡大：(Jacoby RJ, 1980 ; Alexopoulos GS, 1992 他) なし (Andresen NC, 1990 ; Hauser P, 1991, 1993 他) ・脳室周囲白質の信号域 (MRI) : Zubencko GS, 1990 ; Rabins PV, 1991 ; Lesser IM, 1991 ; Coffey CE, 1989, 1990, 1993

引用文献

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Bleuler E : <i>Textbook of Psychiatry</i>. McMillan, New York, 1934 2) Bumke O : <i>Handbuch der Gesteskrankheiten</i>. S 125, Verlag von Julius Springer, Berlin, 1928 3) Bonhoeffer S : Wie weit kommen psychogene Krankheitszustaende und Krankheitsprozesse vor, die nicht der Hysterie zuzurechnen sind? <i>Allg Z Psychaitr</i> 68 : S. 500, 1911 4) Binswanger O, Siemerling E : <i>Lehrbuch der Psychiatrie</i>. S 358, Verlag von Gustav Fischer, Jena, 1920 5) Wells C E : Pseudodementia. <i>Am J Psychiatry</i> 136 : 895-900, 1979 6) Emery VO, Oxman TE : Update on the dementia spectrum of depression. <i>Am J Psychiatry</i> 149 : 305-317, 1992 7) Bulbena A, Berrios CE : Pseudodementia : facts and figures. <i>Br J Psychiatry</i> | <p>148 : 87-94, 1986</p> <ol style="list-style-type: none"> 8) American Psychiatric Association : <i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised</i>. Washington DC, 1987 9) American Psychiatric Association : <i>DSM-IV Draft Criteria</i>. Washington DC, 1993 10) Rabins PV, Merchant A, Nestadt G : Criteria for diagnosing reversible dementia caused by depression : validation by 2-year follow-up. <i>Br J Psychiatry</i> 144 : 488-492, 1984 11) Alexopoulos GS, Young RC, Lieberman KW, Shamoian CA : Platelet MAO activity in geriatric patients with depression and dementia. <i>Am J Psychiatry</i> 144 : 1480-1483, 1987 12) Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, et al : Quantitative cerebral anatomy in depression. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 50 : 7-16, 1993 |
|---|---|

第7回中部老年期痴呆研究会

The 7th Annual Meeting of the Chubu
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

祖父江逸郎
Itsuro SOBUE, M.D.

山口 成良
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.

長谷川恒雄
Tsuneo HASEGAWA, M.D.

井形 昭弘
Akihiro IGATA, M.D.

世話人
Organizers

安藤 一也
Kazuya ANDO, M.D.

伊藤 栄一
Eiichi ITOH, M.D.

太田 龍朗
Tatsuro OHTA, M.D.

大原 貢
Mitsugi ŌHARA, M.D.

葛原 茂樹
Shigeki KUZUHARA, M.D.

倉知 正佳
Masayoshi KURACHI, M.D.

高久 晃
Akira TAKAKU, M.D.

高守 正治
Masaharu TAKAMORI, M.D.

永井 肇
Hajime NAGAI, M.D.

濱中 淑彦
Toshihiko HAMANAKA, M.D.

満間 照典
Terunori MITSUMA, M.D.

山下 純宏
Junko YAMASHITA, M.D.

山本 纈子
Hiroko YAMAMOTO, M.D.

伊崎 公德
Kiminori ISAKI, M.D.

植村 研一
Kenichi UEMURA, M.D.

大原健士郎
Kenshiro OHARA, M.D.

笠原 嘉
Yomishi KASAHARA, M.D.

葛谷 文男
Fumio KUZUYA, M.D.

杉田虔一郎
Kenichiro SUGITA, M.D.

高橋 昭
Akira TAKAHASHI, M.D.

鳥居 方策
Hosaku TORII, M.D.

野村 純一
Junichi NOMURA, M.D.

廣瀬源二郎
Genjiro HIROSE, M.D.

柳澤 信夫
Nobuo YANAGISAWA, M.D.

山田 弘
Hiromu YAMADA, M.D.

和賀 志郎
Shiro WAGA, M.D.

事務局
Secretariat

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

(敬称略 五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 高久 晃 (富山医科薬科大学医学部脳神経外科 教授)
- 演 題 1 座長 葛谷文男 (中津川市民病院 院長)
**アルツハイマー病における
 分子生物学的アプローチ** 71
 遠藤英俊 (国立療養所中部病院内科 医長)
- 演 題 2 座長 太田龍朗 (名古屋大学医学部精神科 教授)
**非定型痴呆—Non-Alzheimer Non-Pick Dementia
 with Fahr's Syndromeについて—** 73
 柴山 漢人 (名古屋大学医学部精神科 講師)
- 演 題 3 座長 野村純一 (三重大学医学部精神神経科 教授)
痴呆の簡易神経心理学的検査 83
 倉知正佳 (富山医科薬科大学医学部神経科精神科 教授)
- 特別講演 1 座長 山口成良 (金沢大学医学部神経科精神科 教授)
アルツハイマー型痴呆の評価と最近の治療 86
 本間 昭 (東京都老人総合研究所精神医学部門 研究室長)
- 特別講演 2 座長 祖父江逸郎 (愛知医科大学 学長)
脳血管障害における知的機能低下に関与する要因 ... 90
 山口 武典 (国立循環器病センター内科脳血管部門 部長)
- 閉会の挨拶 祖父江逸郎 (愛知医科大学 学長)

第7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5年10月16日(土) 午後2時40分～午後6時26分

会 場 名鉄ニューグランドホテル 7階 扇の間

□ Program □

- Opening Remarks Akira TAKAKU, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Faculty of Medicine, Toyama Medical and
Pharmaceutical University
- Lecture 1 Chairperson Fumio KUZUYA, M.D.
Director, Nakatsugawa Municipal General Hospital
- Molecular Neurobiological Approach to
Alzheimer's Disease** 71
- Hidetoshi ENDO, M.D.
Medical Chief, Department of Internal Medicine
National Chubu Hospital
- Lecture 2 Chairperson Tatsuro OHTA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Nagoya University School of Medicine
- Some Remarks on Non-Alzheimer Non-Pick
Dementia with Fahr's Syndrome** 73
- Hiroto SHIBAYAMA, M.D.
Assistant Professor, Department of Psychiatry
Nagoya University School of Medicine
- Lecture 3 Chairperson Junichi NOMURA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Mie University Faculty of Medicine
- Mini-Dementia Scale** 83
- Masayoshi KURACHI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Faculty of Medicine, Toyama Medical and
Pharmaceutical University
- Special Lecture 1 Chairperson Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Kanazawa University School of Medicine
- Recent Pharmacotherapy and Assessment
in Alzheimer Type Dementia** 86
- Akira HOMMA, M.D.
Head, Department of Psychiatry
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
- Special Lecture 2 Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University
- Clinical Determinants for Cognitive
Impairment in Stroke Patients** 90
- Takenori YAMAGUCHI, M.D.
Director, Cerebrovascular Division
National Cardiovascular Center
- Closing Remarks Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University

The 7th 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: 14:40~18:26, October 16th, 1993
Place: Ohgi Room, Meitetsu New Grand Hotel

アルツハイマー病における 分子生物学的アプローチ

Molecular Neurobiological Approach to Alzheimer's Disease

国立療養所中部病院内科/医長

遠藤 英俊*

1. 緒言

アルツハイマー型痴呆は1980年代の後半の分子生物学の発展に伴いこの分野の研究が飛躍的に発展をし、今もその流れが続いており、新しい知見が続々と出てきている。今回、細胞骨格蛋白のニューロフィラメント (NF) に関するわれわれが行った研究について報告し、最後にアルツハイマー病に関する分子遺伝学研究の現状について説明を行い、今後の研究の方向について言及したい。

アルツハイマー病については種々の神経ペプチドや神経伝達物質の異常が報告されている。細胞骨格蛋白の一つであるNFは分子量の大きさによってNFL, NFM, NFHの三つサブユニットに分けられ、それぞれ機能が異なっているが、アルツハイマー病におけるNFの蛋白、分子レベルの変化について検討した。

2. 方法

アルツハイマー型痴呆患者5名、痴呆のない対象群の側頭葉を用いた。検体は -80°C に保存した後、RNAを抽出した。10 μg のRNAを用いNorthern Blot法によりNFL, NFM, NFH, HistoneのcDNAとアイソトープをハイブリダイズしmRNAレベルについて検討し

た¹⁾⁻³⁾。

3. 結果

アルツハイマー病脳においては、NFL, NFMのmRNAが対象群に比べそれぞれ73%, 90%の著明な減少を認めた(図1)。一方、NFMの蛋白レベルでは増加していた。NFHにおいてはアルツハイマー病脳と対照群との間でmRNA, 蛋白レベルとも有意な差は認められなかった。

4. 結論

アルツハイマー病の分子レベルの研究はヒト $\beta/\text{A}4$ 蛋白遺伝子を持つトランスジェニックマウスをつくること、細胞に $\beta/\text{A}4$ 蛋白遺伝子を注入するトランスフェクションを用いる方法などがある。臨床では遺伝子分析、診断を行うことが研究の主流である。研究アプローチについてはimmunocyto chemistryは細胞免疫を利用し抗体を用いた研究、Northern Blot法は患者の脳やリンパ球を用いてRNAをとり出し、電気泳動を行い大きさによって解析を行う方法、PCR法はRNAやDNAを増幅し解析を行う方法、*in situ* hybridizationはDNAの細胞内分布を調べる方法などがある。

*Hidetoshi ENDO, M.D.: Medical Chief, Department of Internal Medicine, National Chubu Hospital, Ohbu.

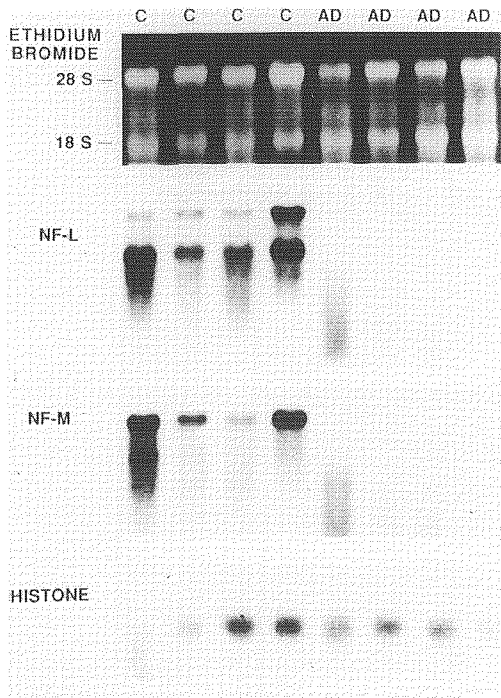


図 1

研究対象としては、アルツハイマー病の脳はむろんのこと、対照となる痴呆のない脳を入手することが重要である。日本ではアルツハイマー病の brain bank が稼働していないので脳を入手することが難しい。他に $\beta/A4$ 蛋白、リン酸化タウ蛋白や神経細胞成長因子、神経細胞成長阻害因子、神経細胞骨格蛋白などを用いることでアルツハイマー病の解明を行うアプローチの方法がある。

臨床に近い分野ではアルツハイマー病における遺伝子異常を探索するアプローチの方法がある。早期発症型家族性アルツハイマー病において、APP 遺伝子は第 21 染色体長腕にあり、 $\beta/A4$ 蛋白遺伝子の点突然変異が報告されている、現在では 12 種以上の異常が報告されてい

る。さらに最近では、連鎖解析による分子遺伝学研究が行われており、早期発症型家族性アルツハイマー病は第 14 染色体に連鎖を認めたマーカーがみつけれられている⁴⁾。また、晩期発症型家族性アルツハイマー型痴呆では第 19 染色体の長腕に連鎖が報告されており、特にその近傍にあるアポ蛋白 E の異常が報告され、日本でも追試され始めている。すなわち、アポ E 4 のアイソフォームをもつ頻度がアルツハイマー病において増加している。

5. 結 語

アルツハイマー病においてはアセチルコリンをはじめ種々の異常が指摘されている。細胞骨格蛋白のニューロフィラメントも例外でなく、何らかの障害の存在が示唆された。

文 献

- 1) Julien JP, Grosreid F, Yazdanbaksh K, et al: The structure of a human neurofilament gene (NF-L): A unique exon-intron organization in the intermediate filament gene family. *Biochim Biophys Acta* **909**: 10-20, 1987
- 2) Meyers MW, Iazzarini RA, Lee RMY, et al: The human mid-size neurofilament subunit: a repeated protein sequence and the relationship of its gene to the intermediate filament gene family. *EMBO J* **6**: 1617-1626, 1987
- 3) Lees JF, Shneidman PS, Skuntz SF, et al: The structure and organization of the human heavy neurofilament subunits (NF-H) and the gene coding it. *EMBO J* **7**: 1947-1955, 1988
- 4) 成瀬 聡, 辻 省次, 宮武 正: 家族性アルツハイマー病. *神経疾患の分子医学* (辻省次・編), 羊土社, 東京, 1993, pp 73-85

非定型痴呆

—Non-Alzheimer Non-Pick Dementia with Fahr's Syndromeについて—

Some Remarks on Non-Alzheimer Non-Pick Dementia with Fahr's Syndrome

名古屋大学医学部精神医学教室/講師

柴山 漠人*

1. はじめに

最近、Alzheimer病ともPick病とも診断できない一群の疾患の存在が学界で注目されている。この疾患は最初、1965年に安藤らによって学会報告されているが、その後、Tariska(1970)によって詳しい病理所見が報告され、現在までに16例の症例が報告されている。

われわれは、1990年に京都で開催された国際神経病理学会で5症例をまとめて報告し、これらを“Non-Alzheimer Non-Pick Dementia with Fahr's Syndrome”(NANPDF)と呼ぶことを提唱した。

1992年に小阪は“Diffuse Cortical Neurofibrillary Tangle Disease with Calcification”(DCNTDC)と呼ぶことを提唱している。

2. 症例のまとめ

- (1)自験例の臨床像(表1)。
- (2)自験例の神経病理所見(表2)。
- (3)文献例(表3)。

3. 考 察

まず、われわれの症例に共通した臨床像としては、Alzheimer病(以下、A病と略す)とPick病(以下、P病と略す)の症状の部分的

に混じり合ったものであった(表4)。A病は、臨床症状としては、記憶障害、見当識障害、失語、失行、失認、語間代、てんかん発作、ミオクロームス、筋緊張亢進などがあり、末期には、重篤な精神荒廃となる。この他、無欲様、自発性減退、不穏、幻覚、妄想、錯乱なども稀ではない。

P病は、集中力困難、妄想、幻覚、不穏(落ち着きのなさ)、早期の病識欠如、早期の脱抑制、易怒性、人格変化、思考怠惰、奇異または反社会的行為、滞続言語または行為、緘黙、歩行障害などの臨床症状があり、末期には重篤な精神荒廃(痴呆)状態となる。

一方われわれの症例は、早期の記憶障害、見当識障害、着衣失行、失認、失語、保続症などの症状があり、A病を疑わせ、また、同時に人格変化、易怒性、早期の脱抑制、奇異または反社会的行動、滞続言語または行為、思考怠惰、口唇傾向などの症状はP病を疑わせた。それゆえに臨床診断は困難であった(表4)。

さらに、Fahr症状群の症状も重なっている可能性も考えられた。Fahr症状群は、臨床的には知的障害(痴呆または精神遅滞)、人格変化、てんかん発作、錐体外路症状、小脳症状、テタニー、白内障、構音障害などの症状がある

*Hiroto SHIBAYAMA, M.D.: Assistant Professor, Department of Psychiatry, Nagoya University School of Medicine, Nagoya.

表 1 現症例 (NANPDF) の臨床像

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
年齢	59	57	56	64	72
性別	女性	女性	男性	女性	女性
臨床診断	初老期痴呆	Alzheimer 病	Pick 病	非定型初老期痴呆	Pick 病
臨床像	記憶障害 易怒性 自発性欠如 腱反射亢進 白内障 せん妄 見当識障害 落ち着きのなさ 保続症 人格変化 滞続言語及び行為	記憶障害 妄想 奇異な行動 易怒性 攻撃性 腱反射亢進 失行 見当識障害 尿失禁 滞続言語及び行為 口唇傾向	前屈姿勢 構音障害 人格変化 易怒性 落ち着きのなさ 色情的行動 失語 口唇傾向 失行 ミオクローヌス 緘黙	人格変化 記憶障害 失行 見当識障害 計算障害 理解力・判断力障害 健忘失語 失認 両便失禁 易怒性 語間代 夜間せん妄 異常行動 滞続言語 異食	記憶障害 人格変化 拒絶症 易怒性 見当識障害 思考怠惰 保続症 脱力発作 多幸症 失認 作話 失行 失語 理解力・判断力障害

表 2 現症例 (NANPDF) の神経病理学的所見 (*ほぼ無視しうる)

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
脳重量	1,140g	1,050g	1,260g	1,000	970g
老人斑	-*	-	-*	-	-
神経原線維変化	新皮質全体に Fahr 型	新皮質全体に Fahr 型	新皮質全体に Fahr 型	新皮質全体に Fahr 型	新皮質全体に Fahr 型
石灰沈着	大脳皮質と白質 尾状核, 被殻, 淡蒼球, 視床, 小脳				
限局性大脳萎縮	側頭葉	側頭葉 前頭葉	側頭葉 前頭葉	側頭葉	側頭葉 前頭葉
脱髄と線維性 グリオシス	側頭葉	側頭葉 前頭葉 半卵円中心	側頭葉 前頭葉	側頭葉 島	側頭葉 島
神経細胞脱落	側頭葉 前頭葉 (一部) 島, マイネルト基底核	側頭葉 前頭葉 島, マイネルト基底核	側頭葉 前頭葉 (一部) マイネルト基底核	側頭葉 前頭葉 (一部) 島 マイネルト基底核	側頭葉 島 マイネルト基底核
顆粒空胞変性	+	+	+	+	+
脳底動脈の硬化	-	-	-	-	-
Pick細胞(腫大細胞)	-	-	-	-	-
嗜銀球	-	-	-	-	-

が、病理所見は、変性疾患としての所見の方が、Fahr 症状群の所見と比べてより重篤であるので、その関与は、より少ないと考えられた。

また、検査所見としては CT スキャンが有用であり、側頭葉 (および前頭葉) の萎縮、脳室拡大、大脳基底核の石灰化 (または、小脳、大脳などの石灰化) などの所見は、NANPDF の

表3 神経病理学的類似例 (NANPDF) (T.:側頭葉 F.:前頭葉 I.:島 H.:海馬, *ほぼ無視しうる)

著者	年齢	全経過(年)	性別	臨床診断	老人斑	神経原線維変化	線維性グリオース	限局性大脳萎縮	石灰沈着
安藤ら (1965)	59	11	女性	Pick 病	-*	+++	+++	T. F.	偽石灰沈着
Tariska (1970)	62	5	女性	Alzheimer 病	-	+++	++	T. F. I.	Fahr 型
小阪ら (1973)	54	8	女性	初老期痴呆	-*	+++	++	T. I. H.	Fahr 型
三好, 神谷 (1975)	57	4	男性	初老期痴呆	-	+++	+++	F. T.	偽石灰沈着
黒田ら (1976)	48	3	女性	Alzheimer 病	-*	+++	+++	T. I. F.	Fahr 型
石野, 森定 (1979)	56	10	男性	Pick 病	-	+++	++	F. T.	Fahr 型
石野ら (1981)	49	7	男性	Pick 病	-	+++	+	T. F.	偽石灰沈着
碁盤ら (1984)	79	11	女性	非定型老年痴呆	-*	+++	++	T. F.	Fahr 型
牧野ら (1990)	79	24	女性	Alzheimer 病 (Binswanger病)	-	+++	+++	T. I. F.	Fahr 型
柴山ら (1990)	59	8	女性	初老期痴呆	-*	+++	++	T.	Fahr 型
	57	8	女性	Alzheimer 病	-	+++	+++	T. F.	Fahr 型
	56	4	男性	Pick 病	-*	+++	+++	T. F.	Fahr 型
	64	8	女性	非定型初老期痴呆	-	+++	+++	T.	Fahr 型
	72	8	女性	Pick 病	-	+++	++	T. F.	Fahr 型
藤嶋ら (1992)	68	22	女性	非定型初老期痴呆	-	+++	++	T. F.	Fahr 型
中山ら (1992)	67	20	女性	精神分裂病	-	+++	++	F. T.	Fahr 型

表4 Alzheimer 病, Pick 病, NANPDF の臨床像

臨床像	Alzheimer 病	Pick 病	NANPDF
緩徐な進行 (病状の)	+	+	+
早期の病識欠如	+	++	++
早期の記憶障害	+	-	+
早期の見当識障害	+	-	+
失行, 失認, 失語	+	-	+
語間代	+	-	+
自発性欠如	+	+	+
てんかん発作	+	-	±
ミオクローヌス	+	-	+
Klüver Bucy 症候群	+	++	++
構音障害	+	-	+
保続症	+	-	+
早期の脱抑制症状	-	+	+
易怒性, 攻撃性	-	+	+
早期の人格変化	-	+	+
奇異または反社会的行動	-	+	+
思考怠惰	-	+	+
滞続言語と行為	-	+	+
緘黙	+	++	+

臨床診断の有力な根拠となりうると思われる (図1)。

次に, 神経病理学的所見について, われわれの症例に共通する特徴は, 次の通りである。①大脳皮質に広汎に多数の神経原線維変化 (NFT)

が存在する。②老人斑 (SP) の欠如, ③Fahr 型の石灰沈着, ④側頭葉および前頭葉の限局性萎縮 (P 病型), ⑤萎縮部位の大脳白質の脱髄と線維性グリオース, ⑥マイネルト核 (NbM) の軽度~中等度の神経細胞脱落。

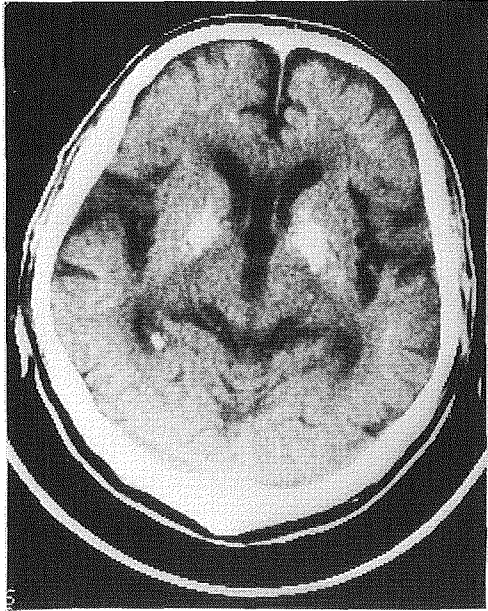


図1 NANPDFのCT像
前頭葉および側頭葉の萎縮と大脳基底核などの石灰化。

以上の6点である(図2~7)。

これらの所見は神経病理学的に特徴のあるものである。A病においては、SPが大脳皮質に

広汎に多数あり、NFTも大脳皮質、海馬、扁桃核に広汎に多数あり、NbMの神経細胞脱落が重篤であることが特徴である。しかし、われわれの症例ではSPが欠如しており、NbMの神経細胞脱落も軽度~中等度であったので、A病の病理所見としては矛盾がある。また、P病においては、側頭葉および前頭葉の限局性萎縮、萎縮部位の神経細胞の脱落、萎縮部位の大脳白質の脱髄とグリオース、SPとNFTの欠如、Pick細胞や嗜銀球の存在が特徴であるが、われわれの症例では、大脳皮質に広汎に多数のNFTがあり、これはP病の病理所見としては矛盾がある。NFTは加齢脳でも出現するが海馬、海馬傍回、後頭・側頭回内側に局限している(表5)。

近年、Tariska, 三好・神谷, 石野・森定は、非定型の初老期痴呆に注目し、これらを4群に分類している。①肉眼的に、P病類似の限局性大脳萎縮があり、光顕的には、A病の所見を有するもの、②限局性大脳萎縮があり、A病の所見に加えて、萎縮部位の白質の脱髄とグリオースのあるもの、③限局性大脳萎縮があり、萎縮部位の白質の脱髄とグリオースがあ

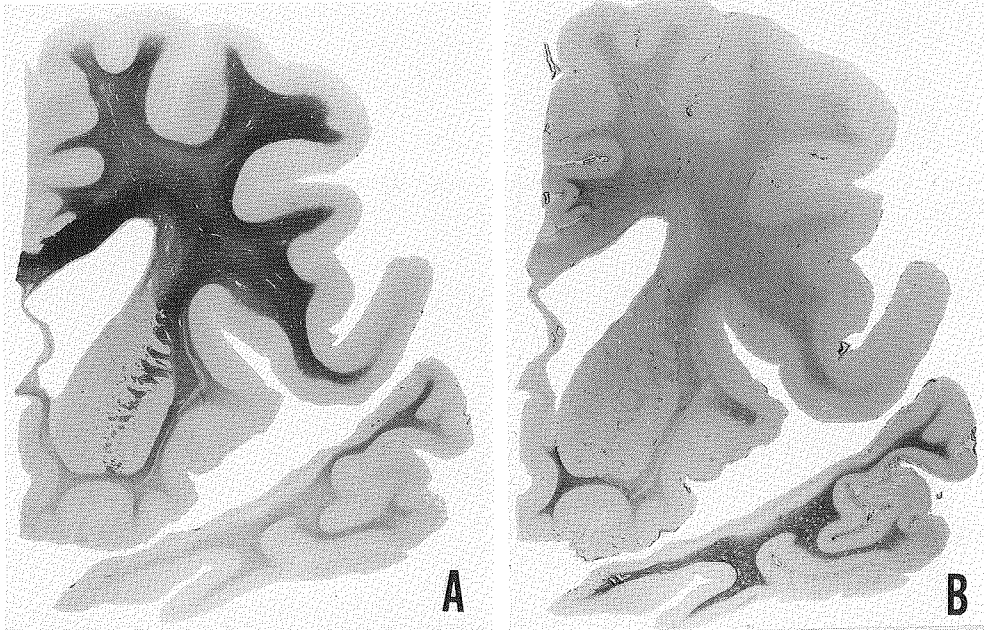


図2 A: 側頭葉を中心とする大脳白質の淡明化 (KB染色)。
B: 同部の線維性グリオース (Holzer染色)。

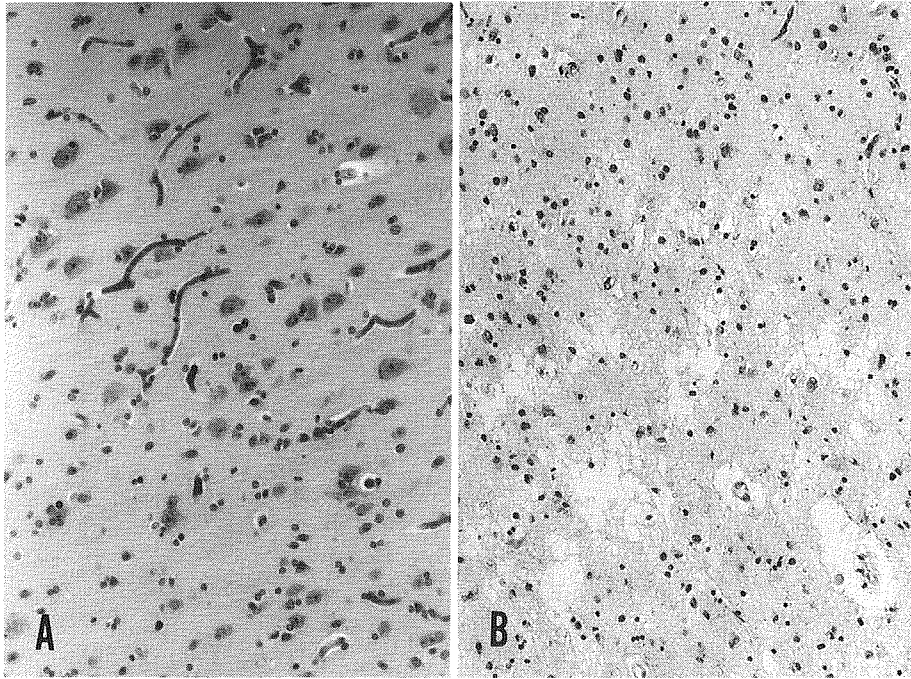


図3 A：側頭葉の正常対照細胞構築（HE染色）。
B：NANPDFの側頭葉、神経細胞脱落（HE染色）。

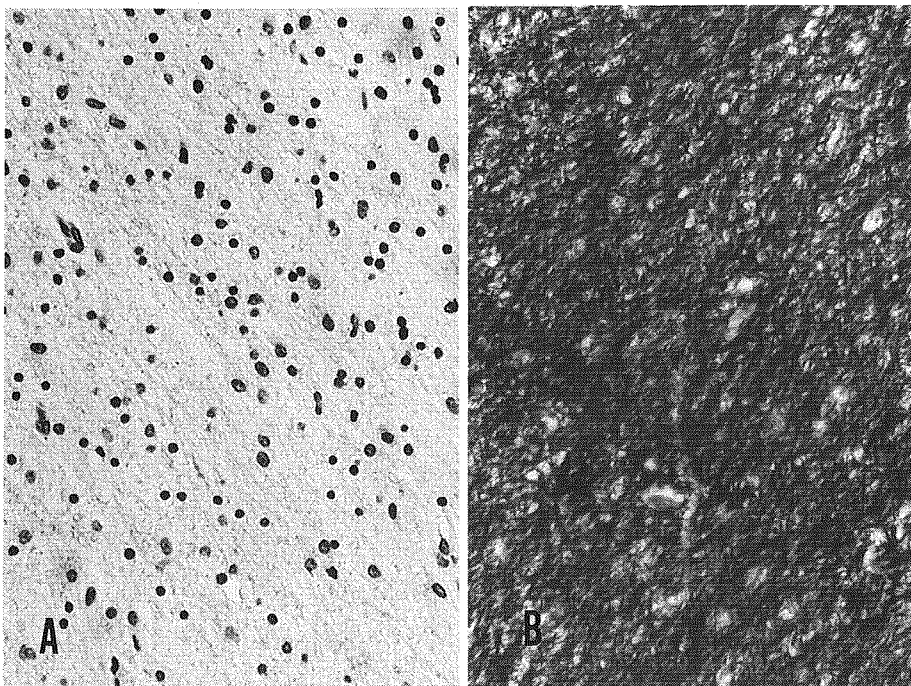


図4 A：側頭葉白質の脱髄（KB染色）。
B：同部の線維性グリオシス（Holzer染色）。

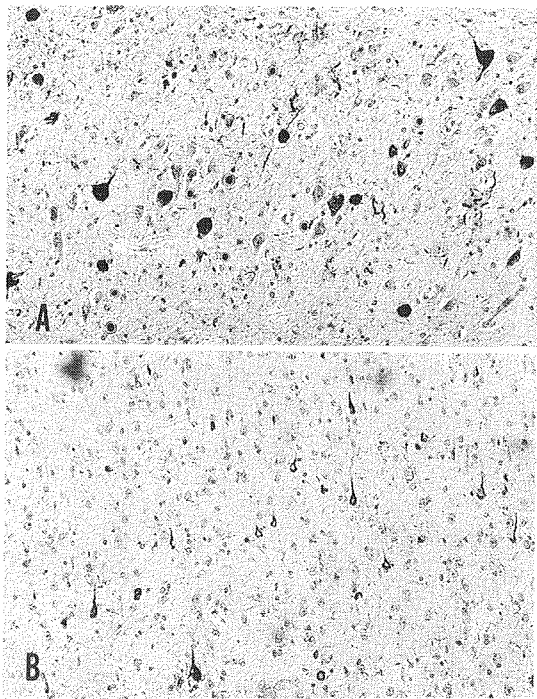


図5 大脳皮質における神経原線維変化 (NFT) [A: 側頭葉, B: 頭頂葉 (Bielschowsky 平野変法染色)]

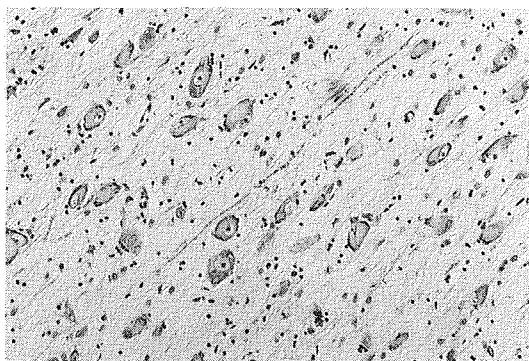


図6 NANPDF の Meynert 基底核、神経細胞の軽度脱落 (KB 染色).

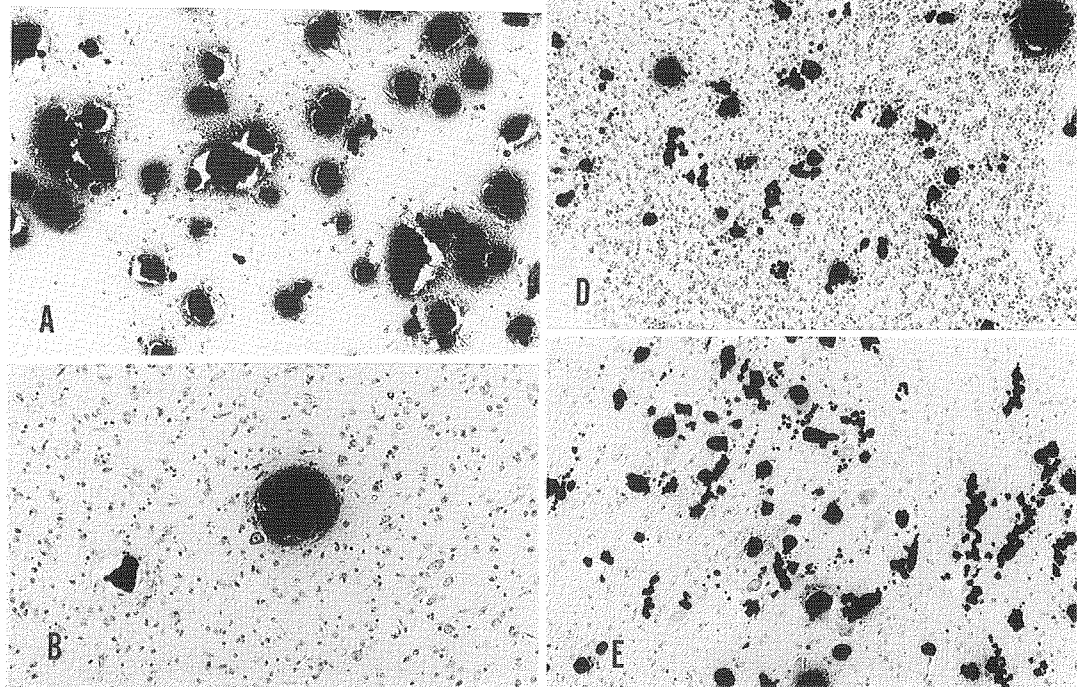


図7 石灰沈着 [A: 淡蒼球, B: 大脳皮質, C: 大脳白質, D: 小脳顆粒層, E: 小脳歯状核 (Kossa 染色)]

表5 Alzheimer病, Pick病, NANPDFの神経病理学的所見

神経病理学的所見	Alzheimer病	Pick病	NANPDF
限局性大脳萎縮	±	++	++
神経細胞脱落	びまん性	限局性	限局性
脱髄, 線維性グリオシス	びまん性	限局性	限局性
老人斑	++	-	-
神経原線維変化	++	-	++
顆粒空胞変性	+	-	+
石灰沈着	-	-	++
脳底動脈の硬化	-	-	-
Pick細胞(腫大細胞)	-	+	-
嗜銀球	-	+	-

り, 広汎で多数のNFTはあるが, SPは欠如するもの, ④A病とP病の両方の病理所見を合併するもの(double disease)。

われわれの症例は, この4群のうちの概ね第3群に属するが, これらの所見に加えて, Fahr型の石灰沈着を有することが特徴である。

文 献

- Adachi M, Wellmann KF, Volk BW: Histochemical studies on the pathogenesis of idiopathic non arteriosclerotic cerebral calcification. *J Neuropathol Exp Neurol* **27**: 483-499, 1968
- 相井平八郎, 亀山正邦: 大脳基底核石灰化症. *神経内科* **16**: 585-594, 1982
- Alzheimer A: Ueber eigenartige Krankheitsfaelle des spaeteren Alters. *Z f d g Neurol Psychiatr* **4**: 356-385, 1911
- 安藤 彦, 岡庭 武, 橋 勝也: Pick病の1培検例. *神経進歩* **9**: 181-182, 1965
- Arendt T, Bigl V, Arendt A, et al: Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* **61**: 101-108, 1983
- Barwich D: Symmetrische Stammhirnganglienverkungen (Morbus Fahr) und ihr familiares Vorkommen. *Nervenarzt* **47**: 253-257, 1976
- Berlin L: Presenile sclerosis (Alzheimer's disease) with features resembling Pick's disease. *Arch Neurol Psychiatry* **61**: 369-384, 1949
- von Braunmuehl A, Leonhard K: Ueber ein Schwesterpaar mit Pickscher Krankheit. *Z f d g Neurol Psychiatry* **150**: 209-241, 1934
- Cummings JL, Benson DF: *Dementia: A Clinical Approach*. Butterworths, Boston, 1983
- Delacour A: Ossification des capillaires du cerveau. *Ann Med Psychol* **2**: 458-461, 1850
- Fahr T: Idiopathische Verkalkung der Hirngefaesse. *Zbl Allg Path Anat* **50**: 129-133, 1931
- 藤嶋敏一, 加瀬光一, 牧野 裕, ほか: 非定型初老期痴呆の1剖検例. 第33回日本神経病理学会抄録, 1992, p 144
- Gallenkamp U, Bergmann F, Krankenhagen B, et al: Computer-Tomographie bei idiopathischer sporadischer Stammganglienverkung (Morbus Fahr). *Nervenarzt* **49**: 240-242, 1978
- 基盤芳久, 山之内 博, 東儀英夫, ほか: 多発性脳梗塞と広汎な類石灰化を伴った非定型老年痴呆の1剖検例. *神経内科* **20**: 148-156, 1984
- Goodman L: Alzheimer's disease-a clinicopathologic analysis of twenty-three cases with a theory on pathogenesis. *J Nerv Ment Dis* **117**: 97-130, 1953
- Gruenthal E: Die picksche Krankheit. In *Handbuch der Neurologie* (edited by Bumke O & Foerster O), Berlin, 1936, pp 484-497
- Gustafson L, Nielsson L: Differential

- diagnosis of presenile dementia on clinical grounds. *Acta Psychiatr Scand* **65** : 194-209, 1982
- 18) Hirano A, Zimmerman HM : Alzheimer's neurofibrillary changes. A topographic study. *Arch Neurol* **7** : 227-242, 1962
 - 19) 石井 毅 : アルツハイマー病. 星和書店, 1983
 - 20) 石野博志, 森定 諦 : 無数の神経原繊維変化を伴ったPick病の1例. *臨床神経* **19** : 197-203, 1979
 - 21) 石野博志, 須藤浩一郎, 今岡信夫, ほか : 感覚性失語をきたし, 神経原繊維変化を伴った1例. *精神医学* **23** : 277-283, 1981
 - 22) Jakob H : *Die Pickische Krankheit*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1979
 - 23) Kasanin J, Crank RP : A case of extensive calcification in the brain. *Arch Neurol Psychiatry* **34** : 164-178, 1935
 - 24) Klages W : Zur Pathologie der Pickschen und Alzheimerschen Krankheit. *Arch Psychiatr Z Neurol* **191** : 508-522, 1954
 - 25) König P : *Zur Psychopathologie des Fahr-schen Syndromes. Ein Beitrage zur Psychopathologie der hirnorganische begrundbaren Psychosen*. Weidenauer, Wien, 1986
 - 26) 小阪憲司, 柴山漢人, 小林 宏, ほか : 分類困難な初老期痴呆の1剖検例. *精神神経誌* **75** : 18-35, 1973
 - 27) Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, et al : Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy body changes. *Acta Neuropathol (Berl)* **36** : 221-233, 1976
 - 28) 小阪憲司 : アルツハイマー病, ピック病, Fahr病の特徴を有する初老期痴呆症—石灰沈着を伴う瀰慢性皮質性神経原繊維変化病の提唱—. *老年精神医学雑誌* **3** : 743-750, 1992
 - 29) 黒田重利, 庄盛敦子, 立石 潤 : 非定型なAlzheimer病の1剖検例. *脳神経* **28** : 389-395, 1976
 - 30) Liebers M : Alzheimersche Krankheit mit Pickscher Atrophie der Parieto-occipital-Lappen. *Arch f Psychiatr* **100** : 100-110, 1933
 - 31) Lowenthal A, Bruyn GW : Calcification of the striopallidodentate system. In *Handbook of Clinical Neurology* (edited by Vin-ken PJ, Bruyn GW), Amsterdam, Holland Pub Co, 1968, Vol. 16, pp703-725
 - 32) Luers T, Spatz H : Picksche Krankheit. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* (edited by Lubarsche C, Henke F, Rossle R), 13-1-A, Springer, Berlin, 1957, pp 614-715
 - 33) 牧野 裕, 水上勝義, 小林一成, ほか : 側頭葉萎縮, 神経原繊維変化, Fahr病変の認められた非定型初老期痴呆症の1剖検例. *臨床精神医学* **19** : 529-534, 1990
 - 34) Matsuyama H, Nakamura S : Senile changes in the brain in the Japanese : incidence of Alzheimer's neurofibrillary changes and senile plaques. In *Alzheimer's Disease : Senile Dementia and Related Disorders* (edited by Katzman R, Terry RD, Bick KL), (Aging Vol.7) Raven Press, New York, 1978, pp 287-298
 - 35) Mckhann G, Drachmann D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the MINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* **34** : 939-944, 1984
 - 36) McMenemy WH : Present concept of Alzheimer's disease. In *The Central Nervous System : International Academy of Pathology Monograph*. No. 9 (edited by Wilkins), Williams and Baltimore, 1968, pp 201-208
 - 37) 三好功峰, 神谷重徳 : 多数の神経原繊維変化とPick病様の限局性脳萎縮をみた初老期痴呆の1例. *臨床神経* **15** : 827-833, 1975
 - 38) Moyano BA : Dementias preseniles. 1. Enfermedad de Alzheimer. 2. Atrofia de Pick. *Archivos Argentinos de Neurologia* **7** : 231-279, 1932
 - 39) Muentner MD, Whisnant JP : Basal ganglia calcification, hypoparathyroidism, and extrapyramidal motor manifestations. *Neurology* **18** : 1075-1083, 1968
 - 40) 中山 宏, 上杉秀二, 安藤 燕, ほか : 多数の神経原繊維変化と高度の石灰沈着を示した非定型痴呆の1剖検例. 第33回日本神経病理学会抄録, 1992, p 137

- 41) Neumann MA : Pick's disease. *J Neuro-pathol Exp Neurol* **8** : 255-282, 1949
- 42) Norman RM, Ulrich H : The influence of a vascular factor on the distribution of symmetrical cerebral calcifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **23** : 142-147, 1960
- 43) 小田雅也, 松岡 茂, 藤沢浩四郎, ほか : 無動無言状態の著明な非定型初老期痴呆症の1剖検例. *日老医誌* **15** : 587-592, 1978
- 44) Onari K, Spatz H : Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebene Grosshirnrinden Atrophie (Pickschen Krankheit). *Z Gesamte Neurol Psychiatry* **101** : 470-511, 1926
- 45) Oppenheimer DR : Disease of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. In *Greenfield's Neuropathology* (edited by Blackwood W, Corsellis JAN), E Arnold Pub Ltd, London, 1976, pp 608-651
- 46) 小柳新策, 前田俊男, 生田房弘, ほか : Alzheimer病とPick病の形態的特徴を持った非定型初老期痴呆症の剖検例. *精神経誌* **77** : 19-27, 1975
- 47) Pick A : Ueber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medicinische Wochenschrift* **17** : 165-167, 1892
- 48) Prange H, Kritsch H : Bemerkungen zum "Morbus Fahr". *Nervenarzt* **49** : 484-487, 1978
- 49) Rothchild D, Kasanin J : Clinicopathologic study of Alzheimer's disease. *Arch Neurol Psychiatry* **36** : 293-321, 1936
- 50) Schneider C : Ueber Picksche Krankheit. *Monatschr Psychiatr Neurol* **65** : 230-275, 1927
- 51) Seitelberger F, Jellinger K : Umschriebene Grosshirnatrophie bei Alzheimerscher Krankheit. *Dtsch Z Nervenheilkd* **178** : 365-379, 1958
- 52) Shibayama H, Hoshino T, Kobayashi H, et al : An autopsy case of atypical senile dementia with atrophy of the temporal lobes—clinical and histopathological report. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* **32** : 285-298, 1978
- 53) Shibayama H, Kitoh J : Electron microscopic structure of the Alzheimer's neurofibrillary changes in case of atypical senile dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* **41** : 229-234, 1978
- 54) Shibayama H, Kobayashi H, Iwase S, et al : Unusual cases of presenile dementia with Fahr's syndrome. *Jpn J Psychiatr Neurol* **40** : 85-100, 1986
- 55) Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M, et al : Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome (NANPD-F). 11th International Congress of Neuropathology, Abstracts, 1990, p 187
- 56) Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M, et al : Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. *Clinical Neuropathology* **11** : 237-250, 1992
- 57) Sjoegren T, Sjoegren H, Lindgren A : Clinical analysis of Morbus Alzheimer and Morbus Pick. *Acta Psychiatr Neurol Scand [Suppl]* **82** : 69-115, 1952
- 58) Smith D, Lantos P : A case of combined Pick's disease and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **46** : 675-677, 1983
- 59) Tariska I : Circumscribed cerebral atrophy in Alzheimer's disease. A pathological study. In *Ciba Symposium on Alzheimer's Disease and Related Conditions* (edited by Wolstenholme GE, O'Connor M), Churchill, London, 1970, pp 51-73
- 60) Terry RD, Katzman R : Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* **14** : 497-506, 1983
- 61) Terry RD, Hansen LA, De Teresa R, et al : Senile dementia of the Alzheimer type without neocortical neurofibrillary tangles. *J Neuropathol Exp Neurol* **46** : 262-268, 1987
- 62) Tomlinson BE, Corsellis JAN : Ageing and the dementias. In *Greenfield's Neuropathology* (edited by Adams JH, Corsellis JAN, Duchon LW), Forth Edition, Edward Arnold, London, 1984, pp 951-1025
- 63) 渡辺道雄 : Pick氏限局性大脳萎縮症 (Pick氏病) の臨床と解剖 (第一報告). *精神経誌*

- 40 : 197-226, 1936
- 64) Weimann W : Ueber einen eigenartigen Verkalkungsprozess des Gehirns. Psychiatr Neurol **50** : 202-234, 1921
- 65) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al : Alzheimer's disease and senile dementia : loss of neurons in the basal forebrain. Science **215** : 1237-1239, 1982
- 66) Wisniewski K, Jervis GA, Moretz RC, et al : Alzheimer neurofibrillary tangles in diseases other than senile and presenile dementia. Ann Neurol **5** : 288-294, 1979
- 67) 山田堅一, 武田明夫 : 非定型痴呆 ; 原纖維変化, 石灰化を伴い老人斑を欠く限局脳萎縮症. 医学のあゆみ **158** : 851, 1991
- 68) 山崎達二 : Pick病の臨床病理学的研究—とくに人格変化を中心として—. 精神経誌 **68** : 891-908, 1966
- 69) Yen S-H, Horoupian DS, Terry RD : Immunocytochemical comparison of neurofibrillary tangles in senile dementia of Alzheimer type, progressive supranuclear palsy, and postencephalitic parkinsonism. Ann Neurol **13** : 172-175, 1983

痴呆の簡易神経心理学的検査

Mini-Dementia Scale

富山医科薬科大学医学部精神神経医学/教授

倉 知 正 佳*

1. はじめに

従来から痴呆を評価する簡易テストがいくつか開発されているが、痴呆の早期診断や進行度の評価のためには、より適切で、かつ簡便なテストの開発が望まれている。とくに Alzheimer 型痴呆については、その特徴的症候を適切に検出できることが必要である。

これまでの神経心理学的研究によれば、Alzheimer 型痴呆の初期から中期にかけては、記憶障害のほか、語想起の障害、視覚構成障害、書字障害や時計時間認知障害を認めることが多く、これらは、脳画像検査での頭頂・側頭領域の機能低下とほぼ対応している。このような所見に基づいて、われわれは Mini-Mental State (MMS) を、一部改変した Mini-Dementia Scale¹⁾ を作成し、数年前から日常の診療に用いているので、その概要を紹介したい。

2. Mini-Dementia Scaleの概要 (表1)

①見当識。②即時記憶として三つの物品の記銘。③注意と計算として、100-7の連続計算。④前に記銘した3物品の再生。再生が不十分なときには、再認検査を行う。⑤言語：語想起として、1分間における動物名の想起、一つ0.5点で、5点満点。WAB失語検査の継時的命令

から採用した話し言葉の理解問題、および「時計」の書取りと「眼鏡」の写字。⑥行為・認知：立方体の模写と2時15分前の時計時間の読み。なお、参考として、迷路問題を行う。合計は36点満点である。

65歳以上の健常老人39名に施行した結果、正常値は32.8±2.5 (SD)であった。

表1 Mini-Dementia Scale

	得点
①見当識：年月日，時間，場所，年齢	6.0
②即時記憶：三つの物品（帽子，鏡，自転車）	3.0
③注意と計算：100-7シリーズ	5.0
④再生：（三つの物品） 再認（汽車，靴下，鏡，帽子，タンズ，自転車）	6.0
⑤言語：語想起（動物名，1分間）	5.0
口命（本の上に鉛筆をおいてからその鉛筆を私に下さい）	3.0
書き取り（時計）・写字（眼鏡）	3.0
⑥行為：立方体の模写	3.0
認知：時計時間（2時15分前）	2.0
合計	36.0
参考 ・迷路テスト	2.0

*Masayoshi KURACHI, M.D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama.

表2 長谷川式スケール, MMS と MDS の得点配分

	長谷川式 1974	MMS 1975	MDS 1991	長谷川式-R 1991
見当識	7.5	10	6	7
即時記憶	0	3	3	3
注意と計算	8	5	5	4
再生または最近の記憶	6	3	6	11
言語	0	8	11	5
行為と認知	0	1	5	0
遠隔記憶	5.5	0	0	0
常識(知識)	5.5	0	0	0
合計点	32.5	30	36	30

MMS : Mini-Mental State, MDS : Mini-Dementia Scale.

MMS や長谷川式スケールと比較した得点配分は表2のごとくである。改訂長谷川式²⁾は記憶障害を重視し、スクリーニングに適している

のに対して、Mini-Dementia Scaleでは、言語・行為・認知の項目も重視しているため、障害の内容や重症度の評価にも用いることができる。

3. Alzheimer 型痴呆と Mini-Dementia Scale

Alzheimer 型痴呆患者 22 例に Mini-Dementia Scale を施行した結果をまとめたのが表3である。その得点から、軽症、中等症、重症に分けると、軽症では再生・再認が強く障害され、見当識や注意と計算もある程度障害されているが、言語・行為・認知はほぼ保たれているが、健忘症候群に相当する。中等症になると、言語・行為・認知の障害が明らかとなり、重症になると全般的に低下するが、それでも即時記憶はかなり保たれる。軽症と中等症の罹病期間にはまったく差がないことから、軽症でかなり

表3 Alzheimer 型痴呆と Mini-Dementia Scale (MDS)

重症度 (MDS得点)	軽症 (20~36)	中等症 (10~19.5)	重症 (0~9.5)
症例数 (初老期発症/老年期発症)	7 (3/4)	7 (4/3)	8 (3/5)
平均年齢 (歳)	67.7±8.8	68.1±9.5	71.3±11.4
罹病期間 (年)	3.9±2.8	3.8±2.7	4.3±2.9
MDS			
1.見当識 (6)	3.7±1.5↓	1.9±1.2↓	0.3±0.5↓
2.即時記憶 (3)	3.0±0.0	3.0±0.0	0.3±0.8↓
3.注意と計算 (5)	2.6±2.1↓	0.4±0.5↓	0.0±0.0↓
4.再生・確認 (6)	1.3±1.5↓	0.6±0.5↓	0.4±1.0↓
5.言語			
語想起 (5)	3.9±0.6	2.6±0.7↓	0.4±0.9↓
口命 (3)	2.9±0.4	2.6±0.8	0.4±0.7↓
書字 (3)	2.7±0.5	1.4±0.7↓	0.9±1.1↓
6.行為			
立方体 (3)	2.9±0.4	1.4±1.2↓	0.8±0.8↓
認知			
時計時間 (2)	1.7±0.5	0.6±0.7↓	0.4±0.5↓
合計 (36)	24.6±3.4	14.4±2.6	5.6±2.7

表4 Alzheimer型老年痴呆の3亜型

年齢 (歳)	罹病期間 (年)	見当識・記憶 (得点; 20)	言語・行為・認知 (得点; 16)	亜型名称 (頻度)
I 79.0±1.2	2.7±0.5	軽度低下 (9.0~15.0)	正常範囲 (14.5~15.5)	健忘症候群 (18%)
II 79.6±6.0	3.6±2.5	重度~軽度低下 (3.0~12.0)	中等度~軽度低下 (7.5~11.5)	高次皮質機能障害型-1 (45%)
III 82.1±5.7	3.6±3.3	重度~軽度低下 (0~15.0)	重度~中等度低下 (0~7.5)	高次皮質機能障害型-2 (36%)

とどまる症例もあることが示唆される。

4. 富山県の老年期痴呆実態調査と Mini-Dementia Scale³⁾

1990年度の富山県老年期痴呆実態調査によれば、65歳以上の老人のうち、痴呆の出現頻度は5.7%であった。痴呆の種類では、Alzheimer型痴呆が43.8%、血管性痴呆38.4%、鑑別困難9.6%などであった。

このときのMini-Dementia Scaleの結果からは、Alzheimer型痴呆は3群に分類され(表4)、I群(18%)は見当識・記憶が軽度に障害され、II群(45%)とIII群(36%)は見当識・記憶の障害はほぼ同程度であるが、言語・行為・認知の障害の程度が異なっていた。これは、おそらく海馬などの辺縁系と頭頂・側頭連合野の病変の程度を反映していると推定される。また、これら3群の平均年齢や罹病期間には有意差がなかったため、これは疾患の進行速度や病変分布の相違による亜型の可能性がある。Mayeuxら⁴⁾は、Alzheimer型痴呆50例の4年間の追跡調査から、痴呆が軽度にとどまる良性群(7例、14%)があったことを示している。

5. Acetylcholine esterase 阻害薬 (Amiridine, NIK-247) の長期投与

Alzheimer型痴呆7例に、Amiridine 45mg/日を6ヵ月投与した。Mini-Dementia Scaleの変化としては、投与前に比べて6ヵ月後には、立方体の模写の改善3例、語想起の改

善1例、注意と計算や再生の改善1例、再生の悪化1例などであった。まだ、少数例であり、今後の検討を要するが機能の一部が改善する症例もあるようである。

6. おわりに

Mini-Dementia Scaleは、痴呆の診断に際して必要となる神経心理学的評価の簡易テストであり、痴呆の内容、重症度、経過観察や治療効果の判定に有用である。疫学的調査からは、疾患の進行速度や病変の広がりによると推定されるAlzheimer型痴呆の3亜型が示唆された。このような進行速度や病変の広がりに関与する諸要因を明らかにしていくことが、今後の痴呆研究の課題のひとつと思われる。

文 献

- 1) 倉知正佳, 金 英道, 葛野洋一, ほか: Mini-Dementia Scale—痴呆の早期診断のために—. 臨床精神医学 20: 451-455, 1991
- 2) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, ほか: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. 老年精神医学雑誌 2: 1339-1347, 1991
- 3) 金 英道, 福田 孜, 倉知正佳, ほか: 富山県の老年期痴呆実態調査とMini-Dementia Scale. 臨床精神医学 21: 1307-1316, 1992
- 4) Mayeux R, Stern Y, Spanton S: Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroup. Neurology 35: 453-461, 1985

アルツハイマー型痴呆の評価と最近の治療

Recent Pharmacotherapy and Assessment in Alzheimer Type Dementia

東京都老人総合研究所精神医学部門/研究室長

本 間 昭*

1. はじめに

近年、諸外国と同様にわが国においてもアルツハイマー型痴呆 (AD) の中核症状である認知機能障害を対象としたコリン仮説に基づく治療の試みが積極的に進められている。昨年9月には、米国食品医薬品局 (FDA) により AchE 阻害薬である tetrahydroaminoacridine (THA) が AD 治療薬として世界で初めて承認された。本研究会では AD の臨床評価方法と最近の治療について述べる。

2. AD の臨床評価

AD の中核の障害である認知機能障害を対象とした薬効評価では、認知機能検査と全般臨床評価法の二つの primary outcome measure を独立して用いる dual assessment が FDA によって推奨されている。双方の尺度で臨床的に有意な改善が認められることが必要とされる。

AD の薬効評価のための認知機能検査としてもっとも広く用いられている検査は Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)¹⁾ である。ADAS は AD を対象としたコリン作動性薬剤の薬効評価を目的に開発され、二つの下位尺度の一つの認知機能下位検査 (ADAS-cog) が主に使われる。得点範囲は 0~70 点で、

失点のため高得点が高度の障害を意味する。ADAS-cog は継時的な得点変化によって認知機能障害の推移を評価する。著者ら²⁾は、本下位尺度の日本版を作成したが、十分に高い信頼性と併存妥当性が示された。ADAS の他の特徴は継時的な得点の推移、つまり年間平均 9~11 点の増加が示されている点である³⁾。疾患の自然史における継時的な得点変化は臨床試験でそれを臨床的に意味づける重要な手掛かりとなる。

全般改善度は、米国では患者と家族の面接結果に基づいて評価される Clinical Global Impression of Change (CGIC) という最終全般改善度と同様の尺度が用いられる。FDA は患者との面接結果のみに基づいて評価する Clinician's Interview-Based Impression of Change (CIBIC) (図 1) を全般臨床評価法を勧めているが、なお異論が多い。ADCS の指摘では、CGIC は重症度のアンカーポイントの説明が不十分であり、再検査法によるおよび評価者間信頼性が低いために薬効を測定する尺度としては不適切であり、半構成化面接による Clinical Dementia Rating (CDR) あるいは Global Deterioration Scale (GDS) が適切であり、介護者との面接も含まれるべきであるとしている。

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

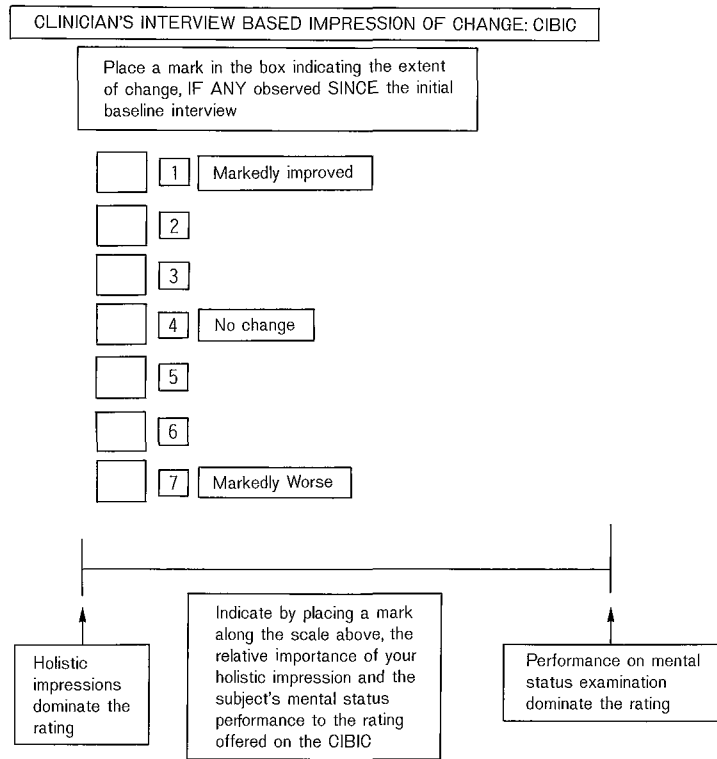


図1 Clinician's Interview Based Impression of Change : CIBIC

ADの薬効評価を目的とした ADCS-CGIC が今後作成される予定である。わが国では演者らによって精神機能障害評価票と呼ばれる知的機能障害の測定を目的とした尺度(表1)が開発されており⁴⁾、全般臨床評価の指標となる。

3. 痴呆の中核症状に対する治療の現状

THA は、Davis ら⁵⁾と Farlow ら⁶⁾および長期投与試験結果⁷⁾の計三つの試験結果に基づいて承認された。Davis ら⁵⁾は、632 例の probable AD の中で responder とされた 215 例について、placebo 群と 40 あるいは 80 mg/日群の 2 群で 6 週間の二重盲検試験を行った。ADAS cog. で placebo 群で得点が 1.1 増加したのに対し、実薬群では 2.4 減少し有意差が示されたが、CGIC では有意差は認められなかった。効果に関する結論では、THA は AD の認知機能障害を改善するが、全般臨床評価に反映されるほどではなかったと述べられている。しかし、安全性に関しては THA 投与群の 42% に少なくとも一つの alanine aminotransferase

(ALT) の正常範囲を越えた上昇がみられ、21% では正常値の上限の 3 倍以上の上昇が認められた。わが国では受け入れ難い結果であろう。Farlow ら⁶⁾は、468 人の probable AD 患者を対象として placebo, 20, 40, 80 mg/日の 4 群で 12 週間の二重盲検試験を行い、placebo 群 (N=56) と 80 mg/日投与群 (N=37) の間で ADAS cog. と医師が評価した CGIC と介護者が評価した CGIC で有意差が認められたことを示した。安全性では、実薬群の 51% に副作用がみられ、43% に正常値の上限以上の ACT の上昇が認められた。正常値の上限の 3 倍以上の上昇は 25% にみられ、10 倍以上の上昇が 7% に示された。本結果は Davis らの結果とは異なり、二つの primary outcome measure の双方で有意差が示されている。しかし、やはり安全性に関しては問題があるといわざるを得ない。

表 2 に、わが国において現在 AD を対象として試みられている薬剤を示す。すべて臨床治療の段階であり、最終的な効果が確認された薬

表1 精神機能障害評価票 (Mental Function Impairment Scale) (説明を参考にして障害の程度を7段階に評価し、0~6のどれかの数字に○をつける)

a. 認知機能障害		b. 動機づけ機能障害		c. 感情機能障害	
1. 場所の見当識障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 少しい場所でもある程度の障害がある 自分の居る場所を正しく認識している	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 少しい場所でもある程度の障害がある 自分の居る場所を正しく認識している	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 少しい場所でもある程度の障害がある 自分の居る場所を正しく認識している	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 少しい場所でもある程度の障害がある 自分の居る場所を正しく認識している	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 少しい場所でもある程度の障害がある 自分の居る場所を正しく認識している
2. 時間の見当識障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 季節、年、月を正しく認識している	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 季節、年、月を正しく認識している	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 季節、年、月を正しく認識している	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 季節、年、月を正しく認識している	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 季節、年、月を正しく認識している
3. 最近の記憶の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 最近24時間以内の出来事を正確に思い出す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 最近24時間以内の出来事を正確に思い出す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 最近24時間以内の出来事を正確に思い出す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 最近24時間以内の出来事を正確に思い出す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 最近24時間以内の出来事を正確に思い出す
4. 昔の記憶の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 本人にとつて重要な出来事や人物を正確に思い出す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 本人にとつて重要な出来事や人物を正確に思い出す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 本人にとつて重要な出来事や人物を正確に思い出す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 本人にとつて重要な出来事や人物を正確に思い出す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 本人にとつて重要な出来事や人物を正確に思い出す
5. 会話理解の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 他者の話を正しく理解する	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 他者の話を正しく理解する	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 他者の話を正しく理解する	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 他者の話を正しく理解する	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 他者の話を正しく理解する
6. 意思表示の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分の意志を細部にわたって伝えることができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分の意志を細部にわたって伝えることができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分の意志を細部にわたって伝えることができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分の意志を細部にわたって伝えることができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分の意志を細部にわたって伝えることができる
7. 判断の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分だけで適切に判断することができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分だけで適切な判断ができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分だけで適切な判断ができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分だけで適切な判断ができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自分だけで適切な判断ができる
8. 自発性の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自発的に行動する	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自発的に行動する	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自発的に行動する	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自発的に行動する	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 自発的に行動する
9. 興味・関心の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 物事への興味や周囲への関心を十分に示す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 物事への興味や周囲への関心を十分に示す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 物事への興味や周囲への関心を十分に示す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 物事への興味や周囲への関心を十分に示す	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 物事への興味や周囲への関心を十分に示す
10. 気力の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 十分な気力や生気がある	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 十分な気力や生気がある	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 十分な気力や生気がある	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 十分な気力や生気がある	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 十分な気力や生気がある
11. 感情表現の多様性の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 表情や感情表現が豊かである	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 表情や感情表現が豊かである	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 表情や感情表現が豊かである	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 表情や感情表現が豊かである	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 表情や感情表現が豊かである
12. 感情表現の安定性の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 感情を適切にコントロールできる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 感情を適切にコントロールできる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 感情を適切にコントロールできる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 感情を適切にコントロールできる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 感情を適切にコントロールできる
13. 感情表現の適切性の障害	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 状況にふさわしい感情表現ができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 状況にふさわしい感情表現ができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 状況にふさわしい感情表現ができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 状況にふさわしい感情表現ができる	0—1—2—3—4—5—6 全く障害なし 状況にふさわしい感情表現ができる

(本間 昭, 新名理恵, 石井敬郎, 長谷川和夫: 老年期痴呆を対象とした精神機能障害評価票の作成, 老年精神医学雑誌, 2: 1219, 1991)

表2 アルツハイマー型痴呆の認知機能障害の治療を目的とした試験薬

-
1. AchE inhibitor
 - ① E-2020
 - ② NIK-407 (Amridine)
 - ③ SDZ ENA 713
 - ④ TAK-147
 2. M₁ agonist
 - ① AF-102B
 - ② YM-796
 3. Neuropeptides
 - ① ONO-1603 (PPCE inhibitor)
 - ② TA-0910 (TRH analogue)
 - ③ TRH-SR
 - ④ Ebitatide (ACTH analogue)
 4. Others
 - ① Sabeluzol
 - ② OPC-14117
 - ③ DM-9384
 - ④ FPF1100
 - ⑤ Ondansetron
-

剤はない。基本的にはADのコリン仮説に基づく作用機序を有する薬剤が多いが、神経ペプチドも含まれている。コリン作動性薬剤ではAChEの分解酵素阻害薬が4種類、現在進行中

であり、次いでM₁agonistが2種類試みられている。これらの薬剤の中には、予備的ではあるが二重盲検査試験でCGICに有意性が示されるなど、比較的今後が期待できる結果を示す薬剤も含まれている。また、わが国で試みられている薬剤では、THAとは異なり臨床的に有意な副作用はなく、重要な相違点であろう。

文 献

- 1) Rosen WG, et al : Am J Psychiatry **141** : 1356-1364, 1984
- 2) 本間 昭, ほか : 老年精神医学雑誌 **3** : 647-655, 1992
- 3) Stern RG, et al : Am J Psychiatry **151** : 390-396, 1994
- 4) 本間 昭, ほか : 老年精神医学雑誌 **2** : 1217-1222, 1991
- 5) Davis KL, et al : N Engl J Med **327** : 1253-1259, 1992
- 6) Farlow M, et al : JAMA **268** : 2325-2529, 1992
- 7) Knapp MJ, et al : Alzheimer's Disease and Associated Disorders **8** (Suppl 2) : S 22-S31, 1994

脳血管障害における 知的機能低下に関する要因

Clinical Determinants for Cognitive Impairment in Stroke Patients

国立循環器病センター内科脳血管部門

山口 武典* (部長) 田中 裕*

1. はじめに

脳血管障害の成因・病態の解明、診断技術、予防法などについては、過去2~30年間に著しい進歩がみられるが、これに基づく血管性痴呆の成因、発症要因あるいは危険因子に関しては未だ解決されていない点が多い。これは脳血管性痴呆の診断基準が曖昧であったこと、脳血管障害の病型や機序がさまざまであること、脳病変の部位や広がりが多様であること、疫学的研究成果が少ないこと、およびアルツハイマー病との併発例も少なくないことなど、さまざまな理由によるものと思われる。さらに重要なことは、脳血管性痴呆の危険因子の多くは脳血管障害のそれと重複することになるため、その中で明らかな差を見出すことはきわめて困難であるという点である。

ここでは、厚生省長寿科学総合研究事業の研究費によってなされたわれわれの成績の一部と、これまでの脳血管性痴呆の危険因子に関する報告について、簡単に文献的考察を加える。

2. 対象と方法

対象は、1989年8月から1992年12月までの間に国立循環器病センターに入院し、慢性期に知的機能検査を施行し得た400例で、男298

例、女102例、年齢は26歳から89歳、平均65.2歳である。これらの症例を、慢性期に施行されたCross Cultural Cognitive Examination (CCCE)¹⁾の成績によって、痴呆群と非痴呆群に分けた。CCCEはGlosserらによって考察された検査法で、7項目、22課題からなり、3項目以上のfail項目があれば「痴呆」と診断されるスクリーニング検査である。この検査は臨床診断や他の痴呆スクリーニング検査の結果とよく相関することは既に報告されている¹⁾²⁾。

背景因子としての教育歴、高血圧歴、および入院時（慢性期入院例では入院時、急性期入院例では入院時および発症2カ月以降の慢性期の2回）に行われた臨床検査値（赤血球数、ヘマトクリット、血糖、HbA_{1c}、中性脂肪、総コ

表1 症例全体の背景因子

	痴呆群	非痴呆群	p
症例数	112(73:39)*	288(225:63)	—
年齢(歳)	69 ± 9	64 ± 10	0.001
高血圧歴(年)	10.1 ± 10.8	9.5 ± 10.4	n. s.
教育歴(年)	9.8 ± 3.3	11.7 ± 3.6	0.001
発症—検査期間(年)	3.6 ± 3.9	4.8 ± 3.6	0.01

* (男:女)

*Takenori YAMAGUCHI, M.D. (Director) & Yutaka TANAKA, M.D.: Cerebrovascular Division, National Cardiovascular Center, Suita.

表2 急性期入院例で、慢性期のデータも得られた症例の背景因子

	痴呆群	非痴呆群	p
症例数	57(37:20)*	110(83:27)*	n. s.
年齢(歳)	69 ± 10	62 ± 10	0.0001
高血圧歴(年)	8.6 ± 11.3	8.6 ± 9.6	n. s.
教育歴(年)	9.9 ± 3.5	11.7 ± 3.3	0.003
発作-検査期間(年)	2.5 ± 3.1	4.2 ± 3.1	0.001

*(男:女)

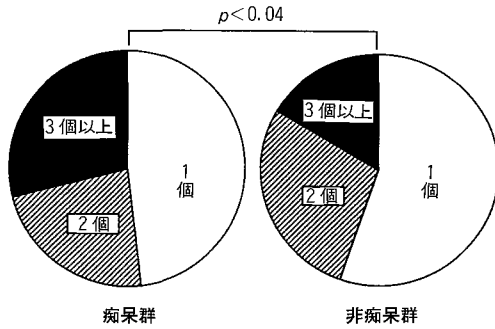


図1 痴呆群と非痴呆群における病巣数の比較
3個以上の病巣を有するものが痴呆群で明らかに多い。

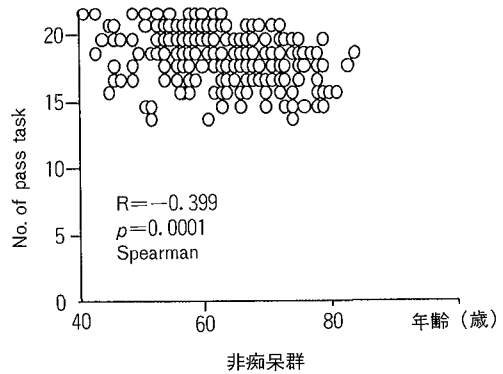
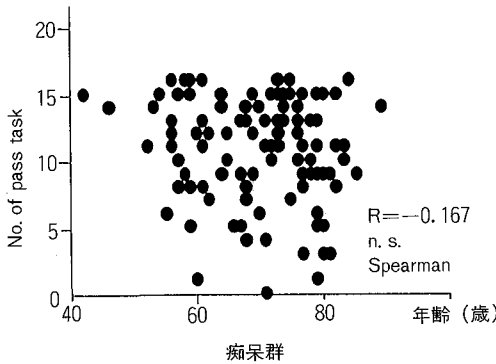


図2 痴呆群と非痴呆群における年齢とCCCEのpass課題数の相関

非痴呆群では加齢とともにpass課題数が減少しているが、痴呆群では明らかな関連がない。

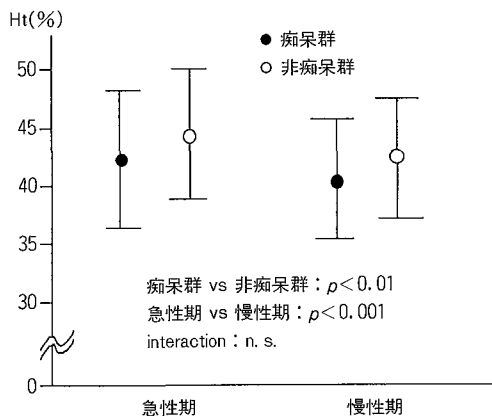


図3 痴呆群と非痴呆群における急性期および慢性期のHt値の比較

痴呆群の方が両時期ともに低値である(ANOVA検定: 痴呆群 vs 非痴呆群, $p < 0.01$; 急性期 vs 慢性期, $p < 0.001$, interaction, n.s.).

コレステロール, HDL-コレステロール), 慢性期のCT所見(病巣の広がり, PVL, 脳萎縮の程度)を両群間で比較した。

また, 急性期, 慢性期ともに臨床検査値のデータが得られた痴呆群57例, 非痴呆群110例については, 時期別に両群間で比較した。

3. 結果

CCCEによって知的機能低下あり(以下, 痴呆と略)と診断されたものは112例, 低下なし(以下, 非痴呆と略)とされたものが288例, 平均年齢はそれぞれ69(±9)歳, 64(±10)歳と, 前者が明らかに高齢であった。高血圧歴には両群間に差はなかったが, 教育歴は非痴呆群で明らかに長かった。知的機能検査施行の時期(発症-検査の期間)は, 痴呆群に比べ非痴

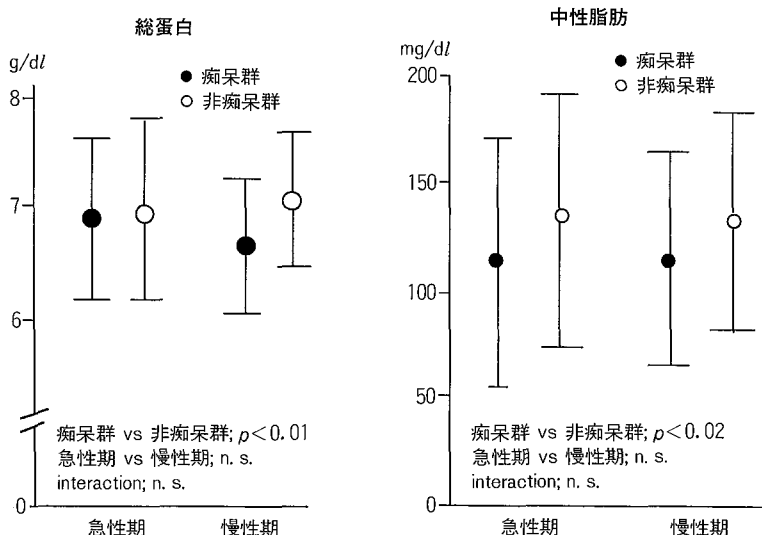


図4 痴呆群と非痴呆群の急性期および慢性期の血漿総蛋白, 中性脂肪
両時期とも, 痴呆群で低値である (ANOVA 検定).

呆群の方が遅かった。(表1)。

発症時の病型には両群間で差がなかったが, 痴呆群ではCT上の中等大以上の病巣 ($p < 0.01$) および多発病巣 ($p < 0.04$, 図1) をもつものが多く, 脳萎縮の指標としての Evans ratio, Lateral Body Index とともに高値であった (それぞれ 36.6 ± 4.8 vs. 33.6 ± 4.6 , 27.8 ± 4.8 vs. 25.0 ± 4.5)。また, PVL の高度のものも痴呆群で有意に多かった。

年齢と CCCE の pass 課題数との関係をみると, 非痴呆群では加齢とともに減少したが, 痴呆群では関連がみられなかった (図2)。血液 Ht 値と CCCE の pass 課題数の関係をみたところ, 弱いながらも有意の相関が得られた。しかし, Ht 値は両群ともに年齢と逆相関していたため, multiple regression analysis を行ったところ, 年齢と独立した因子とはならなかった。

次に, 急性期, 慢性期ともに血液検査データのある症例のみに限って検討した (表2)。教育歴, 高血圧歴, 知的機能検査までの期間は全体での検討と同様であり, 血圧実測値は当然のことながら, 痴呆・非痴呆群ともに明らかに急性期の方が慢性期より高かった。しかし, 両時期ともに痴呆群と非痴呆群の間に血圧の差はな

かった。

Ht 値は急性期にも痴呆群で低く, この差は慢性期にもみられた (図3)。脳卒中発症時および痴呆診断時 (慢性期) の栄養状態を表すと考えられる血漿蛋白量, 中性脂肪にも同様の傾向がみられた (図4)。総コレステロールも痴呆群では急性期, 慢性期ともに非痴呆群より低値を示していた。空腹時血糖は両群とも急性期に高く, 慢性期には正常化していたが, 群間に差はみられなかった。これらの成績から年齢の因子を除くと, 中性脂肪, 総コレステロールのみが独立の因子として抽出された。

4. 考 察

最近報告された血管性痴呆の危険因子に関する成績³⁾⁴⁾で, 痴呆発現に関連ありとされているものとしては, 年齢, 教育歴, 人種, 年取など, 医学的に修正不可能なものほか, 最近の喫煙歴, 虚血性脳卒中・心筋梗塞の既往, 糖尿病など, 脳卒中そのものの危険因子として重要な項目のいくつかがあげられている。病変との関連では左半球病変, 中でも前大脳動脈, 後大脳動脈領域の病変が, 有意に痴呆と関係があったという。これは優位半球の内側前頭葉, 視床, 内側側頭葉の障害によるものとされてい

る。

われわれの検索した限りでは、脳血管障害患者を痴呆発症前から、prospectiveに追跡した疫学的研究成績はない。わが国の代表的な疫学研究である久山町の成績⁵⁾では、血管性痴呆群を脳卒中の既往のない非痴呆群と比較し、高血圧、心電図異常、Ht高値が血管性痴呆の危険因子であるとしている。しかし、これらの因子は脳卒中そのものの重要な危険因子でもあるため、有意差が得られたからといって、にわかに脳血管性痴呆の危険因子とするのはやや早計であろう。今後、脳血管障害例で痴呆発症群と非発症群を比較したprospective studyが行われるべきである。

高Ht値が脳卒中の危険因子として重要であることは知られているが、われわれの検討結果では、加齢による影響を受けているとはいえ、慢性期に知的機能が低下していたものでは、低下していなかったものに比べて急性期からHt値はむしろ低かったことは興味深い。

今回の成績では、Tatemichiら³⁾の報告と同様、高血圧は痴呆の危険因子として抽出されなかった。これは、おそらく高血圧持続による白質障害や脳卒中の再発と、過度の降圧による全脳血流減少や局所脳虚血(再発)による知的機能低下が相殺されて、高血圧が明らかな危険因子としては浮かび上がってこなかったのではないかと考えられる。再発の繰り返しは痴呆発症の危険因子であり³⁾、高血圧の管理が再発を減少させることはほぼ認められているが⁶⁾。過度の降圧や薬剤による夜間の血圧下降が再発につながる事実も報告されている⁷⁾⁸⁾。したがって、今後は血圧のコントロールレベルごとに痴呆発症との関連を検討する必要があると考えられる。

脳血管障害における知的機能低下に關与する要因

本研究の一部は厚生省長寿科学研究費の援助によりなされた。

文 献

- 1) Wolfe N, Imai Y, Otani C, et al: Criterion validity of Cross-Cultural Cognitive Examination in Japan. *J Gerontol* **47**: 289-291, 1992
- 2) 田中 裕, 宮崎真佐男, 杉本啓子, ほか: 新しい知的機能検査法 (Mental Status Examination) の実用性に関する検討. *神経内科* **36**: 51-56, 1993
- 3) Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, et al: Clinical determinant of dementia related to stroke. *Ann Neurol* **33**: 568-575, 1993
- 4) Gorelick PB, Brody J, Cohen D, et al: Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts—A case-controlled analysis in predominantly African-American hospital-based patients—. *Arch Neurol* **50**: 714-720, 1993
- 5) Ueda K, Kawano H, Hasuo Y, et al: Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke* **23**: 798-803, 1992
- 6) Ueda K, Omae T, Hirota Y, et al: Decreasing trend in incidence and mortality from stroke in Hisayama residents, Japan. *Stroke* **12**: 154-160, 1981
- 7) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* **24**: 1844-1849, 1993
- 8) 中村健正, 種田二郎, 山口武典: 慢性期虚血性脳血管障害患者における夜間血圧下降の臨床的意義. *老年医誌* **30** (総会講演抄録集): 81, 1993

第7回近畿老年期痴呆研究会

The 7th Annual Meeting of the Kinki
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.
亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.
半田 肇
Hajime HANDA, M.D.

尾前 照雄
Teruo OMAE, M.D.
西村 健
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.

世話人
Organizers

稲田 満夫
Mitsuo INADA, M.D.
今泉 昌利
Masatoshi IMAIZUMI, M.D.
川村純一郎
Jun-ichiro KAWAMURA, M.D.
木村 淳
Jun KIMURA, M.D.
小松 隆
Takashi KOMATSU, M.D.
澤田 徹
Tohru SAWADA, M.D.
高橋 光雄
Mitsuo TAKAHASHI, M.D.
中島 健二
Kenji NAKAJIMA, M.D.
西谷 裕
Hiroshi NISHITANI, M.D.
早川 徹
Toru HAYAKAWA, M.D.
東 雄司
Yuji HIGASHI, M.D.
三好 功峰
Koho MIYOSHI, M.D.
山口 武典
Takenori YAMAGUCHI, M.D.

今井 輝国
Terukuni IMAI, M.D.
上田 聖
Satoshi UEDA, M.D.
菊池 晴彦
Haruhiko KIKUCHI, M.D.
駒井 則彦
Norihiro KOMAI, M.D.
堺 俊明
Toshiaki SAKAI, M.D.
高橋 桂一
Keiichi TAKAHASHI, M.D.
高柳 哲也
Tetsuya TAKAYANAGI, M.D.
中嶋 照夫
Teruo NAKAJIMA, M.D.
額田 忠篤
Tada-atsu NUKADA, M.D.
半田 讓二
Joji HANDA, M.D.
松本 悟
Satoshi MATSUMOTO, M.D.
柳原 武彦
Takehiko YANAGIHARA, M.D.
湯浅 亮一
Ryoichi YUASA, M.D.

事務局
Secretariat

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

□ プログラム □

■ 開会の挨拶

半田 肇 (医仁会武田総合病院 院長)

■ 演 題 1

座長 西谷 裕 (国立療養所宇多野病院 院長)

家族性アルツハイマー病の遺伝子解析 95

三木 哲郎 (大阪大学医学部老年病医学 講師)

■ 演 題 2

座長 柳原 武彦 (大阪大学医学部神経内科 教授)

老年期痴呆の臨床疫学
—京都府における実態調査から— 98

中島 健二 (京都府立医科大学神経内科 教授)

■ 演 題 3

座長 菊池 晴彦 (京都大学医学部脳神経外科 教授)

老年期脳障害モデル動物 104

竹田 俊男 (京都大学胸部疾患研究所
老化生物学分野 教授)

■ 特別講演

座長 半田 肇 (医仁会武田総合病院 院長)

老年期痴呆の診断と治療 108

平井 俊策 (群馬大学医学部神経内科 教授)

■ 閉会の挨拶

尾前 照雄 (国立循環器病センター 総長)

第7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5年7月10日(土) 午後2時40分～午後7時30分

会 場 リーガロイヤル NCB 2階 淀の間

□ Program □

- Opening Remarks
Hajime HANDA, M.D.
Director, Takeda General Hospital
- Lecture 1
Chairperson Hiroshi NISHITANI, M.D.
Director, Utano National Hospital
- Genetic Analysis of Familial
Alzheimer's Disease** 95
Tetsuro MIKI, M.D.
Lecturer, Department of Geriatric Medicine
Osaka University Medical School
- Lecture 2
Chairperson Takehiko YANAGIHARA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Osaka University Medical School
- Clinicoepidemiological Study of
Senile Dementia in Kyoto** 98
Kenji NAKAJIMA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Research Institute for Neurological Diseases and
Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine
- Lecture 3
Chairperson Haruhiko KIKUCHI, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Faculty of Medicine, Kyoto University
- New Murine Models for Age-Related
Deficits in Learning and Memory** 104
Toshio TAKEDA, M.D.
Professor, Department of Senescence Biology
Chest Disease Research Institute, Kyoto University
- Special Lecture
Chairperson Hajime HANDA, M.D.
Director, Takeda General Hospital
- Diagnosis and Treatment of
Dementia in the Aged** 108
Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Gunma University School of Medicine
- Closing Remarks
Teruo OMAE, M.D.
President, National Cardiovascular Center

The 7th 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: 14:40~18:21, July 10th, 1993
Place: Yodo Room, Rihga Royal NCB

家族性アルツハイマー病の 遺伝子解析

Genetic Analysis of Familial Alzheimer's Disease

大阪大学医学部老年病医学/講師

三木 哲郎*

1. はじめに

家族性アルツハイマー病 (FAD) は、65 歳以上で発症する晩期発症型と、65 歳未満で発症する早期発症型に分類される。晩期発症型は、複数の遺伝子と環境因子がその発症に関与する多因子疾患であるため解析が困難であるが、早期発症型は単一遺伝子が原因と考えられるため、その発症機構を解明するために分子遺伝学的な解析が可能である¹⁾。FAD を解析して決定された原因遺伝子は、本邦でのアルツハイマー病患者の大部分 (99%以上) を占める孤発例の病因解明にも貢献すると考えられる。

2. FAD 遺伝子と遺伝子座位

これまでに報告された FAD の原因遺伝子と遺伝子座位を図 1、表 1 にまとめた。大きく 4 つ型に分類できるが、以下その詳細について説明する²⁾³⁾。

a. β /A4 アミロイド前駆体蛋白 (APP: amyloid precursor protein) が原因遺伝子と考えられる家系 (図 2)

早期発症型 FAD において、エクソン 17 の 717 番目のアミノ酸がバリンからイソロイシン (717 Val→Ile) に変化している一塩基置換が白人と日本人の数家系で発見された^{4)~6)}。この変

異は、日本人とイギリス人家系に頻度が高いため、それぞれ共通の変異遺伝子に由来すると考える創始者効果を念頭に入れて研究が進められている。その後、同じ 717 番目の 2 種のアミノ酸変異 (バリンからフェニルアラニン; バリン

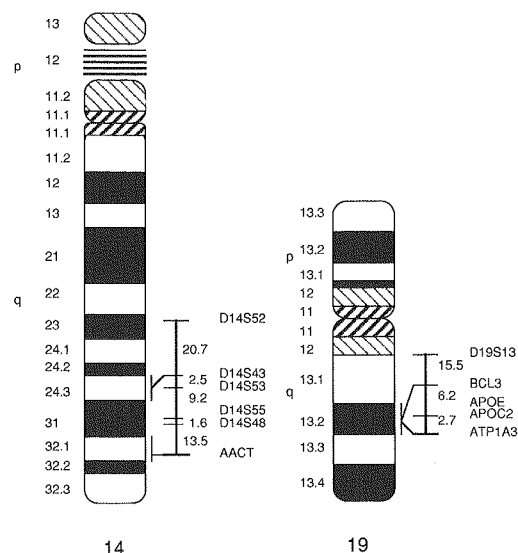


図 1 家族性アルツハイマー病の原因遺伝子座位
第 14 染色体長腕 (14q24.3) の D14S43, S 53 付近には早期発症型遺伝子がある。第 19 染色体長腕 (19q13.2) には晩期発症型遺伝子がある。

*Tetsuro MIKI, M.D.: Lecturer, Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School, Osaka.

表1 家族性アルツハイマー病の原因遺伝子のまとめ

原因遺伝子と判明したのは
①第21染色体長腕のβ/A4アミロイド前駆体蛋白 (APP: amyloid precursor protein) の変異
原因遺伝子は不明であるが、原因遺伝子座位が判明したのは
②第14染色体長腕で14q23.4付近
③第19染色体長腕で19q13.2付近
さらに、家系を使った連鎖分析で未だ原因遺伝子座位が不明の
④遺伝子座位不明
①, ②, ④は早期発症型, ③は晩期発症型

からグリシン) が報告されている⁷⁸⁾。さらに、670番目のリジンと671番目のメチオニンがそれぞれ、アスパラギンとロイシンに変化するFAD家系も報告されている⁸⁾。

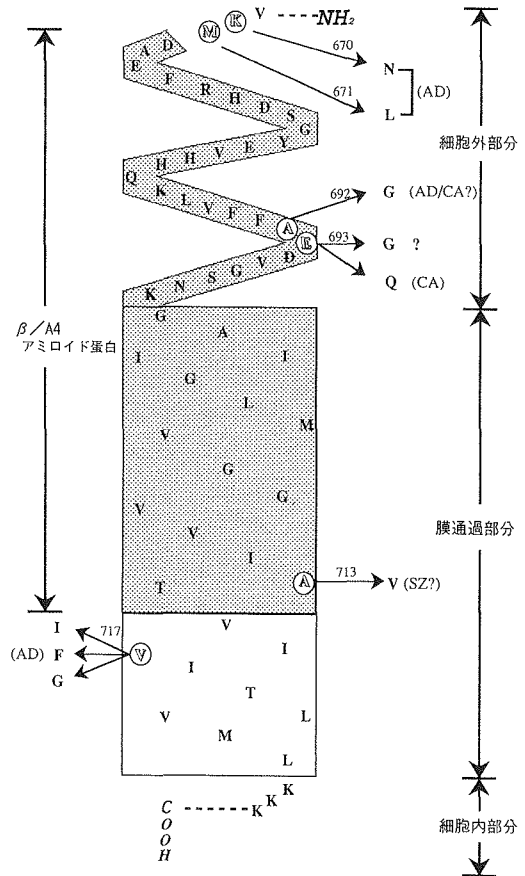
APPの代謝経路には、セクレターズ (secretase) により分泌型APPとなる経路 (secretory pathway) と、ライソゾームで分解される経路 (endosomal/lysosomal pathway) があることが明らかにされた。分泌型APPはβ/A4アミロイド蛋白のアミノ酸配列の内部での切断により形成されるためβ/A4アミロイド蛋白を形成しないが、APPがライソゾームで分解される場合はβ/A4アミロイド蛋白が形成される。アルツハイマー病患者において発見されたAPP遺伝子の突然変異によるアミノ酸変化では、セクレターズによる分解が影響を受けるため分泌型APPとならず、ライソゾームでのβ/A4アミロイド蛋白産生が促進するため、β/A4アミロイド蛋白が沈着するものと考えられる。この仮定は、*in vitro*の実験でも確かめられつつある¹⁰⁾。

b. 第14染色体長腕 (14q24.3) に座位

1992年秋、APPが原因遺伝子でない早期発症型の白人家系を解析すると、14q24.3にある遺伝子マーカーとFADの間で強い連鎖を認めた¹¹⁾。現在、大部分の早期発症型FADの原因遺伝子座位はこの領域にあると考えられているため、世界中の多くの研究室でポジショナルクローニングに向けた研究が行われている。

c. 第19染色体長腕に座位

発症年齢65歳以上の遅期発症型FADの原



APP構造模式図

図2 家族性アルツハイマー病 (FAD) などで発見されたβ/A4アミロイド前駆体蛋白 (APP) の点突然変異

693番目のアミノ酸のグルタミン酸がグルタミンに変異 (693 Glu→Gln) するオランダ型の遺伝性脳出血と、エクソン17の717番目のアミノ酸がバリンからイソロイシン、グリシン、フェニルアラニン (717 Val→11e, Gly, Phe) への変異は重要な報告である (AD: アルツハイマー病, CA: 脳出血, SZ: 精神分裂病)

因遺伝子、第19染色体長腕 (19q13.2) に存在する。第19染色体長腕19q13.1-q13.2領域にあるAPOC2との相関やAPOEと連鎖についての報告がある¹²⁾。

d. 遺伝子座位不明

ボルガ川流域のドイツ系住民が米国へ移住したいわゆる Volge-German 家系は、早期発症型FADの遺伝子座位は現在のところ不明であ

る¹³⁾。

3. 日本人の FAD

私たちは、日本人 FAD の疫学的・遺伝的調査を行うため、1990 年と 1992 年の 2 回、FAD の全国調査アンケート調査と文献検索を行った¹⁴⁾¹⁵⁾。その結果、総家系数は 66 家系、うち早期発症型は 56 家系、晩期発症型は 10 家系であった。早期発症型の患者の総数は 167 名で、男 80 名、女 70 名、不明 17 名で、男女比は 1.0 : 0.88 であった。早期発症型の平均発症年齢は 43.4 ± 8.6 歳、平均死亡年齢は 51.1 ± 10.5 歳、平均罹病期間は 6.9 ± 4.1 年であった。弘前、山形、三重、徳島などの大家系はそれぞれ、多くの患者が複数の医療機関を受診しているため、アンケート調査に対する複数の回答があり、調査の信頼度を高めた。病理解剖によってアルツハイマー病と確認された早期発症家系は、24/56 (43%) であった。また、APP 717 (Val → Ile) の点突然変異は、解析された 43 家系のうち 7 家系 (16%) で見出された。

統計学的処理で、早期発症型 FAD では、家系によって発症/死亡年齢に有意差があった。日系アメリカ人の早期発症型の 1 家系は、14q 24.3 付近に原因遺伝子が存在する可能性があった¹¹⁾。

参考文献

- 1) 三木哲郎, 荻原俊男: 多因子疾患の遺伝子解析の理論と実際. 細胞工学 **10**: S203-210, 1991
- 2) 三木哲郎, 名倉 潤, 紙野晃人, 荻原俊男: ウェルナー症候群と家族性アルツハイマー病. 蛋白質核酸酵素 **38**: 366-373, 1993
- 3) 三木哲郎, 木原幸一, 荻原俊男: 老化遺伝子のポジショナルクローニング. 細胞工学 **12**: 203-211, 1993
- 4) Naruse S, Igarashi S, Kobayashi H, et al: Detection of a missense mutation (Val → Ile) in exon 17 of the amyloid precursor protein gene in Japanese family. *Lancet* **337**: 978-979, 1991
- 5) Yoshioka K, Miki T, Katsuya T, et al: The 717 Val → Ile substitution in amyloid

precursor protein is associated with familial Alzheimer's disease regardless of ethnic groups. *Biochem Biophys Res Commun* **178**: 1141-114, 1991

- 6) Yoshizawa T, Komatsuzaki Y, Iwamoto H, et al: Screening of the mis-sense-mutation producing the 717 Val → Ile substitution in the amyloid precursor protein in Japanese familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurol Sci* **117** (1-2): 12-5, 1993
- 7) Murrell J, Farlow M, Ghetti B, et al: A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* **254**: 97-99, 1991
- 8) Chartier-Harlin M-C, Crawford F, Houlden H, et al: Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* **353**: 844-846, 1991
- 9) Mullan M, Crawford F, Axelman K, et al: A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N terminus of β -amyloid. *Nature Genet* **1**: 345-347, 1992
- 10) Cai X-D, Golde TE, Younkin SG: Release of excess amyloid β protein from a mutant amyloid β protein precursor. *Science* **259**: 514-516, 1993
- 11) Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al: Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* **258**: 668-671, 1992
- 12) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al: Aolipoprotein E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad sci* **90**: 1977-1981, 1993
- 13) Kamino K, Orr HT, Payami H, et al: Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer's disease kindreds for the APP gene region. *Am J Hum Genet* **51**: 998-1014, 1992
- 14) 勝谷友宏, 三木哲郎, 荻原俊男: わが国における家族性アルツハイマー病. *医学のあゆみ* **157**: 435-436, 1991
- 15) 永野敬子, 勝谷友宏, 紙野晃人, ほか: 日本人の家族性アルツハイマー病. 投稿中

老年期痴呆の臨床疫学

—京都府における実態調査から—

Clinicoepidemiological Study of Senile Dementia in Kyoto

京都府立医科大学神経内科/教授

中 島 健 二*

1. はじめに

1991年10月1日現在のわが国の総人口は1億2404万人である。このうち65歳以上の、いわゆる老年人口は1,558万人と推定され、これは全人口の12.6%に相当する。

厚生省人口問題研究所による将来推計人口を示す(図1)に、これによると、西暦2010年には老年人口は20%に迫り、2025年には25.4%になると予想されている。それと同時に、い

わゆる生産年齢人口、年少人口も減少してくると予想されている。そして、高齢化の到来とともに老人性の痴呆症が大きな社会問題になってきている。

今回、われわれの教室では京都府の大江町と美山町を選び実態調査を行ったので、その結果を報告する。この2町を選んだ理由は、両町とも65歳以上の高齢化率は既に24%を超え、西暦2025年のわが国の推定高齢者率25.4%と近似だからである。つまりこの町の高齢者の実態を知ることは、将来の高齢者に対する種々のプランを立てるうえにおいて、何らかの役に立つと考えられる。

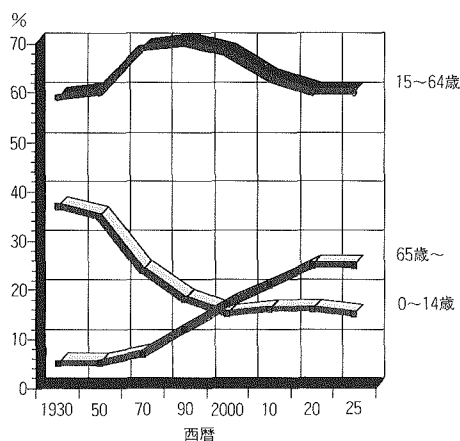


図1 年齢3区分別人口の推移 (厚生省人口問題研究所)

表1

京都府大江町の人口実勢 (1992年8月)	
総人口:	6,179人
65歳以上人口:	1,720人 (27.8%)
京都府美山町の人口実勢 (1993年3月)	
総人口:	5,682人
65歳以上人口:	1,387人 (24.4%)
全 国:	12.6% (1991年)
京 都 府:	12.6% (1991年)

*Kenji NAKAJIMA, M.D.: Professor, Department of Neurology, Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto.

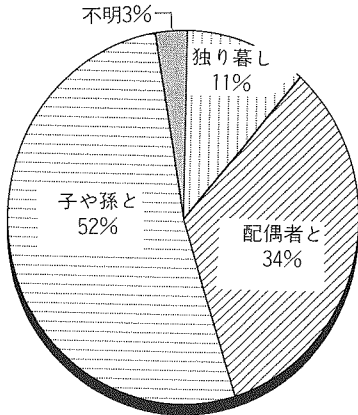


図2 老人居住形態 (京都府大江町, N=1,571, 1992年)

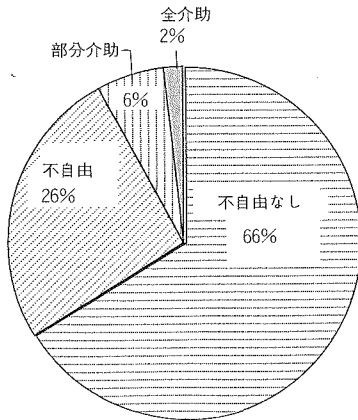


図4 老人の自立度 (京都府大江町, N=1,571, 1992年)

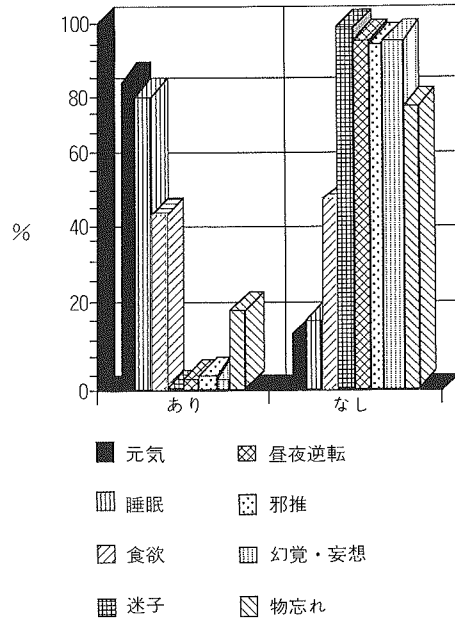
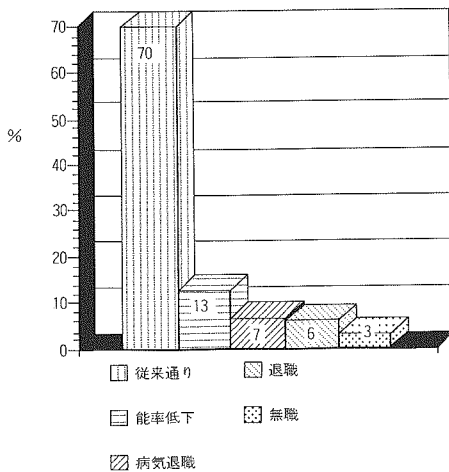


図3 一般状態 (京都府大江町, 65歳以上, N=1,571, 1992年)

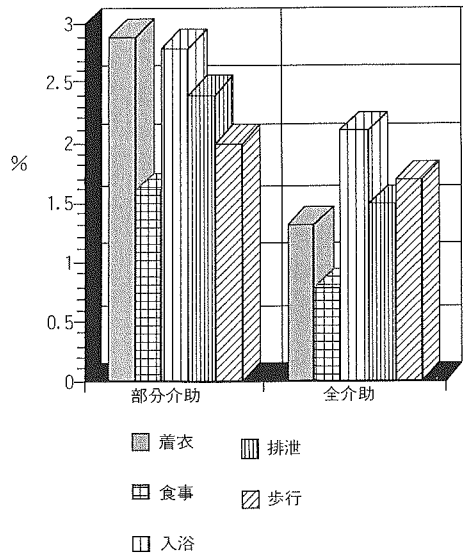


図5 老人のADL (京都府大江町, N=1,571, 1992年)

◀ 図6 老人の就労状況 (京都府大江町, N=1,571, 1992年)

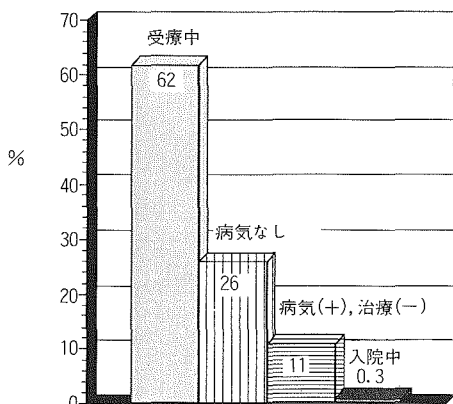


図7 老人受療状況 (京都府大江町, N=1,571, 1992年)

表2 アンケート方式による痴呆の検出とその率 (年齢階層別, 京都府大江町, 1992年)

年齢(歳)	総数(a)	痴呆者(b)	%
65~69	487	13	2.7
70~74	389	17	4.4
75~79	307	21	6.8
80~84	231	32	13.9
85~89	93	20	21.5
90~94	53	24	45.3
95~	9	2	22.2

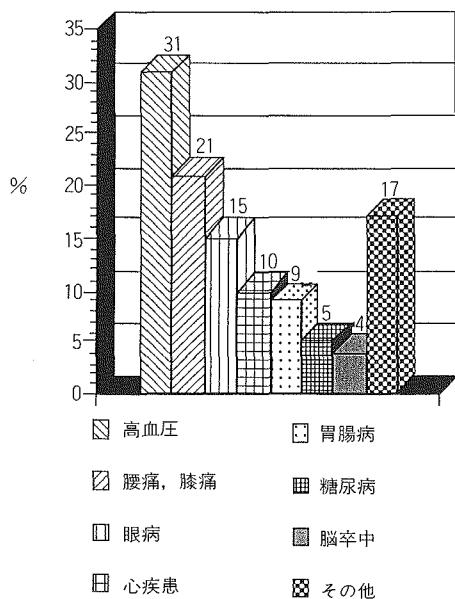


図8 老人の受療状況 (京都府大江町, N=1,571, 1992年)

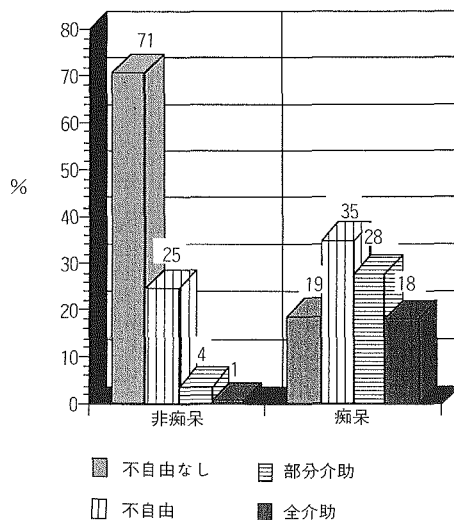


図9 老人の自立度 (京都府大江町, 非痴呆 N=1,413, 痴呆 N=129, 1992年)

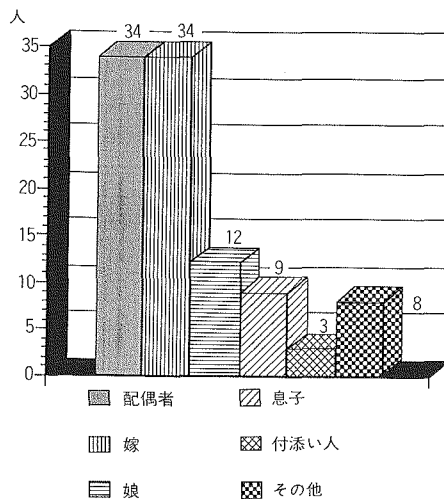


図10 介護者は? (京都府大江町, N=1,571, 1992年)

2. 方法

対象地域：京都府大江町および京都府美山町。

調査方法：アンケート方式により65歳以上の高齢者から回答を求めた。質問の内容は高齢者の住宅状況、現在の健康状態、現在加療中の病気、ADL、現在の精神的状態、就業状態などであった。

大江町および美山町の町勢と調査時期を表1

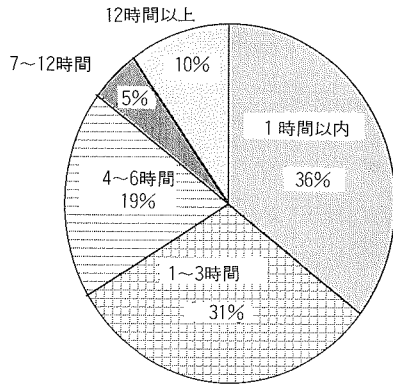


図11 老人介護時間 (京都府大江町, N = 1,571, 1992年)

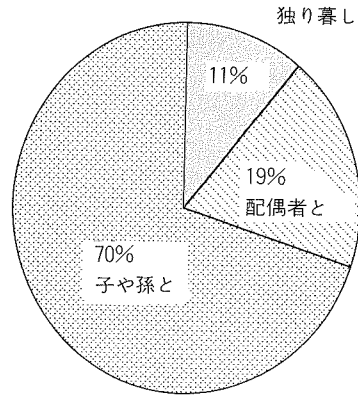


図13 老人居住形態 (京都府美山町, N = 1,387, 1993年)

表3 アンケート方式による痴呆の検出とその率 (年齢階層別, 京都府美山町, 1993年)

年齢(歳)	総数(a)	痴呆者(b)	%
65~69	237	6	2.5
70~74	229	18	7.9
75~79	181	24	13.3
80~84	126	18	14.3
85~89	54	11	20.3
90~94	16	7	43.8
95~	3	1	33.3

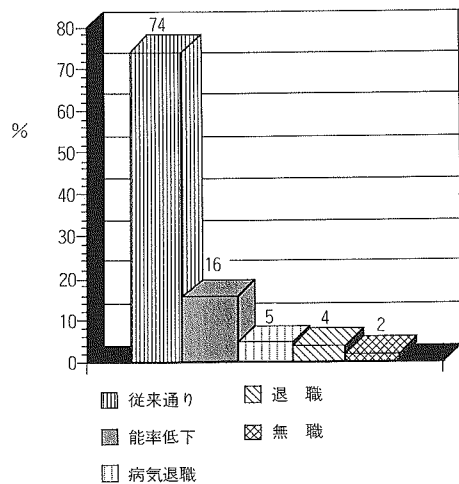


図14 老人の就労状況 (京都府美山町, N = 903, 1993年)

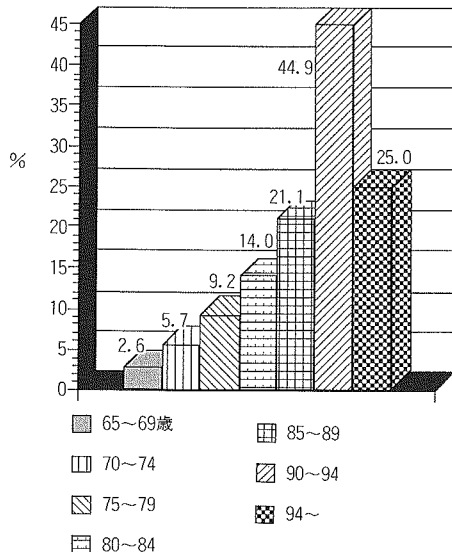


図12 年齢別痴呆比率 (京都府大江町および美山町, N = 2,415, 1992~3年)

に示す。

3. 結果

a. 大江町の調査結果

65歳以上の老人の居住形態：配偶者のみとの生活が34%，子や孫とも一緒に暮らしているが52%，独り暮らしが11%であった(図2)。

一般状態：元気がある，睡眠がよくできると答えた者が80%を越え，食欲は十分であると答えた者が半数であった。迷子になる，昼と夜を取り違える，邪推が目立つ，幻覚・妄想が出てきた，などの項目に関してはそれがある，

表4 痴呆の有病率 (在宅65歳以上)

調査地域	調査年	N	有病率(%)
東京都	1973	4,716	4.5
神奈川県	1982	1,507	4.8
大阪府	1983	1,844	4.3
福岡市	1984	3,883	3.4
秋田県雄和町	1984	1,144	7.3

と答えた者はきわめて少なく、物忘れが目立つが20%を越えた程度であった(図3)。

自立度：不自由なしが66%，不自由だが自分で身の回りのことはできる(26%)，生活に他人の援助が一部必要(6%)を大きく上回った。生活のすべてを他人に委ねている老人は2%であった(図4)。

日常生活動作(ADL)：かれらのADLは概して良好であり、全介助を要する者は入浴、歩行、排泄、着衣、食事の順に多くなるが、高々2%であった。部分介助を要する者を含めても、5%を超えなかった(図5)。

就労状況：65歳を過ぎてもまだ今までと同じように働いている者は70%もあり、能率はやや低下したが仕事に従事している者は13%、両者合わせて83%がなお現役であった。病気により退職した者は7%、病気とは関係なく仕事をやめたものは6%であった(図6)。

現在の受療状況：何らかの病気で通院中が62%、現在病気はないと答えた者は26%、病気はあるが治療はしていないが11%であった(図7)。

受診中の主な疾患：高血圧症が31%で一番多く、次いで腰痛、膝の痛みが21%、眼疾患が15%、以下、心疾患、胃腸障害、糖尿病、脳卒中の順であった(図8)。

痴呆の有無を判定するに足る回答をよこした1,569人中129人(8.22%)に痴呆の疑いが持たれた。男は663人中57人8.6%。女906人中72人8.0%であった。年齢階層ごとの実数、痴呆と推定される者の実数およびその比率を示したのが表2である。痴呆群と非痴呆群では老人の自立度に当然差が出てくる。非痴呆群では71%がADLが良好であるのに対し、痴呆群では19%にとどまった(図9)。

痴呆も含め、日常の生活動作に不自由をきたしている老人の介護者は配偶者と嫁がもっとも多く、次いで娘、息子の順であった(図10)。

介護に要する時間：1時間以内が36%、3時間までが31%、6時間までが19%であり、常時付き添う必要があると考えられる12時間以上の介護は10%であった(図11)。

b. 美山町の調査結果

大江町とほぼ同様の方法でアンケート調査を行った。紙面の都合で結果の一部のみを示す。

痴呆と推定された者は65歳以上の846人中85人10.0%であった。年齢階層ごとの実数、痴呆と推定される者の実数およびその比率を表3に示す。ここで両町を合わせて計算すると、65歳から5歳年齢別の痴呆比率(出現率)は2.6%、5.7%、9.2%、14.0%、21.1%、44.9%とほぼ倍に増加し、95歳からはかえって減少することがわかった(図12)。

老人の居住形態は、独り暮らしが大江町とまったく同じ11%であった(図13)。

老人の健康度のバロメーターでもある彼らの就労状況は、従来通りが74%、能率が低下したがほぼ仕事可能が16%と大江町に比べそれぞれ4%、3%高い値を示した(図14)。

4. 考 察

老年期の痴呆患者の有病率に関しては、1973年に東京都で行われた、65歳以上の在宅老人を対象にした調査をはじめいくつかある(表4)²⁾。

厚生省はこれら各地のデータをまとめ、1985年のわが国の65歳以上の在宅老人の痴呆有病率を4.8%と定めている。

われわれの調査では大江町が8.22%、美山町が10.0%とこれまでの他の地域の報告より高めである。これは、われわれの調査は軽度な痴呆の疑いも捜し出そうとするスクリーニング的発想でアンケート調査内容を仕立てたことにもよると考えている。

アルツハイマー型痴呆と血管性痴呆との比率については、欧米ではアルツハイマー型痴呆が多いとされ、Schoenbergら³⁾は、痴呆患者50人の剖検から、31人(62%)がアルツハイマー

病であったと述べている。同じく Tomlinson による病理学的研究では、アルツハイマー病が 50%、血管性痴呆が 17%、両者の混合型が 18%であった。

わが国では血管性痴呆の方が多いいわれており、東京都の第一次調査では 2.3 倍、二次調査では 2.8 倍、神奈川県では 1.7 倍、大阪府では 1.4 倍、福岡市では 1.2 倍、秋田県雄和町では 2.0 倍であった²⁾。

今回はアンケート調査を施行したが、この結果に基づき、医師が直接回答者を診察してはいない。したがって、痴呆の疑いが持たれた人達がアルツハイマー型痴呆か、血管性のものか、あるいは他の痴呆を呈する疾患、たとえば甲状腺機能低下症、ビタミン B₁ 欠乏症、老人性鬱病などに起因するものかは不明である。現在、別の町で同様のアンケート調査を計画中であり、そこでは医師の参加による診察、診断を予定している。

今回の調査は、65 歳以上の老人が全人口に占める、いわゆる高齢化率が 24%を超える二つの町で行われた。24%という値はわが国全体の平均値としては 30 年後と同等である。

この調査を通じてわかったことは、65 歳以上になるとその 70%以上は、何らかの疾患を有しており、その上位三つは高血圧、腰痛・膝痛、眼疾患であった。このような疾患を有しているにもかかわらず、郡部に居住する多くのお年寄りは労働に従事しており、約 8 割はほぼ普通に仕事をしていると回答してきている。将に「無病息災」から「多病息災」の時代に移行しているのである。一般に痴呆は年齢とともに増加するといわれるが、今回の調査でもそのことがはっきりと示された。

1992 年の Helsinki Aging Study⁴⁾は、random sampling により 75 歳から 274 人、80 歳から 266 人、85 歳から 255 人を選び出し、そ

こからの痴呆の有病率を見たものである。75 歳では 4.6%、80 歳では 13.1%、85 歳では 26.7%であった。今回のわれわれのデータでは、75~79 歳が 9.2%、80~84 歳が 14.0%、85~89 歳が 21.1%となり、Helsinki Aging Study と同じ傾向を示した。ただし、われわれのデータでは 95 歳を超えるとむしろ減少に転じている。

Jarvik⁵⁾は双子の研究から、80 歳まで惚けなければあとは惚けることはないとの結論を導いているが、今回の調査ではそれが 95 歳に延びたことになる。しかし、両町を合わせても 95 歳以上の超高齢者数が少ないのでさらに調査範囲を広げて検定を試みたい。

研究協力者 京都府立医科大学神経内科・杉本英造。

今回の研究は京都府大江町（町長 佐藤克巳、保健婦 岡村みさゑほか）、国保大江病院（病院長 霜澤 弘）、京都府美山町（町長 山内忠一、保健婦 原田朱美ほか）のご協力によりなされたものである。ここに深甚な謝意を表する。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向，1992
- 2) 柄澤秀昭：老年期痴呆の疫学．神経進歩 **33**：766-777，1989
- 3) Schoenberg BS, Kokmen E, Okazaki H：Alzheimer's disease and other dementing illnesses in a defined United States population：Incidence rates and clinical features. *Ann Neurol* **22**：724-729，1987
- 4) Juvak F, Sulkava R, Erkinjuntti T, Valvanne J, Tilvis R：Prevalence of dementia in the city of Helsinki. *Acta Neurol Scand* **87**：106-110，1993
- 5) Jarvik LF, Ruth V, Matsuoka SS：Organic brain syndrome and aging. *Arch Gen Psychiatry* **37**：280-286，1980

老年期脳障害モデル動物

New Murine Models for Age-Related Deficits in Learning and Memory

京都大学胸部疾患研究所老化学分野/教授

竹田俊男*

1. はじめに

各種病態の病態解明にモデル動物、とくに自然発症モデル動物が果たしてきた役割はきわめて大きい。脳の老化の基礎的研究においても、その重要性は例外ではなく本格的なモデル動物の開発が期待されて久しい。今回、25年の歳月をかけてようやく開発に成功した老化促進モデルマウス (SAM) には、老年期脳障害の主要徴候である学習、記憶障害を自然発症し、それぞれ特徴的な病態を示す2系統 SAMP 8 (以下, P 8), SAMP 10, (以下, P 10) が含まれる (表 1)。以下、この2系統につき報告する。なお、SAM 開発の経緯については綜説その他に詳しい¹⁾²⁾。

2. SAMP 8 について

a. 行動科学的特性

受動的回避、Sidman 型能動的回避、T-迷路回避などの各課題について加齢に伴う学習能力の変化を検討したところ、P 8 にみる加齢に伴い、顕在化する障害は主に電気刺激による感覚に対応した記憶の獲得障害モデルと考えられる³⁾⁻⁵⁾。

b. 病理学的変化

脳の低形成あるいは萎縮などの変化はない。

組織学的には視床神経細胞封入体の出現、海馬錐体細胞スパイン密度の減少、延髄後索核軸索変性、リポフスチン沈着など、生理的老化に伴う変化と考えられるもののほかに、①主として脳幹細網体に多発する海綿状変性、②海馬等に見る PAS 陽性顆粒状構造、③さらに大脳皮質、海馬などにみる $\beta/A 4$ 蛋白様顆粒状構造等の変化がみられる。①は1カ月齢より脳幹・脊髄を中心に出現し始め、加齢に伴いその変化は増強し、4~8カ月齢でピークに達し、以後アストログリオーシスが進行する。この変性は脳幹部網様体、とくに橋尾側網様体核群 (PnC) および橋延髄大細胞網様体核群 (Gi) でもっとも著しいのが特徴である。この変性は後シナプスや樹状突起に始まる空胞とミエリンの崩壊による空胞との2種類から成り立つ⁶⁾。②は1~5 μm 大の円~楕円形のPAS反応陽性の顆粒状小体で、数十個集合して cluster を形成する。海馬、嗅結節、梨状野皮質、橋台形体核、小脳皮質などに生後2カ月齢より出現し始め加齢に伴い急速に増加する⁷⁾。③は合成ヒト $\beta/A 4_{1-24}$ ペプチドに対する抗体に反応する1.5~2.5 μm 大の顆粒状構造で大脳皮質深層、海馬、中隔野、脳神経核および根部などに出現し加齢に伴い増加する。構成成分は $\beta/A 4$ を含む14~

*Toshio TAKEDA, M.D.: Professor, Department of Senescence Biology, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Kyoto.

表1 Pathologic phenotypes in SAM

SAM	SAMP	SAMP 1	Senile amyloidosis, hearing impairment, senile hyperinflation of lung	
		SAMP 2	Senile and secondary amyloidosis	
		SAMP 3	Degenerative joint disease of T.M. joint	
		SAMP 6	Senile osteoporosis	
		SAMP 7	Senile amyloidosis, thymoma	
		SAMP 8	Deficits in learning & memory	
		SAMP 9	Cataract	
		SAMP 10	Deficits in learning & memory with brain atrophy	
		SAMR	SAMR 1	Non-thymic lymphoma, histiocytic neoplasm
			SAMR 2	
	SAMR 4			

表2 Characteristics in brain atrophy of SAMP 10

	SAMR 1	SAMP 10
Age	2 M~26 M	2 M~14 M
Atrophy-prone areas	restricted region of the cerebral cortex, (mainly parietal)	all neocortical regions, olfactory cortex, ant. olfactory n., amygdala, striatum, septum, cerebellar cortex, corpus callosum,
Most vulnerable region to atrophy	parietal cortex (12.0% ↓)	frontal cortex (29.2% ↓)
Loss of neocortical		
Small neurons	8.8% ↓	n.s.
Large neurons	n.s.	35.6% ↓
Shrinkage of neocortical neurons	n.s.	5.6~17.3% ↓
Conditional avoidance learning in the aged	slow in learning, preservation of ability of association	loss of ability of association

18 kDa の APP 断片である可能性が高い⁹⁾。

c. 学習・記憶障害と脳病変との関連

上述のごとく海綿状変性が脳幹部網様体、とくに PnC, Gi の部位に比較的限局しているが、この部分、すなわち網様体傍正中部は大型細胞群が存在し、網様体の主要な上行・下行出力系であり、上行性網様体賦活系の主要部を形成し、直接・間接的に辺縁系や大脳皮質に影響を及ぼすといわれる。この賦活系には覚醒、注意、知覚入力など記憶に関連した重要な機能があり、P8 のこの部の病変が学習・記憶障害に深くかかわっていることを示唆する。一方、最近の北大・野村靖幸先生らによる大脳皮質、海馬を用いた広汎な神経化学的研究結果は脳幹よ

り上位の異常が若齢期より存在することを示しており、上述の脳幹部の海綿状変性に加えて、大脳皮質、海馬などの変化も P8 の障害発症に密接に関連しているものと思われる⁹⁾¹⁰⁾。

3. SAMP 10 について

a. 行動科学的特性

受動的回避およびT迷路を用いた条件回避課題について検討された。前者で10カ月齢以後有意に平均潜時の低下をみた。後者では条件刺激として光、無条件刺激として電気ショックを用いたが10~12カ月齢で有意に回避率低下を示した。すなわち条件および無条件刺激を連合させることによりくるべきショックを予知する

能力が衰えてくることを示唆している¹¹⁾¹²⁾。

b. 病理学的変化

肉眼的に P10 脳は 7 カ月齢より前頭部を中心に萎縮様変形がみられ、以後増強する。脳重は 2~3 カ月齢で最大に達したのち徐々に減少し生涯を通じ約 8.6% 減少する。形態形測学的に固定脳前額断スライスを用い脳各部位の面積を測定したところ、まず大脳新皮質では 13~15 カ月齢で 2 カ月齢に比し 11.9~29.2% の減少をみ、内嗅領皮質 (19.1%)、梨状野 (13.9%)、扁桃核 (11.3%)、線条体 (10.4%)、小脳皮質 (8.4%) の萎縮をみる。神経細胞数は前頭野新皮質で生涯を通じ 16.2% と減少し、とくに大型ニューロン (70 μm^2 以上) は生涯を通じ 35.6% 脱落する。また、大脳新皮質の神経細胞の細胞体面積は加齢に伴い第 II・III・V・VI 層で萎縮が進行し、12~13 カ月齢で 2 カ月齢に比し 14.1~17.3% の細胞体萎縮をみる。以上、P10 脳新皮質萎縮は大型ニューロンの脱落と、生き残ったニューロン細胞体萎縮の双方に基づくと考えられる。組織学的検索の結果、大脳皮質には発生異常を思わず細胞構築の異常はみられず、動脈硬化など閉塞性血管病変もない。また、P8 脳にみるような顕著な海綿状病変あるいは Cluster 形成をみる PAS 陽性顆粒状構造はみられない。さらにヒトにみられる老人斑、神経原線推変化などの所見もない¹²⁾。

c. 学習・記憶障害と脳病変との関連

上述のごとく神経細胞の脱落と細胞体の萎縮に基づく大脳新皮質の広汎な萎縮に加うるに辺緑系、嗅脳系、さらに皮質下の中隔野、線条体などの萎縮が P10 の学習・記憶障害に関連しているものと思われる¹¹⁾¹²⁾(表 2)。

4. おわりに

全身の促進老化を背景に学習・記憶障害を自然発症する近交系 SAMP8 および SAMP10 が開発された。これら系統が痴呆を主徴とする老年期脳障害の病態解明、さらには脳の老化メカニズム解明のためのモデルとして貢献することを期待したい。

付記：以上の研究は京都大学胸部疾患研究所老

化生物学分野と医学部神経内科学教室の秋口一郎先生研究グループとの共同で行われた。

参考文献

- 1) Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, et al: A new murine model of accelerated senescence. *Mech Aging Dev* **17**: 183-194, 1981
- 2) Takeda T, Hosokawa M, Higuchi K: Senescence-Accelerated Mouse (SAM): A novel murine model of accelerated senescence. *J Am Geriatr Soc* **39**: 911-919, 1991
- 3) Miyamoto M, Kiyota Y, Yamazaki N, et al: Age-related changes in learning and memory in the senescence-accelerated mouse (SAM). *Physiol Behav* **38**: 399-406, 1986
- 4) Yagi H, Katoh S, Akiguchi I, Takeda T: Age-related deterioration of ability of acquisition in memory and learning in Senescence Accelerated Mouse: SAM-P/8 as an animal model of disturbances in recent memory. *Brain Res* **474**: 86-93, 1988
- 5) Ohta A, Hirano T, Yagi H, et al: Behavioral characteristics of the SAM-P/8 strain in Sidman active avoidance task. *Brain Res* **498**: 195-198, 1989
- 6) Yagi H, Irino M, Matsushita T, et al: Spontaneous spongiform degeneration of the brain stem in SAM-P/8 mice, a newly developed memory-deficient strain. *J Neuropathol Exp Neurol* **48**: 577-590, 1989
- 7) Akiyama H, Kameyama M, Akiguchi I, et al: Periodic acid-Schiff (PAS)-positive, granular structures increase in the brain of senescence accelerated mouse (SAM). *Acta Neuropathol* **72**: 124-129, 1986
- 8) Takemura M, Nakamura S, Akiguchi I, et al: β /A4 protein-like immunoreactive granular structures in the brain of Senescence-Accelerated Mouse (SAM). *Am J Pathol* **142**: 1887-1897, 1993
- 9) Kitamura Y, Zhao X-H, Ohnuki T, et al: Age-related changes in transmitter glutamate and NMDA receptor/channels in the

- brain of senescence-accelerated mouse. *Neurosci Lett* **137** : 169-172, 1992
- 10) Zhao X-H, Kitamura Y, Nomura Y : Age-related changes in NMDA-induced [³H] acetylcholine release from brain slices of senescence-accelerated mouse. *Int J Devl Neurosci* **10** : 121-129, 1992
 - 11) Shimada A, Ohta A, Akiguchi I, Takeda T : Age-related deterioration in conditio-
nal avoidance task in the SAM-P 10 mouse, an animal model of spontaneous brain atrophy. *Brain Res* **608** : 266-272, 1993
 - 12) Shimada A, Ohta A, Akiguchi I, Takeda T : Inbred SAM-P/10 as a mouse model of spontaneous, inherited brain atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* **51** : 440-450, 1992

老年期痴呆の診断と治療

Diagnosis and Treatment of Dementia in the Aged

群馬大学医学部神経内科/教授

平井 俊 策*

1. はじめに

老年期痴呆をひき起こす疾患は多いが、代表的な痴呆はアルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の二つである。この両者ならびに、これらが混在して、そのいずれが痴呆の主因になっているかを決定し難い混合型痴呆の3者によって、老年期痴呆の8~9割が占められている。脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の比率については、日本では前者の方が多く、約3分の2が前者で占められているというのが定説であった。われわれは剖検例での検討から、両者はほぼ同じ比率であり、混合型が臨床的には脳血管性痴呆と診断されるために、脳血管性痴呆の方が多いとされてきたのではないかと考えてきた。1991年から1992年にかけて群馬県で実施した疫学調査でも、両者はほぼ同じ比率で、むしろアルツハイマー型痴呆の方が若干多いとの結果が得られた(表1)。

痴呆の診断に当たっては、数は少ないとはいえず、まず treatable dementia を見逃さないことが最も大切である。次には、大多数を占めるアルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の診断、特に早期診断と鑑別が問題となる。ここでは、以下この点を中心に概説する。

2. 診 断

a. アルツハイマー型痴呆

本症は発症が徐々に、しかも進行するという経過と、痴呆が主症状で神経症候を伴い難いという点が、臨床の特徴である。これは病理学的な特徴であるアルツハイマー神経原線維変化や老人斑の分布と密接に関係している。本症で出現し得る神経症候は、表2-左のように分類すると、表2-右に示すようなものに限られる。診断基準としてよく使われている米国のNINCDS-ADRDAによる基準も、特別なものではなく、このような特徴に基づいた除外診断が主たる内容のものである(表3)。しかし、このような基準では早期診断が難しいために、現在各種の画像診断や診断マーカーが検討されており、主なものを表4にまとめて示す。画像上、現在最も有用なのは、PET: Positron Emission Tomography (ポジトロンCT)により頭頂・側頭葉におけるCMRO₂: Cerebral Metabolic Rate of O₂(脳酸素代謝率)の低下を確かめることである。普及しているSPECT: Single Photon Emission CT (シングルフォトンCT)により同領域のCBF: Cerebral Blood Flow (脳血流量)低下をみることによっても代用できる。MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy (磁気共鳴スペクト

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

表1 日本各地における痴呆老人の疫学調査と群馬県の調査との比較（痴呆の型別の有病率）

調査地域	アルツハイマー型痴呆 (DAT)	脳血管性痴呆 (VD)	VD/DAT 比
東京都 (1980)	0.6	1.7	2.8
新潟県	1.1	1.9	1.8
岐阜県	0.9	1.6	1.8
神奈川県	1.2	2.0	1.7
横浜市	1.0	1.7	1.7
川崎市	1.5	2.2	1.5
大阪府	1.5	2.2	1.5
東京都 (1987)	0.9	1.3	1.4
北海道	1.2	1.5	1.3
愛知県	2.4	2.8	1.2
山梨県	2.0	1.6	0.8
富山県	1.7	1.1	0.6
群馬県	1.4	1.1	0.8
平均	1.3	1.8	1.4

表2

痴呆との関連から分けた神経症候	アルツハイマー型痴呆でみられる神経症候
第1群：高次神経機能障害 { 失認, 失行, 失語などのほか, 前頭葉症候として原始反射や側頭葉症候としての Klüver-Bucy 症候群などを含む }	1. 第1群の神経症候は、原始反射を含め出現しうる 2. 第2群の神経症候として、上下肢筋トーマスの中程度までの固縮は出現しうる 3. 第3群の神経症候として、Babinski 反射の出現、軽い痙縮（固痙縮となることが多い）、腱反射の軽度の左右差などはしばしばみられるが、明らかな麻痺は起こらない 4. 第4群の神経症候はみられない 5. 第5群の神経症候として、触覚、痛覚の明らかな低下や左右差はみられない
第2群：錐体外路症候 ・ Parkinson 症候群ないし類縁症候群 ・ 不随意運動を主徴とするもの	（一般により関連の深いものから順に第1群，第2群…として分類）
第3群：錐体路症候 ・ Babinski 反射 ・ 腱反射亢進 ・ 痙縮 ・ 痙性麻痺	
第4群：失調症	
第5群：感覚障害 第6群：その他 ・ 筋萎縮 ・ 末梢神経症状 ・ 自律神経症状	

ロスコピー) により phosphomonoester の一時的増加を検出する方法も試みられている。血清や髄液中のマーカーなどもいろいろ検討されているが、われわれは血清 (図1-A) ないし髄液 (図1-B) 中の α_1 -アンチキモトリプシンが

マーカーとして役立つことをみている¹⁾。また、生検皮膚を native な β 蛋白の抗体 (Angela) で染色すると、本症では血管における β 蛋白陽性率が高いことをも報告²⁾した (図2)。今後は複数のマーカーによる診断精度の向上が期待される。

b. 脳血管性痴呆

これは多くは脳梗塞によって起こるものであり、やはり発症様式と随伴する神経症候が診断

表3 NINCDS-ADRDA による probable AD の診断基準

<p>I. Probable AD の臨床診断基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査および Mini-Mental Test, Blessed Dementia Scale あるいは類似の検査で痴呆が認められ、神経心理学的検査で確認される 二つまたはそれ以上の認知領域で欠陥がある 記憶およびその他の認知機能の進行性の悪化 意識障害がない 40歳から90歳の間の発病。65歳以後が最も多い 記憶および認知の進行性障害の原因となる全身疾患や他の脳疾患がみられない <p>II. Probable AD の診断を支持する所見</p> <ul style="list-style-type: none"> 言語、動作、認識などの特殊な認知機能の進行性障害(失語、失行、失認など) 日常生活動作の障害および行動様式の変化 家族歴に同様の障害がみられる。特に神経病理学的に確認されている場合 臨床検査所見 <ul style="list-style-type: none"> 髄液: 正常 脳波: 正常ないし徐波活動の増加などの非特異的な変化 	<p>CT: 進行性の脳萎縮が継時的検査で証明される</p> <p>III. AD 以外の痴呆の原因を除外すれば, probable AD の診断と矛盾はしない他の臨床的特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> 経過中に進行がとまることがある 抑うつ, 不眠, 失禁, 妄想, 錯覚, 幻覚, 激しい言語, 感情, 身体活動の爆発, 性的異常, 体重減少などの症状の合併 特に進行した症例では筋トーン亢進, ミオクローヌス, 歩行障害などの神経学的異常所見がみられる 進行例では痙攣をみることもある 年齢に比し正常な CT <p>IV. Probable AD の診断が疑わしいか, 妥当でないことを示す特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> 突発的な卒中様発症 神経学的局所症候, たとえば片麻痺, 感覚脱失, 視野欠損, 協調運動障害が発症時あるいはごく初期から認められる 痙攣発作や歩行障害が発症時あるいはごく初期から認められる
--	--

表4 アルツハイマー型痴呆早期診断のための試み

1) 画像診断	
X線-CT, MRI	形態的変化の検出 (海馬の変化, 早期診断は困難?)
PET	側頭葉, 頭頂葉での代謝低下 (single photon emission CT-SPECT でも一部代用可, 海馬での解像力の改善 必要)
MRS	phosphomonoester (PMS) の一時的増加
2) Biological markers	
Alz-50 (A-68)	髄液
α_1 -アンチキモトリプシン	髄液, 血液
分泌型 APP のパターンの変化	髄液
皮膚生検による β -タンパクの検索	皮膚
嗅上皮生検による組織所見	嗅上皮
細胞骨格タンパクパターンの変化	線維芽細胞
APP パターンの変化	線維芽細胞
Superoxide dismutase (SOD) の測定	髄液
Superoxide dismutase の測定	線維芽細胞 (家族性アルツハイマー病)
APP の点突然変異の検索	白血球など (家族性アルツハイマー病)

の基礎となる。すなわち脳梗塞の発作と時間的な関連をもって痴呆が出現すること、麻痺などの局所神経症候を伴うことの両者あるいはいずれかを示すことが多い。脳梗塞巣は、CT や MRI など容易に検出できるようになったが、

それが痴呆と関係するか否かの判定が重要である。われわれは、脳血管性痴呆を責任病巣から表5のように分類しているが、脳梗塞によるものの責任病巣の主なものは図3のようである。これら各タイプの痴呆に至る代表的な経過つま

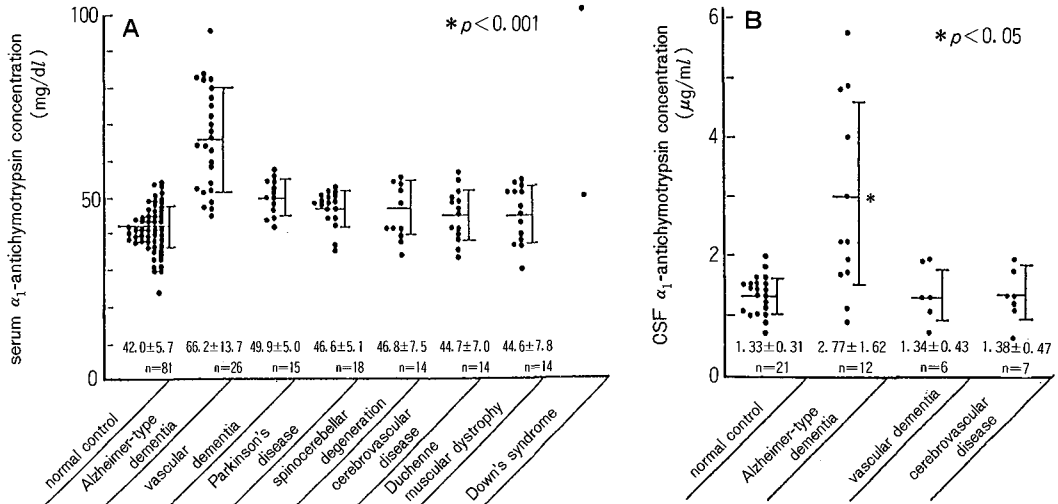


図1 血清 (A) ならびに髄液 (B) 中における α_1 -アンチキモトリプシンのアルツハイマー型痴呆における有意の上昇

A: 各種神経筋疾患における血清中 α_1 -アンチキモトリプシン濃度, アルツハイマー型痴呆と Down 症候群においてのみ有意に増加する。

B: 髄液中の α_1 -アンチキモトリプシン濃度, 脳血管性痴呆, 脳血管障害, 正常対照に比しアルツハイマー型痴呆では有意に上昇している。

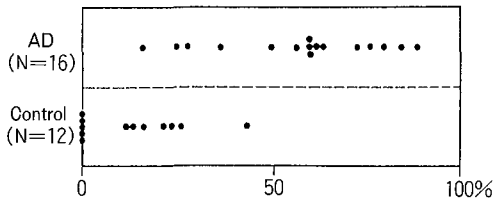


図2 The positive ratio of immunoreactivity of blood vessels in skin by use of Angiography. The mean ratio is 54.0% of AD, 12.6% of controls. This difference is significant ($p < 0.005$).

表5 脳血管性痴呆の分類

- | |
|--|
| A. 脳梗塞によるもの |
| 1. 広範虚血型 |
| 1) 広範な皮膚・白質梗塞 (境界領域梗塞を含む) |
| 2) 白質限局性梗塞 (Binswanger 型) |
| 2. 多発性小梗塞型 |
| 3. 痴呆の成立に重要な領域の限局性梗塞型 (海馬, 内側視床など) |
| B. 脳出血によるもの |
| C. くも膜下出血によるもの (正常圧水頭症によるものを除く. また二次的梗塞によるものは A に含む) |

り temporal profile を図示したのが図4である。多発性小梗塞の場合には CT や MRI で類似の所見を呈しても痴呆の有る例と無い例がある。PET で $CMRO_2$ を推定すると痴呆例では前頭葉で両側性にこれが低下していることが共通している⁴⁾(図5)。前述のようにアルツハイマー型痴呆では頭頂葉でこれが低下するため, 前頭葉 (F) と頭頂葉 (P) での $CMRO_2$ の比を求めると両者の鑑別に役立つ (図6)。その他の点をも加えて, この両痴呆の鑑別をまとめたのが表6である。

以上を総合して痴呆の診断のすすめ方を図7に示す。

3. 治療

アルツハイマー型痴呆に対しては, 表7のような多くの薬剤が試みられている。中でもアセチルコリン系賦活薬が多く, 米国では THA (タクリン) が近く承認される予定である。日本でも多くの治験が行われているが, まだ抗痴呆薬としての治験を終了した薬剤はない。

脳血管性痴呆は脳血管障害, 特に脳梗塞に起

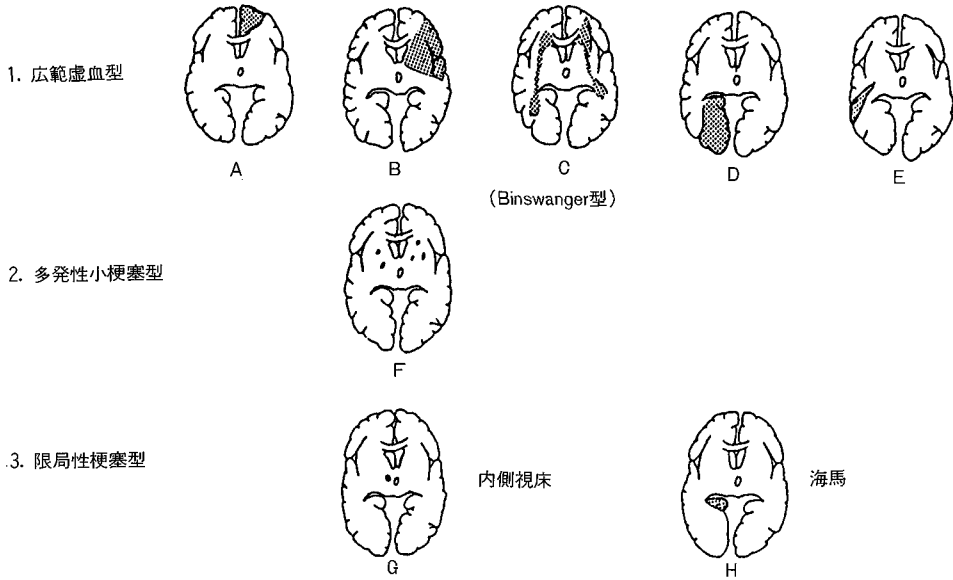


図3 責任病巣からみた脳血管性痴呆

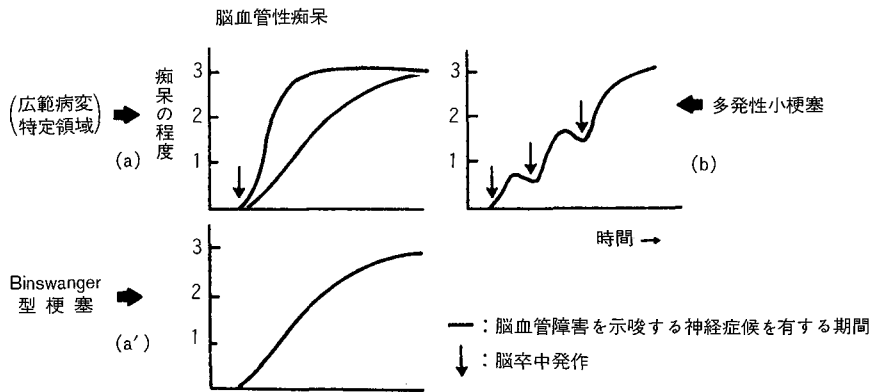


図4 脳血管性痴呆の各型のtemporal profile

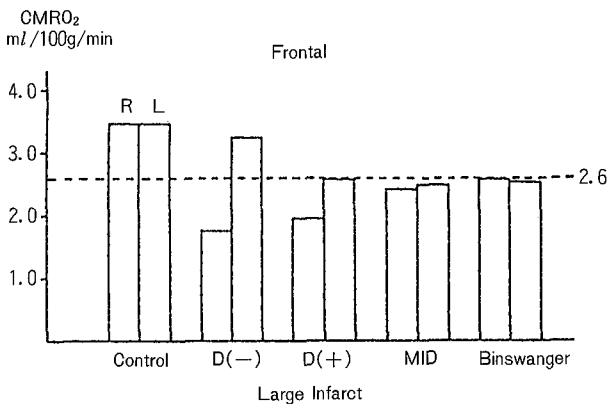


図5 脳血管性痴呆のPETによる検討
各種タイプの脳血管性痴呆ならびに広範梗塞で痴呆のある群D(+)と痴呆のない群D(-)の両側前頭葉における脳酸素代謝率CMRO₂を対照群と比較して示す。広範梗塞群は右中大脳動脈領域の梗塞例のみを対象とした。痴呆を示す例では、いずれのタイプも両側前頭葉CMRO₂が2.6以下である(MID:多発性梗塞性痴呆, R:右半球, L:左半球)。

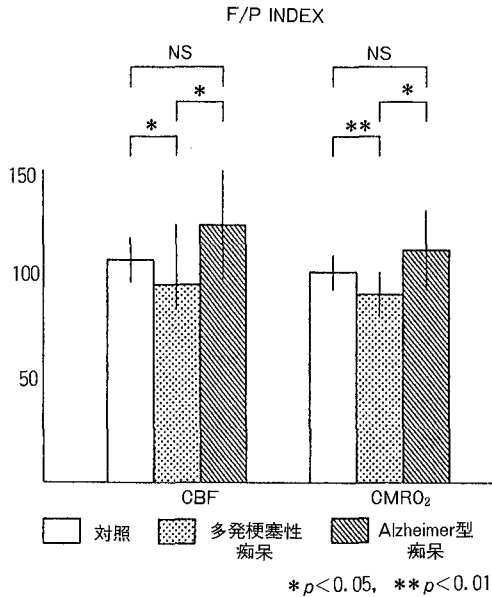


図6 対照, 多発梗塞性痴呆ならびにアルツハイマー型痴呆における F/P index
多発梗塞性痴呆では, 対照よりも有意に低下し, アルツハイマー型痴呆では, 対照よりも増加する。

因するものであり, その予防がまず大切であり, ある程度まで可能でもある。各ステップにおける治療の要点をまとめると図8のようである。⁵⁾

4. おわりに

以上, 老年期痴呆の診断と治療の要点につき, われわれの最近の研究の成果をも含めて報告した。

文 献

- 1) Matsubara E, Hirai S, Amari M, et al: α_1 -antichymotrypsin as a possible biochemical marker for Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* 28 : 561-567, 1990
- 2) Ikeda M, Shoji M, Yamaguchi H, et al: Diagnostic significance of skin immunolabelling with antibody against native cerebral amyloid in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 150 : 159-161, 1993
- 3) Hirai S: *Dementia: Pathophysiology*. Proc 2nd Reg Congr Internat Ass Gerontol,

表6 アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の比較

	アルツハイマー型痴呆	脳血管性痴呆
発症様式	発症は徐々	比較的急激に発症. 約8割に脳卒中発作の既往を認め, 発作と痴呆の発症の間に時間的關係が認められる
経過	進行性に増悪し著しい痴呆に至る	症状の消長がみられ, 一般にアルツハイマー型より痴呆は軽い. 悪化するときは段階状
痴呆の特徴	全般的痴呆	まだら痴呆で記憶力低下は目立つが, 一部の知的能力はよく保たれる
人格水準	人格水準が早期より低下する	人格水準は比較的よく保たれる
病識	病識が早期よりなくなる	晩期まで病識が保たれることが多い
随伴症状	徘徊・多動をみることが多い(90%). 濫集傾向は約1/3にみられ特徴的(脳血管性痴呆ではほとんどみられない)	情動失禁が比較的特徴的(50%以上にみられる)
神経症候	神経学的症候はないか軽い	神経学的局所症候を伴うことが多い
検査	CT, MRI: 全般的脳萎縮がみられ, 次第に進む PET: 頭頂・側頭葉での脳血流・脳代謝量の低下がみられる. 脳波: 初期は変化に乏しい. 次第に全般的性徐波化 その他: 血清や髄液中の α_1 アンチキモトリプシンの上昇	CT, MRI: 脳血管障害, 特に脳梗塞を認める PET: 前頭葉両側での脳血流・脳代謝量の低下をみることが多い 脳波: とくに局所性異常 その他: 脳血管障害危険因子の存在

1983, pp 31-36

- 4) 平井俊策, 田中 真, 瓦林 毅: 脳血管性痴呆のPET. *脳卒中* 11 : 653-657, 1989
- 5) Hirai S: Vascular dementia and its prevention. In *Psychogeriatrics: Biomedical*

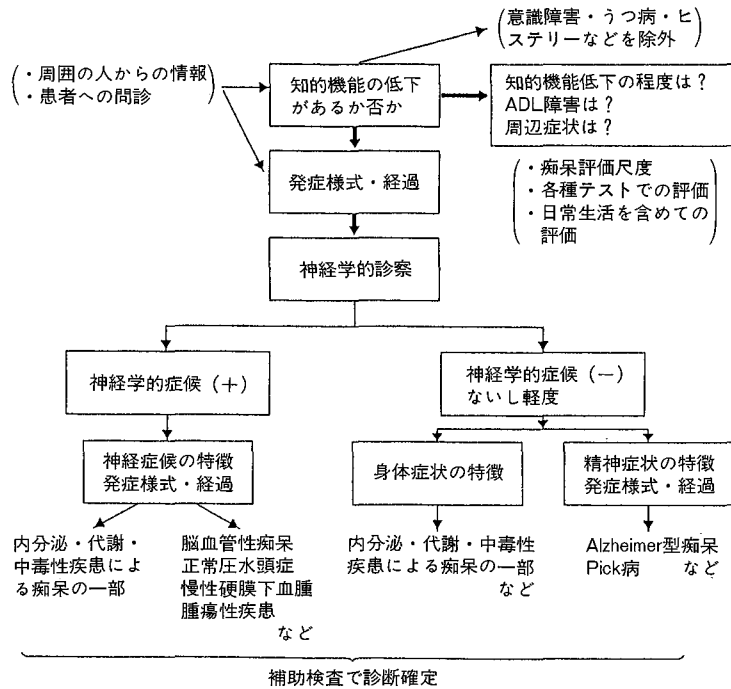


図7 痴呆の診断の進め方

表7 アルツハイマー型痴呆に対して試みられている薬物

<p>1. アセチルコリン系賦活薬</p> <p>1) アセチルコリン前駆物質</p> <p>a) コリンないしその前駆物質 レシチン, 塩化コリン, 重酒石酸コリン, ジメチルアミノエタノールなど</p> <p>b) アセチル-CoAの前駆物質 アセチルカルニチン</p> <p>2) アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 フィゾスチグミン, テトラヒドロアミノアクリジン (タクリン, THA) NIK-247 (アミリジン), E-2020, SDZ, ENA 713 など</p> <p>3) アセチルコリン受容体賦活薬 M1受容体: FKS-508, YM 796 など ニコチン酸受容体: 当帰芍薬散</p> <p>4) アセチルコリン合成酵素賦活薬 DM-9384*, など</p> <p>2. その他の酵素障害</p> <p>1) モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬 デプレニール (MAO-B), モクロベマイド (MAO-A)</p> <p>2) アンギオテンシン変換酵素阻害薬 SQ-29852</p>	<p>3) サイクリック AMP ホスホジエステラーゼIV (c-AMP PDE IV) 阻害薬* ME-3167 (rolipram)</p> <p>4) プロリルエンドペプチターゼ (PPCE) 阻害薬 ONO-1063</p> <p>3. その他</p> <p>1) バゾプレッシン</p> <p>2) コレシストキニン (CCK-8)</p> <p>3) ACTH 誘導体 Org-2766 (ACTH 4~9)</p> <p>4) セロトニン再取り込み阻害薬 ZD-211 (シタロプラム)</p> <p>5) カルシウム拮抗薬 ニモジピン</p> <p>6) NMDA レセプターパーシャルアゴニスト SC-49088 (サイクロセリン)</p> <p>7) キレート薬 デスフェロキサミン</p> <p>8) ビタミン B1, B12</p> <p>9) 一部の脳代謝改善薬</p> <p style="text-align: right;">など</p>
--	---

*現在, 脳血管障害に対する脳代謝改善薬として治験中.

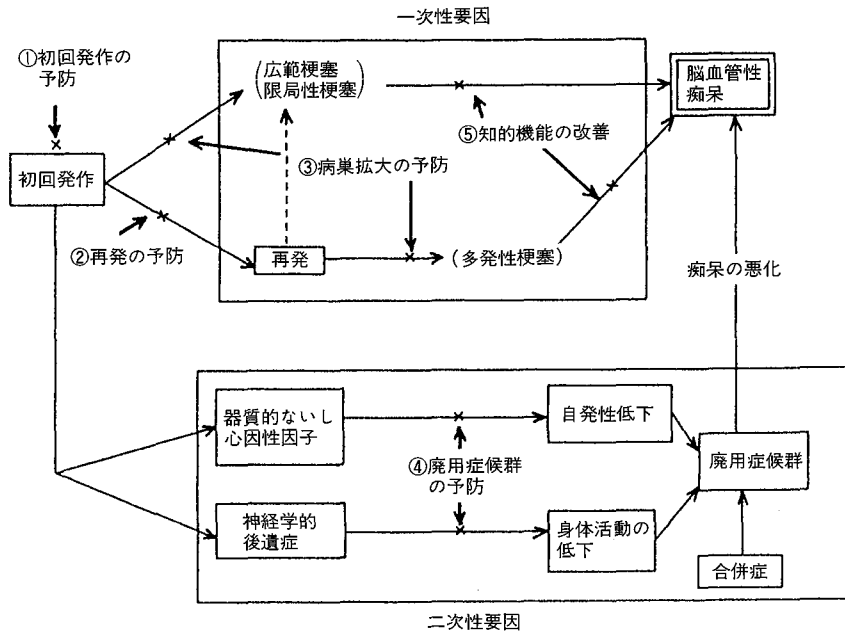


図8 脳血管性痴呆の進展と各過程における対策

and Social Advances (edited by Hasegawa K, Homma A), Excerpta Medica, Tokyo,

1990, pp 95-97.

第7回中・四国老年期痴呆研究会

The 7th Annual Meeting of the Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents	池田 久男 Hisao IKEDA, 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. 大月 三郎 Saburo ŌTSUKI, M.D.	石野 博志 Hiroshi ISHINO, M.D.
世話人 Organizers	大本 堯史 Takashi OMOTO, M.D. 黒田 重利 Shigetoshi KURODA, M.D. 寺尾 章 Akira TERAŌ, M.D. 中村 重信 Shigenobu NAKAMURA, M.D. 山脇 成人 Shigeto YAMAWAKI, M.D. 小林 祥泰 Shotai KOBAYASHI, M.D. 伊藤 治英 Haruhide ITO, M.D. 山田 通夫 Michio YAMADA, M.D. 松本 圭蔵 Keizo MATSUMOTO, M.D. 竹内 博明 Hiroaki TAKEUCHI, M.D. 柿本 泰男 Yasuo KAKIMOTO, M.D. 井上 新平 Shinpei INOUE, M.D.	小川 紀雄 Norio OGAWA, M.D. 庄盛 敏廉 Toshikiyo SHOHMORI, M.D. 大田 典也 Michiya OTA, M.D. 引地 明義 Akiyoshi HIKIJI, M.D. 深田 忠次 Tadatsugu FUKADA, M.D. 深田 倍行 Masuyuki FUKADA, M.D. 森松 光紀 Mitsunori MORIMATSU, M.D. 斉藤 史郎 Shiro SAITO, M.D. 洲脇 寛 Hiroshi SUWAKI, M.D. 松尾 裕英 Hirohide MATSUO, M.D. 榊 三郎 Saburo SAKAKI, M.D.
事務局 Secretariat	高知医科大学老年病科 Department of Medicine and Geriatrics Kochi Medical School, Nankoku	松林 公蔵 Kozo MATSUBAYASHI, M.D.

□ プログラム □

- 開会の挨拶 池田久男 (高知医科大学 副学長)
- 演題 1 座長 寺尾 章 (川崎医科大学神経内科 教授)
**アルツハイマー病における
 アミロイド前駆体蛋白の検討**117
 浦上克哉 (鳥取大学医学部脳神経内科)
- 演題 2 座長 井上新平 (高知医科大学神経科精神科 教授)
加齢とエコロジー—フィールド医学試論—123
 松林公蔵 (高知医科大学老年病科 講師)
- 演題 3 座長 小林祥泰 (島根医科大学第三内科 教授)
アミロイドアンギオパチーと脳血管性痴呆128
 藤原茂芳 (寿生病院 院長
 島根医科大学第三内科 非常勤講師)
- 演題 4 座長 池田久男 (高知医科大学 副学長)
老化にともなう神経伝達機構の変化132
 庄盛敏廉 (岡山大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演 座長 高橋和郎 (鳥取大学医学部神経内科 教授)
脳血管性痴呆に関する最近の知見135
 平井俊策 (群馬大学医学部神経内科 教授)
- 閉会の挨拶 高橋和郎 (鳥取大学医学部神経内科 教授)

第7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6年4月23日(土) 午後3時10分～午後6時56分
 会場 リーガホテルゼスト高松 2階 エメラルド

□ Program □

- Opening Remarks
Hisao IKEDA, M.D.
Vice-President for Medical Affairs
Kochi Medical School
- Lecture 1
Chairperson Akira TERA0, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kawasaki Medical School
- Amyloid β Protein Precursor in
Alzheimer's Disease**117
Katsuya URAKAMI, M.D.
Division of Neurology, Institute of Neurological
Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University
- Lecture 2
Chairperson Shinpei INOUE, M.D.
Professor, Department of Neuro-Psychiatry
Kochi Medical School
- Aging and Ecology
—An Essay on Ecological Medicine—**123
Kozo MATSUBAYASHI, M.D.
Lecturer, Department of Medicine and Geriatrics
Kochi Medical School
- Lecture 3
Chairperson Shotai KOBAYASHI, M.D.
Professor, Third Department of Internal Medicine
Shimane Medical University
- Amyloid Angiopathy and Vascular Dementia** ...128
Shigeyoshi FUJIHARA, M.D.
Medical Director, Jusei Hospital; Visiting Lecturer
Third Department of Internal Medicine
Shimane Medical University
- Lecture 4
Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
Vice-President for Medical Affairs
Kochi Medical School
- Aging Effects on Pre- and
Post-Synaptic Neuronal Mechanisms**132
Toshikiyo SHOHMORI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Okayama University Medical School
- Special Lecture
Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Faculty of Medicine, Tottori University
- Recent Topics on Vascular Dementia**135
Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Gunma University School of Medicine
- Closing Remarks
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Faculty of Medicine, Tottori University

The 7th Annual Meeting of the Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by: The Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia
Supported by: Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date: 15:10~18:56, April 23th, 1994
Place: Emerald, Rihga Hotel Zest Takamatsu

アルツハイマー病における アミロイド前駆体蛋白の検討

Amyloid β Protein Precursor in Alzheimer's Disease

鳥取大学医学部脳神経内科

浦上 克哉* 高橋 和郎*(教授)

1. はじめに

アルツハイマー病 (AD) の主要病理学的変化に老人斑と神経原線維変化があるが、老人斑の方が疾患特異性が高く、かつ先行する変化であることが報告されている¹⁾²⁾。老人斑の主要構成蛋白は β 蛋白であり、アミロイド前駆体蛋白 (APP) の一部であることがわかっている。この β 蛋白の沈着は、APPの代謝異常が原因と考えられる。本稿では、APP自体の異常およびAPPの代謝異常に関連すると思われる異常について検討したので報告する。

2. APPの点突然変異の頻度の検討

APP遺伝子717コドンのValからIleへの点突然変異が初めて報告され、以後、APP717 Val \rightarrow Phe, Val \rightarrow Gly, APP693の変異など多くの報告がなされ、特にAPP717 Val \rightarrow Ileの点突然変異は日本人に多い可能性が指摘されている³⁾⁴⁾。しかし、APP遺伝子の点突然変異の正確な頻度は明らかにされていない。そこで、われわれは疫学調査により有病率を正確に把握している鳥取県大山町 (総人口7,749人) で診断したAD患者30例を対象 (表1) として、APP遺伝子点突然変異の頻度を検討した。APP717 Val \rightarrow Ile以外の変異も検出できるよ

うに、直接塩基配列決定法を用いて行った⁵⁾。結果は、APP遺伝子の点突然変異を有する例を認めず、稀なものと思われた。

3. AD患者髄液中プロテアーゼ阻害部位を有するアミロイド前駆体蛋白 (APPI) の検討

APPはcDNAクローニングの結果695アミノ酸からなるAPP695が初めて報告された。次いでプロテアーゼ阻害部位を有するAPP751, APP770 (以下、APPIと略す) が報告され、強力なプロテアーゼ阻害活性を有することが証明された⁶⁾。このことより、ADの病因のひとつとしてプロテアーゼとプロテアーゼインヒビターのアンバランスが β 蛋白の沈着を引き起こす可能性が考えられる (図1)。実際に、APPI mRNAはAD脳で対照群に比較して有意に高値を示し⁷⁾、アンバランス仮説は有力なものと考えられる。われわれは、髄液中APPIを測定し、ADの診断マーカーとなるか否かを検討した。対象は表2に示す。APPIの測定はtrypsin-sandwich ELISA法によった⁸⁾。結果は図2のごとくADで脳血管性痴呆 (VD) や対照群 (CTL) に比較して有意に高値を示した⁹⁾。また、重症度別に検討すると、軽症例ほど高値で中等症、重症となるに従い低値となっ

*Katsuya URAKAMI, M.D. & Kazuro TAKAHASHI, M.D. (Professor) : Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago.

表1 シークエンス対象

	人数	年齢 (m±S.D.)
アルツハイマー病	30	82.7±6.3
男	11	81.2±5.4
女	19	83.6±6.7

表2 対象

	人数	年齢 (m±S.D.)
アルツハイマー病 (AD)	36	61.6±2.8
脳血管性痴呆 (VD)	12	68.8±4.3
対照群 (CTL)	20	66.3±5.1

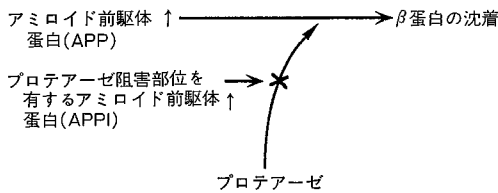


図1 アミロイド沈着過程の仮説

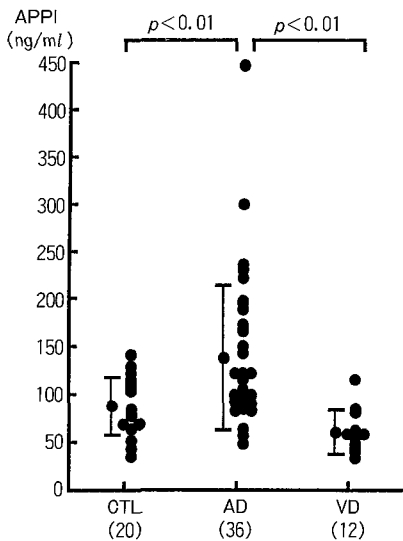


図2 アルツハイマー病における髄液中APPI濃度

た (図3)¹⁰⁾。さらに追跡調査を行うと、APPIは初期高値であったものが経過とともに低下を示した (図4)¹¹⁾。このことより、図5のごときシエマが考えられ、髄液中APPIの測定は早期診断に役立つ可能性が唆される。

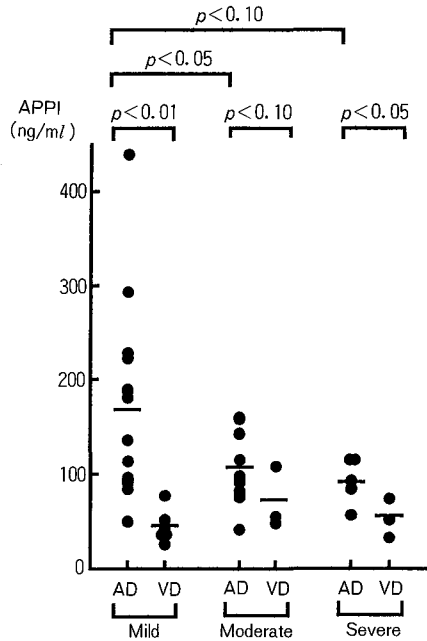


図3 髄液中APPI濃度と重症度

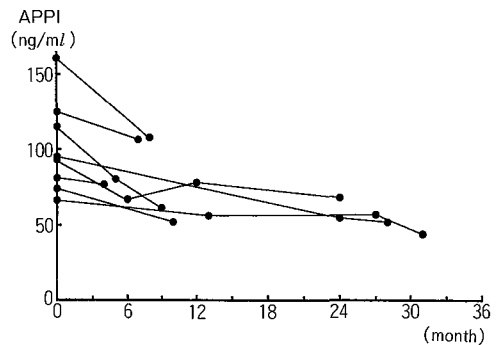


図4 アルツハイマー型痴呆患者髄液中APPI値と経過

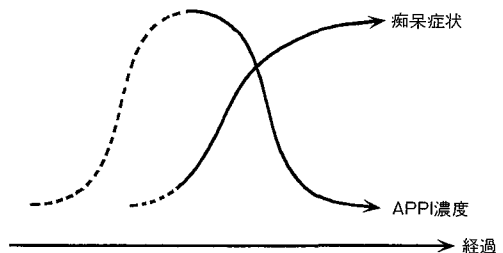


図5 アンバランス仮説

4. AD患者皮膚線維芽細胞におけるAPPI mRNAの発現

β蛋白の沈着は、脳のみならず全身臓器に及び、皮膚にも認められている¹²⁾¹³⁾。皮膚線維芽

表3 対象

	患者数	性 (男/女)	年齢 (m±S.D.)
アルツハイマー病 (AD)	15	7/8	66.9±7.7
脳血管性痴呆 (VD)	7	5/2	72.8±7.0
対照群 (CTL)	8	3/5	57.1±11.2

表4 対象

	人数	年齢 (mean±S.D.)
若年ダウン症候群 1 (DS 1)	6	5.7±4.6
若年対照群 1 (CTL 1)	6	5.3±4.2
成人ダウン症候群 2 (DS 2)	5	22.4±2.1
成人対照群 2 (CTL 2)	5	22.4±2.6
老年ダウン症候群 3 (DS 3)	8	43.0±2.4
老年対照群 3 (CTL 3)	7	41.4±1.7

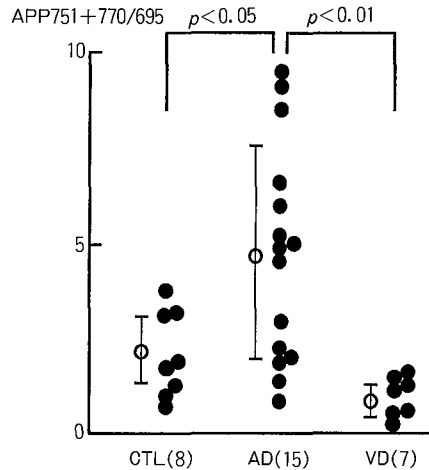


図6 アルツハイマー病における APPI mRNA 発現

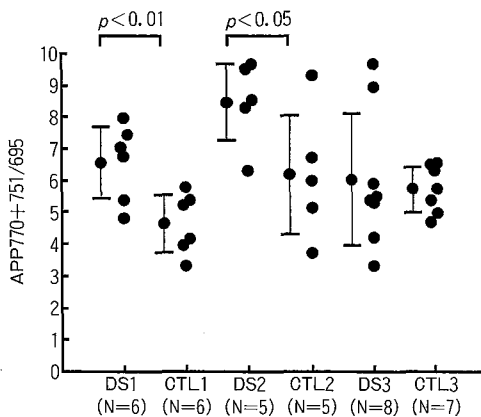


図7 ダウン症候群患者皮膚線維芽細胞における APP mRNA

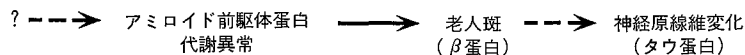
細胞は、AD 患者で種々の異常が報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。そこで、AD 患者皮膚線維芽細胞で APPI mRNA の発現を検討した。対象は表 3 に示す。皮膚線維芽細胞の培養は Ohno らの方法¹⁶⁾に従い、RNA の抽出はグアニジンチオシアン酸法で行った。RT-PCR は、Golde らの方法¹⁷⁾に従って行った。結果は図 6 のごとく AD で VD や CTL に比較して有意に高値を示した¹⁸⁾。また、APPI mRNA は FAST staging や罹病期間との間に有意な相関を認めた。皮膚線維芽細胞における APPI mRNA の結果は、髄液中 APPI の結果とよく一致した。

5. ダウン症候群皮膚線維芽細胞における APPI mRNA の発現

ダウン症候群 (DS) においても剖検脳での検討より、APP の量的増加のみならず APPI の増加も報告されている。われわれは、年齢層の異なる DS 患者を対象として皮膚線維芽細胞における APPI mRNA の発現を調べ、異常なスプライシングがいつの時期より出現するかを検討した。対象は表 4 に示す。DS1 は老人斑、神経原線維変化がともにみられない年代のもの、DS2 は老人斑のみが出現し始める年代のもの、DS3 は老人斑、神経原線維変化がともにみられる年代のものとして位置づけた。方法は、前記と同様の方法で行った。結果は図 7 のごとく、DS1 では CTL1 に比較して最も有意に高値を示し ($p < 0.01$)、DS2 でも CTL2 に比較して有意に高値を示し ($p < 0.05$)、DS3 では CTL3 と比較して有意な差異を示さなかった。以上より、図 8 のごとく DS における APPI mRNA の増加は平均年齢 5 歳前後より既に出現していることがわかった。またこの結果より、AD でも APP 代謝異常はきわめて早期より出現している可能性が示唆された。

6. AD 患者におけるフリーラジカル除去機構の異常

β 蛋白の沈着過程にフリーラジカルが関与し



ダウン症候群 ~5歳 16~30歳 40歳~

図8 アルツハイマー病の病理プロセス

表5 対象

	No.	(M/F)	Age (m±S.D.)
アルツハイマー病 (AD)	7	(4/3)	61.2±2.8
若年対照群 (Cont 1)	7	(4/3)	59.1±4.5
アルツハイマー型老年痴呆 (SDAT)	12	(5/7)	72.8±4.2
脳血管性痴呆 (VD)	9	(4/5)	72.3±5.9
老年対照群 (Cont 2)	12	(5/7)	70.9±3.6

表6 アルツハイマー病におけるアポ蛋白E4の頻度

	E 2	E 3	E 4
早発型アルツハイマー病 (N=7)	0	86.0	14.0
晩発型アルツハイマー病 (N=17)	5.9	29.4	64.7*
脳血管性痴呆 (N=9)	22.2	55.6	22.2
対照群 (N=51)	11.8	78.4	9.8
日本人一般	2.4	86.5	11.1

数値は%を示す。* $p < 0.0001$

ているとする報告がある¹⁹⁾。フリーラジカル除去にもっとも主要に働く superoxide dismutase (SOD) を AD 患者皮膚線維芽細胞で測定した。対象は表5に示す。SOD濃度はEIA法, SOD mRNA は northern blot 解析で検討した。SOD濃度およびSOD mRNAはともに, ADで有意な上昇を, アルツハイマー型老年痴呆 (SDAT) で有意な低下を示した (図9, 10)²⁰⁾。Tescoら²¹⁾は, AD患者皮膚線維芽細胞はフリーラジカルの攻撃に弱いことを報告しており, われわれの結果とよく一致する。

7. AD患者におけるアポリポ蛋白E4の検討

アポリポ蛋白Eは, 老人斑に沈着し, β蛋白とも強く結合することが報告されている。近

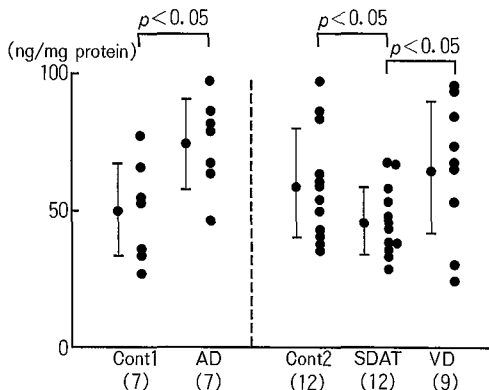


図9 皮膚線維芽細胞中SOD濃度

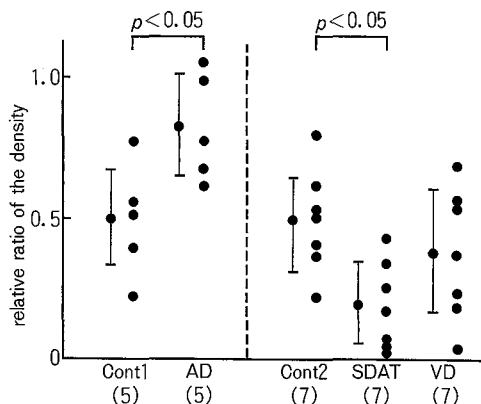


図10 皮膚線維芽細胞におけるSOD mRNA発現

年, 家族性のみならず孤発性SDATでもアポE4をもつものが多いと報告されている²²⁾。等電点電気泳動法を用いて, アポE phenotypeを検討した。表6に示すごとく, SDATで有意にアポE4を有する頻度が高いことがわかった。しかし, ADでもアポE4を有する頻度が高いとする報告もあり, 今後悉皆調査に基づいた頻度の検討が必要と思われる。

8. まとめ

1) APP遺伝子点突然変異を有するAD例の頻度は稀なものと思われた。

- 2) 髄液中 APPI の測定は AD の早期診断に役立つ可能性が示唆された。
- 3) AD 患者皮膚線維芽細胞で APPI mRNA の発現は増加していた。
- 4) DS における APPI mRNA の増加は平均年齢 5 歳前後より既に出現しており, AD でも APP 代謝異常はきわめて早期より出現している可能性が示唆された。
- 5) AD 患者皮膚線維芽細胞ではフリーラジカル除去機構の異常が示された。
- 6) SDAT で有意にアポ E 4 を有する頻度が高いことがわかった。

謝辞: 本研究に際し, 多大な御教示, 御協力をいただきました広島大学医学部第三内科・中村重信教授, 京都大学医学部臨床検査医学・田中静吾博士, 旭化成(株)ライフサイエンス総合研究所・北口暢哉博士, エスアールエル(株)臨床化学部・堀内賢治博士, 鳥取大学医学部脳神経内科・足立芳樹助手, 岡田昭嗣先生に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) Mann DMA: Cerebral amyloidosis, ageing and Alzheimer's disease; A contribution from studies on Down's syndrome. *Neurobiol Aging* **10**: 397-399, 1989
- 2) Mann DMA: Association between Alzheimer disease and Down syndrome: neuropathological observations. In *Alzheimer Disease, Down Syndrome, and Their Relationship* (edited by Berg JM, Karlinsky H & Holland AJ), University Press, Oxford, 1993, pp 71-92
- 3) Naruse S, Igarashi S, Kobayashi H, et al: Missense mutation Val→Ile in exon 17 of amyloid precursor protein gene in Japanese familial Alzheimer's disease. *Lancet* **337**: 978-979, 1991
- 4) Yoshioka K, Miki T, Katsuya T, et al: The Val→Ile substitution in amyloid precursor protein is associated with familial Alzheimer's disease regardless of ethnic groups. *Biochem Biophys Res Commun* **178**: 1141-1146, 1991
- 5) Adachi Y, Urakami K, Takahashi K, et al: Amyloid precursor protein gene mutation in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* **20** (Suppl): 123, 1993
- 6) Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, et al: Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature* **331**: 530-532, 1988
- 7) Tanaka S, Shiojiri S, Takahashi Y, et al: Tissue-specific expression of three types of β protein precursor mRNA: Enhancement of protease inhibitor-harboring types in Alzheimer's disease brain. *Biochem Biophys Res Commun* **165**: 1406-1414, 1989
- 8) Kitaguchi N, Tokushima Y, Oishi K, et al: Determination of amyloid β protein precursors harboring active form of proteinase inhibitor domains in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients by trypsin-antibody sandwich ELISA. *Biochem Biophys Res Commun* **166**: 1453-1459, 1990
- 9) Urakami K, Takahashi K, Saito H, et al: Amyloid β protein precursors with kunitz-type inhibitor domains and acetylcholinesterase in cerebrospinal fluid from patients with dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* **85**: 343-346, 1992
- 10) Kitaguchi N, Nakamura S, Urakami K, et al: Amyloid β protein precursors: Their expression in the brain and concentration in cerebrospinal fluid. *Proceedings of the eighth workshop on neurotransmitter and diseases*. Excerpta Medica, Tokyo, 1991, pp 38-53
- 11) Urakami K, Takahashi K, Okada A, et al: Clinical course and CSF amyloid β protein precursor having the site of application of the protease inhibitor (APPI) levels in patients with dementia of the Alzheimer type. *Dementia* **4**: 59-60, 1993
- 12) Joachim CL, Mori H, Selkoe DJ: Amyloid β -protein deposition in tissues other than brain in Alzheimer's disease. *Nature* **341**: 226-230, 1989
- 13) Ikeda M, Shoji M, Yamaguchi H, et al:

- Diagnostic significance of skin immunolabelling with antibody against native cerebral amyloid in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* **150** : 159-161, 1993
- 14) Sorbi S, Mortilla M, Piacentini S, et al : Altered hexokinase activity in skin cultured fibroblasts and leukocyte from Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* **117** : 165-168, 1990
- 15) Zebrower M, Beeber C, Kieras FJ, et al : Characterization of proteoglycans in Alzheimer's disease fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **184** : 1293-1300, 1992
- 16) Ohno K, Nakano C, Eda I, et al : Fibroblasts from patients with myotonic muscular dystrophy : Cholesterol requirement for proliferation and sensitivity to polyelectrolyte antibiotics. *Brain Dev* **6** : 566-570, 1984
- 17) Golde TE, Estus E, Usiak M, et al : Expression of β amyloid protein precursor messenger RNAs : Recognition of a novel alternatively spliced form and quantitation on Alzheimer's disease using PCR. *Neuron* **4** : 253-267, 1990
- 18) Okada A, Urakami K, Takahashi K, et al : Expression of amyloid beta-protein precursor mRNAs in cultured skin fibroblasts taken from patients with dementia of the Alzheimer type. *Dementia* **5** : 55-56, 1994
- 19) Dyrks T, Dyrks E, Hartmann T, et al : Radicals as mediators for the amyloidogenic transformation of β A4-bearing APP fragments. In. *Alzheimer's Disease* (edited by Corain B, Iqbal K, Nicolini M, et al), Advances in clinical and basic research, John Wiley & Sons, Chichester, 1993, pp 497-506
- 20) 浦上克哉, 佐藤建三, 高橋和郎, ほか : アルツハイマー型痴呆患者皮膚線維芽細胞における Cu, Zn superoxide dismutase (SOD) 異常. *神経内科* **37** : 419-420, 1992
- 21) Tesco G, Latorraca S, Piersanti P, et al : Free radical injury in skin fibroblasts from Alzheimer's disease patients. *Ann N Y Acad Sci* **673** : 149-153, 1992
- 22) Ueki A, Kawano M, Namba Y, et al : A high frequency of apolipoprotein E 4 isoform in Japanese patients with late-onset nonfamilial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* **163** : 166-168, 1993

加齢とエコロジー

—フィールド医学試論—

Aging and Ecology —An Essay on Ecological Medicine—

高知医科大学老年病科/講師

松 林 公 蔵*

1. はじめに

高齢化とエコロジーの問題は、21世紀の人類にとって、もっとも重要な課題となるだろう。

近代医学研究の主流は、人間全体に共通する純粋生物学的現象を重視して進歩してきた。したがってそこには、“personality”の概念が入る余地は少なく、“個”をとりまく環境や背景に関する配慮も乏しかった。しかし加齢現象では、個体差こそが問題であり、個体差に影響をもたらす環境が重要である。個の病態を、環境要因との関連で探ろうとする生態学的アプローチを、今仮りに、Ecological Medicineと呼ぶとすれば、老年医学には、この視点が重要である。

2. エコロジーと医学

「生態学」ということばが、今ほど一般的でなかった時代、生物の研究は、死物の研究でもあった。標本を採集し、整理し、分類する。薄暗い研究室のひんやりとした戸棚に、整然と並べられた標本箱……このような古典的生物学的にあきたりず、自然の中の生き物の世界をあるがままに描き出そうと試みた一群の若き研究者たちによって、生態学=エコロジーという新しい

学問分野が創始されることとなる。同様に、かつて病気は、病院や研究室の中だけで考究されてきた。しかし、病気のために生活の場を離れ病院を訪れる患者はいわば仮りの姿である。加齢の本態を捉えようとすれば、医療スタッフが生活の場に出て行って、老年者を取り囲む自然環境や生活習慣といった枠組の中で今一度、老化を捉えなおす契機が必要である。

3. 垂直への Ecological Medicine

第3の極地といわれるヒマラヤ、地球の最高点であるエベレスト征服にいたる過程で、イギリス人によって繰り広げられた偉大なるドラマにはすさまじいものがある(図1)。1953年エリザベス女王の戴冠式の前日、ロンドンにもたらされた「英国隊エベレスト初登頂」の報は全世界を熱狂させた。以後、ヒマラヤの未踏峰は次々と人類の到達するところとなり、8,000メートル峰初登頂に対する人類の挑戦はついに幕を閉じたのである。しかし、ヒマラヤ登山が人体にいかなる影響をもたらすのかについては明らかでなかった。幕が下りたのはあくまで地理的な探検であって、マヤラヤ医学はようやく緒についたばかりであった。

1964年、生理学は、人間が無酸素でエベ

*Kozo MATSUBAYASHI, M.D.: Lecturer, Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School, Kochi.

エベレストの登頂は、じつに30年にわたる努力の結果えられたものである。この人類の課題をとくために、そしてこの人類の栄光をえるために、大英帝国は、1921年以来、おおきな隊だけでもじつに11回の遠征隊をおくってきた。そのあいだには、すくなく人命さえうしなわれている。．．．．．なにか物質上の目的、領土的野心、探検と科学の宝庫、スポーツのよろこび、われわれは、これらを求めてエベレストに出かけたのではない。ただ、先人がこうとしてとけなかった問題を解決することは、抗しがたい力をひきつけるものである．．．

「なぜのぼるのか」という問いにこたえて、「Because it's there (その山がそこにあるから)」という有名な言葉を残したマロリーも、1924年、同僚のアービンとともに頂上にむかったまま、運えつてはこなかった。この率直なことばは、まさにあのせきたてられるような気持ちをいおうとしたものであったという。

ハントはいう。「ただ地球上の最高地点という単純な事実—このことがわれわれをかりたてる。問題はいつさいのくだらぬ比較を超越したものだ」と 『エベレスト登頂』 (ジョン・ハント著)

(梅村忠夫著：著作集第1巻、探検の時代、『エベレスト登頂』より引用)

図1 うまれながらの古典「エベレスト登頂」

スト頂上 (8,848 m) に達することは不可能であると結論した¹⁾。しかしながら1978年、メスナーとハーベラーは無酸素でエベレスト頂上に達してしまつたのである。この事実の生理学的裏づけを実証するために、1981年 American Medical Research Expedition to Everest (AMREE) が組織され、6,300メートルのキャンプで行つた低圧下運動負荷試験の結果、計算上ではあるが、無酸素エベレスト登頂の生理学的可能性が算出された。すなわち、人類によ

るエベレスト無酸素登頂という生理学上の特定の問題を解決するために、AMREEという医学学術隊が組織され、みずからの学説の問題点を身を挺して実験にうつしたのである²⁾。

呼吸生理学的に、無酸素ヒマラヤ登山の可能性は実証されたものの、低酸素の影響が、人間の脳にいかなる影響をもたらすのかについては明らかでなかった。脳にはおそらく非可逆的な悪影響を与えるであろうとする論文³⁾が相次いだ。そこで私たちは、1990年、医学研究者自身が自らを被検者として、チベットヒマラヤ・シシャパンマ峰 (8,027メートル) 登頂の過程で、人間の低酸素に対する順化機構を、循環、脳・神経、行動生理の面から解明することを目的とした京都大学ヒマラヤ医学学術登山隊⁴⁾を組織し、2名の登頂者の登山前後における脳代謝をPETによって検討した。その結果、高所登山後は、脳血流は著明に減少するが、酸素摂取率は亢進状態を維持すること、そして、高所登山前後でも脳のぶどう糖代謝率は変化しないことが判明した (図2)。

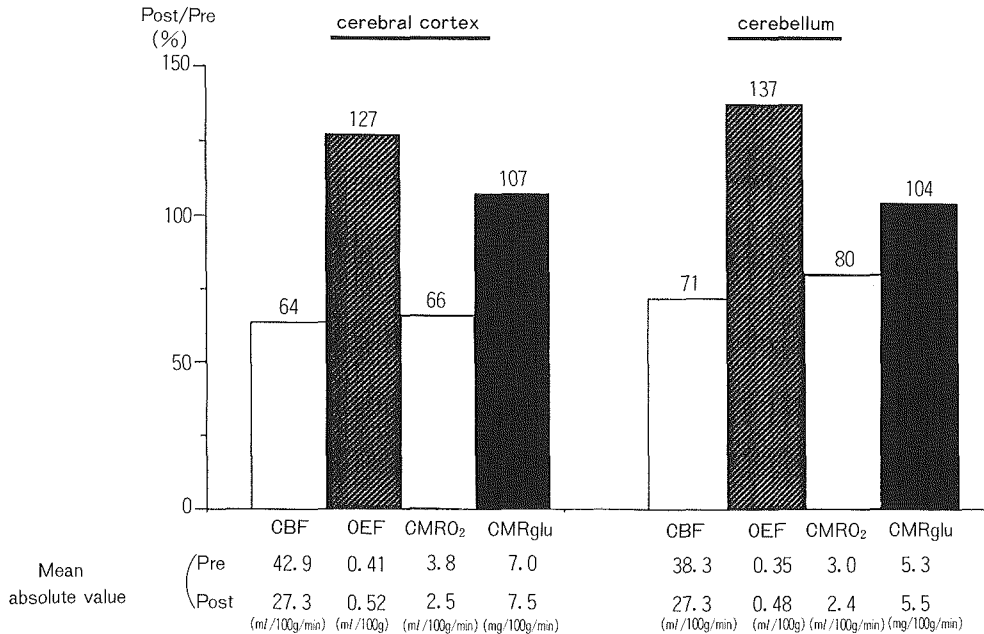


図2 PETでの高所登山前後における脳血流 (CBF)、脳酸素摂取率 (OEF)、脳酸素代謝率 (CMRO₂)、脳ぶどう糖代謝率 (CMRglu)

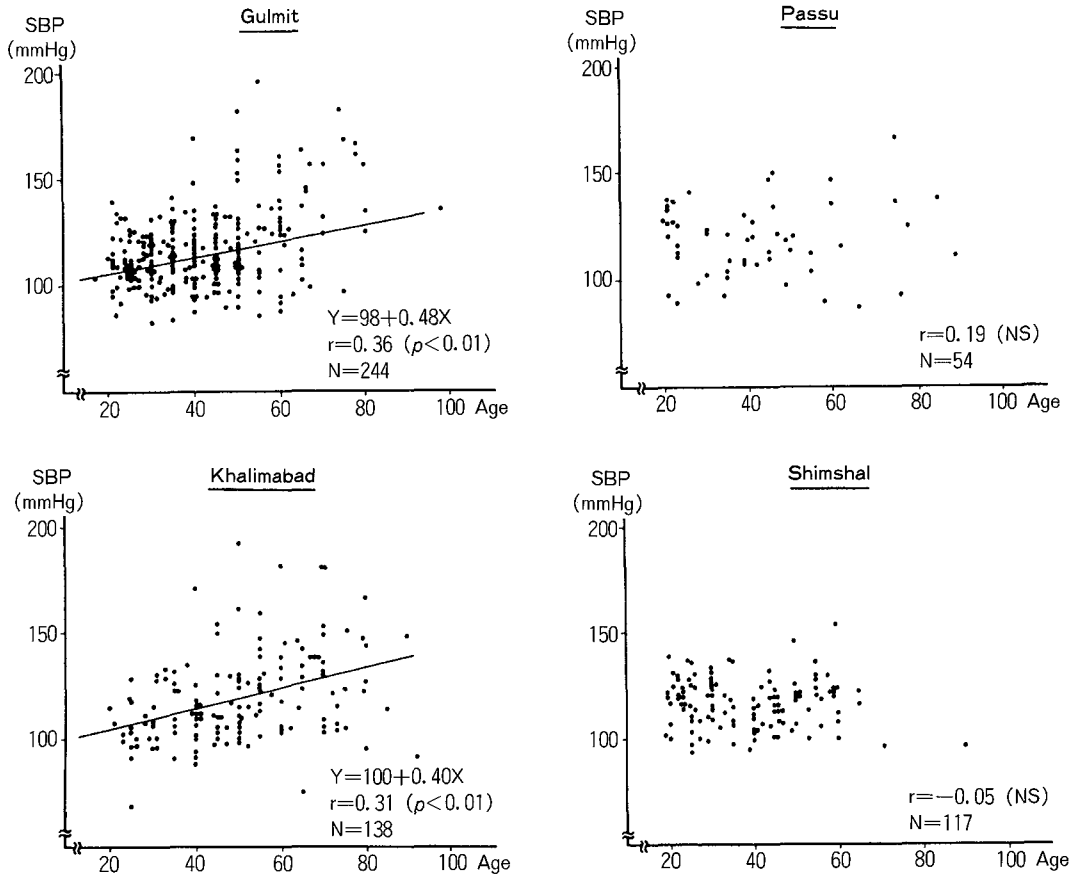


図3 ヒマラヤ地域4カ村における住民の収縮期血圧と年齢との相関 (A: Shock NH et al: Circulation, 1955; B: Lkatta et al: Circulation, 1984)

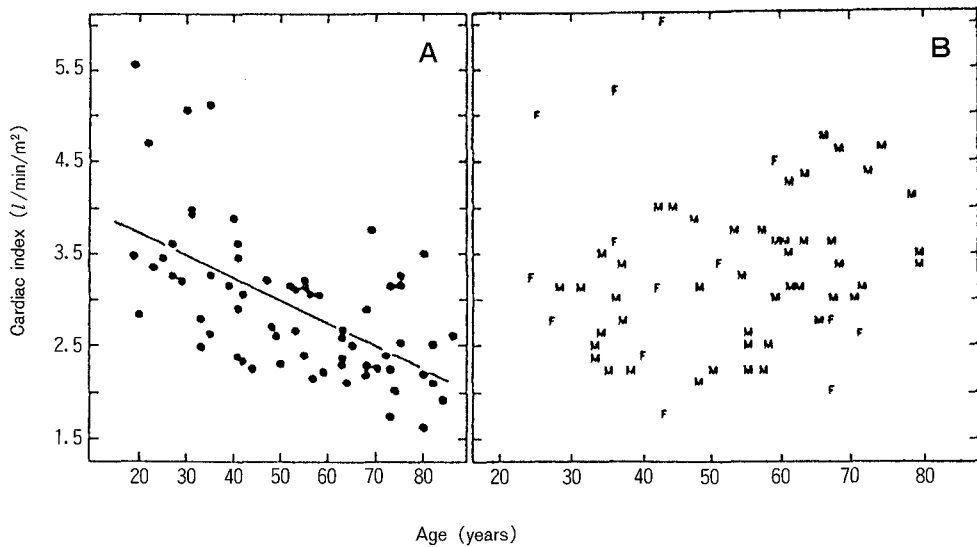
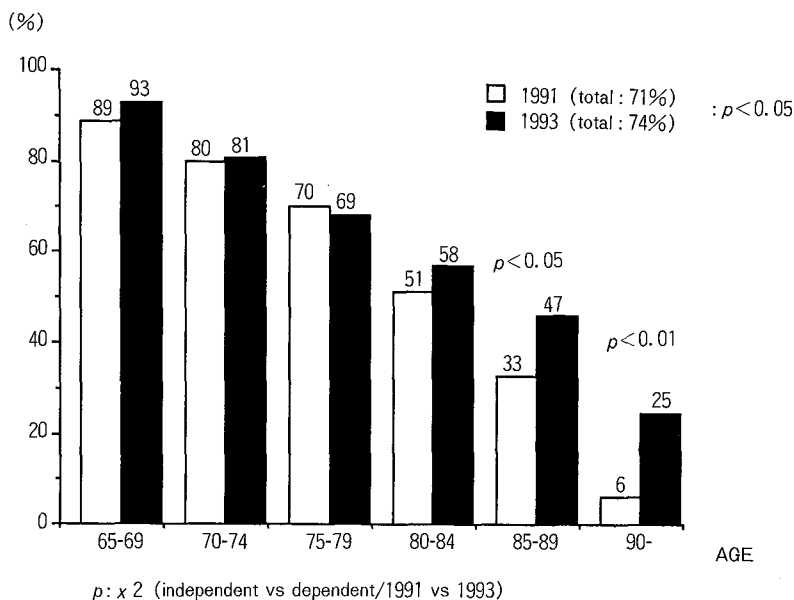


図4 心係数と年齢との関連に関する二つの成績



$p : \chi^2$ (independent vs dependent/1991 vs 1993)

図5 高知県香北町におけるADL完全自立者の年齢別経年変化

4. 水平への Ecological Medicine

地球上には、多くの民族が分布している。自然環境や文明が異なれば、人間の健康や加齢の様態も大きな影響をうけるだろう。今までの、生理学的知見は、純粹生物学的視点到偏し、生態学的視点が欠けていた観がある。たとえば、血圧の国際比較に関する研究から、多くの文明圏では、収縮期血圧は加齢とともに上昇することが知られている。血圧が年齢と相関しない地域としては、少数の未開地域が知られているのみで、その原因として食塩の摂取が極端に少ないことが指摘されてきた。図3は、私たちが調査したヒマラヤ地域4カ村における住民の血圧と年齢との関係を示したものである。両者が相関しない地域が4カ村中2カ村に認められ、この地域でとくに食塩摂取が少ないという事実はない。加齢と血圧の問題は、食塩以外の要因をも考慮する必要があるだろう。

5. 時間軸への Ecological Medicine

時間の推移とともに、加齢のあり方は変わらないであろうか？

図4は、心係数と年齢との関係を検討した二つの結果である。1955年に米国NIHのグループが発表した成績では、心係数は加齢とともに

低下するというものであった(図4-左)。一方、同じNIHが、30年後に再調査したデータ(図4-右)では、心係数は加齢によって変化していなかった。どうして、このように成績の解離が起こったのか。その理由として、1955年調査時の老年者が老人ホームに住む老人であるのに対し、1984年調査時の対象は地域在住老年者であって、この老年者のライフスタイルの違いが、成績の解離をもたらした可能性は十分考えられる。しかし、そればかりではなく、老年者の生理あるいは老化の様体が、30年間で変化したと考えられないであろうか。少なくともここ30年間で、高齢者の外見や健康度が著明に変化したことは明らかである。

私たちは、高知県の香北町(人口:6,000人、高齢化率:32%)において、毎年、老年者を対象に、機能検診と機能劣化予防に関する啓蒙活動を展開している。図5は、香北町における65歳以上の老年者の、ADL自立度に関する経年的変化を示したものである。1991年度から1993年度の2年間の間に、ADL完全自立者の割合は71%から74%へと有意に増加した。ちなみに香北町では1991年から1993年の間に、高齢化率は29→32%へと急速な高齢化が進み、じつに65歳以上の老年者は120人の増加をみ

ている。この事実、高齢化現象とは、必ずしも frail elderly ばかりが増加するわけではなく、時代の推移とともに、自立老年者の方が増加していることを物語っている。しかし、そればかりでなく、毎年の検診・啓蒙活動が、老年者住民の健康意識を向上させ、完全自立者の加齢に伴う機能低下の傾向を抑制することに貢献したとも解釈できる。

6. おわりに

治療医学やリハビリ学が、病院を中心とする“復権の医学”として位置づけられるのに対して、老年医学は本来的に、フィールドを重視した“予防の医学”として位置づけるべきであろう。その一つの方法として、生態学的視点に基

づいた、Ecological Medicine (フィールド医学) という概念を提唱した。

参考文献

- 1) Pugh LGCE, et al: Muscular exercise at great altitudes. *J Appl Physiol* **19**: 431-440, 1964
- 2) West JB: Human physiology at extreme altitudes on Mount Everest. *Science* **223**: 784-788, 1984 (Science on Everest, 1981)
- 3) Regard M, et al: Persistent cognitive impairment in climbers after repeated exposure to extreme altitude. *Neurology* **39**: 210-213, 1989
- 4) 松林公蔵: 京都大学ヒマラヤ医学学術研究計画 (KUMREH). *ヒマラヤ学誌* **2**: 3-42, 1991

アミロイドアンギオパチーと 脳血管性痴呆

Amyloid Angiopathy and Vascular Dementia

寿生病院/院長
島根医科大学第三内科/非常勤講師

藤原 茂 芳*

1. はじめに

脳アミロイドアンギオパチー (CAA : cerebral amyloid angiopathy) は、脳の血管にアミロイドと呼ばれる異常な蛋白が沈着する病態である。CAA は正常老化脳にも加齢に伴い高頻度に認められるが、高度の CAA は、老人斑とともに Alzheimer 病の病理所見の一つとして重要視されている¹⁾。一方、遺伝性あるいは孤発例の脳出血や白質脳症の原因となり、ひいては脳血管性痴呆をもたらす CAA がある²⁾。CAA で沈着するアミロイド蛋白は単一ではなく、 β 蛋白や cystatin C などがある。本稿では、脳血管性痴呆の原因となる CAA に、cystatin C がどのように関連しているかについて述べる。

2. CAA と脳出血

CAA は、高血圧の既往のない高齢者の脳葉型の脳出血をひき起こし、ひいては脳血管性痴呆の原因となる。一般には孤発例が多いが、家族性の脳出血を起こす遺伝性の CAA (hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis : HCHWA) がアイスランド (HCHWA-I) とオランダ (HCHWA-D) にある。HCHWA-I では、アミノ酸配列に one point mutation

のある異型 cystatin C がアミロイド蛋白として沈着している³⁾。著者らは、本邦にも cystatin C が関与して脳出血をひき起こす家族性と思われる CAA の症例を報告し⁴⁾⁵⁾、その後の検索で HCHWA-I や HCHWA-D との異同を明らかにした (表 1)⁶⁾。すなわち、

(1) 孤発例が多いこと。

(2) 免疫組織学的に β 蛋白と cystatin C とが共存しており、加齢に伴う β 蛋白の沈着に脳出血に関わる cystatin C の沈着が加わっていること⁷⁾。

(3) ELISA 法による髄液中の cystatin C の濃度測定法を開発し、対照例と比較したところ、脳出血を起こす CAA では有意に低値を示し、HCHWA-I と同じように cystatin C の関与する CAA の診断に応用できること⁸⁾⁹⁾。

(4) HCHWA-I の cystatin C のアミノ酸の変異に相当する遺伝子の変化は、制限化酵素 Alu I を用いた、restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法で検出が可能であり、HCHWA-I の遺伝子診断に応用される。この方法による検索では、本邦例では HCHWA-I 型の遺伝子異常は検出されないこと³⁾(cystatin C 遺伝子の他の異常については検索中である) などである。

*Shigeyoshi FUJIHARA, M.D. : Medical Director, Jusei Hospital, Shimane ; Visiting Lecturer, Third Department of Internal Medicine, Shimane Medical University, Shimane.

表1 脳出血を伴う(家族性)脳アミロイドアンギオパチーの比較

	本邦例	HCHWA-I (アイスランド)	HCHWA-D (オランダ)
遺伝形式	?	常染色体優性	常染色体優性
平均発症年齢	75 歳	27 歳	52 歳
高血圧症の既往	-	-	+, -
老人斑	年齢相応	-	primitive
髄液中の cystatin C	減少	減少	正常
アミロイド蛋白	β 蛋白 + cystatin C	cystatin C	β 蛋白
Alu I で検出される cystatin C の遺伝子異常	-	+	-
cystatin C 遺伝子のその他の異常	検索中	-	?

3. CAA と白質脳症

白質脳症を有し脳血管性痴呆を呈する CAA で、免疫組織学的に β 蛋白と cystatin C の共存を認める報告がある¹⁰⁾(図 1)¹¹⁾。多発脳梗塞性痴呆 40 例と対照 30 例について、ELISA 法による髄液中の cystatin C の濃度を測定したところ、cystatin C 濃度が低値を示した 6 例が画像診断上白質脳症の所見を呈した(図 2)。そのうち、病理学的に検索できた 1 例では白質脳症と CAA が証明され、免疫組織学的に、アミロイドに β 蛋白とともに cystatin C が見出された。これより白質脳症にも、cystatin C の異常と CAA が関わっている例があることを示唆した。

4. Cystatin C の関与する機序(仮説)

Cystatin C は、脳脊髄液、唾液、精液中に高濃度に存在する蛋白で、papain, ficin, cathepsin B, H, L といった、cysteine proteinase の働きを阻害する蛋白分解酵素阻害剤としての活性がある³⁾。

a. Cystatin C と脳出血

HCHWA-I の患者では髄液中の cystatin C 濃度が有意に低値を示し、これによる蛋白分解酵素活性と蛋白分解酵素阻害活性とのアンバランスが、CAA の原因となるかあるいは、CAA による脳出血と関連している可能性がある。つまり、HCHWA-I の患者ではなんらかの原因

で過剰に cysteine proteinase が放出されて脳出血を起こし易くなる、この作用を阻止するために cystatin C が過剰に動員・消費され、アミロイドとして血管壁に沈着し髄液中の濃度が減少する、と推察される¹²⁾。同様な機序をわれわれの症例でも考えている。

b. Cystatin C と白質脳症

われわれは、CAA の白質脳症の機序を、meningeal artery や long perforating arteriole の皮質部分のアミロイドの沈着によって、血管中膜の弾性線維の伸縮性が失われ、血圧上昇あるいは低下に際しての自動調節能の破綻をきたし、白質の変性をもたらしたと推察している¹¹⁾。この CAA に cystatin C が証明され、髄液中の cystatin C が低値を示すことから、CAA による閉塞性変化や、血管壁の弾性線維の消失による脳血流の自動調節能の破綻にも protease や protease inhibitor のなんらかの異常が関与している可能性がある²⁾。

5. おわりに

現段階では、cystatin C がどのような機序で cerebral amyloid angiopathy (CAA) の成立や、脳出血・脳梗塞・白質脳症に具体的に関わっているかは、推測の域を出ない点が多いが、cystatin C の蛋白、遺伝子構造や、その生理的機能が解明されるにつれ、臨床病理学的検索とあわせ、徐々に成因・機序も明らかになりつつ

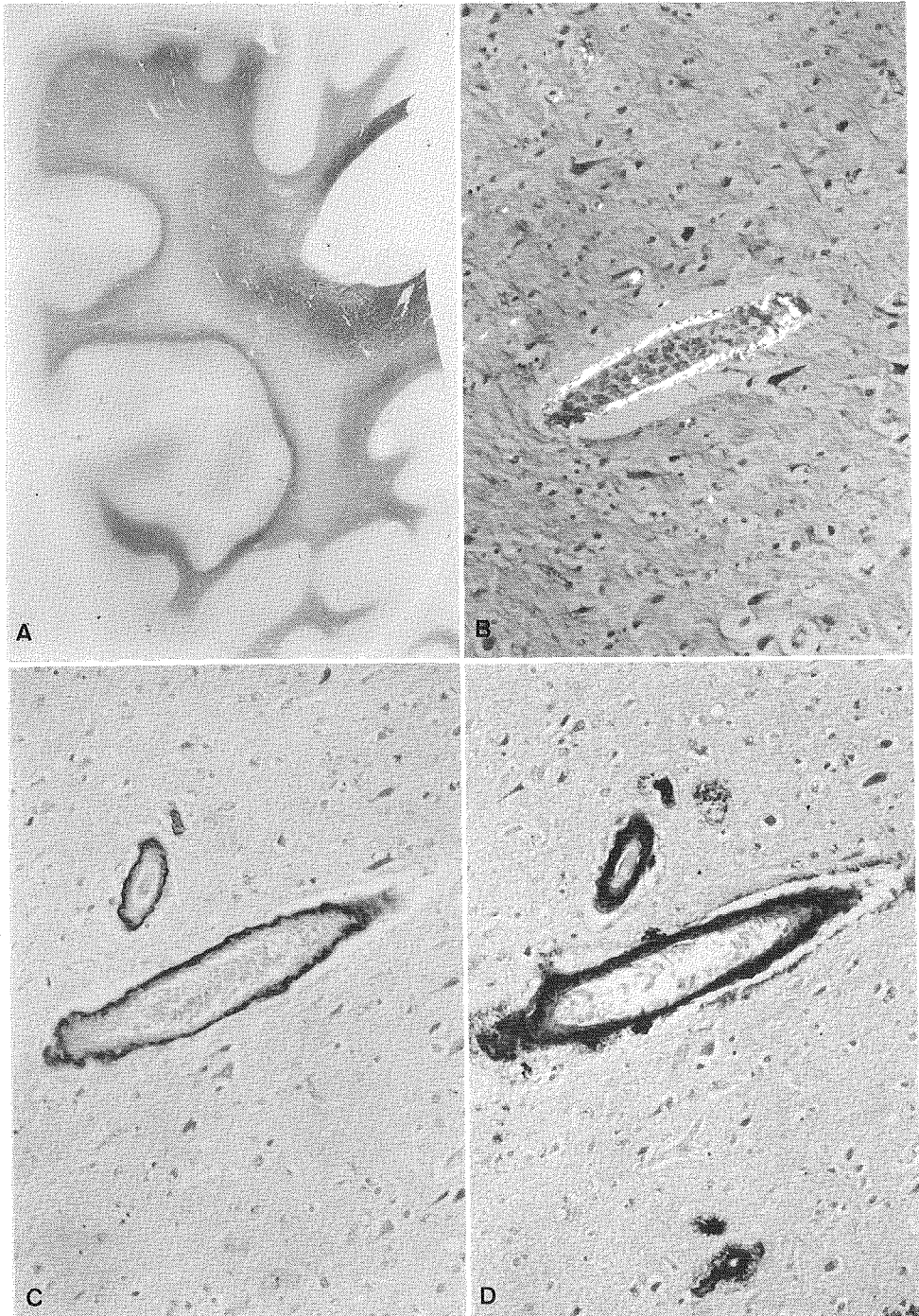


図1 A：進行性の痴呆を呈した73歳男性の頭頂葉（Klüver-Barrera 染色）．高度の白質変性を認める．B：同症例の前頭葉皮質の組織学的所見（Congo red 染色，偏光）皮質の小血管にアミロイドの沈着を認めた．C：抗 cystatin C を用いた免疫組織染色（ABC 法）．血管のアミロイド陽性に反応した．D：抗 β 蛋白を用いた免疫組織染色（ABC 法）．B, C の連続切片で，血管のアミロイドが陽性に反応した．（文献¹³より改変）

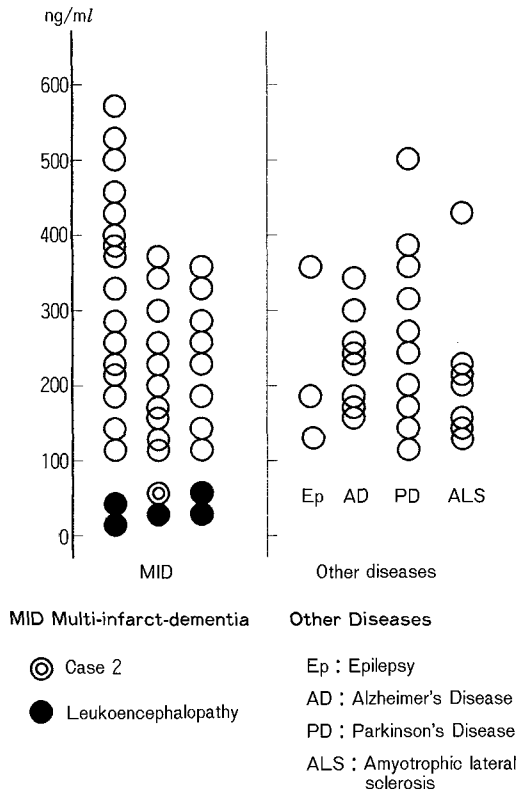


図2 髄液中の-cystatin C濃度

◎は免疫組織学的にCAAに、cystatin Cとβ蛋白が証明された白質脳症の症例。

ある。脳血管性痴呆の病因の一つとして、今後の研究の成果が期待される。

文 献

- 1) Glenner GG, Henry JH & Fujihara S : Congophilic angiopathy in the pathogenesis of Alzheimer's degeneration. *Ann Pathol* **1** : 120-129 1981
- 2) 藤原茂芳, 小林祥泰 : Amyloid angiopathy. *内科* **70** : 257-70, 1992
- 3) 藤原茂芳, 下手公一, 中村守彦, 小林祥泰, 恒松徳五郎, Palsdottir A & Jensson O : cystatin C (γ-trace) と遺伝性脳出血. *神経進歩* **34** : 441-450, 1990.
- 4) 藤原茂芳, ほか : 家族性と思われるcerebral amyloid angiopathyの本邦での一例 : γ-traceの免疫組織化学的証明. *臨床神経* **28** : 453-458, 1988
- 5) Fujihara S, Shimode K, Kobayashi S,

Tsunematsu T : Possibly "familial" cerebral amyloid angiopathy in Japan ; Immunohistochemical identification of gamma-trace. In *Amyloid and Amyloidosis* (edited by Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E), Plenum Publishing, New York, 1988, pp 597-602

- 6) Fujihara S, et al : Cerebral amyloid angiopathy with the deposition of cystatin C (γ-trace) and β-protein. In *β Amyloid Precursor Proteins and Neurotransmitter Function* (edited by Kameyama M), Excerpta Medica, Tokyo, 1991, pp 72-80
- 7) Fujihara S, Shimode K, Nakamura M, Kobayashi S, Tsunematsu T : Cerebral amyloid angiopathy with the deposition of gamma-trace (cystatin C) and β-protein, Alzheimer's disease and associated disorders **2** : 266, 1988
- 8) 下手公一, ほか : 脳出血を伴う cerebral amyloid angiopathy の, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いた cystatin C 定量法による髄液診断の試み. *臨床神経* **30** : 288-293, 1990
- 9) Shimode K, Fujihara S, Nakamura M, Kobayashi S, Tsunematsu T : Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy by enzyme-linked immunosorbent assay of cystatin C in cerebrospinal fluid. *Stroke* **22** : 860-866, 1991.
- 10) Vinters HV, et al. : Immunohistochemical study of cerebral amyloid angiopathy. III. Widespread Alzheimer A4 peptide in cerebral microvessel walls colocalizes with gamma trace in patients with leukoencephalopathy. *Ann Neurol* **28** : 34, 1990.
- 11) 藤原茂芳, ほか : Cystatin C (γ-trace) の関与するアミロイドアンギオパチーと脳血管性痴呆. *最新医学* **47** : 66, 1992
- 12) Löfberg H, Grubb A O, Nilsson EK, Jensson O, Gudmundsson G, Blöndal H, Arnason A, Thorsteinsson L : Immunohistochemical characterization of the amyloid deposits and quantitation of pertinent cerebrospinal fluid proteins in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. *Stroke* **18** : 431-440, 1987

老化にともなう 神経伝達機構の変化

Aging Effects on Pre- and Post-Synaptic Neuronal Mechanisms

岡山大学医学部神経内科学講座

庄盛 敏 廉* (教授) 盛政 忠 臣* (助教授)

名古屋大学医学部臨床薬理学講座/教授

鍋 島 俊 隆**

1. はじめに

老年期痴呆には、アルツハイマー病などのように遺伝子レベルでの異常が明らかになりつつあるものと、自然老化に脳血管性病変などが上乗せされて発現するものに分けられるが、それらの発現機序については不明な部分が多く残されている。後者に対する実験動物としては、高血圧モデル動物や実験的脳虚血モデル動物が用いられてきた。

ここでは、これらの背景としてよこたわる、自然老化による神経伝達機構の変化、特にシナプス前の神経伝達物質代謝とシナプス後の伝達物質受容体の変化について、私どもが得た最近の知見を報告する。

2. 実験方法

実験動物は、F 344 (DuCrj : Fischer) 系雄性ラット (実験に用いた時点) は、21 週齢の弱齢成熟群 (Y) と 26.5 月齢の老齢群 (A) である。動物は、12 時間毎の明暗周期・恒温恒湿の条件下で飼育した。

動物脳はマイクロウェーブ処理後、前頭葉皮質 (FC)・側頭葉皮質 (TC)・梨状葉 (piri)・線条体 (ST)・側坐核 (Nacc)・海馬 (hipp) に分けて、モノアミンと代謝産物およびアセチルコリン (ACh) とコリン (Ch) 濃度を測定した。

さらに、断頭屠殺後に全脳を採取し、凍結した全脳の前額断の切片を用いた定量的オートラジオグラフィーにより、受容体活性を測定した。

3. 結果と考察

本研究で用いた実験動物は、自然老化ラットで、この動物種としての平均寿命に近い、2.5 年齢である。5 月齢の成熟動物に対して比較した特徴は、

1) アセチルコリンに対してコリン濃度が増加をしたこと (表 1)¹⁾。および、その受容体の数の減少が一部の脳部位で示されたことである (表 3)²⁾。自然老化においては、神経終末の細胞膜機能の変化も報告³⁾されており、老化に

*Toshikiyo SHOHMORI, M.D. (Professor) & Tadaomi MORIMASA, M.D. (Associate Professor) :
Department of Neurology, Okayama University Medical School, Okayama.

**Toshitaka NABESHIMA, Ph.D. (Professor) : Department of Clinical Pharmacology, Nagoya
University School of Medicine, Nagoya.

表1 コリン・アセチルコリン代謝の老化による変化

		ACh	Ch	AChs	AChr
FC	Y	128±16	265± 20	394± 34	.679±.018
	A	89± 6	417± 75	506± 75	.810±.022★
LC	Y	124±11	139± 13	263± 23	.528±.013
	A	106± 8	153± 10	259± 17	.593±.009★
pyri	Y	240±18	305± 23	546± 35	.559±.021
	A	266±18	757±195	1,023±197	.698±.048★
str	Y	527±44	329± 41	856± 39	.384±.042
	A	515±60	357± 29	871± 74	.416±.029
Nacc	Y	351±66	213± 27	565± 93	.389±.020
	A	447±23	397± 13	744± 18★	.401±.021
hipp	Y	270±22	256± 21	526± 42	.486±.028
	A	215±23★	238± 24	453± 47	.528±.012★

ACh: Chの値は, pmol/mg protein. AChr値は単純比率.
 平均値±sem, ★: 95% significant by Fischer PLSD after ANOVA

表2 脳部位(側頭葉: TC, 線条体: ST, 海馬: hipp)別のモノアミン伝達物質(DA, NA, 5-HT)と代謝産物濃度(pmol/mg protein, mean±sem)の加齢による変化

	TC		ST		hipp	
	Y	A	Y	A	Y	A
DA	5.0±1.9	5.2±0.9	522±38	501±22	5.9±1.8	5.0±1.2
DOPAC	.477±.162	.362±.040	40.8±2.8	31.5±2.9*	.747±.138	.384±.059*
HVA	.753±.239	.785±.122	22.8±2.1	22.5±2.5	.048±.098	.625±.099
3 MT	.235±.015	.411±3.058*	2.5±0.3	2.6±0.4	.256±.028	.255±.024
5-HT	32.4±1.0	34.1±5.7	43.5±3.2	47.0±2.5	39.8±3.4	30.7±2.9*
5-HIAA	9.0±0.8	11.4±1.2	19.4±2.3	29.8±3.0*	18.6±2.0	17.8±2.0
NA	22.7±2.4	22.5±0.7	17.8±1.4	12.1±1.1*	30.9±2.9	25.8±3.1
NM	.563±.113	.468±.067	6.2±0.7	6.9±0.6	1.2±0.1	1.3±0.2
MHPG	1.6±0.2	1.3±0.2	3.6±0.4	3.6±0.5		

Yに対するAの変化: * $p < 0.05$

おける変化は、これらの結果を総合した現象⁴⁾であるものと考えられる。

2) シナプス前機能を反映する、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどのモノアミン伝達物質代謝は必ずしも一致した低下が示されなかった(表2)。

シナプス後機能を反映する受容体のうち、ムシモールでラベルされるGABA-A受容体の減少は顕著に示された。しかし、ケタンセリンでラベルされる受容体の数の減少は必ずしも、脳内全般に渡らないことが示された(図1)²⁾。さらに、QNBでラベルされるムスカリン性アセチルコリン受容体の減少が加齢によって一部の

脳部位で示されたが、脳全般にわたる変化としては示されなかった(表3)²⁾。

これらの結果から示唆されることは、二次ニューロンは老化に伴って減少を示すが、この減少は、二次ニューロンの種類選択的であることを示唆するものである。

二次ニューロンの特異的な減少に比較して、モノアミン伝達物質代謝に顕著な変化が示されなかった原因としては、神経終末の肥大や代謝回転が低下している可能性が示唆された。

4. まとめ

自然老化ラットにおいては、

表3 脳部位別ムスカリン受容体活性 (muscimol binding) の加齢による変化

Brain Region	Bmax (pmol/mg protein)		Kd (pM)	
	Young	Aged	Young	Aged
Cortex	713.3±13.3	677.8±10.9	91± 8	79± 7
Caudate putamen	791.7±18.7	716.4±14.3*	124±14	103±14
Accumbens	781.2±14.9	725.1±17.5*	94±10	81±15
Hippocampus	731.9±12.6	754.2±26.9	72±12	87± 9
Amygdala	753.2±20.1	709.6±33.3	86± 7	63±11
Thalamus	534.9±17.8	501.5±24.4	139±10	138±19
Hypothalamus	464.4±15.2	429.6±10.0	133±14	131±19

Each value represents mean±S.E. (n=5). **p*<0.05 vs. young rats.

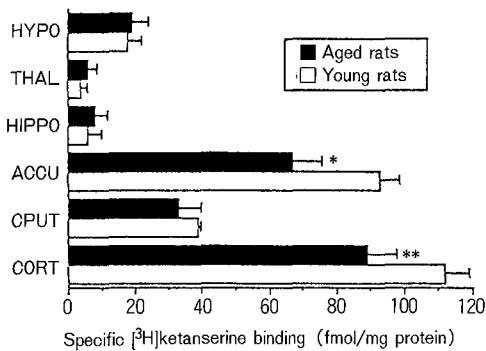
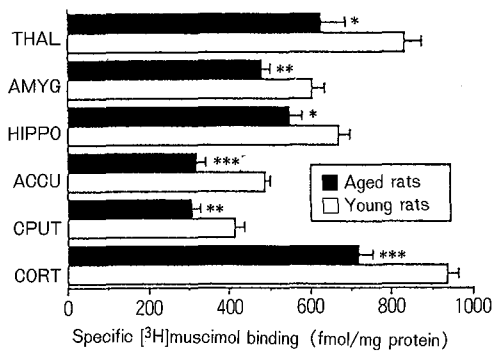


図1 脳部位別 [3H]-muscimol および [3H]-ketanserine 結合の加齢による変化

1) アセチルコリンに対して、コリン濃度が増加した。ムスカリン性アセチルコリン受容体の数が減少した。

2) シナプス前のモノアミン神経伝達物質の代謝には特異な変化は示されなかった。シナプス後の二次ニューロンの各種受容体には、顕著な減少を示す場合 (muscimol binding) と変化が示されない結果が示された。

文 献

- 1) 盛政忠臣, 金行孝雄, 庄盛敏廉: Fischer系ラット脳内コリン・アセチルコリン代謝の加齢による変化. *Biomed Gerontol* 16 (2): 1992
- 2) Nabeshima T, Yamada K, Hayashi T, et al: Changes in muscarinic, PCP, GABAA, DI and S2 receptor binding, but not benzodiazepine receptor binding in the brains of aged rats. *Psychopharmacology* (in press), 1994
- 3) 安藤 進: コリン作動性シナプス機能の老化. *神経精神薬理* 16 (2): 103-111, 1994
- 4) Wurtman RJ: Choline metabolism as a basis for the vulnerability of cholinergic neurons. *Trends Neurosci* 15 (4): 117-121, 1992

脳血管性痴呆に関する 最近の知見

Recent Topics on Vascular Dementia

群馬大学医学部神経内科/教授

平井 俊 策*

1. はじめに

脳血管性痴呆とは脳血管障害に起因する痴呆の総称である。欧米では Hachinski¹⁾の名づけた multi-infarct dementia という名称が脳血管性痴呆と同義語的に使われ、日本でもそのような使い方をしている人もいたが、われわれは同義語的に使うのは誤りであると主張してきた。最近欧米でも血管性痴呆 (vascular dementia) という名称を使う傾向になり、分類や診断基準案も発表されている。ここでは、以下このタイプ

の痴呆について、最近の話題を含めて概説したい。

2. 老年期痴呆における位置づけ

従来、日本ではアルツハイマー型痴呆に比べて脳血管性痴呆のほうが多く、これがわが国の老年期痴呆の特徴であるとの見方もあった。しかし、最近の疫学的調査によると、脳血管性痴呆の有病率が減りつつある可能性が示唆されている。群馬県におけるわれわれの疫学調査の結果

表1 日本各地における痴呆老人の疫学調査と群馬県の調査の比較 (痴呆の型別の有病率)

調査地域 (調査年)	アルツハイマー型痴呆 (DAT)	脳血管性痴呆 (VD)	VD/DAT 比
東京都 (1980)	0.6	1.7	2.8
新潟県 (1983)	1.1	1.9	1.8
岐阜県 (1983)	0.9	1.6	1.8
神奈川県 (1982)	1.2	2.0	1.7
大阪府 (1983)	1.5	2.2	1.5
東京都 (1987)	0.9	1.3	1.4
北海道 (1985)	1.2	1.5	1.3
愛知県 (1983)	2.4	2.8	1.2
山梨県 (1985)	2.0	1.6	0.8
富山県 (1985)	1.7	1.1	0.6
群馬県 (1992)	1.4	1.2	0.9
平均	1.4	1.7	1.2

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

表2 責任病巣からみた脳血管性痴呆の分類

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

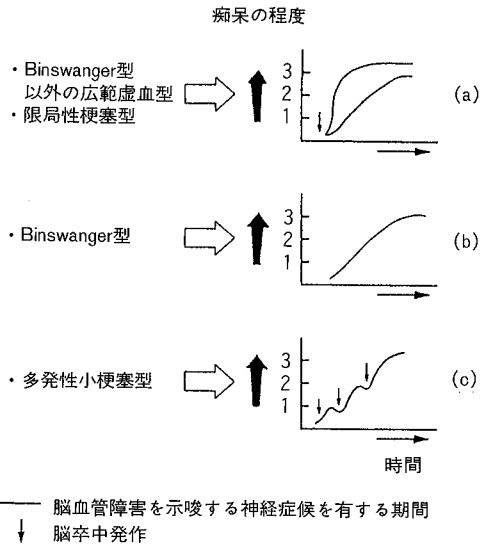


図2 脳血管性痴呆の各型の temporal profile

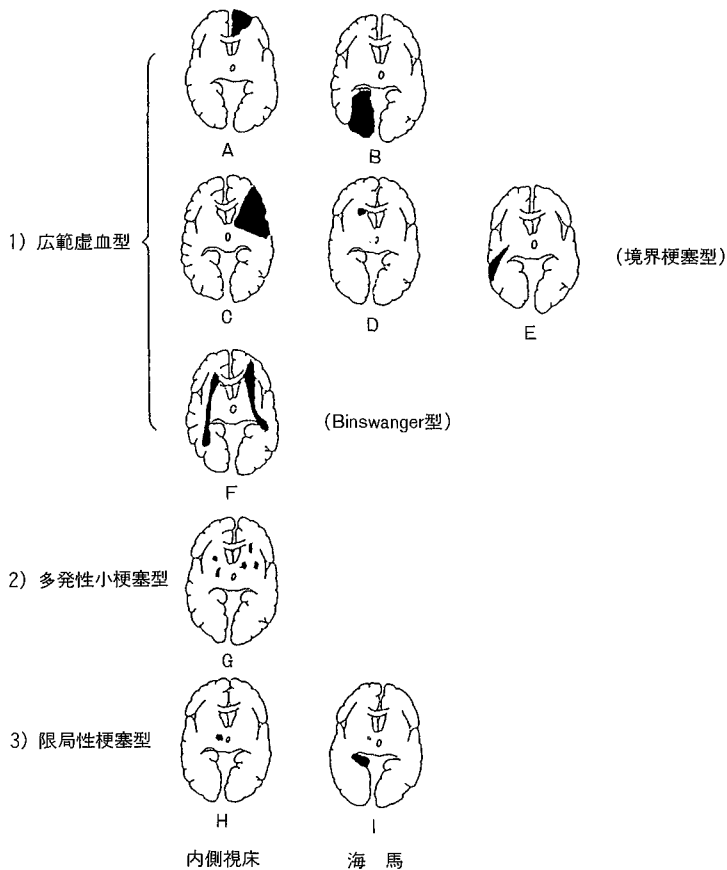


図1 痴呆を起こしやすい脳梗塞領域

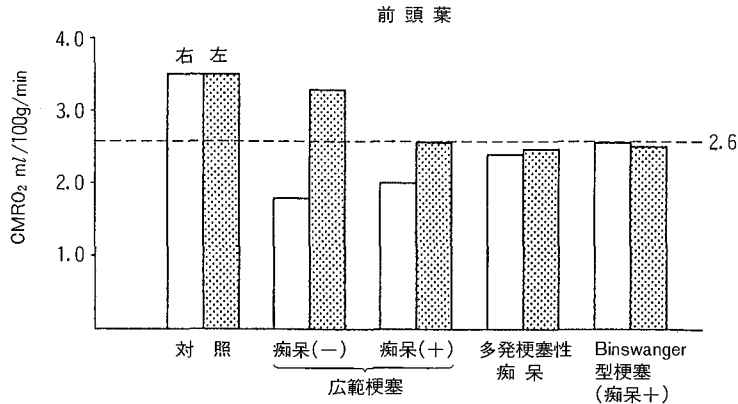


図3 対照, 右中大脳動脈領域の広範梗塞で痴呆を示した例と示さない例, 多発梗塞性痴呆, 痴呆を示した Binswanger 型梗塞のそれぞれにおける左右前頭葉の CMRO₂。痴呆例では, いずれも両側前頭葉の CMRO₂ が 2.6 ml/100 g/min 以下であった。

果²⁾を他県のそれと比較して示すと表1のようであり, アルツハイマー型痴呆の有病率は全国平均であったのに対し, 脳血管性痴呆のそれは全国平均を下回っていた。このためアルツハイマー型痴呆との比率は逆転していた。このことは脳血管性痴呆が treatable なし preventable dementia の範疇に入ってきたことを示唆するものといえよう。

3. 特徴と責任病巣

脳血管性痴呆の大半は脳梗塞によるものであるが, 脳梗塞になった人の全てが痴呆になるわけではなく, 病巣の位置や大きさが関係する。責任病巣からわれわれは表2のように分類してきた³⁾。このうち脳梗塞による主な責任病巣を

表3 虚血の基づく神経細胞脳死のタイプ

- 1) 虚血による直接的な神経細胞死
(酸素やエネルギーの欠乏によって起こされる)
- 2) 遅発性神経細胞死
(一時的な虚血後に血流を再開した場合に脳のある領域に遅れて起こる神経細胞死。主に動物実験でこれを起こしやすい領域, たとえば海馬CA1領域などが証明されている)
- 3) 虚血病巣外神経細胞死
(梗塞巣から離れた領域に徐々に起こる神経細胞死。梗塞巣と線維連絡のある領域に起こると考えられている。主に動物実験で証明されているが, ヒトでもみられている)
- 4) その他

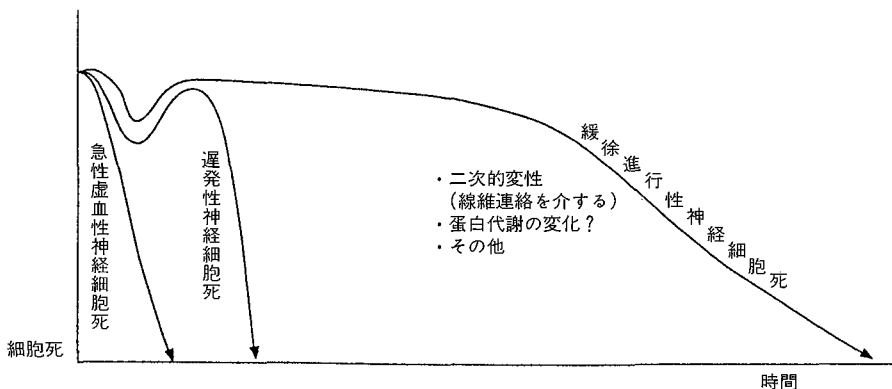


図4 虚血後の三つのタイプの神経細胞死

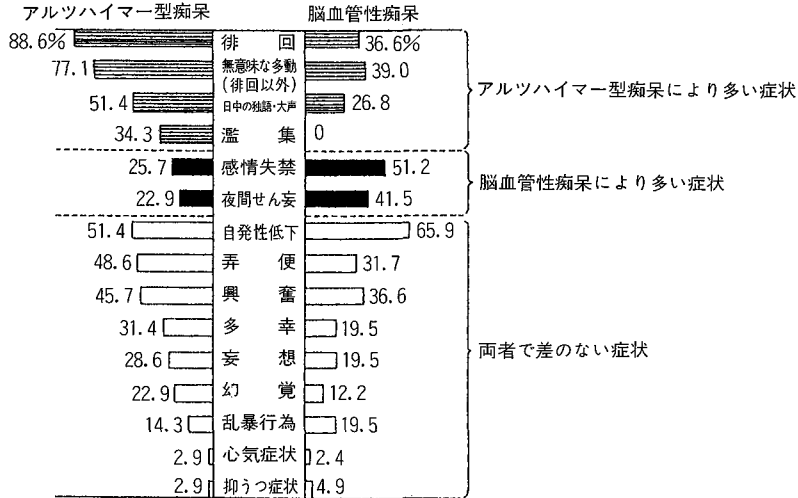


図5 アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の異常行為による鑑別 (自験例)

表4 脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の比較

	脳血管性痴呆	Alzheimer型痴呆
発症様式	急性発症ないし脳卒中中の発症と時間的関連をもって発症	徐々に発症
脳卒中の既往	8割に明らかな脳卒中発作あり	なし
経過	動揺性階段状悪化	進行性悪化
痴呆の性質	まだら痴呆	全脳性痴呆
病識	末期まで残る	早期になくなる
人格	比較的よく保たれる	早期より崩壊する
随判症状	神経学的局所症候 (+)	神経学的局所症候 (-)
	感情失禁を伴い易い	徘徊, 多動, 濫集傾向を伴い易い
補助検査	X線CT, MRIで器質的血管病変 (+)	X線CT, MRIで脳萎縮, 脳室拡大 (+)
	脳血流量の低下が痴呆に先行 PETで両側前頭葉CMRO ₂ の低下	痴呆の出現後に脳血流量が低下 PETで頭頂・側頭葉のCMRO ₂ の低下
	高血圧などの危険因子の合併が多い 他の動脈硬化所見の合併	血中ないし髄液中のα ₁ -アンチキモトリプシン増加

表5 NINDS-AIREN 国際ワークショップによる脳血管性痴呆の診断基準

- 1) 痴呆 (これまで正常なレベルにあった認知機能の低下により判定) があること
 - a) 記憶の障害と, 次の認知機能のうち二つ以上の障害があること (見当識・注意力・言語・視空間機能・行動機能・運動統御・行為)
 - b) 臨床的診察と神経心理学的検査の両方で確認することが望ましい
 - c) 機能障害は, 日常生活に支障をきたすほどに重症であること. しかし, これは脳卒中に基づく身体障害によるものを除く
 (除外基準)
 - a) 神経心理学的検査を妨げる意識障害, せん妄, 精神病, 重症失語, 著明な感覚運動障害がないこと
 - b) 記憶や認知を障害する全身性疾患や他の脳疾患がないこと
- 2) 脳血管障害があること
 - a) 神経学的診察で脳卒中の際にみられる局所神経症候 (片麻痺・下部顔面神経麻痺・Babinski徴候・感覚障害・半盲症・構語障害) がみられること
 - b) 脳画像 (CT・MRI) で明らかな多発性の大梗塞, 重要な領域の単発梗塞, 多発性の基底核ないし白質の小梗塞あるいは広範な脳室周囲白質の病変を認めること
- 3) 上記の両者に関連がみられること

下記 a) ないし b) の両者または, いずれかを満足すること

 - a) 明らかな脳卒中後3カ月以内に痴呆が起こること
 - b) 認知機能が急激に低下するか, 認知機能障害が動揺性ないし段階性に進行すること

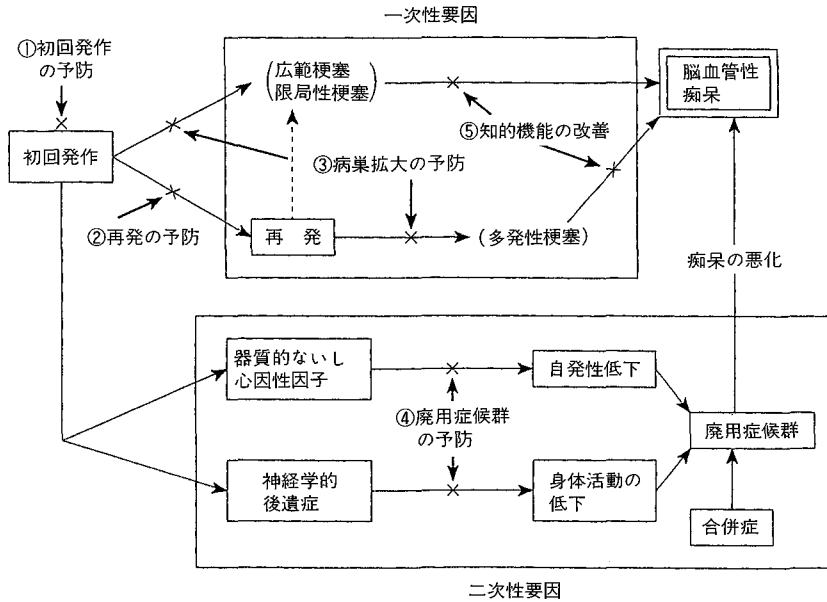


図6 予防・治療の対策のまとめ

図示してみたのが図1である。

脳血管性痴呆の特徴は、1) 発症が比較的急性なことが多い、2) 神経症候を伴うことが多いという二つの特徴の少なくともいずれかを示しやすいということである。発症様式とその経過は temporal profile としてまとめることができるが、その代表的なタイプを責任病巣との関連でまとめてみると図2のようになる⁴⁾。診断に当たっては、このような経過の特徴と、片麻痺その他の神経症候を伴うということが最も重視され、さらに X 線 CT, MRI その他の画像診断を利用して診断を確定していくことになる。

4. 痴呆発症のメカニズム

痴呆の発症のメカニズムを探るため、われわれは PET で検討した。その結果、大多数の例では両側前頭葉の脳酸素代謝率 (CMRO₂) が、あるレベル以下に低下していた (図3)⁵⁾。したがって、このことが多くの例での痴呆発症に関連していると考えられる。一方、限局性梗塞によるものは、記憶の回路の障害によることが多いと考えられる。これらは虚血そのものによる直接的な神経細胞死によるタイプであるが、最近、別の機序による神経細胞死の関与も考えられている。虚血による神経細胞死のタイプと

しては表3のようなものがある。これを図示したのが図4である。このうち遅発性神経細胞死⁶⁾は実験的には興味があるが、心停止後、蘇生した場合などの特殊な例を除き、これが原因で痴呆化したような例はわれわれの経験では認められない。一方、虚血病巣外神経細胞死⁷⁾についても、これが原因で痴呆が起こったという明らかな例をまだ経験していない。したがって、現在のところ、緩徐進行性の経過をとる痴呆については、慢性の低灌流状態 (low perfusion) の持続の影響やアルツハイマー性因子の合併などの要因のほうが考えやすい。

5. 診断

純粋な脳血管性痴呆の診断は、このような特徴から困難ではないが、最も確定診断が困難なのは、アルツハイマー型痴呆を合併した場合である。このような場合には一般に脳血管性痴呆と診断されることが多く、スクリーニング的診断法として用いられている Hachinski の ischemic score や Loeb の modified score などを用いた場合も同様である。このような例の診断には、より詳しく痴呆の特徴や随伴する精神症状を分析することやアルツハイマー型痴呆の診断マーカーの利用などが必要である。図5は

自験例で随伴する問題行動をアルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆とで比較してみたものである。その他に従来から知られてきた痴呆の特徴、つまり脳血管性では“まだら痴呆”であり、病識がかなりよく保たれることなども参考になろう。これらをまとめて鑑別診断の要点を表4に示す。表5は最近提唱されているNINDS-AIRENの診断基準を示す⁹⁾。

6. 予防と治療

予防は脳血管障害の予防が第一である。これは危険因子の除去・治療が基本となる。前兆となるTIAや慢性脳循環不全症の症状があれば、抗血小板薬や脳循環改善薬などの、より積極的な治療が必要である。脳血管障害を起こしてしまった場合には、再発の予防や廃用症候群の予防などに努める¹⁰⁾。予防・治療の対策をまとめて図6に示す。

参考文献

1) Hachinski VC, Lassen NA, Marshall G : Multi-infarct dementia—A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* **2** : 207-210, 1974

2) 平井俊策：群馬県における高齢者の精神保健に関する疫学的研究。群馬県衛生環境研究所, 1993, p 14

3) Hirai S : *Dementia-Pathophysiology*. Proc 2nd Reg Congr Internat Ass Gerontol, 1983, p 31-34

4) 平井俊策, 森松光紀, 江藤文夫, ほか：老年痴呆と脳血管性痴呆。Temporal profileからのアプローチ。日老医誌 **13** : 411-418, 1976

5) 平井俊策, 田中 真, 瓦林 毅：脳血管性痴呆のPET。脳卒中 **11** : 653-657, 1989

6) Kirino T : Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* **239** : 57-69, 1982

7) Nagasawa M, Kogure K : Exo-focal post-ischemic neuronal death in the rat brain. *Brain Res* **524** : 196-202, 1990

8) 平井俊策：老年期痴呆の鑑別。臨床科学 **27** : 4-12, 1991

9) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti J, et al : Vascular dementia : Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* **43** : 250-260, 1993

10) 平井俊策：脳血管性痴呆の予防, 治療と対策。神経内科治療 **6** : 9-16, 1989

第7回九州老年期痴呆研究会

The 7th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents	内村 英幸 Hideyuki UCHIMURA, M.D.	藤島 正敏 Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
世話人 Organizers	朝倉 哲彦 Tetsuhiko ASAKURA, M.D. 納 光弘 Mitsuhiro OSAME, M.D. 新里 邦夫 Kunio SHINZATO, M.D. 三山 吉夫 Yoshio MITSUYAMA, M.D. 村井 由之 Yoshiyuki MURAI, M.D.	飯野 耕三 Kozo IINO, M.D. 庄司 紘史 Hiroshi SHOJI, M.D. 西丸 雄也 Katsuya NISHIMARU, M.D. 宮川 太平 Taihei MIYAKAWA, 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)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
- 座長 納 光弘 (鹿児島大学医学部第三内科 教授)
- 演 題 1 老年期痴呆における Xe-CT141
濱田 正 (今津赤十字病院神経内科 部長)
- 演 題 2 奄美大島笠利町の Longitudinal Study
—初期調査における痴呆の現況と問題点— ...148
有村公良 (鹿児島大学医学部第三内科 講師)
- 演 題 3 一般住民における老年期痴呆有病率の
時代的推移—久山町研究—
(第7回老年期痴呆研究会(中央)—演題7—に掲載) 28
清原 裕 (九州大学医学部第二内科 講師)
- 特別講演1 座長 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
軽症痴呆の診断152
清水 信 (東京慈恵会医科大学精神神経科 助教授)
- 特別講演2 座長 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
老年痴呆はどこまで判っているか?156
井形昭弘 (国立療養所中部病院 院長・前鹿児島大学 学長)
- 閉会の挨拶 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)

第7回九州老年期痴呆研究会

主催 九州老年期痴呆研究会

福岡県医師会

後援 日本ケミファ株式会社

日 時 平成5年7月3日(土) 午後4時~午後7時6分

会 場 博多都ホテル 3階 孔雀の間

□ Program □

- Opening Remarks
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University
Chairperson Mitsuhiro OSAME, M.D.
Professor, Third Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kagoshima University
- Lecture 1 **Xe-CT in Patients with Dementia**141
Tadashi HAMADA, M.D.
Chief, Department of Neurology
Imazu Red Cross Hospital
- Lecture 2 **Longitudinal Study of Dementia at Kasari Chou
in Amamiyoshima Island—Results and
Problems of Initial Investigation—**148
Kimiyoishi ARIMURA, M.D.
Lecturer, Third Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kagoshima University
- Lecture 3 **Changing Pattern of Prevalence of Senile
Dementia in a General Japanese Population
—The Hisayama Study—**28
(Printed in The Proceedings of the 7th
Annual Meeting of the Japanese Research
Group on Senile Dementia —National—)
Yutaka KIYOHARA, M.D.
Assistant Professor, Second Department of Internal
Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
- Special Lecture 1 Chairperson Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Hizen National Mental Hospital
Clinical Diagnosis of Dementia at An Early Stage152
Makoto SHIMIZU, M.D.
Associate Professor, Department of Psychiatry
Jikei University School of Medicine
- Special Lecture 2 Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University
To What Extent, is Senile Dementia Clarified ? ...156
Akihiro IGATA, M.D.
Director, National Chubu Hospital;
Former President, Kagoshima University
- Closing Remarks
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University

(The 7th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by: The Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Supported by: Fukuoka Prefecture Medical Association,
Nippon Chemipharm Co., Ltd.
Date: 16:00~19:06, July 3th, 1993
Place: Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel)

老年期痴呆における Xe-CT

Xe-CT in Patients with Dementia

今津赤十字病院神経内科/部長

濱田 正*

同 病院精神科

納富 昭人** (部長) 古賀 寛**

同 病院/院長

岡山 昌弘***

1. はじめに

アルツハイマー型痴呆 (DAT) や脳血管性痴呆 (VD) における脳血流代謝障害についてこれまで数多くの報告¹⁾があるが、認知機能や脳萎縮などとの相互関係について検討したものは比較的少ない。

今回われわれは、stable Xe-CT 法で老年期痴呆患者の局所脳血流量 (r-CBF) を測定し、DAT と VD を比較した。また、r-CBF、脳萎縮および leukoaraiosis、認知機能の相互関係についても検討し、若干の知見が得られたので報告する。

2. 対象および方法

対象：DAT 26 名、VD 24 名。表 1 に診断基準を示した。VD は、Hachinski's ischemic score (HIS) が 7 以上で、CT で脳梗塞が認められるものとした。VD の CT 所見も表 1 に示したが、大部分の症例が穿通枝領域のラクナ

梗塞を有していた。患者背景を表 2 に示した。男女比、Barthel index、血圧、神経症状に両群で差がみられたが、年齢、罹病期間、教育歴、認知機能には差がなかった。臨床検査データ (表 3) にも差がなかった。

方法 (表 4)：Xe-CT で r-CBF を測定した。MRI の T₁強調画像から脳萎縮 (CVR：cranio-

表 1 Subjects

DAT (N=26)	DSM-III-R, HIS ≤ 4 probable Alzheimer's disease (NINCDS-ADRDA criteria)		
VD (N=24)	DSM-III-R, HIS ≥ 7 brain infarction on CT		
	Type of infarction	Leukoaraiosis (-) (+)	
	Lacunar	6	14
	Lacunar+Cortical	2	1
	Cortical	0	1

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

表2 Characteristics of the subjects

	DAT (N=26)	VD (N=24)	Probability
M/F	2/24	10/14	0.0132
Age	70.6±9.5	74.7±7.9	N. S.
Duration (years)	3.6±2.2	2.9±2.4	N. S.
Education (years)	9.1±2.6	9.6±2.9	N. S.
HDRS	16.1±6.5	18.0±5.2	N. S.
MMS	16.9±4.9	17.8±4.7	N. S.
ADAS	25.9±13.2	17.0±11.2	N. S.
Barthel index	95.2±11.1	82.4±23.1	0.0144
SBP (mmHg)	134.2±24.4	151.2±29.0	0.0298
DBP (mmHg)	75.3±13.4	84.1±14.4	0.0299
Gait disturbance	15.4%	54.2%	0.0095
Abn. muscle tonus	0%	37.5%	0.0021
Weakness	7.7%	41.7%	0.0132
Sensory disturbance	3.9%	16.7%	N. S.
Abn. DTR	11.5%	66.7%	0.0002
Path. reflex	0%	20.8%	0.0475
Dysphagia	0%	4.2%	N. S.
Dysarthria	0%	29.2%	N. S.

表3 Laboratory findings

	DAT	VD	Probability
T. P. (g/dl)	6.8±0.6	6.6±0.6	N. S.
T. Chol. (mg/dl)	213.6±50.4	197.0±36.6	N. S.
T. G. (mg/dl)	99.8±37.2	116.0±49.1	N. S.
HDL (mg/dl)	59.2±18.2	51.2±10.3	N. S.
FBS (mg/dl)	94.2±14.7	99.6±26.4	N. S.
Ht (%)	37.9±3.7	37.0±3.6	N. S.
Hb (g/dl)	12.7±1.4	12.3±1.3	N. S.
Abn. ECG (%)	26.9	54.2	N. S.

表4 Methods

1. Stable Xe-CT measurements of rCBF

2. MRI : 0.5-T superconductive unit

- T₁ weighted image
(TR=535msec, TE=33msec)
- T₂ weighted image
(TR=2,000msec, TE=60msec)

Computer assisted image processing system (NIH image) for quantitative evaluation of the degree of ;
 leukoariosis (WML%)
 ventricular enlargement (CVR)
 cortical atrophy (CCR)

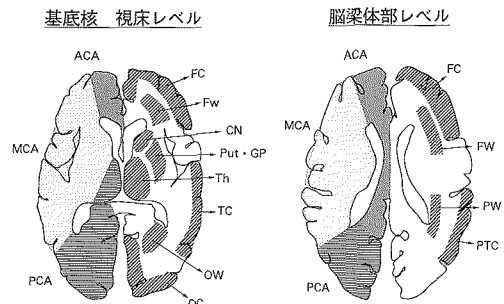


図1 関心領域 (左:基底核視床レベル, 右:脳梁体レベル)

表5 Regional CBF in DAT and VD

ROI	DAT	VD	Probability
Hemisphere	26.4±6.7	25.9±7.2	0.8349
Frontal C.	28.3±9.2	30.1±10.4	0.5154
Temporal C.	28.0±11.3	25.7±8.2	0.4127
Parieto-temporal C.	25.7±9.6	27.6±11.0	0.5363
Occipital C.	24.4±10.4	26.0±16.1	0.6757
Frontal W.	18.5±6.9	17.0±7.6	0.4825
Parieto-temporal W.	17.5±6.6	22.2±10.8	0.0745
Occipital W.	22.3±10.2	22.6±12.4	0.9029
Caudate N.	40.1±15.9	39.2±11.2	0.8101
G.P. and putamen	35.3±14.1	28.3±8.9	0.0436
Thalamus	41.8±12.4	31.9±12.1	0.0066

単位：ml/100g/min

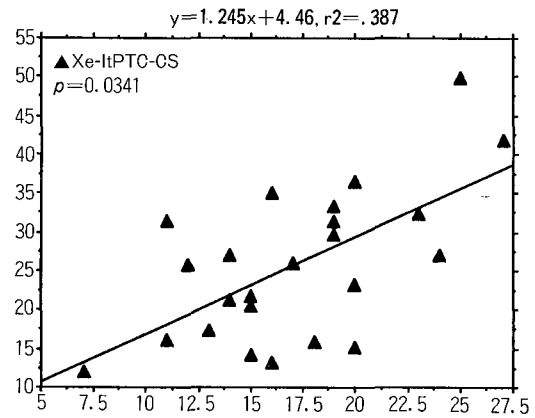
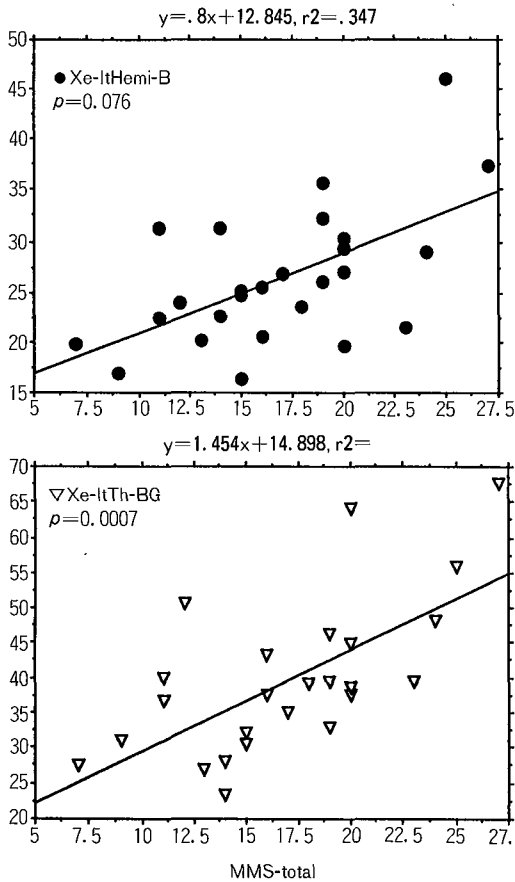


図2 Correlation : r-CBF & MMS in DAT

3. 結果

r-CBF (表5) の有意差が認められた部位は淡蒼球・被殻と視床のみであり、VDがDATより低値であった。皮質領域では有意差が認められなかった。

図2から図5にr-CBFとミニメンタルテスト(MMS)の相関図を示した。DATでは後頭葉皮質および白質、前頭葉白質、尾状核、淡蒼球・被殻を除いた部位のr-CBFとMMSが相関したが、VDではr-CBFとMMSの相関は認められなかった(表6)。

MMSとleukoaraiosis, CVR, CCRの間には、DATでは相関がみられなかったが、VDにおいては有意の相関が認められた(図6, 7)。

r-CBFとMRIの関係を表7に示した。DATにおいては、多くの部位でCVRとr-CBFの

ventricular ratio, CCR : cranio-cortical ratio) を、T₂強調画像からleukoaraiosisを計測した。図1のように関心領域(ROI)を設定した。

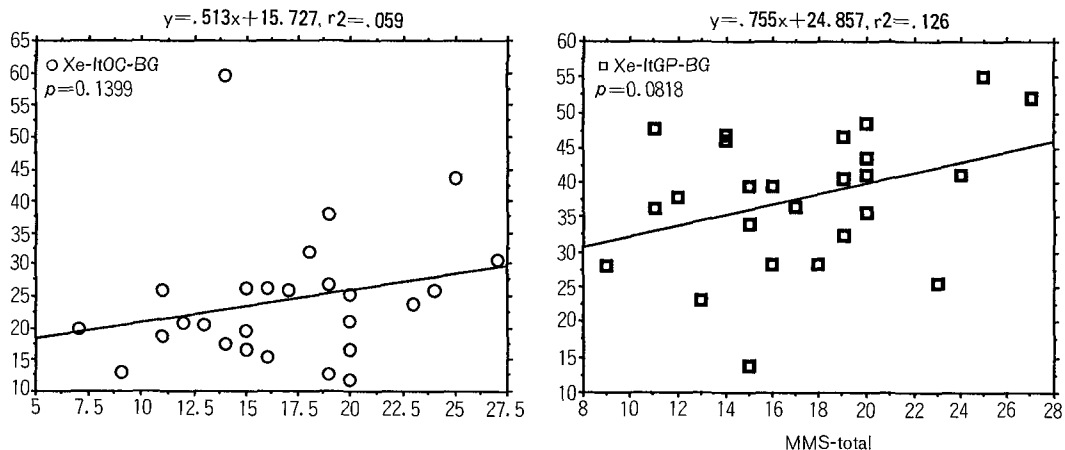


図3 Correlation : r-CBF & MMS in DAT

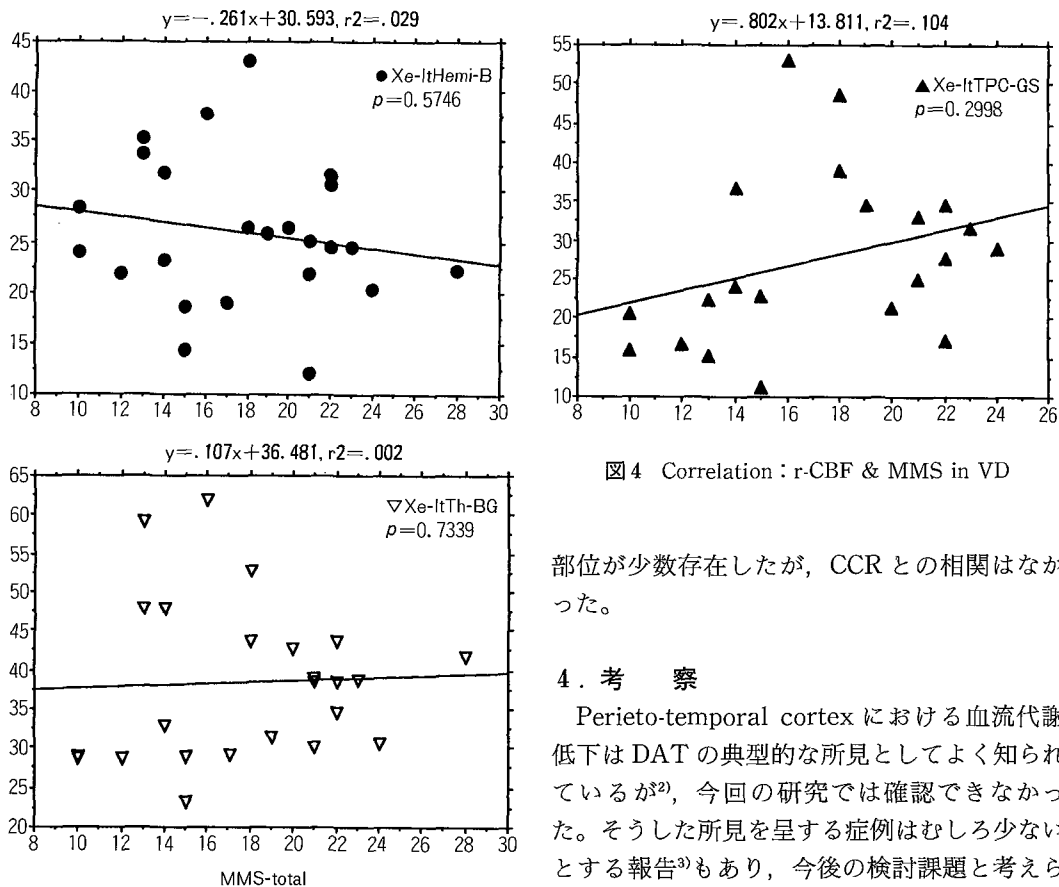


図4 Correlation : r-CBF & MMS in VD

部位が少数存在したが、CCR との相関はなかった。

4. 考 察

Perieto-temporal cortex における血流代謝低下は DAT の典型的な所見としてよく知られているが²⁾、今回の研究では確認できなかった。そうした所見を呈する症例はむしろ少ないとする報告³⁾もあり、今後の検討課題と考えられた。認知機能、脳萎縮や leukoaraiosis と脳血流量との相互関係は図 8 のようにまとめられる。すなわち、DAT においては認知機能は脳血流量と相関し、脳萎縮や leukoaraiosis とは相関しないが、VD においては認知機能は脳萎

相関が認められたが、leukoaraiosis と相関する部位はあまりなかった。また、CCR との相関はまったく認められなかった。VD においては、CVR や leukoaraiosis と有意に相関する

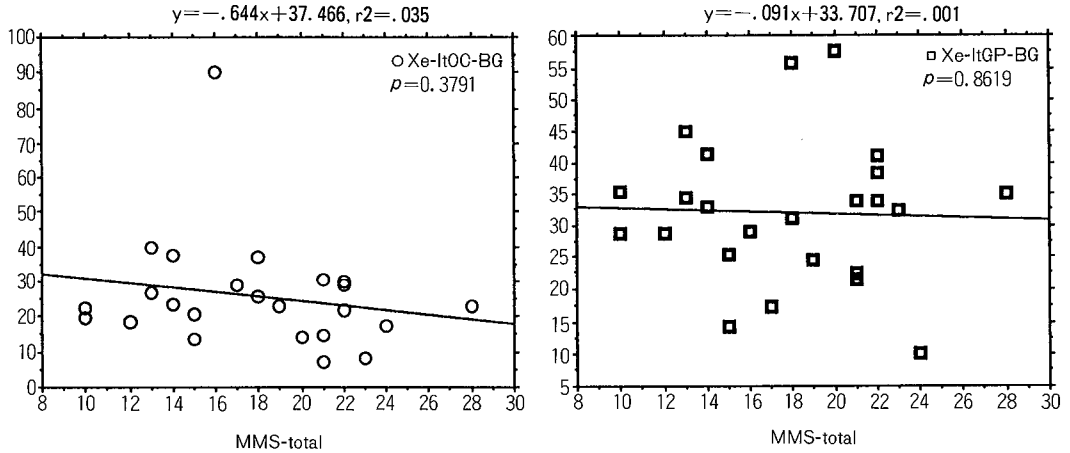


図5 Correlation : r-CBF & MMS in VD

表6 Correlation between r-CBF and MMS

ROI	Level	DAT		VD	
		Rt	Lt	Rt	Lt
Hemisphere	B	○	○	—	—
	C	○	○	—	—
Frontal C.	B	○	○	—	—
	C	○	○	—	—
Temporal C.	B	○	○	—	—
Parieto-temp C.	C	○	○	—	—
Occipital C.	B	—	—	—	—
Frontal W.	B	—	—	—	—
	C	○	○	—	—
Parieto-temp W.	C	○	—	—	—
Occipital W.	B	—	—	—	—
Caudate N.	B	—	—	—	—
GP and putamen	B	—	—	—	—
Thalamus	B	○	○	—	—

○ : r-CBF と MMS が有意の相関 ($p < 0.05$) を示した。
 — : r-CBF と MMS が有意の相関 ($p < 0.05$) を示さなかった。

表7 Correlation between r-CBF and MRI

ROI	Level	DAT		VD			
		WML(%)	CVR	CCR	WML(%)	CVR	CCR
Hemisphere	B	○	○	—	—	—	—
	C	—	○	—	—	—	—
ACA	B	○	○	—	—	—	—
	C	—	—	—	—	○	—
MCA	B	—	○	—	—	—	—
	C	—	○	—	—	—	—
PCA	B	—	—	—	—	—	—
	C	—	○	—	○	—	—
F. C.	B	○	○	—	—	—	—
	C	—	○	—	—	○	—
T. C.	B	—	○	—	—	—	—
PT. C.	B	—	○	—	—	—	—
O.C	B	—	—	—	—	○	—
F. W.	B	—	—	—	—	—	—
	C	—	○	—	—	—	—
PT. W.	C	○	○	—	—	—	—
O. W.	B	—	—	—	—	—	—
C. N.	B	—	○	—	—	—	—
G. P.	B	○	○	—	—	—	—
Thal.	B	—	○	—	○	—	—

○ : r-CBF と MRI 所見が有意の相関を示した。
 — : r-CBF と MRI 所見が有意の相関を示さなかった。

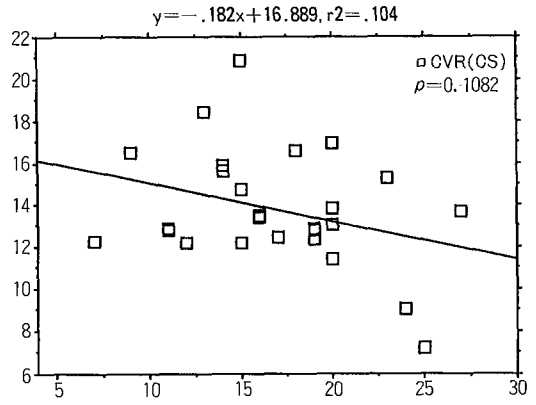
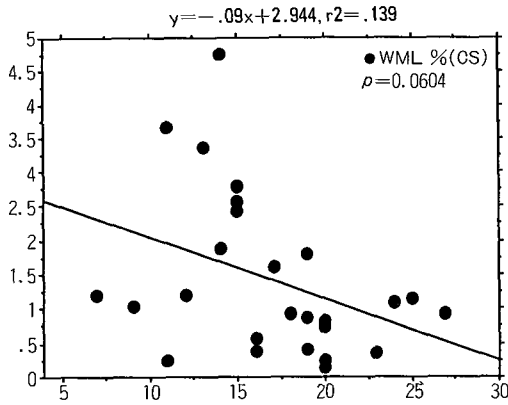


图6 Correlation : MRI & MMS in DAT

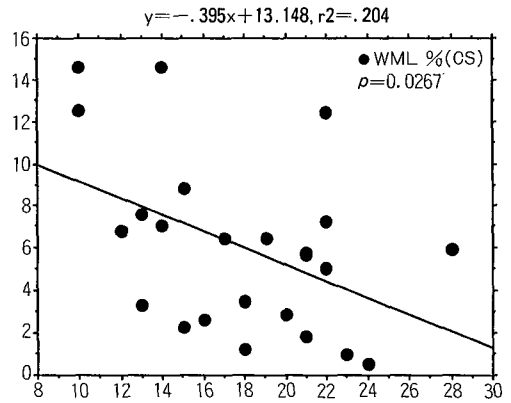
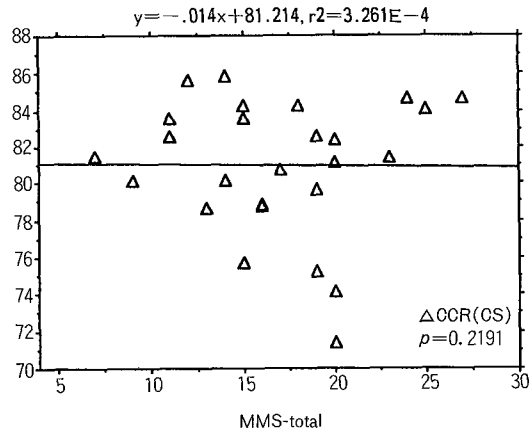
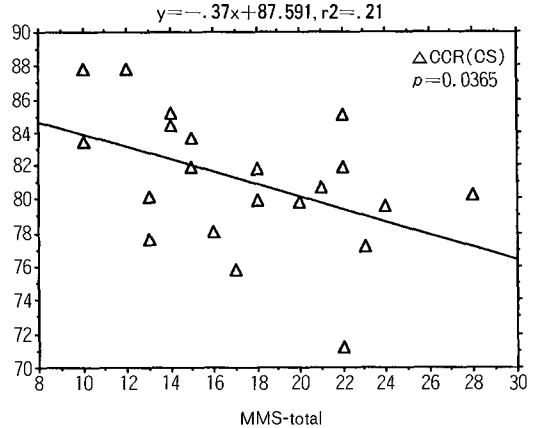
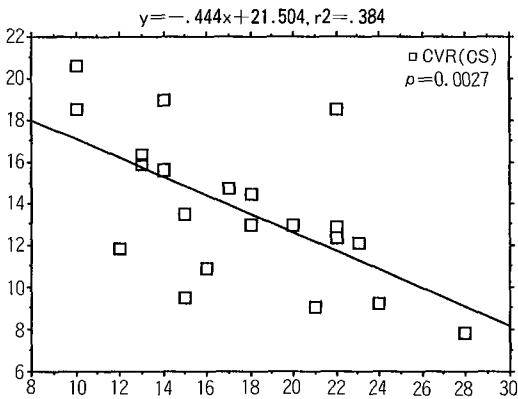


图7 Correlation : MRI & MMS in VD



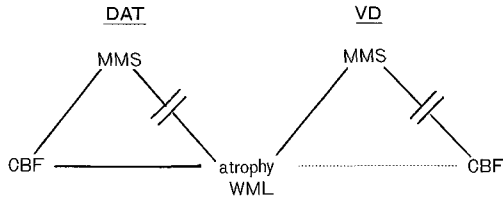


図8 Summary

縮や leukoaraiosis と相関し、脳血流量とは相関しないといえる。VD において脳血流量と認知機能に相関が認められなかった理由については今後の検討課題であるが、脳血流量が必ずしも脳代謝を反映していない可能性を考慮しておく必要があると思われる。

5. まとめ

1. Xe-CT 法では、アルツハイマー型痴呆 (DAT) と脳血管性痴呆 (VD) で局所脳血流量 (r-CBF) の差が認められたのは、穿通枝領域のみであった。

2. DAT においては r-CBF の低下が、VD においては脳萎縮や leukoaraiosis が認知機能障害に関与していた。

参考文献

- 1) Frackowiak RSJ, Pozzilli C, Legg NJ, et al: Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain* **104**: 753-778, 1981
- 2) Gemmell HG, Sharp PF, Besson JR, et al: Differential diagnosis in dementia using the cerebral blood flow agent ^{99m}Tc HM-PAO: A SPECT study. *J Comput Assist Tomogr* **11**: 398-402, 1987
- 3) Powers WJ, Perlmutter JS, Videen TO, et al: Blinded clinical evaluation of positron emission tomography for diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Neurology* **42**: 765-770, 1992

奄美大島笠利町の Longitudinal Study

—初期調査における痴呆の現況と問題点—

Longitudinal Study of Dementia at Kasari Chou
in Amamiyoshima Island
—Results and Problems of Initial Investigation—

鹿児島大学医学部第三内科

有村 公良* (講師) 中川 正法* (講師)
栗山 勝* (助教授) 納 光弘* (教授)

同 公衆衛生学/教授

秋葉 澄伯**

1. はじめに

痴呆は主に初老期から老年期に起こり、また高齢者に痴呆が多いことから、神経系の加齢現象の一つと予想される。われわれは比較的高齢者が多く在住し、住民の移動が少ないモデル地区（鹿児島県奄美大島笠利町）において、一般高齢者住民の神経学的診察から加齢の神経系に及ぼす影響を longitudinal に検討することを開始しているが、今回は横断的初期調査の結果の中で特に痴呆と関連する神経系の加齢因子を検討した。また、脳血管性痴呆において危険因子の一つとして近年注目されている Lp(a) と痴呆との関連および九州南部で頻度の高い HTLV-I との関連についても検討した。

2. 対象と方法

対象は、平成3、4年に実施した奄美大島笠利町の高齢者一般住民検診受診者432名で、長谷川式痴呆スケールおよび Mini-Mental State (MMS) を用いて痴呆検査を行った後、神経内科認定医による神経学的診察を実施した。さらに血管性痴呆の危険因子として Lp(a)、HTLV-I 抗体の測定を行った。

表1 受診者の背景（奄美大島笠利町）

人口：	約8,000人
60歳以上：	1,850人 (23%)
受診者数：	432人
受診率：	23%
痴呆 (MMS \leq 20)：	12.6%

*Kimiyooshi ARIMURA, M.D. (Lecturer), Masanori NAKAGAWA, M.D. (Lecturer), Masaru KURIYAMA, M.D. (Associate Professor), Mitsuhiro OSAME, M.D. (Professor) & ** Suminori AKIBA, M.D. (Professor) : Third Department of Internal Medicine, and ** Department of Public Health, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima.

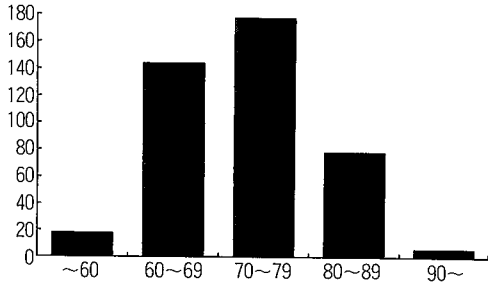


図1 受診者の年齢分布

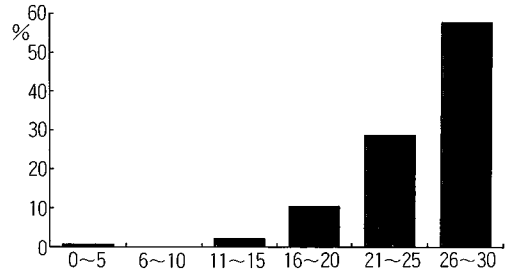


図2 MMSの分布

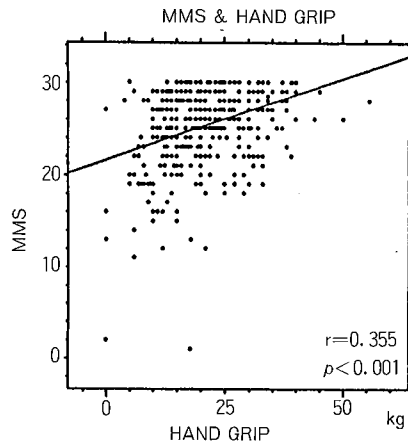
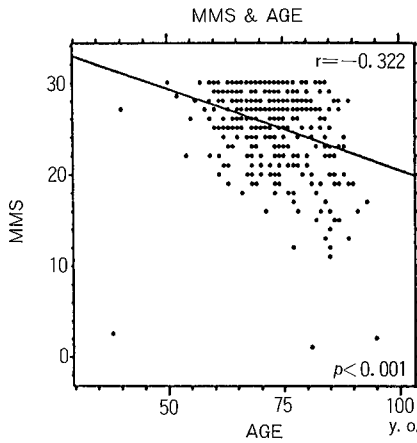


図3 MMSと年齢および握力の相関

表2 年齢を考慮したときの各因子の影響

因子	MMS (正常・異常)	Lp(a) (正常・異常)
MMS	—	<0.05
収縮期血圧	NS	NS
拡張期血圧	NS	NS
聴力	<0.01	NS
功緻運動	NS	NS
握力	<0.001	NS
下肢振動覚	NS	NS
しゃがみ立ち	<0.01	NS
歩行障害	<0.001	NS
ADL		
歩行障害	NS	NS
階段昇降	NS	NS
着衣	NS	NS
トイレ	NS	NS
入浴	NS	NS
会話	NS	NS
Lp(a)	<0.01	—
HTLV-I	NS	NS

*MMSは20で、Lp(a)は30 mg/dlで分類。

3. 結果

a. 痴呆の有病率と加齢

今回対象とした笠利町における高齢者の受診者数は432名で、受診者の年齢分布は70歳台がもっとも多く、次いで60歳台、80歳台の順であった(表1, 図1)。受診者は検診会場まで来場可能な比較的健康な高齢者であり、高度の障害や、寝たきりの住民は含まれていない。その中で、MMSを用いての痴呆の有病率は12.6%であった。MMSでの得点の分布は図2の通りで、MMSで20点以下の痴呆と考えられる群のうちほとんどが16~20点とごく軽度の痴呆であった。

b. 神経所見への加齢の影響と痴呆

神経所見に対する加齢の影響を分析すると、脳神経系では高齢者で視力障害、聴力障害の頻度が高かったが、とくに聴力障害には加齢の影響が明らかであった。上肢運動系では振戦、筋力低下、指微細運動障害の頻度が高く、特に指微細運動、筋力低下(握力)に加齢の影響が強

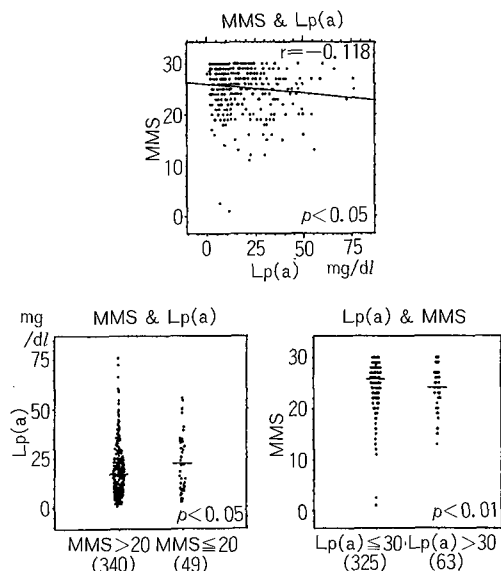


図4 MMSとLs(s)の相関およびMMS, Lp(a)それぞれの正常・異常群間でのLp(a), MMSの値

く認められた。下肢運動系では片足立ち障害、しゃがみ立ち障害、歩行障害の頻度が高く、いずれも加齢の影響が強く認められた。また、下肢振動覚も加齢とともに有意に低下を認めた。

一方、MMSは年齢と有意の相関を認めた(図3)。このMMSによる痴呆の有無と加齢の影響を認めた神経症状の有無、ADLの障害の程度および血圧との関連についてロジスティック分析を行うと、痴呆群で聴力障害、握力低下、しゃがみ立ち障害、歩行障害の頻度が有意に高かった(表2)。

c. 痴呆とLp(a), HTLV-I

MMSの点数とLp(a)値には有意の相関を認め、MMSによる痴呆群で有意にLp(a)は高値を示し、一方、Lp(a)高値群で有意にMMSの得点は低かった(表2, 図4)。しかし、Lp(a)値と神経障害の有無との間には関連は認められなかった。また、HTLV-I抗体の有無と痴呆、Lp(a)値の間には有意の関連は認められなかった。

4. 考 察

従来痴呆の危険因子として生活歴、既往疾患、遺伝的要因、血清学的要因のほか理学的要

因などについても多くの報告がある¹⁾²⁾。しかし、痴呆と加齢の影響を受ける神経所見との関連に関しての報告はほとんどない。神経所見のうち特に視力障害、聴力障害、下肢運動機能障害は加齢の影響を強く受けることが報告されている³⁾⁴⁾。今回これらの神経症状と痴呆の間に有意に関連を認めた。すなわち痴呆も神経系の加齢として捉えるべきことが明らかになった。

Lp(a)は、近年、動脈硬化性疾患の危険因子として注目されている。痴呆患者におけるLp(a)の検討もいくつか報告されており、一般に血管性痴呆では高値を示し、アルツハイマー型老人性痴呆(SDAT)では正常で鑑別診断のための一つのパラメーターとしての可能性が指摘されている⁵⁾⁶⁾。しかし、SDATでも時にLp(a)の高値を示す場合が報告されている⁷⁾⁸⁾。今回の痴呆群はほとんどの例で神経学的に明らかに脳血管障害が認められず、臨床的にはSDATに分類される例が多かった。しかし、神経学的には脳血管障害の存在が認められないもののMRIで小梗塞巣と考えられる異常を呈する、いわゆる無症候性脳血管障害例において統計学的には有意差は認めないものの、Lp(a)高値の症例が多かったことも報告されている⁹⁾。このことは臨床的にSDATと考えられる症例でもLp(a)が高値の場合、脳血管性痴呆の早期である可能性が考えられ、MRI検査を含めたより詳細な評価が必要と思われる。

5. おわりに

今回は初期調査の結果から痴呆のいくつかの危険因子について報告したが、神経系の加齢という側面から痴呆を捉える場合、個々の例での加齢による変化と痴呆の関連をlongitudinalに検討することが重要と考えられる。

参考文献

- 1) Dujin CM, Hoffman A (eds): Risk factors for Alzheimer's disease; a collaborative reanalysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 20 [Suppl 2]: 1-72, 1991
- 2) 新野峰久, 近藤喜代太郎: 脳血管性痴呆の危険因子とアルツハイマー病との比較. 医学の

- あゆみ 154 : 565-568, 1990
- 3) 納 光弘, 有村公良, 出雲周二, ほか: 水俣病症状における加齢の影響についての検討—水銀汚染地区の高齢者の検討から—. 平成3年度環境庁公害防止等調査研究委託費による報告書, 1991, pp 147-149
 - 4) 荒木淑郎, 熊本俊秀, 上山秀嗣, ほか: 水俣病に対する加齢の影響に関する研究—非水銀汚染地区在住高齢者の神経学的所見の特徴, とくに感覚障害について—. 平成3年度環境庁公害防止等調査研究委託費による報告書, 1991, pp 162-165
 - 5) Urakami K, et al: Lp(a) lipoprotein in cerebrovascular disease and dementia. Jpn J Psychiatr Neurol 41 : 743-748
 - 6) 斉藤英治, ほか: 脳血管障害と Lp(a)—痴呆との関連について—. 動脈硬化症研究の進歩 13 : 41-50, 1992
 - 7) 栗山 勝, ほか: 高齢者痴呆患者における血清脂質・リポ蛋白・apo リポ蛋白の検討. 日老会誌 29 : 559-564, 1992.
 - 8) 村井淳志, ほか: 脳血管障害と Lp(a). 動脈硬化症研究の進歩 13 : 25-36, 1992
 - 9) 宇根文穂, 梅原藤雄, 丸山征郎: 無症候性脳梗塞の Risk Factors—主に血液凝固の立場から—. 臨床神経 32 : 1363-1365, 1992

軽症痴呆の診断

Clinical Diagnosis of Dementia at An Early Stage

東京慈恵会医科大学精神医学教室/助教授

清水 信*

1. はじめに

痴呆性疾患に対する予防・治療対策はまだかなり限られたものであるが、この分野でも近年一定の進歩がみられる。ある程度治療に反応する痴呆性疾患に関しては、治療的介入の時期が早いほど症状をコントロールする効果が大きいことが広く認められている。今後、新たな治療法の開発に伴って、早期診断の重要性がさらに増大することは疑いない。

画像診断の進歩によって、進行した痴呆の診断はかなり容易となったが、初期の段階で痴呆の有無を確定することはかなり難しい。ここでは、老年期の代表的な痴呆疾患である脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆に焦点をあてて問題を論ずることとする。

2. 軽症痴呆の病像と診断の留意点

痴呆の診断基準としては DSM-III-R, ICD-10 その他の記述が広く知られている。これらはある程度進行した痴呆の診断には有用であるが、初期診断の参考にはなりにくい。ここではまず、いくつかの代表的な痴呆の行動観察尺度から、正常との「境界的な状態」の臨床像を取り出して表示する(表1, 2, 3)。この状態の人々は日常生活ではほぼ自立しており、ごく軽度の

表1 「境界的な状態」の臨床像(1)

Functional Assessment Staging (FAST, Stage 3): 熟練を要する仕事の場面では、同僚の目からみると機能低下が認められる。重要な約束を忘れてしまうことがある。初めての土地への旅行のような複雑な作業を遂行する場合には機能低下が明らかとなる。能力低下は大きなものではないが、かろうじて介助なしに社会生活が出来る状態。生活内容にはかなり大きな影響をおよぼすので、自ら医師や病院を訪れることもある

表2 「境界的な状態」の臨床像(2)

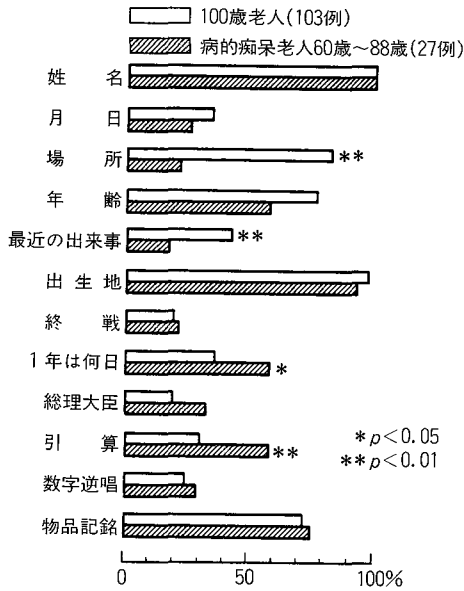
「老人知能の臨床的判定基準(柄沢)」(+、軽度): 社会的な出来事への興味や関心が乏しい。話題が乏しく限られている。同じことを繰り返し話す、尋ねる。今までできた作業(事務, 家事, 買物など)にミスまたは能力低下が目立つ

表3 「境界的な状態」の臨床像(3)

ICD-10, 診断ガイドライン: 入力情報の処理が障害されており、数人との会話に加わるようなときに、一つ以上の刺激に注意を向けることを次第に難しく感ずるようになり、また注意の焦点を一つの話から他へ移すことも困難になる。確実な臨床診断をするためには(こうした)障害が明白に、少なくとも6か月間は認められなくてはならない

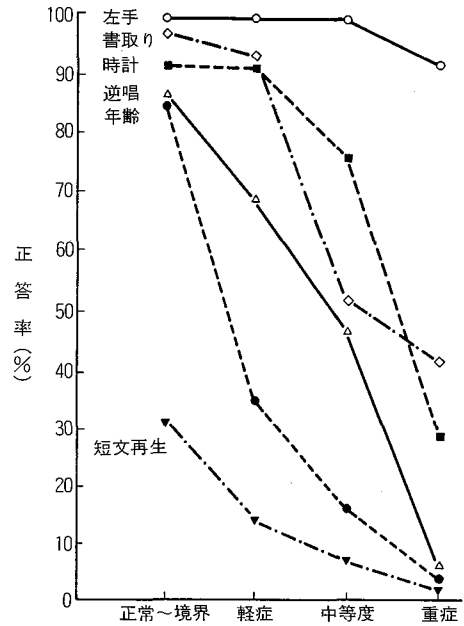
記憶力の低下と積極性の低下などが認められる。なお、診断に際しては、①できるだけきめ

*Makoto SHIMIZU, M.D.: Associate Professor, Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine, Tokyo.



(長谷川, 1976)

図1 百歳老人と痴呆老人との長谷川式簡易知能診査スケール項目別正答率



(西村, 1990)

図2 痴呆の重症度とN式精神機能検査の検査項目別の正答率

表4 脳血管障害のrisk factor

A. 梗塞のrisk factor	
高血圧症, 心疾患, 糖尿病, 高脂血症, 心房細動, 喫煙	
B. 白質のび慢性病変のrisk factor	
高血圧症, 細小血管病変, 心肺疾患など全身性要因による脳のhypoxia	

表5 アルツハイマー型痴呆のrisk factor

1. ほぼ確実なもの	2. 現在注目され, 検討中のもの
A. 高齢	A. 消極的で不活発な精神生活, 社会参加
B. 近親者の痴呆性疾患	B. 歯牙の喪失
C. 頭部外傷の既往	

表6 アルツハイマー型痴呆の診断マーカー

A. α_1 -アンチキモトリプシンの血中 (脳脊髄液中) 濃度測定 (老人斑アミロイドの構成成分)
B. A 68 タンパクの髄液中の濃度測定 (患者の抗脳抗体: モノクロナール抗体 Alz-50 によって認識される)
C. 髄液中の Ach エステラーゼなどの活性測定

表7 うつ状態と痴呆の鑑別要点

	うつ状態	痴呆
不安, うつ気分の前駆	(+)	(-~±)
症状出現までの期間	数週間以内	数カ月~1年以上
うつ病の既往歴	しばしば(+)	原則として(-)
表情	不安・悲哀	時に多幸的
症状に対する悲観的訴え	(++)	(-~±)
場所の見当識障害	(-~±)	(+)
質問に対する反応	「知りません」 「忘れました」	言い訳 または誤答 または沈黙

表8 せん妄と痴呆の鑑別要点

	意識混濁	痴呆
出現様式	急性, 夕刻以後が多い	慢性, 徐々に悪化
症状の変動性	(++) 夕刻以後に悪化傾向	(-)
持続期間	数時間~数週間	慢性・持続性
障害される精神機能	障害: 高次=低次機能	障害: 高次>低次機能
睡眠・覚醒リズムの障害	(+)	(-~±)
幻覚・錯覚	(++)	(-~+)

細かい観察に基づく質の良い情報を入手すること。疑わしい例では、何回かにわたる行動観察が必要なこともある。②評価に際しては、衰えの方を重視する。③知的機能低下が疑われる場合には、1回の評価だけで結論を出さず、数カ月後に再評価を行い、低下が持続性～進行性であることを確認する(経過診断)の必要がある。

3. 臨床所見

a. 記憶の障害(とくに新しい情報を書き込む機能の障害)

痴呆に必発し、もっとも早期から出現する。短期記憶の障害の検査は初期段階の痴呆の敏感な指標といえる。しかし、痴呆老人では正常老人の障害が増幅・拡大された形をとるので、正常老人よりも明らかに高度な障害があることを確認する必要がある。

長谷川式痴呆スケールの得点が同程度の百歳老人群と痴呆老人群(12.5点:11.5点)を比べると、場所の見当職や最近の出来事の記憶では百歳老人の正当率が高く、常識問題や引算では痴呆老人の正当率が有意に高い(図1, 長谷川, 柄沢, 1976)¹⁾。

痴呆の初期には、痴呆スケールで短文の再生、自分の年齢、数列の復唱などがまず低下し、視空間認知や構成能力低下は遅れて出現する(図2, 西村, 1990)²⁾。短期記憶の障害を明らかにするには、たとえば日常的な三つの物品名を覚えさせ、5分後に想起させる(遅延再生テスト)とか、自分の年齢や今日の日付け・曜日など時の流れとともに変化する事項についての質問は検出効果が高い。

短期記憶に加えて、当然保持されているはずの常識的知識(特定の地域の大都市名、日本の首相、歌手の名前など)、自分自身についての情報(年齢、卒業学校、過去の職業、家族の名前など)も不正確になっていけば診断はかなり確実になる。

たとえば動物の名前を1分間にできるだけ多く挙げさせるなどの意味カテゴリーに関する語想起テストは早期の痴呆の鑑別に効果的とされている(笹沼, 1988)³⁾。

b. その他

1) 判断障害: 通常の日常生活の維持はできるが、判断障害などのためにたとえば手慣れた仕事の遂行能力が低下する。この場合、従来の仕事ぶりとの比較が大切である(表1, FAST参照)。

2) 性格の変化: 元来の性格の先鋭化・強調、性格特徴の変化など。前記の初発症状と組み合わせて判断資料とする。

痴呆スケールはスクリーニングテストとして利用できるが、得点を左右する要因は知能だけではないことに留意し、日常生活の状況、臨床所見などとの照合が大切である。

4. 前駆症状および risk factor

a. 脳血管性痴呆

頭痛、めまい、記憶力減退、手足のしびれ感などの症状を脳血管性痴呆の前駆症状ととることは疑問がある。脳血管性痴呆に関しては表4の脳血管障害の risk factor や、脳血管障害のハイリスクグループあるいは臨床所見や画像診断上多発梗塞の認められる患者で、軽度な知的機能障害が疑われる症例に注意を向けるべきであろう。この場合梗塞の再発防止は、痴呆の予防の意味からとくに重要と考えられる。

b. アルツハイマー型痴呆

主な risk factor を表5に示した。本疾患は単独では影響の少ない遺伝的因子や環境因子が集積して発症するとも考えられる。

5. 診断マーカー

アルツハイマー型痴呆に関して表6に挙げたいくつかの診断マーカーが提唱されている。これらはある程度疾患特異性があると考えられ、将来の発展・応用が期待される。しかし、臨床的な有用性、早期診断への応用の点では、現時点ではなお検討の余地がある。

6. 画像診断

CT, MRI は痴呆の効果的な早期診断手段とはならないが、PET や SPECT は局所脳血流量、局所脳代謝率を測定し、その部位の神経細胞の機能障害の有無を推定できるので、形態上

の変化が起こるより早い時点から痴呆の補助診断として利用できる。

病期を通して比較的変動の少ない一次運動知覚野での脳酸素消費量の値を分母にとると、SDATでは局所の脳酸素消費量との比は病初期にまず側頭葉で有意に低下し、病の進行につれて側頭・頭頂葉、さらに前頭葉での低下が認められるという（坂本ほか，1988）⁴⁾。

また、VD（MID）では早期から健常老人や痴呆のない多発脳梗塞患者にくらべて前頭葉・側頭葉の脳循環代謝が有意に低下するが、この場合には脳血流の低下が脳代謝の低下に先行する点が特徴的所見とされている。このことはMIDの場合、痴呆の発現・進行に慢性の脳虚血が関与していることを示唆する（北村ほか，1989）⁵⁾。

7. 鑑別診断の問題（意識障害，うつ状態）

初期の痴呆診断では，しばしばせん妄，うつ病，大脳局所症状，健忘症状群との鑑別が必要

になる。健忘症状群では，抽象思考，判断，失語，失行，失認，人格変化など，記憶以外の高次大脳機能障害が認められない点で鑑別される。臨床診断にあたっては，うつ状態による仮性痴呆，せん妄などの意識混濁との鑑別が必要である。表7, 8に痴呆との鑑別要点を示した。

参考文献

- 1) 長谷川和夫，柄沢昭秀：百歳老人の知能と健康. 最新医学 31：2351-2357, 1976
- 2) 西村 健：痴呆の初期診断. 老年精神医学 1：9-16, 1990
- 3) 笹沼澄子：健常老人および痴呆老人における高次脳機能検査の成績. 老年精神医学 5：503-516, 1988
- 4) 坂本静樹，北村 伸，氏家 隆，ほか：アルツハイマー型老年痴呆の脳循環代謝に関する研究. 神経内科 29：29-36, 1988
- 5) 北村 伸，赫 彰郎，荒木俊彦，ほか：多発脳梗塞患者の痴呆の有無と脳循環代謝所見についての検討. 日老会誌 26：557-562, 1989

老年痴呆は どこまで判っているか？

To What Extent,
is Senile Dementia Clarified?

国立療養所中部病院/院長・鹿児島大学/名誉教授

井形 昭弘*

1. はじめに

わが国は経済の復興とともに、きわめて短期間の間に世界一の長寿国になった。したがって、もはや先進国の模倣では対処できず、全世界が今やわが国の対応に熱い眼差しを送っているのが現状である。事実、わが国の高齢人口は旧東ドイツの総人口を越えており、その意味ではわが国の未来の創造は東西両ドイツの合併にも比肩すべき国家的大事業というべきであろう。

この背景を受けて政府は昭和天皇在位六十周年事業として高齢者保健福祉十カ年戦略を樹立、その柱として国立長寿医療センターの創設を決定、私はこのセンター創設準備を担当することとなった。そしてセンターの最重点研究テーマとして痴呆の解明、寝たきりの予防、ハイテクの導入が挙げられた。特に痴呆に関してはすべての知見を改めて再検討し、その問題の大きさ、未解決の問題の多さに改めて驚き、かつ武者震いにも似たファイトが湧き出ることを実感している。

以下、痴呆に関する諸問題を論じてみたい。

2. 痴呆は増加しているか？

わが国に多いとされてきた脳血管性痴呆は高血圧の予防、生活習慣の改善などで、かなり減

少しつつあるとされているが、仮に脳血管障害が制圧されても、発症が高齢化、遅延化することは避けられず、発症数は必ずしも減少するとは限らない。これに対しアルツハイマー病は、社会の高齢化とともに絶対的、相対的に増加しており、それだけに大きな社会問題となっている。

3. アルツハイマー病は老化の延長線上にあるか？

アルツハイマー病は加齢とともに増加するので、当然老化とは密接な関係にある。この点から脳の老化の延長線上に発症するとの abiotrophy 説があり、最近注目されている神経栄養因子や成長抑制因子などの関与を考える観点からは、妥当と思われる面もある。

一方、90歳、100歳の老人でこれらの症状をまったく持たない健康な方も多いことから考えれば、やはり特定の原因に由来する病気であるといわざるを得まい。

4. アルツハイマー病は蛋白蓄積病か？

最近の分子生物学的研究の成果からアミロイド前駆体、タウ蛋白などの蓄積が本症の原因であるとの考えが一般的である。しかし、多くの知見を詳細に検討すれば、未解決の問題は多

*Akihiro IGATA, M.D.: Director, National Chubu Hospital, Ohbu.; Emeritus Professor, Kagoshima University, Kagoshima.

く、木を見て森を見ないとの感を免れない。先ず、蓄積物質の神経毒性が不明であり、また、蓄積機序が判明しても、それぞれの物質の相互関係は不明で、一元的な説明は困難である。一方、痴呆を伴わない高齢者にも老人斑や神経原線維変化がかなりみられ、これらの蓄積が必ずしも痴呆と対応するものではないという矛盾もある。すべてのデータを矛盾なく説明し得る一元的な説明ができて初めて本症の解決に到達することを知るべきで、アルツハイマー病の解明はまだ道遠しの感がある。

5. 遺伝子の研究

家庭性アルツハイマー病について遺伝子の研究がかなり進歩し、アミロイド代謝に関する局在が詳細に報告されている。ただその成績は多様であり、かつ孤発例では該当しないので、アルツハイマー病のすべてをこれで説明することはできない。また、染色体異常があり、かつ老人斑などがみられるダウン症候群の臨床病像はアルツハイマー病のそれとはかなり異なる。

6. 臨床症候の解析

従来痴呆は精神病の一つとして主治医の勘を中心に病像が考えられていた。たとえば本症の中核が記憶障害か、人格の崩壊や外界への対応の異常かの疑問があり、それによって本症の本態の概念が異なり得る。また、たとえば徘徊とか攻撃的行為といった機能亢進症状と自閉とかの機能低下症状とを同列に論じてよいか問題がある。つまり従来の精神学的概念から神経内科的分析を経て共通の原因、病像を持つ疾患単位として、病巣の局在を視野において追求すべきことを強調したい。

脳血管性痴呆では斑状痴呆といわれるように

障害部位の局在が論じられているが、アルツハイマー病ではきわめて大まかな局在でしか論じられておらず、代謝蓄積病としての検討されていることが多い。今後、代謝病としても各症状と脳内病変との対応を視野に攻めるべきであると感じている。

7. 脳内トランスミッターの関与

脳内のトランスミッターの異常も本症の本態解明の大きな柱であり、また、診断マーカーや補充療法の観点から、大きな期待が持たれている。ただこれが原因か結果かはなお不明である。

8. 中毒ないし免疫の関与

アルミニウムなどの中毒説を支持するデータは依然多いが、種々のデータからみてその可能性は少ないものと考えられる。また、老人斑の所見を中心に本症の原因に免疫機構の関与が指摘されているが、今後の研究でそのメカニズムが解明される可能性がある。

9. まとめ

アルツハイマー病に関する知見は、特に分子生物学的な分野において飛躍的な進歩を遂げている。しかし、その報告には相互に矛盾する点もあり、そのすべてのデータが矛盾なく説明できて初めて本症が解決したことになるはずである。つまり木を見て森を見ざる現状から、疾患全体の全体像つまり森の全貌が判明することが最終の目標であることを強調しておきたい。科学技術庁の有識者調査ではアルツハイマー病の解明は2011年と予想されているが、今後少しでもそれを早めるのが、われわれの責務であることを痛感している。

老年期痴呆研究会

名誉会長 相澤 豊三
会長 後藤 文男
世話人 浦澤 喜一 高畑 直彦 沓沢 尚之 佐々木英忠
大友 英一 小澤 利男 田崎 義昭 赫 彰郎
長谷川和夫 福内 靖男 保崎 秀夫 吉田 充男
井形 昭弘 祖父江逸郎 長谷川恒雄 山口 成良
阿部 裕 尾前 照雄 亀山 正邦 西村 健
半田 肇 池田 久男 高橋 和郎 内村 英幸
藤島 正敏

(敬称略 地区別五十音順)

事務局 慶應義塾大学病院神経内科

老年期痴呆研究会誌 Vol. 7 1994

発行日 平成6年8月25日
監修 老年期痴呆研究会
発行 会長 後藤文男
編集 慶應義塾大学病院神経内科
責任者 福内靖男
企画 日本ケミファ株式会社医療情報部
制作 〒101 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
TEL. 03-3863-1225 FAX. 03-3861-9567

The Japanese Research Group on Senile Dementia

- Emeritus President** Toyozo AIZAWA, M. D.
- President** Fumio GOTOH, M. D.
- Organizers**
- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| Kiichi URASAWA, M. D. | Naohiko TAKAHATA, M. D. |
| Takashi KUTSUZAWA, M. D. | Hidetada SASAKI, M. D. |
| Eiichi OTOMO, M. D. | Toshio OZAWA, M. D. |
| Yoshiaki TAZAKI, M. D. | Akiro TERASHI, M. D. |
| Kazuo HASEGAWA, M. D. | Yasuo FUKUUCHI, M. D. |
| Hideo HOSAKI, M. D. | Mitsuo YOSHIDA, M. D. |
| Akihiro IGATA, 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. | Hisao IKEDA, M. D. |
| Kazuro TAKAHASHI, M. D. | Hideyuki UCHIMURA, M. D. |
| Masatoshi FUJISHIMA, M. D. | |
- Secretariat** Department of Neurology
Keio University Hospital, Tokyo

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia Vol. 7 1994

- Published : August 25th, 1994
- Edited & Published by : The Japanese Research
Group on Senile Dementia
President : Fumio GOTOH, M.D.
- Secretariat : Department of Neurology
Keio University Hospital, Tokyo
Supervisor : Yasuo FUKUUCHI, M.D.
- Supported by : Medical Information and
Investigation Department
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
- For Further Information : Medical Information and
Investigation Department
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
2-3, 2-Chome, Iwamoto-Cho
Chiyoda-Ku, Tokyo 101, Japan
PHONE : 03-3863-1225
TELEX : 2655390 NIPCHE J
FAX : 03-3861-9567 (Domestic & International)