

老年期痴呆研究会誌

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

Vol.8 1995

監修・発行 老年期痴呆研究会

目 次

- | | |
|---|----------|
| 1. 老齡高血圧ラットの記憶と局所脳糖代謝— 降圧治療の影響— | 1 |
| 九州大学医学部第二内科 | 森 盛・ほか |
| 2. アルツハイマー病におけるプロテアーゼ阻害部位と
アミロイドβ蛋白前駆体 | 7 |
| 鳥取大学医学部脳神経内科 | 浦上 克哉・ほか |
| 3. 脳表ヘモジデリン沈着症と痴呆 | 12 |
| 神戸市立中央市民病院神経内科 部長 | 川村 純一郎 |
| 4. アルツハイマー病関連遺伝子の検索 | 16 |
| 札幌医科大学第一内科 教授 | 今井 浩三 |
| 5. 痴呆性疾患診断における診断マーカーの有用性 | 18 |
| 東海大学医学部神経内科 教授 | 篠原 幸人 |
| 6. ¹ H MRS と定量脳波によるダウン症候群とアルツハイマー病 | 23 |
| 福井医科大学神経精神医学教室 助教授 | 越野 好文・ほか |
| 7. 筋強直性ジストロフィー症の中樞神経障害
— 特に知的障害の臨床病態について — | 27 |
| 弘前大学医学部附属脳神経疾患研究施設神経内科 教授 | 松永 宗雄 |
| 8. 老年期痴呆の早期鑑別診断 | 31 |
| 群馬大学医学部神経内科 教授 | 平井 俊策 |
| 9. 難治性側頭葉てんかんと脳損傷 | 35 |
| 旭川医科大学脳神経外科 助教授 | 田中 達也・ほか |
| 10. 老人保健施設における痴呆者への対応と成果 | 39 |
| 札幌太田病院 院長 | 太田 耕平 |
| 11. 脳の老化と神経細胞死 | 47 |
| 北海道大学薬学部薬効学講座 教授 | 野村 靖幸 |

12. アルツハイマー病の脳画像診断の進歩について……………	50
Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University	Y. Lucas Yamamoto
13. 老化促進モデルマウス (SAM) における学習記憶障害と脳病変 — <i>In Situ</i> Nick Translation 法による検討 —……………	57
国立療養所米沢病院神経内科	飛田 宗重
14. 加齢と体性感覚誘発電位……………	60
弘前大学医学部第三内科	尾崎 勇
15. 痴呆疾患専門治療病棟の現状と今後の方向性……………	63
医療法人久幸会 今村病院 理事長	稲庭 千弥子
16. 痴呆と事象関連電位……………	68
福島県立医科大学神経精神科 教授	丹羽 真一
17. 高齢者の咀嚼状況と全身との関係……………	73
東京都老人医療センター歯科口腔外科 部長	渡邊 郁馬
18. アルツハイマー型痴呆の初老期発症患者と老年期発症患者の相違点……………	79
名古屋大学医学部老年科 講師	河野 和彦・ほか
19. Proton MRS と QEEG による病的老化 — ダウン症候群とアルツハイマー病について —……………	85
金沢大学医学部神経精神医学教室 教授	越野 好文・ほか
20. 老年期のうつ病—最近の知見—……………	91
藤田保健衛生大学医学部精神医学教室 講師	池田 淑夫
21. グアム島のパーキンソニズム痴呆コンプレックス — 本邦におけるパーキンソニズムと痴呆を呈する疾患との比較 —……………	96
国立療養所東名古屋病院神経内科 医長	村上 信之
22. 痴呆性老人のケア—福祉の立場から—……………	101
大阪府立大学社会福祉学部社会福祉学科 教授	大國 美智子

23. 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症·····	107
市立堺病院 顧問	湯 浅 亮 一
24. 汎発性 Lewy 小体病と痴呆·····	113
三重大学医学部神経内科 教授	葛 原 茂 樹
25. Corticobasal Degeneration と痴呆 ·····	118
住友病院神経内科 部長	宇 高 不 可 思
26. 辺縁系脳炎と痴呆·····	121
金沢医科大学神経内科 教授	廣 瀬 源 二 郎
27. 虚血性白質粗化と痴呆·····	124
京都大学医学部神経内科 助教授	秋 口 一 郎
28. プリオン病と痴呆·····	128
九州大学医学部附属脳神経病研究施設病理部門 講師	北 本 哲 之
29. 痴呆性疾患とケア·····	131
高知医科大学神経科精神科	真 田 順 子・ほか
30. アルツハイマー病における脳血管の異常·····	136
広島大学医学部第三内科 講師	三 森 康 世
31. 虚血性脳血管障害の進展に伴う血液レオロジーの変化·····	140
香川医科大学第二内科 講師	津 田 能 康
32. アルコール関連痴呆をめぐって·····	144
香川医科大学精神神経科 教授	洲 脇 寛
33. アルツハイマー型痴呆の臨床・病理診断について·····	147
東京大学医学部精神神経科 教授	松 下 正 明
34. 多発梗塞性痴呆患者の脳循環代謝と髄液乳酸濃度·····	151
九州大学医学部第二内科	入 江 克 実・ほか

35. 知能低下と血液レオロジー.....	156
福岡大学医学部第一内科	広岡 満・ほか
36. 脳表ヘモジデリン沈着症の2例.....	161
熊本大学医学部神経精神科 講師	桂木 正一・ほか
37. 虚血性白質脳症（ピンスワンガー病）の診断と対策.....	168
京都大学医学部神経内科 助教授	秋口 一郎
38. アルツハイマー病発症機構に関する最近の知見.....	172
鳥取大学医学部脳神経内科 教授	高橋 和郎・ほか

□ Contents □

- 1 . Memory and Local Cerebral Glucose Utilization in Aged Hypertensive Rats
— Effects of Antihypertensive Treatment — 1
Sakan MORI, M.D.
Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine
Kyushu University
- 2 . Amyloid β Protein Precursor with Kunitz-Type Protease Inhibitor
Domains in Alzheimer's Disease 7
Katsuya URAKAMI, M.D.
Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences
Faculty of Medicine, Tottori University
- 3 . Superficial Siderosis and Dementia 12
Junichiro KAWAMURA, M.D.
Head, Department of Neurology, Kobe City General Hospital
- 4 . Investigation of Alzheimer's Disease Related Genes 16
Kohzoh IMAI, M.D.
Professor, First Department of Internal Medicine
Sapporo Medical University
- 5 . Diagnostic Markers for Diagnosis of Dementia 18
Yukito SHINOHARA, M.D.
Professor, Department of Neurology, Tokai University School of Medicine
- 6 . *In Vivo* Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Quantitative EEG in Down's
Syndrome and Primary Degenerative Dementia of Alzheimer Type 23
Yoshifumi KOSHINO, M.D.
Associate Professor, Department of Neuropsychiatry
Fukui Medical School
- 7 . Intellectual Defects in Myotonic Dystrophy 27
Muneo MATSUNAGA, M.D.
Professor, Department of Neurology, Institute of Neurological Diseases
Hirosaki University School of Medicine
- 8 . Early Differential Diagnosis of Dementia in the Aged — with Special Reference to
Biological Markers for Alzheimer's Disease — 31
Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor and Chairman, Department of Neurology
Gunma University School of Medicine
- 9 . Seizure-Induced Brain Damage in Intactable Temporal Lobe Epilepsy 35
Tatsuya TANAKA, M.D.
Associate Professor, Department of Neurosurgery
Asahikawa Medical College

10. Treatments and Effects for Patients with Senile Dementia in
Health Service Facility for the Elderly 39
Kouhei OHTA, M.D.
President, Director, Seijiu Yamanote Health Service Facility for the Elderly
Sapporo Ohta Hospital
11. Brain Aging and Neuronal Death 47
Yasuyuki NOMURA, Ph.D.
Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences
Hokkaido University
12. Current State of Brain Imaging in Dementia 50
Y. Lucas YAMAMOTO, M.D., Ph.D.
Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University
13. Single-Strand Breaks Increase in Senescence Accelerated Mouse (SAM)
Detected by *In Situ* Nick Translation Method 57
Muneshige TOBITA, M.D.
Department of Neurology, Yonezawa National Hospital
14. Aging and Somatosensory Evoked Potentials(SEPs) 60
Isamu OZAKI, M.D.
Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
15. Present Status and Future of Care Unit Specialized in
Dementia-Related Diseases 63
Chiyako INANIWA, M.D.
President, Medical Corporation Kyuko Group Imamura Hospital
16. Event-Related Potentials in Patients with Dementia 68
Shin-ichi NIWA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry, Fukushima Medical College
17. Relationship between Masticatory Ability and General Health in the Elderly 73
Ikuma WATANABE, D.D.S., Ph.D.
Chief Director, Department of Gerostomatology
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
18. Differences in Clinical Findings between the Early- and Late-Onset Subtypes of
Alzheimer Type Dementia 79
Kazuhiko KONO, M.D.
Assistant Professor, Department of Geriatrics
Nagoya University School of Medicine
19. Studies of Pathological Aging Using *In Vivo* Proton Magnetic Resonance
Spectroscopy and Quantitative EEG — Down's Syndrome and Primary
Degenerative Dementia of the Alzheimer Type — 85
Yoshifumi KOSHINO, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Kanazawa University School of Medicine

20. Depression in the Elderly — Current Investigations — 91
Yoshio IKEDA, M.D.
 Instructor, Department of Psychiatry, Fujita Health University
 School of Medicine
21. Parkinsonism-Dementia Complex of Guam in Relation to Other Disorders Showing
 Parkinsonism and Dementia 96
Nobuyuki MURAKAMI, M.D.
 Chief, Department of Neurology, Higashi Nagoya National Hospital
22. Care for the Aged with Senile Dementia
 — From the Viewpoint of Social Welfare —101
Michiko OHKUNI, M.D.
 Professor, Faculty of Social Welfare, Osaka Prefectural University
23. Amyotrophic Lateral Sclerosis with Dementia107
Ryoichi YUASA, M.D.
 Adviser, Sakai Municipal Hospital
24. Diffuse Lewy Body Disease and Dementia113
Shigeki KUZUHARA, M.D.
 Professor, Department of Neurology, Mie University School of Medicine
25. Corticobasal Degeneration and Dementia118
Fukashi UDAKA, M.D.
 Chief, Department of Neurology, Sumitomo Hospital
26. Paraneoplastic Limbic Encephalitis and Dementia121
Genjiro HIROSE, M.D.
 Professor, Department of Neurology, Kanazawa Medical University
27. Dementia in Ischemic Leukoaraiosis124
Ichiro AKIGUCHI, M.D.
 Associate Professor, Department of Neurology
 Faculty of Medicine, Kyoto University
28. Prion Disease and Dementia128
Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.
 Lecturer, Department of Neuropathology, Neurological Institute
 Faculty of Medicine, Kyushu University
29. Institutional Care of Patients with Dementia131
Junko SANADA, M.D.
 Department of Neuro-psychiatry, Kochi Medical School
30. Abnormality of Brain Microvasculatures in Alzheimer's Disease136
Yasuyo MIMORI, M.D.
 Lecturer, The Third Department of Internal Medicine
 Hiroshima University School of Medicine

31. Hemorheologic Changes with Advances in Ischemic Cerebrovascular Diseases140
Yoshiyasu TSUDA, M.D.
Lecturer, Second Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School
32. A Quick Overview of Alcohol-Related Dementia144
Hiroshi SUWAKI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry, Kagawa Medical School
33. On Clinico-pathological Diagnosis of Dementia of Alzheimer Type147
Masaaki MATSUSHITA, M.D.
Professor, Department of Neuro-psychiatry, Faculty of Medicine
University of Tokyo
34. Cerebral Blood Flow and Metabolism and Its Relation with Cerebrospinal Fluid
Lactate in Multi-infarct Dementia151
Katsumi IRIE, M.D.
Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine
Kyushu University
35. A Fall of Intelligence and Hemorheology156
Mitsuru HIROOKA, M.D.
First Department of Internal Medicine, School of Medicine
Fukuoka University
36. Two Cases of Superficial Hemosiderosis of the Central Nervous System161
Shoichi KATSURAGI, M.D.
Lecturer, Department of Neuropsychiatry
Kumamoto University Medical School
37. Diagnostic and Therapeutic Strategies in Binswanger Disease168
Ichiro AKIGUCHI, M.D.
Associate Professor, Department of Neurology
Faculty of Medicine, Kyoto University
38. Recent Views on the Mechanism of Occurrence of Alzheimer's Disease172
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Division of Neurology, Research Institute of Neurological Sciences
Faculty of Medicine, Tottori University

□ 掲載研究会 □

- ◆ 第8回老年期痴呆研究会(中央) 1
- ◆ 第8回北海道老年期痴呆研究会 35
- ◆ 第8回東北老年期痴呆研究会 57
- ◆ 第8回中部老年期痴呆研究会 79
- ◆ 第8回近畿老年期痴呆研究会 107
- ◆ 第8回中・四国老年期痴呆研究会 131
- ◆ 第8回九州老年期痴呆研究会 151

□ Meetings □

- ◆ The 8th Annual Meeting of the
Japanese Research Group on
Senile Dementia—National— 1
- ◆ The 8th Annual Meeting of the
Hokkaido Research Group on Senile Dementia·· 35
- ◆ The 8th Annual Meeting of the
Tohoku Research Group on Senile Dementia ··· 57
- ◆ The 8th Annual Meeting of the
Chubu Research Group on Senile Dementia ····· 79
- ◆ The 8th Annual Meeting of the
Kinki Research Group on Senile Dementia······107
- ◆ The 8th Annual Meeting of the
Chugoku/Shikoku Research Group on
Senile Dementia ······························· 131
- ◆ The 8th Annual Meeting of the
Kyushu Research Group on Senile Dementia···· 151

第8回老年期痴呆研究会—中央—

The 8th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia — National —

会 長 President	後藤 文男 Fumio GOTOH, M.D.		
世 話 人 Organizers	浦澤 喜一 Kiichi URASAWA, M.D.	高畑 直彦 Naohiko TAKAHATA, M.D.	
	沓沢 尚之 Takashi KUTSUZAWA, M.D.	佐々木英忠 Hidetada SASAKI, M.D.	
	大友 英一 Eiichi OTOMO, M.D.	小澤 利男 Toshio OZAWA, M.D.	
	田崎 義昭 Yoshiaki TAZAKI, M.D.	赫 彰郎 Akio TERASHI, M.D.	
	長谷川和夫 Kazuo HASEGAWA, M.D.	福内 靖男 Yasuo FUKUUCHI, M.D.	
	保崎 秀夫 Hideo HOSAKI, M.D.	吉田 充男 Mitsuo YOSHIDA, M.D.	
	井形 昭弘 Akihiro IGATA, M.D.	祖父江逸郎 Itsuro SOBUE, M.D.	
	長谷川恒雄 Tsuneo HASEGAWA, M.D.	山口 成良 Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.	
	阿部 裕 Hiroshi ABE, M.D.	尾前 照雄 Teruo OMAE, M.D.	
	亀山 正邦 Masakuni KAMEYAMA, M.D.	西村 健 Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.	
	半田 肇 Hajime HANDA, M.D.	池田 久男 Hisao IKEDA, M.D.	
	高橋 和郎 Kazuro TAKAHASHI, M.D.	内村 英幸 Hideyuki UCHIMURA, M.D.	
	藤島 正敏 Masatoshi FUJISHIMA, M.D.		
	事 務 局 Secretariat	慶應義塾大学病院神経内科 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 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)

- 老齡高血圧ラットの記憶と局所脳糖代謝
— 降圧治療の影響 — 1
森 盛 (九州大学医学部第二内科)

■ 演題 2

座長 高橋和郎 (鳥取大学医学部脳神経内科 教授)

- アルツハイマー病におけるプロテアーゼ
阻害部位とアミロイド β 蛋白前駆体 7
浦上克哉 (鳥取大学医学部脳神経内科)

■ 演題 3

座長 半田 肇 (医仁会武田総合病院 院長)

- 脳表ヘモジデリン沈着症と痴呆 12
川村純一郎 (神戸市立中央市民病院神経内科 部長)

■ 演題 4

座長 高畑直彦 (札幌医科大学神経精神科 教授)

- アルツハイマー病関連遺伝子の検索 16
今井浩三 (札幌医科大学第一内科 教授)

■ 演 題 5

座長 田崎義昭 (北里大学 名誉教授)

痴呆性疾患診断における
診断マーカーの有用性……………18

篠原幸人 (東海大学医学部神経内科 教授)

■ 演 題 6

座長 祖父江逸郎 (愛知医科大学 学長)

¹H MRS と定量脳波による
ダウン症候群とアルツハイマー病……………23

越野好文 (福井医科大学神経精神医学教室 助教授)

■ 演 題 7

座長 沓沢尚之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)

筋強直性ジストロフィー症の中樞神経障害
—特に知的障害の臨床病態について— ……27

松永宗雄 (弘前大学医学部附属脳神経疾患研究施設
神経内科 教授)

■ 特別講演

座長 後藤文男 (慶應義塾大学 名誉教授)

老年期痴呆の早期鑑別診断……………31

平井俊策 (群馬大学医学部神経内科 教授)

■ 閉会の挨拶

阿部 裕 (大阪労災病院 院長)

第8回老年期痴呆研究会
主催 老年期痴呆研究会
日本ケミファ株式会社
日 時 平成6年7月23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 Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Hizen National Mental Hospital

Memory and Local Cerebral Glucose Utilization
in Aged Hypertensive Rats — Effects of
Antihypertensive Treatment —1

Sakan MORI, M.D.
Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University

■ Lecture 2

Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Faculty of Medicine, Tottori University

Amyloid β Protein Precursor with
Kunitz-Type Protease Inhibitor
Domains in Alzheimer's Disease7

Katsuya URAKAMI, M.D.
Division of Neurology, Institute of Neurological
Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University

■ Lecture 3

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

Superficial Siderosis and Dementia12

Junichiro KAWAMURA, M.D.
Head, Department of Neurology
Kobe City General Hospital

■ Lecture 4

Chairperson Naohiko TAKAHATA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University

Investigation of Alzheimer's Disease
Related Genes16

Kohzoh IMAI, M.D.
Professor, First Department of Internal Medicine
Sapporo Medical University

■ Lecture 5

Chairperson Yoshiaki TAZAKI, M.D.
Emeritus Professor, Kitasato University

**Diagnostic Markers
for Diagnosis of Dementia**18

Yukito SHINOHARA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Tokai University School of Medicine

■ Lecture 6

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

***In Vivo* Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Quantitative EEG in Down's Syndrome and Primary Degenerative Dementia of Alzheimer Type**23

Yoshifumi KOSHINO, M.D.
Associate Professor, Department of Neuropsychiatry
Fukui Medical School

■ Lecture 7

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

Intellectual Defects in Myotonic Dystrophy ...27

Muneo MATSUNAGA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Institute of Neurological Diseases
Hirosaki University School of Medicine

■ Special Lecture

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

Early Differential Diagnosis of Dementia in the Aged — with Special Reference to Biological Markers for Alzheimer's Disease —31

Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor and Chairman, Department of Neurology
Gunma University School of Medicine

■ Closing Remarks

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

The 8th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Japanese
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.

Date : 14:00~17:53, July 23th, 1994
Place : Keidanren Hall, Keidanren Kaikan

老齡高血圧ラットの 記憶と局所脳糖代謝

— 降圧治療の影響 —

Memory and Local Cerebral Glucose Utilization in Aged Hypertensive Rats — Effects of Antihypertensive Treatment —

九州大学医学部第二内科

森 盛* 井林 雪郎*
佐渡島省三* 藤島 正敏*

1. はじめに

長期にわたる高血圧は、臨床的¹⁾⁻³⁾にも実験的⁴⁾⁵⁾にも知的機能の低下と関連づけられている。これまで、長期高血圧を伴う老齡高血圧自然発症ラット (SHR) を用い、学習・記憶の障害ならびに局所脳グルコース代謝の低下を報告した⁵⁾⁶⁾。今回、長期降圧治療が学習・記憶行動ならびに局所脳グルコース代謝に及ぼす影響について検討したので報告する。

2. 血圧と生存率

降圧薬は、カルシウム拮抗薬イスラジピンあるいはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬セロナプリルを用い、生後3カ月より雄 SHR に経口投与した。収縮期血圧を 160mm Hg 前後 (平均±SE, イスラジピン 160.8 ± 3.1 mmHg, セロナプリル 160.7 ± 2.9 mmHg) に保つように降圧薬の投与量 (イスラジピン 35 ~ 70 mg/kg/日, セロナプリル 15 ~ 25mg/kg/日) を調節した (図1)。雄 SHR と正常血圧ラット (WKY) の生存率, 血圧を, 生後1カ月から20カ月まで

観察した。いずれの薬剤投与においても治療群 SHR の生存率は, 未治療対象群と比べ14カ月以降有意に改善し, 20カ月まで約90%以上を保った (図2)。

3. 学習・記憶行動

八方向の放射状迷路⁷⁾を用い (図3), 正選択数, 誤選択数, 学習獲得率ならびに所要訓練回数を観察した。いずれの薬剤においても治療群老齡 SHR では, 未治療群とくらべ, 正選択数の増加ならびに誤選択数の減少 (図4) が認められた。習得した老齡ラットの平均所要訓練回数は有意な差は認められなかったものの, 治療群 SHR において未治療群と比べて習得率は有意に改善され, WKY や若年 SHR と同レベルであった (図5)。とくにセロナプリル投与群では12匹中すべてのラットが学習獲得した。

4. 局所脳グルコース利用率 (LCGU)

2-deoxy-D- [1-¹⁴C] glucose を用いたオートラジオグラフィ法 (図6) による LCGU 測定結

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

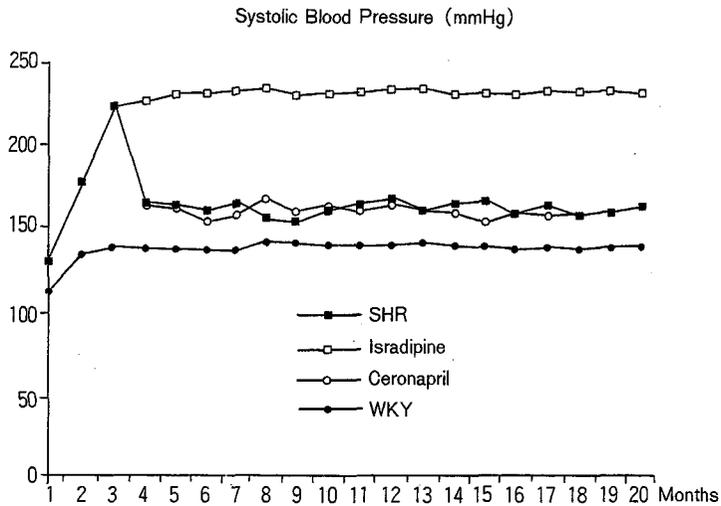


図1 長期降圧治療に伴う高血圧自然発症ラット (SHR) の収縮期血圧の推移

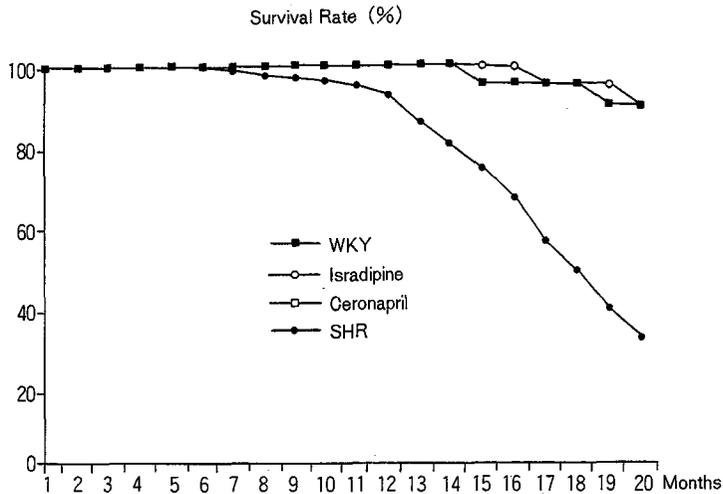
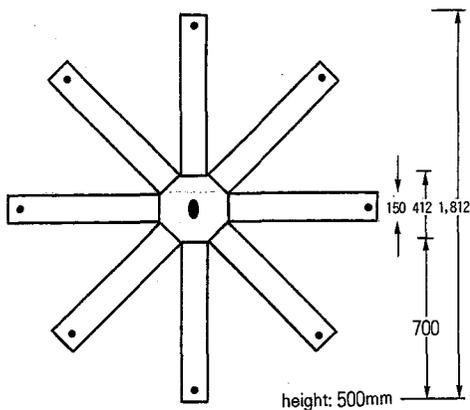


図2 長期降圧治療に伴う高血圧自然発症ラット (SHR) の生存率の推移



◀図3 八方向放射状迷路の水平図(図中の数字の単位はmm)

果を示す(図7~11)。Sokoloffら⁸⁾の方法により測定した35カ所すべてにおいてLCGUの増加が認められた。灰白質では前頭葉(図7)、頭頂葉、聴覚野、視覚野、線条体、淡蒼球、海馬CA1(図8)、視床前腹側核、視床下部、内側中隔(図9)、扁桃核、マイネルト基底核(図10)、黒質などにおいてLCGUの有意な増加が認められた。白質においても脳梁(図11)など

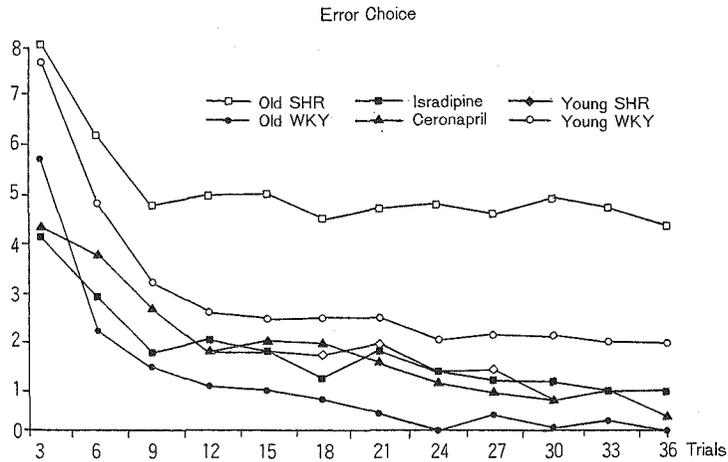


図4 計36回の訓練施行時の誤選択数の訓練3回毎の平均値の推移に及ぼす長期降圧治療の影響

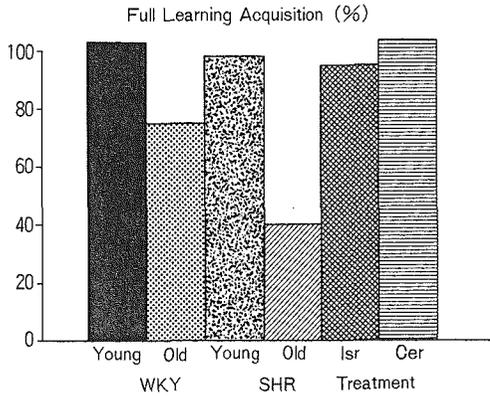
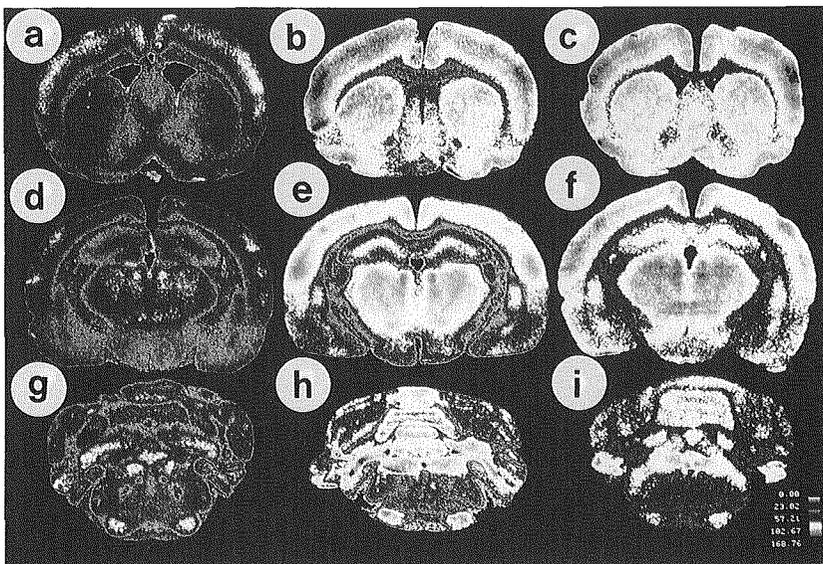


図5 学習獲得率に及ぼす長期降圧治療の影響
Isr: Isradipine 投与群, Cer: Ceronapril 投与群.

図6 2-deoxy-D-¹⁴C glucose を用いたオートラジオグラフ

(a, b, c) プレグマ+0.70 mm, (d, e, f) プレグマ-3.30 mm, (g, h, i) プレグマ-10.30 mm.
(a, d, g) 未治療老齢 SHR, (b, e, h) イスラジピン投与群, (c, f, i) セロナプリル投与群. 局所脳グルコース利用率のキャリブレーションの単位は $\mu\text{mol}/100\text{ g}/\text{min}$.



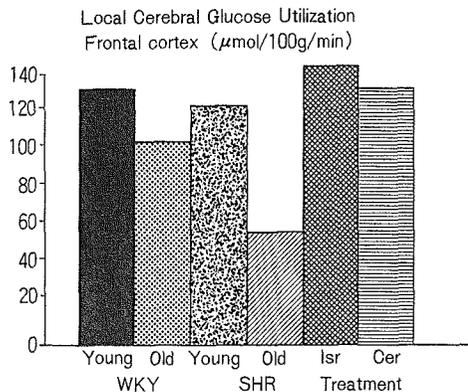


図7 前頭葉における局所脳グルコース利用率に及ぼす長期降圧治療の影響

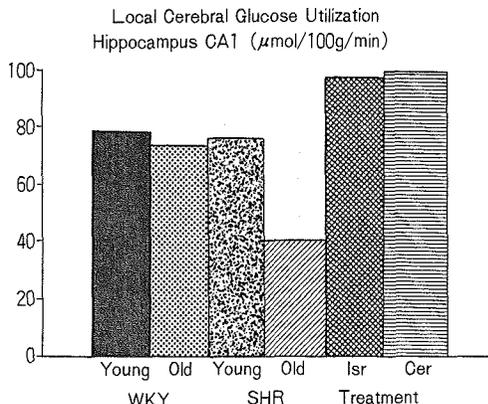


図8 海馬CA1における局所脳グルコース利用率に及ぼす長期降圧治療の影響

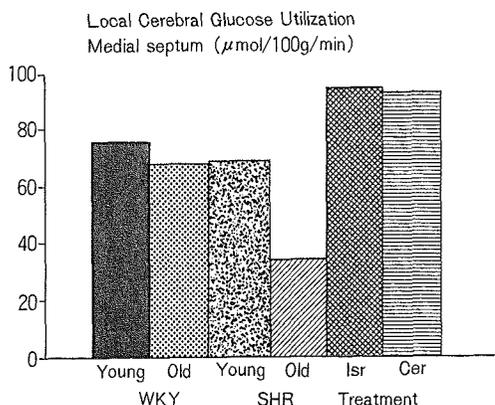


図9 内側中隔における局所脳グルコース利用率に及ぼす長期降圧治療の影響

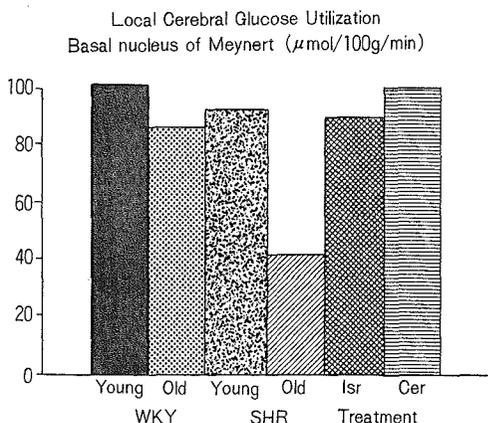


図10 マイネルト基底核における局所脳グルコース利用率に及ぼす長期降圧治療の影響

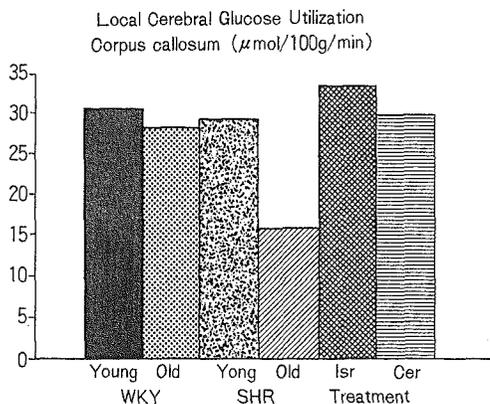


図11 脳梁における局所脳グルコース利用率に及ぼす長期降圧治療の影響

でLCGUの改善が認められた。

5. 考 察

イスラジピンならびにセラナプリルのいずれの薬剤投与においても治療群において学習・記憶ならびに局所脳グルコース代謝の改善が認められた。この機序として、血圧レベルがもっとも重要な要因と考えられた(図12)。長期降圧治療により、血圧のレベルに応じて脳血流量が増加することが報告されている⁹⁾。さらに、薬剤そのものの影響として、イスラジピンは選択的に脳血管を拡張させ脳血流量を増加させる¹⁰⁾。イスラジピンは脳・血液関門を容易に通過するため、加齢に伴う神経細胞内のカルシウムの蓄

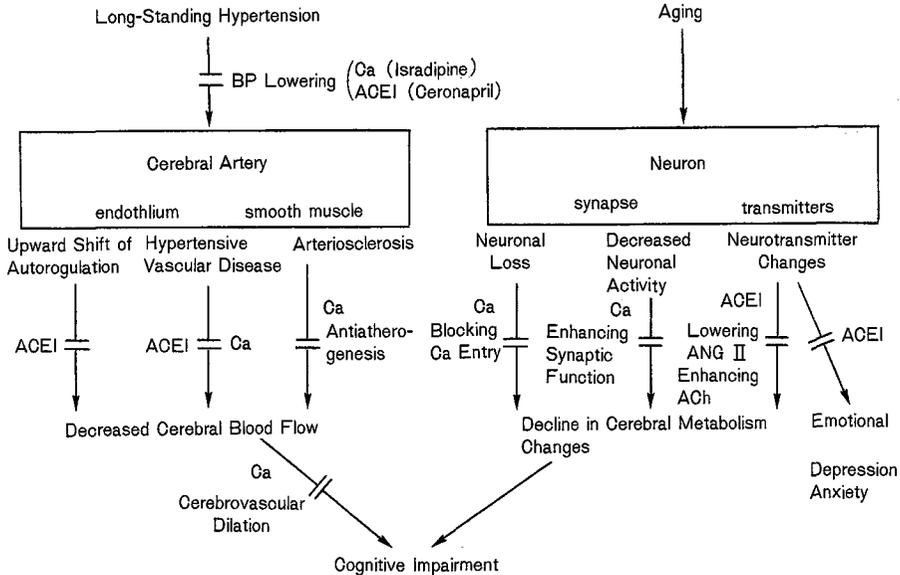


図 12 長期降圧治療により局所脳糖代謝ならびに学習・記憶障害を改善した機序の考察

積¹¹⁾を防いだり、虚血から神経細胞を保護することが期待される¹²⁾。別のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬ニモジピンでは、加齢に伴う学習低下を改善したという報告がある¹³⁾。

セロナプリルは、高血圧ラットにおいて脳血流量は変化させないが、脳血流量自動調節能下限域を減少させ¹⁴⁾、脳虚血に対して脳代謝を保護する作用がある¹⁵⁾。セロナプリルはスコポラミン投与による迷路学習障害を改善したという報告がある¹⁶⁾。アンジオテンシンIIは、long-term potentiationを抑制し¹⁷⁾、大脳コリン作動系の機能を抑制する¹⁸⁾。ACE阻害薬は、コリン作動性中枢神経系に対するアンジオテンシンIIの抑制作用を減少させると考えられている¹⁶⁾。また、セロナプリルには抗不安作用があり¹⁹⁾、臨床的にも quality of life の改善²⁰⁾や情動の高揚効果がみられている。

6. 結 語

カルシウム拮抗薬イストラジピンならびに ACE 阻害薬セロナプリルの長期投与により、老齡 SHR において学習・記憶障害ならびに局所脳グルコース代謝障害の改善が認められた。高血圧発症早期からの降圧治療が、脳機能の改善に関与し

ていると考えられた。両降圧薬の脳機能改善の機序につき、今後さらに検討する予定である。

文 献

- 1) Wilkie F, Eisdorfer C: Intelligence and blood pressure in the aged. *Science* **172**: 959 - 962, 1971
- 2) Hertzog C, Schaie KW, Gribbin K: Cardiovascular disease and changes in intellectual functioning from middle to old age. *J Gerontol* **33**: 872 - 883, 1978
- 3) Waldstein SR, Manuck SB, Ryan CM, et al: Neuropsychological correlates of hypertension: review and methodologic considerations. *Psychol Bull* **110**: 451 - 468, 1991
- 4) Wyss JM, Fisk G, van Groen T: Impaired learning and memory in mature spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* **592**: 135 - 140, 1992
- 5) Mori S, Ibayashi S, Sadoshima S, et al: Aging of brain function in spontaneously hypertensive rats: Radial maze learning and local cerebral glucose utilization. (Abstr) *J Cereb Blood Flow Metab* **13**: S397, 1993
- 6) 森 盛, 藤島正敏, 井林雪郎, ほか: 高血圧自然発症ラット (SHR) における老化と知的機能. 老年期痴呆研究会誌 **6**: 137 - 142, 1992

- 7) Olton DS, Samuelson RJ : Remembrance of places passed : Spatial memory in rats. *J Exp Psychol : Anim Behav Proc* **2** : 97 - 116, 1976
- 8) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al : The [¹⁴C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* **28** : 897 - 916, 1977
- 9) Fujishima M, Ibayashi S, Fujii K, et al : Effects of long-term antihypertensive treatment on cerebral, thalamic and cerebellar blood flow in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Stroke* **17** : 985 - 988, 1986
- 10) Hof RP, Hof A, Ruegg UT, et al : Stereoselectivity at the calcium channel : different profiles of hemodynamic activity of the enantiomers of the dihydropyridine derivative PN 200 - 110. *J Cardiovasc Pharmacol* **8** : 221 - 226, 1986
- 11) Siesjo BK : Cell damage in the brain : A speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* **1** : 155 - 185, 1981
- 12) Sauter A, Rudin M : Calcium antagonists reduce the extent of infarction in rat middle cerebral artery occlusion model as determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Stroke* **17** : 1228 - 1234, 1986
- 13) Deyo RA, Straube KT, Disterhoft JF : Nimodipine facilitates associative learning in aging rabbits. *Science* **234** : 809 - 811, 1989
- 14) Sadoshima S, Nagao T, Ibayashi S, et al : Inhibition of angiotensin-converting enzyme modulates the autoregulation of regional cerebral blood flow in hypertensive rats. *Hypertension* **23** : 781 - 785, 1994
- 15) Sadoshima S, Fujii K, Ooboshi H, et al : Angiotensin converting enzyme inhibitors attenuate ischemic brain metabolism in hypertensive rats. *Stroke* **24** : 1561 - 1567, 1994
- 16) Costall B, Coughlan J, Horovitz ZP, et al : The effects of ACE inhibitors captopril and SQ 29,852 in rodent tests of cognition. *Pharmacol Biochem Behav* **33** : 573 - 579, 1989
- 17) Wayner MJ, Armstrong DL, Polan CJ, et al : Role of angiotensin II and AT1 receptors in hippocampal LTP. *Pharmacol Biochem Behav* **45** : 455 - 464, 1993
- 18) Barnes JM, Barnes NM, Costall B, et al : Angiotensin II inhibits cortical cholinergic function : implications for cognition. *J Cardiovasc Pharmacol* **16** : 234 - 238, 1990
- 19) Costall B, Domeney AM, Gerrard PA, et al : Effects of captopril and SQ 29,852 on anxiety-related behaviours in rodent and marmoset. *Pharmacol Biochem Behav* **36** : 13 - 20, 1990
- 20) Croog SH, Levine S, Testa MA, et al : The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* **314** : 1657 - 1664, 1987

アルツハイマー病における プロテアーゼ阻害部位と アミロイド β 蛋白前駆体

Amyloid β Protein Precursor with Kunitz-Type Protease Inhibitor Domains 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 β 蛋白前駆体 (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。今回われわれは、APPの代謝異常について検討したので報告する。

2. 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 β 蛋白前駆体 (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APP 695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APP 751, APP 770 (以下、APPIと略)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³⁾。このことより、ADの病因の一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 蛋白の沈着をひ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⁴⁾、アンバランス仮説は有力なものと考えられる。

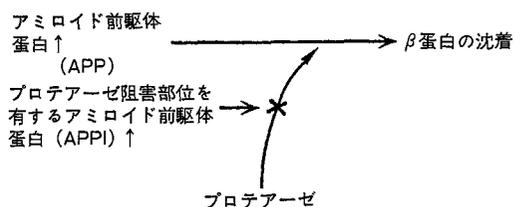


図1 アミロイド沈着過程の仮説

表1 対象

	人数	年齢 (M \pm SD)
アルツハイマー病 (AD)	36	61.6 \pm 2.8
脳血管性痴呆 (VD)	12	68.8 \pm 4.3
対照群 (CTL)	20	66.3 \pm 5.1

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1に示す。APPIの測定はtrypsin-sandwich ELISA法によった⁵⁾。結果は、図2のように髄液中 APPI濃度はAD群で脳血管性痴呆 (VD) や対照群 (CTL) に比較して有意に高値を示した⁶⁾。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た (図3)⁷⁾。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)⁸⁾。このことより、図5のようなシエ

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

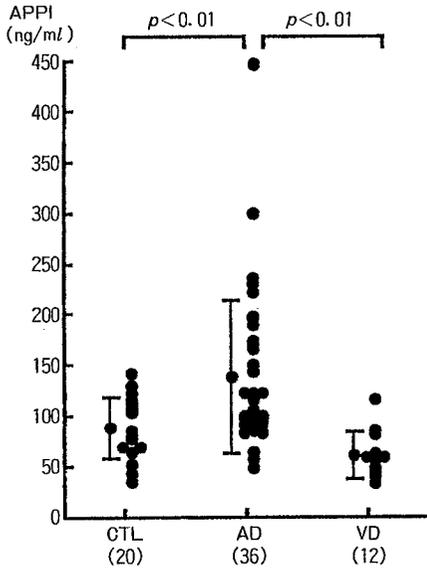


図2 アルツハイマー病における髄液中 APPI 濃度

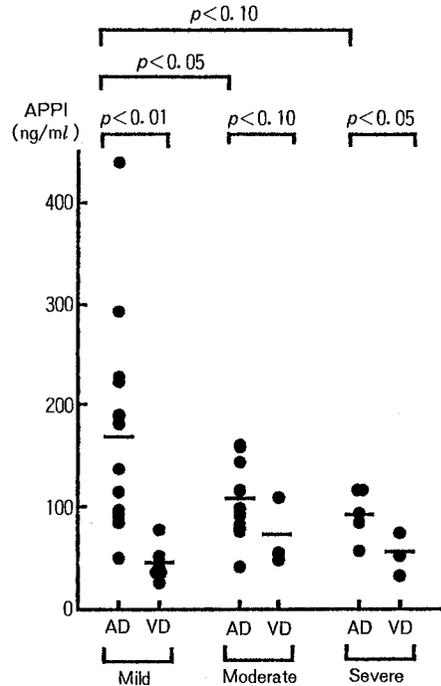


図3 髄液中 APPI 濃度と重症度

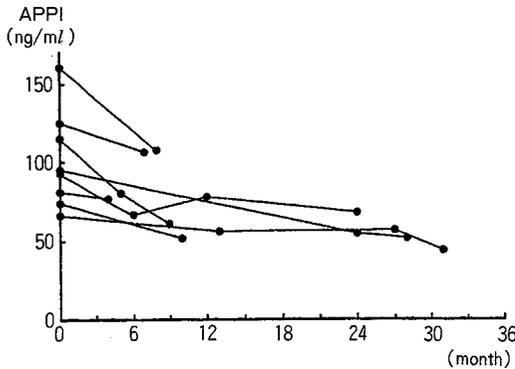


図4 アルツハイマー型痴呆患者髄液中 APPI 値と経過

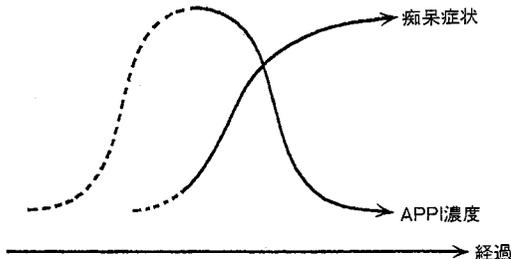


図5 アンバランス仮説

一マが考えられ、髄液中 APPI の測定は早期診断に役立つ可能性が示唆された。

3. 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⁹⁾¹⁰⁾。皮膚線維芽細胞は、AD 患者で種々の異常が報告されている¹¹⁾¹²⁾。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 2 に示す。皮膚線維芽細胞の培養は Ohno らの方法¹³⁾ 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¹⁴⁾ に従って行った。結果は、図 6 のように AD 群で VD 群や CTL 群に比較して有意に高値を示した¹⁵⁾。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。

4. 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

表 2

	患者数	性 (男/女)	年齢 (M ± SD)
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 3 対象

	人数	年齢 (M ± SD)
若年ダウン症候群 1 (DS1)	6	5.7 ± 4.6
若年対照群 1 (CTL1)	6	5.3 ± 4.2
成人ダウン症候群 2 (DS2)	5	22.4 ± 2.1
成人対照群 2 (CTL2)	5	22.4 ± 2.6
老年ダウン症候群 3 (DS3)	8	43.0 ± 2.4
老年対照群 3 (CTL3)	7	41.1 ± 1.7

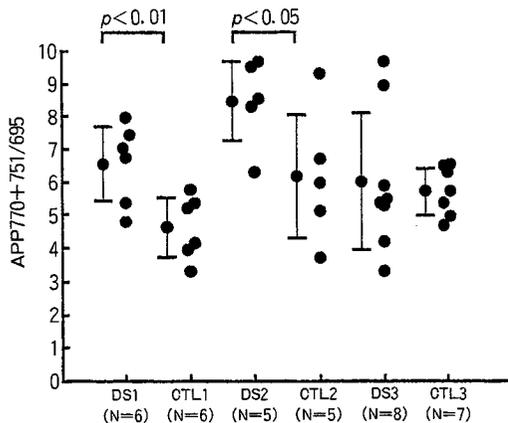


図 7 ダウン症候群患者皮膚線維芽細胞における APP mRNA

加も報告されている¹⁶⁾。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 3 に示す。DS 1 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、DS 2 は老人斑のみが出現し始める年代のもの、DS 3 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 のように、DS 1 では CTL 1 に比較して最も有意に高値を示し ($p < 0.01$)、DS 2 でも CTL 2 に比較して有意

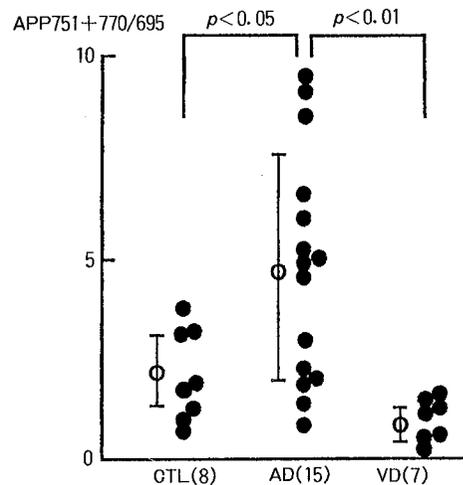


図 6 アルツハイマー病における APPI mRNA 発現

に高値を示し ($p < 0.05$)、DS 3 では CTL 3 と比較して有意な差異を示さなかった。以上より、図 8 のように DS における APPI mRNA の増加は平均年齢 5 歳前後よりすで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。

5. まとめ

- 1) 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。
- 2) AD 患者皮膚線維芽細胞で APPI mRNA の発現は増加していた。
- 3) DS における APPI mRNA の増加は平均年齢 5 歳前後よりすでに出現しており、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。

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、鳥取大学医学部生命科学科神経生物学・大野耕策教授、同分子生物学・佐藤建三教授に深く感謝いたします。

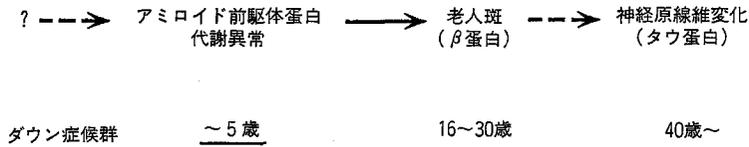


図8 アルツハイマー病の病理プロセス

文 献

- 1) Mann DMA : Cerebral amyloidosis, aging 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), Oxford, Oxford University Press, 1993, pp71 - 92
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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*. Tokyo, Excerpta Medica 1991, pp 38 - 53
- 8) 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
- 9) Joachim CL, Mori H, Selkoe DJ : Amyloid β -protein deposition in tissues other than brain in Alzheimer's disease. *Nature* **341** : 226 - 230, 1989
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Zebrower M, Beeber C, Kieras FJ, et al : Characterization of proteoglycans in Alzheimer's disease fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **184** : 1293 - 1300, 1992
- 13) Ohno K, Nakano C, Eda I, et al : Fibroblasts from patients with myotonic muscular dystrophy : Cholesterol requirement for proliferation and sensitivity to polyen antibiotics. *Brain Dev* **6** : 566 - 570, 1984
- 14) 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 in Alzheimer's disease using PCR. *Neuron* **4** : 253 - 267, 1990
- 15) 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
- 16) Oyama F, Cairns NJ, Shimada H, et al : Down's syndrome : Up-regulation of β -amy-

アルツハイマー病におけるプロテアーゼ阻害部位とアミロイド β 蛋白前駆体

loid protein precursor and τ mRNAs and
their defective coordination. J Neurochem

62 : 1062 - 1066, 1994

脳表へモジデリン 沈着症と痴呆

Superficial Siderosis and Dementia

神戸市立中央市民病院神経内科/部長

川村 純一郎*

1. はじめに

脳に沈着する鉄には、脳組織由来の内因性の鉄とヘモグロビン由来の外因性の鉄の2種類がある。後者で問題になるのは、クモ膜下腔への反復性出血、すなわち慢性クモ膜下出血で、ヘモグロビン由来のヘモジデリンが脳表に沈着し脳表へモジデリン沈着症 superficial siderosis (以下、SS と略) を生じる。外傷などによる局在性SSを除く通常のSSでは、ヘモジデリンの沈着は脳表に限らず、広く脳室壁、脳神経、小脳、脊髄などの表面に及ぶ。特徴的な臨床症状は、感音性難聴、小脳性運動失調症および脊髄症状で、時に痴呆がみられる¹⁵⁾。本症の診断は従来、剖検か術中所見によったが、最近の報告は高磁場MRIによる生前診断例がほとんどである。文献上現在まで、60例あまりの報告がある¹⁾⁻²⁸⁾⁻³⁴⁾。SSに伴う痴呆の発生機序について考察する。

2. 症例呈示

本症の自験例、2例を呈示する¹²⁾。

〔症例1〕27歳、男性。1978年(16歳時)に小脳のcystic astrocytoma, grade IIの亜全摘とV-P shuntを受けた。1982年4月に転倒し頭部を打撲、半昏睡となった。シャントバルブ穿刺髄液は黄色調で、蛋白含有量は300 mg/dl

であった。CT上著明な水頭症を認め、シャント再建術後放射線療法を行った。約3カ月後、再びシャント不全のためシャント再建術を行った。当時の腰椎穿刺髄液は黄色調で、蛋白含有量は285 mg/dlであった。1984年6月から徐々に傾眠状態となったが、シャント再建後意識清明となった。しかし、10月頃から歩行障害をきたし、11月には寝たきりとなった。1985年3月からはほとんど発語なく、CT上中脳水道周辺に照射壊死を示唆する所見があった。1988年3月に行われたMRI・T₂強調画像で、大脳、脳室、脳幹、脊髄表面に低信号辺縁帯が認められた(図1)。患者は植物状態のまま経過し、1989年7月死亡。剖検は得られなかった。

〔症例2〕54歳、男性。主訴：難聴、ふらつき感。現病歴：約3年半前から右難聴を自覚。徐々に増悪し、次第に左難聴も出現した。同じ頃から、排尿障害を自覚。約1年前から歩行が不安定となり、難聴高度のため日常の会話がほとんど不可能となった。入院時、意識清明、高度両側感音性難聴、四肢腱反射亢進、両側Babinski徴候陽性、両下肢遠位部での軽度の振動覚の低下、失調性、痙性歩行などが認められた。3カ月あまりの入院期間中に計6回行われた腰椎穿刺では、髄液は常に紅茶色で、髄液の鉄ならび

* Junichiro KAWAMURA, M.D.: Head, Department of Neurology, Kobe City General Hospital, Kobe.

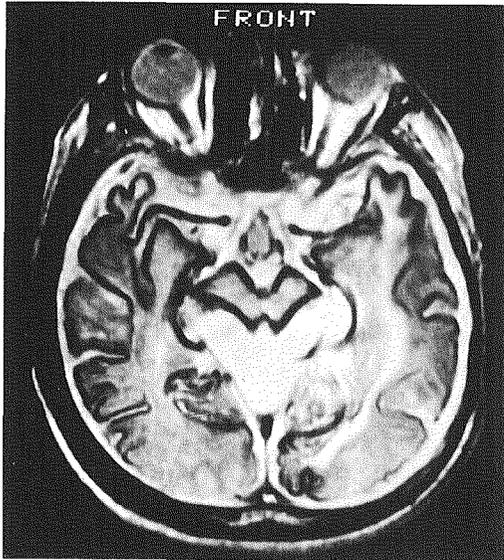


図1 症例1のMRI・T₂強調画像

表2 意識・知的障害の有無の記載例

報告例	61例
記載あり	30例
— SSによる	11例
疑わしい	2例
他に原因	8例
障害なし	9例
記載なし	31例

にフェリチン含有量は高かった。MRIでは、脳底部、脳室壁、脊髄表面などに低信号辺縁領帯が認められた。

3. 脳表ヘモジデリン沈着症と痴呆

著者が検索し得たSS報告例57例^{1)–28)30)–34)}と自験例4例を加えた計61例につき痴呆との関連を検討した。

SSの原因となった基礎疾患を表1に示す。出血源不明の症例が20例と圧倒的に多い。30例で意識・知的機能状態が記載されていた。病歴、臨床所見などからSSが原因となつたと考えられる意識・知的機能障害例は11例(36.7%)^{9)11)18)26)–28)31)33)34)}、疑わしい2例(6.7%)¹⁹⁾³⁰⁾、基礎疾患などによるもの8例(26.7%)⁹⁾¹⁵⁾²¹⁾²³⁾²⁵⁾、

表1 脳表ヘモジデリン沈着症の原因となった基礎疾患

不明	20例
脳腫瘍	11例
外傷	8例
大脳半球切除	7例
脊髄腫瘍	4例
脳動脈瘤	2例
脳動静脈奇形	2例
脳血管腫	2例
脊髄動静脈奇形	2例
癌性髄膜炎	1例
その他	2例
計	61例

意識・知的機能障害がなかった症例は9例(30%)¹⁾⁶⁾¹²⁾¹³⁾²⁴⁾³¹⁾であつた(表2)。意識・知的機能障害例11例では、髄液蛋白高値7例⁹⁾²⁷⁾³¹⁾³³⁾、正常1例¹⁸⁾、記載なし3例¹¹⁾²⁶⁾²⁸⁾であつた。髄液灌流改善のためシャント術施行例は3例⁹⁾¹¹⁾²⁶⁾で、うち2例で意識状態、神経症状が改善した⁹⁾²⁶⁾。他の1例では¹¹⁾、正常圧水頭症があつたがシャントは無効であつた。剖検で認められた両側乳頭体神経細胞の脱落は、ヘモジデリン沈着によるものか否かは定かではなかつた¹¹⁾。

4. 考 察

SSに伴う意識・知的機能障害の原因は、脳表に沈着したヘモジデリン自体による脳実質損傷がまず考えられるが、より重要なのは髄液蛋白増加に伴う髄液灌流障害ではないかと思われる。これはシャント後の病状改善例があることから明らかで、急性クモ膜下出血後の正常圧水頭症の場合と同様の機序が考えられよう。慢性例では長期間の水頭症が意識・知的機能障害の原因になつた可能性も考えられる。

同様の髄液循環障害に伴う意識・知的機能障害例は、脊髄腫瘍に伴う意識・知的障害例に認められることがあり、このような症例の報告は文献上80例あまりで²⁹⁾、その発現機序は、SSに伴う意識・知的機能障害の発現機序と共通するところがあるのではなからうか。

5. ま と め

自験例 4 例を含む脳表へモジデリン沈着症 61 例について、痴呆との関わりを考察した。本症によると考えられる意識・知的機能障害例は 11 例で、うち 7 例に髄液蛋白上昇を認めた。ヘモジデリンによる脳実質損傷以外に、髄液灌流障害が「痴呆」と関わりを持つのではないかと考え脊髄腫瘍に伴う知的機能障害例と対比させ考察した。

文 献

- 1) Bonito V, Agostinis C, Ferraresi S, Defanti CA : Superficial siderosis of the central nervous system after brachial plexus injury. *J Neurosurg* **80** : 931 - 935, 1994
- 2) Bourgouin PM, Tampieri D, Melancon D, del Carpio R, Ethier R : Superficial siderosis of the brain following unexplained subarachnoid hemorrhage : MRI diagnosis and clinical significance. *Neuroradiology* **34** : 407 - 410, 1992
- 3) Bracchi M, Savoiaro M, Triuozzi F, Daniele D, Grisoli M, Bradac GB, Agostinis C, Pelucchetti D, Scotti G : Superficial siderosis of the CNS : MR diagnosis and clinical findings. *Am J Neuroradiol* **14** : 227 - 236, 1993
- 4) Braham J, Wolman M : Subpial siderosis of the central nervous system. *Acta Neuropathol* **4** : 559 - 562, 1965
- 5) Cammermeyer J : Deposition of iron in paraventricular areas of the human brain in hemochromatosis. *J Neuropathol Exp Neurol* **6** : 111 - 127, 1947
- 6) Daniele D, Bracchi M, Riva A, Duca S, Stura G, Bradac GB : Superficial siderosis of the central nervous system : Neuroradiological evaluation of two cases. *Eur Neurol* **32** : 270 - 273, 1992
- 7) Dastur DK, Sinh G : Toxic iron and the nervous system. *Acta Neuropathol* **2** : 161 - 176, 1962
- 8) Gomori JM, Grossman RI, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Goldberg HI : High-field MR imaging of superficial siderosis of the central nervous system. *J CAT* **9** : 972 - 975, 1985
- 9) Hughes JT, Oppenheimer DR : Superficial siderosis of the central nervous system. A report on nine cases with autopsy. *Acta Neuropathol (Berl)* **13** : 56 - 74, 1969
- 10) Järisch W, Weiss F : Die Randzonensiderose des Zentralnervensystems. *Zentralbl Allg Pathol* **105** : 537 - 543, 1963 - 1964
- 11) Katsuragi S, Sakai T, Watanabe K, Himoji A, Deshimaru M, Kuramoto R, Miyamoto K, Yamashita K, Miyakawa T : An autopsy case of idiopathic superficial hemosiderosis of the central nervous system : a microscopic and immunohistochemical study. *Clin Neuropathol* **7** : 87 - 92, 1988
- 12) 川村純一郎, 橋本修治, 中村道三, 鄭台項, 三木幸雄 : 脳表へモジデリン沈着症. 高磁場 MRI による検索. *神経内科* **35** : 61 - 66, 1991
- 13) 木下和夫, 原田幹雄, 丸林 徹 : 脳表へモジデリン沈着症について. *脳神経* **23** : 1431 - 1436, 1971
- 14) Koeppen AHW, Barron KD : Superficial siderosis of the central nervous system. A histological, histochemical and chemical study. *J Neuropathol Exp Neurol* **30** : 448 - 469, 1971
- 15) Koeppen AH, Dentinger MP : Brain hemosiderin and superficial siderosis of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* **47** : 249 - 270, 1988
- 16) Kott E, Becher M, Bornstein B, Askenasy HM, Sandbank U : Superficial hemosiderosis of the central nervous system. *Acta Neurochirurg* **14** : 287 - 298, 1966
- 17) Kumar A, Aggarwal S, Willinsky R, Ter Brugge KG : Posterior fossa surgery : An unusual cause of superficial siderosis. *Neurosurg* **32** : 455 - 457, 1993
- 18) Lewey FH, Govons SR : Hemochromatotic pigmentation of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* **1** : 129 - 138, 1942
- 19) McGee DA, Van Platter HJ, Morotta J, Olszewski J : Subpial cerebral siderosis. A report of two cases. *Neurology* **12** : 108 - 113, 1962
- 20) Neumann MA : Hemochromatosis of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* **7** : 19 - 34, 1948
- 21) Neumann MA : Hemochromatotic pigmentation of the central nervous system. A clinical,

- pathological report. *J Neuropathol Exp Neurol* **15** : 214 - 218, 1956
- 22) Noetzel H : Diffusion von Blutfarbstoff in der inneren Randzone und ausseren Oberfläche des Zentralnervensystems bei subarachnoidaler Blutung. *Arch Psychiatr Nervenkr* **111** : 129 - 138, 1940
- 23) 小田雅也, 広瀬淳一郎, 斉藤 守 : 脳髄辺縁帯に著明な軸索腫張と血鉄症を呈した脳下垂体腫瘍の1剖検例. *神経進歩* **9** : 167 - 168, 1965
- 24) Offenbacher H, Fazekas F, Reisecker F, Schmidt R, Payer F, Lechner H : Superficial siderosis of the spinal cord : a rare cause of myelopathy diagnosed by MRI. *Neurology* **41** : 1987 - 1989, 1991
- 25) Oppenheimer DR, Griffith HB : Persistent intracranial bleeding as a complication of hemispherectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **29** : 229 - 240, 1966
- 26) Pinkston JW, Ballinger WE, Lotz PR, Friedman WA : Superficial siderosis : A cause of leptomeningeal enhancement on computed tomography. *J Comput Assist Tomography*. *J Comput Assist Tomogr* **7** : 1073 - 1076, 1983
- 27) Sherwin I, Toll K : Superficial hemosiderosis of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* **18** : 413 - 417, 1972
- 28) Stevens I, Petersen D, Grodd W, Poremba M, Dichgans J : Superficial siderosis of the central nervous system. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* **241** : 57 - 60, 1991
- 29) 菅谷 睦, 野口 信, 堤 裕 : 正常圧水頭症を呈した馬尾神経鞘腫の1例. *脳神経* **45** : 871 - 875, 1993
- 30) Tomlinson BE, Walton JN : Superficial haemosiderosis of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **27** : 332 - 339, 1964
- 31) Willeit J, Aichner F, Felber S, Berek K, Deisenhammer F, Kiechl SG, Gerstenbrand F : Superficial siderosis of the central nervous system : report of three cases and review of the literature. *J Neurol Sci* **111** : 20 - 25, 1992
- 32) 湯浅亮一 : 脳表へモジデリン沈着症について. *臨床神経* **7** : 168 - 174, 1967
- 33) Zwarts MJ, Begeer JH, Le Coultre R : Unexplained chronic subarachnoid bleeding and a slowly progressive neurological syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **51** : 148 - 150, 1988

アルツハイマー病 関連遺伝子の検索

Investigation of Alzheimer's Disease Related Genes

札幌医科大学第一内科/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 (表 1)。陽性であった λ フェ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 cDNA 断片を、EcoR I, Hind III 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。

表 1 Cloning of AM 34 immunoreactive cDNA

Library : human adult liver cDNA in lamda gt11
(Clontech Lab, # HL1001b, lot 2102)
1st Ab : AM 34 (1 / 20 - 1 / 80 dilution)
2nd Ab : Goat anti-mouse IgG(H + L) (1 / 7500 dilution)

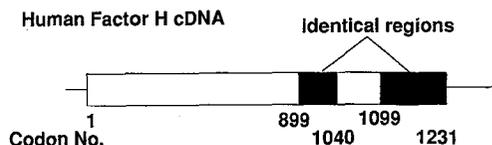


図 1 The nucleotide and amino acid sequences of λ # 2 are completely identical to the C-terminal region of the human factor H

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 (図 1)。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。

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

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、とくに 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 AM 34 抗原エピ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。

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, Schwaeble 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 complementfactor H ; Evidence for a family of factor H-related genes. *J Immunol* **148** : 3313 - 3318, 1992

痴呆性疾患診断における 診断マーカーの有用性

Diagnostic Markers for Diagnosis of Dementia

東海大学医学部神経内科/教授

篠原 幸人*

1. はじめに

痴呆性疾患, 特にアルツハイマー型痴呆 (以下, DAT と略す) の診断マーカーとして, いろいろな物質が従来検討されてきたが, その有用性に関しては最終的な結論が示されていないのが現状である。

1988年 Abraham ら¹⁾ が, DAT 患者脳 of 老人斑中にアミロイド構成蛋白である β -プロテインとともに α_1 -antichymotrypsin 抗体に反応する物質を見出し, α_1 -antichymotrypsin (以下, ACT と略す) も老人斑の構成蛋白である可能性を示した。

さらに1990年, 群馬大学の平井教授のグループから, DAT 患者血清の ACT レベルが上昇しているという報告が *Annals of Neurology* 誌上に発表された²⁾。ほぼ同時期にわれわれも平井教授のグループとは別に検討を重ねていたが, 多少ニュアンスの違い結果が得られたので, その点を中心にわれわれのこれら診断マーカーに対する考えを紹介する。なお, 本発表の一部はすでに報告済み³⁾⁴⁾である。

2. 血清 ACT および AT と DAT

対象は DAT 9 例, およびコントロールの健康

成人 724 例である。DAT の診断には, MRI 所見, 臨床症候, Hachinski's score, DSM III-R そのほかを用いた。図 1 は血清の ACT を年齢に対比させたもので, 三角が正常コントロール, 丸印が DAT 患者である。

DAT 患者では, 血清 ACT 値が年齢とともにわずかに上昇する傾向を示すのみで, コントロール群と比べてその値に多少は高いものの明らかな差異は認められなかった。

同時に, ACT と同じ acute reactant protein である antitrypsin (以下, AT と略す) の値も血清で測定したが, 年齢とともに多少増加する傾向を示すだけで, コントロールとの間にこれもまったく差異を認めなかった。

3. 髄液 ACT ・ AT と DAT

髄液 ACT のレベルを, コントロール (13 例), 多発梗塞性痴呆 (以下, MID と略す) (15 例), そして, DAT (23 例) で比較したのが図 2 である。髄液の ACT 濃度は, 他の疾患に比べて DAT で推計的に有意に上昇していた。なお, 髄液 AT は各疾患およびコントロールの間でなんらの差異も示さなかった。血清の ACT 濃度と髄液の ACT 濃度を, いろいろな疾患で同一症例で比較

* Yukito SHINOHARA, M.D.: Professor, Department of Neurology, Tokai University School of Medicine, Isehara.

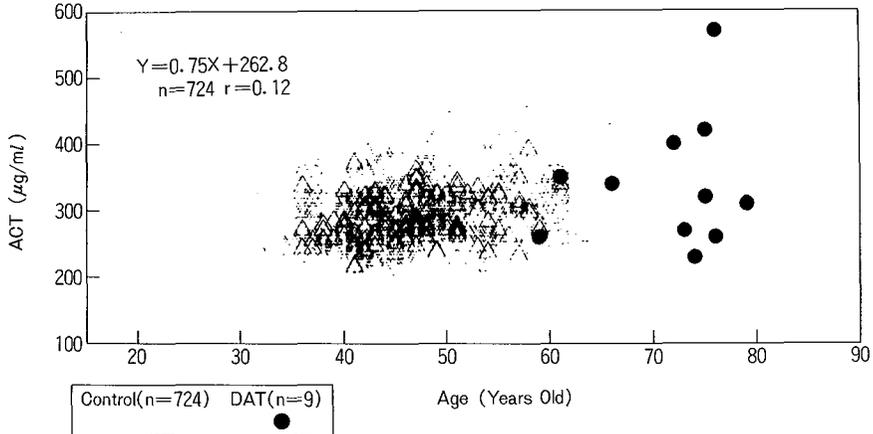


図1 Serum-ACT against age (724 controls and 9 patients with DAT)

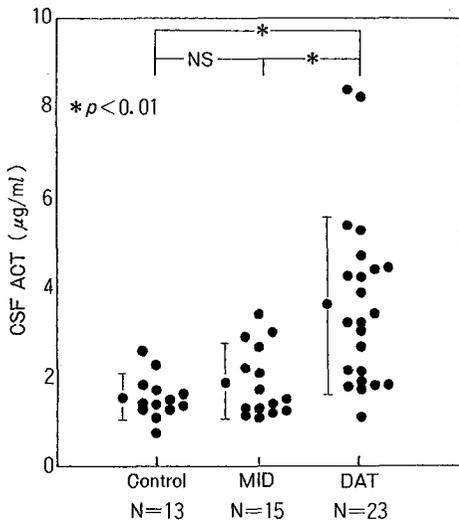


図2 CSF-ACT

MID : Multi-infarct dementia, DAT : Dementia of Alzheimer's type.

したが、これらの間にはまったく相関はみられなかった。すなわち、髄液で ACT 値が高いのは血清で ACT 値が高いためとは考えられなかった。

髄液の ACT 濃度を年齢と対比すると、DAT で年齢とともに ACT 値が多少とも上昇する傾向がみられたが、コントロールなどを含めた全体としてみると、髄液の ACT 濃度は年齢とはなんら相関を示さなかった。ただし、縦軸に DAT 患者の髄液 ACT 濃度をとり、横軸に DAT の重症度を示す FAST ステージを示して比較すると、ステージが進んでいる症例ほど髄液の ACT 濃度

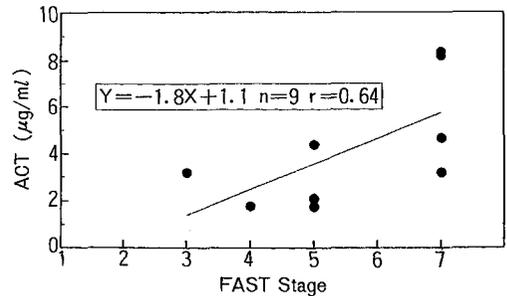


図3 CSF-ACT against FAST stage

が高いという結果が得られた (図3)。また、発症後の期間と髄液 ACT 濃度を比較したところ、DAT では発症がいつであると同定するのはなかなか難しいので推測がはいることは否めなかったが、例外もあるものの、残念ながらかなり早期の DAT では髄液の ACT 濃度はあまり上昇していない結果が得られた。すなわち、このマーカーは DAT の診断に最終的には役立つとしても、少なくとも早期診断にはあまり役に立たないという結果であった。

まとめてみると、DAT 患者の髄液 ACT 濃度は、MID、対象群に比して有意に高値を示した。この高濃度は血清の ACT 値を反映するものではないこと、および DAT においては髄液の ACT 濃度は、発症後の期間と正の相関を呈することが示されたが、残念ながら血清の ACT 濃度の測定だけでは、これらの3疾患の鑑別は困難と判定された。

表1 ACT-a

- ・癌患者腹水から精製された蛋白質
- ・ACTとの共通点
 - 1) キモトリプシンと強く結合
 - 2) 分子量 64,000
 - 3) ACT-a は ACT のポリクローナル抗体で認識 (ACT-a のモノクローナル抗体は ACT を認識しない)
 - 4) ACT-a の等電点電気泳動パターンは ACT と同様で, microheterogeneity を示す
- ・ACTのN-末端付近が modification あるいは processing をうけた蛋白か?

4. ACT 類似物質と DAT

最近コニカ社から、癌患者の腹水から精製した一種のタンパク質が、検討の結果 ACT とよく似ているという連絡があった。当教室でも検討の結果、その物質にはいくつか ACT との共通点が見出された(表1)。すなわち、chymotrypsin と強く結合すること、分子量が6万4,000位であることなどである。われわれはこの物質を ACT-a (アクタ) と仮に命名した。この ACT-a は ACT

のポリクローナル抗体で認識されるが、ACT-a のモノクローナル抗体は ACT を認識しない。ACT-a の等電点電気泳動パターンは ACT とほぼ同様で、microheterogeneity を示し、おそらくこの物質は、ACT の N 末端付近がモディフィケーション、あるいはプロセッシングを受けたタンパク質ではないかと推定された。

図4-A は DAT 患者の脳のβ-プロテインの染色であり、図4-B は ACT の抗体を用いた染色、図4-C は ACT-a の抗体を用いた染色である。すなわち、β-プロテインが存在するのとほとんど同じ部位に ACT および ACT-a も存在することが示された。

この ACT-a は、血清の中でも、あるいは髄液の中でも ACT の大体数百分の一しか存在していない物質であるが、それくらい微量にしか存在していない物質が、脳の、とくに DAT 患者の脳に非常に著明に反応したことに、われわれは非常に興味を持った。

同様に老人斑をみると、ACT の染色、ACT-a

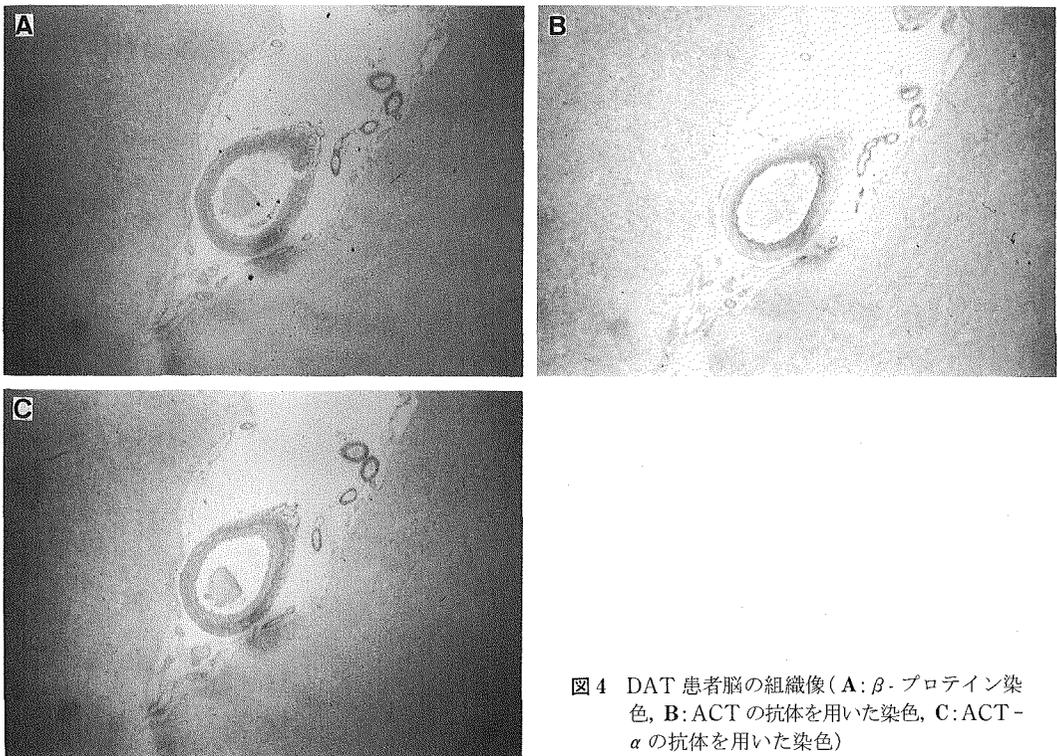


図4 DAT 患者脳の組織像 (A: β-プロテイン染色, B: ACT の抗体を用いた染色, C: ACT-a の抗体を用いた染色)

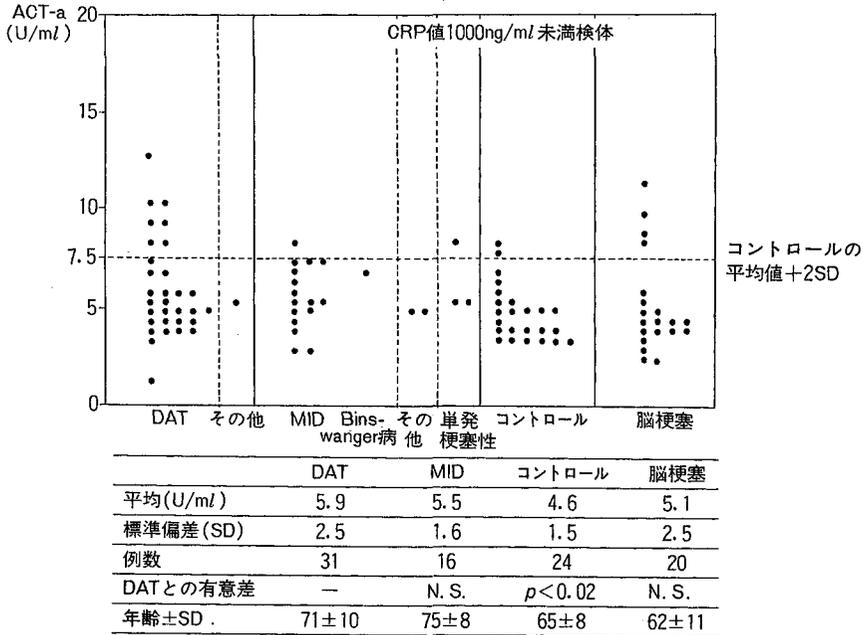


図5 疾患別血清 ACT-a 値

の染色はともに陽性であった。そこで神奈川県下の大学あるいは病院（東海大学，東海大学大磯病院，横浜市立大学，北里大学東病院，川崎市立井田病院，横浜市立市民病院，昭和大学藤ヶ丘病院）の神経内科あるいは内科のご協力を得て，短期間に DAT 36 を含む 110 検体の血清，および一部症例では髄液も含め検討した。この際，炎症性疾患を除外することが必要なので，CRP，あるいは α_1 -antitrypsin, α_1 -acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin 濃度を測定し，炎症性的変化を示さない症例のみを検討の対象とした。対象は，DAT（血清 36，髄液 26），脳血管性痴呆（血清 22，髄液 10），痴呆を伴わない脳梗塞（血清 26，髄液 3），コントロール（血清 30，髄液 8）である。110 検体の血清 ACT 濃度と ACT-a 濃度との間に有意の相関はなかったため，これらを別個に計ることは意味のあることと考えた。得られた疾患別の血清 ACT 値を図 5 に示す。ここでは，CRP 1,000 ng/ml 未満の症例のみを示している。コントロールに比べて DAT では血清 ACT-a 値が少し高い傾向があり， $p < 0.02$ の危険率で有意な差が認められたが，オーバーラップするケースも多

い。これらは α_1 -antitrypsin そのほかから炎症の存在の可能性を否定した症例の検討でも同様で，コントロールに比べて DAT 症例では血清の ACT-a 値が高値であり，かつそれらの間には推計学的な有意差があるが，これをもってこの二つの疾患が鑑別できるかどうかは非常に疑問という結果しか得られなかった。FAST ステージと血清の ACT- α 値を DAT でみたが，有意差はみられなかった。しかし，髄液の ACT- α 値—これは髄液がなかなか集めにくかったため，当教室の症例のみを示してある—で比較してみると，コントロール，あるいは多発脳梗塞性痴呆そのほかの血管性痴呆例と比べて，DAT 例の髄液の ACT-a 値は推計学的に 0.5% 以下の危険率で高値であるという結果が得られた（図 6）。発症後の期間を推定すると，発症後 2 年程度経過した症例ではじめて異常値がみられる傾向が強くなり，ACT 同様，残念ながら早期診断には役に立たないのではないかとというのが現在のわれわれの印象である。

以上，ACT 同様 ACT-a の髄液中の測定は早期診断の役に立たないが，正常の血清ないし髄液では ACT の数百分の一しか存在していな

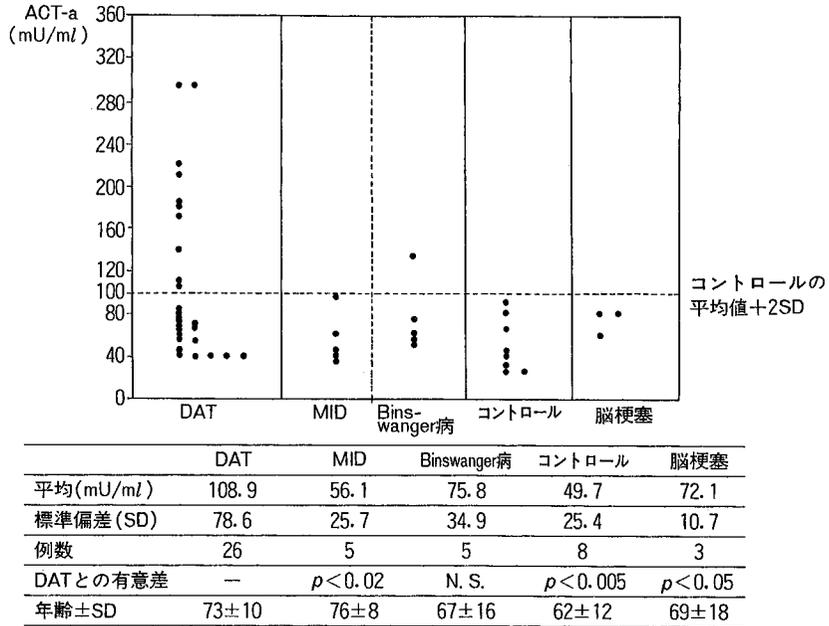


図6 疾患別髄液 ACT-a 値

い物質が、組織学的に強度な反応を示したという事で、ACT-a は診断マーカーとしてばかりでなく、今後、DAT の病態の研究に使える蛋白質であるという可能性を考え、検討を進める予定である。

5.まとめ

以上、血清、髄液の ACT, ACT-a 濃度測定 of DAT 診断における意義を述べた。血清 ACT, ACT-a 値のみで DAT を診断することは問題が多く、髄液 ACT, ACT-a 測定が優れているが、しかし、これらも早期発見には特別有用とは思えず、進行例での診断の確認にのみ有用である

と考えた。今後これらの物質の研究が、本症の病態の研究に役立つ可能性にも言及した。

文 献

- 1) Abraham CF et al: Cell, **52** : 487 - 501, 1988
- 2) Matsubara E et al: Ann Neurol, **28** : 561 - 567, 1990
- 3) Shinohara Y, et al: In *Alzheimer's Disease. Basic Mechanism, Diagnosis and Therapeutic Strategies* (edited by Iqbal K, et al), John Wiley & Sons Ltd, 1991, pp 541 - 545
- 4) 篠原 幸人, ほか: 医学のあゆみ, **157**:611 - 612, 1991

¹H MRS と定量脳波 によるダウン症候群と アルツハイマー病

In Vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and
Quantitative EEG in Down's Syndrome and
Primary Degenerative Dementia of Alzheimer Type

福井医科大学神経精神医学教室

越 野 好 文* (助教授)

村 田 哲 人* 村 田 一 郎*

大 森 晶 夫* 坂 本 和 雅*

西 尾 昌 志* 伊 崎 公 徳* (教授)

1. はじめに

ダウン症候群 (DS) では、30 歳過ぎより脳にアミロイドやβ蛋白の沈着、あるいはアルツハイマー神経原線維変化などアルツハイマー病に類似した組織学的変化がみられ、やや遅れて知能や行動の退行が増悪するといわれる³⁾⁷⁾。MRS (magnetic resonance spectroscopy) は組織の生化学的情報を非侵襲的に提供し、神経疾患の本態解明にきわめて有力な方法である⁵⁾。

近年は *in vivo* での応用も始められ、³¹P の MRS については、エネルギー代謝や脂質代謝の面から研究が進められている²⁾。これに対し proton MRS は、技術的な困難さのため、その利用がやや立ち遅れていたが、その問題もかなり解決されてきた⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾。

DS の早期老化について、proton MRS を用

いて脳代謝の面から、脳波所見と併せて、総合的に検討した結果を報告し、アルツハイマー型痴呆と比較する。

2. 対象と方法

DS の MRS の対象は施設入所あるいは作業所に通っている 18 人 (男 6 人、女 12 人) で、平均年齢±SD は 33.2 ± 8.8 歳で、20 歳代が 7 人、30 歳代が 5 人、40 歳代が 6 人であった。染色体型は 1 人がモザイク型、残り 17 人は 21 トリソミーであった。Kohs 立方体組合せテストと人物画テストの評点に年代間の差はなく¹⁰⁾、知的能力低下の増悪はない。対照群は健康な病院医師および職員で、20 歳代、30 歳代および 40 歳代それぞれ 5 人ずつの合計 15 人で、平均年齢は 35.8 ± 8.4 歳であった。DS の定量脳波の対象は

* Yoshifumi KOSHINO, M.D. (Associate Professor), Tetsuhito MURATA, M.D., Ichiro MURATA, M.D., Masao OMORI, M.D., Kazumasa SAKAMOTO, M.D., Masashi NISHIO, M.D. & Kiminori ISAKI, M.D. (Professor) : Department of Neuropsychiatry, Fukui Medical School, Fukui.

表1 MRS 記録条件

装置：1.5 テスラ Imager (SIGNA, GE 社製)
 領域選択シークエンス：
 stimulated echo aquisition (STEAM) 法
 TR (repetition time) = 2000 ms
 TE (echo time) = 272 ms
 TM (mixing time) = 21.6 ms
 水信号の抑制：
 chemical shift selective (CHESS) パルス
 関心領域：左前頭部, 側脳室前角周囲白質, 2 × 2 × 2ml
 スペクトル解析：データステーション標準プログラム
 ピーク面積比算出法：
 ガウス & ローレンツのカーブフィッティング法

表2 定量脳波記録法

*電極配置：10-20 法
 *基準電極：連結した両側耳朶
 *装置：Signal Processor 7 T 18
 波形認識法に基づくトポシステム No.311
 *分析時間：40 秒間
 *平均周波数：左後頭部, 4 ~ 13 Hz ないの波の数より算出

表3 年代別 Proton MRS

	20歳代	30歳代	40歳代
Cho / Cr			
ダウン症	1.33 ± 0.26	1.59 ± 0.30	2.00 ± 0.29
対照群	1.21 ± 0.24	1.48 ± 0.31	1.52 ± 0.34*
NAA / Cr			
ダウン症	2.62 ± 0.71	2.99 ± 0.90	2.58 ± 0.43
対照群	2.62 ± 0.69	2.87 ± 0.51	2.90 ± 0.50
NAA / Cho			
ダウン症	1.93 ± 0.21	1.86 ± 0.33	1.31 ± 0.33
対照群	2.16 ± 0.18	0.95 ± 0.10	1.93 ± 0.20**

* p < 0.05, ** p < 0.01

表4 年代別の平均周波数

	20歳代	30歳代	40歳代	60歳代
ダウン症	9.4 ± 0.5	9.2 ± 0.5	8.8 ± 0.4	
対照群	9.7 ± 0.5			9.5 ± 0.4

* p < 0.05

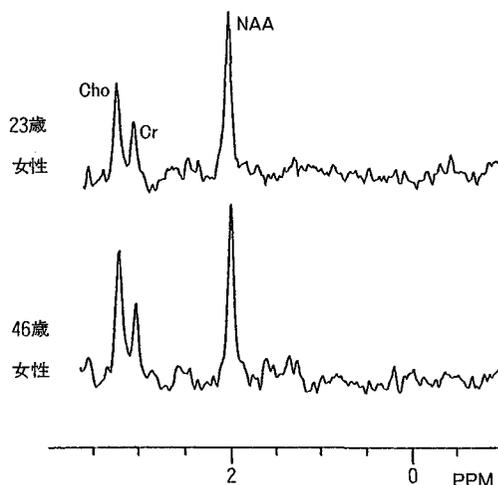


図1 DS の proton MRS

NAA (N-acetylaspartate), Cr (creatine) および Cho (choline containing compound) のピークが認められる。下段の高齢者では、上段の若年者よりも Cho のピークが高い。

32 人で、平均年齢は 31.7 歳、20 歳代が 15 人、30 歳代が 9 人、そして 40 歳代が 8 人、染色体型は 29 人が 21 トリソミー、3 人がモザイク型であった。対照群は 20 歳代と 60 歳代の健常ボランティア各 15 人である。

アルツハイマー型痴呆の対象は、アルツハイマー型一次変性痴呆の男 4 人、女 4 人の合計 8 人で、平均年齢は 63.1 歳、Mini-Mental State (MMS) の平均得点は 16 で、対照群の健常高齢者 8 人の平均年齢は 63.8 歳であった。

被検者あるいは保護者に研究の意義・目的・方法を十分に説明し、文書で同意を得た。

Proton MRS の記録法と定量脳波記録法をそれぞれ表 1 と表 2 にまとめた。

3. 結果

図 1 に DS から得られた proton MRS を示す。NAA (N-acetylaspartate), Cr (creatine) および Cho (choline containing compound) のピークが認められる。下段の高齢者では、Cho のピークが上段の若年者よりも高い。

表 3 に各ピーク面積比の年代別変化をまとめた。NAA / Cr 比は年代による差はない。Cho

/Cr 比は 40 歳代で、20 歳代より高く、NAA / Cho 比は 40 歳代で、20 歳代および 30 歳代より低値であった。

表 4 は左後頭部脳波の平均周波数を示す。対照群では 60 歳代でも周波数の低下はないが、DS では 40 歳代になり周波数が緩徐化する。

アルツハイマー型一次性変性痴呆では、NAA / Cho 比と年齢は相関しない ($r = 0.014$, NS)。NAA / Cho 比と知的機能を示す MMS ($r = 0.7301$, $p < 0.05$)、および左後頭部脳波の平均周波数 ($r = 0.738$, $p < 0.05$) の間に相関がみられた。MRI より判定された脳萎縮が中等度ないし高度な例の方が、軽度な例よりも NAA / Cho 比が小さかった。

4. 考 察

Proton MRS の各ピークの意義は、NAA は成人ではほとんどが神経細胞に存在し、神経細胞や軸索の脱落・変性を反映する指標とされている⁸⁾¹²⁾。Cr は、高エネルギー磷酸代謝に関連する phosphocreatine および creatine の総量を反映し、急激なエネルギー代謝の変動においても比較的安定している⁴⁾。Cho は phosphocholine や glycerophosphocholine などの膜代謝に関連する cholin 含有物質の量を反映し¹³⁾、膜の破壊¹⁾や急速な合成などに関連して変動する¹⁰⁾。

DS の 40 歳代に NAA / Cho 比の低下がみられたが、NAA / Cr 比の低下はなく、Cho / Cr 比はむしろ増大していた。Cr は安定していると考えられるので、DS の 40 歳代では NAA は減少しておらず、したがって、神経細胞や軸索の脱落・変性は生じていないと推測される。他方、Cho が増加していると考えられ、膜になんらかの変化が生じ始めていることが示唆される。また、脳波でも基礎活動の平均周波数の緩徐化がみられ¹¹⁾、早期老化に関連した脳機能の低下の始まりが示された。そして、このことは DS で 40 歳以後、老人斑や神経原線維変化が顕著になるという報告と時期的に一致する¹⁴⁾。

アルツハイマー型痴呆でみられた NAA / Cho 比の変化は、Cho の増加のみならず、NAA の減少にも由来すると思われる。すなわち、NAA

/Cho 比は MRI で認められる脳萎縮と平行することから、神経細胞の脱落により NAA も減少していると考えられ、このことは知的機能の低下に反映されているのであろう。しかし、本報告は症例数が少なく、今後、多数例において、特に初期から経過を追っての研究が必要である。

5. ま と め

DS では proton MRS において、40 歳代に Cho の増加がみられるが、NAA は変化しない。DS は 40 歳代に脳波の平均周波数の緩徐化が生じる。アルツハイマー型痴呆では、proton MRS の NAA / Cho 比と後頭部脳波の平均周波数との間、および MMS 得点との間に相関がみられた。

本研究の一部は木村浩彦、伊藤 哲、石井 靖の各先生（福井医科大学放射線医学教室）と共同で行ったものである。

文 献

- 1) Blusztajn JK, Liscovitch M, Richardson UI: Synthesis of acetylcholine from choline derived from phosphatidylcholine in a human neuronal cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 5474 - 5477, 1987
- 2) Brown GG, Levine SR, Gorell JM, et al: In vivo ³¹P NMR profiles of Alzheimer's disease and multiple subcortical infarct dementia. *Neurology* 39: 1423 - 1427, 1989
- 3) Evenhuis HM: The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol* 47: 263 - 267, 1990
- 4) Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, et al: Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo; relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. *Magn Reson Med* 11: 47 - 63, 1989
- 5) Klunk WE, Panhalingam K, Moossy J, et al: N-acetyl-L-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain. *Neurology* 42: 1578 - 1585, 1992
- 6) Koshino Y, Murata T, Omori M, et al: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in adult Down's syndrome. *Biol Psychiatry* 32

- : 625 - 627, 1992
- 7) Lai F, Williams RS : A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. Arch Neurol **46** : 849 - 853, 1989
 - 8) Menon DK, Sargentoni J, Peden CJ, et al : Proton MR spectroscopy in herpes simplex encephalitis ; assessment of neuronal loss. J Comput Assist Tomogr **14** : 449 - 452, 1990
 - 9) 村田一郎, 越野好文, 村田哲人, ほか : アルツハイマー型痴呆の脳波と 1H-MRS. Therapeutic Res **14** : 2475 - 2480, 1993
 - 10) Murata T, Koshino Y, Omori M, et al : In vivo proton magnetic resonance spectroscopy study on premature aging in adult Down's syndrome. Biol Psychiatry **34** : 290 - 297, 1993
 - 11) Murata T, Koshino Y, Omori M, et al : Quantitative EEG study on premature aging in adult Down's syndrome. Biol Psychiatry **35** : 422 - 425, 1994
 - 12) Nadler JV, Cooper JR : N-acetyl-L-aspartic acid content of human neural tumours and bovine peripheral nervous tissues. J Neurochem **19** : 313 - 319, 1972
 - 13) Van der Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, et al : Age dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain. Radiology **176** : 509 - 515, 1990
 - 14) Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY : Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. Ann Neurol **17** : 278 - 282, 1985

筋強直性ジストロフィー症の 中枢神経障害

— 特に知的障害の臨床病態について —

Intellectual Defects in Myotonic Dystrophy

弘前大学医学部附属脳神経疾患研究施設神経内科/教授

松 永 宗 雄*

1. はじめに

筋強直性ジストロフィー症 (myotonic dystrophy: MD) は、筋病変のみならず多彩な障害を併発する pleiotropic disorder と考えられることは、周知のところである。そのうち中枢神経系については、知的障害をしばしば伴うことが古くから繰り返し指摘されてきた。まず、1876年の Thomsen¹⁾の彼自身およびその家系の先天性ミオトニアの最初の報告において、彼はミオトニアを精神障害、つまり遺伝性精神病素因のために起こる随意筋の強直性痙攣であると記述した。彼の家系内に精神障害のあったことを示し、その様相は老年痴呆に類似していると考察した。MDについても、Hoffmann²⁾やSteinert³⁾の記載によって疾患概念の確立をみて以降、しばしば知能低下に関しても取り沙汰されてきた。さらに、先天型MD⁴⁾⁵⁾では知能障害の合併率が成人発症MDに比し、遥かに高率であることも報告されるに至った。

現在では、単に知能指数の低下のみでなく、認知機能の異常、性格の偏奇、睡眠の異常、さらには神経内分泌学的変化なども広義の中枢神経病変を反映するものと見なされている。また、脳波・画像診断や病理組織学的検索による知見も、さまざまな中枢神経障害の存在を裏打ちす

表1 筋強直性ジストロフィー (MD) の知能低下頻度

報告者	(年次)	症例数	知能低下例数 (%)
Mass & Paterson	(1937)	29	17 (59)
Thomassen	(1948)	99	36 (36)
Walton & Nattras	(1954)	15	8 (53)
Klein	(1958)	258	54 (21)
Birdら	(1983)	29	10 (36)
田坂ら	(1960)	74	10 (14)
斎田ら	(1985)	670	277 (41)
(全国アンケート調査)	男	413	182 (44)
	女	257	95 (37)
自験例	(1988)	61	26 (43)

先天型 MD			
Calderon	(1966)	52	43 (83)
Harper	(1975)	41	32 (78)

(松永⁶⁾より転載)

るものであるが、なお、MDにおける知的障害発生の機序には不明な点が少なくない。

2. MDにおける知的障害

MDに伴うもっとも一般的なものは知能低下であり、欧米の記載をみると low intelligence, mental backwardness, intellectual defect, retarded mentality などの表現がなされている。

* Muneo MATSUNAGA, M.D.: Professor, Department of Neurology, Institute of Neurological Diseases, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki.

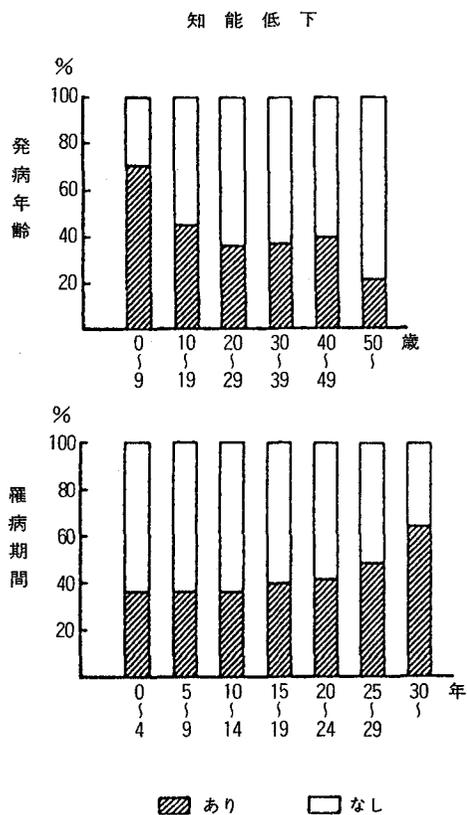


図1 筋強直性ジストロフィー症の発病年齢・罹病期間と知能低下の頻度 (松岡ら⁶⁾)

その頻度は20～60%と報告者によって相当の開きがある(表1)。これは知能低下の評価法、対象症例の年齢構成、重症度、罹病年数などさまざまな要因によって修飾される可能性があり、差が生じるのは不可避ともいえる。とくに初発年齢と知能低下の発現率には深い関係があり、年少で発病するほど高率に知能低下をきたすこと(図1)⁶⁾、就中、先天型筋強直性ジストロフィー症では高率であると同時に、その程度も著しいこと、などが報告されてきた。一方、成人発症例の知能低下の程度は比較的軽度の例(IQ 80前後)が多く、むしろ性格変化が目立つことがある。MDにみられる性格的な問題としては、消極性・非活動性、周囲や社会への無関心、社会への適応性の欠如、理不尽な頑迷さや攻撃性、自発性の欠如、病識の欠如、などがあげられる。しかし、これらは知能低下の結果であったり、

長期にわたる身体的なハンディキャップ、社会や家族からの疎外などにより、二次的に起こった場合もあると思われ、本症に特異的な性格異常が存在するか否かはお議論の余地がある。

最近の遺伝子工学的研究から、myotonin-protein kinase 遺伝子の3'末端のCTG 3塩基の繰り返し配列延長が、MDの発症に深く関わるものと注目されている。このrepeatの回数が多いほど臨床的に重症になることが指摘されており、先天型では成人発症例よりrepeat回数が多いことも明らかにされている。また、世代を重ねるほど発症年齢が早くなり、かつ重症化する家系においてrepeat回数の増加が起こっていることも報告されている。これらのことは上述した臨床的観察と合致するものといえよう。

次に罹病年数と知能低下についてみると、経年的にその率は高くなるが(図1)、それは各年代で起こった知的障害例が蓄積されて行くことに因る。個々の例の知能障害が、目に見えて進行性であることはむしろ少ない。この点は老年期痴呆とは趣を異にする。

その他の中枢神経症状としては、睡眠の異常があげられ、一般にhypersomniaは有名である。終夜睡眠記録をみると、睡眠ステージの分布などは正常対照と差がなく、全般的な就眠時間は昼寝をかなりしているにもかかわらず、延長している⁷⁾。このような過眠傾向は知能低下例に多い。その他、sleep onset REMや中枢性のsleep apneaなどを伴う例もある。また、神経内分泌学的検討では、十分な深睡眠が得られていながら、GHなどの睡眠依存性ホルモン分泌がほとんどない例もある⁷⁾⁸⁾。

病理学的には、脳重量の低下や大脳皮質細胞構築の変化(とくに前頭葉や側頭葉の分子層の大型神経細胞の出現、層状構造の乱れ⁹⁾)などが指摘され、また、視床ニューロン内に好酸性封入体のみられることも注目された。

3. MDの画像所見

CTでは側脳室や第三脳室の拡大や脳溝の開大など、脳の萎縮を示唆する所見がみられる。その他、SPECTで前頭葉のhypoperfusionが認

表2 筋強直性ジストロフィー症の脳循環代謝

	Case 1 41,M	Case 2 27,M	Case 3 50,M	Case 4 41,M	Case 5 41,F
罹病期間 (年)	5~6	15	27	3	>11
IQ	80	↓↓*	53	62	59
脳血流量 (CBF)	→	→	↓	↑?	→
脳酸素代謝率	↓	↓	→~↓	→~↓	↓
脳酸素摂取率	↓	↓	↑	↓?	↓
ぶどう糖代謝率	↓	↓			

* scale out

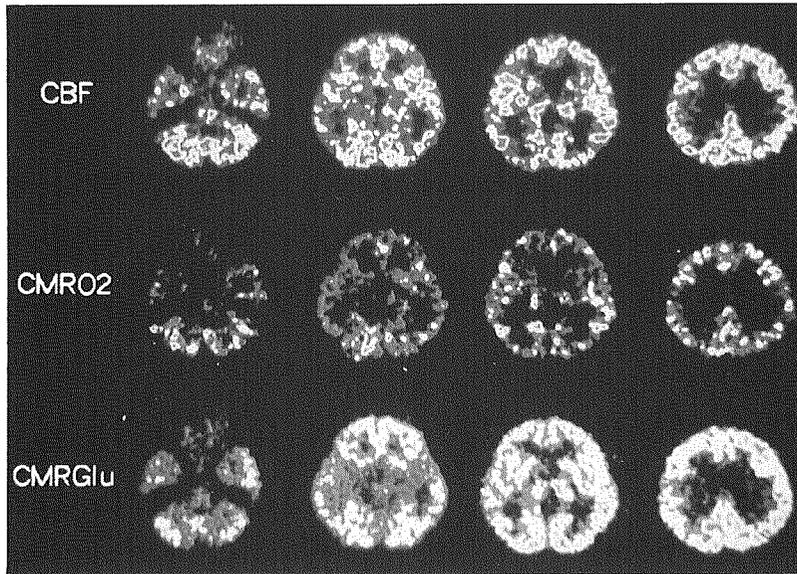


図2 IQ低下の強い例 (Case 2) のPET 所見

脳室の拡大, 酸素代謝率, ぶどう糖代謝率の低下が右半球にみられる. CBF : 脳血流量, CMRO₂ : 酸素消費量, CMRGlucose : ぶどう糖消費量.

表3 筋強直性ジストロフィー症の中中枢神経障害

精神症状	
知能低下	成人例: IQの軽度~中等度の低下 (20~60%) 先天型: 70~80%に (+) 知能低下著明なことも
性格変化	消極性・非活動性, 周囲や社会への無関心, 社会への不適応, 頑固・攻撃的, 自発性の欠如, 病識の欠落, など
脳波異常	基礎律動の徐波化, 低振幅化 (30~70%)
睡眠異常	過剰睡眠, sleep apnea
病理組織像	脳重量の低下, 大脳皮質分子層の大型神経細胞 視床神経細胞などに好酸性封入体
画像所見	
CT	側脳室, 第三脳室の拡大, 脳溝の開大
PET	酸素消費量, ぶどう糖消費量の減少

められ、知能障害と関連するという報告¹⁰⁾もある。また米澤ら¹¹⁾は、PETを施行したMD症例の側頭葉および視床での脳血流量の低下、大脳皮質全体の酸素消費量の低下を報告し、大脳白質の血流量と知能低下が相関するとした。

われわれも5例のMDにPETを施行した。大脳血流量は概ね正常であったが、脳酸素消費量、酸素摂取率、ぶどう糖消費量は低下している例が多かった(表2, 図2)。

4. まとめ(表3)

1) MDでは20~60%の症例に知能低下を伴う。とくに発症年齢が若いほど、知能低下の頻度が高く、かつその程度も強い。

2) 成人例における知能低下は、IQ 75~85程度の軽い例が比較的多く、かつそれほど進行性ではない。むしろ病識の欠落、周囲や社会への無関心、社会生活への不適応、自発性・協調性の欠如、著しい頑固、などがネックとなっている症例が少なくない。

3) Myotonin-protein kinase 遺伝子の3'末端のGTG3塩基の繰り返し回数の異常増加がMDの発症上注目されているが、知能低下の発現にも関与する可能性が高い。

PETに関するデータは秋田脳研神経内科(平田温部長)より提供を受けた。

文 献

- 1) Thomsen J: Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter psychischer Disposition (Ataxia muscularis?). Arch Psychiatr Nervenkr 6: 702, 1876
- 2) Hoffmann J: Ein Fall von Thomsen'scher Krankheit, complicirt durch Neuritis multiplex. Dtsch Z Nervenheilk 9: 272, 1897
- 3) Steinert H: Myopathologische Beiträge. I. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. Dtsch Z Nervenheilk 37: 58, 1909
- 4) Vanier TM: Dystrophia myotonica in childhood. Br Med J 2: 1284, 1960
- 5) Calderon R: Myotonic dystrophy: a neglected cause of mental retardation. J Pediatr 68: 423, 1966
- 6) 松岡幸彦, 古関 寛, 高橋 昭, ほか: わが国の筋緊張性ジストロフィー症の臨床症状と障害度—全国アンケート調査の解析—。筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究・昭和61年度研究報告書, 1987, p 75
- 7) 松永宗雄, 倉橋幸造, 成田祥耕, ほか: 筋強直性ジストロフィー症の終夜睡眠パターン及び睡眠依存性ホルモン分泌動態。筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究・昭和55年度研究報告書, 1981, p 264
- 8) 松永宗雄: 筋強直性ジストロフィーの中樞神経病状。神経内科 29: 461, 1988
- 9) 尾野精一: 筋緊張性ジストロフィーの中樞神経の病理。神経内科 29: 469, 1988
- 10) Satoh Y, Negishi A, Hasegawa Y, et al: Cognitive function and single photon emission computed tomography in myotonic dystrophy. Muscle & Nerve Suppl 1: S204, 1994
- 11) 米澤久司, 高橋智, 千葉健一, ほか: 筋緊張性ジストロフィーにおける脳血流, 酸素代謝。第35回日本神経学会総会抄録集, 1994, p 189

老年期痴呆の早期鑑別診断

Early Differential Diagnosis of Dementia in the Aged — with Special Reference to Biological Markers for Alzheimer's Disease —

群馬大学医学部神経内科/教授

平井俊策*

1. はじめに

老年期に痴呆を起こす2大原因のうち、脳血管性痴呆については画像診断の発達により脳血管障害があることは非常に早期から診断できるので、むしろ知的機能の低下が画像で見出された脳血管障害によるものかどうかの判断が重要となる。一方、アルツハイマー型痴呆(ATD)の診断基準としてはNINCDS-ADRDAの診断基準が使われるが、これでは早期診断はできない。このためアルツハイマー性因子の有無を早期に証明する手段の開発がいろいろと試みられているが、ここでは以下そのための biological marker について述べる。

2. アルツハイマー型痴呆に試みられている主な biological marker

現在試みられている主な biological marker を表1に示す。その多くはATDを特徴づける老人斑ならびに神経原線維変化と関連したものである。老人斑と関連したものには β 蛋白やその前駆体蛋白(APP)ならびに α_1 -アンチキモトリプシン(α ACT)の測定などがある。われわれは髄液内の β 蛋白を測定している¹⁾が、これは加齢

表1 アルツハイマー型痴呆に現在試みられている主な biological marker

Alz-50(A-68, ADAP)	髄液
τ 蛋白	髄液
α_1 -antichymotrypsin	髄液, 血液
β 蛋白	髄液
分泌型APP	髄液
皮膚生検による β 蛋白の検索	皮膚
嗅上皮生検による組織所見	嗅上皮
細胞骨格蛋白パターンの変化	線維芽細胞
APPパターンの変化	線維芽細胞
Superoxide dismutase (SOD)測定	髄液
	線維芽細胞 (家族性)
APPの点突然変異の検索	白血球など (家族性)
Apolipoprotein E4の検索	血液
ϵ_4 の検索	白血球など (家族性)

とともに減少し(図1)、年齢をマッチさせた正常対照例とATD例を比較すると、図2のように初老期発症のATDでは有意に増加していた。老年期発症のタイプではまだ正常対照例が少ないのでマーカーとして役立ち得るかどうかは不明である。またわれわれは、以前から髄液内ならびに血液内の α ACTがマーカーとして役立つことを報告したきた²⁾が、今回さらに症例を増やして検討した結果、髄液内の α ACTは初老期発症

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

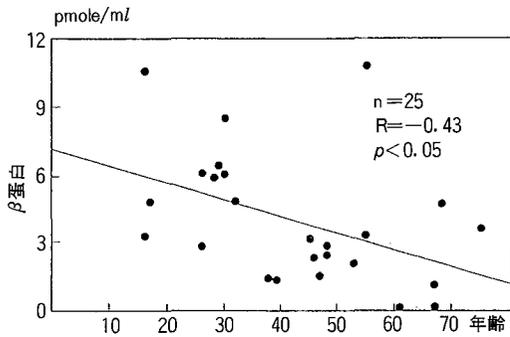


図1 髄液内β蛋白の加齢に伴う減少¹⁾

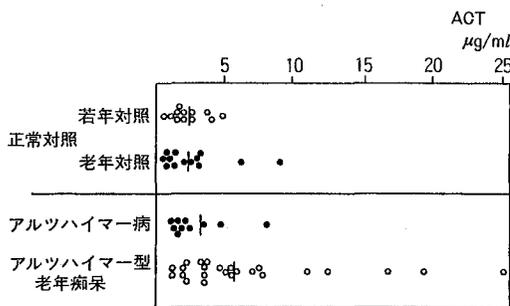


図3 アルツハイマー型老年痴呆における髄液α₁アンチキモトリプシン (ACT) の増加¹⁾
ACTは加齢に伴う変化はない。

のタイプでは正常対照と比べて有意な増加はみられないが、老年期発症のものでは有意に増加していることを確認した(図3)。この結果から髄液β蛋白は初老期発症のタイプ、α ACTは老年期発症のタイプのマーカーとしてより役立つものと考えられる。さらにわれわれは、生検皮膚をβ蛋白抗体で免疫染色する方法も診断に役立つことをみている³⁾(図4)。

老人斑と並ぶ形態的な特徴である神経原線維変化の構成成分を用いたマーカーとしては髄液のAlz-50やタウ蛋白の測定がある。前者は1986年にATD脳と特異的に反応するモノクローナル抗体としてWolozinら⁴⁾が見出したものである(図5)。その後Alz-50と反応する主な抗原は68KDの蛋白であることがわかりA68と命名されたが、これがPHFの構成成分であるリン酸化されたタウ蛋白であることが明らかにされた。Alz-50と反応する物質の髄液内濃度の測定は診断マーカーとして有用であると報告されているが、一部

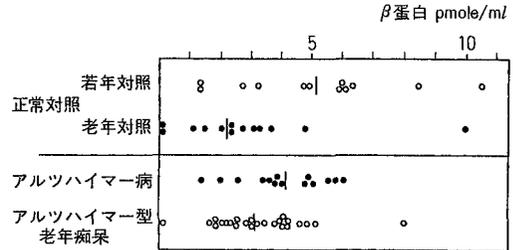


図2 アルツハイマー病における髄液β蛋白の増加
正常老年対照がアルツハイマー病と年齢を同じくする正常対照に相当する。

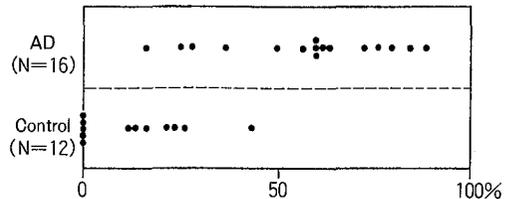


図4 アルツハイマー型痴呆 (AD) における生検皮膚でのβ蛋白陽性血管の有意な増加³⁾

の closed の研究グループのみの仕事で追試ができない現状にある。最近 Ghanbari らは、Alz-50と反応する物質はA68のみではなくサブユニットが三つあるとしてアルツハイマー病関連蛋白 (Alzheimer's disease-associated protein : ADAP) と命名し、その濃度をATD, 正常対照, 神経疾患対照例などの脳組織で測定している⁵⁾。その結果、初老期発症のATDやダウン症候群に伴うATDでは有意に増加していた(図6)。この報告は脳内濃度についてのもので髄液内濃度ではないが、マーカーになり得る可能性は非常に高いと考える。われわれは最近、東京都精神研のグループとの共同研究で髄液内のタウ蛋白を測定しATDの髄液で有意に増加することを見ている。今後は疾患特異性の検討が必要であるが、診断マーカーとして役立つ可能性がある。

以上の他にアポリポ蛋白E4の比率やその対立遺伝子ε₄の頻度の測定がマーカーとしてよりむしろ危険因子として役立つと考えられ、また、APPの点突然変異による家族性アルツハイマー病では、その検出が診断に直接役立つことはいうまでもない。

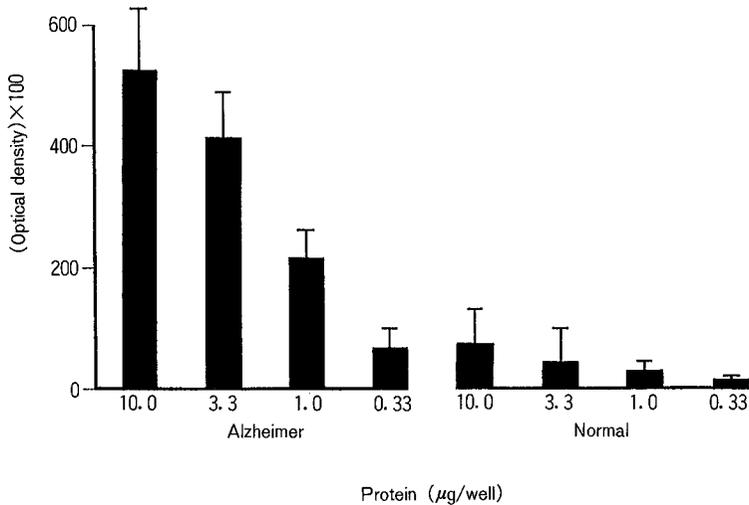


図5 Alz-50 と反応する脳内抗原のアルツハイマー型痴呆と正常者脳における量的差異⁴⁾
 正常脳とも Alz-50 は若干反応するが、アルツハイマー型痴呆脳とかなり特異的に反応する。

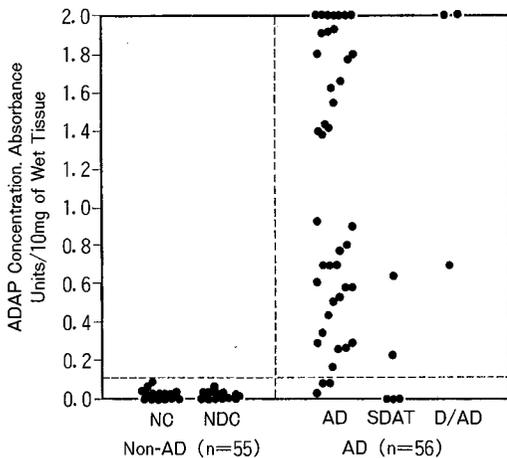


図6 アルツハイマー病関連蛋白 (ADAP) の脳内濃度⁵⁾
 正常対照 (NC), 神経疾患対照 (NDC) では低く、アルツハイマー病 (AD), ダウン症を伴うアルツハイマー病 (D/AD) では高い。アルツハイマー型老年痴呆では高い例と低い例がある。

味があるわけであり、両者がともに進歩することを期待したい。

文 献

- 1) Nakamura T, Shoji M, Harigaya Y, et al : Amyloid β protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **36** : 903-911, 1994
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Wolozin BL, Pruchnicki A, Dickson DW, et al : A neuronal antigen in the brains of Alzheimer patients. *Science* **232** : 648 - 650, 1986
- 5) Ghanbari HA, Miller BE, Haigler HJ, et al : Biochemical assay of Alzheimer's disease-associated protein(s) in human brain tissue. A clinical study. *JAMA* **263** : 2907 - 2910, 1990

3. おわりに

今後はさらに有用で早期に出現する診断マーカーが開発され、それらの複数の診断マーカーの利用によって、より早期に ATD を確定診断することが可能になるものと思われる。早期診断は早期治療と結びつくことによって臨床的な意

第8回北海道老年期痴呆研究会

The 8th 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. 飯村 攻 Osamu IIMURA, M.D. 川上 義和 Yoshikazu KAWAKAMI, M.D. 小山 司 Tsukasa KOYAMA, M.D. 田代 邦雄 Kunio TASHIRO, M.D. 松本 博之 Hiroyuki MATSUMOTO, M.D. 米増 祐吉 Yukichi YONEMASU, M.D.	安齋 哲郎 Tetsuro ANZAI, M.D. 今井 浩三 Kohzoh IMAI, M.D. 北畠 顕 Akira KITABATAKE, M.D. 高橋 三郎 Saburo TAKAHASHI, M.D. 端 和夫 Kazuo HASHI, M.D. 宮岸 勉 Tsutomu MIYAGISHI, 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

高畑直彦 (札幌医科大学医学部神経精神科 教授)

■ 演題 1

座長 米増祐吉 (旭川医科大学脳神経外科 教授)

難治性側頭葉てんかんと脳損傷……………35

田中達也 (旭川医科大学脳神経外科 助教授)

■ 演題 2

座長 高橋三郎 (北海道立向陽ヶ丘病院 院長)

老人保健施設における
痴呆者への対応と成果……………39

太田耕平 (札幌太田病院 院長)

■ 特別講演 1

座長 高畑直彦 (札幌医科大学医学部神経精神科 教授)

脳の老化と神経細胞死……………47

野村靖幸 (北海道大学薬学部薬効学講座 教授)

■ 特別講演 2

座長 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問)

アルツハイマー病の
脳画像診断の進歩について……………50

Y. Lucas Yamamoto, M.D., Ph.D.

(Professor, Department of Neurology and
Neurosurgery, McGill University)

■ 閉会の挨拶

浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問)

第8回北海道老年期痴呆研究会

主催 北海道老年期痴呆研究会

日本ケミファ株式会社

後援 北海道医師会

日時 平成6年11月12日(土) 午後2時45分～午後6時26分

会場 ロイトン札幌 3階 ロイトンホール

□ Program □

■ Opening Remarks

Naohiko TAKAHATA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University, School of Medicine

■ Lecture 1

Chairperson Yukichi YONEMASU, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Asahikawa Medical College

**Seizure-Induced Brain Damage in
Intactable Temporal Lobe Epilepsy**35

Tatsuya TANAKA, M.D.
Associate Professor, Department of Neurosurgery
Asahikawa Medical College

■ Lecture 2

Chairperson Saburo TAKAHASHI, M.D.
Director, Hokkaido Prefectural Kōyogaoka Hospital

**Treatments and Effects for Patients with
Senile Dementia in Health Service
Facility for the Elderly**39

Kouhei OHTA, M.D.
President, Director, Seijiu Yamanote Health Service
Facility for the Elderly, Sapporo Ohta Hospital

■ Special Lecture 1

Chairperson Naohiko TAKAHATA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University, School of Medicine

Brain Aging and Neuronal Death47

Yasuyuki NOMURA, Ph.D.
Professor, Department of Pharmacology, Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

■ Special Lecture 2

Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.
Adviser, Jikeikai Hospital

Current State of Brain Imaging in Dementia ...50

Y. Lucas YAMAMOTO, M.D., Ph.D.
Professor, Department of Neurology and
Neurosurgery, McGill University

■ Closing Remarks

Kiichi URASAWA, M.D.
Adviser, Jikeikai Hospital

The 8th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Hokkaido
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.

Supported by : Hokkaido Medical Association
Date : 14:45~18:26, November 12th, 1994
Place : Royton Hall, Royton Sapporo

難治性側頭葉 てんかんと脳損傷

Seizure-Induced Brain Damage in Intactable Temporal Love Epilepsy

旭川医科大学脳神経外科

田中達也* (助教授)

田中滋也* 米増祐吉* (教授)

1. はじめに

難治性てんかんによって引き起こされる脳障害により、小児では精神発達の遅延や、知能の障害、社会生活への不適合などが認められ、成人に多い難治性側頭葉てんかんの患者に認められる海馬硬化 (mesial temporal sclerosis) の症例では、上記の症状に加えて、言語記憶の障害やてんかん性精神病が加わって重篤な知能障害が起こり、結果的にはてんかん性痴呆といわれる状態になる症例がある。われわれは、カイニン酸誘発による側頭葉てんかんモデルを用いて³⁾⁵⁾⁶⁾、難治性てんかんによって引き起こされる脳障害 (seizure-induced brain damage) についての基礎的な研究を行い、実際の臨床で経験した難治性側頭葉てんかん症例との相関を検討したので、報告する。

2. 方 法

実験動物には、ラットおよびネコを用いた。定位脳手術により、一側の扁桃核にカイニン酸注入用のカニューラを刺入した。術後1週間以上経過した安静覚醒期に、カイニン酸をネコには1 μ g、ラットには0.8 μ g注入した。急性期には辺縁系発作重積が、慢性期には自発性の辺縁

系発作から二次性全般化発作に発展するてんかん発作が誘発される¹⁾⁷⁾。本研究では、てんかん発作の加重によって誘発される、二次性脳障害の機序について以下の方法で検討した。

- 行動および脳波の観察
- 病理組織学的検討
- オートラジオグラフィによる代謝の検討

3. 結 果

a. 行動および脳波の観察

すべてのラットおよびネコに、カイニン酸の注入によって辺縁系発作重積が誘発された。この発作は約3日間続いた後で、自然に消失した。ところが、カイニン酸注入後3週間以上経過すると、自発性の辺縁系発作が時々起こるようになり、1ヵ月以上経過すると、この自発性の辺縁系発作は常に二次性全般化発作と発展するようになる (図1)。全身発作時の症状は、無動、瞳孔散大、流涎などの自動症から始まり、次いで顔面のクローヌスや足の間代性けいれんと発展し最終的には転倒して全身性の強直間代性けいれんとなる。この自発性の発作は1週間に1~2回の頻度で出現し、1年以上観察したネコでも自発性の発作を起こし、人の難治性側頭葉てん

* Tatsuya TANAKA, M.D. (Associate Professor), Shigeya TANAKA, M.D. & Yukichi YONEMASU, M.D. (Professor) : Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical College, Asahikawa.

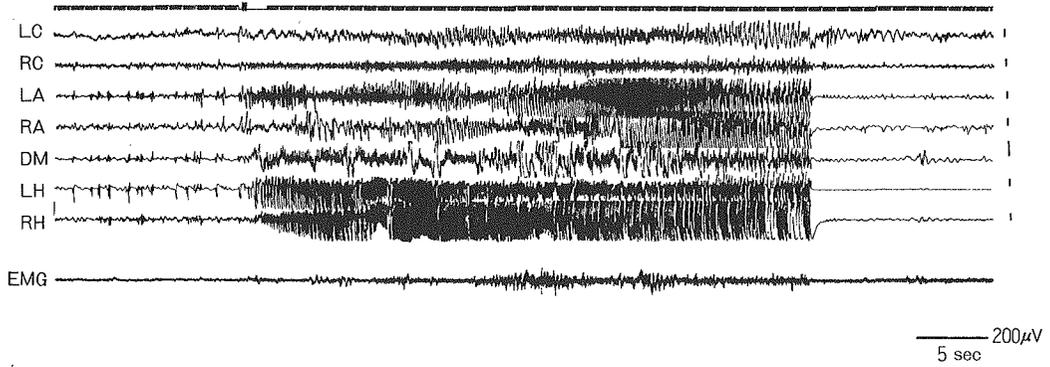


図1 カイニン酸扁桃核内注入後2ヵ月目のネコに観察された自発性の辺縁系発作に引き続く二次性全般化発作の脳波
この時期には、1週間に1～2回の発作が観察される。

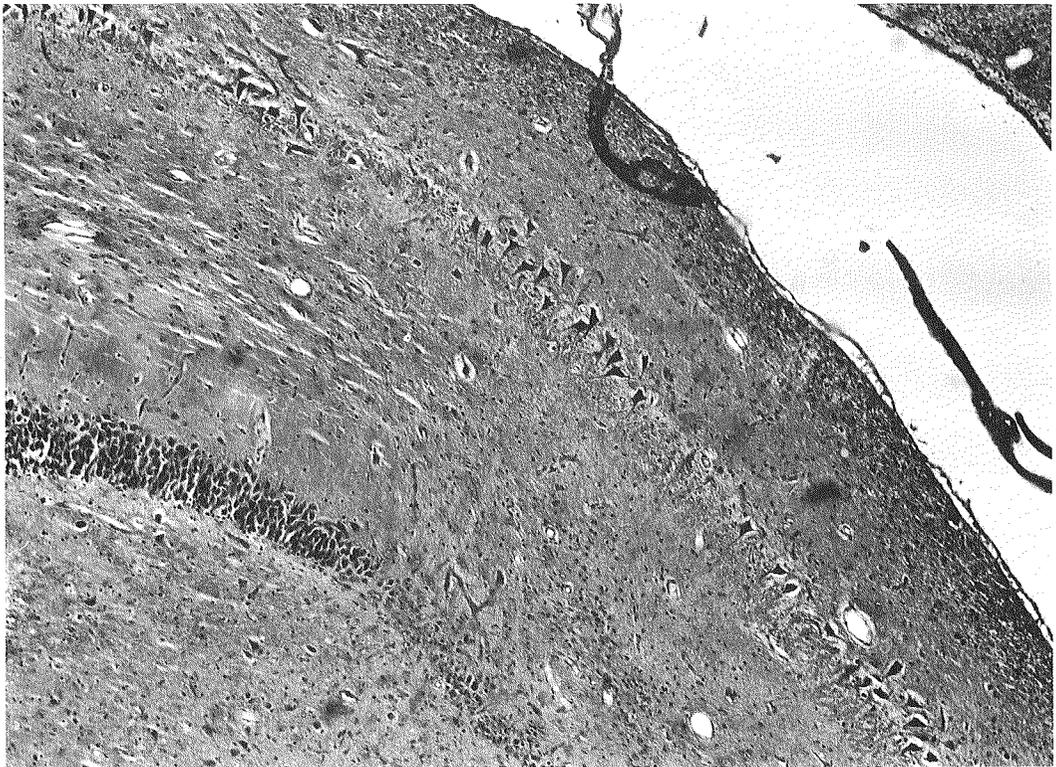


図2 カイニン酸扁桃核内注入後3ヵ月目のネコの左背側海馬の前額断による強拡大組織像
海馬は萎縮し、背側海馬の錐体細胞層の細胞脱落, pyknosis および gliosis が認められている。(Hematoxylin-Eosin 染色×100)

かんの良いモデルとなることを明らかにした。

b. 病理組織学的検討

自発性の辺縁系発作または二次性全般化発作を示した動物の病理組織学的検査では、注入部

の扁桃核には、カイニン酸の直接の影響による、直径0.5～1.5mmのnecrosisが認められるのみであるが、海馬には、海馬全体の萎縮と海馬の錐体細胞層のCA1からCA4にかけて細胞脱落

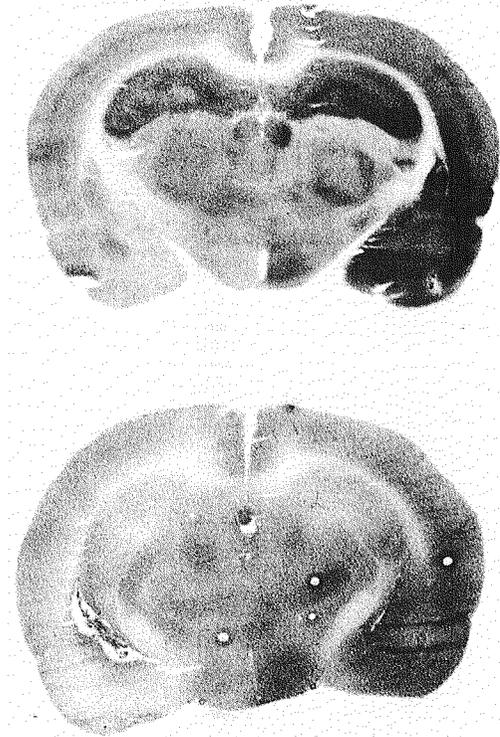


図3 カイニン酸扁桃核内注入後辺縁系発作重積時に作成した局所脳糖代謝(上段)と局所脳血流量(下段)

局所脳糖代謝の変化に比較して局所脳血流量の増加は軽度である(uncoupling)。

および pyknosis や gliosis が出現する³⁾⁶⁾(図2)。この変化は人の難治性複雑部分発作の症例に認められる海馬硬化に類似していることより海馬硬化のメカニズムを明らかにするための重要なモデルと考えられている¹⁾³⁾⁶⁾⁸⁾⁻¹⁰⁾。さらに、Timm 染色にて海馬歯状回の亜鉛染色を行うと、苔状繊維(mossy fiber)の著明な発芽(sprouting)が認められる。臨床においても、難治性側頭葉てんかんの症例に mossy fiber の sprouting が認められることから、てんかんの難治化と sprouting の関係については今後の研究が必要である。

c. 辺縁系発作時の脳の代謝および局所脳血流量

てんかん発作時には、てんかん焦点部の局所脳血流量が増加することが報告されている²⁾。本研究では、ラットの扁桃核内カイニン酸注入モデルを用いて autoradiography 法により、発作時

の局所脳グルコース代謝(LCGU)と局所脳血流量(LCBF)との相関を検討した⁴⁾。

発作急性期には、LCGU 群では、LCGU の増加はカイニン酸注入側の cortex, 外側の caudate nucleus, 海馬, septal nucleus および梨状葉に認められた(図3:上段)。LCBF 群では、LCBF の軽度の増加が同側の cortex, caudate nucleus, substantia nigra, 扁桃核および海馬に認められた(図3:下段)。慢性期すなわち自発性の二次性全般化発作が出現する時期での発作間欠期に行った LCGU と LCBF の autoradiography では、扁桃核や海馬およびその周囲の白質はそれぞれ hypometabolism および hypoperfusion を示していた。これは、人の側頭葉てんかんの症例の PET による研究で、ictal の時には hyperperfusion と hypermetabolism を、interictal 時には焦点部およびその周囲に hypometabolism が認められる²⁾という所見と一致しており、本モデルの根本的な解明が人の難治性側頭葉てんかんの治療につながる可能性を示している。

4. 考 察

成人の難治性てんかんの中では、あらゆる薬物治療に抵抗する複雑部分発作(いわゆる側頭葉てんかん)がほとんどの割合を占めているが、カイニン酸誘発てんかんモデルは、自発性の二次性全般化発作を示すことより優秀な側頭葉てんかんモデルと考えられている。

そこで、本研究では、このモデルを用いててんかん発作の加重によって誘発される二次性脳障害について、神経病理学的変化と、神経生理学および局所脳代謝の変化との相関を検討した。ラットのカイニン酸誘発てんかんを用いて、辺縁系発作重積中の LCGU と LCBF を autoradiography 法にて測定すると、急性期の発作中は LCGU は著明に増加するのに比して LCBF の増加は少ないことがわかった。この uncoupling の状態が、相対的な hypoxia を誘発し海馬の錐体細胞の障害をひき起こすことが考えられる。カイニン酸を注入してから1ヵ月以上経過した慢性期になると、病理組織学的には、海馬は萎

縮し、錐体細胞層には神経細胞脱落や pyknosis, gliosis が認められるが、焦点の扁桃核や同側の海馬は発作間欠期に LCGU や LCBF がそれぞれ hypometabolism や hypoperfusion に陥っていることから、てんかん焦点は発作を起こしていない状態では代謝や血流が低下していることが示された。これは、人のてんかん焦点でも PET による study でまったく同様の観察結果が報告されており²⁾、本モデルのてんかん焦点の dynamics の変化を解明していくことも、今後の重要な課題として残されている。

5. 結 語

扁桃核内カイニン酸注入によって誘発された実験的側頭葉てんかんモデルについて、モデルとしての特徴およびその応用および辺縁系発作の二次性全般化発作によって誘発される二次性脳障害の機序について検討した。

辺縁系発作重積時の局所糖代謝と局所脳血流の autoradiography では、辺縁系発作時の代謝と血流の uncoupling が相対的な虚血を起こすので、細胞障害の一つの原因として重要な現象である。

われわれの日常の臨床で治療に苦慮している難治性の側頭性てんかんは、薬物療法に抵抗する症例が多く、てんかん性精神病やてんかん性痴呆を合併する症例もあり、根本的な治療法の開発が待たれている。本研究で用いたカイニン酸誘発てんかんモデルは、自発性の発作が繰り返し出現すること、海馬硬化に類似した組織変化を示すことより、難治性の側頭葉てんかんの動物モデルとしては、もっとも優れたものであり、てんかん発作によって引き起こされる脳障害の機序を解明するための重要なモデルであることも強調した。

文 献

- 1) Ben-Ari Y.: Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid : mechanism and relevance of human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 14 : 375 - 403, 1985
- 2) Engel JJr, Kuhl DE, Phelps ME : Patterns of human local cerebral glucose metabolism during epileptic seizure. *Science* 218 : 64 - 66, 1982
- 3) Tanaka S, Kondo S, Tanaka T, et al : Long term observation of the rats after unilateral intraamygdaloid injection of kainic acid. *Brain Res* 463 : 162 - 167, 1988
- 4) Tanaka S, Sako K, Tanaka T, et al : Regional uncoupling of cerebral blood flow and metabolism in the hippocampal CA3 in kainic acid-induced seizure. *Neuroscience* 36 : 339 - 348, 1990
- 5) Tanaka T, Kaijima M, Daita G, et al : Electroclinical features of kainic acid-induced status epilepticus in freely moving cats. Microinjection into the dorsal hippocampus. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 54 : 288 - 300, 1982
- 6) Tanaka T, Kaijima M, Yonemasu Y, et al : Spontaneous secondarily generalized seizures induced by a single microinjection of kainic acid into unilateral amygdala in cats. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 61 : 422 - 429, 1985
- 7) Tanaka T, Tanaka S, Fujita T, et al : Experimental complex partial seizures induced by a microinjection of kainic acid into limbic structures. *Prog Neurobiol* 38 : 317 - 334, 1992
- 8) Tanaka T, Fujita T, Yamamoto K, et al : Experimental seizure-induced brain damage : electrophysiological, metabolic and pathological correlation. *Jap J Psychiatr Neurol* 47 : 239 - 244, 1993
- 9) Tremblay E, Nitecka L, Berger, et al : Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat. I. Clinical, electrographic and metabolic observations. *Neuroscience* 13 : 1051 - 1072, 1984
- 10) Wuerthele SM, Lovell KL, Jones MZ, et al : A histological study of kainic acid-induced lesions in the rat brain. *Brain Res* 149 : 489 - 497, 1978

老人保健施設における 痴呆者への対応と成果

Treatments and Effects for Patients with Senile Dementia in Health Service Facility for the Elderly

札幌太田病院/院長, 理事

太田 耕平*

1. はじめに…老人保健施設とは

老人保健施設(以下、老健と略)は昭和61年12月老人保健法改正により創設された。翌62年に全国の7モデル施設からスタートし、その後8年間で1,000近くの施設が整備され、その機能を発揮しつつある。対象は、寝たきり老人や痴呆および初老期痴呆老人の病状安定期にある者であり、家庭復帰のための通過機能、および在宅療養支援、地域連携がその主な任務である(図1)¹⁾²⁾。

2. 構造からみた痴呆者への対応

寝たきりではない痴呆老人には痴呆性老人入所施設、徘徊、火・水の不始末の危険、夜間不穏者などには痴呆専門棟の基準がある。後者には、個室、ディールーム、家族介護室、さらに回廊式廊下などの設置が求められている¹⁾。

①生活部門：居室や廊下・トイレの介護に十分な広さ、トイレの数や場所、換気、明るさ、引き戸、床材、照明、暖(冷)房などに工夫がされている。

②食堂と食事：車椅子で介助しやすい円卓や水飲み場、高齢者向きの調理など。

③風呂：広い空間にADLに合わせた各種レールの入浴介助器具。坐浴やシャワー浴。

④リハビリ部門：レク、作業、芸術療法、趣味活動、ADL向上に十分な職員数と広さ。

⑤家族教育や地域支援の機能も設けられている。

3. 老健内で行われる痴呆者サービス(表1)

痴呆のレベルや種類は多様であり³⁾、それに合わせた1日の予定に応じた広汎な各種サービスが行われる。生活に彩りをそえる誕生会や週・月間行事・家族会、さらに、カラオケ、詩吟、ピアノ音楽療法(リズム打ち、合唱、ハンドベル、鑑賞)、習字、絵画、手芸、籐芸、陶芸、俳句、スポーツ、散歩、夏は盆踊りなど、多彩となる(図2)。

治療・リハビリとしては作業療法、R.O.法、薬物療法などがなされる。

これら看護介護計画は、医師、看護婦、介護士の協力で、次に述べるケアプランを作成し、これに従って行くと見落としがなく⁴⁾、個別のニーズに合った細目にわたる対応が可能となる。

4. 痴呆の正しい理解と診断のためのアセスメント

治療や介護により部分的に改善可能な仮性痴呆状態が知られている。これが単独で生じるこ

* Kouhei OHTA, M.D.: President, Director, Seijiu Yamanote Health Service Facility for the Elderly, Sapporo Ohta Hospital, Sapporo.

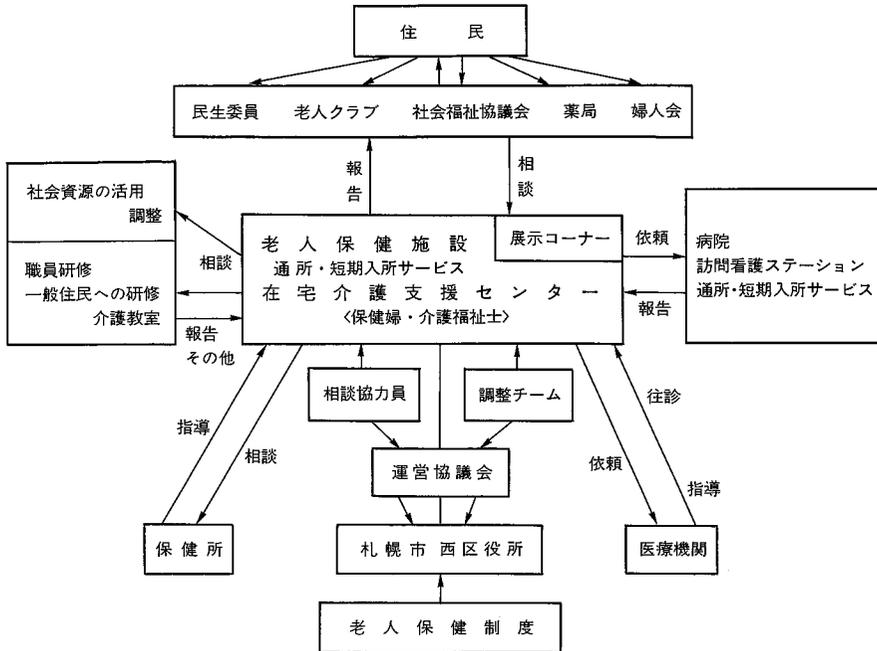


図1 老人保健施設と在宅介護支援センターの機構

表1 老健内で行われる痴呆者サービス

コミュニケーション支援がまず第一に大切です	
生活支援(衣,食,住,水分補給)	介護
レク,作業療法	
R.O.法	看護
リハビリテーション	
薬物療法	医療
診察・検査	
家族カウンセリング	ケアプラン
誕生会,週間・月間行事,家族会 痴呆老人の家族会	

ともあれば、アルツハイマー病や脳血管痴呆に重なり症状増悪していることもある。仮性痴呆は治療で著しく改善可能であり、その原因として、脱水、栄養不良、うつ状態、軽い意識障害、問題行動などで痴呆と誤診されやすい。

ゆえに身体、脳、心理、家庭社会要因、看護介護の現状などからの多角的診断を必要とする。そのためには正しいアセスメントを要する(表2)⁴⁾。

5. 痴呆の症状の人間の理解の大切さ

①前駆症状：本人から SOS 信号が出ている。

週間予定表

	午前				午後	
月曜日	体操	ゲートボール	風船バレー	身体的リハビリ	書道	手芸
火曜日	体操	散歩	卓球	身体的リハビリ	陶芸	手芸
水曜日	体操	風船バレー	身体的リハビリ	J-ラス	カラオケ	ダンス
木曜日	体操	詩吟	身体的リハビリ	囲碁	将棋	音楽 書道 絵画
金曜日	体操	ゲートボール	風船バレー	身体的リハビリ	籐芸	ゴルフ

図2 週間予定表

抑うつ、イライラ、身体的多訴、閉じこもり、不眠、怒りやすい、頑固、ひねくれ、など。

表4 痴呆者と非痴呆者のサービスの差

		痴呆者	非痴呆者
手芸	ハサミ	×	○
	のり 工程	×	○
ちぎり絵	切るのつぎ貼る	—	+
絵画	クレヨン	×	○
	色鉛筆	○	○
	自由画	×	○
習字		(空いも) 誤字多し	(自由 発達)
運動	輪投げ	+	—
	体操 風船	単純なもの もり上がる	複雑 プライドが邪魔
音楽		夕やけこやけ 赤とんぼ	演歌 歌謡曲
	楽器	リズム・単純	
R.O.法		話がふくらまない 質問してあげる	自然に話がふくらむ

痴呆が進むに従い、意欲、能力の低下があり、介護指導に手数を要する。

表5 高齢者をめぐる諸相

- I. 身体：病気(高血圧, 糖尿一内科や専門医による
病痛風, 失禁, 麻痺, 治療, 看護, 介護,
衰弱)など 日常生活の自立, 車
椅子の使用
- II. 家庭：不和, 離散, 孤独 一 家族会, 家族カウン
セリング, ショート
ステイ, デイケア
- III. 社会面：失業, ひま, 無役割一 デイケア, レク, ス
ポーツ, 遠足, ボラ
ンティア活動, 地域
活動, 文芸活動, コ
ーラス, 詩吟等
- IV. 教育教養：向上心の低下, 学習一 教養講座, 趣味講座,
の機会の喪失 デイケア, 見学旅行
- V. 精神人格：抑うつ, 老年人格変一 精神医学的治療, カ
ウンセリング, ケー
スワーク
- VI. 意欲：無目的, 抑うつ, 自閉一 目的, 役割の創造, 援助
I~VIを健全に保ち向上する自立支援を要します。

表6 ケアプラン作成の必要性

- ・全身の系統的なアセスメントが必要
- ・経験と勘から客観化された基準へ
- ・原因視点で将来を予測した予防的対応
- ・ケアとケアのニーズを統合
- ・経験からの確なケア方法をつくる
- ・全員が共通した問題意識を持つ
- ・検討過程でチームの質の向上を

表7 18項目の問題領域のグループ化

- 精神面**
 - 領域1 せん妄の兆候
 - 領域2 痴呆状態・認知障害の検討
 - 領域8 気分と落ち込みの検討
 - 領域9 問題行動の兆候
 - 領域17 向精神薬の使用上の注意
- 栄養面**
 - 領域12 栄養状態の検討
 - 領域13 経管栄養の検討
 - 領域14 脱水状態・水分補給の検討
 - 領域15 口腔内ケアの検討
- 身体面**
 - 領域6 尿失禁および留置カテーテルの検討
 - 領域11 転倒の危険性
 - 領域16 じょく創の兆候
 - 領域18 身体抑制の検討
- 社会的疎通面**
 - 領域3 視覚機能(障害)の検討
 - 領域4 コミュニケーション障害の検討
 - 領域5 日常生活動作(ADL)
とりハビリテーションの可能性
- 積極的目標面**
 - 領域7 望ましい人間関係(心理社会的充足)の検討
 - 領域10 アクティビティ(日常生活の活性化)の必要性

身を系統的に、かつ細目をも把握し、看護介護の向上を期することができる。紙面の都合上、②車椅子から歩行への群の用紙のみ示した(図5)。

老人保健施設における痴呆者への対応と成果

氏名		生年月日 M. T. S 年 月 日 歳	新入院日 年 月 日	具体的ケア	担当職員			
生活習慣		昔の職業	家族状況					
ケアプラン参加者			改善傾向 変化なし 悪化傾向					
B 5	集中力の低下、落ち着きがない 判断力の日差変動	1 せん妄	日時、場所の取り違え、栄養障害はないか うつの原因は(身、家族) 引きこもり、拒絶、新しい環境の変化 薬歴、種類、量、新薬の副作用チェック、 薬の内容と量、薬効はあったか 聴力、 視力の低下、専門医診断の再確認					
B 2	記憶力低下(5分前のこと、3物名)	2 痴呆	隔離や身体抑制による不安、孤独感? 働きかけで、認知能力回復したか できることはさせているか(残存能力を生かす介護を)					
B 3	今の季節、室の場所、職員の顔が分かるか 長期記憶低下(改善・悪化) 日常生活自立度 場所		職員は忍耐力で非言語的のコミュニケしているか 自発的に意志を表現したか しているか 小グループ活動させているか					
B 4	日常生活の自立度(± ー ー 2)	8 うつ	場所、時間、内容と程度増減? 周囲の人は何している、ケアへの抵抗は? 原因は? 入院前からか、不満は薬の変更あったか、職員の経験は? 職員の対応は正しかったか? 危険か					
D 1	悲しむ、不安、涙ぐむ、歩きまわる、死にたい、自殺行為、拒食 病気のことばかり考える		9 問題行動			初期投薬と問題発生時期差チェック 臥位と起立1~5分後の血圧の差が ①最高血圧20mmHg低下 ②起立時血圧100mmHg以下 無動 パーキンソン症では抗精神薬を中止して アキシジア、遅発ジスキネジア 意識低下?(低コリン作用:レスリン) 常減薬、中止を、再発したら永続的に		
D 3	問題行動(徘徊、暴言、暴行) 非社会的、性的、歩き回る、拒食、拒否、抵抗、					12 栄養状態	本人、家族に積極的栄養補給の要望を確認したか 呼吸困難、易疲労、粘膜赤味減少=貧血 便秘、腸閉塞、薬物副作用=食欲低下 ひねくれ、拒食で関心を引くか? 楽しい雰囲気や食堂で食事を 要望を聞いているか、食事時間は良いか 障害に合った食器、スプーンか	
D 4	(服薬、食事、ADL介助)しない	13 経管栄養					呼吸器感染防止、胃液pH増、細菌増は肺炎へ、不注意な挿入は肺へ入る、確認を胸水、気胸等X-Pを忘れるな 胃感染症としては、腹痛、膨満、嘔瀉、吐気 血中脂肪と蛋白量	
D 5	問題行動の原因調べと対応した、この7日間行動は(改善、悪化)						14 脱水状態補給	口内粘膜乾、尿量減り濃い、意志決定の能力低下、水飲みたいと言うか、せん妄、昏睡? 自分で水飲めるか。 ストロー? カップで飲めるか 職員は十分の水分を与えているか リチウム、アレピアチン、ヒダントールなど 利尿作用の薬をのんでるか?
D 7	ケア抵抗の原因は?							15 口腔内ケア
H5.6	向精神薬睡眠量と日数、有効か 問題行動改善し、減薬止薬を要す 歩行困難、ADL低下、コミュニケの低下、低血圧、めまい、失神、転倒 事故、不安定歩行、バランス不良、パーキンソン、ジスキネジア、せん妄、引きこもり、幻覚妄想、失禁等の悪化 便秘、嚥下困難、うつ状態							
F 1	身長と体重、食物の文句 治療食かめるか、飲めるか、口内が痛いか、							
F 2	栄養障害? 1カ月体重増加2kg 5%体重減少、味覚変化、残食が多 空腹の訴え、25%以上残す、							
F 5	脱水状態、非経口食、経静脈栄養、							
F 6	入歯の不調、歯肉の痛み、歯磨き							
F 7	あらゆる方法を検討した上で 経管栄養を カロリー摂取と体重測定は 1~2週間に1回							
D1d	拒食、拒薬、ひきこもり、残食、							
B 6	認知状態、能力、めまい							
C 7	1~3カ月の変化							
E 1	ADLの変化 良・悪							
F 6	疾病、下痢、嘔吐、発熱、体重減少 経管、非経口栄養、利尿剤の使用							
F 7a	残渣が就床前に口腔内にある							
F 7f	歯または入歯を毎日磨く							
F 1c	虫歯、その他口内の痛みがあるか 乾いていないか							

医療法人耕仁会 札幌太田病院

図4 系統的なアセスメント、高齢者ケアプラン策定の簡略化試案

		具体的ケア	担当職員	
C 8	尿のコントロール(## + 0 -) 排便、便の排泄 十分検査したか	<p>尿失禁と留置カテーテル</p> <p>せん妄治療を すべての薬物再確認を新しいカテーテルにて無菌的にとる便秘の検査、指のうで残便を摘便をうつ、せん妄が失禁の原因ではないか時間を決めた介助を、トイレに近い所に、トイレ誘導を多く、大きい目印、寝たきりにさせない⇒車椅子、衣類を単純に一日尿量1~2日続け エストロゲン 専門医の不安はないか(乳癌子宮癌禁忌)</p>		
C 9	定時排尿計画、オムツ、洗腸、器具			
C 10	カテーテル(コンドーム・留置・間歇的) トイレに行けるか、意欲があるか			
C 11	オムツ、洗腸、ケア計画改善、否か 膀胱癌? ⇒ 早朝尿2~3日検鏡 前立腺癌 ⇒ 直腸診 専門医へ 膀胱容量の測定、感染症、薬剤は			
E 3	転倒ある30日、180日以内 ベット上で起座、寝返り			<p>5.11 ADLリハビリ可能性</p> <p>動作を分割して少しずつ行動範囲拡大 部分介助で生活自立へ リハビリに意図的か 学習能力、意欲は ベット上→周辺→食堂→外出 いつ転倒、いつ初与薬 薬物のチェック 補助具の使い方は良かったか 身体抑制が転倒の誘因でないか 照明や家具の配置に問題はないか 環境になれているか 転倒した時間、場所、状況 床がすべりやすいか 何をしていたか 血圧、起立性低血圧は 臥位と起立時</p>
C 12	依存度(- ± # #)最大支援(- ± + #) ベットから椅子、車椅子、立位 自室から廊下へどのように出るか、 食事、着衣、トイレ、個人衛生、歩行、 入浴、体のコントロール、運動 補助具、向精神薬を服用しているか、 麻痺、ふらつき 5m歩いた時、 円を一周する時、椅子から立ち 上がる時、トイレを使う時 身のコントロール:寝たきり、 バランス、上下肢 拘縮 麻痺			
C 2	褥創できそうな患者に正しい対応を			
C 3	寝たきり、片、四肢麻痺、尿便失禁			
C 3	ベット上の移動に援助を要す			<p>16 褥創の兆候</p> <p>栄養障害の改善を 浮腫の治療を 向精神薬は減量を ケアプランが正しく行われているか 体位変換や車椅子への移動が正しく 頻回でされているか 他因子に気がとられ 褥創の発生の危険を忘れてないか</p>
E 3	大腿骨骨折、痛み不快に鈍感			
E 9	身体抑制の常用 除圧マット			
H 9	ベット柵、体幹抑制、四肢固定 座位固定 薬物の副作用 問題行動、どんな、時、場所、状況 せん妄、孤立、悲しみ、 抑制に反対する職員は 雰囲気 の低下 抑制により看護ケア レベルの低下			
B 13	視野、視障害 (- ± + #) メガネ レンズ (- ± + #) 聴力障害 (- ± + #) 補聴器 要・不要 表現方法 対話、筆談、身振り、手話 他者理解力の障害(- ± + #) 自己表現の障害 日常の着替え、入浴、食事への判断 (# + 0 -)	<p>18 身体抑制をさげたい</p> <p>抑制理由をカルテ、ケア担当者 聞き調べる。状況、誰の指示、理由、タイプ、時間、問題行動の原因を調べたか 本当に必要な抑制か、治療に協力を求める努力をしているか 心身にもっと軽い負担、生命維持上の必要か、カテーテル(食事・尿)をはずさないためか 抑制に替わるもっと良策を検討したか試したか、最後にいつしたか、危険防止のロスと自立に自由なプラスとどちらが大きい</p>		
	リハビリ等日常生活を活性化させる すべてをアクティビティと呼ぶ。参加により機能レベルと生活の質、心の向上が期待できる人を対象、日常のレク、自発的勉強会、趣味の会、誕生会 入院者の能力を正しく把握することが大切 1) より多くの種目 2) より合う種目 3) 積極的参加促進 4) 参加しすぎで減らす必要ある者			
		<p>3.4 視覚聴機能</p> <p>緑内障、白内障、高血圧性 糖尿病性網膜症 ⇒ 専門医へ 薬物のチェック メガネが合っているか、無くしてないか レンズはきれいか 視覚検査(機能上) TV、本、照明、掲示の字の大きさ 交友関係の支援しているか コミュニケーションの機会をもっと増やそう 耳鼻科受診を 言語療法士 ケアプランに従ってやっているか</p>		
		<p>望ましい生活活性化の必要性</p> <p>入所に際し、施設の機能、期間など十分に説明したか(読書、歓談、編み物から) 今の治療は有効か、人間関係、環境に変化あったか、昔の職能力は、日課は本人に合っているか 心理側面の援助しているか グループ内の人間関係は レクに自主的に出て楽しんでいるか 新しいプログラムを望んでいるか 実際の活動レベルが本人の能力より低過ぎていないか 奉仕しているか グループ内の人間関係は 職員が手をかけ過ぎ、過保護か 逆に拒否か 本人の希望レクは職員が呼びかけか 小グループ活動をさせているか</p>		

医療法人耕仁会 札幌太田病院

図4のつづき

8. 職員の心と技術の向上をめざして

人生経験の豊かな高齢者は、介護などの不満があっても不平をいわず、むしろ若い職員の成長を見守る場合もある。若い職員が独善的にならないためにも、介護受容の心の養成（当施設では入職時に内観体験）が必要である。感謝と奉仕の心で介護しないと心ないものとなり、介護者自身の人格の成長を妨げてしまう。R.O. 法など職員への教育は日常的に必要なものである。

また、介護機器や制度も日進月歩であり、常に研究的、学問的にとらえ、その成果を職場内や地域の研究会で公表していくことも必要であり、新しい気付きの原点になる。

9. これからの展望—むすびに代えて

正しい診断、正しい介護、看護で十分に関心と愛情をかけると、痴呆の進行を止め、改善すら認められる。狭い医学的、薬物治療的対応を越え広い人間のかかわりの有効性が高い。医学、医術、医道、看護、介護などの人間学的、社会

学的に総合されたケアプランへの習熟が大切であろう。最終的には個人とチームワークのヒューマンスキルと地域活動である。意欲と能力ある高齢者には、これに応じた就労をも考慮に入れ⁵⁾、人道的かつ効率的システムの研究を継続する必要がある。

文 献

- 1) 老人保健施設・職員ハンドブック 全国老人保健施設協会編：東京，厚生科学研究所，1994
- 2) 佐渡雅代，中川まさ子：在宅介護支援センター1年間を振り返って。札幌太田病院50周年論文集：50-53，1993
- 3) 太田耕平：十段階心理療法。札幌，三誠社，1992
- 4) 厚生省・老人保健課・老人福祉計画課監修：高齢者ケアプラン策定指針。厚生科学研究所，東京，1994
- 5) 藤谷夏恵，ほか：高度痴呆者への作業療法の可能性について。(医)耕仁会職員学術発表論文集：p 104-108，1994

脳の老化と神経細胞死

Brain Aging and Neuronal Death

北海道大学薬学部薬効学講座/教授

野村 靖 幸*

1. はじめに

高齢化社会の到来に伴う老人性痴呆症患者の増加が危惧されている。その予防、治療法の確立が切望されるが、そのためには、アルツハイマー病や脳血管性痴呆症の発症機序の解明、さらにこれらと密接に関わる脳老化の機序や神経細胞死の機序の解明が必要である¹⁾。われわれは、老化症状が早期に自然発症し、また、学習と記憶の障害が観察される老化促進モデルマウス (senescence accelerated mouse : SAM) の P8 系とその対照系統である R1 系 (京大胸部疾患研の竹田俊男教授らが開発)²⁾ を使用して、脳とくに海馬の神経化学的マーカーの加齢変化、異常の有無を検討することにより、学習・記憶障害の機序を探るとともに、痴呆症の病態モデル動物としての可能性を検討した。さらに、痴呆症の発症に脳の神経細胞死が関与することより、脳組織において産生され、神経細胞死を惹起する一酸化窒素 (NO) の致死作用機序を検討し、新知見を得たのでここに紹介する。

2. SAM 脳の神経化学的加齢変化

SAM P8 系は、生後 2 ヶ月齢より学習・記憶障害をきたす²⁾。われわれは、P8 系脳の各種神経化学的マーカーについて加齢変化を検討した結果、① 2～8 ヶ月齢の P8 系の大脳皮質、海

馬でのグルタミン酸 (Glu) およびグルタミン (Gln) 含量の増加、② 9 ヶ月齢の Glu 放出の増加、③ 12 ヶ月齢での NMDA 受容体、M₁ ムスカリン受容体、5-HT_{1A} 受容体、GABA_A 受容体/ベンゾジアゼピン (BDZ) 受容体の数の減少、④ 12 ヶ月齢の海馬での [³H] PDBu 結合 (プロテインキナーゼ C への結合) の減少などを見出した³⁾⁻⁶⁾。したがって、図 1 に示すように SAM P8 系の海馬では、何らかの原因により Glu 動態の異常 (糖の取り込み、代謝活性の亢進など) をきたし、Glu の興奮性神経毒性による神経細胞死が惹起され、その結果、各種受容体数の減少、神経伝達物質の放出の低下に伴うシナプス伝達、応答活性の低下が生じ、これが原因となって P8 系の記憶障害が生じると考えられる。なお、5-HT_{1A} および GABA / BDZ 受容体数の減少は P8 系の加齢に伴う低不安を説明すると考えている。われわれはまた、2～12 ヶ月齢の P8 系の大脳皮質や海馬におけるグリオーシス (グリア細胞の増殖) を観察している。P8 系脳では神経細胞の脱落に伴いグリオーシスが生じていると推定している。さらに 3, 8 および 12 ヶ月齢 P8 系脳ではアミロイド前駆体蛋白質 (APP) mRNA 発現の増加と APP の C 末端ペプチドの代謝異常が生じることもわかった。SAM P8 系はアルツハイマー病型か脳血管性痴呆型かの断

* Yasuyuki NOMURA, Ph.D.: Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo.

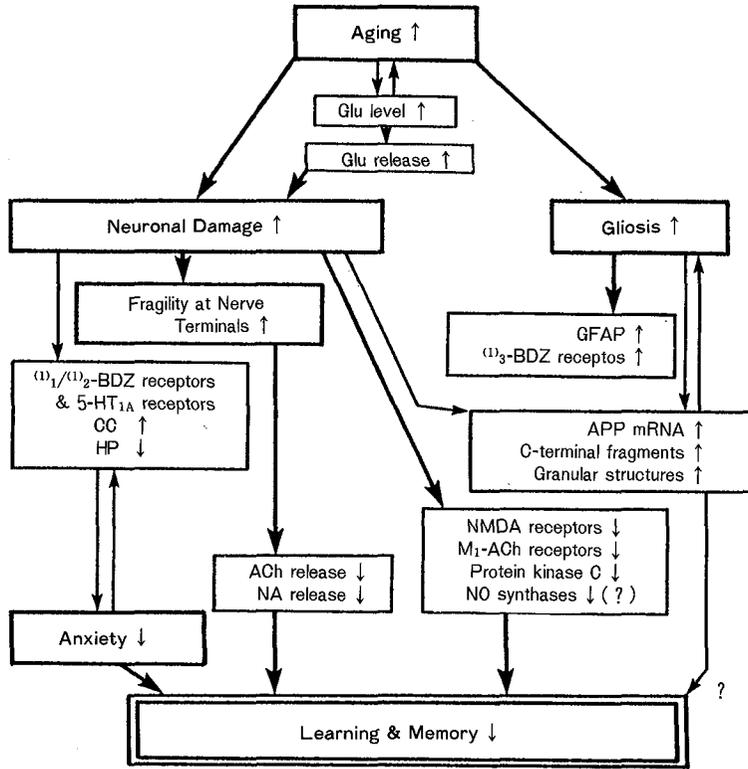


図1 SAM P8の学習・記憶障害の脳内機構

BDZ : ベンゾジアゼピン, CC : 大脳皮質, HP : 海馬, Glu : グルタミン酸, GFAP : グリア由来線維性酸性蛋白質, APP : アミロイド前駆蛋白質, NMDA : N-メチル-D-アスパラジン酸, NO : 一酸化窒素, ACh : アセチルコリン, NA : ノルアドレナリン.

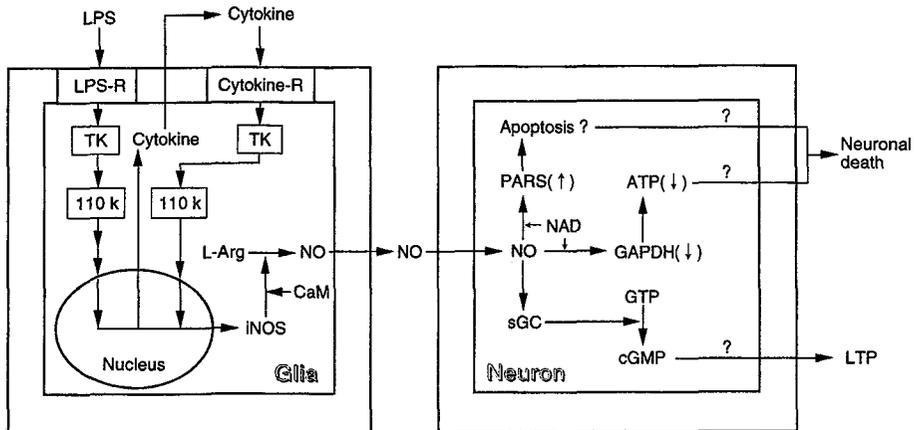


図2 グリア細胞でのLPSによるiNOS誘導とNOの惹起するニューロン死の機序

定は難しいが、自然発症の痴呆症のモデル動物として、痴呆症の発症機序の解析、予防治療薬

の薬効評価に有用であると考えられる。

3. 脳とくにグリア細胞における NO の産生とその神経細胞死惹起機序

脳における NO は、神経活性物質として記憶への関与とともに、神経細胞死にも関与することが推測され研究が活発に展開されている。脳における NO の産生酵素 (NO 合成酵素: NOS) としては、Ca²⁺ とカルモジュリン (CaM) により活性が制御される cNOS (構成型 NOS, ニューロンに存在) と、Ca²⁺/CaM 非依存性の iNOS (誘導型 NOS, グリアに存在) が知られている。われわれは、ラット脳グリア細胞において、LPS (内毒素) やサイトカイン刺激がどのように iNOS を誘導するかを検討したところ、**図 2** に示すようにチロシンキナーゼ活性化とその基質蛋白質のリン酸化を介することが明らかとなった¹⁷⁾¹⁰⁾。この iNOS により産生された NO は拡散性、反応性に富むことより周辺の神経細胞に何らかの影響を及ぼすと考えられる。われわれは、神経細胞のモデルとして PC 12 細胞や NG 108-15 細胞を用いて NO 供給薬物 (ニトロプルシドなど) を作用させたところ、NO は乳酸脱水素酵素 (LDH) の漏出 (細胞死の指標) と DNA の断片化 (アポトーシスの指標) を引き起こすことを見出した。さらに NO は、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素 (GAPDH, ATP 産生酵素) やポリ ADP リボシル合成酵素 (PARS) と NAD との反応性を強く促進し、それぞれの酵素活性を阻害ならびに活性化することがわかった¹⁷⁾⁻¹⁰⁾。NO のこれら酵素への作用が真に神経細胞死に関与するか否か現在さらに詳細を検討している (なお、NO のグアニル酸シクラーゼ活性化と産生した cGMP が神経細胞死には関わらないことを示している)。

4. おわりに

脳の老化や記憶障害の分子機序を解明するため、老化促進モデルマウスの脳の神経化学的加齢変化や培養神経細胞に対する NO の致死作用機序を検討したわれわれの結果を示した。ヒトの脳の老化や痴呆症の際生じている機序と同様

か否か不明であるが、これらにアプローチする際、有用な情報を与えるものと期待している。

文 献

- 1) 野村靖幸: 脳の老化—神経細胞死と記憶障害、脳機能の解明 (赤池紀扶, 小暮久也編), 創風社, 東京, 1994, pp 50 - 57
- 2) Takeda T, Hosokawa M, Higuchi K: Senescence-accelerated mouse (SAM): a novel murine model of accelerated senescence. *J Am Ger Sci* 39: 911 - 919, 1991
- 3) Nomura Y, Kitamura Y, Zhao X-H: Aging in the glutamatergic system with special reference to the NMDA receptor/ion channel complex in the brains of senescence accelerated mice. In *NMDA Receptor Related Agents: Biochemistry, Pharmacology and Behavior* (edited by Kameyama T, Nabeshima T), NPP Books, Ann-Arbor, 1991, pp 287 - 298
- 4) 野村靖幸: 老化促進モデルマウスの痴呆と作用薬. 学術月報 45: 1237, 1992
- 5) 野村靖幸: 抗痴呆薬開発のための実験手技(1)—老化促進モデルマウスの神経化学的特長と実験法. *日本神経精神薬理学雑誌* 14: 139 - 146, 1994
- 6) Nomura Y, Kitamura Y, Zhao X-H, et al: Neurochemical studies on aging in SAM brain. In *The SAM Model of Senescence* (edited by Takeda T), Excerpta Medica, Amsterdam 1994, pp 83 - 88
- 7) Nomura Y, Kitamura Y: Inducible nitric oxide synthase in glial cells. *Neurosci Res* 18: 103 - 107, 1993
- 8) Kitamura Y, Nomura Y: Inducible type of nitric oxide synthase (i-NOS) in rat glial cells. In *Nitric Oxide Taniguchi Symposia on Brain Sciences (NO. 17)* (edited by Takaga H, Toda N, Hawkins RD), Japan Scientific Soc. Press & CRC Press, Tokyo & Ann-Arbor, 1994, pp 41 - 51
- 9) 野村靖幸: 神経毒によるニューロン死の機構—アポトーシス関与の可能性—. *実験医学増刊* 11: 74 - 79, 1993
- 10) 野村靖幸: 脳における NO 合成酵素と NO. *現代医療* 27: 847 - 850, 1994

アルツハイマー病の 脳画像診断の進歩について

Current State of Brain Imaging in Dementia



Y. Lucas Yamamoto, M.D., Ph.D.

Professor, Department of Neurology and
Neurosurgery, McGill University, Canada.

この二十世紀末の高齢化社会の発展とともに dementia 患者が急速に増加し、大きな社会難題となっている。1977年の Dr. C Walls の dementia の classification と relative frequency では senile dementia の約 50 % であるが¹⁾、高齢化社会とともに Alzheimer disease (AD) の頻度は、66 歳以上では 7 %、また、86 歳以上では 25 ~ 45 % となり、AD の患者が急速に増えつつあり²⁾、北米では約 400 万以上の人が AD で悩んでおり、成人では 4 番目の死亡率となっている。AD の患者は 3 ~ 20 年の寿命があるために年間約 1 億ドルの社会費がかかっている³⁾。

この AD の etiology としては sporadic と familial / inherited AD (FAD) の例があるが、約 50 % は遺伝的なものである。Chromosome 14, 19, 21 and / が FAD の gene に関係している³⁾。

AD の病理所見の特徴として、senile plaque と neurofibrillary tangles で、主に association neocortex, hippocampus formation, amygdaloid complex, entorhinal cortex and nucleus basalis of Meynert にみられ、primary neocortices, basal ganglia, thalamus, cerebellum では比較的少ないのが特徴である⁴⁾⁵⁾。

Functional brain image では SPECT と PET があるが、positron signal の特徴および radioisotope として natural biological atom を使用できることより、量的かつ自然の atom を利用して測定できるのが優越法である。最近の 3D imaging でも anatomical の information を MRI で、functional の information を PET でみる方法論がもっとも優れた方法となっている。この noninvasive の PET により、現在は、① regional cerebral glucose metabolic rates, ② regional cerebral blood flow, ③ regional oxygen metabolic rates, ④ regional synaptic binding function, を定量的、3D でみることができるようになっている。

1. Positron Emission Tomography for the Study of Brain Metabolism

Glucose が脳の oxidative metabolism の主成物であるので脳の functional activity を測定するのに oxygen-metabolism とともにもっとも有利な方法である。1 個の glucose の完全な oxydation に 6 個の oxygen が必要とされるが、脳内の oxygen 貯蔵に幅があるためにそれほど敏感に oxygen metabolism 値として影響されない。しかし、glucose 貯蔵が限られている

表1 Changes of Regional Glucose Metabolic Rates in AD

Reference	Dementia Severity	Number		Cortical Regions (% diff. vs Control)				
		Control	AD	Frontal	Sens.-Mot.	Parietal	Temporal	Occipital
Frackowiak	Mild	14	7	-15	—	-25	-23	-11
Foster	Mild	8	7	-19	—	-39	-27	-31
Haxby	Mild	31	10	-17	-15	-27	-30	-22
Kumar	Mild	30	17	-17	-13	-25	-20	-13
Frackowiak	Severe	14	6	-49	—	-40	-26	-24
Foster	Severe	8	8	-26	—	-42	-33	-36
Haxby	Severe	31	8	-35	-26	-45	-34	-16
Kumar	Severe	30	11	-40	-31	-54	-46	-24

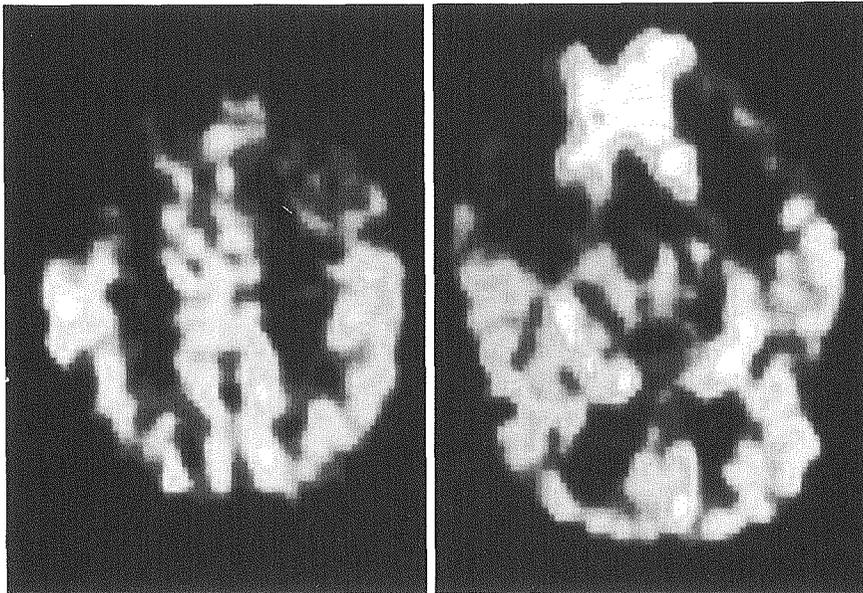


図1

だけに neuron の functional activity と glucose metabolism が parallel に表現されてくる。この glucose metabolism に ^{18}F -2-deoxy-D-Glucose (FDG) が利用される。 ^{18}F は 110 分の半限期中で、静注後脳への蓄積過程を測るとともに血液中の FDG の量を測って input function 値を得て Sokoloff の方法により量的に regional glucose metabolic rate が計算される⁶⁾。

(方式 1)

$$R_i = \frac{c_i^*(T) - k_1^* e^{-(k_2^* + k_3^*)T} \int_0^T c_p^* e^{(k_2^* + k_3^*)t} dt}{\left[\frac{\lambda V_m^* K_m}{\Phi V_m K_m^*} \right] \left[\int_0^T (c_p^*/c_p) dt - e^{-(k_2^* + k_3^*)T} \int_0^T (c_p^*/c_p) e^{(k_2^* + k_3^*)t} dt \right]}$$

この PET による glucose metabolic rate が、現在の AD の診断法として non-invasive に早期発見に信頼できる法として認められている。軽度の AD では表 1 にみるように 25 ~ 27 % の減少が parietal にみえ、20 ~ 30 % の減少が temporal に control と比較して出ており⁷⁾ (図 1)、重症患者では 55 ~ 54 % の減少が parietal にみえ、34 ~ 46 % の減少が temporal に

表2 Ratio of Regional Glucose Metabolic Rate in Associate Cortex(AC) vs Primary Cortex(PC) From Haxby et al., 1986

Metabolic Ratio	Control	Mild	Moderate	Severe
Location	(30)	(AD)	(AD)	(AD)
Parietal AC / PC	0.93±0.05	0.83±0.09*	0.85±0.09*	0.72±0.08*
Frontal AC / PC	0.97±0.07	0.94±0.06	0.92±0.11	0.87±0.18*
Temporal AC / PC	0.85±0.08	0.76±0.08*	0.77±0.11*	0.66±0.09*

Mean ± SD ; **p* < 0.05 by Bonferroni *t*-test

表3 Muscarinic Receptors

Subtype	M ₁ Recept.	M ₂ Recept.	M ₃ Recept.	M ₄ Recept.
Agonist	Carbachol	—		
Antagonist	Pirenzepine (High Affinity)	AFDX-110 Methoctramine	4-DAMP HHSiD	Methoctramine Himbacine
Distribution	Basal ganglia, cerebral cortex, hippocampus	Projection terminals 10 % in cortex and hippocampus		33 % in cortex 16 % in hippocampus
Biochemical Action	Stimulate phosphoinositol metabolism	Link to K ⁺ channel	Mediate phosphoinositol metabolism	Inhibition of adenylate cyclate

Link to G protein. Some are linked to ion channels and others are coupled to phosphoinositol metabolism. Activation of M_s receptors in cerebral cortex enhances sensory processing.

みえ、量的に軽度と重症患者で明らかな差が量的に出ている⁷⁾。Haxbyら⁷⁾の association cortex と primary cortex の比で軽度と中等度の症例で、control 群との比較では parietal と temporal 部に有意な差が明らかに出ている (表2)。

2. Regional Synaptic Binding Function

AD で早期に cholinergic neurotransmission の presynaptic level で異常な欠点がみられたことより、運動機能が Parkinson disease で dopamine の治療により改善されるように AD で cholinergic function の増強により回復可能と考えたが、臨床的回復はそのような簡単なものではない、もっと多数の neurotransmitter の障害による複雑な現象であることが明らかになった。その基礎的研究は AD 患者の終末の autopsy material による研究が主である。

a. Cholinergic Receptors

御承知のように The Nucleus Basalis of Meynert, Diagonal Band of Broca と Medial Septum of Basal Forebrain より cortex, hippocampus および amygdala へ cholinergic の projection があり、basal forebrain cholinergic system が learning and memory の function で重要な役割をなしている⁸⁾。この cholinergic innervation が非常に欠乏していることが AD の一つの大きな特徴である。

Cholinergic receptor では、muscarinic receptors と nicotinic receptors が subtype としてある。

(1) Muscarinic Receptors

Muscarinic receptor でも 4 つの subtype が明らかになっている⁹⁾。すべてが G protein に関係し、直接 ion channel に関係したもの、phosphoinositol metabolism または adenylylate

cyclase の抑制に関係するものがある。M₁ receptor の agonist としては carbachol, また antagonist としては pirenzepine が知られている。M₂ receptor は cholinergic projection の terminal に主に存在し, muscarnic receptors の約 10 % を占めている。Antagonist としては AFDX-110 が知られており, potassium-channel に深い関係をもっている。M₃ receptor は antagonist として 4-DAMP および HHSiD に関係し, 約 10 % の muscarnic receptor がこれに属する。M₄ receptor は methoctramine と himbacine に強い affinity があるのが, M₃ と異なり adenylate cyclase の inhibition に関係し, 皮質の muscarnic receptor の 33 % を占め, hippocampus では 16 % を占めているといわれ, これらの皮質の muscarnic receptor の activation により sensory processing の enhance がみられる。ヒトでは muscarnic antagonist により memory の減少がみられる。

AD では, muscarnic receptor の変化はあまりみられないが, M₂ receptor の減少は選択的に減少している¹⁰⁾。しかし, postsynaptic の muscarnic receptor ではそれほどの変化はみられない。それゆえ synaps 自体の異常が予測されている。これらの点で subtype-specific の薬理的検討が必要である (表 3)。

(2) Nicotinic Receptors

脳では, 主に cholinergic axon の terminals に局在し acetylcholine の release を regulate している。Alpha and beta bungarotoxin が選択的 antagonist として知られている。ヒトでは muscarnic receptor の antagonist である scopolamin による cognitive function の低下を nicotin により回復させることができる。AD では, この nicotinic receptor の非常な減少 (50 ~ 60 %) が報告されている¹¹⁾。この nicotinic receptor を Carbon-11 を label することにより PET で検討した Nordberg らにより報告されており¹²⁾, AD 患者では frontal と temporal cortex に有意な低下がみられている。最近 Abbot Laboratory より ABT-418 が preclinical の AD 治療法として現在実験されている¹³⁾。また, 最近の basal forebrain の破壊後も nicotinic receptor は多くかつ post synaptic に局在するのではないかと報告されている点, 現在 nicotinic receptor の研究が注目を受けている。

b. Other Receptors

Excitatory amino acid receptors に関して, AD の皮質では NMDA receptor の 45 % が皮質 1 と 2 層にみられ, また 35 % の皮質 5 と 6 層に減少がみられるが, caudate また putamen や nucleus basalis of Meynert では NMDA の変化はみられないと報告されており, AMPA receptor では変化がみられなく, NMDA receptor の皮質での変化は特徴のある変化と Greenamyre らが報告している¹⁴⁾ (1985)。

AD の hippocampus では, NMDA receptors の 75 ~ 87 % に CA1 や subiculum の部分での減少がみられ, AMPA receptor でも 45 ~ 69 % の低下がみられているが, これらの変化は異常なる cell loss のためと考えられている。

(1) Serotonin Receptors

Serotonin receptors の AD での変化は 5-HT₁ receptor ではあまり特別な変化はみられないが, 5-HT₂ receptor は主に cholinergic terminals 近くに存在し, AD ではこれらの異常な減少 (40 ~ 60 %) が hippocampus, temporal cortex, cingular cortex などにみられる。

Adrenergic receptor は learning と memory に間接的に関係しているが, AD 患者では約 50 % の減少がみられると報告されている¹⁵⁾。

(2) Dopamin Receptors

Dopamin receptors で D₁ binding site では中等度の減少がみられると報告されている¹⁶⁾。

AD患者での GABA receptor 変化は GABA_Bでは異常に皮質や hippocampus で減少しているが、GABA_Aではそれほど変化は少ないと報告されている¹⁷⁾。

これらの neuroreceptors の変化としては AD 患者では種々の receptor の変化がみられるが、非常に複雑な異常状態で現在発達中である molecular biology や、もっと specific の薬学的検査法の開発により non-invasive な *in vivo* の brain imaging により早期の診断法が生まれる。たとえば、組織内の PKC の活性化が muscarinic cholinergic receptor の刺激により phospholipase C 活性を通じ、イノシトール脂質代謝の亢進を起こすことなどである。このイノシトール脂質代謝の変化は糖代謝より一層敏感に second messenger による細胞内の動向が測定できる方法論として、1,2 [¹¹C] diacylglycer (DAG) を利用した方が京都府立医大の Imahori 君により最近成功している¹⁸⁾。この DAG 法が AD の早期診断法として注目されるであろう。

References

- 1) Wells C : In *Dementia*, Philadelphia, Davis, 1977, p 250
- 2) Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al : Prevalance of Alzheimer's disease in community population of elder person. *JAMA* **262** : 2551 - 2556, 1989
- 3) Tanzi R : In *Alzheimer's Disease*, International Business Communications, 1994
- 4) Pearson RC, Esiri MM, Hiorns RW, Wilcock GK, Powell TP : Anatomical correlation of the distribution of the pathological damages in cortex in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **82** : 4531 - 4534, 1985
- 5) Palmert MR, Gold TE, Cohen ML, et al : Amyloid protein precursor messenger RNAs : differential expression in Alzheimer's disease. *Science* **241** : 1080 - 1084, 1988
- 6) Sokoloff L : The ¹⁴C-deoxyglucose method : Four year later. *Acta Neurol Scan* **60** [Suppl 70] : 640 - 649, 1979
- 7) Haxby JV, Grady CL, Duara R, Schlogeter N, et al : Neocortical metabolic abnormality precede non-memory cognitive defects in early Alzheimer's-type dementia. *Arch Neurol* **43** : 753 - 760, 1986
- 8) Greenamyre JT, Maragos WF : In *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, Raven Press Ltd. New York, Vol 5, 61 - 94, 1993
- 9) Wallbroeck M, Tastenoy M, Camus J, Christophe J : Binding of selective antagonists to four muscarinic receptors (M1 to M4) in rat forebrain. *Mol Pharmacol* **59** : 65 - 69, 1990
- 10) Rinne JO, Lönnberg P, Marjamaki P, Rinne UK : Brain muscarinic receptor subtype are differentially affected in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain Res* **483** : 402 - 406, 1989
- 11) Deneris ES, Connolly ES, Rogers SW, Duvoisin R : Pharmacological and functional diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol* **12** : 34 - 40, 1991
- 12) Nordberg A, Hartnig P, Lilja A, et al : Nicotine receptors in the brain of patients with Alzheimer's disease, studied with ¹¹C-nicotine and positron emission tomography. *Acta Radiol Suppl* **376** : 165 - 166, 1991
- 13) Arneric SP, Williams M : Nicotinic agonists in Alzheimer's disease. In *Recent Advances in the Treatment of Neurodegenerative Disorders and Cognitive Dysfunction* (edited by Racagni G, et al), *Int Acad Biomed Drug Res.*, Basel Karger, 1994, Vol 7, pp 58 - 72
- 14) Greenamyre JT, Penney JB, D'amato CJ, Young AB : Dementia of the Alzheimer's type : changes in hippocampal L - ³H-glutamate binding. *J Neurochem* **48** : 43 - 51, 1987
- 15) Jansen KLR, Faull RLM, Dragano WM, Synek BL : Alzheimer's disease : Changes in hippocampal N-methyl-D-aspartate, quisqualate, neurotensin, adenosine, benzodiazepine, serotonin and opioid receptors - autoradiographic study. *Neuroscience* **39** : 613 - 627, 1990
- 16) DeKeyser J, Ebinger G, Vauquelin G : D₁ -dopamine receptor abnormality in frontal cortex

- points to a functional alteration of cortical cell membranes in Alzheimer's disease. Arch Neurol **47** : 761 - 763, 1990
- 17) Hardy J, Cowburn R, Barton A, et al : A disorder of cortical GABAergic innervation in Alzheimer's disease. Neurosci Lett **73** : 192 - 196, 1987
 - 18) Imahori Y, Fujii R, Ueda S, Ohmori Y, Wakita K, Matsumoto K : Phosphoinositide turnover imaging linked to muscarinic cholinergic receptor in the central nervous system by positron emission tomography. J Nucl Med **34** : 1543 - 1551, 1993

第8回東北老年期痴呆研究会

The 8th 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. 上村 和夫 Kazuo UEMURA, M.D. 小川 彰 Akira OGAWA, M.D. 糸山 泰人 Yasuto ITOYAMA, M.D. 佐藤 光源 Mitsumoto SATO, M.D. 十束 支朗 Shiro TOTSUKA, M.D. 丹羽 真一 Shinichi NIWA, M.D.	松永 宗雄 Muneo MATSUNAGA, M.D. 菱川 泰夫 Yasuo HISHIKAWA, M.D. 東儀 英夫 Hideo TOHGI, M.D. 笹生 俊一 Shun-ichi SASO, M.D. 吉本 高志 Takashi YOSHIMOTO, M.D. 中井 昂 Osamu NAKAI, 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 佐々木英忠 (東北大学医学部老人科 教授)
- 演 題 1 座長 糸山泰人 (東北大学医学部神経内科 教授)
**老化促進モデルマウス (SAM) における
 学習記憶障害と脳病変— In Situ Nick
 Translation 法による検討—**57
 飛田宗重 (国立療養所米沢病院神経内科)
- 演 題 2 座長 山本悌司 (福島県立医科大学神経内科 教授)
加齢と体性感覚誘発電位60
 尾崎 勇 (弘前大学医学部第三内科)
- 演 題 3 座長 菱川泰夫 (秋田大学医学部精神科 教授)
痴呆疾患専門治療病棟の現状と今後の方向性63
 稲庭千弥子 (医療法人久幸会今村病院 理事長)
- 特別講演 1 座長 十束支朗 (山形大学医学部精神神経科 教授)
痴呆と事象関連電位68
 丹羽真一 (福島県立医科大学神経精神科 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)
高齢者の咀嚼状況と全身との関係73
 渡邊郁馬 (東京都老人医療センター歯科口腔外科 部長)
- 閉会の挨拶 沓沢尚之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)

第8回東北老年期痴呆研究会

主催 東北老年期痴呆研究会

日本ケミファ株式会社

後援 宮城県医師会

日 時 平成6年11月19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
Hidetada SASAKI, M.D.
Professor, Department of Geriatric Medicine
Tohoku University School of Medicine
- Lecture 1
Chairperson Yasuto ITOYAMA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Tohoku University School of Medicine
**Single-Strand Breaks Increase in Senescence
Accelerated Mouse(SAM) Detected by
In Situ Nick Translation Method.....57**
Muneshige TOBITA, M.D.
Department of Neurology, Yonezawa National Hospital
- Lecture 2
Chairperson Teiji YAMAMOTO, M.D.
Professor, Department of Neurology
Fukushima Medical College
**Aging and Somatosensory
Evoked Potentials(SEPs)60**
Isamu OZAKI, M.D.
Third Department of Internal Medicine
Hirosaki University School of Medicine
- Lecture 3
Chairperson Yasuo HISHIKAWA, M.D.
Professor, Department of Neuro-psychiatry
Akita University School of Medicine
**Present Status and Future of Care Unit Spe-
cialized in Dementia-Related Diseases63**
Chiyako INANIWA, M.D.
President, Medical Corporation
Kyuko Group Imamura Hospital
- Special Lecture 1
Chairperson Shiro TOTSUKA, M.D.
Professor, Department of Neuro-Psychiatry
Yamagata University School of Medicine
**Event-Related Potentials
in Patients with Dementia.....68**
Shin-ichi NIWA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Fukushima Medical College
- Special Lecture 2
Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA
**Relationship between Masticatory Ability
and General Health in the Elderly73**
Ikuma WATANABE, D.D.S., Ph.D.
Chief Director, Department of Gerostomatology
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
- Closing Remarks
Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA

The 8th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Tohoku
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : Miyagi Medical Association
Date : 14:45~18:26, November 19th, 1994
Place : Memorial Hall, Gonryokaikan

老化促進モデルマウス(SAM) における学習記憶障害と脳病変 — *In Situ* Nick Translation 法による検討 —

Single-Strand Breaks Increase in Senescence
Accelerated Mouse(SAM) Detected by
In Situ Nick Translation Method

国立療養所米沢病院神経内科

飛田 宗重*

1. はじめに

竹田¹⁾により開発された、老化促進モデルマウス (senescence accelerated mouse : SAM) には、促進老化を示す SAM-P (accelerate senescence-prone mouse) と、正常老化を示す SAM-R (accelerate senescence-resistant mouse) とがある。SAM-P 系は、老化特徴の早期出現と寿命の短縮を特徴とするが、このうち SAM-P / 8 は、加齢に伴い記憶学習障害を自然発症することが明らかにされている²⁾³⁾。

そこで本実験では学習や記憶に関して重要な部位の一つと考えられる海馬領域における DNA Single-Strand Breaks (SSB) の加齢による変化を *in situ* nick translation 法にて検討した。

2. 方 法

実験には 3・6・9・12 ヶ月齢の SAMP / 8 を用い、同月齢の ICR を対照とした。断頭後、脳を凍結、井関が既に報告した方法⁴⁾ に準じ、³H-dCTP で標識後 microautoradiography に供した。今回の実験では、exonuclease 活性を有しない Klenow Fragment を用いた。検出感度では Polymerase I に劣るがより定量的である特

徴をもつ。選択的脆弱性を有する海馬領域について検討した。

3. 結果および考察

SSB は黒色粒子 (= 銀粒子の集積) として認められるが、反応液から Klenow Fragment を除くと SSB は認められないことより、内在性 Polymerase 活性は無視できることが確認された。対照群 (ICR) では月齢間に明らかな差は認められなかった。SAM 群では、3・6 ヶ月齢では SSB の増加は明らかでなかったが、9・12 ヶ月齢において著明な増加が認められた (図 1, 表 1)。

SAM 群で認められた SSB の増加は、DNA 修復障害が存在し、しかも加齢により蓄積することを示している。8 ヶ月齢では海馬 CA 1 dendrite 近位部で後シナプスレベルの海馬錐体細胞の spine 数の減少が認められ⁵⁾、また、8 ~ 12 ヶ月齢で能動回避反応学習障害、T 迷路・水迷路学習障害が出現してくる⁶⁾ことから、9・12 ヶ月齢の SAM 群で認められた DNA 修復障害は SAM-P / 8 における記憶学習障害に関与している可能性がある。

* Muneshige TOBITA, M.D.: Department of Neurology, Yonezawa National Hospital, Yonezawa.

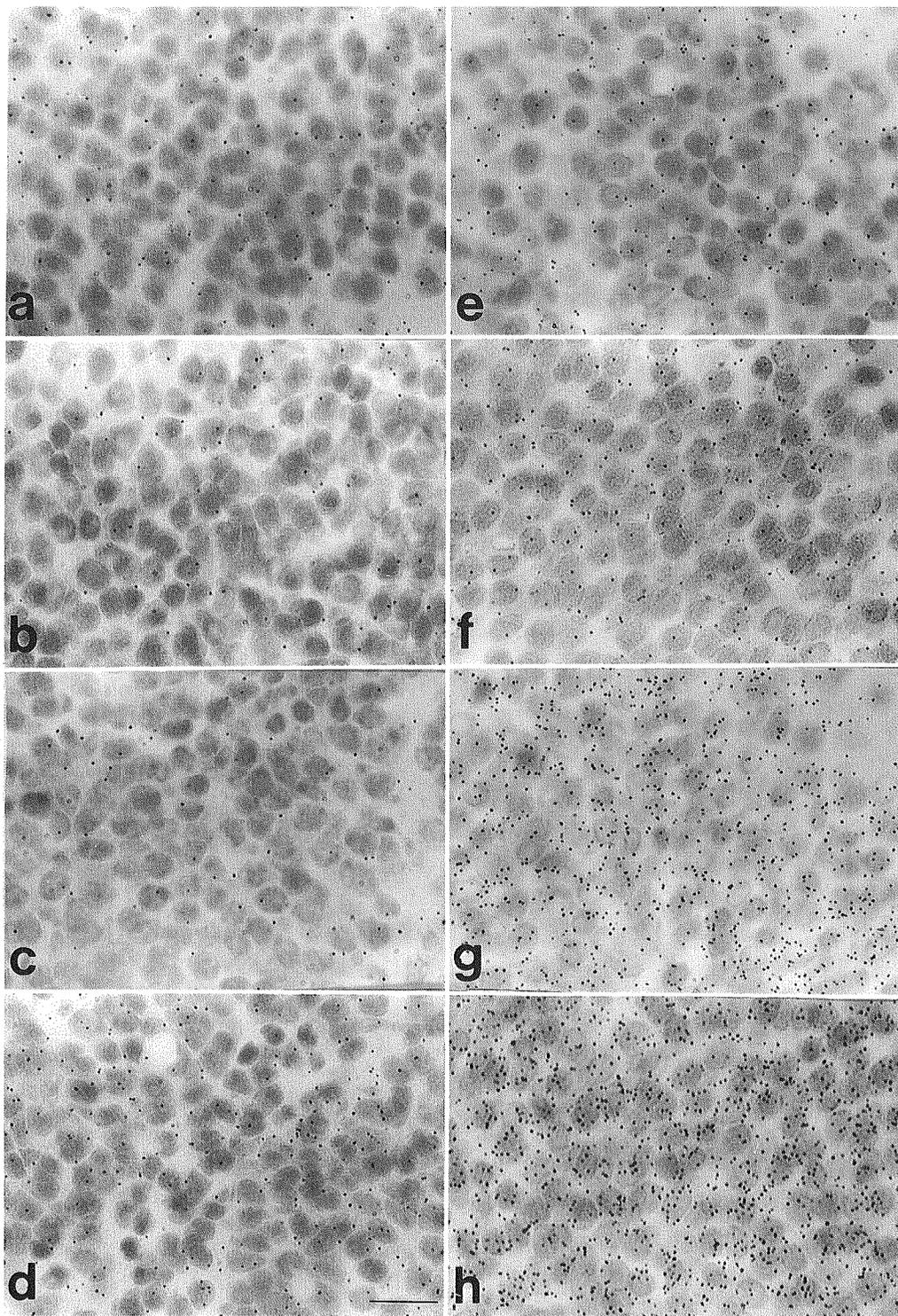


図1 Autoradiographic demonstration of single-strand breaks in dentate gyrus (bar = 20 μ m).
a : ICR 3M, b : ICR 6M, c : ICR 9M, d : ICR 12M, e : SAM 3M, f : SAM 6M, g : SAM 9M, h : SAM 12M.

表1 Single-strand breaks increase in brain regions

	SSB increase in SAM				SSB increase in ICR			
	3M	6M	9M	12M	3M	6M	9M	12M
Dentate	-	-	++	+++	-	-	-	-(-')
CA1	-	-	++	++	-	-	-	-(-')
CA3	-	-	+	++	-	-	-	-(-')
Cortex	-	-	+	++	-	-	-	-(-')

- : 0 ~ 5 grains / uncus, (-' : 3 ~ 5 grains / n), + : 5 ~ 10 grains / n, ++ : more than 10 grains / n, remarkable, +++ : more than 10 grains / n of a large number cells.

4. 結 論

(1) 老化促進モデルマウス (SAM-P / 8) 海馬領域における DNA Single-Strand Breaks (SSB) の加齢による変化を *in situ* nick translation 法にて検討した。

(2) 対照群 (ICR) では月齢間に明らかな差は認められなかった。SAM 群では, 3・6 ヶ月齢では SSB の増加は明らかでなかったが, 9・12 ヶ月齢においては著明な増加が認められた。

(3) SAM 群で認められた SSB の増加は, DNA 修復障害が存在し, しかも加齢により蓄積することを示している。SAM では老化に伴う記憶学習障害に DNA 修復障害が関与している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, et al : A new murine model of accelerated senescence. *Mech Ageing Dev* 17 : 183 - 194, 1981
- 2) 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

- 3) Yagi H, Katoh S, Akiguchi I, et al : Age-related deterioration of ability of acquisition in memory and learning in senescence-accelerated mouse (SAM) ; SAM P / 8 as an animal model of disturbance in recent memory. *Brain Res* 474 : 86 - 93, 1988
- 4) Iseki S : DNA strand breaks in rat tissues as detected by *in situ* nick translation. *Exp Cell Res* 167 : 311 - 326, 1986
- 5) 杉山 博, 秋山治彦, 秋口一郎, ほか : 学習障害を示す老化促進モデルマウス (SAM) の海馬 CA1 錐体細胞における dendric spines の減少, Golgi 法による定量的検討. *臨床神経* 27 : 841 - 845, 1987
- 6) 秋口一郎, 八木秀雄, 川又敏雄, ほか : 老化促進モデルマウス SAM-P / 8 系にみられる学習障害の神経病理機序. 老年期痴呆—神経細胞死の分子機構—(宮武 正・編), 科学評論社, 東京, 1992, pp 127 - 139

加齢と体性感覚誘発電位

Aging and Somatosensory Evoked Potentials(SEPs)

弘前大学医学部第三内科

尾崎 勇*

1. はじめに

高齢者では体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials: SEP) の反応が大きくなることが報告されている。本稿では、高齢者と若年者の正中神経刺激 SEP について、自験成績と文献の比較を行い、変化をきたしうる機序について若干の考察を加えたい。

2. 対象と方法

50～90歳(67.8±10.1歳)の高齢者35例(男18例)、18～29歳(22.3±2.9歳)の若年者72例(男39例)を対象として、正中神経手首刺激のSEPを記録した。対側頭頂部からN20を、前頭部(Fz)からP20を記録し、コンピューターによる演算でN20-P20成分を求め、その振幅と持続時間を計測した。

3. 結果

N20-P20成分の振幅は、高齢者群で3.9±1.9μV、若年者群で1.3±0.9μV、その持続時間は高齢者群で5.1±1.6msec、若年者群で4.3±1.1msecであった。それぞれの分布を図1、図2に示したが、N20-P20成分には個体差が大きく、若年者でも正規分布をとらなかった。しかし、Mann-Whitney U検定では、振幅、持続時間のいずれも高齢者で有意に大きくなって

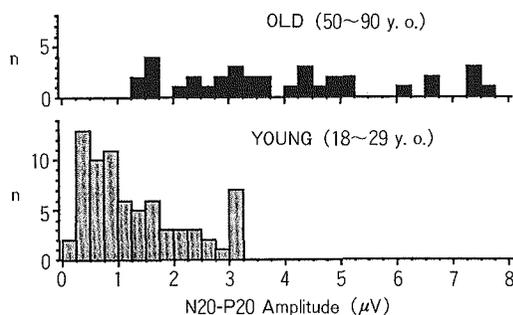


図1 N20-P20成分の振幅の度数分布

上段は高齢者(平均3.9±1.9μV)、下段は若年者(平均1.3±0.9μV)を示す。両群間には有意な差がみられた($p < 0.005$, Mann-Whitney U検定)。

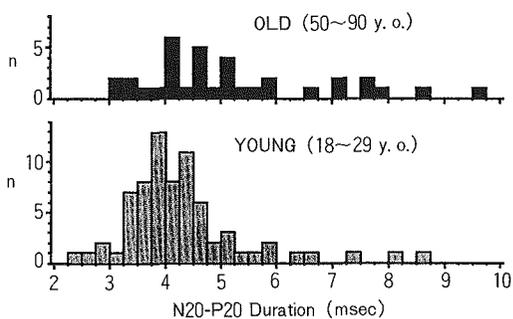


図2 N20-P20成分の持続時間の度数分布

上段は高齢者(平均5.1±1.6msec)、下段は若年者(平均4.3±1.1msec)を示す。両群間には有意な差がみられた($p < 0.005$, Mann-Whitney U検定)。

* Isamu OZAKI, M.D.: Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki.

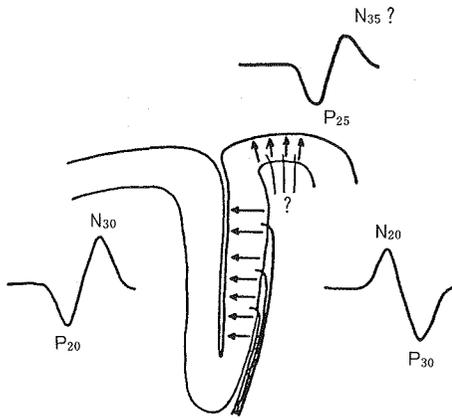


図3 SEP発生源に関する仮説(Allisonら⁵⁾より改変)

3b野の反応(陽性-陰性)と少し遅れて始まる1野の反応(陽性-陰性)から成り立っている。

た(いずれも $p < 0.005$)。

4. 考 察

今回の検討では、N 20 - P 20 成分の振幅値は平均 $3.9 \mu V$ であり、Lüders¹⁾ の値 $6.64 \pm 0.81 \mu V$ (59 ~ 70 歳群で N 20 の頂点から P27 頂点まで計測) より小さく、Desmedt & Cheron²⁾ らの値 $1.3 \pm 0.4 \mu V$ (80 ~ 91 歳群で基線から N 20 頂点まで計測) より大きい、これは計測

法の違いによると考えられる。若年者との比較に関しては、N 20 - P 20 振幅は高齢者群で有意に大きく、これは Lüders¹⁾, Desmedt & Cheron²⁾ の報告とほぼ一致する結果であった。N 20 - P 20 成分の持続時間に関しては、Desmedt & Cheron の報告³⁾ 以後はほとんどなされていない。今回の検討では、高齢者群において有意に増加していた。

SEP の発生源に関しては、一次感覚野の皮質錐体細胞の活性化に伴って、current source は表層の尖頭樹状突起に、current sink は皮質深層に生じる結果、皮質表層が陽性、深部が陰性の細胞外電位が生じると考えられる⁴⁾。動物実験ではこの一次反応に続いて、極性の反転した二次反応(すなわち皮質表層で陰性、深部で陽性)が生じることが知られている⁴⁾が、この理由として皮質間の線維は表層に終わるため樹状突起の終末部が脱分極して、細胞体のある皮質表層が current source になることが考えられる。図3に皮質 SEP 発生源に関する Allison らの仮説⁵⁾を示した。3b野の反応(接線方向の双極子)と少し遅れて始まる1野の反応(放線方向の双極子)の結果、頭皮上の電位分布はミリ秒単位で変化する結果、各点での波形も複雑になる。図4に示したように、その経過は Allison らの理論的な電位分布の推移および硬膜外電極で得られ

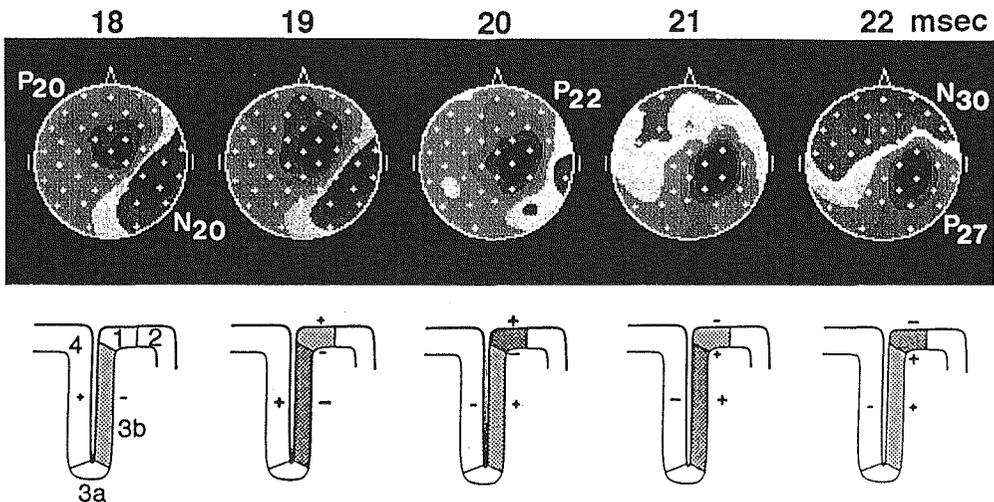


図4 健常成人における皮質 SEP の電位分布の推移(上段、文献⁹⁾より改変)と理論的な電位分布の推移(下段、文献⁴⁾より改変)

た電位分布の推移と酷似している。

加齢により神経細胞数が減少することが知られているが、このことから SEP 振幅の増加を説明することは不可能である。一方、加齢に伴う基底樹状突起の減少、尖頭樹状突起からの分枝の減少⁶⁾のほか、尖頭樹状突起の伸長・腫大化⁷⁾も報告されている。このことは、current の方向の一定化をひき起こすので、細胞外電位も大きくなることは十分に考えられる。新生児では尖頭樹状突起から発育成長が始まるが、この頃の SEP 初期反応は振幅および持続時間が大きいことが報告されている⁸⁾。加齢に伴い錐体細胞が変化して、幼少時期のような単純な形態に近づくことによって、SEP 反応も似たような変化をするのかも知れない。

また、N 20 - P 20 以後の成分では、中心部の P 22 成分や頭頂部の P 45 成分も高齢者では大きくなる一方、N 30 成分は小さくなるという報告²⁾³⁾がある。多チャンネル導出による検討は少なく、今後の検討が期待される。

5. おわりに

高齢者では皮質体性感覚誘発電位の初期反応が大きくなることを示し、その機序に関して文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Lüders H : The effects of aging on the wave form of the somatosensory cortical evoked potential. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **29** : 450 - 460, 1970
- 2) Desmedt JE, Cheron G : Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal man : Differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic P22 and N30 components. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **52** : 553 - 570, 1981
- 3) Desmedt JE, Cheron G : Somatosensory evoked potentials to finger stimulation in healthy octogenarians and in young adults : Wave forms, scalp topography and transit times of parietal and frontal components. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **50** : 404 - 425, 1980
- 4) Allison T, McCarthy G, Wood CC, et al : Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. I. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. *J Neurophysiol* **62** : 694 - 710, 1989
- 5) Allison T, Goff WR, Williamson PD, et al : On the neural origin of early components of the human somatosensory evoked potential. In *Clinical Uses of Cerebral, Brainstem and Spinal Somatosensory Evoked Potentials* (edited by Desmedt JE), Progress in clinical neurophysiology, Volume 7, Basel, Karger, 1980, pp 51-68
- 6) Scheibel MG, Lindsay RD, Tomiyasu U, et al : Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp Neurol* **47** : 392 - 403, 1975
- 7) Buell SJ, Coleman PD : Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science* **206** : 854 - 856, 1979
- 8) Desmedt JE, Brunko E, Debecker J : Maturation and sleep correlates of the somatosensory evoked potential. In *Clinical Uses of Cerebral, Brainstem and Spinal Somatosensory Evoked Potentials* (edited by Desmedt JE), Progress in clinical neurophysiology, Volume 7, Basel, Karger, 1980, pp 146-161
- 9) 尾崎 勇, 馬場正之, 松永宗雄 : マッピング・イメージは記録電極数の多寡により大きくかわる。臨床脳波 **35** : 666 - 672, 1993

痴呆疾患専門治療病棟の 現状と今後の方向性

Present Status and Future of Care Unit Specialized in Dementia-Related Diseases

医療法人久幸会 今村病院/理事長

稲庭 千弥子*

1. はじめに

老人性痴呆疾患専門治療病棟（以下、治療病棟）は、昭和63年7月に施設整備基準が策定され6年間を経過している（表1）。そして平成6年4月1日現在では、24都道府県の計48施設が開設している。われわれは、平成4年度と平成5年度に長寿社会福祉基金事業により、この治療病棟の調査をアンケートと視察から施行したので、現状と問題点から今後の方向性を提示する。

表1

・老人性痴呆疾患治療病棟 （H6. 4. 1 現在）	24 都道府県	48 施設
・老人性痴呆疾患療養病棟 （H6. 4. 1 現在）	11 県	13 施設
・老人性痴呆疾患デイ・ケア施設 （H6. 4. 1 現在）	18 県	36 施設
・老人性痴呆疾患センター （H6. 10. 1 現在）	42 都道府県	107 施設

2. 対 象

調査は平成5年1月31日現在で行われた。治療病棟をもつ計48病院にアンケート（表2）を送付し、そのうち回答があったのは38病院、合計病床数は2,016床、入院患者数は1,906名である。

表2 老人性痴呆疾患治療病棟の概要
と評価

アンケート送付病院	48
回答病院	38
38病院の合計病床数	2,016床
38病院の入院患者数	1,906名

（H5. 1. 31 現在の調査）

3. 結 果

a. アンケート調査から

アンケート調査項目は、全部で35設問を施行した。治療病棟を有する施設のうち、半数は精神科許可病床数が300床以上の規模であり、70%は基本1類以上の看護体制であった。精神科以外の病床数に関しては約1/3が他科の病床を有しており、また、関連施設については約3/4があると答えていた。つまり精神科関連では比較

的大規模で複合機能を有している病院が治療病棟を手がけているといえる。なお、治療病棟の許可病床数は40～100床であり、その約3/4が50床である。また、50床当たりの平均スタッフ数は基準の約1.2倍を有しており、経済的運営を困難にする要因の一つになっている（表3）。

ここで、この治療病棟は精神科許可病床であることから入院形態（図1）をみると、任意入

* Chiyako INANIWA, M.D.: President, Medical Corporation Kyuko Group Imamura Hospital, Akita.

表3 厚生省のスタッフ基準と平均数 (50床当たり)

厚生省スタッフ基準	各専門職名	平均スタッフ数
1	医師	1.3
9	Ns	14.9
10	ケアワーカー	8.0
1	PSW	0.9
1	OT	1.0
0	CP	0.3
0	その他	0.6

(PT.ソーシャルコーディネーター)

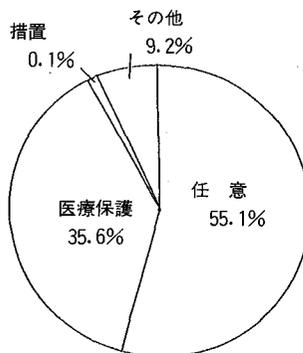


図1 入院形態

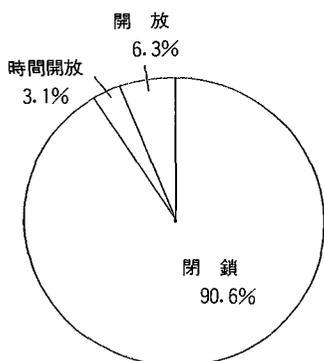


図2 病棟の開放性

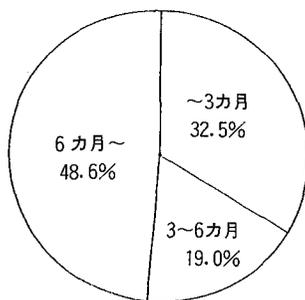


図3 在院期間

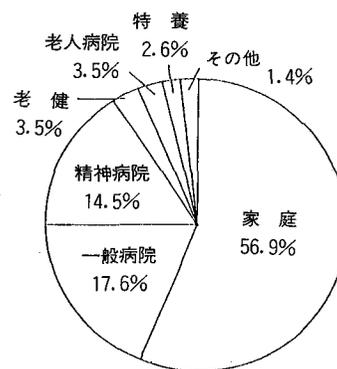


図4 入院経路

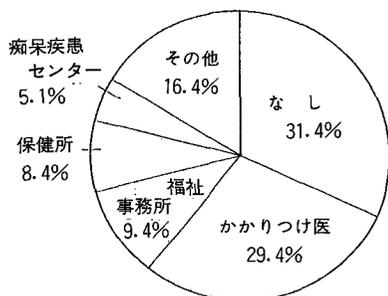


図5 入院が家庭の場合の紹介者

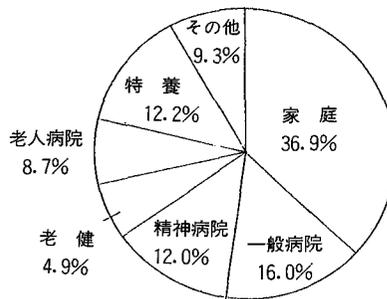


図6 転帰先

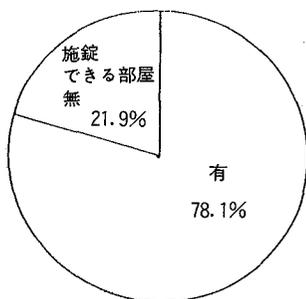


図7 施錠できる部屋の有無

院が55.1%, 医療保護入院が35.6%, 自由入院が9.2%, 措置入院が0.1%である。本人の同意による任意入院が多いにもかかわらず、病棟の開放性(図2)については、開放病棟が6.3%, 時間開放は3.1%と少なく、痴呆患者の同意能力に対する判断は主治医によりまちまちであるといえる。在院期間(図3)は約半分が6カ月以上の入院であり長期在院者が増えている。これ

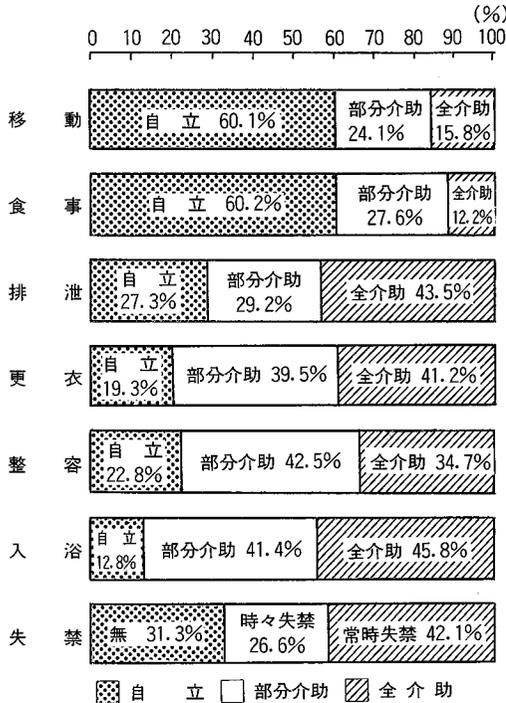


図8 ADL障害度

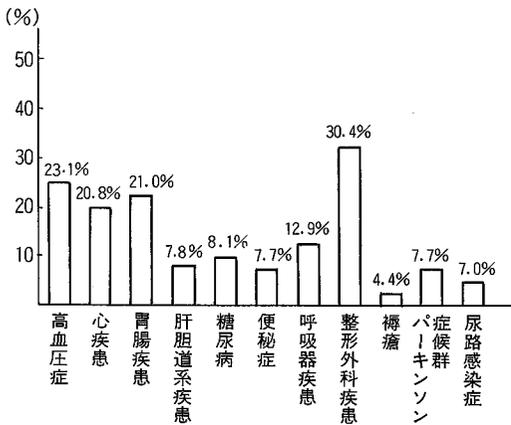


図11 合併症 (薬物治療施行基準)

は、特別養護老人ホームなどの施設不足と、在宅を支援するメニュー不足、さらに3カ月以上の加療を要する症例があることなどが要因として考えられた。入院経路(図4)としては家庭からが56.9%ともっとも多く、一般病院、精神病院が15%前後である。家庭から入院した場合の紹介者(図5)は、かかりつけ医が29.4%と

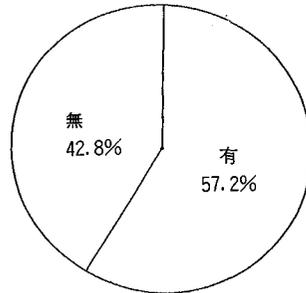


図9 おしめ使用

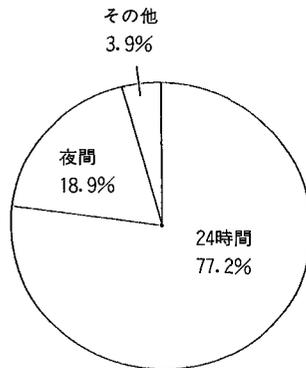


図10 おしめ使用内容

多く、5.1%の痴呆疾患センターはまだ十分な働きを認めてなかった。

退院先(図6)では、家庭が36.9%ともっとも多く、一般病院16.0%、特別養護老人ホーム12.2%、精神病院12.0%、老人病院8.7%と続いた。

拘束(図7)については、施錠できる部屋をもつのが78.1%であり、その半数以上が全室施錠可能であった。また、身体拘束については約2/3の病院でなんらかの形で施行されていた。

日常生活能力(図8)については、移動と食事のみが約60%において自立であったが、排泄は常時失禁が42.1%、時々失禁が26.6%であり、全介助と部分介助を合わせると72.7%にいたった。更衣、整容、入浴については80%以上が要介助であった。おしめ(図9)については57.2%が使用。その中で77.2%が24時間使用であった(図10)。

合併症(図11)では、整形外科疾患30.4%、高血圧症23.1%、胃腸疾患21.0%、心疾患20.8%

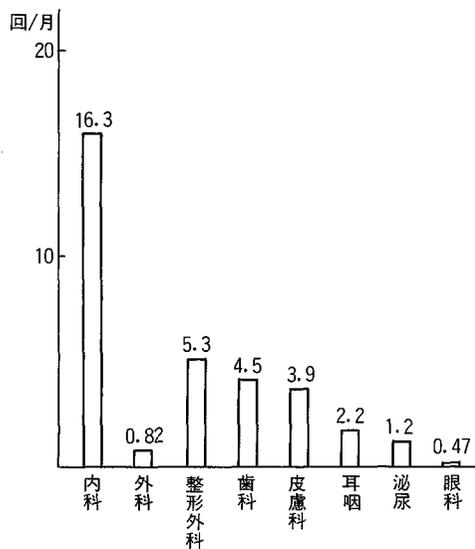


図12 他科受診

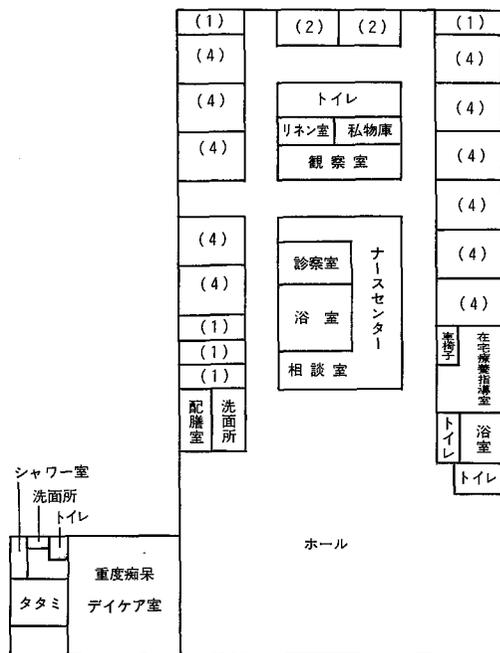


図13 老人性痴呆疾患専門治療病棟

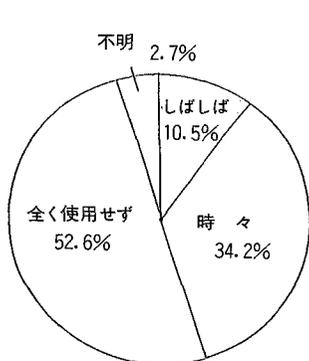


図14 在宅療養訓練室の使用頻度

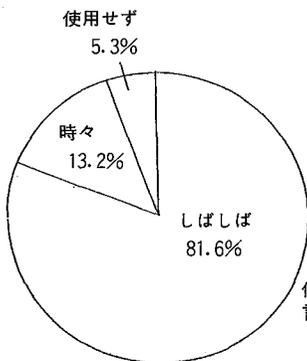


図15 観察室の使用頻度

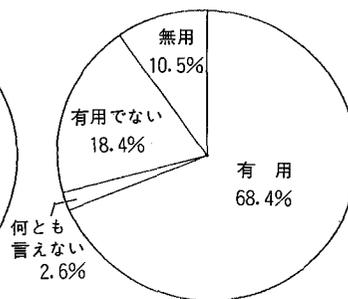


図16 回廊式廊下の有用性

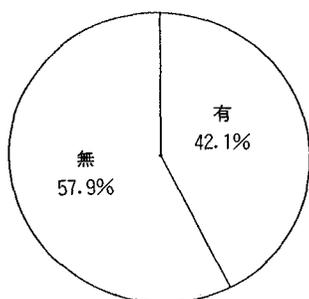


図17 デイケアの実施状況

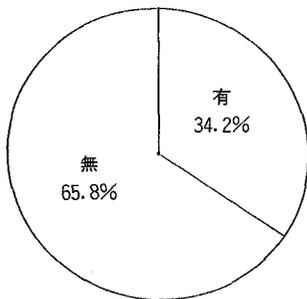


図18 家族会の有無

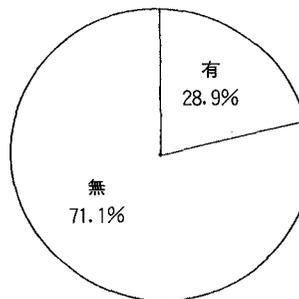


図19 ボランティアの導入

表4 老人性痴呆疾患治療病棟の問題点

構造上	在宅療養指導室—不要（デイケアに必要な 観察室—痴呆のターミナルケア 痴呆の身体合併症）への再検討が必要 回廊—不要（平成6年度鉄缶鈴式） 生活リハビリがしにくい構造
運営上	マンパワー不足 専門性を高める必要性あり—平成6年度痴呆 専門医 中規模～大規模処遇の限界—グループホーム ケアの提案
経営上	治療病棟・重度痴呆デイケア共に施設設備・専門 性に見合った診療報酬になっていない— 老健痴呆専門棟やA群療養病棟と比較検討 が必要

%を認めた。他科受診（図12）では、1カ月に内科16.3回、整形外科5.3回、歯科4.5回、皮膚科3.9回である。合併症の治療や転院、そして、他科との連携は大きな問題の一つになっている。

治療病棟の構造上（図13）では、在宅療養訓練室（図14）はほとんど使用されておらず、使用目的もスタッフの休憩室など他の目的で使用されている所が多い。観察室（図15）は81.6%にしばしば使用されており、使用されていない病院では他に内科病棟などを有していた。回廊式廊下（図16）は68.4%が有用と答えている。有用の内容としては、現状の人手不足では観察しやすい回廊が望まれているという回答が多かった。

デイケア（図17）の有無は57.9%が無であり、開設できない理由として、OT不足と経済的運営が困難であるとあげられていた。家族会（図

18）の有は34.2%、ボランティア（図19）の導入は、28.9%が有であり、今後の導入が望まれる。

b. 観察調査から

平成5年度に民間病院の治療病棟2カ所を視察した。現場からの問題点（表4）として、①マンパワー不足に伴う治療ケアの貧困さ、②専門職の研修不足、③経済的運営が困難、④構造上では在宅療養訓練室は不要。回廊式廊下はマンパワーの改善とともに不要、⑤他利との連携が困難、⑥入院の長期化と退院先の確保の困難さがあげられた。

4. おわりに

痴呆疾患専門治療病棟の現状と問題点を報告した。今後の方向性としては、これらの問題点を踏まえた対策が必要である。すでに専門職の研修については平成6年度から痴呆専門医の研修が予算化され、日本精神病院協会が委託を受けている。他の専門職も来年度以降予算化に向かっている。マンパワー、構造面では見直しが検討されている。

最後に痴呆性老人の保健医療福祉については今後多くの事項が総合的に検討される必要があり、治療病棟の役割も需要に応じて変化することが期待される。

文 献

- 1) 河崎 茂, ほか: 老人性痴呆疾患に係わる地域ケアネットワークシステム開発研究事業. 平成4年度研究報告書, 1992

痴呆と事象関連電位

Event-Related Potentials in Patients with Dementia

福島県立医科大学神経精神科/教授

丹羽 真 一*

1. 事象関連電位とは

a. 事象関連電位

事象関連電位 Event-Related Potential (ERP と略される) とは、脳の情報処理活動に伴って脳波に発生する微細な電位変化である。呈示された刺激を手がかりに、被検者が何かの心理的な課題を遂行すると、課題遂行にかかわる複数の脳内システムが賦活されることにより刺激や課題関連事象に時間的に制約された電位がいくつもの発生源から生ずる。広い意味ではこれらすべての電位が事象関連電位に含まれる。

b. 事象関連電位の内因性成分

これらのいくつもの発生源からの電位は、刺激や課題関連事象の開始後およそ 100 ミリ秒を境に、それより潜時の短い外因性成分と、それより潜時の長い内因性成分とに区別される。外因性成分は外界の刺激が実際に存在することに依存して発生するが、内因性成分は必ずしも刺激の物理的存在には依存せず脳の内的な情報処理過程に依存して出現する。事象関連電位を狭義に定義すると、後者の内因性成分を指す場合が多い。

事象関連電位の内因性成分には、処理陰性電位 (processing negativity)、後期陽性電位 (late positive component)、随伴性陰性電位 (contingent negative variation)、運動準備電位

(motor potential) などが含まれる。

これまでのところ、痴呆の際の処理陰性電位の変化についてはよく研究されていない。したがって、ここではよく研究されている後期陽性電位の P300 と呼ばれている電位に焦点を絞って以下に述べたい。

c. P 300 成分

P 300 は被検者の行う心理的課題にとって意味の大きい刺激や事象 (たとえば検出すべき目標など) を、それと認識・判断した時などに、刺激や事象の開始後約 300 ~ 500 ミリ秒後に生ずる陽性の電位である。図 1 は P 300 波形の例で、下河内と投石によるものである。Fz, Cz, Pz は事象関連電位を記録した電極位置で、おのおの前頭、中心、頭頂部にあたる。図 1 で、実線で示された波形の中央付近に下向きに振れとしてみられるのが P 300 であるが、この波形は、P 300 を記録されるための標準的課題とされるオドボール課題により記録されたものである。オドボール課題では 2 種類の刺激があり、一方が頻繁に (たとえば刺激系列の 80%)、他方が稀に (たとえば刺激系列の 20%) 出現する。被検者の課題は稀に出現する刺激を目標として目標の数を数えたりボタンを押して反応するというものである。図 1 で、実線は稀な目標刺激により誘発された事象関連電位波形、点線は頻繁に出

* Shin-ichi NIWA, M.D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Fukushima Medical College, Fukushima.

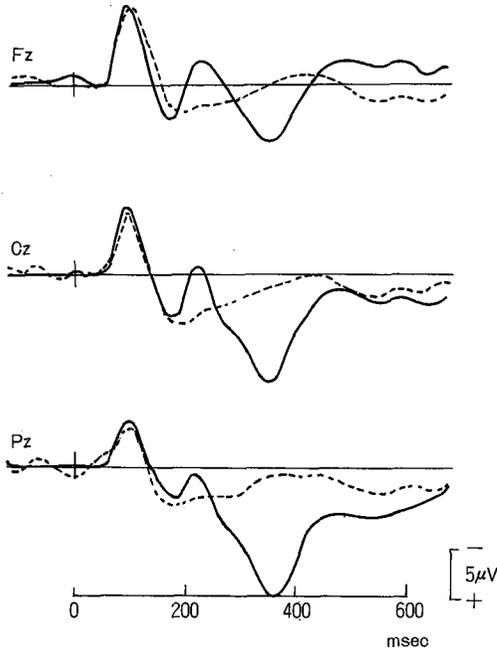


図1 P 300 波形形 (下河内と投石⁵⁾)

現する非目標刺激による波形である。

この図1からわかるように、P 300は目標刺激の開始後約350ミリ秒頃に明瞭に出現するが、非目標刺激では不明瞭である。すなわち、P 300は刺激が被検者の行動にとって意味のある刺激であるという判断に伴って出現し、認知機能と深く関連する電位であると理解される。

2. P 300 の発生源

ところで、P 300は脳内のどの構造から発生しているであろうか。これについては現在のところ次のように考えられている。すなわち、ある一つの課題にしても、それにかかわりP 300相当の成分を発生する脳内システムは複数あり、それらのP 300が合成された波形が通常P 300として認識されている波形である可能性が強い。そして課題が異なれば、かかわるシステムも異なり、P 300波形も異なると考えられる。深部脳波記録により発生源を直接探った結果では、現在のところ海馬と前頭葉、側頭葉、頭頂葉、視床での発生は確かなようである。

病因により異なるが、痴呆の際には海馬や前

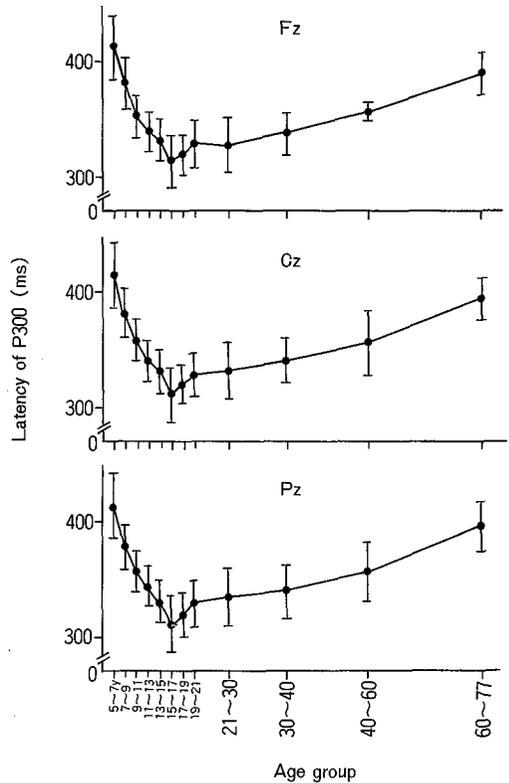


図2 P 300 と加齢 (榎, 1990¹⁾)

頭・頭頂葉皮質の萎縮などが認められることが多いので、痴呆に際してはP 300の異常が認められることが当然予想される。

3. 高齢者の P 300

a. P 300 と加齢

このP 300の頂点潜時は成長と加齢により変化する。図2は榎¹⁾により報告されたもので、横軸が年齢、縦軸がP 300潜時で、Fz・Cz・Pzは記録電極位置を示す。P 300頂点潜時は成長とともに急速に短縮し、15歳頃に最短となり、その後加齢に伴って徐々に延長することがわかる。

これまでのいくつかの報告では加齢による影響が回帰式で検討されている。これらによると、P 300潜時は1歳ごとに約1ミリ秒延長する。P 300振幅と加齢の関係を記載した報告は多くないが、下河内ら⁵⁾は加齢により有意に振幅が低下すると報告している。

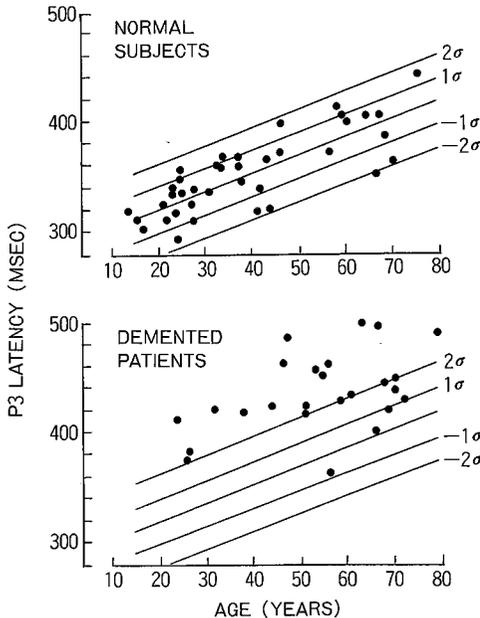


図3 P 300 と年齢との関連 (Goodin et al, 1987²⁾)

b. 痴呆を含む高齢者の ERP と知的機能, 脳血流, 脳構造の関連

われわれは 61 ~ 81 歳 (平均 70 歳) の 10 名 (男 2 名, 女 8 名) を対象に, オドボール課題による P 300 と知的機能 (MMS, HDSR), ¹²³I-SPECT による脳血流, MRI によるラクネ数と脳室脳比の相互の関連を検討した。対象者のうち 2 名は痴呆を認めず, 8 名に軽度の痴呆を認めた。その結果, P 300 と知的機能および脳血流には関連が認められたが, P 300 と脳構造上の問題には関連が認められなかった。また, 脳血流と知的機能には関連が認められたが, 脳血流と脳構造上の問題には関連が認められなかった。知的機能と脳室脳比には関連が認められたがラクネ数との間には関連が認められなかった。具体的には次のようであった。①知的機能 (MMS, HDSR) と前頭の P 300 振幅に正の相関, ②前頭, 側頭, 後頭の相対血流量と知的機能 (MMS, HDSR) に正の相関, ③左右頭頂の相対血流量と中心, 頭頂の P 300 振幅に正の相関, ④前頭, 側頭, 頭頂の脳室脳比と HDSR に負の相関, ⑤血流と知的機能に正の相関, ⑥知的機能と脳室脳比に負の相関, が認められた。

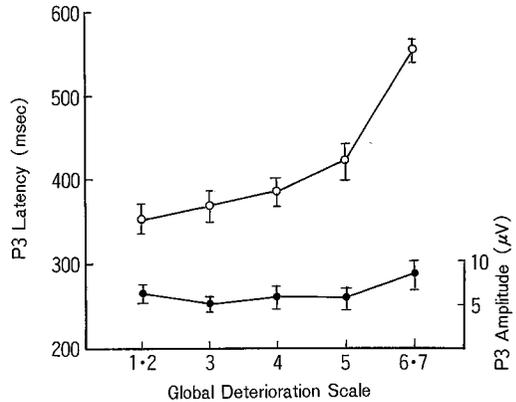


図4 P 300 振幅, 潜時と GDS 得点との関係 (Polich et al, 1986⁴⁾)

4. 痴呆の P 300

a. 痴呆の ERP

これまで痴呆の ERP について報告されていることをまとめると次のようなことがいえる。

(1) 知的機能と ERP

正常者の P 300 潜時は, 加齢に伴い, 1 年に約 1 ~ 2 msec 延長する。P 300 振幅は潜時の延長ほどの相関はないが, 加齢に伴い低下するという報告がある。痴呆を呈する疾患群 (たとえば, DAT, MID, 痴呆を伴うパーキンソン病など) においては, ERP 成分 (P 300 など) の潜時が加齢に伴う正常な延長以上に延長する。また, P 300 振幅についても低下するという報告がある。そして, P 300 潜時と MMS, WAIS などの知的機能評価スケールは, 負の相関がある。

P 300 頂点潜時はこれまでみたように加齢により延長するが, 痴呆の場合には同年齢の正常対照者に比べてさらに有意に延長する。図 3 は Goodin ら²⁾ により報告されたもので, P 300 潜時と年齢の関係を, 上段の正常者と下段の痴呆患者に分けて示したものである。彼らは, さまざまな精神・神経疾患を MMS (Mini-Mental State) 得点 25 以下とそれ以上により, 痴呆を伴う群と, 痴呆を伴わない群に二分して P 300 潜時を検討した。痴呆を伴う群では正常者の平均 + 2 S.D. を超えていたが, 痴呆を伴わない群では正常者の平均 + 2 S.D. の範囲内であった。一

般的にあって P 300 潜時異常は痴呆の成因によらないと考えられる。

しかし、成因により差がある場合も報告されている。St Clair⁶⁾ はアルツハイマー病とコルサコフ症候群を比較した。アルツハイマー病ではコルサコフ症候群および正常者より有意に P 300 潜時が延長し P 300 振幅が減少していたが、コルサコフ症候群患者の P 300 潜時と振幅は正常者と差がなかったという。彼らは P 300 異常はアルツハイマー病に想定される海馬や扁桃核の障害に関連した記憶障害を反映するが、コルサコフ症候群に想定される間脳障害に関連した記憶障害は反映しないのではないかと推測している。

痴呆患者における P 300 頂点潜時の延長は痴呆の程度と関連することが Polich⁴⁾ により報告されている。彼らは、アルツハイマー病、老年痴呆、アルコール中毒、脳血管障害などによる痴呆患者について検討し、疾患によらず痴呆の程度 (Global Deterioration Scale) と P 300 潜時の延長とが相関することを見出した。図 4 で実線で示された P 300 頂点潜時は、横軸に示された痴呆の重症度を示す deterioration score と関連し、痴呆が高度であるほど P 300 潜時が延長するという関係があることがわかる。P 300 振幅も有意に減少していたが、P 300 振幅と deterioration score との間には相関は認められなかったという。

(2) 脳血流・脳糖代謝と ERP

痴呆患者では、DAT 群においても MID 群においても、P 300 潜時が延長しており、P 300 潜時と皮質脳血流量、P 300 潜時と皮質 (特に頭頂葉) 糖代謝率との間に負の相関がある。

(3) 構造異常と ERP

痴呆を認めない者では、ラクネや PVH の有無に関わらず、P 300 潜時が加齢とともに、1 年に約 1～2 msec 延長する。また、痴呆を示す患者で P 300 潜時がより延長しているのは、限局性皮質下病変例よりも多発性脳梗塞例やびまん性脳萎縮例である。

(4) 加齢・痴呆と ERP の頭皮上分布

P 300 は、若年者では正中・頭頂部中心に分布

するが、老年者では前頭に分布の中心が移動するとの報告が多い。DAT では、頭頂部で P 300 振幅が低下するという点で一致しているが、DAT でも MID でも分布の変化については、なお今後の検討が必要である。

(5) 脳血流・脳代謝改善剤と ERP

知能評価スケールで変化が認められない程度でも、脳血流・脳代謝改善剤は N 100, P 300 の潜時を短縮し、P 300 振幅を増大させることが知られている。そして、薬物によりどの ERP 指標に変化が認められるかは異なると考えられる。また、脳血流・脳代謝改善剤の ERP への効果を判定するには、複数のパラダイムを用いるのが望ましい。

われわれが P 300 測定により脳代謝賦活剤や脳血流改善剤の評価を試みた経験を述べる。平松³⁾ は軽度の痴呆患者 8 名 (MMS: 15～30, 平均 23.9) に脳代謝・脳血流改善剤を 8 週間投与しその投与前後の P 300 を比較した。薬物投与による MMS 得点の変化はわずかであったが、P 300 測定結果には変化があった。すなわち、P 300 相当部分に有意差があり、投与後に振幅が増大し潜時が短縮していた。同一個人の中で P 300 振幅が増大し潜時が短縮していることは、認知機能の改善を示すものと考えられるので、この結果は脳代謝改善剤の効果を客観的にかつ鋭敏に示すものである。MMS など心理学的な知的機能評価尺度の変化としては、検出できない場合でも、P 300 を脳代謝賦活剤や脳血流改善剤の効果の評価に利用できるだけでなく、種々の脳代謝賦活剤や脳血流改善剤の認知機能に及ぼす作用の違いの検討に利用できる可能性があると考えられる。

(6) パーキンソン病と ERP

パーキンソン病を、痴呆を伴う群と痴呆を伴わない群に分けると、どちらの群でも RT, P 300 潜時の延長を認める。そして、痴呆群では非痴呆群より RT, P 300 潜時が有無に延長する。

(7) DAT, MID, うつ病の偽痴呆と ERP

痴呆患者の方がうつ病の偽痴呆より P 300 潜時が有意に延長するので鑑別上有用である。DAT と MID では一般に P 300 振幅・潜時に差がなく、

P 300 による両者の鑑別は困難である。

(8) 記憶・記憶障害と P 300

一般に P 300 潜時と短期記憶に負の相関が認められる。痴呆患者の場合をパーキンソン病の例でみると、痴呆を伴うパーキンソン病でも P 300 潜時と短期記憶(Logical Memory of Wechsler Memory Scale)に相関が認められている。健常老人では、単語リストの反復学習により、若年者と同程度に P 300 振幅が増大する。DAT でも健常老人よりは軽度であるが、P 300 振幅は増大する。この結果は DAT の知的機能リハビリテーション法の開発にヒントを与えると思われる。

5. まとめ

以上述べてきたことをまとめると、以下のようである。

①認知機能と強く関連する P 300 などの電位がある。

② P 300 は海馬や前頭葉、側頭葉、頭頂葉、視床など複数の脳内システムから発生しているらしい。P 300 はそれらのシステムの生理学的機能を評価する指標と考えられる。

③加齢により P 300 潜時は延長する。

④痴呆患者では健常者に比して P 300 潜時の延長の程度が大きく、痴呆の軽度と潜時延長との間には大まかな相関がある。

⑤脳代謝賦活剤や脳血流改善剤の効果を、P 300 を指標として把握できる可能性がある。

痴呆を呈する疾患の多くに P 300 潜時の延長が認められるわけであるが、前述した St Clair ら

の報告のように、痴呆症状を有しながら P 300 潜時の延長しない場合もあるとすると、P 300 潜時の延長する疾患と延長しない疾患とに弁別してみることが痴呆の成因理解と分類とに役立つと考えられる。その際には P 300 の発生源についての知見がさらに精密になることが期待される。また、P 300 以外の事象関連電位の諸成分も併せて総合的に検討することができれば、痴呆の生理学的理解が一層進むと考えられる。

文 献

- 1) 榎 日出男：事象関連電位 P 300 の発達および加齢に伴う変動に関する研究。脳波と筋電図 18 : 60 - 67, 1990
- 2) Goodin DS, Squires KC, Starr A : Long latency event-related components of the auditory evoked potentials in dementia. Brain 101 : 635 - 648, 1978
- 3) 平松謙一, 佐々木 司, 福田正人, ほか：事象関連電位を用いた各種抗痴呆薬の臨床薬理作用の精神生理学的比較検討。精神薬療基金研究年報 21 : 17 - 23, 1990
- 4) Polich J, Ehlers C, Otis S, et al.: P 300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 63 : 138 - 144, 1986
- 5) 下河内 稔, 投石保広, 花田百造, ほか：長潜時内因性 ERP の加齢による変動。臨床脳波 28 : 386 - 391, 1986
- 6) St Clair DM, Blackwood DHR, Christie JE : P 3 and other long latency auditory evoked potentials in presenile dementia Alzheimer type and alcoholic Korsakoff syndrome. Br J Psychiatry 147 : 702 - 706, 1985

高齢者の咀嚼状況と 全身との関係

Relationship between Masticatory Ability and General Health in the Elderly

東京都老人医療センター歯科口腔外科/部長

渡 邊 郁 馬*

1. はじめに

最近、われわれが高齢者の口腔内の状況と全身機能との関係を調査し、噛める人と噛めない人では大きな差があり、さらに、噛める人の中でも自分の歯で噛める人の方が全身機能が良好であることを報告した¹⁾。このことから、自分の歯を大事にすることが、高齢者を健康で質の高い生き甲斐を引き出すことになる。今後は、咀嚼能力をいかに向上し維持していくかが課題になると思われる。われわれは、健康な高齢者を対象に、咀嚼能力を客観的に判定するゼリー(G1ゼリー No.1~5)を考案し²⁾、それを用いて咀嚼状況と全身機能との関係について調査研究を行ったので、その一部について述べる。

2. 咀嚼機能

咀嚼とは、口腔内の食物を切断破碎して、唾液と混ぜて食塊を形成し嚥下に適した硬さと大きさにする働きをする。その生理機能は、胃や腸における消化吸収を助ける口腔内消化であるといわれてきたが、もしそれだけでよければ初めから柔らかくて噛む必要のない食物を摂取すればよいことになる。

咀嚼運動は、基本的には脳で形成された運動指令によって遂行されるリズム運動であるが、

その運動自体によって顎・口腔・顔面領域の状況の感覚受容器が刺激され、感覚情報が脳にはいる。口腔や舌の粘膜には味覚を感受する化学受容器、触覚・圧痛を感受する機械的受容器、冷温を感受する温度受容器・痛みを感受する侵害受容器など各種の感覚が受容器に豊富に存在している。咀嚼運動中は、口腔内の食物の科学的・物理的刺激によって刺激され、大量の感覚情報を脳に送り込む。これらの感覚情報は直接関与する部位だけでなく、情動の形成に関与する視床下部や大脳周縁系などの上位脳へ伝えられる。また、咀嚼時には唾液の分泌が起こり、よく噛めば唾液の分泌が増加する。唾液腺の腺条部の導管上皮細胞には分泌顆粒が存在し、血管拡張物質キニン類のカリクレインや神経成長因子などを管腔内に放出すると考えられている。咀嚼によって唾液分泌量が増加することによって血流や脳脊髄液の中のこれらの物質の濃度が高くなることがわかっている。食物を噛まずに摂取すると、生体の生存にとって重要な情報の欠落が起こり、全身の臓器系調節に障害が発現することになる³⁾⁴⁾。

以上のことから考えると、とくに高齢者の咀嚼機能の回復は大変重要な問題を秘めている。しかしながら、今までにこの問題についてわず

* Ikuma WATANABE, D.D.S., Ph.D.: Chief Director, Department of Gerostomatology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo.

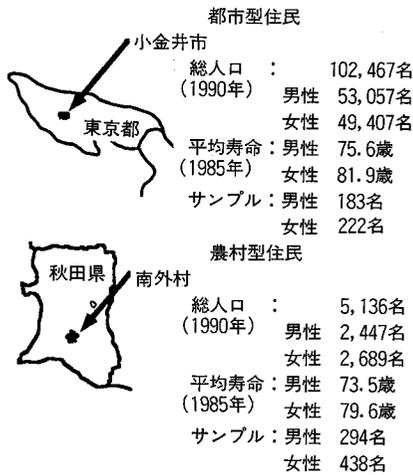


図1 同一地域の同一市民を対象とした追跡調査

かに報告されている⁵⁾⁻⁹⁾程度であるが、系統的の調査研究はほとんどなされていない。今後は重要な課題の一つとして各種の研究が進められていくことになるであろう。

3. 咀嚼能力と全身状況

東京都老人総合研究所が、1991年4月より調査研究を開始したプロジェクトである、「中年からの老化予防総合的長期追跡研究」の一環とし

て、口腔内調査を行った。10年間、同一地域の同一市民を対象に追跡調査することにより、縦断研究として展開される。小金井市と南外村における調査開始1年目の口腔内調査内容および結果を中心に述べる。

調査対象者は、東京都小金井市と秋田県の南外村在住の65歳以上の高齢者で、図1に示す通りである。この対象者に対し訪問聞き取り調査を実施し、その中で協力が得られたものについて、総合的医学健康調査を行った⁷⁾⁸⁾。

今回の調査が他科との合同調査であり、過去にはこのような研究はほとんど皆無である。合同調査であるため、簡単に短時間に能率よく調査できることを主眼とした。また、健康調査は、従来から行われてきた身体計測、問診、検尿、血圧測定、心電図検査、血液検査、内科検診、に加え新しい検査として歩行、走行、タッピング、握力、平衡機能測定、骨塩量検査と口腔調査を行った。さらに、以上の対象者に対して、より簡便に客観的に咀嚼能力を判定する目的でG1ゼリー(No.1~No.5, No.5はタコ、イカなどが食べられる咀嚼能力)を開発し今回の咀嚼能力の判定に使用した。

a. 咀嚼能力判定試験

咀嚼能力5(G1ゼリー): No.5が咀嚼可能

表1 咀嚼能力

年齢	(男)									
	65-69		70-74		75-79		80-84		計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
咀嚼能力5	67	90.5	41	74.5	29	82.9	14	73.7	151	82.5
咀嚼能力3	5	6.8	4	7.3	3	8.6	3	15.8	15	8.2
咀嚼能力3未満	2	2.7	6	10.9	2	5.7	2	10.5	12	6.6
検査不能(義歯忘れ)			3	5.5					3	1.6
検査不能(その他)			1	1.8	1	1.2			2	1.1

年齢	(女)									
	65-69		70-74		75-79		80-84		計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
咀嚼能力5	71	82.6	51	69.9	31	67.4	10	58.8	163	73.4
咀嚼能力3	9	10.5	13	17.8	8	17.4	4	23.5	34	15.3
咀嚼能力3未満	2	2.3	7	9.6	7	15.2	3	17.6	19	8.6
検査不能(義歯忘れ)	4	4.7	2	2.7					6	2.7
検査不能(その他)									6	2.7

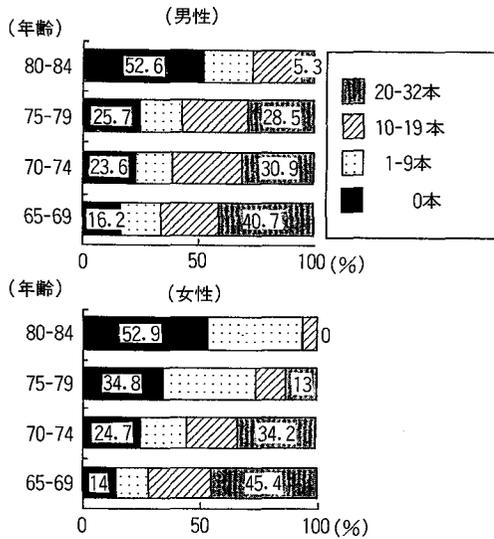


図 2-① 都市部における年齢群別天然歯数

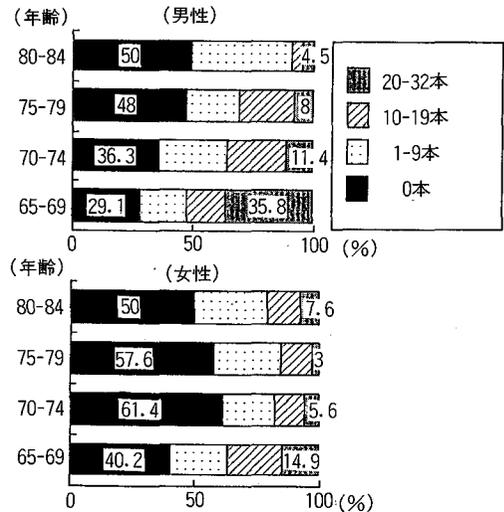


図 2-② 農村部における年齢群別天然歯数

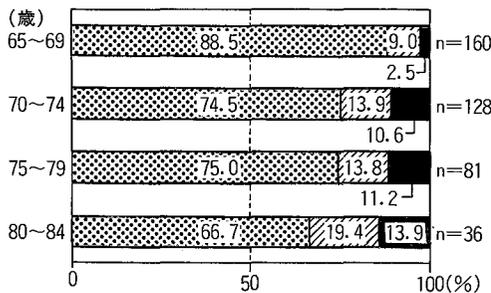


図 3 年齢別咀嚼能力 (G1ゼリーによる)

表 2 性別にみた、咀嚼能力 (G1ゼリー) と天然歯数および機能歯数との関係

		咀嚼能力 5	咀嚼能力 3	咀嚼能力 3 未満
天然歯数 (本)	男	14.37±10.04	3.93± 6.65**	2.66± 4.73
	女	14.70± 9.69	3.29± 6.33**	2.78± 6.47
	全体	14.54± 9.85	3.48± 6.37**	2.74± 5.79
機能歯数 (本)	男	27.25± 2.36	27.93± 0.25	24.12± 8.45*
	女	26.82± 2.63	27.64± 1.53	21.50±11.38**
	全体	27.03± 2.51	27.73± 1.28	25.78± 5.68**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (平均値±標準偏差)

であったのは男性で全体の 82.5%, 女性で 73.4% と高率を示した。しかし, 加齢によって咀嚼能力 5 の比率が低下した。咀嚼能力 3 (G1ゼリー): No. 3 が咀嚼可能であったのは男性で 8.2%, 女性で 15.3% と女性の方が多く, 男女とも加齢によって咀嚼能力 3 の比率が増加した。咀嚼能力 3 以下であったのは男性で 6.6%, 女性で 8.6% と差は僅かであった (表 1)。

b. 天然歯数

天然歯数が 0 の人の割合は加齢によって増加した。また, 80~84 歳の 50% 以上が天然歯数が 0 であった。さらに男女別では, 男性では 65~69 歳で女性より多少天然歯数が 0 の人が多かったが, 70 歳以後は逆に女性の方が増加の傾向で

あった。

この天然歯数とは歯根が顎骨に植立している歯の数, ただし齲蝕症 4 度と歯周炎により動揺が著しく保存処置が不可な歯およびインプラントは含まないとした。

都市部と農村部では, 図 2-①および図 2-②に示すように男女とも都市部の方が多く残存し, とくに女性の差が大きかった。

c. 年齢と咀嚼能力との関連

年齢が高くなるにつれて, 咀嚼能力 5 可能な人は有意に減少し, 咀嚼能力 3 が不可能の占める割合が有意に増加していた。65~69 歳のグループにおいて咀嚼能力 5 が可能な人は 88.5%, 咀嚼能力 3 が不可能な人は 2.5% であるのに対し,

表3-① 重回帰分析のための口腔内状況の区分

	年齢	性	天然歯数	K-T 歯数
区分	1.65~69	1.男	1.0	1.0
	2.70~74		2.1~9	2.1~9
	3.75~79	2.女	3.10~19	3.10~19
	4.80~84		4.20~32	4.20~32

表3-② 重回帰分析による咀嚼能力 (G1ゼリー) に対する各区分の (標準偏回帰) 係数

独立変数	従属変数	咀嚼能力
年齢性	年齢 (男=1) (女=2)	-0.041
		-0.078
天然歯数 K-T歯数	天然歯数 K-T歯数	0.773**
		0.391**
重相関係数	重相関係数	0.466

** $p < 0.01$

表4 性別にみた咀嚼能力 (G1ゼリー) と体重, 握力, 平衡機能, および骨塩量との関係

		咀嚼能力5	咀嚼能力3	咀嚼能力1
体重 (kg)	男	57.6±8.4	59.8±8.7	50.1±9.4
	女	50.1±8.1	47.3±8.1	47.2±8.4
握力 (kg)	男	32.8±7.5	29.1±8.7	27.4±7.7
	女	19.8±4.8	16.3±5.6	16.9±4.6
平衡機能 (sec)	男	28.4±21.0	17.7±20.4	21.2±25.8
	女	23.3±18.7	14.7±14.8	9.1±9.8
骨塩量 (g/cm ²)	男	0.682±0.171	0.667±0.235	0.543±0.185
	女	0.488±0.123	0.481±0.120	0.367±0.112

(平均値±標準偏差)

表5 重回帰分析のための区分

	年齢	性	咀嚼能力
カテゴリー	1.65~69	1.男	1.咀嚼能力3未満
	2.70~74		2.咀嚼能力3
	3.75~79	2.女	3.咀嚼能力5
	4.80~84		

80~84歳のグループではそれぞれ66.7%, 13.9%であった(図3)。

d. 機能歯数 (天然歯数+補綴歯)

機能歯数が24歯以上の人の割合は男性86.2%, 女性92.4%で, ともに86%以上であった。

この機能歯数とは天然歯数とブリッジのポンテックおよび義歯の人工歯などの補綴歯数の合計である。

e. 天然歯数と機能歯数との関係

咀嚼能力が低下するにつれて天然歯数, 機能歯数ともに低い値を示した(表2)。

次に, 咀嚼能力を規定する因子の検討を行った。検討方法は, 従属変数と咀嚼能力, 独立変数と年齢, 性, 天然歯数, 天然歯数と機能歯数の差(義歯の人工歯, およびブリッジのポンテックの歯数, 以下K-T歯とする)を重回帰分析

表6 重回帰分析による各身体的機能と咀嚼能力 (G1ゼリー) の (標準偏回帰) 係数

独立変数	従属変数	体重	握力	平衡機能	骨塩量
年齢性	年齢 性	-0.148**	-0.282**	-0.416**	-0.191**
		-0.414**	-0.706**	-0.159**	-0.529**
咀嚼能力	咀嚼能力	0.108**	0.099**	0.099*	0.130**
重相関係数	重相関係数	0.468	0.780	0.475	0.594

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

を行った。独立変数の区分分類を表3-①, 分析結果を表3-②にそれぞれ示してある。K-T歯数と咀嚼能力に有意な正の相関を認めた。つまり、天然歯数およびK-T歯数が多くなるほど咀嚼能力が良好であることが判明した。

f. 咀嚼能力と身体状態との関係

咀嚼能力と身体状態(体重, 握力, 平行機能, 骨塩量)との関連について検討した。表4に示すように全ての項目においてNo.5が可能なグループはNo.3が嚙めないグループに比較して高い値を示した。しかし、身体状態については年齢, 性の影響が大きく左右することがわかっており, この影響を除外するために次のような検討を試みた。検討方法は, 従属変数に各身体状態の項目をとり, 独立変数に年齢, 性, 咀嚼能力として重快気分析を行った。独立変数の区分分類は図1の通りである。また, その分析結果については, 表5, 6の通りである。この表から咀嚼能力と各身体状態に有意な正の相関を認めた。この事実は, 年齢, 性の影響を除外しても咀嚼能力が良好なほど各身体状態の高いことが判明した。

文 献

- 1) 渡辺郁馬：高齢者の咀嚼機能の全身への影響。歯科学報 94 : 723 - 731, 1994
- 2) 湖山昌男, ほか：ゼリー (G 1ゼリー) を用いた咀嚼能力判定試料に関する研究。老年歯学 6 : 126 - 131, 1992
- 3) 斉藤 滋：咀嚼とメカノサイトロジー, 咀嚼システム入門。文部省特定研究「咀嚼システムの基礎的研究」総括班研究, 風人社, 東京,
- 4) 歯科診療の実際 (1) 咀嚼障害。発音障害 (腰原 好, ほか・編), 医歯薬出版, 東京, 1989, pp 2 - 5
- 5) 新庄文明, ほか：寝たきり老人の歯科衛生の実情の変遷, 寝たきり老人の歯科医療の実情。昭和 62 年度日本歯科医学会総合的研究推進費老年歯科研究グループ, 大阪, 1988, pp 45 - 50
- 6) 寺岡加代, ほか：高齢者における摂取機能の身体への影響。口腔衛生学会雑誌, 42 : 45 - 46, 1992
- 7) 石山直欣, 平野浩彦, 渡辺郁馬：地域老年者の咀嚼能力および口腔内状況に関する研究 (第一報)。老年歯学 7 : 141 - 149, 1992
- 8) 平野浩彦, 石山直欣, 渡辺郁馬：地域老年者の咀嚼能力および口腔内状況に関する研究 (第二報)。老年歯学 7 : 150 - 156, 1992
- 9) 寺岡加代, ほか：高齢者の咀嚼能力と身体活動性および生活機能との関連性について。口腔衛生会誌 44 : 653 - 657, 1994

第8回中部老年期痴呆研究会

The 8th 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.

栗山 勝
Masaru KURIYAMA, M.D.

祖父江 元
Gen SOBUE, 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.

井口 昭久
Akihisa IGUCHI, M.D.

伊藤 栄一
Eiichi ITOH, M.D.

太田 龍朗
Tatsuro OHTA, M.D.

大原 貢
Mitsugi OHARA, M.D.

葛原 茂樹
Shigeki KUZUHARA, M.D.

倉知 正佳
Masayoshi KURACHI, M.D.

越野 好文
Yoshifumi KOSHINO, 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 纘子
Hiroko YAMAMOTO, M.D.

事務局 Secretariat

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

□ プログラム □

- 開会の挨拶 山口 成 良 (金沢大学 名誉教授/松原病院 院長)
- 演 題 1 座長 井 口 昭 久 (名古屋大学医学部老年科 教授)
- アルツハイマー型痴呆の初老期発症患者と
老年期発症患者の相違点79
河 野 和 彦 (名古屋大学医学部老年科 講師)
- 演 題 2 座長 伊 崎 公 徳 (福井医科大学神経科精神科 教授)
- Proton MRS と QEEG による病的老化—ダウン
症候群とアルツハイマー病について—85
越 野 好 文 (金沢大学医学部神経精神医学教室 教授)
- 演 題 3 座長 大原健士郎 (浜松医科大学精神神経科 教授)
- 老年期のうつ病—最近の知見—91
池 田 淑 夫 (藤田保健衛生大学医学部精神医学教室 講師)
- 演 題 4 座長 満 間 照 典 (愛知医科大学第四内科 教授)
- グアム島のパーキンソニズム痴呆コンプレックス
—本邦におけるパーキンソニズムと
痴呆を呈する疾患との比較—96
村 上 信 之 (国立療養所東名古屋病院神経内科 医長)
- 特別講演 座長 祖父江逸郎 (愛知医科大学 学長)
- 痴呆性老人のケア—福祉の立場から—101
大國美智子 (大阪府立大学社会福祉学部 教授)
- 閉会の挨拶 祖父江逸郎 (愛知医科大学 学長)

第8回中部老年期痴呆研究会

主催 中部老年期痴呆研究会

日本ケミファ株式会社

後援 愛知県医師会

日 時 平成6年9月3日(土) 午後2時40分~午後6時03分

会 場 ホテルナゴヤキャッスル 2階 青雲の間

□ Program □

- Opening Remarks
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
Emeritus Professor, Kanazawa University
Director, Matsubara Hospital
- Lecture 1
Chairperson Akihisa IGUCHI, M.D.
Professor, Department of Geriatrics
Nagoya University School of Medicine
**Differences in Clinical Findings between
the Early- and Late-Onset Subtypes of
Alzheimer Type Dementia**.....79
Kazuhiko KONO, M.D.
Assistant Professor, Department of Geriatrics
Nagoya University School of Medicine
- Lecture 2
Chairperson Kiminori ISAKI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Fukui Medical School
**Studies of Pathological Aging Using *In Vivo*
Proton Magnetic Resonance Spectroscopy
and Quantitative EEG — Down's Syndrome
and Primary Degenerative Dementia
of the Alzheimer Type —**85
Yoshifumi KOSHINO, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Kanazawa University School of Medicine
- Lecture 3
Chairperson Kenshiro OHARA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Hamamatsu University School of Medicine
**Depression in the Elderly
— Current Investigations —**91
Yoshio IKEDA, M.D.
Instructor, Department of Psychiatry
Fujita Health University, School of Medicine
- Lecture 4
Chairperson Terunori MITSUMA, M.D.
Professor, Forth Department of Internal Medicine
Aichi Medical University
**Parkinsonism-Dementia Complex of Guam
in Relation to Other Disorders Showing
Parkinsonism and Dementia**96
Nobuyuki MURAKAMI, M.D.
Chief, Department of Neurology
Higashi Nagoya National Hospital
- Special Lecture
Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University
**Care for the Aged with Senile Dementia — From
the Viewpoint of Social Welfare —**101
Michiko OHKUNI, M.D.
Professor, Faculty of Social Welfare
Osaka Prefectural University
- Closing Remarks
Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University

The 8th Annual Meeting of the Chubu
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Chubu
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemipharm Co., Ltd.
Supported by : The Aichi Medical Association
Date : 14:40~18:03, September 3th, 1994
Place : Seiun Room, Hotel Nagoya Castle

アルツハイマー型痴呆の 初老期発症患者と老年期 発症患者の相違点

Differences in Clinical Findings between the Early- and Late-Onset Subtypes of Alzheimer Type Dementia

名古屋大学医学部老年科

河野和彦* (講師) 井口昭久* (教授)

横浜市立大学医学部精神科/教授

小阪憲司**

豊橋福祉村病院/理事長

山本孝之***

1. はじめに

19世紀半ばには、老年期に発症する痴呆の総称として「老年痴呆」(dementia senilis)という言葉が使われていた。19世紀末になるとこの中から、進行麻痺、ピック病、脳動脈硬化性精神障害(痴呆)が分離され、狭義の老年痴呆(senile Demenz: SD, 現在ではSDAT)が残った。問題は、1906年 Alzheimer が報告した初老期痴呆第1例の取り扱いから始まった。この患者の症例はSDより若年で発症し、進行麻痺とも異なっていた。

Alzheimer 自身はこの疾患をSDの特殊例と考えていたが、1910年に Kraepelin がこの症例を新しい疾患単位、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)として教科書に記載して以来、

ADとSDATの異同につき長い論争が続けられている。現在ADとSDATはICD-10でもDSM-III-Rでも亜型として区別することを否定はしていない。臨床像、生化学データに両型間に差があることは多くの研究者が認めており、一方、病型分類の決め手となる病理像では質的な相違はないという意見が多いものの、ADでは病変が激しいという点で両者の鑑別は可能という意見もある。

両型を発症65歳で分け始めた由来はドイツにおける1887年の医療保障制度の導入からきている¹⁾。しかし、生理的脳萎縮が加速化し、有病率の上昇など老化の影響を考慮すると、65歳で一応区切る考え方には著者らも医学的に妥当と考える。すなわち、SDATの発症には脳の老化の

* Kazuhiko KONO, M.D. (Assistant Professor) & Akihisa IGUCHI, M.D. (Professor) : Department of Geriatrics, Nagoya University School of Medicine, Nagoya.

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

*** Takayuki YAMAMOTO, M.D.: Director, Toyohashi Fukushi-mura Hospital, Toyohashi.

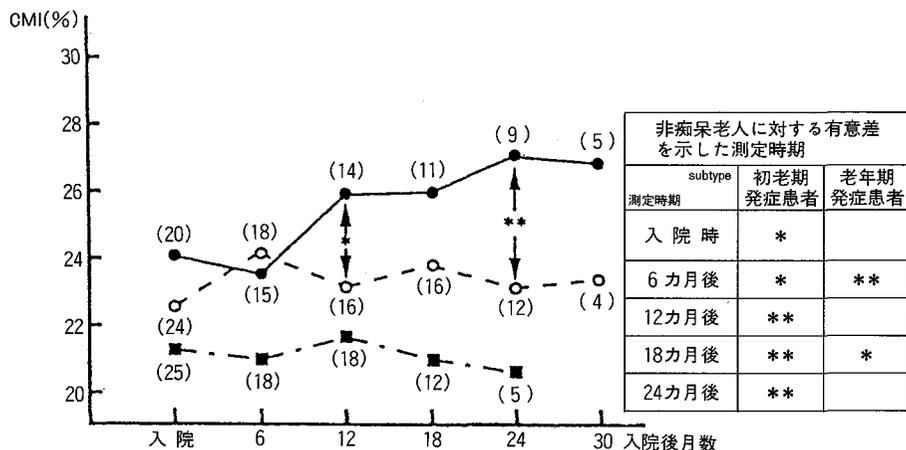
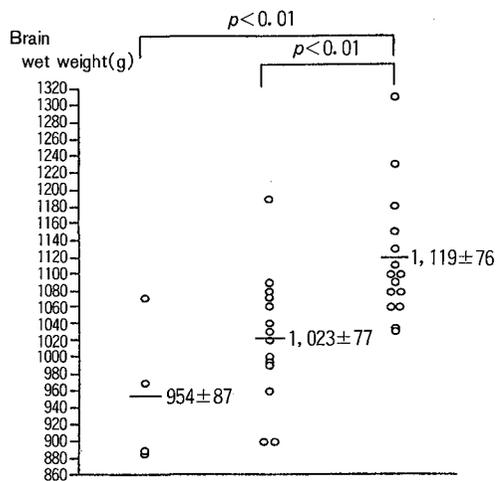


図1 AD, SDAT, 健常老人のCT上のCMI値の変化(30ヵ月)
Nonpaired t-test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.



	AD	SDAT	VD	単位
n	4	14	15	名
死亡時年齢	64.0±4.6 ^B	85.2±6.1 ^C	80.5±5.2 ^C	歳
罹病期間	7.8±1.5 ^B	5.4±3.6 ^A	3.0±2.4	年

Student's: AD vs. SDAT C $p < 0.001$
AD vs. VD B $p < 0.01$; C $p < 0.001$
SDAT vs VD A $p < 0.05$

図2 豊橋福祉村病院剖検症例の脳重量 (n = 33)

影響が強く、ADには病的機序の加重がより強いというニュアンスが存在するのである。ADとSDATの違いについてわれわれが得たデータをここに述べる。

2. 脳萎縮(脳室拡大速度と脳重量)

対象は、最近5年間のうちに半年以上の間隔

においてCTを3回以上施行していたAD20名、SDAT24名、非痴呆老人20名である(全員女性)。OMラインに沿ったスライスCT画像から側脳室体部最小幅/頭蓋骨外径(Cella Media Index: CMI)を計測し、その値の変化を群間比較した(図1)。初回CT時の平均年齢は、AD 68.7 ± 6.5 , SDAT 80.1 ± 5.1 , 非痴呆 77.4 ± 7.5 歳であった。痴呆罹病期間は、AD 7.1 ± 5.9 , SDAT 4.7 ± 3.0 年、長谷川式スケール(HDS)の平均点は、AD 7.1, SDAT 12.7点であった。図1でわかるように、SDATは非痴呆に対して6ヵ月後、18ヵ月後のみ有意差を示したとはいえ、側脳室体部には、著明な拡大をみなかった。ADでは初回CT時にはSDATと有意差がなかったが、12ヵ月後と24ヵ月後に側脳室体部に有意な拡大を示した²⁾。

豊橋福祉村病院における連続剖検例60例から病理診断として他疾患の合併のないAD, SDAT, 脳血管性痴呆(VD)の脳重量を比較した(図2)。AD (n = 4) 954 ± 87 g, SDAT (n = 14) $1,023 \pm 77$ g, VD (n = 15) $1,119 \pm 76$ gであった。ADは死亡時年齢がSDAT, VDよりそれぞれ21歳, 17歳若いにもかかわらず、脳は有意に軽量であった。

3. 臨床像(GBSスケール日本語改訂版(GBSR)

スコアにおける障害パターン、入院後の認知障

表1 AD,SDAT における入院2ヵ月後の GBS スケール日本語改定版の平均失点

GBSS-JR 項目	人数	初老期発症群	老年期発症群
		16	14
A. 知的機能障害 (%)	(%)	47.1±15.0	24.4±12.5***
1. 空間失見当	(/6)	4.3±1.8	2.6±1.1**
2. 時間失見当		5.0±1.6	3.7±1.7*
3. 自己に関する失見当		2.4±1.9	1.3±1.0*
4. 最近の記憶障害		4.4±1.7	3.4±1.6
5. 昔の記憶障害		3.9±1.2	2.6±1.1**
6. 覚醒度低下		1.4±1.5	0.8±1.6
7. 集中力散漫		4.1±1.2	1.9±1.5***
8. 動作や行動の緩慢		3.3±1.9	1.5±1.5*
9. 迂遠		3.6±1.7	2.4±1.6
10. 理解力低下		3.3±1.7	1.6±1.3**
11. 会話不能		3.6±1.8	1.6±1.4**
12. 知識の欠落		4.8±1.6	2.6±1.2***
13. 抽象的思考の困難		5.1±1.6	3.1±1.8**
14. 判断力障害		5.1±1.8	3.1±2.0*
B. 自発性低下 (%)	(%)	47.7±25.5	22.6±18.7**
1. 自発的な活動性の低下	(/6)	2.6±1.9	1.4±1.6
2. 欲求と意志の表現困難		3.4±2.0	1.5±1.8*
3. 周囲の人や娯楽への関心		3.3±2.1	1.7±1.5*
4. 働きかけに対する反応		1.9±2.0	0.3±0.5**
5. 気力低下		3.2±1.6	1.9±1.2*
C. 感情機能障害 (%)	(%)	33.9±15.3	14.0±13.8**
1. 表情の異常		2.3±1.5	0.9±1.4*
2. 感情の平板化		3.1±1.6	0.9±1.6***
3. 感情の不安定		2.7±1.6	0.8±1.4**
4. 抑うつ気分		1.9±1.4	0.8±0.9*
5. イライラ感		1.8±1.5	1.0±1.0
6. 不安感		1.4±1.5	1.1±0.9
7. 機嫌		1.0±1.0	0.4±0.7
D. その他の精神症状 (%)	(%)	28.9±13.4	17.2±12.2*
1. 睡眠障害	(/6)	2.3±1.8	0.8±1.1*
2. 錯乱		2.3±1.8	1.4±1.3
3. 落ち着きなさ		3.7±1.8	1.5±1.5**
4. 幻覚・妄想		1.7±1.6	1.6±1.3
5. せん妄		0.3±0.7	0.4±0.8
6. 作話		1.2±1.3	0.9±0.6
7. 多弁		1.1±1.5	0.6±1.1
E. 運動機能障害 (%)	(%)	39.8±27.3	11.2±6.5**
1. 着脱衣困難	(/6)	3.2±2.0	1.0±1.3**
2. 食事摂取困難(嚥下障害を除く)		2.3±2.0	0.0±0.0***
3. 歩行異常		0.1±0.3	0.4±1.3
4. 個人の衛生管理困難		3.1±2.4	1.0±1.2**
5. 排尿, 排便障害		3.1±2.5	1.0±1.8*

Student's *t*-test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.001$.

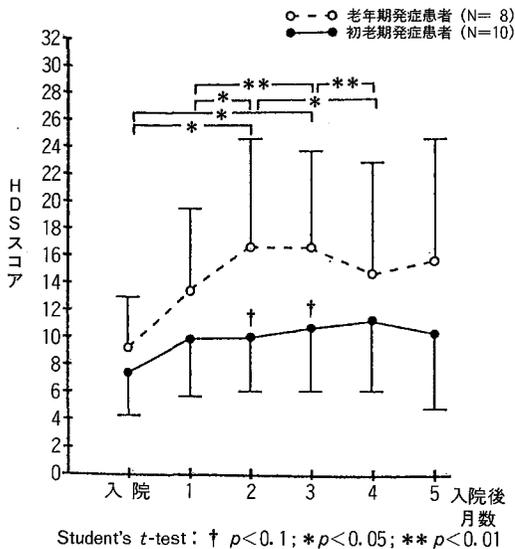


図3 AD, SDにおける入院5ヵ月間の長谷川式スケールスコアの推移

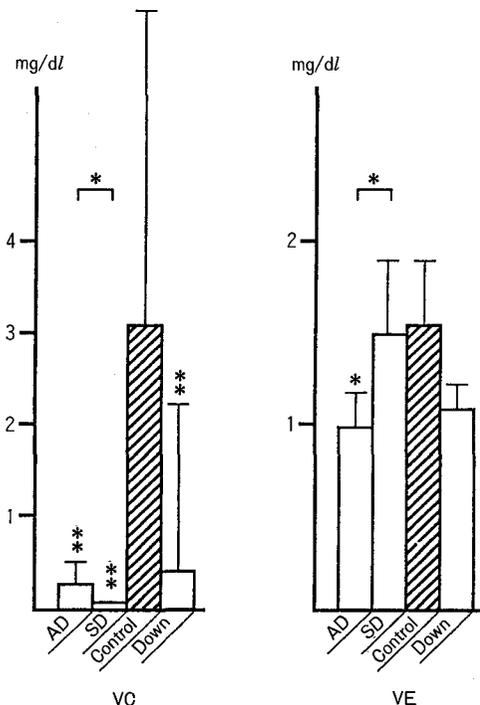


図5 4群の serum VC, VE 濃度の比較
Significant differences vs. elderly control:
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

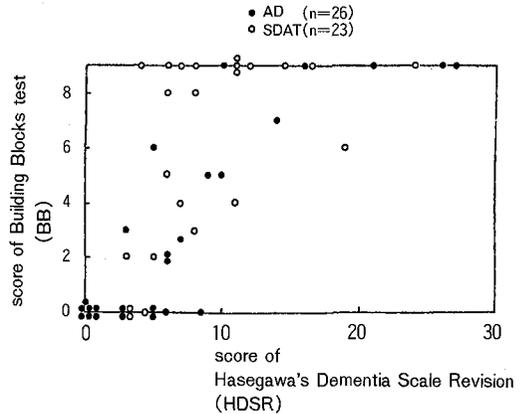


図4 積み木スコアと HDSR スコアの相関 (AD と SDAT)

害度の変化, 積み木検査

平均罹病期間を一致させ、入院時 HDS スコア 平均値を一致させない AD 16 名, SDAT 14 名 (各型に男性 2 名ずつ含む) の GBSR の障害パターンを比較した。平均罹病期間は, AD 3.5 ± 1.3 年, SDAT 3.5 ± 1.5 年であった。その結果, 表 1 のように 38 項目中 25 項目において AD で障害が強く, SDAT の方が障害の強い項目は 1 項目もなかった。

痴呆専門病棟に 5 ヶ月以上入院していた AD, SDAT 患者の中から平均罹病期間 (AD 3.3 年, SDAT 3.2 年) と平均入院時 HDS スコアを一致させた AD 10 名, SDAT 8 名 (いずれも男 2 名含む) の入院後 5 ヶ月間の毎月の HDS スコアの推移を比較した。全員が脳代謝賦活薬を内服し, 週 10 時間の psycho-rehabilitation (老人学校, 楽団演奏, 書道, 料理など) を受けていた。その結果, 図 3 のように AD に HDS スコアの改善はみられず, SDAT では 2 ヶ月後から有意な改善がみられた。

9 個のコンポーネントからなる家の形をしたサンプルを見せ, 同じものを作らせた (Building Block Test: BB)。9 点満点であるがその得点と改訂長谷川式スケール (HDSR) スコアの相関をみると, 図 4 のように SDAT の場合, HDSR スコアが低い者でも積み木模倣ができる者が結構いるが, AD では BB スコアと HDSR スコアには関連があつて, 一方, HDSR スコアが 9 点

表 2 豊橋福祉村病院における臨床診断と病理診断の照合 (AD と SDAT)

AD 系			
Clinical diagnosis		Pathological diagnosis	
AD	4	AD	4
AD + NPH	1	MI	1
AD + PD	1	DLBD	1
6		4	

SDAT 系			
Clinical diagnosis		Pathological diagnosis	
SDAT	9	SDAT	2
		SDAT + MI (I)	2
		SDAT + I + Ca	1
		aging (control)	3
		DLBD	1
VD	24	SDAT + VD (mixed)	4
		SDAT	3
		SDAT + MI (I)	2
		SDAT + LBD	1
VD + NPH	1	SDAT + I	1
mixed	3	SDAT	1
dementia ?	1	SDAT	1
9		18	

pure SDAT 7, complex SDAT 11

NPH : 正常圧水頭症, PD : パーキンソン病, MI : 多発梗塞, DLBD : びまん性レビー小体病, I : 単発性梗塞, Ca : 脳腫瘍.

あるのに積み木がまったくできないケースもみられた。

4. 血清生化学 (free radical scavenger 濃度)

AD 11 名, SDAT 12 名 (ともに 1 日 1,400 Kcal の食事と 200 Kcal 相当のおやつを摂取) および健常老人 15 名 (老人ホームで 1 日 1,600 Kcal 摂取) を対象として血清 free radical scavenger 濃度を測定した。AD, SDAT の平均 HDSR スコア, 平均痴呆罹病期間に有意差はなかった。その結果, AD + SDAT のビタミン C, E, セルロプラスミン, トランスフェリンは健常老人より有意に低く, とくにビタミン E は AD で SDAT よりさらに低値であった³⁾ (図 5)。

5. 臨床診断と病理診断の照合

豊橋福祉村病院における剖検開始から連続 60 例の病理診断判明分について, 臨床診断と病理診断の照合を行ったところ, 表 2 のように clinical AD 4 名は, 4 名とも AD であった。AD + NPH (正常圧水頭症) と考えられたケースは, 病理では VD であり, AD + PD (パーキンソン病) は病理で diffuse Lewy body disease (DLBD) であった。一方, clinical SDAT 9 名は, 病理では, SDAT 5 名, normal 3 名, DLBD 1 名であった。逆に生前 SDAT と考えられなかったケース 13 名が病理で SDAT と診断された。その臨床診断の内訳は, 原因不明の痴呆 1 名, VD 10 名, VD + NPH 1 名, 混合型痴呆 1 名であった。すなわち, AD の診断は比較的容易であるが, SDAT の見落とし, VD の overdiagnosis がかなり多いという結果であった。混合型痴呆を診断する率は病理学者によって幅があると思われるが, 目黒らの報告⁴⁾ では, SDAT 44 名のうち, 11 名がビンスワンガー型梗塞を合併していたという。著者らも SDAT に NPH の合併が多いことを報告した⁵⁾。室伏によると, SDAT の臨床像にはバリエーションが多く, たとえば単純痴呆型, コルサコフ痴呆型, 解体型などに分けられるという⁶⁾。いずれにしても SDAT の臨床診断は容易でない。

6. その他, 両型における問題点

65 歳未満の痴呆については, 疫学調査がまったく不十分で, 鳥取県, 新潟県, 神奈川県 データがあるだけである。初老期痴呆症はまさに難病であるにもかかわらず老人医療の対象にならず, 老人保健施設や老人ホームへの入所に関しても問題となることがある。一方, SDAT は合併症が多く, 診断が難しいので, アルツハイマー型痴呆に対する治療の際注意が必要である。

以上より, AD と SDAT を合わせて考えることには医学的, 社会的にも不合理な点が多いことを指摘したい。

豊橋福祉村病院の剖検は, 24 時間体制で医療に尽くされている常勤医, 非常勤医師の先生方のご努力によるものであることをここに明記いたします。

文 献

- 1) Katherrine LB: The early story of Alzheimer disease. In *Alzheimer Disease* (edited by Terry RD, Katzmen R, Bick KL), Raven Press, New York, 1994, pp 1 - 8
- 2) Kono K, Kuzuya F, Yamamoto T, et al : Comparative study of cerebral ventricular dilation and cognitive function in patients with Alzheimer's disease of early versus late onset. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **6**: in press
- 3) Kono K, Ando F, Yoshimine N, et al : Low blood levels of vitamins and free radical scavengers in Alzheimer's disease and Down's syndrome. In *Recent Advances in Aging Science* (edited by Beregi E, Gergely IA, Rajczi K), Monduzzi Editore, Italy, 1993, pp 585 - 598
- 4) 目黒謙一, 松下正明, 吉田亮一, ほか: アルツハイマー型老年痴呆 (SDAT) と「ピンスワンガー型白質病変」—臨床病理学的検討—. *日老医誌* **31** : 226 - 231, 1994
- 5) 河野和彦, 杉田泰子, 舟木千明, ほか: Iotrolan CT-cisternography を用いた Alzheimer 型痴呆, 脳血管性痴呆における潜在性髄液還流異常の検討. *Brain and Nerve* **46** : 367 - 372, 1994
- 6) 室伏君士: ぼけの老人の精神像の特徴とケア. *ぼけと看護 看護 MOOK No. 20*, 金原出版, 東京, 1986, pp 17 - 27

Proton MRS と QEEG による病的老化

—ダウン症候群とアルツハイマー病について—

Studies of Pathological Aging Using *In Vivo* Proton
Magnetic Resonance Spectroscopy and Quantitative EEG
— Down's Syndrome and Primary
Degenerative Dementia of the Alzheimer Type —

金沢大学医学部神経精神医学教室/教授

越 野 好 文*

福井医科大学神経精神医学教室

村 田 哲 人** 村 田 一 郎**

大 森 晶 夫** 坂 本 和 雅**

西 尾 昌 志** 井 崎 公 徳** (教授)

1. はじめに

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) は核種の磁気共鳴信号のスペクトルで、生きているヒトの脳の化学組成を測定できる⁸⁾。リン酸化合物はエネルギー代謝に重要な役割を果たしており、また、細胞膜の重要な構成成分でもあるため、アルツハイマー型痴呆 (SDAT) の³¹P MRS が研究されている。しかし、特有な変化を認めたという研究²⁾⁻⁴⁾⁹⁾ もあれば、特別の変化はないという報告¹⁾⁷⁾ もあり、結果は一定しない。

¹H MRS は、中枢神経系に特異的な物質や glutamate のように神経系の機能に直接関与している物質を含んでいることから、痴呆研究に

おける¹H MRS の有用性を検討した。

2. 方法と対象

MRS は 1.5 テスラ Imager を用い、標準的な方法で記録した。領域選択に STEAM 法を、水信号の抑制に CHESS パルスを用いた。関心領域は左前頭部の側脳室前角周囲の白質に、 $2 \times 2 \times 2$ ml の領域を設定した⁶⁾。脳波は 10-20 法で電極を配置し、両側耳朶を連結して基準電極として記録した。波形認識法に基づくトポシステム No. 311 でトポグラムを作成し、また、40 秒間の左後頭部脳波の平均周波数を求めた。

対象は、DSM-III-R によりアルツハイマー型一

* Yoshifumi KOSHINO, M.D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa.

** Tetsuhito MURATA, M.D., Ichiro MURATA, M.D., Masao OMORI, M.D., Kazumasa SAKAMOTO, M.D., Masashi NISHIO, M.D. & Kiminori ISAKI, M.D. (Professor): Department of Neuropsychiatry, Fukui Medical School, Fukui.

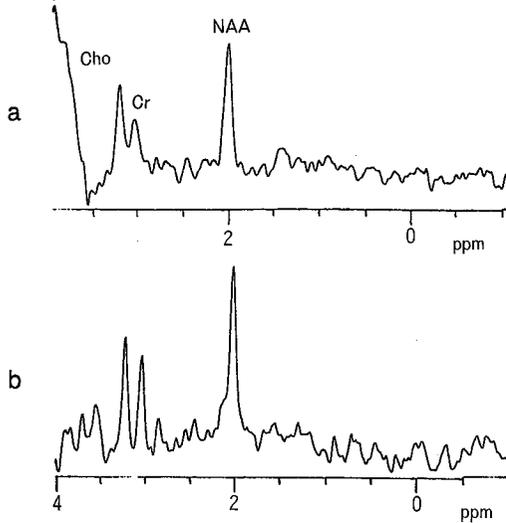


図1 アルツハイマー型痴呆の¹H MRS
 a: SDAT の74歳の男性, b: 69歳の健康男性。
 ピークは右から2.0 ppmにN-acetylaspartate (NAA), 3.0 ppmに creatine (Cr), および3.2 ppmに choline 含有物質 (Cho) であり, 健康者に比較して, 患者ではNAAが低下している。

次性変性痴呆と診断された8人で, 平均年齢は63.1歳, Mini-mental State (MMS) の平均得点は16点であった。対照は健康高齢者8人で, 平均年齢は63.8歳である。ダウン症候群 (DS) の対象者は, 20歳代7人, 30歳代5人と40歳代6人の合計18人で, 染色体型はモザイク型が1人で, 残りは全員21トリソミーであった。対照は健康な病院医師および職員で, 20歳代, 30歳代および40歳代それぞれ5人ずつの合計15人である。検査に先立ち被検者本人あるいは保護者に研究の意義・目的・方法を十分に説明し, 文書で同意を得た。

3. 結果

図1-aは74歳のSDATの男性から, bは69歳の健康男性から記録された¹H MRSで, 2.0 ppmにN-acetylaspartate (NAA), 3.0 ppmに creatine (Cr), そして, 3.2 ppmに choline 含有物質 (Cho) のピークがみられる。

表1にSDATと健康者の¹H MRSのピーク面積比を, 表2にSDAT患者のMMS得点, 脳波所

表1 アルツハイマー型痴呆と健康対照群の¹H MRSのピーク面積比

症例番号	年齢	性別	NAA / Cho	NAA / Cr	Cho / Cr
1	71	男	2.38	1.85	0.75
2	57	女	1.90	1.66	0.87
3	68	女	1.90	3.04	1.90
4	40	男	1.62	2.50	1.54
5	74	男	1.34	2.02	1.51
6	70	男	1.14	1.01	0.89
7	59	女	1.08	1.89	1.66
8	67	女	1.07	1.38	1.07
平均	63.3		1.55	1.91	1.12
対照					
1	57	男	2.24	2.97	1.33
2	59	男	1.86	3.04	1.64
3	62	女	1.79	2.41	1.35
4	62	男	1.74	1.73	1.00
5	66	女	2.03	2.51	1.24
6	67	男	1.65	1.95	1.19
7	38	男	2.00	2.01	1.00
8	69	男	1.67	2.03	1.22
平均	63.8		1.87	2.33	1.25

表2 アルツハイマー型痴呆患者の Mini-mental State (MMS) 得点, 脳波所見および脳萎縮

	MMS	脳萎縮	脳波パターン	平均周波数
1	20	軽度	fast α	9.9 Hz
2	24	軽度	slow $\alpha + \theta$	9.2
3	22	軽度	fast α	9.2
4	18	中等度	θ	9.7
5	16	中等度	θ	8.7
6	5	高度	θ	8.8
7	6	中等度	θ	7.6
8	17	中等度	θ	8.5
平均	16.0			

見, および脳萎縮の程度をまとめた。

ピーク面積比の年齢変化をみると, NAA / Cr 比 (図2) は, 健常者では年齢に相関して低下した ($r = -0.706, p < 0.05$)。SDAT では, 1.5 以下の非常に低い値を示す例があったが, 年齢との相関はない。Cho / Cr 比 (図3) は健常者では, 年齢と弱い相関がみられるが, 有意ではない。SDAT でも, 年齢との相関はなく, 健常者より高値な例と低値な例がみられる。NAA / Cho 比 (図4) は, 健常者に 1.5 以下はないが, SDAT は半数で 1.5 以下であった。両群とも年齢との間に相関はない。

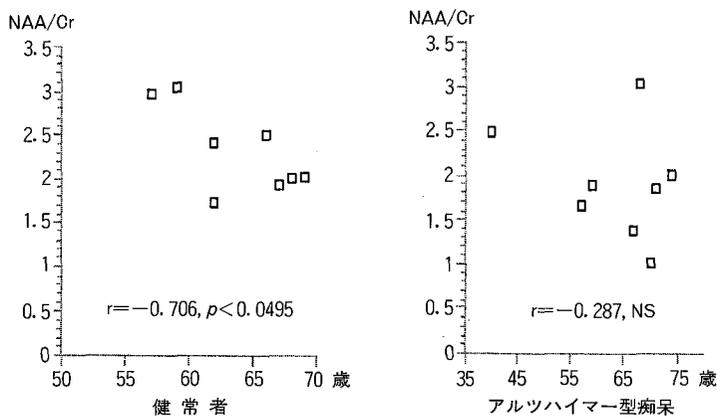


図2 NAA / Cr 比と年齢

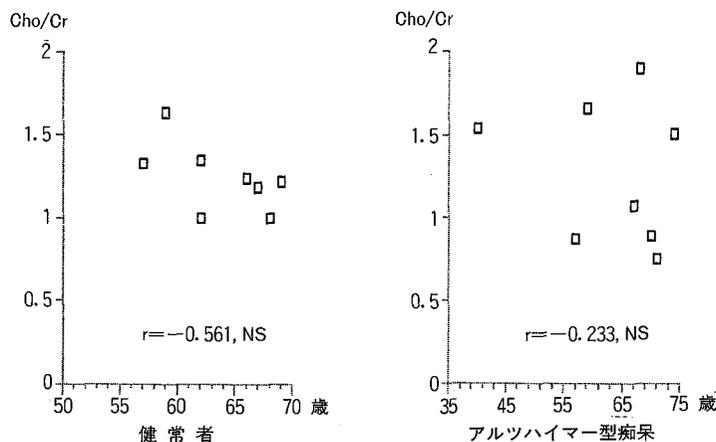


図3 Cho / Cr 比と年齢

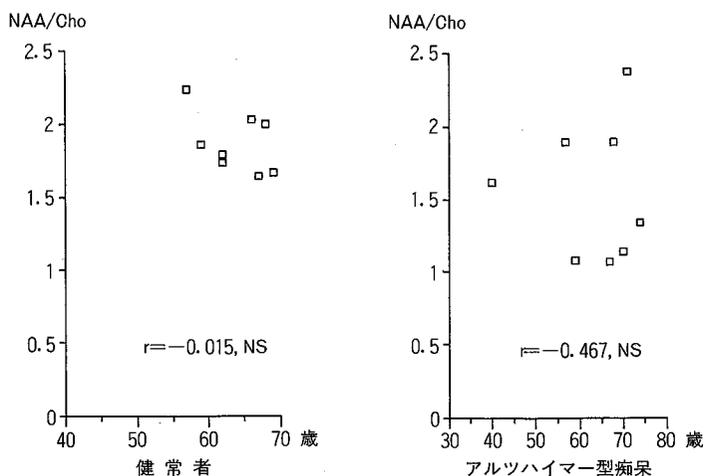


図4 NAA / Cho 比と年齢

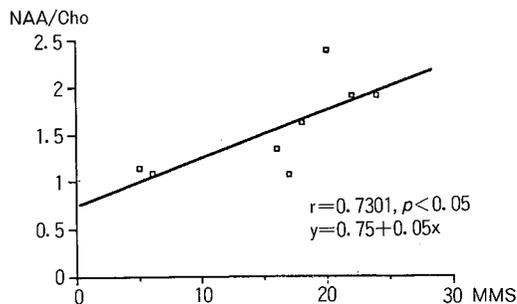


図5 NAA / Cho 比と Mini-mental State 得点

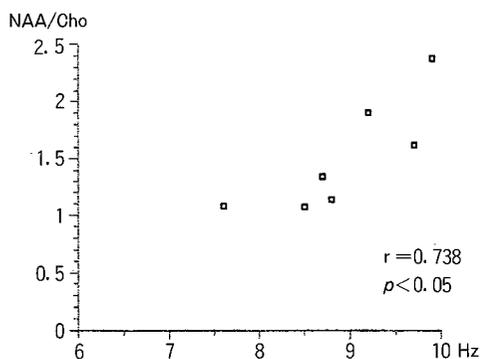


図6 NAA / Cho 比と左後頭部脳波の平均周波数

NAA / Cho 比は MMS と相関し ($r = 0.7301$, $p < 0.05$) (図 5), NAA / Cho 比が低いほど, MMS が低得点で, 知的機能の低下があることが示された。MMS と Cho / Cr 比, あるいは NAA / Cr 比の間に相関はない。

MRI によって判定された脳萎縮の程度と

表3 アルツハイマー型痴呆の脳萎縮および脳波パターンと¹H MRS NAA / Cho 比

NAA/Cho	-1.5	1.5-2.0	2.0-
脳萎縮			
軽度		○ ○	○
中等度	○ ○ ○	○	
高度	○		
脳波パターン			
fast α		○	○
slow $\alpha + \theta$		○	
θ	○ ○ ○ ○	○	

NAA / Cho 比の関係 (表 3) は, 萎縮が軽度な例では NAA / Cho 比が高く, 萎縮が高度になると NAA / Cho 比が低いことが示された。

SDAT 患者のトポグラムを 3 パターンに分類した。10 ~ 13 Hz の速い α リズムが優勢な脳波を fast α パターン, 8 ~ 10 Hz の遅い α リズムに 4 ~ 6 Hz θ 活動の混入が多いものを slow $\alpha + \theta$ パターン, そして, θ 活動が優勢なものを θ パターンとした。NAA / Cho 比と脳波パターンとの関係を表 3 に示した。NAA / Cho 比が高い例は脳波の基礎律動が速く, 低い例は遅い傾向がみられた。このことは, NAA / Cho 比と左後頭部脳波の平均周波数が相関する ($r = 0.738$, $p < 0.05$) ことでも示され (図 6), 平均周波数が速い例ほど NAA / Cho 比が高かった。平均周波数

表4 年代別 proton MRS

	20歳代	30歳代	40歳代
Cho / Cr			
ダウン症	1.33±0.26	1.59±0.30	2.00±0.29
対照群	1.21±0.24	1.48±0.31	1.52±0.34*
NAA / Cr			
ダウン症	2.62±0.71	2.99±0.90	2.58±0.43
対照群	2.62±0.69	2.87±0.51	2.90±0.50
NAA / Cho			
ダウン症	1.93±0.21	1.86±0.33	1.31±0.33
対照群	2.16±0.18	1.95±0.10	1.93±0.20**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

と Cho / Cr 比は相関しない。

Kohs 立方体組合せテストと人物画テストで測定した DS の知能は、各年代間に差はなく⁶⁾、本研究の対象の DS には、知的機能の新たな増悪はなかった。

表4はDSと対照群の¹H MRSのピーク面積比の年齢変化を示す。Cho / Cr比は、40歳代で、対照群の1.52に比較して、DSでは2.00と有意に高値であり、年代的には、DSの40歳代で、20歳代の1.33より有意に高い。NAA / Cr比は、DSと対照群の間に差はなく、また、年齢による変化もない。NAA / Cho比は、40歳代で対照群の1.63に比較して、DSは1.31と有意に低値であり、年代的にはDSで20歳代の1.93、30歳代の1.86が、40歳代には1.31へと有意に低下した。

4. 考 察

¹H MRSのピークのうち、NAAは神経細胞や軸索の脱落・変性を反映する指標とされ、Crは高エネルギー磷酸代謝に関連するが、エネルギー代謝の変動においても比較的安定している。そして、Choは膜の破壊や急速な合成などに関連して変動するといわれる⁵⁾。

本研究のSDATでNAA / Cho比の低下がみられたが、これはNAAの減少、Choの増加、あるいはこの両者によって生じる可能性がある。Cho / Cr比は増加例と減少例があり、一定した変化を示さないのに対し、NAA / Cr比は半数で減少していた。すなわちNAA / Cho比の低下

は、主にNAAの減少に由来するものと思われる。脳の変化による神経細胞の脱落が、NAAの減少の基礎に存在することが推測され、このことがMMSに示される知的機能の低下や脳波の基礎活動の徐波化に反映されているものと考えられる。

DSでは、30歳を過ぎた頃より、脳にSDATに類似した組織学的変化がみられ、やや遅れて知能、行動の退行が増悪する⁶⁾。DSにみられる早期の老化の状態を調べることは、SDATの初期変化を知る上で有用であろう。

本研究ではDSで、NAA / Cr比に年齢による変化がみられなかったことは、Crが安定している⁵⁾ことを考えれば、少なくとも40歳代まではNAAは加齢による変化を受けないといえる。すなわち、40歳代ではまだ神経細胞や軸索の脱落・変性は起こっていないことが示唆される。しかし、NAA / Cho比は低下しており、これはNAAの減少ではなく、主にChoの増加に由来するものであった。このように神経細胞や軸索に変化が起こっていないと思われる時期に既に、膜に変化が生じていることが推定され⁵⁾、早期老化に関連した脳機能の低下が40歳代に始まることが示唆された。

5. ま と め

健常高齢者では加齢とともにNAAが減少した。SDATではNAA / Cho比の低下がみられ、この低下は知的機能(MMS)、MRI上の脳萎縮、および脳波の徐波化と関連した。一方、DSでNAA / Cho比の低下が40歳代でみられた。

本研究は、越野が福井医科大学在職中に精神医学教室臨床脳波グループの一員として、同大学放射線医学教室と共同で行った。

文 献

- 1) Bottomley PA, Cousins JP, Pendrey DL, et al : Alzheimer dementia : quantification of energy metabolism and mobile phosphoesters with P-31 NMR spectroscopy. *Radiology* 183 : 695 - 699, 1992
- 2) Brown GG, Levine SR, Gorell JM, et al : In

- vivo ^{31}P NMR profiles of Alzheimer's disease and multiple subcortical infarct dementia. *Neurology* **39** : 1423 - 1427, 1989
- 3) 藤元登四郎, 中野寿彦, 野口重次, ほか : ^{31}P ケミカルシフトイメージングによる初老期アルツハイマー病の研究. *精神科治療学* **7** : 531-540, 1992
 - 4) Kwee IL, Nakada T, Ellis WG : Elevation in relative levels of brain membrane unsaturated fatty acids in Alzheimer's disease : high resolution proton spectroscopic studies of membrane lipid extracts. *Mag Res Med* **21** : 49-54, 1991
 - 5) Miller BL : A review of chemical issues in ^1H NMR spectroscopy : N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomedicine* **4** : 47-52, 1991
 - 6) Murata T, Koshino Y, Omori M, et al : In vivo proton magnetic resonance spectroscopy study on premature aging in adult Down's syndrome. *Biol Psychiatry* **34** : 290-297, 1993
 - 7) Murphy DG, Bottomley PA, Salerno JA, et al : An in vivo study of phosphorus and glucose metabolism in Alzheimer's disease using magnetic resonance spectroscopy and PET. *Arch Gen Psychiatry* **50** : 341-349, 1993
 - 8) 永山泰男 : ヒト脳の MRS (in vivo NMR spectroscopy) とその臨床応用. *臨床精神医学* **19** : 1817-1825, 1990
 - 9) Pettegrew JW, Panchalingam K, Moosy J, et al : Correlation of phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and morphologic findings in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **45** : 1093-1096, 1988

老年期のうつ病

— 最近の知見 —

Depression in the Elderly — Current Investigations —

藤田保健衛生大学医学部精神医学教室/講師

池田 淑夫*

1. はじめに

うつ状態は痴呆と並ぶ老年期の重要な精神症状である。ここでは、老年期うつ病の臨床症状と痴呆との鑑別診断の要点を示すとともに、さらに老年期うつ病の記憶、認知機能に関する検討からうつ病者の残遺症状の可能性について述べる。

うつ病の症状(表1)は、気分、意欲、思考、身体症状に分けられ、一般的に抑うつ気分、不安の他に、おっくうや思考制止、時に妄想なども出現し、さらに自律神経症状、身体的不調を示す。老年期のうつ病の症状と痴呆疾患とを対比してみる(表2)。病前性格として真面目、几帳面、しかし、融通が利かないという執着性格が多いこと、うつ病の病歴や、発症時状況に着目することが鑑別上重要になる。経過は割に急速に症状悪化し、また、痴呆患者と異なり、不安が強く訴えが多い傾向がみられる。うつ病では抑うつ気分など感情障害が強く、朝がとくに不調という日内変動が目立つ。一方痴呆では、健忘、見当識障害、知能低下が主体で、しかも症状に対し比較的無関心なことが多いとの特徴がある。表3に老年期うつ病の特徴をまとめる。抑うつ気分よりも、心氣的訴えが多く、思考・

表1 うつ病の症状

気分	意欲	思考	身体症状
抑うつ気分 悲哀 不安・焦燥 自責感 罪責感	意欲減退 抑制 おっくう 昏迷	思考制止 妄想 罪責妄想 貧困妄想 心気妄想 被害妄想など	睡眠障害 早朝覚醒 食欲不振 性欲低下 体重減少 便秘 頭痛・動悸 口渇
希死念慮			

表2 うつ病性仮性痴呆と痴呆との鑑別

鑑別点	うつ病性仮性痴呆	痴呆
病前性格	執着気質	一定しない
うつ病の既往歴	しばしば	少ない
発病状況	うつ状態が先行	痴呆症候が先行
初発症状	うつ症状	記憶障害
進行	急速	緩徐
外見	悲哀, 不安, 焦燥	無頓着, 無関心
症状の訴え方	くどく, 過大	深刻味なし
質問への応答	遅い, 分からないと言う	はぐらかす
抑うつ気分	強く, 持続的	弱い, 動揺性
希死念慮	しばしば	少ない
日内変動	朝方が不調	夕方が不調
睡眠	不眠, 早朝覚醒	傾眠
見当識障害	あっても軽い	しばしば
知的障害	部分的	全般的

* Yoshio IKEDA, M.D.: Instructor, Department of Psychiatry, Fujita Health University, School of Medicine, Toyoake.

表3 老年期のうつ病の特徴

- ・定型的でない症状
- ・心身的身体表現
- ・健忘
- ・思考障害
- ・意識障害(±)
- ・痴呆(±)
- ・環境因・器質因の関与が大きい

高連想価カード	低連想価カード
チ ト シ	ヌ フ ア
ノ ハ キ	ヤ タ テ
テ イ ス	ウ エ ヨ

図2 言葉選択テスト検査材料

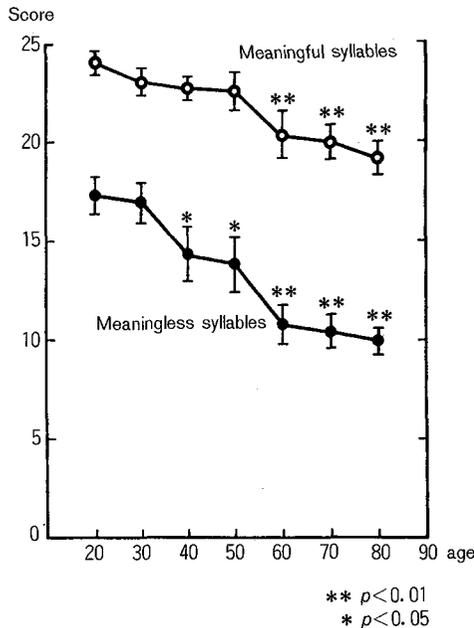


図3 有意義・無意味綴り検査の健常者結果

行動の抑制が目立ち、むしろなんらかの身体症状が主訴となることが多い。発病の背景として家族・配偶者との関係を主とする環境因や、脳梗塞、併発する身体病の関与が大きいのも特徴

検査手順

有意義綴りカード

無意味綴りカード

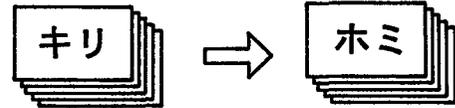


図1 有意義・無意味綴り記憶検査手順

- ① 5枚のカードを1枚ずつ4秒毎に提示し、提示後直ちに口答で再生させる(1試行).
- ② カードの順番をランダムに入替えて2回目の提示を行い、再生させる.
- ③ この操作を5回まで繰り返す.
- ④ 次に、無意味綴りカードについても同様に5回、提示と再生を行う.

である。しかし、典型例はともかく、痴呆とうつ病の明確な鑑別診断は困難なことも多く、一定期間の抗うつ剤治療への反応が糸口になる場合もある。

2. 方法

記憶検査および認知機能検査を用いて検索した。

① 有意義・無意味綴り検査(図1)：カタカナ2文字で作った有意義綴りと、意味綴りを用いて検索した¹⁾²⁾。方法は、有意義、無意味綴りの各5枚のカードを順に提示し、提示後直ちに口答で再生させる。各5回繰り返し、正解数を得点とする。次に無意味綴りについて同様に行う。

② 言葉選択テスト：文字列から言葉を探させる検査である。図2に示した3×3の文字列からなる表を2種類作成し、表を提示しながら、この中より縦横斜めを問わず、意味のある言葉を探させ、1分間に回答できた数を得点とする(たとえば、ハト、シキ、トチなど)。言葉を連想し易く意味のある言葉を作り易い表を高連想価カード、作り難い表を低連想価カードと称する。これらは梅本らの無連想価、有意義度を基に設定した。

3. 対象

藤田保健衛生大学病院に通院ないし入院した30歳から78歳の大うつ病の基準を満たす患者27名を検索対象とした。

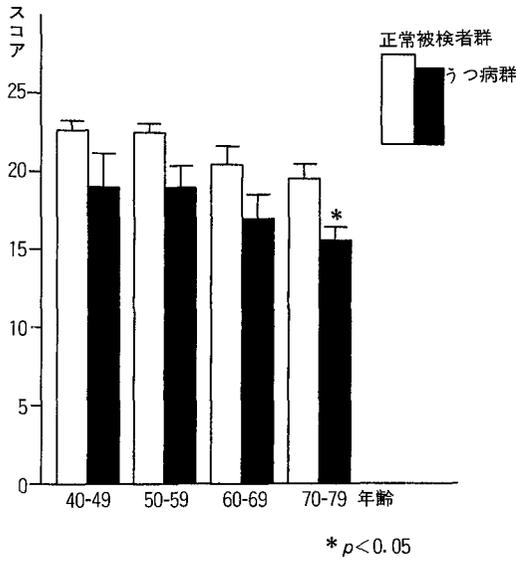


図4 有意味綴り検査のうつ病患者結果

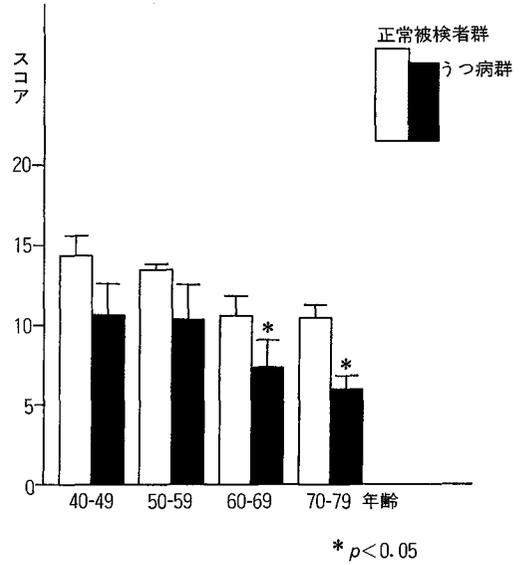


図5 無意味綴り検査のうつ病患者結果

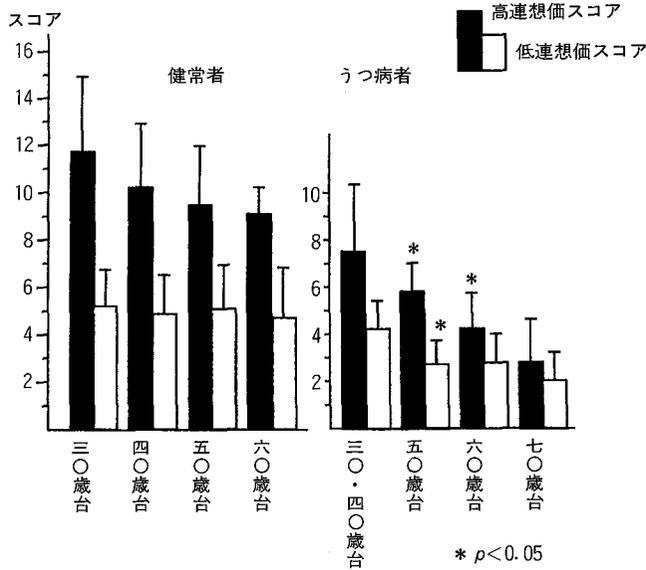


図6 言葉選択テスト結果

4. 結果

検索した対象者のHDS-Rのスコアは20点から29点であった。

①有意味、無意味綴り検査：図3に健常者の結果を示す。有意味綴りスコアは20歳台に比べ、60歳台から有意な減退し、無意味綴りスコアでは、40歳台から有意に減退する。図4にうつ病患者での結果を示す。検査は急性期のうつ症状が

消退した時期に行った。有意味綴りで健常者と比しうつ病患者では約15%の減退を示した。無意味綴り検査では、健常者に比べ減退するが、特に60,70歳台での減退が40%と減退が目立つ。(図5)。

②言葉選択テスト：図6に検査結果を示す。図左の健常者の年代別の高連想価カードの成績は加齢とともに減退した。低連想価カードでは

表4 症例 K.S. 72 歳女性の病歴

主訴：感情が湧かない，不眠
現病歴：平成4年5月，息子の家庭問題で悩んだ。この頃から不眠，食欲不振が出現し，5 kg の体重減少をきたした。身体的検査で異常所見なく，精神科を紹介される。抗うつ剤による治療で抑うつ気分は改善したが不眠は残った。そこで他の精神科に通院し抗うつ剤による治療を受けたが本人には満足する治療効果でなかった。平成5年7月自殺企図し藤田保健衛生大学精神科に緊急入院となる。
既往歴：50歳台に骨盤腹膜炎に罹患した他に特記すべきものなし。
性格：真面目，気が小さく，周りの眼が気になる。
入院後経過：2週間程で不眠は若干軽減するが，抑制，抑うつ気分に加えて，軽いふらつき感，易疲労感などの控えめな種々の身体症状の訴えが出没し，遷延している。記憶減退の訴えもある。

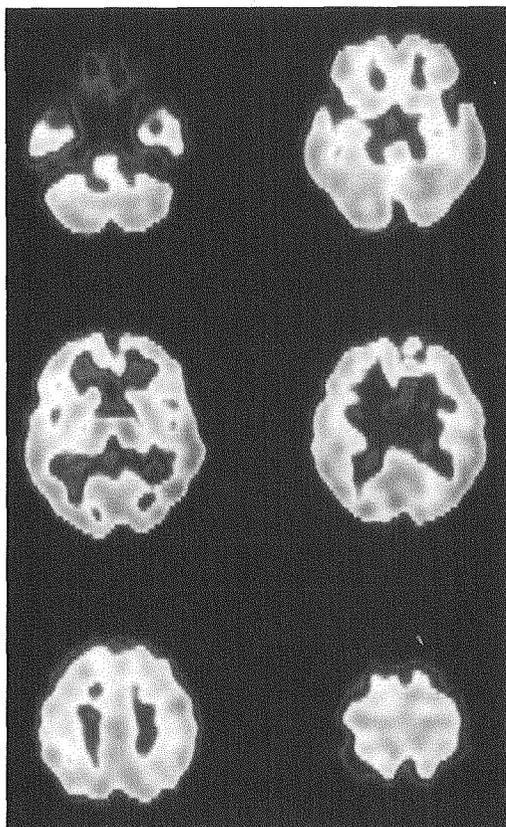


図7 症例 (K.S.) の SPECT

表5 症例 K.S. 72 歳女性の検査結果

頭部 CT：大脳全般の脳溝，脳裂の拡大。
頭部 MRI：大脳深部白質に high intensity area を認める。
 (大脳深部白質梗塞)
SPECT：(1993. 9. 10) 右前頭の血流低下が認められる。
 ($^{123}\text{I-IBP}$) (1994. 3. 3) 正常範囲
脳波所見：10～11Hz の基礎律動を示し正常所見。
HDS-R：29点
有意味・無意味綴り検査：有意味 19点 (25満点)
 無意味 13点 (25満点)
言葉選択テスト：高速想価スコア 4
 低速想価スコア 3

年齢による差は少ない。うつ病者の結果では健常者に比し平均 35% の減退を示した。60歳台のうつ病群にのみ完全寛解群が含まれており，不完全寛解群では健常者の約 50% という減退を示した。

これら結果は，軽度の意欲低下，不眠などの何らかのうつ症状が残存する状態では，なお，精神機能の不全が存在することを示すものと考えられ，うつ病の残遺状態と考えられる。これらの所見は，アルコール依存症³⁾，痴呆患者⁴⁾の結果とは異なっている。

5. 症 例

老年期うつ病の典型例を示す。表4に72歳女性の病歴を示す。表5に各種検査所見を示す。長谷川式知能スケールで29点とほぼ満点であり，有意味無意味綴り記憶検査でも年齢相応の結果であったが，言葉選択テストでは高連想価4点，低連想価3点というきわめて低い値であった。図7にSPECTの結果を示す。この右前頭での血流低下の所見は，6ヵ月後の再検査では消失していた。この例では，大脳深部白質梗塞という器質の存在と肉親に關した環境因の関与が大で，遷延のみられた老年期うつ病の典型例と考える。表6に69歳女性の病歴を呈示する。重度の身体症状を主体としたものの，うつ病相の既往からうつ病を一義的に考え，早期から使用した抗うつ剤が奏効した。残遺症状はみられなかった。記憶検査，言葉選択テストではほぼ正常

表6 症例 K.K. 69 歳男性の病歴

主訴：尿失禁，意欲減退
現病歴：平成2年4月頃から，抑うつ気分，不安感とともに記憶力低下，見当識障害，便失禁が出現した。頭部CTなどの検査で異常所見なく，うつ病の診断で抗うつ剤による治療開始し上記症状は軽快した。平成4年2月初旬から，易疲労感，食欲低下，体重減少，歩行困難，さらに軽度ながら仙骨部の褥創形成をみるに至った。このため，当科入院となる。
既往歴：特記すべきものなし。
性格：明るい，積極的，真面目
入院後経過：入院後も明らかな悲哀などはみられなかったが，行動抑制，見当識障害，尿失禁を認めた。抗うつ剤を中心とする治療開始2週間程で表情，自発語の改善みられたが，意欲減退，易疲労感が持続し，以前の水準に復するの約6ヵ月の経過を要した。

範囲であった。

6. まとめ

うつ病の病因として，いくつかの要因の関与が考えられる。図8に示したように若年では，素因，環境因の関与が大きく，壮年では環境因が増大する。そして，老年期では環境因に加え，器質因が多くを占める。これらの可逆的でない器質因，容易に解決できない環境因が治療の遷延の一因となっている可能性が高い。

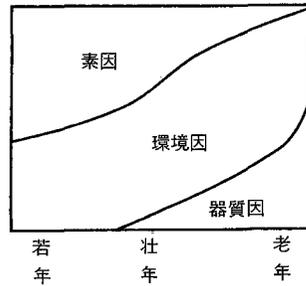


図8 うつ病の原因

文 献

- 1) 大城公恵，池田淑夫，ほか：加齢による記憶の変化—有意義綴りおよび無意味綴りを組み合わせた記憶検査を用いて—。精神医学 **31**：1291 - 1295, 1990
- 2) 池田淑夫：アセチルコリンと記憶—臨床的観点から—。薬物・精神・行動 **10**：369 - 373, 1990
- 3) 大城公恵，池田淑夫，ほか：アルコール依存症の記憶の変化について。臨床精神医学 **19**：1373 - 1379, 1990
- 4) 池田淑夫，友田桂子，ほか：アルツハイマー型痴呆における脳脊髄液中アセチルコリン動態と記憶機能。精神薬療基金年報 **22**：1 - 6, 1991

グアム島のパーキンソニズム 痴呆コンプレックス

—本邦におけるパーキンソニズムと 痴呆を呈する疾患との比較—

Parkinsonism-Dementia Complex of Guam in Relation to Other Disorders Showing Parkinsonism and Dementia

国立療養所東名古屋病院神経内科/医長

村上 信之*

1. はじめに

Parkinsonism-dementia complex (以下, PD)は本来 Guam 島の原住民 Chamorro 人に endemic に発生する特異な神経疾患であり, 1961 年 Hirano ら¹⁾²⁾により臨床病理学的に確立され命名された疾患である。

しかし, その後 Guam 島以外の地域, たとえば西ニューギニアでもパーキンソニズムと痴呆がともに強く認められる症例が見出され, PD との相違が注目されている³⁾。また, 本邦においてもパーキンソニズムと痴呆を呈する疾患の診断に苦慮することが多く, 本稿ではここに視点を置き, 著者が実際に PD を臨床経験したことに基づいて比較検討してみたい。

2. PD 発見の歴史的経緯

第二次世界大戦後, Guam 島では米国の統治が完成するにつれ医療の面でも島民の健康管理がなされるようになった。とくに同島に筋萎縮性側索硬化症 (以下, ALS) が世界平均の 50 ~ 100 倍の頻度で多発していることが知られるようになり注目を集めた。1954 年 Kurland と Mulder の報告に基づき, 本格的な調査が NIH で推進さ

れ, 1956 年疫学研究所が設立された。この活動中に ALS 以外に PD が発見された^{4)~7)}。同島は小さい島であるが ALS, PD の分布地域に特徴がある (図 1)。

3. PD の臨床所見

通常 40 ~ 60 歳代の Chamorro 成人を侵し, 男性優位に発症する (1.8 : 1)⁷⁾。発症年齢は Hirano の報告¹⁾では 52 歳であったが, その十数年後の検索では平均 58.9 ± 8.3 歳である。罹病期間は平均 5.0 ± 2.6 年である⁸⁾。PD の約 16 % ほどが独身のままでおり, 病前に種々の合併症を有しており, このことは Guam ALS とは異なり, 両者の natural history に差異のあることを示している⁹⁾¹⁰⁾。

PD は寡動や固縮を必発としながら, いわゆる特発性パーキンソニズムのほとんどの症候を呈し, しかも顕著である。寡動, 固縮, 振戦, 姿勢調節障害をはじめ, 随伴症状としての前傾前屈姿勢, 手指変形, 仮面様顔貌, 小声で単調な言語, 小字症, 巧緻運動障害, 脂顔や流涎, 陰萎などの自律神経障害などがみられる (図 2, 3, 4)。

* Nobuyuki MURAKAMI, M.D.: Chief, Department of Neurology, Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya.

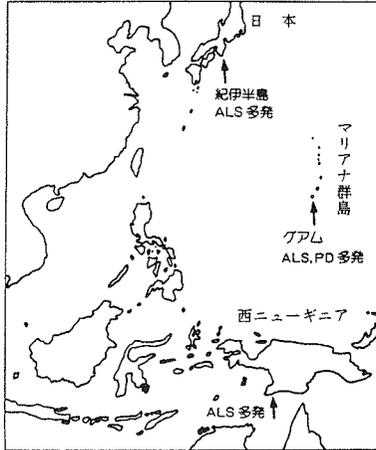


図1 西南太平洋におけるALS, PD多発地(左), グアム島におけるALS, PD多発地(矢印)(右)

Francisco T. Sanchez
April 8 1922
Umatac

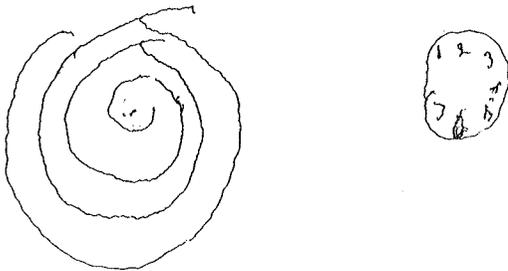


図2 名前 (Francisco T. Sanchez), 生年月日 (April 8, 1922), 出身地 (Umatac) を書かせ渦巻きをなぞらせると振戦や小字症が明らかになる。また、時計を書かせると正確に書けない。この症例は55歳男性で痴呆を軽度認める。

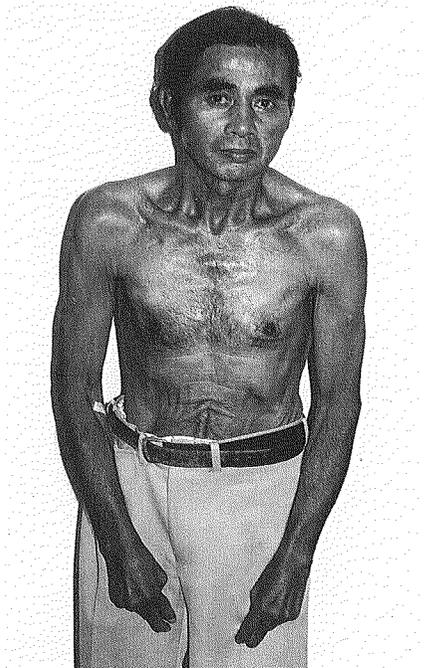


図3 J.A.T., 53歳男性でウマタック出身。前傾姿勢, 無表情で光沢のある青顔, 手指の著しい変形を認める。寡動, 固縮とともに中等度の痴呆がある。

PDのもう一つの特徴は器質的精神障害, 痴呆がみられることである。痴呆は記憶, 記憶の障害, 見当識障害が強い。病勢により自発性の低下, 人格の形骸化, 無欲, 無関心となる。少数例では幻覚が起こっている。また, 嗜眠の傾向を有する例もみられる。末期には無言・無動となり, 患者は進行性に, いわゆる植物状態となり, 屈曲拘縮, 尿失禁を呈し, 合併症で死亡す

る。

4. PDと運動ニューロン障害

Hiranoらは, PDの中に上位運動ニューロン

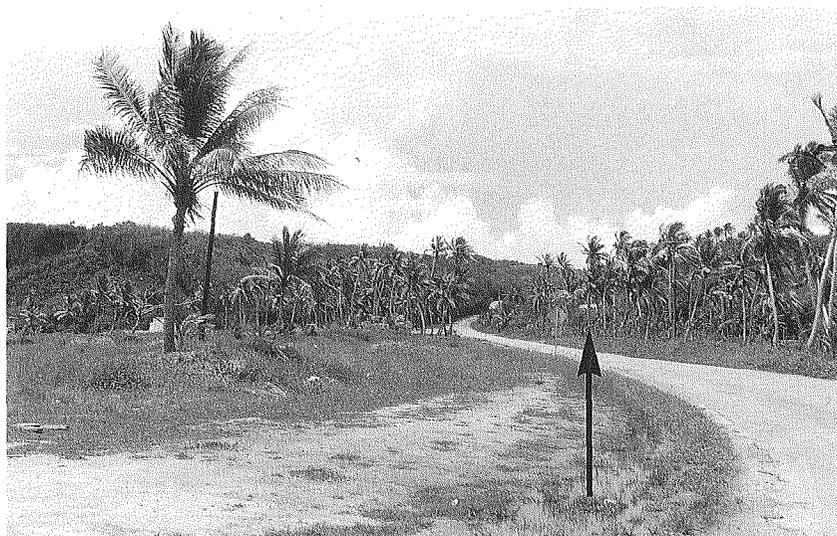


図4 図3 (J.A.T.) 症例を往診に行った折, その患者の家(矢印)とその周囲の風景. 鬱蒼とした椰子に囲まれている.

表1 運動ニューロン障害を伴うPDとALSとの神経学的所見の比較

	Parkinsonism-dementia complex	Amyotrophic lateral sclerosis
Weakness and atrophy		
masseter	rare	frequent
lower facial	rare	always
soft palate	very rare	always
tongue	very rare	always
sternocleidomastoid	rare	always
neck extensor	rare	always
skeletal	common, late	always, early
Fasciculations	very rare	always
Ocular motor disturbance	frequent	never
Dysphagia	always, late	always, early
Dysarthria, flaccid	never	always
Dysarthria, spastic	often	always
Dysarthria, hypokinetic	always, early	rare
Dysarthria, hyperkinetic	very rare	never
Forced laughing-weeping	rare	frequent
Active jaw jerk	frequent	always
Primitive reflexes	always	sometimes
Spasticity / hyperreflexia	frequent, early	always, late
Babinski sign	rare	frequent
Posture	quadriplegia in flexion	paraplegia in extension
Bladder and bowel disturbance	always	rare

障害をもつ例のほか, 上位, 下位運動ニューロン障害 (ALS) をもつ例が存在することを指摘した¹⁾. PDにALS的な症状が合併することは

大変興味深いことであるが, 著者が臨床観察した限りでは, 運動ニューロン障害を伴うPDと, ALSとの神経学的所見は明らかに異なる(表1)¹¹⁾.

する所見もあるが、多くの本質的な差異が存在し、小柳は、これら3疾患は明瞭に鑑別されるという¹³⁾¹⁴⁾。

6. PDに類似する疾患との比較

びまん性レビー小体病は病理学的に大脳、脳幹に広汎、多数のLewy小体が分布し、好発部位の変性が特徴とされる。

パーキンソン病において病初期から高度の痴呆を示すことはない。パーキンソン病にたまたまADを合併することも報告されているが、例外的でかつsporadicである。また、ADは皮質性痴呆の特徴を有する。

PSPは臨床的に中心性固縮と垂直性眼球運動障害を特徴とし、痴呆もユニークである(図5)。

脳炎後パーキンソニズムは独特の精神障害や注視発作を特徴とし、必ず脳炎の流行が基礎にある。最近痴呆を伴う運動ニューロン疾患に著者は注目しているが¹⁵⁾、この疾患群はむしろパーキンソニズムを臨床的中核としない。

7. おわりに

紙幅の制限があるため、PD研究のこれまでの成果などについて詳述できないが、本疾患が現在話題となっているパーキンソン病と痴呆の関係、パーキンソン病にADが合併するかという点、そのほか類似疾患との相関性などの諸問題に果たした役割はきわめて大きい。

文 献

- 1) Hirano A, Kurland LT, Krooth RS, et al: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. *Brain* 84: 642-661, 1961
- 2) Hirano A, Malamud N, Kurland LT: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features. *Brain* 84: 662-679, 1961
- 3) Gajdusek DC, Salazar AM: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology* 32: 107-126, 1982
- 4) 村上信之, Chen K-M, Gajdusek DC: グアム

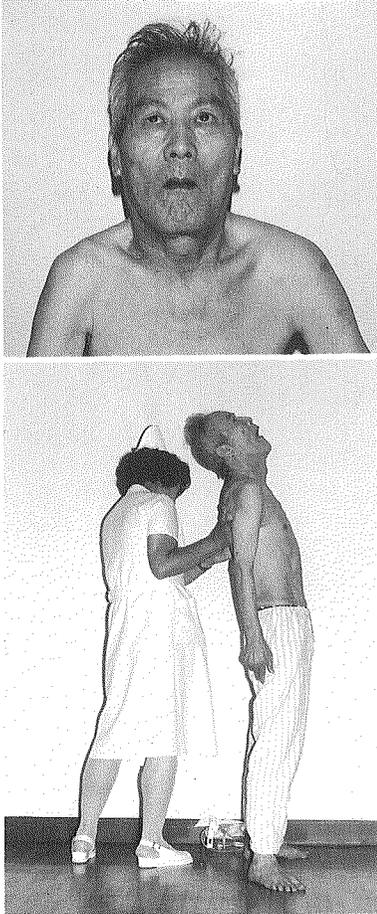


図5 自験例(66歳、男性)の進行性核上性麻痺(PSP)

①62歳頃からの初老期発症、②緩徐進行性で全経過約6年、③症状の主体は歩行障害、動作緩慢(パーキンソニズム)、頸部の固縮と後屈、垂直性眼球運動障害、吃り様発語、痴呆の程度は軽いがユニークである。

5. PDの病理所見

剖検時PDは頭蓋冠が肥厚している¹²⁾。脳重は平均1,000gであり、大脳の萎縮はびまん性であるが前頭葉と側頭葉に著しい。大脳とくに側頭葉、黒質、青斑、無名質を始め特定の神経系統を侵し、高度の神経細胞脱落および変性を示す。多数のAlzheimer原線維変化が出現するが、一般に老人斑やLewy小体を欠くことが特徴である。神経病理学的には、Alzheimer病(以下、AD)、進行性核上性麻痺(以下、PSP)と共通

- 島の筋萎縮性側索硬化症, parkinsonism-dementia complex の歴史的変遷と Guam Memorial Hospital, NINCDS Research Center. 神経内科 **7** : 358 - 369, 1977
- 5) 村上信之: パーキンソン・痴呆コンプレックス (グアム). 精神医学 **30** : 1269 - 1276, 1988
 - 6) 村上信之: パーキンソニズム・痴呆コンプレックスと痴呆. Dementia **2** : 287 - 292, 1988
 - 7) 村上信之: パーキンソン・痴呆コンプレックス (グアム). 痴呆—その責任病巣を求めて— (柳澤勝彦, 宮武 正・編), 科学評論社, 東京, 1992, pp 14 - 35
 - 8) 村上信之: 本邦およびグアム島における筋萎縮性側索硬化症の natural history に関する研究. 名古屋医学 **103** : 154 - 163, 1980
 - 9) Chen KM, Murakami N, Gibbs CJ, et al : A study on the natural history of amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia of Guam. Neurol Med(Tokyo) **13** : 161 - 170, 1980
 - 10) Chen K-M, Chase TN : Parkinsonism-dementia. In *Handbook of Clinical Neurology* (edited by Vinken PJ & Bruyn GW), Extrapyramidal disorders, Elsevier Science, Amsterdam, 1985, Vol 49, pp 167 - 183
 - 11) 村上信之, Chen K-M, Gajdusek DC : Parkinsonism-dementia complex における臨床特徴 8. 筋萎縮. 神経内科 **8** : 593 - 597, 1978
 - 12) 村上信之, 祖父江逸郎, Chen K-M : グアム島の筋萎縮性側索硬化症にみられる hyperostosis frontalis interna の臨床的意義について. 日内会誌 **70** : 92 - 97, 1981
 - 13) 小柳清光, 生田房弘 : Parkinsonism-dementia complex of Guam. 神経内科 **39** : 247 - 256, 1993
 - 14) 小柳清光, 生田房弘, Chen K-M : グアム島パーキンソン痴呆症の神経病理学的特徴. 痴呆—その責任病巣を求めて— (柳澤勝彦, 宮武 正・編), 科学評論社, 東京, 1992, pp 36 - 56
 - 15) 吉田真理, 村上信之, 橋詰良夫, ほか : 痴呆を伴う運動ニューロン疾患 13 例の臨床病理学的検討. 臨床神経 **32** : 1193 - 1202, 1992

痴呆性老人のケア

—福祉の立場から—

Care for the Aged with Senile Dementia — From the Viewpoint of Social Welfare —

大阪府立大学社会福祉学部/教授

大國美智子*

1. はじめに

福祉の分野における痴呆性老人の処遇は、年々、数的増大とともに、症状の重度化、介護困難の高度化の方向に進んでいる。特別養護老人ホームにおける痴呆性老人とのかかわりは、昭和50年代後半から積極的となり、重度化に対応して、施設の整備や適切なケアのあり方を追求しながら進められてきた。最近では、ゴールドプランの実施に伴って、その他の福祉の分野、すなわちデイサービスセンター（ことにE型）・ショートステイ・在宅介護支援センターなどにおいても、痴呆性老人をめぐり同様の傾向がみられている。

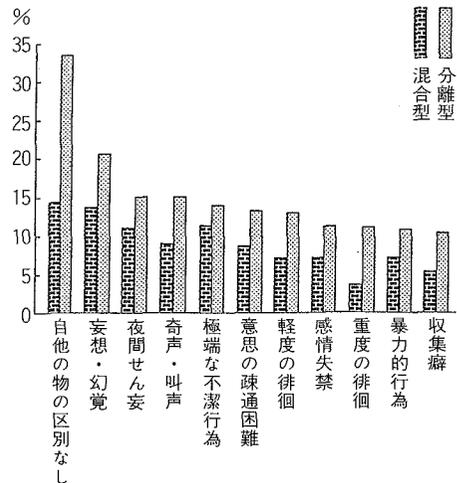


図1 問題行動の出現率

2. 調査方法および結果

a. 特別養護老人ホームにおける実態

(1) 痴呆性老人数とその問題行動

1994年の全国の特別養護老人ホームは20万床であるが、1992年に行った1,238施設に対する調査では、入所している老人90,650名のうち、処遇困難な精神症状や問題行動（図1）を示したことがある痴呆性老人は49,662名（54.8%）、現在もそれらの症状があるか、またはそれらの症状の出現の可能性のある痴呆性老人は29,104名（32.1%）であった。

(2) 精神科医療の現状（表1, 2, 3）

施設における精神科医のかかわり方は、分離型では、精神科を有する医療機関が併設であるものが14.6%であり、それ以外では嘱託精神科医を置いているところが多かった。混合型では、外部の精神科病院や診療所に老人を通院させているところが多かった。入所者が処遇困難のため入院する率は低かった。

(3) 特別養護老人ホームにおけるケアの効果

特別養護老人ホームでは、上記のような精神科医による医療も行われるが、重点的には適切なケアによる日常生活のQOLの向上をめざした

* Michiko OHKUNI, M.D.: Professor, Faculty of Social Welfare, Osaka Prefectural University, Osaka.

表1 痴呆性老人を精神科に入院させた割合

	施設数 (1,238 施設)		痴呆性老人数 (49,237 名)	
	させた	させていない	させた	させていない
入院				
分離型	39.3%	60.7	2.9%	97.1%
混合型	29.8%	70.2	1.4%	98.6%
計	30.8% (375)	69.2% (863)	1.7% (832)	98.3% (48,405)

表2 精神科入院の主要原因(それぞれの問題行動老人に対する割合(%))

	分離型	混合型	計
暴力的行為	2.98	3.07	3.05
幻覚・妄想	1.06	1.98	1.79
徘徊	1.20	3.45	2.07
うつ状態	0.15	2.51	2.31
夜間不眠	0.55	0.83	0.77

表3 精神科入院後の転帰の割合(%)

	分離型	混合型	計
現在入院中(継続中)	0.27	0.19	0.21
現在入院中(措置切れ)	0.19	0.19	0.19
入院後死亡	0.85	0.23	0.35
ホーム帰所	1.47	0.71	0.86
その他	0.06	0.09	0.09
計	2.86	1.41	1.69

(注:痴呆性老人数に対する割合)

表4 日常生活の指導でのよい結果(施設数に対する割合)

	分離型	混合型	計
毎朝ふとんをたたみ、夜に敷く	48.6	31.6	33.7
食事前には手を洗わせる	72.9	61.4	62.8
定時に排尿・排便に誘導する	70.7	59.9	61.3
定時に体操・散歩などをさせる	57.1	44.0	45.5
昼間はプレイルームにいるよう指導	45.0	25.2	27.2
夜は個人のベッドに誘導する	68.6	58.7	59.9

「よくわからない」または「よくない」と回答した710施設を除外(分離型87施設,混合型623施設)。

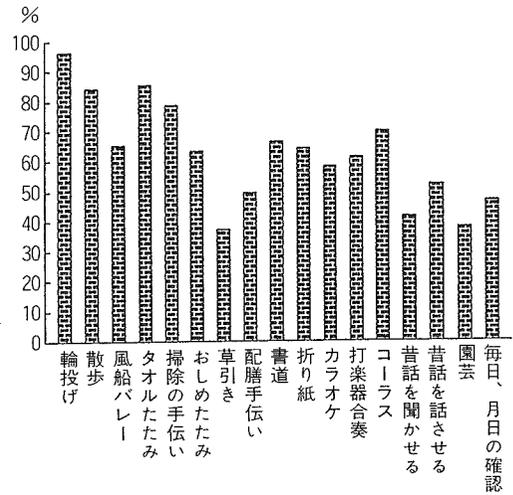


図2 よく行われているケアプログラム

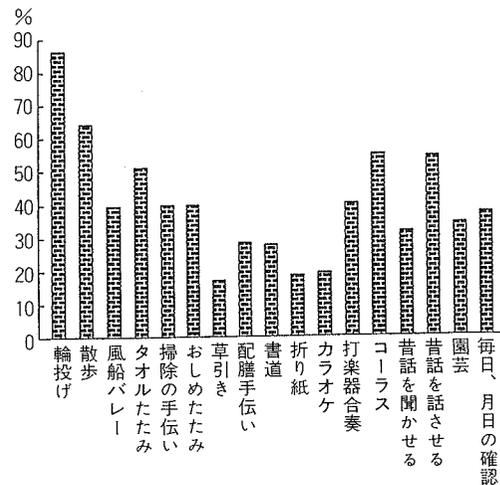


図3 ケアプログラム別効果

処遇(図2, 3, 表4)が行われ,なるべく入院や他施設への入所を避け,あるがままの生活を継続させる方向がとられる。こうした中で,たとえば,重症者の多い分離型痴呆専用棟においては,過去に問題行動のみられた老人は,入所者の75.0%であるが,処遇しているうちに症状が落ち着くものが多く,依然として問題行動を示す老人は46.8%に減少している(図4)。

b. キュアとケア

治療とケアの関係をみると,たとえば,東松

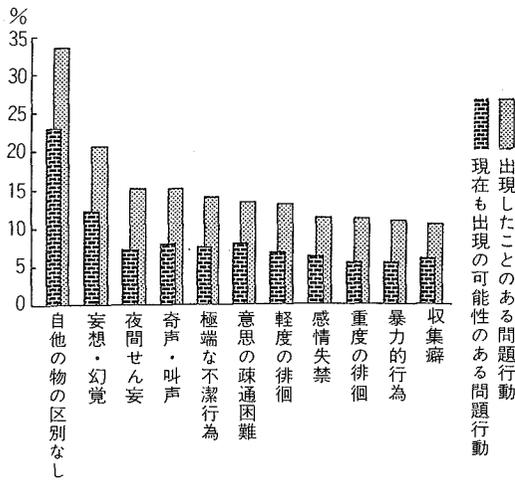


図4 問題行動の出現率 (分離型施設の場合)

山特別養護老人ホームにおいて、医師の指導のもとに、1年間26名の患者について、薬剤の減量による変化を観察したところ、全量中止または減量を継続したまま、ケアを主とする処遇で対応が可能であった老人が16名みられた。また、老人保健施設や特別養護老人ホームの58名について、医療の影響を最小限とし、一般的なグループ・ケアと同時に、とくに個別に目標をもってケアを実施したところ感情や意欲などでは一般に50～70%の改善率であり、異常行動や精神症状では40～70%の改善率であった(表5、6)。デイ・ケアについても、老人自身や介護者の状況にあわせて適切なケア計画が立てられると、かなりの効果がみられた。ケアを中心とす

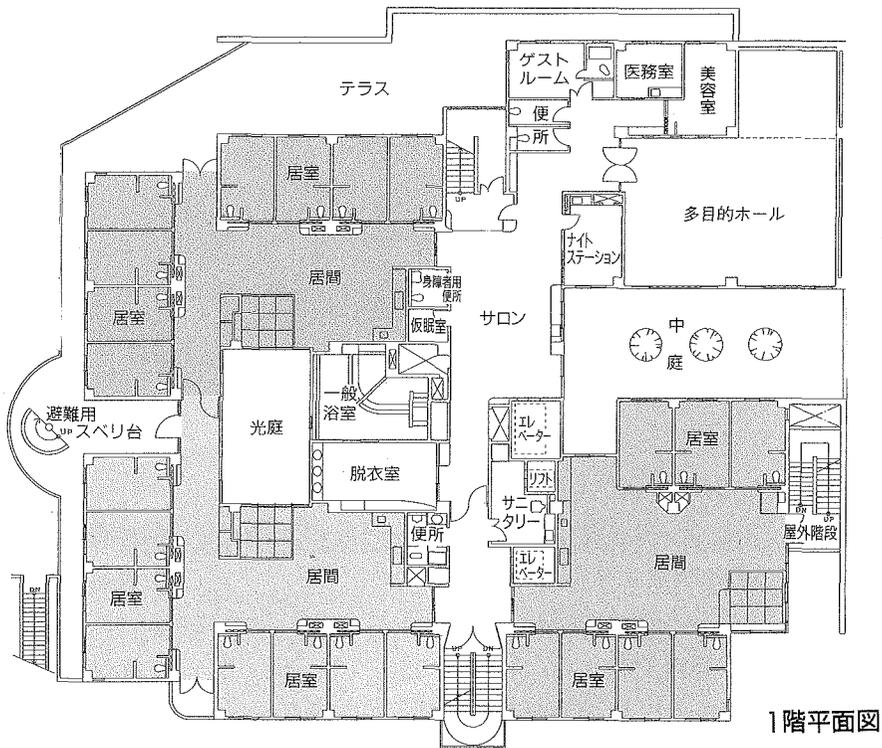
表5 施設別、症状改善までの期間別、痴呆の重症度別、症状改善度

施設および痴呆の程度別	施設別			期間別		重症度別		
	老人保健施設	特養ホーム	計	1～2週間	4週以上	軽度	中等度	重度
表情	61.5%	90.6	77.6	67.6	91.7	72.7	72.2	88.9
協調性	50.0	75.0	63.8	50.0	83.3	68.2	50.0	72.2
口数	61.5	71.9	67.2	64.7	70.8	68.2	66.7	66.7
自発的に他人に話しかけ	73.1	81.2	77.6	67.6	91.7	68.2	77.8	88.9
理解力	15.4	6.9	10.3	5.9	19.0	20.0	0.0	11.8
状況に適切な発言・行動	73.1	81.2	77.6	76.5	79.2	77.3	77.8	77.8
集中力・持続力	76.9	62.5	69.0	67.7	70.8	86.4	55.5	61.1
働きかけへの積極性	76.9	62.5	69.0	64.7	75.0	77.3	66.6	61.1
他人の行動への関心	65.4	75.0	70.7	64.7	79.2	68.2	61.1	83.3
レクリエーション・趣味活動参加	61.5	50.0	55.2	47.1	66.6	68.2	44.4	50.0
楽しかった場面の記憶	30.8	40.6	36.2	23.5	54.2	40.9	44.4	22.2
平均	58.7	63.4	60.3	54.5	71.0	65.1	56.0	62.2

表6 痴呆の程度と症状改善持続期間

(改善者中の%)

症状改善の持続期間	軽度			中等度			重度		
	ずっと	数日間	その日その時	ずっと	数日間	その日その時	ずっと	数日間	その日その時
表情	49.9	18.8	31.3	0.0	25.0	75.0	13.3	13.3	73.4
協調性	53.4	13.3	33.3	0.0	10.0	90.0	23.1	7.7	69.2
口数	53.3	20.0	26.7	0.0	18.2	81.8	23.1	0.0	76.9
自発的に他人に話しかけ	46.6	26.7	26.7	0.0	15.4	84.6	18.8	12.5	68.7
理解力	75.0	0.0	25.0	100.0	0.0	0.0	0.0	50.0	50.0
状況に適切な発言・行動	35.3	17.6	47.1	0.0	20.0	80.0	21.4	7.1	71.5
集中力・持続力	31.6	21.1	47.3	0.0	8.3	91.7	18.2	9.1	72.7
働きかけへの積極性	43.7	12.5	43.8	0.0	25.0	75.0	18.2	18.2	63.6
他人の行動への関心	40.0	26.7	33.3	0.0	18.2	81.8	13.3	13.3	73.4
レクリエーション・趣味活動参加	33.3	26.7	40.0	0.0	22.2	77.8	20.0	20.0	60.0
楽しかった場面の記憶	33.3	44.5	22.2	11.1	44.5	44.4	60.0	0.0	40.0
平均	45.0	20.7	34.2	10.1	18.8	71.1	20.9	13.7	65.4



- 1階：3グループ23室 サロン・多目的ホール・医務室・美容室・一般浴室
 ゲストルーム
 2階：3グループ23室 サロン・介護浴室・ロビー・受付・事務室
 3階：4グループ30室 サロン・介護浴室
 地階：ランドリー・厨房・スタッフ休憩室・更衣室
 屋上：庭園

図5 グループホーム方式を取り入れた有料老人ホーム

る処遇では、異常行動を問題行動とは考えず、個々人の生活歴や生活特徴、置かれている立場などを十分に把握し、納得できるような個別的な対応を継続することが大切である。その結果、行動がパターン化され、習慣化され、心情的にも技術的にもっとも適切なケアのあり方が見出されて、痴呆性老人のQOLの向上につながると考えられている。長期でみても、全般的には、知的機能やADLなどは低下するが、異常行動などは明らかに減少することが多い。それらの経験から、本来はケアで対応できる部分まで薬剤投与に頼りすぎていなかったかという問題が指摘されている。

c. 生活場面の重視

さらに、重要なことは、ケアと平行して、生

活場面において老人のそれまでの生活状況を継続させることである。実際に、グループホーム(図5)において老人の得意な日常生活を再現することで症状の改善がみられることが多い。

d. 医療と保健・福祉の連携

福祉の分野で期待されているネットワークについて、全国の市町村を対象に調査した(表7, 8)。在宅介護支援センターの設置率は急激に伸びているが、事業内容は設置する母体機関内での自己完結的傾向がみられた。また、高齢者サービス調整チームでは、設置率98.0%であるが、事例検討会の開催回数がきわめて少なく、保健所老人保健相談事業や痴呆疾患センターとの連携プレーなどが求められていた。

表7 在宅介護支援センターと他機関の関係
(現状) (%)

	とても良い	まあまあ	普通	あまりない関係	全く関係がない
福祉事務所	19.2	42.3	34.6	0.0	0.0
市町村老人保健福祉担当課	23.1	34.6	34.6	0.0	0.0
保健所	7.7	50.0	30.8	3.8	0.0
病院等医療機関	3.8	26.9	26.9	30.8	0.0
医師会	0.0	3.8	23.1	57.7	7.7
老人保健施設	7.7	7.7	7.7	50.0	19.2
老人福祉施設	19.2	11.5	38.5	23.1	0.0
社会福祉協議会	11.5	26.9	38.5	15.4	0.0
シルバーサービス	7.7	0.0	30.8	34.6	19.2

(特養併設に限る)

表8 高齢者サービス調整チーム構成者
(2,439市町村について)

市町村老人福祉担当者	97.4%
市町村老人保健担当者	68.0
市町村老人医療担当者	46.6
市町村保健婦	96.0
市町村ホームヘルパー	92.5
保健所保健婦	71.0
保健所精神保健相談員	25.4
福祉事務所老人担当者	64.0
医師等医療関係者	68.8
在宅介護支援センター職員	65.5*
社会福祉協議会職員	86.7
老人福祉施設職員	59.7
老人保健施設職員	12.6
民生委員	85.0
老人性痴呆疾患センター職員	1.0
その他	23.2

*在宅介護支援センターの設置されている市町村550に対して65.5%。

3. 結 論

痴呆疾患に対しては、治療のみならず、さまざまなケア・プログラムが工夫されること、集団処遇と個別処遇が平行していること、老人のそれまでの日常生活が継続されることの3点が重視されねばならない。そのためには、グループホームなどが検討されるべきであろう。さらに、今後、在宅ケア・地域ケアを支えるネットワークを充実させることが必要であると推測された。

文 献

- 1) Brook P, Degun G, Mather M : Reality orientation, a therapy for psychiatric patients ; a controlled study. Br J Psychiatry 127 : 42 - 45, 1975
- 2) Dieth JT, Hewett LJ, Jones S : Adverse effects of reality orientation. J Am Geriatr Soc 37 : 974 - 976, 1989
- 3) Wexler N : *Mama Can't Remember Anymore*. California, Wein & Wein Publishers, 1991
- 4) Gruetzner H : *Alzheimer's*. Jone Wiley & Sone, Inc, New York, 1988
- 5) Hellen CR : *Alzheimer's Disease*, Andover Medical Publishers, Boston, 1992

第8回近畿老年期痴呆研究会

The 8th 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.

吉益 文夫
Fumio YOSHIMASU, 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
Norihiko 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

(敬称略 五十音順)

□ プログラム □

神経疾患と痴呆—最近の知見—

- 開会の挨拶 亀山正邦 (住友病院 院長)
- 座長 今井輝国 (田附興風会北野病院神経内科 部長)
- 演題 1 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症107
湯浅亮一 (市立堺病院 顧問)
- 演題 2 汎発性 Lewy 小体病と痴呆113
葛原茂樹 (三重大学医学部神経内科 教授)
- 演題 3 脳表ヘモジデリン沈着症と痴呆
(第8回老年期痴呆研究会—中央— 演題3に掲載)12
川村純一郎 (神戸市立中央市民病院神経内科 部長)
- 座長 高柳哲也 (奈良県立医科大学神経内科 教授)
- 演題 4 Corticobasal Degeneration と痴呆118
宇高不可思 (住友病院神経内科 部長)
- 演題 5 辺縁系脳炎と痴呆121
廣瀬源二郎 (金沢医科大学神経内科 教授)
- 演題 6 虚血性白質粗化と痴呆124
秋口一郎 (京都大学医学部神経内科 助教授)
- 特別講演 座長 亀山正邦 (住友病院 院長)
プリオン病と痴呆128
北本哲之 (九州大学医学部附属脳神経病研究施設
病理部門 講師)
- 閉会の挨拶 西村 健 (大阪大学医学部神経科精神科 教授)

第8回近畿老年期痴呆研究会

主催 近畿老年期痴呆研究会
日本ケミファ株式会社

日時 平成6年7月9日(土) 午後2時~午後6時16分

会場 リーガロイヤル NCB 2階 淀の間

□ Program □

Non-Alzheimer Dementia —Recent Topics—

- Opening Remarks Masakuni KAMEYAMA, M.D.
Director, Sumitomo Hospital
- Chairperson Terukuni IMAI, M.D.
Chief, Department of Neurology,
Neurological Center Kitano Hospital
- Lecture 1 Amyotrophic Lateral Sclerosis
with Dementia107
Ryoichi YUASA, M.D.
Adviser, Sakai Municipal Hospital
- Lecture 2 Diffuse Lewy Body Disease and Dementia113
Shigeki KUZUHARA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Mie University School of Medicine
- Lecture 3 Superficial Siderosis and Dementia
(Printed in The 8th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia — See Pages 12 —)
Junichiro KAWAMURA, M.D.
Head, Department of Neurology
Kobe City General Hospital
- Chairperson Tetsuya TAKAYANAGI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Nara Medical University
- Lecture 4 Corticobasal Degeneration and Dementia118
Fukashi UDAKA, M.D.
Chief, Department of Neurology, Sumitomo Hospital
- Lecture 5 Paraneoplastic Limbic Encephalitis
and Dementia121
Genjiro HIROSE, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kanazawa Medical University
- Lecture 6 Dementia in Ischemic Leukoaraiosis124
Ichiro AKIGUCHI, M.D.
Associate Professor, Department of Neurology
Faculty of Medicine, Kyoto University
- Special Lecture Chairperson Masakuni KAMEYAMA, M.D.
Director, Sumitomo Hospital
Prion Disease and Dementia128
Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.
Lecturer, Department of Neuropathology, Neurological
Institute, Faculty of Medicine, Kyushu University
- Closing Remarks Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Osaka University Medical School

The 8th Annual Meeting of the Kinki
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Kinki
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14:00~18:16, July 9th, 1994
Place : Yodo Room, Rihga Royal NCB

痴呆を伴う 筋萎縮性側索硬化症

Amyotrophic Lateral Sclerosis with Dementia

市立堺病院/顧問

湯 浅 亮 一*

1. はじめに

孤発型の筋萎縮性側索硬化症（ALS）では、その末期においても普通、知的機能の障害をきたすことはなく、患者の苦しみを一層深刻なものにさせていることは周知の通りである。ところで30年余り前に、筆者は筋萎縮と痴呆を呈した症例を経験し、「痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症」と題してその最初の報告¹⁾²⁾をした。その後、本邦で同様な症例の報告が散発的になされるようになり、症例が蓄積されるとともに、その特異性が明確になって、未知の一つの疾患単位になりうるのではないかとの認識が広まってきている。まず自験3症例の臨床・病理とその共通性を述べ、ついで本邦での研究の進展を文献的に考察する。

2. 症 例

表1に3症例を一覧で示す。

第1例は1963年8月に初診し、その特徴ある精神症状と神経症状はすでに記載してある¹⁾ので、病理的事項のみここに記す。本患者は死亡の4ヵ月前に、家族の都合により大阪市立大学病院に転院して死亡した。同大学医学部第2病理学教室で剖検され、筆者は同教室の好意により、作成された標本をみせてもらった。肉眼所見は同病理学教室の剖検時の記録であり、組織学的所

表1 3症例のまとめ

	第1例	第2例	第3例
性別、発病年齢	男、46歳	女、53歳	女、65歳
初診年月	1963年8月	1965年8月	1966年11月
発病	潜在性、筋萎縮と痴呆はほぼ同じ頃から発症		
全経過	1年3月	2年3月	1年4月
死因	呼吸麻痺	呼吸麻痺	急性肝炎
剖検	前頭葉・側頭葉萎縮 前頭極で最も著明	前頭葉・側頭葉萎縮 前頭極で最も著明	前頭葉・側頭葉萎縮 前頭極で最も著明
報告論文	臨床神経 4: 529, 1964	臨床神経 10: 569, 1970	(註)

(註：三好功峰、松岡龍典著：神経症状と精神症状、医学書院、1980年、p.73 参照)

見は標本から得た筆者の所見である。脳重量の記載はない。肉眼上、脳萎縮は前頭葉、側頭葉に著しい。前頭葉皮質の神経細胞病変は第2・3層でより高度で、5・6層では比較的軽く、単純萎縮を呈し、また脱落している。皮質の層構造は保たれ、第2層に軽度の海綿状態がみられる。グリアの進行性変化が灰白質、白質を通じてみられる。Betz巨細胞には異常はない。側頭葉にも部分的に皮質第2層の軽度の海綿状態がある。青斑核の神経細胞には目立った異常はなく、色素顆粒をとったグリアが少数散見される。黒質を含む標本はない。髄鞘染色では大脳、脳幹、小脳を通じて、髄鞘の淡明化はない。頸髄と胸髄では前角の運動神経細胞の脱落と萎縮が著しいが、側索および前索の皮質脊髄路の脱髄

* Ryoichi YUASA, M.D.: Adviser, Sakai Municipal Hospital, Sakai.

はみられない。

第2例を経験したのは、この約1年半後である。その臨床像が、精神症状も神経症状もともに、第1例ときわめて良く似ていること、また、病理変化も非常に類似していることがわかり、この特異な症例の臨床・病理所見を1970年に報告し²⁾、新しい疾患単位である可能性に言及した。この症例の病理所見については、京都大学精神科・松岡龍典博士から多大の助言、指導をいただき、また大切片をはじめ、多数の標本を作製していただいた。

第3例は第2例の方の存命中に経験した。以下に本例の臨床、病理を記述しておきたい。発病年齢65歳、女性。家族歴、既往歴に特記することはない。

現病歴：1965年11月頃から徐々に頭の保持が困難となり頭が前傾し易くなった。1966年8月から構音障害、嚥下障害が生じ、また、この頃から上肢がやせてきた。10月頃には両手指の運動が困難となった。一方、精神症状も1965年11月頃から始まった。すなわち同じことを繰り返して言うようになり、経済的な計画性がまったくなくなった。近所の市場へタクシーに乗って買物に行き、買物を忘れて帰り、また市場へひき返したり、また、「100円出したら150円の釣りをくれた」などつじつまの合わないことを言うようになった。1966年5月頃からよく笑うようになった(多幸?)。患者は自分の頭の前傾や、嚥下障害などにはまったく無頓着で自ら医師を受診しようとはせず、「自分はどこも悪いところはない」と言い張り、夫に連れられて来院した。

現症：1966年11月に大阪大学医学部附属病院精神神経科に入院した。

[精神症状] 見当識は保たれ、多幸であるが情動失禁はない。診察に対しては協力的である。自分の生年月日、年齢、住所、子供の名前、年齢、職業などはよく憶えており、記憶力はかなり保たれている。2桁の引算は簡単なものは正解する。服装は乱れたままで無頓着であり、その姿のままで病院内を徘徊するが、自室や便所を間違えることはない。自制心はまったくない。

記銘力テストでは有関係正当数6, 7, 7, 無関係正当数0, 0, 0であり、鈴木・ビネー法知能テストではIQ = 50であった。

[神経症状] 両側の肩胛帯から上肢全般にわたる筋萎縮と脱力、fasciculationを認め、肩関節での挙上は困難、手指筋の萎縮が明瞭で左右同程度、猿手を呈する。腰部や下肢には筋萎縮や脱力はなく、片足立ちは可能、歩行は正常である。舌は萎縮しfasciculationが著しく、発語は不明瞭で鼻声、嚥下障害が著しい。snout reflex陽性、palmomental reflex陽性、咬筋反射は減弱、上肢の深部反射は減弱、下肢のそれはやや亢進、足間代はない。Babinski徴候は陰性である。

経過：入院3ヵ月頃から、時間失見当が加わり計算力も低下し、痴呆は徐々に増悪したが、自室や便所の位置を間違えるようなことはなく、住所、電話番号、子供や孫の名前などはよく憶えており、高度の痴呆状態にはならなかった。また、精神運動興奮や幻覚などはみられなかった。筋萎縮は次第に増悪し、上肢の運動は不能になり、両大腿にはfasciculationがみられたが、下肢の筋萎縮は軽く、歩行は可能であった。顔面筋の動きは弱く、とがり口は不能となった。入院4ヵ月目に急性肝炎に罹患し、5日後に死亡した。発病後1年4ヵ月であった。臨床症状から考えると、この偶発症がなければなお数ヵ月の存命ができたのではないかと思われる。脳波は基礎波9~10Hzで出現率40%、徐波はなく、光駆動は良好であった。

神経病理学的所見：脳重1,270gr。肉眼的上、前頭葉に著明な萎縮があり、前頭極ではとくに著しい。側頭葉の吻側にも萎縮がみられる。大脳の灰白質、白質に全般性にアストログリアの裸核化と核の膨化を認め、急性肝炎に関係した所見と判断された。前頭葉では皮質の層構造は保たれ、神経細胞は単純萎縮あるいは色素変性する。これら病変は皮質第5・6層よりも2・3層でより著しい。また、上記のグリア病変の他、ミクログリアの軽度の進行性反応もみられた。髄鞘染色では大脳白質に軽度の淡明化がみられる。黒質の神経細胞は脱落し、メラニン色素を

とったグリアが多数散在する。青斑核では色素顆粒をとったグリアが少数散在する程度で、神経細胞脱落は目立たない。舌下神経核や頸髄、胸髄の前角運動神経細胞は高度に脱落し残存するものはすべて萎縮する。腰髄ではその変化は軽く、正常の運動神経細胞もみられる。脊髄側索、前索の錐体路には明らかな変性所見はない。

この症例の病理所見についても松岡博士から多大の教示をいただいた。同研究室で作成された大切片のHolzer染色標本を見た松岡博士は、丁度手にしたばかりのNeumann (1967)のprogressive subcortical gliosisの報告³⁾と大脳所見が同じであることを指摘し、本例は進行性皮質下グリオシス(PSG)に該当するのではないかと精力的に検討された。しかし、本例のグリオシスをグリアの一次的な病変と考える程に高度とみるかどうかについて異論もあり、また、PSGには筋萎縮の臨床像や脊髄前角運動神経細胞脱落の記載がないことも問題として残り、結局結論に至らなかった。大脳白質の著しいグリオシス以外の病理所見では、第3例も第1・2例ときわめてよく類似しており、臨床所見も同じであったので、筆者は当時はこの症例をどのように扱ってよいのか判断できなかった。その後、痴呆を伴うALSの報告例が増えるにつれ、大脳白質のグリオシスが著しい症例、軽度の症例などその程度が種々の報告がなされている。

3. 自験症例の共通的特徴

以上の3症例の臨床所見は酷似しており、次のようにまとめることができる。

【**神経学的所見の特徴**】筋萎縮は上肢と、舌・咽頭から始まり、頸・胸・背部の筋萎縮へと広がっているが、下肢の筋萎縮は比較的軽度にとどまり、首下がりの状態で上肢をぶらぶらさせながらも、末期まで歩行可能である。構音、嚥下障害は著しい。四肢の深部反射の高度亢進はなく、明らかな錐体路障害の徴候はない。錐体外路症状や小脳症状もない。球麻痺を伴う脊髄性進行性筋萎縮症といえるような病態である。

【**精神的所見の特徴**】記憶力、記銘力、計

算力、見当識の障害は比較的軽いものに対して、自制心の欠如、無分別な行動、徘徊、自分や周囲に対して無頓着であるなど、性格の変化、人格水準の低下が目立つ痴呆状態である。滞続言語もみられる。Alzheimer病あるいはPick病の示す痴呆状態とも異なり、いずれともいい難いが、どちらかといえばPick病の精神状態に近い。しかし、末期でも高度の痴呆にはならなかった。そして、筋萎縮と痴呆は3症例ともほぼ同じ頃から発症している。

【**神経病理学的特徴**】3症例は病理所見においても共通する点が多く、次のように要約できる。肉眼的に前頭葉に明瞭な脳回萎縮がみられ、前頭極ではとくに高度である。側頭葉の吻側にも萎縮がみられるが、後頭葉の萎縮はない。萎縮の著しい部位でも皮質神経細胞の層構築は保たれている。神経細胞は萎縮・硬化・脱落を示すが、非特異的な変化である。萎縮の著しい皮質第2層に軽度の海綿状態がみられる(第1, 2例)。Betz巨細胞はよく保たれ、大脳基底核や視床には目立った病変はない。黒質のメラニン含有神経細胞は脱落し、残存するものも多くは変性・崩壊している(第1例は標本なく不明)。Lewy小体はみられない。青斑核の神経細胞には異常はない(第2例)か、あっても軽微な脱落(第1, 3例)である。脳全体を通じて、老人斑やアルツハイマー神経原線維変化、Pick嗜銀球はみられない。舌下神経核の神経細胞は高度に脱落・変性する。脊髄前角の大型運動神経細胞の脱落・変性は、頸髄や胸髄では高度で、腰髄では比較的軽い。Clark柱の神経細胞は保たれる。側索・前索の錐体路変性は認められない(第1, 3例)か、ごく軽度の変性が頸髄にみられる程度(第2例)であった。脊髄小脳路や後索の変性はない。以上の諸点ではよく類似しているが、大脳白質の線維性グリオシスには差異があり、第2ではそれは軽度であるが、第3例では髄鞘の淡明化と不相応な程度に著しい。

これらの臨床・病理上の共通的特徴について、筆者は第9回日本神経学会総会にて報告⁴⁾した。

4. 考 察

同様の症例あるいはきわめて類似する症例が、今日までかなりの数、報告されてきた。そして、症例数の増加により、また神経病理学での研究テクニックの進歩により、本疾患について多くの知見が加わってきた。ここでは以下の3点について文献的に考察する。

a. 運動ニューロンの病理組織学的所見は、ALS でみられるそれと同じか、否か

ALS に特異的で、他の疾患ではみられない病理所見の一つとして Bunina 小体があげられる。本疾患に Bunina 小体が認められることは、井坂ら⁵⁾により最初に報告され、それ以降の論文には Bunina 小体のことが記載されている。本疾患においても ALS と同様の頻度、分布で脊髄や脳幹の運動ニューロンに Bunina 小体が認められている。また、ALS に特異的とされる変化ではないが、ALS での運動ニューロンの初期病変であろうとして注目されている所見に、central chromatolysis と spheroid がある。本疾患においても同様に、これらが認められている。さらに最近注目されている封入体として、ubiquitin 陽性の skein-like inclusion がある。孤発性 ALS、家族性 ALS、グアム型の ALS の脊髄前角神経細胞に認められ、成人発症の ALS に特徴的であるとされている。松本、日下ら⁶⁾は、検索した通常の ALS 11 例のすべてに、そして、3 例の痴呆を伴う ALS のすべてに、この封入体を認めている。また岡本ら⁷⁾は、側頭葉の海馬顆粒層の神経細胞内に、抗 ubiquitin 抗体染色で染色される、半月状ないしは全周性の封入体が、27 例の ALS のうち 7 例 (1/4) に見出され、対照群にはみられず、従来記載のないこの所見に注目しているが、検索した 10 例の痴呆を伴う ALS にも、この封入を全例に認め、さらに海馬以外に、側頭葉や前頭葉の皮質 (第 2 層) の小型神経細胞にも、この封入体を認める症例があると述べている。以上のように運動ニューロンの病理変化の面からみると、ALS と痴呆を伴う ALS とで同じ病変プロセスが起こっていると考えべき所見が得られている。

b. 黒質の病変について

黒質病変は本疾患での注目すべき所見の一つ

であるが、どの程度の頻度で認められるのであろうか。本疾患の特徴は自験例をもとにすでに述べたが、三山⁸⁾は多数例を通じてまとめている。ところで報告症例のすべてが、これらの特徴にまったく合致する典型例ばかりとはいえない難く、黒質病変の有無の頻度を検討するには問題があると考えた。そこで以下の事項を規定し、これに準拠するものを典型例として選んでみた。①経過を通じて筋萎縮がごく軽度である例 (たとえば手のみ、舌のみに限局) は除く。②臨床上、眼球運動障害やパーキンソニズム (筋固縮、振戦、アキネジア) を呈した例は除く。③末期に失外套症候群や屈曲四肢麻痺を呈した例は除く。④家族歴のある例は除く。⑤病理上、皮質脊髄路の変性の有無は問題にしない (いずれの例も含める)。⑥大脳白質の線維性グリオーシスは著しい例も、軽度の例もいずれも含める。臨床と病理が報告されていて以上の基準にあう本邦例を、学術誌掲載論文、日本神経学会総会か日本神経病理学会総会での報告から検討すると、現在までに 47 例あり、このうち黒質病変に言及している報告例は 39 例である。そして、このうちの 34 例 (87%) に、黒質メラニン含有神経細胞の脱落が認められている。このように高頻度に黒質病変が認められているが、Lewy 小体を認めたという報告はなく、パーキンソン病における黒質病変とは異なる機序が示唆される。また、パーキンソン病では同時に青斑核の脱落がみられるが、本疾患では青斑核のメラニン含有神経細胞はよく残存しており、この点でも異なっている。髄液のホモバニリン酸濃度をしらべた伊藤、中村ら⁹⁾¹⁰⁾は 6 名の本疾患患者全例でその低下を認め、L-dopa 投与によって病的笑い・泣きが改善し、また、知的機能検査成績の改善もみられる例があったと述べ、dopamine 作動系の障害が本疾患の病態の一部として関与しているであろうと指摘している。

c. 痴呆の責任部位について

本疾患では前頭葉や側頭葉の萎縮を生前に CT scan や MRI 検査によって認める場合が多いが、これらの部位の萎縮が明瞭でない場合でも、SPECT や PET で異常が証明されている。Sawada ら¹¹⁾

は、MRI 上特徴的な病変を認めない本患者において、前頭葉と側頭葉で明瞭な¹²³I-IMP の取り込み低下を証明している。SPECT による検討は、学会報告を含め現在までにいくつかあるが、すべて同様の所見である。北村ら¹²⁾は、CT scan, MRI で異常を認めないのに、PET で両側の前頭葉、側頭葉、視床での脳血流量、脳酸素消費量が低下していることを示した。そして、痴呆症状には側頭葉と視床の機能低下が関与しているとの意見である。このように本疾患では病初期から脳の前部での血流低下、代謝低下が認められることから、これら部位での病変が痴呆をきたす原因になっている、とする考えは妥当と思われる。剖検時肉眼的に前頭葉のみに萎縮が強調されている例や、前頭葉と側頭葉がともに萎縮している症例がほとんどすべてであるが、側頭葉が主病変である報告例も少数ある。皮質神経細胞の変性・脱落は、皮質の層構造が消失する程の強いものではないが、認められており、また、皮質第2層に軽度の海綿状態を認めることが多く、これら所見を痴呆をきたした病理変化と考えることは理にかなっている。筆者は、自験の症例についてはそのような理解をしている。一方、皮質神経細胞の変性・脱落よりも、大脳白質の線維性グリオーシスに注目して、その病変を痴呆の責任とする意見がある。すなわち神経細胞の脱落が軽度であり、髄鞘染色で髄鞘の淡明化を認めないか軽度であるにもかかわらず、グリアの増生が著しく、Holzer 染色で線維性グリオーシスが高度に認められる症例において、このグリオーシスを痴呆の責任病変とする考えである。Neumann³⁾が提唱した進行性皮質下グリオーシスと同じ病理変化としてとらえ、痴呆の責任をこの所見に求める見解である。本疾患において、大脳白質に中等度以上の線維性グリオーシスを認める症例は、報告例のおよそ半数位ある。なお中野¹³⁾は、本疾患の大脳での初発病変部位は、側頭葉吻側部で、その背内側面の皮質である可能性を指摘している。

本疾患では老人斑、アルツハイマー神経原線維変化、ピック嗜銀球は認められず、また、nucleus basalis of Meynert の神経細胞は脱落せずよく

保たれることが認められている。痴呆の責任部位としては、gross anatomical には前頭葉か側頭葉、またはその両者である。組織学的には皮質神経細胞の変性・脱落が第1義的なのか、あるいは白質のグリオーシスが第1義的なのか、現在まだ一致した見解に至っていない。さらに視床や黒質も、本患者の示す精神症状の一翼に関与している可能性が示されている。

最期に、この疾患をどのように考えたらいのであろうか。筋萎縮の病態に関しては、臨床的にも病理学的にも、SPMA あるいは ALS の範疇に入れてよい病変であり、すべての報告者においてこの点には異存はないと思われる。一方、痴呆とその責任病変の立場から考えると、Pick 病、進行性皮質下グリオーシス (PSG), frontal lobe dementia との類似性が問題となり、各報告者の議論となっているところである。このうち Pick 病については、大脳の高度の lobular atrophy がなく、大脳皮質病変が高度でなく、Pick 細胞、嗜銀球がみられない点から、区別できると筆者は考える。本疾患のうち、大脳白質に著明なグリオーシスが認められる症例は PSG に、グリオーシスが著しくない症例は frontal lobe dementia の脳病理変化に、きわめて類似している。PSG は、大脳皮質の神経細胞の脱落はあまり著しくないのに、大脳白質に広汎なグリオーシスが著明に認められ、また、大脳基底核、視床、脳幹、脊髄灰白質などにも神経細胞脱落を伴わない著明なグリオーシスが認められる疾患であり、グリアの一次性の疾患との考えに立っている。痴呆を伴う ALS の中には、大脳病変は PSG と同じと考えられる例は確かにあるが、すべての例がこのように高度な大脳白質のグリオーシスを示してはおらず、共通的な所見でない点が問題として残る。また、PSG では脊髄前角神経細胞の脱落はなく、筋萎縮を呈さない点でも異なっている。frontal lobe dementia は 1987 年、Gustafson, Brum, Englund らによって報告¹⁴⁾⁻¹⁶⁾されたが、大脳における病理変化は本疾患でのそれときわめて類似し、ほとんど同じとすることができる。しかし、家族性発病と考えられ、全経過が平均 8 年で長く、脊髄前

角の運動ニューロンの脱落はまず認められず、黒質の神経細胞脱落は軽微であるなど、本疾患との違いもある。

そこで大脳病変と運動ニューロン病変とのかわり合いをどう考えるか、である。subtype (亜型) という言葉を etiology は同じであるが典型を逸脱した表現型をとっているものという意味で使用すると、PSG あるいは frontal lobe dementia の亜型として運動ニューロン病変が現れているとの考え方¹⁷⁾、または ALS の亜型として痴呆が現れているとする考え方があり得る。一方、これらの疾患とは etiology が異なっている別の疾患であろうとする考えもあり得る。etiology が未知である現在、本疾患の位置づけについては想像の域をでないが、現在までに本疾患の本邦例の剖検報告は 47 例に達しており、既知のどの疾患にも当てはまらない点で、また、上記疾患の亜型と考えるには余りにもその逸脱の程度が離れすぎているように思われるので、筆者は別の疾患単位と考えてよいのではないかと、この意見を今も持っている。

すでに述べたように、運動ニューロンの病理学的変化に関して現在までの研究では、ALS や SPMA で起こっているのと同じ変化が、本疾患でも起こっていることが明らかになってきた。このことは ALS と本疾患とが etiology において同じであることを直ちに意味するわけではないであろうが、きわめて関心がもたれる研究方向であり、今後の研究の進展を期待したい。

文 献

- 1) 湯浅亮一：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について、臨床神経 4 : 529 - 534, 1964
- 2) 湯浅亮一：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症、臨床神経 10 : 569 - 577, 1970
- 3) Neumann MA, Cohn R : Progressive subcortical gliosis, a rare form of presenile dementia. Brain 90 : 405 - 418, 1967
- 4) 湯浅亮一, 金子仁郎：痴呆を示す筋萎縮性側索硬化症。臨床神経 8 : 468, 1968
- 5) 井坂健一, 高橋 滋, 前田 進, ほか：エオジン好性封入体 (Bunina 小体) の見出された amyotrophy-dementia syndrome の 2 例、神経進歩 23 : 544 - 545, 1979
- 6) 松本禎之, 日下博文, 伊藤秀文, ほか：脊髄前角細胞における ubiquitin 陽性の skein-like inclusion : 成人型運動ニューロン疾患の subgroup での比較検討。臨床神経 33 : 1125 - 1130, 1993
- 7) 岡本幸市, 平井俊策, 飯塚友道, ほか：痴呆を伴う運動ニューロン疾患では高率に側頭葉と前頭葉に ubiquitin 陽性神経細胞内封入体が存在する。厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班・1991 年度研究報告書, 1992, pp 107 - 110
- 8) Mitsuyama Y : Presenile dementia with motor neuron disease in Japan : Clinico-pathological review of 26 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47 : 953 - 959, 1984
- 9) 伊藤秀文, 中村重信, 先天目英比古, ほか：痴呆を伴う ALS におけるドパミン代謝異常。臨床神経 26 : 1409, 1986
- 10) 伊藤秀文, 中村重信, 秋口一郎, ほか：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症におけるドパミン代謝異常。臨床神経 27 : 1145 - 1149, 1987
- 11) Sawada H, Udaka F, Kishi Y, et al : Single photon emission computed tomography in motor neuron disease with dementia. Neuroradiology 30 : 577 - 578, 1988
- 12) 北村 伸, 田治直英, 小宮山 佐, ほか：Motor neuron disease に痴呆を伴った 1 例—脳血流量と脳酸素代謝量について—。臨床神経 32 : 57 - 61, 1992
- 13) Nakano I : Temporal lobe lesions in amyotrophic lateral sclerosis with or without dementia : A neuropathological study. Neuropathology 13 : 215 - 227, 1993
- 14) Brun A : Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. Arch Gerontol Geriatr 6 : 193 - 208, 1987
- 15) Gustafson L : Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II . Clinical picture and differential diagnosis. Arch Gerontol Geriatr 6 : 209 - 223, 1987
- 16) Englund E, Brun A : Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. IV . White matter changes. Arch Gerontol Geriatr 6 : 235 - 243, 1987
- 17) Neary D, Snowden JS, Nann DMA, et al : Frontal lobe dementia and motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53 : 23 - 32, 1990

汎発性 Lewy 小体病と痴呆

Diffuse Lewy Body Disease and Dementia

三重大学医学部神経内科/教授

葛原茂樹*

1. はじめに

汎発性（びまん性）Lewy 小体病（diffuse Lewy body disease : 以下, DLBD と略）は, 主としてわが国の研究者によって研究され確立された疾患概念である。近年は欧米でも老年期の痴呆の原因として広く注目されるようになった。本稿では, この疾患の概念と歴史, 病理所見と臨床症状との対応, 問題点などについて述べてみたい。

2. 歴史と概念

パーキンソン病の病理学的指標である Lewy 小体が, 黒質や青斑核のような脳幹の諸核だけでなく, 大脳皮質の神経細胞にも出現することを最初に記載したのは, Okazaki ら¹⁾(1961)で, 進行性痴呆と四肢屈曲拘縮を主徴とした 69 歳と 70 歳の白人男性においてであった。Forno²⁾は, 脳幹に Lewy 小体の出現する患者の中には, 皮質にも出現する例があることを記載している。しかし, これらの病変に注目し, 臨床との対比を行うことによって一つの疾患概念を確立したのは, 小阪ら³⁾⁻⁵⁾を中心とするわが国の研究者であった。近年は, 諸外国でも皮質型 Lewy 小体の存在が広く認識されるようになった⁶⁾⁻¹⁰⁾。とくに痴呆との関係が注目され, アルツハイマー型老年痴呆と診断された症例の約 30%は, DLBD

表 1 Lewy 小体病の分類 (小阪¹³⁾ より)

Lewy 小体病	— 脳幹型 = Parkinson 病
	— 移行型…この一部も Parkinson 病
	— 大脳型*
	— びまん型 = びまん性 Lewy 小体病
	— 通常型
	— 純粋型

*大脳型はごく最近, 小阪が提唱しているもの。

を含む皮質型 Lewy 小体の関与する疾患であったという報告¹¹⁾もある。

3. 病理所見と臨床症状の対応

小阪ら³⁾⁴⁾¹²⁾¹³⁾が提唱した Lewy 小体病とは, 病理学的に中枢神経系に Lewy 小体が多発する疾患全体を包括する概念で, 臨床像と Lewy 小体の分布には対応関係がある(表 1)。脳幹に限局するものが古典的パーキンソン病で, 大脳皮質や基底核にまで広汎に出現するのが DLBD である。両者の中間に位置するのが移行型で, 臨床的には痴呆を伴うパーキンソン病と診断されていることが多い。

DLBD は, 病理学的には, 広汎な Lewy 小体の出現に加えて, アルツハイマー病の病理所見を伴っている通常型(図 1)と伴わない純粋型に分類される。前者は初老期~老年期に発症し進行性の痴呆を主徴とするのに対して, 後者はより若年で発症しパーキンソニズムを主徴とす

* Shigeki KUZUHARA, M.D.: Professor, Department of Neurology, Mie University School of Medicine, Tsu.

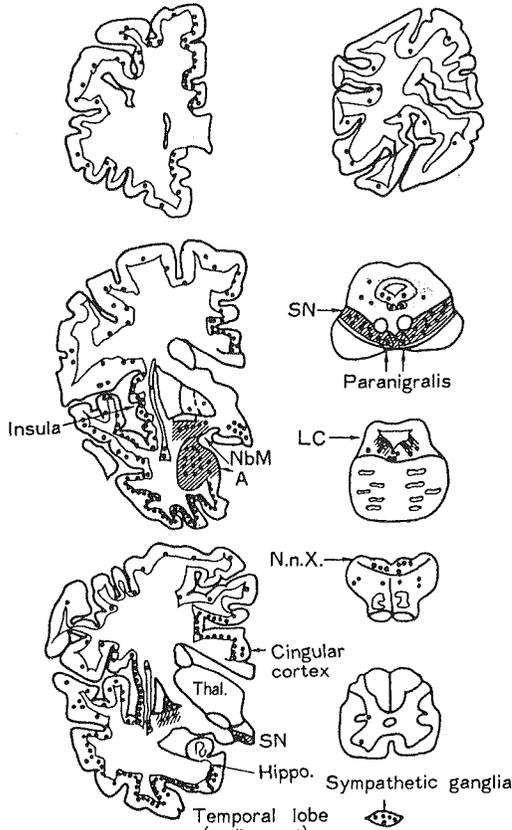


図1 汎発性 Lewy 小体病の脳内病変分布
黒丸は Lewy 小体，斜線は老年性変化を示す。

る。小阪¹²⁾がまとめた本邦の 37 例では、両者の差が歴然としている(表 2)。著者ら¹⁴⁾が検討した老年期の DLBD の 8 例では、痴呆の他に幻覚妄想状態や自律神経症状(起立性低血圧)を伴うものが多かったが、パーキンソニズムを呈したものは半数強で、筋強剛と無動が目立ち、静止時振戦を呈した症例はなく、大部分が臨床的にはアルツハイマー型老年痴呆と診断されていた(表 3)。

4. いくつかの問題点

DLBD という特異な臨床的・病理学的所見を呈する病態の存在は、今では広く認められているが、解決していない問題点がいくつか指摘されている。

a. 何故にパーキンソニズムが目立たないか？

表 2 汎発性 Lewy 小体病の本邦 37 報告例の臨床所見のまとめ (Kosaka¹²⁾ より)

	普通型 28 例	純粋型 9 例
発症年齢 (歳)	69.2(55~87)	32.8(12~64) 若年期8 初老期1
死亡時年齢 (歳)	75.6(59~87)	41.6(15~69)
罹病期間 (年)	6.4(1.5~24)	8.7(2.5~14)
性比 (男/女)	1 : 0.6(17/11)	1 : 0.5(6/3)
初発症状		
記録障害	16(57.1%)	0
精神症状	5(17.9%)	2(22.2%)
パーキンソニズム	4(14.3%)	7(77.8%)
Shy-Drager 症候群	3(10.7%)	0

脳幹病変だけを取り出してみると、パーキンソン病ときわめてよく似ているにもかかわらず、通常型ではパーキンソニズムを欠くか、あっても軽微なことが多い。この説明として次の①~③のような仮説が提唱されている。

① DLBD において、Lewy 小体は最初は大脳皮質から出現し徐々に脳幹に広がっていく、これに対応してまず痴呆が出現し、パーキンソニズムは遅れて出現し、かつ軽い。② ドパミン系と拮抗しているコリン系も同時に障害されるので、パーキンソニズムが出現しにくい。③ ドパミンに限らず、脳内のすべての神経伝達物質が低下しているためである。

実際に Langlais ら¹⁵⁾は、アルツハイマー病変のみをの群とびまん性に Lewy 小体も出現している群において、基底核と大脳皮質のドパミン、その他のモノアミン、ChAT, tyrosine hydroxylase の濃度を測定し、後者において低下が著しいことを指摘している。

b. 移行型とはどこで区別するか？

移行型では、皮質型 Lewy 小体と老年性変化は DLBD より軽度で、痴呆を伴うパーキンソン病の臨床像をとる。しかし、DLBD との間に明確な線を引き難い症例も存在する。

c. 皮質型と脳幹型の Lewy 小体は同じものか？

組織学的にも電顕的にも両者の形態は少し異なっている(図 2)が、それを構成する線維の大きさや、この部分がユビキチン化されている¹⁶⁾点は共通している(図 3)。Lewy 小体の生化学

表 3 剖検診断された自験 8 例の臨床症状のまとめ (葛原ら¹⁴⁾ より)

中核症状	進行性痴呆					幻覚妄想	パーキンソニズム	起立性低血圧	
	1	2	3	4	5				
臨床所見	症 例	1	2	3	4	5	6	7	8
性, 死亡時年齢 (歳)		男, 83	男, 84	女, 92	男, 75	女, 80	男, 85	男, 75	男, 85
発症時年齢 (歳)		80	82	82	72	75	75	60	81
全経過 (年)		3	2	10	3	5	10	15	4
初発症状		健忘	健忘	立ちくらみ	健忘	幻視	幻視	めまい	立ちくらみ
主要徴候									
痴呆		卅	卅	卅	卅	卅	+	+	卅
幻覚妄想状態		-	+	-	+	卅	卅	+	+
パーキンソニズム									
筋固縮		+	-	+	-	+	-	卅	+
無動		+	-	+	-	+	-	卅	+
振戦		-	-	-	-	+	-	卅	-
低血圧症状									
めまい, 立ちくらみ		+	-	+	-	-	卅	卅	卅
血圧 (mmHg)		130/70→	130/70→	120/80→	100/60→	150/90→	110/70→	150/90→	115/40→
臥位→立位		?*	?*	90/60	?*	?*	0	90/50	40/0
末期寝たきり状態		なし	なし	1年	なし	1年	なし	3年	0.5年
合併症				悪性貧血	バイパス冠動脈	SSS**, 脳梗塞			
臨床診断		老年痴呆	老年痴呆	老年痴呆	老年痴呆	老年痴呆	幻覚妄想状態	パーキンソン病起立性低血圧	Shy-Drager 症候群

(症状の程度) 卅 (高度), + (中等度), + (軽度).

*?: 起立による血圧変化を測定していない. ** SSS : sick sinus 症候群.

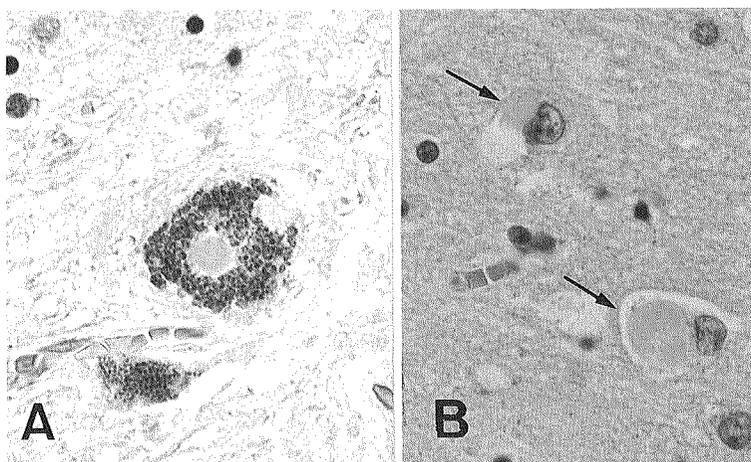


図 2 Lewy 小体の組織学的所見 (HE 染色)

黒質の脳幹型 Lewy 小体 (A) と帯状回の皮質型 Lewy 小体 (B の矢印).

的組成は未だ明らかになっていない。

d. DLBD は新しい疾患単位か?

これがアルツハイマー病とパーキンソン病の

合併ではないかという主張もあるが, 最近は, 純粋型の存在も考慮したうえで, 従来知られていた疾患とは別の新しい疾患単位であるという

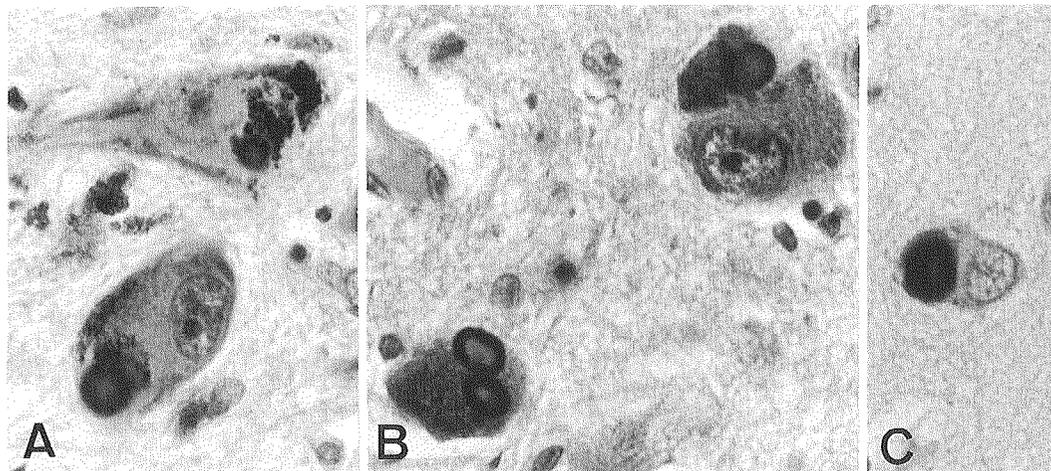


図3 Lewy 小体のユビキチン免疫組織化学

脳幹型 Lewy 小体 (A, B) では周辺部が濃染し内部の芯は染まらないのに対して、皮質型 Lewy 小体 (C) は全体がほぼ一様に染まる。

説が支持されつつあるように思われる。しかし、前述した移行型との鑑別の問題を含め、なお、不明な点も残されている。

5. おわりに

DLBD について、疾患概念確立までの歴史的経緯、臨床的・病理学的特徴と分類、本症に関する問題点について概観した。

文 献

- 1) Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM : Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusion (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* **20** : 237 - 244, 1961
- 2) Forno LS : Concentric hyalin intraneuronal inclusions of Lewy type in the brains of elderly persons (50 incidental cases) : relationship to parkinsonism. *J Am Geriatr Soc* **17** : 557 - 575, 1969
- 3) 小坂憲司, 松下正明, 小柳新策, ほか : “Lewy 小体病”の臨床神経病理学的研究. *精神経誌* **82** : 292 - 311, 1980
- 4) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al : Diffuse type of Lewy body disease : progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile change of varying

degree - a new disease? *Clin Neuropathol* **3** : 185 - 192, 1984

- 5) Yoshimura M : Cortical changes in the parkinsonian brain : a contribution to the delineation of “diffuse Lewy body disease”. *J Neurol* **229** : 17 - 32, 1983
- 6) Sima AAF, Clark AW, Sternberger NA, et al : Lewy body dementia without Alzheimer changes. *Can J Neurol Sci* **13** : 490 - 497, 1986
- 7) Gibb WR, Esiri MM, Lees AJ : Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* **110** : 1131 - 1153, 1985
- 8) Dickson DW, Davis P, Mayeux R, et al : Diffuse Lewy body disease : neuropathological and biochemical studies of six patients. *Acta Neuropathol (Berl)* **75** : 8 - 15, 1987
- 9) Burkhardt CR, Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al : Diffuse Lewy body disease and progressive dementia. *Neurology* **38** : 1520 - 1528, 1988
- 10) Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, et al : Diffuse Lewy body disease : clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **52** : 709 - 717, 1989
- 11) Hansen L, Salmon D, Galasko D, et al : The Lewy body variant of Alzheimer's disease : a clinical and pathologic entity. *Neurology*

- 40 : 1 - 8, 1990
- 12) Kosaka K : Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* **237** : 197 - 204, 1990
 - 13) 小坂憲司 : 変性性パーキンソニズムの多様性— Alzheimer 型痴呆およびびまん性 Lewy 小体病に伴うパーキンソニズム—. *内科* **73** : 835 - 838, 1994
 - 14) 葛原茂樹, 吉村正博, 名倉博史, ほか : 汎発性 lewy 小体病の臨床症状に関する研究— 8 症例の報告と文献例の検討—. *臨床神経* **28** : 1274 - 1281, 1988
 - 15) Langlais PJ, Thal L, Hansen L, et al : Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. *Neurology* **43** : 1927 - 1934, 1993
 - 16) Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, et al : Lewy bodies are ubiquitinated : a light and electron microscopic immunocytochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* **75** : 345 - 353, 1988

Corticobasal Degeneration と痴呆

Corticobasal Degeneration and Dementia

住友病院神経内科/部長

宇高不可思*

1. Corticobasal degeneration の臨床と病理

Corticobasal degeneration (以下, CBD と略)は, 1967年 Rebeiz ら¹⁾により, “corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia”として初めて報告され, 近年注目されている疾患である²⁾³⁾。その疾患概念は, 50～60歳代に発症し, 一側に始まる進行性随意運動拙劣症(主として失行症), 無動・筋固縮・姿勢反射障害などのパーキンソン症候, ミオクロオス・ジストニアなどの不随意運動, 深部反射亢進, 前頭葉徴候, 皮質性知覚障害, 眼球運動障害などを呈し, 5ないし10年程度の経過で死亡する原因不明の孤発性神経変性疾患である。

病理学的には, ①前頭葉・頭頂葉皮質, ことに中心溝周囲(中心前回, 中心後回)の萎縮と神経細胞脱落, グリオシス, ②大脳皮質(とくに上前頭回, 帯状回)の第3層, 5層, 6層に分布する ballooned neuron (neuronal achromasia), ③皮質下諸核, ことに淡蒼球, 黒質の神経細胞脱落とグリオシスであり, 老人性変化はほとんどみられない。なお, 脳幹を主体とする皮質下諸核に神経原線維変化(corticobasal inclusion)がみられることがある。

2. CBD の画像所見

CT, MRI は初期には正常または軽度のびま

ん性脳萎縮を示すのみであるが, 病期の進行とともに, 症候の左右差に対応した非対称性の進行性脳萎縮がみられる。萎縮は頭頂葉に強く, 頭頂葉の特定の部位(intaraparietal sulcus など)にとくに強調された萎縮をみることもある。SPECT では, 脳萎縮が目立たない早期から, 神経症候の目立つ側の前頭葉, 頭頂葉および視床における RI 取り込みの低下がみられ, 経過とともに進行する(図1)。3次元構成画像で見ると, 大脳皮質の局所症候と RI 取り込み減少部位との対応が明瞭になる(図2)。これらの所見は診断に有用であると思われる。

3. CBD と痴呆

痴呆で初発した CBD 例の報告はない。しかし, 経過の途中で痴呆を合併することは稀でなく, 文献的には約40%に痴呆が認められたという³⁾。しかし, 運動障害などのためか, 痴呆の詳細についての記載は皆無であった。自験例4名についての検討では, 軽度の痴呆が2名に認められ, その内容は, 記憶障害, 失見当識, 失行をはじめとする種々の高次脳機能障害などであった。

痴呆の責任病巣は, 画像診断や病理所見から, 前頭葉・頭頂葉を中心とする大脳皮質病巣であると推測されるが, 視床や黒質など皮質下の諸構造の障害も影響している可能性がある。

* Fukashi UDAKA, M.D.: Chief, Department of Neurology, Sumitomo Hospital, Osaka.

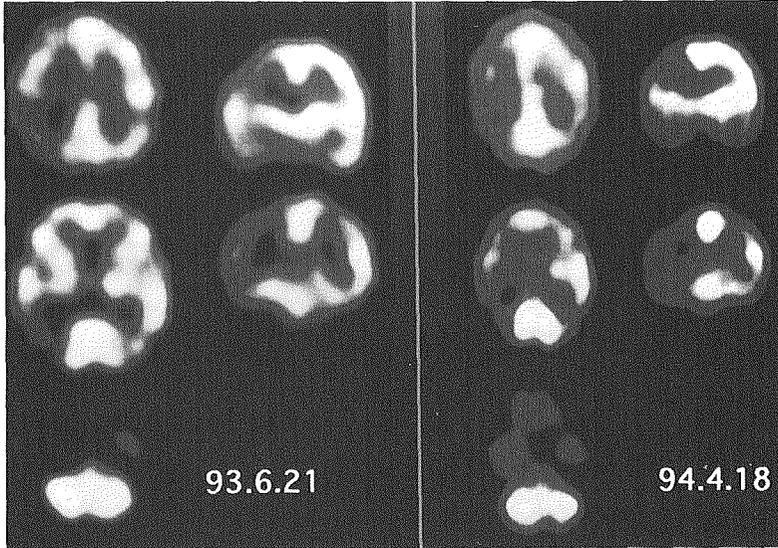


図1 IMP-SPECT (64歳女性例, 10ヵ月間に右半球を中心とした脳血流の減少が進行している)

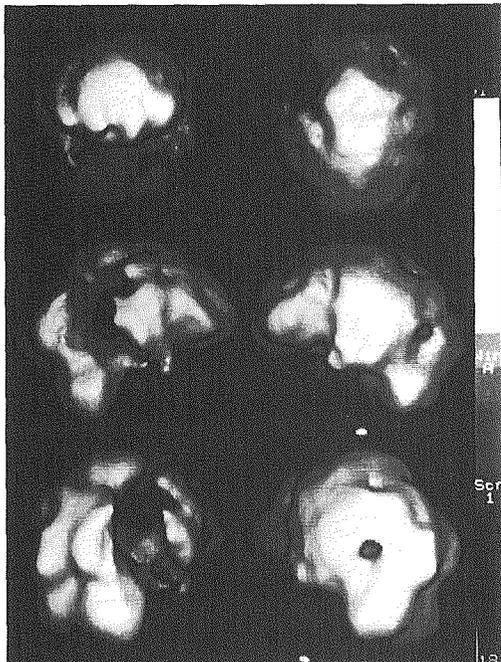


図2 SPECT 三次元構成画像(図1と同じ例, 94.4.18)



図3 大脳皮質病変の分布

上性麻痺 (PSP) などがあげられる。CBD の特徴は、大脳皮質病変が主として中心溝周辺領域に存在することであり、このような分布は他の疾患ではみられない (図3)。したがって、臨床上、この点を考慮すれば、鑑別診断は比較的容易である。

CBD と鑑別すべき疾患のうちで、PSP はもっとも重要である。PSP の典型例では、症候は CBD とは全く異なっているが、稀に、鑑別困難な例が存在する。PSP の症候を呈してはいるが、症候の程度と画像診断の所見に著明な左右差がみられる場合や、PSP の典型的な症候に失行症が合併している場合などである⁴⁾。実際に、臨床上 PSP で剖検では CBD の例⁵⁾、その逆の例⁶⁾も報告されている。また、両者の移行型と思われる例^{7,8)}の報告もある。このような例の位置づけを考えるためにも、臨床像の面と細胞病理の面の両面から、これら2疾患の類似点と差異とを再

4. CBD と他の痴呆性疾患との鑑別

CBD と鑑別が必要な痴呆性疾患としては、アルツハイマー型痴呆、Pick 病、痴呆を伴うパーキンソン病、びまん性 Lewy 小体病、進行性核

検討してみる必要があると思われる。

文 献

- 1) Rebeitz JJ, Kolodny EH, Richardson EP : Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia : A progressive disorder of late adult life. *Trans Am Neurol Assoc* **92** : 23 - 26, 1967
- 2) Gibb WRG, Luthert PJ, Marsden CD : Corticobasal degeneration. *Brain* **112** : 1171 - 1192, 1989
- 3) Riley DE, Lang AE, Lewis A, et al : Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* **40** : 1203 - 1212, 1990
- 4) 武田正中, 奥田文悟, 立花久大, 杉田 實 : 進行性核上性麻痺の臨床像に失行を伴った1例 — Corticobasal degeneration か? —. *臨床神経* **34** : 1168 - 1170, 1994
- 5) Scully RE, Mark EJ, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 38 - 1985). *N Engl J Med* **313** : 739, 1985
- 6) Scully RE, Mark EJ, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 46 - 1993). *N Engl J Med* **329** : 1560, 1993
- 7) Akashi T, Arima K, et al: Severe cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy ; a case report. *Clin Neuropathol* **8** : 195, 1989
- 8) Paulus W, Selim M : Corticonigral degeneration with neuronal achromasia and basal neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol Berl* **81** : 89, 1990

辺縁系脳炎と痴呆

Paraneoplastic Limbic Encephalitis and Dementia

金沢医科大学神経内科/教授

廣瀬源二郎*

1. 歴史的な概念と疾患概念

Paul Broca の “*le grand lobe limbique*” に由来すると考えられる limbic system (大脳辺縁系) の概念は多くの研究があるとはいえ未だ十分解明されてはいない。この allocortex が臨床病理学的にウイルス、たとえば単純ヘルペスウイルス、日本脳炎ウイルスの感染を受けやすいことは長く知られていた。

一方、辺縁系脳炎の概念は 1960 年 Brierley らの報告¹⁾ が最初のものであり、亜急性の経過をとる脳炎で “limbic areas” (辺縁野) がとくに病変の主座となるものに注目して報告されたが、封入体の存在を欠くこと以外その病因に関する記載はない。ここで、彼らのいう “limbic lobe” とは、uncus, amygdaloid nucleus, hippocampus, dentate gyrus, limen insula であり、さらに hippocampal gyrus, cingulate gyrus も含まれる。次いで、1965 年 Henson ら²⁾ が 5 例の過去に報告された症例に新たな 5 例を加え癌腫に伴う脳脊髄炎としてまとめて報告し、10 例中 8 例に気管支由来の嚢胞癌を認め、その臨床像、病理所見について詳細な検討を行った。さらに 1968 年 Corsellis ら³⁾ が癌腫に合併する特異な「辺縁系脳炎」(limbic encephalitis) の報告を行い、これが今日の本疾患概念となっている。

彼らは報告の中でその病因について言及し、ウイルス、代謝、免疫の要素について論じているが結論には至っていない。その間 1965 年 Norris ら⁴⁾ は、運動ニューロン疾患の約 10% に悪性腫瘍が合併することから、癌腫と神経変性とは同時に出現するのは単なる偶然ではなく、相互が関連して出現するとした悪性腫瘍の「遠隔効果」という概念を発表している。

これらの流れを背景にして本疾患が、paraneoplastic syndrome の概念のもとにまとめられる結果となったきっかけは 1983 年の Greenlee と Brashear による研究である⁵⁾。彼らは、亜急性小脳変性症を呈した卵巣癌患者血清において初めて抗 Purkinje 細胞抗体の存在を報告した。これは現在、抗 Yo 抗体と呼ばれており、ひき続いて肺癌を合併する脳脊髄神経炎患者で後根神経節、神経細胞細胞核に対する抗体、抗 Hu 抗体が見つかったことより、かかる自己抗体を持つ神経筋疾患は、最近になり paraneoplastic syndrome 傍腫瘍性症候群として総括されるようになったわけである。

最近われわれは、本症患者にみられた 38kD 抗 Hu 抗体の認識する海馬抗原蛋白の cDNA のクローニングに成功した。この抗原蛋白は 1,991 個の塩基対からなり、ORF 1, 053ヌクレオチドを

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

含み、350個のアミノ酸をコードする⁶⁾。しかし、これらの患者にみられる抗体と疾患発生機序との関係はまったく不明であり、今後 transgenic、あるいは knock out mouse などの研究が期待されている。

2. 臨床像と痴呆の病態

辺縁系脳炎に分類される脳脊髄炎はその病変部位から、①大脳半球では辺縁系が主座を占める辺縁系脳炎、②脳幹病変が延髄優位の脳幹延髄脳炎、③小脳炎、④脊髄炎、⑤後根神経節が病変となる神経節・根炎あるいは感覚性ニューパチーに分けて考えられる。しかし、ほとんどの症例でこれらの部位のすべてに多かれ少なかれ細胞浸潤、神経変性がみられることから encephalomyeloneuropathy, encephalomyeloneuritis とも考えられている。それゆえ辺縁系脳炎でも球症状、小脳症状、脊髄症状、根症状を中心とする知覚症状がみられるが、本症の特徴的の症状は精神症状である。その症状としては、不安、鬱状態、興奮状態や意識混乱に加え記憶障害が目立ち、最終的には痴呆を呈す。本症の発病初期の主要な臨床症状は近時記憶の選択的障害であり、われわれの経験した症例においても同様の記憶力障害がみられている⁷⁾。

かかる症候と辺縁系病変との関係は数多くの病理学的所見から確認されているが、辺縁系のどの部位がいかなる痴呆症状を出すかは不明である。Papez (1937)、Maclean (1949)、さらに Smythies (1967)らが辺縁系は感情を形成する機構、さらに記憶、学習と関連していることを提唱し、行動の組織化との関係も可能性として上げている。

特に Papez は感情形成の回路とし、Papez's circuit を提唱し、視床下部の mammillary body に発した感情表現は、一方は中脳背側に、また、別の経路で視床前腹側核を経て帯状回に投射される。ここではっきりと意識された主観的感情表現になると海馬に転送され、そこで統合されて再び mammillary body へと送られ circuit が一巡する。

臨床的に辺縁系病変による機能障害の例とし

ては、両側側頭葉切除による Klüver-Bucy 症候群が有名である。さらに Penfield 一派による研究から両側アンモン角切除により意識障害、時間的・空間的失見当識および記憶力障害がみられることが知られている。また、両側脳弓切除、両側乳頭体破壊により新たな記憶の習得ができないことも判明している。帯状回切断では自発性の欠如、感情鈍麻と時に脱抑制も認められる。

本症の辺縁系にみられる hippocampus, amygdaloid body を中心にした細胞脱落、グリオース、血管周囲細胞浸潤の病変を考慮すると、辺縁系の機能としての visceral function, somatic function および memory function のすべての障害が起こっていると考えられ、これらにより記憶力障害を中核とした自発性欠如、感情鈍麻および脱抑制状態をきたすのが本症の痴呆の特徴と考えられる。

文 献

- 1) Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S : Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain* **83** : 357, 1960
- 2) Henson RA, Hoffmann HL, Ulrich H : Encephalomyelitis with carcinoma. *Brain* **88** : 449, 1965
- 3) Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR : "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* **91** : 481, 1968
- 4) Norris FH, Engel WK : Carcinomatous amyotrophic lateral sclerosis. In *The Remote Effects of Cancer on the Nervous System* (edited by Brain L, Norris FH), Grune & Stratton, New York, 1965, p 24
- 5) Greenlee JE, Brashear HR : Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol* **114** : 609, 1983
- 6) Sakai K, Gofuku M, Kitagawa Y, Ogasawara, T, Hirose G, et al : A hippocampal protein associated with paraneoplastic neurologic syndrome and small cell lung carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* **199** : 1200, 1994

- 7) 吉岡 亮, 西願 司, 上田芳彦, 酒井宏一郎,
廣瀬源二郎: 特異な抗神経細胞抗体を認めた
paraneoplastic limbic encephalitis, myelitis,

sensory neuropathy and cerebellar degene-
ration 例の臨床病理学的検討. 臨床神経 33:369,
1993

虚血性白質粗化と痴呆

Dementia in Ischemic Leukoaraiosis

京都大学医学部神経内科/助教授

秋 口 一 郎*

1. はじめに

高齢者の脳血管障害の特徴は、①若年者と比べ、クモ膜下出血、脳出血、脳塞栓が少なく、相対的にラクナ梗塞を中心とした軽症脳卒中が多いこと、②初発発作と比べ再発発作患者の多いこと、③身体・神経学的合併症を有する症例の多いことがあげられる。また、画像上や剖検上の所見のみで神経症候を示さない、いわゆる無症候性脳梗塞が多いことも指摘されている(表1)¹⁾。高齢者では脳血管性痴呆が多いが、とくに多発ラクナないし虚血性白質病変を示すもの、あるいはこの両者を合併するものは無症候性脳梗塞として発症し、進展することが多く、これは高齢者でみられる特徴的な脳血管性痴呆のパターンである¹⁾。

われわれは、脳血管性痴呆のうちでも中心的な画像・病理所見ないし病型である虚血性白質粗化 ischemic leukoaraiosis (ILA) ないし Binswanger 病 (BWD) の病態と治療について、従来よりいくつかの研究を行っている¹⁾⁻⁶⁾。本報告では、そのうちで最近明らかになったことについて述べることにする。

2. 無症候性脳梗塞と Binswanger 病

高齢者の無症候性脳梗塞と中年者のそれとは分けて対策を考える必要がある。中年者の場合

表1 無症候性脳血管障害

A. 脳血管障害
1) 脳卒中
2) 軽症脳卒中
3) 無症候性脳血管障害
a) 無症候性脳梗塞*
b) 無症候性脳出血
c) 無症候性血管閉塞
c') 慢性脳循環不全症
B. 無症候性脳梗塞*
1) 小梗塞** ; 非優位側, silent area
2) 塞栓 ; fragmentation, 境界領域型梗塞
3) 時間因子 ; retrospective, 夜間
4) 患者因子 ; 感受性, 老年者
C. 小梗塞**
1) small vessel disease ; 加齢, 高血圧, amyloid angiopathy
2) large vessel disease ; atheromatous branch disease, hemodynamic lacune

は単発性のことが多い。しかし、原則的にすべてを治療の対象と考える。リスクのみつかからない場合も、抗血小板薬などの投与を考慮する。高齢者では多発性ラクナあるいはそれにILAを伴うことが多い。この場合、神経学的には無症候性でも、自覚症状や精神症候をしばしば伴う。

無症候性脳梗塞の多くは高血圧、動脈硬化、加齢を背景とした small artery disease により出現する。small artery disease による脳血管

* Ichiro AKIGUCHI, M.D.: Associate Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto.

表 2-A : 脳血管性痴呆のリスク

無症候性脳梗塞のリスク	Gaisböck 症候群：高血圧，多血症 syndrome X：耐糖能異常，高血圧 MRSA：multiple risk-factors syndrome for apoplexy
LA・ILA のリスク	高血圧，動脈硬化，加齢
BWD のリスク	高血圧の既往，高度の動脈硬化
LA・ILA：leukoaraiosis・ischemic leukoaraiosis. BWD：Binswanger's disease.	

B : 脳血管性痴呆の治療

1) 中年

大血管性 (NVAF・CE)	抗凝血薬
小血管性 (HTSAD)	降圧薬，ストレス対処，ライフスタイル改善
限局性	抗血小板薬，ライフスタイル改善
閉塞性	外科的治療，脳保護・脳血流改善薬
*若い時の早めの降圧，早めのワーファリン・抗血小板薬が大切。	

2) 高齢者

白質性 (LA・ILA)	調圧，抗免疫薬？ 脳保護・脳代謝改善薬
多発ラクナ	調圧 (mild な降圧)，抗血小板薬？

NVAF・CE：nonvalbular atrial fibrillation・cerebral embolism.
HTSAD：hypertensive small artery disease.

表 3 APP 陽性障害軸索と白質病変

Case No.	Age Sex	Diagnosis	White Matter Lesions	Axonal Bundles with APP-LI
1	49 M	Chronic Renal Failure	-	-
2	62 F	"	-	-
3	56 M	Myasthenia Gravis	-	-
4	56 M	Motor Neuron Disease	-	-
5	70 F	"	-	-
6	50 F	Myotonic Dystrophy	+	+
7	68 F	Gastric Cancer	+	++
8	85 M	Pneumonia	+	+/-
9	89 F	Parkinson's Disease	+	+++
10	90 F	"	+	+++
11	62 M	Multiple Cerebral Infarctions	++	-
12	79 F	"	++	++
13	81 F	"	++	-
14	87 F	"	++	+
15	89 F	"	++	++
16	69 M	Multiple Cerebral Infarctions	+++	-
17	77 M	"	+++	+
18	78 F	"	+++	-
19	79 M	"	+++	-
20	52 M	Binswanger's Disease	+++	+
21	67 F	Alzheimer's Disease	++	-
22	84 F	"	++	-
23	67 F	"	+++	-

APP-LI: amyloid precursor protein-like immunoreactivity.

Scoring of white matter lesions: - = none; + = mild; ++ = moderate; +++ = severe.

Scoring of APP-LI: - = none; +/- = rare; + = a few; ++ = several; +++ = many.

表 4-A : Leukoaraiosis における 24 時間血圧平均値 (mmHg), 短期変動性 (mmHg) の程度分類別検討

程度分類	0	1	2	3
24時間収縮期血圧平均 (mmHg)	136.0±19.7	144.6±17.6	147.3±23.7	153.0±19.1**
24時間拡張期血圧平均 (mmHg)	78.1±11.0	81.1±11.1	78.4±12.3	84.4±11.3
収縮期血圧短期変動性 (mmHg)	11.9±2.0	13.5±2.8*	13.5±2.4*	15.0±3.2**
拡張期血圧短期変動性 (mmHg)	8.4±1.9	10.1±2.5**	10.15±2.3**	11.0±2.2***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$, **** $p < 0.001$ (程度 0 との比較)

B : ラクナ梗塞における 24 時間血圧平均値 (mmHg), 短期変動性 (mmHg) の程度分類別検討

程度分類	0	1	2	3
24時間収縮期血圧平均 (mmHg)	137.2±23.1	140.2±18.9	152.4±24.4*	141.2±11.9
24時間拡張期血圧平均 (mmHg)	73.7±6.8	78.5±11.4	84.8±12.6	79.8±8.3
収縮期血圧短期変動性 (mmHg)	14.3±3.4	13.5±2.8	12.3±2.9	13.9±2.7
拡張期血圧短期変動性 (mmHg)	9.1±1.9	9.6±2.9	9.6±2.3	9.8±2.0

* $p < 0.05$ (程度 0 との比較)

性痴呆は日本に多く、多発性の無症候性脳梗塞を前駆として進展することが多い。無症候性脳梗塞や軽症脳卒中中、脳血管性痴呆(とくに BWD) の予備群として、管理・治療が必要である¹⁾ (表 2)。

3. BWD の病態と対策

虚血性白質脳症 (ILA) や Binswanger 病 (BWD) では、T リンパ球および MHC II ミクログリアが、主に髄質動脈から離れた白質部位で、斑状かつ広汎に出現している⁴⁾。本症では、早期から光顕的に白質病変を認めない部位で APP など認識される速性軸索流障害があり、その分布は活性化ミクログリアの分布と対応した³⁾ (表 3)。

ラット両側総頸動脈結紮による慢性低灌流脳の白質では、1 日後よりミクログリアおよびアストログリアの活性化、IL2 レセプターの発現、14 日後よりオリゴデントログリアの減少と白質粗化がみられ、7 日をピークとして軸索流障害もみられた⁵⁾。これらの所見はシスロスポリン投与により、著明に抑制された。

4. BWD の診断と対策

ILA では、軽度の白質病変例から 24 時間血圧測定で 30 分毎の短期血圧変動性が有意に大であ

った。病変が高度になるにつれ、血圧・脈拍相関も有意に小となり、一方、24 時間平均血圧はむしろ低値化した (表 4)²⁾。

ILA や BWD では、動脈硬化の簡易外来指標検査で、頸動脈硬化、大動脈硬化、腎細動脈障害が有意であった。一方、これらの指標が異常値でありながら、MRI は正常である ILE・BWD の高リスク群を外来で捉えることができた。

5. おわりに

脳血管性痴呆の主要型である BWD の予防は、まず、①職場検診や脳ドックによるラクナ、白質病変のチェック、②高血圧や血圧短期変動者、動脈硬化指標異常者の発見により、要 follow-up 例を選ぶことである。次に、①降圧・調圧薬、②脳虚血保護薬とともに、③抗炎症薬や免疫抑制薬の投与を考え、MRI 画像で follow-up を行うことが重要である。

文 献

- 1) 秋口一郎, 富本秀和, 脇田英明: 無症候性脳血管障害の診断と臨床的意義. 臨牀と研究 **70**: 3140-3145, 1993
- 2) 山本康正, 秋口一郎, 大岩海陽, ほか: Leukoaraiosis および Binswanger 脳症における血圧変動異常—血圧 24 時間測定よりみた

- leukoaraiosis とラクナ梗塞の比較, 脳卒中 15 : 353 - 359, 1993
- 3) Suenaga T, Ohnishi K, Nishimura M, et al : Bundles of amyloid precursor protein-immunoreactive axons in human cerebrovascular white matter lesions. *Acta Neuropathol* 87 : 450 - 455, 1994
 - 4) Tomimoto H, Akiguchi I, Akiyama H, et al : T cell infiltration and expression of MHC class II antigen by macrophage / microglia in a heterogeneous group of leukoencephalopathy. *Am J Pathol* 143 : 579 - 586, 1993
 - 5) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al : Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion ; an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 87 : 484 - 492, 1994
 - 6) 金沢秀人, 秋口一郎, 笠井祥子 : ビンスワンガー型梗塞とラクナ梗塞—非侵襲的外来検査による比較と評価—. 臨床神経 (投稿中)

プリオン病と痴呆

Prion Disease and Dementia

九州大学医学部附属脳神経病研究施設病理部門/講師

北本 哲之*

1. はじめに

プリオンという用語が論文紙上に登場して、12年が過ぎた。核酸をもたない、蛋白が感染因子となりうるのかという点で、数多くの研究者から否定的に受けとめられたが、現在も多くのジャーナルにプリオンという用語は使用されている。その主な理由は、二つの事実が報告されたからである。

2. 一つ目の事実と疑問点

1989年、プリオン蛋白の遺伝子変異が Gerstmann-Sträussler 症候群 (GSS) の患者で見出された。この変異は、GSS 患者のみで見られ、健康な家族では認められず、たった一つのアミノ酸置換で GSS の発症が説明可能となった。この事実は、プリオン仮説をすすめた大きな意義を持つ。現在の genetic study において、linkage analysis から病因となる遺伝子をさぐる方法はよく行われているが、プリオン蛋白の場合は、この逆で、病因となる蛋白がまず同定され、genetic analysis により確定されたわけである。これ以後、プリオン蛋白の遺伝子検索はさかんに行われるようになり、今回筆者が報告したように多くの変異が存在することが知られるようになった。また、特定部位の変異が特有の臨床・病理

像を呈し、ある変異においては診断的意味をもつにいたっている。

しかしながら、プリオン病が遺伝子病であれば、何の疑問も出てこないのだが、もう一つプリオン病は感染症という面がある。この感染症という側面が、変異を有する症例では証明しがたいのである。ある変異では、マウスへの接種実験において、感染性を示さない。つまり、このような変異は、脳内アミロイドーシスという代謝病（蓄積症）として説明できても、感染症としては捉えられないのである。接種実験陰性の結果は、変異のある症例で多いという事実は、われわれや NIH で確認されている。

3. 二つ目の事実と疑問点

1993年 gene target により得られたプリオン蛋白 \ominus のマウスの感染実験の結果が報告された。プリオン蛋白 \oplus/\oplus のマウスでは、160日程度の潜伏期の後発症し、プリオン蛋白 \oplus/\ominus のマウスでは、潜伏期が290日と延長し、 \ominus/\ominus のマウスではまったく発症が認められなかった。つまり、プリオン蛋白がないと発症しないという事実である。異常プリオン蛋白があつまり、シナプスに沈着し、このシナプス伝達の機能障害によりプリオン病が発症するというわれわれの仮説か

* Tetsuyuki KITAMOTO, M.D.: Lecturer, Department of Neuropathology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

ら考えると、プリオン蛋白のないマウスでは発症しないだろうというのは予想されることであった。もっと重要な点は、プリオン蛋白のないマウスで、感染因子の増殖（感染力価の上昇）が認められるのかという点である。興味あることに、この点でもプリオン蛋白 \ominus/\ominus マウスの脳で、感染力価の上昇は認められなかった。もはや、プリオン蛋白は感染因子になくってはならぬものとなったのである。

さて、必要条件はクリアしたが、十分条件の証明はどうか、今誰もが知りたい疑問である。プリオン蛋白のみで、感染が成立するのかという疑問である。今のところ、無細胞系で感染力価の上昇する系は得られていない。感染力価の上昇と異常プリオン蛋白の濃度はパラレルに変化しているが、そこにはいまだ細胞の存在が必要である。異常プリオン蛋白を形成するためには、他の因子が必要である可能性が残って

いる。その因子が、シャペロンのような蛋白であるのか、また、小さな核酸であるのか、今後の課題であろう。

4. おわりに

核酸をもたないプリオンという概念は、今までの感染症の概念を変えるほど突飛なものであった。しかし、この12年間でかなりの研究者がプリオン仮説を受け入れるようになってきている。どのような分子機構で正常プリオン蛋白が異常となり、その数を増やすのか、本当にプリオン蛋白のみでプリオン病が説明可能なのかは、ウイルス学者、生化学者、分子生物学者にとって一つのホットスタッフである。また、これらの分子機構の解明は、とりもなおさず、痴呆疾患の分子機構探究の一つの大きな糸口になるものと思われる。

第8回中・四国老年期痴呆研究会

The 8th 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 高橋和郎 (鳥取大学 学長)
- 演題 1 座長 池田久男 (高知医科大学 副学長)
痴呆性疾患とケア131
 真田順子 (高知医科大学神経科精神科)
- 演題 2 座長 中村重信 (広島大学医学部第三内科 教授)
アルツハイマー病における脳血管の異常136
 三森康世 (広島大学医学部第三内科 講師)
- 演題 3 座長 松尾裕英 (香川医科大学第二内科 教授)
**虚血性脳血管障害の進展に
 伴う血液レオロジーの変化**140
 津田能康 (香川医科大学第二内科 講師)
- 演題 4 座長 山脇成人 (広島大学医学部神経精神医学教室 教授)
アルコール関連痴呆をめぐって144
 洲脇 寛 (香川医科大学精神神経科 教授)
- 特別講演 座長 高橋和郎 (鳥取大学 学長)
アルツハイマー型痴呆の臨床・病理診断について147
 松下正明 (東京大学医学部精神神経科 教授)
- 閉会の挨拶 池田久男 (高知医科大学 副学長)

第8回中・四国老年期痴呆研究会

主催 中・四国老年期痴呆研究会
 日本ケミファ株式会社

後援 岡山県医師会

日時 平成7年4月15日(土) 午後3時10分～午後6時51分

会場 岡山ロイヤルホテル 2階 光楽の間

□ Program □

- Opening Remarks Kazuro TAKAHASHI, M.D.
President, Tottori University
- Lecture 1 Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
Vice-President for Medical Affairs
Kochi Medical School
Institutional Care of Patients with Dementia···131
Junko SANADA, M.D.
Department of Neuro-psychiatry, Kochi Medical School
- Lecture 2 Chairperson Shigenobu NAKAMURA, M.D.
Professor, Third Department of Internal Medicine
Hiroshima University School of Medicine
**Abnormality of Brain Microvasculatures
in Alzheimer's Disease** ·····136
Yasuyo MIMORI, M.D.
Lecturer, The Third Department of Internal Medicine
Hiroshima University School of Medicine
- Lecture 3 Chairperson Hirohide MATSUO, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Kagawa Medical School
**Hemorheologic Changes with Advances
in Ischemic Cerebrovascular Diseases** ·····140
Yoshiyasu TSUDA, M.D.
Lecturer, Second Department of Internal Medicine
Kagawa Medical School
- Lecture 4 Chairperson Shigeto YAMAWAKI, M.D.
Professor, Department of Psychiatry & Neurosciences
Hiroshima University School of Medicine
**A Quick Overview of
Alcohol-Related Dementia** ·····144
Hiroshi SUWAKI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Kagawa Medical School
- Special Lecture Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.
President, Tottori University
**On Clinico-pathological Diagnosis of
Dementia of Alzheimer Type** ·····147
Masaaki MATSUSHITA, M.D.
Professor, Department of Neuro-psychiatry
Faculty of Medicine, University of Tokyo
- Closing Remarks Hisao IKEDA, M.D.
Vice-President for Medical Affairs
Kochi Medical School

The 8th Annual Meeting of the Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : Okayama Medical Association
Date : 15:10~18:51, April 15th 1995
Place : Koraku Room, Okayama Royal Hotel

痴呆性疾患とケア

Institutional Care of Patients with Dementia

高知医科大学神経科精神科

真田 順子* 上村 直人*
高橋 正彦* 井上 新平*(教授)

老人保健施設治優園

北村 ゆり**

1. はじめに

ゴールドプランによって高齢者への福祉サービスは市町村単位で整備されることになった。各種施設を有効に活用するためには、それぞれの施設の性格を明らかにしたうえで、適当な役割を担わせねばならない。われわれは、高知市の各種施設を調査し、高齢者とくに痴呆性老人のためのケアシステムについて考察を試みた。

2. 対象と方法

特別養護老人ホーム、特別養護老人ホーム痴呆棟、養護老人ホーム、軽費老人ホーム、老人保健施設、協力の得られた老人病院および精神病院痴呆ケア病棟の患者を対象とした。HDSR, MMS, Katz Index (ADL)¹⁾(表1), Berger scale (ばけの程度)²⁾(表2), 精神症状チェックリストを実施した。1年後に再調査を実施した。

3. 結果

a. 患者背景 (表3)

b. Katz, Berger からみた施設の役割 (図1 ~7)

表1 Katz のADL スケール

- A. 摂食, 排泄のコントロール, 移動, トイレの使用, 衣服の着脱, 入浴の自立。
B. 上記の1項目以外は自立。
C. 入浴と他の1項目以外は自立。
D. 入浴と衣服の着脱と他の1項目以外は自立。
E. 入浴, 衣服の着脱, トイレの使用と他の1項目以外は自立。
F. 入浴, 衣服の着脱, トイレの使用, 移動と他の1項目以外は自立。
G. 6項目すべて介助を要する。
Other. 2項目以上に介護を要するが, C, D, E, Fには当てはまらない。

(Katz S: Studies of illness in the aged; The index of ADL, a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA, 85 (12): 914 - 919, 1963.)

表2 Berger のスケール (一部改変)

- I. ほとんどどんな環境においても自立しているが, 物忘れのせいで日常の活動に混乱がある。
II. 慣れた環境においては指導監督なしに自立している。
III. 慣れた環境においても指導監督が必要だが, 指示があれば適切にふるまえる。
IV. 口頭による指示だけでは適切にふるまうことができず, 介助を要する。時間と空間のオリエンテーションが齟齬している。
V. 生活全般に介助が必要。言語によるコミュニケーションが成立しない。
VI. 言葉には無反応。反応を呼び起こすには, 接触による刺激を与える必要がある。

(Berger EY: A system for rating the severity of senility. J Am Geriatr Soc, 28: 234 - 236, 1980.)

* Junko SANADA, M.D., Naoto KAMIMURA, M.D., Masahiko TAKAHASHI, M.D. & Shinpei INOUE, M.D. (Professor): Department of Neuro-psychiatry, Kochi Medical School, Kochi.

** Yuri KITAMURA, M.D.: Health Care Facility for the Aged Chiyu-en, Kochi.

表3 対象者の背景

	軽費	養護	特養	特・痴	老・病	Psy	老健
'93 性別	16 : 40	32 : 103	29 : 107	13 : 40	92 : 281	9 : 23	24 : 87
平均年齢	78.7±6.7	79.6±9.2	83.5±7.8	79.9±7.0	83.1±7.9	76.9±8.3	81.4±6.4
MMS	26.2±2.9	21.7±5.5	13.6±9.1	8.4±7.5	11.4±9.7	6.9±7.9	17.7±7.6
HDSR	24.5±4.0	19.7±6.1	12.1±8.9	5.7±6.9	9.3±8.9	5.3±7.1	15.7±8.3
'94 性別	13 : 34	25 : 84	23 : 85	8 : 29	52 : 185	4 : 11	7 : 13
平均年齢	80.4±6.2	80.8±6.7	84.0±7.7	81.3±7.6	84.1±8.2	81.2±8.6	80.6±7.1
MMS	26.3±3.4	22.0±5.4	13.4±9.1	6.9±6.8	9.0±8.7	3.2±6.4	21.0±7.3
HDSR	24.5±3.5	20.6±6.0	11.9±9.0	5.8±6.5	8.5±8.6	2.5±5.6	19.5±7.0

'93

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I	52	2							54
II									
III									
IV									
V									
VI									
	52	2							54

'93

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I	35	2	2						39
II	42	8	1					2	53
III	10	17	6		2				35
IV		1	4					1	6
V					1				1
VI									
	87	28	13		3			3	134

'94

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I	47								47
II									
III									
IV									
V									
VI									
	47								47

'94

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I	63	8	1						72
II	15	3	1						19
III	5	1	1	1					8
IV	3		3					1	7
V			1						
VI									
	86	12	7	1					106

図1 軽費老人ホームのADLとsenility

図2 養護老人ホームのADLとsenility

'93

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I	5	4				1		1	11
II	20	20	3	2	6	2	2	3	58
III	2	19	13	4	5	14	3	9	69
IV		4	1	2	17	37	42	5	108
V				1	4	11	52	1	69
VI						1	57		58
	27	47	17	9	32	66	156	19	373

'93

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I	5								5
II	18	1	3	1	1				24
III	7	12	5	3	5	5			37
IV		3	2	3	10	14	11	5	48
V					3	1	8		12
VI							8		8
	30	16	10	7	19	20	27	5	134

'94

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I	2	1	1						4
II	3	20	10	4	5	6		3	51
III	2	5	7	1	2	14	9	3	43
IV					4	16	27	1	48
V					1	8	49	3	61
VI							25	1	26
	7	26	18	5	12	44	110	11	233

'94

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I	8	2			1			1	12
II	12	4	3	1	1	3	3		27
III	2	5	2	2	2		1	2	16
IV	2		3	2	5	9	5	1	27
V	1	1			2	4	7	1	16
VI							7		7
	25	12	8	5	11	16	23	5	105

図3 老人病院のADLとsenility

図4 特養のADLとsenility

'93

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I	2								2
II	1		1						2
III	2		1						3
IV	1		1	2	2	1		2	9
V	1				3		8	2	14
VI							3		3
	7		3	2	5	1	11	4	33

'93

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I									
II									
III	5	11	1						17
IV		1		1	4	5			11
V					7	4	6	3	20
VI							5		5
	5	12	1	1	11	9	11	3	53

'94

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I		1							1
II									
III		1							1
IV	1								1
V					4		5	1	10
VI							2		2
	1	2			4		7	1	15

'94

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I									
II	3			1					4
III	3	2	1	1	2				9
IV		2			2	3	1		8
V					5	5	3	2	15
VI									
	6	4	1	2	9	8	4	2	36

図5 精神科のADLとsenility

図6 特養痴呆棟のADLとsenility

'93

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I		3							3
II	17	11	2	3	1		1	2	37
III	1	8	14	6	4	2		2	37
IV			1	2	8	7	1	2	21
V			1		6	1	3		11
VI									
	18	22	18	11	19	10	5	6	109

も不良(EV, GV VI)であった。歩行可能(AB CD)で痴呆が中等度の患者は、退院していた。それに対して特養痴呆棟は中等度痴呆の老人もひき続き在籍していた。老健には20名18%しか残っていなかった。

c. Katz, Berger からみた1年間の変化

図8, 図9は、横軸に1993年のKatz, 縦軸に1993年のBerger, 小さな枠目の横軸は1994年のKatz, 縦軸は1994年のBergerをとってある。

老人病院では1993年にA II, B II, B IIIであった老人のADLが1994年には悪化していた。一方, F III, F IVの老人は心身の機能が維持ないし改善される傾向がみられた。特養ではA II, B II, B IIIの老人は老人病院と比較すると, ADLの悪化が少なかった。しかし, F III, F IV, G IVの老人のADLに改善はみられなかった。特養痴呆棟ではA III, B IIIの老人は能力を比較的維持していた。軽費老人ホーム, 養護老人ホームでは心身機能は維持されていた。

'94

	A	B	C	D	E	F	G	O	
I									
II	3	2	1	1					7
III		1	2	1		1			5
IV						3	2	1	6
V								2	2
VI									
	3	3	3	2		4	2	3	20

図7 老健のADLとsenility

それぞれの施設が独自の役割をもち, 互いに補い合って機能分担しているのなら, どの時点で横断調査してもほぼ同じ結果が期待できるはずである。1993年, 1994年を比較すると, 軽費老人ホーム, 養護老人ホームは変化がなかった。老人病院ではB IV, C IV, D IV, D Vに相当する老人がいなくなったが, 基本的には2年とも同じ形に分布していた。特養ではA IV V, B V, F II, G IIへと, ばらつきが拡大した。精神科では, 長期在院者は痴呆が重度で, ADL

4. 考察および結語

高知市では, 精神科痴呆ケア病棟は痴呆の一時的な治療の場としての役割を果たしており, 痴呆の長期ケアは特養痴呆棟が行っていた。一般特養は役割が不明確で, さまざまな老人を抱

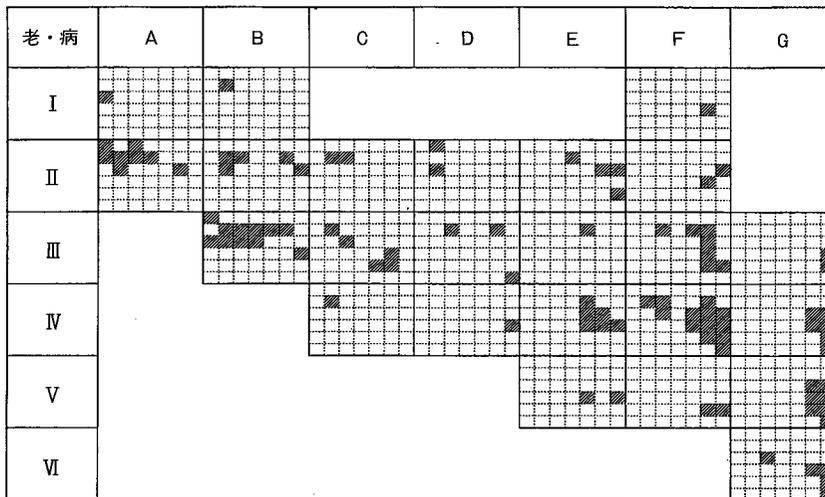


図8 老人病院患者の変化

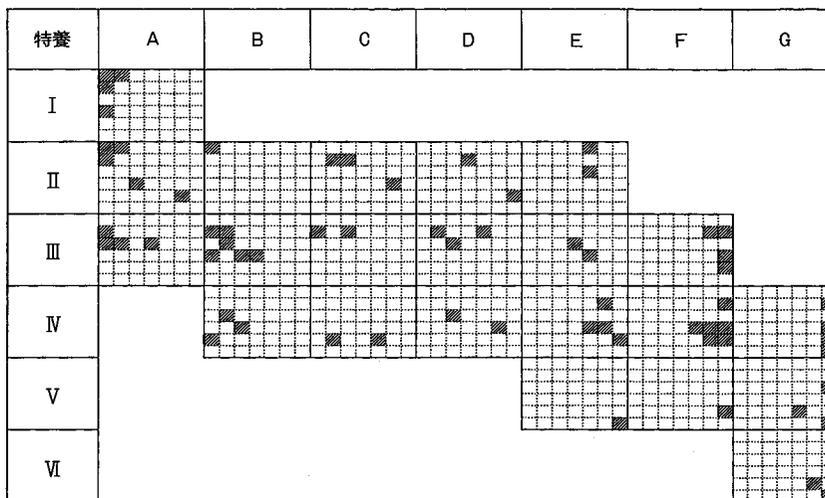


図9 特養入所者の変化

え込んでいた。軽費老人ホームや養護老人ホームは施設の限界を明確化していた。これらの施設の役割を強いて一つの図に現すならば図10のようになる。一般特養の処遇している老人は、図上の4施設すべてと重なっているので表現できなかった。

心身機能の低下した老人は、老人病院では能力の維持、改善がはかられていたのに対し、特養ではそれができていなかった。このことは、寝たきりに近い状態になったときには医療看護的アプローチが必要かつ有効であることを推測させる。逆に、心身の機能障害の軽い老人は、

老人病院にいた場合、特養に比べてより大きな機能低下をこうむっており、従来から指摘されている老人病院の居住環境の不備を反映するものと思われた。

スウェーデンのグループホーム運用システム⁵⁾(図11)では、痴呆の軽いBerger II, IIIレベルの時にグループホームに入居する。早期に入居することで容易に環境に適応でき、activation program へも積極的に参加することができる。その結果、能力の維持が可能になるだけでなくBerger IVを越えるレベルになってもグループホームに住み続けることができる。ただし、ADL

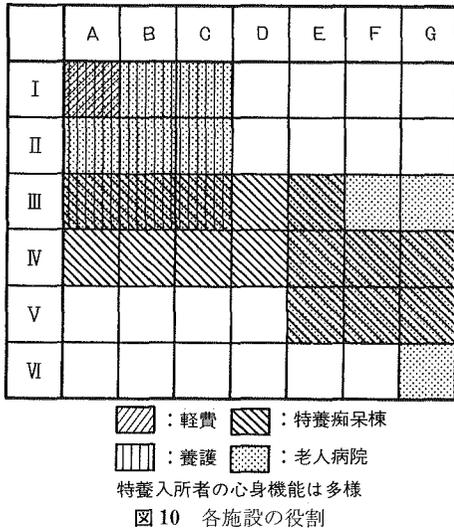


図 10 各施設の役割

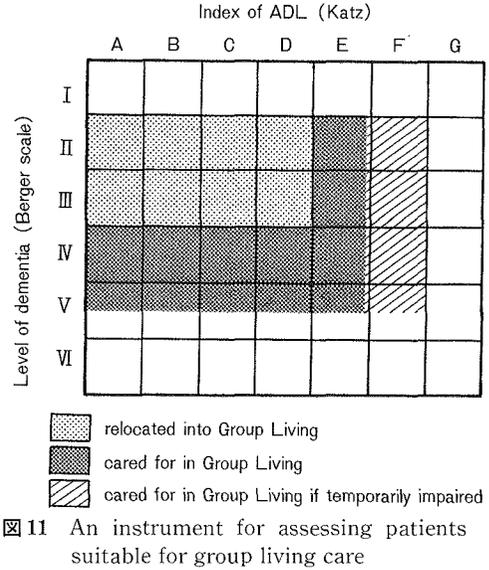


図 11 An instrument for assessing patients suitable for group living care

が Katz EF になるとナーシングホーム(日本の特養と老人病院をあわせたような施設)に移される。

以上のことから、居住環境が異なれば、ADL や痴呆の変化量に相違が生じること、望ましい生活環境は ADL や痴呆の程度によって選択されるべきことを推測した。

文 献

1) Katz S : Studies of illness in aged : the index of ADL ; a standardized measure of biological and psychological function. JAMA

Sept 21 : 914 - 919, 1963

2) Berger EY : A system for rating the severity of senility. J Am Geriatr Soc 38 : 234 - 236, 1980

3) 真田順子 : 痴呆性老人の長期ケアシステム—スウェーデンマルメ市の各種施設の老人の実態調査から—, 老年精神医学, 4 : 781 - 788, 1993

4) 池田久男 : 我が国における痴呆性老人の長期ケアシステムの現状と未来像, 厚生省長寿科学総合研究平成 5 年度研究報告 7 : 107 - 110, 1994

5) Annerstedt L : An attempt to determine the impact of group-living care in comparison to traditional long-term care on demented elderly. Aging Clin Exp Res 6 : 372 - 380, 1994

アルツハイマー病における脳血管の異常

Abnormality of Brain Microvasculatures in Alzheimer's Disease

広島大学医学部第三内科/講師

三 森 康 世*

1. はじめに

アルツハイマー病は変性性痴呆の代表的疾患であるが、脳内微小血管にもさまざまな異常が存在する。Scheibelらは、血管の蛇行と瘤状突出、血管基底膜の肥厚、内皮の菲薄化、アミロイド沈着、神経終末の変性脱落、glial footの腫大、“Swiss cheese-like appearance”，などのかなり特異的な変化が認められることを強調し、SDAT-related microangiopathyと呼んでいる¹⁾。しかし、これらの血管病変がアルツハイマー病の発症や病態とどのようにかかわっているのかいまだ不明である。これを明らかにする目的で、凍結保存された人剖検脳からの脳内微小血管分離法を応用して、アルツハイマー病での脳内微小血管の生化学的特性を検討した。今回は β アドレナリン受容体および共役するadenylate cyclase (AC), さらにacetylcholinesterase (AChE)の変化について報告する。

2. 対象と方法

-80°Cに凍結保存されたアルツハイマー病患者脳と、年齢や剖検条件に差がなく、中枢神経系に異常を認めなかった対照脳を試料とした。軟膜を剥離した約3gの後頭葉皮質小片よりTsujiらの方法によって脳内微小血管を分離し、小動脈主体の分画 (large vessel : L) と毛細血管主

体の分画 (small vessel : S) に分けて測定した。結果は脳実質ホモジェネート (H) と比較した。分離した微小血管の純度は十分に高く、良好な試料であることはすでに報告した²⁾³⁾。

β 受容体は、血管をホモゲナイズ後遠沈して粗膜標品を作成し、(-)-[¹²⁵I]-iodocyanopindolol (ICYP) との結合を測定し、Scatchard解析によりBmaxとKdを算出した。AC活性はHegstrandら⁴⁾の方法に準じて産生されたcAMPをradioimmunoassayで測定することにより算出した。

AChE活性はNakanoらの分光学的測定法、またはJohnsonらのradiometric assayに従い測定した⁵⁾。血管を1M NaCl, 1% Triton-bufferでホモゲナイズし、連続ショ糖密度勾配遠沈にてAChEのmolecular formを検討した。また、AChEをYounkinらの方法により、G型、A型、non extractable AChEの三つに分画し、比較した³⁾。

3. 結 果

a. β アドレナリン受容体の変化

L, S分画および脳実質ホモジェネート (H) には単一の高親和性のICYP結合部位が存在した。対照脳 (N = 5) のBmax (fmol / mg) は、L : 17.3 ± 8.0 (平均±標準偏差), S : 15.1

* Yasuyo MIMORI, M. D.: Lecturer, The Third Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima.

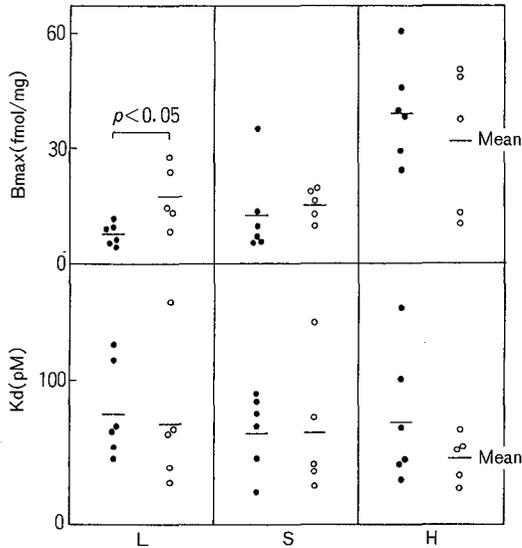


図1 脳内微小血管βアドレナリン受容体の受容体数 (Bmax) と親和性 (Kd) 平均値を一で示している。●アルツハイマー病, ○対照。L: large vessel fraction, S: small vessel fraction, H: brain homogenate.

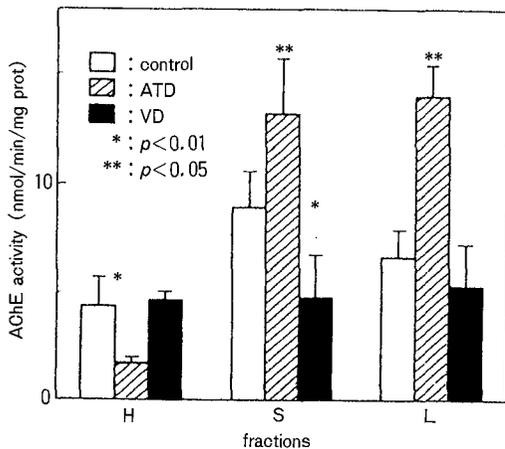


図3 脳内微小血管のAChE活性 ATD:アルツハイマー病, VD:脳血管性痴呆.

± 3.6, H: 32.0 ± 10.9 となり, 微小血管での受容体数は脳実質の約 1/2 であった。アルツハイマー病脳 (N = 6) では, 図1に示すように L において有意の減少を認めたが, S, H では変化がなかった。親和性の指標である Kd (pM) は L, S, H とも両群で差はなかった。

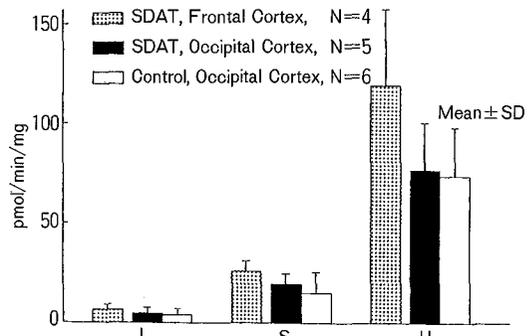


図2 脳内微小血管のAC活性 後頭葉および前頭葉皮質より分離した血管分画での測定値(平均+標準偏差)を示している。SDAT:アルツハイマー病。

b. AC 活性の変化

AC 活性 (pmol / min / mg) はアルツハイマー群 (N = 5) と対照群 (N = 6) の間に差はみられなかった。血管での AC 活性は脳実質に比べて著明に低下しており, S では H の約 20%, L で 10% 以下であった (図2)。isoproterenol (100 μM) や GTP (100 μM) 添加による AC 活性の賦活はごくわずかであった。一方, Forskolin (100 μM) によって活性は著明に増加した。いずれの場合も両群間に差を認めなかった。

c. AChE 活性とその molecular form の変化

対照群の AChE 活性 (nmol / min / mg) は, L: 6.54 ± 1.25, S: 8.89 ± 1.63 で, H の 4.28 ± 1.36 に比べ血管で増加していた。これに対しアルツハイマー群では, 脳実質の活性は低下するが, 微小血管ではさらに高値を示した (図3)。脳実質の AChE はその大部分が globular form, とくに G4 型であった。血管分画でみられる AChE は G4 型のピークは小さく, 脳実質ではみられない高分子量のものが中心であった (図4)。対照脳においてはこの高分子量 AChE は collagenase 処理により G4 型に転換されたが, アルツハイマー脳では容易に G4 型には転換されなかった。分画の比較では, 微小血管では nonextractable AChE や A 型の割合が多く, アルツハイマー病では対照に比べ, L, S ともに A 型の比率が有意に増加していた。

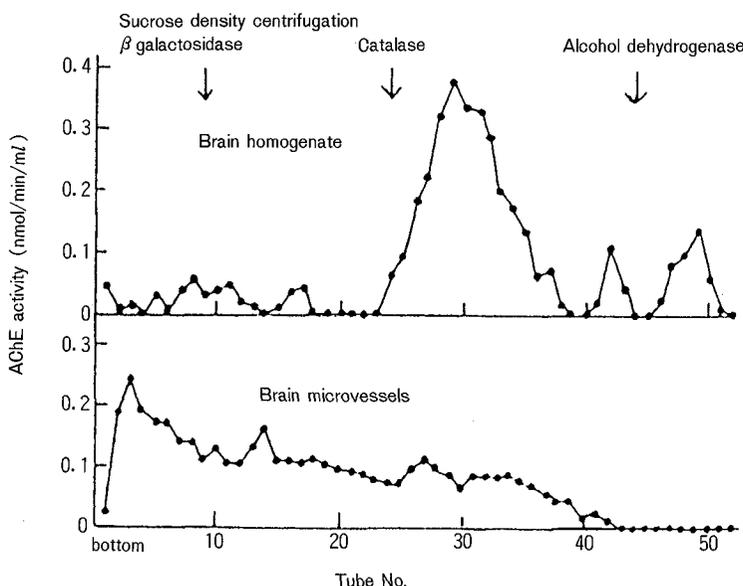


図4 AChEのmolecular form

上段の brain homogenate では G4 型の大きなピークが認められるが、下段の血管では G4 型のピークは小さく、脳実質ではみられない高分子領域の不整なピークを認める。

4. 考 察

アルツハイマー病脳におけるβアドレナリン受容体の変化に関しては、部位による相違が存在するが、大脳皮質では正常対照と差がないことがすでに報告されている⁶⁾。しかし、大脳皮質より分離した小動脈主体の微小血管では受容体数が減少していた。毛細血管では対照脳と差を認めなかった。血管のβ受容体に影響を及ぼす要因としては、合併する動脈硬化性病変の有無のほか、投与薬剤や死亡直前の状態の影響が想定される。また、青斑核ノルアドレナリンニューロンの変性が進行すれば、その支配を受けていると考えられる脳内血管のβ, α受容体は up-regulation をきたし受容体数は増加する。Kalaria⁷⁾はこの可能性を重視しているが、われわれの結果は逆で、また、血管の種類によって異なった変動を示した。前述したようなアルツハイマー病での微小血管自体の器質の変化が存在すれば種々の神経伝達物質受容体や関連する酵素にも当然影響が及び、受容体数の減少も起こりうる。従来微小血管の性質を検討した報告では微小血管全体について測定しているが、小動脈

と毛細血管では形態、機能も異なっており、われわれの方法のように別個に評価することが必要である。

ACはβ受容体などと共役してcAMPを産生し、細胞内情報伝達機構の重要な構成成分であるが、活性はアルツハイマー病脳実質、脳内血管とも対照と差はなかった。isoproterenolやGTPで賦活されなかったことは、いったん凍結された剖検脳を用いることに起因していると思われ、このような試料を用いた解析の一つの欠点と考えられる。

AChE活性は血管で脳実質よりも高く、アルツハイマー病脳実質ではコリン作動性ニューロンの変性を反映して低下するが、アルツハイマー病脳内微小血管ではむしろ高値を呈した。この血管に蓄積されたAChEは高分子量であり、G4型AChEが血管基底膜に蓄積して重合したと考えられる。また、アルツハイマー病脳血管での高値の原因として、AChE分子の変化によりcollagenを介して基底膜に強く組み込まれている可能性、アルツハイマー病での基底膜の形態変化や蛋白代謝の異常がAChEの蓄積に促進

的に作用した可能性などが推定される³⁾⁸⁾。

5. おわりに

アルツハイマー病剖検脳より分離した脳内微小血管ではその生化学的特性に異常が認められ、脳実質における変化とは必ずしも平行しない。この血管での異常が一次的なものか、二次的な変化をみているに過ぎないのか、現時点では不明であるが、脳循環への影響のみならず脳血管機能、とくに物質移送や血液・脳関門の障害と深くかかわっている可能性がある。

[共同研究者]

京都大学神経内科：辻 輝之，山岡由美子，中野智，国立精神・神経センター：荒木 亘，住友病院：亀山正邦，広島大学第三内科：中村重信

文 献

- 1) Scheibel AB, Duong T: On the possible relationship of cortical microvascular pathology to blood brain barrier changes in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **9**: 41 - 42, 1988.
- 2) Tsuji T, Mimori Y, Nakamura S, et al.: A micromethod for the isolation of large and small microvessels from frozen autopsied human brain. *J Neurochem* **49**: 1796 - 1800, 1987.
- 3) 辻 輝之，中野 智，三森康世，ほか：脳内微小血管アセチルコリンエステラーゼのアルツハイマー病における変化. *神経化学* **28**: 496 - 497, 1989.
- 4) Hegstrand LR, Kanof PD, Greengard P: Histamine-sensitive adenylate cyclase in mammalian brain. *Nature* **260**: 163 - 165, 1976.
- 5) Nakano S, Kato T, Nakamura S, et al.: Acetylcholinesterase activity in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease and senile dementia. *J Neurol Sci* **75**: 213 - 223, 1986.
- 6) 下濱 俊：アルツハイマー病とレセプター. *Dementia* **3**: 41 - 50, 1989.
- 7) Kalaria RN, Harik SI: Increased α_2 - and β_2 -adrenergic receptors in cerebral microvessels in Alzheimer disease. *Neurosci Lett* **106**: 233 - 238, 1989.
- 8) 辻 輝之：ヒト脳微小血管アセチルコリンエステラーゼー脳微小血管病変への生化学的アプローチ. *医学のあゆみ* **158**: 600 - 602, 1991.

虚血性脳血管障害の進展に伴う血液レオロジーの変化

Hemorheologic Changes with Advances in Ischemic Cerebrovascular Diseases

香川医科大学第二内科/講師

津田 能 康*

1. はじめに

虚血性脳血管障害進展に伴う血液レオロジーの変化を無症候性脳梗塞, 脳梗塞発症後の急性期, 脳梗塞急性期から慢性期において検討し^{1)~4)}, 現在まで報告されている脳梗塞における血液レオロジー変化に関する知見についても考察したい。

2. 対 象

脳梗塞急性期 (n = 12) において発症 3 日以内と 1 カ月後に, 慢性期脳梗塞 (n = 25) においては発症後平均 12.5 カ月目に血液レオロジー因子を測定, 無症候性脳梗塞例 (n = 36), 高年健常例 (n = 15) でも同様の検討を行い, 高年健常例, stroke risk 例において, および脳梗塞急性期より慢性期にかけての血液レオロジー変化を比較した。

3. 結 果

発症 3 日以内の脳梗塞急性期に標準化全血粘度 (Ht = 45 %時), 血漿粘度, 血漿フィブリノゲン濃度は高年健常例に比べ著増を示し, 発症 1 カ月目には低下傾向を示したがいぜん高値であり, 発症後 12.5 カ月を経過した慢性期にも高値

を示した (図 1)。無症候性脳梗塞例では全血粘度, 血漿フィブリノゲン濃度は慢性期脳梗塞例より有意に低値を示した (図 2) が, 無症候性脳梗塞例の中でも梗塞病変数の多いもの, 脳室周囲高輝度病変 (PVH) の進行したものではそうでない例に比較して血漿フィブリノゲン濃度の有意の高値を認め (図 3), 以上より脳梗塞慢性期まで遷延持続する血液レオロジーの異常と stroke risk 例においても動脈硬化性病変の進展に対して血漿フィブリノゲンの関与が示唆された。

4. 考 察

脳梗塞急性期の血液レオロジー変化に関して Lechner ら⁵⁾は発作後 3 時間内と 1 週, 2 週, 4 週目に血液レオロジー変化を測定。急性期に血液レオロジーは強く障害され発症 4 週目まで持続, 血漿フィブリノゲン濃度は急性期以後も増大し完全脳梗塞例で最も高かったと述べている。また, stroke risk 例での血液レオロジー変化に関して Coull ら⁶⁾は急性期脳梗塞, TIA 急性期, stroke risk 例, 健常例で比較し全血粘度, 血漿粘度, フィブリノゲン濃度が脳梗塞群, TIA 群, stroke risk 群, 健常群の順に高かったことから

*Yoshiyasu TSUDA, M.D.: Lecturer, Second Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School, Kagawa.

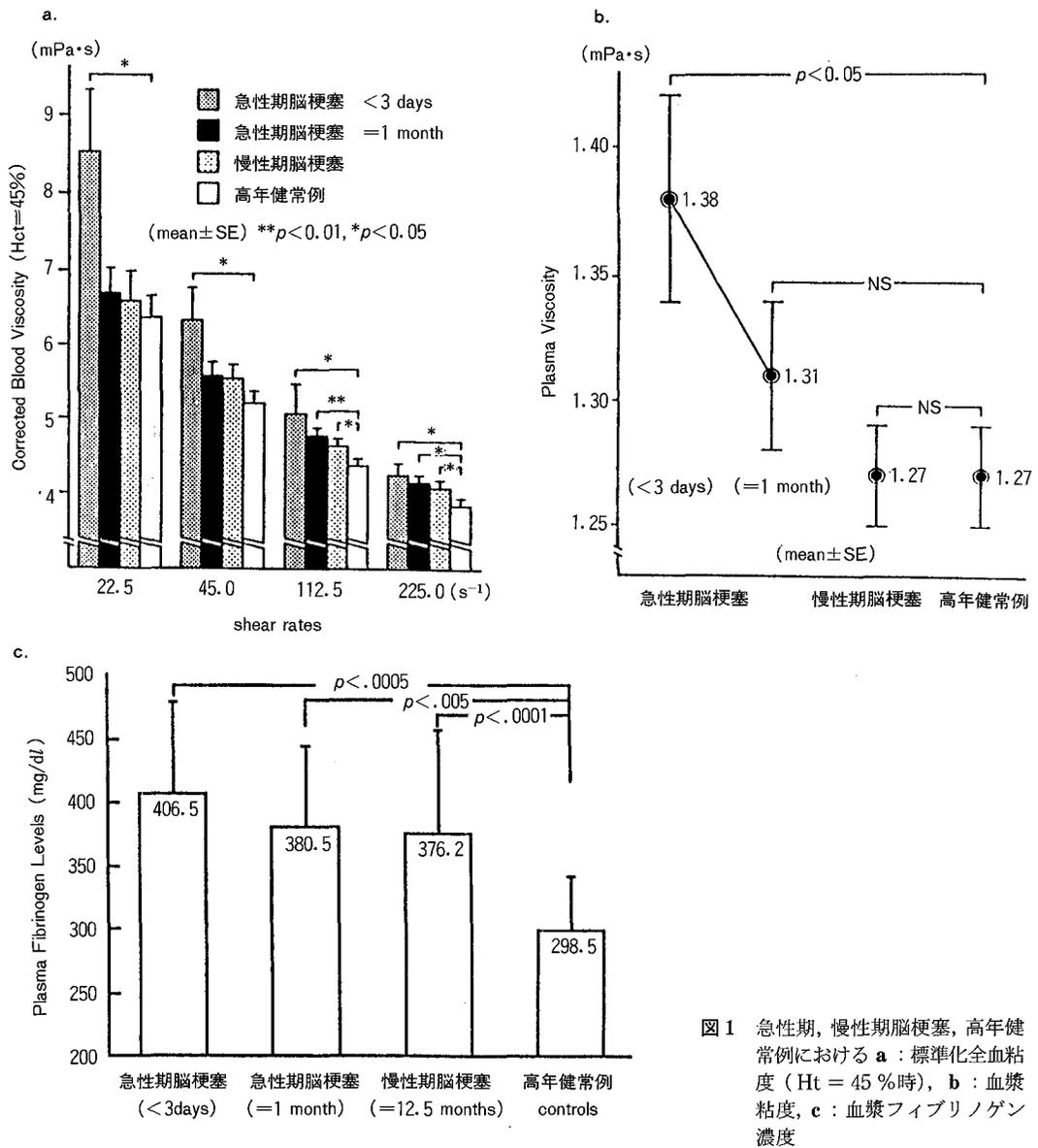


図1 急性期、慢性期脳梗塞、高年健常例における a: 標準化全血粘度 (Ht = 45%時), b: 血漿粘度, c: 血漿フィブリノゲン濃度

脳梗塞群のみでなく stroke risk 群ですでに血液粘度亢進が存在するとした。脳梗塞再発による血液レオロジー変化に関して、Ernst ら⁷⁾は2年間追跡し脳梗塞再発作例では起こさなかった例より全血粘度、赤血球凝集能、血漿粘度、フィブリノゲン濃度、血清粘度が高かったと報告し、フィブリノゲンではなく血漿粘度そのものが脳梗塞の危険因子となりフィブリノゲンの増加は血漿粘度亢進を介して脳梗塞の危険因子になる

としている。

脳梗塞の血漿フィブリノゲン濃度変化と血漿β-TG 値との相関に関して Fisher ら⁸⁾は脳梗塞例で発症3日以内と2カ月後に血液レオロジー変化を follow し、神経疾患コントロール、正常コントロールと比較した。その結果、急性期に全血、血漿粘度、フィブリノゲン濃度、赤血球凝集能がコントロール例より上昇、フィブリノゲン濃度と赤血球凝集能は2カ月後の follow で

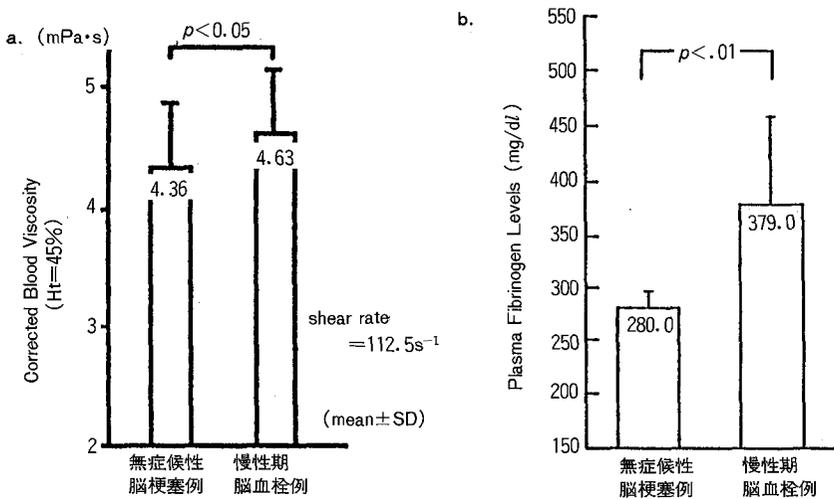


図2 無症候性脳梗塞と慢性期脳梗塞での a : 標準化全血粘度 (Ht = 45%) と b : 血漿フィブリノゲン濃度

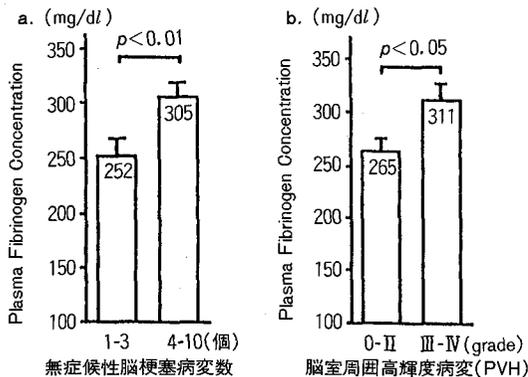


図3 a : 無症候性脳梗塞病変数, b : 脳室周囲高輝度病変 (PVH) の進行程度と血漿フィブリノゲン濃度

も上昇し続けていた。follow 中に重症脳梗塞ではより広汎にレオロジー異常を示し急性期に血漿フィブリノゲン濃度は血小板活性の指標である β -TG 値と相関した。重症脳梗塞では急性期にフィブリノゲン濃度は著増し2カ月後でも正常化せず脳梗塞発作に先行してフィブリノゲンが増大していたと考えられた。Framingham スタディにおいて血漿フィブリノゲンは stroke の危険因子と報告され⁹⁾、急性期脳梗塞での血漿フィブリノゲン濃度と血小板活性の指標である β -TG 値間の相関はフィブリノゲンが活性化により凝集した血小板同士を結びつける物質として働く

ことを示す¹⁰⁾。以上より脳梗塞発症の危険度と血漿フィブリノゲン濃度、血小板の活性化が繋がっている可能性があるとして述べている。

5. 結 語

血液レオロジー異常、血漿フィブリノゲン濃度の高値は慢性期脳梗塞再発の危険因子であり、無症候性脳梗塞など stroke risk 例でも脳梗塞の危険因子と考えられた。

文 献

- 1) 佐藤清人, 津田能康, 高橋 務, ほか: 脳梗塞患者における急性期から慢性期にかけての血液レオロジー因子の変化に関する検討. 脳卒中 15 : 30 - 39, 1993
- 2) Satoh K, Tsuda Y, Takahashi T, et al : Hemorheological alterations after onset of cerebral infarction. In *Microcirculatory Stasis in the Brain* (edited by Tomita M, et al), Elsevier Science BV, 1993, pp 509 - 516
- 3) 高橋 務, 津田能康, 泉 佳成, ほか: 無症候性脳梗塞例での血液レオロジー因子の変化と加齢, 脳萎縮との相関に関する研究. 脳卒中 15 : 360 - 369, 1993
- 4) 津田能康: 慢性期脳梗塞における血液レオロジーの変化. *Mebio* 12 : 59 - 64, 1995
- 5) Lechner H, Ott E, Ossama N, et al : Follow up studies of the haemorheologic profile in

- acute ischaemic stroke. Clin Hemorheol **6** : 3 - 9, 1986
- 6) Coull BM, Beamer N, de Garmo P, et al : Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. Stroke **22** : 162 - 168, 1991
- 7) Ernst E, Resche KL, Matrai A, et al : Impaired blood rheology : A risk factor after stroke? J Int Med **229** : 457 - 462, 1991
- 8) Fisher M, Meiselman HJ : Hemorheological factors in cerebral ischemia. Stroke **22** : 1164 - 1169, 1991
- 9) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al : Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA **258** : 1183 - 1186, 1987
- 10) Gogstad GO, Brosstad F, Krutnes M-B, et al : Fibrinogen-binding properties of the human platelet glycoprotein II b-III a complex : A study using crossed-radioimmuno-electrophoresis. Blood **60** : 663 - 671, 1982

アルコール関連 痴呆をめぐる

A Quick Overview of Alcohol-Related Dementia

香川医科大学精神神経科/教授

洲 脇 寛*

1. はじめに

アルコールに関連した医学は、大変古く、かつ新しい領域であり、精神医学や神経学においても、これまで Wernicke, Korsakoff, Victor など偉大な研究者を輩出してきている。特に Victor は、アルコール関連脳障害の大枠を明らかにした人として重要である。また、最近では、画像診断の進歩により生前の診断・治療が可能となり、ますますアルコール関連痴呆の臨床は重要性を増してきている。ここでは、臨床的立場からアルコール関連痴呆について述べてみたい。

2. アルコール関連脳器質障害

図1は、臨床上比較的良好に遭遇するアルコール関連脳器質障害の症候学上の位置づけを図示したものである。急性症状を呈するものでは、急性中毒と離脱症状が重要であり、おのおの意識障害の程度によって単純酩酊～病的酩酊、小離脱～大離脱がある。亜急性の障害として位置づけられる病態は、Bonhoeffer の外因反応経過型や Wieck の通過症候群に含まれる多彩な精神状態像がみられるが、ここで重要なことは、Wernicke・Korsakoff 脳症(以下、WK 脳症)、pellagra 脳症、硬膜下血腫など reversible, treatable dementia が位置づけられることである。

3. アルコール性痴呆—軽症型と重症型—

慢性のアルコール関連脳器質障害の中で、臨床上よく遭遇する病態は、比較的軽度の人格変化・認知障害・痴呆であり、それらは、従来 alcoholic personality change, alcoholic deterioration, alcoholic dementia などと呼ばれていた(表1)。従来使用されてきた alcoholic dementia は、現在の厳密な意味での痴呆概念に基づくものではなく、その特徴は、全体的には premature aging と呼べるような病態を有している(表2)⁹⁾。Alzheimer 型痴呆に比肩するような重度の痴呆が、アルコール単独で生じうるか否かについては、特有な神経病理的所見の欠如から否定的であり、多くの例で Korsakoff 脳症や脳梗塞などの合併を認める¹⁷⁾。

ところで、CT 登場以来、アルコール依存の領域でも活発な画像上の検索が進められ、アルコール依存症では、脳溝、脳室に軽度の拡大を示す例が多く、また、その所見(shrinkage)は、治療や禁酒によってかなりな程度 reversible な点が明らかにされている。

4. アルコール関連痴呆に関する要因(表3)

アルコールの中枢神経系への作用は、まだ不明な点も多いが、アルコールは神経細胞膜の流動性を変化させ、神経伝達系では、まず GABA

* Hiroshi SUWAKI, M.D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Kagawa Medical School, Kagawa.

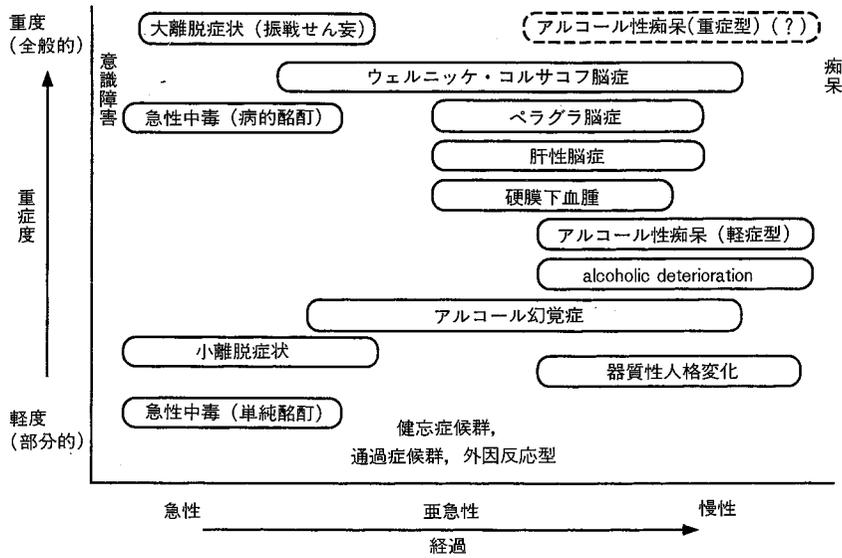


図1 アルコール関連器質障害の症候学的分布 (Suwaki, H., 1995)

表1 アルコール関連痴呆に含まれる疾患(病態)

1. ウェルニッケ・コルサコフ脳症
2. ベラグラ脳症
3. 肝性脳症
4. 硬膜下血腫
5. アルコー性人格崩壊 (alcoholic deterioration)
6. 器質性人格変化 (organic personality change)
7. アルコー性痴呆
 - (1) 軽症型 (2) 重症型 (?)
- (8. 血管性痴呆)
- (9. アルツハイマー型痴呆)

(Suwaki H, 1995)

表3 アルコール関連痴呆に関与する要因

1. アルコールとその代謝産物 (アセトアルデヒド) (飲酒量・期間)
2. 離脱症状, ブラックアウト
3. 頭部外傷
4. 栄養障害
 - サイアミン, ニコチン酸, その他のビタミン, 蛋白, 糖, 電解質
5. 肝の代謝機能障害
6. 脳循環障害, 低酸素状態
 - 梗塞, 出血, 動脈硬化, 高血圧
7. 加齢, 人格変化
8. 遺伝要因, 家族要因
9. 性差

(Suwaki H, 1995)

表2 Alcoholic dementia

- visuospatial, abstracting, learning and memory impairments
- language skills mostly intact
- IQ tests not profoundly impaired
- cortical atrophy or shrinkage (CT, MRI)
- resemble a premature aging process
- heterogeneity

(Tarter RE, 1986)

系の機能低下を生じ、その後他のモノアミンに波及するのではないかと考えられ、サイアミンやカルニチンは、細胞膜保護作用を有することが指摘されている。また、アセトアルデヒドは、アルコール以上に神経系に toxic であることが動物実験から明らかにされ、離脱症状、ブラックアウト、頭部外傷も brain damage に繋がること指摘されている。

サイアミン、ニコチン酸、ピリドキシン、B₁₂ は、比較的短期間の欠乏でもさまざまな精神症状を呈しうるが、長期の欠乏では痴呆を含む器質性障害を招来する。特にサイアミンは、WK脳症の原因物質とされているが、WK脳症が圧倒的にアルコール依存に多く、しかも Wernicke脳症から Korsakoff脳症への移行もアルコール依存に多いことから、最近ではサイアミンとア

アルコールの interaction の問題が注目され、サイアミンの吸収、貯蔵、排泄に及ぼすアルコールの作用に関心が寄せられている。

その他、脳循環障害に関しては、mild drinker は安全だが、heavy drinker では脳卒中の risk が高くなること、加齢とともにアルコールに対する脳の vulnerability が亢進すること、男性より女性の方が、短期間の飲酒で脳障害や肝障害の生じることが指摘されている。

5. WK 脳症とアルコール性痴呆

1980年 DSM-III が著された頃から、amnesic disorder (WK 脳症を含む) が short-term memory の障害を特徴とし、病因的、局在論的に、痴呆とは異なる障害が想定されるため、amnesic disorder を分離し診断していく方向が明確となってきた。しかし、実際の臨床では、純型の amnesic disorder 以外に、さまざまな程度の認知障害や痴呆を合併する症例に数多く遭遇する。amnesic disorder の診断基準に比べ、alcoholic dementia の記載は、Kaplan の教科書でもそれほど明確でなく、できるだけ詳細に診断評価を行うことを勧めている⁶⁾。すなわち、amnesic disorder が限定された診断基準を設定しているのと対照的に、alcoholic dementia の範囲と基準は曖昧なわけである。

6. まとめ

临床上、比較的よく遭遇するアルコール関連痴呆に Amnesic Disorder (WK 脳症) と Alcoholic Dementia があり、おのおのの病因や臨床特徴について、最近の知見を踏まえ紹介した。

文 献

- 1) 赤井淳一郎：ウェルニッケ・コルサコフ症候群、アルコール依存の生物学 (洲脇 寛, 栗山欣弥・編), 東京, 学会出版センター, 1994, pp 107 - 121
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994
- 3) Harper C : Brain damage and alcohol misuse. *Curr Opin Psychiatry* 2 : 434 - 438, 1989
- 4) Jacobson RR, Lishman WA : Selective memory loss and global intellectual deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Psychol Med* 17 : 649 - 655, 1987
- 5) Jacobson RR : Cerebral damage in alcohol dependence. *Curr Opin Psychiatry* 1 : 323 - 329, 1988
- 6) Kaplan HL, Sadock BJ, Grebb JA : *Synopsis of Psychiatry*. 7th ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1994, pp 396 - 411
- 7) 小阪憲司：アルコールによる痴呆. *臨床精神医学* 14 : 1165 - 1173, 1985
- 8) Phillips SC : Neurotoxic interaction in alcohol treated thiamine-deficient mice. *Acta Neuropathol* 73 : 171 - 176, 1987
- 9) Tarter RE, Edwards KL : Multifactorial etiology of neuropsychological impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 10 : 128 - 135, 1986
- 10) World Health Organization : ICD - 10 classification of mental and behavioural disorders : Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva, 1992

アルツハイマー型痴呆の 臨床・病理診断について

On Clinico-pathological Diagnosis of Dementia of Alzheimer Type

東京大学医学部精神神経科/教授

松下正明*

1. はじめに

アルツハイマー型痴呆 (DAT) は臨床診断は難しいが、病理解剖をすれば診断は確実につく、と一般に信じられている。現今、盛んに用いられているアメリカの NINCDS-ADRDA 分類によれば、臨床診断はあくまでも probable であって、確定診断は剖検をまたねばならないとする。

しかし、実際には、脳病理所見の解釈が難しく、DAT と病理診断するのが非常に困難であることが少なくない。そのような場合、神経病理学者は、臨床上の痴呆の有無を考慮して、病理診断する傾向がある。しかし、もしそれが妥当であるならば、臨床症状が不明であったり、その観察が不十分であった場合はどうすればよいのかという問題が出てくる。むしろ、臨床所見をひとまず側において、病理所見のみで、DAT かどうかの診断基準をつかった方がよいのではないかという考えが生じる。

以上のような考えから、われわれは、DAT の病理診断をめぐる研究会を組織し、検討を行った。本日の講演は、その簡単な報告である。

2. 研究方法と対象

筆者のほかに、水谷俊雄、天野直二の3人を発起人として、全国の、DAT の神経病理に詳しい研究者 31 名に研究会の設立を呼びかけ、研究

に参加してもらうことにした。発起人が、東京都老人総合研究所、浴風会病院での解剖例から、病理診断が難しい症例を含めて、それぞれ 10 例、5 例、計 15 例の DAT (男 7 例、女 8 例：死亡時平均年齢 84.1 歳—男 81.7 歳、女 86.1 歳) を選び出し、各症例につき、全脳にわたる標本 (HE 染色、KB 染色、Methenamine-Bodian 染色) を作成し、研究者全員に全例の標本を配布し、鏡検の結果、どのように病理診断したのか、その根拠は何かについてそれぞれ報告してもらうという方法をとった。その際、年齢、性、脳重量、脳肉眼所見の他は、すべてブラインドにした。

全体の結果をまとめて、1991 年 5 月、92 年 9 月、93 年 11 月に、3 回の研究会を開いて、それぞれの症例についての研究者相互の討議を行った。

3. 結 果

15 例についての、まとめを表 1 に示す。表における病理診断の項目は、SDAT や正常老化脳などと診断した人が全体 (31 名) の何%いたのかを表している。また、臨床診断というのは、病理診断後に明らかにしたそれらの症例の生前の痴呆の有無、ないし SDAT の診断の有無を示している。

* Masaaki MATSUSHITA, M.D. (Professor): Department of Neuro-psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo.

表1 症例のまとめ

症例	病理診断	臨床診断
1	SDAT 100.0%	SDAT
2	SDAT 93.3%	SDAT
	正常老化脳 6.7%	
3	SDAT 76.7%	痴呆なし
	正常老化脳 23.3%	
4	SDAT 73.3%	SDAT
	混合型 23.3%	
	正常老化脳 3.4%	
5	SDAT 80.0%	SDAT
	混合型 20.0%	
6	SDAT 6.7%	痴呆なし
	混合型 10.0%	
	正常老化脳 83.3%	
7	SDAT 17.2%	痴呆なし
	混合型 3.5%	
	正常老化脳 75.9%	
8	SDAT 72.4%	SDAT
	混合型 17.3%	
	正常老化脳 6.9%	
9	SDAT 41.4%	SDAT
	混合型 13.8%	
	正常老化脳 24.1%	
10	SDAT 65.5%	SDAT
	混合型 10.3%	
	正常老化脳 17.2%	
11	SDAT 14.3%	痴呆なし
	正常老化脳 85.7%	
12	SDAT 85.7%	SDAT?
	正常老化脳 14.3%	
13	SDAT 35.7%	SDAT
	非定型 SDAT 14.3%	
	混合型 14.3%	
	正常老化脳 35.7%	
14	SDAT 42.9%	痴呆なし
	非定型 SDAT 17.9%	
	混合型 7.1%	
	正常老化脳 21.4%	
15	SDAT 21.5%	SDAT
	非定型 SDAT 7.1%	
	混合型 7.1%	
	SDVT 25.0%	
	正常老化脳 25.0%	

各症例についての病理所見の詳細はここでは省略するが、症例3の前頭葉皮質、症例13の海馬CA1部の所見のみを提示する(図1, 2)。

4. 考 察

まず、研究班に参加した31名の病理診断における能力の均一性について問われねばならない。

それぞれの専門性からいえば、病理医、精神科医、神経内科医の混成部隊であり、おのおの3分の1を占める割合であった。すべて、老年期痴呆の神経病理に詳しく、それに関連した研究を行っている人たちである。基本的な判断基準に関してはみな共通していることは、上記の症例群のなかに明らかにSDATであり、また、正常老化脳である症例(症例1, 4, 5, 6)において、ほぼ95~100%において結論が一致していたことから明らかである。しかし、はっきりと区分けすることは不可能であるが、筆者のみとすると、研究者間で剖検例検索の経験においてはかなりの個人差があるようであった。老人病院などで正常老人脳を数多く鏡検している人と大学病院などで貴重な例であるものの数としては少数例しか経験していない人など、そのキャリアはさまざまであった。この経験の差は、よしあしはともかくとして、今回の研究の結果に大きく影響したことは否めない。

結果を一覧して、もっとも顕著なことは、病理診断のばらつきの大きさである。たとえ、個人間で経験の差があるとしても、そのばらつきはもっと小さいであろうと予想していたが、その予想をはるかに越えるものであった。その判定の分かれた理由は、いうまでもないことだが、SDAT脳と正常老化脳との区別の問題であり、両者の境界線をどのように引くかの判断の差によることであった。第2の問題としては、混合型と診断した人が意外と多かったことがあげられる。世話人がこれらの症例を選んだ際には、血管性痴呆は病理学的にほぼ否定できることを一つの基準にしたが、それでも、混合型の診断が少なくなかった。この問題は、血管性痴呆の病理診断基準とはなにかということにつながることであり、将来、改めてその問題を検討する必要があることを示唆している。

さて、症例3, 7, 9, 13, 14, 15が、SDAT脳と正常老化脳との判定が困難であった症例である。症例3では、病理診断として、SDAT脳としたのが76.7%、正常老化脳としたのが23.3%であったが、臨床的には痴呆なしと判断されていた。症例14においても同様の傾向が認められた。こ

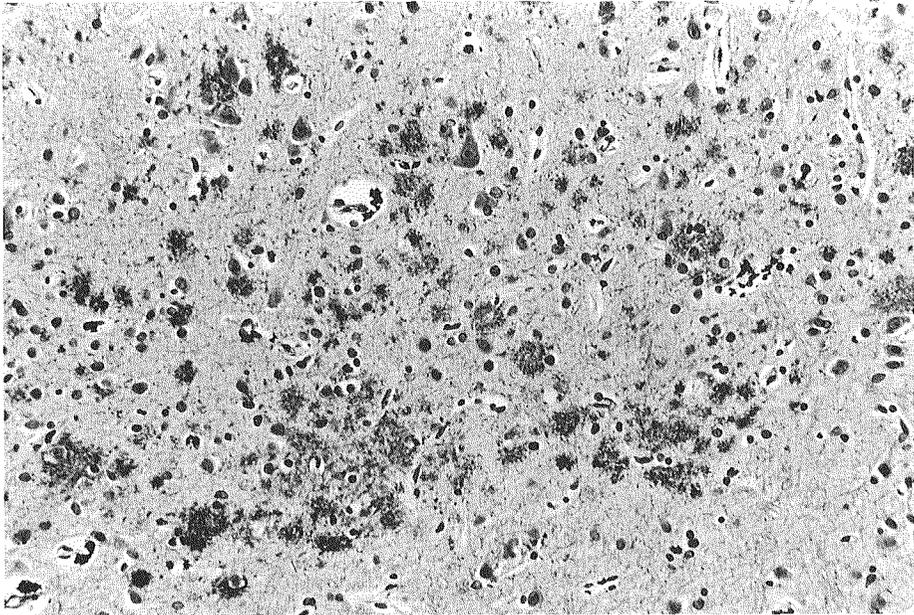


図1 症例3. 前頭葉内側部の皮質における老人斑の分布(Methenamine-Bodian 染色)

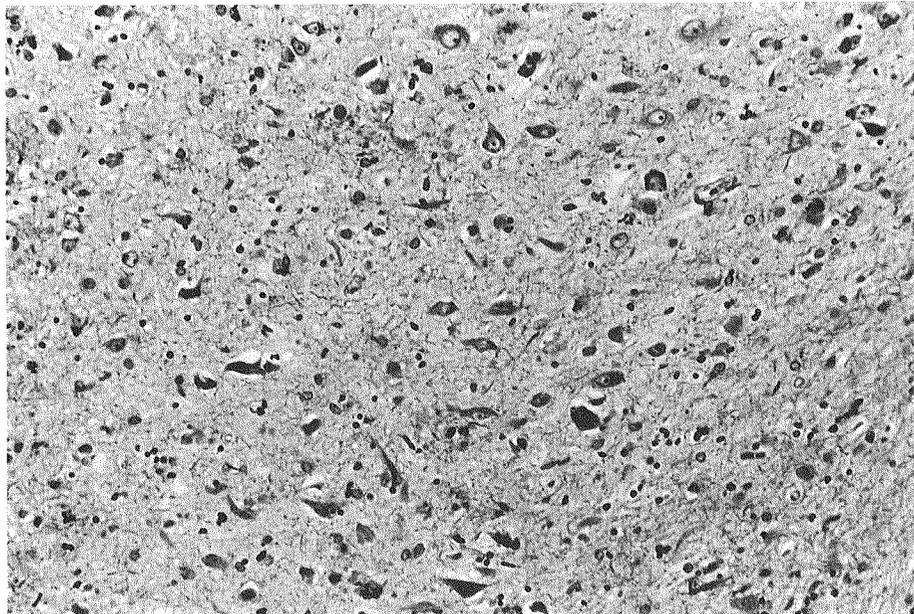


図2 症例13. 海馬におけるアルツハイマー神経原線維変化の出現分布(Methenamine-Bodian 染色)

これらの症例において痴呆が存在していたのが見逃されていたのだといってしまうとそれまでだが、しかし、これらの例から強調されることは、病的老化脳であっても臨床的には正常老人と変

わらない症例が存在するという事実であろう。このような例が存在することは古くから指摘されていることであり、また、痴呆老人脳のみならず、血管性痴呆や一般的な神経系の変性疾患

において、観察されることである。臨床と病理の総合的診断として、このような症例をどのように診断するのか難しい問題をはらんでいる。

一方、症例7では、臨床的には症例3同様痴呆がみられていなく、病理診断でも、正常老化脳としたのが75.9%であったが、残りの24.1%、研究者のおよそ4分の1がSDAT脳としていた。この差は、上述したように、正常老化脳とSDAT脳との境界をどのように設定するか個々人の判断基準の差にあると解釈される。

症例9では、反対に、臨床的には明らかにSDATと診断したにもかかわらず、病理的には24.1%の研究者が正常老化脳とした。これもまた、研究者間の病理診断基準のたて方の差によると思われるが、実は、このような症例が問題になる数としてはもっとも多いものである。

症例13, 14, 15では、たとえば症例13では、SDATタイプとしたのが64.3%、正常老化脳としたのが35.7%であったように、SDAT脳か正常老化脳かに意見が分かれたことに加えて、病理所見の特徴から、むしろ新たに非定型SDATとした方がよいのではという意見が出された症例群である。その病理所見の特徴は、筆者が常々主張している『限局性アルツハイマー型痴呆』であって、海馬や嗅内野など側頭葉内側部に限

局して著明な変化がみられ、そこだけを取り上げれば典型的なアルツハイマー型痴呆にもかかわらず、その他の大脳皮質では病変が軽く、正常老化脳の所見としておかしくはないという特徴である。筆者自身は、このようなタイプは、SDATでしばしば経験されることで、一つの亜型であると考えているが、研究会では非定型SDATと命名した方がいいという意見が出された。

5. おわりに

本稿では、アルツハイマー型老年痴呆の病理診断基準を考える研究会での、検討内容について、簡単に紹介をした。その経緯の紹介からもわかるように、この疾患の病理診断には正常老化脳との区別というきわめて重要な問題が存在している。つまり、その両者の鑑別病理診断をどのように決めるか、境界の線引きをどうするのかということを決めなければならぬ。実は、上記の研究会では、そのような議論も出され、筆者は筆者なりに、両者の鑑別の要諦について、本講演会で提案したのであるが、それについてはさらに時間をかけて検討する必要がある、この論文ではそれへの言及を省くことにした。

第8回九州老年期痴呆研究会

The 8th 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.

飯野 耕三
Kozo IINO, M.D.

納 光弘
Mitsuhiro OSAME, M.D.

庄司 紘史
Hiroshi SHOJI, M.D.

新里 邦夫
Kunio SHINZATO, M.D.

西丸 雄也
Katsuya NISHIMARU, M.D.

三山 吉夫
Yoshio MITSUYAMA, M.D.

宮川 太平
Taihei MIYAKAWA, M.D.

村井 由之
Yoshiyuki MURAI, 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)
- 演題 1 座長 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
**多発梗塞性痴呆患者の
 脳循環代謝と髄液乳酸濃度**151
 入江克実 (九州大学医学部第二内科)
- 演題 2 座長 西丸雄也 (福岡大学医学部第一内科 教授)
知能低下と血液レオロジー156
 広岡 満 (福岡大学医学部第一内科)
- 演題 3 座長 宮川太平 (熊本大学医学部神経精神科 教授)
脳表ヘモジデリン沈着症の2例161
 桂木正一 (熊本大学医学部神経精神科 講師)
- 特別講演 1 座長 納 光弘 (鹿児島大学医学部第三内科 教授)
**虚血性白質脳症 (ビンスワンガー病) の
 診断と対策**168
 秋口一郎 (京都大学医学部神経内科 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)
**アルツハイマー病発症機構に
 関する最近の知見**172
 高橋和郎 (鳥取大学医学部脳神経内科 教授)
- 閉会の挨拶 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)

第8回九州老年期痴呆研究会

主催 九州老年期痴呆研究会

日本ケミファ株式会社

後援 福岡県医師会

日時 平成6年6月4日(土) 午後4時~午後7時21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
- Lecture 1 Chairperson Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Hizen National Mental Hospital
**Cerebral Blood Flow and Metabolism and
Its Relation with Cerebrospinal Fluid
Lactate in Multi-infarct Dementia**151
Katsumi IRIE, M.D.
Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University
- Lecture 2 Chairperson Katsuya NISHIMARU, M.D.
Professor, First Department of Internal Medicine
School of Medicine, Fukuoka University
A Fall of Intelligence and Hemorheology156
Mitsuru HIROOKA, M.D.
First Department of Internal Medicine
School of Medicine, Fukuoka University
- Lecture 3 Chairperson Taihei MIYAKAWA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Kumamoto University Medical School
**Two Cases of Superficial Hemosiderosis
of the Central Nervous System**161
Shoichi KATSURAGI, M.D.
Lecturer, Department of Neuropsychiatry
Kumamoto University Medical School
- Special Lecture 1 Chairperson Mitsuhiro OSAME, M.D.
Professor, Third Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kagoshima University
**Diagnostic and Therapeutic Strategies
in Binswanger Disease**168
Ichiro AKIGUCHI, M.D.
Associate Professor, Department of Neurology
Faculty of Medicine, Kyoto University
- Special Lecture 2 Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University
**Recent Views on the Mechanism of
Occurance of Alzheimer's Disease**172
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Division of Neurology, Research
Institute of Neurological Sciences
Faculty of Medicine, Tottori University
- Closing Remarks Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University

The 8th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : Fukuoka Prefecture Medical Association
Date : 16:00~19:21, June 4th, 1994
Place : Kuziyaku Room, Hakata Miyako Hotel

多発梗塞性痴呆患者の 脳循環代謝と髄液乳酸濃度

Cerebral Blood Flow and Metabolism and Its Relation with Cerebrospinal Fluid Lactate in Multi-infarct Dementia

九州大学医学部第二内科

入江克実* 井林雪郎*
佐渡島省三*(助教授) 藤島正敏*(教授)

1. はじめに

多発梗塞性痴呆患者は高血圧を合併することが多く、降圧治療が痴呆進展予防の可能性を秘めている反面、過度の降圧により知的機能低下や脳梗塞再発をきたす場合がある¹⁾²⁾。多発梗塞性痴呆患者の脳循環代謝動態を把握することは、血圧管理の上で重要と考えられる。

一般に脳灌流圧が自動調節能の下限域を越えて低下した場合、脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF) の上昇あるいは嫌気性解糖の亢進によって脳代謝を維持しようとする。OEF が代償性に増加している状態は、いわゆる misery perfusion (貧困灌流) と呼ばれ³⁾、脳の低灌流を表す指標として重要な意義を持っている⁴⁾⁵⁾。一方、慢性の脳低灌流状態では、脳への酸素供給が低下し好気性解糖が障害され、代りに嫌気性解糖が亢進して、脳組織および髄液中の乳酸値が上昇する⁶⁾⁷⁾。

かかる脳酸素摂取率の上昇と嫌気性解糖の亢進は、いずれも脳血流低下に対する代償機構と考えられるが、両者の関連については十分に明らかにされていない。そこで、今回われわれは、慢性期の多発梗塞性痴呆患者を対象に、ポジト

ロンCT (PET) による脳循環代謝諸量と髄液乳酸値を測定し、その関連について検討した。

2. 対象および方法

慢性期の多発梗塞性痴呆患者 (MID 群) 11 例、ならびに年齢・性を一致させた痴呆のない穿通枝梗塞患者 (LBI 群) 6 例を対象とした。痴呆の診断は DSM-III-R により、MID 群はさらに長谷川式簡易知的機能診査スケールを用いて、軽度痴呆群 (22 点以上, mild MID 群, 5 例) と中等度～高度痴呆群 (21.5 点以下, severe MID 群, 6 例) に分類し、PET による脳循環代謝諸量と髄液乳酸およびピルビン酸濃度との相関を求めた。糖尿病および脳主幹動脈に 50 % 以上の狭窄を有する症例は除外した。

髄液乳酸およびピルビン酸濃度は、除蛋白したのち、酵素法を用いて測定した⁷⁾。PET は島津社製 Headtome-III を用いて、¹⁵O steady state 法および C¹⁵O single inhalation 法により脳血流量 (CBF)、脳酸素摂取率 (OEF)、脳酸素消費量 (CMRO₂) および脳血液量 (CBV) を測定した⁸⁾。関心領域を基底核断面の両側大脳半球全体にとり、脳循環代謝諸量と髄液代謝産物

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

表1 多発梗塞性痴呆および穿通枝梗塞非痴呆患者の臨床背景因子

	LBI (N = 6)	Mild MID (N = 5)	Severe MID (N = 6)
Age (y.o.)	59.3	60.0	67.8
Male / Female	6 / 0	5 / 0	5 / 1
Interval			
Onset-PET (month)	24.8	24.3	26.8
Onset-Spinal Tap (month)	24.8	24.2	26.5
PET-Spinal Tap (day)	13.5	17.2	14.7
Plasma Glucose			
on Admission (mg / dl)	95.3	101.2	91.7
at Spinal Tap (mg / dl)	101.7	99.2	90.8
Hasegawa Dementia Scale	28.3	25.6	12.3**

LBI : lacunar brain infarction, MID : multi-infarct dementia,

PET : positron emission tomography.

** : $p < 0.01$ compared with LBI and mild MID (ANOVA).

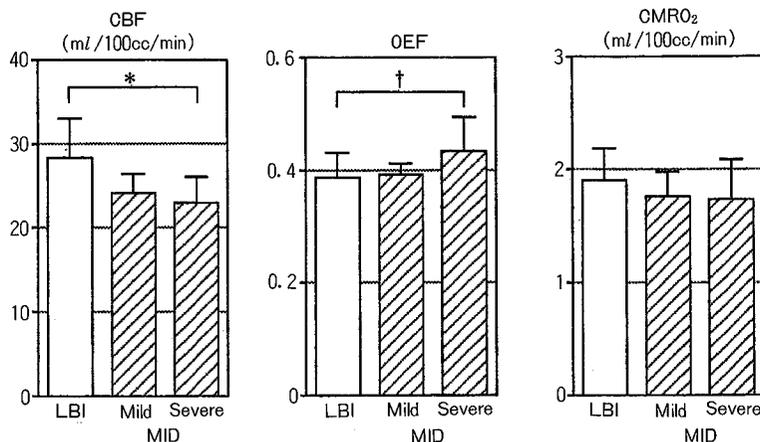


図1 多発梗塞性痴呆および穿通枝梗塞非痴呆患者における脳循環代謝諸量
痴呆の重症度が増すとともに大脳半球の平均 CBF が順次低下する一方で
($p < 0.05$, ANOVA), OEF は上昇傾向を示した ($p < 0.1$).

LBI : lacunar brain infarction, MID : multi-infarct dementia, CBF : cerebral blood flow, OEF : oxygen extraction fraction, CMRO₂ : cerebral metabolic rate for oxygen, * : $p < 0.05$. † : $p < 0.1$ (ANOVA).

との関係を検討した。

3. 結 果

3群の背景因子を表1に示す。年齢、性、発症からPETあるいは腰椎穿刺までの期間、PETと腰椎穿刺の間隔、入院時および腰椎穿刺時の血糖値には3群間に有意な差を認めなかった。各群の長谷川式簡易知的機能診査スケールの平均値は、LBI群28.3(23.0~32.5)点、mild MID群25.6(22.0~27.5)点、severe MID群

12.3(4.0~17.0)点であった。

a. 脳梗塞患者の CBF および OEF

基底核断面の大脳半球の平均 CBF および OEF を3群で比較すると、CBFが28.4→24.2→22.9ml/100cc/minと順次低下する一方で($p < 0.05$, ANOVA), OEFは0.388→0.392→0.433と上昇傾向を示した($p < 0.1$: 図1)。大脳半球のCMRO₂は有意差に至らなかった。多発梗塞性痴呆患者では、穿通枝梗塞非痴呆患者に比べてCBFが低く、OEFが高い、いわゆる misery

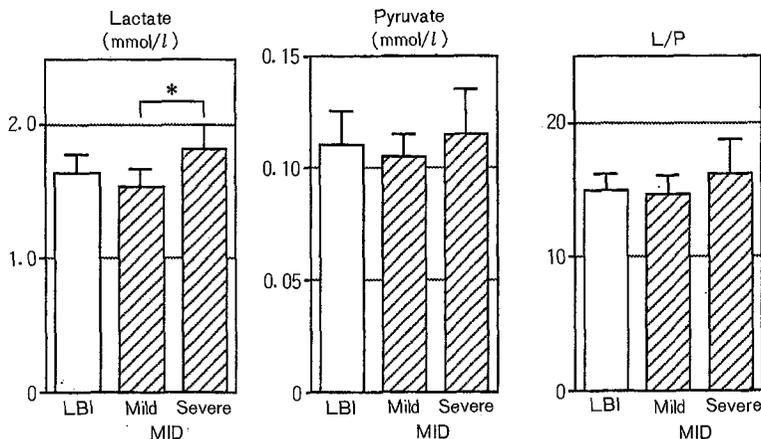


図2 多発梗塞性痴呆および穿通枝梗塞非痴呆患者における髄液代謝産物濃度
多発梗塞性痴呆の重症度が増すにつれて髄液乳酸濃度も増加し、嫌気性解糖の亢進が示唆された。

LBI: lacunar brain infarction, MID: multi-infarct dementia, L/P: lactate / pyruvate ratio, * : $p < 0.05$ (ANOVA).

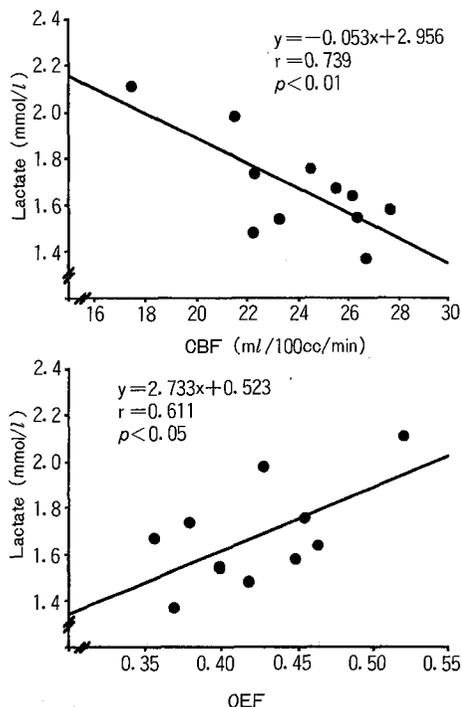


図3 多発梗塞性痴呆患者における脳血流量および脳酸素摂取率と髄液乳酸濃度との関連

OEFと髄液乳酸濃度は正相関を示し、misery perfusionと嫌気性解糖との関連性が示唆された。

CBF: cerebral blood flow, OEF: oxygen extraction fraction.

perfusionを示す傾向が認められた。

b. 髄液乳酸、ピルビン酸濃度

髄液乳酸濃度は mild MID 群の 1.54 mmol/l に対して, severe MID 群では 1.82 mmol/l と痴呆の重症度と有意に相関していた (図2)。髄液ピルビン酸濃度はそれぞれ 0.105 mmol/l, 0.115 mmol/l, L/P 比は 14.7, 16.2 といずれも痴呆の進行とともに増加傾向を示したものの有意ではなかった。多発梗塞性痴呆の重症度が増すにつれて髄液乳酸濃度も増加し, 嫌気性解糖の亢進が示唆された。

c. OEF と髄液乳酸濃度

MID 群において, 髄液乳酸濃度と大脳半球の平均 CBF および OEF との関係を見ると, 髄液乳酸濃度は CBF と有意な負の相関を ($r = -0.739, p < 0.01$), OEF とは有意な正の相関を示した ($r = 0.611, p < 0.05$; 図3)。L/P 比に関しては, 両者ともに明らかな相関は認められなかった。OEF と髄液乳酸濃度は正相関を示し, misery perfusion と嫌気性解糖との関連性が示唆された。

4. 考 察

多発梗塞性痴呆患者では, 痴呆の程度あるいは脳血流の低下に伴い, OEF は上昇し, 同時に

髄液乳酸濃度が増加した。severe MID 群では、髄液 L/P 比も上昇する傾向にあり、嫌気性解糖が亢進している状態にあることを示唆している。すなわち、脳血流の減少に対して、脳酸素代謝を維持するために OEF が代償性に増加するが、その代償機構が不十分であるため、組織が嫌気性に傾いていることが考えられる。

一般に生理的条件下では、ブドウ糖代謝率 (CMR_{Glu}) と CBF あるいは CMRO₂ とは関連し⁹⁾、3 者はよく coupling している。そこで、CMRO₂/CMR_{Glu} 比はブドウ糖が好氣的に代謝されているか否かの指標となる。ブドウ糖 1mol に対して、通常酸素 6mol を消費するので、その mol 比率は 6 に近似する。しかし、慢性期脳梗塞患者では、酸素代謝に比べて糖代謝が増加している症例 (CMRO₂/CMR_{Glu} < 6) が認められており、Baron ら⁹⁾ はその原因として、嫌気性解糖の亢進をあげている。われわれの検討でも、CBF 低下に伴い髄液乳酸濃度が上昇しており、慢性期脳梗塞患者の酸素代謝と糖代謝の uncoupling には嫌気性解糖の亢進が関与していると考えられる。しかし、L/P 比に関しては有意な上昇が認められなかった。脳虚血の程度が高度の場合には、脳組織および髄液中の乳酸/ピルビン酸 (L/P) 比も上昇するが、慢性低灌流のような軽度の脳虚血では、L/P 比が増加するまでには至らない^{6,7)}。すなわち、慢性期脳梗塞では、好気性解糖障害もその程度は軽いと考えられる。

多発梗塞性痴呆において、misery perfusion が存在するか否かについては議論の多いところである¹⁰⁾⁻¹²⁾。過去の PET を用いた検討では、大脳皮質 CBF は低下するが、OEF は変化せず、CBF と CMRO₂ は coupling して低下したとするもの¹⁰⁾、局所的な OEF 増加がみられ、misery perfusion が認められたとするものなどさまざまである¹¹⁾。今回の検討では、大脳半球全体の OEF が、mild MID 群で 0.392、severe MID 群で 0.433 と、対照とした LBI 群の 0.388 に比し増加傾向を示した ($p < 0.1$)。多発梗塞性痴呆患者では局所的に misery perfusion が存在し、同時に好気性解糖障害に伴い、乳酸値が上昇してい

ると考えられる。

5. おわりに

多発梗塞性痴呆患者では、痴呆の重症度とともに髄液乳酸濃度が上昇し、脳が嫌気性代謝に傾いていることが示唆された。すなわち、脳血流量の低下に対して、脳酸素代謝を保持するために、脳酸素摂取率を代償性に上昇させているが (misery perfusion)、その代償が十分でないために、虚血性代謝産物の乳酸が増加すると考えられる。かかる症例では脳循環改善を計ることが重要な基礎的治療の一つであろう。

文 献

- 1) Meyer JS, Judd BW, Tawakina T, et al : Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia. *JAMA* **256** : 2203 - 2209, 1986
- 2) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* **24** : 1844 - 1849, 1993
- 3) Baron JC, Bousser MG, Rey A, et al : Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia : A case study with ¹⁵O positron tomography. *Stroke* **12** : 454 - 459, 1981
- 4) Gibbs JM, Wise RJS, Leenders KL, et al : Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet* **1** : 310 - 314, 1984
- 5) Powers WJ : Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* **29** : 231 - 240, 1991
- 6) Berger JP, Frawer R : Cerebrospinal fluid (CSF) lactate and pyruvate in acute neurological situation. In *Lactate in Acute Conditions* (edited by Bossart H & Lausanne P), Basel, Karger, 1979, pp 115 - 133
- 7) 杉 東明, 藤島正敏, 山口武典, ほか : 脳卒中患者における髄液および動脈血の乳酸, ピルビン酸濃度と酸塩基平衡. *臨床神経* **15** : 5 - 14, 1975
- 8) Fujii K, Sadoshima S, Ishitsuka T, et al : Regional cerebral blood flow and metabolism in patients with transient global amnesia : a positron emission tomography

- study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **52** : 622 - 630, 1989
- 9) Baron JC, Rougemont D, Soussaline F, et al : Local interrelationship of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients : a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* **4** : 140 - 149, 1984
- 10) Frackowiak RSJ, Pozzilli C, Legg NJ, et al : Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 positron tomography. *Brain* **104** : 753 - 778, 1981
- 11) 氏家 隆, 赫 彰郎, 添田敏幸, ほか : 多発梗塞性痴呆の脳循環代謝—¹⁵Oを用いたポジトロンCTによる検討—. *脳神経* **37** : 905 - 912, 1985
- 12) Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, et al : Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke* **23** : 1673 - 1677, 1992

知能低下と血液レオロジー

A Fall of Intelligence and Hemorheology

福岡大学医学部第一内科

広岡 満* 石田 清和*
王 薇薇* 西丸 雄也*(教授)

生の松原原病院/院長

原 信也**

1. はじめに

脳血管障害を起こした後に知能低下をきたし、脳血管性痴呆になることは古くから知られている¹⁾。脳血管性痴呆にはいくつかの種類があり、なかでも多発小梗塞性痴呆やBinswanger型痴呆の発現機序はまだまだよくわかっていないことが多い。しかし、両者の発現に白質の不全軟化が関係していることは確かであり、それは随質動脈によって灌流される深部白質が、慢性あるいは繰り返し虚血にさらされた結果生じるものと考えられている²⁾³⁾。とくにBinswanger型痴呆は大脳白質や基底核、視床を栄養する小・細動脈の硬化が原因でびまん性の白質不全軟化と多発性小梗塞を生じるとされている²⁾³⁾。われわれの過去の成績では、脳梗塞患者の中でラクナ梗塞患者の血液粘度がもっとも亢進していた。そこで今回、非痴呆ラクナ梗塞患者と血管性痴呆患者との血液成分の違いを検討し、知能低下と血液レオロジーとの関係を検討したので報告する。

2. 対象および方法

a. 血管性痴呆患者の血液レオロジー

対象は、非痴呆ラクナ梗塞患者15名、平均年齢 74.4 ± 6.9 歳(図1-a)。多発小梗塞性痴呆患者15名、平均年齢 76.5 ± 6.1 歳(図1-b)。Binswanger型痴呆患者9名、平均年齢 86.2 ± 5.0 歳(図1-c)を対象とした。

血管性痴呆の診断は、まずDSM-III-Rにて痴呆の診断を行い、NINDS-AIREN(1993)⁴⁾の診断基準により血管性痴呆と診断した。この診断基準の中で分類されている病型は表1のとおりで、今回はこのsmall-vessel diseaseの中のmultiple lacunar strokesとBinswanger's diseaseについて検討した。

検査項目(表2)として、血液レオロジー関係では全血粘度、血漿粘度をvisconicELD型回転粘度計にて測定し、粘度-Hct回帰曲線からヘマトクリット(Hct)補正比⁵⁾(図2)を算出した。赤血球変形能の測定には菊池らが開発した赤血球変形能測定装置BMR-2型⁶⁾を用いた。この方法は一定の圧力差の下にシリコンででき

* Mitsuru HIROOKA, M.D., Kiyokazu ISHIDA, M.D., Weiwei WANG, M.D. & Katsuya NISHIMARU, M.D. (Professor): First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka.

** Nobuya HARA, M.D.: President, Ikinomatsubara Hara Hospital, Fukuoka.

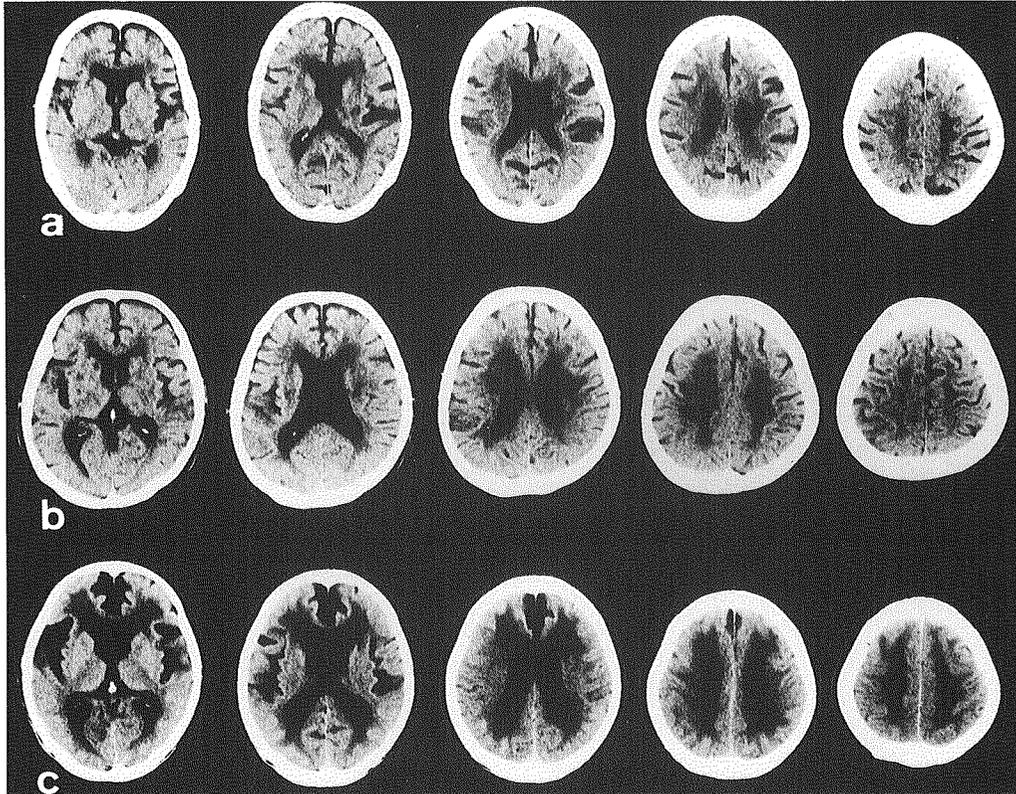


図1 CT 所見

対象とした3群の患者の代表的なCT所見である。上から順番に、**a.** ラクナ梗塞患者：基底核に単発の小梗塞を有する86歳の女性で、10年以上前に左片麻痺を起こしたが痴呆症状は認めていない。**b.** 多発小梗塞性痴呆患者：両側基底核にラクナが多発する65歳の女性で、小さな発作を繰り返しながら徐々に痴呆に陥った患者である。**c.** Binswanger型痴呆患者：両側白質のPVLが著明な85歳の女性で、高血圧の既往があり、脳梗塞の明らかな発作はないが、数年間にわたって徐々に知能低下をきたした患者である。

表1 血管性痴呆の診断
— NINDS-AIREN (1993)の基準—

1. 痴呆の診断— DSM-III-R
2. 病型
 - (1) multi-infarct dementia
 - (2) strategic single-infarct dementia
 - (3) small-vessel disease with dementia
 - ① multiple lacunar strokes
 - ② frontal white matter lacunes
 - ③ Binswanger's disease
 - ④ cerebral amyloid angiopathy

た直系6 μ の毛細血管モデルを赤血球浮遊液100 μ lが通過するのに要する時間を測定するものである。それぞれの赤血球浮遊液試料が通過する

際の生理食塩水に対する相対的通過時間を比較し、赤血球変形能の指標とした。血液凝固検査ではfibrinogen, TAT, fibrinopeptide A, 血小板凝集能, 血小板IV因子, β -TGなどを測定した。痴呆に関連した検査としては、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R), Mini-Mental-State(MMS), Kohs立方体テストを施行した。

b. ラクナ梗塞患者の知的機能とHct値

対象は外来通院中のラクナ梗塞患者30名で、長谷川式痴呆スケールの成績と同時期のHct値を比較した。

表2 検査項目

1. 血液レオロジー因子
 - (1) 全血粘度
 - (2) 血漿粘度
回転円錐平板式粘度計
 - (3) Hct 補正比
測定値/標準全血粘度値
 - (4) 赤血球変形能
赤血球変形能測定装置 BMR-2型
2. 血液凝固
 - (1) PT, APTT, TT, fibrinogen, D-dimer
 - (2) TAT, fibrinopeptide A
 - (3) 血小板凝集能 (ADP, Coll), β -TG, PLT4
3. 痴呆関連検査
 - (1) 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)
 - (2) Mini-Mental-State (MMS)
 - (3) Kohs 立方体テスト

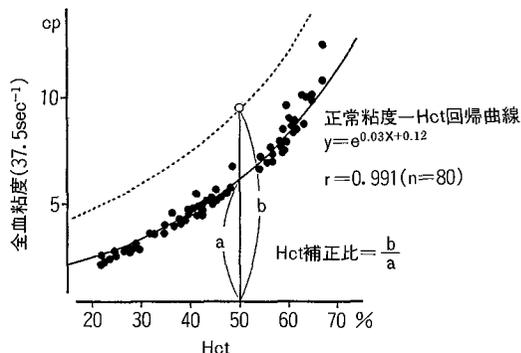


図2 Hct値と血液粘度の関係

赤血球変形能も低下する傾向がみられた(図5-B, C)。なお, 図6-Aにみられるように, 血管性痴呆患者で全血粘度が低いのはHctが低いことによると考えられ, 血液粘度に強い影響を与えるfibrinogen, globulinなどに差はなかった(図6-B, C)。

以上のことから血管性痴呆患者では貧血が著しく, Hct濃度の低下によって全血粘度は低下しているものの, 赤血球変形能の低下も加わって赤血球が細小血管への適正な酸素運搬を維持できる域値を下廻り, 組織へのanoxiaをもたらすと考えられる。

b. ラクナ梗塞患者の知的機能と Hct 値

3. 結果および考察

a. 血管性痴呆患者の血液レオロジー

非痴呆ラクナ梗塞患者を血管性痴呆患者(多発小梗塞性痴呆ならびにBinswanger型痴呆)と比較すると, 全血粘度は血管性痴呆患者が低値を示し, Hct補正比および血漿粘度には差はなかった(図3)。しかし, 赤血球変形能は血管性痴呆患者で低下していた(図4)。さらに血管性痴呆患者では長谷川スケールが低下するほど,

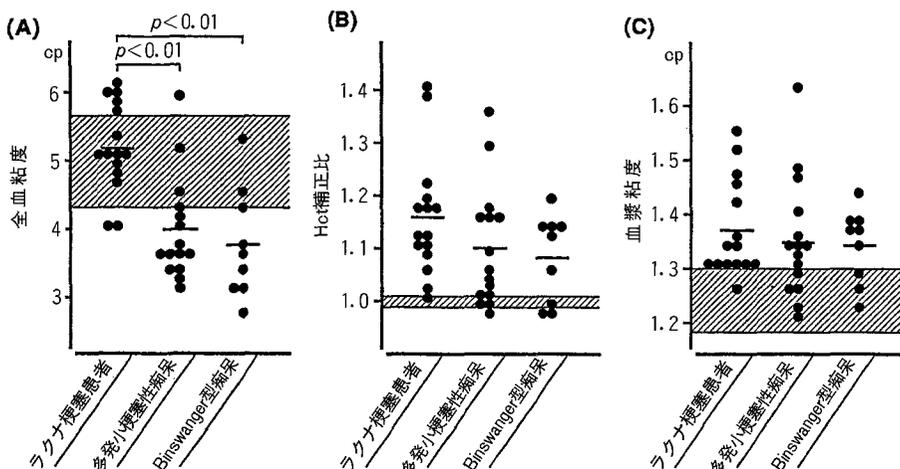


図3 血液粘度

3群をそれぞれ比較してみると, 全血粘度は血管性痴呆患者の方が非痴呆ラクナ梗塞患者よりも低値を示した。これは痴呆患者に貧血があり, Hct値が低いことが原因と予想された。Hct補正比, 血漿粘度については3群間で有意な差は認められないが, いずれも正常値より高値であることがわかった。

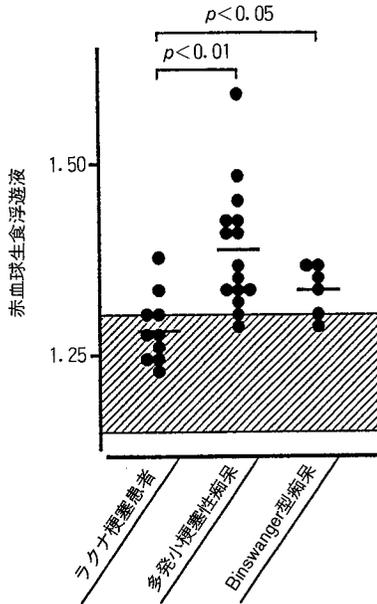


図4 赤血球変形能

3群間で赤血球生食浮遊液の通過時間を比較してみると、非痴呆ラクナ梗塞患者に比べ血管性痴呆患者の赤血球変形能が有意に低下していることがわかった。

長谷川スケールと Hct 値との間には図7(C)のように相関がみられた。両者とも年齢との相関がないので Hct の低値と知的機能との関連が強く示唆された。また、追跡観察中に知能低下をきたした患者のなかで知能検査と血計が同時期に行われた3例の結果を図8に示した。とく

に71歳男性例は右上腕骨折にて歩行可能ではあるが、食欲低下をきたし貧血と同時に知能低下をきたした。

これらの事実は年齢と関係なく Hct の低下と知的機能との関連を強く示唆している。

4. まとめ

1. 血管性痴呆患者は、非痴呆ラクナ梗塞患者と比較すると全血粘度が有意に低く、これは Hct の低下によるものと考えられた。

2. 血管性痴呆患者は、非痴呆ラクナ梗塞患者に比べ赤血球変形能が有意に低下していた。

3. 血管性痴呆患者では、赤血球変形能が低下するほど、改訂長谷川スケール (HDS-R) の値も低下した。

4. ラクナ梗塞患者では、Hct と長谷川スケール (HDS) との間に相関がみられた。

文 献

- 1) 亀山正邦: Multi-infarct Dementia—多発性梗塞による痴呆—, 内科 41: 1192, 1978
- 2) 石井惟友, 堂園浩一朗, 吉田晶子, ほか: Binswanger 病の病理, 神経内科 33: 344-352, 1990
- 3) 石井惟友: 白質病変と血管性痴呆, 老年期痴呆 5 (No. 1): 55-62, 1991
- 4) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T: Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies, Neurology 43: 250-260, 1993

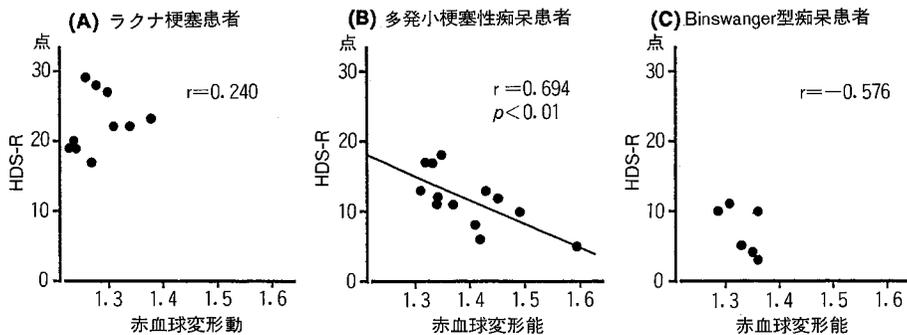


図5 赤血球変形能と長谷川スケール (HDS-R)

多発小梗塞性痴呆患者においては赤血球変形能が低下するほど長谷川スケールの点数は低値を示し、Binswanger 型痴呆患者においても同様の傾向を認めた。なお、MMS と Kohs 立方体テストでは、血液レオロジー因子と3群との間に明らかな相関は認めなかった。

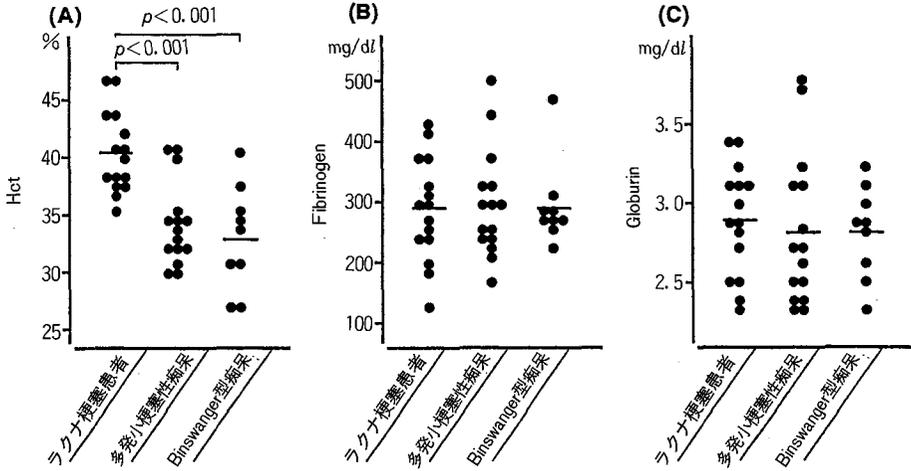


図6 血液粘度に影響を及ぼす因子

血管性痴呆患者では、ラクナ梗塞患者に比べHctが有意に低値を示した。血漿粘度にもっとも影響を与えるfibrinogenとglobulinについては3群間で有意な差はなかった。

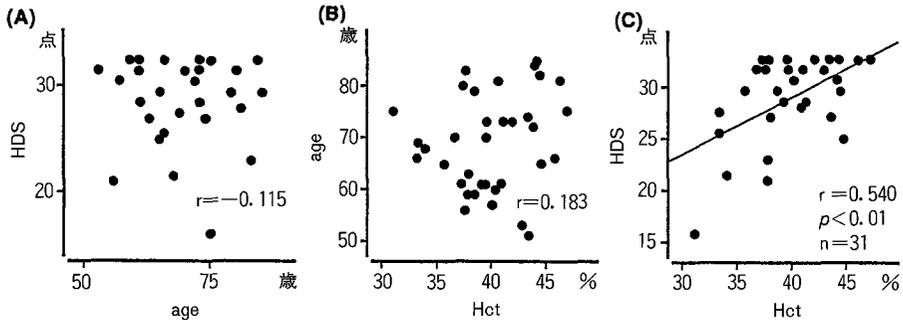


図7 長谷川スケール (HDS)、年齢、Hct の関係

当院外来に通院中のラクナ梗塞患者を対象に長谷川テスト、年齢、ヘマトクリットにおいて知的機能との関係のみてみた。すると、年齢と長谷川テスト、年齢とヘマトクリットとの間に相関はないが、長谷川テストとヘマトクリットとの間にのみ有意な相関を認めた。

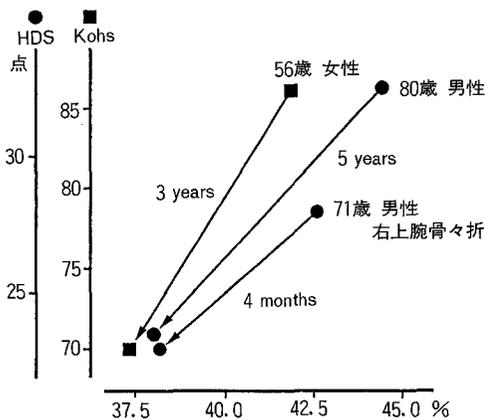


図8 Hct 値と知的レベルの経過

当科外来通院中であったラクナ梗塞患者で、経過を追うことが可能であった3人であるが、長期にわたるヘマトクリット値の低下とともに知的レベルも低下している症例である。

- 5) 広岡 満：脳梗塞患者の運動負荷による血液粘度の変動。福岡大学医学紀要 18：63 - 71, 1991
- 6) Kikuchi Y, Sato K, Mizuguchi Y: Modified cell-flow microchannels in a single-crystal silicon substrate and flow behavior of blood cells. Microvascular Research 47：126 - 139, 1994

脳表へモジデリン沈着症の2例

Two Cases of Superficial Hemosiderosis of the Central Nervous System

熊本大学医学部神経精神科

桂木正一* (講師) 池上 研*
寺岡和廣* 石塚公子*
宮川 太平* (教授)

1. はじめに

脳表へモジデリン沈着症(以下, SS と略)は, 長期間にわたり持続する少量のくも膜下出血や脳腫瘍, 血管系の奇形などを基盤とした反復するくも膜下出血に由来するへモジデリンが中枢神経系の表面に沈着し, 実質破壊が起こり, その結果として聴力障害, 視力障害, 運動失調, 知的機能障害などの神経・精神症状をきたすものをいう。1940年のNoetzel¹⁾が最初の報告を行って以来, 数十例の症例が報告されてきている。本邦では1965年の小田らの報告²⁾が最初で, その後に計7例^{3)~8)}が知られている。著者らはそのうちの2例⁵⁾⁷⁾(剖検例1例, 生存例1例)を報告してきた。ここでは自験2例を再検討する。

2. 症 例

〔症例1〕死亡時66歳, 男性。

現病歴: 53歳から誘因なく難聴, 視力障害が出現し, 歩行が不安定となってきた。さらに, 記憶力障害と意欲の低下, 行動異常などの精神症状が加わった。そのために54歳で当科に入院した。神経学的には腱反射亢進, Babinski 反射陽性などの錐体路徴候, 共同運動障害, 体幹失調がみられた。精神症状としては著明な記憶・

記憶障害, 感情・意欲の障害がみられた。検査で神経性難聴, 脳波で全般性のθ波, 髄液はxanthochromicで, RISA-cysternographyでは吸収障害を認めた。正常圧水頭症の診断で開頭した時に髄膜と脳表面に黄褐色の着色を認め, SSの診断がついた。症状は進行し, apallic stateとなり, 13年の経過で嚔下性肺炎で死亡した。死亡2年前の脳波(図1)と頭部CT(図2-a, b)を示す。

剖検所見: 脳重量は1,180gで軽度に減少し, 小脳は著明に萎縮していた(図3)。髄膜, 大脳, 小脳, 脊髄表面や脳室壁には黄褐色の着色がみられ, とくに脳底部で著しかった。光顕的に, 褐色の色素顆粒がmicroglia, astroglia(図4), Bergmann gliaに多量に認められ, 鉄反応陽性であった。実質破壊がもっとも強いのは小脳で(図5-a, b, c), 特に表層の小脳回は皮質・髄質ともに実質が欠損しており(図5-c), 深部の線維も扁桃を除いて著しく粗鬆となっていた(図5-b)。大脳では側頭葉の障害がもっとも強く(図6-a, b), 皮質は上側頭回で著明に神経細胞が脱落し, 線維は海馬領域を除いて著しく粗鬆化していた。同様の変化は程度は軽いものの島葉, 側頭葉上部に接する前頭葉, 頭頂葉

* Shoichi KATSURAGI, M.D. (Lecturer), Ken Ikegami, M.D., Kazuhiro Teraoka, M.D., Kohko Ishizuka, M.D. & Taihei Miyakawa, M.D. (Professor) : Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University Medical School, Kumamoto.

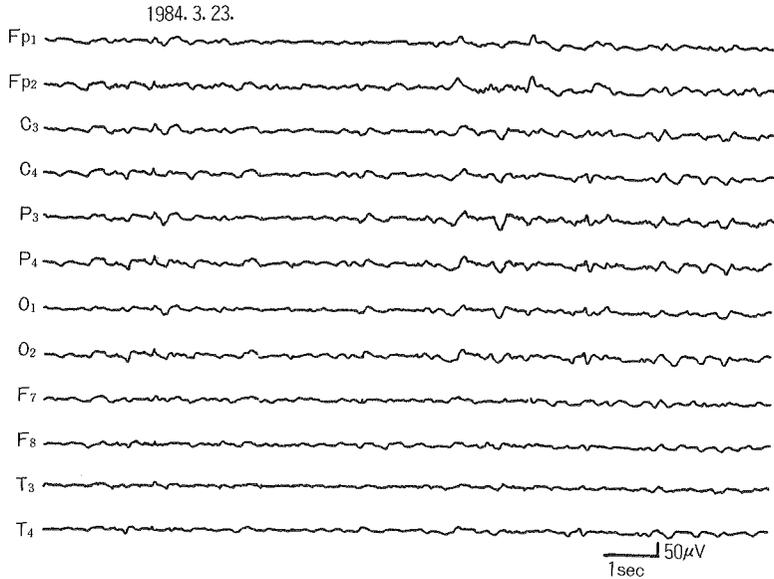


図1 脳波
全般性の徐波がみられる。

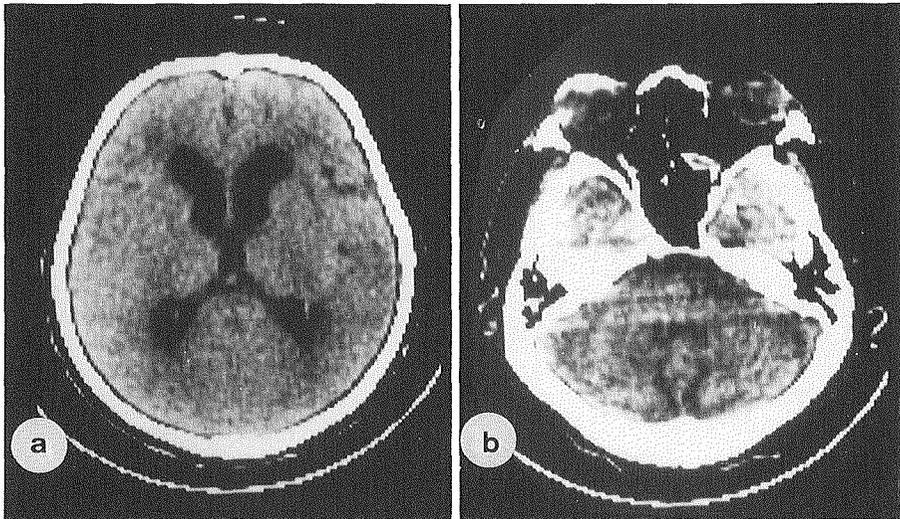


図2 頭部CT像
a : 脳室拡大を認める。 b : 小脳の萎縮を認める。

にもみられた。また、他の部位の皮質の神経細胞も減少していた。以上の病変の程度はヘモジデリンの沈着の程度と一致していた。脳神経系では、神経線維の障害の程度は各脳神経で異なり、聴神経でもっとも強かった(図7)。エオジンに強染する ovoid body (図8-a)はGFAP染色で陽性であった(図8-b)。また、電顕的

には直径5~6nmの電子密度の高い顆粒が構成成分であることが観察され(図8-c)、X線微小分析で鉄であることが証明された。出血源は詳細な検索にもかかわらず不明であった。

〔症例2〕48歳、女性。

現病歴：(本例は1971年に木下ら⁴⁾が報告したものを、その後の経過について1993年に著者

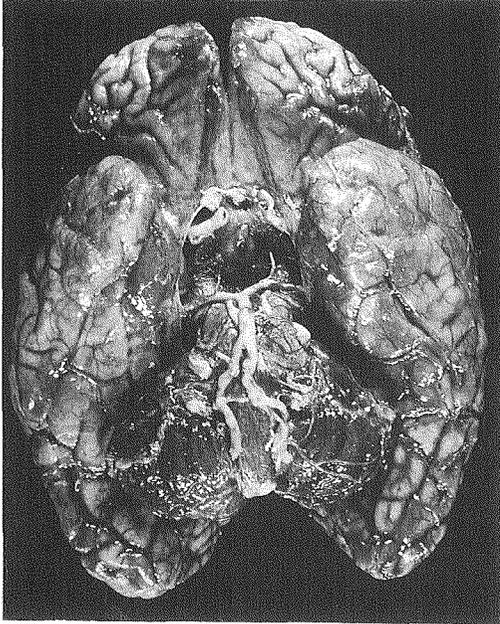


図3 剖検所見

小脳の著しい萎縮と、小脳にとくに強い脳表面の着色を認める。

ら⁷⁾が追加報告した症例である。) 21歳で誘因なく聴力低下が出現し、約5カ月後に視力低下、頭痛、悪心・嘔吐をきたし、失調性歩行もあり、

小脳腫瘍の疑いで開頭術がなされたが、黄赤色の髄液と脳表面の赤褐色の着色が観察された。この所見などからSSの診断がなされた。1975年までに聴力と視力はほぼ喪失したが、小脳性失調は歩行が左右に動揺するものの可能な程度で停止した。1994年5月の段階で知的機能については、視力と聴力の障害のために厳密な検討はできないが、患者の手掌に文字を書いて質問すると、見当識は保持され、検査のための指示に従うことができた。日常生活でも、病院内の施設の配置を記憶しており、自立した生活が可能であることより、粗大な知的機能の障害はないと考えられる。その反面、多幸的で軽い抑制のなさなどの性格変化を認めた。1989年1月のMRIの主要な所見は小脳表面の低吸収域(図9)であった。なお、現在までになされた種々の検査で、出血源は見出されていない。

3. 考 察

2例を比較すると、症例1は常に進行性で最終的には apallic state を呈したのに対して、症例2は途中で進行が停止し、視力や聴力を喪失した状態でも自立した生活が可能である。この違いは、症例2では少なくとも1975年以来出血が停

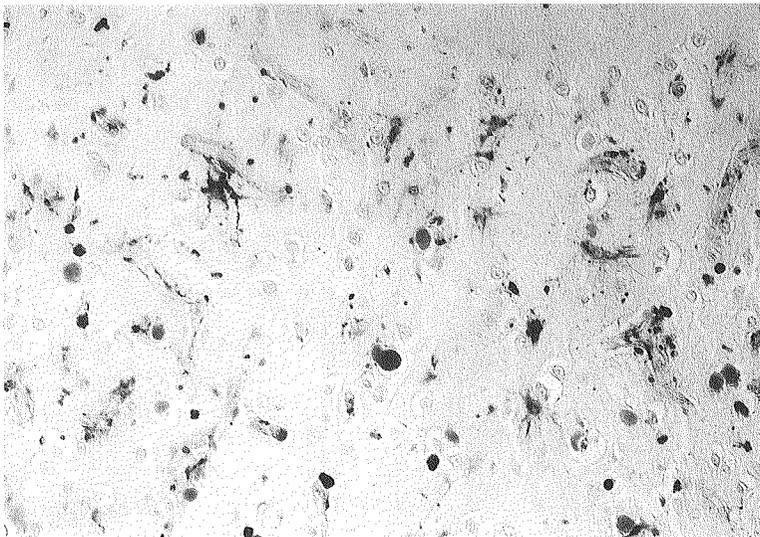


図4 光顕像

Astroglia, microglia に鉄反応を認める。(Berlin-blue 染色×160)

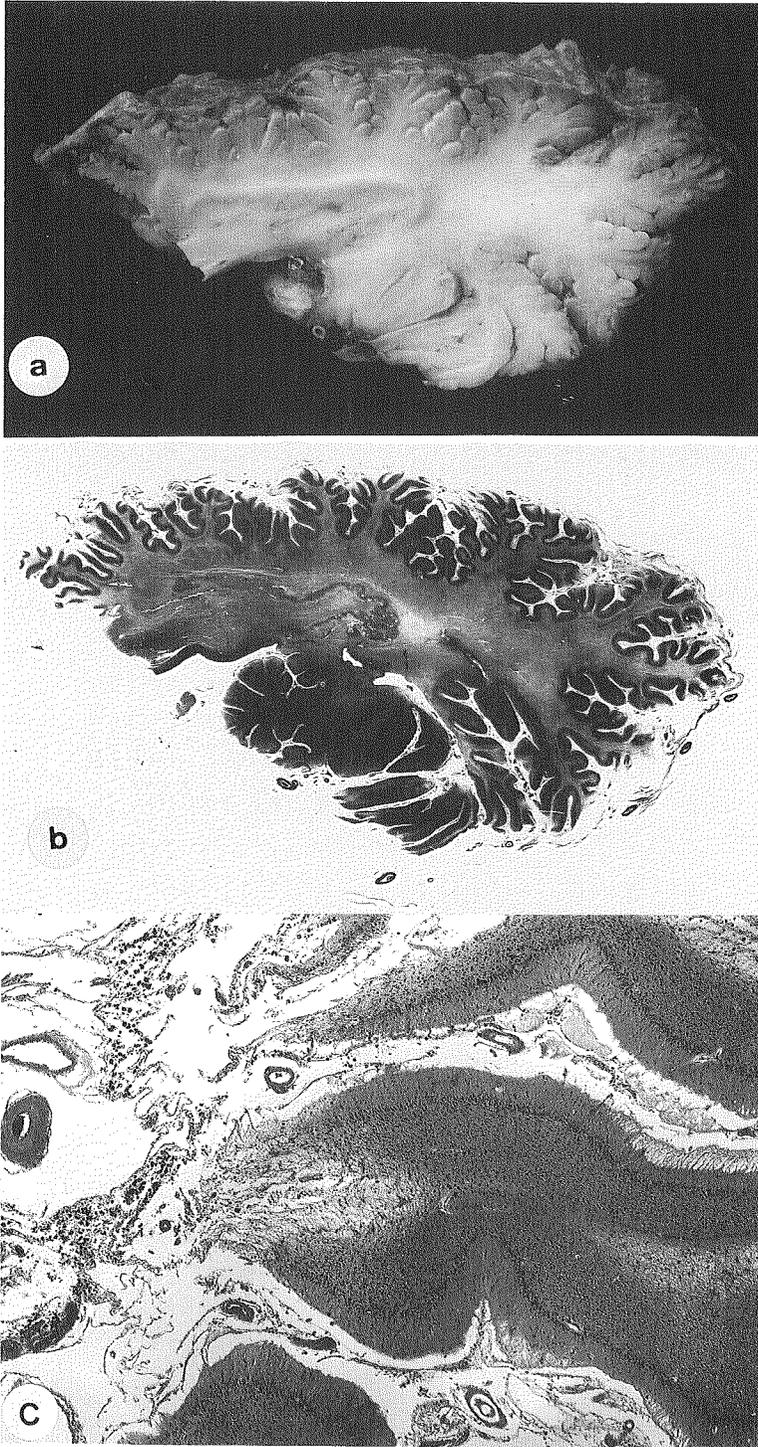


図5 小脳の組織所見
a, b, c (HE染色×60) : 小脳は著しく破壊されている。

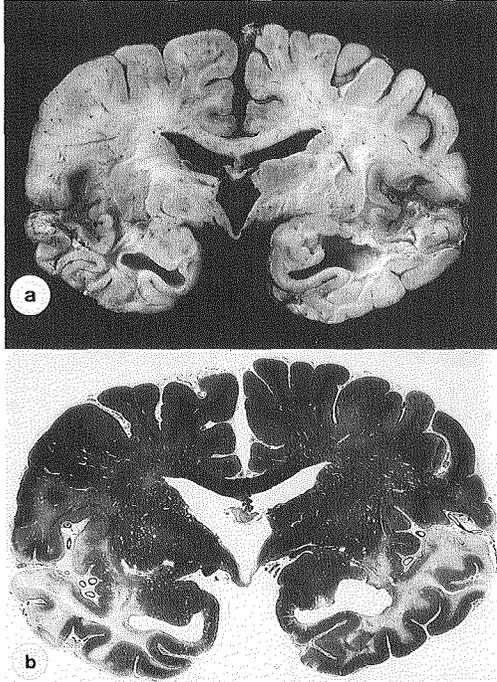


図6 大脳の断面および HE 染色所見
a, b (HE 染色): 大脳半球ではとくに側頭葉の破壊が著しい。

止したためと考えられる。坪井ら⁸⁾の症例では髄液に異常がないと記載されているが、病変が形成された後で止血したものと考えられる。なぜ止血したかは出血の原因とともに現時点では不明である。

本疾患は以前は偶発的に発見されることが多かったが、最近では聴力障害、小脳性失調、髄液異常などに加え、MRI を用いることにより生前診断が可能となり、最近では報告例が増加している。

鉄の毒性に関しては、膠細胞が長期間にわたって鉄に曝されることにより ferritin の過剰産生がなされ、その結果、組織が破壊されるとの報告が出されている⁹⁾。また、組織の部位により脆弱性の違いも指摘されている⁹⁾。

文 献

- 1) Noetzel H: Diffusion von Blutfarbstoff in der inneren Randzone und ausseren Oberfläche des Zentralnervensystems bei subarachnoidaler Blutung. *Archiv f Psychiatr* 111: 129 - 138, 1940
- 2) 小田雅也, 広瀬淳一郎, 斉藤 守: 脳髄辺縁帯

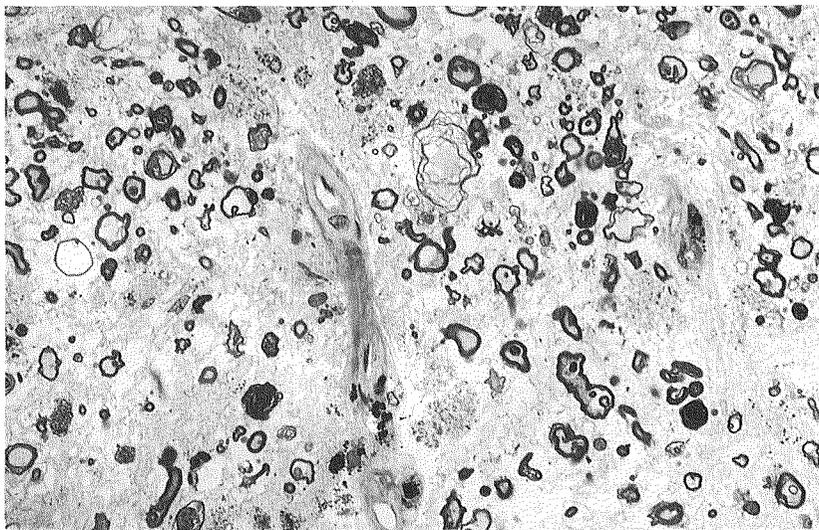


図7 聴神経組織像
神経線維の著しい減少がみられる。エポン包埋, 1 μ 切片。(Toluidine blue 染色 \times 450)

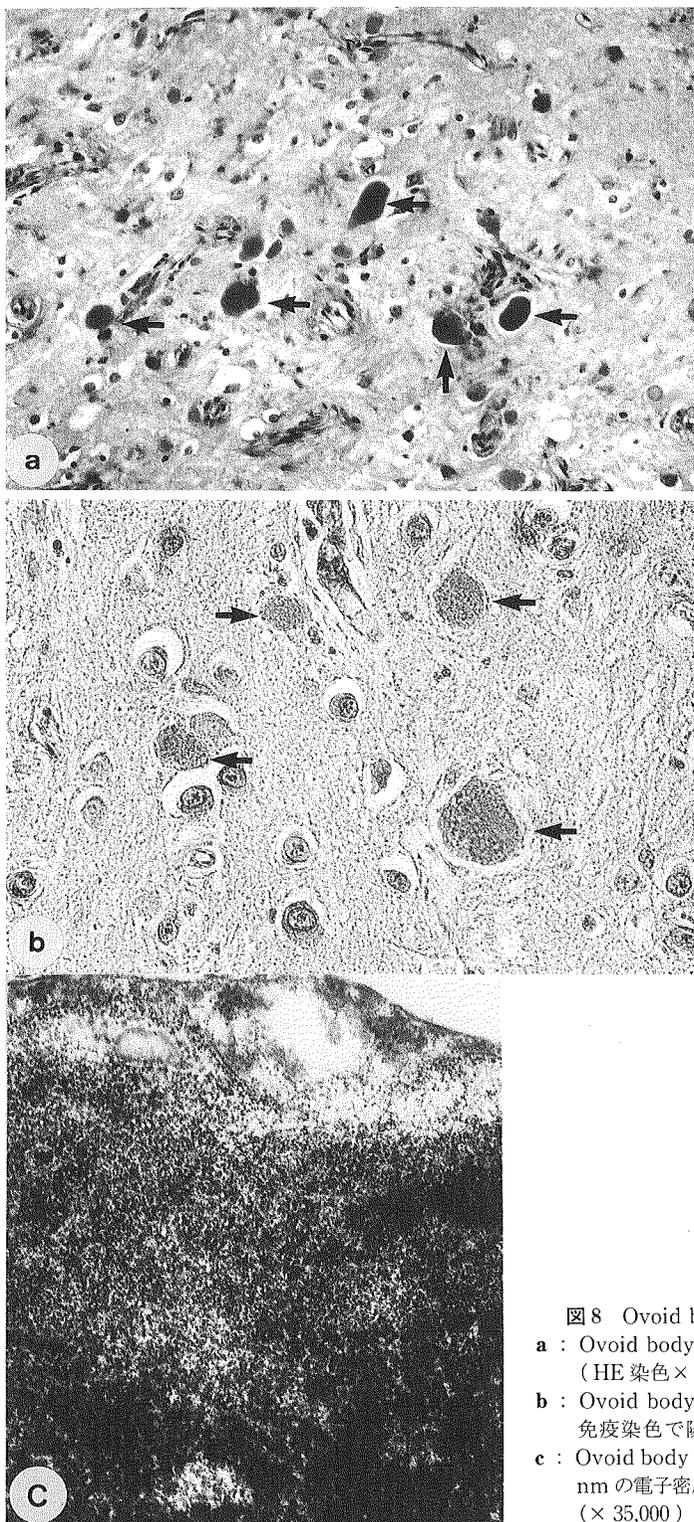


図8 Ovoid body および電顕像

a : Ovoid body (矢印) を多数認める.
(HE染色×300)

b : Ovoid body (矢印) はGFAPの
免疫染色で陽性である。(×320)

c : Ovoid body は電顕的に直径5~6
nmの電子密度の高い顆粒からなる。
(×35,000)

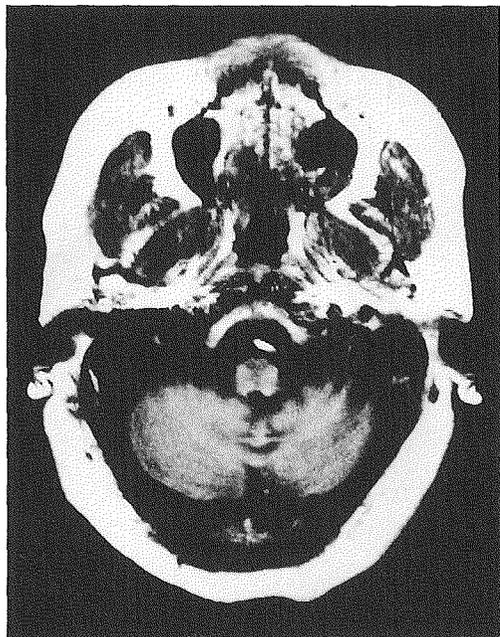


図9 症例2の頭部MRI
小脳表面の低吸収域を認める.

に著明な軸索腫脹と血鉄症を呈した脳下垂体腫瘍の一例検例. 神経進歩 9 : 167 - 168, 1965

- 3) 湯浅亮一 : 脳表ヘモジデリン沈着症について. 臨床神経 7 : 168 - 174, 1967
- 4) 木下和夫, 原田幹雄, 丸林 徹 : 脳表ヘモジデリン沈着症について. 脳神経 23 : 1431 - 1436, 1971
- 5) Katsuragi S, Sakai T, Watanabe K, et al : Clin Neuropathol 7 : 87 - 92, 1988
- 6) 桂木正一, 池上 研, 寺岡和廣, ほか : 非定型的経過をとった脳表ヘモジデリン沈着症の1例. 精神医学 35 : 1109 - 1111, 1993
- 7) 川村純一郎, 橋本修治, 中村道三, ほか : 脳表ヘモジデリン沈着症—高磁場 MRIによる検索— 神経内科 35 : 61 - 66, 1991
- 8) 坪井雅彦, 大石清澄, 調 漸 : 髄液に異常を認めない出血源不明の脳表ヘモジデリン沈着症の1例. 臨床神経 34 : 261 - 263, 1994
- 9) Koeppen AH, Borke RC : Experimental superficial siderosis of the central nervous system. I. Morphological observations. J Neuropathol Exp Neurol 50 : 579 - 594, 1991

虚血性白質脳症 (ビンスワンガー病)の 診断と対策

Diagnostic and Therapeutic Strategies in Binswanger Disease

京都大学医学部神経内科/助教授

秋 口 一 郎*

1. はじめに

高齢者では、脳血管性痴呆が多いが、とくに多発ラクナないし虚血性白質病変を示すもの、あるいはこの両者を合併するものは、高齢者で見られる脳血管性痴呆の特徴的なパターンである¹⁾。

われわれは、脳血管性痴呆のうちでも中心的な画像・病理所見ないし病型である虚血性の白質粗化 ischemic leukoaraiosis (ILA) ないし Binswanger 病 (BWD) の病態と治療について、従来よりいくつかの研究を行っている。本報告では、そのうちで最近明らかになったことについて述べることにする。

2. ILA の血圧短期変動異常

ILA と基底核領域にラクナ梗塞を有する症例について、その白質髄質動脈領域病変と基底核穿通枝領域病変の程度と、血圧日内変動異常との関係を解析した。MRI により ILA, 基底核領域のラクナ梗塞あるいは両者が認められた 83 例について、血圧 24 時間測定を 30 分間隔に行い、24 時間血圧平均値および 30 分間隔の測定値のとなり同志の数値の変動性、すなわち短期変動性について検討した。個々の例で ILA と基底核ラクナ梗塞の程度を Grade 0 (なし) ~

Grade 3 (高度) の 4 段階に分類すると、ILA では短期変動性はその程度に応じて上昇し、Grade 1 からすでに有意差を示したが、ラクナ梗塞では、短期変動性との関連はみられなかった。ILA の発症・進展には、加齢、高血圧、短期間内の不規則な血圧変動が関与し、その進展とともに痴呆の重症度が進行することが推察された²⁾。

3. ILA の軸索障害

び慢性の白質粗化 leukoaraiosis は、ビンスワンガー病 (BWD)、多発性脳梗塞、アルツハイマー病 (AD)、さらに正常高齢者にもしばしば認められる。このような白質病変は、神経病理学的に主に不完全虚血によるび慢性脱髄とされ、白質病変の高度例では軸索の fragmentation がみられるが、軽症例では軸索は比較的保たれているとされている。leukoaraiosis の病因としては、AD では大脳皮質の神経細胞の脱落によるワーラー変性も考えられるが、多くの例で虚血の関与が考えられている。近年、白質虚血では軸索障害が早期に起こるという報告もある。今回われわれは、脳血管性の白質粗化、すなわち ILA および AD 例の leukoaraiosis における軸索障害の有無を、連続切片を用いて免疫細胞化学的に検討した。軸索障害のマーカーとして、

* Ichiro AKIGUCHI, M.D.: Associate Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto.

表1 APP 陽性軸索と白質病変

Case No.	Age · Sex	Diagnosis	White Matter Lesions	Axonal Bundles with APP-LI
1	49 · M	Chronic renal failure	—	—
2	62 · F	"	—	—
3	56 · M	Myasthenia gravis	—	—
4	56 · M	Motor neuron disease	—	—
5	70 · F	"	—	—
6	50 · F	Myotonic dystrophy	+	+
7	68 · F	Gastric cancer	+	++
8	85 · M	Pneumonia	+	+/-
9	89 · F	Parkinson's disease	+	+++
10	90 · F	"	+	+++
11	62 · M	Multiple cerebral infarctions	++	—
12	79 · F	"	++	++
13	81 · F	"	++	—
14	87 · F	"	++	+
15	89 · F	"	++	++
16	69 · M	Multiple cerebral infarctions	+++	—
17	77 · M	"	+++	+
18	78 · F	"	+++	—
19	79 · M	"	+++	—
20	52 · M	Binswanger's disease	+++	+
21	67 · F	Alzheimer's disease	++	—
22	84 · F	"	++	—
23	67 · F	"	+++	—

APP-LI : amyloid precursor protein-like immunoreactivity.

Scoring of white matter lesions : — = none ; + = mild ; ++ = moderate ; +++ = severe.

Scoring of APP-LI : — = none ; +/- = rare ; + = a few ; ++ = several ; +++ = many.

最近頭部外傷後のび慢性軸索障害の際に早期に障害軸索内に出現するアミロイド前駆体蛋白（APP）に注目した³⁾。

ILA では、白質病変高度例 5 例中 2 例、中等度例 5 例中 3 例、軽症例 5 例全例の大脳白質に APP 陽性軸索束を認めた（表 1）。AD 例、対照例の白質では、APP 陽性軸索束は認められなかった。APP 陽性軸索束は白質病変軽症例ではその数も多く程度も強かったが、中等度、高度例では APP 陽性軸索束は出現しても程度は軽く、その数も少なかった（表 1）。APP 陽性軸索束の中の個々の軸索は数珠状で、形態上も明らかに異常であった。APP 陽性軸索束は症例により異なるが、前頭葉白質により多く出現する傾向があった。

連続切片を抗 APP、抗 LCA、抗 GFAP で検討した。APP 陽性軸索束は、LCA 陽性ミクログリアの多数出現する部位に関連して出現した。

APP 陽性軸索束出現部位のミクログリアは、胞体が肥胖しているものが多かった。GFAP 陽性アストロサイトは、APP 陽性軸索束の出現部位には少なかった。

このように脳血管性白質障害例で、白質病変軽症例にとくに多くの APP 陽性軸索束がみられ、かつ髄鞘の淡明化の目立たない部位に出現したことは、白質障害の軽度な部位で、軸索障害の起こっていることを示唆している。APP は末梢神経系と同様に、中枢神経系でも速い軸索内輸送によって神経終末に運ばれていることが知られており⁴⁾、APP 陽性軸索束の出現は、その部位での速い軸索内輸送が障害されている可能性が考えられる。シナプス関連蛋白である CgA と Syn も速い軸索内輸送で運ばれていることが知られており⁵⁾、APP 陽性軸索束が同様の CgA、Syn 様免疫反応性を示したことは、その部位での軸索流障害を強く示唆している。APP 陽性軸

表 2 白質粗化脳における T 細胞浸潤と活性化ミクログリア・マクロファージおよびアストログリア増生

	No.	年齢・性別	CD 4	CD 8	* Activated microglia	Macrophage	Astroglia	
Leukoencephalopathy(-) ⁺	対照	1	84・M	12***	52	56	0	189
		2	69・M	0	0	0	0	171
		3	82・F	11	20	75	0	354
		4	69・M	0	0	11	0	266
	AD			5.75±6.7	18.0±24.5	35.5±35.8	0±0	245.0±83.5
		5	81・F	0	0	48	0	193
		6	71・M	0	0	31	0	146
		7	84・F	26	21	80	0	430
	混合型	8	91・M	0	0	54	0	230
				6.5±13.0	5.3±10.5	53.3±20.3	0±0	249.8±125.0
	脳血管性	9	88・F	0	0	147	0	238
		10	78・F	5	2	0	0	221
				2.5±3.5	1.0±1.4	73.5±103.9	0±0	229.5±12.0
Total ; Mean ± SD	11	73・M	0	0	187	0	239	
	12	87・F	12	14	0	0	315	
	13	82・M	0	8	24	0	181	
		79.9±7.4	4.0±6.9	7.3±7.0	70.3±101.7	0±0	245.0±67.2	
			5.1±8.0	9.0±15.2	54.8±57.4	0±0	244.1±80.4	
Leukoencephalopathy(+)	AD	14	75・F	56	46	158	0	460
		15	78・F	0	0	57	4	367
		16	67・F	10	96	29	0	346
	混合型			22.0±29.9	47.3±48.0	81.3±67.9	1.3±2.3	391.0±60.7
		17	80・F	143	477	574	1446	199
		18	84・F	0	0	207	12	379
	脳血管性	19	90・F	31	91	329	312	401
				58.0±75.2	189.3±253.2	370.0±186.9	590.0±756.3	326.3±110.8
	**	20	86・F	68	298	489	1564	509
		21	52・M	63	146	311	569	396
**	22	72・F	36	88	122	0	250	
			55.7±17.2	177.3±108.4	307.3±183.5	711.0±791.6	385.0±129.8	
Total ; Mean ± SM		76.0±101.5	45.2±44.9	138.0±155.6	252.9±188.7	434.1±638.6	367.4±95.7	

* HLA-DR 陽性ミクログリア, ** Binswanger 病, ***1.6mf×10視野当たりの免疫反応陽性細胞数。

索束が GFAP 陽性アストロサイトよりも LCA 陽性ミクログリアの多く出現する部位にみられたことは、脳血管性白質障害では APP 陽性軸索束は白質病変の早期に出現すると考えられる。

このように早期に速い軸索内輸送の障害が起こり、また、それに活性化ミクログリアが関係していることは、白質病変の進展機序を考える上で重要である。障害軸索に反応してミクログリアの活性化が起こり、それにより白質障害がさらに進展していくと考えれば、その悪循環をどこかで絶つことにより白質病変の進展を防ぎ、さらには痴呆の予防につながる可能性がある。

4. ILA の脳内炎症機転

Leukoaraiosis 白質粗化は CT や MRI で認められる白質の広汎な低吸収域を意味する放射線学的概念である。臨床的には、痴呆の増悪因子として重要であり、その成因として白質の慢性的な虚血が示唆されている。剖検脳と対比して leukoaraiosis が白質の粗化と同一であるとする点には異論もあるが、白質粗化は BWD を含む多発梗塞性痴呆脳で高率に存在し、AD 脳でも観察されている。われわれは、白質粗化脳で著明な T 細胞の浸潤と major histocompatibility complex (MHC) 抗原陽性の活性化ミクログ

リアの増生を見出し、その意義について検討した。BWD 2例を含む脳血管障害 6例、AD 7例、混合型痴呆 5例、非神経疾患対照 1例の灌流固定脳 22例のミエリン染色で白質粗化は 9例(41%)に認められた。白質粗化脳の免疫組織化学的検討の結果、CD 4・CD 8陽性 T細胞がそれぞれ非粗化脳と比べ 9倍、15倍に増加し、しばしば実質内に浸潤していた。高頻度にマクロファージとミクログリアの浸潤がみられ、MHC 抗原陽性の活性化ミクログリアは 5倍、アストログリアは 1.5倍と増加していた。マクロファージが存在した 6例中 4例でマクロファージと T細胞の接着像が観察され、抗原提示のアクセサリ分子である intercellular adhesion molecule-1, leukocyte function associated-1 protein がそれぞれの細胞で陽性で、これらが抗原提示像である可能性が示された(表 2)。さらに MHC 抗原陽性ミクログリアの意義を明らかにする目的でラットの両側頸動脈を結紮し、慢性低灌流脳におけるグリア細胞の動態と白質粗化の程度を経時的に調べた MHC 抗原陽性ミクログリアは低灌流導入後 1~3日で出現し 14日以降に出現する白質粗化に明らかに先行した。また、MHC 抗原陽性ミクログリアの発現と白質粗化は、いずれも視神経・視索・脳梁内部・内包の順に顕著であった。さらに、本モデル動物に免疫抑制剤 cyclosporin A を反復投与したところ、MHC 抗原陽性ミクログリアの発現と白質粗化はほぼ完全に抑制された。

以上の結果より、MHC 抗原陽性ミクログリアと白質粗化の関連が示され、免疫学的機序が白質粗化の成因に関与する可能性が示された⁶⁾⁷⁾。

5. おわりに

脳血管性痴呆の主要型である BWD の予防は、まず、①職場検診や脳ドックによるラクナ、白質病変のチェック、②高血圧や血圧短期変動者、動脈硬化指標異常者の発見により、要 follow-up

例を選ぶことである。次に、①降圧・調圧薬、②脳虚血保護薬とともに、③抗炎症薬や免疫抑制薬の投与を考え、MRI 画像で follow-up を行うことが重要である。

文 献

- 1) 秋口一郎：高齢者脳血管障害の特徴と QOL. *nano GIGA* 3 : 765 - 770, 1994
- 2) 山本康正, 秋口一郎, 大岩海陽, ほか : Leukoaraiosis および Binswanger 脳症における血圧変動異常-血圧 24 時間測定よりみた leukoaraiosis とラクナ梗塞の比較. *脳卒中* 15 : 353 - 359, 1993
- 3) Suenaga T, Ohnishi K, Nishimura M, et al : Bundles of amyloid precursor protein immunoreactive axons in human cerebrovascular white matter lesions. *Acta Neuropathol* 87 : 450 - 455, 1994
- 4) Morin PJ, Abraham CR, Amaratunga A, et al : Amyloid precursor protein is synthesized by retinal ganglion cell, rapidly transported to the optic nerve plasma membrane and nerve terminals, and metabolized. *J Neurochem* 61 : 464 - 473, 1993
- 5) Booj S, Goldstain M, Fischer-Colbrie R, et al : Calcitonin gene-related peptide and chromogranin A : presence and intra-axonal transport in lumbar motor neurons in the rat, a comparison with synaptic vesicle antigens in immunohistochemical studies. *Neuroscience* 30 : 479 - 501, 1989
- 6) Tomimoto H, Akiguchi I, Akiyama H, et al : T cell infiltration and expression of MHC class II antigen by macrophage / microglia in a heterogeneous group of leukoencephalopathy. *Am J Pathol* 143 : 579 - 586, 1993
- 7) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al : Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion ; an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 87 : 484 - 492, 1994

アルツハイマー病発症 機構に関する最近の知見

Recent Views on the Mechanism of Occurrence of Alzheimer's Disease

鳥取大学医学部脳神経内科

高橋和郎* (教授) 浦上克哉*

1. はじめに

近年の老年期痴呆の疫学調査は、本邦でもアルツハイマー病 (AD) の占める頻度が脳血管性痴呆 (VD) よりも多くなっていることを指摘している。VD は予防可能な痴呆に位置づけられており、今後早急な AD の病因究明が望まれるところである。本稿では、われわれの研究を含めて AD 研究の最近の成果を述べる。

2. 老年期痴呆の実態

山陰地方における 10 年間の経年変化を検討したところ¹⁾²⁾、有病率の有意な増加はみられなかったが、高齢化に伴い老年期痴呆患者実数の増加が確認された (図 1)。病型別にみると、VD が減少し、AD が増加する傾向を認めた。脳血管障害の軽症化により VD も軽症化する傾向を認め (図 2)、今後、老年期痴呆の中で AD 対策が重要と思われる。

3. アミロイド前駆体蛋白代謝異常の検討

a. アミロイド前駆体蛋白 (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、APP 717 Val → Phe, Val → Gly, APP 693 の変異など多くの報告がなされ、とくに APP 717 Val → Ile の点

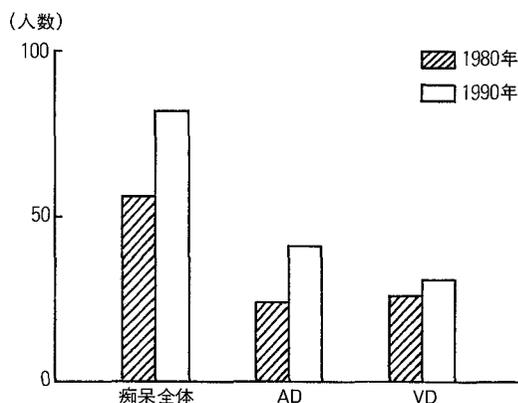


図 1 老年痴呆患者実数の 1980 年と 1990 年の比較

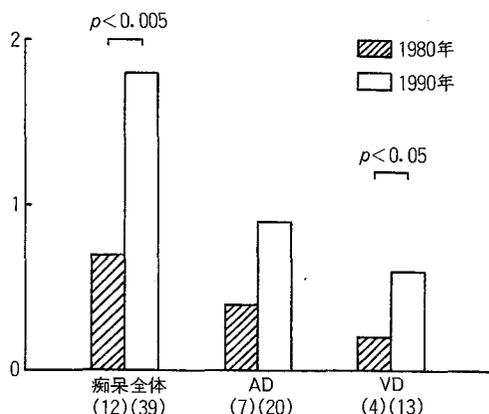


図 2 老年痴呆軽度例の有病率の変化 (60 歳以上)

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

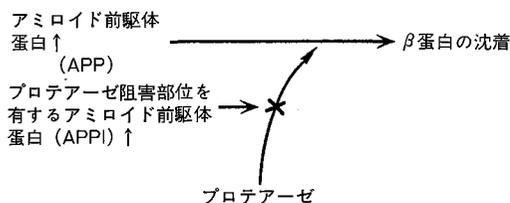


図3 アミロイド沈着過程の仮説

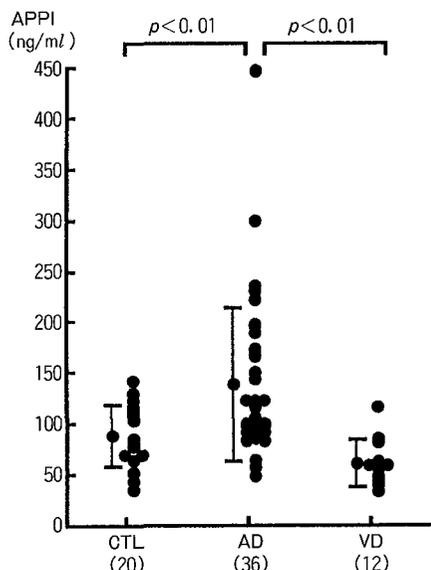


図4 アルツハイマー病における髄液中 APPI 濃度

	人数	年齢 (M ± SD)
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

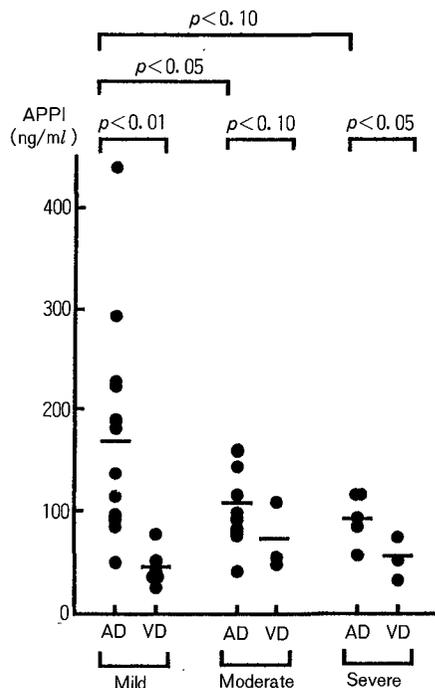


図5 髄液中 APPI 濃度と重症度

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例を対象として、APP 遺伝子点突然変異の頻度を検討した。APP 717 Val → 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。

b. 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 APP 695 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 APP 751, APP 770 (以下、APPI と略) が報告され、強力なプロテアーゼ阻害活用を有することが証明された⁶⁾。このことより、AD の病因の一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蛋白の沈着をひき起こす可能性が考えられる(図3)。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1に示す。APPI の測定は trypsin-sandwich ELISA 法によった⁸⁾。結果は、図4のようにAD

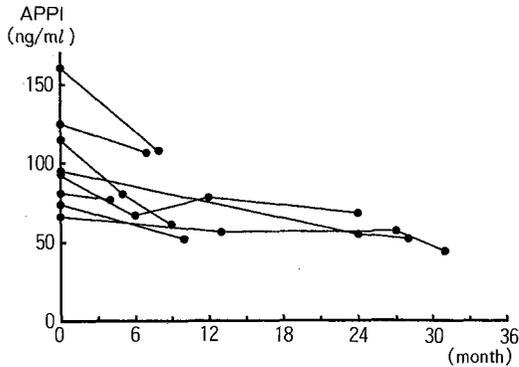


図6 アルツハイマー型痴呆患者髄液中 APPI 値と経過

表 2

	患者数	性 (男/女)	年齢 (M ± SD)
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

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た (図 5)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 6)¹¹⁾。このことより、図 7 のようなシェーマが考えられ、髄液中 APPI の測定は早期診断に役立つ可能性が示唆される。

c. 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 2 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 8 のように 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

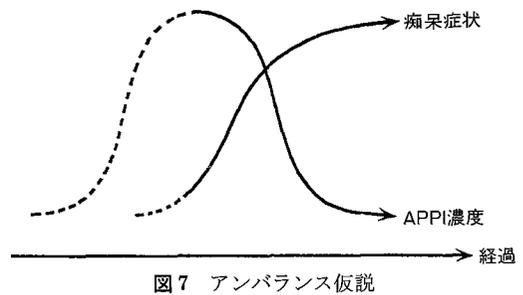


図 7 アンバランス仮説

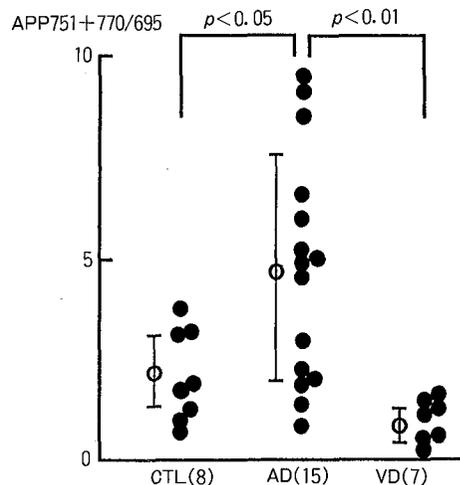


図 8 アルツハイマー病における APPI mRNA 発現

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。

d. 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 3 に示す。DS 1 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、DS 2 は老人斑のみが出現し始める年代のもの、DS 3 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 9 のように DS 1 では

表3 対象

	人数	年齢 (M ± SD)
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

表4 対象

	No. (M/F)	Age (M ± SD)
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 (MID)	9 (4/5)	72.3 ± 5.9
老年対照群 (Cont 2)	12 (5/7)	70.9 ± 3.6

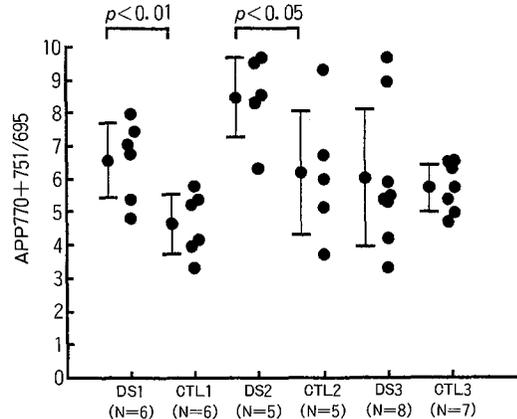


図9 ダウン症候群患者皮膚線維芽細胞における APP mRNA



ダウン症候群 ~5歳 16~30歳 40歳~

図10 アルツハイマー病の病理プロセス

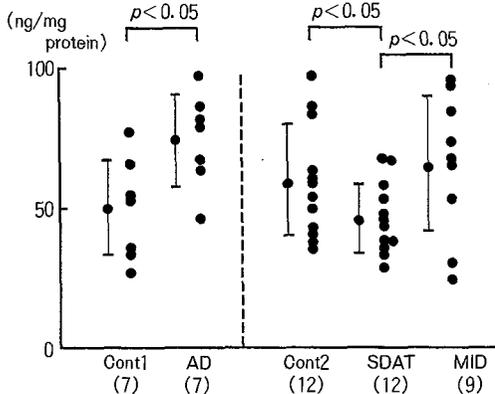


図11 皮膚細維芽細胞中 SOD 濃度

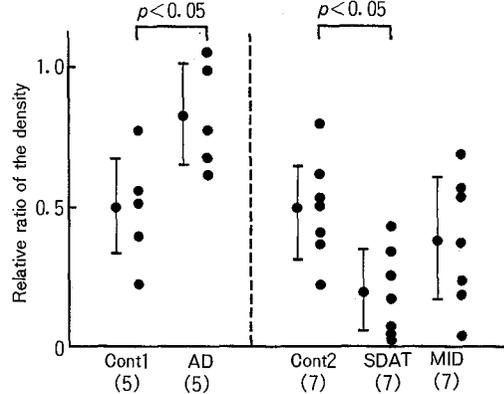


図12 皮膚細維芽細胞における SOD mRNA 発現

CTL 1 に比較してもっとも有意に高値を示し ($p < 0.01$), DS 2 でも CTL 2 に比較して有意に高値を示し ($p < 0.05$), DS 3 では CTL 3 と比較して有意な差異を示さなかった。以上より, 図10のように DS における APP mRNA の増加は平均年齢5歳前後よりすで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。

4. 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

表5 アルツハイマー病におけるアポ蛋白 E4 の頻度

	E2	E3	E4
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。 * $p < 0.0001$

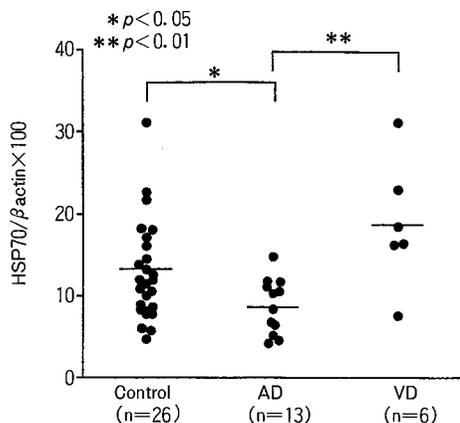


図13 AD群, VD群, Control群における HSP 70 mRNA 発現の比較

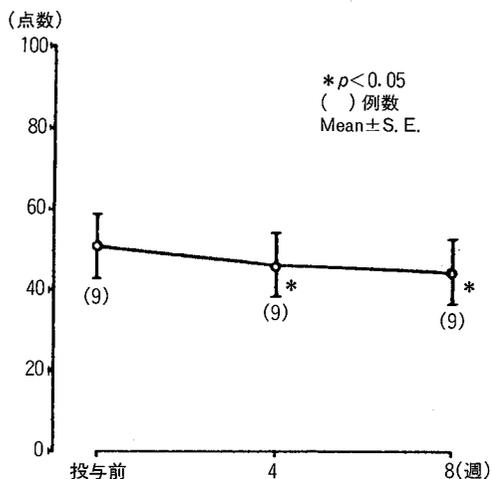


図15 GBS スケール変法重症度点数の推移

(SOD) を AD 患者皮膚線維芽細胞で測定した。対象は表4に示す。SOD 濃度は EIA 法, SOD mRNA は northren blot 解析で検討した。SOD

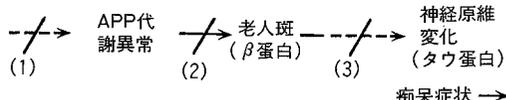


図14 アルツハイマー病治療のストラテジー

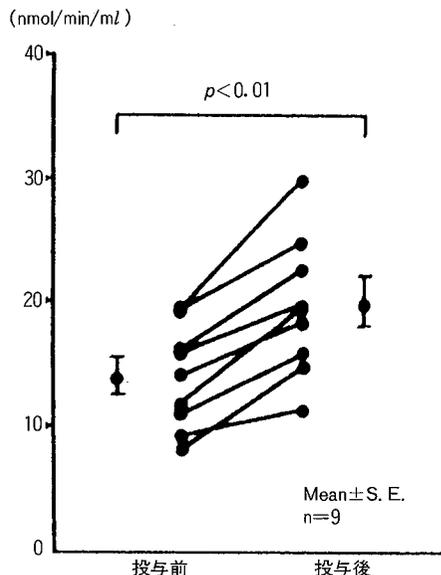


図16 WEB1881 投与前後における脳脊髄液中の AChE 活性の推移

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11, 12)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。

5. アポリポ蛋白 E4 の検討

家族性 SDAT の原因遺伝子は第19番染色体にあり, アポリポ蛋白 E は同染色体上に位置し, β蛋白と強く結合し老人斑形成に関与することが知られている。近年, 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5に示すように, 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。

6. Heat shock protein (HSP) 70 の検討

AD の原因遺伝子が第 14 番染色体上にあるとする Shellenberg らの報告²³⁾より, 第 14 番染色体が近年注目されている。HSP 70 は第 14 番染色体上の原因遺伝子近傍に位置し, AD の病態に密接に関与している可能性が指摘されている。そこでわれわれは, AD 患者リンパ球より RNA を抽出し, HSP mRNA の発現を検討した。図 13 に示すように, AD では VD および対照群に比較して有意に低下していることを認めた。HSP 70 の異常が AD の発症・進展に関与している可能性が考えられる。

7. 治療

AD の根本的治療法として, 現時点では図 14 のように過程を遮断するような薬剤が考えられるが, まだかなりの時間を要するものと思われる。現在, アセチルコリン系の賦活薬を中心として多くの薬剤が治験中である。われわれもアセチルコリン賦活薬の一種である WEB1881 という薬剤を軽症 AD 患者に投与したところ, GBS scale の軽度改善 (図 15) と髄液中アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性の上昇 (図 16) を認めた²⁴⁾。軽症例ではこの種の薬剤でも有効な可能性があり, 本症の早期診断は重要と思われる。

8. おわりに

以上, AD の最近の知見についてわれわれの研究を中心にまとめた。

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, 鳥取大学医学部分子生物学・佐藤建三教授, 同神経生物学・大野耕策教授, 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・堀内賢治博士に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 齊藤 寛, 浦上克哉, 高橋和郎, ほか: 老年期

- 痴呆有病率の 10 年後の変化—鳥取県大山町での疫学調査—. *Dementia* 8: 195 - 203, 1994
- 2) 高橋和郎, 齊藤 寛, 浦上克哉, ほか: 脳血管性痴呆有病率の経年変化—同一地区での 10 年間の疫学調査を通して—. *臨床成人病* 22: 114 - 117, 1992
- 3) Naruse S, Igarashi S, Kobayashi H, et al: Mis-sense 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*. Tokyo, Excerpta Medica 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 polyen 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 in 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 : Redicals 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), 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 NY Acad Sci* 673 : 149 - 153, 1992
 - 22) Ueki A, Kawano M, Namba Y, et al : A high frequency of apolipoprotein E4 isoprotein in Japanese patients with late-onset non-familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 163 : 166 - 168, 1993
 - 23) 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
 - 24) Urakami K, Shimomura T, Takahashi K, et al : Clinical effect of WEB 1881 (Nebracetam Fumarate) on patients with dementia of Alzheimer type and study of its clinical pharmacology. *Clin Pharmacol* 16 : 347 - 358, 1993

老年期痴呆研究会

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. 8 1995

発行日 平成7年12月28日
監 修 老年期痴呆研究会
発 行 会 長 後藤文男
編 集 慶應義塾大学病院神経内科
責任者 福内靖男
企 画 日本ケミファ株式会社
制 作 学術情報本部学術企画部
〒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

(非売品)

制作協力/科学評論社

The Japanese Research Group on Senile Dementia

President	Fumio GOTOH, M.D.	
Organizers	Kiichi URASAWA, M.D. Takashi KUTSUZAWA, M.D. Eiichi OTOMO, M.D. Yoshiaki TAZAKI, M.D. Kazuo HASEGAWA, M.D. Hideo HOSAKI, M.D. Akihiro IGATA, M.D. Tsuneo HASEGAWA, M.D. Hiroshi ABE, M.D. Masakuni KAMEYAMA, M.D. Hajime HANDA, M.D. Kazuro TAKAHASHI, M.D. Masatoshi FUJISHIMA, M.D.	Naohiko TAKAHATA, M.D. Hidetada SASAKI, M.D. Toshio OZAWA, M.D. Akiro TERASHI, M.D. Yasuo FUKUUCHI, M.D. Mitsuo YOSHIDA, M.D. Itsuro SOBUE, M.D. Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D. Teruo OMAE, M.D. Tsuyoshi NISHIMURA, M.D. Hisao IKEDA, M.D. Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Secretariat	Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo	

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia Vol. 8 1995

Published :	December 28th, 1995
Edited & Published by :	The Japanese Research Group on Senile Dementia President : Fumio GOTOH, M.D.
Editoring Secretariat :	Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo Supervisor : Yasuo FUKUUCHI, M.D.
Supported by :	Planning Department of Scientific Information / Investigation Nippon Chemiphar Co., Ltd.
For Further Information :	Planning Department of Scientific Information / Investigation 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)