

老年期痴呆研究会誌

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

Vol.9 1996

監修・発行 老年期痴呆研究会

目 次

1. クロロキンミオパチーラットとアミロイド病変	1
札幌医科大学医学部微生物学講座	続 佳代・ほか
2. 痴呆性疾患におけるApolipoprotein Eの臨床的意義	6
東北大学医学部老人科	荒井 啓行
3. 老年期痴呆と白質病変—脳循環代謝面からみた 多発梗塞性痴呆とアルツハイマー型老年期痴呆における 脳室周囲高信号域の臨床的意義について—	9
日本医科大学第二内科	酒 寄 修・ほか
4. グアムのパーキンソン痴呆コンプレックスと痴呆	15
国立療養所東名古屋病院神経内科 医長	村 上 信 之
5. 痴呆の神経心理学—記憶障害の観点から—	18
大阪大学健康体育部健康医学第三部門, 医学部神経科精神科 助教授	田 邊 敬 貴・ほか
6. 痴呆性疾患における中潜時聴性反応(MAEP)の検討	26
広島大学医学部第三内科 講師	三 森 康 世・ほか
7. 最近注目されている初老期痴呆	30
宮崎医科大学精神科 教授	三 山 吉 夫
8. β -アミロイド蛋白によるアルツハイマー病動物モデル	34
名古屋大学医学部医療薬学・附属病院薬剤部 教授	鍋 島 俊 隆
9. アルツハイマー病の視覚世界—視空間機能の解析の試み—	39
札幌医科大学医学部神経精神科	内 海 久 美 子・ほか
10. 痴呆性老人のリハビリテーションについて	44
北海道大学医療技術短期大学部作業療法学科 教授	上 野 武 治・ほか
11. HIV脳症における痴呆の病理	49
北海道大学医学部病理学第二講座 教授	長 嶋 和 郎
12. 無症候性脳梗塞	53
島根医科大学第三内科 教授	小 林 祥 泰

13. 大脳白質病変と知的機能障害—SPECTによる検討—	57
岩手医科大学医学部神経内科 講師	高橋 智・ほか
14. MRI画像疫学からみたアルコール症の脳障害と痴呆	60
秋田大学保健管理センター 助教授	苗村 育郎
15. 痴呆を伴った脳卒中患者の局所脳血流量(rCBF)から みた左右大脳半球の比較	71
黎明郷リハビリテーション病院 院長	目時 弘文・ほか
16. ビンスワンガー型白質脳症	78
東京都老人医療センター神経内科 部長	山之内 博
17. 痴呆性老人に対する医療と福祉の接点	81
前 大阪府立大学社会福祉学部 教授/大阪府立こころの健康総合センター	大國 美智子
18. 老年期痴呆とその周辺症状モデルとしての老齡ラット	85
名古屋大学医学部医療薬学・附属病院薬剤部 教授	鍋島 俊隆
19. 脳血管性痴呆の血圧日内変動	91
愛知医科大学第三内科 助教授	塩見 利明・ほか
20. 内科からみた痴呆の病態とその臨床	95
金沢大学医学部神経内科 教授	高守 正治
21. アルツハイマー型痴呆初期の記憶障害	104
国立精神・神経センター武蔵病院 第一病棟部長	宇野 正威
22. 行動神経学, 神経心理学と画像診断	112
兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院 診療部長・臨床研究科長	森 悦朗
23. 痴呆の危険因子と知的機能低下度による早期診断の検討	121
国立療養所中部病院・長寿医療研究センター 内科医長	遠藤 英俊
24. 筋萎縮性側索硬化症と痴呆	133
田附興風会北野病院神経センター神経内科 副部長	松本 禎之

25. アルツハイマー病患者の世界一視覚情報処理過程の解析一 136
 札幌医科大学医学部神経精神科 講師 藤井 充・ほか
26. アルツハイマー病と診断マーカー 143
 群馬大学医学部神経内科 講師 東海林 幹夫
27. Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathyの脳画像
 診断と神経病理 146
 国立循環器病センター研究所脳卒中・動脈硬化研究部 部長 緒方 絢
28. 絵を見る脳—美術における視覚情報処理機構— 152
 東京女子医科大学脳神経センター神経内科 教授 岩田 誠
29. 血管性痴呆およびアルツハイマー型痴呆概念の誕生
 —100年前の医学研究史より— 154
 前 東京大学医学部精神科 教授 原田 憲一
30. 75歳以上の後期老年者における
 運動の神経行動機能に対する効果 157
 高知医科大学老年病科 奥宮 清人
31. 脳虚血性病変における神経細胞死とアポトーシス 160
 山口大学医学部脳神経外科 助教授 山下 勝弘
32. 痴呆性疾患の電気生理学 166
 鳥根医科大学第三内科 助教授 山口 修平
33. 老化と日内リズム—中枢ドパミン神経系の活動— 170
 岡山大学医学部神経内科 助教授 盛政 忠臣・ほか
34. びまん性レビー小体病の臨床と病理 174
 横浜市立大学医学部神経科 教授 小阪 憲司
35. 老年期痴呆発症率と危険因子—久山町研究— 177
 九州大学医学部第二内科 吉武 毅人・ほか
36. 一過性虚血による海馬遅発性神経細胞死と高圧酸素療法の効果 181
 国立肥前療養所 情動行動障害センター 臨床研究部形態研究室 近藤 晃・ほか
37. 放射線障害と脳の老化 187
 長崎大学医学部原爆被災学術資料センター病理部門 助教授 岸川 正大

38. 老年期痴呆の臨床評価 193
東京都老人総合研究所精神医学部門 研究部長 本間 昭
39. 抗痴呆薬開発の現状と将来への展望 198
群馬大学医学部神経内科 教授 平井 俊策

□ Contents □

1. Chloroquine-Induced Myopathy as a Possible Model for Alzheimer's Disease	1
<i>Kayo TSUZUKI, Ph.D. et al.</i> Department of Microbiology, Sapporo Medical University, School of Medicine	
2. Apolipoprotein E Gene and Its Clinical Significance in Dementing Disorders	6
<i>Hiroyuki ARAI, M.D.</i> Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine	
3. Senile Dementia and White Matter Lesion—Clinical Investigation in Aspect of Cerebral Blood Flow and Metabolism on Multi-Infarct Dementia and Senile Dementia of Alzheimer's Type with Periventricular Hyper-Intensity Lesion—	9
<i>Osamu SAKAYORI, M.D. et al.</i> The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School First Hospital	
4. Parkinsonism-Dementia Complex (Guam) and Its Dementia	15
<i>Nobuyuki MURAKAMI, M.D.</i> Chief, Department of Neurology, Higashi Nagoya National Hospital	
5. Neuropsychology of Dementia—from the Viewpoint of Memory Disturbance—	18
<i>Hiroataka TANABE, M.D. et al.</i> Associate Professor, Third Division of Medical Science for Health & Sport Sciences and Department of Neuropsychiatry, Osaka University Medical School	
6. Middle Latency Auditory Evoked Potentials (MAEP) in Patients with Dementia	26
<i>Yasuyo MIMORI, M.D. et al.</i> Lecturer, Third Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine	
7. Presenile Dementia ; A New Type	30
<i>Yoshio MITSUYAMA, M.D.</i> Professor, Department of Psychiatry, Miyazaki Medical College	
8. Alzheimer Disease Animal Model Induced by β -amyloid Protein	34
<i>Toshitaka NABESHIMA, Ph.D.</i> Professor & Director, Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University School of Medicine	
9. Visuo-Spatial Dysfunction in the Patients with Alzheimer's Disease	39
<i>Kumiko UTSUMI, M.D. et al.</i> Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine	

10. Rehabilitation for the Demented Elderly	44
<i>Takeji UENO, M.D. et al.</i>	
Professor, Department of Occupational Therapy, College of Medical Technology, Hokkaido University	
11. Pathology of Dementia in HIV Encephalopathy	49
<i>Kazuo NAGASHIMA, M.D.</i>	
Professor, Second Department of Pathology, Hokkaido University School of Medicine	
12. Asymptomatic Cerebral Infarction	53
<i>Shotai KOBAYASHI, M.D.</i>	
Professor, Third Department of Internal Medicine, Shimane Medical University	
13. White Matter Lesions and Cognitive Impairment : A SPECT Study	57
<i>Satoshi TAKAHASHI, M.D. et al.</i>	
Lecturer, Department of Neurology, Iwate Medical University, School of Medicine	
14. Alcohol-Related Cerebral Damages and Dementia : A View from the Statistical Analysis of 1428 Cases of MRI Image	60
<i>Ikuro NAMURA, M.D.</i>	
Associate Professor, Health Administration Center, Akita University	
15. Relation between Laterality of the Brain and Regional Cerebral Blood Flow in Cerebrovascular Diseases with Dementia	71
<i>Hirobumi METOKI, M.D. et al.</i>	
Director, Department of Internal Medicine, Reimeikyo Rehabilitation Hospital	
16. Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy of Binswanger Type	78
<i>Hiroshi YAMANOUCI, M.D.</i>	
Director, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital	
17. Medical Care and Social Welfare for the Aged with Senile Dementia	81
<i>Michiko OHKUNI, M.D.</i>	
Former Professor, Faculty of Social Welfare, Osaka Prefectural University and Osaka Prefectural Mental Health Center	
18. Aged Rats : Alzheimer's Disease Model in Relation with Dementia and Accesory Syndrome	85
<i>Toshitaka NABESHIMA, Ph.D.</i>	
Professor & Director, Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University School of Medicine	
19. Circadian Variation of Blood Pressure in Vascular Dementia	91
<i>Toshiaki SHIOMI, M.D. et al.</i>	
Associate Professor, Third Department of Internal Medicine, Aichi Medical University	
20. Clinicopathological Approach to Demented Disorders of Internal Medicine	95
<i>Masaharu TAKAMORI, M.D.</i>	
Professor, Department of Neurology, Kanazawa University School of Medicine	

21. Memory Impairment in the Very Early Stage of Alzheimer's Disease 104
Masatake UNO, M.D.
Division Chief of Psychiatry, National Center Hospital for Mental, Nervous
and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry
22. The Roles of Behavioral Neurology, Neuropsychology and Neuroimaging 112
Etsuro MORI, M.D.
Division Chief of Clinical Research, Department of Clinical Neurosciences
and Neurology Service, Hyogo Institute for Aging Brain Cognitive Disorders
23. Study of Risk Factors and Cognitive Decline
on Early Diagnosis of Alzheimer Disease 121
Hidetoshi ENDO, M.D.
Medical Chief, Department of Geriatrics, Chubu National Hospital · National Institute
for Longevity Sciences
24. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Dementia 133
Sadayuki MATSUMOTO, M.D.
Assistant Director, Department of Neurology, Tazuke-kofukai Kitano Hospital
& Neurological Center
25. Disorganized Visual Information Processing and Alzheimer's Disease 136
Mitsuru FUJII, M.D. et al.
Assistant Professor, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine,
Sapporo Medical University
26. Alzheimer's Disease and Diagnostic Markers 143
Mikio SHOJI, M.D.
Assistant Professor, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine
27. Pathoanatomical Correlates to *in vivo* Image Diagnosis
of Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy 146
Jun OGATA, M.D.
Head of Stroke and Atherosclerosis Research Division, National Cardiovascular
Center Research Institute
28. Fine Arts and the Cerebral Mechanism of Visual Information Processing 152
Makoto IWATA, M.D.
Professor and Chairman at the Department of Neurology, Tokyo Women's Medical College
29. The Birth of the Concept of Vascular Dementia and
Alzheimer-Type Dementia — Recollection of Medical
History Before One Hundred Years — 154
Kenichi HARADA, M.D.
Former Professor, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

30. Effects of Exercise on Neurobehavioral Function
in Healthy Elderly People over Age 75 157
Kiyohito OKUMIYA, M.D.
Department of Geriatric Medicine, Kochi Medical School
31. Apoptotic Neuronal Death in Cerebral Ischemia 160
Katsuhiro YAMASHITA, M.D.
Associate Professor, Department of Neurosurgery, Yamaguchi University School of Medicine
32. Electrophysiology in Dementia 166
Shuhei YAMAGUCHI, M.D.
Associate Professor, Third Department of Internal Medicine, Shimane Medical University
33. Aging and Circadian Rhythm—The Central Dopaminergic Activity— 170
Tadaomi MORIMASA, M.D. et al.
Associate Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School
34. Clinical and Pathological Aspects of Diffuse Lewy Body Disease 174
Kenji KOSAKA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine
35. Incidence and Risk Factors of Senile Dementia—The Hisayama Study— 177
Taketo YOSHITAKE, M.D. et al.
Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
36. Preventive Effect of Hyperbaric Oxygenation on the Hippocampal
Delayed Neuronal Death Following Transient Ischemia in Mongolian Gerbil ... 181
Akira KONDO, M.D. et al.
Laboratory of Neuropathology, Center for Emotional and Behavioral Disorders,
Hizen National Mental Hospital
37. Radiation Effect and Aging of Brain 187
Masao KISHIKAWA, M.D.
Associate Professor, Department of Pathology, Scientific Data Center for the Atomic Bomb
Disaster, Nagasaki University School of Medicine
38. Clinical Assessment of Age-Associated Dementia 193
Akira HOMMA, M.D.
Head, Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
39. Current State and Future Prospects for Drug Development
in Alzheimer's Disease and Other Dementias 198
Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine

□ 掲載研究会 □

- ◆ 第9回老年期痴呆研究会(中央) 1
- ◆ 第9回北海道老年期痴呆研究会 39
- ◆ 第9回東北老年期痴呆研究会 57
- ◆ 第9回中部老年期痴呆研究会 85
- ◆ 第9回近畿老年期痴呆研究会 133
- ◆ 第9回中・四国老年期痴呆研究会 157
- ◆ 第9回九州老年期痴呆研究会 177

□ Meetings □

- ◆ The 9th Annual Meeting of the
Japanese Research Group on
Senile Dementia – National – 1
- ◆ The 9th Annual Meeting of the
Hokkaido Research Group on Senile Dementia·· 39
- ◆ The 9th Annual Meeting of the
Tohoku Research Group on Senile Dementia 57
- ◆ The 9th Annual Meeting of the
Chubu Research Group on Senile Dementia 85
- ◆ The 9th Annual Meeting of the
Kinki Research Group on Senile Dementia····· 133
- ◆ The 9th Annual Meeting of the
Chugoku/Shikoku Research Group on
Senile Dementia 157
- ◆ The 9th Annual Meeting of the
Kyushu Research Group on Senile Dementia··· 177

第9回老年期痴呆研究会—中央—

The 9th 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.
沓沢 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.
大友 英一
Eiichi OTOMO, M.D.
田崎 義昭
Yoshiaki TAZAKI, M.D.
長谷川和夫
Kazuo HASEGAWA, M.D.
福内 靖男
Yasuo FUKUUCHI, M.D.
吉田 充男
Mitsuo YOSHIDA, M.D.
祖父江逸郎
Itsuro SOBUE, M.D.
山口 成良
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
尾前 照雄
Teruo OMAE, M.D.
西村 健
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
池田 久男
Hisao IKEDA, M.D.
内村 英幸
Hideyuki UCHIMURA, M.D.

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.
佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.
小澤 利男
Toshio OZAWA, M.D.
赫 彰郎
Akira TERASHI, M.D.
平井 俊策
Shunsaku HIRAI, M.D.
保崎 秀夫
Hideo HOSAKI, M.D.
井形 昭弘
Akihiro IGATA, M.D.
長谷川恒雄
Tsuneo HASEGAWA, MD.
阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.
亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.
半田 肇
Hajime HANDA, M.D.
高橋 和郎
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

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

後 藤 文 男 (老年期痴呆研究会 会長)

■ 演 題 1

座長 高 畑 直 彦 (札幌医科大学医学部神経精神科 教授)

- クロロキンミオパチーラットと
アミロイド病変 1
続 佳 代 (札幌医科大学医学部微生物学講座)

■ 演 題 2

座長 佐々木 英忠 (東北大学医学部老人科 教授)

- 痴呆性疾患における
Apolipoprotein Eの臨床的意義 6
荒 井 啓 行 (東北大学医学部老人科)

■ 演 題 3

座長 赫 彰 郎 (日本医科大学第二内科 教授)

- 老年期痴呆と白質病変
—脳循環代謝面からみた多発梗塞性痴呆と
アルツハイマー型老年期痴呆における
脳室周囲高信号域の臨床的意義について— 9
酒 寄 修 (日本医科大学第二内科)

■ 演 題 4

座長 祖父江 逸郎 (愛知医科大学 学長)

- グアムのパーキンソン痴呆コンプレックスと痴呆 15
村 上 信 之 (国立療養所東名古屋病院神経内科 医長)

□ Program □

- Opening Remarks Fumio GOTOH, M.D.
Emeritus Professor, Keio University
- Lecture 1 Chairperson Nachiko TAKAHATA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University, School of Medicine
- Chloroquine-Induced Myopathy as a Possible Model
for Alzheimer's Disease** 1
- Kayo TSUZUKI, Ph.D.
Department of Microbiology, Sapporo Medical University
School of Medicine
- Lecture 2 Chairperson Hidetada SASAKI, M.D.
Professor, Department of Geriatric Medicine
Tohoku University School of Medicine
- Apolipoprotein E Gene and Its Clinical Significance
in Dementing Disorders** 6
- Hiroyuki ARAI, M.D.
Department of Geriatric Medicine
Tohoku University School of Medicine
- Lecture 3 Chairperson Akiro TERASHI, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Nippon Medical School First Hospital
- Senile Dementia and White Matter Lesion
— Clinical Investigation in Aspect of
Cerebral Blood Flow and Metabolism on
Multi-Infarct Dementia and Senile Dementia
of Alzheimer's Type with Periventricular
Hyper-Intensity Lesion —** 9
- Osamu SAKAYORI, M.D.
The Second Department of Internal Medicine
Nippon Medical School First Hospital
- Lecture 4 Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University
- Parkinsonism-Dementia Complex (Guam)
and Its Dementia** 15
- Nobuyuki MURAKAMI, M.D.
Chief, Department of Neurology
Higashi Nagoya National Hospital

クロロキンミオパチーラットと アミロイド病変

Chloroquine-Induced Myopathy as a Possible Model for Alzheimer's Disease

札幌医科大学医学部微生物学講座

続 佳代* 藤井 暢弘* (教授)

同 神経精神医学講座

吉田 拓** 林 和秀**
深津 亮** (助教授) 高畑 直彦** (教授)

市立札幌病院静療院

高丸 勇司***

1. はじめに

アミロイドの沈着はアルツハイマー病(AD)脳を特徴づける神経病理学的変化である。アミロイドは、主成分であるアミロイド β 蛋白(A β)およびアミロイド関連蛋白から作られていることが明らかにされている¹⁻⁵⁾。しかし、アミロイド前駆体蛋白(APP)からA β が生成されアミロイドが形成される過程や、アミロイド関連蛋白の役割などについては不明な点が多い。これまでA β の沈着はAD脳に特有の病変と考えられてきたが、ある種のみオパチー患者の筋病変であるrimmed vacuole(RV)にもA β の沈着がみられるという報告がなされた⁶⁻⁸⁾。さらに興味深いことに、この筋病変にはAPPの各領域、アポリポプロ

テインE (Apo E), α 1-アンチキモトリプシン(α 1-ACT), ユビキチン, タウ蛋白などの免疫反応性が証明された⁹⁻¹²⁾。このようにミオパチーのRV病変はADのアミロイド病変にきわめて似ていると考えることができる。

一方、lysosomotropicな薬剤であるクロロキンはラットにRVを伴うミオパチー類似の筋病変をひき起こすことが知られている。そこで、われわれはクロロキンミオパチーラットを作製して、その筋病変に免疫病理学的検討を加えてきた¹³⁾。その結果、筋病変はAD脳のアミロイド病変にきわめてよく似ていた。このことから、クロロキンミオパチーラットはAPPの分解・処理過程やA β の沈着過程を明らかにする上で新しい実

* Kayo TSUZUKI, Ph.D. & Nobuhiro FUJII, Ph.D. (Professor) : Department of Microbiology, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo.

** Taku YOSHIDA, M.D., Yorihide HAYASHI, M.D., Ryo FUKATSU, M.D. (Associate Professor) & Naohiko TAKAHATA, M.D. (Professor) : Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo.

*** Yuji TAKAMARU, M.D.: Department of Psychiatry, Sapporo City General Hospital, Sapporo.

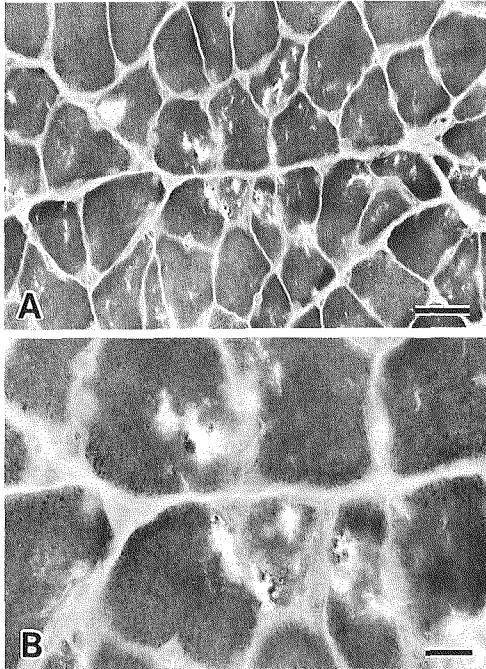


図1 ヒラメ筋の改变Gomori-trichrome染色
Bar=30 μ m in A, Bar=10 μ m in B.

験モデルとなる可能性が示された。

ここでは、APPの各領域、A β やアミロイド関連蛋白に対する各種の抗体を用いて行った免疫組織学的検討結果を報告する。

2. 方法と結果

a. クロロキンラットの作製

熊本らの方法に準拠して作製した¹⁴⁾。すなわち、雄ラットの右後足の坐骨神経を結紮し、クロロキン50mg/kgを腹腔内に1日1回連続投与した¹³⁾。クロロキン投与3, 7, 14, 21, 28日目にヒラメ筋を摘出して以下の検討を行った。

b. 病理学的検討

ヒラメ筋の凍結切片にhematoxyline-eosin(HE)染色, Gomori-trichrome変法染色を行った。クロロキン投与7日目頃より筋線維には大小不同, 萎縮性筋線維, 筋線維の局所的崩壊, 筋細胞内空胞が見出された。空胞内には顆粒状構造物がみられ, Gomori-trichrome変法染色で赤色に染め出された。クロロキン投与14日目までに、これ

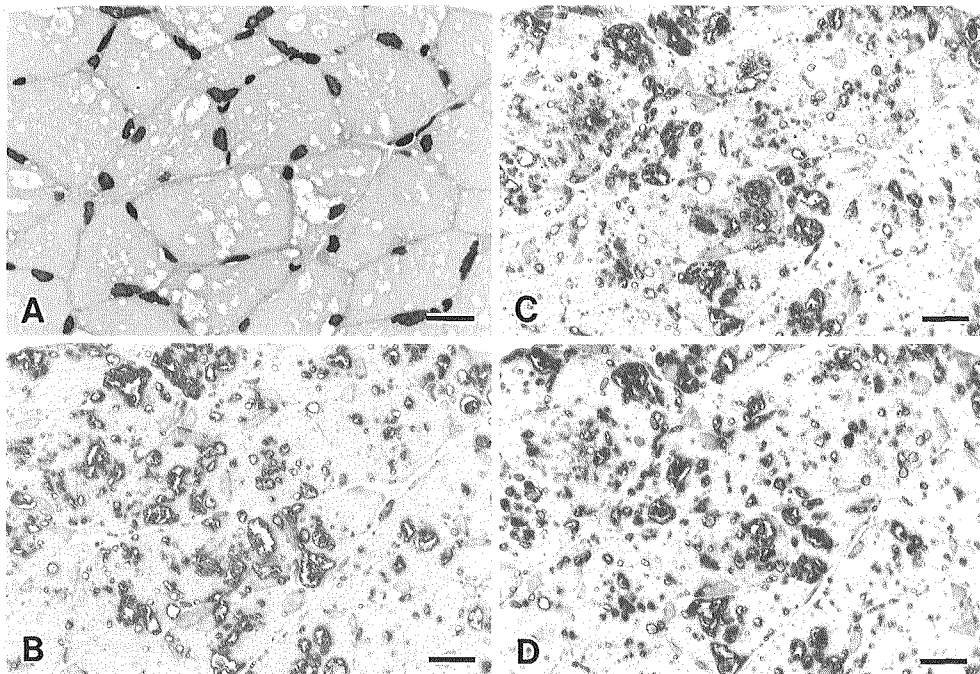


図2 モノクローナル抗体を用いたヒラメ筋の免疫染色

A: HE染色, B: 抗APPN端抗体, C: 抗ヒトA β 抗体, D: 抗APPC端抗体. Bar=10 μ m.

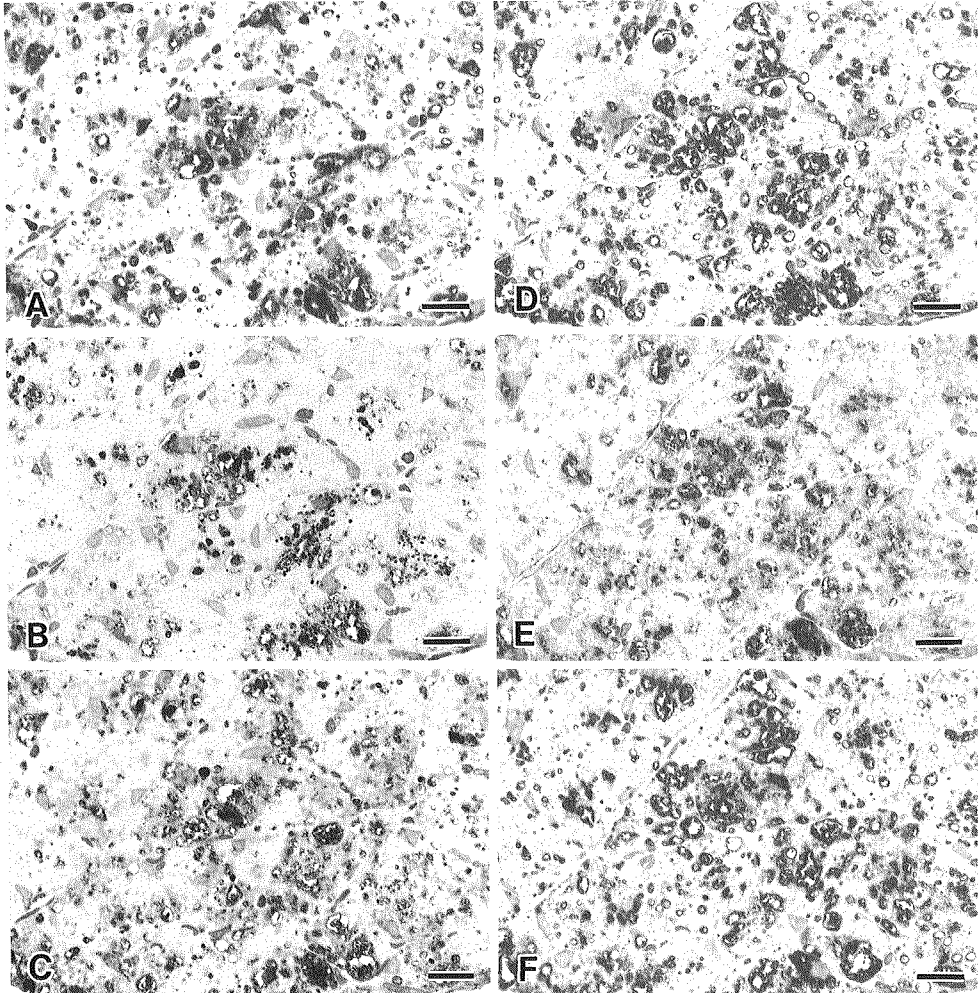


図3 アミロイド関連蛋白抗体を用いたヒラメ筋の免疫染色(図2と連続切片)
 A: 抗Apo E抗体, B: 抗SP-40,40抗体, C: 抗A β 抗体, D: 抗 α 1-ACT抗体, E: 抗ユビキチン抗体,
 F: 抗カテプシン D抗体. Bar=10 μ m.

らの病変は進行し、赤色に染め出される空胞が増加した(図1)。21日目からは筋萎縮、筋線維の局所的崩壊がさらに進み、結合織の増生が著明となった。

c. 抗体

APPの各領域の合成ペプチドに対するモノクローナル抗体を樹立して使用した¹⁵⁾。SP-40,40はヒト結成からWilsonらの方法により精製し¹⁶⁾、家兔に免疫して特異抗体を作製した。抗ApoE抗体(Chemicon)、抗 α 1-ACT抗体(Calbiochem)、抗ユビキチン抗体(DAKO)、および抗カテプシンD抗

体(DAKO)は、それぞれ購入して使用した。

d. 免疫染色

病変が完成されるクロロキン投与14日目の右ヒラメ筋のホルマリン固定連続切片に、上記の抗体(希釈倍数1:100~1:1,000)を用いてABC法(PK-4000, Vector Lab)で免疫染色を行った¹³⁾。APPのN端、C端、およびA β の抗体で空胞や空胞周囲が強く染め出された(図2)。空胞は内胞にある顆粒状構造物も強く染色された。同様にアミロイド関連蛋白やリソソームのマーカ酵素であるカテプシンDに対する抗体を用いて免疫

染色を行った(図3)。いずれの抗体によっても多数の空胞、空胞内構造物および空胞周囲が染め出された。抗SP-40, 40抗体、抗 α_1 -ACT抗体では空胞周囲の細胞質がび漫性に染め出された(図3-BD)。抗体の種類によって染色態度に相違がみられたが、これらのアミロイド関連蛋白の局在はAPPやA β の局在と部分的に一致した。また、カテプシンDに対する免疫反応性も上述の免疫反応とほぼ一致していた。

3. 考 察

免疫病理学的検討によりクロロキンラットの筋病変にはAPPの各領域、A β のみならずApo E, SP-40, 40, α_1 -ACT, ユビキチンなどの主要なアミロイド関連蛋白が存在すること、さらにそれらの局在はカテプシンDの免疫反応性とほぼ一致していることが明らかにされた。最近、村上らは同様に作製したクロロキンラットの筋病変にA β , APP, およびタウ蛋白が存在していることを報告した¹⁰⁾。われわれの結果と合わせて、この筋病変はAD脳のアミロイド病変に類似した点がきわめて多いことが示された。クロロキンラットは、APPの分解過程、およびA β の生成、沈着過程を知る上で新しい実験モデルとなりうることを示された。また、これらの過程にはリソソーム経路が関与している可能性も示唆された。

終わりに、本研究を行うにあたり多くの貴重なご助言とご討論いただきました北海道大学医学部臨床検査医学講座・真船直樹助手、同小児科学講座・小林邦彦教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Abraham CR, Selkoe DJ & Potter H : Immunohistochemical identification of the serine protease inhibitor α_1 -antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease. *Cell* **52** : 487-501, 1988
- 2) Choi-Miura NH, Ihara Y, Fukuchi K, et al : SP-40, 40 is a constituent of Alzheimer's amyloid. *Acta Neuropathol* **83** : 260-264, 1992
- 3) McGeer PL, Kawamata T & Walker DG : Distribution of clusterin in Alzheimer brain tissue. *Brain Res* **579** : 337-341, 1992
- 4) Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, et al : Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res* **541** : 163-166, 1991
- 5) Perry G, Friedman R, Shaw G, et al : Ubiquitin is detected in neurofibrillary tangles and senile plaque neurotoses of Alzheimer disease brains. *Proc Natl Acad Sci* **84** : 3033-3036, 1987
- 6) Askanas V, Engel WK, Alvarez RB, et al : β -amyloid protein immunoreactivity in muscle of patients with inclusion-body myositis. *Lancet* **339** : 560-561, 1992
- 7) Askanas V, Alvarez RB & Engel WK : β -amyloid precursor epitopes in muscle fibers of inclusion body myositis. *Ann Neurol* **34** : 551-560, 1993
- 8) Askanas V, Engel WK & Alvarez RB : Light and electron microscopic localization of β -amyloid protein in muscle biopsies of patients with inclusion-body myositis. *Am J Pathol* **144** : 177-187, 1992
- 9) Askanas V, Alvarez RB & Engel WK : Apolipoprotein E immunoreactive deposits in inclusion-body muscle diseases. *Lancet* **343** : 364-365, 1994
- 10) Bilak M, Askanas V & Engel WK : Strong immunoreactivity of α_1 -antichymotrypsin co-localizes with β -amyloid protein and ubiquitin in vacuolated muscle fibers of inclusion-body myositis. *Acta Neuropathol* **85** : 378-382, 1993
- 11) Askanas V, Serdaroglu P, Engel WK, et al : Immunolocalization of ubiquitin in muscle biopsies of patients with inclusion body myositis and oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurosci Lett* **130** : 73-76, 1991
- 12) Askanas V, Engel WK, Bilak M, et al : Twisted tubulofilaments of inclusion body myositis muscle resemble paired helical filaments of Alzheimer brain and contain hyperphosphorylated tau. *Am J Pathol* **144** : 177-187, 1994

- 13) Tsuzuki K, Fukatsu R, Takamaru Y, et al : Immunohistochemical evidence for amyloid β in rat soleus muscle in chloroquine-induced myopathy. *Neurosci Lett* **182** : 151–154, 1994
- 14) Kumamoto T, Ueyama H, Watanabe S, et al : Effect of denervation on overdevelopment of chloroquine-induced autophagic vacuoles in skeletal muscles. *Muscle Nerve* **16** : 819–826, 1993
- 15) Tsuzuki K, Fukatsu R, Takamaru Y, et al : Potentially amyloidogenic fragment of 50 kDa and intracellular processing of amyloid precursor protein in cell cultured under leupeptin. *Brain Res* **659** : 213–220, 1994
- 16) Wilson MR, Roeth PJ & Easterbrock-Smith SB : Clusterin enhances the formation of insoluble immune complexes. *Biochem Biophys Res Commun* **177** : 985–990, 1991
- 17) Murakami N, Ihara Y & Nonaka I : Chloroquine treated rat : A possible model for Alzheimer's disease. *Muscle Nerve* **18** : 123–125, 1995

痴呆性疾患における Apolipoprotein E の臨床的意義

Apolipoprotein E Gene and Its Clinical Significance in Dementing Disorders

東北大学医学部老人科

荒井啓行*

1. はじめに

Alzheimer病(AD)は、多因子遺伝疾患であり、現在までに第1番、第14番、第19番および第21番染色体上の遺伝子との関連が明らかにされている。Apolipoprotein E 遺伝子(Apo E gene)は、この中で第19番染色体長腕上に位置する遺伝子である。Apo E geneには、 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ および $\epsilon 4$ の三つの主要な対立遺伝子があり、晩期発症型家族性ADおよび孤発性ADにおいて、 $\epsilon 4$ の比率が高いことが明らかにされた。 $\epsilon 4$ 対立遺伝子そのものがADの原因遺伝子かどうかは今後の検討の積み重ねが必要であるが、現時点では、 $\epsilon 4$ はADの病的過程を促進し、発症年齢を若年化させる危険因子であると考えられている。

今回、Apo E geneの臨床的意義を明らかにする目的で、ADおよびAD以外の痴呆性疾患におけるApo E gene遺伝子型分析を行った。

2. 痴呆性疾患におけるApo E $\epsilon 4$ 対立遺伝子の比率

東北大学老人科および関連施設に入院または外来通院しているAD患者80名、痴呆を伴うパーキンソン病(PD)患者17名、痴呆を伴わないPD患

者56名、進行性核上性麻痺(PSP)患者12名、血管性痴呆(VD)患者55名、アルコール性痴呆(alcoholic dementia)患者25名およびage-matched control 75名を対象とした。痴呆の存在、AD、VDおよびalcoholic dementiaの診断は、それぞれの診断基準に従った。さらに、汎発性レビー小体病(DLBD)の剖検診断の得られている症例14例も対象とした。末梢白血球または凍結剖検脳よりDNAを抽出し、Wenhamらの方法によりApo E genotypingを行った。

その結果、ADおよびDLBDにおける $\epsilon 4$ 対立遺伝子の比率は、それぞれ33.1%および39.3%とコントロール群における比率12.0%に比して有意に高値を示した($p < 0.001$)。また、痴呆を伴うPDにおいても有意な上昇がみられた($p < 0.05$) (表1)。

さらに、DLBDをADの大脳皮質病変(β -アミロイドの沈着や神経原線維変化の出現)の合併の有無によって2群に分けると、AD病変を伴う群および伴わない群において、 $\epsilon 4$ 対立遺伝子の比率は、それぞれ50%および40%と高い関連が示された。一方、痴呆を伴わないPD、PSP、VDおよびalcoholic dementiaにおいて、 $\epsilon 4$ 対立遺伝子との有為な相関は認められなかった(表1、2)。

* Hiroyuki ARAI, M.D.: Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

表1 Apo E allele frequencies in Alzheimer's disease (AD) patients, demented and non-demented Parkinson's disease (PD) patients, autopsy-confirmed diffuse Lewy body disease (DLBD) cases, progressive supranuclear palsy (PSP) patients, vascular dementia (VD) patients and alcoholic dementia patients versus non-demented elderly controls (controls)

	Mean age (year)	No. of alleles	Apo E allele frequencies (%)		
			$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
AD	74.5	160	1.9	65	33.1*
Demented PD	68.4	34	0	70.6	29.4**
Non-demented PD	66.1	112	7.1	83.1	9.8
DLBD	72.4	28	0	60.7	39.3*
PSP	67.3	24	4.2	83.3	12.5
VD	77.9	110	2.7	83.6	13.7
Alcoholic dementia	57.6	50	0	90.0	10.0
Controls	76.5	150	4.0	84.0	12.0

* $p < 0.001$, ** $p < 0.05$ versus controls : chi-square test.

表2 Apo E genotype in DLBD cases with or without AD

Case	Age	Neocortical pathology			Apo E genotype	
		LBs	SPs	NFTs		
DLBD with AD	1	81	+	18	++	3/3
	2	72	+	16	+	4/3
	3	84	+	22	++	4/3
	4	60	+	39	++	4/3
	5	67	+	39	++	4/4
DLBD without AD	6	57	+	-	-	3/3
	7	86	+	10	-	3/3
	8	58	+	-	-	4/3
	9	83	+	3	-	4/3
	10	76	+	9	-	4/4

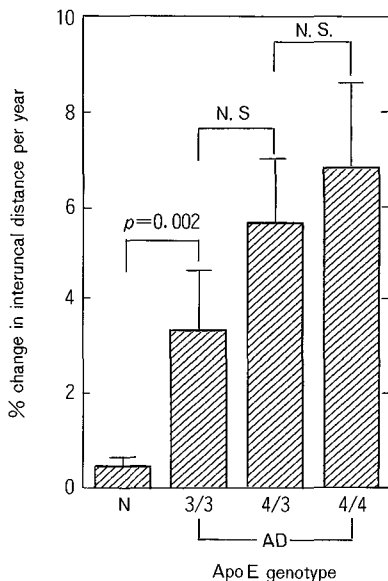


図1 The %change in interuncal distance per year in normal control subjects (N) and in Alzheimer's disease (AD) patients with a 3/3 Apo E genotype (3/3), a 4/3 Apo E genotype (4/3) and a 4/4 Apo E genotype (4/4). Each bar represents mean \pm SEM. NS : not significant.

3. Apo E geneとAlzheimer's disease海馬萎縮の進行

24名のAD患者を対象に, Apo E geneと海馬萎縮の進行の関連を検討した。AD患者の内訳は, 3/3 genotype(n=6), 3/4 genotype(n=11)および4/4(n=7)である。海馬萎縮の程度は, Dahlbeckの方法により, magnetic resonance imaging(MRI)上, suprasellar cisternレベルで西側側頭葉鈎間距離(IUD)を測定し, IUDの年変化率として求めた。その結果, IUDの年変化率は, 正常コントロールで $0.5 \pm 0.2\%$ (mean \pm SEM)であったのに対して,

ADでは5.2±4.3%と有意に高かった($p<0.001$)。さらに、 $\epsilon 4$ 対立遺伝子のコピー数の数に応じて、IUD年変化率は高くなる傾向が認められたものの、3/3と3/4間、3/4と4/4間には有意な相違は認められなかった。 $\epsilon 4$ 対立遺伝子は、ADにおいて海馬萎縮を促進させる因子として重要ではないと考えられた(図1)。

4. Apo E遺伝子型分析の診断的意義(結語)

AD患者80名を対象にした今回の分析では、2/3型2.5%、2/4型1.3%、3/3型42.5%、3/4型42.5%および4/4型11.2%であった。したがって、Non- $\epsilon 4$ 型が46.1%を占めた。したがって、 $\epsilon 4$ 対立遺伝子が陰性であってもADを否定する根拠にはならない。痴呆を呈する患者の鑑別診断法としてApo E遺伝子分析を用いるには、AD以外の痴呆性患者におけるApo E分析のデータの一層の蓄積が不可欠であり、慎重な対応が必要と思われる。今後、脳脊髄液タウ蛋白の測定などAD診断の生物学的マーカーの開発が望まれる。

文 献

- 1) Arai H, Muramatsu T, Higuchi S, et al : Apolipoprotein E gene in Parkinson's disease with or without dementia. *Lancet* **344** : 889, 1994
- 2) Arai H, Higuchi S, Muramatsu T, et al : Apolipoprotein E gene in diffuse Lewy body disease with or without co-existing Alzheimer's disease. *Lancet* **344** : 1307, 1994
- 3) Muramatsu T, Higuchi S, Arai H, et al : Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele distribution in alcoholic dementia and in Alzheimer's disease in Japan. *Ann Neurol* **36** : 797-799, 1994
- 4) Wenham PR, Price WH & Blundell G : Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet* **337** : 1158-1159, 1991
- 5) Dahlbeck SW, McCluney KW, Yeakley JW, et al : The interuncal distance : A new MR measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimer's disease. *Am J Neuroradiol* **12** : 931-932, 1991
- 6) Yamaguchi S, Nakagawa T, Arai H, et al : Temporal progression of hippocampal atrophy and apolipoprotein E gene in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* in press, 1996
- 7) Arai H, Terajima M, Miura M, et al : Tau in cerebrospinal fluid : A potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **38** : 649-652, 1995

老年期痴呆と白質病変

— 脳循環代謝面からみた多発梗塞性痴呆と アルツハイマー型老年期痴呆における 脳室周囲高信号域の臨床的意義について —

Senile Dementia and White Matter Lesion

— Clinical Investigation in Aspect of Cerebral Blood Flow and
Metabolism on Multi-Infarct Dementia and Senile Dementia of
Alzheimer's Type with Periventricular Hyper-Intensity Lesion —

日本医科大学附属第一病院第二内科学教室

酒 寄 修*

北 村 伸* (講師) 赫 彰 郎* (教授)

1. はじめに

MRI・T₂強調画像での脳室周囲高信号域(PVH)は老年期痴呆患者でしばしば観察され議論の対象になっている。しかし、その病的意義についての統一した見解を得るには至っていない。そこで、PVHの臨床的意味を明らかにする目的で、老年期痴呆の代表的疾患である多発梗塞性痴呆(MID)とアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)を対象として脳循環代謝面からの検討を行った。

2. 研究方法

深部白質および基底核部にのみ多発性小梗塞を認め痴呆を呈する慢性期多発梗塞性痴呆(MID)15例と臨床神経心理学的にアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)と診断した34例を検討の対象とした。すべての症例はMR・T₂強調画像上におけるPVHの進展の程度により2群に分類し、検討した

(図1)。

MIDでは、PET(HEADTOME IV)を用いたC¹⁵O₂および¹⁵O₂持続吸入法により局所脳血流量(CBF)、局所酸素摂取率(OEF)、局所酸素消費量(CMRO₂)を、一方SDATでは、SPECT(SET080)による¹²³IMPを用いたARG法¹⁾により局所脳血流量(CBF)をそれぞれ測定した。

3. 研究結果

a. 多発梗塞性痴呆(MID)の脳循環代謝所見
なし—軽度(Grade 0~1)PVH群と比較した、中等度—高度(Grade 2~3)PVH群におけるCBFはPVH領域および各皮質領域において有意に低値を示した。そして、その変化はPVH領域および前頭葉領域でもっとも強く認められた。また、CMRO₂もすべての領域で低下傾向を示した。一方、OEFは上昇傾向を示し、特にPVH領域では有意に高値を示した(図2~4)。

* Osamu SAKAYORI, M.D., Shin KITAMURA, M.D. (Lecturer) & Akiro TERASHI, M.D. (Professor) : The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School First Hospital, Tokyo.

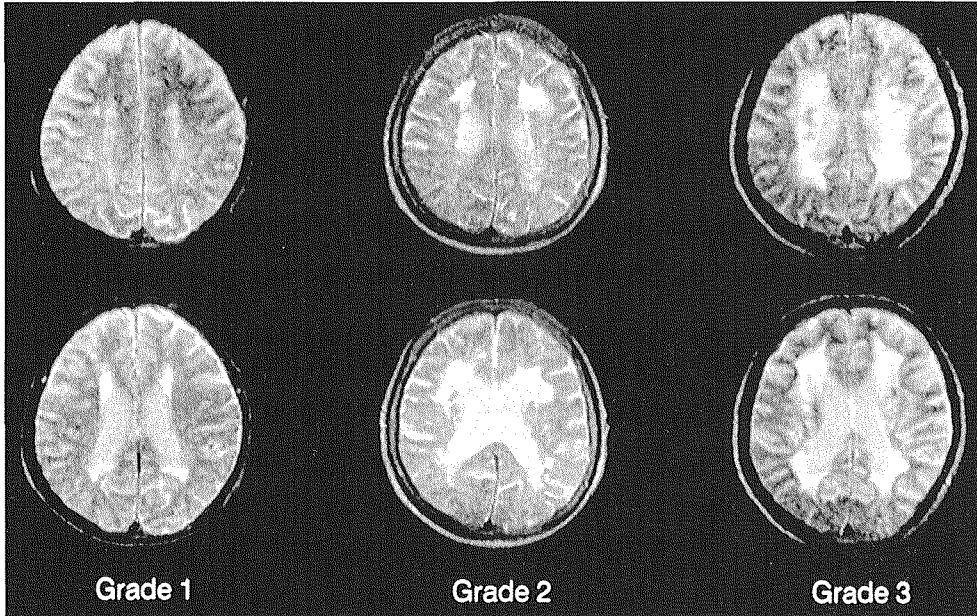


図1 PVHの進展の程度

PVHが存在しない場合をGrade 0, Cap状を呈する場合をGrade 1, 皮質白質境界まで進展した場合をGrade 2, さらに側脳室体部まで進展した場合をGrade 3とした. 今回の検討では, なし-軽度(Grade 0~1)PVH群と中等度-高度(Grade 2~3)PVH群の2群に分類し比較検討した.

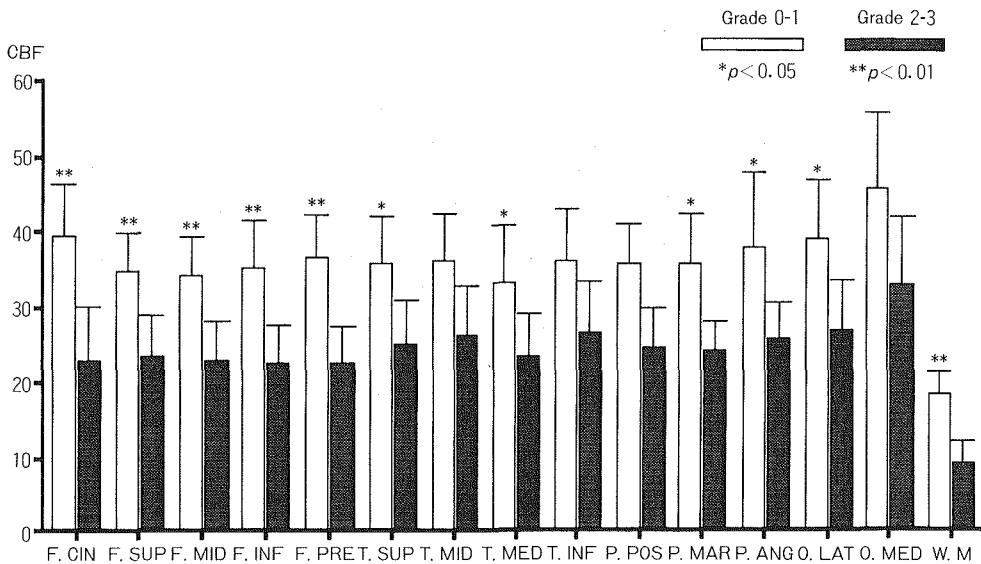


図2 PVHの程度による多発梗塞性痴呆(MID)の局所脳血流量(CBF)の違い

なし-軽度(Grade 0~1)PVH群と比較した, 中等度-高度(Grade 2~3)PVH群におけるCBFの低下はPVH領域および前頭葉領域でもっとも強く認められた.

b. アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)の脳循環代謝所見

なし-軽度(Grade 0~1)PVH群と比較した, 中

等度-高度(Grade 2~3)PVH群におけるCBFはPVH領域および約半数の皮質領域において有意な低値を示した. そして, その変化は多発梗塞

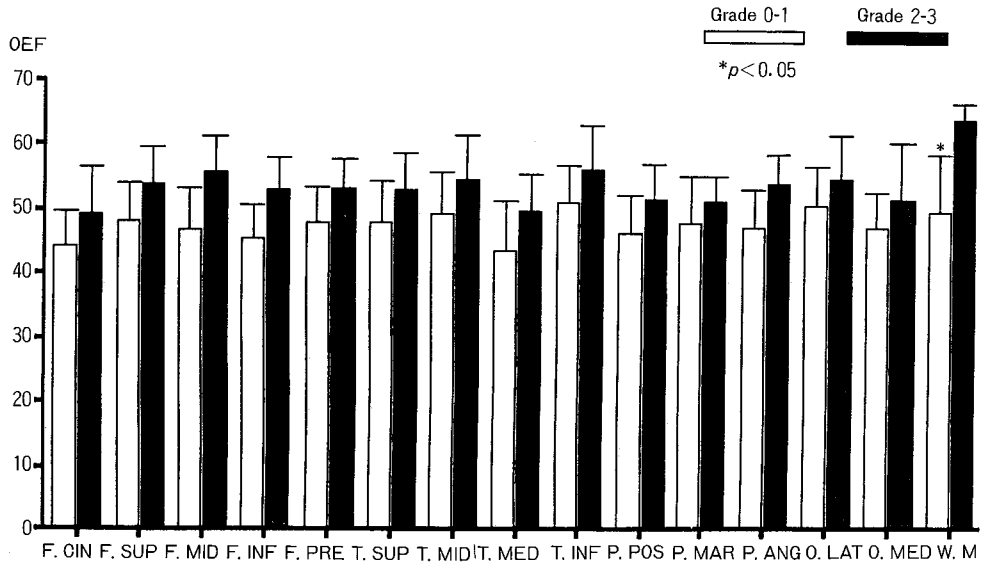


図3 PVHの程度による多発梗塞性痴呆(MID)の局所脳酸素摂取率(OEF)の違い
なし-軽度(Grade 0~1)PVH群と比較した, 中等度-高度(Grade 2~3)PVH群におけるOEFはすべての領域で上昇傾向を示した。

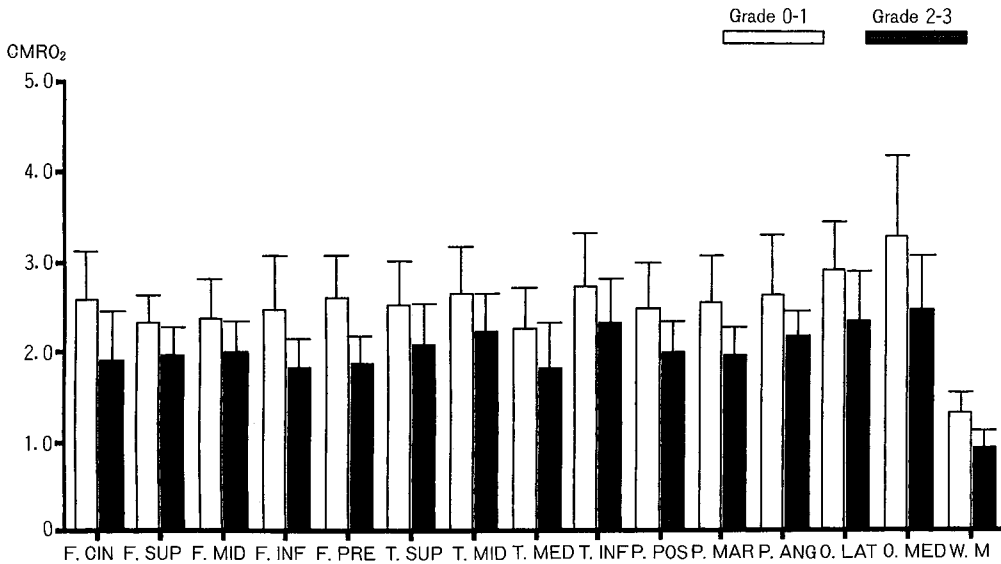


図4 PVHの程度による多発梗塞性痴呆(MID)の局所脳酸素消費量(CMRO₂)の違い
なし-軽度(Grade 0~1)PVH群と比較した, 中等度-高度(Grade 2~3)PVH群におけるCMRO₂はすべての領域で低値を示す傾向にあった。

性痴呆(MID)と同様, 前頭葉領域でもっとも強く認められた(図5, 6)。

c. 臨床背景についての比較

多発梗塞性痴呆(MID), アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)での前頭葉障害を示唆する夜間せん

妄や注意力の低下や前頭葉徴候の出現は, ともに中等度-高度(Grade 2~3)PVH群で多く認められた。特にSDATにおける把握反射出現例はすべて高度PVH(Grade 3)例であった。一方, 高血圧, 糖尿病といった基礎疾患の存在はMIDでは

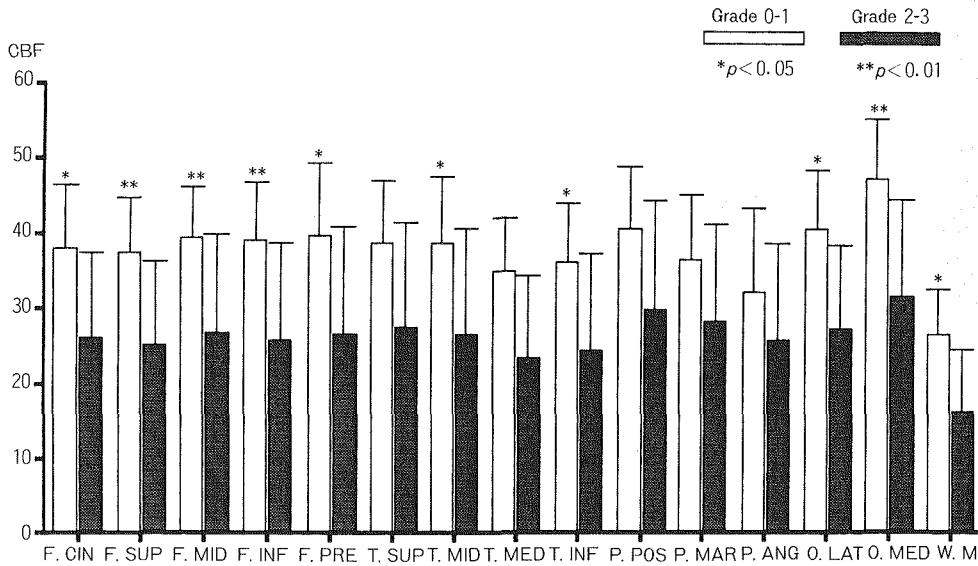


図5 PVHの程度によるアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)の局所脳血流量(CBF)の違い
なし-軽度(Grade 0~1)PVH群と比較した, 中等度-高度(Grade 2~3)PVH群におけるCBFはPVH領域お
よびすべての皮質領域において低値を示した. そしてその変化は, 多発梗塞性痴呆(MID)と同様, 前頭葉
領域でもっとも強く認められた.

中等度-高度(Grade 2~3)PVH群で多く認められるのに対して, SDAT群では明らかな傾向は見出せなかった。MIDの痴呆の程度を長谷川式痴呆スコアを基準に3段階に分類し比較すると, 高度なPVHを呈する軽度痴呆例がMIDで比較的多く認められるのに対して, SDATでの高度PVH例は病期の進んだ重度痴呆例に圧倒的に多く認められた(表1)。

4. 考 察

a. 多発梗塞性痴呆(MID)とアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)との共通点について

今回の検討で, MIDにおける中等度-高度PVH群のPVH領域および前頭葉を中心としたOEFの上昇とCMRO₂の低下を伴ったCBFの低下は, MIDにおけるPVHの存在がPVH領域のみならず前頭葉皮質を中心とした持続する虚血性変化の存在を意味している。一方, SDATの中等度-高度PVH群におけるCBFの低下も前頭葉皮質領域でもっとも強く認められている。

以上の結果は多発梗塞性痴呆(MID)およびアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)におけるPVHの存

在がいずれも前頭葉皮質を中心とした脳血流低下を反映することを示している。そして, 前頭葉血流の低下は夜間せん妄や, 原始反射の出現といった前頭葉徴候によっても裏づけられる。

b. 多発梗塞性痴呆(MID)とアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)との差異について

多発性脳梗塞例(MI)を対象に含めた検討²⁾では, PVH領域および前頭葉帯状回領域でのCBFの低下とOEFの上昇は痴呆を呈さない例(MI)ですでに認められており, PVH領域での低灌流状態が痴呆発現以前に皮質領域にも波及していることを示している。すなわち, MIにおけるPVHは虚血性変化の存在と痴呆発現の危険性を示唆するものであり, MIDにおけるPVHの存在は痴呆重症化を示唆しているといえる。

一方, PETを用いたSDATの検討^{3,4)}では, SDAT各病期におけるCBFとCMRO₂は常に均衡しており, OEFの上昇は認められていない。さらに今回の対象の臨床背景をみても, 軽度痴呆例で高度なPVHを呈する症例がMIDでは比較的多く認められるのに対して, SDATでの高度なPVHの存在は痴呆進行例に圧倒的に多く認められて

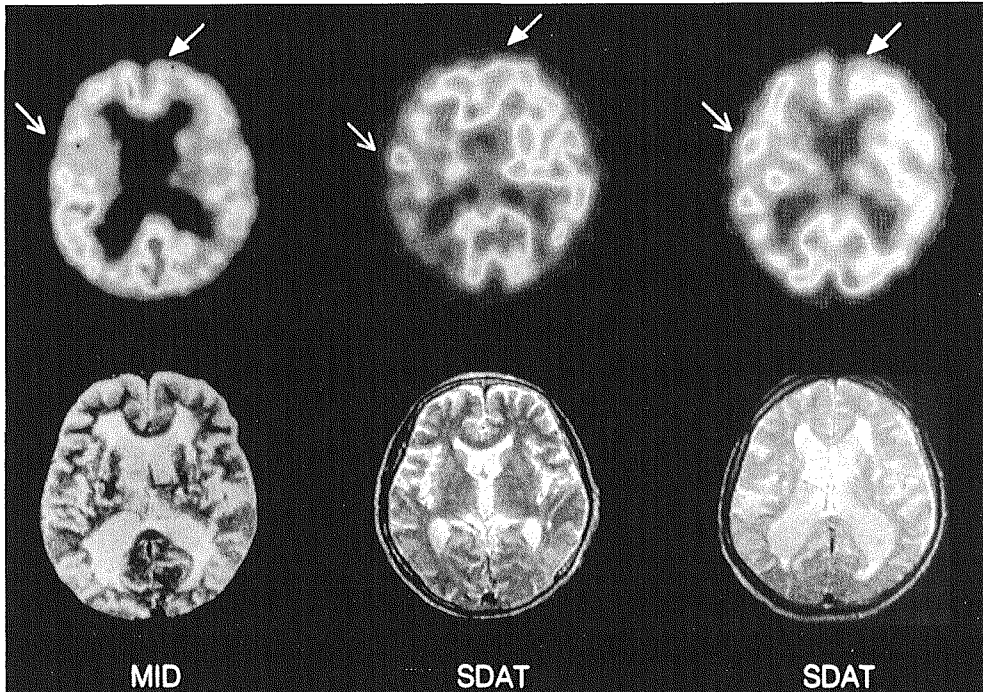


図6 多発梗塞性痴呆(MID)およびアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)のMR T₂強調画像と対応する脳血流量画像

左側のMID高度PVH例では皮質領域において斑状の血流低下を示している。特に前頭葉帯状回領域(太白矢印で示す)および一次知覚運動野(細白矢印で示す)での血流低下が強く認められる。中央のSDAT軽度PVH例では左側の側頭・後頭連合野での血流低下を認めるが、前頭葉帯状回領域および一次知覚運動野での血流は保たれている。右側のSDAT中程度PVH例では一次知覚運動野での血流は比較的保たれているが、SDAT軽度PVH例と異なり前頭葉帯状回領域の血流は保たれていない。

表1 多発梗塞性痴呆(MID), アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)の臨床背景

	MID		SDAT	
	Grade 0~1(7)	Grade 2~3(8)	Grade 0~1(25)	Grade 2~3(9)
PVH(N)				
Age(SD)	71.0(8.7)	74.9(3.7)	68.9(7.7)	74.3(7.2)
Sex(M/F)	3/4	1/7	5/20	1/8
HT(%)	4/7(56%)	7/8(88%)	7/25(28%)	*2/9(22%)
DM(%)	2/7(29%)	4/8(50%)	3/25(12%)	1/9(11%)
HDS	13.9(4.3)	10.6(5.1)	9.9(7.1)	3.7(6.5)
MMS	—	—	12.3(7.8)	4.5(6.7)
Delirium	2/7(29%)	5/8(63%)	—	—
Grasp.rfx	—	—	0/25(0%)	5/9(55%)
HDS>20	2/7(29%)	1/8(13%)	—	—
10-20	6/7(71%)	5/8(63%)	—	—
10>	0/7(0%)	2/8(24%)	—	—
Stage 1	/		13(52%)	*2(22%)
2			11(44%)	1(11%)
3			1(4%)	6(67%)

高度なPVHを呈する軽度痴呆例がMIDでは比較的多く認められるのに対して、SDATでの高度PVH例は痴呆進行例に圧倒的に多く認められた。また、SDATの病初期より中程度のPVHを認めた2例は、いずれも高血圧の既往と無症候性の小梗塞巣を有していた。

いる。

以上の結果は、MIDとSDATにおけるPVHの発生機序が異なる可能性を示唆している。さらにSDAT初期より高度なPVHを認めた2例がいずれも高血圧の既往と無症候性の小梗塞巣を有する点は、SDAT病初期にみられるPVHと病末期のPVHの成因が異なる可能性を示唆するものであるとも考えられる。

5. おわりに

今回の検討で、多発梗塞性痴呆(MID)とアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)でのPVHは異なる病理学的機序によって出現する可能性を示した。しかしMRI・T₂強調画像のもつ放射線学的多様性を考えると、PVHと痴呆との関係をよりの確にするには、無症候性脳梗塞症例や健常高齢者を対象とした検討を加える必要があると考えられる。

文 献

- 1) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al.: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 35: 2019-2030, 1994
- 2) 酒寄 修, 小宮山 佐, 北村 伸, ほか: 脳室周囲高信号域(PVH)の存在と虚血および痴呆との関係について—多発性脳梗塞例における脳循環代謝面からの検討—. *脳卒中* 15: 176-188, 1993
- 3) 坂本静樹, 北村 伸, 氏家 隆, ほか: アルツハイマー型老年痴呆の脳循環代謝に関する研究. *神経内科* 29: 29-36, 1988
- 4) 赫 彰郎, 酒寄 修, 北村 伸: アルツハイマー型痴呆のPET, SPECT. *老年期痴呆* 5: 77-88, 1991

グアムのパーキンソン痴呆 コンプレックスと痴呆

Parkinsonism-Dementia Complex(Guam) and Its 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

グアム島には筋萎縮性側索硬化症(Guam ALS)と、パーキンソン痴呆コンプレックス(Parkinsonism-dementia complex: 以下、PD)という二つの特異な神経疾患が存在することが、戦後(とくに1954年以降)数多く報告されてきた¹⁾。

このALSとPDはともに神経病理学的所見でアルツハイマー神経原線維変化(以下、NFT)が広範囲、多量に認められ、かつその分布に特徴をもち、両者の関連性について注目を集めてきた。

PDは原住民Chamorro人にendemicに発生する神経疾患であるが、詳細かつ確かな記載は、1961年Hiranoの論文²⁾を嚆矢とする。

著者はこれまでPD発見の歴史的経緯をはじめとする総説を紹介してきたので⁴⁾⁻⁶⁾、本稿では紙幅の関係上PDの痴呆についてのみ概説する。

2. PDの臨床像

本症は通常40~60歳代に男性優位に発症し、潜在的に徐々に進行する予後不良の疾患で、臨床的中核はパーキンソニズムと痴呆である。この二つの中核像の比重は個々の症例で異なることもあるが、多くは同等に著しく強いものである。パーキンソニズムは臨床的に寡動、固縮、

姿勢反射障害、手足の変形からも、Parkinson病よりはるかに高度である。

一方、痴呆も人格変化、精神荒廃が重度で末期は大変悲惨な状態になる。臨床病理像についても過去の先人の業績などを参照されたい。

3. PDの痴呆

本症は脳病変がきわめて広汎で、かつ重篤なため、痴呆の程度もそれに比例して顕著である。本症の痴呆のみについて詳述した報告はないが、著者自身の見解を述べれば、痴呆の責任病巣は皮質性痴呆や皮質下性痴呆に分類できず、おそらく両者の障害によるものといわざるをえない。PDの主病変は皮質にも、大脳基底核を含む皮質下にもあるためである。

PDの痴呆で最初に目立つものは物忘れと自発性の低下であり、記銘、記憶の障害、見当識障害が強く、人格の形骸化、無為、無関心が特徴的である。大脳局所症候を疑わせる失語、失行は少なく、逆に神経学的症状として、原始反射をはじめとする前頭葉徴候がみられる。少数例では幻覚が起こっている。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、屈曲拘縮という異常肢位を呈する⁷⁾。

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

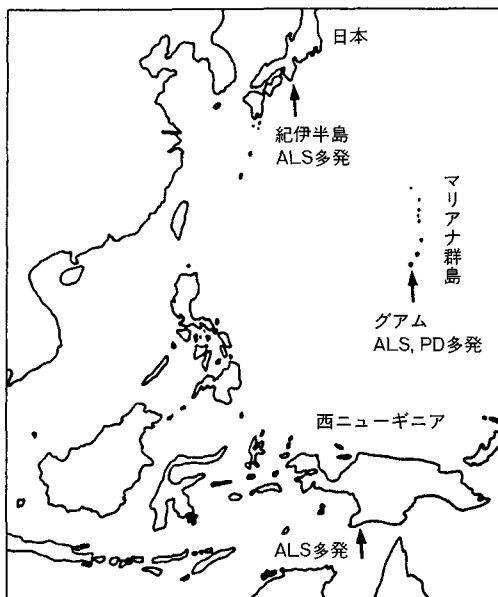


図1 西南太平洋におけるALS, PDの多発地

PDが医学的に解明される以前は、原住民の間で、“bodig”とか“rayput”と呼ばれており、「怠け者」「のらくら者」のような意味で用いられていたことから、初期症状に精神症候があることは疑いない。精神症候は錐体外路症候より他覚的に気づかれにくい場合もあり、さらにその評価は原住民のChamorro語を理解しないと難しい。

4. 紀伊半島の症例について

ALSの多発地帯としてはグアム島と紀伊半島が有名である(図1)。グアム島にのみ認められるPDと類似した症例が以前本邦の紀伊半島にもみられたという⁸⁾。すなわち、ALS多発地帯にはPD類似の症例が存在することは興味深い問題であるが、残念ながら紀伊半島ではPDの剖検確認がなされていない。

しかし、最近当院でemigrant(和歌山県東牟婁郡熊野川町九重出身、23歳まで居住後、名古屋に転居)の孤発性ALS(64歳、男)を経験した。臨床的には下位運動ニューロン障害優位の普通型ALSであったが多幸的、楽観的で病識が乏しいという特徴を有していた。神経病理学的所見は運動ニューロン系の変性に加えて、脳内におび

ただしいNFTの出現を海馬、海馬傍回、側頭葉極、島葉、扁桃核、Meynert核、視床下核、動眼神経核、中脳黒質、乳頭体、青斑核、脳幹網様体など広範囲に認めた。老人斑はなく、NFTの分布は紀伊ALS、Guam ALS、PDに一致するものであり、依然としてNFTを伴う一群の疾患が存在することを立証したものである⁹⁾。

以前グアムに留学され、神経病理の方面より優れた報告をされた平野朝雄先生と小柳清光先生に標本をみていただき確認したところ、紀伊ALSはGuam ALS、PDの病理学的特徴に一致することであり、著者も驚いた症例であった。

5. おわりに

PDの痴呆について概要を述べるとともに、最近経験した紀伊ALSにおける神経病理学的類似性についても触れた。

NFTを病理学的に認めるアルツハイマー病や進行性核上性麻痺の痴呆を検討する上で、PDの存在意義は大きい。

文 献

- 1) Kurland LT & Mulder DW : Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 4 : 355, 1954
- 2) 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, 1961
- 3) Hirano A, Malamud N & Kurland LT : Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features. *Brain* 84 : 662, 1961
- 4) 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, 1988
- 5) 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, 1988
- 6) 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

- 7) Chen K-M & Chase TN : Parkinsonism-dementia. In *Handbook of Clinical Neurology*(edited by Vinken PJ & Bruyn GW), Extrapyrarnidal disorders, Elsevier Science, Amsterdam, 1985, Vol 49, pp 167-183

- 8) 八瀬善郎：私信
- 9) 吉田眞理，村上信之，橋詰良夫：Alzheimer神経原線維変化の広範な出現を認めた紀伊半島出身の孤発性筋萎縮性側索硬化症(会)．第36回日本神経病理学会総会，1995

痴呆の神経心理学

—記憶障害の観点から—

Neuropsychology of Dementia —from the Viewpoint of Memory Disturbance—

大阪大学健康体育部健康医学第三部門, 医学部精神医学教室

田邊 敬貴* (助教授)

西川 隆* 中川 賀嗣*

1. はじめに

痴呆の記憶障害が議論される時、通常は Alzheimer病との関係で、新しいことを覚えられない、あるいは今聞いたことをすぐ忘れるといった、体験ないし出来事に関する記憶、すなわち最近の記憶分類ではエピソード記憶の障害が、取り上げられます。

今日は時間的に痴呆疾患の記憶障害全般(図1)に触れる余裕はありませんし、また、臨床家としては字面だけの空講演に終わるのは本意ではありませんので、しばしばこのエピソード記憶の障害と取り違えられ、Alzheimer病と診断されているか、あるいはそのあまりにドラマチックな病像のゆえに、ヒステリー反応であるGanser症

候群と診断されている場合もある特有の記憶の障害、すなわちすでに獲得されたいわゆる知識に相当する意味記憶の中の、単位的要素である語の意味記憶が選択的に崩壊するという病態をビデオで呈示致します。

図2はビデオに登場する1例目の患者さんが、発病前と発病後に描いた絵です。どちらが発病前の絵とお思いでしょうか?実は向かって右が発病前に描かれたものです。この発病前と発病後の絵のタッチの変化の中にも、これからお示しします彼の病像が反映されているのかもしれない。この点については、後ほど触れます。

なおこれらの絵は、少なくともその原因疾患

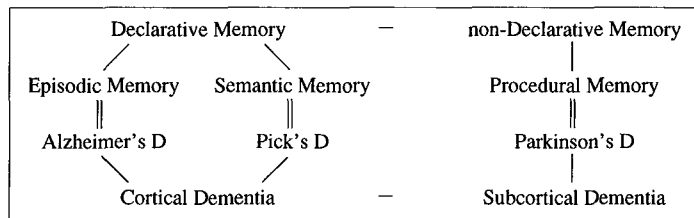


図1

* Hirotaka TANABE, M.D. (Associate Professor), Takashi NISHIKAWA, M.D. & Yoshitsugu NAKAGAWA, M.D.: Third Division of Medical Science for Health & Sport Sciences and Department of Neuropsychiatry, Osaka University Medical School, Suita.

1) 現 Professor, Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine, Ehime.

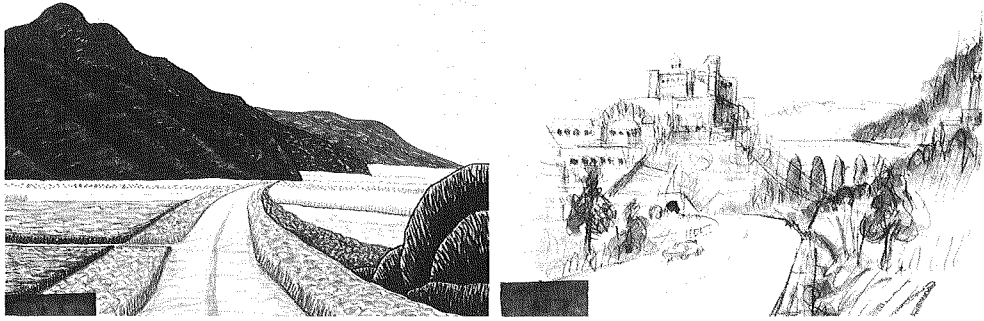


図 2

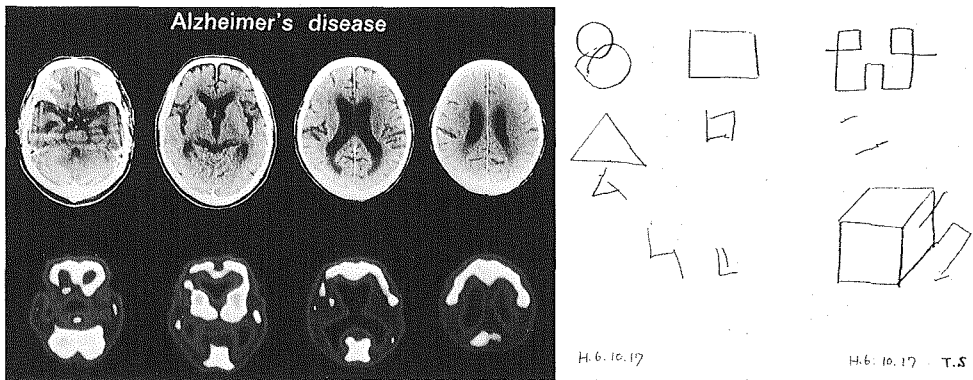


図 3

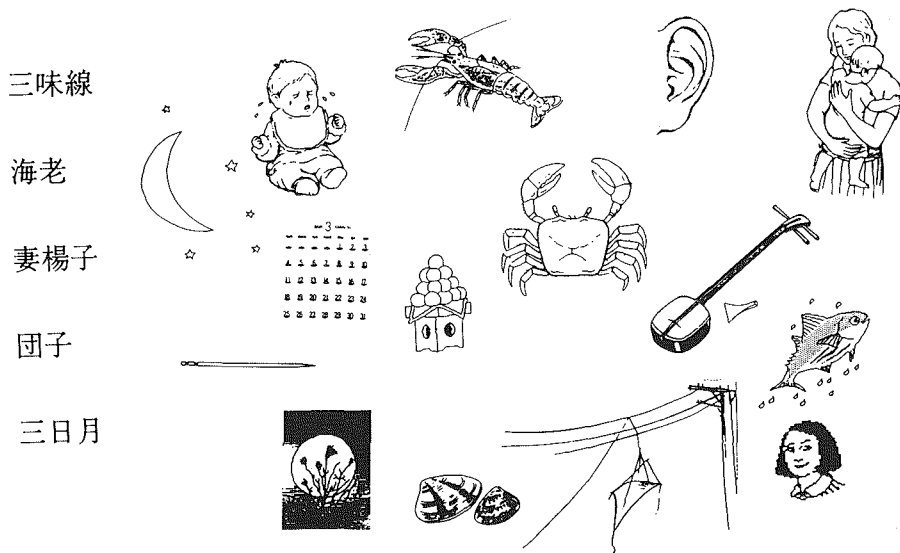


図 4

が通常のAlzheimer病ではないことをわれわれに教えてくれています。図3にAlzheimer病の1例の画像所見と、図形の模写の様態を示します。

すなわち、Alzheimer病では通常、側頭葉だけでなく頭頂葉にも病変がみられ、そのため視覚構成能力が著しく障害され、図3-右にみられるよ

表1 症例1

対話)

D: 利き手は右利きでしたね?
 P: え?
 D: あのー 利き手 えー あのー 右利きか左利きか 利き手
 P: さー?
 D: えー おはしを持つ手はどちらですか?
 P: はしを持つのは はしを持つのは右 右手

 P: かなづち? 分からん(金槌で釘を打つ真似をして下さいという要求に対して)
 D: ちょっと意味が分かりにくいですか

物品の命名)

P: 眼鏡ですか(鏡に対して)
 D: えー ちょっと違いますねー これはどうやって使いますか?
 P: 顔をみたり
 D: あーそうですね これは メガネじゃなしに一番上に“カ”がつかます カガ
 P: カガメガネ 言うんですか?
 D: カガ(鏡の語頭音ヒント)
 P: 分からん
 D: カガ カガミです

物品の指示)

D: 万年筆(複数の物品の中からの万年筆の指示)
 P: これですか (鏡を指す)
 D: ちょっとちがいますねー

複雑な命令: Marieの三枚の紙試験)

D: えー 一番小さい紙 中くらいの紙(個々の紙の指示)
 一番大きい紙を自分のポケットに入れてください 中くらいの紙を先生にください 一番小さい紙を丸めて捨ててください(三段階命令)
 P: (課題を難なく迅速に遂行)
 D: はい そうですね はいはい

コース立方体積み木テスト: Kohs cube test)

P: そうですね(極めて迅速に遂行)
 D: はい そうですね 速いなあ!

うに三角形の模写さえおぼつかなくなり、発病前のものにせよ発病後のものにせよ、とてもとても図2のような絵は描けません。

2. 症 例

ビデオを呈示する前に、患者さんの病歴に簡単に触れておきます。共通の病像は、2例の患者さんともに自ら鉛筆を持って字を書きます、

表2 症例2

慣習動作の真似と模倣)

D: あのー 敬礼の真似してください
 P: え?
 D: 敬礼
 P: ケイレイ? 何やろ
 D: 敬礼 敬礼 こうですね
 P: これか(敬礼の模倣は可能)
 D: はい はい そうですね
 P: これ ケイレイ こうするの?
 D: 敬礼ですね それ

 D: ほんなら先生 右手で‘おいでおいで’してもらえますか
 P: おいでは何?
 D: おいでおいで
 P: 何すんの? おいでおいで
 D: おいでおいでてって こう こうです
 P: あーこれか(検者の動作の模倣は可能)
 D: あーそうですねー
 はい今度は右手でねー 先生 歯ブラシで歯を磨く真似してもらえますか
 P: ハブ? はみがき?
 D: うん あのー だから 歯ブラシをちゃんと持って
 P: ハブラシ?
 D: ーを持って それで
 P: どうやろ ハブラシは どうすんの?
 D: 歯ブラシであのー歯を磨く
 P: あーこれ これこれ(検者の動作の模倣は可能)
 D: そう そう そう
 D: ほんなら 今度 右手でねー 櫛で髪をとかす真似をして頂けますか
 あーそうですねー そうですねー(これは簡単に自ら真似ができる)

漢字の音読と対応する絵の選択: 三日月, 妻楊子)(図4参照)

P: ミッカヅキ? (三日月を見て)
 D: うん
 P: あれどうしよう あれ あーあーあーどうしようかいな あーあー ミッカヅキはどうしようかいな あーぼけた もうそれは覚えてないからな
 D: うん
 P: ミッカヅキはどうしようかいな
 D: 見当たりませんか?
 P: えー もうこれでえいがな(満月を指しながら) どうしようかいな えー これいかなかなー ミッカヅキは どうしようかいな

P: ツマヨウコ(妻楊子を見て) ツマヨウコ これちゃうかなー(子供を抱いた女性を指す)
 D: これ?
 P: ツマノヨウコやから これやろ これ子供やか

らな あー これも子供(赤ん坊を指す) 子供
やからな これどうしようかいな

諺の補完と意味の説明)

D: 猿も木から(‘猿も木から’の後を続けてもら
う課題)

P: サル サル?

D: 一は御存じないですか? 猿も木から 猿も木
から落ちる

P: サルモキカラ サルモ? サル サルはどうや
ろ?
サルモキカラオチル?

D: それ 先生 聞かれたことないですか? 初め
てですか?

P: サルは サル サルはどうやろな?

D: 先生 その 先生 その諺は御存じですか?
(犬も歩けば棒に当たるに対して)

P: いぬはこれやろ(机の上に犬という漢字を正し
く書きながら)

D: はいそうですね

P: なあ

D: どういう意味ですかねー それ 諺いうのは先
生 御存じですか 先生 諺

P: コトワザ どうやろなー 先生知ってる?(横
の研修医に問いかける)

D: 先生 ちょっと分かりませんか 諺 あのー
猿も木から落ちるとか 弘法も筆の誤り

P: コウボウモフデノアヤマリ?

「腹が立つ」, 「腹黒い」の音読と意味説明)

D: ちょっと分かりませんか?

P: 腹が立つや(音読は可能)

D: これ どういうことですかねー これ

P: 腹が立つは ほれ

D: 意味はどんな意味?

P: 立つはほれ こうやからな(背筋を伸ばしなが
ら) どうしようかいな 腹はほれ 問題ない
からな 立つはほれ こう立つやからな(実際
に立ってみせる)

D: あ そうですね(検者, 苦笑)

D: これは先生分かりますか

P: はらくろい 黒いことないがな 腹 黒いこと
ないがな

D: 黒いことない

P: 黒はほれ 黒やからな(自分の黒っぽい背広を
指しながら) 白も あれ 青があるやろ

すなわち物品の意味は分かっており, 使用はで
きるんですが, 「エンピツを取って」と頼んで
も, 「エンピツって何」と言い, エンピツとい
う言葉の意味が分からないなど, ごく日常的な
具体語の意味さえ分からないという, 驚くべき

症状を有しています。ところが, これとは対照
的に他の側面は良く保たれており, Alzheimer病
の患者さん達とは違い, 物を置き忘れたり, お
つりの計算を間違ったり, 道に迷ったりするこ
となどはなく, ビデオでご覧頂けますが, 服装
もきっちりしています。なお, 病歴は初診時の
ものです。

症例1: K.T., 59歳, 右利き男性。元中学校教
師。

7, 8年前より物の名前が出てこない, 名前
を聞いてもピンとこない, といった症状が漸次
増悪し授業が困難となったため4年前に退職。
最近ではタオルの意味が分からなかったり, 日
常会話にも支障がみられるという。

ビデオのやりとりの内容を表1に示す(D: 医
者, P: 患者, 括弧内は説明)。

症例2: M.S., 60歳, 右利き男性。医師。

数年前より, 徐々に人や物の名前が出づら
くなり, 最近では「リハビリって何や」という
など, 簡単な名詞の意味も分からないことが多
くなり, 他者との意思の疎通がとれず, 診療は困
難となっている。

ビデオのやりとりの内容を表2に示す(D: 医
者, P: 患者, 括弧内は説明)。

このように簡単な言葉の意味も分からないた
め, たとえば「予約に行ってください」と言っ
ても予約の意味が分からず, 予約がされていな
い。そのため物忘れがひどい, と言われる事態
をまねくのですが, 2例ともに私が何診で診察
しているのか, 前回はいつ来たかといったこと
は良く覚えており, 出来事の記憶自体の障害は
明らかではありません。また, 日常的な語の意
味が分からず, しばしば会話に支障をきたし, 「メ
ガネって何ですか」と言ったりするため, 相当
ボケがひどいと思われるかもしれませんが, 計算
なんかには問題なく, 100から17を引いていっ
てもらうと即座にマイナス2まで答えてしまう。
ビデオでお示したコース立方体課題にも少し
出ていましたが, 図5-右のような相当に複雑な
パズルの課題も難無くこなします。これは縦,
横の関係から, 右下に入る図形を選ぶ課題で
すが(図5-左), 図5-右には, どれが入るでしょう

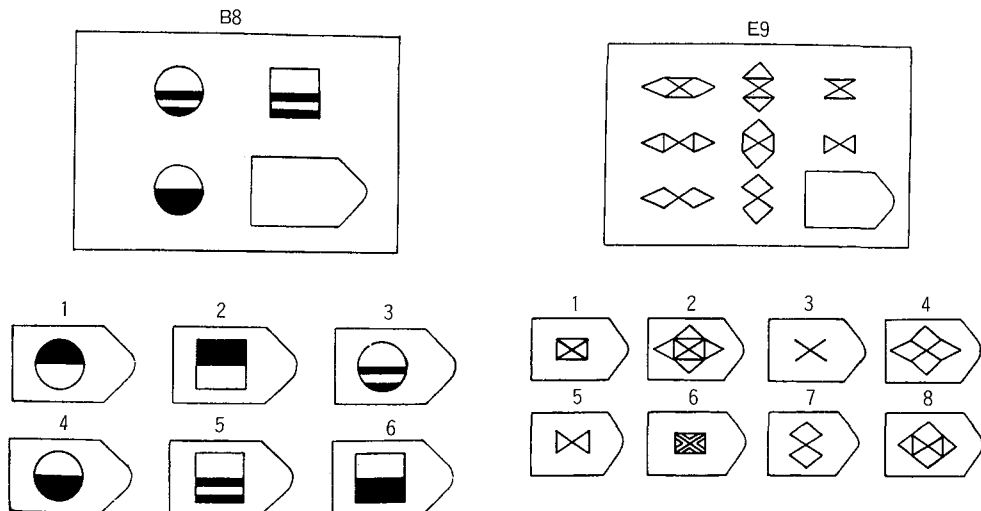


図 5

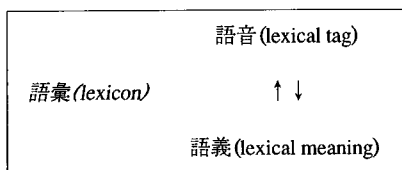


図 6

Semantic memory is that system which processes, stores and retrieves information about the meaning of words, concepts and facts.

Tulving, 1972

図 7

か? 実は 3 の図形です。

3. 病態の要約

さて、これらの患者さんの病像は、鉛筆を見ても、その名前である「えんぴつ」が出てこない、「えんぴつ」はどれですかと問うと、「えんぴつ、えんぴつ」とオウム返しに言いながらも鉛筆がさせない、病態と要約できます。後者は名前が想起できない、いわゆる語健忘との決定的相違点です。さらにこれらの患者さんは、実際に鉛筆を見せながら「えんぴ」と言っても、「つ」と出ず、ああ、それ「えんぴ」でしたかと答える。あるいはビデオにも出ていたが、「猿も木から」と言っても後が続かない、さらに「猿も木から落ち」まで言っても「る」が出てこない、という特徴を有しています。(かなり進行したAlzheimer病の患者さんでも、たとえ諺の意味は言えなくとも、「猿も木から」と言うのと「落ちる」と続けることができます。)

以上の特徴は、この病態の本質は語音と語義が互いに喚起しあえないという状態ではなく、語音と語義が一体となった語彙(図6)そのものが失われてしまっている点にあることを示しています。図7に示したTulvingの用語を借りれば、要素的な知識に相当する、単位的な意味記憶である、語の意味記憶が選択的に喪失、あるいは欠落している病態と表現できます。

4. 病巣および疾患

図8、9に、それぞれ症例1、2の冠状断MRI像を示します。向かって右側が脳の左です。両例ともに、側頭葉前方部にナイフエッジあるいは楔状と表現できる、限局性の著明な萎縮がみられ、言語の脳である左半球でより顕著です。これまで同様の病像を呈した15例の患者さんを経験しています。これら全例で右側頭葉前方部にも何がしかの萎縮がみられましたが、もっとも目立つ共通の病巣は、左側頭葉前方部

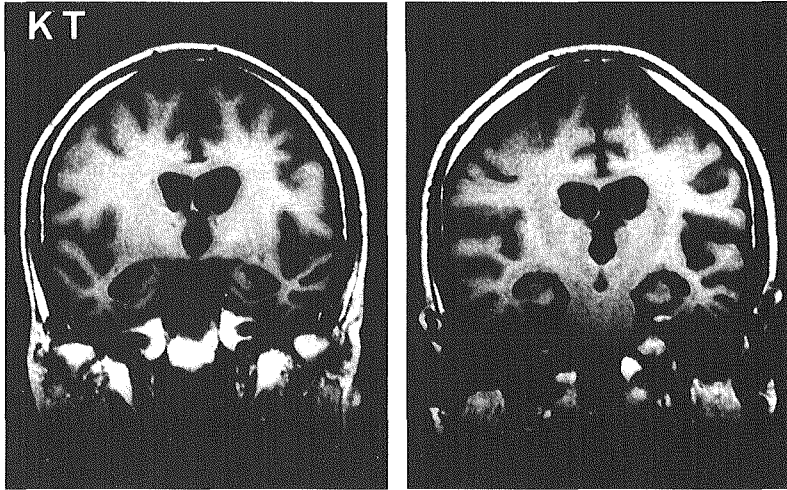


図 8

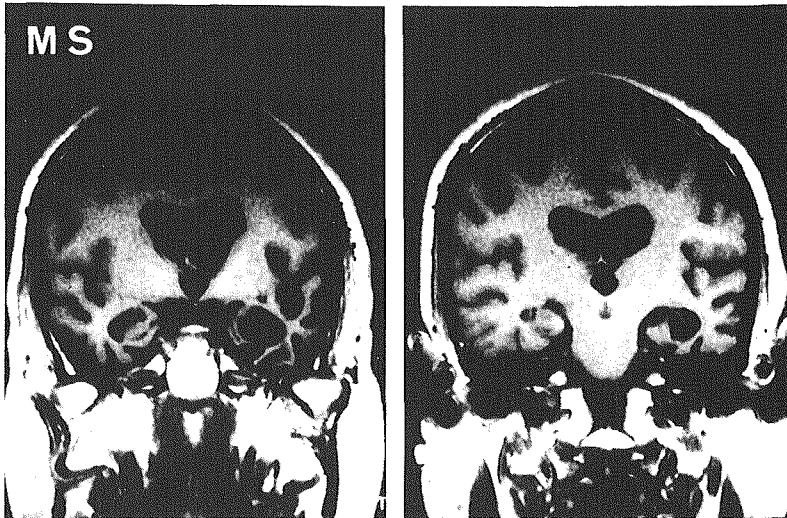


図 9

Anatomische Beiträge zur Lehre
 von der Pickschen umschriebenen Großhirnrinden-Atrophie
 („Pickische Krankheit“).
 Von
 K. Onari und H. Spatz.
 (Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Kaiser Wilhelm-Institut
 in München.)
 Mit 19 Textabbildungen.
 (Eingegangen am 1. November 1925.)

図 10

の著明な萎縮です。

ただし、これは限局性大脳皮質萎縮例、すな

わちその名前を名づけた大成とSpatz(図 10)に従えばPick病例といえる20数例をみてきた経験から気づいたことですが、前頭葉に萎縮の強調を有する前頭葉優位型Pick病例では、今までお見せしてきた側頭葉優位型萎縮例と同程度の萎縮が側頭葉に及んでいる場合(図 11:左がその1例,右は症例1の水平断形態画像),たとえ語健忘,語想起障害はみられても,明らかな語の意味の障害はみられません(図 12)。現在まで5例経験しています。したがって,たとえ同じ限局性萎縮過程でも前頭葉優位型例と側頭葉優位型例で

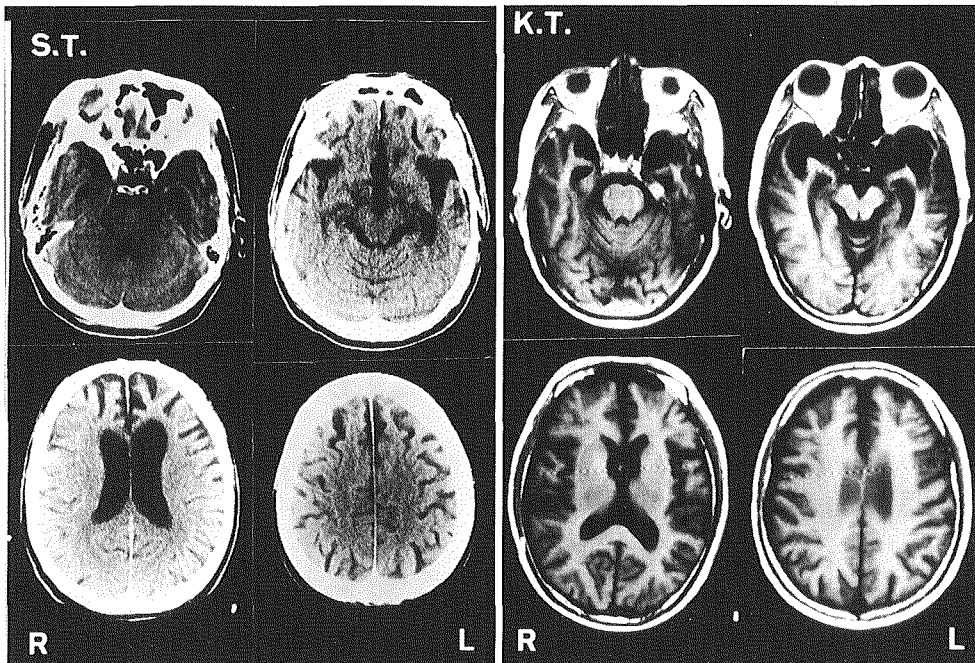


図 11

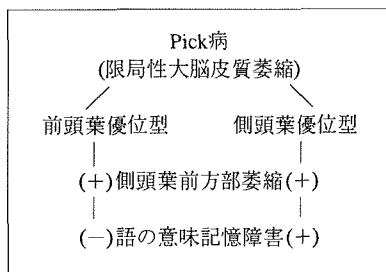


図 12

表 3

	Alzheimer病	Pick病
病識	初期はあり	初期より乏しい
言動	場合わせ	我が道を行く
記憶	出来事記憶の障害	意味記憶の障害
視空間能力	侵される	保たれる
画像	瀰漫性萎縮 (下角の拡大)	限局性萎縮 (楔状)
脳波	初期より徐波	末期まで正常

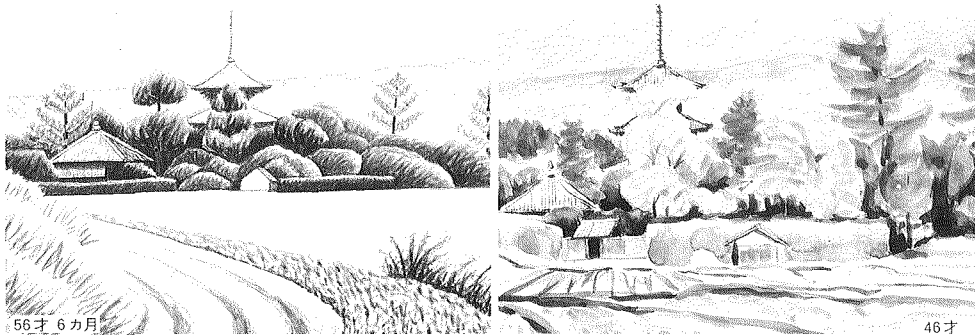


図 13

は、侵す系が違うのかもしれませんが。
最後に、ビデオの1例目の患者さんが、同じ

奈良の風景を発病前と発病後に描いた絵(図13)を示します。図1の絵も参照して下さい。左の

発病後に描かれた絵は、知覚したものを再生するという点では写実的で正確であり、それはあたかもこの患者さんが意味は分からなくとも言葉を正確に復唱できることと対応しているように思われます。しかし、右の発病前の絵のように、風景に個人的な意味を付与して、省略や強調を加えるといった技法が消失しています。すなわち、うがった解釈をすれば、言葉がその意味を失ったように、作者が絵に込めたい内容が欠落しているのではないのでしょうか？

参考のために、表3にAlzheimer病とPick病の臨床上の鑑別点を示す。

文 献

- 1) 田辺敬貴, 池田 学, 中川賀嗣, ほか: 語義失語と意味記憶障害. 失語症研究 **12**: 153-167, 1992
- 2) 田辺敬貴, 池田 学, 中川賀嗣, ほか: 脳変性疾患の脳画像と神経心理. 精神医学レビュー No. 8 老年期の精神障害(西村 健・編), ライフサイエンス, 東京, 1993, pp 32-52
- 3) Nakagawa Y, Tanabe H, Ikeda M, et al: Completion phenomenon in transcortical sensory aphasia due to various etiologies. Behav Neurol **6**: 135-142, 1993
- 4) 田辺敬貴, 数井裕光, 池田 学, ほか: 痴呆疾患の記憶障害. 神経進歩 **38**: 1023-1033, 1994.
- 5) 数井裕光, 田辺敬貴, 池田 学, ほか: 特異的な人物同定障害を呈した限局性脳萎縮の一例. 脳神経 **47**: 77-85, 1995
- 6) 池田 学, 田辺敬貴, 橋本 衛: 語義失語とブライミングー潜在記憶と顕在記憶の観点からー. 失語症研究(掲載予定)

痴呆性疾患における中潜時聴性 反応(MAEP)の検討

Middle Latency Auditory Evoked Potentials (MAEP) in Patients with Dementia

広島大学医学部第三内科

三森康世* (講師) 亀井英一*

1. はじめに

痴呆患者の知的機能障害を判定する際に、被検者の覚醒度や集中力、注意力などの要因が大きく影響することはよく知られている。すなわち痴呆症状を評価する際には覚醒度や集中力を規定している網様体賦活系の機能も同時に考慮することが必要である。近年、中潜時聴性反応(middle latency auditory evoked potentials: 以下、MAEP)が網様体賦活系の、とくにコリン作動性ニューロンの指標として臨床応用されている¹⁻³⁾。覚醒状態では、音刺激後に聴性脳幹反応に引き続き10から100msecの間に陰性成分Na、Nbと要請成分Pa、Pb(P1とも呼ばれる)が記録される(図1)。Pbは自然睡眠で消失し⁴⁾、また、ネコでの破壊実験の結果から脳幹網様体に始まる上行性網様体賦活系に関連した電位であることが推定されている⁵⁾。また、コリン拮抗薬であるscopolamineはPbの振幅を低下させ、コリン作動薬であるphysostigminは振幅の増大と潜時の短縮をきたすことが報告されている⁶⁾。本発表では、痴呆患者におけるMAEPの異常について述べるとともに、その臨床的意義を考察した。

2. 対象・方法

MAEPは亀井らの方法により記録した³⁾。患者に安静坐位をとらせ、開眼させ覚醒を維持させた。音圧70dBのクリック音を1.1Hzで両耳に与え、記録電極はCzに置き、基準電極は両耳朶連結(A1+A2)とした。周波数帯域は5~500Hz、分析時間は100msecとした。1試行250回の平均加算を5分以上間隔をおいて3回行い、再現性良好な2試行を再加算して記録、計測した。

まずAlzheimer病24例(男12, 女12, 平均年齢66.6歳)、多発梗塞性痴呆22例(男15, 女7, 平均68.0歳)について検討した。両群の長谷川式簡易知能評価スケール, mini-mental state examination (MMSE)には有意差はなかった。さらにParkinson病についても、痴呆を伴う患者10例(平均年齢71.0歳, MMSEの平均値17.9点)と痴呆を伴わない患者23例(平均年齢68.9歳, 平均MMSE28.4点)を比較検討した。いずれも結果は同年齢の健常対照41例(男30, 女11, 平均年齢66.5歳)と比較した。

3. 結果

a. Alzheimer病, 多発梗塞性痴呆における異常

健常対照群ではPb成分の欠如は1例にみられ

* Yasuyo MIMORI, M.D. (Lecturer) & Hidekazu KAMEI, M.D.: Third Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima.

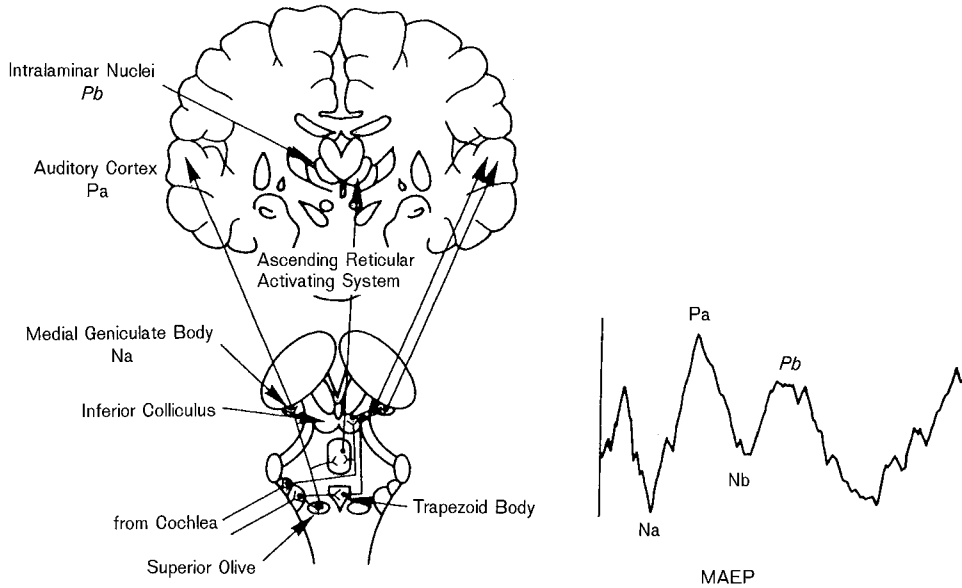


図1 MAEPの波形と推定されている起源(文献³⁾より引用)

るにすぎなかったが(2.4%), Alzheimer病では24例中10例(41.7%), 多発梗塞性痴呆では22例中2例(9.1%)でPbが欠如しており, Alzheimer病患者ではPb欠如例が有意に多かった(表1)。各頂点間潜時の比較では, Alzheimer病では多発梗塞性痴呆あるいは対照群に比べてPa-Nb頂点間潜時が延長していた。Pb出現例について検討したが, Nb-Pb頂点間潜時の延長は認めなかった。頂点間振幅に関しては, Na-Pa, Pa-Nb頂点間振幅がAlzheimer病では増大していた。一方, 多発梗塞性痴呆では潜時, 振幅ともに異常はみられなかった。Alzheimer病におけるPb成分の欠如や各パラメーターの異常と長谷川式スケール, MMSEの得点との間には相関は認められなかった。

b. Parkinson病における異常

痴呆を合併したParkinson病ではPb欠如例が6例(60%)と高率であったが, 痴呆非合併例では2例(8.7%)と少数であった(表2)。痴呆合併例ではNa-Pa, Pa-Nb頂点間潜時の延長と, Pa-Nb頂点間振幅の増大傾向を認めた。痴呆を伴わない例の潜時は対照群と差を認めなかった。

c. MethylphenidateのMAEPに及ぼす影響

77歳のAlzheimer病患者に対し, 非アンフェタ

ミン系の中枢神経刺激薬であるmethylphenidateを1日10mg, 4週間投与したところ, 欠如していたPb成分が明瞭に認められるようになり, また, 知的機能スケールの改善傾向も認められた(図2)⁸⁾。

4. 考 察

Alzheimer病ではMAEPのPbが欠如している例が多く認められ, 網様体賦活系コリン作動性ニューロンの機能障害の存在が想定された。また, Nb潜時の遅延とPa振幅の増大は健常者の加齢でもみられる所見であるか⁹⁾, Alzheimer病での変化は明らかに生理的加齢変化を上回っていた。一方, 痴呆の程度は同程度であっても, 多発梗塞性痴呆ではこのような変化は認められなかった。このことは両者の障害部位に差があることを示すとともに, 両痴呆を鑑別する上でのMAEPの有用性を示唆するものと考えられた。また, 痴呆を合併したParkinson病でもAlzheimer病と同様の結果が得られ, 両者に共通した病変の存在が想定された。

もちろん知的機能低下がすべて網様体賦活系に依存するわけではないが, 知的機能を根底で支えているこの系の障害を検索することは, 痴

表1 Alzheimer病と多発梗塞性痴呆(MID)患者におけるPb欠如例の割合

		Control	Alzheimer's disease	MID	Total
Pb	Evoked	40 (97.6%)	14 (58.3%)	20 (90.9%)	74
	not Evoked	1 (2.4%)	10 (41.7%)	2 (9.1%)	13
Total		41	24	22	87

表2 Parkinson病患者におけるPb欠如例の割合

		Control	PD	PA	Total
Pb	Evoked	40 (97.6%)	4 (40.1%)	21 (91.3%)	65
	not Evoked	1 (2.4%)	6 (60.0%)	2 (8.7%)	9
Total		41	10	23	74

PD：痴呆合併例，PA：痴呆非合併例。

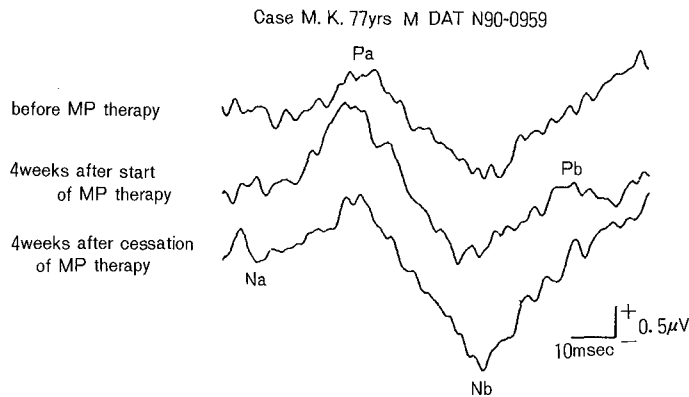


図2 Methylphenidate投与によるMAEP波形の変化(文献⁹⁾より引用)
上段：投与前，中段：投与4週後，下段：投与中止4週後。

呆性疾患の病態を検討する上で有意義なことと考えられる¹⁰⁾。その際MAEPは十分有用な検索手段となりうることを改めて強調したい。

5. 結 語

1. MAEPは方法を厳密に規定して被検者を疲労させなければ，集中や覚醒といった記憶の基礎となる機能を反映しうる。

2. MAEPのPb成分はコリン作動薬により出現し、コリン拮抗薬により平坦化する。

3. Alzheimer病やParkinson病における知的機能異常にPb成分の欠如や著しい振幅低下が関係し、これは網様体賦活系コリン作動性ニューロンの障害を反映すると考えられる。

4. ヒトの記憶や知的機能を検討する場合、MAEPによってその基礎となる網様体賦活系の機能を評価することが可能である。

[共同研究者] 東京女子医科大学脳神経センター神経内科：大澤美貴雄，菊地美由紀，広島大学第三内科：加世田ゆみ子，黒川勝巳，勝岡宏之，中村重信。

文 献

- 1) Buchwald JS, Erwin RJ, Read S, et al : Midlatency auditory evoked responses : differential abnormality of P1 in Alzheimer's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **74** : 378-384, 1989
- 2) Green JB, Flagg L, Freed DM, et al : The middle latency auditory evoked potential may be abnormal in dementia. *Neurology* **42** : 1034-1036, 1992
- 3) 亀井英一，三森康世：痴呆性疾患における中潜時聴性反応(MAEP)の検討—知的機能への網様体賦活系の関与—。 *神経進歩* **38** : 1034-1041, 1994
- 4) Erwin RJ, Buchwald JS : Midlatency auditory evoked response : differential effects of sleep in the human. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **64** : 417-423, 1986
- 5) Jones RA, Baxter RJ : Changes in the auditory middle latency responses during all-night sleep recording. *Br J Audiol* **22** : 279-285, 1988
- 6) Harrison J, Buchwald JS, Song S, et al : Pontine reticular formation lesions in the cat : effects on P1 potential and behavior. (Abstr) *Neuroscience* **14** : 771, 1988
- 7) Buchwald JS, Rubinstein EH, Schwafel J, et al : Midlatency auditory evoked responses : differential effects of a cholinergic agonist and antagonist. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **80** : 303-309, 1991
- 8) 亀井英一，大澤美貴雄，菊地美由紀，ほか：Methylphenidateの低頻度刺激中潜時聴覚誘発電位に及ぼす影響。 *臨床脳波* **36** : 667-671, 1994
- 9) Chambers RD, Griffiths SK : Effects of age on the adult auditory middle latency response. *Hear Res* **51** : 1-10, 1991
- 10) Green JB, Elder WW, Freed DM : The P1 component of the middle latency auditory evoked potential predicts a practice effect during clinical trials in Alzheimer's disease. *Neurology* **45** : 962-966, 1995

最近注目されている初老期痴呆

Presenile Dementia ; A New Type

宮崎医科大学精神医学講座 / 教授

三 山 吉 夫*

1. はじめに

老年期痴呆の病態に関する研究は、アルツハイマー型痴呆で進められており、一部ではかなり細かいところまで明らかになってきたが、その成因を明らかにするまでにはいたっていないのが現状であろう。アルツハイマー型痴呆の原因には多様性が推定され、65歳以後の発症例では、常に生理的老化現象との重なりを考慮しながら検討しなければならない。家族性アルツハイマー病と散发型のアルツハイマー型痴呆の成因が同じだとは考え難い。NINCDS-ADRDAをはじめとするアルツハイマー型痴呆の診断基準に従って臨床診断しても、神経病理診断での一致率は約80%で、20%は他の疾患とされる。その20%の中に、興味ある症例や痴呆の病因の検討に都合のよい症例をみることがある。そのような症例の一つについて述べる。

2. 非アルツハイマー型・非ピック型痴呆

初老期痴呆の代表的なものは、アルツハイマー病とピック病であるが、1987年にスエーデンのLund Groupが、これまでに非定型例や分類困難な初老期痴呆の症例として報告されていた

表 1

・前頭葉型痴呆(臨床)
初老期発症, 家族性(46%)
性格変化, 行動障害, 感情障害, 言語障害 (保続, 常同)
意欲減退, 無関心
視空間見当識は保持
原始反射(強迫握り反射, 吸いつき反射)
脳波: 正常, SPECT: 前頭葉で代謝低下
全経過: 8年(3~17年)
・前頭葉型痴呆(病理)
前頭葉萎縮(軽度)
前頭葉皮質の神経細胞脱落と海綿様状態(軽度)
皮質下白質のグリオオーゼ(軽度)
尾状核, 黒質の神経細胞脱草とグリオオーゼ(軽度)
ピック嗜銀球や腫大細胞はみられない

(Brun A & Gustafson L: 1987, Neary D: 1988)

アルツハイマー病ともピック病とも診断しがたい症例で、前頭葉に病変の主座があるものを前頭葉型痴呆としてまとめた¹⁾²⁾。彼らが記載した前頭葉型痴呆の特徴を表1に示す。これらの特徴は、家族性(46%)であることを除けばピック病の特徴に一致するが、彼らはピック病で特徴とされる嗜銀球や腫大細胞がみられないことをその鑑別点とした。ピック嗜銀球や腫大細胞の診

* Yoshio MITSUYAMA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry, Miyazaki Medical College, Miyazaki.

表2 前頭葉型痴呆

Group A: 前頭葉型痴呆の純粋型
Group B: ビック病
Group C: 前頭葉痴呆の純粋型に線条体萎縮を伴うタイプ
Group D: 運動ニューロン疾患を伴う痴呆

(Mann DMA, et al. 1993)

表3 MNDを伴う痴呆の診断基準

1. 初老期発症, 緩徐進行性痴呆
前頭葉型痴呆(SPECT), 自発語の減少
前頭-側頭葉萎縮(CT, MRI)
2. MND: ALSまたはSPMAの併発
3. 錐体路症状や感覚障害を伴うことは少ない
4. 脳波, 髄液に特記すべき所見はない
5. 全経過は2~5年(平均: 2.5年)
6. 家族性はみられない
7. 神経病理: 前頭-側頭葉萎縮, 大脳皮質の軽度変性, MNDとしての病変, 時に中脳の病変, 老人性変化はみられない

Muscle Atrophy and Weakness

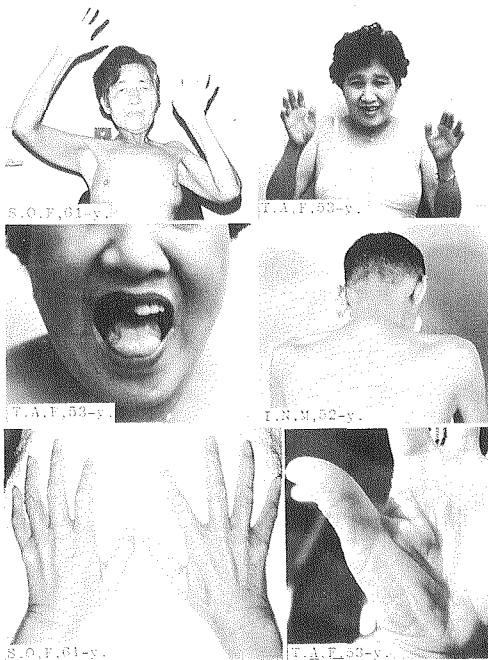


図1 四肢, 肩甲帯, 舌の筋萎縮

断学的意義については, 議論のあるところであるが, これまで診断が分かれていた症例をまとめて検討しようと方向づけをした点では意義のあることであった。共同研究していたManchester

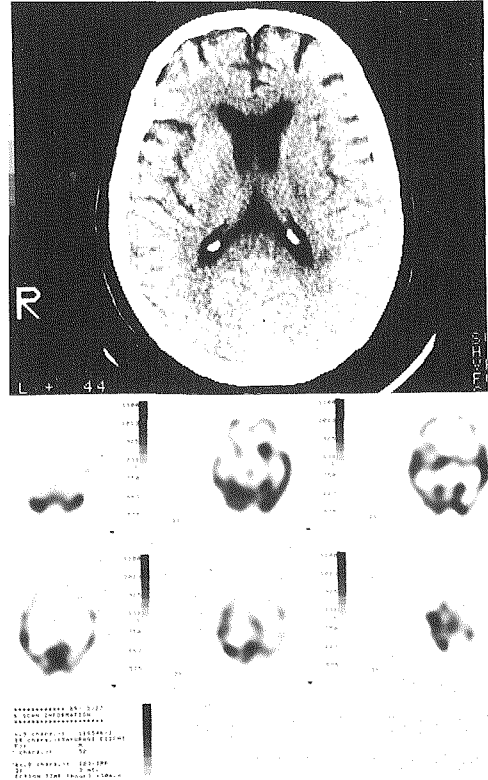


図2 CT(上段)とSPECT(下段)
前頭葉の萎縮と前頭葉での血流低下。

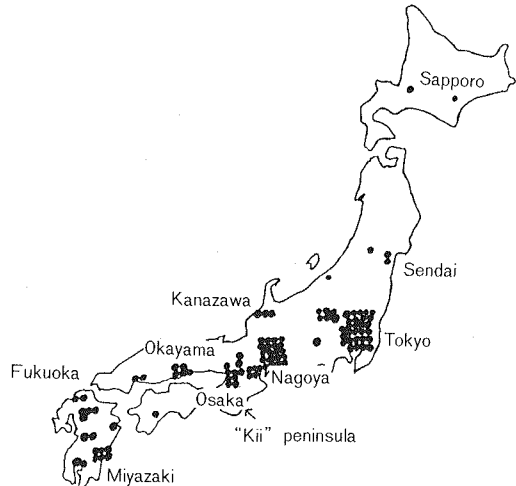


図3 わが国における運動ニューロン疾患を伴う痴呆の報告例(1964~1994)

groupは, 前頭葉型痴呆を4つのsubgroupに分けた(表2)が, これらの症例群は病態は似ているも

表4 前頭一側頭葉型痴呆(Lund and Manchester group)

精神症状：
 緩徐発症，漸次進行
 人格障害，行動障害(抑制低下)
 Hyperorality，常同
 衝動的言動，病識欠如，無関心
 抑うつ，不安，妄想
 自発語減少→保続，反響言語→無言
 (高度健忘，失語，視空間見当みられない)

身体症状：
 原始反射が早期から出現
 尿失禁が早期から出現
 球麻痺，筋力低下をみることもある
 末期一無動，固縮，振戦
 血圧が不安定で低くなる

検査所見：
 脳波一正常の場合が多い
 CT/MRI一前頭葉・側頭葉の萎縮
 SPECT一前頭葉・側頭葉で低血流

神経病理所見：
 前頭一側頭の軽度萎縮・脳室拡大
 前頭葉，T₂・T₃，帯状回(I-III層)の神経細胞脱落，グリオーシスと海綿様状態．ピック嗜銀球，腫大細胞，レビー小体はみられない．黒質細胞の脱落(軽～中等度)が時にみられる．皮質下白質に線維性グリオーシス

亜型：
 ピック型一高度萎縮，線条体も萎縮，ピック嗜銀球や腫大細胞はみられない．運動ニューロン型一病変が全体に軽い．脳幹・脊髄に病変がある

のの原因は異なるであろうと推定した。

3. 運動ニューロン疾患を伴う痴呆

そのなかの一つに，わが国でもっとも注目されている疾患がある。運動ニューロン疾患を伴う初老期痴呆である³⁾。この疾患は(表3)，多くは初老期に前頭葉型痴呆(人格・行動障害，記憶障害，感情障害)で発症し，1年以内には筋萎縮性側索硬化症(ALS)や脊髄性進行性筋萎縮症(SPMA)としての神経症状(図1)が併発する症例群である。病初期に自発言語が減少し，無言状態にいたることや早期からCTやSPECTで前頭葉の萎縮(軽度)や選択的血流低下(図2)のみられることが，臨床診断に役立つ。家族性のみられないことや全経過が3年以内であることが，前述の前頭葉型痴呆の特徴には一致しない点である。神経病理学的には，前頭一側頭葉皮質表層の軽度神経細胞脱落，海綿様状態，グリオーシス，黒質の病変などは前頭葉型痴呆に共通するが，運動ニューロン疾患としての病変の存在は

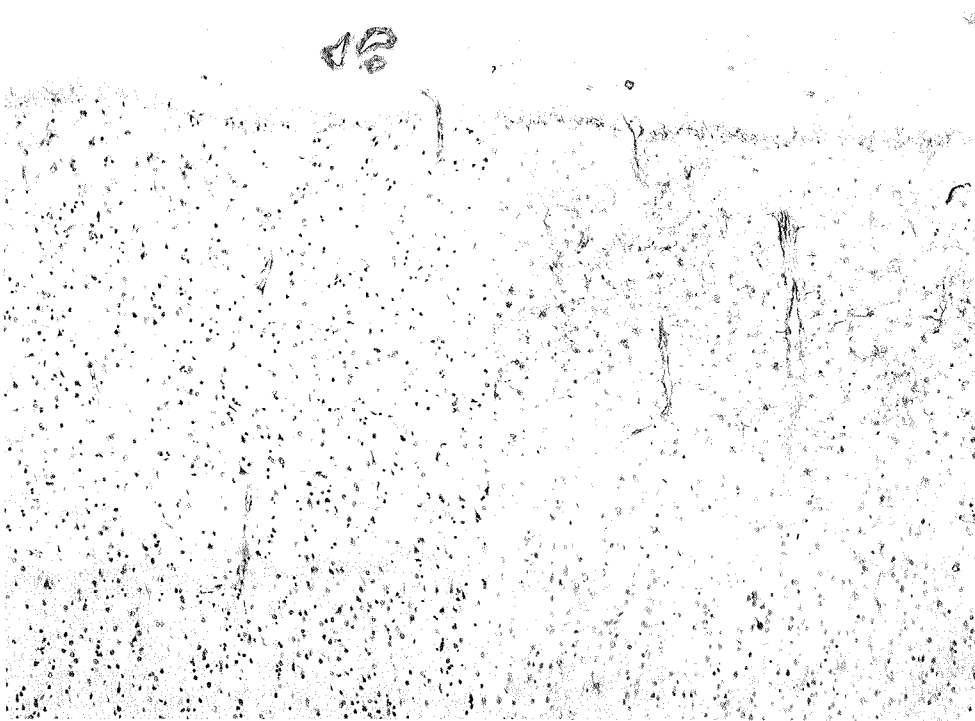


図4 運動ニューロン疾患を伴う初老期痴呆の前頭葉皮質の海綿様状態(左：H-E染色×300)とグリオーシス(右：Holger染色×300)

前頭葉型痴呆の純粹型とは一致しない。かつてはクロイツフェルト・ヤコブ病との関連が問題にされたが、現在では一つの疾患として認められつつある。この症例群は、わが国での報告が最も多くすでに100例を越しているが、諸外国での報告も近年増加しつつある。わが国の報告(図3)は西日本に多い傾向をみるが、紀伊半島やGuam島で報告されているような地域性を確認するにはいたっていない。筆者は、この症例群に関心を示すか否かの問題が大きいと考えている。

4. 前頭一側頭型痴呆

前頭葉型痴呆としてまとめられる症例群のほとんどが側頭葉の病変も伴っていることから、LundとManchester groupは1994年に前頭一側頭葉型痴呆とし、その概念を提唱した(表4)⁴⁾。人格・行動障害、感情障害(抑うつ、不安)、無関心、自発語の減少がみられ、アルツハイマー型痴呆とは異なって初期には記憶障害がそれほど目立たないのが特徴的とされる。神経学的には、前頭葉機能障害による原始反射や無言一無動状態への進展とCTやSPECTで前頭一側頭葉での機能低下の所見が特徴とされる。この概念でも家族性が強調されているが、運動ニューロン

疾患を伴う初老期痴呆では、家族発症例の報告はない。前頭一側頭葉型痴呆でまとめられる症例群の神経病理所見で特徴的とされるものに前頭葉皮質表層にみられる海綿様状態とグリオージス(図4)がある。大脳皮質の第2～3層は知的機能に関係が深い部位である。この病変の意義についての検討が、この症例群の病態解明の鍵とされる。

文 献

- 1) Brun A : Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology Arch Gerontol Geriatr **6** : 193-208, 1987
- 2) Gustafson L : Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. Arch Gerontol Geriatr **6** : 209-223, 1987
- 3) Mitsuyama Y : Presenile dementia with motor neuron disease in Japan : Clinico-pathological review of 26 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatr **47** : 953-959, 1984
- 4) Brun A, Englund B, Gustafson L, Passant U, et al : Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatr **57** : 416-418, 1994

β-アミロイド蛋白による アルツハイマー病動物モデル

Alzheimer Disease Animal Model Induced by β-Amyloid Protein

名古屋大学医学部医療薬学・附属病院薬剤部/教授

鍋島 俊 隆*

1. はじめに

人口の高齢化とともに老年期痴呆の患者が指数的に増加しており、一大社会問題となりつつある。老年期痴呆の中でもアルツハイマー型痴呆(AD)は、その発現機序もよくわかっておらず、現在のところ適当な動物モデルもなく、治療薬の開発が非常に難しい状況である。従来、AD動物モデルとしては、AD発症初期よりマイネルト核でのアセチルコリン(ACh)作動性神経が損傷を受けていることから、ラットの前脳基底部の電氣的・化学的損傷動物モデルなどが汎用されてきた(表1)。しかしADでは、ACh作動性神経以外の神経系も同時に損傷されており、適切なモデルではなかった。したがって、適切なAD動物モデルを開発することは社会的に意義がある。

ADモデル動物として有用であるのは、進行性で神経変性性の患者であるADの発症から病態の進展を反映し、かつ表2に示した病理的特徴のすべてを兼ね添えるものと考えられる。表2に示したように、ADではシナプスおよび神経細胞の脱落、老人斑、神経原線維変化および顆粒空胞変性が病理的特徴であり、近年、その老人斑の主要構成物質がβ-アミロイド蛋白であるこ

表1 Preparation of animal model for Alzheimer's disease

A. Animal model accompanied by cholinergic dysfunction
1. Chemical antagonism by antagonists for muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors Scopolamine, mecamylamine
2. Chemical lesion of basal forebrain cholinergic neurons Excitatory amino acids [ibotenic acid, quisqualic acid, AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole)] AF64A (ethylcholine aziridinium)
3. Electrocoagulation of basal forebrain cholinergic neurons
4. Cutting off fimbria hippocampi with knife
5. Continuous infusion of anti-nerve growth factor antibody into cerebral ventricle or septum
6. Choline deficient diet
B. Aged animals Aged animals Senescence accelerated mice (SAM)
C. β-Amyloid protein model Transgenic mice (over expression) Continuous infusion of β-amyloid protein
D. Phosphorylated neurofilament model Cyclosporin A Repeted subthreshold brain mechanical injury Aluminum Buffy coat fraction from Alzheimer patients

* Toshitaka NABESHIMA, Ph.D.: Professor & Director, Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University School of Medicine, Nagoya.

表2 Pathohistological and neurochemical characteristics of Alzheimer's disease

<ul style="list-style-type: none"> · Memory impairment · Synaptic and neuronal loss · Senile plaques (deposition of β-amyloid protein) · Neurofibrillary tangles (deposition of phosphorylated tau-protein) · Granulovacuolar degeneration · Decrease of cholinergic markers, catecholamine, neuropeptide Y, somatostatin

表3 Toxic effects of β-amyloid protein in cultured cells

Cultured neuron	cell death swelling, vacuolation, clumping and shrinkage of cell body increase of intracellular Ca concentration increase of A23187-induced Ca influx fragmentary, dystrophic-like, tortuous, swollen and beaded neurites increase of membrane conductance
Cultured fibroblasts	disappear of 113 pS K current disappear of TEA-induced Ca influx

とが報告されている。また、ダウン症の患者の多くはADになることが知られており、死後脳の分析により、神経原線維の変化に先行して老人斑が出現することが明らかとなっている。さらに、β-アミロイド蛋白の神経毒性が*in vitro*で明らかにされている。したがって、β-アミロイド蛋白が発症の原因ではないかと注目されている。

これらの知見からβ-アミロイド蛋白によりAD動物モデルを作製できる可能性があり、β-アミロイド蛋白が脳内に蓄積したADモデル動物を作製できれば、β-アミロイド蛋白の神経毒性とACh作動性神経系やその他種々の神経系の機能障害、さらには病理組織学的変化についての関係を検討することができる。

本稿では、われわれがβ-アミロイド蛋白を脳室内へ持続的に注入することによって作製を試みたモデル動物について紹介したい。

2. β-アミロイド蛋白によるモデル動物

緒言で記述したように、β-アミロイド蛋白は老人斑の主要構成成分であり、老人斑は加齢に伴って増加する。家族性ADでは、APPを産生する遺伝子にポイントミューテーションがあり、

そのためAPPの代謝が正常に行われなため、β-アミロイド蛋白が沈着するようになると考えられている。そこでGamesらは、家族性ADのヒトの遺伝子をマウスに導入し、このマウスでは老人斑が形成されること、シナプスが脱落することなどの、ADと類似した病理所見が認められることを報告した²⁾。しかし、その他のADの病理学的特徴については報告していない。トランスジェニックマウスは、どこの研究室でも作製できるわけではなく、マウスで行動実験をするのには種々限界があるので、簡便に作製できるラットのモデルが開発されることが望まれる。

*in vitro*の実験では、β-アミロイド蛋白は種々の神経毒性を示す。たとえば、培養神経細胞を死滅させる⁹⁾。β-アミロイド蛋白は42個のアミノ酸から構成されているが、β(1-42)のみならず、β(1-40)、β(25-35)などのペプチドによっても神経毒性が認められる³⁾。この神経毒性は、遊離の蛋白質よりも凝集したものの方が強いといわれている³⁾。β-アミロイド蛋白の*in vitro*での神経毒性について表3にまとめた。

もし、*in vivo*でもβ-アミロイド蛋白が神経毒性や行動毒性を示せば、ADモデル動物が作製できるのではないだろうか？Floodらは、能動的回

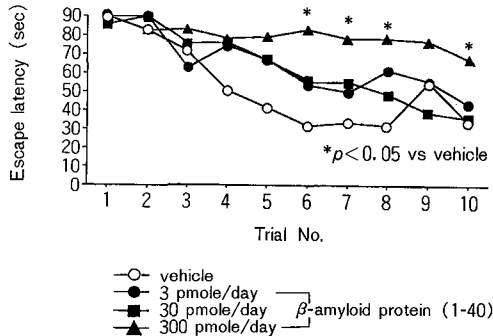


図1 Effects of β -amyloid protein on the performance in the water maze task in rats

避課題の訓練直後に [Glu¹¹] β (1-28)をマウスの脳室内、または海馬へ注入すると学習障害が起こることを報告している¹⁾。

ADでは、大量の β -アミロイド蛋白の急性毒性によるのではなく、微量の β -アミロイド蛋白が徐々に脳内に沈着して、その結果、種々の神経化学的・組織学的変化が惹起され、学習・記憶障害が起こるのではないかと考えて、われわれは1時間当たり0.54~54.1ngの β (1-40)を2週間にわたってラットの脳室内へ浸透圧ミニポンプを使用して持続的に注入した。

β (1-40)を15日間持続的に注入後断頭し、脳を摘出し、 β -アミロイド蛋白が脳内に沈着しているかどうかを抗 β -アミロイド抗体を使用して調べたところ、 β -アミロイド蛋白は大脳皮質および海馬に沈着していた⁴⁾。しかし、老人斑は形成していなかった。

学習・記憶実験としては、 β -アミロイド蛋白注入中に、場所に対する慣れの学習、水迷路学習、受動的回避学習課題を行った。慣れの学習では、対照群のラットでは、場所に対する慣れが早く認められ、時間経過とともに探索行動量の増加が頭打ちになるが、 β (1-40)注入群では、慣れが対照群と比べ有意に悪かった。

水迷路学習では、対照群の動物では訓練を繰り返すことによりゴールまでの遊泳潜時が著しく短縮した。 β (1-40)注入群では、用量に依存して学習・記憶障害が認められ、300pmol/day注入群では有意に遊泳潜時が延長した(図1)⁴⁾。

受動的回避学習では、学習成立の基準を満た

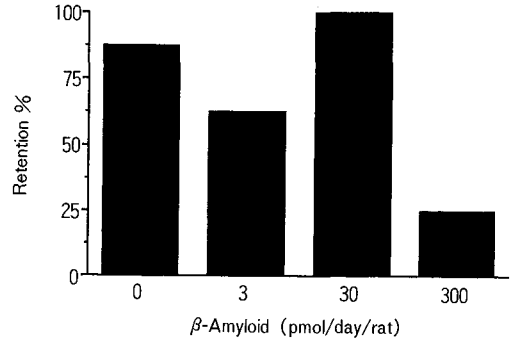


図2 Effects of continuous infusion of β -amyloid protein on the performance in passive avoidance task

The task was carried out on day 14 to 15 after the start of infusion of β -amyloid protein. Retention % is the percent of animals per group that showed a step-through latency of 300 sec or more.

$$\chi^2 = 11.551, \alpha = 0.0091.$$

す動物の割合を求めたところ、対照群および β (1-40)3および30pmol/day注入群では60~100%と差が認められなかったが、300pmol/day注入群では25%と有意に低下し、学習・記憶障害が認められた(図2)⁴⁾。

β -アミロイド蛋白の(300pmol/day)の注入を2週間続けた後、休業し、2週間後に学習・記憶実験をしたところ、水迷路学習課題では有意な学習・記憶障害が認められたが、注入中でのそれに比べ障害の程度が少なかった。受動的回避学習課題では有意な障害が認められなかった。

痴呆の随伴症状として不安、うつ、幻覚など種々の精神症状が観察される。われわれのモデル動物でも、hole-board試験およびsocial interaction試験で、不安の指標が増加していた⁴⁾。

神経化学的変化としては、ChAT活性が、 β (1-40)注入16日目において、前脳皮質および海馬において低下していたが(表4)⁴⁾、ChEは、前脳皮質、前頂皮質、線条体および海馬など測定したすべての部位で、影響を受けなかった⁴⁾。これら酵素活性の変化は、 β (1-40)を2週間持続的に注入後、2週間休業しても観察された。in vivo脳透析法により、 β (1-40)注入群の神経伝達物質の遊離に対する影響について検討したところ、AChおよびドパミンの基礎遊離量には違いは認められなかった。しかし、高濃度のK⁺により刺

表4 Effects of β-amyloid protein on choline acetyltransferase(ChAT) activity in the various brain regions

	ChAT activity(nmol/min/g protein)			
	Frontal cortex	Parietal cortex	Hippocampus	Striatum
vehicle	974.56 ± 24.15	718.86 ± 45.36	899.65 ± 56.94	4041.67 ± 691.58
β-amyloid protein				
3 pmol/day	849.59 ± 28.05**	647.46 ± 45.44	826.03 ± 67.81	4309.65 ± 253.18
30 pmol/day	833.70 ± 53.32*	659.05 ± 43.96	814.70 ± 129.62	4244.76 ± 206.84
300 pmol/day	895.83 ± 43.40	714.82 ± 67.59	739.03 ± 45.66*	4317.95 ± 344.61

*p<0.05, **p<0.01 vs. vehicle.

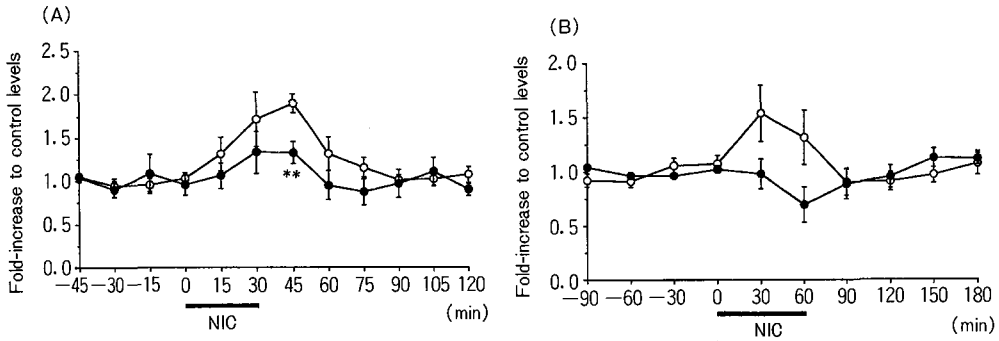


図3 Effects of nicotine(NIC, 3 mM) on the release of ACh(A) and DA(B) in the frontal cortex/hippocampus and striatum, respectively, of vehicle (○)- and β-amyloid (●)-infused rats

Ringer's solution containing 3 mM of NIC was applied to release ACh and DA for 30 and 60 min, respectively. Each point represents mean ± SEM. Significant levels; (A)Group F(1, 92)=6.866, p<0.05(two-factor ANOVA), **p<0.01(Scheffe F-test), (B)F(9, 64)=2.267 p<0.05(two-factor ANOVA).

激すると、AChおよびドパミンの遊離が促進されるが、β(1-40)注入群ではドパミンの遊離が低下していた。さらにニコチンで刺激してもAChおよびドパミンの遊離が増加するが、β(1-40)注入群では遊離が低下していた(図3)。

組織学的変化について、HE染色をして検討したところ、β(1-40)を16日間持続注入した後22日間休業した群では、海馬CA2および歯状回領域において、錐体細胞が萎縮したり脱落していた。

ADではアストログリア細胞が活性化していると報告されているが、アストログリア細胞の活性化の指標であるグリア線維性酸性蛋白(GFAP)がβ(1-40)を15日間注入した直後および休業16日後、どちらも海馬CA1領域において同程度発現していた。

以上のようにわれわれの開発したβ(1-40)の持続的注入モデル動物は、ADの種々の病理学的特

徴を兼ね添えている。しかし、2週間以上の休業によっても、神経化学的および組織化学的変化は保持されているのにもかかわらず、学習・記憶障害は回復傾向を示すこと、β(1-40)が沈着しているが老人斑は認められないなどの、ADとのギャップがある。最近、β-アミロイド蛋白の全構造を成すβ(1-42)の方がβ(1-40)に比べ神経毒性が強いといわれているので、β(1-42)を使い、投与期間も、さらに延長して、ADの病態により近い動物モデルができないか検討中である。

文 献

1) Flood JF, Morley JE & Roberts E : Amnesic effects in mice of four synthetic peptides homologous to amyloid β protein from patients with Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 88 : 3368-3366, 1991

- 2) Games D, Adams D, Alessandrini R, et al : Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice over-expressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature* **373** : 523–527, 1995
- 3) Mattson MP, Cheng B, Davis D, et al : β -Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci* **12** : 376–389, 1992
- 4) Nabeshima T & Nitta A : Memory impairment and neuronal dysfunction induced by β -amyloid protein in rats. *Tohoku J Exp Med* **174** : 241–249, 1994
- 5) Nitta A, Itoh A, Hasegawa T, et al : β -amyloid protein-induced Alzheimer's disease animal model. *Neurosci Lett* **170** : 63–66, 1994
- 6) Yankner BA, Duffy LK & Kirschner DA : Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid β protein : Reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* **250** : 279–282, 1990
- 7) 伊東亜紀雄, 新田淳美, 西村京子, ほか : β -アミロイド蛋白脳室内持続投与ラットにおけるコリン作動性およびドパミン作動性神経系の機能障害—in vivo microdialysisによる検討—。神経化学 : *Bull Jap Neurochem Soc* **33** : 526–527, 1994
- 8) 西村京子, 新田淳美, 伊東亜紀雄, ほか : β -アミロイド蛋白持続脳室内注入によるアルツハイマー型痴呆モデル動物の作製—神経伝達の機構変化および周辺症状の検討—。日薬理誌 **105** : 61, 1995

第9回北海道老年期痴呆研究会

The 9th 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.
宮岸 勉
Tsutomu MIYAGISHI, 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.
真野 行生
Yukio MANO, M.D.
米増 祐吉
Yukichi YONEMASU, M.D.

事務局
Secretariat

慈啓会病院
Jikeikai Hospital, Sapporo

(敬称略 五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問)
- 演題 1 座長 松本博之 (札幌医科大学医学部神経内科 助教授)
アルツハイマー病の視覚世界
—視空間機能の解析の試み—39
 内海久美子 (札幌医科大学医学部神経精神科)
- 演題 2 座長 小山司 (北海道大学医学部精神科神経科 教授)
痴呆性老人の
リハビリテーションについて44
 上野武治 (北海道大学医療技術短期大学部作業療法学科)
- 特別講演 3 座長 田代邦雄 (北海道大学医学部神経内科 教授)
HIV脳症における痴呆の病理49
 長嶋和郎 (北海道大学医学部病理学第二講座 教授)
- 特別講演 2 座長 阿部弘 (北海道大学医学部脳神経外科 教授)
無症候性脳梗塞53
 小林祥泰 (島根医科大学第三内科 教授)
- 閉会の挨拶 高畑直彦 (札幌医科大学医学部神経精神科 教授)

第9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7年11月18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
Kiichi URASAWA, M.D.
Adviser, Jikeikai Hospital
- Lecture 1
Chairperson Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.
Associate Professor, Department of Neurology
Sapporo Medical University, School of Medicine
- Visuo-Spatial Dysfunction in the Patients
with Alzheimer's Disease 39**
- Kumiko UTSUMI, M.D.
Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University, School of Medicine
- Lecture 2
Chairperson Tsukasa KOYAMA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry & Neurology
Hokkaido University School of Medicine
- Rehabilitation for the Demented Elderly 44**
- Takeji UENO, M.D.
Professor, Department of Occupational Therapy
College of Medical Technology, Hokkaido University
- Special Lecture 1
Chairperson Kunio TASHIRO, M.D.
Professor, Department of Neurology
Hokkaido University School of Medicine
- Pathology of Dementia in HIV Encephalopathy 49**
- Kazuo NAGASHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Pathology
Hokkaido University School of Medicine
- Special Lecture 2
Chairperson Hiroshi ABE, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Hokkaido University School of Medicine
- Asymptomatic Cerebral Infarction 53**
- Shotai KOBAYASHI, M.D.
Professor, Third Department of Internal Medicine
Shimane Medical University
- Closing Remarks
Naohiko TAKAHATA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University, School of Medicine

The 9th 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 18th, 1995
Place : Royton Hall, Royton Sapporo

アルツハイマー病の視覚世界

— 視空間機能の解析の試み —

Visuo-Spatial Dysfunction in the Patients with Alzheimer's Disease

札幌医科大学医学部神経精神医学教室

内海 久美子 深津 亮* (助教授)
林 秀一郎* 緑川 由紀*
中野 倫仁* 村上 新治* (講師)
藤井 充* (講師) 高畑 直彦* (教授)

1. はじめに

視覚世界は絶え間なく変化し同時に統合されて示されている。身体の移動に伴い視点、すなわち観察者中心座標系は常に変化し続けているが、この変化する観察者中心座標系が記憶表象などの座標系と照合されてはじめて、対象や自己の位置情報の正確な認知がなされ視覚世界が成立しえるのである。この座標系の照合には、観察者の視点が増変した時、外界の対象や位置関係がどのように変化するかを見通す表象能力や、視覚表象や視空間表象を思考内で自由に回転操作する能力が関与していると考えられる。われわれは、これまで模写課題中の眼球運動や頭部運動を検出してきた結果、Alzheimer病患者(以下、ADと略)には特有な眼球運動や眼位-頭位協調運動の異常が観察されたことより、視空間認知障害の基盤に種々の座標系の障害を想定してきた¹⁻⁴⁾。そこで今回は、ADにおける思考内での表象の操作能力について、次のような一

連の実験を行った結果、興味ある所見が得られたので、若干の考察を加え論考していきたい。

2. 対象

対象は、臨床症状・経過および画像診断よりADと臨床診断されたAD患者で、Clinical Dementia Ratingで2以上と評定されたADをAD進行群、1以下をAD早期群として2群に分けた。対照群には多発梗塞性痴呆患者(以下、MIDと略)を疾患対照群として、糖尿病、高血圧症、脳卒中の既往歴をもたない60歳以上の健康な老年者を健常対照群(以下、HC群と略)として検討した。

3. 実験 1

円錐や長方体などの幾何学体を2ないし3個組み合わせさせたモデル(図1)を、被験者にさまざまな方向から眺めてもらった後に、このモデルを被験者の前方に提示したうえで、4枚の写真を提示して次のような設問を与えた。「この4枚

* Kumiko UTSUMI, M.D., Ryo FUKATSU, M.D. (Associate Professor), Syuichiro HAYASHI, M.D., Yuki MIDORIKAWA, M.D., Norihito NAKANO, M.D., Shinji MURAKAMI, M.D. (Lecturer), Mitsuru FUJII, M.D. (Lecturer) & Naohiko TAKAHATA, M.D. (Professor) : Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo.

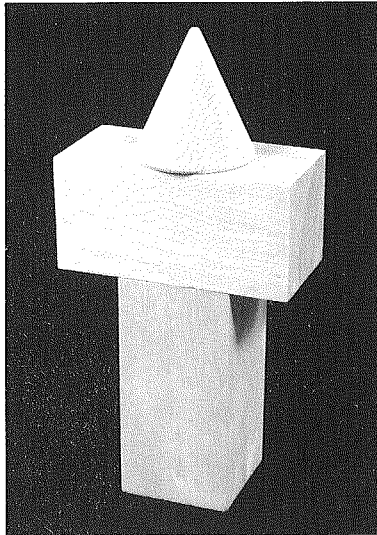


図1 実験1の課題に用いたモデルの一例

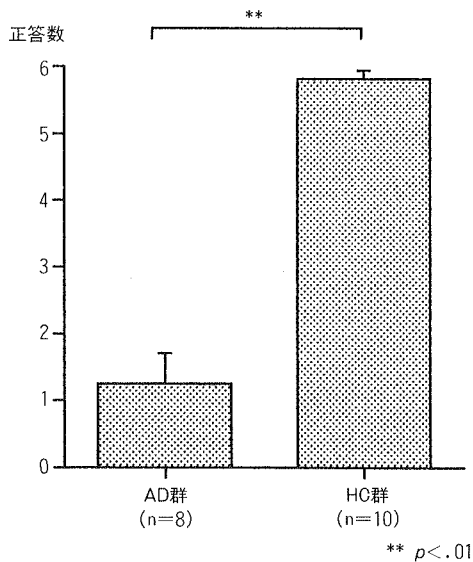


図2 実験1；視覚表象の思考内操作の結果
AD：アルツハイマー病群，HC：健常老年者群。

の写真のうち、3枚はこのモデルをある方向から撮った写真ですが、1枚だけはこのモデルではない写真があります。その写真はどれでしょうか？」

この課題の正解を選ぶには、眼前にあるモデルをさまざまな方向から眺めたときの形状を想像しなければならない。すなわち、思考内においてその視覚対象を自由に回転操作させて、選

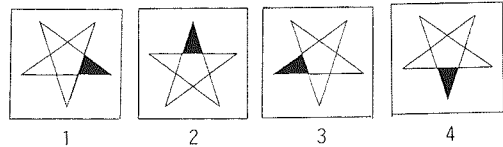
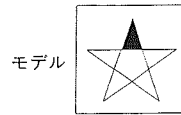


図3 実験2の課題に用いた一例

択肢の写真と比較することが要求される。全試行6項目で、施行ごとに設問を繰り返した。

進行例と早期例をあわせた8例のAD群と10例の健常老年者を比較したところ、HC群の平均正答率は5.8問と非常に高く、このような能力における加齢の影響は大きくないことが示されたが、AD群の平均は1.2問と著しく低下していた(図2)。このことは、眼前にある3次元の事物の視覚表象を思考内で操作する能力の障害を示唆していた。

4. 実験2

この課題はButterらの課題⁹⁾を一部援用したものである。図3に示すような図形を提示して、上段の図形を前額面において180度回転させたとき、下段の4つの図形のどれと同じ図形になるかを判断させた。まず例題を施行して課題の理解が得られているかどうかを確認してから、10個の図形について検討した。各施行ごとに設問を繰り返した。

6例のAD進行群、8例のAD早期群、および15例のHC群について検討した。HC群の正答率の平均は89%とやはり高率で、実験1と同様、加齢の影響は少ないと考えられた。しかし、AD進行群およびAD早期群の平均正答率は、それぞれ21%、39%といずれも著しく低い正答率となっており、AD進行群はAD早期群とHC群の間で、また、AD早期群はHC群の間で統計学的有意差が認められた(図4)。この結果から、2次元図形においてもAD群では、その視覚表象を思考内で回

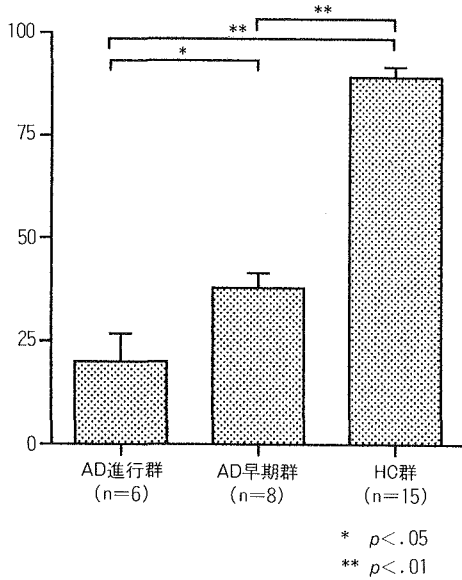


図4 実験2；Mental Rotationの結果
AD：アルツハイマー病群，HC：健常老年者群。

転操作する能力に著しい障害が認められることが示唆された。

5. 実験3

実験1および実験2は、いずれも一つの視覚対象を知覚したとき、その対象の視覚表象を思考内で操作しうるかについて検討してきたが、次に相対的な位置関係情報を含む複数の事物に対してこのような思考内操作が可能であることを、以下のような実験方法によって検討した。

AD進行群10名，AD早期群7名，MID群15名，HC群15名を対象とした。

観察者の視点が変化するとき、対象物の位置関係がどのように変化するかを見通す能力を検出する視点変換課題においては、選択肢に写真を使用した選択課題と、実際にモデル(図5)を見ながら物品を並べてもらう遂行課題があり、両課題にはMatch条件とRotation条件の2条件を設定した。Match条件とは被験者の位置から見たモデルの並び方を、Rotation条件とは被験者の対面に座った検者から見た場合のモデルの並び方を問題とした課題である。

また、視点推定課題として、視点変換課題で

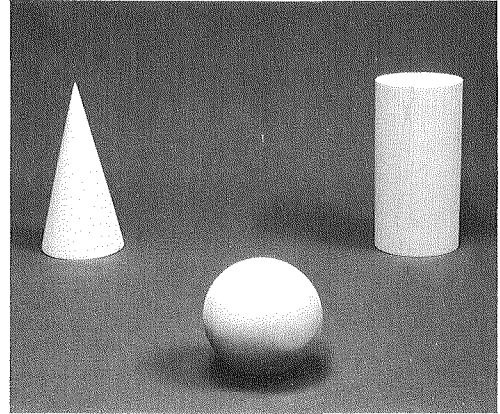


図5 実験3の課題に用いたモデル

用いたモデル(図5)を配置して、右側方から撮影した写真を提示してその撮影方向を推定させた。

視点変換課題の結果では、AD進行群は選択課題・遂行課題とも両条件で著しく低い正答率であり、他の3群との間で統計学的有意差が認められた。AD早期群はMatch条件では両課題とも高い正答率であるのに対して、Rotation条件では両対照群と比較して有意に正答率が低下していた。

視点推定課題の結果では、AD進行群とAD早期群のいずれも両対照群に比べ正答率が低下しており、AD進行群とMID群、HC群の間で、AD早期群とHC群の間で統計学的有意差が得られた。

なお両AD群について、各課題の結果を図6に示した。

AD進行群ではMatch条件の課題でさえも困難になっていたため、モデルと写真の照合能力やモデルを参照して実物を配置構成する能力が著しく障害されている可能性が示唆され、これらの能力の障害のため視空間表象の思考内操作能力の障害の有無については言及できなかった。また、AD進行群は中等度以上の痴呆患者であるため、課題の理解そのものが困難になっていた可能性も否定できなかった。

一方AD早期群では、Match条件の課題においては高い正答率を示していたにもかかわらず、Rotation条件課題になると著しく正答率が低下していたことや、視点推定課題においても有意に

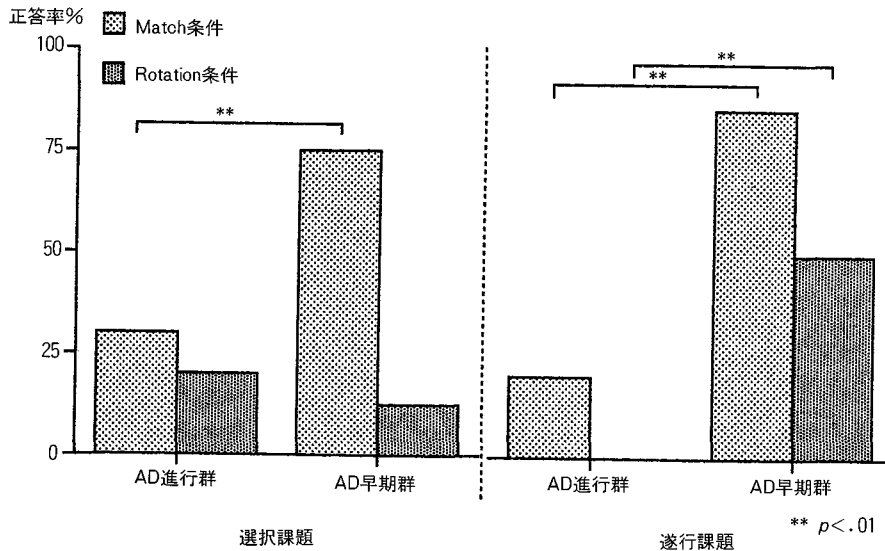


図6 実験3；視点変換課題の結果—アルツハイマー病群について—
(AD：アルツハイマー病群)

障害されていたことは、AD進行群に認められたような事物と写真の照合能力や配置構成能力には粗大な障害は認められないものの、複数の対象物の配置関係についても、思考内で自己の視点を変換させたり、自己の視点とは異なる視覚情報を自己の視点と照合するなどの視空間表象の操作能力に著しい障害があることを示唆していた。

6. まとめ

これら一連の結果から、病初期より頭頂—後頭葉領域から機能低下が認められるADにおいては、ひとつの対象物の視覚表象や位置情報を含む視空間表象を思考内で操作する能力が選択的に障害されていることが示された。

Takano⁶⁾は、記憶表象の座標系として、対象を知覚したときの観察者の身体をもとに設定された主体中心座標系を提唱し、観察者中心座標系との間にずれがある場合には、記憶表象と入力表象にも不一致が生じ、再認過程においてはこのずれている記憶表象と入力表象がなんらかの認知的変換によって照合されなければならないと言及している。つまり知覚された観察者中心座標系と思考内で想起された主体中心座標系が統合されて初めて正しい認知が成立するわけで

ある。この統合には、表象の思考内操作能力が要求される。われわれにとっては自己の移動に伴い外界の対象物の見えや位置関係が変化しても対象世界の恒常性は保持されているが、AD患者の視覚世界においては、このような視覚表象や視空間表象の思考内操作が困難になっているため、自己の視点が変化することに対象や環境の恒常性が非常に不安定になっているのかもしれない。

文 献

- 1) Fujii M, Fukatsu R, Aizawa Y, et al : Cognitive disturbance in visual information processing in Alzheimer's disease : Analysis by means of vision analyzer. Vision, memory, and the temporal lobe. Elsevier Science Publishing Co., New York, 1990, pp 179-185
- 2) 藤井 充, 深津 亮, 相沢祐二, ほか : Alzheimer病の神経心理学的研究—vision analyserによる視覚認識過程の検討. 精神神経誌 91(10) : 760-769, 1989
- 3) 藤井 充, 深津 亮, 村上新治, ほか : 痴呆と頭頂葉病変；視空間障害と眼球運動異常. Dementia 7(4) : 310-319, 1993
- 4) 藤井 充, 深津 亮, 高畑直彦 : 注視運動から

- みたAlzheimer病初期患者の視空間機能—言語
ならびに視覚情報処理の構成行為に及ぼす影響
—. 精神経誌 **96**(5) : 357—374, 1994
- 5) Butters N, Barton M & Brody BA : Role of the right
parietal lobe in the mediation of cross-modal associa-
tions and reversible operations in space. *Cortex* **6** :
174—190, 1970
- 6) Takano Y.: Perception of rotated forms : A theory of
information types. *Cognitive Psychology* **21** : 1—59,
1989

痴呆性老人の リハビリテーションについて

Rehabilitation for the Demented Elderly

北海道大学医療技術短期大学部作業療法学科

上野 武治* (教授)

村田 和香* (講師) 吉田 直樹*

1. はじめに

今日、痴呆性老人の急速な増加に伴い、ケアやリハビリテーション(以下、リハ)を担当する専門家の養成が急がれているが、医師においてもこうした活動への理解が強く求められている。本稿では、痴呆性老人へのデイケアに関する北大病院での経験を述べ、さらにリハの観点から痴呆性老人の障害構造とそれへのリハ・アプローチの意義、ならびに今後のリハ研究の方向性などに関して検討してみたい。

2. 痴呆性老人に対するリハ

リハ医学の領域では、痴呆は従来「リハの阻害因子」とみなされる傾向にあったが¹⁾、近年、痴呆性老人のADLや知的機能に対する訓練の報告が散見される²⁾。一方、精神科領域では痴呆専門病棟やデイケア(以下、DC)の経験を基礎に、どちらかというケアや看護のあり方として研究される傾向にあり、痴呆など中核症状よりは感情や行動面の改善とQOLの向上、家族支援などが重視されていた³⁾⁻⁶⁾。こうした相違は各領域における治療対象の痴呆症状の程度が反映していると考えられる。

表1 北大病院における中高齢者デイケア

開始	1986年7月
対象年齢	50歳以上
定員	10名前後
対象疾患	特に制限なし
治療期間	特に制限なし
時間	週1回の午後
スタッフ	作業療法士2名、看護婦1名
種目	軽い運動・体操、ゲーム、手工芸など、お茶の時間、話し合い、行事(花見 忘年会など)
その他	家族相談・援助

表2 中高齢者デイケア[むつみ会]の基本プログラム

時間	プログラム	治療目的およびその内容
13:00	挨拶, 自己紹介 軽スポーツ・ゲーム	緊張の緩和, 生活状況のチェック 粗大運動, ウォーミングアップ 各種刺激の入力, 身体機能の向上
14:00	創作活動 革細工, 習字, 裁縫など	興味・関心の探索 運動機能および精神機能の評価
15:00	茶話会 話し合い	対人交流の促進, 現実見当識・記憶想起訓練 ADL評価と訓練, 健康教育
15:30	後かたづけ 終了	ADL訓練
16:00	スタッフ会議	

* Takeji UENO, M.D.(Professor), Waka MURATA, O.T.R.(Lecturer) & Naoki YOSHIDA, O.T.R.: Department of Occupational Therapy, College of Medical Technology, Hokkaido University, Sapporo.

表3 中高齢者デイケア対象者の性別・年齢構成

年齢	男	女	合計
— 54		3	3
55 — 59	7	3	10
60 — 64	3	7	10
65 — 69	3	10	13
70 — 74	3	6	9
75 — 79		5	5
80 — 84		1	1
85 —		1	1
合計	16	36	52
平均年齢(SD)	66.0(±8.21)		

表4 治療対象者の疾病内訳

	男	女	合計
脳器質性疾患	11	17	28
アルツハイマー型痴呆	5	4	9
脳血管障害(痴呆, 心気, 抑うつ, 妄想)	5	9	14
他(パーキンソン病, 脳術後後遺症等)	1	4	5
機能的疾患	5	19	24
精神分裂症		4	4
うつ病	1	4	5
躁うつ病	1	1	2
神経症	3	10	13

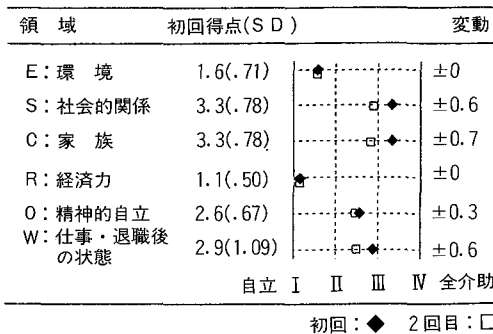


図1 ESCROW機能スケールの変化

表5 リハビリテーションの理念と目標

理念	人間らしく生きる権利の回復
目標	・精神的・身体的・社会的能力の適応的な回復 ・障害受容による自己変革, 価値観の再編成 ・自己決定・自己選択の尊重 ・社会参加と平等(ノーマライゼーション) ・生活もしくは人生の質QOLの向上

3. 北大病院におけるDCの経験⁷⁾

北大病院精神科神経科では1986年7月より週1回のDCを実施している(表1, 2)。1995年3月までの治療状況では患者の主体は60代で(表3), かつ脳血管性痴呆やアルツハイマー型老年痴呆などの脳器質性疾患とうつ病や神経症などの機能的疾患がそれぞれ半数ずつを占めている(表4)。治療終了時の社会生活評価であるESCROW評価を検討すると, 社会関係や家族などの項目で改善が認められていた(図1)。これはDCという障害を越えて安心できる場を得ること

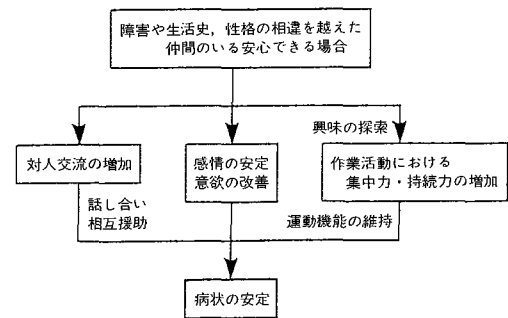


図2 デイケア治療対象者にみられた変化

表6 痴呆性老人とは

- ・慢性進行性疾患に罹患している患者
- ・痴呆を主体とする精神障害と各種の身体障害を合併する重度障害者
- ・些細な社会心理的身体的変化で容易に悪化し, 自己の尊厳や安全なども守ることのできない高齢者

による対人交流の増加, 感情や意欲の改善など, 病状の安定化を背景とすると考えられた(図2)。また, DCは介護を担当する家族にも介護経験の交流や社会資源に関する情報を得る貴重な場となっているが, こうしたデイケアの治療的役割は他の報告ともほぼ一致する³⁾。

4. リハの概念と障害構造, リハ・アプローチ

リハは表5に示すように, 障害を有する者の「人間らしく生きる権利の回復」を理念とするが, 目標は対象によってさまざまである。痴呆

表7 障害の構造

1. 機能障害impairment
基本障害
記銘・記憶・見当識・理解・判断力の障害、 計算力障害、失行・失認など
行動・情意・意識などの障害
問題行動(徘徊、不潔、独語など)、無為、抑うつ、幻覚・妄想、せん妄、不穏・興奮など
身体障害
歩行障害、言語・構音障害、燕下障害
各種の身体疾患による障害
2. 能力障害disability
社会生活の障害
作業能力やコミュニケーションの障害
日常生活動作の障害
着脱衣行為や食事摂取行為、排尿・排便行為、入浴行為などの障害
3. 社会的不利handicap
失職・経済的困難、家庭内での役割喪失と虐待 自宅生活の不能と行き場の喪失、財産管理の障害
4. 体験としての障害(心理的側面)
自信・自尊心・意欲の喪失、不安・困惑・絶望 生きる意味の喪失など

性老人の場合には、痴呆などの精神障害や他の身体障害を合併する重度障害者で、かつ医療とケアを要する慢性進行性疾患の高齢患者であるため、「QOLの向上」がリハの主要な目標となる(表6)。また、痴呆性老人の障害構造とそれに対するリハ・アプローチをWHOの国際分類に基づいて整理すると、表7、8のようにまとめることが可能である。こうした観点からの検討は第5回本研究会で上田により初めて行われたが⁹⁾、さらに「体験として障害」も指摘されている。これは痴呆性老人への理解とケアにとってもきわめて重要な側面である⁹⁾。

現在、痴呆性老人への保健医療・福祉サービ

表9 痴呆性老人への保健医療・福祉サービス

	保健・医療	福祉
入院・入所	一般病院、特例許可老人病院 精神病院(老人性痴呆疾患治療・療養病棟) 老人保健施設(痴呆性老人専用)	特別養護老人ホーム(痴呆性老人専用) 短期入所事業(ショートステイ、ナイトケアなど)
通院・通所	老人デイケア 老人性痴呆疾患デイケア 老人保健施設デイケア	E型デイサービス事業(痴呆性老人専用)
在宅	訪問指導(保健所、病院、訪問看護ステーションなど)	相談・訪問指導(地方自治体など) ホームヘルパー派遣事業

表8 リハビリテーション・アプローチ

1. 機能障害への治療的アプローチ
現実見当識の訓練、認知訓練など
残存機能に対するアプローチ
感情、記憶(手続き、遠隔)、聴覚認知など
心身の廃用症候群・合併症の予防
2. 能力障害への適応的アプローチ
ADL訓練による身辺自立の確保
集団療法による対人交流の促進
3. 社会的不利への社会的福祉的アプローチ
介護家族への支援体制の充実
保健医療・福祉施策の充実と人権保障
4. 心理的アプローチ
感情や行動面を配慮したメンタルケア
QOLの向上

表10 リハビリテーション・アプローチの諸要素

1. 心理学的アプローチ
reality orientation(現実見当識の訓練)
日時、場所、周囲への関心の喚起
remembrance therapy(記憶想起の訓練)など
人生経験の話し合いによる記憶の回復と、 他者とのコミュニケーションの促進
認知訓練療法など
言語理解と表現、パターン認識、注意力な どの訓練(パズル、積み木、迷路、パソコン などの利用)
2. 身体的アプローチ
粗大運動機能や関節可動域、巧緻動作の向上
各種の感覚刺激による諸機能の向上など
3. 身辺処理動作の保持のための訓練
4. レクリエーション活動や音楽療法など
5. 集団療法(グループワーク)と個人療法

スは不十分ではあるが徐々に整えられつつあり(表9)、こうした場ではレクリエーションや音楽療法、軽い体操やゲーム、手工芸、お茶会などがごく日常のプログラムとして実施されている。こうしたプログラムは表10に示す諸要素から構成されているが¹⁰⁾¹¹⁾、基本的には表8のリ

表 11 リハビリテーション・アプローチの特徴

1. 総合的な展開
2. 包括的なシステムでの展開 精神・身体面での保健医療、福祉対策など 入院・入所から通院・通所、在宅など
3. 家族を含む地域的な展開 地域ぐるみでの支援とケア
4. 個別的な全人的な展開 個々人の状態への配慮、尊厳とプライバシーの尊重 QOLの向上への援助

ハ・アプローチを総合化したものである。さらに、こうしたリハ・アプローチには地域性と保健医療・福祉にまたがる包括性に加え、個々人の生活史や尊厳などを重視する個別的な全人的特徴を有することが必要とされる(表11)。

5. リハに関する基礎研究の試み

痴呆性老人のリハに関する基礎研究は未だ不十分であるが、ここでは筆者らの予備研究を紹介してみたい¹²⁾。

非痴呆性老人群と痴呆性老人群に0.5~4 Hzの聴覚刺激および視覚障害を与え(図3)、これに対応するリズムタッピング能力を比較・検討した結果、痴呆性老人群では聴覚刺激よりも視覚刺激での反応に大きなズレが観察された(図4)。このことは、痴呆性老人では視覚刺激より聴覚刺激に対する反応がより障害されにくいことを

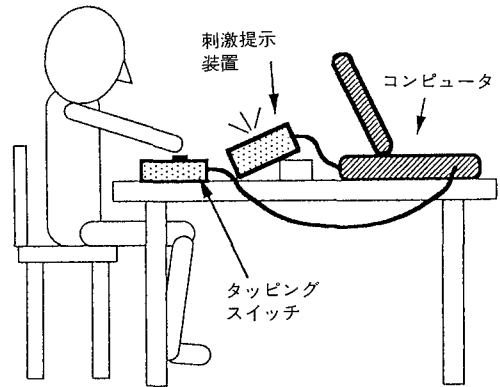


図3 実験装置

示しており、音楽やリズム、あるいは声かけなどの聴覚系を通じての働きかけが、残存能力に対するリハ・アプローチとしてもきわめて重要なことを示すものである。

6. おわりに

痴呆性老人へのデイケアは、筆者らの経験からも今後より重視されねばならない在宅リハ・サービスである。こうした場で日常行われている活動プログラムはリハ・アプローチとしては総合的なものであるが、さらに地域性と包括性、個別的な全人的特徴を有すべきこと、こうした活動においては、筆者らの予備研究から聴覚系を通じての働きかけがより重視されるべきことを指摘した。

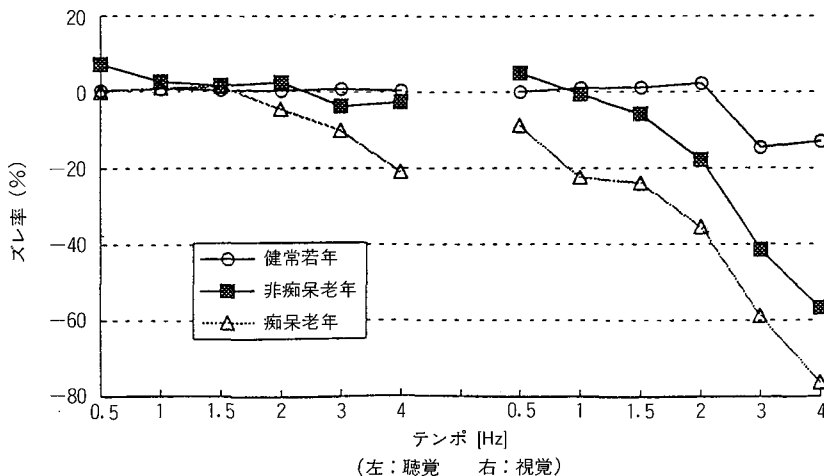


図4 聴覚刺激と視覚刺激に対するリズムタッピングの正確さ

文 献

- 1) 福井圀彦：片麻痺リハビリテーションにおける社会的側面－フォローアップ。リハビリテーション医学全書14 脳卒中・その他の片麻痺(福井圀彦・編)，医歯薬出版，東京，1980，pp 499-513
- 2) 稲垣俊明，山本俊幸，野倉一也，ほか：老年者脳血管性痴呆に対するリハビリテーションの効果と予後。日老医誌 27：33-39,1990
- 3) 矢内伸夫：痴呆老人のデイケア。総合リハ 13：277-282,1985
- 4) 一原 浩，加藤伸司，星 那智子，ほか：痴呆患者を対象としたデイケアの試み。精神医学 28：1021-1025,1986
- 5) 室伏君士：痴呆性老人の理解とケア。精神経誌 91：566-584,1989
- 6) 川室 優，繁田雅弘，大場ノブ，ほか：農村地域における痴呆性老人デイケアの試み－地域片デイケアシステムの検討－。精神経誌 93：1150-1161,1991
- 7) 上野武治，村田知香，本間裕子，ほか：老年期機能性精神疾患とデイケアの役割－大学病院における中高齢者デイケアの経験から－。精神経誌 93：1181,1991
- 8) 村田知香，河野仁志，上野武治，ほか：中高齢者デイケアの治療的意義について－大学病院における6年間の経過から－。北海道大学医療技術短期大学部紀要 6：33-41,1993
- 9) 上田 敏：老年期痴呆とリハビリテーション医学。老年期痴呆研究会誌 4：87-90,1990
- 10) 飯田 眞，長谷川まこと，森田昌宏，ほか：老年期痴呆に対する心理学的アプローチ。老年精神医学雑誌 2：746-753,1991
- 11) 本田哲三，鹿島晴雄：痴呆患者への認知リハビリテーションプログラム。老年精神医学雑誌 3：301-306,1992
- 12) 吉田直樹，伊藤 隆，上野武治：聴覚刺激と視覚刺激を用いた痴呆老年者，非痴呆老年者，健常若年者のリズムタッピング能力の比較。北海道大学医療技術短期大学部紀要 8：65-79,1995

HIV脳症における痴呆の病理

Pathology of Dementia in HIV Encephalopathy

北海道大学医学部病理学第二講座/教授

長嶋和郎*

1. はじめに

AIDSに伴う脳症の中には日和見感染による脳障害や免疫不全に関連するprimary malignant lymphomaなどが含まれる。痴呆に関連する脳障害にはcytomegalovirus infection, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), toxoplasmosisなどが多いが、AIDSの原因virusであるhuman immunodeficiency virus (HIV)の直接脳侵襲による場合がAIDSの約10%に認められ、この場合に特にHIV脳症といわれている。このHIV脳症の発症機構は不明であり、HIV脳症の脳病変はヒト脳の痴呆症の発症機構を解析するうえで貴重な資料を提供するものと思われる。

最初にまず正書に記載されているHIV脳症の定義を示し、次にHIV脳症の実例を紹介し、最後にHIV脳症の発症機構に関連する最近のわれわれの研究成果を報告する。

2. HIV脳症の定義

HIV感染によって記銘力低下、思考力低下、抑鬱、不安、妄想、感情鈍麻、痴呆状態となる。神経症状としては、四肢麻痺、対麻痺、痙

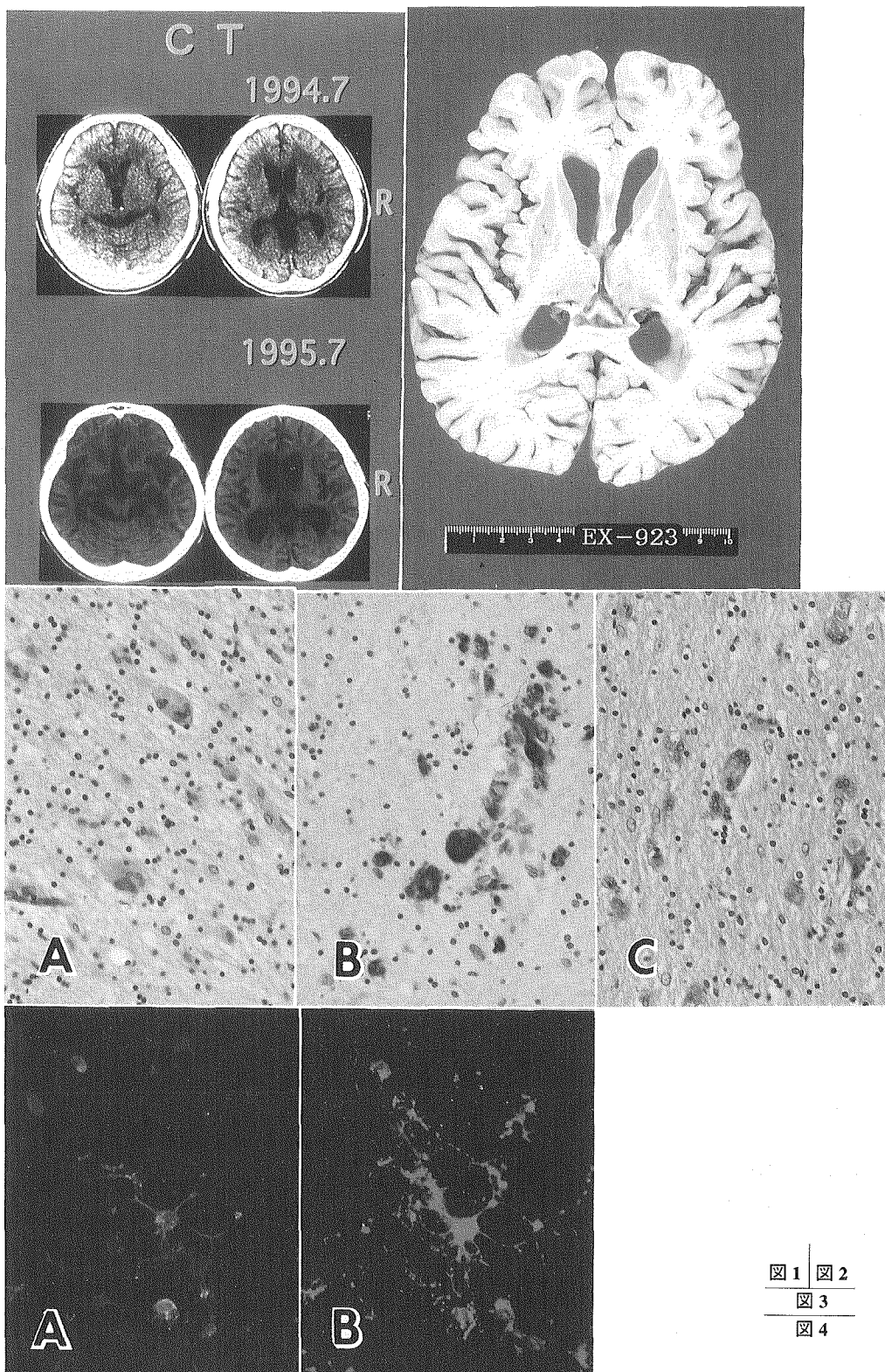
攣、筋硬直などの錐体外路障害や小脳症状などがみられる病態を示す。細胞性免疫不全状態を示さない時期においても認められ、治療はきわめて困難である。またその診断法には、「HIV脳症(HIV痴呆、AIDS痴呆またはHIV亜急性脳炎)とは、就業もしくは日常生活活動に支障をきたす認識もしくは運動障害が臨床的に認められる場合、または子供の行動上の発達障害が数週から数ヶ月にわたって進行し、HIV感染以外にこれを説明できる疾病や状況が無い場合をいう。これらを除外するための検査法としては脳脊髄液の検査や脳の画像診断や脳生検などがある」と記載されている。

3. HIV脳症自検例の臨床所見

現病歴：死亡時27歳のhomosexualの男性。1993年9月に尿失禁が始まり、同年12月に両下肢の突っ張り感を覚えるようになった。1994年1月、歩行困難が出現し、国立療養所札幌南病院に入院した。

入院時現症：身体所見では全身の乾燥性湿疹と足に白癬がみられた。神経学的には意識は明

* Kazuo NAGASHIMA, M.D.: Professor, Second Department of Pathology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.



瞭で、知能検査では長谷川式25点、WAIS 41点で、知能低下がみられた。脳神経領域では、滑動性眼球運動障害が存在し、運動系では両手指巧緻運動障害と四肢深部反射亢進が認められた。両側Babinski徴候(+)。歩行は著明な痙性歩行を示した。排尿障害(+)

検査所見：白血球数2,400, 免疫グロブリン増加, CD4/CD8低下(0.37), CD4陽性リンパ球数196/mm³(正常値は末梢血WBC 6,500の人の場合730以上), HIV抗体PA法512倍以上, ELISA法・Western-blot法陽性, エンプ抗体gp160, gp120, gp41陽性, コア抗体p55, p24, p28陽性, 髄液では, 細胞数70/mm³(単核球優位), 蛋白60mg/dl, HIV抗体pu IFA法陽性。

画像所見(図1)：発症後半年経過した1994年7月のCT所見では左右大脳白質のlow densityがみられ, ほぼ1年経過した1995年7月のCTでは著明な大脳白質の病変に加え大脳皮質全体の萎縮がきわめて強く, 相対的に脳室系の拡大が認められた。

入院後経過：入院後AZT, DDIで治療したが, 痴呆, 歩行困難, 排尿障害が次第に進行し, CD4陽性リンパ球は34, 15, 3と次第に減少し, 1995年9月, 全経過2年で死亡した。

4. HIV脳症自検例の病理所見

脳の重量は1,150gと著しく小さく, 脳溝が拡大し脳回は萎縮し, 脳室は著明に拡張している。剖面でも, 白質の減少, 皮質の萎縮, 脳室の拡大が著明である(図2)。また, spinal cordは著明に細くなっており, 特に胸髄レベルで萎縮は顕著であった。

組織学的にみると, 減少していた大脳白質の髄鞘はdiffuseに淡明化しており, 一部には脱髄もみられた。また, 白質には多数のmacrophageと多核巨細胞が認められた(図3-A)⁹⁾。免疫組織学的には浸潤macrophageはCD68抗体に陽性で,

blood monocyte由来macrophageであることが示された(図3-B)。また, HE染色でみるよりはるかに多数のmacrophagesの浸潤を認めた。HIVウイルスの存在部位を調べるためにコア抗原p24を認識するウサギポリクロナール抗体(国立予防衛生研究所エイズ研究センター感染病理部:佐多徹太郎博士より供与)を用いた免疫染色を行うと, 大部分の多核巨細胞と一部の単核細胞が陽性となり(図3-C), これらの細胞にはウイルスが感染していることが示された。

大脳皮質は不規則にneuronal depletionがみられ, 一部では, いわゆるlaminar necrosisも認められた。このような神経細胞の脱落を伴う変化はAmmon's hornにもみられた。変性部位にはmacrophageや多核巨細胞もみられ, その一部はp24免疫染色陽性で明らかにウイルス抗原が検出された。

白質深部の脳室周囲にcytomegalovirus infectionが散在性に認められたが, 他のopportunistic infectionはみられなかった。

肉眼的に著明に萎縮していたspinal cordは炎症所見や現在進行中の崩壊像などはみられなかった。macrophageも少なく, また, HIV抗原は認められなかった。

5. HIV脳症の臨床病理総括

初期の画像でみられた白質の変化に相応してHIV陽性macrophageの出現を主とする髄鞘破壊性病変が広汎に認められ, HIV leukoencephalopathyと呼ばれる病変に相当していた。HIV抗原は白質のoligodendrogliaやastrocyteにはみられずmacrophageのみみられたことは, HIV白質変性症の発症機を考えると重要な所見と考えられた。

大脳皮質の病変は, いわゆるischemic anoxic changeに似た病変であるが, 臨床的にanoxiaを生じさせるような出来事がなかったという情報を加味すると, このような一見vascular disturbance

図1 CT所見

図2 脳の水平断

図3 大脳白質病変。A：多核巨細胞とmacrophage(HE×200)。B：白質病変のCD68陽性細胞(ABC×200)。C：HIV core蛋白p24陽性細胞(ABC×200)。

図4 ラット脳培養細胞。A：HIV gp120の結合した細胞(FITC×400)。B：gp120陽性細胞はgalactocerebrosideに陽性(Rhodamine×400)。

を示唆する病変がHIVの侵襲による病変ではないかと、新たな問題を提起する所見と考えられた。

脊髄の病変は本例の初発症状である痙性麻痺の原因と考えられるが、病巣が焼け跡状態なので、過去にHIVの脊髄症としていわれている vacuolar myelopathy みたいなものが存在したのか、あるいはHTLV-1 associated myelopathy のような病変が存在したのか、今後の研究課題となろう。

6. HIV脳症発症機序

Opportunistic infectionとは別にHIV脳症、中でも本例のごとく leukoencephalopathy がどのようにして生ずるかはきわめて興味ある問題である。われわれは、多数のHIV infected macrophageの浸潤がみられることから、HIVに関連するviral proteinがなんらかの神経障害に関与している可能性を想定して実験を行った。

実験はrat embryonal brain cultureを用い、HIV env蛋白gp120が培養oligodendrogliaに吸着するか否か、また、gp120がoligodendrogliaによるmyelin formationを阻害するか否かを検討した。まずrat embryonal brain cultureにgp120を反応させ、FITC 蛍光顕微鏡で観察するとgp120が吸着した細胞がまばらではあるがgreen蛍光を発する細胞として観察された(図4-A)。同じ細胞をフィルターだけを変えてoligodendrogliaのマーカーであるgalactocerebrosideの抗体を用いてRhodamineにて赤く発色させると陽性となり(図4-B)、gp120の結合した細胞はoligodendrogliaであることが明らかとなった。したがって、HIVgp120はoligodendrogliaに結合することが、なんらかの細胞障害を生じ、脱髄性の病変になることが推測された。ま

た、発生時期のmyelin formationをgp120が阻害するか検討したところ、gp120を培地に加えたrat brain cultureではmyelin formationがみられず、myelinationを阻害することが判明した²⁾。以上の結果はHIVgp120が脳白質にとってmyelinotoxicに作用しており、その結果、白質障害が誘発されられると思われた。

HIV encephalopathyにおけるmacrophage tropismに関して、cellular factorがHIVの増殖に関連しているかを検討した。手技の詳細は省略するが、結果的にHIVはhostのtopoisomerase Iの機能亢進を誘導し、その結果、HIVのreverse transcriptase activityを活性化させHIV自身の増殖力を亢進させていることが明らかとなった³⁾。

7. まとめ

HIV脳症における痴呆はHIVが脳内macrophageで増殖し、主としてmyelinを障害することにより起こり、その障害機構としてHIVgp120のoligodendrogliaに対する作用と、topoisomerase-IによるHIV増殖促進などが関与していることが示唆された。

文 献

- 1) 平野朝雄：エイズの神経病理学的考察。老年期痴呆研究会誌 4 : 143-149, 1990
- 2) Kimura-Kuroda J, Nagashima K, Yasui K : Inhibition of myelin formation by HIV-1 gp120 in rat cerebral cortex culture. Arch Virol 137 : 81-99, 1994
- 3) Takahashi H, Matsuda M, Kojima A, et al: Human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase : Enhancement of activity by interaction with cellular topoisomerase I. Proc Natl Acad Sci USA 92 : 5694-5698, 1995

無症候性脳梗塞

Asymptomatic Cerebral Infarction

島根医科大学第三内科学教室/教授

小林 祥泰*

1. はじめに

無症候性脳梗塞とは、TIAを含む脳卒中発作の既往がなく、神経学的にも脳病変に起因する症候のないものと定義される。MRIの急速な普及により、とくにわが国では無症候性脳梗塞が注目されている。NINDSの脳血管障害の分類第3版¹⁾によると、臨床病態として無症候性をあげ、「無症候性の形態変化」の中にCTやMRIによる画像診断上の潜在性脳梗塞または脳出血として新たな項目が加えられている。

2. 頻度、病態および危険因子

無症候性脳梗塞の頻度は加齢ともに増加するが、筆者らの脳ドックでは平均14%程度である(図1)²⁾。久山町の剖検による頻度も約13%と報告されている³⁾。

病変としては基底核や深部白質の小さなラクナ様梗塞が大半を占め、危険因子では穿通枝領域梗塞と同様高血圧がもっとも重要である。脳ドックの成績でも無症候性脳梗塞を有する群では約60%に高血圧があり、梗塞なし群の22%に比し有意に高率である。糖尿病においても高率な傾向にあるが、高脂血症との関連は一般にみられない。

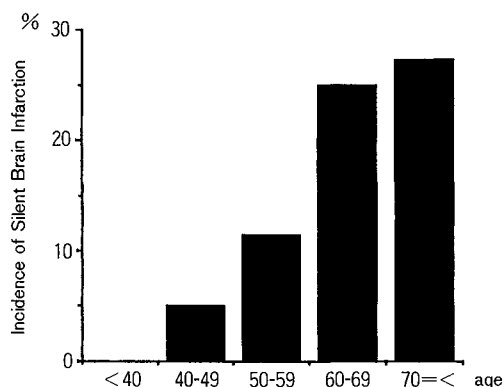


図1 島根難病研究所の脳ドック受診者947名における無症候性脳梗塞の年代別頻度

画像診断上問題になるのはT2強調画像でみられる小さな点状の高信号域であろう。穿通枝領域の2mm以下のものは*état criblé*である可能性が高いので、とくに若年者では1~2個の白質の点状高信号を脳梗塞と判定するような読みすぎに注意する必要がある。しかし、*état criblé*も多発するものでは高血圧既往が有意に高いという結果を得ており、細動脈硬化の初期としてみていく必要がある。

病態は高血圧性細小動脈硬化を基盤とした穿通枝の狭窄、閉塞によるものが大半を占めるこ

* Shotai KOBAYASHI, M.D.: Professor, Third Department of Internal Medicine, Shimane Medical University, Izumo.

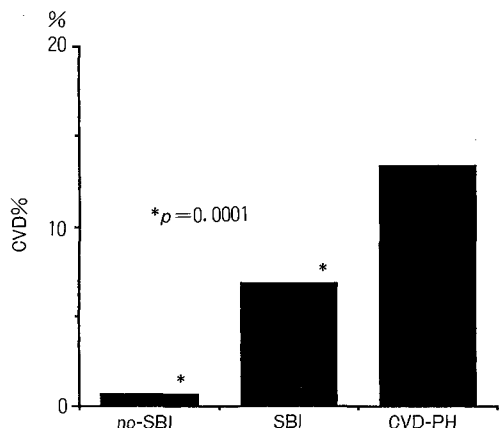


図2 脳ドック受診者における脳卒中発症率
no-SBI: 潜在性脳梗塞なし群, SBI: 潜在性脳梗塞群, CVD-PH: 軽症脳梗塞既往群.

とが病理学的に確認されているが、必ずしも血栓によるとは限らない。主幹動脈病変によってもラクナは起こりうるが、比較的大きいものが多く無症候である確率は低い。また、脳塞栓でも皮質枝の無症候性脳梗塞が存在するがきわめて稀である。

3. 自覚症状

無症候性脳梗塞では慢性脳循環不全症にみられるような自覚症状はあってもよいが、筆者らの脳ドックにおける検討では、頭重、めまい、耳鳴などの自覚症状は無症候性脳梗塞の有無で差はみられなかった。しかし、軽度のうつ状態を有する例で無症候性脳梗塞が多い傾向が認められた⁴⁾。精神科の大うつ病患者におけるMRIの検討で、高齢発症例では高率に無症候性脳梗塞が認められるという報告⁵⁾もあり、精神症状についても注意する必要がある。

4. 脳卒中発症頻度

無症候性脳梗塞からの脳卒中発症が高率か否かについての報告はまだほとんどないが、筆者ら⁶⁾の追跡調査では最長7年間の追跡で無症候性脳梗塞を有する群でやさない群に比し有意に高率であり、脳梗塞既往群の再発率との中間に位置していたことから、やはり無症候性脳梗塞は脳卒中発症の危険性が高い群と考えられる(図

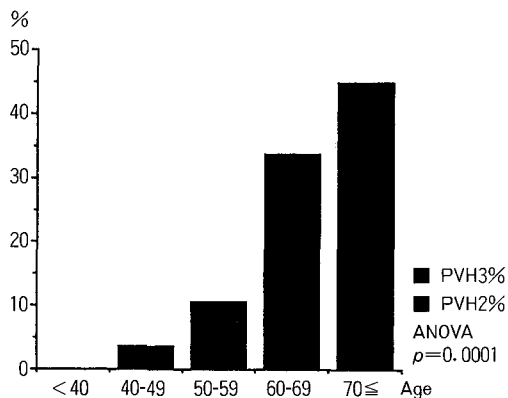


図3 脳ドックにおける明らかな脳室周囲高信号域(PVH)の頻度

2)。また、無症候性脳梗塞群から脳卒中を発症した12例中2例に脳出血を認めている。したがって、高血圧を有する例では症候群脳梗塞だけではなく脳出血に移行する例もあることを念頭に置く必要がある。この結果は無症候性脳梗塞に画一的な抗血小板薬投与をするのではなく、高血圧などの危険因子の管理を優先すべきことを示している。

5. 潜在性白質障害

無症候性脳梗塞のみならず無症候性の白質のび慢性病変(いわゆるleukoaraiosis)にも注意する必要がある。脳ドックにおける白質障害(脳室周囲高信号域(PVH))の頻度は、図3のごとくやはり加齢とともに増加した。脳卒中発症と白質障害について検討した結果では有意な関係は認められなかったが、動作性認知機能は白質障害が高度な群で有意な低下を認めている。欧米では認知機能との関連を検討した報告が多く、基底核のラクナ梗塞よりも白質病変を重視する傾向にある。わが国では梗塞に注目が集まり、白質病変と脳機能の関係についての研究がまだ不十分な傾向がある。Binswanger型脳血管性痴呆では白質障害が知的機能低下に関係していることは明らかであり、脳血管性痴呆への移行の予防という観点から、今後、白質障害についても注目する必要がある。

文 献

- 1) National institute of neurological disorders and stroke Ad Hoc Committee : Classification of cerebrovascular disorders III. *Stroke* **21** : 637-676, 1990
- 2) Kobayashi S, Okada K, Yamasihita K, et al : Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relationship to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke* **22** : 1379-1383, 1991
- 3) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al : Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan - The Hisayama study -. *Stroke* **26** : 380-385, 1995
- 4) 小林祥泰, 小出博己, 山下一也, ほか : 自覚症状からみた潜在性脳梗塞様病変. *脳卒中* **15** : 189-195, 1993
- 5) Fujikawa T, Yamakaea S & Touhouda Y : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* **24** : 1631-1634, 1993
- 6) 小林祥泰, 小出博己, 山下一也, ほか : 脳ドックにおける脳卒中発症調査. *脳卒中* **16** : 1-7, 1994

第9回東北老年期痴呆研究会

The 9th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

沓沢 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.

佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.

世話人
Organizers

小野寺庚午
Kogo ONODERA, M.D.

松永 宗雄
Muneo MATSUNAGA, M.D.

上村 和夫
Kazuo UEMURA, M.D.

菱川 泰夫
Yasuo HISHIKAWA, M.D.

小川 彰
Akira OGAWA, M.D.

東儀 英夫
Hideo TOHGI, M.D.

糸山 泰人
Yasuto ITOYAMA, M.D.

笹生 俊一
Shun-ichi SASO, M.D.

佐藤 光源
Mitsumoto SATO, M.D.

吉本 高志
Takashi YOSHIMOTO, M.D.

十束 支朗
Shiro TOTSUKA, M.D.

中井 昂
Osamu NAKAI, M.D.

丹羽 真一
Shinichi NIWA, M.D.

山本 悌司
Teiji YAMAMOTO, M.D.

事務局
Secretariat

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

荒井 啓行
Hiroyuki ARAI, M.D.

(敬称略 県別五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 沓 沢 尚 之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)
- 演 題 1 座長 東 儀 英 夫 (岩手医科大学医学部神経内科 教授)
大脳白質病変と知的機能障害
—SPECTによる検討—57
 高 橋 智 (岩手医科大学医学部神経内科 講師)
- 演 題 2 座長 菱 川 泰 夫 (秋田大学医学部精神科 教授)
MRI画像疫学からみた
アルコール症の脳障害と痴呆60
 苗 村 育 郎 (秋田大学保健管理センター 助教授)
- 演 題 3 座長 小野寺 庚午 (弘前大学医学部第二内科 教授)
痴呆を伴った脳卒中患者の局所脳血流量
(rCBF) からみた左右大脳半球の比較71
 目 時 弘 文 (黎明郷リハビリテーション病院 院長)
- 特別講演1 座長 佐々木 英忠 (東北大学医学部老人科 教授)
ビンスワンガー型白質脳症78
 山之内 博 (東京都老人医療センター神経内科 部長)
- 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)
痴呆性老人に対する医療と福祉の接点81
 大國 美智子 (前 大阪府立大学社会福祉学部 教授)
 (大阪府立こころの健康総合センター)
- 閉会の挨拶 佐々木 英忠 (東北大学医学部老人科 教授)

(第9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
 日 時 平成7年11月11日(土) 午後1時30分～午後5時11分
 会 場 長陵会館 2階 記念ホール)

□ Program □

- Opening Remarks Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA
- Lecture 1 Chairperson Hideo TOHGI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Iwate Medical University, School of Medicine
**White Matter Lesions and Cognitive
Impairment : A SPECT Study57**
Satoshi TAKAHASHI, M.D.
Lecturer, Department of Neurology
Iwate Medical University, School of Medicine
- Lecture 2 Chairperson Yasuo HISHIKAWA, M.D.
Professor, Department of Neuro-psychiatry
Akita University School of Medicine
**Alcohol-Related Cerebral Damages and Dementia :
A View from the Statistical Analysis of
1428 Cases of MRI Image60**
Ikuro NAMURA, M.D.
Associate Professor, Health Administration Center, Akita University
- Lecture 3 Chairperson Kogo ONODERA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Hirotsaki University School of Medicine
**Relation between Laterality of the Brain and
Regional Cerebral Blood Flow in
Cerebrovascular Diseases with Dementia71**
Hiobumi METOKI, M.D.
Director, Department of Internal Medicine
Reimeikyo Rehabilitation Hospital
- Special Lecture 1 Chairperson Hidetada SASAKI, M.D.
Professor, Department of Geriatric Medicine
Tohoku University School of Medicine
**Progressive Subcortical Vascular
Encephalopathy of Binswanger Type78**
Hiroshi YAMANOUCI, M.D.
Director, Department of Neurology
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
- Special Lecture 2 Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus President, Research Institute for
Brain and Blood Vessels-AKITA
**Medical Care and Social Welfare
for the Aged with Senile Dementia81**
Michiko OHKUNI, M.D.
Former Professor, Faculty of Social Welfare, Osaka Prefectural
University and Osaka Prefectural Mental Health Center
- Closing Remarks Hidetada SASAKI, M.D.
Professor, Department of Geriatric Medicine
Tohoku University School of Medicine

The 9th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia

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

Date : 13:30~17:11, November 11th, 1995
Place : Memorial Hall, Gonryoikaikan

大脳白質病変と知的機能障害

— SPECTによる検討 —

White Matter Lesions and Cognitive Impairment: A SPECT Study

岩手医科大学医学部神経内科

高橋 智^{*} (講師) 佐藤 典子^{*}
米沢 久司^{*} 東儀 英夫^{*} (教授)

1. はじめに

頭部コンピューター断層撮影および核磁気共鳴画像の普及により白質病変の検出が容易になり、老年期痴呆性疾患や正常高齢者の一部などにおいて大脳深部白質にさまざまな程度の白質病変が認められることが明らかになった。1986年Hachinskiら²⁾は、CTおよびMRIにおける大脳深部白質病変を表現する呼称として包括的な名称であるleukoaraiosis(以下、LA)と命名した。

近年、CTやMRIが老年期痴呆性疾患の診断に重要な役割を果たしている一方で、CT上の白質のびまん性低吸収領域、MRI・T₂強調画像でのperiventricular high intensity(以下、PVH)、そのほかの白質病変など画像上のさまざまな白質病変を呈する例を区別しないで痴呆との関連において扱った論文もみられるようになった。しかし、LAには斑状の白質病変、PVHおよび融合性の半卵円中心の白質病変(confluent centrum semiovale hyperintensity: 以下、CCSH)などが含まれる。とくに、PVHとCCSHは一部には共通の原因があると思われるが、CCSHの白質病変はPVHに比してはるかに広汎であり、それぞれの白質病

変に合併する痴呆の発症機序および意義は異なると考えられる。白質病変を合併するlacunar infarction(以下、LI)の患者を白質病変の分布により分類し、脳血管障害の危険因子、局所脳血流を検討し、LIに合併する白質病変の意義を検討した。

2. 対象および方法

対象は、1988年3月から1992年12月の間に岩手医科大学神経内科を受診し、MRIが施行され、LAの合併が認められたLI患者98例である。脳血管障害の危険因子を有しない健常老年者10例を正常対照とした。

LAはMRI・T₂強調画像でその広がりにより、側脳室前角前部または後角後部の皮質下白質に限局し、半卵円中心には広がらない白質病変(PVH)と融合性の半卵円中心の白質病変(CCSH)の2群に分類し、それぞれの脳血管障害の危険因子を比較した。また、各群における局所脳血流と知能スケールとの関係を検討した。

脳血流の測定は¹²³I-IMP SPECTにより、各関心領域のRI countの両側小脳のRI countの平均に対す

* Satoshi TAKAHASHI, M.D. (Lecturer), Noriko SATO, M.D., Hisashi YONEZAWA, M.D. & Hideo TOHGI, M.D. (Professor): Department of Neurology, Iwate Medical University, School of Medicine, Morioka.

表1 脳卒中危険因子の頻度

	PVH (n=47)	CCSH (n=51)
年齢(歳)	68±10	73±9
高血圧	24(51%)	23(45%)
糖尿病	14(30%)	14(27%)
高脂血症	11(23%)	8(16%)
高ヘマトクリット血症	3(6%)	7(14%)
心房細動	1(2%)	8(14%)*

*p<0.05, PVH例に比して

るRI count比を局所脳血流の指標とする半定量的方法を用いた。痴呆の評価は長谷川式知能評価スケールで行い、21.5点以下を痴呆と判定した。

3. 結果

a. 脳血管障害の危険因子の検討

脳血管障害の危険因子の比較では、高血圧、糖尿病、高脂血症および高ヘマトクリット血症の頻度は両者の間に有意な差は認められなかった。心房細動はCCSH群でPVH群より有意に高頻度に合併していた(表1)。

b. 局所脳血流に関する検討

痴呆の頻度は、CCSH群では33例中16例48%に対し、PVH群では30例中5例17%とCCSH群で高頻度に痴呆の合併を認めた。CCSH群、PVH両群とも痴呆患者では非痴呆患者と比較して平均年齢は高齢であった。SPECTを用いた各大脳部位の血流の検討では、痴呆を有するPVH例では正常対照例に比して頭頂葉と基底核で有意に血流

が低下していた。一方、痴呆を有するCCSH例では前頭葉および基底核で有意に血流が低下していた(表2)。局所脳血流と知能スケールの関係では、PVH群では長谷川式スケールと頭頂葉および側頭葉の血流の間に有意な正の相関を認め、前頭葉の血流は長谷川式スケールとの間に有意な相関を認めなかった。一方CCSH群では、長谷川式スケールと前頭葉の血流との間に有意な正の相関を認め、頭頂-側頭葉では有意な相関は認められなかった(図1)。

4. 考察

大脳白質は穿通枝の終末灌流領域であり、その代謝は全身血圧の変動の影響を強く受ける。CCSH型の白質病変の一部の例には、心房細動などの不整脈による心拍出量低下が成因として関与する可能性が示唆された。

PVH群では側頭葉および頭頂葉、CCSH群では前頭葉の局所脳血流と知能スケールの間に相関を認め、それぞれに合併する痴呆の発症機序は異なると考えられた。Binswanger型脳血管性痴呆では、基底核の小梗塞巣および白質病変による皮質-皮質下の結合の機能的遮断により、初期から前頭葉および基底核の血流が低下することが知られている³⁾。CCSH群における痴呆の発症にも同様な機序が大きな役割を果たしていることが示唆された。一方、Alzheimer病初期には、頭頂-側頭葉の血流が相対的に低下することが知られており³⁾、その白質病変はfocalな病変が多

表2 痴呆の有無によるIMP-uptake ratioの比較

	対照例 (n=10)	PVH		CCSH	
		非痴呆例 (n=25)	痴呆例 (n=5)	非痴呆例 (n=17)	痴呆例 (n=16)
年齢	67±8	66±10	80±6*#	68±8	78±9*#
HDS	—	29±4	13±4#	26±5	11±6#
IMP uptake ratios					
前頭葉	90±7	86±10	83±7	88±7	79±11*#
側頭葉	89±4	88±7	85±5	89±10	84±14
頭頂葉	91±6	88±9	81±7*	90±10	82±14
基底核	88±5	83±8	80±4*	84±9	80±10*

*p<0.05, 対照例に比して

#p<0.05, 非痴呆例に比して

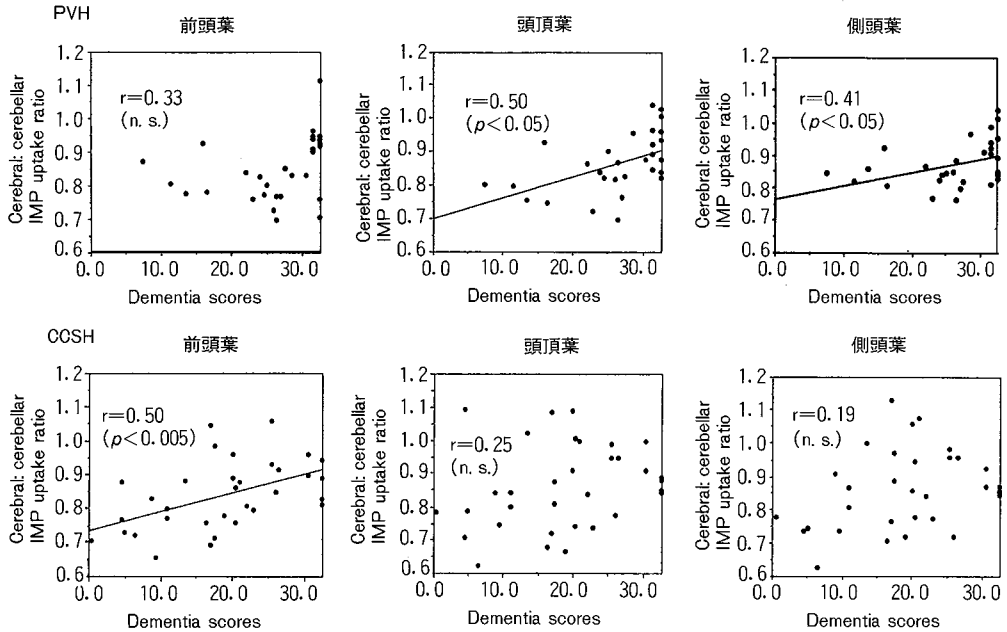


図1 PVH(30例)とCCSH(33例)におけるIMP uptake ratioと長谷川式スケールの相関

いことが報告されている⁴⁾。たとえLIで受診し、Hachinski ischemic scoreが高得点の例でも、PVH群に合併する痴呆にはAlzheimer病の初期および混合性痴呆の病態が寄与する可能性が示唆された。

文 献

- 1) 大澤典子, 高橋 智, 米澤久司: Lacunar infarction患者のleukoaraiosisの分布と局所脳血流に関する検討. 臨床神経 34: 443-448, 1994
- 2) Hachinski VC, Potter P, Merskey H: Leukoaraiosis:

An ancient term for a new problem. Can J Neurol Sci 13: 533-534, 1986

- 3) Tohgi H, Chiba K, Sasaki K, et al: Cerebral perfusion patterns in vascular dementia of Binswanger type compared with senile dementia of Alzheimer type: A SPECT study. J Neurol 238: 365-370, 1991
- 4) Diaz JF, Mersky H, Hachinski VC, et al: Improved recognition of leukoaraiosis and cognitive impairment in Alzheimer's disease. Arch Neurol 48: 1022-1025, 1991

MRI画像疫学からみた アルコール症の脳障害と痴呆

Alcohol-Related Cerebral Damages and Dementia: A View
from the Statistical Analysis of 1428 Cases of MRI Image

秋田大学保健管理センター/助教授

苗村 育郎*

1. 緒言

本研究はアルコール(AL)過飲と痴呆との関係を疫学的手法で再検討しようとしたものである。すでにわれわれは、MRIの画像所見を系統的に患者の既往歴と関連づけて解析する方法を「MRI画像疫学」として提唱し²⁾、大脳皮質萎縮や脳室系の拡大、穿通枝領域の虚血性障害などがAL過飲者に有意に多く発現していることを示してきた⁶⁾。とりわけ両側性前頭萎縮(FA)が、AL過飲群と高脂血症(HL)群にのみ多発する重要な脳障害であることを指摘し⁵⁾、このFAは前頭葉の血流量低下と高次精神機能低下を伴っていることが多く⁴⁾、また、すでに痴呆化した患者群で比較しても多量飲酒歴のある者においてFAは有意に高頻度に認められることも報告してきた³⁾。AL過飲者の痴呆化が、これら多くの脳障害所見と関係していることは確かであると思われる。しかし、現在の社会で頻発する痴呆患者全体の中におけるAL過飲の影響の大きさについてはまだ十分な疫学的研究がなく、その意義と実態についての知識は未知数のまま残されてきた。

本稿では、秋田県在住の453名の痴呆患者に対し、既往歴・基礎疾患に対し多変量解析を含む

統計的検討を加え、AL過飲歴が特に男性の痴呆化の重要な危険因子となっていることを指摘するとともに、MRIを施行しえた295名については主な脳障害所見を対照群と比較し、AL過飲者の脳障害類型についても明らかにすることを試みる。さらに最近の欧米における痴呆の疫学的研究の中で、ALの関与が予想以上に大きいことを指摘したいくつかの論文を取り上げて文献的考察をつけ加える。

2. 方法

a. 対象と病歴

母集団は、秋田県内の総合病院の精神科・心療センター外来を最近7年間に受診し、診察と治療を行った20歳以上の成人患者(計2,256名)であり、この中には院内他科からの紹介患者や、老人関連諸施設からの紹介患者なども含まれている。そのうちMRIを施行された者は計1,428名である。対象者として取り上げた痴呆患者は計453名であり、このうちMRIを施行できた者は295名(そのうちAL過飲者は72名)である。これらの患者の臨床的特徴については既報¹⁾³⁾で述べた。

* Ikuro NAMURA, M.D.: Associate Professor, Health Administration Center, Akita University, Akita.

b. MRIと所見の判定法

装置は、主として島津制作所SMT-100Xを用いて、正中矢状断イメージから脳梁の前後端を水平基準線として照準し、 T_1 (TR/TE=500/20 msec)および T_2 (2,000/90 msec)強調画像でそれぞれ水平および前額断を、原則としてスライス厚1 cm、または必要に応じて5 mmで撮像した。前額断の角度は、症例により水平線に直角な面から側頭葉の長軸に直角な面までの間で調整し、海馬の萎縮や脳幹の梗塞などの所見を見逃さぬように努めた。海馬の撮影においてはスライス厚を原則として5~6 mmの範囲で調整した。一部の患者ではプロトン画像やFLAIR (fluid attenuation inversion recovery)法も、水平または前額断のいずれかで検討した。画像の判定は視察で行い、脳の各所見をそれぞれ(0, 土, +1, +2, +3)の5段階に分けて判定し、数字入力して以後の解析に用いた。

c. 痴呆の判定基準

本対象群中には古典的なAlzheimer病は2名のみであり、Pick病はいなかった。痴呆化を伴うその他の変性疾患もきわめて少なく、これらは統計の結果にほとんど影響しないと思われたので除外していない。脳卒中の既往歴を持つ者はかなり含まれるが、局所性の強い脳障害や巣症状などを主とする者はきわめて少なく、大部分は慢性的に全般的な能力低下が生じてきている者であった。

記憶・思考力・行動力の著しい低下が明らかで、家族の世話なしでは生活できない程になっている場合には通常用語で痴呆と判定することに問題はないが、さらに軽症の場合に厳密な基準は決めがたい。ここでは、知的な生活能力が低下して自力で日常的問題を処理していけなくなった場合を目安とし、長谷川式痴呆スケール(旧型)では、24点以下(軽度痴呆)を指標とした。とりわけ中高齢のアルコール症者においては、初診時には種々の精神症状の影響が本来の知的能力の判定を困難にする例も多いため、治療経過を年余にわたり追跡し、1~3年の観察結果から総合的に判定した。抑鬱・幻覚・妄想・せん妄などが長引いたその他の患者につい

ても同様で、できるだけ長期経過を見定めた上で判定してある。

d. 危険因子の集計基準

基礎疾患と既往歴および危険因子については、概念上の差異はともかく、これらを脳障害への寄与についてあらかじめ区別することは事実上困難であり、既往歴にみられる重度の疾患や外傷は総てまとめて集計した。古いカルテや集団健康診断の記録なども利用して、患者の胎児期から現在に至るまでできる限り遺漏のないように調査した。脳障害に寄与するのは、高血圧を始め長年月にわたり作用した要因であることが予想されるので、信頼しうる資料によりなんらかの危険因子が長期間作用したと判断されるときは、たとえ現在の検査データが正常であつても当該の危険因子ありとして集計した。

ALは、日本酒換算で3合/日以上を通算十年以上は続けたと思われる場合にALの危険因子ありとした。肥満は、(身長-100cm)×0.9を標準とし、20%以上の肥満が少なくとも5年以上は存在した場合に危険因子とした。HTは収縮期140 mmHg以上または拡張期90 mmHg以上が数年余にわたり存在したと思われる場合、または医師に投薬を受けたり治療の必要性を繰り返し指摘されていた場合に、HTの危険因子ありとした。HLについては、過去あるいは現在の複数回の測定結果で総コレステロール(TCH)値が220mg/dl以上である場合を原則としたが、他の疾患や特殊な条件下で一過性に高値を示したにすぎない者は除外した。採血は朝食抜きで午前中に行い、身体疾患の急性期や中心静脈栄養などの条件下でとられたデータは除外した。小数の場合には、HDL-コレステロール(HDLC)が著しい低値を示したり(動脈硬化指数:TCH/HDLC-1が4.0以上)、LDLあるいはVLDL-コレステロールが常に著しい高値を示したりする例があり、これらについても、今回はTCHが常に180mg/dlを越えている場合にはHLの中に入れて集計した。血中トリグリセリドは変動が大きいので今回の判定基準には加えていない。糖尿病や虚血性心疾患などについては、内科医による診断と治療上の指示を受けていたことが明らかである場合をもつ

表1 Age-related distribution of risk factors in dementia patients (presented by %)

age	sex	No. of patients	HT	HL	AL	OB	HS	DM	IHD	APO	CT	GBS	BT	GU	TB	HRS	MK
20s	M	0(188)	-(3)	-(10)	-(7)	-(19)	-(20)	-(1)	-(1)	-(1)	-(1)	-(1)	-(8)	-(4)	-(1)	-(1)	-(1)
	F	0(143)	-(1)	-(8)	-(4)	-(11)	-(7)	-(1)	-(1)	-(1)	-(1)	-(1)	-(8)	-(1)	-(1)	-(1)	-(1)
30s	M	4(185)	25(7)	75(18)	-(31)	50(11)	-(26)	-(4)	-(1)	-(1)	-(1)	-(1)	-(7)	-(7)	-(1)	-(1)	-(1)
	F	1(138)	-(3)	-(10)	-(6)	-(16)	-(3)	-(1)	-(1)	-(1)	-(1)	-(1)	-(5)	-(1)	-(1)	-(1)	-(1)
40s	M	4(198)	25(22)	50(32)	25(45)	25(23)	-(23)	-(9)	-(1)	25(-)	-(1)	-(4)	25(10)	-(4)	-(1)	-(1)	-(1)
	F	2(166)	-(15)	-(28)	-(80)	-(26)	-(6)	-(2)	-(1)	-(1)	-(1)	-(3)	50(2)	-(3)	-(1)	-(1)	-(2)
50s	M	25(155)	68(33)	28(23)	76(50)	20(20)	28(21)	28(11)	8(3)	32(4)	8(1)	-(1)	16(6)	12(9)	-(1)	4(2)	4(3)
	F	27(202)	33(38)	37(50)	15(2)	37(36)	4(4)	7(7)	-(1)	7(1)	11(5)	4(5)	4(2)	-(3)	-(4)	4(2)	4(1)
60s	M	72(118)	60(54)	33(31)	67(41)	19(30)	22(21)	25(18)	7(8)	18(4)	6(8)	7(9)	8(8)	10(13)	-(1)	4(4)	6(4)
	F	64(188)	47(46)	66(60)	3(1)	30(47)	-(1)	13(7)	11(6)	11(2)	13(11)	3(5)	9(2)	6(4)	3(11)	2(3)	3(3)
70s	M	77(42)	61(62)	32(24)	49(50)	13(19)	19(21)	22(17)	17(5)	19(17)	12(10)	3(5)	5(7)	6(24)	8(7)	6(17)	12(14)
	F	103(68)	77(62)	67(60)	1(4)	44(34)	1(4)	10(10)	10(7)	11(2)	13(13)	11(6)	2(3)	7(6)	6(-)	4(4)	5(6)
80s	M	33(6)	64(33)	30(67)	52(17)	9(33)	15(-)	15(-)	18(-)	12(-)	15(50)	6(-)	9(-)	3(17)	9(-)	9(33)	3(-)
	F	41(6)	76(17)	63(50)	2(-)	34(33)	2(-)	15(-)	29(17)	5(-)	12(17)	12(17)	-(1)	2(-)	-(1)	7(17)	-(1)
Total	M	215(892)	60(23)	33(23)	57(35)	16(20)	20(20)	22(8)	12(2)	19(2)	9(2)	4(3)	8(8)	7(6)	6(3)	6(2)	7(2)
	F	238(911)	63(26)	62(36)	3(4)	37(30)	1(4)	11(4)	12(2)	9(1)	13(5)	8(3)	4(3)	5(3)	3(11)	4(2)	3(2)

Figures in () show non-dementia group. This table shows frequencies without considering the overlapping of risks. M : male, F : female, - : zero. HT : hypertension, DM : diabetes mellitus, BT : brain trauma, HL : hyperlipidemia, IHD : ischemic heart disease, GU : gastric ulcer, AL : alcoholism, APO : cerebral stroke, TB : tuberculosis, OB : obesity, CT : cataract, HRS : loss of hearing, HS : heavy smoker, GBS : gall bladder stone, MK : gastric cancer.

て判定の基準とした。脳卒中の既往の判定は、急性の意識障害や運動障害などの古典的な内科的診断に則したが、いわゆるRINDやTIAも臨床症状が明らかであった場合にはここに含めた。

3. 結果

a. 対象群中に占める諸種の危険因子の頻度

今回対象とした453名の痴呆患者および対照群とした1,803名の非痴呆患者群における各種の危険因子の男女別・年代別頻度を表1にまとめた。基礎疾患・背景因子の調査に登場した疾患項目は290以上に及ぶが、ここでは頻度が高く(痴呆群の4%以上)しかも器質的脳障害に関係する可能性のあるものを示した。痴呆群においては、高血圧・高脂血症・多量飲酒の三大因子の頻度が際立って多く、高血圧の合併は男女共に60%以上に、また、男性のAL過飲と女性の高脂血症がおのおの57%、62%の高頻度でみられることが注目に値する。また、これらの痴呆患者の長谷川式痴呆スケールの全群平均は15.9±7.9であった。

b. 痴呆の危険因子のロジスティック解析

痴呆患者群の基礎疾患・既往歴中での出現率

が4%未満のものは寄与率が低いとみなして除外し、残りの14要因に対してロジスティック回帰分析を行い、結果を表2に示した。この結果からは、年齢以外にはAL過飲歴が、高頻度の成人病の中では統計的有意差の認められた代表的な危険因子であった($p < 0.002$, 相対危険度 π ; 1.88)。

その他には脳卒中($p = 0.0000$, π ; 6.82)、慢性腎不全($p < 0.01$, π ; 4.19)、および消化器系の癌($p < 0.05$, π ; 1.74)が危険因子と認められたが、高血圧(HT)・高脂血症(HL)・糖尿病(DM)などには有意差を認め得なかった。これらを検出できなかったことにはデータの質とともに統計手法の問題があると思われる。

脳卒中を起こした患者に痴呆が出現する率が高いのは当然であり、むしろ脳卒中の危険因子が改めて問題にされなければならない。同様の方法で全群中における脳卒中の危険因子を計算したところ、年齢以外にはHT($p < 0.002$, π ; 2.83)と心不全($p < 0.001$, π ; 11.0)が有意なものとして示された(AL過飲は脳卒中の危険因子には含まれなかった)。すなわち、HTは脳卒中の危険因子であり、脳卒中は痴呆の危険因子であるから、HT

表2 Logistic analysis of risk factors for dementia

Possible risk factors	Logistic parameter	Standard error	t value	p	Relative risk	95% reliability range
Sex	0.105	0.181	0.582	0.56	1.11	0.78... 1.59
*** Age	0.133	0.008	16.612	p<0.00001***	1.14	1.12... 1.16
** Alcoholism(AL)	0.774	0.272	2.842	p<0.004**	2.17	1.27... 3.70
Hypertention (HT)	-0.019	0.171	-0.114	0.91	0.98	0.70... 1.37
HT and AL	-0.152	0.326	-0.465	0.64	0.86	0.45... 1.63
Hyperlipidemia	0.283	0.163	1.738	0.08	1.33	0.96... 1.83
Obesity	-0.273	0.173	-1.577	0.11	0.76	0.54... 1.07
Ischemic heart Ds	0.194	0.271	0.713	0.48	1.21	0.71... 2.07
Myocardial infarction	0.849	0.703	1.208	0.23	2.34	0.59... 9.26
Oliabetes	0.322	0.215	1.499	0.13	1.38	0.91... 2.10
Brain trauma	0.432	0.305	1.415	0.16	1.54	0.85... 2.80
* Cancer in GI	0.554	0.268	2.069	0.04*	1.74	1.03... 2.94
*** Cerebral stroke	1.901	0.272	6.983	p<0.00001***	6.70	3.93... 11.42
* Chronic renal failure	1.433	0.554	2.587	0.01*	4.19	1.42... 12.42
Heart failure	0.988	0.551	1.792	0.07	2.68	0.91... 7.91
Heavy smoker	-0.067	0.260	-0.258	0.80	0.94	0.50... 1.56

GI : gastrointestinal system in total.

* : level of significance.

表3 Logistic analysis of abnormal MRI findings contributing to dementia

Possible risk factors	Logistic parameter	Standard error	t value	p	Relative risk	95% reliability range
Cortex						
frontal atrophy *	0.225	0.081	2.769	p<0.01*	1.25	1.07... 1.47
temporal atrophy **	0.368	0.010	3.687	p<0.001**	1.44	1.44... 1.76
sulcus dilatation	0.172	0.109	1.581	0.11	1.19	1.19... 1.47
White matter						
T2 high spot	0.158	0.083	1.894	0.06	1.17	1.79... 1.38
lacunar infarction	0.188	0.104	1.797	0.07	1.21	1.21... 1.48
leukoaraiosis	0.028	0.091	0.307	0.76	1.03	1.03... 1.23
Ventricle						
L V dilatation ***	0.424	0.099	4.302	p<0.00001***	1.53	1.53... 1.86
3rd ventricle	-0.017	0.098	-0.169	0.87	0.98	0.98... 1.91
inferior horn	0.050	0.146	0.342	0.73	1.05	1.05... 1.40
Basal ganglia						
T2 high spot	-0.050	0.098	-0.513	0.61	0.95	0.95... 1.15
lacunar infarction **	0.301	0.090	3.323	p<0.001**	1.35	1.35... 1.61
leukoaraiosis *	0.240	0.101	2.368	0.02*	1.27	1.27... 1.55
Hippocampus						
hippocampal atrophy **	0.668	0.189	3.537	p<0.001**	1.95	1.95... 2.82
Pons						
T2 high spot	0.045	0.122	0.366	0.71	1.05	1.05... 1.33
lacunar infarction	-0.008	0.177	-0.043	0.97	0.99	0.99... 1.40
leukoaraiosis	-0.043	0.116	-0.370	0.71	0.96	0.95... 1.20

LV : lateral ventricle.

* : level of significance.

も痴呆の危険因子として検出されることが理にかなうと思われるが、今回の結果はそうならなかった。

c. 痴呆化に寄与する脳障害類型の画像疫学的解析次に、MRIデータを有する全例を対象とし

て、痴呆に寄与するMRIの異常所見がなんであるかをロジスティック回帰分析を用いて検討した。従属変数は痴呆の有無であるが、独立変数(画像上の異常所見)は、「ある/なし」の二分法ではなく、5段階のGrade情報を入れた検定を行

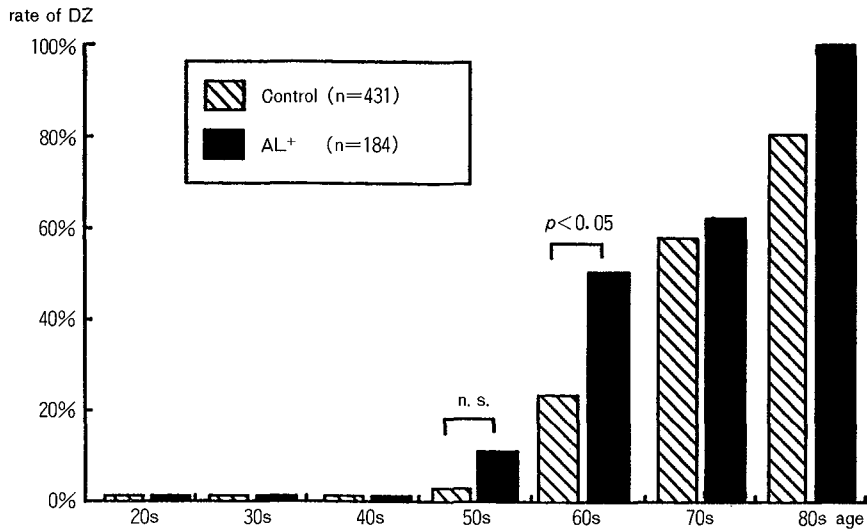


図1 Appearance rate of dementia in male alcoholics (black bar) and in male control group (shaded bar) Control group had neither alcoholism, hypertension, nor hyperlipidemia. Alcoholic group is without hypertension nor hyperlipidemia. Statistical difference is shown only in sixties. DZ : dementia, AL : alcoholic patients, *p* : by Fisher's test.

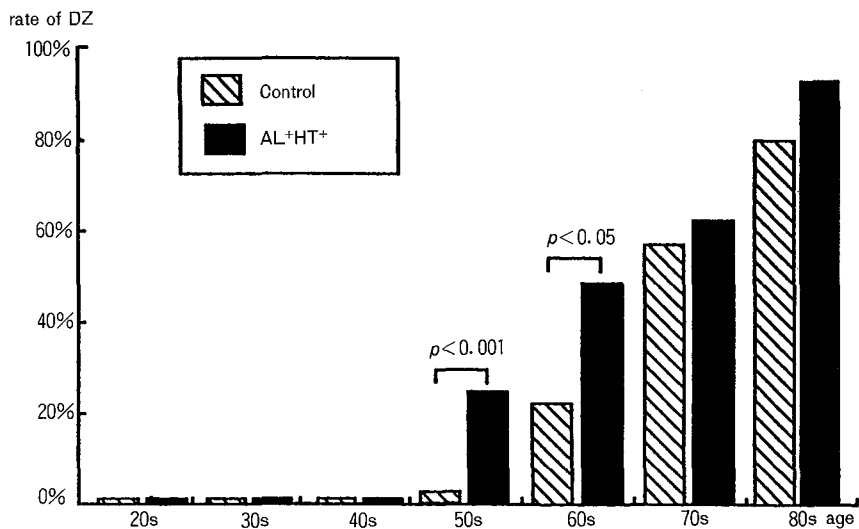


図2 Appearance rate of dementia in hypertensive male alcoholics (black bar) and in male control group (shaded bar)

Control group (n=431) had neither alcoholism, hypertension, nor hyperlipidemia. Hypertensive alcoholic group (n=215) is without hyperlipidemia. Statistical difference is shown in fifties and sixties. DZ : dementia, AL : alcoholism, HT : hypertension, *p* : by Fisher's test.

い、以下の項目で痴呆群との間に有意差を検出した。すなわち、痴呆に寄与する障害として、1. 前頭・側頭萎縮、2. 側脳室の拡大、3. 基底核のlacunaとleukoaraiosis、4. 海馬萎

縮、の4種類があげられた(表3)。このうち相対危険度は、もっとも高い海馬萎縮で1.95倍、次の側脳室拡大で1.53倍であった。ちなみに、重回帰分析により長谷川式痴呆スケールの低下と関連

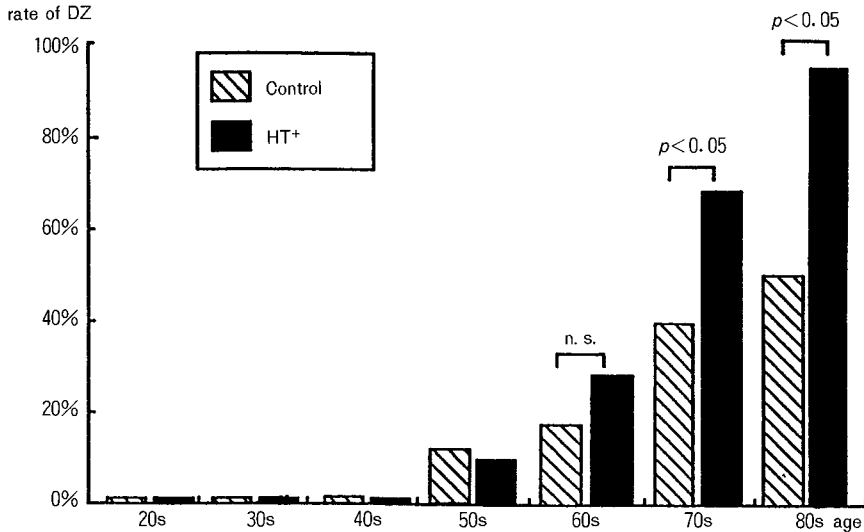


図3 Age-related appearance rate of dementia in female hypertensives

Hypertensive group (n=128) has no history of hyperlipidemia nor alcoholism. Female control group (n=509) has none of those three major risks. Statistical difference is shown over seventies. If patients over sixties are compared together, significance level is $p < 0.001$. HT: hypertension, DZ: dementia.

する脳障害類型を求めたところ、加齢を別にすれば、痴呆群では大脳皮質の脳溝拡大と海馬萎縮、および側脳室下角の拡大があげられた(いずれも $p < 0.05$)。長谷川式スケールを検査した全例(874例)を対象とした場合には、上記につけ加え、白質および基底核のラクナ型梗塞もスケールの低下に関与する因子として検出されたが、前頭萎縮や側頭萎縮は有意の因子とは示されなかった。いい換えれば、痴呆スケールの解析では、前頭・側頭領域の萎縮のような、ALが関与する重要な所見の意義が反映しにくいことが確認された。

d. 代表的な危険因子のクロス集計による検討

HT, AL, HLはとりわけ高頻度に見られる脳障害の危険因子であるため、これらについては改めて単純なクロス集計によって痴呆との関連を再検討した(Fisherの直接確率計算法)。性別・年代を一致させた上でこれら三因子を持たない群との間で比較検定を行ったところ、ALは男子の60歳代で(図1)、HTは女子の70歳代以降で(図3)痴呆の有意な危険因子となることが示された($p < 0.05$)。また、HTはALと合併すれば男子においても50代・60代で有意な危険因子となった

($p < 0.05$; 図2)。これに対しHLは、すべての性・年齢において有意差を認めなかったが、これはHLが無害ということではなく、今回のデータと手法の限界を示すものと思われた。

4. 考 察

a. 過剰飲酒の弊害と飲酒歴調査上の問題点

AL症の脳障害には、ビタミン(サイアミン)欠乏が関与するWernicke脳症を初めとして、図4に示すような数多くの形式が報告されており、脳外傷までも含めて個々の病態を検討すればするほど、“AL自体”による脳障害の形式がなんであるかは曖昧になってきた経緯がある。たとえば、AL症に高血圧(HT)が効率に合併し、これによる脳血管障害が多発することはほぼ確かな事実である⁹⁾が、これまでの疫学的研究はAL過飲がHTと痴呆化の重要な危険因子であるという明確な証明を提出しえていない。さらにAL過飲は高率に前頭萎縮(FA; 図5, 6)をひき起こし、高次脳機能の低下が早くから生じることについても、その危険性は広く知られるには至っていない。転倒による頭部打撲や事故による頭部外傷や諸種の出血なども含めると、AL過飲者の脳障

<p>A. 萎縮性障害</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 前頭萎縮 2. 側頭萎縮 3. 脳溝拡大 4. 側脳室拡大 5. 第三脳室拡大 <p>B. 循環性障害</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 基底核領域のlacuna, T2 spot leukoaraiosis, PVH 2. 白質の同上の所見 3. 脳内出血・脳梗塞 <p>C. ビタミン欠乏性障害</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wernicke脳症 2. Pellagra encephalopathy 	<ol style="list-style-type: none"> 6. 小脳萎縮 7. 乳頭体萎縮 8. 海馬萎縮 <p>D. 外傷性障害</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脳挫傷 2. 各種の出血 3. 慢性硬膜下水腫 4. Diffuse axonal injury <p>E. 浸透圧・循環要因</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Central pontine myelinolysis 2. Extra-pontine myelinolysis <p>F. その他</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低血糖性昏睡 ・一酸化炭素中毒 ・「肝脳疾患型」 ・Fetal alcohol syndrome ・Marchiafava-Bignami症
--	---

図4 アルコール過飲者の器質的脳障害

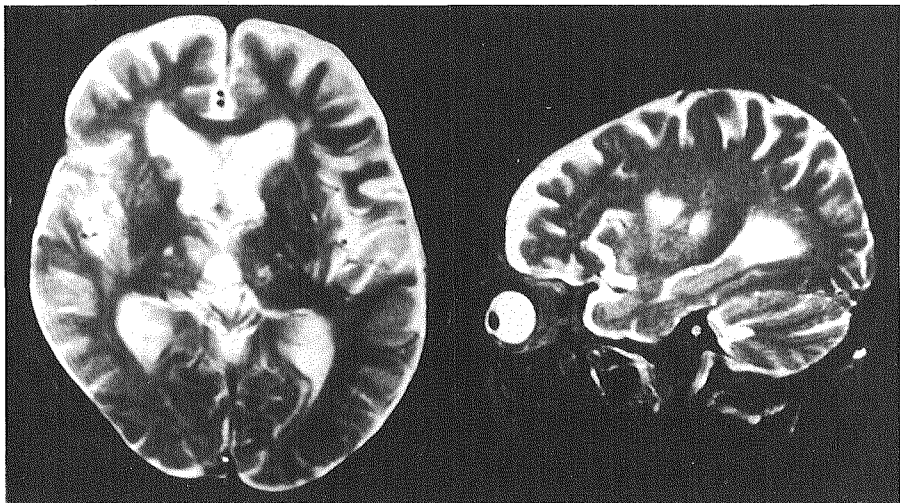


図5 大量飲酒歴を持つ痴呆患者のMRI画像(1)

青年期から連日4~5合の日本酒を飲み続けた75歳の男性痴呆患者(長谷川式スケール12点)のT₂画像。前頭極部に主座を持つ両側性の萎縮が明瞭である(ただし、眼窩面は萎縮しない)。側脳室前角の拡大も認められ、また、基底核領域にも高血圧によると思われる虚血性変化が認められる。

害はきわめて多種多様で、かつ頻度の高いものである。事実、これらの総合的結果として生じる脳機能の低下は、症例数の上でも大きな比重を占めており、特に秋田では、男性痴呆患者の57%がAL過飲者であった(表1)。

ちなみに、表1の中における男性痴呆者の代表的な成人病の既往歴を持つ者のうち、AL過飲歴を有するものの割合を算出すると表4となる。この表からも、痴呆患者の重大な身体合併症の過半数においてAL歴が背景をなしている可能性がうかがえる。このような現象は、多量飲

酒が日常生活習慣として広くゆきわたっている秋田地方の極端な例である可能性もあり、他の地方での周到な調査が望まれることはいうまでもない。

しかし、飲酒歴の調査は見かけよりは遥かに難しい。セックスや金銭関係と同じく、飲酒量に関しては通常アンケート調査や聞き取り調査では、まず信頼できる情報は得られないに等しい。過剰飲酒者は大部分の場合に、このような調査に対しては事実を隠すからである。また、外来受診時の主訴や主症状も、一般に考え

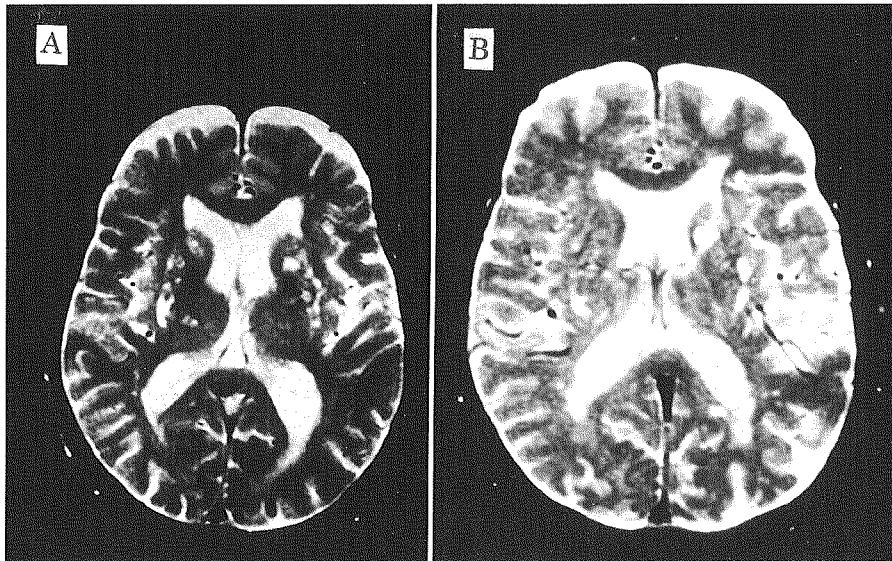


図6 高血圧歴の明らかな大量飲酒者のMRI画像(II)

高血圧の影響は基底核のラクナやleukoaraiosisとして認められることが多い。
A, B いずれの症例も、前頭萎縮とともに基底核領域の変化が著明であるが、痴呆の程度は比較的軽く、長谷川式スケールでは22~23点であった。しかし、社会に適應した単独生活は困難となっていた。**A**：66歳男子，**B**：80歳男子。

表4 男性痴呆患者の各リスク因子の中に占めるアルコール過飲者の割合(%)

	高血圧	高脂血症	糖尿病	胃 癌	癌(総計)	虚血性 心疾患	心筋梗塞	脳外傷	白内障
リスク保有者数	130	71	47	15	39	26	12	17	21
そのうちAL過飲 歴を有する人数	86	32	31	9	26	14	6	9	14
AL %	66	45	66	60	67	54	50	53	67

男性痴呆患者(215名)の主要な合併症・既往歴を有する者の人数と、その中におけるアルコール過飲者の割合を示した。

〈症候学と診断学〉

1. 精神症状
不眠・不安・緊張・焦燥・恐怖感・集中力低下・記憶障害・絶望・
投げやり・被害妄想・嫉妬妄想・勘違い・幻聴・幻視・せん妄・
躁状態・抑鬱・自殺未遂
2. 神経症状
手の震え・てんかん・痙攣発作・意識障害・歩行障害・脱力・
頭痛・食欲不振・やせ・疲労・痴呆・徘徊
3. 社会的不適応
怠業・遅刻・事故・犯罪・離婚・暴力・家族問題・家族への攻撃・
無責任・遁走・借金・好訴症・裁判
4. 身体症状
高血圧、肝障害、胆石、胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、肺炎、
胃ガン、直腸癌その他の消化器系の癌、イレウス、栄養障害、
動脈硬化、狭心症・心筋梗塞、転倒事故・交通事故・外傷・骨折、
脳梗塞・脳出血・SAH・硬膜下血腫

図7 過剰飲酒者の初診時の諸症状

られているよりも遥かに多種多様であり(図7), 本人の陳述が信頼できない以上は, 家族や職場関係者, 友人などに問い合わせ, 生活歴の調査とともに膨大な労力を費やさねばならない。しかし, かなり多くの場合に, 妻の陳述すら事実と反することがあり, 飲酒歴や飲酒実態の調査は迷路を模索するような困難に遭遇することも多い。したがって, 事実上, 信頼できるデータは, 自分が長期間担当した患者や, 関係者からの情報が得やすい入院患者や, 特別な調査対象とした患者例からしか得られないといってよい。このようなことが障害として立ちはだかり, 一般住民の健康被害の危険因子としての過剰飲酒は, 常に過小評価されてきたといわざるをえない。

過剰飲酒者の中でも, 精神科専門病院に入院する程の患者は, 危険度の高い型の酒乱や人格障害を合併しているか, あるいは重度の耽溺期を生じるような型の, 明らかな「依存症」の患者が多く, これらの患者のみを対象としたのでは特殊なデータになってしまう可能性が高い。本稿では, 秋田県南部の総合病院において, 付近の住民の受診者を対象に7年以上にわたり周到な調査を続け, 上述のような結果を得た。予想以上に過剰飲酒と脳障害・痴呆との関連は深刻であったといわざるを得ない。今後, ALに関連した成人病や脳障害・痴呆の研究は, 地域に密着した総合病院をベースにさらに幅広く, また長期的に行われる必要がある。

b. アルコールと痴呆についての文献的検討

過剰飲酒者の脳障害の画像診断や神経病理については既報²³⁾でも触れたので, ここでは最近の痴呆関連の疫学的調査について簡単に報告する。

Nielsenら¹⁶⁾は, コペンハーゲンの総合病院で437名の成人入院患者に対してランダムに聞き取り調査を行い, 男はエタノール換算60g/dayを2年以上, 女は36g/day以上を2年以上続けた者をAL問題ありとして判定したところ, AL問題ありとされたのは125名(29%)であったという。このうちAL問題ありとの診断を受けていたものはわずか3.2%に過ぎなかった。この基準に従うと,

彼らは内科入院患者の32%, 外科入院患者の29%が問題飲酒者で占められ, 産婦人科ですら22%に問題飲酒者を認めたという。しかしこれは, 筆者らの経験では, 器質的脳障害の推定のためには問題飲酒量の判定基準がやや低すぎる(厳しすぎる)のではないかと思われる。

Umbrichtら¹⁸⁾は2,534人の入院患者のAL歴を調査し, 全体の24%がAL関連疾患を持つ者(ARD)であることを見出したが, 退院時診断を確認したところ, 1.4%のみが“primary ARD”の診断を受けていたに過ぎず, 6%は二次的にAL問題を指摘されていたにとどまり, 過半数(15%)の者はAL問題があることすら無視されていた。ARD患者は, 痴呆, 肺炎, 肝障害, 慢性呼吸器疾患, 薬物乱用のグループで有意に高頻度に見出され, とりわけ肺炎はARDと関係が深かった。同様な報告は, Clearlyら¹²⁾, Mooreら¹⁵⁾によってもなされており, いずれも内科や外科の患者の中に多くの隠れたARDがいることに注意を促している。

Carlenら¹⁴⁾は, カナダの老人施設入所者130人に対して調査したところ, そのうち24%の者にAL問題を見出したが, その4分の1にしか問題飲酒者の診断はついていなかったという。また, ARDの患者はその他の入所者より平均年齢が約10歳若かったという。Rainsら¹⁷⁾も同じく, 老人科へ紹介されてきた痴呆のある301人の高齢者について調査したところ, 25%が調査時にも飲酒しており, AL関連痴呆は, 痴呆患者全体の13%にのぼると推論している。また, Millerら¹⁹⁾も同様のデータをあげ, 老人の痴呆や抑鬱にはAL過飲問題が隠れていることが予想以上に多いので, まずその知識を持って疑うことが大切であると述べている。

Copelandら¹³⁾は, リバプールの1,070人の老人の3年間の追跡による確認の結果, 4.3%に痴呆を認めた。この間の罹患率を求めたところ, AL関連痴呆は脳血管型痴呆の約半分(痴呆全体の11%)の頻度で生じていたという旨の報告をしている。彼らの痴呆分類では, Alzheimer病がもっとも多く, 脳血管型痴呆の3.3倍であったというから, 分類基準には問題が残るものの, AL関連痴

呆が無視できない割合を占めているという指摘は重要である。

このように、調査方法や判定基準はさまざまであるが、AL過飲者が一般病棟や老人施設入所者の中に数多く存在しており、しかもその大部分はAL問題を正しく指摘されないままになっているという報告は数多くなされるようになってきた。AL過飲が痴呆の成立に重要な役割を果たしたと考えられる患者がどれくらいいるかは、調査した対象群と方法によりかなりの変動が生じるのは当然であろうが、最近の詳細な調査になるほどその割合が高くなる傾向があることは重要であろう。痴呆老人のおよそ4分の1にAL過飲歴を見出したという報告が増えてきたことは、今回われわれが秋田の調査で明らかにした数字(全体の27%, 男子の57%)がそれほど例外的ではないことを示している。これらの報告は先進国における類似の状況を反映したものと解釈しうるかもしれない。しかし、これまでの報告はそれぞれの調査方法とARDの判定基準が大きく異なるので、さらに慎重に各地の調査を積み上げていく必要があるだろう。とりわけ、MRIをデータベースとした客観的な手法は、聞き取り調査の曖昧さを補うためにも有効性を発揮するであろう。

c. 過剰飲酒者の痴呆と画像疫学；前頭萎縮を中心として

疫学調査は重要ではあるが、AL過飲と脳障害との因果関係に迫るには不十分である。そこでわれわれは、MRI上の異常所見を詳細に類別して大量のデータベースを作成し、画像疫学と名づけて、AL過飲をはじめとする主要な危険因子がどのような型の脳障害と関連しているかを統計的に解析してきた⁹⁻¹⁰⁾。このうちAL過飲者に特に多い前頭萎縮については、同様な型の両側性萎縮が高脂血症者にも多発していることを報告し、両者に共通の機序として脂質代謝障害によるミエリンの障害を予想した。最近ではMRI画像のコンピュータ解析によって、この種の前頭萎縮が主として白質を主体として生じていることを明らかにし¹⁰⁾、脂質代謝障害による髄鞘の減少が萎縮の主体であることを改めて示唆する

ことができた。生化学的な証明ははまだ困難であるが、一般住民の血中脂質の顕著な増加傾向が続いている今日、解明を要する重要な課題であると思われる。

長期多量飲酒者は中高年になると大半の者が高血圧(HT)を併発し、多くの場合に基底核や白質の虚血性障害を蓄積することが知られており、したがって、高齢のAL過飲者のMRI画像には、表4に示した如く数多くの型の脳障害所見が混在し、その正確な解釈ははなはだ難解になる。これらの二次的障害の合併は、ともすればALに起因することが見過ごされがちであるが、しかし、AL過飲者は前頭萎縮や乳頭体萎縮のようにわかりやすい指標を備えていることが多いので、これらを手掛かりに痴呆患者全体の中におけるAL過飲者の割合を画像疫学的に推定することが可能と思われる³⁹⁾。このような作業を通じて、多くの身体疾患の危険因子となり、ついには痴呆に至らしめる基礎要因としてのAL過飲の重要さが広く認識されるようになることを望みたい。

5. 結 語

本稿では痴呆群の危険因子の中におけるAL過飲の重要性を統計的手法で明らかにするとともに、痴呆の形成に寄与するMRI画像上の異常所見を検討し、ALに関連した脳障害である前頭萎縮と側脳室拡大がともに寄与因子として重要であることを確認した。さらに高脂血症者においてもAL過飲者と区別できない前頭萎縮が生じることを指摘し、alcohol-related dementiaとともにhyperlipidemic dementiaについてもともに考察して行く必要があることを指摘した。痴呆の原因は幾多の要素が複雑に絡み合って形成されており、個々の患者について個別的で詳細な検討を積み重ねることによってしか、適切な分類も対策も生まれてこない。今日流布しているような粗雑で単純な痴呆分類は、現実を反映しないばかりか無用の混乱をひき起こし、予防対策を遅らせる原因となっている。

文 献

- 1) 苗村育郎, 菱川泰夫, 萩原 忠, ほか: 秋田県南部総合病院における精神科外来の基本傾向—中高年齢者の脳器質傷害と高血圧・高脂血症の頻度—. 秋田県医師会雑誌 45(1): 29-35, 1993
- 2) 苗村育郎, 菅原純哉, 菱川泰夫, ほか: アルコール関連脳障害の画像診断学的研究—前頭萎縮の画像疫学. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「アルコール依存の発生機序と治療に関する研究」平成5年度研究報告書, 1994, pp 55-70
- 3) 苗村育郎, 菅原純哉, 菱川泰夫, ほか: 秋田県の痴呆患者の脳MRIによる画像疫学的検討—高血圧・高脂血症・アルコールの脳障害の判別. 秋田県医師会雑誌 46(1): 15-22, 1994
- 4) 苗村育郎, 菅原純哉, 菱川泰夫, ほか: 前頭萎縮の画像疫学(1)—基礎疾患の同定とSPECT所見. 第16回日本生物学的精神医学会抄録集, 1994, p 144
- 5) 苗村育郎, 菅原純哉, 菱川泰夫: 前頭萎縮の画像疫学(II)—前頭萎縮型痴呆の主要危険因子としての脂質代謝異常. 第16回日本生物学的精神医学会抄録集, 1994, p 145
- 6) 苗村育郎, 菅原純哉, 菱川泰夫, ほか: アルコール関連脳障害の画像診断学的研究(3)—アルコール症者の大脳白質・基底核における高血圧性障害の重要性. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「アルコール依存の発生機序と治療に関する研究」平成6年度研究報告書, 1995, pp 29-39
- 7) 苗村育郎, 菅原純哉, 菱川泰夫, ほか: 前頭萎縮の画像疫学(1)—危険因子としてのアルコールと高脂血症. 日本アルコール精神医学雑誌 2(2): 85-98, 1995
- 8) 苗村育郎, 井上修一, 菅原純哉, ほか: 高脂血症者における前頭萎縮の発現について; MRIによる画像疫学的研究. 秋田県医師会雑誌 47: 26-33, 1995
- 9) 苗村育郎, 菅原純哉, 菱川泰夫, ほか: 痴呆の形成に及ぼすアルコール過飲の影響—危険因子群とMRI画像の疫学的検討. 日本アルコール精神医学雑誌 2(2): 105-117, 1995
- 10) 佐藤和人, 菅原一隆, 成田裕一, ほか: 脳障害に関する画像診断のための領域分割とフラクタル次元の推定. 電気学会誌・画像情報処理特集号 1996(印刷中)
- 11) Carlen PL, McAnders MP, Weiss RT, et al: Alcohol-related dementia in the institutionalized elderly. *Alcohol Clin Exp Res* 18(6): 1330-1334, 1994
- 12) Clearly PD, Miller M, et al: Prevalence and recognition of alcohol abuse in a primary care population. *Am J Med* 85: 466-471, 1988
- 13) Copeland JR, Dewey ME, Davidson IA, et al: Geriatric mental state-AGECAT: prevalence, incidence and long-term outcome of dementia and organic disorders in the Liverpool study of continuing health in the community. *Neuroepidemiology* 11 [Suppl 1]: 84-87, 1992
- 14) Miller NS, Belkin BM, Gold MS: Alcohol and drug dependence among the elderly: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Compr Psychiatry* 32(2): 153-65, 1991
- 15) Moore RD, Bone LR, et al: Prevalence, detection, and treatment of alcoholism in hospitalized patients. *JAMA* 259: 51-54, 1989
- 16) Nielsen SD, Storgaard H, Mesgaard F, et al: Prevalence of alcohol problems among adult somatic inpatients of a copenhagen hospital. *Alcohol & Alcoholism* 29(5): 583-590, 1994
- 17) Rains VS, Ditzler TF: Alcohol use disorders in cognitively impaired patients referred for geriatric assessment. *J Addict Dis* 12(1): 55-64, 1993
- 18) Umbricht SA, Santora P, Moore RD: Alcohol abuse: comparison of two methods for assessing its prevalence and associated morbidity in hospitalized patients. *Am J Med* 91(2): 110-118, 1991

痴呆を伴った脳卒中患者の 局所脳血流量(rCBF)から みた左右大脳半球の比較

Relation between Laterality of the Brain and
Regional Cerebral Blood Flow in Cerebrovascular
Diseases with Dementia

黎明郷リハビリテーション病院内科

目時 弘文^{*}(院長) 張 小澍^{*}
井沼 洋^{*} 大池 弥三郎^{*}(理事長)

弘前大学医学部第二内科

金沢 武道^{**}
斎藤 元太^{**} 長谷川 武久^{**}
西村 崇^{**} 小野寺 庚午^{**}(教授)

1. はじめに

脳血管性痴呆を考えると、脳血管障害の病巣部位ならびに病巣の大きさと密接に関連していること、また、大脳半球の機能には左右差があることなどが問題となる。今回、¹²³I-IMP SPECTによる局所脳血流量(rCBF)を測定し、rCBFと痴呆との関連を検討し、左右の大脳半球に分けて比較した。

2. 対象ならびに方法

1)対象は、X線CT上大脳半球の左右に病巣がある脳血管障害患者33例(67±9.8歳；mean±

SD)、左大脳半球に病巣のある脳血管障害患者91例(62±10歳)、右大脳半球に病巣のある脳血管障害患者65例(65±9.4歳)、X線CT上病巣のみられない脳血管障害患者19例(63±11歳)であった(表1)。

いずれの脳血管障害患者も慢性期の症例であり、左大脳半球の病巣のある91例中21例に失語症が認められた。

2)全例に頭部CTスキャンを施行し、脳実質の萎縮、脳室・脳溝の拡大のある症例を脳萎縮とした。

3)脳血管性痴呆の判定は長谷川式簡易知能評

* Hirobumi METOKI, M.D. (Director), Zhang XIAOSHU, M.D., Hiroshi INUMA, M.D. & Yasaburo OIKE, M.D. (Director General) : Department of Internal Medicine, Reimeikyo Rehabilitation Hospital, Aomori.

** Takemichi KANAZAWA, M.D. (Associate Professor), Genta SAITO, M.D., Takehisa HASEGAWA, M.D., Takashi NISHIMURA, M.D. & Kogo ONODERA, M.D. (Professor) : Second Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki.

表1 Examinees

Lesion of the brain by Xray CT	Cases	Age	Sex M/F	HDS	Brain atrophy +/-	Course from stroke (years)
Bilateral	33	67 ± 9.8	26/ 7	19.1 ± 10.6	22/11	1.7 ± 2.9
Left	91	62 ± 10.0	64/27	20.9 ± 10.7	50/41	1.0 ± 1.9
Right	65	65 ± 9.4	48/17	25.3 ± 8.6	43/22	2.2 ± 2.2
No lesion	19	63 ± 11.0	13/ 6	26.1 ± 10.7	9/10	2.8 ± 5.5
Total	208					

表2 Hasegawa's Dementia Score (HDS) in each type of the lesion in the CVD

Lesion in cerebrum Cerebral atrophy	Bilateral		Left side		Right side		No lesion	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
HDS								
0-10 (Dementia)	7 (31.8)	1 (9.1)	11 (22.0)	7 (17.1)	6 (14.0)	0 (0)*	0 (0)	0 (0)
10.5-21.5 (Predementia)	6 (27.3)	1 (9.1)	11 (22.0)	10 (24.4)	8 (18.6)	0 (0)*	2 (22.2)	2 (20.0)
22-30.5 (Subnormal)	9 (40.9)	4 (36.4)	19 (38.0)	15 (36.6)	19 (44.2)	9 (40.9)	6 (66.7)	5 (50.0)
31-32.5 (Normal)	0 (0)	5 (45.5)**	9 (18.0)	9 (22.0)	10 (23.3)	13 (59.1)**	1 (11.1)	3 (30.0)

**p<0.01, *p<0.05, (%).

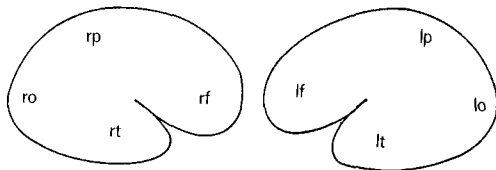


図1 Region of interest (ROI) in IMP SPECT

r : right, l : left, f : frontal lobe, t : temporal lobe, p : parietal lobe, o : occipital lobe.

値スケール (HDS : Dementia 0 ~ 10点, Predementia 10.5 ~ 21.5点, Subnormal 22 ~ 30.5点, Normal 31 ~ 32.5点) により行われた。大脳半球の病巣側とHDSとの関連を表2に示した。

4) 脳血流画像は脳血管障害患者にN-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) 222 MBqを静注し、30分後にSPECT装置(回転型ガンマカメラ; GCA-601E, 東芝社製)によって撮像した。

rCBFはKuhlら¹⁾の方法に持続動脈血採血法を加えた犬上ら²⁾の方法により、右大脳半球6 ROI (Region of Interest) 左大脳半球6 ROIの合計12 ROI

について計測された(表3)。これらをさらにfrontal lobe, parietal lobe, temporal lobeならびにoccipital lobeにまとめて検討した(図1)。

3. 結果

1) 脳血管障害患者において、左大脳半球に病巣があり、脳萎縮を伴った患者のHDSは20.6 ± 10.7点、脳萎縮のない患者のHDSは21.3 ± 10.5点であり、左右差はなかった。病巣が右側にある場合はそれぞれ23.6 ± 8.7点、28.8 ± 7.1点であり、やはり左右差はなかった。

病巣が左右大脳半球に同時に認められ、脳萎縮のある症例でHDSがもっとも低く15.2 ± 9.3点であり、脳萎縮を伴わない患者のHDSは26.9 ± 9.0点であった(図2)。

2) 脳血管障害患者の加齢とHDSとの関連についてみると(図3)、加齢につれてHDSは有意に低下した。

3) 病巣が左大脳半球(前頭葉, 側頭葉, 頭頂

表3 Estimation of Cerebral Blood Flow by Single Photon Emission CT(SPECT)

SPECT was performed using the digital gamma camera, immediately after the injection of 222 MBq IMP into the cubital vein.

At the same time, the arterial blood was drawn continuously for 5 minutes from the contralateral cubital artery to estimate the radioactivity of the blood.

The rCBF(F) was calculated by the formula devised by Kuhl.

$$F = 100Rcb / (NA)$$

F : ml / 100g/min,

R is the constant withdrawal rate of arterial blood in ml / min.

A is the total activity (5 min) in the withdrawn arterial whole blood (MBq).

N is the fraction of A that is true tracer activity. With IMP, the value of N was measured using octanol extraction of the arterial blood reference sample ; with labelled microspheres, N = 0.805.

Cb was determined by tissue counting in a well counter ; in human subjects Cb was by scan (MBq/100g).

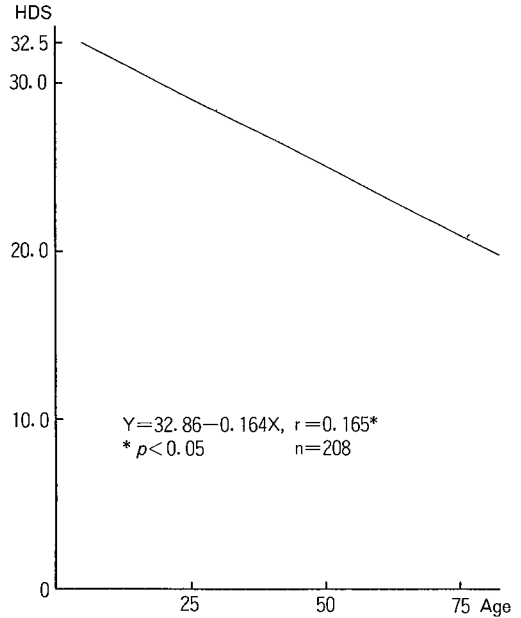


図3 The correlation between HDS and age in CVD patients

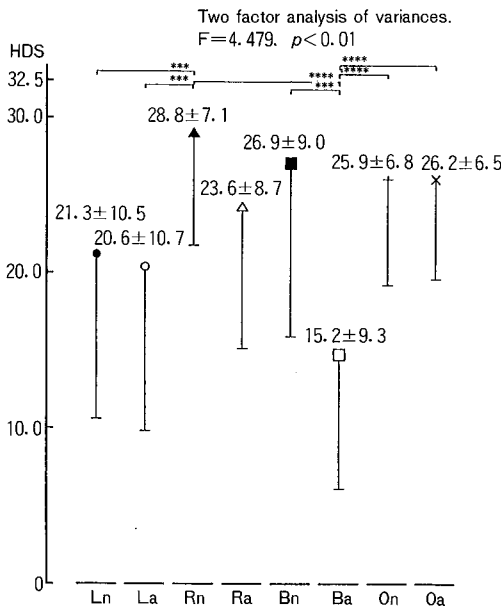


図2 Comparison of HDS in each lesion in CVD with or without cerebral atrophy

L : the lesion in left hemisphere, R : the lesion in right hemisphere, B : the lesions in bilateral hemispheres, O : no lesion in bilateral hemispheres, a : atrophy, n : non-atrophy, T : test. ****p < 0.001, ***p < 0.005.

葉、後頭葉)にある場合のHDSと各ROIのrCBFとの関連をみると(図4), 脳萎縮の有無にかかわらず, 左大脳半球におけるいずれのROIにおいても, rCBFが低値になるに従ってHDSも有意に低値となった。

健側の右側大脳半球ではrCBFとHDSとの間で有意の相関はなかった。

4)HDS検査は失語症の影響を受けるので, それを除外するために失語症の有無別にも検討した(図5)。

失語症のある脳血管障害患者では, 左右大脳半球のrCBFとHDSとの間で有意の相関を示し, 失語症のない群に比較して全体にrCBFとHDSは低値であった。失語症のない脳血管障害患者では, 左大脳半球のrCBFが低値になるに従ってHDSも有意に低値となった。

5)脳血管障害患者で病巣が右大脳半球にある場合には, 脳萎縮の有無にかかわらず, rCBFとHDSとの間で相関がなかった(図6)。

6)脳血管障害患者で病巣が左右大脳半球に同時にある場合のrCBFとHDSとの関連をみると, rCBFが低値になるに従ってHDSも低下の傾向が

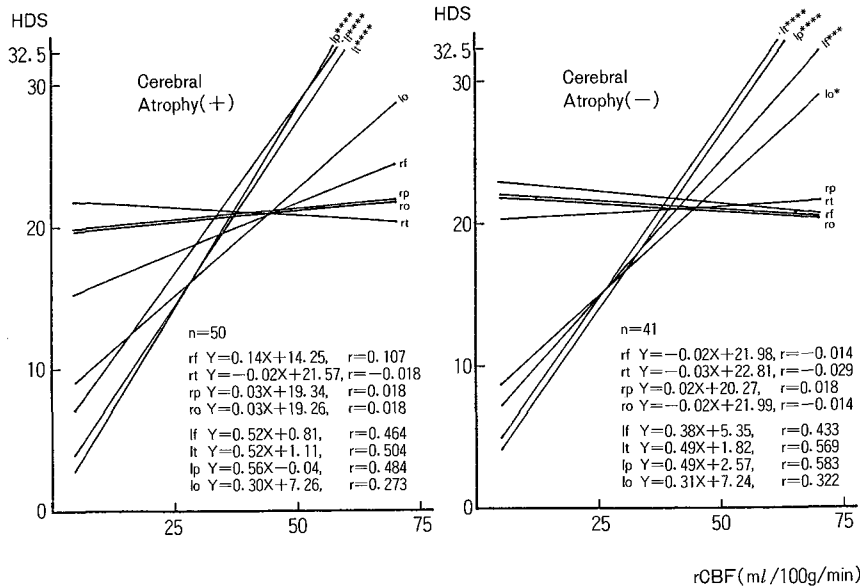


図4 The correlations between HDS and rCBF in each ROI in CVD(the lesion in the left hemisphere with or without cerebral atrophy)

r : right, l : left, f : frontal lobe, t : temporal lobe, o : occipital lobe. **** $p < 0.001$, *** $p < 0.005$, * $p < 0.05$.

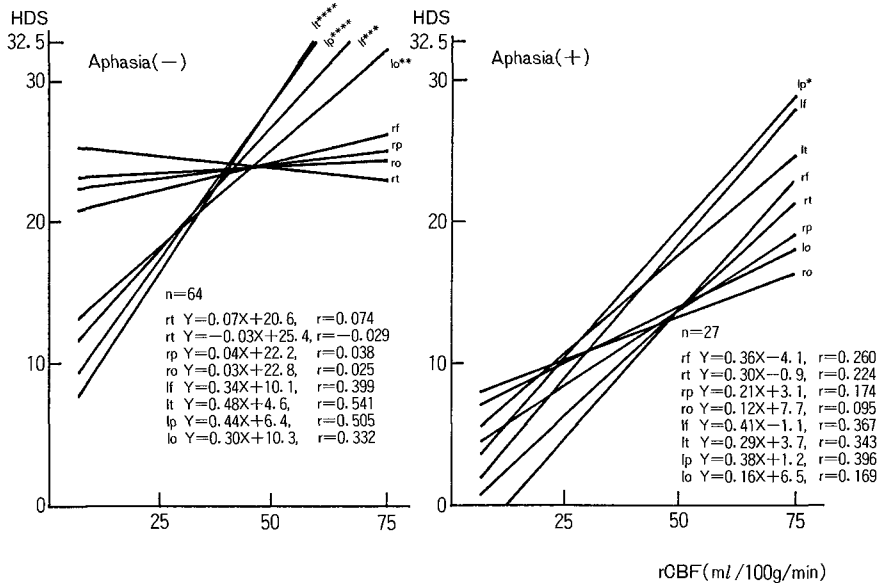


図5 The correlations between HDS and rCBF in each ROI in CVD(the lesion in the left hemisphere with or without aphasia)

r : right, l : left, f : frontal lobe, t : temporal lobe, p : parietal lobe, o : occipital lobe. **** $p < 0.001$, *** $p < 0.005$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

みられたが、有意ではなかった(図7)。

7)脳血管障害患者でX線CT上病巣のみられない症例では、脳萎縮のある場合はHDSとrCBFと

は逆相関を示し、脳萎縮のない場合にはHDSとrCBFとの間で正の相関が認められた(図8)。

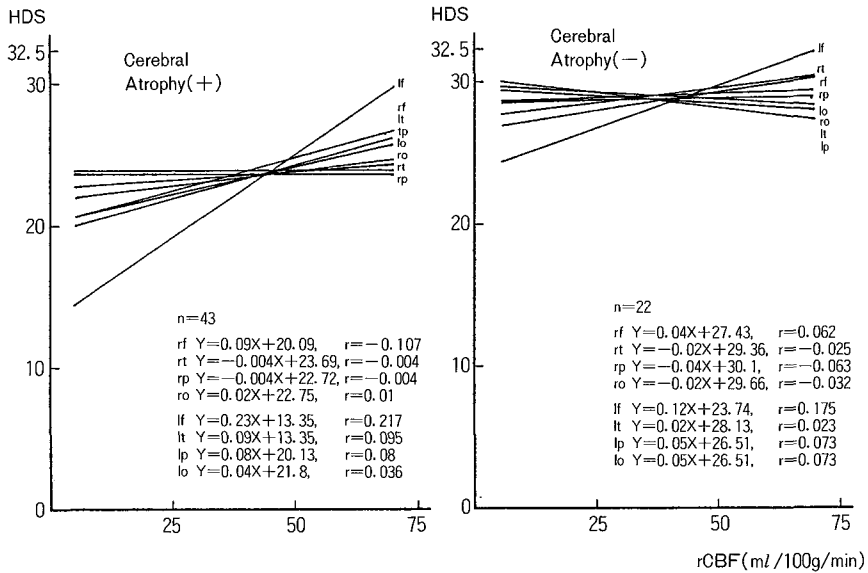


図6 The correlations between HDS and rCBF in each ROI on CVD(the lesion in the right hemisphere with or without cerebral atrophy)
r : right, l : left, f : frontal lobe, t : temporal lobe, p : parietal lobe, o : occipital lobe.

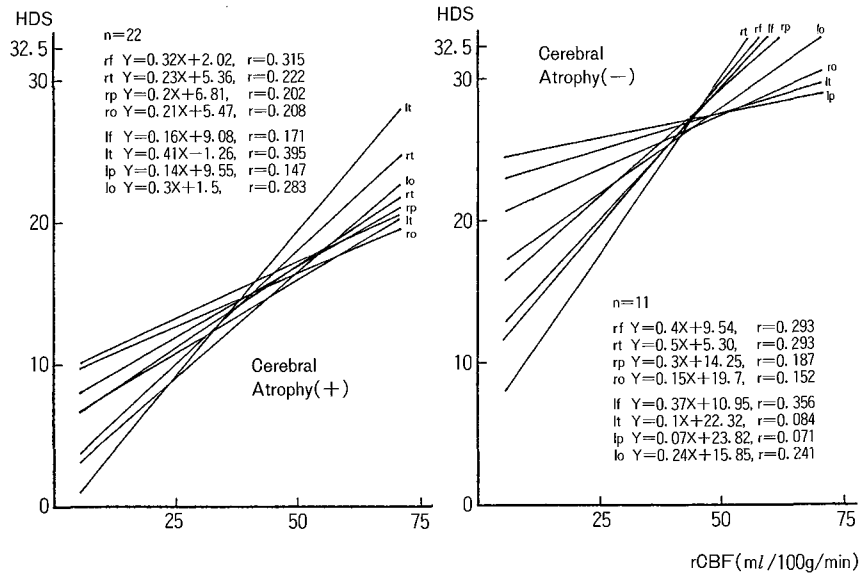


図7 The correlations between HDS and rCBF in each ROI on CVD(the lesions in the bilateral hemispheres with or without cerebral atrophy)
r : right, l : left, f : frontal lobe, t : temporal lobe, p : parietal lobe, o : occipital lobe.

4. 考 察

脳血管正痴呆が病巣の大小によるのか、部位特異性があるのかの問題は臨床上で極めて重要である。

Tomlinsonら³⁾によると、脳血管性痴呆は梗塞巣の合計が100ml以上に及ぶ場所のいかんを問わずに痴呆が出現すると報告している。Meyerら⁴⁾は、脳血管性痴呆は無症候性脳梗塞であって

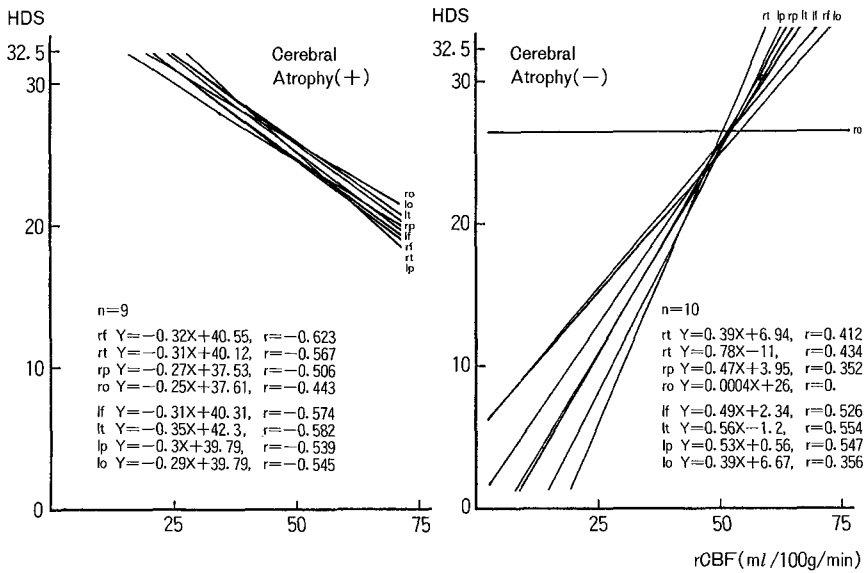


図8 The correlations between HDS and rCBF in each ROI in CVD(no lesion in the bilateral hemispheres with or without cerebral atrophy)
 r : right, l : left, f : frontal lobe, t : temporal lobe, p : parietal lobe, o : occipital lobe.

も、度重なる再発が問題であるという。特に、前頭葉の白質・視床・内包などの穿通枝の変化が重要であると報告している。

また、岡田ら⁹⁾によると、穿通枝領域の多発梗塞を伴った痴呆(MID)のCT所見では、病巣の局在よりも大脳萎縮が関連が深いという。rCBFを測定すると、痴呆のない穿通枝梗塞群に比較して痴呆のある患者では低値を示し、特に前頭・頭頂部での低値が著明であったと報告している。

今回のわれわれの成績では、病巣が左右大脳半球にあって脳萎縮のある症例でHDSがもっとも低値であった。また、以前のわれわれの報告⁹⁾では脳室拡大が脳血管性痴呆と密接な関連を示したが、これは今回の研究で脳萎縮の結果と考えれば容易に説明される。東保ら⁷⁾は、脳血管性痴呆もAlzheimer病(AD)もともに脳室の拡大は認められるが、脳血管性痴呆ではさらに脳溝の拡大も加わっていると報告している。

大友⁸⁾によると、脳血管性痴呆やADの剖検では側脳室に左右差(左>右)が認められ、ADでは加齢とともにその差が縮小し、90歳台でその差は消失するが、脳血管性痴呆では加齢によっても側脳室の左右差(左>右)は変わらなかったとい

う。ラクネを伴った脳血管性痴呆では、両側性の前頭葉白質に障害が及び、大脳皮質の機能障害を伴っていることが重要であるという。ラクネを伴った脳血管性痴呆のある症例をPETで検討してみると、前頭葉の血流や代謝が低下しているという(福山¹⁰⁾。

われわれの成績では、左大脳半球に病巣を有するときにはそのrCBFの大小と病巣の程度とは平行して認められており、左大脳半球の重要性が認められた。

5. 結 語

左大脳半球(前頭葉、側頭葉、頭頂葉)の局所脳血流量の低下は知能の低下をきたしたが、右大脳半球では同様の関連はなかった。したがって、局所脳血流量と知能との間の観点からみると、大脳半球の痴呆状態に及ぼす効果には左右差が考えられた。

文 献

1) Kuhl DE, Barrio JR, Haug S, et al : Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine(IMP) tomography. J Nucl Med

- 23 : 196-203, 1982
- 2) 犬上 篤, 相沢康夫, 三浦修一, ほか: 脳血管障害の診断におけるN-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamineの有用性の評価—特に脳血流量の定量的測定. 医学のあゆみ 134 : 53-57, 1985
 - 3) Tomlinson BE, Blessed G, Roth M, et al : Observation of the brains of demented old people. J Neurol Sci 11 : 205-242, 1970
 - 4) Meyer JS, Muramatsu K, Mortel KF, et al : Prospective CT confirms differences between vascular and Alzheimer's dementia. Stroke 26 : 735-742, 1995
 - 5) 岡田和悟, 小林祥泰, 山口修平, ほか: 穿通枝領域多発梗塞性痴呆におけるCT所見と局所脳循環. 脳卒中 7 : 418-424, 1985
 - 6) 目時弘文, 蒲 傳強, 二瓶忠精, ほか: 脳卒中における脳室拡大と痴呆との間の関連について. 青森県脳血管性痴呆研究会抄録集第1回~第5回合冊 : 23-24, 1992
 - 7) 東保みづ枝, 福岡 寛: 初老期~老年期痴呆患者のcomputed tomography 脳血管性痴呆とAlzheimer病との比較. 臨床精神医学 11 : 607-612, 1982
 - 8) 大友英一: 痴呆例側脳室の左右差について. 浴風会調査研究紀要 67 : 31-36, 1983
 - 9) 福山秀直: 痴呆のPET(3)脳血管性痴呆. Dementia 3 : 337-340, 1989

ビンスワンガー型白質脳症

Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy of Binswanger Type

東京都老人医療センター神経内科/部長

山之内 博*

1. はじめに

Binswanger型白質脳症は大脳白質が広汎に障害されるのが特徴であり、一種の白質脳症であると考えられる。まず、本症の歴史的な概念と定義について触れたい。1894年、ドイツのBinswanger¹⁾は、梅毒性の進行麻痺と区別すべきものとして「進行性の痴呆、巣症状を示し、脳動脈に高度の粥状硬化が見られ、大脳皮質よりも白質が好んで障害される状態」があることを指摘した。これが本症の最初の記載と思われる。

1964年Jellinger & Neumayer²⁾は、“*Progressive subcorticale vasculäre Encephalopathie Binswanger. Eine klinisch-neuropathologische Studie*”と題する論文の中で、本症について詳しく述べている。彼らは、進行性血管性白質脳症(Binswanger病：PSVE)の特徴として、臨床的には、①50歳台後半頃に発症し、年々進行性で、②人格変化、思考力の低下、記銘・記憶障害、失見当識を呈し、③仮性球麻痺、構語障害はよくみられるが失語症はみられない、④最後には高度の痴呆と仮性球麻痺症状、⑤高血圧と高度の動脈硬化、⑥梅毒反応陰性、であるとしている。

病理学的な特徴としては、①とくに前頭葉、後頭葉のびまん性の髄鞘喪失、その結果として

の脳萎縮、②白質の小梗塞の多発、しかし、U-線維は残っている、③基底核のラクネの多発、④皮質の構造はよく保たれている、⑤血管病変としては、高度の脳動脈硬化、白質や基底核における小動脈硬化、高血圧性の血管変化、⑥萎縮腎などの全身臓器の動脈硬化性病変、をあげている²⁾。

Jellingerらの記載が本症の臨床的、病理学的な概念の基準になっているように思われる。こうした状態を呈するものは比較的稀とされてきた。しかし、高齢者では比較的多くみられる。老年者剖検例の3.8%、脳血管障害例の6.7%を占めている³⁾。さらに軽度のものを含めると、症状を有する脳梗塞の約15%を占めている⁴⁾。本症は脳血管性痴呆の代表的なものの一つである。

2. 白質の状態と白質障害の機序

本症の大脳白質では、髄鞘染色上広汎な白質淡明化(pallor)を示している。Jellingerら²⁾はこれをびまん性の髄鞘そう失と表現している。私は本症の前頭葉白質を電子顕微鏡的に観察し、その神経線維の状態を検討した。本症では、コントロール群、senile dementia of Alzheimer's type (SDAT)群に比し、一定面積内の神経線維の数は

* Hiroshi YAMANOUCHI, M.D.: Director, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo.

有意に減少し、ことに深部白質では約半数になっていた。SDAT群ではコントロール群と差がなかった。本症例における神経線維の外径、ミエリン鞘の厚さについても検討したが、これらの値はコントロール群に比しやや小さい傾向がみられた。しかし有意差はなかった⁹⁾。この成績から、私は現時点では本症における白質pallorは主に神経線維の減少を反映しているのではないかと考えている。白質における神経線維の減少が痴呆の発現に寄与していると思われる。

なぜ、どのようなプロセスで神経線維が減少するかが次の問題となる。Waller変性の集合とするには本症の白質pallorはあまりに均質かつ広汎のようにみえる。ミエリンの一次的障害の結果とするにはミエリン鞘の厚さが保たれているように思われる。

そこで神経線維の減少にoligodendrocytesやastrocytesの神経膠細胞が関与しているかどうかを検討した。本症の前頭葉白質のK-B染色標本から、一定面積内のoligodendrocytesとastrocytesの数を数えた。oligodendrocytesとastrocytesの合計は、本症ではコントロール群に比べて有意に減少し、深部白質では約半数になっていた。oligodendrocytesも同様であり、神経線維の比較的良好に残存しているU-線維での減少は明らかでなかったが、U-線維より深部のpallorのところでは明らかに減少し、深部白質ではコントロール群の約半分に減少していた⁹⁾。今回の検討において神経線維が減少しているとみなされる部位(白質pallorの部位)では、oligodendrocytesのみならずastrocytesも減少していると考えられた。astrocytesも同時に減少していることから考えると、このoligodendrocytesの減少は単に神経線維の減少の二次結果ではなくて、astrocytesの減少とともに神経線維を減少させる原因的要因として関与している可能性がある。あるいは神経線維、oligodendrocytes、astrocytesの3者をともに障害させる共通の因子があるのかもしれない。

どのような原因で、どのようなプロセスでこれらが減少するのかがこれからの重要な検討課題と考える。

3. 動脈系の病変と血圧、脳血流の関与

本症は高血圧との関係が強く、高度の脳動脈硬化、特に大脳白質や基底核における小動脈硬化が重視されてきた。

私は本症の動脈病変を太い動脈から白質内の小・細動脈まで系統的に検索した⁷⁾。その結果、1)本症では、ACA、MCA、PCAの3枝狭窄を示すものが多いが(60%)、脳梗塞や脳出血ではあまり多くない。2)軟膜動脈あるいは皮質内の白質枝本幹の50%以上の狭窄を示すものは、本症の20~30%にみられるが、脳出血や脳梗塞ではこうした例はほとんどない。3)白質内の小・細動脈の硝子様変化とそれに伴う高度の狭窄例は本症の60%、脳出血の40%、脳梗塞の20%にみられた。4)血管壊死(angionecrosis)は本症の70%、脳出血の70%、脳梗塞の20%に認められる⁷⁾。以上の結果から、本症の血管系の病変として、白質内の小・細動脈の病変のみならず、脳底部動脈から白質枝本幹に至る比較的太い動脈の病変も重要と考えられた。さらに本症では、高血圧性脳出血の原因病変とされている血管壊死も高率にみられており、血管病変からは本症と高血圧性脳出血は共通点が多い。

上記の血管病変を基盤として、血圧の低下や血圧の大きな変動があれば脳の血流、ことに白質の血流が障害される可能性がある。その結果として本症の白質病変が形成されるのだろうか？

われわれは剖検で確認された本症例の生前の血圧値を動脈硬化性脳梗塞(ACI)、高血圧性脳出血(HCH)例のそれと比較した。その結果、1)本症における年間の収縮期血圧の平均はACIのそれと有意差がなく、また、HCHに比しやや低いものの有意差は認められなかった。2)収縮期血圧の年間変動幅は、本症、ACI、HCHの3者間でほとんど差がみられなかった。3)これらはmean arterial blood pressureでも検討したが、同様の結果であった⁹⁾。長期的な観点からの血圧の検討では、先の仮説を支持する所見は得られなかった。

では、短時間内の血圧変動は本症の発現と関係するだろうか。Tohgiら⁹⁾は、CT scanによる診

断のBinswanger型痴呆例について24時間の血圧変動を検討した。このBinswanger型痴呆のうち降圧剤の投与されていないものでは、24時間の収縮期血圧の平均値とその変動幅はコントロール群より有意に大きく、かつBinswanger型痴呆群や多発梗塞痴呆群では、夜間の血圧低下がみられないことを指摘している。

現時点では、長期的にも短期的にも血圧の低下によって本症が形成されるという証拠はない。しかし、短時間内における血圧の大きな変動は本症の病変形成に一部関与しているのかもしれない。

近年、positron emission tomography (PET)を用いた脳血流・代謝面からの研究がなされている。CT/MRI所見からBinswanger型血管性痴呆とみなされた例では白質の脳血流(CBF)や酸素代謝率(CMRO₂)が減少しているという¹⁰⁾。これらの減少が白質障害の原因として関与しているのかもしれない。もちろん、これらの減少は皮質や白質が障害された結果を反映している可能性も否定できない。

水代謝の観点からPETを用いた研究も最近行われている。今後、PETによるダイナミックな観点からの研究が本症の白質障害の機序解明に重要な知見を与えるであろう。

4. おわりに

Binswanger型白質脳症について著者らの検討成績を中心に述べた。

文 献

- 1) Binswanger O : Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. Berl Klin Wochenschr 31 : 1103-1105, 1137-1139, 1180-1186, 1894
- 2) Jellinger K, Neumayer E : Progressive subcorticale vasculäre Encephalopathie Binswanger. Eine

klinisch-neuropathologische Studie. Arch Psychiatr Nervenkr 205 : 523-554, 1964

- 3) Tomonaga M, Yamanouchi H, Tohgi H, Kameyama M : Clinicopathologic study of progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger type) in the elderly. J Am Geriatr Soc 30 : 524-529, 1982
- 4) Yamanouchi H, Shimada H, Kuramoto K : Subtypes and proportions of cerebrovascular disease in an autopsy series in a Japanese geriatric hospital. Klin Wochenschr 68 : 1173-1177, 1990
- 5) Yamanouchi H, Sugiura S, Tomonaga M : Decrease in nerve fibres in cerebral white matter in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type. An electron microscopic study. J Neurol 236 : 382-387, 1989
- 6) Yamanouchi H : Loss of white matter oligodendrocytes and astrocytes in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type. Acta Neurol Scand 83 : 301-305, 1991
- 7) 山之内 博, 朝長正徳, 吉村正博, ほか : Progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger型)における脳の動脈系の病理学的研究. 脳卒中 10 : 404-411, 1988
- 8) Yamanouchi H, Ueda K, Shimada H, et al : Does the variability of casual blood pressure contribute to progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger's type ? Acta Neurol Scand 83 : 209-213, 1991
- 9) Tohgi H, Chiba K, Kimura M : Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. Stroke 22 : 603-608, 1991
- 10) Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, et al : Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. Stroke 21 : 1694-1699, 1990

痴呆性老人に対する 医療と福祉の接点

Medical Care and Social Welfare for the Aged with Senile Dementia

前 大阪府立大学社会福祉学部/教授
大阪府立こころの健康総合センター

大 國 美 智 子*

1. はじめに

21世紀の高齢社会のピーク時には痴呆性老人数は現在の3倍にも膨れあがり、336万人に達すると推測されている。これらの要介護老人をどこで誰がどのように介護することになるのだろうか。

2. 医療や福祉の施策の流れ

昭和60年以降の医療や福祉の動きをみてみると、意図的な一つの流れの中で進められているともいえる。一連の施策を貫く考え方はなんなのか。

昭和61年に「高齢者対策企画推進本部報告」が出され、続いて「長寿社会対策大綱」が閣議決定された。これらの考え方を基礎として、医療に関する施策の具体的な方向は、たとえば、国民医療総合対策本部「中間報告」に示されたが、顧みると、今日的課題の多くがその頃から視野に入っている。すなわち、老人病院・老人保健施設・特別養護老人ホームの三本立て、訪問看護・社会福祉士・介護福祉士・家庭医などの在宅ケアや地域ケア重視、包括方式への老人医療の見直し、長期入院是正と機能別病院分

類、病床規制、病院給食の改善等々である。一方、老人福祉施策は、いわゆる「福祉ビジョン」にはじまり、さらにゴールドプランや福祉関係8法の改正、老人保健福祉計画、21世紀福祉ビジョンといった流れがある。全体として眺めてみると、これらの諸施策には、次のような共通点がみられる。

- ①対象者は低所得層に限定せず、一般化・普遍化してきた。
- ②高齢者のもつニーズは、多様化・高度化・専門化してきている。
- ③在宅ケアの重視。
- ④市町村への委譲によって、住民に身近なサービスを。
- ⑤民間活力も導入し、サービスは多元化・効率化に向かっている。
- ⑥応能・応益負担で自助努力を。
- ⑦総合化・統合化・体系化・システム化の方向へ。
- ⑧ケースマネジメントやネットワーキングなど、在宅における効率的ケア(図1)。

* Michiko OHKUNI, M.D.: Former Professor, Faculty of Social Welfare, Osaka Prefectural University, Osaka and Osaka Prefectural Mental Health Center, Osaka.

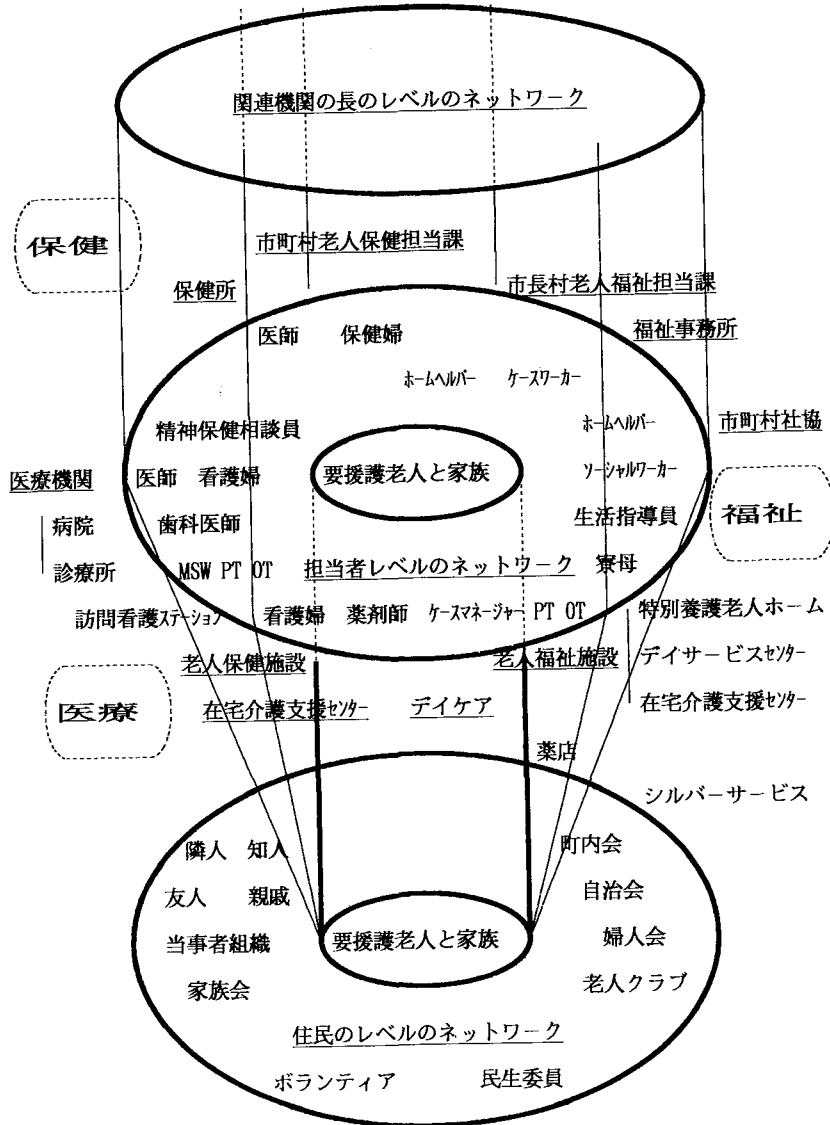


図1 ネットワークの三層構造

3. 医療から福祉への流れ

なぜ今、このように在宅ケアが重んじられるのか。なぜ、「21世紀福祉ビジョン」に示されたように、高齢社会の「年金：医療：福祉」を5：4：1から5：3：2に変えようとするなど、医療から福祉に傾斜しようとしているのか。痴呆性老人の処遇としてはどうなのだろうか。その主な背景として以下の3点が考えられる。

① ノーマリゼーションの浸透

その一つは北欧に始まったノーマリゼーション

の考え方の浸透である。痴呆性老人をめぐるノーマリゼーションの考え方の具現は、精神病院→痴呆性老人専用ナーシングホーム(分離型)→一般ナーシングホーム(混合型)→在宅(デイケアとホームヘルパーとショートステイ)の流れをなるべく在宅に向けることであると強調された。しかし、痴呆性老人に関しては、一般ナーシングホームから在宅への移行がきわめて難しく、その結果、グループホームという形態が生まれ、スウェーデンなどでは、これが増加した。

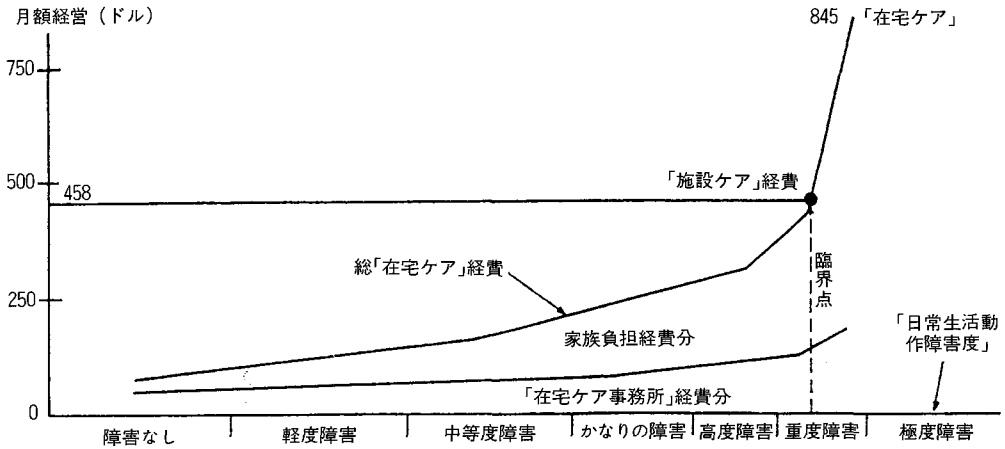


図2 障害度と「施設ケア」対「在宅ケア」経費比較

資料：U. S. General Accounting Office, Home Health—The Need for a National Policy to Better Provide for the Elderly, Washington, D. C. HRD 78-19, December 1977. 「老人ケアの今後の課題」(社会保険福祉協会)

考え方としては、グループホームは在宅処遇の変形に過ぎないといわれている。

②よりよい処遇のあり方をめぐって

痴呆性老人では、根治療法が見つからないために、医学的治療が必ずしも第一の選択肢にはならないことも在宅ケアに拍車をかけている。キュアとケアのバランスやケアの中に生活の雰囲気をつまみ入れるかが、症状改善に大きく影響するからである。

③財政上の理由

もう一つの大きな理由は、医療費をはじめとする社会保障費の高騰に対する危機感からである。

高齢社会において国民負担率を50%以下に止めようとする方針の中では、もっとも強い圧力は公的年金であり、限られた財政を考えれば、医療と福祉のせめぎあいとならざるを得ない。

一方、高齢者の長期ケアは一般に、軽症から中等症ぐらまでは、明らかに、入院や入所よりも在宅ケアの方が経費が少なくすむといわれている(図2)。もちろん、在宅ケアでは福祉の処遇を重視しなければならず、福祉にかかる費用は上昇する。しかし、わが国では諸外国に比し、従来、あまりにも福祉への支出が低かったために、新ゴールドプランをはじめとして、21世紀に向けて、急速に福祉への投入が計画されている。

こうした財政上の問題は、主として財源論との関係で論じられてきたが、わが国でも、ドイツ方式を見習いながら、介護保険制度の導入がいよいよ具体的な検討段階に入った。今後、医療・看護・福祉のあり方は、公的介護保険制度によって大きく変容することが考えられる。

第9回中部老年期痴呆研究会

The 9th 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 和雄
Kazuo YAMADA, M.D.

山本 纈子
Hiroko YAMAMOTO, 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.

山田 弘
Hiromu YAMADA, M.D.

吉田 純
Jun YOSHIDA, 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 長谷川 恒雄 (伊豆菰山温泉病院 院長)
- 演 題 1 座長 植 村 研 一 (浜松医科大学脳神経外科 教授)
- 老年期痴呆とその周辺症状
モデルとしての老齡ラット 85
鍋 島 俊 隆 (名古屋大学医学部医療薬学・
附属病院薬剤部 教授)
- 演 題 2 座長 葛 原 茂 樹 (三重大学医学部神経内科 教授)
- 脳血管性痴呆の血圧日内変動 91
塩 見 利 明 (愛知医科大学第三内科 助教授)
- 演 題 3 座長 安 藤 一 也 (国立療養所中部病院 名誉院長)
- 内科からみた痴呆の病態とその臨床 95
高 守 正 治 (金沢大学医学部神経内科 教授)
- シンポジウム 痴呆の早期診断をめぐって 101
司会 祖父江 逸郎 (愛知医科大学 学長)
1. アルツハイマー型痴呆初期の記憶障害 104
シンポジスト 宇 野 正 威 (国立精神・神経センター武蔵病院 第一病棟部長)
2. 行動神経学, 神経心理学と画像診断 112
シンポジスト 森 悦 朗 (兵庫県立高齢者脳機能研究センター)
(附属病院 診療部長・臨床研究科長)
3. 痴呆の危険因子と知的機能低下度
による早期診断の検討 121
シンポジスト 遠 藤 英 俊 (国立療養所中部病院・
長寿医療研究センター内科 医長)
- 閉会の挨拶 祖父江 逸郎 (愛知医科大学 学長)

(第9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7年10月21日(土) 午後2時00分~午後6時05分
会 場 ホテルナゴヤキャッスル 2階 青雲の間)

□ Program □

- Opening Remarks
Tsuneo HASEGAWA, M.D.
Director, Izu-Nirayama Rehabilitation Hospital
- Lecture 1
Chairperson Kenichi UEMURA, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Hamamatsu University School of Medicine
- Aged Rats : Alzheimer's Disease Model in Relation
with Dementia and Accessory Syndrome 85**
Toshitaka NABESHIMA, Ph.D.
Professor & Director, Department of Neuropsychopharmacology
and Hospital Pharmacy, Nagoya University School of Medicine
- Lecture 2
Chairperson Shigeki KUZUHARA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Mie University School of Medicine
- Circadian Variation of Blood Pressure
in Vascular Dementia 91**
Toshiaki SHIOMI, M.D.
Associate Professor, Third Department of Internal Medicine
Aichi Medical University
- Lecture 3
Chairperson Kazuya ANDO, M.D.
Emeritus Director, National Chubu Hospital
- Clinicopathological Approach to Demented
Disorders of Internal Medicine 95**
Masaharu TAKAMORI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kanazawa University School of Medicine
- Symposium
Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University
- Early Recognition of Dementias 101**
- 1. Memory Impairment in the Very Early Stage
of Alzheimer's Disease 104**
Masatake UNO, M.D.
Division Chief of Psychiatry, National Center Hospital
for Mental, Nervous and Muscular Disorders,
National Center of Neurology and Psychiatry
- 2. The Roles of Behavioral Neurology,
Neuropsychology and Neuroimaging 112**
Etsuro MORI, M.D.
Division Chief of Clinical Research, Department of
Clinical Neurosciences and Neurology Service,
Hyogo Institute for Aging Brain Cognitive Disorders
- 3. Study of Risk Factors and Cognitive Decline
on Early Diagnosis of Alzheimer Disease 121**
Hidetoshi ENDO, M.D.
Medical Chief, Department of Geriatrics, Chubu National
Hospital · National Institute for Longevity Sciences
- Closing Remarks
Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University

The 9th Annual Meeting of the Chubu
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Chubu
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : The Aichi Medical Association
Date : 14:00~18:05, October 21th, 1995
Place : Seiun Room, Hotel Nagoya Castle

老年期痴呆とその周辺症状 モデルとしての老齡ラット

Aged Rats: Alzheimer's Disease Model in Relation with Dementia and Accessory Syndrome

名古屋大学医学部医療薬学・附属病院薬剤部/教授

鍋 島 俊 隆*

1. はじめに

加齢による中枢神経系の障害はコリン作動性およびモノアミン作動性神経系に生じやすく、中枢コリン作動性神経系の病的障害の代表としてAlzheimer病およびAlzheimer型老年期痴呆(SDAT)が知られており、人口の高齢化に伴い、一大社会問題となっている。これらの痴呆では、中核症状としての学習・記憶能の障害に加えて、その周辺症状として情緒障害などの種々の障害が観察されている²⁾。また、老化には種々の生化学的・組織学的変化が関係している。SDATの患者の脳では、神経細胞数の減少、神経原線維変化、老人斑が顕著であり³⁾、特に学習・記憶に重要な大脳皮質において、コリン作動性神経の指標酵素であるcholine acetyltransferase (ChAT)の活性低下が報告されている⁴⁾。老齡動物においても皮質、線条体、前脳基底野において神経の障害が起こりやすく、ChAT活性の低下、acetylcholinesterase含有神経の萎縮、海馬の浮腫などが報告されている⁶⁾。一方、神経成長因子(NGF)は中隔や基底核から海馬、大脳皮質へ投射している前脳基底野の大細胞性神経の栄養因子であることが知られ、幼若神経細胞の分化

や成熟神経細胞の生存に重要な役割を果たしている。逆に、抗NGF抗体の活性Fab' fragmentを処置したラットでは、学習能力や神経細胞核が形態学的に障害されることが報告されている⁸⁾。さらに、抗NGFモノおよびポリクロナール抗体を中隔へ持続的に注入したラットでは、記憶障害、ChATおよびChE活性の低下が認められる¹⁰⁾。学習・記憶に関して、脳部位破壊や薬物、炭酸ガス、窒素ガス、電撃ショックなどにより惹起した健忘動物モデルを用いて非常に多くの報告がなされている¹¹⁾¹²⁾。しかしながら、老齡ラットを用いてこれらを検討した報告はあまりない。そこで、今回われわれは加齢動物を用い、自然老化が不安やうつに関係した情動行動および学習・記憶脳に及ぼす影響について検討した。さらに、老齡ラットの脳内ChAT活性、NGF含有量、muscarine様acetylcholine (mACh)受容体、dopamine-D₁受容体、phencyclidine受容体、serotonin₂受容体、GABA_A受容体、benzodiazepine受容体の各受容体結合能および神経細胞の形態学的変化についても検討した。

実験には若齡(8週齡)および老齡(90~108週齡)のWistar系雄性ラットを用いた。受容体結合能の

* Toshitaka NABESHIMA, Ph.D.: Professor & Director, Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University School of Medicine, Nagoya.

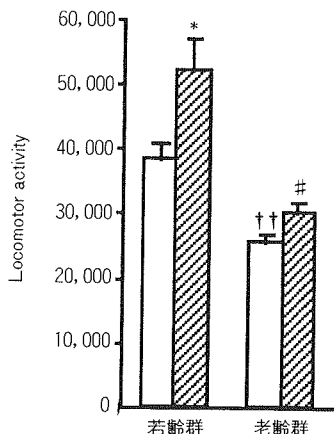


図1 若齢および老齢ラットの日内活動量

明期(□; 9:00~21:00)および暗期(▨; 21:00~9:00)の自発運動量(n=5). *: $p < 0.05$, ††: $p < 0.01$ vs 若齢群明期, #: $p < 0.05$ vs 若齢群暗期.

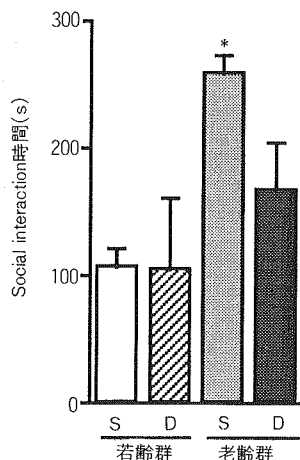


図2 若齢および老齢ラットのsocial interaction試験における行動

若齢群(n=5), 老齢群(n=6). S: 同じケージのペア, D: 異なるケージのペア. *: $p < 0.05$ vs 同じケージの若齢群ペア.

実験には若齢(6週齢)および老齢(99週齢)のFischer系雄性ラットを用いた。

2. 老齢ラットの情動行動について

痴呆の周辺症状として, locomotor activityを指標とした夜行性行動の観察, 明暗弁別試験, 不安やうつに関する試験として, hole board試験, 高架式十字迷路試験, open field試験, social interaction試験, 強制水泳試験を行った¹³⁾。

若齢群に比べて老齢群の日内活動量は有意に低値を示し(61%), 自発運動量の低下が認められた。若齢群および老齢群の日内活動量ををれぞれ明期(9:00~21:00および暗期(21:00~9:00)に分けて図1に示した。若齢群では明期に比べて暗期の活動量が有意に高値を示し, 正常な夜行性行動が認められたのに対して, 老齢群では明記・暗期の活動量に差がみられず, 老化によって, 夜行性行動が障害されている可能性が示唆された。明暗弁別試験においては, 暗所選択のチャンスレベルが50%より大きかった動物は, 若齢群10例中7例, 老齢群13例中11例であった。暗所選択率は若齢群において68%, 老齢群において83%で, 両群とも暗所を好み, その程度には有意差はなかったことから, 夜行性行動の障害は明暗識別能の障害によるものではないと考えられる。

不安について評価するhole board試験においては, 若齢群に比べて老齢群ではhead-dips, ambulation, rearingが有意に少なかった(表1)。また, ambulation当たりのhead-dipsの割合が老齢群では若齢群の約10分の1であった。

Social interaction試験においては, 同じケージで飼育したラットを組み合わせた場合には, social interaction時間が老齢群が有意に長かった(図2)。ペアを変えたときのsocial interaction時間の減少が不安の指標となると思われるが, 若齢

表1 若齢および老齢ラットのhole board試験における行動

	n	Head-Dips (HD)	Ambulation (A)	HD/A%	Rearing
若齢群	10	4.6 ± 1.0	109.6 ± 8.6	4.2	19.5 ± 1.7
老齢群	15	0.1 ± 0.1**	25.5 ± 5.6**	0.4	3.1 ± 0.7**

** : $p < 0.01$ vs 若齢群.

表2 若齡および老齡ラットのopen field試験における行動

	n	Start潜時(s)	Ambulation	Rearing	Grooming	Defecation	Urination
若齡群	10	3.3±1.0	89.2±11.7	13.3±2.2	1.4±0.4	1.5±0.4	0.2±0.1
老齡群	13	165.6±36.9**	7.4±5.1**	1.3±0.8**	0.6±0.5*	8.0±4.0*	0.9±0.1**

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs 若齡群.

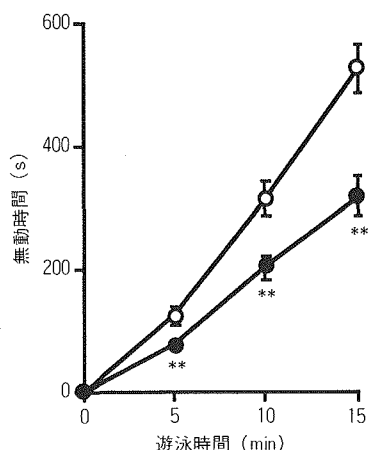


図3 若齡および老齡ラットの強制水泳試験における行動
若齡群(○: n=10), 老齡群(●: n=12).
**: $p < 0.01$ vs 若齡群.

群では、ほとんどsocial interaction時間が短縮しなかった(ペアが同じ時の98%)が、老齡群では短縮する傾向がみられた(ペアが同じ時の65%)。老齡群は若齡群に対してambulation, rearingが有意に少なかった。これらの試験における活動量の減少の程度は、日内活動量の減少の程度より大きかった。

さらにopen field試験では、若齡群に比べて老齡群のstart潜時が有意に長く、ambulation, rearingおよびgroomingは有意に少なく、defecation, urinationが有意に多かった(表2)。これら三つの試験法による結果から、老化によって不安が増加し、自発性が低下している可能性が示唆された。しかし、高架式十字迷路試験においては、openアームおよびclosedアームへの進入回数が若齡群に比べて老齡群において有意に少なかったが、不安の指標であるopenアーム滞在時間に差はみられなかった。

強制水泳試験における若齡群および老齡群の無動時間の時間推移を図3に示した。うつの指

標である両群の無動時間は、時間経過に伴い延長したが、若齡群に比べて老齡群では、無動時間は有意に短かった。この結果は、他の行動実験の諸成績が単なる運動量低下の結果ではない可能性を示している。

3. 老齡ラットの学習・記憶能について

次に、痴呆の中核症状としての学習・記憶試験として、Morris水迷路試験, Water finding試験, 受動的回避反応試験を行った¹⁴⁾。

Morris水迷路試験において老齡群の遊泳速度は若齡群に比べて有意に低かった〔図4-A, $F(1,67) = 22.985, p < 0.01$ 〕。そこで、遊泳時間ではなく遊泳距離を用いて学習・記憶能を比較検討した。若齡群および老齡群の遊泳距離は試行を重ねることにより有意に短縮した〔図4-B, $F(5,335) = 28.677, p < 0.01$ 〕。しかし、全試行において若齡群に比べて老齡群の遊泳距離は有意に長かった〔 $F(1,67) = 25.837, p < 0.01$ 〕。若齡群の遊泳距離は最初の3試行で大きく短縮したのに対し、老齡群の遊泳距離はなかなか短縮せず、5試行目でようやく有意に短縮した。訓練試行終了時に比べて24日後に行った保持試行時の遊泳距離には、若齡群、老齡群ともに有意な変化はなかったが、老齡群では、延長する傾向があった(図5)。これらのことから、老齡群においてもいったん獲得された記憶は、低下する傾向はあるが保たれており、記憶保持能に対する老化の影響は少ないと考えられた。作業記憶課題においては、遊泳距離は若齡群 338.14 ± 30.40 cm, 老齡群 466.70 ± 58.67 cmで、若齡群より老齡群の方が長い傾向があったが、有意な差ではなかった。

Water finding試験においては、老齡群の飲水潜時は若齡群に対して有意に長く、訓練試行を行わず絶水後初めて装置に入れた老齡naive群の飲水潜時と変わらず、老化による注意力の低下が

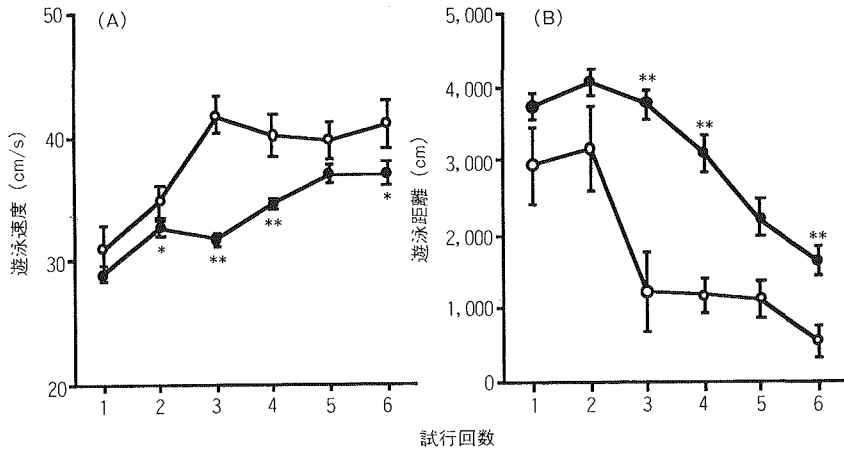


図4 若齢および老齢ラットのMorris水迷路試験における行動
(A)水泳速度, (B)遊泳距離. 若齢群(○: n=11), 老齢群(●: n=58). *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs 若齢群.

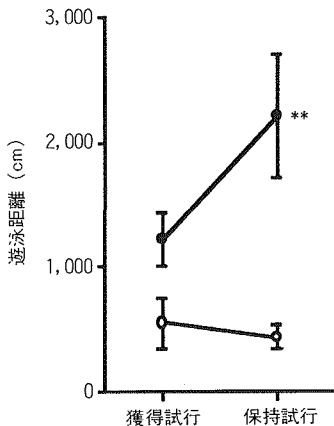


図5 若齢および老齢ラットのMorris水迷路試験訓練終了後24日後の保持試行時における行動
若齢群(○: n=10), 老齢群(●: n=15). **: $p < 0.01$ vs 若齢群保持試行.

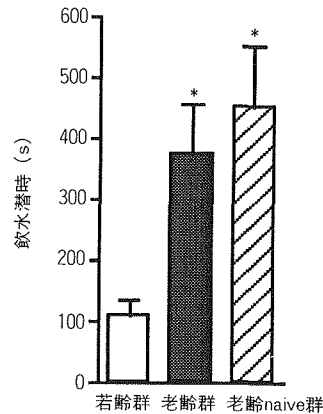


図6 若齢および老齢ラットのWater finding試験における行動
若齢群(□: n=10), 老齢群(■: n=13), 老齢naive群(▨: n=5). *: $p < 0.05$ vs 若齢群.

示唆された(図6)。受動的回避反応試験においては、訓練時の反応潜時〔中央値(第1～第3四分位数)〕は、若齢群20.0(15.8～23.6)s, 老齢群15.6(8.0～22.0)sと有意な差が認められなかった。また保持試行時の反応潜時も、若齢群61.4(34.2～383.9)s, 老齢群287.7(5.7～553.9)sと若齢群と老齢群の間に有意な差がなかった。

4. 老齢ラットの神経化学的变化について

加齢に伴う生化学的变化として、老齢群のChAT活性は前頭皮質(若齢群の86%, 以下同), 側頭皮質(79%), 線条体(71%)において、若齢群に対して有意に減少していたが(図7), 他の部位では変化がみられなかった¹⁵⁾。

若齢群および老齢群におけるNGF含有量を図8に示した。老齢群のNGF含有量は前頭皮質(16%), 側頂皮質(67%), 海馬(54%)において、若齢群に対して有意に減少していた¹⁶⁾。

皮質, 線条体, 側坐核, 海馬, 視床, 視床下

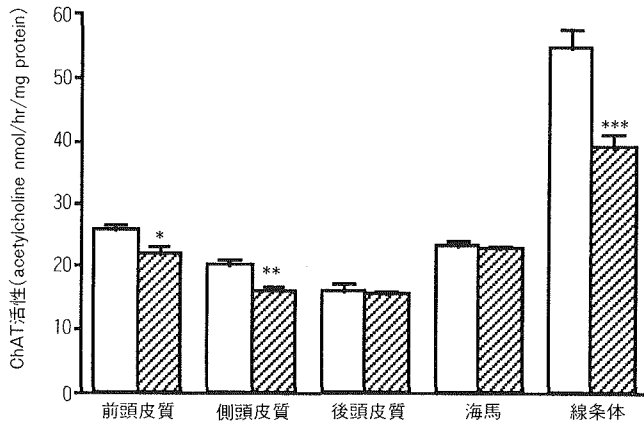


図7 若齢および老齢ラットの脳内ChAT活性
若齢群(□: n=6, 老齢群(▨: n=4). *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ vs 若齢群.

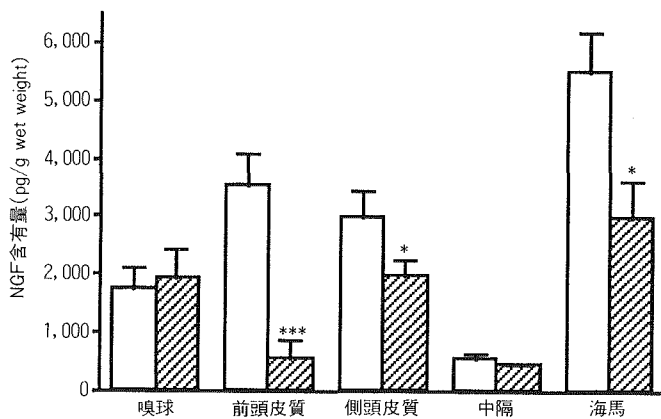


図8 若齢および老齢ラットの脳内NGF含有量
若齢群(□: n=4), 老齢群(▨: n=4). *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.005$ vs 若齢群.

部, 扁桃体の脳各部位において受容体結合能の検討を行ったところ, benzodiazepine受容体およびm-ACh受容体の高親和性部位では老化による変化はみられなかった。m-ACh受容体の低親和性部位では老化により線条体, 側坐核, 視床下部で減少がみられた。dopamine-D₁受容体では線条体, 側坐核で減少していたが, 皮質で増加していた。phencyclidine受容体では, 線条体, 海馬で減少がみられた。serotonin₂受容体では, 皮質, 側坐核で減少がみられた。GABA_A受容体では, すべての部位で減少がみられた¹⁷⁾。

形態学的変化として, 老齢群の細胞数は海馬CA1野(若齢群の71%), 海馬歯状回(88%)において, 若齢群に対して有意に減少していた(表3)。さらに, 線条体において神経細胞の萎縮が認められた。このことは, 加齢に伴う生理化学的・形態学的変化の速度が, 部位によって違うことを示唆している。線条体においては, 生理化学的・形態学的変化が同時に起こっている¹⁵⁾。

以上の結果から, 老齢群において夜行性行動の障害, 自発性の低下, 不安の増加などの痴呆の周辺症状が観察されたことから, 自然老化

表3 若齢および老齢ラットの脳細胞数

	n	細胞数	
		若齢群	老齢群
海馬CA1野 ^a	3	226.3±17.6	161.7±10.4*
海馬歯状回 ^a	3	612.0±10.5	537.3±14.8*
線条体 ^b	3	188.3± 9.5	183.0±10.4
前頭皮質 ^b	3	142.7± 4.9	148.3±17.2
側頭皮質 ^b	3	134.4± 9.8	140.6± 7.7
後頭皮質 ^b	3	120.0± 4.0	107.0± 2.9

^a: counts/mm, ^b: counts/mm², *: p<0.05 vs 若齢群.

ラットが痴呆の周辺症状のモデルとなりうる可能性が示唆された。また、自然老化ラットにおいては注意力が低下し、高度な空間学習・記憶試験において学習の獲得障害が顕著であるが、比較的簡単な試験では学習の獲得および記憶能の障害はほとんどないことが示唆された。また、老齢群においては、記憶の保持能、短期記憶能力が低下する傾向はあるが、軽度であることも明らかになった。老齢動物において、学習・記憶能力に重要な役割を持っている大脳皮質におけるChATおよびNGF含有量の低下、脳各部位における種々の受容体の結合変化、また、海馬CA1野、海馬歯状回における神経細胞数の低下が認められたので、これら神経化学的および形態学的変化が行動障害にかかわっていると思われる。したがって、老齢動物を老年期痴呆のモデルとして使用することは意義があると思われる。今回は動物の供給に制限があり、自然老化ラットをそのまま使用したが、ヒトの場合にも生理的老化と病的老化があり、痴呆は後者であるので、動物モデルとしても、学習障害を示す動物を集めて使用すれば、より良いモデルとなるとと思われる。

謝辞 本研究の一部は、厚生省長寿科学総合研究費、サンド老化および老年医学研究基金、臨床薬理研究振興財団、喫煙科学研究財団の援助により行いました。深く感謝いたします。

文 献

1) 新川久義, ほか: Clin Neurosci 6 : 522-524, 1988

2) Gottfries CG, Brane G, Steen G : Gerontology 28 [Suppl. 2] : 20-31, 1982
 3) Coyle JT, Price, DL, DeLong MR : Science 219 : 1184-1190, 1983
 4) Bartus RT, Dean RL, III, Beer B, et al : Science 217 : 408-417, 1982
 5) Sims NR, Bowen DM, Allen SJ, et al : J Neurochem 40 : 503-509, 1983
 6) Albanese A, Altavista MC, Possi P, et al : Neurosci Lett 26 : S88, 1986
 7) Hornberger JC, Buell SJ, Flood DG, et al : Neurobiol Aging 6 : 269-275, 1985
 8) Nabeshima T, Ogawa S, Yamada K, et al : Biochem Biophys Res Commun 175 : 215-219, 1991
 9) Nabeshima T, Ogawa S, Yamada K, et al : Res Commun Chem Pathol Pharmacol 74 : 141-152, 1991
 10) Nitta A, Murase K, Furukawa Y, et al : Neuroscience 57 : 495-499, 1993
 11) Sarter M, Hagan J, Dudchenko P : Psychopharmacology 107 : 144-159, 1992
 12) Nabeshima T : Drugs of Today 30 : 357-379, 1994
 13) 鍋島俊隆, 長谷川雅哉, 中山 忍, ほか: 薬物・精神・行動 13 : 65-72, 1993
 14) 鍋島俊隆, 長谷川雅哉, 中山 忍, ほか: 薬物・精神・行動 13 : 73-79, 1993
 15) Ishimaru H, Ogawa S, Fuji K, et al : J Pharmacobiodyn 14 : 321-325, 1991
 16) Nabeshima T, Nitta A, Hasegawa T : 薬物・精神・行動 13 : 89-95, 1993
 17) Nabeshima T, Yamada K, Hayashi K, et al : Life Sci 55 : 1585-1593, 1994

脳血管性痴呆の血圧日内変動

Circadian Variation of Blood Pressure in Vascular Dementia

愛知医科大学第三内科

塩見 利明* (助教授) 小林 正* (教授)

七宝病院

鈴木 高造**

酒向 究** 覚前 淳** (院長)

1. はじめに

携帯型非観血的自動血圧計の普及に伴い、脳血管障害の血圧日内変動についても種々の知見が得られている。最近、高齢者の検討では夜間血圧と高血圧の重症度・臓器障害との関連が注目され、夜間血圧の下降がみられない夜間血圧非降下型(non-dipper)の評価が重視されつつある。しかし、老年期痴呆の血圧日内変動についての報告は少なく、その行動を含めた病態と血圧の変動との関連はまだまだ十分に解明されていない²⁾。そこで、今回は老年期痴呆のうち、特に脳血管性痴呆の血圧日内変動とそのリズム性について検討を行った。

2. 対象および方法

愛知医科大学付属病院もしくは七宝病院に入院中の65歳以上の脳血管性痴呆23例に対して24時間非観血的血圧(ABP)の測定を施行した。しかし、23例中6例では十分に説明したにもかかわ

らず検査に対しての理解と協力が得られず、ABPの測定を良好に行うことができなかった。この6例はADLが比較的良好な患者であった(図1)。そのため、本検討では、ABP測定が可能であった17例を対象とした。対象17例の内訳は、男9例、女8例、平均79.8±8.0歳であった。痴呆の判定は改訂長谷川式簡易式知能評価スケールを用い、日常生活動作能力(ADL)の判定は江藤らの方法に準じた。また、コントロールとして、当第三内科で以前に測定した70歳代の正常血圧健常者20名(男20、女10、平均74.6±3.9歳)のデータ⁴⁾を用い、比較検討した。

ABPの測定装置は、日本コーリン社製ABPM-630を用い、測定間隔は30分ごとの一定間隔で25時間にわたり施行した。検査開始後1時間のデータを除去した24時間(1日48回)の測定値から、血圧、脈拍数の平均値および標準偏差を算出し、平均値を日内(24時間)平均値、標準偏差を日内変動幅、標準偏差/平均値を変動係数、最高

* Toshiaki SHIOMI, M.D. (Associate Professor) & Tadashi KOBAYASHI, M.D. (Professor) : Third Department of Internal Medicine, Aichi Medical University, Aichi.

** Kouzo SUZUKI, M.D., Kiwamu SAKO, M.D. & Jyun KAKUMAE, M.D. (Director) : Shippo Hospital, Aichi.

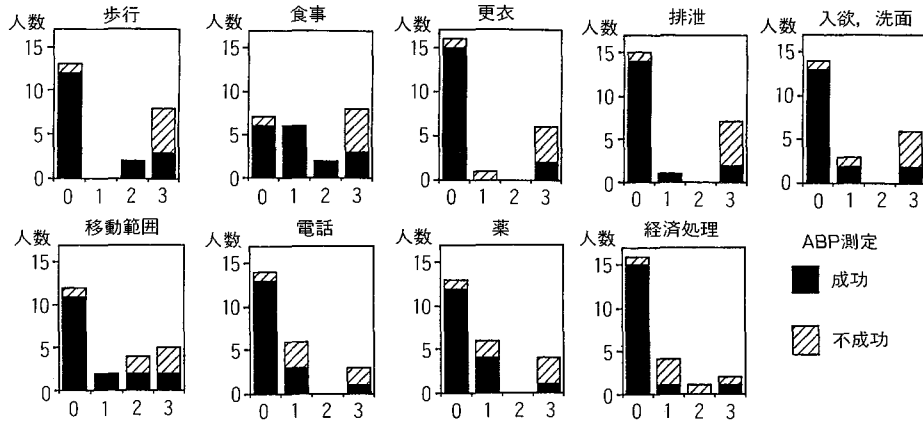


図1 脳血管性痴呆のADLと24時間非観血的血圧(ABP)測定
 ADL判定基準: 3 完全自立, 補助不要 2 補助具を利用して自立
 1 他者の監視下, 部分的介助要 0 他者の全面的介助要

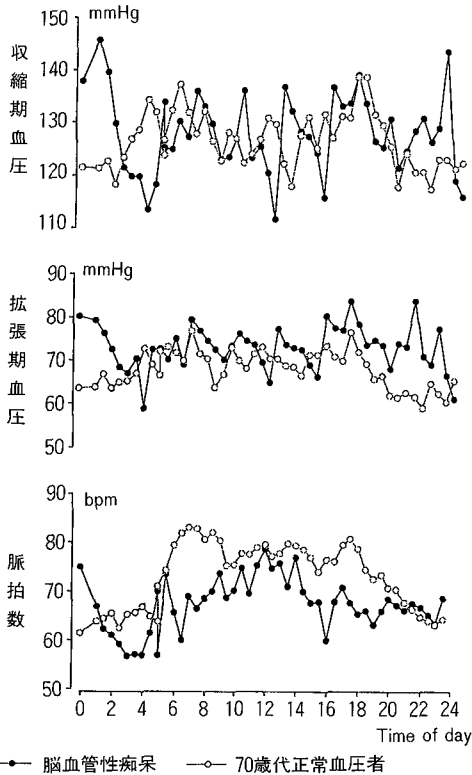


図2 脳血管性痴呆, 70歳代正常血圧者における血圧日内変動

値と最低値の差を日内較差と表現し, おのおのを収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数について求めた⁴⁾。さらに血圧および脈拍数のリズム性の検

討ではシングルコサイナー法を用い, リズム性の検定はzero amplitude testにより行った。なお, 推計学的検討では, 有意水準は5%未満の危険率で判定し, 一元配置分散分析(ANOVA)を用いた。

3. 結 果

図2は, 脳血管性痴呆, 70歳代正常血圧者における血圧, 脈拍数の日内変動を示す。70歳代正常血圧者では, 朝と夕に増大する血圧, 脈拍数の日内変動を認めたが, 脳血管性痴呆では短期性の変動が大きく一様な傾向は認められなかった。また, 1日を4区分(朝, 昼, 夜, 深夜)した検討では, 脳血管性痴呆における夜の時間帯(18:00~23:30)の血圧のみが70歳代正常血圧者に比べて有意に大であった(図3)。non-dipperは, 収縮期血圧では脳血管性痴呆15例(88%), 70歳代正常血圧者14例(70%)にみられたが, 拡張期血圧では脳血管性痴呆14例(82%)に認められたのみであり, 正常血圧者の拡張期血圧では1例も認めなかった。

表1は, 脳血管性痴呆と70歳代正常血圧の日内変動諸指標の比較を示す。脳血管性痴呆は70歳代正常血圧者に比べて, 血圧, 脈拍数の日内(24時間)平均値では両群間に有意差を認めなかったが, 収縮期血圧および脈拍数の日内変動幅, 日内較差, 変動係数はいずれも脳血管性痴呆の

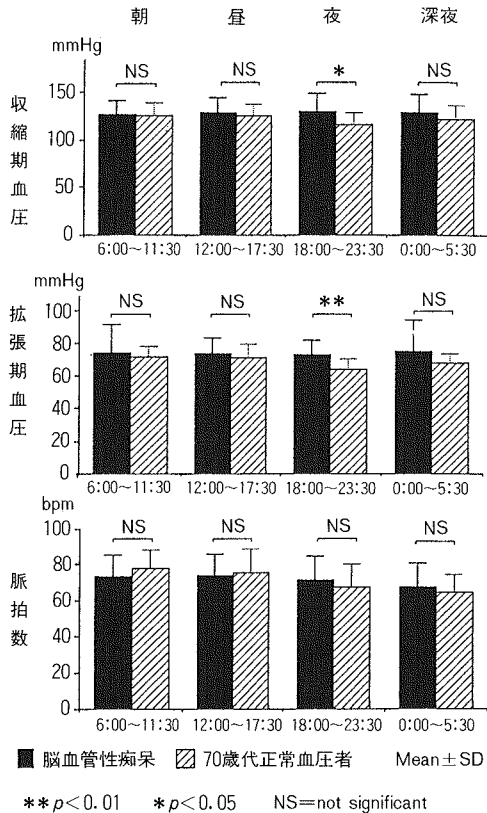


図3 脳血管性痴呆, 70歳代正常血圧者における1日4区分(朝, 昼, 夜, 深夜)の平均値の比較

方が有意に小であった。コサインナー法とzero amplitude testを用いた血圧, 脈拍数の検討では, 脳血管性痴呆は70歳代正常血圧に比べてリズム性

の認められない例が多く, 収縮期血圧は17例中11例(64.7%)にリズム性が認められなかった(表2)。

4. 考 察

Non-dipperは, 心血管障害, 脳血管障害¹⁾, あるいはAlzheimer痴呆²⁾を伴う例にみられることが報告されている。Tohgiら³⁾は, Binswanger型脳血管性痴呆では血圧の短時間内の変動は大きい, 夜間の血圧低下は小さいことを報告している。本検討では, 脳血管性痴呆における血圧および脈拍数の日内変動幅, 日内較差, 変動係数は正常血圧者に比べて有意に小さく, 過半数の症例で血圧の日内リズムが消失していた。この原因は不詳であるが, 携帯型非観血的自動血圧計による痴呆患者の血圧日内変動の測定は, 検者が患者に対して十分な説明を行ったつもりでも患者が幾度となく血圧計を取り外してしまうことがあり, 測定上の方法論に限界がある。その傾向はADLの比較的良好な患者に認められたことから, 本検討でABPを測定し得た脳血管性痴呆のほとんどが高度なADL障害を伴う広範梗塞の患者に偏ったことも一因ではないかと考えられる。いずれにせよ, 今回は症例数が少なく詳細な検討は行えなかったが, 脳血管性痴呆の血圧変動については, まず痴呆患者用にABPMの装置を改良する必要がある, また, 徘徊や睡眠覚

表1 脳血管性痴呆と70歳代正常血圧者の比較

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
日内平均値	痴呆 128.2 ± 15.8 正常 121.8 ± 8.1]NS	73.9 ± 12.9]NS 68.0 ± 4.2]NS	71.6 ± 12.2]NS 71.0 ± 10.6]NS
日内変動幅	13.6 ± 3.3]** 17.9 ± 5.1]**	9.5 ± 5.9]NS 11.5 ± 3.2]NS	8.2 ± 3.0]** 11.6 ± 2.9]**
日内較差	62.5 ± 19.2]** 83.8 ± 19.1]**	41.5 ± 24.6]NS 51.7 ± 10.3]NS	36.9 ± 14.6]** 50.8 ± 11.8]**
変動係数(%)	11.2 ± 3.3]** 14.9 ± 4.5]**	12.5 ± 5.5*]* 17.0 ± 4.8*]*	11.8 ± 4.7]** 16.6 ± 5.2]**

痴呆 : 脳血管性痴呆(n=17), 正常 : 70歳代正常血圧者(n=20).

**p < 0.01, *p < 0.05. NS=not significant, mean ± SD.

表2 脳血管性痴呆の血圧日内リズム—コサイナー法による検討

		MESOR	Amplitude	Acrophase (degree)	リズム性 [#]	
					有	無
収縮期血圧 (mmHg)	痴呆	128.8	13.5	-159.1	6	11
	正常	121.3	3.8	-159.2	18	2
拡張期血圧 (mmHg)	痴呆	72.3	4.9	-237.2	9	8
	正常	68.1	3.6	-158.3	16	4
脈拍数 (bpm)	痴呆	71.8	5.1	-218.3	11	6
	正常	71.7	7.7	-174.7	18	2

痴呆, 正常: 脳血管性痴呆(n=17), 70歳代正常血圧者(n=20)の平均値. [#]リズム性の検定: zero amplitude test.

醒障害などの痴呆に特有な行動異常との関係を含めたさらなる検討を行うことも必須と思われる。

5. おわりに

高度なADL障害を伴う脳血管性痴呆では70歳代正常血圧者に比べて、血圧および脈拍数の日内変動幅、日内較差、変動係数が有意に小さく、過半数の症例で血圧の日内リズムが消失していた。

本研究の一部は厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業の研究助成により行った。

文 献

- 1) 山本康正, 秋口一郎, 大岩海陽, ほか: 脳血管障害における血圧日内変動の検討—脳障害部位よりみた夜間降圧と血圧・脈拍相関—. 脳卒中 **14**: 343-348, 1992
- 2) Otuka A, Mikami H, Katahira K, et al: Absence of nocturnal fall in blood pressure in elderly persons with Alzheimer type dementia. J Am Ger Soc **38**: 973-978, 1990
- 3) Tohgi H, Chiba K, Kimura M: Twenty-four variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. Stroke **22**: 603-608, 1991
- 4) 矢野弓子: 血圧日内変動に関する研究—健常者における年齢別比較ならびに本態性高血圧症における重症度別検討. 愛知医大誌 **19**: 397-415, 1991

内科からみた痴呆の 病態とその臨床

Clinicopathological Approach to Demented Disorders of Internal Medicine

金沢大学医学部神経内科/教授

高 守 正 治*

1. はじめに

将来推計人口調査によれば、老年化指数(%)は、1995年90.8が2010年には128.3、2025年には174.4と急速に高齢化社会を向えるものとされ、痴呆の出現はこの人口構成の中で4.8%といわれていることを考えれば、医学、医療のこの問題への対応は社会的急務といわざるを得ない。アルツハイマー型、血管障害型、混合型のわが国における特徴が論じられ、また、アルツハイマー病に対する分子生物学的研究は格段の進歩を遂げつつある。ここでは、きわめて臨床的な面から、今日の医学では難治の変性性痴呆と紛らわしい内科的疾患、あるいは非変性性疾患であるが、病巣の局在によっては変性性痴呆と紛らわしい症例をとりあげ、鑑別診断へのアプローチについて触れる。

2. 「記憶」の分析から

記憶障害は痴呆の主要症状の一つである。手続き記憶に相對する陳述的記憶には「知っているか否か」で判断される意味的記憶(健忘失語や視覚失認)と、「覚えているか否か」で判断される出来事の記憶があり、実際の臨床で記憶障害というときは一般に後者の記憶障害に際して用いられ、健忘と呼ばれる。その時間的要素(即時、短期、長期)および健忘の内容(前向、逆向、

見当識障害、作話)は病巣の局在診断に有用である。

症例：47歳、男性。強い前向き健忘と中等度の逆向健忘を主体とし、同じ質問を繰り返す記憶障害が突然始まり、画像にて側頭葉stemに脳梗塞を認めた(図1)。年余にわたりこの症状が持続している。一般に急性健忘を主訴とする患者の画像診断では、後大脳動脈領域、中大脳・後大脳動脈境界領域、Heubner動脈領域、前脈絡叢

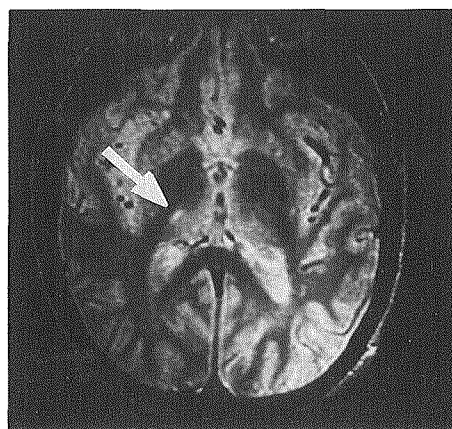


図1 急性に発症し持続する健忘(つよい前向き、中等度の逆向性)を主訴とする47歳男性例のMRI像

側頭葉stemにT₂強調画像で小さな高信号域を証明、脳梗塞が原因と推定。

* Masaharu TAKAMORI, M.D.: Professor, Department of Neurology, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa.

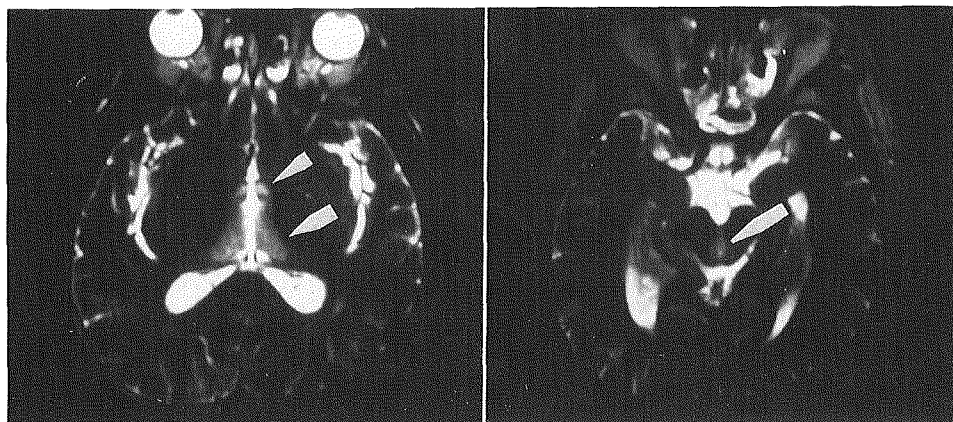


図2 ウエルニッケ脳症に特徴的なMRI像
T₂強調画像で、乳頭体(左)、視床(左)、中脳水道周辺灰白質(右)に左右対称性に高信号域を認める。

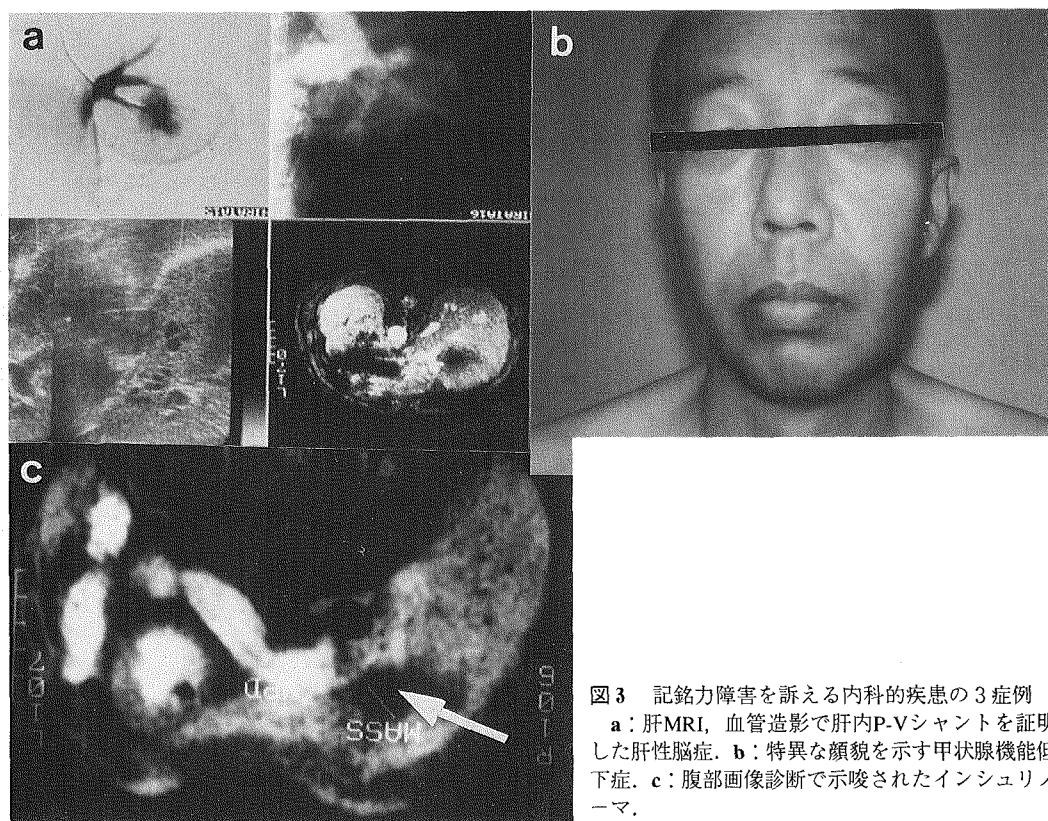


図3 記憶力障害を訴える内科的疾患の3症例
a: 肝MRI, 血管造影で肝内P-Vシャントを証明した肝性脳症. b: 特異な顔貌を示す甲状腺機能低下症. c: 腹部画像診断で示唆されたインシュリンーマ.

動脈領域、視床前内側に注意する。病巣と病態が必ずしも明らかでない一過性全健忘症候群も上記に類似した症状を示すが、24時間以内にはほぼ回復するのが原則である。

3. 痴呆様症状を示す内科的疾患の実例

・ウエルニッケ脳症 — 63歳・女性, 56歳・男性, 63歳・女性の3症例いずれも前・逆向健忘, 見当識障害, 作話のほか, 外眼筋麻痺, 運動失調症をみ, 前2例は胃全摘の既往, 後1例

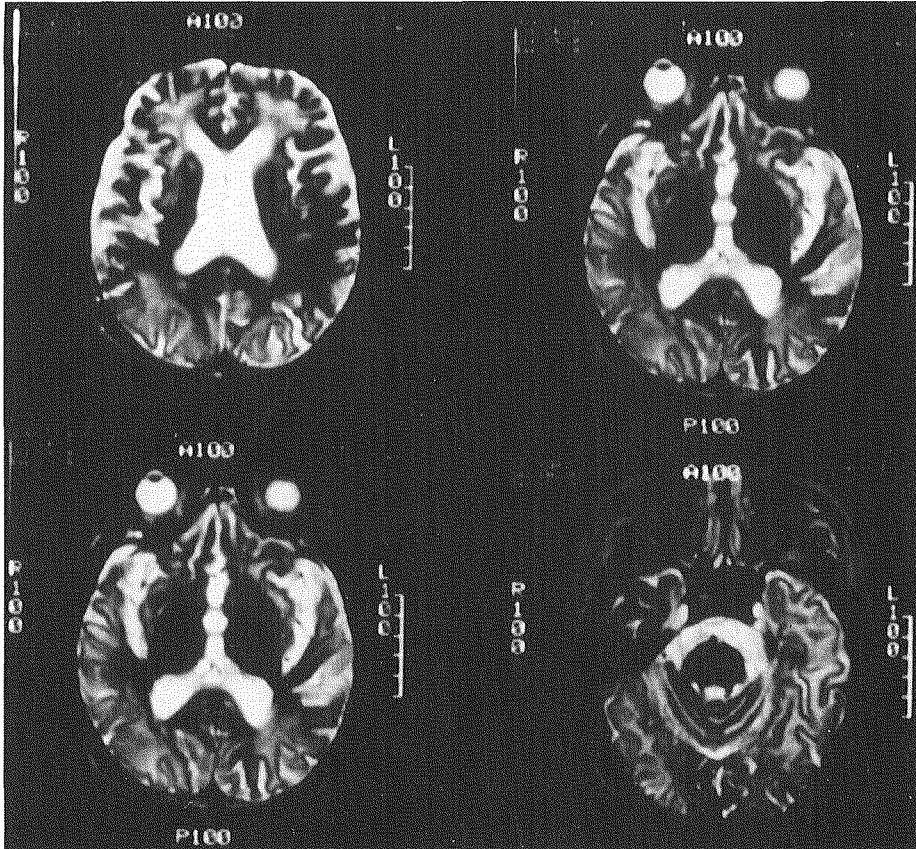


図4 Intravascular lymphomatosisを疑われている65歳男性例のMRI・T₂強調画像
血管支配領域に一致しない広範囲(両側側頭葉, 後頭葉)に微小梗塞巣を疑わせる白質中心の高信号域。

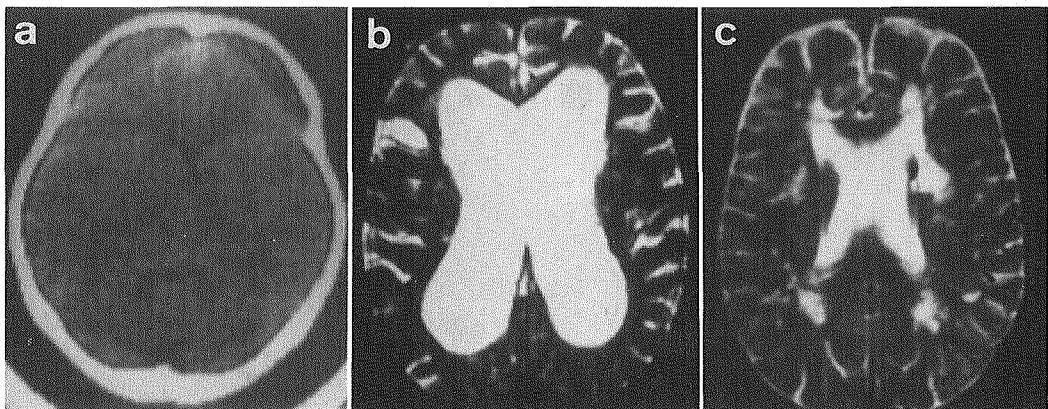


図5 前頭葉症状を示す3疾患
a: 両側性慢性硬膜下血腫, b: 正常液圧性水痘症, c: 多巣性脳梗塞。

は消化器癌手術後の栄養補給に問題のある症例であった。本病に特徴的な画像(図2)は診断に有

用である。

・肝性脳症 — episodicな見当障害を訴える60



失書 $\text{ハギン あびん と こ と た り と せ げ}$
 不写

失算 $5 + 8 = 10$
 $7 - 3 = 7$

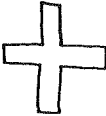
構成
 失行  $\begin{matrix} \square & \square & \square \\ \text{—} & \text{—} & \text{—} \\ \square & \square & \square \end{matrix}$

図6 X線CTで優位半球頭頂葉・後頭葉境界領域にみられた出血巣
 臨床的にゲルストマン症候群を示した。

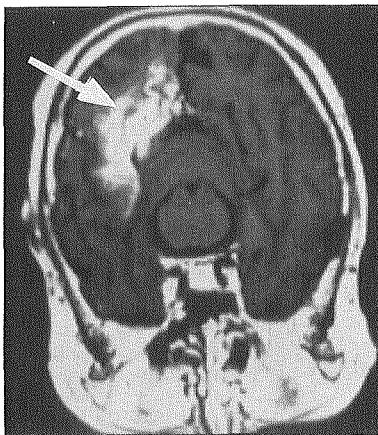
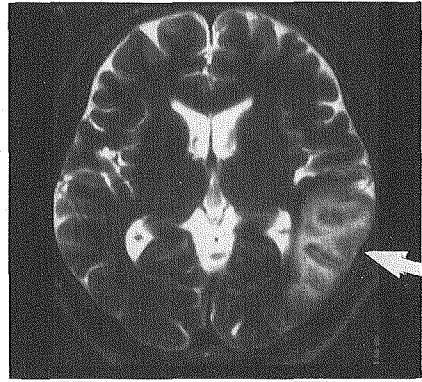


図7 MRIで優位半球後頭葉・脳梁膨大部に証明された脳梗塞
 臨床的には純粹失読(alexia without ag-
 agraphia), 右同名性半盲, color-naming障
 害を認めた。



子供たちがあはつとをふりま
 ビョウキヤーが ホールをふりま
 バットをふりました
 ホールが(木)かとちがく
 とびましたのつがラスに
 なあたつわふました
 おぢいさんがたいせん
 おこりましたので子供達か
 あやまりました。

図8 MRIでウエルニッケ野とブロッカ野との連
 絡路を含んでいることが示唆される脳塞栓
 臨床的には錯書(錯文法), 錯読, 自発言語の著
 明な錯語を認め, 復唱困難で, 伝導性失語の特徴
 を示した。

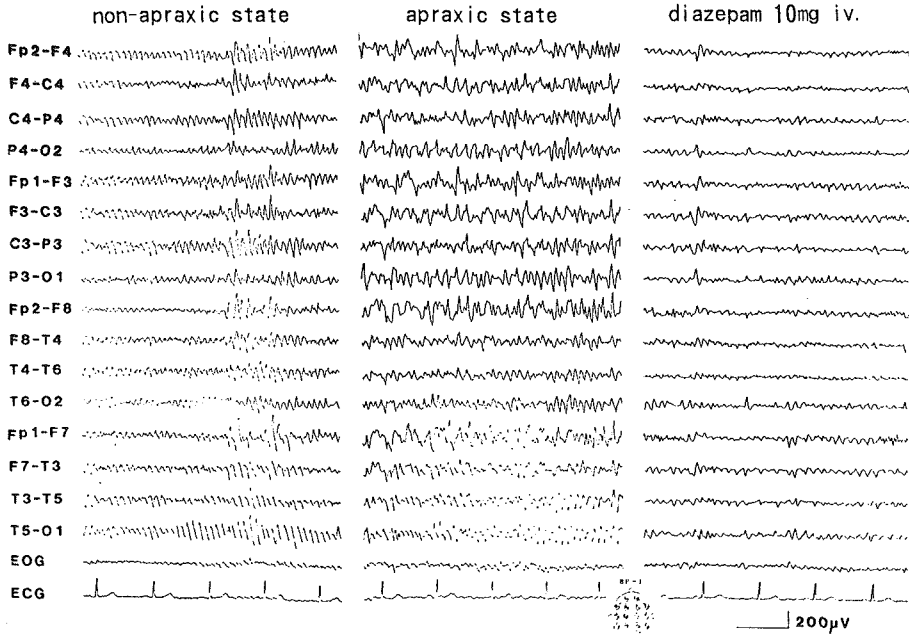


図9 17年間にわたり観念失行と超皮質性運動失語のepisodeを繰り返す72歳男性例の脳波発作中(図中央)高振幅棘波が認められた。

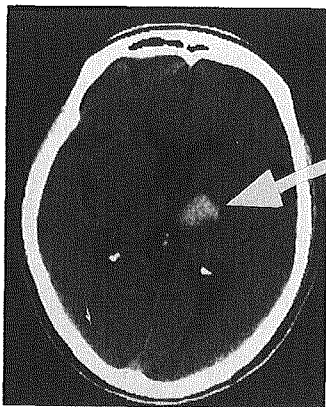


図10 X線CTで証明された視床出血(左)
臨床像は急性発症の健忘、錯語(失文法)、保続であった。

2/4

家があり人が暮らし人が5人居ます
 池湖があり葉の周りに、犬が一匹います
 ホーオが学かんで居ます
 池にはせんたくして居る人が居る。1人の
 人は、池で魚を食べて居ます
 空には、はたか、2個上って居る
 山があり、風が有るのだから、上上げて居ます
 山があり、木田がしげと、葉の下では男の人が
 本を読む。女の方は、ボールを打つて居
 ます。ラジオを、おきま下のいこうです
 自動車があり木々が見えます

歳・女性。MRI, 血管造影で肝内 P-V シャントを証明。肝硬変なく先天性のものと判定した(図3)。

・甲状腺機能低下症 — 50歳・男性。記銘力障害, 失見当識持続とのことで精神科医より紹介, その特異な顔貌より本病と診断(図3)。

・インシュリノーマ — 27歳・女性。健忘エピソードの繰り返しを主訴とした(図3)。

・Intravascular lymphomatosis — 65歳・男性。亜急性発症の記銘力低下, 失見当識, 健忘失語。血管障害, 炎症性疾患は否定的で本疾患を考え経過観察中(図4)。亜急性痴呆を主徴とす

る脳症では、本病も鑑別疾患の一つにあげられる。

4. 大脳巣症状から

a. 前頭葉

動作の面では、失行・失調性歩行、強制把握反射・吸引反射・カタレプシーなどの徴候が注目される。神経心理の面では、①概念ないしセットの転換障害(保続症)、②日常的習慣的なものとなっている行為や認知の抑制の障害、③複数の情報の組織化の障害(複数の項目間の時間的と空間的關係)、④流暢性の障害(言語性と非言語性)、⑤記憶の再生の障害、⑥プログラミングの障害などが前頭葉性の特徴とされる。Wisconsin card sorting test, Stroop test, Recency, Recognition, Tower of London testなどの諸検査法がある。これら動作と心理の障害が前景に立ち、原因ないし対症療法が可能な疾患として慢性硬膜下血腫、正常圧性水痘症、多巣性脳梗塞などがある(図5)。

b. 頭頂葉, 側頭葉, 後頭葉

脳血管障害を原因とするゲルストマン症候群(図6)、構成失行、着衣失行、身体部位失認、視空間失認、Alexia without agraphia(図7)、伝導失語(図8)を例示。17年間にわたり発作性に起こる観念失行と超皮質性運動失語を主訴とする72歳・男性例の原因調査の結果はてんかんであった(図9)。

c. 視床

小病巣でも大脳皮質障害を思わせる臨床像を示すことがある。図10は健忘、錯語(失文法)、保続を示す小出血例である。

3. おわりに

臨床的に変性性痴呆と紛らわしいものの、場合によっては治療、回復可能な脳血管障害、腫瘍、てんかん、代謝・内分泌・栄養などの内科的疾患の実例を列举し解説した。

シンポジウム

痴呆の早期診断をめぐって

Symposium

Early Recognition of Dementias

司会 愛知医科大学 / 学長 祖父江逸郎*

1. アルツハイマー型痴呆 初期の記憶障害

Memory Impairment in the Very Early Stage of
Alzheimer's Disease

国立精神・神経センター武蔵病院 / 第一病棟部長 宇野正威**

2. 行動神経学，神経心理学と画像診断

The Roles of Behavioral Neurology,
Neuropsychology and Neuroimaging

兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院 / 診療部長・臨床研究科長 森悦朗***

3. 痴呆の危険因子と知的機能低下度 による早期診断の検討

Study of Risk Factors and Cognitive Decline
on Early Diagnosis of Alzheimer Disease

国立療養所中部病院・長寿医療研究センター / 内科医長 遠藤英俊****

* Itsuro SOBUE, M.D. : President, Aichi Medical University, Aichi.

** Masatake UNO, M.D. : Division Chief of Psychiatry, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira.

*** Etsuro MORI, M.D. : Division Chief of Clinical Research, Department of Clinical Neurosciences and Neurology Service, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders, Himeji.

**** Hidetoshi ENDO, M.D. : Medical Chief, Department of Geriatrics, Chubu National Hospital · National Institute for Longevity Sciences, Ohbu.

司会の辞

〔司会(祖父江)〕 それでは皆さん、お疲れでございますが、今日の最後のセッションでございますシンポジウムを今から始めさせていただきますと思います。

今日のシンポジウムは、「痴呆の早期診断をめぐる」という話題でして、おそらく今日お集まりの皆さん方が一番関心の深い話題ではないかと思うのです。痴呆というのは、今日最初に3題のお話がありましたようにいろいろな切り口があり、見方があるわけでして、臨床的にはそれぞれアルツハイマー型の痴呆を中心に、脳血管障害性の痴呆とか、あるいは混合性の痴呆とか、今日、高守先生からお話いただいたように、非常に類似な症状を出しているけれども、別の疾患であるというようなこととか、非常に幅の広い内容をもっているわけで、一休中核的にはどのように考えたらよいのかということが話題になっているわけです。しかも、時期的にこれを早い時期に鑑別することができるのかできないのか、この辺がおそらく一般の日常臨床では大変関心的になっているのではないかという気がするわけでして、したがって、本日このような形でシンポジウムを組まさせていただきますわけでございます。

今日は、おそらくいろいろなお話がこの中に出てくると思います。一つは臨床的な中核的症状といわれている記憶の問題、これをどんなふうにとらえたらいいのか。記憶障害と一口にいっても、実は内容は非常に複雑であり、また、幅の広いものですし、捉えにくいところもあると思います。そういう意味で、アルツハイマー型痴呆の初期の、いわゆる記憶障害というのはどのような内容をもっているのかということについて、宇野先生から総括的なお話をいただこうと思っております。このことは、おそらく一般の臨床ではきわめて中心的な話題になるのではないかと思います。

それから続きまして森先生に、最近では画像

診断というのが非常にやかましくいわれていますので、画像で一体どこまで痴呆の初期像がつかまえて得るのか。初期の痴呆というのを画像で捉えることができるだろうかという点に迫っていただくかと思っているわけです。

それから、遠藤先生には、それでは一体何か痴呆の全体としてのマーカーになるようなもの、特に血液の中に何か特別な物質があるのかなのかという点について話していただきます。最近ではapo Eとかいろいろやかましくいわれている物質の存在があるといわれているわけです。そういういくつかのケミカルなアプローチの方法で、痴呆が理解できるだろうか。もしそういうものがあるとすれば、ごく初期からそういうものをキャッチすることによって、初期の痴呆の診断が可能になるのではないかということが考えられるところですが、これはなかなかそううまくいくかどうかはなほだ疑問でもありますし、現状は一体どうなっているのかということについて、いろいろお話ししていただくかと思っているわけです。

そういう意味で、今日はいろんな切り口から、痴呆の初期診断について可能かどうか、あるいは何に注目したら一番わかるのかということ、これからお3人の方にお話を承ろうと思っているわけです。

今日は時間の都合もございまして、それぞれ25分ぐらいずつお話ししていただいて、残りの時間を皆さんと一緒に討論に回したいと思っておりますので、ぜひよくお聞きいただき、こういう点はどうかというようなことがございましたら、活発な総合的な討論をお願いしたいと思っている次第でございます。

それではお話をいただく前に3人の先生方を簡単にご紹介致します。最初にお話しいただきます宇野先生は昭和35年に東京大学医学部医学科をご卒業され、36年から精神医学教室にご入局になっております。したがって、精神医学の立

場から今日のお話を承ることになると思います。41年からは国立武蔵療養所に、49年から東京都の精神医学総合研究所に移られ、主に神経生理学の面から大脳辺縁系と大脳基底核の研究に従事されました。62年から現在の国立精神・神経センター武蔵病院に戻り、生物学的精神医学、とくに老年精神医学の領域の方面でご活躍でございます。したがって、多くの関係学会に所属しておられます。

先生は今日お話しいただく老年期痴呆と、老年期うつ病について、臨床症状の解析とともに画像解析的な研究もしておられます。そういう面にも若干触れていただくかと思いますが、特に今日は、先ほど申しましたように、アルツハイマー型の初期の記憶障害というのは一体何だろうかということについて、先生のご経験を含めてお話しただこうと思っている次第でございます。

2番目にお話しいただきます森先生は、昭和52年に神戸大学医学部をご卒業になりまして、それから57年から兵庫県立姫路循環器病センターの神経内科でご研究されたわけです。そして、58年には神経内科医長をお務めになりまして、平成2年にアメリカ、カリフォルニア州のスクリプスクリニックの客員研究員を務められました。そして、お帰りになりまして、現在、兵庫県立高齢者脳機能研究センターの診療部長兼臨床研究科長をお務めでございます。

先生は神経内科領域のご研究をしておられま

すが、特に今日お話しいただく行動神経学あるいは神経心理学の面から、画像等を含めて神経内科的な研究を進めておられまして、今日はその面を含めて痴呆の初期診断、早期診断というのはどう考えられたらいいのかということをお話しただけだと思います。

3番目にお話しいただきます速藤先生は、昭和57年に滋賀医科大学をご卒業になりまして、57年、名古屋大学の老年科にご入局になっております。そして、ずっと老年病学、特に神経関係のことをご研究になっていまして、平成2年にはアメリカの国立老化研究所(NIA)で客員研究員として研究をされまして、平成4年からまた名古屋大学の老年科にお戻りになり、中津川市民病院の内科部長などをされまして、現在国立療養所中部病院の内科医長をしておられます。

ご存じのように、国立中部病院の中に最近国立長寿医療研究センターができましたので、そちらと一緒にご研究をされていまして、いろいろな学会にもご所属になっていまして、アメリカのニューロサイエンスの学会にも入っておられ、たくさんのおペーパーを出しておられます。

今日は特に先ほど申しましたapo Eなどを中心に、apo Eが痴呆の早期診断にどれだけ役に立つのかということも含めてお話しただきたいと思っております。

それでは、宇野先生からどうぞよろしく願います。

1. アルツハイマー型痴呆 初期の記憶障害

Memory Impairment in the Very Early Stage of Alzheimer's Disease

国立精神・神経センター武蔵病院/第一病棟部長

宇野 正威*

1. はじめに

アルツハイマー型痴呆(DAT)の臨床症状は、DSM-IVの診断基準によれば、まず記憶障害が中心にあり、次いで以下の認知障害、すなわち失語、失行、失認、実行機能の障害のうち一つ以上の障害を有すること、さらにその認知障害が社会的あるいは職業的機能の著しい障害をひき起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示すことである。しかし、DATはそのような痴

呆症状が明らかになる前に、記憶障害を主症状とする時期のあることがわかっている。その時期を、研究者によってはvery early stage of DATとかmild DATと呼ぶが、NINCDS-ADRDA⁸⁾の診断基準によれば、この段階はpossible DATと呼ばれる。そのようなDATの非常に早期から高度痴呆に至る症状の変化と経過については、Reisbergらが、表1に示すようなGlobal Deterioration Scale (GDS)を用いて段階づけした⁹⁾。GDS 1は正常、

表1 Global Deterioration Scale

GDS	臨床診断	臨床症状	見当識障害	社会・家庭生活
1	正常	なし	なし	正常
2	年齢相応	忘れっぽさ(度忘れ、置き忘れ)	なし	正常
3	DAT初期疑い	今、紹介された人の名をすぐ忘れる 少し前に読んだニュースの内容を少ししか憶えていない	初めての場所へ旅行すると迷うことがある	新しい作業の習熟困難
4	軽度DAT	社会の出来事の繋がりについてあやふや、自分の生活体験も一部忘れる	一人で乗物を利用して外出することが難しい	複雑な作業は不正確、非能率
5	中等度DAT	日常生活に必要な知識(住所、電話番号)、少し親しい人の名を忘れる	迷子になることがある	日常生活上、指導や援助必要
6	やや高度DAT	時に配偶者の名も忘れる、最近の出来事についてほとんど記憶がない	時に徘徊	食事、入浴にも援助や介助が必要
7	高度DAT	言語機能ほとんど喪失		日常生活全面介助

(Reisberg, B., et al. より改変)

* Masatake UNO, M.D.: Division Chief of Psychiatry, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira.

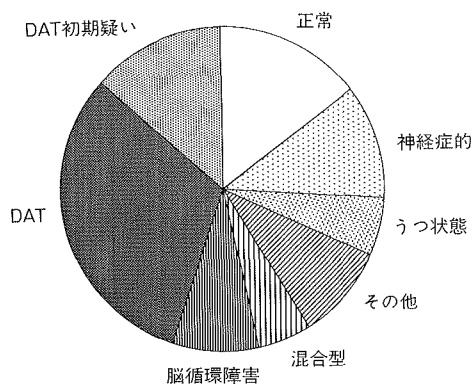


図1 もの忘れ外来受診者の臨床診断(平成6年5月～平成7年3月に受診した150名)

表2 記憶機能・日常生活機能評価尺度

1. 人名
2. 置き忘れ, しまい忘れ
3. 近時記憶(家庭内での会話の記憶)
4. 遠隔記憶(10～30歳台のエピソード記憶の想起)
5. 時間見当識
6. 交通機関を使用した外出機能(場所見当識)
7. 炊事機能(道具を用いた行為系列)
8. 社会参加

当研究の目的は、もの忘れ外来を受診している記憶障害あるいは記憶低下を主訴とする症例群について、(a)年齢相応の記憶低下とDATの早期をいかにして正確に鑑別するか、(b)痴呆疑いから痴呆への移行をどのように予見するか、である。本論は、その目的に沿って、DAT初期の臨床症状を、記憶機能と日常生活機能を一定の評価尺度に基づいて客観的に表示すること、記憶を中心とする神経心理学的検査により記憶障害の特徴を明らかにすること、MRIとSPECTによる画像解析からアルツハイマー型痴呆の画像上の構造と機能についての特徴を解析すること、である。

2. 記憶機能・日常生活機能評価尺度からみたDAT初期の臨床症状

もの忘れ外来において診察した症例は、開設後約1年間(平成6年5月～平成7年3月)で、150名であった。その臨床診断の割合は図1に示すように、約3分の1は正常範囲、もの忘れについての神経症的訴えとうつ状態、約3分の1がアルツハイマー型痴呆、10数%がアルツハイマー型痴呆疑い、残りは脳循環障害が多いが、その他種々の脳疾患を含んでいた。

GDS 2は人の名の度忘れなど忘れっぽさ forgetfulness を主症状とし、社会生活も家庭生活も普通である。GDS 3は、新しいことを記憶することが困難となり、たとえば、今紹介されたばかりの人の名をすぐに忘れる、新聞を読んでもしばらく後にはそのニュースの主な内容を忘れ、しばしば何の記事であったかも忘れる。しかし、全体的知的低下は非常に軽度で慣れた仕事であれば続けることができる。彼はこの段階を‘DAT疑い’ questionable DATと呼び、これはpossible DATに相当する。GDS 4では、記憶障害がさらに進み、古い記憶も少し曖昧になる。社会の最近の出来事についての知識が乏しくなり、自分の生活体験の一部も記憶されていないことがはっきりする。彼らはこの段階を mild DATとしている。GDS 5からは日常生活上なんらかの援助や介護を必要とするようになり、明らかな痴呆症状を呈する。GDS 3の段階が数年ほど続き、GDS 4に入ると疾患は比較的急速に進み、数年で高度痴呆に達する、という¹⁰⁾。

これらのうち、GDS 2, 3, 4の患者が示す臨床症状の特徴を検討するため、表2に示すように記憶機能と日常生活機能に関する8項目の評価尺度を作成した。これらは患者自身と介護者から半構成面接法により調査し、正常、軽度、中等度、重度障害の4段階で評価した。GDSは、本来臨床症状を主に、一部記憶検査の結果に基づき段階づけするものである。そのため、そのようにして段階づけしたアルツハイマー型痴呆の臨床症状を上記の尺度評価することは自家撞着をきたすことになる。そこで、アルツハイマー型痴呆とアルツハイマー型痴呆疑いと診断された症例について、Welshら¹⁰⁾、Galaskoら³⁾の研究に基づき、MMSE 24点以上を non-demented memory impairment (GDS 3)とし、23点以下15点までを mild DAT (GDS 4)と仮りに定義し、検討した。図2に8項目のそれぞれについて、上記のように定義したDGDS 2, 3, 4群別に算出した平均

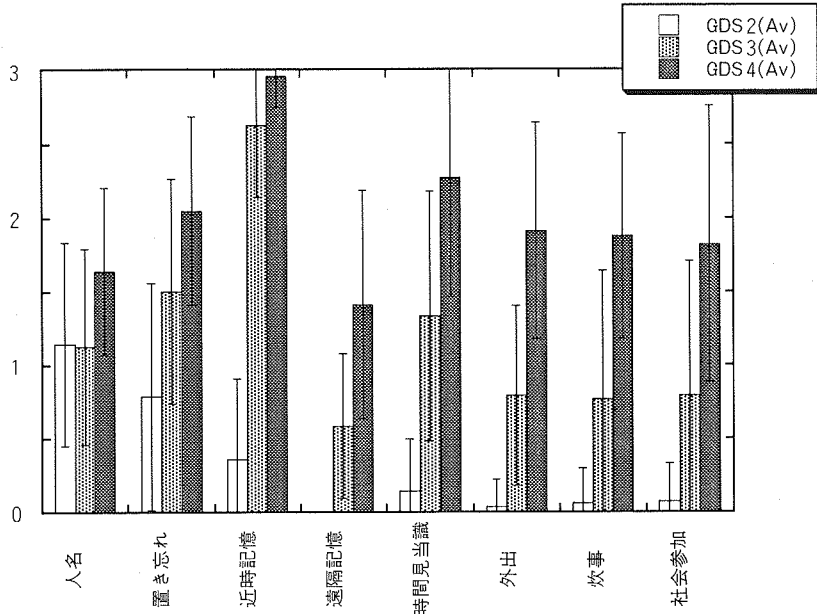


図2 記憶機能と日常生活機能に関する評価尺度
GDS 2: 26名, GDS 3: 24名, GDS 4: 22名についての各項目の平均値と標準偏差。

評価点を示す。

GDS 2では、患者自身が記憶の衰えを訴え、TV俳優など自分に直接の関係のない人の名前がすぐには出ない、物の置き忘れが頻回になったなど、を過度に心配している場合がほとんどである。GDS 3では、記憶とくに近時記憶に関しては本人自身も悩んでいることが多いが、正確な情報は家族から得ることが必要である。その他の項目についても、本人と家族の両者から情報を得ることが必要である。GDS 4では、家族からの情報が主となる。

人名については、GDS 2と3の間に差は少ない。GDS 4になると、孫などの近い人の名を混乱するようになる。

時間見当識については、GDS 3では、本人も気にしている場合が多く、1日に何度もカレンダーや新聞で確認する傾向がある。しかし、それでもしばしば日付を混乱している。GDS 4では、全例多少とも日付の混乱を示す。

GDS 2と3の差がはっきり出るのは、近時記憶の障害、すなわち数分前から2日前にかけての記憶の障害で、特に目立つのは、同じことを何

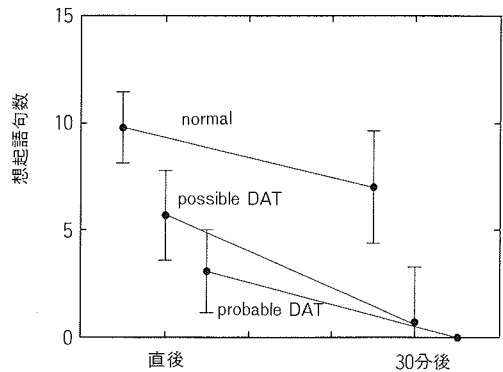


図3 物語の再生テスト

物語りの例：おとおい/朝/8時から/熱海の(海岸で)/海開きがありました。/小雨の降る/寒い日でしたが/70名ほど/集まりました。/水着姿の/女の人が/安全を祈願して/海に/塩を/まきました。

度も尋ねる、という配偶者からの訴えであった。たとえば、「病院へ行くのはいつだっけ」「今晚のおかずは何にしようか」といった質問を繰り返すことが多い。すなわち比較的簡単な情報の記憶がなされていない。また、半日から2日前にかけて体験したこと、たとえば子供からの「次ぎの日曜日に孫を連れて訪ねる」という電話を受

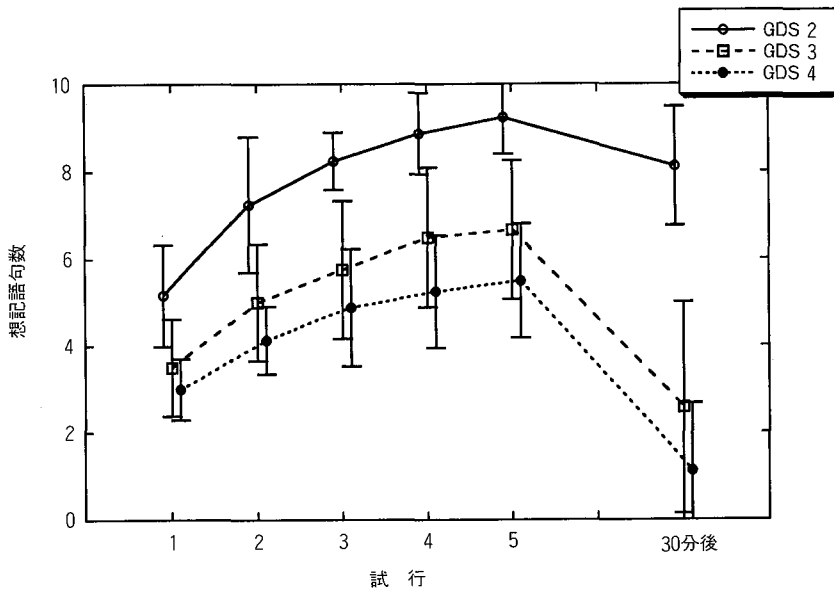


図4 10単語リスト記憶テスト

けたという体験そのものをまったく記憶に止めていない場合もある。このように簡単な情報あるいはニュースを記録しにくいという特徴があり、別の言葉でいえば最近のエピソード記憶の障害が著しい。

日常生活機能のうち、交通機関を利用した外出は、GDS 3では、慣れた場所であれば可能である。GDS 4になると、乗換駅で迷ったり、間違えたり経験の何度かするうちに、外出時の失敗が不安となり、出たがらなくなる傾向がある。このように、交通機関を使用した外出は高次の場所見当識を反映していると考えられる。

炊事は、道具を使用した行為系列からなる。GDS 3ではまだその機能を保っており、なんとか炊事を自分で行うことができるので、場合によっては独りでの生活も可能である。しかし、GDS 4になると、家族の援助か指導なしに炊事は困難であり、GDS 3と著しい差を示す。

3. 神経心理学的検査所見

DAT初期の記憶障害の特徴については、種々の記憶検査を用いた研究から、論理記憶、単語記憶検査、とくにその遅延再生、対語テストで著しい障害がみられ、診断的意義のあることが

報告されている⁴⁾¹⁵⁾。われわれの外来では、一般的知識として、HDS-R, MMSE, レーヴン色彩マトリックスを、記憶検査として数唱、10単語記憶検査、物語の再生、Reyの図などを記憶スクリーニングとして検査している。その中で、高山ら¹¹⁾が開発した物語の再生と10単語記憶検査の結果を図3、4に示す。

a. 物語再生検査

エピソード記憶をパラダイムとしたもので、15語句からなる短いストーリーの記憶と再生検査である。図3に示すように、健常老人は、この程度の短いストーリーであれば、物語を読んで聞かせた直後には、15語句のうち、ほぼ2/3、10語句前後を記憶している。30分後にもう一度も尋ねると、それより1～2語句は少ないが、その大筋を想起できる。一方、DAT(GDS 4)では、直後にすでに2～4語句程度しか想起できず、30分後にはまったく憶えていない。DAT疑い(GDS 3)は、GDS 2とGDS 4の間ではなく、基本的にはGDS 4と同じパターンを示す。図で明らかのように、直後再生も4～6語句、遅延再生は1～2語句で、しばしば何の物語りであったかという肝心の点を想起できない。このように記憶力低下を訴えるGDS 2と記憶障害を訴える

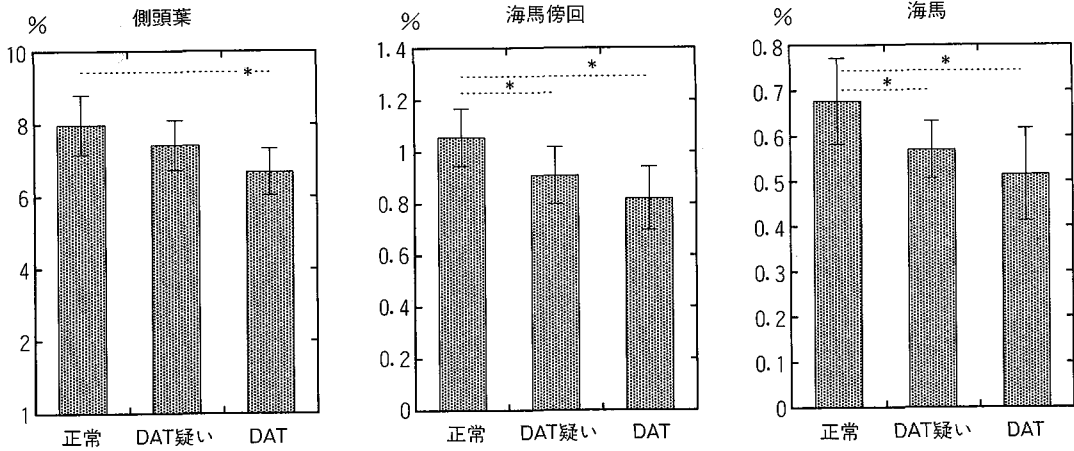


図5 MRI上、側頭葉、海馬傍回、海馬の定量的解析(頭蓋内腔に対する面積比)

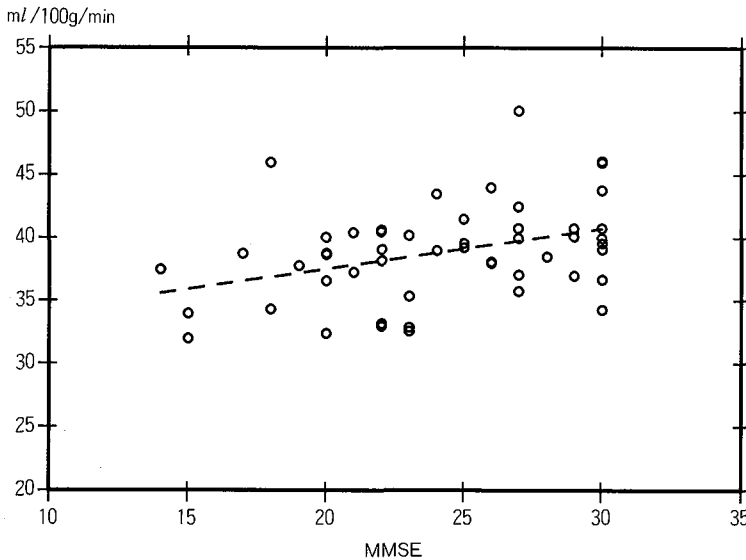


図6 平均脳血流量とMMSEとの相関

GDS 3, 4とは、物語再生とくに30分後の遅延再生で差が著しく、これが診断上の一つの手がかりになる。

b. 10単語記憶検査

椿, 鶴, 先生, 糸, サンドイッチなどの10単語について、各単語毎、絵とかなで描いたカードを1枚ずつ、患者に見せ、かつ患者に音読させる。見せ終わったら単語名を尋ねる。5回繰り返し、学習効果を調べ、さらに30分後に遅延再生を調べる。GDS 2では、学習効果は明らか

で、5回目には90%以上の正答率となる。30分後の遅延再生でも、80%の正答率である。一方、DATではその疑いの段階からすでに学習効果が低く、せいぜい60%位までである。30分後の遅延再生は10~20%にまで低下している。この複数の単語記憶も心理学的にはエピソード記憶のパラダイムであるといわれており、DATにおける特徴を表す。

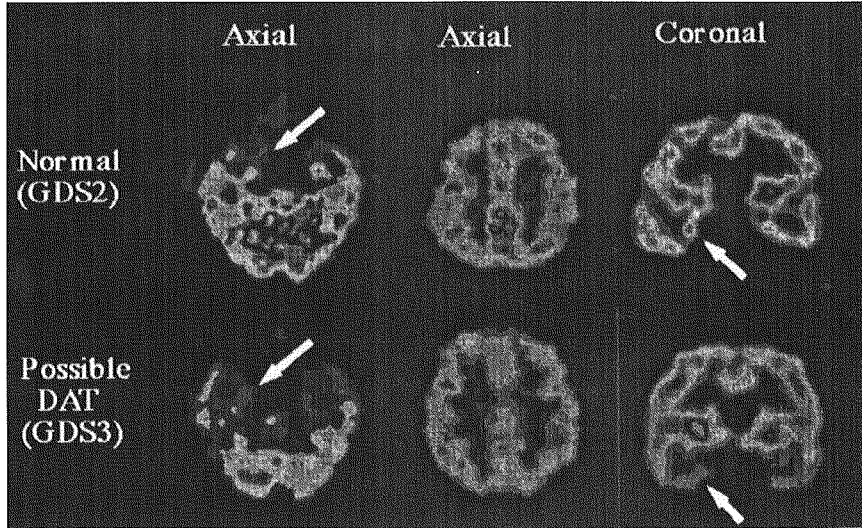


図7 正常とDAT疑いの^{99m}Tc-ECD-SPECT画像

左：側頭葉腹側部水平断，中：上脳梁水平断，右：側頭葉吻側部冠状断，矢印：側頭葉内側部。(宇野¹³⁾より改変)

4. アルツハイマー型痴呆初期の画像解析

アルツハイマー型痴呆は、ある程度以上進行すると、CT上脳溝の開大、側脳室の拡大、とくに下角の拡大など脳の萎縮が明らかとなる。しかし、非常に初期においてはCT上の萎縮は、年齢に伴う生理的範囲のものかどうかははっきりしないことが多い。最近の画像解析では、MRI上とくに海馬、海馬傍回における萎縮と、SPECT上の側頭葉内側部の脳血流量の低下が診断上の意義を持つと指摘されている。

a. MRI

アルツハイマー型痴呆の神経病理学的研究によれば、神経原線維変化と神経細胞の脱落は海馬傍回から始まり、海馬と他の大脳辺縁系に広がり、さらに側頭葉から他の大脳連合野に広がる²⁾。それを反映してアルツハイマー型痴呆では海馬領域の萎縮と側脳室下角の拡大が著明である。しかし、初期アルツハイマー型痴呆では必ずしも海馬領域の萎縮が視覚的に認められるわけではない。そこで、MRI画像をDATの早期診断に役立つため、海馬領域と側頭葉の定量的計測を試みた。すなわち、側脳室下角に垂直の冠状断で、海馬、海馬傍回、側頭葉のそれぞれの面積とその面での頭蓋内腔との面積比を求め

た(図5)。DAT疑いとDATにおいては側頭葉萎縮がみられるが、その差は大きくはない。正常とDAT疑いの間には有意の差ではなく、DATとの間で初めて有意となる。一方、海馬傍回では、DAT疑いの段階ですでに正常の約80%にまで萎縮が進んでおり、正常との差は有意であった。海馬でも類似の所見で、DATの初期に海馬領域の萎縮が比較的目立つ。大脳辺縁系の萎縮を容積比で計測した報告によれば、MMSE 21点以上の軽度DATにおいても、扁桃体(-36%)と海馬体(-25%)の萎縮が著しかったという⁵⁾。しかし、これは多数例の平均値を比較したとき指摘される所見であり、個々の症例の海馬領域の面積の計測値をもって診断基準の一つにすることは困難である。

b. SPECT

DAT疑いの段階で、はっきりした異常を指摘できるのは^{99m}Tc-ECDを使用したSPECTから、松田ら⁷⁾の方法で算出した局所脳血流量の低下部分の分布であった。図6に示すように、平均脳血流量とMMSEの間には緩やかな相関がある($Y = 30.74 + 0.33 \times X$; $R = 0.369$)。GDS群別にみると、GDS 2では34.4~50.1(平均41.2; SD4.4)、GDS 3では33.6~43.5(平均39.4; SD 2.3)、GDS 4では32.4

～46.0(平均36.8; SD 3.5)ml /100g/minの値であった。GDS 3はGDS 2に比して、平均脳血流量の低い傾向はあるがその差は軽度で、有意の差ではなく、GDS 3と4の間に5%レベルでの有意の差がみられる。このように、平均脳血流量はDAT疑いの診断に直接寄与しないが、局所脳血流量の異常に特徴がある。海馬領域を通る水平断、頭頂葉を表す上脳室水平断、海馬領域を通る冠状断から局所脳血流量を求めたところ(図7)、海馬領域の血流(矢印)はDAT疑いすでに正常と比べて明らかに低下していた。DATになると、さらに頭頂葉の血流低下が出現してくる。また、DAT疑いにおいても、すでに頭頂葉の血流低下の始まっている症例もあった。そのような頭頂葉における血流低下は疾患の進行の予徴の一つと考えられるかどうかは、それらの症例のfollow up studyで明らかにすべき問題点の一つである。

5. おわりに

記憶低下を訴える高齢者に対する縦断的研究¹²⁾、あるいは地域住民の中からどのような対象がアルツハイマー型痴呆に進行するかの疫学的研究⁹⁾から、論理記憶の遅延再生や対語テストの障害を呈する例が数年後にprobable DATに進行することが指摘されている。すなわち、記憶機能のうち、とくに二次言語記憶あるいは論理記憶の遅延再生がDATの最初の症状であろうと考えられる。

われわれのもの忘れ外来への受診者を対象とした研究からも、アルツハイマー型痴呆の非常に早期あるいはDAT疑いと、年齢相応のforgetfulnessとの鑑別は、臨床症状の上では家庭内での会話についての近時記憶障害、論理記憶(物語り再生)などの神経心理学的検査、SPECTによる海馬領域における局所脳血流量の低下など総合的に捉えれば可能である。この時期から軽度DATに移行するとその後の進行が比較的急速であるとされているため、この段階での診断と対処が重要である。

以上の報告は、朝田 隆、高山 豊、松田博史、中野正剛、元永拓郎、植田 恵との共同研究をまと

めたものである。

引用文献

- 1) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed., Washington DC, American Psychiatric Association, 1993
- 2) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82** : 239-259, 1991
- 3) Galasko D, Klauber MR, Hofstetter R, et al: The Mini-Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **47** : 49-52, 1990
- 4) Knopman DS, Ryberg S : A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer's type. *Arch Neurol* **46** : 141-145, 1989
- 5) Lehericy S, Baulac M, Chiras J, et al: Amygdalo-hippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer's disease. *Am J Neuroradiol* **15** : 927-937, 1994
- 6) Linn RT, Wolf PA, Bachman DI, et al: The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* **52** : 485-490, 1995
- 7) 松田博史, 利波紀久, 久田欣一 : Technetium-99m Hexamethylpropylene Amine Oximeによる簡便な非侵襲的脳血流量定量化. *日本画像医学雑誌* **12** : 2-9, 1993
- 8) McKhann G, Drachman D, Folstein MF, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* **34** : 939-944, 1984
- 9) Reisberg B, Ferris FH, De Leon MJ, et al : The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* **139** : 1136-1139, 1982
- 10) Reisberg B, Sclan SG, Franssen E, et al: Dementia staging in chronic care populations. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* **8** [Suppl 1] : S188-S205, 1994
- 11) 高山 豊 : 痴呆疑い患者の画像診断学的検討—高次脳機能検査所見との比較—。厚生省長寿科

1. アルツハイマー型痴呆初期の記憶障害

- 学総合研究・平成5年度報告書, 1994, Vol 5, pp 108-111
- 12) Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al: Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients : A prospective longitudinal study. *Neurology* **46** : 171-176, 1996
- 13) 宇野正威 : 記憶障害と辺縁系の画像診断学的検討. *臨床脳波* **38** : 171-176, 1996
- 14) 宇野正威 : 初期痴呆の記憶機能および日常生活機能尺度の開発. 厚生省長寿科学総合研究老年病分野・平成7年度研究報告書, 1996
- 15) Welsh KA, Butters N, Hughes JP, et al: Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **49** : 448-452, 1992

2. 行動神経学, 神経心理学と画像診断

The Roles of Behavioral Neurology, Neuropsychology and Neuroimaging

兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院/診療部長・臨床研究科長

森 悦朗*

1. はじめに

痴呆の診断には三つの階層が考えられる。第1には痴呆であることの診断, 第2に痴呆を生じさせている原因疾患の診断, 第3に認知・行動障害の性質と程度の評価である。行動神経学, 神経心理学, 画像診断はそれぞれの診断のレベルで重要な役割を果たしている。行動神経学では精神機能・行動と脳損傷との連関を中心に捉え, 神経心理学では精神・心理機能をテストを中心に評価し, 画像診断では構造と機能の画像化が行われる。

痴呆であることの診断において, 譫妄(意識障害), 局所性高次機能障害, パーキンソニズム, うつ病などとの鑑別診断はきわめて重要である。兵庫脳研附属病院では, 痴呆を受診動機とする患者がほとんどであるが, これらの障害はかなり大きな比率を占めている。行動神経学, 神経心理学, 画像診断は鑑別診断の有力なツールである。また, 行動神経学, 神経心理学は疾患特異的な病理学的変化と症状との関係を明らかにし, 多くの痴呆をきたす疾患の間の臨床的鑑別に有効である。アルツハイマー病は痴呆性疾患の中心をなしているが, 現在でも能動的診断法はなく, 感度と特異性の優れた診断法の研

究が進められ, 生化学的マーカーとともに画像診断は特に有力と考えられている。認知・行動障害の性質と程度の評価では行動神経学, 神経心理学が中心的役割を果たし, それから得られる情報はリハビリテーション的アプローチや生活支援のプログラムを組み立てる上で根幹のものとなると考えられる。

ここでは, われわれの行ってきた痴呆診療から得られた知見の中から特に重要と考えられる事項, およびわれわれの進めている行動神経学, 神経心理学, 画像診断を中心とした臨床研究について述べる。

2. 兵庫脳研附属病院での痴呆診断と兵庫脳研 Dementia Data Bank

兵庫脳研附属病院では, 痴呆の疑いのために受診する患者がほとんどであり, そのうち70%が他の医療機関からの紹介である。1993年7月から1995年9月までの統計では1,670人が受診し, うち604人が入院した。痴呆や認知障害が疑われた患者全例に対して外来で, 神経学的検査, EEG, MRI, 一般尿・血液検査, 認知機能スクリーニング検査を行い, さらに軽度から中等度の痴呆の存在, あるいはその他の認知障害が疑

* Etsuro MORI, M.D.: Division Chief of Clinical Research, Department of Clinical Neurosciences and Neurology Service, Hyogo Institute for Aging Brain Cognitive Disorders, Himeji.

表1 1993年7月から1995年7月の間に初回入院した患者552例の診断結果

	診 断	頻度
痴呆性疾患 (69.6%)	アルツハイマー病	50.1%
	血管性痴呆	6.3%
	前頭側頭痴呆	5.0%
	皮質基底核変性症	3.1%
	正常圧水頭症	2.9%
	進行性核上性麻痺	2.2%
非痴呆性疾患 (30.4%)	脳血管障害による認知障害	5.9%
	譫妄	5.2%
	パーキンソン病	3.6%
	うつ病	1.8%
	他の神経疾患	11.7%
	他の精神疾患	2.2%

われる患者は、患者および患者周辺の状況が許す限り入院のうえ、3-dimensional MRIおよびMRA, PETあるいはSPECT, より複雑な認知機能検査, 日常生活活動評価などの精査を行っている。これらに基づいて行った1993年7月から1995年7月の間に初回入院した患者552例の診断結果を表1にあげる。なお、ほとんどの代謝性脳症による譫妄, 急性脳血管障害による認知機能障害, 頭蓋内占拠性病変は外来で診断され, 適切な医療機関(多くは隣接する兵庫県立姫路循環器病センター)に紹介され, 本院には入院していない。また, 薬剤性譫妄が強く疑われた患者, パーキンソン病の患者の多くは外来で加療されている。そのため入院患者統計は受診患者の動向を正確に示しているものではなく, 上記の疾患の比率は受診患者全体ではさらに高いことを付記しておく。

すべての入院患者の臨床および画像データは規定の様式で整理・収集し, コンピュータネットワーク上に作られた臨床研究支援データベースシステムに登録しDementia Data Bankを構築している。Dementia Data Bankでは, 臨床データはできる限り標準化されたスコアリングを用いて計画的に, また, 画像も計画的に撮像され原データのままで保存し, プロスペクティブな臨床研究, 画像研究が随時可能となっている。以下に述べる臨床統計および臨床研究はこのDementia Data Bankに基づいたものである。

3. 痴呆であるのか, 痴呆でないなら何か

多くの神経疾患が痴呆, あるいはそれに類似した認知・行動障害をきたす。そのなかでも比較的遭遇する機会が多く, 痴呆の診断上留意すべき疾患は, 頭蓋内占拠性病変, 譫妄, 局所性脳病変による認知行動障害である。

a. 頭蓋内占拠性病変

頭蓋内占拠性病変のなかでも慢性硬膜下血腫はもっとも頻度が高い。高齢者は転倒して頭部を打撲する危険性が高く, また, 加齢に伴う脳萎縮によってbridging veinは遊離し, 打撲の加速度による脳の動きが大きいため慢性硬膜下血腫をきたしやすいと考えられる。脳腫瘍では, 後頭側頭葉を侵すものが片麻痺を欠き, 記憶障害や譫妄をきたすことが多く, 痴呆と間違われやすい。

b. 譫 妄

譫妄あるいは急性混乱状態は種々の代謝性・中毒性脳症あるいは急性の局所性脳損傷に伴って生じ, 日常臨床上遭遇する機会の多い病態である。譫妄は注意の著しい障害により思考の正常な流れ, 速さ, 明瞭さが喪失した状態と定義され, 精神・高次脳機能はすべての側面にわたってなんらかの程度減衰している。とりわけ覚醒と注意, そして, 患者のおかれた周囲の状況の構成要素を把握する能力が侵される。この状態はしばしば痴呆との鑑別が問題となる。ここでは特に, 薬剤性すなわち医原性の譫妄を特記しておく。入院患者の5%は代謝性脳症や局所性脳損傷によらない譫妄であったが, 入院後に薬剤を中止することによって改善が確認できた薬剤性譫妄はその2/3を占めていた。もっとも頻度の高かったのはアマンタジンと抗コリン系のパーキンソン病治療薬であり, いずれもパーキンソン病以外の疾患に対して投与されていたものであり, 次いでベンゾジアゼピン系薬剤であった。また, β -blocker, 抗コリン系利尿治療薬によるものもみられた。

譫妄では注意障害が特徴的であるが, 痴呆においてはその関与は少ない。この点が行動神経学あるいは神経心理学上の鑑別点である。数唱は注意障害を検出するのに有効な方法である

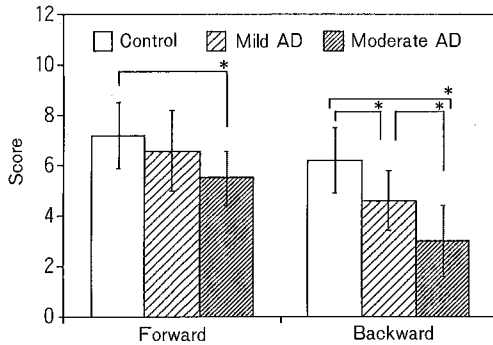


図1 Digit span score (WMS-R subtest) in controls and patients with Alzheimer's disease
* p<0.05, one-way analysis of variance with Scheffe post-hoc analysis. AD=Alzheimer's disease.

が、われわれのWechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)の数唱課題を用いた検討では、アルツハイマー病患者において認知機能と数唱課題の成績は相関しているが、軽症では順唱は侵されず、中等症でも若干低下するにすぎない。また、逆唱は軽症からかなり強く侵されている(図1)。譫妄では、他の認知障害の程度に比し数唱は強く侵されているので、数唱(順唱)は譫妄と痴呆を鑑別する上で有効な検査である。

c. 局所性病変による痴呆に似た病態

局所性病変による痴呆に似た病態も重要な位置を占める。このような例は入院患者の6%を占めていた。単一の脳血管障害・局所病変によって痴呆とも呼べる状態をきたす場合もある。代表的な病態とその責任病巣を表2に示す。診断上留意すべき点は、これらの例では片麻痺を欠き、またたとえば、同名性視野欠損、半側空間無視、把握反射など、注意深い神経学的検査によってのみ明らかにされるような局所徴候しか有さないということである。また、患者はしばしば非協力的で神経学的検査が遂行できない場合も多い。多くは急性に発症しているが、発症の時点がはっきりと捉えられない例もある。

4. アルツハイマー病と鑑別すべき痴呆

アルツハイマー病以外の痴呆性疾患は入院全体の約20%を占めていた。その中でもっとも多かったのは血管性痴呆であったが、脳血管障害

表2 局所性病変による痴呆に似た病態とその病巣

症候	病巣
譫妄(興奮性譫妄, 急性混乱状態)	後頭葉, 側頭葉内側, 前頭葉内側, 視床内側, 尾状核頭部, 右半球中大脳動脈領域
流暢性失語(ウェルニッケ失語, 超皮質性感覚失語)	優位側側頭葉, 視床
記憶障害	側頭葉内側, 視床腹内側部, 前頭葉底部
前頭葉症候群(脱抑制, 意欲低下, 感情鈍麻)	前頭葉, 視床, 線条体
地誌的失見当・相貌失認	右後頭葉内側

による認知障害(局所徴候)を含めても全入院の11.5%にすぎなかった。血管性と変性性の混合と考えられる例も血管性痴呆に含めての数である。施設の特徴によるバイアスもあり、血管性痴呆の診断基準の違いもあるが、従来の見解とは大きな隔りがある。血管性痴呆と、次に述べるもの以外に皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺が比較的多く、また、パーキンソン病の中には痴呆を合併しているものが少なくない。

a. 高齢者の特発性正常圧水頭症

正常圧水頭症は入院例の3%を占めているにすぎないが、外科的手術によって改善可能な疾患であるので注意する必要がある。診断は画像上の不釣り合いな脳室拡大や脳室周囲の変化などで比較的容易と考えられがちであるが、高齢者では加齢による脳萎縮がもともと存在し、leukoaraiosisもみられ、また、外傷などの既往も捉えられないことも多いので、慎重な診断が要求される。痴呆のみで、尿失禁、歩行障害を欠く例も存在する。高齢者の特発性正常圧水頭症の画像上の特徴として、脳室拡大とともに、シルビウス溝および穹隆面の一部の脳溝のみが嚢胞状に拡大し、くも膜下腔と他の脳溝は狭小化している所見がみられる。このことは従来記載されていないが、脳萎縮のある高齢者での特徴として留意すべきと考えられる。

表3 White matter-cerebrospinal fluid intensity ratio(mean±S.D.)

	FTD group	AD group	NC group
Frontal			
PDI	0.871±0.062*†	0.804±0.026	0.788±0.024
T ₂ WI	0.346±0.043*†	0.303±0.021	0.286±0.017
T ₁ WI	2.487±0.156	2.478±0.132	2.469±0.093
Temporal			
PDI	0.816±0.046*	0.787±0.024	0.762±0.030
T ₂ WI	0.325±0.036*	0.301±0.026	0.274±0.022
T ₁ WI	2.324±0.126	2.362±0.122	2.309±0.080
Parietal			
PDI	0.815±0.038	0.786±0.029	0.777±0.025
T ₂ WI	0.322±0.025	0.300±0.02	0.292±0.019
T ₁ WI	2.444±0.129	2.430±0.122	2.431±0.092
Occipital			
PDI	0.776±0.041	0.773±0.036	0.755±0.025
T ₂ WI	0.306±0.021	0.302±0.023	0.286±0.017
T ₁ WI	2.235±0.137	2.269±0.142	2.279±0.081

* $p < 0.001$, difference between the FTD and normal control groups, and † $p < 0.001$, difference between the FTD and AD groups; two-way analysis of variance with Scheffe's post-hoc analysis. FTD=frontotemporal dementia, AD=Alzheimer's disease, and NC=normal control. PDI=proton density image, T₂WI=T₂ weighted image, and T₁WI=T₁ weighted image.

b. ピック病

前頭側頭葉痴呆は変性性痴呆の中ではアルツハイマー病に次いで重要な疾患であり、ピック病と非ピック型前頭葉変性が区別されている。入院例では5%を占めていた。ピック病は病理学的にはピック封入体、ピック細胞、白質のグリオーシスが特徴で、前頭葉、側頭葉、あるいはその両方に著明な業性萎縮を伴う。臨床的には人格変化、脱抑制、常同行動などを特徴としている。非ピック型前頭葉変性では封入体を欠き、白質のグリオーシスも軽い。われわれは、ピック病における白質の変化をMRIの信号強度変化として捉えることができないか、また、それをピック病の診断に役立てることができないかを前頭側頭葉痴呆22例、アルツハイマー病22例、年齢、性を一致させ健常対照16例を対象にして検討し、ピック病では健常対照やアルツハイマー病患者に比較して、前頭葉および側頭葉の白質の信号強度がプロトン密度画像およびT₁強調画像で有意に上昇していることを見出した(表3)。これらの所見はピック病に特異的で、また、業性萎縮よりも鋭敏であり、ピック病の生前診断に有効であろうと考えられた。図2には

ピック病、アルツハイマー病患者、健常者の前頭葉と側頭葉の信号強度の分布を示す。

5. アルツハイマー病の能動的画像診断

アルツハイマー病のMRIでは、両側の頭頂葉、内側側頭葉で強調された、びまん性の大脳萎縮がみられる。また、PET、SPECTなどの脳循環代謝画像では両側の頭頂葉、内側側頭葉の異常が示される。これらアルツハイマー病に比較的特異的な変化を客観的・定量的に捉えることでアルツハイマー病を能動的に診断しようとする試みがなされている。以下には、われわれが行ってきたMRI、PET、SPECTのアルツハイマー病診断における妥当性の検討、およびこれらと認知障害との関係に関する研究の結果を紹介する。いずれの研究でも対象患者は、NINCDS-ADDAのprobable ADに合致した軽症から中等症(Mini Mental State Examination: MMSE 11点以上、かつClinical Dementia Rating: CDR 2以下)のアルツハイマー病である。

a. MRIを用いた体積計測

CTを用いた研究では、解像度の限界から大脳皮質萎縮の正確な定量的評価は困難であり、主

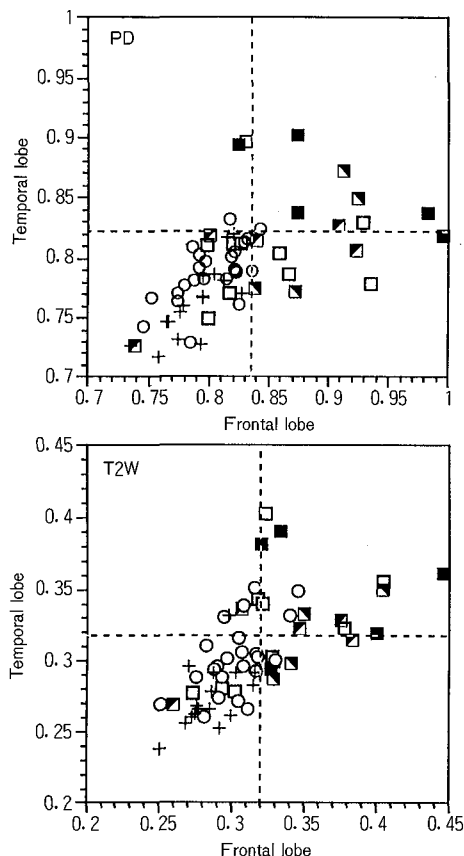


図2 Plots of frontal and temporal signal intensity on PDI and T2WI

Broken lines indicate the upper normal limits (mean + 2 x S.D. of the normal subjects). +=normal controls, O=Alzheimer disease. For frontotemporal dementia (square), MRI evidence of circumscribed lobar atrophy is expressed as; ◼=frontal atrophy, ◻=temporal atrophy, ■=frontotemporal atrophy, and □=no lobar atrophy.

として脳室拡大が評価の対象となっているが、MRIを用いることで大脳皮質、あるいは内側側頭葉などの定量的評価が可能となった。われわれは、高解像度MRI(3-dimensional Spoiled Gradient Echo: voxel size=0.86×0.86×1.5mm)を用いて全脳体積、内側側頭葉の体積を計測し、萎縮の定量的評価のアルツハイマー病診断における感度と特異性、および認知機能との関係を検討した。

アルツハイマー病患者60例(女性:37例, 男性:23例, 平均年齢:70.2±7.1歳, 平均教育年

数:8.9±2.3年, 平均MMSEスコア:18.8±3.9)と28例の壮年の健常者(女性16例, 男性12例, 平均年齢:58.3±4.1歳)を対象に, density thresholding methodによる半自動的画像解析を用いて, 全脳体積測定, および病前の脳体積を推定し, 個体差を排除するため頭蓋内容積測定を行った。健常人の頭蓋内容積は1,472±101cm³, 全脳体積は1,150±81cm³であったが, アルツハイマー病患者ではそれぞれ1,455±111cm³, 995±93cm³であった。頭蓋内容積を補正した場合のアルツハイマー病患者の全脳萎縮率は12.6%であった。年齢, 性, 教育歴を強制的にモデルに投入(影響をコントロール)した後にmultiple regression analysisを用いて部分相関を検討したところ, 補正された全脳体積はAlzheimer's Disease Assessment Scale: ADAS, ADAS recall, full scale IQ, verbal IQ, performance IQ, Western Aphasia Battery (WAB) AQ, Raven Colored Progressive Matrices (RCPM)の成績と有意な相関を示していたが, 頭蓋内容積から予測された病前の全脳体積も独立してfull scale IQ, verbal IQ, performance IQ, RCPMの成績と相関を示していた(表4)。このことは, 病前の全脳体積はアルツハイマー病による(記憶以外の)知能の低下に対する一つの神経組織的, 機能的予備能として働いている可能性を示唆している。すなわち, 大きな脳はアルツハイマー病の変化に対して少なくとも一部の機能に限っては耐性を有しているのかもしれない。このことはアルツハイマー性病変変化の出現とアルツハイマー病の発症との関係において興味深い問題である。アルツハイマー病の初期変化を診断する場合, 病前の全脳体積を考慮する必要があることを意味しているのかもしれない。

また, 同様の方法を用いてアルツハイマー病患者46例(女性:27例, 男性:19例, 平均年齢:70.3±7.1歳, 平均教育年数:8.7±2.3年, 平均MMSEスコア:19.6±3.5)と12例の性と年齢を一致させた健常者(女性7例, 男性5例, 平均年齢:66.2±4.9歳)を対象に, 海馬, 扁桃体, 海馬傍回および全脳の体積測定を行い, それぞれの萎縮の診断上の意味および記憶機能との関連を

表4 Correlations of neuropsychological test scores with morbid and premorbid brain volumes

	Morbid whole brain volume		Premorbid whole brain volume	
	Partial correlation	p value*	Partial correlation	p value*
ADAS total	-0.377	0.004	-0.123	0.366
ADAS recall	0.305	0.022	0.096	0.484
full scale IQ	0.359	0.007	0.399	0.002
verbal IQ	0.353	0.008	0.365	0.006
performance IQ	0.325	0.014	0.365	0.006
WAB AQ	0.278	0.038	0.140	0.303
RCPM	0.354	0.007	0.284	0.034

* Multiple linear regression analysis, where the effects of age, sex, and education, as confounding factors, were covariated out.

表5 Volumes of whole brain and medial temporal structures in patients with Alzheimer's disease and controls

	Intracranial	Whole brain	Hippocampal formation	Parahippocampal gyrus	Amygdaloid complex
AD(mℓ)	1,458±100	1,007±93	3,918±0.774	8,138±1.477	3,004±0.594
Controls(mℓ)	1,463±120	1,101±84	4,630±0.509	9,305±1.707	3,702±0.265
difference	100.4%	91.5%	84.6%	87.5%	81.1%
p value*	N.S.	0.0025	0.0039	0.0217	0.0002

* Student's t test. AD=Alzheimer's disease.

表6 Sensitivity and specificity of brain volumetry for diagnosis of Alzheimer's disease

	Cut-off	WB	HF	PHG	AC	Any
Raw value	Mean-SD sensitivity	61%	61%	33%	80%	89%
	specificity	83%	83%	83%	92%	58%
Mean-2SD sensitivity	specificity	24%	43%	4%	57%	72%
	specificity	100%	100%	100%	100%	100%
Corrected by TIV	Mean-SD sensitivity	85%	63%	41%	70%	100%
	specificity	75%	83%	83%	83%	42%
Mean-2SD sensitivity	specificity	39%	50%	9%	54%	80%
	specificity	100%	100%	100%	100%	100%

WB=whole brain, HF=hippocampal formation, PHG=parahippocampal gyrus, AC=amygdaloid complex, Any=any one of the structures, and TIV=total intracranial volume.

調べた。健常対照とアルツハイマー病患者におけるそれぞれの構造(内側側頭葉構造に関しては左右の合計)の体積は表5に示す。アルツハイマー病ではすべての構造は有意に小さく、扁桃体、海馬、海馬傍回、全脳の順で萎縮の度合いが大きかった。健常対象者における平均-SDおよび平均-2SDをカットオフ値とした場合の診断感度と診断特異性を表6にまとめる。平均-SDをカットオフ値とした場合は扁桃体体積がもっともよい結果を示していた。また、いずれかの

構造が平均-2SDを下まわっていることを条件とするときにかなり高い診断感度と100%の診断特異性を示していた。頭蓋内容積で補正した値(頭蓋内容積比)を用いても、感度は若干上がるにすぎなかった。偽陰性の出現があり得るので早期診断にきわめて有効であるとはいえないが、視認による評価に比べれば信頼性は高く、妥当性も優り、診断にはかなり有効である。

性、年齢、教育歴、および頭蓋内容積の影響を補正した後の全脳体積(全脳萎縮の影響)を強制

表7 Results of stepwise regression analyses : Partial correlations

	Forcedly entered variables				Detected medial temporal structures	
	Sex	Age	Education	WBV	Structure	Correlation
Digit span	0.260	0.050	0.264	0.038		
Verbal learning	-0.234	0.125	0.174	0.401 †		
Verbal pair	-0.118	0.348*	0.025	0.019	R-AC	0.405*
Logical memory	-0.027	-0.072	0.120	0.145		
Figure memory	-0.295	0.220	0.044	0.198	R-AC	0.436*
Visual pair	-0.189	0.240	-0.009	0.323*		
Visual reproduction	-0.186	0.109	-0.099	0.164	R-AC	0.561 †

* $p < 0.05$, † $p < 0.01$, and ‡ $p < 0.001$, stepwise regression analysis, where the effects of sex, age, and educational attainment, and whole brain volume (WBV) covariated out by total intracranial volume, as confounding factors, were forced into the model. R-AC=right amygdaloid complex.

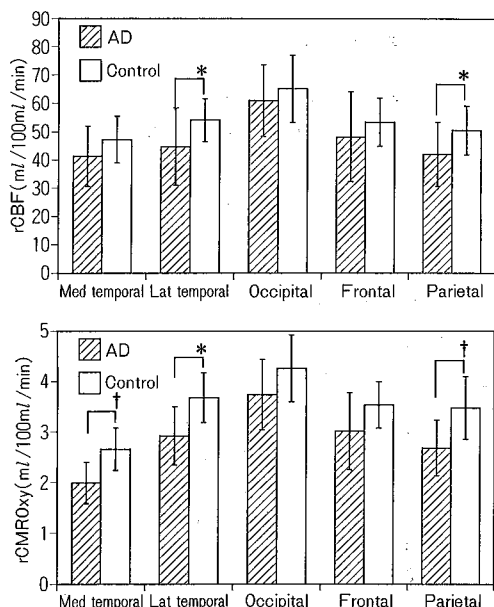


図3 Mean regional cerebral blood flow (rCBF) and oxygen metabolism (rCMROxy) in Alzheimer's disease and normal controls
* $p < 0.05$ and † $p < 0.01$, two-way analysis of variance.

的にモデルに投入(影響をコントロール)した後, stepwise regression analysisを用いて記憶検査の成績と内側側頭葉構造の体積の関係を検討したところ, 記憶検査(WMS-Rのvisual reproduction, figure memory, verbal paired association)との相関が検出されたのは右扁桃体のみであり, 他の構造との間には関係が認められなかった(表7)。このことは, 必ずしも海馬あるいは海馬傍回と記憶との関係の否定を意味しているのではなく,

海馬, 海馬傍回も傷害されている事実から, 扁桃体あるいはその表面に存在するentorhinal cortexの傷害が記憶障害の程度の決定因子, あるいはmodulatorである可能性を示唆しているのではないだろうか。

これまで行ってきた脳領域の抽出は, 半自動的とはいってもかなりの労力と時間を要し, 臨床的应用は困難である。そこでわれわれは, 兵庫県立姫路工業大学工学部情報工学科と共同で脳の自動抽出法を研究し, 現在Sobel filterと3-dimensional region growingを用いた自動抽出による大脳半球, 脳幹, 小脳, および頭蓋内領域の抽出, および体積計測がほぼ実用化されてきた。これによれば, 人手を要せずに1例当たり約10分で抽出, 計測ができ, また3次元表示, 任意断面での表示が可能である。また, 扁桃体, 海馬の自動抽出法を開発中である。

b. SPECTおよびPET

42例のアルツハイマー病を含む記憶・認知障害の連続93例の¹²³I-IMP SPECTの分析の結果を表8に示す。アルツハイマー病においてもっともよくみられる両側側頭頭頂葉血流低下の所見の診断感度は95%と良好であるが, 診断特異性は57%と低く, この所見に基づけばかなり偽陽性が多くなる。

アルツハイマー病14例, および性・年齢を一致させた健常対照14例を対象に, ¹⁵O₂ steady state法PETによる脳血流(CBF), 脳酸素代謝率(CMR-Oxy)測定を行い, region of interest (ROI)法を用い

表8 SPECT findings in 42 patients with Alzheimer's disease

SPECT findings	Number of patients
Bilateral temporoparietal defects+others :	27(64.3%)
Bilateral temporoparietal defects only :	9(21.4%)
Bilateral anterior temporal defects only :	4(9.5%)
Frontal cortex defects only :	1(2.4%)
Normal :	1(2.4%)
Total	42

表9 Sensitivity and specificity of PET findings for diagnosis of Alzheimer's disease

		Medial temporal lobe	Lateral temporal lobe	Parietal lobe
CBF	Sensitivity	50%	64%	50%
	Specificity	77%	77%	85%
CMROxy	Sensitivity	86%	64%	71%
	Specificity	77%	77%	77%

CBF=cerebral blood flow, CMROxy=cerebral metabolic rate of oxygen.

表10 Pearson correlations between performance on ADAS/WMS-R and medial temporal CBF / CMROxy

	Normalized medial temporal CBF	Normalized medial temporal CMROxy
MMSE	0.341	0.603*
ADAS	-0.112	-0.546*
Figural memory	0.262	0.355
Logical memory	-0.038	0.253
Visual paired associates	0.582*	0.554*
Verbal paired associates	0.210	0.143
Visual reproduction	0.596*	0.564*

* $p<0.05$, Pearson correlation. Normalized medial temporal CBF and CMROxy were ratio of medial temporal lobe versus cerebellum. CBF=cerebral blood flow, CMROxy=cerebral metabolic rate of oxygen.

て脳循環代謝を定量的に評価した。アルツハイマー病患者は対照に比較して、脳血流は外側側頭葉および頭頂葉で、脳酸素代謝率は内側側頭葉(海馬および海馬傍回)、外側側頭葉、頭頂葉で低下していた(図3)。内側側頭葉の脳酸素代謝率のみが低下しているアルツハイマー病例が存在し、この所見がもっとも診断感度と特異性が高かった(表9)。小脳の値によって個体差を補正した場合、内側側頭葉の脳血流低下はWMS-Rのvisual paired association, visual reproductionの記憶検査成績と、また脳酸素代謝率は、visual paired association, visual reproductionおよびMMSE, ADASスコアと有意な相関を示していた(表10)。これらの結果から内側側頭葉の脳酸素代謝率の低下はアルツハイマー病診断にかなり有効であ

ることが示された。

6. おわりに

われわれの行ってきた痴呆診療および行動神経学, 神経心理学, 画像を中心とした臨床研究の結果から痴呆の早期診断について述べた。痴呆の早期診断では、アルツハイマー病を問題とすることが多いが、痴呆という症候の診断あるいは痴呆に似て痴呆ではない症候や疾患の早期診断の重要性をまず認識すべきである。また、痴呆をきたす疾患の中にはアルツハイマー病以外の疾患が多く含まれているということも認識しておく必要がある。

画像の定量的評価のアルツハイマー病の診断における感度, 特異性について検討したが、これらの分析の基礎になっているのは、症候を中

心とした臨床診断であり、感度、特異性というよりはむしろ症候を中心とした臨床診断と各画像診断との一致度と表現した方が適当であろう。病理学的な裏づけが必要なことはいうまでもない。しかし、これらの診断法は必ずしも完全なものではないが、結果はおおむね一致している。これらの診断法を組み合わせることによってより精度の高い診断が可能となるだろう。また、画像と認知機能の関係の研究は認知障害の神経学的基盤を探る上で今後とも追求されるべきと考えられる。

文 献

- 1) 山下 光, 森 悦朗: Alzheimer病患者の短期記憶障害の検討. 神経心理学 **11**: 263, 1995
- 2) 北垣 一, 石井一成, 山路 滋, 坂本 攝, 森悦朗, 池尻義隆: 脳室内外脳脊髄液比による高齢者NPHの診断. 第23回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 1995
- 3) 森 悦朗, 池田 学, 今村 徹, 池尻義隆, 博野信次, 下村辰雄, 北垣 一: Pick病の脳白質のMRI信号強度変化. 第36回日本神経学会総会, 名古屋, 1995
- 4) 森 悦朗, 山鳥 重, 米田行宏: アルツハイマー病における脳体積と認知障害との関係. 臨床神経 **34**: 1306, 1994
- 5) 森 悦朗: シンポジウム「高齢化社会におけるMEの果たす役割」—高齢者の脳機能: 痴呆と認知障害の評価と治療におけるMEの役割. 日本ME学会, 高松, 1994
- 6) 森 悦朗, 山下 光, 米田行宏, 山鳥 重: アルツハイマー病における脳萎縮と記憶障害との関係. 神経心理 **10**: 224, 1994
- 7) Yoneda Y, Mori E, Yamadori A, Yamashita H: MRI volumetry of medial temporal lobe structures in amnesia following herpes simplex encephalitis. Eur Neurol **34**: 243-252, 1994
- 8) 米田行宏, 山下 光, 森 悦朗, 山鳥 重: アルツハイマー病における内側側頭葉萎縮と記憶障害. 臨床神経 **34**: 1306, 1994
- 9) 末次和孝, 畑 豊, 大和一晴, 森 悦朗: 3次元エッジ画像を利用した脳領域抽出とその脳機能診断への応用. 第10回LST学会, 播磨科学公園都市, 1994
- 10) Ishii K, Mori E, Kitagaki H, Sakamoto S, Yamaji S, Kono M: The clinical utility of visual evaluation of scintigraphic perfusion patterns for Alzheimer's disease using ^{123}I -IMP SPECT. Clin Nucl Med **21**: 106-110, 1996
- 11) Ishii K, Kitagaki H, Kono M, Mori E: Decreased medial temporal oxygen metabolism in Alzheimer's disease shown by positron emission tomography. J Nucl Med **37**: 1159-1165, 1996
- 12) Kitagaki H, Mori E, Hirano N, Ikejiri Y, Ishii K, Imamura T, Ikeda M, Yamaji S, Yamashita H, Shimomura T, Nakagawa Y: Alteration of white matter MR signal intensity in frontotemporal dementia. AJNR Am J Neuroradiol (in press)
- 13) Mori E, Hirano N, Yamashita H, Imamura T, Ikejiri Y, Ikeda M, Kitagaki H, Shimomura T, Yoneda Y: Am J Psychiatry (in press)

3. 痴呆の危険因子と知的機能低下度による早期診断の検討

Study of Risk Factors and Cognitive Decline on Early Diagnosis of Alzheimer Disease

国立療養所中部病院・長寿医療研究センター/内科医長

遠藤 英俊*

1. はじめに

痴呆の早期診断は痴呆の予防と治療の可能性において重要な課題である。早期診断へのアプローチとして神経心理学的検査、画像診断ならびに機能診断、生化学的アプローチ、そして、危険因子の分析がある。そこで、痴呆の危険因子の分析と知的機能の低下度について検討を加えた。

当院では平成7年7月より長寿医療研究センターを開設し、井形昭弘院長を中心として痴呆と骨粗鬆症は最大の研究テーマとして活動を開始している。痴呆研究部では柳沢勝彦部長の下で、基礎研究を中心に活動を開始している。また、生体機能研究部においても伊藤健吾部長の下で画像診断を中心に痴呆の診断も研究テーマとしている。他の研究部においても神経科学研究、老化の基礎研究を通じて痴呆の研究を進めているところである。

2. 早期診断の課題

早期診断を困難なものにしている要因として健忘症と痴呆の鑑別がある。また、アルツハイマー病の臨床診断ならびに確定診断の困難さが

ある。さらにアルツハイマー病のheterogeneityの問題がある。三山¹⁾によれば、場所や人の見当識が障害された時、3桁の逆唱ができなくなった時などで健忘症と痴呆症を鑑別する試みもなされている(表1)。しかし、最大の問題は記憶障害(特に短期記憶)を早期に捉えることであり、長期記憶障害や見当識障害が認められ、生活に障害をきたすことが種々の定義でいわれているが、これまでの方法では早期診断のよい方法は見出されていない。また、アルツハイマー病の初期には心気的傾向、不安、落ち着きのなさ、不眠、抑うつ気分などが認められることがあるが、この時期たいていは見逃され、迷子になるとか、ガスをつけ忘れるなど、かなり痴呆が進行した状態になり、初めて医療機関を受診するケースがほとんどである。そのために早期診断を困難にしている面もあるので、一般向けに痴呆の早期診断に関する啓蒙が重要である。

そこで、加齢に伴う記憶障害、すなわちAge Associated Memory Impairment(AAMI)について検討した。AAMIは1986年にNational Institute of Mental Healthにより提出された概念で、加齢に伴ってみられる記憶力減退で、病気や診断名で

* Hidetoshi ENDO, M.D.: Medical Chief, Department of Geriatrics, Chubu National Hospital・National Institute for Longevity Sciences, Ohbu.

表1 健忘症と痴呆

境界	
健忘症	痴呆症
1. 個人の情報 電話番号→	年齢, 孫の数→旧姓, 結婚時年齢, →出生地, 卒業小学校名 住所, 子どもの数
2. 国民祭日の記憶 終戦記念日, 天皇→ 誕生日, 文化の日	子供の日, 成人の日→正月
3. 見当識 日・時→	場所→人物
4. 指名呼称 母指→	中指→人示指→母指, 小指
5. 逆唱 6 桁→4~5 桁→	3 桁

はなく、生理的範囲であって、病的過程を伴わない状態をいう。AAMIは記憶障害の主観的ならびに客観的評価が得られることを特徴としている。

定義を以下に示す。

1. 年齢：50歳以上
2. 主訴：
 - 1) 人名や物の置き場所を思い出せない。
 - 2) 努力して修得した言葉や仕事を思い出せない。
 - 3) 電話番号や郵便番号を思い出せない。
 - 4) いわれたことをすぐにいい返せない。
 - 5) 記憶障害の進行はあくまでも徐々である。

3. 最近の記憶についての基準：

最近の記憶テストの成績が若年成人で得られた平均値の1SD以下，Benton Visual Retention Testで6点以下，Logical Memory Subtest of the Wechsler Memory Scaleで6点以下，Associate Learning Subtest of the Wechsler Memory Scaleで13点以下。

4. 知的機能についての基準：

Vocabulary Subtest of Wechsler Adult Intelligent Scaleで9点以上。

5. 非痴呆：

Mini-Mental State Examinationで24点以上。

したがって、AAMIの概念により痴呆への緩徐な移行状態として捉え、痴呆の初期像を把握できる可能性がある。今後縦断的にみていく必要

がある。また、この他にGDSなどの神経心理テストを用いて早期診断を行う試みもある。われわれの経験では、心理テストのなかでも逆唱は早期診断テストのなかでかなり鋭敏である。さらにADLに注目すると、ADLは一般にかなり進行した場合に障害されることが多い。そこでInstrumental ADLが最近注目されている。すなわち、日常生活においてももう少し高度の判断力や注意力、記憶力を必要とする項目が挿入されている。たとえば電話使用能力、買い物ができるか、食事の準備ができるか、家事ができるか、洗濯ができるか、交通手段が利用できるか、薬の管理ができるか、家計の管理能力ができるかななどを調べて、早期に生活上の機能障害をみつめるものである。

3. 危険因子としての生化学的アプローチ

平井²⁾が報告している生化学的アプローチについて表2に示した。われわれの60例のデータでも、アポリポプロテインE4はアルツハイマー病で頻度が高く、危険因子の一つとして有用である。すなわち、痴呆のない群はE2/3, E2/2が多く、アルツハイマー型痴呆ではE4/4, E2/4が多く存在する結果を得た。ある報告では、アルツハイマー病では家族性の約80%、孤発性の約60%以上が少なくとも1個のε4を持ち、対照の3から4倍多いことが示された。一方、アルツハイマー病の30から40%はε4を持たないことが報

表2 早期診断への生化学的アプローチ

1) Alz-50(A-68, ADAP)	髄液
2) タウタンパク	髄液
3) α -アンチキモトリプシン	髄液, 血液
4) β タンパク	髄液
5) 分泌型APP	髄液
6) 皮膚生検による β タンパクの検索	皮膚
7) 嗅上皮生検による組織所見	嗅上皮
8) 細胞骨格タンパクパターンの変化	線維芽細胞
9) APPパターンの変化	線維芽細胞
10) superoxide dismutaseの測定	髄液
11) 染色体異常の検索(第1, 14, 19, 21染色体)	白血球など
12) apolipoprotein E4の検索	血液
13) apolipoprotein ϵ 4の検索	白血球など(家族性)

告されている。よって、 ϵ 4のみではアルツハイマー病発症の必要十分条件ではない。また、 ϵ 4の数がアルツハイマー病の発症年齢に影響を与え、 ϵ 4の数が0, 1, 2と増加するにつれ、平均発症年齢が若年化することが報告されている。基礎的にはこの ϵ 4がアミロイド β 蛋白の凝集促進効果やタウ蛋白との結合、そのリン酸化調節の視点から検討されているが、結論は出ていない。

さらに今後、アルツハイマー病の早期診断、生前診断に確実な生化学的マーカーの研究が望まれる。しかし、現在はほとんどのマーカーが研究室レベルで実用的ではない、また、確定診断に役立つレベルでもない。

4. その他の痴呆の危険因子について

痴呆の早期診断を考える上で生化学以外の危険因子も理解をする必要がある。頭部外傷、高血圧、喫煙などもその一つである。

5. 知的機能低下度によるアプローチ

知的機能低下度について検討した。Thal博士³⁾は、知的機能低下度は痴呆の中期においておおむね直線的であり、個々の個人の将来の知的機能低下の予想は容易ではないと報告している。また、知的機能低下度は年齢、性、場所、教育に無関係である。そして、知的機能低下度によってアルツハイマー病の進行を遅らせる研究のための正確計算が可能であるという報告があ

表3 痴呆における知的機能低下度

	HDS-R/year	GBS-cog/year
SDAT(n=8)	8.0 \pm 1.6	23.9 \pm 6.0
VD(n=6)	8.5 \pm 1.6	20.7 \pm 5.5
AD(n=3)	9.7 \pm 0.9	32.3 \pm 18.8

る。

そこでわれわれは、痴呆老人の剖検を行い、診断が確定した症例において、平均12カ月間知的機能の低下度を検討した。対象は、アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)8例、アルツハイマー病(AD)3例、脳血管性痴呆(VD)6例の計17例である。平均観察期間は、アルツハイマー型老年痴呆15.8カ月、アルツハイマー病7.3カ月、脳血管性痴呆10.3カ月である。その結果を表3に示す。アルツハイマー型老年痴呆において改訂長谷川式テストで1年間に8 \pm 1.6ポイント低下した。アルツハイマー病では9.7 \pm 0.9ポイント低下した。つまり知的機能低下度は痴呆の中期においておおむね直線的であった。そして、痴呆の終末において知的機能は比較的急速に悪化し、比較的突然に肺炎、心不全、敗血症、腎不全などにより検査不能となる。よって、知的機能低下度は中期、末期には有効であるが、早期診断には有効でない可能性がある。以上、痴呆の早期診断はさらに検討が必要である。

6. 結 語

1. 危険因子の分析は早期診断の参考になる。

2. 知的機能低下度は痴呆の中期には有用であるが, 初期, 末期では有用でない。

3. アポリポロタンE4は生化学的マーカーの一つとして有用である。

4. アルツハイマー病の早期診断, 生前診断に, さらに確実な生化学的マーカーが望まれる。

参考文献

- 1) 三山吉夫: Age Associated Memory Impairment (AAMI)の概念と臨床評価. 老年精神医学雑誌 6(1): 17-23, 1995
- 2) 平井俊策: Biological markerの現状と今後の展望. 老年精神医学雑誌 6(1): 24-30, 1995
- 3) Thal L.J.: Clinical trials in Alzheimer disease. In *Alzheimer Disease*(edited by Terry RD, Katzman R, Bick KL), Raven Press, New York, 1993, pp 431-444

〔総合討論〕

祖父江(司会) 宇野先生, 森先生, 遠藤先生どうもありがとうございます。

宇野先生のお話は, アルツハイマーの初期の記憶障害では, GDSの中で, 2と3の辺のところの区別はどうしたらいいのかということではないかと思います。それから, 若干画像で示していただきましたので, そういう組み合わせも大変大事だろうということではないかと思ひます。

森先生は, 大変豊富な材料で一痴呆のアンダーライン・ディーズといひますか, 基礎的な疾患がたくさんあるのですが, それらについても, 痴呆の初期症状と画像診断, 特にアトロフィーとの関係, 部位的な問題ということについて非常に細かくご指摘いただきました。

遠藤先生は, いろいろ危険因子の問題と, それから早期発見のマーカーについて, 最近の知見を全部まとめてお話しいただきましたので, どういう現状であるかということが大体おわかりになったのではないかと思ひます。

それではあと残された時間が若干ございますので, スピーカーの先生方を交えて, フロアの先生のご意見もお聞きしながら討論してみたいと思ひますので, スピーカーの先生, どうぞお上がりください。

今日の課題は, 今3人の方からお聞きいただいたのでおわかりだと思いますが, 実は大変難しい課題であります。まず痴呆の早期というのは一体どこを指すのか。今日お話しいただいた中で, いま遠藤先生もお触れになられたし, 最初に宇野先生もお触れになったので, 大体おわかりだと思いますけれども, 正常と病的の間の境界は非常に難しいのではないかと。おそらく皆さんもそこがお聞きになりたいところではないかと思ひます。果たしてどこまで答えが出るのか, これは大変難しいのではないかと思ひます。その辺も含めていろいろご討議をいただければありがたいのですが, いかがでしょうか。

この辺でまずフロアの方から, 何かお聞きになった感想でも, あるいはこういうところが聞きたいというところがありましたら, どうぞ。

〔植村〕 宇野先生にまずお尋ねします。先生は10単語の記銘テストを用い特に30分後の遅延再生について解析されていますが, テクニックの問題について質問します。10単語を提示して, 直後再生はまあ軽度の異常であると。ついで30分後の遅延再生を調べるわけですが, その30分間にどういふほかのテストを与えて被験者の注意を妨害されるのか, 具体的に何を使っておやりになっているかということをお聞きしたいと思ひます。

それから森先生に, 早期診断はやはり非常に難しいのですが, 先生はバックワード・ディジット・スパンが非常に大事だとおっしゃいましたが, 私もそう思うのですが, これはworking memoryの問題ですね。それが一つあります。それから先生は, イメージングの方では実際のatrophyよりもCMRO2がかなり敏感だろうとおっしゃったのですが, そういう画像の診断と, 機能的異常と早期診断にはどちらの方がより敏感だろうかというその二つをお聞きしたいのですが。

〔宇野〕 30分の遅延時間の間に行う検査は, レーヴンの色彩マトリクス, レイ・オステライト図形の模写と直後再生などです。また, 長谷川式簡易知能評価スケールやMMSEを用いることもあります。

〔司会〕 よろしいですか。それでは森先生, どうぞ。

〔森〕 1番目の方はコメントとして聞いておきます。

2番目の方で, 先生は非常に難しいことを聞かれたのですが, 私の印象では, やはり臨床症状の方が先だろうと思ひます。中には発症前のような状態でPETでつかまえたというデータがあります。たとえばapoEのE4をもって

いる50歳ぐらいのキャリアで、認知的には正常であったのに、PETでグルコース代謝が頭頂葉で落ちているのだというのが、つい最近「JAMA」に掲載されましたが、私のところはものすごくPETの感度が非常に悪いのかどうかわかりませんが、臨床的にはどう見ても軽度のアルツハイマー病と考えられる例でもPETが正常であるというのがやはり存在します。

逆に認知機能が正常であるのにPETが異常だというのは時々遭遇するのです。たとえば、正常ボランティアでPETでとります。その中で70歳ぐらいの高齢者をとりますと、認知機能はその前にスクリーニングしますから、スクリーニングで異常がまったくないのに、parietal lobeで代謝が落ちているという方がおられるのです。これを前痴呆として捉えるのかという問題で、本人は何もない、非常に意欲のあるボランティアの方です。そういうものをとるのは、私はやはりおかしいのではないかと。でもそういう少数の経験からいえば、やはり臨床症状に重きをおくべきだろうと思います。おそらく早期に捉えていくというのは、一部の患者さんではできると思うのですが、それがsensitivityが非常に高いとは思えません。

〔司会〕 よろしゅうございますか。

画像診断では非常に異常があっても、比較的日常生活には支障がないという人もずいぶんおられますね、実際には。そのほか何か。

〔長谷川〕 宇野先生にお尋ねします。10単語の30分後の再生、再認、あるいは物語の遅延再生の問題を取り上げられています。これは非常に鋭敏な方法だと思うのですが、この方法はどのようなのが一番いいのかということについてまだ確定的なものはないと思うのですが。数字を用いる方法もありますし、単語もどういう単語がいいかというのもわからないので、その辺についていかがでしょうか。年齢別でも、たとえば80歳になるとかなり落ちてくるということもありますので、その辺の関係を一つお伺いしたいと思います。

〔宇野〕 物語再生、あるいは論理記憶と呼ばれる記憶検査は、ウェクスラー記憶スケールで

は25語句から成る文章が用いられています。これは健常者を対象としているため、高齢者とくに記憶障害の疑われる人には難しい課題です。そこで、痴呆を対象としては、たとえば大阪大学の西村教授の開発したN式痴呆評価スケールでは10語句から成る「火事」の話が用いられています。初期痴呆の診断のために何語句がよいかは経験的なものですが、武蔵病院では、高山らが考案した15語句から成る「海開き」の話を用いています。熱海という地域性の強い語が使用されていることに対する批判もあります。それぞれの病院で適当と思う文章を使ってみればよいと思いますし、どのような文章を用いても結果はほぼ同じではないかと思えます。しかし、将来もし非常に早期のアルツハイマー型痴呆の診断基準を作る必要の生じた段階になった時には、多施設で使用できるような文章を考案する必要があると思います。10単語については、花、動物、人(職業)、日用品、食べ物から2単語ずつを選び、また「つ」、「い」など同じ文字で始まる2単語が選ばれています。いずれ、キューを用いた再認過程を検討できるようになっています。これについても、どのような単語を選択するのがよいか研究段階であると思えます。年齢との関係では、心理検査に限らず、画像についても年齢別の正常範囲を検討する必要があります。ご指摘のように、80歳以上になりますと正常範囲を決めることは非常に困難です。

〔長谷川〕 次に、森先生にお伺いしたいのですが、ADASと頭蓋内の容積とか脳の容積がある程度関連が強いというお話を伺ったわけですが、年齢層別にみて、高齢者ではいかがでしょうか。80歳でも頭のシャンとした人がいるのですけれども、そういう人たちの脳の容積は減っているのか、頭蓋内容積がどう変わっているのか、そういう点はいかがでしょう。

〔森〕 私がいいましたのは、頭蓋内の容積というのは一生というか、成人以降は変わらないわけです。それをもとに病前の脳の大きさを推測しているわけです。それが個々の患者さんについていえるかというのは、これはまた別問題

だろうと思うのです。私が呈示したのは、相関係数が0.3~0.4ぐらいの間です。それで説明し得る因子というのは、おそらく20%、15%ぐらいが説明できるにすぎません。ですからそんなに高い相関ではないのですけれども、全体として見ればそういうものがあるのではないかと。

先ほどみたのは、年齢とか性とかいうのを全部コントロールした上での結果を一応お示ししています。ですから年齢とは関係なくそういうことがいえるのではないかと思います。

〔長谷川〕 遠藤先生にちょっとお伺いしたいのですが、文献的にいろいろと整理しておられるわけですが、やはり世界的にみてアルツハイマー病が非常に少ない地域というのは、どういうふうな生活環境にあるのかとか、日本でもアルツハイマー病が少ない地域は一体どのような生活環境にあるのか。それに関するいろんなファクターについて、もしもご存じであればお伺いしたいと思います。

〔遠藤〕 疫学的データからいうと、低いというのはあまりわからないのですけれども、アメリカでも、地域によってボストンなどは13%という報告もあるのですが、やはり地域差と危険因子というところまではまだ研究に至っていないのではないかと思います。私もわかりません。

〔岡部〕 森先生にお尋ねしたいのですけれども、これだけアルツハイマー病が世の中で盛んにいわれると、先生がおっしゃったように、amygdala, hippocampusのアτροφイーというのがどうしても目につきがちなものですから、一体血管障害でこういう部位のアτροφイーがあるのは、どのぐらいのパーセントを先生はご経験になっているのでしょうかということです。

〔森〕 私、直接その辺に関して計測は行っていませんけれども、視覚的な判断というのを神経放射線医がやっているのですけれども、それで見ますとやはり萎縮はあります。ところがその頻度は、われわれがつけた血管性痴呆、それからアルツハイマー病とでは、かなり差があります。今日sensitivity, specificityというのを示しましたけれども、それはアルツハイマー病として診断されたものがこれだけあったとアルツ

ハイマーとして診断されなかったほかの疾患の中にはVDも含まれていますが、ただし、VDはわずかですけれども、これはやはり低いわけです。ですから海馬とかamygdalaの萎縮というのは比較的軽い、あるいは頻度が少ないということはいえると思います。

〔岡部〕 実際、最近そういう目でみているかもしれませんが、かなり高度な、中等度なアτροφイーがあって、明らかに血管障害だということanamneseがある人のそういう像をみつけたものですから。

〔森〕 もちろんそういうことはあると思います。正常の高齢者の方でも縮んでいる方がいますから、あれですべてがいえるわけではないと思いますし、それともう一つ、われわれのところでは血管性痴呆を診断するときに、たとえ片麻痺があろうとアルツハイマー病は否定できないということがあります。

〔岡部〕 ミックスドタイプということですか。

〔森〕 ミックスドではなくて、アルツハイマー病の例でたまたま内包に一つラクーンが起これば、これはミックスドではなくてやはりアルツハイマー病だろうと私は思うのです。

〔岡部〕 そうでしょうか。

〔森〕 認知障害を起こすような場所に、あるいはそういう部位に、クリティカルな部位に対して、認知障害を説明し得る血管障害の病巣があるということが一つ大事だろうと思うのです。たとえば、小脳に一つ脳血管障害、MRで一つリージョンがみつかったといっても、私のところではそれを含まれていませんけれども、それはやはりアルツハイマー病とすべきであろうと私は思います。

〔岡部〕 ただ、vascular diseaseというのは、ステージによってどんどん知能は低下してきますから、いま先生がおっしゃったのは初期の段階での話として判断しなければいけないのではないかとこのように考えますけれども。

伊藤先生、何か私の質問に、先生のご経験でひとつ教えていただけるようなことはございませんでしょうか。

〔伊藤〕 多発梗塞性痴呆のほかにvascular

dementiaが脳の限局性病変で生ずることがありますが、この場合の病巣としては両側性で、しかも内側側頭葉、海馬、視床前内側部など後大脳動脈領域が関係することが多いといえます。

〔岡部〕 あれは後大脳動脈ですか中大脳動脈ですか。

〔伊藤〕 後大脳動脈です。中大脳動脈の障害の場合には、いわゆる記憶障害はあまり起こってこないと思います。後大脳動脈の特にtemporal stemがやられる、あるいはhippocampus、それから視床前内側もそうですけれども、そういったところが侵された場合ですね。後大脳動脈領域の血管障害の場合には約1/3に健忘症候群が起こってきますけれども、単一病変では痴呆とはならず、これらの部位の両側性、複数病変になると痴呆化するものが多いと考えています。単一病変の場合は健忘症候群としてある程度よくなってきます。ただし、高次の認知機能そのものはやはり最後まで若干落ちていて、そういうふうになりますけれども。

〔岡部〕 そうすると通過症候群みたいになるということですね。

〔伊藤〕 やはり健忘症候群というべきで、症候学的にも通過症候群とは違うものですが、2、3ヵ月で大体健忘症候群はよくなるケースが多いと思います。

〔岡部〕 ありがとうございます。

〔司会〕 どうもありがとうございます。それでは広瀬先生。

〔広瀬〕 遠藤先生にお伺いしたいのですけれども、確かにわれわれは痴呆の危険因子というのを知りたくてしょうがない、そのために、たとえばapoE4のalleleが非常に関係がありそうだとすることで、皆さんが飛びすぎで、私はちょっと過剰になりすぎているのではないかと。Allen Rose自身が、彼は統計的にそうであって、etiologyとは直接関係ないだろうというようなことをいっておりますし、もちろんそれはわからないわけですが。先ほどのreviewでも、頭部外傷も痴呆との相関がかなり良いと。それが痴呆の危険因子の一つであるというふうにいわれても、おそらくだれもそういうふうには考えな

い。ただapoE4 alleleというと、何となく賢そうでよさそうだとところで飛つくわけですね。たとえばapo-lipoでしたらE2の方が逆に非常に有意義で、アルツハイマーではないというふうにいえるという考え方も、推計学的にはいくらでもできるわけで、その辺、いわゆる危険因子という事を簡単にいいますが、それこそspecificityがどのくらいあって、どの辺までを取り上げて危険因子とするか、そうでないと、羅列にすぎなくなるのではないかと。それが今後どういうふうにならなすして、どういうふうには鋭敏度を上げていくかについて教えていただけたらと思います。

〔遠藤〕 個人的には、これは生前診断で行われているということで、頻度の問題が一つあります。ですから、先ほどいいましたアルツハイマーで4割がE4、孤発例でもそうですけれども、高く、vascular dementiaで2割だと。そういうことがいわれているので、最初思っていたspecificityとかprobabilityというのは、認識的には今どんどん下がっている。ただ、たとえば染色体の14番の問題などがありますので、研究レベルでは確度が高いし、それからβアミロイドとのin vivo, in vitroの研究がもう少し進むと、骨核蛋白の関係とか、もう少しはっきりしてくるのではないかと思います。ただ今の段階では、先生がいわれるように、これがあるからとか、E2があるからとかいうのは言いにくいので、少し否定的になっている状況だと思います。

〔司会〕 では栗山先生、どうぞ。

〔栗山〕 今の話ですけれども、私の認識としては、中心にある病態というのはやはりβ蛋白がたまることであろうと、けれどもβ蛋白とapoEがそとつくことによつてたまりやすくなっていると。だから質的に違うものではなくて、やはりβ蛋白のたまりやすさを規定している一つのファクターではないかというふうには思っています。

それから、今日の先生のお話の中で、先生たちのデータでvascular dementiaでE3-2が非常に多いと。私はあれが非常に気になったのですけれども、apoEの2だとLDLのレセプターの方に

くつきにくくなりますね、数パーセントになりますから。それでE2が多いということは、VLDLとかLDLが血中でクリーンアウトされる率が少なくなるわけですから、脂質が高くなると思うのです。その辺の脂質の分析とやはり関連するようなデータだったのでしょうか。

〔遠藤〕 脂質と比べてはいないのですけれども、ほかのデータだとやはりvascular dementiaでE3-3が多いようです。E2, E3は、ほかのデータでは私どものほど高くないです。ですから、先ほどの私どもの診断の問題、それからサンプリングの数の問題などがあるような気がしていますので、報告するにはまだ少し早いのかなと思います。

〔葛原〕 宇野先生にお尋ねします。GDS 2と3の区別はある程度わかったのですが、たとえば、「健常老人の物忘れ」が「アルツハイマー疑い」になっていくかどうかというところの区別は、どの時点でできるのでしょうか。

森先生のご発表について、初期診断、早期診断とは直接関係ないのですが、私がつつ非常に驚きましたのは、先生が初めの方で出されたデータで、血管性痴呆よりも変性型痴呆が非常に多いという知見です。これは、先生の研究所の患者さんの特性によるもののでしょうか、それとも現在の一般的な傾向の反映でしょうか。と申しますのは、たとえば群馬とか高知とかの県単位でやられている調査でも、最近では血管性痴呆よりはアルツハイマー型痴呆の方が多いか、あるいはたぶん健康の森病院のデータではないかと思うのですが、横浜市大の小阪先生は、剖検でみても血管性痴呆よりアルツハイマー型痴呆の方が多いいことをおっしゃっているのです、その点について教えていただきたいのですが。

それから遠藤先生には、E4とアルツハイマー病の関係というのはよくいわれているのですが、ε4遺伝子を1個ないしは2個もっている人でアルツハイマーでない人もかなりいるわけですが、そういう人には何か特性があるのかどうかという、その点についてお尋ねします。

〔司会〕 わかりました。ありがとうございます

した。それでは宇野先生、どうぞ。

〔宇野〕 GDS2はGDS3の前段階と言えるのか、別の言葉でいえば、GDS2からGDS3へ移行するのか、という問題はアルツハイマー型痴呆の発症時の特徴と時期を明らかにする上で重要なことです。しかし、この点にははっきりしません。私の症例群についてみますと、現病歴を家族から詳しく聞いても、まず人名の度忘れ、置き忘れ、しまい忘れが目立ってきて、ついで家庭内の大事な会話を忘れるようになった、という経過を示す例はありません。家族から情報を得る限り、それまでの患者さんであつたら忘れるはずのない非常に大事な話をまったく覚えていないことに家族が「変だな」と感じた、というエピソードから始まるものがほとんどです。そのようなエピソードが何度か続いて家族が心配し始めることが多いです。

しかし、GDS2と3の中間のような訴えもあります。たとえば薬局を経営されている方で、従来の薬品名については問題ないが新薬の名をなかなか覚えられないという方がおられました。また、小学校の先生で、担当の生徒達の名はすぐに覚えられたのに、最近それが難しくなったという方がおられました。記憶検査では正常範囲でしたが、このような愁訴は単なる想起障害ではないので、慎重なfollowが必要だろうと思っております。

GDS3はライスバーグらの意見では6、7年続くとのことでした。したがって、同じGDS3でもその前半と後半では記憶障害の程度は異なっている可能性があります。われわれが用いている物語再生は、家庭内で交わされる情報の記銘障害のパラダイムです。その前段階として、家族は気づかないが本人が自覚的に感ずる記銘障害、いわゆる度忘れという想起障害ではなく、記銘障害の時期があるとすれば、それを検出する検査法が必要であらうと思えます。

先生のご指摘された問題点は非常に重要なことなので、年齢相応の記憶力低下と診断された症例やGDS2と3の中間的な症例は、定期的に追跡していく予定です。

〔司会〕 それでは森先生、どうぞ。

〔森〕 その答えというのは、本来は診断的にかなり深みをもったcohort studyによらなければどうしても答えられないとは思うのですけれども、一つは痴呆の定義の問題、もう一つは血管性痴呆といわれているものの定義の問題、ここをまずクリアする必要があると思うのです。最近のDSM IVでも、以前のIII Rでもそうですけれども、あるいはICD10でもそうですけれども、記憶障害があって、そのほか複数の認知機能障害があるとか、痴呆には必ずそういう定義がなされています。たとえば失語症があったとき、たとえば全失語であったときに、この人を痴呆というべきなのか。あるいは植物状態に近いような状態、これを痴呆というのか。そこの定義のところでまず一つひっかかりがあるわけです。

一般的に痴呆という場合には、ambulant, 動いていると、歩き回っていると、それからご飯は自分で食べていると、それから基本的にしゃべると、普通社会的にはそういうのを痴呆といっているのだらうと思うのです。医学的にもおそらくそういうものをとっていったらよいと思うのですけれども。

そうすると、痴呆というものをそういうふうにある程度限定した場合に、もう一つvascular dementiaの診断の場合に、たとえば軽いperiventricular hyperintensityがMR上みられるだけのものも含めていいのか、あるいは全然関係のない場所にラクーンがある。それがあってによってvascular dementiaというようなきちんとした定義がやはり必要なわけです。そこまで取り入れていければ、vascular dementiaはやはり非常に少ないのではないかと思います。

先ほど示しましたけれども、私は姫路循環器病センターというところの神経内科、7割方脳血管障害の施設で働いていたわけですけれども、そこは救急患者もたくさんきます。その中でわれわれがvascular dementiaと診断した例がそんなにあったかというのをいま考えてみますと、非常に少ないわけです。一部のlacunar stateといわれるような症状のもの、それからどうしてもBinswanger病としかいえないようなもの。あるいはmultiple infarction、たとえば右にも左にも

多数の大きなinfarction、皮質性のinfarctionを起こした場合に、やはりdementiaとしかいえないものがあります。確かにそれはdementiaなのですけれども、そんなに多くみた覚えはありません。数で答えることはできないけれども、私のところの特殊性というふうには思えません。私が先ほどいった定義を当てはめれば、今のところ私はあれがコホートを代表しているのではないかと思うのです。

〔司会〕ありがとうございます。

今のお話は大変大事なことで、日本ではvascular dementiaが非常に多いのではないかという話が、初期には多かったのですけれども、最近、今お話しになったように、反省期という状態ですね。スタンドポイントによって頻度が違ってくる、統計が変わってくるわけです。今日お話しになったデータは非常にびっくりしましたが、おそらく皆さんもびっくりされたのではないかと思います。ご質問があったように、確かにそういう反省期というか、定義の仕方によって随分変わる可能性があるのか、この辺もどこまでを含めているのか、focal signをどう捉えるのかというような問題も非常に大きな課題ではないかと思いますが。

〔植村〕 いま大変重要な問題が指摘されているのですが、私も森先生の意見に大賛成です。要するにアルツハイマー病の人が脳卒中になったって結構構わないわけで、そんなこといくらでもあると思うのです。だから脳卒中になったから血管性というのはとんでもない話です。ですからやはりその人の痴呆が本来的にアルツハイマータイプなのかという議論をしなければいけないのです。ですから先生がおっしゃったように剖検までされれば大変立派だと思うのです。ただ先生のところは非常に多くの患者さんを診ていらっしゃるの、一方で画像診断で後房型と前方型という議論があります。ですから本来のアルツハイマー病で典型的なものは必ずtemporal lobeから始まって、parietalにいて、それからfrontalですね。ですから、もし今宇野先生がおっしゃる本当の初期をつかまえると、おそらくPETで後方だけが低下しているということで

しょう。それとピックもそうですけれども、逆に本来の血管性の痴呆で高次機能、たとえばワーキングメモリーセンターがいかれてくる人は確実に前方タイプですね。それでtemporalが生きていますね。それは区別しなければいけないと思うのですが。

そうすると、先生のところの画像診断で、いわゆる前方型と後方型というのは、初期の段階にどのぐらいの比率であるのでしょうか。それは非常に大事な、参考になる点だと思うのですが。

【森】先ほどFTD, front temporal dementiaというように示したあの中には、ピック病というものと、frontal degenerationといわれているようなタイプと二つとも含めているのですけれども、私どもの施設での頻度なので、これは確実にバイアスがあると思います。そういうのが寄ってくる可能性があるのです。そうすると、アルツハイマーが50%ぐらいだとすると、frontalタイプが7, 8%ですからFTDが変性性痴呆の10%を占めると考えています。アルツハイマー病の中でもかなり前頭葉の証拠が目立ってきているようなタイプもありますけれども、それはアルツハイマー病として扱っています。

【司会】ありがとうございます。伊藤先生、その点何か。

【伊藤】遠藤先生におうかがいしたいのですが、この点に関しても宇野先生、森先生が何かご意見がございましたら、両先生にもお聞きしたいのですけれども。

今日は開業しておられる先生方がたくさんおみえになりますので、特に痴呆の早期診断ということになりますと、たいいてい開業しておられる先生方ではおそらく長谷川式を利用されるだろうと思うのです。スケールについては長谷川式のほかにGBS, ADAS, Mini-Mental Statesなどいろいろありますけれども、私は長谷川式が比較的いい、簡単で非常にわかりやすいのではないかと思います。ただその場合に、とくに初期の場合に、そのテストの中で一体何が落ちてくるのでしょうか。たとえば動物、植物、それから乗り物の三つの名前をいわせ、そしてま

た、しばらくたってからいってくださいというのが最初にできなくなるのか、あるいは計算なのか、それとも野菜の名前を挙げてくださいますのか、テストはいろんなものがありますが、どういったことが……？ どうでしょうか。

【遠藤】データを出したことはないのですけれども、個人的には長谷川式をやっていて、やはり先生がいわれた「ネコ」「桜」「電車」というのを計算の後にやるのですけれども、やはりかなり先に落ちるような気がします。野菜については10個いって下さいといつて5個はいえるかもしれないのですけれども、意外と男性でいえない方が多いのです。ですから野菜はリコールで一般的な問題だと思います。やはり鋭敏さからいえば、最初から先生方もいわれている遅延再生の方が少し鋭敏ではないかと思います。長谷川式で一応20点以下は痴呆だということになっていますけれども、15点でも痴呆でない人はみえますので、最終的には臨床診断で記憶違いというか、そういうところを見つけていくところだと思いますが。

【伊藤】いま野菜の話で男性がだめだという話を聞きましたので。実は私もそうだと思います。長谷川和夫先生にわざわざ尋ねてみましたところ、自分たちのところで多数例について男女全部合わせてやりましたところ、まったく差はなかったということをおっしゃっていました。

【司会】遠藤先生、先ほど島花原先生のご質問でもう一つ。

【遠藤】葛原先生のご質問は、E4をもつ人ともたない人で、たとえばアルツハイマーで差があるかということで、文献的には進行度はもっている人の方が早いということはいわれていますが、いったんアルツハイマーになってしまうと進行が早いと。私は、個人的にはそういった研究は全部レトロスペクティブで、段階でスポットでやっていますので、プロスペクティブに見る必要があるのではないかとということ、個人的にはまだ長期間フォローしていませんので、少しお答えできないと思うのですけれども。

【司会】よろしゅうございますか。

今日のこのテーマについては、お聞きになりたい方はまだまだたくさんおありだと思いますけれども、大体時間も迫ってまいりましたので、この辺でこのシンポジウムを閉じたいと思います。

今日お聞きいただきましたように、今日のこのシンポジウムのテーマとして掲げました「痴呆の早期診断をめぐる」という課題でございますが、これは実は最初に申しましたように、誰しも聞きたい、非常に関心の深いテーマですけれども、今日お聞きになっておわかりのように、アプローチが非常に多面的にわたっていきまして、どこにポイントがあるかということが、なかなか決定的なものがまだ出ていないのではないかという感じがするわけです。しかし、ある程度接近はしつつあると。それがやはりdementiaの特徴ではないかということとして、dementiaというのは非常にマルチプルな、非常に捉えにくい側面をいくつかもっているのです、アプローチの方法も非常に難しいところがあるのではないかと思います。

今日お聞きになっていまして、いくつかの攻め方はあるが、やはり臨床的な側面が一番ベースになると感じられたと思いますが、しかし、そうかといって、どこにポイントをおいたらいいのかということになると非常に難しいということがあると思います。

それともう一つは、今日遠藤先生からもご指摘があったのですけれども、あるいは先ほどのご質問もございましたけれども、危険因子というのと早期診断のマーカーというのでは、やはりそこに一つの線を画して考えなければいけ

ない点もあるかと思えます。それから危険因子の特殊性は何かということになると、非常にアルツハイマーの本質論になるわけですので、広瀬先生のご指摘のように、アルツハイマーあるいは血管性痴呆も含めてのdementiaの本質的な考え方をどこにもっていくのかということによって、危険因子のspecificityがどこにあるかということとずいぶん関連が深くなるのではないかと思うのです。現在のところ、アルツハイマーの本質論がなかなかわかりにくい。したがって、大ざっぱに危険因子を非常に幅広く捉えすぎているのではないかということがあるわけですね。したがって、specificityがまだはっきりしていないところではないかと思われるのです。

これはほかの神経変性疾患についても同じことがいえるわけで、筋萎縮性側索硬化症という病気がありますが、これの危険因子、あるいは診断基準などについても、specificityがないし、原因論がまったくはっきりわかっていないために、いろいろなものを全部あげているわけです。それはどちらかというところと老化の因子と同じものが出てくる。このdementiaについても、おそらく老化の因子と同じものが出てくるのではないかと。その中でどれが特に痴呆と結びつく特徴ある因子かということが難しい、現在だれもわからないところではないかと思えます。これからひとつその辺も含めて、皆さん方のご研究を進めていただくとありがたいと思うのです。

それでは今日は本当にどうもありがとうございました。これで終わりたいと思います。

第9回近畿老年期痴呆研究会

The 9th Annual Meeting of the Kinki
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents

阿部 裕
Hiroschi 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.

武田 雅俊
Masatoshi TAKEDA, M.D.

中嶋 照夫
Teruo NAKAJIMA, M.D.

額田 忠篤
Tada-atsu NUKADA, M.D.

半田 譲二
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.

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.

中島 健二
Kenji NAKAJIMA, M.D.

西谷 裕
Hiroschi 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.

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 □

- 開会の挨拶 西村 健 (大阪大学 名誉教授)
- 演 題 1 座長 今井輝国 (田附興風会北野病院神経センター神経内科 部長)
筋萎縮性側索硬化症と痴呆 133
 松本禎之 (田附興風会北野病院神経センター神経内科 副部長)
- 演 題 2 座長 今泉昌利 (国立大阪病院総合内科 部長)
アルツハイマー病患者の世界
— 視覚情報処理過程の解析 — 136
 藤井 充 (札幌医科大学医学部神経精神科 講師)
- 特別講演 1 座長 中島健二 (京都府立医科大学神経内科 教授)
アルツハイマー病と診断マーカー 143
 東海林 幹夫 (群馬大学医学部神経内科 講師)
- 特別講演 2 座長 山口武典 (国立循環器病センター 副院長)
Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathyの
脳画像診断と神経病理 146
 緒方 絢 (国立循環器病センター研究所)
 (脳卒中・動脈硬化研究部 部長)
- 特別講演 3 座長 木村 淳 (京都大学医学部神経内科 教授)
絵を見る脳—美術における視覚情報処理機構— 152
 岩田 誠 (東京女子医科大学脳神経センター)
 (神経内科 教授)
- 特別講演 4 座長 西村 健 (大阪大学 名誉教授)
血管性痴呆およびアルツハイマー型痴呆概念の誕生
—100年前の医学研究史より— 154
 原田 憲一 (前 東京大学医学部精神科 教授)
- 閉会の挨拶 阿部 裕 (大阪労災病院 名誉院長)

(第9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7年7月8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 □

- Opening Remarks
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Emeritus Professor, Osaka University
- Lecture 1
Chairperson Terukuni IMAI, M.D.
Chief, Department of Neurology,
Tazuke-kofukai Kitano Hospital & Neurological Center
Amyotrophic Lateral Sclerosis and Dementia 133
Sadayuki MATSUMOTO, M.D.
Assistant Director, Department of Neurology
Tazuke-kofukai Kitano Hospital & Neurological Center
- Lecture 2
Chairperson Masatoshi IMAIZUMI, M.D.
Chief, General Internal Medicine
Osaka National Hospital
**Disorganized Visual Information Processing
and Alzheimer's Disease 136**
Mitsuru FUJII, M.D.
Assistant Professor, Department of Neuropsychiatry
School of Medicine, Sapporo Medical University
- Special Lecture 1
Chairperson Kenji NAKAJIMA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kyoto Prefectural University of Medicine
Alzheimer's Disease and Diagnostic Markers 143
Mikio SHOJI, M.D.
Assistant Professor, Department of Neurology
Gunma University School of Medicine
- Special Lecture 2
Chairperson Takenori YAMAGUCHI, M.D.
Vice-Director, National Cardiovascular Center
**Pathoanatomical Correlates to *in vivo* Image Diagnosis
of Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy 146**
Jun OGATA, M.D.
Head of Stroke and Atherosclerosis Research Division
National Cardiovascular Center Research Institute
- Special Lecture 3
Chairperson Jun KIMURA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Faculty of Medicine, Kyoto University
**Fine Arts and the Cerebral Mechanism of
Visual Information Processing 152**
Makoto IWATA, M.D.
Professor and Chairman at the Department of Neurology
Tokyo Women's Medical College
- Special Lecture 4
Chairperson Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Emeritus Professor, Osaka University
**The Birth of the Concept of Vascular Dementia
and Alzheimer-Type Dementia — Recollection of
Medical History Before One Hundred Years — 154**
Kenichi HARADA, M.D.
Former Professor, Department of Psychiatry
Faculty of Medicine, The University of Tokyo
- Closing Remarks
Hiroshi ABE, M.D.
Emeritus Director, Osaka Rosai Hospital

The 9th Annual Meeting of the Kinki
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Kinki
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemipharm Co., Ltd.
Date : 14:00~18:16, July 8th, 1996
Place : Yodo Room, Rihga Royal NCB

筋萎縮性側索硬化症と痴呆

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Dementia

田附興風会北野病院神経センター神経内科/副部長

松本 禎之*

1. はじめに

痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS)は本邦でこれまで約50例近くの報告があるが¹⁾²⁾, 痴呆の成因や疾患単位の独立性についてはいまだ明らかではない。当施設では先に痴呆を伴うALSの脊髄前角を光顕・電顕的に検討しchromatolytic neuron, spheroid, Bunina小体の所見が古典型ALSと同様に認められることを報告した³⁾。近年, 脊髄前角細胞において抗ubiquitin抗体で染色されるskein-like inclusion(SLI)がALSに特徴的に認められることが明らかにされてきたが⁴⁾, さらにわれわれは, SLIは乳幼児の運動ニューロン疾患であるWerdnig-Hoffmann病や好塩性封入体を伴う若年性ALSでは認められずSLIが成人発症のALSに特徴的であることを強調した⁵⁾。一方, 痴呆を伴うALSでは, 大脳病変として海馬や前・側頭葉でubiquitin陽性の神経細胞封入体が認められることが報告されている⁶⁾。今回, 痴呆を伴うALSの脊髄および側頭葉の変化を検索するため抗ubiquitin抗体を用いた免疫組織化学的検討を行った。

2. 対象と方法

痴呆を伴う孤発性ALS 3例(52~75歳)はいずれ

も神経病理学的に側頭葉, 前頭葉の軽度の萎縮と皮質下グリオーシス, 皮質浅層の軽度海綿状変性が認められた。マイネルト核は保たれ, 老人性変化も軽度であった。脊髄前角では神経細胞の脱落とBunina小体を認めた。1例では前角細胞内にLewy小体様封入体がみられた。対照は孤発性ALS11例, 孤発性下位運動ニューロン疾患2例, 長期の人工呼吸器管理(36~60ヵ月)を行った孤発性ALS3例(病変分布は古典型ALSと同様), Lewy小体様封入体を伴う孤発性ALS2例と正常コントロール10例(56~82歳)を用いた。フォルマリン固定パラフィン包埋した脊髄と側頭葉の切片を作製し, ubiquitinへのポリクローナル抗体(Sigma社)を用いABC法で染色した

3. 結果

正常コントロール, ALS群ともに灰白質のneuropilおよび白質に顆粒状の陽性構造物がみられ, ニューロンの核が淡染したが, 正常コントロールでは神経細胞体内にubiquitin陽性の構造物は認めなかった。孤発性ALSでは11例全例に脊髄前角細胞にubiquitin陽性のskein-like inclusionが認められた。孤発性下位運動ニューロン疾患,

* Sadayuki MATSUMOTO, M.D.: Assistant Director, Department of Neurology, Tazuke-kofukai Kitano Hospital & Neurological Center, Osaka.

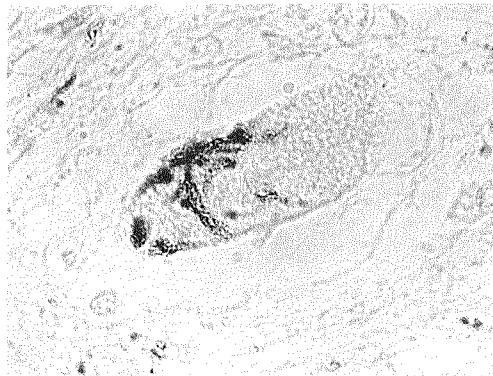


図1 脊髄前角細胞のubiquitin陽性のskein-like inclusion(×860)

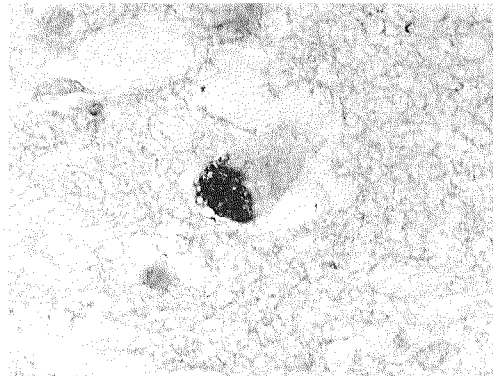


図2 側頭葉の表層小型神経細胞にみられたubiquitin陽性の封入体(×1,130)

長期人工呼吸器管理のALSおよび、Lewy小体様封入体を伴う孤発性ALSでは頻度の差はあるがいずれの症例にもskein-like inclusionがみられた。痴呆を伴うALSでも3例ともに同様のinclusionが確認され(図1)、Lewy小体様封入体も抗ubiquitin抗体で強く染色された。また、痴呆を伴うALSの前・側頭葉表層の小型神経細胞内にubiquitin陽性の封入体が認められた(図2)。

4. 考 察

われわれの痴呆を伴うALSではいずれの症例にも脊髄前角細胞にubiquitin陽性のskein-like inclusionが確認されたが、これは痴呆を伴うALSにおける脊髄前角細胞の障害に古典型ALSと共通あるいは類似する病態機序の存在が示唆される。また、下位運動ニューロン病、長期人工呼吸器管理のALSおよびLewy小体様封入体を伴う孤発性ALSでもskein-like inclusionがみられ、ALSや運動ニューロン疾患の種々の病型において同様の変性機序の存在する可能性があげられている⁷⁾。乳幼児の疾患であるWerdnig-Hoffmann病や好塩基性封入体を伴う若年性ALSではこれまでskein-like inclusionは確認されておらず、skein-like inclusionは成人発症のALSに特徴的であると考えられる⁵⁾。痴呆が明らかでないALSの一部の症例と痴呆を伴うALSの海馬や前・側頭葉でubiquitin陽性の神経細胞封入体の存在が明らかにされたが、これはALSが大腦にubiquitin陽性封入体を有する群とそうでない群のsubgroupが存在する可能

性を示しており⁶⁾、さらにこの封入体が痴呆を伴うALSに特異的であるかどうかについては“frontal lobe dementia”として報告されている症例などさらに多数例で検索されることが必要と考えられる。

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) Mitsuyama Y : Presenile dementia with motor neuron disease in Japan : clinico-pathological review of 26 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47 : 953-959, 1984
- 3) Kusaka H, Imai T : Pathology of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. Clin Neuropathol 12 : 164-168, 1993
- 4) Leigh PN, Anderton BH, Dodson A, et al : Ubiquitin deposits in anterior horn cells in motor neuron disease. Neurosci Lett 93 : 197-203, 1988
- 5) Matsumoto S, Goto S, Kusaka H, et al : Ubiquitin-positive inclusion in anterior horn cells in subgroups of motor neuron diseases : A comparative study of adult-onset amyotrophic lateral sclerosis, juvenile amyotrophic lateral sclerosis and Werdnig-Hoffmann disease. J Neurol Sci 125 : 180-185, 1994
- 6) Okamoto K, Murakami N, Kusaka H, et al : Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extramotor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. J Neurol 239 : 426-

- 430, 1992
- 7) Mizusawa H, Nakamura H, Wakayama I, et al : Skein-like inclusions in anterior horn cells in motor neuron disease. *J Neurol Sci* **105** : 14–21, 1991
- 8) Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, et al : New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* **129** : 233–236, 1991

アルツハイマー病患者の世界

— 視覚情報処理過程の解析 —

Disorganized Visual Information Processing and Alzheimer's Disease

札幌医科大学医学部神経精神科

藤井 充* (講師) 深津 亮* (助教授)

1. はじめに

初老期に発症するアルツハイマー病患者(AD)では視覚に関連した地誌的記憶障害、構成障害などの神経心理学的症状が比較的初期から出現することが知られている。また、ADでは核医学検査などにより頭頂葉を中心とする連合野に初期から機能低下が生じることが明らかにされてきた。さらにサルを用いた生理学的研究からは、下頭頂小葉を中心とする背側経路のほか頭頂葉には視覚経路があり空間視や立体視に関係の深い神経細胞が多数発見された。頭頂葉は視覚認識過程において重要な役割を演じていると考えられている。

ADでは頭頂葉を中心とした連合野の機能低下が生じ同部位を責任病巣とする視覚認知に関連した神経心理学的症状が生じるものと考えられるが、筆者らはADの視覚情報処理の過程をより詳しく知るためにビジョンアナライザーを用いて眼球運動、注視運動の観察を行ってきた。その理由は、眼球運動は興味ある対象を網膜中心窩で捉えるために生じるが、「視覚は身体の運動に依拠しているが、思考を伴わない視覚はない。視覚には二つの種類がある。一方の視覚は

精神の視察、判断、記号の解読と考えることができ、他方の視覚は実際に生じている視覚である」¹⁾とMeleau-Pontyが指摘しているように、眼球運動は外界を受容する起始であり、また同時に、情報処理を通して形成される外界認識の帰結でもあると考えられるからである。したがって、眼球運動の様態を詳しく観察することによって精神の諸機能を理解する手掛かりをうることができる可能性がある。事実、眼球運動の解析によっていくつかの新知見を見出すことができた。

これらの所見は多発梗塞性痴呆(MID)など他の多くの痴呆性疾患ではほとんどみられることがなく、ADの特徴的な所見であることが明らかになってきた。

ここでは、最近行った研究のうち Balint 症候群²⁾の精神性注視麻痺に類似した注視点の集中などの注視運動がある実験条件では成人健常者でもみられること、両眼視機能、眼球頭部協調運動について得られた結果の一部を提示し、さらにADの比較的進行した病期に出現するクローゼンゲイン現象、鏡現象などを中心に若干の考察を交えて報告する。

* Mitsuru FUJII, M.D.(Assistant Professor) & Ryo FUKATSU, M.D.(Associate Professor) : Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo.

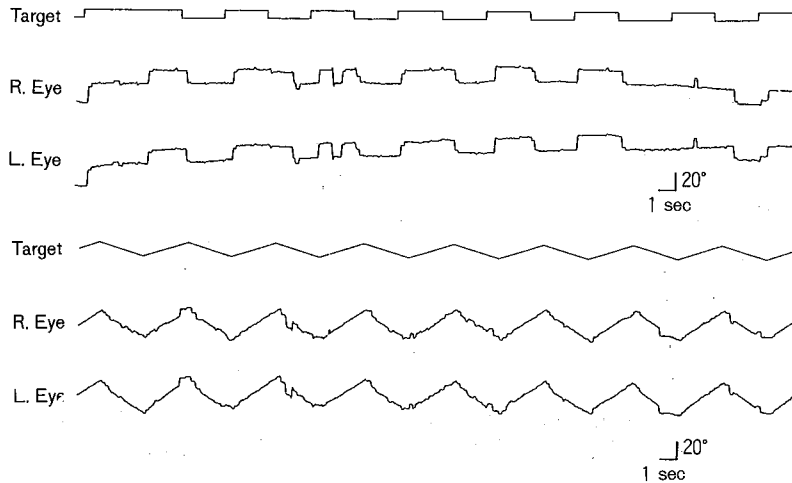


図1 アルツハイマー病患者(52歳女性, Sjögren分類II期)のサッケード(上図)と滑動性眼球運動(下図)

2. 方法と対象

眼球運動の測定にはビジョンアナライザー(TKK939, 両眼眼球運動分析装置, とともに竹井機器)を用いた。頭部運動の検出には磁気センサー(Polhemus 3 SPACE)を用いた。被験者はすべて右利き。ADの年齢は52~65歳, MIDは58~70歳, 老年健常者は60~72歳, 成人健常者は25~45歳。

ADでは, 図1のようにサッケード, 滑動性眼球運動は良好に機能し, 前庭動眼反射, 固視など低次眼球運動機能は比較的良好であるが, 線画を眼でなぞったり, 図版上の図形を数えたりする際の注視運動には障害がみられ, 模写などの構成課題遂行時の注視運動にはBalint症候群に似た注視運動がみられるという特徴がある³⁾。

1)鏡を用いた模写: 鏡を用いた装置を作成し無意味な幾何線画の模写(図3-A)。対象はAD3例(Sjögren I期), 健常者6例(成人4例, 老年2例)。

2)両眼視機能検査: 両眼眼球運動分析装置(竹井機器)を用いた。図4-AのようなLEDを用いた視標を作成した。対象はAD7例(I期3例, II4例), MID3例, 老年健常者4例。

3)眼球頭部協調運動: 両眼眼球運動分析装置と頭部運動の検出には磁気センサーを用いた。視標の位置は図5-Aに示した。対象は2)の両眼

眼球運動検査と同じ。

4)クローゼングイン現象: 模写による描画と注視運動。頭部を顎台で固定し模写台を用いた。対象はAD10例(II期), MID8例。

5)鏡現象: 鏡に向かっての発話内容の記録(図7-左)。対象はAD4例(II期)。このうち1例は3, 4カ月前から鏡との対話が活発となり, 記録した時点では1日6時間ほど鏡に向かって話し続けている64歳のAD。

3. 結果と考察

高次眼球運動検査: 線画をなぞる課題や円を数える課題では, 注視点は図版の一部に集中する傾向がみられ線全体, 図版全体を走査することが少ない。構成障害のみみられるADでは, 模写において図2-Bのように描画側に注視点が集中する傾向がみられた。また他の例では, 注視点の軌跡は原図, 模図からかけはなれることも多く, これらの所見はBalint症候群と類似した注視運動とみなすことができる。ADでは一時期模写はできないが口頭での描画指示は可能な症例がみられることから(図2-A), 視対象の言語との照合過程に障害が生じていることが予想される。また, 模写は拙劣となっているが, 口頭指示にて描画は可能である図2のADのような例では運動機能そのものの障害はないことを示してい

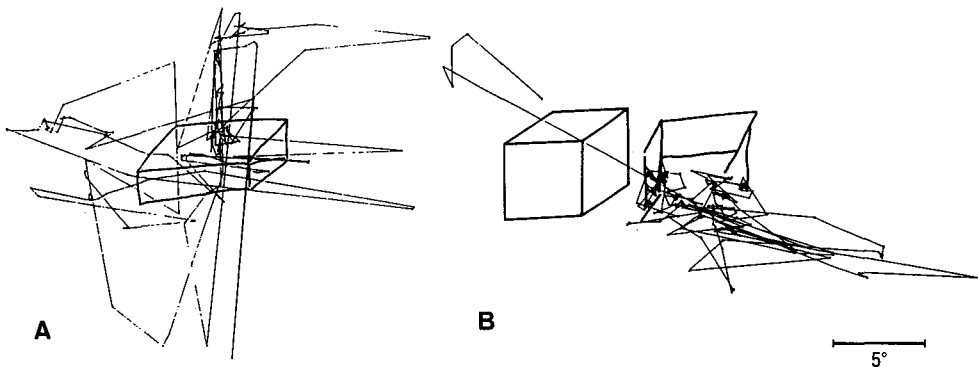


図2 アルツハイマー病患者(53歳女性, Sjögren分類II期)の描画, 模写と注視運動(頭部固定)
A: 口頭指示による描画と注視運動, **B**: 模写と注視運動.

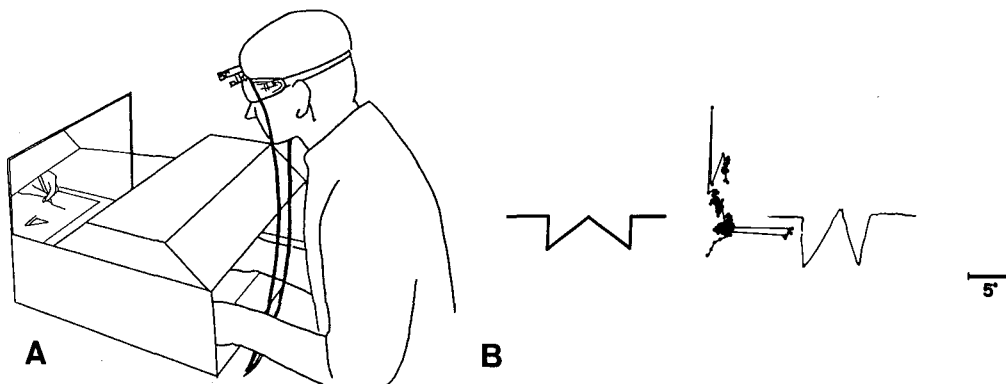


図3 鏡を用いた模写
A: 実験装置と実験風景。体幹, 頭部をかかなく固定して行う。 **B**: 左に原図の線画, 右はその模図。
 32歳健康女性例。原図, 模図のちょうど中間の位置に注視点が集中している。

る。図2-Aの注視運動には描画中心に対して左右方向, 上下方向に注視運動の軌跡がみられるが, これは作業座標系での描画の視覚認知のための座標軸形成が重要であることを示唆しているようにみえる。

構成障害の成立の背景にはBalint症候群, 対象と言語との照合, 座標軸の措定が相互に関連しているようにみえる。

1)鏡を用いた模写: 本課題は健常者でも模写は難しいが, 成功した例では注視点が原図, 模図上に乏しくしかも両図形から離れた位置に集中する傾向がみられる(図3-B)。ADでは, なお少数例での検討ではあるが模写は不可能で, むしろ注視点の集中は乏しく大きく彷徨する傾向がみられた。本検査課題においては, 原図をみ

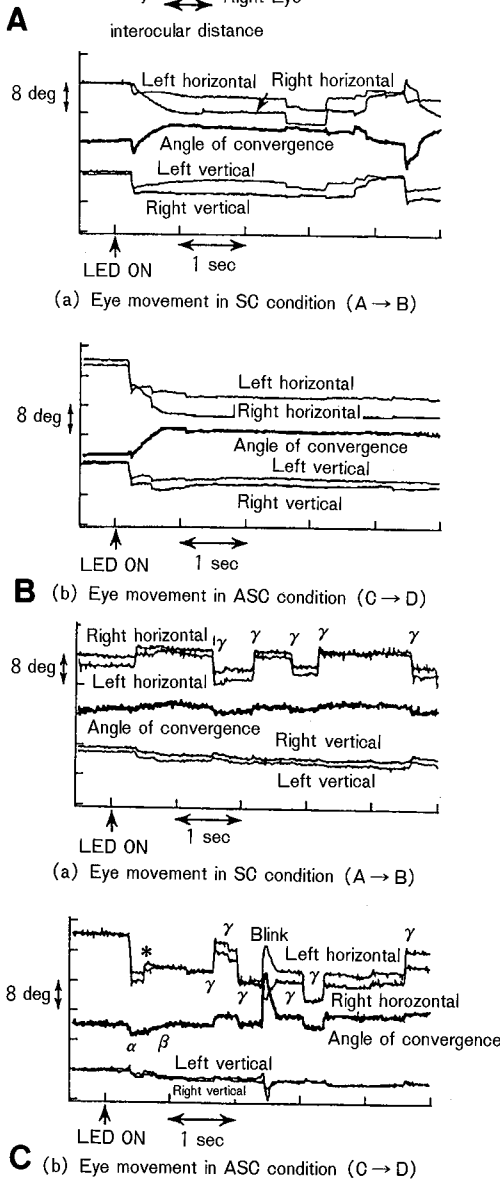
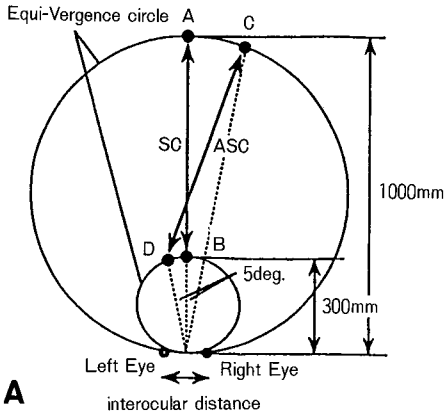
てそれを180度脳内で回転させた運動指令が要求されるが, このような前後反転する描画法が作動するためには視覚刺激を排除する必要があることが示唆される。脳内での座標の形成にかかわる注視運動として本検査結果は注目してよいと考えられる。

2)両眼視機能検査: 図4のように前後の視標を両眼で見るときは輻輳開散運動がみられる。ADでは左欄の老年健常者と比較して潜時が延長し, 輻輳角をみると動揺が強くみられる。老年健常者でもこのような動揺がみられるが, ADではこの傾向が強い。このことから, 近点, 遠点を注視する際にははっきりとした像が得られていないのではないかと考えられるが, Heringの法則の検討を含め片眼奥行き知覚の問題や奥行き

図4 両眼視機能

データは100Hzで収集。

A : 刺激装置. A, B, C, Dは指標装置. SC : symmetrical condition. ASC : asymmetrical condition. B : MID(60歳男性)の両眼眼球運動. 輻輳角(angle of convergence)の形成は健常者と変わらず安定している. C : アルツハイマー病患者(右利き53歳女性)の両眼眼球運動潜時が延長し, 輻輳角の形成は不完全で動揺し不安定.



知覚に要する角度など, このような両眼の運動が奥行き知覚にどのように関連しているかについてはなお検討を要する。

3) 眼球頭部協調運動: 図5-C4図形に示したように, ADでは視標に到達する際に二つないし三つのサッケードが生じることがある。また, 頭部運動の割合が少なく, 眼球のみで視標を捉えようとする傾向がみられた。動物実験の結果としてGrantとAndersen⁴⁾は, 最初の固視点から空間内の2点を順に注視するというdouble saccade taskにおいて頭部基準座標系を用いて眼球を動かせば正しく第三の点に到達するが, 網膜座標のみを用いた場合は固視点から第一の点へ到達するサッケードが2度生じ, 第三の点へサッケードが生じないことを報告している。実験課題が異なるがADでは中心から右25度の視標をみるのに3回同じような短いサッケードが生じているのは, あるいは網膜座標系の使用による様態とも考えられる。実験条件を考案しさらなる検討が必要と思われる。

4) クローゼンゲイン現象: ADの比較的進行した患者に高頻度にみられる構成障害にしばしば認められる本現象について, 注視運動の測定を加えてその発現機構について検討を加えた。ADでは, クローゼンゲイン現象がみられたときの注視運動は模図が原図に接近するのに伴ってその分布範囲は狭くなることが観察された(図6)。

Mayer-Gross⁵⁾は, 本現象の発現の背景にあるものとして空虚な空間へのおそれや作業範囲の狭小, 統合機能の障害などを想定し, また, AjuriaguerraとHécaen⁶⁾は構成的思考の障害によるものではないかと推定している。これらは一部妥当な考察であると思われるが, 視覚的世界の

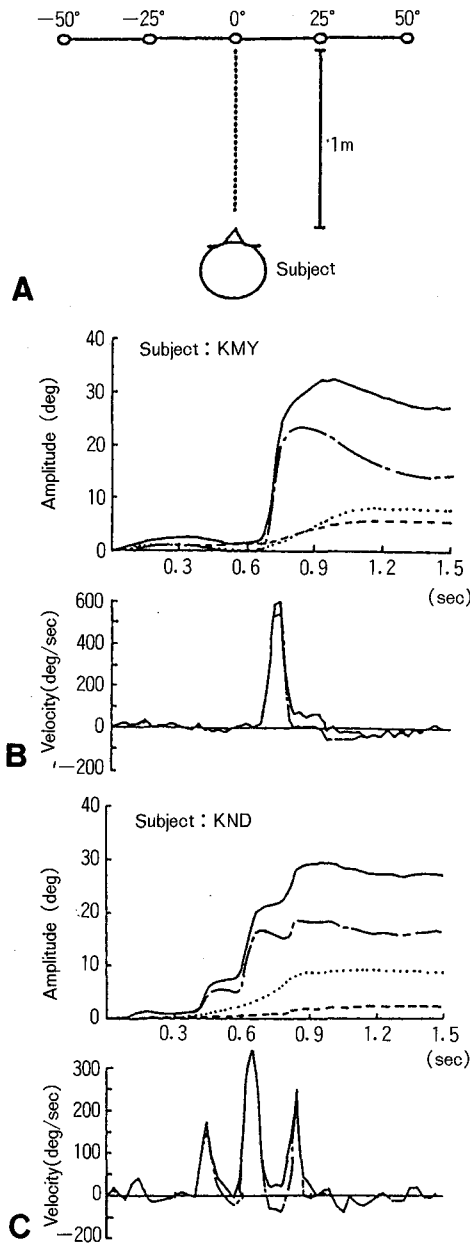


図5 眼球頭部協調運動

実線：眼球的運動+頭部運動，1点波線：眼球運動，破線(小)：頭部の回転運動，破線(大)：頭部の左右の運動。データは30Hzで収集，視標は右25度。
A：刺激装置。**B**：健常老年者(67歳女性)の眼球頭部運動と眼球運動速度。**C**：アルツハイマー病患者(53歳女性)の眼球頭部運動と眼球運動速度。本例では頭部運動は生じているが，眼球的運動は階段状になっている。

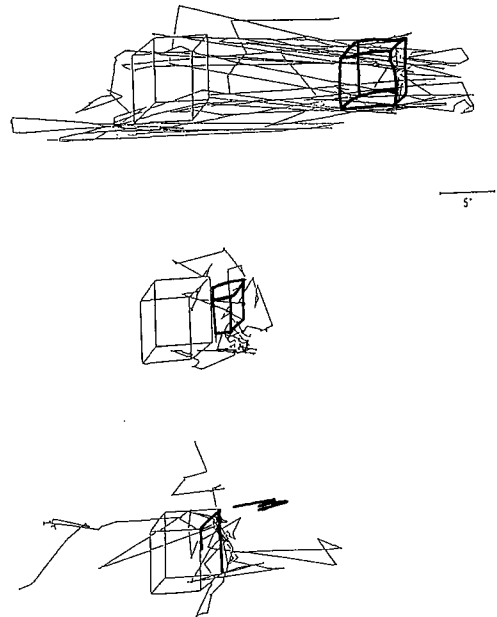


図6 アルツハイマー病患者(女性)の模写とクロージングイン現象

上段には構成障害などは明らかではないI期(51歳)にみられた模写と注視運動。往復運動はみられているが注視点の分布範囲はやや拡大してきている。中段は2年後II期(53歳)の模写と注視運動。原図に模図が接近してクロージングイン現象がみられる。原図，模図を往復する注視運動はみられず，注視点の分布範囲は狭くなってきている。下段はその約1年後II期(54歳)の模写と注視運動。原図の線上を重ね書きするのがみられる。この時期でも線上をなぞることはできる。

高度の解体によりパークリ⁹⁾の述べているように潜在的に視覚的世界の成立に深く関与していたであろう触覚的知性(触覚的情報処理)の出現を想定することもできる。さらに脆弱な実在中心性(reality-centeredness)⁹⁾を内包しつつ自己身体座標系や外側空間の座標系の高度の障害も想定可能と考えられる。

5)鏡現象：本症状も進行したADでしばしば観察される症状である。自己鏡像を他者と誤認し言語的・非言語的に自己鏡像と交流をもつ本症状はADに特異的に出現する現象であるといわれている。熊倉⁹⁾は，自己鏡像と会話するのは鏡空間が実在化し(「象徴機能の障害」)，自己鏡像が他者化(「同一化機能の障害」)し社会的自己，客体としての自己が外在化したときにみられる現



図7 アルツハイマー病患者(64歳女性)の鏡現象
左図は鏡と対話している様子。表情は豊かで身振り手振りを交えて話をする。右表は鏡現象がみられるようになって約3カ月後の発話の一部。文体は一応会話の体裁をとっているが、「何が」「何を」「何について」などが不明瞭。

象であると述べている。

筆者は構成行為が言語指示で可能であるが、模写はできない症例を観察する経過で視覚情報処理過程に言語機能(ここでは言語的なるもの、概念、記号なども含めた広い意味)が関与していることが想定されることに着目した。そこで鏡現象の言語的側面に興味をもち偽対話といわれるAD患者の発話内容を記録したのでその内容を一部呈示する。

図7右表のように会話に使用される文体は外形は口語調であり話し言葉として一応の体裁をなし統辞法は比較的保たれている。流暢性であり音声学的障害もそれほど目立たないが、語彙貧困化のためか名詞が抜け落ちているため、何についての話しであるのかが明らかではない。精細な言語学的、神経心理学的考察をここで行う余裕はないが、Jakobson¹⁰⁾が言語の重要な任務として空間の離れたところをつなぐこと一空間の連続をつくること一空間を通じて共通の言語を見出し設立することなどをあげて視空間機能と密接に絡み合う機能を取りあげ、黒田¹¹⁾は「見る」「見つめる」という体験は基本的に言語過程であり、意識の中核をなすのは言語行為であるという見方をとっているが、そうであればADにおいて、鏡現象に示めされた言語体系を理解するためには同時にあるいは先行した視覚情報処理過程の変化そのものを参照することが必要

やっぱりね
これだってよくできたよね
だけどなんだかわかんないね
だからやっぱりしたいへんだね
でもあーゆーのいくでしょう
それだけでよね
こんなにばーとしているんだったら
ここだってらくじゃないって
でもおじいちゃんもいくってゆうし
やだね
でもきれいだね これ
こんなにはいってきれいでしょ
おばあちゃんがもうすこしだぞっていったけど
そんなのかんがえもしなかった

なのではないかと考えられる。

これまでに示されたようにADの世界の成立にとっては視覚認識に関わる一連の障害が重要な役割を果たしていることは確実と思われる。さらに視空間機能における象徴的、記号論の意味での言語の役割もまた重要である。これらは痴呆患者の自己中心性(self-centeredness)に変化をもたらし、やがては実在中心性に変化が生じているように思われる。しかし、これらは相互に密接に関連し合いそこに特有の世界が示されているのではないだろうか。ADにおいて観察される視覚認知障害から鏡現象にいたる一連の過程は、この世界を垣間見る糸口を提供しているように思えてならない。

4. まとめ

1. ADにおける視覚情報処理過程を解析するためにビジョンアナライザー、磁気センサーなどを用いて種々の課題を遂行している際の注視運動、眼球頭部協調運動などを観察し、また、鏡現象の発話についても報告した。

(1)対象図形の180度回転を要する鏡を用いた実験では原図、模図両図形とはなれた地点に注視点の集中がみられた。ADの模写などの行為中にみられたBálint症候群と類似した注視運動成立機序を知るうえで参考になりうる所見であった。

(2)ADでは、両眼視機能は老年健常者と比較して輻輳角の形成が不十分で、不安定であっ

た。

(3)ADでは、原図を模写できないが言語指示では可能な例があった。描画図形の軸を形成するように動く注視運動を観察した。

(4)クローゼン現象がみられたADでは、注視点は模図側にみられる傾向があり注視点分布の狭小化がみられた。

(5)鏡現象のみられるADの発話を記録した結果「何について」「何が」など陳述の対象が不明であった。

2. 従来の神経心理学的検査に加えて注視運動、頭部運動の解析や鏡現象の発話からADの視覚情報処理過程は特異な過程であることを強調し、その背景には視空間機能にかかわる座標系の措定障害、言語機能の崩壊過程が存在し両者が相互に関連し合っていることなどについて若干の考察を加えた。

3. ADにおいて、観察される視覚認知障害から鏡現象にいたる一連の過程はADの痴呆の世界を知るための糸口を提供しているものと考えられた。

本研究会で発表の機会を与えていただいた西村健前大阪大学教授、関係者の皆様に厚くお礼を申し上げます。

本研究の一部はNHK放送技術研究所、ATRとの共同研究によるものであり、共同研究者諸兄と終始御支援いただいた当教室の高畑直彦教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Merleau-Ponty : *Phénoménologie de la perception*. Gallimard, Paris, 1945(竹内芳郎, 木田 元, 宮

本忠雄・訳: 知覚の現象学2. みすず書房, 東京, 1966)

- 2) Bálint R : *Seelenlähmung des "Schauens", optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit*. *Mschr Psychiatr* 25 : 51-81, 1909(森岩 基, 石黒健夫・訳. *精神医学* 19 : 743-755, 977-985, 1977)
- 3) 藤井 充, 深津 亮, 高畑直彦: 注視運動からみたAlzheimer病初期患者の視空間機能—言語ならびに視覚情報処理の構成行為に及ぼす影響—. *精神神経誌* 96(5) : 357-374, 1994
- 4) Grant JW & Andersen RA : *Spatial, memory, and motor-planning properties of saccade-related activity in the lateral intraparietal area (LIP) of macaque*. *Soc Neurosci Abstr* 13 : 454, 1986
- 5) Mayer-Gross, W : *Some observations on apraxia*. *Proc R Soc Med* 28 : 1203-1212, 1935
- 6) Ajuriaguerra J. De & Hécaen H : *Le cortex cérébral*. 2e ed. Masson, Paris, 1960
- 7) バークリG : *視覚新論*. 勁草書房, 東京, 1990 (下條信輔, 植村恒一郎, 一ノ瀬正樹・訳)
- 8) Hick J : *An interpretation of religion : Human responses to the transcendent*. Yele University Press, New York, 1989
- 9) 熊倉徹雄: 初老期および老年痴呆(特にAlzheimer病型痴呆)にみられる鏡現象について. *精神神経誌*, 84(5) : 307-335, 1982
- 10) Jakobson R : *Essais de linguistique générale*. Les Editions de Minuit, Paris, 1963(一般言語学. 川本茂雄・監修, 田村すず子, 村崎恭子, 長嶋善郎, 中野直子・訳, みすず書房, 東京, 1993)
- 11) 黒田 亘: *知識と行為*. 東京大学出版会, 東京, 1994

アルツハイマー病と 診断マーカー

Alzheimer's Disease and Diagnostic Markers

群馬大学医学部神経内科/講師

東海林 幹夫*

1. はじめに

近年、人口の高齢化とともに老年期の痴呆が大きな社会問題となっている。痴呆老人は65歳以上人口の約5%を占め、年齢とともに増加し、全国ではおよそ120万人と推定されている。この多くは脳血管性痴呆とアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)によるものである。前者は血压管理や再発予防などの医学的対処が可能となってきたが、ADではいまだに原因、治療、予防法が明らかでなく、早急な医学的解決が求められている。もし、障害となるような痴呆が出現する前にアルツハイマー病を確定診断できれば、現在試みられている治療法がより早期に開始され、痴呆の進行を遅らせる可能性がある。ここに早期診断のマーカーを開発する意義があるものと考えられる。

2. アルツハイマー病の診断マーカー

AD大脳では神経細胞やシナプスの消失、 β 蛋白($A\beta$)からなる老人斑アミロイドとリン酸化タウ蛋白からなる神経原線維変化の蓄積という変化がみられ、痴呆をひき起こすものと考えられている。このうち老人斑アミロイドの蓄積がもっとも早期に出現し、疾患特異であることか

ら、 $A\beta$ の過剰な沈着がADにおけるもっとも重要な変化と考えられつつある。常染色体優性遺伝を示す家族性ADは β 蛋白の前駆体遺伝子(AD1), ApoE4 (AD2), 14番染色体上のS182(AD3)などの変異遺伝子や表現型の違いによりひき起こされるpolygene diseaseと考えられてきたが、これらがいずれも $A\beta$ やその前駆体の代謝に変化を及ぼして、 $A\beta$ の過剰生成に関連するものと推測されている(表1)。これらの脳の病的な変化を血液や脳脊髄液などの変化を手がかりとして知るために、現在までさまざまなマーカーが開発されている(表2)。

3. β 蛋白($A\beta$)

$A\beta$ は前駆体蛋白(β APP)の正常代謝過程で分泌される40個から42個のペプチドである。脳脊髄液や血漿中にその存在が確認されていることから、われわれは、孤発例で65歳以前発症の早期発症ADの14例と65歳以降発症の晩期発症ADの24例、25例の正常者(40歳以前の12例の若年者対照群と40歳以降の13例の老年者対照群)を選んで脳脊髄液 $A\beta$ を測定した。脳脊髄液 $A\beta$ の平均値は若年者対照群で 5.15 ± 2.75 pmole/ml, 老年者対照群で 2.27 ± 1.44 pmole/mlであった。早期

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

表1 Alzheimer病はpolygene diseaseである

分類	家系	原因遺伝子	遺伝子座	蓄積蛋白
AD1	early onset FADの一部(<3%)	mutant β APP	21	A β , PHF
AD2	late onset FAD	ApoE4?	19	A β , PHF
AD3	early onset FADの大部分(>70%)	S182	14	A β , PHF
AD4	Volga German家系	E5-1	1	A β , PHF
Down syndrome sporadic	-	β APP dose?	21trisomy	A β , PHF
HCAWHD	ADの大部分 オランダ家系	?ApoE4 as risk factor mutant β APP	? 21	A β , PHF A β in cerebral vessel

表2 Alzheimer病早期発見のための診断マーカー

1) 蓄積蛋白および関連蛋白 Alz-50(A68蛋白) α 1-antichymotrypsin(ACT) β 蛋白(A β) 分泌型 β APP Neurothread protein Tau蛋白	脳脊髄液 \uparrow 脳脊髄液, 血液 \uparrow 脳脊髄液 \uparrow 脳脊髄液 \rightarrow 脳脊髄液 \uparrow 脳脊髄液 \uparrow
2) 神経活性物質 アセチルコリン アセチルコリントランスフェラーゼ活性 アセチルコリンエステラーゼ活性 ソマトスタチン バゾプレッシン	脳脊髄液 \downarrow 脳脊髄液 \downarrow 脳脊髄液 \downarrow 脳脊髄液 \downarrow 脳脊髄液 \downarrow
3) 生検による蓄積物質の同定 皮膚生検による β 蛋白の沈着の同定 嗅上皮生検による病理変化の同定 大脳皮質生検による病理変化の同定	皮膚 嗅上皮 大脳皮質(アメリカのみ)
4) 遺伝子診断 β APP遺伝子の点変異の検索 Apolipoprotein E4遺伝子の頻度増加 第14染色体上のAlzheimer病原因遺伝子	白血球(早期発症家族性Alzheimer病) 白血球(Alzheimer病のrisk factorとして) 白血球(早期発症家族性Alzheimer病)
5) 抗コリン薬点眼による瞳孔の過敏反応	瞳孔

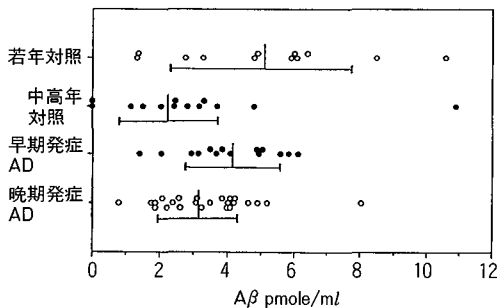


図1 脳脊髄液A β

脳脊髄液A β は若年対照群(yN)で 5.15 ± 2.75 pmole/ml, 老年者対照群(oN)で 2.27 ± 1.44 pmole/mlであった。早期発症アルツハイマー病群(eAD)では 4.14 ± 1.37 pmole/ml, 晩期発症アルツハイマー病群(lAD)で 3.17 ± 1.15 pmole/mlであった。早期発症アルツハイマー病群では, 老年者対照群に比べて有意に脳脊髄液A β が増加していた($p < 0.01$)。

発症AD群(eAD)では 4.14 ± 1.37 pmole/ml, 晩期発症AD群(lAD)で 3.17 ± 1.15 pmole/mlであった。早期発症AD群では老年者対照群に比べて有意に脳脊髄液A β の増加が確認された($p < 0.01$, 図1)。このことから脳脊髄液A β はADの診断マーカーとして有用であると思われる。ADの成因に直接的な関係が想定できるマーカーであり, 今後の検討が期待されている。

4. α 1-antichymotrypsin(ACT)

生化学的診断マーカーとしてのACTの有用性はすでに松原らによって詳細に検討されている。脳脊髄液ACTは炎症疾患や悪性腫瘍患者で上昇する以外は, 加齢による変動がなくADのよ

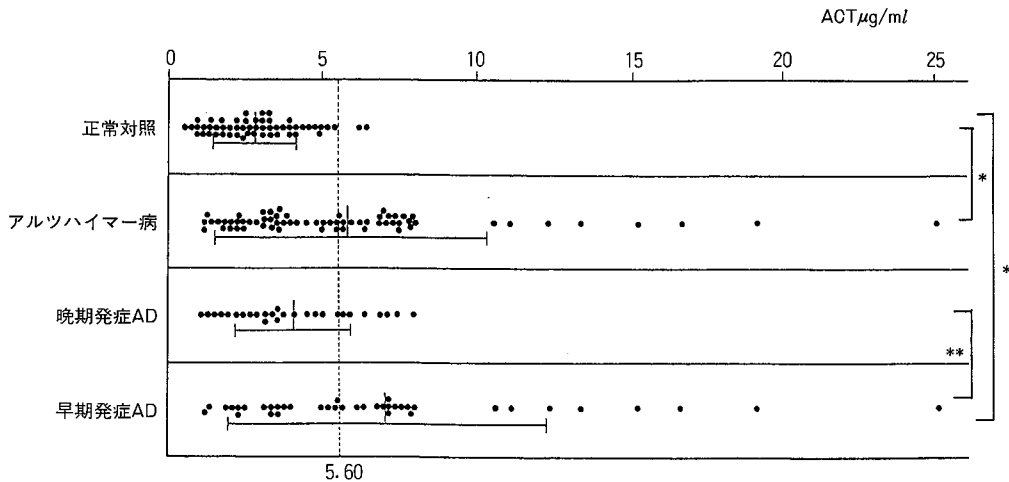


図2 脳脊髄液ACT

正常対照における脳脊髄液ACT平均値は $2.81 \pm 1.39 \mu\text{g/ml}$ で、加齢による変化もみられなかった。早期発症アルツハイマー病群(eAD)では $4.01 \pm 0.99 \mu\text{g/ml}$ であり、晩期発症アルツハイマー病(lAD)で $7.02 \pm 5.18 \mu\text{g/ml}$ であった。晩期発症アルツハイマー病群で有意な上昇が認められる。

いマーカーとされてきた。しかし、脳脊髄液ACT値が正常対照やダウン症の一部とオーバーラップすることが、このマーカーを使用する際の限界とされてきた。われわれの検討では正常対照54例の脳脊髄液ACT値の加齢による変化はみられず、ACTの平均値は $2.81 \pm 1.39 \mu\text{g/ml}$ であった。早期発症AD27例(early onset AD)では $4.01 \pm 1.99 \mu\text{g/ml}$ であり、晩期発症AD39例(late onset AD)で $7.02 \pm 5.18 \mu\text{g/ml}$ であった(図2)。以上から脳脊髄液A β とは逆に、ACTは晩期発症AD群で有意に上昇することが確認された。このことから、これまで指摘されてきた一部ACT値のオーバーラップは早期発症AD群と晩期発症AD群を分けずに検討したことによるものによると考えられる。以前から早期発症AD群と晩期発症AD群では臨床経過の進行が異なることが指摘されており、今回の検討で示された脳脊髄液A β と脳脊髄液ACTの逆相関は、これらの臨床的観察の結果によく一致しており、早期発症ADと晩期発症ADでは異なる因子が病像の修飾に関与している可能性が考えられる。

5. まとめ

ADの診断マーカーの最新の話題として脳脊髄液A β 、ACTをまとめた。これらの診断マーカー

がその本来の目的としての治療モニターとして有用な役割を担える日が一刻も早くくることを希望している。

文 献

- 1) Shoji M, Golde TE, Ghiso J, et al : Production of the Alzheimer amyloid β protein by normal proteolytic processing. *Science* **258** : 126-129, 1992
- 2) Nakamura T, Shoji M, Harigaya Y, et al : Amyloid β -protein level in cerebrospinal fluid are elevated in early onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **36** : 903-911, 1994
- 3) Matsubara E, Hirai S, Amari M, et al : α 1-antichymotrypsin as a possible biological marker for Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* **28** : 561-567, 1990
- 4) 松原悦朗, 甘利雅邦, 東海林幹夫, ほか : 髄液中 α 1-アンチキモトリプシンの定量法の開発とアルツハイマー病痴呆における検討. *老精医誌* **1** : 347-353, 1990
- 5) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al : Cloning of a gene bearing missense mutation in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* **375** : 754-760, 1995

Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathyの脳画像診断と神経病理

Pathoanatomical Correlates to *in vivo* Image Diagnosis of Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy

国立循環器病センター研究所脳卒中・動脈硬化研究部/部長

緒 方 絢*

1. 緒 言

Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE)¹⁾²⁾の脳画像診断とそれに対応する脳病理学的所見を呈示する。

また、古くから内頸動脈病変が痴呆をもたらすことがあるといわれている³⁾⁴⁾。剖検例において、この問題に対する何らかの解答を得る目的で、本疾患における脳病変と頸動脈病変との関連について検索したので、その結果も述べる。

2. 材料と方法

当センターで剖検された成人例で脳の病理組織学的検索が行われた872例のうち、SAEと確定診断⁵⁾できたのは12例であった。SAE例以外の剖検例のうち、アテローム血栓性頸動脈閉塞例を対照例として用いた。

3. 結 果

a. SAEの画像診断と病理学的所見

SAE例にはMRI上皮質下白質病変と、多発性の

ラクナがみられた。皮質下白質病変として、深部白質病変と脳室周囲病変がみられた(図1～3)。T₂強調画像で高信号域としてみられるMRI上の深部白質病変部には、病理学的に、神経線維のびまん性脱落、小梗塞、グリオーシス、*état criblé*がみられ、このような部位の髓質動脈に壁の硝子様肥厚と内腔の狭窄があった(図4～7)。Capなどと呼ばれる脳室周囲病変部(図3)には、神経線維の脱落、グリオーシス、小血管の閉塞がみられた(図8)。

b. 大脳皮質病変と頸動脈アテローム血栓性病変の関連

SAE12例中7例には大脳皮質に梗塞がなく、いわゆるpure SAE¹⁾²⁾であった。他の5例においては大脳皮質に梗塞がみられた。2例には皮質境界領域に多発性梗塞がみられ、死亡1年程前に一側の内頸動脈の閉塞と他側の狭窄が見出され、剖検で両側に閉塞がみられた(図1～4)。このうち、1例の境界領域梗塞に器質化した血栓塞栓子がみられた。第3例にも弧在性の境界領域

* Jun OGATA, M.D.: Head of Stroke and Atherosclerosis Research Division, National Cardiovascular Center Research Institute, Suita.

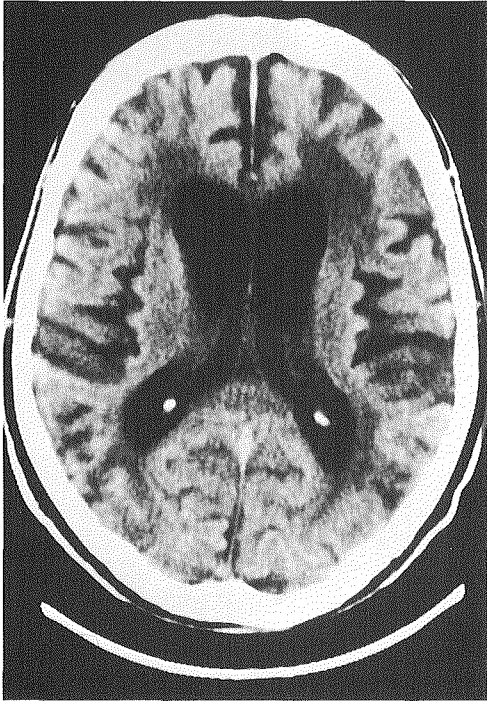


図1 単純X線CT像(死亡1カ月前撮影)
高度のL-Aと境界領域梗塞(死亡時65歳, 男, 両側内頸動脈閉塞のみられたSAE例).

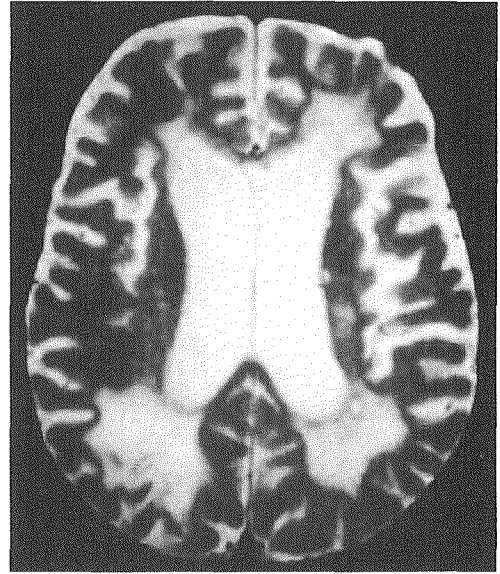


図2 T₂強調水平断像
深部白質のびまん性の高信号域(図1と同一症例で, 死亡1カ月前に撮影).

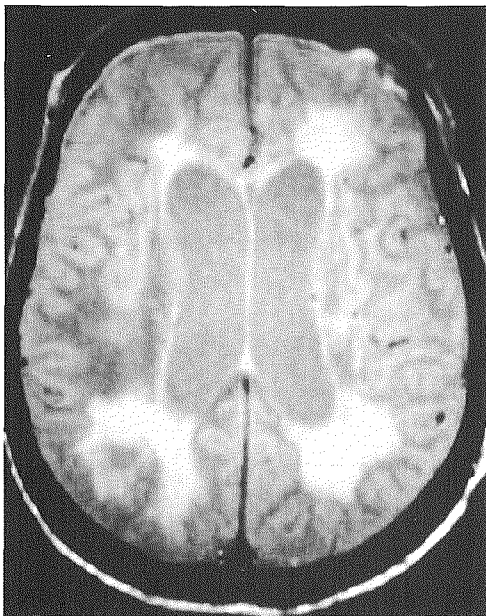


図3 プロトン強調水平断像
深部白質のびまん性の高信号域と, 側脳室周囲の線状の高信号域(図1と同一症例).

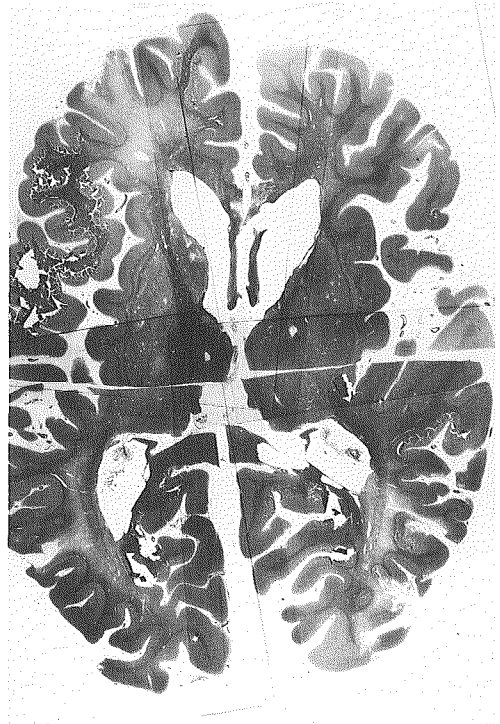


図4 大脳水平断のHE染色(×0.6)
深部白質のびまん性淡明化と境界領域梗塞(図1と同一症例).



図5 前頭葉皮質下白質の髄質動脈の壁の硝子様変性と壁厚(HE染色×240)(死亡時87歳, 女のSAE例).

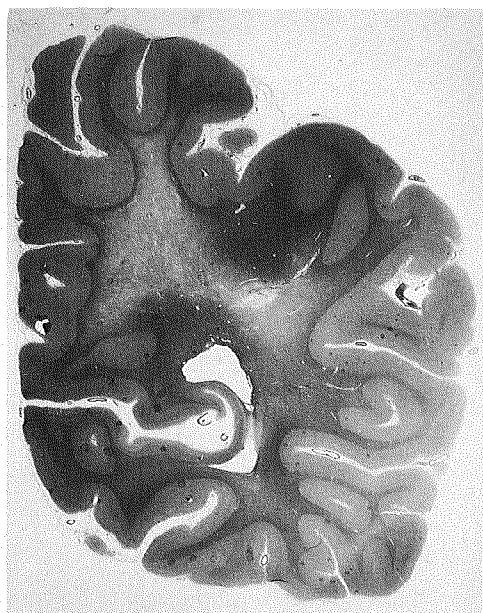


図6 右大脳半球の側脳室後角を通る冠状断のHE染色(×1.1)

皮質下白質のびまん性の変性と, 深部白質の小梗塞(死亡時81歳, 女のSAE例).

梗塞がみられた。死亡1年程前に両側内頸動脈の高度狭窄が見出され, 剖検時には両側とも閉

塞していた。第4例には, 多発性境界領域梗塞がみられ, そのうちの一つに粥腫塞栓子がみられた(図9)。剖検にて内頸動脈に高度の狭窄がみられた。第5例には, 弧在性の皮質梗塞が一側中大脳動脈領域の皮質にみられ, その部を灌流する動脈にアテローム血栓性の閉塞がみられた。

SAE例以外の剖検例における内頸動脈閉塞は, 21例, 23本においてみられた。一側内頸動脈閉塞で脳梗塞がみられないのは7例, 境界領域梗塞は3例(うち1例に粥腫塞栓子がみられた), 終末動脈領域梗塞は1例, 終末動脈領域梗塞と境界領域梗塞が合併してみられる混合型梗塞は3例, 動脈全領域梗塞は9例(うち1例に血栓塞栓子がみられた)であった。上記の終末動脈領域梗塞の1例および動脈全領域梗塞の2例は他側が閉塞し, その後開残側が閉塞したものであった。SAE例以外の内頸動脈閉塞例においては, 頭部CT像でL-Aはみられず, 病理学的にも深部白質の病変はないか軽度であった。

4. 考 察

a. SAEの画像診断と病理学的所見



図7 髄質動脈の動脈硬化性病変とそれに伴う皮質下白質の小梗塞(HE染色×9)
頭頂葉の皮質直下の動脈が閉塞している(図6の頭頂葉の拡大).

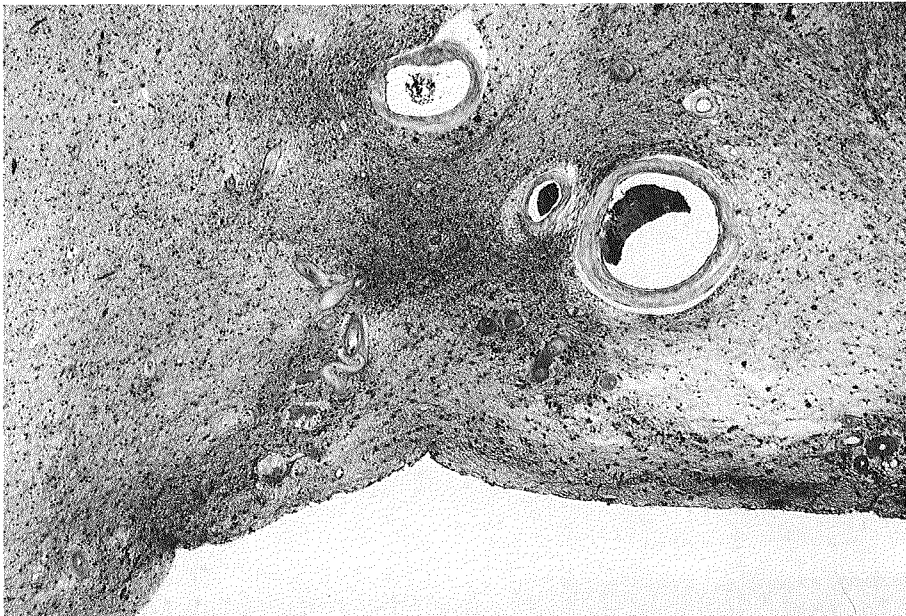


図8 側脳室angle部の変性(HE染色×47)

脳室上皮細胞の脱落, 神経線維の脱落, グリオシスおよび小血管の線維化と閉塞(図5と同一症例).

T₂強調画像で高信号域としてみられる深部白質病変は, 健康者においては高齢者に多く, 脳血管性障害の危険因子がある者により多くみ

れることが知られており⁶⁾, 知的機能に影響がないという研究と影響があるという研究⁷⁾がある。Liuら⁸⁾は, 脳梗塞が起こった後痴呆になった例

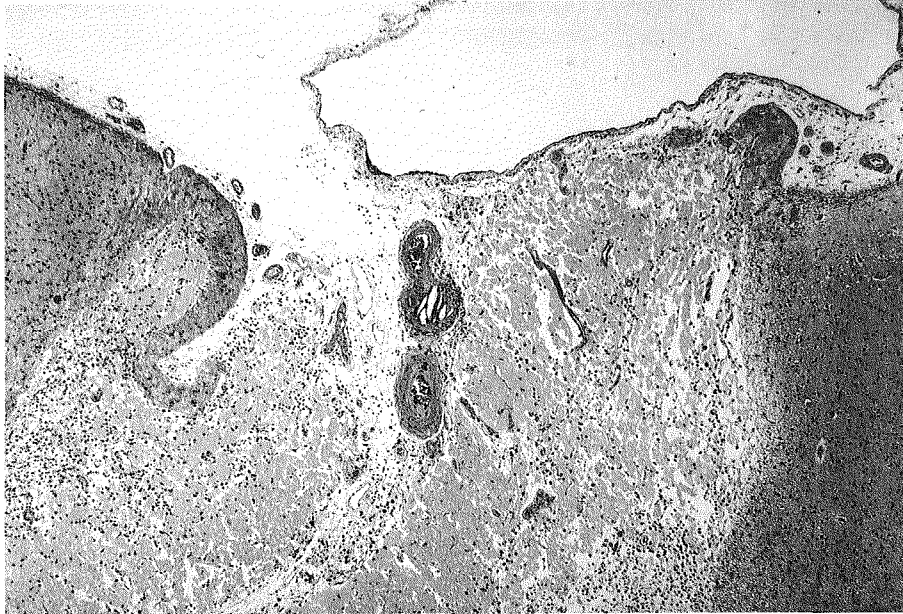


図9 境界領域梗塞巣にみられた粥腫塞栓子(HE染色×36)(両側内頸動脈閉塞のみられた死亡時72歳, 男のSAE例)

とならなかった例のMRI所見を比較して, 痴呆出現には, 梗塞の面積と皮質下白質病変の面積が関与していることを示した。脳室周囲病変は高齢者に多くみられ, 脳血管性障害の危険因子と無関係で, それ自体は知的機能障害に関与しないという研究⁹⁾がある。

b. SAE例における大脳皮質梗塞と頸動脈病変との関連

内頸動脈閉塞に伴う脳梗塞が痴呆をもたらすことがあるといわれている。また, 皮質下白質病変性に頸動脈閉塞が関与するという研究と, しないという研究³⁾がある。また, 両側内頸動脈閉塞による脳血流不全のため痴呆になった例に浅側頸動脈・中大脳動脈吻合術を行い, 血流回復とともに痴呆が回復したという研究⁹⁾がある。

われわれが経験したSAE例のうち, 3例は内頸動脈に伴う内頸動脈を塞栓源とする栓子により境界領域梗塞が起こったと解釈できた。つまり内頸動脈が剖検時に閉塞していても, 閉塞にいたるまでの動脈のアテローム血栓性病変から塞栓子が発生したと考えられる。また1例においては, 閉塞してないが内頸動脈病変が高度で

あったため, 多発性境界領域梗塞は頸動脈病変からの塞栓による可能性は否定できない。しかし, 頸動脈病変よりもより心臓側の動脈病変が塞栓源となった可能性が大きいと考えた。

SAE例以外の内頸動脈閉塞症例の脳病変は, あるとすれば梗塞であり, SAE例にみられるような皮質下白質の不全軟化をきたすものではないことがわかった。そこで, すでに皮質下白質における髓質動脈の動脈硬化が進行しており, 側副血行路の発達が不十分な場合は, 内頸動脈病変による脳血流量の低下は, 脳実質障害をもたらし得ると考えた。

5. 結 語

1. SAE例の脳画像診断と病理所見について述べた。MRI上病変として認められる部位にはなんらかの病理組織学的変化が認められた。

2. 頸動脈のアテローム血栓性病変は, 大脳皮質梗塞をもたらすことがある。この病変の原因として塞栓性の機序が一部の症例において病理学的に確認できた。また, すでに皮質下白質血管の動脈硬化が進行しており, 側副血行路の

発達が不十分な場合、頸動脈の閉塞性病変は局所脳血流量を低下させ、皮質下白質病変を悪化させ得る。これらの脳病変は高次脳機能の障害をもたらす。

文 献

- 1) Fredriksson K, Brun A, Gustafson L: Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease): A clinicopathologic study. Part 1: Clinical features. *Cerebrovasc Dis* 2 : 82-86, 1992
- 2) Brun A, Fredriksson K, Gustafson L: Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease): A clinicopathologic study. Part 2: Pathologic features. *Cerebrovasc Dis* 2 : 87-92, 1992
- 3) Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, et al: Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. *Arch Neurol* 52 : 21-24, 1995
- 4) Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, et al: Dementia associated with bilateral carotid occlusions: neuropsychological and haemodynamic course after extracranial to intracranial bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58 : 633-636, 1995
- 5) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43 : 250-260, 1993
- 6) Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, et al: Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 17 : 1084-1089, 1986
- 7) Boone KB, Miller BL, Lesser IM, et al: Neuropsychological correlates of white matter lesions in healthy elderly subjects. *Arch Neurol* 49 : 549-554, 1992
- 8) Liu CK, Miller BL, Cummings JL, et al: A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology* 42 : 138-143, 1992
- 9) Fazekas F, Chawluck JB, Alavi A, et al: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* 8 : 421-426, 1987

絵を見る脳

—美術における視覚情報処理機構—

Fine Arts and the Cerebral Mechanism of Visual Information Processing

東京女子医科大学脳神経センター神経内科/教授

岩田 誠*

1. はじめに

1994年の終わりに、南仏アルデシュで、今からおよそ3万年前に描かれたとされる人類史上最古の洞窟画が発見された。Homo Sapiensの誕生から今日までは約5万年程といわれているので、われわれの祖先は、その全時間経過のうち、少なくとも60パーセントの長きにわたって絵を描いてきたということになる。文字の発明が、たかだか今から5,000~6,000年前であったことを考えると、Homo Sapiensは、読んだり書いたりし始めるよりずっと以前から、絵を描き、そしてそれを見ていたことがわかる。これに対しヒト以外の動物は、ヒトにもっとも近い高等霊長類であるチンパンジーでさえ、実験室内以外の自然状況下で絵を描いたりはしない。したがって、絵画を描くという精神活動は、言葉を喋ることと同じくらい人間的な脳の営みであるといえる。しかし、絵を見る脳の神経機構は、サルでもヒトでもそれほど違ってはいないようである。近年、サルを用いた実験生理学的研究によって、脳の視覚情報処理機構が大枠において明らかにされたことにより、サルが「見る」世界を参考にしながら、ヒトの「見える」世界の神経機構をうかがい知ることができるようになっ

た。ここでは、ヒトの視覚情報処理機構に関する直接的な研究に基づいて、「絵を見る脳」の神経機構について考えてみたい。

2. 視覚情報処理のモジュール構造

視覚情報処理においては、形態認知に関する情報処理の神経機構と、空間内の位置関係や方向性の認知に関する情報処理機構とは独立しているということが、実験生理学的研究によって明らかにされた。前者、すなわち形態視(pattern vision)は、後頭葉の視覚領域から側頭葉に至る腹側神経回路(ventral pathway)によって実現され、後者、すなわち空間視(space vision)は、視覚領域から頭頂葉に至る背側神経回路(dorsal pathway)によって営まれる。このような分業体制はモジュール構造(modular organization)と呼ばれており、分業化された個々の処理対象はモジュール(module)と呼ばれる。

著者は、両側性局所脳損傷患者における視覚認知障害の臨床像を検討し、次のように、ヒトの視覚認知においてもモジュール構造が存在することを明らかにした。背側回路の両側性損傷では、形態視の能力は保たれるが、空間視能力が失われ、見えるものの視空間内での位置、位

* Makoto IWATA, M.D.: Professor and Chairman at the Department of Neurology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo.

置関係、向きなどが認知できなくなる。これに対し、両側の腹側回路が損傷を受けると、空間視能力は保たれ、図形の模写もできるが、形態視の能力が侵され、描かれているものが何であるかがわからなくなる。このような患者に錯綜図を提示してみると、図と地の識別能力が失われていることがわかる。

ヒトの脳における視覚情報処理機構のモジュール構造については、最近、PETスキャンを用いた研究が盛んに行われるようになってきている。この方法を用いて、色彩の認知、すなわち色彩視に特異的に作動する領域と、動いて見えるものの認知、すなわち運動視において特異的に作動する領域が研究された。それによると、色彩視の領域は、側頭後頭葉移行部の内側面、紡錘状回のところであり、運動視の領域は、側頭後頭葉移行部の外側面、中側頭回の後端に近いところであることが判明している。

3. 絵を見る脳

ルネサンスから19世紀までにかけて油彩画の特徴は、遠近法と陰影法、そして、色彩とディテールの描き方が、画面中央から周辺にかけて急激に曖昧になっていく手法であるが、これは網膜における視覚情報の受容機構によく対応している。これに対し、19世紀末から今世紀初頭にかけて、視覚情報処理の中の単一モジュールを強調した絵画が誕生した。スーラは色彩認知のみを強調し、デュシャンは運動視を特異的に表現する絵画を描いた。また、ピカソやモンド

リアンにおいては、それぞれの絵画技法の展開の中において、形態視のみを取り上げて空間視を無視した絵画、あるいは空間視のみに頼り形態の認知を放棄した絵画を描いた時期があった。これらの絵画において「見える」のは、均一なモジュールから成る視覚世界であり、特定の大脳皮質領域の特異的な活動によるものである。すなわち、古典的絵画が網膜的であったのに対し、彼らの描いたものは、大脳的であったといえよう。すなわち、網膜絵画(retinal art)から大脳絵画(cerebral art)への展開というものが、近代絵画の幕開けを知らせるひとつの出来事であったと考えられるのである。

参考文献

- 1) Iwata M : Modular organization of human visual thinking. *Behavioural Neurology* **2** : 153-165, 1989
- 2) Iwata M : Visual association pathways in human brain. *Tohoku J Exp Med* **161** : 61-78, 1990
- 3) 岩田 誠 : ヒトの視覚的思考におけるモジュール構造. *神経進歩* **35** : 489-495, 1991
- 4) Iwata M : Creativity in the fine arts and the cerebral mechanism of vision. *The Annal of Psychoanalysis* (in press)
- 5) Zeki S : The visial image in mind and brain. *Scientific American* **267** : 43-50, 1992
- 6) Zeki S : *A Vision of the Brain*. Oxford, Blackwell, 1993
- 7) Zeki S : The neurology of kinetic atr. *Brain* **117** : 607-636, 1994.

血管性痴呆およびアルツハイマー型痴呆概念の誕生

— 100年前の医学研究史より —

The Birth of the Concept of Vascular Dementia and Alzheimer-Type Dementia —Recollection of Medical History Before One Hundred Years—

前 東京大学医学部精神科/教授

原 田 憲 一*

1. はじめに

今日一般に血管性痴呆・アルツハイマー型痴呆と呼ばれている老年期の二大痴呆疾患の概念は、今からちょうど100年前、19～20世紀の転回期の十数年の間に誕生した。

2. 前史—老年痴呆dementia senilisという集合概念の中から

19世紀以前には、老年痴呆という言葉は老年期の慢性精神病全体を漠然と指していた。

19世紀の前半、パリー学派Pinel, P., Esquirol, J. E.D.などによって、痴呆概念は次第に慢性的知的機能減弱に対して用いられるようになる。

19世紀中葉から、進行麻痺が臨床病理学的に次第にはっきり認識されるようになった。多くの神経疾患(Huntington舞蹈病や小脳失調症など)や神経心理学的症状(失語など)、臨床神経学的検査法(深部腱反射, Babinski反射など)の発見, 認知の行われたのも、19世紀後半～後葉のことであった。

3. 血管性痴呆

a. 血管性痴呆概念の胎動

1839年、ドイツの内科医Canstattが脳動脈硬化症Zerebralskleroseという言葉をはじめて医学の中で使用し、その症状として不眠、めまい、傾眠などの主観的症候と、自己中心的、易刺激性などの精神面、感情面の症候を指摘した。

血管性痴呆概念の発生途上で、ひとつの重要な里程碑はWilleの仕事である。後は1974年に、頭痛、易疲労性、不眠、記憶力低下の前駆症候、卒中発作の出現、片麻痺や失語の合併、症候の変動性、全身の動脈硬化症を示す疾患として老年痴呆を理解した。

一方で進行麻痺の診断境界が拡大し、仮性進行麻痺Pseudoparalyseという概念が老年期痴呆群を巻き込んで混沌さを増していた。

b. Dresden学会—血管性痴呆の誕生

1894年、Dresdenのドイツ精神医会年次集会において発表されたBinswanger, O.とAlzheimer, A.の2報告が血管性痴呆概念の誕生と見做しう

* Kenichi HARADA, M.D.: Former Professor, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo.

る。

Binswangerは「進行麻痺の診断境界」と題して、進行麻痺から区別されるべき二つの病型をあげた(Subcorticale Encephalitisとatheromatöse Degeneration des Gehirns)。

Alzheimerの題は、端的に「脳の動脈硬化性萎縮」である。これはBinswangerの提示した第2の病型と同じであった。重要なことはAlzheimerが「老年痴呆とこの動脈硬化性脳萎縮とは、脳病変のび慢性か急性かで区別しうる」と述べていることである。また二人とも、臨床症状の変動性、最後まで保たれる病識、一側性神経麻痺をはっきり注目していた。

c. 血管性痴呆概念の成熟

Dresden学会以後もなお血管性痴呆概念は混乱、動揺、後退を経ながら、成熟した。1904年刊行のKraepelinの「精神医学」第7版、およびBinswanger U. Siemerlingの「精神医学教科書」の血管性痴呆の章の記述は、すでに今日の教科書の記述と比べて遜色がない。しかしなお、アルツハイマー型痴呆の姿は確実でなく、進行麻痺すらWassermann以前の時代であった。

4. アルツハイマー型痴呆

a. 変性型老年痴呆の前走

血管性痴呆概念の胎動に遅れて、1889年、Fürstner, C.が初めて、脳の全般的な萎縮のみの老年痴呆の存在を、それとして指摘した。1894

年、血管性痴呆を発表したAlzheimerも、脳の全体的び慢性萎縮の老年痴呆について言及したが、一疾患概念として確立するには至らなかった。症状の変動、病識の問題など、アルツハイマー型痴呆は血管性痴呆より進行麻痺から区別するのが難しかったのである。

20世紀の最初の数年間に、変性型萎縮性の老年痴呆がひとつの疾患として次第に認識されつつあったが、なお、臨床症状の上でも病理学的にも、十分な疾患概念形成には至らなかった。

b. アルツハイマー型痴呆概念の誕生—老人斑と原線維変化の発見

1901年Fajersztazin, 次いで翌年Bielschowskyによって開発された神経線維の鍍銀法を用いて、1906年Alzheimerおよび1907年Fischerが、原線維変化と老人斑の病理組織学を一櫛に展開した(表1)。Alzheimerの仕事は、その資料となった初老例ゆえに、後にKraepelinがAlzheimer病と名づけた「独特な脳皮質疾患」という方向に流れ、

表1 鍍銀法による老年変化の病理組織学

1906/7	Alzheimer Neurofibrillenveränderung "eigenartige Erkrankung der Hirnrinde" → Alzheimer病
1907	Fischer, O. "Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen" → Presbyophrenie

表2 血管性痴呆, アルツハイマー型痴呆の概念の成立過程

血管性痴呆	アルツハイマー型痴呆
1874 Wille: 臨床症状を正確に把握	
91 Klippel: Pseudoparalysies générales	
94 ドレスデン学会 Binswanger, Alzheimer	
98 Alzheimer: 老年性痴呆と血管性脳疾患	
1901	
02 Alzheimer: 血管性脳疾患の病型分類	
	1889 Fürstner: 脳の全般的萎縮による老年痴呆
	98 Redlich (Plaque)
	02 Bielschowsky: 鍍銀法
	06 Miyake Alzheimer (原線維変化)
	07 Fischer (drusige Nekrose)

Fischerは彼の知見を当時問題であったPresbyophrenieという老年痴呆の一状態像と結びつけてしまった。そのような屈折を経ながらも、アルツハイマー型痴呆概念は1910年のKraepelinの「精神医学」第8版をみると、この時期確立していたと見做せる。

5. 結 語

100年前、両疾患概念の成立にとって、臨床症状の特徴の把握が常に先導的、主導的な役割を果たしていた。

両概念の成立の過程(表2)にみられた多くの議論や推論上の誤まち、混迷、たとえば両疾患の合併の問題、両疾患それぞれの正常老化との移行、境界の問題、血管性痴呆における臨床病理相関のこと、など、そのまま今日に引継がれている。

両概念の誕生の歴史は、私たちの老年期痴呆

研究への意欲を新鮮に刺激してくれる。

文 献

- 1) Alzheimer A : Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirns. Allg Z Psychiat **51** : 809-812, 1895
- 2) Alzheimer A : Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Z Psychiat **64** : 146-148, 1907
- 3) Binswanger O : Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. Berl klin Wochenschr **31** : 1103-1105, 1137-1137, 1180-1186, 1894
- 4) Fischer O : Miliare Nekrose mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmässige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. Monatschr Psychiat Neurol **22** : 361-372, 1907
- 5) Fürstner C : Ueber die Geistesstörungen des Seniums. Arch Psychiat Nervenkrht **20** : 458-472, 1889
- 6) Wille : Die Psychosen des Greisenalters. Allg Z Psychiat **30** : 267-294, 1874

第9回中・四国老年期痴呆研究会

The 9th Annual Meeting of the Chugoku / Shikoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents

池田 久男
Hisao IKEDE, 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 OTSUKI, 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 TERAOKI, M.D.
中村 重信
Shigenobu NAKAMURA, M.D.
山脇 成人
Shigeto YAMAWAKI, M.D.
中島 健二
Kenji NAKASHIMA, M.D.
深田 倍行
Masuyuki FUKADA, M.D.
森松 光紀
Mitsunori MORIMATSU, M.D.
齋藤 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.
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.
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.
田邊 敬貴
Hirotaka TANABE, 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.

(敬称略 県別五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 池田久男 (高知医科大学 副学長)
- 演題 1 座長 池田久男 (高知医科大学 副学長)
 75歳以上の後期老年者における
 運動の神経行動機能に対する効果157
 奥宮清人 (高知医科大学老年病科)
- 演題 2 座長 大木堯史 (岡山大学医学部脳神経外科 教授)
 脳虚血性病変における
 神経細胞死とアポトーシス160
 山下勝弘 (山口大学医学部脳神経外科 助教授)
- 演題 3 座長 深田倍行 (広瀬町立広瀬病院 副診療部長)
 痴呆性疾患の電気生理学166
 山口修平 (島根医科大学第三内科 助教授)
- 演題 4 座長 庄盛敏廉 (岡山大学医学部神経内科 教授)
 老化と日内リズム
 ー中枢ドパミン神経系の活動ー170
 盛政忠臣 (岡山大学医学部神経内科 助教授)
- 特別講演 座長 高橋和郎 (鳥取大学 学長)
 びまん性レビー小体病の臨床と病理174
 小阪憲司 (横浜市立大学医学部神経科 教授)
- 閉会の挨拶 高橋和郎 (鳥取大学 学長)

第9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 香川県医師会
 日時 平成8年4月20日(土) 午後3時10分～午後6時56分
 会場 リーガホテルゼスト高松 2階 エメラルド

□ Program □

- Opening Remarks
Hisao IKEDA, M.D.
Vice-President for Medical Affairs
Kochi Medical School
- Lecture 1
Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
Vice-President for Medical Affairs
Kochi Medical School
**Effects of Exercise on Neurobehavioral Function
in Healthy Elderly People over Age 75** 157
Kiyohito OKUMIYA, M.D.
Department of Geriatric Medicine, Kochi Medical School
- Lecture 2
Chairperson Takashi OHMOTO, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Okayama University Medical School
Apoptotic Neuronal Death in Cerebral Ischemia 160
Katsuhiro YAMASHITA, M.D.
Associate Professor, Department of Neurosurgery
Yamaguchi University School of Medicine
- Lecture 3
Chairperson Masuyuki FUKADA, M.D.
Assistant Director of Clinical Research
Hirose Hospital
Electrophysiology in Dementia 166
Shuhei YAMAGUCHI, M.D.
Associate Professor, Third Department of Internal
Medicine, Shimane Medical University
- Lecture 4
Chairperson Toshikiyo SHOHMORI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Okayama University Medical School
**Aging and Circadian Rhythm
— The Central Dopaminergic Activity —** 170
Tadaomi MORIMASA, M.D.
Associate Professor, Department of Neurology
Okayama University Medical School
- Special Lecture
Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.
President, Tottori University
**Clinical and Pathological Aspects
of Diffuse Lewy Body Disease** 174
Kenji KOSAKA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Yokohama City University School of Medicine
- Closing Remarks
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
President, Tottori University

The 9th 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 : Kagawa Medical Association
Date : 15:10~18:56, April 20th, 1996

Place : Emerald, Rihga Hotel Zest Takamatsu

75歳以上の後期老年者における 運動の神経行動機能に対する効果

Effects of Exercise on Neurobehavioral Function
in Healthy Elderly People over Age 75

高知医科大学老年病科

奥宮清人*

1. はじめに

老年者のquality of lifeの向上のためには、単なる寿命の延長よりも、老人がいかに元気に過ごすかが重要であり、そのためには、包括的機能の維持が必要である。成人病の予防や健康増進に対する運動の有用性は、若、壮年者だけでなく高齢者においても最近明らかにされてきた。しかし、75歳以上の後期老年者については運動自体が危険な面もあり、その効果や適切な運動処方については十分には明らかでない。われわれは、地域在住の後期老年者を対象に、運動の神経行動機能に対する効果について明らかにすることを目的とした。

2. 対象ならびに方法

対象は、75歳以上の高齢者42人(平均年齢78.8±4.6歳)を運動群(n=21, 男:女=9:12)と対照群(n=21, 男:女=9:12)に無作為に分けた。運動群については、半年間に、1時間/回、週2回、合計46回の運動教室を開催した。運動プログラムは次のような運動を実施した。①有酸素性運動;歩行, リズム運動, バランス運

動, 球技など, ②柔軟運動;ストレッチングと関節可動訓練, ③神経筋協応運動;巧緻性を必要とする, 神経系に刺激を与えるトレーニング, ④筋力増強運動;自分の体重の一部を負荷にして, 上下肢筋, 腹筋と背筋の強化(図1)。

6ヵ月の運動教室の前後で、次の指標を用いて神経行動機能を評価した。①Mini-Mental State (MMS), ②HDSRで言語性の記憶や高次機能を評価した。③コンピューターゲーム;もぐらたたきゲームで視空間認知能力と協応運動反射能力を評価した。④ボタンテスト;多数のボタンやホックをできるだけ早く付け外しするのに要する時間を計測し、指先の巧緻運動能力を評価した。⑤“Up&Go”テスト;椅子に座った状態から3メートル先に普通で歩いて往復し再び椅子に座るまでの時間を計測し、姿勢反射と歩行の安定度、俊敏性を評価した。⑥Functional Reach;直立して腕を水平前方に伸ばした状態から、できるだけ上体を前に反らして手を伸ばし、指先の移動距離を計測し、姿勢反射と身体の柔軟性を評価した。

* Kiyohito OKUMIYA, M.D.: Department of Geriatric Medicine, Kochi Medical School, Kochi.

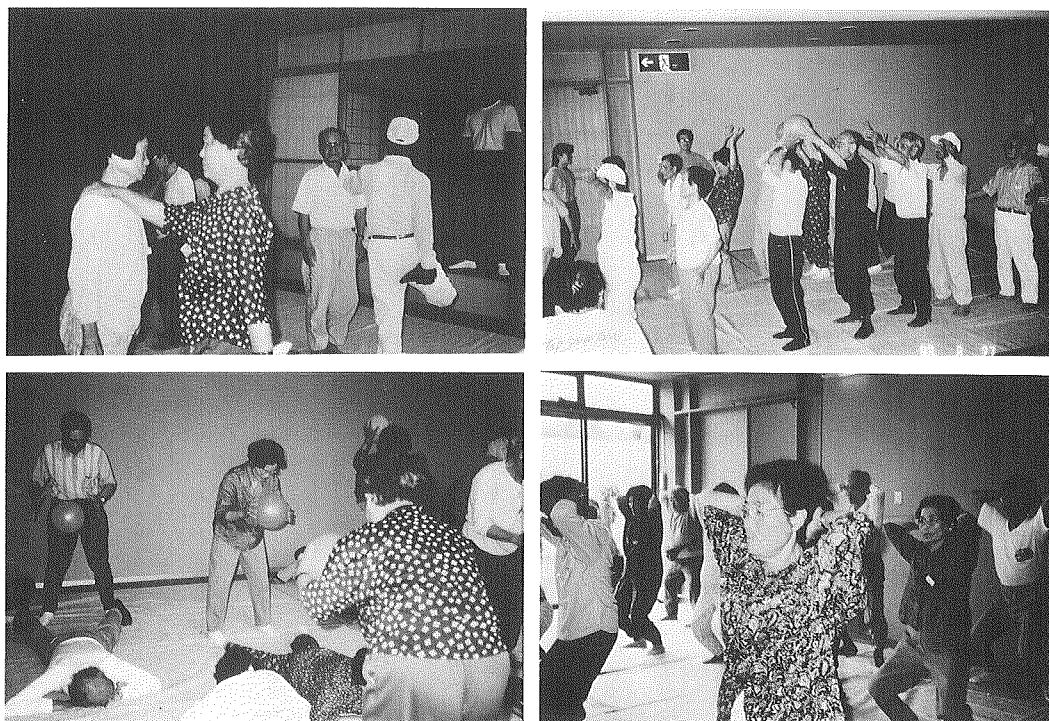


図 1

表 1 運動群と対照群の運動教室実施期間前後での各指標の比較

	運動群		対照群	
	前	後	前	後
Age (years)	78.7±4.6		78.9±4.7	
Body mass index (kg/m ²)	21.9±3.1	21.3± 2.1	22.6±2.4	22.7±2.3
収縮期血圧 (mmHg)	136.4±22.6	140.9±22.8	145.5±19.1	154.1±17.5
拡張期血圧 (mmHg)	78.1±11.8	73.6±11.2*	80.1±10.1	82.1±10.3
神経行動機能				
Up & Go test (sec) #	12.0±3.4	9.9±1.9***	14.7±5.5	13.8±4.1
Functional Reach (cm) #	18.2±6.2	33.1±5.5**	19.2±9.9	21.3±7.7
Button test (sec)	14.3±4.0	13.5±2.9**	16.1±5.3	16.2±4.1
VCPS [コンピューターゲーム(点)]	1934±552	2306±110**	2009±315	2109±277
MMS	27.3±6.1	28.2± 2.3	27.3±3.3	26.5±3.6
HDSR	26.4±5.9	28.2± 1.7	26.2±3.3	26.5±3.5

** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ paired t test Values are means ± SD

Values are means ± SD

: $p < 0.05$, by ANOVA with repeated measure (interaction between group and time)

3. 結 果

運動群の平均出席率は86%であった。運動教室実施前における運動群と対照群の各指標を比較したが、すべて両群間に有意差を認めなかった。すなわち、年齢、男女比率、body mass index、血圧、神経行動機能(MMS, HDSR, up & go test, ボタンテスト, コンピューターゲーム,

functional reach)のいずれにおいても両群間に有意差を認めなかった。運動の効果をrepeated measure ANOVAで調べると、up & go test, functional reachにおいて有意に運動群の方が改善することを認めたが、MMS, HDSR, ボタンテスト, コンピューターゲームにおいては有意差を認めなかった。ただし、ボタンテストとコンピュー

タゲームはpaired *t*-testにおいては、運動群でのみ改善を示した(表1)。

4. 考 察

運動の神経行動機能に対する効果の報告¹⁾⁻⁹⁾はいくつかあるが、地域在住の75歳以上の後期高齢者を対象とした報告はなく、われわれが最初である。われわれの運動教室への平均出席率は86%と非常に高く、運動処方が適切で、楽しく、運動により社会的参加の増加や仲間との親交が生まれ、精神的、情緒的にも良き効果をもたらしたと思われる。最近の疫学調査によると、活動性が高く運動する群が死亡率が少なく、以前そうでなくとも新たに運動を始めても同様の効果のあることが報告されている¹⁰⁾。われわれの結果からも高齢者でも運動の効果を認めており、運動が神経行動機能の年齢による退行を遅延させ、長年にわたり、QOLを保ちながら元気に老いるsuccessful agingを達成するのに寄与すると思われる。

5. 結 論

75歳以上の後期高齢者に対しても、運動が神経行動機能の改善に有効であった。運動は高齢者のQOLを始めとする包括的機能の維持、改善のために推奨できる。

文 献

- 1) Blumenthal JA, Emery CF, Madden DJ, et al : Cardiovascular and behavioral effects of aerobic exercise training in healthy older men and women. *J Gerontol* **44** : M147-157, 1989
- 2) Thompson RF, Crist DM, Marsh M, et al : Effects of physical exercise for elderly patients with physical impairments. *J Am Geriatr Soc* **36** : 130-135, 1988
- 3) Barry AJ, Steinmetz JR, Page HF, et al : The effects of physical conditioning on older individuals : II. Motor performance and cognitive function. *J Gerontol* **21** : 192-199, 1966
- 4) McMurdo MET, Burnett L : Randomised controlled trial of exercise in the elderly. *Gerontology* **38** : 292-298, 1992
- 5) Molloy DW, Beerschoten DA, Borrie MJ, et al : Acute effects of exercise on neuropsychological function in elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* **36** : 29-33, 1988
- 6) Molloy DW, Richardson L, Crilly RG : The effects of a three-month exercise programme on neuropsychological function in elderly institutionalised women : A randomised controlled trial. *Age Ageing* **17** : 303-310, 1988
- 7) Dustman RE, Ruhring RO, Russel EM, et al : Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals. *Neurobiol Aging* **5**(1) : 35-42, 1984
- 8) Powell RR : Psychological effects of exercise therapy upon institutionalized geriatric mental patients. *Journal of Gerontology* **29**(2) : 157-161, 1974
- 9) Diesfeldt HFA, Diesfeldt-Groenendijk H : Improving cognitive performance in psychogeriatric patients : the influence of physical exercise. *Age and Aging* **6** : 58-64, 1977
- 10) Paffenbarger RS, Jr, Hyde RT, Wing AL, et al : The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* **328** : 538-545, 1993

脳虚血性病変における 神経細胞死とアポトーシス

Apoptotic Neuronal Death in Cerebral Ischemia

山口大学医学部脳神経外科/助教授

山下 勝 弘*

1. はじめに

細胞死の形態は、necrosisとapoptosisの二つに大別することができる。Necrosisは、細胞が低酸素や虚血にさらされた場合に生じる通常の細胞死の形態であり、一般的には細胞膜の変化から細胞死が始まる。一方apoptosisでは、細胞核の変化から細胞死が始まるのが特徴的であり、apoptosisはプログラム化された細胞死であると考えられている。このapoptosisは、1972年にKerrらが初めて報告して以来、脳腫瘍やアルツハイマー病、神経変性疾患など数多くの中枢神経疾患で報告されているが^{5,6,7,8,9,10}、今回われわれは、apoptosisが脳虚血において生じるか否かを虚血後の遺伝子発現とともに検討した。

2. 方 法

a. 実験モデルの作製

前脳虚血モデル：44匹の雄Wistar rat (250～300g)を用い、Schmidt-Kastnerらの方法によって30分間の一過性前脳虚血を作製した。すなわち、ハロセン麻酔下に両側椎骨動脈を第1・第2頸椎間で電気凝固し、その翌日に両側総頸動

脈をクリップで一過性に30分間閉塞した。前脳虚血中は脳波、直腸温、側頭筋温を記録し、体温は37度に保持し、かつ脳波が平坦になることを確認した。一過性前脳虚血後、動物を麻酔より覚醒させ、15, 30分, 1, 3, 6, 12, 24時間, 2, 3, 7日目に動物を断頭して脳を摘出し、-80度で凍結保存した。

局所脳虚血モデル：36匹の雄Fischer rat (250～300g)を用い、Tamuraらの方法によって永久局所脳虚血を作製した。すなわち、ハロセン麻酔下に動物をstereotactic frameに固定し、頭蓋底に小孔を設けた後、中大脳動脈近位部を電気凝固した。虚血作製後、動物を麻酔より覚醒させ、3, 6, 12, 24時間, 3, 7日目に脳を*in situ* freezingし、-80度で凍結保存した。

b. 遺伝子発現の検討

各凍結脳において、caudoputamenとhippocampusのレベルで厚さ6 μ mの冠状断切片を作製した。GFAP, HSP 70, c-fos, c-jun, cyclin D1 mRNAに対する合成oligodeoxynucleotide probeを用い、³⁵Sで各プローブを標識した後、Wisdenらの方法によって*in situ* hybridizationを行った。な

* Katsuhiko YAMASHITA, M.D.: Associate Professor, Department of Neurosurgery, Yamaguchi University School of Medicine, Ube.

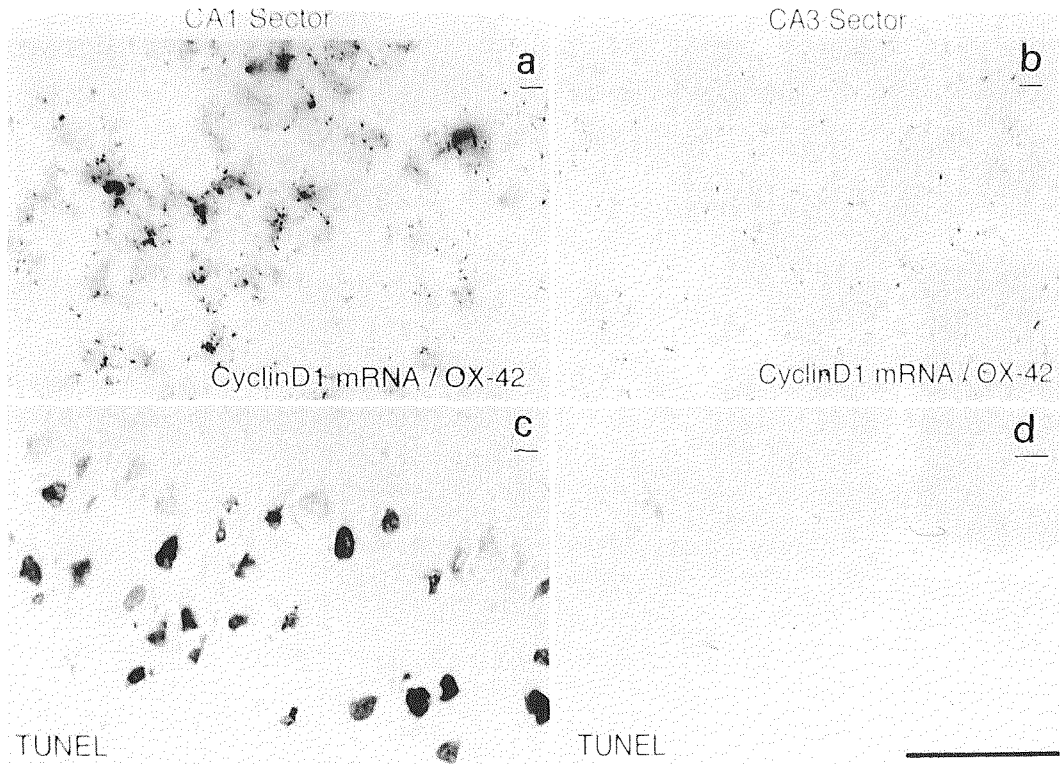


図1 TUNEL法による海馬CA1領域神経細胞のapoptosis(c)
OX-42に対する免疫染色によりcyclin D1 mRNAがmicrogliaに存在することを示す(a).

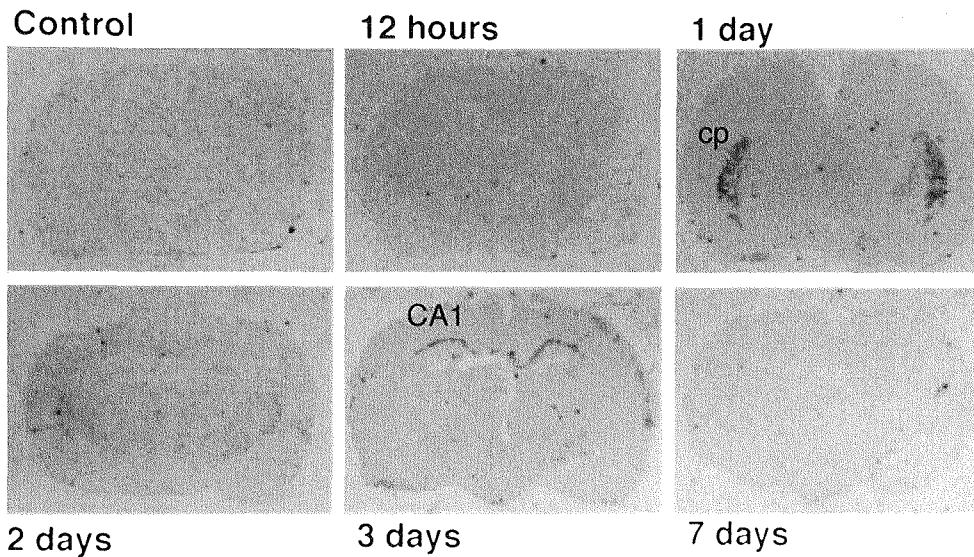


図2 海馬レベルにおけるcyclin D1遺伝子発現(autoradiogram)

お、各プローブの特異性は、あらかじめNorthern blot法で確認し、また、mRNAの細胞内局在は、

photoemulsion法により検討した。

e. DNA断片化神経細胞の検出

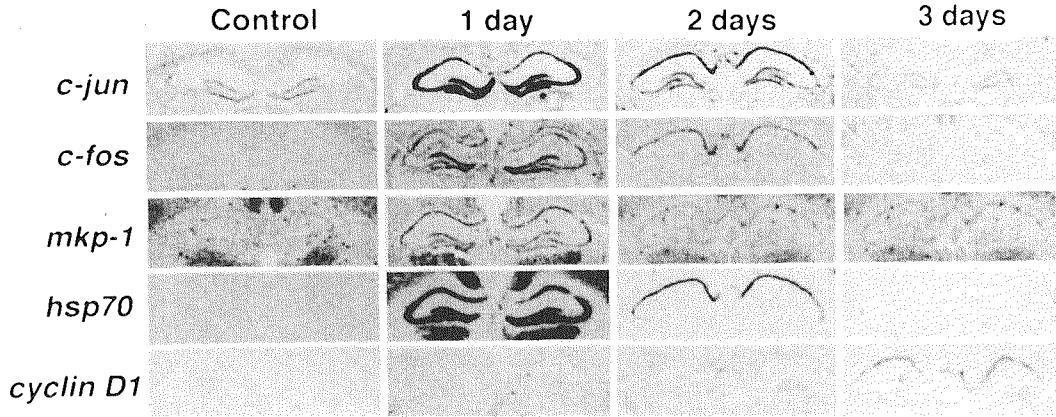


図3 海馬におけるc-fos, c-jun, HSP 70の遺伝子発現(autoradiogram)

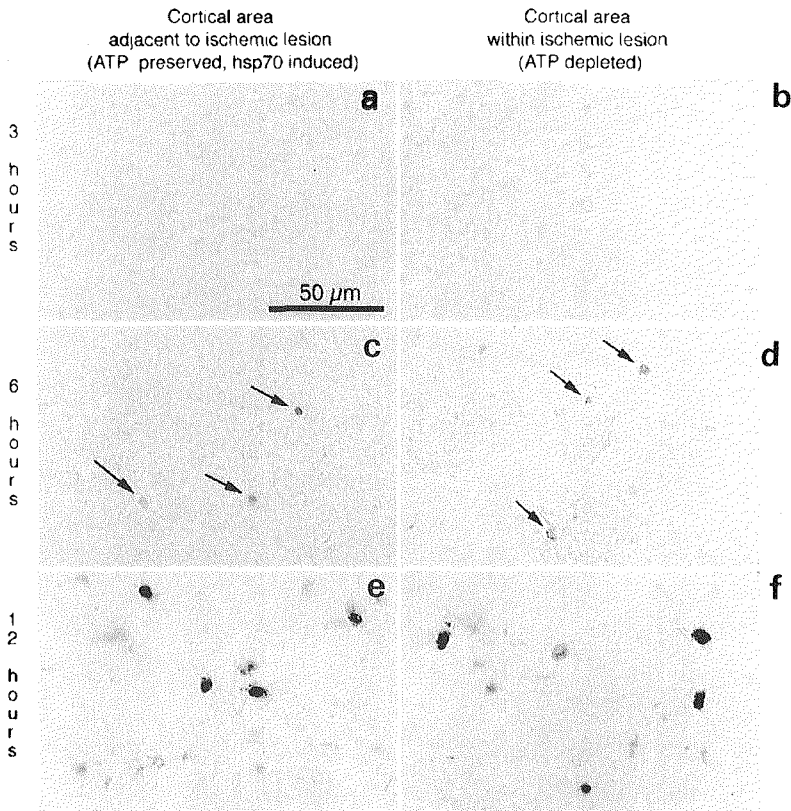


図4 TUNEL法による脳梗塞内(b, d, f)および脳梗塞周囲領域(a, c, e)のapoptosis

神経細胞に生じたapoptosisは、TUNEL法によるDNA末端の*in situ* end-labelingにより検討した³⁾。

3. 結果

a. 一過性前脳虚血

海馬CA1領域における神経細胞死は、一過性前脳虚血後2日目より明らかとなり、このうち

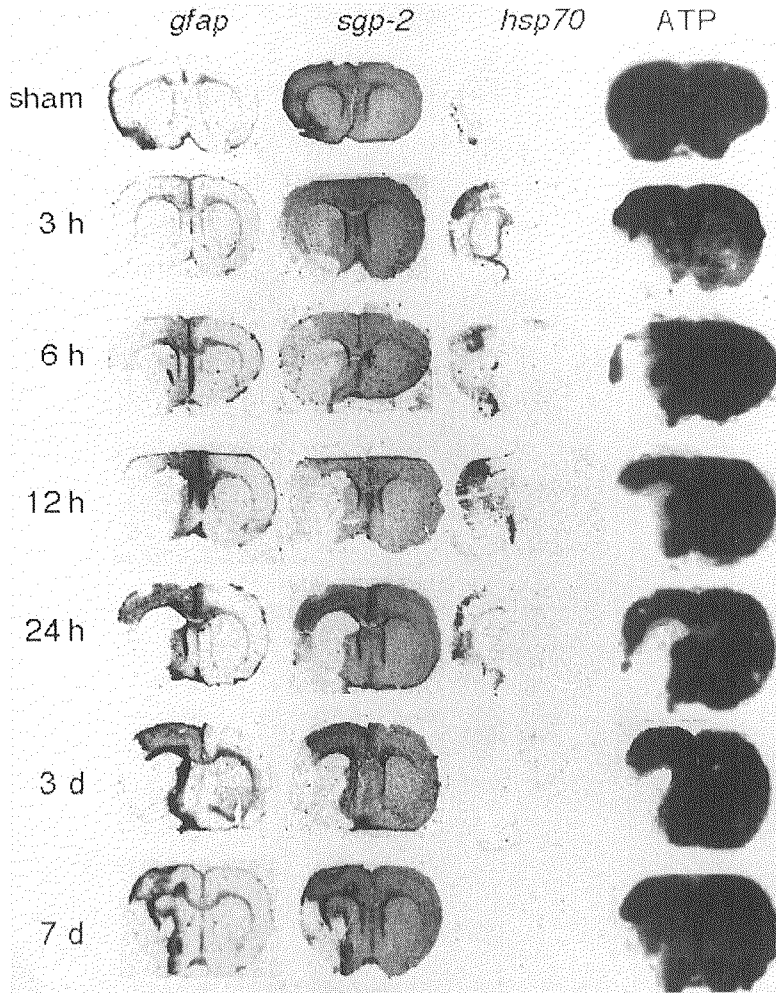


図5 局所脳虚血におけるHSP 70およびGFAPの遺伝子発現(autoradiogram)

一部の神経細胞において散在性にapoptosisの所見が観察された(図1-e)。遺伝子発現では, cyclin D1 mRNAの発現が虚血後24時間よりstriatum外側において認められ, 海馬CA1領域での発現は虚血後2日から3日目にかけて認められた。Cyclin D1 mRNAの発現が認められる細胞は免疫染色によりmicrogliaであることが判明した(図1-a, 図2)。c-fosおよびc-jun, HSP 70 mRNAの発現は, 虚血後30分より海馬CA1領域に強く認められ, 虚血後2日目まで持続し, 明らかに神経細胞の虚血後necrosisとapoptosisに先行していた(図3)。

b. 局所脳虚血

脳梗塞巣は徐々に増大し, 虚血後12から24時間で脳梗塞巣は完成していると思われた。TUNEL法によりapoptosisを生じていると判断される神経細胞は, 虚血後6時間より梗塞巣内あるいは梗塞周囲領域の皮質において散在性に認められた(図4)。遺伝子発現では, HSP 70 mRNAの発現が特にischemic penumbraあるいは梗塞周囲領域において虚血後3から24時間の間に強く認められ, 同mRNAは神経細胞に発現していた(図5, 6)。GFAP mRNAの発現は, HSP 70 mRNAの発現と空間的に重ならず, 虚血後6から12時間においてcingulate cortexを中心に発現し, 24時間から3日目にかけて徐々に梗塞周囲領域へと

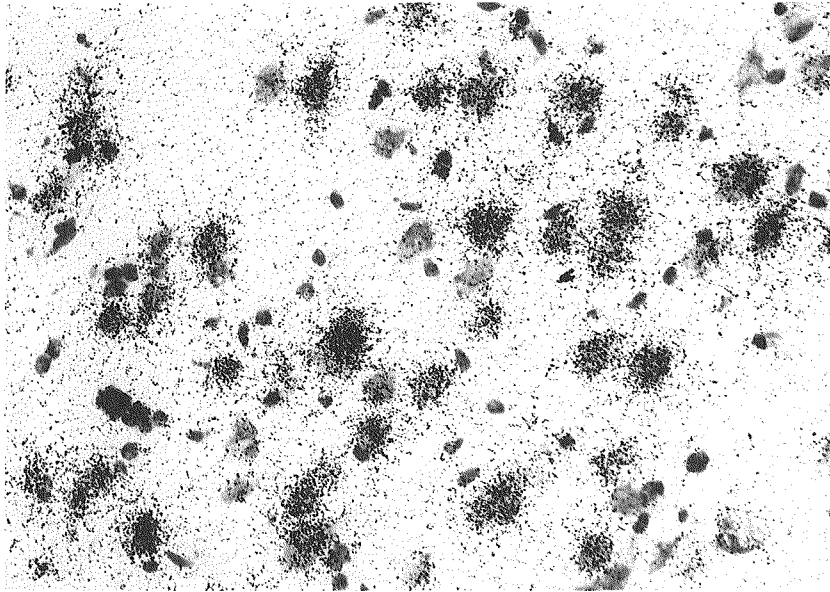


図6 PhotoemulsionによるHSP 70 mRNAの細胞内局在を示す。mRNAは神経細胞に認められる。

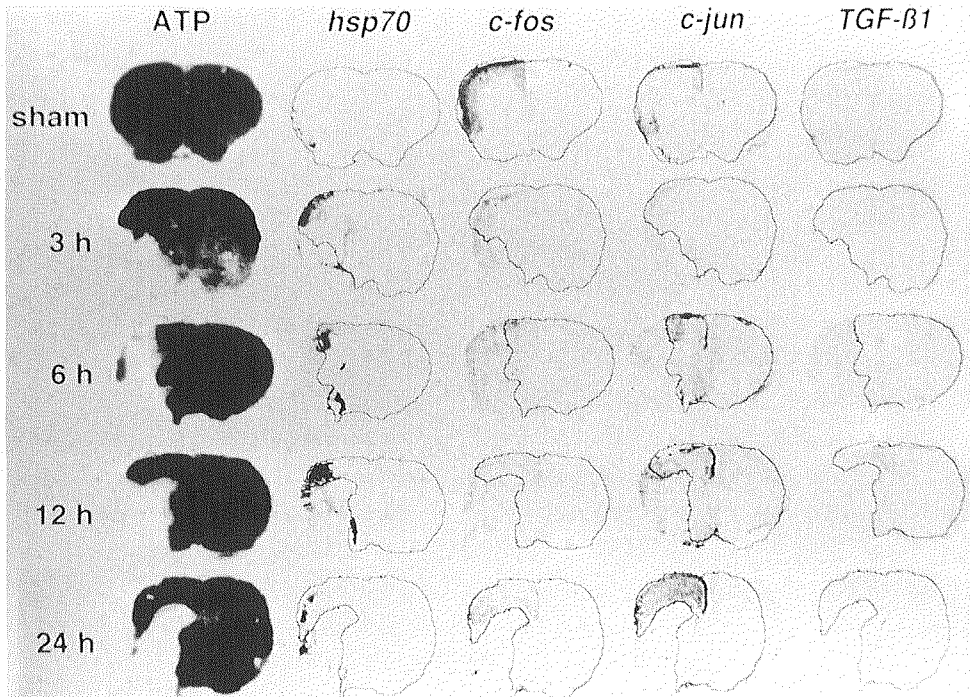


図7 局所脳虚血における*c-fos*, *c-jun*, HSP 70の遺伝子発現(autoradiogram)

拡がった(図5)。Cyclin D1の遺伝子発現は、局所脳虚血ではみられなかった。*c-fos*および*c-jun*

mRNAの発現は、HSP 70 mRNAの発現と同様に、虚血後3から24時間においてischemic penum-

braあるいは梗塞周囲領域の皮質に認められ、HSP 70 mRNAの発現よりもより広範囲であった(図7)。HSP 70, c-fosおよびc-jun mRNAの発現は、apoptosisに先行していた。

4. 考 察

今回のわれわれの検討では、脳虚血においてapoptosisが生じていることを示した。apoptosis発現には複雑な分子機構が関与していると考えられており、近年、特にapoptosis関連遺伝子が注目されている¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾。われわれの研究でもc-fosおよびc-junといったimmediate early genes (IEG)の発現が神経細胞のapoptosisに先行することを確認したが、apoptosisの空間的分布とIEGあるいはHSP 70遺伝子発現の空間的分布は必ずしも一致しなかった。この結果は、apoptosisにはIEGのみではなく、p-53やbcl-2などのapoptosis増幅あるいは抑制遺伝子、さらに未知の遺伝子の関与など複雑な機構が存在していることを示しているものと思われる。また、脳虚血において確かにapoptosisは生じるものの、脳虚血における大部分の神経細胞死はnecrosisであり、apoptosisが全体の神経細胞死の中で占める割合はきわめて少ない。したがって、脳虚血におけるapoptosisの意義、また、このapoptosisが生体にとって好都合な細胞死なのか、あるいは不都合な細胞死なのかは定かではなく、apoptosisには多くの未解決の問題点が残されていると考えている。

文 献

1) Estus S, Zaks WJ, Freeman RS, et al : Altered gene expression in neurons during programmed cell death : Identification of c-jun as necessary for neuronal apoptosis. *J Cell Biol* **127** : 1717-1727, 1994

2) Freeman RS, Estus S, Johnson EM : Analysis of cell cycle-related gene expression in postmitotic neurons. Selective induction of cyclin D1 during programmed cell death. *Neuron* **12** : 343-355, 1994

3) Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA : Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* **119** : 493-501, 1992

4) Kerr JFR, Wyllie AH, Currie : Apoptosis : A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* **26** : 239-257, 1972

5) Linnik MD, Zahos P, Geschwind MD, et al : Expression of bcl-2 from a defective herpes simplex virus-1 vector limits neuronal death in focal cerebral ischemia. *Stroke* **26** : 1670-1675, 1995

6) Milligan CE, Prevetie D, Yaginuma H, et al : Peptide inhibitors of the ICE protease family arrest programmed cell death of motoneurons in vivo and in vitro. *Neuron* **15** : 385-393, 1995

7) Smale G, Nichols NR, Brady DR, et al : Evidence for apoptotic cell death in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* **133** : 225-230, 1995

8) Thomas LB, Gates DJ, Richfield EK, et al : DNA end labeling (TUNEL) in Huntington's disease and other neuropathological conditions. *Exp Neurol* **133** : 265-272, 1995

9) Wood KA, Youle RJ : The role of free radicals and p53 in neuron apoptosis in vivo. *J Neurosci* **15** : 5851-5857, 1995

10) Yin D, Kondo S, Barnett GH, et al : Tumor necrosis factor- α induces p53-dependent apoptosis in rat glioma cells. *Neurosurgery* **37** : 758-763, 1995

痴呆性疾患の電気生理学

Electrophysiology in Dementia

島根医科大学第三内科/助教授

山口 修平*

1. はじめに

生体がさまざまな認知活動を行う際にいくつかの内因性の電位が頭皮上から記録できる。それぞれの電位は脳内での情報処理過程の一定の段階を担う神経細胞の同期的な興奮を表しており、この事象関連電位(ERP)を用いた研究は脳機能の解明に多くの貢献をしてきた。なかでも臨床的に重要なものはP300成分(P3)の研究である。1978年Goodinら²⁾が、初めて加齢とともにP3の潜時が延長すること、そして、痴呆性疾患においては正常の加齢に比してさらに大きな潜時の延長が認められることを報告した³⁾。それ以降、P3の臨床応用に関する多くの報告がなされている⁴⁾。しかし、一般にP3の測定にはオッドボール課題のような課題の遂行が必要であることから、痴呆性疾患においてはその測定が困難なことも多い。われわれは以前より従来のtarget P3に加え、課題遂行を必要としない新奇刺激に対するnovelty P3の臨床応用を試みてきた⁶⁾。今回、代表的な痴呆性疾患であるアルツハイマー型痴呆と多発梗塞性痴呆においてそれらの検討を行ったので報告する。

2. 対象および方法

対象は、アルツハイマー型痴呆患者(SDAT)15例(平均71.7歳、長谷川式スケール17.0点)、多発梗塞性痴呆患者(MID)13例(71.2歳、長谷川式16.6点)を用いた。そして、正常人12例(70.3歳)を対照群とした。痴呆症の診断はDSM-III-Rに基づいて行い、SDATおよびMIDの鑑別診断にはHachinski ischemic scoreやMRIを参考とした。P3の測定は従来のオッドボール課題に新奇刺激を加えたものを用い、聴覚と視覚刺激で行った。刺激の詳細に関しては別紙を参照されたい⁶⁾。

3. 結果

聴覚刺激のtarget P3は、SDAT群で4例、MID群で2例において消失していた。視覚刺激ではすべての例においてP3が認められた。聴覚性ERP(図1)の外因性成分であるN1成分は、その潜時、振幅ともに各群間で有意差は認められなかった。内因性成分のP3に関しては、まずtarget P3潜時は正常群に比しSDAT群、MID群ともに有意の延長を認めた。また、その振幅も同様であった。一方、novelty P3の潜時に関してもtarget P3と同様、正常群に比しSDAT群、MID群で有意の延長が認められた。振幅に関してはSDAT群では正常群と有意差を認めなかったが、MID群で

* Shuhei YAMAGUCHI, M.D.: Associate Professor, Third Department of Internal Medicine, Shimane Medical University, Izumo.

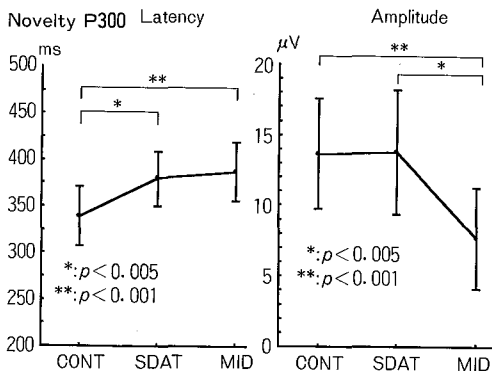
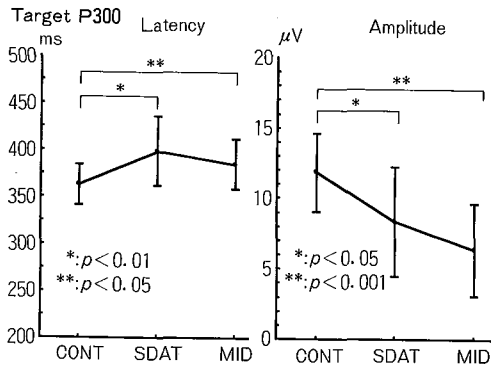
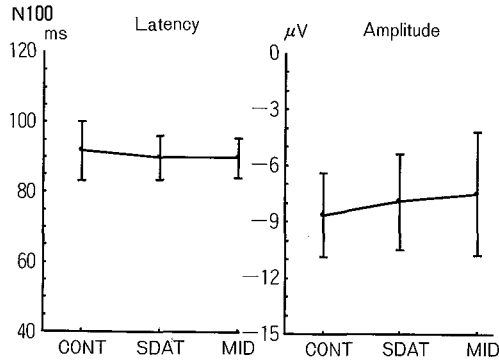


図1 聴覚刺激に対するERPのN100, target P300およびnovelty P300成分の潜時, 振幅の3群間の比較

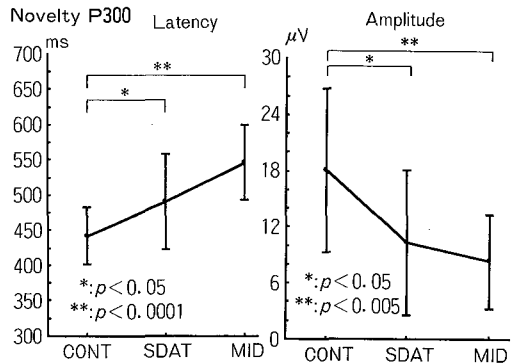
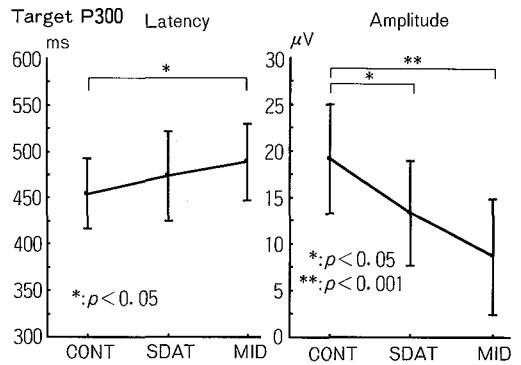
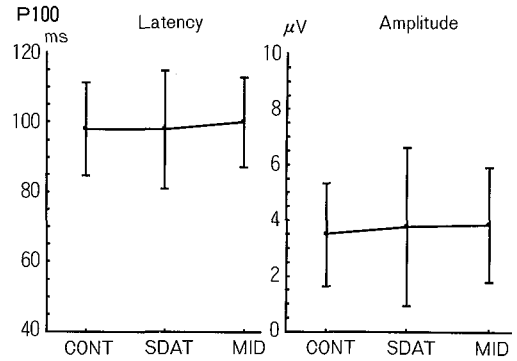


図2 視覚刺激に対するERPのP100, target P300 およびnovelty P300成分の潜時, 振幅の3群間の比較

は他の2群に比して有意の低下を認めた。

視覚性ERP(図2)の外因性成分であるP1は3群間で有意差を認めなかった。それに対し, target P3の潜時はMID群でのみ正常群に比し有意に延長を認めた。振幅はSDAT群, MID群で有意の低下を示した。novelty P3の潜時はSDAT群でも延長が認められ, MID群ではさらに延長が明らかであった。振幅でもSDAT群, MID群の順に低下が認められた。

P3電位の頭皮上分布(図3)では, まずtarget P3は聴覚, 視覚ともにPzを最大電位として分布する。この傾向はすべての群で同様であった。一方, novelty P3の最大電位は正常群では聴覚でFz, 視覚でFzからCzあたりに分布するが, SDAT群においてはCzが最大となり, MID群ではCzからPzあたりに最大振幅が認められ, 3群間で明らかな差を認めた。

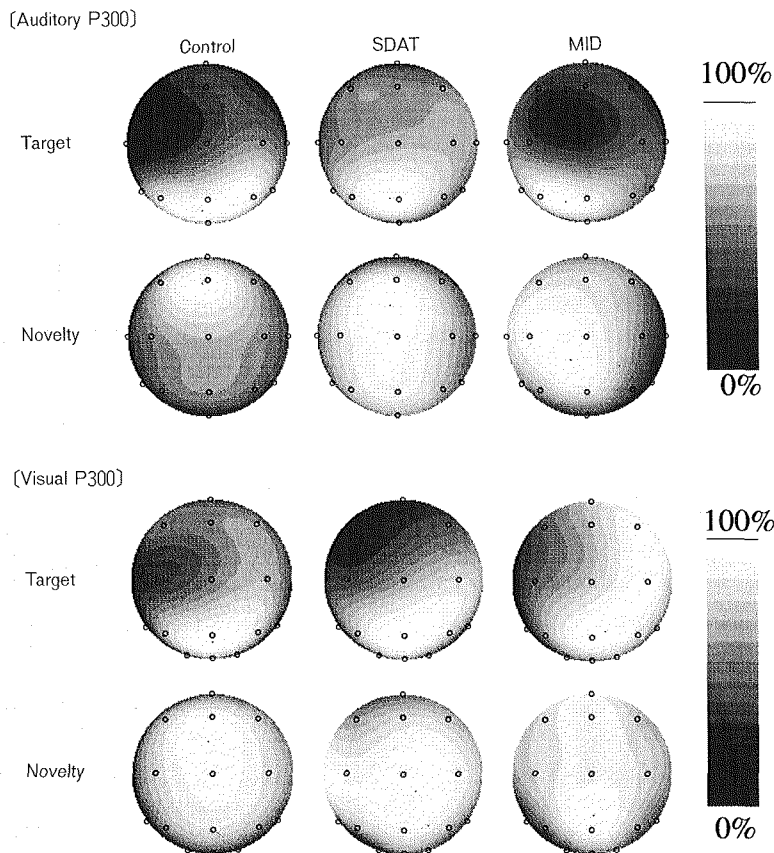


図3 各刺激によるP300の頭皮上分布
電位はすべて標準化して示した。

4. 考 察

事象関連電位P3は認知機能の客観的な生理学的指標として、痴呆性疾患でその異常が報告されている。しかし、被験者に課題遂行を要求する従来のオッドボール課題では、痴呆症患者での測定に困難をきたす場合も多い。一方、この標的刺激を能動的に認知、識別することにより出現するtarget P3に加えて、標準刺激から逸脱した新奇な刺激を受動的に認知することにより novelty P3が出現することが知られている⁹⁾。この電位もtarget P3と同様、加齢に伴ってその潜時の延長が認められ、ヒトでの認知能力の一部を反映すると考えられている¹⁰⁾。novelty P3は課題遂行と無関係に測定することが可能であることから、課題遂行の困難な痴呆患者にも応用できる可能性がある。今回の検討で課題遂行の困難性

からtarget P3が認められなかった痴呆性疾患患者でもnovelty P3は出現しており、この方法の有用性が示唆される。ERPの外因性成分であるN1やP1は痴呆性疾患で異常を認めず、P3で明らかな異常が認められた。この外因性成分と内因性成分の解離はこれまでの報告と一致している⁹⁾。SDAT群とMID群を比較すると、P3の異常は刺激様式に依存せず、MID群の方がSDAT群に比して潜時の延長、振幅の低下とも著明であった。この病因による差の原因に関して、両群間で痴呆の程度に差はなかったことから、認知機能障害以外についても今後検討する必要がある。ただ潜時の延長に関しては、MID群では多発性の白質病変を持つ例が多く、皮質下線維を介する情報処理の遅延がMID群でより高度であることが推察される。P3電位の頭皮上分布とみると、特

にnovelty P3において3群間で差が明らかであった。すなわちSDAT群では中心部に、MID群では後方に電位分布が移動する傾向が認められた。これまでSDATとMIDを鑑別するためにSEPCTやPETによる検討がなされている。それによると、SDATでは主として後方大脳連合野(頭頂葉および側頭葉)の血流が低下し、MIDでは前頭葉を含めた全体的な血流低下が認められるとされる¹¹⁾¹²⁾。P3電位発生にいくつかの大脳連合野が関与していることを考え合わせると¹³⁾、今回の結果はそれら局所神経活動の変化を反映したものと考えられる。

5. 結 論

以上の結果から、痴呆症における認知障害の電気生理学的指標としてのP3測定は、新奇刺激を加えることによりその臨床的有用性が増すことが期待される。特にP3の頭皮上分布をみることにより、時間的および空間的な大脳神経活動状態のより詳細な把握が可能となるものと思われる。

文 献

- 1) Sutton S, Braren M, Zubin J, et al : Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* **150** : 1187-1188, 1965
- 2) Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, et al : Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **44** : 447-458, 1978
- 3) Goodin DS, Squires KC, Starr A : Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* **101** : 635-648, 1978
- 4) Johnson Jr R : Event-related potential insights into altered sensory and cognitive processing in dementia. In *Handbook of Neuropsychology* (edited by Boller F, Grafman J), Elsevier, Amsterdam, 1995, Vol 10, pp 241-267
- 5) 山口修平 : 加齢と事象関連電位との関連. *臨床脳波* **37** : 155-161, 1995
- 6) Yamaguchi S, Knight RT : P300 generation by novel somatosensory stimuli. *Electroencephal Clin Neurophysiol* **78** : 50-55, 1991
- 7) Yamaguchi S, Knight RT : Anterior and posterior association cortex contributions to the somatosensory P300. *J Neurosci* **11** : 2039-2054, 1991
- 8) 山口修平, 土谷治久, 小林祥泰 : アルツハイマー型痴呆および多発梗塞性痴呆におけるNovelty P300. *Therapeutic Research* **15** : 262-266, 1994
- 9) Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R : Stimulus novelty, task relevance, and the visual evoked potential in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **39** : 131-143, 1975
- 10) Yamaguchi S, Knight RT : Age effects on the P300 to novel somatosensory stimuli. *Electroencephal Clinical Neurophysiol* **78** : 297-301, 1991
- 11) Frackowiak RS, Pozzilli C, Legg NJ, et al : Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain* **104** : 753-778, 1981
- 12) Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, et al : Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* **21** : 1694-1699, 1990
- 13) Yamaguchi S, Knight RT : Association cortex contributions to the P3. In *Slow Activity Changes of the Brain* (edited by Haschke W, Speckmann E-J, Roitbak A), Brain Dynamics Series. Boston, Birkhauser, 1993, pp 71-84

老化と日内リズム

— 中枢ドパミン神経系の活動 —

Aging and Circadian Rhythm — The Central Dopaminergic Activity —

岡山大学医学部神経内科

盛政 忠臣* (助教授) 庄盛 敏廉* (教授)

岡山県立大学保健福祉学部栄養学科/助教授

金行 孝雄**

1. はじめに

加齢に伴う、脳機能の日内リズムの変化¹⁾は、臨床的には、睡眠障害、脳波の変化などが知られている。しかし、行動の日内リズム、特に行動制御の発信源である、黒質・線条体のドパミン神経伝達機構の日内リズムについての詳しい報告はきわめて少ない²⁾³⁾。

本研究では、ラットを用いて、行動量の日内リズムと、その背景の一つである黒質・線条体の神経伝達機構の日内リズムと加齢に伴う変化について比較検討を行った。

2. 実験方法

実験にはWistar系雄性ラット、若齢群(9週齢)と加齢群(65週齢)を用いた。これらの動物は、12時間ごとの明暗周期および恒温・恒湿の恒常条件下で、摂食と摂水はad libitumで、若齢群は5週間以上、加齢群で60週間飼育したものである。行動量の日内リズムは、明暗周期の24時間

にわたって1時間ごとに測定した。線条体と黒質における神経伝達物質および受容体などの測定は、24時間の明暗周期の4時間ごと、すなわち、暗期の2, 6, 10時間目と明期の2, 6, 10時間目の合計6時点で行った。なお、神経伝達物質の測定には頭部をマイクロウェーブで固定し、受容体などの活性測定には液体窒素中で急速冷却した後、全脳を得た(処理法と時点ごとの匹数: N = 6)。

3. 結果と考察

a. 行動量の日内リズム(データ省略)

若齢群では、暗期に行動量(24時間)の90%が示され、夜行性動物の特徴的な日内変化が示された。それに対して、加齢群では暗期での行動の低下とともに行動量の日内リズムの平坦化が示された。

b. 線条体ドパミン代謝の日内変化と加齢に伴う変化(図1)

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

** Takao KANEYUKI (Associate Professor) : Department of Nutritional Sciences, Faculty of Health and Welfare Science, Okayama Prefectural University, Okayama.

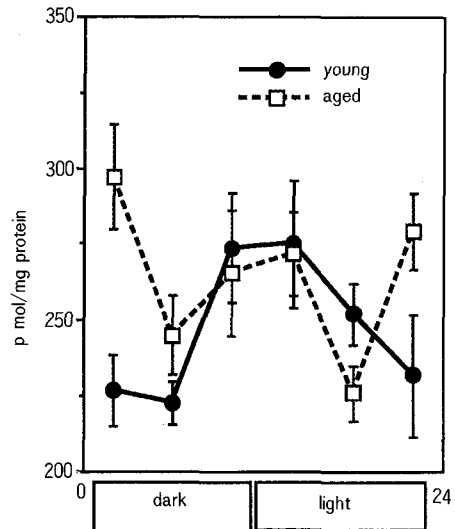
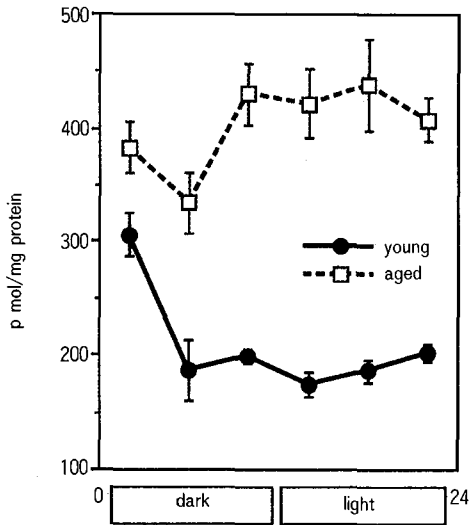


図1 線条体におけるドパミン代謝の日内リズム(A: ドパミン濃度, B: ドパミン代謝産物濃度)

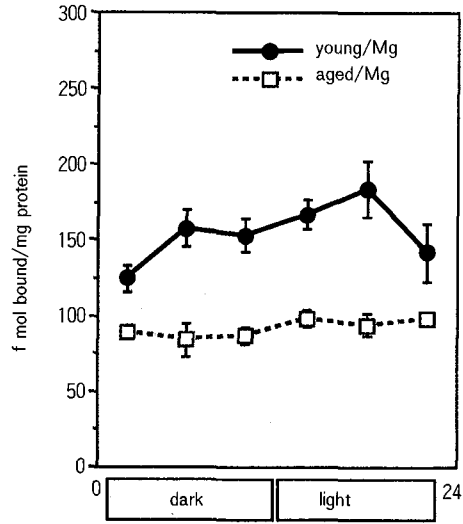
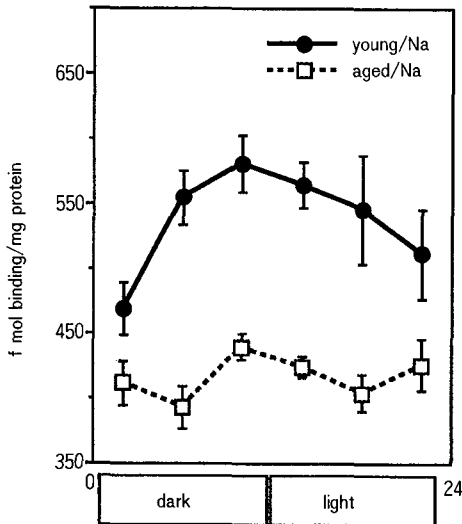


図2 線条体におけるドパミンD₂受容体活性の日内リズム(A: 高感受性部位, B: 低感受性部位)

ドパミン濃度は、若齢群では暗期前半に最大値を示す日内変化を示した。それに対して加齢群では、若齢群の2倍以上の濃度が持続して示された。一方、ドパミンの放出と代謝を反映するドパミン代謝産物(DOPAC+HVA)の濃度は、若齢群ではこの動物の活動期が暗期であることを反映した日内変化を示した。加齢群においても同程度の濃度と日内変化が示された。

c. 線条体におけるドパミンD₂受容体活性の日内変化(図2)

ドパミンD₂受容体高感受性部位は、同部位のドパミン代謝産物(DOPAC+HVA)濃度の日内変化と類似した日内変化を示した。これらの類似した日内変化は、この動物の行動量の日内変化に対応(同調)した変化であると考えられた。

一方、加齢群では、これらの日内変化は平坦化を示し、その値も顕著な低値を示した。この結果は、加齢群で示された行動量の日内変化が平坦化をきたす原因の一つであると考えられた。

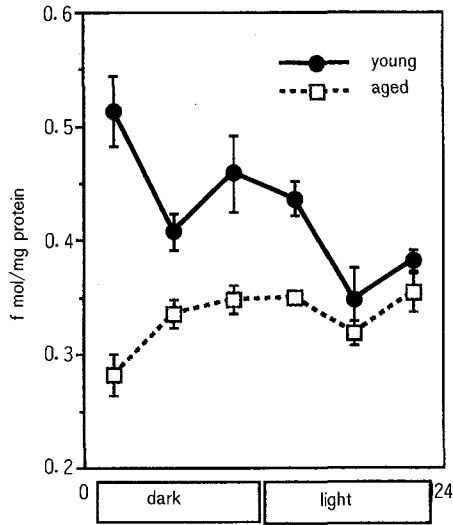
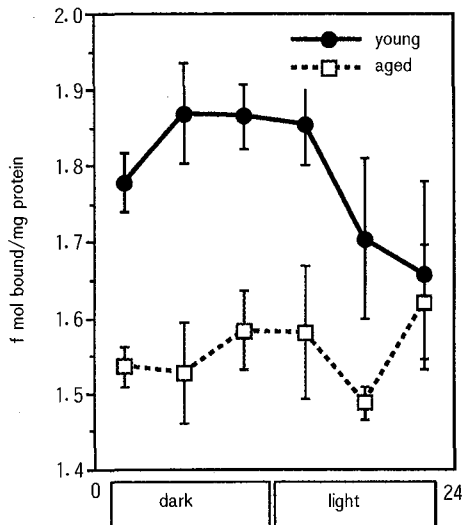


図3 線条体におけるアセチルコリン受容体とCa⁺⁺チャネル活性の日内リズム(A: ムスカリン性アセチルコリン受容体, B: Ca⁺⁺イオンチャネル)

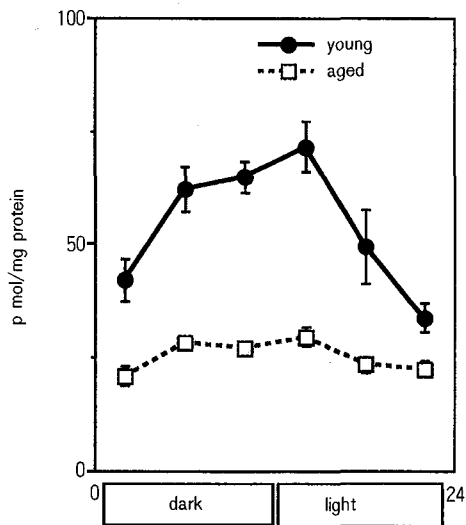
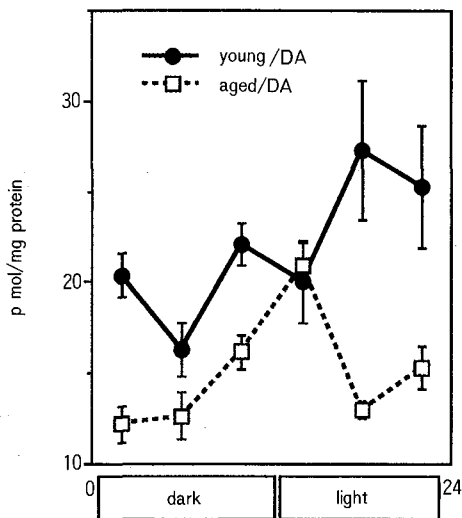


図4 黒質におけるドパミン代謝の日内リズム(A: ドパミン濃度, B: ドパミン代謝産物濃度)

低感受性の受容体活性部位においても同様な結果が示された。

d. 線条体におけるアセチルコリン受容体およびCa⁺⁺チャネル活性の日内変化(図3)

ムスカリン性アセチルコリン受容体活性および、神経活動(主として神経伝達物質の放出に関与)を反映するとされるCa⁺⁺チャネル活性は、上述したドパミン神経活動と共役して行動の制御に関与していると考えられている。若齢群で

は、これらの活性はいずれも、この動物の活動期に高値を示す日内変化を示し、ドパミン神経活動と共役していることが示された。それに対して加齢群では、これら両者に日内変化の消失と顕著な低値が示され、行動の日内変化の平坦化に關与するものと考えられた。

e. 黒質におけるドパミン代謝(図4)

この部位のドパミン活動は、線条体へ投射したドパミン終末の活動に対する自己抑制機構を

反映したものと考えられる。若齢群で示された、ドパミン代謝の指標である〔DOPAC+HVA〕濃度が、この動物の活動期に一致して高値を示したことは、先に示した線条体におけるドパミン活動に対する自己抑制の結果と考えられる。加齢群ではこのような日内変化は消失し、値の顕著な低下が示された。この結果は、ドパミン神経終末である線条体ドパミン濃度が高値に保たれていたことと対応するものと考えられた。すなわち、加齢群におけるドパミン自己抑制系の機能低下の結果との関連が示唆された。

以上、黒質・線条体ドパミン系を中心とした神経機構は行動の日内リズムに対応(同調)した日内変化が示されたが、加齢群では、行動量の日

内リズムの消失現象と、対応した神経活動の日内リズムの消失が示された。

文 献

- 1) 高橋清久：加齢とサーカディアンリズム，神経精神薬理 18(4)：299-305, 1996
- 2) Morimasa T, Doi T, Shohmori T, et al : Diurnal changes and aging effects on central monoamine metabolism. *Advances in Dopamine Research*, Pergamon Press, Oxford, 1982, pp 83-93
- 3) 庄盛敏廉，盛政忠臣，金行孝雄：老化にともなう神経伝達機構の変化. 老年期痴呆研究会誌 7: 132-134, 1994

びまん性レビー小体病の 臨床と病理

Clinical and Pathological Aspects of Diffuse Lewy Body Disease

横浜市立大学医学部精神医学教室/教授

小 阪 憲 司*

1. はじめに

びまん性レビー小体病(DLBD)は、1976年以来の筆者らの一連の研究報告により、まずわが国で、そして、1995年以降は欧米でも注目され、現在では国際的に承認されている痴呆性疾患であり、欧米ではアルツハイマー型痴呆(ATD)に次いで2番目に多いことが最近いくつかの研究グループにより報告され、わが国でも、筆者らによりATDに次いで2番目に多い変性性痴呆疾患であることが報告された。しかし、臨床的にはほとんどの症例がATDや脳血管性痴呆などと誤診されているのが現状である。

2. 臨床像

DLBDは進行性の皮質性痴呆とパーキンソン症状を主症状とし、通常型common formと純粋型pure formに分類される(表1)が、頻度としては通常型が圧倒的に多い。通常型は初老期・老年期に発病し、痴呆症状が主体で、後にパーキンソン症状が加わることが多いが、約3分の1の症例ではパーキンソン症状が目立たない(表2～4)。一方、純粋型は40歳以前の若年に発病することもあれば、初老期・老年期に発病することもある。若年発症の純粋型では、パーキンソン

表1 Diffuse Lewy body disease (DLBD)

Common Form	combined with numerous SPs and NFTs
Pure Form	combined with no or only a few SPs and NFTs

表2 Clinical data in DLBD

	Common form (n=28)	Pure form (n=9)
Age at onset	69.2 (55~87)	32.8 (12~64) Juvenile 8 Presenile 1
Age at death	75.6 (59~87)	41.6 (15~69)
Total duration	6.4 (1.5~24)	8.7 (2.5~14)
Male/female ratio	1:0.6	1:0.5

表3 Initial symptom in DLBD

	Common form (n=28)	Pure form (n=9)
Memory dis.	16(57.1%)	0
Psychotic state	5(17.9%)	2(22.2%)
Parkinsonism	4(14.3%)	7(77.8%)
Shy & Drager syn.	3(10.7%)	0

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

表4 Main clinical features in DLBD

		Common form (n=28)	Pure form (n=9)
[Dementia]	+3	23(82.2%)	6(66.7%)
	+2	3(10.7%)	0
	+1	2(7.1%)	1(11.1%)
	0	0	1(11.1%)
	nd	0	1(11.1%)
[Parkinson syn.]	+3	9(32.1%)	7(77.8%)
	+2	8(28.6%)	1(11.1%)
	+1	3(10.7%)	1(11.1%)
	0	8(28.6%)	0

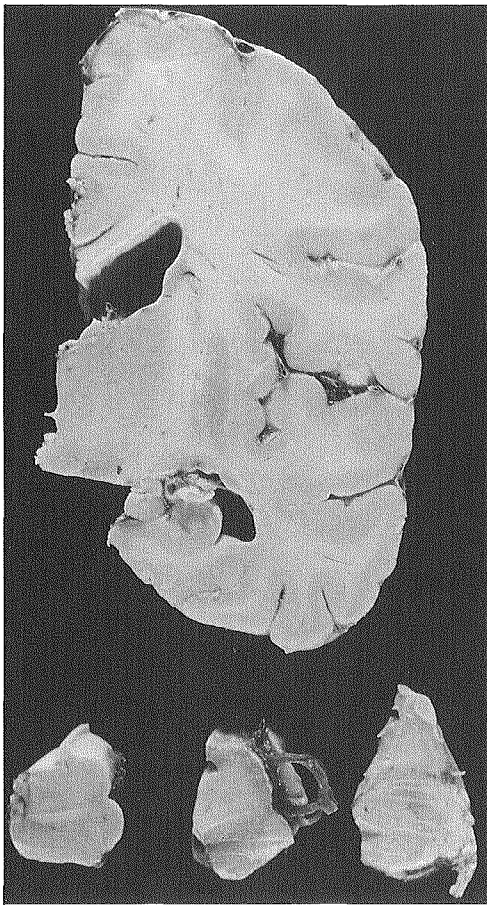


図1 DLBDの肉眼所見

症状が主体となり、若年性パーキンソン病と診断されるが、後に痴呆が加わってくる。より高齢の純粋型では、パーキンソン病(PD)の経過中に痴呆が加わることもあるが、痴呆が先行し、

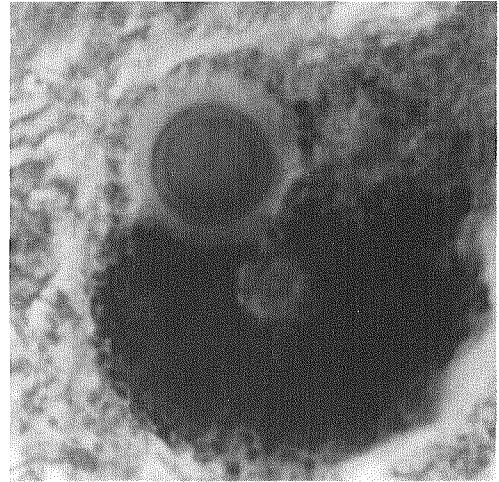


図2 脳幹型レビー小体

パーキンソン症状が後に加わることが多い(表2～4)。初老期や老年期に皮質性痴呆が起り、比較的早い時期に筋固縮を主とするパーキンソン症状が加わってきた場合にはまずDLBDを考慮すべきである。なお、通常型で見られるパーキンソン症状は振戦が目立たず、筋固縮や寡動が主体であることが多い。そのほか、DLBDでは比較的早い時期から生々しい幻視や被害的な妄想などの精神症状がみられることが少なくない。また、症状の変動が目立つことも少なくない。全経過は7～8年であることが多く、性別では男性が女性の約2倍多い(表2)。

3. 病理像

DLBDの病理像は、多数のレビー小体が大脳皮質から脳幹まで広汎に出現することによって特徴づけられるが、脳幹・間脳の変化はPDの変化と同じである。すなわち、肉眼的には黒質と青斑核の色素脱出がみられ(図1)、顕微鏡で見ると、そこにメラニン含有神経細胞の脱落とアストログリアの増生がみられるとともに、これらの部位やマイネルト基底核・視床下部・縫線核・迷走神経背側核・交感神経節などにもレビー小体が散在する(図2)。DLBDではレビー小体がさらに大脳皮質の深層や扁桃核に多数存在する(図3)。このようにみると、DLBDはPDの延長線上にあることになる。

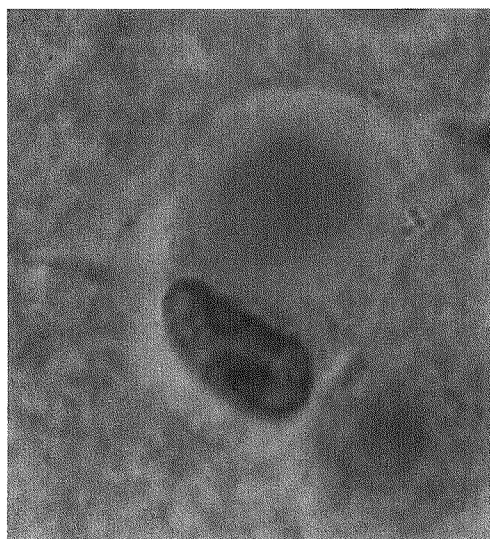


図3 皮質型レビー小体

通常型DLBDと純粋型DLBDの病理学上の違い(表5)は、老人斑や神経原線維変化などの老人性変化の有無にある。前者では大脳皮質に老人斑が散在し、海馬領域に神経原線維変化がみられ、ATDに匹敵する所見が同時にみられることも少なくないが、一般に神経原線維変化は海馬・海馬傍回に限局し、ATDより少ない。一方、純粋型DLBDでは老人斑や神経原線維変化はないか、あってもごく少数である。

4. レビー小体病のスペクトラムとしてのDLBD

前述したように、病理学的にはDLBDはPDの延長線上にあるが、大脳病変はDLBDと同じであって脳幹にはPD病変を伴わないものもあり、筆者はこれを大脳型レビー小体病と名づけ、これらをレビー小体病のスペクトラムで捉え、①脳幹型、②移行型、③びまん型、④大脳型の4型に分類している(図4)。

5. おわりに

DLBDに類似した名称として、diffuse cortical Lewy body diseaseとかLewy body variant of Alzheimer's diseaseとかsenile dementia of Lewy body type(SDLT)といった紛らわしい名称が提唱され、混乱があることもあり、1995年秋にはイギ

表5 Neuropathological features in DLBD

	Common form (n=28)	Pure form (n=9)
Brain weight	1,203.6g (1,000~1,400)	1,178.9g (780~1,370)
Lewy bodies Cerebral cortex	+3 21(75.0%) +2 7(25.0%)	7(77.8%) 2(22.2%)
Brain stem	+3 20(71.4%) +2 8(28.6%)	7(77.8%) 2(22.2%)
Senile plaques	+3 22(78.6%) +2 6(21.4%) +1 0 0 0	0 0 0 9(100%)
Neurofibrillary tangles	+3 11(39.3%) +2 7(25.0%) +1 9(32.1%) 0 1(3.6%)	0 0 5(55.6%) 4(44.4%)

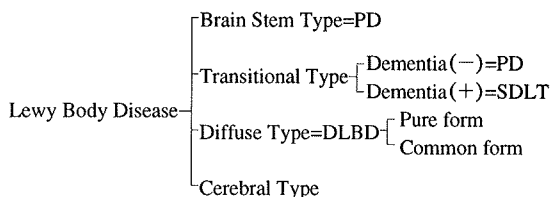


図4 レビー小体病の分類

リスで国際ワークショップが開催され、そこではこれらをdementia with Lewy bodiesと総称することが提唱された。その詳細については近いうちにNeurologyに報告される予定である。

文 献

- 1) Kosaka K : Lewy bodies in cerebral cortex. Report of three cases. Acta Neuropathol 42 : 127-134, 1978
- 2) Kosaka K : Diffuse Lewy body disease in Japan. J Neurol 237 : 197-204, 1990
- 3) Kosaka K : Dementia and neuropathology in Lewy body disease. Adv Neurol 60 : 456-463, 1993
- 4) 小阪憲司 : びまん性レビー小体病と痴呆. 日本医事新報 3754 : 29-32, 1996
- 5) Kosaka K, Iseki E : Diffuse Lewy body disease within the spectrum of Lewy body disease. Proceedings of the International Workshop on Lewy Body Dementia. Cambridge University Press, 1995
- 6) Kosaka K, Iseki E, Odawara T, et al : Cerebral type of Lewy body disease. Neuropathology 16 : 25-32, 1996

第9回九州老年期痴呆研究会

The 9th 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.

佐渡島省三
Seizo SADOSHIMA, 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

井林 雪郎
Setsuro IBAYASHI, 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 村井由之 (産業医科大学神経内科 教授)
老年期痴呆発症率と危険因子
 一久山町研究一177
 吉武毅人 (九州大学医学部第二内科)
- 演題 2 座長 納光弘 (鹿児島大学医学部第三内科 教授)
一過性虚血による海馬遅発性神経細胞死と
高圧酸素療法の効果181
 近藤晃 (国立肥前療養所情動行動障害センター)
 (臨床研究部形態研究室)
- 演題 3 座長 宮川太平 (熊本大学医学部神経精神科 教授)
放射線障害と脳の老化187
 岸川正大 (長崎大学医学部原爆被災学術資料センター)
 (病理部門 助教授)
- 特別講演 1 座長 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
老年期痴呆の臨床評価193
 本間昭 (東京都老人総合研究所精神医学部門 研究部長)
- 特別講演 2 座長 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
抗痴呆薬開発の現状と将来への展望198
 平井俊策 (群馬大学医学部神経内科 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9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7年6月24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 Yoshiyuki MURAI, M.D.
Professor, Department of Neurology
School of Medicine, University of Occupational
and Environmental Health
- Incidence and Risk Factors of Senile Dementia
— The Hisayama Study — 177**
- Taketo YOSHITAKE, M.D.
Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University
- Lecture 2 Chairperson Mitsuhiro OSAME, M.D.
Professor, Third Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kagoshima University
- Preventive Effect of Hyperbaric Oxygenation
on the Hippocampal Delayed Neuronal Death
Following Transient Ischemia in Mongolian Gerbil ... 181**
- Akira KONDO, M.D.
Laboratory of Neuropathology, Center for Emotional
and Behavioral Disorders, Hizen National Mental Hospital
- Lecture 3 Chairperson Taihei MIYAKAWA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry
Kumamoto University Medical School
- Radiation Effect and Aging of Brain 187**
- Masao KISHIKAWA, M.D.
Associate Professor, Department of Pathology
Scientific Data Center for the Atomic Bomb Disaster,
Nagasaki University School of Medicine
- Special Lecture 1 Chairperson Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Hizen National Mental Hospital
- Clinical Assessment of Age-Associated Dementia ... 193**
- Akira HOMMA, M.D.
Head, Department of Psychiatry
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
- Special Lecture 2 Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University
- Current State and Future Prospects for Drug Development
in Alzheimer's Disease and Other Dementias ... 198**
- Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor, Department of Neurology
Gunma University School of Medicine
- Closing Remarks Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, Second Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University

The 9th 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 24th, 1995
Place : Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel

老年期痴呆発症率と危険因子

—久山町研究—

Incidence and Risk Factors of Senile Dementia —The Hisayama Study—

九州大学医学部第二内科

吉武 毅人* 清原 裕* (講師)
藤島 正敏* (教授)

1. はじめに

1985年に、福岡県粕屋郡久山町の満65歳以上の全住民を対象として、老年期痴呆の有病率調査を行った。この検診受診者のうち、痴呆を認めなかった者を前向きに追跡し、老年期痴呆の発症率とその危険因子を検討した。

2. 対象および方法

1985年に約8カ月をかけて、満65歳以上の久山町全住民938名を対象に、痴呆の有病率調査を行った¹⁾。対象者の95%に相当する887名の受診者の中から、DSM-IIIにて痴呆と診断された59名を除いた828名(男性334名、女性494名)を本研究の追跡対象者とした。

発症調査として、1992年4月時点の生存者612名(男性220名、女性392名)に対して、転出者を含めて長谷川式簡易知能スケールをはじめとする神経心理テストを用いて痴呆のスクリーニング調査を行った²⁾。この調査で痴呆が疑われた者を同一医師が個別に面接し、頭部CTを含む2次調査を行った。追跡期間中の死亡例に対しては、

臨床記録を詳細に調べると同時に、家族や主治医から情報を収集し、痴呆の有無、その病型および発症日を可及的に決定した。追跡期間中に死亡した214名(男性113名、女性101名)のうち176名(82%)を剖検し、脳病変を病理学的に検索した。

痴呆の有無の判定は、DSM-IIIの改訂版³⁾を用いて行った。脳血管性痴呆(VD)の診断には、NINDS-AIRENの診断基準⁴⁾を改変して用いた。すなわち、慢性硬膜下血腫による痴呆はVDに含めなかった。アルツハイマー型老年痴呆(AD)の判定は、NINCDS-ADRDAの診断基準⁵⁾によった。追跡調査からの脱落は2例のみであった。

3. 結 果

追跡期間中に103例(男性38名、女性65名)の痴呆発症を認めた(表1)。そのうち89例(86%)に剖検または頭部CT検査を施行した。病型別にみると、VDは50例(49%)、ADは42例(41%)であった。臨床経過と病理学所見より、脳血管障害とアルツハイマー病がともに痴呆発症に関与した

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

表1 痴呆発症例の病型別内訳

痴呆病型	男性 n (%)	女性 n (%)	合計 n (%)
脳血管性痴呆	23(61)	27(42)	50(49)
definite	14(37)	12(19)	26(25)
probable	5(13)	10(15)	15(15)
possible	4(11)	5(8)	9(9)
老年痴呆	9(24)	33(51)	42(41)
definite	4(11)	10(15)	14(14)
probable	4(11)	14(22)	18(18)
possible	1(3)	9(14)	10(10)
混合型痴呆	1(3)	1(2)	2(2)
その他	5(13)	4(6)	9(9)
慢性硬膜下血腫	1(3)	0(0)	1(1)
頭部外傷	2(5)	0(0)	2(2)
原因不明	2(5)	4(6)	6(6)
合計	38(100)	65(100)	103(100)

久山町痴呆例103例, 65歳以上, 1985~1992年

表2 脳血管性痴呆の病型別にみた脳卒中発作既往歴回数の内訳

病型	脳卒中発作の回数			合計 (%)
	0 (例数)	1 (例数)	2~ (例数)	
多発性小梗塞	9	8	1	18 (42)
ピンスワンガー病	1	1	0	2 (5)
多発性小中梗塞	0	6	7	13 (30)
限局性単梗塞	0	3	1	4 (9)
大梗塞	0	2	0	2 (5)
脳出血	0	3	0	3 (7)
クモ膜下出血	0	1	0	1 (2)
合計	10	24	9	43 (100)

DefiniteとProbable 43例, 65歳以上, 1985~1992年.

と考えられる2例を混合型とした。その他の痴呆は9例(8.7%)であった。

混合型をVDおよびADにおおの加算して, 病型別痴呆発症率を年齢調整して検討した(図1)。全痴呆発症率(対千人年)は男性19.3, 女性20.9で男女差はなかった。病型別にみると, 男性はVD発症率が, 女性はAD発症率が高かった。

NINDS-AIRENの診断基準に基づいて, definiteまたはprobableのVDと診断した43例, つまり剖検もしくは頭部CTによって脳病変を形態学的に検討しえた例の脳血管障害をタイプ別に分けて, 痴呆発症に先行する脳卒中のエピソードの頻度を比較した(表2)。小梗塞(直径1.5cm未満)

対1,000人年

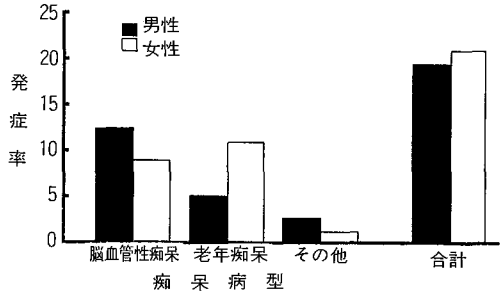


図1 老年期痴呆の病型別発症率
年齢調整, 久山町男女826名, 65歳以上,
1985~1992年.

の多発によるVDが18例(42%)と最も多く, その半数に脳卒中のエピソードを認めなかった。

追跡開始時に収集された検診成績から痴呆発症の危険因子を検討した。年齢調整後の検討で有意であった危険因子に性を加え, 痴呆発症の危険因子の比較危険を多変量解析によって求めた(表3)。その結果, VDには年齢, 収縮期血圧, 脳卒中既往歴, 飲酒が独立した有意な危険因子となった。一方, ADに対して年齢, 長谷川式スケール低値が正の, 高い身体活動度が負の有意な危険因子となった。

4. 考 察

久山町における年齢階級別の痴呆発症率を, 世界各地の地域研究の成績と比較した(図2)。久山町的全痴呆発症率は他の報告と比べて高い傾向にあったが, とくに85歳以上において, 発症率は急峻に上昇し, 過去の報告の中でもっとも高値となった(図2-a)。本研究では脱落例がほとんどおらず(2例のみ), 痴呆発症者のほぼ全例を把握していると推測できる。それが, 85歳以上の高齢者の痴呆発症率が世界でもっとも高かった要因の一つであると考えられる。一方, 久山町では85歳未満のAD発症率が他の報告と比べて低かった。このことは, 日本人は欧米人と比べてVD発症率が相対的に高いことを間接的に示しているといえる。

本研究では, 多発性小梗塞がVDの原因としてもっとも多く, その半数に脳卒中の既往歴がなかった。つまり, 日本人では無症候性脳梗塞が

表3 老年期痴呆発症の危険因子の比較危険

危険因子	脳血管性痴呆		老年痴呆
	解析1 RR (95%CI)	解析2 RR (95%CI)	解析1 RR (95%CI)
年齢	1.76** (1.30-2.39)	1.70** (1.18-2.45)	2.17** (1.62-2.92)
収縮期血圧	1.61** (1.19-2.19)	1.98** (1.33-2.94)	
脳卒中			
追跡開始時のみ	3.06* (1.27-7.34)		
追跡期間を含む		25.43** (11.4-56.5)	
飲酒	2.18* (1.01-4.70)	3.39* (1.32-8.72)	
身体活動度高度			0.20** (0.06-0.68)
長谷川簡易知能スケール	0.76* (0.61-0.95)	0.75+ (0.55-1.02)	0.67** (0.55-0.81)
性(女性/男性)	0.86 (0.41-1.81)	1.05 (0.44-2.55)	1.42 (0.64-3.14)
糖尿病	2.09+ (0.91-4.81)	ns	
ヘマトクリット	ns	ns	

多変量解析, 久山町男女826名, 1985~1992年.

解析1: Cox比例ハザードモデル, 解析2: ロジスティックモデル. RR: 比較危険, CI: 信頼区間, **p<0.01, *p<0.05, +p<0.1, ns: 有意差なし.

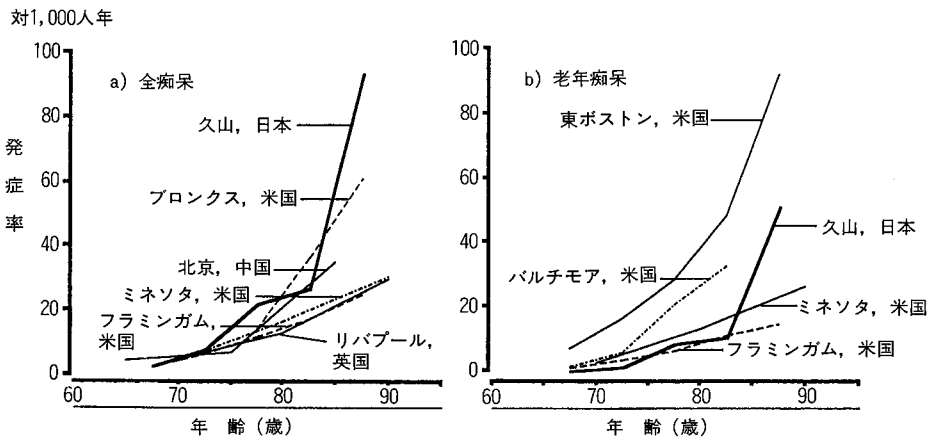


図2 年齢階級別痴呆発症率の国際比較

VDの成因に大きな役割を演じていることがうかがえる。VD発症の危険因子の多変量解析では、脳卒中の既往歴に加えて年齢、血圧値、飲酒が有意な因子となった。血圧値や飲酒が脳卒中既往歴とは独立してVD発症と関連したことは、これらの因子が無症候性脳梗塞を基盤に発症したVDの危険因子であることを物語っている。

VDの予防には脳卒中のリスクを減少させる必要がある。とくに日本人は、脳ドックなどの検診によって無症候性脳梗塞を有する痴呆発症のハイリスク群を事前に把握し、血圧、飲酒などの危険因子の管理を徹底していくことも重要で

あろう。

一方、ADに対して年齢、長谷川式スケール低値が有意な危険因子となり、反対に高い身体活動度はそのリスクを減少させた。長谷川式スケール低値は、痴呆と診断されないAD初期の知能低下を反映していると考えられる。また、定期的に運動や肉体労働を行うことによってADを予防できる可能性が示唆されたが、その機序は必ずしも明らかではなく、この問題は他の追跡研究や介入研究によってさらに検討する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Ueda K, Kawano H, Hasuo Y, et al : Prevalence and etiology of dementia in Japanese community. *Stroke* **23** : 798—803, 1992
- 2) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al : Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population : the Hisayama study. *Neurology* **45** : 1161—1168, 1995
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DC : American Psychiatric Association, 1987
- 4) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al : Vascular dementia : Diagnostic criteria for research studies : Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* **43** : 250—260, 1993
- 5) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of NINCDS - ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* **34** : 939—944, 1984

一過性虚血による海馬 遅発性神経細胞死と 高圧酸素療法の効果

Preventive Effect of Hyperbaric Oxygenation
on the Hippocampal Delayed Neuronal Death
Following Transient Ischemia in Mongolian Gerbil

国立肥前療養所 情動行動障害センター 臨床研究部形態研究室

近藤 晃* 原井 宏明*

古賀 寛*

脳神経外科 馬場病院

馬場 繁行**

1. はじめに

痴呆の原因, 病態生理および治療については未だ不明な点も多く, 解明されなければならない問題が山積している。血管性痴呆はアルツハイマー病とともに痴呆の原因の双壁となっているが, 種々雑多な脳血管障害が関与しており, 一つの症候群とも見做されている。1982年 Kirino¹⁾が報告したdelayed neuronal death(以下, DNDと略す)は一過性の虚血後, 数日を経て海馬CA1の神経細胞が死滅していく現象であり, 血管性痴呆の病態との関与も想定されている。一方, 脳虚血や脳梗塞に対する高圧酸素療法(hyperbaric oxygenation: HBO)は1960年代より臨床応用されており²⁾, その有効性は一般に認められている。今回, 砂ネズミを用いてDNDを作製しHBOの効果を神経病理学的に検討した。

表1 砂ネズミ各群のクリッピング時間とHBOプロトコール

群(匹数)	クリッピング時間	HBO (2ATA, 1時間)
A群(17)	10分	A6群: 術後6時間より8時間おきに1日3回を7日間+1日1回を14日間 A24群: 術後24時間より1日1回を14日間
B群(11)	10分	B2群: 術後2時間で1回のみ B6群: 術後6時間で1回のみ B24群: 術後24時間で1回のみ
C群(7)	10分	HBO下でクリッピング
D群(6)	0分(実施せず)	1日1回を14日間
E群(8)	10分	0回(実施せず)

* Akira KONDO, M.D., Hiroaki HARAI, M.D. & Hiroshi KOGA, M.D.: Laboratory of Neuropathology, Center for Emotional and Behavioral Disorders, Hizen National Mental Hospital, Saga.

** Shigeyuki BABA, M.D.: Baba Neurosurgical Hospital, Fukuoka.

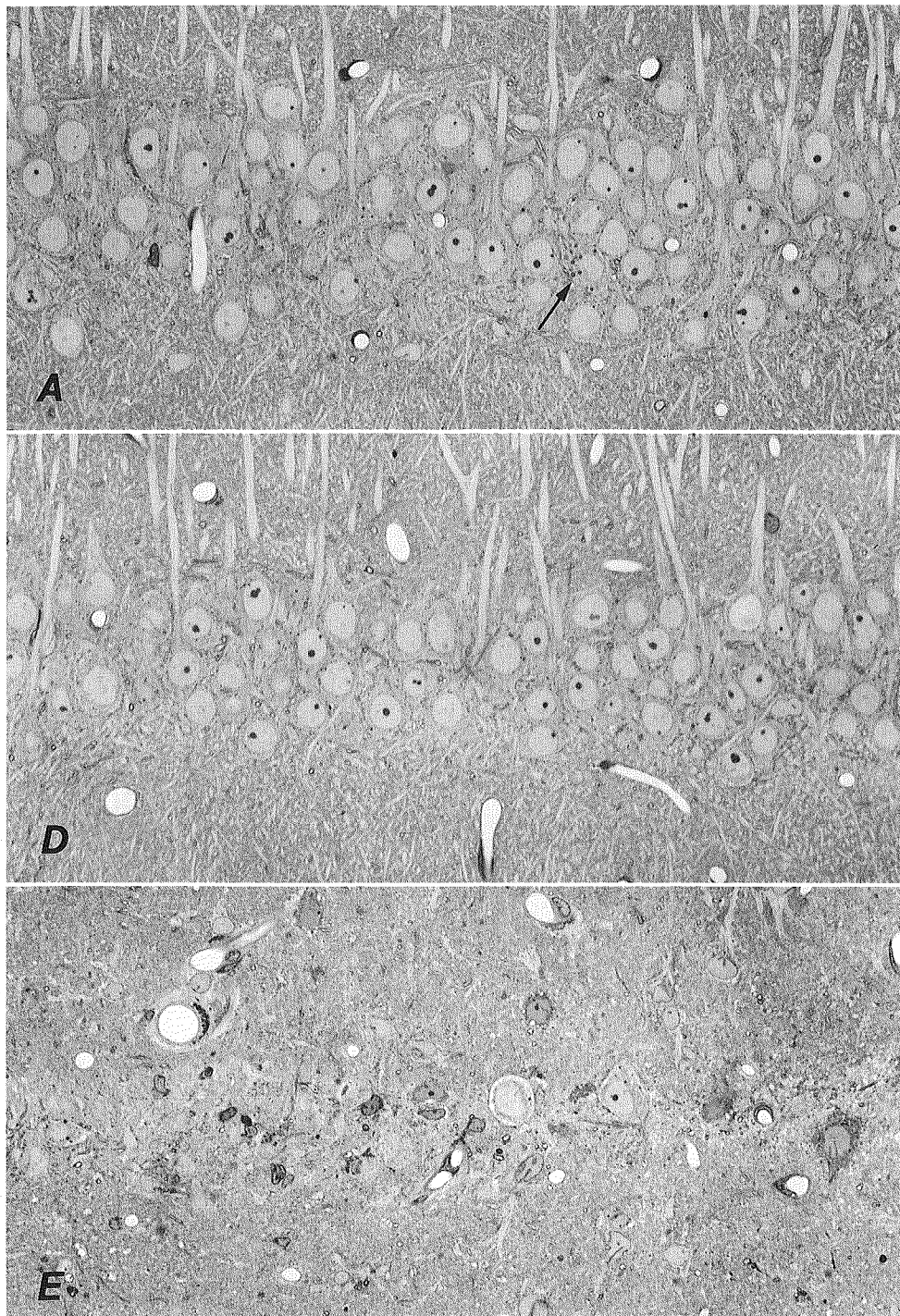


図1 CA1の代表的顕微鏡所見

A, D, EはそれぞれA群(A24群), D群およびE群を示す。A24群では稀に神経細胞胞体内に顆粒状の物質(矢印)を認める以外はD群との区別は困難である。B群では個体差が著しく、Aとほぼ同様の所見を示す個体とEと同様の所見を示す個体が混在した。C群の顕微鏡的定性所見は、D群の所見とほぼ同一であった(エポキシ包埋切片、トルイジンブルー染色×440)。

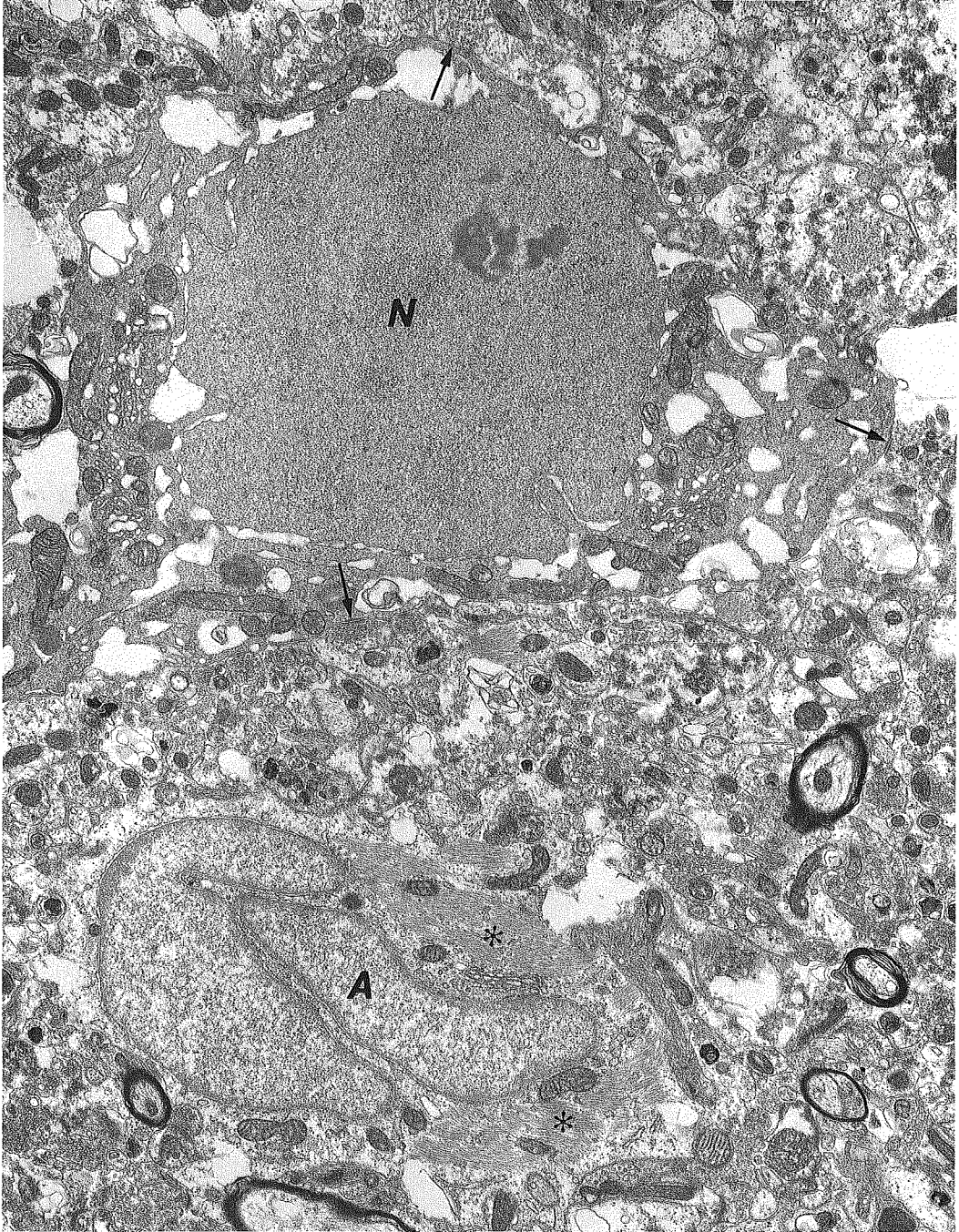


図2 E群CA1の電顕所見

変性所見を呈する神経細胞(上)と反応性アストロサイトを示す。神経細胞は胞体も核も均一な電子密度を示し、ERの槽が拡大している。胞体周囲のシナプスの構造は保たれたものが多い(いくつかを矢印で示す)。アストロサイトの胞体にはグリア線維束(*)がみられる(×10,000)。NおよびAは神経細胞、アストロサイトの核を示す。

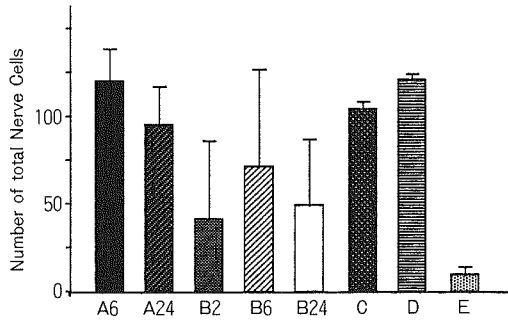


図3 各群のCA1b(長さ0.45mm当たり)での神経細胞総数を示す。E群に比しA, C, D群で有意に神経細胞が残存している($p<0.001$)。また、A6群はA24群より有意に神経細胞が残存している($p<0.05$)。

2. 材料と方法

動物：生後約6週齢の雄砂ネズミを用いた。

表1の如くグループに分けクリッピングとHBOを実施した。

手術手技：ハローセン吸入麻醉下に両側総頸動脈を露出し周囲結合織より鈍的に剥離し、動脈瘤用クリップを両側総頸動脈にかけ、10分間阻血後再開通した。手術の間および後しばらくは直腸温をモニターしながら体温が 37°C 以下にならないよう保温した。

病理学的検索：各群の砂ネズミは術後3週間にネプタール深麻醉下に経心的に5%グル

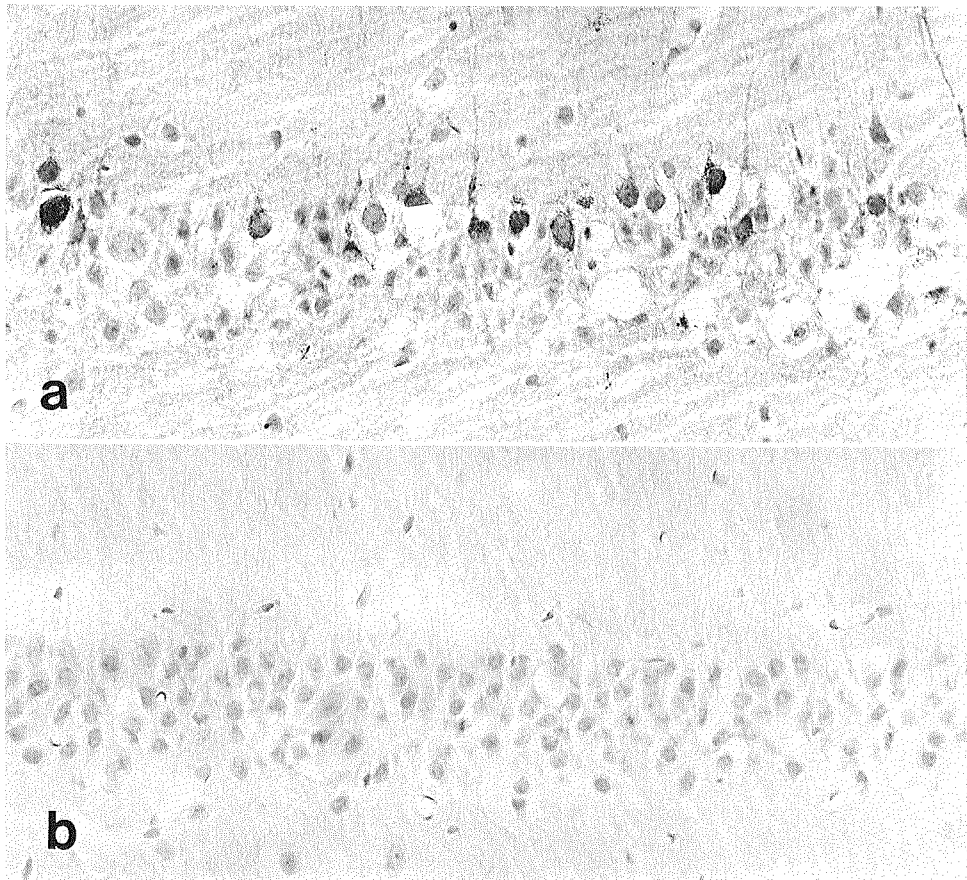


図4 抗HSP-72Kd抗体を用いた免疫染色

HBO非実施群では、(a)のようにCA1の一部の神経細胞の胞体に染色性が認められるが、HBO実施群(b)では認められない。(a)ではニューロピルも粗造化している($\times 340$)。なお、免疫染色に関しては九州大学医学部脳研病理の岩城 徹先生に御協力いただきました。紙面を借りて深謝いたします。

ターナルアルデヒドを含む0.1Mカコジル酸緩衝液で灌流固定し、両側海馬を冠状断で採取した。エボン包埋後、CA1を中心に光顕、電顕的に観察するとともに、簡易組織定量のためCA1b領域を写真撮影し、同部の0.45mm(長さ)当たりの神経細胞総数、核小体を持った神経細胞数、変性神経細胞数およびグリア細胞数を求め統計学的に比較検討した。また、ストレス蛋白(heat shock proteins : HSP)合成誘導に対するHBOの影響を観察するため、クリッピング後2ないし24時間でHBOを実施した群を作り、非実施群と免疫組織化学的に比較検討した(抗HSP-72Kdおよび抗HSP-27Kd抗体を用いたが、紙面の都合上凍結切片作製法および免疫染色法の詳細については割愛する)。

3. 結果と考察

エボン包埋切片光顕所見：CA1の神経細胞はA群およびB群の一部の砂ネズミでは良く保たれており、定性的観察のみではC群、D群との区別は困難であった。しかし、A24群では変性過程を示す神経細胞も散見された。一方、E群ではCA1の神経細胞は著明に減少し、残存した神経細胞の多くも変性過程を示していた。グリア細胞もE群およびB群の一部で明らかに増加していた(図1)。

電顕所見：A群では神経細胞の超微形態もよく保たれており、わずかにラメラ小体を含むシナプスが散見されたのみであった。また、D群の神経細胞もよく保たれていたが、A群に比し胞体内のライソソームが目立った。他方、E群の神経細胞は胞体、核ともに変性所見を示したが、胞体周辺に存在するシナプスはその形態が保たれたものが多かった。アストロサイトは胞体が腫大し、内部に多くのグリア線維束を有していた(図2)。

簡易組織定量：図3に各群の神経細胞総数を示す。E群に比しA群は有意に神経細胞が残存していた。B群は個体差が大きく、1回のみのHBOではDND抑制効果は不十分と思われたが、見方を変えれば、1回のみのHBOでも条件が揃えば効果は期待できると思われた。各群の核小

体を持った神経細胞数は神経細胞総数と同じ傾向を示し、変性神経細胞数とグリア細胞数は前二者に反比例する形で同じ傾向を示した。

HSP免疫染色：抗HSP-72Kd抗体を用いた免疫染色では、HBO非実施群では海馬全体の神経細胞(特にCA4とCA3)にその染色性が認められたが、HBO実施群ではその染色性は弱くCA1ではほとんど認められなかった(図4)。

DNDを抑制するものとしては、蛋白合成の抑制³⁾、低体温⁴⁾、イオンチャンネルブロッカー⁵⁾、NMDAリセプター阻害剤⁶⁾、副腎切除⁷⁾などが既に報告されている。HBOがラットなどの脳虚血に対して治療効果があることも報告されている⁸⁾⁹⁾が、本実験のようにDNDの抑制効果を病理学的に明らかにしたものは少ない。HBOのDND抑制の作用機序については十分に解明されておらず今後の課題と思われるが、潤沢な酸素の供給とそれに伴う低血流が神経細胞の代謝を押さえる可能性とHSP等の保護蛋白の合成ないしは作用の増強を介している可能性が示唆されたと思われる。

4. まとめ

HBOのDND抑制効果を神経病理学的に明らかにし、HSP-72の染色性等よりその作用機序について考察した。

文 献

- 1) Kirino T: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* **239** : 57-69, 1982
- 2) Heyman A, Saltzman HA & Whalen RE: The use of hyperbaric oxygenation in the treatment of cerebral ischemia and infarction. *Circulation* **33, 34** [Suppl 2] : 20-27, 1966
- 3) Shigeno T, Yamasaki Y, Kato G, et al: Reduction of delayed neuronal death by inhibition of protein synthesis. *Neurosci Lett* **120** : 117-119, 1990
- 4) Busto R, Dietrich WD, Globus MYT, et al: Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow and Metabol* **7** : 729-738, 1987

- 5) Izumiyama K & Kogure K: Prevention of delayed neuronal death in gerbil hippocampus by ion channel blockers. *Stroke* **19** : 1003—1007, 1988
- 6) Gill R, Foster AC & Woodruff GN: Systemic administration of MK-801 protects against ischemia-induced hippocampal neurodegeneration in the gerbil. *J Neurosci* **7** : 3343—3349, 1987
- 7) Morse JK & Davis JN: Regulation of ischemic hippocampal damage in the gerbil : adrenalectomy alters the rate of CA1 cell disappearance. *Exp Neurol* **110** : 86—92, 1990
- 8) Shiokawa O, Fujishima M, Yanai T, et al: Hyperbaric oxygen therapy in experimentally induced acute cerebral ischemia. *Undersea Biomed Res* **13** : 337—344, 1986
- 9) Kawamura S, Yasui N, Shirasawa M, et al: Therapeutic effects of hyperbaric oxygenation on acute focal cerebral ischemia in rats. *Surg Neurol* **34** : 101—106, 1990

放射線障害と脳の老化

Radiation Effect and Aging of Brain

長崎大学医学部原爆被災学術資料センター病理部門/助教授

岸川 正大*

1. はじめに

原爆被爆者の疾患特異性としての発癌に関する研究は非常に多い。近年、被爆者の老年期痴呆や社会精神医学的な研究も重要になってきている。われわれの施設では、実験的にあるいは疫学的に検討を続けているので報告する。

2. 材料および方法

a. 実験動物

京都大学胸部研・老化生物学教室¹⁾より分与され、われわれの動物実験施設で維持している老化促進モデルマウス(SAM)を用いた。放射線照射は生後8週齢で4 GyのX線、単一全身照射し、対照は同腹のを用いた。

(1)採取した電顕材料より、プルキンエ細胞内リポフスチンの胞体内占有率を求めた。

(2)前頭葉、海馬域の皮質で小・細血管の横断電顕写真より内腔面積、内皮細胞占有率、壁肥厚度を求めた。

(3)学習能は水迷路²⁾、受動的回避学習試験³⁾(図1)により検討した。

b. 原爆被爆者における脳の加齢

海馬・海馬傍回、嗅球の老人斑、神経原線維変化、顆粒空胞変性の出現数を求めた。

c. 放射線被曝と老年期痴呆の疫学

中国広東省の自然高放射線地域とその対照地域、および原爆被爆者を擁する長崎市の老年期痴呆の有病率を検討した。

3. 結 果

a. 実験動物

放射線を受けた群の体重が小さく、P8系では統計学的に有意であった。脳重は対照群、被曝群とも類似した(表1)。

(1)プルキンエ細胞内リポフスチンの占有率は、被曝群が高値を呈すが(表2)、有意差はなかった。

(2)脳内小・細血管は前頭葉と海馬で、被曝群に壁肥厚があり(表3)、P8では統計学的に有意であった。内腔面積は被曝群が小さく、内皮細胞占有率は大きかった。

(3)水迷路では、両群ともほぼ同様で、受動的回避学習試験では被曝群の潜時が短い傾向を示した(図2, 3)。P1系の7カ月齢では統計学的

* Masao KISHIKAWA, M.D.: Associate Professor, Department of Pathology, Scientific Data Center for the Atomic Bomb Disaster, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki.

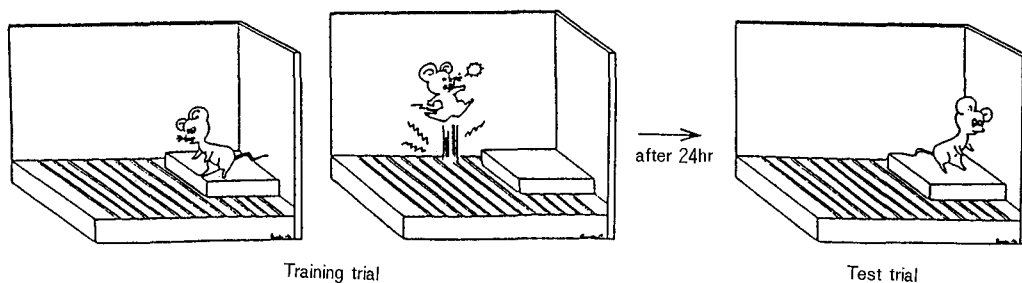


図1 Schema of passive avoidance task

表1 Comparison of body and organ weight (gm)

Group	Body weight	Brain	Heart	Liver	Kidneys
SAMP1TA/Ngs					
Cont. (n=8)	32.93±2.20	0.49±0.01	0.26±0.02	1.81±0.13	0.74±0.12
Rad. (n=10)	31.17±0.79	0.49±0.01	0.25±0.02	1.69±0.04	0.63±0.02
SAMP8/TaNgs					
Cont. (n=6)	41±1.1	0.47±0.01	0.24±0.02	2.22±0.09	0.83±0.06
Rad. (n=10)	30±1.2**	0.48±0.01	0.21±0.04	1.69±0.08**	0.68±0.03**
SAMR1TA/Ngs					
Cont. (n=4)	40.1±2.4	0.47±0.02	0.29±0.03	2.19±0.06	0.87±0.05
Rad. (n=5)	38.2±2.0	0.48±0.01	0.25±0.02	1.94±0.05*	0.75±0.03

Mean±S.E., Cont.: control, Rad.: radiation, **p<0.01, *p<0.05.

表2 Lipofuscin of Purkinje cell, SAMP1TA/Ngs

Group	Area of Cytoplasm (μm ²)	Area of Lf (μm ²)	Lf Ratio
Cont. (n=10)	136.82±11.65	3.07±0.63	2.14±0.39
Rad. (n=10)	131.66±10.92	3.68±0.50	2.97±0.48

Mean±S.E., Cont.: control, Rad.: radiation, Lf: lipofuscin.

表3 Capillary morphometrics (Frontal region)

Group	Lumen Area (μm ²)	Wall Thickness Index
SAMP1TA/Ngs		
Cont. (n=8)	9.26±1.66	38.04±4.54
Rad. (n=10)	5.99±1.52	51.90±5.34
SAMP8/TaNgs		
Cont. (n=6)	9.49±2.01	42.39±4.79
Rad. (n=10)	4.71±0.79	56.93±2.93

Mean±S.E., Cont.: control, Rad.: radiation, *p<0.05.

に有意(p<0.05)な差を示したが、P8の7カ月齢では両群間に有意差はなかった(図3)。10カ月齢ではいずれの系でも有意な差を認めなかった。

b. 原爆被爆者(表4, 5)における脳の加齢海馬の老人斑は被爆者に多い傾向を示し(図4), 神経原線維変化は被爆者に少なく(図5), 顆粒空胞変性は有意な差を認めなかった(図6)。嗅球の変化では両群ともほぼ類似していた。

c. 放射線被曝と老年期痴呆の疫学

長崎市の65歳以上の在宅者で、痴呆の有病率は2.28%で、中国広東省の自然高放射線地域は6.04%, その対照地域は5.94%であった(表6)。長崎市ではアルツハイマー型と脳血管性とがほぼ同じで、広東省では高放射線地域も対照地域もアルツハイマー型痴呆の頻度が非常に高かった(表7)。

4. 考察

原爆被爆者の高齢化が進む中で、われわれは放射線と脳の加齢性変化との関係を検討してきた^{4)~6)}。血管壁の肥厚, 内腔狭小化がみられたが、これは放射線遅発障害⁷⁾の像でもあるし、加齢性変化⁸⁾と報告されているところでもある。ま

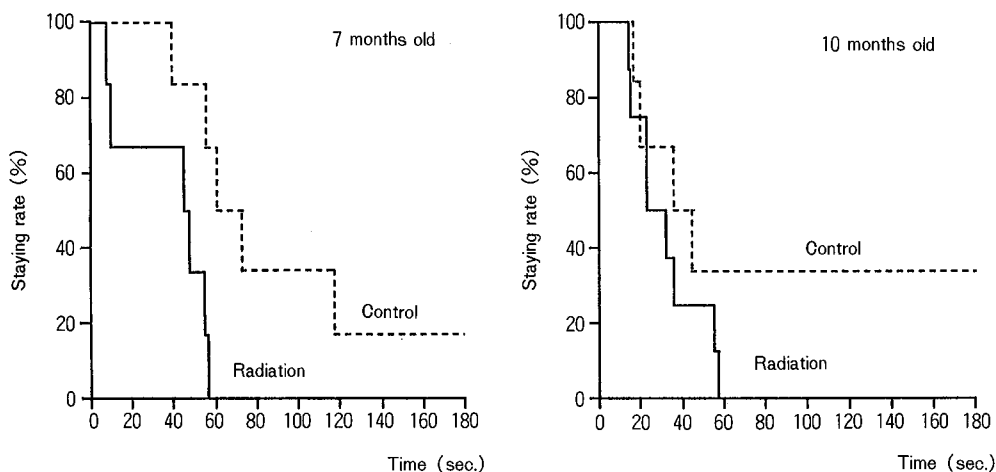


図2 Step-down task response(SAMP1TA/Ngs)

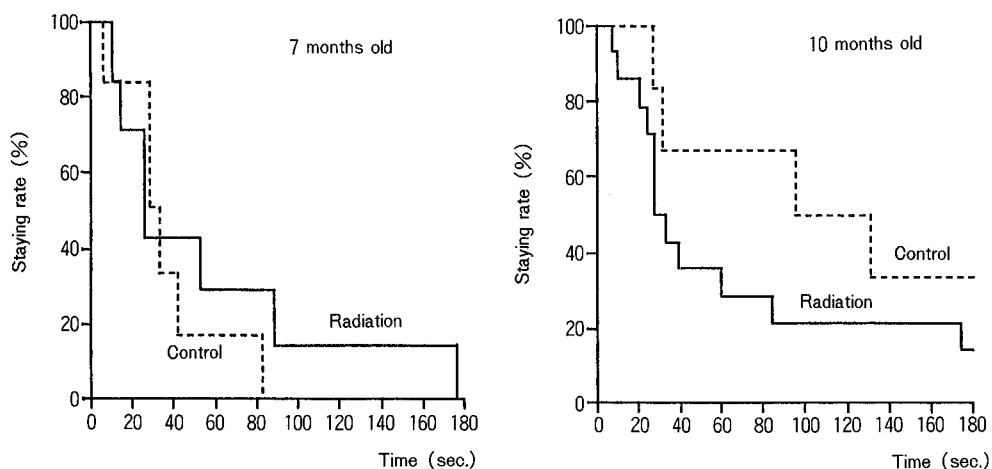


図3 Step-down task response(SAMP8/TaNGs)

た、加齢によりリポフスチンが増加することはよく知られている。被曝群7カ月齢のラットでリポフスチンが有意に増加したことをわれわれは報告した⁹⁾。今回のSAMでは有意差は出なかったが、促進老化による加齢性変化が強く、放射線の影響を明確にできなかった可能性もある。リポフスチンの蓄積のみでは脳の代謝活性の低下はないとの報告⁹⁾もあるが、ある一定量を越えると神経細胞のRNAの減少をきたし、神経機能低下を起こすとの記載¹⁰⁾もある。学習試験では、潜時の短縮がみられたが、これを放射線による脳機能低下とするにはまだ疑問が残る。さらに

多種類の学習試験を施行する必要がある。

Namiki et al.¹¹⁾およびWollmann et al.¹²⁾は老人斑と原爆被爆との関連性はなかったとしている。今回の検討では老人斑が被曝者に多かったが($p<0.05$)、症例を増やす必要がある。被曝者の老年期痴呆の研究はほとんどされていない。長崎市における調査¹³⁾では、そのサンプル内に被曝者が少なく、その関連は不明である。中国広東省には大地の γ 線量が対照の約4倍の高自然放射線地域がある。同地域の老年期痴呆の有病率は、長崎市よりも高いものの、対照地域とほぼ同じであった。病型でも両地域はほぼ類似した

表 4 Aged materials for histological study of hippocampal region

Age death	Brain weight	Age at bombing	Exposure distance	Main anatomical diagnosis
70	1,360	44	<2	Hepatoma
71	1,360	42	<2	Cerebellar hemorrhage
71	1,410	40	<2	SCC, larynx
76	1,350	44	<2	Cerebral hemorrhage
71	1,260	39	<2	Adenocarci., stomach
73	1,190	38	<2	Myocardial infarction
77	1,300	51	2≦	Adenocarci., stomach
76	1,140	48	2≦	SCC, larynx
70	1,210	42	2≦	Myocardial infarction
73	1,160	44	2≦	Pulmonary carci.
72	1,300	41	2≦	Myocardial infarction
79	1,210	47	2≦	Hodgkin's disease
70	1,430	38	2≦	Bronchopneumonia
77	1,240	50	-	Myocardial infarction
78	1,250	50	-	Bronchopneumonia
77	1,350	49	-	Bronchopneumonia
74	1,300	43	-	Bronchopneumonia
78	1,260	45	-	Pulmonary edema

表 5 Cases for the study : Immunohistological findings in olfactory bulb and hippocampal region

Age	Sex	Exp	Main anatomical diagnosis	B/NP	B/NFT	H/NP	H/NFT	PH/NP	PH/NFT
61	F	1km	Pulmonary adenocarcinoma	0	0	2	0	9	2
70	M	1	Cholangiocarcinoma	0	3	0	9	0	14
51	M	1.2	Pulmonary edema	0	1	0	0	0	0
57	M	1.2	Pulmonary hemorrhage	0	0	34	2	NM	0
68	M	1.2	Gastric adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0
59	M	1.4	Diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0
61	M	1.4	Hepatocellular carcinoma	0	1	0	0	0	0
61	M	1.4	Cerebral infarction	0	0	0	1	NM	10
81	M	2.3	Abdominal aneurysm	0	1	0	8	NM	5
49	M	2.5	Pancreatic adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0
56	M	2.9	Bronchopneumonia	0	0	0	0	0	1
51	F	3.0	Hepatocellular carcinoma	0	0	0	0	0	1
60	F	5.1	Cardiac vulvular disease	0	0	0	4	0	25
59	M	E.E.	Malignant lymphoma	0	0	0	0	0	0
58	F	-	Pulmonary adenocarcinoma	0	0	NM	0	NM	4
73	M	-	Myelodysplastic syndrome	0	1	0	2	0	0
55	M	-	Rheumatoid heart disease	0	4	0	0	0	3
57	M	-	Sepsis	0	1	0	0	0	0
66	M	-	Hepatocellular carcinoma	0	0	0	1	0	NM
56	M	-	Diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0
64	M	-	Hepatocellular carcinoma	0	0	0	0	0	8
61	M	-	Pulmonary tuberculosis	0	0	0	3	0	NM
81	M	-	Cerebral hemorrhage	0	1	0	43	NM	NM
44	M	-	Pancreatic adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0
58	M	-	Bronchopneumonia	0	0	0	1	0	2
54	F	-	Diabetes mellitus	0	0	0	0	0	13
60	F	-	Cerebral infarction	0	1	0	10	0	NM
55	M	-	Adult T-cell leukemia	0	1	0	0	0	0

Exp : exposure distance (km), E.E.: early entrance in the area of near hypocenter, - : non-exposed case, B/NP : neuritic plaque in bulbus olfactorius, PH/NFT : neurofibrillary tangle in parahippocampal gyrus, NM : numerous (>50).

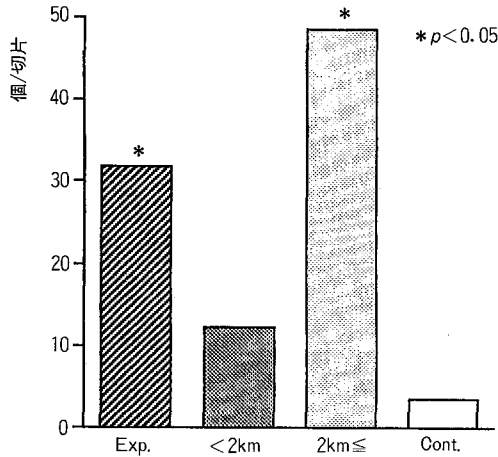


図4 老人斑

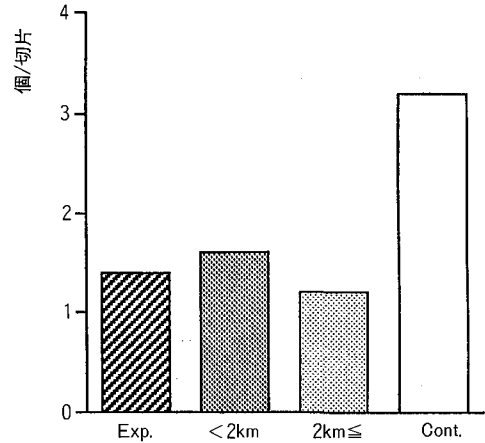


図6 顆粒空胞変性

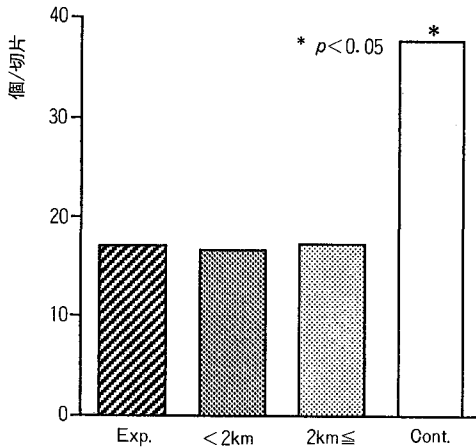


図5 神経原線維変化

表6 年齢階層別にみた痴呆有病率

	年齢階層					
	65~69歳	70~74歳	75~79歳	80~84歳	85歳以上	
長崎市*	2.88	0.49	2.44	1.86	7.80	12.96
高放射線地域	6.04	0.65	4.14	9.82	11.32	24.00
対照地域	5.94	0.78	4.40	5.61	10.91	28.12

*菅崎ら(1992)¹³⁾より引用

表7 痴呆の診断分類

	アルツハイマー型痴呆	脳血管性痴呆	鑑別困難な痴呆
長崎市*	48.4%	44.8%	6.8%
高放射線地域	80.6%	12.9%	6.5%
対照地域	83.3%	16.7%	0%

*菅崎ら(1992)¹³⁾より引用

頻度を示したが、アルツハイマー型痴呆が極端に多かった。これ程の差異がなぜ生じているのかは、診断基準に関する議論を含めて再検討する必要があるだろう。

本研究の動物実験は井関充及、榮美保子、近藤久義(原爆資料センター)、佐藤浩、佐々野笑行(動物実験施設)の各先生との共同研究であり、老年期痴呆の疫学は三根真理子(原爆資料センター)、菅崎弘之、中根允文(精神神経科)、太田保之(医療技術短大)、陶祖范(中国衛生部工業衛生実験所)、査永如(中国広州職業病防治院)の各先生との共同研究である。また、疫学調査の一部は日中医学協会か

らの助成金(1994年度)により成された。

文献

- 1) Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, et al.: A new model of accelerated senescence. Mech Ageing Dev 17: 183-194, 1981
- 2) Morris RGM: Spatial localization does not require the presence of local cues. Learn Motiv 12: 239-260, 1981
- 3) Nishimura M, Shiigi Y & Kaneto H: State dependent

- and/or direct memory retrieval by morphine in mice. *Psychopharmacology* **100** : 27-30, 1990
- 4) 新海清人, 岸川正大, 井関充及, ほか: 放射線障害と加齢-小脳Purkinje細胞内のLipofuscinの電顕的観察及び定量分析-。 *広島医学* **37** : 405-407, 1984
 - 5) 岸川正大, 井関充及, 西川美香, ほか: 放射線障害と中枢神経系の加齢-老化促進モデルマウス(SAMP P/1)を用いた学習障害の検討(II)-。 *広島医学* **43** : 441-444, 1990
 - 6) 井関充及, 岸川正大, 近藤久義, ほか: 老化促進モデルマウス(SAMP1TA/Ngs)における脳毛細血管の超微形態計測的研究-放射線照射障害の影響-。 *広島医学* **47** : 491-493, 1994
 - 7) Olsson Y, Klatzo I & Carsten A : The effect of acute radiation injury on the permeability and ultrastructure of intracerebral capillaries. *Neuropathol Appl Neurobiol* **1** : 59-68, 1975
 - 8) Hicks P, Roloten C, Brizzee D & Samorajski T : Age-related changes in rat brain capillaries. *Neurobiol Aging* **4** : 69-75, 1983
 - 9) Ferrendelli JA, Sedgwick WG & Sultzzeff V : Regional energy metabolism and lipofuscin accumulation in mouse brain during aging. *J Neuropathol Exp Neurol* **30** : 638-649, 1971
 - 10) Mann DMA & Yates PO : Lipoprotein pigments : their relationship to ageing in the human nervous system. 1. The lipofuscin content of nerve cells. *Brain* **97** : 481-488, 1974
 - 11) Namiki H, Matsuyama H & Watanabe I : Senile brain changes in atomic bomb survivors. *Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR* **22-70**, 1970
 - 12) Wollmann RL, Mitsuyama Y & Webber LS : A morphologic study of central nervous system aging. *Hiroshima* 1961-72. *ABCC TR* **22-75**, 1975
 - 13) 菅崎弘之, 太田保之, 道辻俊一郎, ほか: 長崎市における在宅痴呆老人の社会精神医学的研究。 *九州神経精神医学* **38** : 188-198, 1992

老年期痴呆の臨床評価

Clinical Assessment of Age-Associated Dementia

東京都老人総合研究所精神医学部門/研究部長

本 間 昭*

1. はじめに

わが国では、精神症状を数量的に評価することに対して必ずしも抵抗がないわけではない。今後、生物学的な精神医学が発展するかどうかは、客観的・数量化的精神病理学がどれだけ可能になるかにかかっているといっても過言ではないであろう。多くの臨床家が共通の一定の基準で精神症状を客観的に評価することが診療や研究の質の向上につながることは疑いが無い。老年期痴呆にみられる種々の症状についても同様である。

老年期痴呆の臨床評価では、中核症状である認知機能障害がもっとも一般的であり、その方法には質問式と観察式がある。前者の代表はMini-mental stateなどに代表され、すでに広く用いられている。ここでは、観察式のもっとも代表的な測度であるCDRを取り上げ、その具体的な方法と手順を解説する。質問式とは異なり、対象の状態を介護者と本人からの的確に把握することが必要になり、その面接手順は日常の診療場面でも有用と考えられる。

2. CDRの使用法

CDRは臨床的に痴呆の重症度を判定すること

を目的としてSt. LouisのWashington大学で開発された症状評定尺度である(表1)。本人に面接した結果、および本人の日常生活を十分に把握している介護者や家族からの詳しい情報をもとにして(表2)、①記憶、②見当識、③判断力・問題解決能力、④社会適応、⑤家庭状況・趣味、⑥パーソナルケアの6項目について、それぞれを独立して「障害なし」から「高度障害」までの5段階の重症度で評価する。これらの評価はできるだけ身体機能障害によらないようにする。それらを総合して、健康(CDR=0)、痴呆の疑い(CDR=0.5)、軽度痴呆(CDR=1)、中等度痴呆(CDR=2)、高度痴呆(CDR=3)のいずれかに評定する。CDR=0.5は臨床的には、Kralのいうbenign senescent forgetfulness、DSM-IVのage-related cognitive declineあるいはICD-10のmild cognitive impairmentと考えていいであろう。6項目の合計得点を算出(sum of boxes)して数量的に処理することも可能である。なお、パーソナルケアの項目のみ0.5の評価段階はなく、4段階の評価となる。

3. 判定方法

6項目すべてが同じ評定レベルではない時は以下の基準によって総合の重症度が評定され

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

表1 CDR staging

	健常(CDR 0)	痴呆の疑い(CDR 0.5)	軽度痴呆(CDR 1)	中等度痴呆(CDR 2)	高度痴呆(CDR 3)
記憶	記憶障害なし 時に若干の物忘れ	一貫した軽い物忘れ 不完全な想起 “良性”健忘	中等度の記憶障害 特に最近の出来事 に対して 日常生活に支障	重度の記憶障害 高度に学習した記憶は保持、新しいものはすぐに忘れる	重度の記憶障害 断片的記憶のみ 残存
見当識	見当識障害なし	時間的な関連性に軽度の障害がある以外は見当識障害なし	時間的な関連性に中等度の障害 質問式による検査では場所の見当識はあるが、他では地誌の失見当がみられることがある	時間的関連性に重度の障害がある 通常時間の失見当がみられ、しばしば場所の失見当がある	人物への見当識のみ
判断と問題解決	日常生活での問題解決に支障なし。過去の行動に関して判断も適切	問題解決および類似や相違の理解に軽度の障害	問題解決および類似や相違の理解に中等度の障害 社会的な判断は通常保たれている	問題解決および類似や相違の理解に重度の障害 社会的な判断は通常障害されている	判断不能 問題解決不能
家の外での事柄	仕事、買物、商売、金銭の管理、ボランティア、社会的グループで普段の自立した機能を果たせる	これらの活動で軽度の障害がある	これらの活動のいくつかには参加出来るが、自立した機能を果たすことはできない。表面的には普通に見える	家庭外では自立した機能を果たすことができない。一見家庭外の活動にかかわれるようにみえる	家庭外では自立した機能は果たせない。一見しても家庭外での活動に参加出来るようにはみえない。
家庭と趣味	家庭での生活、趣味や知的関心は十分に保たれている	家庭での生活、趣味や知的関心が軽度に障害されている	家庭での生活に軽度であるが明らかな障害がある。より難しい家事はできない。より複雑な趣味や関心は喪失	単純な家事はできるが、非常に限られた関心がわずかにある	家庭で意味のあることはできない
介護状況	セルフケアは完全にできる		時に励ましが必要	着衣や衛生管理、身繕いに介助が必要	本人のケアに対して多大な介助が必要。しばしば失禁

CDR 3以上の重症度についてはCDRで定義されていないが、さらに進行した痴呆の重症度については下記の基準を用いて評価する

非常に高度の痴呆(CDR 4)	発語の内容は理解出来ず、的外れ 単純な教示に従えず、指示が理解できない 時に配偶者あるいは介護者がわかることがある 箸よりも指を使い、多大な介助が必要 介助や訓練にもかかわらずしばしば失禁 介助があれば数歩は歩けるが、寝たきりか座りきりが多く、住居の外に出ることはまれ 無目的な動きがしばしばみられる
末期痴呆(CDR 5)	応答なく、理解力もない。周囲を認識することもない。食事は全面介助あるいは経管栄養で嚥下困難があることもある。寝たきりであり、座ることはできない。拘縮がみられる。

表2 CDRをチェックするとき介護者と本人にする質問の例
(下に示した質問以外にも必要があれば質問を追加すること)

1. 介護者に対する質問
- 1) 記憶の評価に関する質問
- ①記憶や考えたりすることに支障がありますか?
 - ②もしあれば、それはずっと続いていることですか?
 - ③最近の出来事を思い出せますか?
 - ④買物などではなにを買ったらいいかを、数が多くなければ覚えていられますか?
 - ⑤この1年間で記憶力に衰えがみられますか?
 - ⑥記憶に支障があるために、数年前の元気なときよりも日常生活に支障をきたしていますか?
 - ⑦昔の出来事の内容を詳しく覚えていますか?
 - ⑧旅行にいたり、結婚式に参加したりしても2~3週間たつと忘れてしまいますか?
 - ⑨生年月日など昔の大切なことを完全に忘れていることがありますか?
 - ⑩最近1週間および1か月以内の本人にとって意味のある出来事について家族から情報を得ておく(出来事の日付、場所、時間、参加者、いつ始まっていつ終わったか、本人や参加者の様子など)
 - ⑪本人が生まれたのは何年何月何日ですか?
 - ⑫本人はどこで生まれましたか?
 - ⑬最後に終えた学校はどこですか?
 - ⑭おもな職業は何でしたか?あるいは配偶者の職業
 - ⑮最後の仕事は何でしたか?あるいは配偶者の最終職
 - ⑯いつ、なぜ仕事をやめましたか?
- 2) 見当識の評価に関する質問
- ①本人は今日が何日か正確にわかっていますか?
 - ②本人は今日が何月か正確にわかっていますか?
 - ③本人は今日が何年か正確にわかっていますか?
 - ④本人は今日が何曜日か正確にわかっていますか?
 - ⑤本人は過去の出来事の時間的な関連がわかっていますか?
 - ⑥近所なら道に迷うことはないですか?
 - ⑦家の中で洗面所などの場所がわからなくなることがありますか?
- 3) 判断と問題解決能力に関する質問
- ①判断力や問題を解決する能力は以前と比べて同じようですか?
 - ②買物でおつりや計算を間違えることがありますか?
 - ③銀行や郵便局でお金を出し入れたりするなどの複雑な金銭管理ができますか?
 - ④台所の水漏れや電灯の球切れや、鍋を焦がしそうなったときに適切に対処できますか?
 - ⑤自分のいる状況を理解していますか、また、まわりからの説明を理解しますか?
 - ⑥家庭内や家庭の外あるいは人と接するときに適切に振舞えますか?
- 4) 家庭外のことについての質問
- とくに、この項目では下記の質問で不十分な場合には他の質問を加えること。
家庭外のことは、友人を訪ねたり、老人クラブに参加し活動すること、基会所に出かけていくこと、何らかの地域活動に参加すること、老人大学に参加すること、などが含まれる。
- ・職業について
 - ①本人はまだ仕事をしていますか?
当てはまらない場合は④に進む。
「はい」の時は③に進む。
「いいえ」の時は②に進む。
 - ②記憶の障害や考えることの障害のために仕事をやめましたか?
 - ③記憶の障害や考えることの障害のために仕事をすることが困難ですか?
・社会的なことについて
 - ④以前自動車を運転したことがありますか?
いま、自動車を運転しますか?
「いいえ」の場合は、やめたのは記憶の障害や考えることの障害のためですか?
 - ⑤もし、まだ運転している場合は、考えることの障害のためになにか問題や危険がありますか?
 - ⑥自分で買物ができますか?
 - ⑦家庭外での活動(床屋や美容院へ行ったり、旅行をしたり、友人と会うために外出したり)を一人で行えますか?
 - ⑧家庭外で社会的な機能を果たすことができますか?
「いいえ」のときは、理由は何かですか?
()
 - ⑨普段本人の振舞いをみていて、病気だと思えますか?
 - ⑩老人ホームに入所している場合には、ホームの行事やプログラムにきちんと参加しますか?
- 5) 家庭内のことと趣味についての質問
- ①-a 家事をすることで変化がありましたか?
-b まだ上手にできることがあれば、それは何ですか?
 - ②-a 趣味をすることで変化がありましたか?
-b まだちゃんとしていることがあれば、それは何ですか?
 - ③老人ホームに入所している場合には、もうしていないことがあればそれは何ですか?
・日常生活での機能
 - ④家事をすることができますか?
 - ⑤家事をすることができるかどうかは、以下のどのレベルに当てはまりますか?
 意味のあることはできない
 ついていて手伝えれば多少できる(食後の後かたづけなど)
 ある程度のことでは一人で行える(掃除や簡単な食事の用意など)
 普通にできるが完全ではない
 完全に正常な機能
- 6) パーソナルケアについての質問
- ①着衣、洗面・身繕い、食事と排泄について家族の4段階評価を質問する。
2. 患者に対する質問
- 1) 記憶に関する質問では、家族から得た情報をもとにして本人の説明や訴えが一致するかどうかを確認する。検査的な質問としては、短文の直後再生と遅延再生をチェックする。
 - 2) 見当識に関する質問では、本人に今日の年月日、曜日、場所、住んでいる町の名前、いまの時間、付き添っている人との続柄などを尋ねる。
 - 3) 判断力と問題解決能力の評価では、特定の単語をあげ、類似点や相違点を説明させる。計算問題も含まれる。判断力の評価では特定の場面を設定し、どのように行動するかの答えを求める。

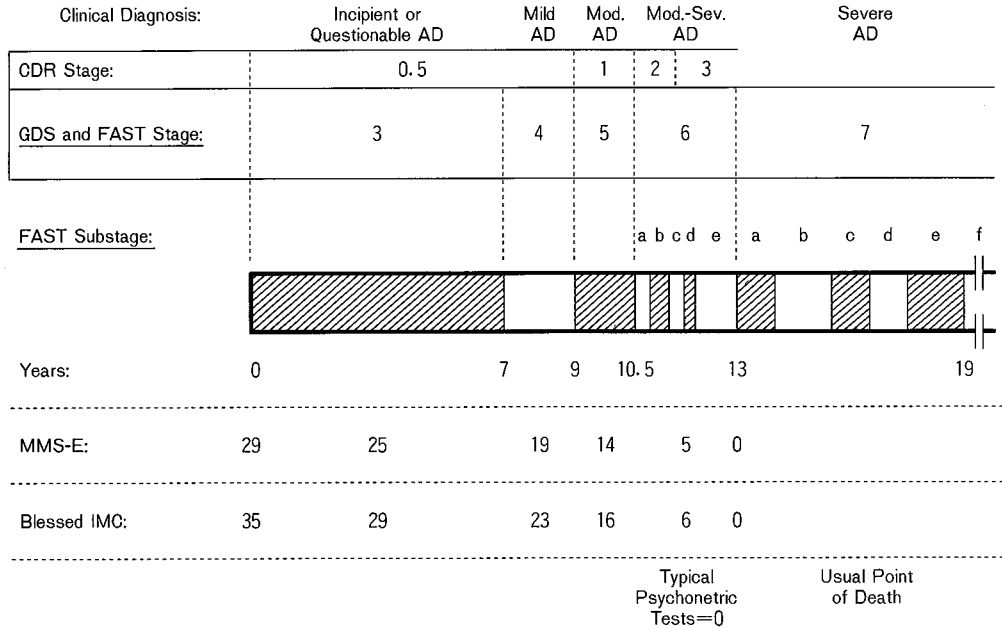


図1 Typical time course of Alzheimer's disease (AD)
(From : Reisberg et al, *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, in press)

る。これらの基準は、algorithmを作成しコンピュータ処理が可能である。

①記憶以外の少なくとも3項目が記憶の障害と同じであればCDRは記憶障害と同じ重症度とする。②記憶以外の三つ以上の項目が記憶の障害レベルよりも高度(または軽度)であれば、CDRはそれらの項目によって示される重症度とする。③記憶以外の三つの網目が記憶の障害レベルよりも軽度であり、二つの網目が高度である場合にはCDRは記憶障害と同じレベルとする。これは逆の場合でも同様である。④記憶の障害のレベルが0.5の時、他の少なくとも三つの項目が1かそれ以上であれば、CDR=1とする。この時にはパーソナルケアの項目の評価は考慮しない。⑤記憶障害のレベルが0.5であればCDRが0になることはない。他の項目の評価から0.5あるいは1のどちらかになる。⑥記憶障害のレベルが0であり、他の二つ以上の項目の障害のレベルが1であればCDR=0.5とする。⑦記憶障害より高度(または軽度)の異なるレベルに同数が評価された場合には、CDRは記憶障害のレベルにもっとも近いレベルとする(例：2項目が1, 2

項目が2, 記憶と他の1項目が3の場合はCDR=2となる)。⑧一つか二つの項目が記憶障害のレベルと同じで、それより高度(または軽度)の項目が二つを越えない場合、CDRは記憶障害と同じレベルとする。⑨記憶障害のレベルが1以上であり、他の項目がすべて0であれば、CDR=0.5とする。

4. 信頼性と妥当性

ここでは個々の信頼性と妥当性に関する結果は示さないが、双方とも十分な結果が報告²³⁾されている。参考までに、他のいくつかの測度との比較を図1に示す。

5. おわりに

CDRは多国間の縦断的研究でも標準的な測度としてすでに用いられており、共通言語としての意義は大きいと考えられる。

文 献

- 1) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*

- 140 : 566—572, 1982
- 2) Burke WJ, Miller JP, Rubin EH, et al.: Reliability of the Washington University Clinical Dementia Rating. Arch Neurol 45 : 31—32, 1988
- 3) Morris JC, McKeel DW, Fulling K, et al: Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. Ann Neurol 24 : 17—22, 1988

抗痴呆薬開発の 現状と将来への展望

Current State and Future Prospects for Drug Development in Alzheimer's Disease and Other Dementias

群馬大学医学部神経内科/教授

平井俊策*

1. 抗痴呆薬とは

真の抗痴呆薬とは、痴呆の中核症状を偽薬に比べて有意に改善するか、あるいはその進行を有意に抑制でき、しかもその作用が主であるような薬を指すべきである(図1)。まだこのような薬は市販されておらず、脳循環代謝改善薬とは区別されなければならない(図2)。

抗痴呆薬は、作用の仕方からは大きく三つに分けて考えることができる(図3)。痴呆が脳の器質の変化に基づいていることを考えると、将来的には進行を抑制するタイプの薬の開発の方向へと向かう可能性が大きい。抗痴呆薬を3世代に分ける立場もあるが(表1)、現在開発中の薬はほとんどが第一世代と考えられる。

2. 現在開発中の抗痴呆薬

抗痴呆薬として現在試みられている薬剤の主なものを表2に示す。現在治験中の薬でもっとも多いのはアセチルコリン(Ach)系賦活薬である。これは1976年にAlzheimer型痴呆(ATD)におけるこの系の活性低下が見出されたことに端を発している(表3)。一時はATDの成因としてAch仮説が提唱されたりほどであるが、現在Ach系の変化は原因とは考えられていないので、根本的

記憶障害とそれに基づく見当識障害(痴呆の中核症状)
ならびに
これに伴う高次脳機能障害
を
プラセボに比べて有意に改善する作用
and/or
プラセボに比べて有意に進行を抑制する作用
が主であるような脳に働く薬

図1 抗痴呆薬とは

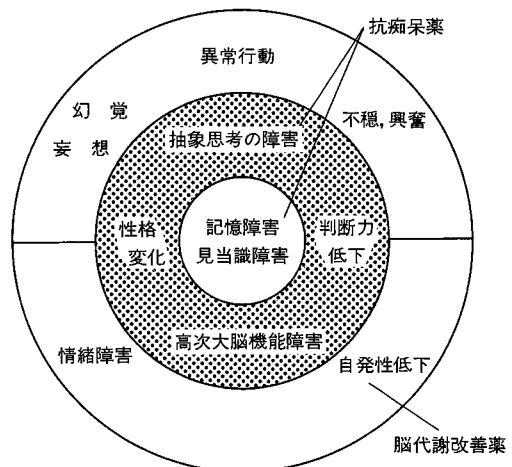


図2 抗痴呆薬と脳代謝改善薬の標的症狀

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

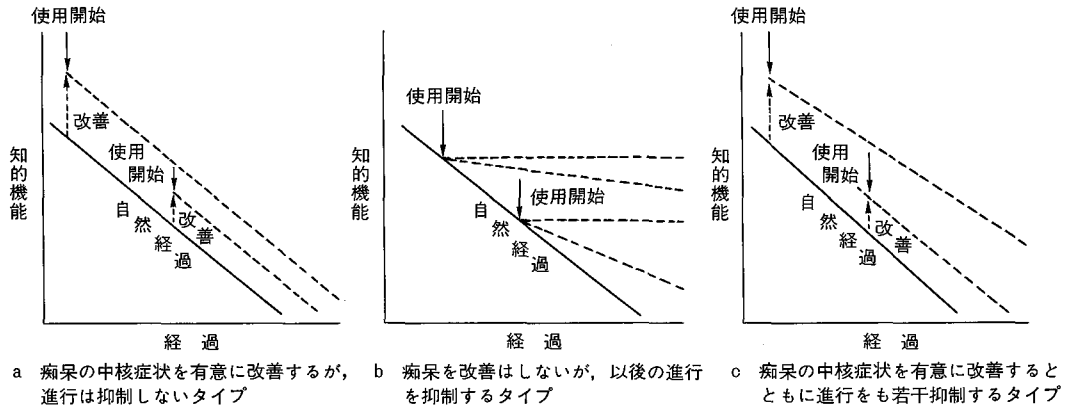


図3 抗痴呆薬の基本的なタイプ

表1 抗痴呆薬の世代分類

第一世代：疾患の進行そのものは抑制できないが、病初期の使用で知的機能を改善し得る薬 (Acetylcholine賦活薬, 神経ペプチド系作用薬?)
第二世代：知的機能も改善させ得るが、むしろ疾患の進行抑制を主眼とする薬 (抗炎症鎮痛薬, キレート薬?)
第三世代：疾患の進行を停止させ得るか、予防し得る薬

表2 抗痴呆薬として試みられている薬剤

1. Acetylcholine系賦活薬
2. 神経ペプチド系作用薬
3. 神経成長因子様作用薬
4. 抗炎症鎮痛薬
5. 女性ホルモン
6. その他
serotonin再取り込み阻害薬
キレート薬 など

表3 アルツハイマー型痴呆とアセチルコリン系

・アルツハイマー型痴呆におけるアセチルコリン活性低下
1976年 Perry EK, et al : Lancet I : 189 Davies P, et al : Lancet II : 1403 Bowen DA, et al : Brain 99 : 459
・アルツハイマー型痴呆とマイネルト核
1981年 Whitehouse PG, et al : Ann Neurol 10 : 122

表4 Acetylcholine系賦活薬

- 1) Acetylcholine前駆体
 - ①Choline chloride
Choline bitartrate
Lecithine
Diethylaminoethanol
L- α -glycerophosphorylcholine
Phosphatidylcholineなど
 - ②Acetyl-L-carnitine
- 2) Acetylcholine esterase (AChE)阻害薬
Physostigmine
Tetrahydroaminoacridine (Tacrine)
Amiridin (NIK-247)
E-2020
SDS ENA-713
TAK-147 など
- 3) Acetylcholine受容体賦活薬
 - ①Muscarinic
SNK-508
YM-796
KST-410
SDS ENS 163
 - ②Nicotinic
当帰芍薬散
- 4) その他
 - ①Choline再取り込み促進
MKC-231
 - ②Acetylcholine合成酵素賦活
DM-9384 (Nefiracetam)
 - ③Acetylcholine放出
Aminopyridine
 - ④Cholinergic neuronの保護
GM1 ganglioside など

な抗痴呆薬になり得るとは考えられない。Ach系賦活療法として表4のようにいろいろな方面か

らのアプローチが行われているが、現在もっとも多くの薬が治験されつつあるのが、Achを分解

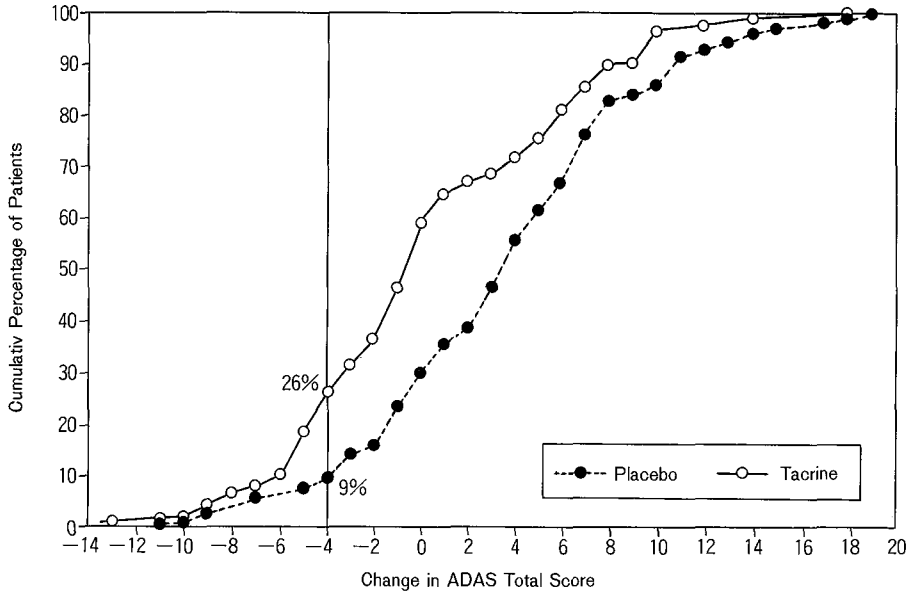


図4 タクリンとプラセボの二重盲検比較試験におけるADAS得点の変化の比較
ADAS得点が-4より左方にあれば有意の改善とされるが、タクリンでADASが有意に改善した例の%は26%であったのに対し、プラセボでは9%であったり。

表5 神経ペプチド系作用薬

1) Vasopressinならびに誘導体
2) Thyrotropin releasing hormone (TRH)ならびに誘導体 TRH-SR TA-0910など
3) Corticotropin (ACTH)ならびに誘導体 ebiratide
4) Cholecystokinin octapeptide (CCK-8)ならびに誘導体 ceruletide
5) Somatostatin
6) Post-proline cleaving enzyme (PPCE)阻害薬 ONO-1603 JTP-3399

するアセチルコリンエステラーゼの阻害薬である。米国²³⁾、そして近年フランスでも認可されたタクリン(図4)もこれに属するが、副作用が強く日本では認可されないであろう。日本では副作用がより少なく、より有効と考えられるいくつかの薬が治験中である。Ach受容体の賦活療法も試みられている。最近、AchのM1およびM3受容体の賦活が分泌型の β アミロイド前駆体蛋白

(APP)の産生を増加させるという報告があるので、M1ならびにM3受容体の賦活療法についてはATDの進行をも抑制する可能性が考えられる。

神経ペプチドによる治療も多数のものが試みられている(表5)が、現在のところ明らかに有効と判定されるものはない。プロリンを構造中に含む多くの生理活性ペプチドのカルボキシル側を切断して、その活性を失わせる酵素であるpost-proline cleaving enzyme (PPCE) (図5)を阻害することにより、記憶と関連するペプチドの濃度を高めることが期待されるため、この酵素の阻害薬も現在試みられている。

神経成長因子に関連する薬物も一部治験中ないし準備中である(表6)。

抗炎症薬を使用しているハンセン病やリウマチ様関節炎などの患者にATDが少ないなどの事実から、最近この種の薬が試みられつつある。Rogersら⁴⁾によるインドメタシンの効果についての報告を表7に示す。その他、表8のような薬が試みられつつある。これらの薬の効果としては抗炎症作用以外に、ミクログリアに働いてフ

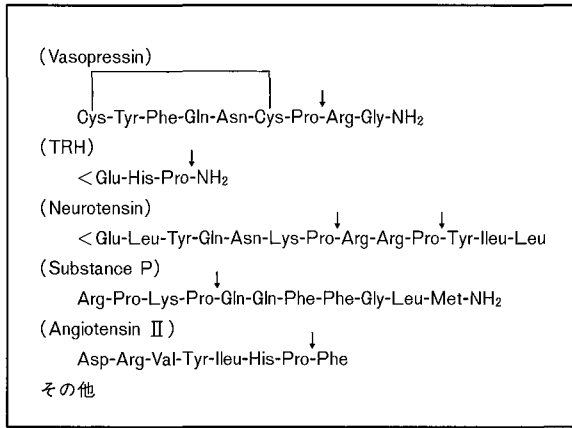


図5 Post-proline clearing enzymeの作用部位

表6 神経成長因子(NGF)様作用薬

- 1) NGF
- 2) NGF誘導體
- 3) セレプロライジン
- 4) サベルゾール
- 5) シアロシルコレステロール

表7 インドメタシンによる知的機能テストの改善⁹⁾

Group	n	age	sex	Percent change from baseline(±SEM)				
				ADAS	MMSE	BNT	TK	X all tests
indomethacin	14	78±2	9M/5F	+1.4±4.9	-0.9±4.8	+4.4±3.7	+0.5±1.0	+1.3±1.8*
placebo	14	77±1	6M/8F	-13.3±5.6	-13.4±4.4	-6.6±5.5	-0.4±2.9	-8.4±2.3

*p < 0.003 compared with placebo.

ADAS : Alzheimer's Disease Assessment Scale, MMSE : Mini-mental State Examination.

BNT : Boston Naming Test, TK : Token Test.

表8 抗炎症ないし免疫抑制薬で治験中ないしその候補になっている薬剤

分類	薬剤名	備考
非ステロイド系抗炎症薬	アスピリン インドメタシンなど	一部治験中 有効との報告(+)
抗マラリア薬	クロロキン ヒドロキシクロロキン	ミクログリア, ライソ ゾームへの作用
副腎皮質ステロイド	プレドニゾロンなど	抗炎症・免疫抑制作用
抗腫瘍・免疫抑制薬	代謝拮抗薬 メトトレキサート アザチオプリン	抗炎症作用 免疫抑制作用
	アルキル化薬 シクロホスファミド	免疫抑制作用
	その他 シクロスポリン	免疫抑制作用
その他	コルヒチン	ミクログリアへの作用 抗アミロイド作用

リーラジカルの発生を抑えることや、ライソゾームに対する作用,あるいはアミロイド生成抑制作用などにも目を向ける必要があろう。

アルミニウム原因説に基づくキレート剤による治療の試みもみられる⁹⁾(図6)が,さらに追試が必要である。また,女性ホルモンによる治療も試みられつつある⁹⁾。

3. 将来への展望

ATDのもっとも基本的な薬は,やはり本症を特徴づける老人斑や神経原線維変化の形成を予防ないし抑制することのできる治療法と考えられる。神経原線維変化は主としてpaired helical filament (PHF)からなり,その重要な構成成分はリン酸化されたタウ蛋白である。老人斑は,その主成分がβアミロイドであり,これはアミロイド前駆体蛋白(APP)の一部である。ATDでは老人斑の生成,つまりβ蛋白の沈着のほうにPHFの

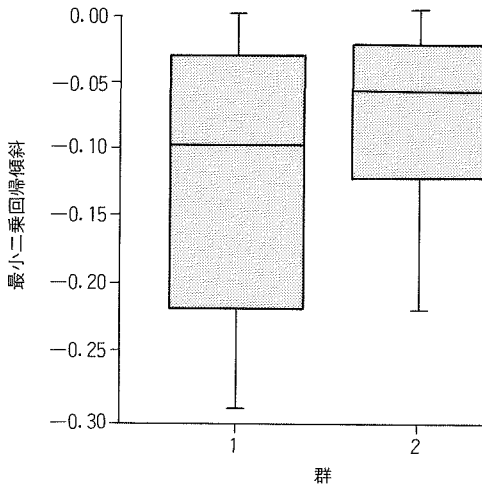


図6 キレート剤デスフェロキサミン投与のアルツハイマー型痴呆群(2群)と非投与のアルツハイマー型痴呆群(1群)におけるビデオテープ行動評価スコアのボックスプロット⁹⁾

ボックス内の横線は中央値, ボックスに上縁と下縁は四分位値, 縦線はデータの極値を示す. キレート剤投与群では有意に進行が抑制された.

形成よりも先行することや, 遺伝性のATDでAPPの点突然変異によるものがあることから, その成因にはβ蛋白の関与がより重要視され, まずβ蛋白がアミロイドとして沈着することの抑制が基本的に重要と考えられている. このためAPPからβ蛋白を丸のまま切り出す際に必要なβセクレターゼを阻害することや, アミロイドを形成しやすい長いβ蛋白(β1-42/43)の形成を抑えることも検討されつつある. また, 切り出

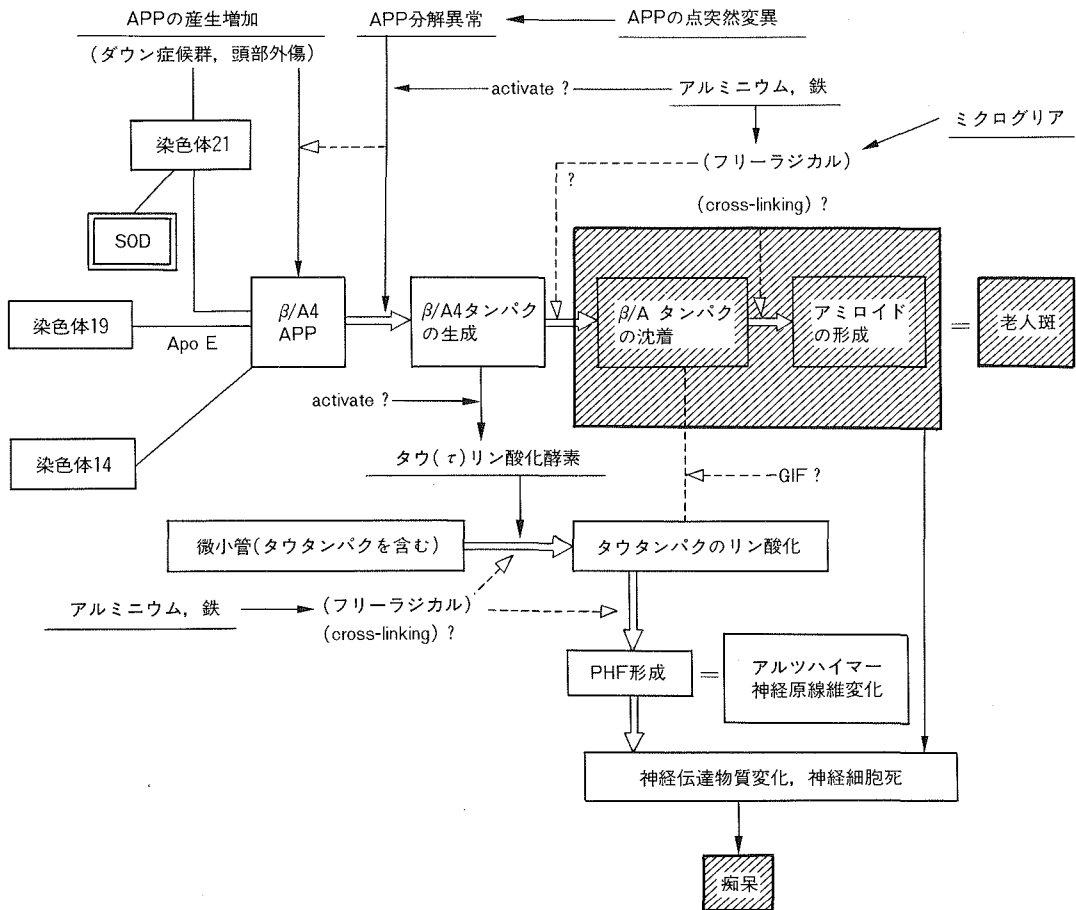


図7 アルツハイマー型痴呆の生成過程とそれに関連する諸因子

された β 蛋白がアミロイドを形成する際にはアポリポ蛋白E4や α 1-アンチキモトリプシンが促進作用を示し、アポリポ蛋白E2が抑制的に働くことから、アミロイド形成を抑制する方法の検討も行われている。さらにPHFが形成される頃から痴呆が出現することから、PHF形成の抑制も大切と考えられ、このために、タウ蛋白をリン酸化する酵素(TPK)の機能を抑制する方法も検討されつつある。参考までにATDの成因と関連する諸因子の現在知られている相互関係を図7に示す。最近、ATDのモデル動物として β アミロイドのトランスジェニックマウスの作成に成功しており⁸⁾、このような動物を用いて治療法の研究が一層進むものと思われる。

文 献

- 1) Appel SH : A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **10** : 499-505, 1981
- 2) Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, et al : A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **327** : 1253-1259, 1992
- 3) Farlow M, Gracom SI, Hershey LA, et al : A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. *JAMA* **268** : 2523-2529, 1992
- 4) Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al : Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* **43** : 1609-1611, 1993
- 5) McLachlan DRS, Dalton AJ, Kruck TPA, et al : Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* **337** : 1307-1308, 1993
- 6) Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D : Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* **269** : 2637-2641, 1993
- 7) Ma J, Yee A, Brewer HB, et al : Amyloid-associated proteins α 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer β -protein into filaments. *Nature* **372** : 92-94, 1994
- 8) Games D, Adams D, Aleessandrini R, et al : Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature* **373** : 523-527, 1995

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 平井 俊策 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. 9 1996

発行日 平成8年11月25日
監 修 老 年 期 痴 呆 研 究 会
発 行 会 長 後 藤 文 男
編 集 慶 應 義 塾 大 学 病 院 神 經 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

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. 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.	Naohiko TAKAHATA, M.D. Hidetada SASAKI, M.D. Toshio OZAWA, M.D. Akiro TERASHI, M.D. Shunsaku HIRAI, 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.
Secretariat	Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo	

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia Vol. 9 1996

Published :	November 25th, 1996
Edited & Published by :	The Japanese Research Group on Senile Dementia President : Fumio GOTOH, M.D.
Editing 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)