

AD 痴呆の診断・治療

アルツハイマー型痴呆のガイドライン

最新更新日: 3月29日

- 痴呆ケアとは
- ケアと介護保険
- 痴呆の診断
- 痴呆の治療
- 痴呆は予防できるのか
- 痴呆性高齢者の人権
- 痴呆のQ&A
- 研究者名簿

アルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアガイドラインの開設にあたって

東京都老人総合研究所
痴呆介入研究グループ 本間 昭



平成13年度より、厚生科学研究費補助金による21世紀型医療開拓推進研究事業の1つとしてアルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアガイドラインの作成が開始されました。

アルツハイマー型痴呆の診断・治療に関してはすでに、日本老年精神医学会が監修したマニュアルが発行されていますが、診断・治療・ケアのガイドラインはわが国ではまだ作成されていません。平成13年のわが国のアルツハイマー型痴呆の患者さんはおおよそ100万人と推定することができますが、適切に診断され、治療を受け、ケアが行われていない患者さんも少なくないはずです。

本ガイドラインは専門医だけではなく、保健・医療・福祉関係者および家族を対象としてアルツハイマー型痴呆の診断や治療、ケアについて最新の正しい知識を提供することを目的としています。本ガイドラインが少しでもアルツハイマー型痴呆の患者さん、家族ならびに関係者の方々に役立てば幸いです。

分担研究報告書

アルツハイマー型痴呆の診察・介護に関するガイドラインの作成(一般向け)に関する研究

アルツハイマー型痴呆の診断ガイドラインの作成に関する研究

分担研究者 田子 久夫 福島県立医科大学 助教授

研究要旨

アルツハイマー型痴呆診断における診断基準の信頼性と妥当性について過去の文献を検索して評価しガイドラインを作成する。

A. 研究目的

EMBに基づく診断ガイドライン(アルツハイマー型痴呆の診断と治療)およびかかりつけ医(非専門医)、保健・医療・福祉関係者、家族を対象としたホームページ立ち上げをおこなう

献の検索を行った。

「アルツハイマー型痴呆の診断基準で信頼性と妥当性があるのは何であり、どのような診察手順が有効か」

B. 方法

ホームページに含まれるべきコンテンツの企画と、それを踏まえたアルツハイマー型痴呆の診断・治療介護ガイドラインを作成する。

1. 科学的根拠

今年度の科学的論文検索は、National Library of Medicine (Advanced Medline Search: Medline) を情報源とした。検索の発行期間は、1986年1月から2001年10月までとした。言語は、英語に限定したが abstract が英語であれば他国語でも採用した。

C. 研究結果

以下の Research Question に基づき文

(医中誌Web:医学中央雑誌刊行会: 医中

誌も情報源とした。検索の発行期間は Medline と同様1986年1月から2001年10月までとしたが、今回は整理されていない

2. 痴呆の診断基準について

痴呆とは「一旦正常に発達した知的機能が、後天的な脳の器質的障害により持続的に低下し、日常生活や社会生活が営めなくなっている状態」と一般に定義されている。すなわち、痴呆の実際は一つひとつの認知機能障害に原因を求めるよりは、これらの機能障害の積み上げによる社会性の喪失にあるといえる。とくにアルツハイマー型痴呆は脳血管性痴呆とならんで痴呆の多くを占めており、その診断は重要である。

痴呆を発症した場合、最も早期に異常に気付かれるのは、日頃から生活を共にしている家族や介護者、かかりつけ医などによってである。このため、痴呆の診断には、身の回りの人による行動の観察が重要となる。言動の変化から初期の徴候をとらえることができれば早めの受診につながり、痴呆のより早期の診断が可能になる。受診する場合は、かかりつけ医などの身近な医師になることが多い。この場合、簡単な検査で、ある程度の目安が付けられれば、その後の専門医療への連携も速やかになる。

診察する上での診断基準には、本人に直接面接して検査するものとしては質問式検査があり、家族などからの情報で判定す

るものとしては観察式検査がある。今回のガイドライン作りではこれらの検査法の妥当性について検討してみた。

3. 検索方法

keyword を dementia として1986年から2001年まで Medline で30263件が検索された。また、Alzheimer Disease は、Alzheimer Disease または Alzheimer-type dementia を key word として24687件が抽出された。(医中誌Web:医学中央雑誌刊行会では、痴呆を key word として全年度では17762件であり、このうちアルツハイマー型痴呆またはアルツハイマー型痴呆、アルツハイマーを key word として全年度で12436件であった。)

DSM-III-R を keyword にして5759件が検索され、alzheimer と diagnostic criteria で80件に絞りこんだ。NINCDS-ADRDA では315件が抽出され、同様にして173件に絞られた。ICD-10 では1434件から同様にして27件に絞りこまれこの中から13件を選択した。

アルツハイマー型痴呆質問式検査としては、日本では長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa Dementia Scale Revised: HDS-R) がよく知られている。HDS-Rは Medline で19件(医中誌Web:医学中央雑誌刊行会では34件)であった。このうち一つ病評価尺度の誤抽出も含まれ、15に絞ら

れた。次いでよく使用されているものとしてはMMS (Mini-Mental State Examination) があり、1985年から2001年まで Medline で Mini-Mental State Examination または Mini-Mental State 、MMS、MMSEを keyword にして検索したところ3476件であり、Alzheimer Disease と diagnosis の and 検索で358件、randomized controlled trial (RCT) で11件に絞られた。同様にして観察式検査では、Clinical Dementia Rating (CDR) は1156件であり、Alzheimer Disease と diagnosis の and 検索で7件に絞られた。Global Deterioration Scale (GDS) は214件であり、同様にして85件に絞られ、このうち薬物の効果に関わらない49件を選択した。

D. 考察・結論

今年度は文献の収集と、信頼性・妥当性の評価を行った。現在、abstract form と abstract table を作成中である。

分担研究報告書

アルツハイマー型痴呆の診察・介護に関するガイドラインの作成(一般向け)に関する研究

画像所見の解釈の診断ガイドラインの作成

分担研究者 中野 正剛 国立精神・神経センター武蔵病院精神科

研究要旨

画像診断はアルツハイマー型痴呆の診断精度向上に有用か? といったリサーチクエスションに基づき、文献検索を行ってエビデンスを得た。本研究では画像診断のうち、**Computed Tomographic scanning (CT)** や **Magnetic Resonance Imaging (MRI)** などといった脳形態画像についてその有用性について検索を行った。さらに、リサーチクエスションを、(1) 脳形態画像は診断精度向上に有用か? (2) 脳萎縮の評価は診断精度向上に有用か? といった分類に分けて検討を行った。キーワードにはCTとAD、MRIとADを設定し、それぞれ706件、907件の文献が検出された。さらに得られた文献を **Randomized Controlled Trial (RCT)**、**Clinical Trial** や検査特性分析を行っている文献などといったカテゴリーやで絞り込み、最終的に(1) 脳形態画像は診断精度向上に有用か? に関して2件、(2) 脳萎縮の評価は診断精度向上に有用か? に関して12件の文献を採択した。結論として、(1) 脳形態画像はADの診断精度向上に有用か? という問いには、頭蓋内占拠性病変、血管病変の存在を否定するために、単純CTおよびMRIは有用である。(2) 脳萎縮の評価は診断精度向上に有用か? という問いには、診断には有用であるが、補助的な位置づけとするべきであると考えた。また、海馬の容積測定は有用だが現時点ではルーチンで行うべきとしては推奨できない、と考えられた。

A. 研究目的

痴呆性疾患は近年の人口高齢化に伴い、大きな社会問題となって来ている。65歳以上の痴呆性高齢者は、1990年(平成2年)現在出現率 6.8%、約101万人と推計されていたが、2000年時点では人口の高齢化にともない出現率が 7.2%、全体で 156万人にのぼり、2025年には約262万人へと急増する見込みである。とりわけアルツハイマー型痴呆 (Alzheimer's disease: AD) の占める割合は、痴呆性疾患の60%にのぼる。アルツハイマー型痴呆を的確に初期の段階から診断することは、社会的、医療経済的にも重要な要求であると思われる。

ADの診断において、近年、様々な画像診断の手法が行われてきている。我が国は医療先進国であると同時に、近隣諸国のみならず欧米各国に比べても画像診断機器の設置台数は多い。しかしながら、これらの機器をエビデンスに基づき有効に活用しているか、という点については未だまとまった報告はない。

本研究では、『臨床検査はアルツハイマー型痴呆の診断精度を向上させるか?』をリサーチクエスチョンとして各種の画像診断を中心とした臨床検査について検索を行った。

B. 研究方法

検索は2001年12月1日から27日まで非連

続的に行った。用いたデータベースは、米国の National Library of Medicine (PubMed) を利用した Medline である。検索範囲は、1985年から2001年とした。臨床検査は多岐に渡るため、今回の検討では画像診断を中心とし、キーワードは、CTとAD、MRIとAD、SPECTとAD、PETとADとした。検索結果は、Knopman らの review を参考に、脳形態画像 (structural imaging) と脳機能画像 (functional neuroimaging) とに分類した。脳形態画像については、これらの結果を単に、画像診断はADの診断精度向上に有効か?といったリサーチクエスチョンで検討することは難しいため、以下の様に分類して検討した。

脳形態については、CTとMRIの両者で分けて論じられている文献は少なく、また、検査の目的も脳形態の変化についてであるため、両者で検索された結果を合わせ、(1) 『脳形態画像はADの診断精度向上に有用か?』といったリサーチクエスチョンを設定した。

ADでは病状の進行とともに脳萎縮が認められており、臨床上の画像所見とされている。また、MRIはCTと異なり、冠状断面像を作成することで海馬や海馬傍回などADで障害される部位を直接観察し、体積を計測することが可能である。そこで、(2) 『大脳、海馬の萎縮所見はアルツハイマー型痴呆の診断精度向上に有用か?』をリサーチ

クエスチョンとして検討を行った。

C. 研究結果

1. CTとAD

キーワードにより得られた検索結果は706件であった。これらの文献のうち、**randomized controlled trial** にて絞り込むと9件が検索された。このうち1件が診断についての文献であり、残り8件は薬剤の治療効果判定についてであった。

次に、706件を **clinical trial** にて絞り込むと35件が検出された。そのうち5件が診断についての文献であり採択された。残りの文献は、SPECTで検出されたものが8件、治療薬の効果判定に関するものが6件、その他16件が脳生理学に関するものや英語、日本語以外の文献であった。

2. MRIとAD

キーワードにより得られた検索結果は907件であった。これらの文献のうち、**randomized controlled trial** にて絞り込むと8件が検索された。このうち2件が診断についての文献であり、残り6件は薬剤の治療効果判定についてであった。

次に、907件を **clinical trial** にて絞り込むと85件が検出された。これらの文献を、診断をキーワードに加え絞り込んだが、全て診断に関するものであった。そこで、脳萎

縮をキーワードに加えて検索したところ31件に絞りこまれた。これらのうち7件が診断についての文献であり採択された。残りの文献は、SPECTやPETなど核医学の診断能に関する内容、治療薬の効果判定に関するもの、その他脳生理学に関するものや、英語、日本語以外の文献であった。日本語に絞って検索を行うと61件が検出された。採択されたのは3件で、残りは症例報告や脳生理学などの内容であった。

3. まとめ

(1) 『脳形態画像は診断精度向上に有用か?』というリサーチクエスチョンに絞ると、検出された文献のうち、リサーチクエスチョンに一致したものは、RCTによる2件であった(表1)。

(2) 『大脳、海馬の萎縮所見はアルツハイマー型痴呆の診断精度向上に有用か?』というリサーチクエスチョンで絞り込むと、CTとADおよびMRIとADのキーワードにて検索し採択された文献のうち、RCTで2件、**clinical trial** による検査特性分析が10件リサーチクエスチョンに一致した。

検索結果をアブストラクトテーブルに示す。

D. 結論

ADの初期診断において、AD以外の痴呆を引き起こす疾患の除外は重要である。問診や神経学的所見では異常所見の無か

った症例でも5%に脳内占拠性病変が存在している場合があり、脳血管性痴呆や脳腫瘍、その他の変性疾患などの存在を否定するには、脳形態画像の情報を得ることが診断精度向上に有用と言える^{1, 2)}。よって、(1) 脳形態画像はADの診断精度向上に有用か? という問いには、「頭蓋内占拠性病変、血管病変の存在を否定するために、単純CTおよびMRIは有用である」と結論づけ、強く推奨されるべきと考えた。

ADの病理組織学的変化は、特に海馬や海馬傍回で観察される。神経病理学的所見とCTによる生前診断との対比では、CTにおいて側頭葉内側部の萎縮を指標にした場合、95%の特異度を得たものの、敏感度は40%に留まっている¹¹⁾。神経病理学的所見ではなく、臨床診断による検討では、側頭葉、とりわけ海馬や嗅内野において萎縮が観察されている^{4, 5, 12)}。側頭葉萎縮に注目し、健常高齢者と比較した場合、特異度は77から92%、敏感度は49から95%である⁶⁻¹⁰⁾。しかし、海馬萎縮はAD以外の変性疾患でも認められるため注意を要する^{3, 9, 14)}。また、MRIを用いる場合、冠状断面像を作成し、海馬萎縮を観察するべきであるが、患者の頭位にねじれが生じている場合があり、複数のスライスを用いて海馬萎縮の評価を行うべきである。海馬容積を計測し数値で評価する方法は、健常高齢者に比べ30.9%の容積低下が認められている¹³⁾。しか

し、すべての症例についてルーチンで行うには時間的、人的な制限が生じる。以上より、大脳萎縮の評価はADの診断精度向上に有用ではあるが、補助的な位置づけとするべきであると考えた。また、海馬の容積測定は有用だが現時点ではルーチンで行うべきとしては推奨できない、と考えた。

来年度以降、『脳機能画像はADの診断精度を向上させるか?』といったリサーチクエスションについて検討を行う。また、脳形態画像と脳機能画像の組み合わせによる診断精度向上の有無についても検索を行ってゆく。今回の検討では取り上げなかった生物学的マーカーや心理検査などがADの診断精度向上に有用かといったリサーチクエスションも検索してゆく予定である。さらに今回の検討で作成したアブストラクトテーブルを基にガイドラインの策定にも取りかかる予定である。

文献リスト

リサーチクエスション:(1)脳形態画像は診断精度向上に有用か?

1. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology*. 1997;49(4):925-35.

2. Alexander EM, Wagner EH, Buchner

DM, Cain KC, Larson EB. Do surgical brain lesions present as isolated dementia? A population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(2):138-43.

リサーチクエストション:(2)脳萎縮の評価は診断精度向上に有用か?

3. Scheltens P, Kittner B. Preliminary results from an MRI/CT-based database for vascular dementia and Alzheimer's disease.

Ann N Y Acad Sci 2000 Apr;903:542-6

4. Wolf H, Grunwald M, Kruggel F, Riedel-Heller SG, Angerhofer S, Hojjatoleslami A, et al. Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging* 2001;22(2):177-86

5. De Leon MJ, George AE, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1997;18(1):1-11.

6. Mattman A, Feldman H, Forster B, Li D, Szasz I, Beattie BL, et al. Regional HmPAO SPECT and CT measurements in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci.* 1997;24(1):22-8.

7. Pucci E, Belardinelli N, Regnicolo L, Nolfo G, Signorino M, Salvolini U, et al.

Hippocampus and parahippocampal gyrus linear measurements based on magnetic resonance in Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1998; 39(1):16-25.

8. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49(3):786-94.

9. O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Chiu E, Tress B. Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychol Med* 1997; 27(6):1267-75.

10. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998; 19(1):23-31.

11. Nagy Z, Hindley NJ, Braak H, Braak E, Yilmazer-Hanke DM, Schultz C, et al. Relationship between clinical and radiological diagnostic criteria for Alzheimer's disease and the extent of neuropathology as reflected by 'stages': a prospective study. *Dement Geriatr Cogn*

Disord 1999; 10(2):109-14.

12. Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. Neurology. 2000 9; 54(9): 1760-7.

13. Kitayama N, Matsuda H, Ohnishi T, Kogure D, Asada T, Uno M, et al. Measurements of both hippocampal blood flow and hippocampal gray matter volume in the same individuals with Alzheimer's disease. Nucl Med Commun 2001; 22(5):473-7.

14. 羽生春夫、浅野哲一、坂本茂貴、小暮大嗣、岩本俊彦、高崎 優. 海馬の萎縮はアルツハイマー病に特徴的か? 脳と神経 1999; 51(11):947-951.

表1. リサーチクエスチョン「脳形態画像は診断精度向上に有用か?」の abstract table

| 論文コード (年代順) | 対象 | 検証対象、方法 | 結果 |
|---------------------|-------------------|--|------------------------------|
| Alexander (1995) | 13710例の痴呆患者 | すべての痴呆患者に対し 画像診断が必要か検討。 特に、外科的治療が必要な慢性硬膜下血腫、水頭症、脳腫瘍が存在していないことを検証。 | 154例で慢性硬膜下血腫、水頭症、脳腫瘍が検出。 |
| Chuiら (1997) | 記憶障害で来院した 119例 | American Academy of Neurology によって提唱された痴呆の明らかな異常を認めない診断手順について、画像診断により検証を行った。 | 問診や神経学的所見にて症例の5%に画像上の異常を認めた。 |

分担研究報告書

アルツハイマー型痴呆の診察・介護に関するガイドラインの作成(一般向け)に関する研究

アルツハイマー型痴呆と鑑別を必要とする疾患の鑑別診断に役立つ

生物学的マーカーを用いた診断ガイドラインの作成

分担研究者 浦上克也 鳥取大学医学部保健学科生体制御学 教授

研究要旨

アルツハイマー型痴呆(AD)と鑑別を要する疾患にどのようなものがあり、それらを鑑別するために有用な生物学的診断マーカーが存在するか否かを PubMed を用いて文献的に検討した。治療可能な痴呆というキーワードで検索したところ302件が該当し、その頻度は、多いもので10%以上、少ないものでは1%以下と記載されていた。内科疾患に伴う痴呆で検索したところ79件が、非アルツハイマー型の神経変性疾患に伴う痴呆では60件が、脳外科疾患に伴う痴呆では489件が該当した。ADと診断マーカーというキーワードを用いて検索したところ505件が該当した。ADを積極的に診断するための生物学的診断マーカーとしては、病理学的変化をよく反映するという観点から髄液中タウ蛋白が高く評価されている。特にリン酸化タウ蛋白は、感度、特異度共に80%を越える結果を示しており、単独のマーカーとしては最も良いデータを示していた。より簡易なスクリーニング検査として、血液の診断マーカーに関する文献は136件とかなり減少し、さらに尿の診断マーカーに関する文献は5件と著減した。数も少なく内容的にも満足のいく成果は得られておらず、今後の課題と考えられた。

研究協力者

谷口美也子

鳥取大学医学部保健学科生体制御学

A. 研究目的

文献的既存の医療情報を整理、評価し、日本人の特性に配慮しつつ、科学的見地に基づく予防、診断、治療、リハビリ、看護、介護等の基本的かつ総合的なあり方を検討し、アルツハイマー型痴呆 (AD) の診断・治療・ケアに関するガイドラインを作成することを目的としている。特に我々は、ADと鑑別を要する疾患にどのようなものがあり、それらを鑑別するための有用な生物学的診断マーカーが存在するか否かを検討した。

B. 研究方法

文献検索には PubMed を用いた。ADと鑑別を必要とする疾患については、まず治療可能な痴呆というキーワードで検索し、その後内科疾患に伴う痴呆、非アルツハイマー型の神経変性疾患に伴う痴呆、脳外科疾患に伴う痴呆などで検索した。有用な生物学的診断マーカーの検索は、AD と診断マーカーというキーワードで行った。

(倫理面への配慮)

今回の検討はあくまで文献的検討であり、倫理的に問題はない。

C. 結果および考察

治療可能な痴呆というキーワードで検索したところ302件が該当した。“治療可能な”と同義語的に用いられる“可逆的な”痴呆というタイトルの総説論文で、その頻度を論じているが、多いもので10%以上、少ないものでは1%以下と述べている。部分的な改善ということであれば0~23%まで、完全な回復ということでは0~10%までとしている¹⁾。症例報告では、内科疾患に伴う痴呆になるが、シェーグレン症候群、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、ビタミン B12欠乏症、インスリノーマなど、脳外科疾患に伴う痴呆では正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫など、薬剤性が報告されていた。内科疾患に伴う痴呆というキーワードで検索したところ79件が該当した。前記と重複しないものとしては、癌によるものが含まれていた。非アルツハイマー型の神経変性疾患に伴う痴呆というキーワードで検索したところ60件が該当した。非アルツハイマー型痴呆では、前頭側頭型痴呆、レビー小体型痴呆、皮質基底核変性症などであった。脳外科疾患に伴う痴呆というキーワードで検索したところ489件が該当した。前記と重複するが正常圧水頭症が圧倒的に多く、慢性硬膜下血腫など、その他にてんかん、脳腫瘍等があった。

ADと診断マーカーというキーワードを用いて検索したところ505件が該当した。これらの中で、ADとその他の痴呆を鑑別するの

に有用と思われた報告を表1にまとめた。ADを積極的に診断するための生物学的診断マーカーとしては、病理学的変化をよく反映するという観点から髄液中タウ蛋白とアミロイドβ蛋白(Aβ)が高く評価されている。タウ蛋白からみていくと、まず最初に開発された総タウ蛋白測定であるが、ある程度の診断精度が得られている。ただ、単独では感度、特異度が共に80%以上というわけにはいかない²⁾。この理由として、コントロールとのオーバーラップが多い、Creutzfeldt-Jacob病(CJD)やタウオパチーなどのタウが高くなる疾患と区別ができないためである。Aβも病理学的指標としては特異性が高いが、髄液中での測定では必ずしもそうではなく、総タウ蛋白と同様に単独では難しい。特に、感度のよい分子種であるAβ42を用いてもALSやFTDでもADと同様に低値を示すとの報告³⁾があり、やはり単独では難しい。最近開発されたリン酸化タウ蛋白は、特にセリン199のリン酸化部位を検出するものでは、感度、特異度共に80%を越える結果を示しており、単独のマーカーとしては最も良いデータである⁴⁾。セリン199以外のリン酸化部位、スレオニン181⁵⁾、スレオニン231⁶⁾などもほぼ同様なよい結果を示している。さらにリン酸化タウ蛋白は、最近注目されている概念である Mild cognitive impairment (MCI)においても検討され、ADへ進行するMCIでは高値を示

すことが報告されている⁷⁾。しかし、AD同様にタウがリン酸化されるタウオパチーとの鑑別の問題が残されており、今後の課題と考えられる。組み合わせで検討するとさらに改善が見られる。CJDの診断に14-3-3蛋白の有用性が既に指摘されているが、この14-3-3蛋白とリン酸化タウを組み合わせるとCJDとADの鑑別精度がさらに上がる⁸⁾。免疫系のマーカーであるIL6レセプターがAD髄液中で減少しているとする報告⁹⁾もあり、タウ蛋白やAβ以外のマーカーも検討が必要と思われる。

このように髄液中での検討ではある程度の有用性を示す成果が得られているが、髄液検査は簡易なスクリーニング検査とはいえない。そこで髄液以外の生物学的診断マーカーを絞り込むため、ADと診断マーカーに血液のキーワードを加えたが、該当する文献は136件とかなり減少した。さらに、ADと診断マーカーに尿のキーワードを加えると該当する文献は5件と著減した。また、血液、尿の代わりに抹消サンプルというキーワードを使ってみたが、該当する文献は4件のみであった。数も少なく内容的にも満足のいく成果は得られておらず、今後の課題と考えられる^{10, 11)}。

参考文献

- 1) Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H: Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? A quantitative review. *J Neurol* 242: 466-471, 1995.
- 2) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta 1-40, and A beta 1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* 44: 17-26, 1998.
- 3) Sjogren M, Davidsson P, Wallin A, et al: Decreased CSF- β amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mistreatment of β -amyloid induced by disparate mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord* 13: 112-118, 2002.
- 4) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al: Large-scale multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 50: 150-156, 2001.
- 5) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, et al: Quantitation of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 285: 49-52, 2000.
- 6) Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R, et al: Detection of tau threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 287: 187-190, 2000.
- 7) Arai H, Ishiguro K, Ohno H, et al: CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment: a prospective study. *Exp Neurol* 166: 201-203, 2000.
- 8) Otto M, Wiltfang J, Cepek J, et al: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 22: 192-197, 2002.
- 9) Hampel H, Teipel SJ, Padberg F, et al: Discriminant power of combined cerebrospinal fluid tau protein and the soluble interleukin-6 receptor complex in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Brain Res* 27: 104-112, 1999.
- 10) Foy CJ, Ardill J, Filmore D, et al: Plasma somatostatin and gastrointestinal peptides in Alzheimer's disease and vascular dementia. *QJM* 94: 631-635, 2001.
- 11) Ingelson M, Blomberg M, Benedikz E, et al: Tau immunoreactivity detected in human plasma, but no obvious increase in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 442-445, 1999.

研究発表

1. 論文発表

1) 浦上克哉, 涌谷陽介, 中島健二. パーキンソン病・関連変性疾患. 治療別刷83: 378~381, 2001.

2) 岡村信行, 荒井啓行, 伊藤伸朗, 浦上克哉, 石黒幸一. Alzheimer 病診断の新機軸. 医学のあゆみ198: 377~382, 2001.

3) 浦上克哉, 谷口美也子, 山形薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二. アルツハイマー病の遺伝学的研究成果と今後の展望. Japan Medicine 11, 2001.

4) 浦上克哉, 中島健二. 大脳皮質基底核変性症をめぐって—生化学的診断マーカー—. 神経変性疾患に関する研究班2000年研究報告書 厚生科学研究費 25~28, 2000.

5) 浦上克哉, 谷口美也子, 山形薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二. 老いにみられる脳機能障害—アルツハイマー病の遺伝的背景—. 老年医学39: 1421~1426, 2001.

6) 浦上克哉, 涌谷陽介, 和田健二, 山形薫 足立芳樹, 中島健二. アルツハイマー病の疾患関連遺伝子. 日老医誌38: 117~120, 2001.

7) 村田満, 花房俊昭, 武部啓, 三木哲郎, 掛江直子, 高橋真理子, 浦上克哉, 小林祥泰, 山根清美, 杉浦勇, 中川和子,

今川彰久, 木原康樹. 日常診療におけるゲノム医療の役割. 内科専門医会誌13: 428-471, 2001.

8) 浦上克哉. 家族・介護者からの質問にどう答えるか. アリセプトはいつまで投与できるのでしょうか? クリニシアン48: 98-99, 2001.

9) 浦上克哉. 家族・介護者からの質問にどう答えるか. アリセプトを投与する意義は何でしょうか? クリニシアン48: 100~101, 2001.

10) 浦上克哉, 谷口美也子, 涌谷陽介, 中島健二. アルツハイマー病研究の新展開. 現代医療 34: 97-102, 2002.

11) 人見裕江, 岩崎尚子, 中村陽子, 小河孝則, 畝博, 郷木義子, 岡京子, 徳山ちえみ, 谷垣静子, 宮林郁子, 浦上克哉, 稲光哲明, 矢倉紀子. 地域で暮らしている痴呆性高齢者の生活の満足度. 米子医誌 53: 79-88, 2002.

12) 人見裕江, 中村陽子, 小河孝則, 畝博, 森千佳, 浜田美穂, 岩崎祥子, 郷木義子, 岡京子, 徳山ちえみ, 谷垣静子, 宮林郁子, 浦上克哉, 稲光哲明, 矢倉紀子. 在宅痴呆性高齢者の介護負担感と介護保険サービス利用に関する研究. 米子医誌 53: 89-97, 2002.

13) 浦上克哉. アルツハイマー病—診断のポイントと薬物療法—. 日本総合診療医学

会誌 7: 37, 2002.

- 14) Takeda M, Tanaka T, Arai H, Sasaki H, Shoji M, Okamoto K, Urakami K, Nakasima K, Matsubayashi T, Sugita M, Yoshida H. Basic and clinical studies on the measurement of β -amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorders: multi center study in Japan. *Psychogeriatrics* 1: 56~63, 2001.
- 15) Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, Buerger K, Wiltfang J, Otto M, Kretzschmar H, Moeller HJ, Imagawa M, Kohno H, Nakasima K, Kuzuhara S, Sasaki H, Imahori K. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 50: 150~156, 2001.
- 16) Urakami K, Arai H, Ito N, Ishiguro K, Oono H, Kohno H, Kuzuhara S, Sasaki H, Imahori K, Nakashima K. CSF tau protein phosphorylated at serine 199 in Alzheimer's disease-A large scale and multi-center study. *World J Biol Psychiatry* 2: 181S, 2001.
- 17) Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, Ishizu H, Kashihara K, Yamamoto M,

- Tsuchiya-Ikemoto K, Morimatsu M, Takashima H, Nakagawa M, Kurokawa K, Maruyama H, Kaseda Y, Nakamura S, Hasegawa K, Oono H, Hikasa C, Ikeda K, Yamagata K, Wakutani Y, Takeshima T, Nakashima K. Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 183: 95-98, 2001.
- 18) Urakami K, Wakutani Y, Nakashima K. Epidemiology and risk factor of dementia. 2001 Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Regional Meeting Hiroshima, Japan 3 29, 2001.
- 19) Shoji M, Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, Kanai M, Ikeda M, Tomidokoro Y, Shizuka M, Watanabe M, Amari M, Ishiguro K, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Okamoto K, Nishimura T, Nakamura Y, Takeda M, Urakami K, Adachi Y, Nakashima K, Arai H, Sasaki H, Kanemaru K, Yamanouchi H, Yoshida Y, Ichise K, Tanaka K, Hamamoto M, Yamamoto H, Matsubayashi T, Yoshida H, Toji H, Nakamura S, Hirai S. Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study

group. *Neurobiol Aging* 22: (2001) in press.

20) Yamagata K, Wakutani Y, Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Higuchi S, Sato K, Nakashima K. Apolipoprotein E promoter-186 G/T polymorphism and Japanese Alzheimer's disease. *Alz Rep* 4: 161-165, 2001.

21) 浦上克哉, 涌谷陽介, 和田健二, 山形薫, 足立芳樹, 中島健二. アルツハイマー病の原因遺伝子ならびに遺伝的危険因子の解析. *日老医誌* 38: 769~771, 2001.

22) Wakutani Y, Ito T, Wada-Isoe K, Yamagata K, Adachi Y, Taniguchi M, Arai H, Sasaki H, Higuchi S, Sato K, Urakami K, Nakashima K. Identification of aberrant tau mRNA in brain tissue. *Alz Rep* 4: 145-150, 2001.

23) Matsushita S, Arai H, Yuzuriha T, Kato M, Matsui T, Urakami K, Higuchi S

No association between DLST gene and Alzheimer's disease or Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Neurobiol Aging* 22: 569-574, 2001.

2. 学会発表

1) 浦上克哉, 涌谷陽介, 山形薫, 和田健二, 中島健二. タウオパチーにおけるタウ遺伝子解析. 第42回日本神経学会総会

東京

5月 11日-13日 2001.

2) 涌谷陽介, 浦上克哉, 和田健二, 山形薫, 荒井啓行, 佐々木英忠, 樋口進, 中島健二.

アルツハイマー型痴呆症剖検脳における Tau 遺伝子の異常スプライシングの解析. 第42回日本神経学会総会 東京 5月 11日-13日 2001.

3) 山形薫, 涌谷陽介, 浦上克哉, 中島健二.

アルツハイマー病(AD)におけるアポリポ蛋白 E(アポ E)とプロモーター多型によるハプロタイプの検討. 第42回日本神経学会総会 東京 5月 11日-13日 2001.

4) 浦上克哉. 高齢者痴呆の診断. 第22回日本老年学会総会 第43回日本老年医学会学術集会 ランチョンセミナー 大阪6月 13- 15日 2001.

5) 浦上克哉. アルツハイマー病の原因遺伝子ならびに遺伝的危険因子の解析. ノバルティス老化および老年医学研究基金 1999年度 研究助成受賞者講演第22回日本老年学会総会 第43回日本老年医学会学術集会6月13- 15日 2001.

6) 伊藤伸朗, 荒井啓行, 石黒幸一, 大野英人, 浦上克哉, 今川正樹, 葛原茂樹. 脳脊髄液 Serine199部位リン酸化タウ;新しいアルツハイマー病の生物学的診断マーカー. 第20回日本痴呆学会 津 10月3-4

日2001.

7) 和田健二, 田中稔久, 涌谷陽介, 浦上克哉, 山形薫, 中島健二, 武田雅俊.

Singlet Oxygen 酸化ストレスによるタウ蛋白リン酸化の検討. 第20回日本痴呆学会 津 10月3-4日2001.

8) 涌谷陽介, 石崎公郁子, 足立芳樹, 森昌忠, 森望美, 川嶋美佳, 和田健二, 浦上克哉, 中島健二. 鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査. 第20回日本痴呆学会 津10月3-4日2001.

9) 山形薫, 涌谷陽介, 浦上克哉, 和田健二, 荒井啓行, 佐々木英忠, 樋口進, 杠岳文, 中島健二. アルツハイマー病と8-オキソグアニン DNA グリコシラーゼ(hOGG1) 遺伝子多型. 第20回日本痴呆学会 津10月 3-4日2001.

10) 涌谷陽介, 浦上克哉, 和田健二, 山形薫, 荒井啓行, 佐々木英忠, 樋口進, 中島健二. アルツハイマー型痴呆症剖検脳における Tau 遺伝子の異常スプライシングの解析

第22回日本老年学会総会 第43回日本老年医学会学術集会 大阪6月13-15日 2001

11) 荒井啓行, 岡村信行, 丸山将浩, 佐々木英忠, 浦上克哉, 中島健二.

Alzheimer 病の論理的 bio-marker としての脳脊髄液リン酸化タウ. 第22回日本老年学会総会 第43回日本老年医学会学術集会

大阪 6月 13-15日2001.

12) 山形薫, 涌谷陽介, 浦上克哉, 中島健二. アルツハイマー病における Brain Mitochondria Carrier Protein 1(BMCP1)遺伝子多型のスクリーニング. 第22回日本老年学会総会 第43回日本老年医学会学術集会 大阪6月13-15日 2001

13) 浦上克哉, 古和久典, 山形薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二. 日本人の脳血栓症および脳血管性痴呆における Activated Protein C-resistance の意義. 第22回日本老年学会総会 第43回日本老年医学会学術集会 大阪6月13-15日2001.

14) 浦上克哉. アルツハイマー病—診断のポイントと薬物療法—. 第10回日本総合診療医学会モーニングセミナー 高松2月 17日 2002.

15) Urakami K, Wakutani Y, Wada K, Yamagata K, Nakashima K. Cerebrospinal fluid tau protein as a diagnostic marker in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. The 5th International Conference on Progress in Alzheimer's and Parkinson's Disease. The 9th International Catecholamine Symposium March31-April5, 2001 Kyoto, Japan.

16) Urakami K, Arai H, Itou N, Ishiguro K, Oono H, Kohno H, Kuzuhara S, Sasaki H, Imahori K, Nakashima K. CSF tau protein phosphorylated at serine 199 in

Alzheimer's disease-A large scale and
multi-center study. World Biol Psychiatry (2001) 2 , 118 S CLINICAL
PSYCHIATRY-Symposia July1-7, 2001,
Berlin, Germany.