

## ■ 痴呆を呈する疾患

変性疾患	アルツハイマー型痴呆・前頭側頭型痴呆(ピック病、ほか)・レビー小体型痴呆・大脳皮質基底核変性症・進行性核上性麻痺など
脳血管障害	脳血管性痴呆
感染症	脳炎・進行麻痺・エイズ脳症・プリオン病など
腫瘍	脳腫瘍
その他中枢神経疾患	神経パーチエット・多発性硬化症など
外傷	慢性硬膜下血腫
髄液循環障害	正常圧水頭症
内分泌障害	甲状腺機能低下症
中毒、栄養障害	アルコール中毒・ビタミンB12欠乏など

るときは、せん妄やうつ病でないことを確認する必要があります。

### ■ せん妄

せん妄は疾患ではなく、病態です。意識混濁に、認知の障害、不安や恐怖などの情動の障害、錯覚や幻覚などの視覚異常、精神運動活動の変化が加わった状態で、意識障害の有無を診断する際に最も鑑別が難しいとされています。主な原因は、身体疾患と薬物に起因します。

せん妄は、▽幻覚、錯覚、特に幻視や錯視が多く見られ▽夜間に発症することが多い▽日にちや時間によって症状が動揺▽発症の時期が特定できる▽医師の呼びかけに対する応答が遅い▽会話についていけない▽部分的な記憶の欠落がある、などの特徴があります。

一方、軽度のアルツハイマー型痴呆の患者さんは、少しくらい話をしただけでは痴呆だとわかりにくいほど、比較的ほがらかで、コミュニケーションがとれます。記憶障害は、食事をしたことや、結婚式に

出席したといった最近の出来事自体をスッポリ忘れてしまうのがアルツハイマー型痴呆の特徴で、記憶が部分的に欠落しているせん妄とは異なります。

### ■ うつ病

うつ病の症状は、抑うつ気分、無気力、意欲の低下、不安や焦燥感、身体症状や不定愁訴などが中心ですが、老年期のうつ病の患者さんの場合は、問いかけると、▽応答が遅い▽抑うつ気分は目立たない▽もの忘れを積極的に訴える▽便秘や頭痛、不眠などの身体症状や不定愁訴を訴える▽注意力の障害が目立つ、などが特徴です。

## ■ 神経学的所見や構成行為の試行が鑑別・除外診断に役立つ

誰の目にもわかるような麻痺や、しびれなどの感覚障害を含めての歩行障害などがあれば、アルツハイマー型痴呆以外の疾患を考えます。それ以外の細かい神経症候については、領域外でわかりにく

もの忘れを積極的に訴えているものの、客観的な検査では記憶障害が目立たず、抑うつ状態なし、躁状態の既往があるというケースもあります。このような状態は仮面うつ病とも呼ばれます。

また、思考が緩慢になり、時間制限のあるテストでは失点が多くなり、痴呆と間違われる、仮性痴呆と呼ばれることがあります。

うつ病と痴呆の鑑別には、「眼光」や「態度」等をしっかり観察し、同時に、仮性痴呆のように、痴呆に見える場合があることを思い浮かべて問診することが大切です。診断に苦慮したときは専門医に相談してください。

い、あるいは時間がかかるなどという先生方が少なくありません。

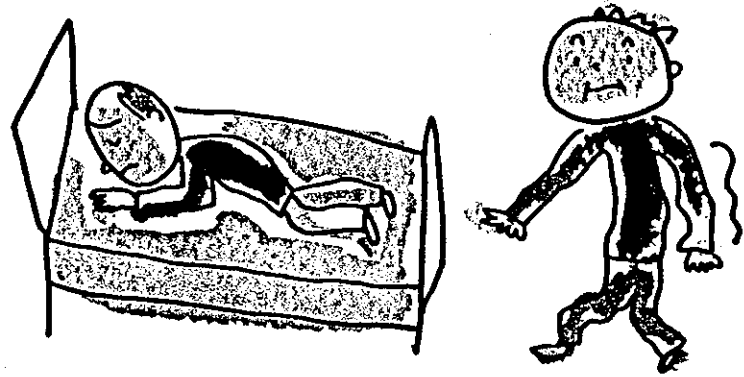
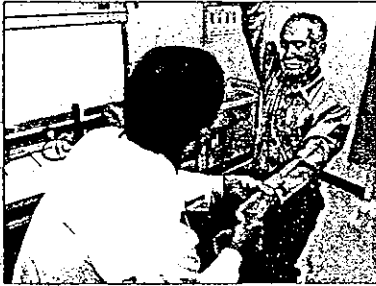
しかし、それほどの手間をかけず、特別な診察道具も使用せずに、短時間で行える方法があります。日常診療下で痴呆症が疑われ

た患者さんに対して、気軽にでき、鑑別・除外診断に役立つ、簡単な神経学的所見や構成行為などを紹介します。

### ■入室時の歩行観察

患者さんが診察室に入室する際の歩行の様子を観察することで、かなりの情報が得られます。脳血管性痴呆の場合は、明らかに麻痺がなくてもバランスが悪いため、歩行中は肩幅くらいまで足を広げ、バランスをとって歩行することがしばしばあります。また、ごく軽度のパーキンソン病の疑いのある患者さんは、歩行障

【写真1】



【写真2】



### ■手首の具合や上肢で様子を見る

手首のやわらかさを診ながら、もう片方の腕を上げてもらうと誘発されて触診していた手首が硬直します。硬直することでパーキンソン病が疑われます。(写真1)

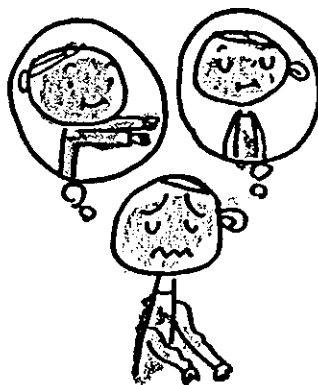
また、両手のひらを上にして腕をまっすぐ前に伸ばし、水平にしたまま目を閉じて、そのままの状態にもらい、上肢の様子を観

察します。(写真2)

害は顕著でなくても、ベッドに移動して横になってもらうと、その動作が困難だったり、時間がかかったりします。

脳血管性痴呆で軽度の麻痺がある場合は、少しずつ麻痺側の腕が下がってきます。

パーキンソン病の場合は手のふるえが目立ち、ふるえ方は、初期では片側性ですが、進行すると両側性になります。問診中は患者さんが反対の手でふるえを押さえ



【写真3】



ていることがあるので、こうした診察を試行することで初めて気がつくことがあります。  
アルツハイマー型痴呆の場合は、手を前に伸ばして目を閉じるときに、目を閉じた途端に手を下ろすなど、二つの指示を実行できないことがあります。

このような神経学的診察の試行は、アルツハイマー型痴呆以外の疾患を除外する際に役立ちます。  
**アルツハイマー型痴呆の鑑別に役立つ、構成行為**

アルツハイマー型痴呆の疑いのある患者さんに、指の形を示してそ

【写真4】



の形を真似してもらってください。  
(写真3)  
アルツハイマー型痴呆の場合、身体的空間認知機能が低下しているため、相手の手の動きを見ながら模倣するという動作が苦手です。  
(写真4)  
歩行の観察、固縮があるかどうか

かを診るための手首の固化徴候の診察、軽度の麻痺を診るためのパレー徴候、構成行為を指の形などで試行することで、アルツハイマー型痴呆以外の疾患を除外、あるいは鑑別し、それがアルツハイマー型痴呆の早期発見、早期診断につながっていきます。

日本臨牀 62 卷 増刊号 11 (2004 年 11 月 28 日発行) 別刷

# 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査

—その数値をどう読むか—

[第6版]

(1)

II. 尿一般検査(髄液・糞便検査を含む)

B. 髄液検査

髄液中アポ蛋白 A-I および E

浦上克哉<sup>1</sup> 齋藤邦明<sup>2</sup> 清島 満<sup>2</sup> 中島健二<sup>3</sup>

## II 尿一般検査(髄液・糞便検査を含む) B. 髄液検査

### 髄液中アポ蛋白 A-I および E

Apolipoprotein A-I and E in cerebrospinal fluid

浦上克哉<sup>1</sup>

齋藤邦明<sup>2</sup>

清島 満<sup>2</sup>

中島健二<sup>3</sup>

Key words: Alzheimer 病, 痴呆性疾患, 髄膜炎, タウ蛋白, アミロイドβ蛋白

#### 1. 概 説

アポリポ蛋白(アポ蛋白)は脂質代謝に重要な働きをしており, 動脈硬化の領域で盛んに検討されてきた。Alzheimer 病(AD)とアポ蛋白 E との関連が報告されてから, 中枢神経系でのアポ蛋白の働きが注目され, 近年神経疾患におけるアポ蛋白の病的意義が明らかにされつつある。しかし, 髄液中でのアポ蛋白測定は, まだ十分なされておらず一定の見解を得るに至っていない。

本稿では著者らのデータおよび文献報告を呈示し, 髄液中アポ蛋白 A-I と E の臨床的意義について概説する。

#### 2. 検査の目的

髄液中のアポ蛋白を測定することにより, 神経変性疾患や髄膜炎の診断や病態の把握に役立つ可能性がある。

#### 3. 試料の採取方法, 保存条件

患者さんおよびその家族に検査内容およびその目的を十分説明し, 同意が得られた後髄液採取を行う。AD などの痴呆性疾患では, 本人に同意能力がないため家族からの同意が必須となる。安静臥床の後, 腰椎穿刺により髄液を採取する。採取した髄液は, 冷却遠心し細胞成分を除去し, 上清を少なくとも $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で測定まで保存する。長期保存には低温であることが望ましく, 著者らは $-80^{\circ}\text{C}$ 以下で可能なかぎり保存するようにしている。

#### 4. 測定法

turbidimetric immunoassay(TIA)法, Western blotting 法や sandwich ELISA 法などによる測定法がある。測定感度がよい点と多数の検体を処理できる点からは, sandwich ELISA 法が優れていると思われる。

そこで, 著者らは Saito ら<sup>1)</sup>が開発した sandwich ELISA 法を用いて髄液中アポ A-I および E 濃度を測定した。

#### 5. 基準値

髄液中アポ A-I および E とともに, まだ一致した基準値は得られていない。ここでは著者らの用いた基準値を示す。アポ A-I については $3.72 \pm 1.80 \text{ mg/l}$ , アポ E については $4.16 \pm 1.69 \text{ mg/l}$ である<sup>1-3)</sup>。

#### 6. 生理的変動(測定に影響する因子)

アポ蛋白は血液中に多く存在しており, 腰椎穿刺時の traumatic tap による血液の混入が最も問題となる。髄液一般検査にて血球成分の混入がないことを確認してから, 髄液中アポ蛋白を測定する必要がある。

#### 7. 臨床的意義

アポ蛋白 E(アポ E)は, E4 をもつ人が AD になりやすく, アポ E4 は AD の危険因子であることが報告されている<sup>4)</sup>。しかし, なぜアポ E4 をもつと AD になりやすいのか, またアポ E が AD の病態にどのように関与するかはまだ不明であ

<sup>1</sup>Katsuya Urakami: Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University 鳥取大学医学部保健学科生体制御学 <sup>2</sup>Kuniaki Saito, Mitsuru Seishima: Department of Clinical Laboratory Medicine, School of Medicine, Gifu University 岐阜大学医学部臨床検査医学 <sup>3</sup>Kenji Nakashima: Department of Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University 鳥取大学医学部脳神経内科

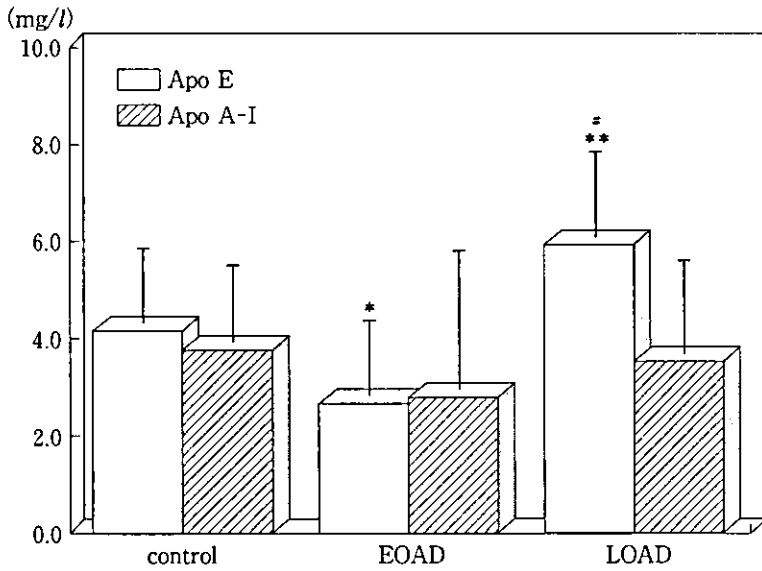


図1 Alzheimer病における髄液中アポ蛋白EとA-I濃度<sup>2)</sup>

control: 対照群, EOAD: 65歳未満発症のAlzheimer病, LOAD: 65歳以上発症のAlzheimer病, Apo E: アポリポ蛋白E, Apo A-I: アポリポ蛋白A-I  
 \* controlと比較して p<0.05  
 \*\* controlと比較して p<0.01  
 \*\*\* EOADと比較して p<0.0001

る。特に、アポEの量的変化については結論が得られていない。髄液中アポE濃度の検討は、ADで幾つかの報告がなされてきているが、低値<sup>5)</sup>、不変<sup>6)</sup>、高値<sup>7)</sup>を示すなど結果が分かれており、一致した見解が得られていなかった。著者らは、Saitoら<sup>1)</sup>が開発したsandwich ELISA法を用いてADで髄液中アポE濃度を測定し、EOAD (65歳未満で発症)では低値、LOAD (65歳以上で発症)で高値という結果を得た(図1)<sup>2)</sup>。アポEのADの病態への関与が、EOADとLOADで異なる可能性が示唆された。著者らは測定感度の良いsandwich ELISA法にて測定したことから、ADをEOADとLOADに分類して検討したことが、明確な結果を出すに至った原因と考えている。このことより、髄液中アポE濃度の測定はADの診断や病態の把握に役立つ可能性が示唆された。AD以外の痴呆では、前頭側頭型痴呆(FTD)での報告が1つあるが、髄液中アポE濃度は対照群に比較して低値を示すとしている<sup>5)</sup>。この結果については、今後の追試が必要と思われる。髄膜炎における髄液中アポE濃度は、後で述べるアポA-Iとは異なり急性期に高値であるが、回復期においてもまだ低下がみられていない(図2)<sup>3)</sup>。この結果の解離の理由は不明であるが、アポEとA-Iとの産生経路の違いが影響している可能性が考えられる。

アポ蛋白A-I(アポA-I)については、髄液中で測定した報告がほとんどなされていない。著

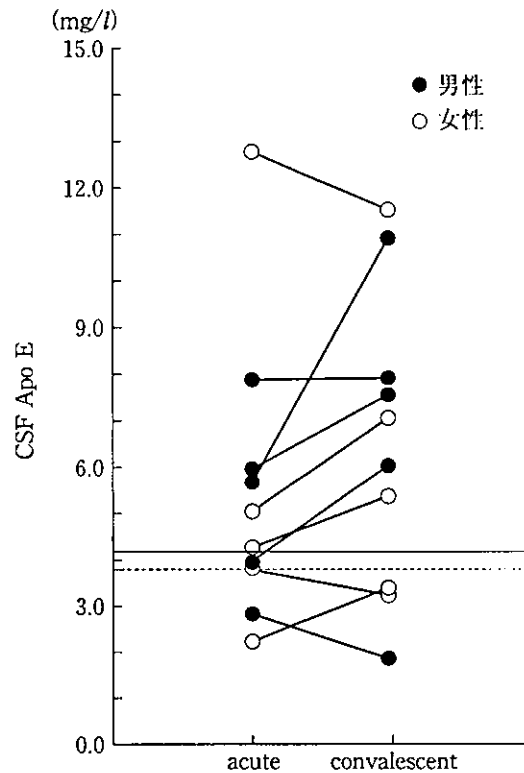


図2 髄膜炎における髄液中アポE濃度<sup>3)</sup>

acute: 急性期, convalescent: 回復期, CSF: 髄液, Apo E: アポリポ蛋白E

者らは神経疾患で髄液中アポA-Iを測定し、神経変性疾患では有意な差異を認めなかったが、髄膜炎では有意な高値を示すことがわかった(図3)<sup>3)</sup>。髄膜炎では、急性期に髄液中アポA-Iは増加し、回復に伴い低下してくることがわかった(図4)<sup>3)</sup>。このことより、髄液中アポA-Iの

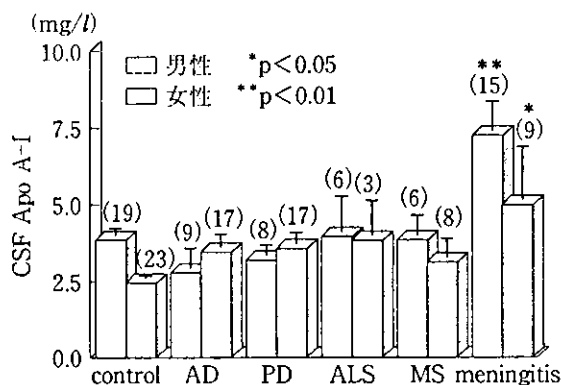


図3 各種神経疾患における髄液中アポ蛋白 A-I 濃度<sup>3)</sup>

control: 対照群, AD: Alzheimer 病, PD: 特発性 Parkinson 病, ALS: 筋萎縮性側索硬化症, MS: 多発性硬化症, meningitis: 髄膜炎, CSF: 髄液, Apo A-I: アポリポ蛋白 A-I ( ): 症例数

測定は髄膜炎のマーカーとなる可能性が示唆された。

## 8. 関連検査項目

AD 関連では、アポ E 遺伝子型、髄液中タウ蛋白、髄液中アミロイドβ(Aβ)蛋白などの検査がある。アポ E 遺伝子型には E2, E3, E4 があり、E3 は野生型であり、E4 は AD の危険因子、E2 は AD の防御因子の可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。アポ E4 は、AD の診断マーカーとはならないが、補助診断には役立つ可能性が考えられる。タウ蛋白は AD の主要な神経病理学的変化である神経原線維変化の主要構成成分である。タウ蛋白は髄液中で検出可能であり、髄液中総タウ蛋白は AD で高値を示すことが多く報告され、AD の診断マーカーとして役立つとする一致した見解

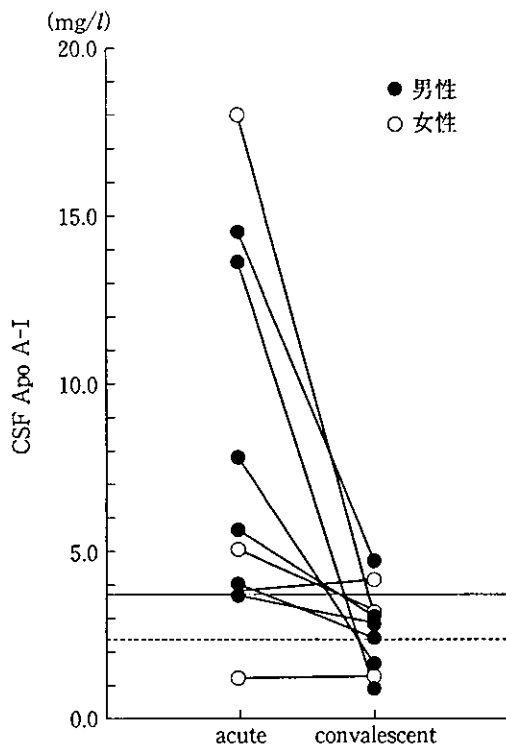


図4 髄膜炎における髄液中アポ A-I 濃度<sup>3)</sup>

acute: 急性期, convalescent: 回復期, CSF: 髄液, Apo A-I: アポリポ蛋白 A-I

が得られている<sup>9)</sup>。更に、髄液中リン酸化タウ蛋白の測定が可能となり、総タウ蛋白より高い感度、特異度が得られ、単独では最も有力な診断マーカーとなっている<sup>9)</sup>。Aβ は AD の主要な神経病理学的変化である老人斑の主要構成成分である。Aβ も髄液中で検出可能であり、Aβ1-40 と Aβ1-42(43) に分けて測定が可能になっている。AD では髄液中 Aβ1-40 は対照群と差異を認めないが、髄液中 Aβ1-42(43) が低値を示すことが報告されている<sup>10)</sup>。

## 文献

- 1) Saito K, et al: Biochem J 32: 145-149, 1997.
- 2) Song H, et al: Neurosci Lett 231: 175-178, 1997.
- 3) Song H, et al: Ann Clin Biochem 35: 408-414, 1998.
- 4) Ji Y, et al: Dement Geriatr Cogn Disord 9: 243-245, 1998.
- 5) Landen M, et al: Dementia 7: 273-278, 1996.
- 6) Hahne S, et al: Neurosci Lett 224: 99-102, 1997.
- 7) Merched A, et al: J Neurol Sci 145: 33-39, 1997.
- 8) Isoe K, et al: Dementia 7: 175-176, 1996.
- 9) Itoh N, et al: Ann Neurol 50(2), 150-156, 2001.
- 10) Kanai M, et al: Ann Neurol 44: 17-26, 1998.

特集：もの忘れ外来  
—痴呆症の早期診断・治療ならびに機能評価—

## 「もの忘れ外来」における 痴呆の早期鑑別診断のコツ

浦上 克哉



もの忘れ外来  
痴呆症の早期診断 治療法への最新情報

## 「もの忘れ外来」における 痴呆の早期鑑別診断のコツ

浦上 克哉\*

### KEY WORD

塩酸ドネペジル  
髄液  
タウ蛋白  
アミロイドβ蛋白  
リン酸化タウ蛋白  
タッチパネル式コンピュータ

### POINT

- アルツハイマー型痴呆の診断には、楽天的な雰囲気、ゆっくりと悪くなっていくという症状・経過をとらえることが重要。
- 髄液中タウ蛋白、アミロイドβ蛋白、リン酸化タウ蛋白の測定は早期診断に役立つ。
- タッチパネル式コンピュータを用いたスクリーニング機器は、もの忘れ外来でも有用と思われる。

0387-1088/04/4500/論文/JCLS

### はじめに

「もの忘れ外来」は患者にもわかりやすい名称であり、受診しやすく、早期発見・早期診断を担う役割は大変大きい。痴呆症をきたす疾患の中でアルツハイマー型痴呆は約半数を占めており<sup>1, 2)</sup>、近年塩酸ドネペジル(アリセプト<sup>®</sup>)が本邦でも発売され、治療が可能となり効果が期待されている<sup>3, 4)</sup>。このことから、「もの忘れ外来」でアルツハイマー型痴呆の診断が早期にかつ的確にできるか否かが重要なポイントとなってくる。

そこで、本稿では痴呆症の中でも、とくにアルツハイマー型痴呆の早期鑑別診断について述べる。

### 診断

現在のアルツハイマー型痴呆診断の主体は除外診断である。詳細な問診、内科学的診察、神経学的診察、神経心理学的検査、検尿一般、血液一般、血液生化学検査、内分泌学的検査、生理学的検査、画像検査、髄液検査などを行い、DSM-IV、NINCDS-ADRDAの診断基準を満足するものをアルツハイマー型痴呆と診断している。基本概念としては、緩徐に進行する痴呆症状のために日常的、社会的生活に支障をきたすということである。しかし、この概念の日常的、社会的生活に支障をきたすということには、著しい個人差が存在することが問題であり、科学的根拠に基づいていない。しかも、この基準は治療がなかった時代の診断基準であり、できる限り確実に診断しようとしたものである。塩酸ドネペジルというアルツハイマー型痴呆の薬剤

\*うらかみ かつや：鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座・環境保健学分野教授

が発売された今日、より早期診断が求められ、科学的根拠に基づいた早期診断が可能な診断基準の作成が望まれる。

問診では、もの忘れなどの症状の発症時期が明確でなく、徐々に進行していくことが本症の特徴である。家族性アルツハイマー病の若年発症のケースでは進行が急速なことがあるが、65歳以上で発症してくる老年発症のアルツハイマー型痴呆ではほぼ当てはまる。鑑別診断で最も重要な脳血管性痴呆では、発症時期が比較的明確であり、典型例では階段状に悪化していく。また、主訴がもの忘れではなく、性格変化や周囲を困らせる症状で来院する場合、前頭側頭型痴呆(ピック病)であることが多い。アルツハイマー型痴呆に特徴的というわけではないが、痴呆患者の病歴で配偶者を亡くして症状が発症、悪化したということをしつぱし聴取する。症状の中で、もの盗られ妄想はアルツハイマー型痴呆に必ずしも特異的ではないが、アルツハイマー型痴呆で見られる妄想の大半を占める。患者の雰囲気として、割合あっけらかんとして深刻さがなく楽天的な痴呆が特徴的である。もちろん、病初期には“もの忘れ”を自覚して深刻に悩み、うつ的な訴えで受診することもある。

一方、脳血管性痴呆では、一般的に“もの忘れ”を深刻に受け止める傾向が強く、悲観的な印象がある。アルツハイマー型痴呆では、家族と一緒に診察室に居る際検者からの質問のたびに、家族の方を振り向いて確認を求める動作(head rolling sign)はしばしばみられ、診断の参考になる。

薬剤の使用状況は必ず聞いておく必要がある。特発性パーキンソニスムに用いる抗コリン薬・塩酸トリヘキシフェニジル(アーテン®)、抗ドパミン薬・チアプリド(グラマリール®)、睡眠薬などはしばしば痴呆様症状をきたし、これら薬剤の中止により改善が得られる。

内科学的診察では、誌面の関係上詳細は割愛するが、内科疾患に伴う治療可能な痴呆を見逃さぬよう所見をとる必要がある。

神経学的診察では、局所神経徴候を見逃さないようにする。治療可能な神経疾患、主に脳外

科的疾患となるが脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症ほかでは通常神経徴候がみられる。脳血管性痴呆では、構語障害、前頭葉徴候、麻痺、パーキンソニスムなどがみられる。大脳皮質基底核変性症では、パーキンソニスム、症候の左右差、動きのぎこちなさなどが特徴である。アルツハイマー型痴呆では、比較的末期まで明確な神経所見を呈することはまれで、異常な神経所見がないことが診断する際重要なポイントとなる。しかし、重症になってくると筋トーンの亢進、ミオクロヌス、歩行障害、パーキンソニスムや原始反射などがみられるようになる。

## 検査

### 1. 検尿一般、血液一般、血液生化学検査、内分泌学的検査

内科疾患に伴う治療可能な痴呆を見逃さないために行う。甲状腺ホルモン、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸などを通常の尿、血液一般、生化学検査(肝・腎機能検査)などに加えて行う必要がある。とくに甲状腺機能低下症は頻度が多いので、ぜひTSH、フリーT<sub>3</sub>、フリーT<sub>4</sub>などを測定することを推奨する。

### 2. 生理学的検査

一般生理学的検査では、アルツハイマー型痴呆を積極的に診断するのに役立つものはない。脳波検査では、肝性脳症の3相波、クロイツフェルト・ヤコブ病の周期性同期性放電(PSD)などが特徴的で診断に役立つ。

### 3. 神経心理学的検査

#### 1) 痴呆スクリーニング検査

長谷川式簡易知的機能検査—改訂版(HDS-R)、Mini-mental state examination(MMSE)がスクリーニング検査として汎用されている。HDS-Rの特徴としては、最後の問題で言葉の流暢性を調べる検査があり、これは前頭葉の機能を反映する実行機能を見ており、これがMMSEにはない。一方MMSEは、図形の模写や文章作成

などの動作性検査が含まれている点の特徴である。ただ、MMSEにおける図形の模写は平面図形であるため比較的平易であるため、あまり感度が高くない。

## 2) 詳細な神経心理学的検査・高次機能検査

### ①Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)

新薬の治験や薬物療法の効果判定に国際的に用いられている検査である。施行は約30～60分かかる。満点は70点(全く答えられない場合)で、15点はMMSE 26点相当と考えられる。

### ②Wechsler Adult Intelligent Scale-Revised (WAIS-R)

IQが算出でき、言語性IQと動作性IQに分けて評価できる。高次機能評価のスケールとして信頼性が高いが、適用年齢が74歳までとなっており、痴呆性高齢者は75歳以上に多くみられ施行が限定される。また、施行に1～2時間を要し、患者の負担が大きく協力を得にくい欠点がある。

## 3) 観察式認知機能評価

前述の詳細な神経心理学的検査・高次機能検査は、高齢者には精神的にも肉体的にも負担が大きい。観察式検査はこのような欠点がなく有用である。ただ観察者に観察力が要求される。

### ①Mental Function Impairment Scale (MENFIS)

認知機能(場所の見当識、時間の見当識、最近の記憶、昔の記憶、会話理解の障害、意思表示の障害、判断の障害)、動機づけの機能障害(自発性の障害、興味・関心の障害、気力の障害)、感情機能障害(感情表現の多様性の障害、感情表現の安定性の障害、感情表現の適切性の障害)合計13項目について、0(全く障害なし)～6(完全な障害)までの7段階で評価する。

### ②Functional Assessment Staging (FAST)

日常の行動の観察から、重症度を評価するスケールである。重症度ごとに具体的な記載がしされており、それに該当すると思われる重症度をチェックすればよいので、具体的で簡便に使いやすい。

表1 アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の鑑別点のまとめ

	アルツハイマー型痴呆	脳血管性痴呆
雰囲気	楽天的	悲観的
痴呆症状	もの忘れ	意欲低下
麻痺	なし	あり
随伴症状	もの盗られ妄想	感情失禁
脳血流低下経過	側頭・頭頂葉 徐々に	前頭葉 階段状

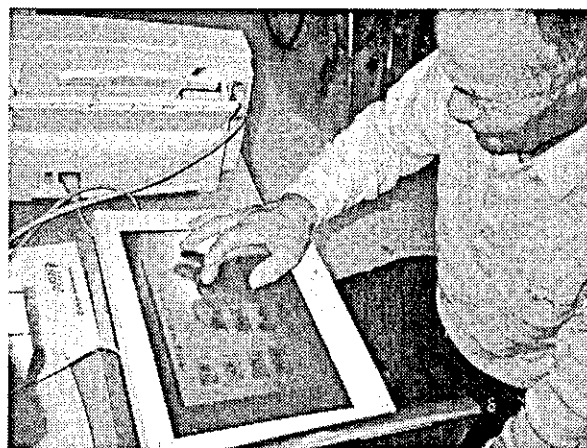


図1 アルツハイマー型痴呆簡易スクリーニングのためのタッチパネル式コンピュータ

## 4. 画像検査

頭部CT/MRIはアルツハイマー型痴呆では一般的には脳萎縮を示すのみであり、直接的な診断の助けとはならない。ただ、頭部CT/MRIは除外診断のために重要である。治療可能な神経疾患、主に脳外科的疾患となるが脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症ほかの診断に有用である。また、脳血管性痴呆では脳血管障害の所見を有する。ただ、逆に脳血管病変があったら脳血管性痴呆と短絡的に診断してはならない。現在存在する認知機能低下がCT/MRIで示された血管病変の部位・大きさから責任病巣として説明可能か否かを慎重に判断する必要がある。脳血管性痴呆との鑑別は最も重要であり、鑑別のポイントを表1に示す。

脳血流シンチ(SPECT)では、アルツハイマー型痴呆では側頭・頭頂葉の血流低下が特徴的で、そのほかの痴呆では前頭葉の血流が低下することが多い。

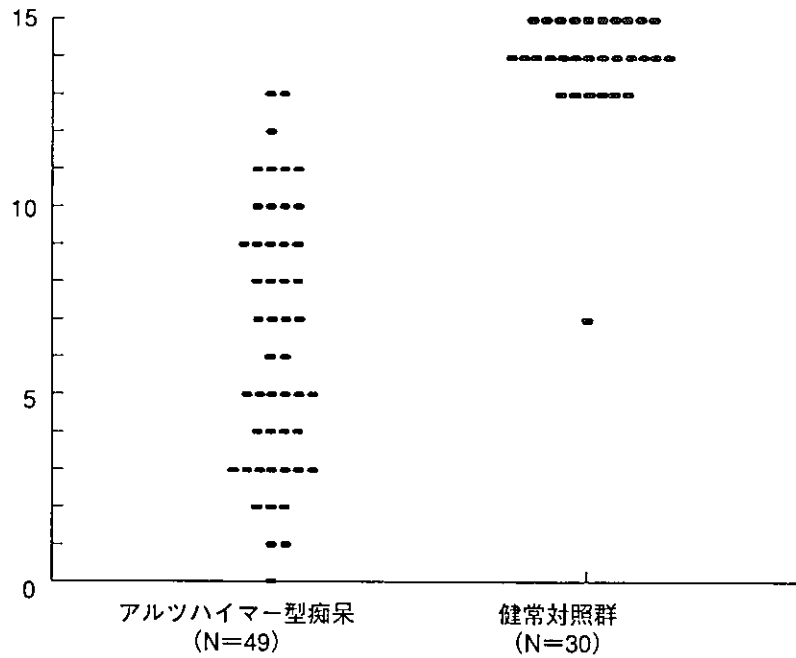


図2 タッチパネル式コンピュータを用いたアルツハイマー型痴呆の簡易スクリーニング法の結果

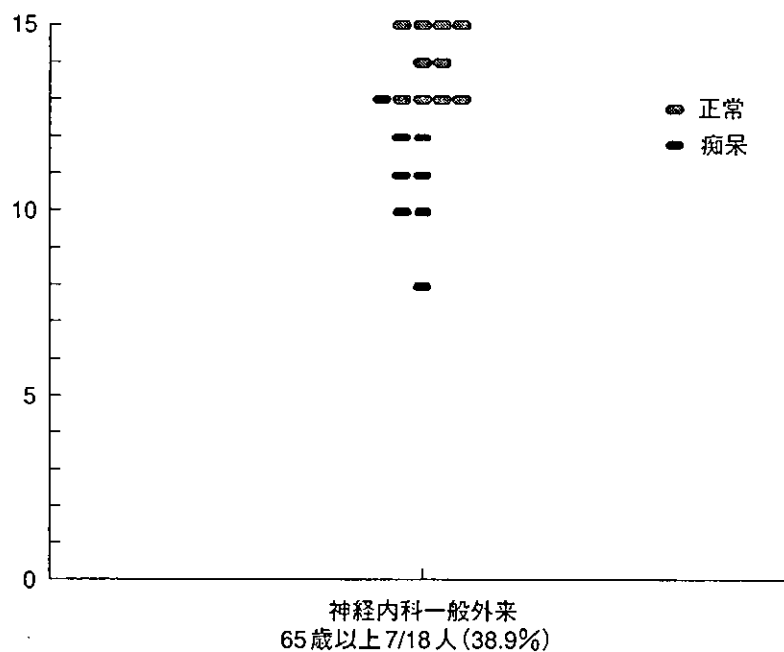


図3 一見正常と考えられていた患者におけるタッチパネル式コンピュータを用いたアルツハイマー型痴呆の簡易スクリーニング法による発見率

### 5. 髄液検査

腰椎穿刺による脳脊髄液検査では、アルツハイマー型痴呆に対して直接役立つ検査は、後述する(早期診断への試み)髄液中総タウ蛋白、アミロイドβ蛋白、リン酸化タウ蛋白があるが、

まだ一般臨床で使えるところまで行っていない。現段階での意義で大きいものは、慢性あるいは亜急性の髄膜炎や脳炎との鑑別である。これらの炎症の場合、細胞数増多がみられ、神経梅毒ではIgGの増加や梅毒反応の陽性所見、ヘル

ペス脳炎ではヘルペス抗体価の上昇などがみられる。

### 早期診断への試み

現在アルツハイマー型痴呆を積極的に診断できるマーカーが存在しない。このために、前記のごとく煩雑な診断プロセスを必要としている。有力な診断マーカーとしては、髄液中総タウ蛋白、アミロイドβ蛋白、リン酸化タウ蛋白がある。髄液中総タウ蛋白、アミロイドβ蛋白の組み合わせにより、おおむね信頼できる感度、特異度が達成できている<sup>5)</sup>。単独でということになると、髄液中リン酸化タウ蛋白が最も良いと考えられる。現在リン酸化タウはわれわれのグループが報告しているセリン 199 のリン酸化部位をみる方法<sup>6)</sup>とスレオニン 181<sup>7)</sup>、スレオニン 231<sup>8)</sup>のリン酸化部位をみる方法が報告されている。いずれも良い成績である。さらに、診断精度を上げるためには、大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺などに代表されるタウオパチーとの鑑別力を上げていく試みが必要と思われる<sup>9) 10)</sup>。一般臨床ということ考えると、やはり単独でのマーカーが望ましく髄液中リン酸化タウ測定が最短距離にあるものと考えられる。ただし、髄液検査は手軽にできないため、これにつなげるためのスクリーニング検査が必要と考える。1つは、尿や血液でできる検査であるが、残念ながらまだ有力なマーカーが開発されていない。われわれは、タッチパネル式コンピュータを用いたアルツハイマー型痴呆の簡易スクリーニング法を開発し(図1)、その有用性を報告した。これは、手軽にどこでも簡便に行えるもので、非侵襲的で、かつ感度96%、特異度97%ときわめて有用な結果が得られている(図2)<sup>12)</sup>。さらに筆者のような専門医が正常と考えていた症例にこのスクリーニング法を実施したところ、図3のごとく38.9%も痴呆症がみつかった。日本の保険医療の現状では、専門医療機関といえど多くの診療時間を割くことが難しい。そのような観点からも「もの忘れ外来」においてもこのような簡便なスクリーニン

グ機器は必要と考える。クロイツフェルト・ヤコブ病では髄液中 14-3-3 蛋白が90%以上の症例で陽性となり診断的価値が高いと報告されている<sup>13)</sup>。

遺伝子検査では、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子としてアミロイドβ前駆体蛋白(APP)、プレセニリン1、プレセニリン2遺伝子の変異が明らかにされており、遺伝性が疑われた場合これらの遺伝子診断は可能である。アポリポ蛋白(アポE)E4が孤発性のアルツハイマー型痴呆と関連することが報告されているが、これはあくまで危険因子であり診断の指標としては使えない。現在アポE以外の遺伝的危険因子が世界中で精力的に検討されているが、残念ながら一致したコンセンサスの得られているものはまだない<sup>14) 15)</sup>。

### おわりに

アルツハイマー型痴呆は現在徹底した除外診断に基づいてなされており、より容易に誰でもできる診断マーカーの開発が望まれる。また、近年話題になっている軽度認知障害(MCI)の問題点を検討するとともに、アルツハイマー型痴呆の早期診断を考えた診断基準の作成も早急に行われなければならない。

### 文 献

- 1) Urakami K et al : Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 : 294-298, 1998.
- 2) 浦谷陽介ほか : 鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査. *Dementia Japan* 15 : 140, 2001.
- 3) 浦上克哉ほか : アルツハイマー病における塩酸ドネベジル(アリセプト)の使用経験—絵の描けるようになった著効例の報告—. *診療と新薬* 37 : 1087-1091, 2000.
- 4) 浦上克哉ほか : アルツハイマー病における塩酸ドネベジルの有効性とアセチルコリンエステラーゼおよびアセチルコリンレセプター遺伝子多型との関連の検討. *内科医会誌* 14 : 424-428, 2002.
- 5) Kanai M 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.
- 6) Itoh N 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(2) : 150-156, 2001.
  - 7) Vanmechelen E 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.
  - 8) Kohken R et al : Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 287 : 187-190, 2000.
  - 9) Urakami K et al : A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 259 : 1-3, 1998.
  - 10) Urakami K et al : Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluids from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 183 : 95-98, 2001.
  - 11) 浦上克哉ほか : 大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺をめぐって—生化学的マーカー—. *臨神経* 42 : 1162-1164, 2002.
  - 12) 浦上克哉ほか : アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. *老年精医誌* 13 : 5-10, 2002.
  - 13) Burkhard PR et al : CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* 56 : 1528-1533, 2001.
  - 14) 浦上克哉ほか : アルツハイマー病の遺伝素因の解析. *クリニカ* 29 : 53-57, 2002.
  - 15) 浦上克哉ほか : アルツハイマー病と酸化ストレスおよび治療に関連する遺伝子. *ゲノム医* 3 : 557-562, 2003.

(執筆連絡先) 浦上克哉 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座・環境保健学分野

◇図書案内◇

## 鼻アレルギー診療ガイドライン

—通年性鼻炎と花粉症— 2002年版(改訂第4版) CD-ROM付

作成：鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会

[B5判/84頁/定価3,150円(本体3,000円+税5%)]

- 編集顧問 奥田 稔(日本医科大学名誉教授)
  - 編集委員 馬場廣太郎\*(獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科気管食道科教授)
  - 今野 昭義((財)脳神経疾患研究所附属総合南東北病院アレルギー・頭頸部センター長)
  - 竹中 洋(大阪医科大学耳鼻咽喉科教授) \*代表
- (株)ライフ・サイエンス

.....

## **Alzheimer's $\gamma$ -Secretase Mechanism Produces Amyloid- $\beta$ -Protein Like Peptides Simultaneously with Release of Intracellular Signaling Fragments**

*Masayasu Okochi, Akio Fukumori, Yumi Satoh,  
Nuripa Aidaralieva, Hisashi Tanii, Kojin Kamino,  
Toshihisa Tanaka, Takashi Kudo, Masatoshi Takeda*

Department of Post-Genomics and Diseases, Division of Psychiatry and Behavioral Proteomics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

The amyloid hypothesis posits that the process by which secreted soluble amyloid  $\beta$ -protein ( $A\beta$ ) turns into its aggregated insoluble form is essential for the development of Alzheimer's disease (AD). This has been the leading hypotheses to explain the pathogenesis of AD [1].  $A\beta$ , originally identified biochemically and always present as insoluble amyloid fibrils in senile plaques of AD brains, were found to be released physiologically from cells in the form of soluble peptides [2, 3]. The amyloid hypothesis was a logical solution of this contradiction. Senile plaques and neurofibrillary tangles (NFT) are pathological structures characteristic of AD. However, although senile plaques are AD specific, NFT occur as broader and more general lesions in neurodegenerative diseases [4]. This indicates that senile plaques are related to the AD-specific pathological process, whereas NFT are more closely related to general processes of neurodegeneration.

$A\beta$  is generated by sequential cleavages of the  $\beta$ -amyloid precursor protein ( $\beta$ APP) [5]. Causative mutations for familial AD have been identified in *presenilins* (*PSs*) and  *$\beta$ APP* genes [6]. It has been proposed that *PS*, as functions of these genes, are proteolytic enzymes ( $\gamma$ -secretases) and  $\beta$ APP is thought to be one of their substrates [7], which is consistent with the fact that proteolytic cleavage ( $\gamma$ -cleavage) is directly responsible for  $A\beta$  generation [5].

These findings emphasize the importance of the A $\beta$  peptide for understanding the pathological process of AD.

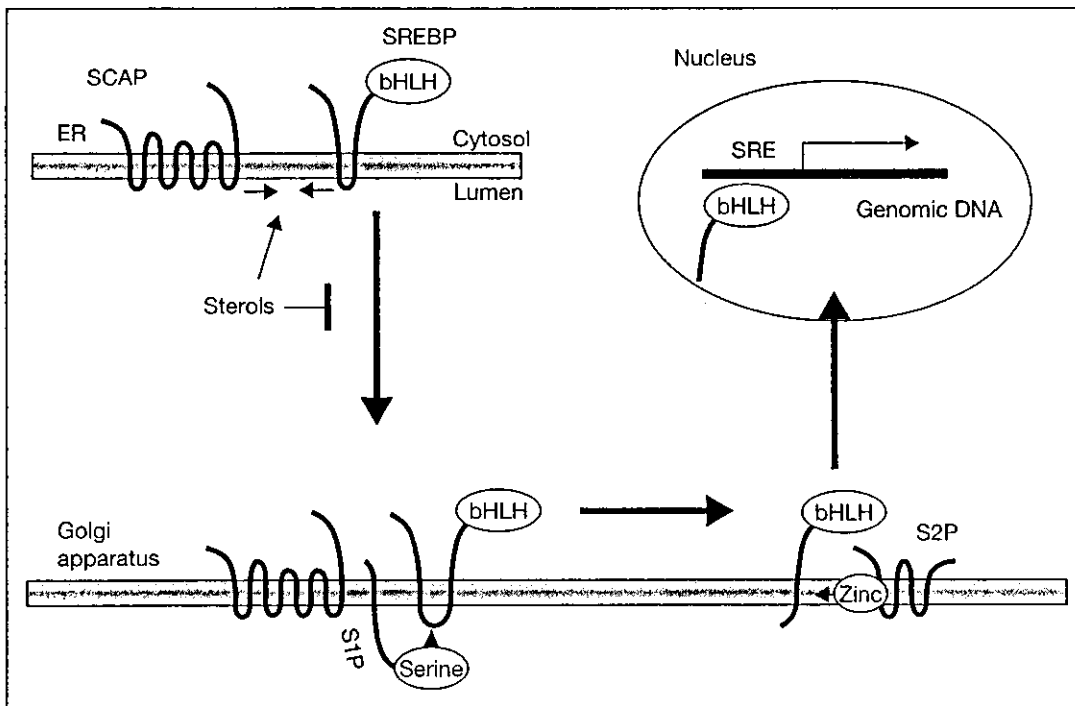
Except for unusual conditions, all pathological AD mutants of PS and  $\beta$ AAPP affect the precision of the  $\gamma$ -cleavage site of  $\beta$ AAPP [1], that is, the mutants cause a partial shift of the  $\gamma$ -cleavage site in the direction of the C-terminal with 2–3 amino acids [1]. As a result, the generative ratio of A $\beta$  species ending 42 (A $\beta$  numbering) in relation to that of the major A $\beta$  species, ending 40 is upregulated [8]. Because (1) fibrillization of A $\beta$ 42 is much faster than that of A $\beta$ 40, and (2) A $\beta$ 42 is the major accumulating A $\beta$  species in AD, the relative upregulation of A $\beta$ 42 in familial AD plays a central role in the insolubilization and accumulation of A $\beta$  in the brain [1]. A $\beta$ 42 deposition in SP is also an invariant phenotype of sporadic AD, and is observed in the majority of AD cases. However, because of the highly aggregative nature of A $\beta$ 42, it has been very difficult to determine whether the precision of the  $\gamma$ -cleavage is affected, and thus whether A $\beta$ 42 generation is upregulated in sporadic AD brains. Nevertheless, A $\beta$ 42 peptide could be not only, as seen earlier, a substance which regulates the AD pathological process, but theoretically also one of the most effective biomarkers for AD. However, again because of its extremely aggregative nature, the A $\beta$ 42 level in CSF or peripherally of AD patients usually decreases and does not reflect its generation [9], which makes it difficult to use this level as a prediagnostic marker of AD.

We have recently found that a group of peptides may be secreted by the same mechanism as that for  $\gamma$ -secretase of  $\beta$ AAPP [10, 11]. We also found that the precision of this cleavage is affected by familial AD-associated PS1 mutations similar to the pathological endoproteolysis of  $\beta$ AAPP [10]. Therefore, by measuring these A $\beta$ -like peptides instead of A $\beta$ , it may be possible to determine whether  $\gamma$ -cleavage of  $\beta$ AAPP is affected in sporadic AD brain. Further, it is theoretically possible that this might lead to the use of peptide levels as a prediagnostic marker for AD.

### **Intramembranous Endoproteolysis Is Essential for the Novel Signaling Paradigm**

It is well known that signal transduction plays an important role in neural functions. In its classical form, the signal transduction paradigm is understood to mean that ligand binding to cell surface receptors induces activation of intracellular kinases or ion influx into cytosol, which functions as a second messenger. It is true that this simple paradigm has helped to explain a number of signaling events. Recently, however, a novel signaling mechanism has been proposed, in which membrane-anchored cell surface receptors themselves

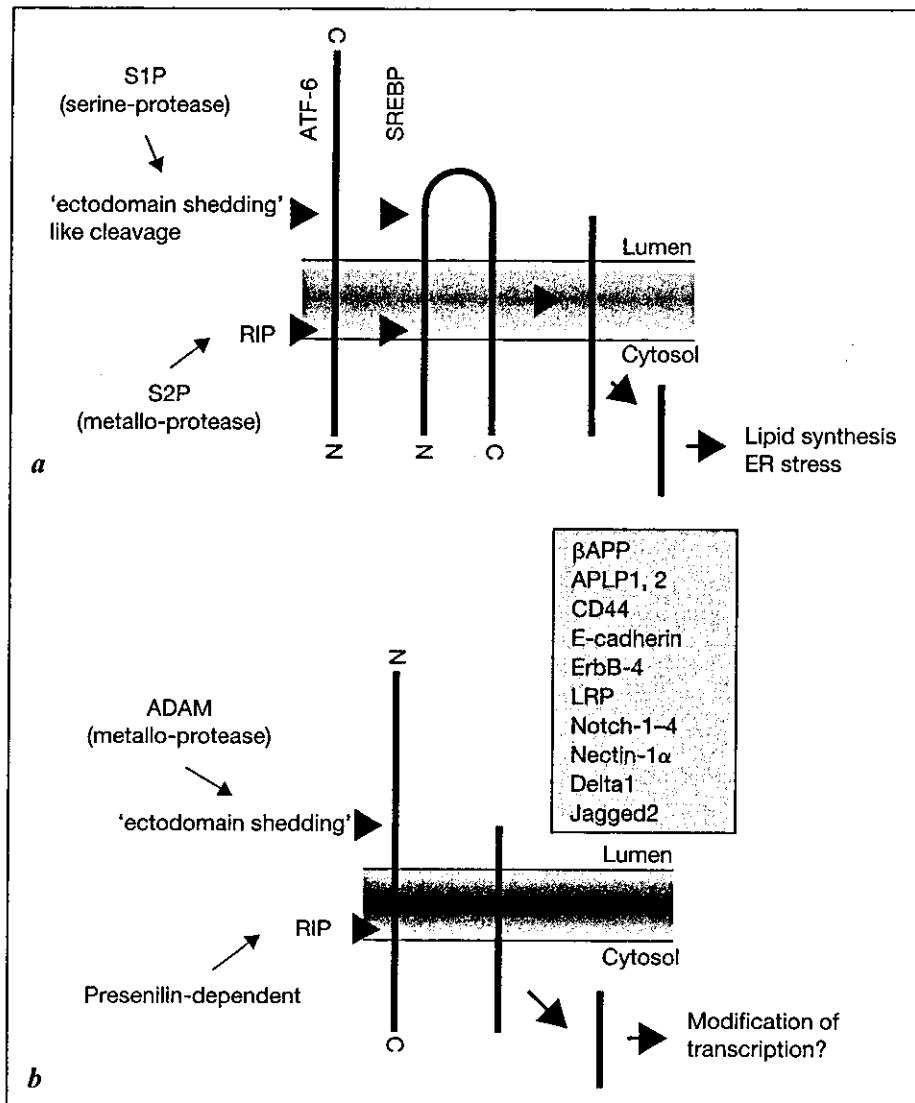




**Fig. 1.** Endoproteolysis of SREBPs: Concept of RIP. Serine of S1P indicates a proteolytic active center and zinc of S2P metal ion binding to the active center.

undergo sequential endoproteolysis upon ligand binding, and their intracellular domains directly translocate to the nucleus and function as transcription modifiers [12, 13].

The biochemical characteristic of such a signaling mechanism is the importance of intramembraneous endoproteolysis which releases the cytosolic domain of the receptor from membranes [12, 13]. That is, fragments which translocate to the nucleus and modify transcription are immediately generated by a special form of intramembraneous endoproteolysis. This cleavage is known as regulated intramembraneous proteolysis (RIP) [13]. RIP is an as yet largely unknown endoproteolysis which can hydrolyse a peptide bond in a highly hydrophobic environment. RIP was first described in connection with the sequential endoproteolysis of sterol regulatory element-binding protein (SREBP) (fig. 1) [13], a membrane-bound transcription factor which regulates cholesterol homeostasis. SREBP cleavage-activating protein (SCAP), a sensor for intracellular sterols, recognizes a reduction in sterols and transports SREBPs from the endoplasmic reticulum (ER) to the Golgi membrane. The transported SREBPs are then sequentially cleaved by two Golgi-resident membrane proteases, site-1 protease (S1P) and site-2 protease (S2P), which release from the membrane the basic helix-loop-helix-leucine zipper (bHLH-Zip)



**Fig. 2.** *a* Sequential cleavages of ATF-6 and SREBPs share common features. *b* Common sequential cleavage mechanism (RIP) when substrates share the type-1 topology in their trans-membrane domain.

domain as NTF. The functional bHLH-Zip domain then translocates to the nucleus and binds to the sterol regulatory element (SRE), which resides in the enhancer or promoter region of the target genes. When the intracellular cholesterol level increases, generation of the SCAP/SREBP complex is eliminated, which then inhibits release of the bHLH-Zip domain from the membrane and is followed by a decrease in the transcription of all target genes.

Recently, a type II membrane-anchored transcriptional factor ATF6, which is activated in ER stress response, has been shown to be a substrate for the sequential cleavages by S1P and S2P (fig. 2a) [14]. Striking similarities in

**Table 1.** List of putative polytopic TM I-Clips

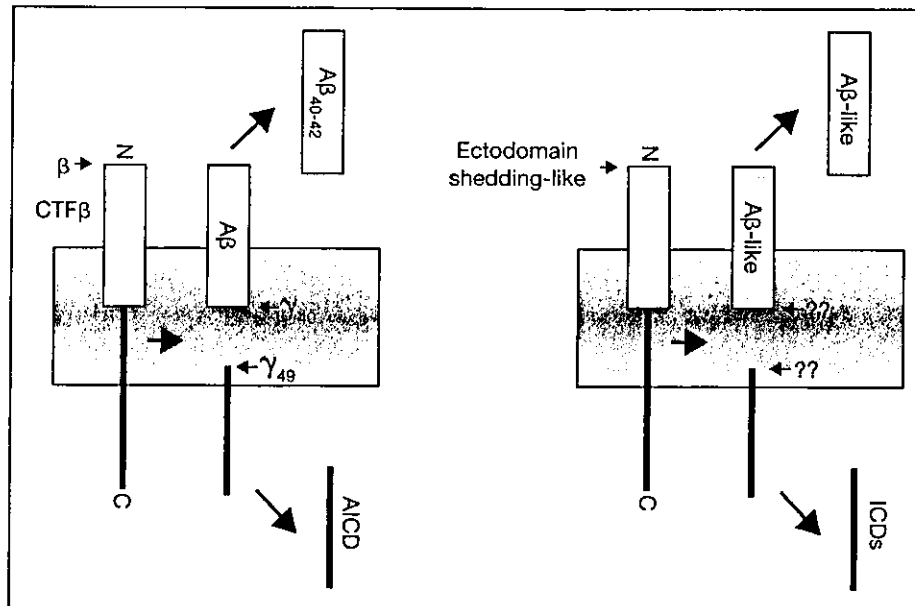
protease	class	TM topology	substrates
S2P family	Metallo	type-2	SREBP, ATF6
Rhomboid family	Serine	type-1	TGF- $\alpha$
Presenilins	Aspartic	type-1	APP, Notch, CD44, Erb-B4, etc.
SPP family	Aspartic	type-2	Signal peptide remnants

All proteases identified so far are soluble or single TM proteins, whereas all candidates for I-Clips are putative polytopic TM proteins. Moreover, I-Clips generally contain their proteolytic active centers in the hydrophobic sequence. These emphasize unusual characteristics of I-Clips. Amino acid sequences around active centers of I-Clips are reportedly not similar to conventional proteases but, in some cases, almost identical between I-Clips, which indicates that some unknown common mechanism might underlie this mysterious proteolysis.

endoproteolysis of ATF6 and SREBP can easily be found. In both cases, 'ectodomain shedding' by S1P triggers intramembranous endoproteolysis by S2P, which in turn generates NTF that translocate to the nucleus [15]. Induction of GRP78, an ER chaperone, is eliminated in cells lacking S2P [14]. Interestingly, when both S1P and S2P are involved in RIP, the transmembrane domain of the substrates seems to share type II topology.

On the other hand, when a disintegrin and metallo-protease (ADAM)- and PS-dependent  $\gamma$ -secretase mechanism is involved in RIP, the transmembrane domains of the substrate receptors appear to have a type I topology (fig. 2b). In addition to Notch receptors [16, 17],  $\beta$ APP [18], ErbB-4 [19], E-cadherin [20], LRP [21], CD44 [11, 22], nectin-1 $\alpha$  [23], Delta1 [31], and Jagged2 [31] have so far been identified as substrates for this mechanism. Although still controversial, these proteins are basically thought to undergo 'extracellular shedding' which is a prerequisite for consecutive PS-dependent proteolysis. Intramembrane cleaving proteases (I-Clips) are summarized in table 1.

PS comprise eight potent transmembrane proteins with both an N- and a C-terminus in cytosol [24] and occurring in high molecular weight complexes (~500kD) [25]. PS produce  $\gamma$ -secretase activity, which generates both the C-terminus of A $\beta$  and the N-terminus of the  $\beta$ APP intracellular cytoplasmic domain (AICD) [26]. Genomic knock-out of PS1 or PS1/2 causes Notch phenotype *in vivo*, which shows that the major function of PS is to mediate Notch signaling [27]. Notch signaling was found to be a common signaling mechanism for metazoans which plays an essential role in neural differentiation from ectoderm [12]. Recently, however, this signaling has been found to play



**Fig. 3.** A $\beta$ -like peptides are secreted through signal transduction mediated by PS-dependent RIP.

various roles not only during development but also in adulthood. Notch signaling is realized only when Notch ligands (DSL family proteins) expressed in signaling cells bind to Notch receptors expressed in the signal-receiving cells. Upon binding to ligands, Notch receptors undergo sequential endoproteolysis, which results in the release of the cytosolic C-terminal fragment, NICD (Notch intracellular cytoplasmic domain), which is believed to directly translocate to the nucleus and regulate transcription of target genes [12].

### **Notch-1- $\beta$ and CD44- $\beta$ Peptides, A $\beta$ -Like Fragments, Are Physiologically Secreted**

We have analyzed in detail the PS-dependent intramembraneous proteolysis of Notch-1 [10] and CD44 [11] and found that, as a result of the endoproteolysis, the A $\beta$ -like Notch (Notch-1 A $\beta$ -like peptide: N $\beta$ ) or CD44 (CD44 A $\beta$ -like peptide: CD44 $\beta$ ) fragment was extracellularly secreted as NTF [10, 11] (fig. 3). This indicates that at least several peptides that contain a transmembrane domain-like A $\beta$  are secreted *in vivo* (fig. 4a). We suggest that secretion of peptides containing the transmembrane domain may be a phenomenon common to all substrates for PS-dependent endoproteolysis. Interestingly, the C-termini of these secreted peptides do not directly correspond to the N-termini of cytosolic C-terminal fragments (CTFs) functioning as signaling molecules,