

日本臨牀 62巻 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℃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℃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

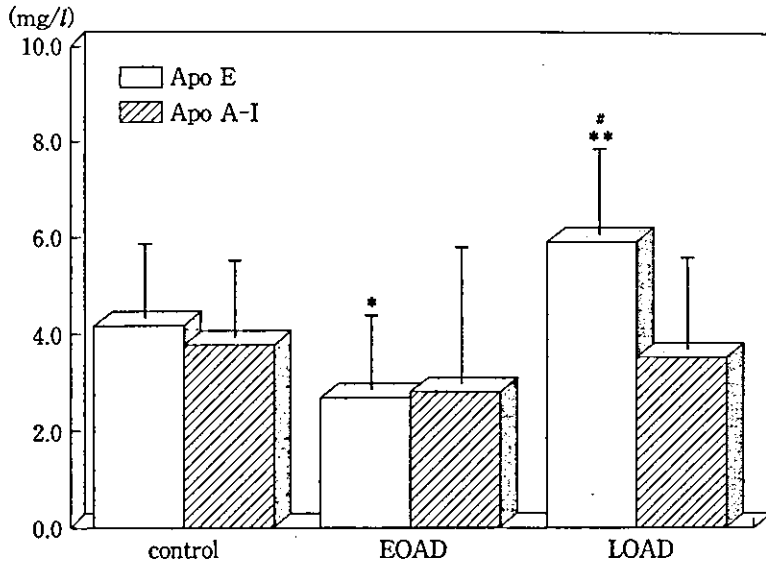


図1 Alzheimer病における髄液中アポ蛋白EとA-I濃度<sup>2)</sup>

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が、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、後述するアポ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

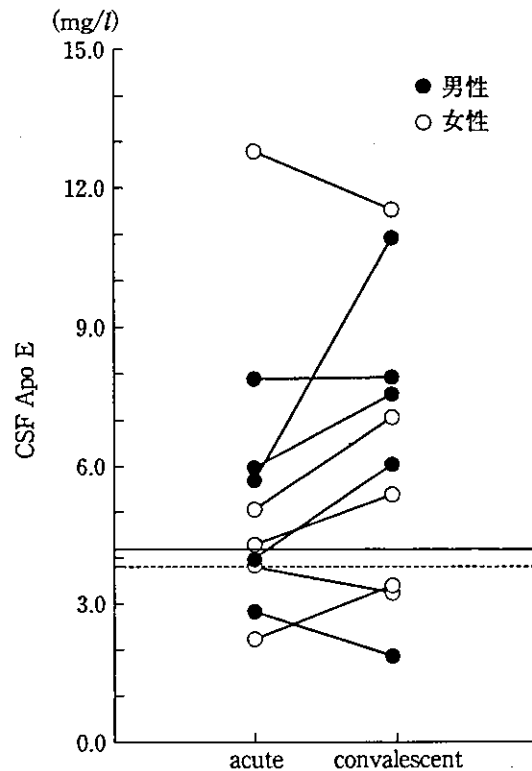


図2 髄膜炎における髄液中アポE濃度<sup>3)</sup>

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

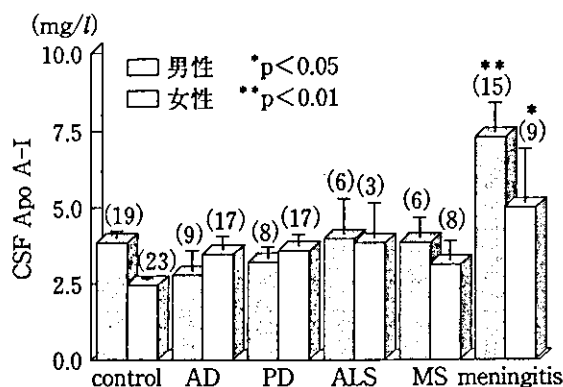


図3 各種神経疾患における髄液中アポ蛋白A-I濃度<sup>3)</sup>

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>4)</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

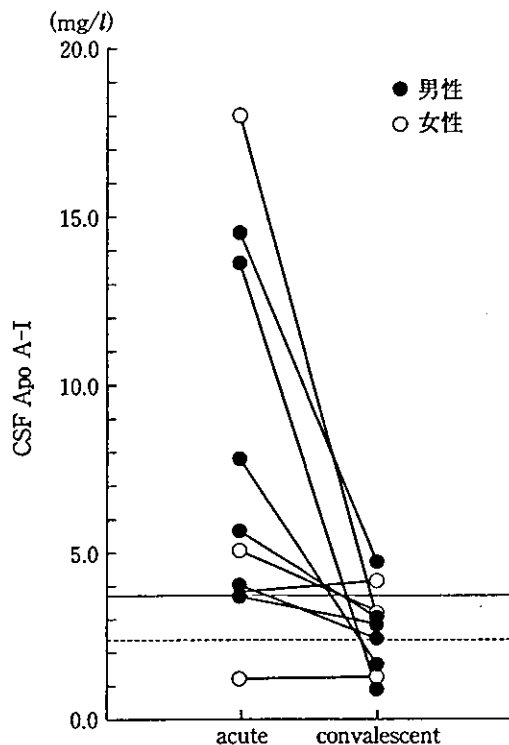


図4 髄膜炎における髄液中アポA-I濃度<sup>3)</sup>

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>8)</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.

最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 22 (別刷)

## 神経 3 アルツハイマー病

アルツハイマー病の診断

### 評価スケール

浦上 克哉      谷口 美也子

最新医学社

## 第3章

## アルツハイマー病の診断

## 評価スケール

## 要旨

現在アルツハイマー病の診断の際、判断材料の一つとして汎用されている評価スケールを本稿では概説する。評価スケールを、スクリーニング検査、詳細な神経心理学的検査・高次機能検査のためのスケール、観察式認知機能評価スケール、その他のスケールに分けて特徴を解説する。さらに、新規スクリーニング法としてタッチパネル式コンピューターを用いたアルツハイマー病の簡易スクリーニング法を紹介する。アルツハイマー病の早期診断のための簡易スクリーニング法と確定診断に役立つ有用な評価スケールが望まれる。

## はじめに

現在アルツハイマー病の診断は、各種の診断基準に合致するか否かで行っている。その際の判断材料の一つとして汎用されているものに評価スケールが存在する。本稿では各種の評価スケールを紹介し、その利点、欠点、使い方のポイントについて概説する。

## 1. スクリーニング検査

スクリーニング検査として用いる評価スケールとして代表的なものに、長谷川式簡易知的機能検査—改訂版 (HDS-R)、ミニメンタルステート検査 (MMSE) がある。共にスクリーニングを目的としたスケールで日常診療の中で汎用されている。HDS-R は本邦で作成されたものであり、MMSE は欧米で作成されたものである。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、図形の模写が、平面図形であるため平易であり、軽度の構成失行を検出できない。

## ● キーワード

痴呆  
観察式  
質問式  
スクリーニング  
タッチパネル式  
コンピューター

表1 アルツハイマー病評価スケール (ADAS)

ADAS-Jcog 採点表		患者名:	男・女	歳
		検査日:	年	月
		検査者:	日	日
		その他観察:	所要時間:	分
項目	評価基準	得点		
1. 単語再生*	正解数 [①] ② ③ 平均 ] 10- (平均正解数)			
2. 口頭言語能力	0: 全く支障なし 1: ごく軽度 2: 軽度 3: 中程度 4: やや重度 5: 重度			
3. 言語の聴覚的理解	0: 全く支障なし 1: ごく軽度 2: 軽度 3: 中程度 4: やや重度 5: 重度			
4. 自発語における喚語困難	0: 全く支障なし 1: ごく軽度 2: 軽度 3: 中程度 4: やや重度 5: 重度			
5. 口頭命令に従う	各段階の正確数: □ 1段階 □ 2段階 □ 3段階 □ 4段階 □ 5段階 従えた命令の数 [ ] 5- (平均正解数)			
6. 手指および物品呼称	(不正解の数) 0: 0~2 1: 3~5 2: 6~8 3: 9~11 4: 12~14 5: 15~17			
7. 構成行為 (描画) (不正解な図形の数)	図形の正確性: □ 円 □ 2つの長方形 □ ひし形 □ 立方体 なぞり書き: □ なし □ あり 0: 0 (すべて正解) 1: 1 図形のみ 2: 2 図形 3: 3 図形 4: 4 図形またははなぞり書き, 囲い込み 5: 書かれていない			
8. 観念運動	(一括指示時に達成できた動作) □ 1段階 □ 2段階 □ 3段階 □ 4段階 □ 5段階 一括指示でできた動作の数 [ ] 5- (平均正解数) (部分指示の有無) □ なし □ あり □ 1段階 □ 2段階 □ 3段階 □ 4段階 □ 5段階 (部分指示時に達成できた動作) □ 1段階 □ 2段階 □ 3段階 □ 4段階 □ 5段階			
9. 見当識	正解数 [ ] 8- (平均正解数)			
10. 単語再認*	正解数 [①] ② ③ 平均 ] 12- (平均正解数)			
11. テスト指示の再生能力	0: 全く支障なし 1: ごく軽度 2: 軽度 3: 中程度 4: やや重度 5: 高度			
合計得点	(得点範囲: 0~70)	/ 70		

\*単語再生と単語再認は小数点以下第2位を四捨五入して第1位までを記入する。

表2 ウェクスラー成人知能評価スケール改訂版 (WAIS-R)

Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R)			
検査日:	年 月 日	患者名: 男・女 歳	
職業:	最終学歴:	所要時間: 時間 分	
検査者:			
その他観察:			
言語性検査		動作性検査	
粗点 評価点 (SS)		粗点 評価点 (SS)	
1	知識	2	絵画完成
3	数唱	4	絵画配列
5	単語	6	積木模様
7	算数	8	組合せ
9	理解	10	符号
11	類似		
言語性評価点合計 (VSS)		動作性評価点合計 (PSS)	
VIQ	PIQ	IQ	

略語：巻末の略語集参照

2. 詳細な神経心理学的検査・高次機能検査のためのスケール

1) アルツハイマー病評価スケール (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 (表1)<sup>1)</sup>。認知機能検査 (ADAS cog) と非認知機能検査 (ADAS non cog) から成り、認知機能検査には、① 単語再生、② 口頭言語能力、③ 言語の聴覚的理解、④ 自発語における換語困難、⑤ 口頭命令に従う、⑥ 手指および物品呼称、⑦ 構成行為、⑧ 観念運動、⑨ 見当識、⑩ 単語再認、⑪ テスト教示の再生能力、の 11 の尺度から評価項目がある。非認知機能検査には、① 涙もろさ、② 抑うつ気分、③ 集中力の欠如、④ 検査に対する協力度、⑤ 妄想、⑥ 幻覚、⑦ 徘徊、⑧ 多動、⑨ 振戦、⑩ 食欲の亢進・減少、の 10 の尺度から成っている。アルツハイマー型痴呆の治療の治験には ADAS cog のみが独立して使用されることが多い。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。施行は約 30



表3 機能評価ステージ (FAST)

Functional Assessment Staging (FAST)			
検査日： 年 月 日		患者名： 男・女 歳	
FAST stage	臨床診断	FAST の特徴	臨床的特徴
1. 認知機能障害なし	正常	主観的および客観的機能低下は認められない。	5～10年前と比較して職業あるいは社会生活上、主観的および客観的にも変化は全く認められず支障を来すこともない。
2. 非常に軽度の認知機能低下	年齢相応	物の置き忘れを訴える。喚語困難。	名前や物の場所、約束を忘れていたりすることがあるが年齢相応の変化であり、親しい友人や同僚にも通常は気がつかれない。複雑な仕事を遂行したり、込み入った社会生活に適応していくうえで支障はない。多くの場合、正常な老化以外の状態は認められない。
3. 軽度の認知機能低下	境界領域	熟練を要する仕事の場面では機能低下が同僚によって認められる。新しい場所に旅行することは困難。	重要な約束を忘れてしまうことがある。初めての土地への旅行のような複雑な作業を遂行する場合には、機能低下が明らかになる。買い物や家計の管理あるいはよく知っている場所への旅行など日常行っている作業をするうえで支障はない。熟練を要する職業や社会的活動から退職してしまうこともあるが、その後の日常生活の中では障害は明らかとはならず、臨床的には軽微である。
4. 中等度の認知機能低下	軽度のアルツハイマー病	夕食に客を招く段取りを付けたり、買い物をしたりする程度の仕事でも支障を来す。	買い物で必要な物を必要な量だけ買うことができない。誰かがついて行かないと買い物の勘定を正しく払うことができない。自分で洋服を選んで着たり、入浴したり、行き慣れている所へ行ったりすることには支障はないために日常生活では介助を要しないが、社会生活では支障を来すことがある。単身でアパート生活している老人の場合、家賃の額で大家とトラブルを起すようなことがある。
5. やや重度の認知機能低下	中等度のアルツハイマー病	介助なしでは適切な洋服を選んで着ることができない。入浴させるときにも何とかなだめすかして説得することが必要なこともある。	家庭での日常生活でも自立できない。買い物を1人ですることはできない。季節に合った洋服が選べず、明らかに釣り合いがとれていない組み合わせで服を着たりするために、きちんと服をそろえるなどの介助が必要となる。毎日の入浴を忘れることもある。なだめすかして入浴させなければならぬ。自分で体をきちんと洗うことができるし、お湯の調節もできる。自動車を適切かつ安全に運転できなくなり、不適切にスピードを上げたり下げたり、また、信号を無視したりする。無事故だった人が初めて事故を起すこともある。大声をあげたりするような感情障害や多動、睡眠障害によって家庭で不応を起し医師による治療的かかわりがしばしば必要になる。

<p>6. 重度の認知機能低下</p>	<p>やや重度のアルツハイマー病</p>	<p>(a) 不適切な着衣</p>	<p>寝間着の上に普段着を重ねて着てしまう。靴紐が結べなかったり、ボタンを掛けられなかったり、ネクタイをきちんと結べなかったり、左右間違えずに靴を履けなかったりする。着衣も介助が必要になる。</p>
		<p>(b) 入浴に介助を要する。入浴を嫌がる。</p>	<p>お湯の温度や量の調節ができなくなり、体もうまく洗えなくなる。浴槽への出入りもできにくくなり、風呂から出た後もきちんと体を拭くことができない。このような障害に先行して風呂に入りたがらない、嫌がるという行動が見られることもある。</p>
		<p>(c) トイレの水を流せなくなる。</p>	<p>用を済ませた後、水を流すのを忘れて、きちんと拭くのを忘れる。あるいは済ませたあと服をきちんと直せなかったりする。</p>
		<p>(d) 尿失禁</p>	<p>時に (C) の段階と同時に起るが、これらの段階の間には数ヶ月の間隔があることが多い。この時期に起る尿失禁は、尿路感染や他の生殖器泌尿器系の障害がなく起る。この時期の尿失禁は、適切な排尿行動を行ううえでの認知機能の低下によって起る。</p>
		<p>(e) 便失禁</p>	<p>この時期の障害は、(c) や (d) の段階で見られることもあるが、通常は、一時的にしる別々に見られることが多い。焦燥や明らかな精神病様症状のために医療施設を受信することも多い。攻撃的行動や失禁のために施設入所が考慮されることが多い。</p>
<p>7. 非常に重度の認知機能低下</p>	<p>重度のアルツハイマー病</p>	<p>(a) 最大限約6個に限定された言語機能の低下</p>	<p>語彙と言語能力の貧困はアルツハイマー病の特徴であるが、発語量の減少と話し言葉のとぎれがしばしば認められる。さらに進行すると完全な文章を話す能力が次第に失われる。失禁が見られるようになると、話し言葉は幾つかの単語あるいは短い文節に限られ、語彙は2、3単語にのみ限られてしまう。</p>
		<p>(b) 理解しうる語彙はただ1つの単語となる</p>	<p>最後に残される単語には個人差があり、ある患者では“はい”という言葉が肯定と否定の両方の意志を示すときもあり、逆に“いいえ”という返事が両方の意味を持つこともある。病気が進行するに従って、このようなただ一つの言葉も失われてしまう。一見、言葉が完全に失われてしまったと思われてから数ヶ月後に突然最後に残されていた単語を一時的に発語することがあるが、理解しうる話し言葉が失われた後は叫び声や意味不明のぶつぶつ言う声のみとなる。</p>
		<p>(c) 歩行能力の喪失</p>	<p>歩行障害が出現する。ゆっくりとした小刻みの歩行となり階段の上り下がりには介助を要するようになる。歩行ができなくなる時期に個人差はあるが、次第に歩行がゆっくりとなり、歩幅が小さくなっていく場合もあり、歩くときに前方あるいは後方や側方に傾いたりする。寝たきりとなって数ヶ月すると拘縮が出現する。</p>

(次頁へつづく)

	(d) 着座能力の喪失	寝たきりの状態であっても初めのうち介助なしで椅子に座っていることは可能である。しかし、次第に介助なしで椅子に座っていることもできなくなる。この時期ではまだ笑ったり、掴んだり、握ることはできる。
	(e) 笑う能力の喪失	この時期では刺激に対して眼球をゆっくり動かすことは可能である。多くの患者では把握反射は嚙下運動とともに保たれる。
	(f) 昏迷および昏睡	アルツハイマー病の末期とも言えるこの時期は、本疾患に付随する代謝機能の低下と関連する。

～60分かかり、多忙な日常診療の中で用いることはかなり難しい。

## 2) ウェクスラー成人知能評価スケール改訂版 (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(表2)。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歳以上に多く見られ施行が限定される。また、施行に1～2時間要し、患者の負担が大きい欠点がある。

## 3. 観察式認知機能評価スケール

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。

### 1) 精神機能障害スケール (MENFIS)

認知機能障害(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)、動機付けの機能障害(自発性の障害、興味・感心の障害、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)から6(完全な障害)までの7段階で評価する。

### 2) 機能評価ステージ (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り、痴呆の病期を7段階に分類している(表3)<sup>2)</sup>。重症度の指標となる症状が記載されており、比較的判断しやすく有用なスケールである。正常とは

表4 臨床的痴呆評価 (CDR)

Clinical Dementia Rating (CDR)					
検査日： 年 月 日		患者名：		男・女 歳	
	健康 (CDR 0)	痴呆の疑い (CDR 0.5)	軽度痴呆 (CDR1)	中等度痴呆 (CDR2)	重症痴呆 (CDR3)
記憶	記憶障害なし 時に若干のもの の忘れ	一貫した軽い もの忘れ 出来事を部分的 に思い出す 良性健忘	中等度記憶障 害、特に最近 の出来事に対 するもの 日常生活に支障	重度記憶障害 高度に学習し た記憶障害は 保持、新しい ものはすぐに 忘れる	重度記憶障害 断片的記憶の み残存
見当識	見当識障害 なし	同左	時間に対して の障害あり、 検査では場所、 人物の失見当 なし、しかし 時に地誌的失 見当あり	常時、時間の 失見当、時に 場所の失見当 あり	人物への見当 識のみ
判断力 と問題 解決	適切な判断力、 問題解決	問題解決能力 の障害が疑わ れる	複雑な問題解 決に関する中 等度の障害 社会的判断力 は保持	重度の問題解 決能力の障害 社会的判断力 の障害	判断不能 問題解決不能
社会適応	仕事、買い物、 ビジネス、金 銭の取り扱 い、ボランテ ィアや社会的 グループで、 普通の自立し た生活	左記の活動の 軽度障害もし くはその疑い	左記の活動の 幾つかにかか わっていても、 自立した機能 が果せない	家庭内（一般 社会）では独 立した機能は 果たせない	同左
家庭状況 および趣 味・関心	家での生活趣 味、知的関心 が保持されて いる	同左、もし くは若干の障害	軽度の家庭生 活の障害 複雑な家事は 障害 高度の趣味・ 関心の喪失	単純な家事の みに限定され た関心	家庭内不適応
介護状況	セルフケア完全	同左	ときどき激励 が必要	着衣、衛生管 理などの身の 回りのことに 介助が必要	日常生活に十 分な介護を要 する しばしば失禁
総合 CDR : _____					

図1 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ー



言えないが痴呆とも言えないという“境界状態”が分類されており、現在注目されている軽度認知障害 (MCI) に相当するものと思われる。また、“重度”と“極めて重度”などを詳細に分類しているところも特徴である。

### 3) 臨床的痴呆評価 (CDR)

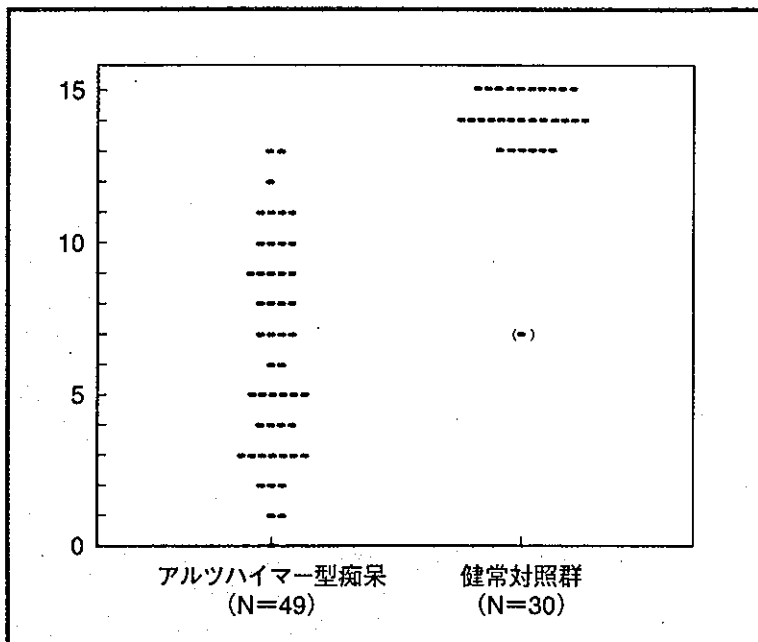
痴呆の重症度評価法の一つで、近年汎用されている (表4)<sup>3)</sup>。評価項目は ① 記憶、② 見当識、③ 判断力と問題解決、④ 社会適応、⑤ 家庭状況および趣味・関心、⑥ 介護状況の6項目から成る。この6項目について5段階の評価を行った後、総合的な重症度を判定する。従来の判定方法が複雑であるため、近年簡易な判定方法が示されている。ちなみに、MCI は CDR 0.5 程度として評価されていることが多い。

### 4. その他のスケール

#### 1) 高齢者うつ病評価スケール (GDS)

高齢者うつ病のスクリーニングテストとして汎用されているスケールである<sup>4)</sup>。痴呆症の診断に際し、うつ病との鑑別は重要であり、鑑別診断の一つの指標として用いられる。

図2 タッチパネル式コンピューターを用いた痴呆の簡易スクリーニング法の結果



## 5. 新規スクリーニング法

我々は、タッチパネル式コンピューターを用いたアルツハイマー病の簡易スクリーニング法を開発した(図1)<sup>5)</sup>。この内容としては、遅延再生、時間の見当識、視空間失認などの最もアルツハイマー病検出に鋭敏な項目のみを選択し、コンピューターで施行可能にしたものである。その有用性を検討したところ、感度 96%、特異度 97% と極めて有用な結果が得られた(図2)。この方法の利点として、

手軽にどこでも簡便に行え、非侵襲的で、検者による差もなく、かつ精度も高いことである。今後は、自動血圧計によって血圧測定がどこでも手軽に簡易に行えるように、“もの忘れ”の検査も行えるようになることが期待される。

## おわりに

アルツハイマー病治療薬として塩酸ドネベジル(商品名アリセプト<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>6)</sup>。このことから、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。このためには、簡易なスクリーニング法と確定診断に役立つ有用な評価スケールが望まれる。

浦上 克哉・谷口美也子

## 文 献

- 1) Rosen W, et al: A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141: 1356-1364, 1984.
- 2) Reisberg B, et al: Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Ann NY Acad Sci* 435: 481-483, 1984.
- 3) Hughes CP, et al: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140: 566-572, 1982.
- 4) Sheikh JI, et al: Geriatric depression scale (GDS), recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontologist* 5: 165-173, 1986.
- 5) 浦上克哉, 他: 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.
- 6) 浦上克哉, 他: アルツハイマー病における塩酸ドネペジル (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.

# 塩酸ドネペジルの効果

浦上克哉\*

## abstract

現在のところ、わが国で市販されているアルツハイマー病 (AD) 治療薬は塩酸ドネペジルのみである。塩酸ドネペジルは対症療法薬ではあるが、単に認知機能の改善だけではなくQOLの改善をもたらす多くの恩恵を与えている。このため、より早期の段階で治療する試みがなされてきている。欧米でMCIやvery early ADを対象として治験がなされているが、どちらも有効性を示す結果が得られている。近年、ADの治療薬開発は根本的な治療を目指した研究が世界的規模で、きわめて精力的に行われている。このような根本治療薬開発がなされてきているなかで、塩酸ドネペジルの将来的意義としては、①来るべき根本治療薬への重要なリリーフ役②対症療法薬として今後も重要な役割をもつ——の2つがあると考えられる。今後の課題のひとつとして、ADに対する効果に関して、反応が良好な群 (responder) と良好でない群 (non-responder) の差異の解明が求められている。われわれはアセチルコリン受容体 (AChR)  $\alpha 7$  の遺伝子多型の検討によりnon-responder群に比しresponder群でヘテロの頻度が有意に高いことを明らかにし、AChR  $\alpha 7$  遺伝子多型の検査が塩酸ドネペジルの有効性の予知に役立つ可能性を指摘した。今後、responderとnon-responderを区別するパラメーターのさらなる解明が必要である。

### I はじめに

現在のところ、わが国で市販されているアルツハイマー病 (AD) 治療薬は塩酸ドネペジルのみである。塩酸ドネペジルは単に認知機能の改善だけではなくQOLの改善をもたらす多くの恩恵を与えている。近年はADの前段階として軽度認知障害 (MCI) が注目され、欧米ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を中心にMCIに対する臨床試験が行われている。本稿では、ADおよびMCIに対する塩酸ドネペジルの臨床効果を紹介し、今後の展望について述べる。

### II ADに対する塩酸ドネペジルの効果

塩酸ドネペジルは、ADの脳内で減少したアセチルコリン (ACh) を増やすことによって記憶を改善する対症療法薬と位置づけられる。

自験例での有効性をまとめると、49% (21例) に改善がみられ、不変が35% (15例)、悪化7% (3例)、中止9% (4例) であった<sup>1)</sup>。この結果は、国内におけるその他の報告とも一致している<sup>2)</sup>。改善例のなかには、行きつけの店へも買い物に行けなくなった74歳の女性が、塩酸ドネペジルの内服により物事を

\* 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座 教授



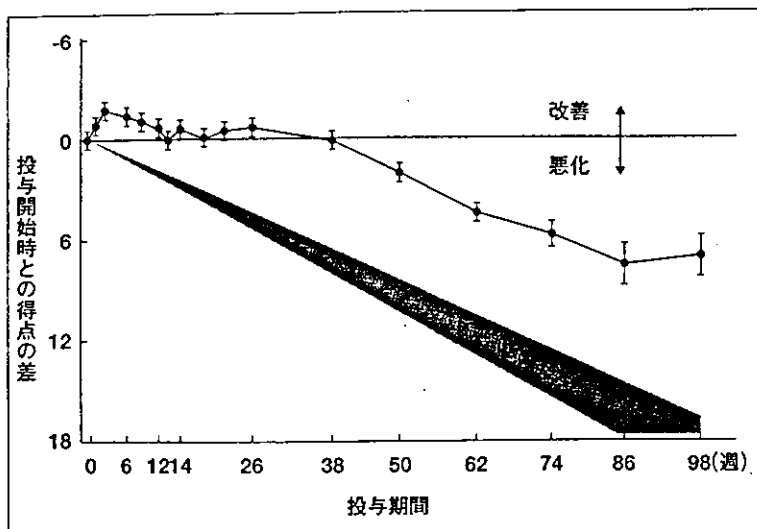


図1  
塩酸ドネペジル長期投与中のADAS-cogの経時変化

忘れずに覚えていることが多くなっただけではなく、幼稚園の先生をしている娘さんの仕事の手伝いをきちんとできるようになった著効例もある。

また、現在、塩酸ドネペジルは軽度から中等度のADが適応となっているが、重症例でも有効例がある。われわれは会話がほとんどかみあわなくなった重症例で、塩酸ドネペジルの投与により意欲的となって会話の内容もかみあうようになり、さらに絵を描けるようになった症例を経験した。最初は色を塗りつぶすだけであったが、次第に線が書け、次いで丸が書けるようになり、形を成すようになった。その後、3年を経過した現在も絵を描き続けていて、しかもクレヨンから絵の具へと使う道具にも進歩がみられている<sup>3)</sup>。

ADは進行性の病気であり、“不変”の考え方が重要である。例えば腹痛など通常の病気であれば、不変は改善していないことになるが、ADでは不変イコール進行抑制と考えることができる。また、図1のように、塩酸ドネペジル投与後、約1年経過すると徐々に悪化してくるといわれているが、全例がそうなるわけではなく、良好な状態が維持される症例もある。そういう点からも塩酸ドネペジルによる症状の進行抑制はQOLの維持、通院加療期間の延長などにつながり、医療経済学的にみても非常に有用である。

### III Very early ADに対する塩酸ドネペジルの効果

very early ADを対象とした多施設臨床試験が最近米国でなされ、大変興味深い結果が得られた。153例のvery early ADを対象として、塩酸ドネペジル10mg/日で24週間投与するrandomized, double-blind, placebo-controlled studyが施行された。対象の選定基準としては、clinical dementia rating (CDR) 0.5~1.0で、mini-mental state examination (MMSE) は21~26点とし、有効性の評価はmodified Alzheimer's disease assessment scale-cognition (ADAS-cog) とMMSEを用いている。その結果、modified ADAS-cogのtotal score、MMSEともに塩酸ドネペジル投与群でプラセボ群と比較して有意な改善がみられた。最も興味深いのは図2に示すごとくmodified ADAS-cogのcognitive performanceにおいて、特にvery early AD群で最も良い改善効果を示したことである。また、MMSEでも同様の結果を示した。塩酸ドネペジルをより早期のADから投与する意義が証明されたものと考えられる。

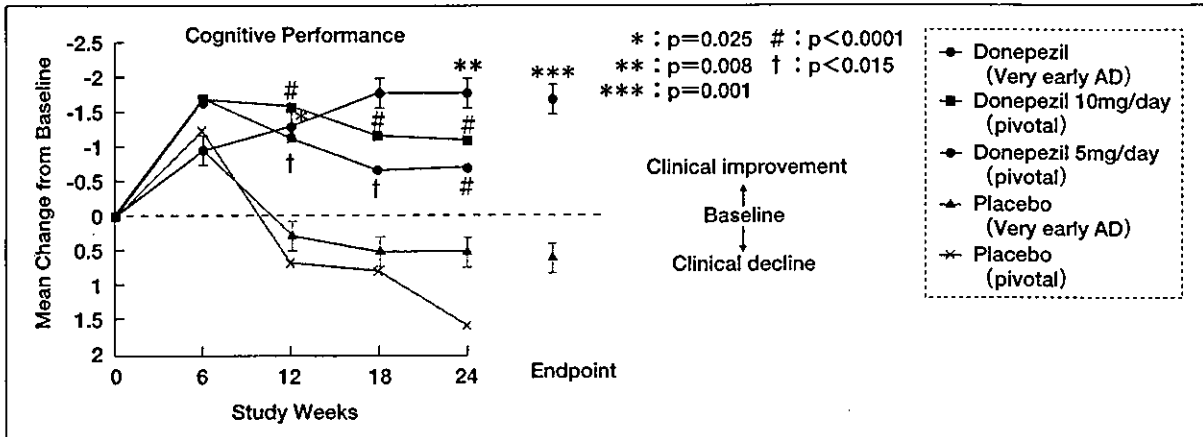


図2 modified ADAS-cogの総スコア  
 (Rogers, Farlow, Doody, et al : Data on file. Eisai Inc., Teaneck, NJ, 1998)

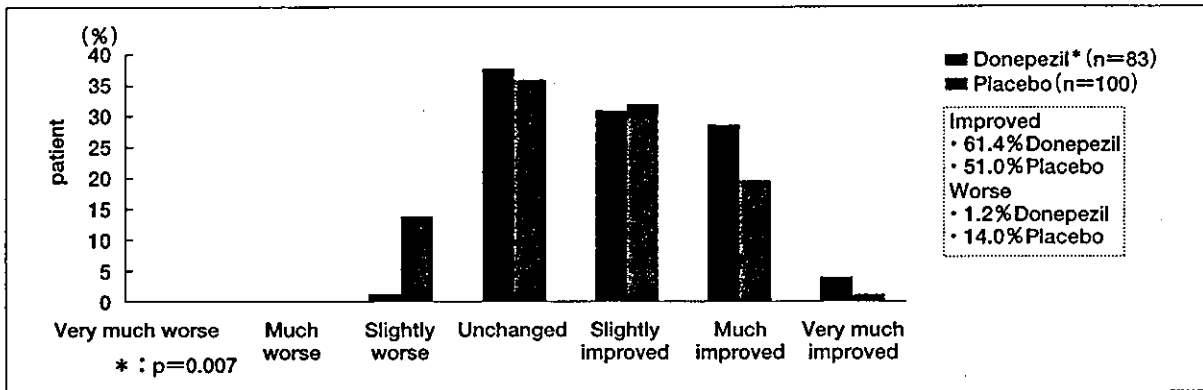


図3 very early AD群に対する塩酸ドネペジル投与24週後の評価

#### IV MCIに対する塩酸ドネペジルの効果

ADの前段階としてMCIという概念が提唱されている。Petersenら<sup>4)</sup>が提唱したMCIの定義は①自覚的な物忘れの訴えがある②客観的な記憶障害を認める③記憶障害以外の高次機能障害がない④日常生活動作は保たれている⑤痴呆の診断基準を満たさない——というものである。このMCIの定義には現在のところ一致した見解が得られていないが、少なくとも正常とADの間に移行期のような状態が存在することは確かであり、痴呆症の前段階あるいはきわめて早期のADをとらえている可能性がある。

わが国ではMCIに対する塩酸ドネペジルの適応はないが、自験例で「物忘れが改善した」あるいは「頭がスッキリした」という自覚が得られ、長谷川

式簡易知能評価スケール改訂版(HDS-R)あるいはMMSEなどのスコアの改善もみられた症例を経験した。

欧米では塩酸ドネペジルをはじめ各種薬剤のMCIに対する臨床試験が行われている。米国でのMCI患者270例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験では、プラセボ投与群に比し塩酸ドネペジル投与群で24週後のADAS-cogスコアが有意に改善することが示された。また、患者の全般評価においても悪化例はプラセボ群に多く、塩酸ドネペジル投与群では改善例が多いという結果が得られている(図3)<sup>5)</sup>。

#### V 期待される根本治療薬と塩酸ドネペジルの将来的意義

近年、ADの治療薬開発は根本的な治療を目指し

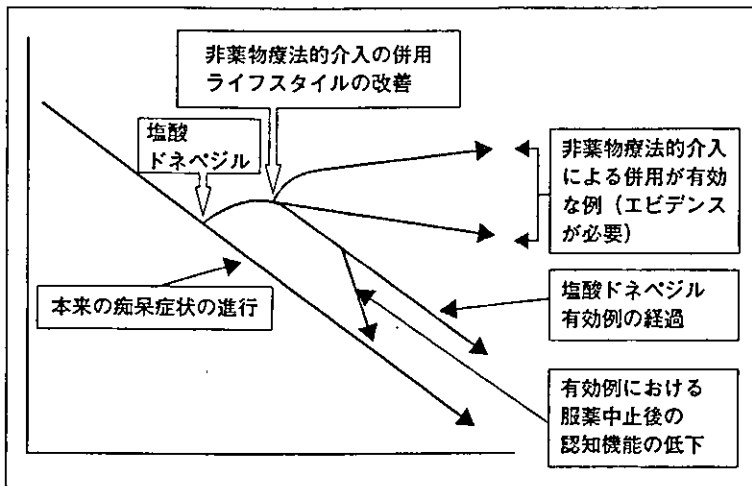


図4 アルツハイマー病の臨床症状の経過と期待される塩酸ドネペジルの効果  
〔高橋 智・他：臨床と研究 77 (6)：1084, 2000より引用改変〕

た研究が世界的規模で、きわめて精力的に行われている。現在最も先端をいっているのは $\beta$ および $\gamma$ セクレターゼ阻害剤とアミロイド $\beta$ タンパクワクチン療法<sup>6)</sup>などである。どちらもADの最も早期病変と考えられるアミロイド $\beta$ タンパク ( $A\beta$ ) の沈着を防ぐ、あるいは消去する治療的アプローチである。詳細は他稿で述べられるので、そちらを参照されたい。このような根本治療薬開発がなされてきているなかで、塩酸ドネペジルの将来的意義としては、①来るべき根本治療薬への重要なリリーフ役②対症療法薬として今後も重要な役割をもつ——の2つがあると考えられる。①については塩酸ドネペジルによる効果は症状の進行抑制であるが、少しでも進行を防ぐことができれば、来るべき根本治療薬への移行に間に合う可能性が出てくるということである。②については、根本治療薬ができて対症療法薬が不要になることはないということである。神経内科領域では、重症筋無力症という病気があるが、すでに胸腺摘出術やステロイド療法といった根本療法が確立されているものの、対症療法であるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は不要になっていない。実際、この対症療法薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与したときが患者にとって筋力回復を自覚でき、最も喜ばれるのである。このような事実からも、対症療法薬である塩酸ドネペジルは今後も重要な役割を担っていくと考えられる。

## VI 今後の検討課題

ADの治療では、薬物療法だけではなく非薬物療法との併用が有効となる可能性がある(図4)<sup>7)</sup>。そのような観点から、さまざまな非薬物療法が試みられており、われわれもアロマセラピーについて検討した。その結果、軽度から中等度のAD患者において、自発性および感情機能のみならず知的機能にも改善傾向が示された。今後はさらに多数例で検討していきたいと考えている。非薬物療法的介入による薬物療法との併用効果について明らかにしていくことも大切である<sup>8)</sup>。

前述のように根本治療薬の開発が進んでいるが、対症療法は根本治療が可能になったとしてもいつでも必要なものであり、塩酸ドネペジルはリリーフ役としても重要な役割を担っている。しかし、現時点ではADに対する効果に関して、反応が良好な群(responder)と良好でない群(non-responder)の存在が知られており、その差異の解明が大きな課題となっている。われわれはACh受容体(AChR)に着目し、AChR $\alpha 7$ の遺伝子多型の検討によりnon-responder群に比しresponder群でヘテロの頻度が有意に高いことを明らかにした<sup>9)</sup>。まだ例数が少なくさらなる検討が必要であるが、AChR $\alpha 7$ 遺伝子多型の検査が塩酸ドネペジルの有効性の予知に役立つ可能性が示唆される。今後、真のresponderとnon-

responderを区別するパラメーターの解明が必要である。

#### 参考文献

- 1) 浦上克哉・他：アルツハイマー病における塩酸ドネペジル（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. 新薬と臨床 37 : 1087~1091, 2000
- 2) Homma A, et al (E2020 study group) : Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease ; 24-week, multicenter double-blind, placebo-controlled study in Japan. Dement Geriatr Cogn Disord 11 : 299~313, 2000
- 3) 浦上克哉・他：アルツハイマー病における塩酸ドネペジルの有効性とアセチルコリンエステラーゼ及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. 内科専門医会誌 14 : 424~428, 2002
- 4) Petersen RC, et al : Mild cognitive impairment ; clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56 : 303~308, 1999
- 5) Salloway SP, et al : Benefits of donepezil treatment in patients with mild cognitive impairment. Neurology 60 : A411 : S48. 001, 2003
- 6) Schenk D, et al : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400 : 173~177, 1999
- 7) 浦上克哉・他：アルツハイマー病へのアプローチ：内科的治療. J Clin Rehabil 12 : 116~119, 2003
- 8) 浦上克哉, 谷口美也子：アルツハイマー病に対するその他の治療の試みの現況. 老年精医誌 14 : 567~569, 2003
- 9) 浦上克哉・他：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