

第 46 回日本老年医学会学術集会記録
〈特別企画Ⅱ：実践的教育企画〉

痴呆症診療のための実践的教育企画

本間 昭 浦上 克哉 北村 伸 山田 正仁 繁田 雅弘

日本老年医学会雑誌 第42巻 第4号 別刷

痴呆症診療のための実践的教育企画

本間 昭¹⁾ 浦上 克哉²⁾ 北村 伸³⁾ 山田 正仁⁴⁾ 繁田 雅弘⁵⁾

〈要約〉 痴呆症の診断方法だけでなく的確な治療・ケアの方法まで踏み込み、模擬患者を使った問診、診察のロールプレイングにより、明日からの日常臨床に応用できるように配慮した点が大きな特徴である。約3時間にわたりビデオ上映を交えたポイント解説と、問診・神経学的診察・画像診断の実演を行った。

Key words: 早期発見の意義, アルツハイマー型痴呆の鑑別, 診断のロールプレイング, 薬物療法, 告知とそのプロセス

(日老医誌 2005; 42: 409-410)

痴呆症早期発見の意義

早期発見・早期治療の意義として●治療可能な痴呆症を見つける ●アルツハイマー型痴呆であれば薬物治療により、症状の改善や症状の進行を遅らせることができる ●治療, 生活に関して患者自身が自己決定できる ●介護や生活の計画が余裕を持って立てられることなどがある。

アルツハイマー型痴呆の診断の考え方

DSM-IV (米国精神医学診断統計便覧第4版) と NINCDS-ADRDA による診断基準を解説した。特にアルツハイマー型痴呆の診断として「症状」「経過」「鑑別」が重要である。

痴呆症の中核症状についてのアセスメント

中核症状について具体的な事例をビデオで供覧した後、記憶障害, 見当識障害, 判断・実行機能障害, 失語・失行・失認の具体的症状と診断のポイント, アルツハイマー型痴呆の経過に関する解説を行った。

アルツハイマー型痴呆の鑑別

痴呆と間違えられやすいせん妄とうつ病の具体的症状

Practical educational program for management of dementia

- 1) Akira Honma: 東京都老人総合研究所
- 2) Kastuya Urakami: 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座
- 3) Shin Kitamura: 日本医科大学付属第二病院内科
- 4) Masahito Yamada: 金沢大学医学部神経内科学
- 5) Masahiro Shigeta: 東京都立保健科学大学大学院保健科学研究科

およびその特徴を理解することの意義をビデオを交えて説明した。また, 痴呆を呈するその他の疾患の同定手順 (神経学的診察, 尿検査・血液検査, 画像検査) に関する概要を説明した。

神経学的診察

痴呆の原因の鑑別として神経学的所見 (構音障害・嚥下障害, 麻痺, 筋固縮 (強剛), 振戦, 深部腱反射亢進, 歩行障害) の重要性を説明した。専門医でなくても可能な簡単に施行可能な神経所見の取り方をビデオ上映を交えながら具体的に解説した。具体的には, 診察室へ入室される際の歩行状態, バレーサイン, 振戦, 筋固縮, 構成行為の診かたであり, 特殊な診察道具を用いずに施行可能なものである。

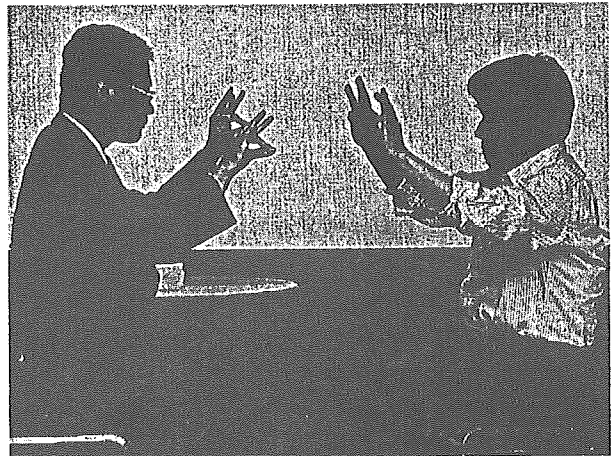


図1 講師が模擬患者さんを相手にロールプレイを行っているところ

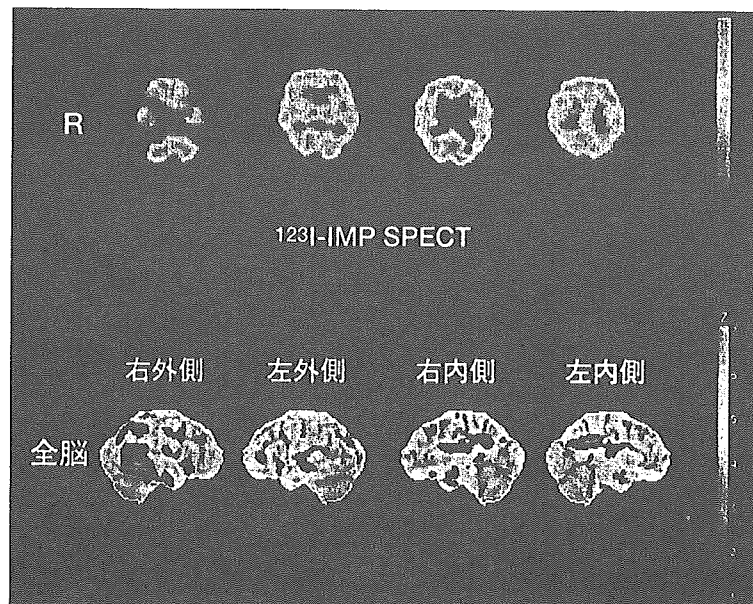


図2 アルツハイマー病患者さんの3D-SSP所見

画像所見の読み方

アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の主な鑑別点の解説と、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、正常圧水頭症、軽度アルツハイマー型痴呆の画像診断のポイントを説明した。アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の2症例の間診風景のビデオを上映した後、疑われる疾患を参加者に質問しながら、問診と画像診断の注意点を確認した。

痴呆症診断のロールプレイング

本セミナーの大きな特徴とも言えるのが、臨床ですぐに活かせる診断技術の習得を目的としたロールプレイングである。講師が問診と診察のロールプレイングを行い、そのポイントを説明した後、2症例について参加者によるロールプレイングを行い、その様子を確認しながら問診、構成行為などの神経学的所見、画像所見の注意点についての解説をした。

問診では患者に「来院方法」「最近した検査について」「今日の年月日」「最近の様子」「趣味」などを聞き、最近の記憶の障害、時間見当識や病識の有無、失語等の状況をチェックした。神経学的診察では、麻痺や筋固縮の有無、手指を使った簡単な構成行為を真似られるかどうかを調べた(図1)。またアルツハイマー型痴呆の画像診断のポイントとして、MRIでは側頭葉内側の萎縮などが、SPECTでは両側側頭葉外側や頭頂葉外側、後部帯状回などでの血流低下の有無の重要性を説明した(図2)。

アルツハイマー型痴呆に対する薬物療法

塩酸ドネペジルによる治療の効果、服用の仕方、副作用などを患者や家族にいかにか説明するか、効果判定のポイント、治療開始時期、長期投与の注意点などについて解説した。

告知とそのプロセス

検査結果や生活上の注意点、診断、今後の注意などについての説明は、丁寧に段階を経て行うことが患者や家族との信頼関係を築く上で重要であるか、その意義についてビデオ上映を交えて解説した。

地域の中でのケアシステム

宮城県栗原郡での取り組みをビデオで紹介し、医療・福祉の連携体制の重要性を説明した。専門的知識を持つかかりつけ医が医療・介護の両方の現場をサポートする上で大きな役割を果たすことの理解を促した。

まとめ

用語のみでは難しい病態の理解をビデオなどの画像を使い、また問診や神経所見のとり方を模擬患者さんを使ってロールプレイングを行ったため、明日からの診療に役立てれる内容と参加者から評価を頂いた。この企画をどうして今後のアルツハイマー型痴呆診療に役立ててもらいたいことを期待し、本実践的教育企画を終えた。

痴呆診療：診断と治療の進歩

I. 概説

1. 老年期痴呆の疫学

浦上 克哉 涌谷 陽介 和田 健二 中島 健二

日本内科学会雑誌 第94巻 第8号別刷

2005年8月10日

トピックス

I. 概説

1. 老年期痴呆の疫学

浦上 克哉 涌谷 陽介 和田 健二 中島 健二

要 旨

近年の疫学調査から老年期痴呆は著しく増加し、病型では脳血管性痴呆に代わってAlzheimer病(AD)が多くなってきている。ADの危険因子について加齢、頭部外傷、ADの家族歴、母親の高齢出産、Down症候群、アポリポ蛋白E4など報告されているが、両親の高齢出産や喫煙は重要と考えられる。調査法の問題点としてスクリーニング段階で痴呆症患者が少なからずもれており、その解決策としてタッチパネル式コンピューターを用いた簡易スクリーニング法が有用と考えられる。

〔日内会誌 94:1467~1472, 2005〕

Key words：危険因子，両親の出生時年齢，遺伝子多型，エストロゲンレセプター

はじめに

これまで薬物治療のなかったAlzheimer病(AD)にも塩酸ドネペジル(商品名アリセプト®)がわが国でも発売され、痴呆症も治療の時代に入ってきた。現在、塩酸ドネペジルの有効性に関する報告が多くなされてきている。また、原因究明へのアプローチとして、近年分子生物学的手法の進歩により遺伝子レベルの重要な知見が得られ、根本的治療が可能となりうるような薬剤の開発が試みられている。一方疫学調査は、病気の実態を把握し発症要因を探るのに有用な方法である。本稿では、老年期痴呆に関する疫学研究について概説する。

1. 痴呆症の頻度，病型別頻度

本邦と欧米における65歳以上在宅高齢者の老年期痴呆の有病率を表1に示す。従来の本邦における老年期痴呆の有病率は軽度例を含めて約4~6%、中等度以上に限ると約2~3%の範囲にある。大都市における無作為抽出調査においても、地域における悉皆調査においても概ね一致した結果であった。欧米でのデータは、わが国に比較してデータが少なく数値にばらつきがある。Kayらのデータも中等度以上に限れば他の報告とほぼ一致しており、欧米も約4~7%でわが国の結果と大差がないものと考えられた。しかし、近年老年期痴呆は著しく増加してきており、鳥取県大山町のデータでも2000年度調査では有病率が7.3%となってきた¹⁾。また、朝田らは利根プロジェクトの研究で、痴呆症の有病率が10%と報告している。人口の高齢化に伴い本邦の痴呆症患者数は著しい増加をしているものと思われる。

うらかみ かつや：鳥取大学保健学科・生体制御学講座・環境保健学分野

わくたに ようすけ，わだ けんじ，なかしま けんじ：
鳥取大学付属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科部門

表 1. 老年期痴呆の有病率

調査地域	報告者	調査年	サンプル数	有病率 (%)		
				軽度	中等度以上	合計
東京都	長谷川ら	1973	4,716	1.5	3.0	4.5
横浜市	柄沢ら	1982	2,287	2.6	2.2	4.8
大阪府	西村ら	1983	1,983	1.9	2.4	4.3
鳥取県大山町	高橋ら	1980	1,236	1.0	3.4	4.4
鳥取県大山町	Urakami et al	1990	1,626	1.8	3.1	4.9
鳥取県大山町	涌谷ら	2000	1,823	3.4	3.9	7.3
鳥取県岸本町	高橋ら	1984	943	0.9	2.8	3.7
島根県海士町	高橋ら	1984	753	0.5	1.9	2.4
福岡県星野村	福岡精神 保健センター	1983	782	1.4	2.1	3.5
スコットランド	Primorose	1960	222	—	4.5	4.5
イングランド	Kay	1960	505	5.7	5.6	11.3
フィンランド	Sulkava	1980	1,880	—	6.7	6.7
USA (Baltimore)	Folstein	1985	590	—	6.1	6.1

表 2. Alzheimer 型痴呆と脳血管性痴呆の割合

調査地域	報告者	調査年	症例数	AD (%)	VD (%)	その他	AD/VD
東京都	長谷川ら	1973	182	25.8	59.9	14.3	1 : 2.3
横浜市	柄沢ら	1982	101	21.8	34.7	43.5	1 : 1.6
大阪府	西村ら	1983	59	36.8	52.6	10.6	1 : 1.4
鳥取県大山町	高橋ら	1980	59	40.7	49.2	10.1	1 : 1.2
鳥取県大山町	Urakami ら	1990	80	50.0	37.8	12.2	1 : 0.8
鳥取県大山町	涌谷ら	2000	122	48.1	36.4	15.5	1 : 0.8
鳥取県岸本町	高橋ら	1984	35	34.3	48.6	17.1	1 : 1.4
島根県海士町	高橋ら	1984	18	50.0	22.2	27.8	1 : 0.4
福岡県星野村	福岡精神 保健センター	1983	56	28.6	48.2	23.2	1 : 1.7
イングランド	Kay	1960	31	42.0	39.0	19.0	1 : 0.9
フィンランド	Sulkava	1980	135	53.7	40.3	6.0	1 : 0.8
USA (Baltimore)	Folstein	1985	36	32.8	45.9	21.3	1 : 1.4

病型別にみると、従来わが国では脳血管性痴呆 (VD) が多かったが、ADが多くなってきている。鳥取県大山町での結果では1990年の時点からVDよりADが多くなり^{2,3)}、2000年の調査でも同様の傾向が維持されていた¹⁾。これは東京都での調査でも同様の傾向を示しており、本邦でも欧米と同様にADが有意に多くなってきていることは間違いのないことと考えられる。ただし、臨床病理学的検討などから本邦ではVDが過剰診断されているという指摘を受けて、最近その反

省から積極的にADと診断するようになり、その結果としてADが増えたのではないかという疑いがもたれていた。すなわち、ADが本当に増えているのか、それとも診断法の変化や診断技術の進歩から見かけ上増えたように見えるのか、という疑問である。しかし、これについては鳥取県大山町における経年変化の検討から、答えは明らかにされている。鳥取県大山町では、同一地区において同一方法（診断基準を変えずに施行）で疫学調査を実施した^{1,2)}。この結果、表2

表 3. 両親の出生時年齢

報告者	母年齢	父年齢	調査対象・方法など
Cohen ら (1982)	+ 8.5 *	—	ワシントン州での疫学調査 アンケート調査
Whalley ら (1982)	+ 2.0 *	+ 2.4 *	剖検例での検討 結婚年齢から計算
Corkin ら (1983)	+ 0.3	+ 1.4	院内調査 患者, 親類からの聞き取り調査
English ら (1985)	OR = 1.4 40 以上 / 25 以下		院内調査 アンケート調査
White ら (1986)	+ 1.6	+ 1.3	剖検例での検討 政府記録と家族からの聞き取り調査
Amaducci ら (1986)	OR = 4.67 *	OR = 4.50	イタリア 7 都市での疫学調査 アンケート調査
Urakami ら (1989)	+ 2.7 *	+ 5.2 *	日本での悉皆調査 戸籍調査
Graves ら (1990)	+ 0.6	+ 2.0	院内調査 家族からの聞き取り調査
Clarnetta ら (1992)	+ 2.6	+ 3.2	院内調査 家族, 親族からの聞き取り調査
Bertram ら (1998)	+ 3.1 *	+ 1.4	遺伝子異常の有無を考慮 MIRAGE の一部として施行

年齢の数字は対照群出生時の両親の年齢の平均値との差

* : 有意差有りを示す, OR : オッズ比 (規約はその下に記載)

MIRAGE : Multi Institutional Research in Alzheimer Genetic Epidemiology

のごとくADが明らかに増加していた。すなわち、ADの増加は見かけ上のものではなく、実際に増えてきている。

2. 多民族, 多国間比較疫学研究

アメリカで行われた多民族間比較研究では、老年期痴呆の有病率が白人よりも黒人やヒスパニックに多いとされているが、本当に人種差によるものか教育, 社会文化, 遺伝的背景によるものか明らかになっていない。

日本人, 日系人を対象とした多国間比較研究ではシアトル, ホノルル, 広島で, CASI (Cognitive Abilities Screening Instrument) という痴呆スクリーニング法を用いて, 共通の方法論で疫学調査が行われている。

3. 疫学調査に基づく危険要因の検討

ADの危険因子については多くの検討がなされ,

加齢, 頭部外傷, ADの家族歴, アルミニウムの摂取, 母親の高齢出産, Down症候群, アポリポ蛋白E4 (アポE4) など報告されている。

Down症候群(DS)の脳には老人斑や神経原線維変化がみられ, 40歳以上になるとAD様の痴呆を生じることが知られている。CohenらはDSと同様にADでも母親の高齢出産が多いことを報告したが, 結論が得られていなかった。我々は山陰地方の3地区(鳥取県大山町, 鳥取県岸本町, 鳥根県海士町)においてAD患者出生時の両親の年齢を調べた結果, ADでは対照群とVDに比較して有意に高値を示す結果を得た⁴⁾。今日までに報告されている文献を表3にまとめたが, 有意差を示した報告と有意差を示さなかった報告が半々である。しかし, ADの両親の出生時年齢は対照群の年齢の平均値と比較すると全報告で高値を示していることがわかる。今後遺伝子異常や遺伝子多型を加味した更なる検討が必要と思われるが, 両親の高齢出産はADの危険因子のひとつと考えられる。

喫煙については、ShalatらがADの危険因子である可能性を最初に指摘した。しかし、我々の山陰地方での調査ではAD患者の大多数が非喫煙者(83.1%)であり、喫煙がADの危険因子ではない可能性を報告した。その後EC共同体より、非喫煙者の方がADに対して高い危険度があるとする報告がなされた。彼らは、喫煙量が増えるとADの相対危険度が減少し、ニコチンがAD発症に防御的に働いているのではないかと考えている。しかし、非喫煙者の方がADに対する高い危険度がある理由として受動喫煙の可能性もあり、結論の解釈は慎重にすべきものとする。

ADの発症・進展の防御因子として注目されているものはエストロゲンと非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)がある。エストロゲンの場合女性のみでの検討であるが、エストロゲンを使用している女性に比して使用していない女性では有意にADの有病率が高いことが示された。当初、エストロゲンを使用している群の知的水準がもともと高いことがバイアスとなっていたのではないかといわれていたが、いくつかの追試研究によりエストロゲンのADの発症・進展抑制効果が指摘されていた。本邦でもHonjoら、OhkuraらがエストロゲンをADの治療薬として用い、認知機能改善効果があることを報告している。欧米での最近の大規模前向き研究では、エストロゲンの補充療法がADのリスクを減じるとの結果が報告されている。作用機序としては、神経保護作用、抗酸化作用、抗炎症作用、コリンアセチルトランスフェラーゼの活性亢進作用、脳内糖利用率の改善などが示唆されていたが、エストロゲン自体がアミロイドβ蛋白の産生を抑えるとの報告もなされている。エストロゲンレセプターをはじめとするエストロゲン関連分子がADの発症・進展に関与している可能性があり、我々のグループはエストロゲンレセプターα遺伝子のイントロン多型がADの発症のリスクとなることを報告した⁵⁾。その後、欧米から追試した報告がなされ、エストロゲンα遺伝子多型はADの遺伝

的危険因子として重要な可能性が考えられる。

関節リウマチやらい病患者にはADが少ないとする疫学調査を受けてNSAIDsの使用の有無についての疫学調査がなされ、NSAIDs常用者にはADが少ないことが示された。欧米の最近の後ろ向き研究ではあるが大規模調査において、NSAIDsは確かにADに防御的効果を持つが、すべてのNSAIDsが有効ではなく、非アスピリン系のNSAIDsのみ統計的に有意な改善を示したと報告している。NSAIDsの種類により有効性の差異がある可能性も今後検討されなければならない問題と思われる。本邦ではNSAIDsは貼付薬も含めると関節リウマチに限らず老年者の腰痛や関節痛に一般的に使用されるようになっており、今後の検討が待たれるところである。涌谷らはNSAIDs常用者が、NSAIDsの服用を中断したことで痴呆症状が比較的急速に進行したと考えられるAD症例を報告している。このような臨床例も少なくないと考えられ、詳細な臨床観察が求められるところである。

ADの発症・進展の防御因子が明らかにできれば、予防ということが可能となり、治療法開発と同様に重要な研究分野と考えられる。

4. 疫学調査に基づく遺伝子レベルの検討

アミロイドβ蛋白前駆体(APP)遺伝子の点突然変異が報告され、APP717Val→Ileの変異が日本人には多いとされている。鳥取県大山町(人口7,749人)において疫学調査で診断したAD42例を対象としてAPP717の点突然変異を検討したところ、変異を有する例は全くなかった。このことから、APP717変異は欧米人より日本人に多いが、かなり希な変異であると考えられた。現在孤発性ADの遺伝的危険因子としてアポE4が同定されているが、その他の危険因子の発見が思うように進んでいない。当然アポEよりパワーは落ちるわけであるから、バイアスが大きいと有意差が出なくなる。このことから、遺伝子頻

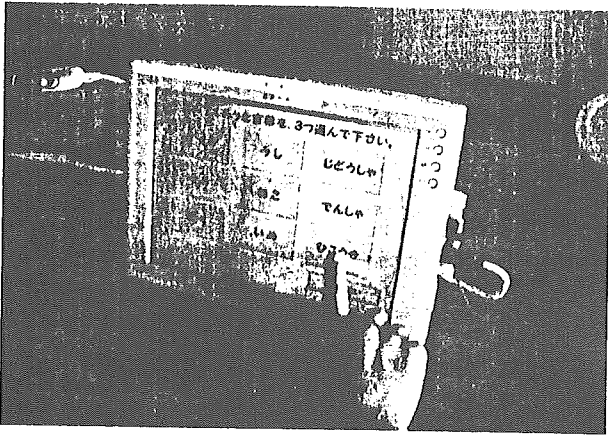


図1. タッチパネル式コンピューターを用いた痴呆症スクリーニング装置（物忘れ相談プログラム）

度や多型の検討には一定地域集団における正確な頻度の解析が不可欠と思われる。

5. 今後の課題

現在の疫学調査の問題点として考えられることは、スクリーニングの段階で痴呆患者が少なからずもれていることである。アンケート調査や自記式調査が多く用いられているが、痴呆症という病気の性質上このような方法では検出が完璧ではない。そこで我々は、そのような問題点を解決できる方法としてタッチパネル式コンピューターを用いた簡易スクリーニング法を開発した(図1)⁽⁷⁾。対象が高齢者であり、タッチパネル式コンピューターが使用可能か危惧されたが、実際行ってみると全例に施行可能であった。質問項目は、遅延再認、時間の見当識、視空間認知の3項目のみであり、約3分以内で施行可能である。健常対照群ではほとんどが満点(15点)であり間違えても2問以内であるが、AD群ではほとんどの例が12点以下であった(図2)。そこで、カットオフ値を12点にとると、ADと対照群のROC(receiver operating characteristic curve)解析で感度96%、特異度97%と極めて高値を示し、ADと対照群を有意に鑑別できた。このような装置を用いて手軽に物忘れの検

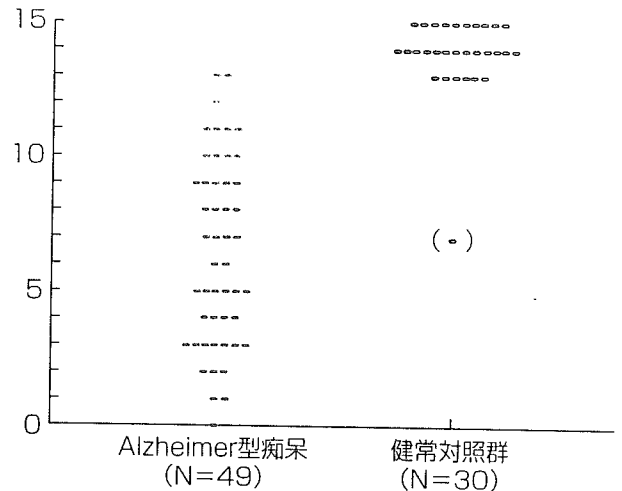


図2. タッチパネル式コンピューターを用いたスクリーニングテストの結果

査ができるようになれば、疫学調査においても痴呆症患者をもれなく検出することが可能となる。今後の疫学調査で、タッチパネル式コンピューターを用いた簡易スクリーニング検査が活用されることを期待している。

おわりに

これまで薬物治療のなかったADにも塩酸ドネペジル(商品名アリセプト[®])がわが国でも発売され、痴呆症も治療の時代に入ってきた。近年の疫学調査から老年期痴呆は著しく増加し、病型も従来わが国で多かったVDに代わってADが多くなってきていることが明らかにされ、早期発見、早期治療の重要性が強く認識されるようになってきている。ADの危険因子や発症・進展の防御因子が明らかになれば、治療と同様に予防の可能性も生じてくる。遺伝子レベルの異常が明らかにされてきているが、遺伝子頻度や多型の正確な解析に遺伝疫学が重要な役割を果たすと考えられる。疫学研究は、単なる病気の頻度を明らかにするだけではなく、遺伝子レベルの解析から治療、予防に至る重要な学問研究であり、ADにおいても大きな貢献をもたらすことを期待する。

(7)

文 献

- 1) 涌谷陽介, 他: 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.
 - 2) 斎藤 寛, 他: 老年痴呆有病率の 10 年後の変化—鳥取県大山町での疫学調査—. *Dementia* 8: 195-203, 1994.
 - 3) Urakami K, et al: Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9: 294-298, 1998.
 - 4) Urakami K, et al: A community-based study of parental age at the birth of patients with dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 46: 38-39, 1989.
 - 5) Isoe K, et al: Genetic association of estrogen receptor gene polymorphism with Alzheimer's disease. *Alzheimer Research* 3: 195-197, 1997.
 - 6) 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.
-

特集 アルツハイマー病—最近の動向—

アルツハイマー病の診断

浦上 克哉 谷口 美也子

別刷

日本医師会雑誌

第134巻・第6号

平成17(2005)年9月

アルツハイマー病の診断

浦上克哉* 谷口美也子**

キーワード 脳血管性痴呆 脳血流シンチ リン酸化タウ蛋白 タッチパネル式コンピュータ

はじめに

アルツハイマー病は近年わが国でも増加してきており、痴呆性疾患の約半数を占めている^{1,2)}。また近年、塩酸ドネペジル (アリセプト®)がわが国でも市販されアルツハイマー病の治療が可能となり、効果が期待されている³⁾。このことから、アルツハイマー病の診断が早期にかつ的確にでき、早期治療に結びつけることが重要なポイントとなってくる。そこで本稿では、アルツハイマー病の臨床診断へのアプローチについて概説する。

I. 診断のしかた

現在のアルツハイマー病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、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、神経心理学的検査、画像検査、髄液検査などを行い、DSM-IV^{*1}、NINCDS-ADRDA^{*2}の診断基準を満たすものをアルツハイマー病と診断している。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来す、ということである。

II. 症状から

問診では、物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病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、主訴が物忘れではなく、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。アルツハイマー病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ばしば聴取する。

症状のなかで、物盗られ妄想はアルツハイマー病に必ずしも特異的ではないが、アルツハイマー病でみ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みがない楽天的な認知症に特徴的である。もちろん、病初期には“物忘れ”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“物忘れ”を深



*うらかみ・かつや (写真)：鳥取大学医学部教授 (保健学科生体制御学講座・環境保健学分野)。

昭和58年鳥取大学医学部卒業。主研究領域／アルツハイマー病の診断マーカー、治療法に関する研究。

**たにくち・みやこ：鳥取大学医学部助手 (保健学科生体制御学講座・環境保健学分野)。

*1DSM-IV ; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition.

**NINCDS-ADRDA ; National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

刻に受け止める傾向が強く、悲観的な印象がある。アルツハイマー病では、家族と一緒に診察室にいる際、検者からの質問のたびに家族のほうを振り向いて確認を求める動作 (head rolling sign) がしばしばみられ、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ズ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来し、これら薬剤の中止により改善が得られる。

Ⅲ. 診察所見から

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ない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、正常圧水頭症など) 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、パーキンソニズムなどがみられる。大脳皮質基底核変性症では、パーキンソニズム、症候の左右差、動きのぎこちなさなどが特徴である。アルツハイマー病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の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ヌスの亢進、ミオクローヌス、歩行障害、パーキンソニズムや原始反射などがみられるようになる。

Ⅳ. 検査から

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。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、甲状腺ホルモン、ビタミン B₁₂、葉酸などの検査を行う必要がある。特に甲状腺機能低下症は頻度が高いため、ぜひ甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離トリヨードサイロニン (フリー T₃)、遊離サイロキシニン (フリー T₄) 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、アルツハイマー病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 (前頭葉の機能を反映する実行機能を見る) があり、これが MMSE にはない。一方、MMSE で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。

(2) 詳細な神経心理学的検査・高次機能検査

① Alzheimer'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。施行には約 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 の 26 点相当と考えられる。

② Wechsler Adult Intelligence 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

前項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

表1 アルツハイマー病と脳血管性痴呆の鑑別

	アルツハイマー病	脳血管性痴呆
雰囲気	楽天的	悲観的
痴呆症状	物忘れ	意欲低下
麻痺	なし	あり
随伴症状	物盗られ妄想	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

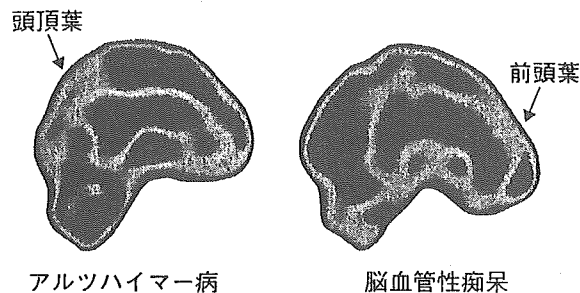


図1 アルツハイマー病と脳血管性痴呆の典型的なSPECT所見

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 Mental Function Impairment Scale (MENFIS)：認知機能障害(場所の見当識障害, 時間の見当識障害, 最近の記憶障害, 昔の記憶障害, 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・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)の合計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。

② Functional 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。該当する重症度に相当する症状が列記されており, 簡便で使いやすい。

③ 初期痴呆症徴候観察リスト(OLD)：かかりつけ医が痴呆症を容易にスクリーニングできるように作成されたもので, 12項目の初期痴呆症の徴候から構成されている⁴⁾。

4. 画像検査

頭部CT/MRIは, アルツハイマー病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, 正常圧水頭症など)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にまとめる。

脳血流シンチ(SPECT)では, アルツハイマー病では側頭・頭頂葉の血流低下が特徴的で, 脳血管性痴呆やその他の痴呆では前頭葉の血流が低下することが多い(図1)。PETもSPECT同様に有用であるが, 機器が高価で施設が限定され一般的といえない。三次元定位脳表投射法(3D-SSP)などの統計学的画像解析法を用いると, 個々の症例が正常データベースから求めたピクセルごとの平均値と標準偏差値よりどれだけかけ離れているか(Zスコア)を示すことができる。この方法によって, アルツハイマー病における側頭・頭頂葉の機能低下よりも, 後部帯状回における代謝の低下がごく初期の段階からみられることが明らかとなった⁹⁾。現在, これらの解析ソフトウェアはインターネットで簡単に入手でき, ルーチンに行っている施設も多くなっている。

5. 髄液検査

腰椎穿刺による脳脊髄液検査では, アルツハイマー病に対する直接役立つ検査として, 後述する髄液中総タウ蛋白, 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いっていない。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

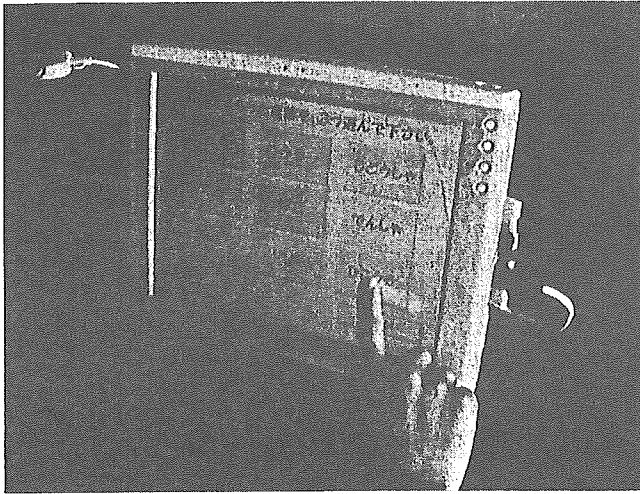


図2 タッチパネル式コンピュータを用いたアルツハイマー病の簡易スクリーニング機器

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。

V. 診断マーカー研究の進歩

現在、アルツハイマー病を積極的に診断できるマーカーは存在しない。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。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、リン酸化タウ蛋白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⁶⁾、スレオニン181⁷⁾そしてスレオニン231⁸⁾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⁹⁾。

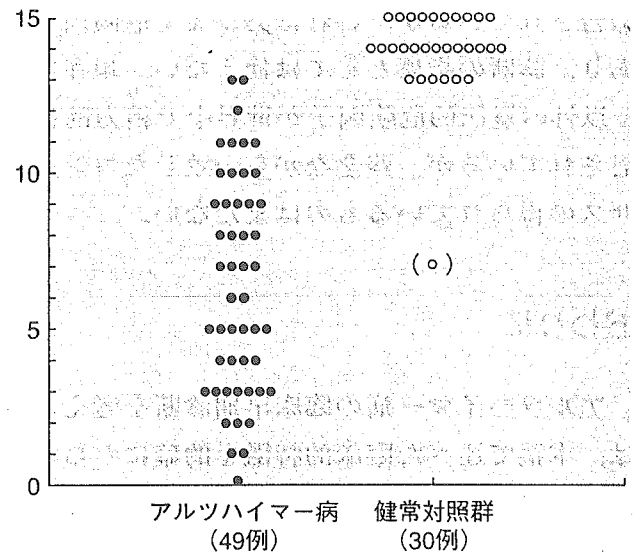


図3 タッチパネル式コンピュータを用いたアルツハイマー病の簡易スクリーニング法の結果

一般臨床では単独のマーカーが望ましく、髄液中リン酸化タウ蛋白測定がルーチン化への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。尿や血液でできる検査が望ましいが、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病の簡易スクリーニング法を開発し(図2)、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3)¹⁰⁾。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。

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いる。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E(アポE)のアイソフォームE4が孤発性のアルツハイマー病と関連することが

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。

おわりに

アルツハイマー病の臨床早期診断を考えるには、本稿で述べた臨床的特徴を的確にとらえ、画像検査、髄液検査などの客観的な診断マーカーを検討し、DSM-IV、NINCDS-ADRDAの診断基準を満たすことを確認することが重要である。また、アルツハイマー病は診断に至る以前の発見が難しいので、簡易スクリーニング法の有効活用が望まれる。

..... 文 献

- 1) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, *et al* : Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998 ; 9 : 294—298.
- 2) 涌谷陽介, 石崎公郁子, 足立芳樹他 : 鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査. *Dementia Jpn*

2001 ; 15 : 140.

- 3) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司他 : 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. *内科医会誌* 2002 ; 14 : 424—428.
- 4) Hopman-Rock M, Tak EC, Staats PG : Development and validation of the Observation List for early signs of Dementia (OLD). *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 ; 16 : 406—414.
- 5) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE : Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 1994 ; 344 : 895.
- 6) 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* 2001 ; 50 : 150—156.
- 7) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, *et al* : Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid : a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 2000 ; 285 : 49—52.
- 8) Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R, *et al* : Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 2000 ; 287 : 187—190.
- 9) Urakami K, Wada K, Arai H, *et al* : Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2001 ; 183 : 95—98.
- 10) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司他 : 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* 2002 ; 13 (増刊) : 5—10.

アルツハイマー病の早期発見

うらかみ かつ や たにくち み や こ
浦上 克哉* 谷口 美也子**

鳥取大学医学部保健学科・生体制御学教授* 同助手**

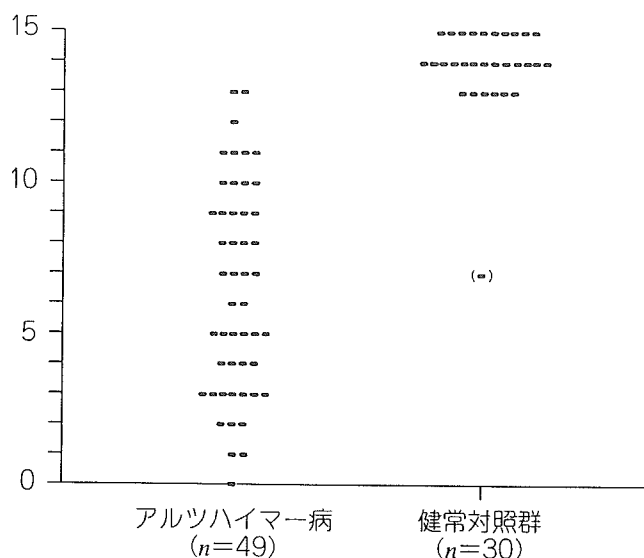


図1 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症のスクリーニング機器による検討結果

❖ はじめに

現在65歳以上の10人に1人が認知症といわれ、中でもアルツハイマー病はその約半数を占める¹⁾。しかし、もの忘れなどの初期症状は「歳だから仕方がない」と見過ごされがちである。徘徊、暴力行為などの問題行動などが出て家族が困ってから初めて病院へ行くケースは多いが、これらの症状がすでに進行している場合は早期発見とはいえない。早期発見・早期診断が困難であることが、認知症診療の大きな問題点である。

本稿では、このような問題点を解決できる診断マーカー開発の進歩について述べる。

❖ スクリーニング検査としての診断マーカー

認知症の早期診断を行う上での最も重要な問題は、認知症に気づくことが難しいことである。この早期の気づきを手助けできる簡単な機器があれば、この問題点を解決できる。そこで、われわれはタッチパネル式コンピュータを用いた認知症のスクリーニング機器を開発した³⁾ので、その有用性と意義について報告する。

同機器を使って、われわれはアルツハイマー病49例、健常対照30例を対象として調査を行った。タッチパネル式コンピュータは音声と映像による

対話形式で、質問に答えながらゲーム感覚で検査を受けることができる。言葉や日時に関する質問、立方体を識別する質問など合計5問で構成し、所要時間は結果の印刷まで含めて合計5分以内で可能である。15点満点でアルツハイマー病ではほとんどの例が12点以下であり(図1)、専門医への受診が望まれる。感度(疾患がある場合、検査が陽性になる割合)96%、特異度(疾患がない場合、検査が陰性になる割合)97%と高い信頼性を示した³⁾。

この信頼性に加えてこの方法の利点としては、質問者による差がない、精神的・身体的ストレスが少ない、どこでも簡単に施行できる、などが挙げられる。定期的に行うことで、確実に認知症の早期発見に役立てることが可能である。

このような早期発見の意義の一つとして、アルツハイマー病の症状進行を抑制できる塩酸ドネペジル(アリセプト®)を投与できることが挙げられる。医療機関で適切な診断・治療を受け、介護者が正しい知識を持って介護にあたれば、アルツハイマー病の患者も質の高い生活をすることができ、介護する家族も安心して暮らすことが可能となる。

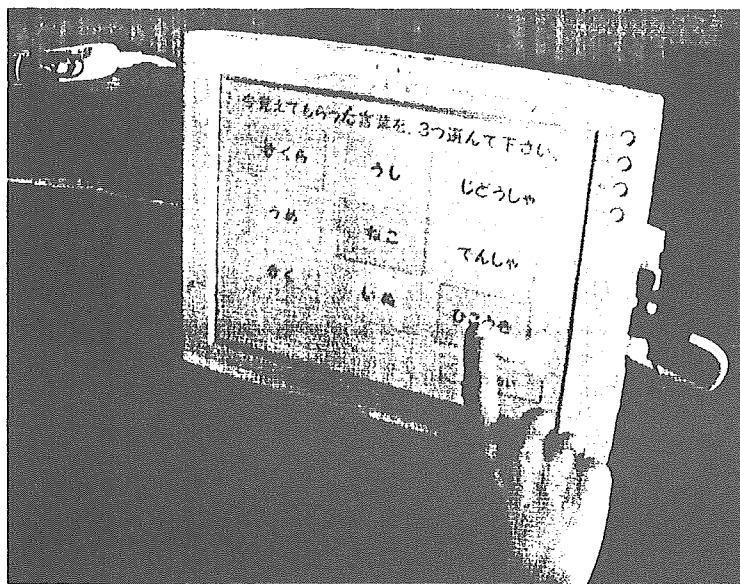


図2 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症のスクリーニング機器(もの忘れ相談プログラム)

❖ 認知症予防検診への有効活用

現在、市町村では介護保険の費用負担に頭を痛めている。介護保険利用者の多くが認知症であるというデータもあり、介護保険における認知症対策は重要なテーマとなっている。すでに、各市町村で介護保険の対象となる認知症高齢者を減らす目的で、認知症予防教室が立ち上げられている。しかし、この認知症予防教室の対象者の選定が適切になされていないことが多い。参加されている人をみてみると、明らかに重度の認知症であったり、身体的にも精神的にも問題ないまったく健全なお年寄りであったり、有効に活用されていない現実がある。

そのようなことから、前述したタッチパネル式コンピュータによる認知症スクリーニング機器(図2)を用いて、予防教室の対象者選定を試みた。この対象者としては、認知症にはなっていないが、もの忘れ(記憶障害)が起こってきており正常とはいえないという人が望ましい。これは現在、軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)として注目されている概念に相当する。このスクリーニング法を用いると、13点くらいが正常に該当する。鳥取県のK町で行ったデータでは、62名の対象者のうち9例(14.5%)をピックアップすることができた。しかも、このような適切な対象者に認知症予防教室が毎週1回、6カ月間実施され、参加者9例のうち7例に改善がみられた。

このような成果が得られたため、鳥取県ではその他の市町村でもこの方法を使って認知症予防検診事業を実施するところが増加してきている。特

にT町では全町レベルでこの事業を実施し、よい成果が得られた。

❖ 確定診断の助けとなる診断マーカー

現時点では、診断マーカーとしては髄液中リン酸化タウ蛋白測定が最もよい成績が得られている。われわれのグループが開発したセリン199のリン酸化部位を検出する方法では、図3のようにアルツハイマー病で有意に高値をとり、感度、特異度がともに85%を超えるという成績が得られている⁴⁾。ただ問題点としては、タウオパチーとの鑑別が十分でなく、今後の課題である⁵⁾⁶⁾。現在、われわれはWGA結合糖蛋白質に着目し検討しているが、アルツハイマー病とその他のタウオパチーとの鑑別に役立つ可能性が示唆されている⁷⁾。

画像検査においては、アルツハイマー病では脳血流シンチ(single photon emission computed tomography; SPECT)で側頭、頭頂葉の血流低下がみられ、鑑別診断に有用である(図4)。

最近では、三次元定位脳表投射法(three dimensional stereotactic surface projections; 3D-SSP), easy Z-score imaging system; eZISなどの統計学的画像解析法を用いると、個々の症例が正常データベースから求めたピクセルごとの平均値と標準偏差値よりどれだけかけ離れているか(Zスコア)を示すことができる。この方法により、アルツハイマー病における側頭、頭頂葉の機能低下よりも、後部帯状回における代謝の低下がごく初期の段階からみられることが明らかとなった(図5)⁸⁾。現在これらの解析ソフトウェアはインターネットで簡単に入手でき、ルーチンに行っている施設も多くなっている。

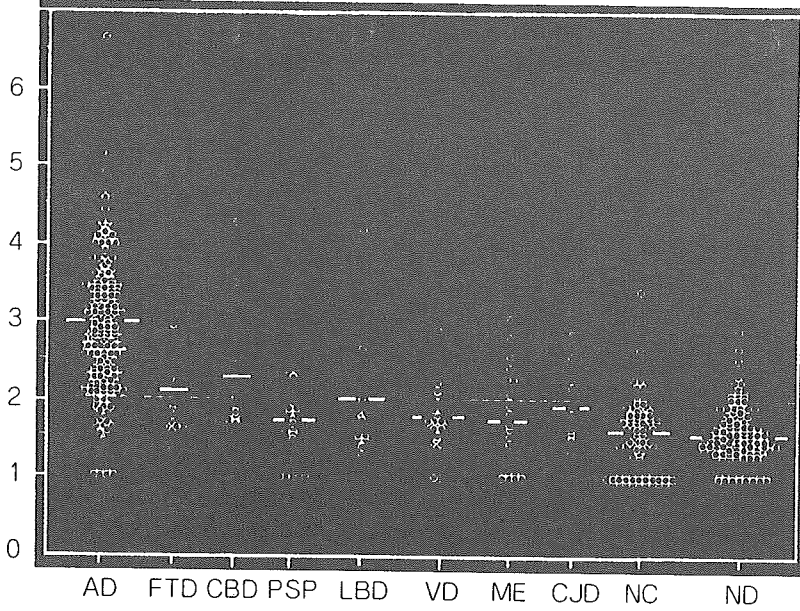


図3 各種痴呆性疾患で髄液中リン酸化タウ蛋白測定(セリン199のリン酸化部位を検出する方法)結果

- AD : アルツハイマー病
- FTD: 前頭側頭型痴呆
- CBD: 大脳皮質基底核変性症
- PSP: 進行性核上性麻痺
- LBD: レビー小体病
- VD : 脳血管性痴呆
- ME : 髄膜脳炎
- CJD: クロイツフェルトヤコブ病
- NC : 正常対照群
- ND : 疾患対照群



アルツハイマー病 脳血管性痴呆

図4 通常の脳血流シンチ (SPECT)

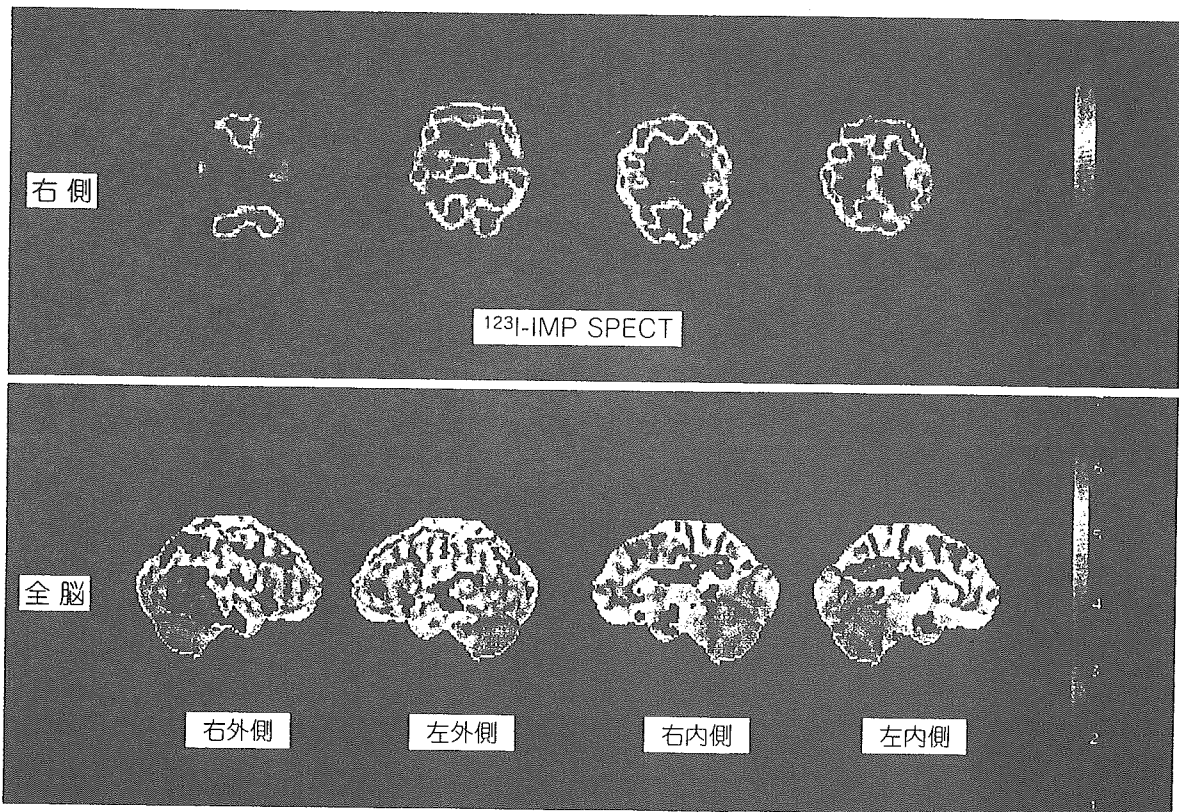


図5 上段：通常のSPECT, 下段：同一患者のeZIS所見

(日本医科大学第2病院内科 北村 伸博士のご好意による)

表1 塩酸ドネペジルの有効性と AChR α 7 遺伝子多型

	χ^2 検定	例 数	遺伝子型		
			W/W	W/M	M/M
良好群	$P < 0.05$ (改善)	21	10	11	0
不良群	(改善以外)	22	17	5	0

❖ 治療効果判定に役立つ診断マーカー

塩酸ドネペジルの有効性については、われわれの43例における結果では49% (21例) が改善、不変が35% (15例)、悪化が7% (3例)、中止が9% (4例) にみられ、他の報告ときわめてよく一致した結果であった⁹⁾ (表1)。塩酸ドネペジルは根本的に治療できる薬剤ではないが、2例に1例は何らかの改善があることがわかり、またこの改善例中の約20%に著効例も認められることから、ぜひ試してみる価値のある薬剤と考えられる。

副作用による中止は2例 (1例は食欲不振、もう1例は興奮・易怒性による) のみであり、重篤なものはなく安全性も高い薬剤と考えられる。有効性を判断するにあたって、単に知的面だけでなく機能維持の観点からも評価する必要があることが指摘されている。

アセチルコリンレセプター (AChR) 遺伝子多型は α 7のエクソン6のTGの2 base pair deletionの多型は、アルツハイマー病群で30例、対照群で24例のヘテロが存在したが、アルツハイマー病群と対照群の間に有意差は認められなかった。しかし、アルツハイマー病群と対照群ともにヘテロを認めたので、responderとnon-responderに分けての検討を行った。その結果、responder群にヘテロの頻度が統計学的に有意に多いことがわかった。このことより、塩酸ドネペジルのアルツハイマー病患者への有効性とAChR α 7遺伝子多型との関連が示唆された。

正確な機序はまだわからないが、AChR α 7遺伝子の2 base pair deletionはフレームシフトを起こし、エクソン6にストップコドンを生じて、AChRの機能に影響する可能性が考えられる。例数がまだ少なく今後の検討が必要ではあるが、AChR α 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。AChR遺伝子多型とアルツハイマー病との関連については、両遺伝子ともに今回検討した以外の部位に多型が存在する可能性があり、今後、その他

の部位の多型の解析も必要と思われる。

responderとnon-responderについての検討は、これまでにいくつかの報告がなされているが、responderとnon-responderの分け方が報告間で一致しておらず、十分な結論が出ていない¹⁰⁾。今回われわれは例数が少ない関係上、改善例をresponder、それ以外をnon-responderに分けて検討したが、これだけでは不十分と考えている。不変例も悪化していないという観点からは効果がみられている可能性もあり、また欧米では5 mgで不変でも10 mgへの増量で効果を認めた例 (本邦では5 mgしか認可されていない) もあり、安易な判断をしてはならないと思われる。今後、例数を増やして種々の分類を試みた上で、真のresponderとnon-responderを区別できるパラメータを明らかにする必要がある。

❖ おわりに

タッチパネル式コンピュータによる認知症スクリーニング機器は、最も難しい認知症の早期発見に役立つと思われる。より確定診断に近い診断マーカーとして髄液中リン酸化タウ蛋白やSPECTなどの画像診断が有用と考えられる。また、治療効果判定に役立つマーカーも今後重要と思われる。認知症の早期発見が容易にでき、早期治療が可能になることが望まれる。

【文 献】

- 1) Urakami K, et al : Dement Geriatr Cogn Disord 9 : 294, 1998.
- 2) 浦谷陽介, 他 : Dementia Japan 15 : 140, 2001.
- 3) 浦上克哉, 他 : 老年精医誌 13 : 5, 2002.
- 4) Itoh N, et al : Ann Neurol 150 : 150, 2001.
- 5) Urakami K, et al : Neurosci Lett 259 : 1, 1998.
- 6) Urakami K, et al : J Neurol Sci 183 : 95, 2001.
- 7) 浦上克哉, 他 : アルツハイマー病における髄液中WGAを結合した糖たんぱく質の測定, 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書平成14年度総括研究報告書 p22, 2003.
- 8) Minoshima S, et al : Lancet 344 : 895, 1995.
- 9) 浦上克哉 : 新薬と臨牀 37 : 1087, 2000.
- 10) 浦上克哉 : 老年精医誌 15 : 49, 2004.