

Assessment of new subject selection methods and evaluation methods for dementia prevention classes

Jun Saito¹⁾, Masashi Inoue²⁾, Miki Kitaura¹⁾, Miyako Taniguchi¹⁾,
Yuki Kimura¹⁾, Chiaki Sato³⁾, Mihoko Madume⁴⁾, Yukiko Hukuda⁵⁾,
Terue Yamamoto⁵⁾, Katsuya Urakami⁵⁾

- ¹⁾ Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation,
School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University,
Nishimachi 86, Yonago 683-8503, Japan.
²⁾ Information Media Center, Tottori University
³⁾ Home Care Support Center, Hiezu, Tottori Prefecture
⁴⁾ Public Office, Houki, Tottori Prefecture
⁵⁾ The Western Welfare Health Bureau of Tottori Prefecture

New selection methods for subjects of dementia prevention classes and evaluation methods before and after the classes must now be developed. A subject selection method which is easy to administer and non-invasive and where sensitivity is high, and a pre- and post-evaluation method are necessary for these classes. We examined the usefulness of a touch panel type screening test compared with the Kana Pick-out test on 228 elderly people in Tottori Prefecture as an effective selection method. Moreover, we examined the usefulness of the touch panel type evaluation method for dementia treatment (an evaluation method that looks like ADAS done with a computer) compared with the Mini-Mental State Examination (MMSE) as an evaluation method before and after the dementia prevention class. As a selection method, the dementia detection rate for the touch panel type screening test was higher than that of the Kana Pick-out test. The improvement rate of the touch panel type evaluation method for dementia treatment was also higher than that of MMSE as an evaluation method for the dementia prevention class. Our data showed that the touch panel type screening test and the evaluation method for dementia treatment may be more effective than the Kana Pick-out test and, thus, very useful tools for dementia prevention.

Key words : Alzheimer's disease, Touch panel type screening test, Kana Pick-out test,
Touch panel type evaluation method for dementia treatment, MMSE

Address correspondence to Dr. Katsuya Urakami, Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University (86 Nishimachi, Yonago 683-8503 Japan)

《変性疾患の治療に向けて》
アルツハイマー型痴呆の早期診断

浦上克哉 谷口美也子

特集 痴呆症の最新情報——治せる痴呆を見逃さないために

臨床雑誌「内科」第95巻 第5号〔2005年5月号〕別刷

南 江 堂

《変性疾患の治療に向けて》 アルツハイマー型痴呆の早期診断

浦上克哉 谷口美也子*

要 目

- 現在 65 歳以上の 10 人に 1 人が痴呆症といわれ、中でもアルツハイマー型痴呆は約半数を占める。
- しかし、初期症状の「もの忘れ」による早期発見はむずかしい。
- 早期発見のための検査法として、タッチパネル式コンピュータを用いた痴呆症のスクリーニング機器が有用と考える。
- 早期診断に役立つ診断マーカーとして、髄液中リン酸化タウ蛋白や画像検査 (SPECT) の有用性が報告されている。
- 治療効果判定に役立つマーカーとして、AChR 遺伝子多型解析の有用性が示唆された。
- 痴呆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。

はじめに○

現在 65 歳以上の 10 人に 1 人が痴呆症といわれ、中でもアルツハイマー型痴呆は約半数を占める^{1,2)}。しかし、もの忘れなどの初期症状は「年だから仕方がない」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もので早期発見になっていない。早期発見・早期診断がむずかしくてできていないことが、痴呆症診療の大きな問題点である。

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本稿では述べる。

スクリーニング検査としての診断マーカー○

痴呆症の早期診断を行ううえでのもっとも重要な問題は、痴呆症に気づくことがむずかしいことにある。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痴呆症のスクリーニング機器を開発した³⁾ので、その有用性と意義を報告する。

アルツハイマー型痴呆群 49 例、健常対照群 30 例を対象とした。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、アルツハイマー型痴呆症ではほとんどの例が 12 点以下であり (Fig. 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、などがあげられる。

* K. Urakami (教授), M. Taniguchi : 鳥取大学保健学科・生体制御学。

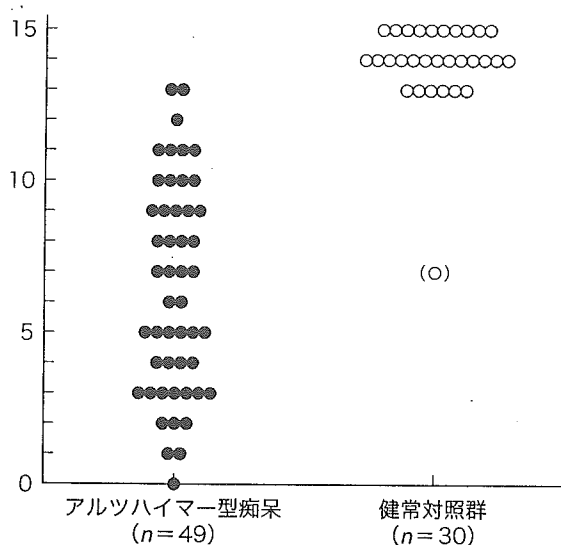


Fig. 1. タッチパネル式コンピュータを用いた痴呆症のスクリーニング機器による検討結果

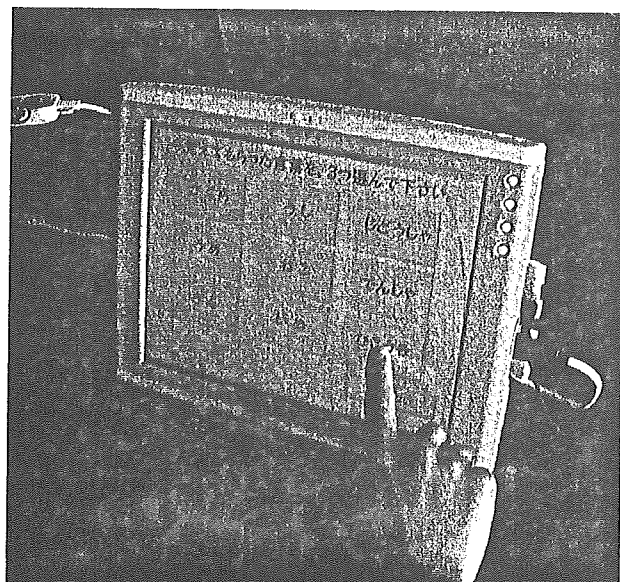


Fig. 2. タッチパネル式コンピュータを用いた痴呆症のスクリーニング機器の実物(物忘れ相談プログラム)

定期的に行うことで、確実に痴呆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、アルツハイマー型痴呆に症状の進行を抑制できる薬(donepezil)を投与することができることがある。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もって介護すれば、アルツハイマー型痴呆の患者も質の高い生活をする事ができ、介護する家族も安心して暮らすことが可能となる。

痴呆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で困っている。介護保険利用者の多くが痴呆症であるというデータもあり、介護保険における痴呆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適用となる痴呆症高齢者を減らす目的で、痴呆予防教室が立ち上げられている。しかし、この痴呆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。参加者を見てみると、明らかに重度の痴呆症であったり、身体的にも精神的にも問題がないまったく健常な高齢者であったり、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痴呆症スクリーニング機器(Fig. 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、痴呆症にはなっていない、しかしもの忘れ(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(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て行くと、13点くらいが正に該当する。

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(14.7%)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痴呆予防教室が毎週1回、6ヵ月間実施され、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痴呆予防検診事業を実施するところが増加してきている。とくに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、髄液中リン酸化タウ蛋白測定がもっともよい成績が得られている。われわれのグ

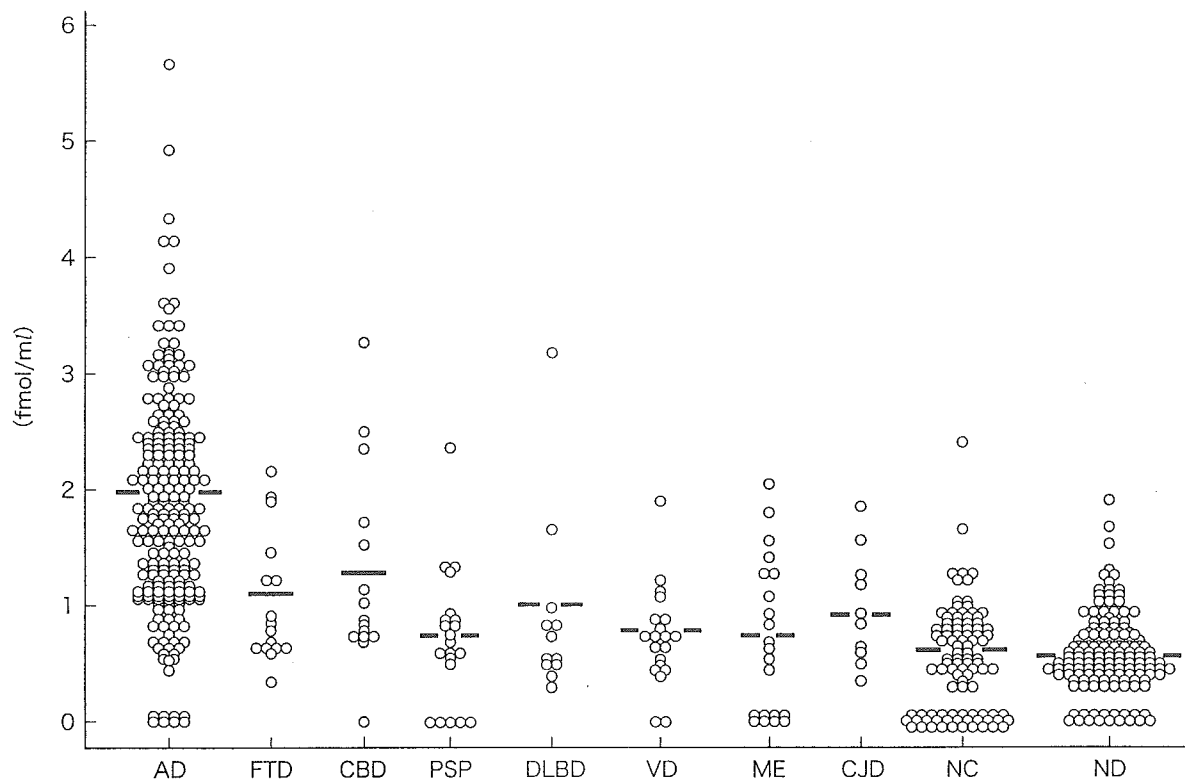


Fig. 3. 各種痴呆性疾患で髄液中リン酸化タウ蛋白を測定(セリン 199 のリン酸化部位を検出する方法)した結果

AD: アルツハイマー型痴呆, 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, DLBD: Lewy 小体型痴呆, VD: 脳血管性痴呆, ME: 髄膜脳炎, CJD: Creutzfeldt-Jakob 病, NC: 正常対照群, ND: 疾患対照群

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, Fig. 3 のごとくアルツハイマー型痴呆で有意に高値をとり, 感度, 特異度がともに 85% を超えるという素晴らしい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, アルツハイマー型痴呆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, アルツハイマー型痴呆では脳血流シンチ (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 (Fig. 4). 最近では, 三次元定位脳表投射法 (3D-SSP), 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 (Fig. 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.

治療効果判定に役立つ診断マーカー○

donepezil の有効性についてであるが, われわれの結果では 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⁾. donepezil は根本的に治せる薬剤ではないが, 2 例に 1 例は何らかの改善があることがわかり,

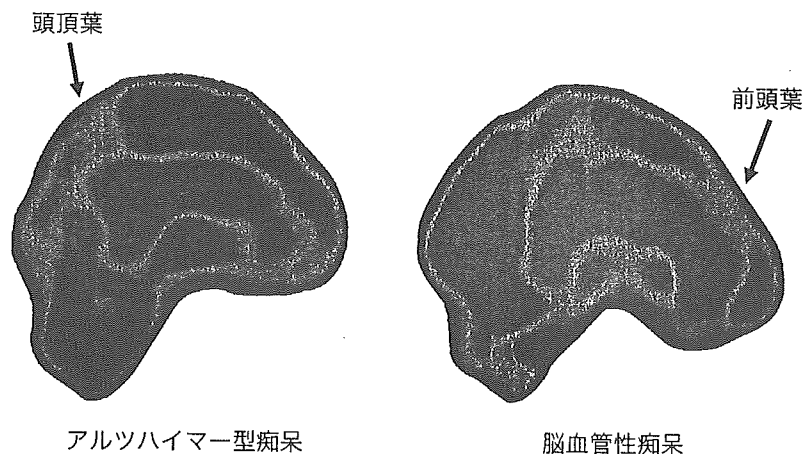


Fig. 4. 通常の脳血流シンチ (SPECT)

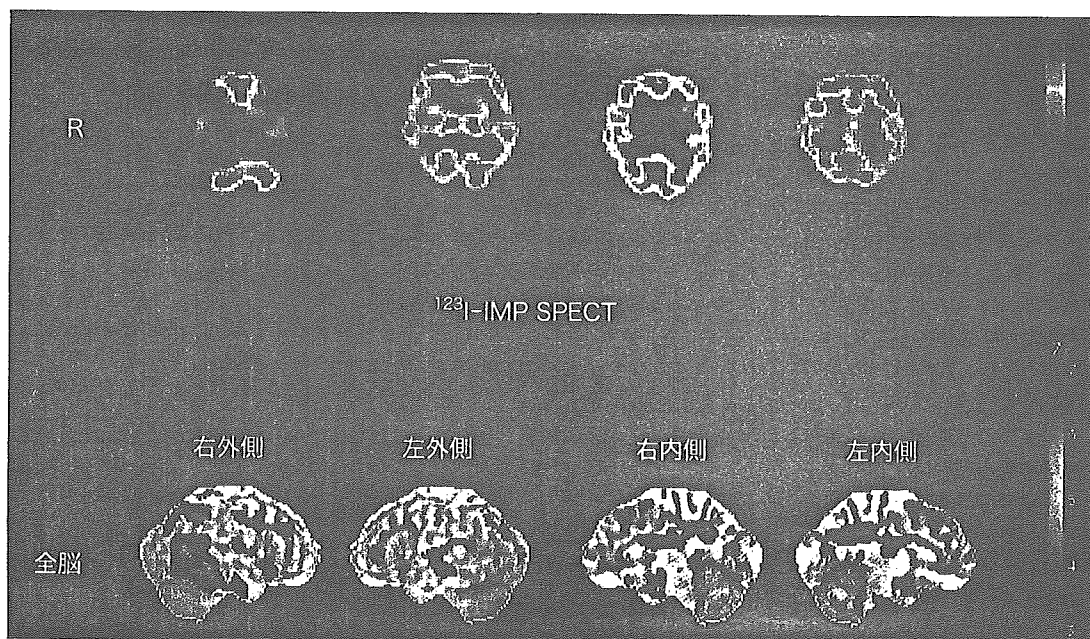


Fig. 5. 通常の SPECT 所見 (上段) および同一患者の eZIS 所見 (下段)
(日本医科大学第二病院内科 北村 伸 博士のご好意による)

またこの改善例中の約 20% に著効例も認めることから、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 例のみで、1 例は食欲不振のため、もう 1 例は興奮・易怒性のためであり、重篤なもので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。

AChR 遺伝子多型は $\alpha 7$ のエクソン 6 の TG

の 2 base pair deletion の多型は、AD で 30 例、対照群に 24 例のヘテロが存在したが、AD と対照群のあいだに有意差は認めなかった。しかし、AD 群と対照群ともにヘテロを認めたので、次の responder と non-responder に分けて検討を行った。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 (Table 1)。このことより、donepezil の AD 患者への有効性と AChR $\alpha 7$ 遺伝子多型との関連が示唆された。正確

Table 1. donepezil の有効性と AChR α 7 遺伝子多型の検討

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

W: 正常型, M: 変異型, W/W: 正常型, W/M: ヘテロ型, M/M: ホモ型

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 donepezil 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 AD 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いけないと思われる。今後、例数を増やし種々の分類を試みたうえで、真の responder と non-responder を区別できるパラメーター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痴呆スクリーニング機器は、もっともむずかしい痴呆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。痴呆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: Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9: 294, 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, 2002
- 4) 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* 150(2): 150, 2001
- 5) Urakami K et al: A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 259: 1, 1998
- 6) 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, 2001
- 7) 浦上克哉ほか: 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 22, 2003
- 8) Minoshima S et al: Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 344: 895, 1995
- 9) 浦上克哉ほか: 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, 2000
- 10) 浦上克哉: コリンエステラーゼ阻害剤のレスポナーとは. *老年精医誌* 15: 49, 2004



2004.11.11 (Thu) ~ 12 (Fri), ホテルオークラ東京

会長：佐藤信紘(順天堂大学消化器内科教授)

第 25 回日本レーザー医学会は、2004 年 11 月 11 日(木)、12 日(金)の両日にホテルオークラ東京で、「未来生命光医科学：医・光学連携の深化を求めて」のテーマのもとに開催された。本学会は、25 年前に現学会名誉理事長の渥美和彦先生の呼びかけによって、レーザーの医学応用を志す新進気鋭の医師・研究者が集まり設立されたものであるが、ちょうど四半世紀が過ぎて節目を迎えた時期に筆者が総会を主宰することになった。

そこで今回は、広くレーザーを中心とした光の生命医科学との関わり、医学の発展への寄与について議論する場と位置付けた。上記のテーマをもとに、レーザー科学を今日まで推進してこられた俊英の方々にプログラム委員になっていただき、医療側からのニーズと基礎研究・開発企業側のシーズをいかに適切に融合するかについて、熱心な討論を重ねた結果が、下記にその一端を示したプログラムである。ここでは、生命科学、遺伝子、ポストゲノム、プロテオーム、蛋白質機能解析、臨床診断機器応用、治療技術開発さらに病院システム開発にいたるまで、総合的に議論することとなった。

特別講演には、光科学で先駆的な業績をあげておられる大阪大学大学院工学研究科の河田 聡 教授に「ナノとバイオとフォトンの時代」の題目で、いかにフォトンでナノを操り、生きた組織・細胞・分子を生で観察するか、今後は「光で見る、読むから動かす、操る」世界が到来しているとの講演をいただいた。また、岸本忠三 大阪大学前総長(現総合科学技術会議議員)には「生命の謎への挑戦」と題して、細菌やウイルス感染との戦いに対する免疫系の巧妙な操りによる治療法の開発研究について迫力ある講演をいただいた。また、渥美和彦 名誉理事長による特別講演では、25 年間のレーザー医学の進展と、わが国の医科学者の貢献が紹介され、おおいに士気が鼓舞された。さらに、会員懇親の場に作家で芸術院会員の吉村 昭 氏にお越しいただき、数々の賞に輝かれた作品の背景に、いかに綿密な調査があるかについて講演をいただいた。日夜研究、臨床に明け暮れる学会員にとり、心が洗われるひとときであった。

シンポジウムは、「光と物理と生命医工学の接点」、「レーザーを用いたナノ/マイクロイメージング」、「先端医科学研究に果たすバイオフォトニクスの役割」、「自由電子レーザーの生命医科学への展開」、そして、レーザー医学の発展の総まとめとして「ここまできたレーザーの臨床：Needs と Seeds」の 5 題を設けた。いずれも司会者の努力で、その意図するところが明快であり、聴衆の一員として素晴らしいシンポジウムであると感じた次第である。

さらに、ランチョンセミナーとしてお招きしたペンシルバニア大学の T. Ohnisi 教授が、ミトコンドリアの電子伝達系の複合体 I の構造と機能について詳細にお話しになり、この部での ROS 産生がいかに疾病と関わる可能性があるかについて、示唆に富むご講演をされた。筆者は昔、同複合体 III の研究に携わっていたのでとくに興味深く拝聴した。電子伝達系の構造・機能関連と遺伝子異常に基づく ROS 産生は、これからの臨床医学にも大いに関係するであろう。

最後に、本学会を盛り上げていただいた学会員の方たちと、教室員の献身的な働きに深謝したい。また、会場となったホテルオークラ東京はわが国を代表するホテルで、すべてが行き届き、学会を盛り上げるのに大変素晴らしい場となったことを付言しておきたい。

■アルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアガイドライン

バイオマーカーはアルツハイマー型痴呆の鑑別診断にどの程度有用か

浦上克哉, 谷口美也子

抄 録

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 を用いて文献的調査を行った. 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タンパクが高く評価されている. とくにリン酸化タウタンパクは, 感度, 特異度ともに 80% を超える結果を示しており, 単独のマーカーとしては最もよ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.

Key words : アルツハイマー型痴呆, 鑑別診断, 治療可能な痴呆, 診断マーカー, タウタンパク

はじめに

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, リハビリテーション, 看護, 介護等の基本的かつ総合的なあり方を検討したアルツハイマー型痴呆 (Alzheimer-type dementia ; AD) の診断・治療・ケアに関するガイドラインの作成が求められる. とくに本稿では, 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バイオマーカーが存在するか否かを検討し, バイオマーカーが AD の鑑別診断にどの程度有用かについて述べる.

I. 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.

II. 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

Katsuya Urakami, Miyako Taniguchi : 鳥取大学医学部保健学科生体制御学
〒685-8503 鳥取県米子市西町 86

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¹⁰⁾。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、薬物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、がん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。非アルツハイマー型痴呆では、レビー小体型痴呆 (dementia with Lewy bodies; DLB)、前頭側頭型痴呆 (frontotemporal dementia; FTD)、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺などの疾患があるが、とくにDLBを見逃さないようにすべきである。DLBが疑われたら診断基準⁹⁾を満足するか否かを検討する必要がある。非アルツハイマー型痴呆のうち、頻度はDLBがADに次いで多い⁹⁾。また、DLBには塩酸ドネペジル (donepezil) の有効性が報告されており、治療効果が期待される¹⁰⁾。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。これらのなかで、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タンパクとアミロイドβタンパク (amyloid β-protein; Aβ) が高く評価されている。タウタンパクからみていくと、まず最初に開発された総タウタンパク測定であるが、ある程度の診断精度が得られている。ただし、単独では感度、特異度

がともに80%以上というわけにはいかない。この理由として、対照とのオーバーラップが多い、クロイツフェルト-ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jacob disease; 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、総タウタンパクと同様に単独ではむずかしい。とくに、感度のよい分子種であるAβ1-42を用いても筋萎縮性側索硬化症やFTDでもADと同様に低値を示すとの報告¹¹⁾があり、やはり単独ではむずかしい。そこで、総タウタンパクとAβ1-42を組み合わせると有用性がみられる^{6,12)}。

最近開発されたリン酸化タウタンパクは、とくにセリン199のリン酸化部位を検出するものでは、感度、特異度ともに80%を超える結果を示しており、単独のマーカーとしては最もよいデータである⁵⁾。セリン199以外のリン酸化部位、スレオニン181¹³⁾、スレオニン231⁷⁾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タンパクは、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¹⁾。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。組合せで検討するとさらに改善がみられる。CJDの診断に14-3-3タンパクの有用性がすでに指摘されているが、この14-3-3タンパク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あがる⁹⁾。免疫系のマーカーであるIL-6受容体がAD髄液中で減少しているとする報告³⁾もあり、タウタンパクや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

表1 診断マーカー

文献	対象	人数	方法	結果・考察	エビデンスレベル
Otto, et al., 2002 <i>Neurology</i>	CJD	297	14-3-3 Immunoblot	sensitivity 94.0%	(II)
	N-CTL	23	total tau ELISA	specificity 92.0%	
Sjogren, 2002 <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i>	AD	19	total tau	A beta 42	(III)
	FTD	14	p-tau 181	AD ↓	
	ALS	11	A beta 42	ALS ↓	
	PD	15	ELISA	FTD ↓	
	CTL	17			
Itoh, et al., 2001 <i>Ann Neurol</i> (1)	AD	236	p-tau 199	sensitivity 85.2%	(II)
	N-CTL	95	ELISA	specificity 85.0%	
	D-CTL	122			
	FTD	16			
	PSP	21			
	CBD	15			
	DLB	13			
	VD	23			
	ME	18			
	CJD	11			
Vanmechelen, et al., 2000 <i>Neurosci Lett</i>	AD	41	p-tau 181	AD vs. N-CTL $p < 0.01$	(III)
	N-CTL	17	ELISA	AD vs. FTD $p < 0.01$	
Kohnken, et al., 2000 <i>Neurosci Lett</i>	AD	27	p-tau 231	sensitivity 85.0%	(III)
	Non-AD	31	ELISA	specificity 97.0%	
Arai, et al., 2000 <i>Exp Neurol</i>	MCI	20	p-tau 231-235 ELISA	13/25 (65%) develop AD	(III)
Hampel, et al., 1999 <i>Brain Res</i>	AD	25	IL-6 receptor	sensitivity 92.0%	(III)
	N-CTL	19	ELISA	specificity 90.0%	
Kanai, et al., 1998 <i>Ann Neurol</i>	AD	93	total tau	sensitivity 71.0%	(II)
	N-CTL	54	A-beta 40, 42	specificity 83.0%	
	D-CTL	56	ELISA		
	Non-ADD	33			
Foy, et al., 2001 <i>QJM</i>	AD	40	somatostatin	VD vs. CTL $p < 0.05$	(IV)
	VD	18	RIA	VD vs. AD $p < 0.005$	
Ingelsson, 1999 <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i>	AD	16	total tau	20% detectable	(IV)
	FTD	10	ELISA	AD vs. N-CTL n.s.	
	VD	16			
	N-CTL	15			

該当する文献は5件と著減した。また、血液、尿のかわりに末梢サンプルというキーワードを用いてみたが、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^{2,4)}。

文献

- 1) Arai H, Ishiguro K, Ohno H, Moriyama M, et al.:

- CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment ; A prospective study. *Exp Neurol*, **166** : 201-203 (2000).
- 2) Foy CJ, Ardill J, Filmore D, Lawson JT, et al.: Plasma somatostatin and gastrointestinal peptides in Alzheimer's disease and vascular dementia. *QJM*, **94** : 631-635 (2001).
 - 3) Hampel H, Teipel SJ, Padberg F, Haslinger A, 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).
 - 4) Ingelson M, Blomberg M, Benedikz E, Wahlund LO, et al.: Tau immunoreactivity detected in human plasma, but no obvious increase in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **10** : 442-445 (1999).
 - 5) Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro 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).
 - 6) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, Urakami 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).
 - 7) Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R, Miller C, et al.: Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*, **287** : 187-190 (2000).
 - 8) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) ; Report of the consortium on DLB international workgroup. *Neurology*, **47** : 1113-1124 (1996).
 - 9) Otto M, Wiltfang J, Cepek J, Neumann M, et al.: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology*, **22** : 192-197 (2002).
 - 10) Rojas-Fernandez CH : Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother*, **35** : 202-205 (2001).
 - 11) Sjogren M, Davidsson P, Wallin A, Granerus AK, et al.: Decreased CSF- β amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mismetabolism of β -amyloid induced by separate mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **13** : 112-118 (2002).
 - 12) Takeda M, Tanaka T, Arai H, Sasaki H, et al.: 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).
 - 13) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Van Kerschaver E, et al.: Quantification 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).
 - 14) 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).

資料：鑑別診断

1. 治療可能な痴呆症

● 勧告 (ガイドライン)

完全な回復が見込める治療可能な痴呆症が約10%未満、部分的な回復が見込める治療可能な痴呆症は約20%未満で存在するので、内科疾患に伴う痴呆症と脳外科疾患に伴う痴呆症を主対象として鑑別診断を的確に行う必要がある。

● エビデンス

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、薬物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、がんによるものが含まれていた。脳外科疾患に伴う痴呆症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。

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. 非アルツハイマー型の神経変性疾患に伴う痴呆症

● 勧告 (ガイドライン)

非アルツハイマー型痴呆では、レビー小体型痴呆 (DLB)、前頭側頭型痴呆、皮質基底核変性症などであるが、とくに DLB を見逃さないよう疑われたら DLB の診断基準¹⁾を満足するか否かを検討する必要がある。

● エビデンス

非アルツハイマー型痴呆のうち、頻度は DLB がアルツハイマー型痴呆 (AD) に次いで多い¹⁾。また、DLB には塩酸ドネペジルの有効性が報告されており、治療効果が期待される²⁾

文 献

1) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) ; Report of the consortium on DLB international workgroup. *Neurology*, 47 : 1113-1124 (1996).

2) Rojas-Fernandez CH : Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother*, 35 : 202-205 (2001).

3. 鑑別診断に有用な生物学的診断マーカー

1) 髄液検査

● 勧告 (ガイドライン)

髄液中総タウタンパクとアミロイドβタンパク (Aβ) 1-42 分子種の組合せが AD の診断に有用である。単独なら髄液中リン酸化タウタンパク測定が AD 診断に有用である。このため、髄液検査が可能な施設では施行されることを推奨する (グレード A)。

クロイツフェルト-ヤコブ病 (CJD) の診断に 14-3-3 タンパクが有用である。CJD と鑑別が必要な症例では、これを測定することを推奨する (グレード A)。

その他の診断マーカーも検討されているが、有用性は十分でない。

● エビデンス

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。これらのなかで、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タンパクとアミロイド

βタンパク (Aβ) が高く評価されている。タウタンパクからみていくと、まず最初に開発された総タウタンパク測定であるが、ある程度の診断精度が得られている。ただし、単独では感度、特異度がともに 80% 以上というわけにはいかない。この理由として、対照とのオーバーラップが多い、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、髄液中の測定では必ずしもそうではなく、総タウタンパクと同様に単独ではむずかしい。とくに、感度のよい分子種である Aβ1-42 を用いても筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭型痴呆でも AD と同様に低値を示すとの報告³⁾があり、やはり単独ではむずかしい。そこで、総タウタンパクと Aβ1-42 を組み合わせるとかなりよい結果が得られた^{4,5)}。

最近開発されたリン酸化タウタンパクは、とくにセリン 199 のリン酸化部位を検出するものでは、感度、特異度ともに 80% を超える結果を示しており、単独のマーカーとしては最もよいデータである³⁾。セリン 199 以外のリン酸化部位、スレオニン 181⁶⁾、スレオニン 231⁵⁾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タンパクは、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¹⁾。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。

組合せで検討するとさらに改善がみられる。CJD の診断に 14-3-3 タンパクの有用性がすでに指摘されているが、この 14-3-3 タンパク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あがる⁶⁾。免疫系のマーカーである IL-6 受容体が AD 髄液中で減少しているとする報告⁷⁾もあり、タウタンパクや Aβ 以外のマーカーも検討が必要と思われる。しかし現在、タウタンパク、Aβ、14-3-3 タンパク以外は、十分なエビデンスがあるとはいえない。

文 献

1) Arai H, Ishiguro K, Ohno H, Moriyama M, et al.: CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment ; A prospective study. *Exp Neurol*, 166 : 201-203 (2000).

2) Hampel H, Teipel SJ, Padberg F, Haslinger A, 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).

3) Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, et al.: Large-scale multicenter study of cerebrospinal fluid tau

protein phosphorylated at serine 199 for the ante-mortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, **50** : 150-156 (2001).

- 4) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, Urakami 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).
- 5) Kohonen R, Buerger K, Zinkowski R, Miller C, et al.: Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*, **287** : 187-190 (2000).
- 6) Otto M, Wiltfang J, Cepek J, Neumann M, et al.: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology*, **22** : 192-197 (2002).
- 7) Sjogren M, Davidsson P, Wallin A, Granerus AK, et al.: Decreased CSF- β amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mismetabolism of β -amyloid induced by disparate mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **13** : 112-118 (2002).
- 8) Takeda M, Tanaka T, Arai H, Sasaki H, et al.: 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).
- 9) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Van Kerschaver E, et al.: Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid ; A sandwich ELISA with a syn-

thetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett*, **285** : 49-52 (2000).

2) 血液, 尿検査など

● 勧告 (ガイドライン)

血液, 尿中の診断マーカーで AD 診断への有用性は得られていない。

● エビデンス

このように, 髄液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, 尿のかわりに末梢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 of いく成果は得られておらず, 今後の課題と考えられる^{1,2)}。

文 献

- 1) Foy CJ, Ardill J, Filmore D, Lawson JT, et al.: Plasma somatostatin and gastrointestinal peptides in Alzheimer's disease and vascular dementia. *QJM*, **94** : 631-635 (2001).
- 2) Ingelsson M, Blomberg M, Benedikz E, Wahlund LO, et al.: Tau immunoreactivity detected in human plasma, but no obvious increase in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **10** : 442-445 (1999).

Dementia Japan 第 19 卷 第 1 号 別冊

アルツハイマー病の臨床早期診断

浦上克哉, 谷口美也子



アルツハイマー病の臨床早期診断

浦上 克哉, 谷口 美也子

はじめに

アルツハイマー病は近年本邦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 (Urakami K et al, 1998; 浦谷陽介ら, 2001)。また、近年塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)が本邦でも市販され治療が可能となり、効果が期待されている(浦上克哉ら, 2000; 浦上克哉ら, 2002a)。このことから、アルツハイマー病の診断が早期に且つ的確にできるか否かが重要なポイントとなってくる。本稿では、アルツハイマー病の臨床早期診断へのアプローチについて概説する。

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、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(商品名アリセプト)というアルツハイマー病の薬剤が発売された今日、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。

症状から

問診では、もの忘れ等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

Clinical early diagnosis of Alzheimer's disease

Katsuya Urakami, Miyako Taniguchi

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 [〒683-8503 鳥取県米子市西町 86]

Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation, Faculty of Medicine, Tottori University (Nishimachi 86, Yonago 683-8503, Japan)

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、悪化したというのをしばしば聴取する。症状の中で、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。患者さんの雰囲気として、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。アルツハイマー病では、家族と一緒に診察室に居る際検者からの質問の度に、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(商品名アーテン)), 抗ドパミン薬(チアプリド(商品名グラマリール)), 睡眠薬等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。

診察所見から

内科学的診察では、紙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、局所神経兆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、通常神経兆候がみられ

る。脳血管性痴呆では、構語障害、前頭葉兆候、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。

検査から

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B12、葉酸などを通常の尿、血液一般、生化学検査(肝・腎機能検査)、他に加えて行う必要がある。特に甲状腺機能低下症は頻度が多いので、是非TSH、フリーT3、フリーT4などを測定することを推奨する。

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。

神経心理学的検査

I. 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のみで、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。

II. 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。

2) Wechsler 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 時間要し、患者の負担が大きい欠点がある。

III. 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。

1) Mental 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 (全く障害無し) から 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 (Hopman-Rock et al, 2001)。

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, 他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つ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もっとも重要であり, 鑑別のポイントを図 1 に示す。

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, その他の痴呆では前頭葉の血流が低下することが多い。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見られることが明らかと

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	もの忘れ	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	側頭・頭頂葉	前頭葉
経過	徐々に	階段状

図 1. アルツハイマー病と脳血管性痴呆の鑑別点のまとめ

なった (Minoshima et al, 1994)。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。

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は、後述する (診断マーカー研究の進歩) 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、他がみられる。

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、概ね信頼できる感度、特異度が達成できている (Kanai M et al, 1998)。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我々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 (図 2) (Itoh N et al, 2001)、スレオニン 181 (Vanmechelen E et al, 2000)、そしてスレオニン 231 (Kohken R et al, 2000) 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

CSF/p-tau199 リン酸化タウ (fmol / ml)

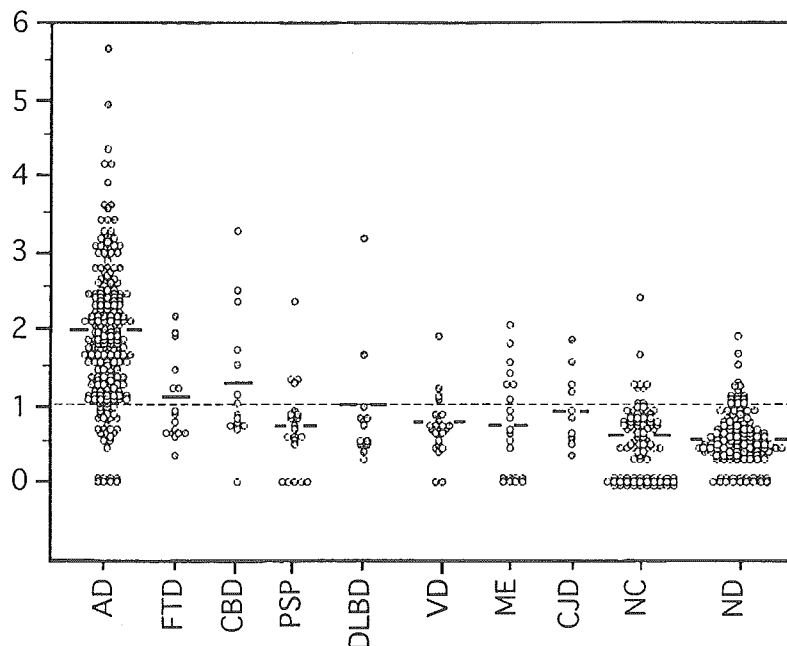


図 2. 各種痴呆性疾患を対象とした髄液中セリン 199 リン酸化タウ蛋白の測定結果
 AD: アルツハイマー病, FTD: 前頭側頭型痴呆, CBD: 大脳皮質基底核変性症, PSP: 進行性核上性麻痺, DLBD: レビー小体型痴呆, VD: 脳血管性痴呆, ME: 髄膜炎, CJD: クロイツフェルト・ヤコブ病, NC: 正常対照群, ND: 疾患対照群

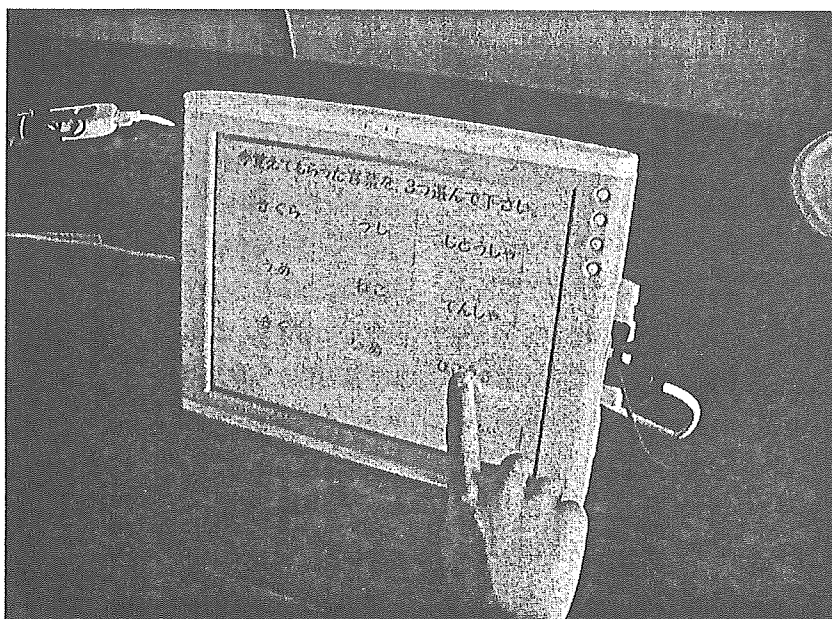


図3. アルツハイマー病簡易スクリーニングのためのタッチパネル式コンピューター
(商品名 物忘れ相談プログラム, 日本光電社製)

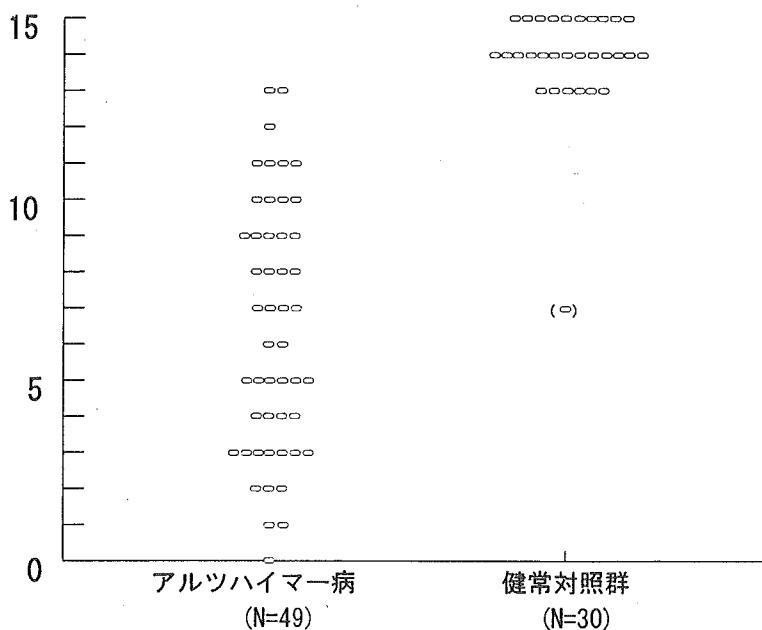


図4. タッチパネル式コンピューターを用いたアルツハイマー病簡易スクリーニング法の結果

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あげていく試みが必要と思われる (Urakami K et al, 1998b; Urakami K et al, 2001; 浦上克哉と中島健二, 2002). 一般臨

床ということを考えると、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、これにつながるためのスクリーニング検査が必要