

- Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al (1993) "Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop." *Neurology*, 43: 250-260.
17. Sclan SG, Reisberg B (1992) "Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality." *Int Psychogeriatr*, 4: 55-69.
18. 柴山 漢人, 水野 裕 (2003) 「非薬物療法概論」. *日本臨床*, 61: 523-538.
19. Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E (2001) "Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories." *Nature*, 410: 372-376.
20. Smallwood J, Brown R, Coulter F, Irvine E, Copland C (2001) "Aromatherapy and behaviour disturbances in dementia: a randomized controlled trial." *Int J Geriatr Psychiatry*, 16: 1010-1013.
21. 谷向 知 (2004) 「非薬物療法」. 「アルツハイマー病 (編集 田平武)」, 166-171, 最新医学社, 大阪.
22. Tanapat P, Hastings NB, Rydel TA, Galea LA, Gould E (2001) "Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism." *J Comp Neurol*, 437: 496-504.
23. 網分信二, 木村有希, 中村真由子, 室谷裕子, 紙野幸子, 谷口美也子, 浦上克哉 (2003) 「痴呆症へのアロマセラピーの有用性の検討」. *Dement Jpn*, 17: 182.
24. Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, Isoe K, Ji Y, Takahashi K, Nakashima K (1998) "Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan." *Dement Geriatr Cogn Disord*, 9: 294-298.
25. 涌谷陽介, 石崎公郁子, 足立芳樹, 森 昌忠, 森 望美, 鞆嶋美佳, 和田健二, 浦上克哉, 中島健二 (2001) 「鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査」. *Dement Jpn*, 15: 140.
26. Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe M, Yamori Y (2001) "Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population." *Psychiatry Clin Neurosci*, 55: 21-25.

Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease

Yuki Kimura¹⁾, Shinji Tsunawaki¹⁾, Miyako Taniguchi¹⁾, Jun Saito¹⁾,
Miki Kitaura¹⁾, Rieko Hosoda²⁾, Aki Yonehara²⁾, Junko Hasegawa²⁾,
Norie Kojima²⁾, Yuriko Shimizu²⁾, Yasuko Morimoto²⁾, Takao Yorita²⁾,
Ryouhei Ojima²⁾, Katsuya Urakami¹⁾

¹⁾ Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation,
School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University

²⁾ Yonago Chukai Hospital and Nursing Home Awashima

The subjects were 28 elderly people including 10 patients with Alzheimer's disease (AD). After a control period for the first 28 days, aromatherapy was performed for the next 28 days. We used the aromas of rosemary and lemon essential oils in the morning and lavender and orange in the evening. To evaluate the effects, the following tests (Gottfries, Brane, Steen (GBS), Functional Assessment Stage of Alzheimer's Disease (FAST), revised version of Hasegawa's Dementia Scale (HDS-R)) were taken three times: before the control period, after the control period, and after the aromatherapy period.

All patients showed statistically significant improvement in personal orientation of intellectual functions in the GBS scale after the aromatherapy. Particularly, patients with mild AD and moderate AD showed significant improvement in the total score of intellectual function. The result of the routine laboratory tests showed no significant changes, suggesting that there was no side effect of aromatherapy. The result of Zarit's score showed no significant changes, suggesting that caregivers had no effect on the improved scores of the patients.

We found efficacy in using aromatherapy as one type of non-pharmacological therapies for dementia. Aromatherapy might have a potential to improve intellectual function, especially for mild to moderate AD patients.

Key words: aromatherapy, Alzheimer's disease, dementia, elderly people, non-pharmacological therapy, intellectual function

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)



認知症予防教室における対象者の 判別法と評価法の検討

斉藤 潤¹⁾, 井上 仁²⁾, 北浦 美貴¹⁾, 谷口美也子¹⁾
木村 有希¹⁾, 佐藤 智明³⁾, 馬詰美保子⁴⁾, 福田由貴子⁵⁾
山本 照恵⁵⁾, 浦上 克哉¹⁾

抄 録

認知症予防教室には簡単で非侵襲的、また感度の高い対象者の判別法と予防教室前後の評価法が必要である。我々は鳥取県の高齢者 228 名を対象にかなひろいテストとタッチパネル式ス

クリーニングテストでスクリーニングを行い、有効な判別法を検討した。また、予防教室前後の評価法に Mini-Mental State Examination (MMSE) とタッチパネル式認知症治療評価法を用い、有用な評価法を探った。

結果として、判別法はかなひろいテストよりもタッチパネル式スクリーニングテストの方が優れていることがわかった。タッチパネル式認知症治療評価法は MMSE よりも認知症予防教室の個々に対する効果を適確に捉えており、タッチパネル式認知症治療評価法は評価に適していると分かった。

key words: アルツハイマー病, タッチパネル式認知症治療評価法, MMSE, タッチパネル式スクリーニングテスト, かなひろいテスト

はじめに

近年、高齢化人口の増加と共に高齢者のより良い Quality of Life (QOL) の追及が課題となっている。また、今や 65 歳以上の高齢者の 10 人に 1 人が認知症と言われており、増加する介護保険料の大半を占めるのは認知症患者の介護

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⁾ 鳥取大学医学部保健学科生体制御学 [〒 683-8503 鳥取県米子市西町 86]

e-mail: kurakami@grape.med.tottori-u.ac.jp

²⁾ 鳥取大学総合メディア基盤センター

³⁾ 日吉津在宅介護支援センター

⁴⁾ 伯耆町役場

⁵⁾ 鳥取県西部福祉保健局

¹⁾ 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)

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

料である (福田ら, 2003)。

認知症の実態調査の結果, アルツハイマー型認知症の全体に占める割合が増加していることがわかっている (Urakami et al, 1998, Yamada et al, 2001, 浦上ら, 2002)。しかしアルツハイマー型認知症に対する塩酸ドネペジルという治療薬が開発され, その有用性が報告されている (浦上ら, 2000, Homma et al, 2000)。また, 老化による認知機能の低下は文章を読む, 頭を使うゲームをするなどの新しい情報を処理する日常的知的活動を行なっていることと関連することや, 軽度や中等度の AD 患者の記憶障害に対して記憶訓練の効果があつ, かつ実用であることが示されるようになってきた。これからは軽度認知障害 (MCI) や軽度の認知症の段階から早期発見し, 記憶訓練や生活習慣の改善などのアプローチによって予防することが重要である (矢富, 2003)。

我々は認知症対策事業として認知症予防教室対象者を判別するための認知症予防健診を行っている。認知症予防健診では多くの人を検査するために, 簡単でなおかつ感度よく検査できる判別法が必要である。これまではかなひろいテストや, 木を描いていただき, 絵からその人の状態を知るバウムテストがよく実施されてきた。しかし, 以前の小規模調査で, 同じ対象者に対してかなひろいテストよりもタッチパネル式スクリーニングテストの方がより高い診断の精度を持つ可能性が示唆された (浦上, 2004)。従来の認知症予防健診では認知症の可能性のある人を見落としている可能性があると考えられる。よって, 認知症予防教室の対象である MCI や軽度の認知症の人を簡便かつ非侵襲的な方法で適確に判別することを目的として, タッチパネル式スクリーニングテストをさらに多数例の調査で検討し, その有用性を評価した。MCI については, Petersen らの基準に従い, (1) 記憶障害の訴えがあり, さらに同居者等により記憶障害が確認されていることが望ましい, (2) 客観的記憶力低下がある, (3) 一般認知機能は正

常, (4) 日常生活動作が保持されている, (5) 痴呆ではない, という 5 項目を満たしたものとした (Petersen et al, 2001)。軽度の認知症とは FAST の重症度分類の基準での軽度とした。

また認知症予防教室でも, 予防教室の前後でどれだけ認知症症状が変化したかを知る為, より簡単で適確な評価方法が必要である。認知症の評価方法の一つである Alzheimer Disease Assessment scale (ADAS) は世界的に有用性が評価されている (Wilma et al, 1984, Zec et al, 1992, 本間, 1995)。しかし臨床心理士等の専門家がいないと検査を実施できない, 検査に時間がかかるなどの理由から地域における認知症予防教室で行なうことは困難であった。それらの理由で, 現在簡単に検査できる Mini-Mental State Examination (MMSE) を使用しているところが多いが, MMSE は本来スクリーニングの為に開発されたテストであり, 評価法として最適なものではない。そこで我々は, ADAS をタッチパネル式コンピュータに導入し, 専門家がいなくても ADAS を施行できる機器であるタッチパネル式認知症治療評価法を開発した。本研究では, 認知症予防健診に新しく導入したタッチパネル式スクリーニングテストの判別法としての有効性, タッチパネル式認知症治療評価法の評価法としての有用性を検討した。

方法と対象

認知症予防教室は鳥取県内の A 町と B 村で 15 年度と 16 年度に実施した。A 町 (134 名 15 年度 80 名, 16 年度 54 名, 両年合わせて男性 27 名, 女性 107 名), 平均年齢±標準偏差 74.5±5.8 歳 (63 歳~104 歳), B 村 94 名 (15 年度 62 名, 16 年度 32 名, 両年合わせて男性 17 名, 女性 77 名) 平均年齢±標準偏差 72.4±6.5 歳 (61 歳~87 歳) の高齢者 228 名の結果を比較した。

認知症予防教室対象者の判別方法は, テスト内容の説明, 緊張緩和の為のレクリエーションを行った後, 1 次スクリーニングとしてかなひ

ろいテストとタッチパネル式スクリーニングテストを実施した。かなひろいテストは、ある文章を読んで、その中に「あ、い、う、え、お」という字が出てきたらそれに丸をつけていき、その後文章の意味を尋ねるというテストである。主に前頭葉機能を評価している(金子, 1989, 金子, 1990, 金子, 1996)。タッチパネル式スクリーニングテストは鋭敏な検査項目である日時の見当識, 遅延再生, 立方体と三角柱の絵を選ぶ空間認知機能の問題を内容とし(全 0~15 点), 側頭・頭頂葉機能を評価している。人から質問されるのではなくコンピュータによる質問に答える方式であるため, 精神的ストレスが少なく非侵襲的であり, 検者による差異がないので, 評価者間信頼性が問われることはない。また簡単・短時間(3分程度)に施行可能で, アルツハイマー型認知症を中心とした認知症性疾患のスクリーニングに適している。以前の研究でカットオフ値を12点に設定すると, ADとコントロール群を感度96%, 特異度97%という高い精度で判別できることが証明されている(Inoue et al, 2000, 浦上ら, 2002, 浦上ら, 2004)。物忘れ相談プログラム(日本光電社製)として製品化されたもの3~5台を用いた(Fig. 1)。

タッチパネル式スクリーニングテストは13点以下を2次スクリーニング対象者とした。かなひろいテストは, 多数例の検討から, 正常者の平均点 ± 1.5 SDが妥当と判定されており, 年齢に従って60歳代を9点以下, 70歳代を8点以下, 80歳代を7点以下を2次スクリーニング対象者とした(金子, 1998)。

2次スクリーニングでは, 一次スクリーニングで抽出した人に認知症予防教室の前検査・後検査としてMMSE, タッチパネル式認知症治療評価法を実施した。タッチパネル式認知症治療評価法はADの治療評価法であるADASの内容を一部改変してタッチパネル化したものである。単語再認・口頭命令・図形認識・概念理解・名称記憶・見当識・お金の計算・道具の理解の8つの課題から成り, 認知症で低下する認知機能障害の程度を点数化することができる。また, 所要時間も表示され, 指標の一つとして用いることができる。今回鳥取県信生病院を受診された認知症患者23名(平均年齢 \pm 標準偏差 79.409 ± 5.885)を対象に言語療法士によるADASとタッチパネル式認知症治療評価法をほぼ同時期に施行し結果を比較すると, 有意な相関を認めた(相関値0.707, $p < 0.0001$, 相関図

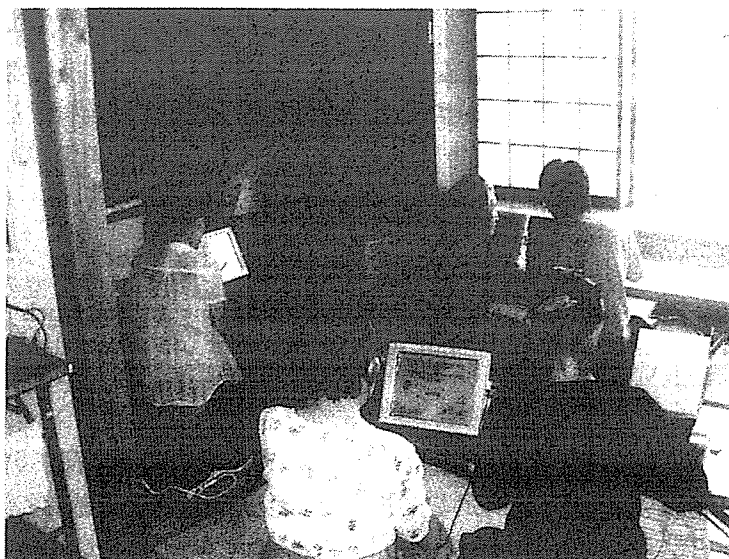


Fig. 1 Flow chart from the dementia prevention medical checkup to the dementia prevention class

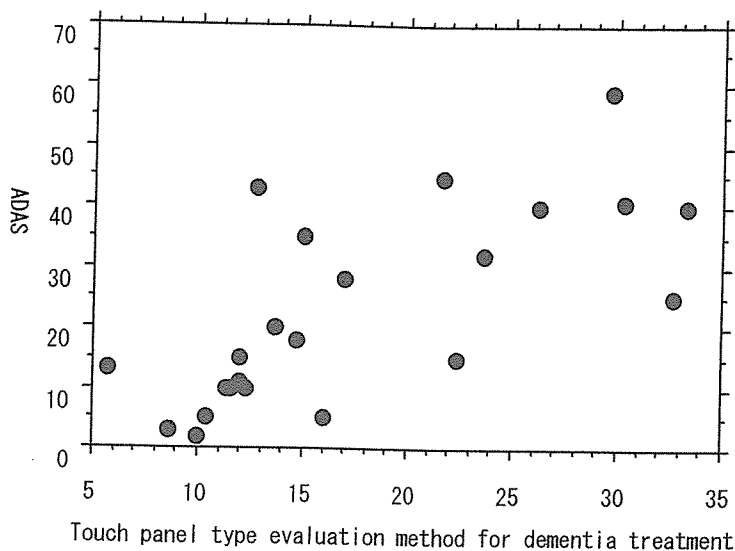


Fig. 2 Correlation between ADAS and the touch panel type evaluation method for dementia treatment

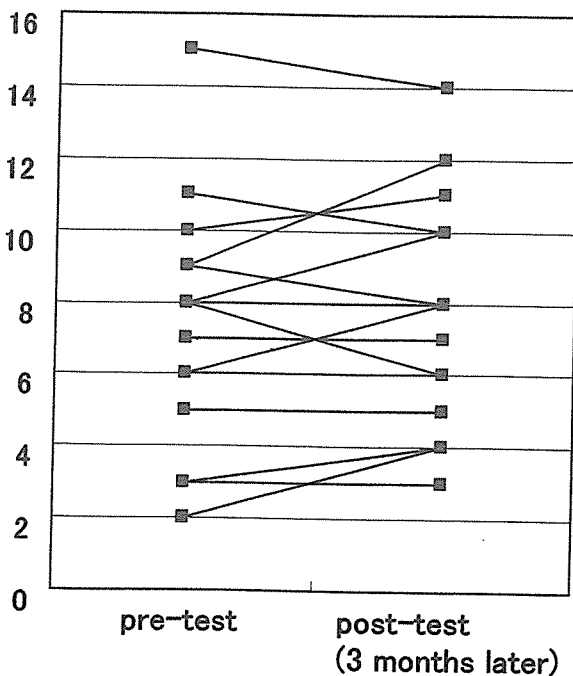


Fig. 3 Pre-test and Post-test (3 months later) score changes on the touch panel type evaluation method for dementia treatment for MCI patients (no care and/or treatment, symptoms are stable)

を Fig. 2 に示した). タッチパネル式認知症治療評価法は ADAS と概ね同じ機能を測定しており, 治療評価法として妥当であるといえる. また, 信生病院を受診された MCI 患者(未治療で 3 ヶ月間症状が安定している人) 14 人を対象に

タッチパネル式認知症治療評価法による前検査と 3 カ月後の後検査を行ない検定したところ, 有意な差を認めなかった (14 人の点の変化を Fig. 3 に示した). このことから 2 回目の検査だから点が高くなるという学習効果はほとんどな

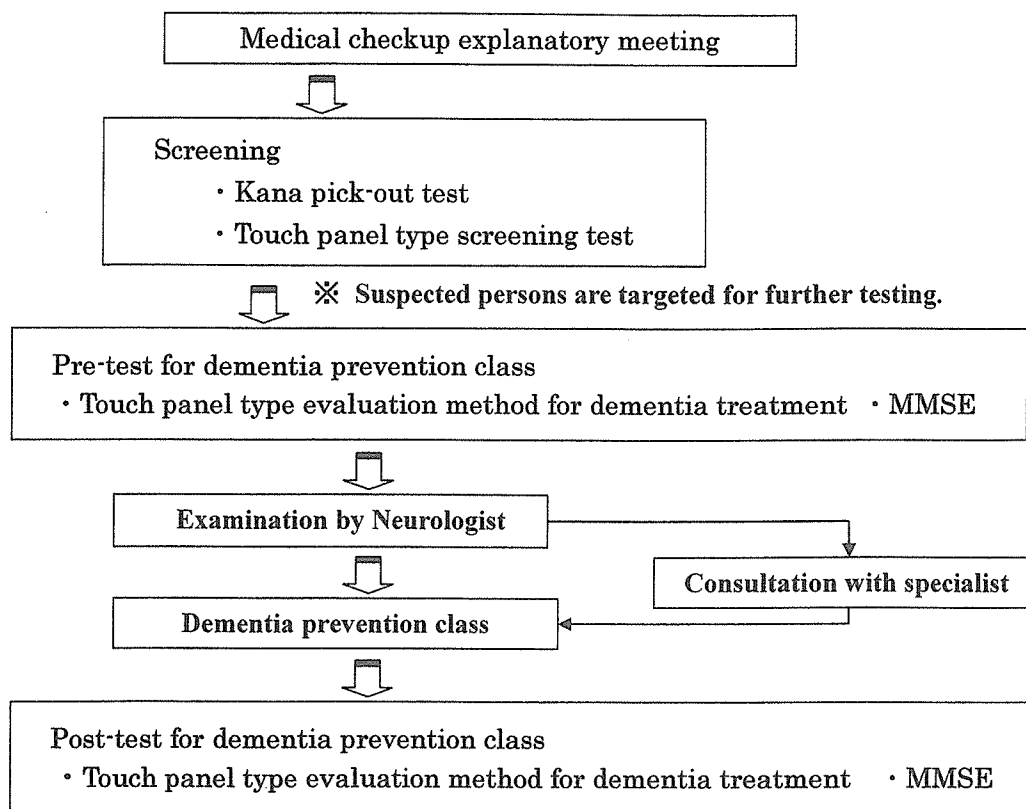


Fig. 4 A view of the touch panel type screening test

いと考える。タッチパネル式認知症治療評価法は ADAS よりも簡単・短時間（20 分程度）に検査できることも改善点の一つだが、このテストの注目すべき点は専門家がいなくても検査できることである。これにより、誰にでも簡単に治療評価を行うことができる。

そして、最後に神経内科医による診察を実施し、精密検査や早急な対策が必要な方には病院受診を勧めた。（フローチャートを Fig. 4 に示す）

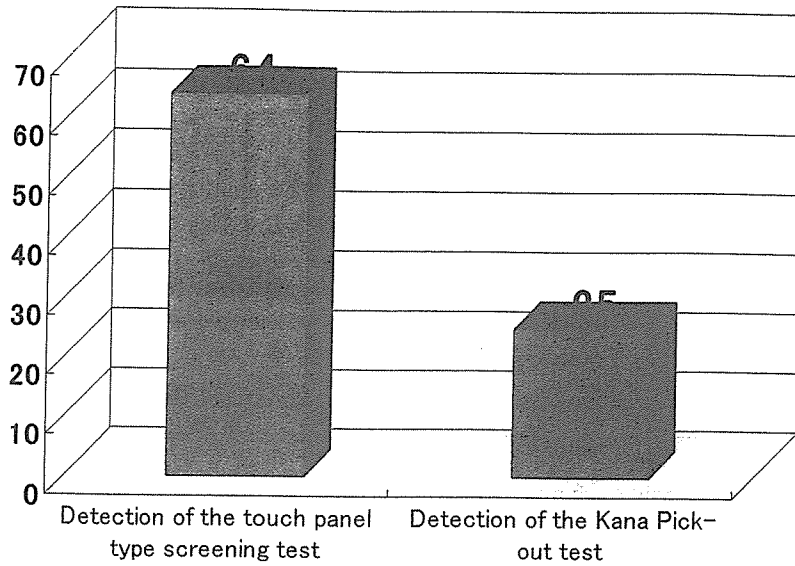
認知症予防教室は 5 ヶ月で 20 回（週に 1 回）、1 回につき約 2 時間行った。脳を活性化し認知症の予防や進行を抑制すること、お年寄りの閉じこもりを防止することを目標に、保健師・介護士・社会福祉士が進める形で、手遊び・ゲーム（パズル、トランプ、将棋など）・話（近況や昔のこと）・軽スポーツ（ストレッチ、卓球など）・手芸（折り鶴、箱折り）などを行なった。統計解析には McNemer 検定と Stat View

ソフトウェアによる paired Wilcoxon 検定を用いた。

結 果

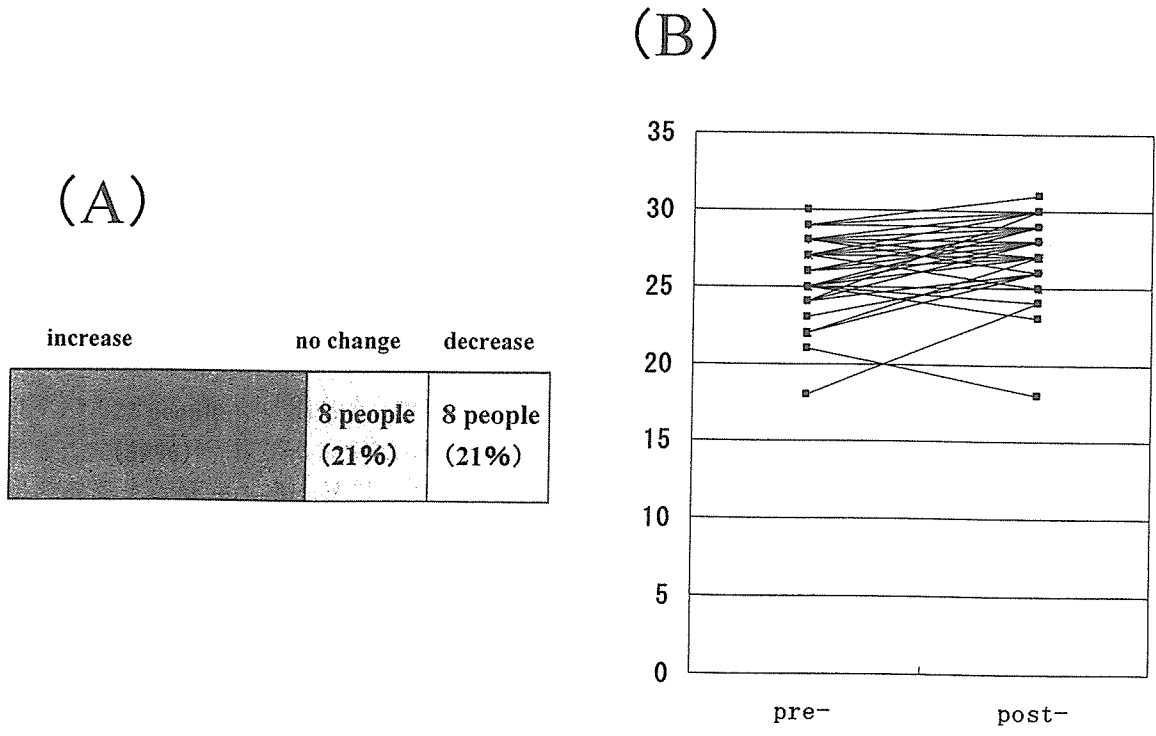
1 次スクリーニングで、かなひろいテストでは 25 人（11%）を検出したが、タッチパネル式スクリーニングテストでは 64 人（28%）を検出した。両テストの検出率に有意差を認めた（ $p < 0.001$, McNemer 検定）。（Fig. 5）

Fig. 6 は MMSE で認知症予防教室前後を比較した結果である。（A）の表で示すように、全部で 38 例の前後比較を行ない、22 例が点の増加、8 例が不変と、あわせて 79% が進行抑制を示し、効果があったと考えられた。（B）は個別のデータを示したグラフであるが、2～3 点の変化が最も多く、平均点で 1.2 点の増加を示し、有意差を認めた（ $p < 0.005$, paired Wilcoxon 検定）。



Significant $p < 0.001$

Fig. 5 Results of the first stage screening test containing the Kana Pick-out test and the touch panel type screening test



Significant $p < 0.005$

Fig. 6 Score changes on the MMSE before and after the dementia prevention class
Average score increased by 1.2 points after the dementia prevention class

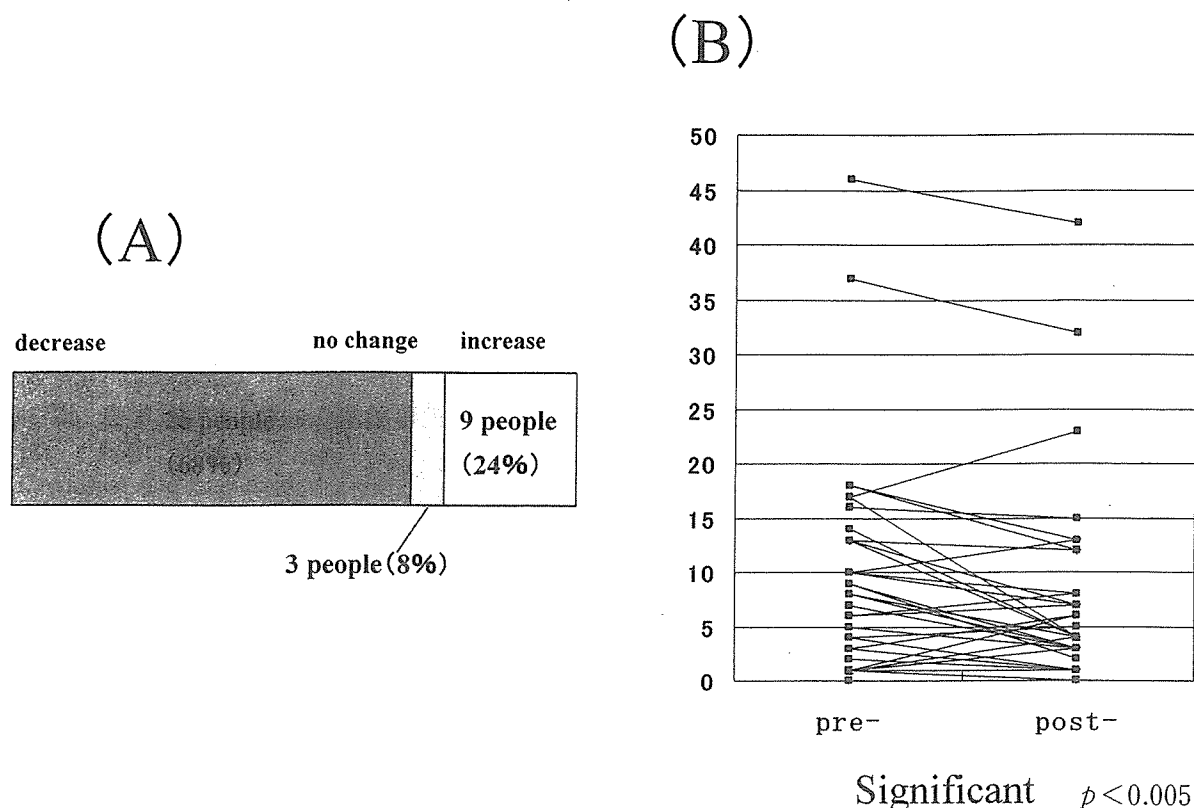


Fig. 7 Score changes on the touch panel type evaluation method for dementia treatment before and after the dementia prevention class
Average score decreased by 2.1 points after the dementia prevention class

Fig. 7 はタッチパネル式認知症治療評価法で前後を比較した結果である。タッチパネル式認知症治療評価法は点が低いほど状態がよいことを示す。(A) の表で示すように 26 例が点の減少、3 例が不変で、あわせて 76% が進行抑制を示し、効果があったと考えられた。また (B) の個別のデータを示したグラフでは、5 点以上の変化が多く、平均点で 2.1 点の低下を示した ($p < 0.005$, paired Wilcoxon 検定)。

さらに、点数の変化がなかった人の割合を MMSE とタッチパネル式認知症治療評価法とで比較してみると、MMSE の方が有意に多かった ($p < 0.05$, McNemer 検定)。MMSE の前後の変化率とタッチパネル式認知症治療評価法の前後の変化率を比較すると、タッチパネル式認知症治療評価法の方が MMSE よりも変化率が大きく、有意差を認めた ($p < 0.001$, paired

Wilcoxon 検定)。

また、MMSE の点が減少した人とタッチパネル式認知症治療評価法の点が増加した人を比べると、両方のテストの結果が一致していたのは半数の 4 例であった。

認知症予防教室参加者の感想としては「最初は不安だったが、心から笑えてほっとする」「頭がすっきりしてきた」「元気が出てきた」などがあり、反応としては「明るい色の服装を選ぶようになった」「参加者同士の会話も弾み笑顔が多くなった」などが上げられた。最初は不安そうの方が多かったが、予防教室終了後には継続を期待されるほどになった。

考 察

認知症予防教室を高齢者全てに実施するのは

難しく、適切な判別方法が求められている。今回は我々のグループが開発したタッチパネル式スクリーニングテストが有用な判別法になりうるか否かをかなひろいテストと比較して検討した。その結果、タッチパネル式スクリーニングテストの方がかなひろいテストより高い検出率を示した。この理由として、かなひろいテストは前頭葉機能、タッチパネル式スクリーニングテストは側頭・頭頂葉機能を反映するテストであり、側頭・頭頂葉の機能が低下する軽度認知障害 (MCI)・AD の判定には、タッチパネル式スクリーニングテストが適していたことがあげられる。このことから、今後の認知症予防教室の1次スクリーニング検査として、タッチパネル式スクリーニングテストは推奨できる方法と考える。

予防教室前後の評価法として MMSE とタッチパネル式認知症治療評価法を比較すると、どちらも有意な評価ができていた。しかし、タッチパネル式認知症治療評価法では MMSE より不変例と評価した例が有意に少なく、より改善例を多く検出できた。また、タッチパネル式認知症治療評価法は MMSE よりも前後の点の変化率に有意差が見られ、より改善例を発見しやすいことがわかった。MMSE は本来スクリーニングのためのテストであるが、他に適切な方法がなく、負担が少ないためこれまで治療効果判定に用いられてきたが、今回の結果からタッチパネル式認知症治療評価法が MMSE よりも評価法として優れていることがわかった。本研究ではタッチパネル式認知症治療評価法は簡便かつ短時間に検査でき、有用性が示唆され、タッチパネル式認知症治療評価法は今後の認知症予防教室前後の適確な評価法として推奨できると思われる。

認知症予防教室の結果、本人の自覚症状、運営者の印象も、客観的な指標と同様に改善を示した。「元気が出てきた」などの参加者の感想から、認知症予防教室は認知症予防としてだけでなく、地域高齢者の QOL の上昇に効果があっ

たのではないかとと思われる。

認知症予防教室で改善傾向を示さない人もいたが、その理由として教室への出席率が悪かったことや、やる気がなかったことなどが考えられる。これからの認知症予防教室の課題として参加者個人に受け入れられる予防教室の内容、参加への呼びかけ、より認知症予防に効果的な教室内容の確立などが必要だと思われた。

本論文の内容は第 23 回日本痴呆学会 (東京) で発表した。

文 献

1. Homma A, Takeda M, Imai Y, Uda F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T, E2020 Study Group (2000) "Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan.", *Dement Geriatr Cogn Disord*, 11 (6), 299-313.
2. 本間 昭 (1995) 「ADAS」, *老年期痴呆*, 9(4), 31-39.
3. 福田 敬, 菊田健太郎, 津谷喜一郎 (2003) 「世界と日本における痴呆の社会的コスト」, *Cognition and Dementia*, 2(4), 9-13.
4. Inoue M, Meshisuka S, Yoshioka S, Kawahara R (2000) "Development of computerized screening system for dementia and its preliminary field test", *Comput Methods Programs Biomed*, 61, 151-155.
5. 金子満雄 (1989) 「予防にも役立つ早期痴呆診断法「かなひろいテスト」その使用法と効果」, *ナーシング・トゥデイ*, 4(7), 10-13.
6. 金子満雄 (1990) 「痴呆と前頭葉機能」, *失語症研究*, 10, 27-31.
7. 金子満雄 (1996) 「かなひろいテスト」, *老年期痴呆*, 10, 79-82.
8. 金子満雄 (1998) 「脳リハビリのための早期痴呆のスクリーニング 浜松二段階方式のマニュアル」, *地域保健*, 29(4), 35-56.
9. 増田末知子 (2003) 「スリー A における痴呆介護予防への挑戦」, *総合ケア*, 13(10), 34-37.
10. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al (2001) "Current concepts in mild cognitive impairment", *Arch Neurol* 58: 1985-1992.
11. Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, Isoe K, Ji

- Y, Takahashi K, Nakashima K (1998) "Epidemiologic and Genetic Studies of Dementia of the Alzheimer Type in Japan", *Dement Geriatr Cogn Disord*, 9, 294-298.
12. 浦上克哉, 涌谷陽介, 中島健二 (2000) 「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 絵を描けるようになった著効例の報告」, *診療と新薬*, 37(10), 1087-1091.
13. 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 山形 薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二, 井上 仁 (2002) 「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.
14. 浦上克哉, 涌谷陽介, 和田健二, 楠見公義, 足立芳樹, 中島健二 (2003) 「アルツハイマー病の疫学」, *Cognition and Dementia*, 2(4), 9-13.
15. 浦上克哉 (2004) 「簡単にできる物忘れ自己診断実演コーナー」, *アルツハイマー病はどこまでわかったか?* 編集 文部科学省特定領域研究「先端的研究」代表者 井原康夫, 67-88.
16. Wilma GR, Richard CM, Kenneth LD (1984) "A New Rating Scale for Alzheimer's Disease", *Am J Psychiatry*, 141(11), 1356-1361.
17. Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe A, Yamori Y (2001) "Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population", *Psychiatry Clin Neurosci*, 55(1), 21-5.
18. 矢富直美 (2003) 「認知的アプローチによるアルツハイマー病の予防」, *cognition and Dementia*, 2(2), 52-57.
19. Zec RF, Landreth ES, Vicari SK, Belman J, Feldman E, Andrise A, Robbs R, Becker R, Kumar V, (1992) "Alzheimer Disease Assessment Scale: A Subtest Analysis", *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 6(3), 164-181.

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*

要 旨

- 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。

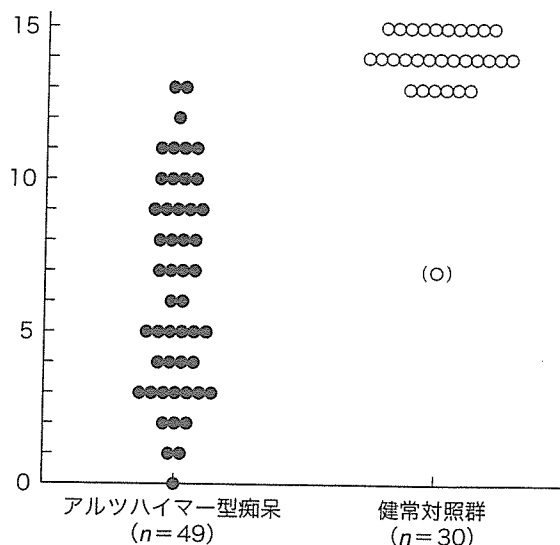


Fig. 1. タッチパネル式コンピュータを用いた痴呆症のスクリーニング機器による検討結果

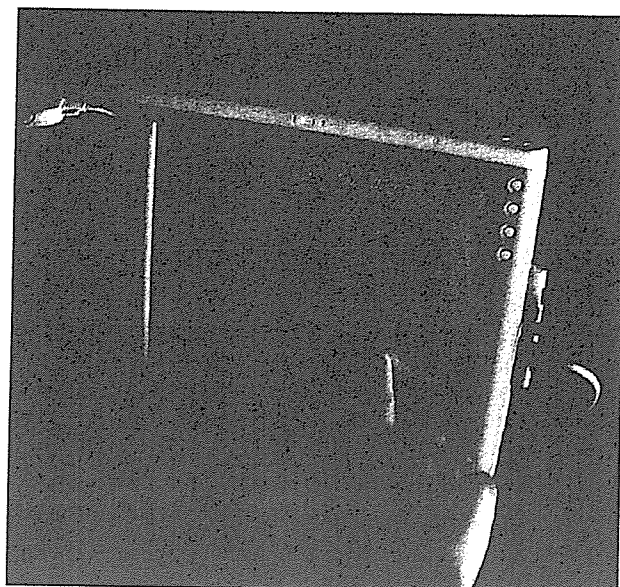


Fig. 2. タッチパネル式コンピュータを用いた痴呆症のスクリーニング機器の実物(物忘れ相談プログラム)

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。参加者をみても、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

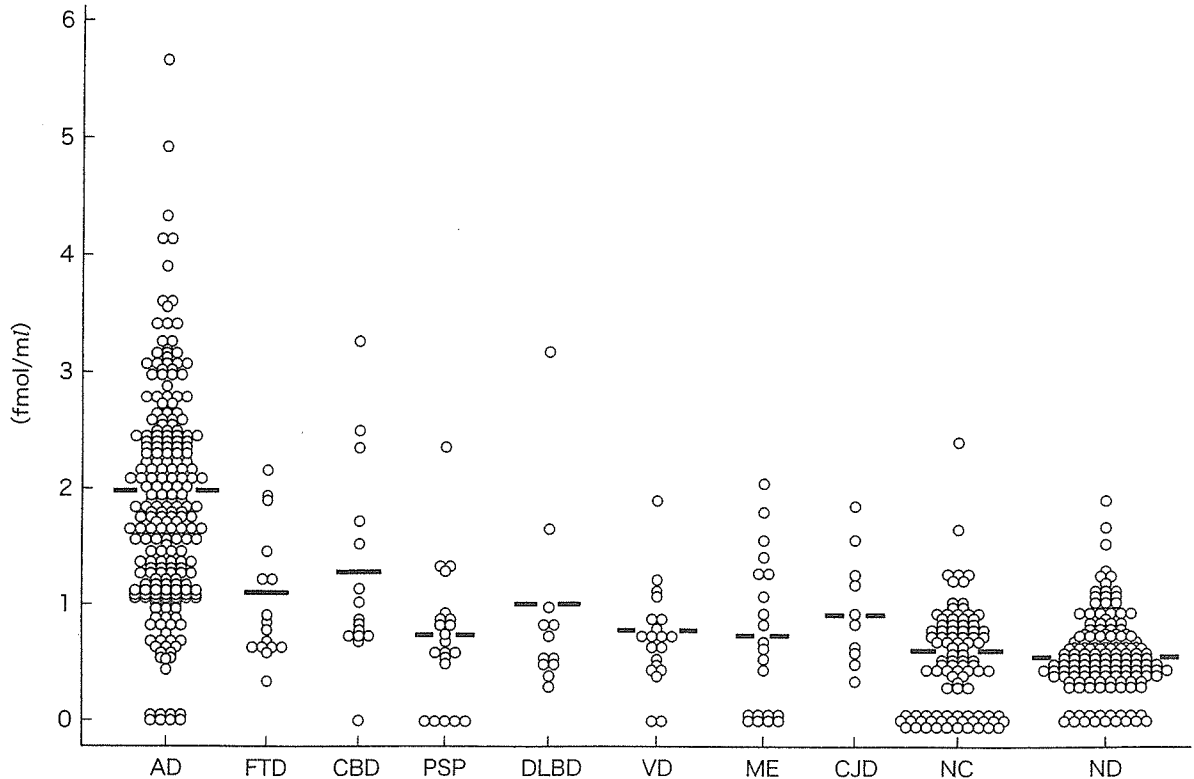


Fig. 3. 各種痴呆性疾患で髄液中リン酸化タウ蛋白を測定(セリン 199 のリン酸化部位を検出する方法)した結果

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,

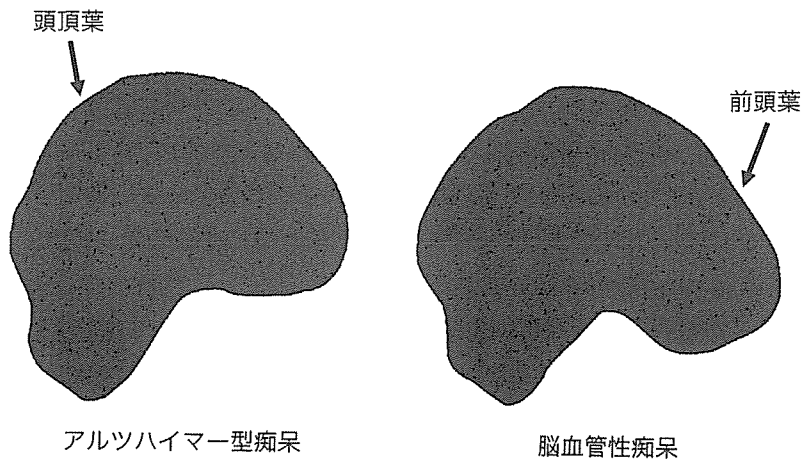


Fig. 4. 通常の脳血流シンチ (SPECT)

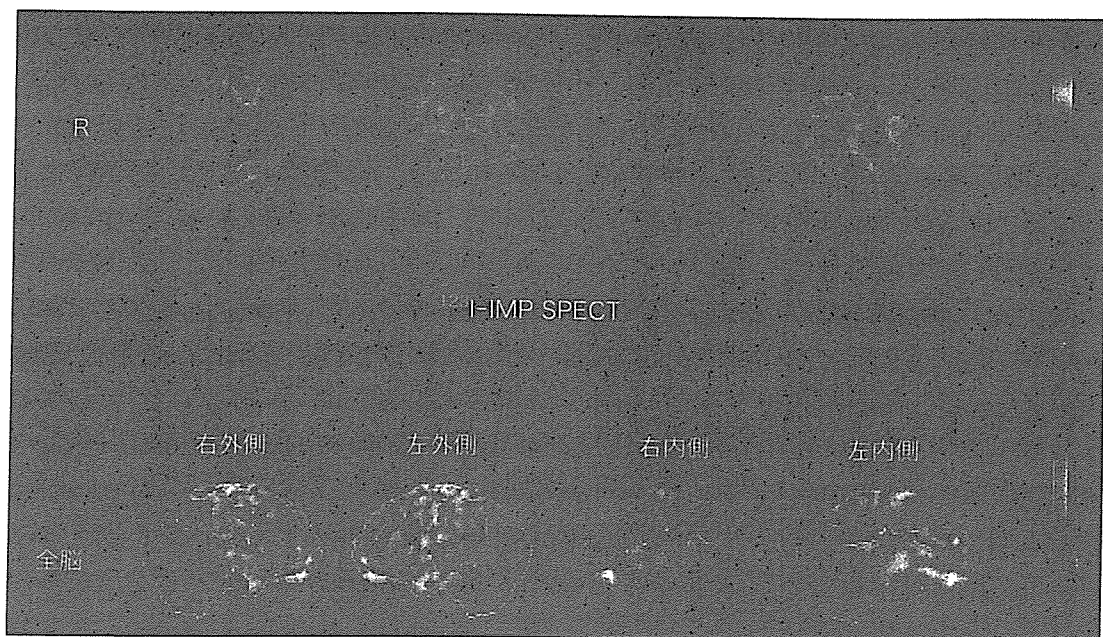


Fig. 5. 通常の SPECT 所見 (上段) および同一患者の eZIS 所見 (下段)

(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) 涌谷陽介ほか: 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ンドーとは. *老年精医誌* 15: 49, 2004

■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

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¹⁴⁾。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。組合せて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

表1 診断マーカー

文献	対象	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%. specificity 92.0%	(II)
	N-CTL	23	total tau ELISA		
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% specificity 85.0%	(II)
	N-CTL	95	ELISA		
	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 $p < 0.01$ AD vs. FTD $p < 0.01$	(III)
	N-CTL	17	ELISA		
Kohnken, et al., 2000 <i>Neurosci Lett</i>	AD	27	p-tau 231	sensitivity 85.0% specificity 97.0%	(III)
	Non-AD	31	ELISA		
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% specificity 90.0%	(III)
	N-CTL	19	ELISA		
Kanai, et al., 1998 <i>Ann Neurol</i>	AD	93	total tau	sensitivity 71.0% specificity 83.0%	(II)
	N-CTL	54	A-beta 40, 42		
	D-CTL	56	ELISA		
	Non-ADD	33			
Foy, et al., 2001 <i>QJM</i>	AD	40	somatostatin	VD vs. CTL $p < 0.05$ VD vs. AD $p < 0.005$	(IV)
	VD	18	RIA		
Ingelson, 1999 <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i>	AD	16	total tau	20% detectable AD vs. N-CTL n.s.	(IV)
	FTD	10	ELISA		
	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.: