

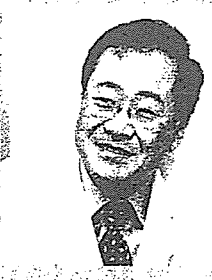
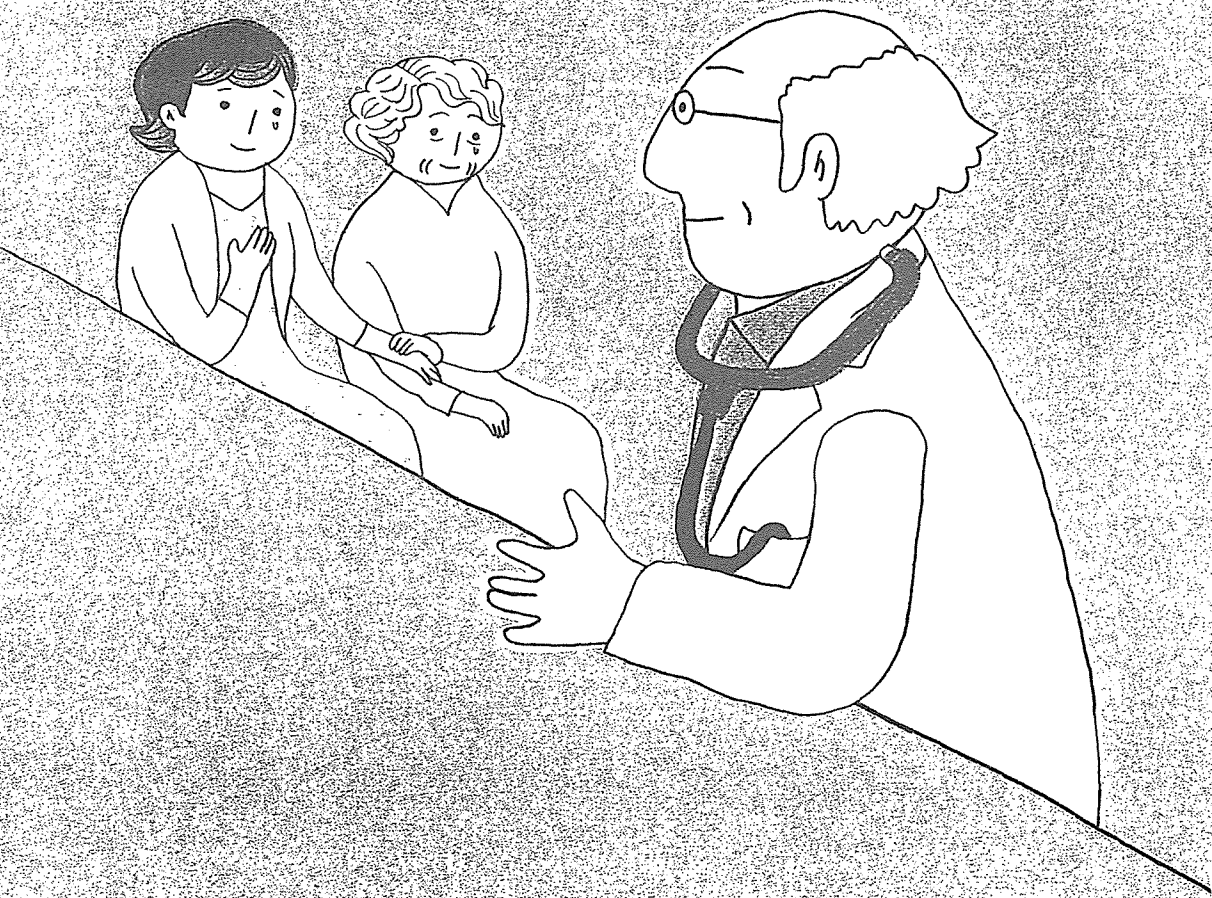
てリン酸化タウタンパク 199/WGA 結合糖タンパク比を検証した結果, AD群 (40例) と非AD群 (36例) で有意差 ($p < 0.001$) が認められた. AD群 (40例) とタウオパチー群 (7例) におけるリン酸化タウタンパク 199/WGA 結合糖タンパク比の検討の結果, 両者の区別ができる可能性が示唆された (図1)²⁾. 今後さらに例数を増やして検討を行う予定である.

まとめ

CSFリン酸化タウタンパク 199は, ADの早期診断マーカーとして有用であり, MCIの検出にも活用できると考えられた. また, CSFリン酸化タウタンパク 199/WGA結合糖タンパク比はADとタウオパチーの鑑別に有用であることが期待された.

文 献

- 1) 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).
- 2) 浦上克哉, 谷口美也子, 和田健二ほか: アルツハイマー病診断マーカーとしてのWGA結合糖タンパク; リン酸化タウタンパクとの検討. 厚生労働科学研究補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 アルツハイマー病生物学的診断マーカーの確立に関する臨床研究 平成15年度総括研究報告書. 平成16年3月, 18-23 (2004).



患者さん・家族と信頼関係を築き、告知のタイミングをはかる

アルツハイマー型痴呆の患者さんの多くは、もの忘れから始まり、脳細胞の脱落とともにゆるやかに進行してさまざまな症状があらわれてきます。患者さん本人がもの忘れを気にして受診する場合を除けば、大半は家族が、自分でしまい忘れた物を誰かが盗んだといいはるような「物盗られ妄想」があったり、何度も同じことを繰り返し聞いたり言ったりするなどの変調に気づいたり、あるいは言動が手にあまって患者さんと一緒に診察に訪れます。

アルツハイマー型痴呆を他の病気と鑑別するためには、これまでの連載ですでお話しした、患者さんへの問診、言葉の遅延再生、時間の見当識、立法体の模写などのスクリーニング、家族からの聞き取りなどのほか、血液検査や心電図検査、CTやMRIなどによる画像、脳の血流を示すSPECTによる検査などを行い、

診断にいたります。いうまでもありませんが、初診でいきなり病名を告げるケースはまずありません。

診察や検査をしていく間、医師は、患者さんはもちろん、家族とも医療上の説明以外にもさまざまな言葉で交わします。しかし、患者さんや家族は少なからず緊張していて、先生方が敷居を低くしようと努めていても、その距離がなかなか縮まらないのが現状です。

それだけに、先生方には、日ごろから患者さんや家族の緊張をときほぐすような「心のこもった声掛け」「わかりやすい説明」をお願いしたいと思います。特に、医療上の説明、たとえばCTやMRIなどの検査の結果を話す際には、現物の写真を示して脳全体の状態や萎縮の場所などを正常な所見と比較しながら説明したり、脳の標本を用いて説明したり、あるいは萎縮がある場合にはそれがどのような影響を及ぼすのか、年齢的にみて萎縮の程度はどうなのかなどをわかりやすく伝えることが肝心です。細かいことですが、そうしたコミニ

ニケーションの積み重ねからいつしか患者さんや家族と医師とのあいだに信頼関係が生まれ、スムーズな告知へとつながると思われれます。信頼関係の構築は告知という一面にとどまらず、治療を進めていくうえでも大変重要なことです。

告知のプロセスでは患者さんや家族との信頼関係を築きながら、少しずつ段階を経て告げるタイミングをはかります。タイミングやどの程度の説明が必要なのかは患者さんごとに異なります。先生方には、日ごろの診療を踏まえて適切な時期をご判断いただきたいと思えます。

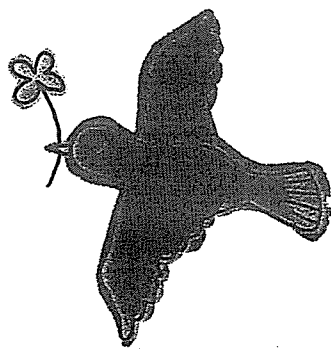
患者さんをお交え、
家族同席のもと病名を伝える

検査結果や診断の説明に対する、患者さん、家族の理解力や認識の度合いは十人十色です。場合によっては内容が患者さんの理解力を超えていることがあります。しかし、検査結果を含めた医療上の説明、病名の告知は、患者さんと家族が同席した中

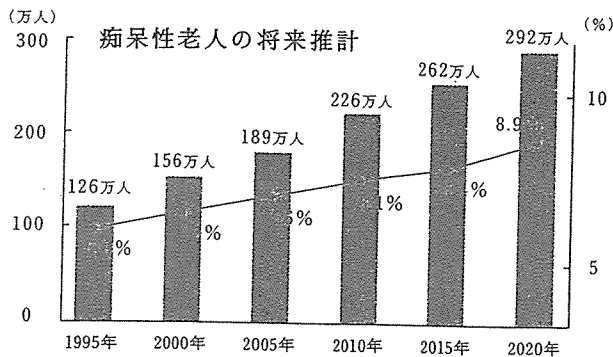
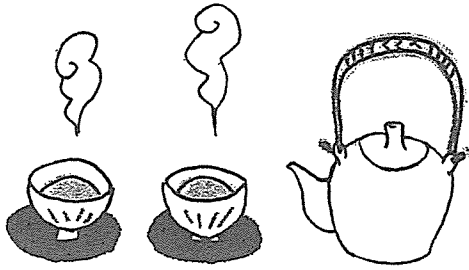
で行うことが大事です。患者さんとあまり会話がうまく成立しないような場合でも、私は患者さんを中心に据えることが望ましいと思えます。

中には、「車の運転をやめさせたい」「先々、財産処理をめぐってもめたくない」などの事情から本人を交えて病名をはっきり伝えて欲しいという、告知に積極的な家族もあれば、「本人の精神的な負担が増すだけだから……」という理由で、患者さんが同席することを家族が拒むケースもあります。ただ、患者さんが周囲の推量以上に冷静に受け止める、納得した様子を見せるなど、家族の心配が杞憂に終わることもあるのです。

私は、双方に病名を告げることで病気に対する理解がそれぞれ深まれば、その先の生活により影響を与えるに違いないと思っています。



告知をめぐって



病氣に対する誤解を解き、「ありふれた疾患」と認識を共有する

医師が告知に躊躇する理由の一つは、アルツハイマー型痴呆の原因そのものが明確に解明されていないため、予防や本質的な治療が不可能であり、治らない病氣を告知してもショックが大きすぎて意味がない、ということだと思われがちです。絶望的な病氣であるとの誤解や偏見が未だには

びこっています。そのことは告知以前に早期の診断を遅らせてもいまい。

確かに現時点では、アルツハイマー型痴呆は治らない病氣です。しかし、病氣が進行していく過程はかなり解明されてきていますし、塩酸ドネペジルを服用することで症状の悪化の経過がゆるやかになることなどもわかっていきます。また、アルツハイマー型痴呆と診断されても進行の度合いや症状の進展は人によって差があり、薬の効果もあってか、私の患者さんの中には長期にわたって理解力を失わずにしっかり受け答えをする方もいて、途中、診断に自信をなくすようなケースもあります。

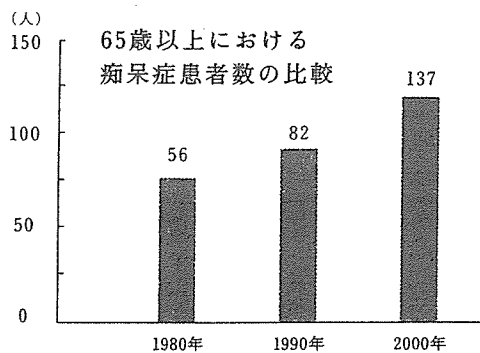
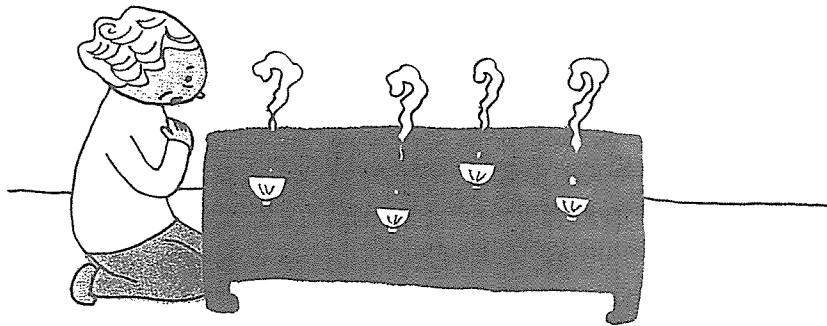
連載の初回にお話ししましたが、アルツハイマー型痴呆は厚生労働省の推定データや私たち鳥取大学医学部の疫学調査でも増加の傾向にあり、六五歳以上の約二〇人に一人、七〇歳代後半になると約一〇人に一人くらいの割合で見られます。要するにアルツハイマー型痴呆は「ありふれた疾患」といえます。誰もがかかる病

であるということをごきちんと説明して、そのことを認識していただくことが何より大事です。そうした正しい認識をもつ人が少しずつ増えていくことで、がんの告知が当たり前に来たように、アルツハイマー型痴呆の告知も進むと思われがちです。

告知に際しては、先生方と患者さんや家族がアルツハイマー型痴呆はありふれた病氣であるという認識を共有すること。そのためには、病氣に対する誤解を解くことです。それは告知の是非を問うより重要なことだと思っています。

患者さんや家族の心配事や不安に耳をかたむけ、アドバイスする

アルツハイマー型痴呆という診断を聞くことによる、患者さんや家族の不安や心配にははかりしれないものがあります。加齢による単なるもの忘れとかたづけられていたものが病氣であると告げられ、しかもその病名から深刻な印象をもち、一大事と



源谷陽介ら：Dementia Japan, 15, 140 (2001) 一部改変

らえる家族が少なくありません。しかも、告知は始まりにすぎず、その後の家族の日常生活にさまざまな影響を及ぼします。

それだけに、先生方の医学的な回答や生活上の注意、患者さんや家族の不安や心配に対するアドバイスやフォロー、今後の経過説明などが重要になります。患者さんや家族の不安や動揺に対しては必ず耳をかたむけ、相談に乗ってあげていただきたいと思っています。早期に対処すれば、患者さんの病気が進行したのちの生活に患者さんの意思を反映する手段を

講じることも可能になります。

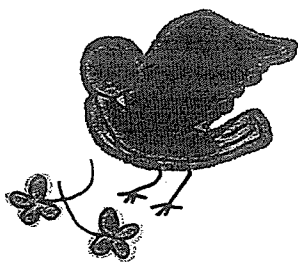
事の次第で専門医につなげ、 医療と介護の架け橋に

告知以前、アルツハイマー型痴呆が疑われるが診断に苦慮する場合、あるいは告知に際して専門医の判断を仰ぎたいという場合などは、もの忘れ外来や地域の基幹病院の認知症専門外来などの専門医を紹介していただければと思います。

また、アルツハイマー型痴呆にかぎらず、認知症の患者さんは日常生活や社会生活にサポートを必要としています。最初の窓口となるかかりつけ医である先生方には、認知症に対する正しい知識をもっていたかく同時に、家族に生活支援の方策を授けていただきたいと思います。自治体の福祉課や保健福祉センター、地域の在宅介護支援センター、ケアマネジャーなどの情報を提供するほか、医学的な知識にもとづく介護のあり方や考え方の教示など、病気が進行して記憶力が低下し、身体機能

が落ちていくなかで、患者さんと家族がより質の高い生活を考えるためにも先生方の協力が欠かせません。

必要なサービスが提供されずに日々生活をしている認知症の患者さんも多く見受けられるうえ、これから先、アルツハイマー型痴呆を含む認知症高齢者への医療ニーズは医療の立場から介護の現場をサポートすることも含め、ますます高まると思われます。かかりつけ医の先生方が認知症の原因疾患を診断できるということ、認知症についての正しい知識をもっていることはいま以上に重要となっていくはずで



タッチパネル式コンピュータを用いた痴呆症スクリーニング法の意義と痴呆予防検診への活用



浦上 克哉

鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座教授

本日は、私どものグループが開発した、タッチパネル式コンピュータを用いた痴呆症スクリーニング機器の開発経緯と、その有効な活用法についてお話しさせていただきます。

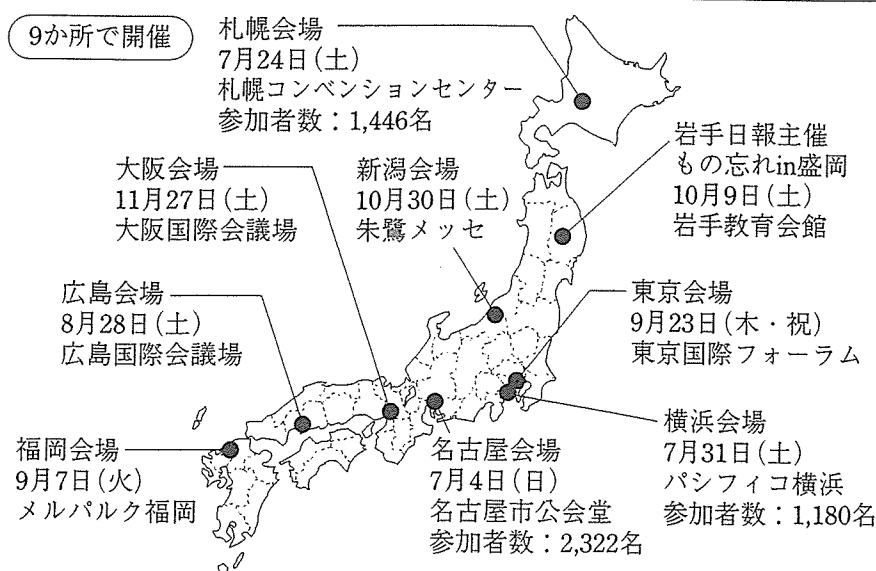
アルツハイマー病はありふれた疾患

皆さんは「世界アルツハイマーデー」をご存

知でしょうか。9月21日です。アルツハイマー病をはじめとする痴呆症を、みんなで克服していくために定められた日で、毎年、各種のイベントが開催されています。今年2004年には「もの忘れフォーラム」と、アルツハイマー型痴呆研究会主催の「クリニカル・カンファレンス・セミナー」が全国9か所で開催され

(図1)、私が特別講演をさせていただきました。7月4日名古屋会場を皮切りに、終わりが11月27日の大阪会場でした。

ちなみに、昨日(10月30日)は新潟で開催される予定でしたが、新潟地方をおそった地震のために延期になりましたし、9月7日には福岡会場で開催予定でしたが、台風が福岡を直撃したため中止になり、非常に残念な思



今年は昨年比で、応募者数は1.5倍、歩留まりも5ポイント高い傾向にある。

図1 2004年世界アルツハイマーデー記念「もの忘れフォーラムの概要」(朝日新聞主催)

いをしました。そのかわりに今日、福岡でこのような話ができることをうれしく思っている次第です。

このもの忘れフォーラムには、大勢の方に積極的に参加していただいています。札幌会場にはなんと約1,500名が参加されました。また、先日開催された東京会場では2,200名にご参加いただき、皆さんの関心の高さを強く感じた次第です。

痴呆症をきたす疾患には脳血管性痴呆やパーキンソン症候群などいろいろありますが(表1)、そのなかでアルツハイマー病は特に重要です。私どもの共同研究者である涌谷陽介先生から鳥取県大山町のデータの報告が、また朝田隆先生からも茨城県利根町における疫学調査のデータの報告がありましたが、それらの全国調査の結果をまとめると、最近の痴呆症の割合は、65歳以上では10人に1人です。そのなかでアルツハイマー病は約半数を占めると考えられ、20人に1人の割合となります。したがって、アルツハイマー病は、“ありふれた疾患(Common disease)”です。

患者さんと家族の話の相違

そして、杉本八郎先生のご努力により治療薬、塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)が開発されたため、アルツハイマー病の早期発見、早期治療が私どものテーマのひとつになりました。しかし、現実にはなかなか難しい点があります。専門でない先生方や医療スタッフ、一般の方からみると、病気を見つけるのは医者の仕事ではないかということになりますが、それが簡単ではありません。その点を紹介します。

患者さんが診察室には行ってこられ、「どうですか、具合はいかがですか」と聞くと、患者さんの多くは「調子がいいです」といわれ、「もの忘れがありませんか」と突っ込んで聞いても、「そんなことはありません。もの忘れなんかしませんよ」と、結構きっぱりとおっしゃ

表1 痴呆症をきたす疾患

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">・アルツハイマー病・脳血管性痴呆・パーキンソン症候群・治療可能な痴呆
(甲状腺機能低下症、うつ病、正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫ほか) |
|---|

います。

「じゃあ、毎日どんな生活をしておられますか」と伺うと、「毎日、畑仕事にいらしています」と。私の住んでいる鳥取県だと、たいいていの方が畑仕事をしておられるので、このような会話になります。たまたまこの患者さんは、おうちから畑までの距離が少し離れていることもあって、「畑に行くまでに道に迷ったことがありますか」と聞きましたが、「先生、そんな慣れた道で迷うわけじゃないですか」と、はなから相手にしてくれません。このような会話になると、「そうですか、調子がいいんですね。よろしいですね。じゃあ、また2週間後にきてください」ということで終わります。これを延々と繰り返すため、一向に見つからないことになります。

そこで、患者さんの息子さんにきていただいて様子を聞いてみました。「本人はもの忘れがないといっておられますが、どんな具合でしょうか」。「先生、もの忘れがないなんてもんじゃないですよ。3分たったら忘れてしまって、同じことを何回もいうんです」。そして、「今度病院に行くのはいつだったかいな」と息子さんに聞かれ、息子さんが「何月何日何曜日だよ」と答えられると、そのときは「ふんふん」といって納得しておられるのですが、また3分たったら、「おいおい、今度、病院にいついくんだったかいな」と、同じことを繰り返しているわけです。

とても優しい息子さんでも1日中3分おきに同じことを聞かれたら、さすがに、「いいかげんにしてくれよ、お母さん」ということになります。痴呆の介護で怒ってはいけないとい

われますが、ついつい怒ってしまうという状況です。

次に、「毎日畑仕事をしているといっておられますが、どんな具合でしょうか」。「畑仕事なんかいっていませんよ。毎日デイサービスにいらしているんですから」。「では、道に迷ったことはないといっておられるんですが、これはいかがでしょうか」。「先週も道に迷ってパトカーに乗って帰ってきたんです。私も恥ずかしくて恥ずかしくて」。

このような具合に、まったく話が違うわけですが、これでご理解いただけるとは思います。家族から伺えば誰がみても即、痴呆であるとはわかりますが、私どもが患者さんだけを診ていると、さっぱりわかりません。通常の病気であれば医者が見つければよかったです。アルツハイマー病はそうはいきません。医者が一番見つけにくい病気だと思っているくらいです。

痴呆発見のチェック項目

家族あるいは周囲の方に早く見つけてもらうことが必要ですが、どのようなことに注意をすればよいのでしょうか。第1は、時間や月日がわからなくなること、第2は、身近な家族の名前がわからなくなること、第3は、大事なものがわからなくなることです。大事なものを一生懸命、箆笥の奥底にしまわれますが、時間がたつとしまわれたことを忘れて、なくなったと思いこんでしまいます。そして、アルツハイマー病の面白い点は、自分のせいにはしないことです。自分がなくしたとはいいません。「人が盗んだ」というようになります。一番具合が悪いのが、「うちの嫁が盗った」というので、家庭争議のもとになります。

第4は、大事な約束を忘れてしまうことです。また、料理のレパートリーが少なくなります。このようなことも割合多い症状です。会合など外出も少なくなります。このような異常な点に注意していただいて、早く見つけ

てくださいと、私どもはお願いしています。

ただし、このようなお話をしたとき、ある会場で、ある方から、「先生、周りの人から見つけてもらうのはよくわかりましたが、私は独り暮らしなんです。私は誰に見つけてもらったらいんでしょう」と、切実に訴えられました。そのとおりです。早期発見を考えた場合、これまでは、医者に見つけてもらう、家族や周囲に見つけてもらうということでした。しかし、独り暮らしの方で、早期に発見しようと思ったら、自分で気づいて、病院にいつて診てもらうことが必要になります。

タッチパネル式コンピュータを用いたスクリーニングテスト

いろいろな病気で早期発見を考えた場合、がんもそうですが、検診という方法があります。痴呆も予防するためには検診をすることが、早期発見として重要ではないかと考えました。そこで、何とか簡単にできるものはないかと考えて作成したのが、タッチパネル式コンピュータを用いた痴呆症スクリーニング機器です。これについて少し紹介します。

コンピュータというと、ご年輩の方にはとても無理だとお考えになるのではないのでしょうか。私自身も多少それを危惧していましたが、タッチパネル方式で指でぽんぽんとさわっていただけであれば、ほとんど問題なくできることがわかってきました。そのため、タッチパネルを使うようにしました。

ここで、どんなものか、実際の画面をお示ししながら、皆さんにも体験していただきます。まず、画面に「これから3つの言葉をいいます。ひとつずつ後に続いて声にだして試してみてください。後でまた尋ねますので、覚えておいてください」と、表示されます。この「声にだして」ということが、意外と重要なようです。声にだしていうと、かなりしっかり覚えることができます。どのようなことを覚えてもらうかというと、「サクラ」「ネコ」「電

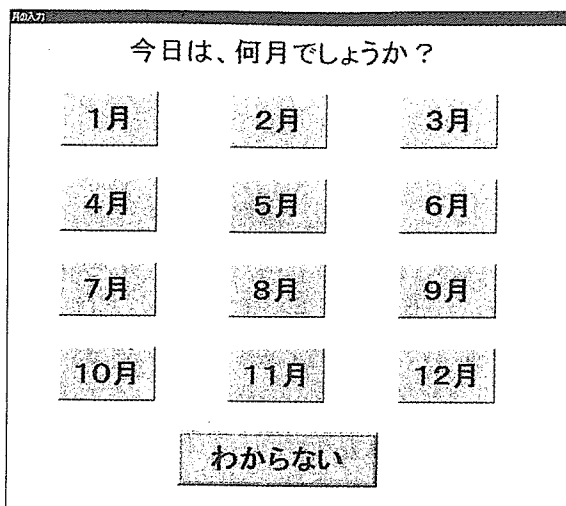


図2 何月かを聞く質問画面

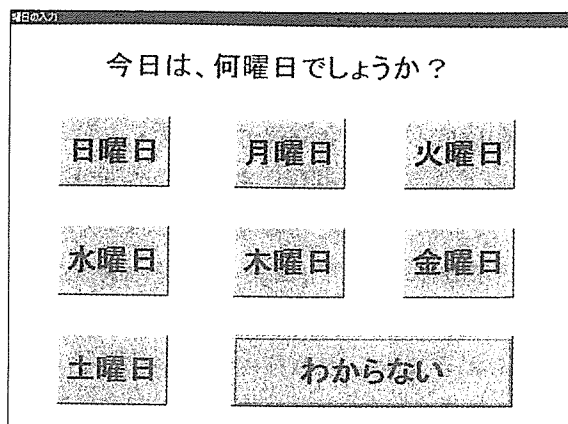


図3 何曜日かを聞く質問画面

車」といった連想ができないようなカテゴリーの違う3つの言葉を覚えてもらいます。皆さんもよかったら覚えてみてください。「サクラ」「ネコ」「電車」。よろしいですか。「後でまた尋ねますので、覚えておいてください」という画面が表示されます。

その次に、月日がわからなくなるのが意外と重要な症状であることから、「今日は、何月でしょうか」という表示がでます(図2)。今日のように月の変わり目だと意外と難しい問題になりますが、今日はまだ10月ですから、10月を押していただくと、正解です。次に、「今日は何曜日でしょうか」と表示されます(図3)。曜日は7つしかないので割合簡単ですが、日曜日から土曜日までのなかから選んでいただきます。

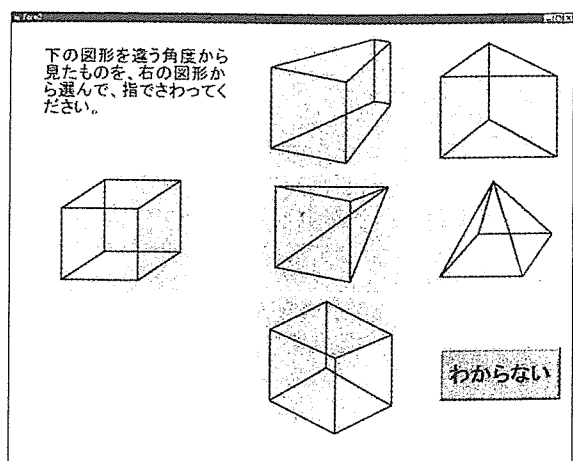


図4 立方体の図形を選択してもらう質問画面

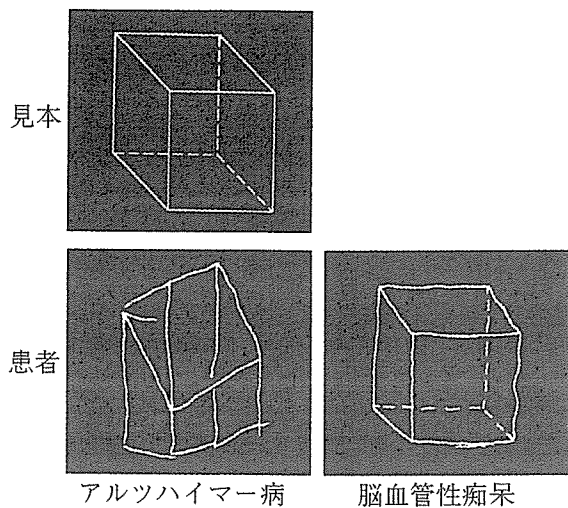


図5 アルツハイマー病と脳血管性痴呆の患者さんに実際に立方体を模写してもらった図

それから、「下の図形を違う角度から見たものを、右の図形から選んで、指でさわってください」と表示されます(図4)。つまり、表示されている立方体の絵をみて、同じ図形を表示されているなかから選んでもらいます。皆さん、おわかりになりますよね。何か人を馬鹿にしているんじゃないかと思われるかもしれませんが、けっしてそうではありません。この一番下の図形が正解です。

図5は、コンピュータで選んでもらったものではなく、実際に見本をみながら描いてもらった図形です。アルツハイマー病の患者さんは、立方体を認識することができず、うまく描けません。アルツハイマー病と鑑別を必

要とする脳血管性痴呆の患者さんは、正常に描けることが多くなっています。皆さんからみたら馬鹿馬鹿しい問題でも、案外できないのです。

これには科学的根拠があります。脳血流シンチ (SPECT) という検査を行うと、アルツハイマー病の方は頭頂葉の血流が悪くなっていることがわかります (図6)。頭頂葉の活動が低下することによって、立方体を立方体と認識して描くという行為ができなくなります。それに対して、脳血管性痴呆の患者さんは、頭頂葉の血流はよく保たれているためできるのです。ところが、脳血管性痴呆もよいことずくめではありません。脳血管性痴呆では前頭葉の血流が悪くなります。

このような問題をはさんで、最後に、「先ほど覚えてもらった言葉は何でしたか」という質問が表示されます。皆さん、覚えていただいていますでしょうか。大きな声で答えていただけますか。

今の場合、「サクラ」「ネコ」「電車」をぼんぼんぼんと押していただくと、正解になります。

タッチパネル式コンピュータを用いたスクリーニングテストの利点

これは合計で15点満点で、正常な方を対象にするとほとんど満点です (図7)。1~2問まで間違える分は問題はなさそうです。ただし、

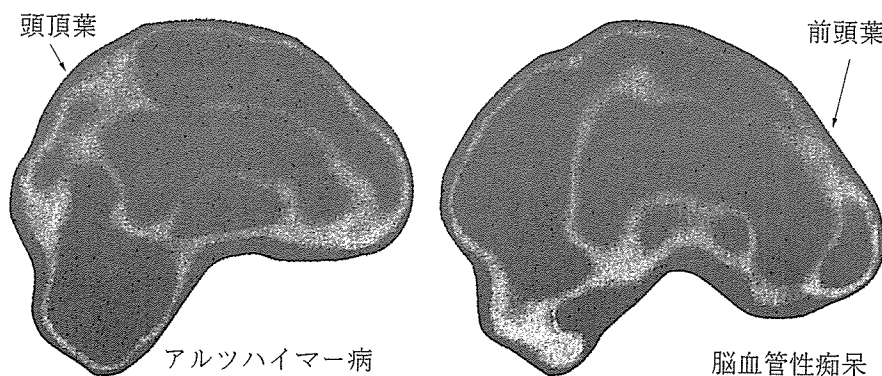


図6 アルツハイマー病と脳血管性痴呆患者さんの脳血流シンチ (SPECT) 所見

1名、とんでもなく低い方がいました。私も最初、正常だと思って参加していただいたのですが、あまり点が低いので調べさせていただいたところアルツハイマー病であることがわかりました。ただし、健常対照群として最初に検査させていただいたので、ここにいられています。一方、アルツハイマー病の方は12点以下であることが明らかになってきました。そして、13点ほどの人の経過を追っていくと、軽度認知機能障害という、いわゆる痴呆の前段階であることを現在、感触として得ています。

これを、検査法としての有用性をみるROC解析をすると、カットオフ値を12点に設定すると感度は96%、特異度は97%です。非常に高い感度、特異度を得ています。

このような結果から、この方法の利点をまとめると次のようになります。第1は、どこでも手軽に簡単にできることです。簡単な機械であるため、持ち運びができ、おいておくこともできます。これまで、自動血圧計があつて、一般の方々がどんな場所でも手軽に自分の血圧を知ることができるようになっていきます。ですから、最近もの忘れがふえてきた場合、病的なものの忘れか、心配ない正常範囲のもの忘れなのかを手軽に判断することができれば、早く病院で受診するきっかけになると思います。

第2は、非侵襲的であるということです。

実際に「サクラ」「ネコ」「電車」といって聞くような問題は、長谷川式テストやミニメンタルテストなどでも行っています。それは、やる側も、やられる側もたいへんです。なかには質問した後で、「失礼なことを聞くやつだ」とか言って、怒られる

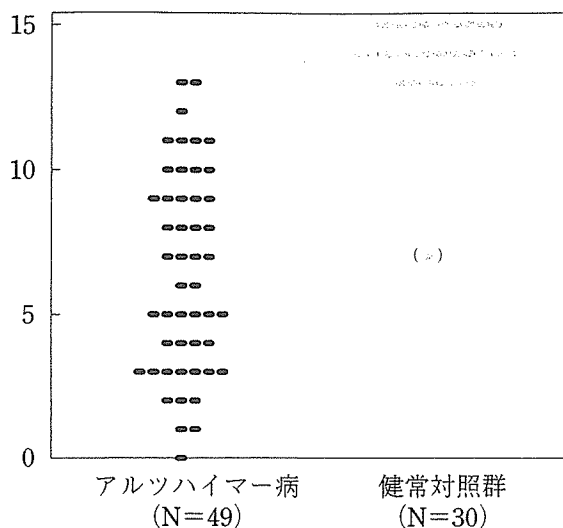


図7 タッチパネル式スクリーニング検査をアルツハイマー病患者と健常対照者に試行した結果

ことがあります。それは、うけられた方に不快感があるためです。検査をうけた方は、「コンピュータを使うのは、人から質問されるよりこころの傷が少なくてすむ」と答えられます。実際に、人が直接質問する場合と、コンピュータを使った場合の両方を体験していただくと、うけられた方全員が、コンピュータのほうが侵襲が少なくてよいといわれます。どんなに腹がたっても、コンピュータ相手に「このやろう」と怒ってもしようがないので納得しますとっておられます。

もうひとつは、検者による差異がないことも特徴です。たとえば、人が質問する場合、Aという方が質問した場合と、Bという方が質問した場合で、点数に差がでることが現実になります。また、同じ方がやっていると、朝から晩までずっとやっていると、同じペースで質問することはできません。夕方になると、さすがに疲れて、ついついぶっきらぼうな質問になったりすることがあります。そのような検者による差がないことも大事なことです。

最終的にもっとも大事なことは、感度、特異度が高いということです。このように多くの利点があることから、国立大学も独立法人

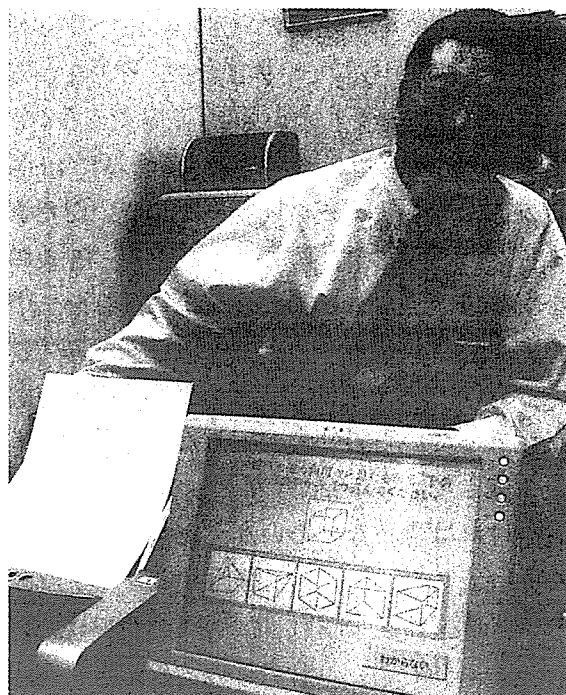


図8 製品化できた痴呆症スクリーニング機器「物忘れ相談プログラム」と著者

化を迎えていることもあり、大学当局から特許申請をすすめられ、特許申請を行い、今年(2004年)1月30日に特許が確定し、登録されました。そこで製品化を考え、今年度、日本光電ウェルネス社と契約し、製品化できました(図8)。購入可能となっておりますので、現場で役立てていただければありがたいと思います。

痴呆症スクリーニング機器の有効な活用法

この機器の有効な活用法を紹介します。ひとつは、かかりつけ医の先生方の診断補助機器として使っていただくことです。専門でない先生方も十分使っていただけたらと思います。また、意外だったのは、専門医からも、「これは楽でいいぞ」と言っていただいたことです。それを強く感じたデータを図9に示します。

私は神経内科の外来を担当していますが、週1日はもの忘れ外来という、いわゆる痴呆の患者さんを診る外来を担当しています。もう1日は、一般外来(たんに糖尿病や高血圧だ

けで通院されて、痴呆の方が一般にいらっしやらない外来)も診ていましたが、そのなかで私が普通に問診をしたかぎり「正常だろう」と思っていた患者さんのなかから無作為に18名の方に、コンピュータ検査をやっていただきました。その結果、驚くべきことに、18名のなかに7名も痴呆の方が見つかりました。この率たるや38.9%です。このデータをみてびっくりしました。私は自分で痴呆症の専門医だと思っていたのですが、こんなに多くの人を見逃していることがわかり、専門医を返上しなければならぬというくらい落ち込んでしまいました。ただし、何日かして気を取り直してみると、それだけ痴呆症を見つけるのは難しいということだと納得しました。ですから、痴呆症発見のために専門でない先生方にこの機器を使っていただくのは有効と思います。日本は「3分間医療」ということで批判をうけていますが、大勢の患者さんを診ないと病院の経営が成り立ちません。今の医療の現状では、こういった機器が早期発見に必要と考えます。

疫学調査でも、アンケート調査などで1次調査をやってきました。私どもも鳥取県大山町で経験していますが、アンケート調査では

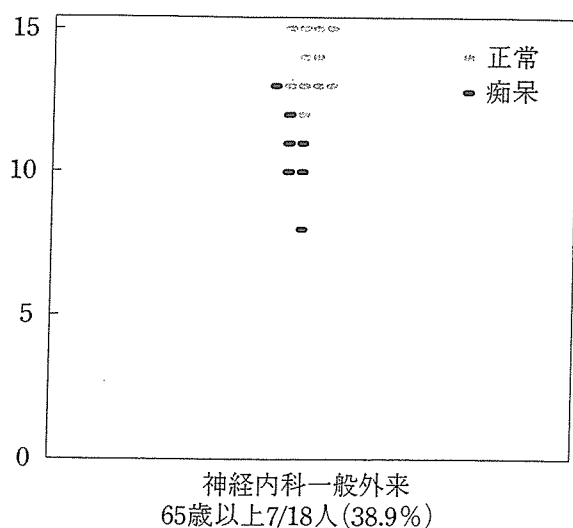


図9 一見正常と考えていた患者さんを対象としてタッチパネル式スクリーニング機器で検出できた痴呆症患者の頻度

たくさんの例が落ちます。アンケート調査だと本人が正しく書かないこともありますし、家族の方も十分把握していない場合もあります。また、「このような答えを書くと痴呆にされる」など、予期できたりするような質問があるため、漏れを防ぐことが容易ではありません。しかし、実際にタッチパネル式コンピュータによるスクリーニングテストを使うと、かなり正確に疫学調査の1次調査を行えると思います。

痴呆予防検診と痴呆予防教室への活用

現在、市町村では介護保険の費用負担によって財政が圧迫されています。鳥取県でも、市町村の方々が痴呆の予防検診ならびに痴呆予防教室に積極的に取り組んでいます。ただし、残念ながらこのなかで一番問題であったのは、どのような対象者に痴呆予防教室に通っていただいたらよいかという選定法です。この選定がうまくできていませんでした。また、痴呆予防教室を行ったが、どのように評価してよいかわからないことも大きな問題点でした。そのことも、こういった機器によって解決できる可能性があります。

鳥取県の市町村でも、現在10ほどの地域で、私はお手伝いをさせていただいています。鳥取県の中部にある東伯町は、このたび合併をして琴浦町となりましたが、東伯町の公民館をきめ細かく回って、住民が歩いてこられるような場所に私どもが赴いて検診しました。65歳以上の方で、介護保険をうけておられない方、全員を対象に行いました。

検診の初めに、私が現在の痴呆症への正しい理解、 γ -セクレターゼ阻害剤やワクチン療法など根本治療薬開発の状況などの話を紹介したうえで、検診の意義と実際の手順を説明します。そして、1次スクリーニングとして従来やられている「かな拾いテスト」などとあわせて、タッチパネル式コンピュータを用いたスクリーニングを行いました。この機器を5

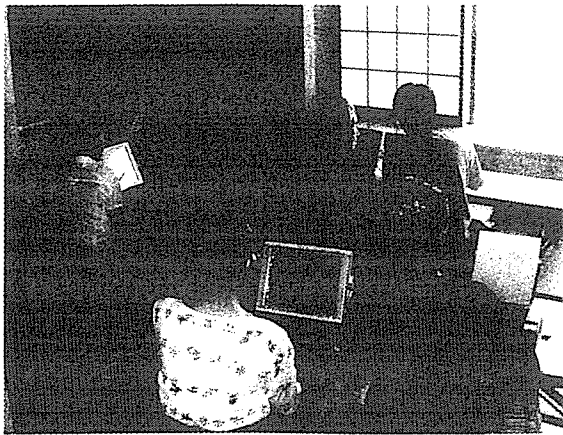


図10 公民館でタッチパネル式スクリーニング機器を用いてスクリーニング検査を行っている風景

台使うと、午前中の2時間ほどで約100名の方全員をスクリーニングすることが可能です(図10)。

これまで、スクリーニング法として簡単な方法の「かな拾いテスト」は、前頭葉の機能を主にみているといわれています。しかし、アルツハイマー病は、初期に前頭葉ではなくて側頭・頭頂葉の機能低下を起こす病気ですから、「かな拾いテスト」のスクリーニング段階で落としていることを、私は懸念していました。実際、両者で比較すると、「かな拾いテスト」では20人しか拾えませんでした。この検査法では38人も拾えました(図11)。倍近く拾えるようになったわけです。その意味で、簡単にでき、かつ個別に施行できる方法として、ある程度、信頼が得られるデータだと思っております。

スクリーニング後の対応

このようなスクリーニングで12点以下だと、アルツハイマー病ならびにそのほかの痴呆性疾患に罹患している可能性があります。そのような方には一度専門医を受診し、痴呆症的確な診断をしていただき、必要な方には塩酸ドネペジルなどを処方していただくことになります。

特に13点の方は、痴呆の前段階、軽度認知

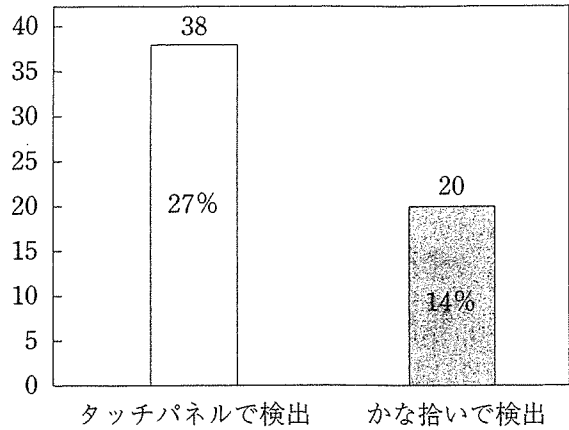


図11 タッチパネル式スクリーニング法と「かな拾いテスト」の痴呆症スクリーニング検出率の比較

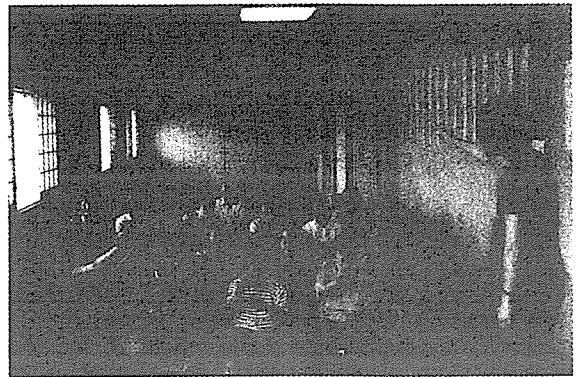


図12 痴呆予防教室の一風景

機能障害レベルが多いことがわかってきたことから、痴呆予防教室に通っていただくのがよいと考えました。そのような方に通っていただくことを中心に、お勧めをしていきました。

図12は痴呆予防教室の一場面です。どんな内容がよいか、まだエビデンスをもちあわせていませんが、現時点では保健師さんらに、ある種類のゲームや頭の活性化訓練をいろいろやってもらっています。それらを行った結果の評価法に適切なものがなく、これまでひとつの問題点でした。ミニメンタルテストは、本来はスクリーニングテストであり治療の評価法ではありませんが簡単にできることから、これで評価をしていました。これで評価すると、6例の方がテストの点数が上がって改善していると考えられ、2例は不変、3例は逆に点

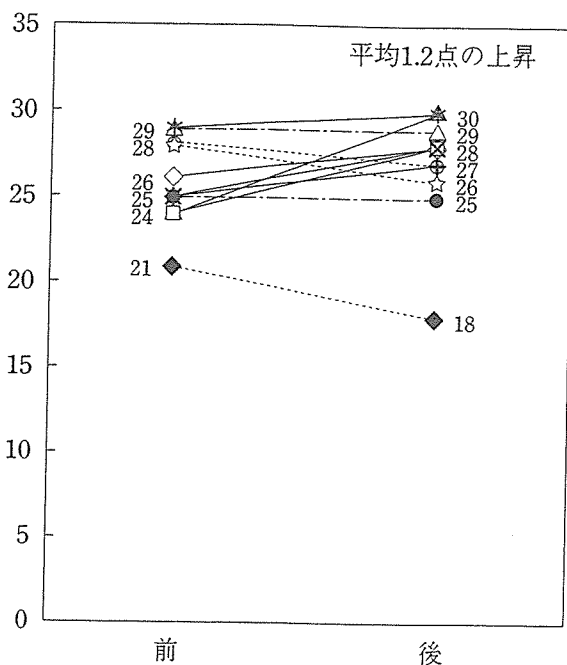
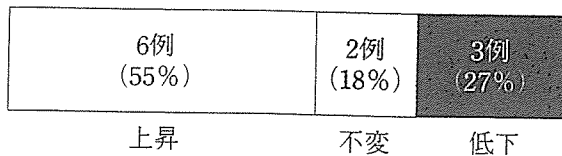


図13 ミンメンタルテストによる痴呆予防教室前後の比較

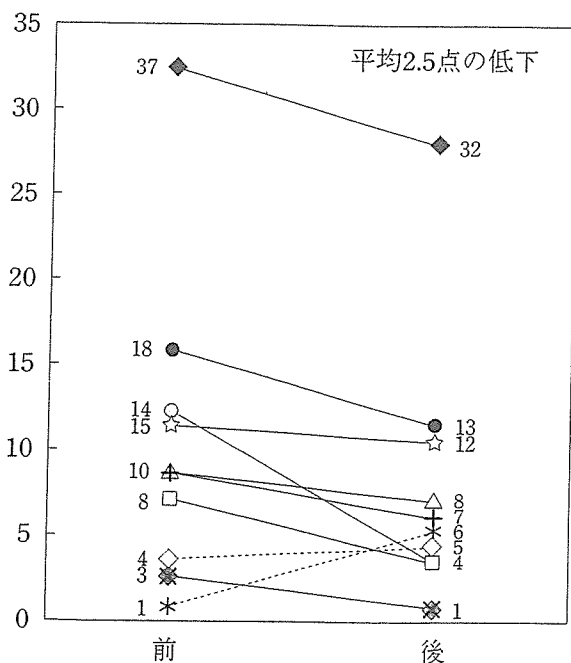
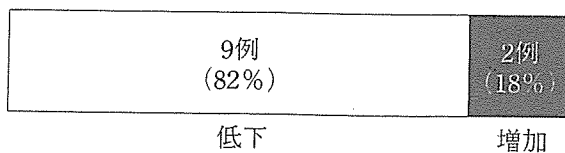


図14 タッチパネル式 ADAS による痴呆予防教室前後の比較

数が低下したということで、55%の改善率でした(図13)。

現在、世界的に評価法としてよいといわれているものに、Alzheimer's disease assessment scale (ADAS) という方法があります。これは、実際にはきちんとした臨床心理士の立ち会いのもと、しかも30分から40分かかる評価法です。それでは、各市町村でもとても施行できません。痴呆の専門医がいないのと同じように、臨床心理士もそんなにいません。そのため、私はこのADASの質問項目を一部改変して、タッチパネル式コンピュータに導入し、検討を行いました。ADASは点が低いほど状態がよいことを示します。

同じ対象者でみると、ミニメンタルテストでは55%しか改善例として見出すことができませんでした。タッチパネル式 ADAS では9例(82%)も改善していることをみることができました(図14)。評価法としても、タッチパネル方式が使えるという印象をもっています。

まとめ

これから痴呆症の早期発見が求められます。これまでも、すでに塩酸ドネペジルがありますし、今後のワクチン療法、セクレターゼ阻害剤など期待できる治療法が続々と発見されて治療が現実のものとなるとともに、早期発見が非常に重要になります。そのなかで、タッチパネル式痴呆スクリーニング機器は有用ではないかということを紹介させていただきました。

また、この機器の有効活用法として、かかりつけの先生方に使っていただく、あるいは疫学の1次スクリーニングに使っていただくことです。それと、介護保険の負担のために予算が逼迫しているなかで、こういった痴呆予防検診および教室は非常に有効になります。もちろん、根本治療法の開発は非常に重要で、私もおおいに期待していますが、それと同時

に、日本の医療をみると、予防に対してお薬を使うことは認めてもらいにくい現状があります。そのことを考えると、あまりお金がかからない方法で予防することも必要です。そのためにも、この方法が役立つことを紹介させていただきました。

カナダのバンクーバーで世界神経学会が開催されましたが、そのときに夕日の写真をとりました。私がアルツハイマー病研究で初めて国際デビューし、発表した学会です。それで非常に印象深く、記念に思っております。このような予防がしっかりできるようになり、根本治療薬ができるようになると、きれいな夕日のように、皆さんに人生を終わっていただくことができると思っております。そのような願いをこめて講演を終わらせていただきます。

参考文献

- 1) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, Isoe K, Ji Y, Takahashi K, Nakashima K: Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord.* **9**, 294-298, 1998
- 2) 涌谷陽介、石崎公郁子、足立芳樹、森昌忠、森望美、和田健二、浦上克哉、中島健二：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、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：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
- 4) 浦上克哉、涌谷陽介、中島健二：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直効例の報告—、*診療と新薬* **37**、1087-1091、2000
- 5) 浦上克哉：簡単にできるもの忘れ自己診断実演コーナー、井原康夫編「アルツハイマー病はここまでわかった」、69-88（クバプロ、東京、2004）

Q & A

■ Q ■

検診の際、タッチパネルで検診をうけた人が、まだ検診が終了していない人に問題を教えたりして、点数の値が変わることがないでしょうか。

● A ●

まったく同じ問題が、次の人にもでるわけではありません。ランダムに入れ替わるようになっています。また、図形の問題も、位置がシャッフ

ルしてかわるようになっていますので、基本的には少々伝達しても、問題なく行えるようにつくってあります。

長寿のための認知症の治療と予防

浦上 克哉*



これまでまったく治療薬のなかった Alzheimer 型認知症においても、現在塩酸ドネペジル（商品名アリセプト）が本邦で発売され、Alzheimer 型認知症も治療の時代に入った。根本治療薬ではないが症状の進行抑制効果があり、単に認知機能のみならず生活の質（QOL）の改善ももたらし、Alzheimer 型認知症患者および家族に多くの恩恵をもたらしている。今後、根本治療薬として期待される薬剤の開発も進んでおり、展望は明るいと思われる。

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負担となる認知症性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。われわれのグループが開発したタッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器（商品名：物忘れ相談プログラム）は、もっとも難しい認知症の早期発見に役立ち、これを用いれば認知症予防検診および予防教室が適切かつ効果的に実施できると考えられる。

はじめに

これまでまったく治療薬のなかった Alzheimer 型認知症においても、現在、塩酸ドネペジル（商品名アリセプト）が本邦でも発売され、Alzheimer 型認知症も治療の時代に入った。根本治療薬ではないが症状の進行抑制効果があり、単に認知機能のみならず生活の質（QOL）の改善ももたらし、Alzheimer 型認知症患者および家族に多くの恩恵をもたらしている¹⁻⁴⁾。さらに、従来まったく関心を持たれなかった認知症性疾患の診断などの診療面に、多くの人々の関心をもたらしたことは大きな貢献と考えられる。

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負担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。そこで、治療とともに今後は予防対策が求められてくる。

そこで本稿では、Alzheimer 型認知症の薬の使い方や今後の治療薬の展望、そして予防について解説する。Alzheimer 型認知症には 65 歳未満で発症してくる早発型が存在するが、大部分は 65 歳以上で発症してくる晩発型である。早発型は進行が早い、現在根本的に治療方針が異なるので、本稿では分けずに述べる。

中核症状に作用する薬剤の使い方

本邦で Alzheimer 型認知症の中核症状にアプ

*URAKAMI Katsuya 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 米子市西町 86〕

ローチできる薬剤は、塩酸ドネペジルしかない。本剤は現在、日本老年精神医学会や日本神経学会で作成された治療ガイドラインでお勧め度ナンバーワンとして推奨されている。塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり、Alzheimer型認知症脳内で減少した神経伝達物質であるアセチルコリンを増やす薬剤で、対症療法薬という位置づけである。

1. 治療適応の見極め方は

塩酸ドネペジルの本邦で認可されている適応は、軽症から中等症のAlzheimer型認知症とされている。一般的には、重症度評価はfunctional assessment staging of Alzheimer's disease (FAST)などの評価スケールを用いて判断する。しかし、実際には重症例でも有効例があり、重症例でも試みる価値があると思われる。ただ、残念ながらどの重症例に効果があるのか否かは投与前にはわからない。われわれは、アセチルコリンセプター(AChR) α の遺伝子多型を検討したところ、本剤の有効性とAChR α 遺伝子多型に有意な関連がみられた(表)¹⁾。今後、レスポンド、ノンレスポンドを予知するためのマーカーが必要と思われる。

Alzheimer型認知症の早期段階と考えられる軽度認知障害(MCI)という概念が提唱されている²⁾。MCIの定義には異論が多くあるが、少なくとも正常とAlzheimer型認知症の間に移行状態が存在することは確かである。本邦では、MCIに対する塩酸ドネペジルの適応がないが、自験例で「物忘れが改善した」あるいは「頭のもやもやがとれてすっきりした」という自覚症状の改善が得られ、長谷川式あるいはmini-mental state examination (MMSE)などのスコアで改善がみられた症例を経験した。

欧米ではMCIに対する治験が行われており、米国での塩酸ドネペジルを用いた多施設共同研究では、Alzheimer型認知症と同様にMCIに対しても有効であることが示された。このことから、MCIは本邦では適応ではないが試してみる価値があると考えられる。

2. 効果

塩酸ドネペジルは投与後一時的に知的機能が改

表 塩酸ドネペジルの有効性とAChR α 7多型

	例数	遺伝子型			χ^2 乗検定
		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	

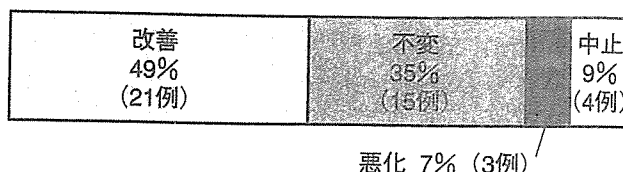


図1 塩酸ドネペジル自験例の有効性

善するが根本的ではなく、その後約1年経つと徐々に悪化してくる。現在、軽症から中等症のAlzheimer型認知症が適応となっているが、より早期例ほど効果が期待できる。

私自身の経験した例での有効性をまとめたものを図1に示す²⁾。49%に改善がみられ、35%が不変であり、7%が悪化、9%が中止という結果であった。この結果は、本邦におけるその他の報告例ともよく一致している³⁾。ただ、この際の不変例の扱いが問題で、通常の病気であれば不変は改善していないと考えるが、Alzheimer型認知症のような加齢とともに進行していく病気では、不変は進行を抑制できていると考えることができる。このため不変例で、安易に無効と判断して中止すべきではないと考えている。また、重症例でも有効例があり、重症例でも試みる価値があると思われる。

われわれの経験した絵の描けるようになった症例は重症例であるが、著効例と考えられる²⁾。この症例は投与から2年以上経過した現在も絵を続けて描いており、しかもクレヨンから絵の具へと道具の使用にも進歩がみられている⁴⁾。

約1年を経過すると次第に悪化するといわれているが、全例そういうわけではなく良好な経過を示すものもあると考えられる。最近の細胞レベルでの解析で、塩酸ドネペジルの神経保護作用を認める報告もなされており、単にアセチルコリンの補充療法のみではない可能性も考えられる。

3. 副作用とその対策

副作用の面では、消化器症状と興奮・易怒性などがあるが、タクリンのような重篤な肝障害はまったく認めない。消化器症状については、食欲不振、下痢、嘔気、嘔吐などが多いが、もともと摂取量が少ないやせ型の人に起こりやすい傾向がある。そこで、そういう方には塩酸ドネペジル投与と同時に、最初から胃薬を併用投与すればほとんど問題ない。興奮、易怒性については、塩酸ドネペジルをすぐに3 mg から5 mg に増量せず様子を見るとか、チアプリド（商品名グラマリール）などの抗ドパミン薬などの併用でコントロール可能である⁶⁾。

周辺症状に作用する薬剤

自発性や感情機能の改善は、塩酸アマンタジン（商品名シンメトレル）、ニセルゴリン（商品名サアミオン）などの脳代謝改善薬でも、ある程度期待できる。

徘徊、幻覚、妄想、暴力行為などの問題行動には、チアプリドやセレネース、リスペリドン（商品名リスパダール）などの抗精神病薬が適応となる。

最近、認知症の精神症状を behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) という概念でとらえて、治療効果が検証されてきている。いずれも国外でのデータではあるが、本邦ですでに市販されており、使用可能なものを紹介する。抑うつ症状については、三環系抗うつ薬とセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が同等の効果を示したが、忍容性で後者が優れており、SSRI が第一選択薬と考えられる⁷⁾。幻覚、妄想、焦燥、攻撃性などについては、リスペリドン、オランザピンの有効性が示されている^{8,9)}。

今後の治療薬の展望

塩酸ドネペジルと同様の薬効を持つリバスティグミンやガランタミン、そして重症例への効果が報告されているメマンチンが現在本邦でも治験中であり、これらの薬剤が市販されるようになれば

臨床場面での処方選択肢が増える可能性がある。

近年、Alzheimer 型認知症の病理過程そのものを抑制する薬物療法の開発を目指した研究が続けられている。もっとも現在期待されているものが、セクレターゼ阻害薬とワクチン療法である。セクレターゼ阻害薬とは、アミロイドβ蛋白の切り出しに関係するセクレターゼを阻害するもので、βセクレターゼ阻害薬とγセクレターゼ阻害薬が検討されている。ワクチン療法とは、アミロイドβ蛋白によるワクチン療法のことで、アミロイドβ蛋白を投与するとそれに対する抗体が産生され、それにより老人斑の形成が抑制されるというものである¹⁰⁾。いずれも Alzheimer 型認知症の早期病変である老人斑の形成を抑制できるとするデータが示されており、根本治療薬となりうる可能性がある。

まだ有効性の評価や副作用の問題点など、解決すべきことが多くあるが、今後このような Alzheimer 型認知症の根本的な治療薬といえる薬剤が商品化されるのは遠い将来のことではないと考えられる。

予防対策

早期発見が難しくできていないことが、認知症予防の大きな問題点である。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ーを用いた認知症のスクリーニング機器を開発し、その有用性を検討した¹¹⁾。Alzheimer 型認知症 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ー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 Alzheimer 型認知症ではほとんどの例が 12 点以下であり (図 2)、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

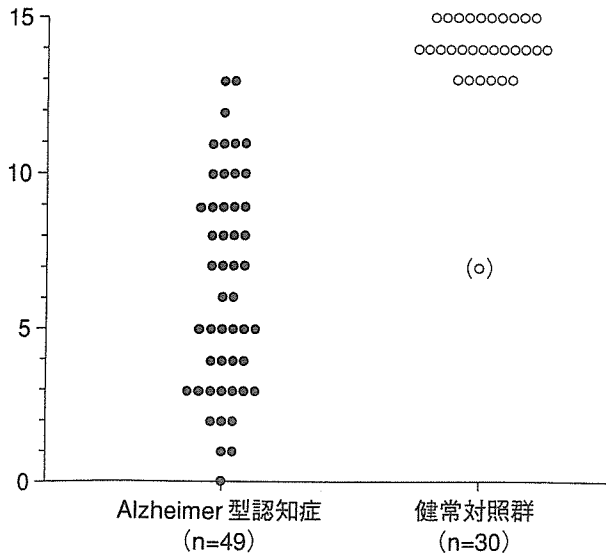


図2 タッチパネル式コンピューターを用いたスクリーニングテストの結果

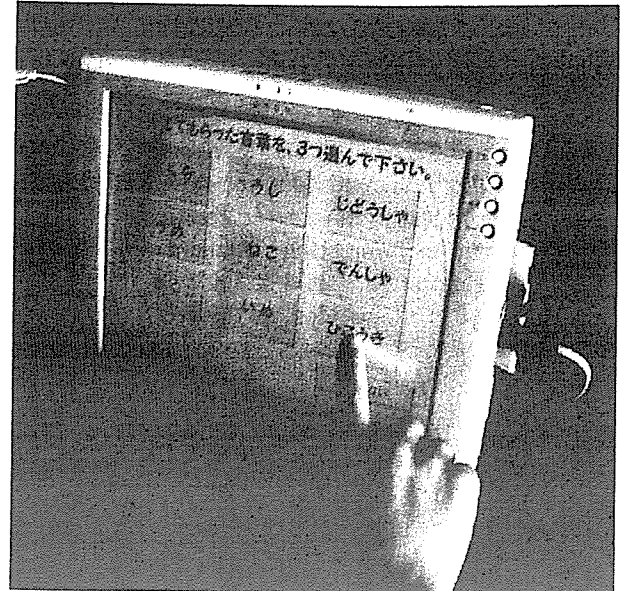


図3 タッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器（物忘れ相談プログラム）

陰性になる割合) 97%と高い信頼性を示した¹⁾。

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。定期的に行うことで、確実に認知症の早期発見に役立つことが可能である。そのような多くの利点が確認できたことから、このタッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器を製品化した（物忘れ相談プログラム、日本光電社製）(図3)。

そして、この物忘れ相談プログラムを用いて、認知症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、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（14.5%）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を毎週1回、6カ月間実施し、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

でこの事業に昨年4月から取り組み、良い成果が得られている。

タッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器は、もっとも難しい認知症の早期発見に役立つと思われる。これは、医療機関のみならず市町村における認知症予防事業への活用も有用な可能性が示唆された。

文 献

- 1) 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 13: 5-10, 2002
- 2) 浦上克哉, 涌谷陽介, 中島健二: 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
- 3) Homma A, Takeda M, Imai Y, et al (E 2020 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
- 4) 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. 内科専門医会誌 14: 424-428, 2002
- 5) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment; clinical characterization

- and outcome. Arch Neurol **56** : 303-308, 1999
- 6) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 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
- 7) Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, et al : A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. Psychosomatics **38** : 246-252, 1997
- 8) De deyn PP : Risperidon in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. Intern Psychogeriatr **12** : 263-269, 2000
- 9) Street JS, Clark W, Gannon KS, et al : Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing home facilities. Arch Gen Psychiatry **57** : 968-976, 2000
- 10) Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease like pathology in the PDAPP mouse. Nature **400** : 173-177, 1999

第 42 回 千里ライフサイエンス技術講習会

SNP, DNA チップの最新技術と応用

日 時 : 平成 17 年 11 月 4 日 (金) 午後 1 : 00 ~ 5 : 00

場 所 : 千里ライフサイエンスセンタービル 6 階 (展示場)
(地下鉄御堂筋線千里中央駅北口すぐ)

コーディネーター : 戸田達史 (大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学教授)

プログラム : 講義 1 : SNP 解析の基礎と応用
講義 2 : DNA チップによる解析と最新技術
実 習 : 実際の解析機器での講習とデータ解析

講 師 : 戸田達史 (大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学教授)
油谷浩幸 (東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス教授)

定 員 : 30 名

参加費 : 5,000 円

申込方法 : 氏名, 勤務先, 所属, 役職名, 〒, 所在地, 電話および FAX 番号を明記の上, 郵便, FAX または E-mail で下記宛お申し込み下さい。事務局より受付の通知を返送いたしますので, そこに記載した振込先口座に参加費をお振込みください。入金を確認後, 通常 1 週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。

申込締切 : 平成 17 年 9 月 30 日 (金) (財団必着) 但し, 定員を超過した場合は参加者の調整を行う場合があります。

申 込 先 : (財)千里ライフサイエンス振興財団 技術講習会 G 42 係
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル 8 階
TEL : 06-6873-2001, FAX : 06-6873-2002
E-mail : tnb-lsf@senri-lc.co.jp (注 lsf ; エルエスエフ, lc ; エルシー)