

図3 髄液中リン酸化タウ蛋白199測定の結果

VaDで解析を行ったところ、純粋なADではIアレル頻度が多かったが、純粋なVaDではDアレル頻度が多く、両者でパターンが全く異なっていた⁴⁾。

髄液中リン酸化タウ蛋白測定から

髄液中リン酸化タウ蛋白199は、現在ADの早期診断マーカーとしての有用性が確立されているもののひとつである。髄液中リン酸化タウ蛋白199を測定してみると、純粋なADでは有意に高値を示したが、純粋なVaDでは対照群と全く差異を認めなかった(図3)⁵⁾。

まとめ

これらのデータからの結論は、血管要因は少なくともAD発症に直接的には関与していない。両者の要素を持った症例(脳血管障害を伴ったAD、AD病変を有するVaD)を除外して、純粋なADと純粋なVaDのみで検討したことにより、このような結論が得られたと考える。

このことから、ADに対して少なくとも原因療法という位置づけで血管病として治療すべきではないと考え

る。

文 献

- 1) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, Isoe K, Ji Y, Takahashi K, 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, 森 昌忠, 森 望美, 和田健二ほか: 鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査. *Dementia Japan* 2001; 15: 140.
- 3) Urakami K, Wada-Isoe K, Wakutani Y, Ikeda K, Ji Y, Yamagata K, et al.: Lipoprotein (a) phenotypes in patients with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 135-138.
- 4) Hu J, Miyatake F, Aizu Y, Nakagawa H, Nakamura S, Tamaoka A, et al.: Angiotensin-converting enzyme genotype is associated with Alzheimer's disease in the Japanese population. *Neurosci Lett* 1999; 277: 65-67.
- 5) Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, 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.

軽度認知障害 (MCI)

浦上 克哉*
うらかみ かつや

はじめに

認知症は現在 65 歳以上の 10 人に 1 人にみられる“ありふれた疾患”であり、その認知症の約半数を占めるのがアルツハイマー型認知症 (AD) である^{1,2)}。AD は現在塩酸ドネペジル (商品名アリセプト) が本邦でも市販され、治療可能となっている³⁾。ただし、この薬剤は根本的に治すことはできず、症状の進行を遅らせるものである。このため、より早期から治療ができれば、より効果が期待できる。このような観点から、認知症の前段階の概念として軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) が提唱された⁴⁾。現在、MCI の診断基準に関して意見が分かれており、いろいろな考えが述べられているが、本稿では従来の基準⁴⁾で検討されたデータを紹介し、また新しく提唱されている基準⁵⁾について紹介をする。

MCI の概念

Petersen らにより提唱された基準は、① 自覚的な記憶障害の訴えがある、② 客観的な記憶検査の異常がある、③ 全般的な認知機能は正常、④ 日常生活に差し支えない、⑤ 認知症の診断基準を満たさない、というものである⁴⁾。この基準により MCI と診断されたものは、毎年 12.5% が AD に移行することが示された。またこのような症例の剖検では、大部分が AD の変化をすでにともなっており、AD の初期状態ととらえることができる⁶⁾。しかし、経過を追うと約 10% に非 AD が含まれ、特異性の問題も抱えている。

MCI の症例提示

代表的な MCI 症例を提示し、問題点を整理していきたい。

症例：62 歳，女性

■現病歴：

56 歳ごろ元来几帳面な性格で忘れっぽくなったことを自覚するようになったが、仕事 (経理事務) に特に支障はなかった。

60 歳：会社を定年退職。家庭にいたることが多くなる。夫から忘れっぽくなったことを指摘されていた。家事の支障は見られない。ときどき聞き返すことがあった。メモを取るようにつけるようになった。

62 歳：もの忘れが気になるため、本人のみで当科外来受診。夫に確認すると、「ど忘れ」が増えているという。家事には支障はない。同じものを買ってきてしまうことがまれに見られた。

■家族歴：特記事項なし

■既往歴：60 歳時痔手術

■生活歴：たばこ (一)、アルコール (一)、偏食 (一)、高卒

■初診時所見：

●一般身体所見：151 cm, 45 kg, 血圧 112/70, 胸腹部正常。

●神経学的所見：表情は明るく活発に話す。会話のなか繰り返しは見られない。もの忘れがあることを自ら話す。夫によると、家では暗い表情でじっとしていることもある。脳神経系正常。麻痺・失調・感覚障害・不随意運動なし。失見当識なし、ごく軽度の記銘力障害。

●検査所見：血液一般、検尿、生化学正常。甲状腺機能正常。ビタミン正常。血液中アンモニア正常。アミノ酸分析正常。髄液一般検査正常。脳波正常。MMSE 28/30 (Serial 7: -2)。HDS-R 28/30 (遅延再生: -1, 5 つの物品: -1)。WAIS-R IQ 103 (VIQ 101, PIQ 103)。

*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

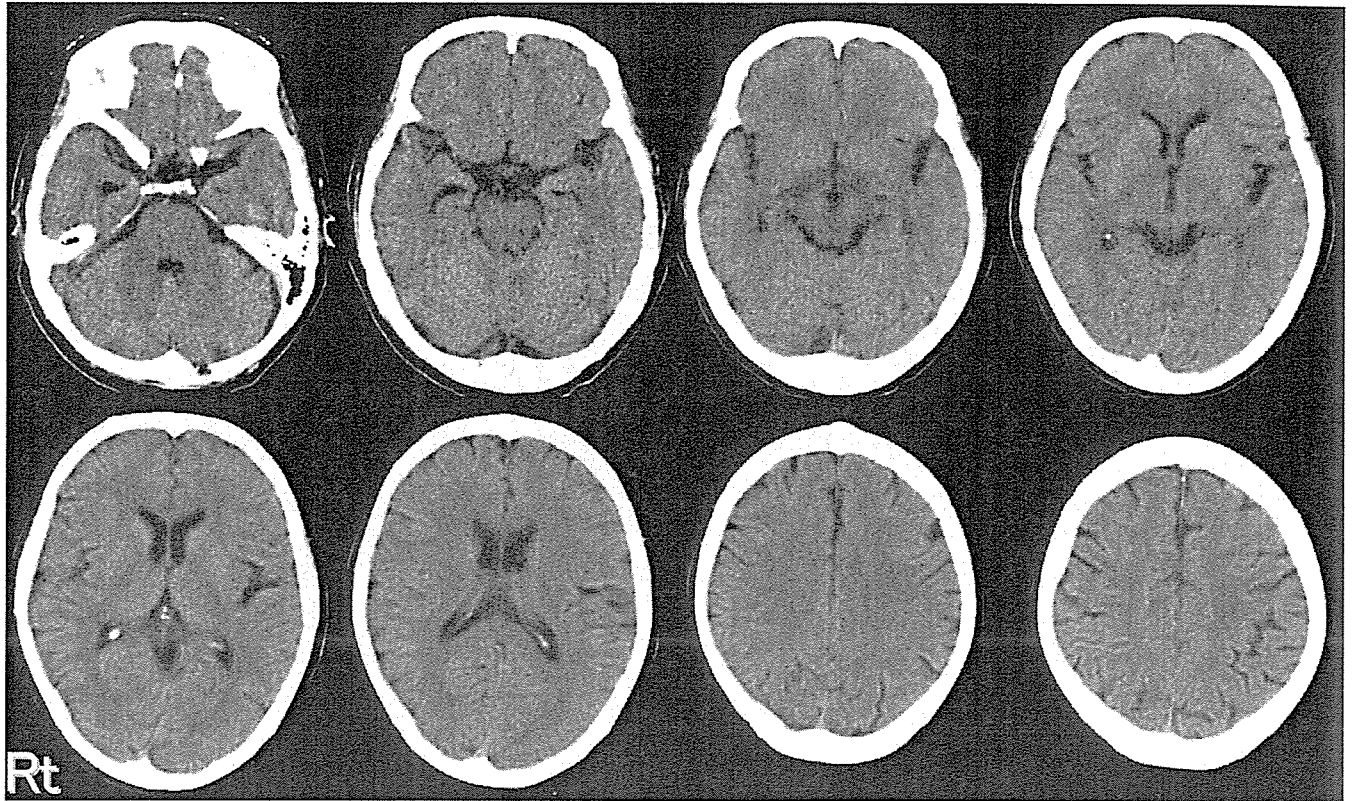


図1 Head CT at age 62

● 髄液中アルツハイマー病関連マーカー：

アミロイドβ蛋白 (1-42) 濃度 (pg/ml) 412.9

[non-AD controls 平均値 1005.0 (n=27)]

総タウ蛋白濃度 (pg/ml) 493.4 [266.1 (n=23)]

リン酸化タウ蛋白濃度 (181 p) (pg/ml) 33.8 [31.5 (n=23)]

総タウ/アミロイドβ (1-42) 比 1.19
(Innogenetics 社製 ELISA)

● 画像検査：

CT (図1), MRI (図2, 3, 4) とともに軽度の脳萎縮のみ, SPECT (図5, 6) でも明らかな血流低下を認めず, AD と積極的に診断する根拠が得られなかった。

■ 経過：

● 62歳：この時点では, 髄液中タウ蛋白高値, アミロイドβ蛋白の低値は認めたが, その他の所見から積極的にADと診断する根拠に乏しいため, 本人, 夫とも相談し, 塩酸ドネペジル (商品名 アリセプト) による治療は開始せず, 経過観察とした。その後も毎朝日課にしているボーリングに通っている。

● 63歳：もの忘れが, 悪化していることを自ら訴える。夫の観察でも, もの忘れの頻度が増加し, 同じことを何回か聞き返すことが増えた。同じものが冷蔵庫に入っているようなことも増えた。家事の手順に間違いは見られない。

● 64歳：日課にしているボーリングに毎日通っている。日常生活動作・家事は, 自立している。

● 64歳時：

MMSE 23/30.

Orientation：-2 (日付, 曜日).

Serial 7：-4.

double pentagon：-1.

HDS-R 25/30.

見当識：-2 (日付, 曜日).

遅延再生：-2.

逆唱：-1.

● 64歳時検査結果と経過：

頭部CTに有意な変化は見られなかったが, SPECT上で脳血流の低下が進行していると考えられた (図7, 8)。また, タッチパネル式認知機能スクリーニング検査での失見当識の出現がみられ (表1), 日常生活上で記銘力障害が目立つようになってきていることを考慮し, この時点でADの早期

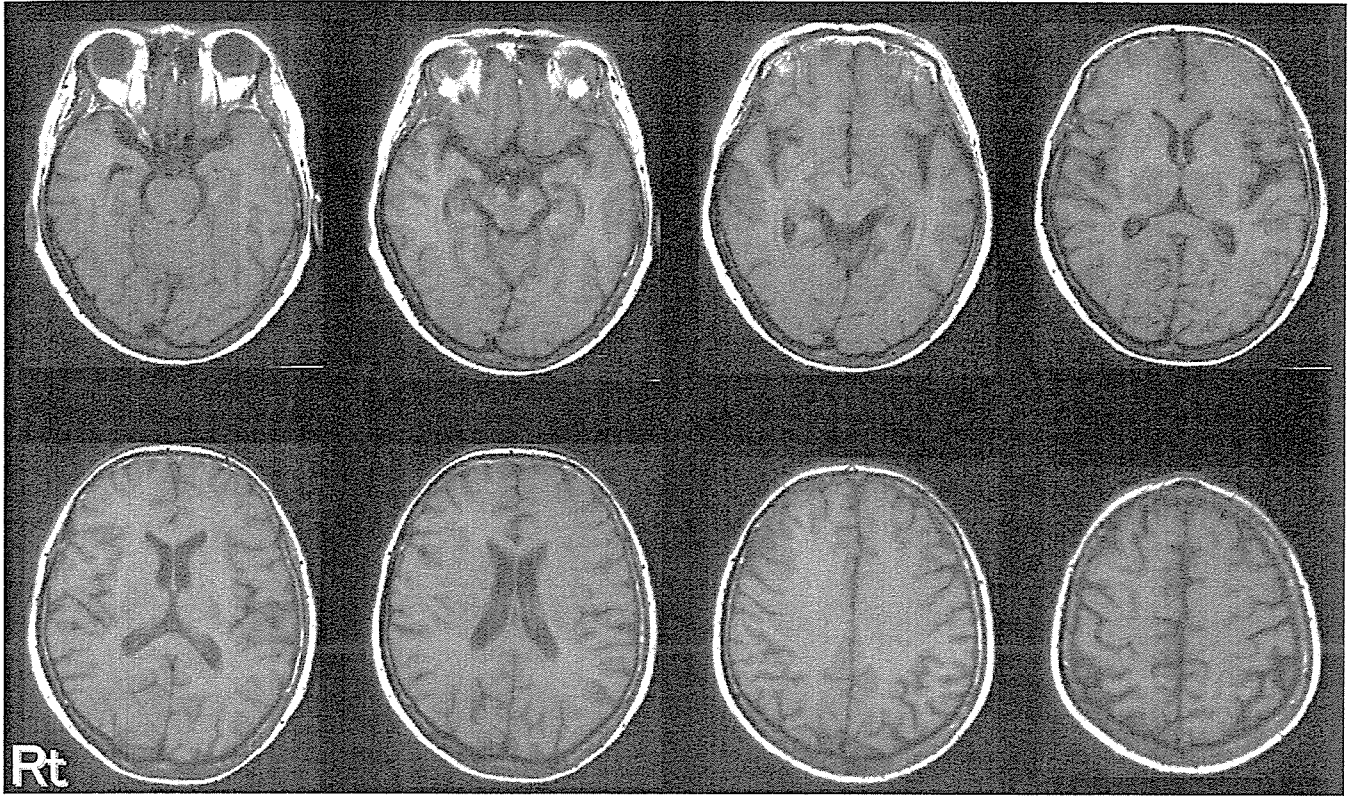


图 2 Axial MRI T1 images at age 62

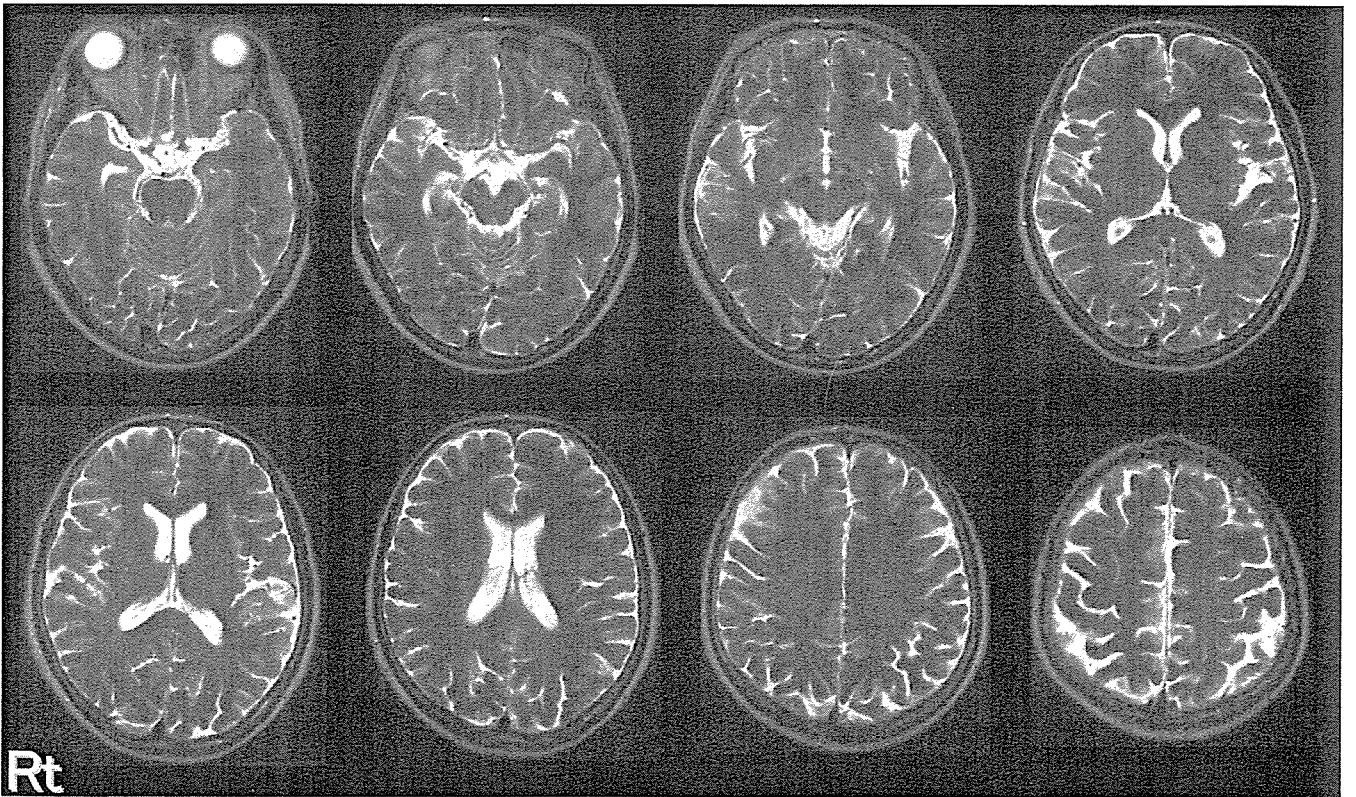


图 3 Axial MRI T2 images at age 62

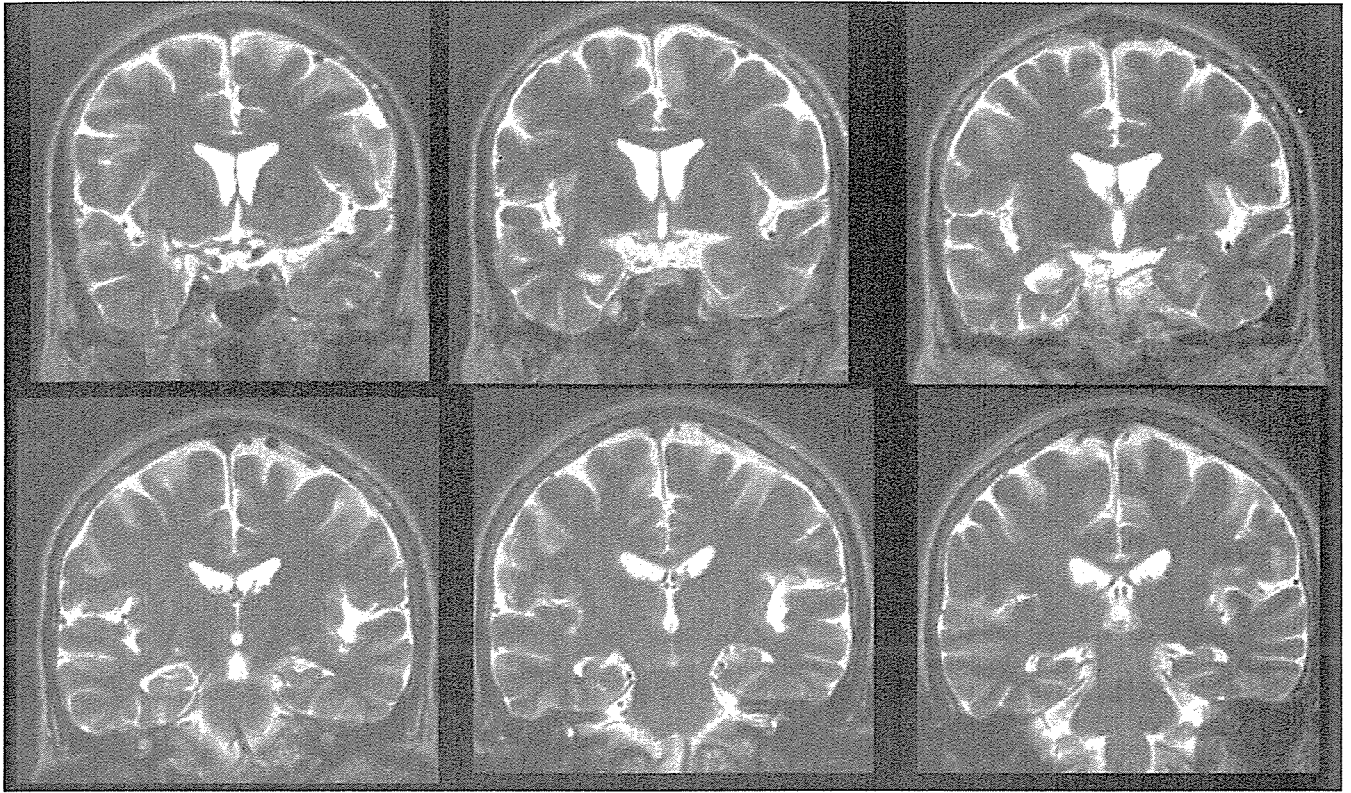


图 4 冠状 MRI T2 图像在 62 岁

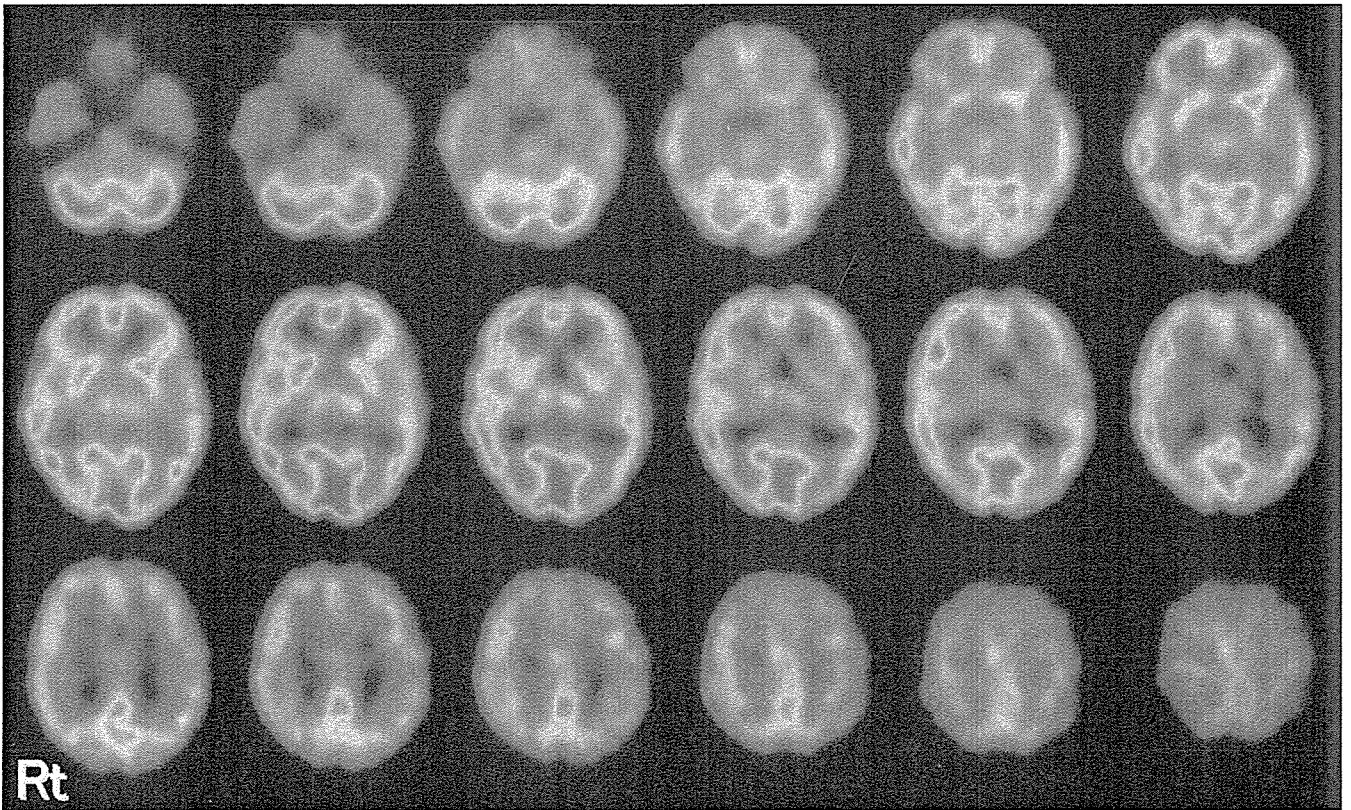


图 5 轴向 ^{99m}Tc-ECD SPECT 图像在 62 岁

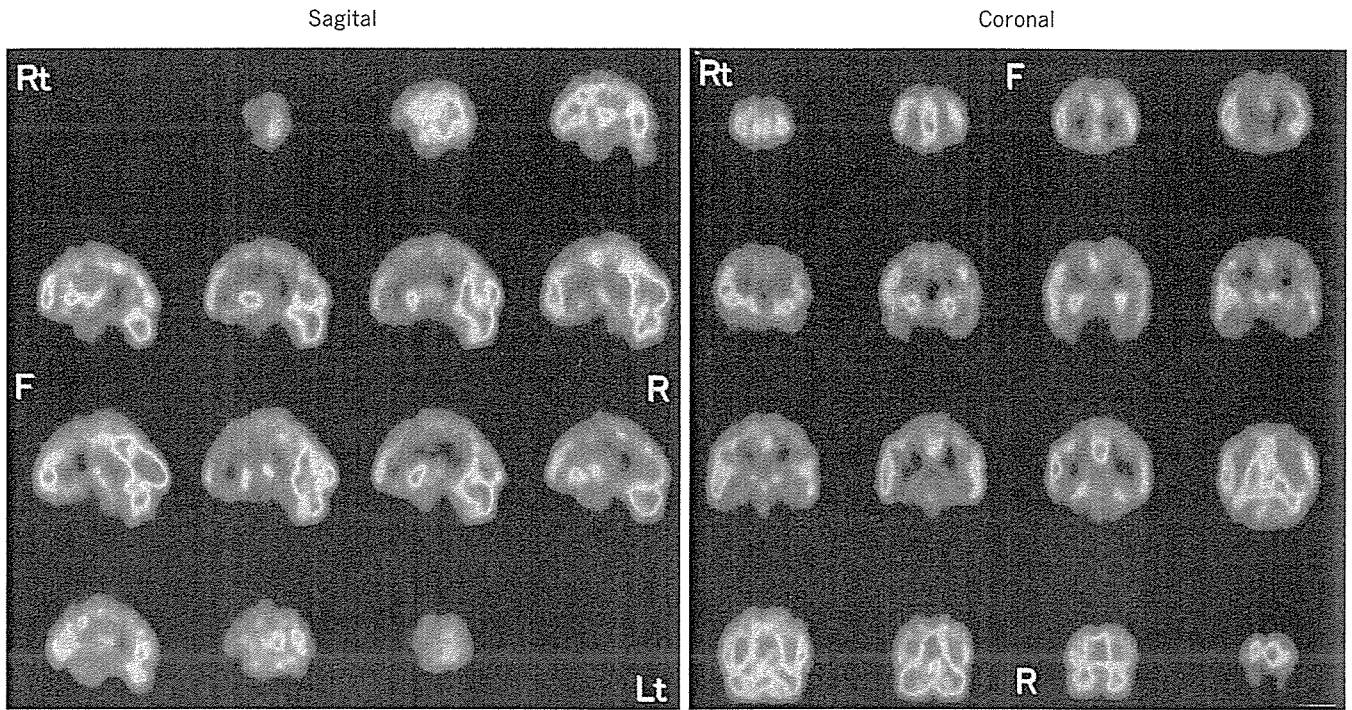


图 6 Axial ^{99m}Tc -ECD SPECT images at age 62

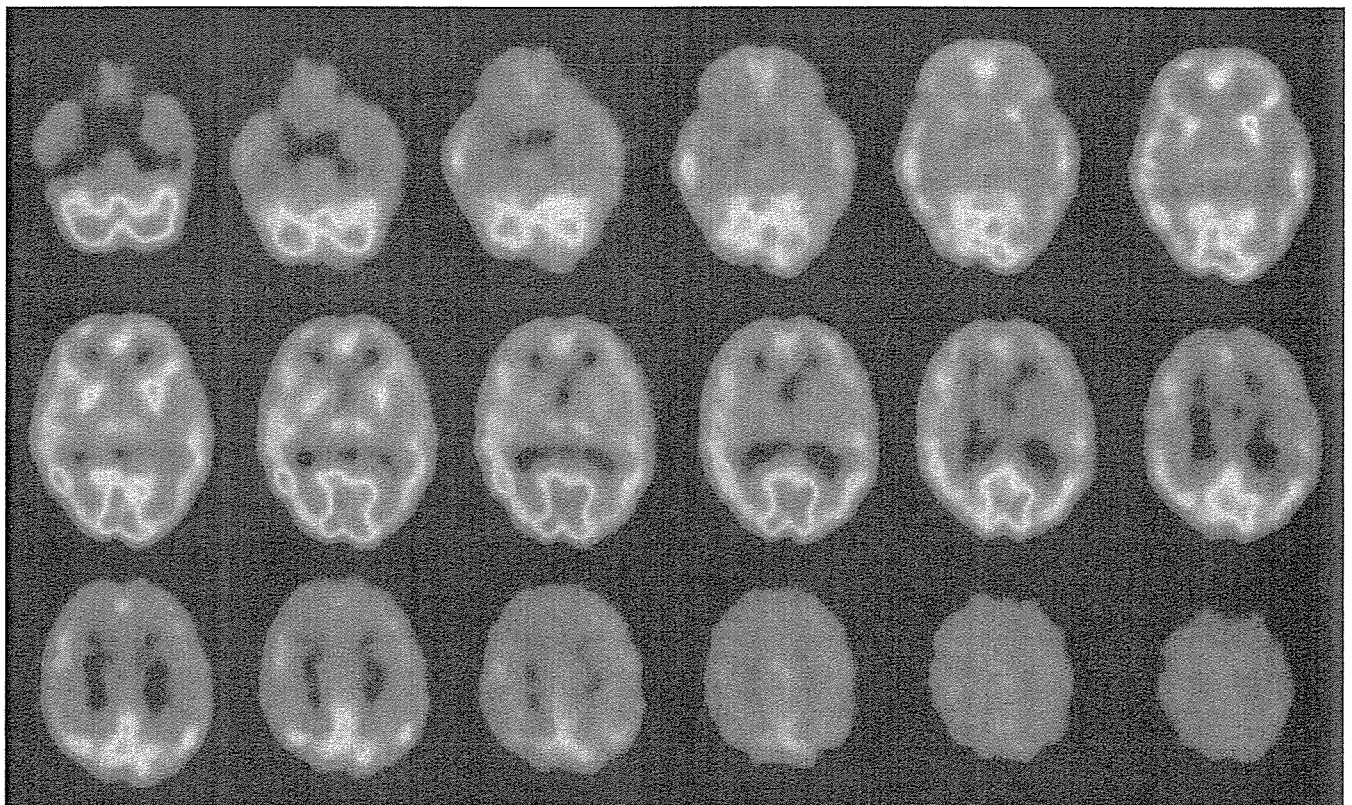


图 7 Axial ^{99m}Tc -ECD SPECT images at age 64

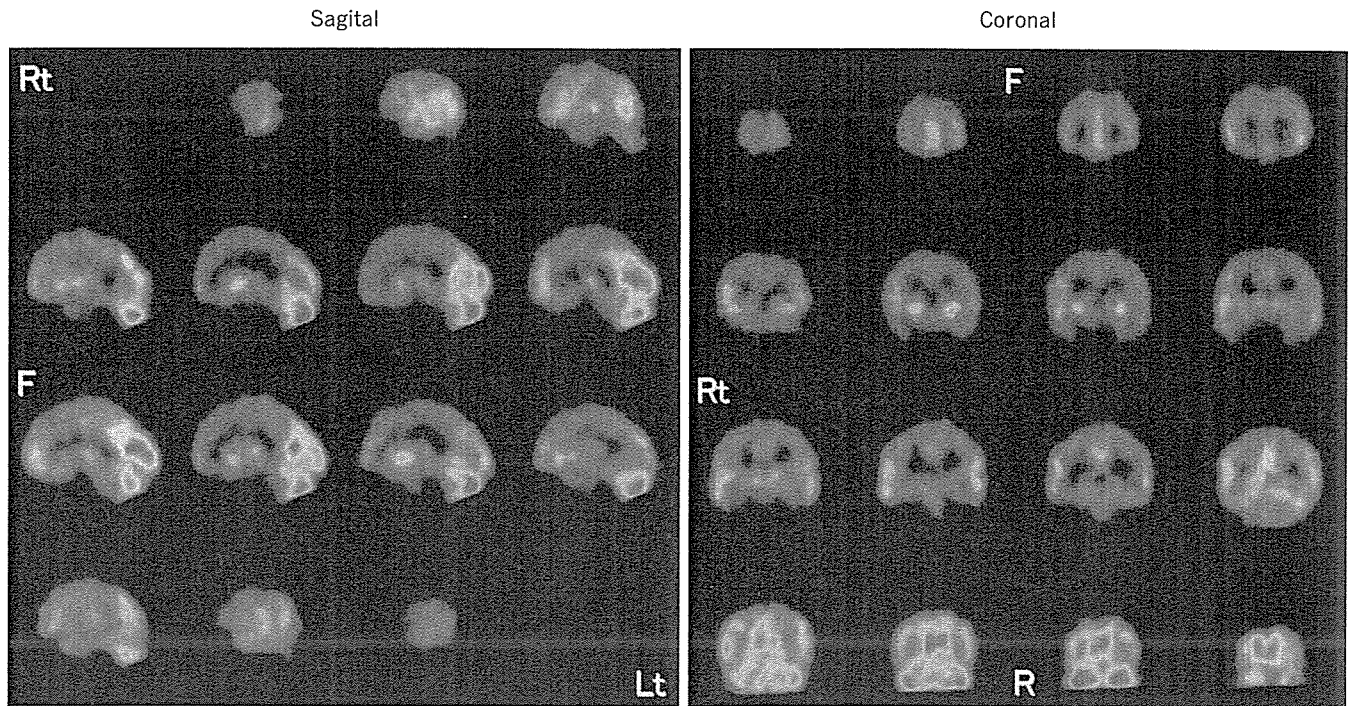


図8 Axial ^{99m}Tc-ECD SPECT images at age 64

表1 タッチパネルによる MCI スクリーニング検査

63 歳	年齢の妥当性	1
	言葉の再生	3
	日時の見当識	2 (-2)
	言葉の記録 1	3
	図形の認識 1	1 (-1)
	図形の認識 2	2
	言葉の記録 2	3
	合計	15/18
	経過時間	4 分
	↓	

と診断し、塩酸ドネペジル（商品名 アリセプト）による治療を開始した。

バイオマーカーからみた MCI

AD では髄液中リン酸化タウ蛋白やアミロイド β 蛋白 42 の測定が診断マーカーとして有用であることが報告されている⁷⁻¹¹⁾。これらを MCI で測定したデータを見ると、髄液中アミロイド β 蛋白 42 は有意な変化を示していないが、髄液中リン酸化タウ蛋白は MCI の段階からすでに高値を示している。髄液中リン酸化タウ蛋白は MCI の診断に有用と考えられる。本例では、すでに 62 歳の段階で髄

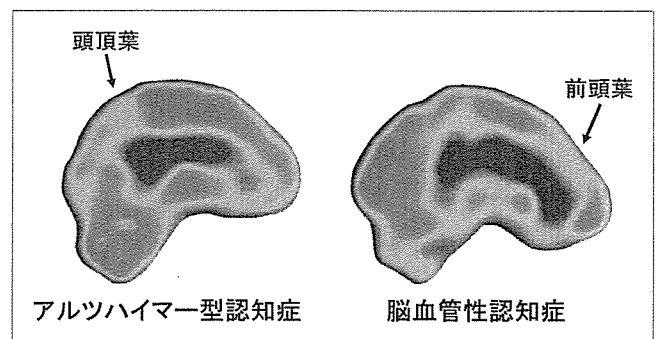


図9 SPECT (脳血流シンチ)

液中タウ蛋白は高値であり、アミロイド β 蛋白 42 は低値を示しており、もっとも鋭敏な検査法であったと考えられる。後ろ向きに見て、この時点で早期 AD と診断して加療を開始しても良かったのではないかと考える。

画像検査からみた MCI

画像検査においては、AD では脳血流シンチ (SPECT) で側頭葉、頭頂葉の血流低下がみられ、鑑別診断に有用であることが知られている (図 9)。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。

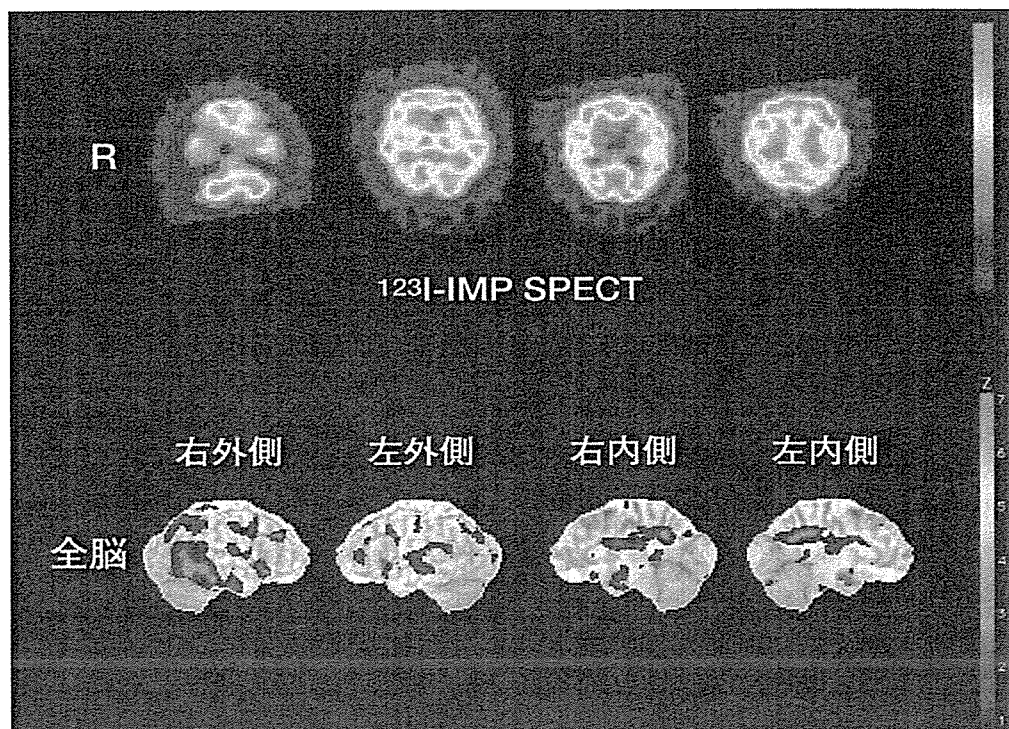


図 10

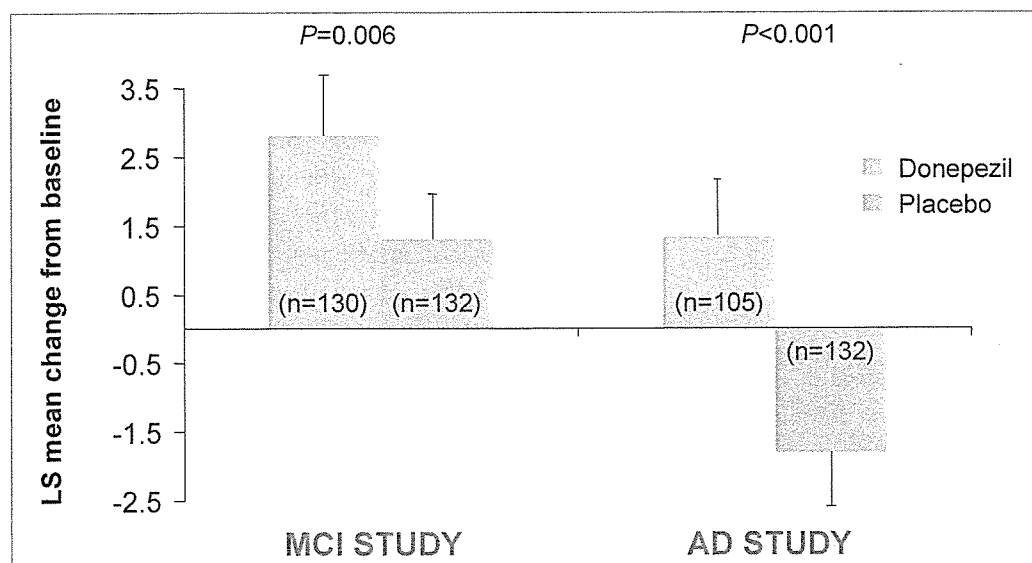


図 11 Modified ADAS-cog total score at Week 24

この方法により、AD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よく初期の段階から見られることが明らかとなった(図10)¹²⁾。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。

MCI の治療

わが国ではMCIに対する塩酸ドネペジルの適応はとれていないが、自験例で「もの忘れが改善した」あるいは「頭がスッキリした」という自覚症状の改善が得られ、長谷川式簡易知的機能検査

—改訂版(HDS-R)あるいはMini-mental state examination(MMSE)などのスコアも改善した症例を経験した。

欧米では塩酸ドネペジルをはじめ各種薬剤のMCIに対する臨床試験が行われている。米国でのMCI患者270例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験では、プラセボ投与群に比し塩酸ドネペジル投与群で24週後のADAS-cogスコアが有意に改善することが示された。また、患者の全般評価においても悪化例はプラセボ群に多く、ドネペジル投与群では改善例が多いという結果が得られている(図11)¹³⁾。

表2 改定されたMCIの概念

● Amnestic form of MCI
memory < mean - 1.5 SD
Other domains > mean - 0.5 SD
● multiple-domain MCI
several domains
mean - 0.5 SD > > mean - 1.0 SD
AACDに類似の概念
● single non-memory MCI

新しいMCIの基準とその問題点

表2に新しく提唱されたMCIの基準を示す⁵⁾。

①は記憶障害を主とする amnestic MCI で主としてADが、②は複数の認知領域で障害を有する multiple-domain MCI で、AD、脳血管性認知症、正常老化が、③は記憶以外の単一認知領域の障害を有する single non-memory-domain MCI で、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、進行性失語、脳血管性認知症などが含まれる。この基準では、発症機序も考慮され、より科学的な内容であるが、一方でたいへん煩雑なわかりにくい印象がある。今後この基準に従って分類した群に分けて、進行率、バイオマーカーの有用性、その他を検討していく必要がある。

参考文献

- 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* 9 : 294-298, 1998
- 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 Japan* 15 : 140, 2001
- 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レセプター遺伝子多型との関連の検討. *内科専門医会誌* 14 : 424-428, 2002
- 4) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al :

Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58 : 1985-1992, 2001

5) Petersen RC : Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256 : 183-194, 2004

6) Morris JC, Price AL : Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 17(2) : 101-118, 2001

7) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al : Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40 and A β 1-42(43) in Alzheimer's disease : A study in Japan. *Ann Neurol* 44 : 17-26, 1998

8) Takeda M, Tanaka T, Arai H, et al : Basic and clinical studies on the measurement of beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorders : multicenter study in Japan. *Psychogeriatrics* 1 : 56-63, 2001

9) 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* 150(2) : 150-156, 2001

10) Urakami K, Mori M, Wada K, et al : A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 259 : 1-3, 1998

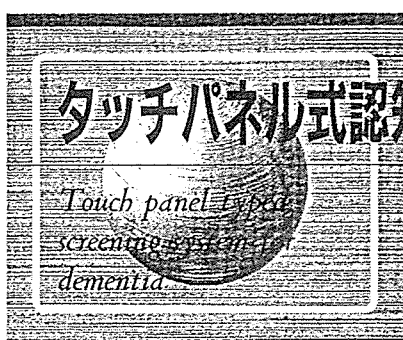
11) Urakami K, Wada K, Arai H, et al : Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluids from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 183 : 95-98, 2001

12) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE : Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 344 : 895, 1995

13) Salloway SP, et al : Benefits of donepezil treatment in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 60 : A 411 : S 48.001, 2003

タッチパネル式認知症(痴呆)スクリーニング

井上 仁/浦上克哉



高齢者でも簡単に操作ができ、検査時間も短いタッチパネル式認知症(痴呆)スクリーニング装置を開発した。SDAT 患者 49 例、健常者 30 例を対象として検査精度を算出したところ、感度 96 %、特異度 97 %の値が得られた。

コンピュータ式認知機能診断システムの概要

コンピュータを用いた認知機能の診断システムは、パーソナルコンピュータが一般化し始めた 1980 年代半ばより報告がみられる。その 1 つが Apple コンピュータを用いた装置¹⁾であり、もう 1 つはケンブリッジ大学で開発された IBM PC 互換機で動作する CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)²⁾である。CANTAB は視空間記憶 (Visio-spatial memory)、注意力 (Attention)、計画性 (Planning) の 3 つの認知機能を検査する機能が組み込まれている。CANTAB を用いた研究は今日に至るまでいくつかの報告がなされている。その後、各国でコンピュータを用いた認知症(痴呆)の検査システムが開発され、その有効性が報告されている³⁾。コンピュータを用いることの利点として以下のことが挙げられている。①客観的な結果を提供できる。②高い再現性が実現できる。③瞬時に結果を提供できる。④正確な時間計測が行える。⑤検査者の違いによるバイアスが除去できる。⑥効果音などで被験者のやる気を起こすことができる。⑦被験者のペースで進めることができる。しかしこれまで報告されているシステムは複雑で、スクリーニングに適しているとはいえないものであった。

タッチパネル式認知症(痴呆)スクリーニング

本項ではわれわれが開発した認知症のスクリーニングを目的としたコンピュータシステムを紹介する。認知症検査システムの設計にあたっては、コンピュータに不慣れな高齢者でも簡単に操作できるユーザーインターフェイスを提供することが重要である。われわれはコンピュータへの応答を行う装置としてタッチパネルを採用した。タッチパネルを用いることにより、画面に表示された数字、文字、画像などを指で触ることによってコンピュータへ応答を行うことができる。操作方法の説明は画面に文章として表示するだけでなく、音声ナレーションでも行うことでわかりやすい操作環境を提供している。われわれが作成した装置は 12 インチの液晶タッチパネルディスプレイにコンピュータの機能を一体化させたものであり、大きさは上下、左右、奥行きそれぞれ、24 cm、31 cm、4 cm で、重量は 1.9 kg と非常に軽量コンパクトである(図)。

検査ソフトは、遅延再認、日時の見当識、図形の空間認知機能の 3 つのテストを組み合わせたものである。遅延再認テストは、コンピュータがしゃべる 3 つの単語に対して、画面に表示される 9 つの選択肢から解答を選択するものである。本テストは単語を言った後すぐに行われる直後再認と、日時の見当識と図形の空間認知機能テスト終了後(約 3 分後)に行われる遅延再認の 2 つからなる。日時の見当識は、年、月、日、曜日それぞれの設問に対して、被験者は該当する選択肢をタッチすることで

用語解説——ROC 解析

縦軸に感度、横軸に(1-特異度)をとり、カットオフ値を変更した場合の両者の変化を順次プロットして得られる ROC 曲線(receiver operating characteristic curve)により、最適なカットオフ値を求める手法。

用語解説——感度・特異度

実際の罹患者が検査で正しく罹患者として識別される割合を感度といい、非罹患者が検査で正しく非罹患者と識別される割合を特異度という。両値が大きいほど有効なスクリーニング検査であるといえる。

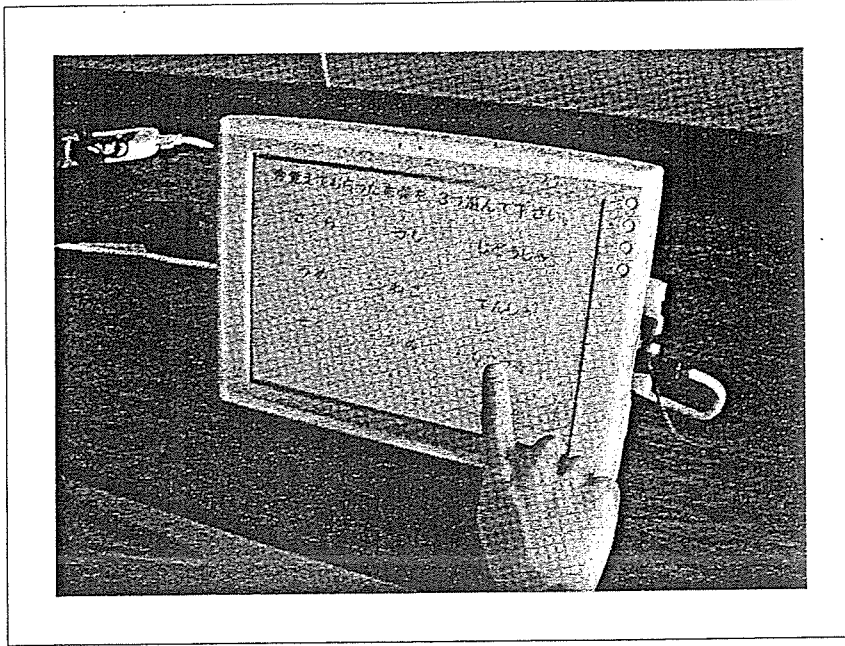


図 タッチパネル式認知症(痴呆)スクリーニング装置

解答を行う。図形の空間認知機能テストは2つの画面を用いて次のように行った。1枚目の画面では、上半分に刺激図形として立方体を表示し、下半分には選択肢として5つの図形を表示した。選択肢の1つは上部に示す立方体を回転させた図形であり、それを選択させるテストである。2枚目は刺激図形を三角柱に変えたものである。本テストは15点満点で、3～4分で終了する。SDAT患者49例、健常者対照群30例を対象として本ソフトの検査精度を算出したところ、カットオフ値を12点とした場合、ROC解析で感度96%、特異度97%の値が得られた⁴⁾。

本システムでの応答は、画面に表示した選択肢を選ぶという方法を用いた。選択肢を表示することは、いわばヒントを与えているようなものであり、従来の面接検査のような自発的な想起に基づいた検査とは異なる。認知能力が保たれている被検者は、ヒントを参考にして解答するという意図が働き、高い得点を得やすいと思われる。逆に、選択肢による方法でも低い点しか取れない場合は、明らかに認知能力に障害があるということができよう。しかしながら、選択肢による方法では質問の形式が限定される。言葉の流暢さを調べるようなことは現時点では難しい。面接による検査では、次のようなことを度々経験したし、他の検査者からも同様な感想を耳にしている。すなわち、被検者が答えられないとき、検査者も気まずい思いをするし、それ以上に被検者の心も傷つけられるということである。医師の前とはいえ、自分の認知能力の衰えを人前に曝すことは自尊心をおおいに傷つけられることであろう。コンピュータ相手だと人の場合に比べて心への侵襲が少ないと思われる。認知症のスクリーニングは、なるべく簡便に短時間で行って、誰が施行しても点数がばらつかず、再現性が高いことが求められている。コンピュータを用いたスクリーニングはこれらの課題を克服できる可能性を秘めていると考える。

References

- 1) Branconnier RJ : Neurobehav Toxicol Teratol 7 : 379-386, 1985
- 2) Morris RG et al : Cognitive Neurochemistry. Oxford University Press, Oxford, 1987, pp. 21-36
- 3) Inoue M et al : Comput Methods Programs Biomed 61 : 151-155, 2000
- 4) 浦上克哉ほか : 老年精医誌 13 : 5-10, 2002

関連事項

- アルツハイマー型認知症(痴呆) ▶▶ 96 頁
- 認知機能障害 ▶▶ 162 頁
- 記憶障害 ▶▶ 166 頁
- 見当識障害 ▶▶ 168 頁
- もの忘れ外来 ▶▶ 300 頁



ADの早期発見と治療には、ADを確実に、また誰もが簡単に診断できるシステムが必要である。ADを高確率で検出できる生物学的なマーカーはその候補の1つである。現在までにA β 、タウなどの蛋白が知られており、さらに新規マーカーの検索も盛んに行われている。

概要

近年、65歳以上の認知症(痴呆)の出現率は10%、アルツハイマー型認知症(痴呆)(AD)はその2分の1を占めるとされており、1日も早い治療法の開発が望まれている。ADの治療に関しては現在さまざまな試みがなされており、とくに本邦においては塩酸ドネペジル(アリセプト®)、海外においてはガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの有用性は広く知られてきている。しかし、的確にADにターゲットを絞った治療を行うためには、ADの早期発見と、残り半分を占める他の認知症性疾患との鑑別の必要性が大前提であり、将来のAD治療へ向けての重要な課題といえるだろう。

ADの診断は、臨床症状に基づく除外診断が主であり、専門医によるところが大きいのが現状である。そこで、誰もが簡単にできる診断マーカーの開発が望まれている。ADの病態に関連し、それをよく反映していると思われるマーカーのいくつかを以下に紹介する。

アミロイド β 蛋白(A β)

ADの脳には特徴的な異常蛋白の蓄積がみられる。A β とリン酸化タウ蛋白である。A β は老人斑の構成成分であり、アミノ酸の数の違うA β_{1-40} とA β_{1-42} が主に存在している。A β_{1-42} は凝集性が高く、この蛋白の上昇が老人斑の核を形成し、AD発症のトリガーであると考えられている(アミロイド・カスケード仮説)。

脳のA β は、通常脳脊髄液を通して血液中へ排泄され、代謝されるとされている。しかし脳へのA β の沈着に伴い、髄液中と血液中のA β は減少する。このような機序による髄液中のA β_{1-42} の減少を検出することによって、診断マーカーとして確立された。A β_{1-40} とA β_{1-42} を区別して測定するELISA法がすでに確立され、キットが市販されている。しかし診断の感度・特異度という面から考えると、A β 単独では十分でないため、後述のタウ蛋白と組み合わせて用いることが望ましい。このようなAD index, AD unit¹⁾という指標は、感度・特異度ともに高いマーカーとして有用である。

タウ蛋白

ADの異常蛋白のもう1つ、タウ蛋白(タウと略す)は神経原線維変化を形成する。ADの髄液中では総タウが増加しており、以前から診断マーカーとして検討されてきた。感度・特異度ともに70%を超えるものの、髄膜脳炎(ME)やクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)でも、AD同様あるいはAD以上に高値であることが問題点である。また、タウオパチーと総称される神経原線維変化が蓄積する疾患との鑑別も難しい。そこで、よりADに特異的であるリン酸化タウが注目された。神経原線維変化にみられるタウは高度にリン酸化されている。このことからIshiguroらはリン酸化タウのみの測定を試み、リン酸化部位199番目のタウ(PS199)を測定するELISA法を開発し²⁾、後の多数例の検討によって総タウよりも優秀なマーカーであることが示された(図)³⁾。これを皮切りに、181番目⁴⁾、

用語解説——老人斑

老人斑は、老化に伴って出現するいわゆる脳のシミである。ADではこの脳のシミが過剰に増加し、特徴的で特異的な病理所見の1つに数えられている。

用語解説——神経原線維変化

細胞骨格蛋白の1つであるタウ蛋白(とくに神経細胞に多い)が異常に凝集し、蓄積されたものである。ADに限らず、神経変性を示す疾患にみられる。

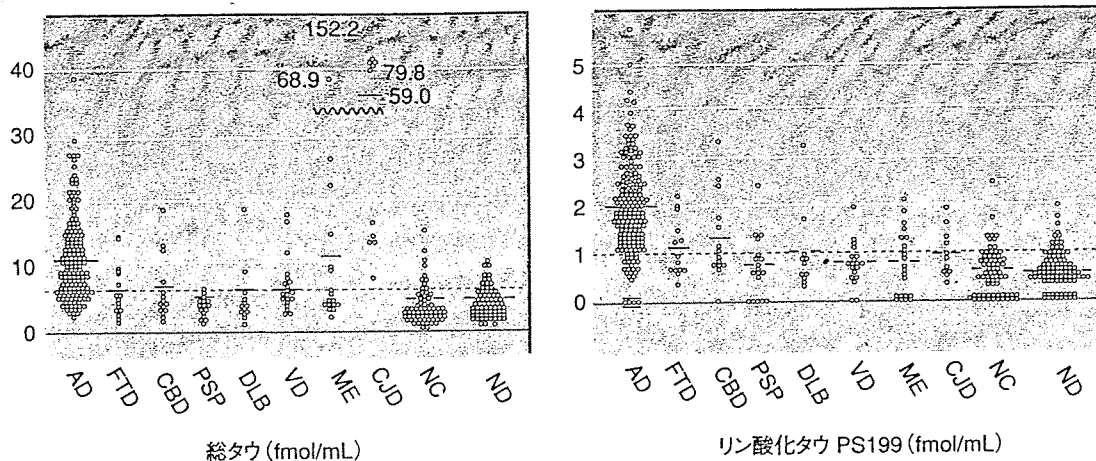


図 髄液中の総タウとリン酸化タウ

FTD：前頭側頭型認知症(痴呆)，CBD：大脳皮質基底核変性症，
 PSP：進行性核上性麻痺，DLB：レビー小体型認知症(痴呆)，
 VD：血管性認知症(痴呆)，NC：正常対照，
 ND：神経性疾患。(文献3より引用)

231番目⁵⁾のリン酸化タウにおいても同様に有効なマーカーであることが報告された。現在、異なるリン酸化部位を認識して測定できるキットも販売されており、いずれも感度・特異度ともに80%を超える最も有効な診断マーカーといえる。しかしリン酸化タウにおいても、タウオパチーとの鑑別に関してはクリアできておらず、今後の課題といえる。

血液中の診断マーカー

血液検査は、髄液検査より採取も簡単で、かつ一般的に行われており、また患者の苦痛も少ないため、血液中のマーカーの開発も期待される場所である。現在のところ、これといったマーカーはみつかっていないが、酸化ストレスや炎症に関連する蛋白、コレステロールやホモシステインといった分子の研究も進められており、今後の成果が期待される。

新規診断マーカーへのアプローチ

脳組織は、そのおよそ半分は脂質により構成されており、酸化ストレスに非常に弱い組織である。血液中に限らず、酸化ストレスに関する分子、さらにそれに伴う過酸化脂質は、現在最も盛んに研究されており、今後新たなマーカーの発見が期待できるであろう。さらに、酸化ストレスが病態に及ぼす機序の解明は、治療へ応用できる可能性もある。

われわれのグループでは、髄液中の新規診断マーカーの検索を試みてきた。糖鎖を認識して結合するレクチンの一種の小麦胚芽レクチン(wheat germ agglutinin: WGA)を用いて、少なくとも3種の糖蛋白がADの髄液中で減少している傾向を見出した。とくにこのうちの1つは、タウオパチーとの鑑別ができるマーカーとなり得る可能性が高い。これらの糖蛋白は、自身が減少しているのか、あるいは糖鎖が減少しているのかはまだ確定しておらず今後の検討が必要であるが、複数のWGA結合糖蛋白が減少していることを考えても、糖鎖修飾に何らかのかかわりがあると考えられる。糖鎖修飾はリン酸化同様、蛋白の機能に重要な役割を果たしており、今後病態を反映したマーカーとなり得る可能性が期待できる。

References

- 1) Kanai M et al : Ann Neurol 44(1) : 17-26, 1998
- 2) Ishiguro K et al : Neurosci Lett 270(2) : 91-94, 1999
- 3) Itoh N et al : Ann Neurol 50(2) : 150-156, 2001
- 4) Vanmechelen E et al : Neurosci Lett 285(1) : 49-52, 2000
- 5) Kohnken R et al : Neurosci Lett 287(3) : 187-190, 2000

関連事項

- 老人斑 ▶▶ 212 頁
- 神経原線維変化 ▶▶ 214 頁
- ドネペジル ▶▶ 258 頁

APP遺伝子変異とアルツハイマー病

涌谷陽介／和田健二／浦上克哉／中島健二



家族性アルツハイマー病・家族性アミロイドアンギオパチーの原因の1つにアミロイド前駆体蛋白遺伝子変異がある。変異が及ぼす効果を研究することが、病態解明や新たな治療戦略の開発に大きな役割を果たしている。

はじめに

近年のアルツハイマー病(AD)発症メカニズムに関する研究の飛躍的進歩は、家族性アルツハイマー病(FAD)の原因としてアミロイドβ蛋白前駆体(APP)遺伝子変異が同定されたことが端緒となった。さらに、別項で取り上げられるプレセニン1および2(PSEN1およびPSEN2)遺伝子の発見も加わって、最近ではADにおいてもいくつかの本質的な治療戦略が提唱されるに至っている。

遺伝子の構造

老人斑の主要構成成分であるアミロイドβ蛋白(Aβ)の前駆体蛋白としてAPPがクローニングされた。APP遺伝子は、21番染色長腕に位置し(21q21)、約300kbの領域にアミノ酸をコードする18個のエクソンがある。APPにはエクソン7、8のalternative splicingにより3種類のアイソフォームが存在する(APP770, 751および695)。脳に主として発現しているのはAPP695であり、他の臓器ではAPP751やAPP770が優位である。

機能と生理的意義

APPは生体内で広く発現しているが、APP自体の詳細な機能はいまだ明らかとなっていない。APPは1回膜貫通型の糖蛋白質で、前述のAPP751および770のアイソフォームは、Kunitz型プロテインインヒビターと相同ドメインをもつ。APPノックアウトマウスの表現型は明らかな異常はみられない。最近の研究では、APPが神経細胞での軸索輸送に関与している可能性が指摘されている。これまでAPPからAβが産生される分子機構(processingあるいはtrafficking)やAβの線維形成動態(fibrillogenetic kinetics)が精力的に研究されてきたが、APP遺伝子変異が果たした役割は非常に大きい。

遺伝子異常と病態との関連

現在のところ約20カ所の点突然変異が報告されている(図)。PSEN1変異がすでに140カ所以上見出されているのに比べると、APP遺伝子変異はFADの中でもまれである。本邦では、D678N変異とV717I変異が見出されている。各種研究によるAPP遺伝子変異の主要な効果をまとめると、①Aβ産生量全体を増加させる、②Aβ40とAβ42のうち、より凝集性が高いAβ42を増加させる、③Aβの凝集性自体を変化させる、に分けられる。①に入るものとして、APP KM670/671NL変異(Swedish double mutation)がある。この変異はAβ配列のN末外側に存在し、いわゆるβセクレターゼによるAPP切断が増えAβの産生が著明に増加する。このKM670/671NL変異の効果は幾多の細胞および動物モデルで証明されている。とくにこの変異を導入したトランスジェニックマウス(TGM)は、治療法の開発に重要な役割を果たしている。

用語解説——βセクレターゼおよびγセクレターゼ
βセクレターゼは、BACE(beta site-APP-cleaving enzyme)である。γセクレターゼは、プレセニンおよびニカストリン、PEN-2、Aph-1が形成する高分子複合体が担っている。

用語解説——ネプリライシン(Neprilysin)
ネプリライシンは、脳内でAβを分解する中性エンドペプチダーゼである。Aβ分解酵素として、他にインスリン分解酵素(insulin degrading enzyme: IDE)、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)、エンドセリン変換酵素(endothelin converting enzyme: ECE)がある。

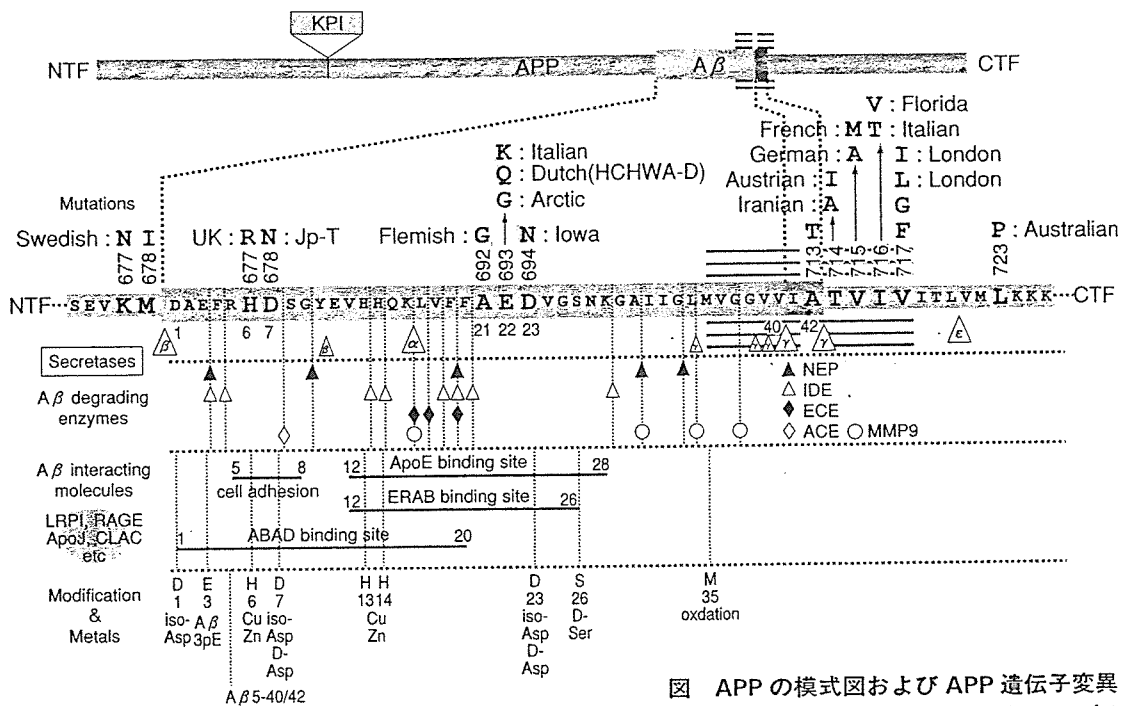


図 APP の模式図および APP 遺伝子変異

APP は β および γ セクレターゼにより APP から切り出されることにより産生される (セクレターゼ)。A β は、各種のペプチダーゼによって分解されると考えられている (A β degrading enzymes)。また、A β に結合してその代謝や運搬にかかわる蛋白が同定されている (A β binding molecules)。さらに、A β は銅や亜鉛イオンとの結合や各種の二次修飾 (イソ化、ラセミ化、ピロール化、メチオニン酸化) も受けることが報告されている (Modifications and Metals)。CAA が高度あるいは主体となる APP 遺伝子変異は、灰色で変異アミノ酸を塗りつぶした。

APP A692G 変異 (Flemish mutation) は、細胞モデルの検討では α セクレターゼで切断されにくくなり、相対的に β カットが増えて A β の産生が増加する。A β C 末端の外側には、クラスターを形成するように遺伝子変異が報告されている。いずれもほぼ γ セクレターゼに対する②の効果により、より凝集性の高い A β 42 が増加することが FAD 発症原因と考えられている。

これらに対して A β ペプチド内部の変異では、E 693 Q 変異 (Dutch mutation)、A 692 G 変異 (Flemish mutation)、E 693 Q 変異 (Italian mutation)、D 694 N 変異 (Iowa mutation)、A 713 T 変異が、臨床病型や病理所見はそれぞれ特徴があるものの、いずれも、いわゆるアミロイドアンギオパチー (CAA) が前景に立つ。脳血管障害 (脳出血・脳梗塞) を合併する機会が多い。一方、H 677 R 変異、D 678 N 変異、E 693 G 変異 (Arctic mutation) は、臨床的に AD の病像をとり、剖検例がある変異でも CAA は比較的軽度で臨床的に脳血管障害を合併することはまれである。

A β ペプチド配列内の変異では、基本的には変異 A β の凝集性の変化が病態に密接に関係していると考えられている。ネプリライシンをはじめとする A β 分解酵素に対する耐性も報告されている。また、A β はイソ化、ラセミ化、ピロール化などの二次的な修飾を受けることが知られている。A β の凝集・抑制因子や A β 結合物質との interaction の変化も検討されている。

今後の展開とまとめ

APP 遺伝子変異は、AD と CAA の重要な発症モデルとなる。図に挙げるように APP と A β をめぐり多くの因子の関連が研究されている。APP 遺伝子変異では、変異の部位によって臨床症状や病理学的所見が異なるため、これらの変異を同時に比較することで APP と A β をめぐる新たな知見が生まれ、AD や CAA の新たな治療法の開発につながることを期待される。

Recommended Web site

- ① The Alzheimer Research Forum : <http://www.alzforum.org/home.asp>
- ② The Alzheimer Research Forum ; Mutations : <http://www.alzforum.org/res/com/mut/default.asp>
- ③ Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database: <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/default.cfm?MT=0&ML=0&Page=Home>

関連事項

- 家族性アルツハイマー病 (FAD) ▶▶ 98 頁
- β アミロイドカスケード仮説 ▶▶ 210 頁
- 老人斑 ▶▶ 212 頁
- β アミロイド前駆体蛋白 (APP) と β アミロイド ▶▶ 216 頁

私の診療経験から

かかりつけ医に役立つアルツハイマー型 認知症の簡易診断と治療

浦 上 克 哉

はじめに

塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)が本邦でも発売され有効性の報告が相次いでなされてきており、アルツハイマー型認知症も治療の時代に入った¹⁾²⁾。アルツハイマー型認知症は、最近の疫学調査から65歳以上の高齢者では20人に1人の頻度で見られる“ありふれた疾患”であることが示されている³⁾⁴⁾。このことより、かかりつけ医においても避けて通れない疾患である。しかし、アルツハイマー型認知症の発見は容易ではない。従来の疾患と異なり、本人がもの忘れを主訴として来院することは極めて稀である。また、認知症患者は上手に取り繕って対応し、短時間の診察時間で医師が認知症の存在を把握することは至難の業である。そこで本稿ではかかりつけ医に役立つアルツハイマー型認知症の早期発見、簡易診断法、そして治療について概説する。

I. アルツハイマー型認知症に 気づく方法

本症の発見には、介護者(家族、ヘルパー、他)、看護師、他のコメディカルスタッフの情報が有用である。患者本人は一般的に病識がなく自分からもの忘れを訴えることは少なく、また上手に取り繕うため短時間の診察時間で、異常に気づくことは至難の業である。一番簡単な方法は家族あるいは主に介護している方から情報を得ることである。しかし、一般的にかかりつけ医を受診する際は、家族の付き添いはなくひとりで受診することが多い。そこで、介護保険などの書類を書く際に家族に連絡をとり、一緒に来てもらい情報を得ることを勧める。そうすれば家族から情報が得られ、認知症に気づくことが可能になる。たとえ認知症がなかったとしても、その人にあった介護保険の主

治医の意見書が記載できる。院内で気づく方法として次に推奨する方法は、コメディカルスタッフから情報が得られるようにしておくことである。患者さんが交わすコメディカルスタッフとの会話の中で気づきの機会が多くあることが分っている。たとえば、受付で受診予定日ない日に受診したり、履物が分からなくなって尋ねられるなど、薬剤師では薬の説明が理解できない、薬の飲み忘れが目立つなど、いろいろな場面で気づく機会が多くある。

II. アルツハイマー型認知症の 簡易診断法

アルツハイマー型認知症の診断は現在は徹底した除外診断によりなされており、確実な診断を行うには一度は専門医に依頼することが望ましい。しかし、かかりつけ医が診断を求められることは少なくなく、その際には遅延再生、日時の見当識、立方体の模写の3項目を検査する簡易診断法が実用的である⁵⁾。また、我々のグループが開発したタッチパネル式コンピューターを用いた認知症スクリーニング機器(図1)(商品名 物忘れ相談プログラム 日本光電社製)を用いて頂くのも一法である⁶⁾。3~5分の短時間で行えるにもかかわらず、図2のごとくアルツハイマー型認知症と健常者とを精度良く鑑別が可能である。まとめとして、かかりつけ医の先生にアルツハイマー型認知症の診断をして頂くには、表1のような内容を行ってもらえれば概ね問題ないと考える。

III. アルツハイマー型認知症の 治療

塩酸ドネペジルは、アルツハイマー型認知症の脳内で減少したアセチルコリンを補充する薬剤である。このため根本治療薬ではないが、症状の進行を抑制することは可能である。我々の使用経験では約50%に改善がみられ、うち約20%に著効が

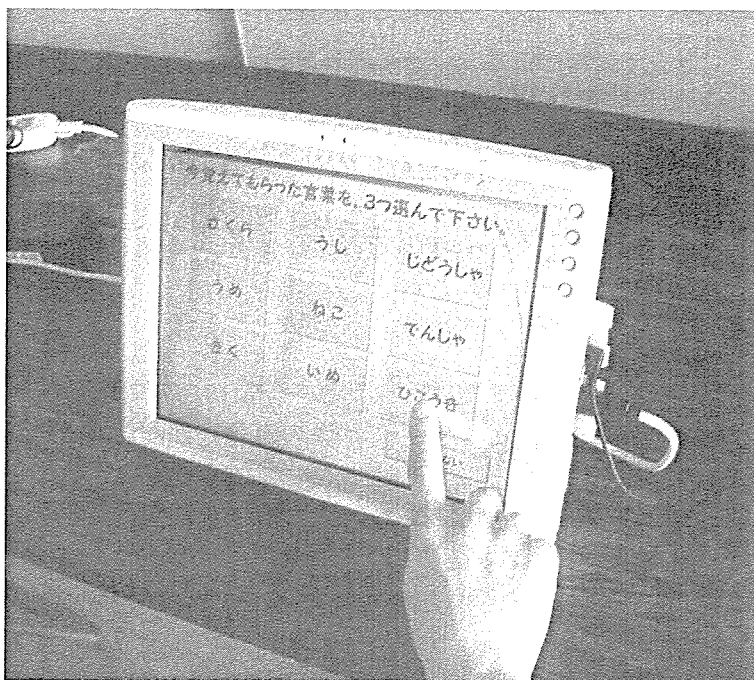


図 1

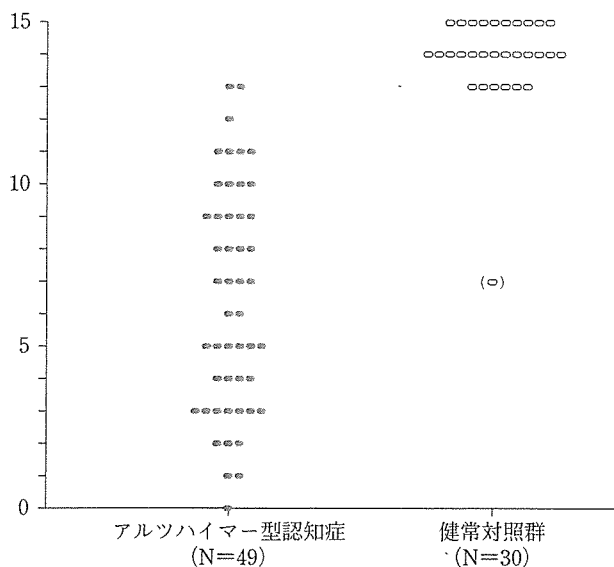


図 2 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症スクリーニング機器の検査結果

表 1 アルツハイマー型認知症の簡易診断法

- ① 記憶の検査
日時の見当識—今日が何月、何日であるか？
遅延再生—桜、猫、電車
- ② 図形の模写
立方体の絵
- ③ 血液・尿検査
血液一般、生化学（肝・腎・甲状腺機能、ほか）
TSH、フリー T3、フリー T4
- ④ 頭部 CT/MRI（器質的脳疾患の除外）

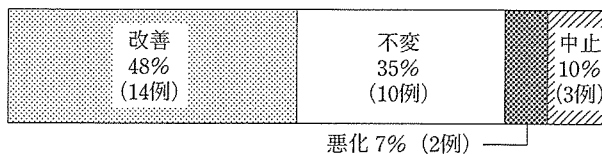


図 3 塩酸ドネペジル自験例のまとめ

みられた (図 3)¹⁾。改善の中には、明らかに知的機能が改善したと考えられる例がみられ、このような中核症状を改善させることができた薬剤は本剤が初めてである。不変例が35%にみられたが、不変例のなかには進行が抑制できていると考えられる例があり、無効と速断しないようにしたい。副作用のため中止した例は7%と少なく、安全性は高いと考えられる。本剤をより有効に使う

には、早期診断をしてより早い段階から使うことが考えられる。軽度認知障害 (MCI) レベルから投与した大規模研究では、有効性が報告されている⁷⁾。また現在、アルツハイマー型認知症の根本治療薬開発が世界的規模で行われており、アミロイドβ蛋白のワクチン療法、セクレターゼ阻害剤などが期待されている。このことから今後のアルツハイマー型認知症の薬物療法の戦略として、塩

酸ドネペジルにより認知症状の進行を抑制し、来るべき根本治療薬へつなげていくことが望まれる。

参 考 文 献

- 1) 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 - . 診療と新薬, 37: 1087-1091, 2000.
- 2) Homma, A. et al.: (E2020 study group): Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease; 24-week, multicenter double-blind, placebo-controlled study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 11: 299-313, 2000.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 浦上克哉: 痴呆症の治療意義と適切なケアについて - 主治医意見書のポイントを含めて - . 癌と化学療法, 30: 49-53, 2003.
- 6) 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.
- 7) Salloway, S. P. et al.: Benefits of donepezil treatment in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 60: A411: S48.001, 2003.

認知症の神経学的 所見のとり方

浦上 克哉

認知症を呈する疾患のなかにいろいろな神経疾患が含まれており、その除外診断に神経学的所見をとることは役に立つ。しかし、神経内科専門医でない医師にとって神経学的所見のとり方はとっつきにくく、難しいものである。そこで、本稿では特別な診察道具を使わなくても簡単に施行可能な神経所見のとり方を紹介する。

1 歩行観察

患者が診察室へ入室する際の歩行のようすを観察することでかなりの情報が得られる。明らかな麻痺があれば麻痺性歩行として脳血管障害の存在が疑われるが、明らかな麻痺がなくてもバランスが悪く、歩行中肩幅くらいまで足を広げ、バランスをとって歩行することがしばしばみられる(図1)。このような場合、脳血管性認知症である可能性がある。

ごく軽度のパーキンソン病の疑いのある患者は、歩行障害は顕著でなくても、ベッドに移動して横になってもらうとその動作が困難だったり、時間がかかったりする。

2 上肢の所見をみる

両手のひらを上にして腕をまっすぐ前に伸ばし、水平にしたまま目を閉じてそのままの状態にしてもらい、上肢のようすを観察する(上肢のバレエ徴候)。脳血管性認知症で軽度の麻痺がある場合は、少しずつ麻痺側の腕が徐々に下がってくる(バレエ徴候陽性)(図2)。

パーキンソン病の場合、手の震えに気づくことがある。問診中は患者が反対の手で震えを押さえていることがあり、こうした診察をすることにより初めて気づ



図1 脳血管性痴呆患者の幅広歩行
(歩行中は肩幅くらいまで足を広げ、バランスをとり歩行する。)



図2 上肢のバレー徴候

くことがある。

アルツハイマー病の場合は、手を前に伸ばして目を閉じる際に、目を閉じた途端に手を降ろすなどの、二つの指示を実行できないことがある。また、手首の硬さをみる検査をすると筋固縮（筋強剛）が分かり、パーキンソン病、パーキンソン症候群の診断に役立つ。軽い筋固縮の場合、反対側の手をあげてもらおうと誘発されて、筋固縮の存在が分かる（図3）。このような神経学的所見をとることは、