

図3 筋固縮の診かた

アルツハイマー病以外の疾患を除外する際に役立つ。

### 3 アルツハイマー病の診断に役立つ構成行為の診かた

アルツハイマー病の場合、身体的空間認知機能が低下しているため、相手の手の動きを見ながら模倣するという動作が難しくなる。実例を図4、5で示すが、検者が示した指の形をうまく模倣することができない。これは、簡単かつゲーム感覚で行えるため、患者に比較的抵抗感なく行ってもらうことが可能である。



図4 検者の手技を真似きれない患者のようす



図5 検者と患者の手技が異なるようす

〔症例〕  
……  
62歳  
女性

■主訴 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。

■家族歴 特記事項なし

■既往歴 60歳時痔手術

■生活歴 たばこ（－）、アルコール（－）、偏食（－）、高卒

■現病歴

56歳頃 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）にとくに支障はなかった。

60歳 会社を定年退職。家庭にいることが多くなる。

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が、ときどき聞き返すことがあったため、メモを取るよう気をつけるようになった。

62歳 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。

■初診時所見

●一般身体所見 身長 151 cm，体重 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。会話中、く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)

## ● 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)	

## ● 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	⇒ MCI
	言葉の再生 : 3	
	日時の見当識 : 2 (-2)	
	言葉の記銘 1 : 3	
	図形の認識 1 : 1 (-1)	
	図形の認識 2 : 2	
	言葉の記銘 2 : 3	
	合計 : 15/18	
	経過時間 : 4 分	

## ■ 経過 1

62 歳 この時点では、認知症があるとはいえ、積極的に AD とする根拠に乏しいため、本人、夫とも相談し経過観察とした。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。

## ■ 経過 2

64 歳	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) (異なる日に行っている)
			遅延再生 : -2
			逆唱 : -1

頭部 CT に有意な変化は見られないが、SPECT 上で脳血流の低下が進行していると考えられた(カラー図 6~13)。また、HDS-R での失見当識の出現、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、アルツハイマー病の早期と診断した。本人・夫の希望もあり、アリセプトの投与を開始した。

## ☐ 参考文献

- 1) 浦上克哉：他疾患との鑑別・除外診断。DDL マガジン：16-19, 2004.

## 第4章

# 画像所見と生物学的 診断マーカー

## ② 生物学的診断マーカー

浦上 克哉

### 1 はじめに

アルツハイマー型認知症 (AD) は近年わが国でも増加してきており、痴呆性疾患の約半数を占めている<sup>1,2)</sup>。また、近年塩酸ドネペジル (商品名アリセプト) が発売され治療が可能となり、有用性が報告されている<sup>3)</sup>。このことから、AD の診断が早期かつ的確にできるか否かが重要なポイントとなってくる。しかし、現在の AD 診断は徹底した除外診断に基づいてなされており、より容易に誰でもできる診断マーカーの開発が望まれている。これまでに多くの診断マーカー開発のアプローチがなされているが(表1)、最もよい成績が出ているのはタウ蛋白関連のものである。本稿では、タウ蛋白に関連した診断マーカー研究と今後の展望について述べる。

### 2 髄液測定による診断マーカー

AD 撲滅のために設立したレーガン研究所は、AD の生物学的診断マーカーの条件として、病態をよく反映し、患者への侵襲性が少なく、他の痴呆性疾患を区別して診断する精度が高いこと、つまり AD 患者を検出する率 (感度) と非患者を検出しない率 (特異度) がともに 80% を越えることを要求している。髄液中総タウ蛋白は上記基準をかなり満たすが、感度と特異度がともに 80% 以上は難しく、アミロイド  $\beta$  蛋白と組み合わせることにより、AD index, AD unit という表現を用いているが、感度と特異度がともに 80% 以上という結果が得られている<sup>4,5)</sup>。

総タウ蛋白でとくに問題なのは、髄膜脳炎やクロイツフェルドヤコブ病などで極端に高値を示すことである。そこで、単独でこの基準をクリアする方法はない

表1 診断マーカーに関するこれまでの主要な報告

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

かと考え、髄液中リン酸化タウ蛋白を検討した。AD患者脳にみられる神経原線維変化のタウ蛋白は高度にリン酸化されている。このため、リン酸化タウを選択的に測定できれば、総タウよりよい結果が期待できる。

そこで、われわれのグループはセリン199のリン酸化部位に着目してリン酸化タウN末端断片を定量するサンドイッチELISAを開発した<sup>6)</sup>。その結果、総タウ

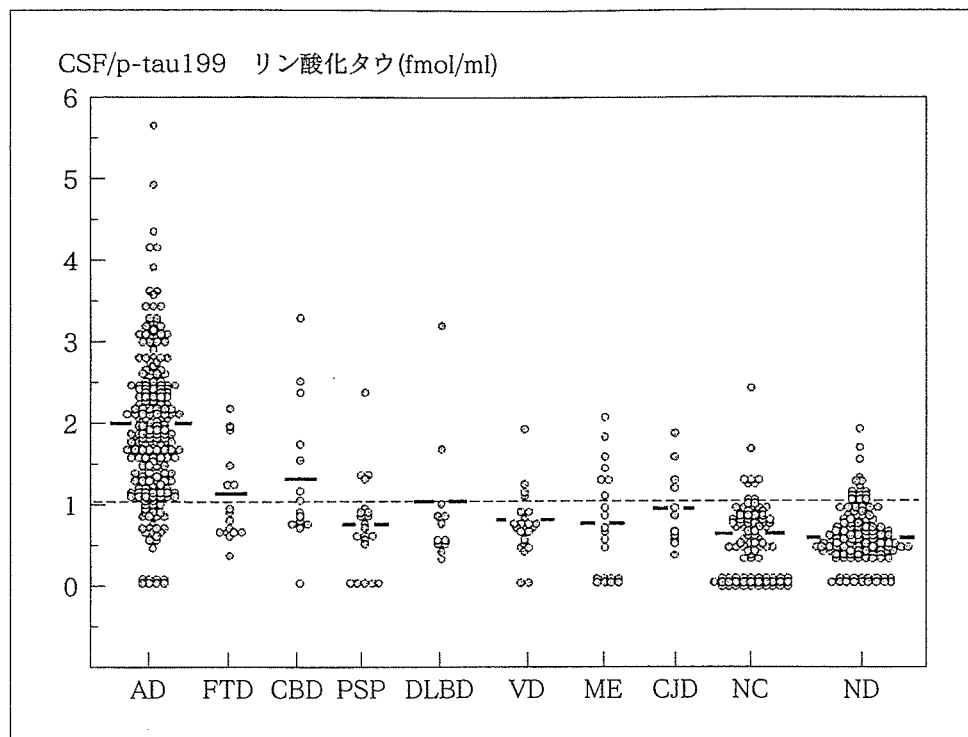


図1 髄液中セリン 199 リン酸化タウ蛋白値の検討結果

よりよい結果が得られ、とくに総タウで高値を示していた髄膜脳炎やクロイツフェルドヤコブ病が低値であった(図1)。このためROC解析でも明らかに改善し、単独で感度、特異度ともに80%以上を示すという結果が得られた<sup>6)</sup>。現在リン酸化タウはわれわれのグループが報告しているセリン199のリン酸化部位をみる方法以外に、スレオニン181、スレオニン231のリン酸化部位をみる方法が報告されている。いずれもよい成績であり、現時点では髄液中リン酸化タウ測定が最も信頼性における診断マーカーと考えられる。さらに、診断精度を上げるためには、大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺などに代表されるタウオパチーとの鑑別力を上げていく試みが必要と思われる<sup>7,8)</sup>。その試みとして、髄液中タウのアイソフォーム別に濃度を検出する方法が考えられる。ADでは4 repeat tau, CBDやPSPでは3 repeat tauが主体であり、鑑別が可能と考えられる。

### 3 スクリーニング検査

髄液中リン酸化タウが前記のごとく現時点では最も信頼おけるマーカーといえるが、髄液検査は手軽にできないため、これにつながるための簡易なスクリーニング検査が必要と考える。一つは、尿や血液で可能な検査であるが、残念ながらまだ有力なマーカーが開発されていない。血液中のタウやAβの測定も試みられているが、満足のいく結果は得られていない。私たちは、タッチパネル式コン

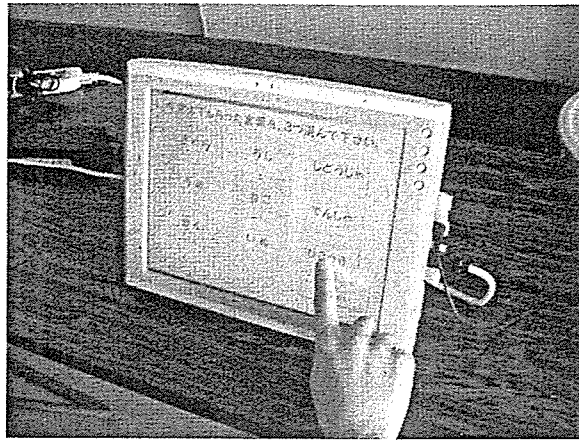


図2 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症スクリーニング機器の実物

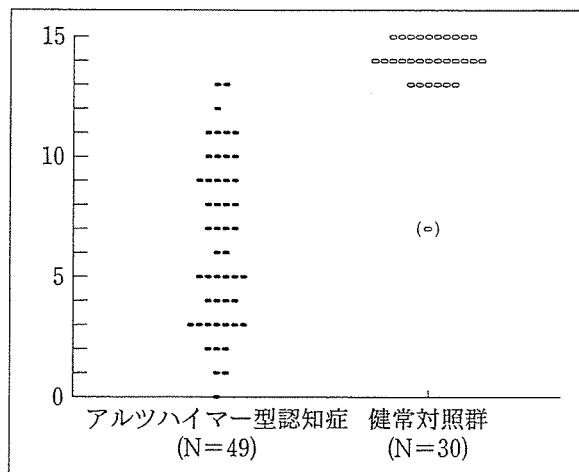


図3 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症スクリーニング法による検討結果

ピューターを用いた認知症の簡易スクリーニング法を開発し、その有用性を報告し、製品化に成功した(物忘れ相談プログラム、日本光電社製) (図2)<sup>9)</sup>。これは、手軽にどこでも簡便に行え、非侵襲的で、かつ ROC 解析を行うと AD と正常対照群を感度 96%、特異度 97% で区別することが可能であり、きわめて有用と考えられる (図3)。

## 4 薬剤の有効性を予知するための診断マーカー

塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)が発売され、AD も薬物治療の時代に入ってきている。しかし、反応の良好な群(responder)とあまり良好でない群(non-responder)が存在する。この両群を区別できるものの検討もなされてきている。われわれは、アセチルコリンレセプター  $\alpha 7$  の遺伝子多型に着目して検討したと

ころ、塩酸ドネペジルの responder には、アセチルコリンレセプター  $\alpha 7$  の 2 base deletion のヘテロ群が多いことが分かった<sup>10)</sup>。今後の診断マーカーとして、単に AD の早期発見のためのマーカーのみならず、薬剤の有効性の予知のための診断マーカーという観点からも検討が必要と考える。

#### ☐ 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) Kanai M, Matsubara E, Isoe 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) 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.
- 6) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al: Large-Scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 150 (2) : 150-156, 2001.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.



アルツハイマー病の予防・治療

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法の開発と認知症予防検診への活用

浦上 克 哉

はじめに

現在65歳以上の10人に1人が認知症といわれ、なかでもアルツハイマー型認知症は約半数を占める<sup>1)2)</sup>。しかし、もの忘れなどの初期症状は「年だから仕方がない」と見過こされがちである。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、これは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。このような早期発見が難しくなっていることが、認知症診療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た<sup>3)</sup>ので、その有用性と意義を報告する。

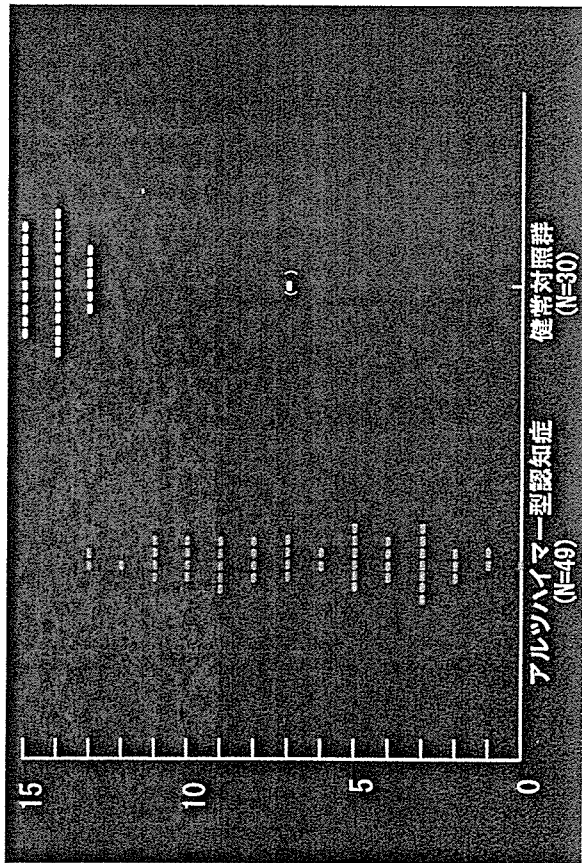
タッチパネル式コンピューターを用いた

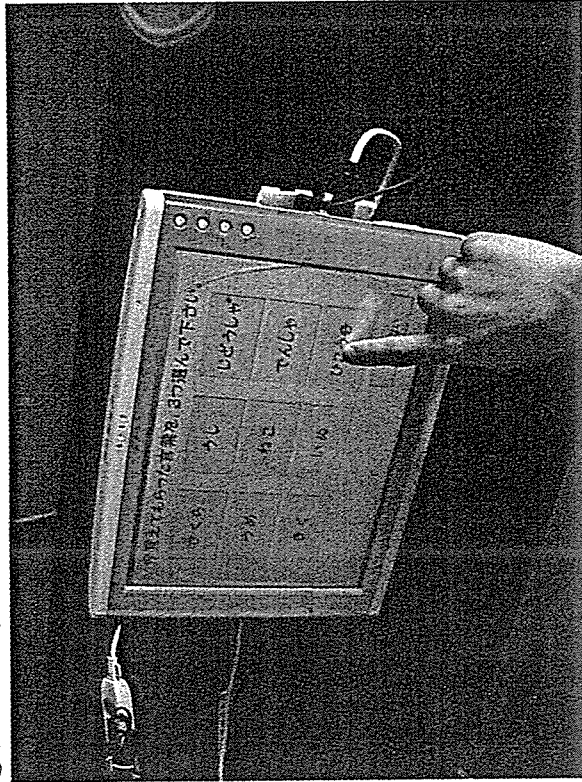
認知症のスクリーニング機器の開発と意義

アルツハイマー型認知症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点満点でアルツハイマー型認知症ではほとんどの例が12点以下であり(図①)、専門医への受診が望まれる。感度(疾患がある場合、検査が陽性になる割合)96%、特異度(疾患がない場合、検査が陰性になる割合)97%と高い信頼性を示した<sup>3)</sup>。この信頼性に加えて、この方法の利点としては、質問者による差がない、精神的、身体的ストレスが少ない、どこでも簡単に施行できる、などが挙げられる。定期的に行なうことで、確実に認知症の早期発見に役立てることが可能である。このような早期発見の意義の一つとして、アルツハイマー型認知症に対して症状の進行を抑制できる薬(塩酸ドネペジル)を投与することができることにある。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持って介護すれば、アルツハイマー型認知症の患者さんも質の高い生活をすることができ、介護する家族も安心して暮らすことが可能となる。

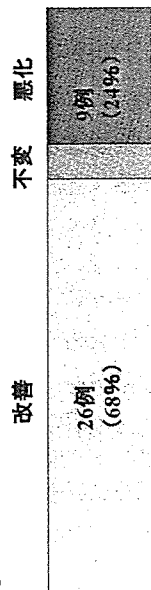
①タッチパネル式コンピューターを用いた認知症スクリーニング検査の結果





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なうと13点くらいがそれに該当する。

鳥取県A町とB村で実施した認知症予防検診と予防教室について報告する。A町134名(平均年齢74.5歳)、B



3例(8%)  
 有意差あり P<0.005  
 平均2.1点の低下 (改善傾向)  
 物忘れ相談プログラムを使って1次スクリーニングを行い、64名(28%)を検出した。タッチパネル式ADAS(TDAS)を使って2次検査を行い、軽度認知障害(MCI)レベルの方38名を選んだ。その38名を対象に週1

③ 認知症予防教室の効果

認知症予防検診への有効活用

現在市町村では介護保険の費用負担で困っている。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。参加されている人を見てみると、明らかに重度の認知症であったり、身体的にも精神的にも問題ない全く健常なお年寄りであったり、有効に活用されていない現実がある。そのようなことから、前述したタッチパネル式コンピュータ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、図②)を用いて、予防教室の対象者選定を試みた。この対象者としては、認知症にはなっていない、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

回5カ月間(計20回)認知症予防教室を実施した。認知症予防教室への参加者は69名であり、3カ月間の予防教室終了後にTDASを実施したところ参加者38例中26例(68%)に改善が認められた(P<0.05、図③)。問題点としては、地域での認知症への偏見が根強く、認知症予防検診および予防教室への参加率がまだまだ少ないことである。認知症への正しい理解を広めて、早期発見、早期治療、予防が行われることが望まれる。

まとめ

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、最も難しい認知症の早期発見に役立つと思われ、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にも有用な可能性が示唆された。

(鳥取大学医学部

教授 保健学科・生体制御学)

文獻

- 1) Urakami, K., et al. : Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 9, 294-298(1998)
- 2) 浦谷陽介, 浦上克哉ら : 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) 浦上克哉ら : 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) 斎藤潤, 浦上克哉ら : 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, Dementia Japan 19(2), 177-186(2005)



訂正とお詫び

本誌550号(2006年7月発行)・他科医に聞きたいちよことしたごと(工), 43ページGPのためのセミナー―先端医学トレンド⑧は⑨の誤りです。以下に訂正してお詫び申し上げます。

なお、弊社ホームページのeクリニシアン550号では、2006年10月に訂正をさせていただきます。

GPのためのセミナー

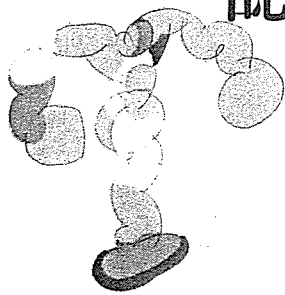
(誤) 先端医学トレンド⑧



(正) 先端医学トレンド⑨

(クリニシアン編集部)

# 認知症のリスクファクター



鳥取大学医学部保健学科 生体制御学講座

教授 浦上 克哉 助手 谷口 美也子

## はじめに

現在、65歳以上の10人に1人が認知症といわれ、なかでもアルツハイマー病(AD)は約半数を占める<sup>1, 2)</sup>。これまで薬物治療のなかったADにも塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)がわが国でも発売され、認知症も治療の時代に入ってきた。現在、塩酸ドネペジルの有効性に関する報告が多くなされてきている。また、原因究明へのアプローチとして、近年分子生物学的手法の進歩により遺伝子レベルの重要な知見が得られ、根本的治療が可能となりうるような薬剤の開発が試みられている。一方、近年認知症の予防が話題に上っている。予防を考える際、認知症のリスクファクター対策が重要である。そこで本稿では、認知症のリスクファクターについて概説する。

## 遺伝的リスクファクター

### 1) プレセニリン(PS) 遺伝子

PS-1遺伝子が、孤発性AD(SAD)の発症に関与しているか否かは、重要な問題である。PS-1遺伝子の多型については、WraggらによりSADの危険因子となる可能性が報告された。筆者らも、日本人でPS-1遺伝子の多型を検討したが、アポE4を有さない晩発型SADでのみ有意に高値を示し、アポE4以外の危険因子である可能性を指摘した<sup>3)</sup>。ただし、この結果については賛否両論分かれており、アポE4に比較して関連が弱い可能性が考えられる。

PS-2の遺伝子多型については、1997年にBrooksらによりSADと関連するとの報告がなされた。しかし、欧米やわが国からの追試では、いずれも関連を否定するものであり、PS-2の遺伝子多型はSADの危険因子としての意義は

否定的と思われる。

### 2) $\alpha 2$ マクログロブリン( $\alpha 2M$ )遺伝子

PS-1とPS-2が発見された後、12番染色体に連鎖する晩期発症型FAD家系が存在することが報告された。連鎖解析では $\alpha 2M$ が近傍に位置することはわかっていたが、原因遺伝子とする結果は得られていなかった。しかし、Tanziらのグループより $\alpha 2M$ とADが有意に関連するとの報告がなされ注目されたが、以後否定的な追試が欧米およびわが国で多くなされている。現時点では、Tanziらのグループが報告した $\alpha 2M$ のエクソン18の5' splice-siteの deletion 多型は、ADと関連していないと考えられる。しかし、 $\alpha 2M$ は12番染色体上のlod scoreの高い位置に存在しており、それ以外の部位がADと関連する可能性も否定できない。その他の部位についての検討も、今後必要と思われる。

### 3) エストロゲンレセプター $\alpha$ ( $ER \alpha$ ) 遺伝子

ADは多くの疫学調査より、女性に圧倒的に頻度が多いこと、閉経後女性の認知機能低下と関連すること、およびエストロゲン補充療法が有用であるとする事などの報告等がなされ、AD発症にエストロゲンが密接に関連している可能性が指摘されている。このような背景から、エストロゲンレセプター  $\alpha$  ( $ER \alpha$ ) 遺伝子は、ADの有力な候補遺伝子と考えられる。そこで筆者らのグループは、すでに骨粗しょう症で報告されている $ER \alpha$ の遺伝子多型部位を、ADで検討してみた。

その結果、 $ER \alpha$ の遺伝子多型がADと有意に関連するとの初めてのデータを得た<sup>4)</sup>。Maruyamaらは日本人と英国人を対象として同様の検討を行っており、 $ER \alpha$ の転

写活性は約2倍増加しているが、遺伝子多型とADの間に有意な関連を認めなかった、と報告している。しかしその後、筆者らはさらに多数の日本人例で検討し、われわれの前の結果を確認した<sup>5)</sup>。欧米でも、イタリア人、スウェーデン人とフィンランド人、イギリス人などを対象とした報告でわれわれの報告を支持する結果が出ており、ER $\alpha$ の多型はアポEに次ぐ危険因子である可能性が示唆される。今後、その機序の解明が必要と思われる。

#### 4) Angiotensin-converting enzyme(ACE) 遺伝子

ACE遺伝子多型は高血圧の領域でよく研究されており、ACEのdeletionを有するD/D型が高血圧患者で多いと報告されている。Kehoeらは、ADでACE遺伝子多型を検討し、逆にInsertionを持つI/I型がADに多いことを報告し注目されている。わが国でも、直ちにHuらが日本人を対象として同様の検討を行いKehoeらとよく一致した結果を報告している。ACE遺伝子変異はADにおける血管性要因のひとつと考えられる。今後の追試報告が期待されることである。

#### 5) 酸化ストレス関連の遺伝子

ADの原因のひとつとして、酸化ストレスの問題は以前より注目され、AD脳ではDNA酸化の増加と酸化グアニン修復能の低下が報告されてきた。これまでに報告されているADと酸化ストレス関連遺伝子多型の結果は、残念ながらすべての報告で一致した見解が得られておらず、有力なものは未だ発見されていない。

そこでわれわれは、以下の理由から酸化ストレスの修復系に視点を向けてみた。

AD脳でのDNA酸化について報告は多数なされてきているが、修復酵素に関する報告は少ない。AD脳は強い酸化ストレスにさらされているが、Reactive oxygen species産生だけでなく、抗酸化系、修復系の活性低下がDNA酸化(8-オキシグアニンの形成)に関与する可能性がある。8-オキシグアニンDNAグリコシダーゼ(OGG1)遺伝子エクソン7のC/G多型により、コドン326にセリンからシステインへ置換する変異があり、OGG1の活性低下をきたすことが知られている。

最近、AD脳でOGG1の蛋白レベルの発現が低下し、そ

れが神経原線維変化と関連しているとする報告もなされている。そこで、筆者らのグループはOGG1エクソン7のC/G多型とADとの関連をPCR-FLP法にて検討した<sup>6)</sup>。その結果、ADでは変異型であるGG型を有する頻度が高く( $p<0.05$ )、その傾向はアポE4を持つ群でより顕著であった( $p<0.039$ )。OGG1遺伝子のGG型とアポE4の組み合わせでオッズ比が5.56と有意に上昇した。

これらの結果より、OGG1遺伝子のGG型はアポE4と協調して働き、ADの発症・進展に関与している可能性が示唆された。今後、人種差を超えて一致した結果が得られるか、さらなる検討が必要である。

#### 6) Fe65L2遺伝子

Fe65L2はFe65蛋白ファミリーに属しており、アミロイド $\beta$ 蛋白の産生に関与すると考えられているlow-density lipoprotein receptor-related protein(LRP)と結合する。田平らのグループはFe65L2の遺伝子多型を解析し、c954C $\rightarrow$ T多型がAD群と健常対照群の間で有意差が見られることを報告した<sup>7)</sup>。さらにアポE4アレルを考慮して検討したところ、このc954C $\rightarrow$ T多型は独立したリスクファクターであることも見出している。最近フランスのグループからも同様の報告がなされている<sup>8)</sup>。

### 遺伝子以外のリスクファクター

遺伝子以外のリスクファクターとして、加齢、頭部外傷、ADの家族歴、アルミニウムの摂取、母親の高齢出産、ダウン症候群などが報告されている。

ダウン症候群(DS)の脳には老人斑や神経原線維変化が見られ、40歳以上になるとAD様の認知症を生じることが知られている。CohenらはDSと同様にADでも母親の高齢出産が多いことを報告したが、結論が得られていなかった。

われわれは山陰地方の3地区(鳥取県大山町、鳥取県岸本町、鳥根県海士町)において、AD患者出生時の両親の年齢を調べた結果、ADでは対照群とVDに比較して有意に高値を示す結果を得た<sup>9)</sup>。今日までに報告されている文献を表1にまとめたが、有意差を示した報告と有意差を示さなかった報告が半々である。しかし、ADの両親の出生

表1 両親の出生時年齢に関する報告のまとめ

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

年齢の数字は対照群出生時の両親の年齢の平均値との差

\*:有意差有りを示す、OR:オッズ比(規約はその横に記載)

MIRAGE: Multi Institutional Research in Alzheimer Genetic Epidemiology

時年齢は対照群の年齢の平均値と比較すると、全報告で高値を示していることがわかる。今後、遺伝子異常や遺伝子多型を加味したさらなる検討が必要と思われるが、両親の高齢出産はADの危険因子のひとつと考えられる。

喫煙については、ShalatらがADの危険因子である可能性を最初に指摘した。しかし、われわれの山陰地方での調査ではAD患者の大多数が非喫煙者(83.1%)であり、喫煙がADの危険因子ではない可能性を報告した<sup>10)</sup>。その後EC(欧州共同体、現EU)より、非喫煙者のほうがADに対して高い危険度があるとする報告がなされた。彼らは、喫煙量が増えるとADの相対危険度が減少し、ニコチンがAD発症に防御的に働いているのではないかと考えている。しかし、非喫煙者のほうがADに対する高い危険度がある理由として、受動喫煙の可能性もあり、結論の解釈は慎重にすべきものとする。

ADの発症・進展の防御因子として注目されているものに、エストロゲンと非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)がある。

エストロゲンの場合、女性のみでの検討であるが、エストロゲンを使用している女性に比して使用していない女性では、有意にADの有病率が高いことが示された。当初、エストロゲンを使用している群の知的水準がもともと高いことがバイアスとなっていたのではないかとされていたが、いくつかの追試研究によりエストロゲンのADの発症・進展抑制効果が指摘されていた。

わが国でもHonjoら、OhkuraらがエストロゲンをADの治療薬として用い、認知機能改善効果があることを報告している。欧米での最近の大規模前向き研究では、エストロゲンの補充療法がADのリスクを減じるとの結果が報告されている。

作用機序としては、神経保護作用、抗酸化作用、抗炎症作用、コリンアセチルトランスフェラーゼの活性亢進作用、脳内糖利用率の改善などが示唆されていたが、エストロゲン自体がアミロイドβ蛋白の産生を抑えるとの報告もなされている。エストロゲンレセプターをはじめとするエストロゲン関連分子がADの発症・進展に関与している可能性があり、われわれのグループは、エストロゲンレセプターα遺伝子のイントロン多型がADの発症のリスクとなることを報告した<sup>11)</sup>。その後、欧米から追試した報告がなされ、エストロゲンα遺伝子多型は、ADの遺伝的危険因子として重要である可能性が考えられる。

慢性関節リウマチやらい病患者にはADが少ないとする疫学調査を受けて、NSAIDsの使用の有無についての疫学調査がなされ、NSAIDs常用者にはADが少ないことが示された。欧米の最近の大規模調査において、後ろ向き研究ではあるが、NSAIDsはたしかにADに防御的効果を持つが、すべてのNSAIDsが有効ではなく、非アスピリン系のNSAIDsのみ統計的に有意な改善を示したと報告している。NSAIDsの種類により有効性の差異がある可能性も今後検討されなければならない問題と思われる。

わが国では、NSAIDsは貼付薬も含めると慢性関節リウマチに限らず、老年者の腰痛や関節痛に一般的に使用されるようになっており、今後の検討が待たれるところである。涌谷らは、NSAIDs常用者がNSAIDsの服用を中断したことで、認知症状が比較的急速に進行したと考えられるAD症例を報告している。このような臨床例も少なくないと考えられ、詳細な臨床観察が求められるところである。

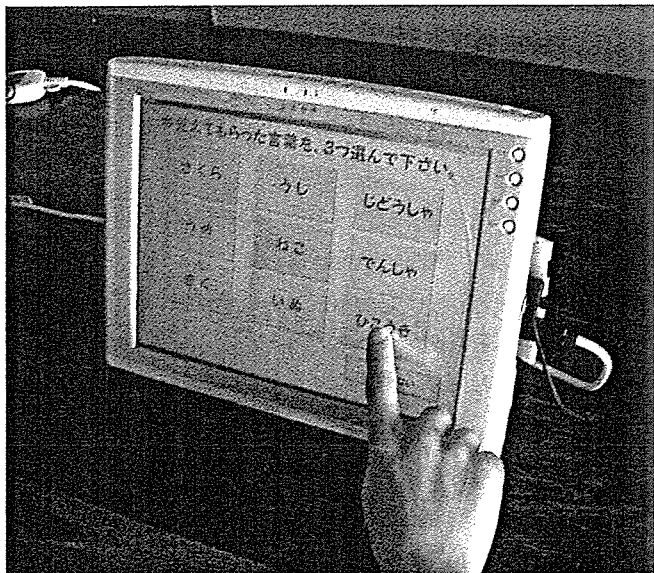
ADの発症・進展の防御因子を明らかにできれば、予防が可能となり、治療法開発と同様に重要な研究分野と考えられる。

## 今後の課題

現在の認知症のリスクファクターについては、結論が出ていないものがあまりにも多い。その問題点として、ベースとなる疫学調査のスクリーニングの段階で、認知症患者が少なからずもれていることがある。アンケート調査や自記式調査が多く用いられているが、認知症という病気の性質上、このような方法では検出が完璧ではない。

そこでわれわれは、そのような問題点を解決できる方法として、タッチパネル式コンピュータを用いた簡易スクリーニング法を開発した(図1)12)。対象が高齢者のため、タ

図1 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検査機器の実物(物忘れ相談プログラム)



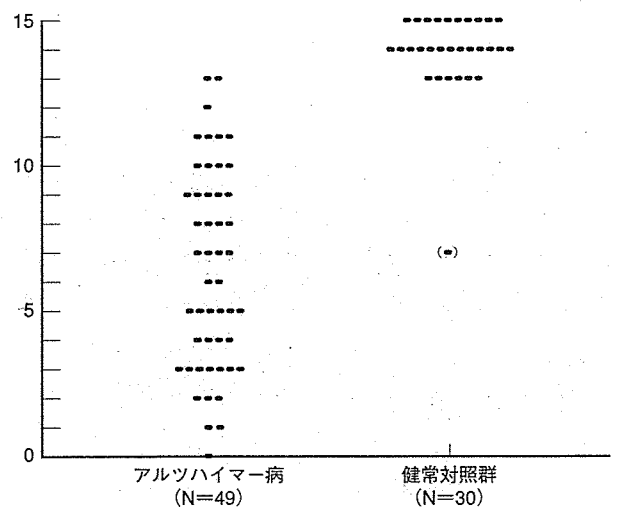
ッチパネル式コンピュータが使用可能か危惧されたが、実際行ってみると全例に施行可能であった。質問項目は、遅延再認、時間の見当識、視空間認知の3項目のみであり、約3分以内で施行可能である。健常対照群ではほとんどが満点(15点)であり、間違えても2問以内であったが、AD群ではほとんどの例が12点以下であった(図2)。そこで、カットオフ値を12点にとると、ADと対照群のROC解析で感度96%、特異度97%ときわめて高値を示し、ADと対照群を有意に鑑別できた。

このような装置を用いて手軽にもの忘れの検査ができるようになれば、疫学調査においても認知症患者をもれなく検出することが可能となる。今後の疫学調査で、タッチパネル式コンピュータを用いた簡易スクリーニング検査が活用され、認知症のリスクファクターが検討されることを期待している。

## まとめ

遺伝的リスクファクターでは、大多数を占めるSADの危険因子が未同定であり、アポE以外の遺伝的危険因子の検討が必要である。酸化ストレスについては、ADの原因のひとつとして有力なものであるが、酸化ストレス関連遺

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検査の多数例での検討結果



伝子多型については、まだ十分な検討がなされていない。今後の追試、多数例の検討が必要である。今後、ADの原因究明や治療予知に役立つ遺伝子多型が発見されることが望まれる。

遺伝子以外のリスクファクターの意義については、未確定のものが多い。予防対策を考える際に、認知症のリスクファクターを明らかにすることはきわめて重要である。その方法としては、疫学調査でタッチパネル式コ

ンピュータを用いた簡易スクリーニング検査などが活用され、的確な調査が試行されることが求められる。今後、多くの未確定のリスクファクターの意義が明らかにされることを期待している。

(Katsuya Urakami, Miyako Taniguchi)

#### 参考文献

1. 涌谷陽介、石崎公郁子、足立芳樹、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.
2. 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.
3. Isoe K, Urakami K, et al: Presenilin-1 polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and alcohol-associated dementia in Japanese population. Acta Neurol Scand 94: 326-328, 1996.
4. Isoe K, Ji Y, Urakami K, et al. Genetic association of estrogen receptor gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease. Alzheimer's Res 3: 195-197, 1997.
5. Ji Y, Urakami K, Isoe K, et al: Estrogen receptor gene polymorphisms in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and alcohol-associated dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 11: 119-122, 2000.
6. 浦上克哉、谷口美也子、山形薫、ほか：8-オキソグアニンDNAグリコシダーゼ(OGG1)遺伝子多型とアルツハイマー病との関連ならびに診断マーカーとしての有用性の検討。厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進研究事業 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13年度報告書 15-20、2002.
7. Tanhashi H, Asada T, Tabira T: c954C → T polymorphism in Fe65L2 gene is associated with early-onset Alzheimer's disease. Ann Neurol 52: 691-693, 2002.
8. Cousin E, Hannequin D, Ricard S, et al: A risk factor for early-onset Alzheimer's disease associated with the APBB1 gene (FE65) intron 13 polymorphism. Neurosci Lett 342: 5-8, 2003.
9. Urakami K, et al: A community-based study of parental age at the birth of patients with dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol 46: 38-39, 1989.
10. Urakami K, et al: Is smoking a risk factor in Alzheimer's disease? Neurology 38: 1503-1504, 1988.
11. Isoe K, et al: Genetic association of estrogen receptor gene polymorphism with Alzheimer's disease. Alzheimer Research 3: 195-197, 1997.
12. 浦上克哉、他：アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法。老年精医誌13：5-10、2002.





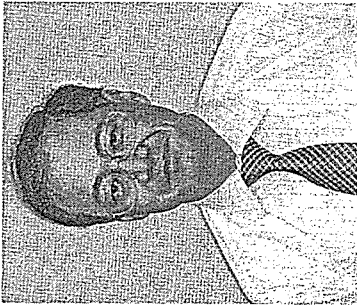
# 認知症の基礎知識

## 浦上亮哉

最科大学医学部保健学科教授

認知症の1つがアルツハイマー型認知症。ほかにも多くの病気がある

認知症は、医学的には「つた」を獲得した知的機能が、脳の器質的障害によって持続的に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたしている状態」と定義されている。このような状態を示す病気は100種類以上に及ぶと言われている。つ

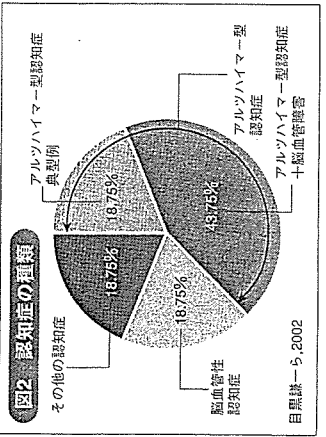


まり、認知症は1つの疾患名ではなく、症候群のことであり、多くの疾患が含まれる。

その代表がアルツハイマー型認知症と脳血管性認知症で、この2つを合わせると認知症の約8割を占めると言われている。この2つの疾患以外に、慢性硬膜下血腫、甲状腺機能低下症、正常圧水頭症、ビタミンB12欠乏といった早期に対処すれば治すことのできる認知症がある。したがって早期発見、早期診断、早期治療が重要になる。

アルツハイマー型認知症は、脳神経細胞が徐々に脱落していく病気で、その原因ははっきりとわかっていない。一方、脳血管性認知症は脳梗塞や脳出血などにより脳細胞に十分な血液が行き渡らず、部分的に脳の

機能が失われ、その結果起こるものである。このことからわかるように、アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症では病気の成り立ちがまったく異なる。



### 認知症のもの忘れの特徴は体験全体を忘れること

認知症の典型的な症状としてももの忘れ(記憶障害)が挙げられる。もの忘れは加齢によっても起こるが、通常のもの忘れが体験の一部を忘れるのに対し、認知症のもの忘れは体験全体を忘れるという違いがある。たとえば、夕食を食べたことは覚えているが、その内容を忘れるのは通常のもの忘れで心配はないが、夕食を食べたこと自体を忘れると認知症が疑わ

れる。また、加齢によるもの忘れはヒントを与えられると思いがすが、認知症の場合、いくらヒントを与えられても思い出せないという特徴がある。

人や場所、時間についての認識が低下する見当識障害も認知症で必ず見られる症状だ。具体的には、今が何年何月何日何曜日何時ごろなのか言えなかったり、自分の年齢がわからなくなったりする。さらに進行すると、家の帰り方がわからなくなったり遠くへ歩いて行こうとしたりする、いわゆる「徘徊」が起こるようになる。財布や宝飾品など大切なものをしまつた場所を忘れてしまふ、誰かに盗られたと妄想を抱くことも珍しくなない。こうした症状が混乱や不安、興奮を招いたり、不眠や抑うつ状態の引き金になることもある。

食に関しては、植物の葉やトイレペーパーなど食べ物でないものを口にしようとする、異食も典型的な症状の一つである。

### 薬物療法や非薬物療法に加え良質なケアも重要

認知症は、問診のほかに、改訂長谷川式簡易知能評価スケールなどを使ったスクリーニングテスト、血液検査、胸部や腹部の一般内科的診察、神経学的診察、さらにはCTやMRI、SPECTなどの頭部画像検査などにより診断される。治療はそれぞれの病気に応じて行なわ

2002年の厚生労働省の調査によると、要介護認定を受けた314万人のうち、そのほぼ半数が認知症という結果が出た。その数は今後増えることは確実で、同省は2015年には250万人、2025年には323万人に達すると推測している。もはや特別な病気ではなくなった認知症とはどういう病気なのか？ 基本的な知識をマスターしておこう。

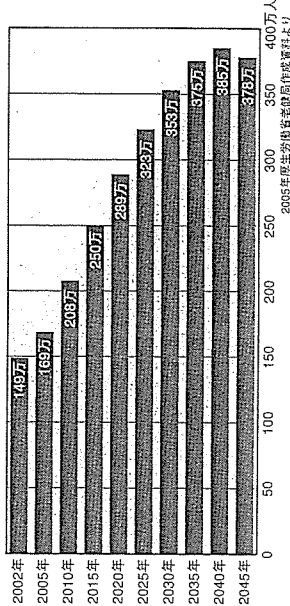


図1 認知症高齢者の要介護・要支援者の推移

### 薬・加齢に伴うもの忘れと認知症のもの忘れ

薬・加齢に伴うもの忘れ	認知症のもの忘れ
体験の一部を忘れる	体験全体を忘れる
もの忘れを自覚している	もの忘れの自覚に乏しい
探し物も努力して見つけようとする	探し物も誰かが盗ったと言っていることがある
人や場所、時間を正しく認識できる	人や場所、時間を正しく認識しにくくなる
作話はみかめられない	しばしば作話がみかめられる
日常生活に支障をきたす	日常生活に支障をきたす
さめて徐々に進行しない	進行性である

※東京都高齢者保健推進課「認知症が疑われたとき—かかりつけ医のための認知症の手引き」より引用・改定

れる。たとえば、脳血管性認知症でもと高血圧や高脂血症、糖尿病などがある場合はその治療を継続し、必要に応じて血液が固まるのを防ぐ抗血小板薬や脳の血流をうながす脳循環改善薬などが用いられる。

アルツハイマー型認知症については現在のことろ、進行を1〜2年遅延させることができる塩酸ドネペシルという薬がある。アルツハイマー型認知症では、脳内のアセチルコリンという物質が減っていくことがわかっており、塩酸ドネペシルはその減少を食い止めるように作用する。この薬は軽度な段階で使うほど効果が高い。また、進行を遅らせるだけでなく、精神機能を高め、やる気を失っていた人でも自発性が出る、寝忘れが減る、周囲への注意力が増す、笑顔が出るようになるなどの効果が現れる。なお、アルツハイマー型認知症の治療薬の開発が今、世界中で盛んに行なわれている。なかには、アルツハイマー型認知症の特徴である老人斑を消すワクチンのように、誕生目前のものもある。アルツハイマー型認知症が恐ろしい病気でなくなる時はそう遠くはないと思われる。

認知症では、こうした薬物療法だけでなく、回想法や芸術療法といった非薬物療法も多く取り入れられている。回想法は、過去に慣れ親しんだ音楽や道具などを利用して、患者の人生を回想させることで自己認識を回復させるもの。芸術療法は、芸術や音楽、文学、演劇などの表現

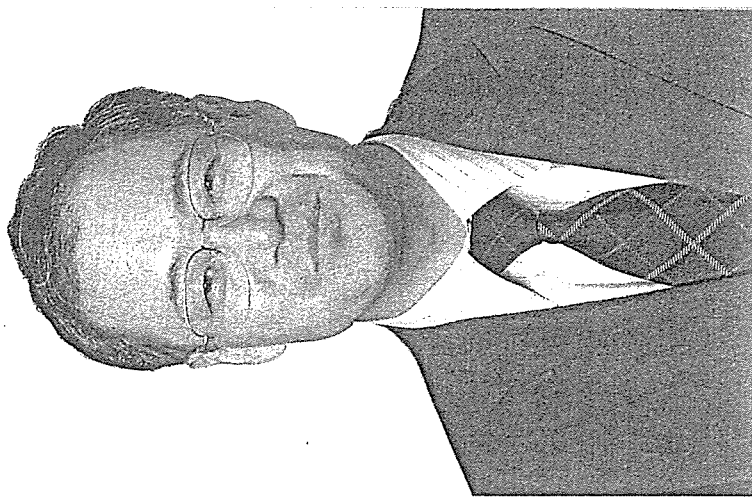
活動をとおりて精神的安定や活性を促していく療法である。

薬物療法、非薬物療法に加え、認知症の場合、重要になってくるのが日々のケアである。たとえば、異食をしたことに対して、怒ったりしてはかえって本人に不安や混乱を与えてしまう。本人の好物や食べてよいものを本人の目につきやすいところに置いたり、果食しやすい時間帯に仕事や楽しみなどを提供することによって、異食を少なくさせることは可能である。栄養士はケアスタッフの一員として、本人をよく観察し、気づきの目をもちたいものである。



提供：株式会社ソネットコミュニケーションズ(映画「祈り橋」(松井久子監督)より)

(うらみかつぎ)  
 1983年鳥取大学医学部卒業。88年医学部大学院附  
 属医務院終了。同大学院附属内科内科学、講師を務め、  
 2001年から現職。第13回ノボリティイニシアチブフォーラム  
 年経学研究委員会 第9回日本認定介護専門医医務院医  
 師登録者。



浦上 克哉 ● 鳥取大学医学部保健学科教授

# いつまでも 住みなれたまちで暮らしたい

## 鳥取県琴浦町の 認知症予防対策に協力

私は認知症の専門医として、鳥取県米子市にある鳥取大学医学部保健学科で学生の教育と研究を、附属病院では患者さんの診

療をしています。その傍ら、少しでも多くの方に認知症への理解を深めていただき、時間の許す限り啓発活動なども積極的に行っていきます。

平成15年度から、米子市から列車で1時間ほどのところにある琴浦町の認知症予

なので献辞しました。

第1回の委員会会議で「家族に認知症高齢者がいることを地域の人に知られたくない、隠しておきたい」という意識が強い。これを変えることが重要」という意見が多く委員から出ました。そこで、平成16年度から認知症の検診・予防教室を展開していくことが決まりました。この検診・予防教室を、私は専門医として全面的にバックアップすることにしたのです。

## 認知症の早期発見と 予防教室を実施

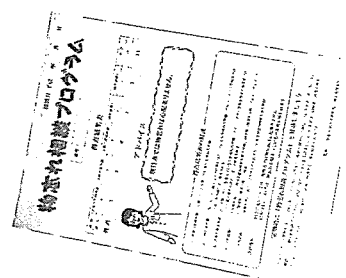
検診・予防教室は「ひらめきはつらつ教室」と名付けられ、平成16年度は旧東伯町を中心に21会場で開催されました。介護保険を申請していない65歳以上の方が対象で、藤原さんたちが老人クラブなどを通じて参

加を呼びかけました。その結果、対象者の約2割の方が参加しました。

「ひらめきはつらつ教室」では、まず私が「認知症予防とっておき話」(P.8・P.9参照)をします。認知症とはどんな病気なのか、心配のないもの忘れ、と病気が疑われるもの忘れ、の違いなどを説明して、認知症の早期発見・早期治療の大事さを訴えます。通常、こうした教室は話を聴くだけで終わることが多いのですが、この「ひらめきはつらつ教室」では、私の話の後、タッチパネル式コンピュータのスクリーニング検査機器を使って認知症の検査を受けていただきます。講話と検査を合わせて行うことで、認知症への理解がより深まります。

検査は、コンピュータ画面を見ながら質問に答えるだけという非常に簡単なもので、所要時間も4分程度しかかかりません。結果は後日、皆さんに知らされます。15点満点で13点以下の場合は2次検診の対象になります(P.6写真)。

2次検診では、同じくタッチパネル式コンピュータを使ったADAS(TDAS)という検査が行われます。検査終了後、私が一人ひとりとお話をして、必要な方には専門医療機関への紹介状を書いたり、ポスターラインの方には「ほほえみの会」という認知症予防教室への参加を勧めたりします。「ほほえみの会」は週1回、3カ月間か



対策事業にも参加するようになりました。

琴浦町は、平成16年に東伯町と赤碕町が合併して誕生しました。人口は約2万人で、高齢化率は約28%。主な産業は農業です。旧東伯町では、高齢者人口の増加に伴い認知症高齢者も増えたため、月1回は介護家族の会を開いたり、不定期ですが認知症予防教室を開いたりしていました。しかし、もともと本格的に認知症問題に取り組もうということになり、平成15年度から認知症予防対策事業を始めることになりました。当時、旧東伯町の在宅介護支援センター係長で保健師の藤原博香さんから、私のところに認知症予防対策委員会を立ち上げるからその委員の一人になってほしいと依頼が来

れます。藤原さんたちの指導の下、簡単な体操や詩の朗読などで脳をトレーニングします。教室の前後に、2次検診と同じADAS検査を行ったところ、予防効果が明らかにあったという結果が得られました。

平成17年2月には、一般町民向けに「認知症をささえるまちづくりフォーラム」が開催されました。ここでも私は認知症の話をしていただきました。

平成17年度は、旧赤碕町同様の活動が展開され、今年3月には第2回の「認知症をささえるまちづくりフォーラム」が開かれました。このフォーラムでは、聴しコンサートと地域の小学生による認知症高齢者をテーマにした絵本の朗読が行われ、高齢者だけでなく若い方も多く来場されました。

平成18年度は再び旧東伯町に戻り、2回目の検診・予防教室を行っています。また、認知症予防対策委員会に教育委員会や警察の方も加わり、まちぐるみで支援する機運が高まりつつあります。

琴浦町のような「認知症になっても安心して暮らせるまちづくり」は全国でも少しずつ行われはじめています。これがもつと広がることにも、さらに一歩進んだ「認知症にならないまちづくり」になれば素晴らしいと思います。

これからも、私は全面的に支援していきたいと思っています。



「ひらめきはつらつ教室」で行われる認知症の1次検診。画面の質問項目に回答していく

実践者たちの取り組みから  
 感じて、いま、できていること。できていないこと。

## ● 総論

## 認知症の疫学

浦上克哉\*

## 要 旨

近年の疫学調査から、認知症は著しく増加し、病型では脳血管性認知症に代わってアルツハイマー型認知症が多くなってきている。アルツハイマー型認知症の危険因子について、加齢、頭部外傷、アルツハイマー型認知症の家族歴、母親の高齢出産、ダウン症候群、アポリポタンパク質 E4 などが報告されているが、両親の高齢出産や喫煙は重要と考えられる。調査法の問題点としてスクリーニング段階で認知症患者がもれており、その解決策としてタッチパネル式コンピューターを用いた簡易スクリーニング法が有用と考えられる。また、この機器を利用した認知症予防検診および予防教室は認知症の早期発見、早期治療に役立ち、さらに予防による経済効果も大いに期待される。

## はじめに

これまで薬物治療のなかったアルツハイマー型認知症にも、塩酸ドネペジル（商品名アリセプト）が我が国でも発売され、認知症も治療の時代に入ってきた。現在、塩酸ドネペジルの有効性に関する報告が多くなされてきている<sup>1-3)</sup>。また原因究明へのアプローチとして、近年分子生物学的手法の進歩により遺伝子レベルの重要な知見が得られ、根本的治療が可能となりうるような薬剤の開発が試みられている。一方疫学調査は、病気の実態を把握し発症要因を探るのに有用な方法である。本稿では、認知症に関する疫学研究につ

いて概説する。

## 認知症の頻度、病型別頻度

本邦と欧米における 65 歳以上在宅高齢者の認知症の有病率を表 1 に示す。従来の本邦における認知症の有病率は、軽度例を含めて約 4～6%，中等度以上に限ると約 2～3% の範囲にある。大都市における無作為抽出調査においても、地域における悉皆調査においてもおおむね一致した結果であった。欧米でのデータは我が国に比較してデータが少なく、数値にばらつきがある。Kay らのデータも中等度以上に限れば他の報告とほぼ一致しており、欧米も約 4～7% で我が国の結果と大差がないものと考えられた。しかし近年、認知症は著しく増加してきており、鳥取県大山町のデータでも 2000 年度調査では有病率が 7.3% となってきている<sup>4)5)</sup>。また朝田らは、

\* 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 教授

キーワード：危険因子、両親の出生時年齢、  
遺伝子多型、エストロゲン受容体

表1 認知症の有病率

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

利根プロジェクトの研究で認知症の有病率が10%と報告している<sup>6)</sup>。人口の高齢化に伴い、本邦の認知症患者数は著しく増加しているものと思われる。

病型別に見ると、従来我が国では脳血管性認知症が多かったが、アルツハイマー型認知症が多くなってきている。鳥取県大山町での結果では、1990年の時点から脳血管性認知症よりアルツハイマー型認知症が多くなり<sup>2)</sup>、2000年の調査でも同様の傾向が維持されていた<sup>1)</sup>。これは東京都での調査でも同様の傾向を示しており、本邦でも欧米と同様にアルツハイマー型認知症が有意に多くなってきていることは間違いないことと考えられる。ただし、臨床病理学的検討などから本邦では脳血管性認知症が過剰診断されているという指摘を受け、最近その反省から積極的にアルツハイマー型認知症と診断するようになり、その結果としてアルツハイマー型認知症が増えたのではないかという疑いが持たれていた。すなわち、アルツハイマー型認知症が本当に増えているのか？それとも診断法の変化や診断技術の進歩から見かけ上増えたように見

えるのか？という疑問である。しかしこれについては、鳥取県大山町における経年変化の検討から答えは明らかにされている。鳥取県大山町では、同一地区において同一方法（診断基準を変えずに施行）で疫学調査を実施した<sup>12)</sup>。この結果、表2のごとくアルツハイマー型認知症が明らかに増加していた。すなわち、アルツハイマー型認知症の増加は見かけ上のものではなく、実際に増えてきているのである。

#### 多民族、多国間比較疫学研究

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

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