

表1 リン酸化タウ蛋白と総タウ蛋白における ROC 解析

アルツハイマー病 対 正常対照群 + 疾患対照群			
	カットオフ値	感度	特異度
総タウ蛋白	4.8 fmol/ml	82.7 %	82.0 %
リン酸化タウ蛋白 199	0.96	87.3	87.4
アルツハイマー病 対 他疾患			
	カットオフ値	感度	特異度
総タウ蛋白	6.0 fmol/ml	77.1 %	77.6 %
リン酸化タウ蛋白 199	1.05	85.2	85.0

N末端断片を定量するサンドイッチ ELISA を開発した。その結果、総タウ蛋白よりよい結果が得られ、特に総タウ蛋白で高値を示していた髄膜脳炎や Creutzfeldt-Jakob 病が低値であった。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 85 % 以上を示すという結果が得られた(表 1)。現在、リン酸化タウ蛋白は筆者ら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蛋白測定が最も信頼性におけるバイオ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(cerebro-basal degeneration: CBD)や進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP)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>2)</sup>。その試みとして、髄液中タウ蛋白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。アルツハイマー病では 4 repeat タウ蛋白, CBD や PSP では 3 repeat タウ蛋白が主体であり、鑑別が可能と考えられる。

## ■ WGA 結合糖蛋白

リン酸化タウ蛋白 199 では鑑別が困難であったアルツハイマー病とタウオパチーの鑑別診断

に役立つバイオマーカーを検討するために、新規蛋白である WGA (wheat germ agglutinin) 結合糖蛋白について検討を行った。WGA 結合糖蛋白はシアル酸に特異的に結合し、特に O 型や N 型グルコース、そのなかでも高マンノース型や混合型、複合型を検出することが知られている。また、大脳皮質に高濃度に存在し、アルツハイマー病では側頭・頭頂葉皮質での減少が報告されている。筆者らはウエスタンブロット法を用いて非アルツハイマー病群とアルツハイマー病群における WGA 結合糖蛋白における band A, band B および band C を検出し比較検討を行った。band C はアルツハイマー病群と非アルツハイマー病群で有意差は認められなかったが、band A と band B ではアルツハイマー病群で有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。さらに、band A においてリン酸化タウ蛋白 199/WGA 結合糖蛋白比を検証した結果、アルツハイマー病群(40 例)と非アルツハイマー病群(36 例)で有意差 ( $p < 0.001$ ) が認められた。アルツハイマー病群(40 例)とタウオパチー群(7 例)におけるリン酸化タウ蛋白 199/WGA 結合糖蛋白比の検討の結果、両者を鑑別できる可能性が示唆された(図 1)<sup>3)</sup>。今後、さらに例数を増やして検討を行う予定である。

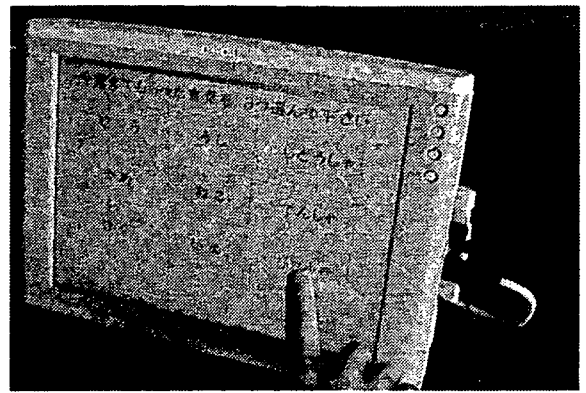
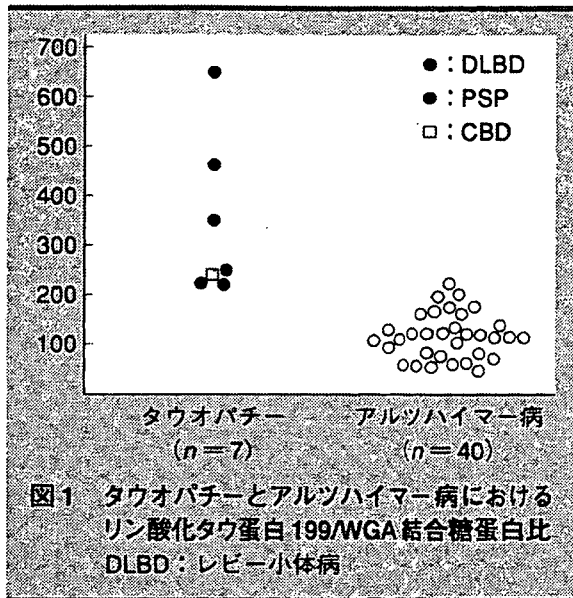
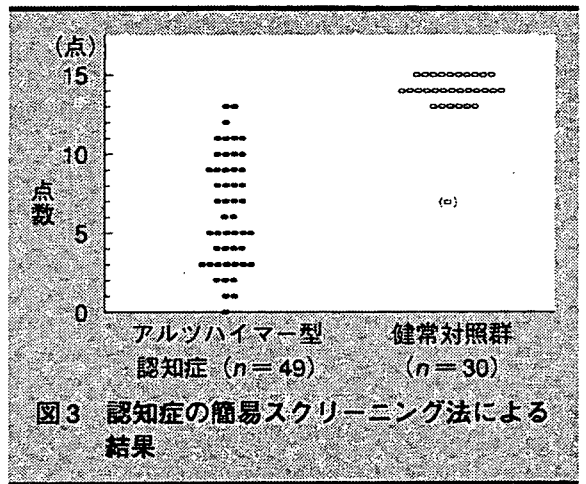


図2 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症の簡易スクリーニング法

## スクリーニングに役立つ バイオマーカー

髄液中リン酸化タウ蛋白が前記のごとく現時点では最も信頼のおけるバイオマーカーといえるが、髄液検査は手軽にできないため、これにつなげるための簡易なスクリーニング検査が必要と考える。1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バイオマーカーが開発されていない。血液中のタウ蛋白や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。筆者らはタッチパネル式コンピュータ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た(図2)<sup>4)</sup>。これは手軽にどこでも簡便に行えるもので、非侵襲的で、かつROC解析で感度96%、特異度97%ときわめて有用な結果が得られている(図3)。現在、地域の認知症予防検診にも活用されている。



## 薬剤の有効性を予知するための バイオマーカー

塩酸ドネペジルが発売され、アルツハイマー病も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。筆者らはアセチルコリンレセプターα7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α7の2塩基欠失のヘテロ群が多いことがわかった<sup>5)</sup>。今後のバイオマーカーとして、単にア

ルツハイマー病の早期発見のためのバイオマーカーのみならず、薬剤の有効性の予知のための

バイオマーカーという観点からも検討が必要と考える。

文 献

- 1) Urakami K, et al : Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. Dement Geriatr Cogn Disord 9 : 294-298, 1998
- 2) 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 : 95-98, 2001
- 3) 浦上克哉, 他 : アルツハイマー病診断マーカーとしての WGA 結合糖タンパクー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臨床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, pp 18-23, 2004
- 4) 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
- 5) 浦上克哉, 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

書 評

●近藤 稔和 (和歌山県立医大教授・法医学)

標準法医学・医事法

第 6 版



編集 : 石津 日出雄, 高津 光洋  
協力 : 池田 典昭

B5 頁 468 2006 年  
定価 6,195 円 (本体 5,900 円 + 税 5%)  
[ISBN 978-4-260-00193-9] 医学書院刊

評者が医学生として法医学を学んでいた頃(決して熱心な学生ではなかった), 法医学の教科書といえに限られたものだけで, その一つが「標準法医学・医事法」であった。また, 当時は法医学に対する世間の認識も低いものであったが, この 20 年間, 医師, 医学生を対象とする専門書はもとより, 一般の人を対象とした法医学に関する書物, 小説, マンガ, さらにテレビドラマが放映されるなど, 法医学が幅広く認知されるようになったことは言うまでもない。このことはわれわれ法医学を専門とするものにとっては喜ばしいことではあるが, その反面, 小説, マンガ, ドラマなどでは, 法医学が事件解決のための唯一の手段であるかのように描かれすぎていると感じているのは, 評者だけではないはずである。

法医学は, 単なる基礎医学ではなく, 臨床医学と同様に応用医学に大別され, 法治国家においては必要不可欠な学問である。本書において「法医学とは法律上問題となる医学的事項を検査, 研究し, それによって問題点を解明して, 法的な解決に寄与することを目的とする医学である」と定義されるように, 決して法医学は犯罪捜査のための

一手段ではない。現代の医学・医療の場において, 外因死, 突然死や医療事故など, 法医学が担う役割は, ひと昔前とは比較にならないほど大きくなっている。したがって, 法医学の講義で, 評者は学生に対して「どのような分野を専攻しようとも, 医師である限りは法医学的知識をもつことは医師としての最低限のマナーである」と, 常々言っている。そういう観点からみると, 本書は「生体に関する法医学」と「死体に関する法医学」の章立てがあり, 法医学が単に「死」を対象とする医学ではないことを示している。第 5 版が発行されてから 6 年の月日が経ち, 第 6 版では各分野についての基礎知識から最新の知見にいたるまで網羅されていることはもちろんのこと, 各項目の始めにあった「学習目標」に加えて「観察のポイント」または「検査のポイント」が新設され, それぞれの項目における重要な点がより明確にされている。さらに, 欄外コラムとして「SIDE MEMO」も新設されるなど, 学生にとって非常に親しみやすく, 使いやすい教科書となっている。また, 学生のみならず, 研修医や臨床医にとっても, 実際の医療現場で法医学の知識が必要となった時や, 死亡診断書(死体検案書)の書き方に迷った時の助け船としても重宝するものと思われる。月並みではあるが, このように本書は, 法医学については医学生, 医師を問わず, 必携の一冊である。

最後に本書を執筆された先生方のお名前を拝見するにつき, 恐れ多くも書評を書いている自分にハタと気がついたところで, 筆を置くこととする。

### 3. 認知症の早期発見とバイオマーカー

浦上 克哉 谷口美也子

## 3. 認知症の早期発見とバイオマーカー

浦上 克哉 谷口美也子

Key words：アルツハイマー型認知症，軽度認知障害，認知症，診断マーカー，塩酸ドネペジル

(日老医誌 2007；44：312-314)

## 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)~3)</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、これは症状が既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・早期診断が難しくできていないことが、認知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

認知症の早期診断を行う上で最も重要な課題は、認知症の存在に気づくことが難しいことにある。そこで簡単に短時間で、負担が少なくでき、且つ精度の高いスクリーニング検査が求められる。特に多数例を短時間にスクリーニングすることが難しく、かなひろいテスト<sup>4)</sup>、ファイブコグ<sup>5)</sup>などが開発され利用されている。ただ、これらの方法はいずれも集団で行う検査であり、個別検査が行えるものも必要と考えられる。そこで、我々は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を開発した<sup>6)</sup>。アルツハイマー型認知症49例、健常対照群30例を対象としてその有用性を検討した。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(図1)。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

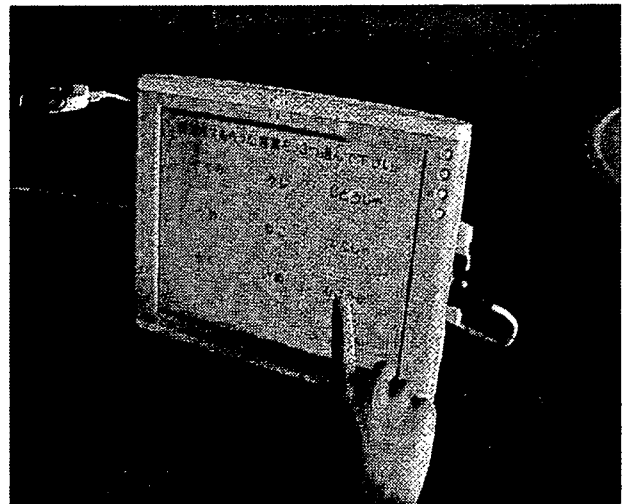
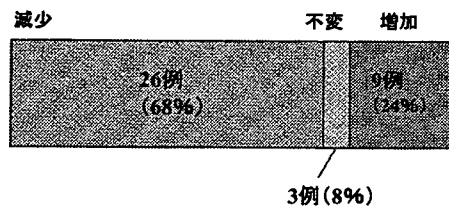


図1 タッチパネル式コンピューターを用いた認知症スクリーニング機器の実物

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、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>6)</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てることが可能である。このような早期発見の意義のひとつとして、アルツハイマー型認知症に症状の進行を抑制できる薬(塩酸ドネペジル、商品名アリセプト)を投与することにある。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。

Early detection and biomarker for dementia  
Katsuya Urakami, Miyako Taniguchi：鳥取大学医学部  
保健学科・生体制御学



平均2.1点の低下  
(改善傾向)

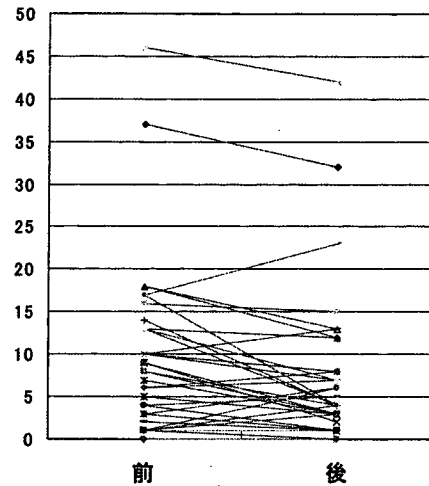


図2 認知症予防教室の効果

### 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機器の地域検診での活用

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。既に、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、認知症予防教室を立ち上げている。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全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を用いた認知症スクリーニング機器（物忘れ相談プログラム、日本光電社製）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、558名の対象者のうち92例(16.5%)をピックアップすることができた。このような適切な対象者に認知症予防教室を毎週1回、3カ月間実施され、参加者38例のうち26例(68%)に改善がみられた(図2)。さらに1年経過を追跡できた10例で検討を行ったところ、さらに有意に改善が認められた(p<0.005)。

### 確定診断の助けとなる診断マーカー

スクリーニングでひろいあげた人を次に確実に診断していくための診断マーカーが必要である。しかし、臨床現場ではMRIやSPECTなどの高価な機器を必要としている。どこの施設でも、町のクリニックでも可能な診断マーカー開発ができれば理想的である。現時点では、髄液中リン酸化タウ蛋白測定が最も良い成績が得られている。我々のグループ(三菱生命研、三重大、東北大、鳥取大)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、アルツハイマー型認知症で有意に高値をとり、感度、特異度が共に85%を越えるというすばらしい成績が得られている<sup>6)</sup>。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<sup>7,8)</sup>。

そこで、リン酸化タウ蛋白199では鑑別が困難であったアルツハイマー型認知症とタウオパチーの鑑別診断に役立つ診断マーカーを検討するために、新規蛋白であるWGA結合糖蛋白について検討を行った。WGA結合糖蛋白はシアル酸に特異的に結合し、特にO型やN型グルコース、そのなかでも高マンノース型や混合型、複合型を検出することが知られている。また、大脳皮質に高濃度に存在し、アルツハイマー型認知症では側頭・頭頂葉皮質での減少が報告されている<sup>9)</sup>。筆者らはウエスタンブロット法を用いて対照群とアルツハイマー型認知症群におけるWGA結合糖蛋白におけるband A, band Bおよびband Cを検出し比較検討を行った。Band Cはアルツハイマー型認知症群と対照群で有意差は認められなかったが、band Aとband Bではアルツハイマー型

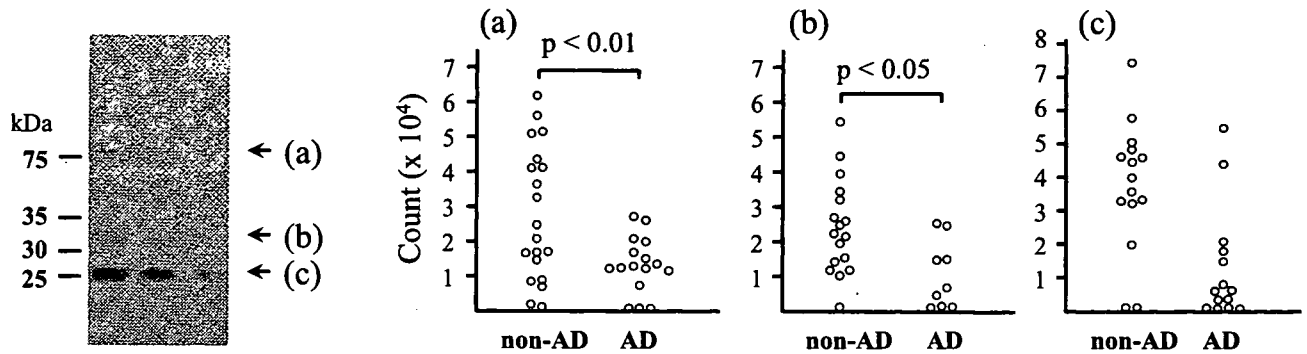


図3 髄液中における WGA 結合糖タンパク質

認知症群で有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた (図3)。さらに、band A においてリン酸化タウ蛋白 199/WGA 結合糖蛋白比を検証した結果、アルツハイマー型認知症群 (40例) と対照群 (36例) で有意差 ( $p < 0.001$ ) が認められた。アルツハイマー型認知症群 (40例) とタウオパチー群 (7例) におけるリン酸化タウ蛋白 199/WGA 結合糖タンパク比の検討の結果、両者を鑑別できる可能性が示唆された<sup>10)</sup>。今後さらに例数を増やして検討を行う予定である。

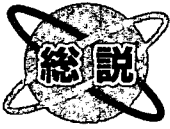
髄液中総タウ蛋白は厚生労働省から診断薬として認可されており、臨床現場で使用可能である。しかし、保険点数がついていないので広く利用されていないという問題点がある。髄液検査は高価な機器を必要とせず、どここの病院、クリニックでも施行可能であり、診断マーカーとして期待できるが、抵抗感のある医師は多い。今後の方向性としては、髄液のみならず血液、尿といったサンプル採取のより容易な検査法の開発、確立が望まれる。

### 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が有用と考えられる。認知症の早期発見、早期診断が容易にでき、早期治療が可能になることが望まれる。

### 参考文献

- 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) 朝田 隆: 厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「痴呆性疾患の危険因子と予防介入に関する研究」平成 14 年度 総括・分担研究報告書, p 1-4, 平成 15 年 3 月.
- 4) 金子満雄: かなひろいテスト. *老年期痴呆* 1996; 10: 79-82.
- 5) 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* 2002; 13: 5-10.
- 6) 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; 150 (2): 150-156.
- 7) Urakami K, Mori M, Wada K, Kowa H, Takeshima T, Arai H, et al: A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 1998; 259: 1-3.
- 8) Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, et al: Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluids from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2001; 183: 95-98.
- 9) Fodero LR, Saez-Valero J, Barquero MS, Marcos A, McLean CA, Small DH: Wheat Germ Agglutinin-binding glycoproteins are decreased in Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. *J Neurochem* 2001; 79: 1022-1026.
- 10) 浦上克哉, 谷口美也子, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二: 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臨床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).



## 香り提示による感覚刺激と 認知症の治療効果

神保太樹 浦上克哉

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

### Abstract

In Japan, a remarkable increase of dementia patients in recent years is big social issues now at the time of became a super-aging society Japan. Mainly, dementia caused by vascular dementia and degenerative disease such as Alzheimer's disease, and the number of these is on increasing greatly.

The drug therapy became possible for Alzheimer's disease and the dementia with Lewy bodies. However, the radical treatment is still being researched.

A treatment by the sense stimulation is one of the medicines for the care of dementia.

This review has an brief explanation of the whole dementia and some considerations of past studies. Especially, based on a possibility of therapeutic or prophylactic effect by smell and other stimulation, we examine these therapeutic benefits.

In addition to these things, we present the protocol for treatment of dementia based on our researches, matters to be attended to do it and consideration of the mechanism.

**Key words** : Alzheimer's disease, dementia, alternative medicine, intellectual function, TDAS

### はじめに

認知症とは、脳や身体に生じた障害によって、正常に発達した知的機能が全般的かつ持続的に低下するために、日常生活に支障を生じる状態と定義されているが、今日においては、腫瘍性疾患や、心臓脳血管性疾患などととも、本邦での重要な課題として認識されている。

認知症には、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) などに代表される神経変性疾患によるもの、脳血管性認知症によるもの、アルコール脳症などの内分泌・代謝性中毒性疾患によるもの、クロイツフェルトヤコブ病などの感染性疾患によるもの、脳腫瘍などの腫瘍性疾患によるものや、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症などのその他の外科的疾患に起因するもの、頭部外傷後遺症などの外傷に起因するものなどに分類される認知機能障害を呈する疾患群の総称であり、一般に、中核症状として認知機能の障害と、認知機能の障害に起

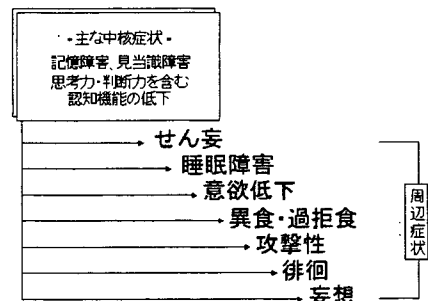


図1 認知症の中核症状と周辺症状

因した周辺症状が観察される (図1)。

また、平均寿命の上昇によって、超高齢化社会となった本邦において、近年の認知症患者の著しい増加は、大きな社会問題でもあるが、その多くはAD、或いは脳血管性認知症、ないしはその混合型であるとされ、ADはその半数を占めているとされており、その割合は増加傾向にあるとされている<sup>1,2)</sup>。2005年に纏められ

### The sense stimulation by fragrance and a treatment for dementia.

JINBO Daiki and URAKAMI Katsuya

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

Accepted March 6 2007



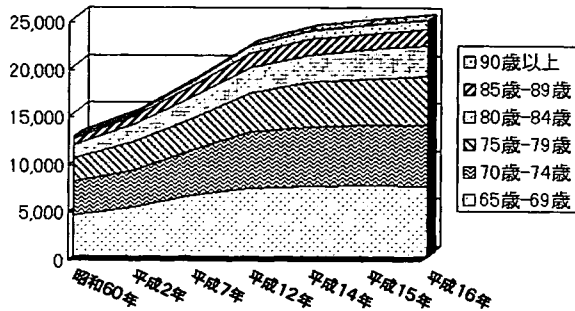


図 2-1 高齢者人口の推移

※図は総務省統計局の公開データを元に作成した。

た総務省統計局による統計結果では、本邦の65歳以上の高齢者数は、男性は1081万人(男性全体の17.4%)、女性は1475万人(女性全体の22.5%)であり、その合計は2556万人である(図2-1)。これは本邦が世界的にも高齢者率が高いことを示している。また、厚生労働省の試算結果によれば、その内の認知症有病率は、約7.6%程度になるだろうとされていた(図2-2)。しかし、現実的には、今日の本邦では、65歳以上の高齢者の中で、約10人に1人が認知症に罹患し、またその半数はADであると考えられている。しかし、加齢による自然な物忘れや、うつ病などの精神疾患から起こる認知障害などと認知症が混同されやすく、それ故に鑑別診断と日々の予防が重要であると言えるだろう。

このような現状にあって、認知症の多くを占めるADに対しては、塩酸ドネペジル(アリセプト®)、タクリン、リバスチグミン、ガランタミンなどのアセチルコリン分解酵素阻害剤などによる薬物治療が可能となったことや、アミロイドβ蛋白の凝集を阻害するためのワクチン療法<sup>3)</sup>や、神経原線維変化を解消するためにネプリライシンなどの酵素を分泌しやすくする目的をもつ遺伝子療法<sup>4)</sup>などの多様な治療法の研究が行われるようになってきていることなどから、既に治療の時代に入ったと言えるだろう。しかしながら、本邦において上記に上げたワクチン療法や遺伝子治療を含んで、認知症に対する根本治療薬は、未だに開発中の段階であり、それ故に、認知症に対しては、予防と早期発見、早期治療が重要であると言えるだろう。そして、それを実践するためにケアという概念が、極めて重要な役割を果たすようになってきている。また、介護保険制度が導入されたことによって、薬物のみではなく、介護の面から認知症患者へアプローチする様々な非薬物療法が注目されている。これらの療法は、補完代替医療と呼ばれるが、薬物療法やケアサービス等を補う目的で

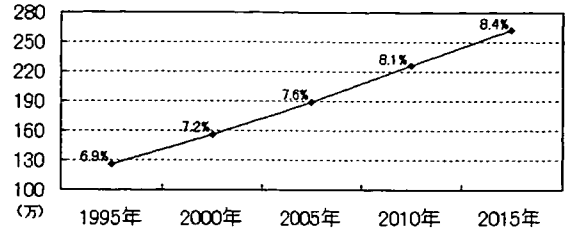


図 2-2 認知症患者数の推計推移

※図は参考文献2、厚生省による痴呆性老人対策に関する検討会報告による

行なわれていることも多い。

本稿で取り上げる芳香提示をすることによるもの以外にも、音楽療法などのように聴覚からアプローチするもの、光療法のように光受容機構を介したものなど、感覚を介したもののみを上げて多種の療法が存在している<sup>5~8)</sup>。これらの療法は、認知症に対しての脳リハビリテーションの観点も踏まえて、予防となりえる可能性と、治療効果が得られる可能性とが指摘されており、特に芳香提示による治療効果に関しては、これまでに認知症患者の問題行動や、心の問題などに対して効果があるという報告が多くされてきた<sup>9)</sup>が、それらはあくまでも、認知症の周辺症状に対しての報告が主であるし、また科学的なエビデンスと再現性が、十分得られていないことも多くあった。しかし、嗅覚を介した感覚情報が、視床を介すこと無しに直接一次嗅皮質や海馬などへと運ばれる点で、他の感覚系と異なっている点を踏まえて、最近の研究で、芳香提示によって認知機能の中核症状と言える、認知障害が改善するという示唆が報告されている<sup>10)</sup>。また、香りによる感覚情報が、睡眠中に脳内でフィードバックを起こす可能性があるとも、最近の研究では示唆されており、香り提示による脳刺激が、認知症の治療に有効である可能性が証明されつつある。それらを踏まえ、認知症に対する香り提示の効果と手法、およびその可能性について論じたい。

## 1. 芳香療法の現状と進展

本邦においては、近年に入ってから、芳香提示による基礎・臨床研究が進められている。

また、世界的には、イギリスやフランスなどのヨーロッパ諸国で、これまで民間療法として用いられてきた経緯をあわせ、今日では如何に医療行為としての芳香療法を確立する根拠(Evidence based Medicine; EBM)を得るか、といった研究がなされている。特に、イギリスでは、無条件に認められるというわけではな

いながらも、イギリスにおける全国保健サービス制度 (National Health Service ; NHS) の適用が認められているなど、いわゆる総合医療の実践に向けた取り組みが為されているが、NHSにおいては、芳香提示以外にも鍼などの補完代替医療を積極的に取り入れようという試みがある。

また、芳香療法の原型は古く、B. C. 2000 以前のエジプトで芳香性物質が薬品、死者の防腐処理などにつかわれていたことや、アラビア医学や、古代中国において多くのハーブや精油が医薬品として用いられていたことなどが知られている<sup>11)</sup>。医学の父と言われるヒポクラテスも、薬草浴などにハーブを用いることなどを医学の一つと考えていた。

今日では、芳香提示に使われるエッセンシャルオイルの抗菌作用や、匂いの持つリラックス作用等が注目を集めているが、認知症に対する効果も含めて、これらは通常の薬物療法等を補完するものとして有望であると考えられる。

さらに、嗅覚そのものの理解に関して言えば、リチャード・アクセルらの研究グループが、嗅覚受容体に関する研究によってノーベル医学・生理学賞を受賞したことなども踏まえて、感覚の処理機構に関する研究など基礎的な面での嗅覚研究は盛んになっている。

また、嗅覚と認知症への効果には、嗅覚の認知と記憶が関係しているとも予測できるが、実際に、アルツハイマー病等で減少するアセチルコリンなどを伝達物質として持つ、モノアミン作動性ニューロンは、嗅覚系のメカニズムにおいても重要な役割を果たしていることが知られている<sup>12)</sup>。

今後、芳香提示によって、何故リラックス作用や、その他の心身の変化が得られるかについてのメカニズムが明らかになれば、逆説的に、それらが有効な疾患に対する効果的な治療法の開発へと発展する可能性もあり、芳香療法が広く展開することと、それによる EBM が得られることがますます望まれると考えられる。

## 2. 香り提示と認知症に対する治療効果

実際に香り提示は、認知症の治療に関してどのような役割を果たし得るのだろうか。

嗅覚関連のアプローチから、認知症の治療効果を得ようという方向性の下、既に多様な観点から多種の報告が為されている。健康者については、ローズマリーとラベンダーのエッセンシャルオイルを混合して用いることで、認知機能や気分を含む周辺症状に影響する

という報告<sup>13)</sup>があるし、ラベンダーオイルには睡眠状態の改善があるという報告<sup>14)</sup>などもされている。認知症高齢者を対象とした研究としては、QOL の改善を促すという観点で、メリッサオイルによる効果やラベンダーオイルによる効果<sup>15)</sup>や、攻撃性の緩和に役立つ<sup>16)</sup>といったことが報告されているし、リラックス作用という観点から認知症患者の状態を良くする<sup>17)</sup>という仮説も提唱されている。

また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が、AD やレヴィ小体型認知症といった認知症の治療に効果があるという点を考えれば、ミルスらが行った、ティートリーオイルがアセチルコリンを誘導するという研究報告<sup>18)</sup>は興味深いものと言えるだろう。

しかし、こうした研究は、何れも目に見えて分かる QOL や行動異常といった二次的な症状に対して為されたものである。ところが、認知症における行動異常や、QOL は、認知症が進行するにあたって現れる認知機能の低下という中核症状からおこる周辺症状でしかない。よって、真に芳香提示によって認知症に治療効果があるとするならば、中核症状である認知機能を評価しなければならない。

ここで、我々の研究室が報告したことを例に取るが、我々は AD 患者の認知機能障害に対して、芳香提示によって治療効果を得られることを示唆してきた<sup>10)</sup>。我々が継続して行っている一連の研究では、第一に、AD や脳血管性認知症を含む介護老人保健施設に入所中の高齢者を対象として、ファン式ディフューザーによる芳香散布方法を採用し、朝と夜で香りを変えて芳香提示の効果を確認している。また、第二に同様の方法で、重度に進行した認知症患者にも治療効果が見られる可能性があるという結果も得られはじめている (データ未発表)。

さらに、研究に客観性を持たせるために AD などの認知症に対する、確立された治療効果判定方法を行った。行った方法を順番に解説するが、まず GBS スケール日本語版 (Japanese version of the Gottfries, Brane, Steen scale ; GBSS-J)<sup>19)</sup>を治療効果判定として用いた。GBSS-J は、知的機能、自覚性、感情機能、その他の精神症状、運動機能、それぞれに関する合計 5 項目の観察式評価法であり、量的な測定が可能なものである。また、対象者の認知症がどの程度重症化しているかを判定することを目的として FAST (Functional Assessment Stage of Alzheimer's Disease)<sup>20)</sup>を行い、スクリーニング検査として用いられる HDS-R (長谷川式簡易

表1 タイムスケジュール

前検査	(7日間)
コントロール期間	(28日)
後①検査	(7日間)
アロマセラピー	(28日)
後②検査	(7日間)

これから12個の単語を順番に表示します  
声に出して読んで、覚えて下さい。

ライオン

画面に問題文が  
直接表示される。

ベンゴは、先ほど表示した単語の中にありましたか。

答えに触れることで  
質問に回答する。

あった    なかった    わからない

図4-1 TDASによる質問画面

知的機能検査一改訂版)も行った。これらの結果の多くは、観察式に実施されるものであるため、むしろ介護者に対する介護負担が減少したために、介護者の気分の増加が、主観的に対象者の状態を良く見せており、結果として改善している可能性を排除するために、介護負担評価尺度である一部改訂版 Zarit 日本語版<sup>21)</sup>を用いて検討した。また、コントロール期間の前後に検査を設けることで、クロスオーバー法を実施した(実際のタイムスケジュールについて、表1に示す)。

その結果として、知的機能を定量する GBSS-J の A 項目総点において、AD 患者を中心とした認知症高齢者の認知機能に改善が見られた(図3)。さらに、アロマセラピーが悪影響を及ぼさないことを示すために、血液・生化学的検査を行い、不利益な副作用が無いことも確認している。

また、現在では検査項目にタッチパネル式認知症評価尺度(Touch Panel Type Dementia Assessment Scale; TDAS)<sup>22)</sup>を加えるなどして、さらに詳細な検討を行っている。TDASは、我々が開発した評価法であるが、世界的にも認知機能に対して普遍的に用いられている治療評価法である Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS)<sup>23)</sup>を一部改変したものである。TDASは、ADASの認知機能を測定するための質問群と同様に、単語再認、口頭命令、図形認識、郵便概念の理解、名称の記憶、日時の見当識、金銭計算の理解、

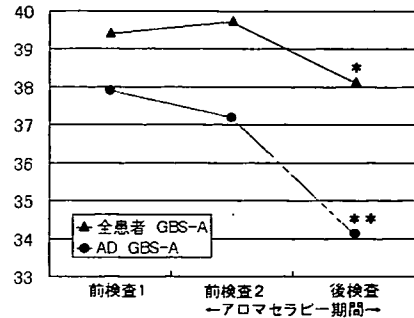


図3 GBSS-Jによって計測された知的機能の改善結果

文献10より一部抜粋、変更して引用。

\*...P<0.08 \*\*...P<0.01

アロマセラピー期間後に、有意な改善が見られる。

※GBSS-Jでは、点数が0に近づけば近づくほど改善と見なせる。



図4-2 TDASによる測定風景

装置本体は、タッチパネルを採用した画面をもつ。

質問が表示され、音声を併用しながら、対象者に伝えられる。

対象者は画面上に表示された選択肢を指で押さえることで質問に答える。

その結果は、点数化され、結果出力用のプリンターから出力される。

道具用途の理解、時計の理解といった課題を用いて(図4-1)、認知機能障害の程度を定量的に点数化することができる比較的簡便な評価法である。また、ADASでは専門の検者を必要とし、40分程度を必要とするのに対して、TDASでは専門の検者を必要とせず、しかも半分程度の時間にあたる20分程度で検査可能であり、さらに観察式評価スケールではなく、直接対象者に、タッチパネルを用いて質問に答えて貰う(図4-2)、質問式スケールであることから高い感受性を持ち、こうした研究においては極めて優れた治療評価方法であると考えられる。

また、その後の研究では、効果と持続を検討するた

めのウォッシュアウト期間も設けて検討したが、それによれば、芳香提示を日常的に行っていくことで、認知症の進展を抑制出来る可能性も示唆された（データ未発表）。

### 3. 実際の手技と諸注意

以上を踏まえて、実際に行う際の諸注意と、それを踏まえた手技について解説したい。

高齢者の多くは皮膚などに炎症を生じやすい状態であると言って良いし、また認知症患者においては、誤飲などの危険性があるために、慎重に行わねばならない。香りを用いた治療方法は、大別して、エッセンシャルオイルを用いたマッサージなどによる効果と、嗅覚を介した芳香による作用とに分けられると考えられるが、皮膚にエッセンシャルオイルを使用する場合には、稀に炎症を引き起こすことがあることや、一部のエッセンシャルオイルに光毒性が存在する場合もある<sup>24)</sup>ことに注意しなくてはならない。対して、香りを吸入によって対象者に提示する場合には、極めて稀に気分障害などが起こるが、概して副作用が起こることは無い。

手技として分析した場合には、マッサージなどを行う必要がある場合は、専門のスタッフを必要とし、時間的な都合上、ケアに取り入れる場合に適さないこともある。具体的には、実際にマッサージなどを含んで、皮膚にエッセンシャルオイルを直接用いるような場合には、手技に熟達した、エッセンシャルオイルなどの知識を持つ専門のスタッフがパッチテストなどを用いて炎症が生じないかを確認しなくてはならないだろうし、誤って直接口に入れるなどの事故がないように十分注意しなければならないだろう。また、匂いのみを用いる場合においても、ディフューザーなどの器具が誤飲されることや、硝子製のディフューザーを用いる場合における、器具破損による怪我などの事故を考慮し、その可能性を排除しなくてはならない。

先行研究から考えれば、マッサージという方法も、アロマセラピーを医療として捉えるのであれば役立つかもしれないが、芳香提示による治療が、通常の医療を補完して行うものであることを考えると、香りを提示するのみの手技がより簡便に取り入れることができると考えられるため、今回は我々の行っている方法を元として、以下に簡便な手技を述べる。

実際の手技としては、アロマセラピー期間中は、午前中にローズマリー・レモンオイル（ローズマリーオイル2滴：レモンオイル1滴）、夜間にラベンダー・

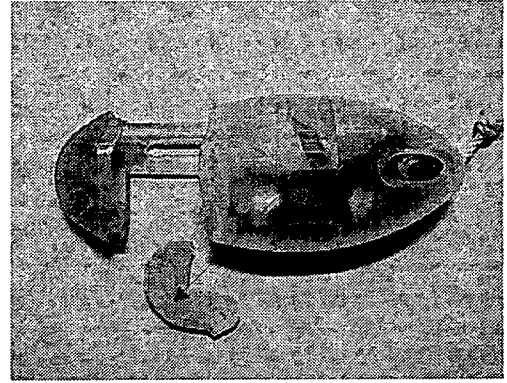


図5 ファン式ディフューザー  
(アルタコーポレーション社製アロマブリーズ Gemmy®)

矢印で示した鳥形コットンにエッセンシャルオイルを染みこませる。

染みこんだエッセンシャルオイルが蒸発し、内部のファンにより、揮発した芳香成分を空气中に広く拡散させることができる。

オレンジオイル（ラベンダーオイル2滴：オレンジオイル1滴、各1滴は約0.02ml）を用い、それぞれ混合した上で、ファン式等のディフューザー（アルタコーポレーション社製）（図5）で、高齢者の手の届かない位置から香りを散布する。香り提示の際、目安としては、上記の分量で一般的な7m<sup>2</sup>程度の広さに一つのディフューザーを設置する。

ローズマリー・レモンオイルは集中力を高め、記憶力を強化する刺激的作用があり、ラベンダー・オレンジオイルは、心や身体への鎮静作用があるとされるが、朝と夜とで香りを変更する理由は、自律神経システムによるサーカディアンリズムに適合させるために、集中力を高め記憶力を強化する刺激作用があり交感神経を優位に働かせるとされるレモンおよびローズマリーオイルは午前中に、逆に心や身体への鎮静作用があり副交感神経を優位に働かせるといわれているラベンダーおよびオレンジオイルは夜間に用いるべきであろうという考えに基づくものである。また、朝と夜とで用いる香りを変化させることで、嗅覚における慣れを生じにくくするという側面もある。

### 4. 芳香提示による治療効果のメカニズムと対応範囲

芳香提示によって、認知症に治療効果が得られることは確かだろうと考えられるが、嗅覚に関してのみ考えた場合においては、アロマセラピーの作用は、におい分子がそれぞれに固有の受容体に結合することからはじまる。におい分子は鼻腔から嗅上皮へ付着し、嗅

上皮に集中している嗅覚神経系を介し、嗅球から嗅皮質を経て、海馬や扁桃体といった大脳辺縁系に刺激が伝達される。大脳辺縁系に投射された匂い刺激は、自律神経系や内分泌系を調整している視床下部へ情報を送り、神経伝達物質の放出等の一連の生体反応を誘導するとされるが、海馬や扁桃体といった領域は、認知機能に関係し、認知症という疾患を考える場合に非常に重要と言える領域である。

嗅覚が認知機能に影響を与えるもう一つの根拠として、ADでは、早期の段階で内嗅皮質、海馬、扁桃、視床、大脳辺縁系から刺激を伝達される視床下部などに神経原線維変化の蓄積が観察され<sup>25,26)</sup>、また嗅覚機能そのものの状態も悪くなることが知られているが、これらのことは、ADにおいて嗅覚が密接に関わっていると示唆している。

また、アミロイドβ蛋白の沈着や神経原線維変化に代表される脳の諸病変は、様々な環境要因により左右される<sup>27)</sup>ということが分かっており、例えば海馬歯状回や側脳室脳室下帯では、神経細胞新生が生涯起きている。匂い刺激が神経細胞新生を、特に海馬歯状回付近で促進するという説<sup>28)</sup>から考えても、感覚に影響を与えるような療法の、認知症に効果的であると予想されるだろうし、これを裏付けるように、ADのモデルマウスで、環境を良くすることが老人斑の緩和に繋がると報告<sup>29)</sup>も存在する。先にも述べたが、嗅覚は視床を介さず、比較的ダイレクトに脳に投射される特殊な感覚である。故に、海馬など、認知機能において、非常に重要な部位を含む大脳辺縁系に投射された匂い刺激に対する神経の応答とシナプスの発火が、神経細胞新生や神経ネットワークの構成に影響を与え、認知機能の改善に重要な役割を果たしているとも考えられる。こうしたことが、芳香提示による感覚刺激が、認知症に対して治療効果を持つということの一因であるとも考えられるだろう。

また、上記のように感覚刺激が認知症患者の脳の状態と認知機能を改善することが確かならば、嗅覚の刺激そのものに副作用が無く、また香り提示だけによる方法を行うことは、それほど負担になりえないということから考えて、香り提示による感覚刺激は、認知症の治療に留まらず、認知症の進展を抑制する新たな予防法となりえるだろう。

## おわりに

今日、本邦では認知症高齢者に対するケアと治療がますます必要とされてきている。

本稿で紹介した香り提示による感覚刺激は、デイケアサービスやケアハウス、認知症予防教室などの社会資源における一つのプログラムとして、導入が容易であり、時間的、人材的、経済的に低コストで実施できることや、重篤な副作用を生じ得ないこと、そして何より、既存の療法を補完してより優れた治療効果を期待できる点から、優れていると言えるだろう。

これまで、感覚刺激による脳の賦活化といった概念は、あくまでも経験的な伝統的医療であり、EBMが存在するとは言い難いものであった。実際、法律上も、効果としてリラックス作用以上を提唱することは、薬事法違反であり、エッセンシャルオイルそのものの区分も、医薬品ではなく化粧品や雑貨である。

しかし、今日においては、科学的な研究成果の多様な蓄積によって、香り刺激がどのような効果をもたらすのかが、経験則的なもののみならず、科学的なメカニズムからも明らかにされつつある。

さらに、認知症患者に対して、たとえ静粛を保つのが難しい状態や、その他なんらかの行動異常があった場合でも、部屋や、空間単位で簡易に行える香り提示という方法が、毎日のケアの中で行えるということは大きなメリットであろう。

確かに、純粋な認知症患者に対して、嗅覚を介した感覚刺激がどう作用するかという点に関してのEBMは未だに少ない。また、どのような機序が働くのかについての検討も少ない。

だが、これまで述べてきたように、感覚刺激が神経新生や認知機能の改善に影響することは確かである。特に、それが認知機能に影響するという報告は、嗅覚を介した香り提示が、認知症を含む神経疾患に有益な影響を与える可能性が高いと言えるだろう。

今後、嗅覚を含め、感覚の刺激に関するメカニズムが広く研究されることになると考えられるが、我々は、そうした基礎的な研究報告を踏まえて、さらに効果的な認知症治療の方法論を模索するとともに、ケアの現場で実際に、広く用い、認知症の予防と治療に役立てていきたいと考えている。

## 参考文献

- 1) Urakami K et al : Dement Geriatr Cogn Disord, 9 (5) : 294 (1998)
- 2) 厚生省 : 痴呆性老人対策に関する検討会報告, (1994)
- 3) Okura Y et al : PNAS, 10. 1073 (2006)
- 4) Kanemitsu H et al : Neurosci. Lett. 350 : 113 (2003)
- 5) 松岡恵子, 朝田 隆, 金子健二 : Cognition and Dementia, 2 (2) : 97 (2003)
- 6) 渡辺恭子, 池田 学 : 老年精神医学誌, 13 : 031 (2002)
- 7) 加藤守匡, 奥野純子, 久野譜也 : Cognition and Dementia, 2 (2) : 123 (2003)
- 8) 石崎淳一 他 : 臨床精神医学増刊号, 103-109, (2001)
- 9) Ballard CG et al. : J Clin Psychiatry, 63 (7) : 553 (2002)
- 10) 木村有希 他 : Dementia Japan, 19 (1) : 77 (2005)
- 11) Bin Mohammed A, Abdul Raheem KP and Kaivalyam K. : J Reprod Health. 3 : S95 (1985)
- 12) Gellman RL and Aghajanian GK. : Brain Res, 8 : 600 (1) : 63 (1993)
- 13) Moss M et al. : Int J Neurosci, 113 (1) : 15 (2003)
- 14) Lewith GT, Godfrey AD and Prescott P. : J Altern Complement Med, 11 (4) : 631 (2005)
- 15) Ballard CG et al : J Clin Psychiatry 63, 553 (2002)
- 16) Gray SG and Clair AA. : Am J Alzheimers Dis Other Dement, 17 (3) : 169 (2002)
- 17) 中村 直 他 : 日本精神科看護学会誌, 45 : 167 (2002)
- 18) Mills C et al : J Pharm Pharmacol. 56 (3) : 375 (2004)
- 19) Homma A et al : Alzheimer Dis Assoc Disord, 1 : S40 (1991)
- 20) Sclan SG and Reisberg B. : Int Psychogeriatr. 4 : 55 (1992)
- 21) Arai Y et al : Psychiatry Clin Neurosciences, 51 : 281 (1997)
- 22) 齊藤 潤 他 : Dementia Japan, 19 (2) : 177 (2005)
- 23) Rosen WG, Mohs RC and Davis KL. : Am J Psychiatry. 141 (11) : 1356 (1984)
- 24) Levin C and Maibach H. : Arch Dermatol, 138 (2) : 207 (2002)
- 25) Braak H and Braak E. : Acta Neuropathol (Berl), 82 (4) : 239 (1991)
- 26) Gold G et al. : Acta Neuropathol (Berl), 99 (5) : 579 (2000)
- 27) Bruel-Jungerman E, Laroche S and Rampon C. : Eur J Neurosci, 21 (2) : 513 (2005)
- 28) O. Lazarov, J et al. : Cell, 120 (5) : 701 (2005)
- 29) Eriksson PS et al. : Nat Med, 4 : 1313 (1998)

## 略歴

## \*1 神保太樹 (じんぼ だいき)

\*1

鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座  
環境保健学分野所属

2006年 鳥取大学医学部生命科学科卒業  
2007年 鳥取大学大学院医学系研究科入学 (現在に至る)



## 所属学会

日本認知症学会, 日本アロマセラピー学会, 日本認知症ケア学会, 日本早期認知症学会, 日本補完代替医療学会, 他

## 賞罰

2005年 第6回日本認知症ケア学会「石崎賞」受賞

連絡先 : 〒683-8503 鳥取県米子市西町 86

鳥取大学医学部生体制御学講座環境保健学分野

e-mail : jinbo@society.jpn.org

## \*2 浦上克哉 (うらかみ かつや)

\*2

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

1983年 鳥取大学医学部卒業

1988年 鳥取大学医学部大学院博士課程修了

1989年 鳥取大学医学部脳神経内科助手採用

1997年 鳥取大学医学部脳神経内科講師

2002年 鳥取大学医学部保健学科教授 (現在に至る)



## 所属学会

日本神経学会 (評議員, 専門医), 日本内科学会 (認定内科専門医部会中国支部会長, 中国地区評議員, 認定内科専門医), 日本老年医学会 (代議員, 指導医, 学術プログラム委員), 日本認知症学会 (評議員, 編集委員), 日本老年精神医学会 (理事), 日本早期認知症学会 (理事), 日本リハビリテーション学会 (認定医), The College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Asia-Pacific Regional (executive committee member), 他

## 賞罰

1999年 第13回ノヴァルティス老化および老年医学研究基金受賞

2001年 第9回日本認定内科専門医会研究奨励賞受賞

# アルツハイマー病の診断と治療

浦上克哉\* 谷口美也子\*

## はじめに

アルツハイマー病(AD)は近年本邦でも増加してきており、認知症性疾患の約半数を占めている<sup>1,2)</sup>。また近年、塩酸ドネペジルが本邦でも市販され治療が可能となり、効果が期待されている<sup>3,4)</sup>。ADをより早期に的確に診断することにより、より有効に塩酸ドネペジルを使用することができる。本稿では、ADの早期診断へのアプローチと治療について概説する。

## 1. 診断の仕方

現在のAD診断の主体は除外診断である。詳細な問診、内科学的診察、神経学的診察、神経心理学的検査、検尿一般、血液一般、血液生化学検査、内分泌学的検査、生理学的検査、画像検査、髄液検査などを行い、DSM-IV、NINCDS-ADRDAの診断基準を満足するものをADと診断している。基本概念としては、緩徐に進行する認知症状のために日常的、社会的生活に支障をきたすということである。しかし、「日常的、社会的生活に支障をきたす」ことには、著しい個人差が存在し、科学的根拠に基づいていない。しかもこれは治療法がなかった時代の診断基準であり、できる限り確実に診断しようとしたものである。ADの治療薬が発売された今日では、より早期診断が求められ、科学的根拠に基づいた早期診断が可能な診断基準の作成が望まれる。

## 2. 症状から

本症は物忘れなどの症状の発症時期が明確でなく、徐々に進行していくことが特徴である。発症した年月日がわかっているような場合はAD以外の疾患を考えるべきである。また、AD患者が急に症状の悪化を示した場合は、何か別の要因が加

わったと考えたほうがよい。よくあるものに、感染症や脱水症などがある。家族性ADの若年発症のケースでは進行が急速なことがあるが、65歳以上で発症する老年期発症のADではほぼあてはまる。鑑別診断で最も重要な脳血管性認知症では、発症時期が比較的明確であり、典型例では階段状に悪化していく。

一方、主訴が物忘れではなく、性格変化や周囲を困らせる症状で来院する場合、前頭側頭型認知症(ピック病)であることが多い。ADに特徴的というわけではないが、認知症患者の病歴で配偶者を亡くして症状が発症、悪化したことをしばしば聴取する。症状の中で、物盗られ妄想はADに必ずしも特異的ではないが、ADでみられる妄想の大半を占める。患者の雰囲気として、割合あっけらかんとして深刻みがない楽天的な認知症が特徴的である。もちろん、病初期には“物忘れ”を自覚して深刻に悩み、うつ的な訴えで受診することもある。このため早期の認知症ではうつ病との鑑別が重要になる。

一方、脳血管性認知症では、一般的に“物忘れ”を深刻に受け止める傾向が強く、悲観的な印象がある。ADでは、家族と一緒に診察室にいる際に、検者からの質問のたびに家族のほうを振り向いて確認を求める動作(head rolling sign)はしばしばみられ、診断の参考になる。

薬剤の使用状況は必ず聞いておく必要がある。特発性パーキンソニズムに用いる抗コリン薬(塩酸トリヘキシフェニジル)、抗ドパミン薬(チアプリド)、睡眠薬などはしばしば認知症様症状をきたし、これら薬剤の中止により改善が得られる。

## 3. 診察所見から

内科学的診察では、紙幅の都合上詳細は割愛するが、内科疾患に伴う治療可能な認知症を見逃さ

\*鳥取大学大学院医学系研究科保健学専攻病態解析学分野

ぬよう所見をとる必要がある。

神経学的診察では、局所神経兆候を見逃さないようにする。治療可能な神経疾患、主に脳外科的疾患となるが脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症ほかでは、通常は神経兆候がみられる。脳血管性認知症では、構語障害、前頭葉兆候、麻痺、パーキンソニズムなどがみられる。大脳皮質基底核変性症では、パーキンソニズム、症候の左右差、動きのぎこちなさなどが特徴である。ADでは、比較的末期まで明確な神経所見を呈することは稀で、異常な神経所見がないことが、診断する際に重要なポイントとなる。しかし、重症になると筋トーンの亢進、ミオクローヌス、歩行障害、パーキンソニズムや原始反射などがみられるようになる。

#### 4. 検査から

##### 1) 検尿一般、血液一般、血液生化学検査、内分泌学的検査

内科疾患に伴う治療可能な認知症を見逃さないために行う。甲状腺ホルモン、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸などを通常の尿、血液一般、生化学検査(肝・腎機能検査)ほかに加えて行う必要がある。特に甲状腺機能低下症は頻度が高いので、TSH、フリーT<sub>3</sub>、フリーT<sub>4</sub>などを測定することを推奨する。

##### 2) 生理学的検査

一般生理学的検査では、ADを積極的に診断するのに役立つものはない。脳波検査では、肝性脳症の3相波、クロイツフェルト・ヤコブ病の周期性同期性放電(PSD)などが特徴的で診断に役立つ。

##### 3) 神経心理学的検査

###### ① 認知症スクリーニング検査

長谷川式簡易知的機能検査-改訂版(HDS-R)、Mini-Mental State Examination(MMSE)がスクリーニング検査として汎用されている。HDS-Rには言葉の流暢性を調べる検査(前頭葉の機能を反映する実行機能をみる)があり、MMSEには図形の模写や文章作成などの動作性検査が含まれている。

###### ② 詳細な神経心理学的検査・高次機能検査

i) Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)：新薬の治験や薬物療法の効果判定に国際的に用いられている検査である。専門の神経心理士が行う必要があり、施行に約30～60分かかる。満点は70点(まったく答えられない場合)で、15点はMMSE26点相当と考えられる。

ii) Wechsler Adult Intelligent Scale-Revised (WAIS-R)：IQが算出でき、言語性IQと動作性IQに分けて評価できる。高次機能評価のスケールとして信頼性が高いが、適用年齢が74歳までとなっており、認知症高齢者は75歳以上に多くみられ施行が限定される。また、施行に1～2時間要し、患者の負担が大きい欠点がある。最近WAIS-IIIという改訂版が作成されている。

###### ③ 観察式認知機能評価

前述の詳細な神経心理学的検査・高次機能検査は、高齢者には精神的にも肉体的にも負担が大きい。観察式検査はこのような欠点がなく有用である。ただ観察者に観察力が要求される。

i) Mental Function Impairment Scale (MENFIS)：認知機能(場所の見当識、時間の見当識、最近の記憶、昔の記憶、会話理解の障害、意思表示の障害、判断の障害)、動機づけの機能障害(自発性の障害、興味・感心の障害、気力の障害)、感情機能障害(感情表現の多様性の障害、感情表現の安定性の障害、感情表現の適切性の障害)の合計13項目について、0(まったく障害なし)から6(完全な障害)までの7段階で評価する。

ii) Functional Assessment Staging (FAST)：日常の行動の観察から、重症度を評価するスケールである。該当する重症度に相当する症状が列記されており、簡便で使いやすい。

iii) 初期認知症徴候観察リスト(OLD)：かかりつけ医が認知症を容易にスクリーニングできるように作成されたもので、12項目の初期認知症の徴候から構成されている<sup>9)</sup>。原著では12項目中4項目に該当するものがあれば、初期認知症が疑われるというものである。



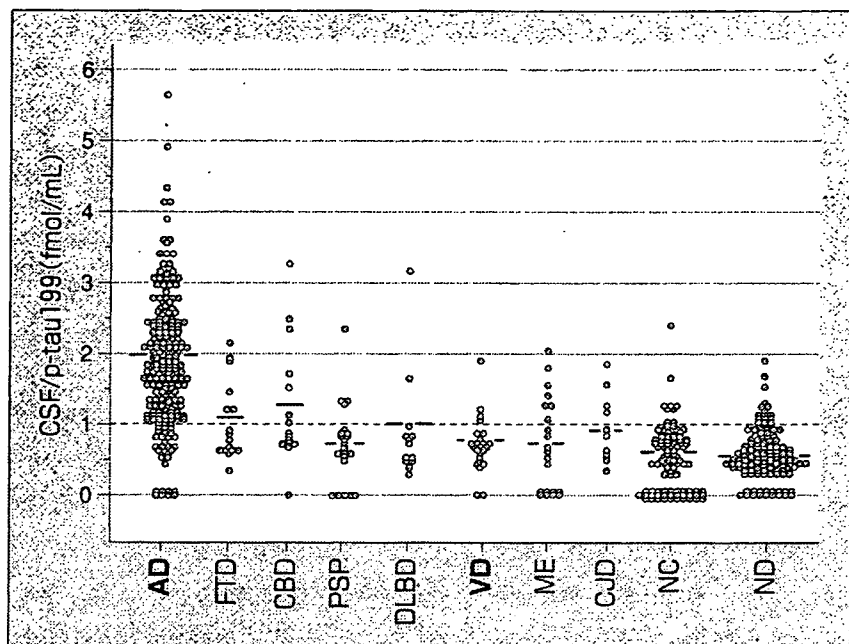


図1 各種認知症性疾患を対象とした髄液中セリン199リン酸化タウ蛋白の測定結果

AD:アルツハイマー病, FTD:前頭側頭型認知症, CBD:大脳皮質基底核変性症, PSP:進行性核上性麻痺, DLBD:レビー小体病, VD:脳血管性認知症, ME:髄膜炎, CJD:クロイツフェルト・ヤコブ病, NC:正常対照群, ND:疾患対照群

#### ④画像検査

頭部CT/MRIはADでは一般的にはびまん性脳萎縮を示すのみであり、直接的な診断の助けとはならない。主として頭部CT/MRIは除外診断のために重要である。治療可能な神経疾患、主に脳外科的疾患となるが脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症ほかの診断には有用である。また、脳血管性認知症では脳血管障害の所見を有する。ただ、逆に脳血管病変があったら脳血管性認知症と短絡的に診断してはならない。現在存在する認知機能低下がCT/MRIで示された血管病変の部位・大きさから責任病巣として説明可能か否かを慎重に判断する必要がある。

脳血流シンチ(SPECT)では、ADでは側頭・頭頂葉の血流低下が特徴的で、その他の認知症では前頭葉の血流が低下することが多い。PETもSPECT同様に有用であるが、機器が高価で施設が限定され一般的といえない。三次元定位脳表投射法(3D-SSP)などの統計学的画像解析法を用いると、

個々の症例が正常データベースから求めたピクセルごとの平均値と標準偏差値よりどれだけかけ離れているか(Zスコア)を示すことができる。この方法により、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ごく初期の段階からみられることが明らかとなった<sup>6)</sup>。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。

#### ⑤髄液検査

腰椎穿刺による脳脊髄液検査では、ADに対する直接役立つ検査は、後述する(診断マーカー研究の進歩)髄液中総タウ蛋白、アミロイドβ蛋白、リン酸化タウ蛋白があるが、まだ一般臨床

で使えるところまで行っていない。現段階の意義で大きいものは、慢性あるいは亜急性の髄膜炎や脳炎との鑑別である。これらの炎症の場合、細胞数増多がみられ、神経梅毒ではIgGの増加や梅毒反応の陽性所見、ヘルペス脳炎ではヘルペス抗体価の上昇ほかみられる。

### 5. 診断マーカー研究の進歩

現在ADを積極的に診断できるマーカーが存在しない。このために、前記のごとく煩雑な診断プロセスを必要としている。有力な診断マーカーとしては、髄液中アミロイドβ蛋白、総タウ蛋白、リン酸化タウ蛋白がある。髄液中アミロイドβ蛋白、総タウ蛋白の組み合わせにより、概ね信頼できる感度、特異度が達成できている<sup>7)</sup>。単独では、髄液中リン酸化タウ蛋白が最もよいと考えられる。現在リン酸化タウ蛋白は、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(図1)<sup>8)</sup>、スレオニン181<sup>9)</sup>、そしてスレオ

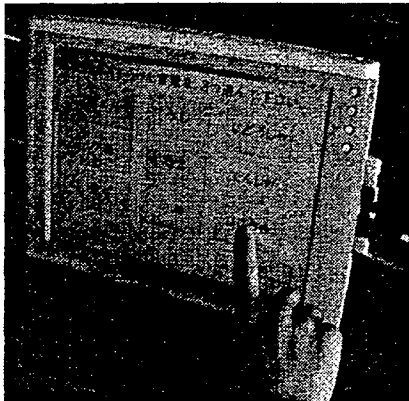


図2 アルツハイマー病簡易スクリーニングのためのタッチパネル式コンピュータ

ニン231<sup>10)</sup>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>11-13)</sup>。

一般臨床ということを見ると、やはり単独でのマーカーが望ましく髄液中リン酸化タウ蛋白測定がルーチン化への最短距離にあるものと考えられる。ただし、髄液検査は手軽にできないため、これにつなげるためのスクリーニング検査が必要と考える。尿や血液でできる検査が望ましいが、残念ながらまだ有力なマーカーが開発されていない。

私たちは、タッチパネル式コンピュータを用いたADの簡易スクリーニング法を開発し(図2)、その有用性を報告した。手軽にどこでも簡便に行え、非侵襲的で、かつ感度96%、特異度97%と極めて有用な結果が得られている(図3)<sup>14)</sup>。クロイツフェルト・ヤコブ病では髄液中14-3-3蛋白が90%以上の症例で陽性となり診断

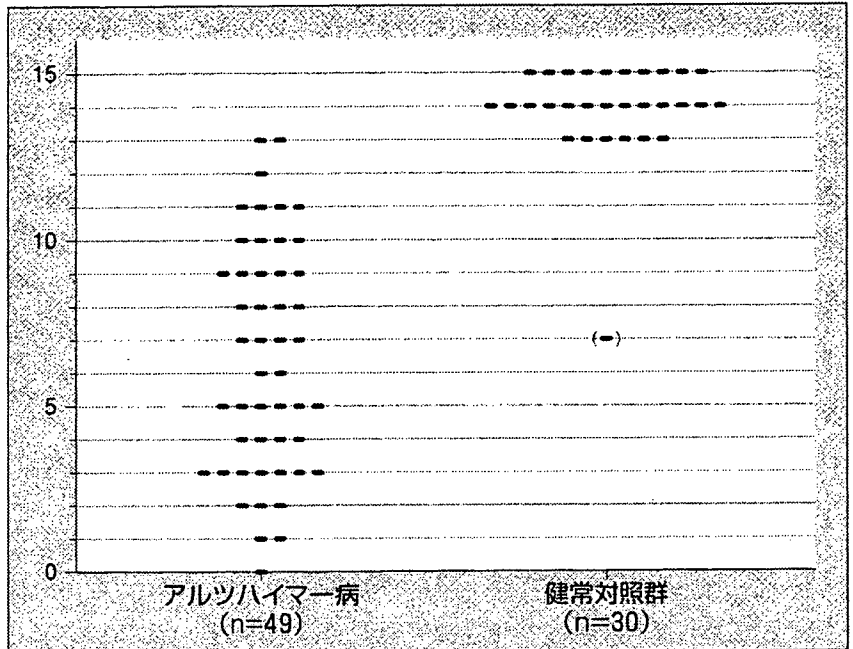


図3 タッチパネル式コンピュータを用いたアルツハイマー病の簡易スクリーニング法の結果

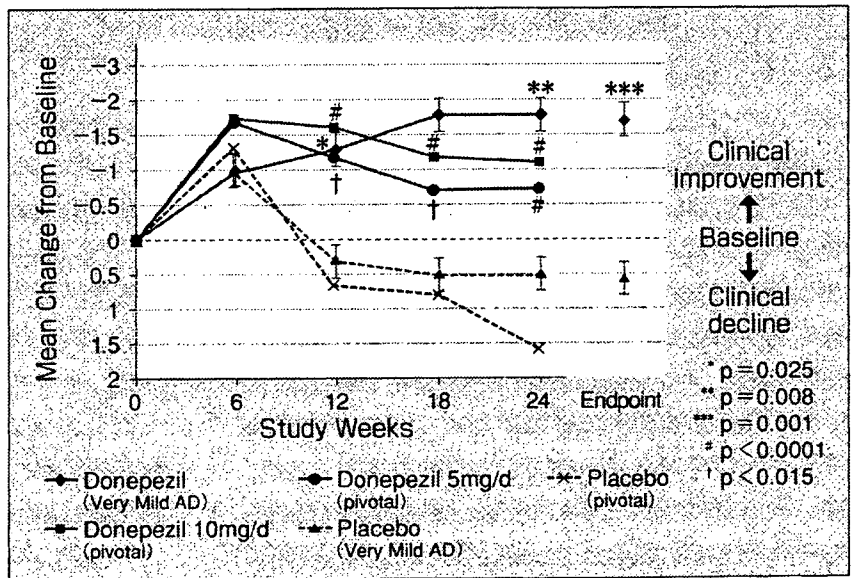


図4 Very early AD群におけるModified ADAS cogのCognitive performanceの改善効果  
認知機能が特に改善している。

的価値が高いと報告されている<sup>15)</sup>。

遺伝子検査では、家族性ADの原因遺伝子としてアミロイドβ前駆体蛋白(APP)、プレセニン1、プレセニン2遺伝子の変異が明らかにされており、遺伝性が疑われた場合にこれらの遺伝子診断は可能である。アポリポ蛋白E4(アポE④)が

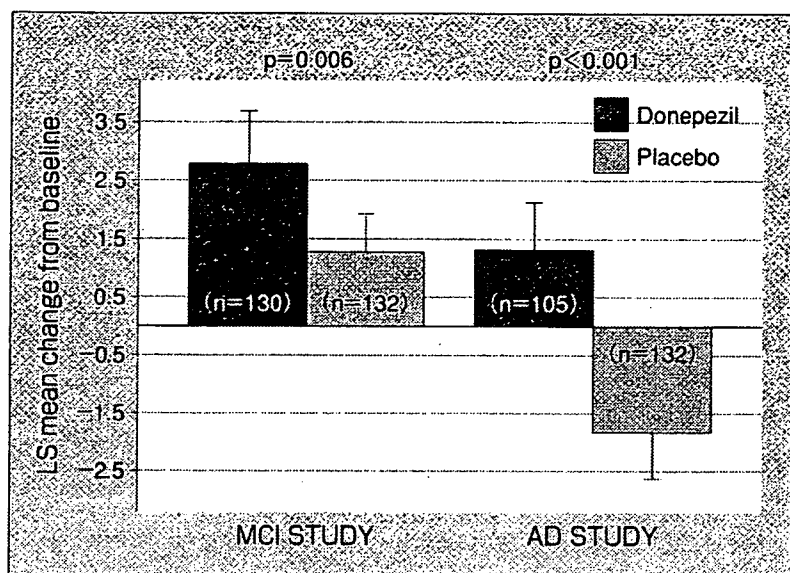


図5 MCIへの塩酸ドネペジルの効果

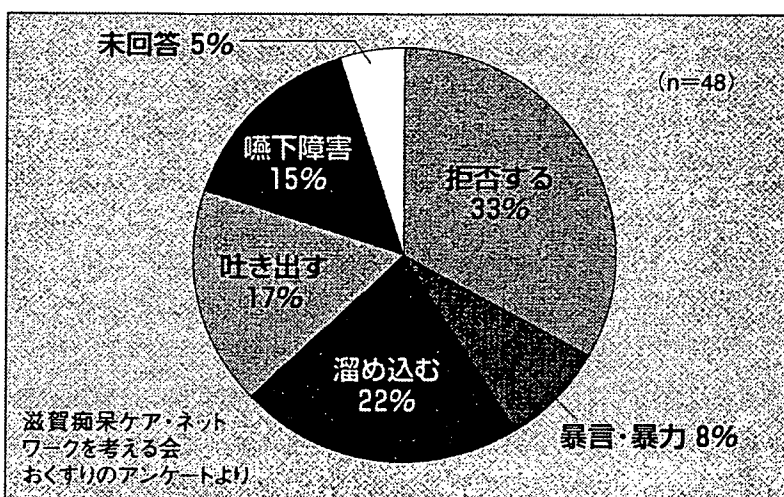


図6 服薬を困難にさせる諸症状

孤発性のADと関連することが報告されているが、これはあくまで危険因子であり診断の指標としては使えない。現在、アポE以外の遺伝的危険因子が世界中で精力的に検討されているが、残念ながら一致したコンセンサスの得られているものはまだない<sup>16,17)</sup>。

## 6. ADに対する塩酸ドネペジルの効果

塩酸ドネペジルは、ADの脳内で減少したアセチルコリン(Ach)を増やすことによって記憶を改善する対症療法薬と位置づけられる。

自験例での有効性をまとめると、49%(21例)に改善がみられ、不変が35%(15例)、悪化が7%(3例)、中止は9%(4例)であった<sup>3)</sup>。この結果は国内におけるその他の報告とも一致している。改善例の中には著効例もある。また現在、塩酸ドネペジルは軽度から中等度のADが適応となっているが、重症例でも有効例がある。われわれは会話がほとんどかみ合わなくなった重症例で、塩酸ドネペジルの投与により会話の内容がかみ合うようになり、さらに絵を描けるようになった症例を経験した。その後3年を経過した現在も絵を描くことを続けていて、クレヨンから絵の具へと使う道具にも進歩がみられている<sup>4)</sup>。

ADは進行性の病気であり、“不変”の考え方が重要である。例えば腹痛など通常の病気であれば、不変は改善していないことになるが、ADでは不変イコール進行抑制と考えることができる。また塩酸ドネペジルは投与後約1年経過すると徐々に悪化してくるといわれているが、良好な状態が維持される症例もある。

## 7. Very early ADに対する塩酸ドネペジルの効果

Very early ADを対象とした多施設臨床試験が最近米国でなされ、大変興味ある結果が得られた。153例のvery early ADを対象として、塩酸ドネペジル10mg/日で24週間投与するrandomized, double-blind, placebo-controlled studyが施行された。対象の選定基準としては、CDR0.5~1.0で、MMSEは21~26点とし、有効性の評価はModified ADAS cogとMMSEを用いている。その結果、Modified ADAS cogのtotal score、MMSEともに塩

酸ドネペジル投与群でプラセボ群と比較して有意な改善がみられた。最も興味深いのは図4に示すごとく Modified ADAS cogのCognitive performanceにおいて、特にvery early AD群で最もよい改善効果を示したことである。また、MMSEでも同様の結果を示した。塩酸ドネペジルをADのより早期から投与する意義が証明されたものと考えられる。

## 8. 軽度認知障害(MCI)に対する塩酸ドネペジルの効果

ADの前段階としてMCIという概念が提唱されている。Petersenらが提唱したMCIの定義は、①自覚的な物忘れの訴えがある、②客観的な記憶障害を認める、③記憶障害以外の高次機能障害がない、④日常生活動作は保たれている、⑤認知症の診断基準を満たさない、というものである。このMCIの定義には現在のところ一致した見解が得られていないが、少なくとも正常とADの間に移行期のような状態が存在することは確かであり、認知症の前段階あるいは極めて早期のADをとらえられている可能性がある。

わが国ではMCIに対する塩酸ドネペジルの適応はないが、自験例で「物忘れが改善した」あるいは「頭がスッキリした」という自覚が得られ、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)などのスコアの改善もみられた症例を経験した。

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

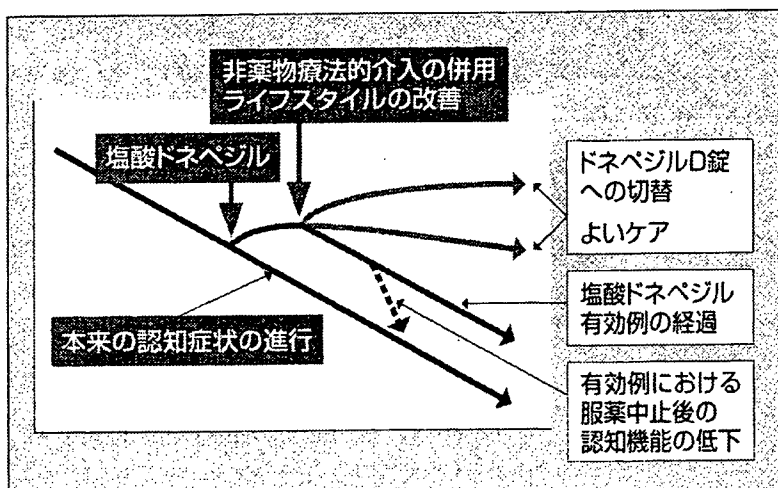


図7 口腔内崩壊錠を用いた際の期待される効果 (高橋 智, ほか, 臨床と研究 2000; 77(6):1084より一部改変)

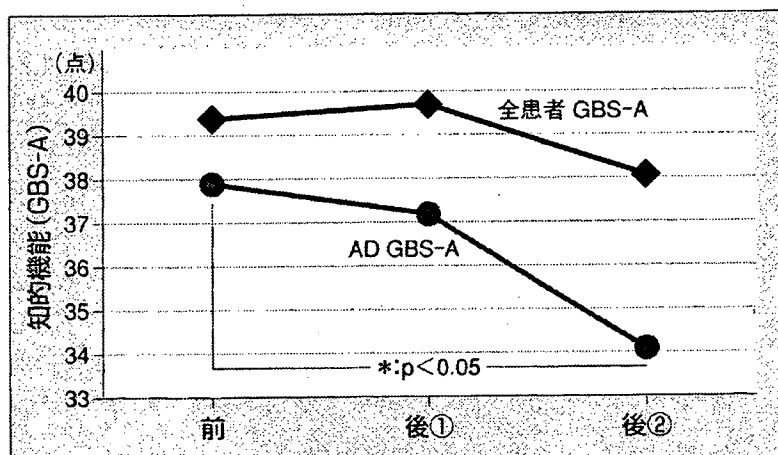


図8 アルツハイマー病患者へのアロマセラピーの有効性

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、塩酸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5)。

## 9. 口腔内崩壊錠の意義

服薬を拒否したり、薬を口の中に溜め込み吐き出してしまうことも多いが(図6)、コンプライアンス不良な状況を、家族が医師に伝えていないことがよくある。コンプライアンスが悪いがゆえに物忘れの症状が増え、そのために薬を飲み忘れ、さらに物忘れが増えるという悪循環に陥っている