

表3 アパシーと抑うつにおける特徴的な症候の比較（文献19より一部改変）

アパシーに特有の症候	アパシーと抑うつのいずれにもみられる症候	抑うつに特有の症候
反応が鈍くなる 無関心 社交性が低下する 自発性の低下 物事に対する持続性の低下	物事に関する関心が低下する 精神活動の低下 易疲労性/睡眠障害 洞察力の低下	不快を表す 自殺願望がある 自己批判的 罪悪感を有する 悲観的/絶望的

が多い。これらから、混同されがちな両者ではあるが、アパシーと抑うつとの発生頻度には隔たりがあり、臨床的にも別の病態であるととらえた方が利にかなっていると考えられる。ADにおけるアパシーの頻度についてはすでに述べたとおりだが、ADにおける抑うつについては述べておき、その頻度はおおむね20%程度であろうと考えられている。さらに、Sergioらによれば、その両方をきたす場合もかなり多いと報告されている⁹⁾。ADにおいては、コリン作動性ニューロンの機能障害が顕著であるが、Emeryらによれば、抑うつはこの機能障害が顕著にみられる場合にきたされるといわれている¹⁰⁾。

アパシーと抑うつとの鑑別については、症状の重なりから、混同されて診断されることが多い。鑑別方法は、まだ十分確立されているとはいえないが、観察によってある程度の鑑別を行うことも可能である。Allanらによれば、アパシーと抑うつとは、同様に現れる症状もかなり多いが、社交性の低下、自発性の低下、持続性の低下などのように、アパシーに特有とされる症候と、自殺願望、罪悪感、自己批判性など、抑うつに特有の症候とに分類することができるとしている（表3）。しかし、とくに、不快を表すかどうか（悲しみ、罪責感、自己批判、無力感や絶望感）などによって、抑うつとアパシーとはよく区別できると述べている。抑うつでみられる興味の喪失は絶望感、悲壮感、絶望感のような感情に関連がある可能性が高

いが、それとアパシーを区別するのは、こうした感情の問題に対する認識がどのように現れてくるかであるとしている。彼らはまた、アパシーと抑うつとの関連はより多くのものを意味する可能性があり、それは、脳の障害部位とも関連があるのではないかとしている¹⁰⁾。

以上のような点で、アパシーと抑うつとは症状からの鑑別がある程度可能であるが、アパシーには抗うつ薬は効果が無く、むしろアセチルコリン分解酵素阻害剤が有効と示唆されて²⁰⁾おり、薬物療法への反応からの鑑別も不可欠であるといえる。

まとめ

アパシーを含めて、BPSDに対して対応することは、臨床現場で非常に重要なことといえる。認知症にBPSDが出現する背景として、神経変性からなる中核症状、すなわち記憶障害などによるものがあるが、身体機能の低下や、身体疾患の合併、環境因子などが高度に関係する。アパシーを含んで、ADにおける精神症状には、介護者に対する誤認などはみられるものの、統合失調症などでみられるような精神症状はみられず、また対症療法によって寛解することが多い。

アパシーをきたす患者は、自発性の低下によって、より多くのサポート、管理と社会資源利用を必要としている。また、近年問題になっている、

高齢者の交通事故にも関連があると指摘されており²⁰⁾、介護者に高度な負担をかける可能性がある。

さらに、アパシーは他の問題行動に非常に深い関連があるとされており、とくにケアの現場においては、自発的に何もしないこと、できないことにどのように対処すべきか、ということは大きな課題である。BPSDをきたす認知症に対して、機能、すなわちできることが失われないようにするということや、失われたと思われる機能をどのように拾い上げ、患者に「できること」を提供するかというのは非常に重要な課題といえる。この時、アパシーが含む自発性の問題は、こうした機能のリカバリと密接に関係しているといっておく、軽度なアパシーに対しては、薬物療法のみならず、周囲から自発的にできるであろうことを提供することや、対症療法として何か楽しさを与えるようなケアも必要だと最後に書き添えたい。

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 (5) : 294-298, 1998.
- 2) Wakutani Y, Kusumi M, Wada K, et al. : Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics*. 7 (4) : 150-154, 2007.
- 3) Cummings JL : Vascular subcortical dementias : Clinical aspects. *Dementia*. 5 : 177-180, 1994.
- 4) Mega MS, Cummings JL, et al. : The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*. 46 : 130-135, 1996.
- 5) Kaufer DJ, Cummings JL, Christine D, et al. : Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease : the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc*. 46 : 210-215, 1998.
- 6) Mirakhor A, Craig D, Hart DJ, et al. : Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 19 : 1035-1039, 2004.
- 7) Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, et al. : A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 77 (1) : 8-11, 2006.
- 8) Sergio E, Petracca G, Chemerinski E, et al. : Syndromic Validity of Apathy in Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*. 158 : 872-877, 2001.
- 9) Paulino Ramirez Diaz S, Gil Gregório P, Manuel Ribera Casado J, et al. : The need for a consensus in the use of assessment tools for Alzheimer's disease : the Feasibility Study (assessment tools for dementia in Alzheimer Centres across Europe), a European Alzheimer's Disease Consortium's (EADC) survey. *Int J Geriatr Psychiatry*. 20 (8) : 744-748, 2005.
- 10) Zawacki TM, Grace J, Paul R, et al. : Behavioral Problems as Predictors of Functional Abilities of Vascular Dementia Patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 14 (3) : 296-302, 2002.
- 11) Baddeley AD : The episodic buffer : A new component of working memory? *Trends in Cognitive Science*. 4 (11) : 417-423, 2000.
- 12) Sawaguchi T : Functional modular organization of the primate prefrontal cortex for representing working memory process. *Cong Brain Res*. 5 : 157-163, 1996.
- 13) Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, et al. : Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy : a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 114 (2) : 103-111, 2002.
- 14) Lanctôt KL, Moosa S, Herrmann N, et al. : A SPECT Study of Apathy in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 24 : 65-72, 2007.
- 15) Benoit M, Claret S, Koulibaly PM, et al. : Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 19 (9) : 864-869, 2004.
- 16) Mirra SS, Gearing M, McKeel DW Jr, et al. : Interlaboratory comparison of neuropathology assessments in Alzheimer's disease : a study of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

- (CERAD). *J Neuropathol Exp Neurol.* 53 (3) : 303-315, 1994.
- 17) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer's disease. *Acta Neuropath.* 82 : 239-259, 1991.
- 18) Emery VOB, Oxman TE : Depressive dementia. In *Dementia*, ed. by Emery VOB, Oxman TE, 361-395, Johns Hopkins University Press, London, 2003.
- 19) Allan M, Landes AM, Sperry SD, et al. : Apathy in Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society.* 49 (12) 1700-1707, 2001.
- 20) Assal F, Cummings JL : Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol.* 15 (4) : 445-450, 2002.
- 21) Herrmann N, Rapoport MJ, Sambrook R, et al. : Predictors of driving cessation in mild-to-moderate dementia. *CMAJ.* 175 (6), 2006.

初期認知症の診断

Diagnosis for early stage of dementia

診断の指針 治療の指針



浦上 克哉

URAKAMI Katsuya

はじめに

現在65歳以上の10人に1人が認知症であり、“ありふれた疾患”と位置づけられている。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。現在認知症の大半を占めるアルツハイマー型認知症は塩酸ドネペジルという薬剤による治療が可能であり、早期発見して初期の認知症の診断が求められている。また、現在アルツハイマー型認知症の根本治療薬の開発が急速な勢いで進展中である。そのような状況の中で、初期認知症を早期診断することが期待されている。本稿では、初期の認知症、とくに治療ができるようになったアルツハイマー型認知症の早期診断について述べる。

1. 認知症とは

認知症は、もの忘れ(記憶力障害)により日常生活や社会生活に支障をきたす状態をいう。認知症というと、徘徊、暴力行為、幻覚・妄想などの周囲を困らせる症状を起こすものと考えられていることが多いが、主症状ではなく、必ず起こってくるものではない。認知症の症状には、中核症状と周辺症状があり、徘徊、暴言・暴力、幻覚、妄想などを周辺症状という。分りにくい症例はあるが、中核症状を欠く認知症は存在しない。

2. 認知症の頻度

認知症は近年増加の一途をたどっている。最近の疫学調査から、認知症は65歳以上の10人に1人の頻度でみられ、“ありふれた疾患”と位置づけられている。以前本邦では、脳血管性認知症が多かったが、現在はアルツハイマー型認知症の頻度が多く、欧米型化した病型パターンとなっている。

3. 認知症の早期発見

今、認知症の早期発見が求められているが、認知症は気づくことが最も難しい病気である。まず、最も大

きな問題は認知症のことを“年のせいだ”と思っている人が多いことにある。これは、言い換えると認知症を病気だと認識していないということであり、これでは病院受診につながらない。また、もの忘れが本格的に起こりだすと、“もの忘れをすることを忘れてしまう”ため本人の病識がなくなり、自分から医師へ相談をすることがなくなる。

では、どのようにして気づけばよいのか？最も簡単な気づき方は、家族や介護者から情報を得ることである。ただし、かかりつけ医を受診する際に家族が同伴することはきわめて少ない。そこで、半年に1回あるいは年に1回介護保険の書類を作成する際などに、家族に連絡をとり一緒に受診をして頂くことをお勧めする。

次の方法としては、コメディカルスタッフから情報を得ることである。コメディカルスタッフは、認知症を疑うためのより多くの情報を医師より得る可能性がある。受付の職員は、受診日を間違える、履物を間違える、お金の計算でもめる、などに気づくことがしばしばある。看護師では、検査の説明をしても理解できない、覚えられない、絶食を指示しても忘れてくる、などがある。薬剤師では、薬の内服がきちんとできない、薬の服薬指導をしても忘れてしまう、などである。コメディカルスタッフから情報を得られるように、フィードバック機構を作ることが近道と考える。

4. 認知症の診断

初期の認知症の診断は難しいが、アルツハイマー型認知症は現在治療薬があり、早期診断が期待されている。アルツハイマー型認知症の臨床的特徴としては、楽天的な雰囲気(あまり深刻な雰囲気がない)、ゆっくりと症状が進行する、などがある。発症時期も明瞭でない。もし、発症時期が明確であれば、たとえば何月何日というように分れば、アルツハイマー型認知症以外の認知症を考えるべきである。また、ゆっくりと進行するのが特徴であり、急に悪化することはまれであ

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
Key words アルツハイマー型認知症 軽度認知障害 塩酸ドネペジル

0371-1900/08/¥50/頁/JCLS

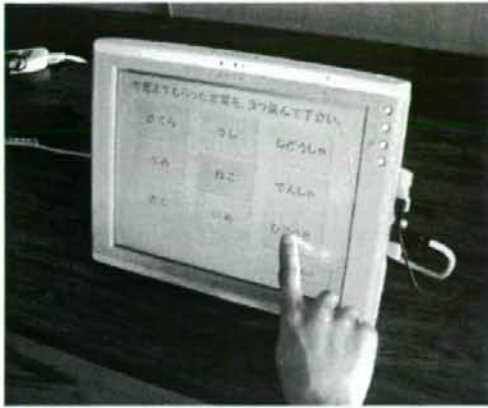


図1 タッチパネル式コンピューターを用いた認知症スクリーニング機器(物忘れ相談プログラム)

る。急に悪化した場合は、アルツハイマー型認知症が悪化したのではなく、別の要因が加わったと考えた方がよい。

5. 認知症簡易スクリーニング法

認知症のスクリーニング検査としては、長谷川式簡易知的機能検査(HDS-R)、ミニメンタルステートテスト(MMSE)などがあり汎用されている。しかし、臨床医にとっては、HDS-RもMMSEもかなり負担となる。そこで、もっと簡単に短時間で可能なスクリーニングテストが望まれる。そこで、遅延再生、時間の見当識、視空間認知機能の3つのみを検査する、より簡易なスクリーニング法を開発した。さらに、これを簡単に行えるようにするために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(物忘れ相談プログラム、日本光電社製)を開発した(図1)。

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。短期記憶、日時の見当識、視空間認知機能に関する質問など合計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。アルツハイマー型認知症ではほとんどの例が15点満点中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。

6. 認知症の簡易診断法

現場の臨床医にも簡単にできる診断法として、前記した遅延再生、時間の見当識、視空間認知機能の3つを検査し、尿検査、血液検査、生化学検査、画像検査(CT/MRI)を施行する。生化学検査では、甲状腺機能検査(TSH、フリー T3、フリー T4)を是非入れて欲しい。画像検査は、一般的に積極的な診断には役に立たないが、正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、他の器質的疾患の除外に役立つ。

7. 診断基準に基づく診断

現在のアルツハイマー型認知症の診断の主体は除外診断である。後述するその他の認知症をきたす疾患を除外する必要がある。そのために、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アルツハイマー型認知症と診断している。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、この概念の日常的、社会的生活に支障をきたすということには、著しい個人差が存在することが問題であり、科学的根拠に基づいていない。しかも、この基準は治療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。

塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)というアルツハイマー型認知症の薬剤による治療が可能で今日、より初期の認知症の診断が求められ、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。

おわりに

初期の認知症の診断が期待されるが、とくに治療可能なアルツハイマー型認知症の初期診断が重要と考える。認知症の前段階とする概念である軽度認知障害(MCI)が提唱されているが、種々の問題点を抱えている。筆者はグレーゾーンであるMCIを明確に定義するより、初期のアルツハイマー型認知症の診断をどうすべきかを検討すべきと考える。



特集/認知症のリハビリテーション

認知症診断のためのツール：髄液、血液ほか

浦上克哉*¹ 谷口美也子*² 中村由佳*³

Abstract 認知症は近年本邦でも増加してきており、アルツハイマー型認知症(AD)は認知症性疾患の約半数を占めている。また、近年塩酸ドネベジル(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。このことから、ADの診断が早期に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ツールの開発が望まれている。これまでに多くの診断ツール開発へのアプローチがなされているが、最も良い成績が出ているのはタウ蛋白関連のものである。特に髄液中リン酸化タウ蛋白は、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、ADの診断ツールとしての有用性が示唆された。しかし、髄液中リン酸化タウ蛋白測定ではADとタウオパチーの鑑別が困難であった。これを解決するため、新たなツールとして髄液中WGA結合糖蛋白を検討し、AD群とタウオパチー群を有意に鑑別できる結果が得られた。

髄液中リン酸化タウ蛋白はADの確定診断に役立つツールといえるが、それにつなげる簡単なスクリーニング検査が必要である。ひとつは、血液による診断ツールが期待されており、血液中WGA結合糖蛋白の測定がADとコントロールを有意に鑑別できる可能性を指摘する報告がなされている。別の方法としては、タッチパネル式コンピューターを用いた認知症の簡易スクリーニング法が開発され、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%で区別できるとしている。

AD患者に塩酸ドネベジル治療を行うと、薬物に反応の良好な群(responder)とあまり良好でない群(non-responder)が存在する。アセチルコリンレセプター $\alpha 7$ の遺伝子多型を検討すると、responderには、アセチルコリンレセプター $\alpha 7$ の2base deletionのヘテロ群が多いことが分かった。薬剤の有効性の予知のための診断ツールという観点からも検討が必要と考える。

Key words : アルツハイマー型認知症(dementia of Alzheimer type), リン酸化タウ蛋白(phosphorylated tau protein), WGA結合糖蛋白(WGA binding glycoprotein), 物忘れ相談プログラム(simple screening test for dementia using touch panel type computer)

はじめに

認知症は近年本邦でも増加してきており、アルツハイマー型認知症(AD)は認知症性疾患の約半数を占めている¹⁾²⁾。また、近年塩酸ドネベジル

(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³⁾。このことから、ADの診断が早期に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ツールの開発が望まれている。これまでに多くの診断ツール開発へのアプローチがなされているが、最も良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、髄液中リン酸化タウ蛋白、WGA結合糖蛋白

*¹ Katsuya URAKAMI, 〒683-8503 米子市西町86 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, 教授

*² Miyako TANIGUCHI, 同, 助教

*³ Yuka NAKAMURA, 同

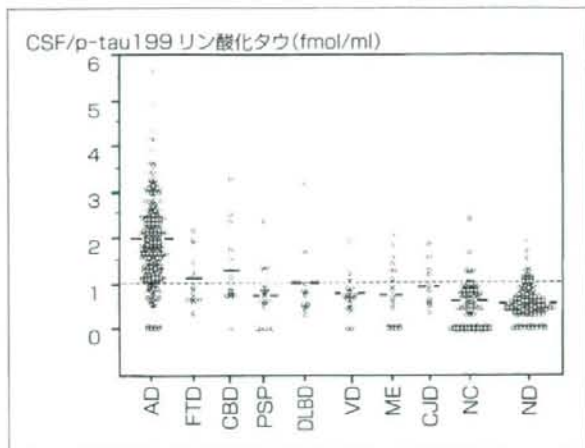


図 1. 各種認知症疾患における p-tau 199 リン酸化タウの結果

白, その他のツールについて紹介し, 今後の展望について述べる。

髄液中リン酸化タウ蛋白

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, 病態を良く反映し, 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 β 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⁴⁾⁵⁾。総タウ蛋白で特に問題なのは, 髄膜脳炎やクロイツフェルト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, 総タウより良い結果が期待できる。そこで, 我々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⁶⁾。そ

の結果, 総タウより良い結果が得られ, 特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ト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⁶⁾。現在リン酸化タウは我々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。いずれも良い成績であり, 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あげていく試みが必要と思われる⁷⁾⁸⁾。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。

髄液中 WGA 結合糖蛋白

リン酸化タウ 199 で鑑別困難であった AD とタウオパチーの鑑別診断に役立つ診断ツールを検討するため, WGA 結合糖蛋白を解析した。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, その中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, WGA 結合糖蛋白は正常脳の大脳皮質に高濃度に存在し, AD では側頭・頭頂葉皮質での減少が報告されている。我々はウエスタンブロット法を用いて AD 群と非 AD 群の 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 AD 群と非 AD 群の間に有意差を認めなかったが, band A と band B では AD 群で非 AD 群に比較して有意に低下していることが分かった ($p < 0.05$)。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, AD 群(40 例)と非 AD 群(36 例)で有意差 ($p < 0.001$) が認められた。

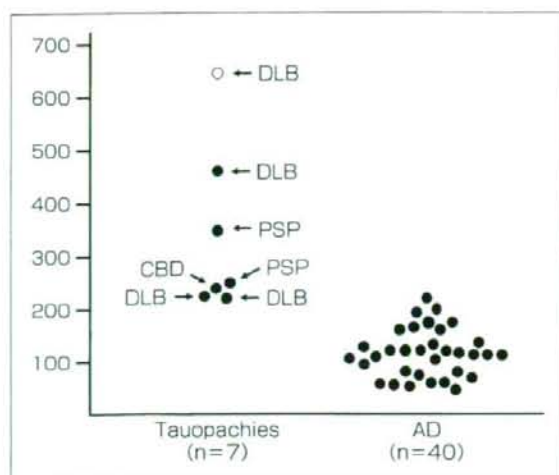


図 2. 髄液中 WGA 結合糖蛋白はタウオパチーとの鑑別に有用

さらに、AD 群(40 例)とタウオパチー群(7 例)における検討の結果、両者を有意に鑑別できる結果が得られた(図 2)⁹⁾。

血液中 WGA 結合糖蛋白

髄液に比較して尿や血液で検査ができれば、より容易であるが、残念ながらまだ有力なマーカーが開発されていない。現状では、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。我々は、前述した WGA 結合糖蛋白の測定を血液中で試みたところ、図 3 のごとく AD とコントロール間に有意差を認めた。今後の有用性の検討を要するところである。

その他のスクリーニングツール

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のおけるツールと言えるが、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。我々は、タッチパネル式コン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 4)¹⁰⁾。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極めて有用と考えられ

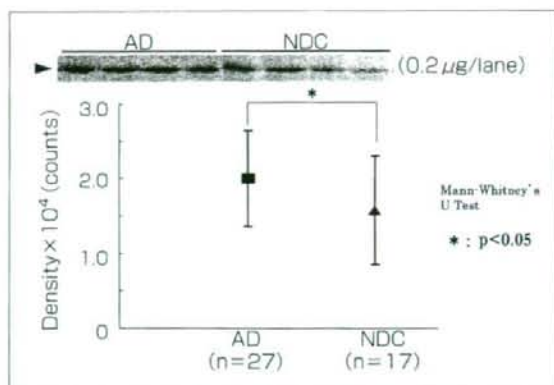


図 3. 血清 WGA 結合蛋白値



図 4. 物忘れ相談プログラム

る(図 5)。

薬剤の有効性の予知のための診断ツール

塩酸ドネベジル(商品名:アリセプト)が発売され、AD 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。我々は、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、塩酸ドネベジルの responder には、アセチルコリンレセプター α7 の 2base deletion のヘテロ群が多いことが分かった¹¹⁾。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。

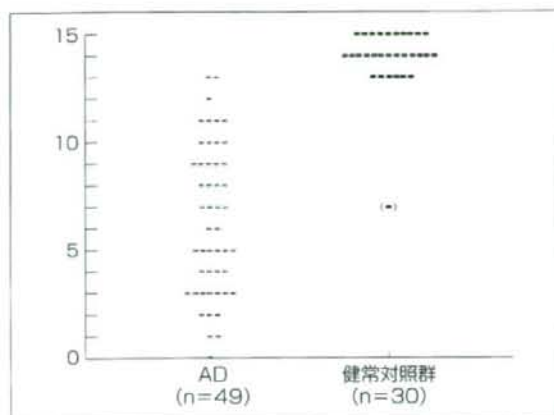


図 5. タッチパネル式コンピューターを用いた簡易スクリーニング法の結果

参考文献

- 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) 涌谷陽介ほか : 鳥取県大山町における 2000 年度痴呆性疾患疫学調査. *Dementia Japan*, 15 : 140, 2001.
- 3) 浦上克哉ほか : アルツハイマー病における塩酸ドネベ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, 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.
- 5) Takeda M, 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, 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, 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, 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, 18-23, 2004 年 3 月.
- 10) 浦上克哉ほか : アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. *老精医誌*, 13 : 5-10, 2002.
- 11) 浦上克哉ほか : アルツハイマー病における塩酸ドネベ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.

特集/高齢者認知症の知識と理解

各種疾患と認知症

脳卒中と認知症

浦上克哉

I. 概念と頻度

脳卒中が原因で発症してくる認知症を脳血管性認知症という。脳梗塞が原因であることが一番多いが、脳出血や脳循環不全によるものもある。脳血管性認知症は現在アルツハイマー型認知症に次いで2番目に頻度が多い認知症である。1980年代には脳血管性認知症はアルツハイマー型認知症より多かったが、1990年代より比率が逆転して、脳血管性認知症は現在アルツハイマー型認知症に次いで2番目に頻度が多い認知症である¹⁾²⁾。しかし、これは脳血管性認知症の頻度が減少しているのではなく、アルツハイマー型認知症が異常に増加していることによるものである(図1)。

II. 臨床症状

記憶障害はもちろんあるが、自発性低下、意欲低下、感情失禁などがめだつ。判断力や理解力、人格は比較的保たれ、“まだら認知症”を呈することが多い。アルツハイマー型認知症の患者が比較的楽観的な雰囲気なのに対して、脳血管性認知

症では悲観的な雰囲気強い。記憶力の検査をしてうまく答えられないと、「自分はどのようにこんなことも分らなくなったんだろう。」と言ってとても落ち込まれるようなこともよくある。経過は、急性発症または階段状に進行、悪化していくことが多い。脳血管性認知症では、脳卒中が存在するので、神経学的所見を有することが多い。明らかな麻痺でなくとも、軽度な麻痺でバレーサイン(図2)を行なうと分かるようなもの、歩行障害(幅広歩行)などが見られる。経過としては、アルツハイマー型が緩徐に進行するのに対して、脳血管性では階段状に悪化する。

III. 検査所見

CTなど画像検査では、典型的なアルツハイマー型では脳血管障害病変を伴わず脳萎縮のみであるのに対して、脳血管性では脳萎縮と共に脳梗塞病変などの脳卒中所見を呈することが多い(図3)。SPECTではアルツハイマー型が側頭、頭頂葉に血流低下が見られるのに対して、脳血管性では通常前頭葉の血流低下がみられる(図4)。

	アルツハイマー型認知症	脳血管性認知症	その他	AD:VD
1980	42.9% (24)	46.4% (26)	11.7% (6)	1:1.1
1990	50.0% (41)	37.8% (31)	12.2% (10)	1:0.7
2000	48.1% (66)	36.4% (50)	15.5% (21)	1:0.8

図1 アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症の比率の経年変化

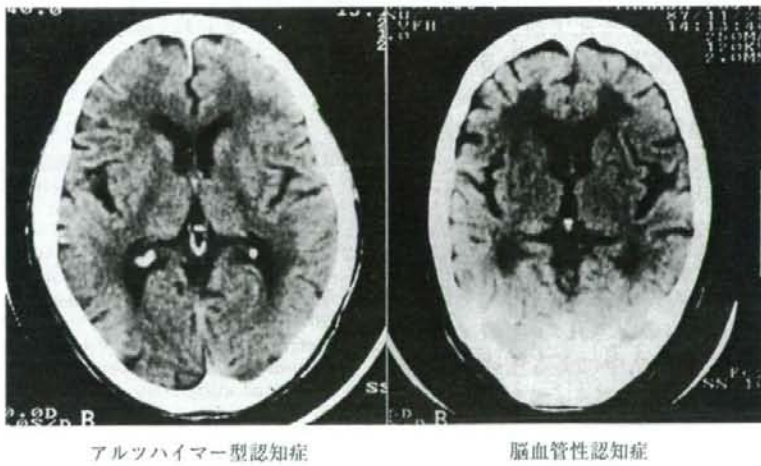


図 2 パレーサイン

血液所見で診断の根拠となるものはないが、高血圧、糖尿病、高脂血症、ヘマトクリット高値、血液凝固能亢進、血小板凝集能亢進などの所見があれば参考所見となる。

Ⅳ. 診 断

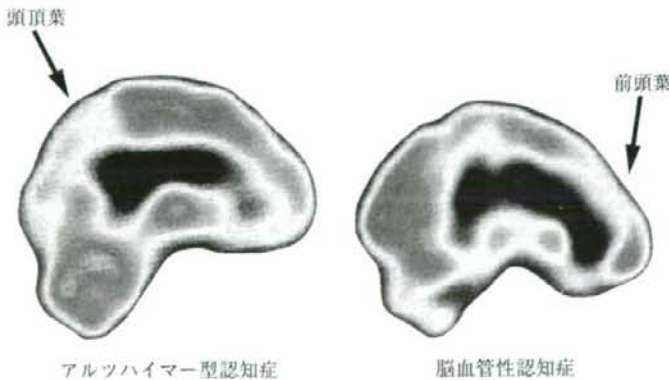
脳血管性認知症の診断のポイントは、認知症が存在すること、脳卒中があること、認知症と脳卒中に因果関係があること、この3つを確認することである。特に3つ目の認知症と脳卒中の因果関係については、脳卒中発症と認知症出現との時間的關係、および脳卒中の病変が認知症の責任病巣として真に貢献しているか否かを十分検討することが必要である。参考になるアルツハイマー型認知症と脳血管性認知症の両者の差異を表にまとめ



アルツハイマー型認知症

脳血管性認知症

図 3



アルツハイマー型認知症

脳血管性認知症

図 4 SPECT (脳血流シンチ)

表1 アルツハイマー型と脳血管性認知症の鑑別

	アルツハイマー型	脳血管性
雰囲気	楽天的	悲観的
認知症状	物忘れ	意欲低下
神経症状	なし	あり(麻痺, 歩行障害)
随伴症状	もの盗られ妄想	感情失禁
脳血流低下	側頭・頭頂葉	前頭葉
経過	徐々に	階段状

た(表1)。臨床研究を目的に作成された診断基準としては、NINDS-AIREN, DSM-IV, ICD-10, ADDTC, などがあるが、各基準間で一致率が低く問題がある。

V. 治 療

認知症の中核症状を改善させることのできる治療薬はない。アルツハイマー型認知症に適応のあるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤(塩酸ドネペジル)が脳血管性認知症にも有効であるとする報告もなされているが、保健適応は無い。

周辺症状としての抑うつ、不安、睡眠障害、せん妄、興奮、意欲や自発性の低下、アパシー、情動失禁などの精神症状には、環境調整やリハビリテーションで改善がなければ各症候に対しての有効な薬剤投与を行なう。具体例として、ニセルゴリンが脳血管性認知症の周辺症状である自発性低下と情緒障害に対して有効とされ³⁾、塩酸アママンタジン100~150mg/日は脳卒中による意欲低下や自発性低下に有効とされている⁴⁾。両薬剤は共に日本神経学会の治療ガイドラインでお勧め度Aという評価になっている⁵⁾。少数例での検討でエビデンスレベルは低いですが、ドコサヘキサエン酸が脳血管性認知症患者の認知機能改善効果があったとする報告もなされている。

リハビリテーションは、脳卒中によるADL低下や寝たきりが、脳循環代謝の低下を助長し、認知症を促進するので、脳卒中発症の早期から開始することが必要である。リハビリ治療の内容としては、理学療法や作業療法のみならず非薬物療法

(音楽療法、回想療法、アロマセラピーほか)も取り入れたものが良いと思われる。最近認知症へのアロマセラピーの治療効果が報告され、注目されている⁷⁾。

VI. 予 防

脳血管性認知症は脳卒中が原因で発症してくる病気である。それゆえ、脳卒中にならなければ脳血管性認知症になることは無いので、予防が可能である。具体的には、脳卒中の危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、大量飲酒などに適切な対応をすれば良い。また、脳卒中の再発予防も大切であり、抗血小板薬、抗血栓薬(ワーファリン、ほか)による治療も大切である。心原性脳塞栓の原因の多くは非弁膜性心房細動であり、これに対する脳塞栓予防にはワーファリンが最も有用と報告されている⁶⁾。日本神経学会の治療ガイドラインでお勧め度Aという評価になっている⁵⁾。

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) Wakutani, Y., Kusumi, M., Wada, K. et al.: Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics*, 7: 150-154, 2007.
- 3) Herrmann, W. M., Stephan, K., Gaede, K. et al.: A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 8: 9-17, 1997.
- 4) 大友英一, 笹生俊一, 荒木五郎ほか: 脳血管障害の各種精神症状に対する Symmetrel (Amantadine hydrochloride) の薬効; Placeboを対照とした多施設二重盲検法による調査. *Clin Eval*, 12: 321-367, 1984.
- 5) 岡本幸一: 脳血管性痴呆, 痴呆疾患の治療ガイドライン, 中村重信編, ワールドプランニング, 東京, pp85-90, 2003.
- 6) Hart, R. G., Sherman, D. G., Easton, J. D. et al.: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology*, 51: 674-681, 1998.
- 7) 神保太樹, 浦上克哉: 認知症に対するアロマセラピーの治療効果とアロマセラピー研究の戦略, 日本アロマセラピー学会誌, 5(1): 19-24, 2006.

軽度認知障害および早期認知症の生物学的診断における最近の進歩*

Recent advances in biological diagnosis for MCI and early dementia



Harald Hampel



Katsuya Urakami



Niels Andreasen



Yong Shen

軽度認知障害および早期アルツハイマー病における生化学的マーカーと神経画像マーカー

Biochemical and neuroimaging markers in MCI and early Alzheimer's disease

Harald Hampel

Department of Psychiatry, School of Medicine, Trinity College, Dublin, Ireland

アルツハイマー病(AD)の神経変性に至る病態生理学的な過程は、臨床的な症状出現のかなり前から始まっており、軽度認知障害(MCI)、特に健忘型のMCIはADの前駆的段階と考えられている。したがって、健忘性MCIの段階での発見・診断は臨床にきわめて大きな意義をもつ。そこで、早期診断のための生化学的マーカー、あるいは神経画像上のバイオマーカーの研究が多角的に進められてきた。こうしたマーカーは診断のみならず、ADの根本治療を目指す薬剤の開発と、その臨床試験における病態生理学的な進展抑制効果の評価にも重要な役割を果たすことが期待される。ここでは本シンポジウムのトップバッターとして、ADのバイオマーカー研究における最近の動向をレビュー

しておきたい。

まず、ADの特徴であるアミロイドβ蛋白(Aβ)の沈着に着目したマーカーとしては、従来のAβ42、アミロイド前駆体蛋白(APP)などに加えて、Aβ蓄積の機序に注目したβ-セクレターゼ(BACE)1の脳および脳脊髄液(CSF)における存在量と活性が、MCI群では健康対照群、さらにはすでにADが明らかな患者群のいずれと比較しても有意に高いという興味深いデータが報告されている(本誌p.55: Yong Shen, *et al.* 参照)。すなわち、AD顕在化前のMCIの段階でまさに進行しつつあるAβ蓄積を捉えうるといふわけである。また、神経原線維変化の面では、MCIにおけるリン酸化タウ蛋白の挙動に関心がもたれ、そのバイオマーカーとしての意義が明らかにされつつある。

一方、脳画像研究においては、いかに早期にMCIに特有の画像変化を捉えるかという課題がさまざまな角度から検討されている。最近ではMRIの自動解析システムの開発が進み、種々の関心領域の変化を定量的に把握できるよう

表 ADにおける生化学的マーカー・脳画像マーカーの多角的開発の現状(基礎研究以降)

第1段階	第2段階	第3段階
<ul style="list-style-type: none"> ● 方法論的研究 ● 特種的な技術の確立 	<ul style="list-style-type: none"> ● 患者選択 ● 感度と特異性の判定 ● 正常値の決定 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床対照試験(多施設共同) ● 診断対象の設定 ● 発症頻度ならびに慢性・病性的中率の決定 ● 正常値の確認
<ul style="list-style-type: none"> ● 画像回帰分析 ● シビラダモール・タリウム画像 ● fMRI ● アミロイド-PET ● 血液マーカー ● β-セクレターゼ1 ● プロテオミクス分析 ● Aβ比 	<ul style="list-style-type: none"> ● 自動形態測定 ● 体積測定(VBM, Cthx, 自動海馬体積測定) ● ERC体積測定 ● 各種Aβ ● 抗Aβ抗体 	<ul style="list-style-type: none"> ● 海馬体積測定(手動) ● FDG-PET ● fluid registration(BBSI) ● 総タウ蛋白 ● リン酸化タウ蛋白181, 231 ● Aβ1-42
など	など	

になってきた。たとえば、海馬傍回の皮質厚が MCI では著明に減少していることなどが判明しつつある。また、皮質機能の早期変化も機能的 (f) MRI により的確に捉えられつつある。こうした MRI 画像に関しては、いくつかの大規模な国際多施設共同研究も進められている。

現在、AD のバイオマーカーの臨床的有用性に関してどこまで研究が進められているかをまとめたものが表である。今後の研究成果に大いに期待したい。

早期認知症の診断における糖蛋白分析の有用性

Is analysis of glycosylated protein useful for diagnosis of early dementia?

Katsuya Urakami

Department of Biological Regulation, Tottori University, Yonago, Japan

日本では、社会の高齢化に伴ってさまざまなタイプの認知症が増加の一途をたどっている。よって、アルツハイマー病 (AD) に限らず広く認知症を早期に診断・鑑別するためのバイオマーカーの確立が望まれている。しかし、早期 AD のバイオマーカーとなるのが期待されるリン酸化タウ蛋白 (p-tau) に関しては、脳脊髄液 (CSF) 中の p-tau199 濃度では AD と他のタイプの認知症とを鑑別することはできないというのがわれわれの検討結果であった。

そこで着目したのが、麦芽アグルチニン (WGA) 結合糖蛋白である。この WGA 結合糖蛋白は正常な脳の皮質に存在し、AD 患者の側頭・頭頂皮質では減少しており、その CSF 中濃度も低下していることが最近わかってきた。この特徴を AD と他の認知症との鑑別という観点から検討した結果、CSF 中の WGA 結合糖蛋白濃度は、Lewy 小体型認知症 (DLB) などの他の認知症、すなわちタウパシーと総称されるタウ陽性の認知症と AD とを鑑別しうること (感度 88.6%、特異度 92.3%) が明らかになった。

次いで、この WGA 結合糖蛋白の正体について検討したところ、トランスフェリンであると同定された。しかし、

トランスフェリン蛋白の CSF 中濃度は AD と他のタウパシーとで差がなかったことから、糖鎖に何らかの異常があるのではないかと考えて分析を試みた。その結果、CSF 中の WGA 結合トランスフェリン濃度の変化は、糖鎖の濃度の異常に起因するという可能性が示唆された。

さらに、早期認知症の診断ツールとしての血中 WGA 結合トランスフェリン濃度の有用性についても研究を始めたところである。まず基本的には、WGA 結合トランスフェリンの血中濃度は、AD では非認知症対照に比して有意に高いことを確認しており (図)、少なくとも AD の診断マーカーとして有用であることが期待される。今後、この血中 WGA 結合トランスフェリン濃度が AD と他の認知症との鑑別診断のバイオマーカーとしても有用かどうかを、目下、鋭意検討中である。

軽度認知障害および早期アルツハイマー病のバイオマーカーとしての脳脊髄液中のタウ蛋白とアミロイド β 蛋白

CSF tau and $A\beta$ as biomarkers for MCI and early Alzheimer's disease

Niels Andreasen

Department of Neurobiology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

アルツハイマー病 (AD) については病態生理学的な解明が進み、その発症・進行過程の早い段階でそれを捉えて対処することが現在では重要な課題になっている。そこで、できれば軽度認知障害 (MCI)、遅くとも早期 AD の段階で捕捉するためのバイオマーカーが強く求められ、今日ようやくいくつかの有力候補がみつき、臨床応用への道が開けつつある。

AD に特徴的な脳変性を捉える方法としてはこれまで、比較的容易に安全に採取できるようになった脳脊髄液 (CSF) 中のタウ蛋白とアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) の測定を中心に研究されてきた。

総タウ蛋白 (t-tau)、リン酸化タウ蛋白 (p-tau)、 $A\beta$ 42 については、健康対照はもとより、うつ病、アルコール性認知症、パーキンソン病などと早期 AD との鑑別には十分な感度をもつが、前頭側頭型認知症や Lewy 小体型認知症などの鑑別に関しては特異度が低いという難点がある。しかしながら、これらは MCI の診断、MCI から AD への進展の予知に関してはかなりの臨床的有用性が期待できそうである (図)。

最近では $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 比を用いればより精度が高いことなども示されており、スウェーデンではすでに CSF バイオマーカーの測定がルーチンに行われつつある (専用キットが市販され、比較的安価)。その結果、カロリンスカ記念クリニックでの 2000 ~ 2001 年のデータによると MCI

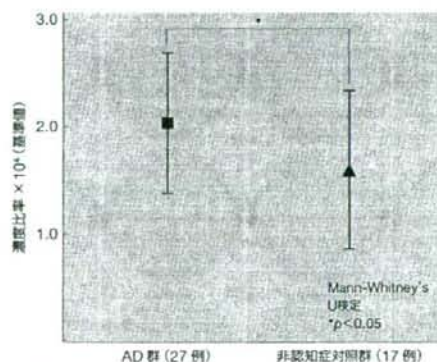


図 AD における血中 WGA 結合トランスフェリン濃度
Nakamura Y, et al. 2007.

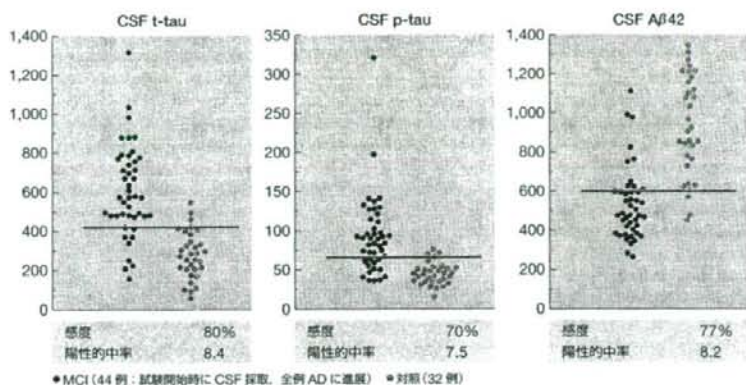


図 MCI における各種 CSF バイオマーカーの比較
Andreasen, et al. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 47-51.

および散発性認知障害 (SCI) の患者比率はそれぞれ約 40%、約 20% と高く、それらの早期発見という成果が現実のものになりつつある。

さらに新たな CSF バイオマーカーとしては、Aβ 蓄積の機序において中心的役割を果たす β-セクレターゼ (BACE) 1 の CSF 中の濃度または活性 (次の発表を参照)、あるいはその基質側の断片化された可溶性アミロイド前駆体蛋白 (sAPP) のアイソフォームである α-sAPP や β-sAPP についても有望なデータが報告されている。今後の展開に期待したい。

軽度認知障害における アルツハイマー病の予知因子としての 脳脊髄液中 β-セクレターゼ濃度

CSF BACE levels in MCI as a predictor of Alzheimer's disease

Yong Shen, et al.

Haldeman Laboratory of Molecular and Cellular Neurobiology, Sun Health Research Institute, Sun City, AZ, USA

アルツハイマー病 (AD) を軽度認知障害 (MCI) の段階で早期に発見するための客観的指標として、さまざまなバイオマーカーが研究されてきた。それらは診断のみならず、認知症の発症・進行機序を明らかにし、治療薬の効果を的確に評価するツールとしても役立つものと期待されている。

AD の病態生理に関して注目されるのはやはりアミロイド β 蛋白 (Aβ) の蓄積であるが、Aβ が生成される機序の解明の過程において、アミロイド前駆体蛋白 (APP) から Aβ を切り出す酵素として β-セクレターゼ (BACE) と γ-セクレターゼがみつかった。これらが量的に増えるとともに活性も高まるのが AD の発症・進展に関与していることは、想像に難くない。

そこで、脳脊髄液 (CSF) 中の BACE について検討したところ、非常に興味深いことに、その濃度も活性も MCI においては健康対照のみならず臨床的に顕在化した AD よ

りも有意に高いことがわかった (図)。また、これらは CSF 中 Aβ 1-x 濃度とも有意に相関していた。

さらに、この CSF 中 BACE は AD と健康人、MCI と健康人、MCI と AD を判別する予知因子または診断因子としての感度、および鑑別のための特異度がともに高く、特に MCI と AD との鑑別における予知因子および診断因子としての特異度はそれぞれ 83.32%、76.78% と良好であった。

病態生理学的には、この BACE は健康人が MCI を経て AD へと進行していく過程においてその働きが高まり Aβ 蓄積を進ませるが、AD に至ってしまった段階ではその役割を終えているという、バイオマーカーとしては非常にリーズナブルな経過をたどるものと考えられる。なお、CSF 中では BACE は脱糖化された状態で存在することもわかってきた。

以上より、BACE の CSF 中濃度ないし活性は、特に MCI の早期発見と AD への進行を捉えるため、あるいは早期治療の効果をモニターするための有用なバイオマーカーになりうるであろう。

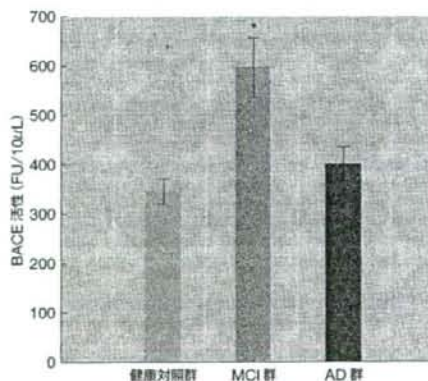


図 MCI における CSF 中の BACE 活性
*健康対照群、AD 群のいずれよりも有意に高値。
Archive of General Psychiatry 2007; 64: 718.

疫学

浦上克哉

うらかみ かつや：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

● はじめに

これまで薬物治療のなかったアルツハイマー病・アルツハイマー型認知症 (AD) は、わが国でも塩酸ドネペジル (アリセプト®) による治療が可能となり、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^{1,2)}。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

わが国と欧米における 65 歳以上の在宅高齢者での認知症の有病率を表 1 に示す。従来のがわが国における認知症の有病率は軽度例を含めて 4~6%、中等度以上に限ると 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。欧米では、わが国と比較してデータが少なく、数値にばらつきが

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	4716	1.5	3.0	4.5
横浜市	柄沢ら	1982	2287	2.6	2.2	4.8
大阪府	西村ら	1983	1983	1.9	2.4	4.3
鳥取県大山町	高橋ら	1980	1236	1.0	3.4	4.4
鳥取県大山町	Urakami et al	1990	1626	1.8	3.1	4.9
鳥取県大山町	Wakutani et al	2000	1823	3.4	3.9	7.3
鳥取県岸本町	高橋ら	1984	943	0.9	2.8	3.7
鳥根県海士町	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	1880	—	6.7	6.7
USA (Baltimore)	Folstein	1985	590	—	6.1	6.1

表 2 アルツハイマー型認知症 (AD) と脳血管性認知症 (VD) の割合

調査地域	報告者	調査年	症例数	AD (%)	VD (%)	その他	AD : VD
東京都	長谷川ら	1973	182	25.8	59.9	14.3	1 : 2.3
横浜市	柄沢ら	1982	101	21.8	34.7	43.5	1 : 1.6
大阪府	西村ら	1983	59	36.8	52.6	10.6	1 : 1.4
鳥取県大山町	高橋ら	1980	59	40.7	49.2	10.1	1 : 1.2
鳥取県大山町	Urakami et al	1990	80	50.0	37.8	12.2	1 : 0.8
鳥取県大山町	Wakutani et al	2000	122	48.1	36.4	15.5	1 : 0.8
鳥取県岸本町	高橋ら	1984	35	34.3	48.6	17.1	1 : 1.4
鳥取県海士町	高橋ら	1984	18	50.0	22.2	27.8	1 : 0.4
福岡県星野村	福岡精神保健センター	1983	56	28.6	48.2	23.2	1 : 1.7
イングランド	Kay	1960	31	42.0	39.0	19.0	1 : 0.9
フィンランド	Sulkava	1980	135	53.7	40.3	6.0	1 : 0.8
USA (Baltimore)	Folstein	1985	36	32.8	45.9	21.3	1 : 1.4

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 4~7% でわ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、鳥取大学脳神経内科による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% となってきた³⁾。また、朝田らは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。人口の高齢化に伴い、わが国の認知症患者数は著しく増加しているものと思われる。

病型別にみると、従来わが国では脳血管性認知症 (VD) が多かったが、近年では AD 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 VD より AD が多くなり^{4,5)}、2000 年の調査でも同様の傾向が維持されていた³⁾。これは東京都での調査でも同様の傾向を示しており、わが国でも欧米と同様に AD が有意に多くなってきていることは間違いないと考えられる。

ただし、臨床病理学的検討などから、わが国では VD が過剰診断されているという指摘を受けて、最近その反省から積極的に AD と診断するようになり、その結果として AD が増えたのではないかという疑いももたれていた。すなわち、AD 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み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^{3~5)}。この結果、表 2 のごとく AD が明らかに増加していた。すなわち、AD の増加はみかけ上のものではなく、実際に増えてきている。

● 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は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、CASI (Cognitive Abilities Screening Instrument) 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。

● 疫学調査に基づく危険要因の検討

AD の危険因子については多くの検討がなされ、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、アポリポ蛋白 E4 (アポ E4) 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みられ、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

表 3 アルツハイマー病患者出生時の両親の年齢

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

*：有意差ありを示す。OR：オッズ比（規約はその下に記載）

MIRAGE：Multi Institutional Research in Alzheimer Genetic Epidemiology

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（現伯耆町）、島根県海士町〕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⁶⁾。今日までに報告されている文献を表 3 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 患者出生時の両親の年齢は、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 1 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、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⁷⁾。その後 EC 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は、エストロゲンと非ステロイド性抗炎症薬 (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指摘されていたが、いくつかの追試研究により、エストロゲンによる AD の発症・進展抑制効果が指摘されていた。わが国でも、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⁸⁾。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⁹⁾。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な可能性が考えられる。

関節リウマチやハンセン病患者には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。後ろ向き研究ではあるが、欧米の最近の大規模調査において、NSAIDsは確かにADに防御的效果をもつが、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¹⁰⁾。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、今後の検討がま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・進展の防御因子が明らかにできれば、予防ということが可能となり、治療法開発と同様に重要な研究分野と考えられる。

● 疫学調査に基づく遺伝子レベルの検討

アミロイドβ蛋白前駆体 (APP) 遺伝子の点

突然変異が報告され、APP717Val→Ileの変異が日本人には多いとされている。鳥取県大山町(人口7749人)において、疫学調査で診断したAD42例を対象としてAPP717の点突然変異を検討したところ、変異を有する例はまったくなかった。このことから、APP717変異は欧米人より日本人に多いが、かなりまれな変異であると考えられた。

現在、孤発性ADの遺伝的危険因子としてアポE4が同定されているが、そのほかの危険因子の発見が思うように進んでいない。当然アポEよりパワーは落ちるわけであるから、バイアスが大きいと有意差が出なくなる。このことから、遺伝子頻度や多型の検討には、一定地域集団における正確な頻度の解析が不可欠と思われる。

● 今後の課題

現在の疫学調査の問題点として考えられることは、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である。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。具体例をあげると、認知症が進んでくると、もの忘れをすることを忘れてしまい、アンケートにチェックしないということになる。また、もの忘れをわかっていても、この項目にチェックをすると2次検診によばれるので、わざとチェックをしないなどである。

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認知症簡易スクリーニング法を開発した(図1)¹¹⁾。対象が高齢者であり、タッチパネル式コンピュータの使用が可能かどうかを危惧されたが、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、日時の見当識、視空間認知機能の3項目のみであり、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問以内であるが、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



図 1 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症簡易スクリーニング法

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認知症スクリーニング検査が活用されることを期待している。

● おわりに

これまで薬物治療のなかった AD にも塩酸ドネペジルによる治療ができるようになり、認知症も治療の時代に入ってきた。近年の疫学調査から認知症は著しく増加し、病型も従来わが国で多かった VD に代わって AD が多くなってきていることが明らかにされ、早期発見、早期治療の重要性が強く認識されるようになってきている。AD の危険因子や発症・進展の防御因子が明らかになれば、治療と同様に予防の可能性も生じてくる。

遺伝子レベルの異常が明らかにされてきているが、遺伝子頻度や多型の正確な解析に遺伝疫学が重要な役割を果たすと考えられる。疫学研究は、単なる病気の頻度を明らかにするだけでなく、遺伝子レベルの解析から治療、予防に至る重要な学問研究であり、AD においても大きな貢献をもたらすことを期待する。

文献

- 1) 浦上克哉, 涌谷陽介, 中島健二 アルツハイマー病

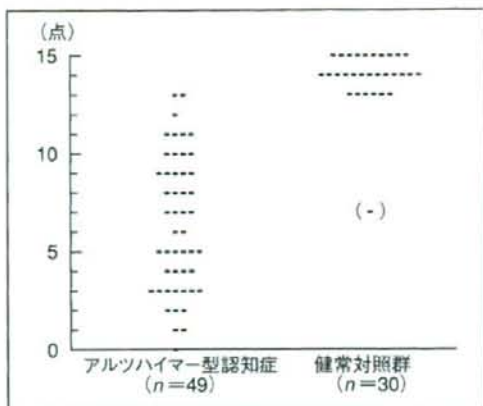


図 2 タッチパネル式コンピュータを用いたスクリーニングテストの結果

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 2000 ; 37 : 1087-91.

- 2) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司ほか. 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. 内科医会誌 2002 ; 14 : 424-8.
- 3) Wakutani Y, Kusumi M, Wada K, et al. Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics* 2007 ; 7 : 150-4.
- 4) 斎藤寛, 浦上克哉, 中島健二ほか. 老年痴呆有病率の 10 年後の変化—鳥取県大山町での疫学調査—. *Dementia* 1994 ; 8 : 195-203.
- 5) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, et al. Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998 ; 9 : 294-8.
- 6) Urakami K, Adachi Y, Takahashi K. A community-based study of parental age at the birth of patients with dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 38-9.
- 7) Urakami K, Adachi Y, Takahashi K. Is smoking a risk factor in Alzheimer's disease? *Neurology* 1988 ; 38 : 1503-4.
- 8) Ohkura T, Isse K, Akazawa K, et al. Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr J* 1994 ; 41 (4) : 361-71.
- 9) Isoe K, Ji Y, Urakami K, et al. Genetic association of estrogen receptor gene polymorphism with Alzheimer's disease. *Alzheimer Research* 1997 ; 3 : 195-7.
- 10) Landi F, Cesari M, Onder G, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and Alzheimer disease in community-dwelling elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003 ; 11 (2) : 179-85.
- 11) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司ほか. 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.