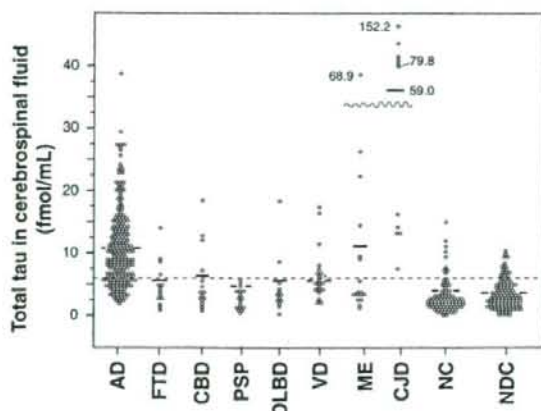


**Table 1** Patient demographic data

Diagnosis	No. patients	Mean age (years)	Gender (no. patients, M/F)
Alzheimer's disease	235 <sup>†</sup>	71 ± 9	66/172
Normal controls	95	57 ± 16	51/44
Neurological disease control	122	59 ± 13	70/52
Frontotemporal dementia	16 <sup>†</sup>	63 ± 12	9/7
Progressive supranuclear palsy	21	63 ± 7	10/11
Corticobasal degeneration	15	64 ± 4	8/7
Dementia with Lewy bodies	13 <sup>†</sup>	63 ± 10	8/5
Vascular dementia	23	71 ± 6	16/7
Meningoencephalitis	18	51 ± 21	7/11
Creutzfeldt-Jakob disease	11 <sup>†</sup>	71 ± 6	6/5

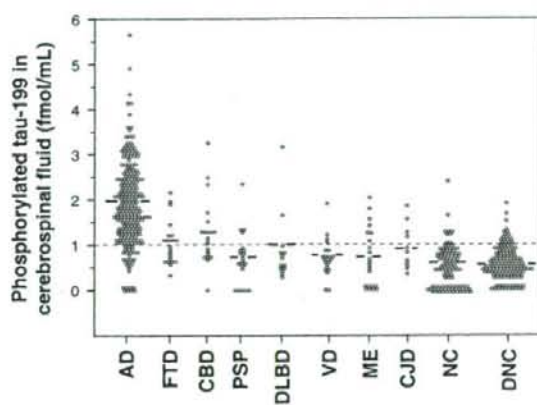
<sup>†</sup>Two patients with Alzheimer's disease, one patient with frontotemporal dementia, one patient with dementia with Lewy bodies and four patients with Creutzfeldt-Jakob disease were confirmed by autopsy.



**Figure 1** Distribution of cerebrospinal fluid (CSF) total tau concentrations in Alzheimer's disease, other tauopathies and controls. AD, Alzheimer's disease; FTD, frontotemporal dementia; CBD, corticobasal degeneration; PSP, progressive supranuclear palsy; DLBD, dementia with Lewy bodies; VD, vascular dementia; ME, meningoencephalitis; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; NC, normal controls; NDC, neurological disease controls.

controls or neurological disease controls (Fig. 1). However, total tau levels displayed some overlap across the tauopathy diagnoses and, in particular, very high levels of total tau were evident in some patients with meningoencephalitis and Creutzfeldt-Jakob disease. All tauopathies had some cases with high levels of total tau.

In comparison, p-tau 199 levels were also significantly higher in Alzheimer's disease than in normal and disease controls but, importantly, there was less overlap between the levels found in other tauopathies (Fig. 2). Meningoencephalitis and Creutzfeldt-Jakob disease did not show the same outlying p-tau 199 values as had been found for total-tau. However, high



**Figure 2** Distribution of cerebrospinal fluid (CSF) phosphorylated tau concentrations in Alzheimer's disease, other tauopathies and controls. AD, Alzheimer's disease; FTD, frontotemporal dementia; CBD, corticobasal-degeneration; PSP, progressive supranuclear palsy; DLBD, dementia with Lewy bodies; VD, vascular dementia; ME, meningoencephalitis; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; NC, normal controls; NDC, neurological disease controls.

levels also existed in some patients with other tauopathies and, in this respect, using p-tau 199 has not solved this problem.

However, the p-tau 199 assay provides a substantial improvement over total tau in sensitivity and specificity for differentiation of Alzheimer's disease from other causes of dementia. ROC analysis showed that the sensitivity and specificity of the assay for total tau were 77.1% and 77.6%, respectively. The p-tau 199 assay had a sensitivity of 85.2% and a specificity of 85.0%. This is the first report of an assay that exceeds 85% for both sensitivity and specificity. The cut-off level of p-tau 199 for diagnosis of Alzheimer's disease was 1.05 fmol/mL.

## PHOSPHORYLATED TAU AND MCI

MCI is often, though not always, the transitional state between normal aging and Alzheimer's disease. Much interest has focused on diagnosing patients with MCI and, possibly, preventing progression to Alzheimer's disease. In addition, being able to identify MCI patients at highest risk of progressing to Alzheimer's disease could help to target treatment for those most in need.

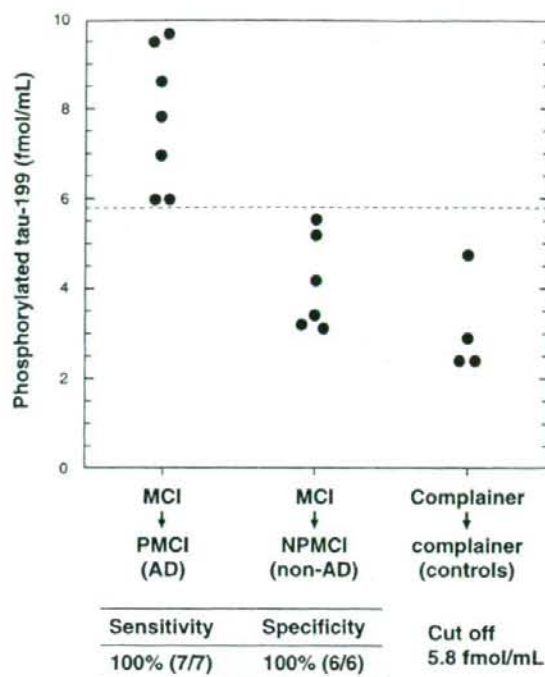
A study of 17 individuals was conducted to determine whether p-tau levels differed between MCI patients who progressed to Alzheimer's disease and those who did not. CSF p-tau levels were measured in 13 cases with MCI and four control cases. MCI was diagnosed according to the following criteria:<sup>3</sup> (i) memory complaints; (ii) impaired memory function; (iii) preserved general cognitive function; (iv) intact activities of daily living; and (v) not demented.

The study cohort was divided into three groups: seven cases with MCI that had not progressed to Alzheimer's disease (MCI→NPMCI), six cases MCI that later progressed to Alzheimer's disease (MCI→PMCI) and four controls (complainer→complainer). Subjects in the control group presented to the hospital with complaints of memory disturbance, but no abnormalities were found after further examination. p-tau 199 levels in Alzheimer's disease converters were significantly higher than non-converters and controls (Fig. 3). These results suggest that early identification of patients who may develop Alzheimer's disease is possible, using p-tau 199 levels when the patients are suffering from MCI.

MCI displays considerable clinical and etiological heterogeneity, and the challenge for future research will be to investigate whether CSF p-tau and other candidate diagnostic markers vary in different situations.

## WGA BINDING GLYCOPROTEIN

Wheat germ agglutinin (WGA)-binding glycoprotein is a new candidate biomarker in Alzheimer's disease. High concentrations of WGA-binding glycoprotein exist in the cerebral cortex of the normal brain, but levels are markedly reduced in the temporal-parietal cortex of patients with Alzheimer's disease.<sup>4,5</sup> WGA-binding glycoprotein concentrations are also decreased in the CSF of patients with Alzheimer's disease.<sup>5</sup> WGA binds specifically to sialic acid, and detects O-type and N-type glucose chains, especially mixed and complex N-type glucose chains.



**Figure 3** Comparison of p-tau 199 concentrations in cerebrospinal fluid samples from patients with mild cognitive impairment and controls. MCI, mild cognitive impairment; PMCI, progression from mild cognitive impairment; NPMCI, no progression from mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease.

Western blot analysis of WGA-binding glycoprotein from CSF samples showed three bands of high molecular weight: fragments A (75 kDa), B (30 kDa) and C (25 kDa). The levels of fragment C from patients with Alzheimer's disease and a non-Alzheimer's control group were not significantly different. However, relative to the control group, significantly greater amounts of fragments A and B were found in the Alzheimer's disease group ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively).

Calculating the ratio of p-tau 199 to WGA-binding glycoprotein fragment A revealed that the ratio was significantly lower in patients with Alzheimer's disease ( $n = 40$ ) than in non-Alzheimer's controls ( $n = 36$ ;  $P < 0.001$ ). A second comparison of the p-tau : WGA-binding glycoprotein fragment A ratio for Alzheimer's disease and other tauopathies (corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and dementia with Lewy bodies) showed that this ratio has potential for differentiating between Alzheimer's disease and



other tauopathies, particularly dementia with Lewy bodies. Further studies are warranted to confirm this initial finding, as differentiating Alzheimer's disease from other tauopathies is difficult with currently available methods.

## CONCLUSION

Measuring CSF levels of p-tau may be useful as an early diagnostic marker in Alzheimer's disease and MCI. Furthermore, the measurement of WGA-binding glycoprotein in CSF may provide a useful tool for differentiating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and other tauopathies.

## REFERENCES

- 1 Kanai M, Matsubara E, Ise 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* 1998; **44**: 17-26.
- 2 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* 2001; **50**: 150-156.
- 3 Petersen RC, Doody R, Kurz A *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; **58**: 1985-1992.
- 4 Davies CA, Mann DMA, Sumpter PQ, Yates PO. A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1987; **78**: 151-164.
- 5 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.

# Alzheimer病の早期診断と軽度認知障害(MCI)

浦上克哉 (鳥取大学医学部保健学科・生体制御学講座・環境保健学分野教授)

## Point

- Alzheimer病(AD)は早期から治療できれば、より多くの効果が期待できる。このような観点から、認知症の前段階の概念として、軽度認知障害(MCI)が提唱された。
- MCIの概念はいまのところ一致した見解が得られていないが、Petersenらにより提唱された基準は、①自覚的な記憶障害の訴えがある、②客観的な記憶検査の異常がある、③全般的な認知機能は正常、④日常生活に差し支えない、⑤認知症の診断基準を満たさない、というものである。
- MCIの診断には、バイオマーカーでは、髄液中リン酸化tau蛋白やアミロイドβ蛋白(Aβ)、画像診断では、脳血流シンチ(SPECT)画像、その三次元定位脳表投射法(3D-SSP)解析が有用である。
- わが国ではMCIに対する塩酸ドネペジルの適応はないが、欧米では塩酸ドネペジル投与群がADAS-cogスコアを有意に改善することが示されている。
- 現在、新しいMCIの基準が示されているので、今後この基準に従って分類した群に分けて、進行率、バイオマーカーの有用性、その他を検討していく必要がある。

認知症は現在65歳以上の10人に1人にみられる“ありふれた疾患”であり、その認知症の約半数を占めるのがAlzheimer病(AD)である<sup>1,2)</sup>。ADは現在塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)がわが国でも市販され、治療可能となっている<sup>3)</sup>。ただし、この薬剤ではADを根本的に治すことはできず、症状の進行を遅らせるだけである。このため、より早期から治療ができれば、より多くの効果が期待できる。このような観点から、認知症の前段階の概念

として、軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)が提唱された<sup>4)</sup>。

本稿では、ADの早期診断を考えるうえで重要なMCIを取り上げて、AD早期診断について考察したい。

## MCIの概念

Petersenらにより提唱された基準は、①自覚的な記憶障害の訴えがあ

る、②客観的な記憶検査の異常がある、③全般的な認知機能は正常、④日常生活に差し支えない、⑤認知症の診断基準を満たさない、というものである。この基準によりMCIと診断された者のうち、毎年12.5%がADに移行することが示されている。またこのような症例の剖検では、大部分がADの変化を伴っており、ADの初期状態と捉えることができる。

## バイオマーカーからみたMCI

ADでは髄液中リン酸化tau蛋白やアミロイドβ蛋白(Aβ)の測定が診断マーカーとして有用であることが報告されている<sup>5-9)</sup>。これらをMCIで測定したデータを見ると、髄液中Aβ蛋白は有意な変化を示していないが、髄液中リン酸化tau蛋白はMCIの段階からすでに高値を示している。髄液中リン酸化tau蛋白はMCIの診断に有用と考えられる。

## 画像検査からみたMCI

画像検査においては、ADでは脳血流シンチ(SPECT)で側頭、頭頂葉の血流低下がみられ、鑑別診断に有用である(図1)。最近では、三次元定位脳表投射法(3D-SSP)、eZISなどの統計学的画像解析法を用いると、個々の症例が正常データベースから求めたピクセルごとの平均値と標準偏差値から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においては、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

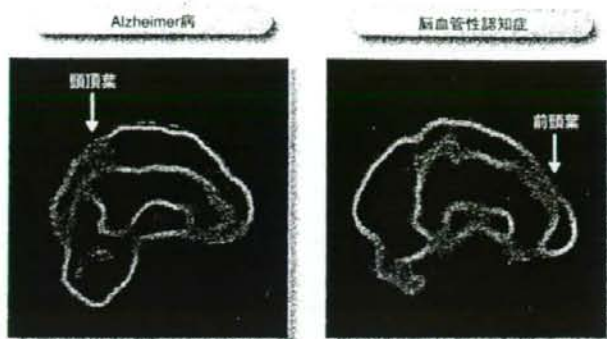


図1 認知症のSPECT(脳血流シンチ)画像

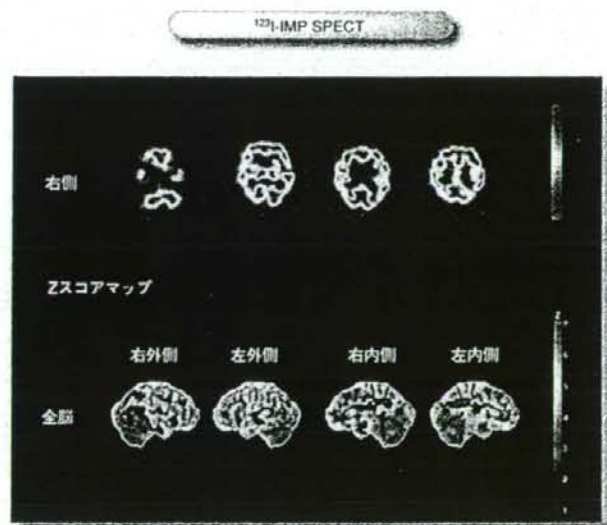


図2 Alzheimer病の<sup>123</sup>I-IMP SPECTイメージを3D-DDPで解析したZスコアマップ  
(日本医科大学内科 北村 伸 博士のご好意による)

ことが明らかとなった(図2)<sup>10)</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、ルーチンで

検査を行っている施設も多くなっている。

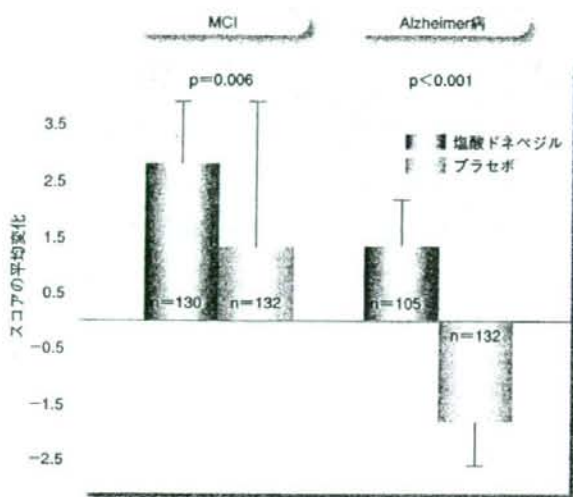


図3 塩酸ドネペジルの認知障害に対する効果：ADAS-cogスコアの変化(文献11より引用)  
投与24週後のADAS-cogスコアの変化。

- Amnesic form of MCI (健忘症MCI)  
記憶<平均-1.5SD  
その他の領域>平均-0.5SD
- Multiple-domain MCI (複数の高次機能領域にまたがったMCI)  
いくつかの領域  
平均-0.5SD >> 平均-1.0SD  
AACDに類似の概念
- Single non-memory MCI

表1 改定されたMCIの基準

AACD : aging-associated cognitive decline (年齢関連認知低下)。

## MCIの治療

前述したMCIの基準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きわめて早期のADを捉え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、自験例では、「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スコアが有意に改善することが示された。また、患者の全般評価においても悪化例はプラセボ群に多く、ドネペジル投与群では改善例が多いという結果が得られている(図3)<sup>11)</sup>。

## 新しいMCIの基準とその問題点と今後の展望

新しく提唱されたMCIの基準を示す(表1)。発症機序も考慮され、より科学的な内容であるが、一方でたいへん煩雑でわかりにくい印象がある。今後この基準に従って分類した群に分けて、進行率、バイオマーカーの有用性、その他を検討していく必要がある。



## 文献

- 1) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, Isoe K, Ji Y, Takahashi K, Nakashima K. Epidemiologic and genetic studies of dementia of the alzheimer type in japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 294-8.
- 2) 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* 2001; 15: 140.
- 3) 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レセプター遺伝子多型との関連の検討. *内科専門医会誌* 2002; 14: 424-8.
- 4) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
- 5) Kanai M, Matsubara E, Ise K, Urakami K, Nakashima K, Arai H, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, Abeta1-40, and A beta1-42 (43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* 1998; 44: 17-26.
- 6) 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* 2001; 1: 56-63.
- 7) Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, et al. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 50: 150-6.
- 8) 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* 1998; 259: 1-3.
- 9) Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, et al. Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2001; 183: 95-8.
- 10) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE. Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 1994; 344: 895.
- 11) Salloway SP, et al. Benefits of donepezil treatment in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2003; 60: A411: S48.001.

# 認知症の予防と早期発見

浦上 克哉<sup>1)</sup>

1) うらかみ かつや/鳥取大学医学部保健学科生体制御学 教授

- ◇ 認知症は早期発見・診療が重要であるが、現状では困難である。そこで初期症状早期発見の手助けとなる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を開発した。
- ◇ この機器を用いてスクリーニングを実施したところ、感度96%、特異度97%と高い信頼性を示した。定期的に行うことで、確実に認知症早期発見に役立つ。
- ◇ 市町村で実施されている認知症予防教室の対象者選定にこの機器を用いた。ここで選定された軽度認知障害のある人に予防教室を実施したところ、3か月で改善傾向が見られた。さらに1年経過追跡したところ、有意な改善が見られた。

## KeyWords

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

### 【連絡先】

〒683-8503 鳥取県米子市西町86  
鳥取大学医学部保健学科生体制御学

## はじめに

現在65歳以上の10人に1人が認知症と言われ、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)</sup>。しかし、物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、これは症状がすでに進行しているもので早期発見にはなっていない。このように早期発見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(図1)<sup>2)</sup>を開発したので、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

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分以内である。

このコンピューターを用いて、アルツハイマー型認知症49例、健常対照群30例を対象にスクリーニング検査を実施した。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2)、専門医への受診が望まれる。感度(疾患がある場合、検査が陽性になる割合)96%、特異度



図1 認知症スクリーニング機器  
(タッチパネル式コンピューター)



(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。定期的に行うことで、確実に認知症の早期発見に役立てることができ

る。このような早期発見の意義のひとつは、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)を早い段階で投与できることである。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事ができ、介護する家族も安心して暮らすことが可能となる。

## 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ことを目的として、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康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。

図2 タッチパネル式コンピューターを用いたスクリーニング検査の結果

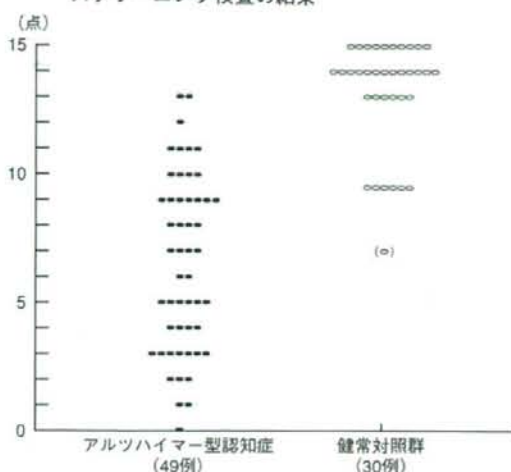


図3 認知症予防教室を3か月間実施した効果

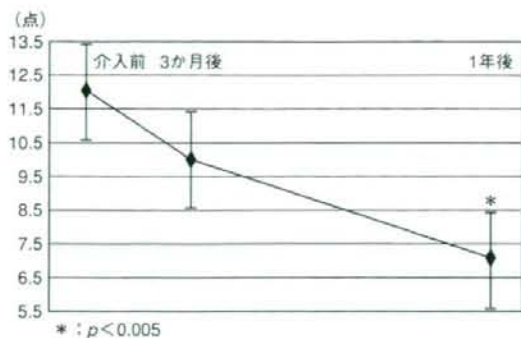


タッチパネル式認知症治療評価法による。点数が高いほど悪く、低下すると改善と評価する。

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、しかし物忘れ(記憶障害)が起こってきており、正常とは言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MCI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MCI 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か月間実施し、参加者38例のうち26例(68%)に改善が見られた(図3)。さらに経過を1年追跡できた10例で検討を行ったところ、

図4 認知症予防教室の長期効果



\*:  $p < 0.005$   
 タッチパネル式認知症治療評価法による。  
 点数が高いほど悪く、低下すると改善と評価する。

図4のごとくさらに有意に改善が認められた ( $p < 0.005$ )。問題点としては、地域における認知症への偏見がまだ根強く、認知症予防検診および予防教室への参加率が少ないことである。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

われるようになることが望まれる。

## 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る。これは、医療機関のみならず市町村における認知症予防事業への活用も有用である可能性が示唆された。

## 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) 浦谷陽介, 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, 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. *老年精神医学雑誌*, 13: 5-10, 2002.

# 認知症に対するアロマセラピーの効果とアロマセラピー研究の戦略

*The effects of aromatherapy on patients with dementia and a strategy for research of aromatherapy*

神保 太樹<sup>\*1, 2</sup>・JINBO DAIKI 浦上 克哉<sup>\*1</sup>・URAKAMI KATSUYA

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

2) 鳥取大学医学部生命科学科生体情報機能学講座神経生物学分野

〒683-8503  
鳥取県米子市西町86  
鳥取大学医学部保健学科生体制御学  
神保太樹  
TEL: (0859) 38-6354 / FAX: (0859) 38-6350  
E-mail: gclehrte@grape.med.tottori-u.ac.jp  
受付日: 2006年1月16日  
受理日: 2006年1月28日

## Summary

Dementia is lesions by the continuous fall of the intellectual function which progressed normally.

Although Alzheimer's disease and multiinfarct dementia are mainly mentioned. And they are increasing now in the world. In this country which is a super-aged society, dementia patients are increasing in number remarkably. Then it serves as a big social problem. Now the medication to Alzheimer's disease became possible. But radical cure medicine does not exist yet. The necessity for complement alternative medicine is asked in such a situation. In this paper, we described the present condition of dementia at large and some already reported researches with aromatherapy. Especially, based on the potentialities aromatherapy may be able to improve intellectual functions, we considered the aromatherapy to dementia. Furthermore, we reviewed about accuracy of aromatherapy research and what kind of research will be called for from now on with an example of the concrete research method, the inspection method for dementia and other fundamental things. Then, on the circumstances that the impression over complement alternative medicine is getting worse, we reconfirmed what things are essential for the theme how aromatherapy should develop from now on.

## <要 旨>

認知症は、正常に発達した知的機能の持続的な低下による障害であり、その主なものにはADと脳血管性認知症が挙げられ、増加傾向にある。超高齢化社会となった本邦においては、近年の認知症患者の著しい増加によって、大きな社会問題となっている。また、ADに対しては薬物治療が可能となったが、根治薬は研究中であり未だ存在しない。こうした状況下において、補完代替医療の必要性が問われている。本稿では認知症全般についての現状と、すでに報告されたいくつかの研究について、特にアロマセラピーが認知機能を改善できる可能性があるということを踏まえて、認知症に対するアロマセラピーについて考察した。さらに、アロマセラピー研究における正確性についてと、今後どういった研究が求められているのかについて、具体的な研究方法の例や認知症に対する検査スケールなどに関しての基礎的な知識を述べると共に、補完代替医療全般のイメージが悪化しつつあるという経緯も考慮して、アロマセラピーが今後どう発展していくべきかというテーマに対して、どのようなことが求められているのかを総合的に確認した。

### KEY WORD

- ① Alzheimer's disease ② dementia  
③ elderly people ④ intellectual function  
⑤ TDAS

### KEY WORD

- ① アルツハイマー病 ② 認知症  
③ 高齢者 ④ 認知機能  
⑤ TDAS

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

2) Division of Neurobiology, Department of Biomedical Sciences, School of Life Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University



## ① はじめに

### 1. 認知症の定義と現状

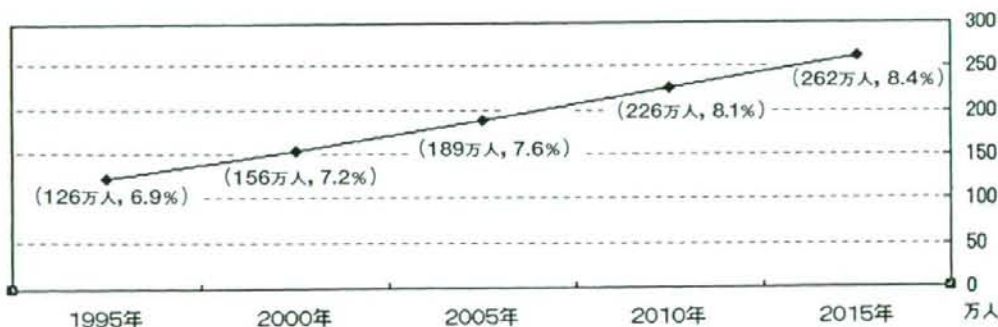
認知症とは、脳や身体に生じた障害によって、正常に発達した知的機能が全般的かつ持続的に低下するために、日常生活に支障を生じる状態と定義されている。認知症には、脳血管障害によるもの、アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)などに代表される退行変性疾患によるもの、アルコール脳症などの内分泌・代謝性中毒性疾患によるもの、クロイツフェルトヤコブ病などの感染性疾患によるもの、脳腫瘍などの腫瘍性疾患によるもの、頭部外傷後遺症などの外傷に起因するものなどに分類される認知機能障害を呈する疾患の総称である。その多くはAD、あるいは脳血管障害によるもの、ないしはその混合型であるとされ、AD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。

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、厚生省による「痴呆性老人対策に関する検討会報告」では、2006年現在での認知症患者数は、本邦で約200万人となると試算されている。さらに米国、カナダなどの先進諸国でも、認知症患者は増加傾向にあるとしている<sup>1,2,3)</sup>。しかし、加齢による自然な物忘れと認知症が混同されやすく、それゆえに鑑別診断と日々の予防が重要であるといえ、特に日々の予防に関しては、手軽に取り入れられる確立された方法の一つとして、アロマセラピーが今後重要な役目を果たす可能性があるといえるだろう(実際に試算された認知症患者数について図1に示す)。

### 2. 認知症の治療と非薬物治療

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®)などが市販され、薬物治療が可能となったことを受け、治療の時代に入った。しかし、ADを含めて、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、それゆえに、認知症に対しては、予防と早期発見、早期治療が極めて重要であるといえ、さらに2000年4月に施行され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つつある。これらの療法は、補完代替医療と呼ばれるが、補完という言葉が指すように、これらの療法は薬物療法やケアサービス等を補う目的で行なわれ<sup>4,5)</sup>、本稿で取り上げるアロマセラピー以外にも、回想法、絵画療法、音楽療法、動物介在療法(アニマルセラピー)、光療法、栄養療法、運動療法などの多様な療法が存在している<sup>6,7,8,9)</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、予防となり得る可能性と、治療効果が得られる可能性とが指摘されており、特にアロマセラピーに関しては、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が、それらはあくまでも、認知症における周辺症状に対しての報告が主であるし、また多くの研究が、客観的エビデンスと再現性に欠けたものであった。

しかし、最近の研究では、アロマセラピーによって認知機能の中核症状といえる、認知機能障害が改善するという示唆が、治療評価尺度を用いて報告されている<sup>10)</sup>など、アロマセラピーによって、認知症患者のベースラインを引き上げることができると考えられる。



( )で示した数字は、65歳以上の高齢者における認知症患者数の人数と割合である。厚生省による痴呆性老人対策に関する検討会報告書から作成した。

図1 認知症患者数の推計

本邦における認知症患者の数は増加傾向にあり、ADはその半数を占めている。

以上のことを踏まえ、本稿ではアロマセラピーに何を期待すべきか、またどのように用いるべきかを主眼に、アロマセラピー研究を行うにあたってのストラテジーについて述べる。

## ② 認知症に対するアロマセラピー

### 1. アロマセラピーの進展

本邦においては、近年に入ってから、アロマセラピー学会を初めとするいくつかの団体、あるいは医療機関において、アロマセラピーを実際に用いた臨床研究、ないしは基礎研究が進められるようになってきた。古くは紀元前3000～紀元前2000年ごろのエジプトで、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、アラビア医学において多くの精油が医薬品として用いられていたことはよく知られているが、アロマセラピーという用語自体は、フランスの化学者ガットフォセが1920年代に提唱したものであって、ガットフォセは、エッセンシャルオイルの殺菌作用が火傷を治癒したことによって、エッセンシャルオイルの創傷治癒効果に注目し、1937年に出版された著書のタイトルとした。しかし、こうした外科的な効用が十分解明されたわけではなく、むしろ、におい刺激によるリラックス効果や抗鬱効果などが手軽に得られるという点が、現在アロマセラピーが医療の場において注目されつつある理由であるといえるだろう。

また、リンダ・B・バックとリチャード・アクセルが、2004年度のノーベル生理学・医学賞を嗅覚受容体に関する研究で受賞したこともあり、現在嗅覚に関する研究が、非常に注目を集めているといえるだろう。さらに、今後作用のメカニズムが明らかとなれば、アロマセラピーが有効であるとされる多くの疾患に対して、新たな機序が発見できる可能性もある。このようなことから、今後はアロマセラピーが、どのような作用機序を持つのかを含めた、基礎的な研究に対しても検討されていかなければならない。

### 2. 高齢者に対して用いる場合の注意点

上記のようにアロマセラピーの作用は、大別して、外科的な作用と、嗅覚を介した作用とに分けられると考えられ、嗅覚を介した手法では正しく用いれば副作用はほとんど現れないが、皮膚に塗って使用する場合には、皮膚炎やしみを生じるなどの副作用が生じる可能性があることも忘れてはならない。

よって、アロマセラピーを医療として役立たせるに際し

ては、まずアロマセラピーに対する専門的な知識を有し、どのようなケースに対してどのような手法を用いるかを取捨選択できることが求められるが、高齢者に対してアロマセラピーを使用する場合においては、さらなる注意が必要であるといえる。

なぜなら、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いえるが、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。

具体的には、アロマ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、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すべきである。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。

### 3. 認知症に対して何を期待すべきか

これまでの研究によれば、健常者については、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>11)</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>12)</sup>などもされている。また、レモンのエッセンシャルオイルがビタミンEの抗酸化作用に影響を及ぼし、血管内皮の状態を改善することなどが報告されている<sup>13)</sup>が、認知症患者のみを対象とした報告はそれほど多くはない。

これまでの報告によれば、認知機能、感情、攻撃行動などの緩和効果を含んで、認知症患者の行動の障害に対処できることが示唆されている<sup>14)</sup>他、主にラベンダーオイルによって攻撃性の緩和などの症状に対する効果が見られるということから、アロマセラピーが認知症患者のQOLを改善するという報告<sup>14)15)16)</sup>などが挙げられる。これらの先行研究においては、エッセンシャルオイルを用いることで、アロマセラピーが周辺症状を緩和するという報告が主であるといえる（認知症に伴う周辺症状については図2に示す）。

しかし、これらの報告は、認知症の周辺症状に対する効果を報告するものであり、認知症の中核症状である認知機能障害についての報告はこれまでなされていない。認知症の中核症状は、認知機能障害であり、それは認知症患者においては、もっとも重要な問題であるといえるだろう。



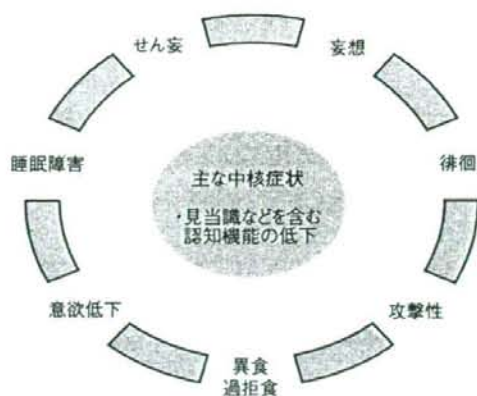


図2 認知症患者の中核症状と周辺症状

認知症には中核症状と周辺症状とがあり、周辺症状の多くは、中核症状である認知機能の低下による混乱から現れる精神症状や問題行動のことである。

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、匂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。匂い分子は鼻腔を通り、嗅上皮へ付着し、そして、嗅上皮に集中している嗅覚神経系を介し、海馬や扁桃体といった大脳辺縁系に刺激が伝達されるが、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のである。また、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いえる領域である。

さらに、ADでは、早期に内嗅皮質、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に神経原線維変化の蓄積が観察される<sup>17,18)</sup>が、これらから、ADにおいて嗅覚野が密接に関わることが推察され、ADの早期で嗅覚機能障害が進行することはこの仮説に合致するものであるだろう。

そして、ヒト海馬歯状回と側脳室脳室下帯では、生涯、神経細胞新生が続いているが、この神経細胞新生は、様々な環境要因により左右される<sup>19)</sup>ということや、匂い刺激が海馬歯状回での神経細胞新生を促進するという仮説<sup>20)</sup>が存在するという事実から考えても、アロマセラピーなどの感覚に影響を与えるような療法が、認知症に効果的であると予想される。これを裏付けるように、快適な環境によって、老人斑が緩和されるという報告もある<sup>21)</sup>。これらのことから、大脳辺縁系に投射された匂い刺激によって増強された神経細胞新生は、認知機能の改善に重要な役割を果たして

いると考えられ、アロマセラピーが、認知症に対する効果的な治療法の一つとなることを示唆しているといえる。

#### 4. 匂い刺激によるアロマセラピーの効果

では、実際に匂い刺激は認知症患者に対してどのような効果があるのだろうか。昨年、我々の研究室が報告したことを例に取るが、結論としてAD患者の認知機能障害に対して、アロマセラピーは効果をもち、認知機能を改善可能であると示唆することができた。

我々が継続して行っている研究では、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散布方法を採用し、朝と夜で香りを変えてアロマセラピーの効果を検討している。朝と夜とで香りを変更した理由は、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及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及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、研究に客観性を持たせるためと、再現性を高めるために、ADなどの認知症に対する治療効果判定方法であるGBSスケール日本語版(Gottfries, Brane, Steen「老年期痴呆行動評価尺度」)<sup>22)</sup>を治療効果判定として用いた。GBSは、GBS-A(知的機能)、GBS-B(自発性)、GBS-C(感情機能)、GBS-D(その他の精神症状)、GBS-E(運動機能)の項目で構成され、ある程度量的な測定が可能なのであり、さらに、ADの重症度を判定することを目的としてFAST(Functional Assessment Stage of Alzheimer's Disease)<sup>23)</sup>を行い、スクリーニング検査として用いられるHDS-R(長谷川式簡易知的機能検査-改訂版)を行なった。そして、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、二次的に改善しているのではないかという可能性を除外するため、介護負担評価尺度である、一部改訂版 Zarit 日本語版<sup>24)</sup>を用いて検討した。さらに、研究デザインとして、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、研究精度を高めた(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、GBSの自発性、感情機能、その他の精神症状、運動機能など、知的機能以外の項目の総合点数では、統計的有意差が見られなかったものの、AD患者における知的機能を定量するGBSのA項目総点においては、



前検査	1週間
コントロール期間	4週間
後1検査	1週間
アロマセラピー期間	4週間
後2検査	1週間

表1 アロマセラピーのADへの有効性の検討研究におけるタイムスケジュール

コントロール期間を含み、前検査と後1検査を設けたことで、クロスオーバー法を実施した。  
コントロール期間は、実際のアロマセラピー期間と同様の4週間とした。

改善が見られた(実際の結果について、図3に示す)。

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、副作用が生じないことを確認した。

また、その後の研究では、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>2)</sup>を加えるなどして、研究精度を向上させているが、TDASは、認知機能に対して用いられる治療評価法であるAlzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)<sup>20)</sup>を一部改変したものである。TDASは単語再認、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、道具用途の理解、時計の

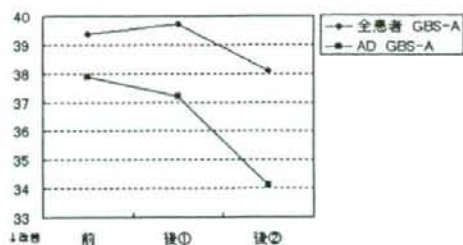


図3 アロマセラピーのGBS-Aによる評価

日本痴呆学会誌第19巻第1号にて報告された結果を一部抜粋。  
木村ほか:Dementia Japan 19(1):77-85, 2005

理解といった課題を用いて、認知機能障害の程度を点数化することができる評価法である。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では専門の検者無しに20分程度で簡便に検査可能であり、高い感受性を持つことから、こうした研究においては優れた治療評価方法であるといえる(TDASに用いる装置について、図4に示す)。

#### 5. アロマセラピーをどのように活かすべきか

アロマセラピーは、多くの場合、副作用が生じにくく、しかも、簡易に治療に取り入れ、従来の治療法を補完することができるといえるが、上記のような事柄を踏まえ、ア



図4 TDAS装置と実施風景

TDAS装置は、TDAS装置本体と結果出力用のプリンターとからなる。タッチパネルを採用した画面上に質問が表示され、音声によって対象者に伝えられるが、対象者が画面上に表示された選択肢を指で押さえることで検査が行われる。その結果は、結果出力用のプリンターから出力され、記録される。

ロマセラピーが神経細胞新生や認知機能の維持に影響するとするならば、治療に留まらず、新たな予防法となり得ると考えられる。

現在、本邦ではデイサービス、デイケア、脳リハビリテーション、認知症予防教室などの、認知症高齢者に対するケアがますます必要とされてきているが、アロマセラピーはこれらにおける一つのプログラムとして、導入が容易であり、低コストかつ少ないマンパワーで実施できることや、重篤な副作用を生じ得ないことなどから、非常に有益に作用するものと考えられる。

## ③ アロマセラピー研究におけるストラテジー

### 1. アロマセラピー研究のデザイン

前述したように、認知症に対するアロマセラピー研究は、その多くが周辺症状に対する主観的評価であることが多い。これは、再現性の点でも、客観性の点でも有害であるが、逆にいえば、アロマセラピー研究などについてのデザインが改善されれば、今後アロマセラピー研究はますます発展するといえるだろう。それを踏まえて、特に認知症研究にアロマセラピーを用いる場合には、どのようなストラテジーが望まれるかについて述べる。

まず、多くの研究にとって問題となっているのは、対象者の選定方法、再現性の低さ、客観性の乏しさである。これらの点を改善するためには、まず信頼性における、すでに確立された評価尺度を用いる必要があり、またその結果自体がどのような要因によるものなのかを検討しなくてはならない。

特に、認知症に関する研究デザインでは、上記のように、GBSやTDASなどの確立された治療評価尺度を用い、アロマセラピーがどのような領域に対して有効であるのかを判断し、分析していくことが必要不可欠であると考えられるが、確立された治療評価尺度を用いた場合には、治療評価尺度のどの項目に有意な差や、傾向が見られたかによって、脳部位の対応などについて予想可能であり、その後の研究に非常に有益であると考えられる。

### 2. これからのアロマセラピー

これまでのアロマセラピーは、あくまでも経験的な伝統的医療であったが、法律上も精油の効果としてリラックス作用以上の効用を謳うことは、薬事法違反に当たるとされていた。

しかし、客観性と再現性を備えた研究報告の蓄積によっ

て、臨床面のみならず、生命科学的な側面から、香りが脳に、どのような機序で影響を与え、それによってどのような作用が生じるかを、経験則ではなく、匂い物質の成分から科学的に予測できるようになる可能性もある。

また、現在ではアロマセラピーを生活に取り入れる人々も多く存在しており、それゆえに、認知症に対しては、治療法であると同時に、生活に取り入れられやすい、日々の予防法の一つとして用いられうる。

これらの要素から、これからのアロマセラピーは、客観的根拠に基づいた治療法の確立が課題であると考えられ、また、そうすることでより効果的なアロマセラピーが研鑽されていくだろう。

## ④ 補完代替医療の現在とアロマセラピー

### 1. 補完代替医療に対する一般的イメージ

ここで、アロマセラピーが補完代替医療の一つであるということ踏まえて、本邦における補完代替医療の立場について考察したい。

本邦では、アロマセラピーに対しての事故こそ起こっていないものの、所謂補完代替医療については、例えばダイエット食品であるアマメシバが原因となった重篤な呼吸器障害の発生や、気功やクリスタルヒーリング等による一種の靈感商法などが発生しているし、堀洋八郎氏らによって販売されていた真光元という健康食品が、間接的に少女の命を奪うなどの痛ましい事件も報道されて久しい。加えて、つい先日も医薬品として未承認のアガリクス商品を書籍で広告したとして、ミサワ化学及びその関係者に有罪の判決が下されたばかりである。

さらに、一般においては、代替医療という言葉自体が誤った認識で受けとられている可能性もある。それは、多くは宗教的なものも含むが、効果自体も確かとは言えないような治療や、霊的、魔術的な治療と、実際の治療とを勘違いしているかのようなケースも多く見受けられるように思う。これは、昨今の本邦において、急速にパソコンが普及し、インターネットなどのメディアに触れる機会が増加したこととも関係して、一見魅力的な、根拠のない療法が補完代替医療であるというイメージがねずみ算式に広がっている可能性もあり、事実、インターネット上の各種掲示板などでは、自称ヒーラーというような人種が、相談者に対して、オーラ療法やレイキといった所謂靈感療法を勧める、ないしは遠隔的に施術すると宣言するなどの場面も多く見られるように感じられる。



しかし、このような根拠のない療法が、補完代替医療であるという一般認識が進んだ場合には、真光元事件で浮き彫りになったように、その効果を過信するあまり、正当な医療機会を逸するという健康被害を受けることになり、結果として、補完代替医療に対するイメージが、相対的にさらに悪化する可能性が危惧されるが、こうした根拠のない療法を勧める医療従事者も確かに存在しているということもまた事実であり、本邦における医療従事者や研究者の生命倫理観も問われているといえるだろう。

## 2. 補完代替医療に対する啓蒙の必要性

上記のような理由で、補完代替医療に関しての正しい知識を一般に啓蒙することは、非常に重要なことであると考えられる。なぜなら、アロマセラピーもまた補完代替医療であり、それゆえに、補完代替医療そのもののイメージに負の側面が生じれば、アロマセラピーのイメージにも負の側面が生じてしまうからだ。

また、正しい知識を啓蒙することで、十分に理解された上でのインフォームドコンセントを得ることが容易になることが予想されるし、同時に、上で挙げたような根拠のない療法に対して、患者の側が自ら取捨選択を決定することができるようにと考えられる。

根拠のない補完代替医療の多くは、疑問を持って調べれば、その多くはなぜ批判されるのか容易に分かるケースが殆どであり、それは何も専門的な書物のみならず、場合によってはインターネットなどを利用することで得られるケースもある。もちろん、どの情報が正しいかを選択するのは、容易ではないかもしれないが、しかし、信じ込みすぎるよりは、反証を検討することが必要であると考えられる。

これらのことから、今後、アロマセラピーに限らず、補完代替医療が、医療の隙間を補完していくための課題は未だ多いといえるが、このような問題を乗り越えた場合には、アロマセラピーを含む多くの補完代替医療は、治療法やケア、あるいは予防法として非常に有益であるだろう。

## ⑤ おわりに

純粋な認知症患者に対して、アロマセラピーがどう作用するかという点に関して報告した研究は、未だ多くない。また、そのメカニズムとして、どのような機序が働いているかについても不明な点が多い。

しかしながら、周辺症状を主とした一連の研究や、我々

の研究室で行ってきた一連の研究による、アロマセラピーが神経新生や認知機能の改善に影響するという示唆は、認知症患者に対してアロマセラピーが有益な効果を持つであろうことを示している。特にアロマセラピーが認知機能に影響するという報告は、嗅覚を介した作用が、認知症を含む神経疾患に影響する可能性を提唱していると考えられる。

それを踏まえて、今後、客観性と再現性を持つ、根拠のあるアロマセラピーが療法として確立すれば、補完代替医療の地位向上にも繋がり、認知症などの多くの疾患に対して、アロマセラピーが普遍的に使用できるようになるものと期待できるだろう。

加えて、アロマセラピーをきっかけとして、逆説的に、疾患機序が解明されうる可能性もあることから、今後のアロマセラピー研究は、臨床と基礎とのバランス感覚を持ち、総合的に研究を行うことが望まれ、多くの枝葉を広げ発展していこうと考えられる。

最後に、本邦におけるアロマセラピー学会を初めとする多くの研究機関で、アロマセラピーという療法がますます発展していくことを祈って、本稿の結びとしたい。

## ◎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 (5): 294-8, 1998.
- 2) Yamada T et al.: Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 55: 21-25, 2001.
- 3) 厚生省: 痴呆性老人対策に関する検討会報告, 1994.
- 4) Ballard CG et al.: Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: The results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry* 63: 553-558, 2002.
- 5) Smallwood J et al.: Aromatherapy and behaviour disturbances in dementia: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 16(10): 1010-3, 2001.
- 6) 松岡恵子, 朝田隆, 金子健二: 絵画療法による認知リハビリテーション. *Cognition and Dementia* 2(2): 97-102, 2003.
- 7) 渡辺恭子, 池田学: 痴呆に対する音楽療法. *老年精神医学誌* 13: 1031-1035, 2002.
- 8) 植木 彰: 高齢者の痴呆と栄養. *日老医誌* 37: 939-948, 2000.
- 9) 加藤守匡, 奥野純子, 久野謙也: 身体運動による痴呆予防の可能性. *Cognition and Dementia* 2(2): 123-127, 2003.
- 10) 木村有希ほか: AD患者に対するアロマセラピーの有用性. *Dementia Japan* 19(1): 77-85, 2005.
- 11) Moss M et al.: Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. *Int J Neurosci* 113(1): 15-38, 2003.
- 12) Lewith GT, Godfrey AD, Prescott P: A single-blinded, randomized pilot study evaluating the aroma of *lavandula augustifolia* as a treatment for mild insomnia. *J Altern Complement Med* 11(4): 631-7, 2005.
- 13) Grassmann et al.: Antioxidative effects of lemon oil and its components on copper induced oxidation of low density lipoprotein. *Arzneimittelforschung* 51(10): 799-805, 2001.



- 14) Lee SY : The effect of lavender aromatherapy on cognitive function, emotion, and aggressive behavior of elderly with dementia. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 35(2) : 303-12, 2005.
- 15) Gray SG, Clair AA : Influence of aromatherapy on medication administration to residential-care residents with dementia and behavioral challenges. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 17(3) : 169-74, 2002.
- 16) Snow LA, Hovanec L, Brandt J : A controlled trial of aromatherapy for agitation in nursing home patients with dementia. *J Altern Complement Med* 10(3) : 431-7, 2004.
- 17) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 82(4) : 239-59, 1991.
- 18) Gold G et al. : Clinical validity of Braak neuropathological staging in the oldest-old. *Acta Neuropathol (Berl)* 99(5) : 579-584, 2000.
- 19) Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C : New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 21(2) : 513-21, 2005.
- 20) Lazarov OJ et al. : Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 120(5) : 701-13, 2005.
- 21) Eriksson PS et al. : Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4 : 1313-1317, 1998.
- 22) Homma A et al. : Behavioral evaluation of Alzheimer disease in clinical trials : development of the Japanese version of the GBS Scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1 : S40-8, 1991.
- 23) Sclan SG, Reisberg B : Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease : reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 4 : 55-69, 1992.
- 24) Arai Y et al. : Reliability and validity of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview. *Psychiatry Clin Neurosciences* 51 : 281-287, 1997.
- 25) 齊藤 潤ほか : 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.
- 26) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL : A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141(11) : 1356-64, 1984.

## 早期診断の進歩とその活用法 アルツハイマー病早期診断に役立つ生物学的診断マーカー

浦上克哉・谷口美也子

鳥取大学医学部保健学科生体制御学/うらかみ・かつや たにぐち・みやこ

### はじめに●

アルツハイマー病 Alzheimer's disease (AD) の診断において、髄液 cerebrospinal fluid (CSF) 中総タウ蛋白は有用な診断マーカーであるが、AD 患者と健常対照群を明確に鑑別できない<sup>1, 2)</sup>。そこで、酵素免疫抗体法 enzyme immunoassay (EIA) を用いたリン酸化タウ蛋白の測定法について検討した。従来、CSF 総タウ蛋白の定量には Innogenetics 社製サンドイッチ EIA<sup>3)</sup> が用いられているが、筆者らは東北大学荒井ら、三重大学伊藤ら、三菱化学石黒らとの共同開発により 199 番目のリン酸化部位を検出できるリン酸化タウ蛋白の測定方法を確立した<sup>4, 5)</sup> ので、その有用性を比較検討した。次にリン酸化タウ蛋白 199 では鑑別が困難であった AD とタウオパチーの鑑別診断に役立つ診断マーカーを検討するために、WGA (wheat germ agglutinin) 結合糖蛋白について検討した<sup>6)</sup> ので報告する。

### タウ蛋白測定に関する検討●

対象は、対照 (NC) 群 95 人、認知症を有さない神経疾患 (疾患対照: ND) 群 122 例、AD 群 235 例、前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) 群 16 例、進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) 群 21 例、大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD) 群 15 例、レビー小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) 群 13 例、脳血管性認知症 vascular dementia (VaD) 群 23 例、髄膜脳炎 meningoencephalitis (ME) 群 18 例、クロイツフェルト-ヤコブ病 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 群 11 例であった。

従来法による CSF 総タウ蛋白測定では、NC 群や他の疾患対照群に比較して AD 群で有意に高値を示したが、ME 群、CJD 群でも同様に高値

表 1 ROC Analysis

AD vs. NC + ND

	cut off level	sensitivity	specificity
total tau	4.8 fmol/ml	82.7 %	82.0 %
p-tau 199	0.96	87.3	87.4

AD vs. Others

	cut off level	sensitivity	specificity
total tau	6.0 fmol/ml	77.1 %	77.6 %
p-tau 199	1.05	85.2	85.0

(文献 5) より引用)

を示し、他群と重複領域が観察され、さらにタウオパチーとの鑑別は困難であった。一方、CSF リン酸化タウ蛋白 199 の測定では、AD 群では NC 群や他の疾患対照群に比較して有意に高値を示し、重複領域の減少がみられた。重要な改善点としては ME 群や CJD 群で低値であり、AD 群と明瞭に区別できた。しかし、タウオパチーについては総タウ蛋白と同様に特異性を示せなかった。

ROC分析 (receiver operating characteristic analysis) を用いた認知症をもたない対照 (NC + ND) 群と AD 群の比較分析においては、カットオフ値を総タウ蛋白で 4.8 fmol/ml、リン酸化タウ蛋白 199 で 0.96 fmol/ml に設定すると、感度と特異度は総タウ蛋白でそれぞれ 82.7%、82.0%、リン酸化タウ蛋白 199 では 87.3%、87.4% であった。AD 群以外のすべてとの比較では、カットオフ値を総タウ蛋白で 6.0 fmol/ml、リン酸化タウ蛋白 199 で 1.05 fmol/ml に設定すると、感度と特異度は総タウ蛋白でそれぞれ 77.1%、77.6%、リン酸化タウ蛋白 199 では 85.2%、85.0% であり、感度と特異度がともに 85% を超えた初の報告となった (表 1)<sup>5)</sup>。

一方、軽度認知障害 mild cognitive impairment



- 髄液中リン酸化タウ蛋白は現在最も精度の高い診断マーカーと考えられる。
- 軽度認知障害(MCI)は認知症の前段階であり、早期発見に役立つ概念である。
- 髄液中 WGA 結合糖蛋白はアルツハイマー型認知症とタウオパチーの鑑別に役立つ。

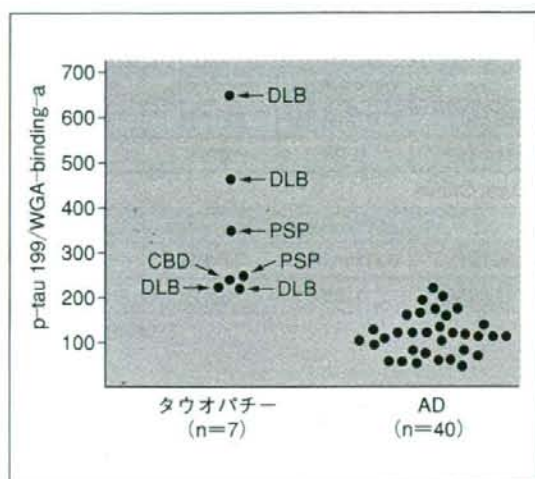


図1 タウオパチーとADにおけるp-tau 199/WGA-binding-a (文献6)より引用)

(MCI)は、ADと正常の中間の状態である。筆者らは、Petersenの診断基準<sup>7)</sup>を用いて診断したMCI患者を対象に、リン酸化タウ蛋白の測定を実施した。その結果、MCI発症後2年後からADに移行した群(AD移行群)と、MCIからADに移行しなかった群(非AD移行群)、および健常群でリン酸化タウ蛋白199を用いて比較した結果、AD移行群で有意に高値であることが示された。

本研究でCSFリン酸化タウ蛋白199は早期AD診断に活用できることが示唆された。

#### WGA結合糖蛋白の検討●

リン酸化タウ蛋白199では鑑別が困難であった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、ADでは側頭・頭頂葉皮質での減少が報告されている<sup>8)</sup>。筆者らはウエスタンブロット法を用いて非AD群とAD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AD群と非AD群で有意差は認められなかったが、band Aとband BではAD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、AD群(40例)と非AD群(36例)で有意差( $p < 0.001$ )が認められた。AD群(40例)とタウオパチー群(7例)におけるリン酸化タウ蛋白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>6)</sup>。今後さらに例数を増やして検討を行う予定である。

#### まとめ●

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

#### 文献

- 1) Arai, H., Terajima, M., Miura, M. et al.: Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38: 649-652, 1995
- 2) Ise, K., Urakami, K., Shimomura, T. et al.: Tau proteins in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Dementia* 7: 175-176, 1996
- 3) Vandermeeren, M., Mercken, M., Vanmechelen, E. et al.: Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immuno-