

図 APP の模式図および APP 遺伝子変異

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

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

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

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

## 今後の展開とまとめ

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

### Recommended Web site

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

### 関連事項

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

## 私の診療経験から

かかりつけ医に役立つアルツハイマー型  
認知症の簡易診断と治療

浦 上 克 哉

## はじめに

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

I. アルツハイマー型認知症に  
気づく方法

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

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

II. アルツハイマー型認知症の  
簡易診断法

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

III. アルツハイマー型認知症の  
治療

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

鳥取大学医学部保健学科・生体制御学講座環境保健学分野

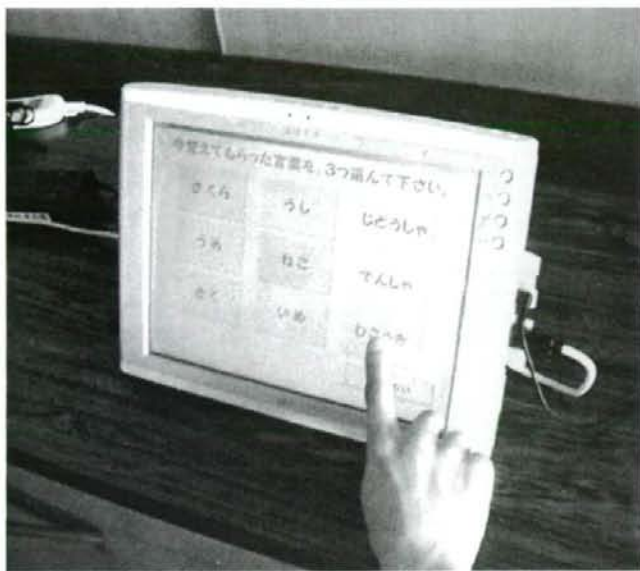


図 1

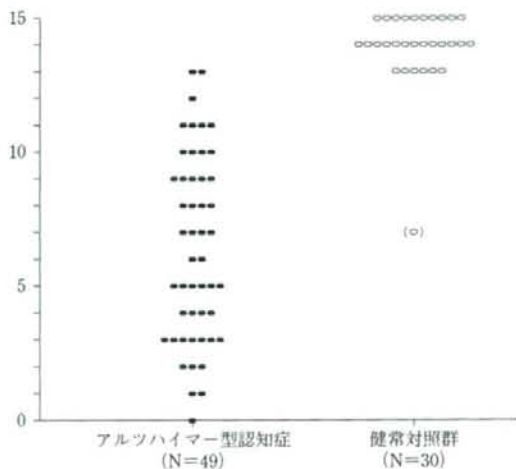


図 2 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症スクリーニング機器の検査結果

表 1 アルツハイマー型認知症の簡易診断法

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

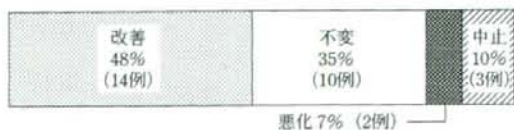


図 3 塩酸ドコサヘキシル自験例のまとめ

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

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

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

#### 参 考 文 献

- 1) 浦上克哉, 涌谷陽介, 中島健二: アルツハイマー病における塩酸ドネペジル(アリセプト)の使用経験-絵の描けるようになった著効例の報告-. 診療と新薬, 37: 1087-1091, 2000.
- 2) Homma, A. et al.: (E2020 study group): Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease: 24-week, multicenter double-blind, placebo-controlled study in Japan. Dement Geriatr Cogn Disord, 11: 299-313, 2000.
- 3) Urakami, K., Adachi, Y., Wakutani, Y., Isoe, K., Ji, Y., Takahashi, K., Nakashima, K.: Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. Dement Geriatr Cogn Disord, 9: 294-298, 1998.
- 4) 涌谷陽介, 石崎公郁子, 足立芳樹, 森昌忠, 森望美, 和田健二, 浦上克哉, 中島健二: 鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査. Dementia Japan, 15: 140, 2001.
- 5) 浦上克哉: 痴呆症の治療意義と適切なケアについて-主治医意見書のポイントを含めて-. 癌と化学療法, 30: 49-53, 2003.
- 6) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 山形薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二, 井上仁: アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. 老年精医誌, 13: 5-10, 2002.
- 7) Salloway, S. P. et al.: Benefits of donepezil treatment in patients with mild cognitive impairment. Neurology, 60: A411: S48.001, 2003.

## 第3章

# 認知症の神経学的 所見のとり方

浦上 克哉

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

## 1 歩行観察

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

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

## 2 上肢の所見をみる

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

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



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



図2 上肢のバレー徴候

くことがある。

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

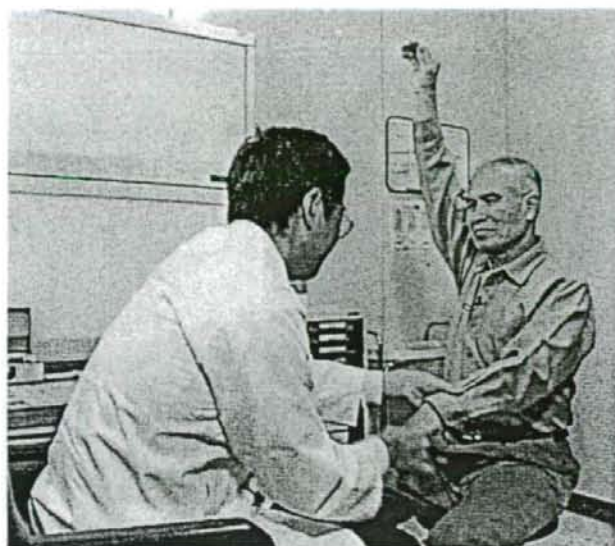


図3 筋固縮の診かた

アルツハイマー病以外の疾患を除外する際に役立つ。

### 3 アルツハイマー病の診断に役立つ構成行為の診かた

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



図4 検者の手技を真似きれない患者のようす



図5 検者と患者の手技が異なるようす

【症例】  
……  
62歳  
女性

■主訴 もの忘れが気になるため、本人のみで当科外来受診。夫に確認すると、「ど忘れ」が増えているという。

■家族歴 特記事項なし

■既往歴 60歳時痔手術

■生活歴 たばこ(-), アルコール(-), 偏食(-), 高卒

■現病歴

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

60歳 会社を定年退職。家庭にいることが多くなる。

夫から忘れっぽくなったことを指摘されていた。

家事の支障は見られないが、ときどき聞き返すことがあったため、メモを取るよう気をつけるようになった。

62歳 家事には支障はない。同じものを買ってきてしまうことがまれに見られた。

■初診時所見

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

●神経学的所見

表情は明るく活発に話す。会話中、くり返しは見られない。もの忘れがあることを自ら話す。夫によると、家では暗い表情でじっとしていることもある。

脳神経系正常。麻痺・失調・感覚障害・不随意運動なし。

失見当識なし、ごく軽度の記銘力障害。

■検査所見

血液一般, 検尿, 生化学正常。甲状腺機能正常。ビタミン正常。

血液中アンモニア正常, アミノ酸分析正常。髄液一般検査正常。脳波正常。

MMSE 28/30 (Serial 7: -2)

HDS-R 28/30 (遅延再生: -1, 5つの物品: -1)

WAIS-R IQ 103 (VIQ 101, PIQ 103)



## ● 髄液中アルツハイマー病関連マーカー

アミロイドβ蛋白 (1-42) 濃度 (pg/ml) :	412.9
non-AD controls 平均値	1005.0 (n=27)
総タウ蛋白濃度 (pg/ml) :	493.4
	266.1 (n=23)
リン酸化タウ蛋白濃度 (181p) (pg/ml) :	33.8
	31.5 (n=23)
総タウ/アミロイドβ (1-42) 比 :	1.19
	(INNOGENETICS 社製 ELISA)

## ● タッチパネルによる MCI スクリーニング検査

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

## ■ 経過 1

62 歳 この時点では、認知症があるとはいえず、積極的に AD とする根拠に乏しいため、本人、夫とも相談し経過観察とした。毎朝日課にしているボーリングに通っている。

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

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

## ■ 経過 2

64 歳	MMSE 23/30	Orientation : -2 (日付, 曜日)
		Serial 7 : -4
		double pentagon : -1
	HDS-R 25/30	見当識 : -2 (日付, 曜日) (異なる日に行っている)
		遅延再生 : -2
		逆唱 : -1

頭部 CT に有意な変化は見られないが、SPECT 上で脳血流の低下が進行していると考えられた (カラー図 6~13)。また、HDS-R での失見当識の出現、日常生活上で記銘力障害が目立つようになってきていることを考慮し、アルツハイマー病の早期と診断した。本人・夫の希望もあり、アリセプトの投与を開始した。

## □ 参考文献

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

## 第4章

# 画像所見と生物学的 診断マーカー

## ② 生物学的診断マーカー

浦上 克哉

### はじめに

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

### 2 髄液測定による診断マーカー

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

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

表1 診断マーカーに関するこれまでの主要な報告

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

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

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

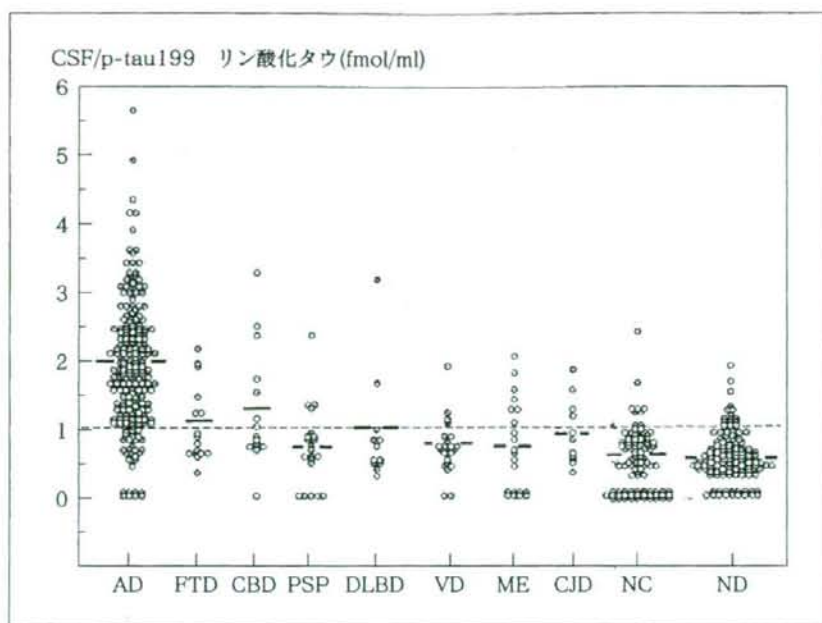


図1 髄液中セリン 199 リン酸化タウ蛋白値の検討結果

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

## 3 スクリーニング検査

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



図2 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症スクリーニング機器の実物

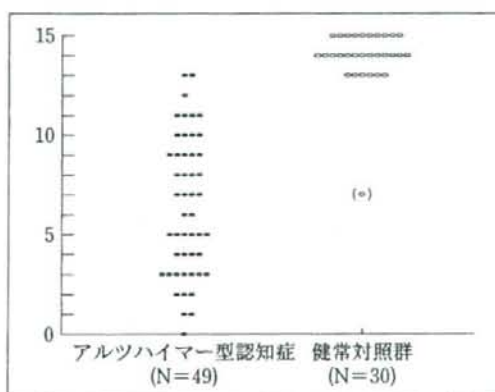


図3 タッチパネル式コンピュータを用いた認知症スクリーニング法による検討結果

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

#### 4 薬剤の有効性を予知するための診断マーカー

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

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

#### ☐ 参考文献

- 1) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, et al: Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9: 294-298, 1998.
- 2) 涌谷陽介, 石崎公郁子, 足立芳樹, 他: 鳥取県大山町における 2000 年度痴呆性疾患疫学調査. *Dementia Japan* 15: 140, 2001.
- 3) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 他: アルツハイマー病における塩酸ドネペジルの有効性とアセチルコリンレセプター遺伝子多型との関連の検討. *内科専門医会誌* 14: 424-428, 2002.
- 4) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A $\beta$ 1-40 and A $\beta$ 1-42 (43) in Alzheimer's disease: A study in Japan. *Ann Neurol* 44: 17-26, 1998.
- 5) Takeda M, Tanaka T, Arai H, et al: Basic and clinical studies on the measurement of beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorders: multicenter study in Japan. *Psychogeriatrics* 1: 56-63, 2001.
- 6) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al: Large-Scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 150 (2): 150-156, 2001.
- 7) Urakami K, Mori M, Wada K, et al: A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 259: 1-3, 1998.
- 8) Urakami K, Wada K, Arai H, et al: Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluids from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 183: 95-98, 2001.
- 9) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 他: アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. *老年精医誌* 13: 5-10, 2002.
- 10) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 他: アルツハイマー病における塩酸ドネペジルの有効性とアセチルコリンレセプター遺伝子多型との関連の検討. *内科専門医会誌* 14: 424-428, 2002.

## アルツハイマー病の予防・治療

タッチパネル式コンピュータを用いた認知症スクリーニング法の開発と認知症予防検診への活用

浦上克哉

はじめに

現在65歳以上の10人に1人が認知症といわれ、なかでもアルツハイマー型認知症は約半数を占める<sup>1)2)</sup>。しかし、もの忘れなどの初期症状は「年だから仕方がない」と見過ごされがちである。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なっていない。このような早期発見が難しくなってきたことが、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。

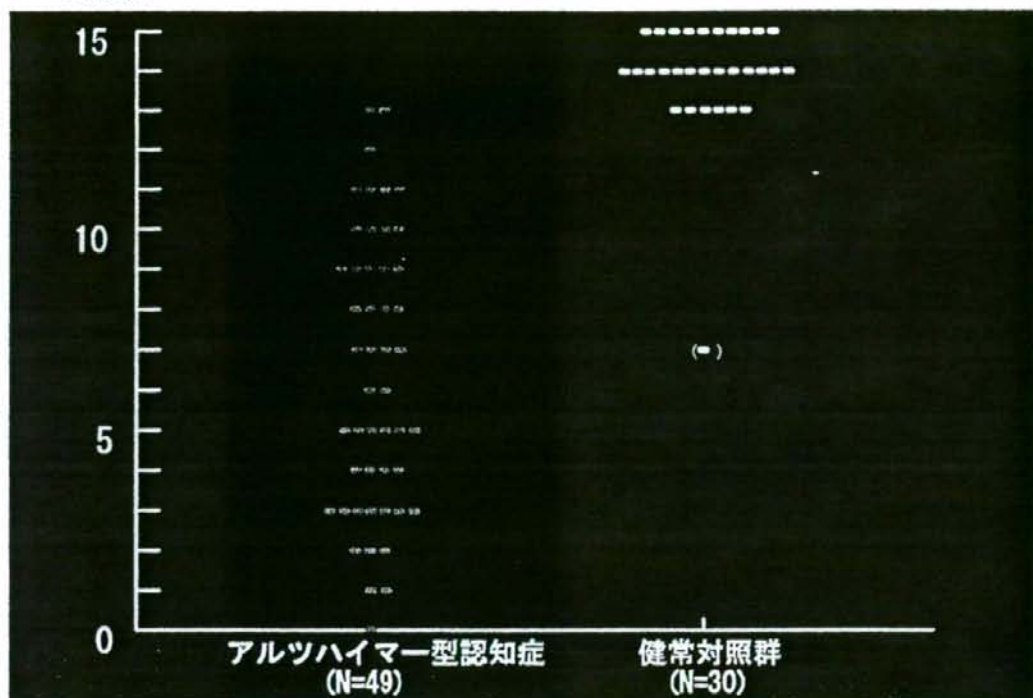
そこで、われわれはタッチパネル式コンピュータを用いた認知症のスクリーニング機器の開発と意義を報告する<sup>3)</sup>。

タッチパネル式コンピュータを用いた

認知症のスクリーニング機器の開発と意義

アルツハイマー型認知症49例、健常対照群30例を対象とした。タッチパネル式コンピュータ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

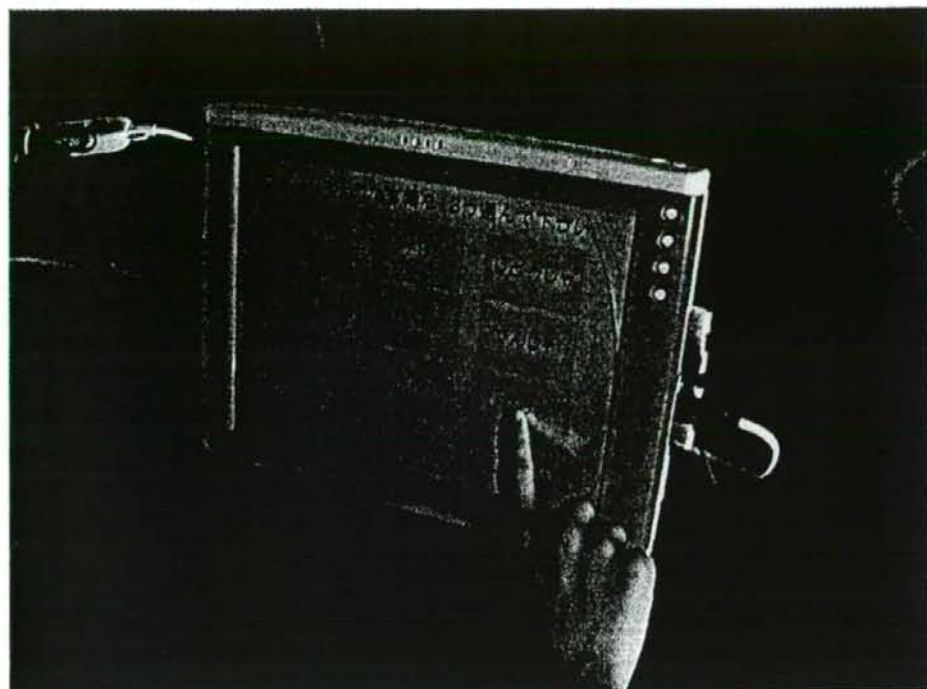
①タッチパネル式コンピューターを用いた認知症スクリーニング検査の結果



刷まで含めて合計5分以内で可能である。15点満点でアルツハイマー型認知症ではほとんどの例が12点以下であり(図①)、専門医への受診が望まれる。感度(疾患がある場合、検査が陽性になる割合)96%、特異度(疾患がない場合、検査が陰性になる割合)97%と高い信頼性を示した<sup>3)</sup>。この信頼性に加えて、この方法の利点としては、質問者による差がない、精神的、身体的ストレスが少ない、どこでも簡単に施行できる、などが挙げられる。定期的に行なうことで、確実に認知症の早期発見に役立てることが可能である。このような早期発見の意義の一つとして、アルツハイマー型認知症に対して症状の進行を抑制できる薬(塩酸ドネペジル)を投与することができることにある。医療機関で適切な診断、治療を受け、介護者が正しい知識を持つて介護すれば、アルツハイマー型認知症の患者さんも質の高い生活を行うことができ、介護する家族も安心して暮らすことが可能となる。



## ②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



### 認知症予防検診への有効活用

現在市町村では介護保険の費用負担で困っている。介護保険利用者の多くが認知症であるというデータもあり、介護保険における認知症対策は重要なテーマとなっている。すでに、各市町村で介護保険の負担となる認知症高齢者を減らす目的で、認知症予防教室が立ち上げられている。しかし、この認知症予防教室の対象者の選定が適切になされていないことが多い。参加されている人を見てみると、明らかに重度の認知症であったり、身体的にも精神的にも問題ない全く健常なお年寄りであったり、有効に活用されていない現実がある。そのようなことから、前述したタッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器（商品名・物忘れ相談プログラム、図②）を用いて、予防教室の対象者選定を試みた。この対象者としては、認知症にはなっていない、しかしもの忘れ（記憶障害）が起こってきており正常とはいえないとい

### ③認知症予防教室の効果



平均2.1点の低下  
(改善傾向)

有意差あり  $P < 0.005$

鳥取県A町とB村で実施した認知症予防検診と予防教室について報告する。A町134名(平均年齢74・5歳)、B村94名(平均年齢72・4歳)を対象とした。物忘れ相談プログラムを使って1次スクリーニングを行い、64名(28%)を検出した。タッチパネル式ADAS(TDAS)を使って2次検査を行い、軽度認知障害(MCI)レベルの方38名を選んだ。その38名を対象に週1

う人が望ましい。これは、現在軽度認知障害(MCI)として注目されている概念に相当する。このスクリーニング法を用いて行なうと13点くらいがそれに該当する。

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

回5カ月間(計20回)認知症予防教室を実施した。認知症予防教室への参加者は69名であり、3カ月間の予防教室終了後にTDASを実施したところ参加者38例中26例(68%)に改善が認められた( $p < 0.005$ 、図③)。問題点としては、地域での認知症への偏見が根強く、認知症予防検診および予防教室への参加率がまだまだ少ないことである。認知症への正しい理解を広めて、早期発見、早期治療、予防が行われることが望まれる。

#### まとめ

タッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器は、最も難しい認知症の早期発見に役立つと思われる、医療機関のみならず市町村における認知症予防事業への活用にも有用な可能性が示唆された。

(鳥取大学医学部

教授 保健学科・生体制御学)

文献

- (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、浦上克哉ら・鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査、*Dementia Japan* 15, 140(2001)
- (3) 浦上克哉ら・アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法、*老年精医誌*, 13, 5-10 (2002)
- (4) 齊藤潤、浦上克哉ら・認知症予防教室における対象者の判別法と評価法の検討、*Dementia Japan* 19(2), 177-186(2005)



訂正とお詫び

本誌550号(2006年7月発行)・他科医に聞きたいちょっとしたこと(I)、43ページGPのためのセミナー先端医学トレンド⑨は⑩の誤りです。以下に訂正してお詫び申しあげます。

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

GPのためのセミナー

(誤) 先端医学トレンド⑨

(正) 先端医学トレンド⑩ ←

(クリニシアン編集部)

# 認知症のリスクファクター



鳥取大学医学部保健学科 生体制御学講座

教授 浦上 克哉      助手 谷口 美也子

## はじめに

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

## 遺伝的リスクファクター

### 1) プレセニリン(PS) 遺伝子

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

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

否定的と思われる。

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

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

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

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

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