

図1 今後の認知症者数の推移 (文献8より引用)

また、米国ではアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 患者数を、2000年は450万人、2010年には510万人、2040年には1,100万人に達すると報告している¹⁹⁾。フランスでも、Helmer, C.らが2005年には認知症は85万人であるが、2020年には120万人、2040年には210万人になると推定している²⁰⁾。すなわち、今後の認知症患者数は、単に世界の平均寿命が延長するだけで増加することになる。

以下、テーマの4大認知症について述べ、最後に認知症全体の増加が単なる平均寿命の延長か、発生率そのものの増加かを論じたい。

II. 4大認知症に関して

1. 4大認知症の概要

認知症を発症する疾患は70種類以上と報告されている²¹⁾。しかし、臨床的に多いのは、AD、血管性認知症 (vascular dementia: VaD)、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy Bodies: DLB)、前頭側頭葉変性症 (fronto-temporal lobar degeneration: FTLD) の4疾患群といわれている。ただし、割合については、欧米では圧倒的にADとDLBが多いのに対して、日本ではVaDが約半数を占めると報告されていたが、近年はVaDは減少してADが増加し、欧米の比率に近づいているといわれる^{22,23)}。なお、FTLDについては、高齢発症は稀であるものの、65歳以下の若年認知症の範囲ではADと同頻度か1/2と報告されている^{13,14)}。

表1 日本の認知症性老人の将来推計数 (厚生省)

西暦 (年)	推計数 (万人) (A)	65歳以上の割合 (%)	推計数 (万人) (B)	65歳以上の割合 (%)
2000	156	7.1	—	—
2005	189	7.6	169	6.7
2010	226	—	208	7.2
2015	262	8.1	250	7.6
2020	292	—	289	8.4
2025	315	9.7	323	9.3
2030	330	—	353	10.2
2035	337	10.5	376	10.7
2040	324	—	385	10.6
2045	314	9.7	378	10.4

出典: 推計数Aは「老年期痴呆診療マニュアル第2版」(日本医師会発行, 1999), 推計数Bは高齢者介護研究会「2015年の高齢者介護」の要介護認定者 (第1号被保険者) で自立度II以上の高齢者の推計値 (2002発行) より引用。

BarkerらはFlorida Brain Bankの剖検例より、AD (77%)、LBD (26%)、VaD (18%)、HS (Hippocampal sclerosis: 海馬硬化 13%)、FTD (5%) と分類しているが、併存する場合が多く、ADの所見は、LBDの66%、VaDの77%、HSの66%に見られるという¹⁾。ただし、FTDにADの所見の報告は稀である。4大認知症の割合は、年齢が増加するに従ってADとVaDが多くなり、LBDとFTDの割合は減少するという。ただし、FTLDは80歳以降の発症は稀で減少するが、AD、VaD、DLBは、高齢になるに従い人数は増加すると報告されている。

また、Hou, C.E.らは、臨床診断より人種間の違いを述べている。アジアと太平洋諸島452人、黒人472人、ラテン系675人と白人4,926人で比較し、①DLBは白人が非白人より多い、②FTLDはアジアと太平洋諸島が白人より多く、ラテンと黒人は白人より少ない、としている²⁴⁾。

以下に、4大疾患のそれぞれについて、頻度、危険因子・予防因子などを纏めて述べる。

2. 前頭側頭葉変性症 (FTLD) について (図2)

1) 疾患の成り立ち

前頭側頭葉変性症 (FTLD) の歴史は、1994年ルンド大学とマンチェスター大学の両グループが前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) という名称で、その臨床診断基準と神経病理学的診断基準を共同提唱したことに始まる²⁵⁾。さらにFTD提唱の2年後の1996年に、マンチェ

臨床類型 (萎縮領域)	病理類型
1. 前頭葉優位 前頭側頭型認知症 (FTD) <ul style="list-style-type: none"> 1) 前頭葉眼窩/内側面 <ul style="list-style-type: none"> 脱抑制型 2) 前頭葉背外側面 <ul style="list-style-type: none"> 無欲型 3) 線条体/前頭葉優位 <ul style="list-style-type: none"> 常同型 	ビック型 前頭葉変性症型 運動ニューロン疾患 (MND) 型
2. 前頭・側頭・(頭頂葉) (PA) <ul style="list-style-type: none"> 左側シルビウス裂周囲 進行性失語型の認知症 	ビック病, AD, CBDなど
3. 側頭葉優位 (SD) <ul style="list-style-type: none"> 左側頭葉前部 意味記憶障害型の認知症 	ビック病が多い

図2 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の臨床類型および前頭側頭型認知症 (FTD) の病理類型
 <説明>臨床類型は左側の3系 (FTD, PA, SD) に分けられ, さらにFTDタイプのみ3型 (脱抑制型, 無欲型, 常同型) に細分される。病理類型はFTDのみが, 3型 (ビック型, 前頭葉変性症型, MND型) に区別されている。PAとSDでは, 色々な病理診断が報告されている。

スター大グループの Snowden, J.S. らは, FTD だけでなく失語を伴う認知症 (進行性失語型 PA と意味記憶障害型 SD) を加え, 前頭側頭葉変性症 (FTLD) というより広い包括概念を提唱し, 併せて FTD に関しても病理類型 (ビック型, 前頭葉変性症型, 運動ニューロン疾患型) とは別に 3 臨床類型 (脱抑制型, 無欲型, 常同型) を追加した^{21,27,30)}。これらについて1996年に開催された国際カンファレンスで臨床診断基準の最終的な合意がなされ, 1998年に Neary らの国際ワークグループにより報告され現在に至っている³⁰⁾。

2) 頻度

① FTD (前頭側頭型認知症)

i) 疾患の概要^{27,30)}

ドイツでは Ibach, B. が, 45~79歳の範囲で10万対47.9人, 60~70歳の範囲では10万対78.7人と報告している。英国では, Ratnavalli, E. が65歳以下の若年認知症の範囲では10万対15人で AD と同頻度⁴¹⁾, Harvey, R. は10万人対10.9人で AD の1/2 と報告している⁴²⁾。日本では, Ikeda, M. が FTLD と AD の比は 1 : 4 と報告している²²⁾。オランダでは, Stevens, M. らが, 30~40歳の範囲で100万

対1.2人, 40~50歳の範囲で3.4人, 50~60歳の範囲は10.7人, 60~70歳の範囲は28人と報告している⁴⁰⁾。同じく, オランダの Brayne, R.E. は45歳~64歳で10万対15人と報告している。

FTD の発症年齢について, Sablonniere, B. は 35~75歳の範囲としている。天野はビック病の発症年齢の80%は40~60歳で, 若年発症は20歳から見られるが, 全体として30~70歳代としている⁴⁾。性差があり, 男性に多く見られる。Ratnavalli, E. は男女比を14 : 3としている⁴³⁾。

ii) ビック型^{27,31)}

ビック病は通常は40歳~60歳の初老期に発症する弧発性疾患である。FTD 全体の80%を占め, AD の1/10~1/15程度の割合といわれる。ICD-10 による診断基準では, ①進行性の認知症, ②前頭葉症状が優勢なこと。すなわち, 多幸, 感情鈍麻, 社会行動の粗雑化, 抑制欠如と無感情か落ち着きのなさなどの症状, ③行動徴候は一般に明白な記憶障害に先行する, の3項目を満たすものとしているが, 最近では FTD の診断基準³⁰⁾を使用することが多い。

表2 若年認知症の年齢別有病率 (10万対)

		30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64
Finland	Total				260			
	AD				30			
	VaD				80			
Lundby	Total				0			100
	AD				0			27
	VaD							
Framingham	Total				77	40	86	249
	AD				0		86	50
	VaD							
Manchester	Total	20		17		23		83
West London	Total	13	8	16	33	62	152	166
	AD	0	0	3	6	16	51	77
	VaD	0	0	0	0	7	33	39
	FTD	0	0	0	12	20	25	23
	DLB	0	0	0	2	3	7	4
宮永ら	Total	5.7		11	24	37	72	150
	AD	0		0.7	0.8	5	14	33
	VaD	1.5		2.5	8.9	15	34	75

iii) MND型²⁵⁾

運動ニューロン疾患を伴う初老期認知症(MND型)は、FTDの10%程度に見られる。弧発性といわれるが、家族性の報告もある(第9染色体、第15染色体に見られる。ユビキチンの沈着を伴う)。発症年齢は38歳~69歳で、平均55歳で、大半が65歳以前の発症といわれる。MND型は人格変化や行動障害が先行して見られるため、ADやピック病と診断されることが多い。また、MNDの種類は脊髄性進行性筋萎縮症(SPMA)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)に多いという。末期は無言状態、球麻痺症状を伴い平均3年で死亡すると言われる。性差があり、男性に多く見られる。定型は、三山によるとM:F=48:28でほぼ2:1という。

iv) 前頭葉変性症型²⁶⁾

ルンド大学のGustafsonらが人格変化や行動障害など前頭葉症状の認められる非アルツハイマー病で、非ピック病である疾患群を非アルツハイマー型前頭葉変性症(前頭葉変性症:frontal lobe dementia)と命名したのに始まる。彼らの報告では、FTDの10%を占め、かつ常染色体優性遺伝の家族歴を有するものが半数に及ぶ²⁶⁾。日本ではHokoishiらが報告し、ピック型と同じ程度見られると報告している²⁶⁾。65歳以前の発症が多く、平均発症年齢は56歳と言われる。しかし、このタイプは脳萎縮も軽度で、タウやユビキチンなどの

表3 アルツハイマー型認知症の有病率(ボルチモア)

Baltimore Study	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
AD全体	1.3	4.2	8.9	21.6	65
男性	0.9	5.5	7.5	12.5	72
女性	2.2	1.7	11	36	53

沈着もなく、特徴ある臨床症状も病理所見も見当たらない²⁷⁾。

②意味記憶障害型の認知症(Semantic Dementia)^{28,29)}

FTLDのうち、語義失語を示すタイプを「意味記憶障害型の認知症(SD)」という。流暢性の失語で、語義失語は純系である。病巣は左側(両側)temporal pole and infero-lateral cortexで、CT/MRIでは左側頭葉の萎縮が見られることが多い。Ikedaらによると、FTD:SD:PAの比は、22:15:5で、英国のケンブリッジグループによると、FTD:SD:PAの比は、13:2:2とされ、日本はFTLDの中でSDの割合が多いという^{13,29)}。

③進行性失語型の認知症(Progressive non-fluent Aphasia)³⁰⁾

FTLDのうち、構音の障害を伴う非流暢性の失語を示すタイプを「進行性失語型の認知症(PA)」という。臨床症状として、非流暢性の失語とともに、発語失行(麻痺がないのに、意図した音節の表出ができない)、復唱の障害、失読・失書がみられる。ただし、語義は保たれる。末期は黙然と

表4 認知症の年齢別発生率(対1,000人・1年)

年齢		人数/年	全認知症	AD	非AD
全体	65-69	1,076	4.65 (2.0-10.8)	2.78 (1.0-8.2)	1.86 (0.5-6.7)
	70-74	3,203	8.43 (5.8-12.3)	4.37 (2.6-7.4)	4.06 (2.6-7.4)
	75-79	3,082	12.01 (8.7-16.6)	7.79 (5.2-11.6)	4.22 (2.7-7.7)
	80-84	2,039	35.80 (28.5-45.0)	27.46 (21.2-35.7)	8.34 (6.0-14.6)
	85-89	906	54.05 (40.9-71.5)	41.92 (30.5-57.6)	12.13 (7.6-23.2)
	90+	285	84.19 (56.5-125.6)	56.13 (34.7-91.2)	28.06 (14.2-55.6)
合計		10,591	20.30 (17.8-23.2)	14.26 (12.2-16.7)	6.04 (5.1-8.3)
女性	65-69	585	3.42	1.71	1.71
	70-74	1,855	7.55	4.85	2.70
	75-79	1,844	9.76	7.05	2.71
	80-84	1,231	36.57	31.69	4.88
	85-89	638	56.41	43.88	12.53
	90+	222	85.42	67.44	17.98
男性	65-69	491	6.11	4.07	2.04
	70-74	1,347	9.65	3.71	5.94
	75-79	1,237	15.35	8.89	6.46
	80-84	809	35.63	21.03	14.60
	85-89	268	48.45	37.27	11.18
	90+	63	79.84	15.97	63.87

なるとともに行動障害がみられFTDに類似する。病巣は左側のシルビアン裂周辺領域で、CT/MRIでは前頭・側頭・頭頂葉に萎縮が見られる。なお、緩徐性進行性失語(SPA; Mesulam)とは、非流暢性と流暢性の両者を含むもので、ここであるPAとは異なる概念である。

④関連する疾患

i) FTDP-17²⁶⁾

50家系以上の報告がある。原因遺伝子は17q21-22, 17q31.1領域にあるというが、家族により症状は異なる。タイプには、① Disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex (DDP-AC: Wilhelmsen et al. 1994), ② multisystem tauopathy with presenile dementia (Spillantini et al. 1997), ③ 淡蒼球・黒質・ルイ体萎縮症, ④ 淡蒼球・橋・黒質変性症 (PPND: pallidopontonigral degeneration: Wszolek et al. 1992) などがある。また、性格変化や脱抑制で発症するグループや、初老期発症で、経過が10~30年と長いグループもあるという。

ii) FDTP-3²⁷⁾

FDTP-17と類似し、第3染色体に原因遺伝子を持つ家系である。Brown, J. (UK, 2003)によると、40~60歳代に見られ、Ratnavalli, E.²⁸⁾は平均52.8歳という。初発症状は、人格と行動変化というが、

表5 若年認知症の発生率(対10万・1年)

	Finland (AD)	Israel (AD)	Scotland (AD)	Scotland VaD-men	Scotland VaD-women
40-44		0	1.4	5.0	2.0
45-49	6.3	10	8.1	7.2	3.4
50-54		40	27.6	17.2	8.7
55-59	16.5	90	39.7	34.0	20.5
60-64		95	37.8	70.8	33.6

Gada, A. (Denmark, 2003) は empathy の消失とした。

iii) 大脳皮質基底核変性症 Corticobasal degeneration (CBD)^{29,30)}

Rebeizら(1968)によって初めて報告され、Gibbら(1989)がCBDと名づけた。臨床的には、①大脳皮質症状(失語, 失行, 前頭葉性認知症様, ビック病様), ②脳幹症状(PSP様), および③その他(記憶障害の目立つ例, 家族発症例, タウ陰性例)の3群に区分されるが、他の疾患が混入しないし未知の疾患が存在する可能性は否定できない。初発症状は、運動障害(パーキンソン症状や失行)50%, ビック病症状20%, 進行性失語10%, その他が20%との報告もある。男性にやや多く、発症年齢は52~78歳ないし31~80歳で、平均年齢は65歳といわれる。罹病期間は平均6年である(2.5年から11年)。病因として、4リビートタウの変異があり、広汎に神経細胞とグリ

表6 認知症の危険因子

項目	認知症	AD	VaD
	全体		
1. 頭部外傷		○	
2. 血管因子 (高血圧, 喫煙, 糖尿病, 肥満)	○		○
3. 脳血管障害		○	○
4. 虚血性心疾患	○	○	○
5. 貧血	○		
6. うつ	○	○	○
7. 睡眠障害			
8. 高ホモシステイン血症	○	○	○
9. 高コレステロール血症	○	○	○
10. 性差 (女性)	○	○	
11. 喫煙	○	○	○
12. 低学歴	○	○	
13. 環境因子 (アルミニウム)		○	
14. 高飽和脂肪酸摂取	○	○	○
15. 過度の飲酒	○		○
16. 低血圧	○	○	

アに封入体が見られる。画像所見では、びまん性の脳の大脳の萎縮を認めるが、約半数に左右差がある。なお、基底核領域の変化は、黒質、淡蒼球、視床 (背内側核, 前核) に見られる。

iv) 進行性核上麻痺 (PSP)²⁷⁾

Richardsonらの報告をSteele (1964) が纏めて疾患単位として報告した。初発症状は、歩行障害、易転倒性、姿勢反射障害が多い。40歳~75歳の発症で、垂直性眼球運動障害で発症するのは9~19%, 10万対1.39~6.4人で男性に多いという。

3) 危険因子について

FTDの危険因子は、家族歴と頭部外傷という²⁸⁾。アポEの関連性は否定される²⁹⁾。

3. アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD)

1) 頻度

ADは、通常40歳以上に発症し、年齢依存的に増加する。65歳以上では人口全体の2~3%にみられ、認知症性疾患全体の約1/2を占めるといわれる。男性より女性に多く、性差が見られる^{24,30)}。

一方、65歳以下では、認知症疾患全体の約1/5~1/3を占めるにとどまる。日本における64歳以下のADの有病率は10万対5人で、欧米の報告よりやや低い値を示す²⁹⁾。

① 有病率

30歳~64歳までの範囲では、人口の0.1%以下

表7 認知症の制御因子

項目	Total	AD	VaD
	1. 豊富な社会的交流	○	
2. 適度な運動 (週3回以上の運動, 2マイル以上の歩行)	○	○	○
3. 知的刺激を伴う余暇活動 (読書, チェス, 楽器演奏, ダンスなど)	○	○	○
4. 適量飲酒	○	○	○
5. 食品由来のビタミンC高摂取	○	○	
6. 食品由来のビタミンE高摂取	○	○	
7. 葉酸高摂取	○	○	
8. ビタミンC・ビタミンEサプリメント		○	○
9. 魚の高摂取 (ω -3系多価不飽和脂肪酸: DHA, EPA)	○	○	
10. 地中海風食事		○	

の有病率であるが、年齢が増加するに従って、有病率も増える³¹⁾(表2)。65歳以上でも、年齢が増加するに従って増えるのは変わらないが、75から80歳を境にして男女の比率は逆転するとの報告が多い(表3)。

② 発生率

シアトルの報告では、65~69歳の年齢層では年間2.8%, 90歳以上では56.1%で、年齢とともに頻度も増加する³²⁾(表4)。64歳以下では10万人対100, すなわち1%以下の比率であるが、高齢者と同様に年齢とともに頻度も増加すると報告されている³³⁾(表5)。なお、日本では若年認知症者の発生率の報告は筆者の調べた限りでは見あたらなかった。

2) 危険因子について

年齢と家族歴が最大の危険因子であるが、生活習慣病、頭部外傷、病前性格、生活習慣病、うつなどが関連因子として報告されている。

① 家族歴²⁷⁾

認知症の家族歴があると、オッズ比は3.5になるという。なお、家族性ADの原因遺伝子の座位は、第14染色体 (presenilin I) が70%, 第1染色体 (presenilin II) が20%, 第21染色体 (amyloid precursor protein) が10%といわれる。他に第19染色体 (19q13.2) の報告もある。

② 生活習慣病

生活習慣病には糖尿病、高血圧、高脂血症や心臓病がある。そのため、これらの罹患者の増加は

認知症の発症を増加させる¹¹⁰⁾。米国では、Whitmer, R.A.らが糖尿病、高血圧、高コレステロール、喫煙の四つの要因が重なると認知症が進行する危険性は倍増するといひ、米国神経学会誌に報告している。この調査は、北カリフォルニアの40～45歳の男女約9,000千人の健康状態を、27年間にわたり追跡したもので、このうち認知症になったのは糖尿病患者で46%、高コレステロールで42%、高血圧で24%、喫煙者で26%に上ったという¹¹⁰⁾。また、Newman, A.B.らのピッツバーグの報告では、CVD(脳血管障害)を伴わないADの発生率は22.2%だが、CVDを伴うADの発生率は34.4%と増加し、ADの発症に血管性因子の関連性を示唆している³⁹⁾。

③頭部外傷²⁵⁾

ボクサー脳症にADの所見が見られることから。最初の記載は、1928年のMartlandで、1973年のCorsellisらにより疾患概念が確立した。機序は、軸索の障害によるβアミロイド前駆体蛋白の代謝異常が原因といわれる。オッズ比は、1.8とBreteler, M.M.B.らは報告している。

④病前性格²⁵⁾

柄澤は認知症になりやすい性格として、感情型(気性が激しい、感情的、かんしゃく持ち、短気、我が儘)が多く、同調型(社交的、積極的、明るい、行動的、開放的)と執着型(堅い、責任感が強い、正義感が強い、義理堅い、頑張り屋)は少ないと報告している。なお、ADとVaDの成りやすい病前性格に大きな違いは認めないという。

⑤うつ病

認知症以前に見られるうつ状態は、危険因子か初期症状かは意見が分かれる。危険因子と考えた立場では、オッズ比が1.5から2.38との報告がある³⁾。また、10年以上前に存在したうつ病であっても、AD発症の危険性が1.7倍とのGreen, R.C.らの報告(2003)や、うつ病があると発生率が1.9から2.03倍増えるとする報告がある¹¹¹⁾。また、ストレスによって血中コルチゾールが増加すると、海馬細胞が破壊されやすくなり、また細胞の新生を減少させる¹¹²⁾ため、認知症を発生しやすくなる可能性があるといわれる。

3) 危険因子・防御因子について

表8 血管性認知症のタイプ

- | |
|------------------------------------|
| I. 大脳皮質下の広範あるいは多発性病変(微小血管障害) |
| 1) 多発性皮質下小梗塞(ラクナ状態) |
| 2) 進行性皮質下血管性脳症/認知症(ピンスワンガー型) |
| II. 大脳皮質・皮質下にまたがる広範あるいは多発性病変 |
| 1) 大梗塞, 大出血 |
| 2) 多発性皮質・皮質下梗塞 |
| 3) 多発性大脳皮質下出血 |
| 4) 境界梗塞 |
| III. 限局病変型梗塞性認知症 |
| 1) 視床梗塞 |
| 2) 側頭葉皮質下(淡蒼球, 尾状核, 錐頭葉基) |
| 3) 角回症候群 |
| 4) 前脳基底部(マイネルト基底核/ブローカ対角帯核, 内側中隔核) |
| 5) 海馬 |

(出典) 丸山哲弘:血管性痴呆における前頭葉機能障害. 老年精神医学雑誌. 15(6):707-718, 2004.

原著:McPherson, S.E. et al.:Neuropsychological aspects of vascular dementia. Brain Cogn, 31:269-282, 1996.

布村は認知症の予防として、表6と表7のような関連因子を報告している¹¹⁰⁾。認知症の発生率を低下する因子にはトレーニングがあるが、認知面と身体面に分かれる。いずれも脳を刺激し、脳循環を改善することで、脳機能を活発にする。さらに快のトレーニングはストレスを低下させることによって、海馬における神経細胞新生を増加させる働きを有する¹¹³⁾。なお、米国アルバート・アインシュタイン大学医学部の研究チームによれば、認知症を予防するには、①週に数回トランプやチェス(将棋・囲碁)などのゲームをする(認知症発生率0.26倍)、②楽器演奏をする(0.31倍)、③小説や新聞を読む(0.65倍)が効果的であるという³⁷⁾。

4. 血管性認知症(vascular dementia: VaD)(表8)

1) 疫学

血管性認知症は、ICD-10ないしDSM-IV診断基準を用いた認知症診断ののち、Hachinskiの虚血スコアを用いて診断する。VaDは脳血管障害に基づく2次性の認知症のため、脳血管障害の発症とVaDの発症時期はほぼ同時期と考えられる。日本では、脳血管障害全体の発生率の低下が報告されているが、VaDの有病率についても以前より低下しているとの報告が多い。VaDの頻度は認知症全体の1/3から1/2といわれている。なお、65歳

表9 混合型認知症の有病率 (病理的診断による)

発表者 (国)	発表年	サンプル	AD	VaD	混合型	その他
Raskin (USA)	1956	193	22.3	29.5	48.2	0
Peters (Germany)	1959	240	7.5	92.5	—	0
Tomlinson (UK)	1969	50	50.0	18.0	18.0	14.0
Malamud (USA)	1972	1,225	42.3	29.1	23.1	5.5
Jellinger (AUS)	1977	1,010	52.8	21.5	16.5	9.2
松本	1979	102	23.5	64.7	6.9	4.9
朝長	1979	101	16.0	54.0	30.0	0
武村	1980	56	14.0	47.0	18.0	21.0
妹尾	1989	73	30.1	34.2	11.0	24.7

未満の VaD の有病率は10万対14人で、英国の報告よりやや高い値を示す^{23,24}。

2) 疾患の種類

原因別に、①皮質下で微小血管の障害、②広範ないし多発する比較的大きな血管の障害、③記憶に関係するシステムに局限した障害の3タイプに分類できる。Rockwoodら(1999)は、①白質変化40%、②多発梗塞性認知症30%、③限局病変型梗塞14%、と報告している⁴⁴。なお、分類して頻度を求めた報告は他に見あたらなかった。

①皮質下で微小血管の障害

i) ビンスワングー (Binswanger) 病

ビンスワングー病は皮質下血管性認知症 (subcortical vascular dementia: SVD) に含まれる。認知機能低下の原因は、外包を含む島皮質下領域の白質病変で、その部位を通るコリン神経繊維が障害されることによる。また、脳循環調整不全 (アセチルコリン量減少による血管のニコチン受容体刺激低下) による皮質血流が低下する結果、皮質の機能低下が生じることも原因とされる。Tomonaga (1982) によると、老人脳に占める割合は3.8%、脳血管障害の6.7%を占めるといわれる²⁴。

ii) CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)²⁶

臨床症状は、①神経徴候を残す脳卒中様発作、②片頭痛、③強い情動異常、④皮質下性認知症、⑤常染色体性優性遺伝の家族歴、⑥MRIで皮質梗塞のない大脳白質病変 (小梗塞像と白質病変) の6項目中2項目とNotch3変異/GOMがある場合に診断する。Notch3は第19染色体 (19p13.1) 上にあり、すでに欧米13カ国に200家系 (白人) は

存在することが確認され、このうち45家系で細胞外ドメインの exon2~23間にアミノ酸置換を伴う点変異が確認されている。

②広範ないし多発する比較的大きな血管の障害

i) 多発梗塞性認知症 (multi-infarct dementia: MID)

ラクネは2~15mmの小孔で、白質、基底核、内包、橋に見られる (前頭葉白質>被殻>橋>頭頂葉白質>視床>尾状核の順)。身体症状として、仮性球麻痺 (小股歩行、構音障害、強迫泣き笑い、尿失禁)、精神症状には、無関心、無気力、せん妄が認められるが、人格は保たれていることが多い^{24,25}。

③記憶に関係するシステムに局限した障害 (strategic infarct dementia: 戦略的梗塞性認知症)

記憶障害を呈する限局性病変は、Papez 回路に関連する。この回路は、海馬→脳弓→乳頭体 (内側核) →乳頭視床束→視床前核群→内包→帯状回 (後部) →帯状束→嗅内野→海馬傍回→海馬を結ぶ連絡路で、視床前核や背内側核を含む梗塞、海馬や海馬傍回を含む側頭葉梗塞、乳頭体変性などが代表的なものである^{24,27}。

3) 混合型認知症 (dementia of mixed type) の位置づけ

VaD と AD の合併したもので、①脳血管障害の既往があるものにアルツハイマー病を発生する場合と、②アルツハイマー病の経過中に脳血管障害を発生する場合の2パターンがある。独立の疾患とするより、ICD-10診断基準ではADの非定型・混合型と診断している。

他方、Hachinskiらのグループは血管性認知障

表10 年齢別有病率(%)

地域	年齢	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Japan	全体	1.5	3.6	7.1	14.6	27.3	
	男性	2.1	4.0	7.2	12.9	22.2	
	女性	1.1	3.3	7.1	15.6	29.8	
Jorm		1.4	2.8	5.6	10.5	20.8	38.6
EURODEM	全体	1.6	4.1	5.7	13.0	21.6	32.2
	男性	2.2	4.6	5.0	12.1	18.5	32.1
	女性	1.1	3.9	6.7	13.5	22.8	32.2
Ferri	全体	1.5	3.6	6.0	12.2	24.8	

<出典>若年痴呆研究班編:若年期的脳機能障害介護マニュアル。ワールドプランニング、東京、p.167, 2000。より引用³⁶⁾。ただし、Ferriの項はFerri, C.P.らの報告を追加した³⁷⁾。

害 (vascular cognitive impairment: VCI) という興味ある概念を提唱した。これはADの方でなく、血管障害から認知症をみる見方で、①VaDの前駆段階である、認知症を伴わない認知障害 (cognitive impairment, no dementia)、②血管性認知症 (VaD)、③血管障害を伴うアルツハイマー病 (AD with vascular component) の3群に分類している。この割合について、Rockwoodら(1999)は、VCI not dementia (n=19)、VaD (n=48)、mixed Alzheimer's disease-VaD (n=13)と報告している⁴¹⁾。

混合型認知症の認知症全体に占める割合は、疫学調査では8.5%~50%、病理診断では6.9%~55%であり、報告者により大きな違いが見られる³³⁾(表9)。そもそも、ADとVaDは別の原因で起こるが、互いに進展・悪化に関して影響し合っている。ADの進展には血管性因子(生活習慣病)が影響し、VaDの進展にもアミロイドアンギオパチーの有無が影響するとの報告がある。しかし、基本的には別の原因のため、同じ脳に同時に存在することは可能であろうし、年齢とともにその併存の割合は高くなると思われる³²⁾。

5. レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB)

1) 頻度

通常50歳~70歳に発症し、有病率は人口10万対30~81人で、男性に多いという(1.5:1)。認知症の剖検例の10~20数%という報告が多いが、Wakisakaらは久山町では41.4%と高い頻度だったと報告している³⁰⁾。平均罹病期間は6.2年といわれるが、最近は少し延長している。関連疾患には認知

症を伴うパーキンソン病(皮質下認知症が多い=精神運動緩慢、意欲低下など)があり、鑑別が困難であると言われる。認知障害がパーキンソン症状に先行するか、パーキンソン症状が先行しても1年以内に認知障害が出現すれば、DLBと診断する傾向にあるが、小阪によると期間は関係ないという³⁸⁾。末期には四肢麻痺や失外套症候群となる。

2) 危険因子

アポE4がAD同様に危険因子であるということが、アルツハイマー病に関連するだけとして、否定する報告もある⁴⁰⁾。Rapid-eye-movement sleep behavior disorder (RBD)はDLBやパーキンソン病に進展するというが、変性疾患全般に関連するとの報告もある³⁹⁾。

Ⅲ. まとめにかえて—認知症は増えているか—

日本、欧州、世界全体の年齢別・性別の有病率は表10のように、ほぼ類似した値を示している。では、今後はどうなるのだろうか。今後の認知症者数の増加が、単に平均寿命の伸びによるのか、個々の認知症の発生率の増加によるのか、今までの報告から論じ、まとめのかわりとしたい。

1. 認知症の有病率 (prevalence) に変化は見られているのか

最近の日本の報告には、ADとVaDの比率が接近ないし逆転したとする報告が見られる。妹尾らはその比率(AD/VaD)が8年間で0.83から1.15(男性は0.53から0.7、女性は1.13から1.44)に変化し、統計学的有意差はないが増加する傾向にあ

表11 本邦の地域調査による認知症の経年変化(%)

	大山町(鳥取県) 60歳以上		久山町(福岡県) 65歳以上			
	1980年	1990年	1985年		1992年	
対象	1,730人	2,216人	887人		1,189人	
性別	男・女	男・女	男	女	男	女
認知症全体	3.2	3.7	5.4	7.5	3.3	6.3
AD	1.4	1.9	0.6	1.9	0.7	1.9
VaD	1.5	1.4	2.3	3.4	1.3	2.4

表12 久山町研究における脳卒中発生率の変化(性・年齢調整)

	第一集団 (1961-69)	第二集団 (1974-82)	第三集団 (1988-96)
脳血管障害全体	10.5	5.0	4.7
脳梗塞	7.0	3.7	3.1
脳出血	2.3	0.8	1.0
くも膜下出血	0.9	0.5	0.7

<説明>発生率は1,000人・年当たり。

表13 脳血管障害の死亡率の年次推移

	S26 (1951)	S30 (1955)	S35 (1960)	S40 (1965)	S45 (1970)	S50 (1975)	S55 (1980)	S60 (1985)	H2 (1990)	H7 (1995)	H12 (2000)	H17 (2005)
総数	126.3	143.0	172.1	192.2	191.5	164.3	142.7	110.5	95.6	114.2	102.7	105.2
SAH	1.8	3.0	4.0	4.8	5.3	5.8	6.4	7.0	8.1	9.0	9.0	—
脳出血	117.5	123.4	132.4	117.3	92.6	63.9	46.8	32.0	26.3	29.0	27.3	—
脳梗塞	4.0	8.5	20.1	40.8	54.1	60.9	64.5	57.0	54.7	73.7	68.0	—

<説明>人口10万対。SAHはくも膜下出血の意味。平成7年度の上昇の原因は、ICD-10による原因選択ルールの明確化によるものと考えられる。

表14 MRC CFA研究

年齢階層(歳)	65-69	70-74	75-79	80-84	85~
発生率(%)	6.7	10.3	14.5	26.5	68.5
男性	6.9	14.5	14.2	17.0	58.4
女性	6.3	6.1	14.8	31.2	71.7

表15 認知症の発生率(対1,000人・年)

Study	西暦	65歳以上	男性	女性
PAQUID Study (France)	1988-1993	3.675	11.5	15.2
Rotterdam Study (the Netherland)	1990-1995	4.710	10.5	17.3
MRC-ALPHA Study (UK)	1988-1996	4.792	10.7	18.5
Odense Study (Denmark)	1992-1996	3.157	15.6	19.4

ると報告している³⁰⁾。表11は大山町と久山町の有病率の変化である。認知症全体を見ると、前者の町は増加、後者の町は減少している。しかし、ADについては、両者とも増加し、両町の増減を分けるものは、VaDの有病率である。そもそもVaDは脳血管障害の二次的障害であるため、脳血管障害の発生率がVaDの発症率と有病率に関係する。表12の通り、久山町の3回の調査では脳卒中中の発生率は減少傾向にあり、結果としてVaDの有病率が低下したと考えるのは妥当であろう³⁰⁾。

表13は戦後より現在までの脳血管障害の発生頻度を示したもののだが、平成6年度まで漸減している。しかし、平成7年度より統計方法の変更などにより再度上昇し、その後漸減と思われていたが、予想に反し、平成17年度には再度高死亡率になっている。このため、単純に脳血管障害の発症が減少していると結論づけられなくなった。近年、脳血管障害の原因である高血圧や糖尿病罹患者が増加していることが関係するのかもしれない。VaDに関する近年の比較データが見あたらない。

いため、VaDの有病率については、減少か増加かの結論は保留せざるを得ないが、ADに関しては、有病率は増加していると考えてよいと思われる。

2. 発生率 (incidence rate) に変化は見られるか
有病率は、発生率と生存期間によって決定される。そのため、有病率の増加が発生率の増加に因るのか、単に生存期間の延長に因るのか検討してみた。

1) 日本及び諸外国の認知症発生率

Matthews, F.らはthe MRC CFA studyによりイングランドとウェールズの発生率を報告している。結果は、発生率に地域差はなく、表14のように65歳から69歳では、認知症全体では1,000人・年当たり6.7人、85歳以上では68.5で、年齢が増えるに従って発生率も高くなっていった³¹⁾。

表16 認知症の発生率(年齢別)

OdenseStudy			65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+	
全認知症			2.5	6.2	19	28	54	86	
AD			1.2	3.2	12	24	42	64	
Oura (1998)	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95+
全認知症	1	1	1	4	17	25	45	61	97

表17 日本の認知症の発生率

報告者(報告年)	対象数	対象年齢	全体	AD	VaD
柄澤(1984)	4,502	65歳以上	1.1	—	—
福西(1989)	3,754	65歳以上	1.0	—	—
宮永(1989)	2,255	65歳以上	1.8	0.5	1.0
清原(1996)	828	65歳以上	2.0	—	—

EURODEMは、ドイツ、フランス、フィンランド、イタリア、オランダ、スウェーデン、英国、デンマークなどの12の調査をまとめたものである。表15は、その代表の発生率を示すが、国により若干の変動があるが、性差が認められ、女性の発生率が男性より大きいことは共通していた^{2,12,31)}。また、表16のように年齢が増えるに従って発生率も高くなっている³⁴⁾。

日本では福西らの報告(1991)では発生率を1.01%と報告しているが、表17のように認知症全体として、ほぼ2%以内と考えられ、諸外国とはほぼ同じ値であった³⁴⁾。

2) 発生率に関連する因子について

発生率を上昇させる因子とは、認知症発症の危険因子にはかならないし、発生率を低下させる因子とは認知症の制御・予防因子にはかならない。ただし、統計学的に常に考慮すべき点として、対象の属性(年齢、性、職業、学歴、医療・福祉制度、人種)、スクリーニングの手段や診断基準(DSM, ICDなど)、さらに追跡する期間によって大きく変動する可能性がある³⁵⁾。Stern, Y.ら(1994)は、学歴と職業によっては、診断をかくぐため、ADの発生率が低くなる可能性を示唆しているし⁶⁾、オーデンス報告では、90歳以降の発生率が女性は81.7、男性は24.0と他の報告より数値が高かったことについて、スクリーニングの方法により、軽度認知症を含むか否かが発生率の高値となった理由と述べている。Hendrie, H.C.はIndiana-Ibadan dementia projectの結果につい

て、Yorubaがblacksより発生率が低い理由を遺伝と環境の両方が影響していると述べている³⁷⁾。

3) 認知症の発生率は変化しているか

近年、個々の認知症の危険因子や防御因子の報告が見られるが、本来の「発生率」の変化を論じている報告について種々検索してみた。しかし、その結果は全体的に少なく、さらに最近はほとんど見あたらないことがわかった。実際には、1980年から90年代に同一地区での比較を試みた報告が散見するのみである。この理由は、DSM-III以前には認知症の診断基準が曖昧であったため、同一の診断基準を用いた比較研究ができないことにある。また、最近では、認知症の発生に関与する要因、例えば高血圧や心臓病の有無による発生率「自体」の比較研究に移っている^{31,38)}。これは、たとえ同一地域の継続研究であっても、2つの期間という単なる発生率の比較では意味はなく、むしろ認知症の発症の危険因子がどの程度影響するかという、より科学的なアプローチになったと好意的に考えるべきであろうか⁶⁾。

とはいえ、以前の比較研究がまったく意味がない訳でないので、検索できた範囲で以下に述べる。発生率を比較した報告には、認知症全体とADのそれぞれが増加しているというKokman(1993)のミネソタ州Rochesterの調査と、ADのみ増加しているというNielsson(1984)のスカンジナビア全体の調査がある。他方、Larsson(1963)のスウェーデンStockholm市の調査と、Rorsman(1986)のスウェーデンLundby研究では、有病

表18 脳を健やかに保つ10箇条

1. 頭を第一に：健康は脳から始まります。脳は身体の中でも最も大切な臓器の一つです。脳を大切にしましょう。
2. 脳の健康は心臓から：心臓によいことは脳にもよいのです。心臓病、高血圧、糖尿病、および脳卒中の予防に役立つことを毎日続けましょう。これらの病気があるとアルツハイマー病になるリスクが高くなります。
3. 測定値を大切に：体重、血圧、コレステロール、および血糖の測定値を望ましい範囲に保ちましょう。
4. 脳によい栄養を：脂肪が少なく、抗酸化物質を豊富に含む食品を摂りましょう。
5. 身体をよく動かそう：身体の運動によって、血流がよく保たれ、脳細胞の新生が促進される可能性があります。「1日に30分歩く」といったように、できることからやってみましょう。身体と心の両方が活動的になります。
6. 心に過度な刺激を：脳をよく働かせることによって、脳の活力は増加し、脳細胞同士の連絡が強化されて脳の予備能が高まります。読み書きをする、ゲームを楽しむ、新しいことを学ぶ、クロスワードパズルを解くなどが推奨されます。
7. 人とのつながりを：身体的、心理的、ならびに社会的要素が組み合わさった余暇活動に参加することが、認知症の予防に最も役立つ方法かもしれません。人付き合いを大切に会話を楽しみ、ボランティア活動、クラブ活動、学習会などに参加しましょう。
8. 頭の怪我に注意！：頭の怪我は要注意です。自動車のシートベルトをする、転ばないように家の中を整頓する、自転車に乗るときはヘルメットをかぶるなど、あなたの頭を守ることが大切です。
9. 習慣を見直そう：不健康な習慣は改善しましょう。喫煙、過量の飲酒、および不正に取引される薬物の使用は止めましょう。
10. 将来のために今日から：あなたの将来を守るために今日からできることがあるはずです。

<文献>布村明彦: 10 ways to maintain your brain. 2006 Alzheimer's AssociationTM (アンダーラインは筆者が加えた)

率も発生率も変化を認めないとしている^{23,26}。日本では前述したように、有病率の変化の報告は認められるが、発生率の変化の報告は見あたらない。

以上から、独断的ではあるが、検索した文献の範囲で認知症の発生率を論じれば、「減少の報告はないものの、増加か不変かについての結論は出せない」となる。しかし、私見になるが、生活スタイル（生活習慣病の増加、睡眠時間の短縮）、ストレス（うつ病の増加）や食事（欧米化）の変化などの環境要因を加味すると、少なくともADの発生率は増加していると考えている。ただし、VaDの増減に関しては脳血管障害の発生率や認知症化の率の資料が少なく判断を保留せざるを得ない。

3. 認知症疾患の予防と早期治療の試み

以上、認知症は有病率とともに発生率も増加しているのではないかと結論づけたが、認知症を予防する試みが困難とは思わない。むしろ、すでに述べたように色々なデータが集まり、認知症予防の可能性が高まったと考えている。Helmer, C.らは認知症予防に対し、4つの因子を提示している。①高血圧など、血管に関連する危険因子、②栄養に関連する因子、③余暇活動の刺激および④うつ病である²⁷。また、Haan, M.N.はADもVaDも①糖尿病、②高血圧、③脂質の摂取、④高コレステ

ロール、⑤肥満が危険因子であるとしている¹⁰。筆者も、住民に対する認知症予防事業では同様の内容を指導し成果を上げつつある。本来、疾患の予防とは保健分野であるが、認知症の場合は、その原因となる生活習慣病の予防は保健だけでなく医療の分野でとらえても良いと思う。すなわち、今後の認知症の増加を防止し、有病率とともに発生率の減少を目指すには、認知症の原因となる疾患を徹底して治療することこそ、基本中の基本と思えるからである。

また、2006年度のアメリカー・アルツハイマー協会の提案した「脳を守る10原則」は、認知症発症の予防を呼びかけたものとして興味深い²⁸（表18）。治療とともに、住民や患者にこれらの実践を勧めることは保健分野として認知症予防の大きな指針になると考えた。

文 献

- 1) 天野直二: 進行性核上麻痺. 松下正明総編: 臨床精神医学講座第10巻—器質・症状性精神障害. 中山書店, 東京, p.160-176, 1997.
- 2) Andersen, K., Nielsen, H., Lolk, A. et al.: Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark: the Odense Study. *Neurology*, 52: 85-90, 1999.
- 3) 朝田隆, 三山吉夫, 武田雅俊: うつはアルツハイマー病の前駆症状か, 初期症状か. *Cognition and Dementia*, 4: 63-71, 2005.
- 4) Barker, W.W., Luis, C.A., Kashuba, A. et al.: Relat-

- ive frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 16:203-212, 2002.
- 5) Barnes, L.L., Wilson, R.S., Li, Y. et al.: Racial differences in the progression of cognitive decline in Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 13:959-967, 2005.
- 6) Busse, A., Bischof, J., Riedel-Heller, S.G. et al.: Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br. J. Psychiatry*, 182:449-454, 2003.
- 7) Cohen, D., Eisdorfer, C., Gorelick, P. et al.: Psychopathology associated with Alzheimer's disease and related disorders. *J. Gerontol.*, 8: M255-M260, 1993.
- 8) Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C. et al.: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366:2112-2117, 2005.
- 9) 福原竜治, 鈴木和彦, 池田学ほか: 前方型痴呆の病態と診断. *臨床精神医学*, 30:269-278, 2001.
- 10) Gustafson, L.: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type: II. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 6:209-223, 1987.
- 11) Haan, M.N. and Wallace, R.: Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu. Rev. Public Health*, 25:1-24, 2004.
- 12) Hagnell, O., Ojesjo, L. and Rorsman, B.: Incidence of dementia in the Lundby study. *Neuroepidemiology*, 11:61-66, 1992.
- 13) Harvey, R.J.: Epidemiology of presenile dementia. In: (ed.), Hodges, J.R. *Early-Onset Dementia, a multi-disciplinary approach*. Oxford University Press, New York, p.1-23, 2001.
- 14) 橋岡禎征, 門可児, 加藤隆弘ほか: 抗うつ薬の作用機序. *総合臨床*, 54:3011-3017, 2005.
- 15) Hebert, L.E., Scherr, P.A., Bienias, J.L. et al.: Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch. Neurol.*, 60:1119-1122, 2003.
- 16) Helmer, C., Pasquier, F. and Dartigues, J.F.: Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders. *Med. Sci.(Paris)*, 22:288-296, 2006.
- 17) Hendrie, H.C.: Lessons learned from international comparative crosscultural studies on dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 14:480-488, 2006.
- 18) Hickey, M.G., Demaerschalk, B.M., Caselli, R.J. et al.: "Idiopathic" rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative diseases. *Neurologist*, 13:98-101, 2007.
- 19) Hokoishi, K., Ikeda, M., Maki, N. et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a study in Japan. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 12:393-399, 2001.
- 20) Hou, C.E., Yaffe, K., Perez-Stable, E.J. et al.: Frequency of dementia etiologies in four ethnic groups. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 22:42-47, 2006.
- 21) 池田研二: 前方型痴呆 (Anterior type dementia) ; その概念と病理. *老年精神医学雑誌*, 15:1302-1311, 2004.
- 22) Ikeda, M., Ishikawa, T. and Tanabe, H.: Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration (FTLD). *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 17:265-268, 2004.
- 23) 池田修一: アルツハイマー型痴呆と頭部外傷. *老年精神医学雑誌*, 16:405-410, 2005.
- 24) 若年痴呆研究班編: 若年期の脳機能障害介護マニュアル. ワールドブランニング, 東京, 2000.
- 25) 柄澤昭秀: 性格と老年期痴呆. *Dementia*, 9:27-34, 1995.
- 26) 清原裕, 藤島正敏: 日本における原因疾患の変遷②久山町. *老年期痴呆*, 13:151-159, 1999.
- 27) 小林美雪, 天野直二: ビック型. *老年精神医学雑誌*, 16:1011-1018, 2005.
- 28) Kokman, E., Beard, C.M., O'Brien, P.C. et al.: Is the incidence of dementing illness changing? A 25-year time trend study in rochester, minnesota (1960-1984). *Neurology*, 43:1887-1892, 1993.
- 29) 小阪憲司: レビー小体型痴呆の概念と臨床像. *Cognition Dementia*, 4:9-14, 2005.
- 30) Kukull, W.A., Higdon, R., Bowen, J.D. et al.: Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch. Neurol.*, 59:1737-1746, 2002.
- 31) Launer, L.J., Anderson, K., Dewey, M.E. et al.: Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52:78-84, 1999.
- 32) Matthews, F., Brayne, C., Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study Investigators.: The incidence of dementia in England and Wales: findings from the five identical sites of the MRC CFA study. *PLoS Med.*, 2:753-763, 2005.
- 33) 三山吉夫: 運動ニューロン疾患型. *老年精神医学雑誌*, 16:1019-1025, 2005.
- 34) 宮永和夫: 疫学と危険因子. 本間昭, 武田雅俊編: *臨床精神医学講座第12巻, 老年精神障害*. 中山書店, 東京, p.115-139, 1998.
- 35) 宮永和夫: 痴呆の原因疾患の変遷—世界と日本—. *老年期痴呆*, 13:129-141, 1994.
- 36) 宮永和夫: 認知症は増えているか. *からだの科学*, 251:6-12, 2006.
- 37) 宮永和夫: 若年認知症の臨床. 新興医学出版社, 東京, 2006.
- 38) Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L. et al.: Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51:1546-1554, 1998.
- 39) Newman, A.B., Fitzpatrick, A.L., Lopez, O. et al.: Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Car-

- diovascular Health Study cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 53: 1101-1117, 2005.
- 40) 布村明彦: 認知症の予防. 朝田隆編著: 軽度認知障害 (MCI). 中外医学社, 東京, p.74-89, 2007.
- 41) Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A. et al.: Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, metaanalysis, and metaregression analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63: 530-538, 2006.
- 42) 大塚俊男, 柄沢昭秀, 松下正明ほか: わが国の痴呆性老人の出現率. *老年精神医学雑誌*, 3: 435-439, 1992.
- 43) Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. et al.: The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 58: 1615-1621, 2002.
- 44) Rockwood, K., Howard, K., MacKnight, C. et al.: Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology*, 18: 248-254, 1999.
- 45) Rorsman, B., Hagnell, O. and Lanke, J.: Prevalence and incidence of senile and multi-infarct dementia in the Lundby study: A comparison between the time periods 1947-1957 and 1957-1972. *Neuropsychobiology*, 15: 122-129, 1986.
- 46) Seno, H., Ishino, H., Inagaki, T. et al.: A neuropathological study of dementia in nursing homes over a 17-year period, in Shimane Prefecture, Japan. *Gerontology*, 45: 44-48, 1999.
- 47) Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T.K. et al.: Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 271: 1004-1010, 1994.
- 48) Stevens, M., van Duijn, C.M., Kamphorst, W. et al.: Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology*, 50: 1541-1545, 1998.
- 49) St. Clair, D., Norrman, J., Perry, R. et al.: Apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in patients with Lewy body dementia, Alzheimer's disease and age-matched controls. *Neurosci. Lett.*, 176: 45-46, 1994.
- 50) 武田雅俊ほか: 前頭側頭型痴呆症の分子病態 (CNS (中枢神経) 研究の動向II). *老年精神医学雑誌*, 15: 1421-1429, 2004.
- 51) 田辺敬貴: 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の臨床の実際 (CNS (中枢神経) 研究の動向II). *老年精神医学雑誌*, 15: 1430-1433, 2004.
- 52) 田辺敬貴: 痴呆の症候学: Semantic dementia (意味性痴呆) について. *神経進歩*, 45: 907-911, 2002.
- 53) The Lund and Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 57: 416-418, 1994.
- 54) Tomonaga, M., Yamanouchi, H., Tohogi, H. et al.: Clinicopathological study of progressive sub-cortical vascular encephalopathy (Binswanger type) in the elderly. *J. Geriatr. Soc.*, 30: 524-549, 1982.
- 55) 豊田泰孝, 池田学, 鈴木和彦ほか: 前頭葉変性症型. *老年精神医学雑誌*, 16: 1005-1010, 2005.
- 56) 内野誠: CADASIL. *分子脳血管病*, 3: 149-154, 2004.
- 57) Verghese, J., Lipton, R.B., Katz, M.J. et al.: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med.*, 348: 2508-2516, 2003.
- 58) Wakisaka, Y., Furuta, A., Tanizaki, Y. et al.: Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: The Hisayama study. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 106: 374-382, 2003.
- 59) Weder, N.D., Aziz, R., Wilkins, K. et al.: Frontotemporal dementias: a review. *Ann. Gen. Psychiatry*, 6: 15, 2007.
- 60) Whitmer, R.A., Sidney, S., Selby, J. et al.: Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 64: 277-281, 2005.
- 61) 吉村伊保子, 吉村教雄: 皮質基底核変性症. 松下正明編著: 臨床精神医学講座第10巻一器質・症状性精神障害一. 中山書店, 東京, p.177-194, 1997.

研究のトピックス

ピック病の病感について

谷向 知¹⁾、小森 憲治郎¹⁾、銚石 和彦¹⁾、福原 竜治¹⁾、石川 智久¹⁾、
豊田 泰孝¹⁾、櫻林 哲雄¹⁾、清水 秀明¹⁾、品川 俊一郎²⁾、池嶋 千秋³⁾

- 1) 愛媛大学大学院脳とこころの医学分野
2) 東京慈恵会医科大学精神医学
3) 筑波大学臨床医学系精神医学

Dose Pick disease patient have feeling of illness ?

Satoshi Tanimukai¹⁾, Kenjiro Komori¹⁾, Kazuhiko Hokoishi¹⁾, Ryuji Fukuhara¹⁾,
Tomohisa Ishikawa¹⁾, Yasutaka Toyota¹⁾, Tetsuo Kashibayashi¹⁾, Hideaki Shimizu¹⁾,
Shunichiro Shinagawa²⁾ and Chiaki Ikejima³⁾

- 1) Department of Neuropsychiatry, Neuroscience, Ehime University Graduate School of Medicine
2) Department of Psychiatry, Jikeikai University
3) Department of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

はじめに

高齢化が進むなかで認知症の診断、治療、予防の必要性は高まりつつある。現時点で正確な統計はないが、65歳以上の認知症高齢者は200万人前後であると推計されており、愛媛県の人口(1,445,340人;平成20年7月1日現在)よりも多くの方が認知症に罹患していることになる。一方、働き盛りの方とその家族に社会的、経済的に多大な損失を与え、社会福祉機関の受け入れも少ない若年発症の認知症に対して大きな関心が寄せられている。若年性認知症の背景疾患としては、高齢発症同様アルツハイマー病が最も多く、2番目にピック病が続く。

ピック病は、平成19年2月26日朝日新聞朝刊の第一面に、「ピック病で万引き」の見出しで大きく取り上げられて以来、本疾患への関心が高まり、多くの報道がされている。しかし、ピック病で見られる欲しいものを勝手にとってくる行為や自動車運転など問題行動は本疾患の一面であり、本疾患について正しくとりあげられ理解されるようになったかという点と甚だ疑問である。

当講座では、認知症、特にピック病に関する多くのエビデンスを発信してきた^{1)~3)}が、本稿では、前頭葉優位型と側頭葉優位型ピック病の病感について考えたい。

ピック病とは

Arnold Pickは、1892~1906年に前頭-側頭葉の限局性萎縮と特徴的な精神症状や言語症状を呈する7例の症例を報告した⁴⁾。その後、Alois Alzheimerの嗜銀性の細胞内封入体(ピック小体)の発見を経て、OnariとSpatzによりピック病と命名された⁵⁾。1994年、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)の診断基準が示された⁶⁾。FTDは前頭葉優位型ピック病を網羅するものであったが、側頭葉優位型ピック病と呼ばれてきた一群が含まれなかったため、1996年、前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration; FTLD)という上位概念が提唱され、側頭葉が主として障害される意味性認知症(semantic dementia; SD)として位置づけられた⁷⁾。以下、前頭葉優位型ピック病をFTD、側頭葉優位型ピック病をSDと同義語ととらえ記述する。

SDでは、意味記憶が障害され、左側頭葉に病変を認める場合、物品の使用は出来ても、その名称を答えることが出来ず、語頭音効果もみられないことから、アルツハイマー病で見られる語想起障害、語健忘とは全く異なる言語症状を呈す。一方、右側頭葉の障害では視空間認知の障害がないにもかかわらず、親しい人の顔に既知感がなくなるといった相貌の意味記憶障害がみられる。SDが進行してくると以下の示す、FTDで

みられる精神症状・行動障害が出現する。

FTDでは、社会的対人行動の低下、脱抑制、無関心、考え不精、常同行動、被影響性・注意転導性の亢進など、さまざまな精神症状・行動障害を認める。これらの症状に加え、病初期から病識や「自分の言動を自ら省みる」といった再帰的意識が欠如している。

ピック病に病感はあるか？

認知症では、「自分自身が行った体験自体を忘れてしまっていること」のほかに、「もの忘れの自覚がない」ことが、老化に伴うもの忘れとは異なる特徴として成書には書かれている。しかし、認知症を対象とした外来を行っている時、同伴者はもとより、認知症の方からも「もの忘れが多くなった」という言葉を少なからず耳にする。特に、アルツハイマー病では「もの忘れ」についての自覚を訴えない人においても、抜け落ちた記憶を取り繕いや作話、同伴者に同意を求めるといった、その場を切り抜けようとする言動がみられ、記憶障害に当惑している様子がうかがうことができる。

一方、ピック病では、取り繕いや作話は全くみられず、ほかの認知症と比べて病識が著しく欠如しているばかりか、病感すら失われていると感じられることが少なくない。FTDでは、無関心や考え不精のために、尋ねられることに「知らん」、「憶えていない」といった発言を耳にする。一方、SDの中には病期が進行した症例で再帰的意識を失った症例においても「頭が悪くなってしまった」、「何もわからない」といった言葉を多く耳にする。

もの忘れの自覚

そこで、もの忘れの自覚について検討する目的で初期 (clinical dementia rating; CDR 1) のFTD、SD各4例にリバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test; RBMT) の生活健忘チェックリストを実施した。生活健忘チェックリストは、最近1ヶ月間の生活 (13場面) の中で、記憶障害がどれくらいの頻度あったかを「全くない」(1点) - 「常にある」(4点) の4段階で回答するリストで、評点 (13-52点) が高いほどもの忘れの自覚が強いことを表す。

FTDでは15.8±2.2であったのに対し、SD群では25.0±3.4と有意に評点が高かった (表1)。ピック病では、実際にももの忘れの訴えが見られても、行動面からエピソード記憶の障害はみられても、ごく軽度であ

表1. ピック病のRBMTの生活健忘チェックリストを用いた「もの忘れ」の自覚

	mean ± s.d.	(min-max)
FTD (n=4)	15.8 ± 2.2	(13-18)
SD (n=4)	25.0 ± 3.4	(20-27)

(*p* = .005 *t*検定 = 4.59 *t*検定)

FTD Frontotemporal Dementia, SD, Semantic Dementia
RBMT Rivermead Behavioural Memory Test

ることが少なくないが、SDで評点が高かったのは、SD患者の日常生活で味わっている何らかの不全感を表しているものと考えられる。

遂行機能障害の自覚

次に、CDR 1のFTD、SD各3名とその主介護者に遂行機能障害症候群の行動評価 (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; BADS) の遂行機能障害の質問表 (Dysexecutive Questionnaire; DEX) を実施した。DEXは本人用と家族・介護者用があるが、どちらも同じ質問で、誰もが時々経験するような20項目の問題について、「まったくない」(0点) - 「ほとんどいつも」(4点) の5段階で回答するものであり、評点 (0-80点) が高いほど遂行機能障害の自 (他) 覚が強いことを示す。

FTDでは本人8.3±2.5、介護者52.0±12.3と本人と介護者の評点が大きく乖離が見られた (図1-A)。一方、SDでは本人24.0±3.3、介護者13.7±5.7とDEXの評点はむしろ本人で高い傾向にあることが示された (図1-B)。

介護者が本人の遂行機能を正しく評価できているか？ 実際、BADSの成績と本人や介護者のDEXとの

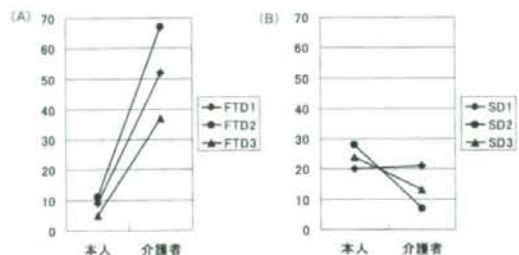


図1. ピック病のDEXを用いた遂行機能障害の自・他覚 (A) FTD (B) SD

相関について検討する必要はあるが、少なくともSDはFTDと異なり、自分自身に起きている不調や日常生活に何らかの不自由さを感じながら生活しているものと想像される。

つまり、前頭葉優位型ピック病では、病初期から病識だけでなく病感も著しく欠如しているが、側頭葉優位型ピック病ではいずれは低下するかも知れないが、病初期には病感はあるものと考えられる。

おわりに

ピック病の臨床経過としては、SchneiderやCummingsらの病期分類などがある。しかし、これらは前頭葉優位型と側頭葉優位型を明確に分類したものではない。病感をはじめ病初期に見られる臨床的特徴がFTDとSDとは異なることから、臨床症状の違いや出現頻度の違いだけでなく、それぞれの経過を縦断的な追跡に基づく病期分類が、ピック病の正確な病態の把握、治療、介入を考える上で重要である¹⁰⁾。

現在、当講座は厚生労働科学研究費補助金（長寿医療科学総合研究事業）で「若年性認知症の実態と対応の基盤に関する研究」を行っている。また、今秋からは当講座が中心になって熊本大学、高知大学と共同でFTLDの精神神経症状に対する漢方治療の有効性・安全性の検討を行う予定である。

7月16日、上野修一教授を迎えたが、田邊敬貴前教授、池田学現熊本大学教授が築いてこられた、ピック病をはじめとする認知症の症候に基づく臨床研究を引き続き発展させ、当講座から世界へ発信し続けたいと思う。

文 献

1. Hokoishi K, Ikeda M, Maki N et al: Frontotemporal lobar degeneration: a study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 393-9.
2. Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R et al: The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res* 2002; 110: 175-87.
3. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R et al: Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 117-21.
4. Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H: Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 265-8.
5. Shinagawa S, Toyota Y, Ishikawa T et al: Cognitive function and psychiatric symptoms in early- and late-onset frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 439-44.
6. Pick A: Über einen weiteren Symptomenkomplex im Rahmen der Dementia senilis, bedingt durch umschriebene stärkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie). *Monatsschr Psychiatr Neuro* 1906; 19: 97-108.
7. Onari K, Spatz H: Anatomische Beiträge zur Lehre von der Picken umschriebenen Grosshirnrinden-atrophie ('Pickische Krankheit'). *Ztschr Ges Neurol Psychiatr* 1926; 101: 470-511.
8. The Lund and Manchester Groups.: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-8.
9. Snowden JS, Neary D, Mann DMA: *Fronto-temporal lobar degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia*. New York; Churchill Livingstone, 1996.
10. 田邊敬貴: 前方型痴呆, 老年期痴呆研究会誌 2007; 14: 89-92.

短報

前頭側頭葉変性症の精神症状に対する抑肝散の使用経験*

石川智久、小森憲治郎、福原竜治、櫻林哲雄、清水秀明、谷向 知

***Utility of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients**

愛媛大学大学院医学系研究科 脳・神経病態制御医学講座 脳とこころの医学分野
(791-0295 愛媛県東温市志津川), ISHIKAWA Tomohisa, KOMORI Kenjiro,
FUKUHARA Ryuji, KASHIBAYASHI Tetsuo, SHIMIZU Hideaki,
TANIMUKAI Satoshi : Department of Neuropsychiatry, Neuroscience,
Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

Key words: Frontotemporal lobar degeneration, Semantic dementia,
Traditional Chinese medicine Yi-Gan San, Neuropsychiatric Inventory

はじめに

近年、認知症患者の精神症状・行動異常の治療薬として、抗精神病薬に比べて錐体外路症状・過鎮静などの副作用が少ない漢方方剤が注目されている。神経症患者に見られる焦燥感や易怒性、不眠症などの治療に用いられる抑肝散(TJ-54)は、代表的な認知症性疾患であるアルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症患者の精神症状・行動異常に対して有用であるとの報告がある⁵⁾。しかし、特有の精神症状・行動異常を呈する前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration; FTLT)に対する抑肝散の効果については、これまでほとんど報告されていない。

今回我々は、FTLTのサブタイプである意味性認知症(semantic dementia; SD)患者2例を対象に、抑肝散の有用性について日本語版精神症状評価尺度(Neuropsychiatric Inventory; NPI)を用いて検討した。

症例

<症例1> 56歳、男性。右利き、高校卒。

主症状 易怒性、脱抑制、固執傾向、失語。

既往歴 特記事項なし。

臨床経過 53歳頃から喚語困難・了解障害が出現するようになり、54歳時に当院を初診した。エピソード記憶やADLは保たれており、語義失語を中核とする意味記憶障害の存在および画像所見から、SDと診断した。55歳時には常同行動・固執傾向・易怒性が強まったため、fluvoxamineを開始したが奏功しなかった。56歳時、理解力・判断力の低下も認めるようになり、交通事故をひと月で4件起こした。家族や主治医が運転中止を強く勧めるも病識なく、全く受け入れられないため、やむを得ず危機回避等の目的で当院入院となった。入院時、デスクトップパソコン・文具具ボックスを病棟内に持ち込もうとし、それを制止すると興奮するなど、固執傾向や易怒性を認めた。症状の軽減を目的にfluvoxamineを増量したが効果はなく、むしろ、退院要求が頻回となり、焦燥感・易怒性が高まった。このため抑肝散7.5g/日を開始したところ、数日後から固執や易怒性の軽減がみられた。血中カリウム値低下などの副作用は観察されなかった。

頭部画像所見 MRIにて左側頭極を中心に側頭葉前方部の限局性萎縮を認め、SPECTにて同部位の血流低下を認める(図1上・中段)。

<症例2> 61歳、女性。右利き、中学校卒。

主症状 易怒性、常同行動、失語。

既往歴 特記事項なし。

臨床経過 53歳頃から、物や人の名前を言い間違えるようになり、易怒性が出現。56歳頃から、毎日同じ献立の料理を作るなどの常同行動を伴うようになったため、58

歳時、当院を受診した。日常生活上のADLやエピソード記憶は保たれており、語義失語像を中核とする意味記憶障害が認められ、臨床症状および画像所見からSDと診断した。その後、認知症症状は急速に進行し、特定の銘柄のあんぱんばかり食べる、ジュースを多飲するなどの食行動異常や、来院時に5分と待たず大声を出すなどの不穏状態となったため、fluvoxamine や抗精神病薬などを使用するも状態改善せず、むしろ増悪することもあった。抑肝散 7.5g/日を開始したところ、興奮・易怒性は減少し、外来での立ち去り行動もなくなるなど、症状の改善を認めた。抗精神病薬では過鎮静がみられ、fluvoxamine ではかえって興奮が高まることがあったが、抑肝散では明らかな副作用を認めなかった。

頭部画像所見 CTにて側頭葉下面から側頭極にかけ左優位に葉性萎縮を認める(図1下段)。

検討方法および結果

対象患者の精神症状・行動異常を日本語版NPI¹⁾にてスコアリングし、抑肝散の服用前後で比較した。日本語版NPIは、各項目について頻度(0~4点)×重症度(0~3点)で評価するもので、スコアが高いほど頻度、重症度が高いことを示す。

2症例ともNPIの総点で、抑肝散服用後に症状が改善し、NPIの下位項目では、興奮・脱抑制・行動異常・無為/無関心で改善が認められた(図2)。

考察

FTLDでは常同行動、脱抑制的行動などの特徴的な精神症状・行動異常が出現する⁹⁾。常同行動の神経基盤としては、前頭眼窩面の関与が示唆されており⁷⁾、固執傾向が強まると、強迫的な戸締り確認や手洗い行動、計算や自分の持ち物への儀式的な行動がみられることがある。強迫症状は、下部前頭前野、帯状回前部、線条体領域との関連⁶⁾¹⁰⁾や、脳内セロトニン活性の低下との関連が示唆されている。これらの症状に対し脳内のセロトニン系を活性化するfluvoxamine や trazodone が有効であることから、FTLDの行動異常に対しても有効であるとの報告がある⁴⁾。一方、グルタミン酸作動性ニューロンに対し、神経伝達活性の向上や神経保護作用などをしめすN-メチルDアスパラギン酸受容体拮抗薬(NMDA)の一種である memantine をFTLDに対して用い、無為/無関心、焦燥に効果的であったという報告がある⁸⁾。抑肝散は、セロトニンの合成あるいは遊離促進作用²⁾と、興奮性グルタミン酸上昇抑制作用³⁾を有すると推測されており、これら両面の作用を併せ持つ薬方であると考えられる。興奮などの陽性症状のみならず、無為・無関心などの陰性症状に対する効果がみられたことは興味深い。

FTLDの精神症状・行動異常に対して抑肝散が有用である可能性が示唆されたことから、抑肝散は認知症患者の精神症状・行動異常を治療する薬剤として、広く期待

できるものとする。今後、さらに症例を重ね、検討する必要がある。