

らに定型ウェザニアの特殊段階として記載された弛緩メランコリーを1874年に緊張病(Katatonie)へと発展させ、新しい臨床的疾患型を規定した。

Kraepelin(クレペリン, 1856~1926年)はそれぞれの精神疾患に固有の原因, 症状, 転帰をもつ疾患単位を提唱し, 状態像の展開と終末像を根拠に分類を試みた。1893年には, 「早発性痴呆」, 「緊張病」, 「躁うつ病」に関する疾患単位の概念について述べ, その影響は現代精神医学の祖を築いた。Kraepelinは1883年に「精神医学教科書」Compendium der Psychiatrie<sup>5)</sup>を出版し, 死後約1年にして第9版に達したが, 版を重ねるごとに疾患単位の確立とそれに基づく精神病分類(表1)を行っている。1~7までは外因性, 11か17は内因性・体質性の症候群であり, 8~10は原因不明であるが, おそらくは自家中毒による外因, 体質のいずれかにかかわるものと見なされている。純粋な疾患単位を分離しようとするにつれて, 版を重ねるごとに分類は複雑化し, 一方では臨床的に比較的均一な意識障害や痴呆(認知症)が病因別の異なる項に分散するという不便を残すことになった。

## 2. 疾患概念の変遷

### a. 統合失調症の概念の変遷

Kraepelinは, 1896年, 精神障害の一群を早発性痴呆(dementia praecox)という一つの疾患概念にまとめ, その特徴は人格の崩壊していく過程であるとし, 不良な転帰を診断上重視した。このような経過と転帰を重視したKraepelinに対して, Bleulerは, 精神病理学的観点から, 1911年に「統合失調症」概念を提唱し, 診断上, 基本症状と副次症状を重視した<sup>6)</sup>。このことが疾病概念の拡大をもたらしたことは言うまでもない。ところで, Kraepelinの概念に不良な経過や予後が含まれていたため, 回復を示す患者について, 常に診断上の問題が起こった。この混沌とした状態については, すでにLangfeldt(1956年)が指摘したが, 回復を示した患者は真の分裂病でないとする見解(Kleist, 1960年; Langfeldt, 1966年), あるいは良好な転帰をとる患者を分裂病様精神病と区分する見解など(Langfeldt, 1937年), Kraepelinの狭い疾患概念が重視された。また診断基準としては, Bleulerの「4A」(association, affect, ambivalence, autism)

表1 Kraepelinの分類(1909~15年, 教科書第8版)

1. 脳外傷精神病
2. 脳病の際の精神病
3. 中毒
4. 伝染性精神病
5. 梅毒性精神障害
6. 麻痺性痴呆
7. 老年と初老期精神病
8. 甲状腺性精神病
9. 内因性痴呆化
  - A. 早発痴呆
  - B. パラフレニー
10. てんかん性精神病
11. 躁うつ病
12. 心因性疾患
13. ヒステリー
14. フェルリクトハイト(パラノイア)
15. 本源性疾病状態
16. 精神病質人格
17. 一般的精神発達制止

や, ICDシステムにおける統合失調症診断のもとになった8項目からなるSchneiderによる一級症状<sup>7)</sup>(①思考化声, ②対話性幻聴, ③自己の行為を批評する幻聴, ④身体的な被影響体験, ⑤思考奪取その他の思考への干渉, ⑥思考伝播, ⑦妄想知覚, ⑧意志・感情・衝動に関するその他の作為体験のすべて)が知られている。

### b. 気分障害の概念の変遷

気分(感情)障害の分類については, 1921年にSchneider<sup>8)</sup>が抑うつ状態における「内因性」うつ病と「反応性」うつ病の違いを明確にしたのが始まりといえよう。次いで, 1930年には, Mauz<sup>9)</sup>が, 発症年齢・性・内的状況などと関連させて, 「一回性」, 「周期性」, 「慢性」として内因性感情病を3つに類別した。また, 1959年にはLeonhard<sup>10)</sup>が遺伝的異種性に注目し, 「両極性」, 「単極性」の区分を提唱した。この考え方は, bipolarとmonopolarに大別するもので, わが国でも高橋ら<sup>11)</sup>が示すように広く継承され, 展開することとなった。

さらに, 1971年にはKielholz<sup>12)</sup>が, うつ病を「身体因性」, 「内因性」, 「心因性」の3群に分類し, 内因性うつ病を心因性と身体因性の中間に位置づけられるものとした。

遺伝疫学的背景をもとに, 双極性の気分(感情)

障害と非双極性または単極性うつ病性障害の下位分類に関する研究が行われた。1973年にWinokurらにより、「一次性」、「二次性」の概念が導入され、bipolarとunipolarの間には、年齢・性・家系内負因などに違いがあるとされた。また、さらにWinokur<sup>13)</sup>は単極うつ病を家族性純粋うつ病(familial pure depressive disease; FPDD)と孤発性うつ病性障害(sporadic depressive disorder; SDD)からなる内因性精神病性うつ病と、抑うつスペクトル病(depression spectrum disease; DSD)を中心とする神経症性うつ病に分類した。

一方、双極性障害については、Dunnerら<sup>14)</sup>による分類がある。双極「I型」は治療を要する躁うつ病相期を示し、「II型」は治療を要するうつ病期と軽躁の病像を示す。また、「III型」は治療を要したうつ病と、軽躁、躁状態の家族歴が認められたものである。

しかし、こうした諸分類は、いずれも立場、見解の相違から、精神医学的見地において一般化・標準化されるには十分なものと言えないものであった。

### 精神科診断分類の標準化、 操作的診断基準の設定

#### 1. 精神医学的診断基準の国際標準化

以上のように、精神障害の診断分類にはさまざまな試行錯誤が繰り返されてきた。このように、これまでみてきたように精神障害の診断が国、学派、施設によって異なるという問題点があらわとなり、これに伴い精神医学的観察や治療効果の比較が困難であることが指摘された。とくに有名なUS-UK project(1971年)<sup>15)</sup>では、アメリカにおける統合失調症概念がイギリスのそれよりも広く、イギリスで躁うつ病や神経症と診断された症例もアメリカでは統合失調症と見なされていたことを明らかにした。精神医学的疫学研究や精神科薬物療法の効果判定の比較など実地上の必要性の高まりにより、診断の一致率を高める必要性が認識され、操作的診断基準をもった精神障害分類体系構築が要請されるようになった。

1970年前後に診断基準の国際標準化がStengel

によって提唱された。以後、世界保健機関(World Health Organization; WHO)を中心にした動きと、アメリカ精神医学を中心にした動きの大きな2つの精神医学的診断基準の国際標準化に対する取り組みが行われた。

#### a. 世界保健機関(WHO)を中心とした動き—ICD

国際間で死因統計または疾病分類を統一化する目的から、ICDが1900年にスタートした。1946年には所轄をWHOに移行することとなり、それに伴って国際的な死因分類から多少でも臨床活用可能なものへと基本性格が変わっていった。以来、10年ごとに改訂が行われ、1989年にはICD-10の草案がまとめられ1990年に出版された。ICD-5以前においては、精神障害は独立した章として扱われていなかった。第二次世界大戦後の1948年にスタートしたICD-6から精神障害が独立した1章となり、以後徐々に内容の充実が図られた。ICD-6(1948年)、ICD-7(1956年)、ICD-8(1967年)、ICD-9(1978年)とはほぼ10年ごとに改訂が行われ、「精神病、精神神経症および人格異常」という3つの大分類を軸とした診断体系ができた。

ICD-10は、後述する国際的に衝撃をもたらしたDSM-IIIおよびその後のDSMシステムにおける展開の影響を受けながら、1989年には草案が作成され、最新の改訂版として1990年に発表された。ICD-10には、ICD-10(F)ファミリーと称されるように、使用する者に応じたいくつかの版が精神疾患領域において作成されており、それぞれに関して翻訳された言語版もかなりの数に上っているとSartoriusは紹介している<sup>16)</sup>。使用者に応じた版としては、表紙の色にちなんでブルーブックと呼ばれる「臨床記述と診断ガイドライン(Clinical Description and Diagnostic Guideline, CDDG)<sup>17)</sup>」(1992年)と、グリーンブックと呼ばれる「研究用診断基準(Diagnostic Criteria for Research, DCR)<sup>18)</sup>」(1993年)、およびプライマリーケア医のための「プライマリーケアにおける精神疾患の診断と診療指針(Primary Care Version, ICD-10/PC)<sup>19)</sup>」などがある。CDDGは、主として精神科医ないし精神保健の専門家向けのもので、一般臨床のほか、教育・精神保健サービスに用いられることを目的としている。各障害についての主要な臨床像などが記述的に

記載されており、その後に診断ガイドラインが続く。DCRは、DSMシステムの「精神疾患の分類と診断の手引き<sup>3)</sup>」と同じように障害の項目別に診断基準が列挙してあるが、これを使用するにあたってはCDDGを十分に理解しておくことが勧められている。

#### b. アメリカ精神医学会(APA)を中心とした動き—DSM

一方、APA(American Psychiatric Association)は、「力動精神医学」の祖であるMeyerを中心に独自の発想から1952年にDSMシステムをスタートさせたが、ICDが死因統計を基盤にしていたこととは別の理由、つまり病名呼称の病因的背景の違和感から、実際の臨床に広く受け入れられるには至らなかった。DSM-I(1952年)ではMeyerの環境要因重視が反映されており、精神分析的理論が背景にあるため「反応」という表現が多く使われている。DSM-II(1965年)では「反応」が削除され、その軸を徐々に生物学的精神医学に移しつつある過渡的なものになっている。DSM-III(1980年)では、その傾向はさらに強まり、精神力動的な心理社会的モデルの衰退が著明となっている。DSM-IIIの特徴は、以下の点に集約されるであろう。①精神科的問題に対する医学モデルの回復(データ交流)、②限定的な包括基準と除外基準を設けた、③心理社会的問題の記述ではない＝「障害」、④記述的診断が中心(神経症の排除)、⑤多軸診断の採用(第1軸：臨床症候群、第2軸：人格および特異的発達障害、第3軸：身体疾患、身体状態、第4軸：心理社会的ストレスの強さ、第5軸：過去1年間の適応機能の最高レベル)。日本語版も本国アメリカに遅れることわずか3年で導入されており、日本での浸透度も高いといえる。DSM-IIIの改訂版としてDSM-III-R(1987年)が出版され、DSM-IV(1994年)へと引き継がれている。DSM-IVでは、記述や操作的診断基準の根拠の有無からさらに実証性を重視した改訂となった。これは、一定の診断基準を設定し診断の一致度を高めること、多軸診断によって対象患者を包括的に診断しうることを目的に作成され、その有用性は国際的にも高く評価されている。診断基準案Option Book(1991年)の発行、DSM-IV最終案はその根拠となっ

たデータSource Bookとともに発行され、2002年には、DSM-IV-TR精神疾患の診断・統計マニュアル<sup>20)</sup>が発行されている。

## 2. ICDとDSMの構成・特徴

### a. ICD-10, DSM-IV-TRの構成

先に述べたようにICDのその本来の目的は、死因統計の分類であった。一定の診断がなされた患者群に対し、公衆衛生や医療保健サービスなどの保健情報上の分類を提供することを目的としていた。しかし、精神障害のセクションにおいては、作業を進める過程で予測以上にある分類カテゴリに患者群が偏在したり、地域別・国別に診断の好まれ方に差異が生じるなどしたため、結局診断そのものの重要性が認識され、精神障害の診断、分類の役割が強調されるようになった。ICD-6～ICD-9においては全体が17章から構成され、各章は000～999までの3桁の数字で表される基本分類に細分されており、さらに小数点以下の数字を使用することにより詳細な4桁表示の下位分類が可能である。しかし、ICD-10では、21章の大分類から構成される膨大なもので、第1桁はA～Zのアルファベットで表示し、以下の下位分類はA00～Z99というようにに文字数字コードで表すようになっている。一方、DSM-IV-TRについては、3桁の数字と、以下2桁でコードされる。ICD多軸(疾患名、障害のあり方、環境要因)とは異なった5つの軸による多軸診断が設定されている。Axis I(臨床疾患、臨床的関与の対象となることのある他の状態)、Axis II(パーソナリティ障害、精神遅滞)、Axis III(一般身体疾患)、Axis IV(心理的社会的および環境的問題)、Axis V(機能の全体評定)である。表2に両診断システムの概要を示す。

### b. 統合失調症、感情障害にみるICDとDSMの特徴

統合失調症の診断基準として、ICD-10では「診断上特別な重要性をもち、しばしば同時に生じるもの」として精神病性症状を9項目列举し、それら特徴的な症状が存在する期間について1カ月以上が必要としている。その期間にはいわゆる前駆期を含めない。臨床的には非特異的な症状を呈する、いわゆる前駆状態がみられることを事実としながらも、発症の時点进行を特定するの

表2 ICD-10とDSM-IV-TRにおける上位分類

| ICD-10 |                                        | DSM-IV-TR |                                        |
|--------|----------------------------------------|-----------|----------------------------------------|
| CODE   | Category                               | CODE      | Category                               |
| F0     | 症状性を含む器質性精神障害                          | 2         | せん妄, 認知症, 健忘性障害<br>および他の認知障害           |
|        |                                        | 3         | 一般身体疾患による精神疾患                          |
| F1     | 精神作用物質使用による精神<br>および行動の障害              | 4         | 物質関連障害                                 |
| F2     | 統合失調症, 統合失調型障害<br>および妄想性障害             | 5         | 統合失調症および他の精神病<br>性障害                   |
| F3     | 気分(感情)障害                               | 6         | 気分障害                                   |
| F4     | 神経症性障害, ストレス関連<br>障害および身体表現性障害         | 7         | 不安障害                                   |
|        |                                        | 8         | 身体表現性障害                                |
|        |                                        | 10        | 解離性障害                                  |
|        |                                        | 15        | 適応障害                                   |
| F5     | 生理的障害および身体的要因<br>に関連した行動症候群            | 11        | 性障害および性同一性障害                           |
|        |                                        | 12        | 摂食障害                                   |
|        |                                        | 13        | 睡眠障害                                   |
|        |                                        | 17        | 臨床的関与の対象となること<br>のある他の状態               |
| F6     | 成人のパーソナリティおよび<br>行動の障害                 | 9         | 虚偽性障害                                  |
|        |                                        | 14        | 他のどこにも分類されない衝<br>動制御の障害                |
|        |                                        | 16        | パーソナリティ障害                              |
| F7     | 知的障害<精神遅滞>                             | 1         | 通常, 幼児期, 小児期または<br>青年期にはじめて診断される<br>障害 |
| F8     | 心理的発達障害                                |           |                                        |
| F9     | 小児<児童>期および青年期<br>に通常発症する行動および情<br>緒の障害 |           |                                        |
| F99    | 特定不能の精神障害                              |           |                                        |

が困難であるとして診断の根拠としては採用していない。特徴的な症状の持続期間が1カ月未満の場合はまず急性統合失調症様精神病性障害(F23.2)と診断し、もしそれら症状が1カ月以上持続する場合は統合失調症(F20)と診断すべきとしている。

DSM-IV-TRでは、同様に精神病性症状を「特徴的的症状」として5項目列挙し、それらが1カ月以上持続し、かつなんらかの精神症状による障害が6カ月間持続することを求めている。この期間には前駆期、残遺期が含まれる。症状の持続期間が1カ月未満の場合は、短期精神病性障害(298.8)または特定不能の精神病性障害(298.9)となり、1カ月以上6カ月未満の場合は統合失調症様障害(295.40)と診断する。

DSM-IV-TRは症状の持続期間を6カ月間以上と長くすることから、疾患の慢性性を重視した縦断的な立場であり、ICD-10はDSM-IV-TRと比

較してより横断的な立場からの診断基準であるといえる。

統合失調症の亜型について、DSM-IV-TRでは経過中に少なくとも一つの明白な精神病症状の存在が必要となるのに対し、ICD-10は経過中に明白な精神症状を呈さない単純型(F20.6)を採用しているなどの、相違点がみられる。ICD-10には統合失調型障害(F21)がある。これは、統合失調症に類似した奇異な行動や思考、感情の異常を呈するが、明瞭で特異な統合失調症性の異常を認めないもので、慢性の経過をたどり、ときには明らかな統合失調症に発展することもある統合失調症の遺伝的「スペクトル」の一部と位置づけられている。この診断の使用に関しては、単純型統合失調症や統合失調質、妄想性のパーソナリティ障害と明確に区別しにくいと、一般的な使用は勧められないとしている。DSM-IV-TRでは失調型パーソナリティ障害(301.22)がこ

れに相当する。

また、感情障害については、DSM-III-RやDSM-IVでは、まず双極性障害とうつ病性障害に2大別され、持続性の感情障害はそれぞれの両群に振り分けられている。しかし、この持続性の障害はICD-10では独立した範疇として3桁亜型(F34)とされている。エピソード性については、DSM-III-RやDSM-IVでは躁病エピソードが初回であっても双極性障害に分類されるが、ICD-10では、躁・うつ状態のいずれのエピソードも、初回のものであれば、まず「F30躁病エピソード」または「F32うつ病エピソード」のどちらかに区分されることになっている。

うつ病性障害について、重症度分類がDSM-III-Rにおいてはじめて提案されたが、ICD-10でも診断ガイドラインにあげられた症状項目の充足度合いを参考にして重症度を3段階に評価することとなった。

ICD-10においては、神経症性うつ病とか内因性うつ病などといった従来の用語は用いられず、それらと等価のものとしてさまざまな型、うつ病の重症度に分類されている。気分(感情)障害をF3に一括し、そのほかに「F06.3器質性気分(感情)障害」、「F41.2混合性不安抑うつ障害」の下位項目を設けた。ICD-9で「神経症性抑うつ」とされていたものは、「F41.2混合性不安抑うつ障害」もしくは「F34.1気分変調症」に振り当てられたと考えておくべきであろう。また、ICD-9での「308急性ストレス反応における感情障害」は、ICD-10では「F43重度ストレス反応および適応障害」の中の「F43.2適応障害」において3種の軽症うつ状態に分類されている。

また、ICD-10では、すべての年代に生じた気分障害を上記のカテゴリで扱うが、児童思春期にあっては例外として「F92.行為障害」の「F92.0抑うつ性行為障害」がさらに亜型として示されている。

### 3. Comorbidity

従来、精神医学においては一つの病態には一つの診断名をつけるよう努めるのが原則であった。たとえば、いわゆる内因性うつ病の患者に心因を背景とした不安神経症の症状を呈した場合、診断名はうつ病であり、不安症状はうつ病患者における不安状態と捉えられ、病因論的に

内因性疾患であるうつ病の診断は、心因性疾患である不安神経症の診断よりも優先された。このように、従来は病因論的観点から精神障害に階層性を設けられており、階層上もっとも優先されるのが身体因性疾患(脳器質性、症状性、中毒性など)であり、次いで内因性疾患(統合失調症、気分障害、てんかん)、最後が心因性疾患(神経症、人格障害、異常反応など)であった。

1980年に発表されたDSM-IIIは、病因論的観点を放棄し横断的な状態像を重視して操作的診断基準により診断を行う画期的なものであった。この方法論の浸透により、従来の「一つの診断」の原則と階層性の概念に代わって、同一の病態に複数の異なる精神障害の診断を付すことを許容するcomorbidity(併発)の概念が登場した。昨今では、無理に一つの診断に固執することはかえって病態の本質を隠蔽するとの懸念から、comorbidityを認める考えが強まっている<sup>21)</sup>。

最近注目されているのはうつ病と不安障害、とくにパニック障害の併発である。1990～1992年にアメリカで行われた大規模な調査(National Comorbidity Survey)<sup>22)</sup>では、DSM-III-Rのパニック発作、パニック障害の診断基準を満たしたことがある患者での、大うつ病エピソードの12カ月有病率はそれぞれ74.2%、80.2%、生涯有病率はそれぞれ50.9%、55.6%であった。うつ病とパニック障害はこのように高率に併存するが、パニック障害にはSSRIなどの抗うつ薬が有効であり、不安障害に有効なalprazolamなどの抗不安薬には抗うつ効果がある程度認められることが知られている。このことから、両者に共通の生物学的基盤の存在を仮定して神経化学、画像診断などの分野で研究が進められている。

### おわりに—今後の展望

ここまで、精神医学の臨床あるいは研究の際に広く用いている精神科診断システムICD-10とDSM-IV-TRについて述べてきた。現在、これらの両診断システムの大きな改訂を控えている。DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)は、2012年を目途にしてDSM-Vが発表・導入される見通しとなっている。DSM-Vの作成に向けて、これまで作業グループを構成

し、さまざまな文献レビューを完了して、データ分析を行い、発達年齢、文化的背景に関する診断クロスカッティングの統合を目指して活動していることが報告<sup>23)</sup>されている。とくにこれらは、次期バージョンにおけるDSMと国際疾病分類(International Classification of Diseases ; ICD)の診断システムの調和を図るためにも重要な役割と考えられている。

Kruegerら<sup>24)</sup>は、comorbidity, 閾値下精神障害への介入などについて触れ、診断システムにおいて積極的なディメンジョンアプローチの導入を提言しており、現在運用されているカテゴリカルアプローチとの運用の方法についても議論が進められている。

一方、ICD-11についても2015年導入を目指し、DSM-Vに呼応する形で、お互いの調和・連携を深めながら活動している。インターネットを用いた「電子カルテ・電子医療への対応」といった主要課題を抱えつつ年の運用を目指して、さまざまな取り組みが世界保健機関(World Health Organization ; WHO)を中心になされている<sup>25)</sup>。わが国においても精神障害のチャプターについて、改訂に向け厚生労働省、日本精神神経学会が積極的な参加を呼び掛けている。残念ながら、まだ日本からの精神科診断に関するエビデンスは十分であるとはいえない。このため、今後の精神科診断に1人でも多くの精神科医が興味をもって、改訂への参画や日本からのエビデンスの発信を期待したい。わが国においては、精神分裂病が「統合失調症」に変更される以前、これまでに、操作的診断基準においては、躁うつ病が「感情障害」に、また自閉症が「広汎性発達障害」にと呼称が変更されている。これ以外にも、最近でも認知症、知的障害、社交不安障害など、多くの精神科診断にかかわる病名について変更がなされてきている。とくに「精神分裂病」から「統合失調症」への呼称変更に伴う、疾患コンセプトの変化、stigmaの軽減、告知率の向上といった影響については、海外でも高い評価を得ており注目されている。このため今後の改訂作業においても疾患名についての変更も検討されている。

今後、いずれこの2つの診断システムが、1つ

にまとめられていく可能性は高いと思われるが、2つの間にはなお大きな違いが残っているため容易な作業とはならないであろう。今後これらの精神医学診断システムのよりよい発展が期待される。

## 文 献

- 1) Nakane Y, Nakane H. Classification systems for psychiatric disorders currently used in Japan. *Psychopathology* 2002 ; 35 : 191-4.
- 2) 岩永洋一, 中根秀之, 中根允文. DSMとICD—わが国における精神科診断システムの運用状況—. *精神科* 2009 ; 14 : 58-66.
- 3) 濱田秀伯. 精神症候学. 東京: 弘文堂; 1994. p. 1-25.
- 4) 森本陽子, 浅井昌弘. 疾病分類変遷の概略. 中根允文, 浅井昌弘・編. 臨床精神医学講座別館 1 精神科データブック. 東京: 中山書店; 2001. p. 107-23.
- 5) Kraepelin E. *Psychiatry*. 8 Aufl IV Bd. Leipzig : Johann Ambrosius Barth ; 1915.
- 6) Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig und Wien : Franz Deuticke ; 1911.
- 7) Schneider K. *Klinische Psychopathologie*, ed 10. Stuttgart : Thieme ; 1962.
- 8) Schneider K. Die Schichtung des emotionalen Lebens und Aufbau der Depressionszustände. *Zschr. F. d. ges. Neur U Psychiatr* 1921 ; 59 : 281-6. [ 赤田豊治・訳. *精神医学* 1976 ; 18 : 441-7. ]
- 9) Mauz F. *Die Prognostik der Endogenen Psychosen*. Leipzig : Georg Thieme ; 1930.
- 10) Leonhard K. *Aufteilung der Endogenen Psychosen*. Berlin : Akademie ; 1959.
- 11) 高橋 良, 中根允文. 躁うつ病の遺伝的要因と家族内力動. *臨床精神医学* 1976 ; 5 : 435-45.
- 12) Kielholz P. *Diagnose und Therapie der Depression fur den Praktiker*. J. F. Munchen : Lehmanns ; 1971.
- 13) Winokur G. Familial (genetic) subtypes of pure depressive disease. *Am J Psychiatry* 1979 ; 136 : 911-3.
- 14) Dunner D, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective disorders. *Biol Psychiatry* 1976 ; 11 : 31-42.

- 15) Cooper JE, Kendell RE, Gurland BJ, et al. Psychiatric Diagnosis in New York and London. Maudsley Monograph 20. Oxford : Oxford University Press ; 1972.
- 16) Sartorius N. 大久保善朗・訳. ICD-10 歴史, 特徴とその応用をめぐって. 精神医学 1994 ; 36 : 452.
- 17) WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Clinical description and diagnostic guidelines. Geneva : WHO ; 1992. [ 融通男, 中根允文, 小見山 実, ほか・訳. ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン新訂版. 東京 : 医学書院 ; 2005. ]
- 18) WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Diagnostic criteria for research. Geneva : WHO ; 1993. [ 中根允文, 岡崎祐士, 藤原妙子・訳. ICD-10 精神および行動の障害 DCR研究用診断基準新訂版. 東京 : 医学書院 ; 2008. ]
- 19) WHO. Diagnostic and Management Guidelines for Mental Disorders in Primary Care : ICD-10 Chapter V Primary Care Version. Geneva : WHO ; 1996. [ 中根允文, 吉武和康, 園田裕香・訳. ICD-10 プライマリーケア医における精神疾患の診断と治療指針. 東京 : ライフサイエンス出版 ; 1998. ]
- 20) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual Disorders DSM-IV-TR (Text Revision). Washington DC : APA ; 2000. [ 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸・訳. DSM-IV-TR精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京 : 医学書院 ; 2002. ]
- 21) Maj M. 'Psychiatric comorbidity' : an artefact of current diagnostic systems? Br J Psychiatry 2005 ; 186 : 182-4.
- 22) Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU, et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. Br J Psychiatry 2000 ; 176 : 229-35.
- 23) Kupfer DJ, Regier DA, Kuhl EA. On the road to DSM-V and ICD-11. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008 ; 258 Suppl 5 : 2-6.
- 24) Krueger RF, Bezdjian S. Enhancing research and treatment of mental disorders with dimensional concepts : toward DSM-V and ICD-11. World Psychiatry 2009 ; 8 : 3-6.
- 25) 丸田敏雅, 松本ちひろ, 飯森眞喜雄. ICD-11作成に向けて. 精神科 2009 ; 14 : 1-11.

\* \* \*

# PET を用いた脳内アセチルコリンエステラーゼ活性測定によるアルツハイマー病の診断

黄田常嘉<sup>1)</sup>/新井平伊<sup>2)</sup>/入江俊章<sup>3)</sup>

【KEYWORDS】 アルツハイマー病, アセチルコリンエステラーゼ, PET

## 1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) はアミロイド  $\beta$  蛋白の沈着, 神経原線維変化, および神経細胞死を特徴とする進行性の神経変性疾患である。患者死後脳では, 比較的早期から大脳皮質や海馬のコリン作動性神経の脱落が認められ, 記憶や認知障害, 異常行動の原因と考えられている。神経化学的にはコリン神経系マーカー酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase ; ChAT) とアセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase ; AChE) の著しい活性低下により特徴付けられる。十余年前にアセチルコリン類似体であるメチルピペリジル誘導体が開発され, PET (positron emission tomography) による脳内 AChE 活性の測定が可能となった<sup>1,2)</sup>。現在は *N*-[<sup>11</sup>C]methylpiperidin-4-yl acetate ([<sup>11</sup>C]MP4A/AMP) と *N*-[<sup>11</sup>C]methylpiperidin-4-yl propionate ([<sup>11</sup>C]MP4P/PMP) の二種類のトレーサーが実用化されている。本稿では [<sup>11</sup>C]MP4A を中心にその方法論ならびに AD における知見について概括したい。

## 2. 原理と方法

[<sup>11</sup>C]MP4A と [<sup>11</sup>C]MP4P はいずれも代謝変換型のトレーサーで, 高い放射能化学純度と特異的な放射能活性を有する。N-メチルピペリジン環を

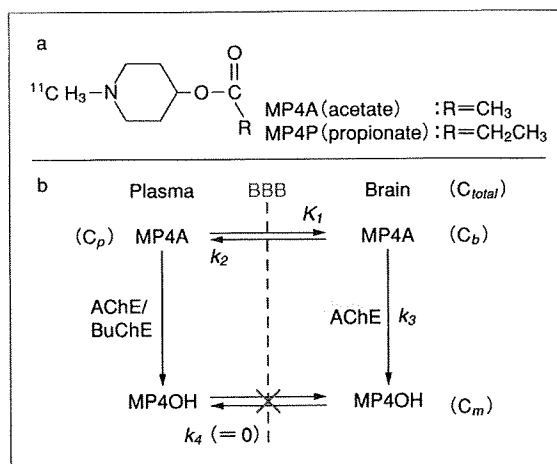


図1 トレーサーの分子構造と3コンパートメントモデル  
a : [<sup>11</sup>C]N-メチルピペリジル誘導体の分子構造。

b : 3コンパートメントモデル。脂溶性のMP4Aは容易に血液脳関門を通過し, 血流に依存して脳に取り込まれ, 一部は血漿中へと再び洗い出され, 残りは脳内AChEによって加水分解され, その水溶性代謝物は脳内に捕捉される。

持つため脂溶性が高く, 血流に依存して容易に血液脳関門 (blood-brain barrier ; BBB) を通過して脳に取り込まれ, 脳内AChEにより加水分解されるとその水溶性代謝物は脳内に保持される一方, 未変化体はBBBを通して再び脳内から血漿中へと洗い出されて行く (図1)。こうした脳内動態を踏まえ, [<sup>11</sup>C]MP4Aを静脈内投与し, 脳内と血漿中の [<sup>11</sup>C]MP4Aの放射能動態を3コンパートメントモデルに基づき解析する<sup>3)</sup>。

1) OTA Tsuneyoshi 順天堂大学医学部精神医学教室・准教授/放射線医学総合研究所分子認識研究グループ・客員協力研究員

2) ARAI Heii 同教室・教授

3) IRIE Toshiaki 同グループ・チームリーダー



表 脳内各関心領域における健常者ならびに AD 患者の  $k_3$  (/min) の平均値, 標準偏差, 変動係数, 低下率

| ROI     | 健常者 (n=17) |       |          | アルツハイマー病 (n=13) |       |         |
|---------|------------|-------|----------|-----------------|-------|---------|
|         | 平均 (/min)  | 標準偏差  | 変動係数 (%) | 平均 (/min)       | 標準偏差  | 低下率 (%) |
| 左前頭皮質   | 0.077      | 0.010 | 13.2     | 0.066           | 0.008 | -14     |
| 右前頭皮質   | 0.080      | 0.010 | 12.6     | 0.067           | 0.013 | -17     |
| 左感覚運動皮質 | 0.102      | 0.011 | 10.9     | 0.083           | 0.008 | -19     |
| 右感覚運動皮質 | 0.095      | 0.013 | 13.7     | 0.080           | 0.011 | -15     |
| 左側頭皮質   | 0.090      | 0.010 | 11.3     | 0.065           | 0.011 | -28     |
| 右側頭皮質   | 0.084      | 0.007 | 8.7      | 0.062           | 0.012 | -25     |
| 左頭頂皮質   | 0.076      | 0.012 | 15.5     | 0.055           | 0.007 | -27     |
| 右頭頂皮質   | 0.073      | 0.008 | 11.6     | 0.054           | 0.013 | -27     |
| 左後頭皮質   | 0.068      | 0.009 | 13.3     | 0.056           | 0.009 | -19     |
| 右後頭皮質   | 0.067      | 0.008 | 12.2     | 0.055           | 0.013 | -17     |
| 後部帯状回皮質 | 0.093      | 0.015 | 15.6     | 0.069           | 0.010 | -26     |

[文献 4] より引用]

[ $^{11}\text{C}$ ]MP4A は 4-acetoxypiperidine と無担体 [ $^{11}\text{C}$ ]methyl iodide を反応させた後, 逆相 HPLC で精製する. 被験者には仰臥位でアイマスクをし, 左橈骨動脈に動脈採血用の, 右尺側皮静脈にトレーサー静注用のカニューレを施し, 減衰補正のため  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  を用いてトランスミッションスキャンを行った後, 5 ml の生理食塩水溶液に希釈した [ $^{11}\text{C}$ ]MP4A 溶液 (740 mBq ; 20 mCi) をインフュージョンポンプを用いて 60 秒間定速静注する. トレーサーの脳到達時点から 10 秒~3 分間隔で連続的に計 40 分間, エミッションスキャンを行い, 画像再構成を行う.

総放射能測定と代謝物解析のため, トレーサー投与約 6 秒後 (脳から採血部位への到達時間を勘案) より規定時刻 (10 秒×10 回, 30 秒×5 回, 60 秒×7 回, 120 秒×2 回, 計 15 分間 24 回) ごとに 0.5 ml ずつ動脈採血を実施する. 血液中に存在する AChE やブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) によってトレーサーの加水分解が進行せぬよう, 採血後直ちに 0.1 mg のフィズスチグミンを含むヘパリンを加えた生理食塩水溶液 0.01 ml と混和し, 卓上遠心機で 1,300 rpm×1 分間遠心して血漿 0.2 ml を分離する. 血漿の 0.05 ml は 0.1 ml のエタノールを加えて再び卓上遠心機で 1,300 rpm×1 分間遠心して除蛋白を行う. 残りの 0.15 ml の血漿を, ガンマーカウンターで放射能測定することにより経時的な動脈血中トレーサ

ー濃度, すなわち, 血漿入力関数を得る.

除蛋白後の上清 0.1 ml は, シリカゲルで被覆された薄層クロマトグラフィー (thin layer chromatography ; TLC) プレートにスポット後, 酢酸エチル : 2-プロパノール : 濃アンモニア = 15 : 5 : 1 (v/v/v) の溶媒で 5 分間展開し, イメージングプレートに 30 分間コンタクトさせる. これをバイオイメージングアナライザーで解析して, 血漿中の未変化体 MP4A と代謝物 N-メチル-4-ピペリジノール (MP4OH) の割合を求める. [ $^{11}\text{C}$ ]MP4A は血液中でも代謝を受けるため, このように動脈血漿を未変化体と代謝物に分離することにより真の入力関数 (脳に供給される動脈血中の未変化体トレーサー濃度の時間経過) を決定するわけである.

静注終了時間 ( $T_i = 60 \text{ sec}$ ) の前後における血漿中未変化体濃度 ( $C_p$ ) の時間放射能曲線 (time activity curve ; TAC) は, 以下の理論式で表される.

$$C_p = S(1 - e^{-\alpha t})$$

$$(0 \leq t \leq T_i) : \text{during infusion}$$

$$C_p = Ae^{-p(t-T_i)} + Be^{-q(t-T_i)} + Ce^{-r(t-T_i)}$$

$$(T_i \leq t) : \text{after infusion}$$

実測の血液データをこの理論 TAC と適合するよう, 非線形最小二乗法を用いて回帰計算することにより,  $S$ ,  $\alpha$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $r$  といった各パラメーターが算出される.

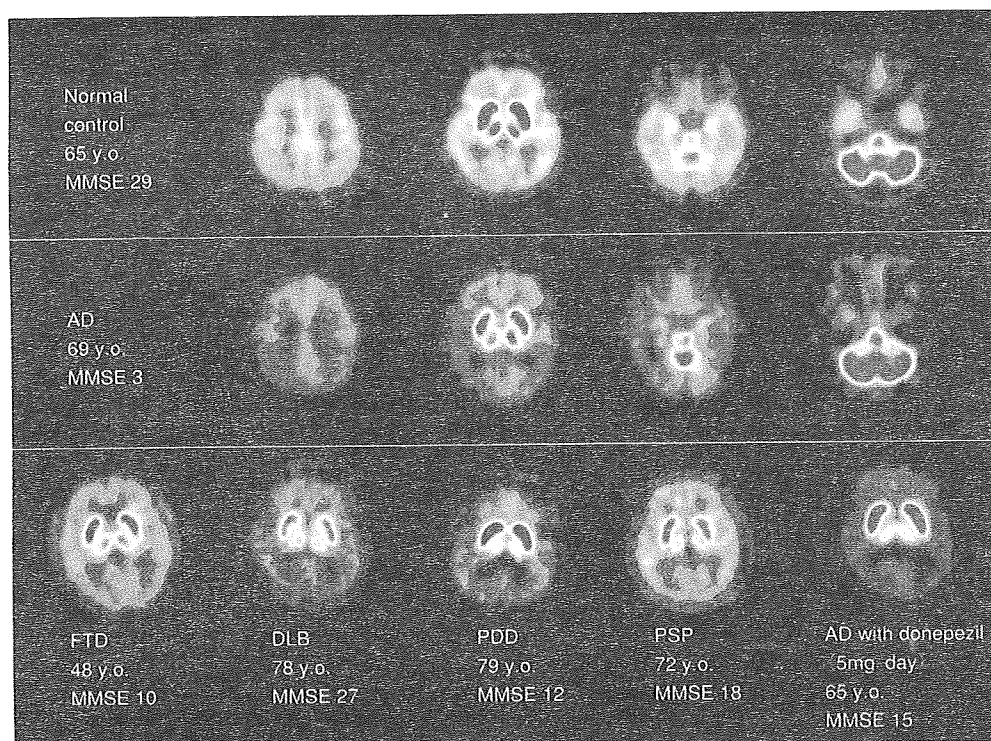


図2 各疾患の $^{11}\text{C}$ MP4A PET 画像  
MMSE : mini-mental state examination.  
 $^{11}\text{C}$ MP4A 静注から 20~40 分間後の後期集積画像例.

血漿から脳への移行速度定数を  $K_1$ , 脳内未変化体が血漿に戻る速度定数を  $k_2$ , 脳内未変化体が AChE で代謝物に加水分解される速度定数を  $k_3$  とすると, 脳内放射能濃度 ( $C_{total}$ ) の TAC は, 血中未変化体 ( $C_b$ ), 脳内未変化体 ( $C_b$ ) および脳内代謝物 ( $C_m$ ) の 3 コンパートメントモデルに基づいた以下の理論式で表される (図 1).

$$C_{total}(t) = C_b(t) + C_m(t)$$

$$C_b(t) = \int_0^t K_1 C_p(\theta) e^{-(k_2 + k_3)(t-\theta)} d\theta$$

$$C_m(t) = \int_0^t k_3 C_b(\theta) e^{-k_4(t-\theta)} d\theta$$

$$\approx \int_0^t k_3 C_b(\theta) d\theta \quad (\because k_4 \approx 0)$$

この理論 TAC を PET で測定した各関心領域 (region of interest : ROI) またはピクセルにおける実測 TAC と適合するように非線形最小二乗法を用いて回帰計算することにより,  $K_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  といった各パラメーターが算出できる. この  $k_3$ こそが脳内未変化体が AChE で代謝物に加水分解される速度定数であり AChE 活性の指標にほかならない. 健常者と AD 患者の部位ごとの  $k_3$

値を表に示す<sup>4)</sup>.

小脳, 線条体といった AChE の高活性部位においては, 脳内に取り込まれた  $^{11}\text{C}$ MP4A が AChE によってほぼ瞬時に加水分解され不可逆的に脳内に捕捉されてしまう血流律速状態 (放射能集積は脳血流量によって決定される) にあるため測定不能なのであるが, これら高活性部位の TAC データを内部標準と見なして線形最小二乗解析法に当てはめることで脳内局所の  $k_3$  を算出するなど, 動脈血入力関数を要さない新たな簡便な解析法も開発されている<sup>5~8)</sup>.

$^{11}\text{C}$ MP4A はヒトにおける AChE 選択性が 94% と高く, AChE 活性の低い大脳皮質の測定に極めて精度が高い. 一方,  $^{11}\text{C}$ MP4P は AChE 選択性が 86% にとどまり, 至適撮像時間も 60 分間と長めであるなど  $^{11}\text{C}$ MP4A に劣る面があるが, 視床など中活性部位も含めた脳の広範な部位の測定が可能という利点もあり, 測定部位に応じたトレーサーの選択が推奨される.

### 3. AD と AChE 活性

健常者の大脳皮質の脳血流量は加齢とともに有

意に減少したが、AChE 活性は加齢による変化を示さなかったことから、AD におけるコリン作動性神経系の変性とそれに伴う AChE 活性の低下は加齢と無関係であることが判明した<sup>9)</sup>。

AD では健常者に対して大脳皮質で 20%、海馬で 14%、扁桃体で 33% の有意な低下を認めた。大脳皮質における AChE 活性の低下は全般性でことに頭頂葉と側頭葉で著明であり、本検査は診断に有用と思量された<sup>4,10)</sup>。65 歳未満で発症した早発性 AD は晩発性 AD にも増してより広範な部位で著しく低下しており、両者の異質性が示唆された。縦断研究では、重症化に伴う更なる低下が示され、マイネルト基底核 (nucleus basalis Meynerti ; NBM, Ch4) に加え、内側中隔核 (medial septal nucleus ; MS, Ch1)、ブローカ対角帯核 (diagonal stria band of Broca ; DBB, Ch2) など前脳基底部の上行性コリン作動性神経系が広範かつ進行性に障害されることも示唆されている<sup>11)</sup>。

AD 以外の変性性認知症に対する研究も展開され、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) では AChE が低下しない一方、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) では AD にも増して彌慢性に顕著な低下を示し、コリン作動性神経系の障害が甚大であることが示された。認知症を伴ったパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia ; PDD) では、大脳皮質で AD と同程度の AChE 活性の低下を認めるものの海馬や扁桃体では低下が乏しく、進行性核上麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP) では大脳皮質と海馬における AChE 活性は軽度であったが、視床においては顕著な低下を示し、脳幹の背外側被蓋核 (LDT, Ch5)、脚橋被蓋核 (PPT, Ch6) から視床へ投射するコリン作動性神経系の障害がうかがえた<sup>12)</sup>。

塩酸ドネペジル服用による脳内 AChE 活性の阻害率測定は、26~39% と報告されている<sup>13,14)</sup>。各疾患の [<sup>11</sup>C]MP4A PET 画像の例を示す (図 2)。

#### 4. おわりに

以上概括したように、[<sup>11</sup>C]MP4A PET を用いた脳内 AChE 活性の測定は、脳内局所におけるコリン作動性神経の障害を非侵襲的に捉えることを可能とし、疾患の鑑別や病態の解明、さらに

は、抗認知症薬の薬効評価にも有用な検査と期待される。

#### 文 献

- 1) Irie T, Fukushima K, Akimoto Y, et al : Design and evaluation of radioactive acetylcholine analogs for mapping brain acetylcholinesterase (AChE) in vivo. *Nucl Med Biol* 21 : 801-808, 1994
- 2) Namba H, Irie T, Fukushima K, et al : In vivo measurement of acetylcholinesterase activity in the brain with a radioactive acetylcholine analog. *Brain Res* 667 : 278-282, 1994
- 3) Iyo M, Namba H, Fukushima K, et al : Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 349 : 1805-1809, 1997
- 4) Ota, T, Shinotoh, H, Fukushima, K, et al : A simple method for detection of abnormal regions in Alzheimer's disease brains with [<sup>11</sup>C] MP4A-A comparison with [<sup>123</sup>I]IMP SPECT. *Ann Nucl Med* 18 : 187-193, 2004
- 5) Koeppe RA, Ferry KA, Snyder SE, et al : Kinetic modeling of *N*-[<sup>11</sup>C] methylpiperidin-4-yl propionate : alternatives for analysis of an irreversible positron emission tomography tracer for measurement of acetylcholinesterase activity in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 19 : 1150-1163, 1999
- 6) Tanaka N, Fukushima K, Shinotoh H, et al : Positron emission tomographic measurement of brain acetylcholinesterase activity using *N*-[<sup>11</sup>C] methylpiperidin-4-yl acetate without arterial blood sampling : methodology of shape analysis and its diagnostic power for Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 21 : 295-306, 2001
- 7) Nagatsuka S, Fukushima K, Shinotoh H, et al : Kinetic analysis of [<sup>11</sup>C] MP4A using a high-radioactivity brain region that represents an integrated input function for measurement of cerebral acetylcholinesterase activity without arterial blood sampling. *J Cereb Blood Flow Metab* 21 : 1354-1366, 2001
- 8) Sato K, Fukushima K, Shinotoh H, et al : Evaluation of simplified kinetic analyses for measurement of brain acetylcholinesterase activity using *N*-[<sup>11</sup>C] methylpiperidin-4-yl propionate and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 24 : 600-611, 2004
- 9) Namba H, Iyo M, Shinotoh H, et al : Preserved acetylcholinesterase activity in aged cerebral cortex. *Lancet* 351 : 881-882, 1998
- 10) Shinotoh H, Fukushima K, Nagatsuka S, et al : The amygdala and Alzheimer's disease positron emission tomographic study of the cholinergic system. *Ann NY Acad Sci* 985 : 411-419, 2003
- 11) Shinotoh H, Namba H, Fukushima K, et al : Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in

- association with cognitive decline in Alzheimer's disease : A positron emission tomography study. *Ann Neurol* 48 : 194-200, 2000
- 12) Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, et al : Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 46 : 62-69, 1999
- 13) Kuhl DE, Minoshima S, Frey KA, et al : Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer's cerebral cortex. *Ann Neurol* 48 : 391-395, 2000
- 14) Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, et al : Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured by PET. *Neurology* 56 : 408-410, 2001

## アルツハイマー病の診断と治療

# Key Words

### アルツハイマー病のやさしい理解

## アルツハイマー病の神経伝達系の異常

アルツハイマー病  
神経伝達物質  
アセチルコリン  
セロトニン

.....  
\* 順天堂大学医学部精神医学教室

あら 新井 平 伊\*

高齢社会のなかでアルツハイマー病 (Alzheimer disease ; AD) は大きな社会的関心をよんでいるが、現在のところ唯一の治療薬であるドネペジルはその存在価値が大きいといえる。塩酸ドネペジルは、パーキンソン病におけるドパミン系薬剤と同じように、神経伝達物質研究から生まれてきたのというまでもない。

本稿では、ADにおける神経伝達物質異常について、歴史的展開から将来にわたる展望までを研究の意義とともに論じてみたい。

### アルツハイマー病研究の歴史

A.Alzheimerにより、50歳代の進行性認知症症例が学会報告されたのが1906年である。その後100年を経て、20世紀はまさにAD研究であったといっても過言ではない。それは科学的研究手法と機器の発展とともに、肉眼的脳研究から始まって顕微鏡レベルでの神経細胞や構成蛋白、そして分子レベル、最後は遺伝子までという神経科学的研究の流れが理解できる。しかし、遺伝子発見まで進んでADの病因・病態解明がすべて解決するといいうわけではない。そのため、最近ではこれま

でに解明された家族性ADの原因遺伝子をもとに、遺伝子発現、エピジェネティクス、プロテオミクス、メタボロミクスなど、遺伝子から蛋白レベルに再び立ち戻って、孤発性ADの解明を目指しているといえる。

### 神経伝達物質研究の意義

神経伝達物質研究は上記のような流れのなかでちょうど中間に位置する。これは1976～1977年に英国の3グループがAD脳におけるアセチルコリン (Ach) 作動系障害を報告し、スウェーデンのGottfriesらが生体アミン類障害を報告したことに始まる (詳細は文献<sup>1)</sup>を参照されたい) が、わが国AD例死後脳における報告は、1984年になる<sup>2)</sup>。

これらの神経伝達物質研究は、それまでの形態学研究をブレイクスルーしたという意味をもつ。ADの病態を成因論的にまとめると図1のようになり、形態学的所見とは別な面からADの病態を明らかにした。ここからAD研究は新たな展開をみせ、治療薬や臨床的マーカーの開発につながり、一方では免疫組織化学法の発展とともに神経病理学的にも伝達物質関連研究が行われるようになった。

## アセチルコリン作動系の障害

1960年代からパーキンソン病でドパミン作動系障害が注目されていた流れのなかで、前述したように1976～1977年にAD患者死後脳において、Ach合成酵素であるcholine acetyltransferase (ChAT) 活性が有意に低下してい

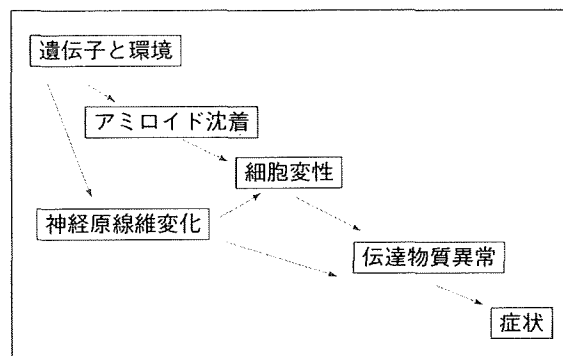


図1 アルツハイマー病の成り立ち

たと報告され、大きな注目を浴びた(表1)<sup>1)</sup>。また、Ach分解酵素である acetylcholinesterase (AchE) の活性も有意に低下している。わが国症例AD脳におけるAch作動系の検討結果でも同様の所見が得られている(図2)<sup>2)</sup>。その後、これらの変化はマイネルト基底核から大脳皮質に投射されているAch系障害と関連することも明らかになった。一方、シナプス後である受容体では、ムスカリン受容体については大きな変化はない傾向があり、ニコチン受容体では結合能が低下していると報告されている。

これらの成果をもとに、AchE阻害によるAD治療薬が開発された一方で、脳脊髄液や血清でのAch関連物質が診断マーカーとなりうるかなどが検討されたが、後者のほうは臨床で応用できるほどの成果は得られていな

表1 アルツハイマー病脳における神経伝達物質関連マーカーの変化<sup>1)</sup>

|                                              |             |                                 |        |
|----------------------------------------------|-------------|---------------------------------|--------|
| <b>1. コリン作動系4</b>                            |             | <b>4. ドパミン作動系</b>               |        |
| コリンアセチルトランスフェラーゼ活性                           | ↓           | ドパミン濃度                          | ↓ or → |
| アセチルコリンエステラーゼ活性                              | ↓ or →      | ホモバニリン酸 (HVA) 濃度                | ↓      |
| アセチルコリン合成率                                   | ↓           | チロシンヒドロキシラーゼ活性                  | ↓ or → |
| コリンの再取り込み                                    | ↓           | 黒質における神経細胞数                     | →      |
| マイネルト基底核における神経細胞数                            | ↓           | D <sub>1</sub> 受容体結合能           | →      |
| ニコチン性受容体結合能                                  | ↓           | D <sub>2</sub> 受容体結合能           | ↓      |
| ムスカリン性受容体結合能                                 | → or ↓      | <b>5. 遊離アミノ酸類</b>               |        |
| <b>2. セロトニン作動系</b>                           |             | グルタミン酸濃度                        | ↓      |
| セロトニン濃度                                      | ↓           | アスパラギン酸濃度                       | →      |
| 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA)                      | ↓           | GABA濃度                          | → or ↓ |
| トリプトファンヒドロキシラーゼ活性                            | ↓           | タウリン濃度                          | → or ↓ |
| セロトニンの取り組み                                   | ↓           | その他アミノ酸濃度                       | →      |
| 縫線核における神経細胞数                                 | ↓           | <b>6. 神経ペプチド類</b>               |        |
| セロトニン (5-HT <sub>1</sub> ) 受容体結合能            | ↓           | ソマトスタチン                         | ↓      |
| セロトニン (5-HT <sub>2</sub> ) 受容体結合能            | ↓           | コルチコトロピン放出因子 (CRF)              | ↓      |
| <b>3. ノルアドレナリン作動系</b>                        |             | サブスタンスP                         | ↓ or → |
| ノルアドレナリン濃度                                   | ↓           | ニューロペプチドY                       | → or ↓ |
| 3-メトキシ-ヒドロキシフェニル                             | ↓ or → or ↑ | バソアクティブインテスティナル<br>ポリペプチド (VIP) | → or ↓ |
| エチレングリコール4-(MHPG) 濃度                         | ↓           | バソプレッシン                         | → or ↓ |
| ドパミンβヒドロキシラーゼ活性                              | ↓           | コレシストキニン                        | → or ↓ |
| ノルアドレナリン再取り込み                                | ↓           | ニューロテンシン                        | ↓      |
| 青斑核における神経細胞数                                 | ↓           | サイロトロピン放出ホルモン (TRH)             | ↓      |
| 受容体結合能 (α <sub>1</sub> , α <sub>2</sub> , β) | →           |                                 |        |

患者剖検脳で得られたおもな神経伝達物質関連マーカーの異常を正常対照群と比べて有意に低下(↓)、有意に上昇(↑)、有意差なし(→)で表している。

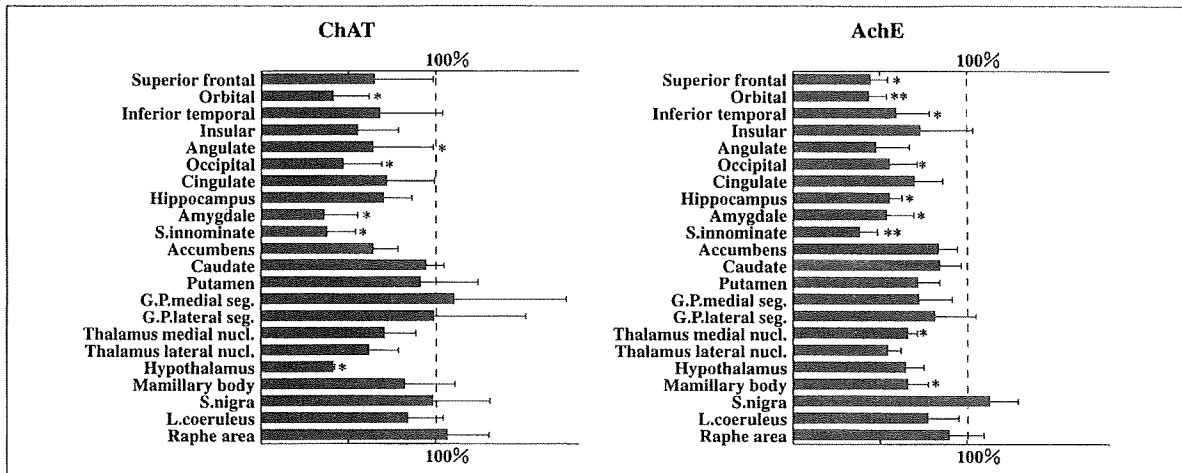


図2 Ach合成酵素（ChAT）と分解酵素（AchE）の活性<sup>2)</sup>  
 健常者群の各部位の平均値を100%として表示した。G.P.:Globus pallidus.

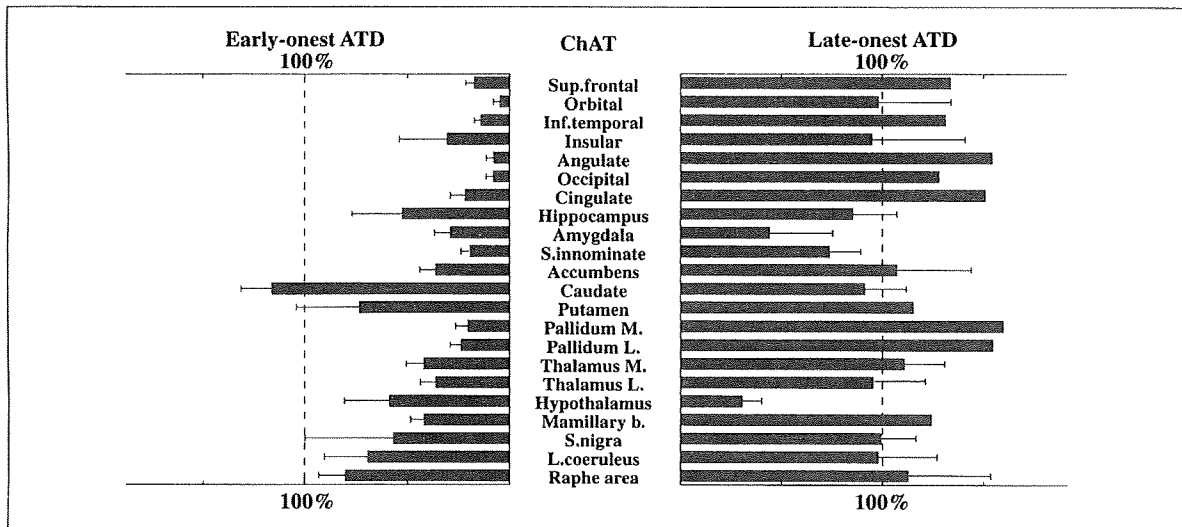


図3 Ach合成酵素活性の初老期発症群と老年期発症群の違い<sup>4)</sup>  
 健常者群の各部位の平均値を100%として表示した。M:medial segment, L:lateral segment.

い。また、関連遺伝子領域の遺伝子変異検索や遺伝子発現も検討されたが、病因・病態に特につなげる所見は得られていない。これらの中で注目されるのは、AchE関連のトレーサーを用いたPET研究であり、死後脳研究の成果を追試するとともに、ADの診断にも有用なことが示唆されてきている<sup>3)</sup>。一方、病態解明に関連して、初老期発症ADでは老年期発症ADと比べて、Ach作動系の障害が著しいことが確認されている（図3）<sup>4)</sup>。

## 生体アミン類作動系の障害

当初、Ach作動系障害がADの選択的障害であるように報告されたが、実際にはほかの作動系にも障害が及び、ADは多系統変性疾患であることがわかった。まず、セロトニン作動系ではシナプス前マーカーであるセロトニンや代謝産物だけでなく、受容体結合能も低下していた。セロトニン作動系起始核である放線核では神経細胞数の減少も確認され、AD脳においてセロトニン作動系は著しく障

害されていると考えられる。また、ノルアドレナリン作動系については、セロトニン作動系と同じように、シナプス前後のマーカースに変化がみられる一方で、ドパミン作動系は変化が少なく、パーキンソン病との対照的な所見であった。これらセロトニン作動系やノルアドレナリン作動系の障害は、ADでみられるうつ状態や睡眠障害との関連が想定されている。

### 神経ペプチド系の障害

神経ペプチドは、おもに大脳皮質の介在ニューロンのマーカーとして検討されている。なかでも、ソマトスタチンが多くの研究で一致してその濃度が低下していると報告され、注目を受けた。また、バソプレッシンやサブスタンスP濃度の低下も報告された、治療薬としての可能性も一時検討されたが、その後さらなる展開はみせていない。

### アミノ酸作動系の障害

アミノ酸についてはグリア細胞にも多く存在し、完全な神経細胞マーカーとはなりにくいことや死後変化の大きいことが問題にはなるが、死後時間が短いサンプルの検討で多くのアミノ酸のなかで、グルタミン酸濃度だけがAD群で低下した<sup>5)</sup>との結果は興味深い。単に死後変化を受けやすいのか、それともグルタミン酸作動系神経細胞の変性を表しているのかは、まだ解明されていない。

### 伝達物質研究関連の病因論的課題

#### 1. 逆行性変性か？

伝達物質変化は減少する方向での変化であり、それは細胞変性と関連すると解釈されている。特に、Ach作動系と生体アミン類作動系は皮質下に起始核があり、その神経細胞が変性し数が減少している。特にマイネルト基底核の障害は、パーキンソン病における黒

質と同じような意味合いで、ADの本質的病変であるとの解釈がなされた時期もある。一方で、これらの皮質下核の病変は大脳皮質の神経細胞障害に基づくいわゆる逆行性変性であるとの指摘もされている。病因・病態論的にどちらが正しいのかはいまだ解明されていない。

#### 2. 作動系間での違い—選択性

前述したように、ADは伝達物質に関して多系統に及ぶ変性疾患であることが明らかとなっているが、作動系障害の程度にはそれぞれの作動系間で異なる。この傾向は個人差によるものでなく、AD群としての1つの傾向であり、障害が強い作動系ではなぜそのような脆弱性があるのか、AD発症機序の解明に繋がる糸口でもあるが、いまだ解明はされていない。

### アルツハイマー病治療薬の開発

#### 1. 現在までに開発された治療薬

治療薬の詳細は別稿を参照されたいが、わが国で唯一のAD治療薬として承認されている塩酸ドネペジルは、Achを分解するアセチルコリンエステラーゼの阻害薬である。いうまでもなく、この治療薬はAD脳における神経伝達物質研究の一番の成果である。これにより、それまで専門治療薬がなく、脳代謝循環改善薬に頼っていた時代からは大きな発展であった(表2)。しかし、前述したAch作動系障害の報告から約20年を経過しないと新薬に結びつかないという現実も浮かび上がる。

一方、諸外国ではドネペジル以外にもガランタミンなど、ほかに3種類の薬剤がAD治療薬として承認されている(表3)。メマンチンはNMDA受容体関連薬剤であり、アミノ酸作動系のAD病態関与を示唆しているともいえる。わが国では、これらの3剤が現在まだ第III相の治験中であり、いかにわが国の新薬開発が遅れているかが理解できる。



表2 アルツハイマー病の治療薬の歴史

| 効果   | 抑制        | 維持     | 補充        | 阻止     | 促進     | 置換        |
|------|-----------|--------|-----------|--------|--------|-----------|
|      | 精神症状・問題行動 | 全般性脳機能 | 認知機能      | 神経細胞変性 | 神経伸張   | 遺伝子異常     |
| 代表薬物 | 抗精神病薬剤    | アルカロイド | タクリン      | 阻害薬    | 成長因子   | 置き換え      |
| 時期   | 現在        | 現在     | 1995～2005 | 2010以降 | 2010以降 | 200? (限定) |

表3 AD治療薬の種類

|         |                    |
|---------|--------------------|
| ドネペジル   | アメリカ, ヨーロッパ, 日本で承認 |
| リバスチグミン | アメリカ, ヨーロッパで承認     |
| ガランタミン  | アメリカ, ヨーロッパで承認     |
| メマンチン   | アメリカ, ヨーロッパで承認     |

## 2. 開発中の薬剤

現在AD治療薬として開発されている薬剤の一部にはセロトニン作動系関連など神経伝達物質関連薬剤も残っているが、多くは神経細胞変性を引き起こす原因と想定されているアミロイド $\beta$ 蛋白の沈着に介入しようとする薬剤である。これらは、より早期の段階から投与することによって病態の進行を阻止する効果が期待されており、現在の神経伝達物質関連治療薬が対症療法の範囲を超えないのとは対照的に、根治的治療薬としての役割を担うものである。

## 3. 伝達物質関連薬剤の今後の展開

まず重要なことは、今後いかに根治的治療薬が開発されようとも、ADの発症を皆無にすることは難しいと思われるので、神経伝達物質関連の薬剤は今後も必要とされるということである。言い換えれば、症状を対象とした治療効果を出現させるには、疾病の成因論的に最後の段階への介入のほうがより有効であるともいえる。したがって、何らかの形でAch作動系のみならず伝達物質関連薬剤は今後も開発される可能性はある。このような観点から今までに検討されていない領域として、後シナプス段階でのセカンドメッセンジャーレベルやエネルギー代謝関連に介入する薬剤も検討される可能性がある。これらは細胞活性やアポトーシスに介入することに

よって、より直接的に認知機能を高めることも期待される。

## おわりに

以上、ADにおける伝達物質研究の歴史的な流れや意義をなるべく理解しやすいように記載したつもりである。AD研究の主体は神経伝達物質からより本質的な領域へと移行しているが、ADが高齢社会のなかで大きな社会問題となっている現代において、そしてまた将来においても、伝達物質関連治療薬剤の役割は続いていくものと思われる。

## 文 献

- 1) 新井平伊, 一宮洋介, 小阪憲司, 諸治隆嗣, 飯塚禮二: アルツハイマー型痴呆における神経伝達物質の変化. 精神神経誌 90:863-868, 1988
- 2) Arai H, Kosaka K, Iizuka R. Changes of biogenic amines and their metabolites in postmortem brains from patients with Alzheimer-type dementia. J Neurochem 43:388-393, 1984
- 3) Ota T, Shinotoh H, Fukushi K, Nagatsuka S, Namba H, Iyo M, Aotsuka A, Tanaka N, Sato K, Shiraishi T, Tanada S, Arai H and Irie T. A simple method for the detection of abnormal brain regions in Alzheimer's disease patients using  $[^{11}\text{C}]$  MP4A: Comparison with  $[^{123}\text{I}]$  IMP SPECT. Nuclear Medicine 18 (3): 187-193, 2004
- 4) Arai H, Ichimiya Y, Kosaka K, Moroji T, Iizuka R. Neurotransmitter changes in early- and late-onset Alzheimer-type dementia. Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat 16:883-890, 1992
- 5) Arai H, Kobayashi K, Ichimiya Y, Kosaka K, Iizuka R. Free amino acids in post-mortem cerebral cortices from patients with Alzheimer-type dementia. Neurosci Res 2:486-490, 1985

## 著者連絡先

(〒113-8421)  
東京都文京区本郷2-1-1  
順天堂大学医学部精神医学教室  
新井平伊

研究  
と  
報告

## 抑うつ傾向を有する高齢者の脳機能および心理的特徴\*

バウムテストを含めた検討

村山憲男<sup>1)</sup> 井関栄三 藤城弘樹 長嶋紀一<sup>2)</sup>  
新井平伊<sup>3)</sup> 佐藤 潔<sup>1)</sup>

抄録

精神医学 51:1187-1195 2009

抑うつ傾向を有する高齢者の脳機能と心理的特徴を検討した。65歳以上の健常高齢者32名に対し、脳画像検査の他、GDS短縮版、WMS-R、WAIS-III、バウムテストなどを実施した。GDS短縮版が5点以下を統制群、6点以上を抑うつ群とした。その結果、脳<sup>18</sup>F-FDG PETで抑うつ群は左前頭葉、左側頭・頭頂連合野に有意傾向の糖代謝低下が認められた。WMS-Rでは両群に有意差は認められず、WAIS-IIIでは抑うつ群の動作性IQが有意に低かった。バウムテストでは、抑うつ群は樹冠が有意傾向ながら低く使用された領域数が有意に少なかったことから、消極的・萎縮的な態度や不安などが強い傾向が示唆された。

## Key words

Elderly person, Depressed mood, Tree drawing test, Brain <sup>18</sup>F-FDG PET, Cognitive function

## はじめに

うつ病は高齢者にしばしばみられる精神疾患であるが<sup>9)</sup>、高齢者では若年者と異なる特徴を有する。若年者のうつ病の中心的な症状である抑うつ気分は高齢者では目立たない反面、不安・焦燥・

希死念慮・心気的な訴え・妄想などが目立つとされている<sup>19)</sup>。また、精神運動抑制がみられる場合には、反応の乏しさなどから認知症と間違われやすい。

脳SPECTやPETなどの脳機能画像検査では、高齢者のうつ病は前頭葉や大脳辺縁系、皮質下核

2009年4月1日受稿, 2009年6月16日受理

\* Characteristics of Elderly Persons Showing Depressed Mood: An investigation using brain functional imaging and psychological tests

- 1) 順天堂東京江東高齢者医療センター・PET/CT認知症研究センター(〒136-0075 東京都江東区新砂3-3-20), MURAYAMA Norio, ISEKI Eizo, FUJISHIRO Hiroki, SATO Kiyoshi: PET/CT Dementia Research Center, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine, Tokyo Japan
- 2) 日本大学文理学部心理学科, NAGASHIMA Kiichi: Department of Psychology, College of Humanities and Sciences, Nihon University
- 3) 順天堂大学医学部精神医学教室, ARAI Heii: Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine

0488-1281/09/¥500/論文/JCOPY

などに血流や糖代謝の低下がみられることが多い<sup>7)</sup>。また、神経心理検査では、高齢者の抑うつは記憶障害や注意維持困難、精神運動速度低下などと関連があるといわれている<sup>4,12)</sup>。

しかし、高齢者のうつ病に関する最近の調査結果をまとめた展望論文<sup>5)</sup>では、調査方法に違いがあるものの、高齢者における大うつ病の出現率は 0.9~42.0%、臨床的に現れる抑うつ症状の出現率は 7.2~49.0% であった。つまり、高齢者にとって特徴的なのは、大うつ病よりも軽うつ病やうつ病の診断基準を満たさない抑うつ症状であると考えられる<sup>3)</sup>。

本研究では、認知症がみられず、うつ病とは診断されないが抑うつ傾向を有する高齢者について、脳機能画像検査と心理検査の特徴を検討した。特に心理検査では、これまで報告されてきた神経心理学的な側面を再検討するとともに、バウムテストの特徴を併せて検討した。バウムテストは本邦の精神科領域で比較的良好に用いられる投影法であり、この検査の目的は個人の人格や気分などの心理状態を言語的に表現できない側面を含めて検討することにある。描かれる樹の特徴は年齢によっても変化することが知られているが<sup>20)</sup>、高齢者を対象にした研究はまだ少ない<sup>10)</sup>。また、これまでの抑うつに関するほとんどの研究は質問紙や面接などの指標を用いており、バウムテストのような投影法を用いた高齢者の抑うつ研究はほとんどみられない。一般的に高齢者は抑うつ傾向を示しやすいことを考慮すると、抑うつ傾向を有する高齢者がどのようなバウムテストの結果を示すかを検討することは有意義であると考えられる。

## 方法

2007 年 4 月から 2008 年 3 月の 1 年間に、順天堂東京江東高齢者医療センター・PET/CT 認知症研究センターにおける認知症研究に健常成人ボランティアとして参加した、65 歳以上の高齢者 32 名(男性 17 名、女性 15 名)を対象にした。対象者の平均年齢は 72.9(SD 5.5)歳であった。対象者の募集は、主に職員の紹介やボランティア同士

の紹介で行われた。対象者の選択は、精神科医の診察により DSM-IV 診断基準で認知症やうつ病、その他の精神・神経疾患が既往を含めて認められない、重篤な合併症がない、妊娠の可能性がない、<sup>18</sup>F-FDG 投与前 6 か月以内に未承認薬が投与されていない、および、教育年数が 6 年を超えているなどの基準に基づいて行った。

抑うつ傾向の有無をみるために、日本語版 geriatric depression scale (GDS) 短縮版を実施し、GDS の合計点が 5 点以下で抑うつ傾向がみられない者を統制群、6 点以上で抑うつ傾向を有する者を抑うつ群とした<sup>14)</sup>。GDS は高齢者の抑うつを測定するのに適しており<sup>21)</sup>、本邦でも抑うつの指標として高齢者を対象にした研究で用いられてきた尺度である<sup>13)</sup>。さらに、本研究では主観的 quality of life (QOL) の測定を目的として、Philadelphia geriatric center morale scale (PGC-MS)<sup>11)</sup>の日本語版<sup>17)</sup>も実施した。

すべての対象者に、頭部 MRI と脳 <sup>18</sup>F-FDG PET の画像検査の他、心理検査として mini-mental state examination (MMSE)、ウェクスラー記憶検査法 (Wechsler memory scale-revised : WMS-R)<sup>22)</sup>、ウェクスラー成人知能検査 3 (Japanese Wechsler adult intelligence scale-third ; WAIS-III)<sup>23)</sup>、バウムテストを実施した。バウムテストの教示にはいくつかの方法があるが、この検査を認知症患者にも適用する可能性を考慮し、最も単純な「木を 1 本、描いてください」という教示を採用した。描画には、A4 サイズの上質紙と 2B の鉛筆、消しゴムを用いた。バウムテストの結果の特徴は、小林の研究を参考に作成した項目<sup>10)</sup>に基づいて、対象者がどちらの群か知らされていない臨床心理士が分析した。

統制群と抑うつ群で示された検査結果のうち、量的な値の差は t 検定を用いて検討した。また、質的な値の偏りは、 $\chi^2$  検定か度数が少ないなどで、 $\chi^2$  検定の条件を満たさない項目は直接確率計算法を用いて検討した。いずれの検定も、 $p < 0.05$  を有意、 $p < 0.10$  を有意傾向とした。

本研究は、「健康成人を対象とした <sup>18</sup>F-FDG

表 1 統制群と抑うつ群の背景と GDS, PGC-MS, MMSE 得点の比較

|           |        | 統制群       | 抑うつ群      | $p^{(1)}$ |
|-----------|--------|-----------|-----------|-----------|
| 男性：女性     | 人数     | 13：10     | 4：5       | n.s.      |
| 年齢        | 平均(SD) | 72.3(6.3) | 74.3(2.6) | n.s.      |
| 教育年数      | 平均(SD) | 14.9(2.5) | 14.1(2.4) | n.s.      |
| GDS 得点    | 平均(SD) | 2.0(1.4)  | 7.0(1.1)  | **        |
| PGC-MS 得点 | 平均(SD) | 9.7(1.6)  | 6.6(2.1)  | **        |
| MMSE 得点   | 平均(SD) | 28.0(1.9) | 28.3(1.9) | n.s.      |

\*\* $p<0.01$ 注 1) 性別は  $\chi^2$  検定, 年齢以下の項目は t 検定を用いた。表 2 統制群と抑うつ群で有意な偏りがみられた GDS, PGC-MS 項目<sup>注1)</sup>

|        |                                              | 統制群<br>(N=23) | 抑うつ群<br>(N=9) | $p^{(2)}$ |
|--------|----------------------------------------------|---------------|---------------|-----------|
| GDS    |                                              |               |               |           |
| 1      | 自分の生活に満足していますか。                              | 23(100.0%)    | 4(44.4%)      | **        |
| 2      | これまでやってきたことや興味があつたことの多くを,<br>最近やめてしまいましたか。   | 2(8.7%)       | 6(66.7%)      | **        |
| 6      | 自分になにか悪いことが起こるかもしれないという不安<br>はありますか。         | 2(8.7%)       | 5(55.6%)      | *         |
| 7      | あなたはいつも幸せと感じていますか。                           | 21(91.3%)     | 4(44.4%)      | *         |
| 10     | ほかの人に比べて記憶力が落ちたと感じますか。                       | 14(60.9%)     | 9(100.0%)     | *         |
| 13     | 自分は、活気が満ちあふれていると感じますか。                       | 18(78.3%)     | 1(11.1%)      | **        |
| 15     | ほかの人はあなたより恵まれた生活をしていると思いま<br>すか。             | 5(21.7%)      | 6(66.7%)      | *         |
| PGC-MS |                                              |               |               |           |
| 1      | 今の生活に満足していますか。                               | 23(100.0%)    | 6(66.7%)      | *         |
| 7      | 若い時に比べて今のほうが幸せだと思いますか。                       | 20(87.0%)     | 4(44.4%)      | *         |
| 9      | あなたは、自分の人生は年をとるにしたがって、だんだん<br>悪くなっていくと感じますか。 | 1(4.3%)       | 5(55.6%)      | **        |
| 10     | 物事をいつも深刻に受け止めるほうですか。                         | 4(17.4%)      | 6(66.7%)      | *         |

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ 

注 1) 表中の値は「はい」と回答した人数と各群での割合を示す。

2) 偏りの検定は直接確率計算法を用いた。

PET 検査による脳内糖代謝に関する研究」として順天堂東京江東高齢者医療センター倫理委員会から承認を受けた研究の一部である。すべての対象者に対して研究の目的と方法、守秘義務を含めた倫理的配慮を説明し、文書による同意を得た。

## 結果

対象者の性別、年齢、教育年数、GDS、PGC-MS、MMSE 得点を表 1 に示した。GDS の合計点が 5 点以下で統制群に属した対象者は 32 名中

23 名(71.9%)、6 点以上で抑うつ群に属した対象者は 32 名中 9 名(28.1%)であった。 $\chi^2$  検定の結果、両群の男女比に有意な偏りは認められず、t 検定の結果、年齢と教育年数、MMSE 得点には両群で統計的な有意差は認められなかった。

GDS の下位項目で抑うつ得点として加算された項目における両群の頻度の偏りを直接確率計算法で検討した結果、項目 1, 2, 6, 7, 10, 13, 15 で有意な偏りが認められた(表 2)。また、PGC-MS 得点の平均(SD)は、統制群が 9.7(1.6)、