

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）  
分担研究報告書

アルツハイマー病に対する臨床評価項目の検討と臨床評価の1年間の推移

分担研究者：数井裕光（大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室）

研究要旨：アルツハイマー病に対するタウ線維凝集阻害物質の臨床治験をおこなうための臨床評価項目について検討した。認知機能評価としてはMMSE、ADASを、精神行動障害の評価のためにNPIを、日常生活活動を評価するためにはPSMSとIADLを、記憶障害に対する自覚的、他覚的重症度評価には日常生活記憶チェックリスト（Everyday memory checklist: EMC）が有用と考えられた。そして18例のアルツハイマー病に対して実際にMMSEとADASを施行し、1年間の値の変化を明らかにした。

A. 研究目的

アルツハイマー病（以下ADと略す）に対して新たな薬剤を投与した場合に使用可能な評価スケールを検討した。またその際の変化がどの程度になるかの見当をつけるために、ADに対してドネペジルを投与した場合の認知機能、精神症状の変化を検討した。

B. 研究方法

ADの臨床症状を広範に評価するための項目を検討した。また大阪大学病院神経科精神科を受診し、NINCDS-ADRDAのprobable ADを満たした外来症例18例を対象に、認知機能の評価のためにMini-Mental State Examination (MMSE) とをAlzheimer's Disease Assessment Scale- cognitive subscale (ADAS)、精神行動障害の評価のためにNeuropsychiatric Inventory (NPI) を参加時、半年後、1年後に施行した。

C. 研究結果

評価項目の検討：認知機能の評価には、信頼性、および過去の研究における使用頻度からMMSEとADASが有用であると考えた。精神行動障害の評価には同様の理由で、NPIが適切であると考えられた。その他、日常生活活動を評価するためにはPhysical self-maintenance scale(PSMS)とInstrumental activities of daily

living scale(IADL)を、記憶障害に対する自覚的、他覚的重症度評価には日常生活記憶チェックリスト（Everyday memory checklist: EMC）が使用しやすいと考えられた。さらに近年患者の介護負担に対する効果を検討することも重要となっており、Zarit burden interview (ZBI)が適切であると考えられた。

認知機能と精神行動障害の推移：

図1：MMSE（赤太線は平均値：高得点ほどよい状態）

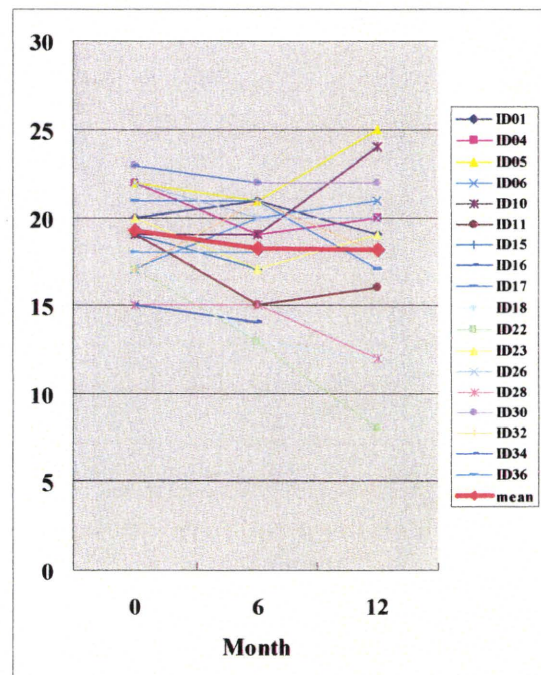


図2：ADAS（赤太線は平均値：高得点ほど悪い状態）

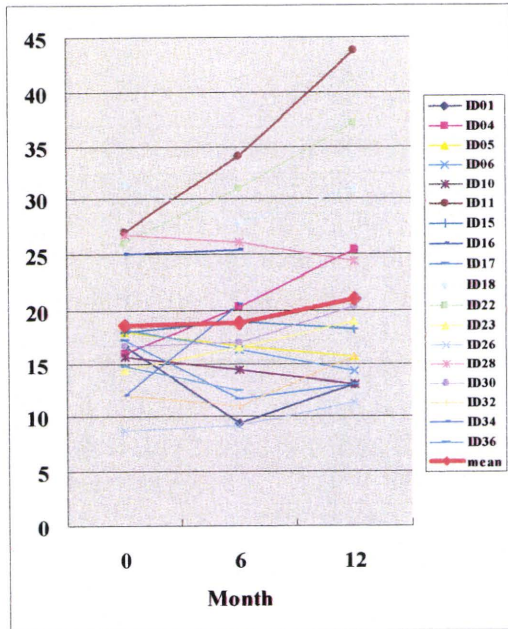
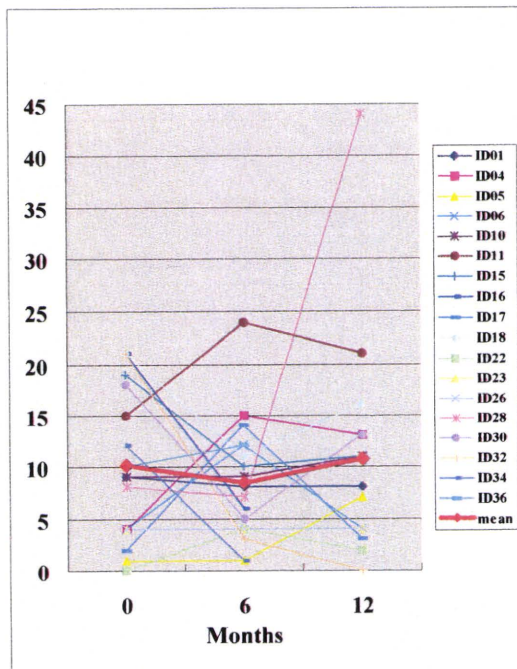


図3：NPI（赤太文字は平均値：高得点ほど悪い状態）



MMSE、ADAS、NPIの1年間のデータの推移を  
Brain and Nerve 62:625-630, 2010

検討した。

#### D. 考察

MMSE と ADAS では少数の患者では6ヶ月後に得点が悪化し、12ヶ月後に改善するという経過をとっており、個々人では得点の推移は様々であった。しかし群としてはともに時間の推移とともに悪化した。このため臨床治験の評価項目として使用しやすと考えられた。これに対してNPIは得点の変化が多様で変動が大きかった。しかし群の平均値としては変化のないとの結果になってしまった。精神症状は認知症による脳損傷に加えて、患者のおかれている環境や対人関係の影響をうけるため個人による差や評価時期による変動が大きくなったと考えられた。臨床治験での使用の際には多数例での検討にするなどして変動の影響を減らす工夫が必要であると考えられた。

#### E. 結論

AD の臨床症状の評価項目を検討した。MMSE、ADAS は治験の評価項目として使用しやすいが、NPI の使用には慎重な態度が必要であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

武田雅俊、数井裕光、III.精神疾患における前頭葉の構造と機能 認知症  
専門医のための精神科リュミエール 21 前頭葉でわかる精神疾患の臨床  
92-100,2010

数井裕光、その他の認知症、新老年学第3版、1216-1225,2010

木藤友実子、数井裕光、吉田哲彦、久保嘉彦、高屋雅彦、徳永博正、武田雅俊  
経時的に詳細な言語機能評価をした運動ニューロン評価を伴う意味性認知症の1例

木藤友実子、数井裕光、武田雅俊、意味性  
認知症 (semantic dementia)

Cognition and Dementia 9:32-36,2010

野村慶子、数井裕光、武田雅俊、軽度認知  
症スクリーニングテストとしてのリバーミ  
ード行動記録検査、老年精神医学

雑誌 21:177-182,2010

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

分担研究報告書

小胞体ストレスによる神経細胞内タウ凝集に関する研究

分担研究者 武田雅俊 大阪大学大学院医学系研究科

**研究要旨:** 小胞体(ER)ストレスを負荷した神経細胞ではタウ蛋白量の上昇が観測される。この現象は、ER ストレスによってタウに結合する E3 ライゲースである CHIP 量が減少し、タウのユビキチン化が阻害され、プロテアソームにおけるタウの分解が抑制されることによることが示された。すなわち、ER ストレスを是正することが、神経細胞内のタウの凝集を抑止する事が示唆された。

キーワード：タウ、ER ストレス、プロテアソーム、ユビキチン

#### A. 研究目的

小胞体(ER)ストレスはアルツハイマー病(AD)をはじめとする神経変性疾患の病理過程に関与するとされている。AD の神経細胞に観察されるタウの凝集はその産生と分解のバランスの破綻とも考えられる。本研究では、神経変性過程に広く関与するとされる ER ストレスのタウの産生および分解への関与について検討し、ER ストレスを介したタウ凝集阻害法について考察する。

#### B. 研究方法

① ER ストレスによるタウ蛋白量の変化

神経芽細胞(SH-SY5Y)及びマウス初代神経培養細胞に、グルコース除去、thapsigargin、tunicamycin、DTT を用いてER ストレスを与え、ライセートを調整し、ウエスタンブロットにてタウの推移を検討した。

② ER ストレスのタウ 5'UTR への反応解析

HEK293 にタウの coding 領域 + 5'UTR のコンストラクト導入したもの

と、coding region のみのコンストラクト導入したものを用意し、これらに①と同様の ER ストレスを負荷し、タウの推移を解析した。ER ストレス負荷によって、タウの発現が上昇するのであれば、5'UTR の有無でタウ蛋白量に差が生じるはずである。

③ ER ストレス下におけるタウのユビキチン化の変化

SH-SY5Y にグルコース除去を用いてER ストレスを負荷し、細胞ライセートをタウ抗体で免疫沈降して、ウエスタン法にてタウに結合するユビキチン量を検討する。

④ ER ストレス CHIP の変化

SH-SY5Y にグルコース除去を用いてER ストレスを負荷し、タウの特異的ユビキチン E3 ライゲースである CHIP についてウエスタン法で検討する。

#### C. 研究結果

① ER ストレスによるタウ蛋白量の変化

グルコース除去、thapsigargin、tunicamycin、DTT を用いた ER ストレス

はタウ蛋白の上昇をもたらす。グルコース除去 24 時間後では 1.5 倍のタウ蛋白量が観察された。

② ER ストレスのタウ 5'UTR への反応解析

coding 領域 + 5'UTR のコンストラクト導入した HEK293 と、coding region のみのコンストラクト導入した HEK293 にグルコース除去を负荷したところ、24 時間後、48 時間後のタウ発現量に有意な差は認められなかった。

③ ER ストレス下におけるタウのユビキチン化の変化

グルコース除去 24 時間および 48 時間後のタウに結合するユビキチン量は、グルコース添加群に比し、低下が観察された。

④ ER ストレス CHIP の変化

グルコース除去 24 時間および 48 時間後の SH-SY5Y のライセートにおいて、CHIP 量の低下が観察された。

#### D. 考察

本研究班の課題は、アルツハイマー病の病態過程であるリン酸化タウの凝集を阻害する方法を見出し、新しい治療法を開発する事である。従って、タウ凝集のメカニズムを検討することは重要である。本研究では、様々な ER ストレス負荷が神経細胞内のタウ蛋白量を上昇させることが示された。この現象は、ER ストレスがタウの産生を上昇させるためか、分解を阻害するためかによると考えられ、この点に検討を加えた。

ER ストレス反応の 1 つとして蛋白の翻訳抑制が知られているが、ATF4 や

BACE1 などの一部の蛋白はこの制御をすり抜け、むしろ産生が増加するものがある。これらの蛋白には 5'UTR に ER ストレスによって誘導が上昇する仕組みがある。タウの 5'UTR にも同様の仕組みがあるか検討したところ、ER ストレスのあるなしでのタウ誘導に差が認められず、ER ストレスがタウの産生増加を図る可能性は低いと考えられた。

タウはユビキチン化を受けることは広く知られた事実である。すなわち、タウはユビキチン化を受け常にプロテアソームで分解されている。この分解過程に ER ストレスが関与しているかを検討した。今回の検討から、ER ストレスはタウのユビキチン化を減少させることが明らかになった。タウの特異的なユビキチン E3 ライゲースである CHIP について検討したところ、ER ストレスによって CHIP は減少することが確認された。すなわち、ER ストレスによってユビキチンライゲースが減少し、タウのユビキチン化が阻害され、本来プロテアソームで分解されるべきタウが蓄積することで、蛋白量上昇につながると考えられる。

ER ストレスが CHIP 減少をもたらす機序については今後検討していきたいが、神経変性過程に広く係わるとされる ER ストレスがタウの凝集に関与するという今回の結果は意義が大きい。ER ストレスを如何に制御していくかが、タウ凝集の治療法につながる可能性が示された。

#### E. 結論

ER ストレスは、タウのユビキチン E3 ライゲースである CHIP の減少をもたらし、タウのユビキチン化を阻害してプロテアソームでの分解を低下させ、神経細胞内のタウ凝集につながる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. The production ratios of AICD $\epsilon$ 51 and A $\beta$ 42 by intramembrane proteolysis of  $\beta$ APP do not always change in parallel. Kohji Mori, Masayasu Okochi, Shinji Tagami, Taisuke Nakayama, Kanta Yanagida, Takashi S. Kodama, Shin-ichi Tatsumi, Kana Fujii, Hitoshi Tanimukai, Ryota Hashimoto, Takashi Morihara, Toshihisa Tanaka, Takashi Kudo, Satoru Funamoto, Yasuo Ihara, 1. Masatoshi Takeda *Psychogeriatrics* 10:117-123, 2010
2. The impact of a genome-wide supported psychosis variant in the ZNF804A gene on memory function in schizophrenia. Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T,

Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 153B(8):1459-64, 2010

3. KIBRA Genetic Polymorphism Influences Episodic Memory in Alzheimer's Disease, but Does Not Show Association with Disease in a Japanese Cohort. Hayashi N, Kazui H, Kamino K, Tokunaga H, Takaya M, Yokokoji M, Kimura R, Kito Y, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshida T, Currais A, Soriano S, Hamasaki T, Yamamoto M, Yasuda Y, Hashimoto R, Tanimukai H, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Morihara T, Takeda M. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 25;30(4):302-308. 2010

##### 2. 学会発表

Endoplasmic reticulum stress increases tau level Sakagami Y, Kudo T, Mitsuda T, Horiguchi K, Tanimukai H, Tasumi S, Ohkochi M, Imaizumi K, Takeda M 13rd International Conference on Alzheimer's Disease, Hawaii, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
武田雅俊、 数井裕光	III.精神疾患における前頭葉の構造と機能 認知症	福田正人 鹿島晴雄	専門医のための精神科リユミエール 21 前頭葉でわかる精神疾患の臨床	中山書店	東京	2010	92-100
数井裕光	その他の認知症	大内尉義 秋山弘子	新老年学第3版	東京大学出版	東京	2010	1216-1225

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishisaka M, Kudo T, Shimazawa M, Kakefuda K, et al	Restraint-Induced Expression of Endoplasmic Reticulum Stress-Related Genes in the Mouse Brain.	Pharmacology & Pharmacy	2(1)	10-16	2011
Furuichi T, Masuya H, Murakami T, Nishida K, Nishimura G, Suzuki T, Imaizumi K, Kudo T, Okawa K, Wakana S, Ikegawa S.	ENU-induced missense mutation in the C-propeptide coding region of Col2a1 creates a mouse model of platyspondylic lethal skeletal dysplasia, Torrance type. Mamm Genome.	Neurosci Lett.	22(5-6)	318-28	2011
Nonaka T, Watanaabe ST, Iwatsubo T, Hasegawa M.	Seeded aggregation and toxicity of alpha-synuclein and tau: cellular models of neurodegenerative diseases.	J Biol Chem.	285	34885-98	2010
Yokota O, Davidson Y, Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ishizu H, Terada S, Sikkink S, Pickering-Brown S, Mann DM.	Effect of topographical distribution of alpha-synuclein pathology on TDP-43 accumulation in Lewy body disease.	Acta Neuropathol.	583	789-801	2010

Yokota O, Davidson Y, Bigio EH, Ishizu H, Terada S, Arai T, <u>Hasegawa M</u> , Akiyama H, Sikkink S, Pickering-Brown S, Mann DM.	Phosphorylated TDP-43 pathology and hippocampal sclerosis in progressive supranuclear palsy.	Acta Neuropathol.	120	55-66	2010
Tamaoka A, Arai M, Itokawa M, Arai T, <u>Hasegawa M</u> , Tsuchiya K, Takuma H, Tsuji H, Ishii A, Watanabe M, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Akiyama H.	TDP-43 M337V mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis in Japan.	Intern Med.	49	331-4	2010
Yamaguchi Y, Masuda M, Sasakawa H, Nonaka T, Hanashima S, Hisanaga SI, Kato K, <u>Hasegawa M</u> .	Characterization of inhibitor-bound alpha-synuclein dimer: role of N-terminal region in dimerization and inhibitor binding.	J Mol Biol.	395	445-56.	2010
Arai T, <u>Hasegawa M</u> , Nonaka T, Kametani F, Yamashita M, Hosokawa M, Niizato K, Tsuchiya K, Kobayashi Z, Ikeda K, Yoshida M, Nonaya M, Fujishiro H, Akiyama H	Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLN and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy	Neuropathol.	30	170-181	2010
Naito AT, Okada S, Minamino T, Iwanaga K, Liu ML, Sumida T, Nomura S, Sahara N, Mizoroki T, <u>Takashima A</u> , et al.	Promotion of CHIP-mediated p53 degradation protects the heart from ischemic injury.	Circ Res.	106(11)	1692-702.	2010
Kimura T, Fukuda T, Sahara N, Yamashita S, Murayama M, Mizoroki T, Yoshiike Y, Lee B, Sotiropoulos I, Maeda S, <u>Takashima A</u> .	Aggregation of detergent-insoluble tau is involved in neuronal loss but not in synaptic loss.	J. Biol Chem	2858 (49)	38692-99	2010



Peethumnongsin E, Yang L, Kallhoff-Muñoz V, Hu L, Takashima A Pautler RG, Zheng H.	Convergence of prenilin- and tau-mediated pathways on axonal trafficking and neuronal function.	J Neurosci	30(40)	13409-18	2010
Kohji Mori, Masayasu Okochi, Shinji Tagami, Taisuke Nakayama, Kanta Yanagida, Takashi S. Kodama, Shin-ichi Tatsumi, <u>Masatoshi Takeda</u> et al	The production ratios of AICD $\epsilon$ 51 and A $\beta$ 42 by intramembrane proteolysis of BAPP do not always change in parallel.	Psychogeriatrics	10	10:117-123	2010
Hayashi N, <u>Kazui H</u> , Kamino K, Tokunaga H, Takaya M, Yokokoji M, Kimura R, Kito Y, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshida T, Currais A, et al	KIBRA Genetic Polymorphism Influences Episodic Memory in Alzheimer's Disease, but Does Not Show Association with Disease in a Japanese Cohort.	Dement Geriatr Cogn Disord.	25;30(4)	302-308	2010
Oida Y, Hamanaka J, Hyakkoku K, Shimazawa M, <u>Kudo T</u> , Imaizumi K, et al	Post-treatment of a BiP inducer prevents cell death after middle cerebral artery occlusion in mice.	Neurosci Lett	484	43-46	2010
Kimura R, Morihara T, <u>Kudo T</u> , Kamino K, <u>Takeda M</u> .	Association between CAG repeat length in the PPP2R2B gene and Alzheimer disease in the Japanese population.	Neurosci Lett	487	354-357	2010
<u>Takeda M</u> , Martínez R, ChemPG, <u>Kudo T</u> , <u>Tanaka T</u> , et al	Apolipoprotein E and central nervous system disorders: Reviews of clinical findings	Psychiatry and Clinical Neuroscience	64	592-607	2010
Currais A, Kato K, Leonides C, Ishii R, <u>Tanaka T</u> , <u>Takeda M</u> , Soriano S	Caffeine Modulates Tau Phosphorylation and Affects Akt Signaling in Postmitotic Neurons	J Mol Neurosci	43	326-332	2011
木藤友実子、數井裕光、吉田哲彦、久保嘉彦、高屋雅彦、徳永博正、武田雅俊	経時的に詳細な言語機能評価をした運動ニューロン疾患を伴う意味性認知症の1例	BRAIN and NERVE	62(6)	625-630	2010

## 1. 認知症

### はじめに

認知症とは、一度、正常なレベルにまで発達した精神機能が、なんらかの器質的な脳の障害のために病的に低下した状態である。認知症の原因疾患にはいろいろなものがあるが、それぞれの疾患によって侵されやすい脳領域がおおむね決まっている。したがって、それぞれの疾患ごとによくみられる症状も決まっている。

本項では、前頭葉症状が目立つ、あるいは前頭葉に顕著な障害を有する認知症をとりあげ、それぞれの画像検査を提示しながら症状を概説する。

### 前頭側頭葉変性症

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTL D) は、性格変化や行動異常を中核的症候とする変性性認知症である。これまで Pick 病、前頭側頭型認知症などいろいろな概念や呼称で呼ばれていたが、現在は FTL D と包括的にとらえる診断基準が最もよく用いられている<sup>1)</sup>。FTL D は、臨床的に前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD)、意味認知症 (semantic dementia : SD)、進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia : PNFA) に分類されている。すべての病型で発症、進行は緩徐である。そして人格変化、精神行動障害が顕著であるが、記憶障害、見当識障害、視空間認知障害などの認知機能障害は比較的軽度である。上記3型のなかで、SD の病変の主座は側頭葉にあるので、ここでは前頭葉に病変の主座がある FTD と PNFA について解説する。

### 前頭側頭型認知症 (FTD)

FTL D の中核的な病型で、表1の臨床的診断特徴に示されているように、さまざまな前頭葉性の行動障害が認められる。基本的には、意欲や活動性は低下しており、衛生や整容にも無頓着になる。たとえば、診察中に診療者が質問しても、よく考えずに「知らん」「わからん」と単純に答えることがある。その一方で、非常に自己中心的で、したいことはせずにはいられない一面もある。たとえば、店先に並んでいるお饅頭を食べたくなると制止することができず、お金を払わずに食べてしまうことがある。ま

表 1 前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床的診断特徴

## 1. 中核的特徴 (すべて必要)

- 潜行性に発症し徐々に進行
- 早期からの社会的対人関係の低下
- 早期からの対人接触の調整障害
- 早期からの情動の鈍麻
- 早期からの病識の低下

## 2. 支持する診断的特徴

## A. 行動異常

- 衛生・整容の障害
- 思考の硬直化・柔軟性の消失
- 易転導性と維持困難
- 口唇傾向・食行動変化
- 保続的・常同的行動
- 利用行動

## B. 発話と言語

- 発話量の変化
  - (a) 自発性の低下と発話の簡略化
  - (b) 発話の亢進
- 常同的発話
- 反響言語
- 保続
- 緘黙

## C. 身体所見

- 原始反射
- 失禁
- 無動・固縮・振戦
- 低く不安定な血圧

## D. 検査所見

- 神経心理学的検査：重度の健忘・失語・空間認知障害は伴わないが前頭葉テストでは障害が明らかになる
- 脳波検査：正常
- 脳画像検査 (形態 / 機能画像)：著明な前頭葉, または側頭葉前方部の異常

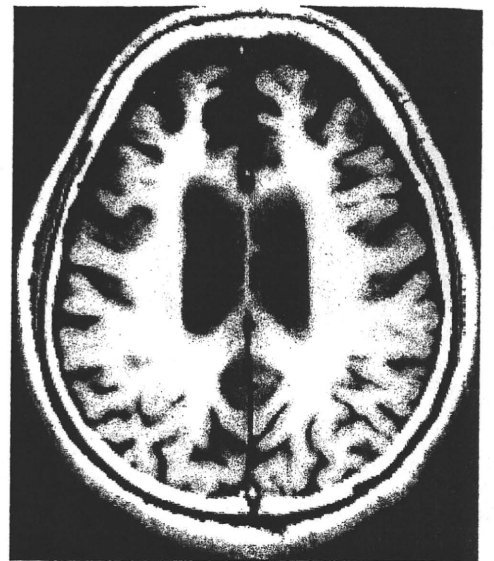
た思考のパターンは硬直的で柔軟性に欠ける。症状としては、同じことをし続ける保続的、あるいは常同的行動として認められる。膝をさすり続ける、同じ物を食べ続ける、同じ話を繰り返す、などである。また注意すべき対象に注意を集中し続けることができず、容易に周囲の刺激に注意がそらされてしまう。そして被影響性の亢進と呼ばれるさまざまな症状も認められる。甘いものを好むようになるという食事の好みの変化も認める。食事の際に詰め込み食べをすることがあるため窒息に注意する必要がある。特に運動神経疾患を合併する FTD 例では球麻痺症状を伴うために窒息死する確率が高く、より注意が必要である。

FTD は神経病理学的には、前頭葉変性症型、Pick 型、運動神経疾患型に分類される。前頭葉変性症型の場合、前頭葉萎縮は軽度で楔形の限局性の萎縮は呈さない。組織学的には Pick 小体や Pick 細胞は認めないが、皮質の細胞消失と空胞形成、皮質と皮質下白質の軽度～中等度のグリオーシスを認める。Pick 型では楔形の限局性の萎縮を呈し MRI で明らかになる (図 1)。また典型的には Pick 小体や Pick 細胞を有し、皮質と皮質下白質のグリオーシスも強い。運動神経疾患型の病理所見は前頭葉変性症型のそれと類似しているが、頸部と胸部に強い脊髄の運動神経変性を認める。これと関連して臨床症状は球麻痺と上肢の運動障害が顕著で下肢の運動障害

## Key words

## 被影響性の亢進

本来ならば無視すべき周囲の刺激に対して反応してしまう症状の総称である。特に目の前に置かれた物品を使用せずにはいられない症状を「利用行動」という。また眼前の人たちの行動を真似せずにはいられない場合は「模倣行動」という。診察者が真似しないようにと注意した後でも真似してしまう。一部の患者ではやめようと思っても真似してしまうと説明する患者もいる。その他、目に入る文字を読まずにいられない「強迫的音読」もある。



**図 1 前頭側頭型認知症 (Pick 型) の MR 画像**  
前頭葉の限局性の萎縮を認める。

はこれよりは軽い。MRI で強い限局性の前頭葉萎縮を認めない前頭葉変性症型、運動神経疾患型でも、SPECT や PET などの機能画像検査を行うと前頭葉を中心とした限局性の機能低下を認める。逆にこれらの画像学的異常所見を認めない場合は、FTD とは診断しにくい。

McMurtray ら<sup>2)</sup> は、FTD 患者を対象にさまざまな行動障害と SPECT の脳血流低下部位との関係を検討している。その結果、無為は前頭葉機能低下と関連し、軽躁状態は側頭葉の機能低下と関連した。さらに前頭葉については、左半球の障害と衛生意識の低下とが関連し、右半球の障害と病識低下、被影響性の亢進が関連した。さらに右前頭葉の低下と手をさする、手を叩く、体を揺する、しかめ面をする、口をすぼめたり音を立ててあけたりするというような単純な常同行動とが関連した。一方、左側頭葉の機能低下は繰り返し確認、掃除、物の収集、儀式行動のような複雑な強迫的、常同行動と関連した。このように一連の精神行動障害としてとらえられがちな FTD の症状についても、障害部位による差が存在する可能性があると考えられる。

### 進行性非流暢性失語 (PNFA)

PNFA で最も目立つ認知機能障害は名前の通り非流暢性失語である。語想起障害で発症することが多く、徐々に悪化していく。失語症状については、発語は努力性で、プロソディー障害、構音障害を呈し、音韻性錯語、失名辞、失文法、口部顔面失行を伴うことが多い (表 2)。復唱の障害、書字障害、計算障害なども加わる。

PNFA では優位半球の Broca 領域、中心前回などの前頭葉に加えて、上側頭回、縁上回を含む Sylvius 裂周囲に限局性の萎縮を認めることが多く、これら言語関連部位の損傷によって症状が出現していると考えられる。病理学的には限局性萎縮部位に皮質神経細胞の脱落とグリオーシス、皮質

表2 進行性非流暢性失語 (PNFA) の臨床的診断特徴

1. 中核的特徴 (すべて必要)
  - A. 潜行性に発症し徐々に進行
  - B. 以下のうち少なくとも1つを伴う非流暢性の自発話
    - ⊗ 失文法
    - ⊗ 音韻性錯語
    - ⊗ 失名辞
2. 支持する診断的特徴
 

<ol style="list-style-type: none"> <li>A. 発話と言語               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 吃 / 口部失行</li> <li>⊗ 復唱障害</li> <li>⊗ 失読・失書</li> <li>⊗ 早期には語義は障害されない</li> <li>⊗ 後期の緘黙</li> </ul> </li> <li>B. 行動               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 早期には社会的技能は保たれる</li> <li>⊗ 後期には前頭側頭型認知症 (FTD) と同様の行動変化を認める</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>C. 身体所見               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 後期の原始反射</li> <li>⊗ 無動・固縮・振戦</li> </ul> </li> <li>D. 検査所見               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 神経心理学的検査：重度の健忘・空間認知障害を伴わない非流暢性失語</li> <li>⊗ 脳波検査：正常か軽度の非対称性徐波化</li> <li>⊗ 脳画像検査 (形態 / 機能画像)：優位半球に強い非対称性異常</li> </ul> </li> </ol>
---	--

表層の海綿状変化を伴う非特異的变化を認めることが多いが、Pick 病、皮質基底核変性症、Alzheimer 病、Creutzfeldt-Jakob 病などの所見を呈することもある。

経過は原因疾患によって異なるが、典型例では、失語症から認知症への移行は緩徐で、明らかな健忘症、病識の障害、人格変化が起こるのは末期で、日常生活活動能力も高いまま維持されやすい。

## 血管性認知症

血管性認知症 (vascular dementia : VaD) とは、血管障害によって認知症の状態になる病態である。当然のことながら、どの部位に血管障害が生じたかによって症状は異なり、前頭葉に広範な脳梗塞や脳出血が生じたら粗大な前頭葉症状を呈する。しかし比較的小さな病変でも明らかな前頭葉症状を呈する場合がある。ここでは前頭葉のなかで特に重要な前脳基底部の血管障害によって生じる症状について説明する。また遠隔効果により前頭葉症状が生じやすい基底核と視床の脳梗塞例について解説する。

### 前脳基底部損傷

前脳基底部とは、前頭葉腹側面内側の後方、大脳基底核の前方に及ぶ領域で、ここには Meynert 基底核、Broca 対角帯核、中隔核、側坐核などのコリン作動性神経が集まっている。大脳辺縁系から入力を受け大脳皮質の広範囲に出力する重要な部位である。この部位の損傷は前交通動脈瘤ま

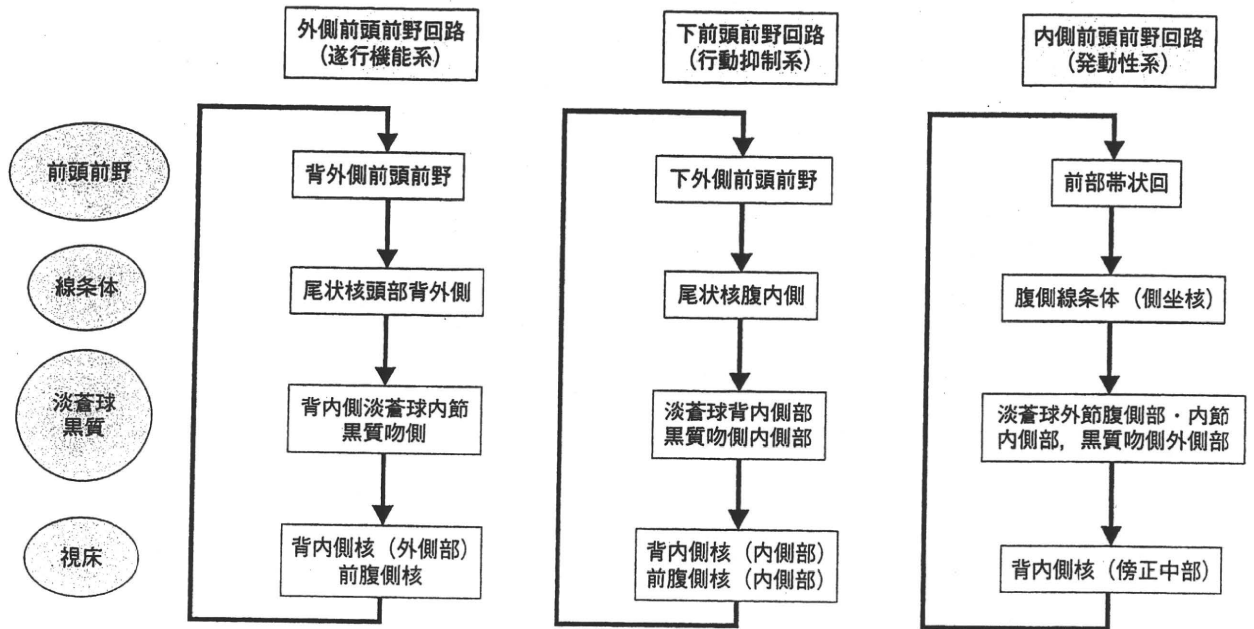


図2 前頭葉基底核視床回路

たは前大脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血で起こることが多く、出血自体の物理的損傷、血管攣縮や動脈瘤のクリッピングに伴う脳梗塞などが関連する。

この領域の障害で無気力、易刺激性、攻撃性などの人格変化や抽象思考、問題解決能力の障害などの前頭葉症状が生じる。また前向健忘と逆行健忘を認めるが、自由再生が障害される一方で、手がかり再生、再認は比較的良好という特徴をもつ。また個々の出来事は覚えているが、出来事と出来事の関係や時間的順序がわからないという特徴を有する。さまざまな情報が混乱した空想作話が目立つなどの特徴ももつ。これらの特徴は純粋健忘症例の記憶障害とは異なるもので前頭葉障害が関与していると考えられている。

### 基底核梗塞

両側基底核の障害で前頭葉機能障害が生じることは以前から知られていたが、Cummings<sup>3)</sup>はこの基底核の障害とその際に認められる症状を前頭葉基底核視床回路(図2)という形で整理した。前頭葉基底核視床回路には前頭前野、線条体、淡蒼球・黒質、視床それぞれの異なる領域を通る3つの回路が存在する。すなわち遂行機能をつかさどる外側前頭前野回路、行動抑制をつかさどる下前頭前野回路、発動をつかさどる内側前頭前野回路である。この回路の意味するところは、たとえば、外側前頭前野回路を構成する領域のどこかに損傷を被れば、その損傷部位が4領域のどの部位であれ遂行機能系の障害が生じるということである。それぞれの系の損傷によって生じる具体的な症状は、遂行機能系では遂行機能障害、注意障害、

作動記憶障害（ワーキングメモリー障害）、語想起障害、記憶障害など、行動抑制系では脱抑制、易怒性、易興奮性、性格変化など、発動性系では意欲低下、感情鈍麻、抑うつなどである。3つの回路の位置については、Burrussら<sup>4)</sup>のspecial reportがわかりやすい。

## 視床梗塞

視床は複数の核から構成される構造物であるが、そのなかで視床前核と視床背内側核が認知機能には重要である。視床前核は極動脈で栄養され、視床背内側核は傍正中動脈で栄養されている。傍正中動脈は左右共通幹で起始することがあるため、1か所の閉塞で両側性梗塞が起こりうる。

### ●視床前核

視床前核は記憶の回路である Papez の回路に含まれるため、この部位の障害によって記憶障害が生じることはよく知られている。さらに視床前核の損傷による遠隔効果のために前頭葉と側頭葉の機能低下も生じる（図3）。そして両部位の機能低下に由来すると考えられる発動性の低下、無為、遂行機能障害、喚語困難などが生じる。

### ●視床背内側核

視床背内側核は前述の前頭葉基底核視床回路のすべての回路を構成する構造物である。したがって、遂行機能障害、行動抑制障害、発動性障害すべての前頭葉症状を呈しうる。これに加えて記憶・情動の回路である Yakovlev の回路を構成する構造物でもあるため記憶障害も呈する。

## 特発性正常圧水頭症

正常圧水頭症（normal pressure hydrocephalus : NPH）は Hakim と Adams が 1965 年に報告した臨床概念で、古典的には、歩行障害、認知障害、尿失禁の三徴を有し、脳室拡大はあるが、髄液圧は正常範囲内で、髄液短絡術によって症状が改善する病態である。先行疾患が明らかでないものを特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH）と呼び、近年、地域在住の高齢者 200 人に 1 人の頻度で生じる比較的高頻度の疾患である可能性が指摘され<sup>6)</sup>、注目されている。

iNPH の歩行障害は歩幅の減少（petit-pas gait）、足の挙上低下（magnet gait）、歩隔の拡大（broad-based gait）が三大特徴である。歩行はやや外股で、ゆっくりで、不安定である。起立時や方向転換時には特に不安定になり、転倒することもある。Parkinson 病とは異なり、号令や目印となる線などの外的なきっかけによる歩行の改善効果は少ない。認知障害は思考速度・反応速度・作業速度の低下が最も顕著な特徴である。これに加え注意機能の障害、語想起能力の障害などの前頭葉機能関連障害が目立つ。記憶障害も認めるが、再生の障害と比較すると再認の障害は軽度で前頭葉障

### Key words

Papez の回路と Yakovlev の回路

ともに皮質と辺縁系、視床をつなぐ回路で記憶の形成に関与すると考えられている。Yakovlev の回路は情動の発現にも関与すると考えられている。Papez の回路：海馬→脳弓→乳頭体→（乳頭体視床路）→視床前核→（視床帯状回投射）→帯状回→海馬。

Yakovlev の回路：扁桃体→（下視床脚）→視床背内側核→（前視床脚）→前頭葉眼窩皮質→鈎状束→側頭葉皮質前部（側頭極）→扁桃体。

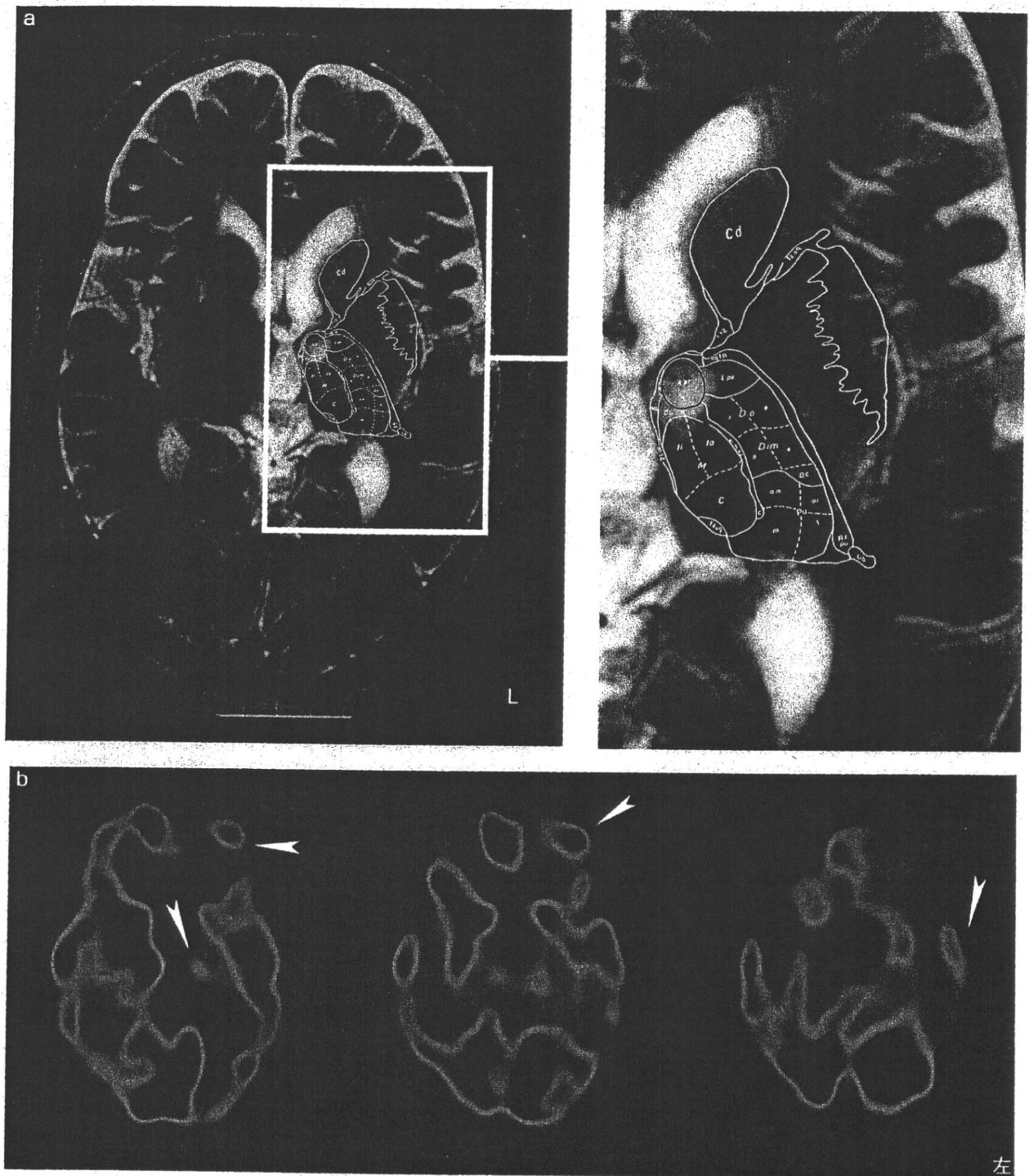


図3 左視床前核梗塞例のMR画像とSPECT画像

- a: MR画像. 左視床を中心に Shaltenbrand・Wahren<sup>5)</sup> のアトラスを重ねている. 梗塞が左視床前核を中心とした部位にあることがわかる. 右は梗塞部を拡大した画像. 赤色で囲まれたところが, 視床前核.
- b: SPECT画像. 左視床の血流低下とともに前頭葉, 側頭葉の血流低下を認める. 矢頭は血流低下部を示している.

害性の記憶障害の様相を呈する. 排尿障害については尿が貯められなくなる蓄尿症状(過活動膀胱)が多い. すなわち夜間頻尿, 尿意切迫(いったん尿意を感じると5~15分我慢できない), 切迫性尿失禁, 昼間頻尿を認める.

これらのiNPHの三徴の責任部位としては前頭葉が重視されている.



## AVIM

iNPH では、臨床症状が顕在化する前に脳室系と Sylvius 裂の拡大および高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化が MRI で認められることが知られるようになってきた。このような臨床症状は顕在化していないが、MRI 上 iNPH と考えられる状態は AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on

MRI) と呼ばれている。AVIM は、Alzheimer 病に対する健忘型軽度認知障害のような、iNPH の前駆段階と考えられる。AVIM は iNPH の病態解明の観点からも興味深い、早期治療の観点からも重要である。ただし、現在のところ AVIM の段階でシャント術を施行することは一般的ではない。

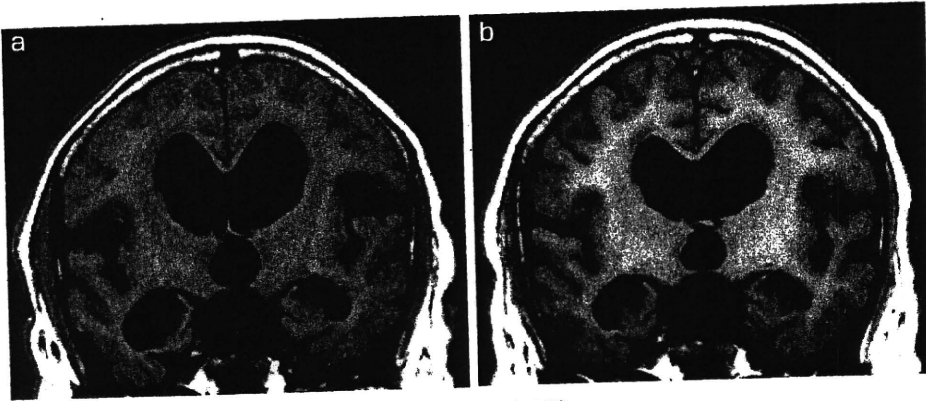


図4 特発性正常圧水頭症のMRI冠状断画像

a: シャント術前。側脳室，第3脳室，Sylvius 裂の開大を認める。高位円蓋部は狭小化している。また脳梁角が鋭角化している。  
b: シャント術後。シャント術前に認められた所見のすべてに改善を認める。

iNPH の歩行障害の重症度と前頭葉機能障害の重症度とが相関しているとの報告もあり、三徴の発現機序、責任領域は重なっている可能性がある。iNPH では脳室拡大によって脳が中から外に圧迫される。特に上方向に圧迫されるようで、MRI では脳梁角の鋭角化、高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化、T2 画像での脳室周囲高信号などが認められる。また脳血流 SPECT では脳室周囲、前頭葉を中心とした不均一な血流低下を認めることが多い。そして髄液短絡術によって症状が改善した患者では、MRI における脳室拡大、Sylvius 裂の拡大、脳梁角の鋭角化、高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化が改善し(図4)、脳血流 SPECT でも血流低下が改善する。

(武田雅俊，數井裕光)

### 引用文献

- 1) Neary D, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51 (6): 1546-1554.
- 2) McMurtray AM, et al. Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66 (4): 517-522.

- 3) Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993 ; 50 (8) : 873-880.
- 4) Burruss JW, et al. Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits. *Radiology* 2000 ; 214 (1) : 227-230.
- 5) Shaltenbrand G, Wahren W. Atlas for stereotaxy of the human brain. Stuttgart : George Thieme ; 1977.
- 6) Iseki C, et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly : A prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci* 2009 ; 277 (1-2) : 54-57.

#### 参考文献

- 日本正常圧水頭症研究会特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会 (編). 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン. 大阪 : メディカルレビュー社 ; 2004.
- Ishikawa M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica* 2008 ; 48 (Suppl) : S1-S23.

#### Further reading

認知症のことをより学びたい人に.

- 博野信次. 臨床認知症学入門—正しい診療・正しいリハビリテーションとケア. 京都 : 金芳堂 ; 2007.

認知症の言語障害について学びたい人に.

- 相馬芳明, 田邊敬貴. 失語の症候学. 東京 : 医学書院 ; 2003

## 2. 統合失調症

### はじめに

ヒトの前頭前野 (prefrontal cortex) は、機能解剖学的には前頭皮質のうち運動野と前運動野を除いた部分、線維連絡の面では視床背内側核からの投射を受ける皮質領域、細胞構築の面では前頭顆粒皮質に相当する。前頭前野は、系統発生的にヒトにおいて最もよく発達している脳領域であるとともに、個体発生的にも最も遅くまで (成人を過ぎても) 髄鞘化やシナプスの刈り込み (pruning) などの成熟過程が進行する部位である。また前頭前野はストレスに対する感受性がとりわけ高い。

前頭前野の特徴をなす基本的な機能は、遂行機能 (実行機能)、すなわち目的のある行動、言語、推論などを時間軸において組織化する能力である。遂行機能は複合的な機能であり、注意、記憶、ワーキングメモリー、プランニング、時間的統合、意思決定、モニタリング、抑制性制御などが関与して成立する。前頭前野はまた感情・情動や社会行動においても重要な役割を果たしている。これらの機能は、前頭前野が、それと線維連絡を有する他の大脳皮質や皮質下構造の機能を調整することにより発揮される。

上記のような前頭前野の諸特徴は、統合失調症の発症、特徴的症候、進行、回復など、その病態生理のさまざまな面に広くかつ深くかかわると考えられる。本項では、統合失調症における前頭前野の構造と機能の変化について、脳画像研究を中心に実証的なエビデンスをまとめてみたい。

### 臨床症状

統合失調症の陰性症状が、前頭葉外側穹窿面の器質性障害において認められる発動性の欠乏、アパシー、興味の低下、注意の障害などの症状と類似していることは古くから指摘されてきた。統合失調症の症状構成に関しては種々のとらえ方があるが、精神運動貧困、解体、現実歪曲の3つの症状次元に分けて検討されることが多い。慢性患者において、PETによる局所脳血流との関連を調べた研究 (Liddle ら, 1992) では、精神運動貧困症候群が左側優位に前頭前野の背外側部から内側部および前部帯状回の血流低下、解体症候群が右側の腹側前頭前野および左側 Broca 野の血流低下と相関することなどが報告されている。また MRI による左腹内側前頭

#### Key words

#### pruning

脳の発達過程において過剰に形成されたシナプスやその他のニューロンの要素が除去されて、より効率的で安定したシナプスを形成することをいう。

とがあり、投射線維障害による diaschisis とされる。

脳出血性 VD の T<sub>2</sub>強調像では、後頭葉の皮質髄質境界付近に微小出血の多発所見があれば、アミロイドアンギオパチーの存在を疑う。

#### c. 血液所見など

糖尿病、脂質異常症、ヘマトクリット高値、血液凝固能亢進、血小板凝集亢進などが認められる。心房細動は皮質型多発梗塞性認知症でよくみられる。また、低灌流性 VD の頸動脈エコー検査などで高度の主幹動脈病変が認められる場合がある。

### 10.6.4 治療

VD を発症してからの根本的治療は AD 同様困難である。VD は、脳梗塞などの同様な脳血管性のイベントが再発して中核症状も進行していくので、この脳血管性イベントの予防が重要である。また、中核症状に対する（対症療法的）な対応の可能性も指摘されてきている。

#### a. VD の進行抑制

VD では進行抑制すなわち脳梗塞等の予防が重要である。危険因子としての高血圧、糖尿病、心房細動、虚血性心疾患、肥満、脂質異常症、喫煙、飲酒などの除去は必須である。

薬物療法としては、原因が非心原性のアテローム血栓性脳梗塞の場合、アスピリン 75-150 mg が推奨される (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002)。また、原因が非弁膜性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation: NVAf) などの心原性脳梗塞の場合、ワーファリン® 1-4 mg が第一選択となるが (EAFT Study Group, 1993)、プロトンピン時間 INR で 2.0-3.0 が至適用量とされている (Stroke Prevention in AF Investigators, 1996)。なお、高齢者では出血合併症の頻度が上がるため、INR で 1.6-2.6 の範囲で使用することが推奨されている (Yasaka, Minematsu and Yamaguchi, 2001)。

#### b. 中核症状に対する（対症療法的）な対応

脳血管性認知症剖検脳でアセチルコリン濃度の低下が観察されたり、患者の脳脊髄液中でアセチルコリン濃度が低下したりする観察から、脳血管性認知症にもコリンエステラーゼ阻害薬を symptomatic drug として使用できる可能性がある。保健適用外であるが、ドネペジルが脳血管性認知症の症状改善に一定の効果を示すとされている (Wilkinson *et al.*, 2003)。

## 10.7 その他の認知症

近年、認知症の原因疾患に対する研究が進み、アルツハイマー病と血管性認知症以外の認知症についての知見も集積されてきた。また臨床診断基準も整理されてきた。本項ではアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) と血管性認知症 (vascular dementia: VD) 以外の比較的頻度の多い認知症を取り上げ、臨床症状、特徴的な神経画像所見および臨床診断基準をまとめる。

### 10.7.1 レヴィー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB)

DLB はわが国の小阪らが初めて報告した疾患 (Kosaka *et al.*, 1976) で、AD、VD に次いで 3 番目に多い認知症とされている。病理学的にはレヴィー小体の広範な出現が特徴である。レヴィー小体の本