

# 1 型糖尿病の経過中に食道アカラシアを合併した 多腺性自己免疫症候群の一例

小林 寛和    安田 尚史    河野 泰博  
明寄 太一    森山 啓明    原 賢太  
櫻井 孝      永田 正男    横野 浩一

## 1 型糖尿病の経過中に食道アカラシアを合併した 多腺性自己免疫症候群の一例

小林 寛和 安田 尚史 河野 泰博  
明寄 太一 森山 啓明 原 賢太  
櫻井 孝 永田 正男 横野 浩一

**要約：**症例は72歳男性。53歳時より尋常性白斑を認め、55歳時に1型糖尿病と診断され、以後通院加療中であった。68歳時より胸部不快感があり、胸部CTにて食道拡張を認めたため、精査加療目的にて入院となった。血液検査にてHbA1c 8.9%（以下HbA1cはJDS値で表記（糖尿病53：450-467, 2010））、抗GAD抗体8679.3U/mlと高抗体価、FT3、FT4、TSHは正常範囲内であったが、抗Tg抗体陽性、抗TPO抗体陽性であり、1型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、尋常性白斑の合併を認めることより多腺性自己免疫症候群3C型と診断した。また、上部消化管内視鏡検査および食道内圧モニタリングにて食道アカラシアと診断した。本症例のように多腺性自己免疫症候群を呈した抗GAD抗体強陽性1型糖尿病に食道アカラシアを合併した報告は稀である。最近、食道アカラシアに抗GAD抗体陽性率が高いとの報告がなされており、食道アカラシア発症に自己免疫機序の関与も示唆される点でも興味深かった。

**Key words：**1型糖尿病, 食道アカラシア, 多腺性自己免疫症候群, 抗GAD抗体  
(糖尿病53(12)：829~833, 2010)

### 緒言

1型糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患など種々の自己免疫疾患が合併することは以前から知られており、多腺性自己免疫症候群（APS）と呼ばれている。APS合併1型糖尿病例では緩徐進行型が多く、抗GAD抗体、ICAは異常高値かつ持続陽性になり、IA-2抗体に関しては陽性率が低いとされる。われわれは、急性発症で、ICA陽性、抗GAD抗体は高値かつ持続陽性、IA-2抗体軽度陽性の1型糖尿病に他の自己免疫疾患の合併を認めたAPS症例に、さらに食道アカラシアを合併した一例を経験した。食道アカラシアの病態は、食道の平滑筋と下部食道括約筋（LES）を支配している迷走神経の分枝が、Auerbach神経叢を形成し、神経伝達物質を介してLESの弛緩収縮をコントロールしている経路のいずれかの障害、特に神経叢の変性によるとこ

ろが大きいと考えられている。しかし、その病因は未だ特定されておらず、病態へのT細胞系の細胞性免疫異常の関与の可能性も考えられていたが、最近になって1型糖尿病の自己抗体である抗GAD抗体と食道アカラシアの関連の報告がなされた。本症例でも抗GAD抗体の異常高値が認められることから、抗GAD抗体強陽性が病因に関連している可能性が考えられたため報告する。

### 症例

症例：72歳 男性

主訴：胸部不快感

現病歴：1990年に尋常性白斑と診断された。1991年に全身倦怠感があり、高血糖、インスリン分泌低下などにより1型糖尿病と診断され、即時強化インスリン療法開始となり、以後継続加療中であった。2004

神戸大学医学部附属病院老年内科（現 総合内科）(〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1)

連絡先：安田尚史（〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1 神戸大学医学部附属病院老年内科（現 総合内科）

受付日：2010年3月30日／採択日：2010年9月12日

Table 1 入院時検査所見

{尿検査}		AST (GOT)	17 IU/l
蛋白	(-)	ALT (GPT)	10 IU/l
糖	(-)	γ-GTP	18 IU/l
ケトン体	(-)	ALP	237 IU/l
{血球}		LDH	173 IU/l
WBC	4800 /μl	Na	139 mEq/l
好中球	65.0 %	K	4.6 mEq/l
好塩基球	1.0 %	Cl	105 mEq/l
単球	4.0 %	Ca	8.5 mg/dl
リンパ球	30.0 %	P	3.6 mg/dl
RBC	410 万 /μl	BUN	18 mg/dl
Hb	11.6 g/dl	Cre	0.81 mg/dl
Ht	35.7 %	TP	7.1 g/dl
血小板数	22.9 万 /μl	Alb	3.7 g/dl
{血液生化学}		A/G 比	1.09
血沈 60 分	56 mm/h	Amy	80 IU/l
CRP	2.44 mg/dl	T-Bil	0.5 mg/dl
PTINR	0.93 INR	LDL-C	136 mg/dl
APTT	28.2 秒	HDL-C	73 mg/dl
		TG	82 mg/dl
		Glu (随時)	241 mg/dl
		HbA1c	8.9 %

Table 2 入院時検査所見

{糖尿病関連}		{APS 関連}	
尿中アルブミン	2.0 mg/day	TSH	2327 μU/ml
24 時間 CPR (尿)	1.46 μg	遊離 T3	2.5 pg/ml
CPR	< 0.03 ng/ml	遊離 T4	0.86 ng/dl
負荷後 CPR	< 0.2 ng/ml	抗 TPO 抗体 (RIA)	177 U/ml
ICA	(+)	サイログロブリン抗体 (RIA)	1.8 U/ml
抗 GAD 抗体	8679.3 U/ml	サイログロブリン	1.9 ng/ml
IA-2 抗体	2.4 U/ml	ACTH	49.5 pg/ml
		コルチゾール	14.9 μg/dl
HLA :	DRB1 0901/0901	抗副腎皮質抗体	(-)
	DQB1 0303/0303	抗胃壁抗体	(-)
		抗 H.Pylori 抗体	(+)

年より食事時に胸がつかえる感じがあり、その後次第に症状増悪を示した。2009 年胸部 CT 施行したところ食道拡張を認めたため、同年 3 月精査加療目的に入院となった。

既往歴：てんかん(-), COPD(発症時期不詳), 2008 年 糖尿病網膜症 (レーザー治療), 胃潰瘍

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：喫煙：2008 年末まで 20 本/日×50 年 飲酒：2001 年以降機会飲酒 アレルギー：薬(-), 食事(-)

身体所見：身長 158.8cm, 体重 57.3kg, BMI 22.7kg/m<sup>2</sup> 血圧 128/90mmHg, 脈拍 103 回/分, 体温 36.8℃,

SpO<sub>2</sub> 98% (room air), 意識清明, 全身に平坦な白斑 (神経走行に一致しない, 対称性なし, 熱感なし, 落屑なし, 全身皮膚面積の 50% 以上), 眼瞼結膜：貧血なし, 眼球結膜：黄染なし 甲状腺：腫大なし, 表在リンパ節触知せず, 呼吸音：両側下肺野 fine crackle 聴取, 心音：洞調律, 雑音聴取せず, 腹部所見に異常なし, 肝脾腫なし, 四肢浮腫なし, 振動覚：下肢で著明低下, 位置覚：下肢で軽度低下, 温痛覚：正常, アキレス腱反射消失, 起立性低血圧は認めず, 筋硬直なし, 筋痙攣なし, 指鼻試験, 指耳試験, 回内回外試験, 踵膝試験, 継ぎ足歩行, 片足立ちはすべて正常, ロンベルグ徴候は陰性。

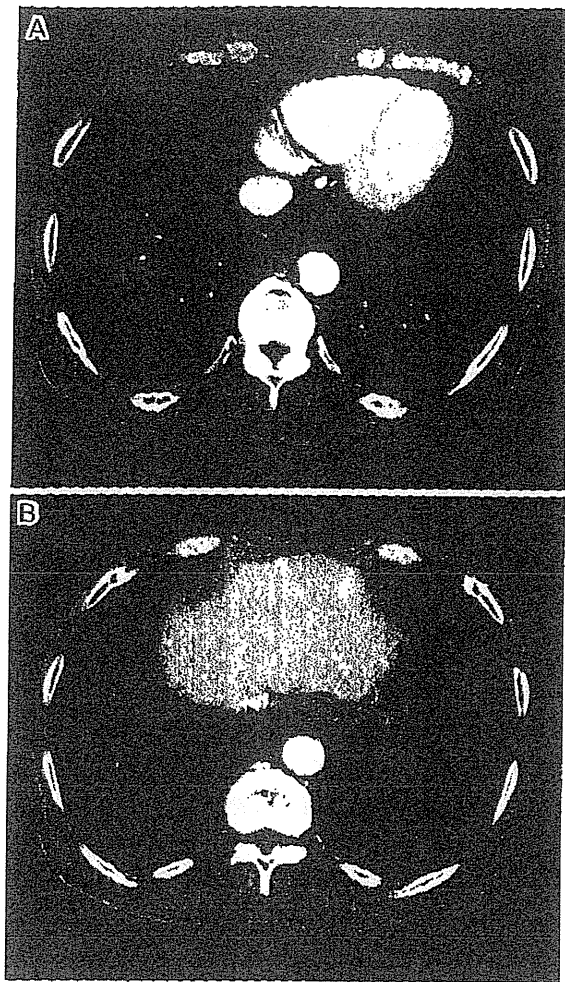


Fig. 1 胸部CT像

A: 食道拡張部位 B: 食道狭窄部位直上

入院時検査成績 (Table 1, 2): 尿検査ではケトン体は陰性で、血液検査では Glu (随時) 241mg/dl, HbA1c 8.9% (JDS 値) であった。蓄尿にて微量アルブミン尿認めず、血中 CPR はグルカゴン負荷6分後でも <math>0.2\text{ ng/ml}</math> であった。ICA 陽性、抗 GAD 抗体は 8679.3U/ml と著明な上昇を示し、IA-2 抗体も陽性であった。HLA 解析では DRB1 0901-DQB1 0303/DRB1 0901-DQB1 0303 (ホモ接合体) と疾患感受性遺伝子を有していた。甲状腺ホルモンの異常は認めなかったが、抗 TPO 抗体陽性、抗 Tg 抗体陽性を示した。また ACTH 49.5pg/ml と軽度上昇認めたが、抗副腎皮質抗体は陰性で Addison 病は否定的であった。抗 H.Pylori 抗体陽性であるが抗胃壁抗体は陰性で、悪性貧血も否定的であった。脳波検査では異常を認めず、MRI・MRA においても陈旧性ラクナ梗塞を認めるのみであった。胸部 CT (Fig. 1) では胸部食道上部から下部にかけて著明な食道の拡張を認めた。食道透視像 (Fig. 2) では下部食道括約部に一致した狭窄および食道全長にわたる著明



Fig. 2 食道透視像

な拡張を認め食道アカラシアに矛盾しない所見であった。しかし、食道内には食物残渣や造影剤の停滞などの通過障害は認めず。内視鏡検査では、食道内腔拡張、吻門部の巻き付き認め、めくれ込みは認めず。下部の狭窄部直上よりの生検では、悪性所見認めず。食道内圧モニタリングでは LES 圧は上昇し、同期した波以外蠕動はほとんど認めず、有効蠕動は 0.5% であり、食道アカラシアの所見に矛盾しなかった。以上より、グレード II 紡錘型の食道アカラシアと診断した。

本症例は、1型糖尿病を有する多腺性自己免疫症候群 (APS) であり、また画像検査および食道内圧モニタリングにて、食道アカラシアの合併を認めた。治療は1型糖尿病に対しては、強化インスリン療法を継続し、食道アカラシアに対しては診断後硝酸薬 (ニトロール) 内服開始したが、嚥下障害症状、胸部不快感改善していたため一旦内服中止とし経過をみたところ症状増悪を認めなかったため、投薬なしに食事指導のみで経過観察することとした。また、自己免疫性甲状腺疾患においては、症状および甲状腺ホルモンの低下が無いこと、尋常性白斑においては症状が見られないことから、それぞれの疾患に対しては経過観察を行うこととなった。

## 考察

多腺性自己免疫症候群 (APS) の病型分類を Table 3<sup>9)</sup> に示した。本症例では1型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、尋常性白斑が存在し、副腎皮質に関しては機能の軽度低下は認めたものの、抗副腎皮質抗体は陰性であるため、2型に必須である Addison 病は否定的であり、白斑症および臓器特異性自己免疫疾患を有する

Table 3 多腺性自己免疫症候群 (APS) の病型分類

APS	1 型	2 型	3 型	4 型
主要構成疾患	カンジダ症 副甲状腺機能低下症 Addison 病	Addison 病 1A 型糖尿病 自己免疫性甲状腺疾患	自己免疫性甲状腺疾患 3A 型 1A 型糖尿病 3B 型 悪性貧血 3C 型 白斑症・脱毛症・ 臓器特異性自己免疫 疾患	Addison 病
付随疾患	1A 型糖尿病 性腺機能低下症 悪性貧血 吸収不良症候群 脱毛症 白斑症	性腺機能低下症 特発性血小板減少性紫斑病 重症筋無力症 パーキンソン病 白斑症 脱毛症 関節炎	吸収不良症候群 性腺機能低下症 重症筋無力症 サルコイドーシス シェーグレン症候群 関節リウマチ	性腺機能低下症 吸収不良症候群 自己免疫性下垂体炎 自己免疫性肝炎 悪性貧血 重症筋無力症 白斑症 脱毛症 萎縮性胃炎

(文献 1 より一部改変)

3C 型と診断した。

1 型糖尿病に合併するその他の自己免疫疾患の割合として川崎ら<sup>2)</sup>は、バセドウ病 58%、橋本病 38% であり、自己免疫性甲状腺疾患の割合が高く、1 型糖尿病を合併する APS のタイプは殆どが 3 型であったと報告している。また 1 型糖尿病を合併した APS3 型の特徴として、①劇症 1 型糖尿病や急性発症型は少なく、2 型糖尿病の発症様式を示す緩徐進行型が多い<sup>2,3)</sup>、②男性：女性 = 1 : 2.2 と女性に多い<sup>2)</sup>、③ 1 型糖尿病単独例に比べ、抗 GAD 抗体、ICA は異常高値かつ持続陽性になり、IA-2 抗体に関しては陽性率が低い(陽性率 30%) などの報告がある<sup>2,4)</sup>。

本症例は男性であり、発症時高血糖でケトーシスを示し、即時強化インスリン治療開始している。また HLA 解析では、DRB1 0901-DQB1 0303/DRB1 0901-DQB1 0303(ホモ接合体)で、急性発症型 1 型糖尿病の疾患感受性遺伝子を有していることより<sup>5)</sup>、急性発症型 1 型糖尿病であると考えられる。ただし、現在のところ APS3 型に相関を示す HLA には種々の報告があり、一定の見解は得られていない<sup>2)</sup>。

一方、現在までの 1 型糖尿病の罹病歴は 18 年であるが抗 GAD 抗体は強陽性、ICA 陽性で、IA-2 抗体は弱陽性にとどまっており、APS3 型である 1 型糖尿病の報告に矛盾しないものとなっている。抗 GAD 抗体については、APS 症例や緩徐進行型 1 型糖尿病におけるものと、急性発症型 1 型糖尿病における抗体とは異なるエピトープを認識する違いが報告されている<sup>6)</sup>。抗 GAD 抗体関連の筋・神経疾患として、stiff person (leg) syndrome<sup>7)</sup>、側頭葉てんかん<sup>8)</sup>、小脳運動失調<sup>9)</sup>、自律神経失調<sup>10)</sup>などが報告されているが、本症例にお

いては症状、理学所見、脳波、MRI などにおいてこれらの疾患は否定的である。また、食道アカラシアの病態は、食道の平滑筋と下部食道括約筋 (LES) を支配している迷走神経の分枝が、Auerbach 神経叢を形成し、神経伝達物質を介して LES の弛緩収縮をコントロールしている経路のいずれかの障害、特に神経叢の変性によるところが大きいと考えられているが、何故起こるのかは未だ究明されておらず、これまで APS との関連のある自己免疫疾患としては報告されていない。しかし、病因として、①免疫異常、②ウイルス説、③遺伝素因、④消化管ホルモン関連などが考えられており、食道アカラシアと免疫異常の関連については組織学的検討により、全例に組織に炎症細胞の浸潤を認めたとの報告がある<sup>11)</sup>。同報告では、食道アカラシアの早期に食道切除術を行った例と終末期に食道切除術を行った組織それぞれに CD3、CD20 による免疫染色を行っている。その結果、前者の組織では CD3 は 9 例全例において 50% 以上陽性、CD20 は逆に全例で 25% 未満であった。また、後者の組織では、CD3 は 13 例中 7 例において 50% 以上陽性、CD20 は 13 例中 3 例が 50% 以上陽性であった。このことから、食道アカラシアでは T 細胞系の炎症細胞が浸潤しており、少なくとも早期の段階では細胞性免疫の機序の関与が示唆される。一方、食道アカラシアと自己抗体の関連については、最近 Robert E Kraichely ら<sup>12)</sup>により報告されており、これによると 1 型糖尿病の自己抗原で GABA 系神経の終末に分泌される酵素である GAD のうち GAD65 に対する抗体が、自己抗体の陽性率を対照者と比較すると約 10 倍の陽性率を認めている。このことから、食道アカラシアでは以前より T 細胞系の細胞性免疫異常

に伴う発症機構が考えられていたものの、自己抗体、特に1型糖尿病の自己抗体である抗GAD抗体による液性免疫の関与も示唆される。本症例でも、1型糖尿病の罹病歴が長くインスリン分泌が枯渇するほど残存膵β細胞が少ないことが予測されるにもかかわらず抗GAD抗体強陽性が持続していることより、抗GAD抗体の食道アカラシアの病態への関与を否定することはできない。今後の展望として、ラット ileum, colon 組織の神経細胞、神経叢と反応する血清中の抗体が抗GAD抗体であることが証明できれば、上記を強く支持することとなるであろう。また、HLA解析においては、DQA1 0103-DQB1 0603のヘテロダイマーが最も良く見られたとの報告があり<sup>19)</sup>、これをもつ患者は筋・神経における自己抗体の発現があるとされている。この遺伝子が食道アカラシアの病態を進展させる要因となる可能性は示唆されるが、しかしながら全ての食道アカラシアの患者にこの遺伝子が見られるわけではなく、本症例においても認めてはいない。

以上より、現時点では食道アカラシアの病因は特定されていないものの、体液性免疫、細胞性免疫を含めた免疫異常が病態に関与していることが示唆され、本症例の抗GAD抗体強陽性にも関連している可能性が考えられた。

このように本症例では、自己免疫性甲状腺疾患、尋常性白斑を呈し抗GAD抗体陽性の1型糖尿病を合併する多腺性自己免疫症候群(APS)3C型の患者に食道アカラシアを認め、抗GAD抗体による発症機序も示唆されている点で大変興味深い症例である。

本論文の要旨は第46回日本糖尿病学会近畿地方会(2009年11月)で報告した。

## 文 献

- 1) Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23: 327-364
- 2) 川崎英二(2008)多腺性自己免疫症候群ってなに? *ブラクテイス* 25: 11-13
- 3) 小川典子, 田中順子, 山根雄幸, 垣羽寿昭, 西木正照, 山口 徹, 杉本利嗣(2006)緩徐進行1型糖尿病に慢性甲状腺炎, 悪性貧血, 特発性血小板減少性紫斑病を合併した多腺性自己免疫症候群III型の1例. *糖尿病* 49: 723-729
- 4) Kawasaki E, Takino H, Yano M, Uotani S, Matsumoto K, Takao Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Nagataki S (1994) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes* 43: 80-86
- 5) Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, Imagawa A, Maruyama T, Kawasaki E, Tanaka S, Shimada A, Osawa H, Kobayashi T, Hanafusa T, Tokunaga K, Makino H, on behalf of the Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society (2009) Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia*. Oct 8 (Epub ahead of print)
- 6) Wagner R, McNally JM, Bonifacio E, Genovese S, Foulis A, McGill M, Christie MR, Betterle C, Bosi E, Bottazzo GF (1994) Lack of immunohistological changes in the islets of nondiabetic, autoimmune, polyendocrine patients with beta-selective GAD-specific islet cell antibodies. *Diabetes* 43: 851-856
- 7) Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, Vicari AM (1988) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318: 1012-1020
- 8) Peitola J, Kulmala P, Isojarvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, Savola K, Knip M, Keranen T, Graus F (2000) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy resistant epilepsy. *Neurology* 55: 46-50
- 9) Abele M, Weller M, Mescheriakov S, Burk K, Dichgans J, Klockgether T (1999) Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Neurology* 52: 857-859
- 10) 高倉玲奈, 今川彰久, 花房俊昭, 朝川秀樹, 宮川潤一郎, 和栗雅子, 松村俊子, 難波光義, 桑原正道, 松沢佑次(1995)高度な自律神経障害を合併し, GAD抗体が強陽性を示したインスリン依存型糖尿病の1症例. *ホルモンと臨床* 43(増刊号): 142-145
- 11) Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR (2000) The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 24: 1153-1158
- 12) Kraichely RE, Farrugia G, Pittcock SJ, Castell DO, Lennon VA (2010) Neural Autoantibody Profile of Primary Achalasia. *Dig Dis Sci* 55: 307-311
- 13) Latiano A, De Giorgio R, Volta U, Palmieri O, Zagaria C, Stanghellini V, Barbara G, Mangia A, Andriulli A, Corinaldesi R, Annese V (2006) HLA and enteric anti-neuronal antibodies in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 18: 520-525

could include less therapeutic effort on the patients' side as well as an attribution of symptoms to depression rather than delirium by physicians or a questionable prognostic outlook causing limitation of hospital efforts. Moreover, rehabilitation from delirium in old age is especially difficult in the case of the overlap syndrome. As recently has been pointed out, physical inactivity in patients with depression seems to be the most important mediator for the higher risk of cardiovascular disease in depression.<sup>8</sup>

Physical and cognitive activity is crucial for recovery from delirium and for regaining self-care ability and independence; withdrawal and anhedonia can be considered a major cause of the bad outcome in the depression–delirium overlap.

Consequently, the optimal treatment of depression has to be highlighted during delirium overlap. As in the study population presented, depression in older patients in general is undertreated.<sup>3</sup> The data presented suggest that there is no additional risk for incipient delirium with antidepressants, with the number of treated depressive non-delirious patients with depression but without delirium is comparable to the number of medicated overlap patients. Patients with prevalent delirium on admission were excluded from the study. This should be evaluated further regarding the kind of antidepressants used. Antidepressants are a risk factor for delirium for various reasons, especially anticholinergic side effects in tricyclics, mirtazapine, and duloxetine and hyponatremia in selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine,<sup>9</sup> and mirtazapine. Anticholinergic side effects might moreover become crucial in the case of additional acute disease because they might provoke endogenous anticholinergic effects as well.<sup>10</sup>

Whether electroconvulsive therapy (ECT) might be indicated in cases of severe depression in overlap with delirium remains unknown. Delirious states might follow ECT,<sup>11</sup> and this effective treatment might therefore bear an additional risk. Alternatively, ECT has been considered to have an antidelirium effect,<sup>12</sup> although a recent pilot study reported a positive effect of galantamine on cognitive outcome after ECT, because cholinesterase inhibitors might also be effective in prolonged delirium.<sup>13</sup>

The study by Givens et al.<sup>1</sup> found a significantly worse outcome in elderly patients with depression–delirium overlap independent of functional and medical comorbidity and socioeconomic status. Physical inactivity could be a major reason for the adverse outcomes. Depression diagnosis and treatment have to be improved in elderly, medically ill patients and have to be recognized also in delirium–depression overlap.

*Christine Thomas, MD*  
*Department of Geriatric Psychiatry*  
*Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bethel*  
*Evangelisches Krankenhaus Bielefeld*  
*Bethesdawege*  
*Bielefeld, Germany*

*Peter Oster, MD*  
*Geriatric Center*  
*University of Heidelberg*  
*Bethanien Krankenhaus*  
*Heidelberg, Germany*

## ACKNOWLEDGMENTS

**Conflict of Interest:** The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this letter.

**Author Contributions:** Both authors took part in the concept and writing of this letter.

**Sponsor's Role:** None.

## REFERENCES

1. Givens JL, Jones RN, Inouye SK. The overlap syndrome of depression and delirium in older hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1347–1353.
2. Debruyne H, Van Buggenhout M, Le Bastard N et al. Is the geriatric depression scale a reliable screening tool for depressive symptoms in elderly patients with cognitive impairment? *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:556–562.
3. Blazer DG. Depression in late life: Review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58A:249–265.
4. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–389.
5. Thomas C, Hestermann U, Walther S et al. Prolonged activation EEG differentiates dementia with and without delirium in frail elderly patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:119–125.
6. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: A meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:558–567.
7. Rathore SS, Wang Y, Druss BG et al. Mental disorders, quality of care, and outcomes among older patients hospitalized with heart failure: An analysis of the national heart failure project. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1402–1408.
8. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300:2379–2388.
9. Mulsant BH. Onset of confusion in the context of late-life depression. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32:152.
10. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: An EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neurosci* 2008;9:86.
11. Reischies FM, Neuhaus AH, Hansen ML et al. Electrophysiological and neuropsychological analysis of a delirious state: The role of the anterior cingulate gyrus. *Psychiatry Res* 2005;138:171–181.
12. Charlton BG. The 'anti-delirium' theory of electroconvulsive therapy action. *Med Hypotheses* 1999;52:609–611.
13. Matthews JD, Blais M, Park L et al. The impact of galantamine on cognition and mood during electroconvulsive therapy: A pilot study. *J Psychiatr Res* 2008;42:526–531.

## EDUCATION OF LIFESTYLE RISK FACTORS ASSOCIATED WITH DEMENTIA LIKELY TO HELP PRIMARY CARE PHYSICIANS TO IMPROVE CONSULTATION FOR ELDERLY PEOPLE WITH DEMENTIA

*To the Editor:* Establishment of an effective healthcare system for elderly people with dementia is a major challenge. Primary care physicians (PCPs) are responsible for providing early detection and care for the majority of people with dementia in Japan, but several studies have found that PCPs consider themselves to be insufficiently qualified to treat dementia.<sup>1,2</sup> Education regarding dementia is thus needed to help PCPs attain improved adherence to consultation for dementia, although consultations may vary widely according to physicians' attitudes toward dementia.<sup>1–6</sup> The aim of this study was to identify physicians' attitudes toward consultation on dementing disorders and educational targets for PCPs with positive or negative attitudes toward consultation for dementia.

A cross-sectional survey was administered in November 2006 that included a standardized self-reported questionnaire.

Two thousand four hundred sixty-one invitations were sent out to all healthcare professionals, regardless of medical specialty, in six representative municipalities in Hyogo Prefecture (Kobe, Amagasaki, and Himeji (urban) and Shiso, Tanba, and Toyooka (rural)) whose names were obtained from the Hyogo Medical Association database. Of the 752 survey respondents with complete demographic information, 729 self-reported as PCPs, whereas, 23 were

specialists and were not involved in consultation for elderly people with. After exclusion of these 23 specialists, 561 routinely participated in consultation for elderly people with dementia (Group 1), and 168 reported that they were reluctant to engage in consultation for dementing disorders (Group 2).

The questionnaire covered the following aspects of ambulatory care for elderly patients: general attitude to-

**Table 1. Attitudes of Primary Care Physicians Toward Consultation for Elderly People with Dementia and Educational Needs**

Characteristic	Positive Attitude (Group 1; n = 561)	Negative Attitude (Group 2; n = 168)	P-Value
Age, mean $\pm$ SD	57.7 $\pm$ 11.8	62.0 $\pm$ 13.4	<.001
Female, n, %	54 (9.6)	21 (12.5)	.17
Urban/rural area, n	512/49	164/4	.003
Years of professional experience, mean $\pm$ SD	31.3 $\pm$ 12.3	35.6 $\pm$ 12.8	<.001
Years in current practice setting, mean $\pm$ SD	17.6 $\pm$ 13.2	21.5 $\pm$ 14.5	.002
Medical specialty, %			<.001
Internal medicine	54.7	35.9	
Surgery	11.9	12.5	
Psychiatry	6.6	0	
Other	26.8	51.6	
Consultation for elderly patients, n/month, mean $\pm$ SD	232.8 $\pm$ 232.1	146.3 $\pm$ 164.0	<.001
Incidence of dementia in elderly patients, %	10.7	6.2	.003
Patients with lifestyle risk factors, %	42.5	27.9	<.001
Age of patients with early-stage dementia, %			.82
65–74	84.7	82.9	
75–84	13.8	15.3	
$\geq$ 85	1.5	1.8	
Hypertension, %			<.001
Guideline-based therapy	40.5	25.3	
Conventional therapy	42.3	35.1	
Referral	17.2	39.6	
Diabetes mellitus, %			<.001
Guideline-based therapy	30.8	17.1	
Conventional therapy	43.2	30.6	
Referral	26.0	52.3	
Obesity, %			<.001
Guideline-based therapy	28.1	20.5	
Conventional therapy	61.2	45.5	
Referral	10.7	34.0	
Educational needs for consultation for elderly patients, %			
Dementia	35.3	28.0	.047
Evidence-based medicine for major disorders of elderly patients	26.0	19.0	.04
Prevention of activity of daily living impairment	18.7	15.5	.20
Geriatric assessment	14.7	10.7	.11
Terminal care	14.4	14.9	.09
Cooperation of hospitals and clinics	14.3	14.9	.46
Depression and other psychiatric disorders	13.7	10.1	.16
Nursing care	12.7	5.6	.004
Case study	11.9	10.1	.31
Pharmacological therapeutics	11.7	13.7	.29
Home care medicine	11.5	3.0	<.001
Gait disturbance and falls	8.9	7.3	.26
Lifestyle risk factors	8.2	15.5	.006

SD = standard deviation.



ward elderly people with dementia, therapy options, management of lifestyle risk factors associated with dementia, and educational needs.

SPSS (version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL) was used for all statistical analyses. Comparisons between groups were made using *t*-tests and chi-square tests. Multivariate logistic regression was used to investigate the associations between PCPs and their demographics and their patients' profiles.  $P < .05$  was considered to be statistically significant.

Characteristics of the survey respondents' practice are provided in Table 1. Factors independently associated with Group 2 PCPs were older age ( $\beta = 0.13$ ,  $P < .001$ ), male sex ( $\beta = 1.43$ ,  $P = .002$ ), longer professional experience ( $\beta = 0.11$ ,  $P < .001$ ), shorter length of time in current practice ( $\beta = 0.16$ ,  $P < .001$ ), fewer elderly patients ( $\beta = 0.01$ ,  $P = .004$ ), and fewer patients with dementia ( $\beta = 0.04$ ,  $P = .02$ ) and lifestyle risk factors for dementia ( $\beta = 0.03$ ,  $P < .001$ ). Geographical location and medical specialty were not statistically significant (data not shown).

Concerning physicians' recommendations for treatment of lifestyle risk factors for dementia of patients in the early stages of dementia, substantial percentages of PCPs in both groups felt that management of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, cardiac disease, stroke, excess intake of alcohol, smoking, and lack of exercise were the principal targets for prevention of cognitive decline (data not shown). The overwhelming majority of PCPs in both groups felt that pharmacotherapy should be limited to patients with dementia aged 65 to 74, which indicates that the two PCP groups had similar ideas about management of lifestyle risk factors in the early stages of cognitive decline, although self-reported treatment of lifestyle risk factors in their practice differed between the groups. For treatment of hypertension in patients in the early stages of dementia, 40.5% of Group 1 physicians reported adhering to guidelines, and Group 2 PCPs used conventional therapy or resorted to referral for intervention more frequently. Guideline adherence implies the use of optimal preventive intervention for risk factors, as is the case for elderly people without dementia. Similar trends were observed for treatment of diabetes mellitus and obesity.

Next, educational targets for geriatrics perceived as most needed by PCPs were investigated. For both groups of physicians, education related to dementia was the predominant requirement, followed by evidence-based medicine for major disorders of elderly people. Differential educational needs were also identified for the groups. Group 2 physicians mentioned management of lifestyle risk factors as a prominent educational need.

To the best the authors' knowledge, this survey provides the first representative data regarding the educational needs of PCPs in Japan. Group 2 PCPs were more likely to be male and older and have longer professional experience, shorter length of time in current practice, and fewer elderly patients.<sup>1-4,7</sup> Group 2 physicians were unfamiliar with consultation not only for dementia but also lifestyle risk factors. Education concerning dementia was most important for all PCPs, and Group 2 physicians also wanted to receive education about lifestyle risk factors. Because management of lifestyle risk factors is closely related to prevention of cognitive decline in elderly people,<sup>8-10</sup> educational programs aimed at synchronous management of dementia

and lifestyle risk factors are strongly recommended to encourage PCPs to engage in more-effective consultation for elderly people with dementia. Prospective studies will be needed to validate these results.

Takashi Sakurai, MD, PhD  
Department of Internal and Geriatric Medicine  
Graduate School of Medicine  
Kobe University  
Kobe, Japan  
Projects for Life-Style Related Diseases  
Hyogo Medical Association  
Kobe, Japan

Hiroshi Taniguchi, MD, PhD  
Seiki Nambu, MD, PhD  
Masakuni Tokuda, MD, PhD  
Tikanori Makibayashi, MD, PhD  
Projects for Life-Style Related Diseases  
Hyogo Medical Association  
Kobe, Japan

Koichi Yokono, MD, PhD  
Department of Internal and Geriatric Medicine  
Graduate School of Medicine  
Kobe University  
Kobe, Japan

Hidetoshi Endo, MD, PhD  
National Center for Gerontology and Geriatrics  
Obu, Japan

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was conducted by the Projects for Life-style Related Diseases of the Hyogo Medical Association, Japan. We are grateful to Drs. Teishi Kajiya, Satoshi Takada, Takashi Kodama, Yuji Moriwaki, Hiroo Ueda, Junichi Kato, Yoshinori Matsunaga, and Yoshikazu Obayashi for their helpful discussions. We thank all physicians who participated in this survey and the staff of the Hyogo Medical Association for their cooperation.

**Conflict of Interest:** The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this letter.

Financial support was provided by grants from the National Center of Gerontology and Geriatrics (18Shi-2) for TS and HE.

**Author Contributions:** Takashi Sakurai: study concept and design, acquisition of subjects and data, analysis and interpretation of data, and preparation of letter. Hiroshi Taniguchi, Seiki Nambu, Masakuni Tokuda, and Tikanori Makibayashi: study concept and design and acquisition of subjects and data. Koichi Yokono: study concept. Hidetoshi Endo: study concept and design.

**Sponsor's Role:** None.

#### REFERENCES

1. Kaduszkiewicz H, Wiese B, van den Bussche H. Self-reported competence, attitude and approach of physicians towards patients with dementia in ambulatory care: Results of a postal survey. *BMC Health Serv Res* 2008;8:54.

- Turner S, Iliffe S, Downs M et al. General practitioners' knowledge, confidence and attitudes in the diagnosis and management of dementia. *Age Ageing* 2004;33:461–467.
- Maeck L, Haak S, Knoblauch A et al. Early diagnosis of dementia in primary care: A representative eight-year follow-up study in Lower Saxony, Germany. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:23–31.
- Cahill S, Clark M, O'Connell H et al. The attitudes and practices of general practitioners regarding dementia diagnosis in Ireland. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:663–669.
- Downs M, Turner S, Bryans M et al. Effectiveness of educational interventions in improving detection and management of dementia in primary care: Cluster randomised controlled study. *BMJ* 2006;332:692–696.
- van Hout H, Vernooij-Dassen M, Stalman W. Diagnosing dementia with confidence by GPs. *Fam Pract* 2007;24:616–621.
- Roter D, Hall J, Aoki Y. Physician gender effects in medical communication: A meta-analytic review. *JAMA* 2002;288:756–764.
- Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: Influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci* 2007;11:342–348.
- Fillit H, Nash DT, Rundek T et al. Cardiovascular risk factors and dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:100–118.
- Frauglioni L, Winblad B, von Strauss E. Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. *Physiol Behav* 2007;92:98–104.

#### RAPID DIAGNOSIS OF ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE ELDERLY USING ENZYME-LINKED IMMUNOSPOT ASSAY FOR INTERFERON-GAMMA

*To the Editor:* Despite global control efforts, tuberculosis (TB) remains a serious threat to elderly people.<sup>1</sup> The presentations of TB in older patients are different from in younger patients, and lower awareness of the disease in elderly people often results in a delay of diagnosis.<sup>2,3</sup> Recently, an enzyme-linked immunospot (ELISPOT; T SPOT-TB; Oxford Immunotec Ltd, Oxford, UK) assay was developed to detect interferon-gamma produced by activated T cells after exposure to specific antigens of *Mycobacterium tuberculosis* (the early secretory antigenic target 6 and culture filtrate protein 10), but information regarding the usefulness of this assay for diagnosis of active TB in elderly patients is limited. Therefore, this study was performed to evaluate the performance of the ELISPOT assay for diagnosis of active pulmonary TB in elderly patients.

The study was conducted in a 2,500-bed university-affiliated hospital in Taiwan after approval by the institutional review board of the hospital. All patients aged 65 and older with suspected pulmonary TB were prospectively enrolled from March 2007 to February 2009. Subjects were categorized as having confirmed TB if *M. tuberculosis* was recovered from sputum and bronchioalveolar lavage fluid, probable TB if a histological diagnosis (granulomatous inflammation and caseous necrosis) of a biopsied specimen was made or symptoms and signs of active TB were present in a patient who responded clinically to a full course of anti-TB treatment, and no TB if another diagnosis was made or clinical improvement was noted without anti-TB therapy. The ELISPOT assay was performed as previous described.<sup>4,5</sup> Comparisons between groups were analyzed using chi-square and Fisher exact tests for categorical variables and the Student *t*-test for continuous variables.

One hundred forty-seven patients were enrolled, with a mean age of  $76.0 \pm 7.1$ , and 67.3% were male. Eighty-three (56.5%) had a positive acid-fast smear, and 87

(59.2%) had positive ELISPOT results. There were 66 (44.9%) with confirmed TB, 13 (8.8%) with probable TB, and 68 patients (46.3%) with no TB. Fourteen of the 79 patients (17.7%) with active TB had extrapulmonary involvement. The overall sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for ELISPOT in diagnosis of active TB (confirmed and probable TB) were 82.3%, 67.6%, 74.7%, and 76.7%, respectively.

The comparisons between the two groups (65–79 vs  $\geq 80$ ) are summarized in Table 1. The ELISPOT assay showed significantly higher sensitivity in patients younger than 80 (83.9%) than in those aged 80 and older (78.3%) ( $P = .046$ ).

This is the first study to evaluate the performance of ELISPOT assays in elderly patients with suspected active pulmonary TB. The overall sensitivity of ELISPOT assay for diagnosing active pulmonary TB in 147 elderly patients was 82.3%, suggesting that the ELISPOT assay may be a useful supplementary tool for assessment of elderly patients with suspected active pulmonary TB.

Aging has been concerned to be one of the important factors that might affect the performance of the ELISPOT assay. This study demonstrated that the sensitivity of the ELISPOT assay was significantly lower in patients aged 80 and older (78.5%) than in those aged 65 to 69 (83.9%,  $P = .046$ ). The sensitivity of the QuantiFERON TB-2G (QFT-2G) test (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia), another test that measures interferon-gamma for the diagnosis of TB, was also noted to be significantly lower in patients aged 80 and older than in younger patients in a prospective study,<sup>6</sup> although whether the decrease in the sensitivity of the ELISPOT assay and the QFT-2G test in elderly patients was a result of the aging process, which reduces the production of interferon-gamma induced by the two specific antigens, warrants further investigation.

Ninety-eight patients in the current study also had QFT-2G test results, with 48 (49%) having positive results. The overall sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for QFT-2G test in the diagnosis of active TB were 68.5%, 75.0%, 77.1%, and 66.0%, respectively. The overall sensitivity of the QFT-2G test (68.5%) was lower than that of the ELISPOT assay (82.3%) although not statistically significantly different ( $P = .06$ ).

**Table 1. Comparison of Patients Aged 80 and Older and Younger than 80**

Variable	<80 (n = 102)	$\geq 80$ (n = 45)	P Value
Age, mean $\pm$ standard deviation	72.3 $\pm$ 4.5	84.5 $\pm$ 4.2	<.001
Status of tuberculosis, n (%)			
Confirmed	48 (47.1)	18 (40.0)	.66
Probable tuberculosis	8 (7.8)	5 (11.1)	
No tuberculosis	46 (45.1)	22 (48.9)	
Performance of ELISPOT assay, n/n (%)			
Sensitivity	47/56 (83.9)	18/23 (78.3)	.046
Specificity	31/46 (67.4)	15/22 (68.2)	.95
Positive predictive value	47/62 (75.8)	18/25 (72.0)	.71
Negative predictive value	31/40 (77.5)	15/20 (75.0)	.83

# 老年精神 医学雑誌

Japanese Journal of Geriatric Psychiatry

2011/Vol.22

アルツハイマー型認知症の  
諸問題を再考する

増刊号-I



株式会社 グランニグ

プレナリーセッション I

# アルツハイマー病診療の スキルアップを考える

— この症例をどう診るか —

繁田雅弘\*<sup>1</sup>, 鈴木正彦\*<sup>2</sup>, 見市義亮\*<sup>3</sup>  
櫻井 孝\*<sup>4</sup>, 高屋雅彦\*<sup>5</sup>, 浦上克哉\*<sup>6</sup>

## 抄 録

認知症医療の実践におけるコンセンサスを得る目的で、アルツハイマー病研究会に参加した医師を対象とし、症例を提示して認知症医療の实地判断について尋ねた。診断や治療、マネジメント等に関する種々の判断についてトータライザーを通して回答を得、そのつどリアルタイムで表示して議論した。

Key words : 診療拒否, 脳血管性認知症, 進行性核上性麻痺, 若年性認知症, 遺伝子診断

## 緒 言

本報告はアルツハイマー病研究会に参加した医師に、認知症疾患が疑われる症例を提示して、診断・治療・マネジメント等に関する質問を行って回答を得たものである。この試みは、実地臨床におけるさまざまな考え方や視点を相互に認識し、今後のコンセンサスに寄与することを目的としたものである。それぞれの症例について症例提示の途中で参加医師に問いかけ、回答結果をそのつどリアルタイムで表示した。提示された症例は、病理性の所見などを含め確定診断が得られていないものも含まれている。それは、実地臨床で遭遇す

る症例に対する考え方や視点を問うことを重視したためである。

## I. 回答者

数十秒という限られた時間での回答を集計するため、またセッションの中途退席や途中参加などがあるため、各設問について回答数の合計が一致していない。表1に対象者の特性を示した。年齢については40歳代が最多で、病院勤務者が半数を超えた。また診療科については精神科と神経内科が多数を占め、なおかつ経験年数は20年以上をもつ対象が全体の半数を占めた。

症例はあらかじめ4例用意された。これらの症例の途中経過を提示しつつ、診断や治療方針を会場の医師に尋ね、回答は手元のリモコンのボタンを使って選択肢から選ぶこととした。トータライザーを用いてリアルタイムで集計し、そのつど表示した。各症例についての設問と各選択肢の回答数(割合)も文中に示した。当日は、症例のさまざまなデータが提示されたが、本稿では紙幅の関係で一部を省略した。また現病歴等についても

\*1 Masahiro Shigeta : 首都大学東京大学院人間健康科学研究科

\*2 Masahiko Suzuki : 東京慈恵会医科大学附属青戸病院神経内科

\*3 Yoshiaki Miichi : 神戸大学医学部総合内科

\*4 Takashi Sakurai : 独立行政法人国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

\*5 Masahiko Takaya : 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

\*6 Katsuya Urakami : 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座

\*1 〒118-8551 東京都荒川区東尾久7-2-10

表1 対象の内訳

		人数
年 齢	30歳未満	32人
	30歳代	144
	40歳代	236
	50歳代	196
	60歳以上	80
回答者計		688人
所 属	大学・研究機関	95人
	大学病院	117
	病院勤務	460
	診療所	83
	介護関連施設	23
回答者計		778人
診療領域	精神科	338人
	神経内科	255
	老年科・老年病科	29
	脳神経外科	51
	一般内科	54
	その他	69
回答者計		796人
経験年数	5年未満	51人
	5～10年未満	87
	10～15年未満	119
	15～20年未満	119
	20～25年未満	162
	25年以上	259
回答者計		797人

きるかぎり内容を損なわないように切り詰めた。

## II. 症例と回答結果

〈症例1〉74歳，男性，大学名誉教授

### ●主訴（妻）

この2～3年もの忘れがある。

### ●主訴（本人）

家族がしつこく受診を勧めるので仕方なく来たが，診察の必要はない。

### ●表情・態度

礼節は保たれるが，緊張がある。多少の戸惑いもうかがえる。

### ●教育歴

大学院博士課程修了

### ●同居者

妻：69歳，主婦。

こうした症例に，設問1「まず，どのような説明をするか」を会場に尋ねた（表2）。

集計結果をみると，鑑別診断の必要性や，治療によるメリットを説明する医師は少なく，6割を超える医師は健診のつもりで診察を受けるように説得していた。担当医は，まず次の点について説明した。第1に，気が進まなかったにせよ，結果として病院に来たのは自分でも心配しているからではないか，その心配について話していただきたいと話し，第2に，奥さんや娘さんが希望しておられるので，その気持ちを汲んで診察を受けてはどうかと説得した。しかし本人の反応はなかった。

妻の話では，2～3年前からもの忘れがあり，好きだった日曜大工も昨年にはほとんどなくなっていった。元来マイペースで無口であるが，話がきちんと理解できていない様子がうかがえた。

また家族との約束に先日初めて遅れたという。本人によれば，記憶力の低下は歳のせいだ，生活に困るほどではないとのことであった。かりに認知症だとしても，治療法はないと聞いている，治療法がないなら調べても意味がないとのことであった。Mini-Mental State Examination (MMSE) は22点であった（やや非協力的であった）。時間見当識と場所見当識と遅延再生で誤答した。Functional Assessment Staging of Alzheimer's disease (FAST) はstage 4であった。家族の希望も踏まえてMRIを予約した。

第2回の面接では，何年か前に，某大学病院を受診し，MRI，SPECT，誘発電位等の検査を受け，心配はないと言われたとのことであった。担当医は，そのときは異常がなくても，その後症状が目立ってきているのではないかと，以前に心配したときにあった症状はいまでもあるはず，それを考えてほしいと話したところ，あのときは心配のし過ぎだった，気分も落ち込んで悪いほうに考えていたと本人は答えた。

担当医から，検査結果，症状，経過，MRIから，

表2 設問1と回答結果

設問：まず、どのような説明をするか	人数 (%)
1. 健康診断のつもりで診察を受けることを勧める	505 (61)
2. 治療によって完治する認知症もあり、鑑別診断が必要であることを強調して診察を勧める	60 (7)
3. アルツハイマー型認知症であっても治療のメリットがあることを強調して診察を勧める	11 (1)
4. 家族の心配を強調し、診察を受けることを勧める	231 (28)
5. その他	20 (2)
計	827

表3 設問2と回答結果

設問：認知症であることを認めない患者へのドネペジル処方の説明について	人数 (%)
1. あなたはアルツハイマー型認知症です。これはその薬です	103 (8)
2. これはもの忘れを改善する薬です	368 (30)
3. これは認知症を予防する薬です	243 (20)
4. これは脳の老化を防止する薬です	327 (26)
5. その他	196 (16)
計	1,237

病気を疑うべきであること、考えられる病気のひとつとしてアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) が挙げられる、もしそうであれば、薬を飲むことが有効であり、しかもリハビリテーションなどを並行して行えば、さらに効果が上がるといった説明を行った。薬を飲むことは、気分を安定させる作用もある、いま自分でできることをこれからも続けていくために、治療を受けるべきだという説明を再三にわたって行った。納得は得られなかったが、家族の要望を踏まえ、ドネペジル塩酸塩 (以下、ドネペジル) を処方した。会場に、設問2「認知症であることを認めない患者へのドネペジル処方の説明についてどのように行うか」を尋ねた (表3)。

集計結果では、認知症であることを認めない患者に対しても、ADであることを告げ、その治療薬であることを話したうえで処方している医師が少数ながら存在していることが示された。

担当医は次のことを患者に説明した。あなたと意見の一致をみることはできなかったが、治療を

受ける必要があると担当医として判断した。家族の賛同も得られたので、治療薬を処方して次回の診察を予約した。

3回目の診察は1か月後であった。本人は、処方された薬は飲んでいなかった。本人によれば、知り合いの医者に聞いたところ、治療しても治らない、悪化も止められない、少々遅くするくらいでは意味がないと言われた。「自分としては、いまいろいろなことを忘れないように気を張って生活している。薬を飲むことは自分が認知症であることを認めることになる、認めたら緊張感がなくなって本当にほけてしまう気がする。緊張感をもっているからこそ今の自分を保っている」と話した。それに対し担当医は次のような説明を行った。「あなたは自分が認知症ではないと考えている。私は認知症だと考えている。その点は意見が合わないし、合意はむずかしい。それはそれとして、薬を飲むことでご家族が納得し、かつ副作用も出ないのであれば、服薬することでのデメリットはないのではないか。服薬してもよいのではな

表4 設問3と回答結果

設問：不穏・焦燥・攻撃性などに対して薬物療法を行う場合の第1選択は	人数 (%)
1. ドネペジルの減量または中止	274 (31)
2. ドネペジルの増量	44 (5)
3. ドネペジルの用量は変更せず、向精神薬などを追加する	507 (58)
4. その他	50 (6)
計	875

表5 設問4と回答結果

設問：抗精神病薬を使う際に、本人にどのような説明を行っているか	人数 (%)
1. ストレス軽減のための薬である	211 (14)
2. 気分安定や緊張緩和の薬である	769 (50)
3. よく眠れるようになる薬である	299 (20)
4. 認知症の方が服用する薬である	11 (1)
5. 家族にのみ説明する	176 (12)
6. その他	60 (4)
計	1,526

いか」と説明した。その後、徐々に服薬をするようになっていったとのことであった。3か月後の診察で、妻によれば、もの忘れについては目立った悪化は認めていないが、介護保険のサービスは本人が嫌がり、利用していないとのことであった。担当医も、こうした高学歴の人に勧められるサービスがないと感じられたため、無理に勧める気持ちになれなかった。

先日、小学2年生の孫（男児）とささいな口論をし、孫の頭を平手で叩いた。また、最近、道を歩いている際に唾を吐くという、大学名誉教授にはふさわしくない行動がみられるようになっていった。妻が注意すると、乱暴な言葉で返してきくことも増えた。妻によれば、患者は言いたいことが言えず、もどかしい思いをしているようだ。買い物でいつもいらいらして声を荒立てる。家の中でも専門書を持って歩き回り、その本をどこかに置いてしまっで見当たらないと暴力を振るうことがあるという。これに対し介護サービスや気分転換を勧めても本人は受け入れることができなかった。対応上の工夫に関しても妻はいろいろと試みたが、精神的負担が著しく増していたため、

薬物療法を行うことにした。

会場の医師に、設問3「こうした不穏・焦燥・攻撃性を伴う患者の薬物療法について」を尋ねた（表4）。

集計結果をみると、少数ながらドネペジルを増量すると答えた医師が存在した。不穏や興奮が、情緒的な不安定に基づくものではなく、混乱や戸惑いが目立つ場合には認知機能に対する治療薬であるドネペジルが効を奏することがあるためである。

本症例では、ドネペジルの処方に変更せず、リスペリドン0.5 mgを開始した。2週間程度の間隔で用量を増減した。いったん1.5 mgまで増量したところ過鎮静となった。その後、家族が対応に慣れてきたこともあり、最終的には0.5 mgで3か月程度服薬を継続しながら穏やか状態であることを確認しリスペリドンは中止した。

続いて、設問4「抗精神病薬を使う際に、本人にどのような説明を行っているか」を尋ねた（表5）。

集計結果をみると、気分の安定や緊張緩和の薬であると説明している医師が半数を占めた。抗精

表6 症例2の所見サマリー (認知機能評価を除く)

<ul style="list-style-type: none"> <li>・意欲減退, 自発性低下, 感情の平坦化</li> <li>・動作緩慢</li> <li>・歩行障害 (軽度開脚小刻み, すり足ですくみ傾向)</li> <li>・後方への易転倒傾向, 軽度前傾前屈姿勢</li> <li>・Mannテスト陽性</li> <li>・仮面様顔貌, Myerson徴候陽性, 瞬目数低下, 小声</li> <li>・右上下肢軽度麻痺, 右上下肢深部腱反射軽度亢進</li> <li>・両側 Chaddock 反射陽性</li> <li>・口とがらし反射陽性, 軽度 Gegenhalten あり</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

表7 症例2のMMSEとハッチンスキースコア

MMSE	14/30	修正ハッチンスキー 虚血スコア	7/12
時間の見当識	0/5	急激発症	0/2
場所の見当識	1/5	段階的悪化	1/1
即時想起	3/3	身体的愁訴	1/1
計算	1/5	情緒不安定	0/1
遅延再生	1/3	高血圧の既往	1/1
物品呼称	2/2	脳卒中の病歴	0/2
文の復唱	1/1	局所神経症状	2/2
口頭指示	3/3	局所神経学的徴候	2/2
書字指示	0/1		
自発書字	1/1		
図型模写	1/1		

神病薬は、選択肢のようにストレス軽減や睡眠を改善する作用もあり、これらの説明も決して誤ってはいないが、多くの医師はできるかぎり適切な説明を心がけていることが示された。

その後の診療で、折にふれて自分の状態をどのように受け止めているのか、または考えているのか尋ねたが、病気であるとは考えていないとのことであった。病気でないのであれば、どうして服薬しているのか尋ねると、飲んだほうが家族が安心するし、納得するからといった返答があった。

本症例に関する質疑においては次の質問や助言が得られた。まず告知に関しては、家族から同意を得て行っているとの経験談が披露された。家族の心情を考えれば、望ましい手続きといえるが、この場合は、告知率は低くなるとのことであった。診療拒否に関しては、配偶者が健在であれば、2人で一緒に健診に参加すると工夫が披露された。病気に関する家族への説明に関して、時間をかけて丁寧に説明すると、当初予想したよりもより詳しく家族が理解できているとの経験談も披露された。抗精神病薬の使用に際しては、説明書を作成しておき、それを使って家族から同意を得るとの工夫も披露された。

〈症例2〉79歳、女性、右利き、学歴8年

●主訴

歩行障害, もの忘れ

●現病歴

70歳ごろから日常生活動作が緩慢になった。  
75歳ごろから歩行時のふらつきを訴え、時々転

倒するようになった。また、もの忘れを自覚し、興味の減退が明らかとなった。78歳、家事全般がおろそかになり、買い物ができなくなった。物盗られ妄想が出現。79歳、自分の居場所がわからなくなることもあった。

●既往歴

高血圧, 狭心症

●常用薬

カンデサルタン (降圧薬) 8mg/朝1回

所見のサマリーを表6に示した。

●歩行状態のビデオ提示

両手を少し広げての開脚歩行であった。方向転換も不安定で両手でバランスをとっていた。何とか直立はできるがMannテスト等では不安定で倒れてしまう。易転倒傾向は後方に顕著であった。

MMSEとハッチンスキースコアの結果を表7に示した。設問5「この時点で診断をどのように考えるか」を会場に尋ねた (表8)。

画像所見 (FLAIR, IMP-SPECT, 両者の合成) を図1に示した。

上段のFLAIR画像では側脳室周囲を中心とするPVHと、基底核に多発するラクナ梗塞、それから右半身の軽度の麻痺を説明しうる左側放線冠 (corona radiata) 付近の所見が指摘されると考えられる。VSRAD (Voxel-based Specific Regional Analysis system for Alzheimer's Disease) のスコ



表8 設問5と回答結果

設問：この患者さんの画像はまだ手元にありません。この時点でどの臨床診断を下しますか	人数 (%)
1. 脳血管障害	213 (12)
2. 脳血管性認知症	642 (37)
3. アルツハイマー型認知症	149 (9)
4. レビー小体型認知症	407 (24)
5. 正常圧水頭症	320 (18)
計	1,731

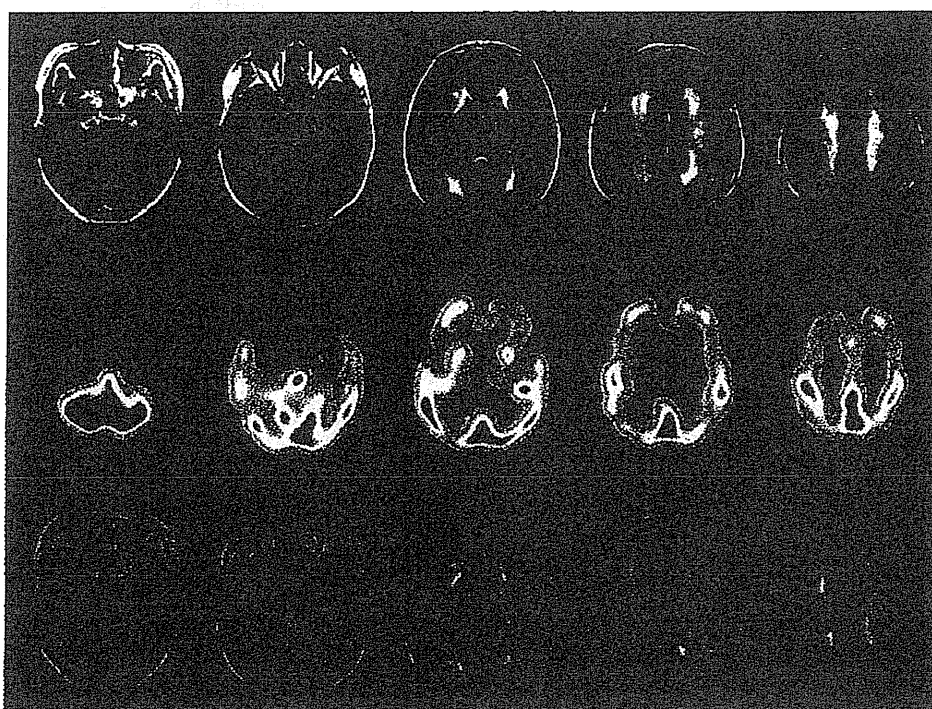


図1 症例2の画像所見 (FLAIR, IMP-SPECT, 両者の合成)

アは2.82であり、側脳室の下角の開大が指摘されると思われた。IMP-SPECTでは、両側の前頭葉を中心として血流の低下がみられ、さらに、両側頭頂葉から側頭葉にかけての血流低下が指摘される。下段のMRIとSPECTの合成画像では、これらの所見が脳血管障害ではないということが示唆されると思われた。

画像診断を提示したところで、設問6「最も考えられる診断はどれか」を再度尋ねた (表9)。

本症例において、ドネペジル塩酸塩の使用を検討するか否かを参加医師に尋ねたところ、940人

から回答が得られ、9割近くの838人は検討するとしたが、検討しないとの回答の者も102人いた。

最後に、アルツハイマー型認知症と脳血管障害との関連を示唆する先行研究の一部を紹介すると、たとえば、アルツハイマー型認知症の3~4割に脳梗塞が合併すること<sup>14)</sup>、アルツハイマー型認知症の発症と重症度に脳血管障害が影響を与えること<sup>15)</sup>、高血圧や高コレステロール血症などが発症に関与すること<sup>9)</sup>、糖尿病は発症リスクを2倍にすること<sup>9,15)</sup>、アミロイドアンギオパチー、微小梗塞、出血、白質病変を伴う<sup>11)</sup>といった報告があ

表9 設問6と回答結果

設問：最も考えられる診断はどれか	人数 (%)
1. 脳血管性認知症	196 (21)
2. 脳血管障害+アルツハイマー型認知症	310 (34)
3. 脳血管性認知症+アルツハイマー型認知症	393 (43)
4. アルツハイマー型認知症	22 (2)
計	921

る。一方、脳血管性認知症の患者におけるβ42アミロイド総量は75歳以上のAD患者に匹敵するという報告<sup>13)</sup>や、CSFタウタンパク量は増加しているといった報告<sup>14)</sup>もある。すなわち、アルツハイマー型認知症における血管障害の要因、および脳血管性認知症における変性性の要因に関する報告から、両疾患の鑑別や疾患の定義に関しても今後とも議論していく必要があると考えられた。

● 質疑

症候に関して、眼球運動障害の有無について質問がなされたが、みられていないとのことであった。遅延再生でわずかであるが得点しているが、アルツハイマー型認知症として不自然ではないかとの意見があった。検査所見に関しては、心筋シンチグラムに関する質問があったが、とくに有意な所見は認めなかったとのことであった。脳脊髄液マーカーやアミロイドイメージングに関する質問が出されたが、施行していないとのことであった。治療に関しては、脳血管障害が存在することから抗血小板凝集薬などの治療を行うべきとの意見があった。

〈症例3〉初診時78歳、男性、右利き、中学校卒

● 主訴

もの忘れ

● 家族歴

父に脳血管障害

● 既往歴

73歳時、2型糖尿病、高血圧、骨粗鬆症。78歳時、急性心不全にて他院に入院歴あり。

● 生活歴

定年まで車の運転手。50歳まで喫煙、飲酒は1日ビール350ml程度。

● 現病歴

76歳ごろより動作が遅くなり、いらいらしやすくなり怒りっぽくなってきた。77歳ごろからキャッシュカードを置き忘れ紛失する、日付けがわからなくなることがあった。また、同じことを繰り返して話すようになった。このころから新しい電気製品の使い方を何度も説明されてもわからないことがあった。78歳の春からパソコンの使用ができなくなり、食事中食べこぼしが出現したため当院を受診。本人にももの忘れの自覚は乏しく、家族は内服薬管理はできていると話した。精査のため同年某日当院当科入院となった。

● 初診時内服薬

ボグリボース0.9mg/日、グリベンクラミド10mg/日、テルミサルタン40mg/日、ニフェジピン40mg/日

● 一般理学所見

身長152cm、体重61.5kg、BMI27.3kg/m<sup>2</sup>。血圧148/78mmHg。ほかに特記所見なし。

● 神経学的異常所見のまとめ

- ①垂直、水平方向の核上性眼球運動障害
- ②下顎反射亢進
- ③両股、膝関節の軽度筋強剛あり
- ④両下肢軽度振動覚低下
- ⑤両下肢腱反射低下
- ⑥両側Babinski徴候陽性

● 血液生化学検査

随時血糖149mg/dl、HbA<sub>1c</sub>6.7% (JDS値) 以

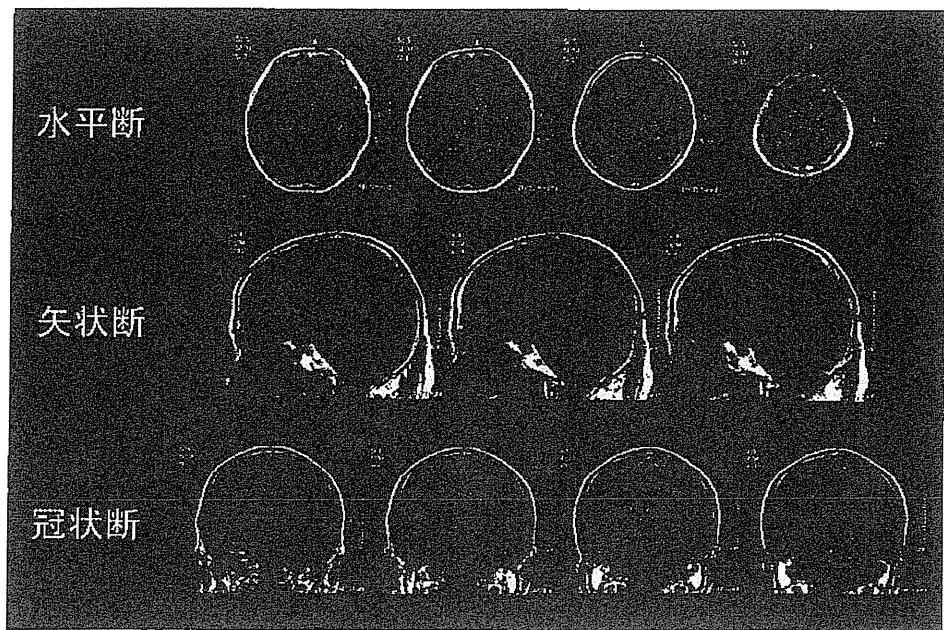


図2 症例3の頭部MRI (T<sub>1</sub>強調画像)

表10 設問7と回答結果

設問：最も疑われる疾患はどれか	人数 (%)
1. アルツハイマー型認知症	80 (9)
2. 血管性認知症	143 (15)
3. レビー小体型認知症	24 (3)
4. 進行性核上性麻痺	634 (68)
5. 糖尿病による認知機能低下	53 (6)
計	934

外異常なし。

●神経心理検査

(1) HDS-R (改訂長谷川式簡易知能評価スケール) 20/30, MMSE 23/30. 時間 3/5, 場所 5/5, 語の流暢性 0/5, 三段階命令 2/3, 遅延再生 2/3 (ヒント改善 5/6), 視覚性記憶 4/5, 計算 2/5, 逆唱 1/2.

(2) FAB (Frontal Assessment Battery) 7/18. 類似・概念化 0, 語彙の流暢性 1, 系列動作 0, 葛藤命令・干渉への感受性 2, Go-No-Go 1, 把握行動 3.

(3) コース立方体組み合わせテスト 16/31.

(4) Rey-Osterrieth 複雑図形. 模写 22.5/36 (基

準値  $30.5 \pm 4.5$ ), 直後再生 16/36 (基準値  $15.4 \pm 6.8$ ), 遅延再生 10/36 (基準値  $15.1 \pm 0.9$ ).

(5) Trail Making Test part A 339.7秒 (基準値 70~79歳では  $151.1 \pm 37.3$ ), part B 中止.

(6) Stroopテスト A 51秒 (基準値  $22.5 \pm 9.3$ ), B 93.1秒 (基準値  $37.1 \pm 10.1$ ), B-A 42秒.

以上より, 前頭葉機能, 視覚的記憶の障害に加えて構成障害も示唆された.

核上性眼球運動障害を示すビデオ, 診察時のビデオにおいて返答がやや遅く, 表情・発声が単調な印象であることを供覧した.

設問7「最も疑われる診断はどれか」の回答結果を表10に示す.

●画像検査

初診時の頭部MRIと脳血流SPECTを図2, 図3に示した. 頭部MRI水平断で前頭葉萎縮, 第三脳室拡大が認められ, 中脳の萎縮が疑われた. 矢状断で中脳と橋の面積の比が, 中脳1に対して橋4.7であり, やや萎縮していた. 冠状断では海馬の萎縮は目立たないが, VSRADで海馬傍回の萎縮の程度が2.06とやや萎縮を認めた. 脳血流SPECTでは前頭葉の血流低下を認めた. 3D-SSP

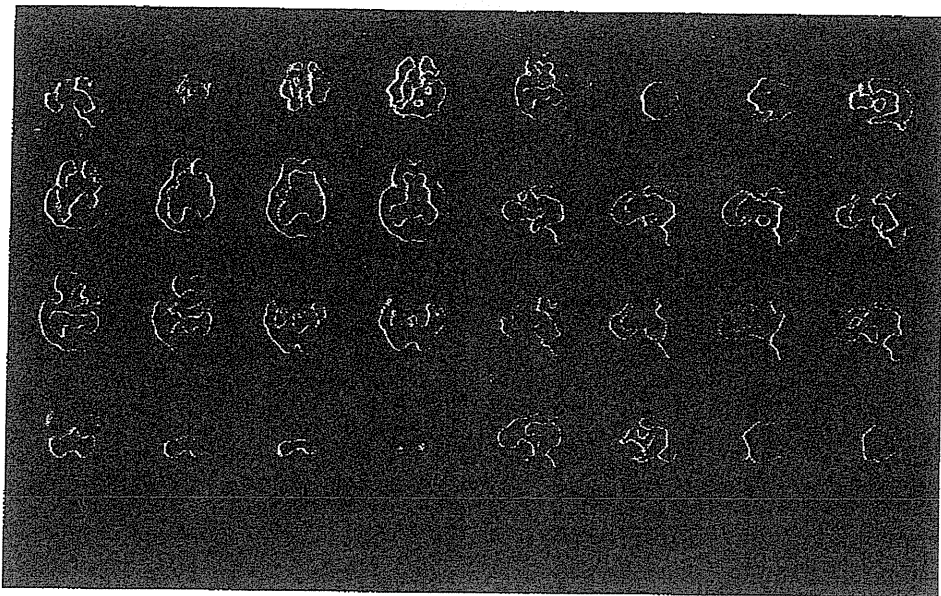


図3 症例3の脳血流 SPECT ( $^{123}\text{I}$ -IMP)

(three-dimensional stereotactic surface projection) では両側前頭葉の内外側の低下を認めた。

設問8「最も疑われる診断はどれか」の回答結果を表11に示す。

● 髄液検査

一般髄液検査は異常なく、リン酸化タウタンパクは142.8 (基準値31.3以下) pg/mlと高値、 $A\beta_{42}$ は592.8 (基準値1,005以上) pg/mlと低値であった (鳥取大学医学部生体制御学講座 谷口美也子先生、浦上克哉先生により測定)。

設問9「最も疑われる診断はどれか (複数回答可)」の回答結果を表12に示す。

● 症例提示者からのコメント

本症例の特徴をまとめると、初発症状である動作緩慢・易怒性や病歴上の実行機能障害、神経所見上の核上性眼球運動障害、股関節・膝関節の筋強剛、両側 Babinski 徴候、心理検査での前頭葉機能障害、頭部 MRI での前頭葉、中脳の変縮、脳血流 SPECT での前頭葉血流低下は進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) を示唆した。一方、病歴上の記憶障害、時間見当識、実行機能障害や心理検査での構成障害、前頭葉機

表11 設問8と回答結果

設問：最も疑われる疾患はどれか	人数 (%)
1. アルツハイマー型認知症	86 (10)
2. 血管性認知症	43 (5)
3. レビー小体型認知症	44 (5)
4. 進行性核上性麻痺	693 (78)
5. 糖尿病による認知機能低下	22 (2)
計	888

能障害、加えて髄液検査の  $A\beta_{42}$  低値、リン酸化タウ高値はアルツハイマー型認知症 (AD) を示唆する。糖尿病による認知機能低下については随時血糖、 $HbA_{1c}$  の上昇が比較的軽度であり否定的と考えられた<sup>2)</sup>。血管性認知症やレビー小体型認知症についても病歴や画像から否定的と考えられた。

認知症疾患での髄液中の  $A\beta_{42}$  とリン酸化タウに関する過去の報告によると、AD では対照と比較して  $A\beta_{42}$  が低下し、リン酸化タウが増加する<sup>7)</sup>。一方、PSP では  $A\beta_{42}$  は対照と比べてやや低値であるが、リン酸化タウは対照と比較して差がないと報告されている<sup>7)</sup>。今回の症例では  $A\beta_{42}$  が基準