

SPECIAL LECTURE

●誌上特別講義 第3回

痴 呆

A L Z H E I M E R

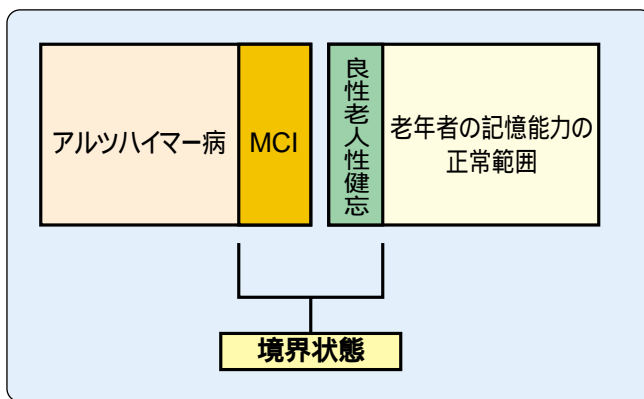


安田 齋 講師
(神経内科)

近年、アルツハイマー病という病名が一般に知られるようになり、「呆け」に対する認識が高まってきた。そのため、高齢による生理的な物忘れと思われる患者も病院を受診する機会が多くなってきた。これは呆けに対する認識が高くなったことのみならず、一人暮らし、夫婦二人暮らしの高齢者が増えたことにより、子供などに頼らず、自ら前面に立って社会生活を営まざるを得なくなり、記憶障害を自覚したり、周囲から指摘されたりする機会が増えたことも関

与していると思われる。人間年を取ると誰でも大なり小なり物忘れをするようになるが、実際、生理的な呆けと初期の痴呆の区別は時に難しい。

今回は、痴呆は呆けと何処が異なるのか、区別するためにどのような検査が行われるのか、何故そのような検査が役に立つのか、一体痴呆とはどのような病気であるのかなどにつき、特に代表的な痴呆性疾患であるアルツハイマー型痴呆(DAT)を中心に最近の知見も含めて解説したい。



呆けは痴呆と何処が違うか

アルツハイマー型痴呆(DAT)はアルツハイマー病(AD)とアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)に分けられる。両者は同一疾患で発症時の年齢が異なるだけと考える研究者が多く一括りにしてDATと呼ばれる。ADは40-50歳代の初老期に発症するもので、日常診療で主に観察されるのはSDATと思われる。歴史的にみるとDATは、初老期の稀な疾患ADとしてドイツのアルツハイマーにより1907年に報告され、わが国では1950年代に初めて報告された。DATは、当初は稀な疾患と考えられていたが、近年

では比較的ありふれた疾患と考えられるようになった。

典型的なDAT患者は自身ではそれほど感じてなくても、周りからオカシイと連れて来られることが多い。本人自身が物忘れがひどくなったことを苦にして受診する場合は軽うつ状態や神経症的になっていることが多い。また、痴呆の物忘れはメガネを置いた場所を忘れるという程度ではなくて、親戚が来て歓談したことを丸ごと忘れるようなエピソード全体の記憶障害のために記憶の流れが抜け落ちて、古い出来事が昨日あったように思えたり、記憶の空白部分を補おうとして作り話をすることがある。特徴的な障害として、今言ったことと同じことを直後に言うことは可能だが、少し時間を置くと言えない即時記憶の障害、日時などが言えないなどの時間の見当識の低下がある。さらに、特徴的なこととして平面図をまねて描くことはよくできるのに、立方体を描くことはできないことが上げられる。これらは、日常診療におけるDATの診断に際しても非常に有用である。これらの異常は大脳皮質や大脳辺縁系の機能低下と深く関係している。

アルツハイマー型痴呆の診断

は、米国精神医学会のDATの診断基準

記憶障害が存在する。
実行機能障害、失行、失認、失語な

ど、記憶以外のカテゴリーの認知機能障害が少なくとも一つ存在する。認知機能が病前の機能水準から著しく低下する。

緩やかな発症と持続的な認知の低下などである。

実行機能障害とは、例えば物事を順序立てて考えることができない等を意味する。従って、この基準を用いると記憶障害のみでは痴呆の診断には至らない。この意味では、後述の早期診断の目的には使用しにくい。

一方の目的、痴呆の有無を大雑把に検討する簡便なスクリーニング検査として、改定長谷川式簡易知能評価スケールとMMSE (Mini-Mental State Examination) がある。前者は記憶、見当識、注意、計算に加えて、野菜の名前を列挙する実行機能検査が含まれている。後者は世界的に最も用いられている簡易検査で記憶機能検査に重点が置かれており、DAT患者で障害されやすい言語機能や視覚構成機能を検査する項目も含まれているため有用性は大きい。これらのテスト検査法は覚醒度や注意力といった非特異的要因が検査結果に大きく影響するため、認知機能をテストではなく、臨床症状から評価する行動評価尺度も利用されている。

何れにしても臨床症状と痴呆の評価スケールのみでは、他の原因による痴呆との鑑別は困難なことも多い。そこで、DATに特徴的な脳機能画像検査(海馬を含む側頭葉内側の萎縮や、これによってもたらされる側脳室

の下角の拡大)や他の生物学的マーカーなどが総合的に診断を進める際には有用である。しかし、画像検査も初期には脳の萎縮も軽微な診断的価値はほとんどない。今後、治療薬が開発され、あるいは開発途上の臨床試験などにおいてモスクリーニング検査として生物学的診断マーカーの重要性が益々増大すると考えられる。現在、DAT患者の脳脊髄液中のアミロイド 142の低下とtau蛋白の増加についての診断的価値が報告されており、実用化される可能性がある。

アルツハイマー型痴呆と鑑別すべき疾患

痴呆患者の診療において重要なことは、直ぐに治療すべき、また、治療により直ぐに治せる疾患を見誤らないことである。慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、正常圧水頭症、甲状腺機能低下症などは比較的多い疾患であるが、これらは、CTやMRIなどの画像検査や血液検査で比較的容易に診断することができ、適切な治療で治癒しうる。

また、うつ病でも二次的に記憶障害を伴って痴呆と紛らわしいことがあり、治療に反応するので漫然と経過観察しないように注意すべき病気と思われる。一方、DATと同様に慢性に経過する疾患として、血管性痴呆や数多くの神経変性疾患がある。特に血管性痴呆はわが国の痴呆性疾患の中で最も頻度が高いと考えられてきた。脳血管障害

はわが国では極めて頻度の高い病気であり、特に脳梗塞が多発した場合などに痴呆を起こすケースが多いことを経験する。最近ではアルツハイマー型痴呆との合併が多いことが指摘され、このような場合には痴呆が何れの因子で起こったのか判別が難しい。何れにしても血管性痴呆の治療は脳血管障害に対する治療が基本となる。一方、他の変性疾患(レヴィ小体型痴呆、ピック病、パーキンソン病、ハンチントン病など)に伴う痴呆は、特徴的な神経症状と所見を呈するので、通常鑑別するのは難しくない。

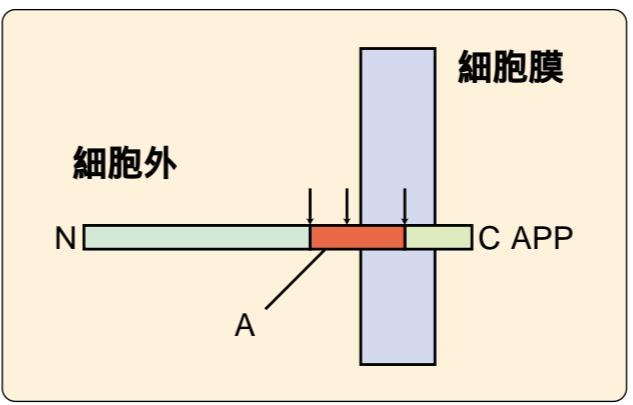
軽度認知障害は痴呆のはじまりか

近年、痴呆に対する認識が高まると共に痴呆の早期診断の重要性が強調されるようになり、軽症の認知障害患者が注目されている。すなわち、年齢相応の範囲を越えた記憶障害が存在するが他の認知機能は正常で、痴呆の診断基準を満たさない症例に対し、軽度認知障害(MCI)という概念が提唱され話題になっている。本年5月の日本神経学会でもシンポジウムに取り上げられた。本症では記憶障害以外の認知障害は存在せず記憶障害の程度も軽いことから痴呆の診断基準は満たさないが、海馬や後部帯状回の血流や糖代謝は既に低下しているとの報告がある。さらに、健常高齢者に比較して高率にDATに移行することから、DATの初

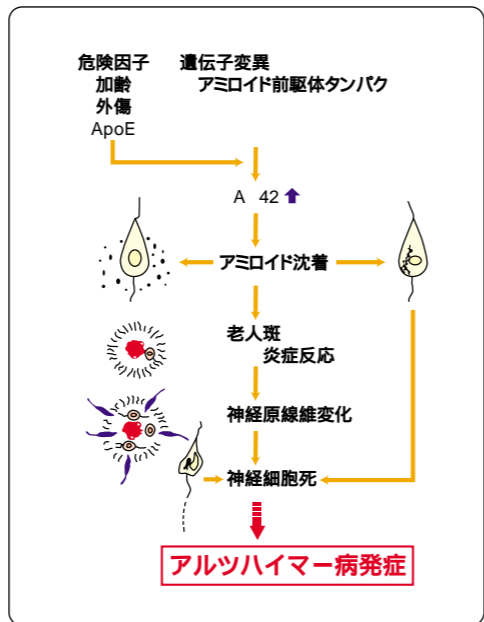
期段階あるいはその発症のリスクとみなされるべき病態であるとする報告が多い。

アルツハイマー型痴呆の危険因子と発症メカニズム

痴呆は認知機能などに関係する脳細胞が変性・脱落してうまく機能できなくなると起こると考えられる。報告されているDATのリスクとしては年齢、家族歴などと共に遺伝的危険因子としてアポリポ蛋白Eの主要な対立遺伝子であるε4が知られている。アポEが神経細胞死を助長するとの実験的成績が報告されている。脳細胞の減少する原因は不明であるが、原因究明の糸口ともなりうる脳の病理学的所見として



アミロイド前駆体タンパク (APP)のセクレターゼ切断サイト

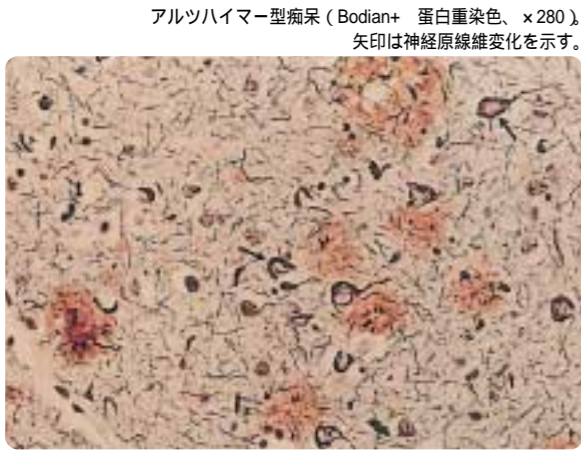


常沈着してできた構造物である。凝集したAβは神経に対して毒性を示すことが分かっている。一方、神経原線維変化は神経細胞の骨組みや物質の輸送などの役割を担う微小管の結合蛋白質の一種であるタウが過剰に磷酸化されて細胞内に蓄積して形成された異常構造物であり、この異常蓄積により細胞が変性を受けることが示唆されている。

治療法の現状と未来

現在、わが国で使用されている唯一の治療薬は、アセチルコリンを分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬ドネペジル(商品名:アリセプト)のみである。本疾患では記憶などに深く関与するアセチルコリンが低下しているため、これを補う治療法であり、脳細胞の減少を止めることはできない。これ以外にも神経栄養因子、抗炎症薬、エストロゲンなどの有効性が報告され、それなりに理論的根拠もあるが根本的な治療薬としては疑問点も多い。

現在、注目されているのは、老人班のもとになるAβの産生を抑制するため、APPからAβが切り出される時に働くセクレターゼの活性を抑える薬物や、Aβを分解するセクレターゼの活性を高める薬物である。また、神経原線維変化を抑えるためタウ蛋白の磷酸化を抑制する薬物の効果も

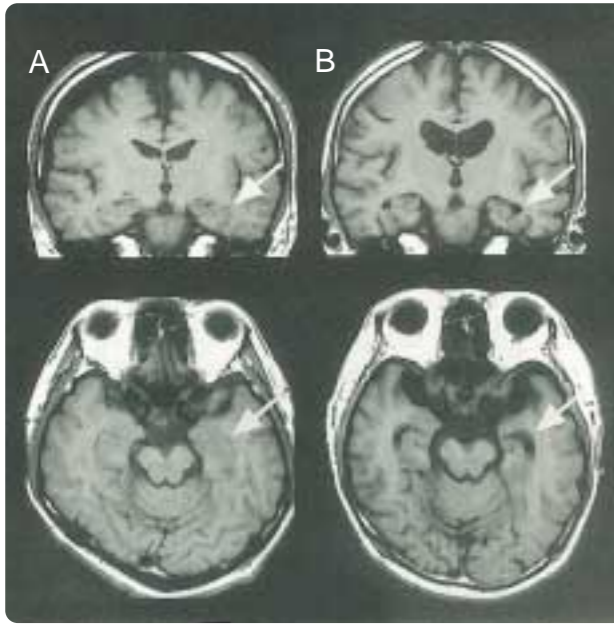


アルツハイマー型痴呆 (Bodian+ 蛋白重染色、x280)。矢印は神経原線維変化を示す。

「老人班」と「神経原線維変化」がある。前者は、細胞膜に存在し役割の良く分かっていないアミロイド前駆体蛋白(APP)から酵素によって短く切り出されたアミロイド 蛋白(Aβ)が異

り、この異常蓄積により細胞が変性を受けることが示唆されている。これらの構造物は健常高齢者でも観察されるが、量的には明らかに少ない。また、弧発性でも家族性DATでも観察されるが、APPの種々の遺伝子異常を示す家族性DATの患者さんでは、遺伝子異常が引金になってAβの異常蓄積から神経細胞死を引き起こすことが実験的に示されている。さらに、tau遺伝子に変異を伴うDATとよく似た家族性痴呆(前頭側頭葉型痴呆FTDP17)も報告され、この患者さんでも遺伝子異常と神経細胞死の関連が示唆されている。一方、家族性DATから得られた研究成果が大部分を占める弧発性DATの痴呆の発症メカニズムにも当てはまる部分が多いと考えられ、家族性DATの遺伝子異常の痴呆への関与を研究することは、DAT全般に対する治療方法を開発するためにも非

健常者とアルツハイマー病患者のMRI T1 強調画像



A:健常者 B:軽症アルツハイマー病患者。上段は冠状断像、下段は水平断像を示す。Aに比べてBでは海馬の萎縮(上段)と側脳室下角の拡大(下段)が認められる。

試みられている。一方、実験的にAβワクチンを投与することで脳内へのAβの蓄積を減少させられることから、患者さんへの臨床試験を欧米で実施中である。しかし、何れの治療薬も有効性が認められたとしても実際に使用できるようになるには多少時間を要すると思われる。