神経系の老化

—痴呆を中心として—

亀山 正邦

Key words : アルツハイマー型老年痴呆, 神経伝達物質, 脊髄の老化, エンケファリン, 多発硬塞痴呆, Meynert 基底核

はじめに

老年者には神経疾患が少なくない。そのうちもっとも多いのは脳血管疾患であるが、本講演では、神経系の加齢による変化、ことに痴呆を中心として、内外の文献およびわれわれの研究成績について述べたい。

神経系の加齢変化

末梢神経では、大径有髄神経線維数は中年以後、加齢とともに減少し、臨床的には、運動神経や感覚神経の最大伝導速度の減少として表現される。筋電図学的にも、giant spike の出現、多相性 NMU がみられるようになる¹⁾。

脊髄では、重量の減少、後根・後索の変性がみられ、60歳以降、加齢とともにその頻度を増す(表1)²⁾。このことは臨床的には、下肢のしびれ、感覚鈍麻、深部反射の減弱ないし消失、Romberg 徴候陽性などとしてあらわれる。刺激のシナプス通過時間は、加齢とともに延長する。

シナプスに関連して、老年者でことに注目されるのは、痛みの問題である。老年者では nociception の減退がみられ、心筋梗塞や穿孔性腹膜炎などにさいしても、定型的な症候を示さず痛みを訴えないことが多い。そのため、しばしば診断を誤まれる。痛みを伝える小径線維は脊髄の後角に入って第2ニューロンの樹状

突起との間にシナプスを作る。痛み刺激が加わると、神経末端から substance P が遊離し、これが post-synaptic membrane のレセプターと結合して、痛みの感覚を中枢へ伝える。ところが、中枢から下行してくるエンケファリン作動性ニューロンによって、substance P の遊離が阻害されると、この痛みは抑制される³⁾。Substance P やエンケファリンを人の脊髄について免疫組織学的に証明することが、須賀らによって可能となった(図1)⁴⁾。老年者における痛み感覚の減退が、substance P、レセプター、エンケファリンのいずれの系の異常によるのか、おそらくエンケファリン作動性ニューロンのトーンズの亢進によるのではなく、substance-P およびそのレセプターの異常によるものと想定される。今後の研究課題である。

中枢神経系—脳の加齢変化としては、脳重量の減少がある。脳重量は生後急激に増加し、20～30歳で最大値(男性約1,400g、女性約1,300g)に達し、以後は徐々に減少し、60歳を過ぎるとその減少の程度は著明になるが、個人差も大きい。

脳重量減少のもっとも重要な原因の一つは神経細胞数の減少である。神経細胞数の減少には脳の部位による差がみられる。表2は、Terry⁵⁾の成績で、若年者の細胞数を100%とした場合、老年者では多くの部位で60～70%の値を示すが、上側頭回(大細胞)では48%、視覚領では52%に減少している。老化とは一種の情報障害と考えられるが、聴覚や視覚の皮質中枢における細胞数減少が強いことは注目される。

残存する神経細胞にも各種の変化があらわれる。そのうちもっとも重要なのは、神経細胞の樹状突起 dendrite の変化である。樹状突起は生後12～3歳ごろまでの間にいちじるしく発達して成人のレベルに達する⁶⁾。しかし高年になると樹状突起の密度は低下し、spine の数は減少し、変性した spine もみられるようになる^{7,8)}。これが老年者の記憶障害や動作の遅くなるこ

表 1 年齢と脊髄後索・後根の変性

年 齢	例数	後索変性 (+)	後根変性 (+)
60 ～ 69	39	17 (44)	16 (41)
70 ～ 79	141	84 (60)	79 (56)
80 ～	139	96 (69)	90 (65)
計	319	197 (62)	185 (58)

M. Kameyama : 京都大学神経内科
 Aging of the Nervous System—With special reference to dementia in the aged—

と関連するとも想定されている。図2は、46歳男性(A)、および82歳男性(B)の、アンモン角錐体細胞のGolgi染色で、高齢者で樹状突起およびspineのいちじるしい減少がみられる⁹⁾。Spineはシブナス構造の一部であり、老年者における樹状突起やspineの減少・変性は、神経伝達の異常があることを示唆する。神経細

胞は脱落すると再生しないが、樹状突起には再生能力があるので、樹状突起の病理学は重要である。

多発梗塞痴呆(MID)、とアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)

老年者の痴呆で重要なのはMIDとSDATである。

図1 ヒト脊髄後角における substance P (向かって左) およびメトエンケファリン (向かって右) の分布 (須賀による)⁴⁾

図2 ヒトのアンモン角錐体細胞のGolgi標本⁹⁾
A: 46歳男性, B: 82歳男性

わが国では老年者の痴呆の過半数が MID, 約 4 分の 1 が, SDAT とみなされている。

図 3 は, 浴風会病院における剖検例について, 老人斑⁺(アンモン角で顕微鏡下100×で2個以上認めるもの), アルツハイマー原線維変化⁺(同上の基準), および痴呆の症例の年代別出現頻度をみた成績である¹⁰⁾. この病院は, 老人専門病院であるが精神病棟がな

く, したがって重症の痴呆患者は少ない, 図 3 にみるように, 老人斑⁺例, アルツハイマー原線維変化⁺例および痴呆例の頻度は, 60歳以降加齢とともに増加している. アルツハイマー原線維変化は, 80歳以上では60%にも及んでいる. また, 老人斑⁺の症例の頻度は, 80歳以上で約40%であった. これは, 老年者の無選択的剖検例1469例についての成績である。

脳所見と痴呆

60歳以上の無選択的剖検例364例について, 老人斑⁺, アルツハイマー神経原線維変化⁺, および脳動脈の硬化高度(中大脳動脈および脳底動脈のアテロームによる狭窄が50%以上)の, いずれがどのように痴呆と関連しているかを検討した(表 3). これらの変化をすべて有していない症例64例(H群)では痴呆例の頻度は16%であった. この群を対照として他の群と比較すると, 痴呆症例が有意に多くみられたのは, この3つのパラメータのすべてを有するA群, 老人斑とアルツハイマー原線維変化とを共有するB群であった. アルツハイマー原線維変化⁺のもののうち痴呆を示したものは48/177(27%), 痴呆が明らかでなかったものは38/187(20%)で, この差は有意ではなかった. また, 老人斑⁺のもののうち痴呆を示したものは40/122(33%), 痴呆を示さなかったものは46/242(19%)で, この差は有意であった($P < 0.005$). 脳動脈硬化高度群中の痴呆例の頻度は55/211(26%), 脳動脈硬化なしまたは軽度群中のそれは31/153(20%)で, その差は有意ではなかった. すなわち, 老年者の上記の脳所見のうち, 痴呆との関連が深いのは, 老人斑の出現である。

松下ら¹¹⁾は, 生前, 痴呆がないか目立たなかったいわゆる正常老人50例の脳を検索し, つぎの点を指摘した。

表 2 脳部位別にみた正常老化時の神経細胞数の減少程度⁵⁾

	(老/若 比)
ブルキンエ細胞	75 %
青斑核	63
黒 質	66
線条体	大細胞..... 73
新皮質	小細胞..... 73
前中心回	大細胞..... 51
	小細胞..... 62
上側頭回	大細胞..... 48
	小細胞..... 66
視覚領	52

図 3 年齢と痴呆, 老人性変化

表 3 脳所見と痴呆

	老人斑	アルツハイマー原線維変化	高度の脳動脈硬化	痴 呆 (+)	痴 呆 (-)	計
A.	+	+	+	17 (36)	30 (64)	47
B.	+	+	-	13 (41)	19 (59)	32
C.	+	-	+	6 (24)	19 (76)	25
D.	+	-	-	4 (22)	14 (78)	18
E.	-	+	+	14 (24)	45 (76)	59
F.	-	+	-	4 (11)	35 (89)	39
G.	-	-	+	18 (22)	62 (78)	80
H.	-	-	-	10 (16)	54 (84)	64
				86 (24)	278 (76)	364

** >*, $P < 0.05$ ()内%

すなわち、症例によっては全大脳皮質に、かなり広汎に老人斑が分布するが、同時にその出現密度は、一視野(1mm²)30個を超えることは少なく、また、高年齢になるほど多数出現してくる傾向がある。アルツハイマー原線維病変は、その多数例で海馬皮質を中心にみられ、一視野で50個以上に及ぶことも珍らしくない。ここで両病変の性格は、典型的な老年期痴呆にみられるものと全く軌を一にする。痴呆のない老年者の脳にも痴呆症例と同種の脳病変がみられることから、痴呆の出現に対して考察を加えている。すなわち① 各病変が、より多数かつより広汎に、左右の脳に分布しなければ痴呆に発展し得ない。② 各病変は単独ではなく、両者が複合するか、他の病的老化現象がそこに加わって、はじめて痴呆が生じる。③ 諸病変の存在に加えて、そこに神経細胞が、ある限度を超えて脱落、減少することによって、はじめて痴呆が出現する。白木も¹²⁾、大脳皮質にいくつかの病的老化現象が複合されたとき、はじめて痴呆が出現しうるが、その各々が単独で発展した場合には、必ずしも痴呆が現われるとは限らないことを強調している。これらの提言は、老年痴呆の成因や病態を考える上にきわめて重要である。

痴呆の有無と病態

表3の同一症例について、痴呆(+)例と痴呆(-)例との、臨床および病理所見を比較した(表4)。痴呆(+)例では痴呆(-)例に比べて、大動脈硬化^卅(硬化斑が内膜面積の50%以上に及ぶもの)の例が有意に多い。また、脳血管障害の多発例、剖検によっても、老衰、全身衰弱などの不特定死因のものは、痴呆例に有意に多い。悪性腫瘍、心筋梗塞の頻度は、痴呆(-)例に有意に多く、また、脳血管障害を全く有しないものも有意に多い。気管支肺炎の頻度には差はなかった。

表 4 痴呆の有無と病態

	痴 呆 (+)	痴 呆 (-)
例 数	86	278
大動脈硬化 ^卅	61 (71)*	162 (58)
脳血管障害(-)	7 (8)	57 (21)*
脳血管障害多発	57 (66)*	127 (46)
老衰・全身衰弱	16 (19)*	24 (9)
悪 性 腫 瘍	13 (15)	71 (26)*
心 不 全	15 (17)	70 (25)
心 筋 梗 塞	7 (8)	50 (18)*
肺 炎 + ~ 卅	61 (71)	178 (64)

() は% *P<0.05

すなわち、臨床、剖検を通じて、痴呆(+)例の身体疾患の診断は困難であることを示している。痴呆(+)例について、内分泌、代謝系、免疫系の病態、自律神経機能などの検索が必要であると思われる。アルツハイマー原線維変化は、脳の自律神経核にも豊富にみられるからである。

痴呆と高血圧

血管性痴呆の背景には、脳梗塞の多発がある。多発梗塞の成因としては高血圧、血液へマトクリット(Ht)値の高値、血小板凝集能亢進、血清 HDL-コレステロール値の低値などが指摘される。表5は、痴呆と高血圧、Ht 値との関連をみた成績である¹³⁾。痴呆症例の頻度は、高血圧プラス Ht 高値の群に高く、以下、高血圧のみの群、その他の順であった。この差は有意ではないが(高血圧に関してはP<0.1)、1つの傾向として認めることが出来る。

急性発症の痴呆、健忘症候と病巣部位

痴呆あるいは健忘症候が急性に発症することはまれではない。そのような症例の脳の CT 所見について検討した¹⁴⁾。図4はCT断面上の病変の分布と頻度を示したものである。病変はいずれも梗塞で、30例中23例は一側または両側の後大脳動脈領域にあった。そのほか、左中大脳動脈と後大脳動脈の境界部梗塞が3例、左側頭葉内側部 temporal stem の梗塞が2例、左視床内側核の梗塞が2例みられた。注目すべきことは、これらの梗塞の27/30(90%)が、左大脳(優位)半球にあったことである。Ladurner ら¹⁵⁾は、MID 症例の CT 所見で病巣の局在を trace している。痴呆のない血管障害例に比べ痴呆例に多くみられたのは、左(優位)半球の梗塞および視床の病変であった。すなわち、血管性痴呆の成立には優位半球病変の意義が大きいことが指摘される。

表 5 高血圧、へマトクリット値と痴呆

高血圧	Ht>40	例数	痴 呆	
			+	-
+	+	200	69 (35)	131 (65)
+	-	330	102 (31)	228 (69)
-	+	91	25 (27)	66 (73)
-	-	158	40 (26)	118 (74)
計		779	236	543

() : %

図 4 急性発症の痴呆または健忘症候群を呈した症例の CT 上の病変部位 (向かって左が左)

痴呆と神経伝達物質

神経伝達物質の加齢による変化、痴呆と神経伝達物質の動態を臨床例および剖検例について検索した。血清および髄液で GABA 作動系の指標としてはグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD)¹⁶⁾ を、ドーパミン作動系の指標としては芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AAD) を、ノルアドレナリン系の指標としてはドーパミン- β -水酸化酵素 (DBH) を測定した¹⁷⁾。また、髄液についてはドーパミンの代謝産物であるホモバニリン酸 (HVA)、セロトニンの代謝産物である 5-HIAA を測定した¹⁸⁾。一方、加藤ら¹⁹⁾は、SDAT 7 例、対照 5 例の脳皮質を用いて、コリンアセチルトランスフェラーゼ (CAT) を測定した (CAT の測定はロンドンの Queen Square で行われたものである)。

① GAD 活性は、髄液中と血清中とではほぼ同じレベルにみられ、両者は平行して動く。血清中および髄液中の GAD 活性は加齢とともに低下し、55 歳以上と以下とでは有意の差がみられた (図 5)。

図 5 髄液中 GAD 活性の加齢変化

血清および髄液の GAD 活性は、年齢をマッチさせた対照例に比べて、MID 例および SDAT 例で有意の低下を示した。すなわち、痴呆例では脳内 GABA 作動系の機能低下が想定された。

② AAD は恐らく末梢由来と考えられ、血清中と髄液中との活性は平行しない。血清中の AAD 活性は、対照例、痴呆例において有意の差を示さなかった。

③ 血清中の DBH 活性は 20 歳以上の各年代ではほとんど差をみないが、80 歳以上になると有意に低下した。しかし高齢になると DBH 活性が低下するのか、DBH 活性の低値のものが高齢まで生存するのか、その意義は不明である。髄液中の DBH 活性には、加齢による変化はみられなかった。

血清および髄液中の DBH 活性は、SDAT 例では対照に比べて有意の低下を示した (図 6)。すなわち、SDAT 例では脳内のノルアドレナリン作動系の機能低下があると考えられた。

④ 髄液中の HVA 濃度には加齢による変化はみられなかった。しかし、MID 例、SDAT 例では、対照に比べて有意の減少を示していた。すなわち、MID、SDAT では脳内のドーパミン作動系の機能低下があると推定された。

⑤ 髄液中の 5-HIAA 濃度には加齢による差がみられなかった。SDAT 例では対照に比べて、髄液中の 5-HIAA 濃度は有意に低かった。すなわち、SDAT 例では、脳内のセロトニン作動系の機能低下があると想定される。

以上①～⑤をまとめると、加齢により減少・低下を

図 6 痴呆 (SDAT) と髄液中の DBH 活性

示したのは、髄液中の GAD, HVA, 血清中の GAD および 80 歳以上の DBH である。SDAT では、AAD を除いて他のすべてに低下がみられた。すなわち SDAT ではかなり広汎な神経伝達の障害があると推定される。

脳 の CTA 活性 と SDAT

CAT 活性は Brodmann の Area 10, 9, 6, 22, 39 および 17 からサンプルをとり、Fonnum 法変法で測定した。表 6 に示すごとく、前頭葉極の Area 10 を除いた他のすべての測定部位で、対照例に比べて SDAT 例の CAT 活性は有意に低かった。アルツハイマー病および SDAT の脳のコリン作動系については、現在広く研究されており、幾つかの重要な問題が提出されている。Perry ら²⁰⁾は、痴呆のある例および痴呆の明らかではない例の剖検脳について、側頭葉 Area 21 における老人斑の密度と、GAD, DBH および CAT 活性を測定している。老人斑が 6 ~ 10 個というきわめて変化の軽い例で、すでに皮質の CAT 活性は有意に低下していることから、SDAT における primary の変化は CAT 活性の低下であろうと述べている。このことは現在広く認められている。一方、皮質のアセチルコリン受容体の定量では、レセプターにはあまり変動がないことが

表 6 SDAT 症例における大脳皮質の CAT 活性 (Fonnum 法変法) (n mol/100mg Prot/min) (加藤, ほか)

Area	対 照 (n = 5)	Alzheimer 型 老 年 痴 呆 (n = 7)	P
10	6.49 ± 1.28	4.60 ± 1.82	N.S.
9/46	6.18 ± 0.81	3.11 ± 1.38	< 0.01
39	6.49 ± 2.26 (n = 4)	1.96 ± 0.60 (n = 5)	< 0.01
17	3.98 ± 0.94	1.71 ± 1.21	< 0.01
6	7.65 ± 1.09	3.71 ± 2.45	< 0.01
22	9.10 ± 0.88	2.58 ± 1.21	< 0.001

指摘されている²¹⁾。すなわち、皮質における CAT の低下は、皮質内におけるコリン作動性ニューロンの直接の障害よりも、どこか他の部位から皮質に投射しているニューロン終末の変性によるものと考えられている。たとえば、パーキンソン病では、不明の原因によって黒質の神経細胞が脱落し黒質線条体ニューロンの変性が起こり、線条体のドーパミンが減少する。そのさい、postsynaptic の線条体の細胞がある程度 intact であるため、L-dopa としてドーパミンを補うことにより、パーキンソン病症状の改善が期待される。これと同じ過程が SDAT にもありうるのかどうか、関心がもたれる。ところが、大脳皮質におけるコリン作動系の基部ともみなされる核が最近発見された。それは、Nucleus basalis of Meynert (NbM と略)²²⁾である。

NbM は大脳半球の視神経と前交連との間にはさまれ、淡蒼球の直下にある核で、その核の拡がりを図 7 に示した²³⁾。かなり大型の神経細胞で、その大きさは淡蒼球神経細胞の 2 倍以上に達する。アルツハイマー病あるいは SDAT ではこの核の神経細胞はいちじるしく減少し、75 ~ 80% も脱落すると報告されている。ラットで NbM を含めて forebrain を電氣的にまたは薬物により破壊すると、neocortex のコリン作動性 presynaptic marker が選択的に減少する²⁴⁾。「これらの神経化学的変化は、SDAT で記載されている neocortex の変化に似ている。したがって、剖検材料について NbM の cell population をしらべることは興味であろう」と、Johnston ら²⁵⁾は指摘している。NbM から neocortex へ、diffuse projection があり、それらはコリン作動性であることも確められている。図 8 A は、80 歳で痴呆 (一) であった剖検例の NbM の神経細胞を示したものである。図 8 B は SDAT 例の NbM の細胞の一部で、大型細胞と、アルツハイマー原線維変化がみら

図 7 Ggl. basale of Meynert (ヒト)²³⁾

れる。残存細胞に高度のリポフスチン沈着もみられるが、老人斑をみることはないとされている。

現在、アルツハイマー病および SDAT において、NbM の神経細胞の著明な脱落があり、それによって大脳皮質のアセチルコリンの低下が起こることは、ほぼ確実とされている。しかしなぜ、NbM の神経細胞が

脱落するのか、また SDAT に特徴的とされているアルツハイマー原線維変化や老人斑と、CAT の減少とはどのように関連するのか、ほとんどわかっていない²⁶⁾。また、SDAT においては単にコリン作動系のみならず、他の神経伝達系も障害されている。それらを CAT の低下や NbM の神経細胞脱落のみで説明することは

図 8 ヒトの Nucleus basalis of Meynert の神経細胞

A: 80歳, 痴呆 (一) 例 Kl ü ver-Barrera 法 (20倍),
B: 75歳, SDAT 例 Bodian 鍍銀法 (200倍)

表 7 アルツハイマー病 (老年痴呆) に対するコリンまたはレシチン投与の成績 (11研究)

投 与	例数	知的機能検査成績の改善	臨床的改善
Choline chloride etc	75	6 + α (8 + α)%	6 + α (8 + α)%
Lecithin	36	10 + α (28 + α)%	4 + α (11 + α)%

(Growdon, J. H. et al)²⁷⁾

不可能である。

SDAT におけるコリン作動系の低下から, コリンまたは前駆物質であるレシチンを患者に投与することによって症候の改善をはかろうとする試みが広く行なわれている。表 7 は, Growdon ら²⁷⁾がまとめた11報告の成績を著者が更に簡略化したものであるが, コリンあるいはレシチンの投与による臨床的改善率は10%前後にとどまっている。知能テストにおける改善率は, レシチンで約30%前後に及んでいるが, この程度の成績

では有効とする訳にはゆかない。

コリンまたはその前駆物質の投与による脳内神経伝達物質の変動—ラットにおける実験²⁸⁾

コリン(40mg/日)またはその前駆体ジメチルアミノエタノール (DMAE, 20mg/日), またはレシチン (200mg/日) を体重200g のラットに7日間経口的に投与し, 7日目に断頭し, 全脳について測定を行なった。

脳内コリン濃度は対照の2倍以上に増加し, 脳内トリプトファン水酸化酵素活性は DMAE 投与群で有意に上昇した。GAD 活性は, DMAE 群, コリン群で上昇したが, AAD 活性には殆んど変動をみなかった。脳 HVA は DMAE 群で, また 5-HIAA は DMAE 群およびコリン群で対照に比し有意に増加していた (9A, B)。

髄液 HVA, 5-HIAA の低下している SDAT 患者5例にレシチン (Soya-lecthin) を投与したが, 髄液 HVA, 5-HIAA の有意の変動はみられず, また, 臨床的改善も認められなかった。

健常ラットでは, コリンまたはその前駆体の投与によって, 脳内のコリンのみならず, GABA, ドーパミン, セロトニン作動系の機能亢進を思わせる成績がえられたが, SDAT 症例ではレシチンの効果はみられなかった。その原因として CAT の低下によりコリンよ

図 9A コリンおよび前駆体経口投与による脳内コリンへの影響

図 9B コリンおよび前駆体経口投与による脳内 GAD への影響

リアセチルコリンへの転換が十分には行なわれないことや、後シナプス受容体の障害がすでに広汎に起こっていること、などが考えられた。

中枢神経疾患においては、神経細胞が広汎に脱落した後では、症状の改善は期待されない。また、樹状突起の減少、spine の変性、減少などが広く起これば当然、postsynaptic receptor も強く障害される。これらの変化は SDAT という疾患に特徴的なのではなく、一般に、加齢変化としてもかなり強く起こってくる。SDAT における神経系加齢の意義を考え直す必要がある。そしてそこに、SDAT に対するコリン療法の限界があることも考えられる。

central anticholinergic syndrome (中枢性抗コリン作動性症候群)²⁹⁾

脳におけるコリン作動系の機能低下が痴呆の発現に関連することはほぼ確実と思われる。問題なのは、そのようなコリン作動系の病態を臨床レベルで定量的に知る方法がまだ知られていないことである。脳におけるコリン作動系の機能を強く抑制する薬物として、三環系抗うつ剤や、抗コリン性のパーキンソン病治療薬(たとえば、アテン、古くはスコポラミンなど)などの、中枢性抗コリン薬の投与で、錯乱、記憶障害、見当識障害などの、痴呆症候の悪化や幻覚、妄想などが

出現することがあり、ことに器質性の脳疾患を有する老年患者に起こりやすい。このことは central anticholinergic syndrome として知られている。しかしこれらの中枢性抗コリン薬を負荷試験として患者に投与することはできない。別な、何らかの生化学的な手段で、脳のコリン作動系の動態を知る方法を確立することが、現在、きわめて重要である。その方法が確立すれば、初期の痴呆例を早期に発見して、予防や治療の対策を確立することも可能になると考えられる。

ま と め

1. 末梢神経および脊髄において加齢変化としてあげられている所見が幾つかある。脊髄後索および後根の変性は、60歳以後、加齢とともに増加するが、その原因は単純ではない。

2. 老年者における痛覚の減退を、substance P, そのレセプター、エンケファリンなどの相互作用として見直す必要がある。

3. 大脳皮質における神経細胞数の減少は視覚や聴覚の中枢においてとくに著しい。老化とは情報障害であると考えられる。

4. 神経細胞の樹状突起やその spine は高齢で減少、変性するものが多い。これらの所見は神経伝達の障害を示す。

5. 老人病院における一般剖検例の検索成績から、痴呆は、老人斑、アルツハイマー原線維変化および高度の脳動脈硬化の3者を具備するものか、前2者を具備するものに、これら3者を欠くものに比べて有意に多かった。それらの個々のパラメーターのうち痴呆の出現と有意の関係を有したのは老人斑であった。

6. 痴呆(+)例では痴呆(-)例に比べて大動脈硬化高度のもの、脳血管障害の多発例、剖検上、死因とみなすべき身体所見の明らかなではないものが、有意に多かった。悪性腫瘍、心筋梗塞は痴呆(-)例に有意に多かった。

7. 血管性痴呆は高血圧プラス血液ヘマトリット高値、または高血圧例に多かった。

8. 急性発症の痴呆、健忘を示したものの病巣は、左大脳半球(優位半球)に多かった。

9. 神経伝達物質のうち、加齢に伴って減少を示したものは髄液中の GAD, HVA, 血清中の GAD, および 80歳以上の DBH であった。SDAT では、血清および髄液中の GAD, DBH, 髄液中の HVA, 5-HIAA が減少した。すなわち、SDAT では多元的な神経伝達機能

の低下が推定された。

10. SDAT 剖検例における大脳皮質 Area 9, 6, 22, 39, 17 の CAT 活性は、対照に比べ有意の低下を示した。

11. SDAT 例の大脳皮質におけるコリン作動系の機能低下は、Nucleus basalis of Meynert (NbM) の cell loss による二次的な現象であるが、その成因は全く不明であり、また、SDAT にもつとも特徴的とされる老人斑やアルツハイマー原線維変化との関連も不明である。

12. SDAT 症例に対するコリンまたはレシチン投与による臨床的改善率は10%前後にすぎない。

13. ラットにコリンまたはその前駆体であるレシチン、ジメチルアミノエタノール (DMAE) を経口投与すると、脳内のコリン、GAD, DBH, 5HIAA, HVA は増加する。このことから、コリン作動系の賦活により GABA, ドーパミン、セロトニン作動系が賦活される可能性がある。しかし、SDAT 例では、CAT 活性の低下のためアセチルコリンへの転換が不十分であったり、後シナプス受容体の障害がすでに広く起こっているためにコリン療法が無効になるとも考えられる。後シナプス受容体の障害の成因として加齢による変化も無視できない。

14. 脳内におけるアセチルコリン作動系の動態を臨床レベルで定量的に知る方法を確立することが重要である。

座長の後藤由夫次期会長に深謝する。この講演の資料となった研究は、文部省科学研究費、厚生省特定疾患研究費、循環器疾患委託研究費、その他、多くの財団の研究費の御援助を受けた。ここに深謝する。

共同研究者：浴風会病院 大友英一、金子武嗣、渡辺弘美 東京都老人総合研究所 朝長正徳 東京都養育院付属病院 山之内博、宇高不可思、碁盤芳久、下浜 俊 京大・老年科・神経内科 中村重信、塩 栄夫、秋口一郎、山尾 哲、須賀博文、加藤智信、三森康夫、福山秀直、永田 博、加茂久樹、飯島 節

文 献

- 高橋和郎：老年者末梢神経の臨床病理学的研究。第1報、坐骨神経について、臨床神経 3: 137, 1963.
- 亀山正邦：老年者脊髄後索および後根の病変について、神経進歩 15: 544, 1971.
- Lance JW, Bogduk N: Pain and pain syndromes including headache, In Current Neurology edited by Appel, SH, Vol. 4. p159, John Wiley and Sons, New York, 1982.
- 須賀博文：Unpublished Data.
- Terry RD: 第2回藍野財団国際シンポジウム, 1981年9月, 大阪.
- Adams RD, Victor M: Principles of Neurology, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1982, p418.
- Scheibel ME, Scheibel AB: Structural changes in the aging brain. in Aging, Vol. 1, edited by Brody, H, et al, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, p11
- 渡辺弘美：迅速 Golgi 法によるヒト大脳半球第4野錐体細胞の加齢変化, 臨床神経 21: 895, 1981.
- 中村慎一, 亀山正邦：人の大脳中心前回における錐体細胞の老化に関する研究(Golgi study), 第24回日本老年医学会総会講演, 1982年10月, 京都.
- 亀山正邦：老衰死はあるか—臨床的および病理学的考察, 日老医誌, 11: 71, 1974.
- 松下正明, 他：痴呆のない老人脳における形態学的変化とその出現様式について, 第20回日本神経病理学会学術研究会抄録集, p54, 1979.
- 白木博次：痴呆の神経病理学—初老期以降の精神・神経疾患群を中心に—, 第13回神経外科特別問題懇話会講演録, 別冊, 1980.
- 亀山正邦：老年者の脳血管障害, 日老医誌 16: 129, 1979.
- 秋口一郎, 亀山正邦：急性発症の健忘症候群 acute-onset amnesic syndrome, Geriatr Med 20: 1599, 1982.
- Ladurner G, et al: A clinical approach to vascular (multiinfarct) dementia. In: The Aging Brain, edited by Hoyer, S. Springer, Berlin, 1982, p243.
- 中村重信, 亀山正邦, 池田研二, 他：Chorea 発現における Dopamine および GABA の相互関係, 最新医学 33: 252, 1978.
- Nagatsu T, et al: Photometric assay of dopamine- β -hydroxylase activity in human blood. Clin chem 18: 980, 1972.
- 宮田 学, 山尾 哲, 中村重信, 他：老年痴呆および多発梗塞痴呆における神経伝達物質の動態, 臨床神経 21: 491, 1981.
- 加藤智信, 他：Unpublished Data.
- Perry EK, Perry RH: Neurotransmitter and neuropeptide systems in Alzheimer-type dementia. In The Aging Brain, edited by Hoyer,

- S. Springer, Berlin, 1982, p140.
- 21) Davies P, Verth AH : Regional distribution of muscarine acetylcholine receptor in normal and Alzheimer's-type dementia brains. *Brain Res* 138 : 385, 1977.
 - 22) Whitehouse PJ, et al : Alzheimer disease : Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 10 : 122, 1981.
 - 23) Gorry JR : Studies on the comparative anatomy of the ganglion basale of Meynert. *Acta anat* 55 : 51, 1963.
 - 24) McKinney M, Hedreen J, Coyle JT : Cortical cholinergic innervation: Implications for the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. In *Alzheimer's Disease: A report progress* (Aging, Vol. 19), edited by Corkin S, et al. Raven Press, New York, 1982, p259.
 - 25) Johnston MV, McKinney M, Coyle JT : Evidence for a cholinergic projection to neocortex from neurons in basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 : 5392, 1979.
 - 26) Perry EK, Perry RH : The cholinergic system in Alzheimer's disease. *TINS*, August, 1982, p217.
 - 27) Growdon JH, Gibson CI : Dietary precursors of neurotransmitters: Treatment strategies. In *Current Neurology*, Vol, 4, p117, John Wiley and Sons, New York, 1982.
 - 28) 中村重信, 亀山正邦 : 痴呆と神経伝達物質, *神経進歩* 25 : 1248, 1981.
 - 29) 西村 健 : 精神疾患—痴呆を呈する疾患. *臨床医のための老年科診療指針*. (原沢道美・亀山正邦編), p345, 医学書院, 東京, 1982.
-