なぜ、認知症の早期診断は必要なのか？

—アルツハイマー病とレビー小体型認知症up to date—

本 井 ゆみ子*

YUMIKO MOTOI

服 部 信 孝*

NOBUTAKA HATTORI

アルツハイマー病のアミロイド ($A\beta$ 蛋白) が蓄積する機構はほぼ解明されたと考えられアミロイド蓄積抑制の治験薬が進行中である。その動向から早期診断、早期治療が唱えられるようになった。本稿では二大変性認知症のアルツハイマー病 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) についてそれぞれの症状、診断、画像、分子機構、治療について最近の知見を中心に説明する。症状はADではエピソード記憶障害で始まるがDLBは、幻視、意識の変動、パーキンソニズムと多彩である。画像診断は正常脳データベースと比較し統計値を画像化することによってMRIの脳萎縮部位や脳血流低下部位検出の感度をあげ、その診断に応用されている。ADでは後部帯状回、楔前部がDLBでは同部位と後頭葉の血流低下が特徴である。疫学調査ではDLBはADより予後が悪く全経過10年以下と報告されている。

ADでは $A\beta$ 蛋白が、DLBでは α シヌクレインが原因遺伝子の一つであり、かつ、老人斑および、レビー小体の構成成分であることからその病態の本質であるとされている。最近では、両者ともそのオリゴマーがシナプス機能障害をひきおこし、神経細胞障害から神経症状をおこすと考えられている。現在、両者に処方できる薬剤は抗コリンエステラーゼ薬の塩酸ドネペジルであり、対症療法にとどまるが、disease modifierとして治験が多数行われている。

キーワード：アルツハイマー病、レビー小体型認知症、 $A\beta$ 蛋白、 α シヌクレイン

はじめに

85歳以上の高齢者の約30%は認知症であり、今後の高齢化社会の日本の最重要課題の一つである。表-1に、その原因疾患を記したが実に多岐にわたる。一般の方は、認知症＝アルツハイマー病と思っている方も多いが、実は、たくさんある。その中でtreatable dementiaと呼ばれるものを見逃さず、鑑別し、早期診断から早期治療に結び付けるのが現在の認知症医療の原則である。現在、最も頻度の高い認知症がアルツハイマー病 (AD) であり、次に脳血管障害性認知症 (VD)、レビー小体型認知症 (DLB) と続く。本稿ではその中の二大変性型認知症であるADとDLBについて症状および画像診断と病態のup to dateを説明する。

アルツハイマー病

記憶障害を主とする最も頻度の高い認知症である。以前は全経過10年で治療法のない疾患であったが現

表-1 認知症の原因による分類

血管障害型	
大脳深部小梗塞多発型	多発梗塞性認知症
ビンスワンガー型認知症	
皮質を含む広範梗塞型	
変性型	
アミロイドパチー	アルツハイマー病など
タウオパチー	前頭側頭型認知症
	皮質基底核変性症
	進行性核上性麻痺
シヌクレイノパチー	びまん性レビー小体病
	パーキンソン病
トリプレットリピート病	ハンチントン病
プリオン病	クラウツフェルトヤコブ病
TDP43	認知症を伴う運動ニューロン疾患
頭蓋内病変	
	正常圧水頭症
	慢性硬膜下血腫
	脳腫瘍
	感染症
代謝異常	
	内分泌異常 (甲状腺機能低下)
	肝不全、腎不全
	ビタミン欠乏症
中毒性疾患	
	薬剤 (抗精神病薬、抗コリン薬)
精神疾患	
	うつ病

*順天堂大学医学部神経学講座

**第22回都民公開講座 [June 21, 2008 開催]

[July 23, 2008 原稿受領]

在は全経過20年であり、治療薬もある。また、老人斑の構成成分である $A\beta$ 蛋白の沈着機構がほぼ解明され、その阻止を目的とした治験が多数行われている。そこで、早期診断、早期治療が現在のアルツハイマー病臨床の基本となっている。アルツハイマー病の臨床診断は実はいへん難しく、まずは除外診断なので、認知機能検査、脳画像検査、血液生化学検査によって認知機能低下の確認と認知機能低下をもたらす脳血管性障害および全身性疾患の除外を行った後、アルツハイマー病特異的な画像所見により診断する。

1. 臨床症状

記憶障害から始まる。いわゆる“物忘れ”、“健忘”として家族からは“同じことを何度も聞くようになってしまって困る”や“日付、場所の感覚があいまいになった”などの訴えで本人からは“置き忘れやしまい忘れが多くなった”，といった症状で気づかれることが多い。アルツハイマー病の初期に障害されるのはエピソード記憶である。エピソード記憶は個人の特定の経験や出来事についての記憶で、出来事記憶、生活記憶などとも呼ばれる。たとえば、『先週の日曜日に映画を見に行っただけを忘れていたよ』とか、『先月行った東北旅行のことを忘れちゃっているよ』と家族がびっくりすることである。長谷川式認知症スケールやMMSEでの遅延再生課題もエピソード記憶の障害を評価する項目であり、ADを代表とする認知症を診断するための最も有用な検査項目である。『同じことを何度も聞くようになった』、『置き忘れやしまい忘れが多くなった』、『さっき言われたことを忘れてしまう』、『食事の内容を覚えていない』といった訴えはエピソード記憶の障害に起因するものである。ADではエピソード記憶は障害されるが一方、手続き記憶（procedure memory）は保持される。手続き記憶とは運動やスキル（skill）に関する記憶である。つまり、自転車には乗れるとかピアノはひけるなどといった記憶である。

2. 経過

もの忘れは進行し変性は海馬から脳後方と呼ばれる側頭葉、頭頂葉へと進行する。それに伴い視空間認知障害、失語、失行、失認といった脳巣症状が出現する。テレビ中の人物を実際にいると思い話しかけたり（Picture sign）、鏡の中の自分に向かって話しかけたり（mirror sign）、トイレの場所がわからなくなって自宅の中で迷ったり、自分で衣服の着脱ができなくなったり（着衣失行）、言葉がでてこなくなったり（失語）する。最後には錐体外路症状が出現し死に至る。

3. 画像診断

ADの脳では海馬傍回の委縮が認められる（図-1）。海馬傍回の委縮は脳MRIの冠上断像で最もよく認識できるが、その海馬傍回の委縮を早期に検出しようとする試みがなされている。VBM（Voxel-based morphometry）という手法を使い海馬傍回を含む関心領域の委縮の程度を健常人の脳データベースと比較し統計値で画像化するというものである¹⁾。VSRAD（Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease）というソフトで解析でき、定量できる（図-2）。現在、自覚的なもの忘れのみを自覚し認知症には至らない段階を軽度認知機能障害（MCI：mild cognitive impairment）^{*1}と呼び、その中でADに進展する群をみつけADへの進展を予防しようとする試みが世界的になされているが、VSRADによる解析も行われている。

海馬傍回の委縮がおきる前に脳血流シンチ（SPECT）による血流の低下が頭頂葉外側部、後部帯状回、楔前部に認められる。これも前述のVSRADと同じ脳統計画像が用いられる（図-3）。3D-SSP解析と呼ばれ、個人の脳を標準化した後、正常人のデータベースと比較し統計値を画像化する。以前から撮影されていた生データより感度が高く、精密に解剖学的部位が特定できることが利点である。後部帯状回の血流低下は海馬と帯状回が情動記憶のPapez回路の一部であることによりおこる血流低下と説明される。

図-1 アルツハイマー病脳 剖検脳
矢印が海馬傍回

まだ、研究段階であるがPETを使ってアミロイドイメージングも注目されている。脳内の老人斑を画像化しようとするものであり、日本国内の数か所の施設で撮影できる²⁾。注目すべき点はアミロイド沈着部位とFDG PETで描出される糖代謝低下部位が完全に一致しない点である。脳の部位による差、アミロイドの代謝過程の差によるものと説明できる。

アルツハイマー病の診断の最も感度、特異度が高い検査は髄液のアミロイドA β 1-42蛋白の測定とタウ蛋白の測定である³⁾。前者はアルツハイマー病脳にみられる老人斑の、後者はアルツハイマー神経原線維変化の構成成分である。われわれの教室でもこの髄液タウ蛋白測定を行っているが、現在、より簡便な血液でのタウ蛋白測定系開発に取り組んでいる。

現在、アルツハイマー病の研究は大きな成果をもたらしたアミロイドA β 1-42の蓄積メカニズムはほぼ明らかにされ、A β 1-42の蓄積阻止薬剤が治験段階に入った。それとともに、アルツハイマー病の治療効果判定が臨床症状だけでは不十分なことが問題視され、アルツハイマー病の病状を反映するサロゲートマーカーの必要性が叫ばれている。アルツハイマー病は頻度の高い疾患なので医療経済学的観点も考慮にいれ、何が最も適切なサロゲートマーカーであるかも今後明らかにされるだろう。前述したVSRAD、3D-SSP、髄液タウ蛋白、A β 1-42測定以外にもアミロイドイメージングなどが候補にあげられている。

4. 病態

一般的にはアミロイドカスケード仮説によりアルツハイマー病の症状がおこるとされている(図4)。この仮説によればA β 蛋白の前駆体蛋白であるアミロイド前駆体蛋白からセクレターゼと呼ばれる酵素により切断されてできたA β 蛋白が重合し不溶化すると線維構造を形成する。このアミロイド線維が微小管結合蛋白であるタウ蛋白をリン酸化する方向へ導き神経細胞死がおこるといえるものである。

最近では、不溶化し重合したA β 蛋白ではなく、可溶性A β オリゴマーによるシナプス機能障害がADを発症すると信じられるようになった⁴⁾。その実験的根拠は以下のものがある⁵⁾。①細胞から分泌されたオリゴマーをラットの脳室や海馬スライスの培養に加えると低い濃度でシナプスの長期増強(LTP)を抑制する。②オリゴマーを脳に注入されたラットは一過性の学習記憶障害を示す。③これらのオリゴマーは脳スライスや培養細胞において可逆性のシナプス消失を示す。さらに、ADにおける認知機能低下はシナプスの減少と相関しているという報告やADでの神経変性やシナプスの変性は不溶性A β の量ではなく可溶性A β の量と相

関しているという状況証拠もある。

5. 治療

日本で唯一承認されている抗コリンエステラーゼ薬は塩酸ドネペジルである。諸外国では他にも数種類ある。その他にもA β 蛋白に対する抗体治療、 γ セクレターゼ抑制薬などアミロイドカスケード仮説に基づいた薬剤が治験中である。

レビー小体型認知症

(Dementia with Lewy bodies ; DLB)

神経細胞内に蓄積しレビー小体を構成する蛋白が前シナプスに局在する α -synucleinとよばれる蛋白であることからシヌクレイノパチーと呼ばれる(表-1)。

1. 臨床症状

進行性の認知機能障害の次に診断基準の中核症状になっているのは幻視、変動する意識障害およびパーキンソニズムである。幻視は具体性を帯びている。たとえば、『赤い服を着たかわいい女の子が私の近くに来てじっとこちらをみている』『白い服を着た患者みたいな人たちがこちらをみながら歩いている』といったものである。もう一つの特徴は認知機能の変動であり、こちらの方がADとの鑑別に重要視する考え方もある。認知機能の変動は一過性で周期性であることが多い。日中の眠気と傾眠で表現されることもある。ときには患者は毎日昼寝をすると家族が訴える。眠ってはいなくても長時間ボーっとしていると表現する家族もいる。周囲からの刺激で注意、覚醒レベルがあがるが長続きせず解体した会話に戻ってしまう。三番目の特徴のパーキンソニズムであるが、パーキンソン病と異なり振戦が目立たないことが多い。付随する症状も多彩である。REM睡眠行動障害、失神、抗精神病薬により副作用が出現しやすい点も特徴である。

2. 経過

変性型認知症は緩徐に進行するがDLBの予後はADより悪いことが報告されている。病理学的に確定したDLBとADの予後の比較では平均罹病期間はADで8.47年、DLBで7.28年であるという⁶⁾。

3. 画像診断

DLBのMRIはADと異なり異常を示さないことが特徴である。一方、脳血流シンチではADにみられる頭頂側頭葉や後部帯状回、楔前部および前頭葉連合野に加えて、後頭葉に血流低下が認められることが特徴である(図-5)。

して α シヌクレインの変異が報告された¹⁰⁾。この両者の報告より α シヌクレインが神経細胞障害をおこすと考えられている。その機序として、環境や遺伝学的要因など様々な影響でおこったコンフォメーションの変化が蛋白構造を変化させ β プリーツシート構造のオリゴマーとなる。それが線維構造をおこし、神経細胞内に蓄積するという。興味深い点は α シヌクレインの遺伝子重複の家系が存在することである。つまり、 α シヌクレインの発現があがるだけで、遺伝子変異がなくとも疾患がひきおこるという事実である。この観点から数種類の α シヌクレイン過剰発現トランスジェニックマウスが作成されている。

5. 治療

認知症の症状は二つに分けられる。記憶、言語、見当識、視空間認知、注意、判断の障害といった中核症状と認知症患者が周囲の環境や人々とのかかわり合いのなかで示すさまざまな反応を周辺症状と称し、すなわち不安、抑うつ、興奮、幻覚、幻視、無関心などが含まれる。周辺症状に対して最近、漢方薬である抑肝散の効果が注目されている¹¹⁾。

文 献

- 1) Hirada Y, Matsuda H, Nemoto K, *et al*: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosc Lett*, 2005; **382**: 269.
- 2) Edison P, Archer H, Hinz R, *et al*: Amyloid, hypometabolism and cognition in Alzheimer disease: An [11C] PIB and [18F] FDG PET study. *Neurology*, 2007; **68**: 501.
- 3) Sobos T, Flirski M, Liberski PP: Amyloid-beta and tau proteins as biochemical markers of Alzheimer's disease. *Acta. Neurobiol Exp*, 2004; **64**: 53.
- 4) Selkoe DJ: Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 2002; **298**: 789.
- 5) 富山 貴美: 新しいAPP変異 (E693A) の同定とA β オリゴマー仮説. *Dementia Japan*, 2008; **22**: 26.
- 6) 和田 健二, 今村 恵子, 周藤 豊, 他: シヌクレイノパチーの疫学と臨床: DLB, PDD, PD, MSA. *Dementia Japan*, 2007; **21**: 35.
- 7) 織茂 智之: 「パーキンソニズムおよびLewy小体型痴呆の鑑別診断におけるMIBGシンチグラフィーの有用性」. *神経内科*, 2003; **58**: 544.
- 8) Yoshita M, Yamada M: Occipital cerebral hypoperfusion and cardiac sympathetic dysfunction in dementia with Lewy bodies and dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 2003; **60**: 208.
- 9) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, *et al*: Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997; **388**: 839.
- 10) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, *et al*: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 1997; **276**: 2045.
- 11) Iwasaki K, Satoh-Nakazawa T, Maruyama M, *et al*: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gab San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*, 2005; **66**: 248.

*1 MCI: Mild cognitive impairmentの略。Petersenらにより提唱されたアルツハイマー病早期発見のための概念。自覚的にもの忘れを自覚するが日常生活は保たれており認知症には至っていない。年間10%がアルツハイマー病に移行するという。