

---

---

シンポジウム

---

---

## 老年痴呆の諸問題

Senile Dementia of Alzheimer Type

第468回新潟医学会

日時 平成3年5月18日(土) 午後2時から

会場 新潟大学医学部研究棟 第II講義室

司会 宮武 正(神経内科教授)

演者 関 耕治(神経内科, 三島病院神経内科), 高橋 均(実験神経病理), 柳澤勝彦(神経内科), 辻 省次(神経内科)

発言者 湯浅龍彦(神経内科), 小林 央(神経内科), 大西洋司(新潟市民病院)

司会 シンポジウムは, 老年期痴呆の諸問題というふうに致しましたが, その中で最も最近研究が進んでいる。日はとり上げております。では, 最初関先生よろしくお願ひします。  
また臨床的にも問題になっているアルツハイマー病を今

### 1) アルツハイマー型痴呆をめぐって アルツハイマー型痴呆の臨床症状 —— その初発症状と経過の多様性 ——

新潟大学脳研究所神経内科学部門(主任: 宮武 正教授)

関 耕 治

Alzheimer type dementia  
Clinical study of Alzheimer type dementia  
— Initial symptom and variation of  
it's clinical course —

Kouji SEKI

Department of Neurology,  
Brain Reserch Institute, Niigata University  
(Director: Prof. Tadasi MIYATAKE)

For the accurate diagnosis of Alzheimer type dementia (ATD) at the early stage, the

---

Reprint requests to: Seki KOUJI  
Department of Neurology, Brain Reserch  
Institute, Niigata University,

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通り1-745  
新潟大学脳研究所神経内科  
関 耕治・宮武 正  
三島病院精神科 田中政春

adequate study of the first and initial symptom of ATD is required. At this moment Alzheimer's disease (AD) and Senile dementia of Alzheimer type (SDAT) are classified on the basis of its onset year, but the classification is uncertain yet. We examined sixty-three cases [male: 22, female: 41, mean onset year:  $72.4 \pm 8.2$  (SD)] of Alzheimer type dementia, diagnosed with DSM-III-R and MRI, to clarify the initial and major symptoms and deteriorated period. Result: The initial major symptom is amnesia (45%), the second to fourth are wandering (11%), delirium (9%), and character change (5%), i.e. psychiatric or behavioral disorders are another initial symptom of Alzheimer type dementia. In thirty-seven cases of long term follow up study, the deteriorative periods are rapid and uniform profile in the most cases of the presenile (under 66 years old) onset group, and slowly progress course in late senile (over 76 years old) group, but several type progressive courses were seen in the middle senile (65 to 75 years old) onset group. Thus the bibehavioral disorder of ATD is another important symptom so well as amnesia to the early diagnosis. And we suggest the classification of ATD is based better on the clinical severity, such as symptomatic profile of dementia and deteriorative severity, than the onset year.

Key words: Dementia, Alzheimer's disease, Classification

痴呆, アルツハイマー病, 病型分類

## はじめに

痴呆性疾患が大きな社会問題となって久しい今日、本シンポジウムの最初にアルツハイマー型痴呆の臨床症状を紹介し、臨床診断における2つの問題点、即ち1) アルツハイマー型痴呆の初発症状、2) 病型分類と発症年齢の問題について三島病院の協力を得て調査した結果を基に考察する。また、MRIなどの補助診断が可能となり、その診断精度が飛躍的に向上した現在、あらためてアルツハイマー病の全体像と痴呆症状の関係を考え、その臨床症状の理解を深めたい。

### 1. 痴呆の初発症状

痴呆性疾患の臨床において初発症状ならびにその発症時期は常に問題となる。アルツハイマー型痴呆は基本的に慢性進行性疾患であり、家族など周囲の人々が明らかな異常を見だす以前に、潜行性に発病していると考えられる。従って病初期には痴呆のカテゴリーを満たさない可能性が十分にある。この問題を明らかにするため、病初期より詳細な記録の得られた症例を紹介し、続いて関連施設にて行った臨床症状に関する疫学調査の結果について報告する。

症例1 (S.S. 三島 8604670) 男性。

48才頃より怒りっぽくなり、49才には仕事の能率が低下し、50才には些細な交通事故頻発する。51才には計算

不得意/忘れ物頻回、52才には振戦/着衣困難と強い物忘れ、54才には仕事への意欲がなくなり退職し、某医にてアルツハイマー病の診断を得た。55才には言動異常、日常動作困難、失見当識(空間)をきたしM病院に入院。57才には言語退行、大声/徘徊/悪戯、歩行障害、言語消失、失外套症候群へと進行し現在生存中である。本例は剖検例ではないがMRIにて虚血病巣を認めず、脳萎縮形態から同病と診断した。本例の初発症状は易怒性と考えられ、続いて作業能力の低下が現れている。

さて、アルツハイマー型痴呆全体ではどのような発症をしているのだろうか。アルツハイマー型痴呆の初発症状を推定するため、以下のような臨床調査を行った。

対象と方法：後にアルツハイマー型痴呆と確定した症例について、病初期に家族が認めた諸症状を後方視的に調査した。診断基準はDSM-III-R<sup>1)</sup>を用い、剖検確定2例以外は全例MRIが施行され虚血病巣は無い、もしくは微小(ラクナ5以下)の症例である。これらの基準を満たしかつ情報の得られたアルツハイマー型痴呆は63例で、平均発症年齢： $72.4 \pm 8.2$  (SD)、男：女=22：41である。これらを便宜上65才以下発症(13例)、66～75才発症(22例)、および76才以上の発症(28例)群に区分して検討した。なお、多彩な症状は近年指摘されているアルツハイマー型痴呆の4つの症状、即ち、1) 健忘ないし記憶力障害、2) 行動様式の変化、3) 認知お

よび高次機能障害, 4) ADL の障害に分類して検討した。

結果: 全年齢階層では初期症状として健忘が最多であ

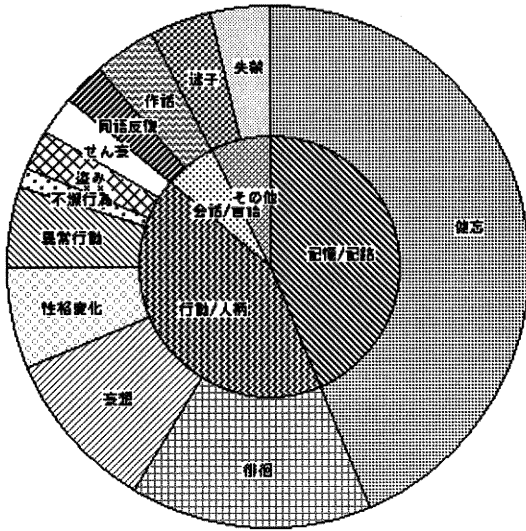
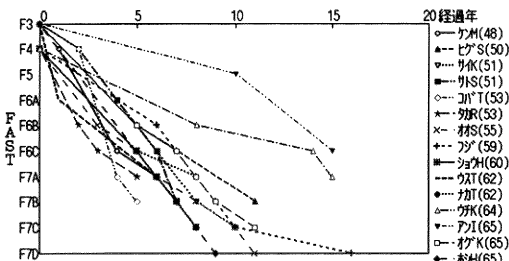
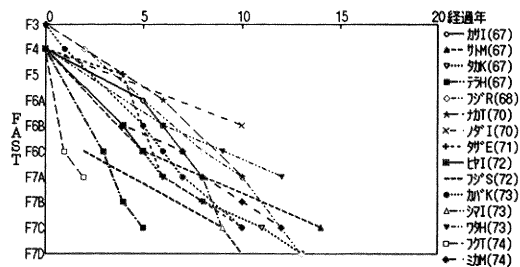


図 1 アルツハイマー型痴呆の初期症状  
全年齢階層の初期主要症状, 健忘が最も多い  
が徘徊/妄想/性格変化などの行動様式の変化も目立つ。

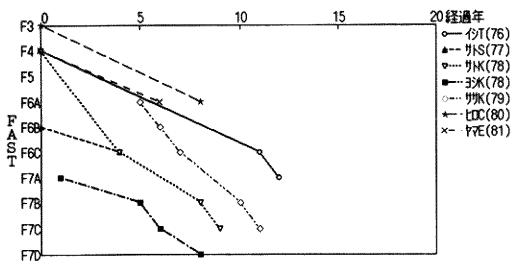
るが, それ以外に徘徊/妄想/性格変化/行動異常など, 種々の精神面の症状が見られている (図 1)。各年齢層別に解析すると65才以下の発症と76才以上の発症群に健忘が目立ち, 66~75 才の前期老年発症例に行動様式や性格の顕在化などの精神面の症状が多かった。アルツハイマー型痴呆にて健忘が主要症状であることは日常よく経験するが, 前期老年において行動様式の変化など精神面の障害が目立つことは注目すべきである。この結果において注意すべきことは, これらの症状はあくまでも家族の観察であって, 病初期に綿密な心理的テストを加えた結果ではないことである。したがって66才から75才の発症群にも健忘や高次機能障害が隠れている可能性は残る。さらにこの年代では本人に求められる社会的要求度が低いため, 初老期発症群よりも病状が進行した時点で発見されている可能性もある。しかし家族の観察は緻密ではないにせよ, はじめて患者を診察する医師や心理学者より, その人の人柄の変化を鋭敏に感じとっていることも事実である。また複数の症状が潜んでいるにせよ, 日常生活を大きく障害する主症状が家族に印象づけられ, かつ捉えられていると考えられ, 行動様式や人柄の変化は主要症状であったと想定される。さらに慢性進行性である本疾患の性質から, 確定期をさかのぼって, これらの症状が初発症状であった可能性も高い。実際, 多数の入院患者を観察すると, この年代に発症した症例では,



初老期(65才以下)発症群



老年前期(66-75才)発症群



老年後期(76才以上)発症群

図 2 アルツハイマー型痴呆の進行速度と発症年齢 ( ) 内は発症年齢を示す。初老期発症群では多くの症例にて進行速度の差が乏しく, 老年前期発症群では種々の進行様式をとる。

FAST: Functional Assessment staging of Alzheimer's disease

入院後病棟にて種々の問題行為を起こすことが多く、精神的ケアに困難を認めることが多い。これらの命題について真の結論を得るには、ある正常母集団について前方視的に長期間痴呆心理テストを行い、真の初発症状は何であるかを知る必要がある。しかし痴呆の病状を多面的に捉える手法が確立していない現時点では、これら家族の観察という限界を考慮しても貴重で興味ある結果と考える。

## 2. アルツハイマー型痴呆の臨床経過と病型

アルツハイマー型痴呆の発症年齢は40代から80代まで広く分布しているが、発症年齢により臨床症状がやや異なるため、便宜上65才を境界として病型分類を行うことが多い。しかし、両者の臨床症状の比較検討は十分とはいえず、65才の根拠も曖昧である。今回発症年齢による臨床症状について、臨床経過の観点から検討してみた。

対象と方法：調査1の症例中4年以上入院し詳しく病歴を把握できた37例について、臨床経過をFAST stage (Functional Assessment Staging of Alzheimer's disease)<sup>2)</sup>に準じて評価し、その進行速度を比較した。なおFAST stageは原典の日本語訳を簡素に表現し用いた。

結果：65才以下発症群は65才発症の2例を除くと発症

から急速に進行し、荒廃して行く過程が示されている(図2)。全体としては約5年から6年で自己見当識を失い、10年から12年するとeye contactも失われ、いわゆる失外套症候群に陥り、やがて嚥下困難に陥る。最終的には肺炎などの身体合併症がその予後を決定的することになる。66才から75才の発症群は症例間の相違が大きい。急速に進行する症例と緩徐に進行する症例を認め、全体として多彩である。85才以上の発症症例は進行速度は緩徐で健忘のみにとどまる傾向があるが、平均余命の制限から長期観察症例が少なく詳細は不明で、真の予後は判定できない。

## 考 案

1970年代以降の日本の痴呆の疫学調査によると、65才以上の在宅老人の4~5%に痴呆が存在するといわれる。入院を含めた疫学調査は報告数が限られるが、その頻度は3%台とするものが多く、在宅の調査と異なる。諸外国でも報告者により3~6%と一定しないが、これらは痴呆の診断基準の相違によるところが大きい。このように痴呆は複合的症状であり、その基準を設定することは容易ではない。痴呆の概念としてZuttは「内省能力(Reflexionsvermögen)と生きることを可能としてき

表1 DSM-III-R (Diagnostic and statistical manual of Mental of disorders (Third Edition-Reverced)による痴呆およびアルツハイマー型痴呆の診断基準

### DSM-III-Rによる痴呆の診断基準

- |   |
|---|
| <p>A. 近接および遠隔記憶における障害があること。</p> <p>B. 少なくとも以下の1つがあること。</p> <p>(1) 抽象概念の障害：関連した言葉の違いや類似点が分からない；言葉や概念を定義することができない；その他同様の作業。</p> <p>(2) 判断力の障害：個人間や家族あるいは仕事に関連した問題を適切に対処できない。</p> <p>(3) 失語・失行・失認および構成困難などの高次皮質障害があること。</p> <p>(4) 人格変化、例えば病前性格の変化や先鋭化がみられること。</p> <p>C. AおよびBの障害が職業や日常生活あるいは対人関係に支障をおよぼす程度であること。</p> <p>D. (これらの症状が)せん妄の経過中に見られないこと。</p> <p>E. 次の(1)あるいは(2)のどちらかであること。</p> <p>(1) 病理や理学的診断あるいは臨床検査によって、障害の成因と判断される特定の器質的要因が認められること。</p> <p>(2) 上記の所見がない場合には、定型鬱病の様にその障害が認知機能障害の要因となりうる非器質性精神疾患によるものでないなど、病因と考えられる器質的要因が推定されること。</p> |
|---|

### アルツハイマー型一次性変性痴呆の診断基準

- |  |
|--|
| <p>A. 痴呆があること。</p> <p>B. 潜在性の発症と、一様に進行性に悪化する経過。</p> <p>C. 病歴、身体的診察および臨床検査によって、痴呆に関する他の全ての特異的な原因が除外される。</p> |
|--|

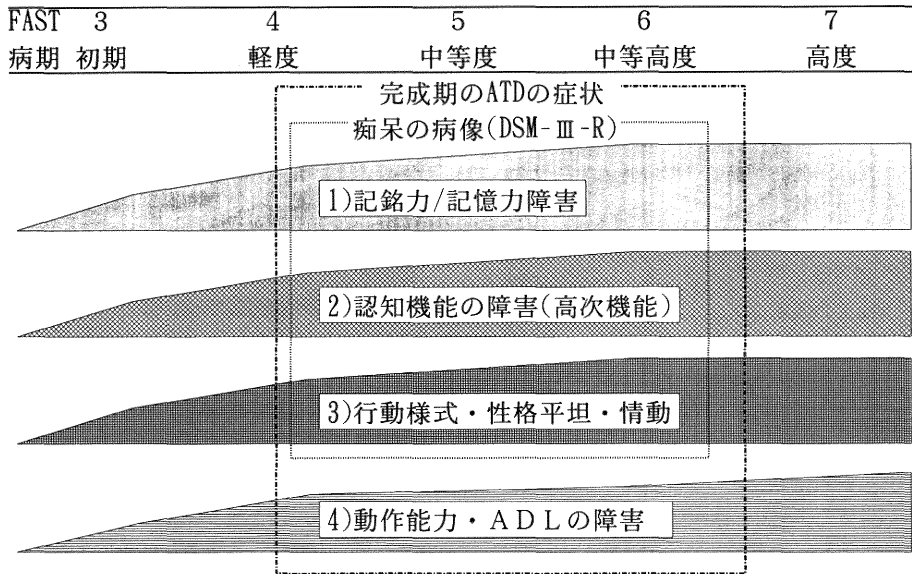


図 3 アルツハイマー型痴呆の全体像と痴呆症状

た知的作業能力 (Intellectuelle Leistungsfähigkeit) の障害。」と表現した<sup>3)</sup>。即ち痴呆は「知的思考と知的行為」の障害と的確に表現したのである。今日痴呆の診断は DSM-III-R (Diagnostic and statistical manual of Mental disorders) に基づくことが一般的である (表 1)。そこでは痴呆の症状は次の 5 つの項目に示されている。即ち、近接および遠隔記憶障害 (A)、抽象概念の障害/判断力の障害/失語・失行・失認および構成困難などの高次皮質障害、および人格変化・性格の変化や先鋭化がみられることをあげている (B)。項目 C は障害の程度を、D では仮性痴呆の除外を、E では痴呆症状が器質的要因に基づくことを規定している。痴呆の要素として記銘・記憶障害を必須項目とし、加えて種々の高次皮質機能と性格の顕在化や精神的行動様式の障害という複合的症状を痴呆と定義しているのである。この中でアルツハイマー型痴呆は、潜在性の発症と進行性の経過および他の全ての特異的な原因が除外されることで診断される。この痴呆の診断基準は完成したアルツハイマー型痴呆の病状を良く表現している。しかしこの基準には、痴呆診断の具体的方法と基準を示していないこと、日常生活を障害する時期は環境や年齢により変動すること、記憶障害が必須であることなどは、病初期に痴呆の目立たないアルツハイマー病の診断が遅れる可能性が否めない。繰り返すと、痴呆は単一の症状ではなく、複数の知

的機能の障害された病態と考えられ、痴呆の診断基準とアルツハイマー病の全体像の関係を再認識する必要がある。図 3 にアルツハイマー型痴呆の全体像と臨床病期ならびに DSM-III-R による痴呆の診断基準の関係を筆者の理解を元に図示した。ここでは 4 つの症状に整理されたアルツハイマー型痴呆の個々の症状が、病状の進行とともに相次いで出そろおうことを示している。この中で動作ないし ADL の障害はアルツハイマー型痴呆のもう一つの重要な症状であるが、痴呆症状の診断基準には入らない。これらの症状の中で健忘ないし記銘力障害が最も主要な症状であるが、調査 1 の結果から行動様式の変化も早期の主要症状となり得ることを指摘したい。またこれらが単一の症状に限定している間は、その診断はアルツハイマー型痴呆でありながら痴呆の診断基準を満たさないという矛盾が生じ得る。即ち「痴呆なき痴呆」という言葉の重要性につながる。「痴呆なき痴呆」とは痴呆という症状をまだ呈していない痴呆性疾患、即ち病初期のアルツハイマー病、ないしある時期高次機能障害など痴呆の部分症状が主徴を呈するアルツハイマー型痴呆に他ならない<sup>4)</sup>。したがって同病の早期発見のためには痴呆症状の各要素において、アルツハイマー型痴呆固有の特徴は何か、特に病初期には行動様式の変化などの定量化・客観化し難い症状を的確に把握する手法の確立が必要である。この早期診断の問題について、我々は GBS

スケール<sup>5)</sup>などを参考に、新たな評価用紙を作成し臨床に応用している。

第二の問題はアルツハイマー病の病型分類である。生化学や遺伝子レベルの臨床研究では、均一なアルツハイマー病の集積が不可欠である。実際、家族性アルツハイマー病の家系で遺伝子異常が発見された経過をみても、均質なアルツハイマー病の臨床診断は欠かせない。初老期発症のアルツハイマー病も老年期発症のアルツハイマー型老年痴呆も、老人斑と神経原繊維性変化という基本的病理所見の同質性から両者はアルツハイマー型痴呆として把握される。しかし病状も病理変化の広がりも程度も両者で異り、65才を境界に初老期発症のアルツハイマー病と老年期発症のアルツハイマー型老年痴呆と分類することが多い。しかし筆者らは70才で発症し全経過10年で死亡した症例にて、初老期発症のアルツハイマー病と同様の、広範な病理変化を示した剖検例を経験した。最近、ICD-10では初老期発症のアルツハイマー病と老年期発症のアルツハイマー型老年痴呆の区分を75才とする案を検討しているといわれるが、これも高齢発症でありながら初老期発症のアルツハイマー病と変わらない症例の存在を考慮している。しかし本来アルツハイマー型痴呆の疾患分類を、暦年齢で行う根拠は乏しいと言うべきである。我々は今回の調査結果から、現時点では臨床症状の広がりや経過の重篤性により、病型分類をしておくことが妥当と考える。この問題点に関しては次の病理担当においても詳しく検討されると思われるが、臨床診断から出発せざるを得ない本疾患の研究において、この病型分類の基準は重要な意味を持つであろう。

最後にアルツハイマー病が生化学的ないし遺伝子学的に早期発見可能となり、我々臨床家が治療薬を選択することができる日を願いつつ、次の病理担当に引き継ぎたい。

## 参 考 文 献

- 1) **American Psychiatric Association:** Diagnostic and statistical manual of Mental disorders (Third Edition-Revised), DSM-III-R, American Psychiatric Association, Washington DC, 1987.
- 2) **Reisberg, B.:** Dementia: A systemic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics* 41 (4): 30, 1986.
- 3) **Zutt, J.:** Was lehren uns die Dementzzustände über die menschliche Intelligenz. *Nervenarzt* 35: 1~5, 1964.
- 4) **濱中淑彦, 中西雅夫:** 特集: 老年期の神経心理学, 「痴呆の神経心理学」老年精神医学 5 (4) August 1988.
- 5) **Gottfries, C.G., Brane, G. and Steen, G.:** A new rating scale for dementia syndrome. *Gerontology* 28 (Suppl II): 20~31, 1982.

司会 どうもありがとうございました。御質問ございませんでしょうか。

高橋 最近アルツハイマー病が増えてきているということですか。新潟ですと、例えば町中、田舎いろいろあると思いますが、実際病気のものが増加しているのでしょうか。

関 そのような疫学調査を東京都で2回行っております。すなわち、10年前と今日の2回疫学調査を行っておりまして、それによりますと、今スライドを持ってきていないのははっきりと申し上げませんが、高齢者の増加に伴いまして、アルツハイマー型の老年痴呆は、比率ではなく全体の量として増えているということです。それから早く発症するアルツハイマー病では若干工業化とか社会の進歩によりまして増えているのではないかなというようにことが言われてたようでした。もし間違っていたら訂正いたします。

司会 他にありませんか。はいどうぞ。

湯浅 アルツハイマー病を時間軸で見えていかなくてはいけないということを非常に感銘深く拝聴いたしました。今日特に強調された、非常に初期の、痴呆のみられない時期の診断の難しさというのがあると思います。2つ程質問したいのですが、1つは、臨床症状でどういうものに目を付けるかという点、それから、そのような初期においても何らかの検査をすれば、例えば SPECT とかそういうものをやれば、多少は何か診断役立つのではないかなという気がするのですが、そういうごく初期の診断をどうするかという点のお考えをお聞きたい。

関 このような事にお答えするためには、ちょうど血圧検査のように前方視的にある集団を調べておきまして、その結果どのようなグループが痴呆になっていったかというスタディが必要です。現在までは、かなり中期の痴呆になって初めて医療施設を訪ねていますので、今の最初の質問につきましては全くわからないといか言いようがありません。ところが、最近私どもが経験しましたように失行とか高次皮質機能だけの障害で、明らかに Temporal とか parietal の SPECT で血流がおちてい

る症例を経験しましたので、今後は、そのような補助診断を広範に行うことによって、より早期に診断出来るのではないかという期待だけを述べておきたいと思います。

司会 ではまたあとで総合討論させていただきます。ありがとうございました。高橋先生お願いいたします。

## 2) アルツハイマー型痴呆の神経病理

新潟大学脳研究所実験神経病理学部門

高橋 均・生田 房弘

Neuropathology of Alzheimer's disease

Hitoshi TAKAHASHI and Fusahiro IKUTA

*Department of Pathology,  
Brain Research Institute, Niigata University*

In this symposium, we review the neuropathology of Alzheimer's disease with emphasis on cerebral cortical lesions. Recent rapid advances of molecular biology in this field have enabled us to study in detail the distribution pattern and severity of lesions in the Alzheimer brain, although many aspects of the pathogenesis still remain unresolved. Immunohistochemistry employing antibodies against tau protein and  $\beta$ -peptide has revealed more clearly the occurrence of neurofibrillary tangles and senile plaques, respectively, and the extent of both is much greater than previously supposed.

We also discuss the relation between normal cerebral aging and Alzheimer's disease. From studies on the brains of centenarians, it is becoming more evident that cerebral aging (old age) dose not imply Alzheimer's disease (dementia).

---

Key words: Alzheimer's disease, cerebral aging, neuropathology

アルツハイマー病, 脳の老化, 神経病理

### I. はじめに

痴呆 dementia はラテン語の de-mens (out of one's mind) に由来する言葉といわれる<sup>1)</sup>。つまり、いったん獲得した知能が何らかの原因で全般的に低下し、日常生活に著しい支障をきたす状態が「痴呆」である。この状態は種々の原因で起こり得るが、現在多くの研究者が問題としているのは、未だ原因のわからないアルツハイマー病 (アルツハイマー型痴呆) である。本稿では、当

部門におけるこれまでの剖検例を基に、アルツハイマー病 (アルツハイマー型痴呆) の病理形態学的所見、とくに大脳皮質のそれについて概説し、さらに脳の老化と痴呆との関わりについて触れてみたい。

### II. アルツハイマー病脳の形態変化

アルツハイマー病脳を肉眼的に観察すると脳回の萎縮の明らかな症例からそれほど目立たない症例まで様々である。脳重についても同様で、年令相応と見做し得る場

---

Reprint requests to: Hitoshi TAKAHASHI,  
Department of Pathology, Brain Research  
Institute, Niigata University, 1 Asahimachi,  
Niigata 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学脳研究所実験病理学部門

高橋 均