

# Dementia Japan

日本認知症学会誌

VOL. 29 NO. 3 SEPTEMBER 2015

第 34 回日本認知症学会学術集会 プログラム・抄録集

◇第 34 回日本認知症学会学術集会

プログラム	21
抄録	59
会長講演	61
特別講演	61
プレナリーレクチャー	62
教育講演	66
学会賞受賞講演	68
シンポジウム	68
認知症診療ホットトピック	106
ホットトピック徹底討論	109
トピックス	111
教育セミナー	113
サテライトプログラム	113
ランチョンセミナー 5・7	115
一般演題	117
協賛・共催・出展企業団体一覧	209

◇賛助会員リスト

◇編集後記

# 第 34 回日本認知症学会学術集会

テーマ：Alzheimer's Disease 今後の展望

会 期：2015 年 10 月 2 日（金）～4 日（日）

会 場：リンクステーションホール青森

〒030-0812 青森市堤町 1-4-1  
TEL：017-773-7300

ホテル青森

〒030-0812 青森県青森市堤町 1-1-23  
TEL：017-775-4141

会 長：東海林幹夫

弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座

副会長：若林 孝一

弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理学講座

池田 佳生

群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学

第 34 回事務局：弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座

〒036-8216 青森県弘前市在府町 5

運営準備室：日本コンベンションサービス株式会社 東北支社内

〒980-0824 仙台市青葉区支倉町 4-34 丸金ビル 6 階  
TEL：022-722-1311 FAX：022-722-1178  
E-mail：jsdr34@convention.co.jp



## ご挨拶

### 「Alzheimer's Disease 今後の展望」

日本の認知症患者は既に 463 万人、軽度認知障害の方でも 400 万人を超え、65 歳以上の高齢者 3,000 万人の実に 30% を占め、若年性認知症の方も 3 万人と推計されます。この病気には介護する方が少なくとも 1 人は必要であることを考えると、既に高齢人口の 2 人に 1 人は認知症と関わらざるを得ない時代を迎えています。世界では、現在 60 歳以上の 3,560 万人が認知症に罹患し、2050 年には 1 億 1,540 万人と予想されています。このような状況から、先の G8 先進国サミットでもはじめて認知症が取り上げられ、各国の戦略的貢献が求められています。

日本認知症学会は、基礎医学研究者から認知症診療に携わる内科、精神科、神経内科、老年科、脳神経外科などの医師および認知症専門医、看護・介護のスタッフなど我が国の認知症診療をリードする 3,500 人の会員が集い、活発に活動する学会と発展しました。

第 34 回日本認知症学会学術集会 (JSDR2015) は、このような世界と日本の大きな認知症研究の発展の中で、「Alzheimer's Disease 今後の展望」をテーマとして掲げ、病態修飾薬開発前夜の認知症研究の動向をお伝えし、Alzheimer 博士没後 100 年の節目の年に、今後 10 年の展望を考える機会として企画いたしました。Aβ42、Presenilin のそれぞれの発見者である Steven Younkin 教授、Perter St. George-Hyslop 教授、フロリダ大学の Todd Golde 教授にそれぞれ今後の展望をお話しいたします。DIAN-TU、API、A4 などの欧米で進行中の予防介入試験のそれぞれの PI にご紹介をお願いしました。本邦からは新しく始まる認知症施策推進総合戦略 (新オレンジプラン) に焦点をあてて、厚生労働省と長寿研からお話を賜ります。本邦発の大規模コホート研究も取り上げます。さらに、基礎研究と臨床のトピックスを 17 のシンポジウムと 3 つの教育講演、臨床と基礎のホットトピックスに取り上げ、議論すべきほとんどのテーマを用意致しました。家族会の参加など新たな試みもございます。また、遠く青森までお越しくださる皆様に、懇親会や各種行事も予定致しました。当学術集会の開催をご支援くださるすべての団体・企業の皆様に御礼を申し上げますと共に、当日のご来訪をお待ちしております。

どうぞ皆様、紅葉まった中の青森市で開催されます第 34 回日本認知症学会学術集会 (JSDR2015) に御参加の程心からお願い申し上げます。

第 34 回日本認知症学会学術集会  
会長 東海林 幹夫  
弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座

交通案内図

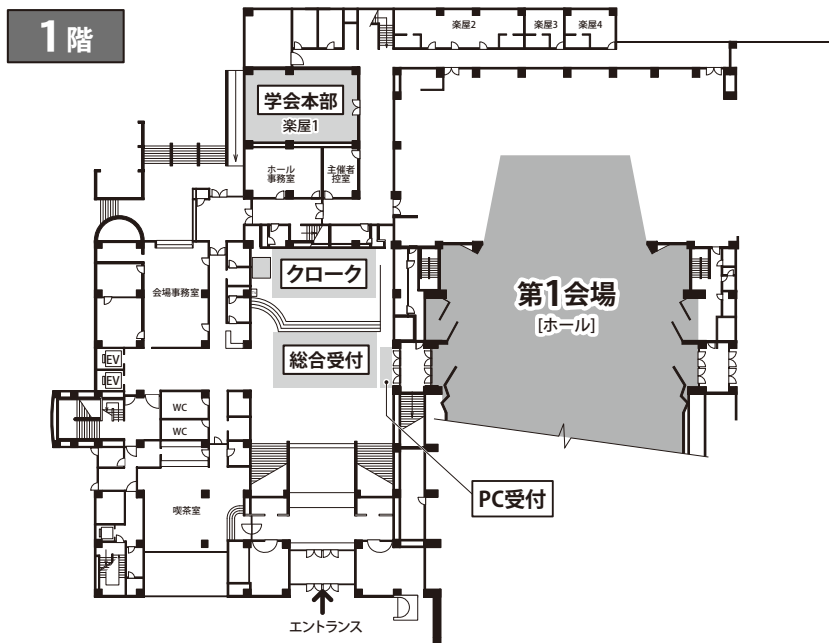
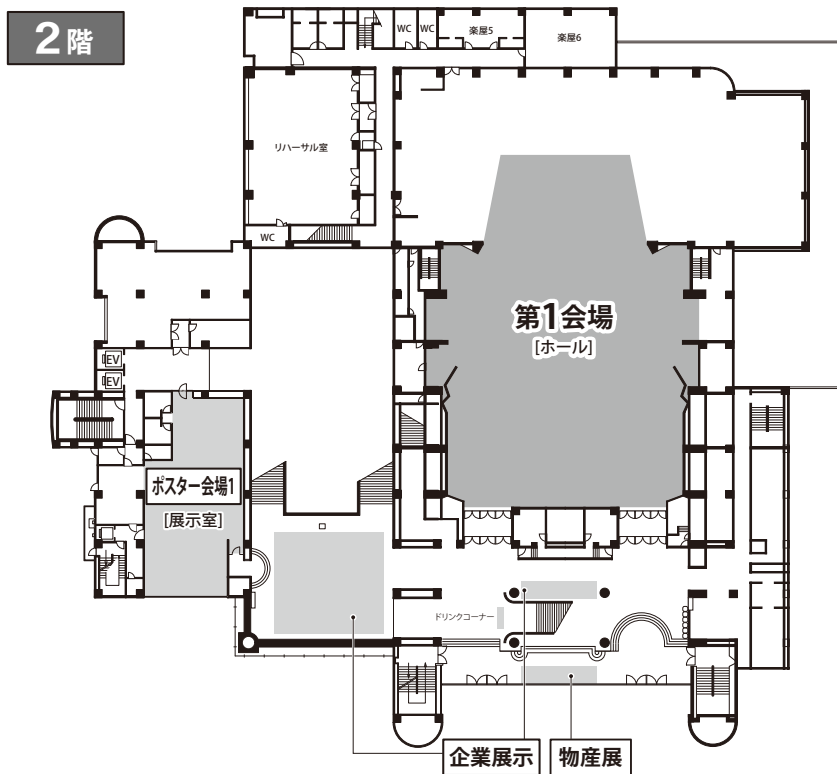
交通のご案内

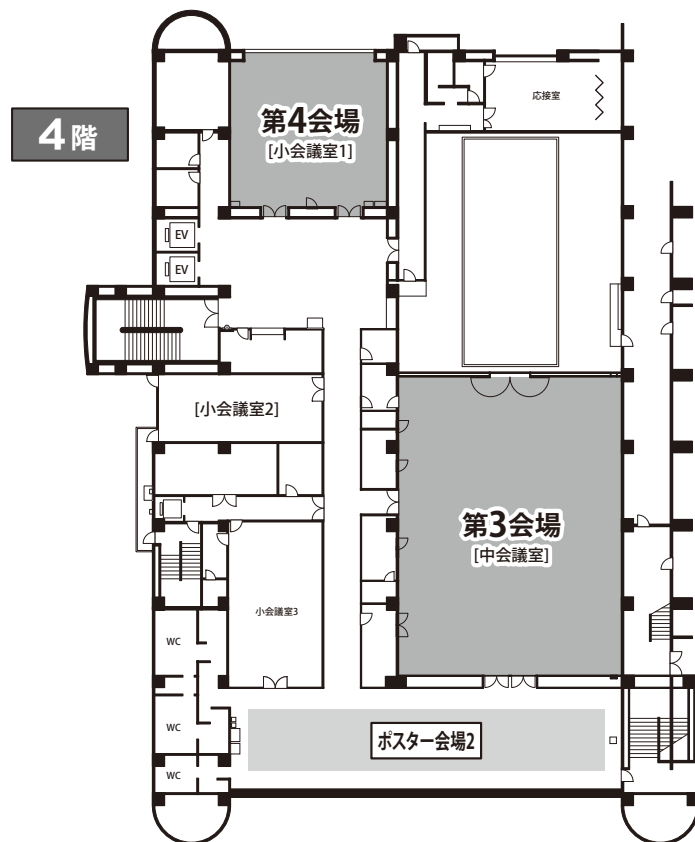
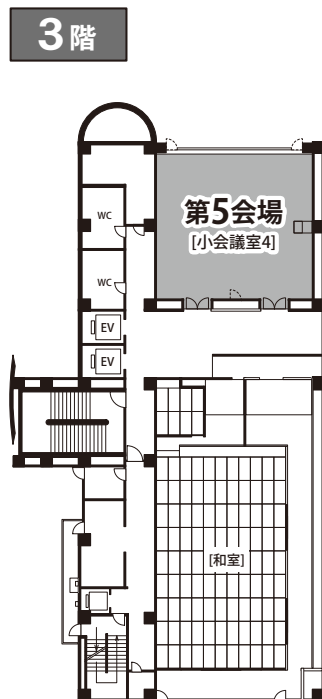
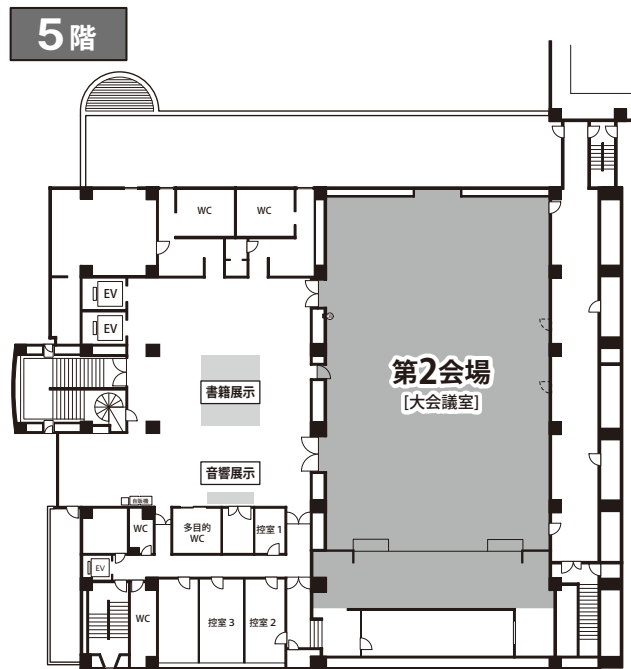


青森空港	タクシー	約 30 分	リンクステーションホール青森・ホテル青森
	連絡バス	約 40 分	
JR 新青森駅	JR 新青森駅から 接続列車で JR 青森駅へ		JR 青森駅
	新青森駅列車時刻表をご参照のうえ、青森駅行きにご乗車ください。青森駅行きの乗車券をお求めいただくか、青森駅まで通しの乗車券があれば、全ての列車（特急は自由席のみ）をご利用になれます。		
	路線バス	約 10 分	
	<JR 新青森駅（南口）から市営バス乗車> ●JR 青森駅でバスを乗り継ぐ場合 新青森駅バス時刻表をご参照のうえ、「青森駅前」行き乗車。		
JR 新青森駅	●JR 新青森駅からバスの乗換なしでお越しの場合 ※乗り換えがなく便利ですが、バスの便数は多くありません。「東部営業所」行き または「県立中央病院前」行き 乗車。文化会館前停留所下車。	約 20 分	リンクステーションホール青森・ホテル青森
	タクシー	約 20 分	

# 会場案内図

## リンクステーションホール青森 会場案内





# ホテル青森 会場案内

## 3階



## 1階





## 参加者へのご案内

### ■ 参加手続

#### 1. 参加受付

参加受付は、総合受付（リンクステーションホール青森1階 玄関ホール）にて行います。事前参加登録は行っておりません。

受付時間：10月2日（金）8:00～17:30

10月3日（土）8:00～17:30

10月4日（日）8:00～14:30

#### 2. 参加費

会員	12,000 円	抄録集は事前送付されます
非会員	12,000 円	抄録集は会場で購入いただけます
学生	4,000 円	会員には抄録集が事前送付されます
(公社) 認知症の人と家族の 会会員および同伴者	4,000 円	抄録集は会場で購入いただけます

- ・ 学生の方（大学院生を含む）は、受付にて学生証またはそれに代わるものを参加受付にてご提示ください。
- ・ お支払いは現金にてお願いいたします。おつりのないようにご協力ください。（クレジットカードによるお支払いはできません。）
- ・ 抄録集は総合受付（リンクステーションホール青森1階 玄関ホール）にて1部3,000円で販売いたします。

### ■ 総会

10月3日（土）13:00～14:00、第1会場（リンクステーションホール青森1階 大ホール）にて総会を開催いたします。やむを得ず欠席される会員の方は、必ず委任状を郵送または、総合受付にご提出ください（当日の8:30まで）。

### ■ 懇親会

下記の予定で懇親会を行います。参加希望の方は総合受付にてお申し込みください。奮って、ご参加ください。

	開催日	時間	場所	会費
懇親会	10月2日（金）	18:00～20:30	A-FACTORY	5,000 円 (ねぶたの家ワ・ラッセ入場券を含む)

※ 16:30 よりシャトルバスを会場前から運行いたします。

■ ランチョン、モーニング、アフタヌーン、イブニングセミナーのご案内

- 1) ランチョンセミナーに参加希望の方は、該当セミナー実施日の午前中にランチョンセミナー整理券配布所（リンクステーションホール青森1階 玄関ホール 総合受付付近）にて整理券をお配りいたしますのでご利用ください。

	整理券配布時間	セミナー開始時間
10月2日（金）	8:00～10:30	11:50
10月3日（土）	8:00～10:30	11:50
10月4日（日）	8:00～10:30	11:50

- ・整理券はお一人様1枚とさせて頂き、定員になり次第、配布を終了いたします。
- ・受付時には参加証のご提示をお願いいたします。
- ・整理券はセミナー開始5分後をもって無効とし、整理券を持たないキャンセル待ちの参加者入場を認めます。早めにご参集をお願いいたします。

- 2) モーニング、アフタヌーン、イブニングセミナーについては、整理券の事前配布をいたしません。先着順となりますので、直接会場前にお並びください。

■ クローク

会期中、下記保管時間に限り、クロークを開設いたします。夜間の保管はいたしません。終了時間をご確認の上、当日の終了時間前に受取りにおいでください。

	保管時間	場所
10月2日（金）	8:00～18:30	リンクステーションホール青森 1階 玄関ホール
10月3日（土）	8:00～19:00	
10月4日（日）	8:00～16:00	

■ 入会手続

総合受付（リンクステーションホール青森1階 玄関ホール）の日本認知症学会カウンターにて、入会手続をお願いいたします。申込書にご記入の上、年会費を現金にてお支払ください。

■ 企業展示・書籍展示

下記時間帯で、リンクステーションホール青森2階 ロビーにて企業展示を設けます。

10月2日（金） 9:30～17:00

10月3日（土） 8:30～17:00

10月4日（日） 9:00～15:00

■ 呼び出し

会場内の呼び出しは行いません。緊急連絡が必要な場合は、総合受付までお申し出ください。

## ■ インターネット

リンクステーションホール青森2階 大ホールホワイエ, 2階 展示会場, 2階 ポスター会場にてインターネット (Wi-Fi) のご使用が可能です。

## ■ ドリンクコーナー

リンクステーションホール青森2階 大ホールホワイエにドリンクコーナーを設けますので、ご利用ください。

## ■ 喫煙

会場内は全面禁煙です。飲食ならびに喫煙は所定の場所をお願いいたします。

## ■ 禁止事項

カメラ、ビデオカメラ等の持ち込みならびに撮影、録画、録音はご遠慮ください。

## ■ 宿泊案内

学術集会ホームページ (<http://www2.convention.co.jp/jsdr34/stay.html>) の宿泊案内ページにて、ご予約のご案内を掲載しております。宿泊予約の際にお役立てください。部屋数に限りがございますので、お早めのご予約をお勧めいたします。

## ■ 託児施設のご紹介

学術集会ホームページ (<http://www2.convention.co.jp/jsdr34/nursery.html>) の託児所のご案内ホームページにて近隣の託児施設 (有料) をご案内しております。ご利用には事前の予約が必要な場合もございますので直接託児施設にお問合せください。(会場内の設置はございません。)

## ■ 総会、評議委員会について

日本認知症学会総会	10月3日(土) 13:00~14:00 (リンクステーションホール青森1階「大ホール」)
日本認知症学会評議委員会	10月3日(土) 8:30~9:30 (リンクステーションホール青森4階「中会議室」)

## ■ お問合せ先

運営準備室：日本コンベンションサービス株式会社 東北支社  
〒980-0824 仙台市青葉区支倉町4-34 丸金ビル6階  
TEL：022-722-1311 FAX：022-722-1178  
E-mail：jsdr34@convention.co.jp

## ■ 座長・発表者へのご案内

### 1. 座長の方へ

開始 10 分前までに各会場の次座長席へお越しの上、進行席付近のスタッフに到着の旨お知らせください。

時間配分等を事前に演者に連絡の上、発表時間・質疑時間を厳守し、円滑な運営にご協力ください。

発表時間が過ぎた演者には注意を喚起してください。

### 2. 演者（講師・シンポジスト）の方へ

#### 【受付】

- ・発表データの受付、PC 持込の場合の出力チェック確認は全て PC 受付にて行います。発表時間の 60 分前（早朝の場合は 30 分前）までに、受付にてプレビューを行ってください。
- ・演者は、10 分前までに会場内最前列の次演者席にお着きください。終了時間の厳守にご協力ください。

#### 《受付時間・場所》

下記時間帯、リンクステーションホール青森 1 階 玄関ホールにて受付けております。

10 月 2 日（金）	8:00～17:00
10 月 3 日（土）	8:00～17:00
10 月 4 日（日）	8:00～14:00

#### 【発表方法】

すべての口演は、パソコンによるプレゼンテーションとなります。発表データは、CD-R、DVD-R、USB フラッシュメモリ（MO、ZIP、メモリカード等は不可）でデータをお持ち込みいただくか、ノートパソコン本体をお持ち込みください。

#### 《PC の仕様について》

会場には下記仕様のノートパソコンをご用意します。

OS：Windows7

ソフト：Windows 版 Microsoft Office PowerPoint2003・2007・2010・2013

動画がある場合、Macintosh で作成したデータをご使用の場合は、必ずご自身のノートパソコン本体をお持ち込みください。

#### 《PowerPoint スライド作成時の注意点》

- 1) データ持込の場合、Windows 版 PowerPoint のバージョンは 2003～2013 でご用意ください。
- 2) フォントは Windows 標準のものをご使用ください。これ以外のフォントを使用した場合は、文字、段落のずれ、文字化け、表示されないなどのトラブルが発生する可能性がありますのでご注意ください。

《データでお持ち込みの場合》

- 1) 必ず、ウイルス定義データを最新のものに更新した状態のセキュリティソフトで、ウイルス感染していないことを事前に確認した上で、データをお持ち込みください。
- 2) データ持込の場合は、オペレーターがデータを受け取り、サーバーにコピーします。コピーされたデータは終了後、主催者側で責任を持って消去いたします。

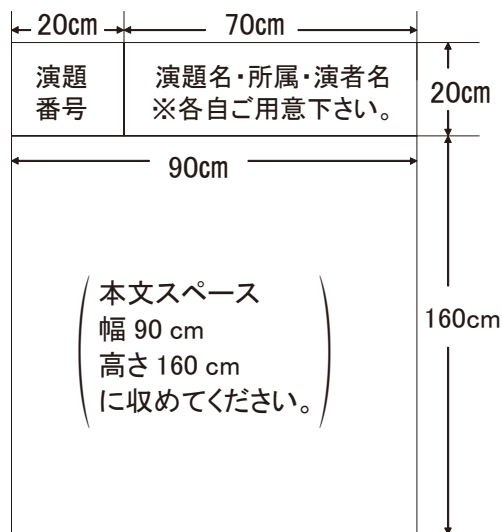
《PC 本体でお持ち込みの場合》

- 1) PC をご持参になる場合、PC の機種、OS 及びアプリケーションソフトの種類は問いません。スクリーンセーバー、および省電力設定は事前に解除してください。また、プロジェクターのコネクターは、D-sub ピン（ミニ）です。それ以外のコネクター、および電源コードに関しては、ご持参ください。
- 2) バッテリー切れに備えて、AC アダプタを必ずご用意ください。
- 3) 講演終了後に、PC オペレーター席にてノートパソコン本体を返却いたします。
- 4) 動画を使用される場合は、ご自身のノートパソコンをご持参ください。なお、動画等の参照ファイルは必ず PowerPoint のファイルと同じフォルダに入れてください。映像出力端子は、D-sub15pin が備わったものをご用意ください。

3. ポスター（一般演題）発表の方へ

【ポスター掲示・撤去】

- 1) 図のようなポスターパネルを事務局にてご用意いたします。
- 2) ポスター上部に演題名、所属および演者名を幅 70 cm×高さ 20 cm のスペースに、離れた位置からでも明瞭に見える大きさに示してください。演題番号は事務局にてご用意いたします。
- 3) 倫理面の配慮についても、ポスター内に必ず記載願います。
- 4) ポスター貼付用の画びょうは事務局にてご用意いたします。
- 5) ポスターパネルに貼り付けてある演者用リボンをご着用ください。
- 6) 撤去時間後も掲示してあるポスターについては、事務局にて処分させていただきますのであらかじめご了承ください。
- 7) ご不明な点などございましたら会場スタッフにお声掛けください。



【利益相反に関して】

筆頭演者について、平成 26 年 1 月から 12 月までの 1 年間で、開示基準を超えるものがあるかどうかご検討ください。開示基準は日本認知症学会のホームページ (<http://dementia.umin.jp/>) にあります。なお、学術集会ホームページ (<http://www2.convention.co.jp/jsdr34/chairman.html>) に開示方法を記載しておりますのでご確認ください。

**【討 論】**

ポスターは10月2日(金),10月3日(土)の1日ごとに貼り替えとなります。また,各セッションは自由討論形式となります。お時間になりましたら演者用のリボンをつけていただき,ご自身のポスターの前で,自由にご討論ください。

《ポスター自由討論スケジュール》

討論日程	ポスター時間 貼り付け時間	閲覧時間	自由討論時間	ポスター撤去時間
10月2日(金)	8:30~11:30	11:30~16:00	16:00~17:30	17:30~19:00
10月3日(土)	8:30~11:30	11:30~17:00	17:00~18:30	18:30~20:00

**【学会奨励賞】**

ポスター(一般演題)発表の中から学会奨励賞を,基礎・臨床各領域より若干数選出いたします。表彰は10月3日(土)の総会にて行います。授賞候補としてノミネートされた方には事前に通知いたしますので,必ず総会にご出席くださいますようお願いいたします。

# 第 34 回日本認知症学会学術集会 日程表

【10月2日(金)】

リンクステーションホール青森				
	第 1 会場 大ホール	第 2 会場 大会議室 1・2	第 3 会場 中会議室	第 4 会場 小会議室 (1)
8:00				
9:00	9:00～9:15 開会式			
10:00	9:15～10:30 オープニングセレモニー 三村 申吾 青森県知事 佐藤 敬 弘前大学 学長 齊藤 勝 青森県医師会 会長 秋山 治彦 認知症学会 理事長	9:30～11:30 シンポジウム 1 「認知症診断における タイムメーキング研究の最先端」 座長：下濱 俊 石原 武士 演者：高島 明彦 石井 賢二 丸山 将浩 古川 勝敏	9:30～11:30 シンポジウム 3 「エクソソーム研究の最前線 ーその基礎から臨床まで」 座長：道川 誠 永井 義隆 演者：田原 栄俊 植田 幸嗣 三橋 将人 湯山 耕平 武内 敏秀	9:30～11:30 シンポジウム 5 「白質変性症と 非アルツハイマー型認知症」 座長：玉岡 晃 吉田 邦広 演者：中村 安浩 池内 健克 吉田 誠 田 曾根 松川 淳志
	10:30～11:30 特別講演 1 「認知症医療と臨床研究の方向性」 座長：新井 平伊 演者：鳥羽 研二			
11:00				
12:00		11:50～12:50 ランチョンセミナー 1 「老年医学からみた認知症の 課題と展望」 武田薬品工業株式会社/ ヤンセンファーマ株式会社 座長：中島 健二 演者：羽生 春夫	11:50～12:50 ランチョンセミナー 2 「アルツハイマー型認知症治療薬の 現状と課題」 ノバルティス ファーマ株式会社 座長：下濱 俊 演者：和田 健二・中村 祐	11:50～12:50 ランチョンセミナー 3 「高齢者の認知症を診付ける」 富士フィルム RI ファーマ株式会社 座長：新井 平伊 演者：根本 清貴 坂本 史
13:00	13:00～14:00 プレナリーレクチャー 1 「Functional genomics of neurodegenerative dementias」 座長：辻 省次 演者：Peter St. George-Hyslop	13:00～15:00 シンポジウム 2 「生活習慣病と認知症」 座長：羽生 春夫 荒井 啓行 演者：茂木 正樹 大八木 保政 道川 誠 木下 彩栄	13:00～15:00 シンポジウム 4 「認知症を取り巻く諸問題における 患者の尊厳を考える」 座長：富本 秀和 三村 信也 演者：川畑 信也 馬場美年子 三村 将 熊田 均	13:00～15:00 シンポジウム 6 「これでわかる？ 高齢者のてんかん認知症の鑑別」 座長：河村 満 渡邊 雅子 演者：二村 明德 溝渕 雅広 寺田 達弘 谷口 豪
14:00	14:10～15:10 プレナリーレクチャー 2 「The DIAN Observation and DIAN-TU trials an opportunity to prevent Alzheimer's」 座長：池内 健 演者：Randall Bateman			
15:00	15:10～16:10 プレナリーレクチャー 3 「The A4 Trial : Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic Alzheimer's Disease」 座長：池田 佳生 演者：Reisa Sperling	15:10～16:10 アフタヌーンセミナー 1 「高齢糖尿病患者の血糖管理～週 1 回 投与 GLP-1 受容体作動薬の可能性～」 アストラゼネカ株式会社 座長：寺山 靖夫 演者：井口登與志	15:10～16:10 アフタヌーンセミナー 2 「認知症治療の新しい展開」 小野薬品工業株式会社 座長：本間 昭 演者：中村 祐	15:10～16:10 アフタヌーンセミナー 3 「iNPH-LP シヤント治療の最新エビデンス： Lancet Neurology 詳細報告」 ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 座長：森 悦朗 演者：数井 裕光
16:00			16:10～17:40 DIAN-JAPAN	
17:00				
18:00				
19:00				

リンクステーションホール青森			A-Factory
第5会場 小会議室(4)	ポスター会場 2F・4F	展示会場 2F ロビー	
			8:00
	8:30 ~ 11:30 ポスター準備		9:00
9:30 ~ 11:30 シンポジウム7 「アルツハイマー病の妄想は器質因か 心因か？病理と治療を問い直す」 座長：高橋 幸男 高橋 恵 演者：徳増(野村)慶子 船山 道隆 松田 実 上田 諭		9:15 ~ 17:30 展示会場	10:00
	11:30 ~ 16:00 ポスター閲覧		11:00
11:50 ~ 12:50 ランチョンセミナー4 「アルツハイマー病モデルに対する漢方薬の作用—行動薬理学的実証—」 「認知症患者と漢方治療」 株式会社ツムラ 座長：松原 悦朗 演者：岩崎 克典・村松 慎一			12:00
			13:00
			14:00
			15:00
	16:00 ~ 17:30 ポスターセッション		16:00
			17:00
	17:30 ~ 19:00 撤去		18:00
			19:00
			18:00 ~ 20:00 全員懇親会 A-FACTORY



# 第 34 回日本認知症学会学術集会 日程表

【10月3日(土)】

リンクステーションホール青森				
	第 1 会場 大ホール	第 2 会場 大会議室 1・2	第 3 会場 中会議室	第 4 会場 小会議室 (1)
8:00				
9:00		8:30～9:30 モーニングセミナー 1 ノバルティス ファーマ株式会社 座長：尾籠 晃司 演者：加藤 隆弘	8:30～9:30 評議員会	
10:00	9:30～10:30 プレナリーレクチャー 4 「Merit and Feasibility of Primary Prevention Trials on Alzheimer's Disease Using Subjects at High Genetic Risk」 座長：瓦林 毅・桑野 良三 演者：Steven G. Younkin	9:30～11:30 シンポジウム 8 「バイオマーカー(体液・アミロイド画像)研究の進歩」 座長：伊藤 健吾 松原 悦朗 演者：加藤 隆司 木村 成志 滝川 修 桑野 良三	9:30～11:30 シンポジウム 9 「薬剤性認知障害」 座長：秋下 雅弘 水上 勝義 演者：水上 勝義 富田 尚希 小島 太郎 青木 裕章 須藤 紀子	9:30～11:30 シンポジウム 10 「神経病理学の原点と進歩」 座長：若林 孝一 井関 栄三 演者：吉田 眞理 村山 繁雄 本井ゆみ子 Kenji Sakai
11:00	10:30～11:30 プレナリーレクチャー 5 「Targeting Immunoproteostasis to Treat Alzheimer's Disease」 座長：岩坪 威 演者：Todd E. Golde			
12:00		11:50～12:50 ランチョンセミナー 5 「Multimodality imaging prediction of cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease」 日本イーライリリー株式会社 座長：新井 平伊 演者：Reisa Sperling	11:50～12:50 ランチョンセミナー 6 「アルツハイマー病におけるシナプス外 NMDA 受容体の役割」 第一三共株式会社 座長：山田 正仁 演者：吉山 容正	11:50～12:50 ランチョンセミナー 7 「Current trials of Anti-Aβ mAbs and the future challenges」 中外製薬株式会社 座長：森 啓 演者：Paulo Fontoura 追加発言：岩田 淳
13:00	13:00～14:00 総会・授賞式			
14:00	14:00～14:50 会長講演 「アルツハイマー病研究のこれまでとこれから」 座長：森 啓 演者：東海林幹夫			
15:00	15:00～16:00 プレナリーレクチャー 6 「Alzheimer's Prevention Initiative」 座長：武田 雅俊 演者：Eric M. Reiman	15:00～16:00 教育講演 1 「原発性進行性失語症の診かた」 座長：宇高不可思 演者：鈴木 匡子	15:00～16:00 教育講演 2 「レビー小体型認知症の症候と診断」 座長：森 悦朗 演者：西尾 慶之	15:00～17:00 シンポジウム 11 「進化するMRIの認知症診療への応用」 座長：樺 篤 松田 博史 演者：唐澤 秀治 山田 晋也 藁谷 正明 松田 博史 花川 隆
16:00	16:00～17:00 学会受賞講演 「3合目から頂上へ：モデル動物からヒトへつながる認知症イメージングと創薬」 座長：柳澤 勝彦 演者：樋口 真人	16:00～17:00 イブニングセミナー 1 アロイス・アルツハイマー没後100年記念企画 「アロイス・アルツハイマーとその時代—没後100年に際して」 エーザイ株式会社 座長：高橋 良輔 演者：松下 正明	16:00～17:00 イブニングセミナー 2 「認知症診療における鑑別診断の重要性」 大日本住友製薬株式会社 座長：小阪 憲司 演者：小田原俊成	
17:00	17:10～19:00 サテライトプログラム 座長：大上 哲也・後藤 恵子 演者：田平 武・廣田 敬典 金田 大太・樋口 直美			17:00～18:00 イブニングセミナー 3 「パーキンソン病における非運動症状～認知症がもたらすものとは～」 グラクソ・スミスクライン株式会社 座長：山田 達夫 演者：馬場 康彦
18:00				
19:00				

リンクステーションホール青森			ホテル青森
第5会場 小会議室(4)	ポスター会場 2F・4F	展示会場 2Fロビー	第6会場 あすなるA・B
			8:00
	8:30～11:30 ポスター準備		9:00
9:30～11:30 シンポジウム12 「グリア細胞病態と軸索変性に関する最近の知見」 座長：富田 泰輔 大河内正康 演者：齊藤 祐子 荒木 敏之 山中 宏二 村上 正晃 山下 俊英		9:15～18:30 展示会場	10:00
	11:30～17:00 ポスター閲覧		11:00
11:50～12:50 ランチョンセミナー8 「スキンケアと経皮吸収型製剤の皮膚症状対策～精神科医・皮膚科医の立場から～」 マルホ株式会社 座長：三村 将 演者：北村 ゆり・菊地 克子			12:00
			13:00
			14:00
15:00～17:00 教育セミナー 「NeuroCPCとBrain Cutting」 座長：村山 繁雄 若林 孝一			15:00
			16:00
	17:00～18:30 ポスターセッション		17:00
			18:00
	18:30～20:00 撤去		19:00

# 第34回日本認知症学会学術集会 日程表

【10月4日(日)】

リンクステーションホール青森				
	第1会場 大ホール	第2会場 大会議室1・2	第3会場 中会議室	第4会場 小会議室(1)
8:00				
9:00			<p>プレナリーレクチャー7 座長：祖父江 元 [Preclinical characterization of Aducanumab (BIIB037), a human-derived monoclonal antibody targeting aggregated Aβ] 演者：Thierry Bussiére</p> <p>[ADUCANUMAB (BIIB037), AN ANTI-AMYLOID BETA MONOCLONAL ANTIBODY, IN PATIENTS WITH PRODROMAL OR MILD ALZHEIMER'S DISEASE: INTERIM RESULTS OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE IB STUDY] 演者：Jeffrey J. Sevigny</p>	
10:00	<p>9:30～11:30 シンポジウム13 「日本における認知症の大規模コホート研究：これまでとこれから」 座長：清原 裕 中路 重之 演者：瀧 靖之 中路 重之 山田 正仁 二宮 利治</p>	<p>9:30～11:30 シンポジウム14 「iPS細胞を用いた認知症と関連疾患研究」 座長：高橋 良輔 井上 治久 演者：近藤 孝之 大河内 正康 岡田 洋平 今村 恵子</p>	<p>10:30～11:30</p>	<p>9:30～11:30 シンポジウム15 「Aβ：除去メカニズムUpdate Degradation/Clearance System of Pathogenic Molecules - Update」 座長：岩田 修永 樋口 真人 演者：岩田 修永 鵜 純 木棚 純 大槻 純男</p>
11:00				
12:00			<p>11:50～12:50 ランチョンセミナー10 「BPSD治療における抑肝散加陳皮半夏の位置付け」 クラシエ薬品株式会社 座長：針谷 康夫 演者：眞鍋 雄太</p>	<p>11:50～12:50 ランチョンセミナー11 「認知機能障害を伴うパーキンソン病のマネジメント」 大塚製薬株式会社 座長：武田 篤 演者：太田 晃一</p>
13:00	<p>13:00～14:00 特別講演2 「行政からみた認知症対策」 座長：秋山 治彦 演者：三浦 公嗣</p>	<p>13:00～15:00 認知症診療ホットトピック 「認知症医療・介護の現在と未来」 座長：粟田 圭一 鷲見 幸彦 演者：粟田 圭一 永田久美子 武田 章敬 真子 美和 内海久美子 清家 理</p>	<p>13:00～15:00 ホットトピック徹底討論 「オリゴマーって何だ」 座長：鈴木 利治 宮坂 知宏 演者：松原 悦朗 梅田 知宙 前田 純宏 佐原 成彦</p>	<p>13:00～15:00 シンポジウム16 「PSP、CBD研究の進歩」 座長：中島 健二 福井 俊哉 演者：吉田 真理 新井 哲明 池内 健 森 悦朗 横田 修 下畑 享良</p>
14:00	<p>14:00～15:00 トピックス1 「認知症患者と家族会のあゆみ」 座長：東海林幹夫・秋田谷 一 演者：秋田谷 一 前田 栄治(美保子ご夫妻) 中畑 年子・工藤せい子</p>			
15:00	<p>15:00～15:20 閉会式</p>			
16:00				
17:00				
18:00				
19:00				

リンクステーションホール青森		ホテル青森	
第5会場 小会議室(4)	展示会場 2F ロビー	第7会場 孔雀の間	
			8:00
		8:30 ~ 14:30 専門医教育セミナー 座長：玉岡 晃 演者：羽生 春夫 富本 秀和 遠藤 英俊	9:00
9:00 ~ 10:30 トピックス2 「薬剤師と認知症」 座長：大上 哲也 演者：榊原 幹夫 岡原 一徳 狭間 研至	9:15 ~ 14:00 展示会場		10:00
10:30 ~ 11:30 教育講演3 「認知症リハビリと 千葉県認知症地域支援体制構築事業」 座長：川勝 忍 演者：旭 俊臣			11:00
11:50 ~ 12:50 ランチョンセミナー12 「アルツハイマー型認知症治療の現状と展望 —ニコチン性受容体を介する治療の有用性—」 武田薬品工業株式会社/ ヤンセンファーマ株式会社 座長：山田 正仁 演者：下濱 俊		11:50 ~ 12:50 ランチョンセミナー13 「レビー小体型認知症の診断と治療」 エーザイ株式会社 座長：小阪 憲司 演者：織茂 智之	12:00
13:00 ~ 15:00 シンポジウム17 「認知症研究のブレイクスルーと モデル動物」 座長：西道 隆臣 森原 剛史 演者：齊藤 貴志 瓦林 毅 飯島 浩一 樋口 真人		専門医教育セミナー	13:00
			14:00
		15:00 ~ 17:00 市民公開講座 座長：田崎 博一 演者：北田 純代 栗田 圭一 共催：アルツハイマーフォーラム IN 青森/ エーザイ株式会社	15:00
			16:00
			17:00
			18:00
			19:00

# プログラム

## 【会長講演】

10月3日（土） 14時00分～14時50分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）  
座長：森 啓（大阪市立大学大学院名誉教授）

### アルツハイマー病研究のこれまでとこれから

東海林幹夫

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学

## 【特別講演】

### 特別講演 1

10月2日（金） 10時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）  
座長：新井 平伊（順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学）

### 認知症医療と臨床研究の方向性

鳥羽 研二

国立長寿医療研究センター

### 特別講演 2

10月4日（日） 13時00分～14時00分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）  
座長：秋山 治彦（東京都医学総合研究所認知症プロジェクト）

### 行政からみた認知症対策

三浦 公嗣

厚生労働省

### プレナリーレクチャー 1

10月2日（金） 13時00分～14時00分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）  
座長：辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科）

### Functional genomics of neurodegenerative dementias

Peter St. George-Hyslop

University of Toronto

### プレナリーレクチャー 2

10月2日（金） 14時10分～15時10分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）  
座長：池内 健（新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野）

### The DIAN Observation and DIAN-TU trials an opportunity to prevent Alzheimer's

Randall Bateman

Neurology at Washington University School of Medicine

プレナリーレクチャー 3

10月2日(金) 15時10分~16時10分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)  
座長: 池田 佳生 (群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学)

**The A4 Trial: Anti -Amyloid Treatment of Asymptomatic Alzheimer's Disease**

Reisa Sperling

Harvard University, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital

プレナリーレクチャー 4

10月3日(土) 9時30分~10時30分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)  
座長: 瓦林 毅 (弘前大学医学部附属病院神経内科)

桑野 良三 (旭川荘総合研究所)

**Merit and Feasibility of Primary Prevention Trials on Alzheimer's Disease Using Subjects at High Genetic Risk**

Steven G. Younkin

Department of Neuroscience, MAYO clinic Jacksonville, Florida

プレナリーレクチャー 5

10月3日(土) 10時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)  
座長: 岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野)

**Targeting Immunoproteostasis to Treat Alzheimer's Disease**

Todd E. Golde

Director, Center for Translational Research in Neurodegenerative Disease  
Professor, Department of Neuroscience, College of Medicine University of Florida

プレナリーレクチャー 6

10月3日(土) 15時00分~16時00分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)  
座長: 武田 雅俊 (藍野大学)

**Alzheimer's Prevention Initiative**

Eric M. Reiman

Banner Alzheimer's Institute and Banner Research, University of Arizona, Arizona State University,  
Translational Genomics Research Institute, and Arizona Alzheimer's Consortium

プレナリーレクチャー 7

10月4日(日) 10時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)  
座長: 祖父江 元 (名古屋大学大学院医学系研究科)

**Preclinical characterization of Aducanumab (BIIB037), a human-derived monoclonal antibody targeting aggregated A $\beta$**

Thierry Bussière

Biogen, Cambridge, Massachusetts 02142, USA

**ADUCANUMAB (BIIB037), AN ANTI-AMYLOID BETA MONOCLONAL ANTIBODY,  
IN PATIENTS WITH PRODROMAL OR MILD ALZHEIMER'S DISEASE : INTERIM RESULTS  
OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE IB STUDY**

Jeffrey J. Sevigny

Biogen Idec Inc, Cambridge, MA, USA

**教育講演 1**

10月3日(土) 15時00分～16時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)  
座長: 宇高不可思 (一般財団法人住友病院神経内科)

**原発性進行性失語症の診かた**

鈴木 匡子

山形大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学

**教育講演 2**

10月3日(土) 15時00分～16時00分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)  
座長: 森 悦朗 (東北大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学)

**レビー小体型認知症の症候と診断**

西尾 慶之

東北大学医学系研究科高次脳機能障害学

**教育講演 3**

10月4日(日) 10時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))  
座長: 川勝 忍 (福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座)

**認知症リハビリと千葉県認知症地域支援体制構築事業**

旭 俊臣

旭神経内科リハビリテーション病院

**学会賞受賞講演**

10月3日(土) 16時00分～17時00分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)  
座長: 柳澤 勝彦 (国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, 研究所)

**3合目から頂上へ: モデル動物からヒトへつながる認知症イメージングと創薬**

樋口 真人

放射線医学総合研究所

**専門医教育セミナー**

10月4日(日) 8時30分～14時30分 (ホテル青森 第6会場 孔雀の間)  
座長: 玉岡 晃 (筑波大学医学医療系神経内科学)

**アルツハイマー病の危険因子**

羽生 春夫

東京医科大学高齢診療科

## 認知症に関する医療・介護制度改革について

遠藤 英俊

国立長寿医療研究センター

## 認知症疾患医療センターの役割

富本 秀和

三重大学医学部神経内科・認知症医療学

### シンポジウム 1 認知症診断におけるタウイメージング研究の最先端

10月2日(金) 9時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

座長: 下濱 俊 (札幌医科大学医学部神経内科学)

座長: 石原 武士 (川崎医科大学精神科学)

1. タウイメージングに期待されること

国立長寿医療研究センター分子基盤研究部 高島 明彦

2. タウイメージングの概要と展望

東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム 石井 賢二

3. タウ封入体イメージング開発におけるモデルマウス実験を通じて見えてきたもの

放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター 丸山 将浩

4. Tau imaging with PET in Tohoku University

東北大学加齢学研究所老年医学分野 古川 勝敏

### シンポジウム 2 生活習慣病と認知症

10月2日(金) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

座長: 羽生 春夫 (東京医科大学高齢診療科)

荒井 啓行 (東北大学加齢医学研究所脳科学研究部門老年医学分野)

1. 認知症と高血圧

愛媛大学大学院医学系研究科分子心血管生物・薬理学 茂木 正樹

2. アルツハイマー病のインスリン抵抗性とアポモルフィン治療の開発

愛媛大学医学部老年・神経内科 大八木保政

3. 認知症と脂質異常症・血管性要因

名古屋市立大学大学院医学研究科 道川 誠

4. 認知症と運動・食事

京都大学医学部人間健康科学科 木下 彩栄

### シンポジウム 3 神経変性エクソソーム研究の最前線—その基礎から臨床まで

10月2日(金) 9時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

座長: 道川 誠 (名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学)

永井 義隆 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第4部)

1. 加齢に伴うエクソソームの役割と認知症バイオマーカーの可能性

広島大学・大学院医歯薬学保健学研究院 田原 栄俊

2. 血中・髄液中エクソソームの網羅的プロテオーム解析によるリキッドバイオプシー開発

がん研究会ゲノムセンターがんオーダーメイド医療開発プロジェクトプロテオミクス解析グループ 植田 幸嗣



3. 神経変性疾患の血液診断：血漿中の神経細胞由来エクソゾームの単離とその解析  
NanoSomiX 社（米国） 三橋 将人
4. 神経細胞由来エクソゾームのアミロイドβクリアランス効果  
北海道大学先端生命科学研究院 湯山 耕平
5. 分子シャペロンはエクソゾーム細胞間伝播により細胞非自律的な治療効果を発揮する  
京都大学化学研究所 武内 敏秀

#### シンポジウム 4 認知症を取り巻く諸問題における患者の尊厳を考える

10月2日（金） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室）

座長：富本 秀和（三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学）  
三村 将（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

1. 認知症でみられる徘徊と患者の尊厳  
八千代病院認知症疾患医療センター 川畑 信也
2. 認知症患者の自動車運転をめぐる法的問題  
慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター 馬場美年子
3. 認知症における犯罪と責任能力  
慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 三村 将
4. 認知症患者を取り巻く法的問題  
日本弁護士連合会（愛知県弁護士会） 熊田 均

#### シンポジウム 5 白質変性と非アルツハイマー型認知症

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室（1））

座長：玉岡 晃（筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻神経病態医学分野（医学医療系神経内科学））  
吉田 邦広（信州大学医学部神経難病学講座神経遺伝学部門）

1. 認知症における白質病変の画像  
東京都立神経病院神経放射線科 中田 安浩
2. 神経軸索スフェロイド形成を伴うびまん性白質脳症（HDLS）の臨床診断アプローチ  
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学 池内 健
3. Alexander 病の臨床：他の白質変性症との鑑別ポイント  
京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科 吉田 誠克
4. Neuronal Intranuclear Inclusion disease (NIID)  
名古屋大学大学院医学系研究科難治性神経疾患治療学 曾根 淳
5. 成人発症 Vanishing white matter disease (VWMD)  
東京大学医学部附属病院神経内科 松川 敬志

#### シンポジウム 6 これでわかる？ 高齢者てんかんと認知症の鑑別

10月2日（金） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室（1））

座長：河村 満（昭和大学病院付属東病院）  
渡邊 雅子（国立精神・神経医療研究センター，新宿神経クリニック1）

1. 高齢者てんかんと認知症  
昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門 二村 明德
2. てんかんと認知症の鑑別は意外と難しい  
中村記念病院神経内科 溝渕 雅広

3. 認知症との鑑別に苦慮した前頭葉てんかんの一例

NHO 静岡てんかん・神経医療センター 寺田 達弘

4. 症例から学ぶ一薬剤因性機急性発作としての NCSE

東京大学医学部附属病院精神神経科 谷口 豪

シンポジウム 7 アルツハイマー病の妄想は器質因か心因か？ 病理と治療を問い直す

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室（4））

座長：高橋 幸男（エポアール出雲クリニック）

高橋 恵（北里大学北里研究所病院精神科）

1. アルツハイマー病（AD）の妄想分類と神経学的関連

兵庫県立リハビリテーション西播磨病院リハビリ療法部 徳増（野村）慶子

2. 高齢者の妄想とその成因

足利赤十字病院精神神経科 船山 道隆

3. 妄想から本人の思いを読む

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野 松田 実

4. アルツハイマー病の妄想の環境反応性

日本医科大学精神神経科 上田 諭

シンポジウム 8 バイオマーカー（体液・アミロイド画像）研究の進歩

10月3日（土） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

座長：伊藤 健吾（国立研究開発法人 国立長寿医療センター）

松原 悦朗（大分大学医学部神経内科学講座）

1. アミロイド PET データの評価

国立長寿医療研究センター放射線診療部 加藤 隆司

2. アミロイド画像施行症例での plasma biomarker の候補

大分大学医学部神経内科学講座 木村 成志

3. 多層的オミックス解析による軽度認知障害及びアルツハイマー病の血液マーカーの探索

国立長寿医療研究センター治験臨床研究推進センター 滝川 修

4. バイオマーカーとしてのゲノム解析

旭川荘総合研究所 桑野 良三

シンポジウム 9 薬剤性認知障害

10月3日（土） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室）

座長：秋下 雅弘（東京大学附属病院老年病科）

水上 勝義（筑波大学大学院人間総合科学研究科）

1. 薬剤性認知障害

筑波大学大学院人間総合科学研究科 水上 勝義

2. 神経疾患領域で用いられる薬物に関連した薬剤性認知障害

東北大学病院老年科 富田 尚希

3. 循環器，生活習慣病領域

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座 小島 太郎

4. 過活動膀胱および前立腺癌治療における認知障害との関連

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学 青木 裕章

5. 消化器系疾患治療薬と認知障害

公立学校共済組合関東中央病院健康診断科 須藤 紀子

シンポジウム 10 神経病理学の原点と進歩

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

座長: 若林 孝一(弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座)

井関 栄三(順天堂大学医学部附属順天堂江東高齢者医療センター精神医学)

1. 百歳老人脳の観察から見えてくるもの

愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田 真理

2. コホートリソースである, 高齢者ブレインバンクの構築から明らかになってきたこと

東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク(神経病理)部長 村山 繁雄

3. タウオパチーとオートファジー

順天堂大学大学院認知症・診断・予防治療学講座 本井ゆみ子

4. A $\beta$  immunotherapy for Alzheimer's disease: effects on apoE and vasculopathy

Clinical Neurosciences, University of Southampton Kenji Sakai

シンポジウム 11 進化する MRI の認知症診療への応用

10月3日(土) 15時00分~17時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

座長: 櫻 篤(社会医療法人愛仁会高槻病院)

松田 博史(国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター)

1. かかりつけ医支援型物忘れ外来の実際

船橋市立医療センター脳神経外科 唐澤 秀治

2. 見直される脳脊髄液生理 — MRI Time-SLIP 法—

東芝林間病院脳神経外科水頭症脳脊髄液センター 山田 晋也

3. 日常診療での VSRAD 及び MRS を用いたアルツハイマー病の早期スクリーニングの有用性

松戸市立東松戸病院神経内科 藁谷 正明

4. VSRAD の現状と今後の展望

国立精神神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター 松田 博史

5. 安静時機能結合 MRI

国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター 花川 隆

シンポジウム 12 グリア細胞病態と軸索変性に関する最近の知見

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

座長: 富田 泰輔(東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室)

大河内正康(大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

1. グリア細胞障害が軸索障害に関与していると考えられる疾患の神経病理

国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部 齊藤 祐子

2. 神経軸索変性の分子メカニズム

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部 荒木 敏之

3. グリア細胞からみた運動神経変性機序

名古屋大学環境医学研究所 山中 宏二

4. ゲートウェイ反射による中枢神経系の炎症の誘導

北海道大学遺伝子病制御研究所大学院医学研究科分子神経免疫学分野 村上 正晃

## 5. 軸索変性を正と負に制御する分子機構

大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学 山下 俊英

## シンポジウム 13 日本における認知症の大規模コホート研究：これまでとこれから

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

座長：清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野)

中路 重之 (弘前大学大学院医学研究科 社会医学講座)

1. 大規模脳画像データベースから見る脳の発達, 加齢と認知症  
東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野 瀧 靖之
2. 岩木健康増進プロジェクトにおける認知症コホート研究について  
弘前大学大学院医学研究科社会医学講座 中路 重之
3. なかじまプロジェクト：石川県七尾市中島町における認知症早期発見・予防プロジェクト  
金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学) 山田 正仁
4. 地域住民における認知症の疫学研究：久山町研究  
九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター 二宮 利治

## シンポジウム 14 iPS細胞を用いた認知症と関連疾患研究

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

座長：高橋 良輔 (京都大学大学院医学系研究科脳病態生理学講座神経内科学)

井上 治久 (京都大学 iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門)

1. 患者由来 iPS細胞を用いたアルツハイマー病研究  
京都大学 iPS細胞研究所 (CiRA) 近藤 孝之
2. iPS由来ヒト大脳皮質神経細胞中の $\gamma$ 切断について  
大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室 大河内正康
3. iPS細胞を用いた神経疾患研究  
愛知医科大学医学部内科学講座 (神経内科) 岡田 洋平
4. iPS細胞由来大脳皮質神経細胞を用いた前頭側頭葉変性症の解析  
京都大学 iPS細胞研究所 今村 恵子

シンポジウム 15 A $\beta$ 除去メカニズム Update

## Degradation/Clearance System of Pathogenic Molecules—Update

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

座長：岩田 修永 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学研究室)

樋口 真人 (独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター  
分子神経イメージング研究プログラム脳分子動態チーム)

1. A $\beta$ 分解系を作用点とするアルツハイマー病の創薬研究  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 岩田 修永
2. レニン・アンギオテンシン系と A $\beta$  除去  
岩手医科大学薬学部神経科学講座 鄒 鶴
3. アストロサイト由来新規 A $\beta$  分解酵素 KLK7 の同定と解析  
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 木棚 究
4. 脳関門を介した脳内アミロイド $\beta$ ペプチド排出輸送の分子機構  
熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学分野 大槻 純男

## シンポジウム 16 PSP, CBD 研究の進歩

10月4日(日) 13時00分~15時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

座長: 中島 健二 (鳥取大学医学部医学科脳神経内科学講座)

福井 俊哉 (かわさき記念病院神経内科)

### 1. 病理像からみた PSP と CBD

愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田 真理

### 2. PSP と CBD の生化学

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学 新井 哲明

### 3. 進行性核上性麻痺 (PSP) のバイオマーカーの現状と展望

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学 池内 健

### 4. PSP と CBD: 認知と行動の障害

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野 森 悦朗

### 5. CBD, PSP の臨床像—精神科の立場から

きのこエスポアル病院精神科 横田 修

### 6. 臨床—神経内科の立場から

新潟大学脳研究所神経内科 下畑 享良

## シンポジウム 17 認知症研究のブレークスルーとモデル動物

10月4日(日) 13時00分~15時00分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

座長: 西道 隆臣 (国立研究開発法人理化学研究所脳科学総合研究センター神経蛋白質制御研究チーム)

森原 剛史 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

### 1. アルツハイマー病研究に資するモデルマウスの開発と応用

理研脳科学総合研究センター 斉藤 貴志

### 2. モデルマウスを用いた A $\beta$ oligomer 毒性の検討

弘前大学医学部脳神経内科 瓦林 毅

### 3. 次世代の認知症研究におけるショウジョウバエモデルの有用性

国立研究開発法人国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部 飯島 浩一

### 4. 認知症モデルマウス開発とイメージングバイオマーカー開発の相互促進

放射線医学総合研究所 樋口 真人

## 認知症診療ホットトピック 認知症医療・介護の現在と未来

10月4日(日) 13時00分~15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

座長: 栗田 圭一 (東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と介護予防研究チーム)

鷲見 幸彦 (国立長寿医療研究センター)

### 1. 認知症疾患医療センターの現在と未来

東京都健康長寿医療センター研究所 栗田 圭一

### 2. 認知症の人やその家族の視点をどのように医療介護に生かすか

認知症介護研究・研修東京センター 永田久美子

### 3. 認知症研修のこれから

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 武田 章敬

### 4. 認知症初期集中支援チーム~全国での実施に向けて~

厚生労働省老健局認知症・虐待防止対策推進室 真子 美和

5. 医療介護連携の情報共有—先達地域での取り組み—

砂川市立病院認知症疾患医療センター 内海久美子

6. 介護者の介護負担軽減へのアプローチ—段階的教育支援プログラム開発研究より—

国立長寿医療研究センター 清家 理

ホットトピック徹底討論 オリゴマーって何だ？

10月4日（日） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室）

座長：鈴木 利治（北海道大学大学院薬学研究院創薬科学部門神経科学研究室）

宮坂 知宏（同志社大学生命医科学部医生命システム学科神経病理学）

1. Aβオリゴマーの総論と治療ターゲットとしての意義

大分大学医学部神経内科学講座 松原 悦朗

2. Osaka mutationの発見とAβオリゴマーの毒性

大阪市立大学大学院医学研究科脳神経科学 梅田 知宙

3. タウオリゴマーの種類とその機能

グラッドストーン研究所神経変性疾患研究部門 前田 純宏

4. タウオリゴマー研究の総括と今後の展望

放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター 佐原 成彦

トピックス1 認知症患者と家族会のあゆみ

10月4日（日） 14時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）

座長：東海林幹夫（弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座）

秋田谷 一（家族の会青森県支部副代表）

家族の会 35年の歴史

家族の会青森県支部副代表 秋田谷 一

本人・家族が必要としている支援とは

1. 本人支援について

家族の会 前田 栄治・美保子ご夫妻

2. 家族の会に寄せられる相談電話から

家族の会 中畑 年子

3. 医療との連携に求めるもの

家族の会 工藤せい子

トピックス2 薬剤師と認知症

10月4日（日） 9時00分～10時30分（リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室（4））

座長：大上 哲也（青森大学薬学部薬学科）

1. (1) 一般社団法人日本薬局学会認知症研修認定薬剤師制度について

(2) 薬局での認知症予防，早期発見の実践例の紹介

スギ薬局 榊原 幹夫

2. 認知症治療における薬剤師参画の効果

～認知症勉強会，地域連携パス，認知症情報冊子を通じた薬剤師との連携～

けいめい記念病院 岡原 一徳

### 3. 認知症ケアにおける薬局薬剤師の役割

一般社団法人日本在宅薬学会 狭間 研至

#### 教育セミナー 「NeuroCPC と Brain Cutting」

10月3日（土） 15時00分～17時00分（リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室（4））

座長：村山 繁雄（東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・  
高齢者ブレインバンク（神経病理）部長）

若林 孝一（弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座）

#### 市民公開講座 「認知症フォーラム in 青森」と共催

10月4日（日） 15時15分～16時45分（ホテル青森 第7会場 孔雀の間）

総合司会：田崎 博一（弘前愛成会病院）

1. これからの認知症対策について～認知症の人と家族を支える市町村と県の取り組みについて～  
青森県健康福祉部高齢福祉保健課主査 北田 純代
2. 認知症の人にやさしい地域づくりを目指して  
東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と介護予防研究チーム研究部長 栗田 主一

#### サテライトプログラム

10月3日（土） 17時10分～19時00分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）

座長：大上 哲也（青森大学 薬学部）

後藤 恵子（東京理科大学 薬学部）

1. 認知症 700 万人時代における“地域の保険薬局，薬剤師”の果たすべき役割  
カワムラメディカルソサエティ河村病院神経内科 田平 武
2. 認知症ケアパスの推奨活動と事例紹介  
株式会社フロンティア 廣田 敬典
3. 薬剤師に知って欲しい認知症のポイント  
独立行政法人東京都健康長寿医療センター神経内科 金田 大太
4. 内側から見たレビー小体型認知症  
レビー小体型認知症と生きる当事者 樋口 直美

#### モーニングセミナー 1 ミクログリア活性化による脳高次機能変調と認知機能障害

10月3日（土） 8時30分～9時30分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

共催：ノバルティスファーマ株式会社

座長：尾籠 晃司（福岡大学医学部精神医学教室准教授）

演者：加藤 隆弘（九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点 & 九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野）

（概要）疫学調査により、大うつ病など精神疾患の既往による認知症発症リスク上昇が報告されている。気分障害など多くの精神疾患で脳内免疫細胞ミクログリアの関与が示唆されている。動物実験では、ストレスによりミクログリアが活性化されることや、ストレスにより認知機能障害が引き起こされることが報告されている。しかるに、ミクログリアの慢性的な活性化が認知機能障害をはじめとした脳高次機能障害を引き起こし、なんらかの精神疾患（大うつ病など）を誘発し、最終的に認知症発症に至るのかもしれない。本セミナーでは、演者らの研究成果を含む最新の知見を呈示しながら、本仮説を紹介する。

### ランチョンセミナー 1 老年医学からみた認知症の課題と展望

10月2日(金) 11時50分～12時50分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

共催: 武田薬品工業株式会社

座長: 中島 健二 (鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野教授)

演者: 羽生 春夫 (東京医科大学高齢総合医学講座主任教授)

(概要) 後期高齢者の増加に伴い高齢の認知症患者も急増している。高齢認知症患者においては、純粋な病型を示すというよりは混合病理が背景にみられることが多く、臨床像や経過が非典型的となることが多い。種々の身体疾患の合併や老年期症候群を伴いやすく、総合的かつ包括的診療が求められる。すなわち、高齢の“認知症患者”を診るというよりは、認知症をもつ“高齢患者”を診るべきである。一方、生活習慣や生活習慣病からコントロールまたは予防可能な認知症としてのアプローチも期待される。

### ランチョンセミナー 2 アルツハイマー型認知症治療薬の現状と課題

10月2日(金) 11時50分～12時50分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

共催: ノバルティスファーマ株式会社

座長: 下濱 俊 (札幌医科大学医学部神経内科学講座教授)

演者: 和田 健二 (鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野講師)

中村 祐 (香川大学医学部精神神経医学講座教授)

(概要) アルツハイマー型認知症に対する治療薬として1999年にドネペジルが登場し、2011年にはガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの使用可能となり複数の薬剤が可能となった。それぞれの薬剤の治療効果は報告されているが、使い分けや治療効果の判定については不明な点が多い。本セミナーにおいて、アルツハイマー型認知症治療薬の現状を挙げ、その解決に向けたエビデンスなどを紹介したい。

### ランチョンセミナー 3 高齢者の認知症を診付ける

10月2日(金) 11時50分～12時50分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

共催: 富士フィルム RI ファーマ株式会社

座長: 新井 平伊 (順天堂大学医学部精神科教授)

#### 1. 後期高齢者の認知症診断における画像検査の役割

演者: 根本 清貴 (筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学)

(概要) 認知症は加齢が最大の要因であり、後期高齢者の増加に伴い認知症患者も増加している。後期高齢者の認知症の特徴として、病因が合併していることが多いことが挙げられる。このため、単一の検査だけでは本態を見落としてしまうこともあり得る。現在、認知症領域においては様々な画像検査が利用可能となっており、これらの検査を上手に組み合わせることで患者の病態をより的確に把握できる可能性がある。本セミナーでは、認知症の診断に役立つ種々の画像検査について述べるとともに、後期高齢者の脳血流の特徴についても紹介したい。

#### 2. 認知症早期診断を目指した画像検査

演者: 坂本 史 (熊本大学医学部附属病院画像診断治療科)



(概要) 精神予後を左右する認知症疾患において早期診断は重要である。しかしながら、病初期においては疾患特異的な症状は少なく、様々な病態がオーバーラップするため、臨床所見のみでの診断は難しいケースもある。一方で、画像診断は客観性を有しており、形態学的・機能学的な評価が可能となるため、認知症診断の鑑別に有用な手法であると考えられる。本講演では自施設における検討を踏まえ、放射線科の立場から総合的機能画像検査評価の有用性や患者負担軽減を考慮した認知症検査の選別等についてご紹介したい。

#### ランチョンセミナー 4 認知症治療—漢方薬の役割と展望—

10月2日(金) 11時50分~12時50分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

共催: 株式会社ツムラ

座長: 松原 悦朗 (大分大学医学部神経内科学講座教授)

##### 1. アルツハイマー病モデルに対する漢方薬の作用—行動薬理学的実証—

演者: 岩崎 克典 (福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室教授)

(概要) アルツハイマー病モデルラットの周辺症状(BPSD)様行動ならびに空間記憶障害に対して抑肝散、抑肝散加陳皮半夏、当帰芍薬散、酸棗仁湯などの漢方薬が改善作用を有することを実証し、作用本体としての構成生薬ならびに作用機序を追究した。さらにアルツハイマー病の予防ならびに根本治療につながる漢方薬の神経保護作用や神経成長因子様作用について述べる。

##### 2. 認知症患者と漢方治療

演者: 村松 慎一 (自治医科大学地域医療学センター東洋医学部門教授)

(概要) 焦燥、興奮、幻覚、不眠などの認知症の周辺症状に対する効果が期待される抑肝散は、元来は小児のひきつけや怒りやすい状態に使用された処方であり、成人に適応を拡大したのは江戸の名医、和田東郭とされる。漢方の古典では、物忘れしやすい状態を善忘、喜忘、健忘などと称している。原疾患は必ずしもアルツハイマー病ではないが、対応する処方として加味帰脾湯、黄連解毒湯、当帰芍薬散、補中益気湯、八味地黄丸、続命湯、釣藤散、加味温胆湯、抑肝散加陳皮半夏などが記載されている。これらの処方では現代の高齢者の診療においても役立つ。

#### ランチョンセミナー 5 Multimodality imaging prediction of cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease

10月3日(土) 11時50分~12時50分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

共催: 日本イーライリリー株式会社

座長: 新井 平伊 (順天堂大学医学部精神科教授)

演者: Reisa Sperling (Harvard University, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital)

#### ランチョンセミナー 6 アルツハイマー病におけるシナプス外 NMDA 受容体の役割

10月3日(土) 11時50分~12時50分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

共催: 第一三共株式会社

座長: 山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)教授)

演者: 吉山 容正 (独立行政法人国立病院機構千葉東病院診療部長・神経内科医長)

(概要) NMDA 受容体はグルタミン酸受容体の一種であり、記憶や学習、また、アルツハイマー病における神経細胞死などに深く関わると考えられている。最近、NMDA 受容体がシナプス間隙以外にも存在し、このシナプス外 NMDA 受容体 (eNMDAR) がアルツハイマー病などにおいて神経変性に関与している可能性が示唆されている。メマンチンはこの eNMDAR に選択的な阻害作用を持つことが知られており、この eNMDAR 阻害作用が、アルツハイマー病におけるシナプス伝導改善や神経変性抑制に関与している可能性がある。これをふまえてメマンチンの作用機序に関して再考察をおこなう。

### ランチョンセミナー 7 Current trials of Anti-A $\beta$ mAbs and the future challenges

10月3日(土) 11時50分~12時50分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

共催: 中外製薬株式会社

座長: 森 啓 (大阪市立大学名誉教授)

演者: Paulo Fontoura (Vice President, Global Head Clinical Development Neuroscience  
F. Hoffmann-La Roche Ltd)

指定発言: 岩田 淳 (東京大学医学部神経内科)

### ランチョンセミナー 8 スキンケアと経皮吸収型製剤の皮膚症状対策

~精神科医・皮膚科医の立場から~

10月3日(土) 11時50分~12時50分 (リンクステーションホール青森 第5会場「小会議室4」)

共催: マルホ株式会社

座長: 三村 将 (慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室教授)

#### 1. パッチ剤を活かすコツ~スキンケアをふまえて~

演者: 北村 ゆり (医療法人鳴子会菜の花診療所理事長)

(概要) ChE 阻害薬の使い分けと切り替えは認知症治療の重要なポイントだが、実際の日常臨床では頭を悩ませる問題である。パッチ剤は AChE と BuChE のデュアル阻害と、パッチ剤という剤型による血中濃度の安定という特徴を持ち、前頭葉機能低下が強い症例や少し進行した症例の改善など有用性は高い。しかしパッチ剤であるが故に、その使用には少し工夫が必要である。その臨床における使用のコツを症例を通して説明する。

#### 2. 皮膚科医からみた高齢者の皮膚トラブルとその対応

演者: 菊地 克子 (東北大学病院皮膚科講師)

(概要) 高齢者の皮膚の特徴と好発する皮膚症状について概説すると共に、貼付剤による皮膚トラブルのメカニズムとその対応についても言及したいと思います。

### ランチョンセミナー 9 DLB 診療における DAT イメージングの役割

10月3日(土) 11時50分~12時50分 (ホテル青森 あすなる 3F A・B)

共催: 日本メジフィジックス株式会社

後援: 脳神経核医学研究会/日本核医学会

座長: 下村 辰雄 (秋田県立リハビリテーション・精神医療センター副センター長)

#### 1. DLB 診療におけるドパミントランスポーターイメージングの有用性

演者: 清水聡一郎 (東京医科大学高齢総合医学講座講師)

(概要) DLBとADの鑑別は、認知症の日常診療において重要である。各種画像検査の中では、ドパミントランスポーター (DAT) イメージングのみがDLBの診断基準において、示唆的特徴に挙げられている。本邦でも、DATイメージングは2014年1月に認可され、各施設で経験症例も増えてきている。しかし、未だにMIBG心筋シンチか、DATイメージングどちらが有用かという議論は続いている。DLBとAD鑑別における、DATイメージング、MIBG心筋シンチ、また併用の有用性について検討する。

## 2. 認知症診療における画像診断

### —脳血流シンチとドパミントランスポーターシンチ—

演者：織茂 智之（公立学校共済組合関東中央病院神経内科部長）

(概要) 認知症の臨床診断においては、詳しい病歴聴取と身体・神経診察が重要であることは言うまでもないが、近年補助診断として画像診断の有用性が指摘されている。脳MRIは、脳内の器質性病変や脳の萎縮の場所と程度を評価することにより、脳機能画像である脳血流シンチグラフィ、MIBG心筋シンチグラフィ、ドパミントランスポーター (DAT) シンチグラフィなどは、その機能障害の程度と分布などを判定することにより認知症疾患の鑑別を行うことが出来る。本講演では脳血流シンチグラフィ、DATシンチグラフィを中心に解説する。

## ランチョンセミナー 10 BPSD 治療における抑肝散加陳皮半夏の位置付け

10月4日（日） 11時50分～12時50分（リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室）

共催：クラシエ薬品株式会社

座長：針谷 康夫（前橋日赤病院神経内科部長）

演者：眞鍋 雄太（医療法人社団名芳会横浜新都市脳神経外科病院）

(概要) 殆どの認知症性疾患が、経過の中で何らかのBPSDを伴う。2000年にMcKeithが報告して以来、BPSD治療の第一選択にアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChEIs) が用いられるようになった。とはいえ、全ての症状にAChEIsが有効というわけではない。対象とする症状を選ぶのが実際である。Iwasakiらの報告以来、BPSD治療に抑肝散の頻用をみるが、加味方である抑肝散加陳皮半夏は、その薬理学的機序からさらなる有用性が期待されている。本講では、evidenceを背景に自験を通じ、同剤が対象とするBPSDの症状を詳説する。

## ランチョンセミナー 11 認知機能障害を伴うパーキンソン病のマネジメント

10月4日（日） 11時50分～12時50分（リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室 (1)）

共催：大塚製薬株式会社

座長：武田 篤（国立病院機構仙台西多賀病院）

演者：太田 晃一（国家公務員共済組合連合会立川病院内科・神経内科）

(概要) 横断研究によるとパーキンソン病 (PD) 患者の8割に何らかの認知機能障害があり、患者のADL・QOLや介護者負担を改善するためには認知機能障害の評価と治療が重要である。本セミナーでは、PD患者における認知機能障害の病態、症候学的特徴、スクリーニング法と薬物療法、さらに、認知機能障害合併PD患者における運動症状の安全な治療法について解説する。

## ランチョンセミナー 12 アルツハイマー型認知症治療の現状と展望—ニコチン性受容体を介する治療の有用性—

10月4日(日) 11時50分~12時50分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

共催: ヤンセンファーマ株式会社

座長: 山田 正仁 (金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳病態医学講座)

演者: 下濱 俊 (札幌医科大学医学部神経内科学講座)

(概要) AD 治療薬として現在 AChE 阻害薬と NMDA 受容体拮抗薬がある。一方、アミロイドカスケード仮説に基づき発症や進行を阻止・抑制する治療戦略が進められている。ガラントミンは AChE 阻害作用とともに nAChR 活性化作用を有し、各種神経伝達物質を増加させることで認知機能と BPSD の改善が期待できる。また、ニューロンやグリアの nAChR を介する神経保護効果が示され、病態修飾により AD の進行を抑制する可能性がある。本講演では AD 治療の現状と展望について概説し、nAChR を介する治療の有用性について考えたい。

## ランチョンセミナー 13 レビー小体型認知症の診断と治療

10月4日(日) 11時50分~12時50分 (ホテル青森 孔雀の間(東西))

共催: エーザイ株式会社

座長: 小阪 憲司 (横浜市立大学名誉教授)

演者: 織茂 智之 (公立学校共済組合関東中央病院神経内科)

(概要) レビー小体型認知症は、進行性の認知機能障害を主徴とし、幻視、パーキンソニズム、認知機能の変動などの中核症状に加え、レム睡眠行動障害、抗精神病薬への過敏性、自律神経症状などを呈する変性疾患に伴う認知症である。診断については、臨床診断ガイドライン改訂版によると、上記症状に加え、ドパミントランスポーターへの集積低下、MIBG の集積低下、側頭葉内側面の萎縮が軽度などの画像所見が重要視されている。治療は、認知症の中核症状、精神症状、パーキンソニズム、自律神経症状などに対する薬物治療が必要である。

## アフタヌーンセミナー 1 高齢糖尿病患者の血糖管理~週1回投与 GLP-1 受容体作動薬の可能性~

10月2日(金) 15時10分~16時10分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

共催: アストラゼネカ株式会社

座長: 寺山 靖夫 (岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野教授)

演者: 井口登與志 (九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点)

(概要) 本邦では、高齢糖尿病患者が増加し、合併症として、細小血管障害に加えて、動脈硬化性疾患、がん、そして認知症を考慮した糖尿病診療が重要となってきた。本講演でこれら糖尿病合併症の成因としての酸化ストレス亢進の重要性について、またその酸化ストレス亢進機序をターゲットとした抗酸化療法としてのインクレチン関連薬の可能性について自験成績を中心に紹介する。

## アフタヌーンセミナー 2 認知症治療の新しい展開

10月2日(金) 15時10分~16時10分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

共催: 小野薬品工業株式会社

座長: 本間 昭 (認知症介護研究・研修東京センターセンター長)

演者: 中村 祐 (香川大学医学部精神神経医学講座教授)

(概要) 4つのアルツハイマー型認知症治療薬の中で、コリンエステラーゼを阻害する薬剤としてドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンがあるが、それぞれの薬剤特性、剤形は大きく異なる。経口剤であるドネペジル、ガランタミンに対し、リバスチグミンは貼付剤としてのユニークな特徴を持っている。本セミナーでは、リバスチグミンの最新の知見を中心に、実地の薬物療法について解説する。

### アフタヌーンセミナー 3 iNPH-LP シヤント治療の最新エビデンス

#### : Lancet Neurology 詳細報告

10月2日(金) 15時10分~16時10分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(4))

共催: ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

座長: 森 悦朗 (東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野教授)

演者: 数井 裕光 (大阪大学大学院医療系研究科精神医学教室講師)

(概要) 超高齢社会の本邦において、Treatable Dementia の代表格である iNPH の診療は今後ますます重要な意味を持つと考えられます。近年、iNPH の治療数が増加し、特に L-P シヤント術が多く実施されるようになりました。しかしながら、これまでに L-P シヤントについて検証されたものがなく、確たるエビデンスのないままに実施されてきたと言えます。この度、iNPH における LP シヤント術の効果と安全性に関して Lancet Neurology に掲載された多施設共同研究 SINPHONI-2 について報告します。

### イブニングセミナー 1 アロイス・アルツハイマー没後 100 年記念企画

#### アロイス・アルツハイマーとその時代—没後 100 年に際して

10月3日(土) 16時00分~17時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

共催: エーザイ株式会社

座長: 高橋 良輔 (京都大学神経内科)

演者: 松下 正明 (東京大学名誉教授)

(概要) アルツハイマー (1864-1915) は 20 世紀最高の精神神経科医であり、神経病理学者であった。彼の最大の業績は、進行麻痺、血管性認知症、アルツハイマー病における臨床・病理学的研究であるが、彼の業績や、19 世紀後半から 20 世紀前半のヨーロッパにおける社会・時代精神を辿りながら、当時の精神医学、神経学が何を目指そうとしていたのかを明らかにし、現代のわれわれの進むべき方向についての考察への一助としたい。

### イブニングセミナー 2 認知症診療における鑑別診断の重要性

10月3日(土) 16時00分~17時00分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

共催: 大日本住友製薬株式会社

座長: 小阪 憲司 (横浜市立大学名誉教授)

演者: 小田原俊成 (横浜市立大学保健管理センター教授)

(概要) 認知症の原因疾患はアルツハイマー型認知症 (AD) が約 6 割を占めるが、残りは他の疾患に起因する。疾患により症状や経過が異なることから、症例に応じた適切な治療・ケアおよび生活面のアドバイスを提供するために鑑別診断は重要である。また、近年は認知症患者や家族の主体的な治療参画が求められており、権利擁護や QOL の観点からも早期の鑑別診断は大きな意義を有する。本セミナーでは、原因疾患として頻度の高い AD と最近注目されているレビー小体型認知症 (DLB) の鑑別診断、臨床的特徴および治療の実際について解説する。

### イブニングセミナー 3 パーキンソン病における非運動症状 ～認知症がもたらすものとは～

10月3日(土) 17時00分～18時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

共催: グラクソ・スミスクライン株式会社

座長: 山田 達夫 (社団法人巨樹の会関東統括本部長/小金井リハビリテーション病院院長)

演者: 馬場 康彦 (東海大学医学部内科学系神経内科学准教授)

(概要) パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで有病率の高い神経変性疾患である。パーキンソン病ではドパミン神経機能の障害に伴う運動症状に加えて、Lewy小体病理やその他の因子に基づく様々な非運動症状が認められる。認知症はパーキンソン病の非運動症状の中でも頻度が高く、疾患の予後にも関与している。本セミナーではパーキンソン病に伴う認知症の臨床的特徴や疾患にもたらす影響について解説する。

## 【ポスター討論】

学術集会1日目 10月2日（金）16時00分～17時30分

### <学会奨励賞候補演題（基礎）>

- 001 脳内 A $\beta$  蓄積量を規定する遺伝子産物 KLC1vE の同定とその機能解析  
大阪大学医学部精神医学教室 森原 剛史
- 002 C9orf72 変異型ジペプチドリピート発現によるリン酸化 TDP-43 の細胞内蓄積  
東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 野中 隆
- 003 グラニューリン変異脳における神経変性疾患関連タンパク質の重複蓄積  
東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 細川 雅人
- 004 アルツハイマー病の血清バイオマーカーとしてのマイクロ RNA 解析  
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 原 範和
- 005 Toxic gain of function is sufficient condition in FUS proteinopathy  
慶應義塾大学医学部神経内科 椎橋 元
- 006 ポリフェノール類によるネプリライシン及び  $\alpha$  セクレターゼ活性の増強作用  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 堀 祐真
- 007 FRMD4A による A $\beta$  産生機構に対する影響の分子機構の解明  
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 塚田 希望
- 008 APP の A673T 変異は C99 の細胞内局在を変化させる  
同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学研究室 藤原ひとみ

### <学会奨励賞候補演題（臨床）>

- 009 Cmn-positive S.mutans 感染と、脳内微小出血を有する認知機能低下が関連する  
京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学 栗山 長門
- 010 タウ PET プローブ [ $^{18}\text{F}$ ] THK-5351 の結合特異性の解析  
東北大学加齢医学研究所ニューロ・イメージング分野 原田 龍一
- 011 AD の臨床病型における microbleeds と CSF および PiB-PET/神経画像の検討  
群馬大学医学部脳神経内科 池田 将樹
- 012 側頭葉内側萎縮と大脳白質病変の併存が認知機能および情動機能に及ぼす影響  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 徳地 亮
- 013 tangle-predominant dementia の精神医学的特徴  
東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 河上 緒
- 014 DLB 鑑別における各画像診断の有用性について  
東京医科大学 竹野下尚仁
- 015 脳アミロイド血管症関連炎症 10 例における出血性病変と海馬萎縮および APOE多型の検討  
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 春日 健作
- 016 認知症患者を対象とした脳白質病変定量解析  
三重大学大学院医学系研究科認知症医療学 田部井賢一

- 017 アルツハイマー病治療薬の効果への血管性危険因子の影響  
秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 山崎 貴史
- 018 青斑核のMRI信号と作業記憶, 教育年数, 年齢との関係: 認知機能正常高齢者での検討  
国立長寿医療研究センター放射線診療部 加藤 隆司
- <アルツハイマー病 (臨床症状)>
- 019 極めて緩徐な経過をたどる若年性アルツハイマー病の1例  
熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野 橋本 衛
- 020 物忘れ外来初診時における脳萎縮パターンごとの臨床経過の解析  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 伊藤 陽子
- 021 もの忘れ外来初診患者におけるアルツハイマー型認知症の指標と脳血流動態の関係  
杏林大学医学部 平澤 愛
- 022 アルツハイマー型認知症において無症候性基底核ラクナ梗塞が脳血流に与える影響  
東京女子医科大学神経内科 内山由美子
- 023 もの忘れ外来でのアルツハイマー型認知症の長期継続治療例の検討  
山口大学大学院医学系研究科神経内科学 川井 元晴
- 024 アルツハイマー病に対する糖尿病の影響の検討  
名古屋大学医学部附属病院老年内科 柳川まどか
- 025 地域住民におけるもの忘れ検査の取り組み  
弘前大学医学部脳神経内科 中畑 直子
- 026 脳葉型出血を起こした Logopenic progressive aphasia (LPA) の3例 - PiB-PET 所見を含めて  
山形大学医学部精神科 小林 良太
- 027 MCI と AD の経過観察における記憶課題 LM と PM の有用性  
京都大学大学院医学研究科臨床神経学 李 方舟
- 028 家族性アルツハイマー病を契機とした遺伝カウンセリングの実際  
信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 中村 勝哉
- 029 軽度認知障害患者におけるエピソード記憶障害と海馬亜領域萎縮の関連  
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター 藤島 基宣
- <アルツハイマー病 (予防と治療)>
- 030 食形態の変更や mirtazapine 投与により摂食不良が改善したアルツハイマー病の3症例  
トワーム小江戸病院精神科 能登 雅明
- 031 アルツハイマー型認知症における通所介護の有用性  
長岡京病院神経内科 本城 靖之
- 032 当院脳リハビリ外来における介入効果についての検証  
社会医療法人春回会長崎北病院総合リハビリテーション部 山田 真季
- 033 アルツハイマー型認知症患者に対するハンドベルを用いた音楽療法の効果  
公立下蒲刈病院脳神経外科 原田 薫雄
- 034 アルツハイマー病患者に対する薬物療法と非薬物療法の併用効果  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 徳地 亮



- 035 健常人におけるレモンバーム抽出ロスマリン酸の薬物動態と安全性, 忍容性  
金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 (神経内科学) 篠原もえ子
- 036 メマンチンにより遷延性の意識障害を呈した2例  
厚生中央病院神経内科 北川 尚之
- 037 アルツハイマー型認知症に対するアポモルフィン治療のパイロット研究  
愛媛大学医学部老年・神経内科 大八木保政
- 038 血中 Aβ 除去によるアルツハイマー病治療: 血液濾過透析での除去率と Aβ 湧出量の検討  
大垣市民病院臨床工学技術科 森川 宏志
- 039 Cognitive and Functional Decline in Patients with Mild Alzheimer's disease  
Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan Tomomi Nakamura
- 040 Simulated prediction of cognitive decline in Galantamine treated AD patients  
Evidence Generation Dept., Medical Affairs Div., Janssen Pharmaceutical K.K. 仲川 涼子
- 041 リバスタグミン貼付剤の副作用が服薬継続に及ぼす影響  
愛知学院大学薬学部臨床薬剤学 渡邊 法男
- 042 脳内 T 型 Ca<sup>2+</sup> チャネル活性化による認知機能改善作用  
東北大学大学院薬学研究科薬理学分野 福永 浩司
- 043 認知症に対するシロスタゾール単独治療 133 例の治療成績  
誠弘会池袋病院 平川 亘
- 044 超高齢化社会日本での AD 患者の治療実態: ドネベジルの PMS データを用いた解析  
エーザイ株式会社コーポレートメディカルアフェアーズ本部育薬企画部 住友 健太
- 045 アルツハイマー型認知症でのリバスタグミン治療とアパシーとうつ症状の改善について  
日本鋼管病院神経内科 吉井 康裕
- 046 アルツハイマー型認知症患者に対する ChEI 投与前後の血清 ChE 値と Ccr に関する検討  
福井大学医学部附属病院神経内科 林 浩嗣
- 047 3年間継続投与 26 例での AChE 阻害剤単独療法群とメマンチン併用療法群との比較  
順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科 志村 秀樹
- 048 認知症患者における rivastigmine の食欲および各種ホルモンへの影響  
奈良リハビリテーション病院神経内科 降矢 芳子
- 049 神経因性の過活動膀胱に対するソリフェナシンの有用性および安全性に関する検討  
獨協医科大学排泄機能センター 内山 智之
- 050 アルツハイマー病 (AD) 患者が長期に安定した家庭生活を続けるために重要な要因  
東京女子医科大学附属成人医学センター神経内科 松村美由起
- 051 アルツハイマー病高齢者の摂食嚥下機能と栄養状態の変遷— FAST ステージ別の検討—  
東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と介護予防研究チーム 枝広あや子
- <レビー小体型認知症 1 (臨床症状・治療)>
- 052 レビー小体病 (DLB・PDD) に伴う疼痛への少量のプレガバリン投与の有効性について  
総合上飯田第一病院老年精神科 鶴飼 克行
- 053 甲状腺クリーゼにより顕在化したレビー小体型認知症 (DLB) の 1 例  
国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院精神神経科 尾山 夏穂

- 054 DLB 問診票の開発  
船橋市立医療センター脳神経外科 唐澤 秀治
- 055 CFI を用いたレビー小体型認知症における認知機能変動の評価  
市立奈良病院神経内科 高橋 信行
- 056 レビー小体型認知症の初期症状としての精神症状の多様性について  
名古屋大学医学部附属病院精神科親と子どもの心療科 前田 重一
- 057 精神症状が前景化した DLB における DATscan の臨床的意義  
名古屋大学医学部附属病院精神科 内田 隆之
- 058 高齢者パーキンソン病とレビー小体型認知症の時間外・救急搬送入院における問題点  
康生会武田病院神経脳血管センター 川崎 照晃
- 059 進行性非流暢性失語で発病したレビー小体型認知症の一例  
横浜新都市脳神経外科病院内科認知症診断センター 眞鍋 雄太
- 060 うつ病の経過中に亜昏迷状態を呈し鑑別に苦慮したレビー小体型認知症の一例  
大阪市立大学大学院医学研究科 神経精神医学 三武 友絵
- 061 認知症治療中、首下がりを認めた若年型認知症の 2 症例  
藤元メディカルシステム大悟病院老年期精神疾患センター 井上 輝彦
- 062 幻視と被害妄想に認知療法と抗精神病薬による薬物療法が有効であった DLB の 1 症例  
医療法人篤仁会富士病院（福島）精神科 大野 篤志
- 063 レビー小体型認知症患者の身体疾患による入院治療  
医療法人柏葉会柏戸病院 柏戸 孝一
- 064 リバスタグミンにて視覚異常を呈した DLB の一例  
新潟県立中央病院 手塚 敏之
- 065 ゴニサミドによるレビー小体型認知症 BPSD 軽減効果の検証—有効性探索試験—  
国立長寿医療研究センター 鷺見 幸彦
- <その他の認知症 1 (画像と病理・病態)>
- 066 primary progressive aphasia の logopenic variant の 8 例  
国立病院機構甲府病院脳神経外科 長沼 博文
- 067 標準失語症検査を用いた原発性進行性失語症の比較検討  
筑波大学附属病院精神神経科 塚田恵鯉子
- 068 扁桃核腫大を伴い、認知症を呈する一群の経時的検討  
東京都健康長寿医療センター神経内科・脳卒中科 仁科 裕史
- 069 腎生検にて病理診断した神経核内封入体病/エオジン好性核内封入体病 (NIHID) の 2 例  
川崎医科大学神経内科学 久徳 弓子
- 070 成人発症の神経核内封入体病自験例の臨床的検討 (第 2 報)  
前橋赤十字病院神経内科 針谷 康夫
- 071 世代間で著しい臨床的多様性を認めた HDLS 一家系の臨床分子遺伝学的解析  
新潟大学脳研究所神経内科 目崎 直実
- 072 軸索スフェロイドを伴ったびまん性白質脳症 (HDLS) における proton MRS と SPECT の検討  
名古屋大学医学部神経内科 横井 孝政

- 073 前頭側頭型認知症様の症状で発症した神経軸索 spheroid を伴う遺伝性白質脳症の一例  
和歌山県立医科大学医学部神経内科 森 めぐみ
- 074 家族性前頭側頭葉変性症 (fFTLD) の 1 家系の臨床所見の検討  
国立病院機構大牟田病院神経内科 渡邊 暁博
- 075 行動異常で高齢発症したピック病の 1 剖検例  
愛知医科大学加齢医科学研究所 岩崎 靖
- 076 アルコール性認知症の臨床像を呈した、非定型的タウオパチーの 1 剖検例  
下総精神医療センター精神科 朝岡 俊泰
- 077 牟婁地方出身の認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症の一剖検例  
愛知医大加齢研 三室 マヤ
- 078 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床・病理学的評価  
北里大学医学部神経内科 永井真貴子
- 079 当院の筋萎縮性側索硬化症患者における認知機能障害の解析  
群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 長嶋 和明
- 080 前頭側頭葉変性症における線条体投射系の障害  
名古屋大学医学部神経内科 陸 雄一
- 081 大脳半球表面の三次元再構築のこころみ  
東京都医学総合研究所脳病理形態研究室 内原 俊記
- 082 多系統萎縮症の神経回路解析  
名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 原 一洋
- 083 脳内神経回路からみたパーキンソン病における重度嗅覚低下と認知症発症との関係  
名古屋大学脳とこころの研究センター 渡辺 宏久
- <血管性認知症 (アミロイド血管症・その他)>
- 084 頭部 MRI 上著明な多発性脳葉型微小出血を呈した症例の臨床的検討  
倉敷平成病院神経内科認知症疾患医療センター 涌谷 陽介
- 085 小血管型血管性認知症における脳アミロイド沈着と脳血流変化  
国立長寿医療研究センター脳機能診療部 新畑 豊
- 086 脳アミロイド血管症関連炎症と臨床診断した 4 例の臨床・画像所見の検討  
新潟大学脳研究所神経内科 三浦 健
- 087 対称性脳皮質病変と非対称性白質病変を呈した脳アミロイド血管症関連脳血管障害の一例  
鎌ヶ谷総合病院神経内科 西田 隆
- 088 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症の臨床・画像の検討  
新潟大学脳研究所神経内科 徳武 孝允
- 089 AD における脳アミロイドアンギオパチー (CAA) と脳血流の関連  
熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野 畑田 裕
- 090 脳アミロイドアンギオパチーに合併した脳表ヘモジデリン沈着症の画像所見  
富山大学附属病院神経内科 田口 芳治
- 091 脳動脈狭窄とアミロイド血管症についての横断的検討  
国立国際医療研究センター国府台病院脳神経内科 本田 和弘

## 092 外来 Binswanger 病患者の MRI と認知症状の長期検討

東大阪山路病院脳神経外科 河本 圭司

## &lt;その他の認知症 2 (正常圧水頭症)&gt;

## 093 FP-CIT SPECT・MIBG シンチにより進行性核上性麻痺の共存を確認しえた iNPH の 4 連続症例

滋賀県立大学人間看護学部人間看護学科 森 敏

## 094 髄液シャント治療後の特発性正常圧水頭症患者が再び症状増悪する機序を探る

順天堂大学医学部脳神経外科学講座 中島 円

## 095 治療可能な認知症である特発性正常圧水頭症の治療に関連する要因の検討

平成記念病院脳神経外科 青山 雄一

## 096 特発性正常圧水頭症で見られる認知障害の特徴

市立川西病院脳神経外科 羽柴 哲夫

## 097 携帯歩行計を用いたパーキンソン病と特発性正常圧水頭症の定量的歩行比較

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科 余郷麻希子

## &lt;認知症・地域連携&gt;

## 098 当院における認知症外来の役割

恩賜財団済生会中和病院脳神経外科 仁木 陽一

## 099 認知症高齢者の介護者が施設入所を検討する要因の分析

東北大学医学系研究科高次機能障害学 石原 哲郎

## 100 開放型病床を利用した認知症診療

東京都済生会中央病院総合診療内科 荒川 千晶

## 101 大分県臼杵市における認知症検診活動

大分大学医学部神経内科学講座 木村 有希

## 102 地域の医師会会員を対象とした認知症診療に関する意識調査

岩手医科大学神経内科・老年科 赤坂 博

## 103 認知症初期集中支援チームの構築

高崎総合医療センター神経内科 石黒 幸司

## 104 大阪市認知症初期集中支援チームモデル事業からの報告

大阪市福祉局高齢者施策部 中西 亜紀

## 105 保険調剤薬局による地域支援事業への参加～脳の健康チェックリストの活用～

あおり健康企画中央あけぼの薬局 野藤なつみ

## 106 東京都によるアウトリーチ型支援事業の患者及び当院もの忘れ外来の患者の比較検討

公益財団法人東京都保健医療公社荏原病院精神科 大内 衆衛

## 107 都心部もの忘れ外来の現状と課題

独法地域医療機能推進機構東京高輪病院 津本 学

## 108 三重県認知症連携パス (脳の健康みえる手帳) と連携パス推進事業について

三重大学大学院医学系研究科認知症医療学講座 木田 博隆

## 109 杏林大学病院もの忘れセンターにおける認知症アウトリーチ (訪問支援) の症例報告

杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター 名古屋恵美子

- 110 第1回青森 オレンジ文化祭～認知症の方々の作品展示会～  
中央調剤薬局 大上今日子
- 111 薬局での認知症早期発見への取り組み実態調査  
東京理科大学薬学部 宮本 結奈
- <認知症・危険因子>
- 112 糖尿病患者における血糖関連因子と認知機能・情動機能  
岡山大学大学院神経内科 菱川 望
- 113 2型糖尿病患者における入院下血糖改善による認知機能変化について  
国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院代謝内分泌内科 南 太一
- 114 高齢者糖尿病における低血糖・血糖の変動と老年症候群・大脳皮質下病変との関連  
国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 大釜 典子
- 115 糖尿病性認知症の評価における MMSE と MoCA-J の比較  
東京医科大学高齢総合医学分野 山川 仁子
- 116 糖尿病合併認知症の画像的特徴  
公立甲賀病院内科 小河 秀郎
- 117 糖尿病性認知症はフレイルの有症率が高い  
東京医科大学高齢総合医学講座 廣瀬 大輔
- 118 GLP-1 製剤によって認知機能・治療意欲の改善を認めた、2型糖尿病併存認知症患者の一例  
地方独立行政法人りんくう総合医療センター内分泌代謝内科 清水 勇雄
- 119 認知症患者での脳梗塞発症前血糖管理状態と機能転帰の関連：Fukuoka Stroke Registry  
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 脇坂 義信
- 120 糖尿病患者の偶然に判明した認知症合併症例についての検討  
東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センター 芳野 弘
- 121 非糖尿病におけるインスリン抵抗性と認知機能低下との関連  
名古屋大学未来社会創造機構 牧野多恵子
- 122 もの忘れ外来患者における無症候性脳血管病変の特徴についての検討  
広島市立安佐市民病院脳神経内科 大下 智彦
- 123 軽度認知障害における大脳白質病変と動脈硬化・生活習慣の関連  
北里大学医学部救命救急医学 新井 久稔
- 124 地域在住高齢者の血清 BDNF と脳萎縮、認知機能との関連－the KOCOA project－  
琉球大学医学部医学科第三内科 波平 幸裕
- 125 地域総合病院通院患者の血清高感度 C 反応性蛋白（CRP）と認知機能スケールとの関連：PROST  
新潟大学大学院医歯学総合研究科環境予防医学分野 渡邊 裕美
- 126 長期間発見されなかった義歯誤飲の1症例  
藤田保健衛生大学医学部七栗サナトリウム歯科 金森 大輔
- 127 地域疫学研究における認知症発症の関連因子の検討  
鳥取大学医学部脳神経内科 和田 健二
- 128 高齢者のアルツハイマー病変化に対する ApoE2 genotype の防御効果  
国立長寿医療研究センター 文堂 昌彦

<認知症・BPSD>

- 129 超高齢認知症入院患者の臨床的特徴  
石川県立高松病院精神科 北村 立
- 130 当院物忘れ外来におけるアパシーと認知症の進行に関する検討  
島根大学医学部附属病院神経内科 濱田智津子
- 131 認知症高齢者の睡眠治療に対するアマンタジン併用効果の検討  
みつぐまち診療所 津野田尚子
- 132 認知症患者における情景画説明と視覚探索の関係  
三重大学大学院医学系研究科認知症医療学 阿部真貴子
- 133 認知症疾患医療センター精神科における外来患者と入院患者の臨床的特徴  
横浜市立大学医学部精神医学教室 戸代原奈央
- 134 BPSD 治療における老健の存在～新オレンジプランの一担い手としての可能性～  
医療法人秀慈会介護老人保険施設萩の里 萩原 寛也
- 135 長期療養型病院におけるメマンチン単独療法の使用状況の検討  
医療法人社団誠馨会総泉病院 谷 もも
- 136 もの忘れ外来における患者の栄養評価, VB<sub>12</sub>欠乏と 認知機能の関連  
北福島医療センター神経内科 宗像 玲子
- 137 髄液タッピングテスト後に症状が悪化した症例の検討  
辰星会研記念病院脳神経外科 遠藤 勝洋

<基礎 (Aβ, APP)>

- 138 外因性アミロイド蛋白のアミロイドβ蛋白凝集へのクロス・シーディング効果  
金沢大学大学院脳老化・神経病態学 小野賢二郎
- 139 ヒト脳ニューロン特異的な α1-chimaerin のアルツハイマー病患者における発現  
滋賀医科大学分子神経科学研究センター 加藤 智子
- 140 LPC increases oligomer formation and neurotoxicity of Aβ1-42 peptide  
島根大学医学部臨床検査医学 Sheik Abdullah
- 141 アミロイドβオリゴマーによる BACE1 発現増強のメカニズム  
筑波大学医学医療系神経内科学 儘田 直美
- 142 スタチンとアストロサイトのネプリライシン発現調節の検討  
北陸大学薬学部 山本 直樹
- 143 BACE1 による APP 切断部位決定機構の解析  
北海道大学大学院薬学研究院神経科学研究室 木村 彩乃
- 144 アルツハイマー病患者 iPS 細胞由来神経細胞におけるオートファジーの機能破綻  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学研究室 森田 知樹
- 145 培養細胞を用いた Aβ 関連ペプチド APP669-711 産生機構の解析  
株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所 金子 直樹
- 146 アミリン受容体を介した海馬長期増強のベータアミロイド抑制の研究  
山口東京理科大学工学部一般基礎 木村 良一

- 147 ヒト血漿中に存在する A $\beta$  ペプチドのサロゲートマーカー APL1 $\beta$  の LC-MS/MS による測定  
大阪大学大学院医学系研究科精神医学 児玉 高志
- 148 脳内 A $\beta$  蓄積が可溶性 A $\beta$  の動態に及ぼす影響に関する実験的検討  
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 仲 泰史
- 149 アストロサイトからの ApoE 及びエクソソーム分泌に対する A $\beta$  の影響  
名古屋市立大学医学部生化学 1 アブドラモハンマド
- 150 Alcadin と X11L による APP 代謝制御  
北海道大学大学院薬学研究院神経科学 川原 聡史
- 151 脂質代謝酵素 LPP3 による BACE1 活性制御メカニズムの解明  
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 海老沼五百理
- 152 神経活動依存性 A $\beta$  放出のタウ蛋白リン酸化への影響の検討  
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 斎藤 健智
- 153 ヒト血液脳関門を介したアミロイド  $\beta$  蛋白排出における ABC 輸送体の役割  
山口大学大学院医学系研究科神経内科学 佐野 泰照
- 154 APP ノックインマウスにおけるグルタチオン量減少メカニズムの解析  
理化学研究所脳科学総合研究センター神経蛋白制御研究チーム 橋本 翔子
- 155 アミロイド  $\beta$  前駆体タンパク質の O- 結合型糖鎖に着目した細胞内イメージング  
理化学研究所グローバル研究クラスタ疾患糖鎖研究チーム 北爪しのぶ
- 156 A $\beta$  oligomer の神経毒性の検討  
弘前大学医学部脳神経内科 瓦林 毅
- 157 イメージングマスペクトロメトリーを用いたアルツハイマー病脳の解析  
同志社大学生命医科学部医生命システム学科 池川 雅哉
- <基礎治療薬開発>
- 158 チアミン欠乏モデルにおける精神神経および消化器症状に対する抑肝散加陳皮半夏の効果  
株式会社ツムラ製品戦略本部ツムラ研究所 水野 景太
- 159 抑肝散と抑肝散加陳皮半夏のマイネルト基底核破壊ラットの攻撃性に対する抑制効果  
株式会社ツムラ製品戦略本部ツムラ研究所 田渕 雅宏
- 160 アミロイド  $\beta$  の毒性コンホマーを極めて特異的に認識する抗体の開発と AD 診断への応用  
京都大学農学研究科食品生物科学専攻 村上 一馬
- 161 血中 A $\beta$  除去による Alzheimer 病治療をめざして；血液透析患者の脳皮質内組織学的変化  
藤田保健衛生大学医療科学部臨床工学科 酒井 一由
- 162 乳由来ペプチドによるアルツハイマー病モデルマウスの認知機能への効果検討  
森永乳業株式会社食品基盤研究所 小林 洋大
- 163 日本人健康成人における新規 BACE1 阻害薬 AZD3293 の薬物動態及びアミロイド  $\beta$  への影響  
アストラゼネカ株式会社研究開発本部 東 典彦
- 164 A $\beta$  毒性コンホマーの選択的除去は老人班に影響せずアルツハイマー病症状を改善する  
千葉大学大学院医学研究院 泉尾 直孝
- 165 ポリフェノール類によるネプリライシン及び  $\alpha$  セクレターゼ活性増強メカニズムの解析  
長崎大学薬学部 本多美佳子

- 166 M13 フェージを担体とした抗 A $\beta$  抗体を誘導するワクチン開発  
鹿児島大学大学院理工学研究科化学生命工学 宮原 隆二
- 167 Cromolyn Sodium が脳内 A $\beta$  に与える影響の解析  
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 堀 由起子
- 168 最適化した高周波微弱パルス電流によるアルツハイマー病関連脳内炎症抑制作用  
熊本大学大学院薬学教育部創薬・生命薬科学専攻 沖田 剛
- 169 In vivo スクリーニングシステムを用いたタウ蓄積阻害剤の探索  
国立長寿医療研究センターアルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム 吉池 裕二
- 170 フェノール化合物は  $\alpha$ -synuclein のオリゴマー化を抑制する  
金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科） 高橋 良一
- 171 早期アルツハイマー病モデルマウス脳における網羅的リン酸化プロテオーム解析  
東京医科歯科大学難治疾患研究所・脳統合機能研究センター神経病理学分野 田川 一彦
- <基礎（その他）>
- 172 高血圧ラットにおけるテルミサルタンの酸化ストレスと  $\alpha$ シヌクレインに対する効果  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 福井 裕介
- 173 FUS の発現抑制は dendritic spine の形態異常を引き起こす  
名古屋大学医学部神経内科 横井 聡
- 174 JIP1b-KLC 相互作用による APP 輸送制御  
北海道大学大学院薬学研究院神経科学研究室 千葉 杏子
- 175 Collagen XXV / CLAC — P の骨格筋における発現制御に関する研究  
東京大学大学院薬学系研究科 西尾 周
- 176 ダウン症患者におけるアミロイド易蓄積性についての研究  
長崎大院医歯薬ゲノム創薬学 浅井 将
- 177 エゴマ油の精神・神経機能への影響と  $\alpha$ -リノレン酸代謝を検証するヒト介入試験  
島根大学医学部環境生理学 橋本 道男
- 178 個体レベルのスクリーニングによるアルツハイマー病治療薬の開発  
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター創薬モデル動物開発研究プロジェクトチーム 津田 玲生



学術集会 2 日目 10 月 3 日 (土) 17 時 00 分～18 時 30 分

<アルツハイマー病 (画像)>

- 179 アルツハイマー型認知症における頭部 T2\* 強調画像の有用性：多発性微小出血患者の特徴  
東邦大学医療センター大森病院神経内科 高澤 隆紀
- 180 冠状断 MRI の海馬厚と側脳室下角径で VSRAD によるアルツハイマー病の萎縮を評価する  
東邦大学佐倉病院放射線科 中塚 智也
- 181 健常コホートからみたヒト脳内神経回路に加齢が及ぼす影響  
名古屋大学大学院医学系研究科・脳とこころの研究センター 祖父江 元
- 182 aMCI から AD への Converter 予測指標としての NAA と MI の比較  
京都光華女子大学健康科学部医療福祉学科 渡辺 俊之
- 183 アルツハイマー病における言語性記憶または視覚性記憶と局所脳血流の関連  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学 林 聡
- 184 アルツハイマー病における白質病変と脳灌流画像法  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学教室 栗栖 海吏
- 185 後期高齢者における ECD によるアルツハイマー型認知症の診断能の検討  
つがる西北五広域連合つがる総合病院精神科 佐々木全英
- 186 長谷川式簡易知能スケールの再検討 (2)：AD における右頭頂葉血流との「逆相関」  
東北大学 CYRIC 高齢者高次脳医学 中塚 晶博
- 187 早発性および遅発性 AD における皮質下糖代謝変化：FDG-PET による発症前からの縦断的研究  
(公財) 結核予防会複十字病院神経内科 飯塚 友道
- 188 PiB 皮質集積数値指標の比較：DVR (Logan, SRTM2) と SUVR  
国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部 藤原 謙
- 189 MCI due to AD における converter の予測検査  
滋賀医科大学分子神経科学研究センター MR 医学研究部門 椎野 顯彦
- 190 atypical AD と mixed AD の臨床画像的検討  
大分大学医学部神経内科学講座 木村 成志
- 191 PiB-PET 陽性 MCI における認知機能の経年変化の検討  
大分大学医学部神経内科学講座 石橋 正人
- 192 アミロイド陽性認知機能正常高齢者におけるネットワーク機能の変化：脳磁図による検討  
国立長寿医療研究センター 中村 昭範
- 193 Florbetaben を用いたアミロイドイメージングの検討  
慶應義塾大学医学部神経内科 馬島 恭子
- 194 アミロイド陽性の MCI・AD 患者における肥満・やせと脳局所糖代謝の変化  
国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 杉本 大貴
- 195 PiB-PET を施行した物忘れ外来受診患者における vascular risk factors についての検討  
群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 笠原 浩生
- 196 PiB ダイナミック PET 早期画像により脳血流/糖代謝画像の代用は可能か？  
国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部 岩田 香織

- 197 正常高齢者の認知機能の継時的変化：アミロイド PET 陽性群と陰性群の違い  
国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部 倉坪 和泉
- 198 [<sup>18</sup>F] THK-5117 PET によるアルツハイマー病タウ病理像の経時的評価  
東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 岡村 信行
- 199 軽度認知障害, アルツハイマー病患者におけるタウ PET プローブ [<sup>18</sup>F] THK-5351 の臨床評価  
東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 大宮佳奈子
- 200 進行性核上性麻痺におけるタウ PET トレーサー [<sup>18</sup>F] THK-5351 画像  
東北大学加齢医学研究所老年医学分野 石木 愛子
- 201 [<sup>11</sup>C] PBB3 PET による MAPT 遺伝子変異症例のタウイメージング  
放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター 篠遠 仁
- 202 高齢者タウオパチーを疑う認知症患者の PBB3-PET タウイメージング  
大阪市立大学医学部神経内科 竹内 潤
- <アルツハイマー病 (病理)>
- 203 Episodic memory 障害をもつ MCI 患者脳における TDP-43 の検討  
岡山大学大学院脳神経内科学 太田 康之
- 204 Alzheimer 病における Tom1 と Tom1 関連タンパクの発現に関する免疫組織学的検討  
群馬大学医学系研究科脳神経内科学 牧岡 幸樹
- 205 APP 遺伝子重複による家族性アルツハイマー病および脳アミロイド血管症の 1 剖検例  
新潟大学医歯学総合病院精神科 横山 裕一
- 206 シアル酸化は Alzheimer 病や他の tauopathy の病理学的構造物に共通する特徴である  
群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 長嶺 俊
- <アルツハイマー病 (バイオマーカー)>
- 207 抗コリン活性のアルツハイマーの認知機能への影響：長谷川式簡易スケールを用いて  
東京都立東部療育センター薬剤部 小西 公子
- 208 神経疾患における脳脊髄液および血液バイオマーカーの検討  
弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座 仲田 崇
- 209 アルツハイマー型認知症における脳小血管病変と抗 Aβ40 抗体との関連性の検討  
岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 木村 暁夫
- 210 認知機能・Vitality は実年齢よりも見た目年齢に相関が強い  
東京大学医学部附属病院老年病科 亀山 祐美
- 211 脳脊髄液バイオマーカーと血液中 creatinine, GFR, homocysteine との関連  
東京都健康長寿医療センター神経内科脳卒中科 金丸 和富
- 212 軽度認知障害 (MCI) の血液バイオマーカーとしての Aβ sequester タンパク質  
筑波大学大学院人間総合科学研究科 劉 珊
- 213 アルツハイマー病患者由来脳組織ならびに血清中の補体タンパク質の解析  
筑波大学医学医療系 内田 和彦
- 214 アルツハイマー病患者の血漿を用いたプロテオーム解析  
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所共同利用推進室 渡邊 淳

- 215 非認知症神経疾患患者脳ならびに脳脊髄液中の毒性 A $\beta$  コンホマーの検討  
筑波大学医学医療系神経内科学 富所 康志
- 216 認知症患者における酸化ストレスと慢性炎症性因子との関連に関して  
日本大学薬学部 泉澤 恵
- 217 Serum Plasmalogens and Cognitive Decline : A Longitudinal Analysis in Elderly  
Phenomenome Discoveries Inc. Dayan Goodenowe
- 218 Neuropathology and Cognition : A Comprehensive Post-Mortem Analysis  
Phenomenome Discoveries Inc. Yasuyo Yamazaki
- 219 大集団における血液 A $\beta$  測定 ; 岩木健康増進プロジェクトを通して  
弘前大学医学部附属病院神経内科 中村 琢洋
- 220 うつ病患者における AD 関連バイオマーカー : ECT は AD に対して protective か ?  
山梨大学大学院総合研究部医学域精神神経医学講座 玉井 健一
- 221 A $\beta$  オリゴマー定量分析によるアルツハイマー型認知症診断バイオマーカーの開発  
鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座 高村 歩美
- <早期診断 MCI>
- 222 aMCI または AD を有する女性高齢者におけるサルコペニア・白質病変と ADL の関連  
神戸大学大学院保健学研究科 村田 峻輔
- 223 認知症患者の嗅覚障害に関する検討  
東海大学大磯病院神経内科 梁 正淵
- 224 MoCA-J を活用した記憶障害の評価の検討  
小林脳神経外科・神経内科病院リハビリテーション科 追分 千春
- 225 認知症スクリーニング検査と MRI 画像所見が乖離した群についての比較検討  
久留米大学医学部神経精神医学講座 山下 裕之
- 226 軽度認知障害及び認知症を検出できる簡易認知機能検査の開発と妥当性検証  
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学 (神経内科学) 堂本 千晶
- 227 Stratification of MCI with Imaging Biomarkers Improves Outcome Prediction  
京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター 大石 直也
- 228 The effect of WMH volume on cognition and rCBF in LLD and MCI  
Department of Geriatric medicine, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo Kentaro Hirao
- 229 軽度認知障害におけるアルツハイマー病移行への神経心理学的予測  
姫路中央病院神経内科 東 靖人
- 230 長谷川式簡易知能スケールの再検討 (1) : MCI 高齢者の生活機能障害との関連  
東北大学 CYRIC 高齢者高次脳医学 劉 議謙
- 231 軽度認知障害 (MCI) の診断転帰の検討  
国立病院機構大牟田病院神経内科 藤井 直樹
- 232 Convert MCI と Non convert MCI における局所脳血流と神経心理検査の経時変化  
市立函館病院脳神経外科 丹羽 潤

## &lt;レビー小体型認知症 2 (画像病理, 病態)&gt;

- 233 Lewy 小体型認知症脳内における apoptosome 関連タンパク質の免疫組織化学的検討  
洛西シミズ病院神経内科 河本 恭裕
- 234 DLB と AD における VSRAD advance2 の新指標の比較  
東京医科大学医学部高齢総合医学分野 金高 秀和
- 235 ドパミントランスポーターシンチグラフィにおける解析ツール間での差異に関する検討  
北村山公立病院 神経内科 中嶋 信人
- 236 DLB と AD 鑑別における DAT スキャンにおける DAT-VIEW, DATQUANT の検討  
東京医科大学 清水聰一郎
- 237 精神症状を有する軽度認知障害患者の鑑別診断における <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT の有用性  
大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学 松田 泰範
- 238 MIBG 心筋シンチグラフィと脳ドパミントランスポーターシンチグラフィとの相関性  
筑波大学附属病院精神神経科 塚田恵鯉子
- 239 レビー小体型認知症 (DLB) における MIBG シンチグラムの意義  
社会医療法人春回会長崎北病院神経内科 瀬戸 牧子
- 240 Lewy 小体病における血清バイオマーカーの縦断的検討  
鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野 中下 聡子
- 241 レビー小体型認知症およびその前駆状態患者における背側脳幹の萎縮についての検討  
大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学 内田健太郎
- 242 レビー小体型認知症の脳血流低下部位— <sup>99m</sup>T-ECD・SPECT による検討—  
東京医科大学八王子医療センター 高齢診療科 金谷 潔史
- 243 認知症のないパーキンソン病とレビー小体型認知症における DAT スキャンの比較  
和歌山労災病院神経内科 梶本 賀義
- 244 レビー小体型認知症に対するドパミントランスポーターイメージングによる評価  
国立長寿医療研究センター放射線診療部 乾 好貴
- 245 当科における MIBG 心筋シンチグラフィの使用経験  
大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学 田川 亮
- 246 当院のパーキンソン症候群患者における DAT SPECT 所見と臨床像の検討  
国立病院機構西新潟中央病院神経内科 黒羽 泰子

## &lt;その他の認知症 (臨床症状)&gt;

- 247 多系統萎縮症における治療の決定と認知機能障害  
新潟大学脳研究所神経内科 下畑 享良
- 248 臨床症状は軽微であったが、画像所見から行動障害型前頭側頭型認知症と診断した一例  
熊本県立こころの医療センター 坂本 亮子
- 249 認知機能障害にて発症し、長期経過を見られ、tadpole appearance にて診断に至った一例  
市立四日市病院脳神経内科 川合 圭成
- 250 意味性認知症の診断前受診状況と臨床経過  
鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野 足立 正

- 251 DaTSCAN の集積低下に著明な左右差を認めた意味性認知症の症例  
 順天堂東京江東高齢者医療センター脳神経内科 山田 大介
- 252 症状が進行し重度認知症に至った外傷性脳損傷一例  
 筑波記念病院精神科 山里 道彦
- 253 コータル症候群を呈した認知症の一例  
 至誠会第二病院神経内科 宮崎 一秀
- 254 当院にて経験した Creutzfeldt-Jakob 病 4 例における鑑別診断の検討  
 近江八幡市立総合医療センター神経内科 松尾 宏俊
- 255 若年発症で 1 年の経過で死に至った孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病 (CJD) の 1 例  
 医療法人大誠会内田病院 田中 志子
- 256 MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断  
 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科) 浜口 毅
- 257 緩徐経過の codon180 点変異を伴う Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の 1 例  
 兵庫県立姫路循環器病センター神経内科 喜多也寸志
- 258 高齢者てんかんの検討, および認知症との関連について  
 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門 石垣征一郎
- 259 発作間欠期の突発性脳波異常を伴う軽度認知障害に対する抗てんかん薬の治療効果  
 横浜市総合保健医療センター 塩崎 一昌
- 260 てんかん重積状態にて入院した高齢発症てんかん患者の検討  
 前橋赤十字病院神経内科 水島 和幸
- 261 MMSE が正常のパーキンソン病における ACE-R を用いた高次脳機能障害の特徴  
 名古屋大学神経内科 川畑 和也
- 262 Parkinson 病の重症度による非運動症状・注意障害・認知機能の比較解析  
 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 (神経内科) 古川 迪子
- 263 PES 症候群を呈し MAPT 遺伝子異常を認めた FTDP-17 の 1 例  
 旭川赤十字病院神経内科 浦 茂久
- 264 進行性核上性麻痺の各臨床型における臨床的特徴と治療成績  
 弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座 若佐谷保仁
- 265 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の認知障害と予後について  
 岡山赤十字病院神経内科 武久 康
- 266 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) 患者の認知機能の特徴  
 名古屋大学医学部神経内科 今井 和憲
- 267 紀伊 ALS/PDC — 臨床情報収集と療養の手引きの作成—  
 三重大学地域イノベーション学研究所紀伊神経難病研究センター 小久保康昌
- 268 Posterior cortical atrophy (PCA) の 1 症例  
 至誠会第二病院神経内科 久保 昌史
- <認知症 (機能検査と鑑別診断)>
- 269 タッチパネル式検査の軽度認知機能障害とアルツハイマー病における有用性の検討  
 岡山大学医歯薬学総合研究科脳神経内科学 福井 裕介

- 270 日本における現代の SMON 患者の現状  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 河原 由子
- 271 多系統萎縮症および皮質性小脳萎縮症における認知機能および情動  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 河原 由子
- 272 多発性硬化症および視神経脊髄炎におけるタッチパネル式認知機能検査の検討  
岡山大学大学院脳神経内科学 太田 康之
- 273 物忘れ外来における「認知症社会環境評価スケール」の開発  
国立病院機構横浜医療センター相談支援センター MSW 高瀬 昌浩
- 274 日常診療におけるレビー小体型認知症 (DLB) 簡易スケール (SDI-DLB) の使用経験  
小牧市民病院脳神経外科 飯塚 宏
- 275 CSF タウ値のみが上昇を示す症例の神経心理検査の特徴に関する検討  
東京都健康長寿医療センター高齢者バイオリソースセンター 小幡 真希
- 276 当院認知症疾患医療センター各科における診断の傾向  
独立行政法人国立病院機構北陸病院 小林 信周
- 277 VSRAD と認知機能検査の関係性についての検討  
小林脳神経外科・神経内科病院脳神経外科 大日方千春
- 278 認知症外来における嗅覚検査の有用性の検討  
国家公務員共済組合連合会三宿病院神経内科 清塚 鉄人
- 279 認知症患者に認めた fNIRS 上の脳血流量累減現象と転倒予測としてのハンカチテスト  
敬仁会桔梗ヶ原病院 中居 龍平
- 280 筋萎縮性側索硬化症における尾状核ネットワークの障害  
名古屋大学医学部神経内科 榊田 道人
- 281 NAT 解析を用いた認知症予防プログラムの取組み  
株式会社脳機能研究所 田中美枝子
- 282 単一しりとり課題施行中の脳酸素化ヘモグロビンの変動：認知症の特徴  
久留米大学医学部精神神経科学教室 加藤 雄輔
- 283 DLB, AD, 健常高齢者を対象とした WAIS-III の簡易実施法の有用性の検討  
順天堂東京江東高齢者医療センター 太田 一実
- 284 急激な認知機能低下をきたし、脳血管内治療にて著明な改善を認めた硬膜動静脈瘻の一例  
飯塚病院神経内科 安倍 俊行
- <非導物療法その他>
- 285 アルツハイマー病患者におけるプラズマローゲン含有食品の認知機能改善効果の検討  
福岡大学医学部神経内科 合馬 慎二
- 286 軽度認知機能障害 (MCI) に効果的な認知・運動リハビリテーションプログラムの検討  
東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科 加藤 貴行
- 287 前頭側頭型認知症 (FTD) に対する言語リハビリテーション (以下リハ) の意義  
東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科 齊藤 陽子
- 288 音楽体操による健常高齢者の脳容積への効果：御浜・紀宝スキャンプロジェクト  
三重大学大学院医学系研究科認知症医療学 佐藤 正之

- 289 森林ウォーキングが持つ認知機能及び周辺症状改善効果の検討  
旭川医科大学循環・呼吸医療再生フロンティア講座 住友 和弘
- 290 栃木県北部認知症患者の生活習慣の実態と運動療法の効果  
国際医療福祉大学病院神経内科 大塚美恵子
- 291 もの忘れ外来患者の外来通院継続（健存率）に関わる因子の検討  
杏林大学医学部高齢医学教室 山田 如子
- 292 高齢者の転倒と認知機能障害－（1）転倒回数・転倒関連自己効力感との関係  
東北大学 CYRIC 高齢者高次脳医学 熊居 慶一
- 293 高齢者の転倒と認知機能障害－（2）大腿骨近位部骨折患者の予備的検討  
東北大学 CYRIC 高齢者高次脳医学 葛西 真理
- 294 地域在住高齢者の生活機能障害と過去の大うつ病の既往・脳 MRI 所見との関連  
東北大学 CYRIC 高齢者高次脳医学 劉 議謙
- 295 大学病院総合診療科におけるタッチパネル式認知症スケール TDAS の使用経験  
東邦大学総合診療・救急医学講座 瓜田 純久
- 296 うつ病における血清アルブミン Aβ 複合体の濃度  
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 馬場 元
- 297 もの忘れ検診事業と認知症初期集中支援組み合わせによる活動報告  
公益財団法人松原病院福井市初期集中支援チーム 松原 六郎
- <社会医学介護，高齢者医療>
- 298 後期高齢者における認知症の認知・情動機能，ADL の特徴  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 菱川 望
- 299 認知症患者の家族主介護者に対する心理教育介入— Social Skills Training の効果—  
大和大学保健医療学部総合リハビリテーション学科 菅沼 一平
- 300 認知症患者の誤飲による洗剤中毒・界面活性剤中毒について  
滋賀医科大学社会医学講座法医学部門 古川 智之
- 301 QR code（2次元バーコード）を用いた Care Label Identification（CLID）  
宇部リハビリテーション病院 沖野 基規
- 302 在宅医療をうける高齢者における在宅医療の中断に関する認知症の影響—ONEHOME 研究  
名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学 梅垣 宏行
- 303 当院に物忘れを主訴に来院した患者の受診実態～アンケート調査での検討～  
翠清会梶川病院脳神経内科 中森 正博
- 304 認知症対応型グループホームで行動・心理症状のため療養継続困難となった症例の検討  
微風会ビハール花の里病院神経内科 織田 雅也
- 305 急性期病院における認知症ケアに関する全国調査  
国立がん研究センター先端医療開発センター精神腫瘍学開発分野 小川 朝生
- 306 認知症介護者教室に参加した認知症介護者の介護負担感と介護うつに関する研究  
東京医科大学高齢診療科 寺山 英之
- 307 認知症カフェ（オレンジカフェ）の認知症の本人および介護者への効果  
医療法人聖信会ふるかわメディカルクリニック 古川 信房

- 308 Hasegawa Dementia Scale-Revised について ～臨床における活用度および熟練度～  
岡山赤十字病院リハビリテーション科 安藤 研介
- 309 認知機能障害を含む老年症候群と関連する要因の診療科別の検討  
東京医科大学病院高齢診療科 波岡那由太
- 310 認知症行方不明者における背景因子の検討  
東京医科大学高齢総合医学分野 沖田 美佐
- 311 大脳白質病変を有する MCI の認知症移行症例における総合機能評価の特徴  
杏林大学医学部高齢医学 小原 聡将
- 312 当院におけるアルツハイマー型認知症患者の意識調査  
香川県立中央病院神経内科 森本 展年
- 313 認知症の周辺症状が起きる前の行動調査  
医療法人同仁会（社団）京都九条病院リハビリテーション部 竹岡 亨
- 314 認知症疾患における遂行機能障害と介護者負担の解析  
順天堂大学脳神経内科 林 徹生
- 315 精神一般病棟および精神療養病棟における認知症医療の実態と退院促進要因の検討  
神戸学院大学総合リハビリテーション学部 尾嵯 遠見
- 316 認知症者を介護する家族の唾液中ヒトヘルペスウイルス DNA 量による疲労評価の検討  
神戸学院大学総合リハビリテーション学部 尾嵯 遠見
- 317 在宅認知症患者における食習慣変化の調査  
京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 野田 泰葉
- 318 警察及び精神科救急により入院となった認知症、高齢者の精神障害者の検討  
医療法人実風会新生病院 宮軒 将
- 319 認知症及び認知機能低下高齢者の運転に関するご家族による評価尺度日本語版の作成  
佐賀大学医学部地域医療科学教育研究センター 堀川 悦夫
- 320 認知症高齢者の摂食障害に対する介護ケアの 1 症例  
介護老人保健施設みどり苑 山本 宏樹
- 321 終末期認知症高齢者のトータルペイン可視化スケール（施設版）の開発  
あおい在宅診療所 木股 貴哉
- 322 認知機能の低下した大腿骨近位部骨折者の疼痛評価の検討  
社会医療法人愛仁会千船病院技術部リハビリテーション科 池上 泰友
- 323 生活信号センサーを用いた認知症患者の在宅見守りの試みと問題点  
福井大学医学部地域医療推進講座 山村 修
- <基礎 (tau)>
- 324 脳アミロイド血管症はタウの沈着と神経細胞脱落を促進する  
国立循環器病研究センター再生医療部 齊藤 聡
- 325 FUS の機能喪失は Tau isoform 依存的に adult neurogenesis 抑制を引き起こす  
名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 石垣 診祐
- 326 マウスモデルを用いた、神経障害に関与するタウ病変の生体内評価系の確立  
放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター 石川 愛



- 327 タウオパチーモデルマウスの加齢に伴い増加する新規切断タウの伝播と機能解析  
 順天堂大学大学院医学研究科認知症診断・予防・治療学講座 松本 信英
- 328 APP ノックインマウスにおけるリン酸化タウ病態の解析  
 理化学研究所脳科学総合研究センター 塚越かおり
- 329 タウ蛋白過剰がコリン作動性神経障害を引き起こす  
 順天堂大学大学院医学研究科認知症診断・治療・予防学講座 原 裕子
- 330 Short-term treadmill Exercise Increased Tau Insolubility in Tauopathy Model Mice  
 Sportology Center, Juntendo University Elahi Montasir
- 331 Region-specific Neuroinflammation and Tau Hyperphosphorylation in Diabetes  
 Sportology Center, Juntendo University Elahi Montasir
- 332 Co-localization of phosphorylated molecules in 3xTg mice and ATRA treatment  
 早稲田大学先進理工学研究科生命医科学専攻 綿村 直人
- 333 タウの細胞外放出に影響するタウ分子内領域の解析  
 東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム 吉田 裕孝
- 334 A $\beta$  と tau とをつなぐ missing 分子の同定とその機能解析  
 理化学研究所脳科学総合研究センター神経蛋白制御研究チーム 一色 隼人
- 335 ROCK 阻害薬のタウ蛋白リン酸化・重合に及ぼす影響  
 福井大学医学部第二内科 濱野 忠則
- <基礎 (presenilin)>
- 336 家族性アルツハイマー病の脳内で A $\beta$ 42 産生は亢進しているか？  
 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 田上 真次
- 337 CRISPR/CAS9 法による Presenilin1/Presenilin2 ダブルノックアウト細胞の作製  
 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 柳田 寛太
- 338 p3-Alc の検出による  $\gamma$  セクレターゼ切断解析  
 北海道大学大学院薬学研究院 羽田沙緒里
- 339 アルツハイマー病感受性領域が近接する染色体領域の同定  
 大阪大学大学院医学系研究科ゲノム情報学共同研究講座 菊地 正隆
- 340 エンドサイトーシス障害と Presenilin-1 : retromer と ERAD による共役機構  
 国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部病院遺伝子研究室 木村 展之
- 341 膜コレステロール含量に依存した  $\gamma$  セクレターゼによる基質切断変化  
 北海道大学大学院薬学研究院 Hu Anqi
- 342 Raft-nonassociated  $\gamma$ -secretase 活性による脳内 A $\beta$  蓄積  
 同志社大学生命医科学部医生命システム学科 角田 伸人
- <基礎 (TDP-43)>
- 343 ALS 患者脳に異常蓄積した TDP-43 の解析  
 公益財団法人東京都医学総合研究所 亀谷富由樹
- 344 ALS の原因となるプロフィリン 1 変異は TDP-43 の凝集を誘起する  
 東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能分野病態細胞生物 田中 良法

- 345 ELP3 抗体を用いた ALS 剖検例の免疫組織学的検討  
群馬大学大学院脳神経内科学 藤田 行雄
- <基礎 (病態モデル動物)>
- 346 ヘルペスウイルス潜伏感染下アルツハイマー病モデルにおけるウイルス再活性化の影響  
福岡大学アニマルセンター 田中 聖一
- 347 タウ線維形成を伴わない A152T 変異による神経毒性  
グラッドストーン研究所神経変性疾患研究部門 前田 純宏
- 348 家族性 ALS 病因タンパク質 FUS による神経変性機構の解明  
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 松本 大成
- 349 糖尿病が認知症を促進する鍵分子の探索  
大阪大学大学院医学系研究科 里 直行
- 350 アルツハイマー病モデルマウスの免疫反応におけるアクアポリン 4 の役割  
上智大学理工学部情報理工学科 新倉 貴子
- 351 APdE9 マウスにおけるミクログリア内のマーカーの発現の経時的推移  
札幌医科大学医学部神経内科学講座 松村 晃寛
- 352 GLUT1 欠乏はアルツハイマー病の血管-神経機能障害を増悪させる  
東京医科歯科大学脳神経病態学分野 (神経内科) 西田陽一郎
- 353 Enhanced Pla2g3 expression by oxidative stress decreases IDE  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 由井 大錦
- 354 神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する  
国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部 永井 義隆
- <基礎新規関連蛋白質・遺伝子>
- 355 LRG1 蛋白は記憶形成を障害する—マウス海馬における加齢性変化—  
順天堂大学脳神経外科 秋葉ちひろ
- 356 アルツハイマー病危険因子による発症機構  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 城谷 圭朗
- 357 A $\beta$  産生を抑制するタンパク質 ILEI の哺乳類脳内発現  
滋賀医科大学分子神経科学研究センター 劉 磊
- 358 高齢者コホートにおける Lewy Body Disease pure form の臨床神経病理学的検討  
東京都健康長寿医療センター神経内科 仙石 鍊平

## 指定演題 抄録

会 長 講 演  
特 別 講 演 1 ～ 2  
プレナリーレクチャー 1～7  
教 育 講 演 1 ～ 3  
学 会 賞 受 賞 講 演  
シ ン ポ ジ ウ ム 1 ～ 17  
認 知 症 診 療 ホ ッ ト ト ピ ッ ク  
ホ ッ ト ト ピ ッ ク 徹 底 討 論  
ト ピ ッ ク ス 1 ～ 2  
教 育 セ ミ ナ ー  
サ テ ラ イ ト プ ロ グ ラ ム  
ラ ン チ ョ ン セ ミ ナ ー 5・7

**会長講演** 10月3日(土) 14時00分～14時50分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

## アルツハイマー病研究のこれまでとこれから

東海林 幹夫

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学

人口の高齢化とともに認知症が爆発的に増加している。本邦でも既に460万人を突破し、前駆段階としての軽度認知障害の400万人を合わせると、65歳以上人口の約30%、900万人となり、今後の解決すべき最重要課題の1つである。この認知症の多くの原因はAlzheimer病(AD)である。

ADの最も重要な病態はA $\beta$  amyloidosisと引き続いて誘発されるTauopathyと、神経細胞死である。A $\beta$  amyloidosisの研究では1) A $\beta$ 生成機序と代謝・輸送機序、2) 原因遺伝子変異とA $\beta$ 42増加の発見、3) 可溶性A $\beta$  oligomerによるシナプス障害、4) 疾患モデル動物の確立と病態修飾薬の開発、5) ADNI, DIAN研究による神経心理学的検査、amyloid PETやCSF biomarkerの世界標準化が行われ、AD発症の自然経過も明らかにされた。A $\beta$  amyloidosisは20数年前から開始し、Tauopathyが加わって、最終的に認知症が発症する。しかし、病態修飾薬として期待されていた薬剤は第3相グローバル治験の手前で足踏み状態である。

本講演では、このような世界的な大きな研究の展開の中で、私どもの研究成果のいくつかを振り返りながら、今後のアルツハイマー病研究と根本的な治療に向かう展望をともに考えてみたい。

**特別講演 1** 10月2日(金) 10時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

## 認知症医療と臨床研究の方向性

鳥羽 研二

国立長寿医療研究センター

G7認知症レガシーイベントは、アメリカの研究戦略、フランスの医療戦略、イギリスでは認知症のひと町作りの戦略、とならんで、オレンジプランの存在と、予防とケアが評価され昨年11月日本で開かれた。首相から新しい認知症総合戦略策定指示が打ち出され、本年1月に「新オレンジプラン」が発表された。これらの対応については、ランセットニューロロジーで日本政府の対応は非常に積極的だと評価された。新オレンジプランでははじめて、「当事者参加」と「介護負担」というキーワードが加えられた。研究面では、創薬に加え、予防、リハビリテーション研究が打ち出され、3月のWHOの大臣級会議で、日本政府のアクションプランに盛り込まれた。さらに、健康・医療戦略専門調査会において、認知症などの臨床研究の推進が加えられた。脳プロ、革新脳などの基礎研究とならんで、コホート、レジストリ、RCT手法を用いたケア研究など、本邦での課題分野での基盤整備と研究の発展が望まれる。

**特別講演 2** 10月4日(日) 13時00分~14時00分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)**行政からみた認知症対策**

三浦 公嗣  
厚生労働省

本年1月に認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)がとりまとめられ、これに基づいて、27年度予算等の政策決定が行われた。新たな戦略の策定に当たっては、(1)早期診断・早期対応とともに、医療・介護サービスが有機的に連携し、認知症の容態に応じて切れ目なく提供できる循環型のシステムを構築すること(2)認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて、省庁横断的な総合的な戦略とすること(3)認知症の方御本人やその御家族の視点に立った施策を推進することを基本的な考え方とし、厚生労働省が関係府省庁(内閣官房、内閣府、警察庁、金融庁、消費者庁、総務省、法務省、文部科学省、農林水産省、経済産業省、国土交通省)と共同して策定したことが大きな特徴となっている。新オレンジプランには、従来のオレンジプランを承継し、従来設定していた数値目標をさらに高めたもの、27年度から新たに開始されるもの、28年度以降が開始時期になっているものなど、多様な事業・施策が含まれており、これらの取り組みを切れ目なく充実させることが求められている。

**プレナリーレクチャー 1** 10月2日(金) 13時00分~14時00分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)**Functional genomics of neurodegenerative dementias**

Peter St. George-Hyslop  
University of Toronto

Application of a variety of different genetic tools including positional cloning, genome wide association studies, whole exome sequencing and most recently whole genome sequencing have identified numerous different genes associated with human neurodegenerative dementias. A critical question now arises as to whether: i) these genes identify different components in a complex, interrelated set of pathways that give rise to AD; or ii) whether these genes identify different, independent pathways that simply give rise to the same general phenotype. The lecture will review the evidence for each hypothesis. Additionally, until recently, the mis-folded state of proteins that gave rise to neurodegenerative diseases were thought to be mainly oligomeric assemblies of beta sheet-rich amyloids. However, recent work has begun to enlarge the types of misfolding associated with neurodegenerative diseases, and now encompasses non-amyloid assemblies as well. Examples will be discussed.

**プレナリーレクチャー 2** 10月2日(金) 14時10分～15時10分 (リクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

**The DIAN Observation and DIAN-TU trials an opportunity to prevent Alzheimer's**  
**Randall Bateman**

Neurology at Washington University School of Medicine

The Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) Observational study is an international network of leading research centers investigating dominantly inherited Alzheimer disease. These observational studies of various aspects of Alzheimer's disease (AD) including clinical, cognitive, structural, metabolic, pathologic, and biochemical biomarkers will be reviewed as well as findings that the Alzheimer's disease process begins 20-30 years before clinical symptoms. The DIAN Trials Unit (DIAN-TU) has launched an Alzheimer's Prevention Trial design that leverages the existing infrastructure of the ongoing DIAN observational study, takes advantage of a variety of drug targets, incorporates the latest results of biomarker and cognitive data collected during the observational study, and implements biomarkers measuring AD biological processes to improve the efficiency of trial design. The DIAN-TU trial design is an adaptive design of multiple drugs, multiple pharmaceutical partners, academics serving as sponsor, geographic distribution of a rare population and intensive safety and biomarker assessments. Distinctive operational aspects such as home health research delivery, safety magnetic resonance imaging (MRI) at remote locations, monitoring clinical and cognitive measures, and regulatory management involving multiple pharmaceutical sponsors of the multifaceted DIAN-TU trial will be described.

**プレナリーレクチャー 3** 10月2日(金) 15時10分～16時10分 (リクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

**The A4 Trial : Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic Alzheimer's Disease**

**Reisa Sperling**

Harvard University, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital

The Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic Alzheimer's Disease (A4) Study is a secondary prevention trial that will test the hypothesis that an anti-amyloid treatment can slow cognitive decline in "amyloid-positive" older individuals at high risk for progression to the symptomatic phases of AD. The A4 Study is a Phase 3, double-blind, placebo-controlled, 168 week trial of solanezumab in 1100 clinically normal older individuals with evidence of amyloid accumulation on PET imaging, that is funded by a public-private partnership between the NIH, Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS), and Eli Lilly and Co. Eligible participants are age 65-85 years, MMSE 27-30, and CDR=0 but may have subjective cognitive concerns. The primary outcome is a cognitive composite of episodic memory and executive function measures (ADCS-PACC). Exploratory outcomes include CogState iPad testing, participant reported outcomes, amyloid imaging, functional connectivity and volumetric MRI, CSF biomarkers and Tau PET imaging in a subset. The A4 study also imbeds an ethics component to study the process of safely disclosing PET amyloid imaging results, and a natural history observational cohort of amyloid-negative individuals called LEARN (Longitudinal Evaluation of Amyloid Risk and Neurodegeneration).

**プレナリーレクチャー 4** 10月3日(土) 9時30分~10時30分 (リクステーションホール青森 第1会場 大ホール)**Merit and Feasibility of Primary Prevention Trials on Alzheimer's Disease Using Subjects at High Genetic Risk**

Steven G. Younkin

Department of Neuroscience, MAYO clinic Jacksonville, Florida

The *APP* and *PSEN1/2* mutations which cause early onset familial Alzheimer's disease all increase the amyloid  $\beta$  protein ( $A\beta_{42}$ ) or otherwise foster its aggregation. *APP* variants which lower  $A\beta$  reduce the risk of late onset Alzheimer's disease (LOAD). Aggregated  $A\beta_{42}$  is a potent neurotoxin which promotes formation of neurofibrillary tangles. Together these findings establish  $A\beta$  as an excellent therapeutic target for AD, but the initial trials on anti- $A\beta$  agents in AD patients were disappointing. In retrospect, this is not surprising because there is extensive  $A\beta$  deposition in the brains of all patients with AD, which begins many years before diagnosis is possible. Ideally, anti- $A\beta$  trials should be primary prevention trials that begin *before*  $A\beta$  deposition occurs. The ongoing early intervention trials now underway are worthy, but they could also prove to be largely uninformative because they are secondary prevention trials wherein most subjects have substantial  $A\beta$  deposition in the brain. In this presentation, I explore the merit and feasibility of building a robust infrastructure for primary prevention trials aimed at delaying  $A\beta$  deposition using the large number of highly motivated subjects at differential genetic risk of LOAD related to their *APOE* genotype.

**プレナリーレクチャー 5** 10月3日(土) 10時30分~11時30分 (リクステーションホール青森 第1会場 大ホール)**Targeting Immunoproteostasis to Treat Alzheimer's Disease**

Todd E. Golde

Director, Center for Translational Research in Neurodegenerative Disease Professor,  
Department of Neuroscience, College of Medicine University of Florida

Altered central nervous system (CNS) proteostasis is a key trigger of many neurodegenerative disorders including Alzheimer's Disease (AD). There is considerable evidence that the aggregated proteins that form these inclusions can activate the innate immune system which, in turn, can contribute to the degenerative cascade. There is also growing evidence that alterations in innate immune signaling can play a key role in regulating proteostasis. Phenomenon I collectively refer to as immunoproteostasis. In a contextually dependent fashion, immunoproteostasis can have positive or negative effects on the proteinopathy and degenerative phenotype. Using our rAAV-based somatic brain and spinal cord transgenic technology my laboratory has explored a number of paradigms to attempt to harness immunoproteostasis for therapeutic benefit. I will present multiple examples of our preclinical studies showing both the potential and the challenges of these attempts to harness immunoproteostasis for therapeutic benefit. For example, studies on Il-10 reveal that it is protective in SOD1 familial ALS mouse model, but harmful in APP  $\alpha$ -synuclein and tau models. I will also describe how we are using Systems biology largely derived from massive RNA sequencing to identify novel innate immune targets in AD and to better understand how a given manipulation of in a mouse models alters the phenotypes.

## プレナリーレクチャー 6 10月3日(土) 15時00分～16時00分 (リノクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

### Alzheimer's Prevention Initiative

Eric M. Reiman

Banner Alzheimer's Institute and Banner Research, University of Arizona, Arizona State University, Translational Genomics Research Institute, and Arizona Alzheimer's Consortium

My colleagues and I have had a longstanding interest in helping to establish the experimental paradigms, clinical and biomarker endpoints, accelerated regulatory approval pathway, enrollment registries, investments, and public-private partnerships needed to rapidly evaluate the range of promising treatments to postpone, reduce, or completely prevent the clinical onset of Alzheimer's disease (AD). We have used FDG PET, amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) PET, structural MRI, and cognitive tests to detect and track preclinical AD and evaluate putative prevention therapies in cognitively unimpaired individuals at differential genetic risk for late-onset and autosomal dominant AD and have developed image analysis techniques and a composite cognitive test score to do so with improved statistical power. Pierre Tariot, our colleagues and I established the Alzheimer's Prevention Initiative (API) to 1) evaluate putative AD prevention therapies in cognitively unimpaired persons who, based on their genetic background and age, are at the highest imminent risk for progression to the clinical stages of AD in potentially license-enabling trials, 2) provide better tests of the amyloid hypothesis than trials in the latter preclinical and clinical stages of AD, 3) provide the evidence needed to relate a treatment's biomarker effects to clinical outcome and support the relevant biomarkers' qualification for use as reasonably likely surrogate endpoints in future prevention trials, 4) support, benefit from and complement from other prevention trials, 5) help clarify the benefits, risks, and role of APOE genetic test disclosure in the era of AD prevention trials, 6) establish unusually large prevention registries as a shared resource for enrollment in prevention trials, and 7) empower persons at particularly high risk in the fight against AD. In a partnership involving Banner Alzheimer's Institute, University of Antioquia, Genentech/Roche and the NIH, the 60-month API Autosomal Dominant (ADAD) Trial has begun to evaluate the passive  $A\beta$  immunotherapy crenezumab in cognitively unimpaired 30-60 year-old presenilin 1 (PSEN1) E280A mutation carriers from the world's largest ADAD kindred in Colombia. In a partnership involving Banner Alzheimer's Institute, Novartis, and NIH, the 60 month, multi-center API Apolipoprotein E4 (APOE4) Trial will evaluate the passive  $A\beta$  immunotherapy CAD106 and a BACE1 inhibitor in cognitively unimpaired 60-75 year-old APOE4 homozygotes. Both trials are intended to relate the treatment's 24-month biomarker effects to their clinical outcome. To date, the Colombian API Prevention Registry has characterized cognitive performance in >4,400 members of the PSEN1 E280A kindred, almost quarter of whom carry the AD-causing mutation. API's "Alzheimer's Prevention Registry" has ([www.endALZ.org](http://www.endALZ.org)) has enrolled >125,000 interested individuals with an interest in learning about advances in prevention research and opportunities to participate in prevention trials. Our goal is to help set the stage for the field to rapidly evaluate the range of promising prevention therapies and our hope is to help find ones that work within the next 10 years.

## プレナリーレクチャー 7 10月4日(日) 10時30分～11時30分 (リノクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### Preclinical characterization of Aducanumab (BIIB037), a human-derived monoclonal antibody targeting aggregated $A\beta$

Thierry Bussière

Biogen, Cambridge, Massachusetts 02142, USA

**Goal :** Preclinical characterization of BIIB037 (Aducanumab) was performed using a combination of *in vivo* and *in vitro* methods, and included determination of the binding specificity and evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics parameters.

**Method :** BIIB037 (Aducanumab) is a recombinant monoclonal antibody derived from a de-identified library of B cells collected from healthy elderly subjects with no signs of cognitive impairment and cognitively impaired elderly subjects with unusually slow cognitive decline, using a method termed Reverse Translational Medicine (RTM). Binding selectivity of the antibody toward different forms of  $A\beta$  was determined using biochemical methods, and was confirmed *in vivo*. Brain penetration and target engagement were investigated in the plaque-bearing transgenic mouse model Tg2576. Efficacy of the antibody to clear brain amyloid plaques upon chronic treatment was assessed in the same model, using biochemical and histological endpoints.

**Results :** BIIB037 is the first clinical stage candidate identified using the approach termed RTM. BIIB037 is an IgG1 with high affinity and selectivity for soluble oligomeric and insoluble fibrillar aggregates of  $\beta$ -amyloid peptides ( $A\beta$ ). In the Tg2576 transgenic mouse model, BIIB037 penetrated into the brain, accumulated on both diffuse and compact parenchymal  $A\beta$  deposits and, to a lesser extent, on vascular amyloid lesions. BIIB037 dose-dependently reduced brain levels of both buffer soluble and guanidine-extractable fractions of  $A\beta_{40}$  and  $A\beta_{42}$  and cleared both diffuse and compact  $A\beta$  deposits of all sizes; BIIB037 treatment did not affect vascular amyloid and did not increase the incidence of microhemorrhages. BIIB037-dependent clearance of  $A\beta$  deposits appeared to be mediated by recruitment of microglia through Fc receptor-dependent mechanisms. Additional MOA were also investigated.

**Discussion :** BIIB037 (Aducanumab) is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against aggregated forms of  $A\beta$ . BIIB037 specifically targets aggregated forms of  $A\beta$  peptide both *in vitro* and *in vivo*, and has a favorable preclinical pharmacological profile along with  $\beta$ -amyloid clearance activity.



## プレナリーレクチャー 7 10月4日(日) 10時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### ADUCANUMAB (BIIB037), AN ANTI-AMYLOID BETA MONOCLONAL ANTI-BODY, IN PATIENTS WITH PRODROMAL OR MILD ALZHEIMER'S DISEASE: INTERIM RESULTS OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE IB STUDY

Jeffrey J. Sevigny

Biogen Idec Inc, Cambridge, MA, USA

**Background :** Aducanumab (BIIB037) is a human monoclonal antibody selective for aggregated forms of beta-amyloid peptide being investigated as a disease-modifying treatment for AD. This Phase 1b study is evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of aducanumab in patients with prodromal or mild AD.

**Methods :** Patients included in this multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study (PRIME ; NCT01677572) were aged 50-90 years, had a positive florbetapir (<sup>18</sup>F-AV-45) PET scan, and met clinical criteria for prodromal or mild AD. During the double-blind, placebo-controlled phase, patients received aducanumab or placebo once every 4 weeks for 52 weeks. In a staggered, ascending-dose design, patients were randomized to 1 of 7 treatment arms stratified by ApoE4 status (carrier/non-carrier). Primary endpoint was safety and tolerability. Secondary endpoints included change from baseline to Week 26 in brain beta-amyloid plaque burden measured by PET imaging. Cognition/functioning, including change from baseline on the Clinical Dementia Rating scale, was an exploratory endpoint. Interim analyses included : (1) subjects in all arms who completed the Week 26 visit, and (2) subjects in all arms who completed the Week 54 visit (results for placebo, 1, 3 and 10 mg/kg aducanumab at Week 54 available here, results for 6 mg/kg at Week 54 will be presented).

**Results :** Patients (N=166) were randomized to placebo (n=40), 1 (n=31), 3 (n=33), 6 (n=30) or 10 (n=32) mg/kg aducanumab. By Week 54, the most common adverse events (AEs) were amyloid-related imaging abnormalities (ARIA ; 6%, 13%, 33% and 47% for 1, 3, 6 and 10 mg/kg aducanumab, respectively, versus 5% for placebo) and headache (16%, 16%, 27% and 28% versus 5%). The most common serious AE was ARIA (3%, 3%, 13% and 16% versus 0%). Treatment-related dose- and time-dependent reductions in brain beta-amyloid plaque (as shown by standard uptake value ratio reduction at Week 26 and further reductions at Week 54) were observed within the doses tested. There was reduced dose- and time-dependent impairment in measures of cognition.

**Conclusions :** Dose-dependent ARIA was the main safety and tolerability finding. Aducanumab reduced beta-amyloid plaque in patients with prodromal or mild AD. A clinical signal was observed in exploratory analysis.

## 教育講演 1 10月3日(土) 15時00分～16時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 原発性進行性失語症の診かた

鈴木 匡子

山形大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学

1982年にMesulamが“Slowly progressive aphasia without generalized dementia”として失語症を主症状とする神経変性疾患を発表してから30余年が経ち、原発性進行性失語症(PPA)は変性性認知症の症候のひとつとして整理されてきた。2011年には臨床型として非流暢/失文法型、意味型、ロゴペニック型の3型への分類が提唱されたが、その後、どれにも当てはまらない例が少なくないことが報告され、分類法の再検討を求める意見もある。また、原因疾患とPPAの臨床型との対応も未だ十分には明らかになっていない。本講演では、言語の基本機能である自発話、聴覚性理解、呼称、復唱がPPAの各失語型でどのように変化するか、診断のポイントとなる特徴的な言語症状について症例を呈示しながら説明する。さらに、このような言語症状が言語の神経ネットワークのどのような障害により生じうるのかを、萎縮部位や原因疾患との関連で概説する。

**教育講演 2** 10月3日(土) 15時00分～16時00分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

## レビー小体型認知症の症候と診断

西尾 慶之

東北大学医学系研究科高次機能障害学

レビー小体型認知症 (DLB) は、2 番めに頻度の高い変性性認知症疾患である。種々の精神症状・行動異常やパーキンソニズムが患者および介護者の負担の大きな負担になることが多く、適切な診断と早期介入の重要性が高い疾患である。しかし、過去の臨床病理学的検討によると、DLB の臨床診断感度は十分に高いとは言えない状況である。本講演では DLB の症候に重点を置き、適切な臨床診断のヒントについて考察する。また、発表者が関わっている DLB の幻視その他の精神症状についての研究内容についても紹介をする。

**教育講演 3** 10月4日(日) 10時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

## 認知症リハビリと千葉県認知症地域支援体制構築事業

旭 俊臣

旭神経内科リハビリテーション病院

【目的】 認知症患者は、肺炎、骨折、心筋梗塞などの疾患を併発して、救急病院へ入院後 BPSD が出現して、治療及びケア上に支障を来たすことが多くなる。今回、このような認知症患者に対して、リハビリ治療を行って、BPSD の改善に取り組んでいるので報告する。【方法】 救急病院へ身体合併症で入院して、治療終了後、リハビリ治療目的で当院へ転院してきた認知症高齢者 65 名について述べる。身体合併症として、肺炎 28 名、大腿骨骨折 20 名、その他 12 名、認知症の原因疾患はアルツハイマー病 28 名、血管性認知症 16 名、その他 16 名であった。認知機能の評価は HDS-R と MMSE、BPSD の評価は当院で開発した指標、リハビリ指標は BI を使用した。リハビリ治療は、個別療法と集団リハを 1 日 6 時間行っている。【結果】 BI は入院時 32 点、退院時 44 点で、BPSD は入院時 7 点、退院時 4 点で改善を認めた。【考察】 博野は「救急病院入院後、長期臥床により、認知症の診断基準を満たすほどの知的機能障害を生ずることがある。その後に、適切に活動性を向上させることにより、改善することがある」と述べている。本発表でも、同様の改善が得られたと考えられる。今後、救急病院とリハビリ病院が連携をとって認知症リハビリを拡充していく必要がある。千葉県では認知症連携パスを作成して地域支援体制構築のためのモデル事業を行ったので報告する。【倫理的配慮】 本研究の発表にあたっては、個人が特定できないように配慮した。

**学会賞受賞講演** 10月3日(土) 16時00分~17時00分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

3合目から頂上へ：モデル動物からヒトへつながる認知症イメージングと創薬

樋口 真人

放射線医学総合研究所

認知症基礎研究者にとって、病態解明は興味関心の中心ですが、自分が設計した薬剤や同定したバイオマーカーを臨床で役立てることは、最終的な目標になります。これが実用化に至れば研究は概ね「頂上」にたどりついたと言えますが、その道程は容易ではありません。本講演の主題は、楽をして登山するにはどうしたらよいかということです。基礎研究者が薬剤の標的やシーズを考えつく段階は、登山の3合目くらいでしょうか。そこから5合目までたどり着き、臨床研究開発にバトンタッチして後は頂上までお願いします、となるのでは、基礎も臨床も孤独でつらい登山になります。それなら3合目から頂上までを、基礎研究者と臨床研究者と一緒に励まし合いながら登れないでしょうか。私たちの研究室では、認知症の異常タンパク蓄積、神経炎症、神経伝達異常を可視化する、ポジトロン断層撮影 (PET) プローブ開発を軸とした病態研究に取り組んできました。各種モデル動物を活用してプローブの臨床応用を早めると共に、基礎と臨床のチームが協同し、モデル動物とヒトの画像を詳細に比較して、プローブやモデル動物の妥当性を評価しました。その結果、毒性が強いアミロイド亜種の同定と画像化、タウイメージングの実現、毒性転換した「悪玉」グリアの画像化など、新たな知見と技術が得られました。しかしながら、基礎と臨床の連携を、負担を増やさず強化し合う工夫の余地は、まだまだありそうです。

## シンポジウム 1

「認知症診断におけるタウイメージング研究の最先端」

10月2日(金) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 1. タウイメージングに期待されること

高島 明彦

国立長寿医療研究センター分子基盤研究部

アルツハイマー病治療に向けて様々な試みが進められている。βアミロイドを標的とした治療は第III相臨床試験において臨床症状の有意な進行阻止を示さず、剖検例からはタウ病理が isocortical stage であったことが報告されている。Jellingerらの報告ではタウ Braak stage の進行と MMSE の低下に相関が見られており神経原線維変化分布の拡大は病態を客観的に示すマーカーとなりうると考えられる。近年、試験管内重合タウ、AD 脳ホモジェネート、AD 脳切片を用いてタウ PET リガンドが開発され tau/Aβ 比が 25-50 倍で神経原線維変化に特異性を持つ化合物が見出されている。これらのトレーサーを用いて健常人から MCI, Severe AD までの進行にともないタウ PET 陽性所見が拡大することが報告されている。このことから剖検によって示された Braak stage と認知症の関係がタウ PET を用いて確認されている。現在、認知症治療薬の開発が世界中で進められており、タウ PET が非常に有用な病勢診断マーカーとなることが期待される。

一方、βアミロイド療法でも言われていることだが治療効果を考えた場合、認知症発症前の早期診断が望まれている。現在のタウ PET リガンドは線維化したタウを認識していると考えられるが、タウ凝集過程では線維になる 20-30 年前に顆粒状タウオリゴマーを形成され、これが神経脱落の原因と考えられる。このようなタウ凝集中間体を認識するリガンドの開発が期待される。

## シンポジウム 1

「認知症診断におけるタウイメージング研究の最先端」

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

### 2. タウイメージングの概要と展望

石井 賢二

東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム

アミロイドイメージングが実用化されて約10年、この診断技術はアルツハイマー病の早期病態の理解と根本治療薬開発に大きな進展をもたらした。これは、アミロイド $\beta$ の脳内沈着が、アルツハイマー病の最も上流に位置するイベントであるためである。一方、アミロイドカスケードの制御による進展遅延、発症阻止を目指した治療薬開発の出口はまだ明確には見えていない。アミロイドカスケードを制御することにより、より下流に位置し、神経障害と直接関連性の高いタウカスケードをどこまで制御できるのかは、まだ十分わかっていない。近年、タウタンパク病変を可視化することのできる実用的なPET診断薬が登場し、アルツハイマー病の病理学的経過をより詳細に観察できるようになった。タウイメージングの意義は、病理との対比により今後確立されてゆくと期待されるが、この新しい診断技術が認知症の病態研究や治療薬開発にどのようなインパクトもたらすのか、概観したい。また、アルツハイマー病の発症と加齢に関連するタウ病変（Primary Age Related Tauopathy）の関連、アミロイド $\beta$ やタウの脳内伝播の問題、非アルツハイマー型変性疾患、特に前頭側頭葉変性症の分子病理学的鑑別や慢性外傷性脳症などについても言及する。

## シンポジウム 1

「認知症診断におけるタウイメージング研究の最先端」

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

### 3. タウ封入体イメージング開発におけるモデルマウス実験を通じて 見えてきたもの

丸山 将浩

放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

タウオパチーにおける神経細胞体内タウ蓄積は、臨床症状に密接に関わっていることが知られている。タウオパチー病変を視覚的に観察することによる的確な生前診断を目指し、タウ封入体イメージング開発研究を行なった。モデルマウス並びにヒトタウオパチー組織切片を染色することによりイメージング薬剤を探索し、候補となる薬剤をモデルマウスに投与し生体レベルでの前臨床特性評価を行った。標的への結合特性を維持しつつ適切な脳移行・排出特性を持った11C-PBB3を最も有望なPETイメージング薬剤として選定し、ヒト臨床応用に繋げた。PBB3はモデルマウスのタウ病変を検出するポテンシャルを有することから、非臨床PET研究に応用できる。PS19マウスの海馬ではPBB3陰性タウ病変が形成され急速な細胞死を、脳幹ではPBB3陽性封入体が形成され緩徐な神経変性をきたすことを確認している。海馬のPBB3陰性タウ病変領域にビトロネクチン（Vn）が沈着することと、Vnを欠損させた掛け合わせタウマウスでは同領域の細胞死が加速することを明らかにした。これらの事柄からVnはタウ病態における保護因子として働いていると考えられる。Vn沈着現象を画像化することができれば、PBB3陰性タウ病態を検出することが可能となるものと見込まれる。

## シンポジウム 1

「認知症診断におけるタウイメージング研究の最先端」

10月2日(金) 9時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 4. Tau imaging with PET in Tohoku University

古川 勝敏<sup>1)</sup>, 原田 龍二<sup>2)</sup>, 石木 愛子<sup>1)</sup>, 富田 尚希<sup>1)</sup>, 古本 祥三<sup>4)</sup>, 岡村 信行<sup>3)</sup>,  
田代 学<sup>4)</sup>, 谷内 一彦<sup>3)</sup>, 工藤 幸司<sup>2)</sup>, 荒井 啓行<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学加齢学研究所老年医学分野,

<sup>2)</sup>東北大学加齢医学研究所ニューロ・イメージング研究寄附研究部門,

<sup>3)</sup>東北大学大学院医学系研究科機能薬理学, <sup>4)</sup>東北大学サイクロトロン RI センター

近年の脳における分子イメージングの発展には眼を見張るものがある。認知症疾患においてアミロイド PET は、その開発後十数年が経過し、特にアルツハイマー病 (AD) での老人斑の沈着と疾患発症の関係が明らかになってきた。一方、認知症におけるもう一つの key molecule である tau については、2013 年に本邦の国立放射線医学総合研究所が世界初の tau プローブ: PBB3 を開発し (Maruyama et al. Neuron 2013), tau の PET による画像化を可能にした。その後、東北大学より THK シリーズ (523, 5105, 5117, 5351), Lilly 社より T807, T808 といった tau の PET プローブがリリースされて、現在、世界中の施設で研究が遂行中である。さらに近年 AD のみならず他のタウオパシーにおける tau の沈着についても研究が進んでいる。本シンポジウムでは、我々東北大学が開発した THK シリーズのプローブによる PET 画像を中心に提示し (Li et al. J Nucl Med 2015, Harada et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015), tau イメージングについての最新の情報を交換、共有し、今後の分子イメージングの発展についてディスカッションしたい。

## シンポジウム 2

「生活習慣病と認知症」

10月2日(金) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 1. 認知症と高血圧

茂木 正樹, 岩波 純, 堀内 正嗣

愛媛大学大学院医学系研究科分子心血管生物・薬理学

認知症に生活習慣病の関与を示す疫学的検討が昨今多数報告されている。高血圧においては、中年期の高血圧が血管性認知症だけでなく、アルツハイマー病を含めた認知症全般の将来的な発症の危険因子であると考えられている。また、アルツハイマー病の中にも血管病変を合併した混合型認知症が多数含まれており、認知症と血管病変との関連が注目されている。高血圧により誘導されるラクナ梗塞や白質病変といった小血管病も、アルツハイマー病の発症・進展に影響すると思われるが、基礎実験では高血圧自然発症ラット (SHR) を用いた検討が多いが、マウスでの至適モデルは少なく、その詳しいメカニズムに関してはよくわかっていない。我々は高血圧に深く関与するレニン・アンジオテンシン系 (RAS) と認知症との関係についてこれまで動物実験から検討してきた。RAS の過剰発現マウスでは加齢により、血圧に依存せずに認知機能が低下する。また RAS のコンポーネントの欠損マウスは認知機能に影響を与えることを報告してきた。臨床的にも RAS 阻害薬を服薬している群の方が認知機能の発症・進展が少ないことが報告されている。これらの結果から脳内の RAS の制御が認知症に効果をもたらすと考えている。本シンポジウムでは認知症への高血圧の関与とその考えられるメカニズム、そして生活習慣病に関連する認知症の低下を防ぐためにどのような対応していくべきかについて考察したい。

## シンポジウム 2

「生活習慣病と認知症」

10月2日(金) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 2. アルツハイマー病のインスリン抵抗性とアポモルフィン治療の開発

大八木 保政<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>愛媛大学医学部老年・神経内科, <sup>2)</sup>NHO 大牟田病院神経内科

【目的】アルツハイマー病(AD)では脳神経細胞のインスリン抵抗性が上昇している。我々がAβ42分解促進作用を見出したアポモルフィン(APO)は、3xTg-ADマウスの記憶力および脳インスリン抵抗性を改善する。3xTg-ADの末梢インスリン代謝と認知機能および毒性ターゲ Aβ42形成、AD患者における末梢インスリン代謝と認知機能、そしてAD患者に対するAPO治療の効果を解析する。【方法】1)16ヶ月齢の3xTg-AD(n=19)において記憶力(モリス水迷路)および脳組織の毒性ターゲ Aβ42レベル(dot blot)とインスリン反応性の相関;2)もの忘れ外来の非糖尿病AD患者(n=72)において認知機能(MMSE, HDS-R, レーヴンマトリックス)と糖・インスリン代謝の相関;3)AD患者(n=5)名に対してアポカイン注射薬を週1回1mg皮下注射し、MMSE, ADAS-Jcog, NPIの変化;を解析した。【結果】3xTg-ADにおいて、末梢インスリン分泌低下と記憶障害が、また末梢インスリン抵抗性と毒性ターゲ Aβ42形成が相関していた。AD患者では、末梢インスリン抵抗性HOMA-IRとMMSEスコアが有意に逆相関していた。AD患者のAPO治療では、5名ともADAS-Jcogの言葉の再認の改善が認められた。【結論】ADマウスでもAD患者でも末梢インスリン抵抗性とAD病理および認知障害との関連が示唆され、APO治療は脳内インスリン抵抗性を改善することでADの認知機能を回復する可能性も示唆された。

## シンポジウム 2

「生活習慣病と認知症」

10月2日(金) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 3. 認知症と脂質異常症・血管性要因

道川 誠

名古屋市立大学大学院医学研究科

ライフスタイルや生活習慣病に関連した要因がアルツハイマー病(AD)発症と関連することが指摘されている。例えば、教育歴、中年期の高血圧、脂質代謝異常、中年期の肥満、糖尿病、運動不足、喫煙、うつ病、あるいは歯周病などである。これらを証明するには、細胞やモデル動物を用いた研究によりメカニズム・分子基盤を明らかにするとともに、疫学研究におけるランダム研究や、介入研究により臨床的に証明する必要がある。これらの研究は予防法開発の鍵となる。AD脳では、部分的な脳血流量低下がみられ、またADおよび動脈硬化は共通の危険因子を共通に持っていることから、AD分子病態の発現進行には血管因子の関与が示唆される。特に、毛細血管系に存在する血液脳関門は脳内Aβを排出する経路として重要であり、この機能変化がAD発症に関連する可能性がある。血管系を回す経路とは別に、脂質代謝異常など全身の代謝変動が、なぜ脳内のAD分子病態に影響するのかわからない点も多い。血管系への影響を介した脳内における二次的な作用や脳内で体循環系とは独立して起こる代謝変動による直接作用である可能性などが考えられる。さらに、運動や歯科疾患がどのような経路でAD分子病態へ影響するのかわからない部分が多い。本シンポジウムでは、主にADにおける血管因子や脂質代謝変動、危険因子apoE4の関与などについてオーバービューし、AD発症におけるこれらの因子の意義を議論したい。

## シンポジウム 2

「生活習慣病と認知症」

10月2日(金) 13時00分~15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 4. 認知症と運動・食事

木下 彩栄

京都大学医学部人間健康科学科

アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症の危険因子として、最もよく知られているものは、加齢や遺伝といった制御不可能な危険因子である。昨今の研究で、ADは、それらの要因に加え糖尿病や高血圧症、肥満症などの生活習慣病や、運動不足や低教育歴などが危険因子として認識されるようになってきた。こうした、制御可能な危険因子が明らかにされ、それに対する介入によって、発症予防や認知機能低下を抑制する研究成果が蓄積されつつある。本シンポジウムでは、その中の運動と食事に注目し、その病態機序について述べる。これまでのわれわれのアルツハイマー病のモデルマウスを用いた研究で、高脂肪食を摂取させることにより引き起こされる耐糖能異常や脂質異常がマウスの病理や記憶を悪化させることが示された。この要因の一つとして、BACEによるAPP切断の亢進が関与している可能性がある。さらに、高脂肪食摂取によりBACEのtraffickingが影響を受け、BACEのendocytosisに関与するタンパク質AP-2の発現が亢進することにより、BACEのendocytosis自体が亢進し、その結果としてAPP切断が増加することが明らかになった。また、このマウスに自発的な運動と食事制限を行うと、認知機能とアミロイド病理が改善したが、運動のほうがより効果があることが示された。このように、生活への介入によりADの病態が改善する可能性があることが期待される。

## シンポジウム 3

「神経変性エクソソーム研究の最前線—その基礎から臨床応用まで」

10月2日(金) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 1. 加齢に伴うエクソソームの役割と認知症バイオマーカーの可能性

田原 栄俊, 松本 昌泰

広島大学・大学院医歯薬学保健学研究院

【目的】生体内において細胞レベルでのエクソソームなどの細胞外小胞の分泌は、細胞間のコミュニケーションツールおよびバイオマーカーとして重要である。本研究では、その機能解析および認知症における体液バイオマーカーの開発を目的とする。【方法】細胞レベルでの老化モデルとして古くから用いられているヒト線維芽細胞を用いて、老化に伴うエクソソーム分泌量やそれらに含まれるマイクロRNAの発現レベルを次世代シーケンズ解析により実施した。老化細胞由来のエクソソームの機能解析は、超遠心などでエクソソームを精製して、正常細胞やがん細胞に対する機能を解析した。認知症患者の血清などを用いたバイオマーカー検索は、次世代シーケンズ解析およびqRT-PCR等を用いて解析を行った。【結果】エクソソーム分泌およびマイクロRNAは、細胞老化に伴い大きく変化した。その変化は、がんの微小環境におけるがん抑制機能に寄与していた。バイオマーカー開発では、複数のマイクロRNAを組み合わせることで軽度認知症を区別できるものを見いだした。【結論】細胞老化において分泌される細胞外小胞の分泌量や機能の変化は、細胞間のコミュニケーションツールとして重要であり、がんなどの疾患の発症に密接に関わっていることが明らかになった。また、血液を用いたバイオマーカーは、軽度認知症を含む認知症の新たなバイオマーカーとして期待される。

## シンポジウム 3

「神経変性エクソソーム研究の最前線—その基礎から臨床応用まで」

10月2日(金) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 2. 血中・髄液中エクソソームの網羅的プロテオーム解析による リキッドバイオプシー開発

植田 幸嗣

がん研究会ゲノムセンターがんオーダーメイド医療開発プロジェクトプロテオミクス解析グループ

【目的】 癌や神経変性疾患の病変部位における分子病態を血清、または髄液中を循環する微小分泌小胞エクソソームから診断するリキッドバイオプシーの開発を目的として以下の研究を実施した。【方法】 エクソソーム表面抗原に対する抗体をモノリス担体に固相化した96連ロボット用チップやスピントラップ (CD9-MSIA tips, ExoTrap カラム), 表面抗原に依存しないサイズ排除 EV-Second カラムなど, エクソソーム高純度単離技術を開発, 上市した。多検体由来精製エクソソームを LC/MS による網羅的な定量プロテオーム解析に供し, 統計解析からエクソソームバイオマーカーの同定を行った。さらに診断用キットへの応用を加味したエクソソームサンドイッチ ELISA による検証試験も行った。【結果】 肺癌早期診断マーカーとして CD91, CD317 を同定し, ライセンス先企業との検証試験から既存マーカー CEA と比して早期肺腺癌において2倍の検出感度を持つことが証明された。スキルス胃癌早期診断マーカーとして3種のエクソソーム包含酵素タンパク質が同定され, 機能的にも癌の増殖に有利な微小環境構築に寄与していることが示唆された。その他, 髄液を用いたアルツハイマー病診断技術開発についても紹介する。【考察】 手術組織や生検を用いた診断が困難な疾患において, 非侵襲的に病因細胞の情報が得られるエクソソームは次世代の診断ツールとして非常に有効であると考えられる。

## シンポジウム 3

「神経変性エクソソーム研究の最前線—その基礎から臨床応用まで」

10月2日(金) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 3. 神経変性疾患の血液診断：血漿中の神経細胞由来エクソソームの単離と その解析

三橋 将人<sup>1)</sup>, 谷川 啓司<sup>2)</sup>, 小林 泰信<sup>2)</sup>, 村松 慎一<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>NanoSomiX 社 (米国), <sup>2)</sup>ナノソミックスジャパン, <sup>3)</sup>自治医科大学神経内科

アルツハイマー病などの神経変性疾患では脳のバイオプシーが倫理上できないため, 生存患者を対象とした細胞生物学, 生化学, そして分子レベルな解析が困難である。そこで脳から血液中に漏れ出てくる物質を探索する試みが多数行われているが, 脳血管関門があることなど多数の問題があり, 日常診断検査として確立されていない。Goetzl らは脳神経細胞がエクソソームと呼ばれる小胞を分泌すること, そしてそれは血中に放出されることに着目し, 血漿中からこの神経細胞由来のエクソソームを単離し解析を行った。その結果, アルツハイマー病では同年齢の認知障害のないコントロールと比較して, 多数の蛋白やそのリン酸化状態に大きな量的変化があること, そしてその変化は症状が出る数年以上前から発現することなどを3編にわたって報告した (Alzheimers Dement., FASEB J, Neurology, いずれも 2015 年)。我々は Goetzl 氏から技術供与を受け, ルーチン検査化を目指して, 再現性良く大量検体処理が可能な方法を確立した。また得られた神経細胞由来のエクソソームの定量, サイズ分布, 表面マーカー, 内容物などの詳細な検討を行った。さらに日本人の検体も扱えるようになった。本演題では日本人検体の結果を織り交ぜて, エクソソームの現状と今後の可能性を議論する。



## シンポジウム 3

「神経変性エクソソーム研究の最前線—その基礎から臨床応用まで」

10月2日(金) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 4. 神経細胞由来エクソソームのアミロイドβ クリアランス効果

湯山 耕平, 孫 慧, 五十嵐 靖之

北海道大学先端生命科学研究院

エクソソームは、エンドソーム膜の一部から形成される細胞外小胞で、由来細胞とは異なる膜脂質プロファイルを持ち、脂質マイクロドメインの成分であるコレステロールやスフィンゴミエリンが多く含まれることが知られている。今回我々は、スフィンゴ糖脂質 (GSL) 解析を行い、神経細胞のエクソソームにはその由来細胞と比較して GSL が高度に濃縮されており、含有分子種パターンも異なることを見出した。高密度化された GSL にはアミロイドβ (Aβ) が結合することが知られていることから、エクソソームと Aβ の結合について検討したところ、Aβ はエクソソーム表面に GSL 糖鎖を介して結合し線維化することがわかった。アルツハイマー病モデルマウス脳へエクソソームの持続投与を行ったところ、Aβ 濃度の低下、Aβ 沈着の減少、Aβ 依存性シナプス毒性の抑制が観察され、エクソソームに結合した Aβ は脳内ではミクログリアに取り込まれ分解されることが示された。エクソソームは Aβ 除去をサポートする能力を保持していると考えられる。我々の検討では、モデルマウスやサル脳において、Aβ 量が増加する一方、脳脊髄液中のエクソソームは逆に減少することが明らかとなっており、神経細胞からのエクソソーム放出量の減少が Aβ 蓄積やアルツハイマー病病態発現に関与する可能性も示唆される。

## シンポジウム 3

「神経変性エクソソーム研究の最前線—その基礎から臨床応用まで」

10月2日(金) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 5. 分子シャペロンはエクソソーム細胞間伝播により細胞非自律的な治療効果を発揮する

武内 敏秀<sup>1),2)</sup>, 永井 義隆<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>京都大学化学研究所, <sup>2)</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究所

アルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン (PolyQ) 病などの多くの神経変性疾患では、様々な原因タンパク質の凝集・蓄積により、共通に神経変性を引き起こす。一方、Hsp70 や Hsp40 などの分子シャペロンは、異常伸長 PolyQ タンパク質の凝集体形成を抑制することで、PolyQ 病に対する治療効果を発揮することが知られている。以前に私たちは、Hsp40 を強制発現するウイルスベクターを PolyQ 病モデルマウスに投与すると、ウイルス感染細胞だけでなく、非感染細胞においても凝集体形成が抑制されることを見だし、PolyQ 病に対する Hsp40 の細胞非自律的治療効果を報告した。本研究ではこの分子機構の解明を行った。Hsp40 や Hsp70 を過剰発現させた細胞を PolyQ 発現細胞と共培養すると、PolyQ 凝集体形成が顕著に抑制された。HSP 発現細胞の培地を調べた結果、HSPs がエクソソームを介して細胞外に分泌されることが分かった。また、HSPs を含むエクソソームを PolyQ 発現細胞の培地に加えると、PolyQ 凝集体形成が抑制されることが明らかとなった。さらに、PolyQ 病モデルショウジョウバエにおいて Hsp70 や Hsp40 はエクソソーム分泌依存的に遠隔組織の神経変性を抑制した。以上から、分子シャペロンはエクソソームを介した細胞間伝播により PolyQ 病に対する治療効果を発揮することが示唆された。

## シンポジウム 4

「認知症を取り巻く諸問題における患者の尊厳を考える」

10月2日（金） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室）

### 1. 認知症でみられる徘徊と患者の尊厳

川畑 信也

八千代病院認知症疾患医療センター

認知症者にみられる行動障害・精神症状のなかで徘徊への対応に苦慮することが多い。2007年愛知県で男性認知症者が鉄道事故に遭遇し当該鉄道会社から賠償請求されている裁判で出された判決に対して賛否両論を生じていることは記憶に新しい。徘徊は、当事者を被害者にする可能性とともに加害者にもなりうる行動障害である。前者として不安や恐怖感、戸惑いなどの精神的打撃や身体的障害（脱水、低体温、餓死、凍死、溺死）、偶発的事故（交通事故、転落事故、鉄道事故など）、所持品や金銭を盗まれる、他者から暴行を受けるなどの事態が想定される。後者としては、無銭飲食や窃盗、禁止されている地域（人家や空港）への不法侵入、交通事故を起こす（とくに人身事故）、他者への暴行・傷害などの可能性を否定できない。はたして徘徊を予見することは可能なのか、配偶者あるいは同居家族は、徘徊を未然に防ぐことができるのか、徘徊が原因で生じた事故や損害の責任を誰がとるのか（認知症者に責任を負わせることが適切なのか）、徘徊の対策として自宅内に閉じ込めるあるいは居場所探知機を持たせるなどの対策は人権擁護の視点から適切なのかなど認知症診療のなかで未解決あるいは解答を見いだせない問題は多い。本講演では、自験例を検討しながら認知症者にみられる徘徊について医学的な立場から検討を行う。

## シンポジウム 4

「認知症を取り巻く諸問題における患者の尊厳を考える」

10月2日（金） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室）

### 2. 認知症患者の自動車運転をめぐる法的問題

馬場 美年子

慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター

近年、運転者の健康・体調に起因した事故に対する世論の批判が高まっている。その影響もあり、運転者の法的責任・義務は重くなっている。自動車運転は、そもそも危険な行為であり、事故が発生すれば、被害が大きくなることが多い。運転者には、運転技術・知識はもちろん、起こりうる危険な状況を予測し、それを回避する認知力・判断力などが必要とされる。認知症患者の運転に関しては、自動車運転死傷行為処罰法制定や道路交通法、精神保健法の改正など、法律が変わっていく中で、現在様々な法的問題があり、今後検討を要する点が多いと思われる。

まず、認知症は、てんかんや統合失調症、無自覚性の低血糖などとともに、自動車運転免許の相対的欠格事由の1つとして挙げられており、これに伴い、免許の取得・更新に関する行政的な問題がある。民事的には、認知症運転者が事故を起こした場合、運転者本人および家族の損害賠償責任の有無が問題となる。また、運転者に刑事責任を負わせることができるかという刑事処分上の問題がある。行政・民事・刑事のいずれの場合においても、認知力・判断力・記憶力、見当識や言語の障害の有無などに関して、医師の判断が求められることになる。医師の判断が採用されたことによって、患者本人や家族、または第三者にとって悪い結果が発生した場合、医師の責任が問題となることもある。これらの問題点について、判例を交えて提示する。

## シンポジウム 4

「認知症を取り巻く諸問題における患者の尊厳を考える」

10月2日（金） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室）

### 3. 認知症における犯罪と責任能力

三村 將

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

認知症当事者はさまざまな事件や事故の被害者とも、加害者ともなりうる。被害者となる端的な事例は、詐欺事件や送りつけ商法に巻き込まれる場合で、2013年度の消費者生活センターへの相談は1万件を超えている。また、高齢者への虐待件数も2012年度で1万5千件を超えている。その発生要因としては「障害や疾病」や「介護疲れや介護ストレス」が上位を占め、認知症の介護負担が重いケースが多いと推測される。介護者による認知症当事者の殺人に至る事件も散見される。認知症当事者が加害者となる事例としては、窃盗、傷害や暴行、強盗や殺人などが挙げられる。そもそも社会の高齢化を反映して、高齢者によるこれらの検挙例数自体が過去20年間で増加の一途をたどっているが、背景に認知症があると想定されるケースが増えている。認知症当事者が刑事事件を生じた場合の対応は多様である。明らかに責任能力なしとみなされればそのまま不起訴処分となるが、明らかでない場合、法廷で争われ、責任能力なしとみなされればやはり無罪となる。一方、限定責任能力ありなし完全責任能力ありとみなされれば有罪となる。これらの判断には、認知症の種類、当事者の状態像、事件の性質、情状酌量など、多面的な要因が勘案される。それぞれの事例でいかなる判決に至ったとしても、社会や法のもとで、認知症当事者の尊厳を考える上で、きわめて重要な示唆を与えている。

## シンポジウム 4

「認知症を取り巻く諸問題における患者の尊厳を考える」

10月2日（金） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室）

### 4. 認知症患者を取り巻く法的問題

熊田 均

日本弁護士連合会（愛知県弁護士会）

認知症が進行すると、自分で預貯金を管理することや福祉サービスや医療を選択することが困難になります。このような場合、裁判所によって選任された法的な権限をもった成年後見人による支援が必要になります。成年後見人の支援により、ヘルパー、施設、医療機関との各種契約が締結され、費用が支払われることで、認知症の方が地域で生活することができることとなります。しかしながら、高齢化・核家族化・少子化等の影響で家族が後見人に就任することが困難になってきています。平成26年に成年後見制度を新たに利用した人の内、成年後見人の6割以上が家族以外の第三者が選任されています。地域ではこの第三者の後見人が不足しています。そのために、厚生労働省や各地の自治体は、第三者後見人の受け皿として、市民後見人の養成等を進めていますが、その普及は未だ不十分です。普及を妨げている要因を早急に検証する必要があります。また、認知症患者は、全国で少なくとも400万人程度存在していると言われており、成年後見制度の利用が必要な重い症状の方も相当数存在していると思われていますが、現在の全国の利用者累計は、18万人程度に過ぎません。この制度の利用が必要な人が利用に至っていないことが伺われます。制度利用が必要な人が個人情報等の壁により支援者に届いていないと言われており、必要な個人情報の共有を検討する必要があります。

## シンポジウム 5

「白質変性症と非アルツハイマー型認知症」

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室（1））

### 1. 認知症における白質病変の画像

中田 安浩

東京都立神経病院神経放射線科

認知症における白質病変の多くは非特異的であり、加齢性変化や慢性虚血性変化との区別が難しい。拡散テンソル画像を用いることで白質の変化を鋭敏に捉えることができるが、日常臨床で用いるにはハードルが高い。しかしながら、一部の白質病変では拡散強調像や T2\* 強調像での所見が特徴的なものや、白質病変の分布が特徴的であるものがあり、これらに注目することで通常の撮影だけでも正しい診断ができる場合も多い。正しい診断をすることは、治療可能な疾患であれば治療が行える点、また治療不可能な疾患でも予後の予測に役立つという点で非常に重要と考えられる。今回のシンポジウムでは、認知症の白質病変の診断に役立つ画像所見について、実際の症例を提示しながら解説する。

## シンポジウム 5

「白質変性症と非アルツハイマー型認知症」

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室（1））

### 2. 神経軸索スフェロイド形成を伴うびまん性白質脳症（HDLS）の臨床診断アプローチ

池内 健

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学

スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids: HDLS）は、若年性認知症の原因となる代表的な白質脳症である。2012年、HDLSの原因遺伝子 CSF-1R が報告されて以降、確定診断報告例が本邦を中心に蓄積されている。現在まで遺伝子診断により確定された HDLS 報告例は 81 家系 110 例に及ぶ。約 4 割は孤発例である。発症年齢は 40～50 歳代が多い。主症状は進行性認知症で、前頭葉機能障害を反映して意思発動性低下、注意障害、無関心、遂行機能障害をきたしやすい。動作緩慢や歩行障害などパーキンソン症状、抑うつ症状、けいれんの合併例も少なくない。発症後の進行は速く、通常 5 年以内に臥床状態となる。頭部画像所見のポイントは次のとおりである。頭部 MRI：1) 大脳白質病変は前頭葉・頭頂葉優位、かつ脳室周囲の深部白質に目立つ、2) 脳梁の信号変化と菲薄化を認める、3) 内包や大脳脚にも異常信号を認める、4) 初期は白質萎縮が優位で側脳室開大が目立ち、進行すると皮質の萎縮が顕在化する、5) 拡散強調画像で病変が遷延性に高信号を呈することがある。脳 CT 所見：側脳室前角周囲や頭頂葉皮質下白質に微小石灰化病変を認めることが多い。厚生省・研究班「HSVD および類縁疾患」において自験例および報告例について系統的レビューを行い、HDLS の臨床的特徴をふまえた診断基準を作成したので、本シンポジウムで紹介する。

## シンポジウム 5

「白質変性症と非アルツハイマー型認知症」

10月2日(金) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 3. Alexander 病の臨床：他の白質変性症との鑑別ポイント

吉田 誠克

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科

Alexander 病は病理学的にアストロサイト細胞質内の広範なローゼンタル線維の出現と白質の脱髄を特徴とする神経変性疾患であり、97%の症例で glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子変異を認めるとされる。臨床的には以下の3型に分類できる：1) 主に乳幼児期発症でけいれん・大頭症・精神運動発達遅滞および MRI 画像にて前頭部優位の大脳白質病変を特徴とする大脳優位型(1型)、2) 学童期以降の発症で運動症状・球症状・自律神経症状および MRI 画像にて延髄・頸髄の萎縮・信号異常を特徴とする延髄・脊髄優位型(2型)、3) 幅広い年齢層で発症しうる1型と2型の両者の特徴をもつ中間型(3型)。本病は15か月の乳児剖検例における最初の報告(Alexander WS: 1949年)以降、「乳幼児期に発症する予後不良の大脳白質疾患」として、大脳優位型の臨床・画像的特徴は比較的認識されている。一方、「延髄・脊髄の萎縮」を特徴とする2型および3型は GFAP 遺伝子変異が報告(Brenner M, et al.: 2001年)されて以降散見されるが、希少疾患でもあり全体的な認知度は低いものと推測する。本演題では演者の施設で解析した30例(2015年5月末現在)の GFAP 遺伝子変異陽性例の臨床・画像所見をもとに他の多様な白質疾患の中から本病を疑うポイントを挙げたい。

## シンポジウム 5

「白質変性症と非アルツハイマー型認知症」

10月2日(金) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 4. Neuronal Intranuclear Inclusion disease (NIID)

曾根 淳<sup>1),3)</sup>, 祖父江 元<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科難治性神経疾患治療学,

<sup>2)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科脳とこころの研究センター, <sup>3)</sup>名古屋大学神経内科

Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID: エオジン好性核内封入体病)は、H & E 染色標本において、エオジン好性に染色される核内封入体が、中枢神経系、末梢神経系の細胞、および一般臓器の細胞の核内に認められる神経変性疾患である。抗ユビキチン抗体を用いた免疫染色によりこれらの核内封入体は陽性に染色され、様々な程度で神経細胞が脱落することを特徴とする。1968年以降、NIIDの剖検例が報告されているが、主な臨床症候は各症例ごとに大きく異なっており、小脳失調、精神発達遅滞、記憶力障害、錐体路障害、錐体外路障害、全身性痙攣発作、自律神経障害など多岐にわたっている。そのため生前の臨床診断は困難とされてきたが、2011年、我々が皮膚生検組織からNIIDの診断が可能である事を報告して以降、NIIDと診断される患者数が飛躍的に増加してきた。特に、頭部MRI画像上で白質脳症を呈し、DWI (Diffusion weighted image) 画像にて、大脳の皮髄境界が高信号を呈するといった特徴的な所見を呈し、認知症を主な症状とする高齢発症例が次々と報告されている。認知症を呈し、皮膚生検にて診断した自験例を中心に、NIIDの臨床像について概説する。

## シンポジウム 5

「白質変性症と非アルツハイマー型認知症」

10月2日(金) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 5. 成人発症 Vanishing white matter disease (VWMD)

松川 敬志, 三井 純, 石浦 浩之, 辻 省次  
 東京大学医学部附属病院神経内科

【背景】 Vanishing white matter disease (VWMD) は eIF2B subunit をコードする遺伝子 *EIF2B1-5* を原因遺伝子とする常染色体劣性遺伝性白質脳症で、2-6歳時より緩徐進行性の小脳失調、痙縮、知能低下を来とし、頭部外傷や発熱後急性増悪を来す。MRI 上嚢胞性病変を伴うびまん性白質脳症が特徴である。成人発症の VWMD として 31 家系 34 例の報告がある。【目的】 成人発症の原因不明の白質脳症症例において *EIF2B1-5* における遺伝子変異の検出を行うとともに、その臨床像を明らかにする。【方法】 18-71 歳にかけて(平均発症年齢 51 歳)原因不明の白質脳症を来した 24 家系 25 症例を検索し、7 名で嚢胞性病変を伴う白質脳症を認めた。直接塩基配列解析により *EIF2B1-5* における遺伝子変異の検出を行った。【結果】 *EIF2B1-5* のいずれかに病原性変異を 4 家系 5 例で認め、いずれも嚢胞性病変を伴う白質脳症症例であった。発症年齢は 28-56 歳、3 例に急性増悪を認めた。高次機能障害として、3 例に物忘れ、1 例に計算障害、1 例に左同名半盲を認めた。他の神経所見として 3 例に小脳失調、2 例に下肢痙性、3 例に四肢筋力低下を認めた。両親が従妹婚の 4 例で、*EIF2B2*, 3, 5 に新規ホモ接合性変異を、1 例で *EIF2B4* の新規複合ヘテロ接合性変異を認めた。遺伝子別に臨床像に一定の傾向は認めなかった。【結論】 嚢胞性病変を伴う成人白質脳症例においては、VWMD が比較的高頻度に存在すること、成人発症 VWMD の表現型の多様性が確認された。

## シンポジウム 6

「これでわかる? 高齢者のてんかんと認知症の鑑別」

10月2日(金) 13時00分~15時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 1. 高齢者てんかんと認知症

二村 明德, 石垣 征一郎, 河村 満  
 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門

【目的】 高齢者のてんかん発症率は高いことが明らかになっている。高齢者の増加により認知症だけでなく、高齢者てんかん患者数も増加すると考えられ、てんかんと認知症の関連や高齢者てんかんの特徴を理解することは重要である。【方法】 2007 年から 2014 年までに、当院神経内科に入院したてんかん患者、およびてんかん発作で入院した患者 461 名を対象に、年齢、性別、てんかん発作型、基礎疾患、抗てんかん薬を、退院要約を用いて後方視的に調査した。【結果】 1) 高齢者のてんかん患者数は近年増加し、65 歳以上群において初発例が多く、年齢が高くなるほどその割合は高くなった。2) 発作型は二次性全般化を含む全般発作の割合が高く、65 歳以上群で非けいれん性の発作の割合が高かった。3) 基礎疾患は脳血管障害が最も多く、65 歳以上群においては認知症も多かった。認知症の病型では Alzheimer 型認知症 (AD) が約 6 割と最も割合が高かった。4) 抗てんかん薬は 65 歳以上群で単剤治療を受けている割合が高く、バルプロ酸、カルバマゼピン、レベチラセタムの使用頻度が高かった。【結論】 高齢者てんかんで認知症を基礎疾患にもつ患者が多く、AD の割合が高い。高齢者てんかんは複雑部分発作をはじめ、非けいれん性の発作が多いとされている。臨床的には認知症と誤って受診する例も多い。高次脳機能障害を主症状とするてんかん発作は、詳細な問診や注意深い診察をすることにより明らかにすることができる。

## シンポジウム 6

「これでわかる？ 高齢者のてんかんと認知症の鑑別」

10月2日（金） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室（1））

### 2. てんかんと認知症の鑑別は意外と難しい

溝渕 雅広

中村記念病院神経内科

てんかん発作と認知障害は様々な病態で出現し、鑑別はしばしば困難なことがある。1) てんかん発作が健忘発作である場合（一過性てんかん性健忘、非けいれん性重積など）、2) アルツハイマー病などの認知症の1症状として、てんかん発作が出現する場合、3) 難治てんかんの経過中に認知障害が出現する場合に大別される。さらに薬剤の影響、全身状態（代謝性脳症など）の影響もあり、より複雑となっている。これらの病態について、認知障害がa) 発作性であるか持続性・進行性であるか、b) 可逆性であるか不可逆性であるか、を考え合わせると、病態が理解しやすくなる。症例：70歳代、女性。X年ころより物忘れが出現。X+1年、目がうつろとなり、呼びかけに反応がないことがあった。神経学的に記銘力障害を認めた。脳波で左側頭部に棘波を認め、頭部MRIは右前頭葉内側に髄膜腫、脳血流検査では両側頭頂葉の血流低下を認めた。側頭葉てんかんと診断し、カルバマゼピン開始。その後、無反応となる発作は消失し、9年後も記銘力障害の明らかな進行なく経過している。初期診断には、病歴、脳波所見、長時間ビデオ脳波モニタリング、脳血流検査などが有用であるが、さらに抗てんかん薬に対する反応性や、その後の経過を観察することも必要である。

## シンポジウム 6

「これでわかる？ 高齢者のてんかんと認知症の鑑別」

10月2日（金） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室（1））

### 3. 認知症との鑑別に苦慮した前頭葉てんかんの一例

寺田 達弘<sup>1),2)</sup>、荒木 保清<sup>1)</sup>、松平 敬史<sup>1)</sup>、表 芳夫<sup>1)</sup>、杉浦 明<sup>1)</sup>、尾内 康臣<sup>2)</sup>、小尾 智一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>NHO 静岡てんかん・神経医療センター、

<sup>2)</sup>浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター生体機能イメージング研究室

症例は76歳男性。X-15年に交通事故による慢性硬膜下血腫の手術の既往。X-5年、人名が覚えにくくなったことを自覚。X-3年、最終的に目的地に到達することはできるが、道に迷うようになった。X-2年、旅行に行っても、何をしたか思い出せなくなり、X-1年、テレビを見ていても、今何をしていたか忘れたと言うようになり、当院受診。進行性のもの忘れのエピソードからアルツハイマー病を疑ったが、神経学的に異常所見を認めず、MMSEは28点で、リバーミード行動記憶試験（プロフィール21点、スクリーニング10点）とWMS-R（言語99、視覚116、全般104、注意集中130、遅延再生111）は正常範囲内。FABは14点で、ウィスコンシンカードソーティングテストのカテゴリー達成数は1と低下し、頭部MRIでは軽度の前頭葉の萎縮を認めた。また、脳波施行中に、急に咀嚼運動、舌の出し入れをした後、ここで何をしているのか、どこにいるのかわからないと言いだし、前頭部に徐波を認めた。発作は10-15分間継続。以上より前頭葉てんかんと診断し、エクセグラン100mgの内服を開始。その後、発作は消失し、もの忘れのエピソードは軽減。前頭葉てんかんは脳波所見に乏しく、症状は複雑で一様ではないため発作型を特定できないことも多い。また、発症後に認知機能低下を認めることもあり、高齢者では認知症との鑑別が困難となりうる。発作のエピソードの聴取と共に、脳波で発作をとらえることが重要であると考えられた。

## シンポジウム 6

「これでわかる？ 高齢者のてんかんと認知症の鑑別」

10月2日（金） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室（1））

### 4. 症例から学ぶ—薬剤因性機会性発作としての NCSE

谷口 豪<sup>1), 2)</sup>, 渡辺 雅子<sup>2), 3)</sup>

<sup>1)</sup> 東京大学医学部附属病院精神神経科, <sup>2)</sup> 国立精神・神経医療研究センター病院精神科,  
<sup>3)</sup> 新宿神経クリニック

認知症の鑑別診断として高齢発症のてんかんが注目されてきている。高齢発症のてんかんは若年者に比べて初回発作後の再発率が高いことより初回発作後に抗てんかん薬の治療を開始することが多い。さらに抗てんかん薬の反応が良好であることが多いため、適切に診断することが望まれる。しかしながら、発作症状は複雑部分発作でけいれんを伴わないことが多く、また発作後もうろう状態が長いことなどから診断は困難なことが少なくない。非けいれん性てんかん重積状態（NCSE）は、電気的な異常活動が遷延し、それによって非けいれん性の意識障害や認知行動の変化を呈する状態であり、てんかん以外の人にも起こりうる。症状の非特異性から認知症や精神疾患との鑑別が難しいことがある。NCSEは様々な原因で起こるが、高齢者にみられる機会性発作としてのNCSEの誘発因子としては代謝性、中毒性および薬剤性などが知られている。薬剤性のNCSEの場合、その治療においては原因薬剤の中止が重要で、原則として再発予防として抗てんかん薬の治療は不要とされている。抗てんかん薬の内服を継続すべきか否かという点から考えると、意識障害エピソードを示す高齢者が、てんかん発作なのか薬剤因性のNCSEなのかは厳密に区別する必要がある。両者の鑑別には脳波が重要な役割を果たすのは言うまでもない。今回は薬剤因性機会性発作としてのNCSE自験例について脳波所見を中心に症例呈示をする。

## シンポジウム 7

「アルツハイマー病の妄想は器質因か心因か？ 病理と治療を問い直す」

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室（4））

### 1. アルツハイマー病（AD）の妄想分類と神経学的関連

徳増（野村）慶子<sup>1)</sup>, 数井 裕光<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 兵庫県立リハビリテーション西播磨病院リハビリ療法部,  
<sup>2)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

アルツハイマー病（AD）患者の妄想は患者と介護者の生活を著しく障害するが、抗精神病薬の服用や環境・介護体制の調整でも改善が難しいこともある。治療法の開発や介護指導・教育の発展のためにはAD患者の妄想の発現メカニズムを明らかにする必要がある。

発現メカニズムを考える上で、「器質因か心因か」が重要なテーマとなる。臨床現場では環境や介護体制の変化で、妄想が増悪や改善するほか、妄想症状の様態の変化がしばしば認められる。すると、心因論が優勢かと思われるが、多数例の神経学的基盤研究から妄想と関連のある脳内基盤が報告されており、心因論だけでは片づけられない、AD患者の妄想の発現メカニズムの奥深さがある。

神経学的基盤を検討した先行研究では、多彩な様相を見せるAD患者の妄想を単一の症状として扱い、検討している。そこで、AD患者で認められる妄想を症候学的に分類した上で神経学的基盤を検討した。AD患者87例について、Neuropsychiatric Inventoryで評価される8つの妄想を因子分析で分類し、分類された妄想に関連する神経学的基盤を123I-IMP SPECTデータを用いて検討した（Nomura K, et al., 2012）。その結果、8つの妄想は3つの因子と1つの独立症候に分類され、それぞれ分類された妄想は異なる神経学的基盤との関連が示唆された。

本発表では、上記研究の結果と考察を中心に、AD患者の妄想の発現メカニズムを神経学的基盤からアプローチする立場で臨みたい。



## シンポジウム 7

「アルツハイマー病の妄想は器質因か心因か？ 病理と治療を問い直す」

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室（4））

### 2. 高齢者の妄想とその成因

船山 道隆

足利赤十字病院精神神経科

高齢者の妄想は、精神疾患においては妄想型統合失調症、遅発パラフレニー、妄想性障害、退行期うつ病などに出現する。比較的長期間にわたって持続し、情動の関与が強く、真剣でゆるぎなく、妄想に支配される程度も強い。妄想がひとつの観念から扇状に長時間かけて体系化されることもしばしば観察される。背景に外界や内界や身体の変容感や離人症を認め、これらの変容感や離人症、あるいは身体的違和感、疼痛、体感幻覚などを妄想的に解釈する場合も少なくない。一方で認知症に出現する妄想は、背景に軽度の意識障害あるいは注意障害、見当識障害、視覚認知障害、記憶障害を認めることが多く、せん妄との移行例もしばしば観察される。一般的に妄想は体系化されることは少なく浮動的であり、作話との移行例もあるが、嫉妬妄想や物とられ妄想は体系化される。このような違いはあるものの、高齢者の妄想を内面に何かしら脱落を生じた主体が、低いレベルで自己の安定を得ようとする努力の表現と捉える立場もある。嫉妬妄想や物とられ妄想はどちらも、老年期の喪失体験、自己存在価値の低下、復権の構造という点で共通する。患者は心の奥に低い自己評価をかかえている場合が少なくない。治療者はこうした妄想を持たざるをえなかった患者の生きていきにくさ、辛さに共感し、妄想を持つことによって病者が何を訴えようとしているかを考え、これを支える基本姿勢が大切である。

## シンポジウム 7

「アルツハイマー病の妄想は器質因か心因か？ 病理と治療を問い直す」

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室（4））

### 3. 妄想から本人の思いを読む

松田 実

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野

認知症の人が日常生活上で呈する具体的な症状の背景には、その人の持つ脳病理に対応する機能障害の要因と、生活歴や環境や性格などの要因とが存在する。すなわちその認知症性疾患に特有の生物学的要因と、疾患による脳病理と直接には無関係の心理社会的要因とが複雑に重なって症状を形成している。特に行動心理症状と呼ばれる精神症状や行動異常の機序や対応を考えるときは、必ず生物学的要因と心理社会的要因の両方を考慮しなければいけない。ただ、両者の比重は疾患によっても標的症状によっても、さらには個人によっても異なってくるであろう。疾患特有の生物学的要因でおおむね説明可能な症状もあれば、心理社会的要因の関与が大きい症状もある。本シンポジウム主題のアルツハイマー病にみられる妄想についてはどうか。妄想を起こしやすい脳病理とそれに対応する機能障害が基礎に存在することは確実であり、それには記憶障害や遂行機能障害以外に、論理矛盾の検出能力の低下や判断力の低下などがあげられよう。ただこうした条件だけで妄想が形成されている場合はほとんどなく、生活の中における不安、寂寥感、周囲との精神的軋轢などの心理的感情的な要因が妄想の背景にある場合が多い。物盗られ妄想、人物誤認妄想、その他の作話や妄想をとりあげて、その背景に潜む感情的な要因を考察し、「妄想から本人の思いを読む」ことが治療やケアにつながる場合が多いことを強調したい。

## シンポジウム 7

「アルツハイマー病の妄想は器質因か心因か？ 病理と治療を問い直す」

10月2日（金） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室（4））

### 4. アルツハイマー病の妄想の環境反応性

上田 諭

日本医科大学精神神経科

アルツハイマー病のもの盗られ妄想や嫉妬妄想が出現する神経学的基盤は明らかではない。器質因ととらえず、環境因などの心因を考えることが不可欠であろう。

認知症で失う重要なものは、自己肯定感と自己効力感である。認知機能の低下によって、周囲との関係性が否応なく変化し、自分を発揮しまた認めてもらえる「居場所」は確実に少なくなる。結果として、自尊心＝自己肯定感と役割＝自己効力感はどんどん失われていく。それに気づかない周囲は本人をないがしろにしたり責めたりする言動をしてしまう。本人のなかに強い不安を背景にした反発や怒りが湧き、それらが重なり転化して妄想が生じる。もの盗られ妄想は、それまでの役割も楽しみもなく、一方的に世話を受けている状況にいる人に多い。嫉妬妄想は、以前の夫婦としての生活がなくなり、配偶者から心理的にも物理的にも離れてしまっている例がほとんどである。役割を承認されず、自分が疎外されたと感じる孤独な状況が妄想を生むと考えられるのである。

これらADの妄想は、統合失調症や器質性疾患の妄想とは質的に決定的に異なる。周囲の対応が変わり、役割や生活の充実を得られたり、配偶者との心理的・物理的距離が近くなることで簡単に改善することがしばしばである。治療の第一は薬剤ではなく、役割をもてる生活をつくること、本人の心情を考えた周囲の対応なのである。

## シンポジウム 8

「バイオマーカー（体液・アミロイド画像）研究の進歩」

10月3日（土） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

### 1. アミロイドPETデータの評価

加藤 隆司

国立長寿医療研究センター放射線診療部

アルツハイマー病（AD）の主要な病理学であるアミロイド $\beta$ 蛋白に結合するポジトロン標識の放射性薬剤でイメージングするのが、アミロイドPET（Positron Emission Tomography）である。アミロイドPET用に多数の薬剤が開発されてきた。研究検査として事実上の標準となったのは[C-11] PiBであるが、実際の臨床検査の薬剤として認可が進行しているのは[F-18] Florbetapir (AV-45), [F-18] Flutemetamol (GE-067), [F-18] florbetaben (AV-1) の3つで、それぞれ2012年、2013年、2014年に、それぞれアメリカ食品医薬品局（FDA）の認可を受けた。認可を受けるにあたっては、陽性/陰性判定を視覚的に評価する方法が具体的に定められている。

アミロイドPETを臨床で使用するあたり、二点理解しておくべきことがある。第一には、認知症患者のアミロイドPETが陽性であることを以って、ADであると確定することは出来ない。陽性の結果は、ADのアミロイド病理の診断基準を満たす程度にアミロイド病変が存在することを示すが、認知症の原因に直ちに結びつけることは出来ない。第二には、認知症患者でアミロイドPETが陰性であれば、病理診断基準を満たすようなアミロイド病理を持つ可能性は低く、ADを概ね除外診断できる。

現時点では、根本治療薬が存在しないため、アミロイドPETの有用性は限定される。しかし、正確な診断は、よりよい診療の基礎であり、最適な治療とケアを提供できることが期待される。

## シンポジウム 8

「バイオマーカー（体液・アミロイド画像）研究の進歩」

10月3日（土） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

### 2. アミロイド画像施行症例での plasma biomarker の候補

木村 成志, 石橋 正人, 安部 吉武, 高橋 竜一, 軸丸 美香, 松原 悦朗  
大分大学医学部神経内科学講座

【目的】 MCI, 健常高齢者の PiB-PET 陽性者における血液・脳脊髄液バイオマーカーの変化を明らかにする。【方法】 65歳以上 85歳未満の MCI 47例（男：女=16：31, 平均年齢 76.7歳）および健常高齢者（男：女=14：11, 平均年齢 74.8歳）を対象とした。全例に神経心理検査（MMSE, ADAS, WMS-R）, 血液・脳脊髄液バイオマーカー測定, [C-11] PiB-PET, FDG-PET を施行した。さらに, MCI では脳脊髄液中の Aβ42, タウ蛋白, リン酸化タウ蛋白を測定した。バイオマーカーは, MultiPlex assay system により炎症性サイトカイン, 糖尿病・脂質異常症に関連分子, Aβ42, タウ蛋白, リン酸化タウ蛋白を測定した。PiB-PET 陽性群と陰性群に分けて神経心理検査, 血液・脳脊髄液バイオマーカーを比較検討した。【結果】 健常高齢者の 6例（24%）, MCI の 30例（64%）が PiB 陽性であった。MCI および健常者の PiB 陽性群と陰性群で MMSE, ADAS, WMS-R に有意差はなかった。血液バイオマーカーは, 健常者の PiB 陽性群で IL-1α, IL-12, IL-17, FGF, VEGF が高値であった。髄液バイオマーカーは, MCI の PiB-PET 陽性群で Aβ42 が低値であり, タウ蛋白, リン酸化タウ蛋白, LIF が高値であった。【結語】 血液中の G-CSF, PDGF 等の炎症性サイトカイン, adiponectin, 脳脊髄液中の LIF は脳内アミロイド沈着の予測に有用である可能性がある。

## シンポジウム 8

「バイオマーカー（体液・アミロイド画像）研究の進歩」

10月3日（土） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

### 3. 多層的オミックス解析による軽度認知障害及びアルツハイマー病の血液マーカーの探索

滝川 修<sup>1)</sup>, 新飯田 俊平<sup>2)</sup>, 櫻井 孝<sup>3)</sup>, 文堂 昌彦<sup>4)</sup>, 鷲見 幸彦<sup>4)</sup>, 徳田 治彦<sup>4)</sup>, 茅野 光範<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター治験臨床研究推進センター, <sup>2)</sup>同バイオバンク,  
<sup>3)</sup>同もの忘れセンター, <sup>4)</sup>同病院, <sup>5)</sup>帯広畜産大学

我が国では認知症高齢者が 2012 年時点で約 450 万人と急増し, 軽度認知障害者も約 400 万人存在すると推計されており, 医療費を含むその社会的費用は 14.5 兆円に達する。従って, 認知症の大半を占めるアルツハイマー病 (AD) の予防法と治療法の開発は喫緊の課題である。これまで AD の病理学的特徴であるアミロイド病変とタウ病変に注目し, タウ病変に先行するアミロイド病変を抑制する薬剤や免疫療法が開発が進められて来たが, いずれも失敗に終わり, 結果として「アミロイド仮説」が急速に支持を失いつつある。この状況は AD の病態解明が全く不十分であることの証でもある。我々は, 健常人, 軽度認知障害 (MCI), AD の血漿および脳脊髄液の多層的オミックス解析, 即ち, 先入観を排した網羅的な代謝産物, 遺伝子 (miRNA), 蛋白質の変動解析により AD 発症に至る分子病態を解明し, 診断マーカーや新たな創薬標的を見出すことを試みた。これまでに健常人 (60 名), MCI (35 名), AD (31 名) のメタボロミクス, プロテオミクス, トラスクリプトーム解析 (miRNA 解析) の多層的オミックス解析を実施し, MCI と AD を高精度で診断可能な代謝産物と miRNA をそれぞれ数個見出した。また, 変動した代謝産物の性状から MCI の段階から全身性に酸化ストレスが亢進していることも明らかにした。加えて, 脳脊髄液のメタボロミクスから AD 脳全体にグローバルな代謝異常が生じていることも解明した。

## シンポジウム 8

「バイオマーカー（体液・アミロイド画像）研究の進歩」

10月3日（土） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

### 4. バイオマーカーとしてのゲノム解析

桑野 良三<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>旭川荘総合研究所, <sup>2)</sup>新潟大学脳研究所

極論すれば、ほとんどの病気は個人ゲノムの多様性を背景に環境因子の影響を受けて発症する。アルツハイマー病に関しても、双子研究および罹患同胞相対危険率 ( $\lambda_s = 5.0$ ) から遺伝素因の関与が指摘されている。既知の原因遺伝子 (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*) に加えて、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム配列解析によって、同一家系内の発症者だけに共通した稀な遺伝子変異が報告された。孤発性アルツハイマー病のリスク遺伝子を同定するために、大規模検体を対象とした SNP ベースの GWAS が精力的に行われたが、リスク SNP の効果は小さいものばかりであった。見方を変えれば、晩期発症型の孤発性アルツハイマー病は、正常であった脳が 60 年以上かけて機能低下し神経組織が不可逆的に変性する病気なので、時間経過を考慮すれば個々の SNP のリスクが小さいのはむしろ妥当かもしれない。そしてその多くがイントロンあるいは遺伝子の外に存在し、さらに DNA 配列に変異がなくてアルツハイマー病に関連するコピー数多型もみついている。これらはいずれもアミノ酸配列に変化をもたらさないので、機能タンパクの構造を通して疾患としての表現型を直接説明することは困難である。そこで、脳病理と関連した mRNA 発現変動および非翻訳 RNA の同定、ならびに染色体上離れた遺伝子間相互作用の解析を取り入れて考察したい。

## シンポジウム 9

「薬剤性認知障害」

10月3日（土） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室）

### 1. 薬剤性認知障害

水上 勝義

筑波大学大学院人間総合科学研究科

高齢者の認知障害の原因の一つに薬剤がある。急性に出現するせん妄により認知障害を呈することもあるが、亜急性あるいは慢性的な経過をたどり認知症の病像を呈することもある。高齢者の認知障害の 2-12% が薬剤によるものと報告されている。薬剤による認知障害の危険因子としては、高齢、もともと存在する認知障害、脳の器質性障害、慢性的な身体疾患の存在などが指摘されている。様々な薬剤が原因になりうるが、中枢神経系薬剤は比較的認知障害をきたしやすい。なかでもフェノチアジン系抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬および睡眠薬、三環系抗うつ薬は認知障害をきたしやすいとされる。認知障害の発現機序として、脳内アセチルコリン伝達系の抑制や鎮静作用によることが多い。したがって薬剤性認知障害のリスクを低減するにはこれらの副作用のリスクが高い薬剤の使用をできるだけ控えることが求められる。また個々の薬剤の抗コリン作用や鎮静作用が軽度であっても併用薬剤が増えるにつれ認知障害のリスクが高じることにも注意する。脳内のアセチルコリン濃度が低下するアルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症では、原疾患の認知障害と薬剤による認知障害の鑑別がしばしば困難で、病気の進行として見過ごされることも少なくない。高齢者の認知障害の診療に際しては、常に薬剤による可能性を念頭におき、原因となりうる薬剤の投薬量や薬剤数の減少に努める必要がある。

## シンポジウム 9

「薬剤性認知障害」

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 2. 神経疾患領域で用いられる薬物に関連した薬剤性認知障害

富田 尚希<sup>1),2)</sup>, 古川 勝敏<sup>2)</sup>, 荒井 啓行<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学病院老年科, <sup>2)</sup>東北大学加齢医学研究所老年医学分野

薬剤性認知障害 (Drug-induced cognitive impairment) は通常, 薬物の投与と関連する「せん妄 (delirium ; acute confusional state)」と「認知症 (dementia)」を含む概念である. 薬物使用との関連が因果関係かどうか検討するには, (1) その薬物が認知障害の直接因子なのか, 準備・誘発因子なのか, (2) 薬物を使用する人の脆弱さの程度はどうか, を考慮する必要があるため注意が必要である. また, せん妄・認知症にまで至らなくても, 健忘など「日常生活における軽微な障害 (subtle cognitive abnormalities)」も臨床的には重要で薬剤性認知障害に含めるべきと考えるが, 薬物使用との因果関係の検証はさらに注意が必要となる. 抗コリン作用をもつ薬物は, 薬剤性認知障害との関連について多く検討されており, 神経疾患領域の薬物も含まれている. また抗コリン作用をもつ薬物以外にも複数の薬物で認知障害との関連を示唆する報告がある. 本発表では, 「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」の神経疾患領域をまとめる際に行った系統的レビューの結果を提示する. その後の追加検索でまとめた最新の文献データと併せ, 神経疾患領域で用いられる薬物の認知機能への影響と臨床現場への適用について考察する.

## シンポジウム 9

「薬剤性認知障害」

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 3. 循環器, 生活習慣病領域

小島 太郎

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座

わが国における原因別死亡率でも心疾患はがんに次ぐ2位であり, その死者数も年々増加傾向にある. 人口の高齢化と共に心疾患は増加しており, 高血圧や心不全, 虚血性心疾患, 心房細動などの不整脈の有病率の増加により循環器薬の処方頻度もますます増加することが予想される. 循環器薬による薬物有害作用により認知症を発症するという確固たるエビデンスはないが, 認知機能障害を発症することは多数の報告があり, 高齢者における使用にあたっては認知機能のモニタリングが必要と考えられる. 理論的には, 降圧薬により過度な降圧を来し脳血流低下に至ったり, 抗不整脈薬による抗コリン作用による認知機能低下を来したりすることが考えられるが, その実情については十分に知られていない. 本講演では循環器疾患の治療薬に加え, 生活習慣病治療薬による薬物有害事象としての認知機能低下について, 薬剤による発症機序や報告例について文献的考察を交えて概説する.

## シンポジウム 9

「薬剤性認知障害」

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 4. 過活動膀胱および前立腺癌治療における認知障害との関連

青木 裕章, 堀江 重郎

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学

老年人口の増加に伴い、泌尿器科疾患は増加傾向にある。特に過活動膀胱などの排尿障害や前立腺癌はその割合が顕著であり、非泌尿器科医でも遭遇する頻度が比較的高い疾患となっている。過活動膀胱は尿意切迫感を主症状とする疾患である。その治療の根幹は抗コリン薬である。抗コリン薬は膀胱平滑筋のアセチルコリン受容体（ムスカリン受容体）に作用し、膀胱の過活動を抑制する。しかし、アセチルコリン受容体は全身に分布しており、それにより有害事象が発生する。また高齢者ではすでに抗コリン作用を有する薬剤が使用されていることが多い。近年、過活動膀胱に対する抗コリン薬はムスカリン受容体のサブタイプ選択性を高めたり、膀胱への親和性を高めたりすることで有害事象を軽減した薬剤が使用されている。また、 $\beta 3$  アドレナリン受容体作動薬が発売され、抗コリン薬と同等の効果と有害事象の軽減が期待されている。前立腺癌の薬物療法の根幹は内分泌療法である。下垂体からの黄体化ホルモンを阻害することでテストステロン分泌を抑制し、化学的去勢状態とする。しかし、低テストステロン状態は、筋力低下、骨塩減少、耐糖能異常、性欲減退、心血管障害などのリスクを増加させると言われている。また認知機能に関してもテストステロンとの関係が示唆されている。本発表では、これら過活動膀胱と前立腺癌の薬物療法に関して、とくに認知機能との関連性に焦点をあてて解説する。

## シンポジウム 9

「薬剤性認知障害」

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 消化器系疾患治療薬と認知障害

須藤 紀子

公立学校共済組合関東中央病院健康診断科

消化器系疾患治療薬の代表的なものとして、消化性潰瘍やGERDの治療薬であるプロトンポンプ阻害薬(PPI)やヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬(H<sub>2</sub>RA)、ベンザミド系薬(ドグマチール)、制吐薬や消化管運動改善薬として使われるドパミン受容体拮抗薬(メトクロプラミド、ドンペリドンなど)やセロトニン受容体作動薬(モサプリドなど)、腹痛や内視鏡等消化管検査時の前処置薬として使われる抗コリン薬(ブスコパンなど)、下剤、止痢薬などがあげられる。

一般に消化器系疾患治療薬は重篤な有害事象が少なく安全性の高い薬物とされ、広く使用されている。とりわけPPIは保険適応の拡大にともない、抗血小板薬や抗凝固薬、NSAIDs使用時の消化管出血予防薬として長期使用される例も増えている。それに伴い長期連用や、他剤との併用によるさまざまな有害事象も報告されるようになった。

精神神経領域の有害事象として、一部の消化器疾患治療薬は認知機能障害やせん妄などの意識障害を起こすことが報告されている。このような有害事象は本人のQOL低下はもちろん、家族の介護負担や精神的負担などを引き起こすことから看過できない有害事象である。薬物による認知障害・意識障害は早期に気づき、原因薬物を中止することで改善可能である。

ここではそれぞれの消化器疾患治療薬による認知機能低下・意識障害との関係、原因、対処法などについての知見を紹介する。

## シンポジウム 10

「神経病理学の原点と進歩」

10月3日(土) 9時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 1. 百歳老人脳の観察から見えてくるもの

吉田 眞理<sup>1)</sup>, 岩瀬 環<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>愛知医科大学加齢医科学研究所, <sup>2)</sup>名古屋市厚生院神経内科

2014年の厚生労働省の調査では全国の100歳以上の高齢者が過去最多の5万8,820人に上ることが発表され、女性が87.1%を占め、初めて5万人を超えた。前年から4,423人増え、44年連続の増加を示している。1990年代に百歳の双子「きんさん; ぎんさん」が国民的アイドルとなり、超高齢者になっても生き生きと生活する姿は、「理想の老後像」と言われ、多くの人に希望を与えた。「ぎんさん」はご親族の同意をえて病理解剖し、脳を検索させていただいたので、神経病理学的所見を紹介する。百歳老人脳は、究極の加齢状態といえる。脳は全体的に萎縮し、動脈硬化による血管性病変、アルツハイマー病やレビー小体病など複数の疾患が合併することが多く、嗜銀顆粒の出現、神経原線維変化優位型認知症などの病理像が観察できるが、症例毎の差が大きい。百歳老人の脳血管には高頻度でアミロイドβの沈着を認める一方、沈着をみとめないものも少なからず存在する。また臨床像と病理像の乖離もみられ、高度なアルツハイマー病の病理像をみとめながらも、臨床的に観察された認知症は比較的軽いと記録されていることもある。臨床的にみられる認知症の症状は、病理学的な病変の重症度だけからは単純には推測できない部分がある点で、環境要因の影響が示唆される。100歳老人脳の観察は、脳の加齢性変化の最終的な到達像をわれわれに開示してくれる宝庫である。

## シンポジウム 10

「神経病理学の原点と進歩」

10月3日(土) 9時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 2. コホートリソースである、高齢者ブレインバンクの構築から明らかになってきたこと

村山 繁雄

東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・  
高齢者ブレインバンク(神経病理)部長

## シンポジウム 10

「神経病理学の原点と進歩」

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 3. タウオパチーとオートファジー

本井 ゆみ子<sup>1),2)</sup>, 島田 公隆<sup>3)</sup>, 松本 信英<sup>1),2)</sup>, 石黒 幸一<sup>2)</sup>, 服部 信孝<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学大学院認知症・診断・予防治療学講座, <sup>2)</sup>順天堂大学脳神経内科, <sup>3)</sup>順天堂大学薬剤部

タウ蛋白はアルツハイマー病(AD)脳内でユビキチン化されており,細胞内分解経路はユビキチンプロテアソーム系の報告が多い.しかし,AD脳老人斑変性突起にオートファゴソームが多数蓄積しているという超微形態的観察から,オートファジー(AP)障害もあると考えられるようになった.AD脳において神経原線維変化(NFT)とAP関連分子であるp70S6キナーゼ,Atg12,p62の共存もこの説を支持している.APで分解されるタウ蛋白は単量体ではなく,オリゴマー化,リン酸化,切断などの翻訳後修飾を受けているという.タウ蛋白はmTOR依存およびmTOR非依存シグナリング経路の両方で分解される.我々は双極性障害の治療薬であるリチウムがGlycogen synthase kinase $\beta$ 活性を抑制し,APを促進,タウオパチーモデルマウスの運動障害改善,リン酸化タウ蛋白量およびNFTの数を減少させることを報告した(Shimada et al. Neurobiol.Dis.2012(46)101, Motoi et al. ACS Chem.Neurosci.2014 April).他にもAP誘発薬剤であるトレハロース,メチレンブルー,ラパマイシンがオートファゴソーム産生を促しタウ関連モデルマウスにおいてタウ分解促進効果を示したと報告がある.近年ゲノムワイド関連解析にてAD関連遺伝子と同定されたphosphatidylinositol binding clathrin assembly protein(PICALM)がAPおよびタウ蛋白の分解を調節することが報告され,タウ蛋白とAPはホットな話題となっている.

## シンポジウム 10

「神経病理学の原点と進歩」

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 4. A $\beta$ immunotherapy for Alzheimer's disease : effects on apoE and vasculopathy

Kenji Sakai<sup>1),2)</sup>, Delphine Boche<sup>1)</sup>, Roxana Carare<sup>1)</sup>, David Johnston<sup>3)</sup>,  
Clive Holmes<sup>1)</sup>, Seth Love<sup>4)</sup>, James Nicoll<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Clinical Neurosciences, University of Southampton,

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kanazawa University Hospital,

<sup>3)</sup>Biomedical Imaging Unit, University of Southampton,

<sup>4)</sup>Department of Neuropathology, University of Bristol

Objective : A $\beta$  immunotherapy for Alzheimer's disease (AD) results in the removal of A $\beta$  plaques and increased cerebral amyloid angiopathy (CAA). We aimed to assess the role of the apolipoprotein E (apoE) in the exacerbation of CAA and development of CAA-associated vasculopathy after the therapy. Methods : 12 A $\beta$ 42-immunized AD (iAD ; AN1792) cases were compared with 28 unimmunized AD (cAD) cases. Immunohistochemistry was quantified for A $\beta$ 42, apoE and smooth muscle actin, and CAA-associated vasculopathy was analysed. Results : A $\beta$  immunotherapy was associated with re-distribution of apoE from cortical plaques to cerebral vessel walls, mirroring the altered distribution of A $\beta$ 42. Concentric vessel wall splitting was increased in leptomenigeal vessels after immunotherapy (cAD 6.3% vs iAD 20.6%, P < 0.001), but smooth muscle cell abnormalities did not differ. Interpretation : ApoE is involved in the removal of plaques and transport of A $\beta$  to the cerebral vasculature. Immunotherapy was not associated with CAA-associated vascular smooth muscle damage, but was accompanied by increased splitting of the vessel wall, perhaps reflecting enhanced deposition and subsequent removal of A $\beta$ .



## シンポジウム 11

「進化する MRI の認知症診療への応用」

10月3日(土) 15時00分～17時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 1. かかりつけ医支援型物忘れ外来の実際

唐澤 秀治

船橋市立医療センター脳神経外科

【目的】本発表の目的は、かかりつけ医支援型物忘れ外来の運営について報告することであり、当院倫理委員会の承認を得た。

【方法】2009年に、プライマリ・ケア医支援型メモリークリニックを開設した。2011年に認知症スピード診断ツール(8種類の代表疾患の鑑別スクリーニングができる物忘れスピード問診票、重症度評価ができるFAST問診票・CDR問診票、最新の国際診断基準にしたがって認知症の原因疾患の診断ができるツール)を開発した。2012年から、これらのツールをプライマリ・ケア医にも紹介し、活用してもらった。

【結果】2009年1月から2014年6月までに1970人の患者が受診した。2013年1月から2014年6月までのメモリークリニック受診患者757人のうち、紹介患者は475人、非紹介患者は282人であった。かかりつけ医が「スピード問診票」を使用していたのは紹介患者のうち159人であった。混合型認知症26人を除いた133人の問診票の評価パターンと最終診断との一致率は75%であった。

【考察】認知症診療における脳神経外科医の役割は、今後ますます重要になると予想される。認知症スピード診断ツールは物忘れ外来およびプライマリ・ケアにおいて役に立つツールになると思われる。

## シンポジウム 11

「進化する MRI の認知症診療への応用」

10月3日(土) 15時00分～17時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 2. 見直される脳脊髄液生理 — MRI Time-SLIP 法—

山田 晋也

東芝林間病院脳神経外科水頭症脳脊髄液センター

(目的) 正常脳、病的脳の髄液ダイナミクスを解析し脳脊髄液生理を考察する。(方法) MRI time spatial inversion pulse (Time-SLIP) 法 (Toshiba 1.5T, 3T MRI) を使用し脳脊髄液ダイナミクスを観察した。(結果及び考察) 人間において非侵襲的に、髄液そのものを内因性トレーサーとして観察することが MRI Time-SLIP 法で可能となった。その結果から髄液生理学の基本的な認識が大きく変わろうとしている。現在の教科書に記載されている脳脊髄液循環生理は1900年初頭に Cushing と Weed により the third circulation theory として血液、リンパ液に次ぐ人体における第三番目の循環とされたところから始まる。髄液が血液循環と大きく異なる点は、心臓のような拍出器官がなく、体液が通り抜けられるような管状の構造物が存在しない。脳室、クモ膜下腔と周囲の構造物との間隙に存在する体液であるという解剖学的な特徴である。正常脳の髄液ダイナミクスの観察から、髄液は産生部位から吸収部位に向かって川の流れの様に髄液が流れていると言われてきた既存の概念は、外因性トレーサーの観察から結論された大きな誤解であったことに気がつく。Time-SLIP 法で観察した正常脳及び、特発性水頭症、続発性水頭症などの病的脳での髄液ダイナミクスを供覧し解析する。

## シンポジウム 11

「進化する MRI の認知症診療への応用」

10月3日(土) 15時00分～17時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 3. 日常診療での VSRAD 及び MRS を用いたアルツハイマー病の 早期スクリーニングの有用性

藁谷 正明

松戸市立東松戸病院神経内科

【目的】AD/MCIの日常診療での早期スクリーニングは重要である。日常診療で普及しているMRI-VSRADと、Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)を用いたAD/MCI早期スクリーニング法について検討した。【方法】228名(健常高齢者93名, MCI67名, AD44名, レビー小体型認知症(DLB)8名, 正常圧水頭症5名, 非認知症性神経疾患11名)に対して, 1.5T MRIを用いて, VSRADによる側頭葉内側部萎縮(MTA)の評価(Zスコア)と, 大脳帯状回後部(PC)のMRSによる代謝物解析: N-acetyl aspartate (NAA), Creatine, Choline, Myoinositol (MI)を解析した。MMSEは全例に施行した。同意を得た被験者には脳脊髄液(CSF)を採取し, Aβ42とリン酸化タウを測定した。【結果】ROC解析で, VSRADは健常高齢者とADはAUC0.90, Zスコアのcut off値1.75以上で感度84.1%, 特異度84.6%で鑑別できた。CSFバイオマーカーの診断精度に劣らなかった。228名中118名では明らかなMTAを認めなかった(Zスコア1.5以下)が, PCのMRSでは全例でAD/MCI群ではNAA/MI比の有意な低下を認めた(1.77未満)。統計学的解析からVSRADでMTAがZスコア1.54以上且つPCのNAA/MI比が1.79以下の場合では早期MCI/ADの可能性が高いと判断された。また, VSRADによるMTA-Zスコア, PCでのNAA/MI比はMMSE, CSF Aβ42とリン酸化タウと有意な相関を示した。【結論】日常診療でMRI/MRSは早期AD/MCIの早期スクリーニングツールとして有用であると思われる。

## シンポジウム 11

「進化する MRI の認知症診療への応用」

10月3日(土) 15時00分～17時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 4. VSRAD の現状と今後の展望

松田 博史

国立精神神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター

VSRADは3年前にadvanceをリリースして以来, 全国で2,000近くの施設で使用されている。Plusバージョンに比べ特異度が向上し, 再現性も向上している。3テスラMRI装置への対応が今なお課題であるが, 内側側頭部のZスコアに関しては, 8%程度, 低値にでる傾向にあるものの1.5テスラMRI装置を用いた値と高い相関を有している。この5月には, アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症を鑑別する目的で, 脳幹の後部に関心領域を追加した。これは, 先行研究で病理学的に診断されたレビー小体型認知症の生前のVoxel-based morphometryで中脳萎縮がみられるなどの報告による。脳幹後部と内側側頭部のZスコアとの比が灰白質と白質いずれでも0.2を超える場合にレビー小体型認知症の可能性が増すという指標である。ただし, 内側側頭部のZスコアが2以下の場合に限られている。VSRADの白質評価は認知症を来す進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症等の診断にも有用である。VSRADの今後に関しては, Tensor-based morphometryを用いた個々の症例での経時的萎縮マップの作製, 冠状断で海馬領域を狙ったHigh resolution T2WIと組み合わせた海馬亜区域の自動体積測定などが考えられる。

## シンポジウム 11

「進化する MRI の認知症診療への応用」

10月3日(土) 15時00分~17時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 5. 安静時機能結合 MRI

花川 隆

国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター

機能的 MRI で計測できる BOLD 信号が、安静時において様々な脳内ネットワークで相関して信号変化を示し安静状態ネットワーク (RSN) を形成していることが明らかになった。また、RSN には様々な認知課題中に BOLD 信号または脳血流が低下する部位として定義される default mode network (DMN) など重要なネットワークが含まれていることが判明し、RSN への関心及び安静時機能結合 MRI を用いた RSN 研究が飛躍的に広まった。RSN を検出するために関心領域を用いる手法や独立成分分析などブラインド信号処理を用いる手法など様々な方法が提案されている。さらには、2004 年に Greicius らが、認知症のバイオマーカーとして安静時機能 MRI が有用であることを例示して以来、安静時機能結合 MRI の精神・神経疾患への臨床応用が急速に広がっている。精神・神経疾患の診断を変える可能性を秘めている安静時機能 MRI についていくつかの精神・神経疾患への応用例を交えながら、認知症応用への展望を議論する。

## シンポジウム 12

「グリア細胞病態と軸索変性に関する最近の知見」

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 1. グリア細胞障害が軸索障害に関与していると考えられる疾患の神経病理

齊藤 祐子

国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

グリア細胞障害が軸索障害に関与していると考えられる疾患については、感染症や、ライソソーム蓄積症では、それぞれ進行性多巣性白質脳症、グロボイド細胞白質ジストロフィーなどが挙げられる。また、遺伝の有無を問わず、変性疾患とすれば、近年注目されてきている、Globular glial tauopathies (GGT) が挙げられる。神経細胞体あるいは核内にも異常蛋白の蓄積は認められるが、グリア細胞体あるいは核内の方に封入体が目立ち、軸索および神経細胞の変性が急速に進行する変性疾患としては多系統萎縮症が代表的である。同じ  $\alpha$  シヌクレインの蓄積が神経細胞優位である Lewy 小体病との対比で原因タンパクと神経変性メカニズムの関係で、病態解明の糸口になる可能性が模索されている。同様にグリア優位に障害され、軸索変性、ひいては神経系に白質優位の変性を来す疾患としては neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIID) や fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS) が挙げられる。また、白質の軸索変性が目立つ疾患として、hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS) も話題となっている。これは、他シンポジウムに譲る。本講演では、具体的なグリアおよび軸索相互の障害のプロセスを明確にすることは難しいが、認知症を来す疾患として、GGT の一部のタイプ、NIID の自験例を中心に、病理を正確に呈示し、病態解明ひいては「新規創薬標的としてのグリア」を考える上での一助となればと思う。

## シンポジウム 12

「グリア細胞病態と軸索変性に関する最近の知見」

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 2. 神経軸索変性の分子メカニズム

荒木 敏之, 若月 修二, 徳永 慎治

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部

神経軸索変性を最も典型的に観察できる傷害後変性(ワーラー変性)の研究から, 軸索変性は一連の転写制御と酵素活性化を必要とするという意味で能動的な過程であり, 神経細胞死の細胞内反応とは独立した細胞内反応系であると考えられている。軸索変性は神経変性疾患の発症過程に寄与し, また多くの症状の原因にもなっていることから, 軸索変性過程の制御によって神経疾患に対する治療的効果を得ることができる可能性がある。我々は最近, 細胞骨格を構成する微小管の安定性制御メカニズムが軸索変性をコントロールしていることを示したが, このメカニズムの最上流には細胞内酸化ストレスの上昇があり, これが細胞内シグナルとして神経変性の開始を誘導しているものと考えられる。また, 細胞骨格構造の安定性を制御するリン酸化酵素カスケードは, 同時に軸索中のオートファジーを制御している可能性がある。今回の発表では, このような軸索変性の制御機構に関する知見を整理し, 変性阻止による神経保護的疾患治療の可能性にも触れたい。

## シンポジウム 12

「グリア細胞病態と軸索変性に関する最近の知見」

10月3日(土) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 3. グリア細胞からみた運動神経変性機序

山中 宏二

名古屋大学環境医学研究所

ミクログリア, アストロサイトの異常な活性化や応答異常によって, 神経傷害性因子の過剰な放出や, 神経保護能の喪失など神経周囲の環境が毒性転換する現象は「神経炎症」とよばれているが, 「神経炎症」には神経保護的な要素もある。我々は, 筋萎縮性側索硬化症(ALS)において, ミクログリア・免疫系による神経保護性の炎症反応の調節因子として, アストロサイト由来のTGF- $\beta$ 1を見いだした。抑制性サイトカインとして知られるTGF- $\beta$ 1は, ALS患者の脳脊髄液で上昇することが知られているが, その意義は不明であった。TGF- $\beta$ 1は, ALSマウス, 孤発性ALS患者脊髄のアストロサイトにおいて増加し, ミクログリアを介した神経保護作用を低下させることが判明した。実際に, アストロサイト特異的にTGF- $\beta$ 1を増加させたALSマウスの疾患進行は加速し, 逆に, アストロサイトから変異SOD1を除去したALSマウスではその疾患進行は遅延し, アストロサイトにおけるTGF- $\beta$ 1は低下していた。さらに, 発症後のALSマウスにTGF- $\beta$ シグナル阻害剤を投与すると生存期間が延長した。TGF- $\beta$ 1は, ALSの進行期においてアストロサイトから過剰に産生され, 神経保護環境を悪化させる因子であることが明らかとなり, グリア細胞を標的とした神経変性疾患の治療法開発への候補分子であると考えられる。

## シンポジウム 12

「グリア細胞病態と軸索変性に関する最近の知見」

10月3日(土) 9時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 4. ゲートウェイ反射による中枢神経系の炎症の誘導

村上 正晃

北海道大学遺伝子病制御研究所大学院医学研究科分子神経免疫学分野

最近の研究から見いだされた神経系と免疫系のクロストーク「神経シグナル-免疫系」は、局所的な神経の活性化が固有の臓器での神経伝達物質の発現を介して、その臓器の機能を制御するとの学問領域である。私たちは、この神経シグナルによる免疫反応の制御機構として「ゲートウェイ反射」を2012年に見いだした。血中の中枢神経抗原を認識する自己反応性T細胞が第5腰椎(L5)背側血管から中枢神経系に侵入することを見いだした。この侵入口(ゲート)形成の分子機構を解明すると重力刺激に伴うヒラメ筋からの感覚-交感神経の活性化がL5背側血管にてノルアドレナリンを分泌し、その後、血管内皮細胞からのケモカイン発現を誘導して自己反応性T細胞のゲートが形成された。さらに、大腿四頭筋、上腕三頭筋からの人為的な神経活性化では、それぞれの感覚神経の後根神経節が存在するL3と第5頸髄の背側血管にゲートが形成された。また最近、疼痛刺激を介するゲートウェイ反射にて中枢神経系炎症の再発が誘導されることも判明し、ゲートウェイ反射を介する神経系と免疫系のクロストークは多くの中枢神経系炎症に関与する可能性が示されている。

## シンポジウム 12

「グリア細胞病態と軸索変性に関する最近の知見」

10月3日(土) 9時30分～11時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 5. 軸索変性を正と負に制御する分子機構

山下 俊英

大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学

脳・脊髄の外傷、脳脊髄炎などの中枢神経疾患においては、神経系のみならず免疫系、脈管系など様々な生体システムに時空間的变化をきたし、病態が形成される。グリア細胞などに発現する軸索再生阻害因子は、成体の神経回路の安定性を保つ役割を担う。特にRGMという因子は強い軸索伸展阻害作用をもち、中枢神経障害後にこの因子の機能を抑制することで、中枢神経回路の修復を促進することができる。一方でRGMは、自己免疫性脳脊髄炎の発症および寛解過程において、免疫系を制御する役割を担っている。すなわちRGMは樹状細胞によるT cellsの活性化に必須であり、抗RGM中和抗体の投与によって脳脊髄炎の発症が抑制される。また脳脊髄炎病態下において、Th17細胞が発現するRGMが軸索変性を誘導することも明らかになっている。このように、病態下で発現する軸索再生阻害因子は、軸索変性や軸索再生阻害を誘導することで、神経回路の障害に深く関与している。一方で、神経栄養因子と呼ばれるBDNF、NT-3などは、神経回路の形成を促進する働きをもつ。さらに、ミクログリアから放出されるIGF-1は、神経細胞に働きかけて軸索の形成を助ける。ミクログリアのIGF-1を欠失させると、軸索が変性に陥り、適切な回路の形成が障害される。本講演では、神経細胞を取り巻く細胞群が軸索変性を正と負に制御する意義と治療展開について考察したい。

## シンポジウム 13

「日本における認知症の大規模コホート研究：これまでとこれから」

10月4日（日） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）

### 1. 大規模脳画像データベースから見る脳の発達，加齢と認知症

瀧 靖之<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野，

<sup>2)</sup>東北大学東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門

日本が直面している超高齢化社会において，脳の病的な加齢を可能な限り抑えることは重要である．我々はおおよそ3,000人，5歳～80歳の健常小児～高齢者の脳MRI，認知力，生活習慣，遺伝子等のデータを収集し，横断的，縦断的な脳画像データベースを作成している．これらのデータを用いて，脳MRI画像からみる健常な脳発達，加齢を明らかにし，更にどのような生活習慣などの要因が脳発達，加齢に影響を与えるかを明らかにしてきた．例えば，脳は後頭葉から前頭葉にかけて発達すること，より後期に発達した領域ほど，加齢に脆弱である事，また飲酒，肥満など複数の要因が脳加齢を促進することを明らかにした．これらの結果は，生涯にわたる健康脳の維持に対して有用な知見であり，認知症等の脳形態に異常が見られる種々の疾患の早期発見などにも有用である．今回，これらの研究成果を発表すると共に，未だ明らかになっていないこと，また今後の展望についても述べたい．更にこれらの研究の発展型ともなり得る，東北大学東北メディカル・メガバンク事業における世界最大規模の約1万人の脳MRI事業に関しても紹介したい．

## シンポジウム 13

「日本における認知症の大規模コホート研究：これまでとこれから」

10月4日（日） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）

### 2. 岩木健康増進プロジェクトにおける認知症コホート研究について

中路 重之<sup>1)</sup>，高橋 一平<sup>1)</sup>，村下 孝<sup>2)</sup>，東海林 幹夫<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>弘前大学大学院医学研究科社会医学講座，<sup>2)</sup>同神経内科学講座，<sup>3)</sup>弘前 COI

岩木健康増進プロジェクトは，青森県弘前市岩木地区（人口約1万人）において平成17年より毎年実施している（現在11年目）多目的フィールドであり，毎年約1,000名の成人（20歳以上の男女）が参加している．プロジェクトでは，認知症や生活習慣病を主なターゲットとしており，数百の項目，多くの研究者が連携して調査・測定している．なかでも，口腔内環境，体力・運動能力，腸内・口腔内細菌，好中球産生活性酸素種，血清微量元素（12種類），アミノ酸分析，動脈硬化度（PWV），呼気ガス分析などの項目は本プロジェクト独自のものと言える．ただし，毎年同じ対象者を追跡しているわけではなく，毎年20-30%が入れ替わり，また年数を置いて再参加する対象者もいる．今回は，そのなかで，MSSEの得点と関連項目の関連を縦断的・横断的に解析した．平成26年度調査データの解析の結果，MSSEと有意に関連したのは，乳製品摂取，動脈硬化度，腸内細菌，体力・運動能力，酸化ストレス，主観的健康管理能力，血清ジホモγリノレン酸値，血清テストステロン値，AGE s値などであった．今後コホート研究としての，社会学的なデータなどを蓄積し解析していく予定である．

## シンポジウム 13

「日本における認知症の大規模コホート研究：これまでとこれから」

10月4日（日） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）

### 3. なかじまプロジェクト：石川県七尾市中島町における認知症早期発見・ 予防プロジェクト

山田 正仁, 篠原 もえ子, 浜口 毅, 小野 賢二郎, 岩佐 和夫  
金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

演者らは認知症の早期発見と予防を目標とする地域基盤型研究として、石川県七尾市中島町における認知症早期発見・予防プロジェクト（なかじまプロジェクト）を計画し、2006年度から脳健診事業による調査を開始した。その一環として、認知症・軽度認知障害（MCI）の危険因子・防御因子に関する研究、早期発見・診断のためのツール開発研究（スクリーニング用タッチパネル式認知機能検査、脳磁図、脳画像、血液マーカーなど）、予防法開発研究（食品関連因子など）を行っている。脳健診調査では、地区別集団健診方式と戸別訪問調査方式を併用し（90%以上の調査率）、認知症・MCIの有病率を明らかにした。集団健診に参加せず、戸別訪問調査を必要とした住民に認知症やMCIが多く、調査方法に伴うバイアスが明らかになった。ライフスタイルに関連する認知症の危険因子・防御因子の研究では、認知機能健常者の緑茶摂取習慣が将来の認知症・MCIの発症リスクの減少と関連することを見出した。こうした疫学的観察研究の成果に基づき、緑茶や赤ワインなどの食品に含まれる天然フェノール化合物に注目し、それらが $\text{A}\beta$ オリゴマーの形成抑制作用やシナプス毒性軽減作用などを有することをアルツハイマー病（AD）の試験管内及び動物モデルで示した。さらに、健常者及びADを対象とした臨床試験に進んでいる。講演では本プロジェクトの概要といくつかの成果を紹介したい。

## シンポジウム 13

「日本における認知症の大規模コホート研究：これまでとこれから」

10月4日（日） 9時30分～11時30分（リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール）

### 4. 地域住民における認知症の疫学研究：久山町研究

二宮 利治<sup>1)</sup>, 清原 裕<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター, <sup>2)</sup>九州大学大学院医学研究院環境医学分野

【目的】超高齢社会を迎えたわが国では、認知症患者が急速に増加し、医療・社会問題となっている。そこで、福岡県久山町で継続中の疫学調査の成績をもとに、わが国の地域住民における認知症の実態と認知症発症の危険因子を検討する。【方法】久山町では1985年から2012年の間に6-7年毎に65歳以上の住民を対象とした認知症の有病率調査を行った。いずれの調査も受診率は90%以上であった。また、1988年に久山町の循環器健診を受診した認知症のない高齢者約1,000人を15-17年間追跡した成績を用いて、各危険因子と認知症発症の関係を検討した。【成績】65歳以上の地域高齢者における認知症の有病率は、1985年から2012年にかけて6.7%から17.9%と有意に増加した。この有病率の推移は、糖代謝異常などの代謝性疾患の推移と類似していた。認知症発症の危険因子の探索では、糖尿病は有意な認知症の危険因子であり、糖尿病患者における認知症発症の相対危険（多変量調整後）は1.74であった。他に、中年期高血圧、喫煙習慣も認知症発症の有意な危険因子であった。一方、豆腐、野菜、牛乳を中心とした食習慣や定期的な運動習慣を有する者は認知症発症のリスクが有意に低かった。【結論】わが国の地域住民において、認知症の有病率は時代とともに急増していた。認知症の発症を予防するためには、高血圧や糖尿病、喫煙習慣などの危険因子を管理するとともに、食生活や運動習慣を是正することが重要である。

## シンポジウム 14

「iPS 細胞を用いた認知症と関連疾患研究」

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 1. 患者由来 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病研究

近藤 孝之, 井上 治久  
京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の病態として, 線維状アミロイド  $\beta$  タンパク (Amyloid $\beta$ : A $\beta$ ) が神経細胞外に老人斑として蓄積し, リン酸化タウの蓄積と神経細胞死に至るアミロイドカスケード仮説が広く支持されてきた. しかしワクチン療法により老人斑が除去できても, 認知機能改善には至らず, AD 病態の多くは未解明の部分が多い. われわれは, 家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として知られる, APP (アミロイド前駆体蛋白および, PSEN1 (プレセニリン 1) に変異を持つ患者から iPS 細胞を樹立した. ヒト iPS 細胞から大脳皮質神経細胞に分化誘導し, 細胞上清中の A $\beta$  量が増加することを確認した. その上で, APP E693delta 変異を有する家族性 AD 患者の神経細胞内に A $\beta$  オリゴマーが蓄積し, 小胞体ストレスおよび酸化ストレスを介して細胞脆弱性を呈することを見出した. この脆弱性は低濃度のドコサヘキサエン酸投与により改善した. さらに APP E693delta 変異がない一部の孤発性 AD 患者 iPS 細胞由来の神経細胞内でも A $\beta$  オリゴマーが蓄積し, 細胞ストレスが生じていた. これらの結果は, 高齢発症の AD においても iPS 細胞を用いた疾患再現が可能であり, 孤発性 AD に潜む病態を弁別し, 病態特性に応じた創薬へとつなげる新たな医療の可能性を示している.

## シンポジウム 14

「iPS 細胞を用いた認知症と関連疾患研究」

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 2. iPS 由来ヒト大脳皮質神経細胞中の $\gamma$ 切断について

大河内 正康  
大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室

A $\beta$  を産生する生理的な仕組みの微細な異常により, 長さの長い A $\beta$ 42/43 の産生割合が上昇することがアルツハイマー病病理過程の初期に決定的な役割を果たすと考えられている. 我々は今までに, サロゲートマーカーを用いた実験結果から長さの長い A $\beta$ 42/43 の産生割合の変化が孤発性 AD でも起こっていること示した (EMBO J, 2002, EMBO MM, 2009). さらに A $\beta$ 42/43 の産生割合の変化が起こる仕組みを明らかにした (Cell Reports 2013). つまり, 新たに  $\gamma$  セクレターゼにより産生された A $\beta$ 42/43 がその時点で  $\gamma$  セクレターゼ酵素から離れるか, あるいはそれより前に  $\gamma$  セクレターゼ酵素がさらにそれを分解するかで A $\beta$ 42/43 の産生割合は決定される. 今回我々はこの  $\gamma$  セクレターゼの仕組みを患者および健常者の脳神経細胞で観察するために,  $\beta$ APP 上にロンドン変異を持つ家族性患者, 孤発性患者および健常者由来のヒト大脳皮質神経細胞を作成し, A $\beta$  産生時に同時に副産物として産生される 3-5 アミノ酸残基の  $\gamma$ -byproducts を測定した. 今まで A $\beta$  を測定することで  $\gamma$  セクレターゼ活性は推測されてきた. しかし, A $\beta$  は産生後, 放出されずに細胞内で分解されるものが多い. また細胞内の A $\beta$  は逆に分泌されるため  $\gamma$  セクレターゼによる  $\beta$ APP の切断を反映しない. 一方この  $\gamma$ -byproducts は細胞外に分泌されず, これらを測定することで  $\gamma$  セクレターゼ活性について, 初めて科学的に論ずることが出来ると考えている.



## シンポジウム 14

「iPS 細胞を用いた認知症と関連疾患研究」

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 3. iPS 細胞を用いた神経疾患研究

岡田 洋平

愛知医科大学医学部内科学講座 (神経内科)

神経変性疾患の中には、いまだに病態が明らかでなく、根治療法がないものが多い。患者の病態を忠実に反映する適切なモデルが欠如しており、病態解析が進まないことがその要因の一つとなっている。患者自身の体細胞を用いて作成される疾患特異的ヒト iPS 細胞は、分化誘導により患者自身の神経系細胞を得ることができるため、患者の病態を忠実に反映する優れたモデルとなり得る。また、その分化誘導過程を解析することで、疾患の発症や神経変性の進行過程を再現し、解明できる可能性がある。そこで、我々は、様々な神経変性疾患の患者から採取した体細胞を用いて疾患特異的ヒト iPS 細胞を樹立し、神経系細胞へと分化誘導することで、神経変性疾患の新たな疾患モデルを確立し、病態解析を進めている。これまでに、パーキンソン病やてんかん患者の体細胞から樹立した疾患特異的 iPS 細胞を神経幹細胞やニューロンへと分化誘導し、ミトコンドリアの機能異常、酸化ストレス亢進、異常タンパク蓄積、電気生理学的異常などを見出してきた。さらに、ヒト iPS 細胞からグリア細胞の一つであるオリゴデンドロサイトを誘導し、*in vitro*で病態を再現することに成功している。このような手法を用いて、これまでのモデルで見いだされなかった早期病態の解明や、治療法のない神経変性疾患に対する新規治療の開発が期待される。

## シンポジウム 14

「iPS 細胞を用いた認知症と関連疾患研究」

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 4. iPS 細胞由来大脳皮質神経細胞を用いた前頭側頭葉変性症の解析

今村 恵子, 井上 治久

京都大学 iPS 細胞研究所

前頭側頭葉変性症 (fronto-temporal lobar degeneration: FTL D) は前頭葉、側頭葉の神経細胞が進行性に脱落する神経変性疾患であり、蓄積するタンパク質により、いくつかに分類される。その中で、*microtubule-associated protein tau* (*MAPT*) 遺伝子異常により、tau タンパク質が蓄積する FTL D-tau は、モデルマウスを用いた研究による知見が蓄積されているが、神経変性の機序については、いまだに詳細は明らかではない。われわれは、FTL D iPS 細胞を樹立し、大脳皮質神経細胞に分化誘導を行った。さらに、作製した FTL D-tau 神経細胞を用いて、FTL D-tau の病態を解析した。今後、この iPS 細胞由来神経細胞を用いた創薬への応用が期待される。

## シンポジウム 15

「A $\beta$  除去メカニズム Update Degradation/Clearance System of Pathogenic Molecules – Update」

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 1. A $\beta$ 分解系を作用点とするアルツハイマー病の創薬研究

岩田 修永

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

脳内 A $\beta$  の生理的分解に関わるネプリライシン (NEP) の発現は孤発性アルツハイマー病 (AD) の早期から大脳皮質・海馬で部位選択的に NEP の発現が 50% 近く低下することから, NEP 活性の増強は新規かつ原因に即した創薬の作用点になり, NEP 活性を 2 倍程度増強出来れば治療に大きく貢献できる. NEP 活性を増強する低分子化合物については, 天然化合物のスクリーニングにより候補としてカテキン類を見出した. カテキン類が AD 病態を改善するという報告は以前からあるが, 水溶性が高いため腸管での吸収効率や脳内移行性などの生体内利用率に問題があった. そこで, (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCg) にアルキル基を導入して脂溶性を付与した誘導体を創製したところ, NEP 活性を EGCg 以上に増強 (2.5-3.0 倍) するばかりか, A $\beta$  の産生を抑制する  $\alpha$  セクレターゼ活性の増強作用も併せ持つことが明らかになった. これらの脂溶性カテキンは産生系と分解系を同時に制御して, 効率よく脳内 A $\beta$  を低下させることができるため, 根本的 AD 治療薬の有力な候補になると考えられる.

## シンポジウム 15

「A $\beta$  除去メカニズム Update Degradation/Clearance System of Pathogenic Molecules – Update」

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 2. レニン・アンギオテンシン系と A $\beta$ 除去

鄒 鷗, 駒野 宏人

岩手医科大学薬学部神経科学講座

アミロイド前駆体タンパク質 (APP) から産生されるアミロイド  $\beta$  タンパク質 (A $\beta$ ) の重合や蓄積が, アルツハイマー病発症の要因とされている. 分泌される A $\beta$  は, 主に A $\beta$ 40 と A $\beta$ 42 の 2 種存在し, A $\beta$ 40 がその 9 割を占める. A $\beta$ 42 は重合能および神経毒性が強い分子であり, A $\beta$ 42 の増加, または A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比の増加がアルツハイマー病の発症を引き起こす原因であることが示唆されている. 一方, 単体で存在しうる A $\beta$ 40 は, 抗酸化作用と抗 A $\beta$ 42 凝集作用を持つことによって神経保護作用を発揮することが明らかとなった. 我々は, 毒性の強い A $\beta$ 42 を A $\beta$ 40 へ変換する酵素 (A $\beta$  変換酵素) として, アンギオテンシン変換酵素 (ACE) を同定した. ACE は, レニン・アンギオテンシン系における血圧調節に重要な酵素であり, 高血圧症治療のために多くの ACE 阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が臨床に用いられている. 最近, 我々は, 新たにアンギオテンシン受容体タイプ Ia (AgtrIa) の欠損は, 脳内 A $\beta$  蓄積を顕著に阻害することを明らかにした. しかし, ARB の種類によって, A $\beta$  産生を増強させるものもあった. 以上より, 血圧制御のレニン・アンギオテンシン系は A $\beta$  代謝及びアルツハイマー病発症に関与していることが示唆された.

## シンポジウム 15

「A $\beta$  除去メカニズム Update Degradation/Clearance System of Pathogenic Molecules – Update」

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 3. アストロサイト由来新規 A $\beta$ 分解酵素 KLK7 の同定と解析

木棚 究, 建部 卓也, 富田 泰輔

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

孤発性アルツハイマー病 (AD) 患者においてアミロイド  $\beta$  タンパク (A $\beta$ ) のクリアランス能の低下が示唆されており, A $\beta$  を分解する酵素の同定と解析は AD 発症メカニズムや治療に繋がる可能性がある. 我々は, 特に A $\beta$  分解活性の亢進による治療を考慮する上で, 病態の進行に伴い失われていく神経細胞より, 細胞数も多くかつ増殖能もあるグリア細胞に注目することを考えた. そして生化学的・分子生物学的解析を行い, グリア細胞の一つであるアストロサイトが A $\beta$  分解活性能を示す酵素を分泌していること, またその責任分子として, 組織型カリクレインファミリー分子の一つである Kallikrein-related peptidase 7 (KLK7) を同定した. Klk7 ノックアウトマウスでは脳内 A $\beta$  量の有意な上昇を認め, KLK7 は生理的条件下において脳内 A $\beta$  クリアランスを担っている分子であることが明らかとなった. ヒトの AD 脳や CSF で KLK7 が低下していることが既に報告されており, KLK7 は AD 発症メカニズムや治療に繋がりうる分子と考えられる. これらのことについて, 研究データを中心に報告する.

## シンポジウム 15

「A $\beta$  除去メカニズム Update Degradation/Clearance System of Pathogenic Molecules – Update」

10月4日(日) 9時30分~11時30分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 4. 脳関門を介した脳内アミロイド $\beta$ ペプチド排出輸送の分子機構

大槻 純男<sup>1)</sup>, 伊藤 慎悟<sup>1)</sup>, 寺崎 哲也<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学分野, <sup>2)</sup>東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野

アミロイド  $\beta$  ペプチド (A $\beta$ ) の産生系のみならずクリアランス系も中枢 A $\beta$  レベルの規定因子として重要である. 脳関門には A $\beta$  を脳から血液に排出する中枢クリアランス機構が存在する. 脳内の細胞等を標的とするアルツハイマー病治療薬は脳関門を透過する必要がある, 開発の障害となっている. 一方, 脳関門は, 直接, 循環血液と接しているために脳関門を透過する必要はない. 従って, 脳関門を介した A $\beta$  排出輸送に関わる分子は, アルツハイマー病治療薬の有用なターゲットと考えられる. 我々は, マウスやラットの脳内や脊髄液中に A $\beta$  を投与し, 脳関門からの排出機能を直接解析することによって, 脳関門を介した A $\beta$  排出の分子機構の解析を行ってきた. 脳関門には, 血液脳関門および血液脳脊髄液関門の2つ脳関門が存在する. これまでに血液脳関門における A $\beta$  の排出輸送には LDL receptor related protein 1 (LRP-1) が関わっていることが報告されている. しかし, 我々の解析では血液脳関門の A $\beta$  の排出輸送における LRP-1 の寄与はきわめて小さいということが示された. 一方で, もう一つの脳関門である血液脳脊髄液関門に脳脊髄液から A $\beta$  を排出する活性があることを *in vivo* で明らかにし, さらに, その排出輸送には, LRP-1 が関与していることを明らかにした. 本シンポジウムでは, これらの結果も含め脳関門における A $\beta$  排出輸送の分子機構に関する我々の最新の知見を紹介する.

## シンポジウム 16

「PSP, CBD 研究の進歩」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 1. 病理像からみた PSP と CBD

吉田 眞理

愛知医科大学加齢医科学研究所

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP) と大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration, CBD) は、パーキンソンニズムと認知症を呈する 4 リピートタウオパチーの代表的疾患である。病理学的には、PSP は淡蒼球、視床下核、黒質を主体とする大脳基底核、脳幹部被蓋、小脳歯状核に変性の首座があり、CBD では主として大脳皮質と淡蒼球、黒質を主体とする変性を示す。両疾患は、神経細胞とグリア細胞の両者にタウの細胞病理を示すことが特徴で、グリアのタウ蓄積形態は病理診断上の形態学的指標となっている。PSP では、神経原線維変化 (NFT)、アストロサイトの封入体である tufted astrocyte, coiled body を認めるのに対して、CBD では神経細胞には ballooned neuron、線維形成の乏しい pretangle がみられ、アストロサイトの封入体は astrocytic plaque を示し、グリア細胞と神経細胞の突起の混在からなると考えられる thread が、大脳皮質、白質、基底核、脳幹部などに出現する。両疾患は、病変分布の広がりにより臨床病理像に幾つかのサブタイプがみられる。PSP は高齢者のパーキンソンニズム、認知症をきたす疾患の中で比較的頻度の高い鑑別疾患となっており、特徴的な臨床病理像を知っておくことが重要である。

## シンポジウム 16

「PSP, CBD 研究の進歩」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 2. PSP と CBD の生化学

新井 哲明

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) と大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD) は、ともに神経細胞およびグリア細胞内に 4 リピートタウが蓄積するが、タウ凝集物の形態が異なり、PSP では tuft-shaped astrocyte, CBD では astrocytic plaque が病理学的診断マーカーである。最近、PSP および CBD の患者脳からの抽出物をマウス脳に接種すると、各々の病理像が再現されることから、異常タウの伝播の可能性が指摘されている。以前我々は、両疾患の不溶性タウの生化学的違いについてイムノブロットにて検討し、PSP は 33 kDa のシングルバンド、CBD は 37 kDa のダブルットが優位なパターンを示すことを報告した。タウの全長をカバーする多種類の抗体を用いたイムノブロットおよびアミノ酸配列解析の結果、これらのタウ断片はアミノ末端側の切断部位が異なっていることを確認した。さらに、プロテアーゼ耐性タウのイムノブロットにおけるバンドパターンも両疾患間で異なっていた。以上から、異常タウの疾患特異的なコンフォメーションが、両疾患の病理像を規定し、さらに伝播の際の strain の保持に関与している可能性がある。

## シンポジウム 16

「PSP, CBD 研究の進歩」

10月4日(日) 13時00分~15時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 3. 進行性核上性麻痺 (PSP) のバイオマーカーの現状と展望

池内 健

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学

進行性核上性麻痺 (PSP) は、大脳皮質基底核変性症 (CBD) と共に 4 リポート・タウオパチーに分類される神経変性疾患である。PSP の典型的臨床病型 Richardson's syndrome (RS) では易転倒性や垂直性眼球運動障害、筋固縮が見られる。RS 型以外にも PSP-parkinsonism, pure akinesia with gait freezing, PSP with cerebellar ataxia など多様な臨床病型が存在する。同じ病理所見を基盤とする PSP に多彩な臨床病型が存在することは、臨床徴候に依存した PSP の臨床診断に困難が伴うことを意味する。このような背景から、PSP の病態を反映する診断バイオマーカーが求められる。また、欧米では PSP を対象とした第 III 相臨床治験が行われている。PSP に対する病態修飾薬を用いた臨床治験が視野に入った現状では、均一の病理背景を有した臨床診断例をバイオマーカーを用いて選別することが重要となるであろう。しかしながら、脳脊髄液バイオマーカーを用いた従来の報告では、診断効率が高い PSP に対するマーカーは未確立である。その理由の一つとして、PSP を対象とした大規模な疾患コホート研究がなかったことがある。そこで、PSP/CBD の自然歴の解明と疾患バイオマーカーの開発を目的とした多施設共同コホート研究：JALPAC 研究が今年度からスタートした。本シンポジウムでは、PSP のバイオマーカー研究の最近の動向をレビューし、JALPAC 研究の現状を紹介することで、今後の PSP バイオマーカー研究を展望する。

## シンポジウム 16

「PSP, CBD 研究の進歩」

10月4日(日) 13時00分~15時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 4. PSP と CBD : 認知と行動の障害

森 悦朗

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野

従来、基本的に運動障害の範疇だと考えられていた PSP と CBD に、認知と行動の障害が高頻度に生じること、それが中心的症状である場合があることが認識されたのは、最近のことである。PSP における前方型あるいは皮質下型の認知症が生じること、CBD において種々の失行症、alien limb sign, 皮質性感覚障害などの CBS を構成する症候については当初より認識されていたが、最近では両者とも失語が高頻度に見られ、時に病初期に失語症としての発症が知られるようになった。進行性非流暢性失語は原発性進行性失語の 1 型であり、前頭側頭葉変性症で生じるとされていたのだが、現在では PSP も CBD よるものが少なくないことが指摘されている。この講演では、PSP と CBD における認知と行動の障害を概観するとともに、言語障害、特に進行性非流暢性失語に注目して、その概念、症候学、画像について整理する。

## シンポジウム 16

「PSP, CBD 研究の進歩」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 5. CBD, PSP の臨床像—精神科の立場から

横田 修<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>きのこエスポアル病院精神科, <sup>2)</sup>岡山大学大学院精神神経病態学

CBD と PSP の診断特異的なグリア病変は形態の異なる astrocytic plaque と tufted astrocyte であるが、共に線条体と前頭葉皮質に好発する。神経原線維変化も両疾患において前頭葉皮質、基底核・脳幹諸核に好発する。このように両疾患間では病変の分布が類似するため臨床像スペクトラムもほぼ共通となり、大脳皮質病変が前方に偏ると前頭側頭型認知症 (FTD)、頭頂葉に偏ると皮質基底核症候群 (CBS)、中心前回下部から下前頭回後方部に強いと非流暢性失語 (PNFA) や発語失行、脳幹病変が強いと眼球運動障害や易転倒性の目立つ Richardson 症候群 (RS) を呈しやすいという臨床病理相関がある。CBD 剖検例の臨床像は CBS 17-48%, FTD 9-33%, RS 8-42%, PNFA19-42% と報告され、PSP 剖検例では RS の頻度がやや高い。行動異常初発で精神科を受診する例には、被影響性亢進、注意転導性亢進、強制的行動による常同・脱抑制で早期に社会生活不能となる典型的 FTD、暴力や易怒性以外に前頭葉症状を欠く例、軽い強制的行動は認められても生活は自立している例、幻覚妄想状態を呈す例などがある。この臨床像は辺縁系の嗜銀顆粒病で修飾されている可能性もある。初期に運動障害を欠く病理学的 CBD 例では経過を通じて運動障害が軽い傾向があり、罹病期間が同等であっても CBS や RS で初発した例より病変は有意に軽い。当日は精神科を受診した CBD と PSP 自験例の臨床・病理特徴に関するデータを中心に呈示する。

## シンポジウム 16

「PSP, CBD 研究の進歩」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第4会場 小会議室(1))

### 6. 臨床—神経内科の立場から

下畑 享良, 西澤 正豊

新潟大学脳研究所神経内科

近年、4リポートタウオパチーである進行性核上性麻痺 (PSP)、および大脳皮質基底核変性症 (CBD) の疾患概念、病型分類、診断基準は大きく変化し、臨床現場でも混乱が見られている。PSP では典型的な臨床像である Richardson 症候群のほか、PSP-parkinsonism (PSP-P)、PSP-pure akinesia and gait freezing (PSP-PAGF)、PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS) など多様な臨床像を呈することが明らかになった。また本邦からは小脳性運動失調を主徴とする小脳型 PSP (PSP-C) も報告され、近年、一つの病型として認知されつつある。一方、CBD に関しては、典型的な臨床像を呈する症例は corticobasal syndrome (CBS) として捉えられ、その臨床診断基準が複数提唱されたが、2013年には病理学的に診断された CBD の臨床像を検討して作成された Armstrong 診断基準が報告された。本講演では PSP, CBD の疾患概念や病型分類の変化、臨床診断基準について概説し、さらに今後の課題について議論したい。

## シンポジウム 17

「認知症研究のブレークスルーとモデル動物」

10月4日(日) 13時00分~15時00分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 1. アルツハイマー病研究に資するモデルマウスの開発と応用

齊藤 貴志<sup>1),2)</sup>, 西道 隆臣<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>理研脳科学総合研究センター, <sup>2)</sup>JST さきがけ

疾患研究において、各疾患病態を適切に再現するモデル系(細胞・動物)が必要不可欠である。アルツハイマー病(AD)研究では、AD病理を構成する主要成分として、アミロイドβペプチド(Aβ)およびTauを過剰発現させることで病理を再現することを試み、それらモデル系を用いて研究が展開されてきた。一方で、過剰発現法によるモデル系が、artifactを誘導していることが指摘されており、そこから得られる一部の結果の妥当性に懸念がもたれてきた。最近我々は、過剰発現系に頼らず、ノックイン手法をベースにしたADモデルマウスの開発に成功した。アミロイド病理に関しては、アミロイド前駆体蛋白質APPの家族性変異を多重にノックインすることで、AD脳に類似したアミロイド病理および神経炎症の再現に成功した。また、Tauに関しては、マウスTau遺伝子をヒトTau遺伝子に置き換えたhTauノックインマウスの作製にも成功した。APP/hTauダブルノックインマウスの交配も進行しており、現在解析を進めている。これらノックインマウスの妥当性を紹介すると共に、如何にAD研究の展開に応用・貢献していけるのかを議論したい。

## シンポジウム 17

「認知症研究のブレークスルーとモデル動物」

10月4日(日) 13時00分~15時00分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 2. モデルマウスを用いた Aβ oligomer 毒性の検討

瓦林 毅

弘前大学医学部脳神経内科

【目的】 アミロイドβ蛋白(Aβ) oligomerの神経毒性機序について産生マウス Tg2576 および tau 産生マウス TgTauP301Lを用いて検討を行った。【方法】 Tg2576 マウスおよび Tg2576 xTgTauP301L マウス脳を蔗糖分画で分画して lipid rafts 分画を含む各分画で Aβ oligomer, tau などを経時的に検討した。【成績】 Tg2576 マウス脳で Aβ oligomer は最初に lipid rafts 分画に出現し、学習障害と相関した。Aβ は lipid rafts で蓄積を続け、凝集が促進された。リン酸化 tau も早期より lipid rafts 分画に蓄積した。Aβ は lipid rafts 分画で cellular forms of prion protein (PrPc) と複合体を形成しており、Fyn-NMDA cascades の活性化および tauopathy の誘発が認められた。Aβ oligomer を標的とした治療で学習障害は改善された。【結論】 Aβ oligomer は lipid rafts で Fyn-NMDA cascades の活性化および tauopathy を誘発して神経毒性を誘発し、AD 治療の標的として重要と考えられた。

## シンポジウム 17

「認知症研究のブレークスルーとモデル動物」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 3. 次世代の認知症研究におけるショウジョウバエモデルの有用性

飯島 浩一, 榊原 泰史, 関谷 倫子

国立研究開発法人国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部

アルツハイマー病における神経細胞死の分子機序については不明な点が多く、その過程を抑止する治療法は現在までのところ存在しない。近年、患者脳内で見られる変化を遺伝子レベルで集積し、システム生物学を駆使して発症機序の階層性を遺伝子ネットワークの変化として読み取る試みがなされている。これらの方法で選定された候補遺伝子群と神経細胞死の関係を明らかにするためには、モデル動物を用いた実験的検証が必須である。これまでに、アルツハイマー病病態を再現するマウスモデルが開発されてきたが、多数の候補遺伝子群について網羅的な解析を行うことは困難であり、その前段階でのスクリーニングの系が必要となる。これまでに、我々を含む複数の研究室において、ヒトA $\beta$ 、またタウを過剰発現するトランスジェニックショウジョウバエが開発され、神経細胞死の分子機序について研究が進められてきた。また近年、ショウジョウバエ全遺伝子についてRNAiトランスジェニックライブラリーが整備され、逆遺伝学による網羅的な解析も容易に行えるようになった。本講演では、これまでに開発されてきたアルツハイマー病モデルショウジョウバエ、及び最新の遺伝学ツールキットを概観し、当研究室で進行中の研究の紹介を通して、次世代のアルツハイマー病病態修飾因子の同定に向けた、ショウジョウバエモデルの有用性、さらに今後の展開について議論したい。

## シンポジウム 17

「認知症研究のブレークスルーとモデル動物」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 4. 認知症モデルマウス開発とイメージングバイオマーカー開発の相互促進

樋口 真人

放射線医学総合研究所

変性型認知症分子病態を説明する理論として、毒性タンパク蓄積を「上流」プロセスとし、神経炎症、神経伝達異常などの「中流」プロセスが連鎖的に誘発され、「下流」プロセスである神経細胞死に至るカスケード仮説が広く受け入れられている。カスケード内のそれぞれのプロセスを生体脳で可視化できれば、時系列解析により上下関係を実証できる。また、いずれかのプロセスを遺伝学的・薬理的に制御することで、他のプロセスへの影響を調べ、プロセス間の因果関係をイメージングで明らかにできる。ポジトロン断層撮影(PET)やMRIは臨床で利用可能だが、多くのプロセスを同一被験者で長期間PET・MRIで追跡するのは現実的とは言い難い。一方、モデル動物であれば、複数プロセスを同時に観察し、遺伝子改変を含む種々の方法でプロセスの制御を行いながら、比較的短期間の経時変化追跡で上下関係・因果関係を解析できる。PET薬剤やMRI撮像法はヒトとモデル動物で共通化できるので、同一の画像バイオマーカーを指標としてヒトとモデル動物の病態を比較し、モデル動物の妥当性を検証しうる。各プロセスを可視化する適切なイメージング法がない場合は、モデル動物を利用して新規PET薬剤を開発し、診断・治療評価マーカーとして臨床応用可能である。本発表では、このようなモデルマウスと画像バイオマーカーの開発・評価の相互促進について、いくつかの実例を紹介する。



## 認知症診療ホットトピック

「認知症医療・介護の現在と未来」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 1. 認知症疾患医療センターの現在と未来

栗田 圭一

東京都健康長寿医療センター研究所

認知症疾患医療センターは、「保健医療・介護機関等と連携を図りながら、認知症疾患に関する鑑別診断、周辺症状と身体合併症に対する急性期治療、専門医療相談等を実施することにより、地域における認知症疾患の保健医療水準の向上を図ること」を目的に設置された医療資源である。2015年5月現在、47都道府県18指定都市の303施設(基幹型14、地域型280、診療所型9)が指定を受けている。2012年～2014年の活動状況調査では、認知症疾患医療センターは総じて良好に機能しているが、1)機能水準のばらつきが大きいこと、2)地域によっては圏域が広すぎるために予約待機期間が長いこと、3)基幹型の指定は少ないこと、4)2014年に新たに設けられた診療所型の指定も少ないこと、5)精神科病院の平均在院期間が長いこと、などの課題も指摘されている。新オレンジプランでは、「認知症疾患医療センターについては、都道府県ごとに地域の中で担うべき機能を明らかにした上で、認知症疾患医療センター以外の鑑別診断を行うことができる医療機関と併せて、計画的に整備していく」とされており、すでに独自の「拠点機能」を考案し、独自の「類型化」を進めている都道府県もある。2015年には老人保健健康増進等事業において委員会が設置され、認知症疾患医療センターが担うべき拠点機能と類型化に関する検討が行われている。こうした動きを踏まえ、認知症疾患医療センターの現在と未来について私見を述べる。

## 認知症診療ホットトピック

「認知症医療・介護の現在と未来」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 2. 認知症の人やその家族の視点をどのように医療介護に生かすか

永田 久美子

認知症介護研究・研修東京センター

【本人が語る「本人視点」の時代】認知症分野に「本人視点」が導入されて四半世紀が過ぎた。「提供側視点」から「本人視点」への転換を通じ、医療・介護の方向性やあり方の抜本的な変革が積みあげられてきている。さらに近年は、「本人視点」自体の見直しが進みつつある。大きな端緒となったのは認知症の本人自身だ。体験の内実や自身の考えを語る(記す)人が増え、本人組織が誕生する時代になった。それらを通じ、医療・介護で「本人視点」とされている多くは「想定された本人視点」に過ぎず(「本人自身の視点」とは似て非なるもの)、未知の事象や改善課題が豊富に浮かび上がってきている。【本人自身の視点を通じた主な課題】1)本人が感じている・考えていることと医療・介護者のとらえ方・解釈の相違、2)本人が望む関係性と実際の相違、3)本人が望むことと提供される支援の相違(気づき始め～初診・検査・服薬～後)、4)本人が求めているが今ないこと(自分がわかり納得して医療・介護を利用するための情報・相談、希望ある生活を共にプロデュースする存在、初期空白の期間の支援、家族や地域と関係を保つ支援等)、4)意思を表現せなくなる時期の備え、5)研究協力のあり方 【未来にむけて】本人自身に学びながら本人視点に近づき医療・介護を一つ一つ共に創りなおすことが、認知症のみではなく超高齢社会の医療・介護全般、そして地域社会を創造する試金石になると考える。

## 認知症診療ホットトピック

「認知症医療・介護の現在と未来」

10月4日（日） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

### 3. 認知症研修のこれから

武田 章敬, 鷺見 幸彦

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

平成27年1月に公表された「認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）」では認知症の医療・介護等に関わる人材確保の必要性が提唱されている。国はこれまで医療・介護従事者を対象として様々な研修を行ってきた。「認知症サポート医養成研修」はかかりつけ医や介護専門職に対するサポートや地域包括支援センター等との連携作りなどを通じて地域における連携の推進役となることを期待され、平成17年度から開始された。また、平成18年度から、認知症サポート医が企画・立案・講師等を務める「かかりつけ医認知症対応力向上研修」が開始されている。「介護従事者に対する研修」は、認知症介護の質の向上を目的として全国3ヶ所（東京・仙台・大府）に設置された現在の認知症介護研究・研修センターを中心として、平成13年度から「認知症介護実践者研修」「認知症介護リーダー研修」「認知症介護指導者研修」等が行われている。認知症の人が身体疾患に罹患しても適切な医療を受けることができるよう「一般病院勤務の医療従事者に対する認知症対応力向上研修」が平成25年から開始されている。「認知症初期集中支援チーム員研修」は平成25年度に全国10か所で認知症初期集中支援チームがモデル事業として始められたときから開始となっている。本シンポジウムにおいてはこれらの研修の課題と今後の方向性につき自験データを含めて論じたい。

## 認知症診療ホットトピック

「認知症医療・介護の現在と未来」

10月4日（日） 13時00分～15時00分（リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2）

### 4. 認知症初期集中支援チーム～全国での実施に向けて～

真子 美和

厚生労働省老健局認知症・虐待防止対策推進室

認知症初期集中支援チームは、「認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）」の中で、認知症の方が住み慣れた地域で暮らしていけるように、早期診断・早期対応の体制整備の重要な施策の一つとして位置づけられている。そのため、平成25年度にモデル事業、平成26年度に地域支援事業の任意事業として位置づけ、今年度は地域支援事業の包括的支援事業とし、平成30年度にはすべての市町村で実施することとしている。しかし、実施する市町村が少ないため、昨年度事業を実施していない理由について自治体に調査を行ったところ、チーム員たる医師等の専門職の確保が困難である等の声が多かったため、今年度からチーム員の質を担保できる範囲内で、一定の弾力的な取扱いを可能とした。また、チーム員に対する研修については、今年度から地域医療介護総合確保基金の対象とし、必要な予算の確保を支援している。各自治体においては、都道府県規模で、未実施自治体に対し、事業実施市町村から実際の取組に当たっての工夫点や問題点、解決方法等を具体的に紹介する等の研修会を行う等して、取組の促進を図っていただきたい。チームの活動は、「認知症」の枠組みのなかで開始されるが、最終的には地域の医療介護を含む社会資源の総力を結集することとなる。そのためには、医療介護の関係機関と有機的連携が必要である。そのような取組が円滑に進むように、支援していく。

## 認知症診療ホットトピック

「認知症医療・介護の現在と未来」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 5. 医療介護連携の情報共有—先達地域での取り組み—

内海 久美子

砂川市立病院認知症疾患医療センター

当院では精神科・脳神経外科・神経内科の3科協働のもの忘れ専門外来を2004年から開設している。当外来はかかりつけ医が日常診療を担っていただく病診連携を基本として、紹介状を持参してもらう。かかりつけ医には詳細な情報提供書のみならず、画像診断レポートを送付している。これらの情報により認知症医療の知識を高めて、早期発見していただき、典型的なアルツハイマー型認知症であれば自分で診断治療ができるようになる。ケアマネジャーにもかかりつけ医に送る情報全てを送付することにより、認知症の早期発見や各認知症の疾患特性を把握して適切な介護プラン作成を可能にする。ケアマネジャーからは当院やかかりつけ医に当院が作成した認知症状況シートを送付してもらう。2013年から支えあい連携手帳の運用を開始した。全国では様々な手帳が使用されているが、この手帳の特徴は以下の4点である。1. 前述したケアマネジャーからの認知症状況シートを手帳に組み込むことによって、関係者全員の情報共有。2. 処方内容が変更になった時のみ、薬剤シールを貼付して変更内容が分かるようする。3. 家族も含め、関係者全員の情報交換。4. エンディングページ：経口摂取が不能になった時に経管栄養などを希望するかを本人と家族に記載していただく。このような情報共有により、医療と介護だけではなく家族も含めて行うことにより、シームレスな医療介護の提供につながると考える。

## 認知症診療ホットトピック

「認知症医療・介護の現在と未来」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### 6. 介護者の介護負担軽減へのアプローチ

#### —段階的教育支援プログラム開発研究より—

清家 理<sup>1),2)</sup>, 櫻井 孝<sup>1)</sup>, 住垣 千恵子<sup>1)</sup>, 武田 章敬<sup>1)</sup>, 福田 耕嗣<sup>1)</sup>, 遠藤 英俊<sup>1)</sup>, 鳥羽 研二<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター, <sup>2)</sup>京都大学こころの未来研究センター上廣こころ学研究部門

【目的】2012年より認知症を持つ人(以下、要介護者)および家族介護者(以下、介護者)に対する教育的支援を継続している。本研究では認知症のステージを考慮した介護者に対する教育的支援方法の検証を実施した。【方法】研究対象は2013年6月-同年12月開催のプログラム(領域:医学/ケア/心理/福祉,全12回)参加者10名,主なデータは,属性,TMS(抑うつ,怒り,疲労,緊張,混乱,活気を測定)であった。【結果】以下,各データ(最頻値または標準偏差)について,介護者属性(N=10)は年齢:70代(60.0%),介護年数:3.4±1.5,要介護者の属性(N=9)は,年齢:72.9±6.8,診断名:AD(62.5%),診断年数:6.5±9.6,MMSE:18.0±3.5であった。一方,各講義前後のTMS変化では,ケア:パーソンセンタードケアの考え方(疲労:6.8±4.0→4.6±2.3, p=0.034),心理:認知症を持つ人への傾聴方法(混乱:6.0±3.1→4.6±2.2, p=0.042),福祉:介護地図作成による自己内省(抑うつ:6.1±2.8→3.5±1.3, p=0.044),ソーシャルサポートの活用方法(抑うつ:6.7±2.6→3.1±0.7, p=0.003)で有意差が見られた。【結論】有意差が見られた4コンテンツは,ネガティブな感情スコアの低下があり,相互交流型講義による介護者同志の心理ケアの発動が考えられた。以上により,認知症が進行している過程での介護者に対する教育的支援介入方法として,1:介護実践に直結する包括的なコンテンツ構成,2:相互交流が図れるプログラム運営設計が示唆された。

## ホットトピック徹底討論

「オリゴマーって何だ」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 1. A $\beta$ オリゴマーの総論と治療ターゲットとしての意義

松原 悦朗

大分大学医学部神経内科学講座

アルツハイマー病は、細胞内外への線維性構造物の蓄積病をその基本病態とする。このアルツハイマー病発症病理過程でみられる最も早期の変化は細胞外に認められる $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )を主要構成成分とする斑状の嗜銀性構造物(老人斑)であり、本来可溶性の生理的A $\beta$ の産生・分解・クリアランスの代謝機構が何らかの原因で破綻し、不溶性の高まった病的A $\beta$ が脳実質に蓄積し、老人斑としての脳アミロイド沈着を形成し、認知症を惹起すると考えられていた。しかし、老人斑A $\beta$ アミロイド線維自体の発症病態への関与は低く、アミロイド線維形成して沈着・蓄積する前の中間分子(A $\beta$ オリゴマー)こそがその本態(いわゆるシナプス機能障害を引き起こす病態惹起性神経毒性分子)で、アルツハイマー病の治療標的であることが認識されてきている。こうしたA $\beta$ オリゴマーの蓄積が引き金となり、二次的に神経細胞内にタウを主要構成成分とする嗜銀性構造物(神経原線維変化)蓄積をきたす神経変性(タウオパチー)・神経細胞死が引き起されアルツハイマー病の病像が完成すると考えられているが、本講演においては自験例を中心に、A $\beta$ オリゴマー蓄積制御病態の側面からアルツハイマー病の治療ターゲットとしての意義を議論したい。

## ホットトピック徹底討論

「オリゴマーって何だ」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 2. Osaka mutationの発見とA $\beta$ オリゴマーの毒性

梅田 知宙, 富山 貴美

大阪市立大学大学院医学研究科脳神経科学

アルツハイマー病(AD)は、脳内に蓄積するA $\beta$ オリゴマーが原因で発症する。しかし、AD脳にはA $\beta$ オリゴマーとA $\beta$ フィブリルは共に存在し、A $\beta$ オリゴマーこそが発症に寄与しているという直接的な証拠は存在しなかった。この疑問に対する答えとして、2008年、我々は家族性ADから発見した新しいAPP遺伝子変異Osaka変異について報告した。Osaka変異はAPPの693番目(A $\beta$ の22番目)のGluの欠失型変異であり、産生される変異A $\beta$ はフィブリルを形成せずオリゴマーのみを形成した。実際にOsaka変異のAD患者には老人斑がなく、この発見はA $\beta$ オリゴマーのみでADが発症しえることの証明となった。さらに我々はOsaka変異型APP(APPOSK)を導入したマウスを作製し、その解析から、A $\beta$ オリゴマーの細胞内蓄積とシナプス消失・記憶障害が同時に生じることを見出した。これはAD初期の特徴である細胞内A $\beta$ 蓄積がシナプス障害に寄与する可能性を示唆する。そこで、マウス/ラットから得た初代神経細胞にAPPOSKの導入により細胞内A $\beta$ オリゴマー蓄積を再現したところ、樹状突起上のスパインに形態異常が見られた。タウ欠損マウスから得た初代神経細胞でも同様にスパイン異常が観察され、細胞内A $\beta$ オリゴマーによるスパイン毒性はタウに依存しないことが分かった。さらに、この際、細胞内A $\beta$ オリゴマーは神経突起内のBDNFやオルガネラの輸送障害を引き起こしており、これらがスパイン異常に寄与することが示唆された。

## ホットトピック徹底討論

「オリゴマーって何だ」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 3. タウオリゴマーの種類とその機能

前田 純宏<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup> グラッドストーン研究所神経変性疾患研究部門,

<sup>2)</sup> カリフォルニア大学サンフランシスコ校神経学部門

アルツハイマー病の主要な病理像の一つである神経原線維変化は、認知機能低下との相関性が高い事、神経原線維変化の主要な構成成分であるタンパク質の遺伝子における変異が家族性の神経変性疾患を引き起こしうる事、それらの病理像としても神経原線維変化が観察された事などから、神経変性へ密接に関与しているものと考えられた。タウタンパク質は線維状の凝集体として神経原線維変化を形成する為、タウ線維形成阻害剤などが、アルツハイマー病の治療薬、予防薬として機能する事も考えられた。しかし、神経原線維変化を伴わない多数の神経細胞死や、タウ線維形成を伴わない神経変性を起こすショウジョウバエのモデル、タウ線維形成は継続しているにも関わらず神経細胞の脱落が起こるモデルマウス等が報告されて以降、タウ線維それ自身ではなく、その中間体の神経変性への寄与が想定された。そして、 $A\beta$ オリゴマーが報告されて以降は、その中間体というのはタウのオリゴマーではないかと仮定された。その後、我々を含む複数のグループからタウオリゴマーの存在が報告され、タウにおいても、 $A\beta$ 同様にタウ線維では無いタウの凝集体が神経毒性を持つ可能性が議論されている。しかし、それらの報告においては、非線維状凝集体の呼称、定義、検出法などは様々である。そこで、本発表においては、それらの定義、呼称、関係性を整理し、想定される機能についても議論する。

## ホットトピック徹底討論

「オリゴマーって何だ」

10月4日(日) 13時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第3会場 中会議室)

### 4. タウオリゴマー研究の総括と今後の展望

佐原 成彦

放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

近年、アルツハイマー病を含めた認知症研究では予防や適切な治療的介入を行う先制医療を目指して発症前の無症候期におこなう早期診断の重要性が指摘されている。タウタンパク質の脳内蓄積は、アルツハイマー病などの神経変性型認知症の中核病変で、認知症診断および治療の主要標的として注目されている。分子生物学、神経生化学、タンパク質化学の進歩によって、タウタンパク質凝集過程が解き明かされつつあるが、このタンパク質の脳内蓄積に伴う進行性の神経変性メカニズムは、4半世紀以上の研究が続けられているにもかかわらず、未だ解明されていない。今のところ、毒性をもつタウオリゴマーが細胞から細胞へと伝播していくことによって病態を引き起こすのではないかと考えられているが、毒性の本体であるタウオリゴマーを我々はとらえきれていない。漠然とタウ分子の2量体から顆粒状凝集体までをオリゴマーとよいか？あるいは、特定の分子種をもつものだけをタウオリゴマーというべきなのか？議論が分かれるところである。また、タウオリゴマーの定義付けをする以前に、タウタンパク質にはリン酸化、ユビキチン化、断片化など様々な側面があり、議論がより複雑になっている。本演題では、正常タウタンパク質と異常タウタンパク質の境界線がどこにあるのかを提案し、タウ研究の将来性について議論したいと考えている。

## トピックス 1 10月4日(日) 14時00分～15時00分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

### 認知症患者と患者の会が担ってきた役割—これまでとこれから—

家族の会 35年の歴史	秋田谷 一
本人・家族が必要としている支援とは	
①本人支援について	前田 栄治・美保子夫妻
②家族の会に寄せられる相談電話から	中畑 年子
③医療との連携に求めるもの	工藤せい子
三行レター紹介	

「認知症のひとと家族の会」は35年前に結成され、全国47都道府県に12,000人を要する組織となり、つどいを主体としたネットワーク形成と介護支援、活発な啓発活動を繰り広げてきた。最近では政策提言や世界的な連携を推し進めている。青森では6年前に44番目の支部として発足したが、現在、会員200名を有し、全国的にもめざましい活動を行っている。本トピックスでは、患者と家族に参加していただき、実際に患者と家族の現実的な活動の問題点と要望についてお話しいただき、患者と家族の目線から見た、認知症研究と診療の今後のあり方について展望する。

## トピックス 2

### 「薬剤師と認知症」

10月4日(日) 9時00分～10時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室 (4))

#### 1. (1) 一般社団法人日本薬局学会認知症研修認定薬剤師制度について (2) 薬局での認知症予防、早期発見の実践例の紹介

榊原 幹夫<sup>1)</sup>、大上 哲也<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> スギ薬局、<sup>2)</sup> 青森大学薬学部

##### (1) 「認知症サポート薬剤師」の養成の必要性

第7回日本薬局学会学術総会のシンポジウム「地域で支える認知症医療：薬剤師の社会的役割 保険薬局薬剤師の機能拡大」でアンケート調査を行った。保険薬局薬剤師は、認知症に関して積極的に関わりたいと思っているが、実践にうつせている薬剤師は少ない。「認知症に対応」できる体系的な知識、技能、態度が修得できる機会を増やし、薬局・薬剤師が認知症に取り組んでいる事例や症例を共有できる仕組みづくりが急がれるという結論<sup>1)</sup>が得られた。

薬剤師として医療者としての原点を出発点とし、認知症で苦しむ患者、家族に貢献し、医療者と介護者を支援、協働する理念の元で、「認知症をサポートできる薬剤師」が養成される体系的な研修プログラム並びに認定制度等の構築が急務であります。日本薬局学会はじめ薬剤師の関連学会、職能団体等においてその取り組みが始まっており、本学会のトピックスセッションもその一つであります。今回は、日本薬局学会主催ですすめられている「認知症研修認定薬剤師制度」について概略を紹介させていただきます。認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)にも「薬局・薬剤師の認知症への対応力向上」が明記されており、これからの薬局、薬剤師には、① 認知症の早期発見の役割を担い、② 認知症の疑いのある人に早期に気付きかかりつけ医等と連携し、③ 認知症の人の状況に応じた服薬指導等を適切に行うことができる、これら①～③の対応力の向上が求められています。本制度は、まさに①～③の対応力向上の推進を支援していく制度であります。

##### (2) 薬局における「認知症予防、早期発見」の実践例の紹介

薬局薬剤師は、医師・看護師・栄養士・ケアマネジャー・リハビリ専門職などと地域でチームを組み、在宅医療の現場でも重要な位置になるように努力が必要です。地域のトータルヘルスケアステーションとして、健康なときも、病気のときも、介護が必要になっても、どんなときでも対応できる「かかりつけ薬局」が必要となります。

今回は、薬局薬剤師が認知症予防、早期発見の取り組み、地域で活躍する事例を中心に発表をさせていただきます。

1) 榊原幹夫、大上哲也、水野由夏、藤原武、金澤智美、川原淳、原正朝、亀井浩行、金田大太、森啓：認知症認定薬剤師制度の必要性～認知症に関する保険薬局薬剤師の意識調査～  
薬局薬学6(2), 2014.124-132

## トピックス 2

「薬剤師と認知症」

10月4日(日) 9時00分～10時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 2. 認知症治療における薬剤師参画の効果

～認知症勉強会、地域連携パス、認知症情報冊子を通じた薬剤師との連携～

岡原 一徳, 土屋 利紀

けいめい記念病院

私達の病院は宮崎県国富町にあり、私は当院の「もの忘れ外来」の担当医である。認知症の診療とともに平成20年から月1回の国富町認知症勉強会「虹の会」を開催し、同じく平成20年から月1回発行する認知症情報冊子「ようこそ！もの忘れ外来へ」を発行している。目的は認知症の医療や介護に携わる他職種の関係作りと認知症に関する知識や情報の共有である。平成27年1月には、虹の会に参加する仲間たちと共同で、地域連携パス「虹手帳」を作成し、けいめい記念病院のホームページから自由にダウンロードし使用できるようにした。

どの地域でも同様であろうが、多様な認知症の介護施設があり、その設立母体でもある医院や病院があり、そしてそのすぐ近くに「かかりつけ薬局」がある。認知症に対する認識の高まりを受けて、認知症の方が薬物療法を受ける機会に格段に増えている。対象となる方の多くは高齢者である。抗認知症薬以外の薬剤も服用している場合が多く、高齢者の認知症では薬剤性認知機能障害の危険性も高い。認知症の薬物療法成功の鍵は、適切な薬物療法とその効果としての生活改善にある。地域にあって薬物療法に対する専門知識を持つ薬剤師が、認知症を正しく理解し、他の職種と情報を共有し認知症の人の生活全体から薬物療法の適正を判断することは、大きな効果をもたらしている。

当地域での認知症の治療連携、特に薬剤師が活躍する訪問薬剤管理指導や地域連携パスの運用の実際を紹介し、認知症認定研修薬剤師制度の重要性について考察する。

## トピックス 2

「薬剤師と認知症」

10月4日(日) 9時00分～10時30分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 3. 認知症ケアにおける薬局薬剤師の役割

狭間 研至

一般社団法人日本在宅薬学会

我が国は、高齢化率が21%を超えた超高齢社会へと突入し、医療制度のみならず社会保障制度の見直しを迫られています。今後、団塊の世代が後期高齢者となる2025年を1つの目標地点として、「地域包括ケア」という概念も提唱され、私たちが現在取り組んでいる医療・介護システムも大きく変わろうとしています。中でも、認知症の患者さんに対する治療やケアのあり方は、新しい治療薬やケアの概念のみならず、社会保障制度も変化するなかで変貌を遂げてきました。このような流れのなか、薬局薬剤師が取り組む認知症ケアには、大きく2つのあり方があるのではないかと考えています。

1つは、外来通院患者さんに対する早期発見の問題です。認知症の好発年齢を考慮すると、その初期段階を薬局店頭で発見し、適切な対応へとつなげることは可能なはずですが、患者さんが持ってこられた処方箋に従って、迅速・正確に調剤し、解りやすい服薬指導とともに投薬して、一連のできごとを薬歴に記載するということがだけが薬局薬剤師の役割ではなくなってきた現在、薬剤師が患者さんの病状や生活背景など全般をみて問題点を把握することは重要な役割を持つようになるでしょう。

もう1つは、在宅療養支援の現場で、薬剤師が行う居宅療養管理指導の内容を変えていくというものです。従来は、お薬の調剤と配達・配薬がメインで、付加的な要素として情報収集のための往診同行が行われていることが多いように感じます。しかし、医薬品によって認知症様の症状が引き起こされることがあったり、認知症治療に当たる医師が高齢者医療もしくは精神医療の専門家とは限らなかつたりするのが現在の在宅医療の現場と言えます。そんな中で、薬剤師が自ら調剤した薬剤がきちんと効果を発揮し、副作用が発現していないかをチェックして、次回の処方箋が書かれる前に医師にフィードバックすれば、認知症ケアの質は飛躍的に向上する可能性があります。5万7千軒を超える薬局、15万5千人を超える薬局薬剤師を地域医療リソースとして捉えれば、その変貌がもたらす日本の医療へのインパクトはとて大きいものになるはずです。

本講演では、薬局運営、薬剤師生涯教育に携わりながら、在宅医療の現場で医師として活動する立場から、薬局・薬剤師が認知症ケアにおいて果たすべき役割について私見を述べたいと思います。

## 教育セミナー

10月3日(土) 15時00分～17時00分 (リンクステーションホール青森 第5会場 小会議室(4))

### 「NeuroCPC と Brain Cutting」

村山 繁雄<sup>1)</sup>, 若林 孝一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク (神経病理) 部長, <sup>2)</sup>弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

剖検例から得られた臨床所見と剖検所見をもとに、病態を理解し、臨床的疑問を解決する取組が臨床病理検討会 (Clinicopathological conference: CPC) である。今回の教育セミナーではタイプの異なる2例の認知症剖検例を呈示する。剖検所見が出そろった時に臨床的問題点がどのように解決されるのか、その醍醐味を味わっていただきたい。さらに、本学会ではホルマリン固定された脳を用い、実際に Brain Cutting を行い、その手技や肉眼観察を行う取組を行っている。今回は会場の都合もあり、Brain Cutting を行うことはできなかったが、今年の6月に東京都健康長寿医療センターで実施された Brain Cutting をビデオ撮影し、約20分の映像にまとめた。これまで Brain Cutting の実際をビデオにまとめた記録はなかったように思う。その意味でも貴重な記録であり、今後とも学会員に役立てていただければ幸いである。

## サテライトプログラム

教育セミナー①「薬局、薬剤師に是非やってほしいこと！」

10月3日(土) 17時10分～19時00分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

認知症 700 万人時代における“地域の保険薬局、薬剤師”の果たすべき役割

田平 武

カワムラメディカルソサエティ河村病院神経内科

厚生労働省より 2025 年には認知症患者が 700 万人となることを推計する数字が発表され、今や認知症は身近な社会問題に拡大してきた。これからは、認知症診断後の在宅医療・介護に、今まで以上に薬剤師が関与する機会が増えてくることが予想される。新オレンジプランにおいては、薬剤師には単に服用中の薬剤を管理するだけでなく、患者家族の生活・人生に至るまで、個々の患者に適した「認知症対応力」が求められている。

服薬現場においては、患者自身の理解力、嚥下能力、身体能力などを把握するだけでなく、向精神病薬など患者の認知機能を悪化する薬剤や、レビー小体型認知症のように薬剤過敏があることなどに注意を払う必要のあるケースが増大してくる。

これからの地域包括ケアにおいては、薬剤師や薬局スタッフが、単独で、出来る事は限られているため、多職種との連携が必須となる。地域の保険薬局、薬剤師には医療・介護連携に向けたつなぎ役が期待される。

最近では、認知症の予防の観点から健康食品を使用するケースが増えており、DL/PO ホスファチジルコリン、ヒューペルジン A、フェルラ酸、DHA、クルクミンなど多種販売されている。これからの薬剤師には、個々の健康食品の有効性のみならず安全性、体内動態、素材の品質などをエビデンスに基づき適正に評価できる能力と情報提供力が求められる。

今後は、生活習慣病、視覚・聴覚機能が低下し認知症の発症リスクが大きい患者には、認知症の早期発見・予防への意識を高めていくことが重要であり、保険薬局はその啓発の場を担うことを期待したい。具体的には、認知機能バランサーや、嗅覚同定能力アセスメントツールを待合に導入し、上記サプリメントを店頭で置くなど、患者の早期発見・予防の意識向上を行う事も地域の保険薬局並びに薬剤師の重要な役割と考える。



## サテライトプログラム

教育セミナー②「薬剤師に知って欲しい認知症のポイント」

10月3日(土) 17時10分～19時00分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

### 薬剤師に知って欲しい認知症のポイント

金田 大太

独立行政法人東京都健康長寿医療センター神経内科

現状、認知症疾患そのものは進行する事を前提にせざるをえない、「根本治療のない疾患」である。この観点からも、認知症の薬物療法は、生活習慣病に対する薬物療法とは全く異なることを改めて理解する必要がある。極論づけるなら、認知症の薬物療法の最も重要な意義は「疾患受容のための1つの方策である」と見なすことも可能と考える。

診断治療開始後早期に多く認められる否認・怒りといった患者・介護者感情が、薬物療法継続から介護支援の導入・継続の妨げにならぬよう、サポートされていく必要がある。

発症初期の気づき・見守り、ひいては今後、より大きな問題となる在宅での看取りにつなげていくためのネットワークの形はオーダーメイドにならざるを得ない。その中心には、現在の「街の風景」に欠かせないものとなった保険薬局が必要不可欠であり、さらなる発展が求められる。薬剤師の今後の活動は、認知症診療を大きく変えていくと確信している。

## サテライトプログラム

認知症パス事例紹介

10月3日(土) 17時10分～19時00分 (リンクステーションホール青森 第1会場 大ホール)

### 認知症ケアパスの推奨活動と事例紹介

廣田 敬典

株式会社フロンティア

2015年1月27日、厚生労働省は「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～(新オレンジプラン)」を公表した。その対策の1つに「認知症の容態に応じた適時・適正な医療・介護等の提供」の具体的な対応策として、認知症ケアパスを製作し積極的に活用するように定めている。昨年10月から処方元および地域の認知症勉強会で、地域の実情に応じた使いやすい認知症ケアパスの導入の準備を進めており、地域連携パス(虹手帳と命名)を作成していた。

我が薬局は、この作成時には携わっていなかったが、新オレンジプランにおいて、多職種連携・地域包括ケアシステムの中で薬剤師が果たす役割が明示されたことを機に、今年3月末から参加することとなった。

まずは、お薬手帳をチェックする際に、虹手帳の意図を説明し配布し始めた。

今後は、お薬手帳と虹手帳を通して、認知機能の低下を誘発する危険性がある薬剤のチェックなどを行い、多剤服用の悪循環を絶つ取り組みや、かかりつけ薬局と患者・家族および医療・介護関係者等との架け橋を目指す。

患者・家族の虹手帳に対する印象を紹介すると共に、今後の目標を紹介する。

## サテライトプログラム

### 特別発言

10月3日(土) 17時10分～19時00分 (リンクステーション青森 第1会場 大ホール)

### 内側から見たレビー小体型認知症

樋口 直美

レビー小体型認知症と生きる当事者

私は41歳でうつ病と誤診され、薬物療法で重い副作用が生じたが、約6年間誤治療を受け副作用に苦しみ続けた。2012年幻視を自覚し受診。MIBG心筋シンチグラフィ等の検査を受けたが診断されなかった。その時、MMSEでは認知機能の低下が認められた。既に体調不良と注意力低下により仕事も辞めていた。翌年、症状からレビー小体型認知症と診断され、抗認知症薬で治療を始めると体調が改善した。2年間に渡る少量のリバスタチミン、漢方薬などの治療と運動、灸等様々な努力で自律神経症状以外の症状はほぼ消失し、認知機能は正常に回復している。

症状はストレスによって悪化する。サポートも希望もない告知と、本人も読むという発想のない本やネット上の情報からは絶望しか与えられず、恐怖と不安が症状を更に悪化させていた。しかしストレスを軽減し、楽しく笑って過ごすことが症状を大きく改善することを体験的に知った。

私の場合、幻視は正常な意識と思考力の時に現れ、本物と全く同じに見え、区別がつかない。幻視への正常な反応をBPSDと呼ばれることは辛い。意識障害を起こし呼びかけに反応できない時にも周囲で起こっている事は理解も記憶もしている。多くの症状が医療者にも誤解されていることを患者になって初めて知った。

この病気は検査機器に頼らなくても詳しい症状さえ把握していれば気づき易い。決して少なくはないく処方薬による悪化>という問題がなくなることを切に願う。

## ランチョンセミナー5

10月3日(土) 11時50分～12時50分 (リンクステーションホール青森 第2会場 大会議室1・2)

### Multimodality imaging prediction of cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease

Reisa Sperling

Harvard University, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital

Converging data from PET amyloid imaging, cerebrospinal fluid studies and large autopsy series suggest that one-third of clinically normal older individuals harbor a substantial burden of cerebral amyloid- $\beta$ . It remains unknown whether these individuals are in the preclinical stages of Alzheimer's disease (AD) and what proportion will progress to dementia over time. Our multi-modality imaging studies from the Harvard Aging Brain Study in clinically normal older individuals have demonstrated that A $\beta$  deposition is associated with aberrant default network fMRI activity and cortical thinning in amyloid-laden regions, in a pattern similar to that observed in AD dementia. Recent studies have also reported an association between A $\beta$  burden and memory performance, and increased subjective cognitive concerns. Our initial experience with Tau PET imaging suggests that A $\beta$  deposition is associated with increased Tau spread into neocortical regions, and that Tau mediates much of the A $\beta$  relationship with memory. The most compelling data come from longitudinal studies suggesting that elevated A $\beta$  burden confers a significantly increased risk of cognitive decline, particularly among older individuals with markers of both A $\beta$  accumulation and neurodegeneration. One of the continued dilemmas in the field is how to identify individuals who are clearly on the trajectory of late onset AD but early enough in the pathophysiological process to be maximally responsive to therapeutic intervention.

## ランチョンセミナー 7

10月3日(土) 11時50分~12時50分 (リンクステーションホール青森 第4会場 [小会議室1])

### Current trials of Anti-A $\beta$ mAbs and the future challenges

Paulo Fontoura

Vice President, Global Head Clinical Development Neuroscience F. Hoffmann-La Roche Ltd

Alzheimer's disease (AD) is one of the biggest health threats of our time. 44 million people worldwide and 4.6 million in Japan are living with dementia and this number is expected to grow to 76 million by 2030.

There are several hypotheses about the etiology of Alzheimer's disease but the amyloid hypothesis is the most dominant in the field. Evidence supporting it comes from pathology, genetics and preclinical models of AD. Several promising novel therapies that target amyloid or amyloid production and aim to disrupt the amyloid cascade are in development. Anti-Abeta mAb is one of the advanced candidate of AD therapy.

Many DMTs have advanced into large phase III clinical trials, but none have demonstrated efficacy in delaying AD progression. Some of the reasons of these negative results are well known: the patients included in the trials were too advanced or partly misdiagnosed: the duration of the trials may have not been long enough to allow a significant reversal of the clinical symptomatology: the dosage level used in the trials were too low for target engagement.

This symposium features characteristics of anti-Abeta mAbs, on-going clinical studies targeting prodromal AD/MCI due to AD or asymptomatic at risk/preclinical AD and challenges for developing AD treatment in future.

# 一般演題 抄録

001～358

### 001 アルツハイマー病治療薬の効果への血管性危険因子の影響

山崎 貴史, 高野 大樹, 長田 乾, 前田 哲也

秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部

【目的】アルツハイマー病の発症や進展に生活環境因子や血管性危険因子が関与することが知られている。病態を修飾する危険因子と現行治療薬の効果との関係を明確にするために経時的な認知機能の低下と血管性危険因子の治療状況との関係を縦断的に検討した。【方法】当院外来通院中のアルツハイマー病患者 120 症例を対象に全例に対してドネペジル 5-10 mg 投与下で経年毎に血液生化学検査, 頭部 MRI, 神経心理学的検査を行った。血管性危険因子は高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙および飲酒とし, 対して危険因子への介入を保護的因子とした。治療効果の評価は, 診療録を基に 4 年間経年毎の MMSE 得点と治療開始前 MMSE 得点を比較した。年間の MMSE 得点の低下が 2 点以内の群 (経過良好群) と 3 点以上の群 (経過悪化群) の 2 群に分けて層別解析した。【結果】経年毎の MMSE 得点の低下は平均 2 点であった。層別解析ではドネペジル投与開始後の前半 2 年間は未治療の血管性危険因子の数が多いと治療効果が良好であったことに対し, 後半 2 年間では未治療の血管性危険因子が少ないとドネペジルの治療が効果的であることが分かった。(p < 0.05) 【結論】血管性危険因子への適切なマネジメントが長期的にはアルツハイマー病に対する治療薬の効果を引き上げることがわかった。

### 003 FRMD4A による Aβ 産生機構に対する影響の分子機構の解明

塚田 希望<sup>1)</sup>, 宮川 統爾<sup>2)</sup>, 諸橋 雄一<sup>1)</sup>, 岩坪 威<sup>2)</sup>, 富田 泰輔<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, <sup>2)</sup>東京大学大学院医学系研究科神経病理学教室

【目的】近年, ゲノムワイドハプロタイプ解析により, *FRMD4A* 遺伝子中のハプロタイプがアルツハイマー病 (AD) の危険因子として同定された。また, *FRMD4A* 遺伝子内の多数の SNPs と Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> 比率の相関も報告されている。しかし, *FRMD4A* の変異が AD の発症リスクを上げる機構については未だ不明である。本研究ではこの分子機構の解明を目的として, 実験を行った。

【方法】ヒト子宮頸部がん細胞株 HeLa 細胞で *FRMD4A* の過剰発現およびノックダウンを行い, Aβ 産生に関わる各種タンパク質の発現量や酵素活性の変動を生化学的, 細胞生物学的に解析した。

【結果】*FRMD4A* の全長タンパク質を過剰発現させると, Aβ<sub>40</sub> と Aβ<sub>42</sub> の分泌量が低下し, Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> 比率の低下が見られた。また同時に, γセクレターゼ複合体の構成因子 Nct の発現量上昇も観察された。しかし, γセクレターゼの基質である C83・C99 の蓄積は見られなかった。また, BACE1 の発現量や sAPPβ 分泌量にも変化は見られなかった。

【考察】これらの結果から, *FRMD4A* は γセクレターゼの酵素活性抑制を介して Aβ 産生量を減少させていることが示唆された。

### 002 脳内 Aβ 蓄積量を規定する遺伝子産物 KLC1vE の同定とその機能解析

森原 剛史<sup>1)</sup>, 佐藤 真広<sup>1)</sup>, 赤津 裕康<sup>2)</sup>, Paillard Luc<sup>3)</sup>, 林 紀行<sup>1)</sup>, 木村 展之<sup>4)</sup>, 鈴木 利治<sup>5)</sup>, 橋本 亮太<sup>1)</sup>, 柳田 寛太<sup>1)</sup>, 武田 雅俊<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学医学部精神医学教室, <sup>2)</sup>福祉村病院, <sup>3)</sup>レンヌ大学, <sup>4)</sup>長寿研, <sup>5)</sup>北海道大学

【目的】孤発性アルツハイマー病 (AD) における脳内 Aβ 蓄積メカニズムを解明することで, 新規治療法や診断法開発の基盤となる知見を得る。

【結果】脳内 Aβ 蓄積量を規定する遺伝子産物として kinesin light chain-1 のスプライスバリエーション E (KLC1vE) を同定した。マウスの遺伝的体質差を独自の 2 段階トランスクリプトミクスで解析した結果である (PNAS 2014 v111 p2638, BioEssays 2015 v37 p131)。Aβ 蓄積量が多いマウス系統は, 共通した Klc1 アレルを持ち, 脳内 KLC1vE mRNA 量が高値であった。神経系培養細胞では KLC1vE を KD すると Aβ の産生量が抑制された。AD 患者では対照群に比べ脳内 KLC1vEmRNA 量が高値 (+30.7%, p=0.0096) であった。末梢血中の KLC1vE mRNA 量も AD 群で高値 (+25.0%, p=0.0013) であった。また健常者の末梢血中 KLC1vE mRNA は加齢によりわずだが減少していた。

【考察】KLC1 は細胞内輸送に重要な分子の一つである。また細胞内輸送に関連する多くの遺伝子が GWAS により AD リスク遺伝子として同定されている。新たな AD 発症要因として細胞内輸送障害が解明されつつある。

【倫理】大阪大学倫理委員会「認知症の関連遺伝子探索研究」承認番号 181

### 004 APP の A673T 変異は C99 の細胞内局在を変化させる

藤原 ひとみ<sup>1)</sup>, 粉川 明日香<sup>1),2)</sup>, 石原 聖子<sup>1)</sup>, 延原 美香<sup>1)</sup>, 井原 康夫<sup>3)</sup>, 舟本 聡<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学研究室, <sup>2)</sup>東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, <sup>3)</sup>同志社大学大学院脳科学研究科認知記憶加齢部門

【目的】APP の A673T 変異は βセクレターゼの切断部位近傍に位置し, Aβ 産生抑制によりアルツハイマー病発症を防ぐと考えられている。A673T 変異での Aβ 産生減少は β切断の低下が原因とされる一方, γ切断への影響は明らかではない。したがって, 本研究では A673T 変異の γ切断への影響の検討を目的とした。【方法】(1) APP A673T 及び野生型 APP の発現細胞において sAPPβ と Aβ の分泌量と C99 量を比較検討した。併せて C99 A2T (A673T 相当) 及び野生型 C99 の発現細胞においても同様に検討した。(2) C99 A2T 及び野生型 C99 の組換え基質について可溶性 γセクレターゼ活性評価系で Aβ 産生量を比較した。(3) cell-free assay により C99 A2T 及び野生型 C99 からの Aβ 産生量を検討した。(4) raft 画分での γセクレターゼと C99 の分布量を検討した。【結果】(1) APP A673T 発現細胞からの sAPPβ と Aβ の分泌量は野生型よりも 4 割程度減少したが, C99 量に野生型と有意な差はなかった。また, C99 A2T 発現細胞では C99 量は野生型と同じものの分泌 Aβ 量は 4 割程度減少した。(2) 組換え C99 A2T 基質からの Aβ 産生量は野生型と同一であった。(3) cell-free assay では C99 A2T 発現細胞の Aβ 産生量が野生型よりも 4 割程度減少した。(4) raft 画分での C99 A2T の分布量が野生型よりも 4 割程度減少した。【考察】A673T 変異は C99 の細胞内局在を変化させることで γセクレターゼと C99 の相互作用を低下させると考えられる。

### 005 ポリフェノール類によるネプリライシン及び $\alpha$ セクレターゼ活性の増強作用

堀 祐真<sup>1)</sup>, 門富 竜之介<sup>2)</sup>, 青山 知世<sup>2)</sup>, 渡辺 かおり<sup>1)</sup>,  
木下 ももか<sup>2)</sup>, 本多 美佳子<sup>2)</sup>, 浅井 将<sup>1),2)</sup>, 城谷 圭朗<sup>1),2)</sup>,  
田中 隆<sup>1),2)</sup>, 岩田 修永<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科, <sup>2)</sup>長崎大学薬学部

【背景と目的】脳内で産生した $A\beta$ はネプリライシン (NEP) によって分解除去されるが, NEP の発現は孤発性 AD の早期段階から大脳皮質・海馬で部位選択的に低下する。一方,  $\alpha$ セクレターゼは前駆体タンパク質 APP の代謝に関与し $A\beta$ の配列内部で切断することで $A\beta$ 産生を抑制するように働く。従って, これらの酵素活性を増強することは根本的治療の作用点になる。【方法】株化神経系細胞に天然ポリフェノール化合物や化学合成した脂溶性カテキン誘導体を添加し, 48 時間培養後, 細胞抽出液中の NEP 活性を測定した。タンパクレベルでの NEP の発現誘導は, 特異抗体を用いる WB 法により測定した。 $\alpha$ ,  $\beta$ セクレターゼ活性は, 培地中に分泌された APPs $\alpha$  および APPs $\beta$  量を WB で定量することにより決定した。【結果と考察】天然化合物ライブラリーをスクリーニングし, NEP,  $\alpha$ セクレターゼまたはこれらの両方の活性を増強する天然ポリフェノール化合物を複数見出した。また, 生体内利用率を高めるためにアルキル鎖を付与した脂溶性カテキン誘導体を複数合成し試験したところ, 元化合物よりもこれらの酵素活性をさらに強く増強することが分かった。これらの脂溶性カテキン誘導体は, 水溶性の高い元化合物よりも Log P 値が改善されており, また産生系と分解系を同時に制御して効率よく $A\beta$ 量を低下させることができるため, 根本的 AD 治療薬の候補になると考えられる。

### 007 Toxic gain of function is sufficient condition in FUS proteinopathy

椎橋 元<sup>1)</sup>, 伊東 大介<sup>1)</sup>, 二瓶 義廣<sup>1)</sup>, 八木 拓也<sup>2)</sup>,  
鈴木 則宏<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>慶應義塾大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>ワシントン大学医学部

Mutations in RNA-binding proteins, such as FUS and TDP-43, can cause neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). A major question is whether RNA-binding proteins-mediated neuronal loss is caused by toxic gain of function of cytoplasmic aggregates or by a loss of function in the nucleus. To finish this issue, we generated a transgenic (tg) mouse expressing the deletion of the nuclear localization signal in FUS ( $\Delta$ NLS-FUS), which cause familial ALS, to analyze in vivo phenotype. This mouse develops a progressive spastic motor deficit and gliosis in the spinal cord, recapitulating the ALS-phenotype.  $\Delta$ NLS-FUS accumulate in the cytoplasm and form inclusion body. Surprisingly, endogenous FUS does not change in expression level and nuclear localization, indicating a gain of function of cytoplasmic aggregates is sufficient condition in FUS proteinopathy. Further, we crossed this mouse with the wild-type human TDP-43 tg mouse to evaluate conjoint phenotypic effect. Double tg mice exacerbate pathological and behavioral phenotype, suggesting that both RNA proteins interact in a common pathological cascade. Our mice are a valid tool for the understanding of ALS pathogenesis.

### 006 アルツハイマー病の血清バイオマーカーとしてのマイクロ RNA 解析

原 範和<sup>1)</sup>, 菊地 正隆<sup>2)</sup>, 宮下 哲典<sup>1)</sup>, 初田 裕幸<sup>3)</sup>,  
齊藤 祐子<sup>4)</sup>, 村山 繁雄<sup>3)</sup>, 春日 健作<sup>1)</sup>, 池内 健<sup>1)</sup>,  
桑野 良三<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, <sup>2)</sup>大阪大学大学院医学系研究科ゲノム情報学共同研究講座, <sup>3)</sup>東京都健康長寿医療センター, <sup>4)</sup>国立精神神経医療研究センター, <sup>5)</sup>旭川荘総合研究所

【目的】マイクロ RNA は, ゲノムから転写され段階的に切断された約 22 塩基からなる非翻訳 RNA である。ヒトでは約 2,500 種類が知られており, それぞれのマイクロ RNA は標的遺伝子の 3'-UTR に結合して翻訳を阻害し, 生体機能を調節すると考えられている。近年, マイクロ RNA がアルツハイマー病 (AD) のバイオマーカーとして注目されている。本研究は, 血清中のマイクロ RNA を網羅的に解析し, AD のバイオマーカーになりうるマイクロ RNA を同定することを目的とした。【方法】剖検時に神経病理学的に診断された AD 28 例・対照者 18 例について, 死亡直前の 2 週間以内に採取された血液から血清を分離し RNA を抽出した。Small RNA-Seq ライブラリーを作製し, 次世代シーケンサーを用いて量的に変動しているマイクロ RNA を網羅的に探索した。マイクロ RNA の変化についての再現性を確認するため, 臨床診断された AD 36 例・対照者 22 例の血清由来 RNA を用い qPCR による検証を行った。本研究は新潟大学遺伝子倫理審査委員会の承認を得て行った。【結果・考察】病理診断と臨床診断の 2 つのサンプルセットで共通して変動していたマイクロ RNA を 1 つ同定した。このマイクロ RNA は剖検脳組織においても有意な変動がみられた。したがって, AD の診断マーカーとなるだけではなく, AD の病態に関与している可能性があると思われる。

### 008 グラニューリン変異脳における神経変性疾患関連タンパク質の重複蓄積

細川 雅人<sup>1)</sup>, 新井 哲明<sup>1),2)</sup>, 近藤 ひろみ<sup>3)</sup>,  
長谷川 成人<sup>1)</sup>, 秋山 治彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京都医学総合研究所認知症プロジェクト, <sup>2)</sup>筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学, <sup>3)</sup>東京都医学総合研究所ヒストロジーセンター

【目的】グラニューリン (granulin: GRN) 遺伝子変異は, TDP-43 蓄積を伴う家族性前頭側頭葉変性症 (FTLD) において同定された。その際, GRN 遺伝子変異を持つ FTLD は TDP-43 (+)/タウ (-) と定義された。その後, GRN 遺伝子変異はアルツハイマー病 (AD) や皮質基底核変性症 (CBD) などのタウオパチー例にも報告されたことから, 我々は GRN 変異がタウに対して, また他の神経変性疾患関連タンパク質へどのような影響を及ぼすかについてヒト GRN 変異脳を用いて検討した。

【方法】ヒト GRN 変異脳 4 例をリン酸化 TDP-43, リン酸化タウ, リン酸化 $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -syn), アミロイド $\beta$ に対する抗体で免疫組織化学染色した。また, 凍結脳から不溶性画分を抽出しイムノプロットをおこなった。

【結果】免疫組織化学染色: 全例において TDP-43 の蓄積は GRN 変異に特徴的な Type A (NCI+DN) であった。また, 全例でリン酸化タウ, リン酸化 $\alpha$ -syn の陽性像が観察された。不溶性画分のイムノプロット: AD, CBD, 進行性核上性麻痺 (PSP) とは異なるタウの C 末端側断片の蓄積が観察された。

【考察】免疫組織化学的検討から, 4 例全例にタウと $\alpha$ -syn 陽性構造が認められ, タウについては生化学的にも不溶性の C 末端側断片が検出された。GRN 変異は, TDP-43 だけでなくタウおよび $\alpha$ -syn の蓄積にも関与する可能性が示唆された。

【倫理面への配慮について】本研究は東京都医学総合研究所倫理審査委員会によって審査・承認を受け実施された。

## 009 脳アミロイド血管症関連炎症 10 例における出血性病変と海馬萎縮および APOE 多型の検討

春日 健作<sup>1)</sup>, 石黒 敬信<sup>2)</sup>, 小池 祐佳<sup>2)</sup>, 徳武 孝允<sup>2)</sup>, 西澤 正豊<sup>2)</sup>, 池内 健<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, <sup>2)</sup>新潟大学脳研究所神経内科学分野

【目的】脳アミロイド血管症関連炎症 (CAA-I) は,  $\beta$ -amyloid 蛋白 ( $A\beta$ ) が蓄積した脳血管に対する血管炎もしくは血管周囲炎を背景として, 急性から亜急性に認知機能障害, 痙攣, 頭痛などを呈し, 頭部 MRI での非対称性白質病変と皮質・皮質下微小出血が特徴的である。今回われわれは CAA-I 自験 10 症例における脳微小出血 (CMB), 葉性脳出血 (LH), 脳表鉄沈着症 (cSS) といった出血性病変と, 認知機能, 海馬萎縮および APOE 多型との関連を解析した。【方法】対象は Chung らの臨床診断基準により probable CAA-I と診断された 10 症例とした。頭部 MRI T2\* 強調画像により CMB 病変数, LH, cSS の有無を評価し, 頭部 MRI FLAIR 画像により海馬領域の萎縮をそれぞれ評価した。cSS および LH を伴う症例を type A, 伴わない症例を type B と分類した。【結果】10 例中 5 例は cSS を伴わず type A に分類され, 認知機能は比較的保たれていた。type A に分類された 5 例中 4 例は APOE $\epsilon$ 4 保因者であった。残る 5 例は cSS を伴い type B に分類され, いずれも認知機能の低下が目立ち, 全例 APOE  $\epsilon$ 4 の非保因者であった。さらに type B 群では CMB が軽度な症例ほど海馬萎縮が高度であった。【考察】CAA-I には, 血管壁  $A\beta$  に対する炎症が, 海馬萎縮や認知機能低下に対しては保護的に働く一群が存在する可能性が示唆され, 抗  $A\beta$  抗体療法における Amyloid-related imaging abnormality 類似の  $A\beta$  クリアランスが病態へ関与しているかもしれない。

## 011 タウ PET プローブ [<sup>18</sup>F]THK-5351 の結合特異性の解析

原田 龍一<sup>1)</sup>, 岡村 信行<sup>1),2)</sup>, 古本 祥三<sup>3)</sup>, 古川 勝敏<sup>4)</sup>, 石木 愛子<sup>4)</sup>, 岩田 隼<sup>3)</sup>, 谷内 一彦<sup>2),3)</sup>, 荒井 啓行<sup>4)</sup>, 工藤 幸司<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学加齢医学研究所ニューロ・イメージング分野, <sup>2)</sup>東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, <sup>3)</sup>東北大学サイクロトロン RI センター, <sup>4)</sup>東北大学加齢医学研究所老年医学分野

【背景】白質などへの非特異的集積を低減化した [<sup>18</sup>F] THK-5351 を新たにタウ PET プローブとして開発した。本発表では, [<sup>18</sup>F] THK-5351 のタウ病変への結合特異性を明らかにすることを目的とした。【方法】ヒト剖検脳を用いて, オートラジオグラフィーを実施した。本実験では, <sup>3</sup>H で標識した THK-5351 および PiB を使用した。オートラジオグラフィー後の切片を使用して, ミクロオートラジオグラフィーを実施した。隣接切片を用いて, タウ, アミロイド- $\beta$ ,  $\alpha$ -シヌクレイン, TDP-43 の免疫染色を行った。【結果】THK-5351 はラミナー状のトレーサーの集積分布が確認され, THK-5117 と比較して優れたコントラストで病変を描出した。その集積パターンはタウの免疫染色の分布と一致し, PiB の集積分布とは明らかに異なっていた。ミクロオートラジオグラフィーでは, THK-5351 で標識された神経原線維変化が見られ, PiB のミクロオートラジオグラフィーで観察される老人斑は見られなかった。Non-AD タウオパチーの脳切片では, 皮質基底核変性症 (CBD), 進行性核上性麻痺 (PSP) の脳切片においてトレーサーの結合が認められ, その一方でピック小体への結合は認められなかった。また, THK-5351 はレビー小体, TDP-43 病変への結合性は認められなかった。以上の結果より, [<sup>18</sup>F] THK-5351 はタウ病変に対して選択的で感度の高いタウ PET プローブであり, 一部のタウオパチーの PET イメージングにも応用可能と考えられた。

## 010 側頭葉内側萎縮と大脳白質病変の併存が認知機能および情動機能に及ぼす影響

徳地 亮, 菱川 望, 佐藤 恒太, 出口 健太郎, 太田 康之, 山下 徹, 阿部 康二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

【目的】側頭葉内側萎縮 (MTA) と大脳白質病変 (WMLs) の併存が認知機能および情動機能に与える影響を検討する。【方法】対象はアルツハイマー病 (AD) 患者 193 人と健常高齢対照者 30 人である。AD 患者は頭部 MRI 画像により, MTA を VSRAD2 未満と 2 以上, WMLs (PVH および DWMH) を Fazekas 分類 grade 0/1 (病的意義なし (-)), grade 2/3 (病的意義あり (+)) に分けた。これらを組み合わせた AD 患者 4 群に対照群を含む 5 群で認知機能を比較検討した。認知機能は MMSE, FAB で, 情動機能は GDS と Apathy scale (AS) で評価した。【結果】MMSE と FAB は, 対照群に比べ AD 患者 4 群で有意に低下していた。AD4 群間の MMSE ならびに FAB は, VSRAD $\geq$ 2 で PVH (+) 群が VSRAD <2 で PVH (-) 群より有意に低値であった。AS は, VSRAD 値によらず PVH (+) 群が対照群より有意に高値であった。重回帰分析の結果, 認知機能と情動機能検査得点には VSRAD $\geq$ 2 で WMLs (+) 群が最も強い関連を示した。【考察】MTA と WMLs の併存は, 全般性認知機能と前頭葉機能をより低下させると考えられた。一方, 情動機能は MTA と WMLs の併存が抑うつに関与し, PVH は単独でアパシーに影響することが示唆された。【倫理的配慮】本研究は, 岡山大学倫理委員会にて承認を得た。

## 012 AD の臨床病型における microbleeds と CSF および PiB-PET/神経画像の検討

池田 将樹<sup>1)</sup>, 甘利 雅邦<sup>2)</sup>, 高玉 真光<sup>2)</sup>, 岡本 幸市<sup>2)</sup>, 山崎 恒夫<sup>3)</sup>, 山口 晴保<sup>4)</sup>, 樋口 徹也<sup>5)</sup>, 対馬 義人<sup>5)</sup>, 池田 佳生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>群馬大学医学部脳神経内科, <sup>2)</sup>公益財団法人老年病研究所附属病院神経内科, <sup>3)</sup>群馬大学医学部保健学科作業療法科, <sup>4)</sup>群馬大学医学部保健学科理学療法科, <sup>5)</sup>群馬大学医学部放射線診断核医学

【目的】記憶障害優位型早期発症 AD (EOAD) および非定型 AD, すなわち発語減少型進行性失語症 (lvPPA: logopenic variant of primary progressive aphasia) と視空間/視知覚障害型 AD (vpAD: visuospatial/perceptual dominantly deficit AD) の三つの AD 病型について microbleeds (MB) の個数, PiB 集積, 脳血流, 糖代謝の分布を検討した。【方法】三病型の症例 (EOAD 20 例, lvPPA 16 例, vpAD 3 例) および LOAD20 症例について, MMSE, MoCA, 頭部 MRI (T2\* 強調画像を含む), CSF の ptau-181,  $A\beta_{1-42}$ , Apo-lipoprotein E 遺伝子多型, <sup>11</sup>C PiB-PET, FDG-PET, <sup>99m</sup>Tc ECD-SPECT を行った。【結果】平均発症年齢は EOAD58.92 歳, lvPPA64.8 歳, vpAD62.8 歳, LOAD72.19 歳。MB の出現頻度は EOAD (37.5%), lvPPA (83.3%), vpAD (33.3%), LOAD (37.5%) であった。MB 総数の分布は後頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 前頭葉の順で高頻度であった。lvPPA での MB 分布は他の病型に比して優位半球側に多い傾向がみられた (1.26 倍)。ApoE 遺伝子  $\epsilon$ 4 多型頻度は EOAD (35.7%), lvPPA (28.6%), vpAD (25.0%), LOAD (24.8%) であった。lvPPA の優位半球側に血流と糖代謝の低下を認めたが, PiB 集積について左右差は明らかではなかった。【考察】AD にみられる三つの AD 病型において, PiB 集積分布には明らかな差異はみられなかった。lvPPA の MB の分布と脳血流/糖代謝は優位半球側で低下がみられ, 神経症候との関連性が考えられる。

### 013 青斑核のMRI信号と作業記憶、教育年数、年齢との関係：認知機能正常高齢者での検討

加藤 隆司<sup>1),2)</sup>, 岩田 香織<sup>2)</sup>, 加藤 公子<sup>2),4)</sup>, 野口 貴弘<sup>3)</sup>, 武田 章敬<sup>3)</sup>, 乾 好貴<sup>1)</sup>, 鷺見 幸彦<sup>3)</sup>, 伊藤 健吾<sup>1),2)</sup>, 中村 昭範<sup>2)</sup>, MULNIAD Study Group<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター放射線診療部, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部, <sup>3)</sup>国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, <sup>4)</sup>愛知淑徳大学コミュニケーション学部心理学研究科

【背景と目的】青斑核 (LC) は脳幹に位置し、注意レベルを調整する機能を持つことが、動物実験では確認されている。また、タウ病理が、最初に認められる部位でもある。本研究では、健康高齢者において作業記憶スコアを注意レベルの指標として、MRI上のLC信号と年齢、教育年数との関係を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は、認知機能正常高齢者58名(年齢:60-79歳, MMSE:25-30)で、脳幹部の高分解能T1強調MRI検査を受けた。LCの平均信号値(mSR)を、上小脳脚交叉部との信号比として求めた。作業記憶の検査としてdigit span backward(数逆唱)を行った。mSR、逆数唱スコア、年齢、教育年数の関係について、回帰分析を行った。本研究は、倫理委員会の承認の下、説明と同意を得た。【結果】mSRは、1年平均-0.289で、加齢性に有意に減少していた(p=0.028)。単回帰分析で逆唱スコアを従属変数としたとき、mSRとの間に正の関係が認められた(p=0.028, R<sup>2</sup>=0.083)。逆唱スコアを従属変数とする重回帰分析で統計学的に有意な項は、mSR(p=0.026)とmSR x 教育年数(p=0.003)の交互作用項であった。なお、交互作用項を加えることで、回帰の当てはまり度は、F=5.10(p=0.028)からF=7.92(p=0.001)へ向上した。単独の教育年数項は、有意ではなかった(p=0.071)。【結論】個々の作業記憶スコアは、加齢性に低下するLC信号と、LCとの交互作用を介した教育年数の影響を受けることが示唆された。

### 015 DLB鑑別における各画像診断の有用性について。

竹野下 尚仁, 清水 聡一郎, 金高 秀和, 平尾 健太郎, 波岡 那由太, 馬原 孝彦, 櫻井 博文, 羽生 春夫

東京医科大学

DLB鑑別における各画像診断の有用性について。【目的】DLBとADの鑑別に有用な画像診断について検討した。【方法】対象は、画像診断として、MRI、SPECT、MIBG、心筋シンチ、DATスキャンを施行したAD:36例、DLB:34例。各検査の評価項目として、以下を用いた。MRI:内側側頭部VOIのZ-score、SPECT:後頭葉内側面VOIのZ-score、MIBG心筋シンチ:delay imageにおけるH/M比、DATスキャン:左右SBRの平均を使用した。各画像診断における診断能をROC解析にて検討した。【結果】それぞれの診断能はMRI:感度64.7%、特異度69.4%、SPECT:感度74.4%、特異度64.4%、MIBG心筋シンチ:感度72.4%、特異度94.4%、DATスキャン:感度88.2%、特異度88.9%であった。ROC解析による診断能の検討ではDATスキャン(AUC:0.923)、MIBG心筋シンチ(AUC:0.864)、SPECT(AUC:0.709)、MRI(AUC:0.663)の順であった。【考察】各画像検査の特徴を把握し、DLB診療に当たることが重要と考えられた。

### 014 Cmn-positive S.mutans 感染と、脳内微小出血を有する認知機能低下が関連する

栗山 長門<sup>1),2)</sup>, 渡邊 功<sup>1)</sup>, 宮谷 史太郎<sup>1)</sup>, 松井 大輔<sup>1)</sup>, 尾崎 悦子<sup>1)</sup>, 仲野 和彦<sup>3)</sup>, 武田 和夫<sup>4)</sup>, 中川 正法<sup>2)</sup>, 水野 敏樹<sup>2)</sup>, 渡邊 能行<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学, <sup>2)</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学, <sup>3)</sup>大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座小児歯科学教室, <sup>4)</sup>京都工場保健会

【背景】口腔衛生の慢性炎症が、脳卒中や認知症に影響を及ぼすことが提唱されている。近年、う蝕菌 *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) において、コラーゲン結合能と血小板凝集抑制能を持つ蛋白 collagen-binding adhesion 蛋白 (*Cmn*) 陽性株が脳出血を惹起する事を報告された (Nakano et al. Nat Commun. 2011)。【目的】遺伝子型 *Cmn* を有する *S. mutans* の保菌が、Microbleeds・白質病変および認知障害のリスクとなっているか検討した。【方法】脳ドック検診にて、生活習慣等の質問票、歯科検診等に参加した279名(男189人、女90人)を対象とした。頭部Microbleeds (MBs) の評価は、MR-SWI画像を、深部白質病変の評価は、FLAIR・T2画像でのFazekas分類(Grade)を用いた。脳高次機能はMMSEとword fluencyを施行した。唾液からのDNAで、*Cmn*に関する*S. mutans*のPCR、Cnmコラーゲン結合能を実施し、上記MRI画像結果と比較検討した。【結果】遺伝子型 *Cmn* を有する *S. mutans* 菌の割合は91人(32.6%)であった。MBs (+) は、*Cmn*-positive *S. mutans* 菌のコラーゲン蛋白結合能を有する群で有意に高く(60.6% vs 14.4%)、オッズ比も11.2と有意(p<0.01)であり、皮質型より深部型MBs(72.1%)に多かった。*Cmn*-positive *S. mutans* 群では、MMSE、word fluency testにおいて低下傾向を認めた。【結論】*Cmn* を有する *S. mutans* 保菌・持続感染は、MBsに直接的に関与し、血管性認知症のリスクとなっている可能性が明らかとなった。

### 016 tangle-predominant dementiaの精神医学的特徴

河上 緒<sup>1),2)</sup>, 新井 哲明<sup>3)</sup>, 新里 和弘<sup>2)</sup>, 大島 健一<sup>2)</sup>, 勝瀬 大海<sup>4)</sup>, 赤津 裕康<sup>5)</sup>, 橋詰 良夫<sup>2)</sup>, 池田 研二<sup>1)</sup>, 秋山 治彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京都医学総合研究所認知症プロジェクト, <sup>2)</sup>都立松沢病院, <sup>3)</sup>筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学, <sup>4)</sup>横浜市立大学精神医学, <sup>5)</sup>福祉村病院神経病理研究所

【背景】tangle-predominant dementia (TPD) は、辺縁系に多数の神経原線維変化が出現し、老人斑を認めないことを病理学的特徴とするタウ蛋白異常疾患である。有用なバイオマーカーは無く、死後の病理検査によってのみ診断される。緩徐進行性の記憶障害が主体で、言語理解や意思疎通は良いとされるが、精神医学的特徴についての系統的な研究は十分になされていない。

【目的】TPD症例の精神医学的特徴を明らかにする。個人が特定されないよう倫理面へ配慮した。

【方法】精神科に入院歴のあるTPD15例(死亡時年齢79-102歳、罹病期間平均5.3年)を対象とし、病歴から精神症状を評価した。

【結果】臨床診断は、認知症疾患(AD等)8例、遅発精神病性障害(経過中期まで明らかな認知症を欠き、40歳以降で精神障害を初発)4例、脳梗塞2例、大うつ病性障害1例であった。初発症状の頻度は、記憶障害67%に次いで妄想(多くは被害妄想)60%が多く、行動異常27%、易刺激性20%であった。全経過中の精神症状の頻度は、妄想(73%)が最も多く、易刺激性47%、行動異常40%、無気力33%、拒食27%であった。

【考察】TPDでは記憶障害に加え妄想で初発する症例が多く、遅発精神病性障害の一部がTPDの病理学的基盤を持つ可能性が示唆された。近年、我々はTPDの側坐核におけるタウの異常蓄積の存在を報告しており、海馬領域の病変に加えて、妄想等の精神症状出現に同部位の病変が関与している可能性も考慮される。



**017** 認知症患者を対象とした脳白質病変定量解析

田部井 賢一<sup>1)</sup>, 木田 博隆<sup>1)</sup>, 細谷 徹夫<sup>3)</sup>, 佐藤 正之<sup>1)</sup>,  
富本 秀和<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>三重大学大学院医学系研究科認知症医療学, <sup>2)</sup>三重大学  
大学院医学系研究科神経病態内科学, <sup>3)</sup>富士フィルムRI  
ファーマ株式会社

【目的】脳血流 SPECT 画像と頭部 MRI 画像を fusion する機能をもつ、脳白質病変定量解析ソフトを開発した。認知症患者別の白質病変の特徴を後ろ向きに比較検討し、既知の脳血流データと比較することでその妥当性を検証した。

【対象と方法】対象は、2013 年 11 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日までに、三重大学医学部附属病院物忘れ外来を受診した新患患者 54 名（男性 22 名、女性 32 名、平均年齢 73.6±8.4 歳、MMSE 22.7±5.3, AD 19, VaD 4, DLB 7, MCI 12, その他の疾患 12 名）、FLAIR 画像情報から設定された範囲の信号値を持つ pixel を検出し、灰白質全体、灰白質内の病変部、白質全体、白質内の病変部の pixel 数、volume、病変部が占める割合を求めた。

【結果】各群の脳血流 SPECT 画像は、既報告に一致する血流低下パターンであった。白質病変容積/白質容積の比を疾患別に求めた結果、VaD の割合は他の疾患に比べて有意に高かった（AD 4.7, VaD 9.5, DLB 2.4, MCI 1.8%）。中心溝を境界として白質病変の前部/後部白質病変容積の比を求めた結果、AD や MCI は側脳室の後角を中心とする後部白質病変が多く、VaD や DLB は側脳室の前角を中心とする前部白質病変が多い傾向であった（AD 0.84, VaD 1.03, DLB 1.03, MCI 0.77）。

【結語】認知症患者群における白質病変の解析を行い、同一患者群の脳血流データと比較することで解析の妥当性を立証するデータを得た。

**019** 極めて緩徐な経過をたどる若年性アルツハイマー病の 1 例

橋本 衛<sup>1)</sup>, 福原 竜治<sup>1)</sup>, 川原 一洋<sup>2)</sup>, 池田 学<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>熊本大学大学院生命科学系研究部神経精神医学分野,  
<sup>2)</sup>熊本大学大学院医学教育部神経精神医学分野

【症例】初診時 51 歳、男性。【家族歴・既往歴】特記事項なし【現病歴】X-3 年頃から、言われたことをすぐに忘れてしまうことを自覚した。物忘れは次第に増悪し仕事に支障を来すようになったため配置転換されたが、新しい仕事を覚えられず職場でしばしばトラブルを引き起こした。駐車場に置いた車の場所がわからなくなるなど日常生活上の障害も目立ち始めたため、X-1 年、脳神経外科を受診した。しかし診断は確定せず、ドネペジル内服で経過観察となった。その後も物忘れは持続し、X 年 8 月、当院受診となる。【現症】近時記憶障害は顕著で、軽度の注意障害を伴っていた。神経学的異常所見は認めず、MMSE は 26 点、ADAS は 8.7 点であった。MRI では右頭頂葉ならびに両側海馬の軽度の萎縮を認め、SPECT では右頭頂葉の軽度の血流低下を認めた。髄液中のアミロイド β42 は著明に低下し、リン酸化タウは軽度増加していた。アミロイド PET では、大脳皮質にアミロイドの沈着を認めた。【経過】若年性 AD と診断しドネペジンを継続した。当院受診 1 年半後に退職したが、その後は目立った悪化はなく、X+3 年からは A 型事業所での就労を再開し、初診 4 年後の現在も勤務を続けている。その間の ADAS は 5 点（1 年後）、5.3 点（2 年後）、9 点（3 年後）と推移し、家族も変化を感じていない。【考察】本例のような経過が緩やかな AD 症例を集積する事により、根本治療薬の開発に有用な知見が得られる可能性がある。

**018** C9orf72 変異型ジペプチドリピート発現によるリン酸化 TDP-43 の細胞内蓄積

野中 隆, 鈴木 元治朗, 亀谷 富由樹, 長谷川 成人

東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

家族性前頭側頭葉変性症および筋萎縮性側索硬化症において、C9orf72 遺伝子の非翻訳領域に存在する 6 塩基の GGGGCC リピートの伸長異常が最も多い遺伝子変異として見いだされた。この伸長配列は、開始コドン非存在下で翻訳され、poly Gly-Ala (GA), poly GP, poly GR, poly PA, poly PR の 5 種類のジペプチドリピート (DPR) タンパク質が産生される。患者脳において、これら DPR 凝集体の多くは p62 陽性・リン酸化 TDP-43 陰性だが、一部はリン酸化 TDP-43 と共局在している。我々は DPR 蓄積と TDP-43 凝集体形成に着目して研究を行った。GGGGCC の特殊配列を持たないがそれぞれの DPR タンパク質をコードする cDNA を合成し、発現ベクターに組み込んだ。これを SH-SY5Y 細胞に発現し、免疫組織化学および生化学解析を行った。GFP タグを付けた 5 種類の DPR を細胞に発現させると、poly GA 発現細胞において著しい凝集体形成が認められ、これらはユビキチンや p62 に陽性であるだけでなく、リン酸化 TDP-43 にも陽性であった。生化学解析において、不溶性画分に GFP-poly GA および内在性リン酸化 TDP-43 が検出されたが、タウや α シヌクレインは検出されなかった。また、poly GA 発現細胞の不溶性画分を、TDP-43 発現細胞にシードとして導入すると、リン酸化 TDP-43 が細胞内蓄積した。以上の結果より、C9orf72 変異による異常伸長 DPR の発現は、それ自身の凝集体形成だけでなく、TDP-43 の細胞内蓄積を特異的に促進することが判明した。

**020** 物忘れ外来初診時における脳萎縮パターンごとの臨床経過の解析

伊藤 陽子<sup>1)</sup>, 三條 伸夫<sup>1)</sup>, 堀 匠<sup>2)</sup>, 松本 祐希子<sup>1)</sup>,  
横田 隆徳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野, <sup>2)</sup>埼玉県総合リハビリテーションセンターリハビリテーション科

【目的】MCI の転化予測因子の解析や海馬萎縮と認知機能の関連を評価した報告は多数認めるものの、萎縮パターンによる記憶力障害の内訳や認知症の進行速度を評価した報告はほとんどない。物忘れ外来受診患者における初診時の脳萎縮パターン別に記憶力障害の経時的変化を比較検討した。【方法】当院物忘れ外来を受診し、経過中に認知機能障害が進行した患者を対象として、初診時の脳萎縮パターンによって 4 群（萎縮無；N, 海馬型；H, 頭頂葉型；P, 海馬-頭頂葉型；B）に分類し、WMS-R の下位項目を含めた経時変化率を比較した。【結果】対象症例は 40 例で、平均観察期間は 3.0±1.6 年、初診時 MMSE は 27±1.9 点であった。患者背景（性別、発症年齢、観察期間）に群間差はなく、初診時の認知機能は N 群における MMSE (27.3±2.0) と視覚性再生 (39.0±28.6) が他群よりも高得点であった。経時変化率では頭頂葉に萎縮のある群 (B 群 -4.4±5.7, P 群 -4.0±6.8) における視覚性再生の低下量が他群 (N 群 -1.9±2.1, H 群 +0.6±4.1) に比して大きい傾向にあった。脳血流シンチでは初診から 2 年以内に認知症へ転化する症例では楔前部の血流が有意に低下していた (p = 0.01)。【結語】楔前部は視空間認知、エピソード記憶の再生に関与しており、脳萎縮および血流低下群の進行が早いことは、AD 発症のメカニズム及び早期介入戦略において重要である。

## 021 もの忘れ外来初診患者におけるアルツハイマー型認知症の指標と脳血流動態の関係

平澤 愛, 柴田 茂貴, 宮澤 太機, 永井 久美子,  
小柴 ひとみ, 松井 敏史, 神崎 恒一

杏林大学医学部

【目的】動脈硬化の進展は脳血管性認知症だけでなくアルツハイマー型認知症の認知機能障害の程度と関連することが報告されている。経頭蓋ドップラー (TCD) 法は頭蓋内の脳血流動態を非侵襲かつ簡便に検出することができ、得られる指標は脳動脈硬化の評価に有用と考えられている。そこで我々は、TCD 検査より得られる指標及び baPWV と MRI 及び脳血流 SPECT より得られるアルツハイマー型認知症の指標 (VSRAD の Z スコア、海馬血流量) との関係と比較検討した。【方法】対象は杏林大学病院もの忘れセンター初診患者 81 名 (77±7 歳) とした。脳血流 SPECT 検査、頭部 MRI による画像診断と baPWV の測定に加えて TCD 検査を行い、中大脳動脈の平均脳血流速度 (MCAV<sub>mean</sub>)、Pulsatility Index (PI)、脳血管コンダクタンス (CVCi) 及び脳血管レジスタンス (CVRi) を評価した。【結果】年齢、性別で調整を加えた重回帰分析の結果、海馬の萎縮度を表わす VSRAD の Z スコアは CVCi 及び CVRi と有意な相関を示した。同様に左右の海馬血流は MCAV<sub>mean</sub>、PI、CVCi 及び CVRi とすべて有意な相関を示した。一方、baPWV は VSARD の Z スコア、海馬血流と有意な相関は示さなかった。【結論】TCD 検査によって得られる脳血流動態及び頭蓋内動脈硬化の指標は、アルツハイマー型認知症でみられる海馬萎縮や海馬血流の低下と関係していることが示された。TCD 検査で得られる指標は、baPWV よりアルツハイマー型認知症の発症と関係が強いと考えられる。

## 023 もの忘れ外来でのアルツハイマー型認知症の長期継続治療例の検討

川井 元晴, 小笠原 淳一, 佐野 泰照, 尾本 雅俊,  
古賀 道明, 神田 隆

山口大学大学院医学系研究科神経内科学

【目的】アルツハイマー型認知症の長期通院継続例についての特徴を検討した。【対象】2014 年 12 月現在、もの忘れ外来に通院中で臨床的にアルツハイマー型認知症と診断された 77 例のうち、5 年以上通院継続中の 18 例 (男性 6 名、女性 12 名、平均年齢 84.0±6.83 歳、平均通院年数 8.74±2.43 年)。症状評価に関しては CDR、HDS-R、MMSE を用いた。また、治療や介護状況についても検討した。【結果】CDR の平均は 1.9 であり、直近の HDS-R、MMSE の平均は各々 12.2、15.2 と認知症症状の進行が緩徐であることが示唆されたが、一方、評価不能にまで進行した例が 3 名みられた。治療薬はコリンエステラーゼ阻害薬単剤が殆どで、NMDA 拮抗薬の併用は 4 例にとどまった。BPSD に対して薬剤を処方した例は 7 例でありクエチアピンが多かった。主な介護者は配偶者と娘を合わせて 80% を占め、デイサービス、デイケアの利用は 7 例であった。40% が施設入所していたが通院には介護者を伴って継続出来ていた。介護サービスの利用者は 14 名 (78%) で、殆どが通所サービスであった。【結論】長期通院できる例の特徴は、進行が緩やかであること、BPSD が少ないこと、通所サービスの利用が出来ること、介護者を伴って通院を継続できることであった。

## 022 アルツハイマー型認知症において無症候性基底核ラクナ梗塞が脳血流に与える影響

内山 由美子<sup>1)</sup>, 橋田 秀司<sup>2)</sup>, 北川 一夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京女子医科大学神経内科, <sup>2)</sup>日本赤十字社医療センター神経内科

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) 初診時に、無症候性基底核ラクナ梗塞が及ぼす脳血流変化、認知機能や認知症の行動・心理症状 (BPSD) に与える影響を明らかにする。

【方法】NIA-AA 診断基準で probable AD dementia と診断、明らかな脳血管障害の既往がなく、頭部 MRI で脳形態を確認、123I-IMP SPECT を施行しえた AD 64 例の初診時において、無症候性基底核ラクナ梗塞の有無と臨床的特徴、MMSE、HDS-R、認知症重症度評価の Functional Assessment Staging (FAST)、Neuropsychiatric Inventory (NPI) との関連を解析した。頭部画像評価に 1.5T 頭部 MRI 画像を用い、SPECT データは 3DSSP で統計解析を行った。

【結果】AD 64 例中、25 例 (39.1%) で無症候性基底核ラクナ梗塞を有した。梗塞あり群 25 例は無し群と比較し、年齢、NPI 総得点に有意差はないが罹病期間が長く (p=0.001)、高血圧の有病率が高く (p=0.03)、MMSE、HDS-R は低得点 (p=0.025, 0.008) で、FAST 3 以下の軽症例は少なかった (p=0.001)。多変量解析では、無症候性基底核ラクナ梗塞と罹病期間、HDS-R が関連した。SPECT データの統計画像解析では、梗塞有り群では、左前頭前野の脳血流低下がみられた。

【考察】初診時、AD の 39.1% に無症候性ラクナ梗塞は存在し、前頭葉、特に左前頭前野の機能に影響を及ぼす。この部位の機能変化により、認知機能障害や重症度は悪化すると考えられた。

## 024 アルツハイマー病に対する糖尿病の影響の検討

柳川 まどか<sup>1)</sup>, 梅垣 宏行<sup>1)</sup>, 牧野 多恵子<sup>2)</sup>, 中嶋 宏貴<sup>1)</sup>,  
鈴木 裕介<sup>1)</sup>, 葛谷 雅文<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学医学部付属病院老年内科, <sup>2)</sup>名古屋大学未来社会創造機構

【目的】糖尿病 (DM) を中心とした生活習慣病がアルツハイマー型認知症 (AD) の発症に深く関与していることは、多くの報告がある。我々は昨年の本学会において DM 患者は、非 DM 患者に比較し記憶力が保たれており、SPECT 解析では AD の疾患特異的部分の血流低下も非 DM 群に比較して軽微であることを報告した。今回我々は、同じ AD と既に診断された 175 名の患者における DM に高血圧 (HT)、脂質異常症 (HL) を合併した場合の影響を検討し報告する。【方法】対象は当院老年内科において AD と診断された 65 歳以上の患者 175 名 (平均年齢 77.6 歳)。各種神経心理テストと SPECT により DM+HT+HL 群 (13 名)、DM+HT 群 (6 名)、DM+HL 群 (4 名)、DM 群 (6 名)、HT+HL 群 (33 名) とを全く合併症をもたない群 (51 名) と比較検討した。なお Fazecas 分類グレード 3 以上のものは除外した。HT や HL を含む併存疾患についてはカルテ記載、投薬内容、自己申告にて確認した。【結果】計 175 名中 HT は 85 名、HL は 81 名、DM 合併群は 30 名であった。神経心理テストでは DM+HT+HL 群は記憶力課題では好成績であるが前頭葉機能課題は低成績、DM+HT 群は記憶力課題は高成績、DM+HL 群は前頭葉機能課題は低成績、DM のみ合併した群は場所の見当識、読字は高成績であった。HT+HL 群は有意な差を認めなかった。【結論】AD 患者における HT や HL の合併は前頭葉機能に影響を与えており、記憶力に対しては DM ほどに影響を与えていない。

## 025 地域住民におけるもの忘れ検査の取り組み

中畑 直子<sup>1)</sup>, 瓦林 毅<sup>1)</sup>, 中村 琢洋<sup>1)</sup>, 仲田 崇<sup>1)</sup>,  
若佐谷 保仁<sup>1)</sup>, 高橋 一平<sup>2)</sup>, 中路 重之<sup>2)</sup>, 東海林 幹夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>弘前大学医学部脳神経内科, <sup>2)</sup>弘前大学医学部社会医学講座

【目的】認知症の早期発見に向け軽度認知障害 (MCI) の検出を図る為、従来行ってきたもの忘れ検査をより精度の高い検査とする取り組みを行った。対象：青森県弘前市岩木地区在住の2014年にコホート研究 (岩木健康増進プロジェクト) に参加しもの忘れ検査に同意した60歳以上の515例 (年齢68.5±6.5歳) 方法：物忘れについてのアンケート, MMSE検査およびWMS-Rの論理的記憶2を施行し, MCIが疑われる54名を選択した。そのうち神経内科を受診した39名 (年齢72±7歳, MMSE 26.7±2.5 論理的記憶2 2.2±1.5) に, 神経学的検査, 神経心理検査 (MMSE, CDR), MRI, 血液検査を行い診断した。結果：当科を受診した39名中, 健常9名, MCI 28名, AD 2名であった。結論：WMS-Rの論理的記憶2の検査はMCIの検出に有用であった。しかし地域高齢者においてはうつ症状や脳血管障害も多く見られることからMCIとの鑑別が重要であると考えられた。

## 027 MCIとADの経過観察における記憶課題LMとPMの有用性

李 方舟, 武地 一, 國立 淳子, 高橋 良輔  
京都大学大学院医学研究科臨床神経学

【目的】WMS-Rの下位項目Logical Memory Test (以下LM) の遅延再生成績は, MCIの早期検出に有効な指標である。しかし, 認知機能の経年的な変化を見るのに有用であるか十分な検証はない。今回, 当院神経内科物忘れ外来において, MCIとADの患者を対象にしたデータを解析することにより, LMと当院で開発したScenery picture memory test (以下PM, Geriat Gerontol Int 10; 183-190, 2010. 23個の物品が配置された室内画を2回記憶想起し1回目PM1, 2回目PM2) の有用性を検討する。【方法】当外来受診患者のうち, 初診時から2年以上フォローしたAD22名, MCI11名, ADの診断基準はDSM-IV, NINCDS-ADRDAに, MCIの診断基準はPetersenに従った。すべての患者に, LM, PMなどの神経心理検査を実施して, 成績を検討した。【結果】LM即時とLM遅延では, MCIとAD, いずれにおいても認知機能低下の変化を検出することができなかった。PM1およびPM2では, MCIに対して, 初診時から2年目の変化を検出可能であることと, ADに対しては, PM1では初診時から2年目, 1年目から2年目の変化を, 更にPM2では初診時から1年目の変化も検出可能であることが明らかとなった。【考察】LMはMCIのごく初期段階から障害される項目であり, 経年変化を見るのに有効でなかった。PMは経年的な変化を観察することが可能で, 治療や予防的介入の効果測定に有用であると考えた。

## 026 脳葉型出血を起こしたLogopenic progressive aphasia (LPA) の3例—PiB-PET所見を含めて

小林 良太<sup>1)</sup>, 川勝 忍<sup>2)</sup>, 林 博史<sup>1)</sup>, 大谷 浩一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>山形大学医学部精神科, <sup>2)</sup>福島県立医科大学会津医療センター心身医療科

LPAの背景病理はアルツハイマー病が主で, MRIで微小出血が多いことが報告されているが, 葉性出血を呈した例はあまり知られていない。我々は脳葉型出血を起こしたLPA3例について, 出血前のPiB-PET所見と合わせて報告する。患者家族より発表同意を得た。症例1: 83歳右利き女性。X-1年物忘れ。X年6月夜間独語, 幻視や錯視あり初診。HDS-R7点, MMSE16点, 順唱3桁, SLTA復唱課題低下, 語想起低下, 音韻性錯読, 軽度表層失読。頭部MRIで, 左側優位の海馬・側頭葉の萎縮。脳血流SEPCTで, 左側優位に側頭・頭頂部の血流低下。PiB-PET陽性, 典型的ADパターン。X年9月左大脳出血にて死亡。症例2: 81歳右利き男性。X-6年頃から物忘れ, X-1年, 喚語困難あり初診。HDS-R21点, MMSE24点, 順唱3桁, SLTA復唱課題, 語列挙など低下, 語想起障害, 言語性短期記憶 (STM) 障害。頭部MRIで左側優位に海馬・側頭葉の萎縮。SWIで微小出血散在。脳血流SPECTで左側優位に側頭・頭頂部の血流低下。PiB-PET検査陽性, 典型的ADパターン。X年12月左前頭葉脳出血, 翌年2月死亡。症例3: 84歳右利き男性。X-3年頃から物忘れ, HDS-R21点, X-1年頃より言葉が出にくくなりX年1月初診。語想起障害, STM低下, 音韻性錯読, 軽度表層失読を認めHDS-R4点, MMSE12点, SLTA復唱課題低下。頭部MRIでは, 左側優位に海馬・側頭葉の萎縮。T2starで微小出血散在。脳血流SPECTで左側優位に側頭・頭頂部の血流低下。X+1年11月左前頭葉脳出血。

## 028 家族性アルツハイマー病を契機とした遺伝カウンセリングの実際

中村 勝哉<sup>1)</sup>, 石川 真澄<sup>1)</sup>, 玉井 真理子<sup>2)</sup>, 中川 道隆<sup>3)</sup>,  
関島 良樹<sup>4)</sup>, 吉田 邦広<sup>5)</sup>, 池田 修一<sup>4)</sup>, 福嶋 義光<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, <sup>2)</sup>信州大学医学部保健学科看護学専攻, <sup>3)</sup>長野市市民病院神経内科, <sup>4)</sup>信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, <sup>5)</sup>信州大学医学部神経難病学講座分子遺伝学部門

【目的】家系内に家族性アルツハイマー病 (AD) と診断, または疑われる罹患者がいる際, そのat risk者 (家系内に遺伝性疾患の罹患者がいて, 当該者にも一定の遺伝的リスクがある方) への関わりは重要である。家族性ADに関する遺伝カウンセリング (GC) の来談者の現状を報告する。

【方法】1997年4月~2015年5月までの来談者のうち, 家族性ADに関する来談者を受診録より抽出, 後方視的に検討した。

【結果】期間中の来談者数は3名 (3家系), 全員が未発症者であった。全3名が県外在住者であり, 1名で家系内罹患者の診断が遺伝学的に確定していた。受診動機は, 発症前診断希望が2名, 情報提供の希望が1名であった。発症前診断希望者のうちの1名は発端者の遺伝学的診断が未確定なため, もう1名は当院のプロトコルに従い複数回のGCを行うなどの対応をした結果, 遺伝学的検査は行わないまま, 現在までGCを継続している。

【考察】発症前診断の希望者には, 充分な納得が得られるまで時間をかけて慎重に対応している。来談者との対話から, 最新の治療研究への期待や, 心理・社会的支援へのニーズが伺え, 継続した来談の動機となっている。家族性ADは国内に430家系が報告される希少病型であるが, 家系内の罹患者が若年発症の場合は遺伝学的診断が未確定であっても, 自身への遺伝的リスクを心配する来談者がみられた。今後の研究開発に伴い, 診療部門と遺伝医療部門の連携がさらに重要になると考えられた。

## 029 軽度認知障害患者におけるエピソード記憶障害と海馬亜領域萎縮の関連

藤島 基宣<sup>1),2)</sup>, 中村 馨<sup>3)</sup>, 中塚 晶博<sup>3)</sup>, 日黒 謙一<sup>3)</sup>, 松田 博史<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター, <sup>2)</sup>医療法人社団高仁会城西クリニック放射線診断科, <sup>3)</sup>東北大学CYRIC 高齢者高次脳医学研究部門

【目的】海馬がエピソード記憶の形成に関与していることは古くから知られている。アルツハイマー病では軽度認知障害の段階からエピソード記憶障害を中核とした認知機能低下と海馬萎縮が認められるが、エピソード記憶障害が、どの海馬亜領域の萎縮と関連が強いのかは、十分な数の研究がなされていない。宮城県大崎市と栗原市における高齢者の認知症有病率調査で撮像された 1.5 T 頭部 MRI を用いてこの関連を調べた。

【方法】186 名の軽度認知障害被験者、136 名の健常高齢被験者からなる 2 群の頭部 3D T1 強調像から海馬を自動抽出した後、表面形状解析を行った。各群におけるウェクスラー記憶検査改訂版の遅延再生課題得点と海馬表面形状の関連を調べた。

【結果】軽度認知障害群では遅延再生課題の低得点が、左海馬の CA1 領域と海馬台におけるラジアル距離（海馬の中心軸と海馬表面との間の距離）の短縮と表面の収縮に関与していた。右では海馬台でのラジアル距離の短縮と CA1 での表面の収縮に関与していた。健常群では有意な関連を認めなかった。

【考察】今回の結果は米国 ADNI の MRI 表面形状解析 (Apostolova *et al.*, Neuroimage 2010) の結果と大きく矛盾しないものであったが、表面形状解析は、3 T MRI による高解像度海馬亜領域体積測定との比較による妥当性の検証が望まれる。

【倫理面への配慮】東北大と国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を得て被験者が特定されないよう配慮した。

## 031 アルツハイマー型認知症における通所介護の有用性

本城 靖之<sup>1),2)</sup>, 内原 啓次<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>長岡京病院神経内科, <sup>2)</sup>野洲病院内科

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) は認知症の原因としては最も多いが、AD の根本的治療薬は未だない。そこで非薬物療法として、通所介護 (デーサービス) が AD の認知機能改善に有用であるかを比較検討してみる。方法: 初診時に DSM-IV 及び NINCDR-ADRDA により AD と診断された 26 名の AD 患者を新たに通所介護に通所を開始した 13 名と通所しない 13 名の 2 群に分け、初診時及び約 6 ヶ月後の改訂版長谷川式認知症スケール (HDS-R) 及び Mini Mental State Examination (MMSE) を施行して点数の推移を比較検討した。この 2 群間においては、年齢、性差、初診時の HDS-R、MMSE の点数における有意差はなかった。統計には Student の t-test を使用した。結果: 通所しない群に比べて通所を開始した患者群は、HDS-R 及び MMSE の点数が有意に改善していた ( $P < 0.05$ )。MMSE が 20 点以下の患者には、特に点数の改善が顕著であった。考察: 通所介護を開始した AD 患者の HDS-R 及び MMSE の点数が改善されたことから、通所介護が AD の認知機能を改善させる効果があると期待される。根本的な薬物療法が無い AD において、通所介護は有益な非薬物療法となる可能性がある。ただし、本人が通所介護に行こうとしないなどの現実的な問題点は残っており、今後の課題となっている。

## 030 食形態の変更や mirtazapine 投与により摂食不良が改善したアルツハイマー病の 3 症例

能登 雅明<sup>1)</sup>, 太田 泰郎<sup>1)</sup>, 鈴木 貴勝<sup>1)</sup>, 土方 直也<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>トワーム小江戸病院精神科, <sup>2)</sup>トワーム小江戸病院内科

【目的】認知症患者の摂食不良への対応で体重や摂食量の増加にエビデンスを有するものは栄養補充のみで、他の方法に関しては研究自体が少ない。アルツハイマー病患者の摂食不良に対して食形態の変更や mirtazapine 投与を試み、改善が得られた症例を経験したため報告する。方法: アルツハイマー病で入院し、身体疾患は安定しているが摂食不良を認めた 3 症例を対象とした。結果: 症例 1 は 82 歳男性、MMSE 15 点。甘いものへの嗜好の変化があり、主食を甘みのあるパン粥に変更し摂食不良の改善を得た。症例 2 は 90 歳男性、MMSE 15 点。肺炎改善後にみられた摂食不良に対して mirtazapine 15 mg を使用し改善を得た。症例 3 は 87 歳女性、MMSE 4 点。mirtazapine 15 mg 投与、好物の活用、流動食に加えストローでの飲用が上手く出来ていたためミキサー食を吸うようにしてもらい一定の改善を得た。考察: 認知症患者の摂食行動は多岐に渡る問題に影響を受け、様々な問題の複雑な組み合わせによって起こるため、原因を見極めて摂食不良を改善させることはしばしば困難である。有効な対応が十分に確立されていない現状では様々な方法を試してみる必要がある。嗜好の変化や食事摂取の状況をみながら、その人に合わせた食形態を検討することは摂食不良の改善に有効な場合があるとともに、mirtazapine 等の食欲増進作用のある薬剤が有効な可能性も考えられた。倫理面への配慮: 家族に同意を得、個人情報保護に配慮した。

## 032 当院脳リハビリ外来における介入効果についての検証

山田 真季<sup>1)</sup>, 宮崎 有希<sup>1)</sup>, 平瀬 有希<sup>1)</sup>, 松尾 萌美<sup>1)</sup>, 草野 可代子<sup>2)</sup>, 福島 さや香<sup>2)</sup>, 田口 教子<sup>2)</sup>, 富田 逸郎<sup>3)</sup>, 辻畑 光宏<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>社会医療法人春回会長崎北病院総合リハビリテーション部, <sup>2)</sup>同看護部, <sup>3)</sup>同神経内科

【目的】当院では軽度認知症患者を対象とした脳リハビリ外来を実施している。今回、認知機能、日常生活動作 (ADL)、日常生活関連動作 (IADL) への介入効果について検証を行った。

【方法】認知機能に対する介入効果の解析対象は過去 5 年間に脳リハビリ外来を 2 年以上利用したアルツハイマー型認知症 (AD) 患者 32 名、軽度認知障害 (MCI) 患者 5 名 (介入群) と、利用しなかった AD 患者 73 名、MCI 患者 21 名 (非介入群) であった。各群の認知機能について HDS-R、MMSE 得点を用いて初期、1 年後、2 年後の比較を行った。一方、ADL、IADL に対する介入効果の解析対象は過去 1 年間に脳リハビリ外来を利用した患者のうち、自宅で生活する 22 名の女性であった。評価は初期、半年後、1 年後に PSMS/IADL を用いて主介護者より聴取した。なお、当院倫理委員会の規則に従い、個人が特定されないよう配慮した。

【結果】各群の HDS-R、MMSE 得点は初期に比較して 1 年後、2 年後に有意に低下していた。群間差はいずれにおいても認められなかった。ADL、IADL はどちらも初期、半年後、1 年後に有意差は認められなかった。

【考察】介入群は非介入群と同様に認知機能が低下するものの、ADL、IADL への個別の介入効果はあることが示唆される。認知症は多彩な症状を呈するため、今回用いた評価方法では反映されない効果があることも予測される。

### 033 アルツハイマー型認知症患者に対するハンドベルを用いた音楽療法の効果

原田 薫雄<sup>1)</sup>, 原田 雅嗣<sup>2)</sup>, 原田 康夫<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>公立下蒲刈病院脳神経外科, <sup>2)</sup>広島国際大学心理科学部臨床心理学科, <sup>3)</sup>公立下蒲刈病院

【目的】アルツハイマー型認知症患者に対する補助療法の一つである音楽療法の臨床的効果について、ハンドベルを用いた訓練が認知・高次脳機能に与える影響について検討した。【方法】対象は入院中のアルツハイマー型認知症と診断された患者 14 名で、3 ヶ月間ハンドベル演奏訓練を行った。認知・高次脳機能評価は訓練開始前、開始 1, 2, 3 ヶ月後に FAST, MMSE, 三宅式記憶力検査, RCPM, TMT-A/B, FAB, CAT の内、視覚性抹消課題の正答率, SDMT の達成率を評価し比較検討した。随伴する BPSD について NPI-Q にて、抑うつ状態を GDS にて評価した。また看護師の負担について、看護師への暴言・暴行、看護への抵抗、徘徊の頻度、ナースコールの回数の項目について評価した。【成績】ハンドベル演奏訓練により TMT-A, CAT の SDMT 達成率, NPI-Q, GDS の評価において有意な改善が、FAB, CAT の視覚性抹消課題の正答率において改善傾向が認められた。看護師に対する暴言・暴行、ナースコールの回数も訓練前後で減少した。【結論】ハンドベル演奏による音楽療法の効果は、認知症の中核・周辺症状の内、注意障害の改善、介護負担の軽減、抑うつ状態の改善に特に有用であった。【倫理的配慮】本研究は院内倫理規定に準じて施行した。

### 035 健常人におけるレモンバーム抽出ロスマリン酸の薬物動態と安全性、忍容性

篠原 もえ子<sup>1)</sup>, 小野 賢二郎<sup>1)</sup>, 浜口 毅<sup>1)</sup>, 岩佐 和夫<sup>1)</sup>, 永井 俊匡<sup>2)</sup>, 小林 彰子<sup>3)</sup>, 中村 裕之<sup>4)</sup>, 山田 正仁<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学), <sup>2)</sup>高崎健康福祉大学健康福祉学部健康栄養学科, <sup>3)</sup>東京大学大学院農学生命科学研究科食の安全研究センター, <sup>4)</sup>金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学(公衆衛生学)

【目的】我々はこれまで *in vitro*, *in vivo* における、天然フェノール化合物の抗アミロイド効果及びアミロイドβ 蛋白凝集抑制効果を報告してきた。天然フェノール化合物はアルツハイマー病を含む認知症の予防に有用である可能性が示唆されている。レモンバーム抽出ロスマリン酸 (RA) を、健常人に一回投与した場合の、薬物動態(絶食下・摂食下)と安全性・忍容性を検証する。【方法】健常人 (n=11) を絶食下試験および摂食下試験に無作為に割り付けをした。血清 RA 濃度はクロマトリックス電気化学検出液体高速クロマトグラフィーで測定した。【成績】絶食下試験において、RA 500 mg 内服後 1 時間で血清 RA 濃度は最高血中濃度 (162.20 nmol/L) に達した。RA 血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は 832.13 nmol・hour/L であった。摂食下試験では、絶食下に比べて AUC の増加と最高血中濃度到達時間の延長をみとめた。RA 内服により肝機能、腎機能および血算検査に影響はなかった。また、RA 内服により有害事象は生じなかった。【結論】健常人への RA 500 mg 単回投与は安全性および忍容性が高いと考えられた。摂食により、RA の血中濃度がより維持されることがわかった。

### 034 アルツハイマー病患者に対する薬物療法と非薬物療法の併用効果

徳地 亮<sup>1),3)</sup>, 菱川 望<sup>1)</sup>, 佐藤 恒太<sup>1)</sup>, 高尾 芳樹<sup>2)</sup>, 涌谷 陽介<sup>2)</sup>, 出口 健太郎<sup>1)</sup>, 太田 康之<sup>1)</sup>, 山下 徹<sup>1)</sup>, 阿部 康二<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学, <sup>2)</sup>倉敷平成病院神経内科, <sup>3)</sup>岡山医療技術専門学校作業療法学科

【目的】アルツハイマー病 (AD) 患者を対象に、薬物療法 (ガランタミン) と非薬物療法併用の効果について検討することを目的とした。【方法】対象は AD 患者 86 名であり、薬物療法単独群 (単独群) 45 名、薬物療法と非薬物療法の併用療法群 (併用群) 41 名であった。併用群は通所リハビリテーション利用者であり、理学療法・作業療法・言語聴覚療法のいずれかを約 2 時間、週 1~2 回、6 ヶ月間実施した。各群の比較には、認知機能検査として mini mental state examination (MMSE) と frontal assessment battery (FAB) を、情動機能検査として geriatric depression scale (GDS), apathy scale (AS) と Abe's BPSD score (ABS) を用いた。【結果】ベースラインでは認知機能、情動機能ともに 2 群間で有意差はなかった。しかし 3 ヶ月後には、まず AS が単独群に比べ併用群で有意な改善を認めた。次いで 6 ヶ月後には、MMSE と FAB でも単独群に比べ併用群で有意な改善を認めた。一方、この間 GDS と ABS は 2 群間で有意差はなかった。【考察】AD 患者に対する薬物療法と非薬物療法の併用は、薬物療法単独に比べ認知機能と情動機能に効果がある可能性が示された。【倫理的配慮】本研究は、岡山大学倫理委員会承認を得た。

### 036 メマンチンにより遷延性の意識障害を呈した 2 例 北川 尚之<sup>1)</sup>, 櫻井 道雄<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>厚生中央病院 神経内科, <sup>2)</sup>厚生中央病院 総合内科

メマンチンは NMDA 受容体拮抗作用をもつアルツハイマー病治療薬である。今回、我々はメマンチン投与後に、遷延性の意識障害を呈した 2 症例を経験したので報告する。症例 1 は 92 歳女性、症例 2 は 84 歳女性。2 症例ともに以前から認知症と診断されており、メマンチン投与後に重度の意識障害を呈した。血液検査、髄液検査、頭部 MRI などでは意識障害の原因となるような異常は認めず、メマンチン中止後に意識レベルは徐々に改善した。症例 1 は、ほぼ元の状態まで改善したが、症例 2 は、ある程度改善したものの、その後経管栄養が必要な状態になった。その詳しい作用機序は不明だが、メマンチンは攻撃性や興奮といった BPSD に効果があると報告されているが、一方で、眠気の副作用があることが報告されている。一方、全身麻酔に使用されるケタミンは、メマンチン同様、NMDA 受容体に対する非競合性の拮抗作用を有している。同じ作用機序をもつ薬の臨床像が大きく異なっている理由は未だ不明な点が多いが、メマンチンもまた、ケタミン同様に中枢神経系の鎮静作用を有する可能性がある。症例 1 では腎機能障害のために、血中濃度が著しく上昇した可能性がある。メマンチンを腎機能障害患者や高齢者に投与する場合、眠気だけでなく意識障害といった重篤な副作用にも注意する必要がある。

### 037 アルツハイマー型認知症に対するアポモルフィン治療のパイロット研究

大八木 保政<sup>1),2)</sup>, 渡邊 暁博<sup>2)</sup>, 笹ヶ迫 直一<sup>2)</sup>, 藤井 直樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>愛媛大学 医学部 老年・神経内科, <sup>2)</sup>NHO 大牟田病院 神経内科

【目的】我々は、パーキンソン病用のドパミンアゴニストであるアポモルフィンがアルツハイマー病 (AD) のモデルマウスの記憶障害を改善することを見出した。今回は、少数の AD 患者に対してアポモルフィンの市販薬であるアポカイン注射薬を投与し、記憶などの認知機能障害に対する有効性を検証する。【方法】72~79歳の軽度~中等度 AD でコリンエステラーゼ阻害薬内服中の患者 (男3名/女2名) で、アポカイン注射薬を週1回1mgを皮下注射し、治療前、4週、12週後にMMSE, ADAS-Jcog, Neuropsychiatry Inventory (NPI) 検査を、また治療前と12週後にECD脳血流シンチを実施した。【結果】女性1名は4週目の検査後に大腿骨骨折にて脱落した。認知機能検査の平均スコアは、治療前MMSE 19.2・ADAS-Jcog 18.2・NPI 8.6, 4週後MMSE 17.8・ADAS-Jcog 15.8・NPI 5.8, 12週後MMSE 19.75・ADAS-Jcog 14.25・NPI 4.75であり、ADAS-JcogおよびNPIで改善傾向が見られた。ADAS-Jcogでは単語再認 (平均5.6→3→2.25), NPIでは無為の改善傾向が見られた。3名に注射後の一過性吐気があった以外は重篤な副作用はなかった。一方、ECD脳血流シンチでは、後部帯状回などの血流改善などはあきらかではなかった。【結論】アポモルフィンはADの認知機能改善薬の一つとなる可能性がある。

### 039 Cognitive and Functional Decline in Patients with Mild Alzheimer's disease

Tomomi Nakamura<sup>1)</sup>, Hong Liu-Seifert<sup>2)</sup>, Eric Siemers<sup>2)</sup>, Karen Sundell<sup>2)</sup>, Karen Price<sup>2)</sup>, Katherine Selzler<sup>2)</sup>, Joel Raskin<sup>3)</sup>, Richard Mohs<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan, <sup>2)</sup>Lilly Research Laboratories, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN, USA, <sup>3)</sup>Eli Lilly Canada, Toronto, Canada

Objective: This post-hoc analysis assessed the relationship between cognitive and functional impairment in mild Alzheimer's disease (AD) patients. Methods: Mild AD patients were randomized to 400 mg solanezumab (N=654) or placebo (N=660) in two 18-month clinical trials. Cognitive and functional outcome measures were assessed with the AD Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-Cog) and the AD Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL), respectively. Path analyses were used to model the relationship of treatment effect on cognition and function. The trials were conducted in accordance with ethical principles. Results: Path analyses demonstrated that 87% of the treatment effect on function was driven by the treatment effect on cognition, with the remaining 13% due to direct treatment effect. Conclusions: The results support the hypothesis that functional impairment is primarily related to and follows cognitive decline. The cognitive treatment effect appeared to explain the majority of the functional treatment effect.

### 038 血中 A $\beta$ 除去によるアルツハイマー病治療: 血液濾過透析での除去率と A $\beta$ 湧出量の検討

森川 宏志<sup>1),2)</sup>, 傍島 裕司<sup>3)</sup>, 大橋 徳巳<sup>3)</sup>, 坂田 美和<sup>2)</sup>, 川口 和紀<sup>2)</sup>, 酒井 一由<sup>2)</sup>, 中井 滋<sup>2)</sup>, 比企 能之<sup>2)</sup>, 北口 暢哉<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>大垣市民病院臨床工学技術科, <sup>2)</sup>藤田保健衛生大学大学院保健学研究科臨床工学領域, <sup>3)</sup>大垣市民病院糖尿病・腎臓内科

【目的】我々は、血中 A $\beta$  除去によって脳内 A $\beta$  を減少させるアルツハイマー病治療システムの創製を目指して、ダイアライザを用いた血液透析 (HD) で血中 A $\beta$  が除去され、血液外から血液への A $\beta$  湧出が起こる事、透析患者 A $\beta$  沈着は非透析者より少ない事を明らかにしてきた。今回は、中空糸膜厚方向の吸着を促進させる血液透析濾過 (HDF) で、A $\beta$  除去率を濾過流量 (QF) との関係を検討した。【対象】倫理委員会の承認を得て、HD, HDF を実施した非糖尿病患者 (男4名, 女9名, 年齢 58.3 $\pm$ 9.4歳) で検討した。【結果】ダイアライザ入/出口の平均除去率は A $\beta$ <sub>1-40</sub> で QF=0: 56.5 $\pm$ 6.2%, QF=10: 67.9 $\pm$ 7.1%, QF=20: 79.5 $\pm$ 3.4%, A $\beta$ <sub>1-42</sub> では QF=0: 41.0 $\pm$ 6.5%, QF=10: 50.1 $\pm$ 8.8%, QF=20: 63.8 $\pm$ 8.0% であり、A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub> ともに QF=20 で有意に高くなった (p<0.05)。しかし、全身血中 A $\beta$  濃度は QF 依存的ではなかった。透析施行中の A $\beta$  湧出し量は、定常的と濃度依存的に分けられ、定常的 A $\beta$  湧出しは、濃度依存的湧出しとは正の相関を (p<0.05), A $\beta$  平均除去率とは負の相関傾向を示した。【考察・結論】ダイアライザの膜厚方向の吸着を促進することで、血中 A $\beta$  除去率が向上した。透析施行中の湧出しは、必ずしも QF によって増大はしなかった。効率的に湧出させる施行法を今後検討したい。本研究の一部は科研費 23500531, 26282126 及び喫煙科学研究財団の助成による。

### 040 Simulated prediction of cognitive decline in Galantamine treated AD patients

仲川 涼子<sup>1)</sup>, 大西 隆<sup>1)</sup>, 小林 久謙<sup>1)</sup>, 山岡 俊夫<sup>2)</sup>, 谷村 相<sup>2)</sup>, 横森 淳二<sup>2)</sup>, 吉澤 和剛<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Evidence Generation Dept., Medical Affairs Div., Janssen Pharmaceutical K.K., <sup>2)</sup>Drug Surveillance Dept., R&D Div., Janssen Pharmaceutical K.K.

Objective Long-term maintenance of cognition is the most important goal in treatment for Alzheimer's disease (AD). However, long-term placebo controlled study is ethically questionable. The aim of this study was to build simulated models for cognitive decline without treatment and compare between galantamine (GAL) treated AD patients and the simulated control. Methods Natural course of cognitive decline in Mini-mental state examination (MMSE) was simulated using previously reported equations. Comparison between simulated MMSE decline and actual MMSE changes collected by 72 weeks, observational surveillance of GAL was done. The protocol was reviewed by the internal review board including the ethical point of view and was approved by Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Results A total of 661 patients were enrolled in the surveillance, of whom 557 were evaluable for efficacy. Mean change from baseline to 72 weeks in simulated control were 4.71 for <72 years old and 6.99 for  $\geq$ 72 years old patients. The effects of GAL on cognition will be presented. Conclusion Simulated control arm seems to be useful for evaluating long-term efficacy of drugs for neurodegenerative diseases.

#### 041 リバスタグミン貼付剤の副作用が服薬継続に及ぼす影響

渡邊 法男<sup>1)</sup>, 浅野 尚光<sup>2)</sup>, 石井 菜美子<sup>1)</sup>, 長田 孝司<sup>1)</sup>, 足立 雄三<sup>2)</sup>, 山村 恵子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>愛知学院大学 薬学部 臨床薬剤学, <sup>2)</sup>ささゆり薬局土岐店

【目的】リバスタグミン貼付剤 (RTP) は適用部位の皮膚に関連した副作用が高頻度に発現するなど適正使用に際して副作用への慎重な対応が求められている。今回、RTP による副作用の発現が服薬継続に及ぼす影響について検討した。【方法】2012年7月-2014年8月の期間に、ささゆり薬局土岐店に来院した患者のうち、RTP が開始となった患者282名 (男性80名, 女性202名, 82±6.1歳) を対象とした。指導記録をもとに、副作用の発現状況、副作用発現による服薬中止の有無および中止時の投与量について後方視的に調査した。【結果】RTP が開始となった282名中180名 (63.8%) に副作用の発現が認められた。症状別では、適応部位障害が159名 (56.4%)、胃腸障害が26名 (9.2%)、精神障害が15名 (5.3%) であった。副作用の発現により中止となった患者は、282名中93名 (33.0%) であり、その内訳は、適用部位障害が65名 (23.1%)、胃腸障害が6名 (2.1%)、精神障害が7名 (2.5%) であった。服薬中止時の投与量は、4.5 mg が21名 (7.5%)、9 mg が39名 (13.9%)、13.5 mg が16名 (5.7%)、18 mg が17名 (6.0%) であった。【考察】RTP が開始となった患者のうち282名中65名 (23.1%) が適用部位障害の副作用発現により服薬中止となり、副作用の多くが9 mg 増量時までに発現する可能性が示唆された。患者指導を行う上で、服薬増量時の情報提供を行い、症状の変化を観察、早期に副作用対策を行うことがRTPの適正使用の推進に繋がると考える。

#### 043 認知症に対するシロスタゾール単独治療133例の治療成績

平川 亘

誠弘会池袋病院

【目的】認知症に対するシロスタゾール (CIL) 治療の前向き研究を行った。CILはコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) との併用でも単独でも有効であり、一昨年と昨年の本学会で報告したが、その後症例を重ねたので単独治療の新しい成績を第三報として報告する。

【方法】過去に治療を受けていない認知症患者 (新患) 245例にChEI, メマンチンを用いないCIL単独での治療を実施し、治療前後の評価が可能であった133例の治療結果を解析した。疾患の内訳はアルツハイマー型認知症 (AD) 91例, 脳血管性認知症 (VD) 27例, レビー小体型認知症 (DLB) 10例, 前頭側頭型認知症 (FTD) 5例である。男性61例 (平均80.6歳), 女性72例 (同79.5歳)。評価はHDS-Rスコアで行い、+3以上の改善を有効とした。観察期間は最長24週である。CILは全例プレタル<sup>®</sup>OD錠を使用した。治療は50 mg×2で開始し、効果が不十分な場合には100 mg×2に増量した。なお本研究は倫理面への出来る限りの配慮を行った。

【成績】有効は全体の45.9%であり、不変が48.9%、悪化は5.2%であった。HDS-Rスコアは早期から改善し、ADでは24カ月後も改善を維持した。病型別ではDLB, AD, VD, FTDの順で有効率が高く、DLBの幻視も改善した。軽度より重度例での有効率が高く、男性が女性より有効率が高かった。また12カ月以上治療出来た症例では50 mg×2より100 mg×2での治療例が多かった。

【結論】CILは単独で認知症に有効であり、DLBには著効する。

#### 042 脳内T型Ca<sup>2+</sup>チャンネル活性化による認知機能改善作用

福永 浩司, 稲垣 良, 矢吹 悌

東北大学大学院薬学研究所薬理学分野

【目的】新規AD治療候補薬であるST101がT型Ca<sup>2+</sup>チャンネルの活性化を介し、認知機能を改善することを報告した。さらに、構造の適正化を計り、SAK3を創製し、AD治療候補薬として開発した (PCT/JP2013/51388)。本研究では、SAK3とST101のT型チャンネル活性化作用及び記憶改善作用について比較検討した。【方法】神経芽細胞Neuro2AにCav3.1α1サブユニットを発現させ、パッチクランプ法により、T型カルシウム電流を測定した。海馬長期増強 (LTP) に対する促進作用を検討した。さらに、嗅球摘出 (OBX) マウスの記憶障害に対する改善効果を検討した。【結果】Cav3.1発現細胞において、SAK3はST101に比較して、より強くT型カルシウム電流を促進した。両薬剤はT型カルシウム電流の活性化及び不活性化機構は影響を与えない。ST101 (100 pM) 添加はマウス海馬LTPを亢進しない。一方、SAK3 (100 pM) 添加はLTPの誘導と維持を促進した。行動薬理試験において、OBXマウスの空間学習障害は、ST101の急性投与では改善されないが、SAK3の急性投与では改善された。さらに、OBXマウス海馬で低下した海馬アセチルコリン遊離はSAK3の経口投与により改善された。【考察】SAK3がST101よりも強いT型カルシウム活性化作用及び学習改善作用を有することを確認した。SAK3はチャンネルの開閉頻度及び時間を亢進すると考えられる。今後は、薬物動態試験によりSAK3のPOCを取得する。

#### 044 超高齢化社会日本でのAD患者の治療実態：ドネペジルのPMSデータを用いた解析

住友 健太<sup>1)</sup>, 阪田 幸則<sup>1)</sup>, 大道寺 香澄<sup>1)</sup>, 石井 美佳<sup>1)</sup>, 豊田 哲巳<sup>2)</sup>, 磯村 達也<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>エーザイ株式会社コーポレートメディカルアフェアーズ本部育薬企画部, <sup>2)</sup>株式会社CLINICAL STUDY SUPPORT

##### 【目的】

治療ガイドラインの普及により、アルツハイマー型認知症 (AD) の早期診断、早期治療の重要性が広く知られるようになった。国内AD患者の治療実態の変化を把握するため、ドネペジルのPMSデータを用いて解析を行った。

##### 【方法】

1999年から2011年までに実施されたPMSの5調査のデータをpoolして検討した。本検討では、過去にドネペジル服用歴のない患者を対象とした。対象集団を1999年~2002年と2008年~2011年に分けて、ドネペジル投与開始時における患者背景や認知症に関するスコアを集計した。

##### 【結果】

対象となった8,285例のうち、1999年~2002年は4,115例、2008年~2011年は4,170例で、平均年齢±SDはそれぞれ、77.2±8.0, 80.1±6.5であった。罹病期間 (日) はそれぞれ、779.3±829.4, 476.6±549.1であった。重症度 (FAST4.5) については、1999年~2002年が2,220例 (53.9%)、1,854例 (45.1%)、2008年~2011年が2,926例 (70.2%)、1,187例 (28.5%) であった。MMSEについては、それぞれ17.9±5.6, 18.7±5.0であり、HDS-Rについては、それぞれ14.4±5.7, 16.3±5.3であった。

##### 【考察】

1999年~2002年よりも2008年~2011年の方が投与開始時の平均年齢は高く、罹病期間は短かった。また、投与開始時のFAST, MMSE, HDS-Rは1999年~2002年よりも2008年~2011年の方が軽度の患者が多い傾向にあった。これらのことから、高齢化が進む日本において、早期診断、早期治療が浸透していることが示唆された。

#### 045 アルツハイマー型認知症でのリバスチグミン治療とアパシーとうつ症状の改善について

吉井 康裕<sup>1)</sup>, 坊野 恵子<sup>2)</sup>, 作田 健一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>日本鋼管病院神経内科, <sup>2)</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

【目的】アパシーやうつ症状を伴うアルツハイマー型認知症に対してリバスチグミンが症状を緩和することや、抗うつ薬の使用を減らす可能性があることが示唆されている。現在までリバスチグミンの使用による認知機能の改善のメカニズムは十分に解明されていない。本研究では、リバスチグミンによる認知機能改善とアパシーやうつ症状の改善に相関があるのかを解析した。【方法】物忘れ外来に通院している患者でリバスチグミンを使用するアルツハイマー型認知症で介護者がいる症例を対象に評価を行った (n=32)。リバスチグミン使用前, 3ヶ月後, 6ヶ月後それぞれで, MMSE, HDS-R, Clinical Dementia Rating (CDR), FAST, Disability Assessment for Dementia (DAD), Zarit 介護負担尺度, やる気スコア, Vitality index, 標準意欲評価法 (CAS), 老年期うつ病評価尺度 (GDS15) で評価を行った。【結果】MMSE や HDS-R で改善した症例では, やる気スコア, CAS, GDS15 での改善を伴う傾向があった。【考察】リバスチグミンで認知症を改善させるメカニズムとしてアパシーやうつ症状の改善との関連が考えられる。

#### 047 3年間継続投与 26例での AChE 阻害剤単独療法群とメマンチン併用療法群との比較

志村 秀樹<sup>1)</sup>, 島田 佳明<sup>1)</sup>, 宮元 伸和<sup>1)</sup>, 渡邊 雅男<sup>1)</sup>, 服部 信孝<sup>2)</sup>, 卜部 貴夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科, <sup>2)</sup>順天堂大学脳神経内科

【目的】アセチルコリンエステラーゼ阻害剤とメマンチン併用療法の3年以上の長期効果を検証する。【方法】当院で3年間アセチルコリンエステラーゼ阻害剤単独治療群 10例とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤, メマンチン併用治療群 16例とを比較した。単独療法群は投与開始時, 1年後, 2年後, 3年後に MMSE, FAST で評価した。併用療法群は併用療法開始時, 1年後, 2年後, 3年後に MMSE, FAST で評価した。【成績】MMSE (開始時からの変化値), FAST 開始時 単独 21.3±3.53, 3.8 併用 18.88±5.53, 4.47。1年後 単独 18.1±3.45 (-1.8), 3.8 併用 15.35±6.88 (-2.45), 4.47。2年後 単独 18.1±3.45 (-2.9), 4.1 併用 15.35±6.88 (-3.48), 4.59。3年後 単独 14.5±3.44 (-6.5), 4.9 併用 14.41±5.91 (-4.47), 4.82。MMSE, FAST の評価において2年後までは単独療法と併用療法間に有意差は認められなかった。3年後の評価では MMSE, FAST が併用療法群において有意に悪化が抑制されていた。【結論】アセチルコリンエステラーゼ阻害剤とメマンチン併用療法は3年以上長期間投与例では単独療法よりも治療効果が高いことが示唆された。

#### 046 アルツハイマー型認知症患者に対する ChEI 投与前後の血清 ChE 値と Ccr に関する検討

林 浩嗣, 北崎 佑樹, 山口 智久, 遠藤 芳徳, 岸谷 融, 白藤 法道, 山村 修, 濱野 忠則

福井大学医学部附属病院神経内科

【目的】コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) であるドネペジル, ガランタミン, リバスチグミンは, アルツハイマー型認知症 (AD) 患者に対する第一選択薬である。ドネペジル, ガランタミンは, アセチルコリンエステラーゼを, リバスチグミンは, アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼを阻害する。ChEI は, 認知症症状の進行を抑制させるが, 消化器症状などの副作用を出現させる。我々は, クレアチニンクリアランス (Ccr) 低下が副作用の危険因子であると推測した。ChEI は血清コリンエステラーゼ (ChE) 血中濃度を減少させる。投薬を受けた AD 患者に, 血清 ChE 血中濃度と Ccr との関連について検討した。【方法】AD 患者 351 例 (男性 168 例, 年齢 75.8±9.6) について, 体重, 血清クレアチニン, 血清 ChE, クレアチニンクリアランス (Ccr) を測定した。治療前後で血清 ChE を測定した患者について, 血清 ChE の変化率と Ccr との相関を調べた。治療前後の血清 ChE の変化率を比較した。【結果】血清 ChE の変化率を測定しえたのはそれぞれ, 78 例, 26 例, 33 例だった。血清 ChE の平均変化率は 0.865, 0.9435, 0.6845。血清 ChE の変化率と Ccr との相関係数は 0.021, 0.1325, -0.073 であった。治療前後の血清 ChE の変化率は, リバスチグミンで有意に低かった。【結論】血清 ChE の変化率と Ccr との間に相関はなかった。リバスチグミンはドネペジル, ガランタミンよりも投与前後で有意に血清 ChE を下げた。

#### 048 認知症患者における rivastigmine の食欲および各種ホルモンへの影響

降矢 芳子<sup>1),2)</sup>, 大庭 直樹<sup>2),3)</sup>, 上野 聡<sup>2)</sup>, 富山 貴美<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>奈良リハビリテーション病院神経内科, <sup>2)</sup>奈良県立医科大学神経内科, <sup>3)</sup>平成記念病院神経内科, <sup>4)</sup>大阪市立大学大学院脳神経科学

【目的】体重減少は認知症リスクを高め認知症の進行を助長させる。認知症治療薬である acetylcholinesterase (AChE) 阻害薬は食欲低下の副作用があるが, butyrylcholinesterase (BChE) 阻害作用も有する rivastigmine では食欲増進例をしばしば経験する。これは, BChE が食欲増進に働く ghrelin を活性型から不活性型へと変換する事と関係している可能性がある。Alzheimer 病 (AD) 患者における rivastigmine の食欲に及ぼす影響を各種ホルモンの変動と共に検討した。【方法】対象はメタボリック症候群のない DMS-IV 分類で診断した軽症から中等症 (MMSE 21.3±7.2 点) の AD 患者 11 名 (男: 女 = 6: 5 平均 78.1 歳)。rivastigmine 投与開始前と投与 6ヶ月後に, 身体計測 (体重, 腹囲, BMI), 認知機能 (HDS, MMSE), 食欲スコア, 朝食前空腹時静脈採血による各種血液生化学検査, TSH, cortisol, leptin, 活性型および不活性型 ghrelin を測定し比較した。【結果】投与開始前/後で食欲スコア (1.7±0.52 → 2.5±0.55, p < 0.05) および cortisol 値 (12.2±3.3 → 16.1±3.6 μg/dl, p < 0.05) は有意に増加した。leptin および ghrelin 値の増加は有意でなかったが, 活性型/不活性型 ghrelin 比は有意に増加した (1.4±1.1 → 4.3±6.2, p < 0.05)。【考察および結論】cortisol 増加の機序は不明だが, physostigmine で同様の報告があり, rivastigmine の BuChE 阻害作用による活性型 ghrelin の比率の増加と, cortisol の増加が患者の食欲増進に影響している可能性がある。



## 049 神経因性の過活動膀胱に対するソリフェナシンの有用性および安全性に関する検討

内山 智之<sup>1),2),3)</sup>, 山本 達也<sup>3)</sup>, 渡邊 由佳<sup>2)</sup>, 定 翼<sup>2)</sup>,  
橋本 謙一<sup>2)</sup>, 門脇 太郎<sup>2)</sup>, 山西 友典<sup>1)</sup>, 榊原 隆次<sup>4)</sup>,  
桑原 聡<sup>3)</sup>, 平田 幸一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>獨協医科大学排泄機能センター, <sup>2)</sup>獨協医科大学神経内科, <sup>3)</sup>千葉大学医学部神経内科, <sup>4)</sup>東邦大学医療センター佐倉病院神経内科

【背景】 神経疾患による過活動膀胱 (OAB) に対して OAB 治療薬の抗コリン薬の有用性を検討した報告は少ない。また神経疾患患者の場合、併存または潜在している神経症状への抗コリン作用の影響などが懸念され、OAB 治療薬の抗コリン薬が使いつらいとの意見も少なくない。【目的】 神経疾患による OAB に対するソリフェナシンの有用性および安全性について検討する。【方法】 神経因性の OAB 症例 17 名に、ソリフェナシン 5 mg を 4-12 週間投与し、有効性及び安全性について問診および残尿測定にて評価を行った。また一部の症例では 4-8 週後に 10 mg まで増量した。【結果】 ソリフェナシン 5-10 mg 投与後、OAB の主症状である尿意切迫感、さらに切迫性尿失禁、日中頻尿、夜間頻尿などの蓄尿症状の改善が認められた。一方、副作用が 17 例中 8 例にみられた。そのなか口内乾燥の 3 例、便秘の 2 例、排尿症状増悪の 1 例はいずれも軽微で継続使用が可能であった。しかし幻覚、注意力低下が生じた 2 例は投与中止とした (中止後消失)。残尿量は、1 例を除き、大きな増加を認めなかった。【まとめ】 ソリフェナシンは神経因性の OAB に対して有用であると考えられた。ただし口内乾燥や尿尿の排出障害の増悪のほか、稀に可逆性の幻覚といった精神症状、さらには認知機能障害などの副作用をきたす可能性があるため、神経疾患の OAB 患者においては使用後各種神経症状の出現・増悪に注意をしながら使用する必要があると考えられた。

## 051 アルツハイマー病高齢者の摂食嚥下機能と栄養状態の変遷—FAST ステージ別の検討—

枝広 あや子<sup>1)</sup>, 平野 浩彦<sup>1)</sup>, 渡邊 裕<sup>2)</sup>, 小原 由紀<sup>3)</sup>,  
本川 佳子<sup>1)</sup>, 白部 麻樹<sup>1)</sup>, 粟田 圭一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と介護予防研究チーム, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センター研究所, <sup>3)</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔健康教育学分野

【目的】 認知症による食事の困難によって低栄養、虚弱、脱水などのリスクも上昇する為、認知症高齢者の摂食嚥下障害の支援策の考案が急務である。一方、認知症進行に伴う生体機能は、アセスメントの基礎となるにもかかわらず実態把握されていないのが現状である。そこで要介護高齢者の摂食嚥下障害の実態把握を目的とした調査から、認知症評価スケールとして広く用いられている Functional Assessment Staging (FAST) を中心に摂食嚥下機能と栄養状態及び体組成の変遷について検討したので報告する。対象および方法: A 県在住のすべての要介護高齢者 (要支援、在宅療養高齢者含む) のうち基礎疾患の病状が安定し 65 歳以上でアルツハイマー病の診断がなされている女性 146 名 (86.7±6.2 歳) を対象とし、年齢、性別、日常生活機能、MNA-SF、体組成検査 (In Body を使用)、認知症重症度、FAST、口腔および摂食嚥下機能についての調査を行った。FAST 分類に従ってカテゴリーを、摂食嚥下機能と栄養状態および体組成について統計学的検討を行った。結果と考察: FAST が重症のものほど有意に日常生活機能、MNA-SF、基礎代謝量、筋肉量が低下していた (いずれも P<0.01)。これらの項目は Games-Howell 検定において FAST6 と FAST7 の機能差よりも FAST4、5 と FAST7 の差が有意であった。本研究結果から、認知症の進行に伴う生体機能をも考慮した栄養サポートが必要であると示唆された。

## 050 アルツハイマー病 (AD) 患者が長期に安定した家庭生活を続けるために重要な要因

松村 美由起

東京女子医科大学附属成人医学センター神経内科

【目的】 AD 患者が安定した家庭生活を長期に続けるために重要な要因を 2 年の治療経過から検討する。【対象と対象】 AD 患者 15 例、年齢は平均 80.5±18.9 歳、罹病期間は平均 8.1±2.5 年。全例安定した家庭生活を継続している。全例に介護者教育とガランタミン投薬を続け、治療前とその後の 2 年間の経過を評価した。評価は MMSE、Logical memory、Wisconsin card sorting test と MENFIS を用いた。統計解析は Student dependent t test を用いた。【結果】 治療前に比して治療後 2 年間にわたりすべての認知機能スコアは不変であったが、MENFIS の下位項目中意志表示、自発性、感情の安定性と適切性が統計学的に有意に改善した。これは罹病 13 年目の患者でも認められた。【考察と結語】 罹病長期例でも治療により患者の感情が安定化し、自発性、意志表示能力も改善した。安定した家庭生活を継続するためには感情の安定化が重要と考えられた。

## 052 レビー小体病 (DLB・PDD) に伴う疼痛への少量のプレガバリン投与の有効性について

鶴飼 克行<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>総合上飯田第一病院老年精神科, <sup>2)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

【目的】 レビー小体病 (レビー小体型認知症・認知症を伴うパーキンソン病) の患者には、この疾患に関連していると思われる疼痛を訴える症例も少なくない。パーキンソン病に伴う疼痛の原因として、1) 運動機能障害や運動器・末梢神経の障害に伴うもの、2) 脳神経細胞の変性に起因するもの、3) 心因性のもの、などが推定されている。脳神経系の変性に起因すると思われる痛みの特徴として、1. 刺すような・痺れるような・焼けるような痛み、2. 舌・咽喉・背部・骨盤・外陰部など様々な部位に認められる、3. 神経支配領域に一致しない、などが挙げられている。この疼痛に対する薬物療法としては、これまで有効性が確立されたものは無く、個々の症例で様々に、ドパミン補充療法・抗うつ薬・抗てんかん薬・消炎鎮痛薬などが使用されているようである。この疼痛に対する有効な薬物療法の確立が望まれる。【方法】 当科を受診したレビー小体病患者で、神経系の障害性と思われる長年の疼痛を訴える患者 3 名に対し、患者家族への説明と同意を得て、プレガバリンを使用した。【結果】 3 例すべての症例にて、少量のプレガバリン (25~50 mg/日) で、高い疼痛改善効果を確認した。【考察】 未だ 3 症例に試みただけであるが、レビー小体病に伴う疼痛に対し、少量のプレガバリンが有効である可能性が示唆された。この有効性の確認・確立のためには、さらなる症例の集積が必要である。

### 053 甲状腺クリーゼにより顕在化したレビー小体型認知症 (DLB) の1例

尾山 夏穂<sup>1)</sup>, 南 太一<sup>2)</sup>, 山田 昌代<sup>2)</sup>, 鎌田 健太郎<sup>1)</sup>, 古田 龍太郎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院 精神神経科, <sup>2)</sup>国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院 代謝内分泌内科

86歳女性。81歳時にバセドウ病と診断。85歳から夜間に電灯を虫と間違える幻視、睡眠中突然大声を出し四肢を動かすレム睡眠行動障害が出現し、半年後に当科受診。上肢の歯車様固縮とともに、SPECTで後頭葉の血流低下、MIBGシンチでH/M比1.12と遅延相低下を認め、独居で日常生活自立、MMSE 27点であり、DLBの診断に至らず。86歳時、甲状腺内服変更を契機に著しい甲状腺中毒症、心不全、発熱、意識障害が出現し、甲状腺クリーゼと診断、内科入院。第2病日、内服薬を投げるなど医療行為拒否を伴ったせん妄が出現、リスパリドン0.5 mgを使用したが過鎮静を呈し中止。その後、甲状腺機能正常化に伴いせん妄は改善したが、「キツネが来ていた」など具体的な内容の幻視と近時記憶障害が出現。また意味不明な言動や意思疎通困難な状態が一日数時間みられ、認知機能の動揺性ありと判断。パーキンソニズムと合わせ中核的特徴3項目を満たし、認知機能低下も伴っているため、DLBと診断した。第10病日からのドネペジル3 mg、クエチアピン6.25 mgでは症状の変化なく、第14病日よりクエチアピン継続の上、ドネペジルをガランタミン8 mg、抑肝散5 gに変更、翌日より著効し、幻視および認知機能の動揺性は消失、再び独居可能となった。DLBに典型的な症状が、甲状腺クリーゼ発症を契機に増悪した一例を経験した。本例においては、ガランタミンを含めた投与変更が非常に有効であったため報告する。

### 055 CFIを用いたレビー小体型認知症における認知機能変動の評価

高橋 信行, 宮崎 将行, 掛樋 善明, 清水 久央, 長見 周平  
市立奈良病院神経内科

【目的】認知機能変動は、レビー小体型認知症 (DLB) では高頻度に認められ、ADLの低下などを引き起こす。DLBにおける認知機能変動の評価は中核的特徴の中で最も難しいとされている。今回DLB患者における認知機能変動をドネペジル塩酸塩の内服前後でCognitive Fluctuation Inventory (CFI)を用いて評価し、アルツハイマー病 (AD)患者と比較することによって、CFIがDLB患者における認知機能変動評価尺度として有用かどうか検討する。【方法】新規に診断したDLBおよびAD患者に標準的な用法用量でドネペジル塩酸塩を投与し、内服前とドネペジル塩酸塩1日10 mg内服後1, 2, 3, 6か月後にCFIを実施した。またドネペジル塩酸塩1日5 mg内服中のDLBおよびAD患者で1日10 mgに増量した場合には増量前、および増量後1, 2, 3, 6か月後にCFIを実施した。【成績】【結論】現時点で新規診断DLB患者10名、新規診断AD患者12名、ドネペジル塩酸塩増量DLB患者12名、ドネペジル塩酸塩増量AD患者8名にCFIを実施した。新規AD患者と比較して、新規DLB患者ではCFIの下位質問に対して多くの項目で変動を認め、score (頻度×重症度)も高く、ドネペジル塩酸塩内服後により改善する傾向にある。ドネペジル塩酸塩1日5 mgから10 mgに増量した時の改善度は、AD患者とDLB患者では明らかな差異は認められない傾向にある。今後さらに各群での症例数を増やしDLB患者とAD患者での差異を検討する。

### 054 DLB問診票の開発

唐澤 秀治

船橋市立医療センター 脳神経外科

【目的】本発表の目的は、DLBの診断に必要な情報収集が簡単にできるDLB問診票の開発について報告することであり、当院の倫理委員会の承認を得た。

【方法】2009年に、プライマリ・ケア医支援型メモリークリニックを開設した。2011年に認知機能の低下をきたす8種類の代表疾患の鑑別スクリーニングができる「物忘れスピード問診票」、重症度評価が迅速にできるFAST問診票・CDR問診票を開発した。さらに最新の国際診断基準にしたがってDLBの診断ができる「DLB問診票」も開発した。

【結果】2013年から2014年に脳神経外科メモリークリニックを受診した患者は、1005人であった。このうちDLBは42人であった。すべてDLB問診票を用いて情報収集し、神経学的検査・画像検査を経て最終診断した。情報収集および最終診断の際にDLB問診票は非常に有用であった。

【考察】認知症患者の中で、特にDLBの場合には、医師側から有無に関して質問しなければわからない症状が多い。DLB診断を迅速かつ正確に行うために、問診票を活用することは非常に有用である。

### 056 レビー小体型認知症の初期症状としての精神症状の多様性について

前田 重一, 藤城 弘樹, 木村 宏之, 内田 隆之,  
鳥居 洋太, 入谷 修司, 尾崎 紀夫

名古屋大学医学部附属病院精神科親と子どもの心療科

〔背景と目的〕レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB)の初期症状は多様であり、特に精神症状が前景化している初期は確定診断に苦慮することが少なくない。そこで今回、妄想性障害との鑑別を要した症例を呈示するとともに、レビー小体型認知症と診断された12症例の病初期の精神症状について後方視的に検討した。〔方法〕名古屋大学医学部附属病院精神科に精査目的で入院し、DLBの臨床診断に至った12症例 (平均年齢72.5歳、男6人、女6人)を対象とした。DLB確定診断前の精神症状について、診療録を用いてDSM-5に基づいて精神疾患の分類を行った。DATスキャンSPECT画像については、減弱補正・散乱線補正せず、定量的指標であるSBR (Specific Binding Ratio)を用いて評価した。本発表に関しては個人情報保護に十分努めた。〔結果〕精神科初診時年齢は、平均69歳 (53-85歳)であった。精神症状については、抑うつ障害群が5例、精神病性障害が2例、身体症状症が2例、神経認知障害が3例と様々であった。また、同一症例内においても多様な精神症状の併存を認めた。向精神薬の使用による薬剤性パーキンソニズムの鑑別に苦慮した症例も多く、神経画像が確定診断に有効と考えられた。〔考察〕DLBでは、多様な精神症状が前景化していた。臨床診断基準の示唆症状である抗精神病薬の過敏性を考慮し、薬物治療開始前に慎重な鑑別診断が重要である。

## 057 精神症状が前景化したDLBにおけるDATscanの臨床的意義

内田 隆之<sup>1)</sup>, 藤城 弘樹<sup>1),2)</sup>, 岩本 邦弘<sup>1)</sup>, 前田 重一<sup>1)</sup>,  
鳥居 洋太<sup>1)</sup>, 入谷 修司<sup>1)</sup>, 尾崎 紀夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学医学部附属病院精神科, <sup>2)</sup>名古屋大学大学院睡眠医学教室

【背景と目的】精神症状が前景化するレビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies: DLB)では, 向精神薬の使用による薬剤性パーキンソニズムの鑑別に苦慮する場合が少なくない。一方, 基底核ドパミントランスポーター画像(DATscan)による取り込み低下は, DLBの臨床診断基準の示唆症状であるが, 精神症状が前景化している症例における鑑別診断上の知見は不十分なのが現状である。今回, 精神症状が前景化し, うつ病との診断により薬物治療中にパーキンソン症状が顕在化しDLBの臨床診断に至った症例を呈示するとともに, DATscanを施行したDLB症例を後方視的に検討し, その臨床的意義について考察した。【方法】名古屋大学医学部附属病院精神科に精査入院し, DLBの臨床診断に至った11症例(平均年齢73.5歳, 男5人, 女6人)を対象とした。DATscanの指標はSpecific Binding Ratio (SBR)を用いた。なお本研究は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て承認事項に従い行われた。【結果】SBR平均値は, 3.28 (1.23-4.92)であり, 4症例で左右差を認めた。薬剤性パーキンソニズムとの鑑別に有用であった症例や典型的症状である幻視を認めない症例においてもDATscanは有用と考えられた。【考察】SBRの値は様々であり, 異なる症例の蓄積とともに, カットオフ値の作成が期待される。また, 多くの症例がDATscan施行時に向精神薬を内服しており薬剤の影響について留意する必要があると考えられた。

## 059 進行性非流暢性失語で発病したレビー小体型認知症の一例

眞鍋 雄太<sup>1),2),3)</sup>, 横山 晴子<sup>1),4)</sup>, 藤城 弘樹<sup>1),5)</sup>,  
岩田 充永<sup>2)</sup>, 小阪 憲司<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>横浜新都市脳神経外科病院 内科認知症診断センター,  
<sup>2)</sup>藤田保健衛生大学医学部救急総合内科, <sup>3)</sup>クリニック医療センター南, <sup>4)</sup>台東区立台東病院, <sup>5)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科睡眠医学

【目的】進行性非流暢性失語(PNFA)で発病したレビー小体型認知症(DLB)を経験した。原発性進行性失語症(PPA)の診断分類を基に文献的考察を加え, 本症例を報告したい。

【倫理的配慮】患者および家族に学会での報告の許諾を得た上で, 匿名性に配慮した。

【症例】初診時69歳の女性。X-3年頃より, 息子から話し方がおかしい(吃音, 代名詞の頻用)と指摘。X年4月に当医を紹介受診。喚語困難を伴う努力性の発話, 吃音, 失文法, anarthria, prosody障害を認めた(MMSE: 18/30)。左側上肢に手首固着徴候が認められ, 嗅覚障害やREM睡眠行動異常も認めた。ECD-SPECT: 左側上側頭回の血流(CBF)低下, MIBG心筋シンチ: H/M比早期像1.50, 後期像1.31, washout 37.3%, DaTスキャン: SBR平均3.45, 右側3.88, 左側3.03, AI24.7%といった画像所見もあり, PNFAにDLBを重畳した症例疑いと診断した。X+1年12頃より歩行障害や動作緩慢が顕在化。発話障害も進行し, 音韻錯誤やanarthriaが更に顕著となった。

【考察】経過観察のSPECTでは, 左側上側頭回に加え左側中心前回のCBF低下も認め, 形態学的にも左側優位の前頭-側頭葉萎縮がみられた。これは病勢の進行を画像的にも支持する所見であろう。PPA-agrammaticで喚語困難とanarthriaが強い場合, CBD(S)であるケースが多いとの既報がある。本症例も画像所見からはCBDが鑑別診断挙げられるわけで, CBD(S)を常に考慮しておく必要があるものと考えられる。

## 058 高齢者パーキンソン病とレビー小体型認知症の時間外・救急搬送入院における問題点

川崎 照晃<sup>1)</sup>, 白樫 義知<sup>1)</sup>, 渡邊 裕子<sup>1)</sup>, 仲嶋 勝喜<sup>1)</sup>,  
秋山 拓也<sup>1)</sup>, 八木 秀雄<sup>1)</sup>, 秋口 一郎<sup>1)</sup>, 重松 一生<sup>2)</sup>,  
岡 伸幸<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>康生会武田病院神経脳血管センター, <sup>2)</sup>国立病院機構南京都病院神経内科

【目的】近年, 時間外・救急外来を受診する高齢者パーキンソン病(PD)やレビー小体型認知症(DLB)患者が増加し, 運動・認知障害の急変, 感染症のみならず, 食思不振・体重減少, 傾眠, 失神などの自律神経症候で入院することも多い。高齢化に伴いPDDとDLBは, 同一スペクトラムのLewy body diseases (LBD)と捉えられ, 調節ニューロンである脳内ドーパミン系に由来する運動・認知障害とともに中枢・末梢自律神経障害(視床下部・交感神経節など)に留意することが必要である。今回は, LBD群の入院背景について, 自律神経障害の観点から検討した。【対象・方法】2013年1月から2014年12月の間に神経内科に入院した588名のうち, PD 20, PDD 17, DLB 14名を対象とし, それぞれの入院理由(複数あり), 罹病期間について検討した。【結果】平均年齢は80.3±6.7歳, 罹病期間は4.95±3.68年。入院患者全体の8.67%が, PD, PDD, DLBであった。内訳は, 歩行障害の急変16, 転倒7, 肺炎14, その他の感染症5, 脱水5, 摂食障害8, 傾眠・意識障害7, 失神6, イレウス1名で少なくとも31%は自律神経障害が入院原因と考えられた。【考察】PDの救急病態として様々な症候が挙げられるが, 自律神経障害の視点からの報告はない。高齢者PD/DLBでは, 意識変容・傾眠, 痩せ・摂食障害, 失神・排便障害などの中枢・末梢自律神経不全に対する的確な診断と急変対処, 総診・神経内科連携が必要である。

## 060 うつ病の経過中に亜昏迷状態を呈し鑑別に苦慮したレビー小体型認知症の一例

三武 友絵<sup>1)</sup>, 松田 泰範<sup>1)</sup>, 田川 亮<sup>1)</sup>, 内田 健太郎<sup>1)</sup>,  
丸田 純平<sup>1)</sup>, 東山 滋明<sup>2)</sup>, 河邊 謙治<sup>2)</sup>, 橋本 博史<sup>3)</sup>,  
塩見 進<sup>2)</sup>, 井上 幸紀<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科 神経精神医学, <sup>2)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科核医学, <sup>3)</sup>はしもとクリニック

【はじめに】今回, 我々は, うつ病の経過中に幻覚妄想状態, 急激な認知機能低下, その後に亜昏迷状態を認め, 精査においてDLBと診断した1例を経験したので報告する。【症例】72歳, 女性。X-13年頃に抑うつ状態となり, 以降近医精神科で加療を受け, うつ症状の軽快と悪化を繰り返していた。X年4月より道に迷う, 話の辻褄が合わない等急激な認知機能低下を認めた。5月に施設入所した頃より, 「煙がみえる」「虫がついている」等の幻視を訴えるようになり, また, 突然目を閉じて臥床し, 呼びかけに反応しなくなることが頻繁に生じるようになった。精査加療目的にてX年5月当科入院となった。脳波検査は正常, 頭部MRI検査では内側側頭葉の萎縮が目立たず, VSRAD advance 2解析で背側脳幹の萎縮が示唆された。DaTSCANにおいて線条体のDAT取り込み低下を認め, 脳血流SPECTで後頭葉に脳血流低下を認めた。以上よりprobable DLBと診断し, ドネペジルを投与した。【考察】DLBの早期診断, 治療介入は患者や介護者のQOLの維持のために重要である。高齢者の精神疾患の治療経過では, 背景に器質的疾患が存在する可能性を念頭に置く必要があると考えられた。【倫理的配慮】本発表については大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。本人及び家族から口頭及び文書にて同意を得ており, 個人情報に最大限配慮をした。

**061** 認知症治療中、首下がりを認めた若年型認知症の2症例

井上 輝彦, 三山 吉夫, 藤元 登四郎

藤元メディカルシステム大悟病院老年期精神疾患センター

首下がりが (cervical dystonia, CD) は、統合失調症例に抗精神病薬投与時やレビー小体型認知症 (DLB) 例にドネペジル (D) 投与時に稀に出現する副作用である。認知症治療中、CD が出現した2症例を報告する。(症例1) 60歳時、アルツハイマー病 (AD) の診断でD投与。61歳時、不眠・行動障害が目立ったため、D中止。64歳時、活動性低下が顕著、D再投与。D再開13カ月経過時、CD出現。CD発症約3週経過時、D減量 (隔日投与) 指示。減量一週間後、上を向けるようになったがCD持続、Dを中止。中止後、暫くCDは持続したが、中止一か月半後、ほぼ改善。ところが、排便放尿が見られるようになった。D中止に伴う認知症の悪化が考えられたため、ガラントミン (G) 4 mgITの投与を試みた。しばらくすると、CDが出現したため、隔日投与に減量、CDは消失。現在、G4mg隔日投与で良好に経過。(症例2) 59歳頃、ADの診断。66歳時、著明な徘徊・不穏・焦燥・大声のため入院。D5mg投与されていたが、一旦中止。いくらか不穏の改善はみられたが、食事を自分で食べなくなった。認知症の悪化を疑い、D再投与。徐々に10mgまで増量。増量後7日経過したところでCD出現。Dを中止。徐々にCDは改善した。2症例ともその後、DLBを疑わせる歩行障害・幻視・筋強剛等を認める様になった。(まとめ) ADの診断でコリンエステラーゼ阻害剤投与中にCDが出現した場合は、DLBの可能性も考えるべきである。(発表に関し家族の承諾を得た。)

**063** レビー小体型認知症患者の身体疾患による入院治療

柏戸 孝一, 増田 冴子

医療法人 柏葉会 柏戸病院

【目的】一般病院のもの忘れ外来においてレビー小体型認知症の患者を診療している。肺炎や脱水症などの身体合併症のため入院を余儀なくされるケースが存在する。肺炎や脱水症は通常治療で速やかに改善するがその後パーキンソン病の治療に手間取り入院が長引くことがある。【対象】2013年4月から2015年3月までに当院神経内科病棟に身体合併症および急性増悪のため入院したレビー小体型認知症31名を対象とした。【結果】入院の原因となった身体疾患は肺炎が最も多く、次いで脱水症。その他は急性胃腸炎や尿路感染症、食欲不振などであった。罹病期間やL-DOPA投与量などと入院期間に関係は認められなかった。脱水症や認知症に対して用いられた薬の副作用によると思われる肺炎などは比較的速やかに改善したが、現病の進行に伴って嚥下障害が出現した症例においては肺炎改善後も全身状態の改善に時間がかかることがあった。【結論】レビー小体型認知症の進行に伴って出現する嚥下性肺炎は肺炎治療後も低栄養や廃用から速やかな自宅復帰が困難な場合が認められる。早期に栄養と薬物投与方法を確保し、全身状態を悪化させない必要がある。

**062** 幻視と被害妄想に認知療法と抗精神病薬による薬物療法が有効であったDLBの1症例

大野 篤志, 末藤 淳一, 小泉 伸介, 中井 正彦

医療法人篤仁会富士病院 (福島) 精神科

【目的】DLBにおいては、一次的な幻視によって、二次的に被害妄想が形成され、三次的に衝動行為が引き起こされる場合がある。幻視と被害妄想に認知療法と抗精神病薬による薬物療法が有効であった1例、を経験したので報告する。【症例呈示】(症例) 82歳、男性、無職、DLB。(主訴) 妻の部屋に黒い服を着た男の人が入ってくるという幻視、それによる妻への嫉妬妄想。(現病歴) 妻への嫉妬妄想が切迫性を帯びてきたX-3年5月に当院初診。(治療) 本人に対し、「幻視を肯定した上で幻視を相手にしない」という認知療法と抗精神病薬による薬物療法を行った。【結果】約2カ月の外来治療で、幻視と妻への嫉妬妄想は軽減し、妻の適切なケアで対応可能な程度まで主訴改善。尚、抗精神病薬による薬物療法については、FDAの警告や抗精神病薬に対する薬剤感受性の副作用等について妻に十分に説明し使用の同意を得た。【考察】統合失調症における幻聴と被害妄想に対する認知療法と抗精神病薬による薬物療法が、DLBにおける幻視と被害妄想にも応用可能である、と考える。また、統合失調症の幻聴と被害妄想においてそうであるように、DLBにおける幻視と被害妄想が切迫性を帯び、認知療法のみでは改善されない場合には、衝動行為を防ぐために治療者は抗精神病薬による薬物療法や入院治療を躊躇ってはならない、と考える。【倫理的配慮】匿名性、守秘義務に配慮済。

**064** リバスタグミンにて視覚異常を呈したDLBの一例

手塚 敏之, 畠野 雄也, 田部 浩行

新潟県立中央病院

82歳時より物忘れがあり、近医にてDLBと診断された。リバスタグミン貼付剤が開始され、認知機能はやや改善がみられた。4.5mgから9mgにdose upしたところから視覚障害が出現した。その3か月後、頭痛が出現し、頭部CT検査を施行したところ、両側後頭葉主体に脳浮腫がみられたため当院へ紹介された。軽度の見当識障害を認める以外、けいれんやパーキンソンニズムは認めなかった。頭部MRIでは、FLAIR画像にて、両側後頭葉白質を主体にやや右優位に高信号病変がみられ、脳溝が狭く、脳浮腫の所見を認めた。血圧は125/76 mmHgと正常。髄液検査も特記すべき所見なし。画像からはPRESが考えられたが、免疫抑制剤などの使用はされていない。薬剤で考慮するならば、既報にないもののリバスタグミンによるコリン作用で血管攣縮が起きた可能性を考慮し、薬剤中止にて経過観察した。頭痛や視覚障害は改善し、画像的にも改善が得られた。抗コリンエステラーゼ阻害薬がDLBにも保険適応になり、治療の幅がでてきているが、DLBでは薬物過敏があることもよく知られており、治療薬に対する過敏性も十分に注意する必要があると考えられた。

## 065 ゾニサミドによるレビー小体型認知症 BPSD 軽減効果の検証—有効性探索試験—

鷺見 幸彦<sup>1)</sup>, 伊藤 健吾<sup>1)</sup>, 東海林 幹夫<sup>2)</sup>, 羽生 春夫<sup>2)</sup>, 尾内 康臣<sup>2)</sup>, 片山 禎夫<sup>2)</sup>, 渡辺 千種<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター, <sup>2)</sup>認知症臨床研究・治験ネットワーク

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) 患者の行動心理症状 (BPSD) に対するゾニサミド (ZNS) の有効性について, 単盲検プラセボ対照試験による探索試験を行った。【対象】2005 年 DLB 国際ワークショップの診断基準ではほぼ確実な DLB, プラセボ群 7 例 ZNS 群 6 例 【方法】ZNS 100 mg またはプラセボ投与開始後 2 週及び 4 週目の NPI を主要評価項目として, 投与開始後 2 週及び 4 週目の MMSE, NPI-Q 及び投与開始後 4 週目の UPDRS の part3 を副次評価項目として検討した。【成績】両群の初期値に差はみられなかった。主要評価項目, 副次評価項目のいずれにおいても有意差はみられなかったが, NPI 総合得点の変化量を見ると改善傾向を示していた。有害事象は ZNS 群 1 例で投与 4 週後幻覚, 食欲不振がみられたのみであった。【結論】症例数が少なく, 統計学的有意差は得られなかったが, 例数を増やして用量設定試験を試みる必要がある。

## 067 標準失語症検査を用いた原発性進行性失語症の比較検討

塚田 恵鯉子<sup>1)</sup>, 越部 裕子<sup>2)</sup>, 東 晋二<sup>3)</sup>, 根本 清貴<sup>3)</sup>, 朝田 隆<sup>3)</sup>, 新井 哲明<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>筑波大学附属病院精神神経科, <sup>2)</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科, <sup>3)</sup>筑波大学医学医療系精神医学

【目的】原発性進行性失語症 (PPA) は, 非流暢・失文法型, 意味型, ロゴペニック型に分類される。今回, 意味型 PPA とロゴペニック型 PPA の失語症状を標準失語症検査 (SLTA) で検討した。「方法」左側の側頭葉極の血流低下を示す意味型 PPA3 症例 (年齢 65.3±8.8 (SD) 歳, M:F=2:1) と左側上側頭葉から縁上回の血流低下を示すロゴペニック型 PPA3 症例 (年齢 71.7±1.7 (SD) 歳, M:F=1:2) に SLTA を試行し結果を比較検討した。本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。「結果」単語理解の障害は意味型 PPA の主要症状で, ロゴペニック型 PPA で保たれるとされるが, SLTA では両群ともに保たれていた。呼称は意味型 PPA のみならずロゴペニック型 PPA でも障害された。ロゴペニック型 PPA に特徴的とされる文の復唱障害は両群とも同程度の障害がみられた。意味性 PPA では語性錯語が, ロゴペニック型 PPA では音韻性錯語がみられるとされるが, ロゴペニック型 PPA でも全例語性錯語が出現していた。漢字や仮名の音読, 理解は両群で保たれ, 書字は両群とも仮名より漢字が障害されていた。以上のように SLTA で障害されている検査項目は両群で類似していた。「考察」SLTA の検査項目では, 意味型 PPA の特徴的障害が検出困難であり, ロゴペニック型 PPA で復唱障害や音韻性錯語の出現頻度が低いことが示唆された。PPA の分類は SLTA のプロフィールからでは困難な場合があり, 誤りの質的検討や他の検査との組み合わせが有用と考えた。

## 066 primary progressive aphasia の logopenic variant の 8 例

長沼 博文<sup>1)</sup>, 小宮 桂治<sup>1)</sup>, 小池 京子<sup>2)</sup>, 桑原 拓朗<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立病院機構甲府病院脳神経外科, <sup>2)</sup>国立病院機構甲府病院リハビリテーション科

【目的】失語症を呈する認知症として primary progressive aphasia があり, その variant として logopenic aphasia (LPA) がある。解剖学的には左側頭頂葉の萎縮がみられる。当院で LPA と診断した症例について検討した。【方法】当院で認知症と診断した症例の中から LPA 該当症例を検索した。【結果】LPA 該当症例は 8 例で (男性 3 例, 女性 5 例), MRI (VSRAD) 又は CT で全例で左側頭葉後部から頭頂葉にかけての萎縮がみられ, 脳血流 SPECT 検査では同部位の血流低下がみられた。神経心理検査では喚語困難があり失語症が疑われ, 標準失語症検査で文の復唱, 語の列挙, 漢字と単語の書取及び書字等の障害が共通してみられた。ApoE の phenotype 分析では全例 3/3 であった。治療はアルツハイマー型認知症 (AD) に準じて行った。【考察】LPA は AD と診断された症例の中に稀にみられると考えられる。LPA は, PET 検査でアミロイド β の蓄積がみられ, 剖検例では多くは AD 病理を示すとされる。さらに ApoE4 の頻度が高いとされるが, 当院 8 例の検索では全例 ApoE3/3 であった。診断には標準失語症検査, MRI, 脳血流シンチ検査が必要で, 左側頭葉から頭頂葉の萎縮, 血流低下がみられる場合は LPA が疑われる。治療は AD に準じた治療となると考えられるが, 今後の病態の解明が待たれる。

## 068 扁桃核腫大を伴い, 認知症を呈する一群の経時的検討

仁科 裕史<sup>1)</sup>, 徳丸 阿耶<sup>2)</sup>, 古田 光<sup>4)</sup>, 金丸 和富<sup>1)</sup>, 石井 賢二<sup>3)</sup>, 村山 繁雄<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康長寿医療センター神経内科・脳卒中科, <sup>2)</sup>東京都健康長寿医療センター放射線診断科, <sup>3)</sup>東京都健康長寿医療センター神経画像研究チーム, <sup>4)</sup>東京都健康長寿医療センター精神

【目的】画像診断で扁桃核の腫大を呈し, 認知症と考えられる症状を呈する一群が認められた。その性質, 実態はまだ未解明である。6 年以上の長期経過を MRI で追跡し得た症例の特徴を記載する。【方法】進行する認知症を主訴に神経内科, 精神科, 物忘れ外来を受診し, 画像検査にて扁桃核の腫脹が認められた症例 7 例 (男性 2 例, 女性 5 例) を神経心理学的検査, 画像検査 (頭部 CT, 頭部 MRI, 脳血流シンチグラム, PET), 脳波検査などを行うことで検討した。扁桃核の大きさの検討は磁場強度 1.5 テスラの MRI 装置を用いた。T1 強調法 冠状断面像を用いた。T1 強調法では信号強度のコントラストが不明瞭で扁桃核が視認困難なものは FLAIR 像を用いた。脳梗塞を生じた例では T2WI を確認した。6 年間以上の経時的な追跡ができた例の MRI 画像を経時的に検討した。【結果】扁桃核腫大を呈し進行する認知症を呈する一群を検討した。一部の症例で発作性の症状と脳波異常を認めた。てんかん性病変と遷延する扁桃核の腫大に関連がある可能性がある。比較的高齢発症の傾向があり, MMSE, HDSR の異常はあっても軽度である。平均 6 年間経過を追跡できたが, 5 例では症状の進行, 扁桃核の萎縮とも殆ど変化が無いが 1 例では症状の消失と腫大の消失, 1 例で対側扁桃核, 海馬の萎縮が進行し認知症も悪化するなど他の変性疾患の合併も生じたと判断した。

## 069 腎生検にて病理診断した神経核内封入体病/エオジン好性核内封入体病 (NIHID) の2例

久徳 弓子<sup>1)</sup>, 深井 雄太<sup>1)</sup>, 西村 広健<sup>2)</sup>, 永井 太士<sup>1)</sup>,  
佐々木 環<sup>3)</sup>, 柏原 直樹<sup>3)</sup>, 砂田 芳秀<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>川崎医科大学神経内科学, <sup>2)</sup>川崎医科大学病理学1, <sup>3)</sup>川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

【目的】 NIHID は、神経細胞核内のエオジン好性核内封入体形成を特徴とする神経変性疾患群で、病理学的に診断される。今回腎生検にてエオジン好性核内封入体を確認した NIHID の2例を経験したため報告する。【方法】 症例報告 【結果】 症例1は60歳代男性。30代より慢性腎不全にて腎臓内科通院中、X年6月に、うまく話せず、上肢不随意運動あり当科紹介。診察時、敬語を使うが、他人の言動の細部に拘り、頑な態度を示した。代謝性脳症と診断し全身管理を行い退院した。X+1年、短期間で忘れる、1日の予定の取りこぼしあり当科再診。MMSE 25/30, FAB 9/18 と低下していた。症例2は60歳代女性。慢性腎炎症候群にて当院腎臓内科に通院中、X-1年から眩暈、ふらつきが出現し当科紹介。診察時、MMSE 27/30, HDS-R 27/30, 数唱5桁, FAB 9/18 と低下していた。麻痺は認めなかったが手足の異常感覚あり、反射は四肢で減弱、小脳性運動失調を認めた。2例とも頭部 MRI FLAIR で広範な白質病変を認め、DWI で U-fiber 領域優位に高信号がみられた。腎生検にてエオジン好性核内封入体を確認した。【考察】 NIHID の症状は記憶力障害、パーキンソンニズム、小脳症状など多岐にわたるため、直腸粘膜生検や皮膚生検、末梢神経・筋生検で封入体を確認し診断に至るが、本2例は共に原因不明の慢性腎不全があり、腎生検にてエオジン好性核内封入体を確認することで診断確定に至った。【倫理的配慮】 個人情報保護に努めた。

## 071 世代間で著しい臨床的多様性を認めた HDLS 一家系の臨床分子遺伝学的解析

目崎 直実<sup>1),2)</sup>, 徳武 孝允<sup>1)</sup>, 勇 亜衣子<sup>3)</sup>, 石川 正典<sup>1)</sup>,  
三浦 健<sup>1),2)</sup>, 今野 卓哉<sup>1),2)</sup>, 三瓶 一弘<sup>2)</sup>, 西澤 正豊<sup>1)</sup>,  
池内 健<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科, <sup>2)</sup>佐渡総合病院神経内科,  
<sup>3)</sup>新潟大学医学部医学科, <sup>4)</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学

【目的】 Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) は、成人発症の遺伝性白質脳症で、原因遺伝子に CSF-1R が同定されている。世代間で臨床的多様性を呈した HDLS 家系について検討する。【方法】 CSF-1R の遺伝子解析を行い、末梢血リンパ球から mRNA を抽出、RT-PCR 解析により CSF-1R のスプライス異常の有無を調べた。【結果】 HDLS 一家系の2名の発症者に CSF-1R の新規スプライスサイト変異を同定した。この変異により CSF-1R の mRNA に異常スプライスが生じていた。症例1: 61歳男性。58歳から認知機能障害を呈した。運動機能は保たれ、日常生活は自立。頭部 MRI で脳室の拡大、前頭葉主体の皮質の萎縮、脳梁の菲薄化を認めたが、白質の信号異常は目立たず。頭部 CT で頭頂葉皮質下白質に微小石灰化を認めた。症例2: 28歳女性(症例1の子)。27歳時に左手の強制把握が出現、高次機能障害や痙性を主体とする運動障害が進行、28歳時には歩行不可となった。頭部 MRI で脳梁の菲薄化、大脳白質や錐体路の異常信号を認め、拡散強調画像で持続する高信号を呈した。頭部 CT で側脳室前角周囲に微小石灰化を認めた。【結論】 HDLS では同一家系内でも病型や発症年齢に多様化を認めるが、病型には遺伝学的要因以外の要素が関与している可能性がある。

## 070 成人発症の神経核内封入体病自験例の臨床的検討 (第2報)

針谷 康夫<sup>1)</sup>, 初田 裕幸<sup>2)</sup>, 中野 雄太<sup>2)</sup>, 佐藤 正行<sup>1)</sup>,  
水島 和幸<sup>1)</sup>, 村山 繁雄<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>前橋赤十字病院神経内科, <sup>2)</sup>東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク・神経病理

【目的】 最近、特徴的な MRI 像を手掛かりに、皮膚生検による生前診断が可能になり、神経核内封入体病 (NID) の報告例が増えているが、多数例での比較検討は少ない。昨年の本学会で自験例5例を報告したが、さらに症例数を増やすとともに、白質病変の継時的変化についても検討した。【方法】 皮膚生検で確定診断した成人発症の NID7例 (男5例, 女2例) で、臨床症状、脳脊髄液所見、神経伝導速度検査、頭部 MRI 所見、皮膚生検所見を比較検討した。【結果】 5例は孤発例、2例は兄弟例。初発症状は、物忘れ、易転倒性、発熱時の意識障害、振戦、動作緩慢、小刻み歩行など様々であった。全例で前頭葉機能障害と全般的腱反射低下がみられた。髄液蛋白は4例で増加。全例で運動・感覚神経伝導速度の低下を確認した。頭部 MRI で広範な白質病変、DWI で特徴的な U fiber、脳梁の線状高信号を全例に認めた。5例で大脳・小脳萎縮、脳室拡大がみられた。7年間経過観察しえた症例では DWI での U fiber や脳梁の高信号は持続、明瞭化し、徐々に融合。FLAIR では U fiber 中心に白質病変が拡大、進展した。皮膚生検では、いずれも汗腺細胞、脂肪細胞、線維芽細胞に好酸性かつ抗 ubiquitin 抗体、抗 p62 抗体陽性の核内封入体を認め、電顕でもその存在が確認された。【結論】 白質脳症で末梢神経障害の存在が疑われた際には、NID を考慮し、頭部 MRI DWI で U fiber の異常高信号を確認するとともに、確定診断には簡便な皮膚生検が有用である。

## 072 軸索スフェロイドを伴ったびまん性白質脳症 (HDLS) における proton MRS と SPECT の検討

横井 孝政<sup>1)</sup>, 渡辺 宏久<sup>1),2)</sup>, 川畑 和也<sup>1)</sup>, 今井 和憲<sup>1)</sup>,  
梶田 道人<sup>1)</sup>, 原 一洋<sup>1)</sup>, 伊藤 瑞規<sup>1)</sup>, 勝野 雅夫<sup>1)</sup>,  
祖父江 元<sup>1),2)</sup>, 吉田 邦広<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>名古屋大学脳とこころと研究センター, <sup>3)</sup>信州大学医学部神経難病講座

【目的】 HDLS は、認知症、錐体路、錐体外路症状などの症状が急速に進行し、平均5-6年で死亡する常染色体優性遺伝の白質脳症である。病理像では、軸索の消失、軸索の腫大(スフェロイド)の形成や消失がみとめられる。髄鞘病変と軸索変性の臨床症候に与える影響について検討する。【方法】 当科で診断された HDLS の2例について臨床症候、頭部 MRI および proton MRS, SPECT を評価する。【結果】 症例1. 46歳男性。2年の経過で左優位の運動症状、進行性の認知症あり。拡散強調画像で側脳室周囲、脳梁膨大部の持続する高信号を認めた。脳血流シンチで右大脳半球の血流低下を認めた。症例2. 37歳女性。1年の経過で進行性の右優位の運動症状、進行性の認知症あり。拡散強調画像で、持続する側脳室周囲を中心とした散在性高信号を認めた。脳血流シンチで左前頭葉内側後方、両側帯状回の血流低下を認めた。両症例で、CSF-1R 遺伝子変異 [C. 2381T>C] を見出した。proton MRS の検討では Cho/Cr は T2WI 高信号病変部位で上昇しており、NAA/Cr は脳血流 SPECT で血流低下を示す部位に一致して低下を認め、T2WI の信号強度によらなかつた。【考察】 NAA/Cr 値は脳血流シンチ低下部位にて低下しており、2症例とも症候に合致した。また T2WI 高信号部位では、Cho/Cr は上昇していたが、症候を反映していなかつた。HDLS において脳血流シンチの低下は軸索変性を反映し、症候とも関係していたことから、病態を評価する上で有用な指標になると考えた。

### 073 前頭側頭型認知症様の症状で発症した神経軸索 spheroid を伴う遺伝性白質脳症の一例

森めぐみ<sup>1)</sup>, 萬翔子<sup>1)</sup>, 廣西昌也<sup>1)</sup>, 村田顕也<sup>1)</sup>,  
吉田邦広<sup>2)</sup>, 伊東秀文<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>和歌山県立医科大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>信州大学医学部  
神経難病学講座神経遺伝学部門

52歳女性。X-2年夏頃より会話の外れとなり、家事もしなくなった。すぐ怒るなどの性格変化が認められ、運転中に反対車線を走ろうとしたり、水着を着て自転車に乗るなどの異常行動も出現した。X年5月に当科受診、診察室では始終鼻歌を歌っており自身の病状に対して無関心であった。神経学的には前頭葉や頭頂葉の大脳皮質徴候がみられたが、parkinsonismや錐体路徴候は認めず、感覚障害や失調症状もなかった。神経心理検査ではMMSE 17/30, FAB 4/18, WAB失語症検査は失語指数78.2で感覚性失語の傾向であった。Stroop testはIII-I=55秒であった。WCSTはカテゴリー達成数1で保続エラーが17みられた。頭部MRIで前頭葉や側頭葉の萎縮は軽度で、側脳室周辺の広範な白質病変、脳梁の菲薄化が認められた。脳血流SPECTでは両側前頭葉、頭頂葉に血流低下あり。遺伝子検索でCSF-1R遺伝子の点変異(c.2293G>T/p.G765C)が確認され神経軸索 spheroid を伴う遺伝性白質脳症(HDLS)と診断した。本例は発症時の臨床症状が前頭側頭型認知症と類似していたが、脳萎縮の部位は異なっていた。前頭側頭型認知症様の症状を呈する患者の中にHDLSの症例も含まれている可能性があり、診断において注意が必要であると考えられた。

### 075 行動異常で高齢発症したピック病の1剖検例

岩崎靖<sup>1)</sup>, 森恵子<sup>2)</sup>, 伊藤益美<sup>2)</sup>, 三室マヤ<sup>1)</sup>,  
吉田眞理<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>愛知医科大学加齢医学研究所, <sup>2)</sup>小山田記念温泉病院  
神経内科

【症例】死亡時89歳女性。76歳時に行動異常で発症、初期にはアルツハイマー病と診断。常同行動、口唇傾向、反響言語、認知機能障害、歩行障害を呈し、MRIで進行性の前頭側頭葉萎縮、側脳室前角拡大を認めた。最終臨床診断は大脳皮質基底核変性症またはピック病疑い。【病理所見】脳重690g。肉眼的に高度の前頭側頭葉萎縮、側脳室拡大を認めた。断面では前頭側頭葉皮質は前方優位に萎縮し、海馬も高度萎縮を呈したが、中心前回、中心後回、上側頭回は比較的保たれていた。組織学的には海馬CA1、歯状回顆粒細胞は高度の神経細胞脱落とグリオーシスを呈し、HE染色で好塩基性、類円形の封入体(ピック球)を認めた。ピック球はBodian陽性/Gallyas陰性、AT8陽性、RD3陽性/RD4陰性。島葉、帯状回などの辺縁系、前頭葉の前方、後頭側頭回、中および下側頭回に高度な皮質の変性を認め、神経細胞脱落はII~III層に高度で、表層に海綿状変化を認めた。皮質深層にBallooned neuron(ピック細胞)を認め、AT8およびRD3でびまん性ないし細胞周囲の陽性所見を呈した。被殻、尾状核、黒質にもピック球と神経細胞脱落、グリオーシスを認めたが、小脳、脊髄は保たれていた【考察】病理学的にピック球を認め、3Rタウオパチーを示す剖検例の報告は極めて稀である。本症例は臨床的には高齢発症である点や、反社会的行動が目立たなかった点が、病理学的には高度な前頭側頭葉変性を呈した点が特徴と思われた。

### 074 家族性前頭側頭葉変性症(fFTLD)の1家系の臨床所見の検討

渡邊暁博, 菅原三和, 荒畑創, 河野祐治,  
笹ヶ迫直一, 藤井直樹

国立病院機構大牟田病院神経内科

【目的】家族性前頭側頭葉変性症の臨床所見を検討する。【方法】同胞5人で4人が若年性認知症の1家系のうち、詳細に診察できた69歳、女性(以後A)、64歳、男性(以後B)の2名の臨床所見を後ろ向きに検討する。【結果】発症年齢はAは62歳でBは63歳、初発症状は両者とも口数が少ないことであった。合併症はAは高血圧症、高脂血症、てんかん、Bは糖尿病であった。主な神経学的所見はAは頸部と四肢の筋強剛、右下肢静止時振戦、無動あり、Bは口尖らし反射のみ陽性であった。MMSEではAは17点でBは21点で両者とも遅延再生は3/3の満点であった。言語検査では両者とも超皮質性運動失語を認めた。頭部MRIはAがVSRAD 0.32で両前頭葉の萎縮あり明らかな左右差なく、BはVSRAD 0.62で両前頭葉の萎縮で明らかな左右差を認めなかった。脳血流SPECTではAは両前頭葉優位にびまん性の脳血流低下と右前頭葉~側頭葉の血流低下でBは両前頭葉~側頭葉の脳血流低下を認めた。臨床診断はAは進行性非流暢性失語症(PNFA)でBは行動障害型前頭側頭型認知症(bvFTD)であった。【考察】家族性前頭側頭葉変性症では臨床表現型が同一家系内で共通する点と異なる点があり、家族歴聴取や診断に注意することが必要と考えられた。

### 076 アルコール性認知症の臨床像を呈した、非定型的タウオパチーの1剖検例

朝岡俊泰<sup>1)</sup>, 河上緒<sup>2)</sup>, 女屋光基<sup>1)</sup>, 三村将<sup>3)</sup>,  
新井信隆<sup>2)</sup>, 秋山治彦<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>下総精神医療センター精神科, <sup>2)</sup>東京都医学総合研究  
所, <sup>3)</sup>慶應義塾大学精神神経科

【目的】臨床的にアルコール性認知症が疑われ、神経病理学的に非定型タウオパチーの所見を呈した例を経験したので報告する。【症例】75歳、男性。家族歴なし。20歳頃より連日飲酒。42歳頃にII型糖尿病発症。55歳頃にアルコール依存症となった。69歳よりインスリン自己注射開始。74歳時、健忘、計算障害、浪費傾向がみられるようになった。75歳時、当院入院。入院時のHDS-R8点。入院後約1か月で肺炎を併発し死亡。【神経病理所見】脳重1,060g。肉眼的には大脳萎縮が目立たない。組織学的には、神経細胞脱落・グリオーシスを、扁桃核、海馬前方部に軽度認める。Gallyas Braak(GB)染色陽性、抗リン酸化タウ抗体(AT8)陽性のpretangle、神経原線維変化、neuropil threadsおよびneuropilの顆粒状構造物を、扁桃核、側坐核、海馬、海馬支脚、海馬傍回で高度に、線条体、淡蒼球、視床、マイネルト基底核、黒質、青斑核、舌下神経核、中心延髄核で中等度に、帯状回、側頭葉新皮質で軽度に認める。また、海馬傍回白質にGB・AT8陽性のcoiled bodyを多数認める。メセナミン銀染色で老人斑は認めず。【考察】本症例は辺縁系、基底核、脳幹部にリン酸化タウ陽性構造を認め、既知のタウオパチーの分類に合致しない稀な例と考えられる。

## 077 牟婁地方出身の認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症の一部検例

三室 マヤ, 岩崎 靖, 吉田 眞理

愛知医大加齢研

【目的】紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症（紀伊 ALS）は、運動ニューロン障害に加え、症例によっては認知症や錐体外路症状を伴うことが知られている。紀伊半島と並ぶ ALS の集積地であるグアムの ALS では、近年、神経原線維変化（NFT）などタウ病理を中心に TDP-43 やシヌクレインなど様々な蛋白が蓄積する multiple proteinopathy であると報告されている。以前経験した紀伊 ALS 剖検例を再検討した。【症例】65 歳、男性。23 歳まで紀伊半島の ALS 多発地域に在住。家系内に類症なし。60 歳頃、物忘れと自発性低下、体重減少が出現。64 歳時に神経内科受診。全身の筋萎縮と線維束性収縮、筋電図で神経原性変化を認めた。錐体外路症状や腱反射の亢進なし。多幸的で病識に乏しかった。65 歳時（ALS 発症より 15 か月）、呼吸不全により死亡。【病理所見】脳重 1,350 g。頸髄優位の著明な前角神経細胞脱落と前根の萎縮、Bunina 小体を認めたが、中心前回や錐体路の変化は軽度であった。海馬など辺縁系を中心に神経原線維変化などタウの病理像と神経細胞質内封入体など TDP-43 の病理像、少量の老人斑と NFT のアミロイド陽性像を認めた。Synuclein の病理像はみられなかった。【考察】紀伊 ALS では各蛋白の沈着量は症例毎に多様であり、臨床像と対応していると考えられた。

## 079 当院の筋萎縮性側索硬化症患者における認知機能障害の解析

長嶋 和明, 牧岡 幸樹, 藤田 行雄, 池田 将樹, 池田 佳生

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

【背景】筋萎縮性側索硬化症（ALS）では半数近くに認知機能障害を認め、5-15% の患者で前頭側頭葉変性症（FTLD）の診断基準を満たすと言われているが、本邦での検討は十分にされていない。【目的】本邦における認知機能障害を伴う ALS（ALS-D）患者の傾向を明らかにする。【方法】当院における ALS 患者 353 例を対象に、臨床症状、高次脳機能検査所見、神経画像検査所見などから認知機能障害の検討を行った。【結果】ALS-D は 52 例（14.7%）で、そのうち FTLD 合併例（ALS-FTLD）は 20 例（5.7%）であった。ALS-FTLD では認知機能障害が運動障害に先行する傾向があり、脱抑制、性格変化、病識欠如を認める頻度が高かった。神経画像検査では CT/MRI で前頭葉、側頭葉の脳萎縮を、SPECT では同部位の脳血流量低下を認める症例が多かった。アルツハイマー型認知症合併例は 2 例、血管性認知症合併例（ALS-VaD）は 3 例で、ALS-VaD は ALS-FTLD と比べ高齢発症の傾向を認めた。【考察】ALS-D の割合は欧米の報告より少なかったが、進行期の患者のみを抽出している可能性、人種間の差異がある可能性が考えられた。ALS-VaD は ALS-FTLD より高齢発症の傾向があり、本邦における人口の高齢化や ALS 患者の発症年齢の高齢化の影響が考えられた。【結語】本邦の ALS 患者では認知機能障害合併の割合が欧米諸国より少ない可能性がある。高齢発症の ALS 患者では FTLD のみでなく血管性認知症の合併も検討する必要がある。

## 078 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床・病理学的評価

永井 真貴子, 川浪 文, 近藤 裕子, 西山 和利

北里大学医学部神経内科

【目的】近年、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者において高率に認知症を認めることが報告されている。ALS は初発症状が構音障害であったり、四肢の筋力低下が進行してくると高次機能検査は詳しく行われないことも多い。これまで当院で剖検を行った ALS 症例について後向きに臨床症状・画像所見を検討する。【方法】過去 14 年間に行った ALS 剖検症例のうち、免疫染色に海馬切片が使用できる 26 症例について、臨床症状・画像所見を検討した。【結果】海馬切片を抗リン酸化 TDP-43 抗体で免疫染色すると 13 症例でリン酸化 TDP-43 陽性凝集体の出現が認められた（TDP-43（+））。TDP-43（+）で、カルテ記載で認知症を認めたのは 69% であった。一方、TDP-43（-）で認知症を伴った症例は 1 例であった。認知症が認められた症例では、発症が比較的高齢で経過年数が短く女性の割合が高い傾向があった。初発症状はうつ症状、体重減少など運動機能障害ではない症例があった。頭部画像では前頭側頭型の大脳萎縮が認められた。【考察】海馬領域における神経細胞内のリン酸化 TDP-43 陽性凝集体は、認知症を伴う ALS と診断された症例に多く認められ、臨床症状と関係があると考えた。また今後、ALS 発症初期からの認知機能の評価が必要と考えた。

## 080 前頭側頭葉変性症における線条体投射系の障害

陸 雄一<sup>1)</sup>, 渡辺 宏久<sup>1)</sup>, 吉田 眞理<sup>2)</sup>, 三室 マヤ<sup>2)</sup>, 岩崎 靖<sup>2)</sup>, 榎田 道人<sup>1)</sup>, 石垣 診佑<sup>1)</sup>, 勝野 雅夫<sup>1)</sup>, 祖父江 元<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>愛知医科大学加齢医科学研究所

【目的】TDP-43 に関連した前頭側頭葉変性症（FTLD-TDP）における、線条体（尾状核・被殻）を介した病態について検討する。対象と方法：FTLD-TDP、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の連続剖検例 59 例。低酸素脳症の所見がある例、人口呼吸管理を受けた例、他の中枢神経疾患の合併例は除外した。尾状核頭、尾状核尾、被殻を均一な方法で同定して切り出し、1) それぞれの部位における神経細胞脱落と TDP-43 病理、および 2) 尾状核・被殻から淡蒼球・黒質網様帯への投射線維の脱落、の 2 点について半定量的に解析した。結果：解析対象となった臨床フェノタイプはそれぞれ FTD：11 例、FTD-MND：19 例、ALS：29 例。いずれのグループにおいても線条体、とくに尾状核の神経細胞脱落と TDP-43 病理を高率に認めた。また、線条体から淡蒼球および黒質への投射線維も、全てのグループで著明に減少していた。一方、線条体の介在ニューロンは相対的に残存していた。さらに、TDP-43 の免疫組織化学的観察では、線条体からの投射線維内に微細顆粒状の TDP-43 蓄積を認めた。結論：TDP-43 に関連した FTLD、ALS では線条体からの投射系が高度に障害され、TDP-43 の凝集がその病態に関与していると考えられた。FTLD や ALS における高次機能障害に線条体を介した神経回路の障害が関与している可能性が示唆された。



## 081 大脳半球表面の三次元再構築のこころみ

内原 俊記<sup>1)</sup>, 吉原 真太郎<sup>2)</sup>, 埜口 諒<sup>2)</sup>, 山田 哲夫<sup>2)</sup>,  
廣川 勝いく<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東京都医学総合研究所脳病理形態研究室, <sup>2)</sup>東京学院大  
学病理, <sup>3)</sup>中野総合病院病理

背景: 脳 MRI などの臨床画像は間接的だが三次元化も可能で、定量的に機能や分子との関係をとらえる段階にある。一方神経病理学は剖検脳そのものという実体を取り扱うにも拘わらず、いまだにその形態は二次元写真による記録にとどまり、臨床画像の発展に追従できていない。着想: 剖検脳を異なる角度から撮影した複数の写真から、脳表面の三次元を再構築する。方法: ホルマリン固定した剖検脳の片側大脳半球を、回転テーブルに載せ、デジタルカメラ (NikonD700) に装着した汎用レンズを通して多方向 (回転角度 20 度毎) に撮影。カメラの高さを変えて、同様に撮影した。航空写真から立体地図を作成するソフトウェア (Agisoft) を用いて、脳表面の 3 次元デジタルデータ (polygon および表面 texture) を再構築した。剖検脳の検索については関連施設の必要な倫理手続を経て本研究に用いている。結果: 前頭葉側、後頭葉側の三次元デジタルデータをそれぞれ再構築できたが、再構築像内でのデータの不均一性が残った。両者を一体化して半球全体の三次元データを構築したが、三次元データ相互を融合する際のズレや不均一性が残った。考察: 通常のデジタルカメラと汎用ソフトを組み合わせ、剖検脳外観の三次元再構成にはじめて成功した。今後データ内の不均一性や、三次元データ融合のズレを解消し、より精度の高い定量可能な三次元データとして再構成することを目指す。

## 083 脳内神経回路からみたパーキンソン病における重度嗅覚低下と認知症発症との関係

渡辺 宏久<sup>1),2)</sup>, 米山 典孝<sup>2),3)</sup>,  
バガリナオ エピファニオ<sup>1)</sup>, 原 一洋<sup>2)</sup>, 川畑 和也<sup>2)</sup>,  
勝野 雅央<sup>2)</sup>, 祖父江 元<sup>1),4)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学脳とこころの研究センター, <sup>2)</sup>名古屋大学 医  
学系研究科 神経内科, <sup>3)</sup>半田市民病院, <sup>4)</sup>名古屋大学医学  
系研究科

【目的】重度嗅覚低下はパーキンソン病 (PD) において認知症発症の重要な危険因子であるが、病態は不明である。そこで、重度嗅覚低下を認める PD (PD-OD) と認めない PD (PD-ON) における脳内神経回路の比較を行った。【方法】嗅覚試験には OSIT-J を用いた。認知機能低下を認めない PD-OD 群 (OSIT-J 3 点以下) 15 例と PD-ON 群 (OSIT-J 6 点以上) 15 例、健常者 (C 群) 15 例を対象とし、3.0T MRI 脳容積画像、拡散 MRI (TBSS)、安静時機能的 MRI を用い、解剖学的・機能的神経回路を併せて評価した。【成績】PD-OD 群で健常群に比べて後頭葉の萎縮があり、PD 群全体において右黒質と右島に OSIT-J スコアと灰白質値の相関を認めた。ICA と TBSS では主要機能的回路と白質回路に異常はなかった。seed based analysis では扁桃核と頭頂後頭葉を主体とした大脳皮質間、右黒質と海馬および下前頭回間における機能的神経回路の障害を ODP 群でより強く認めた。【結論】OSIT-J は、単に臭いの低下ではなく、臭いの記憶、質、強さにかかわる内容を評価しており、これらの機能に携わる扁桃核、黒質、島、背外側前頭前野、頭頂後頭葉などの領域同士のネットワーク障害を鋭敏に捉えることで、認知機能の低下を予測しうる可能性がある。

## 082 多系統萎縮症の神経回路解析

原 一洋<sup>1)</sup>, 渡辺 宏久<sup>2)</sup>, 今井 和憲<sup>1)</sup>, 川畑 和也<sup>1)</sup>,  
梶田 道人<sup>1)</sup>, 大嶽 れい子<sup>2)</sup>, 伊藤 瑞規<sup>1)</sup>,  
バガリナオ エピファニオチラ<sup>2)</sup>, 勝野 雅央<sup>1)</sup>, 祖父江 元<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学, <sup>2)</sup>名古屋大  
学脳とこころの研究センター

【目的】多系統萎縮症 (MSA) は変性部位が萎縮として捉えられるがどのような神経回路の障害を起こしているのかは分かっていない。そこで今回我々は VBM と tract-based spatial statistics (TBSS) と安静時脳機能 MRI を施行し皮質や白質の異常を確認して病態解明を目指すこととした。【方法】対象は MSA19 例と年齢と性別で統計学的に有意差のない健常者 19 例。MSA-C が 13 例、MSA-P が 6 例。当病院倫理委員会の承認の上で Mini Mental State Examination (MMSE) と Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) の認知機能検査及び 3.0T MRI を用い 3D-T1、拡散テンソル画像、安静時脳機能 MRI を施行し脳内神経回路解析を行った (FDR,  $P < 0.05$ )。【結果】MSA 群では MMSE 及び ACE-R が正常と比較し有意に低かった。画像解析について VBM では小脳萎縮を認めたが大脳萎縮は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では小脳の一部を除き皮質の機能的回路は保たれていた。ただ被殻を関心領域にすると淡蒼球、小脳、前頭葉の一部との皮質下の機能的回路の障害を認めた。一方 TBSS では小脳から脳幹、前頭葉を中心とした皮質下の解剖学的回路の広範な障害を認めた。【結論】MSA 群は健常者群と比較し認知機能が低下しているが大脳皮質の萎縮は認めず脳機能も保たれていた。しかし前頭葉を主体とした皮質下 (白質) 神経回路の障害は広範に認めており MSA は皮質より白質異常が先行する可能性がある。

## 084 頭部 MRI 上著明な多発性脳葉型微小出血を呈した症例の臨床的検討

涌谷 陽介, 高宮 資宜, 高尾 芳樹

倉敷平成病院神経内科認知症疾患医療センター

【目的】頭部 MRI の撮像法の進歩により、脳微小出血 (CMBs) が稀な病態ではないことが明らかとなりつつある。基底核領域では高血圧に、皮質領域 (脳葉型) では脳アミロイドアンギオパチー (CAA) に関連していると考えられている。稀に著明な多発性 CMBs を呈する症例を経験するが、その臨床的特徴は十分に明らかとはなっていない。今回我々は、著明な多発性脳葉型 CMBs を呈した症例の臨床的特徴を検討した。【方法】2012 年から 2014 年の間に頭部 MRI (3T) の T2\* 強調グラディエントエコー法で著明な多発性脳葉型 CMBs を呈した 8 症例を対象とした。【結果】初発症状は、4 例が記憶障害でその他の 4 症例はうつ状態、妄想、易怒性等の精神症状を呈した。症状の進行は全例比較的緩徐で、1 例のみ症候性の脳梗塞として加療を受けていた。経過中に 5 例が症候性てんかんを合併し、そのうち 1 例はてんかん発作後急速に認知機能障害が悪化し、画像上の脳萎縮も明らかな進行がみられた。5 例で高血圧を合併し、そのうち 3 例では基底核の CMBs も顕著であった。CMBs 以外の MRI 所見では、全例に FLAIR 画像で大脳白質病変を認めたが、CMBs の分布と白質病変の強さには関連はみられなかった。CMBs が後頭葉優位に見られた 4 症例では、側頭葉内側海馬領域の萎縮も顕著であった。【結論】著明な多発性脳葉型 CMBs を呈する症例のさらなる集積と包括的な検討が必要と考えられる。

### 085 小血管型血管性認知症における脳アミロイド沈着と脳血流変化

新畑 豊<sup>1)</sup>, 加藤 隆司<sup>3)</sup>, 岩田 香織<sup>2)</sup>, 中村 昭範<sup>2)</sup>,  
武田 章敬<sup>1)</sup>, 山岡 朗子<sup>1)</sup>, 辻本 昌史<sup>1)</sup>, 梅村 想<sup>1)</sup>,  
鷲見 幸彦<sup>4)</sup>, 伊藤 健吾<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター 脳機能診療部, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部, <sup>3)</sup>国立長寿医療研究センター 放射線診療部, <sup>4)</sup>国立長寿医療研究センター 神経内科

【目的】臨床的な血管性認知症 (VaD) にはアルツハイマー病 (AD) 合併例が含まれるが、その合併鑑別は困難な場合も多い。脳血流 SPECT を用いての鑑別が可能か、縦断的な血流変化は異なるのかを明らかにする。

【方法】臨床的に小血管型 VaD (SVaD) 32 例を対象として PiB-PET によるアミロイド蓄積、脳血流 SPECT の評価を行った。血流低下部位により AD 型、AD 疑い型、非 AD 型に分類し PiB-PET との一致率を調べた。また、1 年の間隔で SPECT を検査したものに、2 回の血流分布の変化を SPM を用いて解析した。

【結果】SVaD 例の 44% にアミロイド蓄積陽性例がみられた。脳血流分布の解析では、AD またはその疑いがあるとされた例が 69% にみられ、その 59% がアミロイド蓄積陰性であった。PiB 陽性群、陰性群各々の脳血流平均画像と正常データベースと比較では、ともに前頭葉内側面の低下がみられた。頭頂一側頭連合野、前頭連合野の低下は、両群ともに見られるが、PiB 陽性群にややその程度が強かった。SPECT の 1 年の変化として、前頭葉を含めた血流低下傾向がみられたが、その程度は PiB 陽性者でより広範囲であった。

【結論】横断的な SPECT 所見からはアミロイド病変合併の有無を推定することは困難であった。脳血流の縦断的な変化はアミロイド病変合併例でより広くみられ、病態の進行がより強いものと考えられた。

### 087 対称性脳皮質病変と非対称性白質病変を呈した脳アミロイド血管症関連脳血管障害の一例

西田 隆, 竹内 優, 服部 高明, 湯浅 龍彦, 宮武 正  
鎌ヶ谷総合病院神経内科

病初期にアルツハイマー病 (AD) を呈し、脳アミロイド血管症 (CAA; cerebral amyloid angiopathy) をほとんど伴わない場合、経過中に CAA 関連脳血管障害を発症することがある。当初 possible AD と診断され、脳血管障害の既往歴のある 76 歳男性が失語、右片麻痺を主訴に来院した。2010 年 2 月の入院 9 日前の MRI 拡散強調画像では、両側後頭葉皮質の対称性高信号域が認められた。入院時の脳 MRI では、左側頭-頭頂-後頭葉に髄膜増強効果を伴う皮質の腫脹と、左側頭葉に微小出血を示唆する低信号域を認め、CAA 関連脳血管障害と考えた。全失語と右上下肢片麻痺はステロイド投与後に改善した。入院中の脳 MRI では、左後頭葉皮質下優位の高信号病変を認めた。退院時 ADL に支障なし。2011 年 12 月に失語と右片麻痺が再燃し、再入院した。脳 MRI 所見は一回目の入院とほぼ同様の経過を示した。症状はステロイドパルス療法施行後に改善したが、退院時に軽度の失語と右上肢不全麻痺が残存した。CAA では病初期に大脳後方優位に病理像を認めやすく、本症例の発症当初に認められた両側後頭葉の対称性の MRI 拡散強調画像上の変化は、CAA に関連した血管原性浮腫を示唆していると推測された。大脳半球間の脳血管壁のわずかな免疫学的反応の違いが、その後の左右白質病変の非対称性の進行に影響を与えたのではないかと考えられた。

### 086 脳アミロイド血管症関連炎症と臨床診断した 4 例の臨床・画像所見の検討

三浦 健<sup>1)</sup>, 目崎 直実<sup>1)</sup>, 徳武 孝允<sup>1)</sup>, 春日 健作<sup>2)</sup>,  
池内 健<sup>2)</sup>, 西澤 正豊<sup>1)</sup>, 三瓶 一弘<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科, <sup>2)</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学, <sup>3)</sup>新潟県厚生連佐渡総合病院

【目的】脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy: CAA) は脳血管にアミロイド  $\beta$  の沈着が生じ、脳内微小出血や脳葉型出血、脳表鉄沈着など種々の画像を呈する。確定診断は病理学的証明によるが、MRI による臨床診断症例が増えている。CAA 関連炎症を合併する亜型では亜急性に進行する大脳白質脳症を呈し、副腎皮質ステロイドが有効な症例が存在する。今回、認知症機能障害を呈し、MRI で CAA とこれに関連する大脳白質病変を認めた 4 例の臨床像を検討する。【方法】認知症機能障害を主訴に受診し、MRI で T2\*WI によって皮質下微小出血を認め CAA と臨床的に診断した 4 例の臨床症状、画像所見を後方視的に検討した。【結果】症例 1 は 83 歳女性。頭部 MRI では T2 \* WI で皮質下微小出血を認め、FLAIR では左側脳室に広範な高信号病変を認めた。症例 2 は 87 歳女性。頭部 MRI で微小出血とともに両側頭頂後頭葉に白質病変を認めた。症例 3 は 68 歳男性。遂行機能障害を主訴に受診。頭部 MRI では両側頭頂後頭葉優位に微小出血が多発し、左側頭頂後頭葉白質病変を認めた。症例 4 は 88 歳男性。意識混濁を呈し来院。頭部 MRI で 4 年前と比較して微小出血の増加と頭頂葉に広がる白質病変の拡大をみた。【結論】認知症機能障害を呈する高齢者において多彩な画像所見を認める CAA 症例が存在する。遺伝的背景やバイオマーカー所見を検討し、免疫抑制療法の有効性や長期的な認知機能への影響を含めた更なる検討が必要である。

### 088 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症の臨床・画像の検討

徳武 孝允<sup>1)</sup>, 石井 賢二<sup>2)</sup>, 赤岩 靖久<sup>1)</sup>, 春日 健作<sup>3)</sup>,  
藤田 信也<sup>4)</sup>, 田中 晋<sup>5)</sup>, 豊原 潤<sup>2)</sup>, 石渡 喜一<sup>2)</sup>,  
西澤 正豊<sup>1)</sup>, 池内 健<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科, <sup>2)</sup>東京都健康長寿医療センター, <sup>3)</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学, <sup>4)</sup>長岡赤十字病院神経内科, <sup>5)</sup>三島病院

【目的】脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 (cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: CAA-I) は、脳血管に蓄積する  $\beta$  アミロイド ( $A\beta$ ) を基盤として生じる炎症反応により、非対称性の白質病変を呈する疾患である。本研究では、CAA-I の臨床症状、画像の特徴の検討を行い、 $A\beta$  クリアランスに関連した CAA-I の病態解明を目的とした。【方法】頭部 MRI で非対称性の白質病変を呈し、T2 \* 強調画像で皮質型・多発微小出血を認め、CAA-I と臨床診断した 8 例を対象とした。臨床、画像、バイオマーカーに関する解析を行った。【結果】5 例は認知障害の程度が比較的軽度で ADL がほぼ自立、3 例は高度の認知機能障害を呈した。3 例で [11C] PiB PET を施行し大脳皮質に PiB 集積を認めた。白質病変部位に一致して PiB 集積が減少しており、1 例では同部位に活性化マイクログリアの指標である [11C] (R)-PK11195 集積を認めた。血清中の抗  $A\beta$  自己抗体を検討したところ、対照と比較して抗  $A\beta$  自己抗体が増加していた。【考察】今回の検討により既報と比較して CAA-I の臨床像の多様性が示された。白質病変部位において PiB 集積低下とマイクログリア集積を認めたことから、免疫学的炎症機転が  $A\beta$  除去に働いている可能性が示唆された。

## 089 ADにおける脳アミロイドアンギオパチー (CAA) と脳血流の関連

畑田 裕<sup>1)</sup>, 橋本 衛<sup>1)</sup>, 白石 慎哉<sup>2)</sup>, 池田 学<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野, <sup>2)</sup>熊本大学大学院生命科学研究部放射線診断学分野

【目的】脳アミロイドアンギオパチー (CAA) は、髄膜や脳血管へのアミロイド沈着症であり、AD 患者でしばしば認められる。MRI での T2\* 強調画像や Susceptibility-weighted imaging (SWI) で認められる多発性微小出血は CAA を示唆する所見とされ、AD ではその他の認知症よりも頻度が高いと報告されている。これまで CAA と脳血流の関連についての報告はなく、今回多発性微小出血を認めた AD 症例において CAA と脳血流との関連性を検討した。【方法】対象は、当科外来および入院の probable AD 患者 (NINCDS-ADRDA 診断基準) で、SWI にて大脳皮質に 5 個以上の微小出血を認めた 21 例 (男性 11 例、平均年齢 77.6±5.2 歳、平均 MMSE スコア 15.7±6.6 点) である。脳葉部位毎の微小出血の個数と局所脳血流量との関連性について、SPECT 画像データ解析ソフト Stereotactic Extraction Estimation (SEE) を用いて検討した。【結果】SEE level2 の 18 領域の部位毎の微小出血の個数と、SPECT における局所血流量低下 (mean severity) に関して、Pearson の相関係数を用いて解析を行った結果、両者に有意な相関 ( $r=0.293$ ,  $p<0.001$ ) が認められた。【考察】今回の結果から CAA と脳血流量低下が関連することが明らかになった。脳血流低下の背景にある病理学的機序として、CAA 関連血管変化とよばれる種々の血管壁の変化による直接的な影響と、CAA が AD の神経変性過程を促進し、その結果生じた神経機能低下の影響などが考えられた。

## 091 脳動脈狭窄とアミロイド血管症についての横断的検討

本田 和弘

国立国際医療研究センター国府台病院脳神経内科

【目的】脳内のアミロイドクリアランスについて動脈拍動の関与が提唱されているが、ヒトでの検討は行われていない。脳動脈の拍動減弱がアミロイド血管症の存在に関係するかを「脳動脈の高度狭窄はアミロイド血管症の存在を促進する」という仮説をたて検討した。【方法】対象は平成 23 年 1 月 1 日から平成 25 年 7 月 31 日までの期間に当院にて脳 MRI と MRA を同日撮影した患者のうち、MRA にて片側の内頸動脈あるいは中大脳動脈水平部起始部より末梢の描出が無く、かつ拡散強調画像による急性期脳梗塞を認めない症例。ただし狭窄側または非狭窄側に陳旧性皮質梗塞を認める症例は除外した。脳動脈狭窄以外の患者背景を一致させるため、動脈狭窄側をケース、非狭窄側をコントロールとしてマッチングさせたペアとし、MRI T2\* 強調画像にて各々の中大脳動脈流域における皮質微小出血を計数。症例毎にどちら側に微小出血が多いか調べ、その頻度に差があるか統計学的に検討した。【結果】対象は 27 例 (平均年齢は 71.5 歳で男性 17 人、女性 10 人)。狭窄側は右 14 例、左 13 例で、無描出血管は中大脳動脈 12 例、内頸動脈 15 例で、そのうち 5 例は非狭窄側よりの灌流による中大脳動脈描出を認めた。微小出血は 3 例に認め、狭窄側/非狭窄側で頻度に統計学的有意差を認めなかった。【結論】横断的検討では、脳動脈狭窄はアミロイド血管症の発症を促進しているとは言えなかった。

## 090 脳アミロイドアンギオパチーに合併した脳表ヘモジデリン沈着症の画像所見

田口 芳治<sup>1)</sup>, 高嶋 修太郎<sup>1)</sup>, 野口 京<sup>2)</sup>, 吉田 幸司<sup>1)</sup>, 田中 耕太郎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>富山大学附属病院神経内科, <sup>2)</sup>富山大学放射線診断・治療学

【目的】脳表ヘモジデリン沈着症 (SS) はくも膜下腔への持続的あるいは反復的な出血により脳表にヘモジデリンが沈着する病態である。近年、脳アミロイドアンギオパチー (CAA) に合併する SS の報告が散見されるが、その病態については不明な点が多い。今回、当科で経験した CAA に合併した SS の画像所見の特徴を検討した。【方法】改訂版 Boston 診断基準により臨床的に CAA と診断し頭部 MRI で SS が認められた 11 例を対象とした。頭部 MRI は DWI, T1, T2, FLAIR, T2\*, SWI 画像が撮影され、SS の部位、微小出血、くも膜下出血、大脳白質病変の有無とそれぞれの関連を検討した。また、脳血流所見についても検討した。【結果】症例は男性 8 例、女性 3 例で、平均年齢 79±3 歳、MMSE の中央値は 15 点であった。SS は前頭葉、頭頂葉を中心に広範囲に大脳の脳表に認められ、T2\* では同定できない部位でも SWI では明瞭に同定された。微小出血は主に大脳皮質・皮質下に認められ、皮質下出血や SS 部位の近傍に散在していることが多かった。FLAIR 画像では脳溝に高信号域が認められ、皮質型くも膜下出血が示唆される症例や SS 部位に一致して皮質下に高信号域を認める症例があった。99mTc-ECD 脳血流 SPECT 所見では eZIS 解析でアルツハイマー型認知症に一致した血流低下を認めた。【結語】CAA において SS を呈している症例では、大脳皮質下出血や lobar microbleeds、クモ膜下出血など CAA に関連した多彩な病変が認められた。

## 092 外来 Binswanger 病患者の MRI と認知症状の長期検討

河本 圭司<sup>1)</sup>, 田中 克則<sup>1)</sup>, 相田 公義<sup>1)</sup>, 信迫 悟志<sup>1)</sup>, 山路 孟<sup>1)</sup>, 蜂屋 智恵<sup>2)</sup>, 葉山 典泰<sup>2)</sup>, 吉村 晋一<sup>3)</sup>, 瀬野 敏孝<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東大阪山路病院脳神経外科, <sup>2)</sup>宇治川病院, <sup>3)</sup>関西医科大学脳神経外科

外来認知症患者 532 例のうち、MRI 上 Binswanger (BW) 病と診断した 13 例 (2.5%) について、MRI と長期認知症状の変化を検討した症例；年齢は 67 歳から 84 歳 (平均 76.7 歳)、MRI では T2WI (前頭葉萎縮、基底核のラクナ)、Flair 画像 (脳室周囲高信号 PVH、白質深部高信号 DWMH)、VSRAD、心理検査では MMSE を、治療は薬物療法と写字療法を施行し、1 年から 6 年間の変化をみた。BW の診断は PVH が 10 ミリ以上か DWMH が 10 ミリ以上とした。結果：臨床経過から A 群 (変化なし) 8 例；MMSE が平均 25/30、2.6 年変化なし、写字良好で変化なし、B 群 [悪化] 2 例；MMSE が平均 22/30、2.6 年で悪化、写字は 3 レベルから 4 レベルに悪化、C 群 (初診時から重症) 3 例；MMSE が 7.6/30、2.3 年重症のまま変化なし、写字は 4 レベルのまま変化なし MRI 上 VSRAD は、A 群は平均 1.78 B 群約 2 ポイント悪化、C 群は 5.22 (AlzheimerAD) であった。結語：Binswanger 患者の症状は、短期に悪化することは少ないが、AD 病を併発すれば、早期から悪化する可能性があると考えられた。

### 093 FP-CIT SPECT・MIBG シンチにより進行性核上性麻痺の共存を確認しえた iNPH の 4 連続症例

森 敏<sup>1)</sup>, 村西 学<sup>2)</sup>, 藤原 康弘<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>滋賀県立大学人間看護学部人間看護学科, <sup>2)</sup>松下記念病院神経内科

【目的】iNPHには進行性核上性麻痺 (PSP) などのパーキンソン症候群が高率に共存する。iNPH 症例を対象に、FP-CIT SPECT/MIBG シンチにより上記共存を検討した。

【対象と方法】対象は、三徴・特徴的 MR 所見 (脳室拡大、円蓋部クモ膜下腔狭小化、シルビウス裂開大) を呈し、タップテスト陽性の 4 連続症例。画像は、頭部 MRI、FP-CIT SPECT、MIBG シンチを実施した。前者では Specific Binding Ratio (SBR)、後者では H/M 比を求めた。

【結果】各症例の、症候、神経所見、PSP を示唆する MR 所見、FP-CIT SPECT (SBR)、MIBG シンチ (H/M 比) を以下に順に示す。

症例 1: 認知・失禁・歩行、固縮・眼球・口尖、中脳・第 III、低下 (3.52)、正常 (2.66)

症例 2: 認知・失禁・歩行、固縮・眼球・口尖、中脳・第 III、低下 (1.29)、低下\* (1.72)

症例 3: 認知・失禁・歩行、口尖、中脳・第 III、低下 (0.97)、正常 (2.97)

症例 4: 認知・失禁・歩行、口尖、中脳・第 III、低下 (3.08)、正常 (2.68)

認知: 認知障害、失禁: 尿失禁、歩行: 歩行障害

眼球: 垂直性眼球運動障害、口尖: 口尖らし反射陽性

中脳: 中脳被蓋萎縮、第 III: 第 III 脳室拡大

\*糖尿病、心房細動、大動脈弁閉鎖不全、左房拡大

【考察】4 連続症例は、三徴・特徴的 MR 所見・タップテスト陽性から "Probable iNPH" と診断された。また、神経症候と MR・FP-CIT SPECT・MIBG 心筋シンチ所見から "PSP" と診断された。

【結論】PSP は iNPH の主たる原因疾患であり、部分症として iNPH を呈する。

### 095 治療可能な認知症である特発性正常圧水頭症の治療に関連する要因の検討

青山 雄一<sup>1)</sup>, 合田 和生<sup>1)</sup>, 青山 信房<sup>1)</sup>, 大田 信介<sup>2)</sup>, 榎 三郎<sup>2)</sup>, 藤田 豊久<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>平成記念病院脳神経外科, <sup>2)</sup>白庭病院脳神経外科, <sup>3)</sup>済生会中和病院脳神経外科

【目的】治療可能な認知症である特発性正常圧水頭症 (iNPH) の治療法であるシャント術の有効性の予測について髄液排除テストや MRI 画像所見が有用性は知られている。しかし非典型的画像所見の例でシャント術が有効である場合や、髄液排除陽性で術後経過が不良である例もある。今回シャント術有効性の関連要因について検討した。(方法/結果) 対象は歩行障害などを認め、MRI 上 iNPH と矛盾せず、髄液排除テストで陽性で、シャント術を行った 57 例 (男性 29 例、女性 28 例、年齢分布 67 歳~90 歳、平均 79.0 歳) である。完全型 DESH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus) 例は 27 例であり、うち Callosal angle 90° 未満は 20 例であった。不全型 DESH30 例中、シルビウス裂拡大のみを伴わない 25 例、脳室拡大のみを伴わない 1 例、高位円蓋部脳溝狭小化のみを伴わない 2 例、脳室拡大のみ 2 例であった。いずれかの病期の AD 合併は 34/57 例であった。シャント術有効は 52/57 例で、歩行障害を中心に改善を認めた。無効 5 例は完全型 DESH1 例、シルビウス裂拡大を伴わない不全 DESH4 例であり、全例に中程度から重症 AD を伴っていた。(結論) シャント術は、画像的には不全型 DESH 例であっても高位円蓋部とくに正中部の脳溝狭小化を伴うなら、シャント術が有効である可能性が高かった。典型的症例でも AD の合併は術後経過の不良の大きな要因であった。

### 094 髄液シャント治療後の特発性正常圧水頭症患者が再び症状増悪する機序を探る

中島 円, 秋葉 ちひろ, 荻野 郁子, 宮嶋 雅一, 新井 一

順天堂大学医学部脳神経外科学講座

【目的】特発性正常圧水頭症 (iNPH) は高齢者に特有の髄液代謝障害を基盤とする疾患であるが、シャント治療により短期的には改善が得られたにもかかわらず活動性や認知面での再低下はしばしば問題となる。iNPH 患者では何が原因となり症状の再増悪が起始するか、髄液バイオマーカーの経時的な解析より再増悪機序を探る。方法: 画像診断および歩行障害、排尿障害、認知機能障害の症状より診断し、腰部くも膜下腔腹腔シャント治療を介入した 30 名の definite iNPH で、経過中症状の増悪した 15 名と安定していた 15 名を対象にした。術前及び術後 1-3 か月、1-1.5 年後、2 年後以降の髄液を Leucine-rich  $\alpha$ -2 glycoprotein1 (LRG1)、Transforming growth factor (TGF)  $\beta$ 、アミロイドカスケードのマーカーとして A $\beta$ 42、p-tau を用いて ELISA 法にて計測し、活動性評価として mRS、iNPHgrading scale および MMSE、FAB、TMT-A の認知機能評価を比較検討した。結果: シャント治療介入直後に一様に髄液中の p-tau、A $\beta$ 42 の上昇がみられるものの、症状安定群はその後維持されているのに対し、症状増悪群は経過中 LRG1 の増加が認められ、p-tau の増加、A $\beta$ 42 の再低下があり、MMSE と相関が認められた。TGF $\beta$  は両群に差がなかった。考察: 症状の再増悪には歩行障害に代表される活動性の低下とアルツハイマー型病理変化を伴う認知機能低下による神経変性が関与していると推察され、LRG1 増加は症状再増悪のリスク因子となり得た。

### 096 特発性正常圧水頭症で見られる認知障害の特徴

羽柴 哲夫<sup>1),2)</sup>, 木下 喬公<sup>2)</sup>, 山上 敬太郎<sup>2)</sup>, 本郷 卓<sup>2)</sup>, 高崎 盛生<sup>2)</sup>, 宮原 永治<sup>2)</sup>, 山田 圭一<sup>2)</sup>, 藤本 康裕<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>市立川西病院 脳神経外科, <sup>2)</sup>関西電力病院 脳神経外科

【背景】認知障害を来し得る脳外科疾患として特発性正常圧水頭症 (i-NPH) があり、治療件数は増加しているが、障害される認知障害や改善する機能について十分理解されているとは言いがたい。【目的と方法】i-NPH に特徴とされる DESH 徴候を示し、髄液シャント術で改善を示した 30 症例につき、tap test (TT) の結果をもとに i-NPH で障害される認知機能の特徴等について検討した。認知機能検査として、MMSE と MoCA-J を用い、アルツハイマー病 (AD) 16 例との比較も行った。【結果】TT 前の MMSE、MoCA-J の各スコアは平均 22 点、16.9 点と認知機能の低下を認め、TT 後に各々 2 点、3.1 点上昇した。TT 前には、MMSE で見当識、注意、遅延再生の項目で、MoCA-J で視空間/実行系、注意、遅延再生の項目での低下が目立ち、AD 症例に比して遅延再生障害は軽度で注意障害が重度である傾向が見られた。TT 後では注意機能を中心とした前頭葉関連の項目で改善が見られた。【考察】診療ガイドラインでは、i-NPH においては前頭葉と密接に関連する機能が障害されやすいとされているが、本検討でも同様の傾向を認め、これらは手術で改善する可能性が示唆された。MoCA-J は i-NPH で障害される認知障害を MMSE より鋭敏に捉えられる可能性があり、TT に用いる認知機能検査として有用である可能性が示唆された。

## 097 携帯歩行計を用いたパーキンソン病と特発性正常圧水頭症の定量的歩行比較

余郷 麻希子<sup>1)</sup>, 大本 周作<sup>1)</sup>, 橋本 昌也<sup>2)</sup>, 吉岡 雅之<sup>3)</sup>, 鈴木 正彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京慈恵会医科大学 葛飾医療センター 神経内科, <sup>2)</sup>明星会東条病院神経内科, <sup>3)</sup>医療法人社団慈恵会吉岡医院

【目的】特発性正常圧水頭症患者 (iNPH) と、正常コントロール (NC)、パーキンソン病 (PD) の歩行の違いを、携帯歩行計 (portable gait rhythmogram: PGR) を用いて、定量的に明らかにし、さらに iNPH におけるタップテスト (Tap) の効果を検出できるか検討した。

【方法】iNPH 7 名 (76.9±2.6 歳, Tap 有効例 6 例, 無効例 1 例) ならびに NC 17 名 (64.6±4.4 歳) 歩行可能な Hoehn Yahr stage III (I: 2 名, II: 2 名, III: 8 名) までの新規発症 PD 患者 12 名 (68.3±4.5 歳) を対象とした。iNPH では Tap 前後, NC, PD では 1 回, PGR を装着し 24 時間の連続記録を行った。全ての動作で生じた加速度から 1 日運動量を求めた。また、歩行加速度の大きさと周期の関係から床反力の範囲を概算した。

【成績】iNPH は PD よりも、運動量が少なく、力が入らない歩幅が小さい歩行を示し、Tap により歩行が正常化する傾向が定量的なデータとして捉えられた。変化率では、運動量は FAB と正の相関、10 m 歩行と逆相関した。歩行率と MMSE、10 m 歩行は正相関した。平均加速度は FAB と逆相関した。従来の Tap の評価項目の変化率と一部相関はあるものの、一定の相関が無く、新しい観点から歩行を捉えている可能性がある。

【結論】PGR により、iNPH は PD よりも、単調で歩幅が小さい歩行で、Tap により歩行が正常化する傾向が定量的なデータとして明らかになった。

## 099 認知症高齢者の介護者が施設入所を検討する要因の分析

石原 哲郎<sup>1)</sup>, 杉浦 加奈子<sup>2)</sup>, 家田 俊明<sup>2)</sup>, 森 悦朗<sup>1)</sup>, 柳 務<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学医学系研究科高次機能障害学, <sup>2)</sup>市立四日市病院, <sup>3)</sup>認知症介護研究・研修大府センター

【目的】認知症高齢者の介護者には、在宅療養を続けたい介護者と施設入所を見据えながら在宅介護を続けている介護者がいると思われるが、その実態は不明である。そこで在宅介護者が被介護者の入所を検討する要因を調査した。【対象・方法】調査対象者はまず市のデータベースから認知症自立度 II 以上の利用者を抽出し、その中から担当ケアマネジャー (CM, 全 160 名) 1 人につき 5 名を乱数表で選んだ。担当 CM には任意で調査を依頼した。調査項目は認知症高齢者の性別、年齢、要介護度、介護者の年齢、性別、居住人数、サービス利用 (通所・宿泊・訪問) の有無、サービス利用に関する問題 (経済的・要介護度・本人拒否) および相談先の有無、市発行の多職種連携認知症手帳についての質問、入所希望の有無であった。また ZBI8, NPI-Q についても調査した。【結果】回答を得た 217 名 (回収率 27%) の介護者のうち 35.8% が入所を希望していた。在宅希望群と入所検討群で認知症高齢者の年齢、性別、介護度に有意差はなかった。ロジスティック回帰分析において入所検討に寄与する因子は、男性介護者、宿泊サービス利用、ZBI8 高値であった。認知症手帳利用者 (n=83) を対象としたサブ解析では、入所検討中の介護者は在宅希望者に比べ連携手帳が有用であると回答し、記載回数が有意に多かった。手帳を介して情報共有を行い、在宅療養を継続している可能性が考えられた。

## 098 当院における認知症外来の役割

仁木 陽一, 藤田 豊久, 森川 櫻

恩賜財団済生会中和病院脳神経外科

認知症は高齢者の増加とともに、患者数、有病率ともに増加傾向である。脳神経外科においても、認知症を主訴に来院する患者数が増加している。当院は奈良県で唯一の日本認知症学会専門医訓練施設であり、平成 25 年 4 月より認知症外来を開設した。地域医療支援の一環として開始したが、平成 26 年末まで 81 名の患者さんをご紹介いただいた。問診、神経心理検査、採血、画像診断ののち、診断と治療方針を決定し紹介元へ逆紹介とした。紹介元は院内が 25 例、院外から 56 例であった。男女比は男性 41 例女性 40 例で、平均年齢は 78.05 歳であった。当院での診断はアルツハイマー病 24 例、脳血管性認知症 13 例、MCI 10 例、前頭側頭葉変性症 7 例、混合型認知症 5 例、レビー小体型認知症 2 例であった。正常範囲内もしくは加齢に伴う物忘れは 8 例であった。男女間で年齢を比較すると、男性が若年で紹介される傾向にあった。これは退職を機に生活環境が変化し、家人も気づきやすいためと思われた。正常例もしくは加齢のみや、軽度認知機能障害が多いのは、認知症に対する社会の啓蒙や患者や家族の関心の高さを反映するものと思われる。統計よりレビー小体型認知症が少ないのは、症状より精神科へ紹介される症例が多いのではと推定される。このように開設から現在まで当院へ紹介された症例を検討することにより、今後の認知症診療において当院が地域医療に対して果たせる役割を検討する。

## 100 開放型病床を利用した認知症診療

荒川 千晶<sup>1)</sup>, 関根 真悠<sup>1)</sup>, 足立 智英<sup>1)</sup>, 深谷 純子<sup>2)</sup>, 星野 晴彦<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京都済生会中央病院総合診療内科, <sup>2)</sup>東京都済生会中央病院神経内科

【目的】当院は 2013 年 1 月より開放型病床を開設した。開放型病床には認知症症例が多く入院するが、認知症の診断や治療を適切に受けていない症例が多い。開放型病床を利用した認知症の診療について検討した。【方法】2013 年 1 月から 2015 年 5 月までに開放型病床に入院し、認知症を有していた 19 症例について検討した。【成績】平均年齢は 87.2 歳で男性 8 例、女性 11 例であった。紹介医からの情報提供書に、認知症とのみ記載されていた症例は 15 例、アルツハイマー病 (AD) 1 例、血管性認知症 1 例、皮質基底核変性症 1 例であり、1 例は認知症の記載がなかった。入院目的はレスパイトが 11 例、食思不振などに関する精査が 7 例、認知症精査が 3 例であった。認知症精査は 13 例で施行し、AD 4 例、認知症を伴うパーキンソン病 1 例、混合型認知症 2 例、前頭側頭葉型認知症 3 例、慢性硬膜下血腫 2 例を診断した。認知症の治療として、入院前よりコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEIs) は 6 例で処方され、メマンチンは 1 例、抑肝散は 4 例で処方されていた。入院後 ChEIs の開始や変更・中止を 5 例で提案し、メマンチンを 3 例で開始した。入院中に 4 例が誤嚥性肺炎を発症し、1 例でせん妄を認めた。平均在院日数は 15.4 日であった。【結論】入院前には認知症の病型診断や ChEIs の投与が行われていない症例が多かった。開放型病床はレスパイト目的の利用が多いが、入院中に認知症に関する診断の見直しや治療方針の再考に有効と考えられた。

## 101 大分県臼杵市における認知症検診活動

木村 有希<sup>1)</sup>, 藤野 孝雄<sup>2)</sup>, 白川 曉彦<sup>3)</sup>, 芳山 小百合<sup>4)</sup>,  
大戸 徳一<sup>4)</sup>, 藤澤 清晴<sup>4)</sup>, 木村 成志<sup>1),4)</sup>, 松原 悦朗<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大分大学医学部神経内科学講座, <sup>2)</sup>藤野循環器内科医  
院, <sup>3)</sup>白川病院, <sup>4)</sup>臼杵市高齢者支援課

【緒言】臼杵市は、高齢化率（65歳以上人口比率）が31%を超えており、認知症高齢者も増加することが予想される。このため行政・医療・福祉が一体となった認知症ネットワークを構築し、認知症の啓発・早期診断・早期治療を実践してきた。【目的】認知症早期診断における認知症啓発および検診の有用性を明らかにする。【方法】2011年3月より小学校区ごとに地域在宅高齢者を対象に認知症の啓発および検診活動を開始し、これまで10校区で実施した。検診にはタッチパネル式早期診断システムを使用し、12点以下を認知症の疑いとし、専門医による二次検診を実施した。【結果】65歳以上の地域在宅高齢者の21.4%にあたる1,406人（男447人、女959人）が認知症啓発活動に参加し、認知症検診を472人（33.6%）に実施した。検診陽性者は102人（21.6%）であり、検診陰性者と比較して遅延再認が有意に低下していた。検診陽性者の約50%が二次検診に参加し、早期診断・早期治療が可能となった。啓発活動への参加率および検診陽性率は地域ごとに異なっていた。【考察】臼杵市における地域在宅高齢者を対象とした検診活動では、102人（21.6%）が検診陽性であった。検診陽性率は0から30.4%まで地域ごとに異なっており、生活状況や認知症対策への積極性が影響していると推測された。二次検診への参加率向上が課題であるが、早期診断・早期治療の実現に認知症啓発および検診は有用であると考えられた。

## 103 認知症初期集中支援チームの構築

石黒 幸司<sup>1)</sup>, 掛水 厚子<sup>2)</sup>, 大手 真栄<sup>2)</sup>, 山口 淑子<sup>2)</sup>,  
富田 真希<sup>2)</sup>, 駒井 和子<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>高崎総合医療センター神経内科, <sup>2)</sup>駒井病院

【目的】群馬県高崎市では、医療系・介護系の複数の専門職が家族の訴えなどにより、認知症が疑われる人や認知症の人及びその家族を訪問し、アセスメント、家族支援などの初期の支援を包括的、集中的（概ね6ヶ月）に行う認知症初期集中支援チームを立ちあげて在宅生活のサポートを行っている。その現状について報告する。【方法】在宅で生活されている40歳以上の認知症が疑われる人で、医療や介護のサービスを十分に受けていない者を対象に、地域包括支援センターから情報を入手した。支援チーム員が訪問診療を行い、その結果を踏まえて可能な支援について検討した。2014年10月から支援事業を開始し、活動事業や診療行為を後方視的に調査した。【結果】支援を行った契機は、家族や親族、または民生委員からの「もの忘れの訴え、行動や言動の異常の訴え」が多かった。各症例に関して、認知機能、認知症の行動・心理症状、生活機能の評価を行い、症例ごとに問題点を整理した。調査した全員で、認知症が疑われ、生活機能の低下がみられた。医療機関への受診が望ましいと考えられ、患者本人や家族への継続的な支援の必要性を感じた。【結論】認知症の患者のなかには、治療や支援が必要であっても放置されている方も多い。このような患者が、住み慣れた地域で暮らしていくには、初期の段階から医療・介護・生活のすべてを支援するシステムを構築していくことが必要と考えられた。

## 102 地域の医師会会員を対象とした認知症診療に関する意識調査

赤坂 博<sup>1)</sup>, 高橋 純子<sup>1)</sup>, 石塚 直樹<sup>1)</sup>, 藤澤 豊<sup>1)</sup>,  
鈴木 真紗子<sup>1)</sup>, 小原 智子<sup>2)</sup>, 柴田 俊秀<sup>3)</sup>, 工藤 雅子<sup>1)</sup>,  
米澤 久司<sup>1)</sup>, 寺山 靖夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>岩手医科大学神経内科・老年科, <sup>2)</sup>国立病院機構盛岡病院,  
<sup>3)</sup>岩手県立久慈病院

【目的】認知症診療に対する盛岡圏域の医師の意識をアンケート調査から明らかにする。

【方法】盛岡圏域の2郡市医師会会員を対象として、2015年9月にアンケート調査を行い、192名から回答を得た（回収率51.8%）。質問内容は、(1)認知症患者への対応の困難感、(2)対応の内容、(3)対応への積極性とやりがいの計9項目について、「当てはまらない」を0点、「当てはまる」を10点とした計11段階で評価した。解析は、低得点群・中得点群・高得点群の3群に分けて実施した。調査やデータ管理等に倫理的配慮を行った。

【結果】診療科は、内科一般60%、外科一般6%、神経内科・脳神経外科4%、精神科9%、その他21%であった。1週間の認知症診療件数は、30件以上7%、10~29件21%、1~9件51%、ほとんどない17%であった。診断と家族調整に対する困難感の中得点群が最も多く、治療と入院調整に対する困難感が高得点群が最も多かった。対応では、周辺症状対応、医療連携、介護との連携は中得点群が最も多かった。積極性は中得点群39%・高得点群22%、やりがいは中得点群46%・高得点群26%となり、中得点群が最も多かった。

【考察】8割以上が認知症患者を診察しており、治療と入院調整で難しさを感じていた。認知症診療に積極的に関わっているとすると、やりがいを感じている医師が1/4程度見られた。地域のニーズに応じているかどうか、今後自己評価以外の客観的指標も検討する必要がある。

## 104 大阪市認知症初期集中支援チームモデル事業からの報告

中西 亜紀<sup>1),2)</sup>, 新谷 豪志<sup>1)</sup>, 高橋 育美<sup>1)</sup>, 熱田 栄司<sup>1)</sup>,  
松本 光司<sup>1)</sup>, 森下 和夫<sup>1)</sup>, 林 瑞穂<sup>1)</sup>, 仲間 いずみ<sup>1),3)</sup>,  
河原田 洋次郎<sup>2)</sup>, 岡田 進一<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市福祉局高齢者施策部, <sup>2)</sup>大阪市立弘済院附属病  
院, <sup>3)</sup>大阪市東淀川区役所, <sup>4)</sup>大阪市立大学大学院生活科  
学研究科

【はじめに】大阪市は、人口2,683,487人、高齢者人口643,232人、高齢化率24%（平成25年10月）で、24区に66地域包括支援センターが設置されている。高齢者世帯に占める独居（41%：平成22年度国勢調査）割合が最も高い政令指定都市で、認知症の疾患特性から独居世帯では初期対応が遅れがちのため、その対策は急務である。【方法】平成26年度、東淀川区の1地域包括支援センターに1認知症初期集中支援チームを設置し、モデル事業として検証した。【結果】解析対象50例は、当初は関係諸機関からの相談が多かったが、経過とともに地域住民からの相談が増加した。5歳毎の階層別では75~79歳が多く（17人、34%）、独居世帯は27人（54%）で大阪市平均を上回った。相談内容はBPSDが最も多く、その内訳では拒否が多かった。支援終了45例中42人（93.3%）が在宅継続をできていた。【考察とまとめ】経過とともに相談経路が変化したこと、潜在的対象者の把握には、地域住民への効果的・持続的な広報が必要である。スムーズな支援を行うためには、関係諸機関の連携強化とスタッフのスキルアップが重要であり、チームをサポートするための仕組みづくりとともに次年度から研修システムを強化した。支援対象者に独居高齢者が多いことから、アウトリーチ手法が独居高齢者対策に有効である可能性が示唆される。今後の全市展開に際して、きめ細かな支援を行うために日常圏域ごとのチーム設置が必要と考える。

## 105 保険調剤薬局による地域支援事業への参加 ～脳健康チェックリストの活用～

野藤 なつみ, 石川 正人, 藤田 光希  
あおもり健康企画中央あけぼの薬局

【目的】青森県では介護支援が必要な特定高齢者の早期発見のため「まちかどセルフチェック」と称した基本チェックリストの実施を勧めており、この中に認知症の早期発見のためのチェックも含まれている。今回はこの取り組みから見えてきた課題と今後「まちかど相談薬局」として果たすべき役割を考察する。【方法】平成26年10月10日～12月29日を強化月間とし、脳健康チェックリストを実施、対象者をセンターにFAXで情報提供した。【成績】計144名に実施し、うち48名(33%)を9か所のセンターに報告した。年代は70～80代が8割を占め、男女比は4:6であった。この情報をもとに6か所のセンターから、電話連絡(18名)、訪問(2名)を行ったとの返答があった(H27年3月末現在)。対応した20名中、実際に介護支援が必要であると判断された方は6名であった。【結論】介護支援が必要とされる方をセンターに繋げることで地域支援事業参加への第一歩となった。しかし「まちかど相談薬局」の認知度はまだまだ低い。今回センターとの連携もほぼ初めてで手探りの状況であったが、これをきっかけに薬局を地域に密着した健康情報の拠点としていきたい。気軽に相談に立ち寄れる薬局作りをしていく中で、認知症の早期発見・治療に関与していくには、それに応える知識やスキルを磨く必要がある。地域の中での薬局の役割を確立させ、定期受診されていない方へも取り組みを広げていきたい。

## 107 都心部もの忘れ外来の現状と課題

津本 学

独法地域医療機能推進機構東京高輪病院

【目的】我々は2008年に東京都港区と中央区の基幹7病院もの忘れ外来を受診した認知症患者230例を発表し、少子高齢化社会が進む中での都心部の現状を報告した。今回2012年に再度同じ施設間で初診者を対象に同様の調査を行い、第一報として当院結果を報告する。【方法】2012年6月以降の初診患者に対し、共通問診票による問診、神経内科専門医による神経学的所見、採血、頭部単純MRIなどを用い診断した。本研究は当院倫理委員会の承認を得た。【結果】同意書を得た初診患者106名。年齢78.0±10.2歳(41～96歳)。男性37名(35%)、学歴12.7±7.8年。独居25%、配偶者二人暮らし35%。初診まで平均2.06±1.98年。代表的診断は正常13%、MCI10%、AD38%、VaD13%、DLB7%だった。重症度は軽度38%、中等度31%。また紹介のない初診は60%で前回30%と比較すると倍増した。介護保険利用はAD40%、VaD57%、DLB43%で、同時期の厚労省発表認定者数(約18%)より多かった。またDLB紹介比率は86%と高かった。ADの約8割でChEIを導入した。【考察】2011年の新薬効果で自力受診患者が増えた。また前回調査よりDLBが増えたものの既報告と比較し少なく都心部特有の医療圏の問題が背景にあると考える。一方DLBの紹介比率は高いが自力受診率は少なく、ドネペジル保険適応前の調査であるものの一般に対する啓蒙が必要と考えられた。

## 106 東京都によるアウトリーチ型支援事業の患者及び 当院もの忘れ外来の患者の比較検討

大内 衆衛, 鈴木 謙一, 木村 元紀, 重家 里映,  
星野 瑞生, 猪狩 温, 西村 亮一, 青木 藍, 成瀬 栄一,  
諏訪 浩

公益財団法人東京都保健医療公社荏原病院精神科

【目的】平成25年8月～平成27年3月までの期間に当院で担当したアウトリーチの患者プロフィールを分析し、当院もの忘れ外来の患者プロフィールと比較することで、その患者特性を明らかにする。また、そこで得られた情報を用いて、今後の事業展開に向けて種々の提案を行う。【方法】当院が担当した53件のケースに対して当院から医師及び精神保健福祉士が派遣された。また現地において患者及び患者家族に対してコメディカル立会いの元、医療面接が行われた。更に可能な場合には現地で患者の認知機能を評価した。それらの結果を訪問台帳1～3(質問大項目24項目他生活歴、現病歴、既往歴、家族状況、経済状況、訪問時の様子、派遣の効果等)として取りまとめ、当院の外来受診に繋がったケースを含め、その後の転帰を事後アンケート(質問大項目5項目)として集計した。一方で同一の期間に当院もの忘れ外来を受診した患者群を比較対照とし、両者の異同を統計学的に検討した。【結果】年齢、性別、長谷川式簡易知能評価スケール、介護保険制度の利用の有無、かかりつけ医の有無、抗認知症薬の有無、抗精神病薬の有無などの項目において両者を比較し、長谷川式簡易知能評価スケール他いくつかの項目において両者に相違があることが明らかとなった。【考察】両者の相違点が明らかとなることで、今後当事業がより円滑に効果的に運営されるための具体的な提案が可能となった。

## 108 三重県認知症連携パス(脳健康みえる手帳)と 連携パス推進事業について

木田 博隆<sup>1,2)</sup>, 川北 澄枝<sup>2)</sup>, 田部井 賢一<sup>1)</sup>,  
佐藤 正之<sup>1,2)</sup>, 冨本 秀和<sup>1,2,3)</sup>

<sup>1)</sup>三重大学大学院医学系研究科認知症医療学講座, <sup>2)</sup>三重県基幹型認知症疾患医療センター, <sup>3)</sup>三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学講座

【目的】もの忘れネットワークにおける多職種間の連携・協働を進めるために「三重県認知症連携パス」を作成した。パス普及のための「連携パス推進員」を県内4市に配置し普及啓発を行い、その運用を通してパス運用上の問題点を明らかにする。【方法】「三重県認知症連携パス」を作成し運用を開始しつつ、パスの愛称を「脳健康みえる手帳」と柔らかい印象に変更した。2. 県内の認知症診療を行う基幹病院を対象にアンケート実施・更新を行い、連携病院に連携パスと共に配布し情報共有を行った。3. 「認知症ケアの医療介護連携体制構築事業」の中で連携パス推進員の配置を行い、連携パスやiPadを応用した認知症スクリーニングツールを運用して病診連携の問題点を明らかにする。【結果】連携パスは多職種での利用が可能、シート形式とノート形式の併用、複写シートを用いて認知症連携加算に対応した書類を簡便に作成可能、お薬手帳等の収納が可能な利便性(All-in-one type)などの特徴が挙げられた。認知症診療に関するアンケートでは連携パスの使用をすべての施設が希望した。また、連携パス推進員の役割は概ね好意的に利用者を受け入れられた。【結論】基幹病院は認知症連携パスの活用による病診連携に前向きで、被紹介病院の受け入れ体制は概ね整備されていた。連携パス推進員が連携パスや認知症スクリーニングツールを運用して認知症早期診断につなげていく。

## 109 杏林大学病院もの忘れセンターにおける認知症アウトリーチ（訪問支援）の症例報告

名古屋 恵美子, 杉町 香, 浦川 直美, 赤座 麗華,  
山田 如子, 神崎 恒一, 松井 敏史, 長谷川 浩

杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター（東京都認知症疾患医療センター）

【目的】杏林大学病院もの忘れセンターは東京都認知症疾患医療センターとして早期発見・早期診断推進事業—治療や介護支援につながっていない認知症者へ向く（アウトリーチ）—を行っている。特徴的な症例を振り返り、今後の地域包括ケアの確立のポイントを検討する。

【症例】1) 高齢者住宅にて同居の女性。ゴミ出し、火の不始末、金銭管理の問題あり。管理人からの相談により支援を開始。患者に対する理解と関係機関の連携が効果的支援につながった。

2) ゴミ屋敷、近隣苦情、未治療の男性。医師の訪問を要さずに、地域関係機関と当相談員で治療と介護サービス導入に至った。

3) 患者の服薬拒否のため通院・治療が途絶えている。夫への攻撃的言動が多く、夫の介護負担感や苛立ちが大きい。虐待予防の視点から支援が必要とされた。

【結果】当センターは、開始時より北多摩南部医療圏の各市の認知症連携体制構築に力を入れてきた。大学病院であるため、対象者を迎え入れて診察する体制であるが、受診しようとししない対象者への支援に関し、これまでの顔が見える連携関係が各症例の支援に生かされた。

【考察】アウトリーチの対象者・家族を支援するためには、医療的な問題のみでなく、生活史・志向や人間関係を考慮する必要がある。地域包括ケアをめざすためには、多角的な視点と協働体制が不可欠であると考えられる。

【倫理面への配慮】本学の規定を遵守し、関係機関への了解を頂いている。

## 111 薬局での認知症早期発見への取り組み実態調査

宮本 結奈<sup>1)</sup>, 飯嶋 久志<sup>2)</sup>, 根岸 健一<sup>1)</sup>, 鹿村 恵明<sup>1)</sup>,  
後藤 恵子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京理科大学薬学部, <sup>2)</sup>千葉県薬剤師会

【目的】保険薬局の軽度認知症・認知症に対する対応力、軽度認知症を含む認知症の早期発見の頻度、経緯、発見した場合の対応などの実態を把握し、地域で期待される役割を担うために、今後の可能性・課題などを明らかにする。

【方法】千葉県薬剤師会会員の1,984薬局を対象に、2種類の無記名自記式調査を実施。調査1. 認知症患者・家族のための薬局サービス調査：薬局基本状況、薬局体制（在宅訪問、介護用品の取り扱い）、認知症への取り組み姿勢と明示状況、認知症の疑いのある方や認知症本人と家族への医療サービス状況（10項目）、認知症服薬指導の留意点：相手が本人・家族・ヘルパー等の場合ごとに（自由記述）等。調査2. 認知症早期発見1週間調査：2015年7月中の1週間で（軽度）認知症が疑われる来局者と対応した場合、ケースごとに、患者年齢、性別、a来局理由、b発見の経緯、c対応、d対応者について記載（a～dは選択肢より回答）。

単純集計後、地域、勤務薬剤師数、在宅訪問の有無、介護用品の取り扱い、薬局内の意識等ごとに認知症早期発見への取り組み実態を分析する。

【結果・結論】発表当日提示

【倫理的配慮】東京理科大学臨床研究倫理審査委員会にて承認

## 110 第1回青森 オレンジ文化祭～認知症の方々の作品展覧会～

大上 今日子<sup>1)</sup>, 大川 史世<sup>2)</sup>, 田中 志子<sup>3)</sup>, 宮川 愛子<sup>4)</sup>,  
大上 哲也<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>中央調剤薬局, <sup>2)</sup>居宅介護支援事業所「もみじ」, <sup>3)</sup>青森大学社会学部, <sup>4)</sup>青森大学社会学部, <sup>5)</sup>青森大学薬学部, 弘前大学大学院医学研究脳神経内科学講座, 東北大学大学院医学研究科病態神経学

【目的】認知症の方々が作成された作品を展示し、広く一般の方々にその作品を鑑賞して頂き、認知症への理解を深めて頂ける機会となればと願い、また認知症の方々にとって作品作りが励みとなることを期待して、「第1回青森オレンジ文化祭（以下、オレンジ文化祭）」を企画。名称は新オレンジプランにちなんだ。

【方法】2014年10月、青森大学大上研究室が主催し、多くのボランティアの方々の協力の下、オレンジ文化祭を青森大学にて2日間開催。作品展示のみならず、様々なコーナーを特設した。

【結果】1) 来場者数：276名。2) 作品展示：絵画、書道、折り紙など計154点を応募頂いた（青森、宮崎、鹿児島等）。3) 認知機能測定器の体験。4) 認知症サポーター養成講座により54名のサポーターが誕生。

【結論】1) 参加者にとって：認知症の方々の作品より感銘と勇気が得られ認知症について考える機会となった。2) 認知症の方々にとって：文化祭に向けての作品作りが「励みとなった」という声を頂いた。今後も毎年開催し「認知症にやさしい青森」につなげていきたい。第2回は青森大学祭並びに日本認知症学会の公開講座会場入り口においても作品を展示する予定。

【倫理的配慮】出展においては作成者ないし御家族の同意を得ており、匿名性も十分に配慮している。

## 112 糖尿病患者における血糖関連因子と認知機能・情動機能

菱川 望<sup>1)</sup>, 佐藤 恒太<sup>1)</sup>, 河野 祥一郎<sup>1)</sup>, 山下 徹<sup>1)</sup>,  
出口 健太郎<sup>1)</sup>, 太田 康之<sup>2)</sup>, 和田 淳<sup>1)</sup>, 四方 賢一<sup>2)</sup>,  
横野 博史<sup>2)</sup>, 阿部 康二<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>岡山大学大学院神経内科, <sup>2)</sup>岡山大学大学院内分泌代謝内科

【目的】糖尿病では酸化ストレスの上昇や終末糖化産物の産生が認知機能低下に関与していることが知られている。今回、糖尿病患者における認知・情動機能について、血糖関連因子および大脳白質病変との関連について検討した。【方法】認知機能低下を指摘されていない糖尿病患者182人を対象とし、認知機能についてはMMSE、HDS-R、FAB、MoCAを、情動機能についてはGDS、Apathy Scale、血糖関連因子についてはFBS、HbA1c、HOMA-IR、白質病変についてはFazekas分類を用いて検討した。【結果】糖尿病患者の17.6%が $24 \leq \text{MMSE} \leq 27$ 点、6.6%が $\text{MMSE} \leq 23$ 点であった。情動機能では23.6%がうつ傾向/うつ状態、11.5%がアパシーであった。MMSE下位項目では計算、またMoCAでは呼称、仮名拾い、遅延再生がそれぞれHbA1c、HOMA-IRが高くなるほど低下していた。血糖関連因子についてはHbA1cは情動機能に、またHOMA-IRは認知と情動機能に関連していた。さらに大脳白質病変が高度なものほどMMSEおよびMoCAは低下し、HOMA-IRは高値であった。【考察】糖尿病患者では、MMSEやHDS-Rの合計点が正常範囲であっても、注意や遂行機能、呼称、遅延再生の障害がみられることがあり、これらの下位項目や、FABやMoCAなどでの評価が重要であると考えた。また、血糖コントロール、インシュリン抵抗性および白質病変が、認知機能、情動機能の低下と関連しており、認知症の進行における血糖コントロールの重要性が示唆された。



## 113 2型糖尿病患者における入院下血糖改善による認知機能変化について

南 太一<sup>1)</sup>, 古田 龍太郎<sup>2)</sup>, 鎌田 健太郎<sup>2)</sup>, 照井 咲子<sup>1)</sup>,  
秋山 知明<sup>1)</sup>, 高井 久仁庸<sup>1)</sup>, 角田 哲司<sup>1)</sup>, 山田 昌代<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院代謝内分泌内科, <sup>2)</sup>国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院精神神経科

【背景・目的】2型糖尿病 (T2DM) では, 広範な認知機能低下を来すが, 血糖改善による認知機能の改善についての十分な検討はない。今回我々は, 血糖不良入院 T2DM 患者において, 血糖改善による MMSE と言語流暢性検査 (VF) の変化について検討した。【方法】対象は2014年3月より当院入院の60歳以上 T2DM 患者43名, うつ病および脳卒中既往を除外, 年齢72歳, BMI25.0, HbA1c9.6%, 糖尿病罹病期間14.5年。全例に MMSE および VF を入院第2病日および退院前に施行, 総得点および各項目の得点変化, その要因を検討した。意味性 VF として, A: 訪れたことのある街の名前, B: 動物の名前, 音韻性 VF として, C: 「あ」および「か」から始まる言葉について, 1分間での想起個数を評価した (C は2つの和)。【結果】11.3日間の入院血糖介入で, MMSE 総得点は27.3点から変化を認めず, “計算”72.6%, “遅延再生”80.2%, “自発書字”65.5%, と得点率が低かったが, 血糖介入による変化なし。言語流暢性検査では, 検査Aのみ, 17.1→19.3個と有意な増加を認めた ( $p < 0.05$ )。増加の要因としては, 低学歴 ( $r=0.27$ ) と入院時 HbA1c 低値 ( $r=-0.21$ ) で, 年齢, DM 罹病期間, 血糖改善度, その他糖代謝マーカーにおいては関連なし。【総括】血糖不良2型糖尿病患者における入院血糖介入は, MMSE 得点を改善しないが, “訪れたことのある街の名前”の想起個数を増加させ, 低学歴および入院時 HbA1c 低値のみがその要因となる。

## 115 糖尿病性認知症の評価における MMSE と MoCA-J の比較

山川 仁子, 沖田 美佐, 佐藤 友彦, 平尾 健太郎,  
清水 聡一郎, 金高 秀和, 馬原 孝彦, 櫻井 博文,  
羽生 春夫

東京医科大学高齢総合医学分野

【目的】糖尿病性認知症は糖代謝異常が認知症発症に関わる一群に提唱され, AD とは臨床像, 治療の観点が異なる。本症について MMSE と MoCA-J を同時施行し検査の有用性を比較検討した。【方法】対象は2013年4月10日から2015年5月20日の間に当科外来で認知機能障害診断を受けた81名, AD 群41名, AD と糖尿病の合併24名 (AD+DM 群) と糖尿病性認知症と判断された16名 (DD 群) の3群に分け, MMSE と MoCA-J の得点と, MMSE と MoCA-J の得点差, 両検査の各下位項目を比較した。【結果】MMSE 得点の平均値は AD 群24.0, AD+DM 群22.0, D 群22.6, MoCA-J はそれぞれ18.7, 16.9, 17.1で, いずれも AD+DM 群, DD 群で低い傾向を認めた。MMSE と MoCA-J の得点差は, それぞれ5.2, 5.1, 5.5で DD 群でやや大となる傾向を認めた。下位項目では見当識の失点が MMSE ではそれぞれ1.9, 3.3, 2.8, MoCA-J では1.3, 2.4, 2.3で, いずれも有意に AD+DM 群で失点が多く AD 群で少なかった。【考察】認知機能測定に MMSE と MoCA-J は汎用され, MoCA-J は MMSE で評価困難な軽度認知障害の検出に優れている。今回の検討で疾患による MMSE と MoCA-J の総得点差を予想したが AD と糖尿病と両疾患合併した3群で, 総得点差に差は認めなかった。

## 114 高齢者糖尿病における低血糖・血糖の変動と老年症候群・大脳皮質下病変との関連

大釜 典子<sup>1),2)</sup>, 徳田 治彦<sup>3)</sup>, 佐竹 昭介<sup>4)</sup>, 川嶋 修司<sup>3)</sup>,  
谷川 隆久<sup>3)</sup>, 三浦 久幸<sup>4)</sup>, 清水 敦哉<sup>5)</sup>, 小久保 学<sup>5)</sup>,  
鳥羽 研二<sup>1)</sup>, 櫻井 孝<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, <sup>2)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学, <sup>3)</sup>国立長寿医療研究センター内分泌代謝内科, <sup>4)</sup>国立長寿医療研究センター高齢者総合診療科, <sup>5)</sup>国立長寿医療研究センター循環器科

【目的】高齢者糖尿病において低血糖は認知症のリスクである。本研究では軽度の低血糖・血糖変動が老年症候群 (認知機能・フレイル) や大脳皮質下病変 (WMH) に及ぼす作用を検討した。【方法】長寿医療研究センターを受診し, 認知機能正常 (NC) またはアルツハイマー型認知症 (AD) と診断された高齢者糖尿病68名 (NC37名, 75.3±5.3歳) を対象とした。血糖を早朝5時, 朝食前, 朝食2時間後, 昼食前, 夕食前に SMBG にて測定した (8日分)。フレイル・認知機能は基本チェックリスト, MMSE, NPI で評価した。フレイルの診断は Fried の定義を用いた。WMH は頭部 MR を撮影し自動解析システムで解析した。本研究は倫理委員会での承認を得た。【結果】51回の低血糖 (血糖<70 mg/dl) が観察され, 60 mg/dl 以下の低血糖は16回であった。自覚症状を伴うものは1回のみであった。AD 群では朝夕の低血糖が認知機能低下, 興奮, 食行動異常, 睡眠障害と関連した。高血糖と血糖変動は生活機能障害, 握力低下と関連し, インクレチン関連薬使用者ではこの関連が消失していた。また一日の血糖変動と WMH の増加との関連がみられた。NC 群では昼食前の低血糖と生活機能障害, フレイルとの関連が示された。【結論】AD 群では穏やかな血糖値の低下でも, 生活機能, 認知機能, BPSD など様々な要因に関連した。一方で高血糖, 変動も生活機能や握力低下に影響を与えた。穏やかな低血糖に対しても慎重な配慮が必要であることを示唆した。

## 116 糖尿病合併認知症の画像的特徴

小河 秀郎, 山川 勇, 矢端 博行

公立甲賀病院内科

【目的】糖尿病は認知症の独立した危険因子だが, 病理学的に糖尿病合併認知症では非合併認知症と比較して神経原線維変化やアミロイド沈着が少ないことが報告されている。しかし, 糖尿病合併認知症と非合併認知症との画像的特徴を検討した報告が少ない。今回, 我々は認知症で通院中の外来患者の画像所見を糖尿病群と非糖尿病群で比較した。【方法】対象は過去1年間に頭部 MRI 検査を施行された認知症外来患者184名。頭部 MRI は拡散強調, T2-FLAIR, T2\*, MR angiography をルーチンで撮影し, 放射線科医が海馬萎縮と頭蓋内血管狭窄の有無を判定した。白質病変の重症度は Fazekas 分類に従い分類した。糖尿病の診断は糖尿病治療を受けているか受診時 HbA1c が6.5%以上nものとした。【成績】認知症患者184例のうち糖尿病は49例で認めた。平均年齢は糖尿病群77歳, 非糖尿病群80歳と糖尿病群で有意に若かった。海馬萎縮は糖尿病群44.8%, 非糖尿病群71.1%と糖尿病群で有意に少なかった。白質病変は糖尿病群で有意に重症であり, 血管狭窄は糖尿病群79.5%, 非糖尿病群15.6%と糖尿病群で有意に多かった。【結論】糖尿病合併認知症は血管障害の合併により, 軽症海馬障害でも認知症を発症する可能性が示唆された。

**117 糖尿病性認知症はフレイルの有症率が高い**

廣瀬 大輔, 深澤 雷太, 畑中 啓邦, 波岡 那由太,  
櫻井 博文, 羽生 春夫

東京医科大学高齢総合医学講座

我々は糖代謝異常が認知症の発症に深く関わり、アルツハイマー病 (AD) や血管性認知症 (VaD) とは異なる臨床、脳画像所見を示す一群を「糖尿病性認知症」と提唱した。本症は、特定の背景病態に対応するわけではないが、適切な血糖管理によって認知機能の一部 (注意や実行機能など) が改善する場合がある。今回、本症とフレイルとの関係について検討した。糖尿病を合併しない AD (AD-DM) 56 例、糖尿病を合併した AD (AD+DM) 29 例および糖尿病性認知症 (DrD) 22 例を対象とした。各患者について体重減少、疲労感、低活動、歩行速度低下、握力低下の 5 項目からフレイル (3 項目以上)、プレフレイル (1-2 項目) と判断した。3 群の間で、HbA1c を除き年齢、性、BMI、教育歴、MMSE スコアに相違はなく、糖尿病を除き、高血圧、脂質異常症、心疾患の頻度に相違を認めなかった。フレイル/プレフレイルの頻度は、AD-DM 群の 14%/34% に比べて、AD+DM 群で 21%/48%、DrD 群で 50%/36% と高く、AD-DM 群と DrD 群では有意な相違がみられた。特に、歩行速度の低下と握力低下が DrD 群で高頻度にみられた。DrD はフレイルの有症率が高く、介護やケアを考える上で考慮すべきと考えられた。

**119 認知症患者での脳梗塞発症前血糖管理状態と機能転帰の関連: Fukuoka Stroke Registry**

脇坂 義信<sup>1,2)</sup>, 松尾 龍<sup>3)</sup>, 秦 淳<sup>2)</sup>, 黒田 淳哉<sup>1)</sup>,  
吾郷 哲朗<sup>1)</sup>, 鴨打 正浩<sup>2,3)</sup>, 北園 孝成<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>九州大学大学院医学研究院病態機能内科学, <sup>2)</sup>九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター, <sup>3)</sup>九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学

【目的】我々は脳梗塞発症前血糖管理 (PSGC: pre-stroke glycemc control) 状態が不良なほど脳梗塞後の機能予後は不良であることを報告した。一方、糖尿病合併認知症患者では低血糖を避ける緩やかな血糖管理目標 (HbA1c <8.0%) が推奨されているが、脳梗塞後の機能予後との関連は不明である。本研究では認知症を有する急性期脳梗塞患者の PSGC 状態と機能予後の関連を検討した。【方法】対象は 1999 年 6 月から 2014 年 5 月までに Fukuoka Stroke Registry に登録された急性期脳梗塞患者 16,144 例のうち、1) 脳梗塞発症前より認知症を有し、2) 発症 24 時間以内来院、3) 発症前 ADL 自立 (modified Rankin Scale [mRS] ≤2)、4) 初発脳卒中を満たす 598 例 (81±8 歳 [平均±SD]、女性 51%)。入院時 HbA1c 値により対象を第 1 群 (HbA1c <6%, n=331)、第 2 群 (6~6.9%, n=184)、第 3 群 (7~7.9%, n=47)、第 4 群 (≥8%, n=36) に分類した。退院時 mRS: 3~6 を機能予後不良と定義した。【結果】機能予後不良の頻度は第 1, 2, 3, 4 群でそれぞれ 66%, 64%, 70%, 72% であった (p=0.73)。ロジスティック回帰分析を用いて複数の交絡因子を調整すると PSGC 状態が不良なほど予後不良となる傾向を認め (p for trend=0.03)、第 1 群と比較して第 4 群は予後不良のリスクが有意に高かった (OR 3.09, 95%CI: 1.10-9.45, p=0.03)。【考察】認知症を有する急性期脳梗塞患者では、PSGC 状態不良 (HbA1c ≥8) は機能予後不良と有意に関連していた。

**118 GLP-1 製剤によって認知機能・治療意欲の改善を認めた、2 型糖尿病併存認知症患者の一例**

清水 勇雄<sup>1),2),3)</sup>, 倉敷 有紀子<sup>1)</sup>, 大野 昭<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>地方独立行政法人りんくう総合医療センター内分泌代謝内科, <sup>2)</sup>地方独立行政法人りんくう総合医療センター緩和ケアチーム, <sup>3)</sup>南大阪医療生活協同組合加賀谷診療所

【目的】GLP-1 は、動物実験において脳内のアミロイド β 蛋白 (Aβ) の量を減少させ、神経細胞を保護する作用が報告されている。また exendin-4 は、脳梗塞モデルのマウスにおいて神経機能の改善をもたらすとされる。しかし、ヒトにおいて GLP-1 製剤の認知機能改善効果を評価した報告は、Parkinson 病が背景疾患であるものを除いては症例報告のみであり、かつ数例に留まる。今回 2 型糖尿病併存の認知症患者において、GLP-1 製剤により認知機能・治療意欲の改善を認めた症例を経験したため報告する。【方法】症例は、67 歳女性の 2 型糖尿病患者。直近数年は過食による血糖コントロール不良で、1 回/年程度の糖尿病教育入院歴があり、退院後は一旦改善するも再度増悪を繰り返している。X 年の教育入院中に、MMSE 12 点と著明な低下が判明、MRI・SPECT でアルツハイマー型及び脳血管性認知症と診断され、コリンエステラーゼ阻害薬が導入された。退院後のフォロー目的で当院を紹介受診し、X 年 9 月の初診時採血では HbA1c 7.5% であった。退院後、認知症が原因の過食が継続したためリラグチドを 0.3 mg/日より導入、段階的に 0.6 mg/日まで増量した。【結果】導入後、MMSE 13 点 (2014 年 10 月) → 18 点 (2015 年 1 月) → 17 点 (2015 年 4 月) と認知機能の改善を認め、導入後は治療に対する意欲の改善を認めた。【考察】HbA1c は GLP-1 導入後に改善認めておらず、GLP-1 の製剤特性による認知機能改善と考えられた。

**120 糖尿病患者の偶然に判明した認知症合併症例についての検討**

芳野 弘<sup>1)</sup>, 弘世 貴久<sup>1)</sup>, 川上 恭子<sup>2)</sup>, 芳野 原<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センター, <sup>2)</sup>特定医療法人慈恵会新須磨病院

【目的】通常の内科外来や病棟においては物忘れ外来とは異なり、患者本人や家族が症状を訴えないことが多く、潜在的な認知症の合併の可能性が考えられる。入院および外来糖尿病患者 350 名で偶然に判明した認知症合併例患者の特徴について考察検討した。【方法】糖尿病患者で認知症の合併を診断した院内の患者は 23 名、その中で偶然に認知症が判明した症例については、入院患者 6 名、平均年齢: 72.2±7.5 歳、HbA1c: 8.3±8.3 (%), HDSR: 14.7±9.7。外来患者 8 名、平均年齢: 81.6±5.2 歳、HbA1c: 8.1±1.6 (%), HDSR: 18.3±5.3。疾患の内訳、診断の契機を調査した。【結果】疾患は入院患者: アルツハイマー型認知症 (以下 AD) 3 名、慢性硬膜下血腫、特発性正常圧水頭症、脳血管性がそれぞれ 1 名であった。診断の契機は、インスリン手技獲得困難、歩行困難、尿失禁、短期間での糖尿病増悪や体重増加に伴う再入院、短期間での記憶障害の進行である。一方、外来患者: AD 7 名、レビー小体型認知症が 1 名。診断の契機は薬剤管理困難、処方内容に見合わない糖尿病の増悪、外来受診が予約通りでないことである。【結論】潜在的な認知症の発見については、困難ではあるが、医師のみならず医療スタッフの気づき、情報の共有で判明することもある。中には Treatable Dementia が存在するので、診断も重要であり今回報告する。

## 121 非糖尿病におけるインスリン抵抗性と認知機能低下との関連

牧野 多恵子<sup>1)</sup>, 上村 一貴<sup>1)</sup>, 梅垣 宏行<sup>2)</sup>, 成 憲武<sup>1)</sup>,  
吉田 安子<sup>3)</sup>, 島田 裕之<sup>4)</sup>, 葛谷 雅文<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学未来社会創造機構, <sup>2)</sup>名古屋大学医学部老年科, <sup>3)</sup>名古屋大学予防早期医療創成センター, <sup>4)</sup>国立長寿医療研究センター

【目的】アルツハイマー病の危険因子として、インスリン抵抗性 (IR) およびアポリポ蛋白 E の対立遺伝子 ε4 (ApoEε4) は、ともに注目を集める。IR の高さ・ApoEε4 保有が認知機能低下に影響することが先行研究により示されているが、影響における IR・ApoEε4 相互の関連については明らかでない。本研究は、非糖尿病の IR および ApoEε4 と認知機能低下との関連について、その相互の関連性に着目して検討した。【方法】豊田市運動介入研究包含基準を満たした 65~85 歳の高齢者のうち、空腹時血糖および HbA1c が正常な 310 名 (女性 157 名、平均年齢 72.4±4.6 歳) を解析対象とした。認知機能評価は、Mini Mental State Examination (MMSE)、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) を施行した。WMS-R 論理的記憶 2 物語 A にて、教育年数 16 年以上で 8 点以下・10~15 年以上で 4 点以下・0~9 年で 2 点以下を記憶力低下有と定義した。ApoEε4 有無別に、対応のない t 検定にて、記憶力低下有無による血糖・HbA1c・インスリン・HOMA-IR の群間比較を行った。本研究は、名古屋大学倫理委員会の承認を得ている。【結果】ApoEε4 有群においては、記憶力低下有にてインスリン (p=.038)、および HOMA-IR が低かった (p=.049)。ApoEε4 無群では、いずれのマーカーにおいても記憶力低下有無による有意な差異は見られなかった。【結論】非糖尿病における IR と ApoEε4 の認知機能への影響の仕方は異なる可能性がある。

## 123 軽度認知障害における大脳白質病変と動脈硬化・生活習慣の関連

新井 久稔<sup>1),2)</sup>, 高橋 恵<sup>2)</sup>, 中島 啓介<sup>3)</sup>, 大石 智<sup>2)</sup>,  
宮岡 等<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>北里大学医学部救命救急医学, <sup>2)</sup>北里大学医学部精神科  
学, <sup>3)</sup>中島クリニック

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) において、認知機能や症状の進行などに大脳の虚血性病変や生活習慣が関与していることが知られている。MCI (軽度認知障害) の一部は AD への移行することから、脈波検査により動脈硬化度や生活習慣を中心に、脳血管障害の程度との関連や血管障害の危険因子との関連を調査した。【方法】対象は北里大学東病院認知症鑑別外来を 2004 年 4 月から 2014 年 3 月までに受診し研究協力の得られた MCI 群 140 例。大脳白質病変の程度を Fazekas の分類を指標にして、Fazekas 分類 2-4 の高大脳白質病変群 (高群) とそれ以外の低大脳白質病変群 (低群) の 2 群に分類した。2 群における年齢、性別、BMI、血圧、脈波、合併症、生活習慣を横断的に調査して比較検討した。本研究は北里大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。【結果・考察】MCI において、高大脳白質病変群は低大脳白質病変群と比較して、統計学的有意差をもって、高齢、高血圧の既往がある、身体合併症数が多い、魚摂取が少ないことが認められた。また統計学的有意差は認められなかったが、平均 bapwp と高頻度の飲酒機会、生活習慣危険因子数は、高群が低群に比較して高い傾向を示した。今回の結果から、MCI においても大脳白質病変の程度と血管障害因子との関連が示唆された。今後も MCI において、血管因子や生活習慣などの影響をさらに調査したい。

## 122 もの忘れ外来患者における無症候性脳血管病変の特徴についての検討

大下 智彦<sup>1)</sup>, 山下 拓史<sup>1)</sup>, 久保川 佳子<sup>1)</sup>, 久賀 淳一郎<sup>1)</sup>,  
林 有紀<sup>1)</sup>, 高橋 哲也<sup>2)</sup>, 丸山 博文<sup>2)</sup>, 松本 昌泰<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>広島市立安佐市民病院脳神経内科, <sup>2)</sup>広島大学大学院脳神経内科学

目的: もの忘れ外来を受診する代表的疾患である、アルツハイマー病 (AD) 患者、MCI (軽度認知障害) 患者、DLB (レビー小体型認知症) における無症候性脳血管病変の特徴を明らかにする。対象: 2014 年 1 月~2014 年 12 月の間にもの忘れ外来を受診し、頭部 MRI (1.5T) を撮像した AD 患者 52 例 (平均年齢 79.7 歳、女性 34 例)、MCI 患者 17 例 (平均年齢 77.6 歳、女性 5 例)、DLB 患者 9 例 (平均年齢 79.3 歳、女性 7 例)。症候性の脳血管障害歴を有する例は除外した。方法: 改定版長谷川式簡易知能スケール (HDSR)、脳血管障害リスクファクター、MRI 所見について検討した。MR 所見 1) 虚血病変: ラクナ梗塞 (3 個以上)、皮質梗塞、皮質下梗塞、白質病変 (Fazekas 分類)、主幹動脈の 50% 以上の狭窄、2) microbleeds (MB): 3 個以上認める場合を「MB あり」と定義した。3) VSRAD 萎縮スコア結果: 平均 HDSR (AD 群、MCI 群、DLB 群; 19.0, 26.2, 19.7)、高血圧有病率 (62, 12, 67%)、糖尿病有病率 (25, 29, 44%)、脂質異常症有病率 (45, 30, 33%)、ラクナ梗塞保有率 (35, 35, 44)、平均 Fazekas スコア (1.49, 1.18, 1.89)、MB 保有率 (33, 0, 11)、主幹動脈狭窄保有率 (18, 18, 0)、VSRAD 萎縮スコア (3.00, 1.68, 2.16)。AD 群の MB 分布は深部優位であった。皮質梗塞は AD 群に 2 例認められた。皮質下梗塞は、AD 群 6 例、MCI 群 3 例、DLB 群 1 例であった。結語: AD と MCI ではラクナ梗塞よりも MB の保有率が大きく異なることが病態に関連している可能性がある。

## 124 地域在住高齢者の血清 BDNF と脳萎縮、認知機能との関連—the KOCOA project—

波平 幸裕<sup>1)</sup>, 渡嘉敷 崇<sup>1)</sup>, 西平 淳子<sup>1)</sup>, 東上里 康司<sup>2)</sup>,  
大屋 祐輔<sup>1)</sup>, Dodge Hiroko<sup>3),4)</sup>

<sup>1)</sup>琉球大学医学部医学科第三内科, <sup>2)</sup>琉球大学附属病院検査部, <sup>3)</sup>オレゴン州立健康科学大学神経内科, <sup>4)</sup>ミシガン大学神経内科

【目的】地域在住高齢者を対象に血清 BDNF を測定し、脳萎縮および認知機能との関連性を検討した。【対象と方法】80 歳以上の高齢者 194 名の断面調査を行った。全般的認知機能評価として Mini-Mental State Examination (MMSE) を用い、視覚記憶の評価は Scenery Picture Memory test (SPM)、言語流暢性評価は Verbal fluency test (VF) を用いた。うつ評価尺度として Geriatric Depression Scale (GDS) 簡易版日本語訳を用いた。MRI (Siemens 社製、1.5T) は MPRAGE プロトコルを用いて撮影し皮質、白質、脳室の容積測定及び大脳皮質各部位の厚さを計測 (Free surferR) した。血清 BDNF 値と各因子との関連性について解析を行った。【結果】血清 BDNF 値は年齢により低下傾向を認めたが有意ではなかった (p=0.65)。血清 BDNF 値で 4 分位に分け BDNF 低値群 (L 群、下位 75%) と高値群 (H 群、上位 25%) で各項目について群間比較を行った。頭部 MRI による検討では H 群で parahippocampal region の右側のみ有意に薄かった (L 群 vs H 群: 2.28 mm vs 2.42 mm, p=0.04)。認知機能評価では H 群で MMSE が高い傾向にあったが (p=0.08)、SPM および VF では相関はなかった。BDNF と GDS に相関は認めなかった。【結語】血清 BDNF は parahippocampal region の右側の厚さのみに関連性があったが今回評価した認知機能との関連性は見いだせなかった。【考察】BDNF と脳萎縮、認知機能との関連には一定の見解はまだ無く、追跡調査も必要と考えられた。

## 125 地域総合病院通院患者の血清高感度 C 反応性蛋白 (CRP) と認知機能スケールとの関連: PROST

渡邊 裕美<sup>1)</sup>, 北村 香織<sup>1)</sup>, 中村 和利<sup>1)</sup>, 横関 明男<sup>2)</sup>,  
三瓶 一弘<sup>3)</sup>, 小野 寺理<sup>2)</sup>, 池内 健<sup>2)</sup>, 百都 健<sup>3)</sup>,  
成田 一衛<sup>4)</sup>, 遠藤 直人<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科環境予防医学分野,  
<sup>2)</sup>新潟大学脳研究所, <sup>3)</sup>新潟県厚生連佐渡総合病院, <sup>4)</sup>新潟  
大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学, <sup>5)</sup>新潟  
大学大学院医歯学総合研究科整形外科

【背景】アルツハイマー病をはじめとした認知症の背景に慢性的な脳の炎症がある。疫学研究の結果は認知機能低下と代表的炎症マーカーである C 反応性蛋白 (CRP) 高値を関連付けるものが多いが、一致していない。日本人を対象とした疫学研究は調べた限りでは発表されていない。【目的】日本人の高年齢集団における血清 CRP 値と認知機能との関連を明らかにする。【研究デザイン】横断研究。【倫理的配慮】新潟大学倫理審査委員会の承認を得て行った。【対象】新潟県佐渡市佐渡総合病院外来患者を対象とする前向きゲノム疫学研究 Project in Sado for Total Health (PROST) 参加者のうち、Mini Mental State Examination (MMSE) 結果と血液検体のある 567 名より、透析患者 89 名と急性炎症を示した 24 名を除いた 454 名を解析対象とした。【方法】血清 CRP 値を高感度法 (latex nephelometry 法) により測定した。MMSE 得点 24 点未満を認知機能低下とし、CRP 値 4 分位に対する認知機能低下のオッズ比をロジスティック回帰分析により求めた。【結果】454 名 (平均年齢 70.5±10.3 歳、男性 214 名) のうち 94 名 (20.7%) が認知機能低下を示した。CRP 値が最も高い群の認知機能低下のオッズ比は最も低い群より有意に高かった (オッズ比: 2.37, 95% 信頼区間 1.23-4.55)。【結論】本研究の対象者は何らかの基礎疾患を持つ者が含まれるが、日本人高年齢集団において CRP 高値が認知機能低下と関連することを示唆する結果が得られた。

## 127 地域疫学研究における認知症発症の関連因子の検討

和田 健二, 岸 真文, 中下 聡子, 山本 幹枝,  
田中 健一郎, 中島 健二

鳥取大学医学部脳神経内科

【目的】地域疫学研究において認知症発症に関して運動機能との関連性を検討した。【方法】65 歳以上の町民 924 名を対象としたベースライン調査において認知症と診断されなかった住民で、2011 年～2013 年に行ったフォローアップ調査を受診した 397 名を対象とした。認知症発症に関するベースラインの所見、検査結果を解析した。【結果】フォローアップ期間に 47 名が認知症を発症し、認知の発症率は加齢とともに上昇していた。認知症を発症しなかった住民に比べ、認知症を発症した住民のベースライン特徴は、MMSE 得点は低く、主観的な認知機能低下の割合が高かった。血中 1.5 アンヒドログロシトール値は低値で、総ホモシステイン値は高値で、頭部 MRI で大脳白質病変は強かった。運動習慣を有する割合少なく、modified Unified Parkinson Disease Rating Scale (mUPDRS) の得点が高かった。多変量解析では年齢、MMSE スコア低値および mUPDRS スコア高値は独立した関連因子であった。認知機能を健常 (CN) と軽度認知障害 (MCI) に、運動機能を健常 (MN)、軽度パーキンソン兆候 (MPS) およびパーキンソニズム (PS) 分け、CN-MN を対照にした認知症発症に関するオッズ比 (年齢・性別で調整) は、CN-MPS 群で 2.7, CN-PS 群で 22.1, MCI-MN 群で 10.8, MCI-MPS 78.4, MCI-PS 群で 34.1 であった。【結論】高齢期における認知症発症には認知機能低下の他に運動機能低下が有意に関連することが示された

## 126 長期間発見されなかった義歯誤飲の 1 症例

金森 大輔

藤田保健衛生大学医学部七栗サナトリウム歯科

【目的】認知症患者を含む高齢者にとって食事は QOL を維持するためにも必要な楽しみである。しかし認知症患者では口腔の管理が不十分となり、口腔環境の悪化から食事摂取に問題を抱えるものを多く見る。さらに認知症が進行すると異食、誤飲、誤嚥など様々な問題を生じる。今回我々は 3 か月もの長期間義歯の誤飲を発見されなかった症例を経験したので報告する。【症例】患者は 70 歳女性、原疾患にアルツハイマー型認知症を有しグループホームへ入居していた。3 か月前に義歯を紛失し徐々に体重減少認めため、誤嚥性肺炎を疑い胸部レントゲン撮影を行なった。胸部レントゲン撮影で咽頭に異物を認めためたため当院紹介初診となった。【経過】下咽頭食道異物の診断をのり耳鼻咽喉科医師とともに、義歯の内視鏡下摘出術が施行された。義歯は適合不良であった。義歯調整し義歯は安定したが誤飲の可能性もあるため食事介助時のみ義歯を使用することとした。術後の咽頭部出血なく、ペースト刻み食摂取良好で近医転院となった。【考察】本症例は義歯紛失時、精査されず 3 か月もの間、下咽頭異物が発見されなかった。また誤飲された義歯は不適合の状態であった。歯科補綴物の誤飲に関する報告は高齢の脳卒中患者、認知症患者に多く医療者のみならず介護者もそのリスク管理を行なう必要があると考えられた。

## 128 高齢者のアルツハイマー病変化に対する ApoE2 genotype の防御効果

文堂 昌彦, 中村 昭範, 加藤 隆司, 岩田 香織,  
倉坪 和泉, 新畑 豊, 伊藤 健吾

国立長寿医療研究センター

【目的】Apolipoprotein E4 (ApoE4) がアルツハイマー病 (AD) の危険因子であるのに対して、ApoE2 は防御的に働くことが報告されている。しかし、一般高齢者での潜在的な AD 病理進行における ApoE2 の防御性は未だ確認されていない。【方法】認知機能正常な高齢者 70 例 (70.0±5.5 歳) において ApoE 測定、11C-Pittsburgh compound B PET, 18F-FDG PET, および MRI で Voxel-Based Specific Regional Analysis System For Alzheimer's Disease (VSRAD) を行い、アミロイド蓄積、脳代謝低下、および MRI で海馬萎縮に対する ApoE2 の防御効果を検討した。【結果】ApoE2 保持者は、11C-PiB PET でアミロイド蓄積のある高齢者 (13/70 例) には認められず、アミロイド蓄積のない高齢者 (57/70 例) では 7 例 (12.3%) 存在した。また、ApoE2/E3 保持者は ApoE3/E3 保持者に比べて、両側頭頂側頭連合野の境界部における局所ブドウ糖代謝が有意に高く (P < 0.001)、海馬容積が保たれている傾向 (p = 0.06) が認められた。【結論】ApoE2 は認知機能正常な高齢者において、AD 病態 (アミロイド蓄積、頭頂側頭連合野代謝異常、および海馬萎縮) の進行に対し防御的に働くことが示唆された。

## 129 超高齢認知症入院患者の臨床的特徴

北村 立, 神川 繁利, 北村 真希, 佐野 滋彦, 日野 昌夫  
石川県立高松病院精神科

【目的】我が国では超高齢者（85歳以上）の増加が著しい。超高齢認知症患者の臨床的特徴を検討することはこれからの認知症施策を検討する上で有用である。【方法】石川県立高松病院は単科精神科病院であり、BPSDが顕著で自宅や介護施設での対応が困難な患者の入院治療を行っている。今回の対象は2013年4月から15年3月に石川県立高松病院（以下当院）へ新規に入院した認知症患者212人（男性92人）である。これを超高齢群（85歳以上、96人）と対照群（85歳未満、116人）に分け、診療録を後方視的に調査し、診断、社会的背景、認知機能（MMSEで評価）、日常生活動作能力（以下ADL、N式ADLで評価）、主訴、精神症状、予後などを比較検討した。【倫理的配慮】当院倫理委員会での承認を受けた。【結果】対象の45%が超高齢者であった。2群間の比較では、超高齢群では女性が多く（68%）、夫婦世帯が少なく（15%）、N式ADL得点が低く（超高齢群23.6、対照群31.9）、主訴は日内リズム障害が多かった（38%）。また死亡退院が多かった（8%）。診断、MMSE得点（超高齢群10.4点、対照群11.6点）、入院期間（超高齢群84日、対照群76日）に差はなかった。【考察】超高齢であっても、顕著なBPSDを有しながら、介護も身体管理も必要な認知症患者が多く存在する可能性が考えられた。当日はNPI得点や向精神薬の使用状況なども併せて報告する。

## 131 認知症高齢者の睡眠治療に対するアマンタジン併用効果の検討

津野田 尚子<sup>1)</sup>, 武内 美智子<sup>1)</sup>, 斎藤 あゆみ<sup>2)</sup>, 橋本 衛<sup>3)</sup>, 池田 学<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>みつぐまち診療所, <sup>2)</sup>介護老人保健施設みつぐ苑, <sup>3)</sup>熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野

【目的】認知症高齢者の睡眠障害は、本人のみならず介護者のQOLに悪影響を及ぼす重大なBPSDであり、薬物、非薬物の両面からの介入が求められる。睡眠障害の治療として日中の覚醒を促す目的で非薬物的な対応が行われているが、必ずしも十分な効果が得られているとは言い難い。そこで、昼間の覚醒及び活動性を高め、夜間睡眠の改善を期待する目的でアマンタジンを併用したところ、良好な結果が得られたので報告する。【対象・方法】H26年9～11月に筆頭演者の認知症専門外来において、夜間睡眠及び日中覚醒の障害を呈し、通常の睡眠障害治療にて十分な改善が得られなかった7例（全て男性）である。臨床診断はDLB6例、VaD1例で、平均年齢85.9歳、平均MMSE19.1点であった。アマンタジン50～100mgを朝食後に投与し、夜間睡眠、日中覚醒状態を観察した。【倫理的配慮】本研究では患者の尊厳を守り倫理面での配慮を行うとともに情報管理には特に留意した。【結果】投薬開始まもなく入院となった1例を除き、6例全例で睡眠障害の改善がみられた。せん妄や興奮などの有害事象は認めなかった。【考察】本研究では、アマンタジンの少量投与により、認知症高齢者の難治性の睡眠障害に対して、日中の覚醒の改善と共に夜間睡眠の改善が得られた。アマンタジン併用による日中の活動性の向上は、薬物治療の選択肢の一つである可能性が示された。

## 130 当院物忘れ外来におけるアパシーと認知症の進行に関する検討

濱田 智津子, 黒田 陽子, 中川 知憲, 安部 哲史,  
小野田 慶一

島根大学医学部附属病院神経内科

【目的】アパシーは認知機能低下の早期のサインとして、認知症に先行している可能性が示唆されている。今回アパシーと認知症の進行との関連について検討した。【方法】2010年4月から2015年3月までに当院もの忘れ外来を新規受診した患者521名のうち、初診時HDS-R21点以上、MMSE21点以上、臨床的に正常範囲またはMCI、軽度アルツハイマー型認知症と診断された181名を対象とした（男性73名、女性108名、77.8±8.2歳）。初診時の認知機能検査、アパシー、抑うつ、介護者負担と1年後のHDS-Rの変化との関連を検討した。アパシーの評価には本人評価と介護者評価のそれぞれのやる気スコアを用いた。【結果】初診時における検査では、HDS-R25.6±3.0、MMSE25.6±2.8、やる気スコア本人評価13.4±6.3、やる気スコア家族評価18.7±7.1、Zungうつ病自己評価尺度（SDS）37.0±8.8、Zarit介護負担尺度日本語短縮版（J-ZBI\_8）3.4±4.7であった。初診時のやる気スコア自己評価はSDSと有意な正の関連があったが（ $p < 0.001$ ）、その他認知機能検査の程度（HDS-R、MMSE）、それらの1年後の変化とは関連がなかった。一方で、初診時のやる気スコア介護者評価は1年後の認知機能検査の変化とともに負の関連があった（ $ps < 0.029$ ）。【考察】物忘れ外来で行われるアパシーの介護者評価は、その後の認知機能の低下を予測させる評価バッテリーであることが示唆された。

## 132 認知症患者における情景画説明と視覚探索の関係

阿部 真貴子<sup>1)</sup>, 田部井 賢一<sup>1),3)</sup>, 佐藤 正之<sup>1)</sup>, 森 陸貴<sup>2)</sup>, 杉浦 麻由子<sup>2)</sup>, 齋藤 智樹<sup>2)</sup>, 福田 真理<sup>1)</sup>, 木田 博隆<sup>1)</sup>, 冨本 秀和<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>三重大学大学院医学系研究科認知症医療学, <sup>2)</sup>三重大学医学部医学科, <sup>3)</sup>三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

【目的】認知症患者における情景画説明の成績と、認知機能・視覚探索の関連性を検討した。

【方法】対象は、2015年4月1日から5月31日までに三重大学医学部附属病院物忘れ外来を受診し、検査を承諾した13名の認知症患者（男6・女7名、平均年齢79±5.9歳、MMSE21.7±6、NPI2.1±2.6、AD7、DLB1、VaD1、MCI3、PPA1名）。方法は、Visual Perception Test for Agnosia（VPTA）の図版39を提示し説明をしてもらい、得られた発話をVPTAの評価法に従い採点した。同時に視覚注視測定装置（Gaze finder）を用いて視点抽出を行い、図版39をA、B、Cの3区画に分け、解析画面上に表示される最大停留点（注視時間を反映）の直径を徒手的に計測した。解析は1）MMSEカットオフ以上群、以下群のVPTAの情景画説明の成績の比較、2）MMSEカットオフ以上群、以下群の各区画の停留点の大きさの比較、3）VPTA正反応群、誤反応群での各区画の停留点の大きさの比較を行った。

【結果】1）、2）では有意差はなく、VPTAの成績は両群とも不良であった。3）VPTA正反応群3人（A1.1±0.6、B1.4±0.6、C1.0±0.1）と誤反応群10人（A1.0±0.3、B0.8±0.3、C0.8±0.3）の停留点の大きさの比較では、正反応群の方が区画Bを長く見る傾向があった（ $p = 0.08$ ）。

【結語】MMSEの得点にかかわらず、認知症患者の情景画説明は不良であった。状況の把握に鍵となる区画を長く見たひとの方が、正しく情景が説明をできる傾向にあった。

### 133 認知症疾患医療センター精神科における外来患者と入院患者の臨床的特徴

戸代原 奈央, 千葉 悠平, 勝瀬 大海, 玉澤 彰英,  
井出 恵子, 須田 顕, 吉見 明香, 阿部 紀絵, 許 博陽,  
平安 良雄

横浜市立大学医学部精神医学教室

【目的】認知症疾患医療センターの精神科では、認知症鑑別診断に加えて、BPSDを有する患者や身体合併症を有する患者への診療を行っている。今回、当院の認知症疾患医療センター精神科の外来患者と入院患者の臨床的特徴について比較検討した。【方法】2014年4月～2015年2月の間に当院精神科に、外来受診した165名と入院した50名の認知症患者について、後方視的調査を行い、比較検討した。本報告は、匿名性に配慮し、報告に関しては、患者および家族に書面による同意を得ている。【結果】外来・入院患者両群とも女性が多く、年齢は入院患者の方が有意に若かった。両群のMMSE・HDS-Rの得点に有意差はなかった。診断は、外来患者ではアルツハイマー型認知症、入院患者では脳血管性認知症、自己免疫性認知症、特定不能の認知症の頻度が有意に高かった。入院患者では、BPSDの頻度が有意に高く、特に妄想、うつ/不快、不安、無為/無関心、脱抑制、異常行動、睡眠障害/夜間の行動障害、せん妄は外来患者に比べ、頻度が有意に高かった。食欲と食行動の変化は、外来患者で頻度が有意に高かった。両群とも90%以上に身体合併症を認めた。【考察】認知症疾患医療センター精神科での外来患者と入院患者における、認知症診断名、BPSDの頻度と種類は異なり、この結果は当センターの役割を反映していると考えられた。今後さらに症例を重ね、入院に至る因子等解析し、早期介入に繋げられるよう検討していく。

### 135 長期療養型病院におけるメマンチン単独療法の使用状況の検討

谷 もも<sup>1),2)</sup>, 高野 喜久雄<sup>1)</sup>, 本井 ゆみ子<sup>2),3)</sup>,  
服部 信孝<sup>2),3)</sup>

<sup>1)</sup>医療法人社団誠馨会総泉病院, <sup>2)</sup>順天堂大学神経学講座, <sup>3)</sup>順天堂大学認知症診断・予防・治療学講座

【目的】当院は千葉県にある353床の長期療養型病院であり認知症患者の長期入院とともに物忘れ外来を行っている。NMDA受容体拮抗薬であるメマンチンは、BPSDの改善効果のみならず、コリンエステラーゼ阻害薬（以下ChEIs）との併用による認知症進行抑制効果や早期投与によるBPSD発現抑制、長期的作用について注目されている。その中でメマンチン単独投与の現状はどうかだろうか。今回、我々は当院でのメマンチンの単独投与の使用状況について検討した。【方法】2011年6月～2015年4月までの3年10カ月間にメマンチンを処方された73例について検討した。【結果】メマンチンを処方された73例のうち、単独投与は33例（45.2%）であった。単独投与の理由は受診当初からBPSDが強い例が13例、ChEIsが副作用等で使用出来ない例が11例、その他9例であった。BPSDが理由で開始された13例のうち、投与開始後2ヶ月以内に改善がみられた例は8例（61.5%）、不変が2例、中止1例、悪化は2例であった。メマンチン単独投与後に併用に移行された例は1例と少なかった。【考察】BPSDが強い症例ではメマンチン単独投与開始後早期に効果がみられ、単剤でも充分に対応可能であった為、更にChEIsを併用しようとした例は少なかった。そのような症例に更にChEIsを追加する必要性の有無を今後検討したい。

### 134 BPSD治療における老健の存在～新オレンジプランの一担い手としての可能性～

萩原 覚也, 大平 政人, 坂田 壽衛, 萩原 秀男

医療法人秀慈会介護老人保険施設萩の里

【初めに】2015年1月に国家戦略として発表された新オレンジプランは、認知症の人の意思が尊重され、住み慣れた地域で自分らしく暮らし続けることができる社会の実現を目指すこととなっている中、高度BPSD併発患者の対応に苦慮している家族・介護施設は非常に多い。BPSDの治療方針は、認知症疾患治療ガイドライン2010等に記載があるものの、介護現場では高度BPSDの緩和に繋がる対策は見出されていないのが実状であり、身体抑制をしている施設も少なくない。【目的】今回我々は老健認知棟で少量薬物療法を施行し、BPSDを緩和させることで在宅復帰が可能となるかどうかと介護ケアのみで対応困難なBPSD併発患者にとって最適な場となり得るかを検討したため報告する。【対象及び方法】平成24年4月から平成27年5月までに入所したBPSD併発患者56例を対象とした。治療方針は、介護ケア5割と少量薬物療法5割の双方で行うことを原則とした。【結果及び考察】4割が在宅復帰が可能となり、4割が他施設で受け入れ可能となった。また、介護者の肉体的・精神的疲労を軽減させるとともに認知症患者と家族の落ち着いた生活を可能とした。【結語】医療と介護の両方を備えた老健はBPSD患者をケアするには最適な場であると思われた。また、BPSDを緩和することで在宅復帰が可能となり、新オレンジプランの目指す社会実現の一助となる可能性が示唆された。

### 136 もの忘れ外来における患者の栄養評価、VB<sub>12</sub>欠乏と認知機能の関連

宗像 玲子<sup>1)</sup>, 蓬田 幸枝<sup>2)</sup>, 吉田 美代<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>北福島医療センター神経内科, <sup>2)</sup>保原中央クリニックもの忘れ外来

【目的】VB<sub>12</sub>欠乏の原因として胃切除や胃酸分泌低下による吸収障害がよく知られているが、高齢者の場合、摂食不良により貧血や記憶力障害等症状の明らかでない、潜在的なVB<sub>12</sub>欠乏を来すことも少なくない。今回我々は、外来患者の栄養状態とVB<sub>12</sub>欠乏および認知機能を調査した。【方法】もの忘れ外来を受診した患者39名（男性15名、女性24名、平均年齢78.1±8.1歳）に血清VB<sub>12</sub>濃度、平均赤血球容積（MCV）、血色素量（Hb）を測定し、胃切除や腸疾患の有無、プロトンポンプ拮抗剤（PPI）使用歴、Mini-mental state examination（MMSE）、神経症状を調査した。またBody Mass Index（BMI）を算出し、摂食状況について質問した。当院の個人情報保護方針を遵守し、個人を特定できる情報は除外した。【結果】39名中10名（25.6%）にVB<sub>12</sub>低下（<180 pg/ml）とBMI低下（<20）を認めたが、そのうちMMSEが低下（≤23）していたのは7名、大球性貧血（MCV>100 fl）を呈したのは1名だった。VB<sub>12</sub>低下やBMI低下の有無とMMSEの点数に有意差は認められなかった。問診で摂食良好と返答した23名中、30%にVB<sub>12</sub>低下が、26%にBMI低下が認められた。【考察】VB<sub>12</sub>低下患者はもの忘れ外来で比較的高頻度に認められ、大球性貧血や明らかな認知機能低下を伴わない場合も少なくない。摂食良好と患者が返答しても客観的な栄養評価を行う必要がある。

**137** 髄液タッピングテスト後に症状が悪化した症例の検討遠藤 勝洋<sup>1)</sup>, 石川 敏仁<sup>1)</sup>, 遠藤 雄司<sup>1)</sup>, 佐藤 直樹<sup>1)</sup>, 太田 守<sup>1)</sup>, 本間 真理<sup>2)</sup><sup>1)</sup>辰星会耕記念病院脳神経外科, <sup>2)</sup>辰星会耕記念病院神経内科

2008年8月より2015年5月までに当院で経験した髄液タッピングテスト後に症状が悪化した症例を検討し、報告する。正常圧水頭症の診断で髄液タッピングテストを行った173症例のうち、検査後に介護スタッフおよび家族により症状が悪化したと判断した症例は6症例を検討し、考察する。症例1, 73歳, 男性。認知障害, 歩行障害。54歳時, 他医にて左視床出血にて保存的加療。髄液タッピングテスト後, 易怒性・易興奮性著しくなり, 家族以外, 特に当院に対して攻撃性が著しくなり, 当院への通院は拒否した為, 近医内科に紹介。症例2, 88歳, 男性。認知障害, 歩行障害。家族の希望で髄液タッピングテストを繰り返すが, 歩行障害および認知障害は悪化。アルツハイマー型認知症の症状悪化と思われた。認知障害は進行し, ADLは全介助の状態。症例3, 66歳, 男性。歩行障害, 幻覚・幻視を伴う認知障害, 尿失禁。髄液タッピングテスト後, 歩行障害および尿失禁は改善し, 意欲的になるが認知障害は悪化。前頭側頭型認知症が併存していると思われた。意欲が改善した為, 歩行障害が再燃すると本人が, 再度の髄液タッピングテストを希望し繰り返した。認知障害はさらに悪化し, 家族は介護に疲れ果て, 治療・検査はいっさい希望せず。その後, 認知症状は落ち着いた。髄液タッピングテストの際は, 認知症などの基礎疾患の有無, 髄液タッピングテストによる感情の起伏の激化の可能性を考え, 施行し, 経過をみる必要があると思われた。

**139** ヒト脳ニューロン特異的な $\alpha 1$ -chimaerinのアルツハイマー病患者における発現加藤 智子<sup>1)</sup>, 小西 吉裕<sup>2)</sup>, 下濱 俊<sup>3)</sup>, Beach Thomas G.<sup>4)</sup>, 遠山 育夫<sup>1)</sup><sup>1)</sup>滋賀医科大学分子神経科学研究センター, <sup>2)</sup>国立病院機構鳥取医療センター臨床研究部, <sup>3)</sup>札幌医科大学医学部神経内科学講座, <sup>4)</sup>Banner Sun Health Research Institute

【目的】われわれは以前, ヒト脳cDNAライブラリーの中から $\beta$ -amyloidに親和性をもつタンパク質として, Rac1 GTPase activating protein (GAP)のひとつである $\alpha 1$ -chimaerinを見出した(日本認知症学会2004)。今回, われわれはアルツハイマー病患者の脳における $\alpha 1$ -chimaerinの発現および局在を調べ, アルツハイマー病における $\alpha 1$ -chimaerinの病的意義を検討した。

【方法】アルツハイマー病患者と対照例のヒト大脳皮質および海馬を用い, in situ hybridization法と定量的PCR法を行い,  $\alpha 1$ -chimaerinのmRNAの局在と発現を調べた。次に,  $\alpha 1$ -chimaerin特異抗体を作製し, ウェスタンブロッティング法および免疫組織化学法で, 脳組織における $\alpha 1$ -chimaerinタンパク質の局在と発現を調べた。

【結果】アルツハイマー病患者の脳で,  $\alpha 1$ -chimaerinのmRNAはニューロンに局在し, 有意に減少していた。抗 $\alpha 1$ -chimaerinポリクローナル抗体は, ニューロンに加えて神経原線維を染色した。

【考察】 $\alpha 1$ -chimaerinはアルツハイマー病の病態機序と関連があることが示唆された。

【倫理面への配慮について】本研究は滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

**138** 外因性アミロイド蛋白のアミロイド $\beta$ 蛋白凝集へのクロス・シーディング効果小野 賢二郎<sup>1)</sup>, 高橋 良一<sup>1)</sup>, 池田 篤平<sup>1)</sup>, 水口 峰之<sup>2)</sup>, 浜口 毅<sup>1)</sup>, 山田 正仁<sup>1)</sup><sup>1)</sup>金沢大学大学院脳老化・神経病態学, <sup>2)</sup>富山大学薬学部構造生物学

【目的】アミロイド $\beta$ 蛋白( $A\beta$ )の凝集はアルツハイマー病(AD)の病態に深く関わっている。また,  $A\beta$ 以外の多くのアミロイド蛋白も凝集してストランド $\beta$ -シートから成り立つアミロイド線維を形成する。本研究では, 微量の外因性アミロイド蛋白の凝集体を投与することによって $A\beta$ 凝集が促進されるか否かを, 試験管モデルを用いて検討する。【方法】外因性アミロイド蛋白(カゼイン, フィブロイン, セリシン, アクチン, 睥島アミロイドポリペプチド(IAPP))の凝集体の $A\beta 40$ および $A\beta 42$ 凝集に対するクロス・シーディング効果をチオフラビン色素蛍光法および電子顕微鏡を用いて検討した。シーズとして, 試験管内で形成させた上記蛋白の線維を超音波破碎したものを用いた。また, 核磁気共鳴(NMR)を用いて外因性アミロイド蛋白の $A\beta$ への結合性を検討した。【成績】超音波破碎された上記外因性アミロイド蛋白の線維は全て,  $A\beta 40$ および $A\beta 42$ 凝集に対するクロス・シーディング効果を示した。とくにアクチン線維は, 強力なシーディング効果を示した一方で, フィブロインの効果は弱かった。また, NMRを用いて外因性アミロイド蛋白が結合する $A\beta$ の特定部位を同定した。【結論】食物や化粧品に含まれる外因性アミロイド蛋白はシーズとして $A\beta$ 凝集系に作用し,  $A\beta$ 伝播に関わっている可能性がある。

**140** LPC increases oligomer formation and neurotoxicity of  $A\beta 1-42$  peptideSheik Abdullah<sup>1)</sup>, 道川 誠<sup>2)</sup>, キム スン<sup>3)</sup>, 長井 篤<sup>1)</sup><sup>1)</sup>島根大学医学部臨床検査医学, <sup>2)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学, <sup>3)</sup>ブリティッシュコロンビア大学神経学部門

Lysophosphatidylcholine (LPC) increases neurotoxic  $A\beta 1-42$  oligomer level in an in vitro fibril formation system. Here, we checked whether LPC affects  $A\beta 1-42$  neurotoxicity in a neuronal cell line (A1) culture. LPC dose dependently increased  $A\beta 1-42$ -induced neurotoxicity and apoptotic cell number, but had no effect on LDH release from A1 cells. Western blotting result showed that  $A\beta 1-42$  decreased Bcl-2 in A1 at 24h, which was not affected by LPC. However, it synergistically increased  $A\beta 1-42$ -induced Bax level and caspase9 activation. Moreover, DHE assay demonstrated that LPC increased  $A\beta 1-42$ -induced ROS formation in A1. Further, LPC induced  $A\beta 1-42$  oligomer formation at an earlier time point, and removing it decreased caspase9 activation and neurotoxicity. Thus, our results showed that LPC increased  $A\beta 1-42$  oligomer formation resulting increased apoptotic neuronal death in culture. Such process might be important for AD pathogenesis.

### 141 アミロイドβオリゴマーによるBACE1発現増強のメカニズム

儘田直美<sup>1,2)</sup>, 田之頭大輔<sup>2)</sup>, 保坂愛<sup>1)</sup>, 玉岡晃<sup>1)</sup>, 亀谷富由樹<sup>3)</sup>, 荒木亘<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>筑波大学医学医療系神経内科学, <sup>2)</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究所, <sup>3)</sup>東京都医学総合研究所

【目的】アルツハイマー病患者の脳におけるβセクレターゼBACE1の発現増加にAβの関与が示唆されている。本研究では、昨年度に引き続いて、AβによるBACE1発現増強効果のメカニズムについて検討した。

【方法】ラット初代培養大脳皮質神経細胞に、既報に従って調整したAβ42オリゴマー(Aβ-O) 2.5μMを添加し、1~3日後にBACE1 mRNA発現を半定量的RT-PCRで、タンパク発現をウェスタンブロッティング、免疫細胞化学で解析した。組み換えアデノウイルスを用いて外因性BACE1を過剰発現させた系についても検討した。

【結果】Aβ-Oで処理した細胞では、対照に比べてBACE1タンパクレベルの有意な増加を認めた。また、外因性BACE1のタンパクレベルもAβ-O処理により有意に増加した。BACE1 mRNAレベルはAβ処理により変化しなかった。免疫蛍光染色による解析では、神経突起におけるBACE1の免疫反応性がAβ-O処理細胞で対照と比較して増強していた。さらに、アミロイド前駆体蛋白(APP) C末端断片の解析から、Aβ-O処理によりAPPのβ切断が促進することが示唆された。

【結論】以上より、Aβ-Oは転写、翻訳レベルではなく、翻訳後レベルのメカニズムによりBACE1発現を増強させ、その機能を促進すること、そのメカニズムにはBACE1の神経細胞内局在の変化が関連していることが示唆された。

### 143 BACE1によるAPP切断部位決定機構の解析

木村彩乃, 鈴木利治

北海道大学大学院薬学研究院神経科学研究室

【目的】BACE1によるAPPの切断部位として2か所(Asp1とGlu11)同定されているが、この切断部位の違いが何に起因するのかが明らかとなっていない。近年発見された若年性AD患者の変異体の解析の結果から、BACE1による切断部位の変化(Glu11→Asp1)はアルツハイマー病(AD)発症機構の一因である可能性が示唆されている。私は、BACE1によるAPPの切断部位変化は何に起因するのかを解明するために研究を行った。【方法】マウス神経芽細胞腫N2a細胞にmouse APP(mAPP), human APP(hAPP)及びhAPP変異体を過剰発現させ、産生されたAβ分子種をIP-TOF/MSを用いて解析した。また、マウス脳を用いてDRM分画法を行いAPP-CTFの局在解析を行った。【結果・考察】mAPP発現下ではAβ11-40が、hAPP発現下ではAβ1-40が主要分子種であり、マウス、ヒトでAPPのアミノ酸配列の違いにより切断部位が異なることが明らかとなった。また、その原因として2か所のアミノ酸部位を同定した。APP-CTFの局在解析の結果、切断部位の違いによりAPP-CTFの局在が異なることを明らかとした。このことから、BACE1によるAPPの切断部位の違いは局在する環境の違いによる可能性が示唆された。

### 142 スタチンとアストロサイトのネプリライシン発現調節の検討

山本直樹<sup>1,2)</sup>, 谷田守<sup>3)</sup>, 有馬一<sup>4)</sup>, 鈴木健二<sup>2)</sup>, 祖父江和哉<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>北陸大学薬学部, <sup>2)</sup>立命館大学薬学部薬学科, <sup>3)</sup>金沢医大生理工, <sup>4)</sup>名市大院医麻酔

【目的】アルツハイマー病の病理学的特徴の一つに、アミロイドβ蛋白(Aβ)が脳内に蓄積することによる老人斑の形成があげられる。Aβの脳内レベルは産生と代謝によって決定されており、Aβの代謝にはネプリライシン(NEP)やインスリン分解酵素(IDE)などが関与している。一方、アルツハイマー病の発症にスタチン系薬剤が予防的に働くという報告がなされている。今回、アストロサイトに発現しているNEP及びIDEのスタチン系薬剤による発現変化が、Aβ分解に与える影響を検討することを目的とした。【方法】スタチン系薬剤を投与した初代培養アストロサイトのNEP及びIDE発現変化についてウェスタンブロット法を用いて検討した。MAP-kinase(Erk1/2経路)に対する阻害剤とメバロン酸を用いてシムスタチン(Sim)の効果を検証した。さらに、Simによるアストロサイト内のNEP局在変化を検討した。最後に、Sim投与後のアストロサイトにAβを加え、分解への影響を調べた。【結果】Simは、Erk1/2経路を活性化することでアストロサイトのNEPの発現を減少させた。このNEPの発現変化は、細胞外へのNEP放出に起因するものであった。さらに、SimによるNEPの影響は、アストロサイトの細胞外領域におけるAβ分解を促進した。【考察】Simは、Erk1/2経路を活性化することにより、アストロサイトのNEP放出を促進することで細胞外領域のAβ分解能を誘導させることが示唆された。

### 144 アルツハイマー病患者iPS細胞由来神経細胞におけるオートファジーの機能破綻

森田知樹<sup>1)</sup>, 小出恵理子<sup>2)</sup>, 八田大典<sup>1)</sup>, 渡辺かおり<sup>1,2)</sup>, 近藤孝之<sup>3)</sup>, 浅井将<sup>1,2)</sup>, 城谷圭朗<sup>1,2)</sup>, 井上治久<sup>3)</sup>, 岩田修永<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学研究室, <sup>2)</sup>長崎大学薬学部ゲノム創薬学研究室, <sup>3)</sup>京都大学iPS細胞研究所

【目的】私共はアルツハイマー病(AD)患者由来iPS細胞から分化誘導した神経細胞を用いてADの病態をin vitroでモデル化することに成功し、孤発性・家族性のどちらにもアミロイドβペプチド(Aβ)の蓄積において神経細胞内型と細胞外型があることを明らかにした。また、細胞内Aβ蓄積を示すiPS細胞由来神経細胞に対して行ったDNAマイクロアレイ解析により、オートファジー上流で働くAtg分子の発現量が増加することを見出した。本研究では、Aβの細胞内蓄積とAtg関連分子の発現変化・オートファゴソーム形成不全の関連性についてさらなる解析を行った。

【方法・結果】ウェスタンブロット法を用いてAtg関連因子の発現量をAD-iPS細胞由来神経細胞と正常対照群を比較したところ、細胞内蓄積型で複数のAtg分子の発現量の増減が観察された。この変化はAβ産生阻害剤の存在下で正常対照群のレベルまで回復した。さらに、SH-SY5Y細胞に細胞内ストレスを誘導したところ、このAtg関連因子の発現増加が確認された。

【考察】細胞内でAβが蓄積すると、Atg関連因子の発現変化およびオートファジー機能の破綻が誘導されると考えられる。このオートファジーの機能破綻を惹起する因子としてAβ蓄積に起因する細胞内ストレスの関与が示唆された。



## 145 培養細胞を用いた A $\beta$ 関連ペプチド APP669-711 産生機構の解析

金子 直樹<sup>1)</sup>, 岩本 慎一<sup>1)</sup>, 田中 耕一<sup>1)</sup>, 富田 泰輔<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所,  
<sup>2)</sup>東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

【目的】我々は MALDI-MS を用いてヒト血漿中 APP669-711/A $\beta$ 1-42 の比率が脳内アミロイド蓄積量を反映していることを発見した。しかし、その生体内メカニズムは解明されておらず、特に、MALDI-MS で新規に同定された A $\beta$  関連ペプチド APP669-711 の産生機構は明らかにされていない。APP669-711 産生に関わる酵素や機序を調べるため、培養細胞を用いて薬理的解析を行った。【方法】ヒト神経芽細胞腫由来 BE (2)-C 細胞に様々な阻害剤を作用させた培養上清を調整した。免疫沈降後、MALDI-MS を行い、上清中の各 A $\beta$  関連ペプチド産生量の変動を解析した。【結果】BE (2)-C 細胞の培養上清から 20 種類以上の A $\beta$  関連ペプチドを検出・同定した。 $\beta$ セクレターゼを阻害すると A $\beta$ 1-x, 2-x, 3-x, 4-x の産生量が減少し、A $\beta$  の N 末端側に長いペプチド (APP669-x) の産生量の増加が認められた。一方  $\gamma$ セクレターゼ阻害剤処理によって APP669-711 を含む全ての A $\beta$  関連ペプチド産生量が減少した。【考察】 $\beta$ セクレターゼを阻害すると A $\beta$  産生経路が抑制され、BACE1 と異なるプロテアーゼによって APP が切断を受けて APP669-x が産生されたと考えられる。また APP669-711 の C 末端側については、A $\beta$  と同様に  $\gamma$ セクレターゼにより切断されることが確かめられた。

## 147 ヒト血漿中に存在する A $\beta$ ペプチドのサロゲートマーカー APL1 $\beta$ の LC-MS/MS による測定

児玉 高志<sup>1)</sup>, 大河内 正康<sup>1)</sup>, 田上 真次<sup>1)</sup>, 柳田 寛太<sup>1)</sup>,  
森原 剛史<sup>1)</sup>, 田中 稔久<sup>1)</sup>, 朝長 毅<sup>2)</sup>, 工藤 喬<sup>3)</sup>,  
武田 雅俊<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科精神医学, <sup>2)</sup>独立行政法人  
医薬基盤健康栄養研究所プロテオームリサーチプロジェクト,  
<sup>3)</sup>大阪大学保健センター 精神健康医学, <sup>4)</sup>藍野大学

目的: APL1 $\beta$  ペプチドは、神経特異的に発現する前駆体タンパク質 APLP1 から、 $\beta$ セクレターゼ (BACE) と  $\gamma$ セクレターゼ (presenilin/ $\gamma$ -secretase) による切断を受けて生ずる。APL1 $\beta$  ペプチドはアミロイドベータ (A $\beta$ ) ペプチドよりも凝集性が低いなどバイオマーカーとして優れた性質を有しており、これまでに我々は、ヒト脳脊髄液 (CSF) 中の三種類の APL1 $\beta$  ペプチド (APL1 $\beta$ -25, 27, 28) が、A $\beta$  ペプチドのサロゲートマーカーとしてアルツハイマー病の発症前診断、病態評価のために有用であることを示してきた。今回、我々はより簡便な評価方法を確立することを目的として、ヒト血液中に存在する微量の APL1 $\beta$  ペプチドを定量する方法について検討した。方法: ヒト血液から EDTA 法で調製した血漿を、アフィニティー樹脂による処理や、特異抗体を用いた免疫沈降など、様々な方法により粗精製し、それをマイクロスケールの陽イオン交換カラムと逆相カラムで処理した後、LC-MS/MS 測定装置で MRM (multiple-reaction monitoring) 法により測定し、三種類の APL1 $\beta$  ペプチドの濃度を計算した。結果と考察: ヒト血漿中に 1 fmol/1 mL 以下の量で存在する APL1 $\beta$  ペプチドを定量することができた。また、より安定した定量結果を得るための血漿サンプルの前処理方法について考察した。

## 146 アミリン受容体を介した海馬長期増強のベータアミロイド抑制の研究

木村 良一<sup>1),2)</sup>, Dave MacTavish<sup>2),4)</sup>, Jing Yang<sup>2),4),5)</sup>,  
David Westaway<sup>2),3),4),5)</sup>, Jack Jhamandas<sup>2),4)</sup>

<sup>1)</sup>山口東京理科大学工学部一般基礎, <sup>2)</sup>アルバータ大学医学部精神科及び神経科学センター, <sup>3)</sup>アルバータ大学生化学部, <sup>4)</sup>アルバータ大学神経科学と精神健康研究所, <sup>5)</sup>アルバータ大学プリオン及びタンパク質折り畳み障害センター

アルツハイマー病は、記憶と学習の機能に携わる脳領域にアミロイドベータペプチド (A $\beta$ ) が蓄積する、という特徴を持つ。一方で、糖尿病患者のアルツハイマー病罹患率が高く、その関連性が注目されている。我々は、二型糖尿病患者の膝ラ島から最初に抽出された物質であり、A $\beta$  と同じベータシート構造を持つアミリンに注目し、研究を行っている。本研究では、アミリン受容体を介して、ヒトアミリンと A $\beta$ 42 が海馬 CA1 シナプスの長期増強 (LTP) に影響を与えるかどうか、を調べた。海馬 CA1 エリアのシェファー側枝を電気刺激し、その応答として放線状層にて局所的な興奮性シナプス後電位を記録した。LTP は、3 回のシータバースト刺激により誘発した。その結果、50 nM の A $\beta$ 42 とヒトアミリンは LTP を抑制したが、アミリン受容体の阻害剤である AC253 をあらかじめ灌流することにより、LTP 低下を阻止できた。さらに我々は、A $\beta$ 42 の前駆体蛋白 APP を過剰発現する遺伝子改変マウス、TgCRND8 マウスを用いて、AC253 の影響を調べた。TgCRND8 マウスは、野生型と比べて LTP は小さかったが、AC253 の灌流によって LTP の大きさは明らかに改善した。我々のデータは、A $\beta$ 42 やヒトアミリンによる LTP への影響は、アミリン受容体を介して生じていることを示した。A $\beta$ 42 の細胞毒性と認知機能障害において、その治療の標的として、アミリン受容体は有力な候補であるといえる。

## 148 脳内 A $\beta$ 蓄積が可溶性 A $\beta$ の動態に及ぼす影響に関する実験的検討

仲 泰史, 橋本 唯史, 柏木 眞結, 若林 朋子, 岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

### 【目的】

アルツハイマー病の脳ではアミロイド  $\beta$  ペプチド (A $\beta$ ) が不溶化し、老人斑として蓄積するが、蓄積した A $\beta$  が可溶性 A $\beta$  の動態に与える影響は不明である。そこで APP トランスジェニック (tg) マウスにおいて A $\beta$  斑が脳内の A $\beta$  dynamics に与える影響を検討した。

### 【方法】

びまん性 A $\beta$  斑の多発する APP tg マウス (A7 系統)、及びよりコンパクトな A $\beta$  斑が認められる APP/CLAC 二重 tg マウスを用い、*in vivo* microdialysis 法により海馬から脳間質液 (ISF) を回収し A $\beta$  濃度を測定した。その後脳を摘出し、左半球はトリス緩衝液 (TBS) で抽出後 A $\beta$  濃度を測定し、右半球は免疫組織化学に供した。海馬の A $\beta$  蓄積面積を測定し、海馬 ISF ならびに TBS 可溶画分中の A $\beta$  濃度との関係を検討した。

### 【結果】

APP tg マウスの海馬 A $\beta$  蓄積面積は、ISF 中 A $\beta$  濃度と負の相関を示し、蓄積面積の大きい個体ほど低値を示した。一方 TBS 可溶 A $\beta$  濃度とは正の相関を示し、蓄積面積が大きい個体ほど高値を示した。また APP/CLAC 二重 tg マウスでは、同等の A $\beta$  蓄積面積を示す APP tg マウスに比して ISF 中 A $\beta$  濃度は有意に低値を示した。

### 【考察】

A $\beta$  斑は ISF 中より可溶性 A $\beta$  を引き抜き、結合することにより脳内の A $\beta$  動態に影響を与えること、またその作用は A $\beta$  斑の形態に応じて異なる可能性が示唆された。

### 149 アストロサイトからの ApoE 及びエクソソーム分泌に対する A $\beta$ の影響

アブドラ モハンマド, 榎本 啓行, 布目 真梨,  
きょう 建生, 道川 誠

名古屋市立大学医学部生化学1

In the central nervous system, astrocytes release exosomes and apoE-HDL, which are suggested to play important roles in the clearance of amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ). Exosomes are suggested to play important roles in A $\beta$  deposition and clearance. A $\beta$  is well known to induce neuronal cell death, whereas little is known about its effect on astrocytes in terms of release of exosome and apoE. We found that exosome and apoE-HDL were separated by density gradient ultracentrifugation. Their release was confirmed by distribution of their specific markers and electron microscopic analysis. Exosome release was significantly reduced by A $\beta$ 1-42 treatment in cultured astrocytes accompanied by an increased JNK phosphorylation. Whereas, apoE-HDL release remained unchanged. A JNK inhibitor recovered the decreased levels of exosome induced by A $\beta$  treatment to levels similar to those of control, suggesting that A $\beta$ 1-42 inhibits exosome release via stimulation of JNK signal pathway. Because, exosome is shown to remove A $\beta$  in the brain, our findings suggest that increased A $\beta$  levels in the brain may impair the exosome-mediated A $\beta$  clearance pathway.

### 151 脂質代謝酵素 LPP3 による BACE1 活性制御メカニズムの解明

海老沼 五百理, 佐々木 朝輝, 富田 泰輔

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

#### 【目的】

当研究室で行われた RNAi スクリーニングにより, 脂質代謝酵素 lipid phosphate phosphatase (LPP) 3 がアミロイド  $\beta$  タンパク質 (A $\beta$ ) 産生経路に影響することが示された. LPP3 は主にフォスファチジン酸などのリン脂質を脱リン酸化する膜結合型フォスファターゼである. そこでこの LPP3 が A $\beta$  産生機構に及ぼす影響について, 生化学・細胞生物学的解析を行った.

#### 【結果】

LPP3 のノックダウンは A $\beta$  産生を有意に低下させた. 一方 LPP3 の過剰発現により A $\beta$  産生が上昇した. LPP3 ノックダウン時に  $\beta$  切断産物である sAPP $\beta$ , C99 の低下が認められたが, APP 発現量に変化は認められなかった. この時 BACE1 mRNA 量は低下しない一方, BACE1 タンパク質の不安定化による発現量の低下が認められ, また  $\beta$  セクレターゼ活性の低下も確認された. そこで BACE1 の細胞内局在に与える影響について検討したところ, LPP3 のノックダウンは BACE1 の後期エンドソームへの輸送を促進した.

【考察】 BACE1 の後期エンドソーム, ライソソームへの輸送が LPP3 ノックダウンにより亢進し, BACE1 発現量の低下と A $\beta$  産生量の減少が招かれていることが示唆された. LPP3 によって分解される脂質フォスファチジン酸が BACE1 の輸送を制御する可能性が考えられる.

### 150 Alcadin と X11L による APP 代謝制御

川原 聡史<sup>1)</sup>, 後藤 直也<sup>1)</sup>, 羽田 沙緒里<sup>1)</sup>, 山本 融<sup>2)</sup>,  
鈴木 利治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>北海道大学大学院薬学研究院神経科学, <sup>2)</sup>香川大学医学部分子神経生物学

【目的】 APP 代謝における Alcadin の機能を解析する. 【緒言】 APP の細胞質ドメインと結合する神経特異的アダプタータンパク質 X11-like (X11L) は, APP の細胞内輸送と代謝を制御する. Alca は X11L 結合タンパク質として当研究室で単離された. Alca ファミリー分子 (Alca, Alc $\beta$ , Alc $\gamma$ ) のうち, Alca と Alc $\beta$  は成体脳で高い発現を示す. 細胞を用いた実験では, Alca は X11L の結合を介して APP と三量体を形成し, A $\beta$  の生成を含む APP 代謝を安定化する. 【方法】 Alca 遺伝子 KO マウスの脳内 APP 代謝を Western blot 法で解析, 内在性 A $\beta$  生成量を sELISA で定量し, 野生型マウスと比較した. また Neuro 2a 細胞に Alca または Alc $\beta$  を X11L と同レベル発現させ, 共役免疫沈降法により X11L に対する Alca と Alc $\beta$  の結合量を比較した. 【結果】 同月齢の野生型マウスと比較し, APP-CTF $\beta$  量は Alca-KO マウスで増加していたが Alc $\beta$ -KO マウスで増加は認められなかった. また Alca-KO マウスで A $\beta$  量が有意に増加していたが Alc $\beta$ -KO マウスで顕著な変化は認められなかった. 細胞を用いた実験では, Alca は Alc $\beta$  より多くの X11L に結合した. 【考察】 脳内では Alca が Alc $\beta$  よりも三量体を多く形成し, APP 代謝をより安定化している可能性が考えられる. また Alca は APP のアミロイド生成的代謝制御に関わる可能性が示唆された. 本研究は北海道大学の遺伝子組み換え指針・動物実験に関わる規定に基づいて行い, 実験に関する承認は得ている.

### 152 神経活動依存性 A $\beta$ 放出のタウ蛋白リン酸化への影響の検討

斎藤 健智<sup>1)</sup>, 春日 健作<sup>1)</sup>, 徳武 孝允<sup>2)</sup>, 池内 健<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, <sup>2)</sup>新潟大学脳研究所神経内科学分野

【目的】 認知症の最大の原因であるアルツハイマー病は, 病理学的に神経細胞外の  $\beta$  アミロイド蛋白 (A $\beta$ ) 沈着と神経細胞内の過剰リン酸化タウ蛋白蓄積に特徴づけられる. 神経活動の亢進は A $\beta$  の産生を増加させることが知られている. 神経活動依存性に放出された A $\beta$  がネットワーク内の神経細胞のタウ蛋白リン酸化におよぼす影響を明らかにすることを目的とした. 【方法】 マウス神経芽細胞腫および初代ラット大脳皮質神経細胞を用いて, 濃度および時間を条件設定しグルタミン酸負荷を行った. グルタミン酸負荷前後の細胞溶解液を回収し, アミロイド前駆体蛋白 (APP), APP C 末断片および神経活動性マーカーである Egr-1 の発現量をウェスタンブロットにより解析した. またグルタミン酸負荷後の細胞培養液を回収し, A $\beta$  を ELISA により定量した. 【結果】 グルタミン酸刺激後, 神経活動マーカーである Egr-1 の発現亢進に先行し, 全長型 APP の減少および APP C 末断片の増加を認めた. 【考察】 神経活動亢進にともない APP の  $\beta$  切断が亢進する可能性が考えられた. われわれは共培養により培養液中の A $\beta$  がネットワーク内の神経細胞におけるタウ蛋白のリン酸化を増加させることを報告しており, これらの結果から, 過剰な神経興奮は A $\beta$  放出を介してネットワーク内のタウ蛋白を過剰にリン酸化させる可能性が示唆された.

### 153 ヒト血液脳関門を介したアミロイドβ蛋白排出における ABC 輸送体の役割

佐野 泰照, 前田 敏彦, 安部 真彰, 川井 元晴, 神田 隆  
山口大学大学院医学系研究科 神経内科学

【目的】アルツハイマー病 (AD) では脳内の Aβ が増加しているが、血液脳関門 (BBB) を介した Aβ 輸送に関してはいまだ不明な点が多い。これまで当該分野の研究は動物モデルを用いた解析が主体であり、よく characterize されたヒト BBB 由来の内皮細胞を用いた研究は少ない。本研究では、我々があらたに樹立したヒト BBB 由来内皮細胞株 (TY09 株) を用いて、ABC transporter の Aβ 輸送への関与を検討した。【方法】TY09 細胞を播種し、P-gp, ABCG2, MRP4 各々に特異的な siRNA と control siRNA を transfect させた。Confluent になったのちに 125I-Aβ40 を加え、37°C で 45 分間インキュベートし、細胞に取り込まれていた 125I-Aβ40 をガンマカウンターにて測定した。また、セルカルチャーインサートを用い、同様に TY09 細胞に siRNA を transfect させた後に、apical 側から basolateral 側への 125I-Aβ40 の透過率を測定した。【結果】ABCG2 特異的な siRNA を導入した TY09 株は control siRNA を作用させた TY09 株に比し 125I-Aβ40 の取り込みは有意に増加し、125I-Aβ40 の TY09 細胞層の apical 側から basolateral 側への透過率は有意に増加した。P-gp と MRP-4 に関しては control 群に比し有意差は認められなかった。【結論】ヒトの BBB では ABCG2 が Aβ の輸送に関与していることが示唆された。

### 155 アミロイドβ前駆体タンパク質の O-結合型糖鎖に着目した細胞内イメージング

北爪 しのぶ<sup>1)</sup>, 立田 由里子<sup>1)</sup>, 木塚 康彦<sup>1)</sup>, 栗本 綾子<sup>1)</sup>, 田中 克典<sup>2)</sup>, 斎藤 貴志<sup>3)</sup>, 西道 隆臣<sup>3)</sup>, 谷口 直之<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>理化学研究所グローバル研究クラスタ疾患糖鎖研究チーム, <sup>2)</sup>理化学研究所生体機能合成化学研究室, <sup>3)</sup>脳科学総合研究所神経蛋白制御研究チーム

アルツハイマー病患者の脳にはアミロイドβ (Aβ) が脳実質と脳内血管に蓄積する。Aβ は、糖タンパク質であるアミロイドβ前駆体タンパク質 (APP) がβおよびγ部位でプロテアーゼによって切断されることで生じる。脳内血管に蓄積する Aβ の由来や蓄積の原因については不明の点が多い。私たちは、脳血管内皮細胞がニューロン型 APP695 とは異なる APP770 を特異的に発現することを明らかにしてきた (Kitazume, S. et al. J. Biol. Chem. (2010) 286, 31875-)。また、培地に分泌される sAPP770 は O-GalNAz 結合の型糖鎖が結合したタイプのみであることを見出したことから、APP の O-結合型糖鎖の付加は Aβ 産生経路と密接に関わっていることが考えられた。そこで私達は APP の細胞内輸送と O 型糖鎖修飾の関係を明らかにするために、ヒト脳血管内皮細胞をアジド基を含む GalNAz で代謝標識した後に蛍光標識されたアルキル化合物と反応させるクリックケミストリーを用いて O 型糖鎖の可視化を行った結果を報告する。また、APP の O 型糖鎖付加の開始点に位置する糖転移酵素、GalNAcT 酵素を同定し、これらの酵素の発現量を変化させることで Aβ 産生量の変化を確認したので、合わせて報告する。

### 154 APP ノックインマウスにおけるグルタチオン量減少メカニズムの解析

橋本 翔子, 斎藤 貴志, 永田 健一, 西道 隆臣  
理化学研究所脳科学総合研究センター神経蛋白制御研究チーム

【目的】本研究は、当研究室で開発した APP ノックインマウス (APP<sup>NLGF/NLGF</sup>-KI) におけるグルタチオン量減少のメカニズム及び、グルタチオン量減少が AD 病理進行へ及ぼす影響を解明することを目的としている。【方法と結果】12 か月齢の APP<sup>NLGF/NLGF</sup>マウス大脳皮質において、グルタチオン量の減少がみられた。そこで、グルタチオン合成の律速酵素である glutamyl cysteine ligase (GCL)-catalytic subunit (GCLC) タンパク質量を検討したところ、GCLC は減少していた。このことから、GCLC の減少が、APP<sup>NLGF/NLGF</sup>におけるグルタチオン減少の一因であると考えられた。さらに、GCLC 及び GCL-modifier subunit (GCLM)、グルタチオン酸化還元に関わる酵素群の mRNA 発現量を qRT-PCR 法で解析したところ、GCLC 及びいくつかの酵素群で mRNA 発現量が低下していた。GCLC は転写因子 Nrf2 により発現誘導されているため、APP<sup>NLGF/NLGF</sup>における Nrf2 のタンパク質量を解析したところ、Nrf2 は増加していた。よって、GCLC の減少は、Nrf2 が減少することによるものではなく、別の制御機構が GCLC 減少に関与することが考えられた。【結論】GCLC 減少のメカニズム、及び GCLC 低下を介したグルタチオン減少が、AD 病理に及ぼす影響を明らかにできれば、グルタチオンに着目した治療の開発に繋がると考えられる。

### 156 Aβ oligomer の神経毒性の検討

瓦林 毅, 中村 琢洋, 仲田 崇, 若佐谷 保仁, 中畑 直子, 東海林 幹夫  
弘前大学医学部脳神経内科

【目的】Aβ oligomer は神経毒性を起こす分子種としてアルツハイマー病 (AD) の発症に重要視されている。我々は AD モデルマウスを用いて Aβ oligomer の神経毒性機序について検討した。【方法】APP 発現マウス (Tg2576 n=8), Tau 発現マウス (TgTauP301L n=8) およびこれらの掛け合わせマウス (double APP-Tau Tg n=7, single APP Tg n=5, single Tau Tg n=12, nonTg n=5) 脳と AD, MCI およびコントロール脳を不連続蔗糖勾配遠心によって分画し、免疫沈降および western blot によって解析した。【成績】Tg2576 の lipid rafts 分画には他の分画に先駆けて Aβ oligomer が出現し、加齢と共に増加した。MCI の段階でも Aβ oligomer は lipid rafts に蓄積した。TgTauP301L および AD 脳では lipid rafts にリン酸化 tau が蓄積した。Tg2576 と TgTauP301L の double Tg では lipid rafts 分画でリン酸化 tau 蓄積および fyn-NMDA 信号伝達系が著明に促進された。【結論】lipid rafts は Aβ oligomer およびリン酸化 tau の蓄積部位であり、神経毒性発揮部位でもあることが示唆された。

### 157 イメージングマスマスベクトロメトリーを用いたアルツハイマー病の解析

池川 雅哉<sup>1)</sup>, 宮坂 知宏<sup>1)</sup>, 角田 伸人<sup>1)</sup>, 岩崎 了教<sup>2)</sup>, 菫澤 崇<sup>2)</sup>, 隅蔵 大幸<sup>3)</sup>, 村山 繁雄<sup>3)</sup>, 井原 康夫<sup>1,4)</sup>

<sup>1)</sup>同志社大学生命医科学部医生命システム学科, <sup>2)</sup>ブルカー・ダルトニクス, <sup>3)</sup>東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンク, <sup>4)</sup>同志社大学脳科学研究科

イメージングマスマスベクトロメトリー (Imaging Mass Spectrometry: IMS) 法は、マトリックス支援レーザー脱離イオン化 (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization: MALDI) 型質量分析計などの分析技術やバイオインフォマティクスの発展により可能となった新しい技術である。組織から直接、抗体やラベルなどを用いることなく組織に存在する分子の局在情報を得ることができ、近年、病理学への応用が期待されている。本研究では、アルツハイマー (AD) 病のモデルマウスとして APP 遺伝子にスウェーデン型変異を入れたトランスジェニックマウス APP23 を用いた。24 ヶ月齢の APP23 マウスではコントロールマウスに比較して顕著なプラーク蓄積が肉眼的にも免疫組織学的方法によって確認された。MALDI-TOF MS を用い、ペプチド、タンパク質を対象とした IMS を行い、アミロイドベータペプチド群の APP23 マウス脳における詳細な分布描出に成功した。また、コントロールマウスとの比較において、アミロイドベータペプチド群と関連して変化を認めた分子を対象に新しい病態分子解析への足掛かりを得た。さらに、ヒト AD 脳組織タンパク質の解析との相補的研究を進めるための基礎実験条件の検討をおこない若干の考察を試みた。

### 159 抑肝散と抑肝散加陳皮半夏のマイネルト基底核破壊ラットの攻撃性に対する抑制効果

田淵 雅宏, 水野 景太, 今村 幸子, 溝口 和臣, 服部 智久, 加瀬 義夫

株式会社ツムラ製品戦略本部ツムラ研究所

【目的】アルツハイマー病やレビー小体型認知症ではマイネルト基底核の神経細胞が変性し、中核症状に加え興奮、攻撃性、易刺激性などの周辺症状が認められる。抑肝散は臨床および基礎研究で周辺症状の改善効果が報告されているが、抑肝散加陳皮半夏の効果は明らかではない。今回我々はマイネルト基底核破壊モデルの攻撃性に対する抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の効果を比較検討した。【方法】ラットのマイネルト基底核に 40 nmol のグルタミン酸を注入した。攻撃性は Resident-intruder 試験により評価した。攻撃行動が発現した動物に蒸留水、抑肝散および抑肝散加陳皮半夏を 1 回/1 日 7 日間経口投与し、攻撃性を評価した。本研究は株式会社ツムラの動物実験委員会の承認の下で実施した。【成績】抑肝散および抑肝散加陳皮半夏はマイネルト基底核破壊ラットの攻撃行動を有意に抑制した。抑肝散の抑制率は 65.8% ( $P < 0.001$ )、抑肝散加陳皮半夏の抑制率は 44.2% ( $P < 0.01$ ) と、抑肝散の効果の方が強かったが両群間に有意差は認められなかった。【結論】抑肝散と抑肝散加陳皮半夏はマイネルト基底核破壊モデルの攻撃性に対し抑制効果を示した。これらの効果には抑肝散の作用機構、即ち、釣藤鈎成分であるガイソジシメチルエーテルの 5-HT<sub>1A</sub> 受容体刺激作用が関与する可能性が考えられた。

### 158 チアミン欠乏モデルにおける精神神経および消化器症状に対する抑肝散加陳皮半夏の効果

水野 景太, 田淵 雅宏, 今村 幸子, 名畑 美和, 三枝 弥生, 藤塚 直樹, 溝口 和臣, 服部 智久, 加瀬 義夫

株式会社ツムラ製品戦略本部ツムラ研究所

【目的】抑肝散加陳皮半夏は、釣藤鈎、蒼朮、柴胡、茯苓、当帰、川キユウ、甘草、陳皮および半夏の 9 つの生薬より構成され、神経症や不眠症、小児夜泣きなどに適応される。今回我々は、その薬理作用解明の一環として、BPSD 様症状を示すチアミン欠乏 (TD) ラットにおける精神神経および消化器症状に対する抑肝散加陳皮半夏の効果を検討した。【方法】ラットに TD 食を自由摂取させ、TD ラットモデルを作製した。TD 開始日から抑肝散加陳皮半夏エキスを 1 日 1 回連日経口投与した。Resident-intruder 試験にて、攻撃性行動を評価した。ステップ・スルー型受動回避課題にて、TD 開始前に獲得させた電気刺激回避記憶の保持能力を評価した。抑肝散加陳皮半夏の消化器症状に対する作用を検討するため、体重および摂餌量を 1 日 1 回連日測定した。また、半固形状の試験食を用いて胃排出量を測定した。本研究は株式会社ツムラの動物実験委員会の承認の下で実施した。【結果】TD ラットモデルでは、攻撃性行動が増加し、電気刺激回避記憶の保持能力が低下していた。また、TD11 日目以降に体重および累積摂餌量が減少し、胃排出遅延が認められた。抑肝散加陳皮半夏の投与は、TD により認められた上記症状を改善した。【結論】本研究の結果より、抑肝散加陳皮半夏は TD による精神神経および消化器症状に対して有効性を示すことが明らかとなった。

### 160 アミロイドβの毒性コンホマーを極めて特異的に認識する抗体の開発と AD 診断への応用

村上 一馬<sup>1)</sup>, 花木 瑞穂<sup>1)</sup>, 赤木 謙一<sup>2)</sup>, 石井 亮太郎<sup>3)</sup>, 徳田 隆彦<sup>3)</sup>, 前田 雅弘<sup>4)</sup>, 泉尾 直孝<sup>5)</sup>, 清水 孝彦<sup>5)</sup>, 入江 一浩<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>京都大学農学研究科食品生物科学専攻, <sup>2)</sup>医薬基盤研究所, <sup>3)</sup>京都府立医科大学神経内科学, <sup>4)</sup>免疫生物研究所, <sup>5)</sup>千葉大学医学研究院先進加齢医学

【目的】抗 Aβ 抗体は、アルツハイマー病 (AD) の診断・予防・治療において有望視されている。最近本研究者らは、Aβ<sub>42</sub> の 22 番目付近にターン構造をもつ「毒性コンホマー」を標的とした立体構造特異抗体 (11A1) を開発した<sup>1)</sup>。11A1 は、従来抗体では認識が難しかった細胞内毒性オリゴマーを顕著に検出した一方で、毒性コンホマーをあまり形成しない野生型 Aβ<sub>42</sub> にも反応したことから、毒性コンホマーに対する特異性の高いクローンを再探索した。【方法】11A1 開発時に得られた 7 種のモノクローンの特性を、酵素免疫法及び表面プラズモン共鳴法で評価した。【結果と考察】11A1 と比べて、毒性コンホマーに約 10 倍強く結合し、野生型 Aβ<sub>42</sub> に対する反応しないクローンを見いだし、24B3 と命名した [E22P-Aβ<sub>42</sub> に対する K<sub>D</sub> (11A1) = 22.9 nM, K<sub>D</sub> (24B3) = 3.1 nM]。24B3 は、11A1 と同様に、E22P-Aβ<sub>42</sub> の神経細胞毒性を抑制したが、24B3 のみが NMR 解析において Aβ<sub>42</sub> の分子間 β シート形成領域 (Asn27, Ile31) を認識すること、また Aβ<sub>42</sub> の 2 量体モデルペプチドに強く反応することが判明した。さらに、24B3 と N 末抗体 (82E1) を組み合わせた ELISA を構築し、脳脊髄液を予備的に解析した結果、AD 患者において 24B3 が反応する毒性コンホマーあるいはそれからなるオリゴマー量は健康人比べてやや高い傾向が認められた。24B3 は AD 診断に役立つ可能性がある。1) Murakami, K. *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.* 2010, 1, 747.

## 161 血中 A $\beta$ 除去による Alzheimer 病治療をめざして：血液透析患者の大脳皮質内組織学的変化

酒井 一由<sup>1)</sup>、千田 隆夫<sup>2)</sup>、黒田 誠<sup>3)</sup>、川口 和紀<sup>1)</sup>、  
小出 滋久<sup>4)</sup>、金山 恭子<sup>4)</sup>、長谷川 みどり<sup>4)</sup>、  
湯澤 由紀夫<sup>4)</sup>、北口 暢哉<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>藤田保健衛生大学医療科学部臨床工学科、<sup>2)</sup>岐阜大学医学部大学院解剖学、<sup>3)</sup>藤田保健衛生大学病院病理診断科、  
<sup>4)</sup>藤田保健衛生大学腎内科

【目的】我々は、血中 A $\beta$  を除去することにより、脳 A $\beta$  の血中への移行を促進させ、アルツハイマー病 (AD) を治療するシステムを検討している。今までに、血液透析 (HD) によって血中 A $\beta$  が除去できること、血管外からの A $\beta$  の湧出しが起ること、HD 群の老人班数が非腎不全 (CTL) 群と比較し減少傾向にあることを見出した。今回は、HD 群および非透析者 CTL 群大脳皮質の老人斑と細胞変化を病理学的に検討した。【症例および方法】藤田保健衛生大学倫理委員会の承認を得て、剖検例ならびに解剖実習体より、HD 群：58-91 歳 17 名、CTL 群：61-106 歳、16 名の大脳皮質を採取し、銀染染色 (Gallyas, PAM, Bielschowsky's 変法)、抗 A $\beta$  抗体 (clone 4G8, clone DE2)、抗 GFAP 抗体および抗 Iba1 抗体を用いた ABC 法で染色し、鏡検、比較した。【結果】神経細胞数 HD 群 6.5 $\pm$ 3.0, CTL 群 8.3 $\pm$ 4.4/160,000  $\mu$ m<sup>2</sup>、星状膠細胞 HD 群 1.2 $\pm$ 0.9, CTL 群 2.5 $\pm$ 2.7/40,000  $\mu$ m<sup>2</sup>、老人斑 (4G8,diffuse) HD 群 1.5 $\pm$ 2.2, CTL 群 6.6 $\pm$ 6.1/75,000  $\mu$ m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ) であった。CTL 群において老人斑が多数観察された標本では、GFAP 陽性突起が多く観察されたが、HD 群では観察されなかった。【考察】HD 群の方が老人斑が少ないことから、血中 A $\beta$  の除去によって、脳からの A $\beta$  の引き抜きがおこり、神経膠細胞の数が少ないことから、脳内の炎症が抑制されている可能性が示唆された。本研究の一部は科研費 23500531、26282126 及び喫煙科学研究財団の助成による。

## 163 日本人健康成人における新規 BACE1 阻害薬 AZD3293 の薬物動態及びアミロイド $\beta$ への影響

東 典彦<sup>1)</sup>、坂本 慶<sup>2)</sup>、内田 直樹<sup>3)</sup>、Muir Russell<sup>4)</sup>、  
Robert C. Alexander<sup>5)</sup>、Alan R. Kugler<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>アストラゼネカ株式会社研究開発本部、<sup>2)</sup>医療法人相生  
会杉岡記念病院臨床研究センター、<sup>3)</sup>昭和大学医学部薬理  
学講座 臨床薬理学部門、<sup>4)</sup>AstraZeneca Personalized  
Healthcare and Biomarkers iMed (UK)、<sup>5)</sup>AstraZeneca  
Neuroscience iMed (USA) (\*元AstraZeneca  
Neuroscience iMed (USA))

【目的】日本人健康成人を対象に、アルツハイマー型認知症治療薬として開発中の新規経口 BACE1 阻害薬 AZD3293 の薬物動態 (PK) 及び薬力学バイオマーカーの血漿中/脳脊髄液 (CSF) 中アミロイド  $\beta$  ペプチド (A $\beta$ 40, A $\beta$ 42) への影響を検討した。【方法】健康若年者 (パート 1) 及び高齢者 (パート 2) を対象とした二重盲検無作為化第 I 相試験を実施した。パート 1 は AZD3293 (15, 50, 150 mg) 又はプラセボを単回投与、パート 2 は AZD3293 (15, 50 mg) 又はプラセボを単回及び 1 日 1 回、12 日間反復投与 (14 日間に計 13 回投与) した。PK 及び A $\beta$  評価用に採血及び CSF を採取 (高齢者のみ) した。本試験は事前登録 (NCT02005211) のうへ、倫理原則に従って実施した。【結果】パート 1 は 24 例、パート 2 は 16 例に AZD3293 が投与され、死亡及び重篤な有害事象はなく、忍容性は良好であった。AZD3293 投与時の曝露量は若年者と高齢者で同様であり、用量依存的な増加が認められた。高齢者における反復投与後の血漿中 AZD3293 濃度の消失半減期は 14~16 時間であった。AZD3293 投与時の血漿中 A $\beta$ 40 及び A $\beta$ 42 濃度は投与前と比べ全用量で有意に低下した。反復投与後 (14 日目) の CSF 中 A $\beta$ 42 濃度は、15 mg 投与では 63%、50 mg 投与では 79% 低下し、A $\beta$ 40 も同様であった。【考察】日本人健康成人において AZD3293 は血漿中/CSF 中 A $\beta$  を低下させ、安全性・忍容性は良好であることが確認された。

## 162 乳由来ペプチドによるアルツハイマー病モデルマウスの認知機能への効果検討

小林 洋大、山田 明男、山内 恒治、阿部 文明  
森永乳業株式会社食品基盤研究所

【目的】アルツハイマー病の根本的な治療薬がない現在、食事など生活習慣への介入による発症予防や進行抑制についての研究が求められている。食品タンパク質由来のペプチドには多くの生理活性を有する物質が認められており、これまでの研究により乳由来ペプチドに含まれるトリペプチド MKP に強いアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害効果があることを見出している。近年の高血圧治療とアルツハイマー病発症リスクの調査結果より、BBB を通過する ACE 阻害薬はアルツハイマー病のリスクを下げる事が報告されている。そこで ACE 阻害効果をもつ乳由来ペプチドがアルツハイマー病マウスに与える効果について検討を行なった。

【方法】A $\beta$ 25-35 脳室内投与マウスにおける学習障害に対する乳由来ペプチドの改善作用を、Y 迷路試験を用いて評価した。乳由来ペプチドおよび MKP は 9 日間経口投与し、投与 3 日に A $\beta$ 25-35 を脳室内に投与し、投与 9 日に Y 迷路試験を行った。陽性対照として BBB を通過する ACE 阻害剤であるペリンドプリルを投与した。

【結果・考察】乳由来ペプチド投与群および MKP 投与群は、媒体対照群と比較して自発的交替行動率の有意な増加が認められた。この効果は陽性対照として用いたペリンドプリルと同程度であり、乳由来ペプチドの短期記憶障害の強い改善効果が認められた。以上の結果から、乳由来ペプチドがアルツハイマー病のリスクを低下させる機能をもつ可能性が示唆された。

## 164 A $\beta$ 毒性コンホマーの選択的除去は老人班に影響せずアルツハイマー病症状を改善する

泉尾 直孝<sup>1)</sup>、村上一馬<sup>2)</sup>、前田 雅弘<sup>3)</sup>、久米 利明<sup>4)</sup>、  
横手 幸太郎<sup>1)</sup>、入江 一浩<sup>2)</sup>、清水 孝彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>千葉大学大学院医学研究院、<sup>2)</sup>京都大学大学院農学研究  
科、<sup>3)</sup>免疫生物研究所、<sup>4)</sup>京都大学大学院薬学研究科

【目的】A $\beta$  は様々な立体構造を形成することが知られている。これまで我々は、22-23 位においてターン構造を有する A $\beta$ 42 の立体構造が、高い凝集能および神経毒性を示すことを明らかにし、A $\beta$ 42 の「毒性コンホマー」と名付けた。本研究では、毒性コンホマーのアルツハイマー病 (AD) 治療標的としての有用性について検討した。【方法】毒性コンホマーに対する立体構造特異抗体を作製し、得られた 2 つのクローン (11A1<sup>1)</sup> および 24B3) のうち、毒性コンホマーに対する特異性が極めて高い 24B3 についてその性質を解析した。【結果】免疫組織化学染色において、24B3 は 11A1 とは異なり、AD モデルマウス (変異型 PS2, Tg2576<sup>2)</sup>) の老人斑をほとんど染色しなかった。さらに AD モデルマウスに対して、老人斑形成期である 4-7 か月齢において 24B3 (10 mg/kg/week) を受動免疫すると、老人斑数には影響が見られなかったが、高架式十字迷路試験および果作り行動試験におけるスコア低下に対する改善作用が見られた。一方、対照群として用いた抗 A $\beta$ -N 末端抗体 (82E1) による受動免疫は、老人班の数を減少させたものの、行動試験でのスコア低下を改善しなかった。【考察】A $\beta$ 42 の毒性コンホマーは AD の病態形成に重要であり、その選択的除去は有効な治療戦略であることが示唆される。<sup>1)</sup> Murakami, K. et al., *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1*, 747.  
<sup>2)</sup> Toda, T. et al., *J. Biomed. Biotechnol.*, **2011**, *2011*, 617974

## 165 ポリフェノール類によるネプリライシン及び $\alpha$ セクレターゼ活性増強メカニズムの解析

本多 美佳子<sup>1)</sup>, 河野 佑紀<sup>1)</sup>, 堀 祐真<sup>2)</sup>, 渡辺 かつお<sup>2)</sup>,  
大山 要<sup>1),2)</sup>, 浅井 将<sup>1),2)</sup>, 城谷 圭朗<sup>1),2)</sup>, 黒田 直敬<sup>1),2)</sup>,  
田中 隆<sup>1),2)</sup>, 岩田 修永<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学薬学部, <sup>2)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

【背景・目的】 当研究室ではこれまでネプリライシン及び $\alpha$ セクレターゼの活性を増強する天然ポリフェノール類及び脂溶性カテキン誘導体を見出した。しかし、これらのポリフェノール類がどのようなメカニズムで酵素活性を増強するかは不明なままである。そこで本研究では、脳内ポリフェノール受容体または結合タンパク質を同定し、これらの酵素活性誘導メカニズムを明らかにすると共に、その受容体を介する創薬研究の基盤構築を目指した。【方法・結果】 脂溶性カテキンのアルキル鎖末端にカルボン酸を有する誘導体を化学合成し、二種類の磁気ビーズにカップリングさせた。ネガティブコントロールとしてはアルキル鎖のみを固定化した磁気ビーズを用意した。これらの磁気ビーズと神経系細胞またはマウス脳の抽出液（膜画分、細胞質画分）を反応させ、塩濃度勾配で溶出させたサンプルを SDS-PAGE または質量分析法により解析した。その結果、ネガティブコントロール用磁気ビーズには結合せず、二種類のカテキン磁気ビーズの両方に結合する複数のタンパク質を同定した。現在、同定したタンパク質のうち複数回行った実験で再現性が得られた分子の一つに着目し、そのタンパク質をコードする遺伝子の過剰発現系やノックダウンした細胞またはマウス初代培養細胞において、脂溶性ポリフェノール誘導体によるネプリライシン及び $\alpha$ セクレターゼ活性増強作用の変化について検討している。

## 167 Cromolyn Sodium が脳内 $A\beta$ に与える影響の解析

堀 由起子<sup>1),2)</sup>, Shuko Takeda<sup>2)</sup>, Hansang Cho<sup>3)</sup>,  
Susanne Wegmann<sup>2)</sup>, Timothy Shoup<sup>4)</sup>,  
Kazue Takahashi<sup>5)</sup>, Daniel Irimia<sup>3)</sup>, David Elmaleh<sup>4)</sup>,  
Bradley Hyman<sup>2)</sup>, Eloise Hudry<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, <sup>2)</sup>マサチューセッツ総合病院ハーバード大学医学部神経学教室,  
<sup>3)</sup>マサチューセッツ総合病院ハーバード大学医学部  
BioMEMS リソースセンター, <sup>4)</sup>マサチューセッツ総合病院ハーバード大学医学部放射線学教室, <sup>5)</sup>マサチューセッツ総合病院ハーバード大学医学部小児科

【目的】 Cromolyn Sodium は FDA に認可された喘息薬として用いられている。また $A\beta$ の凝集阻害能をもつ化合物 fisetin と構造的な相関があることから、Cromolyn Sodium も $A\beta$ 凝集に影響する可能性が考えられた。そこで、 $A\beta$ に対する効果を *in vitro*, *in vivo* 両面から解析した。

【方法】 まず *in vitro*  $A\beta$  凝集実験により、 $A\beta$  凝集に対する効果を検討した。また *in vivo* での急性効果を検証するために、Cromolyn Sodium を一日に一度、AD モデルマウス APP/PS1 に一週間腹腔内投与した。その後、脳内 $A\beta$ 量を定量すると共に、microdialysis 法を用い脳間質液 (ISF) 中の $A\beta$ 量も測定した。さらに、Cromolyn Sodium による効果のメカニズムを解析するため、microglia による $A\beta$ の取り込みに着目し *in vitro*系にて評価した。

【結果】 *In vitro* 実験において、Cromolyn Sodium は $A\beta$ 凝集を抑制した。また APP/PS1 への急性投与により、可溶性 $A\beta$ を 50%、ISF  $A\beta$ も 30% 減少させることを明らかにした。さらに、アミロイドへの microglia の集積が増加しており、*in vitro* による microglia の $A\beta$ 取り込み実験でも取り込み量の上昇がみられた。

【考察】 Cromolyn Sodium は $A\beta$ 凝集を抑制する効果をもつ。またこの効果により、*in vivo* では microglia による取り込み上昇を介して、脳内からの $A\beta$ クリアランスを促進する可能性がある。

## 166 M13 ファージを担体とした抗 $A\beta$ 抗体を誘導するワクチン開発

宮原 隆二<sup>1)</sup>, 庄司 恵二<sup>1)</sup>, 塩屋 亮平<sup>1)</sup>, 下津 暁子<sup>1)</sup>,  
松下 由依<sup>1)</sup>, 杉村 和久<sup>2)</sup>, 橋口 周平<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>鹿児島大学大学院理工学研究科化学生命工学, <sup>2)</sup>同医歯薬学総合研究科

【目的】 私どもはこれまでの研究で、M13 ファージはアジュバントの添加を必要とすることなく、MyD88 依存的経路で自然免疫を活性化し強い IgG 抗体応答を誘導できること<sup>1)</sup>、また、 $A\beta$  フィブリルを特異的に認識する抗 $A\beta$ ヒト抗体 (B6)<sup>2)</sup>のミモトープペプチドを提示したファージは $A\beta$ 反応性 IgG 抗体を誘導できること<sup>3)</sup>を明らかにしている。本研究では、アルツハイマー認知症 (AD) に対するファージワクチンの効果を検討するため、M13 ファージの g3 および g8 蛋白の N 末側に $A\beta$ の N 末端配列 ( $A\beta$ 1-15) を提示したファージ ( $A\beta$  ファージ) を作製し、誘導される抗体応答について評価した。【方法および結果】 $A\beta$  ファージを C57BL/6 マウスにアジュバントなしで腹腔内投与した結果、免疫後 14 日目から血清中において $A\beta$ 1-15 特異的で、 $A\beta$ 42 を認識する IgG 抗体 (12  $\mu$ g/mL) の誘導が認められた。また、M13 ファージが誘導するファージ特異的 IgG 抗体応答は T 細胞非依存的であった。現在、誘導された抗体の $A\beta$ 線維化阻害活性、 $A\beta$ 反応性の T 細胞活性化の有無について解析しているが、M13 ファージの真核生物における安全性、抗体誘導能を考慮すると、M13 ファージを担体としたペプチドワクチンは AD に対して有効であると考えられる。【参考文献】 (1) Hashiguchi S, et al, BBRC, 402, 19-22, 2010. (2) Yoshihara T, et al, J. Biochem, 143, 475-86, 2008. (3) Tanaka K, et al, J. Neuroimmunol, 236, 27-38, 2011.

## 168 最適化した高周波微弱パルス電流によるアルツハイマー病関連脳内炎症抑制作用

沖田 剛<sup>1)</sup>, 光武 和典<sup>1)</sup>, 高田 雅文<sup>1)</sup>,  
メアリーアン スイコ<sup>1)</sup>, 首藤 剛<sup>1)</sup>, 斉藤 貴志<sup>2),3)</sup>,  
西道 隆臣<sup>2)</sup>, 甲斐 広文<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>熊本大学大学院薬学教育創薬・生命薬科学専攻, <sup>2)</sup>理化学研究所脳科学総合研究センター, <sup>3)</sup>科学技術振興機構 さきがけ

アルツハイマー病 (AD) 病理で見られる「脳内炎症」は、脳の神経細胞死を惹起するため、AD 治療において、その効率的な抑制法の開発が強く求められている。本研究では、これまで我々が見出してきた強力な抗炎症性作用をもつ物理刺激「高周波微弱パルス電流 (MPES)」と、AD 脳内炎症の中心的役割を担うミクログリアに焦点を当て、本刺激の AD 脳内炎症に対する有効性について種々の検討を行った。その結果、MPES は、LPS 活性化ミクログリア細胞株 (BV2・MG6) における各種炎症性サイトカイン及びミクログリア活性化マーカーの発現・分泌を劇的に、且つ、電流刺激の処置時間及び電圧量依存的に抑制した (定量的 RT-PCR 法・ELISA 法)。また、MPES は、次世代型 AD モデルマウス (APPNL-G-F KI マウス, Nat Neurosci. 2014) の見かけ上の脳内炎症は抑制しなかったが (免疫組織化学染色法)、一部の炎症関連遺伝子と炎症性サイトカインの発現を有意に抑制した (マイクロアレイ解析, 定量的 RT-PCR 法)。上述の作用は、低周波微弱パルス電流では見られないことから、本成果は、高周波微弱パルス電流が AD 脳内炎症を抑制する新たなツールになりうることを示唆している。微弱な電流がミクログリアの過剰活性及び、脳内炎症を抑制するという報告はなく、本成果は、今後の AD 研究の発展において、極めて重要な知見を提供するものである。今後は、本刺激の条件をさらに最適化することで、その臨床応用を目指す。

## 169 In vivo スクリーニングシステムを用いたタウ蓄積阻害剤の探索

吉池 裕二, 土屋 由加子, Sheik Mohideen Sahabudeen

国立長寿医療研究センターアルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム

【背景】神経原線維変化の形成に伴い認知機能は低下する。神経原線維変化はタウタンパク質が凝集し細胞内に蓄積したものであるため、タウの凝集抑制は治療戦略と考えられている。【目的】これまで *in vitro* システムを用いたタウ凝集阻害剤の探索が行われてきた。しかし凝集したタウタンパク質が脳内に蓄積するまでには様々なプロセスが存在する。私たちは *in vivo* モデルを用いてタウの脳内蓄積を標的とした薬剤候補の探索を目指すこととした。【方法】野生型ヒトタウ (2N4R) を発現するショウジョウバエを用いた。薬剤を餌に混ぜることで羽化後 1 ヶ月間投与した後、ハエの頭部からタウを生化学的に分画したり行動を解析するなどした。【結果】ハエモデルから抽出した不溶性画分にヒトタウを検出した。この *in vivo* システムではタウの蓄積に伴ってハエの行動に異常が生じることがわかった。タウの凝集阻害剤であるメチレンブルー (MB) 投与は不溶性タウの蓄積を抑制しただけでなくハエモデルの行動異常も改善した。しかし MB 投与には生存率を低下させるなどの毒性もみられた。MB は酸化ストレス応答機構を誘導したことから同様の性質を有し安全性が知られるローズベンガル (RB) を投与したところ、MB ほど効果的ではないものの毒性もなくタウの蓄積を抑制した。【考察】MB や RB をプローブとしてこの *in vivo* システムを用いた薬の探索が考えられる。

## 171 早期アルツハイマー病モデルマウス脳における網羅的リン酸化プロテオーム解析

田川 一彦<sup>1)</sup>, 本間 秀典<sup>1)</sup>, 斉藤 あゆむ<sup>2)</sup>, 藤田 慶大<sup>1)</sup>, 陳 西貴<sup>1)</sup>, 村山 繁雄<sup>3)</sup>, 岩坪 威<sup>4)</sup>, 宮野 悟<sup>2)</sup>, 岡澤 均<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科歯科大学難治疾患研究所・脳統合機能研究センター神経病理学分野, <sup>2)</sup>東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターDNA 情報解析分野, <sup>3)</sup>東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク, <sup>4)</sup>東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

アルツハイマー病の脳におけるキナーゼ活性とアミロイドとタウ病態に関する異常リン酸化シグナルについての理解は未だ十分ではない。また、AD 治療ヒト臨床試験研究より新たな問題が提起されている。本研究では発症前超早期に生じる分子変化を特にリン酸化シグナル異常の観点から解析して、新たな治療標的分子を同定することを目的とした。ハイエンドの質量解析装置を用いて、4つのADモデルマウス脳とヒトAD患者の死後脳におけるリン酸化プロテオーム解析を行い、利用可能な網羅的タンパク質間相互作用データベース情報4種類の統合データに結果を重層し、疾患で変化をきたすリン酸化シグナルネットワークを抽出した。これにより17個のコアタンパク質が同定され、驚くことにこれらの大半は直接結合し、その多くがタウモデルマウスとヒト死後脳でも変化していた。さらに、発症前・ $\beta$  沈着前の超早期に変化するコアタンパク質が存在していた。そのうちのひとつリン酸化 MARCKS のリン酸化阻害とノックダウンが、ADモデルマウスで異常なスパイン形成の回復につながることを2光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージングで明らかにした。本研究は、超早期のADに関わるコアタンパク質とコアネットワークを明らかにし、異常リン酸化シグナルについての再評価と新たな知見を与えたものである。本研究は当該機関の倫理委員会より承認を受けている。

## 170 フェノール化合物は $\alpha$ -synuclein のオリゴマー化を抑制する

高橋 良一<sup>1)</sup>, 小野 賢二郎<sup>1)</sup>, 高村 雄策<sup>2)</sup>, 池田 篤平<sup>1)</sup>, 水口 峰之<sup>3)</sup>, 西条 寿夫<sup>2)</sup>, 山田 正仁<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科), <sup>2)</sup>富山大学大学院医学薬学研究部システム情動科学, <sup>3)</sup>富山大学大学院医学薬学教育部構造生物学研究室

【目的】パーキンソン病など  $\alpha$ -シヌクレイノパチーの病態形成に  $\alpha$ -synuclein 蛋白 ( $\alpha$ S) の凝集・沈着が深く関与している。今回、フェノール化合物による  $\alpha$ S オリゴマー形成の抑制効果を検討した。【方法】光触媒を用い、蛋白を共有結合させる Photo induced cross-linking of unmodified proteins (PICUP) の手法を用いて、 $\alpha$ S をオリゴマー化させた。フェノール化合物 (ミリセチン, ロスマリン酸, クルクミン, ノルジヒドログアイアレチン酸, フェルラ酸) が  $\alpha$ S のオリゴマー形成に及ぼす影響を、PICUP, 電気泳動を行い解析した。PICUP 後、電子顕微鏡・原子間力顕微鏡による形態学的評価を行なった。マウスの海馬スライスを用いて Long-term potentiation (LTP) を測定し、シナプス毒性を評価した。【結果】フェノール化合物は  $\alpha$ S のオリゴマー形成を抑制し、特にミリセチン, ロスマリン酸の抑制効果が強かった。形態学的評価では、フェノール化合物を加え PICUP を行なった場合に  $\alpha$ S の径・高さが小さかった。 $\alpha$ S オリゴマーは LTP を抑制し、シナプス毒性を呈したが、フェノール化合物を作用させると LTP 抑制の程度は軽度となりシナプス毒性が軽減した。【結論】ミリセチンやロスマリン酸をはじめとするフェノール化合物は、 $\alpha$ S オリゴマー形成を抑制した。

## 172 高血圧ラットにおけるテルミサルタンの酸化ストレスと $\alpha$ -シヌクレインに対する効果

福井 裕介, 菱川 望, 佐藤 恒太, 河野 祥一郎, 太田 康之, 山下 徹, 出口 健太郎, 阿部 康二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

【目的】高血圧ラット (SHR-SR) において慢性的な高血圧は酸化ストレスのマーカー (AGE, 4-HNE) の発現やリン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン (pSyn) の異常な蓄積を促進すると考えられている。一方、アンジオテンシン2受容体拮抗薬 (ARB) の一つであるテルミサルタンは降圧効果に加え、脳障害に対する保護的效果を示すことが近年の研究で明らかになってきた。そこで我々は、SHR-SR ラットにおいてテルミサルタンの抗酸化ストレス作用とリン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン蓄積に対する効果について検証した。

【方法】生後3ヶ月の時点で、vehicle 群 (SHR/Ve) と低容量投与群 (SHR/Low)、高容量投与群 (SHR/High) の3群に分け、テルミサルタンを3ヶ月から18ヶ月まで経口投与した。3つのSHR-SRラット群とWistarラット脳を6, 12, 18ヶ月の時点で酸化ストレスマーカー (抗AGE抗体, 抗4-HNE抗体) と抗リン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン抗体により免疫染色を行い、比較検討した。

【結果】SHR/Ve群ではAGE, 4-HNE, pSyn陽性細胞数が、大脳皮質と海馬において加齢に伴い増加した。SHR/Low群では降圧効果は認めなかったが、AGE, 4-HNE, pSyn陽性細胞数は減少した。一方、SHR/High群では降圧効果を伴いながらそれら陽性細胞数は、さらに大きく減少した。

【考察】SHR/Low群において降圧効果を示すことなくAGE, 4-HNEの発現やpSyn蓄積が減少したことから、テルミサルタンは降圧効果のほかにも選択的PPAR- $\gamma$ 活性化作用による脳保護効果を示したと考えられた。

### 173 FUS の発現抑制は dendritic spine の形態異常を引き起こす

横井 聡<sup>1)</sup>, 石垣 診佑<sup>1)</sup>, 宇田川 剛<sup>2)</sup>, 本田 大祐<sup>1)</sup>,  
藤岡 祐介<sup>1)</sup>, 勝野 雅央<sup>1)</sup>, 祖父江 元<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>東北大学大学院薬学系研究科遺伝子制御薬学分野

【目的】ALS / FTLD に関与する RNA 結合蛋白である FUS の dendritic spine (樹状突起棘) への影響を, loss of function のモデルを用いて, 形態学的観点から検討した。【方法】マウス初代培養神経細胞の FUS 発現を抑制する目的で, FUS に対する shRNA (shFUS) を lentivirus により導入し, post-synapse のマーカーである PSD-95 の蛍光免疫染色および GFP 共発現による spine の形態を評価した。また PSD-95 と共結合する因子を, PSD-95 抗体により免疫沈降し, in-solution digestion 法から質量分析を行った。【結果】海馬培養細胞において, PSD-95 particle は dendrite の周囲に多く染色されるが, shFUS 群では有意に dendrite の内部に染色された。GFP により形態評価では, shFUS 群で spine の数および maturation が有意に低下した。PSD-95 の mislocalization は共結合する因子の異常によって生じる既報から, 質量分析を行い, PSD-95 と共結合する蛋白を 902 個同定し, 対象群と shFUS 群で score が 2 倍以上変化する 139 個認めた。【結論】FUS の loss of function は spine morphology に関与し, 興奮性シナプスの足場蛋白である PSD-95 の共結合因子の profile を変化させることが示された。今後は FUS の直接の target を同定し, spine 変性を抑制できる因子を検討する。

### 175 Collagen XXV / CLAC-P の骨格筋における発現制御に関する研究

西尾 周<sup>1)</sup>, 大泉 寛明<sup>1)</sup>, 宗實 悠佳<sup>2)</sup>, 若林 朋子<sup>2)</sup>,  
岩坪 威<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学大学院薬学系研究科, <sup>2)</sup>東京大学大学院医学系研究科

Collagen XXV / CLAC-P は, 発表者らのグループによりアルツハイマー病患者脳老人斑の構成成分 CLAC の前駆体として同定された膜貫通型コラーゲンであり, ノックアウトマウスの解析から, 運動ニューロン軸索の骨格筋内での伸長に必須の分子であることが示されている。本研究では Collagen XXV の発現制御に着目し, 軸索伸長に関わる分子機構の解明を試みた。

胎生期の Collagen XXV の mRNA 発現を検討した結果, 神経系に加え骨格筋にも一過性に強く発現が見られること, 発現量は筋細胞の myotube への分化に伴い増加し, 神経支配が起こる胎生 13 日前後にピークに達して, その後は myotube の成熟に従い減少することがわかった。また, 骨格筋の軸索支配を欠損する *Hb9* 欠損マウスの解析や, マウス骨格筋の初代培養細胞の脱分極刺激実験から, Collagen XXV 発現量の抑制機構として, 運動ニューロン支配に伴って生じる骨格筋の興奮が重要な役割を担う可能性が示唆された。

これらの結果から, 運動ニューロン軸索が骨格筋と結合を生じる過程において, 骨格筋由来の Collagen XXV が重要な役割を担う可能性が示された。

### 174 JIP1b-KLC 相互作用による APP 輸送制御

千葉 杏子<sup>1)</sup>, 野澤 啓輔<sup>1)</sup>, 荒関 雅彦<sup>1)</sup>, 金城 政孝<sup>2)</sup>,  
鈴木 利治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>北海道大学大学院薬学研究院神経科学研究室, <sup>2)</sup>北海道大学大学院先端生命科学研究院細胞機能科学研究室

【目的】APP 軸索輸送の障害は Aβ 産生の増加を招く (Science [2005] 307, 1282; EMBO J. [2007] 26, 1475) ことから, その輸送制御機構の解明は重要である。我々はこれまでに APP がアダプタータンパク質 JIP1b を介し, Kinesin-1 サブユニットである KLC と結合することを報告してきたが, JIP1b の役割については未解明であった。今回, APP 軸索輸送における JIP1b の機能解明を目的として実験を行った。

【方法】野生型および JIP1 欠損マウスより調製した初代培養神経細胞に APP-EGFP を発現させ全反射顕微鏡により軸索輸送を観察した。また, 様々な JIP1b 変異体を用いた回復実験により, APP 輸送調節を担う JIP1b ドメインを解析した。

【結果】JIP1 の欠損により, APP 順行性軸索輸送は速度が野生型の半分近くまで低下し, 順頻度も低下した。この現象は野生型 JIP1 の発現により回復するが, KLC 結合領域を欠損または 1 アミノ酸置換した JIP1b 変異体では回復が見られなかった。

【考察】JIP1b-KLC1 の相互作用は効率的 APP 軸索輸送に必要であることが示された。APP が秩序だった輸送を受けることは, APP のアミロイド非産生的代謝を維持する上で重要である。JIP1b-KLC 結合の制御の解明は, APP の生理機能および Aβ 産生の分子機構解明に寄与する。

・本研究の実行には, ヒト検体サンプルは利用しない。

### 176 ダウン症患者におけるアミロイド易蓄積性についての研究

浅井 将<sup>1),2)</sup>, 川久保 昂<sup>1)</sup>, 森 亮太郎<sup>1)</sup>, 金城 亜衣美<sup>2)</sup>,  
木村 祥子<sup>2)</sup>, 高島 志風<sup>2)</sup>, 城谷 圭朗<sup>1),2)</sup>, 岩田 修永<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大院医歯薬ゲノム創薬学, <sup>2)</sup>長崎大薬ゲノム創薬学

21 番染色体がトリソミーとなるダウン症 (Down syndrome, DS) 患者では早期からアルツハイマー病 (Alzheimer's disease) 様病理が観察される。AD の一次原因物質である Aβ の前駆体タンパク質をコードする APP 遺伝子が 21 番染色体に存在することから, 1.5 倍増加する Aβ 産生が原因であると考えられてきた。一方, APP 遺伝子に変異を有する家族性 AD の一家系では, 変異によって Aβ 産生が約 6 倍増加するものの DS 患者と AD 発症年齢に大きな差はない。このことは, AD 発症が単純な Aβ 量に依存しないことを意味する。そこで, 21 番染色体の DS 責任領域に存在する DYRK1A (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 1A) および RCAN1 (regulator of calcineurin 1) について, AD 発症を加速させる要因を解析した。

DYRK1A または RCAN1 を過剰させた神経系細胞を用いて, 脳内の主要 Aβ 分解酵素ネプリライシン (nepriylsin, NEP) の酵素活性を測定した。DYRK1A または RCAN1 の過剰発現で NEP 活性の低下を引き起こし, 共発現によってさらに増強した。さらに DS 患者由来の線維芽細胞における NEP 活性は健常者由来のそれと比較して有意に低下していた。21 番染色体の DS の責任領域に存在する DYRK1A および RCAN1 の過剰発現は NEP の活性を低下させることにより, DS 患者で 1.5 倍増加した Aβ に対して分解低下を引き起こし, Aβ 産生系ばかりでなく Aβ 分解系においても AD 発症をより促進させることが示唆された。



## 177 エゴマ油の精神・神経機能への影響と $\alpha$ -リノレン酸代謝を検証するヒト介入試験

橋本 道男<sup>1)</sup>, 加藤 節司<sup>2)</sup>, 田邊 洋子<sup>1)</sup>, 片倉 賢紀<sup>1)</sup>, 紫藤 治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>島根大学医学部環境生理学, <sup>2)</sup>(社医)仁寿会加藤病院

【目的】近年,  $\omega$ -3系脂肪酸の $\alpha$ -リノレン酸(LNA)の機能性が注目され, とくに, 地中海式料理で用いられるオリーブ油をエゴマ油( $\alpha$ -リノレン酸を約60%含む)にかえた当該料理により高齢者の認知機能が向上した, との報告がなされている. その機序として, LNAはEPAやDHAに変換されることに起因すると示唆されているが確証はない. 本介入試験は, エゴマ油の精神・神経機能への影響とLNA代謝を検証するために行った. 【方法】30-80歳の健常者45名(30~59歳24名, 60~80歳21名)を本介入試験参加者とした. 試験開始前に採血・評価した後, エゴマ油の摂取を開始した(LNA3g/日). 開始3か月, 6か月, 10ヶ月後にその効果を検証した. 治験者全員のうつ病とやる気(Apathy)指数を, 高齢者ではMMSE, HDS-Rを用いて認知機能をそれぞれ評価した. 【結果】摂取前と摂取後の比較: 1) 血清と赤血球膜のLNAは, 摂取3, 6, 10ヶ月後では有意に増加し, EPAは血清では3, 6, 10ヶ月後では増加したものの, 赤血球膜では有意な増加が認められず, DHAは, むしろ6ヶ月, 10ヶ月後の赤血球膜では低下した. 2) 6ヶ月後のHDS-Rの総合点は増加した. 【結語】エゴマ油摂取による認知機能向上効果が示唆された. ヒトではLNAからEPAへの変換の可能性はあるが, DHAへは変換されないとと思われる.

## 179 アルツハイマー型認知症における頭部T2\*強調画像の有用性: 多発性微小出血患者の特徴

高澤 隆紀<sup>1)</sup>, 池田 憲<sup>1)</sup>, 長澤 潤平<sup>1)</sup>, 平山 剛久<sup>1)</sup>, 清塚 鉄人<sup>2)</sup>, 岩崎 泰雄<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東邦大学医療センター大森病院神経内科, <sup>2)</sup>三宿病院神経内科

【目的】多発性脳微小出血(CMB)を有するアルツハイマー型認知症(AD)患者の臨床的特徴と放射線学的所見を検討した. 【方法】DSM-IVでprobable ADと診断した患者を対象に臨床所見と頭部MRI所見を検討した. CMBは1.5テスラのT2\*強調像で脳実質内に直径10mm以下の円形な低信号域と定義し, 局在部位により葉状(L)型と深部/テント下(D/I)型に分類した. 多発性CMBはL領域とD/I領域にそれぞれCMBが8個以上と定義した. 【結果】AD患者は550名(男性238名, 女性312名)で, 平均年齢(SD)は78.4(7.7)歳, 男性78.3(8.1)歳, 女性78.6(7.5)歳であった. 1個以上のCMBを有する患者は133名(男性55名, 女性78名)で, 有病率は24.0%(男性23.1%, 女性25.0%)であった. 多発性L型CMBの有病率は49名(8.9%), 男性15名(6.3%), 女性34名(10.9%)であった. 多発性D/I型CMBの有病率は44名(8.0%), 男性23名(9.7%), 女性21名(6.7%)であった. 多発性L型CBM患者は認知症の急速な進行, 脳出血や脳アミロイド血管症(CAA)関連炎症の発症, 1年後にCMB数の増加, 無症候性皮質下出血が描出された. 多発性D/I型CMB患者では高血圧の有病率が有意に高く, 大脳白質病巣が高度であった. 一部の多発性CBM患者に脳血流SPECTを施行し, 脳血流障害の程度が顕著であった. 【結論】多発性CMBを有するAD患者の特徴は, 病巣分布によりL型では認知症の進行が早く脳出血を発症しやすい重度なCAAであり, D/I型では高血圧性脳動脈硬化所見の併発が示唆された.

## 178 個体レベルのスクリーニングによるアルツハイマー病治療薬の開発

津田 玲生<sup>1)</sup>, 小又 尉広<sup>2)</sup>, 山崎 泰豊<sup>3)</sup>, 市原 沙織<sup>1)</sup>, 林 永美<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立研究開発法人国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター創薬モデル動物開発研究プロジェクトチーム, <sup>2)</sup>名古屋大学医学系研究科 環境労働衛生学, <sup>3)</sup>国立研究開発法人国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター治療薬探索研究部

【目的】アルツハイマー病(AD)の発症には長い時間を要することから, 治療薬の開発にはADの発症を短時間で, 経時的かつ定量的に評価できる創薬開発に適したモデル系の開発が必須である. 我々は創薬開発に資するモデル系をショウジョウバエおよびマウスで構築し, 個体レベルでのAD治療薬の開発を目指している. 【材料・方法】ショウジョウバエを用いてアミロイド $\beta$ (A $\beta$ )による神経毒性を短時間で定量的に評価する系を確立した. さらに, スクリーニングで得られた薬剤を哺乳動物で検定するため, 新規マウスモデルを確立している. 具体的には神経細胞と内耳有毛細胞との共通性に着目して, ADの原因因子であるアミロイドペプタ(A $\beta$ )を内耳有毛細胞で過剰発現する系統を作製し, A $\beta$ による毒性効果を聴覚の異常でモニターできる系を開発している. 【結果・考察】ショウジョウバエを用いた個体レベルのスクリーニングを行い, 100種類の化合物から構成された植物性食品由来成分からA $\beta$ による神経機能低下を抑制する活性を持つ化合物を5種類同定することに成功した. これらの幾つかについては, A $\beta$ による神経変性効果に対しても抑制効果を示している. 現在, これら候補薬剤については, 新規マウスモデルに投与することにより哺乳動物での作用検定を進めている. このようにショウジョウバエとマウスを組み合わせた解析系からADに対する疾患修飾薬を見いだしたい.

## 180 冠状断MRIの海馬厚と側脳室下角径でVSRADによるアルツハイマー病の萎縮を評価する

中塚 智也, 石川 ルミ子, 粕谷 秀輔, 小田島 正幸, 福岡 努, 寺田 一志

東邦大学佐倉病院放射線科

【目的】ルーチンで撮像する冠状断FLAIRと再構成された冠状断T1強調像(T1WI)での海馬最大厚と側脳室下角最大径の測定が, アルツハイマー病(AD)に特異的な相対萎縮の簡便な評価法となるか否かを検討する. ADに特異的な相対萎縮値(Zスコア)は, VSRAD advanceを用いて算出する. 【方法】2011~2013年に認知症精査目的で3D T1WIを含むMRIを施行および臨床的にADと診断された23例(年齢; 80.8 $\pm$ 3.4歳, 男性: 女性; 6: 17, MMSE score; 19.3 $\pm$ 3.8)を後方視的に検討した. 22例は鑑別診断のために123I MIBG心筋シンチグラフィを施行されており, その全例で後期相H/M比は正常であった. 各々の症例でAC-PC線に垂直かつ乳頭体を含む冠状断FLAIR, 再構成された冠状断T1WIで海馬最大厚と側脳室下角最大径を測定し, 海馬萎縮比(HAR; 側脳室下角最大径/海馬最大厚)を算出した. また, 3D T1WIを用いてVSRAD advanceで関心領域のZスコアを求め, HARとの相関解析を施行した. 【成績】冠状断FLAIRでのHARは右0.97 $\pm$ 0.37, 左0.91 $\pm$ 0.35, VSRADでのZスコアは右2.12 $\pm$ 1.33, 左1.91 $\pm$ 0.89, 相関係数は右0.60, 左0.72であった. 再構成された冠状断T1WIでのHARは右1.10 $\pm$ 0.43, 左1.00 $\pm$ 0.31, 相関係数は右0.77, 左0.86であった. 【結論】ルーチンで撮像する冠状断FLAIRと再構成された冠状断T1WIでの海馬最大厚と側脳室下角最大径の測定は, ADに特異的な相対萎縮を評価するのに簡便かつ有用な方法である.

### 181 健常コホートからみたヒト脳内神経回路に年齢が及ぼす影響

祖父江 元<sup>1)</sup>, 渡辺 宏久<sup>1),2)</sup>, エビファニオ バガリナオ<sup>1)</sup>,  
前澤 聡<sup>1),3)</sup>, 森 大輔<sup>1),4)</sup>, 磯田 治夫<sup>1),5)</sup>, 長縄 慎二<sup>1),5)</sup>,  
原 一洋<sup>2)</sup>, 川畑 和也<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科・脳とこころの研究センター, <sup>2)</sup>名古屋大学神経内科, <sup>3)</sup>名古屋大学脳神経外科,  
<sup>4)</sup>名古屋大学精神科, <sup>5)</sup>名古屋大学放射線科

【目的】年齢が解剖学的、機能的脳内神経回路におよぼす影響を健常高齢者において検討する。【方法】名古屋大学脳とこころの研究センターにおいて実施している健常者脳内神経回路 1,000 名コホート研究における初期登録 200 例を対象とし、ACE-R 89 点以上、肉眼的に中等度以上の脳萎縮は白質病変を有しない症例において脳容積画像、拡散 MRI、安静時機能的 MRI を行い、VBM 解析、TBSS 解析、独立成分分析、ネットワーク解析、seed based 解析を行った。【結果】年齢に伴い、辺縁系を中心とした脳萎縮を認め、側脳室前角から側脳室周囲を中心とした TBSS 解析における解剖学的白質線維の障害が出現する一方で、安静時脳機能 MRI を用いた独立成分分析ではデフォルトモードネットワーク、セイリアンスネットワーク、エグゼクティブコントロールネットワークをはじめとする主要安静時ネットワークは良く保たれていた。また、92 箇所を設定した関心領域同士における安静時ネットワーク結合は、年齢に伴い減少している領域よりも増加している領域を多数認めた。【結論】今回の研究結果は、年齢とともに脳萎縮は進行し、解剖学的結合等は減少するが、機能的結合がむしろ増加することで脳機能が維持されている可能性を示唆している。脳の老化から認知症に至る病態を解明する上で、脳が潜在的に有するダイナミックな代償機転を考慮する必要がある。

### 183 アルツハイマー病における言語性記憶または視覚性記憶と局所脳血流の関連

林 聡<sup>1)</sup>, 寺田 整司<sup>1)</sup>, 佐藤 修平<sup>2)</sup>, 大島 悦子<sup>1)</sup>,  
栗栖 海吏<sup>1)</sup>, 池田 智香子<sup>1)</sup>, 岡久 祐子<sup>1)</sup>, 高木 学<sup>1)</sup>,  
横田 修<sup>1)</sup>, 山田 了士<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学,  
<sup>2)</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学

【背景】様々な認知機能の中でも、記憶の障害は、アルツハイマー病 (AD) の初期から見られる中核的な症候である。多くの例では、言語性記憶 (VeM) と視覚性記憶 (ViM) は、ほぼ同程度に障害されているが、両者の障害の程度が大きく異なっている場合も稀ではない。本研究は、AD 患者を対象として、VeM または ViM の成績と局所脳血流 (rCBF) との関連を調べ、障害の神経基盤を探ることを目的としている。【方法】岡山大学病院精神科神経科の物忘れ外来を 2006 年 1 月から 2012 年 3 月に受診した AD 患者 204 名を対象とした。VeM と ViM の成績は Wechsler Memory Scale revised (WMS-R) を用いて評価し、局所脳血流は 99mTc- ECD SPECT を施行し、SPM8 を用いて検査成績との相関を調べた。なお、本研究は岡山大学病院倫理委員会にて承認され、対象者及び親族には十分な説明を実施し書面にて同意を得た。【結果】年齢・性別・教育歴・Mini Mental State Examination (MMSE) 得点の影響を除いて、VeM または ViM と rCBF との相関を調べたところ、VeM スコアは左帯状回・右楔前部の rCBF と、ViM スコアは右楔前部・右帯状回の rCBF と有意に相関していた。【結論】AD 患者において、posteromedial cortices (PMC) はエピソード記憶に重要な役割を果たす領域である。本研究により、軽度 AD 患者においては、VeM の障害は両側 PMC と、また ViM の障害は右 PMC と密接に関連している可能性が示された。

### 182 aMCI から AD への Converter 予測指標としての NAA と MI の比較

渡辺 俊之<sup>1),2),3)</sup>, 椎野 顕彦<sup>4)</sup>, 秋口 一郎<sup>1),3)</sup>

<sup>1)</sup>京都光華女子大学健康科学部医療福祉学科, <sup>2)</sup>滋賀医科大学脳神経外科, <sup>3)</sup>宇治武田病院神経内科, <sup>4)</sup>滋賀医科大学分子神経科学研究センター

【目的】1H-MRS を用いて aMCI 患者の NAA 濃度と MI 濃度の絶対値を定量し、AD への Converter を予測する。【被験者】3 年間の経過観察中に aMCI から AD に convert した 10 名と aMCI に留まった 12 名。両群の年齢、教育歴、MMSE の初診時の平均値に有意差なし。【方法】1H-MRS の測定には 1.5T 装置を用い、TR2000ms、TE30ms に設定した。Single Voxel 法によって得られた 1-MRS データの解析には LCmodel を援用し絶対値 (mmol/L) を算出した。測定関心領域は両側海馬と後部帯状回とした。AD への Converter と Non-converter の 2 群に分けて、初診時点における NAA と MI 濃度の平均値の差を比較し、次に Converter の検出感度と特異度を算出した。【結果】両側海馬の NAA 濃度の平均値は Non-converter 群が 8.16、Converter 群が 6.84 で、Converter 群で有意 ( $p < 0.001$ ) に低値であった。両側海馬の MI 濃度の平均値は Non-converter 群が 7.66、Converter 群が 7.68 で両群には有意差を認めなかった。次に両側海馬の NAA 濃度の平均値を指標とすると、cut-off 値を 7.6 に設定した場合、Converter の検出感度と特異度はともに 1.0 で、ROC 曲線下面積は 1.0 であった。一方、両側海馬の MI 濃度の平均値を指標とすると、cut-off 値を 7.5 に設定した場合、感度 0.4、特異度 0.3、ROC 曲線下面積 0.43 と、いずれも低値であった。【結論】1H-MRS 研究では海馬を関心領域とする NAA 濃度の定量が、MI 濃度に比べ aMCI から AD に移行する患者の検出に有用であることが示された。

### 184 アルツハイマー病における白質病変と脳灌流画像法

栗栖 海吏<sup>1)</sup>, 寺田 整司<sup>1)</sup>, 大島 悦子<sup>1)</sup>, 池田 智香子<sup>1)</sup>,  
林 聡<sup>1)</sup>, 横田 修<sup>1),2)</sup>, 山田 了士<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学教室,  
<sup>2)</sup>きこエスポワール病院

【背景】アルツハイマー病 (AD) では、大脳白質病変 (WMH) を合併しやすいことが知られている。しかし、AD 患者における WMH が、臨床症状や局所脳血流に、どのような影響を及ぼすのかは必ずしも明らかではない。本研究は、WMH を持つ AD 患者の局所脳血流や臨床症状について調査検討した。【方法】岡山大学精神科神経科の忘れ外来を受診した患者に対して頭部 MRI 検査を行い、Scheltens による WMH 評価尺度を用いて、WMH の定量化を行った。WMH 得点の低い AD 患者 28 人と、性別・年齢・認知機能をマッチさせた WMH 得点の高い AD 患者 28 人とを対象として、二群比較を行った。また、全症例に、SPECT と神経心理学検査を実施し、SPECT 画像は SPM8 で解析した。【倫理面への配慮について】本研究は岡山大学病院の倫理委員会にて承認され、対象者やその家族から書面による同意を得て行った。【結果】WMH 得点の高い AD 患者は、WMH 得点の低い AD 患者よりも、NPI の無関心の得点が高い。また、WMH 得点の低い AD 患者と比較して、WMH 得点の高い AD 患者では、下前頭回と中前頭回で有意に局所脳血流が低かった。【結論】AD 患者における白質病変は、局所脳血流や臨床症状に影響を与えている可能性がある。大脳白質病変の目立つ AD 患者では、無為を呈しやすいことに注意が必要である。

## 185 後期高齢者における ECD によるアルツハイマー型認知症の診断能の検討

佐々木 全英<sup>1)</sup>, 坂本 卓子<sup>1)</sup>, 菅原 典夫<sup>1),3)</sup>, 古郡 規雄<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>つがる西北五広域連合つがる総合病院精神科, <sup>2)</sup>弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座, <sup>3)</sup>青森県立精神保健福祉センター

【目的】80歳以上の後期高齢者のアルツハイマー型認知症(AD)診断において、ECD-eZIS解析における80歳代Normal Data Baseの有用性について検討する。

【方法】H26.11.1からH27.5.31まで、当院精神科を物忘れで受診し、脳血管疾患の既往がなく、ECD脳血流SPECTを実施した80歳以上の症例を対象とした。問診、採血及び頭部MRIからADと診断した20例(平均年齢83.15歳、平均HDS-R16.8、男性5人、女性15人)と、加齢性変化のみと診断した4例(平均年齢82.5歳、平均HDS-R26、男性1例、女性3例)の計24例。SPECTデータを従来70歳代NDBと80歳代NDBのそれぞれでeZIS解析を行い、Specific VOI analysis(SVA)結果の値を算出した。eZIS解析からのADの診断は、SeverityとExtentの両方が基準値を超えたものとして検討した。なお、臨床診断で使用したデータの解析であり、対象者への不利益や危険は生じえない。

【結果】70歳NDBでは感度95%、特異度25%であった。80歳NDBでは感度75%、特異度50%であった。

【考察】症例数が少ないこと、知能検査をせず正常診断とした症例もあり、MCIが含まれた結果、特異度が低下している可能性は否定できない。また、初診時中等度以上である症例に対しても初期アルツハイマー型認知症診断支援のためのSVA結果を利用している点の問題があるかもしれない。

【結論】重症度を考慮しないでeZISをAD診断に使用する場合、80歳NDBが診断能を高めるかどうかは今後も検討が必要である。

## 187 早発性および遅発性ADにおける皮質下糖代謝変化: FDG-PETによる発症前からの縦断的研究

飯塚 友道<sup>1)</sup>, 亀山 征史<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>(公財)結核予防会複十字病院神経内科, <sup>2)</sup>国立国際医療研究センター放射線核医学科

【Objective】To examine metabolic changes over time in early-onset vs late-onset AD (EOAD vs LOAD), we investigated the longitudinal decline in rCMRglc by FDG-PET and SPM12. 【Methods】Patient selection: 1) received twice examination of FDG-PET, 2) characteristic image views of AD in recent FDG-PET, 3) initial FDG-PET was taken before onset, 4) without AChEI administration. 【Results】Before onset, EOAD already showed mildly decreased pattern of AD, whereas LOAD did not. As disease progressed, CMRglc in LOAD declined in ACC, PCC and PAC, while relative preservation was observed in basal ganglia, sensorimotor cortex, thalamus, pons, cerebellum and basal forebrain. In contrast, CMRglc in EOAD markedly decreased in PreFC, parietotemporal cortex and caudate head. Relative preservation was limited in occipital cortex and cerebellum. 【Conclusion】The difference in subcortical metabolism between EOAD and LOAD already occurred in the early stage of the disease.

## 186 長谷川式簡易知能スケールの再検討(2): ADにおける右頭頂葉血流との「逆相関」

中塚 晶博<sup>1)</sup>, 金田 朋洋<sup>1)</sup>, 中村 馨<sup>1)</sup>, 関 隆志<sup>1)</sup>, 片山 宗一<sup>2)</sup>, 目黒 謙一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学CYRIC 高齢者高次脳医学, <sup>2)</sup>総合南東北病院高齢神経精神科

【背景】アルツハイマー病(AD)で障害される認知ドメインとして近時記憶、遂行機能、視空間認知機能が挙げられる。長谷川式簡易知能スケール改定版(HDS-R)は我国の臨床現場で広く用いられているが、視空間性機能に比べ言語性機能と遂行機能評価に重点が置かれている。今回我々は脳血流に基づく生物学的な重症度とHDS-R点数との関連について検討した。【方法】総合南東北病院高齢神経精神科外来を受診しNINCDS-ADRDAにてADと診断された患者81名(平均年齢80.8歳)を対象に全例MRIとIMP-SPECT、神経心理検査としてHDS-Rその他を実施した。解析はSPM8及びSnPM13を用い、有意水準はFamily Wise Error 補正を用いて $p < 0.001$  (SPM),  $p < 0.05$  (SnPM)とした。【結果】HDS-R平均得点は17.3点であった。SPM, SnPMともに右頭頂葉にてHDS-R得点との間に有意な逆相関がみられた。HDS-R下位項目のうち5物品想起、数字逆唱と同部位血流の間にも逆相関がみられたが、5物品想起は左側頭後頭部で正の相関も認められた。【考察】右頭頂葉にHDS-Rの点数と逆相関する部位がみられた。HDS-Rが言語性の機能評価に重点を置いている結果、HDS-R低得点者のうちで評価項目外の機能(例えば視空間性認知機能)が相対的に保たれている症例が存在する場合、該当する部位の血流とHDS-Rの得点が逆相関する可能性がある。認知症の重症度評価にHDS-Rを用いる場合、右半球機能検査と相補的に用いる必要があると思われる。

## 188 PiB皮質集積数値指標の比較: DVR (Logan, SRTM2)とSUVR

藤原 謙<sup>1)</sup>, 加藤 隆司<sup>1),2)</sup>, 木村 裕一<sup>4)</sup>, 岩田 香織<sup>1)</sup>, 深谷 直彦<sup>2)</sup>, 新畑 豊<sup>3)</sup>, 乾 好貴<sup>2)</sup>, 伊藤 健吾<sup>1),2)</sup>, 中村 昭範<sup>1)</sup>, MULNIAD study group<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センター放射線診療部, <sup>3)</sup>国立長寿医療研究センター脳機能診療部, <sup>4)</sup>近畿大学生理工学部システム生命科学科

【目的】<sup>11</sup>C-PiB動態解析で得られるDVR (Logan, SRTM2)とSUVRの比較を行い、PiB集積の評価に最適な方法を検討した。【方法】健常高齢者(CN)28例、アルツハイマー病(AD)9例を対象とした。標準脳アトラス(AAL)上で小脳皮質を参照領域として設定し、70分間のPiBダイナミック画像からPMOD3.4を用いてSRTM2法、Logan法の2種類の方法でDVR画像を作成した。また、同じ参照領域を用いて投与後50分から70分間のSUVR画像を作成した。3種の画像を、関心領域の数値と視覚評価で比較した。本研究は倫理委員会承認の下、被験者のインフォームドコンセントを得て実施した。【結果】全37例のDVR (SRTM2)とSUVR間の $R^2$ (決定係数)は0.81、線形近似直線は $y = 0.96x + 0.17$ だった。DVR (Logan)とSUVR間は $R^2$ が0.97、 $y = 1.37x - 0.22$ だった。また、視覚評価に対するROC曲線下面積(AUC)は、SUVRが0.99、DVR (Logan)が0.99、DVR (SRTM2)が0.90だった。視覚評価は、3種の画像間で概ね一致していたが、DVR (SRTM2)は他の方法では判断が難しい軽微な集積をより明瞭に描出した例がみられた。【考察】SUVRはプラス、DVR (Logan)はマイナスのバイアスが各々かかることを再確認した。DVR (SRTM2)は真値に最も近いと考えられるが、ノイズの影響を受けやすいことが示された。また、陽性・陰性の判定能はSUVRとDVR (Logan)間でほぼ同等で、どちらも高い識別能を示し、簡便なSUVRでも高い精度の集積評価が可能と考えられる。

**189** MCI due to AD における converter の予測検査

椎野 顯彦<sup>1)</sup>, 渡辺 俊之<sup>2)</sup>, 白樫 義知<sup>3)</sup>, 遠山 育夫<sup>1)</sup>,  
秋口 一郎<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>滋賀医科大学分子神経科学研究センターMR 医学研究部  
門, <sup>2)</sup>光華女子大学医療福祉学科, <sup>3)</sup>康生会武田病院神経  
内科, <sup>4)</sup>光華女子大学健康科学部

【目的】北米の ADNI 研究で脳の PiB PET が実施されている症例を対象に、MCI から AD に convert するサロゲートマーカーとして FDG PET と VBM の有用性を検討した。【方法】北米 ADNI 研究で公開されているデータの中で PiB PET が実施されている症例は 103 例で、この中で検査開始時の診断が aMCI であった 65 例を対象とした。判別評価には cross-validation を行った。【結果】ADNI 研究において PiB PET を実施している MCI の 65 例の中で、初回の検査で PiB 陽性は 45 例、陰性は 20 例であった。FDG PET, PiB PET, ADAS-cog, VBM により AD へのコンバートの予測能力を調べる目的で ROC 曲線下面積 (AUC)、感度、特異度、正診率、オッズ比を求めた。FDG PET による AD へのコンバートの予測は、正診率が 57.4%、オッズ比 1.20 と他の画像検査と比べて低い値であった。VSRAD advance による VBM の解析では、正診率は 62.6%、オッズ比 1.53 と正診率、オッズ比は FDG PET よりも高い値であった。BAAD による VBM の解析では、左海馬を関心領域とした場合で正診率が 64.2%、オッズ比 1.64 と FDG PET よりも良好な結果であった。海馬以外の領域を加えると正診率は 72.1、オッズ比 2.29 であり、PiB PET に近い結果であった。【結論】MCI due to AD の症例におけるコンバートの予測精度を検討した結果、FDG PET よりも VBM の方が高い精度を示した。

**191** PiB-PET 陽性 MCI における認知機能の経年変化の検討

石橋 正人, 木村 成志, 藤岡 秀康, 片山 徹二,  
天野 優子, 藪内 健一, 麻生 泰弘, 松原 悦朗

大分大学医学部神経内科学講座

【目的】PiB-PET 陽性を示す健忘型 MCI における認知機能の経年的変化を評価し、アルツハイマー型認知症 (AD) への移行率を明らかにする。

【方法】当院において健忘型 MCI と診断した 65 歳以上 85 歳未満の高齢者で、(1) PiB-PET 陽性、(2) 1 年間以上経過観察をしえた、32 例 (男: 女 = 12: 20, 平均年齢 76.8 歳) を対象とした。全例に初診時と約 1 年後に認知機能検査 (ADAS) を施行した。ADAS の経時的変化を Wilcoxon の順位和検定で比較した。

【結果】認知機能は、PiB 陽性 MCI 26 例中 10 例で低下した。ADAS の平均値は初診時 11.3±4.7 点から 1 年後 13.3±4.9 点となり、年間変化値は 2.03 であった。前後で有意差はなかった。

【結語】これまでに当施設におけるアミロイド PET の検討では、健常高齢者の 28%、MCI の 55.3% が陽性であることを報告した。今回、PiB-PET 陽性 MCI における認知機能の経時的変化を検討した。

**190** atypical AD と mixed AD の臨床画像的検討

木村 成志, 安部 芳武, 石橋 正人, 高橋 竜一, 松原 悦朗  
大分大学医学部神経内科学講座

【目的】当施設で経験した atypical AD および mixed AD 症例の臨床診断の課題を明らかにする。【方法】65 歳以上 85 歳未満の軽度認知障害者 (MCI) 45 例 (男: 女 = 16: 29, 平均年齢 76.6 歳) に神経心理学的検査 (MMSE, ADAS-cog, WMS-R)、血液・髄液検査、3.0T MRI, PiB-PET, FDG-PET を施行し、atypical AD (Posterior variant of AD) と mixed AD (AD/DLB) と診断しえた症例を対象とする。Typical AD と臨床画像所見を比較検討する。【結果】MCI 45 例中 24 例 (53%) が PiB 陽性あり、この内 1 例を atypical AD, 2 例を mixed AD と診断した。Posterior variant of AD は、図形模写が高度に障害されており、WMS-R でも視覚的記憶が低下していた。MRI では後頭葉の萎縮、PiB では AD と類似部位に集積、FDG では側頭頭頂葉に加えて後頭葉に代謝低下を認めた。AD/DLB は、注意・集中力の低下に比して遅延再生が保たれていた。FDG で後頭葉の代謝低下を認め、髄液検査ではリン酸化タウの有意味な増加はなかった。MIBG 心筋シンチでは、後期像で軽度低下していた。【考察】DLB の臨床症状が乏しい病初期や DLB と AD の合併例では、アミロイド PET のみでは AD との鑑別が困難であり、脳脊髄液検査、MIBG 心筋シンチ、ダットスキャンなどを組み合わせて評価する必要がある。

**192** アミロイド陽性認知機能正常高齢者におけるネットワーク機能の変化: 脳磁図による検討

中村 昭範<sup>1)</sup>, Cuesta Pablo<sup>2)</sup>, 加藤 隆司<sup>1)</sup>, 岩田 香織<sup>1)</sup>,  
文章 昌彦<sup>1)</sup>, 新畑 豊<sup>1)</sup>, 服部 英幸<sup>1)</sup>, 櫻井 孝<sup>1)</sup>,  
伊藤 健吾<sup>1)</sup>, MULNIAD study group<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター, <sup>2)</sup>Center for Biomedical  
Technology, Complutense University of Madrid

【目的】認知機能正常高齢者において、脳内アミロイド蓄積に伴って神経ネットワークに機能的変化が生じているかどうか、脳磁図を用いて Functional Connectivity (FC) を解析した。【方法】対象は認知機能正常の高齢者で、PiB-PET でアミロイド陽性と判定された (CN+) 13 名、及び陰性と判定された (CN-) 32 名で、年齢、性別、教育歴、MMSE や記憶検査成績に群間差は認めなかった。閉眼状態で 5 分間の安静時脳磁図を測定し、Default Mode Network 内の FC を、Phase locking value を用いて解析した。【結果及び考察】1) Precuneus 内に限定して解析した局所 FC は、CN+ 群で CN- 群よりも有意に低下しており ( $p < 0.001$ )、その程度と脳内アミロイド蓄積との間に負の相関があることが認められた。2) 一方、Precuneus から他の DMN 領域への領域間 FC は、全般的に CN+ 群で CN- 群よりも有意に増大しており ( $p < 0.001$ )、脳内アミロイド蓄積とは正の相関が認められた。3) 更に、同一被検者に対して、VSRAD による海馬萎縮度、FDG-PET による脳局所糖代謝、resting state fMRI による FC の評価も行ったが、いずれの検査でも CN+ と CN- 群間に有意な差は認められなかった。以上の結果より、脳磁図はアミロイド蓄積に伴うネットワークの機能変化を、他のイメージングモダリティよりも高感度に捉えることができる可能性があり、アルツハイマー病発症前の早期の病態把握に有用であると考えられた。

### 193 Florbetaben を用いたアミロイドイメージングの検討

馬島 恭子<sup>1)</sup>, 緒方 雄史<sup>3)</sup>, 長田 高志<sup>1)</sup>, 田淵 肇<sup>2)</sup>,  
 亀山 征史<sup>3)</sup>, 山縣 文<sup>2)</sup>, 三村 将<sup>2)</sup>, 鈴木 則宏<sup>1)</sup>,  
 村上 康二<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>慶應義塾大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>慶應義塾大学医学部 精神神経科, <sup>3)</sup>慶應義塾大学医学部放射線診断科核医学部門

【目的】2004年のチオフラビン誘導体である [<sup>11</sup>C] PiB の登場以来,  $\beta$ -amyloid のイメージングが低侵襲的に行えるようになった。 [<sup>11</sup>C] PiB に引き続き, PiB を [<sup>18</sup>F] 標識した Flutemetamol, スチルベン系の Florbetapir (AV-45), Florbetaben (AV-1) が開発された。本研究では, 認知機能正常者における Florbetaben を用いたアミロイドイメージングについて報告する。【方法】対象は, 認知機能正常な人間ドック受診者および, パーキンソン病, 主観的記憶障害, うつの患者で, 同意取得後に Florbetaben を用いたアミロイドイメージングを施行した。結果は「正常」ないし「アミロイド蓄積」と告知し, 「アミロイド蓄積」と告知した場合には, 当院メモリークリニックの受診を勧めた。なお本研究は当大学医学部倫理委員会より承認を得て行っている。【結果・考察】Florbetaben の使用は, 我が国では当院が3施設目であり, IBA 社製多目的自動合成装置を用いた合成は我が国で最初である。初回施行の4例中1例において, アミロイドの蓄積を良好に判定し得た。今後, 更なる症例を蓄積し検討していく予定である。

### 195 PiB-PET を施行した物忘れ外来受診患者における vascular risk factors についての検討

笠原 浩生, 池田 将樹, 牧岡 幸樹, 池田 佳生  
 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

【目的】当院物忘れ外来を受診した患者のうち PiB-PET を施行した患者について, vascular risk factors (VRFs) と認知症の関連について検討を行った。【方法】2011年10月から2015年1月まで当院物忘れ外来を受診した患者のうち, PiB-PET を施行した患者70例(平均年齢71歳, 男性32例, 女性38例)を対象とした。高血圧, 糖尿病, 脂質異常症など VRFs の有無につき評価を行った。PiB-PET の判定は視診で行った。なお, 本研究は実施にあたり, 当院倫理委員会の承認を受けている。【結果】対象の70例のうち, 42例(60.0%)が PiB-PET で大脳皮質に高い集積を認めた。42例の臨床診断としては, 32例がアルツハイマー病, 2例がレビー小体型認知症, 1例が軽度認知障害, 1例が脳アミロイドアンギオパシー, 1例が大脳皮質基底核変性症, 5例が原因不明であった。糖尿病の有無がはっきりしている41例について PiB-PET 結果との関係について検討を行ったところ, PiB-PET 陽性患者の43.5%が糖尿病であったのに対し, PiB-PET 陰性患者では27.8%が糖尿病であった。【考察】PiB-PET 陽性患者で糖尿病の頻度が高い傾向があり, PiB-PET の陽性度と糖尿病との関係が示唆される結果であった。PiB-PET 結果と糖尿病以外の VRFs との関連については現在検討中である。

### 194 アミロイド陽性の MCI・AD 患者における肥満・やせと脳局所糖代謝の変化

杉本 大貴<sup>1),2),3)</sup>, 中村 昭範<sup>4)</sup>, 岩田 香織<sup>4)</sup>, 佐治 直樹<sup>1)</sup>,  
 新畑 豊<sup>5)</sup>, 加藤 隆司<sup>4)</sup>, 伊藤 健吾<sup>4)</sup>, 鳥羽 研二<sup>1)</sup>,  
 櫻井 孝<sup>1)</sup>, MULNIAD study group<sup>1),2),4),5)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センターバイオバンク, <sup>3)</sup>神戸大学大学院保健学研究科, <sup>4)</sup>国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部, <sup>5)</sup>国立長寿医療研究センター脳機能診療部

【目的】アミロイド陽性の MCI および AD 患者において, 肥満・やせと脳局所糖代謝との関連を明らかにする。【方法】解析対象者は PiB-PET にてアミロイド陽性と判定された34名である[AD 14名, MCI 20名, 女性21名(61.8%), 平均74.1±6.1歳]。身体計測指標として, 身長, 体重, 腹囲を計測し, Body mass index (BMI) および waist height ratio [WHR; 腹囲(cm)/身長(cm)]を算出した。認知機能は MMSE, 脳局所糖代謝は FDG-PET にて評価した。統計解析は, Statistical Parametric Mapping (SPM 8) を用いて, 身体計測指標と脳糖代謝との関連性を重回帰分析にて検討した。本研究は国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認の元を実施した。【結果】対象者の BMI は  $21.8 \pm 2.8$ , WHtR は  $0.53 \pm 0.1$  であった。SPM を用いた解析では, 内側前頭前野の局所糖代謝は, 年齢, 性別, 教育歴で調整後, BMI 及び WHtR と有意な正の相関を示し (FDR corrected  $p < 0.05$ ), 更に MMSE を調整因子に加えても結果は同等であった。一方, MRI の Voxel-Based Morphometry で同様の検討を行った結果では, 内側前頭前野の皮質ボリュームと BMI や WHtR に有意な相関は認められず, FDG-PET の結果は, 解剖学的な変化よりも機能的な変化を示していると考えられた。【結論】認知機能や脳萎縮を考慮しても BMI, WHtR と内側前頭前野の糖代謝と関連が認められ, 認知症では体重減少が内側前頭前野の機能低下と関連する可能性が示された。

### 196 PiB ダイナミック PET 早期画像により脳血流/糖代謝画像の代用は可能か?

岩田 香織<sup>1)</sup>, 乾 好貴<sup>2)</sup>, 藤原 謙<sup>1)</sup>, 辻本 昌史<sup>3)</sup>,  
 福田 耕嗣<sup>3)</sup>, 遠藤 英俊<sup>3)</sup>, 中村 昭範<sup>1)</sup>, 伊藤 健吾<sup>1),2)</sup>,  
 加藤 隆司<sup>1),2)</sup>, MULNIAD Study Group<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センター放射線診療部, <sup>3)</sup>国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

【背景と目的】PiB PET の撮像法として, PiB 静注時から連続的にデータ収集する方法がある。早期において PiB は, 老人斑の密度より脳血流に依存して分布すると考えられている。そこで, 早期のデータから脳血流や脳糖代謝に相当する画像を抽出可能かを検討した。【方法】対象は, PiB PET 陰性で FDG PET 正常の認知機能正常者18例 (CN,  $69.0 \pm 5.8$  歳), PiB 陽性の AD 患者9例 (AD,  $73.0 \pm 7.9$  歳)。PiB PET は PiB 静注時から70分間連続収集し, この中から初期の0-60, 0-100, 0-180, 0-240, 0-420秒の画像を作成した。FDG PET は, 投与後30分から30分間の撮像を行った。各々の種類の画像について, CN を正常対照群として低下部位の Z スコア画像を作成した。また, CN, AD それぞれにおいて, PiB 早期画像と FDG 画像を群間比較した。本研究は, 倫理委員会の承認の下, 説明と同意を得て実施した。【結果と考察】CN と AD の画像を群間比較したとき, 糖代謝低下パターンに最も近かった早期画像は, 0-180秒の画像だった。個々の CN および AD の0-180秒画像を, 正常対照群データベースと 3D-SSP で比較したところ, 同一個人の糖代謝低下パターンに近い低下パターンが得られたが, 楔前部での検出はやや弱い傾向にあった。その原因として, 0-180秒画像には静脈洞の高い放射能が影響していると考えられた。【結語】PiB PET の早期画像は, 脳血流/糖代謝の画像を代用できる可能性があるが, さらに最適な時間条件を調整する必要がある。

## 197 正常高齢者の認知機能の経時的変化：アミロイド PET 陽性群と陰性群の違い

倉坪 和泉<sup>1),2)</sup>, 加藤 隆司<sup>1),2),3)</sup>, 岩田 香織<sup>1),2)</sup>,  
木村 ゆみ<sup>1),2),5)</sup>, 新畑 豊<sup>2),4)</sup>, 伊藤 健吾<sup>1),2),3)</sup>,  
中村 昭範<sup>1),2)</sup>, MULNIAD study group<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センターMULNIADstudy group, <sup>3)</sup>国立長寿医療研究センター放射線診療部, <sup>4)</sup>国立長寿医療研究センター脳機能診療部, <sup>5)</sup>愛知淑徳大学心理医療科学研究科

【目的】認知機能正常高齢者のアミロイド PET 陽性群 (PiB+ 群) と陰性群 (PiB- 群) における認知機能の経時的変化の違いを明らかにすることである。【方法】対象は認知機能正常者で、PiB+ 群 12 名 (71.92±4.6 歳) と PiB- 群 43 名 (69.14±5.3 歳) であった。認知機能検査として MMSE, ADAS-Jcog, WMS-R の論理的記憶 1, 2 (LM1, LM2), JART を実施した。余暇活動度 (最近 6 ヶ月)、運動量 (1 日の平均歩数) を算出した。脳 MRI 画像から白質小血管病変スコア (PVH スコア, DSWMH スコア), VSRAD 処理による灰白質萎縮度, 白質萎縮度を得た。各項目をベースラインと 1 年後に測定した。本研究は倫理委員会承認の下、被験者への説明と同意を得て実施した。【結果】PiB+ 群と PiB- 群で年齢と教育年数, 余暇活動度, 運動量に差はなかったが, PVH, DSWMH に有意な差が認められた。経過 1 年で, PiB- 群では, 全認知機能スコアが上昇傾向を示し, 有意なのは MMSE, LM2, JART であった。PiB+ 群では, JART が上昇し, MMSE, LM1, ADAS-Jcog は低下傾向を示した。経過 1 年で, 運動量と余暇活動度は PiB- 群では増加傾向, PiB+ 群では減少傾向を示した。【考察】PiB- 群では, 多くの認知機能テストにスコアの上昇が認められたが, PiB+ 群の有意な変化は JART のスコア上昇のみであった。これは認知機能の向上というよりは, 検査の反復による学習効果の影響と推定される。この効果に寄与する要因として, アミロイド蓄積の他に白質の小血管性病変が関与している可能性がある。

## 199 軽度認知障害, アルツハイマー病患者におけるタウ PET プローブ [<sup>18</sup>F] THK-5351 の臨床評価

大宮 佳奈子<sup>1)</sup>, 岡村 信行<sup>1),2),3)</sup>, 原田 龍一<sup>2)</sup>,  
古本 祥三<sup>3)</sup>, 古川 勝敏<sup>4)</sup>, 石木 愛子<sup>4)</sup>, 田代 学<sup>3)</sup>,  
荒井 啓行<sup>4)</sup>, 谷内 一彦<sup>1),3)</sup>, 工藤 幸司<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, <sup>2)</sup>東北大学加齢医学研究所ニューロ・イメージング研究部門, <sup>3)</sup>東北大学サイクロトロロンRI センター, <sup>4)</sup>東北大学加齢医学研究所老年医学分野

【目的】タウ PET プローブ [<sup>18</sup>F] THK-5351 は, 従来型のプローブ ([<sup>18</sup>F] THK-5105, [<sup>18</sup>F] THK-5117) でみられた白質領域における集積を減らし, 病変検出感度を高める目的で新たに開発された。本プローブの臨床的有用性を確認するため, 軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー病 (AD) 患者を対象とした PET 検査を実施した。また [<sup>18</sup>F] THK-5351 集積量と臨床的重症度との関連性について調べた。【方法】東北大学病院倫理委員会の承認を経て, 本臨床研究を実施した。健康人, MCI, AD 患者の計 34 名を対象に, [<sup>18</sup>F] THK-5351 投与後の PET 撮像を行った。プローブ集積の指標として投与 50-60 分後の SUV 対小脳比を算出した。【成績】AD 患者におけるプローブ集積が側頭葉内側部, 大脳皮質で観察され, 特に下部側頭葉における集積が顕著であった。MCI におけるプローブ集積は AD に比べて軽微であり, 集積部位も側頭葉領域に局限していた。MCI, AD 患者の側頭葉におけるプローブ集積量は MMSE スコアや ADAS-cog スコアと有意に相関し, 認知症の重症化に伴って上昇した。【結論】 [<sup>18</sup>F] THK-5351 は脳内タウ病理像を画像化する PET プローブとして有用性が高いと考えられた。

## 198 [<sup>18</sup>F]THK-5117 PET によるアルツハイマー病タウ病理像の経時的評価

岡村 信行<sup>1),2),3)</sup>, 石木 愛子<sup>2)</sup>, 古川 勝敏<sup>2)</sup>, 原田 龍一<sup>3)</sup>,  
富田 尚希<sup>2)</sup>, 古本 祥三<sup>4)</sup>, 田代 学<sup>4)</sup>, 荒井 啓行<sup>2)</sup>,  
谷内 一彦<sup>1),4)</sup>, 工藤 幸司<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, <sup>2)</sup>東北大学加齢医学研究所老年医学分野, <sup>3)</sup>東北大学加齢医学研究所ニューロ・イメージング研究部門, <sup>4)</sup>東北大学サイクロトロロンRI センター

【目的】アルツハイマー病患者におけるタウ病理像の経時変化と認知機能低下との関連性について調べるため, タウ PET プローブ [<sup>18</sup>F] THK-5117 の脳内集積量の経時的追跡を行った。【方法】東北大学病院倫理委員会の承認を経て, 本臨床研究を実施した。計 10 名の AD 患者 (平均 MMSE スコア 21.2 点) および健康高齢者を対象として, 平均 1.3 年の間隔において [<sup>18</sup>F] THK-5117 PET 検査, 認知機能評価を計 2 回実施した。各脳領域における [<sup>18</sup>F] THK-5117 投与 60-80 分後の SUV 対小脳比 (SUVR) を計測し, その 1 年当たりの変化量を算出した。【成績】AD 患者の中下側頭回, 紡錘状回において SUVR 値の有意な上昇 (5.8~6.1%) を認めたが, 健康高齢者における同領域の SUVR 値はほぼ不変 (0.7~1.4%) であった。各個人の ADAS-cog スコアの年間変化量は, 中下側頭回における [<sup>18</sup>F] THK-5117 SUVR 値の変化量と有意に相関した。【結論】 [<sup>18</sup>F] THK-5117 集積によって反映される AD 患者タウ病理像の進行は側頭葉領域で顕著であった。その変化は認知機能障害の進行速度と密接に関連しており, タウ蛋白を標的とした治療が認知症進行の抑止に結びつく可能性が高いと考えられた。

## 200 進行性核上性麻痺におけるタウ PET トレーサー [<sup>18</sup>F] THK-5351 画像

石木 愛子<sup>1)</sup>, 原田 龍一<sup>3)</sup>, 富田 尚希<sup>1)</sup>, 岡村 信行<sup>2),3)</sup>,  
古川 勝敏<sup>1)</sup>, 工藤 幸司<sup>3)</sup>, 荒井 啓行<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学加齢医学研究所老年医学分野, <sup>2)</sup>東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, <sup>3)</sup>東北大学加齢医学研究所ニューロ・イメージング研究

【背景】進行性核上性麻痺 (PSP) は 4 repeat tau の蓄積により引き起こされる神経変性疾患である。我々は新規タウイメージング用 PET トレーサー [<sup>18</sup>F] THK-5351 を用いたアルツハイマー病 (AD) 患者の脳内タウ病変の生体画像化に成功しており, また PSP を含めた非 AD タウオパチー脳において 3 および 4 repeat tau への結合性を *in vitro* で確認している。今回我々は PSP 患者に対し初めての [<sup>18</sup>F] THK-5351 PET スキャンを施行し, そのタウ病変の分布を確認したため, 報告する。【方法】症例は 78 歳男性, 1 年前からの歩行困難および認知機能障害が主訴であった。 [<sup>18</sup>F] THK-5351 PET スキャン, MRI, 心理検査 (MMSE) を施行し, [<sup>18</sup>F] THK-5351 投与 50-60 分後の各脳領域におけるトレーサー集積量の対小脳比 (SUVR) を算出, SUVR 画像を作成した。その分布につき健康者および AD 患者画像と比較した。【結果】健康者における [<sup>18</sup>F] THK-5351 SUVR は全脳で低値であった。PSP 症例の MRI では PSP に特徴的である hamming bird sign が認められ, [<sup>18</sup>F] THK-5351 集積は橋および中脳, 基底核において高値であり, 側頭葉内側から外側にかけて集積値が高い AD 症例とは分布が異なっていた。【結論】 [<sup>18</sup>F] THK-5351 PET スキャンによって, PSP 症例における脳幹部のタウ病理像を生体画像化することが可能であった。 [<sup>18</sup>F] THK-5351 は AD と非 AD タウオパチーとの鑑別診断に有用である可能性が高いと考えられる。

## 201 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 PET による MAPT 遺伝子変異症例のタウイメージング

篠遠 仁<sup>1)</sup>, 佐原 成彦<sup>1)</sup>, 島田 斉<sup>1)</sup>,  
ゾーレック ツビグニュー<sup>2)</sup>, 池内 健<sup>3)</sup>, 羽生 春夫<sup>4)</sup>,  
石井 賢二<sup>5)</sup>, 古賀 俊輔<sup>2)</sup>, 樋口 真人<sup>1)</sup>, 須原 哲也<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター,  
<sup>2)</sup>Mayo Clinic, <sup>3)</sup>新潟大学脳研究所, <sup>4)</sup>東京医科大学高齢  
診療科, <sup>5)</sup>東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研  
究部

【目的】 Microtubule-associated protein tau (MAPT) 遺伝子変異症例におけるタウ病変の脳内分布を PET で明らかにする。【対象および方法】 対象は N279K 変異 3 例 (42 歳, 48 歳, 48 歳), R406W 変異 1 例 (61 歳), G272V 変異 1 例 (47 歳) である。健康者 13 例 (45±10 歳) を対照とした。これらの被験者にタウ PET リガンドである  $[^{11}\text{C}]$  PBB3 を静脈投与し, PET で脳内放射能を測定した。同日に  $[^{11}\text{C}]$  PiB PET を撮像した。 $[^{11}\text{C}]$  PBB3 PET では小脳皮質を参照領域として標的領域との, 各症例の PBB3 結合増加域を検出した。また N279K, R406W, G272V の剖検脳において PBB3 のタウ病変への結合性を検討した。【結果】 被験者全例で PiB (Aβ) 陰性であった。MAPT 遺伝子変異の全例で, 側頭葉内側を中心とした PBB3 結合の増加がみられた。特に認知症を呈した N279K の 1 例と R406W の 1 例において, 大脳皮質の広範な領域で PBB3 結合が増加しており, N279K では白質においても PBB3 結合の増加がみられた。剖検脳の側頭葉内側切片において, N279K ではオートラジオグラフィで白質に  $[^{11}\text{C}]$  PBB3 結合が高く, PBB3 蛍光染色で threads や coiled body がみられた。R406W, G272V では灰白質に  $[^{11}\text{C}]$  PBB3 結合が高く, PBB3 蛍光染色で CA1, subiculum, 海馬傍回に神経原線維変化や ghost tangle がみられた。【結論】  $[^{11}\text{C}]$  PBB3 PET にて非アルツハイマー病タウオパシーにおける種々のタウ病変を捉えることができる。

## 203 Episodic memory 障害をもつ MCI 患者脳における TDP-43 の検討

太田 康之<sup>1),2)</sup>, トレンブリ シンシア<sup>3)</sup>,  
シュナイダー ジュリー<sup>4)</sup>, ベネット デイビッド<sup>4)</sup>,  
キャロン フレデリック<sup>3)</sup>,  
ジュリアン ジャンピエール<sup>2)</sup>, 阿部 康二<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>岡山大学大学院脳神経内科学, <sup>2)</sup>ラバル大学医学部,  
<sup>3)</sup>ラバル大学薬学部, <sup>4)</sup>ラッシュアルツハイマー病セン  
ター

【目的】 Alzheimer's disease (AD) および Mild cognitive impairment (MCI) 脳の病理において, Transactive response DNA binding protein 43 (TDP-43) の病的沈着が認められるが, その病的意義については解明されていない。近年, Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 脊髄において TDP-43 が p65 nuclear factor κB (NF-κB) と結合し, ALS 病態に関与することが報告されたため, AD 病態においても同様の所見を認めるかを調べた。【方法】 臨床的に診断された MCI (n = 12), AD (n = 12) および No cognitive impairment (NCI, n = 12) の剖検脳 (側頭葉) を用い, 免疫沈降と免疫染色にて TDP-43 と p65 の結合を調べた。【結果】 4 人の MCI 患者 (MCI-p) 側頭葉の神経核において, TDP-43 と p65 の結合を高頻度に認め, これらの患者の高次脳機能検査では Episodic memory 障害が目立つことが判明した。【結論】 Episodic memory 障害を伴う MCI (MCI due to AD) は AD に移行しやすいことから, MCI-p 患者は MCI due to AD の可能性が高いと考えられた。TDP-43 は p65 と結合することで NF-κB を活性化し, MCI 脳の神経変性を引き起こし, AD 発症に関与する可能性が高いと考えられた。

## 202 高齢者タウオパシーを疑う認知症患者の PBB3-PET タウイメージング

竹内 潤<sup>1)</sup>, 安宅 鈴香<sup>1)</sup>, 島田 斉<sup>4)</sup>, 樋口 真人<sup>4)</sup>,  
和田 康弘<sup>3)</sup>, 塩見 進<sup>2)</sup>, 渡辺 恭良<sup>3)</sup>, 須原 哲也<sup>4)</sup>,  
嶋田 裕之<sup>1)</sup>, 伊藤 義彰<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市立大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>大阪市立大学医学部核  
医学, <sup>3)</sup>理研ライフサイエンス技術基盤研究センター, <sup>4)</sup>  
放射線医学総合研究所

【目的】 アミロイドイメージング PiB-PET が陰性で高齢者タウオパシー (嗜銀顆粒認知症: DG, 神経原線維優位型認知症: NFTD) が疑われる症例に新規タウイメージング PBB3-PET を行い, その特徴を明らかにする。【方法】 本研究は大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て行った。対象は PiB-PET が陰性で高齢者タウオパシーを疑う認知症患者 8 例。PBB3-PET は放射線医学総合研究所のプロトコルを改編して合成した。投与後 70 分間の頭部 dynamic 撮影を行い, 後半 30 分から 50 分の画像を加算し小脳を参照領域とした SUVR 画像を作成した。健康若年者 1 名, 健康高齢者 2 名, アルツハイマー型認知症 (AD) 2 名の画像と比較した。【結果】 健康若年者では皮質に PBB3 の集積をみとめず陰性所見, AD では皮質に高度の集積を認め陽性所見であった。高齢健康者では AD ほど強くないものの皮質に集積を認めた。PiB 陰性認知症患者 8 例では内側側頭葉に優位な PBB3 の集積を認め, 他の皮質には集積がめだたない症例と他の大脳皮質へも集積を認めた症例が存在したが詳細は今後の統計解析が必要と思われる。【結論】 PiB 陰性で高齢者タウオパシーを疑う症例では内側側頭葉優位に PBB3 の集積が確認でき, 背景病理を反映している可能性が推測された。

## 204 Alzheimer 病における Tom1 と Tom1 関連タンパクの発現に関する免疫組織学的検討

牧岡 幸樹<sup>1)</sup>, 山崎 恒夫<sup>2)</sup>, 高玉 真光<sup>3)</sup>, 池田 将樹<sup>1)</sup>,  
岡本 幸市<sup>3)</sup>, 池田 佳生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>群馬大学医学系研究科脳神経内科学, <sup>2)</sup>群馬大学大学院  
保健学研究科, <sup>3)</sup>老年病研究所附属病院

【目的】 Alzheimer 病 (AD) には, アミロイド β 蛋白 (Aβ), リン酸化 Tau 蛋白 (pTau) などの異常タンパク質が蓄積するが, この要因のとしてタンパク分解機構異常が関与すると考えられている。タンパク分解機構には, ユビキチン・プロテアソーム系, オートファジー・ライソゾーム系が存在し, AD では両方の異常が存在すると考えられている。Tom1 はユビキチンリガーゼであるが, 近年, オートファジーにも関与すると報告された。今回我々は Tom1 と Tom1 に関連した蛋白に注目し, 免疫組織学的な検討を行う。【方法】 海馬を含むホルマリン固定パラフィン包埋切片を抗 Tom1 抗体, また Tom1 と関連する蛋白である Tollip, Myo6 などに対する抗体を用い免疫組織学的検討を行った。【結果】 抗 Tom1 抗体染色では, 多数の Dystrophic Neurite (DN), Perisomatic granule (PSG), また少数の Neurofibrillary tangle (NFT) が染色された。連側切片では, Tom1 陽性の DN は Aβ, pTau 陽性だった。共焦点顕微鏡を用いた蛍光 2 重染色による検討では, Tom1 は DN, NFT において, Ubiquitin, pTau と共局在をしていた。また Tom1 関連蛋白も DNs に局在していた。【結論】 AD において観察される多くの構造物に Tom1, Tom1 関連蛋白が局在することが確認された。このことから, AD の Aβ, pTau といった異常タンパク質蓄積の過程で, Tom1 が何らかの重要な役割をしている可能性が示唆された。

## 205 APP 遺伝子重複による家族性アルツハイマー病および脳アミロイド血管症の1剖検例

横山 裕<sup>1)</sup>, 豊島 靖子<sup>2)</sup>, 鈴木 正博<sup>3)</sup>, 春日 健作<sup>4)</sup>,  
橋立 英樹<sup>5)</sup>, 染矢 俊幸<sup>1)</sup>, 高橋 均<sup>2)</sup>, 池内 健<sup>4)</sup>,  
柿田 明美<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学医歯学総合病院精神科, <sup>2)</sup>新潟大学脳研究所病理学分野, <sup>3)</sup>楽山会三島病院神経内科, <sup>4)</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, <sup>5)</sup>新潟市民病院病理診断科

【背景】アミロイド前駆体タンパク (APP) 遺伝子重複は、若年発症型家族性アルツハイマー病 (FAD) と脳アミロイド血管症の原因として欧州で同定され、近年、Kasuga らが本邦の2家系を報告した。我々は、このうちの1剖検例を経験したので臨床病理学的所見を報告する。【症例】死亡時60歳、女性。52歳時に物忘れで発症した。53歳時にMRIで多発微小脳出血、SPECTで頭頂葉と後部帯状回の血流低下、髄液タウ上昇、遺伝子解析でAPP遺伝子重複が判明した。56歳時から脳出血を繰り返し、てんかん発作もみられた。60歳時に肺炎で死亡した。【剖検所見】脳重は1,170g。海馬を含め脳萎縮は軽度であった。組織学的には、クモ膜下腔と大脳皮質の血管に多量のアミロイドβ沈着を認め、脳全体に出血と虚血病変を認めた。多数の老人斑と神経原線維変化を認めたが、神経細胞脱落は比較的軽度であった。老人斑は大型のものも見られ、海馬にはRose-petal like plaqueが散見された。扁桃体に多数のレビー小体を認めた。【考察】PSEN1やAPP変異のFAD例と比較すると脳萎縮は軽度であった。アミロイドβやタウは高度に蓄積しているにも拘わらず、神経細胞脱落は比較的軽度であった。ダウン症と共通する組織学的特徴が認められた。このことから、本症例の病態形成に、APPの発現量増大による総アミロイドβ生産量増加が関与していると考えられた。

## 207 抗コリン活性のアルツハイマーの認知機能への影響：長谷川式簡易スケールを用いて

小西 公子<sup>1)</sup>, 堀 宏治<sup>2)</sup>, 蜂須 貢<sup>3)</sup>, 谷 将之<sup>4)</sup>,  
富岡 大<sup>2)</sup>, 北嶋 由佳<sup>5)</sup>, 稲本 淳子<sup>2)</sup>, 岩波 明<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>東京都立東部療育センター薬剤部, <sup>2)</sup>昭和大学横浜市北部病院・メンタルケアセンター, <sup>3)</sup>昭和大学薬学部・臨床精神薬学講座, <sup>4)</sup>昭和大学医学部精神神経科, <sup>5)</sup>順天堂大学医学部・麻酔科学教室

背景：抗コリン活性 (AA) は記憶力低下などの認知機能の低下をもたらすとされる。しかし、AAと認知機能の関係を本邦で最も頻用されている評価尺度である改定長谷川式認知症スケール (HDS-R) を用いて評価した報告はない。対象と方法：BPSDを呈し、(独法) 下総精神科医療センターを受診したアルツハイマー病 (AD) の76症例の血清中抗コリン活性 (SAA) を測定し、SAA陽性群 (SAA (+) 群, n=26) とSAA陰性群 (SAA (-) 群, n=50) に二分し、認知機能検査をHDS-Rを用いて評価し、両群間で比較した。結果と考察：背景因子には有意差が認められなかったが、SAA (-) 群と比較しSAA (+) 群では、HDS-Rの総得点、即時再生得点、遅延再生得点、時間と場所の見当識得点が有意に低値であった。この結果は、AAは記憶領域の低下以外にも見当識障害とも関係することが示唆され、より身近な見当識領域の低下をもたらすことが推測された。我々は過去にAAはADの進行にも関与する可能性を報告しているが、見当識障害は記憶力低下とともにADの進行に伴って障害が強くなることから、AAがADの進行に関与する可能性がさらに支持されたと考えている。また、AAとの関連が示唆されているせん妄状態での困惑状態を見当識障害が説明するものと考え、AAとせん妄の関係を示唆する所見であると考えた。

## 206 シアル酸化は Alzheimer 病や他の tauopathy の病理学的構造物に共通する特徴である

長嶺 俊<sup>1)</sup>, 山崎 恒夫<sup>2)</sup>, 牧岡 幸樹<sup>1)</sup>, 藤田 行雄<sup>1)</sup>,  
高玉 真光<sup>3)</sup>, 岡本 幸市<sup>3)</sup>, 横尾 英明<sup>4)</sup>, 池田 佳生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学, <sup>2)</sup>群馬大学大学院保健学研究科, <sup>3)</sup>老年病研究所附属病院, <sup>4)</sup>群馬大学大学院医学系研究科病態病理学

【目的】シアル酸化は蛋白の主要な翻訳後修飾のひとつである。Alzheimer 病 (AD) の神経原線維変化 (NFT) がシアル酸化していることは既に知られているが、顆粒空胞変性 (GVD) や他の神経変性疾患に特徴的な構造物がシアル酸化しているかどうかはまだ知られていない。本研究では神経変性疾患に特徴的な病理学的構造物のシアル酸化を評価した。【方法】AD脳6例、Parkinson 病 (PD) 脳3例、多系統萎縮症 (MSA) 脳5例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 脳6例、進行性核上性麻痺 (PSP) 脳1例、Pick 球を伴う前頭側頭葉変性症 (PickD) 脳1例、神経核内封入体病 (NIID) 皮膚1例、正常対照脳6例のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから切片を作成し抗シアル酸化抗体などで免疫染色した。【結果】ADのNFTやGVDや老人斑内の変性神経突起がシアル酸化していた。老人斑の amyloid core はシアル酸化していなかった。また、PSPの globose type NFT、PickDの Pick 球や ballooned neuron がシアル酸化していた。一方、PDの Lewy 小体、MSAの glial cytoplasmic inclusion、ALSの Bunina 小体や skein-like inclusion や round inclusion、NIIDの核内封入体、lipofuscin 顆粒、corpora amylacea、melanin 顆粒はシアル酸化していなかった。【考察】tauopathy に特徴的な病理学的構造物が共通してシアル酸化していることを発見した。ADやその他の tauopathy ではシアル酸化が p-tau の凝集に重要な役割を果たしているかもしれない。

## 208 神経疾患における脳脊髄液および血液バイオマーカーの検討

仲田 崇, 瓦林 毅, 中畑 直子, 中村 琢洋, 若佐谷 保仁,  
東海林 幹夫

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座

【目的】神経疾患における脳脊髄液 (CSF) および血液バイオマーカーを測定し、鑑別診断における有用性について検討した。【方法】平成18年1月1日から平成26年11月30日までに当科外来を受診し、各種神経疾患が疑われた患者104例 (アルツハイマー病 (AD) 10例、軽度認知障害 (MCI) 5例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 12例、パーキンソン病 (PD) 10例、多系統萎縮症 (MSA) 9例、進行性核上性麻痺 (PSP) 6例、脊髄小脳変性症 (SCD) 6例、正常圧水頭症 (NPH) 4例、多発性硬化症 (MS) 4例、その他38例) に対して、CSFおよび血漿を採取し、CSF Aβ1-40、Aβ1-42、総 tau (t-tau)、リン酸化 tau (p-tau)、α-synuclein と血漿 Aβ1-40、Aβ1-42、α-synuclein を、それぞれの ELISA キットを用いて測定した。得られたデータを GraphPad Prism Version 6.05 を用いて、One-way ANOVA にて統計解析した。【結果】CSF と血漿の Aβ1-40、Aβ1-42、α-synuclein では各種神経疾患の間で有意差を認めなかった。CSF t-tau、p-tau、AD Index (=CSF t-tau×Aβ1-40/Aβ1-42) ではADと各種神経疾患の間で有意差を認めた。【考察】CSFバイオマーカーとしてt-tau、p-tau、AD IndexがADと各種神経疾患の鑑別診断に有用であった。【倫理面への配慮について】脳脊髄液・血液検体の採取とELISA測定に関しては、弘前大学医学部倫理委員会での承認と書面での患者の同意を得た。



## 209 アルツハイマー型認知症における脳小血管病変と抗 Aβ40 抗体との関連性の検討

木村 暁夫, 安西 将大, 瀬川 一, 竹腰 顕, 原田 斉子, 吉倉 延亮, 山田 恵, 香村 彰宏, 林 祐一, 犬塚 貴

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) に合併する脳小血管病変と血清・髄液抗 Aβ40 抗体の関連性を明らかにする。方法：髄液 Aβ42 の低下 (≤488 pg/ml) を確認し得た AD 患者 35 名と MCI due to AD 患者 13 名の合計 48 名を対象とし、血清および髄液抗 Aβ40 抗体価を ELISA 法により測定した。これら患者の頭部 MRI 画像における脳小血管病変 [大脳白質病変 (PVH, DSWMH), ラクナ梗塞, 多発微小出血] の評価と神経心理検査 (MMSE, HDS-R, FAB, CDR) を行い、抗体価との関連性を検討した。結果：髄液抗 Aβ40 抗体価と PVH および DSWMH の重症度に正の相関関係を認めた ( $P < .03$ ,  $P < .04$ )。血清抗 Aβ40 抗体価と DSWMH との間にも正の相関関係を認めた ( $P < .04$ )。一方、ラクナ梗塞および多発微小出血の有無で抗体価に有意な差はみられなかった。また抗体価と神経心理検査の各項目の間に有意な相関関係はみられなかった。考察：AD における大脳白質病変の成因に関しては、未だ不明な点が多い。一方、AD では血液脳関門の機能障害を高率に合併することが報告されている。今回の結果より、脳小血管における抗 Aβ40 抗体が関わる免疫機序が、血液脳関門の機能障害を介し AD における大脳白質病変の形成に関与している可能性が推測された。

## 211 脳脊髄液バイオマーカーと血液中 creatinine, GFR, homocysteine との関連

金丸 和富<sup>1)</sup>, 金丸 晶子<sup>2)</sup>, 仁科 裕史<sup>1)</sup>, 仙石 鍊平<sup>1)</sup>, 金田 大太<sup>1)</sup>, 村山 繁雄<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康長寿医療センター神経内科脳卒中科, <sup>2)</sup>東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科

【目的】慢性腎臓病 (CKD) と認知症との関連が注目されている。血管性病変, 高血圧, あるいは、腎機能障害にともなう代謝異常が関連していると考えられるが、その他、クリアランスの障害による血液中 β アミロイドの上昇やアルツハイマー病変との関連の可能性も報告されている。今回、脳脊髄液バイオマーカー (tau, ptau-181, Aβ42) と血液中 creatinine (Cre), GFR, homocysteine (Hcy) との関連について検討した。【方法】対象は、臨床的に診断されたアルツハイマー型認知症 47 例 (男性 16 例, 女性 31 例, 74.9±9.3 歳, MMSE: 5-28, 18.9±6.3)。脳脊髄液 (CSF) バイオマーカー (tau, ptau-181, Aβ42) を ELISA (Innogenetics) により測定し、血液中 Cre, eGFR, Hcy との関連について検討した。脳脊髄液は、承諾を得た後、腰椎穿刺により採取した。【結果】CSF ptau と血液中 Cre, eGFR は有意に相関した (それぞれ  $r=0.371$ ,  $p < 0.05$ ,  $r=-0.353$ ,  $p < 0.05$ )。CSF tau, CSF Aβ42 は、Cre, eGFR と関連を認めなかった。血液中 Hcy は、MMSE と有意な相関を認めたが ( $r=-0.537$ ,  $p < 0.05$ )、いずれのバイオマーカーとも関連は認めなかった。【考察】CSF ptau は、血中 Cre, eGFR と有意に相関したことから、腎機能障害と tau pathology との関連が示唆された。血液中の Hcy の高値は、認知機能の低下に関連していたが、アルツハイマー病のバイオマーカーの変化とは無関係であった。

## 210 認知機能・Vitality は実年齢よりも見た目年齢に相関が強い

龜山 祐美, 石井 伸弥, 高山 賢一, 小島 太郎, 山田 容子, 石川 由美子, 浦野 友彦, 山口 泰弘, 小川 純人, 秋下 雅弘

東京大学医学部附属病院老年病科

【目的】「見た目年齢」は寿命との関連の報告もあり、認知症患者における「見た目年齢」と認知機能、気力、生活機能との関係を解析することを目的とした。

【方法】2012 年 4 月から 2015 年 3 月までに当科に「物忘れ精査」目的で入院し、同意の得られた患者の顔写真を正面・両斜位撮影し、高齢者総合機能評価、唾液アミラーゼ測定、QOL 評価 (SF8) を行った。顔写真は 5 名の老年病科医師 (経験年数 10 年以上) が「見た目年齢」の評価を行った。

【結果】患者は、アルツハイマー病 31 名, aMCI 19 名, 正常 11 名, 男性 20 名, 女性 41 名, 平均年齢 80±7 歳, 平均 MMSE 22.1±5.7, 平均 GDS 5.4±3.3, 平均 Vitality index 9.0±1.0。実年齢と MMSE の相関係数は  $R=0.34$  ( $p=0.005$ ) Vitality index とは  $R=0.30$  ( $p=0.02$ ) であるが、「見た目年齢」と MMSE の相関係数は  $R=0.40$  ( $p=0.002$ )、Vitality index との相関係数は  $R=0.55$  ( $p < 0.0001$ ) と「見た目年齢」の方が実年齢よりもより強い相関を認めた。

【考察】実年齢よりも「見た目年齢」が老けている患者は、認知機能が低く、Vitality が低い傾向が示された。

## 212 軽度認知障害 (MCI) の血液バイオマーカーとしての Aβ sequester タンパク質

劉 珊<sup>1)</sup>, 内田 和彦<sup>1)</sup>, 鈴木 秀昭<sup>2)</sup>, 田伏 洋<sup>2)</sup>, 西村 吉典<sup>2)</sup>, 広川 慶裕<sup>3)</sup>, 水上 勝義<sup>1)</sup>, 赤津 裕康<sup>3)</sup>, 目野 浩二<sup>2)</sup>, 朝田 隆<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科, <sup>2)</sup>MCBI 研究開発部, <sup>3)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・地域医療教育学, <sup>4)</sup>東京医科歯科大学医学部, <sup>5)</sup>広川クリニック

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) の治療では早期発見が重要であり、MCI やプレクリニカル期における治療的介入が求められている。AD では脳脊髄液 (CSF) 中のリン酸化タウタンパク質、アミロイド β ペプチド (Aβ) がマーカーとして有用であるが、CSF の採取は侵襲的である。われわれは、MCI・AD のスクリーニングのための血液バイオマーカーの探索を行ってきた。Aβ は分子シャペロン、補体 C3・C4、アポリポタンパク質 (apoA1・apoE) などによって sequester (凝集・毒性の防御と排除) される。【方法】これらの sequester protein の MCI, AD, 認知機能健常対照 (NDC) における血清中の変化について、臨床サンプルを用いた縦断研究、横断研究、前向き研究で解析を行った。補体 C3 は非活性化全長 C3 を特異的に検出する抗体を用いた ELISA を構築して測定した。【結果】アポリポタンパク質 A1, 補体 C3, トランスサイレチンが NDC と比べて MCI, AD で有意に減少すること、MMSE スコアと相関することが明らかになり、これらの 3 つのタンパク質を組み合わせることで、MCI vs. NDC の ROC 解析で AUC 0.89 (感度 91%, 特異度 80%) の臨床有効性が得られた。【結論】これらの sequester protein の血中量を経時的に調べることは、AD の早期発見と予防に有用と考えられる。

## 213 アルツハイマー病患者由来脳組織ならびに血清中の補体タンパク質の解析

内田 和彦<sup>1)</sup>, 目野 浩二<sup>2)</sup>, 鈴木 秀昭<sup>2)</sup>, 是永 龍巳<sup>2)</sup>, 赤津 裕康<sup>3)</sup>, 朝田 隆<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>筑波大学医学医療系, <sup>2)</sup>MCBI 研究開発部, <sup>3)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・地域医療教育学, <sup>4)</sup>東京医科歯科大学医学部

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) の発症には, A $\beta$  ペプチドの産生, 凝集, 排除 (クリアランス), A $\beta$  ペプチドによるシナプス毒性の防御などが関与している。A $\beta$  ペプチドはマイクログリアにおいて補体 C3・C4 の働きにより排除される。補体は A $\beta$  クリアランスと炎症を介して AD の発症に関わっている。マイクログリアは補体依存的にシナプスネットワークの構築にも関与しているといわれている。本研究では, AD 発症における補体タンパク質の脳組織ならびに血清中における変動を解析した。【方法】MCI・AD における血清中の補体タンパク質とその分解物であるペプチド断片の変動について, それぞれイムノアッセイと LC-MS/MS MRM 法で定量を行った。さらに AD とその他の認知症ならびに認知機能健常対照 (NDC) の脳組織を用いて, 免疫組織化学法により非活性化型 (全長) C3 タンパク質 (nC3) ならびに C3 活性化 (aC3) 断片に対する特異抗体を用いて, それらの局在と発現量を解析した。【結果】MCI・AD の血清では NDC と比べて, nC3 タンパク質は減少し, aC3 断片が増加していた。AD の脳組織では, NDC と比べて nC3 発現量は低く, aC3 断片の発現量は高く, 老人斑に局在が一致した。【結論】AD の脳組織において補体 C3 はで活性化されており, その活性により血清中に C3 由来ペプチド断片が検出されることが明らかになった。

## 215 非認知症神経疾患患者脳ならびに脳脊髄液中の毒性 A $\beta$ コンホマーの検討

富所 康志, 石井 一弘, 玉岡 晃  
筑波大学医学医療系神経内科学

【目的】先行研究では第 22~23 位のアミノ酸残基においてターン構造をもつ A $\beta$  コンホマーの毒性が高く, 特異抗体 11A1 により識別される (Murakami ら, ACS Chem Neurosci 2010)。我々は Alzheimer 型認知症 (AD) 脳や脳脊髄液 (CSF) 中に毒性 A $\beta$  コンホマーを同定し報告した。ヒト生体内でいつから毒性 A $\beta$  コンホマーが存在し, 毒性 A $\beta$  コンホマーの比率が変化するか検討する。【方法】認知症が明らかでなかった 73~82 歳の対照神経疾患 5 例のパラフィン包埋剖検脳切片を免疫組織学的に検討した。10 歳代から 60 歳代の対照患者 10 例の CSF について 11A1 と 4G8 (抗第 18~22 位アミノ酸残基) を用いた免疫沈降法 (IP) と Western blot 法 (WB) を行い, 11A1/4G8 比を ImageJ で検討した。【結果】HDSR が 29 点であった 73 歳例を含めた 3 例で 4G8 陽性老人斑を認め, その 3 例全てで 11A1 陽性老人斑が見出された。検討した CSF 全てにおいて 11A1 と 4G8 双方によって主に単量体が IP された。11A1/4G8 比は  $2.1 \pm 1.8$  であり, 年齢と相関しなかった。【考察】認知症が明らかでなくとも A $\beta$  が脳に沈着している場合は毒性 A $\beta$  コンホマーも既に沈着している可能性が示唆された。CSF 中にも若年時から毒性 A $\beta$  コンホマーが存在し, 加齢の影響や AD との差異について症例数を増やし検討する必要がある。倫理委員会承認

## 214 アルツハイマー病患者の血漿を用いたプロテオーム解析

渡邊 淳

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所共同利用推進室

アルツハイマー病を早期に診断し, 治療を開始することが, 患者の増加ならびに病気の進行を抑える上で, 極めて重要である。もし, 血液でアルツハイマー病の徴候を検出できれば, 安価で迅速な診断法を確立でき, 発症の予知も可能となる。そこで, アルツハイマー病患者の血漿を用いてプロテオーム解析を行い, 診断に役立つバイオマーカーの検索を行った。アルツハイマー病患者 20 例及び認知機能正常者 20 例の血漿を, アルブミン, IgG, IgA,  $\alpha$ 1-アンチトリプシン, トランスフェリンといった, 血液中に高濃度に含まれる主要なタンパク質の抗体が固定化されたアフィニティーカラムを用いて, 液体クロマトグラフィーで分離を行った。素通り画分と吸着した画分に分けた後, 各々の画分は遠心フィルターでタンパク質を濃縮し, それぞれ直接トリプシンで消化を行った。各消化物は低流量で流せる HPLC を用いた nanoLC / MS によるショットガン分析に供し, タンパク質をリストアップした。これらの解析を通して, アルツハイマー病に特異的な診断マーカーの検索を試みている。

## 216 認知症患者における酸化ストレスと慢性炎症性因子との関連に関して

泉澤 恵<sup>1)</sup>, 金谷 潔史<sup>2)</sup>, 佐野 有美子<sup>1)</sup>, 川邊 一寛<sup>1)</sup>, 阿部 晋衛<sup>2)</sup>, 高田 祐輔<sup>2)</sup>, 藤井 広子<sup>2)</sup>, 羽生 春夫<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>日本大学薬学部, <sup>2)</sup>東京医大八王子医療センター高齢診療科, <sup>3)</sup>東京医大高齢診療科

【目的】認知症は何らかの炎症が関与し, 酸化ストレスとの関連が示唆されていることから酸化ストレスと炎症性因子との関連を検討した。【方法】東京医大八王子医療センター高齢診療科外来を受診した未治療認知症患者 105 人 (男 43, 女 63 名・平均年齢 79.9 歳) を対象に, ADAS-Jcog および血清中の dROM (酸化ストレス), BAP (抗酸化度), 高感度 (hs-CRP), HbA1c, TG, TCho, LDL-Cho 等を測定し, 各指標との関連を解析した。認知症は, ADAS 得点で軽度 (0~9 点), 中程度 (10~19 点), 高度 (20 点以上) の 3 群に, hsCRP (ng/mL) は, 0-399 (低値), 400~1600 (中程度), 1601 以上 (高値) に分類した。【結果】ADAS 平均点は 15.4 点, hsCRP は平均  $1184.3 \pm 190.1$  あったが, 疾患による有意差は得られなかった。hCRP は dROM と有意な正の相関 ( $r=0.442, p<0.001$ ) を, TCho とは負の相関 ( $r=-0.313, p=0.021$ ) を示したが, ADAS 得点とは相関しなかった。一方, ADAS 総得点は, 抗酸化力 (BAP 値) と負の相関 ( $-0.204, p=0.036$ ) を示した。HbA1c は TG と弱い正の相関はあるものの, hsCRP とは相関は認められなかった。【考察】ADAS 得点が高いほど, hsCRP と酸化ストレス度 (dROM) は上昇したことから, 認知症と炎症との何らかの関連が示唆された。

## 217 Serum Plasmalogens and Cognitive Decline : A Longitudinal Analysis in Elderly

Dayan Goodenowe, Vijitha Senanayake,  
Bassirou Chitou, Tara Smith, Asuka Mochizuki

Phenomenome Discoveries Inc.

Serum ethanolamine plasmalogen (PlsEtn) levels have been associated with cognition and odds of AD. The relationship between PlsEtn levels and incident AD was investigated.

Serum PlsEtn, cognition, and diagnoses of dementia or cognitive impairment were determined at 4160 participant visits over a six year period on 1074 elderly persons. A PlsEtn Biosynthesis Value (PBV) was generated by combining the relative levels of three PlsEtn species.

After adjusting for ApoE genotype, serum lipids and demographic measures : higher PBV was significantly associated with a lower odds of dementia and higher cognition at baseline and at last visit ; a high PBV at baseline was also associated with a decreased odds of becoming demented and a decrease in PBV from baseline was associated with an increased odds of becoming demented ; a high PBV at baseline was associated with a reduced Hazards Ratio of non-AD participants at baseline becoming diagnosed with AD during the follow-up period.

After adjusting for all covariates, the number of incident AD cases was 68% lower in subjects with a high PBV at baseline. In addition, a decline in PBV from baseline was associated with a higher odds of becoming demented.

## 219 大集団における血液 Aβ 測定；岩木健康増進プロジェクトを通して

中村 琢洋<sup>1)</sup>, 瓦林 毅<sup>1)</sup>, 中路 重之<sup>2)</sup>, 高橋 一平<sup>2)</sup>,  
成田 早希子<sup>1)</sup>, 若佐谷 保仁<sup>1)</sup>, 仲田 崇<sup>1)</sup>, 東海林 幹夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>弘前大学医学部付属病院神経内科, <sup>2)</sup>弘前大学医学部社会医学講座

【目的】我が国は超高齢化社会を迎え、認知症の早期診断・治療法の開発が急務の課題となっている。アルツハイマー型認知症の発症予測・診断のための血液バイオマーカー検査法の基礎を確立する事を目的とする。

【方法】弘前大学 COI の主催する、岩木健康増進プロジェクトに参加する約 1,200 名の被験者の血液サンプルを用い、ELISA による血中 Aβ<sub>40</sub>, Aβ<sub>42</sub> の測定を行う。被験者の健康状態は予め把握されている。母集団構成は、年齢平均 54.43 歳 (SD=15.4, 中央値=57 歳), 男女比 38 : 62 である。本発表では、年齢と血中 Aβ<sub>40</sub>, Aβ<sub>42</sub> の相関解析を行う。

【成績】平成 27 年 5 月現時点で 900 検体の測定が終了している。血中 Aβ<sub>40</sub> 値は  $p < 0.0001$  (95% タイル) であり、回帰直線は  $Y = 0.5043X + 82.53$ , 年齢と正の相関を示していた。Aβ<sub>42</sub> は  $p = 0.2363$  (95% タイル) と、年齢と有意な相関を示さなかった。Aβ<sub>40/42</sub> 比は  $p$  値  $< 0.0001$  (95% タイル) であり、回帰直線は  $Y = 0.02609X + 8.162$ , 年齢と正の相関を示していた。

【結論】血中 Aβ<sub>40</sub>, 血中 Aβ<sub>40/42</sub> において、年齢と正の相関が示された。アルツハイマー病発症のリスクとして、血中 Aβ<sub>40/42</sub> 比の上昇が提唱されている。本発表では大規模集団試験において、血中 Aβ<sub>40/42</sub> 比が加齢によって上昇する事を示した。

## 218 Neuropathology and Cognition : A Comprehensive Post-Mortem Analysis

Yasuyo Yamazaki, Vijitha Senanayake,  
Bassirou Chitou, Tara Smith, Asuka Mochizuki,  
Dayan Goodenowe

Phenomenome Discoveries Inc.

We performed a systematic and comprehensive analysis of neuropathological biomarkers to determine their independent and collective contributions to cognition.

124 lipid species (ethanolamine and choline phospholipids, diacylglycerols, vinylalkylglycerols, triacylglycerols, cholesterol) were determined in inferior temporal cortex (ITC), medial frontal cortex (MFC), and cerebellum (CB) tissue from 100 subjects with characterized cognitive status proximate to death (NCI (38), MCI (24), AD (38)). 24 transcripts associated with key biochemical systems were also measured in ITC.

Age, education and gender accounted for only 4.5% of the cognitive variance. ITC DHA containing ethanolamine plasmalogen (PlsEtn) levels exhibited the strongest association with cognition and tangle density was the second strongest. The addition of DHA-PlsEtn, tangles choline high affinity transporter expression, and dihydroxyacetone phosphate alkyltransferase accounted for 31% of the cognitive variance. Neither amyloid nor ApoE status were significantly associated with cognition when DHA-PlsEtn and tangles were included in the model.

## 220 うつ病患者における AD 関連バイオマーカー : ECT は AD に対して protective か ?

玉井 健一<sup>1)</sup>, 玉置 寿男<sup>1)</sup>, 布村 明彦<sup>1)</sup>, 山崎 智永<sup>2)</sup>,  
安田 和幸<sup>1)</sup>, 本橋 伸高<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>山梨大学大学院総合研究部医学域精神神経医学講座,  
<sup>2)</sup>山梨大学医学部医学科ライフサイエンス特進コース

【目的】うつ病は AD 危険因子であり、血漿 Aβ<sub>40</sub> 高値や Aβ<sub>42/40</sub> 比低値も AD リスクと関連する。本研究ではうつ病患者を対象に、うつ病 scale と AD 関連指標との相関や各指標の治療前後の変化を検討する。

【方法】対象 : 50 歳以上の入院患者で DSM-IV-TR 大うつ病性障害 32 例, 双極性障害・うつ病エピソード 10 例。入院直後と退院直前のそれぞれ 2 週間にうつ病 scale, 認知機能 scale, 血漿 Aβ<sub>40/42</sub> 濃度, 脳 MRI 画像 VSRAD 解析と脳血流 SPECT 画像 eZIS 解析を施行した (山梨大倫理委員会承認)。

【結果】退院直前の GDS や HAM-D と VSRAD Z-score との間、および BDI-II と eZIS-severity との間に正相関を認めた。退院直前の血漿 Aβ<sub>40</sub> と BDI-II との間に正相関, 文字流暢性との間に負の相関を認め、退院直前・入院直後の血漿 Aβ<sub>40</sub> と VSRAD Z-score との間に正相関を認めた。薬物療法群と ECT 群を比較すると、ECT 群では治療後に血漿 Aβ<sub>40</sub> が有意に低下していた。ECT 施行回数は、HAM-D, BDI-II, および文字流暢性の改善度と相関し、退院直前の eZIS-severity および extent と逆相関していた。

【考察】うつ病 scale が AD 特異的脳萎縮・血流低下に関連し、うつ病と AD の密接な関連性が示唆された。AD 危険因子とされる血漿 Aβ<sub>40</sub> 高値がうつ病 scale, 認知機能障害や海馬傍回萎縮と関連し、ECT 後の血漿 Aβ<sub>40</sub> 低下や ECT 施行回数に関連する AD 特異的血液変化の減弱が認められたことは、AD 先制医療のバイオマーカー・介入戦略の開発上興味深い。

## 221 Aβオリゴマー定量分析によるアルツハイマー型認知症診断バイオマーカーの開発

高村 歩美<sup>1)</sup>, 神庭 友里恵<sup>1)</sup>, 鈴木 哲也<sup>1)</sup>, 長野 真弥<sup>1)</sup>, 河月 稔<sup>1)</sup>, 浦上 克哉<sup>1)</sup>, 松原 悦朗<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座, <sup>2)</sup>大分大学医学部神経内科学講座

【目的】Aβオリゴマー(AβO)が病態惹起分子であるというオリゴマー仮説は、有力なアルツハイマー病(AD)の発症メカニズムである。したがって、AβO測定により、早期のバイオマーカーとなり得る。しかし、ヒト検体中のAβOが極微量であること、AuthenticなAβO作製の困難であることが定量解析の障害となっている。その問題点を克服するImmuno-PCR法を開発した。

【方法】AD群6例(76.0±11.7歳)、軽度認知障害(MCI)群6例(77.8±5.5歳)の髄液を対象とした。AD診断は、DSM-V、NINCDS-ADRDAに準拠した。MCIの基準は、Petersenらの定義に基づいた。我々が作成した抗AβO抗体72-D9を固相抗体とし、6E10抗体を標識抗体としたサンドイッチELISAを基盤とするImmuno-PCR法により、髄液のAβOを定量分析した。

【結果】72-D9抗体に結合したAβO量は6E10抗体の濃度に換算し測定値とした。定量下限は、0.13(zM)であった。1,000倍希釈髄液では、AD群202.4±168.8(aM), MCI群51.48±85.5(aM)となり、有意差(p<0.05)が得られた。一方、400倍希釈髄液では、AD群9.47±7.18(aM), MCI群5.70±3.46(aM)と検出感度が低下し有意差が得られなかった。

【考察】高感度なAβO定量解析が可能となったが、髄液の希釈率や凍結融解の回数等、測定に影響を与える因子が明らかになった。今後さらに例数を増やし、測定系の確立と有用性について検討したい。

## 223 認知症患者の嗅覚障害に関する検討

梁 正淵<sup>1)</sup>, 森谷 祐介<sup>1)</sup>, 大貫 知英<sup>1)</sup>, 高橋 若生<sup>1)</sup>, 吉井 文均<sup>1)</sup>, 尾中 啓枝<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東海大学大磯病院神経内科, <sup>2)</sup>東海大学病院診療技術科

【目的】嗅覚障害と神経心理検査の結果の関連性について検討する。【対象】認知症精査で当科を受診した80例(女性54症例, 男性26症例)。施行時年齢は45~92歳(平均79歳)。【方法】嗅覚はスティック型嗅覚同定能力検査法(Odor Stick Identification Test for Japanese; OSIT-J 第一薬品産業株式会社)を用い、神経心理検査はADAS-J cog(the cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale 日本語版)を施行し、総得点と下位項目の得点を検討した。【結果】OSIT-Jの得点は0.0~12.0(平均4.46)で同年齢健常者と比べ有意に低値であった。ADAS-J cogは2.6~30.0(平均13.10)であった。OSIT-JとADAS-J cogの総得点との間には、 $r = -0.485$ ,  $p < 0.01$ で有意な相関を認めた。ADAS-J cogの下位項目の『単語再生』と『見当識』で各々、 $r = -0.622$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = -0.503$ ,  $p < 0.01$ の有意な相関を認めた。【結論】認知症および認知症が疑われる症例は健常者と比べてOSIT-Jの得点で明らかな低下がみられた。この嗅覚低下と関係するADAS-J cogの下位項目は、『単語再生』『見当識』があり、特に変性性認知障害性疾患の病理学的病変部位と嗅覚低下の責任病巣との関係が示唆される。特定の神経変性疾患や変性性認知障害性疾患だけではなく、多くの神経変性疾患、特に変性性認知障害性疾患における嗅覚検査は早期臨床診断に有用であると思われ、今後さらなる研究・調査の蓄積が望まれる。

## 222 aMCIまたはADを有する女性高齢者におけるサルコペニア・白質病変とADLの関連

村田 峻輔<sup>1)</sup>, 小野 玲<sup>1)</sup>, 杉本 大貴<sup>1),2),3)</sup>, 佐治 直樹<sup>2)</sup>, 鳥羽 研二<sup>4)</sup>, 櫻井 孝<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>神戸大学大学院保健学研究科, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, <sup>3)</sup>国立研究開発法人国立長寿医療研究センターバイオバンク, <sup>4)</sup>国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

【目的】本研究の目的は健忘性軽度認知障害(aMCI)またはアルツハイマー病(AD)を有する女性高齢者におけるサルコペニア・白質病変と日常生活活動(ADL)の関連を調査することである。【方法】対象は国立長寿医療研究センターもの忘れセンターを受診した女性高齢者169名(AD:141名; aMCI:28名)とした。ADLは基本的ADLをBarthel index, 手段的ADLをLawton IADL scaleにて測定しいずれも満点か否かで二群に分けた。サルコペニアはTimed Up and Go testを四分位に分け最も時間がかかった分位であること、もしくは筋力低下に加え筋量減少がある者とした。その他に年齢、教育歴などを聴取し、BMI、全般的認知機能(MMSE)、うつ症状(GDS)、意欲低下(Vitality Index)、画像検査にて白質病変、脳容量を測定した。統計解析は目的変数を基本的ADL、手段的ADL、説明変数をサルコペニアと白質病変、調整因子を上記測定変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。本研究は国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認後に行った。【結果】サルコペニアの有病率は16.6%であった。白質病変は基本的ADL・手段的ADLともに有意な関連を示したが(基本的ADL:OR=1.5,  $p < 0.05$ ; 手段的ADL:OR=1.5,  $p < 0.05$ )、サルコペニアは基本的ADLとのみ有意に関連していた(OR=6.1,  $p < 0.01$ )。【結論】認知機能低下を伴う女性高齢者においてサルコペニアを改善することで、基本的ADLを維持・改善できる可能性が示された。

## 224 MoCA-Jを活用した記憶障害の評価の検討

追分 千春<sup>1)</sup>, 大日方 千春<sup>2)</sup>, 田畑 千絵<sup>1)</sup>, 塚田 大剛<sup>1)</sup>, 星野 美幸<sup>1)</sup>, 鳥羽 泰之<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>小林脳神経外科・神経内科病院リハビリテーション科, <sup>2)</sup>小林脳神経外科・神経内科病院脳神経外科

【目的】われわれはMoCA-Jの記憶と遅延再生の項目に着目し、自由再生だけでなくカテゴリ・多肢選択を合わせた正答数を参考にすることで、記憶障害の評価として活用できるのではないかと報告した。さらにこれらの項目を客観的な評価の指標とするために種々の方法で点数化し、その感度と特異度について調査した。【方法】当院に物忘れを主訴に来院し、MoCA-Jが施行でき、本研究に同意が得られた372名を対象とした。検討はA)自由再生の得点(5点満点)、B)第1施行・第2施行・自由再生各1点の得点(15点満点)、C)第1施行・第2施行・自由再生・カテゴリ・多肢選択各1点の得点(15点満点)、D)C)の方法を自由再生3倍・カテゴリ2倍の配点に変更して重みづけした得点(25点満点)の4つの方法で行い、カットオフ値と感度・特異度をCDR0と0.5、CDR0.5と1・2に弁別して調査した。【結果】D)の検討ではCDR0と0.5の弁別でカットオフ値を17点とすると感度72%・特異度91%、CDR0.5と1・2の弁別でカットオフを12点とすると感度79%・特異度70%であった。その他の方法は不良であった。【考察】D)の方法は自由再生において高く配点しており、記憶障害が進行することで想起できる単語数が減少することを反映でき、比較的よい結果が得られたと思われる。今後、記憶障害の程度の簡便な評価として役立つのではないかと考える。

## 225 認知症スクリーニング検査とMRI画像所見が乖離した群についての比較検討

山下 裕之<sup>1),2)</sup>, 森田 喜一郎<sup>1),2)</sup>, 小路 純央<sup>1),2)</sup>,  
井上 雅之<sup>2)</sup>, 加藤 雄輔<sup>1),2)</sup>, 佐藤 守<sup>1),2)</sup>, 大川 順司<sup>1),2)</sup>,  
内村 直尚<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>久留米大学医学部神経精神医学講座, <sup>2)</sup>久留米大学高次脳疾患研究所

平成24年1月から平成26年12月までに当大学もの忘れ外来を受診した者1,220名において以下を検討した。受診者中、認知症の診断を受けた患者数は538名(77.8±8.2歳)であった。一方、HDS-Rが25点以上かつMMSEが26点以上であるが、MRIのVSRAD advance解析で関心領域の萎縮を示すZスコアが2.0以上を示した群は83名(75.1±8.8歳)存在した。同群は認知機能検査所見と画像所見が乖離していると考えられ、我々は同群を乖離群とした。ADAS-J Cogの10単語想起課題では、認知症群の平均は1.5±2.0個、乖離群の平均は5.1±2.5個で、認知症群と乖離群間に有意差が観察された。VSRAD advanceのZスコアの平均は、認知症群が2.2±1.0、乖離群は2.7±0.7であった。VSRAD解析の脳部位別の萎縮割合では、関心領域で認知症群と乖離群の間に有意差は観察されなかった。乖離群32名の2年間の経過を観察した。32名中16名(50%)はHDS-RおよびMMSEが有意に低下、Zスコアは有意に上昇し、認知症に移行した。認知機能検査は乖離群と同等であるがVSRAD advanceのZスコアが2未満である対照群20名(73.4±7.7歳)につき、2年間経過を観察したところ認知症に移行したのは4名(20%)だった。乖離群は総受診者6.8%、認知症者の12.8%を占めた。【考察】乖離群は認知症発症リスクが高いが、スクリーニング検査では見逃される可能性があり、早期の画像検査が必要と考える。

## 227 Stratification of MCI with Imaging Biomarkers Improves Outcome Prediction

大石 直也<sup>1),2)</sup>, 太田 健一<sup>1),3)</sup>, 伊藤 健吾<sup>4)</sup>,  
福山 秀直<sup>1),3)</sup>, SEAD-J study group<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター,  
<sup>2)</sup>京都大学大学院医学研究科 精神医学, <sup>3)</sup>京都大学学際融合教育研究推進センター, <sup>4)</sup>国立長寿医療研究センター,  
<sup>5)</sup>SEAD-J study group

**Purpose:** Because MCI is a heterogeneous condition characterized by different outcomes, the heterogeneity makes it difficult to predict the conversion to AD. Here we show that distinct clusters in amnesic MCI (aMCI) by imaging biomarkers improve outcome prediction. **Methods:** Eighty aMCI patients in the SEAD-J Study were stratified by agglomerative hierarchical clustering with the following three imaging biomarkers: (1) ventricular enlargement, (2) left hippocampal atrophy, and (3) left inferior temporal gyrus glucose hypometabolism. The study was approved by the Ethics Committee at every participating institution. **Results:** Four clusters were stratified significantly with distinct proportion of converters to non-converters ( $p < 10^{-4}$ ) and differences in cognitive tests ( $p < 0.05$ ). Furthermore, the sub-classification of aMCI significantly improved prediction accuracies for the conversion to AD by L2-regularized logistic regression for classification (0.692 vs 0.739–0.970;  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Imaging biomarkers stratify aMCI into distinct clusters with better outcome prediction. Our results suggest that clustering MCI patients can be useful for subject selection in clinical trials.

## 226 軽度認知障害及び認知症を検出できる簡易認知機能検査の開発と妥当性検証

堂本 千晶<sup>1)</sup>, 篠原 もえ子<sup>1)</sup>, 佐村木 美晴<sup>1)</sup>, 坂井 健二<sup>1)</sup>,  
浜口 毅<sup>1)</sup>, 小野 賢二郎<sup>1)</sup>, 岩佐 和夫<sup>1)</sup>, 松成 一朗<sup>3),4)</sup>,  
駒井 清暢<sup>2)</sup>, 山田 正仁<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学(神経内科学), <sup>2)</sup>独立行政法人国立病院機構医王病院神経内科, <sup>3)</sup>先端医学薬学研究センター, <sup>4)</sup>埼玉医科大学病院核医学診療科

【目的】高齢者の軽度認知障害(MCI)及び認知症を検出できるタッチパネル式簡易認知機能検査(TP)を開発し、合計得点と認知領域別にその弁別的妥当性を検証する。

【方法】対象は60歳以上80歳未満で金沢大学病院もの忘れ外来を初診したMCI68名、認知症145名と、先端医学薬学研究センターに登録された正常コントロール(NC)161名とした。TP問題(33点満点)は4つの認知領域:理解、見当識、記憶、注意で構成し、60歳代と70歳代の年齢層別に検討した。

【結果】60歳代のMCI+認知症群とNC群のカットオフを31点とした時の感度は91%、特異度は61%であった。70歳代のカットオフを30点とした時の感度は89%、特異度は60%であった。60歳代のMCI+認知症群とNC群の弁別におけるROC曲線下面積(AUC)は、合計得点、見当識、記憶、理解、注意でそれぞれ0.878, 0.835, 0.811, 0.710, 0.635であった。70歳代では合計得点、記憶、見当識、理解、注意でそれぞれ0.906, 0.860, 0.849, 0.638, 0.631であった。

【結論】TPはMCI及び認知症をNCと弁別する妥当性が高く、60歳代及び70歳代のMCI及び認知症のスクリーニング検査として有用であることが示唆された。TPの見当識及び記憶領域は理解、注意領域に比べNCとの弁別的妥当性に優れていると考えた。

## 228 The effect of WMH volume on cognition and rCBF in LLD and MCI

Kentarō Hirao<sup>1)</sup>, Christopher H Lyman<sup>2)</sup>,  
Fumio Yamashita<sup>3)</sup>, Christopher M Marano<sup>2)</sup>,  
Haruo Hanyu<sup>1)</sup>, Gwenn S Smith<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Geriatric medicine, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo, <sup>2)</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA, <sup>3)</sup>Department of Ultrahigh Field MRI, Institute for Biomedical Sciences, Iwate Medical University, Iwate

The objectives were to investigate the relationship between white matter hyperintensity (WMH) volume, cognitive performance and rCBF pattern in late-life depression (LLD) and MCI. The volume of PVH/WMH in NC, LLD and MCI was calculated on FLAIR using the software, 3D-slicer. The voxel-wise correlation of PVH/WMH volume with neuropsychological performance and rCBF was performed in each group, respectively. The mean volume of PVH/WMH was greater in LLD and MCI relative to NC. There was no significant correlation between WMH volume and cognitive performance in both LLD and MCI, but there was a significant positive correlation of WMH volume with only trails test sequencing time in NC. The regression analysis showed that there was a significant positive correlation of WMH volume with rCBF in an extensive network of frontal, temporal and parietal cortical regions in LLD and MCI, while the correlation was limited to middle frontal in NC. WMH volume may be related with lower executive function in NC. The association between greater WMH volume and higher rCBF in LLD and MCI may suggest a functional compensatory process in LLD and MCI, but not NC.

## 229 軽度認知障害におけるアルツハイマー病移行への神経心理学的予測

東 靖人<sup>1)</sup>, 岡崎 由美子<sup>2)</sup>, 横谷 幸美<sup>2)</sup>, 田畑 昌子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>姫路中央病院神経内科, <sup>2)</sup>姫路中央病院神経内科臨床心理室

【目的】軽度認知障害 (MCI) 患者は限られた認知機能領域にのみ障害を示すため, その診断時には幅広い認知機能が神経心理学的検査により評価されることが多い。この診断時の検査結果を基に, アルツハイマー病 (AD) へ移行する可能性の高い患者を予測できれば, より早期的確な介入が可能となるだろう。ところが, AD への移行の可能性を神経心理学的に捉えようとする試みは, 未だ一貫した結果は得られていない。本研究では, Wechsler 式神経心理学的検査に認められる認知機能の特徴に, AD への移行が予測できるかを検討した。

【方法】MCI 症例を約 2 年半追跡し, AD への移行の有無から, 診断時の認知機能について検討した。対象は, 物忘れを主訴に受診し, 診断時に Wechsler 式検査 (WMS-R, WAIS-3) を実施し, 診断確定後も 1 年以上定期的に通院して追跡している MCI 患者 30 名であった。なお, 対象者及びそのご家族には, 診療データの一部を研究に使用する旨を口頭及び文書にて説明し, 同意を得た。

【結果】診断確定から約 2 年半後, AD へ移行した症例と MCI のまま経過した症例の診断時における Wechsler 式検査を比較した。その結果, AD へ移行した症例では WMS-R の視覚性記憶と一般的記憶, 注意/集中力, WAIS-3 の動作性知能, 全検査知能, 知覚統合, 作動記憶の指標が低かった。

【考察】MCI 診断時に AD 移行への予測因子として, Wechsler 式検査では視覚系機能と作動記憶が有用である可能性が示唆された。

## 231 軽度認知障害 (MCI) の診断転帰の検討

藤井 直樹<sup>1)</sup>, 渡邊 暁博<sup>1)</sup>, 笹ヶ迫 直一<sup>1)</sup>, 大八木 保政<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立病院機構大牟田病院神経内科, <sup>2)</sup>愛媛大学医学部老年・神経内科学

【目的】MCI に保険適応のある薬剤はないが認知症診療の現場では MCI 症例に安易にコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) が処方されている。ここでは 3 年間以上フォローできた自験 MCI 症例について診断転帰を調査し MCI 症例に対する ChEI 投与の適否について検討する。【方法】当院もの忘れ外来を 2006~2011 年の間初診し CDR0.5 で MCI と診断され, その後当科で 3 年以上フォロー受け経過中脳血流シンチ検査を行った 37 名について MMSE 得点の年平均変化率 (annual rate: ar) と診断転帰を後ろ向きに調査した。またこれらの症例を初診時の年齢が 80 歳未満の群 (A 群: 23 名) と 80 歳以上の群 (B 群: 14 名) に分けた。二群間比較はスチューデント t 検定を, 相関係数はピアソン検定を行った。【結果】初診時年齢と ar との間には軽度の正相関関係があり ( $r=0.39, p=0.017$ ) 高齢ほど MMSE 得点低下は緩やかであった。この関係には ChEI 服用の有無は影響していなかった。ar 平均値は A 群  $-2.07$ , B 群  $-0.91$  で有意差あり。3 年以上経過後の診断転帰では, MCI のままであった頻度は A 群 9%, B 群 14% で差はなかったが, CDR1 以上のアルツハイマー型認知症 (DAT) へ移行した割合は A 群 61%, B 群 0% であった。B 群では DAT ではない「進行の緩徐な認知症」への移行が 64% と最も多かった。【考察】80 歳以上で初診する MCI 症例では MCI のままか進行の緩徐な認知症へ移行する頻度が約 80% あり, ChEI 投与については経過を慎重に考慮すべきと考えられる。

## 230 長谷川式簡易知能スケールの再検討 (1): MCI 高齢者の生活機能障害との関連

劉 謙謙, 加藤 由佳, 葛西 真理, 熊居 美香, 熊居 慶一, 目黒 謙一

東北大学 CYRIC 高齢者高次脳医学

【背景と目的】長谷川式簡易知能スケール改定版 (HDS-R) は我国の臨床現場で広く用いられているが, 言語性機能と遂行機能評価に重点が置かれている。今回我々は, MCI 高齢者の生活機能障害と HDS-R の点数の関係について地域調査データベースに基づき後方視的に検討した。【方法】宮城県田尻町 (現・大崎市) において 1998 年に施行した有病率調査参加者 625 名中, 分析出来た Clinical Dementia Rating (CDR) 0.5 (軽度認知障害 MCI) 92 名である。目的変数=生活機能として CDR Sum of Boxes (SOB), 説明変数として神経心理データベースから再採点した HDS-R, 視空間性機能として Benton 視覚弁別課題 (VFD), Necker Cube 模写, Trail-Making Test A の得点を用いた。仮説は HDS-R は全体として SOB と関連するものの, HDS-R が同程度であっても視空間性機能によって SOB に差が認められる, である。【結果】SOB は全体として HDS-R 総得点と負の相関を示した (生活機能が低下=HDS-R が低得点)。しかし, HDS-R カットオフ以上を高 SOB 群と低 SOB 群に分類した場合, 両群間で HDS-R の得点に有意差を認めないものの, 低 SOB 群で VFD・Necker Cube 模写・Trail-Making Test A のいずれかの得点が有意に低い値を示した。【考察】遂行機能障害を示す MCI において, 生活機能障害は全体的に HDS-R 得点と関連する。しかし HDS-R 得点がカットオフ以上の場合, 視空間性機能検査による評価を相補的に用いる必要があると思われる。

## 232 Convert MCI と Non convert MCI における局所脳血流と神経心理検査の経時変化

丹羽 潤<sup>1)</sup>, 對馬 州一<sup>1)</sup>, 小笠原 聡之<sup>2)</sup>, 斉藤 明美<sup>2)</sup>, 狩野 麻名美<sup>3)</sup>, 眞壁 武司<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>市立函館病院脳神経外科, <sup>2)</sup>市立函館病院リハビリ部門, <sup>3)</sup>市立函館病院中央放射線部門

【目的】軽度認知機能障害 (MCI) の中にはアルツハイマー病に移行する convert MCI と移行しにくい non-convert MCI が存在する。昨年の本学会でコグニスタット認知機能検査と IMP 脳血流 SPECT (ZSAM) から両者を早期に鑑別できることを報告した。今回は両者の経時変化を評価し, convert MCI における薬剤の効果について検討した。【方法】non-convert MCI と診断して認知症薬を服用していない 23 症例 (NC 群) と convert MCI と診断して薬を服用している 14 症例 (C 群)。これらに対してルーチン検査とコグニスタットおよび ZSAM を施行した。コグニスタットは重症を障害ありとした。ZSAM は頭頂葉外側面と後部帯状回の 4 か所の脳血流を測定し正常域を超えた場合を血流低下ありとした。両群ともに平均 8 か月経過観察した。【成績】NC 群で MMSE は 27.7 点から 27.9 点, C 群では 25.9 点から 24.6 点と低下。コグニスタットの重症障害は NC 群では 1.6 項目から 1.5 項目, C 群 3.5 項目から 3.7 項目と増加。また脳血流は NC 群では 1.0 部位から 1.2 部位, C 群では 2.4 部位から 2.6 部位と増加。統計学的には C 群で MMSE が有意差をもってわずかに低下した以外, コグニスタット重症項目数および脳血流低下部位数に有意差はなかった。【結論】Convert MCI では早期から薬物治療を開始することで神経心理学的にかつ脳血流検査では有意な変化を認めず, 早期薬物治療は認知症の抑制効果があるものと推測された。

### 233 Lewy 小体型認知症脳内における apoptosome 関連タンパク質の免疫組織化学的検討

河本 恭裕<sup>1)</sup>, 綾木 孝<sup>2)</sup>, 漆谷 真<sup>2)</sup>, 伊東 秀文<sup>3)</sup>,  
高橋 良輔<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 洛西シミス病院神経内科, <sup>2)</sup> 京都大学神経内科, <sup>3)</sup> 和歌山県立医科大学神経内科

【目的】様々なアポトーシス刺激によりミトコンドリアから cytochrome c が放出されると, Apaf-1 や caspase-9 と結合して apoptosome が形成され, caspase-9 が活性化される。我々は, Lewy 小体型認知症 (DLB) 患者脳内における apoptosome 関連タンパク質の局在を免疫組織化学的に検討した。【方法】正常対照 7 例と DLB 5 例のホルマリン固定脳より前頭葉と側頭葉の 6 μm 厚のパラフィン包埋切片を作製し, 脱パラフィン後に, 抗 cytochrome c 抗体, 抗 Apaf-1 抗体, 抗 caspase-9 抗体, 活性化された caspase-9 を特異的に認識する 2 種類の抗 cleaved caspase-9 抗体と反応させ, ABC 法にて免疫染色を行い, DAB で可視化した。一部の切片では, cleaved caspase-9 とグリアマーカとの蛍光二重標識も施行した。【結果】DLB 患者脳内の皮質型 Lewy 小体と Lewy neurites が, cytochrome c, Apaf-1, caspase-9, cleaved caspase-9 に対する各種抗体で強く染色された。さらに, GFAP 陽性のアストロサイトや CD68 陽性の活性化ミクログリアにも強い cleaved caspase-9 免疫活性が認められた。【結論】活性化された caspase-9 は, 下流のエフェクターである caspase-3 や caspase-7 を活性化し, アポトーシスを促進することが知られている。DLB 患者の大脳皮質では, 神経細胞やグリア細胞で caspase-9 が活性化され, 神経細胞死に関与している可能性がある。

### 235 ドパミントランスポーターシンチグラフィにおける解析ツール間での差異に関する検討

中嶋 信人<sup>1)</sup>, 上田 雅之<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 北村山公立病院 神経内科, <sup>2)</sup> 日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

【目的】ドパミントランスポーター (DAT) シンチグラフィは, レビー小体型認知症などの早期診断に有用とされている。複数の解析ツールが提供されており, 今回の検討では, 解析ツール間での差異を検討することを目的とした。【方法】2014 年 12 月~2015 年 5 月までに Parkinsonism を認める症例, またはレビー小体型認知症と鑑別を要した認知症症例において 123-FP-CIT SPECT を施行した 61 例について後方視的検討を行った。DAT シンチグラフィを QSPECT 再構成および DAT view を用いて, specific binding ratio (SBR) 値および asymmetry index (AI) 値を算出し, その差異に関して検討し, 更に 2 つの解析の相関性も検討した。【結果】左右平均 SBR 値は QSPECT 再構成:  $4.41 \pm 1.68$ , DAT view:  $2.70 \pm 1.23$  であった ( $p < 0.01$ )。AI 値の平均値は QSPECT 再構成:  $18.40 \pm 22.26$ , DAT view:  $24.78 \pm 33.12$  であった ( $p = 0.21$ )。2 つのツールで算出された平均 SBR 値は, 相関係数  $r = 0.94$  ( $p < 0.01$ ) で, AI 値は  $r = 0.58$  ( $p < 0.01$ ) であった。【結論】2 つの解析ツールにおいて SBR 値は高い直線的関係を認めたが, 平均値には差異があった。DAT view による解析ではコリメータ等の影響を受けるため, SBR 値は施設ごとで検討が必要である。AI 値は解析法間での相関は高くはなく, 左右差の評価は神経症状, 視覚的評価を併用し判断することが推奨される。認知症鑑別に DAT シンチグラフィは有用であるが, 数値の扱いには注意が必要である。

### 234 DLB と AD における VSRAD advance2 の新指標の比較

金高 秀和, 清水 聡一郎, 廣瀬 大輔, 波岡 那由太, 畑中 啓邦, 深澤 雷太, 佐藤 友彦, 平尾 健太郎, 櫻井 博文, 羽生 春夫

東京医科大学医学部高齢総合医学分野

【目的】DLB の MRI 画像所見は, AD と比較して, 内側側頭部の萎縮が弱く, 中脳背側部・橋背側部 (背側脳幹) の萎縮が強いことが報告されている。VSRAD advance2 では, これらの特徴を利用して, 内側側頭部と背側脳幹の VOI 間萎縮度比を追加指標とした。この新指標を用いた DLB の鑑別診断の有用性を検討した。【方法】対象は当院物忘れ外来を受診し, AD28 例 (MMSE  $22.7 \pm 6.1$ ) および DLB31 例 ( $21.8 \pm 5.0$ ) である。全例の MRI 画像に対して, VSRAD advance2 による解析を行った。【結果】従来からある指標の内側側頭部の Z スコアは, AD で  $1.89 \pm 0.92$ , DLB で  $1.44 \pm 0.91$  となり, やはり AD で高い傾向を認めた。新指標 a2 (灰白質) は, AD で  $0.45 \pm 0.52$ , DLB で  $0.49 \pm 0.49$ , 新指標 b2 (白質) は, AD で  $0.30 \pm 0.42$ , DLB で  $0.33 \pm 0.27$  でいずれも DLB で高かったが, 明らかな有意差は認めなかった。次に, Z スコアが 2 未満の症例について検討した。DLB 症例 24 例中, 指標 a2 は全例で基準 (0.2) 以上, 指標 b2 は 21 例で基準以上を示した。【考察】VSRAD advance2 で追加された新指標は, 群間比較では有用な指標ではなかった。しかし, 内側側頭部の萎縮が軽度な DLB において, 高い数値を示していた。Z スコアが低い症例の中から, DLB を検出するための指標として有用である可能性が示唆された。

### 236 DLB と AD 鑑別における DAT スキャンにおける DAT-VIEW, DATQUANT の検討

清水 聡一郎, 波岡 那由太, 金高 秀和, 平尾 健太郎,  
馬原 孝彦, 櫻井 博文, 羽生 春夫

東京医科大学

【目的】DAT-SPECT の画像解析として, DAT view, DATQUANT の相関と診断能の差について検討した。【方法】対象は, DAT-SPECT を施行した 177 例 (コントロール: 15 例, AD: 71 例, DLB: 91 例)。DAT view における SBR と, DATQUANT におけるそれぞれの VOI (striatum, caudate, putamen, anterior putamen, posterior putamen) との相関を求めた。また, AD と DLB の鑑別において, DATQUANT のどの部位が最も診断に適しているかを ROC 解析にて検討した。【結果】DAT view の SBR と DATQUANT 各部位は全て有意な相関 ( $p < 0.0001$ ) を認めた (相関係数: striatum: 0.79, caudate: 0.76, putamen: 0.79, anterior putamen: 0.80, posterior putamen: 0.74)。DATQUANT 各 VOI における AD と DLB の鑑別においては, striatum で最も鑑別率が高かった (AUC = 0.927  $p < 0.001$ , 感度 87%, 特異度 95%)。【考察】DAT view における SBR は, 認知症診療においては, 有用な指標であると考えられた。

### 237 精神症状を有する軽度認知障害患者の鑑別診断における 123I-FP-CIT SPECT の有用性

松田 泰範<sup>1)</sup>, 田川 亮<sup>1)</sup>, 内田 健太郎<sup>1)</sup>, 東山 滋明<sup>2)</sup>,  
河邊 譲治<sup>2)</sup>, 橋本 博史<sup>3)</sup>, 甲斐 利弘<sup>4)</sup>, 塩見 進<sup>2)</sup>,  
森 啓<sup>5)</sup>, 井上 幸紀<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学, <sup>2)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科核医学, <sup>3)</sup>はしもとクリニック,  
<sup>4)</sup>大阪市立総合医療センター精神神経科, <sup>5)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科脳神経学

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) は幻覚, 抑うつなど多彩な精神症状を呈し, これらが認知症発症に先行することがある。今回我々は, 幻覚または抑うつを呈した軽度認知障害の患者に 123I-FP-CIT SPECT を施行し, その意義を検討した。【方法】対象は幻覚または抑うつを主訴に当科を受診した 10 名 (平均年齢 81.0±5.4 歳, MMSE 26.2±1.9) である。診断基準は DSM-IV-TR ならびに 3 回国際ワークショップの DLB 診断基準を用いた。123I-FP-CIT SPECT の結果は視覚的評価および DAT VIEW にて Specific Binding Ratio (SBR) 値を算出して比較した。【倫理的配慮】本研究は大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。【結果】視覚的評価で 10 名中 5 名 (50%) の線条体ドパミントランスポート (DAT) 取り込みが正常であり, 精神疾患 (統合失調症 2 名, 双極性障害 2 名, 大うつ病性障害 1 名) の診断基準を満たした。これら 5 名の SBR 値の平均は 4.33 であった。視覚的評価で線条体 DAT 取り込みが低下していた残りの 5 名については, DLB の診断基準の一部を満たしており, DLB の前駆状態である可能性が考えられた。これら 5 名の SBR 値の平均は 3.05 であった。DLB の前駆状態の方が精神疾患群より有意に低い SBR 値を示した。 ( $P < 0.05$ ) 【考察】DLB の前駆状態において線条体 DAT 取り込み低下がみられる可能性があり, 精神疾患との鑑別に 123I-FP-CIT SPECT が有用である可能性がある。

### 239 レビー小体型認知症 (DLB) における MIBG シンチグラムの意義

瀬戸 牧子<sup>1)</sup>, 中田 るか<sup>1)</sup>, 湯浅 隆行<sup>1)</sup>, 中尾 洋子<sup>1)</sup>,  
一瀬 克浩<sup>1)</sup>, 佐藤 秀代<sup>1)</sup>, 富田 逸郎<sup>1)</sup>, 越智 誠<sup>2)</sup>,  
佐藤 聡<sup>1)</sup>, 辻畑 光宏<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>社会医療法人春回会長崎北病院神経内科, <sup>2)</sup>社会医療法人春回会長崎北病院放射線科

【目的】DLB は認知症の 2 割から 3 割を占めるといわれているがその初期には記憶力の低下が目立たず診断に苦渋する事も多い。MIBG 取り込みの低下は DLB を示唆する所見とされているため, MIBG 心筋シンチグラムと DLB のパーキンソン症状, 幻視, その他非運動系症状との関連について検討した。【対象と方法】対象は DLB 96 例 (56-90 歳), MMSE は 21.3±5.5。123I-MIBG 注射 30 分後 (初期像), 4 時間後 (後期像) に撮像し, H/M 比, washout rate を測定した。【結果】パーキンソン症状の有無にかかわらず初期像は低下, washout ratio は亢進しており両群に有意差は見られなかった。後期像では症状のある群でより低下を示していた ( $P < 0.05$ )。幻視の有無においても同様の傾向が見られた。18 例で REM 睡眠異常 (RBD) を認め, DLB ではないが RBD のみを呈し MIBG 異常を認めた 5 症例が見られた。【考察】DLB では Parkinson 症状や幻視の有無に無関係に MIBG 取り込みの低下がみられた。将来的に DLB に移行する例の多いことが知られている RBD で, MIBG 取り込みが低下しており, RBD の段階で既に自律神経に異常を来していることが示唆され, レビー小体型病としての今後の経過が注目された。MIBG 心筋シンチは, パーキンソン病や DLB などのレビー小体型病の診断のみでなく, その前駆と考えられる RBD の自律神経異常の検出にも有用であると考えられた。

### 238 MIBG 心筋シンチグラフィーと脳ドパミントランスポーターシンチグラフィーとの相関性

塚田 恵鯉子<sup>1)</sup>, 根本 清貴<sup>2)</sup>, 新井 哲明<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>筑波大学附属病院精神神経科, <sup>2)</sup>筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

【背景・目的】MIBG 心筋シンチグラフィー (MIBG 心筋シンチ) と脳ドパミントランスポーターシンチグラフィー (DaTscan) はレビー小体型認知症 (DLB) やパーキンソン病の診断に有効な指標とされているが, 2005 年の DLB の臨床診断基準改定版では MIBG は支持的特徴, DaTscan は示唆的特徴に挙げられ両検査の有用性は異なっており扱われている。しかし両検査の比較を行った研究は少ない。そこで我々は MIBG 心筋シンチと DaTscan の相関を検討した。【方法】2014 年 7 月~2015 年 5 月の間に当院で MIBG 心筋シンチと DaTscan を施行した 33 症例 (男性 14 例, 女性 19 例, 平均年齢 70.9±9.8 歳) を対象とした。MIBG 心筋シンチは smart MIBG を用いて早期相と晩期相の心臓縦隔比 (H/M 比), Washout rate を算出した。DaTscan の指標は, 左右の specific binding ratio (SBR) を用いた。両検査結果を spearman の順位相関係数で相関分析を行った。【結果】MIBG 心筋シンチの晩期相 H/M 比と左右 SBR のいずれかの低値と高い相関を認めた ( $p=0.648, p < 0.001$ )。それぞれ順に X, Y とし, 単回帰分析で得られた回帰直線は  $Y=1.285+1.325X, r^2=0.465$  であった。この回帰式を用い, MIBG 心筋シンチのカットオフ値を 2.1 とすると相応する SBR は 4.0675 であった。【結論】MIBG 心筋シンチと DaTscan との相関は強いことが示された。DLB の診断で MIBG 心筋シンチは DaTscan と同等に有用である可能性が示唆された。【倫理的配慮】本研究は倫理委員会の承認を得て行った。

### 240 Lewy 小体病における血清バイオマーカーの縦断的検討

中下 聡子, 和田 健二, 田尻 佑喜, 中島 健二

鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野

【目的】頻度の高い神経変性性認知症である Lewy 小体病 (LBD) 診断のためのバイオマーカーは限られている。既報で血清サンプルを用いた SELDI-TOF-MS 法の検討にてレビー小体型認知症 (DLB) に特異的な蛋白候補として Thymosinβ4 (THB), Retinol binding protein4 (RBP), Platelet Factor4 (PF) を同定し, 血清 THB と RBP は DLB 診断に有用であることを報告した。今回, この血液バイオマーカーの LBD の病態変動との関連につき検討した。【方法】Consortium on DLB, UK brain bank から臨床的に診断された DLB 群 (n=30), Parkinson 病 (PD) 群 (n=63) と PD を伴う認知症 (PDD) 群 (n=20) の血清濃度を ELISA 法で測定した。【結果】THB は平均値±SD が DLB 群 1.11±0.74μg/ml, PD 群 0.84±0.50μg/ml, PDD 群 0.88±0.36μg/ml であった。RBP は DLB 群 27.7±10.1 ng/ml, PD 群 25.2±8.0 ng/ml, PDD 群 23.3±8.2 ng/ml であった。PF は DLB 群 3898±1867 IU/ml, PD 群 4682±1752IU/ml, PDD 群 4849±2311 IU/ml であった。血清 THB, RBP, PF 値の各疾患群間で有意差は認めなかった。血清 THB は MMSE と負の相関 ( $r=-0.278, p < 0.05$ ) を認めた。血清 THB と RBP を 27 名で 2 点測定し, 血清 THB ( $p < 0.001$ ) と RBP ( $p < 0.05$ ) は経過に伴い低下を認めた。血清 PF は 11 名で 2 点測定し経過中上昇傾向であった。【考察】血清 THB, RBP, PF の測定は LBD の経過中に異なったパラメーターとして疾患の診断や経過観察において有用である可能性が示された。



## 241 レビー小体型認知症およびその前駆状態患者における背側脳幹の萎縮についての検討

内田 健太郎<sup>1)</sup>, 松田 泰範<sup>1)</sup>, 田川 亮<sup>1)</sup>, 橋本 博史<sup>2)</sup>, 東山 滋明<sup>3)</sup>, 河邊 譲治<sup>3)</sup>, 甲斐 利弘<sup>4)</sup>, 塩見 進<sup>3)</sup>, 森 啓<sup>5)</sup>, 井上 幸紀<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学, <sup>2)</sup>はしもとクリニック, <sup>3)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科 核医学, <sup>4)</sup>大阪市立総合医療センター精神神経科, <sup>5)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科脳神経科学

レビー小体型認知症 (DLB) は認知機能障害に先行して多彩な精神・神経症状を呈することが多い。近年認知症性疾患への早期診断、早期介入の重要性が高まっていることと比較して、DLBの初発症状を捉えることは容易ではない。DLBの代表的な精神症状として幻視がある一方で抗精神病薬に対する過敏性があるため、これらの薬剤の使用については慎重を要す。DLBの幻視に対しては、比較的副作用の少ないコリンエステラーゼ阻害薬を使用することが推奨されているが、DLBの前駆症状として幻視のみを来しているような患者に対しては、診断および治療に苦慮することが臨床の現場で経験されている。DLB患者の早期診断のために画像診断をはじめとするバイオマーカーを確立することが必要である。

Voxel-Based Specific analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD) はアルツハイマー病 (AD) に特異的な内側側頭葉の萎縮の程度を数値化することができるソフトウェアであり、臨床においてもADの鑑別に有用である。本年5月をもってバージョンアップがなされVSRAD advance 2となり、背側脳幹をDLBに特異的な領域として定義し、その萎縮の程度を数値化できるようになった。今回我々は、DLBとその前駆状態の可能性のある患者の背側脳幹の萎縮について、VSRAD advance 2で評価を行ったため、考察を交え報告する。

【倫理面への配慮】本研究については大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得ている。

## 243 認知症のないパーキンソン病とレビー小体型認知症におけるDATスキヤンの比較

梶本 賀義, 中谷 公美子

和歌山労災病院神経内科

【目的】DATスキヤンはパーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) の診断に有用である。今回、臨床的に診断したPDとDLBに対してDATスキヤン施行し、その特徴に差異がないか検討を行った。【方法】対象は、認知機能障害のないPD 27名 (平均年齢  $68 \pm 5.0$  歳, 平均罹病期間  $5.7 \pm 3.7$  年, 平均 Hoehn-Yahr (HY)  $2.3 \pm 0.6$ , 平均 UPDRS Part III  $21.0 \pm 9.4$ , 平均 MMSE  $29.0 \pm 0.7$ ) およびDLB 12名 (平均年齢  $74 \pm 7.4$  歳, 平均罹病期間  $6.5 \pm 6.6$  年, 平均 Hoehn-Yahr (HY)  $2.7 \pm 1.3$ , 平均 UPDRS Part III  $36.6 \pm 12.9$ , 平均 MMSE  $20.2 \pm 7.7$ ) である。全例にDATスキヤンを行い、Kaharamanによる視覚的評価 (Kaharaman D, et al. J Neurol. 2012) により normal, eagle wing, mixed type, egg shape, burst striatum の5段階に評価し、定量的指標として Specific Binding Ratio (SBR) を用いた評価を行った。【結果】PD群とDLB群の比較では、前者ではegg shapeが有意に多く (17/27例), 後者ではburst striatum (7/12例) が有意に多く認められた。またSBRによる定量的評価でも、PD群  $1.46 \pm 0.15$ , DLB群  $0.95 \pm 0.84$  と、両者に有意差が認められた。【結論】DATスキヤンによりPDでもDLBでもドパミン機能障害を反映した異常を検出できることが知られている。今回の検討により、認知機能障害のないPDに比べ、DLBではより高度に線条体のドパミン機能異常が認められている可能性が示唆された。

## 242 レビー小体型認知症の脳血流低下部位 -99m T-ECD・SPECTによる検討-

金谷 潔史<sup>1)</sup>, 阿部 晋衛<sup>1)</sup>, 高田 祐輔<sup>1)</sup>, 藤井 広子<sup>1)</sup>, 小泉 潔<sup>2)</sup>, 羽生 春夫<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学八王子医療センター高齢診療科, <sup>2)</sup>東京医科大学八王子医療センター放射線科, <sup>3)</sup>東京医科大学高齢診療科

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) は、アルツハイマー型認知症 (DAT) との合併例も多く、診断基準は確立されているが誤診されることも多い。われわれは99mT-ECD・SPECTにてDLBの脳血流低下部位をSPM8により検討した。【方法】改訂版レビー小体型認知症の診断基準を用いて診断された33例 (男18例, 女15例) を、松田らの設定したeZIS-SVAからSeverity, Extent, Ratioのうち基準値をこえたものが一項目以上認められたものをDLB-withAD (DLB-w), 全て基準値以下をDLB-without (DLB-wo) に分類、治療前の正常者高齢者との脳血流低下部位をSPM8を用いて比較検討するとともに、DATとの比較も行った。さらに薬剤過敏の有り、無しによる脳血流低下部位の違いを検討した。【結果】DLB-wは25例 (男12, 女11例, 平均年齢79.2歳), DLB-woは8例 (男5, 女3例, 平均年齢81.2歳) であった。DLB-wの血流低下部位は、後部帯状回, 両側頭頂側頭連合野, 広範囲後頭葉に認められ、DATの血流低下パターンに類似していた。DLB-woでは、前頭葉, 前部帯状回, 後頭葉の一部に低下を認めた。薬剤過敏のある12例, 過敏がなかった18例の治療前の血流低下部位は、有りでは後部帯状回の血流低下は無しよりも低かったが、後頭葉, 前頭葉の血流低下を強く示した。【結論】DLBでSPECT上DAT合併は78%であり、血流低下パターンはDATに類似していた。

## 244 レビー小体型認知症に対するドパミントランスポーターイメージングによる評価

乾 好貴<sup>1)</sup>, 加藤 隆司<sup>1),2)</sup>, 藤原 謙<sup>2)</sup>, 新畑 豊<sup>3)</sup>, 武田 章敬<sup>3)</sup>, 服部 英幸<sup>3)</sup>, 遠藤 英俊<sup>3)</sup>, 櫻井 孝<sup>3)</sup>, 鷺見 幸彦<sup>3)</sup>, 伊藤 健吾<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター放射線診療部, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部, <sup>3)</sup>国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) に対しドパミントランスポーター (DAT) イメージングを行い、その陽性率や臨床徴候との関連性について検討する。【方法】臨床診断基準にてprobable DLBの条件を満たす (DATの項目を含まない) 45例 ( $78.3 \pm 1.12$ ) を対象とし、非パーキンソン症候群の疾患コントロール群24例 ( $76.0 \pm 1.46$ ) ( $P=0.22$ , NS) と比較した。DAT集積の視覚的評価により、正常パターン (N) と異常パターン (P1~P4) に分類し、さらに半定量的評価として、DaTViewを用いて Specific Binding Ratio (SBR) を算出した。【結果】Probable DLBに対するDATの陽性率は75.6%であり、陽性例の54.5%はP4パターン (びまん性集積低下) を呈した。DLB群のSBR値は  $2.66 \pm 1.36$  であり、疾患コントロール群 ( $4.73 \pm 1.08$ ) と比較し有意に低値を示した ( $P < 0.0001$ )。DLB群においては、年齢・MMSEスコアとSBR値に相関性は認められなかった。パーキンソニズムを有する群では、有さない群と比し、SBR値が有意に低値を示したが ( $P=0.0013$ )、幻視・認知の動揺性・レム睡眠関連行動異常症の有無によるSBR値に有意差は認められなかった。【考察】DLBに対するDATの陽性率は比較的高く、先行報告と同等であった。認知機能低下の程度との相関性は認められなかったが、主要徴候の内、パーキンソニズムの有無のみSBR値に影響を与えることが示唆された。

## 245 当科における MIBG 心筋シンチグラフィの使用経験

田川 亮<sup>1)</sup>, 松田 泰範<sup>1)</sup>, 内田 健太郎<sup>1)</sup>, 丸田 純平<sup>1)</sup>,  
橋本 博史<sup>2)</sup>, 河邊 譲治<sup>3)</sup>, 甲斐 利弘<sup>4)</sup>, 塩見 進<sup>3)</sup>,  
森 啓<sup>5)</sup>, 井上 幸紀<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学, <sup>2)</sup>はしもとクリニック, <sup>3)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科 核医学,  
<sup>4)</sup>大阪市立総合医療センター精神神経科, <sup>5)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科脳神経科学

【目的】臨床においては、レビー小体型認知症 (DLB) の初期や前駆状態と精神疾患の鑑別が困難である症例をしばしば経験する。当科における<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィの施行症例について調査し、精神疾患における<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィの有用性について検討した。

【方法】DLB と他認知症、精神疾患の鑑別目的に<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィを施行した当院外来患者 20 名の患者背景、検査結果、最終診断、治療経過を後方視的に調査した。診断基準は、DLB については第 3 回国際ワークショップの臨床診断基準改訂版、精神疾患については DSM-5 を用いた。

【結果】20 名中 8 名が心臓の MIBG 集積低下を認めた。うち 5 名が DLB、2 名が特定不能の統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害、1 名が特定不能の不安障害であった。これら 3 名の精神疾患症例はいずれも明らかな認知機能低下を認めず、DLB に典型的な精神神経症状を 1 つ以上有し、コリンエステラーゼ阻害薬ないしは抑肝散の処方により症状が改善していた。【考察】MIBG 集積低下を認めた 3 名の精神疾患症例は、DLB の前駆状態である可能性がある。高齢者の精神疾患では DLB の前駆状態である症例が存在し、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィが前駆状態のバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

【倫理面への配慮】本研究については大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得ている。

## 247 多系統萎縮症における治療の決定と認知機能障害

下畑 享良, 西澤 正豊

新潟大学脳研究所神経内科

【目的】多系統萎縮症 (MSA) に合併する睡眠呼吸障害や突然死に対し、持続的陽圧換気療法 (CPAP) や気管切開が行われる。本研究では、認知機能障害が治療の決定に及ぼす影響について検討した。【方法】対象は CPAP を導入した MSA 29 名とした。CPAP 導入時の認知機能、CPAP 導入後の生存期間について後方視的に検討した。さらに認知症合併例 (カットオフ MMSE 24 点) の治療について検討した。【結果】CPAP 導入時の MMSE は 18 名で施行され、平均 26.1 (22~30) であった。CPAP 導入後の治療については CPAP 継続中止が 19 名、死亡が 6 名、CPAP 継続中が 4 名であった。CPAP 継続中止の 19 名は、気管切開を希望しない A 群 9 名、気管切開のみ行った B 群 6 名、人工呼吸器を装着した C 群 4 名に分類された。CPAP 断念後の生存期間は、それぞれ 37.5, 29.4, 51.8 ヶ月であった。人工呼吸器装着は生存期間を延長する可能性が示唆されたが、人工呼吸器装着後、認知症と著明な脳萎縮を来す症例を認めた。CPAP 導入時に認知症を認めた症例は 6 名 (33%) で、人工呼吸器が選択された症例はなかった。【考察】CPAP 導入時に 1/3 の症例で認知症を合併すること、人工呼吸器装着は生存期間の延長と認知症の出現・増悪をきたしうることが示唆された。認知症の合併は治療の決定に影響を与えることを認識する必要がある。

## 246 当院のパーキンソン症候群患者における DAT SPECT 所見と臨床像の検討

黒羽 泰子, 長谷川 有香, 谷 卓, 松原 奈絵, 小池 亮子

国立病院機構西新潟中央病院神経内科

【目的】パーキンソン症候群の診断における<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT (DAT SPECT) の寄与が期待されている。今回、当院のパーキンソン症候群患者の DAT SPECT の所見と臨床像を検討した。【方法】当院で DAT SPECT を施行した 75 例の臨床診断、年齢、罹病期間、パーキンソニズムの重症度を調査し、線条体集積の形状、集積比 (SBR) と比較した。【結果】対象は PD 49 名、MSA 8 名、PSP 9 名、CBD 1 名、薬剤性パーキンソニズム 2 例、DLB 1 例、その他 4 例の計 75 名である。PD では、年齢 67.1±8.9 歳、罹病期間 7.8±5.3 年、HY 3.2±1.1、SBR 値 1.74±1.1 であった。全ての症例の線条体集積の形状に変化が認められ、SBR 値と罹病期間、HY それぞれの間に負の相関が認められた ( $p < 0.001$ )。PSP 9 例 (年齢 72.7±6.0 歳、罹病期間 5.4±4.0 年) では、SBR 値は 1.06±0.6 と著明に低下していた。CBD の 82 歳男性では、SBR 3.83/1.24 と左右差が明らかであった。相貌失認で発症した DLB 80 歳女性例では、形状変化は認められなかったが、SBR は 1.81/2.10 と低下していた。【考察】PD、PSP では早期より線条体集積の形状変化が明らかであった。形状変化や SBR 値、臨床診断や経過との対応や相違点について症例の蓄積が必要と思われる。DLB で形状変化のない例があり、定量的評価の併用が診断には有用なこともあると思われた。【倫理的配慮】調査内容について当院規定に則り、個人が特定できる情報は用いなかった。事例報告の症例について口頭、文書で説明、同意を得た。

## 248 臨床症状は軽微であったが、画像所見から行動障害型前頭側頭型認知症と診断した一例

坂本 亮子<sup>1),4)</sup>, 前田 兼宏<sup>2)</sup>, 柏木 宏子<sup>3)</sup>, 四郎園 綾子<sup>4)</sup>,  
橋本 衛<sup>5)</sup>, 池田 学<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>熊本県立こころの医療センター, <sup>2)</sup>八代病院, <sup>3)</sup>国立精神・神経医療研究センター, <sup>4)</sup>熊本大学医学部附属病院神経精神科, <sup>5)</sup>熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野

【症例】55 歳、右利き男性。X-6 年、課長職に就いた頃から書類の処理や部下への指導をこなせなくなり、顧客や他の社員に迷惑をかけるようになった。異動や配置換えでも変化が見られず、X 年 2 月産業医を受診しうつ病が疑われた。X 年 7 月頃から業務上の問題行動が増え繰り返し注意を受けても改善されないため、X 年 9 月 A 病院を受診、頭部 CT にて前頭側頭葉の萎縮を指摘された。精査・診断目的で同年 11 月当科入院となる。入院当初はスタッフに対して若干高圧的な態度も見られたが、すぐに愛想は良くなりスタッフや他患と普通に会話をするようになった。また適切な場面で笑顔が見られ周囲への配慮もできていた。2 週間の入院中に全くトラブルはなく、入院手続きや会社との連絡も自らこなしていた。心理検査では遂行機能を含めて粗大な認知機能低下はみられなかった。頭部 MRI では右側優位の前頭葉、側頭葉前部の限局性萎縮を認め、SPECT では萎縮部位に一致した血流低下を認めた。臨床症候は診断基準を満たしていなかったが、病歴ならびに画像所見から行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) と診断した。

【考察】認知症の根本的治療の観点から認知症の早期診断が強調されているが、人格・行動変化を特徴とする bvFTD では早期のスクリーニングが難しく、どのようにして初期の段階で捉えていくかが課題となっている。本症例は bvFTD の早期診断を考える上で貴重な症例であり、当日は若干の考察を加え報告する。

## 249 認知機能障害にて発症し、長期経過を見られ、tadpole appearanceにて診断に至った一例

川合 圭成<sup>1)</sup>、服部 誠<sup>2)</sup>、佐竹 勇紀<sup>1)</sup>、鎗田 文<sup>1)</sup>、  
岩出 展行<sup>1)</sup>、家田 俊明<sup>1)</sup>、森 恵子<sup>3)</sup>、吉田 誠克<sup>4)</sup>、  
祖父江 元<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>市立四日市病院脳神経内科、<sup>2)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学、<sup>3)</sup>小山田記念温泉病院神経内科、<sup>4)</sup>京都府立医科大学大学院医学系研究科神経内科学

認知機能障害で発症し、長期経過を見られ、tadpole appearanceにて診断に至った症例を経験したため報告する。初診時39歳女性。14歳時脊椎側弯症手術。近親婚なし。30歳の結婚時には特に異常に気付かれなかった。34歳頃より物忘れ、失見当識が出現。道に迷い、子供の幼稚園の迎えに行くことができなくなった。買い過ぎ、同じものをどんどん買ってくる。39歳時にY病院神経内科初診。瞳孔正常、対光反射迅速。左右視で回旋性の眼振を認める。顔面左右差なし。指鼻指試験正常。不随意運動なし。反射は全般にやや亢進。ぼーとして、眠そうな印象。礼節は保たれている。HDS-R=19、MMSE=21、WAIS-R:VIQ=67、PIQ=62、IQ=61であった。頭部MRIで両側前頭葉を中心に白質変化・脳萎縮を認め、SPECTで同部位の血流低下を認めた。一般採血に異常なく、アミノ酸分画異常なし、白血球βガラクトシダーゼ、βヘキソサミニダーゼ、アリルスルファターゼ正常。極長鎖脂肪酸正常であった。その後緩やかに認知機能やADLは低下し、44歳時HDS-R=12/30となった。前頭葉の白質変化・脳萎縮は徐々に高度となった。54歳時に階段から転落し、頸髄MRIにて高度の頸髄萎縮が判明し、発症当時からtadpole appearanceを認めることが明らかになった。GFAP遺伝子解析にてp.A244V(c.745C>T)と変異を認め、アレキサンダー病と診断された。認知機能障害にて発症する成人型アレキサンダー病があるため、注意が必要である。

## 251 DaTSCANの集積低下に著明な左右差を認めた意味性認知症の症例

山田 大介、小林 愛美、中島 翔、三笠 道太、富沢 雄二、  
古川 芳明

順天堂東京江東高齢者医療センター脳神経内科

進行性失語(primary progressive aphasia; PPA)は現在、non-fluent/agrammatic variant PPA(nfv-PPA)、semantic variant PPA(sv-PPA)、logopenic variant PPA(lv-PPA)の3病型に分類されており、後にparkinsonismが出現し得ることが知られている。近年nfv-PPAまたはlv-PPAと診断されparkinsonismを呈していない症例に対して、123I-Ioflupane(DaTSCAN)SPECTを評価した報告が蓄積されつつあり、これらの病型ではDaTSCAN SPECTの結果から病理所見の予見が可能であるとの報告もなされている。今回我々は、臨床的にsv-PPAと診断したparkinsonismを伴っていない症例において、DaTSCANの集積低下に著明な左右差を認めたので報告する。本症例は脳萎縮と脳血流低下においても明確な左右差が認められ、背景病理としてcorticobasal degeneration(CBD)が推察されるところである。我々が検索した限りでは、parkinsonismを呈していないsv-PPAでDaTSCAN SPECTを評価した報告はなく、今後の経過で著しい左右差を伴うparkinsonismの出現等が確認できれば、sv-PPA病型においてもDaTSCAN SPECTが背景病理を予見するための一助となる可能性が示唆されるものと考えられる。

## 250 意味性認知症の診断前受診状況と臨床経過

足立 正、和田 健二、中島 健二

鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野

【目的】意味性認知症(SD; semantic dementia)の診断に至る経緯の実態調査を行う。【方法】鳥取県及び鳥根県東部の神経内科、精神科へSD患者の有無、臨床病型、家族歴、神経徴候、臨床画像、神経心理を記載するアンケート調査を実施し、SDと最終臨床診断された患者の診断に至る経緯を調査した。【結果】SD6例(女性5例、男性1例、全例右利き、左優位萎縮例5例、両側萎縮例1例、平均発症年齢64.1歳)が抽出された。発症から他院(他科)初診、他院(他科)初診から最終診断、発症から最終診断までの平均期間はそれぞれ39.5ヶ月、15.7ヶ月、55.2ヶ月であった。初診時に「ものの名前がでてこない」「人の顔や名前が覚えにくい」など特徴的な臨床徴候および側頭葉内側に限局した脳萎縮があるにもかかわらず、経過観察となっていた症例が2例存在した。【考察】後方視的にみると、初期に診断できていた可能性がある症例が少なからず存在した。発症から最初の医療機関受診まで約3年を要しており、診断の遅れにつながっている可能性が考えられた。いわゆる「もの忘れ」の中に語彙失語が含まれている可能性に留意する必要がある。SDに対する一般的な知識の普及と受診行動につながる工夫が必要である。【倫理面への配慮】鳥取大学医学部倫理委員会の承認を受け研究を行った。

## 252 症状が進行し重度認知症に至った外傷性脳損傷一例

山里 道彦<sup>1)</sup>、吉井 與志彦<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>筑波記念病院精神科、<sup>2)</sup>筑波記念病院脳神経外科

【目的】脳外傷は認知症のリスクファクターとされるが、具体的な経過の報告は少ない。我々は外傷性脳損傷後、生活障害が次第に進行し重度認知症に至った症例を経験したので報告する。【症例】56歳左利き男性。X年10月、転落事故にて頭部を打撲し、数分間の意識消失がみられた。CTにて広汎に外傷性くも膜下出血を認めた。X+1年秋より失算と失書が次第に強くなり、X+2年2月に当院を受診した。MRIでは左頭頂葉を中心に広汎な萎縮を認め、SPECTでも同部位に脳血流量の異常な低下を認めた。日常生活はほぼ自立していたが、日時について失見当識がみられ、HDS-Rは17/30、MMSEは18/30であった。また、構成失行・観念運動失行・観念失行・ゲルストマンの四徴や、記憶障害・注意障害がみられ、復職(材木業)は困難であった。対人交流を目的に、週に一回デイケアに通院し、集団作業訓練を続けた。X+4年、車のキーの抜き方やワイパーの動かし方が分からなくなった。易怒性が時々生じた。塩酸ドネペジルを3mg/日で開始し、10mgまで漸増投与した。X+5年、歯磨きの手順・包装食品の開け方など簡易な作業が困難になった。X+6年、便器の認識ができず、排泄に介助を要するようになった。また、徘徊や感情失禁がみられ、言葉による意志伝達が困難になった。X+7年、攻撃性が著しくなり、公の場で錯乱が見られた。【考察】本症例は外傷性脳損傷を契機に認知症を発症し、重症に至ったものと考えられた。

## 253 コタール症候群を呈した認知症の一例

宮崎 一秀, 久保 昌史, 板橋 美貴子

至誠会第二病院神経内科

【症例】80歳, 女性. 既往歴は12年前の右側頭葉出血. 3年前から家事ができなくなり, 1年前から「2,000万円なくなった」などの妄想. 1か月前より「死んだ方が良かった」「本当は自殺して死んだはずなのに」「地下で自分の葬式の準備をしていた」などの存在否定妄想が出現, 症状の日内変動が顕著であった. 神経学的所見では左顔面麻痺, 左優位の四肢腱反射亢進, 下顎反射亢進, 左上肢の軽度固縮, 歩行障害を認めた. 認知機能検査ではMMSE 13, HDS-R 6, ADAS-jcog 35.0であり, M.I.N.I. ではmajor depression相当であった. 脳波上は発作波を認めず, MRIでは右側頭葉陳旧性脳出血, 両側視床, 基底核に多発性ラクナ梗塞を認め, 海馬萎縮はごく軽度であった. MIBG心筋シンチでは心臓交感神経は正常であった. 【考察】コタール症候群は, 心氣的訴えや抑うつ感を背景に, 「自分はすでに死んでしまっている」「感覚をもった肉体ではない」などの否定妄想を訴える. 基礎疾患として典型的なのはうつ病, メランコリーであるが, 血管性認知症, Lewy小体型認知症, 前頭側頭葉変性症, てんかんなど, 器質的神経疾患も報告されている. ラマチャンドランは辺縁系と側頭葉との離断症候群の可能性を示唆している. 本例は幻視, 症状の変動, 錐体外路症状を認めることよりレヴィ小体型認知症を疑ったが, MIBG心筋シンチは正常であった. 側頭葉を含む多発性脳血管障害を認めることより血管性認知症も疑われた.

## 255 若年発症で1年の経過で死に至った孤発性Creutzfeldt-Jacob病(CJD)の1例

田中 志子<sup>1)</sup>, 池田 将樹<sup>2)</sup>, 高尾 昌樹<sup>3)</sup>, 美原 盤<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>医療法人大誠会内田病院, <sup>2)</sup>群馬大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学, <sup>3)</sup>埼玉医科大学 国際医療センター 脳卒中内科, <sup>4)</sup>公益財団法人 脳血管研究所美原記念病院

【目的】若年発症で認知症の急速な悪化を呈し, 1年の経過で死に至った孤発性Creutzfeldt-Jacob病(CJD)の1例を報告する. 【症例】58歳, 男性. 高校卒業後より大工の仕事に従事. 家系内に同症なし. 【病歴】X年2月頃から, 仕事での作業内容が分からなくなった. 同年4月, 他院を受診し, 若年性アルツハイマー病と診断後, 加療されたが, 認知症は悪化した. 同年5月, 当院受診. MMSE 17, HDSR 17, GDS 0. 6月, タイヤがパンクした状態で自動車を運転し, 警察に保護された. 9月には認知症が増悪, 介助への抵抗も示した. 11月にはADLで全介助状態. 12月に施設に入所, X+1年3月死亡. 【検査所見】プリオン蛋白遺伝子解析 codon129 Met/Met, codon 219 Glu/Glu. 髄液所見: T-Tau: 2,188 µg/ml (>1,300), 14-3-3 蛋白: 180.4µg/ml (<500), Aβ1-42: 399.265 pg/ml, ptau-181: 82.635 pg/ml, NSE: 21.9 ng/ml (<35). 頭部MRI (X年4月) T1WIにて両側の前頭葉, 側頭葉の軽度萎縮を認めた. FLAIRでは両側の前頭葉・側頭葉皮質, 島回, 尾状核に高信号変化を認めた. 【生化学・病理学的所見(剖検脳)】大脳皮質の神経細胞脱落が中等度であるが, 高度の海綿状変性を認めた. 基底核と視床にも軽度から中等度の同所見がみられた. Western blotにてtype2と確認された. 【考察】孤発性CJD (codon129 MM2C型)の症例を報告した. 本症例では髄液の14-3-3蛋白の増加がみられなかった点が特異的と考えられた.

## 254 当院にて経験したCreutzfeldt-Jacob病4例における鑑別診断の検討

松尾 宏俊<sup>1)</sup>, 田原 美喜<sup>1)</sup>, 藤井 ちひろ<sup>1)</sup>, 孫 明子<sup>1)</sup>, 宮田 清典<sup>1)</sup>, 初田 直樹<sup>2)</sup>, 中島 正之<sup>2)</sup>, 赤木 明生<sup>3)</sup>, 岩崎 靖<sup>3)</sup>, 吉田 真理<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>近江八幡市立総合医療センター神経内科, <sup>2)</sup>近江八幡市立総合医療センター脳神経外科, <sup>3)</sup>愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】Creutzfeldt-Jacob病(以下, CJD)の鑑別診断に関する問題点について検討する. 【症例】症例1: 74歳, 男性. 構音障害で発症. 次いで歩行障害が顕著となり, 当初は小脳の障害が疑われた. 全経過約2か月で死亡. 症例2: 85歳, 男性. 歩行障害で発症. その後, 活動性の低下あり. 頭部CTにて正常圧水頭症が疑われた. 全経過約3か月で死亡. 症例3: 66歳, 男性. 慢性腎不全の進行とともに認知機能の低下が認められた. 当初は尿毒症が疑われ, 腎透析を実施されたが, 改善なし. 神経内科初診時に保続や失語が顕著で, 前頭側頭型認知症が疑われた. 全経過約2か月半で死亡. 剖検にてCJDと確定. 症例4: 64歳, 女性. 計算能力の低下で発症. 他院にてCJDと診断後, 当院に紹介. 全経過約3年で死亡. 本例も剖検を実施. 【倫理面での配慮】患者の匿名性に留意した. また, 当院倫理委員会での承認を得た. 【考察】CJDは, いくつかの特徴的な神経症状と検査所見を呈することが知られているが, 初期段階での鑑別診断は困難なことが多い. 進行の速い認知症を呈する症例においては, CJDも念頭に置いて鑑別を進める必要がある. また, 病理学的な検索による確定診断を得るためにも, 積極的な剖検実施が重要である.

## 256 MM2皮質型孤発性Creutzfeldt-Jacob病の臨床診断

浜口 毅<sup>1)</sup>, 三條 伸夫<sup>2)</sup>, 中村 好一<sup>2)</sup>, 村山 繁雄<sup>2)</sup>, 佐藤 克也<sup>2)</sup>, 原田 雅史<sup>2)</sup>, 水澤 英洋<sup>2)</sup>, 山田 正仁<sup>1), 2)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科), <sup>2)</sup>CJDサーベイランス委員会

【目的】孤発性Creutzfeldt-Jacob病(sCJD)診断基準(WHO 1998)では臨床診断が困難な, MM2皮質型sCJDの臨床的特徴を検討し, 新たな診断法を開発する. 【方法】CJDサーベイランス委員会に登録された, プリオン蛋白(PrP)遺伝子や脳の異常プリオン蛋白のタイプで病型が確定した71例のsCJDとプリオン病否定例402例を対象として検討した. 【結果】5例のMM2皮質型sCJD症例中2例は, 死亡するまでWHOの診断基準(1998)ではsCJDと診断出来なかった. 「進行性認知症, 頭部MRI拡散強調像で皮質にのみ高信号, PrP遺伝子変異がなく, コドン129多型がMM」であれば「疑い例」とする診断基準を使用すると, 感度100%で, 特異度は83.5%であった. 更に, 「発症6ヶ月後の時点で, 1. ミオクロース, 2. 錐体路/錐体外路症候, 3. 視覚異常/小脳症候, 4. 無動無言, の4項目中2項目以上の症候を認めない」を加えたところ, MM2皮質型の診断感度は100%で, 特異度は98.2%であった. 【結論】新しいMM2皮質型sCJDの診断基準案を提案する.

## 257 緩徐経過の codon180 点変異を伴う Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の 1 例

喜多 也寸志<sup>1)</sup>, 澤田 浩一<sup>2)</sup>, 寺澤 英夫<sup>1)</sup>, 清水 洋孝<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>兵庫県立姫路循環器病センター神経内科, <sup>2)</sup>青木記念病院神経内科

【症例】73歳男性【主訴・病歴】一人暮らし, 友人と毎年海外旅行歴. '11年秋:車の車庫入れ時車を3回ぶつけ屋外歩行時杖使用.'12年1月10日入院.【既往歴】尿管結石で破碎術【神経学的所見】1)精神運動遅延軽度, MMSE:16/30点, 失語・失行(-)2)視野障害(-), 時に構音不明瞭, 四肢筋力低下・運動失調(-), 歩行は比較的安定, 3)深部腱反射:上腕二頭筋反射ごく軽度亢進, 病的反射(-)【検査所見】【採血】甲状腺関連抗体・自己抗体(-)【髄液】細胞数3 $\mu$ L, 蛋白52 mg/dl, NSE 63.8 ng/mL, HSV・VZV-PCR(-), IL-6 0.998, 総tau蛋白<1,300 pg/mL, 14-3-3蛋白2031.8 [プリオン蛋白遺伝子] codon 129: M/M型, codon 180点変異(Val/Ile)【脳波】基礎波は $\alpha$ 波,  $\theta$ 波が少量~中等量混入, 前頭部に $\theta$  burst, 周期性放電(-)【頭部MRI】拡散強調画像で後頭葉内側部・前頭葉後部を除く両側大脳皮質に対称性高信号域【経過】メチルプレドニゾン点滴パルス及び免疫グロブリン大量静注療法無効, 道順障害・妄想, 2月20日転院. 3月:車椅子レベル, 5月:経管栄養, ベッド上, 6月:無言も簡単指示に応じ追視可, 頭部MRI・脳波不変, 【結論】V180I変異は本邦からの報告が多く緩徐な進行, 脳波で周期性放電なし, 初期のMRI拡散強調画像で後頭葉内側部を除く広範囲の皮質信号異常を認める特徴を有し, 本例の臨床像に合致する. 典型的なCJDの経過と異なるため頭部MRI検査やプリオン遺伝子検査が有用である.

## 259 発作間欠期の突発性脳波異常を伴う軽度認知障害に対する抗てんかん薬の治療効果

塩崎 一昌<sup>1),2)</sup>, 梶原 智<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>横浜市総合保健医療センター, <sup>2)</sup>横浜国立大学・医学部・精神医学, <sup>3)</sup>かじはらメンタルクリニック

【背景・目的】65歳以上の高齢者ではてんかんの有病率が増加する. 我々は物忘れ外来の受診者の5%に発作間欠期の突発波(Intercictal Epileptiform Discharge; IED)が観察され, その殆どがtemporal spikeであると報告した. IEDは, 潜在するてんかみを推定させる所見だが, アルツハイマー型認知症の診断確定以前にも発現することが報告されている. 健忘を主訴とする患者にIEDが確認された場合に, 対応のコンセンサスを得る目的で調査研究した. 【方法】物忘れ外来の受診者の中でIEDを認めた対象者を, 抗てんかん薬(AED)治療に導入した47名について後方視的に認知機能の変化を調査した. AEDとしては部分発作の標準薬であるカルバマゼピンを使用し, 忍容性に問題があった場合に他のAEDに変更した. AED投与後, 平均約10か月でMMSEの得点を評価した. 【結果と考察】MMSE得点は, AED投与前後で23.3 $\pm$ 3.8から24.1 $\pm$ 4.8へと変化した有意差はなかった. 対象者を総合CDRにより, 認知症が無(CDR; 0&0.5)と有(CDR; 1)の2群に分けて検討すると, 認知症無し群ではAEDによりMMSEが25.3 $\pm$ 3.4から26.7 $\pm$ 3.5へと変化した(p<0.01). AEDは, 軽度認知障害レベルの対象者の認知機能改善により効果的だった. 健忘が軽度な受診者には脳波検査でIEDの検索をより積極的に行い, 認めた場合にはAEDによる治療効果を評価すべきと考え. 本研究は, 所属施設の倫理委員会の承認を得ており, 開示すべきCOIはない.

## 258 高齢者てんかんの検討, および認知症との関連について

石垣 征一郎, 森 友紀子, 二村 明德, 四郎丸 あずさ, 河村 満

昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門

【目的】認知症患者は増加しており, また, てんかん発症率は高齢者で高いことが明らかにされている. てんかみを発症する高齢者および認知症患者が増加していることが予測され, その傾向や特徴を検討した. 【方法】2007年1月1日から2014年12月31日(8年間)に, 当科に入院したてんかん患者461名を対象に, 年齢, 性別, 発作型, 基礎疾患, 抗てんかん薬(AEDs), 認知症の病型を, 退院要約を用いて後方視的に調査した. また, 65歳以上(高齢者)群と65歳未満群に分類し比較した. 【結果】1)高齢者群でてんかん患者は多く, 初発例も多かった. 2)発作型は全般発作(二次性全般化を含む)の割合が高く, 高齢者群で非けいれん性発作の割合が高かった. 3)基礎疾患は脳血管障害が最も多く, 高齢者群においては認知症も多かった. 4)てんかみを発症した認知症患者の病型で最も多いのはアルツハイマー型認知症(AD)で, 約6割を占めた. 5)AEDsの使用状況は, 高齢者群で単剤治療を受けている割合が高かった. 使用薬剤は, パルプロ酸, カルバマゼピン, レベチラセタムの使用頻度が高かった. 【結論】高齢者てんかんでは認知症を基礎疾患にもつ患者が多く, ADの割合が高かった. 高齢者にAEDsの反応は良好で, また, 新規AEDsは高齢者にも使いやすいといえる.

## 260 てんかん重積状態にて入院した高齢発症てんかん患者の検討

水島 和幸, 佐藤 正行, 針谷 康夫

前橋赤十字病院神経内科

【目的】近年, けいれん性疾患で救急搬送される高齢者例は増加傾向とされる. 当施設にてんかん重積状態にて救急搬送され, 当科に入院となった高齢発症てんかん患者の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした. 【方法】2012年1月から2014年12月までにてんかん重積発作にて入院した患者のうち, 発作時年齢が65歳以上を高齢発症例と定義し, 年齢, 基礎疾患, てんかんの発作型, 再発の有無, 予後について後方視的に調査した. 特に基礎疾患がアルツハイマー型認知症患者についてはMMSE値について検討を加えた. 【結果】高齢発症てんかん患者88例のうち, 65~74歳は26%, 75~84歳は48%, 85歳以上は26%であった. 基礎疾患は脳血管障害後遺症が34%, アルツハイマー型認知症が23%であったが, 85歳以上ではアルツハイマー型認知症が48%と最多であった. 発作型のうち, 部分発作は65%で, 非けいれん性てんかん重積状態が28%にみられた. 予後は軽快例が81%であったが, 9%は死亡の転機となった. 再発例は1例のみであった. 基礎疾患がアルツハイマー型認知症の23例では発作型は部分発作が65%と全体と同様で, MMSE値は10点以下が74%であった. 【考察】高齢者では, アルツハイマー型認知症や脳血管障害はてんかん発症のリスク因子となる. 認知症の診療にはてんかん発作を念頭に置くことも重要であると考えられた.

## 261 MMSE が正常のパーキンソン病における ACE-R を用いた高次脳機能障害の特徴

川畑 和也<sup>1)</sup>, 渡辺 宏久<sup>1)</sup>, 米山 典孝<sup>2)</sup>, 原 一洋<sup>1)</sup>,  
今井 和憲<sup>1)</sup>, 梶田 道人<sup>1)</sup>, 大嶽 れい子<sup>3)</sup>, 伊藤 瑞規<sup>1)</sup>,  
勝野 雅央<sup>1)</sup>, 祖父江 元<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学神経内科, <sup>2)</sup>半田病院, <sup>3)</sup>名古屋大学脳とここの研究センター

【目的】パーキンソン病の高次脳機能低下は非運動症状の一つとして重要である。ACE-Rを用いた高次脳機能低下の特徴を明らかにする。【方法】ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION (ACE-R) を施行したパーキンソン病患者 82 名のうち Mini Mental State Examination (MMSE) 26 点以上のパーキンソン病患者 (PD 群) 73 名 (89%) を対象とし, 検査時年齢と性別をマッチさせた健常者 (HC 群) 73 名と比較検討をした。【結果】PD 群の発症時年齢は 60.8±9.4 歳, 罹病期間は 6.2±3.5 年であった。MMSE (PD 群 28.9±1.2 点, HC 群 29.4±0.8 点,  $p < 0.05$ ), ACE-R 総点 (PD 群 91.6±6.7 点, HC 群 95.3±3.1 点,  $p < 0.01$ ) であり, 88 点未満は 15 例 (21%) であった。注意/見当識, 記憶, 流暢性, 視空間の項目で PD 群に有意な低下 ( $p < 0.05$ ) を認め, 言語では有意差を認めなかった。患者背景で ACE-R 総点と相関したのは発症時年齢と MDS-UPDRS part1 であった。PD 群のうち各項目で -1SD 以下のある 29 例 (40%) のクラスター分析で記憶低下, multi-domain 障害, ACE-R 総点の低い amnesic type と, 視空間低下, single-domain 障害が主体の non-amnesic type に分けられた。【結論】パーキンソン病患者は MMSE が正常でも高次脳機能低下を有することがあり, また異なる機序によって高次脳機能低下をきたす可能性が示唆された。

## 263 PES 症候群を呈し MAPT 遺伝子異常を認めた FTDP-17 の 1 例

浦 茂久<sup>1)</sup>, 長沼 亮滋<sup>1)</sup>, 黒島 研美<sup>1)</sup>, 吉田 一人<sup>1)</sup>,  
大槻 美佳<sup>2)</sup>, 池田 将樹<sup>3)</sup>, 矢部 一郎<sup>4)</sup>, 佐々木 秀直<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>旭川赤十字病院神経内科, <sup>2)</sup>北海道大学大学院保健科学研究院, <sup>3)</sup>群馬大学神経内科, <sup>4)</sup>北海道大学神経内科

【はじめに】第 17 番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソニズム: FTDP-17 は性格変化, 健忘, 自発性の低下, 時にパーキンソニズムを臨床的特徴とし, 原因遺伝子としてタウ遺伝子 (MAPT) とプログリンニリン遺伝子 (PGRN) が報告されている。今回, 我々は MAPT 遺伝子に P301I 変異を認め, 反復言語 (palilalia), 反響言語 (echolalia), 常同行為 (stereotypy) からなる, PES 症候群を呈した FTDP-17 の一例を経験したので報告する。【症例】50 歳, 女性。家族歴: 母がパーキンソン病。44 歳頃から右優位の四肢固縮, 小刻み歩行, 動作緩慢, 姿勢反射障害等のパーキンソニズムが出現し進行。47 歳から PES 症候群を呈した。脳 MRI で両側前頭葉と側頭葉, 脳幹の萎縮, 脳 SPECT では両側前頭葉の血流低下を呈した。神経心理学的所見では, 数唱 5 桁で, 持続性注意機能には大きな問題は認めなかったが, 逆唱 3 桁, RCPM24/36 点 (26 分), TMT-A 練習版 (8 数字) 174 秒, -B 不可と, 一般的な知的機能低下, 作業速度低下, 前頭葉機能低下が示唆された。48 歳には寝たきりとなったが, 反復言語, 反響言語は残存し, 両側の内側縦側症候群も出現した。【考察】PES 症候群は 1974 年に Constantindis らにより, Pick 病に合併が多く, 前頭葉の萎縮との関連が報告され, 本例でも, 画像, 神経心理学的所見から, 前頭葉の機能低下との関連が示唆された。PES 症候群の鑑別に FTDP-17 も考慮する必要があり, 診断に MAPT 遺伝子解析が有用であった。

## 262 Parkinson 病の重症度による非運動症状・注意障害・認知機能の比較解析

古川 迪子, 三條 伸夫, 松本 祐希子, 横田 隆徳

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 (神経内科)

【背景】Parkinson 病 (PD) では病初期より注意・記憶・遂行機能が障害され, 転倒による受傷等による ADL への影響が少なくない。PD の非運動症状と重症度の関係について検討した。方法当院で PD と診断した症例を Hoehn & Yahr stage 2 以下 ( $\leq 2$  群) と 3 以上 ( $\geq 3$  群) の 2 群に分け, 患者アンケートより非運動症状を収集し, 認知機能評価に MMSE・MoCA-J (Montreal Cognitive Assessment) を, 注意機能評価に PASAT (Paced Auditory Serial Addition Task)・SDMT (Symbol Digit Modalities Test) を用い, 統計解析を行った。結果全体で 49 例 (年齢 73.1±8.1 歳, 罹病期間 6.9±5.5 年),  $\leq 2$  群が 17 例 (72±7.1 歳, 3.7±2.2 年),  $\geq 3$  群が 32 例 (74±8.7 歳, 8.4±8 年) であった。非運動症状では嗅覚味覚障害・睡眠障害・RBD・抑うつ症状・自律神経症状の各項目で 2 群間に有意差はなかった (各  $p > 0.05$ )。神経心理検査では MMSE・MoCA-J で各々  $\leq 2$  群で 33%・100%,  $\geq 3$  群で 29%・67% の認知機能の低下を認め, 重症度が高い群で多い傾向を認めた ( $p = 0.1, 0.48$ )。注意機能は  $\leq 2$  群・ $\geq 3$  群において SDMT で 25%・25% で差を認めなかったが, PASAT は 1 秒条件で 33%・50%, 2 秒条件で 33%・75% であった ( $p > 0.05$ )。【考察】重症度が高い群で非運動症状及び認知機能バッテリーが悪化する傾向を認めたが, 有意差はなかった。病初期からの非運動症状や認知機能障害は, 自覚症状を伴いにくく, 転倒等 ADL への影響が強いため, 病初期からの詳細な評価が必要である。

## 264 進行性核上性麻痺の各臨床型における臨床的特徴と治療成績

若佐谷 保仁, 中村 琢洋, 仲田 崇, 中畑 直子, 瓦林 毅,  
東海林 幹夫

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座

【目的】進行性核上性麻痺は最近様々な臨床型が報告されている。それぞれの臨床型による抗パーキンソン病薬の有効性や予後の比較検討を行った。【方法】2003 年 7 月~2014 年 11 月までに当科を受診した進行性核上性麻痺 37 例 (男性 20 例, 女性 17 例, 平均年齢 74±7 歳)。各臨床型における臨床的特徴, 治療効果, 神経心理検査について検討を行った。【結果】各臨床型の内訳は Richardson 症候群 23 例, PSP-parkinsonism 4 例, PSP-pure akinesia with gait freezing 1 例, PSP-corticobasal syndrome 6 例, PSP-progressive nonfluent aphasia 1 例, PSP-frontotemporal dementia 1 例, PSP-cerebellar ataxia 1 例であった。初診時の Mini-Mental State Examination (MMSE) は 0~30/30 (平均 20.3) であった。発症から follow up 終了までの期間は 0.4~6.0 年 (平均 2.9 年) であった。抗パーキンソン病薬は多くがレボドパ 150~900 mg/日 (平均 388 mg/日) が使用され, 治療を行った症例 28 人のうち有効であった症例は 4 例でいずれも PSP-parkinsonism であった。【結論】PSP-parkinsonism ではレボドパに対する効果が良好であったが, 他の病型ではレボドパの効果は不良であった。パーキンソン病の通院期間と比べて通院期間は短く, 転倒や歩行障害による ADL 低下によると考えられた。

## 265 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の認知障害と予後について

武久 康<sup>1)</sup>, 河崎 さおり<sup>2)</sup>, 西本 めぐみ<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>岡山赤十字病院神経内科, <sup>2)</sup>岡山赤十字病院リハビリテーション科

【目的】パーキンソン関連疾患の中で、進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症はパーキンソン病に比較して、認知障害の程度、予後共に良くないことが知られている。そこで、罹病期間のどの段階で変化が起きるのか検討を行った。【対象・方法】当科入院にて進行性核上性麻痺 (PSP) および大脳皮質基底核症候群 (CBD) と診断した患者 16 名 (男性 5 名, 女性 9 名 (平均年齢 78.5 歳±2.6)) および 4 名 (男性 1 名, 女性 3 名 (平均年齢 78.5 歳±2.6)) を、可能な限り経過観察をおこない、ECD 脳血流シンチグラフィ、MMSE, HDS-R, modified Rankin Scale (mRS) 等でその変化を検討した。【結果】PSP および CBD ともに発症当初から認知障害が高度であり、いずれも 3 年を経過した段階で、MMSE, HDS-R, mRS は低下しはじめ、5 年で急激に低下していた。【結論】PSP および CBD は急激に、認知障害, ADL が低下するため、発症当初から、患者および家族に対し、病気の進行の程度、予後等について説明をしていく必要がある。

## 267 紀伊 ALS/PDC—臨床情報収集と療養の手引きの作成—

小久保 康昌<sup>1)</sup>, 森本 悟<sup>2)</sup>, 三室 マヤ<sup>3)</sup>, 葛原 茂樹<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>三重大学地域イノベーション学研究所紀伊神経難病研究センター, <sup>2)</sup>三重大学医学部腫瘍病理学講座, <sup>3)</sup>愛知医大加齢医学研究所, <sup>4)</sup>鈴鹿医療科学大学看護学部

【目的】紀伊 ALS/PDC の臨床情報収集と解析を行った。【方法】2000 年から 2014 年に患者レジストリーに登録した紀伊 ALS/PDC 76 例について解析し、1996 年から 1999 年の臨床データとの比較を行った。【成績】臨床病型: ALS 12 例, PDC 64 例 (うち 17 例の剖検例を含む)。男女比は、1: 1.3 [1: 1.85]。家族歴: 全体 71% [67%], ALS 33% [25%], PDC 78% [82%]。平均発症年齢: 全体 66.8 歳 (44 歳~85 歳) [65.3 歳 (52 歳~74 歳)], ALS 61.2 歳 [60.0 歳], PDC 67.1 歳 [66.5 歳]。発症年代: Peak 全体 1930 年代 [1920 年代], 年次発症例数: 1988 年以降, ALS は散発的, PDC は持続的に 1~7 名の範囲で発症。平均罹病期間: 全体 7.44 年 [6.78 年], ALS 5.7 年 [3 年], PDC 7.9 年 [7.5 年]。平均死亡年齢: 全体 73.8 歳 [72.1 歳], ALS 71.0 歳 [63.0 歳], PDC 74.6 歳 [74.0 歳]。死因: 呼吸不全, 肺炎, 窒息が 3 大死因。[1996 年から 1999 年度のデータ] 性比は、女性優位で不変。家族歴は、ALS では 1/3 例, PDC では約 80% で不変。平均発症年齢は、ALS で約 1 年遅延。PDC は不変。発症年代は、特に PDC では 1920 年代→1930 年代, 1940 年代へシフト。年次別発症数では、ALS は散発的, PDC は持続的。罹病期間は、6.78 年→7.44 年と延長。特に、ALS では 3 年から 5.7 年と著明延長。平均死亡年齢は、ALS で 63 歳から 71.0 歳と 8 年遅延。主な死因は、呼吸器系疾患で不変。【結論】今回の解析結果を元に、療養の手引きを作成する。

## 266 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 患者の認知機能の特徴

今井 和憲<sup>1)</sup>, 榊田 道人<sup>1)</sup>, 田中 康博<sup>1)</sup>, 大嶽 れい子<sup>2)</sup>, 川畑 和也<sup>1)</sup>, 伊藤 瑞規<sup>1)</sup>, 熱田 直樹<sup>1)</sup>, 渡辺 宏久<sup>1),2)</sup>, 勝野 雅央<sup>1)</sup>, 祖父江 元<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>名古屋大学脳とこころの研究センター

【目的】ALS は上位・下位運動ニューロンが進行性に障害される神経変性疾患であり、前頭側頭葉変性症との臨床的病理学的連続性が指摘されている。高次脳機能の特徴を多数例で検討した。【方法】El Escoria 改訂 Airlie House 診断基準 possible 以上で、前頭側頭型認知症の診断基準を満たさない孤発性 ALS165 人 (上肢型 79 例, 球型 41 例, 下肢型 37 例, その他 8 例) を対象とした。ALS 全例と健常者 33 例に MMSE, レーブン色彩マトリックス検査 (RCPM), FAB, 語想起試験, 数唱課題, Stroop 試験, 規則変換カード検査, ADAS-Jcog 再認課題, line orientation, WAB 失語症検査, Sophia Analysis of Language in Aphasia を施行した。【結果】平均検査時年齢は 63.1±9.7 歳 (21-90 歳), 平均罹病期間は 1.52±1.24 年 (0.2-8.5 年) であった。健常群と検査時年齢, 教育年数に有意差はなく, MMSE, ACE-R, 順唱, 規則変換カードにおいて有意な低下を認めた (p<0.001)。また, RCPM, Stroop 試験, 語想起, ADAS-Jcog 再認課題では有意差はないものの、低下している一群を認めた。一方 line orientation は正常群と同様であった。高次脳機能低下は罹病期間や臨床病型とは相関せず, 発症年齢と相関した (p<0.001)。【考察】ALS では前頭葉機能低下が認められ, 有意差はないものの記憶の低下している一群が存在した。一方 line orientation の結果から後頭頂葉機能は保たれることが推測された。発症年齢は高次脳機能低下と関連していた。

## 268 Posterior cortical atrophy (PCA) の 1 症例

久保 昌史, 宮崎 一秀

至誠会第二病院神経内科

症例は 66 歳女性。半年ほど前からの物の見えにくさを主訴に眼科を受診。眼球内及び視力は正常で当科紹介受診。一般身体所見及び神経学的所見では眼球運動含め異常なし。脳波検査で徐波を前頭及び頭頂に認めた。スクリーニングの神経心理検査では、記憶記憶力低下は軽度だが図形模写では closing-in を認めた。WAIS-3 で言語性 IQ 72 に対し動作性 IQ は 53 と有意に低下, 失計算, 視覚性運動失調・注意障害を認めた。頭部 MRI 検査で後頭葉~頭頂葉の萎縮, SPECT でも同部位の血流低下を認め Posterior Cortical Atrophy (PCA) と診断した。PCA の背景疾患・背景病理は、アルツハイマー型認知症が約 7 割前後, その他レビエー小体型認知症, プリオン病, 皮質基底核変性症等とされる。本症例も経過, 臨床所見及び診断基準からアルツハイマー型認知症を背景疾患と考え塩酸ドネペジルを開始した。3 ヶ月後の図形模写では closing-in は認めず一時的な改善を認めたが, 10 ヶ月後の WAIS-3 では、言語性 IQ 70 に動作性は IQ 47 とさらに乖離低下していた。その後徐々に記憶記憶力の低下, いらいら感の出現など臨床的に進行を認めている。進行予防も容易でなく, 外来で日常生活における工夫を指導してはいるが, 治療に難渋している症例である。

## 269 タッチパネル式検査の軽度認知機能障害とアルツハイマー病における有用性の検討

福井 裕介, 菱川 望, 佐藤 恒太, 河野 祥一郎, 山下 徹, 太田 康之, 出口 健太郎, 阿部 康二

岡山大学医歯薬学総合研究科脳神経内科学

【目的】人口の高齢化に伴い認知症患者数が増加し、認知症の前段階であるMCIを早期に発見することは予防や治療の観点からも重要である。今回、我々はMCIとAD患者においてタッチパネル式スクリーニング検査の有用性を検討した。

【方法】岡山大学病院と関連病院の受診患者MCI41名、AD124名、また一般健診受診者の内、正常者75名について、認知症スクリーニング用タッチパネルコンピュータを用いた検査と認知症スコアのMMSE, HDS-R, ABS, GDS, AS, ADLについて検討した。タッチパネル式検査内容としては大脳機能に関連した4項目について検討した。主として記憶力を反映した「めくって探そう」、識別能力を反映した「間違い探し」、思考力と場面を関連付ける力を反映した「おとぎばなし」、判断力を反映した「鬼叩き」である。

【結果】ADでは、4種類全てのタッチパネル式スクリーニング検査において正常者との間に有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。MCIではMMSEやHDS-Rにおいて差は認められなかったが、「めくって探そう」において正常者との間に有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。

【考察】タッチパネル式検査では、従来型の認知機能検査 (MMSE, HDS-R) が単独で捉えることが難しかった正常者とMCIの間に有意差を認めた。「めくって探そう」はMCIやADにおいて特徴的とされる近時記憶障害を鋭敏に捉えており、簡易に行える認知症スクリーニング検査として有用である可能性が示唆された。

## 271 多系統萎縮症および皮質性小脳萎縮症における認知機能および情動

河原 由子, 池田 佳生, 出口 健太郎, 倉田 智子, 菱川 望, 佐藤 恒太, 河野 祥一郎, 柚木 太淳, 山下 徹, 阿部 康二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

【目的】多系統萎縮症 (MSA) および皮質性小脳萎縮症 (CCA) における認知機能および精神症状の特徴、タッチパネル式スクリーニング検査の有用性について検討する。【方法】MSA患者 (MSA-C:  $n = 25$ , MSA-P:  $n = 8$ ), CCA患者 ( $n = 14$ ) の神経心理検査 (mini-mental state examination (MMSE), Hasegawa dementia scale-revised (HDS-R), frontal assessment battery (FAB), Montreal cognitive assessment (MoCA), geriatric depression scale (GDS), vitality index (VI)) およびタッチパネル式スクリーニング検査の結果を正常コントロール群 ( $n=106$ ) と比較した。【結果】MMSE, HDS-R, FAB, MoCAはMSA-C患者において正常コントロール群に比較して有意に低下していた。またMSA-C患者の前頭葉のregional cerebral blood flowはMMSEと有意な負の相関を認めた。MSA-P患者では有意な認知機能低下を認めず、CCA患者はFABとMoCAで有意な低下を認めた。また、3疾患においてうつ状態を認めた。タッチパネル式スクリーニング検査に関しては、鬼ごっこ課題では3疾患において有意な正打率の低下を認め、カードめくり課題ではMSA-P患者において有意な所要秒数の延長を認めた。【結論】MSA-C患者、MSA-P患者、CCA患者の認知機能ではそれぞれ異なる特徴を認め、3疾患において有意なうつ状態を認めた。また、タッチパネル式スクリーニング検査はMSAおよびCCAの認知機能評価に有用である可能性が示唆された。

## 270 日本における現代のSMON患者の現状

河原 由子, 出口 健太郎, 菱川 望, 倉田 智子, 佐藤 恒太, 河野 祥一郎, 表 芳夫, 太田 康之, 山下 徹, 阿部 康二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

【目的】亜急性脊髄視神経症 (SMON) は1970年代に日本で発生し多くの人々に影響を与えた疾患である。高齢化が進む現代のSMON患者における認知機能および精神症状、ADL、血管内皮機能において検討を行う。【方法】SMON患者 ( $n = 28$ ) の神経心理検査 (mini-mental state examination (MMSE), Hasegawa dementia scale-revised (HDS-R), frontal assessment battery (FAB), geriatric depression scale (GDS), apathy scale (AS)) およびタッチパネル式スクリーニング検査、ADLスケール (ADCS-ADL)、エンドパット (RHI, AI) の結果を正常コントロール群 ( $n = 141$ ) と比較した。【結果】MMSE, HDS-R, MoCA, FABはSMON患者と正常コントロールの間で有意な差はなかった。GDSはSMON患者で有意に高かったが、ASでは有意な差は認めなかった。タッチパネル式スクリーニング検査の結果については、カードめくり、おとぎ話において有意な所要秒数延長を認め、鬼ごっこにおいて有意な正打率の低下を認めた。ADLと血管内皮機能についてはいずれも正常範囲内であった。【結論】SMON患者の認知機能は標準的な認知機能検査では正常であったがタッチパネル検査では低下を認め、SMON患者の認知機能低下をより鋭敏に検知できる可能性が考えられた。またSMON患者はうつ傾向を示し、一方アパシーやADL低下、血管内皮機能の低下は認めなかった。

## 272 多発性硬化症および視神経脊髄炎におけるタッチパネル式認知機能検査の検討

太田 康之, 河原 由子, 佐藤 恒太, 武本 麻美, 菱川 望, 山下 徹, 阿部 康二

岡山大学大学院脳神経内科学

【目的】多発性硬化症 (MS) および視神経脊髄炎 (NMO) における認知機能および精神症状の特徴、タッチパネル式スクリーニング検査の有用性について検討する。【方法】MS患者 ( $n = 35$ ), NMO患者 ( $n = 10$ ) の神経心理検査 (MMSE, HDS-R, FAB, GDS, apathy scale (AS)) およびタッチパネル式スクリーニング検査の結果を正常コントロール群 (NC 1:  $n = 40$ , NC 2:  $n = 15$ ) と比較した。【結果】MS患者ではNC 1に比べ、MMSEで有意な低下を認めたが、HDS-R, FABでは有意差を認めなかった。一方、NMO患者ではNC 2に比べ、いずれの認知機能検査でも有意差を認めなかった。また精神症状に関しては、MS患者ではNC 1に比べてASで有意な上昇を認め、一方NMO患者ではNC 2に比べてGDSで有意な上昇を認めた。MS患者では各認知機能検査とGDS, ASとの相関は認めなかったが、NMO患者ではMMSE, HDS-RとASの間で相関を認めた。タッチパネル式スクリーニング検査に関しては、MS患者ではNC 1に比べてカードめくり課題とおとぎ話課題で所要秒数の有意な延長を認めたが、NMO患者ではいずれの課題でもNC 2と有意差を認めなかった。【結論】MS患者とNMO患者の認知機能および精神症状では異なる特徴を認めた。タッチパネル式スクリーニング検査はMSの認知機能評価に有用である可能性が示唆された。



## 273 物忘れ外来における「認知症社会環境評価スケール」の開発

高瀬 昌浩<sup>1)</sup>, 高橋 竜哉<sup>2)</sup>, 児島 ゆう子<sup>3)</sup>, 國井 美紗子<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>国立病院機構横浜医療センター相談支援センター  
MSW, <sup>2)</sup>国立病院機構横浜医療センター神経内科, <sup>3)</sup>国立病院機構横浜医療センター臨床心理士, <sup>4)</sup>横浜市立大学附属病院神経内科

【目的】40代50代のうちから社会環境を見直し、改善すれば認知症はある程度予防が可能となることが明らかとなっている。今回、認知症を社会環境の側面からとらえ、当研究および先行研究において有効性が報告されている予防因子の中から16の因子（家族環境・他者との会話・生活歴・教育歴・家事・喫煙歴・飲酒歴・和食・甘味・咀嚼・体型・ストレス・知的活動・身体活動・おしゃべり・趣味）を組み合わせ100点満点で換算化し、認知症社会環境評価スケールを作成した。そして、その信頼性およびスクリーニングの評価基準の妥当性を検証したので報告する。【方法】平成26年7月から平成27年4月に物忘れ外来を受診した患者37名に行ったスクリーニング項目の評価結果を解析した。なお、倫理的配慮のもと研究資料は個人が特定されることがないよう集団として扱った。【結果】認知症患者群25名、ND群（認知症でない人）12名の二群において、AUC（曲線下面積）及び認知症社会評価スケールの感度と特異度を算出した。AUCは0.96であり、スケールとして十分な予測能が認められた。また、認知症を区別するのにROC曲線によりカットオフを検査すると60/61点で感度91.7%、特異性84.0%であった。【考察】認知症社会環境評価スケールは、施行が非常に簡便で、スクリーニング検査としての有効性が示唆された。しかし、現段階ではサンプルサイズが十分ではないため今後はより大きなサイズで検証を行う必要がある。

## 275 CSF タウ値のみが上昇を示す症例の神経心理検査の特徴に関する検討

小幡 真希<sup>1)</sup>, 瀬川 千尋<sup>4)</sup>, 仙石 鎌平<sup>2)</sup>, 金田 大太<sup>2)</sup>, 仁科 裕史<sup>2)</sup>, 江口 桂<sup>2)</sup>, 加藤 貴行<sup>3)</sup>, 高尾 昌樹<sup>4), 5)</sup>, 金丸 和富<sup>2)</sup>, 村山 繁雄<sup>1), 2), 4)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康長寿医療センター高齢者バイオリソースセンター, <sup>2)</sup>神経内科・脳卒中科, <sup>3)</sup>リハビリテーション科, <sup>4)</sup>高齢者ブレインバンク（神経病理）, <sup>5)</sup>埼玉医科大学国際医療センター脳卒中科・神経内科

【目的】神経変性型認知症の中に、病理学的にtau蛋白沈着主体の高齢者タウオパチーがある。本研究は、CSFのp-tauが上昇し、Aβが低下しない群を高齢者タウオパチー指標とし、神経心理（NP）検査上の特徴・臨床像を他症例と比較・検討した。【方法】2008～14年に精査のためCSF採取（912例）とNP検査（1,579例）が施行され、実施間隔が2ヵ月以内、かつ変性型認知症（含疑い）と診断された222例を検討した。CSF採取時に研究文書同意を得た。当院神経内科AD基準値（Aβ $\geq$ 500 ml/pg, p-tau $\leq$ 55 pg/ml）から、NL群：CSF基準値, Aβ群：Aβのみ低値, p-tau群：p-tauのみ高値, AD群：CSF基準値外の4群にわけ、各群のNP検査（MMSE, HDS-R, FAB, RBMT, TMT-A）を後ろ向きに比較検討した。【結果】全症例の年齢75.63 $\pm$ 7.59歳（平均 $\pm$ SD）、実施間隔0.48 $\pm$ 0.59ヵ月、NL群, Aβ群, p-tau群, AD群は66, 37, 46, 73例だった。群差ではMMSEとHDS-RはAD群よりNL群, p-tau群で有意に高値、下位項目3語遅延再生とRBMTはAD群より他の3群で有意に高値、下位項目言語流暢性語数は、AD群よりp-tau群が有意に高値だった。TMT-Aと他NPの相関分析では、NL群, p-tau群はMMSEおよびRBMTにおいて強い負の相関が示された。【考察】高齢者タウオパチーを示唆する可能性のあるp-tau群は、MMSE, HDS-R, RBMTはAD群より高値であることも、背景病理の違いを示唆する所見と考えられた。今後はp-tau群特異な変化をより詳細に検討する必要がある。

## 274 日常診療におけるレビー小体型認知症（DLB）簡易スケール（SDI-DLB）の使用経験

飯塚 宏, 伊藤 洋, 西川 知秀, 加藤 直毅, 大島 良介, 加藤 丈典, 長谷川 俊典

小牧市民病院脳神経外科

【目的】認知症の診療においてDLBは決して珍しくない疾患であると考えられる。最近SDI-DLB（the Subjective Difficulty Inventory in the daily living of people with DLB）というDLBの簡易スケールが考案された。そこで当院に物忘れを主訴に受診した患者に対してSDI-DLBを施行して、臨床診断結果と比較検討した。【対象】2015年1月から5月までに物忘れを主訴に当科の外来を受診した76例、平均年齢74.4歳 $\pm$ 11.6SD, 男性26例（34%）、女性50例（66%）に対してSDI-DLBを対象とした。【結果】臨床診断はアルツハイマー型認知症（AD）が18例（24%）、軽度認知障害（MCI）が19例（25%）、脳血管性認知障害（VaD）が7例（9%）、正常圧水頭症（NPH）が4例（5%）、DLB, パーキンソン病による認知障害（PDD）、レム睡眠行動障害（RBD）、意味性認知症（SD）はそれぞれ1例（1%）、うつ状態は4例（5%）、異常なし（ND）は20例（26%）であった。それぞれAD, MCI, VaD, NPH, NDのSDI-DLBは33.1 $\pm$ 23.1SD, 20.9 $\pm$ 10.7SD, 37.4 $\pm$ 15.4SD, 22.8 $\pm$ 7.8SD, 16 $\pm$ 10.3SDであり、DLBもしくはそれに類似する疾患と有意差は無かった。【考察】SDI-DLBは問診票形式であるために、患者側が重症感を示すために点数を高めに入れてしまう可能性がある。特に高齢者はAD, MCI, ND群とも30点以上の例が多いようである。またその中に実際にDLBの可能性のある症例が含まれているかも知れない。SDI-DLBは鑑別が難しい症例に向いているのかも知れない。

## 276 当院認知症疾患医療センター各科における診断の傾向

小林 信周, 三浦 士郎, 芹山 尚子, 深瀬 亜矢, 奥下 信彦, 池田 真由美, 市川 俊介, 吉田 光宏, 坂本 宏  
独立行政法人国立病院機構北陸病院

【目的】当院認知症疾患医療センター（認セ）は神経内科と精神科の共同診療だが、各科の診断の内訳や諸検査の利用について比較検討する。【方法】認セの開設された2012年4月1日から2015年3月31日までの初診患者の診療録を匿名化処理して後ろ向きに調査した。【結果】対象は神経内科345名、精神科259名で、神経内科と精神科では、年齢（Me）80歳/83歳、MMSE（Me）20.0/14.0、NPI-Q重症度（Me）3.0/13.0、負担度（Me）2.0/15.0で有意差があった。神経内科と精神科の実施率は、CTは差がなく、MRI55.7%/4.6%、SPECT52.2%/3.5%、PET2.0%/0.0%、MIBG15.9%/2.7%、DaTscan1.2%/0.0%、ADAS62.3%/0.8%、WMS-R17.7%/0.8%で有意差があった。診断は、神経内科はAD43.2%、MCI13.9%、DLB12.2%、AD with CVD10.4%、精神科はAD55.2%、AD with CVD17.0%、DLB8.5%、特定不能5.0%であった。【考察】神経内科がMCIや早期認知症の診断、神経症候や画像病変の評価、精神科がBPSDのコントロールなど早期受診・診断、診断精度の向上、適切な治療や対応など相互補完的な二科合同の利点が考えられた。【倫理面への配慮】当院倫理委員会の審査を受ける準備中である。

**277 VSRAD と認知機能検査の関係性についての検討**大日方 千春<sup>1)</sup>, 鳥羽 泰之<sup>1)</sup>, 堤 圭司<sup>1)</sup>, 追分 千春<sup>2)</sup><sup>1)</sup>小林脳神経外科・神経内科病院脳神経外科, <sup>2)</sup>小林脳神経外科・神経内科病院リハビリテーション科

【目的】VSRAD はアルツハイマー型認知症にみられる海馬傍回の委縮の程度を読み取る診断支援システムであるが、認知機能検査との関連についての報告は少ない。そこで、種々の認知機能検査、下位項目の点数との関係を見ることによりその意義、有用性を検討した。【方法】平成 25 年 1 月から平成 26 年 12 月の 2 年間、当院物忘れ外来を受診し、MMSE, MoCA-J, ADAS-J, CDR および VSRAD のすべてを検査できた 132 名（平均 76.3 才）について VSRAD と上記認知機能検査、下位項目の点数との相関を検討した。【結果】1) 総得点で VSRAD と最も相関がみられたのは MMSE であった。しかし下位項目の検討では再生以外では低かった。2) MoCA-J の下位項目では遅延再生（特に合計正答数）との相関が強いが、視空間認知、命名、注意などとの相関は低かった。3) ADAS-J との相関は低かった。4) CDR ではすべての項目でよく相関していた。特に 80 才以上の症例でより相関がみられた。【考察】VSRAD が遅延再生との相関が強く、他の項目では比較的少ないことは、海馬傍回が基本的に短期記憶に関係し他の認知機能には関与が少ないことを裏付けるものと思われる。一方観察式の評価法である CDR とはすべての項目と相関があり、VSRAD の値は日常生活の行動能力の障害の程度と対応する有用な客観的指標となる可能性があると思われる。

**279 認知症患者に認めた fNIRS 上の脳血流量累減現象と転倒予測としてのハンカチテスト**中居 龍平<sup>1)</sup>, 園原 和樹<sup>1)</sup>, 山田 如子<sup>2)</sup>, 小林 義雄<sup>2)</sup>, 長谷川 浩<sup>2)</sup>, 神崎 恒一<sup>2)</sup><sup>1)</sup>敬仁会桔梗ヶ原病院, <sup>2)</sup>杏林大学病院ものわすれセンター

【目的】認知症高齢者の転倒傾向の特に中枢性因子を検討するなかで、fNIRS により確認できる累減効果が繰り返し単純動作で認められること、本現象が、ヒトの中枢性の姿勢制御に関わる CPG (central pattern generator) の関与を本学会で報告してきた。今回、高齢者の中枢性易転倒性との関係を検討する目的で、ハンカチテストを実施した。【方法】杏林大学病院 ものわすれセンター登録者 33 名を対象として、fNIRS で測定し、ハンカチテストは入院時に実施出来た患者 443 名を観察期間（平均 4.23±1.8 ヶ月）中に明確な転倒事故として確認できた事象とハンカチテストの陰性患者と陽性患者を検証し、転倒予測因子との関連を検証した。【結果】fNIRS では DLB の経過中 ハンカチテスト 陽性 を反映する特異的な左)後頭葉に累減現象喪失と閉眼時の血流増加を認めた。ハンカチテストは全被験者 443 名中、210 名が評価不能で、評価観察期間中にハンカチテスト 陽性患者で 1 回以上の転倒を確認出来た被験者は 67 名、陰性患者では 166 名であった。(P<0.001)【考察】1. ハンカチテスト 陽性は脳血流量の累減現象喪失過程の把握に有効な臨床診断法である。2. ハンカチテスト 陽性を示した患者は 3 ヶ月の観察期間中に陰性患者との比較で 有意な転倒傾向を示した。(P<0.001) 3. ハンカチテストは数ヶ月以内の転倒予測の可能性が示唆された

**278 認知症外来における嗅覚検査の有用性の検討**清塚 鉄人<sup>1)</sup>, 前田 順子<sup>2)</sup>, 齋藤 隆之<sup>2)</sup>, 村田 和人<sup>2)</sup>, 廣島 真柄<sup>2)</sup>, 佐々木 ひとみ<sup>2)</sup>, 澤田 雅裕<sup>1)</sup>, 山田 立子<sup>1)</sup>, 仲村 敬和<sup>1)</sup>, 岩本 康之介<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国家公務員共済組合連合会三宿病院神経内科, <sup>2)</sup>国家公務員共済組合連合会三宿病院リハビリテーション科

【はじめに】認知症患者では早期から嗅覚低下を来すことが知られている。スティック型嗅覚同定能力検査法 (OSIT-J) は嗅覚の同定能力検査キットとして汎用されているが、認知機能検査と神経心理検査との関係の報告はまだ少ない。【目的】認知症外来受診者における嗅覚機能検査と神経心理検査との関連を検討した。【方法】2014 年 12 月 1 日から 2015 年 5 月 21 日まで認知症外来初診患者の 51 人（男性 21 人、女性 30 人、平均年齢 79.2 歳）を対象とした。嗅覚検査は神経学的診察の一環として施行し、OSIT-J を用いた。神経心理検査は HDS-R, MMSE, MOCA-J を行い、それぞれ OSIT-J との関連を総点の比較で行った。【結果】各検査の平均は HDS-R 21.1±5.9, MMSE 23.2±4.7, MOCA-J 20.4±5.8, OSIT-J 5.7±3.3 であった。OSIT-J の得点率はくひのき>65.9%, <ばら>61%, <蒸れた靴下>61% の順で高く、<墨汁>34.1%, <材木>36.6%, <家庭用のガス>41.4% の順で低かった。また、OSIT-J の得点との相関では、HDS-R は r=0.474, P<0.001, MMSE は r=0.4, P<0.05, MOCA-J は r=0.483, P<0.01 といずれも有意な相関を認めた。【考察】認知症外来での OSIT-J を用いた嗅覚検査は簡易認知機能検査と同様にスクリーニングの検査として有用である可能性が示唆された。

**280 筋萎縮性側索硬化症における尾状核ネットワークの障害**榎田 道人<sup>1),3)</sup>, 今井 和憲<sup>1)</sup>, 大嶽 れい子<sup>2)</sup>, 田中 康博<sup>1)</sup>, 伊藤 瑞規<sup>1)</sup>, 熱田 直樹<sup>1)</sup>, 渡辺 宏久<sup>1),2)</sup>, 勝野 雅央<sup>1)</sup>, 祖父江 元<sup>1),2)</sup><sup>1)</sup>名古屋大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>脳とこころの研究センター, <sup>3)</sup>小山田記念温泉病院

【目的】筋萎縮性側索硬化症における大脳病変を検討し、TDP43 proteinopathy に共通する異常所見を探索する。【方法】El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準を満たす ALS: 44 例および ALS 診断基準・FTD 診断基準を同時に満たす ALS-FTD: 7 例を対象とし、より詳細に評価するため、因子分析およびクラスター解析を用いて ALS を高次脳機能障害の有無により 2 群に分類し検討した。頭部 MRI 画像を撮像し、SPM8/VBM8 および FSL 内の TBSS・FDT を用いて Voxel Based Morphometry (VBM), Diffusion Tensor Imaging (DTI), probabilistic diffusion tractography を作成し、共通する大脳病変の特徴を検討した。【結果】高次脳機能障害を伴わない ALS の年齢が若い傾向を認めたが、罹病期間や ALSFRS-R に有意差は認められなかった。VBM 画像では高次脳機能障害を伴う ALS, ALS-FTD において尾状核、側頭葉前方、島回、弁蓋部に萎縮を認めた。TBSS 画像においても高次脳機能障害を伴う ALS, ALS-FTD において尾状核周囲や内包、前角周囲に FA 低下を認めた。尾状核に ROI をおいて probabilistic diffusion tractography を作成したところ、高次脳機能障害が認められない ALS においても尾状核と背外側前頭前野や眼窩面とのネットワーク障害が示された。【結語】尾状核を介したネットワーク異常は高次脳機能障害が認められない ALS においても認められ、同部位の障害は TDP43 proteinopathy に共通する所見である可能性が示唆された。

## 281 NAT 解析を用いた認知症予防プログラムの取組み

田中 美枝子<sup>1)</sup>, 朝田 隆<sup>2)</sup>, 新井 哲明<sup>3)</sup>, 高橋 晶<sup>3)</sup>,  
上田 哲也<sup>4)</sup>, 佐野 明子<sup>1)</sup>, 武者 利光<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>株式会社脳機能研究所, <sup>2)</sup>東京医科歯科大学医学部,  
<sup>3)</sup>筑波大学臨床医学系精神医学, <sup>4)</sup>株式会社ルネサンス

【目的】我々は軽度認知障害 (MCI) 患者が認知症予防プログラムを行う際の効果の「見える化」に、非侵襲で簡便な NAT (Neuronal Activity Topography) 解析を応用する取組みを行っている。NAT 解析からは、覚醒安静閉眼時の脳活動のわずかな違いを脳波データの周波数解析から算出したマーカー群により、被験者が脳疾患の平均的なパターンとどの程度類似しているかの数値指標を得る。今回はルネサンスが開発した脳活性化プログラム「シナプソロジー」の介入効果を定量的に評価した。

【方法】デイケア施設に通院する MCI~認知症患者 26 名に対し、シナプソロジーを週 2 回各 45 分 8 週間介入と非介入の 2 群に分けたクロスオーバー実験を実施した。1 名につき、介入と非介入期間の各前後合計 4 回、脳波測定 (21 電極で 5 分間記録) と記憶検査 (WMS-R) を実施した。

【倫理的配慮】介入実験は筑波大学附属病院の倫理委員会で承認され、同意が得られた被験者に対して実施した。

【結果】最後まで週 2 回参加できた 11 名と週 1 回の参加になってしまった 16 名とでは、週 2 回参加者のほうがシナプソロジーによる改善効果有りの傾向が数値上で確認できた ( $p=0.11$ )。

【考察】改善効果を確認する指標として MMSE 等の認知機能検査では学習効果があり頻繁に行えないが、NAT 解析はその観点で有用であると思われる。なお本研究は、JST、RISTEX による研究成果の一部である。

## 283 DLB, AD, 健常高齢者を対象とした WAIS-III の簡易実施法の有用性の検討

太田 一実<sup>1)</sup>, 村山 憲男<sup>1)</sup>, 佐藤 潔<sup>1)</sup>, 新井 平伊<sup>2)</sup>,  
井関 栄三<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学東京江東高齢者医療センター, <sup>2)</sup>順天堂大学精神医学

【目的】Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition (WAIS-III) の簡易実施法は、長時間の検査に対して特に負担を感じやすい認知症高齢者に使用されることが多い。本研究では、DLB, AD, 健常高齢者を対象に、WAIS-III の簡易実施法の有用性を検討した。

【対象と方法】当院物忘れドックを受診した高齢者のうち、DLB と診断された 33 名 (DLB 群)、AD と診断された 83 名 (AD 群)、健常高齢者 83 名 (健常群) を対象とした。WAIS-III の全下位項目から算出した言語性 IQ (VIQ)、動作性 IQ (PIQ)、全検査 IQ (FIQ) と、短縮版によって算出した推定 VIQ、推定 PIQ、推定 FIQ とのそれぞれの相関係数と誤差を検討した。また、一元配置分散分析により各 IQ を 3 群間で比較した。【結果】7 つの下位項目を使用した簡易実施法は、本来の IQ と推定 IQ との相関係数が全群で 0.9 を超え、特に「積木模様」を使用すると誤差も比較的小さく、AD に比べて PIQ が有意に低いという DLB の認知機能の特徴も捉えていた。【考察】WAIS-III の簡易実施法は、認知症高齢者の認知機能評価にも有用であることが示唆された。【倫理的配慮】研究対象者の同意を得ており、発表症例の匿名性に十分配慮されている。

## 282 単一しりとり課題施行中の脳酸素化ヘモグロビンの変動：認知症の特徴

加藤 雄輔<sup>1),2)</sup>, 森田 喜一郎<sup>1),2)</sup>, 小路 純央<sup>1),2)</sup>,  
佐藤 守<sup>1),2)</sup>, 山下 裕之<sup>1),2)</sup>, 大川 順司<sup>1),2)</sup>, 石井 洋平<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>久留米大学医学部精神神経科学教室, <sup>2)</sup>久留米大学高次脳疾患研究所

目的：平成 26 年~27 年度のもの忘れ検診における多チャンネル NIRS を用いて施行した単一「しりとり」課題中の脳酸素化ヘモグロビン濃度の変動を検討したので報告する。倫理的配慮：総ての被験者には当研究を書面にて説明し同意を得たのち施行した。尚、当研究は久留米大学倫理委員会の承認を得て行っている。方法：脳血流は多チャンネル NIRS (日立 ETG-4000) を使用し、我々が開発した単一「しりとり」課題を用いて計測した (前方のディスプレイに映る 1 単語に続き「できるだけ早く 1 語のしりとりをしてください」と指示する視覚誘発の単一言語課題)。交互に 12 秒間隔で 20 個正解するまで施行した。脳血流は左右各々 22 部位から酸素化ヘモグロビン値を記録した。ヘモグロビン変動量 (以下、Hb 変動量) は、刺激から 6 秒後までの 100 ms 毎の近値面積、最大振幅および潜時 (最大振幅までの刺激からの時間) を求め解析データとした。当研究においては、中前頭領域 (左 11, 右 12 記録部)、前頭極領域 (左 19, 右 22 領域) を関心領域 (ROI) とし検討した。結果：左 11, 19 記録部の酸素化 Hb 変動量は面積、潜時において、認知症群と低リスク群、健常群の間に有意差が観察された。さらに左 11 記録部では最大振幅においても認知症群と低リスク群、健常群の間に有意差が観察された。考察：日本人に馴染みの深い単一「しりとり」課題を用いた多チャンネル NIRS 検査は、認知症の早期発見に有用な精神生理学的指標となりえる。

## 284 急激な認知機能低下をきたし、脳血管内治療にて著明な改善を認めた硬膜動静脈瘻の一例

安倍 俊行, 鳥山 敬祐, 向野 隆彦, 中村 憲道,  
立石 貴久, 高瀬 敬一郎

飯塚病院神経内科

【背景】硬膜動静脈瘻は発生率 0.3 人/10 万人とされる希な疾患であり、頭痛、視力障害、構音障害、歩行障害、認知機能低下などいわゆる慢性頭蓋内圧亢進症状が出現することがあるが、その診断には困難を伴うことがある。【症例】76 歳男性。X 年 4 月までは ADL 自立していたが、同月全身痙攣にて近医入院。以降急激に認知機能低下をきたした。身体機能は保たれていたものの記憶障害、注意障害、せん妄や易怒性が出現した。X 年 10 月再びてんかん重積をきたし当院 ER に救急搬送された。入院後の脳波検査では異常がなかったが、HDS-R8 点、MMSE7 点と著明な認知機能低下を呈していた。血算、一般生化学、凝固、免疫系、髄液に明らかな異常を認めなかった。MRI の DWI では所見なく、脳血流 SPECT で左大脳半球にびまん性の血流低下を認めた。脳血管造影の結果、左横静脈洞と上矢状洞にシャントする硬膜動静脈瘻を認めたため、脳血管内カテーテル治療による塞栓術を行った。X 年 12 月の再検で HDS-R17 点、MMSE17 点まで回復し、せん妄や易怒性も消失した。左大脳半球の血流も改善していた。【考察】硬膜動静脈瘻が原因の認知機能低下は治療により劇的に認知機能が改善することが多い。急激な認知機能障害を認めた場合には本症例を想起することが重要である。

## 285 アルツハイマー病患者におけるプラズマローゲン含有食品の認知機能改善効果の検討

合馬 慎二<sup>1)</sup>, 馬渡 志郎<sup>2)</sup>, 藤野 武彦<sup>2)</sup>, 斉藤 和之<sup>3)</sup>, 若菜 智香子<sup>3)</sup>, 坪井 義夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福岡大学医学部神経内科, <sup>2)</sup>株式会社レジオロジー機能食品研究所, <sup>3)</sup>医療法人社団ブックス

【目的】アルツハイマー病 (AD) の病態においてリン脂質の一種であるプラズマローゲン (PLs) が重要な役割を果たしていることは過去の基礎研究で確認されており, 臨床的にも AD 患者の脳, 血液では PLs が減少していることが報告されている。我々の先行研究でも AD 患者の臨床重症度と血中 PLs 濃度の相関性が明らかであった。今回, 我々は, PLs 含有食品を持続的に経口摂取することによる認知機能レベル (MMSE) 及び血中 PLs 動態の変化について検討した。【方法】軽度及び中等度の AD 患者 37 名 (平均年齢 77.9 歳, 平均 MMSE19.5) を対象とした。プラセボ群, PLs 含有食品低用量群, 中用量群, 高用量群の 4 群に分けて 28 週目までの評価を行った。評価項目としては, MMSE 及び血中 PLs その他のリン脂質を用いた。【結果】PLs 低用量群において投与前と比較して投与後で有意な MMSE の改善が認められた (MMSE 前 19.25, 後 21.38±2.56,  $p < 0.05$ )。また PLs 中用量群, 高用量群においては有意な認知機能の改善は認められなかった (中用量群 MMSE 前 19.4, 後 19.9,  $p=0.72$ , 高用量群 MMSE 前 19.5, 後 20.2,  $p=0.531$ ) 【結論】今回の研究は, AD 患者が PLs 含有食品摂取によって, 認知機能の改善を示した初めての報告である。PLs 低用量群においてのみ, 有意な改善を示した理由は今後検討課題であるが, PLs は脳の酸化ストレスの軽減や  $A\beta$  の蓄積を抑制する可能性が示唆された。

## 287 前頭側頭型認知症 (FTD) に対する言語リハビリテーション (以下リハ) の意義

齊藤 陽子<sup>1)</sup>, 生井 瞳<sup>1)</sup>, 西山 千香子<sup>1)</sup>, 田中 春奈<sup>1)</sup>, 齋藤 尚子<sup>1)</sup>, 古田 光<sup>2)</sup>, 広吉 祐子<sup>3)</sup>, 村山 繁雄<sup>3)</sup>, 加藤 貴行<sup>1)</sup>, 金丸 晶子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科, <sup>2)</sup>精神科, <sup>3)</sup>神経内科

【目的】言語障害を呈する FTD を対象に言語リハの利点と阻害要因について検討する。【方法】外来通院で言語リハを 2011 年 5 月～2015 年 4 月に実施した 96 例から, 臨床的に FTD と診断された 26 例を選び, 後方視的に次項について検討した: 老研版失語症鑑別診断検査又は標準失語症検査, MMSE, レーヴン色彩マトリックス検査 (RCPM), 訓練期間, 家族状況, 訓練阻害要因。【結果】26 例 (男 12・女 14 例) の年齢分布は 47～83 歳, 平均発症年齢 67.9 歳, 初診時の平均経過年数 1.8 年, 平均 MMSE 20.5 点, 平均 RCPM 27.8 点であった。言語障害のタイプは意味性認知症 (SD) 群 14, 進行性非流暢性失語症 (PNFA) 群 12 例であった。SD と PNFA の平均訓練期間は順に 15 と 12 ヶ月, 付添がある場合は同様に 19 と 12 ヶ月であった。現時点での言語リハ継続例は, SD10, PNFA2 例である。RCPM と訓練期間の散布図では両群とも正相関傾向を示した。訓練阻害要因は, 非言語的要因 (病識・感情コントロール・気力・他の疾病併発等) であった。【考察】FTD は病状進行に伴い, 病識欠如・脱抑制・発動性低下・注意障害等により言語リハ継続が困難となり, 家族サポート無しには介入継続は厳しい。言語リハの良い適応は, 言語理解が比較的保たれ病識のある初期例と言われている。しかし, SD と PNFA の進行例においても, 残存するコミュニケーション機能の活用, 家族の病状理解支援, 心理的サポート等の面で継続的リハ介入は一定の意義があると考えられる。

## 286 軽度認知機能障害 (MCI) に効果的な認知・運動リハビリテーションプログラムの検討

加藤 貴行, 金丸 晶子, 齊藤 陽子, 菅原 康宏, 河地 由恵, 中嶋 梨江, 生井 瞳, 本田 拓也, 平岡 共, 太田 隆

東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科

【目的】MCI の認知機能改善に有用な介入方法を探索する。【方法】前向き介入研究。もの忘れが心配で認知・運動リハに関心を持つ人のための「高齢者いきいき外来」を受診し MCI 相当と診断した症例を対象とする。無作為に 4 群に分ける: (A) 認知リハ群, (B) 運動リハ群, (C) 認知リハ・運動リハ併用群, (D) 対照群。症例選択のために頭部 MRI, MMSE, リバーミード行動記憶検査 (RBMT) を施行。週 1 回 40 分間の認知リハ・運動リハまたは両方を 12 週間実施する。介入前・後と終了後 3・6・12・24・36 ヶ月後に評価。主要評価項目は MMSE, 副次的評価項目は RBMT, Trail Making Test (TMT), 老研式活動能力指標, SF36, 自己充実感 (VAS) など。【結果】2014 年 9 月～2015 年 2 月の間に 45 例 (58-91 歳) が本外来を受診 (MMSE11～30・平均 27.1 点)。MMSE24 点以上の 11 例 (B 群 6, C 群 5 例) をエントリー, 内 10 例が終了。介入前後評価で TMTB・RBMT-SPS (標準プロフィール点)・SF36-PCS・自己充実感 (VAS) は有意に改善 ( $p < 0.05$ )。RBMT 展望記憶・SF36-RCS は改善傾向だった。【考察】今回は予備的検討だが 3 ヶ月間の集中的な介入により, 注意機能・記憶・QOL・自己充実感に改善が認められた。本プログラムが短期的には有効な介入と考えられ, 引き続き長期的効果の観察予定。介入終了後の在宅非監視型の認知・運動トレーニング方法も今後検討する。

## 288 音楽体操による健常高齢者の脳容積への効果: 御浜・紀宝スキャンプロジェクト

佐藤 正之<sup>1)</sup>, 田部井 賢一<sup>1)</sup>, 小川 純一<sup>2)</sup>, 時田 智子<sup>3)</sup>, 中口 紀子<sup>4)</sup>, 仲尾 貢二<sup>5)</sup>, 木田 博隆<sup>1)</sup>, 富本 秀和<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>三重大学大学院医学系研究科認知症医療学, <sup>2)</sup>ヤマハ音楽振興会, <sup>3)</sup>御浜町健康福祉課, <sup>4)</sup>紀宝町地域包括支援センター, <sup>5)</sup>紀南病院脳神経外科

【目的】われわれは, 音楽伴奏を伴う体操は伴わない体操に比し, 健常高齢者の認知機能への改善効果の高いことを報告した (Satoh M, PLOS ONE, 2014)。本研究では, Voxel-based morphometry (VBM) を用いて脳容積の変化について検討した。【対象と方法】先行研究での 1 年間の活動に参加し, 脳 MRI 検査を受けた地域在住の健常高齢者 146 名 (音楽体操 (ExM) 群 52: MMSE 27.8±2.1, 体操 (Ex) 群 Ex 60: 同 27.8±2.0, 脳検査 (Cont) 群 34 名: 同 27.1±2.6)。ExM 群と Ex 群には週 1 回, 1 時間の運動を 1 年間行った。Cont 群には行わなかった。前後で神経心理検査と脳 MRI を施行し, VBM で前後・群間での脳容積の違いを調べた。【結果】各群内での神経心理検査の前後比較 (Wilcoxon signed rank test) では, ExM 群では MMSE, 視空間認知, 論理的記憶, 語想起, Ex 群では視空間認知, 論理的記憶, 語想起, Cont 群では論理的記憶に有意な改善がみられた。VBM では, 群内比較で介入後に脳容積が増加した群はなかった。介入後の群間比較では Cont 群に比し, ExM は上前頭野の灰白質 (FWE corrected,  $p < 0.05$ ), Ex 群は島の容積 (FWE corrected,  $p < 0.05$ ) が有意に大きかった。【結語】音楽体操は前頭前野の容積を維持する。

## 289 森林ウォーキングが持つ認知機能及び周辺症状改善効果の検討

住友 和弘<sup>1)</sup>, 三上 隆浩<sup>2)</sup>, 佐藤 孔亮<sup>4)</sup>, 阿久津 弘明<sup>3)</sup>, 中村 正雄<sup>1)</sup>, 長谷部 直幸<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>旭川医科大学循環・呼吸医療再生フロンティア講座, <sup>2)</sup>飯南町立飯南病院, <sup>3)</sup>旭川医科大学医学部医学科, <sup>4)</sup>旭川医科大学教育推進センター, <sup>5)</sup>旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野

【背景】我々は、森林揮発性物質（モノテルペン類）がAcetylcholinesterase 阻害作用を持ち、森林ウォーキングによって大気中から血中に移行する事を報告した。しかし、森林ウォーキングによる認知機能改善のデータは乏しい。【目的】1週間に1時間程度の森林ウォーキングが認知機能と周辺症状にどのような影響を与えるか検討した。【方法】軽度から中等度の認知症を呈する老人施設入所者26名（男女比10:16、平均年齢85.5±0.83歳）を室内群（n=5）、森林浴群（n=7）、森林ウォーキング群（n=14）にわけ、毎週1時間程度、6月から10月まで施設内及び近隣の森で運動を行わせた。初回及び最終回にHDS-R、MMSE、NPI、Zarit介護負担尺度の測定を行った。本研究は旭川医科大学倫理委員会の承認を得て行った。【結果】室内群では介入前後で、HDS-R及びMMSE、NPI、Zarit介護負担尺度に有意な変化を認めなかった。森林浴群ではMMSEが19.3±1.83から21.9±1.65に、Zarit介護負担尺度は29.3±1.80から8.57±3.89に有意（p<0.05）に改善した。森林ウォーキング群ではHDS-Rが12.1±1.52から14.1±1.33に、MMSEは14.6±1.48から16.2±1.14に有意に改善した。NPIも20.0±5.40から14.9±4.92へ有意に改善した。Zarit介護負担尺度には改善傾向を認めた。【考察】軽度な屋内運動よりも森林環境下で運動を行った方が認知機能及び周辺症状の改善に効果的であると思われる。

## 291 もの忘れ外来患者の外来通院継続（健存率）に関わる因子の検討

山田 如子, 松井 敏史, 竹下 美希, 佐藤 道子, 小柴 ひとみ, 長谷川 浩, 神崎 恒一

杏林大学医学部高齢医学教室

【目的】認知症患者の5年の外来継続を規定する初診時の因子を後ろ向きに、5年次を基点に1年の外来継続を前向きに検討した。【方法】2000年4月～2012年3月のもの忘れセンター新患4938名のうち1年以上通院した1670名を組入れた。当院に入院した検査入院を除く124名をイベントありの入院とし後ろ向きコホート研究を行った。Barthel index, IADL, MMSE, GDS, Vitality index, DBD, Zarit介護尺度、過去一年の転倒歴のうち外来継続の因子を抽出した。更に1年の外来継続に年齢・MMSEの得点変化が関与するか検討した。【結果】カプランマイヤー法で高ADL、高IADL、低GDS、高MMSE、無転倒歴が5年の健存率に関与した。Cox-hazard回帰モデルでは転倒なし（HR 0.42, p=0.02）、高MMSE（25点以上 vs. 16点以下：HR 0.13, p<0.001）、低GDS（4点以下 vs. 5点以上：HR 0.48, p<0.05）が抽出された。更に1年間前向きに検討しえた171名のうち通院継続したのは73名であり、MMSEの悪化（p=0.049）、高年齢者（p=0.005）が阻害要因であった。【結論】初診時に過去1年転倒がなく認知機能が良好でうつ症状の合併がなければ外来通院を継続できる可能性がある。しかし高年齢者や急な認知機能低下は通院中止の要因になると思われる。

## 290 栃木県北部認知症患者の生活習慣の実態と運動療法の効果

大塚 美恵子, 手塚 修一, 田川 朝子, 小川 朋子, 橋本 律夫, 加藤 宏之

国際医療福祉大学病院神経内科

【背景と目的】適正な食事と運動習慣は認知機能低下の防御因子となる可能性が報告されている。そこで、当院通院中の認知症患者の生活習慣の特徴と問題点を抽出し、さらに毎日の運動の習慣化を促すことで認知機能への効果を検証した。【対象】認知症38例、平均年齢78.5±5.9歳。【方法】認知機能評価はMMSE、HDS-R、CDRおよび画像（頭部MRI、VSRAD）で行った。アンケート形式で食品摂取（魚、肉類、野菜）頻度と運動習慣を聴取し、同時に血液検査（ビタミンB12、葉酸、ホモシステイン、血糖、HbA1c）を行った。【結果】魚、肉、野菜それぞれについて3-4回/週以上摂取する人数は25/38例（66.0%）、20/38例（52.6%）、29/38例（76.4%）と摂取は良好であった。運動習慣のある例は18/38例（47.4%）ない例は20/38（52.6%）で半数以上は運動が習慣化していなかった。血漿ホモシステインとHDS-Rは有意な負の相関（r=-0.36 p=0.019）がみられたが、ビタミンB12および葉酸とHDS-Rには有意な相関は認められなかった。毎日の散歩を行った8例では4ヶ月間HDS-Rの得点が改善したが、散歩を促しても行わなかった4例では2ヶ月経過でHDS-Rの得点が低下した。【考察】栃木県北部在住の認知症患者は魚、野菜の摂取は比較的良好だったが、運動不足の傾向があった。また、ホモシステインは動脈硬化に関連した認知症の危険因子の可能性が示唆された。さらに毎日の散歩は認知機能の維持に有用と考えられた。

## 292 高齢者の転倒と認知機能障害—（1）転倒回数・転倒関連自己効力感との関係

熊居 慶一, 葛西 真理, 中村 馨, 中塚 晶博, 目黒 謙一, 栗原プロジェクトチーム

東北大学CYRIC 高齢者高次脳医学

【背景と目的】転倒・骨折は高齢者の寝たきりの主要因の1つであり、転倒は骨折の原因で最も多い。転倒のリスク要因として、過去の転倒歴、転倒不安、認知機能低下などが報告されている。我々は以前、軽度認知障害の骨折患者を経験し、遂行機能障害と転倒との関連を報告した。本研究の作業仮説は、地域在住高齢者において、転倒と認知機能障害とは関連することである。【方法】対象は、宮城県栗原市の地域在住高齢者で調査に同意した590名。内訳は、Clinical Dementia Rating (CDR) 0（健常）221名、CDR 0.5（認知症疑い、軽度認知障害；MCI）295名、CDR 1以上（認知症）74名であった。家族評価により、過去1年間の転倒回数、基本的ADL（Barthel Index）、日常生活動作遂行での転倒不安の検査として国際版転倒関連自己効力感尺度（Falls Efficacy Scale-International；FES-I）を評価した。【結果】CDR3群の比較より、過去1年間の転倒回数では、健常群、MCI群よりも認知症群の方が、転倒が有意に多かった。基本的ADL、FES-Iでは、健常群、MCI群、認知症群の順に転倒関連自己効力感が有意に低下していた。基本的ADL自立のみに統制した場合、FES-Iでは健常群に比べ、MCI群、認知症群で有意に低下していた（ANOVA, p<0.05）。【考察】転倒回数、転倒関連自己効力感、認知機能障害と関連する可能性が示唆された。遂行に関する身体認識と転倒との関連について検討中である。

## 293 高齢者の転倒と認知機能障害— (2) 大腿骨近位部骨折患者の予備的検討

葛西 真理<sup>1)</sup>, 目黒 謙一<sup>1)</sup>, 小澤 浩司<sup>2)</sup>, 相澤 俊峰<sup>2)</sup>,  
熊居 慶一<sup>1)</sup>, 今泉 秀樹<sup>3)</sup>, 大泉 晶<sup>4)</sup>, 峯岸 英絵<sup>5)</sup>,  
山口 智<sup>1)</sup>, 井樋 栄二<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学CYRIC 高齢者高次脳医学, <sup>2)</sup>東北大学大学院医学系研究科整形外科学分野, <sup>3)</sup>大崎市民病院整形外科,  
<sup>4)</sup>栗原市立栗原中央病院整形外科, <sup>5)</sup>東北薬科大学病院整形外科

【背景と目的】国内では10年間で約40万人が大腿骨近位部骨折を発症、80歳代が多く骨折原因は転倒が最も多い。認知機能低下は転倒リスクを上げるとの報告がある。我々は大腿骨近位部骨折後で遂行機能障害のある prodromal Alzheimer's disease (AD) 患者を経験し報告した。本研究の作業仮説は、認知機能障害のある大腿骨近位部骨折患者は、客観的および主観的な転倒関連自己効力感が低いことである。【方法】対象は整形外科にて治療を受けた大腿骨近位部骨折の入院患者51例。アンケート調査を行い、患者、患者の家族・介護者、主治医、看護師から協力を得た。認知症の推定は、AD8 (簡易認知症評価) にて2点以上または認知症高齢者の日常生活自立度にてI以上の患者を認知症ありとした。【結果】51例のうち、認知症ありは39例、認知症なしは12例。骨折型、治療法に2群で差はみられなかった。認知症の推定原因疾患は、AD17例、混合型15例、血管性認知症6例。AD群は、認知症なし群に比べ、受傷前の基本的ADLに差はなかったが、日常生活の動作遂行に関する国際版転倒関連自己効力感尺度 (Falls Efficacy Scale-International) では、客観的な家族評価、主観的な本人評価の両方で有意に低下していた (ANOVA,  $p < 0.05$ )。【考察】認知機能障害のある大腿骨近位部骨折患者は客観的・主観的な転倒関連自己効力感が低い可能性がある。身体機能と遂行機能との関連について現在継続して調査中である。

## 295 大学病院総合診療科におけるタッチパネル式認知症スケールTDASの使用経験

瓜田 純久, 河越 尚幸, 貴島 祥, 田中英樹, 佐々木 陽典,  
前田 正, 城戸 秀倫, 石井 孝政, 渡邊 利泰, 中嶋 均  
東邦大学総合診療・救急医学講座

【目的】プライマリケアにおいて、認知症の拾い上げは重要であるが、認知症のスクリーニング検査は時間を要するため、多くの外来患者を診療する総合診療科では現実的に難しい。一方、物忘れの検査を希望して受診する患者も少なくない。そこでタッチパネル式認知症スケールTDASを導入したので報告する。【方法】2014年8月から2015年4月まで、総合診療科外来を受診した患者で物忘れを訴えて来院された91例を対象とした。平均年齢75.9歳、男女比36:55であった。前医から認知症の診断で塩酸ドネペジルを処方されていたのは8例(9%)であった。外来ブースを使い、使用方法を説明し、ひとりでタッチパネルを操作して、テストを行った。【成績】91例中2例(2.2%)が完遂できなかった。前医から認知症の診断で塩酸ドネペジルを処方されていた8例中、4例(50%)は合計点14点以上と明らかに認知症と診断できたが、3例は7-13点の予防域、1例は正常範囲であった。無治療の79例では合計点14点以上と明らかに認知症と診断されたのは18例(23%)、7-13点29例(37%)、6点以下32例(40%)であった。74歳以下では14点以上の症例はなく、75-80歳では29例中9例(31%)、81-85歳では10例中4例(40%)、86歳以上8例中5例(63%)と、高齢ほど治療を要する14点以上が増加した。【結論】紹介状をもたない患者に対応する大学病院総合診療科の外来では時間制約が大きい。TDASは認知症診療のツールとして、極めて有用であった。

## 294 地域在住高齢者の生活機能障害と過去の大うつ病の既往・脳MRI所見との関連

劉 謙謙<sup>1)</sup>, 中村 馨<sup>1)</sup>, 赤沼 恭子<sup>1)</sup>, 中塚 晶博<sup>1)</sup>, 関 隆志<sup>1)</sup>,  
目黒 謙一<sup>1)</sup>, 仲秋 秀太郎<sup>2)</sup>, 三村 将<sup>2)</sup>, 川上 憲人<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学CYRIC 高齢者高次脳医学, <sup>2)</sup>慶應義塾大学精神神経科学, <sup>3)</sup>東京大学精神保健学

【背景と目的】抑うつ状態と認知症の関係は、過去の既往との関係を検討した報告は殆どない。今回、地域在住高齢者の生活機能について、過去の大うつ病の既往や脳MRI所見との関連を検討した。【方法】対象は、宮城県登米市において2012年に施行した認知症有病率調査参加者188名中、検査を完了した181名でClinical Dementia Rating (CDR) 0 (健常) 66名、CDR 0.5 (軽度認知障害MCI) 88名、CDR 1以上 (認知症DSM-IV基準) 27名である。目的変数として生活機能障害を反映するCDR尺度もしくはSum of Boxes (SOB) を用い、過去の大うつ病 (DSM-IV) の既往はWHO 統合国際診断面接 (CIDI) 3.0版を用いて評価した。全例MRIを施行し、脳萎縮と白質変化を評価した。【結果】健常群中1名、MCI群中5名、認知症群中3名に過去の大うつ病の既往が認められた。その9名の所見を既往のない群と比較した結果、CDR尺度のみが有意に増加 (障害) していた。MMSEや現在の抑うつ状態であるGeriatric Depression Scale (GDS) には差を認めなかった。視認法により評価した内側側頭葉の萎縮や白質変化は両群間に差を認めなかったが、両者ともSOBと有意な関連を示した。【考察】高齢者の生活機能障害は、脳MRI所見だけではなく過去の大うつ病の既往からも影響を受ける可能性が示唆された。高齢者の抑うつ状態と生活機能との関連を議論する場合、過去の既往も合わせて評価する必要がある。

## 296 うつ病における血清アルブミンAβ複合体の濃度

馬場 元<sup>1),2)</sup>, 山本 圭一<sup>3)</sup>, 井上 恵<sup>1),2)</sup>, 嶋田 裕之<sup>3)</sup>,  
山川 義宏<sup>3)</sup>, 三木 隆己<sup>3),4)</sup>, 新井 平伊<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院, <sup>2)</sup>順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学, <sup>3)</sup>大阪市立大学医学部神経内科, <sup>4)</sup>泉大津市立病院

【目的】うつ病がアルツハイマー病 (AD) の危険因子であることが多くの疫学的調査によって示されており、その背景にAβの産生や代謝が関係している可能性が示唆されている。我々も血清Aβ<sub>40/42</sub>比が一部のうつ病患者で高いことを報告した。一方末梢血におけるAβはその多くがアルブミンと結合した複合体を形成しており、我々はこの血清アルブミンAβ複合体の濃度 (SLAAC) がADで低下していることを報告した。今回はうつ病患者を対象にSLAACを測定し、健常者と比較した。【方法】対象はDSM-IVによる大うつ病性障害 (MDD) の診断基準を満たした入院患者70例と年齢、性別をマッチさせた健常者81例で、血清のAβ<sub>40</sub>、Aβ<sub>42</sub>およびSLAACを測定した。対象を60歳で高齢群と若年群に分け、各年齢群でMDD群と健常群との比較を行った。本研究は順天堂越谷病院の倫理委員会の承認を受けて実施されている。【結果】若年群、高齢群いずれも血清Aβ<sub>40/42</sub>比はMDD群で高値であったが、SLAACは高齢群においてのみMDD群で有意に低下していた。【考察】高齢うつ病ではADと同様にSLAACの低下がみられたことから、一部の高齢うつ病はADの前駆状態にある可能性が示唆された。一方フリーのAβは若年うつ病でも変化しており、うつ病罹患によるAβ代謝への影響が示唆された。

## 297 もの忘れ検診事業と認知症初期集中支援組み合わせによる活動報告

松原 六郎, 松村 奈穂美, 山川 絹代, 大久保 清美  
公益財団法人松原病院福井市初期集中支援チーム

【はじめに】認知症初期集中支援では、早期発見、早期治療につなげることを目的としているが、実際は地域包括支援センターからは困難事例への対応が求められている。本来の目的を遂行するために取り組んだ結果を報告する【方法】対象者の把握を地域包括支援センターからと福井市独自の把握事業（元気度調査）として66歳から3歳刻みで90歳までの方に「元気度調査票」を配布、その結果から二次検診（認知機能や記憶力に関する検査を行う）が無料で受けられる案内後、かかりつけ医への未受診者は138人である。【結果】未受診者138人に対し、支援チーム員が訪問した結果、問題なしの人が102人、支援チーム会議に諮ったのが8人、地域包括支援センターに情報提供した人が17人、留守・拒否の人が11人である。「問題なし」のなかにも高血圧症、糖尿病等で治療されている人も多く、生活指導等を行った。福井市認知症初期集中支援チーム員会議に諮ったケースの多くはご本人に病識がないが家族は認知症の疑いを持っているけれど受診につながっていないケースであった。ほとんどが日常生活には支障が生じていないため、家族の精神的負担については支援がされていない現状が把握でき、早期受診することで双方が病気への理解が深まっている。チーム活動の特徴として、早期発見、早期受診を中心してきた。

## 299 認知症患者の家族主介護者に対する心理教育介入—Social Skills Trainingの効果—

菅沼 一平  
大和大学保健医療学部総合リハビリテーション学科

### 【目的】

認知症患者の行動と心理症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD）は、家族主介護者にとって深刻なストレスである。本研究では、認知症病棟入院中の認知症患者の家族主介護者を対象に、BPSDの対応に特化したソーシャル・スキルズ・トレーニング（Social Skills Training: SST）を実施した。本研究の目的はSSTの効果を明らかにすることである。

### 【方法】

対照群19名に通常プログラム（講義、ディスカッション）を実施し、介入群21名には通常プログラムにSSTを追加した。主要アウトカムは介護負担感（Zarit Caregiver Burden Interview, ZBI）、介護肯定感（Positive Appraisal Scale, PAS）とし、2群間の比較をした。研究に際して、家族主介護者に本研究の趣旨について口頭と文書にて説明し同意を得た。

### 【結果】

属性などベースラインにおいて2群間に差は見られなかった。主要アウトカムの2群間比較では、ZBIに有意差は認められなかったが、PASは介入群が有意に高かった（ $p=0.001$ ）。

### 【考察】

SSTは家族主介護者の介護肯定感を高める上で有効であることが示唆された。介護肯定感を高めることは介護の動機づけにつながり、退院支援を行う上で意義深いと考える。

## 298 後期高齢者における認知症の認知・情動機能、ADLの特徴

菱川 望, 福井 裕介, 佐藤 恒太, 河野 祥一郎,  
太田 康之, 出口 健太郎, 山下 徹, 阿部 康二  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

【目的】我が国では現在、超高齢社会が急速に進んでいる。それに伴って認知症患者、中でも後期高齢者における認知症がますます増加することが予想される。今回、当科における認知症患者の現状を把握し、増加が予想される後期高齢者認知症の特徴を把握することを目的とした。【対象・方法】対象は認知症患者1,554人。年齢別に若年群（ $\leq 64$ 歳）、高齢群（65-74歳）、後期高齢群（75歳 $\leq$ ）の3群に分類し、それらの認知機能、情動機能、ADLを比較し、後期高齢者認知症の特徴を検討した。【倫理的配慮】本人と家族（介護者）に研究の趣旨を伝え、拒否できる機会を設け、また個人情報秘密保持について配慮した。【結果】認知症全体では、62%がアルツハイマー病（AD）、MCI 12%、血管性認知症 9%、認知症を伴うパーキンソン病 3%、前頭側頭型認知症 3%、レビー小体型認知症 3%で、AD患者数は年齢とともに増加していた。認知機能検査は全て年齢とともに有意に低下し、特にFABで低下が目立っていた。下位項目では見当識、遅延再生、視覚記憶、語の流暢性で有意に低下していた。情動機能ではうつ、アパシーとも全体の約半数にみられたが、特に後期高齢者でアパシーが多かった。ADCS-ADLの評価において後期高齢者では道具使用に関するADLが低下していた。【考察】後期高齢群では他の群と比較し、前頭葉、頭頂葉機能低下や、アパシーが目立っており、それらの機能を賦活化する治療が必要だと考えた。

## 300 認知症患者の誤飲による洗剤中毒・界面活性剤中毒について

古川 智之, 森田 沙斗武, 西 克治, 一杉 正仁  
滋賀医科大学社会医学講座法医学部門

洗剤界面活性剤には、蛋白凝固作用があり、消化管の粘膜を腐食させ、また細胞膜機能低下による血管透過性亢進から循環血漿量を減らす。一般に洗剤は毒性が低いので大量に服用しないと死には至らないとされているが、洗剤の服用で重症や死に至る報告がある。認知症患者の一般的な事象としては、誤っての服用が考えられる。PubMed検索によれば世界での洗剤・界面活性剤の服用例は209例、日本では11例の報告がある。日本の死亡例では3例のうち2例が認知症患者であった。また今回認知症患者の誤飲と思われる88歳女性の洗剤服用による死亡例を経験した。検索によれば服用量が大量でも加療による救命例、逆に少量でも重症・死亡例の報告がある。認知症の増加に伴い、誤飲への対応が必要である。洗剤界面活性剤は特に注意が必要で、診療のうえ経過観察が望ましく、胃洗浄の弊害と、活性炭や牛乳の有効性について今後検討したい。

### 301 QR code (2次元バーコード) を用いた Care Label Identification (CLID)

沖野 基規<sup>1)</sup>, 土井 克往<sup>1)</sup>, 山本 加奈子<sup>1)</sup>, 児玉 悦子<sup>1)</sup>,  
橋本 雅代<sup>1)</sup>, 三藤 幸江<sup>1)</sup>, 米村 礼子<sup>1)</sup>, 松井 真由美<sup>1)</sup>,  
川井 元晴<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>宇部リハビリテーション病院, <sup>2)</sup>認知症の人と家族の会  
山口県支部

【目的】認知症患者が道に迷った時の対策として、GPS 機器が利用されているが、高価である。最近、私たちはより安価なケアラベルに、QR code で本人確認情報(氏名、生年月日、住所など)を書き込み、アイロンを用いて衣服に接着する方法を考案し、Care Label Identification と名付けた。その耐久性と有効性および問題点を明らかにする目的で、倫理面に留意して、本研究を行った。【方法】(A) 耐久性試験: 3種類のケアラベル(ミニ: 1\*1 cm 16字, 小: 2\*2 cm 50字, 大: 3\*3 cm 100字)を、ナイロンとサテンで作成し、シャツに接着した。ドライクリーニング(DC)群5着, 家庭洗濯(HC)群5着を週に1回洗濯し、装着, 変形, 読み取りの3項目について、継続的に評価した。(B) アンケート調査: 認知症の人と家族の会・山口県支部の会員164人に対して、CLIDの有効性と問題点について質問を行った。【結果】(A) HC群の5枚はナイロン, サテン共に10回の洗濯で、問題はなかった。DC群のサテンにおいて、ミニ→小→大の順に変形, 退色が生じ、10回で73%が読み取り不可能となったが、ナイロンは10回でも問題なかった。(B) 89人(54%)から回答を得た。CLIDが有効と思う人は78人(88%), 無効とした人は3人(1.4%)であった。問題点は世間への周知と悪用防止であった。【考察】(A) ナイロンのケアラベルは耐久性が高く、劣化しない。(B) CLIDは有効性が高いと期待されており、急ぎ実用化を進める必要がある。

### 303 当院に物忘れを主訴に来院した患者の受診実態～アンケート調査での検討～

中森 正博<sup>1)</sup>, 田路 浩正<sup>1)</sup>, 今村 栄次<sup>1)</sup>, 櫛谷 聡美<sup>1)</sup>,  
石川 賢一<sup>1)</sup>, 若林 伸一<sup>2)</sup>, 三森 康世<sup>3)</sup>, 松本 昌泰<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>翠清会梶川病院脳神経内科, <sup>2)</sup>翠清会梶川病院脳神経外科,  
<sup>3)</sup>広島国際大学総合リハビリテーション学部, <sup>4)</sup>広島  
大学大学院脳神経内科学

【目的】当院(脳神経疾患専門病院)に物忘れを主訴に来院した患者にアンケート調査を行い、受診実態を検討した。【方法】物忘れの主訴で脳神経内科を受診した患者109名を対象とし、同意の得られた108名にアンケートを行った。紹介状・同伴者・同居者の有無、受診理由、希望する診療内容、認知症学会・専門医に関する情報の有無等について選択式・記入式で行い、診療に影響しないよう受付で回収、匿名化して評価した。【結果】平均年齢73.2±13.8歳, 女性68名(63%), 紹介状持参32名(30%), 同伴者あり66名(62%), 同居者あり82名(77%), 本人の意思で受診57名(53%), 認知症学会を知っている18名(17%), 認知症専門医を知っている20名(19%), 画像検査希望74名(78%), 診断を希望69名(68%), 予防法を知りたい16名(16%), 当院を脳神経疾患専門病院という理由で受診72名(67%)であった。回答者のうち75名(69%)は認知機能正常と判断されている。【考察】当院へは画像検査と診断を求めて本人の意思で受診するケースが多いことが明らかとなった。認知症に対する関心が高い一方、検査を終えて安心して帰られるケースが多いようで、今後物忘れを心配して受診される際に、予防や気付きの重要性について啓発できるよう介入していくことが重要と考えられた。

### 302 在宅医療をうける高齢者における在宅医療の中断に関する認知症の影響—ONEHOME 研究

梅垣 宏行<sup>1)</sup>, 浅井 真嗣<sup>2)</sup>, 神田 茂<sup>3)</sup>, 野村 秀樹<sup>4)</sup>,  
前田 恵子<sup>5)</sup>, 葛谷 雅文<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学,  
<sup>2)</sup>医療法人胡蝶会サンエイクリニック, <sup>3)</sup>南医療生活協同組合かなめ病院, <sup>4)</sup>医療法人あいち診療会あいち診療所野並, <sup>5)</sup>医療法人社団春和会もくれんクリニック

【目的】在宅医療をうける高齢者では、認知機能低下、身体機能低下、低栄養状態のものも多く、多病が併存しており、その医療を考えるうえでは多くの要素を勘案する必要がある。我々は、訪問診療をうける高齢者の医療の在り方を検討するためのコホート研究(Observational study of Nagoya Elderly with HOme MEical care, ONEHOME)を開始した。今回は在宅医療を開始した高齢者においてその後の入院・入所・死亡に関連する因子を検討した。【方法】究参加に同意をえられたものを登録した。訪問診療を開始時にデータを登録した。前向きに観察を行い、入院・入所・死亡などのイベントについて情報を収集した。【成績】124名の登録をえた。平均年齢は80.6±10.0で、男性が98名であった。観察期間中に70名にイベント(在宅医療の中断)が発生した。各種因子についてCox hazard 回帰分析を行ったところ、栄養不良、血清アルブミン値低値、ヘモグロビン低値、日常生活自立度III以上、CCI高値が有意となった。これらを投入した多因子によるCox hazard 回帰分析では、血清アルブミン値低値、ヘモグロビン低値、日常生活自立度III以上、CCI高値がイベント発生に有意に関連していた。【結論】高度の認知症は、在宅医療を受ける高齢者の入院・入所・死亡に関連していた。

### 304 認知症対応型グループホームで行動・心理症状のため療養継続困難となった症例の検討

織田 雅也<sup>1)</sup>, 伊藤 聖<sup>1)</sup>, 和泉 唯信<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>微風会ビハラー花の里病院神経内科, <sup>2)</sup>徳島大学病院神経内科

【目的】認知症に伴う行動・心理症状(BPSD)は在宅・施設によらず、療養困難の要因となるが、認知症対応型グループホーム(GH)のように要介護認知症患者が集団で生活する環境においては、個々のBPSDが、他の利用者のBPSDを惹起することがしばしばあり、ケア対応がいつそう困難になり得る。今回、顕著なBPSDのためにGHでの療養継続が困難になった例の特徴について検討した。【方法】調査期間6年半における当院併設のGH利用者59例のうち、BPSDが顕著となり暴力、危険行動などのため療養継続が困難となった6例(全て女性)について、カルテ記載をもとに後方視的に臨床上的特徴を調査した。(倫理面への配慮: 個人情報が入り込まないように配慮した。)【結果】認知症病型は、アルツハイマー型(AD)5例, 前頭側頭葉型1例で、ADのうち2例は入所前からうつ病, 不安障害など精神疾患の治療を受けていた。日常生活自立度は4例が自立, 2例は準寝たきり, 認知症の自立度はランクIIIが5例, IVが1例であった。入所の時点で、全例がBPSDに対して薬物介入(抑肝散, クエチアピン, リスペリドン)を受けていた。入所直後からBPSDが激化し約2週間で退所した例が1例あったが、1年以上の入所期間を経て顕著なBPSDを認めた例が3例あった。【結論】GHにおいて療養継続が困難なBPSDが出現した例は、活動性が維持され、すでにBPSDに対する薬物介入を受けているという特徴があり、入所期間にはよらなかった。



### 305 急性期病院における認知症ケアに関する全国調査

小川 朝生<sup>1),2)</sup>, 谷向 仁<sup>2)</sup>, 比嘉 謙介<sup>3)</sup>, 野畑 宏之<sup>3)</sup>,  
菅野 雄介<sup>1)</sup>, 岩田 愛雄<sup>3)</sup>, 上田 淳子<sup>3)</sup>, 柿沼 里奈<sup>3)</sup>,  
西村 知子<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>国立がん研究センター先端医療開発センター精神腫瘍学  
開発分野, <sup>2)</sup>大阪大学保健センター, <sup>3)</sup>国立がん研究セン  
ター東病院精神腫瘍科

【背景】認知症はフレイルの一面をなすことから、認知症患者は様々な身体疾患を合併する。地域における認知症ケアの質の向上を図る上で、急性期病院における認知症治療・ケアの改善は、在宅での生活を維持する上で重要な支援拠点であることから、認知症対策の重点施策の一つとして掲げられる課題である。しかし、わが国においては新オレンジプランで初めて記されたように、取り組みが遅れている。【目的】1) 急性期病院において、認知症患者に対する医療提供の実態を明らかにする。2) 急性期病院における認知症ケアに関する教育的取り組みの実態を明らかにする。【方法】急性期病院2895施設を対象に横断調査を実施した。調査項目は海外のaudit調査をもとに、行政職と精神科医、精神看護専門看護師、老年看護専門看護師、ソーシャル・ワーカーにより討議を経て構成した。内容は、認知症に対する組織的取り組み、病棟の構造、療養環境、入退院調整に関する項目から成る。本調査は、医療従事者を対象としたアンケート調査であり、研究倫理指針対象外となることから、施設内倫理審査委員会の規定に従い審査外で実施した。【結果】2895施設に送付し、1232施設より回答を得た(5月時点)。最終期限を待ったうえで、診療・支援体制に関する基礎データを供覧する予定である。【考察】急性期病院における認知症ケアのナショナルデータが明らかになり海外との比較が可能となる。

### 307 認知症カフェ（オレンジカフェ）の認知症の本人および介護者への効果

古川 信房<sup>1)</sup>, 居倉 央美<sup>2)</sup>, 伊藤 保幸<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>医療法人聖信会ふるかかわメディカルクリニック, <sup>2)</sup>社会福祉法人九州キリスト教社会福祉事業団いずみの園

目的: 認知症カフェとは「認知症の人と家族、地域住民、専門職等の誰もが参加でき、集う場」でオレンジプランでもその普及が謳われている。地域包括支援センターと協力し、カフェを開催し、認知症の人、介護者への効果を検証した。方法: 平成26年2月から平成27年5月までに13回開催した。事前に参加者情報を収集し、開始前に共有した。スタッフは医師、社会福祉士、介護福祉士ら専門職が関与した。カフェは参加者と自由に会話する形式で行った。効果はアンケートおよび、認知症の人はHDSRで、介護家族はZarit介護負担尺度日本語版(J-ZBI)で、評価した。結果: スタッフ平均9名で対応し、参加者は平均5組、8名で、65家族、104名が参加した。認知症の人平均4名、介護家族3.5名、地域住民が0.5名で、それぞれ52名、46名、7名であった。HDSRで評価しえたのが5名、J-ZBIで検討しえたのが9家族であった。HDSRは18-27(平均21.8)から16-26(平均19.2)で低下したが、J-ZBIに関しては平均69.5から48.7に改善した。考察: 認知機能の改善は見られなかったが、介護者負担の軽減が得られた。また、適切なサービスの導入、認知症の啓蒙、介護サービスや医療に関して有益な情報が得られる場として効果があると思われた。課題として、いかに継続した事業としていけるのか検討する必要があると思われる。倫理的配慮: 参加者に匿名性を前提にアンケート、検査結果を提示することに口頭及び書面での同意を得た。

### 306 認知症介護者教室に参加した認知症介護者の介護負担感と介護うつに関する研究

寺山 英之<sup>1)</sup>, 櫻井 博文<sup>1)</sup>, 波岡 那由太<sup>1)</sup>,  
ハイメ 理恵子<sup>1)</sup>, 松下 泉<sup>2)</sup>, 大竹口 幸子<sup>3)</sup>, 金高 秀和<sup>1)</sup>,  
清水 總一郎<sup>1)</sup>, 馬原 孝彦<sup>1)</sup>, 羽生 春夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学高齢診療科, <sup>2)</sup>東京医科大学看護部高齢診療科外来, <sup>3)</sup>東京医科大学総合相談・支援センター

【目的】介護負担感・介護うつに及ぼす介護者教育の効果を調査している。今回、介護者教室参加前の介護状況、介護負担感・介護うつを検討した。

【方法】東京医科大学倫理委員会の承認を経て、2014年、2015年に開催した介護者教室に参加した介護者に対し、介護状況調査、CES-D、J-ZBIを実施した。

【結果】介護者教室に参加した計27名を対象とした。介護している認知症患者は男13名、女14名、年齢81.3±6.0歳(平均±標準偏差)、MMSEは21.0±5.2点であった。介護者は男6名、女21名、年齢62.8±11.9歳、続柄は配偶者10名(夫2、妻8)、子供16名、長男嫁1名であった。介護状況は同居18名、介護時間は36.5±45.0時間/週であった。J-ZBIは31.1±17.4点で、CES-Dは23.7±13.1点、16点以上の抑うつ状態が19名、70.4%であった。女性のCES-Dは24.5±13.4点と男性20.8±11.6点より高く、妻8名は全員が抑うつ状態であった。1日5時間以上を介護に費やす介護者はCES-D31.1±15.8点、7名中6名が抑うつ状態で、J-ZBIは41.3±12.5点と高かった。

【考察】抑うつ状態を認めた介護者は70.4%と従来の報告と同様であった。介護者の抑うつ傾向を早期に見極め、不安要素を減らしていくことが課題である。現在、教室参加後の縦断的調査を進めており、介護者教育の効用を示していきたい。

### 308 Hasegawa Dementia Scale-Revisedについて～臨床における活用度および熟練度～

安藤 研介

岡山赤十字病院リハビリテーション科

【目的】認知症には多様な原因があり、原疾患や症状が異なる。しかし、リハビリの際には認知症の有無と程度(重症度)を把握した上で治療していくことが重要である。そこで、最も周知されているHDS-Rの活用度、熟練度を調査した。【方法】対象はリハビリ関連スタッフ(PT、OT、ST、実習生、Ns)66名に対して、HDS-Rの臨床場面での使用頻度、熟練度を調査した。熟練度はHDS-Rを一通り実施してもらい、チャンクが理解でき、被検査者に対して実行しているのかを調査した。【成績】実習生、Nsに関しては臨床場面での使用頻度は非常に低かった。また、認知症判断基準はコミュニケーションやカルテ情報という回答であった。熟練度の調査では、一人を除く検査者全員がHDS-Rを十分に理解せず実施していたため、検査の信頼性・再現性は低かった。【結論】入院患者に対してJCS1以上の場合にはどの職種でも、HDS-Rを活用し、認知症の有無・程度(重症度)を把握するべきである。しかし、HDS-Rは簡単な検査といった誤解が生じており、各々が質問紙を読み上げ検査をしている。このことで、信頼性・再現性は低くなっているため、今後は研修等を受けて実施する検査という認識を持つことが大切である。認知症の有無・程度(重症度)を把握するには、正確に検査できてこそ、検査の信頼性・再現性は高いものとなる。

### 309 認知機能障害を含む老年症候群と関連する要因の診療科別の検討

波岡 那由太<sup>1)</sup>, 櫻井 博文<sup>1)</sup>, 深澤 雷太<sup>1)</sup>, 寺山 英之<sup>1)</sup>,  
金高 秀和<sup>1)</sup>, 佐藤 友彦<sup>1)</sup>, 岩本 俊彦<sup>2)</sup>, 告原 博美<sup>3)</sup>,  
土田 明彦<sup>3)</sup>, 羽生 春夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学病院高齢診療科, <sup>2)</sup>国際医療福祉大学高齢者総合診療科, <sup>3)</sup>東京医科大学病院総合相談・支援センター

【目的】当院では、2013年7月より65歳以上の入院患者に対して、比較的簡便で10分程度の評価が可能なDr.SUPERMANを用いて、高齢者総合機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment: CGA）を開始した。CGAの調査結果より、認知機能障害を含む老年症候群と関連する要因を診療科別で検討した。【方法】2013年7月より当院に入院した全科65歳以上の高齢者で、「Dr.SUPERMAN」を用いてCGAを施行できた3,969名を対象とした。そのうち男性2,211名、女性1,758名、平均年齢75.5歳であった。65～74歳、74～85歳、85歳～の3群でそれぞれ「Dr.SUPERMAN」の各項目について障害なし（0）、障害疑い（1）、障害あり（2）に分けてスコア化した。さらに診療科を内科系、外科系、その他の3群で分け、老年症候群と関連する要因を検討した。【結果】CGAで認知機能障害が疑われた患者は、全体の12.4%であった。認知機能障害は年齢、視覚障害、聴覚障害、服薬管理、上下肢機能障害、排尿障害、ADL低下と有意な関連を認めた。また、内科系が他群（外科系/その他）より高頻度で認知機能障害、上下肢機能障害、排尿障害、ADL低下がみられた。【結論】すべての診療科でCGAが導入されるべきであるが、特に高率に身体的・精神的機能障害がみられた内科系が必要である。高齢認知症者の診療においては、CGAを活用した包括的診療が求められる。

### 311 大脳白質病変を有するMCIの認知症移行症例における総合機能評価の特徴

小原 聡将, 長谷川 浩, 小林 義雄, 小原 吏絵,  
小柴 ひとみ, 永井 久美子, 山田 如子, 松井 敏史,  
神崎 恒一

杏林大学医学部高齢医学

【目的】脳血管性認知症の臨床的特徴は、記憶障害が軽度な段階から遂行機能障害、自発性低下、思考緩慢といった前頭葉機能低下症状が出現することや、抑うつ、アパシー、感情失禁などの精神症状、神経症候（パーキンソンニズム、頻尿、尿意切迫等）を伴うことがあげられる。今回、大脳白質病変を有するMCIから認知症への移行症例において、MCIの段階でどのような特徴があるかを総合機能評価を用い評価した。【方法】当院もの忘れセンター初診外来を受診し、大脳白質病変を有するMCIと診断された患者のうち、フォローアップされた22名（認知症移行症例11名、非移行症例11名）を対象とした。これらの対象に対し、初診時に問診および画像検査、加えて総合機能評価（MMSE, Geriatric Depression Scale, 手段的ADL, Vitality Index, Bathel Index, Dementia Behavior Disturbance Scale, Zarit Carebarden Scale）を施行し、この結果を解析した。【結果】大脳白質病変を有するMCIのうち、認知症への移行症例と非移行症例では、MMSEの合計点では有意差を認めないものの、下位項目において移行症例が有意に低かった。Zarit Carebarden Scaleも同様に、合計点では有意差を認めないものの、下位項目で移行症例の方が有意に高かった。【結論】今回、大脳白質病変を有するMCIのうち、認知症移行症例のMCI時点の特徴を総合機能評価を用い描出することが出来た。この結果は、フォローアップ中の治療方針や介護計画を立てる上で重要な結果と考えられた。

### 310 認知症行方不明者における背景因子の検討

沖田 美佐, 櫻井 博文, 佐藤 友彦, 平尾 健太郎,  
清水 聡一郎, 金高 秀和, 馬原 孝彦, 羽生 春夫

東京医科大学高齢総合医学分野

【目的】認知症患者の行方不明者数が増加している。対策の基盤として、まずは現状の把握が必要である。当科通院中の認知症患者に、どの程度の迷子や行方不明の経験があるか、アンケート調査を行った。【方法】2014年7月から9月の2カ月間、もの忘れ外来を受診した患者の介護者に、迷子や行方不明の経験についてのアンケート調査を行った。その患者背景（年齢、性別、罹病期間、MMSE、教育年数、臨床診断、BPSD有無）、発見状況などを報告する。【結果】アンケート総数579名のうち、有効回答521名であった。迷子や行方不明になったことがあると回答したのは105名（20%）であった。迷子や行方不明になったことがないと回答したケースと比較すると、年齢、性別、教育年数、臨床診断（AD/AD以外）は同等であったが、有意に罹病期間はより長期であり、MMSEは低得点層に多く分布がみられ、BPSDを有するケースが多かった。【結論】迷子や行方不明の経験がある認知症においては、罹病期間が長期にわたり、MMSE平均得点は低く、BPSDを有するケースが多くみられる。以上の結果より、中等度以上の認知症に迷子や行方不明のリスクが高いと考えられた。

### 312 当院におけるアルツハイマー型認知症患者の意識調査

森本 展年<sup>1)</sup>, 矢野 裕子<sup>1)</sup>, 高橋 義秋<sup>1),2)</sup>, 森本 みずき<sup>1)</sup>,  
影山 康彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>香川県立中央病院神経内科, <sup>2)</sup>岡山大学医学部脳神経内科

【目的】認知症の増加が社会的に注目されるに従い、自らが認知症に罹患することに対して不安を抱いている高齢者も増加している。当院では原則として患者同席で病名・病状の説明を行っている。本調査では、アルツハイマー型認知症（AD）と診断を受けた患者本人の理解や将来に対するイメージについて調査した。【方法および対象】2012年10月～2014年12月に当院でADの診断を受け、AD治療薬の処方を受けている患者30名を対象としてADに対する知識、イメージ、服薬などに関する質問項目に対して質問紙形式で調査を実施した。【結果】対象患者は男性11名、女性19名、年齢77.1±6.3（平均値±SD）歳、MMSE 22.0±4.6、ADAS-Jcog 13.4±4.7であった。ADについて知っていると答えた患者は87%と多数を占めたが、自身の診断名を知っていたのは37%に留まった。治療薬の処方を受けていることを把握していた患者は67%であった。自らの将来像についての質問では、寝たきりになる、徘徊するようになる等の悲観的な選択肢を選んだ患者は少数であった。【考察】AD患者は疾患の知識と自身の診断が結びついていない傾向があり、将来を悲観する傾向が強くないことと関連があるかもしれない。患者自身の治療への積極的なかわりを引き出すためには病名告知の際にはAD特有の問題を意識して工夫する必要があると考えられる。

### 313 認知症の周辺症状が起きる前の行動調査

竹岡 亨<sup>1)</sup>, 松田 淳子<sup>2)</sup>, 福岡 秀陽<sup>1)</sup>, 尾内 善四郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>医療法人同仁会 (社団) 京都九条病院リハビリテーション部, <sup>2)</sup>医療法人同仁会 (社団) 介護老人保健施設マムクオーレ

＜目的＞本研究の目的は、認知症患者の日中の生活を詳細に調査し、認知症の周辺症状が出現する前にみられる特徴的な行動や場面を明らかにすることで、認知症患者に対する適切な関わり方を検討するための一助とすることである。＜方法＞対象は認知症高齢者12名（男性4名、女性8名、年齢 $81.2 \pm 3.7$ 歳）である。調査は、平成27年4月16日9時から17時に実施し、対象者1名に対して調査者1名が5分刻みのタイムテーブルに、周辺症状、覚醒状態、行動、精神活動、表情、日常生活動作、スタッフの介入などを記載した。中核症状は、mini mental state examination (以下MMSE) を用いて評価した。統計解析は、Mann-Whitney U検定を用いた。有意水準は5%とした。なお、カルテ等からの情報収集は医療法人同仁会 (社団) 診療情報管理規定に基づいて行った。＜結果＞調査期間中に、認知症の周辺症状が出現したのは6名であった。周辺症状が出現した群のMMSEは、 $18.2 \pm 5.6$ 点、周辺症状が出現しなかった群のMMSEは、 $19.3 \pm 5.3$ 点であり、2群間に有意差を認めなかった。周辺症状が出現する前には、急にキョロキョロし始める、物品の位置を直し続けるといった行動などがみられた。周辺症状が出現しなかった群には、これらの行動は認められなかった。＜結語＞認知症の周辺症状が起きる前には、その予兆となる行動などが出現し、それらを理解することで周辺症状が起きる前に対応できる可能性があることが示唆された。

### 315 精神一般病棟および精神療養病棟における認知症医療の実態と退院促進要因の検討

尾崎 遠見, 森川 孝子, 梶田 博之, 前田 潔  
神戸学院大学総合リハビリテーション学部

【目的】今回これまでほとんど注目されてこなかった認知症治療病棟以外の病棟での認知症医療の実態を調査した。【方法】全国の精神科病院に調査票を郵送によって送付・回収した。認知症者が最も多く入院する病棟が精神一般病棟および精神療養病棟であることを分析対象とした。【結果】精神一般病棟29施設、精神療養病棟12施設が分析対象となった。平均在院日数の中央値は精神一般病棟が420日、精神療養病棟が927日であった。全体では1年以上入院する者が65%にのぼった。退院を困難としている要因はいずれもBPSDのためが多かったが、精神一般病棟では次いでADL低下や身体合併症のためとの理由が多くを占めたことに対し、精神療養病棟では施設等の入所待ちや家族の受け入れ拒否との理由が多くを占め、これは合わせて50%を超えていた。ADLでは歩行や食事などの項目でいずれも精神療養病棟の方が比較的保たれていた。抗認知症薬の服用率は精神一般病棟が49%、精神療養病棟が38%であった。直近1ヶ月で身体拘束を適用された者は精神一般病棟で36%、精神療養病棟で17%であった。全体で見るとケアマネジャーなどの地域事業者と連携会議を開催する頻度は低く、認知症者の2割程度以下でしか開催していない病棟が85%を占めた。早期退院を促進する地域連携バスは全施設で使用経験がなかった。【考察】当日は我々が同時に行った認知症治療病棟のデータとも比較し、退院を促進する要因を検討する。

### 314 認知症疾患における遂行機能障害と介護者負担の解析

林 徹生<sup>1)</sup>, 佐野 保<sup>2)</sup>, 松本 信英<sup>2)</sup>, 本井 ゆみ子<sup>1), 2)</sup>, 服部 信孝<sup>1), 2)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学脳神経内科, <sup>2)</sup>順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学講座

【目的】アルツハイマー関連疾患における遂行機能と介護負担との関連性と特徴を明らかにする。【方法】対象は認知性疾患の診断を受けた患者156名（男性43名、女性113名、 $77.3 \pm 7.8$ 歳、アルツハイマー98名、軽度認知機能症41名、その他17名）の介護者である。介護負担の評価には日本語版Zarit Burden Interview (Zarit)、遂行機能障害の評価にはBehavioural Assessment Dysexecutive Syndrome (BADSD) 付属のThe Dysexecutive Questionnaire (DEX) を使用した。DEXは行動、認知、情動の3つの下位因子が想定されており、今回はZaritの得点と、MMSE、DEXの総得点および3つの下位因子の得点に関し、Spearmanの順位相関係数を用いて分析した。また、質問表記載前後3ヶ月以内に撮影した123I-IMPによるSPECT画像を用い、NEUROSTATにてDEXおよびZarit得点の相関係数を画像化した。【結果】ZaritとMMSEでは $.00151$  ( $P=0.89$ )であったが、DEXの総得点において $.53$  ( $P<0.0001$ )、ZaritとDEXの下位因子（行動、情動、認知）ではそれぞれ、 $.47$  ( $P<0.0001$ )、 $.52$  ( $P<0.001$ )、 $.47$  ( $P<0.001$ )の有意な相関が得られた。また、脳血流とDEX総得点は左前頭葉外側血流低下と逆相関し、Zarit得点は右大脳半球の血流低下と相関する傾向にあった。【結論】DEX総得点は左前頭葉血流低下と相関しており、前頭葉機能評価スケールとして有用であると考えられる。また、遂行機能障害が介護負担の増大に関係することが示唆された。

### 316 認知症者を介護する家族の唾液中ヒトヘルペスウイルスDNA量による疲労評価の検討

尾崎 遠見<sup>1)</sup>, 森川 孝子<sup>1)</sup>, 梶田 博之<sup>1)</sup>, 小林 伸行<sup>2)</sup>, 近藤 一博<sup>2)</sup>, 前田 潔<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>神戸学院大学総合リハビリテーション学部, <sup>2)</sup>東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

【目的】中長期的な疲労によって再活性化が生じ、唾液中に放出される性質であるヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6を用いて認知症家族介護者の健康状態を把握することを目的とした。【方法】認知症者とその主介護者44組（介護者群）、現在介護を行っていない者50名（対照群）を対象とした。唾液はコットンを用いて回収し、real-time PCR法を用いてHHV-6 DNA量を定量した。慢性疲労感、抑うつ症状、身体活動量、介護負担感の評価を行った。【結果】介護者群の唾液中HHV-6 DNA量は対照群に比べて有意に高く、慢性疲労感、抑うつ症状も有意に認められた。総身体活動量と仕事関連活動量については両群に差はなかったが、余暇活動量は介護者群で有意に少なく、家事関連活動量は介護者群で有意に高かった。介護者群内において年齢や性別などを統制した偏順位相関係数を算出すると、HHV-6は抑うつ症状や介護負担感と負の相関を示した。また、余暇活動量も抑うつ症状や介護負担感と負の相関を示した。【考察】唾液中HHV-6は新たなバイオマーカーとして家族介護者の健康上のリスクを評価可能であることが示唆された。一般的に精神面の悪化は身体活動量の低下につながると考えられる。しかし本研究では両群は同等の総身体活動量を示しており、介護者群は精神面での悪化がありながらも強制的な身体活動を強いられているものと考えられた。また、身体活動の内容も介護者の健康に影響を与えるものと推測された。

**317** 在宅認知症患者における食習慣変化の調査野田 泰葉<sup>1)</sup>, 久保田 正和<sup>1)</sup>, 葛谷 聡<sup>1)</sup>, 木原 武士<sup>2)</sup>, 木下 彩栄<sup>1)</sup><sup>1)</sup>京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻, <sup>2)</sup>洛和会みささぎ病院

【目的】未曾有の超高齢社会を迎えた本邦において認知症問題は大きな社会問題の一つであり、多くの認知症患者は在宅にて生活している。一方、認知症発症が日常生活に与える影響の一つとして食習慣の変化が挙げられる。認知症患者の実行機能障害や意欲喪失などの理由から、発症前と発症後では食習慣が変化する事が考えられ、本人だけではなく同居高齢者も十分な栄養状態を確保できていないケースが見られている。そこで本研究では、在宅認知症患者における具体的な食習慣変化を調査した。【方法】京都大学医学部附属病院神経内科、みささぎ病院神経内科に外来通院中の女性の認知症患者とその家族より選択し、同意の得られた患者を対象にアンケート調査を行った。【結果】女性において、発症前は「本人」が料理を担当していたが発症後は「本人以外が作る」を選択した患者が最も多かった。食事に関する行動の中で困っていると感じるのは「買い物」が最も多く、次いで「献立が浮かばない」が多く選択された。現在はn数が不足しているため今後は更に対象者をリクルートして解析を行う予定である。【考察】本研究より、認知症発症による食習慣の変化を明らかにする事で、在宅認知症患者の適切な食事・栄養状態の確保に向けた効果的アプローチを考えていきたい。

**319** 認知症及び認知機能低下高齢者の運転に関するご家族による評価尺度日本語版の作成堀川 悦夫<sup>1)</sup>, 佐藤 鮎美<sup>2)</sup>, 河野 直子<sup>3)</sup>, 岩本 邦弘<sup>4)</sup>, 堀江 淳<sup>5)</sup><sup>1)</sup>佐賀大学医学部地域医療科学教育研究センター, <sup>2)</sup>京都大学大学院人間・環境学研究所, <sup>3)</sup>名古屋大学未来社会創造機構, <sup>4)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科, <sup>5)</sup>京都橋大学リハビリテーション学部

一般高齢者や認知機能低下高齢者、そして認知症患者（疑い）の方の運転可否判断が求められる中で、様々なツールの開発が必要であるが、ご家族や介護者からの運転行動評価も重要である。本研究においては米国において開発された運転評価尺度 FTDS の日本語版の作成経過とその内容について報告する。FTDS (2013) は、Classen Sらによって開発された尺度であり、対象者属性、評価者属性に加え、運転経歴や事故歴を含む 54 項目の運転行動のついて 4 段階スケールで評価し数値化するものである。米国でのサンプルをもとに尺度が作成されているが、我々はその日本語版を開発している。FTDS の概要及び日本版尺度の開発状況などについて報告を行う。

**318** 警察及び精神科救急により入院となった認知症、高齢者の精神障害者の検討

宮軒 将, 平田 尚士, 元木 郁代, 森 美佳, 木村 勲生

医療法人実風会新生病院

精神科病院では、人口の高齢化に伴い、認知症を含めた高齢者の患者が増加している。そこで過去 5 年間のうち当院に警察及び兵庫県精神科救急医療体制を利用して入院となった 65 歳以上の高齢者の患者について検討した。対象は 35 人で女性が 20 人、男性が 15 人であった。年齢では 65~92 歳で、60~69, 70~79, 80~89, 90~歳はそれぞれ、11, 12, 10, 2 名であった。疾患別ではそれぞれ統合失調症圏（認知機能低下を伴う）、認知症圏、アルコール症、双極性障害躁状態 17, 8, 6, 4 名であった。自傷他害に至る深刻な精神症状と行動異常のため 3 名に精神保健診察が行われた。入院の形態はほとんどが医療保護入院であったが、措置入院、任意入院はそれぞれ 1 名ずつであった。精神症状としては 18 名が幻覚・妄想を呈しており、それによる行動障害は粗暴行為あるいは逮捕にいたる行為によるものが 20 名と最も多く、不穏状態、徘徊、自殺未遂 8, 4, 3 名であった。20 人が単身者、精神障害者の家族や高齢配偶者と同居など、十分な見守り、日頃のケアが受けられていない環境にあった。退院先は自宅が 16 人でそれ以外は 19 人となっており、自宅に帰れないケースが半数以上であった。「認知症、高齢者の精神障害者ができる限り住み慣れた地域で暮らし続けることができる社会」の実現を考えるうえで、今回の調査結果について検討し、考察する。

**320** 認知症高齢者の摂食障害に対する介護ケアの 1 症例

山本 宏樹, 水上 春奈, 坂井 亜紀, 関 待子, 原田 淳, 西嶋 美知春

介護老人保健施設みどり苑

【はじめに】認知症高齢者は認知症の進行に伴い食事の自力摂取が困難になる。当施設認知症専門棟でも半数以上の入所者に摂食開始困難、摂食中断、食べ方の乱れなどが見られ、食事が低下し虚弱状態に陥るため介護の重点課題となっている。

【症例】77 歳女性、基礎疾患：混合性認知症、HDS-R：3/30、要介護度 5、認知症高齢者の日常生活自立度：3b、障害高齢者の日常生活自立度：A2。摂食状態：摂食開始困難、摂食中断、嚥下状態：先行期障害による送り込み低下、嚥下反射遅延及び食事時間の延長。

【方法】以上の所見から本症例の摂食障害は認知症による先行期障害（食事開始困難、摂食中断、食べ方の乱れ）であり、中核症状（記憶障害、失認、失行など）と周辺症状（意欲低下、拒否、知覚の障害）に起因するものであると判断し以下の食事介助を行った。

- 1) 感覚や習熟動作を利用して食事の認知を高める。
- 2) 口腔運動を誘発させるため食物と水分を交互に介助する。
- 3) 触覚刺激を利用して開口を促す。
- 4) 注意の持続力を高めるためのケアとして体に触れ声掛けをする。

【結果】開口から嚥下反射までの摂食・嚥下動作がスムーズに行えるようになった。また毎食 30 分程度での全量摂取が可能になった。

【考察】認知症の進行に伴い自分で食事を摂ることが困難になった認知症高齢者の摂食障害に対し、中核症状を補う食事介助をすることで経口摂取を維持出来た。

### 321 終末期認知症高齢者のトータルペイン可視化スケール（施設版）の開発

木股 貴哉<sup>1)</sup>, 平川 仁尚<sup>2)</sup>, 葛谷 雅文<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>あおい在宅診療所, <sup>2)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学教室, <sup>3)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻発育・加齢医学講座

【目的】質の高い認知症の終末期ケアを支えるのは、トータルペインの適正な評価とその緩和である。高齢者介護施設では、評価者間で評価にばらつきが生じ易い上、短時間で行える簡便さも必要である。今回、高齢者介護施設職員を対象にした終末期認知症のトータルペインを測定する視覚的評価スケールの開発を行った。

【方法】名古屋市と近郊の高齢者介護施設等で認知症終末期ケアに関わることが多い多職種専門職 20 名で委員会を立ち上げ、90 分間のフォーカスグループを 5 回行った。フォーカスグループ中は、議論で上がった意見やアイデアを紙媒体で記録し、KJ 法の一部を用いてグループ化を行った。ただし、それらのアイデアは観察が難しい内面的なものであったため、比較的観察がし易い「怒り」、「不安」、「うつ」と関連付けた。

【結果】「自分は役に立たない厄介者だと思う」、「やりたいことがやれない」、など 8 グループが抽出された。「怒り」、「不安」、「うつ」をそれぞれ 5 段階のフェーススケールとし (Part A)、8 グループについてはイラスト化を行った (Part B)。試用した結果を基に、「怒り」、「不安」、「うつ」に対して介護職員が具体的にとるべき態度を明示した (Part C)。

【考察】The Nagoya Graphical Symptom Scale for Elderly with Dementia (NGSSE-D) を開発した。

【倫理面への配慮について】本研究は、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施された。

### 323 生活信号センサーを用いた認知症患者の在宅見守りの試みと問題点

山村 修<sup>1),2)</sup>, 黒田 有紀子<sup>3)</sup>, 榎本 崇一<sup>2),4)</sup>, 白藤 法道<sup>2)</sup>, 濱野 忠則<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学医学部地域医療推進講座, <sup>2)</sup>福井大学医学部附属病院神経内科, <sup>3)</sup>福井大学医学部地域プライマリケア講座, <sup>4)</sup>福井県済生会病院脳神経センター神経内科

【目的】介護者による認知症患者の見守りは、人口減少社会の進行に伴う生産年齢人口の減少により益々難しくなっている。我々は生活信号センサーを用いた高齢者見守りシステムを開発し、認知症患者世帯を含む高齢独居世帯への導入試験を実施したので報告する。【方法】サービス付高齢者向け住宅（以下、サ高住）在住者で同意を得た 5 世帯（女性 4 名、男性 1 名、年齢  $87.0 \pm 3.1$  歳）を対象とした。このうち認知症患者は 4 名で、3 名に夜間徘徊が指摘されていた。すべての世帯の居間兼寝室と台所に人感センサーを、玄関とトイレにドア開閉センサーを、居間に温湿度計を設置し、平成 27 年 1 月 1 日より 3 か月間の発信信号を記録した。各センサーには警報閾値を設定し、3D Wi-Fi を介して情報を外部サーバーに送り、ウェブ画面を通じてサ高住職員に随時情報を発信した。【結果】90 日間で 649 件の警報（人感センサー 447 件、ドア開閉センサー 202 件）が発信された。このうち、人感センサーの感知上限越えが 44 件、下限越えが 403 件、ドア開閉の下限越えが 202 件であった。温湿度センサーの警報はなかった。人感センサーはカーテンの動きにも反応しており、正確な活動状況を把握するためには問題があったが、夜間徘徊や多動を捉える場面も見受けられた。【結論】生活信号センサーは利用者のプライバシーを保護しながら夜間徘徊や閉じこもりなどの行動変容を迅速に把握できる可能性が示唆された。

### 322 認知機能の低下した大腿骨近位部骨折者の疼痛評価の検討

池上 泰友<sup>1)</sup>, 清水 富男<sup>2)</sup>, 江崎 ひかる<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>社会医療法人愛仁会千船病院技術部リハビリテーション科, <sup>2)</sup>社会医療法人愛仁会千船病院診療部リハビリテーション科

【目的】自分で痛みの訴えができない患者に対しては Abbey ペインスケールが推奨されているが、リハビリ分野での報告は殆どない。そこで、日本語訳した Abbey ペインスケールを使用して大腿骨近位部骨折患者の疼痛評価について検討した。【方法】対象は大腿骨近位部骨折にて当院に入院した 26 名（平均年齢  $85.9 \pm 7.9$  歳）とした。認知機能評価は HDS-R を使用し、対象者を正常、軽度、中等度、重度の 4 群に分類した。疼痛評価は NRS と行動や表情から 6 項目の合計点数で 4 段階に分類されている Abbey ペインスケールを用いた。測定は対象者に安静座位後 5 回の起立動作を指示し、動作後の NRS、Abbey ペインスケールを評価した。なお、対象者に研究の主旨を口頭にて説明し、自由意思に基づく研究参加の同意を得た。

【結果】Abbey ペインスケールと NRS との間で相関は認めなかった。運動後の Abbey ペインスケールと NRS の痛みの段階は、正常群 83.3%、軽度群 50%、中度群 37.5%、重度群 12.5% の一致率であった。【結論】大腿骨近位部骨折者の痛みに関して、正常群の Abbey ペインスケールと NRS はほぼ一致していたが、認知機能が重度化するにつれ乖離する傾向が見られた。認知機能が低下した対象者では主観的な表現だけでなく、行動や表情から客観的に判断することの重要性が示唆された。したがって、認知機能が低下した対象者の痛みを判断する評価として大腿骨近位部骨折者にも活用できると考えた。

### 324 脳アミロイド血管症はタウの沈着と神経細胞脱落を促進する

齊藤 聡<sup>1),2)</sup>, 岡本 洋子<sup>3)</sup>, 山本 由美<sup>1)</sup>, 高橋 良輔<sup>2)</sup>, 猪原 匡史<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>国立循環器病研究センター再生医療部, <sup>2)</sup>京都大学大学院医学研究科臨床神経学, <sup>3)</sup>関西電力病院病理部, <sup>4)</sup>国立循環器病研究センター脳神経内科

【目的】近年、細胞外 Tau の動態が注目されている。A $\beta$  クリアランス障害である CAA が Tau の動態に与える影響について、遺伝子改変動物を用いて検証した。【方法】Vascular A $\beta$  が蓄積する変異 APP 発現マウス (Tg-SwDI) と、変異 Tau 発現マウス (Tg-P301S) から Double-Tg を作成し、同腹子野生型マウスを含めた 4 群で解析した。【結果】Double-Tg は Tg-P301S に比して、Total-Tau, 4R-Tau, リン酸化 Tau の沈着が、Tg-SwDI に比して、A $\beta_{1-16}$ , A $\beta_{1-40}$  の沈着が亢進していた。Double-Tg では Astrocyte や Microglia の活性化に加え、他の 3 群に比して有意な神経細胞脱落が海馬で認められた。Double-Tg では Laser speckle flowmetry にて皮質の血流低下が、Barnes maze 試験にて空間記憶の障害が認められた。【考察】Vascular A $\beta$  と Tau は相乗的に作用し、神経細胞死、認知機能障害の一因となりうる可能性が示された。

### 325 FUS の機能喪失は Tau isoform 依存的に adult neurogenesis 抑制を引き起こす

石垣 診祐, 藤岡 祐介, 本田 大祐, 横井 聡, 渡辺 宏久, 勝野 雅央, 祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科

【目的】FTLD 様の行動異常を呈する FUS を海馬特異的に抑制するマウスを用いて, 成体神経新生への影響と Tau isoform の変化の関与を明らかにする。【方法】マウス (6 週齢) 海馬に, FUS に対する shRNA (shFUS) を AAV により導入することで樹立した海馬特異的 FUS 抑制マウスモデルを用いて, 海馬歯状回における成体神経新生の詳細を明らかにする。【結果】FUS 発現を抑制したマウス海馬では海馬歯状回顆粒細胞下層 (SGZ) の幼弱神経細胞のマーカーである doublecortin (DCX) の低下, BrdU 取り込み細胞数の減少を認め, 成体神経新生の障害が明らかになった。次に RD4/RD3 の比の正常化をはかるために, RD4 を特異的にノックダウンする shRD4 を shFUS とともに AAV によりマウス海馬へ導入すると, FUS 抑制で認められた DCX 陽性細胞数, BrdU 取り込み細胞数の回復を認めた。さらに RD4 を単独で海馬に発現させると, DCX 陽性細胞数の低下, BrdU 取り込み細胞数の低下を認めた。【結論】FUS は Tau isoform の制御を介して, neural stem cell の増殖能に関与し, 海馬歯状回の adult neurogenesis を制御している。FUS の機能喪失が adult neurogenesis の破綻を介して ALS/FTLD の高次機能障害に関与している可能性を示唆する。

### 327 タウオパチーモデルマウスの加齢に伴い増加する新規切断タウの伝播と機能解析

松本 信英<sup>1,2)</sup>, 本井 ゆみ子<sup>1,2)</sup>, 石黒 幸一<sup>1)</sup>, 田平 武<sup>1)</sup>, 亀谷 冬樹<sup>3)</sup>, 長谷川 成人<sup>3)</sup>, 服部 信孝<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学大学院医学研究科認知症診断・予防・治療学講座, <sup>2)</sup>順天堂大学医学部神経学講座, <sup>3)</sup>京都医学総合研究所病態細胞生物学研究室

【目的】野生型ヒトタウトランスジェニックマウス Tg601 を用いて, 加齢に伴い増加する切断タウの意義を明らかにする。

【方法】(1) タウの解析: 若齢 (1-2 ヶ月) および老齢 (18-20 ヶ月) の Non-Tg あるいは Tg601 マウス (n = 3) の全脳から既報 (Nonaka et al. Cell reports 2013) に従って調製したサンプルについて, 異なるエピトープに対するタウ抗体を用いてウエスタンブロットティングを行った。また, MS 解析により切断部位の同定を試みた。(2) (1) の方法で得られた情報を元に切断タウの組換えタンパクを作製した。(3) SH-SY5Y 細胞を用いて伝播モデルにおける切断タウの性状解析を行った。

【結果】(1) 老齢 Tg601 マウス脳では, 約 24kDa のタウ C 末側断片 (Tau-CTF24) が増加しており R242 で切断されていた。Tau-CTF24 類似のバンドがヒトタウオパチー脳でも認められた。(2) Tau-CTF24 は全長タウ (Tau-FL) と比較して凝集性が強く, 微小管重合能を失っていた。(3) 伝播モデル系において Tau-CTF24 発現細胞は Tau-FL 発現細胞よりも著明に多くの凝集体を形成した。また, Tau-CTF24 の凝集体は Tau-FL の凝集体よりも細胞に結合しやすかった。

【結論】切断タウは神経原線維変化形成, 微小管機能低下だけでなく, 伝播に寄与することによりタウオパチー脳機能低下に影響する可能性がある。

### 326 マウスモデルを用いた, 神経障害に関与するタウ病変の生体内評価系の確立

石川 愛<sup>1,2)</sup>, 佐原 成彦<sup>1)</sup>, 徳永 正希<sup>1)</sup>, 田桑 弘之<sup>1)</sup>, 島田 齊<sup>1)</sup>, 平野 成樹<sup>1,2)</sup>, 篠遠 仁<sup>1)</sup>, 桑原 聡<sup>2)</sup>, 須原 哲也<sup>1)</sup>, 樋口 真人<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター, <sup>2)</sup>千葉大学 大学院医学薬学府神経内科

【目的】PBB3 (Pyridinyl-Butadienyl-Benzothiazole 3) は認知症患者脳内のタウ蓄積を可視化するリガンドで, 現在 [<sup>11</sup>C] PBB3 の臨床 PET や汎用性の高い <sup>18</sup>F 標識 PBB3 誘導体開発を進めている。本研究では P301L 変異型タウを前脳の神経細胞特異的に発現する rTg4510 マウスを用い, 脳萎縮の評価系である形態 MRI と, 神経炎症の指標である TSPO (translocator protein) のリガンド [<sup>11</sup>C] Ac5216 と [<sup>11</sup>C] PBB3 による PET を比較し, 神経障害とタウ病変の関連性を検証した。

【方法】<sup>11</sup>C] PBB3-PET, <sup>11</sup>C] Ac5216-PET と形態 MRI を rTg4510 マウスで経時的に施行した。PBB3 リガンド蛍光組織染色と免疫組織染色も実施し, PBB3 リガンドとタウ病変, 神経障害の相関を調べた。

【結果】rTg4510 マウス MRI で進行性の脳萎縮が見られた。<sup>11</sup>C] PBB3-PET, <sup>11</sup>C] Ac5216-PET で萎縮と同時期・同部位にリガンド集積増加が見られ, 集積量に相関を認めた。また大脳皮質・海馬で PBB3 の蛍光染色像とタウ抗体免疫染色像が一致し, TSPO 抗体陽性ミクログリアの増加とよく相関していた。

【結論】今回の結果で <sup>11</sup>C] PBB3 陽性タウ病変が神経炎症や神経細胞死に密接に関連する実証が得られた。このことはモデルマウスで神経障害に関与するタウ病変をインビボ評価できる事を示している。この評価系を使用し <sup>18</sup>F 標識 PBB3 誘導体など次世代イメージング薬剤の開発を行うと共に, 実験的治療によるタウ蓄積と神経炎症の因果関係検証や治療薬開発にも応用可能と期待される。

### 328 APP ノックインマウスにおけるリン酸化タウ病態の解析

塚越 かおり<sup>1)</sup>, 藤岡 亮<sup>1)</sup>, 細木 恵美<sup>1)</sup>, 高野 二郎<sup>1)</sup>, 斎藤 貴志<sup>1)</sup>, 高島 明彦<sup>2)</sup>, 西道 隆臣<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>理化学研究所脳科学総合研究センター, <sup>2)</sup>国立長寿医療研究センター

【目的】アルツハイマー病 (AD) では認知機能低下に先駆け, Aβ と過剰リン酸化タウから成る病理が出現する。タウの過剰リン酸化は Aβ 凝集の影響を受け加速すると考えられており, その進行を捉えることは発症機序の理解ならびに創薬研究への寄与が期待される。本研究では, 我々が開発した APP ノックイン (APP-KI) マウス脳で生じるタウのリン酸化とその病理について解析を行った。【方法】24 ヶ月齢の APP-KI マウス脳の水溶性タウのリン酸化状態をウエスタンブロットティングで解析した。増加していたリン酸化タウを検出する抗体を用いた免疫染色を行い, タウ病理を調べた。また APP-KI マウスとヒト 2N4R タウを発現するマウスとを交配し, 同様にリン酸化タウの病理を観察した。【結果】APP-KI マウス脳に含まれる水溶性のタウに対し, 三種類のリン酸化抗体が強く結合した。免疫染色では pS422 認識抗体を用いた場合, 皮質・海馬・下丘の Aβ plaque 周辺に Dystrophic neurite 様のタウ凝集物を検出した。この凝集物は Gallyas 染色では弱く検出された。神経原線維変化はヒトタウを発現する APP-KI マウスにおいても観察されなかった。【考察】Aβ 凝集と相関するタウのリン酸化を見いだした一方で, AD 脳のタウ病理を強く染色する AT8 抗体を用いた検討ではほとんど凝集物が見られなかった。本モデルマウスは Aβ 凝集を引き金としたタウの過剰リン酸化が始まった直後に相当する病態を呈している可能性が考えられた。

### 329 タウ蛋白過剰がコリン作動性神経障害を引き起こす

原 裕子<sup>1),2)</sup>, 松本 信英<sup>1)</sup>, モンタシル エラヒ<sup>3)</sup>,  
本井 ゆみ子<sup>1),2)</sup>, 服部 信孝<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学大学院医学研究科認知症診断・治療・予防学講座, <sup>2)</sup>順天堂大学医学部神経学講座, <sup>3)</sup>順天堂大学大学院医学研究科スポーツロジセンター

＜目的＞前脳基底核におけるコリン作動性神経細胞はアルツハイマー病で減少している。しかし、タウ蛋白がコリン作動性障害にどのように関係しているかは不明である。我々は以前作製したヒトタウ過剰発現タウオパチーモデルマウス Tg601 およびヒト神経芽腫由来細胞株である SH-SY5Y 細胞を用い、その機序を調べた。

＜方法＞14-18 か月の老齢 Tg601 マウス, non-Tg (NTg) マウス (各 n = 5) を用い、小脳, 脳幹, 大脳皮質, 海馬, 線条体, 中隔核の各部位について Acetylcholinesterase (AChE) の活性および reverse transcription PCR (RT-PCR) にて各 mRNA の発現量を調べた。さらに脳の浮遊切片を作製して抗 Cholineacetyltransferase (ChAT) 抗体で免疫染色し, Broca 対角帯核 (VDB), 中側中隔核 (MS) の ChAT 陽性細胞の数をカウントした。更に SH-SY5Y 細胞にヒトタウ遺伝子を導入し, AChE 活性および mRNA 量を測定した。

＜結果・考察＞老齢 Tg601 マウスの中隔核においてのみ NTg と比べて AChE の活性は有意に上昇し, mRNA の発現量も有意に増加していた (P < 0.01)。一方 VDB, MS における ChAT 陽性細胞の数は, Tg601 マウスの方が NTg マウスと比べて有意に減少していた (P < 0.05)。さらヒトタウを過剰発現させた SH-SY5Y 細胞でも AChE 活性および mRNA 量は上昇していた。これらの結果から、タウ蛋白の過剰が AChE の発現を上昇させ、コリン作動性神経障害を引き起こす可能性が示唆された。

### 331 Region-specific Neuroinflammation and Tau Hyperphosphorylation in Diabetes

Elahi Montasir<sup>1)</sup>, Hassan Zafrul<sup>1)</sup>,  
Motoi Yumiko<sup>1),2),3)</sup>, Matsumoto Shin-Ei<sup>2),3)</sup>,  
Ishiguro Koichi<sup>3)</sup>, Hattori Nobutaka<sup>2),3)</sup>

<sup>1)</sup>Sportology Center, Juntendo University, <sup>2)</sup>Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Juntendo University, <sup>3)</sup>Department of Neurology, Juntendo University

Background: Alzheimer's disease (AD), involved the abnormal metabolism of  $\beta$ -amyloid and tau, is the major cause of dementia. Diabetes mellitus (DM) has been identified as a risk factor of AD. Two pathological lesions of AD, A $\beta$  plaques and neurofibrillary tangles, are linked to neuroinflammation and lipid peroxidation, are also induced by abnormal glucose metabolism. Here, we examined the effects of experimental DM in tau transgenic mice (Tg 601) and analyzed the brain regional difference occurred due to DM in AD.

Results: STZ injection induced tau hyperphosphorylation, as detected by AT8 and AT 180 antibodies, in the hippocampus, but not in the cerebellum or midbrain of Tg601 and NTg mice. STZ treatment also elevated the number of Iba1 and CD68 positive microglial cells, levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and IL-18, and lipid peroxidation markers malondialdehyde or 4-hydroxy-trans-2-noneal in the hippocampus of the brain.

Conclusions: These results indicated that hyperglycemia-induced tau hyperphosphorylation, neuroinflammation and oxidative stress occurred more severely in the hippocampus than other parts of the brain and might contribute to selective neurodegeneration in AD.

### 330 Short-term treadmill Exercise Increased Tau Insolubility in Tauopathy Model Mice

Elahi Montasir<sup>1)</sup>, Motoi Yumiko<sup>1),2),3)</sup>,  
Matsumoto Shin-Ei<sup>2),3)</sup>, Hassan Zafrul<sup>1)</sup>,  
Ishiguro Koichi<sup>3)</sup>, Hattori Nobutaka<sup>2),3)</sup>

<sup>1)</sup>Sportology Center, Juntendo University, <sup>2)</sup>Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Juntendo University, <sup>3)</sup>Department of Neurology, Juntendo University

Background: Physical exercise has been reported as a preventive measure of Alzheimer's disease, one of the neuropathological hallmarks of which, neurofibrillary tangles, consist of hyperphosphorylated insoluble tau. Long-term treadmill exercise reduced tau hyperphosphorylation; however, it remains unknown whether short-term treadmill exercise alters tau modifications.

Aim: Here we attempted to characterize the effects of short-term treadmill exercise on tau solubility and determine its relationship with neuroinflammation using tauopathy model mice (Tg601).

Results: 3 weeks of non-shock treadmill exercise in Tg601 and non-transgenic mice markedly increased insoluble tau by increasing the phosphorylation at the tau C-terminal end, particularly at Ser396. The results of immunohistochemical analyses revealed that short-term treadmill exercise increased the number of Iba-1-positive microglia in the hippocampus. Elevations in the levels of the lipid peroxidation markers 4-hydroxy-trans-2-noneal and malondialdehyde indicated the presence of oxidative stress.

Conclusion: Our results suggested that short-term forced exercise was harmful rather than beneficial to Alzheimer's pathology.

### 332 Co-localization of phosphorylated molecules in 3xTg mice and ATRA treatment

綿村 直人, 戸羽 純也, 吉井 あや, 新國 美由  
早稲田大学先進理工学研究所生命医科学専攻

Neurofibrillary tangles (NFTs) are composed of tau that is phosphorylated by cyclin dependent kinase 5 (Cdk5) and glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ). NFTs also contain Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 1 (WAVE1) and collapsin response mediator protein 2 (CRMP2). Although Cdk5 is known to phosphorylate tau, WAVE1, and CRMP2, the significance of this with respect to NFT formation remains to be elucidated. We examined the involvement of phosphorylated CRMP2 and WAVE1 in NFT formation using 3xTg mice. First, we verified the co-localization of phosphorylated WAVE1 and CRMP2 with phosphorylated tau in the hippocampus at 23 months. Biochemical analysis revealed the inclusion of phosphorylated WAVE1, CRMP2 and tau in the sarkosyl-insoluble fractions of hippocampal homogenates. To further test the significance of phosphorylation of these proteins, we administered all trans-retinoic acid (ATRA) to the 3xTg mice, which down-regulates Cdk5 and GSK3 $\beta$  activity. In ATRA-treated mice, fewer and smaller NFTs were observed compared with non-ATRA-treated mice. These results suggest the possibility of novel therapeutic target molecules to prevent NFT formation.

### 333 タウの細胞外放出に影響するタウ分子内領域の解析

吉田 裕孝<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム,  
<sup>2)</sup>国立長寿医療研究センター共同利用推進室

【目的】培養細胞系ならびに動物モデル系において微小管結合タンパク質タウの細胞外放出ならびにタウのオリゴマー化の重要性が報告されているが、その機構ならびにタウオパチー発症との関係は不明である。タウ分子内には複数のタウの機能に關与する領域が存在するが、これらがタウの細胞外放出に与える影響も不明である。本研究ではタウの細胞外放出機構の解明のため、タウ分子内自己凝集阻害変異ならびに領域欠損変異がタウの細胞外放出に影響を与えるか検討を行った。【方法】野生型タウ、自己凝集抑制変異タウ、タウのN末領域、C末領域、微小管結合領域欠損変異そしてタウの微小管結合領域を発現する細胞株を作製し、細胞抽出液ならびに培養上清中タウを抗タウ抗体により検出後、培養上清中タウ量/細胞内タウ量比を計測し比較検討を行った。【結果と考察】野生型タウおよび各変異タウを発現する培養上清中にタウが検出された。C末領域欠損変異タウ、微小管結合領域のみのタウが細胞外に放出される割合がもっとも高く、これにN末端領域欠損変異タウ、野生型タウ、微小管結合領域欠損変異タウが続いた。さらに、自己凝集抑制変異タウは野生型タウより細胞外に放出される割合が少ないことを見いだした。以上の結果はタウの領域欠損あるいは凝集阻害変異によるタウのコンフォメーション変化あるいはタウのオリゴマー状態が細胞外への放出に影響することを示すものと考えられた。

### 335 ROCK 阻害薬のタウ蛋白リン酸化・重合に及ぼす影響

濱野 忠則<sup>1)</sup>, 白藤 法道<sup>1)</sup>, Yen Shu-Hui<sup>2)</sup>, 林 浩嗣<sup>1)</sup>,  
山村 修<sup>1)</sup>, 藤田 祐之<sup>1),3)</sup>, 安川 善博<sup>4)</sup>, 栗山 勝<sup>5)</sup>,  
中本 安成<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福井大学医学部第二内科, <sup>2)</sup>メイヨークリニックジャクソンビル, <sup>3)</sup>藤田神経内科学科神経内科, <sup>4)</sup>安川病院神経内科, <sup>5)</sup>大田記念病院

【目的】アルツハイマー病 (AD) の主たる病理所見である神経原線維変化 (NFT) の構成要素はタウ蛋白である。タウは GSK3 $\beta$  によりリン酸化が亢進した場合、およびカスパーゼにより、C末端が切断された場合に、重合が開始する。我々は脂質異常症治療薬 pitavastatin がタウ蛋白の重合、リン酸化を抑制することを示してきた (Hamano et al., Neurobiol Aging 2012)。さらに、この効果は、Rho キナーゼ (ROCK) の阻害を介するものであることが推察された。今回我々は、Rho キナーゼ ROCK 阻害薬がタウ蛋白の重合・リン酸化に及ぼす影響につき詳細に検討した。【方法】TetOff 誘導系を導入し、野生型タウ蛋白を発現する神経芽細胞腫細胞 (MIC) に対し、ROCK 阻害薬 (H1152) を 0.1 から 10 $\mu$ M 投与し、タウ蛋白のリン酸化、および重合についてウエスタンブロット法、免疫組織化学法により検討した。【結果】ROCK 阻害薬によるリン酸化タウの減少がウエスタンブロット法、ならびに免疫組織化学法により示された。また、GSK3 $\beta$  の不活性化、および AKT の活性化も示された。さらに C 末端の切断したタウ分子種の減少が示された。Cleaved caspase3 の減少、および IFN $\gamma$  の減少も示された。ATP アッセイを用いた検討では、至適濃度の ROCK 阻害薬は細胞死を惹起しなかった。【結論】ROCK 阻害薬は GSK3 $\beta$  の不活性化、および caspase の不活性化を介したタウのリン酸化、および重合を阻害することが示唆された。

### 334 A $\beta$ と tau とをつなぐ missing 分子の同定とその機能解析

一色 隼人<sup>1)</sup>, Nilsson Per<sup>1)</sup>, 高野 二郎<sup>1)</sup>, 佐藤 亘<sup>1)</sup>,  
村松 慎一<sup>2)</sup>, 齊藤 貴志<sup>1)</sup>, 西道 隆臣<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>理化学研究所脳科学総合研究センター神経蛋白質制御研究チーム, <sup>2)</sup>自治医科大学神経内科学

【目的】アルツハイマー病における二大病理、老人斑 (A $\beta$  の凝集体) と神経原線維変化 (tau の凝集体) との因果関係については、未だに解明されていない点が多い。そこで我々は両者をつなぐ分子を同定し、その分子機構の同定とその機能解析、特に A $\beta$  がなぜ tau の凝集体を形成させるのかについて明らかにするために研究を行った。【方法】APP ノックイン (APP-KI) マウスを用い、OMICS 解析を行うことで、A $\beta$  下流で動く分子群を同定した。さらに tau インタラクトーム解析により、tau タンパク質との相互作用分子群を同定した。これら解析で同定された分子群に対し、APP-KI マウスやトランスジェニックマウス、アデノ随伴ウイルスを用いた解析を行い、A $\beta$  と tau との関係性について評価した。【結果】上記解析により、既知タンパク質を含むいくつかの A $\beta$  と tau とをつなぐ分子群を同定した。それら分子群の解析を進めたところ、A $\beta$  依存的に tau タンパク質のリン酸化に影響を与えているタンパク質が同定され、実際にヒトアルツハイマー病患者脳を用いた免疫組織学的検討により、リン酸化 tau と共局在していることが明らかとなった。【考察】本研究により、新規を含むいくつかの A $\beta$  と tau とをつなぐ分子群を同定した。そのうちのタンパク質の一つは、A $\beta$  依存的に凝集体を形成し、さらに tau のリン酸化を上昇させていたことから、A $\beta$  と tau とをつなぐ missing 分子の一つとして有力な因子である可能性が示唆された。

### 336 家族性アルツハイマー病の脳内で A $\beta$ 42 産生は亢進しているか?

田上 真次<sup>1)</sup>, 柳田 寛太<sup>1)</sup>, 児玉 高志<sup>1)</sup>, 新井 哲明<sup>2)</sup>,  
池内 健<sup>3)</sup>, 武田 雅俊<sup>4)</sup>, 大河内 正康<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, <sup>2)</sup>筑波大学大学院・人間総合科学研究科・疾患制御医学専攻・精神病態医学分野, <sup>3)</sup>新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学, <sup>4)</sup>藍野大学

(目的) presenilin 1 (PS1) の病原性変異は、分泌 A $\beta$  総量に対する分泌 A $\beta$ 42 の比を増大させることが培養細胞やモデル動物を用いた実験で示されている。しかし実際に家族性アルツハイマー病 (FAD) 脳内において、A $\beta$ 42 比が増大しているのかどうか、もし増大しているとすれば、それは A $\beta$ 42 量の増加によるのか、或いは A $\beta$  総量の低下によるのかは明らかではない。(方法)我々は PS1 FAD 患者数症例と非 AD 症例の脳脊髄液を準備し、その中の APL1 $\beta$  各分子種 (APL1 $\beta$ 25, 27, 28) の量を LC/MS/MS 法で定量し、それらの値を両群間で比較した。尚、PS1 FAD 患者および非 AD 症例の脳脊髄液サンプルは、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て採取および供与を受けたものを用いた。(結果) PS1 FAD 患者群の脳脊髄液中の A $\beta$ 42 のサロゲートマーカーである APL1 $\beta$ 28 の絶対的レベルは非 AD 群と比較して有意に増加していなかった。しかし APL1 $\beta$ 25, 27 および総 APL1 $\beta$  量は有意に低下していた。(考察) これらの結果から、PS1 FAD 患者群の脳脊髄液中の APL1 $\beta$ 28 比が増大しているのは APL1 $\beta$ 28 量の上昇によるのではなく、主に APL1 $\beta$ 25, 27 量の低下によることがわかった。つまり、PS1 FAD 患者脳には大量に A $\beta$ 42 が蓄積しているにも関わらず、その産生量は増大していないことが示唆された。PS1 FAD 患者脳では、総 A $\beta$  量が低下することで A $\beta$ 42 比が増大し、そのことが A $\beta$ 42 蓄積の引き金になっているのかもしれない。



### 337 CRISPR/CAS9法による Presenilin1/Presenilin2 ダブルノックアウト細胞の作製

柳田 寛太<sup>1)</sup>, 田上 真次<sup>1)</sup>, 児玉 高志<sup>1)</sup>, 岡本 徹<sup>2)</sup>,  
松浦 善治<sup>2)</sup>, 武田 雅俊<sup>1),3)</sup>, 大河内 正康<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, <sup>2)</sup>大阪大学  
微生物病研究所分子ウイルス分野, <sup>3)</sup>藍野大学

【目的】近年, TALENやCRISPR/CAS9等のゲノム編集技術が開発され, 簡便に遺伝子をノックアウトする事が可能になった. 今回, ヒト由来の細胞で Presenilin (PS) の機能について研究を行うため, CRISPR/CAS9法を用いて PS1とPS2を欠損した細胞を作製した. 【結果と考察】PS1とPS2の Exon3または Exon4の中で Cas9が認識する PAMモチーフを含む23塩基を選び, このDNA配列に相補的なRNAとCAS9タンパクを同時に発現させるプラスミドと, ターゲット配列がCas9で切断されるとGFPが発現するプラスミドを作成した. これらのプラスミドをスウェーデン変異型 $\beta$ APPを恒常的に発現させたHEK293細胞にトランスフェクションし, GFPが発現している細胞をFACSで分取した. 増殖した細胞から48個のクローンを選び, ターゲット配列をシーケンスすると, 32クローンでDNAの切断が見られた. Western Blotで完全にPS1が検出されないクローンを選び, 同様の方法でPS2をノックアウトすることによりPS1とPS2を欠損した細胞が得られた. この細胞の培養上清中からは $A\beta$ は検出されなかったが, PS1またはPS2遺伝子をトランスフェクションすると $A\beta$ が検出された事から, オフターゲット効果ではなくPSを欠損させたことにより $\gamma$ -セクレターゼの活性が無くなったと考えられる.

### 339 アルツハイマー病感受性領域が近接する染色体領域の同定

菊地 正隆<sup>1)</sup>, 原 範<sup>2)</sup>, 長谷川 舞衣<sup>3)</sup>, 宮下 哲典<sup>2)</sup>,  
桑野 良三<sup>2),4)</sup>, 池内 健<sup>2)</sup>, 中谷 明弘<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科ゲノム情報学共同研究講座, <sup>2)</sup>新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, <sup>3)</sup>東京理科大学生命医科学研究科分子生物学研究部門, <sup>4)</sup>旭川荘総合研究所

【背景】アルツハイマー病(AD)の発症には遺伝的要因が強く起因している. ADと関連する一塩基多型(SNP)を同定するために, ゲノムワイド関連解析が行われてきた. しかし, ほとんどのAD患者特有のSNPはイントロンや遺伝子間領域に局在しており, 病態への関与が未解明のままである. そこでそれらAD関連SNPはエンハンサーなどの機能的ノンコーディング領域に局在するのではないかと仮説を立て検証した. さらに, エンハンサーは配列上離れた遺伝子と構造的に近接し作用することが知られているため, AD関連SNPがどの遺伝子と構造的に近接しているのかを調べた.

【方法】AD関連SNPはGWAS Catalogデータベースより収集した. SNPの機能アノテーションデータベースとしてRegulomeDBを用いた. 染色体近接構造は神経芽細胞腫および星状細胞腫由来細胞株を用いTethered conformation capture法より同定した.

【結果】334のAD関連SNPのうち, 107SNPが推定した機能的ノンコーディング領域に位置していた. 例えば, APOE遺伝子クラスタには8つのSNPが転写因子結合領域に含まれていた. さらにAPOE遺伝子クラスタの染色体高次構造を解析した結果, 神経芽細胞腫由来細胞株ではいくつかのAD関連遺伝子と近接していることが判明した. 以上の結果は, 従来疾患との関連が未知だったSNPがエンハンサーなどの機能的ノンコーディング領域に位置し, 離れた遺伝子の転写制御に影響を与えていることを示唆する.

### 338 p3-Alcの検出による $\gamma$ セクレターゼ切断解析

羽田 沙緒里<sup>1)</sup>, 大森 智織<sup>1)</sup>, 藁谷 正明<sup>2)</sup>, 鈴木 利治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>北海道大学大学院薬学研究院, <sup>2)</sup>東松戸病院神経内科

【目的】アミロイド前駆体タンパク質APPと同じ酵素で切断を受けるI型膜タンパク質Alcadein (Alc)は, $\gamma$ セクレターゼによる切断によって細胞外にp3-Alcペプチドを分泌する. これまでにp3-Alcは, APPの $\gamma$ セクレターゼによる切断変化を反映しうるペプチドである可能性が示唆されている. 本研究はp3-Alcの解析によって, アルツハイマー病(AD)と $\gamma$ セクレターゼの切断変化の関連を探ることを目的とする. 【方法】複数の医療機関から供与して頂いたAD患者の脳脊髄液および血漿中のp3-Alcを定量した. また, 培養細胞を用いてAlcの $\gamma$ セクレターゼ切断変化が起こる条件の検討を行った. ヒト検体は, 供与頂いた臨床機関, 病院との共同解析は本学の倫理審査を経て承認を得ている. 個人情報・守秘義務等は, 倫理委員会の規定に従った方法で厳守している. 【結果】脳脊髄液・血漿中のp3-Alcは, AD患者において有意に変化していた. またいくつかの条件において, APPと同様にAlcの $\gamma$ セクレターゼ切断変化が起こることが明らかとなった. 【考察】発症初期のAD患者においてp3-Alcが有意に変化していたことから, $\gamma$ セクレターゼ切断変化が起こっている患者が一定数いることが明らかとなった. p3-Alcの解析によって, $\gamma$ セクレターゼ切断変化とAD発症メカニズムの解明に貢献できる可能性がある.

### 340 エンドサイトーシス障害と Presenilin-1 : retromer と ERAD による共役機構

木村 展之<sup>1)</sup>, 上田 直也<sup>1)</sup>, 岡林 佐知<sup>2)</sup>, 下澤 律浩<sup>3)</sup>,  
保富 康宏<sup>3)</sup>, 柳澤 勝彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部病院遺伝子研究室, <sup>2)</sup>社団法人予防衛生協会, <sup>3)</sup>医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医学研究センター

老化に伴うエンドサイトーシスの障害がAPPや $A\beta$ の細胞内蓄積を促進することが明らかになったが, そのメカニズムは不明な点も多い. そこで同メカニズム解明の一環として, $\gamma$ セクレターゼ複合体の主要因子である Presenilin-1 (PS1)の細胞内動態とエンドサイトーシスとの関係について検索を行った.

老齡カニクイザルの脳組織やエンドサイトーシス障害を誘導した培養細胞において, PS1はAPPのような著しい細胞内蓄積を示すことはなく, エンドソームにおける蓄積も確認されなかった. そこで, 初期エンドソーム以降の輸送経路を個別に阻害した結果, トランスゴルジネットワーク(TGN)へと向かう輸送経路を阻害した場合にのみ, PS1の著しい蓄積が誘導された. エンドソームからTGNへの輸送はVPS35をコアとするretromer complexによって仲介されるが, VPS35のノックダウンによってもPS1の蓄積が誘導された. さらに, PS1はRab2依存性に小胞体へと輸送されてproteasomeによる分解を受けることが明らかとなった. 尚, 正常細胞ではproteasomeを阻害してもPS1の蓄積は生じなかった. これらの結果から, PS1はretromerとERADの共役によってエンドソームでの局在性がコントロールされており, エンドサイトーシス障害に伴う $A\beta$ 蓄積は産生亢進ではなく代謝の低下である可能性が示唆された.

### 341 膜コレステロール含量に依存した $\gamma$ セクレターゼによる基質切断変化

Hu Anqi<sup>1)</sup>, 朴 懿<sup>1)</sup>, 羽田 沙緒里<sup>1)</sup>, 西村 正樹<sup>2)</sup>, 鈴木 利治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>北海道大学大学院薬学研究院, <sup>2)</sup>滋賀医科大学分子神経科学研究センター

【目的】原因遺伝子に変異が無くても $\gamma$ セクレターゼによるAPP切断に変化が生じる分子機構を明らかにする。今回、細胞膜のコレステロール組成に着目し、APPとAlcaldina (Alc $\alpha$ )を基質として $\gamma$ セクレターゼによる切断変化を解析した。【方法】HEK293細胞にAPP CTF (C99)-FLAGを発現させ、 $\epsilon$ 切断は生成したAICD-FLAGを、 $\gamma$ 切断はA $\beta$ を解析した。Alc $\alpha$ - $\Delta$ C-FLAGまたはAlc $\alpha$ CTFを同様に細胞に発現し、Alc $\alpha$ - $\Delta$ C-FLAGから生成したCTF-FLAGをIP-MSで分析し $\epsilon$ 切断を解析し、Alc $\alpha$ CTFから分泌したp3-Alc $\alpha$ をIP-MSで分析し $\gamma$ 切断を解析した。M $\beta$ CD処理で細胞のコレステロールレベルを変化させ、細胞における切断変化を解析し、膜をDRMとnon-DRMに分画後、in vitro  $\gamma$ -secretase assayにより基質切断変化を解析した。【結果】細胞ではAPPはコレステロール含量の変化により $\epsilon$ 切断も $\gamma$ 切断も変化しなかったが、Alc $\alpha$ は両切断が変化した。APPに関してin vitro  $\gamma$ -secretase assayを行った結果、コレステロールレベルの変化は、DRMおよびnon-DRMにおける $\epsilon$ 切断に影響を与え、DRMにおける $\gamma$ 切断を変化させた。また膜コレステロールの変動は活性型 $\gamma$ セクレターゼの膜内分布を変えた。【考察】膜脂質組成の変化が、 $\gamma$ -secretaseによる基質の切断を変化させる原因として、活性型 $\gamma$ セクレターゼの膜内分布が変化し、DRMおよびnon-DRMにおけるendoprotease活性とexopeptidase活性に影響を与えたと考えられた。

### 343 ALS患者脳に異常蓄積したTDP-43の解析

亀谷 富由樹<sup>1)</sup>, 小尾 智一<sup>2)</sup>, 矢野 丈郎<sup>2)</sup>, 赤津 裕康<sup>3)</sup>, 村山 繁雄<sup>4)</sup>, 齊藤 祐子<sup>5)</sup>, 長谷川 成人<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>公益財団法人東京都医学総合研究所, <sup>2)</sup>静岡てんかん・神経医療センター, <sup>3)</sup>医療法人さわらび会福祉村病院・長寿医学研究所, <sup>4)</sup>東京都健康長寿医療センター, <sup>5)</sup>国立精神・神経医療研究センター

ALS患者脳に異常構造物として蓄積したTDP-43は病因と密接に関連し、高度にリン酸化され、断片化も生じている。本研究では、患者脳に異常蓄積したTDP-43のリン酸化部位を含む翻訳後修飾、断片化した際の切断部位等をプロテオミクスの手法を用いて解析し、その化学的性状を明らかにすることを目的とした。ALS患者脳サルコシル不溶画分に回収された異常蓄積TDP-43を電気泳動し、抗TDP抗体、pS409/410抗体と反応するバンドを切り抜き、in gelでトリプシンおよびキモトリプシンを用いて酵素消化した。ゲルから抽出した消化ペプチドを液体クロマトグラフィー質量分析機を用いて解析した。Case1からTDP-43由来する229ペプチドを、Case2からは92ペプチドが得られた。これらのペプチドの解析結果より、以前に免疫化学的手法で同定したリン酸化部位をLC-MS/MS解析でも確認するとともに、複数のAsnおよびGln残基で脱アミド化が生じていることを同定した。また、TDP-43に生じた複数の切断部位を明らかにし、切断の際にcaspaseが関与していないことが推察された。

### 342 Raft-nonassociated $\gamma$ -secretase 活性による脳内A $\beta$ 蓄積

角田 伸人<sup>1)</sup>, 山口 晴保<sup>2)</sup>, 赤澤 宏平<sup>3)</sup>, 初田 裕幸<sup>4)</sup>, 村山 繁雄<sup>4)</sup>, 舟本 聡<sup>1),5)</sup>, 井原 康夫<sup>1),5)</sup>

<sup>1)</sup>同志社大学生命医科学部医生命システム学科, <sup>2)</sup>群馬大学医学部保健学科, <sup>3)</sup>新潟大学医歯学総合病院医療情報部, <sup>4)</sup>東京都健康長寿医療センター研究所, <sup>5)</sup>同志社大学脳科学研究科

軽度認知障害(MCI)とアルツハイマー病(AD)脳内におけるCSFのA $\beta$ 42(およびA $\beta$ 43)の減少は、lipid raft画分に局在するA $\beta$ 産生酵素の $\gamma$ -secretase (raft-associated  $\gamma$ -secretase)活性が変化した結果(modulation)であり、これによってA $\beta$ 42はA $\beta$ 38(A $\beta$ 43はA $\beta$ 40)への切断が亢進した可能性が高いことを示した(Kakuda et al, EMBO Mol. Med. 2012)。しかしこの $\gamma$ -secretaseの活性変化によりCSFのA $\beta$ 42が減少しているにもかかわらず、A $\beta$ 42の脳内蓄積が増加する矛盾点について検討した。Braakらのsenile plaque (SP) stagingに従って分類された剖検脳(Brodman areas 9-11)に蓄積した不溶性A $\beta$ を測定し、各A $\beta$ の存在比(A $\beta$ 38/A $\beta$ 42 vs. A $\beta$ 40/A $\beta$ 43)をプロットした結果、明瞭な比例関係を示し、A $\beta$ の蓄積もCSFと同様に $\gamma$ -secretase活性に依存している可能性を示唆した。しかし分布パターンは、CSFの場合とは正反対であった。SP stage 0 (control)は原点から離れてプロットされる一方、蓄積が認められる検体は原点近くにプロットされ、A $\beta$ 42/43の産生が多くなっている可能性を示す。この活性変化は、raft画分以外の $\gamma$ -secretaseと考え、剖検脳の細胞膜画分からCHAPSOに可溶化されるraft-nonassociated  $\gamma$ -secretase活性を測定した。その結果、蓄積A $\beta$ の存在比と同様な分布パターンを示し、A $\beta$ の脳内蓄積はraft-nonassociated  $\gamma$ -secretase活性に依存している可能性が示された。

### 344 ALSの原因となるプロフィリン1変異はTDP-43の凝集を誘起する

田中 良法, 野中 隆, 鈴木 元治郎, 亀谷 富由樹, 長谷川 成人

東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能分野病態細胞生物

近年、プロフィリン1(PFN1)遺伝子の変異が家族性の筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因となることが明らかにされた。一方で、細胞質内に蓄積するリン酸化TDP-43は孤発性ALSの神経病理学的特徴として知られている。本研究では、SH-SY5Y細胞を用いて、PFN1の変異がTDP-43の凝集に与える影響について検討した。PFN1変異体を発現させた細胞では主に細胞質内でp62及びユビキチン陽性のPFN1凝集体を形成した。PFN1凝集体を形成する細胞の一部はTDP-43が細胞質内に蓄積し、PFN1凝集体と共局在した。PFN1とTDP-43を共発現させた細胞においては、PFN1変異体とTDP-43の共発現によってTDP-43の不溶化が亢進し、細胞質内にリン酸化TDP-43が蓄積した。また、PFN1変異体とTDP-43を共発現した細胞では、リン酸化TDP-43の封入体様構造物とRNAポリメラーゼ2が共局在し、細胞の生存率が低下していた。さらに、PFN1変異体とTDP-43を共発現した細胞から調整したサルコシル不溶性画分をシードとしてTDP-43発現細胞に導入すると、TDP-43の不溶化が亢進し、細胞質内にリン酸化TDP-43が蓄積した。以上の結果から、PFN1変異体はTDP-43が凝集する足場を提供し、TDP-43と共に凝集することで、毒性を発揮することが示された。

### 345 ELP3抗体を用いたALS剖検例の免疫組織学的検討

藤田 行雄<sup>1)</sup>, 岡本 幸市<sup>2)</sup>, 池田 佳生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>群馬大学大学院脳神経内科学, <sup>2)</sup>老年病研究所

【目的】Elongator complex protein (ELP) は RNA polymerase II による転写を促進する蛋白として発見された。その6個の subunit のうちの1つである ELP3 は微小管の  $\alpha$  チューブリンのアセチル化の促進やトランスファー RNA の転写後のプロセッシングに関与するとされる。さらに近年、ELP3 遺伝子多型が孤発性 ALS (SALS) と関係していることが報告されている。これらのことから我々は ALS の病態への ELP3 の関与に注目し SALS 剖検例について ELP3 抗体による免疫組織学的手法を用いて検討した。【方法】コントロール5例、TDP-43 陽性封入体を有する SALS10 例の脊髄、中脳、側頭葉のホルマリン固定パラフィン包埋切片に対して抗 TDP-43 抗体、抗リン酸化 TDP-43 抗体および抗 ELP3 抗体を用いて免疫組織染色および蛍光2重染色を施行した。【結果および考察】ELP3 抗体の染色性にはばらつきがみられたが、コントロール例では主に細胞質を顆粒状に染色した。SALS10 例のうち7例で脊髄前角細胞胞体内に ELP3 抗体陽性の円形、糸くず状の陽性構造物が認められ、その多くが TDP-43 との共局在が認められた。一方で、SALS10 例のうち3例では TDP-43 陽性封入体が黒質、海馬歯状回顆粒細胞、扁桃体にも認められたが、これらは ELP3 抗体では染色されなかった。【結論】ELP3 は ALS において運動神経細胞特異的にその変性に関与する可能性がある。

### 347 タウ線維形成を伴わない A152T 変異による神経毒性

前田 純宏<sup>1),2)</sup>, Biljana Djukic<sup>1)</sup>, Praveen Taneja<sup>1)</sup>, Gui-Qiu Yu<sup>1)</sup>, Weikun Guo<sup>1)</sup>, Daniel Kim<sup>1)</sup>, Ravikumar Ponnusamy<sup>1)</sup>, Michael Gill<sup>1)</sup>, Eliezer Masliah<sup>3),4)</sup>, Lennart Mucke<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>グラッドストーン研究所神経変性疾患研究部門, <sup>2)</sup>カリフォルニア大学サンフランシスコ校神経学部門, <sup>3)</sup>カリフォルニア大学サンディエゴ校病理学部門, <sup>4)</sup>カリフォルニア大学サンディエゴ校神経科学部門

タウタンパク質が線維状の凝集体として蓄積する神経原線維変化は、アルツハイマー病を始めとする様々な神経変性疾患において観察され、かつ認知機能低下との相関性も報告されている。更に、タウ遺伝子変異が家族性の神経変性疾患を引き起こす事などから、タウ凝集体形成は神経変性に密接に関与しているものと想定された。しかし、それらの変異はアルツハイマー病ではなく、前頭側頭葉型認知症を引き起こす。さらに昨年、タウ凝集体の毒性は疾患によって異なる事も報告され、タウタンパク質の神経変性への寄与が、アルツハイマー病と他の疾患においては異なっている可能性が示唆されている。本研究では、アルツハイマー病におけるタウタンパク質の神経変性への寄与を明らかにする為に、近年、アルツハイマー病の発症リスクを高める事が報告された A152T 変異を持つタウタンパク質を発現するモデルマウスを作成し、そのマウスが、17ヶ月齢以降において認知機能障害を引き起こす事、それ以前でも神経の過活動を引き起こす事、しかしタウ線維形成は促進しない事などを発見した。さらには、ヒト APP を発現するマウスと掛け合わせた所、神経機能障害を促進するどころか、マウスの生存を著しく損なう事も判明した。これらの知見から、A152T 変異は、タウ線維形成ではなく、癩癩様の神経機能障害を介して、認知症発症に寄与するものと考えられた。

### 346 ヘルペスウイルス潜伏感染下アルツハイマー病モデルにおけるウイルス再活性化の影響

田中 聖一<sup>1)</sup>, 永島 博<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>福岡大学アニマルセンター, <sup>2)</sup>(株)アニマルケア

【目的】2008年のアルツハイマー病と単純ヘルペスウイルス感染関連の報告を確認するために老化促進モデルマウス (SAM) を用いた豚ヘルペスウイルス (オーエスキー病ウイルス) 潜伏感染下におけるアルツハイマー病モデルを用いて感染後6ヶ月における脳内  $\beta$  アミロイドの状態を確認したところ、可溶型についてはウイルス感染マウスで低下を認めたが、凝集型についてはウイルス感染・未感染群の間に差は認められなかった。そこで今回、ウイルス再活性化の脳内  $\beta$  アミロイドに対する影響について検討した。

【方法】4週令 SAM P1 マウスにブタ抗オーエスキー病ウイルス血清を前投与し、30分後に 100LD<sub>50</sub>相当の YS-81 で攻撃して2ヶ月以上生残したマウスを潜伏感染マウスとした。感染後2ヶ月または6ヶ月目にウイルス再活性化試験を行い、鼻腔洗浄液から PCR 法によってウイルス遺伝子の検出を行った。試験終了時には脳を採取して ELISA 法により  $\beta$  アミロイドの検出を行った。

【結果および考察】試験終了時における脳内  $\beta$  アミロイドは、可溶型については再活性化時期が0ヶ月<2ヶ月<6ヶ月の順に、凝集型については2ヶ月<0ヶ月<6ヶ月の順に高い値を示した。以上のことからオーエスキー病ウイルスを潜伏感染させた SAM P1 マウスではウイルス感染後6ヶ月目にウイルスを再活性化させるとアルツハイマー病の病態が悪化する可能性がある。

### 348 家族性 ALS 病因タンパク質 FUS による神経変性機構の解明

松本 大成<sup>1),2)</sup>, 功刀 隼人<sup>1),2)</sup>, 松川 浩二<sup>1)</sup>, 若林 朋子<sup>1)</sup>, 橋本 唯史<sup>1)</sup>, 岩坪 威<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, <sup>2)</sup>東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室

【目的】家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) の ALS6 において近年同定された FUS 遺伝子の変異が、神経変性を惹起する分子機構の解明を目的として、トランスジェニックショウジョウバエ (tg fly) を作出して検討を行った。【方法】GAL4-UAS システムを用いて複眼特異的にヒト野生型、あるいは変異型 FUS を過剰発現させる tg fly を作出し、複眼の変性を指標として検討を行った。【結果】野生型 FUS tg fly 複眼では個眼配列の乱れ・光受容細胞層の菲薄化などの変性が観察され、FALS 変異型 P525L FUS tg fly では変性が増悪した。免疫組織化学的検討から、野生型 FUS は核内に局在するが、P525L FUS の一部は細胞質にも分布していた。この結果から、FALS 変異は FUS を細胞質に移行させることにより、神経毒性を増悪させる可能性が示唆された。続いて FUS の自己重合に関わるアミノ末端領域に着目し、27個のチロシンをセリンに置換することにより自己重合能を失った A11S 変異型 FUS を過剰発現した場合には、複眼変性は全く生じなかった。この結果は、FUS 分子の自己重合が神経毒性に重要な役割を果たすことを示唆するものと考えた。【考察】FUS による神経毒性発揮機構には、細胞質への局在と自己重合が重要である可能性を見出した。今後 FUS の下流で神経変性を招く分子機構についてさらに明らかにしたい。

### 349 糖尿病が認知症を促進する鍵分子の探索

里 直行<sup>1)</sup>, 竹屋一大西 美幸<sup>1)</sup>, 田中 稔久<sup>1)</sup>, 長野 清一<sup>2)</sup>,  
向園 昌弘<sup>1)</sup>, 竹屋 泰<sup>1)</sup>, 池内 健<sup>3)</sup>, 村山 繁雄<sup>4)</sup>,  
樂木 宏実<sup>1)</sup>, 森下 竜一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科, <sup>2)</sup>国立精神・神経医療研究センター, <sup>3)</sup>新潟大学脳研究所, <sup>4)</sup>東京都健康長寿医療センター

【目的】糖尿病が認知症の危険因子であることが疫学的研究により支持されている。しかし、どのような機序で糖尿病が危険因子となっているのかは十分には明らかでない。本研究では糖尿病が認知症を促進する鍵分子を明らかにすることを目的とする。【方法】アルツハイマー病 (AD) マウス APP マウスに ob/ob マウスを掛け合わせることで、あるいは高脂肪食負荷により糖尿病合併 AD マウスを作製し、その行動解析、免疫組織学的解析、蛋白解析、およびトランスクリプトーム解析を野生型、糖尿病、AD および糖尿病合併 AD マウスの比較で行った。(結果) 糖尿病と AD のかけ合わせマウスの結果から、糖尿病は  $\beta$  アミロイドの存在下に神経原線維変化の本態であるタウのリン酸化 (T181, T205, T212 および S422) を亢進させることが示された。またトランスクリプトームの解析からインスリン・シグナル分子である Irs2, 糖・エネルギー代謝関連分子である AMPK のサブユニット Prkab1, 炎症性サイトカインである IL1 $\beta$ , そのカウンターパートである TGF $\beta$  の受容体 Tgfr2, また蛋白制御分子ではユビキチン・リガーゼ Ube3a の発現変化を糖尿病合併 AD マウス脳において認めた。(考察) 糖尿病と認知症に関連する分子が明らかになりつつある。今後はその分子のタウのリン酸化や神経変性などの病態への関与の解析が必須である。糖尿病が認知症を促進する鍵分子の探索は次世代の AD の予防・治療法の開発につながると考えられる。

### 351 APdE9 マウスにおけるミクログリア内のマーカーの発現の経時的推移

松村 晃寛, 藤倉 舞, 岩原 直敏, 真部 建郎, 松下 隆司,  
鈴木 秀一郎, 久原 真, 川又 純, 下濱 俊

札幌医科大学医学部神経内科学講座

【目的】Alzheimer 病 (AD) において  $\beta$ -Amyloid (A $\beta$ ) 沈着は最上流の原因とされ、microglia が A $\beta$  clearance に関与し、また microglia に発現する  $\alpha$ 7 型 nicotine 性受容体 ( $\alpha$ 7nAChR) を刺激することで A $\beta$  clearance を増強することが報告されている。今回我々は AD モデル動物における microglia 中の CD68 や  $\alpha$ 7nAChR といったマーカーの経時的変化について microglia 中の発現面積を指標とした免疫組織学的手法により解析した。【方法】生後 3, 6, 9, 12, 18 ヶ月の APdE9 マウス脳を摘出し、脳組織標本を作製して抗 Iba1, 抗 CD68, 抗  $\alpha$ 7nAChR 抗体などを用いた蛍光三重染色を行い、超解像共焦点顕微鏡で観察し染色像を撮影した。得られた写真は画像処理ソフト Image J を用いて Iba1 陽性細胞の輪郭とその内部を関心領域とし、その内部の各抗体染色陽性面積を測定した。データは各個体ごとの平均値を求めた後、時系列群別に ANOVA 法にて比較した。【成績】microglia 中の CD68 陽性面積は生後 6-9 ヶ月で軽度上昇後、12 ヶ月以降で著増した。一方、microglia 中の  $\alpha$ 7nAChR 陽性面積は生後 6 ヶ月で著増後、経時的に減少した。これは過去の CD68 や  $\alpha$ 7nAChR 陽性 microglia 数のカウントによる解析結果と類似し、AD 様病理変化に伴う microglia 活性化状態の変化と考えた。【結論】AD モデル動物において病期により CD68 や  $\alpha$ 7nAChR の発現強度に変化が見られ、microglia 活性化の様相が異なる可能性が示唆された。

### 350 アルツハイマー病モデルマウスの免疫反応におけるアクアポリン 4 の役割

新倉 貴子<sup>1)</sup>, 和田 波望<sup>1)</sup>, 安井 正人<sup>2)</sup>, 阿部 陽一郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>上智大学理工学部情報理工学科, <sup>2)</sup>慶應義塾大学医学部薬理学教室

【目的】アクアポリン 4 (AQP4) は中枢神経系の主要な水チャネルで、アストロサイトの様々な機能発現に関与すると考えられている。AQP4 欠損マウスでは脳損傷後のアストロサイトの免疫応答が顕著に抑制された。そこで、アルツハイマー病病態でのアストログリオリオシスの意義を明らかにするため、AQP4 欠損による細胞自律的なアストロサイトの機能低下がアミロイド病態に与える影響を検討した。【方法】AQP4 欠損マウスとアミロイド過剰産生マウスモデル (5xFAD) を交配し、AQP4 について野生型 (aqp4+/+) あるいはノックアウト (aqp4-/-) である 5xFAD マウスを作製した。23 週齢で行動試験、24 週齢で脳を摘出し免疫組織染色を行った。動物実験は慶應義塾大学動物実験委員会の承認を得た。【結果】行動試験では顕著な行動異常・認知機能低下は認められなかった。免疫組織染色では、アミロイド斑形成や反応性アストロサイト集積に AQP4 欠損の影響は認められなかった。一方、ミクログリアの集積は AQP4 欠損により皮質で有意に減少していた。【考察】5xFAD/aqp4+/+ で記憶障害がなかったことは、本モデルマウスの遺伝的背景による影響が考えられた。アストログリオリオシスに AQP4 欠損の影響がなかったことは、アミロイド蓄積のような慢性的変化と脳損傷のような急性傷害との免疫反応メカニズムの違いである可能性が考えられた。

### 352 GLUT1 欠乏はアルツハイマー病の血管—神経機能障害を増悪させる

西田 陽一郎<sup>1),2)</sup>, Ethan Winkler<sup>2),3)</sup>, Abhay Sagare<sup>2),3)</sup>,  
Darryl De Vivo<sup>4)</sup>, Berislav Zlokovic<sup>2),3)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科歯科大学脳神経病態学分野 (神経内科), <sup>2)</sup>ロチェスター大学, <sup>3)</sup>南カリフォルニア大学, <sup>4)</sup>コロンビア大学

55 kDa の glucose transporter 1 (GLUT1) は脳では選択的に血液脳関門 (BBB) に発現しており、血液から脳へのグルコースの取り込みに重要なトランスポーターである。アルツハイマー病 (AD) は BBB での GLUT1 発現が低下し大脳へのグルコース輸送が病早期に低下することが特徴であるが、GLUT1 発現低下が病態に影響しているのかは不確かであった。我々は AD モデルマウスと GLUT1 遺伝子のヘテロ接合体ノックアウト (GLUT1<sup>+/−</sup>) マウスとを掛け合わせた。掛け合わせマウスでは AD モデルマウスや GLUT1<sup>+/−</sup> マウスよりも脳の毛細血管管長が減少し、安静時血流の低下やヒゲ刺激時の脳血流応答の低下、BBB 機能障害を認め、また、A $\beta$  クリアランスの低下により AD モデルマウスよりも脳内 A $\beta$  が増加し、神経活動低下や認知機能低下が増悪することを発見した。BBB での GLUT1 発現低下が AD の脳血管変性や神経機能障害、認知機能を増悪させることから GLUT1 が AD の治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

### 353 Enhanced Pla2g3 expression by oxidative stress decreases IDE

由井 大錦<sup>1)</sup>, 西田 陽一郎<sup>1)</sup>, 仁科 智子<sup>1)</sup>, 石橋 哲<sup>1)</sup>, 石川 欽也<sup>1)</sup>, 横田 隆徳<sup>1)</sup>, 茂樺 薫<sup>2)</sup>, 水澤 英洋<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, <sup>2)</sup>順天堂大学ゲノム再生医療センター, <sup>3)</sup>国立精神・神経医療研究センター病院

**Objective:** Alzheimer Disease (AD) model mice crossbred with alpha-tocopherol transfer protein knock-out (Ttpa<sup>-/-</sup>) mice showed decreased insulin-degrading enzyme (IDE) levels in the brain and accelerated phenotypic features of AD. We sought to identify genes involved in the acceleration of AD pathophysiology using Ttpa<sup>-/-</sup> mice as a chronic oxidative stress mouse model.

**Methods:** We conducted DNA microarray analysis using aged Ttpa<sup>-/-</sup> mice to find a key molecule in AD pathophysiology. The candidate genes were explored in silico and in vitro.

**Results:** Phospholipase A2 group 3 (Pla2g3) was identified as its expression profile of cerebral specific up-regulation by chronic oxidative stress. Overexpression of human Pla2g3 in HEK293 cells decreased endogenous IDE expression in dose-dependent manner. Enhanced expression of Pla2g3 was observed predominantly in astrocytes of Ttpa<sup>-/-</sup> brains compared with wild-type brains.

**Discussion:** Our results indicate that Pla2g3 plays a pivotal role in suppression of IDE. Thus, increased Pla2g3 expression in the astrocytes by chronic oxidative stress may disrupt Aβ homeostasis, which ultimately leads to the initiation and/or progression of AD.

### 355 LRG1 蛋白は記憶形成を障害する—マウス海馬における加齢性変化—

秋葉 ちひろ<sup>1)</sup>, 中島 円<sup>1)</sup>, 宮嶋 雅一<sup>1)</sup>, 荻野 郁子<sup>1)</sup>, 新井 一<sup>1)</sup>, 中村 衣里<sup>2)</sup>, 国近 美幸<sup>3)</sup>, 吉田 光孝<sup>3)</sup>, 井上 律子<sup>4)</sup>, 三浦 正巳<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学脳神経外科, <sup>2)</sup>順天堂大学大学院疾患モデル研究センター, <sup>3)</sup>順天堂大学大学院形態解析イメーシング研究室, <sup>4)</sup>東京都健康長寿医療センター研究所神経生理研究チーム

**【目的】**当施設では特発性正常圧水頭症患者の髄液中に著増した糖蛋白 leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG1) を同定し, 認知機能障害を伴う退行変性疾患の髄液バイオマーカーとして, また原因関連蛋白として研究を進めている。今回 LRG1 が特に記憶機能に与える影響を検討すべく, マウスの海馬に着目し解析した。

**【方法】**中枢神経系に LRG1 が特異的に過剰発現するトランスジェニックマウス (Tg 群) と対照 (ctrl 群) を用いた。海馬の形態・組織学的変化の観察と, 行動実験による記憶機能を評価, さらにパッチクランプ法を用いて長期増強現象 (Long-term potentiation: LTP) による長期記憶の評価を行った。また, learning memory に関与する蛋白 phosphorylated cAMP response element binding protein (pCREB) の解析も行った。

**【結果と考察】**形態学的には Tg 群で海馬の縮小を認めた。行動実験では記憶機能は Tg 群で有意に障害され, パッチクランプ法でも Tg 群で長期記憶を示す LTP が明らかに低下した。これらの結果を支持するように, pCREB は, 前述の行動実験後の ctrl 群で強く発現したのに対し, Tg 群では発現が減弱し学習効果の低下を示した。また電子顕微鏡にてシナプス小胞と接合部が Tg 群で有意に減少しており, LRG1 発現下ではシナプスの量的減少が記憶形成障害を惹起したと考えられた。また LRG1 は加齢に伴い増加し, 生理的な加齢性変化としての記憶障害にも関与すると予測される。

### 354 神経変性疾患モデルシヨウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する

永井 義隆, 鈴木 マリ, Neumann Anne-Marie, 藤掛 伸宏, 和田 圭司

<sup>1)</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部

**【目的】**近年, 糖尿病がアルツハイマー病 (AD) の発症リスクとなることが示され, 食餌やエネルギー代謝異常が神経変性疾患の発症・進行に関与することが示唆された。しかし, AD 以外の神経変性疾患における食餌の影響やその分子メカニズムは不明である。本研究では多数の神経変性疾患モデルが確立され遺伝学的解析に優れたシヨウジョウバエを用いて, 食餌が神経変性に及ぼす影響とその分子メカニズムを検討した。**【方法・結果】** Aβ42 を発現する AD モデル, TDP-43 を発現する前頭側頭葉変性症 (FTLD) モデルおよびポリグルタミン (polyQ) 病モデルシヨウジョウバエを, 低栄養食餌または高栄養食餌で飼育し, それらの表現型を評価した。その結果 AD, FTLD, polyQ 病すべてのモデルにおいて, 高栄養食餌飼育により運動機能障害, 寿命短縮および複眼変性が増悪した。また polyQ 病モデルシヨウジョウバエでは高栄養食餌により凝集体が顕著に増加したが, 蛋白質発現量には大きな変化がなかった。続いて遺伝学的解析を行った結果, 複眼変性および運動機能障害の増悪が哺乳類 insulin receptor substrate のホモログである *chico* 遺伝子変異により軽減することを見出した。**【考察】** 高栄養食餌摂取により蛋白質凝集が促進し, AD, FTLD, polyQ 病モデルシヨウジョウバエの神経変性が増悪することが明らかとなった。さらにこの神経変性の増悪には, 全身エネルギー代謝調節に重要であるインスリン様シグナルの関与が示唆された。

### 356 アルツハイマー病危険因子による発症機構

城谷 圭朗<sup>1),2)</sup>, 吉崎 涼平<sup>1)</sup>, 池原 健太<sup>1)</sup>, 樋口 恵理<sup>2)</sup>, 山口 芳樹<sup>3)</sup>, 平山 未央<sup>4)</sup>, 大槻 純男<sup>1)</sup>, 浅井 将<sup>1),2)</sup>, 岩田 修永<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科, <sup>2)</sup>長崎大学薬学部, <sup>3)</sup>理化学研究所, <sup>4)</sup>熊本大学大学院生命科学研究部

**【目的】**近年の大規模 GWAS (genome-wide association study) によりアルツハイマー病の危険因子が多数同定されている。中でもミクログリアの膜表面受容体 *TREM2* (triggering receptor expressed on myeloid cells 2) のアミノ酸置換 (R47H) は *ApoE* の ε4 に匹敵する高いオッズ比を示す。本研究は *TREM2* によるアルツハイマー病の発症機構の解明のため, リガンドタンパク質の同定を目的とした。**【方法】** *TREM2* の細胞外領域のホモロジーモデリングは SWISS-MODEL にて行った。ヒト *TREM2* の細胞外部位の 3' 側に *c-myc* タグを付加した cDNA をマウスミクログリア細胞 BV-2 に導入し, 培養上清に分泌された *TREM2* の細胞外部位組換え体を *c-myc* 抗体カラムで精製した。その組換え体に結合するタンパク質をリガンド候補分子としてマウス脳から精製した。**【結果・考察】** *TREM2* の細胞外領域をモデリングした結果, 47 番目のアルギニンは免疫グロブリンフォールドからなるドメインの先端のループに位置することが示唆された。よって *TREM2* の R47H 変異によりリガンドとの結合性が影響を受ける可能性が考えられた。現在マウス脳より *TREM2* の細胞外部位に結合するタンパク質を精製し, 質量分析計で同定を行っている。

### 357 Aβ産生を抑制するタンパク質 ILEI の哺乳類脳内発現

劉 磊<sup>1)</sup>, 村山 繁雄<sup>2)</sup>, 西村 正樹<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>滋賀医科大学分子神経科学研究センター, <sup>2)</sup>東京都健康長寿医療センター神経病理学

【目的】我々は新しい分泌型機能分子群として知られる FAM ファミリーのなかで ILEI が γセクレターゼ複合体に結合し、Aβ産生を抑制することを報告している。ILEI は中枢神経系に発現していたが、アルツハイマー病 (AD) 剖検脳では発現レベルが有意に低下していた。今回、ILEI の脳内発現について検討した。【方法】アフィニティー精製ウサギ ILEI 抗体およびヤギ ILEI 抗体を用いた。HEK293 培養細胞と脳組織による免疫染色および超遠心細胞分画法-ウェスタン解析を行った。また、倫理委員会承認を得て、剖検脳とカンクイザル脳の凍結組織からリアルタイム PCR による ILEI mRNA 定量を行った。【結果】ILEI はマウス脳では主にニューロン細胞体に局在し、広い領域に分布していた。免疫染色では主にトランスゴルジ網とエンドソーム系に局在した。細胞分画法ではシナプトゾームへの局在が認められ、とくにシナプス前終末に局限していた。AD 剖検脳において、発現レベルの低下に対し、局在パターンには明らかな変化は見られなかった。ILEI mRNA 発現は、AD 脳では有意に減少しており、またサル脳の高齢例では若年例に比して減少していた。【考察】ILEI はトランスゴルジ網とエンドソーム系に局在し、脳においては広範な領域のニューロン細胞体とシナプス前終末に局在すること、さらにその発現レベルは AD 発症や加齢とともに減少することが示唆された。

### 358 高齢者コホートにおける Lewy Body Disease pure form の臨床神経病理学的検討

仙石 錬平<sup>1), 2)</sup>, 隅蔵 大幸<sup>2)</sup>, 中野 雄太<sup>2)</sup>, 内野 彰子<sup>2)</sup>, 金丸 和富<sup>1)</sup>, 村山 繁雄<sup>1), 2)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康長寿医療センター神経内科, <sup>2)</sup>同 高齢者ブレインバンク

【目的】レビー小体病 (パーキンソン病 (PD), 認知症を伴う PD (PDD) およびレビー小体 (LB) 型認知症 (DLB) の総称; 以下 LBD) は、高率にアルツハイマー病 (AD) 病理を伴うことが知られている。今回我々は、他の神経変性病理を合併していない純粋型レビー小体病 (pure LBD) の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2002 年以降の当施設の連続開頭剖検 820 例中、神経病理学的に PDD または DLB と診断される症例は 79 例であった。さらに LBD 以外の他の神経変性疾患や症候性脳血管障害、代謝性脳症等の合併例を除外し、Braak の senile plaque stage ≤ A かつ neurofibrillary tangle stage ≤ 2 かつ Saito の argyrophilic grain stage ≤ 1 をみたく 11 症例で検討した。【結果】11 例が純粋型として選択された。男女比率は 7: 4、死亡時平均年齢は 82.8 歳、平均脳重量は 1,186 g であった。11 例中 10 例が Braak LB ステージ 4、1 例はステージ 5 に分類された。また臨床診断は 5 例が PDD、2 例が DLB、2 例がアルツハイマー病、2 例が詳細不明の認知症であった。明らかなパーキンソン症状は 7 例に認められており、レム睡眠行動異常症疑いを 2 例、嗅覚障害を 1 例認めた。7 例に幻視を認めていた。突然死が 11 例中 4 例に認められ、DLB 診断の 1 例、AD 誤診の 1 例を含んでいた。LB 病理として左室前壁は、全例で陽性であった。一例を除き扁桃核が grade 4 で、例外の一例も梨状葉が grade 4 であった。黒質の病理は全例で高度の障害を認めた。Meynert 基底核の病変は grade 3 で、全て高度であった。交感神経節の病変は grade 3 で、末梢自律神経中最も病変が強かった。食道・胃接合部も全例陽性であった。【結論】純粋型レビー小体型認知症は高齢者にも存在する。必ずしも錐体外路症状を伴わない点に、注意が必要である。末梢自律神経系への配慮が、生命予後には影響を与える可能性がある。

## 協賛・共催・出展企業団体一覧

第34回日本認知症学会学術集会を開催するにあたり、下記の皆様よりご協力を賜りました。  
ここに深甚なる感謝の意を表します。

第34回日本認知症学会学術集会 会長 東海林 幹夫

株式会社 青森銀行	シミック株式会社
アステラス製薬株式会社	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
アストラゼネカ株式会社	株式会社スクラム
株式会社医学書院	第一三共株式会社
一般財団法人 弘仁会	大日本住友製薬株式会社
一般社団法人日本血液製剤機構	武田薬品工業株式会社
一般社団法人 黎明郷 弘前脳卒中・リハビリテーションセンター	田辺三菱製薬株式会社
医歯薬出版株式会社	株式会社蛋白精製工業
医療法人ときわ会	中外製薬株式会社
医療法人誠仁会 尾野病院	株式会社ツムラ
医療法人元秀会 弘前小野病院	東北化学薬品株式会社
インターリハ株式会社	特定医療法人 俊仁会 秩父第一病院
エーザイ株式会社	富山化学工業株式会社
株式会社エスアールエル	株式会社南江堂
株式会社エッグ	日本イーライリリー株式会社
エフピー株式会社	日本ケミファ株式会社
MSD 株式会社	日本製薬株式会社
株式会社 LSI メディエンス	日本メジフィジックス株式会社
大塚製薬株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
小野薬品工業株式会社	バイエル薬品株式会社
株式会社 角弘	株式会社ファンケルヘルスサイエンス
キッセイ薬品工業株式会社	富士フィルム RI ファーマ株式会社
株式会社紀伊國屋書店	マルホ株式会社
協和発酵キリン株式会社	株式会社みちのく銀行
グラクソ・スミスクライン株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
クラシエ薬品株式会社	株式会社免疫生物研究所
公益法人老年病研究所附属病院	ヤンセンファーマ株式会社
興和創薬株式会社	ユーシービージャパン株式会社
小太郎漢方製薬株式会社	和光純薬工業株式会社
株式会社コスモサウンド	～後援～
株式会社三京房	青森県
塩野義製薬株式会社	青森県医師会
ジェンザイム・ジャパン株式会社	弘前大学 COI
株式会社シバタ医理科	

## 日本認知症学会 平成27年度賛助会員 (50音順)

エーザイ株式会社	アリセプト部
大塚製薬株式会社	ニュープロプロジェクト
小野薬品工業株式会社	総務部総務一課
サノフィ株式会社	研究開発部門 R&Dサイトコーディネーション部
第一三共株式会社	生物医学研究所
武田薬品工業株式会社	医薬研究本部 CNS-DDU
株式会社ドクタープラネッツ	
日本ケミファ株式会社 (1)	医薬営業本部 研究会企画担当
日本ケミファ株式会社 (2)	医薬営業本部 研究会企画担当
日本メジフィジックス株式会社	製品企画第一部
ノバルティスファーマ(株)	中枢神経領域事業部
株式会社フロンティア	FP推進室
ヤンセンファーマ株式会社	CNS事業本部 レミニールマーケティング部



## 編集後記

この度、武田雅俊先生の理事ご定年に伴い、秋山治彦理事長のご指示により編集委員長を引き継ぎましたので、何卒よろしくお願い申し上げます。

本号は第34回学術集会（青森）の抄録集ですが、例年であれば年間の第4号が抄録集にあたる所、学術集会が例年より早い10月開催という事情から第3号になりました。第4号の発行も順調に準備が進んでいますので、ご安心ください。

さて、本誌の編集や発行に関わる方針は、これまでと変わることはありません。本学会は石井毅先生（当時：東京都精神医学研究所所長）を中心に発足し、以後大きく発展しました。その学会機関誌として、しかも和文誌であることの利点を最大限に活かし、国際的な基礎研究と我が国の実臨床の懸け橋となるべくさらに充実させていく所存ですので、会員の先生方には今後ともご指導の程何卒よろしくお願い申し上げます。とくに、本誌に対するご意見やご要望をぜひともお寄せいただきたいと存じます。

（新井平伊）

## — 編集委員 —

秋山治彦、朝田 隆、荒井啓行、○新井平伊、池田 学、岩坪 威、浦上克哉、西道隆臣  
高島明彦、長田 乾、羽生春夫、前田 潔、森島真帆

（五十音順、○委員長）

## Dementia Japan Vol 29 No 3 (September)

### 日本認知症学会誌

発行日：2015年9月15日発行（年4回15日発行）

発行人：秋山治彦

編 集：日本認知症学会誌編集委員会

発 行：日本認知症学会

学会事務局：〒169-0072 東京都新宿区大久保2丁目4番地12号

新宿ラムダックスビル

(株)春恒社 内

Tel: 03-5291-6231 (代) Fax: 03-5291-2176

e-mail: jsdr-office01@shunkosha.com

日本認知症学会ホームページ

<http://dementia.umin.jp/>

印 刷：笹氣出版印刷株式会社