

Dementia Japan

日本認知症学会誌

VOL. 32 NO. 3 SEPTEMBER 2018

第 37 回日本認知症学会学術集会 プログラム・抄録集

◇第 37 回日本認知症学会学術集会

プログラム	23
抄録	77
会長講演	79
特別講演	79
プレナリーレクチャー	80
学術教育講演	88
シンポジウム	95
ホットトピック徹底討論	156
学会賞受賞講演	158
一般演題	159
協賛・共催・出展企業団体一覧	264

◇賛助会員リスト

◇編集後記

第 37 回日本認知症学会学術集会

テーマ：認知症学の展望～超高齢社会における現状と課題～

会 期：2018 年 10 月 12 日（金）～14 日（日）

会 場：ロイトン札幌

〒060-0001 札幌市中央区北 1 条西 11 丁目
Tel: 011-271-2711 Fax: 011-207-3344

札幌市教育文化会館

〒060-0001 札幌市中央区北 1 条西 13 丁目
Tel: 011-271-5821 Fax: 011-271-1916

会 長：下濱 俊

札幌医科大学医学部神経内科学講座 教授

副会長：石合 純夫

札幌医科大学医学部リハビリテーション医学講座 教授

内海久美子

砂川市立病院認知症疾患医療センター センター長

第 37 回日本認知症学会学術集会 事務局

札幌医科大学医学部 神経内科学講座
〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

第 37 回日本認知症学会学術集会 運営事務局

株式会社コングレ北海道支社内
〒060-0005 札幌市中央区北 5 条西 5 丁目 2-12 住友生命札幌ビル 7 階
Tel: 011-233-0005 Fax: 011-233-0035
E-mail: jsdr2018@congre.co.jp

ご 挨拶

日本の認知症の人の数は2025年には700万に達すると推定されています。診療、介護、社会的支援から予防に至るまで、認知症に関わる問題について幅広い取り組みが求められています。特に、高齢化の著しいわが国は、認知症対策や研究において、21世紀の世界を先導していくべき立場にあります。

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脳神経内科、精神科、老年科、脳神経外科、内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4,400人の会員が集い、活発に活動する学会へと発展しました。日本認知症学会学術集会は、認知症克服を目指すこのような様々な領域の専門家が集まって最新の情報を交換し、研鑽を積み重ねる場です。

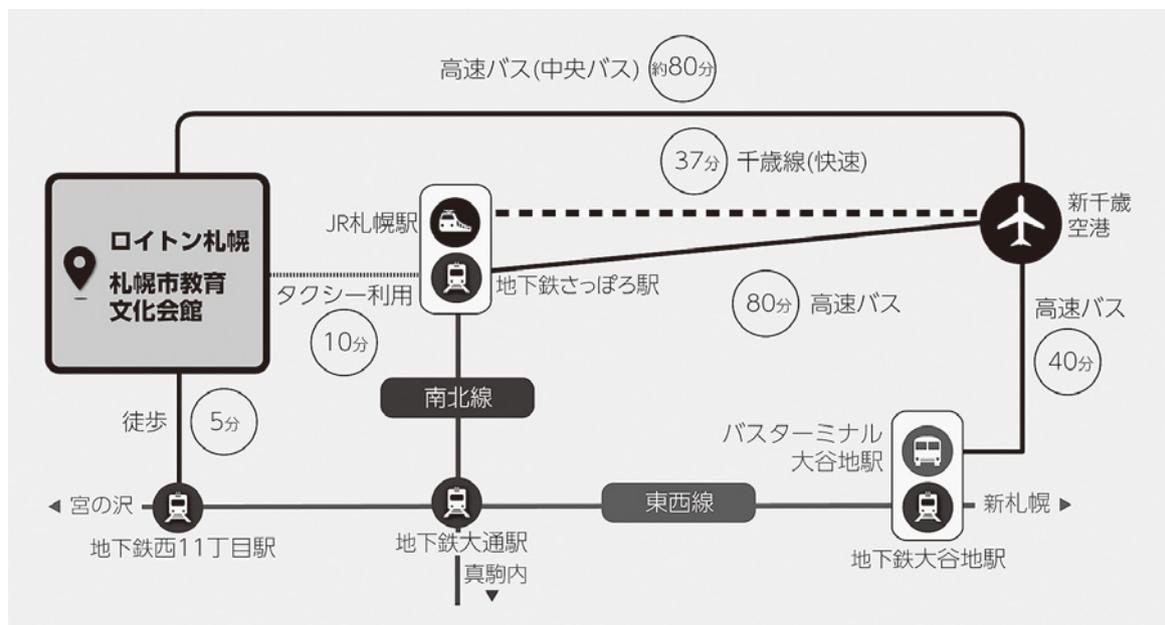
この度、平成30年10月12日（金）～14日（日）にロイトン札幌および札幌市教育文化会館におきまして第37回日本認知症学会学術集会を開催させていただくことになりました。今回の学術集会では、「認知症学の展望～超高齢社会における現状と課題～」をテーマに、学問としての認知症学を念頭においたプログラムを組みます。認知症の診断および治療・予防の現状と課題について徹底的に議論することにより、今後の展望について考えたいと思います。また、認知症診療にたずさわる様々な診療科の医師、薬剤師、看護師、介護スタッフなど多様な職種の人たちが認知症への理解を深め、より良い医療・介護のための協力体制を築き、社会全体で認知症の方を支えてゆく、そのような仕組み作りについて皆で考える学術集会にしたいと考えております。

10月中旬の北海道は、抜けるような青空とすがすがしい空気に恵まれ、また、紅葉の美しい最も魅力的な季節です。是非、秋の北海道を目と舌で堪能していただければと存じます。

当学術集会の開催をご支援して下さるすべての団体・企業の皆様に御礼を申し上げますとともに、どうか多くの方々にご参加いただきますよう心からお願い申し上げます。

第37回日本認知症学会学術集会
会 長 下 濱 俊
札幌医科大学医学部神経内科学講座 教授

交通案内図 会場アクセス



空港からのアクセス

JR	JR 新千歳空港駅から札幌行（快速エアポート）	37分	1,070円
高速バス	大谷地ターミナルまで	40分	930円
高速バス	札幌都心まで	80分	1,030円
高速バス	ロイトン札幌（学術集会会場）まで	80分	1,030円

市内から会場へのアクセス

地下鉄	南北線「さっぽろ駅」～南北線「大通駅」（乗換）～東西線「西11丁目駅」	約10分	200円
地下鉄	東西線「大谷地駅」～「西11丁目駅」	17分	290円

※西11丁目駅から会場まで徒歩5分

タクシーご利用の場合

空港から会場まで	約70分	約15,000円
JR札幌駅から会場まで	約10分	約1,000円

会場周辺図

ロイトン札幌

〒 060-0001

札幌市中央区北 1 条西 11 丁目

TEL : 011-271-2711

FAX : 011-207-3344

HP : <http://www.daiwaresort.jp/royton/>

札幌市教育文化会館

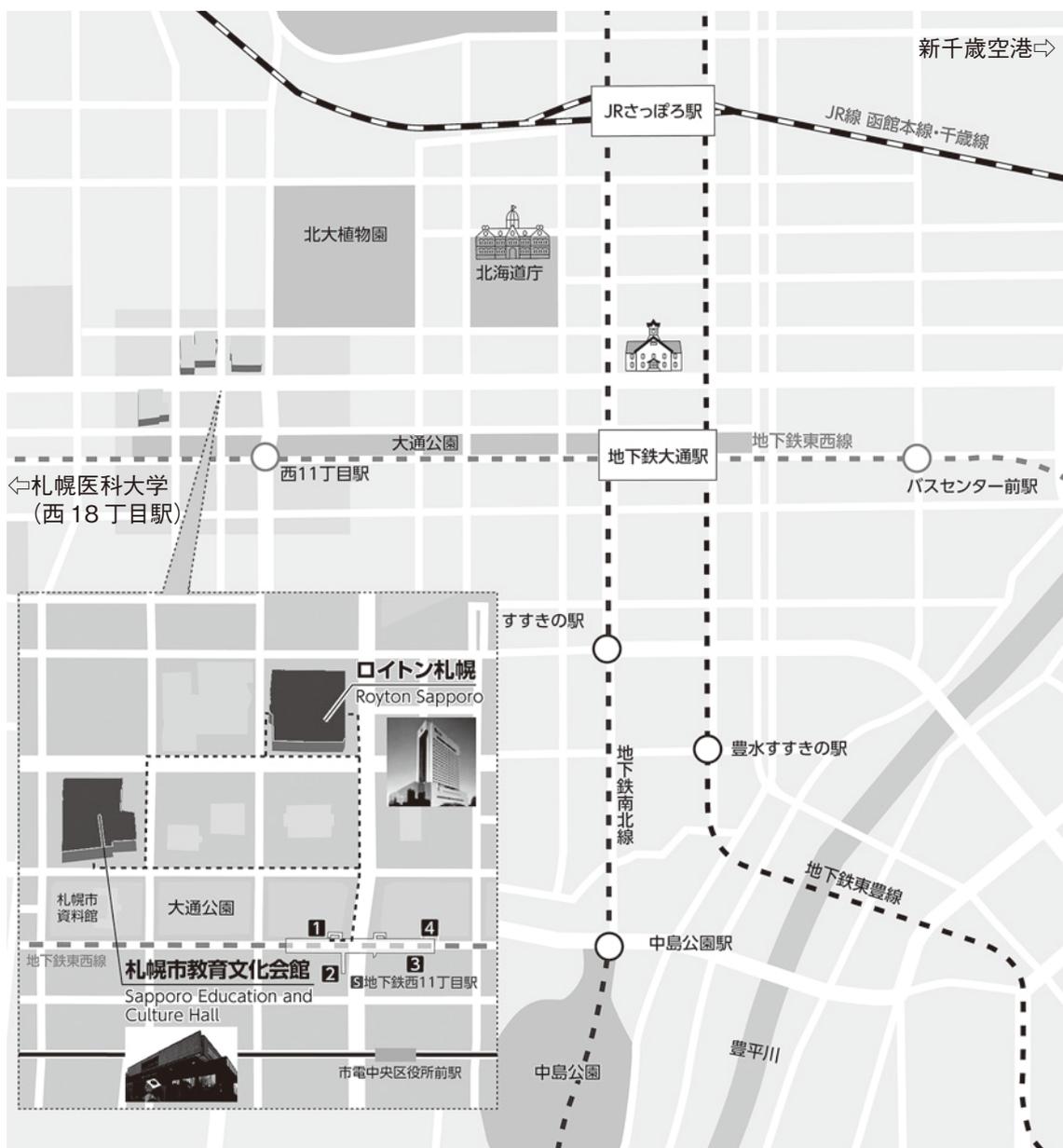
〒 060-0001

札幌市中央区北 1 条西 13 丁目

TEL : 011-271-5821

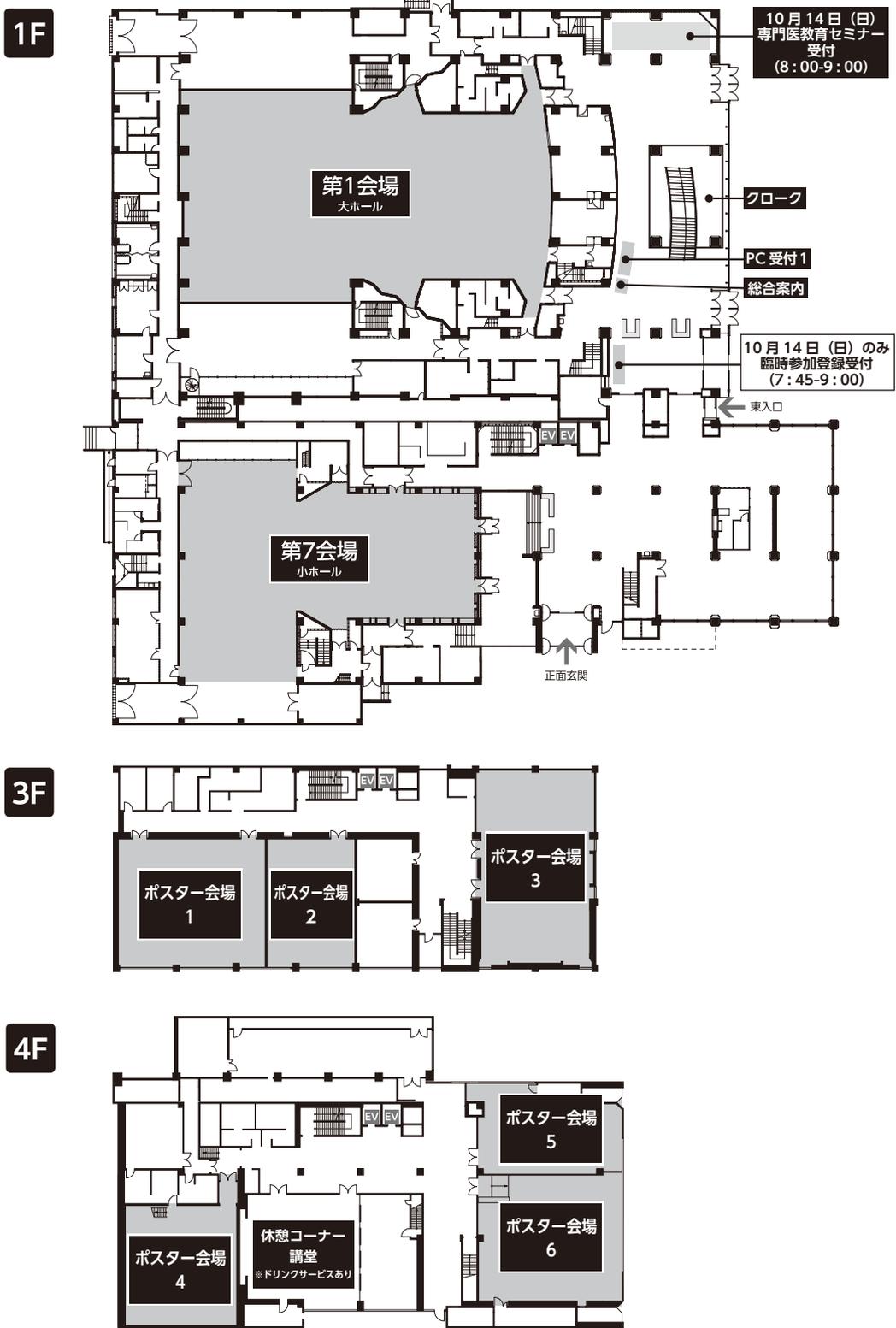
FAX : 011-271-1916

HP : <http://www.kyobun.org/>



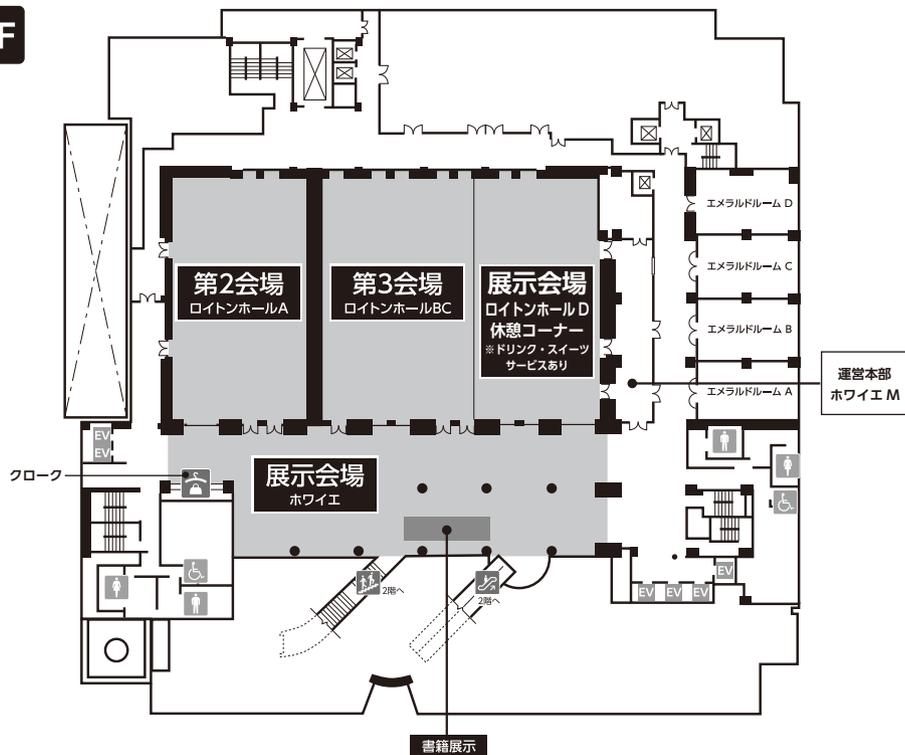
会場案内図

■ 札幌市教育文化会館

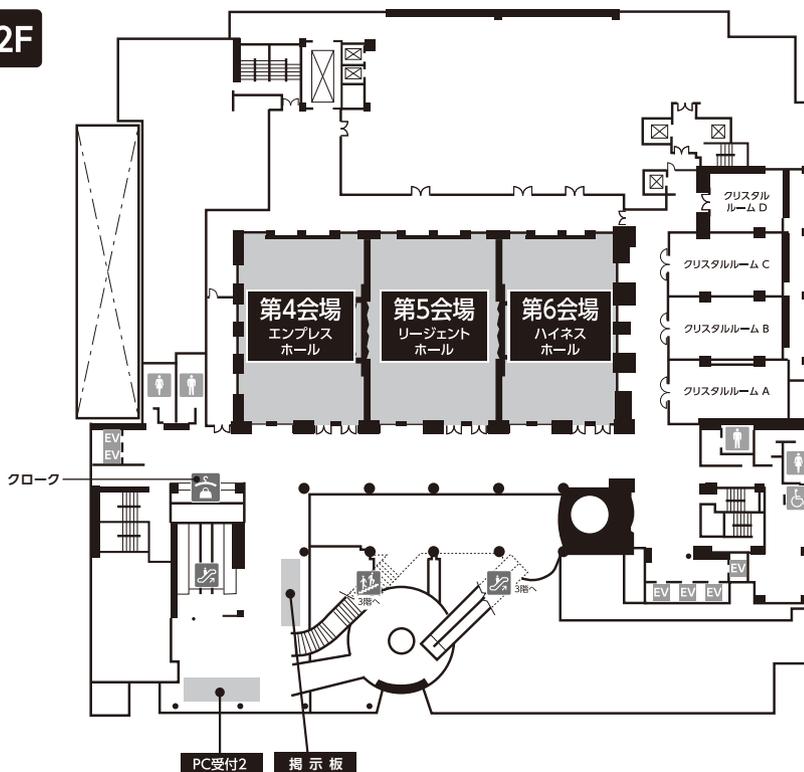


ロイトン札幌

3F

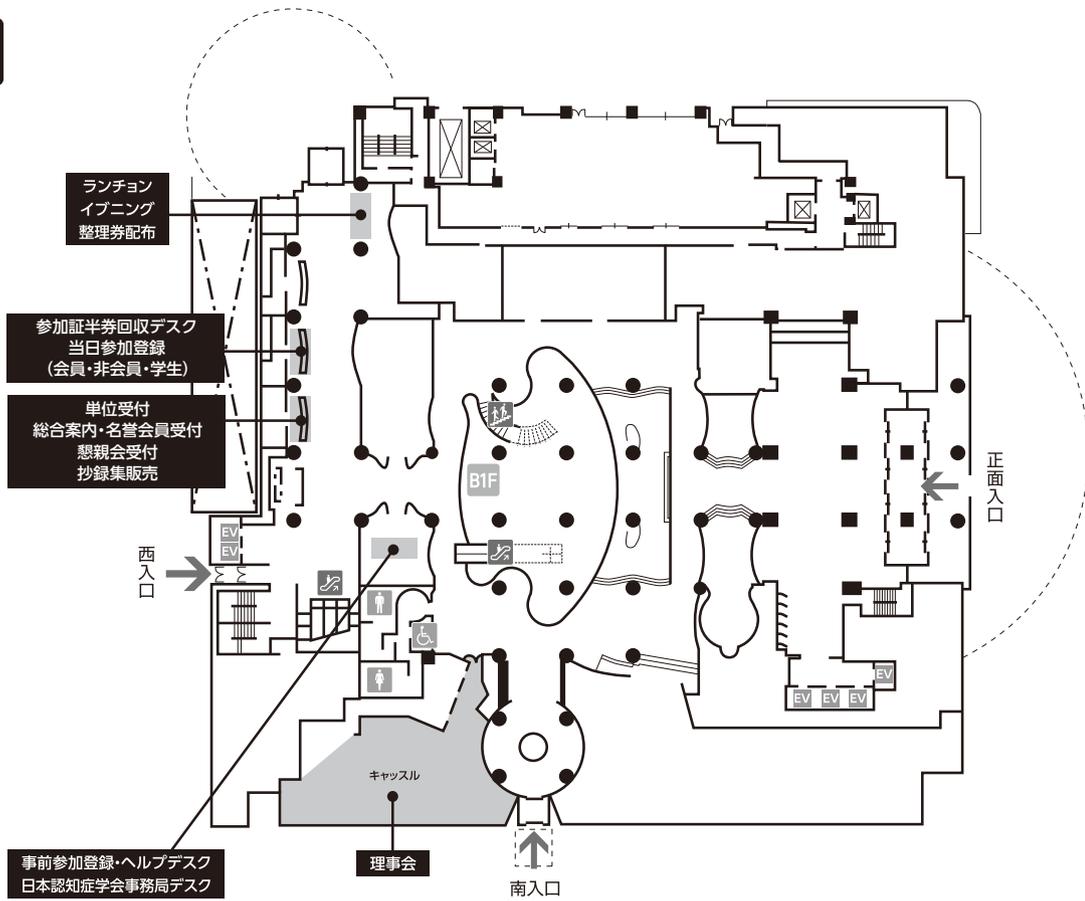


2F



■ ロイトン札幌

1F



参加者へのご案内

■ 参加手続

1. 参加登録受付

参加登録受付は、ロイトン札幌 1F ロビーにて行います。

※ 10月14日（日）のみ、7:45～9:00 まで、教育文化会館 1F ロビーでも参加登録受付を行います。

受付時間：10月12日（金）ロイトン札幌 1F 8:00～18:30

10月13日（土）ロイトン札幌 1F 7:20～18:45

10月14日（日）ロイトン札幌 1F 7:30～14:00

教育文化会館 1F 7:45～ 9:00

2. 参加費（※事前参加登録をお済みの方は、9月中に参加証を送付いたします。ネームホルダーは、当日ロイトン札幌 1F ロビーにご用意いたします。また、事前参加登録済の方で、懇親会のみ当日追加申し込みご希望の場合は、懇親会受付にてお申込みください。）

	事前登録	当日登録	抄録集
会員	10,000 円	12,000 円	抄録集は事前送付されます
非会員（医師・研究者）	10,000 円	12,000 円	抄録集は会場で購入できます
学部学生・初期研修医・大学院生（医師を除く）	当日登録のみ	4,000 円 (学部学生・大学院生：要学生証提示, 初期研修医：要証明書提示)	会員の方は事前送付されます。 非会員の方は会場で購入できます。

- ・一般社団法人日本認知症学会に入会している方が会員となります。
- ・当日のお支払いは現金のみとなります。おつりの無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。)
- ・消費税の取扱については「会員/不課税, 非会員/課税, 学生（大学院生含む)/課税」となります。
- ・抄録集は総合受付（ロイトン札幌 1F ロビー）にて 1 部 3,000 円で販売いたします。

■ 懇親会

下記の予定で懇親会を行います。参加希望の方は懇親会受付（ロイトン札幌 1F ロビー「受付」内）にてお申込みください。事前参加登録済の方で、当日懇親会の追加申し込みされる場合も懇親会受付にてお申し込みください。定員に達し次第締め切らせていただきます。

	開催日	時間	場所	会費
懇親会	10月12日（金）	18:30～20:30	ロイトンホール BCD	3,000 円

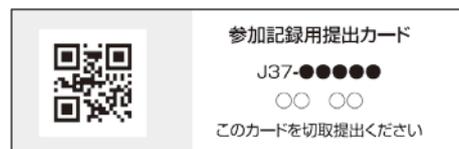
専門医制度に関してのご案内（参加証の変更について）

1. 専門医に必要な手続きについて（学術集会への参加を単位とする場合）

＜学術集会に事前登録された専門医＞

事前に送付された学術集会参加証の下部にバーコードがございます。

切り取り線で切り取った上、提出箱にご提出ください。提出箱はロイトン札幌 1F 受付の専用ブースにございます。



＜学術集会に当日受付された専門医＞

学術集会参加証の下部に、氏名・所属・専門医番号記載欄がございます。

切り取り線で切り、そちらに自筆にてご記入の上、提出箱にご提出ください。提出箱はロイトン札幌 1F 受付の専用ブースにございます。

専門医用 要提出カード(単位登録用)	J37-●●●●●
氏名 _____	<small>ふりがな</small>
専門医番号 _____	<small>(必ず記載してください)</small>
所属 _____	<small>専門医は必ずこのカードを提出してください</small>

専門医番号が不明な場合は、記名台の会員名簿にてご確認ください。

★本年度は（登録手順変更の移行期間として）従来の複写式単位登録票も使用できます。（登録票は学術集会会期中にロイトン札幌 1F 受付の専用ブースで配布します。従来通り、単位登録票に必要な事項を記載の上、専用ブースにご提出ください。）

★参加証を切り取って記名&提出いただいても、単位登録票を提出いただいても、本年度はどちらでもかまいません。

2. 専門医申請をご検討の場合（従来通りで変更はありません。）

専門医申請の1要件として、申請年からさかのぼって3年以内の学術集会参加が必要です。

参加証明として、申請の際に参加証のコピーを提出していただきます。参加証は紛失なさらないうよう厳重に保管しておいてください。

3. 専門医教育セミナーの受講について（従来通りで変更はありません。）

3日目に開催される教育セミナーにご参加の場合は、別途、教育セミナー参加証（複写式）の提出が必要です。参加証は教育セミナー受付（札幌市教育文化会館 1F）にて当日にお渡しします。参加証下部部分の提出を教育セミナーの参加証明とすることはできません。

■ ランチョン，モーニング，イブニングセミナーのご案内

- 1) ランチョンセミナー，イブニングセミナーに参加希望の方は該当セミナー実施日の配布時間中に整理券配布所（ロイトン札幌 1F 受付）にて整理券をお配りいたしますので，ご利用ください。

※整理券は全てロイトン札幌 1F 受付のみでの配布となります。

	整理券配布時間	ランチョンセミナー開始時間	イブニングセミナー開始時間
10月12日（金）	8:00～11:00	12:20	—
10月13日（土）	7:20～11:00	12:35	17:30
10月14日（日）	7:30～11:00	12:20	—

- ・整理券はお一人様1枚とさせていただきます，定員になり次第，配布を終了いたします。残券がある場合は，各会場前にて配布いたしますので共催スタッフまでお声がけ下さい。
- ・整理券取得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，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け取りにおいでください。

ロイトン札幌 2F・3F

10月12日（金）	8:00～21:00
10月13日（土）	7:20～20:00
10月14日（日）	7:30～16:00

札幌市教育文化会館 1F

10月12日（金）	8:00～18:00
10月13日（土）	7:20～19:40
10月14日（日）	7:30～15:30

■ 入会手続

ロイトン札幌 1F ロビーの日本認知症学会事務局カウンターにて，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いください。

■ 企業展示・書籍展示

下記時間帯で，ロイトン札幌 3F ホワイエおよびロイトンホール D にて行います。

10月12日（金） 9:00～16:50

10月13日（土） 8:00～17:00

10月14日（日） 8:00～15:00

■ 呼び出し

会場内での呼び出しは行いません。

■ インターネット

ロイトン札幌 3F ホワイエおよび 3F ロイトンホール D では Wi-Fi データ通信の利用が可能です。
 ID : jsdr2018
 PW : kitanodaichi (全て小文字・きたのだいち)

■ ドリンクコーナー

下記のとおり、休憩、ドリンクコーナーを設けますので、ご利用ください。

	ロイトン札幌 3F ロイトンホール D 内	札幌市教育文化会館 4F 講堂
10月12日(金)	9:00~16:50	9:00~17:40
10月13日(土)	8:00~17:00	9:00~17:30
10月14日(日)	8:00~15:00	8:00~12:00

■ 喫煙

会場内は全面禁煙です。喫煙は所定の場所をお願いいたします。

■ 禁止事項

発表内容の写真撮影(カメラ付き携帯電話も含む)、ビデオカメラ等の持込ならびに撮影、録画、録音はご遠慮ください。(必要な場合は、必ず発表者の許可を得てください。)

■ 宿泊案内

各自で宿泊の手配をお願いいたします。なお、学術集会ホームページ(<https://va.apollon.nta.co.jp/jsdr37/>)の宿泊案内ページからご予約いただけます。

■ 託児施設のご紹介

学術集会ホームページ(<http://www.congre.co.jp/jsdr2018/nursery/index.html>)にてご案内しております。完全事前申込制です。
 お申込期限：9月25日(火)まで。

■ 代議員会、会員総会について

代議員会 10月13日(土) 7:50~8:50 (第1会場、札幌市教育文化会館大ホール)
 会員総会 10月13日(土) 13:40~14:40 (第1会場、札幌市教育文化会館大ホール)

■ 各種委員会一覧

委員会名	日 時	会 場
診療向上委員会	11日(木) 14:00~15:00	クリスタル・ルーム A (ロイトン札幌 2F)
第38回学術集会企画委員会	11日(木) 14:00~15:00	クリスタル・ルーム D (ロイトン札幌 2F)
倫理委員会	11日(木) 15:30~16:30	クリスタル・ルーム A (ロイトン札幌 2F)
男女共同参画推進委員会	11日(木) 15:30~16:30	クリスタル・ルーム D (ロイトン札幌 2F)
学会誌編集委員会	11日(木) 16:30~17:30	クリスタル・ルーム A (ロイトン札幌 2F)
理事会	11日(木) 18:00~21:00	キャッスル (ロイトン札幌 1F)
学会奨励賞選考委員会	12日(金) 17:30~18:30	クリスタル・ルーム D (ロイトン札幌 2F)
代議員会	13日(土) 7:50~8:50	大ホール (札幌市教育文化会館 1F)
会員総会	13日(土) 13:40~14:40	大ホール (札幌市教育文化会館 1F)

なお、上記以外の委員会等会議を開催する場合は各委員に直接連絡致します。

■ 座長・演者へのご案内

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。

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（早朝の場合は基本前日）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。

《PC 受付時間・場所》

下記時間帯、札幌市教育文化会館第 1 会場入口前およびロイトン札幌 2F エスカレーター前の 2 箇所にて受け付けております。

※ご発表される施設の PC 受付をご利用ください。（会場間のデータ共有はございません）

10 月 12 日（金）	8:00～18:30
10 月 13 日（土）	7:20～18:45
10 月 14 日（日）	7:30～14:00

【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 もしくは 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 Power Point2010・2013・2016

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ください。

《Power Point スライド作成時の注意点》

- 1) データ持込の場合、Windows 版 Power Point のバージョンは上記ソフトのとおり「2010～2016」でご用意ください。
- 2) フォントは下記 Windows 標準のものをご使用ください。
日本語（MS ゴシック, MSP ゴシック, MS 明朝, MSP 明朝）
英語（Century, Century Gothic, Times New Roman, Arial）

《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、ウイルスに感染していないことを事前に確認したうえで、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 本体を持込になる場合、PC プレビューセンターにて出力チェック後、発表セッション開始 30 分前までにご自身で会場内の PC オペレーター席までお持ちください。
- 2) PC の機種、OS およ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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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 Power Point 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-sub ピン（ミニ）が備わったものをご用意ください。

3. ポスター（一般演題）演者の方へ

【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。
- 3) 倫理面の配慮および利益相反開示についても、ポスター内に必ず記載してください。
- 4) 演題番号および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) ご不明な点などがございましたら、会場スタッフにお声掛けください。



【討論】

- 1) ポスターは学術集会 1 日目（10 月 12 日（金））、2 日目（10 月 13 日（土））の 1 日毎の貼り替えとなります。ただし、学会奨励賞候補として事前に通知された方のポスターは、2 日間とも掲示いたします。
- 2) 各セッションは自由討論形式となりますので、お時間になりましたら、演者用のリボンを着用いただき、ご自身のポスターの前で自由にご討論ください。ただし、学会奨励賞候補として事前に通知された方は、審査が行われる 1 日目のみポスター前で待機し、討論を行ってください。2 日目は自由にご討論ください。

《ポスター自由討論スケジュール》

	ポスター掲示	自由討論時間	ポスター撤去
10月12日（金）	9:30～12:00	16:40～17:40	17:40～18:00
10月13日（土）	9:30～12:00	18:20～19:20	19:20～19:40

【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13日（土）13:40～の会員総会（第1会場）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、必ず会員総会にご出席くださいますようお願いいたします。

【利益相反に関して】

筆頭演者について、平成29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://www.congre.co.jp/jsdr2018/index.html>）の利益相反のページに開示方法を記載しておりますので、ご確認ください。

■ お問い合わせ先

運営事務局：株式会社コングレ北海道支社

〒060-0005 札幌市中央区北5条西5丁目2-12 住友生命札幌ビル7階

TEL: 011-233-0005 FAX: 011-233-0035

E-mail: jsdr2018@congre.co.jp

第37回日本認知症学会学術集会 日程表

【10月12日（金）】

	第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール	第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A	第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール BC	第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール	第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール
8:00					
	8:40~8:50 開会式				
9:00	8:50~9:40 特別講演 1 「Reimagining dementia : neuroreflections on past, present, and future」 座長：下濱 俊 演者：Peter J. Whitehouse	8:50~9:40 プレナリーレクチャー 1 「アルツハイマー病 研究の進歩」 座長：森 啓 演者：西道 隆臣	8:50~9:40 プレナリーレクチャー 2 「認知症の予防の現状と展望」 座長：辻 省次 演者：玉岡 晃	8:50~9:40 プレナリーレクチャー 3 「アルツハイマー病治療薬 開発の現状と展望」 座長：岩田 誠 演者：岩坪 威	8:50~9:40 プレナリーレクチャー 4 「BPSD への対応はいかにすべきか —診療ガイドラインを越えて」 座長：武田 雅俊 演者：新井 平伊
10:00	10:00~12:00 シンポジウム 1 「認知症高齢者と運転免許を めぐる諸問題 —検査命令のもとで 診察の現実—」 座長：池田 学 演者：内海久美子 三村 将 上村 直人 古笛 恵子	10:00~12:00 シンポジウム 2 「認知症と再生医療」 座長：井上 治久 遠山 育夫 演者：横川 和樹 近藤 孝之 高田 和幸 金田 勇人	10:00~12:00 シンポジウム 3 「認知症の非薬物療法と その EBM」 座長：朝田 隆 山口 晴保 演者：朝田 隆 橋本 愛子 大沢 愛子 今村 徹	10:00~12:00 シンポジウム 4 「アミロイドβの生理・病態 を踏まえた認知症治療戦略」 座長：西村 正樹 鈴木 利治 演者：西村 正樹 鈴木 利治 西道 隆臣 富田 泰輔 横田 隆徳	10:00~12:00 シンポジウム 5 「BPSD と多職種連携」 座長：水上 勝義 栗田 圭一 演者：栗田 圭一 内門 大丈 田口 真源 諏訪さゆり
11:00					
12:00					
12:20~13:10	12:20~13:10 ランチョンセミナー 1 「ABC 認知症スケールの特徴と使用法」 共催：第一三共株式会社 座長：川畑 信也 演者：中村 祐	12:20~13:10 ランチョンセミナー 2 「認知症に対する細胞治療の可能性」 共催：ニプロ株式会社 座長：下濱 俊 演者：本望 修	12:20~13:10 ランチョンセミナー 3 「アルツハイマー病における血管性因子の重要性」 共催：ヤンセンファーマ株式会社/ 武田薬品工業株式会社 座長：中島 健二 演者：阿部 康二	12:20~13:10 ランチョンセミナー 4 「Unmet Need in Neuroscience」 共催：中外製薬株式会社 座長：荒井 啓行 演者：Rachelle Doody	12:20~13:10 ランチョンセミナー 5 「知ってほしい！認知症に潜むてんかん」 共催：エーザイ株式会社 座長：朝田 隆 演者：高橋 牧郎、赤松 直樹
13:00					
13:30~15:30	13:30~15:30 シンポジウム 7 「認知症の神経心理学」 座長：三村 将 石合 純夫 演者：松田 実 中川 賀嗣 平山 和美 石合 純夫	13:30~15:30 シンポジウム 8 「脳の自浄システムとしての アストロサイトと glymphatic システム」 座長：樋口 真人 富田 泰輔 演者：長縄 慎二 安井 正人 小野寺 理 田桑 弘之	13:30~15:30 シンポジウム 9 「認知症の危険因子と 防御因子を考える」 座長：池内 健 岩田 淳 演者：宮下 哲典 小原 知之 新井 康通 島田 裕之	13:30~16:00 シンポジウム 10 「アミロイドβをターゲット にした疾患修飾薬の臨床治験 の最新情報と将来展望」 座長：下濱 俊 岩坪 威 演者：Samantha Budd Haerberlein Rachelle S. Doody Ana Graf Michael D. Devous Johan Luthman John Thipphawong	13:30~15:30 シンポジウム 11 「誤認されやすい認知症と 高齢発症てんかん」 座長：赤松 直樹 伊藤ますみ 演者：赤松 直樹 久保田有一 堀之内 徹 葛谷 聡
14:00					
15:00					
16:00					
17:00					
18:00					
19:00					
20:00					

懇親会
会場：ロイトン札幌 3F
ロイトンホール BCD
時間：18:30~20:30

第6会場 ロイトン札幌 2F ハynesホール	第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール	ポスター会場 1~6 札幌市教育文化会館 3F・4F 301・302・305・401・402・403	展示会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールD・ホワイト	
				8:00
8:50~9:40 プレナリーレクチャー 5 「医療・ケア現場が目指すべき道 一次世代に向けて必要なこと」 座長：繁田 雅弘 演者：藤本 直規	9:00~9:50 学術教育講演 1 「総論：認知症、軽度認知障害、 プレクリニカルステージの概念」 座長：中島 健二 演者：和田 健二		9:00~16:40 企業展示	9:00
		9:30~12:00 ポスター貼付		10:00
10:00~12:00 シンポジウム 6 「認知症カフェ 20年 ~それぞれの立場から」 座長：矢吹 知之 武地 典一 演者：奥村 典子 荻山 和生 奥山恵理子 増井 玲子	10:00~10:50 学術教育講演 2 「認知症の原因と鑑別診断」 座長：相澤 仁志 演者：松川 則之			11:00
	11:00~11:50 学術教育講演 3 「認知症の治療・介護総論： 重症度と重症度別対応」 座長：大八木保政 演者：小田原俊成			12:00
		12:00~16:40 ポスター閲覧		13:00
12:20~13:10 ランチョンセミナー 6 「アルツハイマー病早期治療に向けて： これまでの研究から見えてきたもの」 共催：バイオジェン・ジャパン株式会社/ エーザイ株式会社 座長：秋山 治彦 演者：岩坪 威	12:20~13:10 ランチョンセミナー 7 「いま考えてみよう認知症発症前後に おける栄養管理」 共催：テルモ株式会社 座長：浦上 克哉 演者：水野 英彰			14:00
13:30~15:30 シンポジウム 12 「認知症の人と家族を支える 医療とケア」 座長：遠藤 英俊 大西 丈二 演者：武田 章敬 鷺見 幸彦 田中 誠 田中 志子	13:30~14:20 学術教育講演 4 「アルツハイマー型認知症」 座長：阿部 康二 演者：松原 悦朗			15:00
	14:30~15:20 学術教育講演 5 「レビー小体型認知症と認知 症を伴うパーキンソン病」 座長：望月 秀樹 演者：本井ゆみ子			16:00
	15:30~16:20 学術教育講演 6 「諸制度を活用して認知症 患者を地域で見守る」 座長：中野 倫仁 演者：和泉 唯信			17:00
		16:40~17:40 ポスター討論		18:00
		17:40~18:00 ポスター撤去		19:00
				20:00

第 37 回日本認知症学会学術集会 日程表

【10月13日（土）】

	第 1 会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール	第 2 会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A	第 3 会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール BC	第 4 会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール	第 5 会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール
8:00	7:50~8:50 代議員会	8:00~8:50 モーニングセミナー 1 「今求められている認知症・せん妄・不眠症対策 —医療スタッフに対する教育的 アプローチも含めて—」 共催：MSD 株式会社 座長：浦上 克哉 演者：井上真一郎		8:00~8:50 モーニングセミナー 2 「実地臨床の中で捉まえる次世代認知症医療への糸口」 共催：ノバルティス ファーマ株式会社 座長：小野賢二郎 演者：武田 朱公	8:00~8:50 モーニングセミナー 3 「アルツハイマー病の体液バイオマーカー研究」 共催：中外製薬株式会社 座長：池内 健 演者：徳田 隆彦
9:00					
10:00	9:10~10:00 特別講演 2 「Understanding Alzheimer's as a Disease of Chronic Oxidative Stress」 座長：下濱 俊 演者：George Perry	9:10~10:00 プレナリーレクチャー 6 「認知症の理解と克服に向けて」 座長：本間 昭 演者：荒井 啓行	9:10~10:00 プレナリーレクチャー 7 「わが国における認知症対策 の現状と課題」 座長：秋山 治彦 演者：福田 祐典	9:10~10:00 プレナリーレクチャー 8 「脳小血管病と認知症の関連 について；Update」 座長：秋口 一郎 演者：富本 秀和	9:10~10:00 プレナリーレクチャー 9 「認知症の MRI 診断の 現状と展望」 座長：福山 秀直 演者：松田 博史
11:00	10:20~12:20 シンポジウム 13 「ミクログリアの生理・病態 を踏まえた認知症治療戦略」 座長：秋山 治彦 下濱 俊 演者：和氣 弘明 岩原 直敏 片岡 洋祐 池津 庸哉	10:20~12:20 シンポジウム 14 「若年認知症本人や家族が 望むものは何か？」 座長：宮永 和夫 功 干場 演者：宮永 和夫 竹内 弘道 西野 充 平野 雅宣	10:20~12:20 シンポジウム 15 「認知症の医療・介護：地域の 輪を支える ICT システム」 座長：山口 修平 吉澤 利弘 演者：吉澤 利弘 岸本泰士郎 小野田慶一 大江 和彦	10:20~12:20 シンポジウム 16 「超高齢社会の血管性認知症」 座長：葛原 茂樹 宇高不可思 演者：宇高不可思 新堂 晃大 長田 長谷 長谷 佳樹	10:20~12:20 シンポジウム 17 「重複記憶錯誤：認知症の 精神症状を神経心理学と 精神病理学から考える」 座長：村井 俊哉 数井 裕光 演者：植野 仙経 高倉 祐樹 榎林 哲雄 三嶋 亮
12:00					
13:00	12:35~13:25 ランチョンセミナー 8 「MCI 診断の現状と課題」 共催：エーザイ株式会社/ バイオジェン・ジャパン株式会社 座長：羽生 春夫 演者：山田 正仁	12:35~13:25 ランチョンセミナー 9 「予防から始める BPSD 治療」 共催：ノバルティス ファーマ株式会社 座長：池田 学 演者：数井 裕光	12:35~13:25 ランチョンセミナー 10 「アルツハイマー型認知症患者への 精神療法的アプローチ」 共催：第一三共株式会社 座長：三村 晋 演者：繁田 雅弘	12:35~13:25 ランチョンセミナー 11 「アルツハイマー病：疾患修飾へのアプローチ」 共催：小野薬品工業株式会社 座長：長田 乾 演者：小野賢二郎	12:35~13:25 ランチョンセミナー 12 「慢性便秘症診療ガイドライン 2017 を踏まえた高齢 者便秘治療—ルビプロスタンの有効性を含めて—」 共催：マイラン EPD 合同会社 座長：高橋 敬郎 演者：眞部 紀明
14:00	13:40~14:40 会員総会 授賞式				
15:00	15:00~16:00 会長講演 「アルツハイマー病の論点 —基礎と臨床の観点から—」 座長：中村 重信 演者：下濱 俊				
16:00					
17:00	16:20~17:20 学会賞受賞講演 座長：鈴木 利治 演者：野中 隆 大河内正康	16:20~18:20 シンポジウム 19 「画像診断の progress と pitfall」 座長：加藤 隆司 石井 賢二 演者：徳丸 阿耶 加藤 隆司 吉田 光宏 波田野 琢	16:20~18:20 シンポジウム 20 「認知症疾患医療センターに おける地域ネットと専門職の 役割について」 座長：栗田 圭一 高丸 勇司 演者：平井 茂夫 助川未枝保 大辻 誠司 原 祐子	16:20~18:20 シンポジウム 21 「睡眠・生体リズムと認知症」 座長：永井 義隆 木下 彩榮 演者：林 悠 皆川 栄子 石田直理雄 上田 泰己	
18:00					17:30~18:20 イブニングセミナー 1 「DLB の診療のコツ —画像診断と症候学の立場から—」 共催：日本メジフィジックス株式会社/ エーザイ株式会社 座長：三村 晋 演者：清水聡一郎、藤城 弘明
19:00					
20:00					

第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール	第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール	ポスター会場 1~6 札幌市教育文化会館 3F・4F 301・302・305・401・402・403	展示会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールD・ホワイエ	
8:00~8:50 モーニングセミナー 4 「Relating Tau Pathology to Cognitive Impairment in Neurodegenerative Disease」 共催：日本イーライリリー株式会社 演者：Michael D. Devous			8:00~17:00 企業展示	8:00
9:10~10:00 プレナリーレクチャー 10 「認知症臨床研究の動向と展望」 座長：田平 武 演者：東海林幹夫	9:10~10:00 学術教育講演 7 「進行性核上性麻痺、 大脳皮質基底核変性症」 座長：岡本 幸市 演者：池田 佳生	9:30~12:00 ポスター貼付		9:00
10:20~12:20 シンポジウム 18 「口腔一腸内細菌叢と認知症」 座長：猪原 匡史 丸山 博文 演者：三宅 幸子 齊藤 聡 細見 直永 森田 英利	10:20~11:10 学術教育講演 8 「嗜銀顆粒性認知症、神経原線維 変化型老年期認知症一次世代 タウPETプロローブの可能性」 座長：鈴木 則宏 演者：伊東 大介			10:00
12:35~13:25 ランチョンセミナー 13 「認知症の高齢者と漢方 〜尊敬ある生を支えるために〜」 共催：株式会社ツムラ 座長：東海林幹夫 演者：大澤 誠	11:20~12:10 学術教育講演 9 「前頭側頭葉変性症」 座長：鈴木 匡子 演者：新井 哲明	12:00~18:20 ポスター閲覧		11:00
	12:35~13:25 ランチョンセミナー 14 「アルツハイマー病の治療はどこへ向かうのか？」 共催：IQVIA サービスズ ジャパン株式会社 座長：岩坪 威 演者：岩田 淳			12:00
17:30~18:20 イブニングセミナー 2 「多発性硬化症 (MS) における 高次脳機能障害を考える」 共催：田辺三菱製薬株式会社 座長：吉田 一人 演者：菊地 誠志	16:20~17:10 学術教育講演 10 「成人白質変化と認知症 遺伝 性成人白質脳症の知見から」 座長：柿田 明美 演者：小野寺 理			13:00
	17:20~18:10 学術教育講演 11 「感染症と認知症」 座長：福井 俊哉 演者：原 英夫	18:20~19:20 ポスター討論		14:00
		19:20~19:40 ポスター撤去		15:00
				16:00
				17:00
				18:00
				19:00
				20:00

第 37 回日本認知症学会学術集会 日程表

【10月14日（日）】

	第 1 会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール	第 2 会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A	第 3 会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール BC	第 4 会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール	第 5 会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール
8:00		8:00~8:50 モーニングセミナー 5 「DLBの最適な治療とケアを目指して：認知症鑑別診断におけるDaT-SPECTの役割とは？」 共催：日本メジファイジックス株式会社 座長：本井ゆみ子 演者：小林 良太			8:00~8:50 モーニングセミナー 6 「アルツハイマー型認知症の診療の進化するべ ～認知症疾患診療ガイドライン2017～」 共催：ヤンセンファーマ株式会社 座長：東海林幹夫 演者：和田 健二
9:00	9:00~12:00 専門医教育セミナー ※要別途申込 座長：玉岡 晃 演者：高尾 昌樹 水野 敏樹 中西 亜紀	9:00~9:50 プレナリーレクチャー 11 「Recent progress in microglia and exosome pathway as novel therapeutic targets of Alzheimer's disease」 座長：下濱 俊 演者：池津 庸哉	9:00~9:50 プレナリーレクチャー 12 「認知症者の終末期医療を どう考えるか」 座長：内海久美子 演者：会田 薫子	9:00~9:50 プレナリーレクチャー 13 「認知症の神経病理」 座長：貫名 信行 演者：村山 繁雄	9:00~9:50 プレナリーレクチャー 14 「糖尿病と認知症」 座長：大内 尉義 演者：羽生 春夫
10:00		10:00~12:00 シンポジウム 22 「タウの生理・病態を 踏まえた認知症治療戦略」 座長：長谷川成人 高島 明彦 演者：徳田 隆彦 小野麻衣子 細川 雅人 武田 朱公	10:00~12:00 シンポジウム 23 「認知症の人への人権侵害は なぜ見逃されるのか —非同意のもとでの 医療の現実—」 座長：齋藤 正彦 深津 亮 演者：岩志和一郎 井藤 佳恵 櫻山 鉄矢 猪熊 律子	10:00~12:00 シンポジウム 24 「核酸の恒常性維持と 神経変性」 座長：岩田 淳 大河内正康 演者：間野 達雄 河原 行郎 築地 仁美 永井 義隆	10:00~12:00 ホットトピック徹底討論 「老化研究を通して認知症 克服への道を模索する」 座長：岩田 修永 富山 貴美 演者：森 望 原 英二 眞鍋 一郎 本橋ほづみ
11:00					
12:00					
13:00	12:20~13:10 ランチョンセミナー 15 「アルツハイマー型認知症治療の現状と展望」 共催：武田薬品工業株式会社 座長：川畑 信也 演者：下濱 俊	12:20~13:10 ランチョンセミナー 16 「パーキンソン病における認知機能障害と その対策」 共催：大塚製薬株式会社 座長：下畑 享良 演者：古和 久朗	12:20~13:10 ランチョンセミナー 17 「レビー小体型認知症に伴う パーキンソン病への対応」 共催：大日本住友製薬株式会社 座長：池田 学 演者：小田原俊成	12:20~13:10 ランチョンセミナー 18 「認知症診断の新所見「Cingulate Island Sign (CIS)」」 共催：富士フイルム富山化学株式会社 (旧富士フイルムRIファーマ株式会社) 座長：玉岡 晃 演者：木村 成志、安野 史彦	12:20~13:10 ランチョンセミナー 19 「認知症に併存する不眠症の治療戦略」 共催：エーザイ株式会社 座長：繁田 雅弘 演者：内村 直尚
14:00	13:30~15:00 専門医教育セミナー	13:30~15:30 シンポジウム 26 「Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology (SNAP)の最新知見」 座長：齊藤 祐子 山田 正仁 演者：吉田 眞理 齊藤 祐子 高尾 昌樹 石井 賢二	13:30~15:30 シンポジウム 27 「レビー小体型認知症 クリニカル・プラクティス」 座長：服部 信孝 長濱 康弘 演者：吉田 光宏 藤城 弘樹 西尾 慶之 長濱 康弘	13:30~15:30 シンポジウム 28 「認知症に対する核酸医薬の 基礎と臨床」 座長：横田 隆徳 高橋 良輔 演者：横田 隆徳 小比賀 聡 位高 啓史 青木 吉嗣	13:30~15:30 シンポジウム 29 「フレイルと認知症」 座長：葛谷 雅文 神崎 恒一 演者：葛谷 雅文 神崎 恒一 櫻井 孝 小川 純人
15:00		15:30~15:40 閉会式			
16:00					
17:00					
18:00					
19:00					
20:00					

第6会場 ロイトン札幌 2F ハynesホール	第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール	展示会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールD・ホワイエ	
		8:00~15:00 企業展示	8:00
9:00~9:50 プレナリーレクチャー 15 「PSPとCBD:an update」 座長:岡澤 均 演者:下畑 享良	9:00~9:50 学術教育講演 12 「血管性認知症を取り巻く問題と展望」 座長:山崎 峰雄 演者:寺山 靖夫		9:00
10:00~12:00 シンポジウム 25 「前頭側頭葉変性症の 診断からケアまで ～高齢発症例も含めて～」 座長:川勝 忍 池田 学 演者:品川俊一郎 川勝 忍 横田 修 繁信 和恵	10:00~10:50 学術教育講演 13 「内科的疾患に伴う認知症」 座長:古川 勝敏 演者:小野賢二郎		10:00
	11:10~12:00 学術教育講演 14 「認知症の危険因子・防御因子」 座長:浦上 克哉 演者:道川 誠		11:00
12:20~13:10 ランチョンセミナー 20 「フレイルと人參養榮湯—健康長寿に向けて—」 共催:クラシエ薬品株式会社 座長:寺山 靖夫 演者:乾 明夫			12:00
13:30~15:30 シンポジウム 30 「認知機能障害と 脳神経外科診療」 座長:丹羽 潤 徳田 禎久 演者:木村 輝雄 鰐淵 昌彦 小笠原邦昭	13:20~15:20 市民公開講座 「認知症の理解と予防」 座長:下濱 俊 演者:石合 純夫 富本 秀和 内海久美子 羽生 春夫		13:00
			14:00
			15:00
			16:00
			17:00
			18:00
			19:00
			20:00

プログラム

【会長講演】

10月13日（土） 15時00分～16時00分（第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール）
座長：中村 重信（洛和会京都新薬開発支援センター顧問／広島大学名誉教授）

アルツハイマー病の論点—基礎と臨床の観点から—

下濱 俊

札幌医科大学医学部神経内科学講座

【特別講演】

特別講演 1（同時通訳あり）

10月12日（金） 8時50分～9時40分（第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール）
座長：下濱 俊（札幌医科大学医学部神経内科学講座）

Reimagining dementia : neuroreflections on past, present, and future

Peter J. Whitehouse

Transdisciplinary Professor, Case Western Reserve University and University of Toronto

特別講演 2（同時通訳あり）

10月13日（土） 9時10分～10時00分（第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール）
座長：下濱 俊（札幌医科大学医学部神経内科学講座）

Understanding Alzheimer's as a Disease of Chronic Oxidative Stress

George Perry

Dean and Professor, Semmes Foundation Distinguished University Chair in Neurobiology College of Sciences,
The University of Texas at San Antonio, San Antonio, TX

【プレナリーレクチャー】

プレナリーレクチャー 1

10月12日（金） 8時50分～9時40分（第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A）
座長：森 啓（大阪市立大学大学院医学研究科脳血管内治療・頭蓋底外科病態学）

アルツハイマー病研究の進歩

西道 隆臣

理化学研究所脳神経科学センター

プレナリーレクチャー 2

10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール BC)

座長: 辻 省次 (国際医療福祉大学大学院・医学部/東京大学大学院医学系研究科分子神経学)

認知症の予防の現状と展望

玉岡 晃

筑波大学医学医療系神経内科学

プレナリーレクチャー 3

10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

座長: 岩田 誠 (メディカルクリニック柿の木坂)

アルツハイマー病治療薬開発の現状と展望

岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科神経病理学

プレナリーレクチャー 4

10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール)

座長: 武田 雅俊 (大阪河崎リハビリテーション大学認知予備力研究センター)

BPSD への対応はいかにすべきか—診療ガイドラインを越えて

新井 平伊

順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学

プレナリーレクチャー 5

10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール)

座長: 繁田 雅弘 (東京慈恵会医科大学精神医学講座)

医療・ケア現場が目指すべき道—次世代に向けて必要なこと—

藤本 直規

医療法人藤本クリニック/連携型認知症疾患医療センター

プレナリーレクチャー 6

10月13日(土) 9時10分~10時00分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A)

座長: 本間 昭 (お多福もの忘れクリニック)

認知症の理解と克服に向けて

荒井 啓行

東北大学加齢医学研究所老年医学分野

プレナリーレクチャー 7

10月13日(土) 9時10分～10時00分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール BC)
座長: 秋山 治彦 (横浜市立脳卒中・神経脊椎センター臨床研究部)

わが国における認知症対策の現状と課題

福田 祐典
厚生労働省健康局

プレナリーレクチャー 8

10月13日(土) 9時10分～10時00分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)
座長: 秋口 一郎 (医療法人財団康生会武田病院神経脳血管センター (神経内科))

脳小血管病と認知症の関連について; Update

富本 秀和
三重大学医学研究科神経病態内科学

プレナリーレクチャー 9

10月13日(土) 9時10分～10時00分 (第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール)
座長: 福山 秀直 (京都大学学際融合教育研究推進センター健康長寿社会の総合医療開発ユニット)

認知症のMRI診断の現状と展望

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

プレナリーレクチャー 10

10月13日(土) 9時10分～10時00分 (第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール)
座長: 田平 武 (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)

認知症臨床研究の動向と展望

東海林幹夫
弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学

プレナリーレクチャー 11

10月14日(日) 9時00分～9時50分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A)
座長: 下濱 俊 (札幌医科大学医学部神経内科学講座)

Recent progress in microglia and exosome pathway as novel therapeutic targets of Alzheimer's disease

Tsuneya Ikezu
Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States

プレナリーレクチャー 12

10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール BC)
座長: 内海久美子 (砂川市立病院認知症疾患医療センター)

認知症者の終末期医療をどう考えるか

会田 薫子

東京大学大学院人文社会系研究科死生学・応用倫理センター上廣講座

プレナリーレクチャー 13

10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)
座長: 貫名 信行 (同志社大学大学院脳科学研究科認知記憶加齢部門)

認知症の神経病理

村山 繁雄

東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク (神経病理)

プレナリーレクチャー 14

10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール)
座長: 大内 尉義 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院)

糖尿病と認知症

羽生 春夫

東京医科大学医学部高齢総合医学分野

プレナリーレクチャー 15

10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール)
座長: 岡澤 均 (東京医科歯科大学神経病理学分野)

PSP と CBD : an update

下畑 享良

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

【学術教育講演】

学術教育講演 1

10月12日(金) 9時00分~9時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 中島 健二 (独立行政法人国立病院機構松江医療センター)

総論: 認知症, 軽度認知障害, プレクリニカルステージの概念

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

学術教育講演 2

10月12日(金) 10時00分～10時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 相澤 仁志 (東京医科大学脳神経内科)

認知症の原因と鑑別診断

松川 則之

名古屋市立大学医学部神経内科学

学術教育講演 3

10月12日(金) 11時00分～11時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 大八木保政 (愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学)

認知症の治療・介護総論: 重症度と重症度別対応

小田原俊成

横浜市立大学保健管理センター

学術教育講演 4

10月12日(金) 13時30分～14時20分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 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)

アルツハイマー型認知症

松原 悦朗

大分大学医学部医学科神経内科学講座

学術教育講演 5

10月12日(金) 14時30分～15時20分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学)

レビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病

本井ゆみ子

順天堂大学大学院認知症・診断・予防治療学講座

学術教育講演 6

10月12日(金) 15時30分～16時20分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 中野 倫仁 (北海道医療大学心理科学部)

諸制度を活用して認知症患者を地域で見守る

和泉 唯信

徳島大学病院神経内科

学術教育講演 7

10月13日(土) 9時10分～10時00分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 岡本 幸市 (公益財団法人老年病研究所附属病院神経内科)

進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症

池田 佳生

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

学術教育講演 8

10月13日(土) 10時20分～11時10分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 鈴木 則宏 (湘南慶育病院)

嗜銀顆粒性認知症, 神経原線維変化型老年期認知症一次世代タウ PET プローブの可能性—

伊東 大介

慶應義塾大学医学部神経内科

学術教育講演 9

10月13日(土) 11時20分～12時10分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 鈴木 匡子 (東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学)

前頭側頭葉変性症

新井 哲明

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

学術教育講演 10

10月13日(土) 16時20分～17時10分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 柿田 明美 (新潟大学脳研究所病理学)

成人白質変化と認知症 遺伝性成人白質脳症の知見から

小野寺 理

新潟大学脳研究所神経内科

学術教育講演 11

10月13日(土) 17時20分～18時10分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 福井 俊哉 (医療法人花咲会かわさき記念病院)

感染症と認知症

原 英夫

佐賀大学医学部神経内科

学術教育講演 12

10月14日(日) 9時00分～9時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 山崎 峰雄 (日本医科大学千葉北総病院神経内科)

血管性認知症を取り巻く問題と展望

寺山 靖夫

岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野

学術教育講演 13

10月14日(日) 10時00分～10時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 古川 勝敏 (東北医科薬科大学医学部地域医療学)

内科的疾患に伴う認知症

小野賢二郎

昭和大学医学部脳神経内科

学術教育講演 14

10月14日(日) 11時10分～12時00分 (第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール)
座長: 浦上 克哉 (鳥取大学医学部生体制御学浦上研究室)

認知症の危険因子・防御因子

道川 誠

名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学

【シンポジウム】

シンポジウム 1 認知症高齢者と運転免許をめぐる諸問題—検診命令のもとで診察の現実—

10月12日(金) 10時00分～12時00分 (第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール)
座長: 池田 学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)
内海久美子 (砂川市立病院認知症疾患医療センター)

1. 総論 (道路交通法の改正後の状況)

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 池田 学

2. 運転免許制度改正の現状と問題点

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 三村 将

3. 認知症高齢者と運転免許をめぐる諸問題—検診命令と地方大学での経験から

高知大学医学部附属病院精神科 上村 直人

4. 医師の診断と法的責任

コブエ法律事務所 古笛 恵子

シンポジウム 2 認知症と再生医療

10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールA)

座長: 井上 治久 (京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門/理化学研究所)

遠山 育夫 (滋賀医科大学神経難病研究センター)

1. 間葉系幹細胞によるアルツハイマー病の治療; モデルマウスでの検討を通じて
札幌医科大学医学部神経内科学講座 横川 和樹
2. アルツハイマー病患者の神経細胞を用いた化合物スクリーニングと “in vitro trial”
京都大学 iPS 細胞研究所 近藤 孝之
3. 幹細胞由来ミクログリア様細胞を用いた認知症細胞治療戦略
京都薬科大学統合薬科学系 高田 和幸
4. 幹細胞老化における microRNA の役割と組織恒常性の回復
滋賀医科大学解剖学講座神経形態学部門 金田 勇人

シンポジウム 3 認知症の非薬物療法とその EBM

10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールBC)

座長: 朝田 隆 (東京医科歯科大学脳統合機能研究センター)

山口 晴保 (認知症介護研究・研修東京センター)

1. 認知症予防・非薬物療法としての運動療法
東京医科歯科大学脳統合機能研究センター 朝田 隆
2. BPSD に対する非薬物療法
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
3. 認知症に対する介護と医療におけるリハビリテーション
国立長寿医療研究センターリハビリテーション科 大沢 愛子
4. 家族・介護者のエンパワメントが認知症の経過を変える
新潟医療福祉大学大学院医療福祉学研究科保健学専攻言語聴覚学分野 今村 徹

シンポジウム 4 アミロイド β の生理・病態を踏まえた認知症治療戦略

10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

座長: 西村 正樹 (滋賀医科大学神経難病研究センター分子神経病理学)

鈴木 利治 (北海道大学大学院薬学研究院神経科学)

1. セクレターゼ活性阻害を介さない Aβ 産生抑制によるリスク制御への挑戦
滋賀医科大学神経難病研究センター分子神経病理学 西村 正樹
2. Aβ 毒性から神経を保護する p3-AIcβ を用いたアルツハイマー病治療戦略
北海道大学大学院薬学研究院神経科学 鈴木 利治

3. アミロイドβ病理とタウ病理の相互作用について
理化学研究所脳神経科学センター 西道 隆臣
4. アストロサイト由来 Aβ 分解酵素 KLK7 を創薬標的としたアルツハイマー病治療薬創出
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 富田 泰輔
5. 血液脳関門通過型抗 Aβ オリゴマー抗体を用いたアルツハイマー病の診断・治療法の開発
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科） 横田 隆徳

シンポジウム 5 BPSD と多職種連携

10月12日（金） 10時00分～12時00分（第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール）

座長：水上 勝義（筑波大学大学院人間総合科学研究科）

栗田 圭一（東京都健康長寿医療センター研究所）

1. パーソンセンタードケアと問題解決療法を理論的枠組とする多職種協働による支援モデル
東京都健康長寿医療センター研究所 栗田 圭一
2. 在宅医療における BPSD の介入～多職種協働連携によるアプローチ～
医療法人社団みのり会湘南いなほクリニック 内門 大丈
3. BPSD における多職種連携—精神科病院の役割—
日本精神科病院協会理事医療法人静風会大垣病院 田口 真源
4. BPSD と多職種連携— AI Nursing の可能性を視野に入れて—
千葉大学大学院看護学研究科 諏訪さゆり

シンポジウム 6 認知症カフェ 20 年～それぞれの立場から

10月12日（金） 10時00分～12時00分（第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール）

座長：矢吹 知之（社会福祉法人東北福祉会認知症介護研究・研修仙台センター）

武地 一（藤田保健衛生大学医学部認知症・高齢診療科）

1. もの忘れカフェを中心とした取り組み 20年目を迎えるにあたってのまとめから
医療法人藤本クリニック 奥村 典子
2. 認知症カフェはどう地域に根をはるのか～作業療法士の立場から～
佛教大学保健医療技術学部作業療学科 荻山 和生
3. 認知症カフェのあり方を考える —静岡県浜松市の現状と実施体験から—
（株）浜松人間科学研究所 奥山恵理子
4. オレンジカフェ由布から始まる認知症と共に歩む旅のスタート
介護老人保健施設健寿荘 増井 玲子

シンポジウム 7 認知症の神経心理学

10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール)

座長: 三村 将 (慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室)

石合 純夫 (札幌医科大学医学部リハビリテーション医学講座)

1. 言語の機能解剖学を踏まえた認知症の失語症候学

清山会いずみの杜診療所 松田 実

2. 行為・動作とその障害

北海道医療大学リハビリテーション科学部 中川 賀嗣

3. 視覚性認知とその障害 (地誌的障害を含む)

山形県立保健医療大学作業療法学科 平山 和美

4. 空間性注意とその障害

札幌医科大学医学部リハビリテーション医学講座 石合 純夫

シンポジウム 8 脳の自浄システムとしてのアストロサイトと glymphatic システム

10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A)

座長: 樋口 真人 (国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所
脳機能イメージング研究部)

富田 泰輔 (東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室)

1. Glymphatic system 仮説と MRI

名古屋大学大学院医学系研究科量子医学分野 長縄 慎二

2. 脳のリンパ排泄におけるアクアポリン4の役割とアルツハイマー病の病態生理

慶應義塾大学医学部薬理学教室 安井 正人

3. 神経脳小血管単位による排泄機構と疾病との関連

新潟大学神経内科 小野寺 理

4. タウと α シヌクレインに対する自浄システムとしての脳内リンパ系の生体イメージング

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部 田桑 弘之

シンポジウム 9 認知症の危険因子と防御因子を考える

10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール BC)

座長: 池内 健 (新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センターバイオリソース研究部門遺伝子機能解析学分野)

岩田 淳 (東京大学医学部附属病院神経内科)

1. アルツハイマー病の原因遺伝子と感受性遺伝子: 我々の取り組みと国内外の最新情報

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 宮下 哲典

2. Risk and protective factors for dementia in a community: the Hisayama Study

九州大学大学院医学研究院精神病態医学 小原 知之

3. 百寿者に学ぶ認知症の防御因子

慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター 新井 康通

4. 生活習慣からみた認知症の危険因子と防御因子

国立長寿医療研究センター老年学社会科学研究センター予防老年学研究部 島田 裕之

シンポジウム 10 アミロイド β をターゲットにした疾患修飾薬の臨床治験の最新情報と将来展望 (同時通訳あり)

10月12日(金) 13時30分~16時00分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

座長: 下濱 俊 (札幌医科大学医学部神経内科学講座)

岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野)

1. Factors Important to the Development of New Alzheimer's Disease Therapies

Biogen Inc. Samantha Budd Haerberlein

2. First step toward disease modification in AD-targeting beta amyloid and tau proteinopathies

Global Head of Neurodegeneration and AD Franchise Head PD Neuroscience F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Rachelle S. Doody

3. BACE1 Inhibitor CNP520 in the Alzheimer Prevention Initiative (API) Generation Program

Global Program Head, Neuroscience, Novartis Pharma AG Ana Graf

4. The role of amyloid and tau PET imaging in therapeutic clinical trials for Alzheimer's Disease

Vice President of Imaging, Avid Radiopharmaceuticals (a wholly owned subsidiary of Eli Lilly)
Michael D. Devous

5. Clinical Development for Early Alzheimer's Disease Based on the Amyloid Hypothesis

Neurology Business Group, Eisai Inc., Wood Cliff Lake, NJ, USA Johan Luthman

6. Clinical Studies in Asymptomatic Subjects at High Risk for Alzheimer's Disease (AD)

Janssen Research and Development, Fremont, California, USA John Thippawong

シンポジウム 11 誤認されやすい認知症と高齢発症てんかん

10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール)

座長: 赤松 直樹 (国際医療福祉大学医学部神経内科/福岡山王病院脳神経機能センター)
伊藤ますみ (上善神経医院)

1. 高齢者のてんかん

国際医療福祉大学医学部神経内科/福岡山王病院脳神経機能センター 赤松 直樹

2. ビデオ脳波モニタリングから見る高齢発症てんかん, その発作の特徴

TMG あさか医療センター 久保田有一

3. 認知症と高齢発症てんかん診療の実際—精神科より

北海道大学大学院医学院神経病態学講座精神医学教室 堀之内 徹

4. アルツハイマー病とてんかんの病態に関する最新知見

京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学 葛谷 聡

シンポジウム 12 認知症の人と家族を支える医療とケア

10月12日(金) 13時30分～15時30分 (第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール)

座長: 遠藤 英俊 (国立研究開発法人国立長寿医療研究センター長寿医療研修センター)

大西 丈二 (名古屋大学医学部附属病院老年内科)

1. 認知症をとりまく医療と地域連携システム

国立長寿医療研究センター 武田 章敬

2. 認知症初期集中支援チームの役割と有用性

国立長寿医療研究センター 鷺見 幸彦

3. 認知症の人と家族への在宅緩和ケア

医療法人理智会たなか往診クリニック 田中 誠

4. 身体拘束ゼロの病院が認知症の人を地域で支える～大誠会スタイルによる認知症ケア～

医療法人大誠会内田病院 田中 志子

シンポジウム 13 ミクログリアの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略

10月13日(土) 10時20分～12時20分 (第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール)

座長: 秋山 治彦 (横浜市立脳卒中・神経脊椎センター臨床研究部)

下濱 俊 (札幌医科大学医学部神経内科学講座)

1. ミクログリアの生理機能とその破綻による疾患の可能性

神戸大学大学院医学研究科システム生理学分野 和氣 弘明

2. ミクログリアによるAβクリアランスを標的とした治療戦略

札幌医科大学神経内科学講座 岩原 直敏

3. 炎症から神経を保護するグリア細胞と認知症の治療戦略

理化学研究所生命機能科学研究センター 片岡 洋祐

4. APOE and TREM2 as key microglial molecules for neurodegenerative phenotypes in Alzheimer's disease

Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States Tsuneya Ikezu

シンポジウム 14 若年認知症本人や家族が望むものは何か?

10月13日(土) 10時20分～12時20分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールA)

座長: 宮永 和夫 (南魚沼市立ゆきぐに大和病院)

干場 功 (若年認知症家族会「空知ひまわり」)

1. 若年認知症の概要

南魚沼市立ゆきぐに大和病院 宮永 和夫

2. 若年認知症本人や家族が望むものは何か？
全国若年認知症家族会・支援者連絡協議会 竹内 弘道
3. 病気と向き合って生きる
特定非営利活動法人 D カフェまちづくりネットワーク 西野 充
4. 前頭葉側頭葉変性症の人の家族が願うこと
NPO 法人北海道若年認知症の人と家族の会 平野 雅宣

シンポジウム 15 認知症の医療・介護：地域の輪を支える ICT システム

10月13日（土） 10時20分～12時20分（第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール BC）

座長：山口 修平（島根大学医学部内科学講座内科学第三）

吉澤 利弘（NTT 東日本関東病院脳神経内科）

1. ICT を活用した認知症地域包括システムの実用化の試み
NTT 東日本関東病院脳神経内科 吉澤 利弘
2. 遠隔医療や機械学習を活用した認知症診療の展望
慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 岸本泰士郎
3. マスクリーニングツール Cognitive Assessment for Dementia, iPad version 2（CADi2）
島根大学学術研究院医学・看護学 小野田慶一
4. ビッグデータと人工知能技術による診療支援システム
東京大学大学院医学系研究科医療情報学分野 大江 和彦

シンポジウム 16 超高齢社会の血管性認知症

10月13日（土） 10時20分～12時20分（第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール）

座長：葛原 茂樹（鈴鹿医療科学大学看護学部）

宇高不可思（住友病院神経内科）

1. 超高齢社会の血管性認知症：オーバービュー
住友病院神経内科 宇高不可思
2. 血管性認知症の診断と病態
三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学 新堂 晃大
3. 血管性認知症の予防・薬物療法
横浜総合病院神経内科 長田 乾
4. 血管性認知症の治療への手がかかり～非薬物療法の可能性～
英国ニューカッスル大学神経科学研究所脳血管研究グループ 長谷 佳樹

シンポジウム 17 重複記憶錯誤：認知症の精神症状を神経心理学と精神病理学から考える

10月13日（土） 10時20分～12時20分（第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール）

座長：村井 俊哉（京都大学大学院医学研究科精神医学）

数井 裕光（高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門）

1. 重複記憶錯誤は作話か妄想か？ 神経学と精神医学の交点
京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座精神医学教室 植野 仙経
2. 重複症状の対象の多様性：人物以外の重複現象は？
北海道医療大学リハビリテーション学部言語聴覚療法学科 高倉 祐樹
3. 重複記憶錯誤の責任病巣：神経心理学的理解は可能か？
兵庫県立リハビリテーション西播磨病院認知症疾患医療センター 榎林 哲雄
4. 記憶錯誤の症候学 精神病理学の立場から
京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座精神医学教室 三嶋 亮

シンポジウム 18 口腔－腸内細菌叢と認知症

10月13日（土） 10時20分～12時20分（第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール）

座長：猪原 匡史（国立循環器病研究センター脳神経内科）

丸山 博文（広島大学大学院医歯薬保健学研究科脳神経内科学）

1. 腸内環境と中枢神経炎症
順天堂大学医学部免疫学 三宅 幸子
2. 認知症と脳血管障害と Cnm 陽性 Streptococcus mutans
国立循環器病研究センター脳神経内科 齊藤 聡
3. 歯周病菌感染症は認知症に影響する？
広島大学大学院脳神経内科学 細見 直永
4. アルツハイマー病と腸内細菌叢
岡山大学大学院環境生命科学研究科 森田 英利

シンポジウム 19 画像診断の progress と pitfall

10月13日（土） 16時20分～18時20分（第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A）

座長：加藤 隆司（国立長寿医療研究センター放射線診療部）

石井 賢二（東京都健康長寿医療センター神経画像研究チーム）

1. 認知症画像診断の progress と pitfall：MRI
東京都健康長寿医療センター放射線診断科 徳丸 阿耶
2. 脳血流 SPECT の認知症診断における役割と課題
国立長寿医療研究センター放射線診療部 加藤 隆司

3. MIBG 心筋シンチについて

独立行政法人国立病院機構北陸病院 吉田 光宏

4. DAT イメージングを用いたパーキンソニズムの診断

順天堂大学医学部脳神経内科 波田野 琢

シンポジウム 20 認知症疾患医療センターにおける地域ネットと専門職の役割について

10月13日(土) 16時20分～18時20分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールBC)

座長: 栗田 圭一 (東京都健康長寿医療センター研究所)

高丸 勇司 (小樽市立病院認知症疾患医療センター)

1. 地域ネットにおける精神科開業医の役割: 本人・家族・スタッフのサポート

人間平井クリニック 平井 茂夫

2. 介護支援専門員の現状と認知症疾患医療センターへ期待する役割

船橋市三山・田喜野井地域包括支援センター 助川未枝保

3. 精神保健福祉士の立場から

砂川市立病院認知症疾患医療センター 大辻 誠司

4. 認知症臨床における心理職の役割

公益財団法人西熊谷病院埼玉県認知症疾患医療センター 原 祐子

シンポジウム 21 睡眠・生体リズムと認知症

10月13日(土) 16時20分～18時20分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

座長: 永井 義隆 (大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学寄附講座)

木下 彩栄 (京都大学大学院医学研究科在宅医療看護学分野)

1. 認知症における睡眠構築の破綻とその作用

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IHIS) 林 悠

2. 「睡眠の質の低下」と認知症

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 皆川 栄子

3. 認知症モデルショウジョウバエを用いた分子機構と創薬

国際科学振興財団時間生物学研究所 石田直理雄

4. 睡眠覚醒におけるカルシウム依存的過分極機構の役割

東京大学大学院医学系研究科 上田 泰己

シンポジウム 22 タウの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略

10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールA)

座長: 長谷川成人 (公益財団法人東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野)

高島 明彦 (学習院大学理学部生命科学科)

1. タウを用いたアルツハイマー病の血液診断と病態仮説の再考
京都府立医科大学分子脳病態解析学 徳田 隆彦
2. 認知症疾患のタウ病理とイメージング
量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 小野麻衣子
3. タウの伝播動物モデル
東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野認知症プロジェクト 細川 雅人
4. タウ脳内進展過程を標的とする診断・治療法の開発
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄附講座 武田 朱公

シンポジウム 23 認知症の人への人権侵害はなぜ見逃されるのか—非同意のもとでの医療の現実—

10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールBC)

座長: 齋藤 正彦 (東京都立松沢病院)

深津 亮 (公益財団法人西熊谷病院埼玉県認知症疾患医療センター)

1. 認知症患者の医療同意について
早稲田大学法学学術院 岩志和一郎
2. 精神科医の立場から—主体性の回復ということ—
東京都立松沢病院精神科 井藤 佳恵
3. 認知症高齢者の救急受診の現状と課題
東京都立松沢病院一般科 檜山 鉄矢
4. メディアから見た認知症の課題
読売新聞東京本社編集委員 猪熊 律子

シンポジウム 24 核酸の恒常性維持と神経変性

10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

座長: 岩田 淳 (東京大学医学部附属病院神経内科)

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. アルツハイマー病における神経細胞ゲノム DNA の恒常性
東京大学医学部附属病院神経内科 間野 達雄
2. TDP-43 ノックインマウスにおける神経変性病態
大阪大学大学院医学系研究科 河原 行郎

3. RNA 代謝異常が引き起こす神経変性疾患の発症機構解明へ向けて
名古屋市立大学薬学部病態生化学分野 築地 仁美

4. ノンコーディングリピート病における RNA 凝集, RAN 翻訳と神経変性メカニズム
大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学 永井 義隆

シンポジウム 25 前頭側頭葉変性症の診断からケアまで～高齢発症例も含めて～

10月14日(日) 10時00分～12時00分 (第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール)

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)

池田 学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

1. 行動型前頭側頭型認知症の症候と鑑別診断
東京慈恵会医科大学精神医学講座 品川俊一郎

2. 意味性認知症の症候と鑑別診断
福島医大会津医療センター精神医学講座 川勝 忍

3. 前頭側頭葉変性症の臨床病理
きのこエスポアール病院精神科 横田 修

4. 疾患特性を利用した前頭側頭葉変性症のケア
公益財団法人浅香山病院精神科 繁信 和恵

シンポジウム 26 Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology (SNAP) の最新知見

10月14日(日) 13時30分～15時30分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A)

座長: 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)

山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学))

1. Primary age-related tauopathy (PART) の病理像
愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田 真理

2. Argyrophilic grain disease
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

3. Cerebral age-related TDP-43 pathology and arteriolosclerosis (CARTS)
埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科 高尾 昌樹

4. SNAP の PET 所見
東京都健康長寿医療センター研究所神経画像 石井 賢二

シンポジウム 27 レビー小体型認知症 クリニカル・プラクティス

10月14日(日) 13時30分～15時30分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールBC)

座長: 服部 信孝 (順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科)

長濱 康弘 (医療法人花咲会かわさき記念病院)

1. DLBの新しい診断基準について

独立行政法人国立病院機構北陸病院 吉田 光宏

2. DLBの前駆期を含む臨床症候と早期診断

医療法人花咲会かわさき記念病院 藤城 弘樹

3. DLB臨床診断のpitfall

東京都立松沢病院 西尾 慶之

4. DLBの実践的治療戦略

医療法人花咲会かわさき記念病院 長濱 康弘

シンポジウム 28 認知症に対する核酸医薬の基礎と臨床

10月14日(日) 13時30分～15時30分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

座長: 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))

高橋 良輔 (京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (神経内科))

1. 核酸医薬総論とヘテロ核酸

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 (神経内科) 横田 隆徳

2. 核酸医薬の基礎と配列設計の実例

大阪大学薬学研究科 小比賀 聡

3. mRNA医薬を用いた脳神経疾患治療

東京医科歯科大学学生体材料工学研究所生体材料機能医学分野 位高 啓史

4. 神経・筋疾患の中枢神経症状に対する核酸医薬開発

国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣

シンポジウム 29 フレイルと認知症

10月14日(日) 13時30分～15時30分 (第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール)

座長: 葛谷 雅文 (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)

神崎 恒一 (杏林大学医学部高齢医学)

1. フレイルの概念

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 葛谷 雅文

2. 認知機能障害と身体的フレイル

杏林大学医学部高齢医学 神崎 恒一

3. 新しい概念 コグニティブ・フレイルとは

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 櫻井 孝

4. フレイルに関わる生化学・内分泌学的要因

東京大学大学院医学系研究科加齢医学 小川 純人

シンポジウム 30 認知機能障害と脳神経外科診療

10月14日(日) 13時30分～15時30分 (第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール)

座長：丹羽 潤 (医療法人社団明日佳札幌宮の沢脳神経外科病院脳神経外科)

徳田 禎久 (社会医療法人禎心会札幌禎心会病院脳神経外科)

1. 脳神経外科診療でよく遭遇する treatable dementia：正常圧水頭症の診断と治療の難しさ

日本赤十字社北見赤十字病院脳卒中センター脳神経外科 木村 輝雄

2. 認知機能障害を契機とした脳腫瘍について

札幌医科大学医学部脳神経外科 鰐淵 昌彦

3. 頸部内頸動脈狭窄症に対する血行再建術後の認知機能変化と脳循環

岩手医科大学医学部脳神経外科 小笠原邦昭

【ホットトピック徹底討論】

老化研究を通して認知症克服への道を模索する

10月14日(日) 10時00分～12時00分 (第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール)

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)

富山 貴美 (大阪市立大学大学院医学研究科老年医科学大講座認知症病態学)

1. REST：老化脳制御因子からみる神経変性と寿命制御の交差点

長崎大学医学部神経形態 (第一解剖) 森 望

2. 細胞老化のメカニズムとその加齢性疾患における役割

大阪大学微生物病研究所遺伝子生物学分野 原 英二

3. 脳-心臓-腎臓連携による恒常性の維持とその破綻

千葉大学大学院医学研究院 眞鍋 一郎

4. KEAP1-NRF2 制御系の活性化がもたらすアルツハイマー病改善効果

東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野 本橋ほづみ

【学会賞受賞講演】

10月13日（土） 16時20分～17時20分（第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール）

座長：鈴木 利治（北海道大学大学院薬学研究院神経科学）

1. 患者脳に異常蓄積した TDP-43 凝集体のプリオン様性質
東京都医学総合研究所・認知症プロジェクト 野中 隆
2. Aβ42・43 ペプチドの産生が増大する仕組み—抗アミロイド治療薬の作用との比較
大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室 大河内正康

第 37 回日本認知症学会学術集会市民公開講座

～認知症の理解と予防～

10月14日（日） 13:20～15:20（札幌市教育文化会館 1F 小ホール）

座長：下濱 俊（札幌医科大学医学部 神経内科学講座）

演者：石合 純夫（札幌医科大学医学部 リハビリテーション医学講座）

富本 秀和（三重大学大学院医学研究科 神経病態内科学）

内海久美子（砂川市立病院 認知症疾患医療センター）

羽生 春夫（東京医科大学医学部 高齢総合医学分野）

【ランチョンセミナー】

ランチョンセミナー 1 ABC 認知症スケールの特徴と使用法

10月12日（金） 12時20分～13時10分（第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール）

共催：第一三共株式会社

座長：川畑 信也（八千代病院愛知県認知症疾患医療センター）

演者：中村 祐（香川大学医学部精神神経医学講座）

（概要）アルツハイマー型認知症（AD）における ADL、BPSD および Cognitive function の見逃しを防止、症状変化を経時的に観察するために、様々な評価スケールが開発されている。簡便かつ短時間で、AD 症状を包括的に評価できるスケールとして、我々が新たに開発した ABC 認知症スケールは、AD のスクリーニング、初期診断、認知症治療薬の使い分けや併用に適した臨床像の評価など、日常診療への応用が期待される。本セミナーでは本スケールの特徴と具体的な使用方法について解説する。

ランチョンセミナー 2 認知症に対する細胞治療の可能性

10月12日(金) 12時20分～13時10分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールA)

共催: ニプロ株式会社

座長: 下濱 俊 (札幌医科大学医学部神経内科学講座)

演者: 本望 修 (札幌医科大学医学部神経再生医療学部門)

(概要) 自己骨髄間葉系幹細胞を薬機法下にて一般医療化すべく、脳梗塞及び脊髄損傷を対象として、医師主導治験を実施し、医薬品として実用化することを試みている。治験薬の品質及び安全性については、PMDAと相談しながら前臨床試験 (GLP, non-GLP) を実施し、札幌医科大学の細胞プロセッシング施設にてGMP製造をしている。

自己骨髄間葉系幹細胞 (STR01) は、2016年2月に厚生労働省から先駆け審査指定制度の対象品目として指定を受けている。

STR01の認知症への適応拡大について、検討を進めている。

ランチョンセミナー 3 アルツハイマー病における血管性因子の重要性

10月12日(金) 12時20分～13時10分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールBC)

共催: ヤンセンファーマ株式会社/武田薬品工業株式会社

座長: 中島 健二 (独立行政法人国立病院機構松江医療センター)

演者: 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)

(概要) 人間の血管内皮は重量から言えば約1kg (体重の約1-1.5%) に過ぎないが、一旦広げてみれば大きさはテニスコート1面分もあり、あらゆる臓器のあらゆる細胞と活発に物質交換ならびに情報交換を行っている機能的な最大臓器とも言える。脳血管の最大特徴である脳血液関門は、血管内皮から外側に向かう重層的な細胞構造によって構築されており (neurovascular unit, NVU)、NVU障害はアルツハイマー病にも深く関連していることが明らかにされた。このような毛細血管レベルの問題に加えて、もう少し太い動脈病変 (small vessel disease) も認知症との関連が特に注目されている。

ランチョンセミナー 4 Unmet Need in Neuroscience

10月12日(金) 12時20分～13時10分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

Sponsor: Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

座長: Hiroyuki Arai (Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)

演者: Rachelle Doody (Global Head of Neurodegeneration, F.Hoffmann-La Roche Ltd.)

(概要) One of the greatest areas of unmet need remaining in medicine is the need for disease modifying drugs for congenital and chronic neurological diseases. At Roche, we are targeting Multiple Sclerosis; Neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis; Neuromuscular diseases, especially Spinal Muscular Atrophy; and the Neurodevelopmental disorder, Autism. Our approach to each disease is driven by the extent of our scientific understanding of these diseases, and our belief that the intervention is potentially transformational. In MS, we believe that treatments targeting B Cells are able to affect all forms of the disease, both relapsing remitting and chronic progressive. For Alzheimer's and Parkinson's disease, we target the proteinopathies of these diseases with monoclonal antibodies. For the rapidly progressive disorder, ALS, we target the pathway involved with cell death. For the genetic disorders of SMA and HD, we utilize gene modifying therapies, and our approach to Autism is based upon the neuroendocrine targets known to be associated with social behaviour. The ultimate goal is to provide lasting and impactful therapies for these disorders.

ランチョンセミナー 5 知ってほしい！認知症に潜むてんかん

10月12日（金） 12時20分～13時10分（第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール）

共催：エーザイ株式会社

座長：朝田 隆（東京医科歯科大学脳統合機能研究センター）

1. 認知症診療ガイドラインにおけるてんかんの位置付け，診断，治療の実際

演者：高橋 牧郎（大阪赤十字病院神経内科）

2. 高齢発症てんかん診療の実際

演者：赤松 直樹（国際医療福祉大学医学部神経内科/福岡山王病院神経内科）

（概要）高齢発症てんかんは、意識減損を伴う発作（複雑部分発作）を特徴とし、周囲に気づかれにくい。発作を見逃すと交通事故に繋がることや、致命的なリスクを伴う非けいれん性てんかん重積状態をきたすこともある。また、意識は保たれているものの記憶障害のみを主訴とする TEA（一過性てんかん性健忘）なども遷延する場合があります。認知症との鑑別診断が求められる。本講演では、認知症専門医、てんかん専門医の立場から、認知症に潜む高齢発症てんかんの診断と治療について講演をいただく予定である。

ランチョンセミナー 6 アルツハイマー病早期治療に向けて：

これまでの研究から見えてきたもの

10月12日（金） 12時20分～13時10分（第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール）

共催：バイオジェン・ジャパン株式会社/エーザイ株式会社

座長：秋山 治彦（横浜市立脳卒中・神経脊椎センター）

演者：岩坪 威（東京大学大学院医学系研究科）

（概要）これまで多くの抗 A β 免疫療法への試みが進められてきたが、承認に至った薬剤はない。一方で、病態の理解という意味でこれらの臨床試験から得られた知見は少ない。臨床症状が認められた時点ですでにアミロイド病理が進行している事実は、A β 陽性患者を対象とした介入の妥当性を支持する。本セミナーではアミロイド仮説を支持する証拠から、わが国における MCI 期の治療の妥当性を示した J-ADNI 研究、標的 A β の凝集状態の多様性にもとづく各抗アミロイド免疫療法の特性などをふまえた将来への展望、すなわち臨床現場の視点から目指すべき医療のかたちをふれたい。

ランチョンセミナー 7 いま考えてみよう認知症発症前後における栄養管理

10月12日（金） 12時20分～13時10分（第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール）

共催：テルモ株式会社

座長：浦上 克哉（鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座・環境保健学分野）

演者：水野 英彰（医療法人社団悦伝会目白第二病院）

（概要）高齢化社会で問題となるのは健康寿命を損ない要介護状態人口が増加し医療費を圧迫することが挙げられます。しかし高齢化すればフレイル人口が増加し、低栄養やサルコペニアから急性イベントを発症すると健康寿命を損なうことが推測されます。フレイル対策として最も重要なのは、ブレインフレイルから認知症発症への発展をいかに抑制出来るかと考えます。今回のセミナーでは、ブレインフレイルに対する腸内環境・時間栄養学の当院における栄養管理上の工夫を中心にお示ししながら今後の可能性を検討させて頂きたい。

ランチョンセミナー 8 MCI 診断の現状と課題

10月13日(土) 12時35分～13時25分 (第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール)

共催：エーザイ株式会社/バイオジェン・ジャパン株式会社

座長：羽生 春夫(東京医科大学高齢総合医学分野)

演者：山田 正仁(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(神経科学))

(概要)バイオマーカーに裏付けられた高い診断確実度の Alzheimer 病 (AD) による軽度認知障害 (MCI) を主な対象に AD 治療薬開発が進んでいる。アミロイドマーカー (A) と神経変性マーカー (N) の両者が、さらにはタウマーカー (T) も陽性の AD-MCI に比べて、A-N+ の SNAP (suspected non-AD pathophysiology)-MCI は認知症への進展率が低く非 AD タウオパチー他の背景病理を有する。こうした病態解明をもとに、AD の進展モデルと治療・予防介入のあり方が改めて議論されている。

ランチョンセミナー 9 予防から始める BPSD 治療

10月13日(土) 12時35分～13時25分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール A)

共催：ノバルティス ファーマ株式会社

座長：池田 学(大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

演者：数井 裕光(高知大学医学部神経精神科学講座)

(概要)BPSD は、認知症者の療養生活に於いて、本人の生活の質を低下させ、介護者の介護負担を増大させる重要な症状である。BPSD に対しては、非薬物的治療が第一選択であるが、演者は、非薬物的治療を BPSD が出現する前から実施し、BPSD を出現しにくくすることが重要だと思っている。従って、非薬物的治療の基本となる、原因疾患の症状特性に基づいた適切な対応法をどのように家族介護者、ケアスタッフに知ってもらうかが重要となる。本講演では、我々が AMED 研究班で取り組んでいる「予防から始まる BPSD 治療」について話す予定である。

ランチョンセミナー 10 アルツハイマー型認知症患者への精神療法的アプローチ

10月13日(土) 12時35分～13時25分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホール BC)

共催：第一三共株式会社

座長：三村 将(慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室)

演者：繁田 雅弘(東京慈恵会医科大学精神医学講座)

(概要)アルツハイマー型認知症 (AD) においては、もの忘れだけでなく、仕事や家事などの失敗から様々な精神心理症状が引き起こされる。例えば、頻繁にももの忘れをし、言葉が出ないことで、不快(感)だけでなく、不安(感)や困惑・戸惑いが生じることもある。時間や場所の見当識の低下は、不安や混乱を引き起こすものである。物の置き忘れ、とりわけ大切なものをなくしたと思えば、焦ってそこかしこを探ることになるであろう。「あそこ」に置いたはずだと、誤った想起がなされて、そこに見当たらなければ、誰かが持っていったに違いないと被害的になるかもしれない。周りに迷惑をかけることが苦になって自責感も生じるであろう。失敗が日々重なって自信を喪失し、ひいては反応性に抑うつ気分が生じるかもしれない。やる気がなくなって意欲の低下を伴うこともある。こうした状況で、周囲が批判や非難をすれば(場合によっては助言や励ましでさえも)、本人を精神的に追い込んで、気持ちの余裕を失わせ、情動が不安定にすることがある。こうしたこのようにアルツハイマー型認知症では認知機能の低下から様々な精神心理症状が生じ得る。これらの症状に対する支持的療法や森田療法の試みを紹介する。

ランチョンセミナー 11 アルツハイマー病：疾患修飾へのアプローチ

10月13日（土） 12時35分～13時25分（第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール）

共催：小野薬品工業株式会社

座長：長田 乾（横浜総合病院臨床研究センター）

演者：小野賢二郎（昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門）

（概要）本邦でアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）治療薬として認可されている薬剤は、認知機能低下の速度を低下させることができないため、疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMT）の開発が期待されている。現在、アミロイドβ蛋白（Aβ）をターゲットにしたDMT開発研究が精力的に行われており、セクレターゼ阻害薬であるSemagacestatや抗アミロイドβ抗体solanezumab等は期待されたが、いずれも第3相試験で有意な効果は認められなかった。ADのDMT開発について再考する。

ランチョンセミナー 12 慢性便秘症診療ガイドライン 2017 を踏まえた高齢者便秘治療 ～ルビプロストンの有用性を含めて～

10月13日（土） 12時35分～13時25分（第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール）

共催：マイラン EPD 合同会社

座長：高橋 牧郎（大阪赤十字病院神経内科）

演者：眞部 紀明（川崎医科大学検査診断学（内視鏡・超音波））

（概要）昨今の高齢化社会において、便秘の有病率は年齢とともに増加し、今後も更なる患者数の増加が予想される。その要因には消化管運動異常や内臓知覚の低下、ストレスなど、多くの要因が考えられる。便秘は認知症患者でも頻度の高い症状であり、QOLの低下にも繋がる。これまで便秘の診断や治療に関して、エビデンスに基づくガイドラインがなく2017年10月に慢性便秘症診療ガイドラインが発刊された。ガイドラインを踏まえ高齢者便秘治療のポイントについて、2012年11月に約30年ぶりに発売された慢性便秘症治療薬ルビプロストンの有用性も含め解説する。

ランチョンセミナー 13 認知症の高齢者と漢方～尊厳ある生を支えるために～

10月13日（土） 12時35分～13時25分（第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール）

共催：株式会社ツムラ

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）

演者：大澤 誠（医療法人あづま会大井戸診療所）

（概要）BPSDに対する抑肝散の使用が神経の興奮状態を鎮める目的で使用されることは流布している。しかし臨床の場では、いわば「陽性症状」を示す症例だけでなく、アパシーと食欲不振といった「陰性症状」を示す症例も少なくない。演者は、それに対して、補剤である人参養栄湯がフレイルなアルツハイマー病高齢者の食欲不振・アパシー、ひいては認知機能低下を同時に改善する結果を得たので報告する。また、認知症高齢者は身体疾患を合併することが多いが、特に気をつけたい便秘異常・排尿障害・倦怠感・嚥下困難・掻痒・疼痛等に対して、漢方が奏功することもお話したい。

ランチョンセミナー 14 アルツハイマー病の治験はどこへ向かうのか？

10月13日（土） 12時35分～13時25分（第7会場 札幌市教育文化会館 1F 小ホール）

共催：IQVIAサービシーズ ジャパン株式会社

座長：岩坪 威（東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経病理学分野）

演者：岩田 淳（東京大学医学部附属病院神経内科）

（概要）現在までにアミロイドβに対する抗体を用いた治験が数多く行われてきたが、残念ながら認知機能を有意に低下させないというエンドポイントを満たした薬剤は未だ存在しない。その理由には様々な要因が想定されており、中にはアミロイドβがアルツハイマー病において果たす役割自体に対する疑問も含まれる。演者はその意見に与さないが、今までの治験の施行体制、方法自体が十分であったかという点については疑問を持っている。薬剤が効果を発揮するためには正しい対象に対して正しい標的を持った薬剤が適切に到達し、目的とした生物学的な効果を出せるかという点が揃った際に始めて効果が見られるためである。本セミナーではそれらについて検証し、今後の治験に対する展望を議論したい。

ランチョンセミナー 15 アルツハイマー型認知症治療の現状と展望

10月14日（日） 12時20分～13時10分（第1会場 札幌市教育文化会館 1F 大ホール）

共催：武田薬品工業株式会社

座長：川畑 信也（社会医療法人財団新和会八千代病院
愛知県認知症疾患医療センター）

演者：下濱 俊（札幌医科大学医学部神経内科学講座）

（概要）超高齢社会の到来とともに認知症者数が激増しており、2025年には約700万人に達すると推測されている。認知症の原因としては、アルツハイマー病（AD）が最も多い。

ADの治療薬として、現在、コリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体拮抗薬が使用可能である。一方、アミロイドカスケード仮説に基づき認知症の発症や進行を阻止・抑制する治療戦略が進められている。近年、生活習慣や環境の制御・改善によりADの発症を遅延化し、進行を抑制する予防療法が注目されている。本講演では、AD治療の現状と展望について考える。

ランチョンセミナー 16 パーキンソン病における認知機能障害とその対策

10月14日（日） 12時20分～13時10分（第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールA）

共催：大塚製薬株式会社

座長：下畑 享良（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野）

演者：古和 久朋（神戸大学大学院保健学研究科リハビリテーション科学領域脳機能・精神障害分野）

（概要）超高齢社会を迎え、高齢パーキンソン病患者は年々増加の一途をたどっており、薬物治療やケアにおける課題が散見されます。

また、病態の進展に伴い高率に認知機能障害を合併することも知られています。高齢および認知機能障害を伴うパーキンソン病患者では日中の眠気や精神症状の副作用を起こしやすいことから薬物療法では有効性と安全性のバランスをとることが重要だと言われています。本講演では、高齢パーキンソン病治療の戦略について最近の知見を含めて紹介します。

ランチョンセミナー 17 レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムへの対応

10月14日(日) 12時20分～13時10分 (第3会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールBC)

共催: 大日本住友製薬株式会社

座長: 池田 学 (大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学)

演者: 小田原俊成 (横浜市立大学保健管理センター)

(概要) レビー小体型認知症 (DLB) に伴うパーキンソニズムの治療は、パーキンソン病 (PD) に準じてレボドパ治療が推奨されるが、PD に比べ治療反応性が劣ることが報告されている。精神症状増悪のリスクがあるため、レボドパは少量より漸増し必要最低用量で調整するよう心がける。抗コリン薬は認知機能低下やせん妄、転倒のリスクとなるため、使用を避ける。本年7月、ゾニサミド 25 mg 錠がレボドパ投与下で DLB に伴うパーキンソニズムの治療薬として効能追加となった。精神症状、認知機能への影響なく、DLB の運動症状を改善することが期待される。

ランチョンセミナー 18 認知症診断の新所見「Cingulate Island Sign (CIS)」

10月14日(日) 12時20分～13時10分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

共催: 富士フイルム富山化学株式会社

(旧 富士フイルム RI ファーマ株式会社)

座長: 玉岡 晃 (筑波大学医学医療系臨床医学域神経内科学)

演者: 木村 成志 (大分大学医学部神経内科学講座)

安野 史彦 (国立研究開発法人国立長寿医療研究センター精神科)

(概要) 近年、画像診断がバイオマーカーとして重要な役割を担っており、認知症診療においても広く活用されている。さらに、認知症疾患診療ガイドラインを始め、各種診断基準が公開され、画像診断の活用法も更新されている。当セミナーにおいては、昨年6月に公開された DLB の臨床診断基準において新たに追加された『Cingulate Island Sign (CIS)』を中心にその EBM や診療への活用法について紹介する。

ランチョンセミナー 19 認知症に併存する不眠症の治療戦略

10月14日(日) 12時20分～13時10分 (第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール)

共催: エーザイ株式会社

座長: 繁田 雅弘 (東京慈恵会医科大学精神医学講座)

演者: 内村 直尚 (久留米大学医学部神経精神医学講座)

(概要) 『睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン』では、不眠症の治療で最初に行うべきは、睡眠衛生指導などの非薬物療法とされている。また、認知症患者の不眠症に対して十分に有効で、かつ安全な薬物療法は確認されていない。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬などが選択肢となり得る。いずれの場合も、リスク・ベネフィットを考え、必要最小限の用量をできる限り短期間使用することが望ましい。加えて、転倒や認知症状の悪化などの副作用に絶えず留意する必要がある。認知症に併存する不眠症治療戦略について紹介する。

ランチオンセミナー 20 フレイルと人参養栄湯—健康長寿に向けて—

10月14日(日) 12時20分~13時10分 (第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール)

共催: クラシエ薬品株式会社

座長: 寺山 靖夫 (岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野)

演者: 乾 明夫 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科漢方薬理学講座)

(概要) 高齢化の進む我が国で、サルコペニア(骨格筋萎縮)を基礎としたフレイル(frailty)が注目されている。フレイルは精神心理的フレイル、社会的フレイル、身体的フレイルなどに分けられ、生物寿命と健康寿命が相違する要因として重要である。

多成分系の漢方薬は、サルコペニアを初め心身両面の異常を示すフレイルの治療に、威力を発揮するものと期待される。人参養栄湯はがん緩和医療などに広く応用されてきた。本講演では、フレイル病態や健康長寿に及ぼす人参養栄湯の作用とそのメカニズムを、最近の知見を基にアンチエイジングの立場から述べてみたい。

【モーニングセミナー】

モーニングセミナー 1 今求められている認知症・せん妄・不眠症対策

—医療スタッフに対する教育的アプローチも含めて—

10月13日(土) 8時00分~8時50分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールA)

共催: MSD株式会社

座長: 浦上 克哉 (鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座・環境保健学分野)

演者: 井上真一郎 (岡山大学病院精神科神経科)

(概要) 一般病院における認知症患者の問題点として、必ずしも認知症の診断を受けていないことが挙げられる。そのため、認知症に気づかれることなく経過してせん妄を発症するなど、結果的に対応が後手後手となる。認知症の症状は「物忘れ」だけでなく、実行機能障害や視空間認知障害などに伴う特徴的なエピソードが入院中の多くの場面でみられる可能性がある。従って、一般病院の医療者は、どのようなアンテナを張れば良いかについて正確な知識を持つ必要があり、そこには教育的なアプローチが有用と考えられる。当日は不眠症やせん妄対策の観点から発表したい。

モーニングセミナー 2 実地臨床の中で捉まえる次世代認知症医療への糸口

10月13日(土) 8時00分~8時50分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

共催: ノバルティス ファーマ株式会社

座長: 小野賢二郎 (昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門)

演者: 武田 朱公 (大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄附講座)

(概要) 認知症疾患の分子病態の解明が日進月歩進んでいるが、その恩恵を実地臨床の現場で実感するためにはもう少し時間を要するようである。一方で認知症外来は今日も忙しく、現実的に解決しなければならない問題が山積みとなっている。認知症の「診断」「治療」「介護」の現場において医療者・患者・家族がどのような問題に日々直面し、最新のテクノロジーや基礎医学研究はそれをどのように解決しうるか、演者らの取り組みを含めて概説したい。

モーニングセミナー 3 アルツハイマー病の体液バイオマーカー研究

10月13日(土) 8時00分~8時50分 (第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール)

共催: 中外製薬株式会社

座長: 池内 健 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター)

演者: 徳田 隆彦 (京都府立医科大学分子脳病態解析学講座 (神経内科))

(概要)アルツハイマー病(AD)をはじめとする変性性認知症においては、脳病理は存在するが臨床的には認知症を発症していないプレクリニカル期が根本治療の最適な介入時期と考えられるが、その正確な診断のためには疾患特異的な病理変化を反映する客観的な診断BMの確立が必須である。ADでは、これまでの研究から、髄液中のAβ42、t-タウ、p-タウが「国際的に確立された生化学的BM」と位置づけられている。しかし、非侵襲的で効率的な血液BMの開発が強く求められている。今回はADのBM研究について最新知見を概説したい。

モーニングセミナー 4 Relating Tau Pathology to Cognitive Impairment in Neurodegenerative Disease

10月13日(土) 8時00分~8時50分 (第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール)

Sponsor: Eli Lilly Japan K.K.

演者: Michael D. Devous (Vice President, Avid Radiopharmaceuticals, Inc.)

モーニングセミナー 5 DLBの最適な治療とケアを目指して:

認知症鑑別診断におけるDaT-SPECTの役割とは?

10月14日(日) 8時00分~8時50分 (第2会場 ロイトン札幌 3F ロイトンホールA)

共催: 日本メジフィジックス株式会社

後援: 日本脳神経核医学研究会/日本核医学会

座長: 本井ゆみ子 (順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学講座)

演者: 小林 良太 (山形大学医学部精神医学講座)

(概要)DLBの多様な臨床症状に対応する最適な治療・ケアには正確な鑑別診断が必要となる。しかし、精神症状や自律神経症状を前景に発症する場合など、初発症状の多様性が早期の鑑別診断を困難にしている。そこで本セミナーでは認知症の早期鑑別診断でのDaT-SPECTの利用法について症例を交えながら紹介する。

モーニングセミナー 6 アルツハイマー型認知症の診療の道しるべ ～認知症疾患診療ガイドライン 2017～

10月14日（日） 8時00分～8時50分（第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール）

共催：ヤンセンファーマ株式会社

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）

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）

（概要）高齢化が進むわが国における認知症診療の重要性は増大しているなか関連6学会の合同で、認知症疾患診療ガイドライン2017として改訂された。本ガイドラインは「治療」に限定せず、診断や診断後の介入、サポートについて具体的に言及した「診療」ガイドラインであり、認知症診療において不可避と考えられる合併症や医学管理上問題となる事項の解決法を具体的に提示し、また、非 Alzheimer 型認知症や内科的疾患について言及したものとなっている。本セミナーでは Alzheimer 型認知症の治療などを含む本ガイドラインの概要を説明する。

【イブニングセミナー】

イブニングセミナー 1 DLB の診療のコツ —画像診断学と症候学の立場から—

10月13日（土） 17時30分～18時20分（第5会場 ロイトン札幌 2F リージェントホール）

共催：日本メジフィジックス株式会社/エーザイ株式会社

座長：三村 将（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

演者：清水聰一郎（東京医科大学病院高齢診療科）

藤城 弘樹（かわさき記念病院精神科）

（概要）認知症の主な病型として AD, DLB, VaD, FTLD があげられるが、DLB の適切な診断については、未だ十分とは言えない。そこで、本セミナーでは対談形式で、DLB の早期診断の重要性から診断・治療までのアプローチを中心に、立場の異なる診療科から診療のコツについてお話しいただく。特に DLB の検査所見と症候学の視点からどのように早期に診断し治療していくか、画像診断学と症候学の立場から DLB 診療の理解を深めていく。

イブニングセミナー 2 多発性硬化症（MS）における高次脳機能障害を考える

10月13日（土） 17時30分～18時20分（第6会場 ロイトン札幌 2F ハイネスホール）

共催：田辺三菱製薬株式会社

座長：吉田 一人（旭川赤十字病院神経内科）

演者：菊地 誠志（国立病院機構北海道医療センター神経内科）

（概要）多発性硬化症（MS）は代表的な中枢神経系の炎症性脱髄疾患で、多彩な症状を呈する。症状として目立ちやすい身体障害は MS の症状の一部にすぎず、最近は高次脳機能障害にも目が向けられている。特に認知機能に関しては、記憶障害が前面に出てくるわけではなく、周りが気づきにくいことが多い。本セミナーでは MS の病態について、また MS における認知機能障害の頻度や特徴、評価する為のバッテリー、更にその症状に対する治療や対処の現状を概説する。

【ポスター討論】

学術集会1日目 10月12日（金）16時40分～17時40分

＜学会奨励賞候補演題（基礎）＞

- 001 慢性脳低灌流がアルツハイマー病における脳内アミロイドβ蓄積を増加させる機序の解明
東京大学大学院医学系研究科神経内科学 坂内 太郎
- 002 マウスにおけるアルツハイマー病血漿バイオマーカー分子 APP669-711 の産生機構の解明
東京大学大学院薬学系研究科 松崎 将也
- 003 アストロサイト由来 Aβ 分解酵素 Kallikrein-related peptidase 7 の発現制御機構の解析
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 須藤 優喜
- 004 アルツハイマー病モデルマウス海馬 CA1 領域における神経機能回路の段階的破綻
早稲田大学大学院先進理工学研究科生命医科学専攻 高村 理沙
- 005 The analysis of APP-βCTF mediated vesicle traffic impairment
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 金城 那香
- 006 新規ネプリライシン活性制御因子に基づくアルツハイマー病予防法の開発
国立研究開発法人理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム 綿村 直人
- 007 嗅内皮質－海馬投射経路の慢性的神経活動亢進によるタウ伝播の増悪
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 西田 達
- 008 タウ伝播培養細胞モデルにおけるシナプス接着分子の影響
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 根本 侑
- 009 タウモデルマウスを用いた新規タウ PET リガンド [18F]PM-PBB3 の有用性
量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部 木村 妙子
- 010 FUS の細胞間伝播機序に関する研究
東京大学大学院薬学系研究科 渡邊 成晃

＜学会奨励賞候補演題（臨床）＞

- 011 早期アルツハイマー病におけるタウ病変の進展は活性化ミクログリアを誘導する
浜松医科大学学生体機能イメージング研究室 寺田 達弘
- 012 脳脊髄液バイオマーカー AT (N) system をもちいた認知症関連疾患の再考
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 春日 健作
- 013 脳内アミロイドβ蓄積を反映する血液バイオマーカー：多施設共同研究による精度の検討
国立長寿医療研究センター 中村 昭範
- 014 免疫磁気通減分析（IMR）を用いたアルツハイマー病の革新的血液診断ツール
慶應義塾大学医学部生理学教室 森本 悟
- 015 免疫磁気通減分析（IMR）を用いたレビー小体病の革新的血液診断ツール
脳神経内科はつたクリニック 初田 裕幸
- 016 AD continuum における THK-5351 の集積とアミロイド集積との関連の検討
国立長寿医療研究センター 竹中 章倫

- 017 Logopenic 型進行性失語症患者における臨床症状とアミロイド・タウ PET との関連
大阪市立大学医学部神経内科 武田 景敏
- 018 Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan
Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Kenji Sakai
- 019 日本人剖検脳における加齢性変化の程度と拡がり
愛知医科大学加齢医科学研究所 三室 マヤ
- <基礎 (A β , APP, presenilin)>
- 020 Proximity Ligation Assay による A β ₁₋₄₂ オリゴマーの検出
東京農工大学大学院工学府生命工学専攻 細井 千尋
- 021 血中アミロイド β 蛋白 (A β) オリゴマ除去システム：血漿成分分画器を用いて
藤田医科大学 (藤田保健衛生大学) 大学院保健学研究科 齋藤 優太
- 022 アミロイド β 凝集阻害機構のカフェ酸誘導体をツールとした分光学的解析
室蘭工業大学大学院工学研究科 上井 幸司
- 023 複数キネシン分子モーターによる協同的なアミロイド前駆タンパク質輸送
東北大学工学研究科 林 久美子
- 024 アミロイド β を分解する短鎖ペプチドの発見
O-Force 合同会社 中村 里菜
- 025 アミロイド β を分解する酵素ペプチド (Catalytide) の同定
O-Force 合同会社 秋澤 俊史
- 026 APP^{swe}/PS1^{dE9} マウスにおけるガランタミンの超早期治療の有効性
札幌医科大学医学部神経内科 齋藤 太郎
- 027 In vitro においてシロスタゾールは β アミロイドのオリゴマー化を抑制する
昭和大学内科学講座神経内科学部門 所澤 任修
- 028 アミロイド斑蓄積の seed として働く可溶性 A β オリゴマーの同定
東京大学大学院医学系研究科神経病理学 箱崎 真結
- 029 分子内ジスルフィド結合形成によるアミロイド β の毒性コンホメーションの制御
京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻 松島 由佳
- 030 天然物によるアミロイド β の毒性オリゴマー形成阻害機構
京都大学農学研究科食品生物科学専攻 村上 一馬
- 031 Expression of APP770 in normal and Alzheimer's disease brains
関西福祉科学大学保健医療学部リハビリテーション学科 早崎 華
- 032 γ セクレターゼのエクソサイトでの認識機構
国立長寿医療研究センター分子基盤研究部認知症病態解析室 福森 亮雄
- 033 Iron-treatment enhances γ -secretase activity and inhibits amyloid deposition
名古屋市立大学医学部病態生化学分野 鄒 鶴
- 034 神経細胞興奮が β -amyloid precursor protein (APP) processing へ及ぼす影響
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 石黒 敬信

- 035 γ セクレターゼ切断産物 p3-A β ペプチドの加齢および AD 発症による産生変化
北海道大学大学院薬学研究院 羽田沙緒里
- 036 Glycosylation deficiency of nicastrin induces cleavage defect of γ -secretase
同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学 モニルツザマン モハマド
- 037 p3-A β 37 機能コアペプチド p3-A β [9-19] 測定法の開発
北海道大学薬学部神経科学研究室 林 理沙
- 038 A β 42 oligomer 誘導性の神経毒性を緩和する p3-A β ペプチドの体内動態解析
北海道大学薬学部神経科学研究室 木下 祥一
- 039 ネプリライシン活性制御における性差の影響
理研脳神経科学研究センター 齊藤 貴志
- 040 PKA および PKC 経路とアストロサイトのネプリライシンとインスリン分解酵素発現検討
北陸大学薬学部 山本 直樹
- 041 2型糖尿病による A β 病理増悪化機構：膜コレステロール増加とエンドサイトーシス障害
国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部病因遺伝子研究室 木村 展之
- 042 CD14 and Toll-like receptor 4 promote fibrillar A β uptake by microglia through clathrin-mediated pathway
Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University Fujikura Mai
- 043 アルツハイマー病の新規発症メカニズム：A β を制御するリスク遺伝子と分子パスウェイ
大阪大学医学部精神医学 森原 剛史
- 044 ゲノム編集技術による PSEN1 変異ノックインモデルの作製
理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム 佐藤 香織
- 045 認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンギオパチー：モデル動物を用いた治療標的探索
福島県立医科大学新医療系設置準備室 北爪しのぶ
- 046 加齢性脳機能障害における発達期要因の解明
東京都医学総合研究所脳発達神経再生研究分野 田中 智子
- <基礎 (a-synuclein 関連)>
- 047 アプタマー修飾磁気ビーズを用いた α -シヌクレインオリゴマー検出法の開発
東京農工大学大学院工学府生命工学専攻 久保梨夏子
- 048 微小管結合タンパク質アルファシヌクレインの神経軸索内輸送における機能解析
大阪市立大学大学院医学系研究科細胞機能制御学教室 鳥羽 栞
- 049 FKBP12-immunopositive inclusions in patients with α -synucleinopathies
京都大学大学院医学研究科薬剤疫学 本城 靖之
- 050 シヌクレイノパチーに伴うレム睡眠関連症状の出現機構のマウスを用いた解析
筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIIS) 高木真莉奈
- 051 レビー小体病における α シヌクレインの凝集阻害薬の創製
東北大学大学院薬学研究科薬理学分野 福永 浩司

<基礎 (apoE)>

- 052 細胞内アダプター分子 X11L を介した ApoE4 による細胞内情報伝達機構の解明
北海道大学大学院薬学研究院神経科学 郭 家伶
- 053 ヒト型とマウス型 apolipoprotein E が A β 脳内 dynamics に与える影響の相違
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 粉川明日香
- 054 Regulation of expression and release of ApoE in cultured astrocytes
名古屋市立大学大学院医学研究科 アブドラ モハンマド
- 055 ApoE 蛋白機能解析のためのヒト iPS 細胞由来アストロサイト分化誘導法の確立
慶應義塾大学医学部生理学教室 森本 悟
- 056 Effect of lactoferrin on ApoE secretion from cultured astrocytes
Nagoya City University Medical Sciences Biochemistry Jung CG
- 057 APOE2 promotes longevity ; a clinical and preclinical assessment
国立長寿医療研究センター 篠原 充
- 058 血漿中の変性 Apolipoprotein E の解析
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
- 059 アルツハイマー病剖検脳を用いた APOE 遺伝型とミエリン関連遺伝子発現との関連
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 原 範和
- 060 APOE 遺伝型は APP の遺伝子発現量に影響を及ぼすか? : ヒト死後脳における検証
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 村上 涼太

<基礎 (tau 関連)>

- 061 2N3R タウを用いたタウ凝集コアの探索
学習院大学大学院自然科学研究科生命科学専攻 川出 海司
- 062 ヘパリン非存在化で自己凝集する最短タウペプチド配列の決定
学習院大学大学院自然科学研究科生命科学専攻 佐藤 悠平
- 063 Tau の C 末端領域における凝集責任配列の同定とその性質の解析
順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター 下中翔太郎
- 064 チューブリン変性を起点としたタウ異常性の獲得の可能性
同志社大学生命医科学部神経病理学研究室 藤原ひとみ
- 065 有機ヒ素 DPAA (ジフェニルアルシン酸) による Tau 蛋白発現変化の研究
筑波大学医学医療系神経内科 石井 一弘
- 066 Rho-ROCK 阻害薬によるタウ蛋白オリゴマー形成抑制機構の解明
福井大学医学部認知症医学推進講座 濱野 忠則
- 067 タウ蛋白質の神経細胞における軸索局在化機構と細胞内動態
同志社大学大学院脳科学研究科 岩田 実里
- 068 アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症に共通する異常タウリン酸化とシナプス障害
東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野 藤田 慶大
- 069 タウ蛋白伝播モデルマウスにおける行動および組織学的解析
順天堂大学脳神経内科 林 徹生

<基礎 (その他の認知症関連蛋白質・遺伝子)>

- 070 固定神経変性疾患脳組織からのアミロイド関連タンパク質の抽出およびその網羅的解析
公益財団法人東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野 亀谷富由樹
- 071 A β 産生抑制タンパク質 ILEI/FAM3C の転写制御機構の解析
滋賀医科大学神経難病研究センター 渡邊 直希
- 072 A β 産生抑制タンパク質 ILEI の構造および機能の解析
滋賀医科大学神経難病研究センター 日比野絵美
- 073 孤発性アルツハイマー病剖検脳における神経細胞特異的ヒストン修飾解析
東京大学神経内科 間野かがり
- 074 アルツハイマー病危険因子 TREM2 のリガンドと細胞内シグナリングの解析
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 城谷 圭朗
- 075 ポリジェニックハザードスコアを用いたアルツハイマー病発症年齢解析
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
- 076 APP と Alcadin α の神経細胞における機能解析
北海道大学大学院薬学研究院神経科学研究室 李 姓陳
- 077 Phosphorylation of Alcadin α is required for kinesin-1 association
Laboratory of Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University Anqi Hu
- 078 前頭側頭葉変性症に関連した異常 RNA の分解機序の検討
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 河邊 有哉
- 079 Precision Medicine によるパーキンソン病の次世代治療ストラテジー開発
神戸大神経内科 佐竹 渉
- 080 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 三條 伸夫

<基礎 (病態モデル動物)>

- 081 加齢性海馬硬化症モデルショウジョウバエの解析
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アルツハイマー病研究部 飯島 浩一
- 082 ショウジョウバエモデルによる C9-ALS/FTD の病態解明
大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学 上山 盛夫
- 083 オートファジー抑制蛋白質 Rubicon の発現抑制によるポリグルタミン病モデルの症状改善
東京都医学総合研究所糖尿病性神経障害プロジェクト 大場 柁樹
- 084 APP <NL-G-F>マウスを用いたヘルペスウイルス潜伏感染下アルツハイマー病モデル
福岡大学アニマルセンター 田中 聖一
- 085 新規アルツハイマー病 (AD) モデルマウスにおける神経機能低下の分子メカニズム解析
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室 南 竜之介
- 086 A new generation of human-close Alzheimer's disease rat model
AgentT 多田 智
- 087 新規ゲノム編集技術を利用したアルツハイマー病動物モデル作製
理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム 笹栗 弘貴

- 088 アルツハイマー病モデルマウスにおける小胞体ストレス応答（過剰発現 VS ノックイン）
理化学研究所脳科学総合研究センター神経老化制御研究チーム 石井 綾乃
- 089 Analysis of phospholipid species in AD model mouse brain by LC-MS/MS
島根大学医学部臨床検査医学 Haque MD.
- 090 歯の喪失がアルツハイマー病を誘発させるメカニズムについて
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯科機能形態学分野 後藤 哲哉
- 091 アルツハイマー病モデルマウスでは早期にミトコンドリアで酸化ストレスが増大する
札幌医科大学医学部神経内科 真部 建郎
- 092 周産期ストレスマウスに見られる初老期認知機能障害
中沢会上毛病院 高鶴 裕介
- 093 ロスマリン酸のアルツハイマー病予防効果の機序解明
東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 山本 宗
- 094 MSC transplant decreases A β and increases angiogenesis in A β -infused rats
島根大学医学部臨床検査医学 Sheikh Abdullah
- 095 糖尿病を伴うアルツハイマー病態増悪化機構における海馬インスリンシグナルの関与
国立長寿医療研究センター統合加齢神経科学研究部 田之頭大輔
- 096 糖尿病治療薬による海馬インスリンシグナルを介した認知機能障害改善機構
国立長寿医療研究センター統合加齢神経科学研究部 田之頭大輔
- 097 Fibril-inoculated alpha-Synuclein BAC Tg mice
京都大学大学院医学研究科臨床神経学 奥田 真也
- 098 動物モデルにおけるタウと α シヌクレインの伝播の違い
東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 下沢 明希
- 099 Tau protein induced neural impairment in tauopathy mice : tau PET and H-MRS study
量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部 高堂 裕平
- 100 mGluR5 受容体 PET を指標とした rTg4510 マウスモデル脳における神経機能病態の画像診断
量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 下條 雅文
- 101 Silencing of FUS in the marmoset caudate induces disruption of fiber tracts
名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 遠藤 邦幸
- 102 演題取り下げ

<基礎（治療薬等開発研究（前臨床））>

- 103 Effect of TRF on memory, proteome profile, and amyloid pathology in APP/PS1 mice
滋賀医科大学神経難病研究センター Hamezah Hamizah Shahirah
- 104 ビフィズス菌投与による脳血管性認知症モデルの認知機能低下に対する抑制作用
森永乳業株式会社研究本部基礎研究所 前畑 葉月
- 105 Bifidobacterium breve A1 摂取によるアルツハイマー病の認知障害への改善作用の検討
森永乳業株式会社基礎研究所 小林 洋大
- 106 クルクミン誘導体 Shiga-Y5 は A β の蓄積を抑制するが、タウの蓄積には作用しない
滋賀医科大学神経難病研究センター 柳沢大治郎

- 107 メマンチン及び抑肝散の相互作用研究
株式会社ツムラ漢方研究開発本部 松本 隆志
- 108 Alcadin β 代謝産物 p3-A1c β は A β 及び NMDA 誘導性神経細胞毒性を緩和する
北海道大学大学院薬学研究院神経科学研究室 齋藤 遥
- 109 アミロイド β 凝集と神経細胞毒性を抑制するプロアントシアニジン誘導体の開発
昭和大学薬学部薬品製造化学部門 水野 美麗
- 110 タウオパチーモデルマウスにおけるビール苦味成分イソ α 酸の脳内炎症抑制効果
キリン (株) 健康研 阿野 泰久
- 111 Nose-to-Brain 経路を介したペプチド薬物脳送達による認知症治療効果の評価
神戸学院大学薬学部薬物送達システム学研究室 亀井 敬泰
- 112 経鼻リファンピシン-リファンピシンの新しい投与経路による認知症予防
大阪市立大学大学院医学研究科認知症病態学 梅田 知宙
- 113 New therapy of Alzheimer's disease and schizophrenia based on D-cell hypothesis
Dept Psychiatry, Iwaki Kyoritsu Gen Hosp Ikemoto Keiko
- 114 ネプリライシン発現増強化合物の構造至適化
長崎大学医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学 堀 祐真
- 115 外来蛋白質を持続発現するボルナウイルスベクターの新たなアルツハイマー病治療戦略
京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座 上田紗希帆
- 116 マウス末梢血造血幹細胞由来ミクログリア様細胞の機能解析
京都薬科大学生命薬科学系病態生理学分野 黒田絵莉子
- 117 アルツハイマー病モデルマウスにおける骨髄間葉系幹細胞治療のメカニズム検討
札幌医科大学医学部神経内科学講座 横川 和樹
- 118 組み換えダイズ蛋白によるアルツハイマー病経口免疫療法の開発
弘前大学大学院医学研究科脳神経内科 瓦林 毅
- 119 アミロイド β の C 末端モチーフを有するアルツハイマー病予防・治療薬の開発
昭和大学薬学部薬品製造化学部門 福原 潔
- 120 Characterization of the selective binding properties of crenezumab
Genentech, Inc., a member of the Roche Group William Meilandt
- 121 Identification of alprenolol as an anti-prion compound using SPRi
宮崎大学医学部感染症学講座微生物学分野 新 竜一郎
- <アルツハイマー病 (疫学・リスク)>
- 122 アルツハイマー病患者における血中ビタミン B12 濃度と認知機能, 海馬体積との関連
厚生中央病院神経内科 北川 尚之
- 123 ApoE E4 陽性女性では血中ビタミン C が将来の認知機能低下の減少と関連する: 中島町研究
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
- 124 MCI の進行における性差と教育程度の関与
東京大学医学部附属病院 岩田 淳

- 125 認知症発症と活動志向性の関連 — US-ADNI による認知機能評価尺度からの検討—
愛知淑徳大学健康医療科学部スポーツ・健康医科学科 前野 信久

<アルツハイマー病 (生化学, 遺伝子, その他の検査)>

- 126 血清葉酸値とヘモグロビン値は脳内アミロイドβ沈着のバイオマーカーとなり得るか
南風病院臨床応用開発室 吉永 拓真
- 127 Immuno Magnetic Reduction 法による AD, MCI 患者に対する血漿 Aβ42・Tau の測定
福井大学医学部附属病院神経内科 上野重佐子
- 128 Cerebrospinal fluid and blood biomarkers in neurological diseases
弘前大学医学部脳神経内科学講座 清野 祐輔
- 129 脳脊髄液中の Aβ 毒性コンホマー量とタウの関連
筑波大学医学医療系神経内科学 富所 康志
- 130 特発性正常圧水頭症患者の初期髄液中 p-Tau はシャント術後3年後の認知機能を予測した
順天堂大学医学部脳神経外科学講座 中島 円
- 131 成人期ダウン症候群における血漿中リン酸化タウ濃度上昇は認知症発症を予測する
京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 笠井 高士
- 132 早期アルツハイマー病理を呈する患者脳における神経炎症関連遺伝子発現解析
名古屋大学環境医学研究所病態神経科学 祖父江 顕
- 133 家族性アルツハイマー病で同定された新規 PSEN1 変異の病的意義の検討
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学 Zhu Bin
- 134 血漿中アミノ酸およびアミン類のプロファイルを用いた認知症早期診断の可能性
味の素株式会社イノベーション研究所 矢野 由紀
- 135 認知症の血中マイクロ RNA マーカー探索
国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 櫻井 孝
- 136 アルツハイマー病患者における髄液エクソソーム内の AD 関連 miRNA の定量
京都大学大学院医学研究科人間健康学 宮本 将和
- 137 多数例のエクソーム解析データに基づいた新規アルツハイマー病関連遺伝子の同定
東京大学医学部附属病院神経内科 田中 真生
- 138 アルツハイマー病患者尿中タンパク質の分子ネットワーク解析
新潟大学大学院医歯学系社会・環境医学 渡邊 裕美
- 139 DNA メチル化量を指標としたアルツハイマー病患者の行動・心理症状出現機序の検討
東京慈恵会医科大学ウイルス学講座 小林 伸行

<アルツハイマー病 (病理, 病態)>

- 140 高度の Alzheimer 病変に tauopathy を合併した1剖検例
近江八幡市立総合医療センター神経内科 松尾 宏俊
- 141 部分をみながら半球標本全体も俯瞰するデジタル画像新技術 extended CENSUS
新渡戸記念中野総合病院神経内科 内原 俊記

- 142 日本ブレインバンクネット (JBBN) の構築とその運用
国立精神・神経医療研究センター臨床検査部 森島 真帆
- 143 「ブレインバンク」ドナー登録者の意識—アンケート調査のテキスト分析による研究—
東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク 小幡 真希
- 144 認知症性疾患のバイオリソースの構築と活用：新潟大学脳研究所における取り組み
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 宮下 哲典

<レビー小体型認知症 (画像, 病理, 病態)>

- 145 レビー小体型認知症における脳アミロイド血管症と脳脊髄液バイオマーカーとの関連
東京都健康長寿医療センター神経内科 金丸 和富
- 146 パーキンソン病における髄液 α シヌクレインと各種バイオマーカーとの関連に関する検討
旭川医科大学内科学講座 (循環・呼吸・神経病態内科学分野) 片山 隆行
- 147 レビー小体型認知症における臨床症状と髄液中オレキシン濃度の関連
東京医科大学高齢総合医学分野 清水聰一郎
- 148 レビー小体型認知症患者における幻覚と背側脳幹萎縮との関連
大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学 大友 理
- 149 IMP-脳血流 SPECT における Cingulate Island Sign の有用性
東京医科大学医学部高齢総合医学分野 金高 秀和
- 150 AD と DLB の鑑別における ECD-脳血流 SPECT CIS core の有用性について
昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門 二村 明德
- 151 脳血流 IMP-SPECT における CIScore 解析による DLB・AD 鑑別の検証
札幌医科大学神経内科 松村 晃寛
- 152 レビー小体病における Scenium を用いた ^{123}I -FP-CIT SPECT 線条体解析に関する検討
北村山公立病院神経内科 中嶋 信人
- 153 ダットスキヤンの視覚評価で正常かつ健常者群との比較で集積低下を示した症例の検討
東邦大学佐倉病院放射線科 中塚 智也
- 154 レビー小体型認知症の早期診断における DAT-SPECT 読影は parkinsonism に留意すべき
兵庫県立姫路循環器病センター神経内科 寺澤 英夫

<前頭側頭葉変性症>

- 155 交叉性失語を呈した前頭側頭葉変性症の 1 例
岐阜県総合医療センター神経内科 西田 浩
- 156 原発性進行性失語症の障害脳領域におけるレーヴン色彩マトリックス検査の比較検討
筑波大学医学医療系精神医学 東 晋二
- 157 前頭側頭葉変性症におけるドパミントランスポーター SPECT
山形大学医学部精神医学講座 小林 良太
- 158 意味性認知症例におけるガラントミン投与とリハビリテーション指導後の脳血流変化
独立行政法人地域医療機能推進機構 (JCHO) 滋賀病院神経内科 阪上 芳男

<白質脳症>

- 159 歩行失行様の小刻み歩行で発症し、多発脊椎ヘルニアを認めた HDLS の一例
大阪赤十字病院神経内科 雑賀 玲子
- 160 ロジスティック回帰による CSF1R 変異陽性確率予測モデル式の検討
信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 高曽根 健
- 161 AARS2 変異による成人発症大脳白質脳症の分子臨床遺伝学的解析
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 目崎 直実

<プリオン病>

- 162 脳 MRI 所見でクロイツフェルト・ヤコブ病と鑑別を要したペラグラ脳症の 1 例
埼玉医科大学神経内科 伊藤 康男
- 163 多様な症状を呈する Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病の一家系
秋田大学医学部脳神経外科 中瀬 泰然
- 164 初期にレビー小体型認知症と診断したクロイツフェルト・ヤコブ病の一例
順天堂大学東京江東高齢者医療センター脳神経内科 富沢 雄二
- 165 Common neurologic and psychiatric symptoms as initial manifestations of CJD
横須賀共済病院神経内科 入岡 隆
- 166 当科における E200K 変異 Creutzfeldt-Jakob disease の検討
防衛医科大学校総合臨床部 汐崎 祐
- 167 V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について
愛知医科大学加齢医科学研究所 赤木 明生
- 168 MM1 型・MM2 型を合併した sCJD における MRI 拡散強調像と各病変分布の検討
愛知医科大学加齢医科学研究所 池田 知雅
- 169 MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案
金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学) 浜口 毅
- 170 症状出現前から頭部 MRI を確認したクロイツフェルトヤコブ病の画像変化の経時的進展
信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 宮崎 大吾
- 171 診断に苦慮した古典型弧発性 Creutzfeldt-Jakob 病の一例
特定医療法人大阪精神医学研究所新阿武山病院 太田 宗寛
- 172 Sporadic CJD with codon 129 valine homozygosity and cerebellar peduncle lesions
防衛医科大学校病院 西田 隆
- 173 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討
愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門 岩崎 靖

<認知症全般 (疫学, リスクなど)>

- 174 高齢者の昼寝時間と抑うつに関連する認知機能の特徴: 中島町研究
金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学) 阿部智絵美
- 175 認知症と骨粗鬆症の関連性についての検討
医療法人厚生会道ノ尾病院 芹田 巧

- 176 認知症患者におけるサルコペニア, フレイル合併の頻度
社会医療法人平成記念病院神経内科 降矢 芳子
- 177 地域高齢者における認知機能と趣味および仕事との関連の性差の検討: 中島町研究
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学) 堀本 真以
- 178 残存歯数に関連する食事パターンと認知機能: 中島町研究
金沢大学大学院医薬保健研究域医学系顎顔面口腔外科学 石宮 舞
- 179 外来認知症患者における認知機能と骨密度の関連についての検討
独立行政法人国立病院機構北陸病院心理療法室 小林 信周
- 180 腸内フローラは認知症の独立した関連因子でオッズ比も高い
国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 佐治 直樹
- 181 社会的孤立と認知機能の関連の検討
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
- 182 初発ラクナ梗塞患者における baPWV, 頭部 MRI 所見と認知機能の関連の検討
翠清会梶川病院臨床検査部 西野真佐美
- 183 地域住民における大脳白質病変の縦断的検討
鳥取大学脳神経内科 山本 幹枝
- 184 後期高齢者の高 HDL 血症は記憶機能と鳥皮質・前頭弁蓋部の脳回構造の維持に関連する
昭和大学藤が丘病院脳神経内科 金野 竜太
- 185 もの忘れの自覚の強さと将来の認知症発症リスク増加との関連: 中島町研究
金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 柚木 颯憇
- 186 地域在住高齢者の認知症予防に対する意識—主観的認知障害有無別の検討—
星城大学リハビリテーション学部 牧野多恵子
- 187 認知機能低下と入院期間関連因子の検討
東京大学医学部附属病院老年病科 岩田 裕子
- 188 認知症高齢者の臨時適性検査における探索眼球運動の有用性
久留米大学高次脳疾患研究所 小路 純央
- 189 脳神経内科における「物忘れ外来」の現状
済生会松山病院脳神経内科 矢部 勇人
- 190 認知症回診により把握できた入院前認知症診断の現状
北播磨総合医療センターリハビリテーション科 細見 雅史
- 191 知的障害者における認知症の有病率
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学 竹之下慎太郎
- 192 認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究
新潟大脳研究所 池内 健
- 193 血管危険因子と脳内アミロイド蓄積および脳糖代謝の関連
大分大学医学部神経内科学講座 中道 淳仁
- 194 認知症スクリーニング Cognitive Function Instrument (CFI) の本邦での使用経験
山形大学医学部内科学第三講座 伊関 千書

<認知症を来すその他の変性疾患>

- 195 認知機能低下を呈し、家族性特発性基底核石灰化症が疑われた姉妹剖検例
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 平野 光彬
- 196 Mild cognitive impairment を呈した大脳基底核石灰化症と考えられた 1 例
鶴川サナトリウム病院老年内科・神経内科 佐藤 健治
- 197 急速に進行した孤発性成人型神経核内封入体病の 1 例
国家公務員共済組合連合会三宿病院神経内科 平山 剛久
- 198 成人発症の神経核内封入体病自験例 14 例の臨床的検討
前橋赤十字病院神経内科 針谷 康夫
- 199 書字の誤りを呈する筋萎縮性側索硬化症～臨床像についての比較検討～
千葉大学医学部附属病院脳神経内科 櫻井 透
- 200 筋萎縮性側索硬化症の脳萎縮様式の多様性と認知機能の関係性
名古屋大学神経内科 加藤 隼康
- 201 多系統萎縮症における認知症関連・脳脊髄液バイオマーカーの検討
新潟大学脳研究所神経内科 徳武 孝允
- 202 進行性核上性麻痺における tau 病理の左右差と自殺との関係
兵庫県立姫路循環器病センター神経内科 吉田 幸司
- 203 Lewy 小体型認知症と臨床診断したが、Lewy 小体を欠き進行性核上性麻痺の病理を示す 3 例
新渡戸記念中野総合病院神経内科 融 衆太
- 204 糖尿病性認知症の定量的アミロイド/タウ PET 信頼パターンの検討
東京医科大学高齢総合医学分野 竹野下尚仁
- 205 (かつて Dementia praecox とよばれていた) 統合失調症の経過での認知症症状の背景病理
もりやま総合心療病院精神科 三輪 綾子
- 206 嗜銀顆粒性認知症を併発した統合失調症の一剖検例
もりやま総合心療病院精神科 鳥居 洋太
- 207 An 84-year-old female case of mixed dementia complicated with NPH
東京慈恵会医科大学葛飾医療センター Yuki Asahara
- 208 特発性正常圧水頭症の病理学的考察
順天堂大学医学部脳神経外科学講座 中島 円
- 209 意識変容と左半側空間無視を呈した高齢発症 MELAS の一例
日本大学医学部附属板橋病院 石原 正樹

学術集会 2 日目 10 月 13 日 (土) 18 時 20 分～19 時 20 分

<アルツハイマー病 (画像)>

- 210 海馬萎縮の左右差が著明で嗜銀顆粒性認知症が疑われた症例の特徴
昭和大学内科学講座脳神経内科学部門 矢野 怜
- 211 軽度認知障害における大脳白質病変容積と脳機能との関連
東京医科大学高齢総合医学分野 平尾健太郎
- 212 皮質脳表へモジデリン沈着を呈するアルツハイマー病にみられる脳微小出血の臨床的検討
群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 池田 将樹
- 213 MRI 画像に対する Deep Learning 適用と予後予測
島根大学医学部内科学講座内科学第三 山口 修平
- 214 深層学習による認知症脳血流 SPECT 画像の分類
(公財) 結核予防会複十字病院認知症疾患医療センター 飯塚 友道
- 215 The effect of aging on the CBF by 123I-IMP SPECT in normal subjects and AD
長崎北病院神経内科 瀬戸 牧子
- 216 アルツハイマー型認知症と健忘型軽度認知障害の SPECT での cingulate island sign の検討
富永病院脳神経内科 孝橋 睦生
- 217 ¹⁸F-PM-PBB3 PET は多様なタウオパチー疾患を視覚評価で弁別可能である
量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部 互 健二
- 218 脳内アミロイド蓄積と認知機能・脳萎縮・脳糖代謝の関連
大分大学医学部神経内科学講座 木村 成志
- 219 18F-AV45 による脳アミロイド PET を施行した amnesic MCI, AD 群の長期経過の検討
岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野 佐藤 光信
- 220 AD continuum における THK-5351 の集積と脳萎縮との関連の検討
国立長寿医療研究センター 岩田 香織
- 221 加齢に伴う健常者の THK5351 PET の所見変化
名古屋大学医学部神経内科 横井 孝政
- 222 PiB-PET の皮質平均集積度の縦断的变化に関する検討
国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部 中島 和敬
- 223 PiB PET の境界的な集積に対応する皮質平均 SUVR のカットオフ値の検討
藤田保健衛生大学 岡田 佑介
- 224 認知症診断におけるアミロイド-PADRE および PiB の整合性の初期検討
東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野 戸恒 智子

<アルツハイマー病 (治療, 予防, 治験)>

- 225 河内晩柑果皮含有オーラプテンによる記憶機能低下の予防効果
愛媛大学医学部老年・神経・総合診療内科学 大八木保政
- 226 デュラグルチドによる認知機能改善の可能性— Incretin's Neuroprotective Effect —
医療法人恵風会高岡病院 清水 勇雄

- 227 血中ドネペジル濃度上昇による徐脈が疑われた症例
香川大学医学部附属病院薬剤部 山口佳津騎
- 228 ドネペジル服用中に易転倒とジスキネジアを突然発症した高齢混合型認知症のラクナ梗塞
社会医療法人寿会富永病院脳神経内科 柏谷 嘉宏
- 229 アルツハイマー型認知症に対するリバスチグミンパッチ国内第4相試験（続報）
ノバルティスファーマ株式会社メディカル本部 上田 兼吾
- 230 アルツハイマー病患者におけるメマンチン投与開始時期による効果への影響
川崎医科大学神経内科学 久徳 弓子
- 231 アルツハイマー型認知症患者に対するメマンチン投与の定量脳波学的検討
香川大学医学部精神神経医学講座 森 崇洋
- 232 認知症治療薬の服薬継続率と脳血流低下画像との関連性について
社会医療法人志聖会総合犬山中央病院脳神経外科 荒木 有三
- 233 コリンエステラーゼ阻害剤変更によるアルツハイマー病患者への治療効果
岡山大学大学院脳神経内科学 太田 康之
- 234 アルツハイマー型認知症治療薬の併用療法の効果；51例3年間での検討
順天堂大区医学部附属浦安病院脳神経内科 志村 秀樹
- 235 血中Aβ除去によるAlzheimer病治療をめざして 血液透析患者の老人斑の特徴
藤田医科大学（藤田保健衛生大学）医療科学部臨床工学科 酒井 一由
- 236 血中Aβ除去によるアルツハイマー病治療：腹膜透析と単純血漿交換のAβ除去について
大垣市民病院臨床工学技術科 川地 宏志
- 237 血中Aβ除去による脳脊髄液Aβ濃度低下にシロスタゾール投与はどうか
藤田医科大学（藤田保健衛生大学）医療科学部臨床工学科 川口 和紀
- 238 Safety and pharmacokinetics of crenezumab in Mild-to-Moderate AD patients
Genentech, Inc. Helen Lin
- 239 Phase I Clinical Study of Crenezumab in Japanese Patients with AD
中外製薬株式会社 高野 泰樹
- <アルツハイマー病（臨床症候）>
- 240 Logopenic progressive aphasia が疑われる1例
富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学教室 木戸 幹雄
- 241 バウムテストで絵ではなく漢字を描出してしまう Chinese letter 現象に関する予備的研究
順天堂東京江東高齢者医療センターメンタルクリニック 笠貫 浩史
- 242 Pisa syndrome induced by switching donepezil to galantamine
足利赤十字病院神経精神科 三村 悠
- 243 アルツハイマー病におけるサルコペニアと四肢の筋量、筋力変化—重症度別による比較
東京医科大学病院高齢診療科 小川 裕介
- 244 認知症疾患にみられる振り返り徴候について
和歌山ろうさい病院脳神経内科 梶本 賀義

- 245 物忘れで発症した高齢者の2年後予後
名古屋第二赤十字病院神経内科 安井 敬三
- 246 日本人の preclinical AD の臨床的特徴
東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学 井原 涼子
- 247 アルツハイマー型認知症の嗅覚検査による診断／早期発見の試み
久留米大学高次脳疾患研究所 森田喜一郎
- 248 アルツハイマー型認知症の早期診断のための臨床的バイオマーカーの検索
国家公務員共済組合連合会虎の門病院高齢者総合診療部/認知症科 井桁 之総
- 249 神経変性疾患における嗅覚検査の意義
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 藤樫 舞子
- 250 初老期アルツハイマー型認知症の視空間認知障害は何で評価すべきか？
JCHO 東京高輪病院神経内科 津本 学
- 251 ABC 認知症スケールによる認知症治療薬変更後の反応性の検討
鳥取大学脳神経内科 和田 健二
- 252 アルツハイマー病においてコリンエステラーゼ阻害薬により改善する MMSE の下位項目
慶應義塾大学医学部神経内科 吉崎 崇仁
- 253 FCSRT 日本語版の開発
滋賀医科大学神経難病研究センター MR 医学研究部門 椎野 顯彦
- <レビー小体型認知症（治療、予防、治験）>
- 254 DLB 患者の運動障害に対するゾニサミドの有効性及び安全性の検討（長期投与試験）
横浜市立大学保健管理センター 小田原俊成
- 255 DLB の各運動症状に対するゾニサミドの効果：第2相・第3相試験のプール解析
大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部 丸山 秀徳
- 256 レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムへの治療介入に関する実態調査
神奈川歯科大学認知症・高齢者総合内科 眞鍋 雄太
- 257 レビー小体型認知症の運動症状に対するレボドパ 50-100 mg 少量治療の有効性について
まつい栄養&認知症クリニック 松井 豊
- 258 Noise Pareidolia Test はレビー小体型認知症へのドネペジルの効果を予測するか
済生会横浜市東部病院脳血管・神経内科 伊達 悠岳
- 259 レビー小体型認知症における修正型電気れいれん療法の有効性
砂川市立病院精神科 石田 智隆
- <レビー小体型認知症（臨床症候）>
- 260 失神で発症したレビー小体型認知症の1例 - Pure Autonomic Failure with Lewy bodies
総合上飯田第一病院 鶴飼 克行
- 261 トラマドール配合錠により幻覚、妄想が出現したレビー小体型病の2症例
川崎医科大学精神科学教室 田中 賀大

- 262 音楽性幻聴を呈したレビー小体型認知症の2症例の検討
国家公務員共済組合連合会三宿病院神経内科 清塚 鉄人
- 263 偶発的 REM sleep without atonia を示す高齢発症の精神疾患の臨床的特徴について
名古屋大学大学院精神医学分野 藤城 弘樹
- 264 複数回施行したノイズ・パレイドリアテストの検討
老年病研究所附属病院神経内科 梶原 剛
- 265 認知症の無いパーキンソン病における視覚認知特徴と臨床像：VOSPでの検討
名古屋大学脳とこころの研究センター 大嶽れい子
- 266 老年期うつ病評価尺度（GDS）を用いた初期パーキンソン病におけるうつと運動症状の検討
昭和大学横浜市北部病院内科 石垣征一郎
- 267 パーキンソン病における表情認知機能検査の検討
新宮市立医療センター神経内科 檜皮谷泰寛

<血管性認知症>

- 268 亜急性進行性に認知機能低下を示した脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症の1症例
一般社団法人至誠会第二病院神経内科 久保 昌史
- 269 病理学的に同定した進行性の白質病変を認めた脳アミロイドβ関連血管炎の2症例
新潟大学脳研究所神経内科 北原 匠
- 270 心房細動アブレーション治療における画像所見と認知機能の変化
三重大学大学院神経病態内科学 加藤奈津子
- 271 血管性認知症患者におけるFABの有用性について
新潟県立中央病院神経内科 手塚 敏之
- 272 3T MRIによる皮質小梗塞の検出と成因の考察
三重大学脳神経内科 石川 英洋
- 273 血管性認知症にアルコール依存症が合併していた1例
香川大学医学部附属病院精神神経医学講座 角友 佑豪
- 274 脳梗塞後認知機能障害の予測ツールとしてのCHADS2スコアとR2CHADS2スコア
国立循環器病研究センター脳神経内科 鷲田 和夫
- 275 脳卒中急性期認知機能障害に対しての免荷式リフトの使用効果
錦秀会阪和記念病院脳神経外科 小山 隆

<認知症全般（治療，予防，治験）>

- 276 MCIに対する抑肝散加陳皮半夏の認知機能に対する効果について2年から3年経過例の検討
まつもと脳神経・内科クリニック 松本 正人
- 277 認知症ケアチームへの薬剤師参画の有用性～メマンチンの適正使用における貢献～
大垣市民病院薬剤部 森 光輝
- 278 十全大補湯内服後に食欲が改善した認知症患者の1例
東京都済生会中央病院総合診療内科 小池 宙

- 279 Yokukansan for BPSD : Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
藤田保健衛生大学医学部認知症・高齢診療科 松永 慎史
- 280 やせ型糖尿病を特徴とする認知症患者に対する人参養栄湯とフレイルの栄養学的検討
まつい栄養 & 認知症クリニック 松井 育子
- 281 認知症の行動心理症状に対するアリピプラゾール液剤の有効性および安全性の検討
医療法人社団旭川圭泉会病院 森川 文淑
- 282 超高水圧加圧玄米の24ヶ月間摂取が高齢者の認知機能・情動に及ぼす影響－ヒト介入試験
島根大学医学部環境生理学 橋本 道男
- 283 著名な頻尿に対して適切な飲水指導が有効であった認知症の一例
国際医療福祉大学医学部神経内科／市川病院神経内科 内山 智之
- 284 当院での軽度認知機能障害患者に対する認知症予防体操（コグニサイズ）の効果
NTT 西日本大阪病院心療内科・精神科 梅田寿美代
- 285 認知低下を有する患者に対するグループエクササイズの効果
社会医療法人明和会中通りハビリテーション病院リハビリテーション部理学療法室 岡村 遥菜
- 286 認知機能が低下した人の刺繍作業における誤りの特徴と適切な援助方法の検討（第二報）
国立研究開発法人国立長寿医療研究センターリハビリテーション科部 村松隆二郎
- 287 認知症疾患医療センターでの特発性正常圧水頭症の診療
総合病院国保旭中央病院初期研修医 下濱 祥
- 288 フレイル、プレフレイル患者における認知症併存と予後
公益財団法人脳血管研究所美原記念病院認知症疾患医療センター 神澤 孝夫
- 289 回想機能を持った傾聴ロボットの開発と実証
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 近藤 和泉
- 290 佐渡市における和太鼓を用いた認知症予防事業：認知機能トレーニングとの比較
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 三浦 健
- 291 運動プログラムの定期的実施による認知機能および関連パラメータ変化に関する観察研究
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 富田 泰輔
- 292 MCIを含む健康高齢者に対する市と連携した生活習慣改善教室の有効性について
医療法人雄仁会加藤病院 加藤 隆郎
- 293 健常高齢者の介入前の前頭葉機能と前頭葉容積は体操の効果の予測因子となりうる
三重大学大学院医学系研究科認知症医療学 田部井賢一
- 294 長期的な身体活動と大脳皮質下病変との関連
国立長寿医療研究センター老年内科 大釜 典子
- 295 中高年層を対象とした抹茶継続摂取における認知機能改善効果の検討
株式会社伊藤園中央研究所 馬場 吉武
- 296 臨床研究に関わる神経心理検査評価者への教育
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 倉坪 和泉
- 297 Safety and Tolerability of Gantenerumab High-dose Open Label Extension Study
F. Hoffmann-La Roche Ltd Danielle Abi-Saab
- 298 Amyloid Pet Results of Gantenerumab High-dose Open Label Extension Studies
Roche Pharma Research and Early Development Gregory Klein

<認知症全般（臨床症候, BPSD）>

- 299 認知症患者に対するラメルテオン投与での睡眠導入剤の減量効果と転倒予防効果
長崎大学・院・運動障害リハビリテーション分野 佐藤 克也
- 300 入浴指導により便秘が改善され減薬が可能となったアルツハイマー型認知症の1例
医療法人大誠会内田病院 井上 宏貴
- 301 アルツハイマー型認知症女性患者の嫉妬妄想にメマンチンが有効であった一例
大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学 丸田 純平
- 302 低フェリチンであった貧血のない鉄欠乏症の高齢者における BPSD に対する鉄剤の有用性
医療法人山口病院（川越） 奥平 智之
- 303 認知症を疑われ当院物忘れ外来を受診した ADHD の症例について
医療法人社団宝樹会小豆島病院 大城 智睦
- 304 双極性障害に合併した認知機能障害が後に薬剤性と判明し ADL が回復した一例
一般財団法人精神医学研究所附属東京武蔵野病院 須佐 由子
- 305 低マンガン血症認知症患者における淡蒼球マンガン濃度
宇部リハビリテーション病院 沖野 基規
- 306 認知症患者の睡眠障害に関して一アクチグラフを用いた研究—
東京医科大学八王子医療センター高齢診療科 金谷 潔史
- 307 認知機能障害を有する患者における IADL の評価・解析
京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 下坂 桃代
- 308 DBD スケールと認知機能の関連の検討
一般社団法人巨樹の会新久喜総合病院 石井 美咲
- 309 サービスを拒否する認知症患者へのパーソナリティ障害の診断基準を用いた心理学的分析
日本鋼管病院神経内科 吉井 康裕
- 310 介護保険主治医意見書に基づく「認知症困りごと評価尺度-質問票」(BPSD+Q) の開発
社会福祉法人浴風会認知症介護研究・研修東京センター 藤生 大我
- 311 認知症の行動・心理症状 (BPSD) と脳血流の関連
公益財団法人鹿島病院精神科 関根 彩

<認知症全般（早期診断, MCI）>

- 312 認知症患者における嗅覚障害の研究（第2報）～病型タイプから見た考察～
日本大学薬学部 泉澤 恵
- 313 HDS-R と MOCA-J を用いた MCI の判別
岡山赤十字病院リハビリテーション科 安藤 研介
- 314 Cognitive Performance of the User eXperience-Trail Making Test (UX-TMT)
湘南慶育病院 小久保奈緒美
- 315 地域健診における軽度認知障害スクリーニング検査（続報）
弘前大学医学部附属病院医療技術部 中畑 直子
- 316 オンラインデータベースに登録された認知機能健常者における MCI の危険因子について
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 小川 雅代

- 317 MMSE, MoCA-J を用いて検出した糖尿病患者における早期認知障害 (MCI) の特徴
市立芦屋病院 片岡 政子
- 318 高齢者関節リウマチにおける軽度認知障害の検討
大阪体育大学体育学部健康・スポーツマネジメント学科 前島 悦子
- 319 軽度 AD 患者の生活行為障害の特徴と AD-ADL 評価表の実用性に関する考察
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 堀田 牧
- 320 高精度視線検出技術による注視点データ解析に基づいた定量的認知機能評価法の確立
大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 大山 茜
- 321 熊本地震後の MCI スクリーニング血液検査陽性率上昇について
武蔵ヶ丘病院 佐藤 正
- 322 もの忘れ外来患者における注意機能検査 (新ストループ検査) の指標と脳萎縮との関連
茨城県立中央病院看護局 渡辺めぐみ
- 323 MMSE の遅延再生と海馬傍回萎縮の関係について
金沢医科大学病院認知症センター 奥野太寿生
- 324 安静時機能的 MRI 検査の使用経験 = default mode net work の検討 =
医療法人和昌会貞本病院脳神経外科 松原 一郎
- 325 血清 NMR データを用いた新たなアルツハイマー病診断法の開発
日本医科大学千葉北総病院神経内科 山崎 峰雄
- 326 心理検査と脳画像データによる AD と DLB の鑑別の研究
福岡大学医学部神経内科学教室 山口裕美子
- 327 MCI の早期診断補助のための後期高齢者用 ECD-SPECT データベース作成とその有用性の検討
医療法人社団大和会平成扇病院 三ツ間小百合
- <てんかん>
- 328 レビー小体型認知症の診断基準を満たすが、高齢てんかんだった 1 例
東邦大学医療センター大森病院神経内科 高澤 隆紀
- 329 認知症、特発性正常圧水頭症を疑われ診断に苦慮したてんかん発作の一例
社会医療法人協和会北大阪病院脳神経外科 安田 守孝
- 330 抗てんかん薬投与後に重複記憶錯誤が改善した軽度認知障害の一例
横浜市総合保健医療センター精神科 塩崎 一昌
- 331 急性発症の失語症を呈し、症状軽減に数ヶ月間を要した非痙攣性てんかん重積の 2 例
兵庫県立姫路循環器病センター神経内科 喜多也寸志
- 332 入院を要した高齢者てんかんに関する検討—認知症との関連について—
京都認知症総合センター 川崎 照晃
- 333 高齢者てんかんの 3 テスラ MRI によるアルツハイマー病と生活習慣病のリスク検討
まつい栄養 & 認知症クリニック 松井 豊

<認知症に関連したその他の疾患>

- 334 硬膜動静脈瘻により，急激な認知機能障害とパーキンソニズムを呈した 67 歳男性の一例
日産厚生会玉川病院リハビリテーション科 日熊 麻耶
- 335 ジアゼパム長期内服により認知機能低下を来した一例
市立函館病院脳神経外科 大坂 美鈴
- 336 筋強直性ジストロフィー 1 型における脳体積減少と脳血流の相関についての検討
岡山赤十字病院神経内科 武久 康
- 337 慢性硬膜下血腫に対する漢方薬の有効性；再発と予後に関する検証
仙台東脳神経外科病院 山本 修三
- 338 Wernicke 脳症急性期における 99mTc-ECD 脳血流 SPECT 所見の検討
大分大学医学部神経内科学講座 麻生 泰弘
- 339 糖尿病性認知症と Alzheimer 病における筋力・筋質の比較検討
東京医科大学高齢総合医学分野 都河 明人

<認知症全般（地域連携）>

- 340 離島における認知症支援体制；三宅村での支援体制づくりのあゆみ
東京都健康長寿医療センター 今村 陽子
- 341 離島における認知症支援体制；離島が抱える課題と体制づくりを促す方法の検討
東京都健康長寿医療センター 宮前 史子
- 342 離島における認知症支援体制：神津島の多職種連携と課題
東京都健康長寿医療センター精神科 扇澤 史子
- 343 訪問診療における認知症の関わり
永生クリニック 山根 冠児
- 344 認知症研修認定薬剤師制度の研修総括と新たな研究への取り組み
(株) アインホールディングス 土居由有子
- 345 認知症サポート医の研修受講及び活動実態に関する調査
国立長寿医療研究センター 武田 章敬
- 346 地域における産官学民協働の認知症カフェの取り組みと今後の課題
薬樹株式会社 土志田敏伸
- 347 大阪市におけるスマートフォンアプリを用いた認知症サポーター活用の試み
大阪市福祉局高齢者施策部 金田 大太
- 348 認知症センターにおけるソーシャルワーカー介入を必要とした患者特性と支援内容の検討
金沢医科大学病院認知症センター 濱 大輔
- 349 京都認知症総合センターにおける認知症診療と患者・家族支援－他職種連携の視点から
京都認知症総合センタークリニック 柿本明日香
- 350 「新・京都式オレンジプラン」での当事者視点の浸透と地域連携体制の構築
京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学 西村 幸秀
- 351 福島市全包括めぐりの楽しさと効能—やっぱり face to face が大事でしょ！—
むつみ脳神経・耳鼻科クリニック（福島市オレンジプラン進行管理委員） 渡邊多佳子

- 352 認知症疾患医療センターを臨時適性検査で受診する高齢者の特徴
大阪市立弘済院附属病院認知症疾患医療センター 河原田洋次郎
- 353 認知症疾患医療センターにおける認知症サポートチームの活動
旭神経内科リハビリテーション病院千葉県認知症疾患医療センター 旭 俊臣
- 354 京都市西京区における認知症初期集中支援モデル事業の活動内容と課題
清仁会洛西シミズ病院神経内科 河本 恭裕
- 355 認知症疾患医療センター外来は治験・臨床研究の参加者募集に有用である
国立精神・神経医療研究センター病院認知症疾患医療センター 塚本 忠
- 356 認知症疾患医療センター主導の認知症初期集中支援チームの特性
東京都済生会中央病院認知症疾患医療センター 荒川 千晶
- 357 長崎市における認知症初期集中支援チームの現状と課題について
医療法人昌生会出口病院認知症疾患医療センター 出口 之
- 358 東京都認知症支援推進センターの役割
東京都健康長寿医療センター精神科 古田 光
- 359 大阪市における若年性認知症の人への支援～認知症地域支援推進員の活動から～
大阪市福祉局高齢者施策部 中西 亜紀
- 360 大阪市認知症初期集中支援推進事業からの報告 第2報 ～4年間2,593例の支援から～
大阪市福祉局高齢者施策部 多田 和代
- 361 福岡市認知症疾患医療センター指定後3年5か月間の現状
福岡大学病院精神神経科 梅田恵利子
- 362 認知症サポートチームでのMSWによるEAスクリーニングの試み
トヨタ記念病院 河合 由美
- 363 川西市における認知症患者の問題行動について
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 吉山 顕次
- <認知症全般（介護）>
- 364 認知症高齢者の家族が抱える介護場面での困りごと：文献レビューと面接調査から
福山大学人間文化学部 筒井明日香
- 365 認知症介護にかかわる家族の精神的健康と日常の回想との関連
帝塚山大学心理学部心理学科 奥村由美子
- 366 認知症のある高齢者を介護する家族に対する「オンライン介護者カウンセリング」の試み
かわしま神経内科クリニック 宮下公美子
- 367 認知症家族に対する介護者教育の効果はいつまで持続するか
東京医科大学高齢総合医学分野 櫻井 博文
- 368 認知症夫婦入院の有りかた
医療法人社団葛野会木野崎病院 北尾 淑恵
- 369 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症患者のレスパイト入院
微風会ビハーラ花の里病院神経内科 織田 雅也

<認知症全般（社会医学，認知症と運転）>

- 370 認知症ドライバーの早期発見
青森大学薬学部薬学科 大上 哲也
- 371 ドライビングシミュレーターを用いた認知症患者の自動車運転特性解析と中止指導
藤田保健衛生大学七栗記念病院内科 脇田 英明
- 372 高齢者にとって自動車運転は何なのか？～認知症センター初診患者からわかること～
金沢医科大学高齢医学 入谷 敦
- 373 当院認知症疾患医療センター受診者の運転状況の解析
総合リハビリテーションセンター・みどり病院神経内科 矢島 隆二
- 374 一般内科医による運転免許に係る認知症診断の現状
富山西総合病院 石橋 修
- 375 改正道路交通法施行後の自動車免許更新に対する相談についての当院での取り組み
獨協医科大学日光医療センター神経内科 渡邊 由佳
- 376 当院における認知症高齢者の運転免許に関する診断書作成の取り組み
伊万里有田共立病院脳神経外科 田中 達也
- 377 千葉県香取海匝地区での公安委員会提出用診断書作成の現状
総合病院国保旭中央病院認知症疾患医療センター 持田 英俊

<認知症全般（高齢者医療，その他）>

- 378 演題取り下げ
- 379 演題取り下げ
- 380 急性期病院における院内デイケアの効果
社会医療法人生長会ベルランド総合病院 石川 智子
- 381 がん患者の認知機能評価の重要性
和歌山県立医科大学附属病院緩和ケアセンター 大沢 恭子
- 382 大腿骨近位部骨折術後リハビリテーションと認知障害の関連性
金田病院 吉鷹 輝仁
- 383 介護老人保健施設入所中の認知症高齢者に対する習慣的な活動のための介入の効果
医療法人仁泉会介護老人保健施設ハートランド 小笠原 牧
- 384 本人らしさを重視したりハ介入により BPSD 軽減及び ADL 改善に至った一例
医療法人社団豊生会東苗穂病院リハビリテーション部 鹿内 風花
- 385 “もの忘れ外来”患者の通院中断に関わる因子
岡山大学病院脳神経内科 菱川 望
- 386 CDR と DASC-21 を同時に評価することで認知症の状態像の把握が効率的に行える
藤田保健衛生大学病院リハビリテーション部 西田 咲紀
- 387 DASC-21 で捉えた自己評価と他者評価の特徴～AD 群 MCI 群健常群の比較～
川崎医科大学附属病院認知症疾患医療センター 吉武 亜紀

- 388 認知症患者の不安感の質的分析
杏林大学医学部高齢医学教室 山田 如子
- 389 高齢者の社会ネットワークと認知機能との関連における抑うつへの媒介効果：中島町研究
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） 森 彩香
- 390 当院における DBD と DBD13 の検討
新久喜総合病院リハビリテーション科 前田 竜也
- 391 フレイル高齢者の入院期間における認知機能変化
国立長寿医療研究センター神経内科部 新畑 豊
- 392 高齢者の総合評価に適した生活状況評価尺度の開発：インターネット調査による予備検討
東北大学加齢医学研究所脳科学研究部門老年医学分野（東北大学病院加齢・老年病科） 富田 尚希
- 393 認知症重症度と ADL の関連の予備的調査
健康科学大学健康科学部作業療法学科 中西 康祐
- 394 地域在住高齢者の認知機能低下を反映する要素の検討 —各種検査を用いて—
大阪河崎リハビリテーション大学リハビリテーション学部 高野珠栄子
- 395 急性期病院における看護師の認知症、せん妄に対する意識の調査
日本医科大学多摩永山病院 柴田 直秀
- 396 入院時に容易に入手できる情報からせん妄を予測する
名古屋大学医学部附属病院地域連携・患者相談センター 中嶋 宏貴
- 397 せん妄の個別的なケアと多職種連携の在り方
北海道済生会小樽病院看護部 岸本 悦子
- 398 認知症施設の誤嚥窒息事例の検討
滋賀医科大学医学部社会医学講座法医学部門 古川 智之
- 399 摂食嚥下障害を有する認知症高齢者の MSW 退院支援
杏林大学医学部附属病院患者支援センター 名古屋恵美子
- 400 認知症摂食嚥下障害と胆泥
杏林大学医学部高齢医学 海老原孝枝
- 401 重度認知症患者における胃管栄養の肺炎発症率に与える影響
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学 竹之下慎太郎
- 402 精神科病院の入院患者における経管栄養使用の有無による生存期間の違い
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
- 403 高齢者胃癌手術における術後経過の関連因子の検討
名古屋大学医学部附属病院老年内科 柳川まどか
- 404 全国の救急告示病院を対象とした認知症の人の身体疾患診療に関する調査
国立長寿医療研究センター 武田 章敬
- 405 レセプトデータを利用したケアに紐づけされていない認知症患者把握の取り組み
三重大学医学部神経病態内科学 水谷あかね
- 406 京都山城総合医療センターにおける認知症入院患者への取り組み
京都山城総合医療センター神経内科 大島 洋一
- 407 認知症ケアチームによる身体拘束状況の把握と介入—初年度の報告—
名古屋市立東部医療センター神経内科 山田健太郎

- 408 当院における認知症ケアチーム立ち上げにあたっての病棟意識調査
香川県立中央病院地域医療連携課 矢野 裕子
- 409 認知症対応力向上の取り組み～多職種が強みを生かすチーム体制づくり～
トヨタ記念病院 小幡 志津

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 1～15
学 術 教 育 講 演 1～14
シ ン ポ ジ ウ ム 1～30
ホ ッ ト ト ピ ッ ク 徹 底 討 論
学 会 賞 受 賞 講 演

会長講演 10月13日(土) 15時00分~16時00分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F 大ホール)

アルツハイマー病の論点—基礎と臨床の観点から—

下濱 俊

札幌医科大学医学部神経内科学講座

人口の高齢化とともに日本の認知症の人の数は2025年には700万に達すると推定され、診療、介護、社会的支援から予防に至るまで、認知症に関わる問題について幅広い取り組みが求められている。認知症の最大の原因はアルツハイマー病である。1981年3月卒業の私は、亀山正邦先生のご指導の下に学位を取得したいと思い、1983年4月に大学院に入学した。先生から「今後は痴呆（認知症）が大きな問題だよ」とのお言葉もあり、大学院ではアルツハイマー病を研究することにした。その当時、現在私の友人であるWhitehouse博士らの研究成果からコリン仮説が提唱されつつあった時代であった。大学院ではアルツハイマー病における神経伝達物質受容体の研究を行い、1986年の熊本での第27回日本神経学会学術大会で亀山先生が御司会をされたシンポジウム「痴呆をめぐる最近の諸問題」で大学院3年目の私をシンポジストの一人として「老年痴呆と receptors」の題で発表する機会を与えていただいた。松下正明先生、井原康夫先生など著名な認知症研究者と並んで発表させていただいたことがその後の私の歩みの始まりであったように感じている。アルツハイマー病の病態研究は1906年のAlzheimer博士による症例報告に始まるが、抗認知症薬は1970年代後半から1980年代にかけての生化学的研究から生まれた。コリン仮説に基づくコリンエステラーゼ阻害薬とグルタミン酸神経毒仮説に基づくNMDA受容体拮抗薬の開発である。現在、アミロイドカスケード仮説に基づいた病態修飾薬の開発が精力的に進められている。このような病態研究の変遷の中での私どもの研究成果を振り返りながら、基礎と臨床の観点から、今後のアルツハイマー病の論点について考えてみたい。

特別講演 1 10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F 大ホール)

Reimagining dementia: neuroreflections on past, present, and future

Peter J. Whitehouse

Transdisciplinary Professor, Case Western Reserve University and University of Toronto

Neuroimaging from the microscope to MRI and PET have been powerful tools to explore the brain and conditions that cause dementia. Human imagination and narrative capacity are even more potent to rethinking and revaluing the social challenges ahead associated with cognitive impairment at all ages, but especially in the elderly. Seeing the big picture of social determinants of health, environmental degradation, and economic and political systems that emphasize material values and individualism will help us reframe how we think about dementia. We can ameliorate our own cognitive limitations in approaching dementia by expanding our mental temporal horizons intergenerativity and gaining transdisciplinary practical wisdom and humility. Biomedicine will play a role but needs to be more modest about claims of finding cures. Community-based, prevention-oriented programs to enhance learning and brain health will be key. The arts can enhance our neuroimagination and help create more age/dementia friendly communities in which we all can enhance our humanity and gain greater senses of purpose, joy and meaning (ikigai). Japan has and will continue to lead us into both more culturally grounded and spiritually deeper ways of meeting the challenges of aging. Reflecting on the past can help us create a more flourishing future.

特別講演 2 10月13日(土) 9時10分~10時00分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

Understanding Alzheimer's as a Disease of Chronic Oxidative Stress

George Perry

Dean and Professor, Semmes Foundation Distinguished University Chair in
Neurobiology College of Sciences, The University of Texas at San Antonio, San Antonio, TX

Alzheimer's disease is characterized pathologically by two principal hallmark lesions, the senile plaque and the neurofibrillary tangle. Since the identification of each over 100 years ago, the major protein components have been elucidated. This has led in turn to the elaboration of metabolic cascades involving amyloid- β production in the case of the senile plaque, and phosphorylated-tau protein in the case of the neurofibrillary tangle.

The pathogenesis and histogenesis of each have been the source of extensive investigation and some controversy in recent years, as both cascades have been implicated in the pathogenesis of Alzheimer's disease, relied upon in the diagnostic criteria for Alzheimer's disease at autopsy, and targeted for therapeutic intervention. With the accumulation of data and expansion of knowledge of the molecular biology of Alzheimer's disease, it appears that the enthusiasm for successful intervention has been premature. Our efforts have focused on metal and mitochondria abnormalities as a window to the disease. Results highlight homeostatic balance as essential to understanding the slow progression of chronic diseases that have their roots in mid-life.

We will detail the discovery and characterization of the major pathological lesions, their associated molecular biology, their relationship to clinical disease, and potential fundamental errors in understanding that may be leading scientific investigators in unintended directions.

プレナリーレクチャー 1 10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第2会場 ロイトン札幌3FロイトンホールA)

アルツハイマー病研究の進歩

西道 隆臣

理化学研究所脳神経科学センター

認知症の最も大きな危険因子は加齢です。大体70歳代後半から罹患率が上昇します。これは、「2025年頃までに認知症を予防しなければならない」ということを意味します。それは、団塊の世代(約200万人/年だそう)が2025年頃に70歳代後半に達するからです。現状のまま予防法が確立されなければ、認知症患者数が急増すると予想されます。しかも、新生児数は100万/年を切りましたから、ますます「支える側」が少なくなります。そうすると、社会保障制度は破綻に向かい、併せて、増税は避けられないでしょう。また、介護のために退職せざるおえない人たちが増え、労働人口が減少すると予想されます。2014年の時点で、認知症に対する国家的負担は14兆円とされ、2050年には50兆円近くに達すると予想されます。神経細胞は分裂後細胞であるため、一度変性したら、基本的に再生しません。また、「認知能力」は神経回路とその結合に存在します。これも、一度破壊されたら元には戻りません。認知症は典型的な神経変性疾患です。2025年までには約8年が残されていますが、臨床試験に最低5年を要すると考えると、3年で回答を見つけなければなりません。時間との闘いです。これは、言い換えれば、認知症を予防することができれば、増税がなくなり、社会保障制度における負担が減少することになります。本講演では、アルツハイマー病の発症機構を解説し、予防・治療へ向けた新しい戦略を展開します。

プレナリーレクチャー 2 10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第3会場 ロイトン札幌3FロイトンホールBC)

認知症の予防の現状と展望

玉岡 晃

筑波大学医学医療系神経内科学

2015年現在、認知症者は全世界で約4,700万人と推計されており、2050年には3倍になると見積もられている。また、認知症者にかかるコストは全世界で2015年では8,180億USドルと換算されている。従って、認知症の予防は喫緊の課題となっている。

認知症の予防には、薬物により認知症の根治あるいは発症抑制が可能となることが理想的である。一方、現在の薬物療法による有効性には限界があり、疾患修飾薬の開発も成功しているとは言いがたい。従って、現時点では、危険因子の抑制による認知症の発症予防が唯一の実施可能な予防法である。

認知症の危険因子の中で排除可能な可変因子の制御により、認知症の35%が予防可能であることが示された(Lancet, 2017)。これらの危険因子は年代により異なり、若年期は低い教育歴、中年期は難聴、高血圧、肥満、高齢期は喫煙、うつ、身体活動の低下、社会的孤立、糖尿病であった。これらの因子を削減することにより、認知予備力の向上および脳の障害や炎症の減少を介して認知症予防への有効性が期待できる。また、2015年に報告されたNICEガイドラインでは、中年期からの認知症予防には、禁煙、活動の向上、アルコール摂取の減少、食事バランスの改善、体重調整が推奨されており、高齢期においては、身体面、認知面、社会面における活動的なライフスタイルの重要性が増してくる。

以上のように、現在認知症の予防は疫学的研究から明らかにされた可変要因への介入が最も現実的であり、有効性も期待できると考えられる。一方、バイオマーカーの進歩により、認知症の過半数を占めるアルツハイマー病は、認知症が発症する20年以上前から脳内に $A\beta$ の沈着が始まる一連の病態スペクトラムであることが明らかにされ、 $A\beta$ の沈着との関係が深い糖尿病や高血圧の管理や身体活動については特に注目されている。また、 $A\beta$ の沈着を抑制する薬物を前臨床期(preclinical)から投与することも期待できる。

プレナリーレクチャー 3 10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第4会場 ロイトン札幌2Fエンプレスホール)

アルツハイマー病治療薬開発の現状と展望

岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科神経病理学

アルツハイマー病(AD)の分子レベルでの研究の進展により、 $A\beta$ やタウなどの病因分子が同定され、これらを標的とする疾患修飾療法(disease-modifying therapy; DMT)が本格的に開発され始めている。 $A\beta$ については γ 、 β セクレターゼ阻害薬による $A\beta$ の産生抑制、抗体による $A\beta$ 除去などの治療法が開発され、21世紀に入って大規模な治験も開始されているが、いまだ成功の得られた例はない。現在行われているADに対するDMTの治験は、認知症症状が顕在化する以前の軽度認知障害(MCI)期から軽症ADを対象とするもの、さらにそれに先行するプレクリニカルAD期(病理変化陽性だが無症候の時期)を対象とするものに大別される。このような早期段階を対象とする治験を成功させるためには、画像・バイオマーカーを含めたADの客観評価法の確立が重要となる。アミロイドPETイメージングや体液生化学マーカーなどを指標に取り入れ、AD進行過程のモニターと発症予測法の確立を目指そうとする大規模臨床観察研究AD Neuroimaging Initiative(ADNI)が米国で行われ、本邦でもJ-ADNI研究が成功裡に終了し、グローバル治験の基盤が確立されるとともに、とくにMCI期における日米の共通性が実証された。本講演では、AD超早期治療の実現に向けてデータの公開と活発な解析が始まったJ-ADNIの成果を論じるとともに、MCI-軽症AD期ならびにプレクリニカルADを対象とする、抗 $A\beta$ 薬などのDMTを用いたグローバル治験の現状と将来的な展望について紹介したい。

プレナリーレクチャー 4 10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

BPSD への対応はいかにすべきか—診療ガイドラインを越えて

新井 平伊

順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学

超高齢社会の中で、認知症は医学的のみならず社会的にも大きな関心をよび、またそれに伴って解決すべき喫緊の課題も数多く指摘されている。それらの中で、本講演では、認知症高齢者の生活の質(QOL)に直結するBPSDについて取り上げるが、診療ガイドラインやEBMを超えて、実臨床に根差した対応策を中心に論じたい。1. BPSDとは：国際老年精神医学会(IPA) BPSDの正しい理解なしでは、その正しい対応が取れるはずがない。2. 新オレンジプランと地域包括ケア 国家プロジェクトとして在宅医療を重視する中で、どのようにQOLを確保するのか？ 3. かかりつけ医と医療連携 地域の第一線で医療を担っているかかりつけ医の対応はいかなるものか？ 4. 非薬物療法の重要性 どのように介入するか、その前の情報収集が重要である 5. 薬物療法開始の前に重要なこと BPSDに影響を及ぼす因子は多彩であり、特に重要なものは何か？ 6. 薬物療法が必要な場合：非専門的アプローチ (1) 抗精神病薬は使えない？ 死亡率を高めるリスクが指摘されている抗精神病薬の使い方 (2) 緊急を要する場合はどうするか？ 重症のうつ状態や興奮が激しい場合はどうするか？ (3) 時間をかけられない場合は？ 薬物療法を始める必要が高い場合はどうするか？ (4) 上記(2)と(3)の間の場合は？ どのような方針で薬物療法を組み立てるか？ 7. 包括的医療の重要性：専門的アプローチ (1) 専門外来と家族療法 (2) 精神科デイケア (3) 精神科訪問看護 (4) 化学的身体拘束と物理的身体拘束：精神保健福祉法との関連で (5) 電気けいれん療法

プレナリーレクチャー 5 10月12日(金) 8時50分~9時40分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

医療・ケア現場が目指すべき道—一次世代に向けて必要なこと—

藤本 直規

医療法人藤本クリニック／連携型認知症疾患医療センター

私が1990年に「もの忘れ外来」を開設し29年がたった。医療とケアとが協働しながら、認知症医療を当事者主体の医療にすることを目標にしてきた。具体的には、受診時の本人・家族問診票、診断後の軽度期の非薬物治療である“心理教育”“もの忘れカフェ”“仕事の場”“本人・家族交流会”はいずれも本人の要望から始めたもので、発症初期から継続的に支援するために、病気の全経過をフォローする“非薬物療法”の軽度期での試みである。その後の進行期には、生活機能障害の軽減のために、年齢・疾患・重症度に応じた本人の声に配慮しながら、医学的根拠に基づいた認知機能障害に対するケアを、医療者は診療や家族支援の際に、ケアスタッフは介護現場で、それぞれ提供する必要がある。さらに、早期診断から全経過にわたって、適切な薬物治療、BPSDや身体疾患の治療、家族支援、終末期の看取りも含めた、必要な医療が途切れなく提供されるための“仕組み”としての多職種連携では、認知症医療を学んだ在宅医と専門医の連携で包括的な医療を目指し、必要時の自宅や介護現場への専門医の訪問と同時にケアスタッフとのアセスメントの共有化で、より正確な診断・治療を目指している。“認知症医療”の進歩は、DAT スキャンなどの検査手法の進歩、DLBの診断基準の改訂などにより、“一時的な意識の変容”を起こす症例では、てんかん、SASなどとDLBとの鑑別が必要となり、神経内科、耳鼻科、呼吸器内科などとの連携も行っている。本発表では、「もの忘れクリニック」19年間でやってきた、本人と家族の声を継続的に聞き取り、当事者と真正面から向き合いながらやってきた、診断、治療、認知症ケア、家族支援、連携、人材育成などの取り組みを紹介する。病気と向き合おうとする本人によって、医療者の認知症との向き合い方が変わっていく、これからの医療・ケア現場が目指すべき道について考えたい。

プレナリーレクチャー 6 10月13日(土) 9時10分~10時00分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

認知症の理解と克服に向けて

荒井 啓行

東北大学加齢医学研究所老年医学分野

アルツハイマー病 (AD) 症状改善薬として、塩酸ドネペジルなど4種類の薬剤が保険収載され、日常診療に広く用いられている。一方で、アミロイド蛋白の生成阻止、除去或いは凝集阻害などの薬理作用を有するAD疾患修飾薬登場への患者・家族の期待感は大きく、創薬メーカーでは開発への弛まぬ努力が続けられているが、いまだに第3相試験に成功した新薬は開発されていない。疾患修飾薬の新薬臨床試験を成功させるという最終目標を掲げ、2011年、米国 National Institute on Aging (NIA) と AD 協会は最新のバイオマーカーの知見を取り入れ、ADを3つの臨床病期に分類することを提唱した。即ち、発症前AD (Preclinical AD)、ADによる軽度認知障害 (MCI due to AD)、認知症を呈する段階のAD (AD dementia) である。さらに、ADの病理像は時間的・空間的連続性を以って変化する (Continuum) と考えられるため、上記のようなカテゴリカルな分類ではなく、A/T/Nの有無 (Aはアミロイド蓄積、Tは神経原線維変化形成、Nは神経変性所見) が「ADのBiological Definition」として2018年NIAとAD協会から提唱された。認知症の根本治療が困難な現状において、1) 認知症と共生する社会の実装化に向けて、認知症発症の予防専門士・専門医から認知症ケア専門士に至るすべてのステージに対応できる専門職の養成を強化すること；2) 地域包括支援センターなどの相談窓口を開設し、自治体による「認知症ケアパス」などの情報発信を進め、認知症になっても社会とのつながりの中で生活を続けられるような街づくりを考えたい。

参考文献 日本臨床 76巻増刊号1「実施診療のための最新認知症学」2018年1月20日発行

プレナリーレクチャー 7 10月13日(土) 9時10分~10時00分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

わが国における認知症対策の現状と課題

福田 祐典

厚生労働省健康局

認知症の方が安心して暮らせる社会を実現することは、今や世界共通の課題ですが、最速で高齢化が進む我が国こそ、社会を挙げた取組のモデルを示していかなければなりません。2014年11月に東京で開催されたG7認知症サミット・レガシー・イベントの挨拶において安倍総理はこのような認識のもと、我が国の認知症施策を加速するための新たな戦略の策定を指示しました。我が国では、2012年に認知症施策推進5か年計画を策定し、医療・介護等の基盤整備を進めてきましたが、新たな戦略は、厚生労働省だけでなく、政府一丸となって生活全体を支えるよう取り組むものとなりました。これが、今日の日本政府の基本計画である新オレンジプランであり、これに基づき、認知症研究、医療、ケア、啓発等の各般にわたる施策が展開され、着実に成果をあげつつあります。認知症という課題に取り組んでいくためには、各国が知恵を絞り、それを共有しなければなりません。例えば、我が国では、認知症の病態解明を進め、予防や治療の研究開発につなげるため、住民を対象とする追跡研究を全国に展開することが始まっています。これを基に、各国の取組と連携し、更に高い次元の成果を目指すことが求められています。また、我が国では、地域の人が正しい知識と理解を持って認知症の方や御家族を手助けできるよう、認知症サポーターの養成を進めており、国際的にも高く評価されています。英国やカナダでも、これを参考とした取組が進められていると聞いており、啓発、偏見除去、人権確保に資する日本発の優れた取り組みとして質的にも発展させつつ世界に継続して発信していく必要があります。プレナリーレクチャーでは、過去の医療と福祉の時に相克の歴史を乗り越え、今こそ「新たなケアと予防のモデル」の確立と均てん化のため、広汎に亘る研究が求められていること、成果に基づく計画と取り組みの状況についてお話する。

プレナリーレクチャー 8 10月13日(土) 9時10分~10時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)**脳小血管病と認知症の関連について; Update**

富本 秀和

三重大学医学研究科神経病態内科学

脳小血管は脳軟膜動脈の一部から細動脈, 毛細血管, 毛細血管後細・小静脈を含む。脳梗塞の原因としてはアテローム硬化症や心原性脳塞栓症などの主幹動脈病変が増えているのに対し, 脳小血管が原因となるラクナ梗塞は減少傾向にある。しかし, 認知症発症との関連では脳小血管の役割が大きいことが, 近年明らかになってきた。脳小血管病は Pantoni らにより 6 型に分類されているが, 圧倒的に多くは 1 型高血圧性脳小血管病と, 2 型脳アミロイド血管症である。7 Tesla MRI が登場し脳小血管そのものの描出が可能となった現代でも, 脳小血管の狭窄・閉塞などの病態を再現性良く描出することは容易ではない。このため, 脳小血管病の存在は, その結果生じる微小血管病変の存在から推測されている。高血圧性脳小血管病に起因するものとして, ラクナ梗塞, 白質病変, 深部型微小出血, 高血圧性脳出血があり, 脳アミロイド血管症に起因するものとして, 皮質下出血, 脳葉型微小出血, 限局型脳表ヘモジデリン沈着症, 皮質微小梗塞, 半卵円中心の血管周囲腔拡大などが知られている。これら微小血管病変の多くは認知機能低下のリスクとなることが報告されている。因みに, 皮質微小梗塞は認知症の発症を 2-5 倍増加させるが, 塞栓性機序により皮質微小梗塞が生じる場合があり, 脳小血管病 mimics として注意すべきである。鑑別ポイントとして, 塞栓性機序によるものは径 5 mm を超えて皮髄境界以下に進展しやすく, 病変が多発する傾向がある。

Binswanger 病は広範白質病変, ラクナ梗塞の多発による認知症であり, 古典的な高血圧性脳小血管病である。脳アミロイド血管症は脳血管に amyloid β ($A\beta$) が沈着する病態であり, アルツハイマー病にはほぼ必発である。 $A\beta$ は血管中膜内を血流と逆行性に, または血管周囲腔の中を順行性に脳外に搬出されている。 $A\beta$ が沈着した微小血管は炎症を併発することがあり, $A\beta$ の脳外クリアランス機構を障害する可能性がある。

プレナリーレクチャー 9 10月13日(土) 9時10分~10時00分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)**認知症の MRI 診断の現状と展望**

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

アルツハイマー病を中心とする認知症の診断においては, 臨床所見を補う意味で客観的な脳の画像診断が必須の検査となっている。構造をみる画像検査は認知症の早期診断や疾病の進行評価, および治療効果の判定に有用である。一方, 機能をみる画像検査は早期診断や鑑別診断, さらにには予後判定に有用といわれている。認知症において MRI は早期診断, 鑑別診断, および進行度評価に必須の検査法である。構造評価においては, 視覚にたよらないコンピュータによる萎縮の自動診断が日常臨床で可能である。一方, 3 次元 T1 強調画像から脳局所の体積測定や皮質厚測定も全自動で行われるようになり, 高分解能 T2 強調画像と組み合わせることにより側頭葉内側構造の海馬 CA1 や海馬台などの亜区域体積測定も可能となってきた。また, 3 次元 T1 強調画像から脳年齢も測定できるようになり, 実年齢との差異が認知症予防に役立つ可能性がある。MRI による機能画像も安静時 fMRI や Arterial Spin Labeling による脳血流画像により従来の核医学的手法に比べ放射線被ばくもなく簡便に得られるようになってきた。脳構造および機能画像は局所的な異常を捉えるばかりでなく, 連結解析により新たな情報を得ることができる。連結解析法には, シードとの相関に基づく方法, 独立成分分析法, およびグラフ理論に基づく方法がある。この中で, グラフ理論に基づく方法は全脳の構造および機能領域の相互の関係性を, 領域を取り囲むネットワークの観点から論じる理論である。脳におけるネットワークはスモールワールド性といった特徴的な構造を持つことが明らかとなっている。構造ネットワークは主に拡散テンソル画像により解析されてきたが, ルーチンで撮像される 3 次元 T1 強調画像を用いて個人レベルでもネットワーク解析が可能となった。以上, 認知症診療・研究に有用な MRI 画像およびその解析法について言及する。

プレナリーレクチャー 10 10月13日(土) 9時10分~10時00分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

認知症臨床研究の動向と展望

東海林 幹夫

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学

日本では超高齢化が著しく進行し、既に死亡数は出生数を超過している。日本の65歳以上の人口は現在27%、3,459万人である。全体の認知症有病率は15%で、80歳から5歳ずつ年齢が上がると20%、40%、60%、80%と20%ずつ増加する。認知症患者数は2020年には65歳以上の18%、631万人と予想され、日本の人口が1億人を下回る2050年には65歳以上が全人口の39%を占め、このうち認知症患者は28%、1,026万人と予測されている。この認知症の半数がAlzheimer病(AD)であり、軽度認知障害(Mild Cognitive impairment: MCI)と言われるAD予備軍がほぼ同数存在する。本邦では介護保険の開始と塩酸ドネペジルの発売を機に、全国各地のもの忘れ外来や集団検診も盛んとなり、デイケアやグループホームなどの施設、かかりつけ医、ケアマネージャやサポーターの育成などの社会的な支援制度も充実し、全国各地に新たに設置されつつある認知症疾患センターを中心とした地域ネットワークの形成の模索がなされている。認知機能障害には症候改善薬として3種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬(ACHEI)とNMDA受容体拮抗薬が軽度から高度ADに使用されている。ADの病態と診断・治療の面では、 $A\beta$ の代謝とその異常によるADの発症機序が明らかにされ、脳アミロイドやタウ蓄積の画像化や脳脊髄液バイオマーカーの開発などの重要な進展があり、より早期のADの診断が可能となった。これらの進歩のもとに本邦では認知症疾患治療ガイドラインが2017年に改訂され、ADとMCIの診断基準であるNIA/AA診断基準も本年改訂された。DIANやADNIなどのAD発症の自然経過とバイオマーカーの標準化を目指した国際共同体研究が進展しており、根本的な治療を目指した病態修飾薬の開発も進んでいる。本講演では、以上に述べた認知症臨床研究の最新の動向を紹介するとともに、今後の展望について紹介する。

プレナリーレクチャー 11 10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

Recent progress in microglia and exosome pathway as novel therapeutic targets of Alzheimer's disease

Tsuneya Ikezu

Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States

The neurofibrillary tangle is a pathological hallmark of Alzheimer's disease and primarily consists of hyperphosphorylated tau protein (pTau). pTau first appears in the entorhinal cortex in the pre-symptomatic stage, then gradually disseminates to the hippocampal region around the onset of clinical symptoms of AD. Halting this tau spread in the asymptomatic stage is a promising therapeutic approach for AD. The exosome is a small vesicle of 50-100 nm in diameter, enriched in ceramide, and is suggested to contain neuropathogenic proteins, such as tau protein. Our recent study has shown that microglia transduce tau aggregates into nearby neuronal cells via exosomal secretion, and that inhibition of the exosome synthesis or secretory pathway reduces tau dissemination. pTau was also identified in the exosomes in the cerebrospinal fluid and plasma in Alzheimer's disease patients, suggesting the potential value of exosomes as biomarkers of Alzheimer's disease. The protein and nucleic acid composition of extracellular vesicles isolated from human biospecimens may reveal cell type and disease-specific molecules that are useful for detection of the disease and understanding of the molecular machinery of the spread of disease-associated molecules in human.

プレナリーレクチャー 12 10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

認知症者の終末期医療をどう考えるか

会田 薫子

東京大学大学院人文社会系研究科死生学・応用倫理センター上廣講座

人生の最終段階におけるケア (EOL ケア: end-of-life care) の論理と倫理を認知症の場合について考える。EOL を含めあらゆる段階の治療とケアの論理の基礎には医学的に適切な理解とそれにもとづく判断がある。認知症の原因疾患は数多く、原因疾患によっては疾患のプロセスも症状も異なる。その医学的解明には今後の展開を待つべきところも少なくないが、少なくともその時代における到達点の知見で判断することが求められる。また、EOL の論理についても時代によって異なる理解がみられる。従来、患者が「終末期」にあるかどうかを判断するのは医師の仕事であった。そのため、医師の視点から終末期医療が行われてきた。しかし現代、「終末期」は「人生の最終段階 (エンドオブライフ)」という表現への転換が図られている。この用語の更新が意味しているのは視点の転換である。つまり、医師の視点ではなく患者本人の視点による状況の理解と判断が求められているのである。EOL ケアの倫理については、職業倫理と臨床倫理という2つの学問領域からのアプローチを念頭に置くことが大切である。専門職である各医療職にはそれぞれの領域の職業倫理綱領がある。各医療職はその綱領を患者に対応する際にもつ職業的な姿勢として認識し、医療・ケアチームとして臨床倫理の課題に対応する。それはつまり、一人ひとりの患者が直面する医療とケアに関する選択の場面において、チームとして意思決定を支援するということである。臨床倫理学は医療・ケアチームが患者・家族のためによりよい医療・ケア活動を行っていくために、一人ひとりの問題をどのように整理し、理解し、対応すべきかを具体的に考える営みの体系であり実践知である。近年、厚生省や各医学会から意思決定支援のための臨床倫理ガイドラインが次々に発表されている。当日はエンドオブライフの人工的水分・栄養補給法 (AHN) をめぐる問題を素材にこれらの課題について検討する。

プレナリーレクチャー 13 10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

認知症の神経病理

村山 繁雄

東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク (神経病理)

認知症と正常は連続的である。同様に高齢者において変性型認知症変化は連続的であり、血管病変に関しても同様である。さらに精神症状に分類される、うつ病の存在も重要である。高齢者ブレインバンクは、高齢者コホトリソースと、神経難病リソースに大別される。神経難病リソースで認知機能障害を伴う疾患としては、(認知症を伴う) 筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型変性症を代表とする TDP43 proteinopathy 群、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、global glial tuopathy, Pick 病等の primary tauopathy 群に加え、多系統萎縮症が代表であるが、本講では名前を挙げるのみとする。また血管性認知症についても、Binswanger 型白質脳症、多発性脳梗塞性認知症、戦略拠点破壊型認知症が有名だがこれも名前を挙げるのみとする。当センターでは入院患者全例に DASK を行うことで、認知機能の包括的評価を行っている。またもの忘れ外来受診者で、サロゲートバイオマーカー診断適応と考えられる症例には、標準神経心理検査、髄液バイオマーカーと apoE phenotyping, MRI VSRAD, SPECT eZis, DLB 疑い例には MIBG 心筋シンチと DAT を行っている。また回診で神経学的所見を確認し、もの忘れカンファで診断を確定している。FTD, PIB PET に関しては、長期フォローできる症例を前提にリクルートしている。これら長期フォロー例にはブレインバンク生前同意のコーディネーションを行い、同意者には治験を含む前方縦断研究へリクルートしている。開頭剖検例にはできる限り AI を撮像する努力をしている。また老化性変化の網羅的検索を全身で行っている。この蓄積より明らかになってきたことは、連続的に変化する老化・認知症を、包括的に評価していくことの重要性である。当日はその点を中心テーマとしたい。

プレナリーレクチャー 14 10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第5会場 ロイトン札幌2Fリージェントホール)**糖尿病と認知症**

羽生 春夫

東京医科大学医学部高齢総合医学分野

多くの疫学研究で2型糖尿病(DM)は血管性認知症(VaD)ばかりではなくアルツハイマー病(AD)の発症リスクも高めることが示されている。基礎研究でも、インスリン抵抗性やインスリンシグナル伝達の障害がA β の沈着やリン酸化タウの発現を促進する機序が推定されている。しかし、多くの病理学的研究では、DMによってアミロイド斑や神経原線維変化の出現は増大しておらず、むしろDMのみられない場合よりも少ないという報告も少なくない。これは、DMを伴う認知症には、前述したインスリン代謝異常がAD病理を促進する機序の他に、動脈硬化や脳梗塞などの血管性病変、さらに糖毒性や酸化ストレス、AGEなどによる代謝性病変などがいわゆる“合わせ技”として神経細胞障害に関与しているためと推察される。しかし、個々の患者で、これらの背景病理の占めるウエイトは異なり、それぞれ臨床症候や経過、画像所見なども異なってくる。この中に、AD病理や循環障害よりも糖代謝異常が認知症の発症に深く関与している病型があり、我々はこれを“糖尿病性認知症”と呼んでいる。本症は血糖コントロールが不良で、適切な血糖管理によって注意や遂行などの認知機能は一時的に改善されることも多い。通常、脳血管性病変が認められないかあっても軽微であるが、ADの特徴的な脳画像所見や脳脊髄液所見を呈することは少ない。最近のPET研究によれば、アミロイド集積は少なく、「タウオパシー+非特異的神経細胞障害」が背景病理として推測されている。本症はDMによる認知症の究極の臨床病型と考えられ、DMを伴う認知症患者の10%前後を占めると推測される。DMと認知症の間には密接な病態学的関連がみられるが、適切な治療やケアを考える際には、背景病理を考慮した対応が必要である。

プレナリーレクチャー 15 10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第6会場 ロイトン札幌2Fハイネスホール)**PSP と CBD : an update**

下畑 享良

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

現在、大脳皮質基底核変性症(CBD)は病理診断名、大脳皮質基底核症候群(CBS)は臨床診断名として使用されている。2013年、CBDの臨床診断基準(Armstrong基準)が提唱され、CBS、前頭葉性行動・空間症候群、非流暢/失文法型原発性進行性失語、進行性核上性麻痺症候群の4つの臨床病型に分類されたが、この診断基準の発症早期の感度は低く、特異度も高くないことが明らかになっている。CBDに関する近年のトピックスとしては、疾患感受性遺伝子が報告され、CBDとPSPに共通する2つ目の遺伝子としてMOBP遺伝子が同定されたこと、ならびにCBDの罹病期間は10ヶ月から16年まで多様で、長期生存例では3R/4Rタウパターンになりうることが挙げられる。一方、進行性核上性麻痺(PSP)は、1964年、垂直性核上性眼球運動障害、姿勢保持障害、易転倒性を主徴とする疾患として報告されたが、その後、多数の臨床病型が報告された。本邦では、病初期から小脳症状を呈するPSP-Cが報告された。また2017年、MDSによる新PSP診断基準が発表されたが、種々の病型を包括するため非常に複雑なものになっている。PSPに関する近年のトピックスとしては、環境因子の存在が初めて確認されたこと、FTDP-17に対する検討により、タウ遺伝子変異とタウ病理サブタイプの対応が明らかになり、孤発例タウオパシーの病態解明につながる可能性があることが挙げられる。結論として、CBDおよびPSPのいずれの疾患においても、病態抑止療法の実現に向けて、疾患概念や診断基準、病型分類が大きく変わってきたこと、正確な診断を実現する上で類似の表現型を呈するmimicsの検討が進んだこと、MAPT遺伝子解析、PETを介して、蓄積するタウのタイプと病理所見・臨床像とが対応している可能性が示されていることを理解する必要がある。

学術教育講演 1 10月12日(金) 9時00分~9時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)**総論：認知症、軽度認知障害、プレクリニカルステージの概念**

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

かつて Alzheimer 病は血管性認知症などの他の認知症疾患が除外された健忘を中心とする複数の認知機能障害を呈する臨床症候群を指していた。1990年代に症状改善薬が登場し、認知症診療は治療の時代に突入した。基礎医学の進歩とともに Alzheimer 病の病態解明も進み、根本的治療を目指す疾患修飾薬の開発も行われた。疫学研究からは認知症の危険因子や防御因子が抽出され、介入研究も行われるようになってきた。1990年代後半には健常人より認知症へ進行しやすい認知症予備群が抽出され、軽度認知障害の概念が浸透し、漠然としていた認知症の前駆段階が明確化された。軽度認知障害が明確化されたことで生活障害をきたす認知症と軽度認知障害の差も明確にされるようになった。また、脳脊髄液や PET 画像等を用いて Alzheimer 病理過程を的確に反映するバイオマーカー開発も進んだ。かつては認知症疾患の鑑別診断の精度を上げる目的として開発されていたが、軽度認知障害の段階から病的変化を捉えることが分かり、バイオマーカーにより背景病理を推定した軽度認知障害の診断も可能となった。健常→軽度認知障害→認知症の過程を想定した疾患修飾薬の臨床試験も盛んに行われるようになった。このような中、軽度認知障害が疾患修飾薬の適切な介入時期であるのか議論されるようになり、軽度認知障害の時期より早い段階、すなわち、無症状あるいは軽度認知障害に至らない程度のごく軽微な認知機能低下の水準にある健常者に対してバイオマーカーにより Alzheimer 病理過程の有無を推定し、その変化を有する状態をプレクリニカルステージとする概念が提出された。現在、研究分野では Alzheimer 病の概念は健常→プレクリニカルステージ→軽度認知障害→認知症の全過程で捉えるように拡大した。これらの概念は Alzheimer 病以外にも適応されるようになっている。本講演では、認知症、軽度認知障害、プレクリニカルステージについて概説する。

学術教育講演 2 10月12日(金) 10時00分~10時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)**認知症の原因と鑑別診断**

松川 則之

名古屋市立大学医学部神経内科学

認知症診断は、症候学的診断と原因診断(背景病理含む)が混在して用いられることが多い。本教育講演では、神経症候学・画像評価および採血検査等から日常臨床においてどこまで原因診断が可能かを考えてみたい。症候学的診断は問診および神経診察により、記憶・遂行機能・言語・計算・視空間認知・行為や社会的認知、更には行動・心理症状や総合的日常生活能力の評価が重要である。認知機能評価には、MMSE・日本語版 MoCA・ADAS-Jcog 等による複合的機能評価スケールが広く用いられる。特異的検査として、Wechsler 記憶検査(全般記憶)・Rey 複雑図形検査(視覚性記憶)・標準失語症検査(言語)・標準高次視覚検査(視空間認知)・FAB や Wisconsin カード分類検査(前頭葉機能)などが用いられる。また、行動・心理症状や総合的日常生活能力評価は、Neuropsychiatric Inventory(心理)、Instrumental Activities of Daily Living Scale(ADL) や Clinical Dementia Rating(全般)を用いて行われる。原因診断は症候的特徴に、各種検査情報を加味して推測される。画像診断は、形態画像と機能画像(脳血流シンチ・DATSCAN・MIBG 心筋シンチなど)が広く用いられる。形態画像では、脳血管障害・脳腫瘍・正常圧水頭症診断を始め、疾患特異的信号変化や神経症候に一致した特異的萎縮を確認できる。機能画像は神経症候に一致した部位の機能不全の他に、パーキンソン病関連疾患の診断に有用性が高い。内科疾患は、採血により内分泌疾患・感染・ビタミン欠乏等の評価が可能であり、薬剤関連は問診が重要である。変性性疾患では、髄液中アミロイド $\beta 42$ 、リン酸化タウ蛋白、14-3-3 蛋白、プリオン蛋白などが有用である。また、家族性疾患ではいくつかの原因遺伝子が明らかになった。これらの情報を基に、より正確な診断(原因診断)を目指した臨床が行われている。

学術教育講演 3 10月12日(金) 11時00分~11時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)**認知症の治療・介護総論：重症度と重症度別対応**

小田原 俊成

横浜市立大学保健管理センター

認知症の重症度判定は、認知症者の治療やケアを考える上で極めて重要である。アルツハイマー型認知症(AD)治療薬は、重症度により使用可能な薬剤や用量が異なる。また、基本的日常生活動作(ADL)や社会機能の障害の程度が重症度に反映されることから、重症度判定はケア計画の策定や生活支援の内容を検討するのに役立つ。重症度判定には、国際的に臨床認知症尺度(Clinical Dementia Rating: CDR)が使用されることが多い。CDRは、記憶、見当識、判断力と問題解決能力、地域生活、家庭生活、介護状況の6項目について、介護者への半構造化面接に基づき判定する評価法である。各項目を評価後、全体として、0:健常、0.5:認知症疑い(軽度認知障害)、1:軽度認知症、2:中等度認知症、3:重度認知症の5段階にいずれかに分類する。また、MMSEとDASC21を利用することにより、より簡便な重症度判定を行う方法も提案されている。FAST(Functional Assessment Staging)は、認知障害を含む日常生活機能全般を評価することにより、ADの重症度判定に用いられる。正常~高度の7段階に病期を分類し、家族や介護者から生活の状況を確認することで判定可能である。軽度・中等度の段階とは、前者はADLは自立しているが社会的・手段的ADLに支障がある状態で、後者は基本的ADLにも障害があり、日常生活にもある程度の介護が必要な状態である。地域在住認知症者を対象としたケースマネジメントに関する海外のRCTのレビューによれば、短期的な施設入所や介護費用の削減に効果が見られたことが報告されている。また、疾病教育、相互支援、ピアサポートによる認知症者のQOL改善効果が報告されている。さらに、介護者に対する教育介入による介護負担や抑うつ状態の改善効果も認められている。重度の段階では、身体管理の必要性が増すため、介護環境の選択とともに、介護者支援、当事者の苦痛緩和を重視した終末期医療・ケアの提供が必要である。

学術教育講演 4 10月12日(金) 13時30分~14時20分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)**アルツハイマー型認知症**

松原 悦朗

大分大学医学部医学科神経内科学講座

認知症の代表的疾患であるアルツハイマー型認知症は、原因蛋白の立体構造異常に起因した発症基盤を有するコンフォメーション病の代表格である。これまでこの発症病態生理(アミロイドカスケード仮説)を基盤としてその治療標的を設定した疾患修飾薬開発が進められてきた。この最も上流に位置するアミロイドβ(Aβ)を標的とする疾患修飾薬が、治療ばかりでなく、発症抑止薬としての効果が期待されている。その想定される薬効発現機序はAβの産生抑制・分解促進・脳外へのクリアランス促進・重合阻止・貪食促進と多岐にわたるが、標的分子設定が最も肝要である。こうした観点で、Aβオリゴマー形成が、その脳内蓄積、さらには神経変性、神経脱落、また致死性のタウカスケードへと続く一連の病的カスケードの引き金となり、アルツハイマー型認知症を引き起こす最有力候補と考えられている。本学術教育講演では、演者が開発した抗Aβオリゴマー抗体の基礎研究から、現在のヒト第一相臨床試験実施にいたるまでの創薬開発プロセスに加え、自験データを中心に現在進めている先制医療を標的とした治療と画像バイオマーカーの融合や薬剤開発に焦点をあて、アルツハイマー型認知症の現状と将来に向けた展望を整理する。

学術教育講演 5 10月12日(金) 14時30分~15時20分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)**レビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病**本井 ゆみ子^{1),2)}¹⁾順天堂大学大学院認知症・診断・予防治療学講座, ²⁾順天堂大学脳神経内科

レビー小体病は大脳皮質に広範なレビー小体の出現と進行性認知症を特徴とする疾患として小阪らにより報告された疾患である。レビー小体型認知症 (DLB) と、パーキンソン病としての経過後に認知症を発症した認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) に分けられる。両者はレビー小体に加え、アルツハイマー神経原線維変化、アミロイド斑が出現し病理学的には一つの疾患スペクトラムに属する。臨床的には DLB は認知機能の変動、具体的な幻視、レム睡眠行動障害 (RBD)、パーキンソニズムを中核とし、自律神経障害など多様な症状を呈する。初期には、記憶障害よりも注意、遂行、視空間認知機能障害が目立つ。バイオロジカルマーカーとしてドパーミントランスporterシンチグラフィと MIBG シンチグラフィが診断に有用である。DLB の治療は多彩な症状に対して行われ認知機能障害についてはコリンエステラーゼ阻害剤が第一選択となるが、行動・心理症状に対しては抑肝散や非定型抗精神病薬を薬剤過敏性に注意しながら投与する。RBD に対してはクロナゼパムの効果が報告されているが、ラメルテオンが有効だった症例報告がある。パーキンソニズムに対してはレボドパが推奨されるが精神症状の悪化を来しやすいので低用量が推奨される。ドパミンアゴニストの使用は精神症状の悪化を来しやすいため特に注意が必要とされる。非薬物的介入として BPSD に対して、パーソンセンタードケアを基本としたアプローチやケアの改善、介護アドバイス、介護者への支援、ストレスマネジメントも有用である。PDD の運動症状に対してはレボドパ治療を中心にすることが原則である。病理学的には同一スペクトラムである DLB と PDD は臨床経過および症状は多彩である。本講演は自験例を提示しその治療の実際についても議論したい。

学術教育講演 6 10月12日(金) 15時30分~16時20分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)**諸制度を活用して認知症患者を地域で見守る**

和泉 唯信

徳島大学病院神経内科

認知症疾患が急増しており認知症疾患医療センターや初期集中支援チームなども整備されている。医療法人微風会は広島県北部の三次市に所在し療養型病床 300 床を有するビハークの里病院と認知症や神経難病の外来診療を行う三次神経内科クリニック花の里を運営している。三次神経内科クリニック花の里は広島県では唯一の連携型認知症疾患医療センターに指定されている。このクリニックにおいて認知症の診断、治療を行い逆紹介によってかかりつけ医に診療を継続していただくことも推進している。さらに電話および対面相談、クリニック内での認知症カフェも開催している。連携型の認知症疾患医療センターは全国でもまだ多くはないが地域連携の推進役になりうると考えられる。広島県では、県内の認知症疾患医療センターで発行する認知症地域連携パス (ひろしまオレンジパスポート) がある。患者・家族、医療・福祉の多職種が記入して連絡し合い、生活状況を把握することによって、よりよい認知症ケアを実現するための広島県共通のツールであり認知症患者と家族を支えている。さらに 2016 年 11 月から開始されたみよし市認知症初期集中支援チームとの連携も進めている。微風会の連携法人である社会福祉法人慈照会で利用者の要介護度の推移を検討してみた。認知症を発症してからは年々要介護度が高くなりながらも近年は独居認知症患者が増加している。これらの利用者の在宅生活を維持するための介護保険制度での実践を紹介する。介護保険制度は認知症患者のケアの実践には欠かせないものであるが認知症予防には有用ではない。そのため慈照会では収益事業も行い会費を徴収してのトレーニング、趣味、旅行なども実施している。2011 年 9 月開始から現在までの総会員数は 236 名で継続している会員は 112 名 (平均年齢 75.7 歳、女性 105 名)。継続会員のうち介護保険を利用しているのは 14 名にとどまった。

学術教育講演 7 10月13日(土) 9時10分～10時00分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)

進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症

池田 佳生

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

パーキンソン病以外の神経変性疾患のうち、パーキンソニズムを部分症状として呈する疾患に多系統萎縮症、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) や大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) などがある。パーキンソン病と多系統萎縮症の脳内には α シヌクレインが蓄積するためシヌクレイノパチーと称され、PSPとCBDにはリン酸化タウ(4リピートタウ)が蓄積するためタウオパチーと称される。PSPにはプロトタイプのリチャードソン症候群、パーキンソン病に酷似する病型(PSP-P)、早期からのすくみ足の特徴とする純粋無動症型、小脳失調が目立つ病型(PSP-C)、CBDに類似する病型など臨床スペクトラムが広く、鑑別診断が困難な場合もある。CBDは失語や失行などの大脳皮質症候、左右差の大きい錐体外路徴候や他人の手徴候などを特徴とする。臨床的にPSPとCBDはオーバーラップを認めるが、病理組織学的には両者に差異も認める。CBDは本来、病理学的に診断が確定されるが、臨床的にCBDと診断された症例は病理学的にはアルツハイマー病、前頭側頭葉変性症やPSP等であることも知られており、CBDの臨床的特徴を持つ疾患は、大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome: CBS)と呼称されるようになった。PSPとCBS/CBDは共に認知機能障害を呈し、類似点も存在するが、各々の典型例では臨床的問題点とその対処法も異なるため、神経診察と脳画像検査所見から総合的に判断して鑑別診断に努めることが重要である。本講演ではPSPとCBS/CBDに関する基本的事項について解説を行う。

学術教育講演 8 10月13日(土) 10時20分～11時10分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)

嗜銀顆粒性認知症, 神経原線維変化型老年期認知症

— 一次世代タウPETプローブの可能性 —

伊東 大介

慶應義塾大学医学部神経内科

β アミロイドを標的とするアルツハイマー病(AD)臨床治験のほとんどで有効性を示せていない中、タウ蛋白に対する病態評価、治療戦略確立の重要性は疑う余地がない。病理学的に認知症の重症度と相関する蓄積蛋白はタウであり、神経脱落を導く中核分子であると従来から考えられていた。すなわち症状が顕在化したADではタウ病変の制御こそが本質的な治療ターゲットと考えられる。一方、臨床的にほぼ確実なADと診断される症例でも約2割がアミロイドイメージング陰性であり、これまでの抗アミロイド療法による臨床治験の解釈を複雑にさせている。その中で、顕著な老人斑を伴わずタウの蓄積を病理学的特徴とし臨床的にADと鑑別を要する疾患群の理解と認識は重要である。特に、嗜銀顆粒性認知症と神経原線維変化型老年期認知症は、実臨床でも相当数の割合を占める疾患であり、治療、予後の推定でも慎重を要する疾患である。また、近年注目されている慢性外傷性脳症(Chronic Traumatic Encephalopathy)で脳の広汎な部位に神経原線維変化を示す例が多数報告され、タウオパチーの分子メカニズムを理解するうえで極めて重要な疾患といえる。一方、我が国を含めた技術開発によりタウ病変の画像化が可能となり、上記疾患の正確な診断、鑑別が可能となりつつある。現在、より特異性、利便性の高い次世代タウPETプローブの開発が進められている。特に、神経原線維変化だけでなく多種のタウ蛋白凝集体を可視化できるトレーサーは、より正確な認知症診断とともに質の高い臨床治験の強力なツールとなると期待されている。本講演では、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型老年期認知症を中心とした非アルツハイマー病タウオパチーの臨床的特徴を概説するとともに、次世代タウPETプローブの可能性について論ずる。

学術教育講演 9 10月13日(土) 11時20分~12時10分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)**前頭側頭葉変性症**

新井 哲明

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) あるいは前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLN) は、前頭・側頭葉に局限した進行性の神経変性をきたし、特有の行動障害や言語障害、認知機能障害を呈する症候群である。用語的に臨床診断名には FTD を、病理診断名には FTLN を用いることが多い。FTD は、行動異常型 FTD (behavioral variant FTD: bvFTD)、意味性認知症 (semantic dementia: SD)、進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia: PNFA) の 3 型に分類される。FTLN は神経細胞あるいはグリア細胞内に封入体を形成する蛋白質の種類によって分類され、主に FTLN-tau、FTLN-TDP、FTLN-FUS の 3 つの病理グループがある。tau と TDP-43 は、その凝集物の構造 (conformation) の違いが臨床病理像を規定する点や病変が伝播する点などプリオンとの類似性が認められる。現時点では FTD の根本的な治療薬がないことから、言語療法やルーティーン化療法等の非薬物療法および対症療法的な薬物療法の組み合わせにより治療を行う。

学術教育講演 10 10月13日(土) 16時20分~17時10分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)**成人白質変化と認知症 遺伝性成人白質脳症の知見から**

小野寺 理

新潟大学脳研究所神経内科

脳の白質病変は、従来、白質病変は、大血管の狭窄性病変による末梢の循環不全として考えられてきた。しかし、小血管のみを侵す、遺伝性脳小血管病の発見により、小血管は大血管と異なる分子機構を持ち、病変の首座となりうることを示された。さらに、遺伝性脳小血管病では、小血管の病態は、臓器毎に明瞭に異なる。この事実は、小血管に臓器特性があることを示している。これらの事から、従来いわれていた Binswanger 病、ラクナ梗塞、等を包括する概念として脳小血管病が唱えられている。本症の頻度は高く、全く小血管病変を持たない物は、45 歳以上では、僅か 5% であるとさえ言われている。さらに、画像所見が類似する多くの成人発症白質脳症の原因遺伝子も単離され、小血管のみでは無く、神経小血管単位を構成するグリア細胞の異常によっても類似の画像所見を示すことが明らかとなった。つまり混沌としていた成人発症の非代謝性白質脳症が、神経血管単位を構成する様々な細胞の分子病態で解明されつつある。一方、本症の定義は、画像所見が先行し、臨床症状との関係は、まだ不明瞭である。その理由は、我々が、神経小血管単位の機能障害が引き起こす臨床症状を計る術を持ち得ていないことにある。従来、臨床神経学は、特定の疾患は、特定の臨床症状を呈するという考えの元、進められてきた。これは、混沌とした神経症状から、疾患をあぶり出すのに有益で有り、特に変性疾患の理解においては、成功を収めた。しかし、変性疾患は、その変化が、システム選択性を持つという性質故に、この手法が成功したと言える。一方、血管障害では、大血管の障害や特定の小血管の障害では、血管支配領域の機能欠損という見方から、症状と病変部位という考え方が可能であった。しかし、神経血管単位の異常を理解するには、新たな病態の捉え方が必要となる。

学術教育講演 11 10月13日(土) 17時20分~18時10分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)

感染症と認知症

原 英夫

佐賀大学医学部神経内科

認知症の鑑別診断に重要な内科的疾患の1つに感染症が挙げられる。急性期のウイルス性・化膿性髄膜炎・脳炎の診断は比較的容易であるが、慢性の経過をたどる結核性や真菌性髄膜炎では慎重に検査を行う必要がある。これらの疾患では認知症の症状を示す段階では脳病変が進行しており、また治療抵抗性を示すことがしばしば経験される。今回、慢性の結核性脳炎で治療に難渋した症例を提示する。HIVに関連する認知障害は、HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) と総称され、これには無症候性認知障害 (asymptomatic neurocognitive impairment; ANI)、軽度神経認知障害 (mild neurocognitive disorder; MND)、HIV 関連認知症 (HIV-associated dementia; HAD) が含まれる。日和見感染症や脳原発悪性リンパ腫などによる中枢神経障害とは無関係に、HIV が直接関与して進行性の認知機能障害を来す病態の他に、JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) や、HIV 治療過程に起こる免疫再構築症候群なども認知機能障害を来すことが知られている。最近、爆発的に感染が蔓延してきている梅毒も中枢神経の障害を慢性の経過で起こす。実質性の梅毒に加え辺縁系脳炎のような病態を呈する例もあり注意が必要である。神経梅毒の診断プロセスも含めて解説する。稀な疾患ではあるが急速な認知障害を来すプリオン病については新たに作成された診療ガイドラインを基に検査、診断について解説する。認知障害以外の症状を初期に呈する遺伝性プリオン病について症例を提示し報告する。

学術教育講演 12 10月14日(日) 9時00分~9時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)

血管性認知症を取り巻く問題と展望

寺山 靖夫

岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野

小生の留学時、加齢に伴う認知機能と脳循環の変化を追いつけた数十年にわたる膨大な経時的データの解析を行う上で難儀したのが、一人ひとりの患者で時にはAD、翌年にはVaD (以前はMID) と診察ごとに変わる診断名であった。

特にVaD研究においては疾患分類や診断基準のあいまいさ、脳血管病理と認知機能障害との関連に関する議論、明確な治療ターゲットが存在しないことがその進歩を妨げてきた。

VaD研究の問題点として、

- 1) VaDとAD病理の関係性は確立されているが、未だに両者間の発症メカニズムにおける関係性が確立されていない。
- 2) 認知症の正確な病型診断は剖検を除けばそれほど容易ではない。
- 3) 髄液のアミロイドやタウがAD診断マーカーであるのに対してVaDでは、metalloproteinase、炎症マーカーなどが提唱されてはいるが未だ確立されたものはない。
- 4) 認知症の遺伝子研究のほとんどはADにかかわるもので、VaDの遺伝子研究のほとんどはCADASILに代表される稀な遺伝性疾患である。

などがある。

これに対して、最近、VCID (vascular contributions to cognitive impairment and dementia) という概念が提唱され、脳内の小血管病として認知症をとらえる動きが高まってきた。また、最近、脳内にはこれまで存在しないとされてきたリンパ管に匹敵する組織としてglymphatic systemの存在が示された。これは脳内小血管の血管周囲腔とアストログリアから構成される老廃物・有害物質除去システムと考えられるが、この概念は従来のADとVaDの概念に大きなパラダイムシフトを引き起こす可能性もある。

ここでは、VaD研究における問題点を振り返り、最近注目されてきた新たな知見を紹介し、認知症の病態を解明するために何が必要かを述べる。

学術教育講演 13 10月14日(日) 10時00分~10時50分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)

内科的疾患に伴う認知症

小野 賢二郎

昭和大学医学部脳神経内科

われわれの日常診療においてはさまざまな疾患で認知機能低下をきたすことが知られているが、それらはすべてがアルツハイマー病やレビー小体型認知症といった神経変性疾患だけではない。ビタミン欠乏や甲状腺機能低下症など適切な時期に適切な診断と治療を行うことができれば、症状の改善が見込まれる疾患も少なからずあり、これらは“treatable dementia”と呼ばれ、日常診療では決して見逃してはならないとされている。また、糖質や脂肪組織も認知機能低下に関わっていることも報告されている。本講演では特に内科的疾患に伴う認知症に焦点をあてたい。

学術教育講演 14 10月14日(日) 11時10分~12時00分 (第7会場 札幌市教育文化会館1F小ホール)

認知症の危険因子・防御因子

道川 誠

名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学

アルツハイマー病の危険因子・防御因子の同定には、ゲノム研究の果たしてきた役割が大きい。アルツハイマー病の遺伝的要因は、発症への影響度（原因遺伝子、危険因子など）と一般集団における頻度（APOE など最大リスク要因から発症促進要因のレアヴァリエント等）などの側面からクラス分けができる。一方、防御因子としては ApoE2 の他にも遺伝的な要因が報告されている。ゲノム研究以外にも、発症に関連する因子として睡眠や運動、歯科疾患などとの関連も報告されている。これらのアルツハイマー病発症における分子メカニズム解明は、当然ながらアルツハイマー病分子病態を駆動するメカニズム（アミロイドカスケード仮説）との関連、あるいはこのカスケードに間接的に関与・連動する機序を含めて議論されることになる。本講演では、現在までに報告されている危険因子の遺伝子と考えられるものを、1) コレステロール代謝関連因子として、APOE, CLU, ABCA7, SORL1 など、2) 炎症・免疫関連因子として TREM2, CR1, CD33 など、3) エンドサイトーシス関連因子として BIN1, PICALM, CD2AP, SORL1 及びレアバリエント、4) その他の因子等について紹介する。また防御因子として APOE ε2, レアバリエントである APP A637T ミスセンス変異などを取り上げる。これらの因子の分子メカニズムをアミロイドカスケードとの関連の視点から検討し、アルツハイマー病分子病態への影響や作用を解明することは、新たな治療法、予防法開発の標的につながる可能性があり重要である。

シンポジウム 1 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

「認知症高齢者と運転免許をめぐる諸問題—検診命令のもとで診察の現実—」

1. 総論 (道路交通法の改正後の状況)

池田 学

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

自動車の運転には、記憶、視空間認知、交通法規等の知識、判断力、注意能力などの多くの認知機能が必要となり、これらの認知機能に広範な障害を有する認知症患者は、高齢者の中でもとくに、事故を生じるリスクが高くなると考えられる。一方、75歳以上の運転免許保有者数は、平成26年には447万人とこの10年間に倍増し、交通死亡事故に占める相対的な割合も倍増している。道路交通法は、大きく改正され平成29年3月から施行されている。従来法では75歳以上の免許更新時の認知機能検査で第1分類（認知症のおそれがある者）であっても、一定期間内に認知機能が低下した場合に行われやすい信号無視等の違反行為（基準行為）をしない限りは、医師の診断を受ける義務を負わないとされているが、今回の改正では第1分類に該当した者は基準行為がなくても医師の診断を受けることを義務付けられている。すなわち、平成26年では第1分類に該当した約5万3,000人のうち、基準行為をして医師の診断を受けた者は約1,200人にすぎなかったが、今回の改正法では本人が免許の返納を望まない場合、この約5万人の多くが医師の診断ないし診断書を求めてくることになる。当日は、改正法による診断、医師の責任、運転中止後の支援、などにおける課題、施行後1年以上を経過した時点で現状と課題について、まとめてみたい。

シンポジウム 1 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

「認知症高齢者と運転免許をめぐる諸問題—検診命令のもとで診察の現実—」

2. 運転免許制度改正の現状と問題点

三村 将

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

2017年3月12日、道路交通法の改正が施行となった。もともと日本では、高齢ドライバーの急増を背景として、2009年以降、75歳以上で自動車運転免許の更新を行う際には、認知機能検査を受けることが義務づけられていた。世界的に例がないユニークな施策である。認知機能検査の結果から高齢免許更新者は「認知症の恐れあり（第1分類）」「認知機能低下の恐れあり（第2分類）」「認知機能低下の恐れなし（第3分類）」の3群に分けられ、それぞれに応じた高齢者講習を受けることとなる。今回の改正法により、第1分類と判定された高齢免許更新者には、基準行為（一定期間内の一定の交通違反）の有無に関わらず、一律に医師の診断書（認知症の専門医等による臨時適性検査ないし主治医による診断書提出）が求められることとなった。改正法施行後、約1年の時点で全国で約210万人が認知機能検査を受検し、このうち約57,000人（約2.7%）が第1分類と判定された。しかしながら、その中で医師の診断書提出に至った者は約16,000人と予想外に少なかった。この理由として第1分類の人が免許の自主返納をするケースが約半数と多かったことが挙げられる。現状では、専門医等の協力体制もあり、現場では大きな混乱は生じていない。しかし、その一方で免許を自主返納した高齢者の移動手段の確保など、地域社会における課題が残っている。医師の診断については、専門医等の受診よりは主治医の診断書提出の方が約6割と多かった。実際の診断については、認知症と診断された者が約1/4で、ほとんどはアルツハイマー型認知症であった。特筆すべき点は、医師の診断書の半数以上がおおむね軽度認知障害相当の「認知機能低下がみられる」という所見であり、6か月後に診断書の再提出が求められることになる。現在、各都道府県警の運転適性相談窓口に40名近い医療系専門職員が配置されているが、今後さらに配備されていくことが望まれる。

シンポジウム 1 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

「認知症高齢者と運転免許をめぐる諸問題—検診命令のもとで診察の現実—」

3. 認知症高齢者と運転免許をめぐる諸問題—検診命令と地方大学での経験から

上村 直人

高知大学医学部附属病院精神科

認知機能検査の結果、第一分類と判断されると、公安委員会の通知により、認知症について臨時適性検査（専門医の診断）を受けるか、診断書提出命令により医師の診断書を提出しなければなりません。前者は公費で賄われ、後者では医療保険での診断書作成が可能となっています。その結果をもとに聴聞などの手続きが行われ、運転免許の取消等の判断がなされます。したがって、かかりつけ医が存在する場合には原則、診断書提出命令がかかりつけ医に下されますが、そのような医師がいない場合は臨時適性検査が行われることとなります。この場合、診断書の作成が公費で行われる臨時適性検査なのか、医療保険でかかりつけ医として行うのかは都道府県の公安員会で対応にまだまだ大きな相違があることが臨床現場で混乱が見られます。また、診断書提出を求められたかかりつけ医や専門医でも公費か医療保険のいずれで認知症の精査を行うのか事前に知らないまま認知症の検査や精査を行う場合、高額な画像検査費用もあるため、費用負担の問題、また検診命令（臨時適性検査）での診察でも認知症の鑑別をどの程度までの画像検査や神経心理検査を行うことが必要かなど課題も多く存在しています。そこで本シンポジウムで発表者は、検診命令のもとで診察の現実と課題に関して自験例での経験を紹介しながら、本問題の整理を試みてみます。

シンポジウム 1 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

「認知症高齢者と運転免許をめぐる諸問題—検診命令のもとで診察の現実—」

4. 医師の診断と法的責任

古笛 恵子

コブエ法律事務所

1 交通事故における法的責任 交通事故により生じる法的責任としては、民事責任（加害者が被害者に対し損害賠償責任を負う）、刑事責任（国家より刑罰が科される）、行政責任（行政庁より処分される）がある。2 医師の民事責任 法的責任のうち、最も問われやすいのが民事責任である。とはいえ医療行為は結果責任を問われるものでない。医師として求められる注意義務を尽くしたかどうかによる。この点、最高裁平成7年6月9日判決が「注意義務の基準となるべきものは、診療当時のいわゆる臨床医学の実践における医療水準である」と判示、これが実務の基準となっている。3 医師の診断の責任 運転免許にかかる医師の診断についても以上の一般論が前提となる。(1) 注意義務違反 運転能力あり、運転に支障が無いと診断した当時の臨床医学の実践における医療水準をクリアしていたならば、その後、患者が事故を起こしたとしても、医師が結果責任を問われることはない。(2) 因果関係 医師の診断ミスによって患者の損害が生じたといえる因果関係も必要である。よくある運転ミスにより生じた事故であれば、医師の診断とは無関係であるから因果関係が認められない。そもそも、医師が運転の可否を決するわけではない。医師の診断をふまえ、患者の判断、行政の判断を介したうえ免許が与えられ、患者の運転行為の結果として生じた被害の賠償問題である。医師の診断と直結しているわけではない。4 裁判例 今のところ医師の診断による責任が現実問題として法廷で問題となっているわけではない。旧道路交通法の指定医、刑事事件の鑑定人、遺産分割事件の不動産鑑定人などの民事責任が争われた下級審裁判例はあるが、いずれも否定されている。専門家の専門的知見に基づく判断は司法の場でも尊重されなければならない。後方視的に違法とされ結果責任を問うことになってはならない。

シンポジウム 2 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「認知症と再生医療」

1. 間葉系幹細胞によるアルツハイマー病の治療；モデルマウスでの検討を通じて

横川 和樹, 下濱 俊

札幌医科大学医学部神経内科学講座

間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell; MSC) は、中胚葉系組織に存在する体性幹細胞である。MSC は血流に乗って常にわれわれの体内を巡回しており様々な障害組織へ遊走し修復に関わっていることが最近明らかにされてきた。また、MSC は中胚葉系組織にとどまらず胚葉間を超えて分化しうることも報告され、近年新しい細胞治療のリソースとして注目を浴びている。MSC は分離や培養の操作が比較的簡便であり、その特性から必ずしも病変局所への移植は必要とせず経静脈的な移植も可能であるなど、メリットが多数ある。すでにアルツハイマー病モデル動物に対する MSC の有効性に関する報告はいくつか散見されるが、その作用機序の解明や治療プロトコルの最適化を含めて解明すべき課題は多数ある。当研究室では、APPswe/PS1dE9 トランスジェニックマウスに対してラット骨髄由来間葉系幹細胞を経静脈的に移植する研究を行ない、マウス空間認知機能および、脳内アミロイド β ($A\beta$) 病理の改善効果を見出している。また、グリアによる炎症応答や $A\beta$ クリアランスを修飾する作用、および $A\beta$ 蓄積に由来する酸化ストレスを抑制する作用など多面的に治療メカニズムを検討している。MSC は本学においてすでに脳梗塞・脊髄損傷に対する臨床試験が行われており品質管理や安全性の検討が進んでいることから、本研究の成果により近い将来にアルツハイマー病に対する新しい治療法として開発できると考えている。本発表では、当研究室での検討を中心に、アルツハイマー病に対する MSC 治療の可能性と課題について議論したい。

シンポジウム 2 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「認知症と再生医療」

2. アルツハイマー病患者の神経細胞を用いた 化合物スクリーニングと “in vitro trial”

近藤 孝之^{1), 2), 3)}

- ¹⁾京都大学 iPS 細胞研究所, ²⁾理化学研究所バイオリソース研究センター iPS 創薬基盤開発チーム,
³⁾理化学研究所革新知能統合研究センター iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は最も頻度の高い老年期認知症の一つである。超高齢社会にともなう爆発的な AD 患者数の増加が予測され早急に対応すべき疾患であるが、治療薬は限られた対症療法しか存在しない。一方で、iPS 細胞の樹立方法が初めて報告されてから 10 余年が経過し、患者の iPS 細胞から大脳皮質神経細胞を含む様々な患者神経細胞を用いた疾患モデリングと薬効評価研究が進んだ。その結果、化合物の病態修飾効果はヒトとモデル動物との間、あるいは生理的な遺伝子発現量での実験系と過剰発現実験系との間で異なることも有り、ヒト細胞を用いた創薬研究の重要性が指摘されている。我々は、AD 患者由来 iPS 細胞を用いた化合物スクリーニング系を構築し、中心的病態の一つとして知られるアミロイド β ペプチド ($A\beta$) を標的として化合物の探索を行った。AD 病態の最初期に生じる $A\beta$ 病態へ介入するためには、認知症の発症前から投薬する必要性が想定され、長期に渡る安全性が重要と考えられている。そこで、すでに市場で安全性情報が整備されている既存薬ライブラリのスクリーニングを行い、効果のあった化合物群を分子構造式の類似性にもとづいて分類し、相乗的に $A\beta$ を下げる既存薬の組み合わせ (カクテル) を見出した。同定した既存薬カクテルは、家族性 AD 及び孤発性 AD の 10 余名の患者から樹立した iPS 細胞から分化誘導した大脳皮質神経細胞において $A\beta$ の減少効果が見られた。この in vitro トライアルは、多人数の患者さんにおける効果や有効性の個人差の推測に有用とも考えた。今後、AD 患者細胞を用いた病態解析・薬剤開発を進め、多人数の AD 患者細胞を用いて薬効性を評価、そしてヒト臨床につなげるというスキームを形成することができれば、AD のみならず創薬研究全体を底上げできる可能性にも期待したい。

シンポジウム 2 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「認知症と再生医療」

3. 幹細胞由来ミクログリア様細胞を用いた認知症細胞治療戦略

高田 和幸

京都薬科大学統合薬科学系

脳免疫を担うミクログリアはマクロファージ系譜に属し、貪食細胞として死細胞の除去のみならず、神経樹状突起スパインの形成や剪定にも関与する。したがって、ミクログリアは、脳の発生、免疫ならびに学習および記憶の獲得にも深く関与することが示唆されている。アルツハイマー病 (AD) は、進行性の神経変性疾患の代表であり、認知症の主たる原因疾患である。アミロイドカスケード仮説によれば、アミロイド- β ペプチド (A β) の脳内蓄積が AD 病態形成の重要な引き金となることが示唆されており、早期における脳内 A β 除去が有効な治療法の開発につながる可能性が期待されている。

我々は、これまでの解析において、ラットミクログリアが A β を貪食し、その脳内移植が脳内 A β 除去に効果があることを報告している。この知見に基づき、我々は、AD に対する細胞治療戦略の開発を目的として、造血幹細胞からミクログリア様細胞の分化誘導ならびにその細胞の機能解析に注力しており、脳内 A β の減少、脳炎症の制御、ならびに認知機能障害の改善といった効果が期待できることを *in vitro* ならびに *in vivo* の解析で見出している。

一方、脳に常在するミクログリアの起源は、胎児期の卵黄嚢で始まる一次造血で作られる原始マクロファージであることが明らかとなった。近年我々は、卵黄嚢の一次造血を多能性幹 (iPS) 細胞を用いて再現し、原始マクロファージを作製することに成功し、また、iPS 細胞から同時に分化誘導した神経細胞と幹細胞由来原始マクロファージを共培養することでミクログリアに極めて近い細胞へと分化誘導できることを報告した。

本シンポジウムでは、最近の我々の研究を紹介し、AD を中心とする脳疾患治療開発へ向けた、幹細胞由来ミクログリア様細胞の応用の可能性について検討する。

シンポジウム 2 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「認知症と再生医療」

4. 幹細胞老化における microRNA の役割と組織恒常性の回復

金田 勇人

滋賀医科大学解剖学講座神経形態学部門

老化に伴い組織恒常性が破綻し、老年性疾患、慢性炎症、癌などが誘発される。私達は、幹細胞老化による細胞のターンオーバーの異常が、組織恒常性の破綻に重大な影響を与えていると考え、若齢 (2-3 ヶ月齢) および老齢 (24 ヶ月齢以上) マウス由来の様々な組織幹細胞を用いて、幹細胞老化に共通して重要な分子機構の解明に取り組んでいる。私達は以前、神経幹細胞 (NSCs) の分化能が発生の進行に伴い変化する分子機構を解明し、miR-17/106 依存的なシグナル応答性の制御により、エピジェネティックな変化無しに、低下した NSCs のニューロン分化能を回復できることを発見した (Naka H, Nat Neurosci, 2008 ; Naka-Kaneda H, PNAS, 2014)。このような miRNA による「コンピテンシーの制御」は幹細胞機能調節の根幹的なメカニズムの一つだと考え、幹細胞老化の研究に発展させてきた。その結果、miR-17/106 は NSCs だけでなく、間葉系幹細胞 (Hisamatsu D, Aging, 2016) や造血幹細胞 (未発表) の分化能や分泌因子の発現の変化に関与していることが明らかとなった。miR-17 ファミリーは、広く若齢時の組織幹細胞に発現しており、老化により発現が低下することで幹細胞老化による様々な機能障害に共通して関与していることが明らかとなった。また、miR-17 の発現制御により発現が回復する分泌因子として Gdf6 を同定し、筋再生能、末梢血リンパ球数、神経新生、慢性炎症など、組織レベルの老年性機能障害を回復できることも確認した。これらのことから、組織恒常性の破綻による機能障害は、少なくとも部分的には回復できる余地を残していると考えられる。発表では最新のデータも含め、私達の取り組みについて紹介する。

シンポジウム 3 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の非薬物療法とその EBM」

1. 認知症予防・非薬物療法としての運動療法

朝田 隆

東京医科歯科大学脳統合機能研究センター

65歳以上の人の3割が知的に正常とはいえないという現実を見聞きして、多くの高齢者は不安になる。しかし認知症の新規治療薬がでてこない状況が20余年続いている。とくに根本治療薬（疾患修飾薬）については、アミロイドやタウが注目されているが、いくつか続く治験撤退のニュースは記憶に新しい。最近アメリカではUCLAの認知症専門医によるThe end of Alzheimer'sという著がベストセラーになっている。ここでは根本治療薬は当分出来そうにない現状で、今何ができるかが具体的に述べられている。具体的には運動や食事の重要性が強調されている。実際、日本の認知症データでも認知症患者の約8割は80歳以上である。このことから、多数の患者の認知症の原因がアルツハイマー病という単純なものでなく、血管病変や外傷など様々な病態が複合的に絡むものだと容易に考えられる。それだけにこの本のメッセージは多くの日本人にとって傾聴に値する。さて認知症予防の研究においてこれまで有望視されてきたのは運動、認知トレーニングである。とくに有酸素運動が注目され、最近ではデュアルタスクも注目されている。そこで運動について、疫学や基礎医学的な知見を中心にこれまでの成果を紹介する。

シンポジウム 3 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の非薬物療法とその EBM」

2. BPSD に対する非薬物療法

橋本 衛

熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野

BPSDは患者本人や介護者にさまざまな負の影響を及ぼす一方で、対応次第で改善が期待できる症状であるため、BPSDに対する適切な治療介入が認知症専門医には求められている。認知症診療に関する数多くのガイドラインでは、「BPSD対応は薬物療法よりも非薬物療法を優先すべきである」と述べられているが、実際のところBPSDに対する非薬物療法の有効性を示すエビデンスはほとんど存在しない。そこには、BPSDの発現には患者の病前性格や生活環境など患者ごとに異なる要因が強く関与しているため、治療は個別対応が主となり、全ての患者に共通した非薬物療法を提供することが難しいことなどが原因となっているように思われる。このようにエビデンスが乏しいにもかかわらず非薬物療法が優先されている理由として、1. 薬物療法の中核となる抗精神病薬使用によって死亡率が増加するとの報告後から、介護現場を中心に薬物療法に対する忌避感があること、2. 非薬物療法は重大な副作用が生じにくいこと、「たとえ効果が期待できなくてもやってみて損はないだろう」と考えがちであること、3. 実臨床において非薬物療法の有用性を実感することが少なくないこと、などがあげられる。とはいえエビデンスのない非薬物療法が薬物療法の上に位置付けられることにはいささか違和感がある。易怒性が目立っていた患者において、介護者に対して接し方を変えるように指導するだけで易怒性が消失することはしばしば経験される。これは「介護者による不適切な対応」という易怒性の発現要因を、「介護者への心理教育」という非薬物療法により取り除いたと解釈できる。この例が示すように、BPSDの種類によっては普遍的な発現機序があり、それらを取り除くようなアプローチは、確かなエビデンスとなり得る可能性がある。本シンポジウムではいくつかの症状をとりあげ、「エビデンスに基づいた非薬物療法」について考察する。

シンポジウム 3 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の非薬物療法とその EBM」

3. 認知症に対する介護と医療におけるリハビリテーション

大沢 愛子¹⁾, 前島 伸一郎²⁾, 近藤 和泉¹⁾

¹⁾国立長寿医療研究センターリハビリテーション科, ²⁾金城大学

「認知症の予防法, 診断法, 治療法, リハビリテーション, 介護モデルなどの研究開発及びその成果の普及の推進」は新オレンジプランの7つの柱の中にも規定されており, 認知症に対するリハビリテーション(以下, リハ)手法の確立は医療・福祉関連分野において非常に関心を集めている領域の一つである。介護分野においては平成18年の介護老人保険施設における認知症短期集中リハ実施加算の導入を皮切りに, その後通所リハでの算定も認められ, 認知症利用者に対して3ヶ月以内の集中的なりハが実施されている。リハの効果として, 認知症の進行予防, 意欲や活動性の向上を通じたADLの改善, 周辺症状の改善などが得られ, その有用性が報告されている(Toba et al., 2014)。一方, 初期の認知症患者にとっては, 介護保険を用いた通所リハで十分な活動やケアが得られることは難しく, また通所リハの利用を拒否する患者も多い。このような在宅認知症患者に対して, 当センターでは医療における外来でのリハを実施している。ここでは患者に個別に対応しながらも社会性を維持するため複数名が参加する教室としてリハを実施し, 家族も同伴のもと, 患者本人のみならず家族も同様にケアすることを特徴としている。これは, 家族を認知症介護の専門家に育成することで, 在宅認知症患者の認知機能の低下やBPSDの悪化をなるべく予防しながらADLを維持し, 活動を向上させることを目的としている。また, 長期的にフォローしながら薬物療法や介護保険の利用なども組み合わせて包括的なケアプランを考案・実施し, なるべく長く穏やかな在宅生活を継続できるよう支援している。本講演では, 認知症患者と積極的に関わり, 生活を維持・向上させる方法を模索する両方向からのリハを, エビデンスを踏まえて紹介・再考する。

シンポジウム 3 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の非薬物療法とその EBM」

4. 家族・介護者のエンパワメントが認知症の経過を変える

今村 徹

新潟医療福祉大学大学院医療福祉学研究科保健学専攻言語聴覚学分野

エンパワメントとは, 障害の当事者や家族, 介護者が, 生活における現在および将来の問題に対処する能力を高めるように支援することである。認知症患者の介護者支援の目的は, 介護者の「困りごと」の軽減ではなく, 患者のQOLをできるだけ向上させ, 保つことにある。そのために, 介護者自らが問題に対処する力が重要である。

エンパワメントの過程は傾聴, 対話, 行動の三段階からなる。傾聴では, 認知症患者の症状とそこから派生する問題を介護者が言語化できることが前提となる。言語化ができない介護者は“徘徊”, “暴言”といった言葉で「自分たちの困りごと」を語ることはできない。CDRやNPIのような適切なインタビュー評価の質問項目は, 介護者が患者の障害・問題を言語化することを助ける。

対話において重要なのは, ステレオタイプでな否定的認知症観(「認知症はどんどん進行して患者は何もわからなくなり, 家族の負担も増していくばかり」etc.)への批判的思考を介護者が持つことである。そのためには, 原因疾患→症状→治療の介入という医療モデルが有用である。介護者が認知症を病気の症状として分析的に捉え, 良い介護が廃用性の機能低下を防止する治療になると意識することで, 否定的イメージへの批判的思考が獲得される。

行動では, 介護者が自ら行動して問題を改善できたと感じる事が重要である。追いつめられた介護者が負担の軽減のために「言いなりに」介護支援サービスを利用するのではなく, 患者の活動性を維持する手段として, 介護者が主体的にサービスを選択することが肝要である。

エンパワメントを意識した系統的な家族指導は, その後の患者の経過を変える可能性がある。われわれの検討では, 認知機能障害, BPSD, 日常生活機能の障害(functional impairment)のいずれにおいても, 家族指導後1年目の年次変化率は2年目のそれよりも小さかった。当日は具体的なデータを示して詳述する。

シンポジウム 4 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「アミロイドβの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

1. セクレターゼ活性阻害を介さないAβ産生抑制によるリスク制御への挑戦

西村 正樹

滋賀医科大学神経難病研究センター分子神経病理学

孤発性アルツハイマー病において、脳Aβ蓄積が始まる前に、そのリスクを分子レベルで評価し、個々のリスク関連分子に対して適切に介入することができれば、有効な個別化予防的治療につながると期待できる。しかし、ゲノム解析によるデータを除いて、リスクに寄与する分子やそのメカニズムに関する理解は不十分なままである。我々は、加齢に伴う脳Aβ蓄積のリスクに関与する候補分子と考えられるILEI(別名FAM3C)を同定し、ILEI発現変化によるリスクに対する診断と介入の可能性について検討を行っている。ILEIはγセクレターゼ複合体に結合する分泌型タンパク質であるが、γセクレターゼ活性を阻害することなくAβ産生を抑制するという特異な活性を示す。健常脳において、ILEIは神経細胞に発現しており、分泌された後、細胞外からγセクレターゼ複合体に結合し、基質APP-C99の非Aβ産生経路による分解を促進することによってAβ産生を抑制する。若年脳に比較的高いレベルで発現をみる一方、老化とともに発現レベルは漸減し、高齢脳においてはILEIとAβ蓄積レベルは負に相関したことから、ILEIの発現低下がAβ蓄積の要因となる可能性が推測される。これらの知見から、初老期においてILEIをサロゲイトマーカーとしてAβ蓄積リスクを評価できる可能性や、さらには脳ILEI活性補充が脳Aβ蓄積に対する予防的治療として有効となる可能性が期待できる。脳Aβの産生・分解・排出・凝集のいずれかに関与し得る多くの分子が報告されている一方、発症リスクとの関連は殆どが不明である。それらの解析から、発症前リスク制御による予防的治療の可能性が開かれることが期待される。なお、本発表内容に関し、申告すべきCOIはない。

シンポジウム 4 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「アミロイドβの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

2. Aβ毒性から神経を保護するp3-AIcβを用いたアルツハイマー病治療戦略

鈴木 利治, 齊藤 遥, 木村 彩乃, 大森 智織, 羽田 沙緒里

北海道大学大学院薬学研究院神経科学

神経で特異的な発現を示すAlcadinβ(AIcβ)は、APPのαセクレターゼ及びγセクレターゼによる切断を受けp3-AIcβを分泌する[Hata et al., (2009) J. Biol. Chem. 284, 36024]. p3-AIcβはヒトCSF中にAβと同レベル含まれるが凝集性はなく、その生理機能は未解明であった。CSF中のp3-AIcβは加齢に伴い減少する事が動物実験から明らかにした。次いで我々は、日本及びオーストラリア(AIBL)のコホートを解析した結果、AD患者のCSF中では同年齢対象者と比較してp3-AIcβレベルが有意に低下すること、細胞を用いた解析から37アミノ酸からなる主要分子種p3-AIcβ37の生成は、強い神経毒性を示すAβ42産生と逆相関すること等を見だし、p3-AIcβの神経細胞に対する機能解析を行った。その結果、p3-AIcβはAβ42オリゴマーによる神経毒性から神経細胞を保護する事を見だし、機能コア配列として11アミノ酸のペプチドを同定した。コアペプチドは末梢投与で血中から速やかな脳移行性を示した。コアペプチドのアミノ酸配列は内在性ペプチドの一部であるため、安全性に優れた中分子のアルツハイマー病予防・治療薬として開発が期待できる。AD患者、DIANコホートサンプルにおけるp3-AIcβの動態解析を報告し、p3-AIcβの神経に対する作用機序について議論したい。なお、本研究は発表者以外に数各国の多数の共同研究者・臨床医の協力による成果である。

シンポジウム 4 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

「アミロイドβの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

3. アミロイドβ病理とタウ病理の相互作用について

西道 隆臣, 斉藤 貴志

理化学研究所脳神経科学センター

家族性アルツハイマー病 (FAD) と家族性前頭葉側頭葉認知症 (FTDP-17) の病理学的表現系の解析によって、両病理の相互作用が強く示唆されるが、実験科学的根拠が十分であるとは言えない。Leeらは我々が作製した *Aβ* knock-in mouse を使用して、アミロイドβ病理の存在がヒト脳由来病理学的タウの伝搬 (propagation) を促進することを示した (Nat Med, 2017)。我々は、これらの結果を検証するべく、マウス *Mapt* 遺伝子を完全にヒト化したヒト *MAPT* knock-in mouse を作製し、同様の検討を行った。本講演では、その結果と解釈を解説する。

シンポジウム 4 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌 2F エンプレスホール)

「アミロイドβの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

4. アストロサイト由来 Aβ 分解酵素 KLK7 を創薬標的としたアルツハイマー病治療薬創出

富田 泰輔

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

アルツハイマー病 (AD) の病理学的な特徴として著明な神経細胞死に加え、アミロイドβタンパク (Aβ) を主要構成成分とする老人斑、そしてタウからなる神経原線維変化が知られている。これまでの解析から、脳内 Aβ 量の慢性的な増加が神経細胞内のタウ蓄積病態を招来し、神経細胞死を惹起するという発症メカニズムが考えられている。一方近年、急速に進んだゲノムワイド関連解析から、非神経細胞であるグリア細胞が介在する脂質代謝経路や炎症反応経路が AD 発症リスクに大きく寄与していることが明らかとなってきた。すなわち、慢性疾患として AD を捉え、発症プロセスにおいて Aβ やタウの異常蓄積が脳内の様々な細胞間相互作用に対して惹起する「Cellular Phase」病態の理解が必要と考えられるようになり、その解明は新しい創薬につながる可能性が期待されている。我々は最近、Aβ によりアストロサイトにおいて発現誘導されるセリンプロテアーゼ kallikrein-related peptidase 7 (KLK7) が脳内 Aβ 蓄積および神経変性を制御していることを明らかとした。KLK7 は Aβ 単量体、オリゴマー、線維いずれも分解することができる、細胞外分泌型プロテアーゼであり、カスケード反応を通じて活性化するという特徴を有しており、医療応用への可能性が高い。興味深いことに、KLK7 の発現は Aβ 存在あるいはアミロイド斑蓄積病態の進行に伴って増加し、アストロサイトが細胞外環境における Aβ を感受して KLK7 発現量を制御していることが示唆された。一方、AD 患者脳において KLK7 の発現量が低下していることから、AD 患者脳におけるアストロサイトの異常が想定される。すなわち、KLK7 は AD の Cellular Phase 病態におけるアストロサイトの鍵分子の可能性があり、その発現メカニズムの解明は AD に対するグリア細胞創薬につながることを期待される。

シンポジウム 4 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「アミロイドβの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

5. 血液脳関門通過型抗 Aβ オリゴマー抗体を用いたアルツハイマー病の 診断・治療法の開発

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)

次世代の創薬はそれぞれの疾患の分子病態に基づいた分子標的治療が中心になることは間違いないが、中枢神経系疾患の分子標的治療では分子量 500 以下の低分子しか脳血液関門 (BBB) を越えられず、高分子バイオ医薬の脳へのデリバリーには大きな障壁が存在する。そのため多くの高分子の BBB 突破の研究が行われてきたが、既存技術では脳内移行率は最大で投与量の 0.47% に留まる。我々は FDG-PET を早朝空腹時に行うことにヒントを得て、脳血管内皮細胞に高発現する Glucose transporter-1 が血糖変化に依存して細胞内をリサイクリングして、一定の条件下で血液側から脳側にトランスサイトーシスすることを見出した。さらに抗体医薬をミセルに結合し、その脳内移行も確認した。その結果、高分子を静脈投与によって投与量の 6% という驚異的な効率で BBB 通過、脳内デリバリーに成功した。この画期的な BBB 突破の基盤技術は神経疾患の分子標的治療に革新的な進歩をもたらすだけでなく、低分子では実現できなかった高い特異性を有する抗体の脳内への導入を介して、任意の分子に選択的なブレインイメージングをも可能とする。本技術の臨床応用を目的とした大学発バイオベンチャー「Braizon Therapeutics」社を設立した。本シンポジウムでは、アルツハイマー病 (AD) を対象に Aβ オリゴマー (ABO) を標的分子に焦点を絞って、すでに米国で phase I に入っている分担研究者の松原が開発した抗 ABO 抗体を用いて、BBB 通過型抗 ABO 抗体を創生する。さらに ABO PET/MRI を開発して診断と共に ABO 病態を解析する。この結果、AD 発症超早期または発症前の診断と治療対象患者の選別が可能となり、その治療効果の繰り返し評価を可能とするコンパニオン診断薬の開発、一つの担体に治療と診断の両機能を搭載する「theranostics 医薬品」の実現という、次世代創薬に求められる先進的創薬コンセプトに符合した革新的、理想的な認知症創薬の可能性を議論したい。

シンポジウム 5 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「BPSD と多職種連携」

1. パーソンセンタードケアと問題解決療法を理論的枠組とする 多職種協働による支援モデル

栗田 主一

東京都健康長寿医療センター研究所

認知症の行動・心理症状 (BPSD) は、施設入所、医療機関への入院、救急事例化のリスクを高め、医療・介護の費用を増大させ、家族や介護職員の介護負担を高め、本人の機能障害を増大させ、本人および介護者の QOL を低下させる重大な要因である。認知症疾患医療センターの実施要綱には、その役割の一つである「専門的医療機能」において、「周辺症状と身体合併症に対する急性期対応」が規定されている。また、認知症施策推進総合戦略においてすべての市町村に配置することが求められている認知症初期集中支援チームには、「BPSD のために対応に苦慮している」事例も支援の対象に含めるとされている。しかし、現在のところ、BPSD が顕著な事例に対して、認知症疾患医療センターや認知症初期集中支援チームがどのような支援を展開し、どのような効果を得ているのかについて、明らかな評価はなされていない。BPSD に対する非薬物的治療の有効性を示すエビデンスは世界的に見ても数少ないが、近年、北欧においてパーソンセンタードケアと問題解決療法を理論的な枠組みとする多職種協働モデルが BPSD の改善に有効であったとする無作為対照比較試験の結果が報告されている (Am J Geriatr Psychiatry 26 : 25-38, 2018)。また、日本神経学会監修の「認知症疾患診療ガイドライン」にも、焦燥性興奮の治療については、「パーソンセンタードケアを基本として、症状が生じた理由や原因を考え、それを解決するよう心がける」と記されている。認知症疾患医療センターや認知症初期集中支援チームは、多職種協働を特徴とする認知症支援のサービスモデルである。本演題では、具体的な事例を通して、認知症疾患医療センターや認知症初期集中支援チームにおいて実践可能な、パーソンセンタードケアと問題解決療法を理論的枠組みとする多職種協働の支援モデルを提案し、BPSD に対するその有効性について考察したい。

シンポジウム 5 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「BPSD と多職種連携」

2. 在宅医療における BPSD の介入～多職種協働連携によるアプローチ～

内門 大丈

医療法人社団みのり会湘南いなほクリニック

当院は、開設以来「もの忘れ外来」と「在宅医療」に取り組む診療所であるが、平成 29 年 4 月から平塚市より認知症初期集中支援事業も委託されることになった。在宅生活が破たんする要因としては、感染症や循環器疾患などの身体要因に加えて、BPSD も大きな問題となってくる。また、在宅生活を継続するためには、外来と入院（入所）の 2 つの機能だけでは不十分であり、認知症の容態に応じた循環型の仕組みのために、在宅医療は欠かせない。訪問診療にしても、初期集中支援チームにしても、アウトリーチのアプローチにより、認知症の人とご家族の関係性や生活環境がよくわかる。BPSD の改善のために、どのような心理的アプローチをすることがふさわしいか、どのような社会資源導入が必要かなどを判断することができる。さらに、病院受診は嫌がるが、自宅に来てもらうのであれば受け入れてくれる場合もあるため、在宅医療による介入は効果的である。BPSD に対しては、医師による病態評価に加えて、多職種による環境整備、適切な介護・医療につなげるための調整、インフォーマルサービスなども含め、様々な立場の視点から介入することで改善可能である。なお、多職種協働連携を成功させるためには、正確な情報共有とディスカッション、さらには、お互いに多少の無理をいえる関係づくりが必要である。

シンポジウム 5 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「BPSD と多職種連携」

3. BPSD における多職種連携—精神科病院の役割—

田口 真源

日本精神科病院協会理事医療法人静風会大垣病院理事長・院長

認知症において中核症状、周辺症状という分け方が普及し BPSD は周辺症状といわれることが多い。演者はもともとこのような分け方はアルツハイマー型認知症を表面的に把握するためのもので、認知症を医療的側面からのアプローチを考えた時には実践的なものではないと考えている。そもそも外国の文献を見ても「周辺症状」に対応する訳語を見つけるのは難しく、BPSD がそれに対応させてあたかも周辺症状=BPSD をいわれるが、周辺症状という概念が極めて曖昧である以上、あまり根拠のあることではない。もともと本シンポジウムの主題である BPSD についても精神科医としてもともと行動-心理症状というひとまとめにくくすることも精神科医としては乱暴のように思っている。少なくとも行動障害と精神症状（心理症状）は個別に丁寧に掘り下げてその人その人の状態を評価するのが医療としての姿ではないだろうか。これは観念的な問題ではなく、薬物療法か？ 非薬物療法か？ 薬物療法を行うならどのような薬物が必要か？ 非薬物療法はどのようなメニューが必要か？ 状態と評価し、適応を考えるという医療としてのあたりまえの作業であろう。これはその後の多職種協働のアプローチにも関わってくる。一義的にはその人に必要な医療の提供関わる医療スタッフ（医師、看護師、リハビリスタッフ等々）も異なってくるし、介護、福祉と広げてゆけばさらに多彩になる。地域連携においても、その人その人のおかれた状況や重症度にも関係し多職種といっても関わる必要のあるスタッフは様々である。翻って精神科病院では院内で医療だけでなく、介護、福祉スタッフが従事しており、多職種スタッフを形成している。個々の職種が地域における同職種のカウンターパートナーの役割を果たしたり、補完する役割を果たしことができる。その面で精神科病院は地域における人的社会資源としての役割を担うべきと考える。

シンポジウム 5 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「BPSD と多職種連携」

4. BPSD と多職種連携— AI Nursing の可能性を視野に入れて—

諏訪 さゆり

千葉大学大学院看護学研究科

超高齢社会の日本では、現在、認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）においてロボット技術や ICT 技術を活用した機器等の開発支援・普及促進が明記され、高齢者介護ロボットの開発が強力に推進されるようになった。2017年時点では、屋内移動支援ロボット、コミュニケーションロボット、見守りケアロボットを中心とした見守りケアシステムの開発ならびに長期ケア施設での実証研究が実施されている。特に見守りケアロボットは2018年に介護報酬において加算が認められ、今後の日本の介護を大きく変革することが期待されている。高齢者介護に活用できる人工知能（Artificial Intelligence: AI）の開発・導入が加速することも考えられ、これらの動きは、BPSDの予防と緩和を目指した多職種連携にも変化をもたらすであろう。すなわち、見守りケアロボットやAIの留意点を十分に考慮しながらも受け入れ、連携していくことも視野に入れる必要がある。現在開発されている見守りケアロボットは、コミュニケーション機能と生体情報やシルエット画像によるモニタリング機能を有しているものが多い。ケアに有用な Assistive Technology も多数開発されつつある。やがてはこれらによって取得された情報が蓄積されることでAIによるBPSDのアセスメントとケアプランが展開され、複雑な意思決定を行える人間の知能との協働によって、より適切なアセスメントとケアプランが実現するだろう。もちろん、プライバシー保護など倫理的配慮を行った上で、Assistive Technology や見守りケアロボット、そしてAIを活用した医療・介護施設の質向上に取り組むことのできる人材育成も必須となる。このような取り組みをAI Nursing と位置づけ、BPSDの予防と緩和を可能にしていきたい。本シンポジウムでは、グループホームにおいて見守りケアロボットを認知症の人に活用した取り組みを紹介し、BPSD と多職種連携、AI Nursing の可能性について報告する。

シンポジウム 6 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「認知症カフェ 20年～それぞれの立場から」

1. もの忘れカフェを中心とした取り組み

20年目を迎えるにあたってのまとめから

奥村 典子^{1),2)}, 藤本 直規^{1),2)}

¹⁾医療法人藤本クリニック, ²⁾NPO 法人もの忘れカフェの仲間たち

開院当時（1999年）から若年軽度認知症の人たちを受け入れ、通称もの忘れカフェ（認知症対応型 DS）を発足、次いで、診断から介護保険サービス参加までの空白期間を埋めるものとして、仕事の場を運営してきた。もの忘れカフェでは、できるだけ自分たちで決めることを目指し、利用者ではなく、参加者として存在する。自らが考え、動き始めることや役割を担いながらボランティア活動をするなどの活動は、現在も受け継がれている。また、病状の進行があったときには、参加者と話し合い、ケアの工夫を行いながらも、進行を受容し、自らが過ごしやすい場所へとバトンタッチをした。診断直後の更に早い段階に求められた仕事の場には、若年軽度認知症者から、精神発達障がい者、ひきこもり、ニートの若者、地域住民や家族などが集まり、週に1度、内職作業を受注している。開始当初（2011年）からの総参加者数は80名で、毎回総勢30名あまり、ほぼ全員が介護保険サービスへ移行するまで参加し、空白は生んでいない。この場でも認知症だからと特別視することはない。知らない人から見れば誰が参加者で誰が支援者なのか全くわからない様子で、それぞれが自宅から出勤し、皆が受注した仕事を時間内にやり遂げるために協力する。毎回変わる作業内容の段取り等を考えるのが支援者の担当であり、参加者はそれを効率よくやり遂げる。休憩時間には大きな笑い声が聞こえ、時間通りに働き終えて、それぞれの家に帰っていく。これら20年の取り組みは、支援者だけの考えで始まったのではなく、いつも本人と家族との話し合いが原則であり、求められた場や在り方を実現してきた。それは、受診が軽度化するに従い、より自主性の高い活動となり、認知機能障害の進行にあわせたケアも必要とされた。また、診断直後の空白期間を埋める軽度期のケアの場所としての必要度は高く、そこに集う者たちの普通に過ごす姿によって支えられた。

シンポジウム 6 10月12日(金) 10時00分～12時00分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「認知症カフェ 20年～それぞれの立場から」

2. 認知症カフェはどう地域に根をはるのか～作業療法士の立場から～

刈山 和生

佛教大学保健医療技術学部作業療法学科

演者と認知症カフェとの出会いは、2012～13年(公社)認知症の人と家族の会が、老人保健健康増進等事業の補助を受けて実施した「認知症カフェのあり方と運営に関する調査研究事業」に携わり、わが国における認知症カフェの成り立ちと内容を調査したのが最初である。2014年以降は、京都の認知症医療を牽引する2名の医師らのもと京都認知症カフェ連絡会が発足し、世話人として間接的ながら認知症カフェに関わらせていただいている。その主な活動は、認知症カフェの運営者同士による情報交換と年2回の研修セミナーの開催である。2018年5月現在京都府全域では、156の認知症カフェが定期不定期に運営されているが、同連絡会が2017年に会則を整理してから入会した認知症カフェは約4分の1であり、その理念や目的は多様な拡がりを見せ、内容や質の実情はつかめていない。

一方で2018年度には、「本人の活動を重視する認知症カフェ支援アドバイザー派遣事業」を京都府から京都府作業療法士会が受託することとなった。活動内容などの立案や場作りなどの環境整備上、運営に難渋している府下の認知症カフェを公募し、応募された認知症カフェに対して計画的に支援する。一定の研修を受け認知症カフェへの支援の経験がある作業療法士を派遣し、本人の活動と参加を推進できる認知症カフェを運営者らと一緒に作っていく事業である。

以上、認知症の人と家族の会の調査および、認知症カフェ連絡会の世話人を経験した作業療法士の立場から、

1. 認知症カフェの成り立ちと、京都における現状での広がり方と運営の苦勞。

2. 現状からみた将来像の予測と、認知症カフェに求められる本人支援のあり方とは。

この2点を中心に、地域に根をおろしはじめた認知症カフェが、今後どのように根を張り、地域共生に資する社会資源へと向かっていくのかについて話題提起をさせていただく。

シンポジウム 6 10月12日(金) 10時00分～12時00分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「認知症カフェ 20年～それぞれの立場から」

3. 認知症カフェのあり方を考える —静岡県浜松市の現状と実施体験から—

奥山 恵理子

(株)浜松人間科学研究所

平成27年1月に公表された認知症施策推進総合戦略 新オレンジプランにおいて、認知症の人の介護者への支援の項に「認知症カフェ等の設置目標」として認知症の人やその家族が地域の人や専門家と相互に情報を共有し、お互いを理解しあう場として認知症カフェ等の設置を平成30年度にむけて行う」と掲げられた。我々は、静岡県浜松市において平成27年2月より認知症カフェひだまり(毎週土曜日)同年4月より認知症カフェこもれび(月1回日曜日)平成28年4月より認知症カフェさんさん(月～金曜日)を開設し、認知症カフェの在るべき姿を模索してきた。その中で、平成27年度・28年度には「浜松市認知症カフェ効果検証事業」に「ひだまり」「さんさん」が採択された。平成24年度実施された「認知症カフェの在り方と運営に関する調査研究事業報告書」では認知症カフェの仕組みについては寛容であり、参加日、スタッフに対する規制がなく自由な社会活動として報告されていた。更に平成29年3月発行の「認知症カフェの実態に関する調査研究事業報告書」では認知症カフェの共通概念も提案されたが、認知症の人が安心して参加できるよう合理的な配慮がなされること、一次予防が主目的ではないこと、アクティビティを取り入れる際は対話と会話を促すための手段でありそれ自体が目的ではないことを意識すること等が示されるに留まっている。これに対して、浜松市の認知症カフェ助成事業で示された最新の仕様書では、本人やその家族からの相談などに対応するため、認知症ケアの知識・経験のある専門資格を持つ者を最低1名配置することと明記された。これは、従来の「サロン活動」と区別する明確な基準であると考えられる。全国各地で認知症カフェ開設の機運が高まっているが、未だあるべき姿は明確になっていないと見る。現時点では、「サロン活動」ではない質の担保が最重要課題と考えて、行政に提案している。

シンポジウム 6 10月12日(金) 10時00分~12時00分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「認知症カフェ 20年~それぞれの立場から」

4. オレンジカフェ由布から始まる認知症と共に歩む旅のスタート

増井 玲子

介護老人保健施設健寿荘

オレンジカフェ由布は、平成25年6月から月に3回土曜日の10時から12時に未来館（公民館）で開催している。開設理念は、認知症の人、介護家族、地域住民の誰でもが参加出来る場、若年性認知症の人と家族の支援である。コアスタッフは、健寿荘医師（認知症専門医）、リハ職員、施設ケアマネ、居宅ケアマネ5-6人である。ボランティア（元民生委員、元ケアマネ、実習生）、当事者、介護家族、地域住民が参加している。参加者は平均21人である。毎回、準備も参加者全員で行う。スタートミーティングも参加者全員が名前や好きな花等を話す。その後は、談話、トランプ、卓球、苗植えのボランティア、ハンドケアなど好きな活動を選んで行う。介護家族同士、介護方法や悩みを語りあい、ストレス解消を図っている。オレンジカフェ由布では、クリスマス会の講演会や忘年会、花見会のイベントも行っている。また出張オレンジカフェ由布イン医学部祭を毎年行っている。準備の段階から学生、当事者、介護家族が参加した。更に年2回、若年性認知症子供世代の会を行っている。若年性認知症コーディネーターも参加し、障害年金の申請や通所リハにつなぐなど初期支援チーム的活動も行っている。活動は、オレンジカフェ由布内にとどまっていない。ある当事者は、カフェ来店後、生け花の先生のボランティア活動をして感謝されている。大分県認知症カフェリーフレット作成に当事者と家族が参加した。ラン伴由布にも皆で参加した。カフェで知り合いになり、食事と一緒にいき、来店できなくなった方の自宅訪問している人もいる。更に認知症に理解のない地域についての悩みも皆で相談して対応している。オレンジカフェ由布をスタートとして、それまでには考えられなかった活動や新しい人間関係が作り出されている。認知症になっても新しい役割や生きがいのある人生の旅が始まっているのである。そして、その活動が地域を変えている。

シンポジウム 7 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F 大ホール)

「認知症の神経心理学」

1. 言語の機能解剖学を踏まえた認知症の失語症候学

松田 実

清山会いずみの杜診療所

失語症候学の対象の中心は、脳血管障害から変性疾患に移りつつある。その背景には認知症に対する社会的関心の高さもあるが、学問的には言語症状のみが前景に立つ原発性進行性失語（以下PA）の診断基準が整理されたことの影響が大きい。しかし、失語の症候学を語るとき、病巣症状対応などの多くの知見は脳血管障害を代表とする局所性脳疾患の緻密な症状分析の蓄積から生まれてきたものであることを忘れてはいけない。症候学を大切にする立場からは、簡単な言語検査の組み合わせで進行性失語のタイプ診断を簡便に行う方法などが議論されていることには、危惧を感じざるを得ない。大脳皮質を障害する認知症ならば、PAでなくとも言語症状は出現する。Alzheimer型認知症ならば、喚語困難に始まり進行すると理解も障害されるが復唱は比較的保たれる超皮質性感覚失語となる。前頭側頭型認知症でみられる反響言語や常同言語の背景には非影響性や常同性の亢進だけではなく、言語機能の低下も関係している。PAの診断基準にも問題点が多い。non-fluent/agrammatic, semantic, logopenicの3つの類型（以下順にPNFA, SD, LPA）のいずれにも当たらないPAもあれば、2つ以上に該当する症例もある。特にLPAについては、失語ならば普遍的に存在する喚語困難と操作的基準のない復唱障害を主要な診断根拠としているため、診断に迷ったり恣意的な診断に陥ったりする場合が多い。進行性失語の3類型のうち、比較的症状と病理が安定しているのはSDだけであり、PNFAもLPAも症候群としての凝集性は高くなく、その診断名を付けること自体に大きな意義はない。重要なことは、患者の呈している言語症状の病態を正しく把握し、本人と家族に適切な説明と対応指導をすることである。発表では言語の機能解剖学を意識しつつ、認知症の言語症状を診るポイントを整理したい。

シンポジウム 7 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

「認知症の神経心理学」

2. 行為・動作とその障害

中川 賀嗣¹⁾, 大槻 美佳²⁾

¹⁾北海道医療大学リハビリテーション科学部, ²⁾北海道大学保健科学研究所

脳血管障害を主たる対象として確立してきた神経心理学は、認知症性疾患（変性疾患を想定）の臨床診断に活用されている。一方認知症性疾患に対する神経心理学的検討は、神経心理学の本来の目的である脳機能研究にも活用されるようになってきた。それは脳血管障害ではみられにくく、認知症性疾患では少なからずみられる特異な症候が、新しい視点をもたらす契機になりうるからである。1. 血管障害例で確立されてきた神経心理学を、認知症性疾患に活用する：行為・動作の障害には、行為・動作能力自体の障害で生じる場合（失行）と、失行はないのに、感覚障害、対象や空間認知の障害の結果、2次的に生じる場合があり、後者の方が多い。例えば皮質基底核症候群の基準に含まれている、（肢節運動失行等を含めた）四肢失行と皮質性感覚障害について、四肢失行を伴わず、皮質性感覚障害のみを認める場合でも、対象操作時の動作は拙劣化する。四肢失行による拙劣化と、体性感覚障害による拙劣化の差異を把握していないと、このような感覚障害による行為・動作障害を「四肢失行」と誤る可能性がある。本発表では上肢動作の拙劣化と皮質性感覚障害の関係について、血管障害例から得られた知見を確認し、それを認知症性疾患に援用する試みを行う。2. 認知症性疾患での神経心理学を、脳機能研究に活用する：大脳の両側損傷によって生じる症状等がこの例にあたる。例えば両側頭頂後頭葉損傷によるバリエーション症候群では「注視下の対象への到達障害（ずれ）」がみられる。一方一側損傷で「周辺視野の対象への到達障害（ずれ）」がみられるが、これは血管障害でしばしば見られる。本発表では認知症性疾患例での「注視下の対象への到達障害（ずれ）」と、血管障害例での「周辺視野の対象への到達障害（ずれ）」を比較し、各到達動作の機能的意義を検討する。3. 上記の知見を活用し、認知症性疾患が疑われる例の行為・動作症状を評価してみる。

シンポジウム 7 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

「認知症の神経心理学」

3. 視覚性認知とその障害（地誌的障害を含む）

平山 和美

山形県立保健医療大学作業療法学科

地誌的障害、すなわち道に迷うことはアルツハイマー病患者の病初期から目立つ症状である。これは、出来事記憶の障害だけでは説明できない。背景としては、自己を中心として（egocentric）あるいは自己以外の対象を中心として（allocentric）位置関係を認識することの障害、自己の移動に伴う風景の流れ（optic flow）から進行方向を認識することの障害などが候補に挙げられている。後者は運転の問題とも関連する。optic flow に対する注視反応の例を示して説明する。アルツハイマー病患者の中には、視覚的なテクスチャーの違いや両眼視差が作る形を認識できない、主観的輪郭が見えない、幾何学的錯視が生じないなどの症状を示し、「視覚型アルツハイマー病」とよばれる一群がある。これらの障害の実例と、生活上どのような問題が生じるのかを説明する。前頭側頭型認知症では、人物、場所、物品などを認識できなくなり「相貌失認」「視覚性失認」などと呼ばれることがある。しかし、認識できない対象は見たときだけでなく、触っても特徴的な音を聞いても分からない。一つの感覚の障害である「失認」とは異なる。知識すなわち意味記憶の障害である。レビー小体型認知症やパーキンソン病では、ないものが見える幻視だけでなく、あるものが実際と違って見える錯視が生じる。単純な錯視としては、実際より大きく、小さく、遠く、近く、歪んで、色が変わって、あるいは動いて見える場合がある。静止しているものが動いて見える動視（kinetopsia）の頻度が高い。立木が抱き合う男女に見えるなど、他のものに見える複雑な錯視も生じる。壁の染み、シーツの皺などが人や動物の顔に見えるパレイドリアはその代表的なものである。パレイドリアについては、誘発テストや、その出現時の注視位置などを示しながら説明する。

シンポジウム 7 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

「認知症の神経心理学」

4. 空間性注意とその障害

石合 純夫

札幌医科大学医学部リハビリテーション医学講座

認知症というと、複合的な認知機能の低下がイメージされる。しかし、今日のDSM-5のアルツハイマー型認知症(AD)の診断基準では、一般的に記憶の障害に加えて、少なくとも「1つ」以上の他の認知領域の低下があることとされる。認知症疾患では、進行性失語をはじめとして言語が注目される一方、空間性注意の障害については、バリント症候群等を呈するposterior cortical atrophy (PCA)以外ではあまり深く検討されていない。しかし、National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups (NIA/AA, 2011)による認知症の中核的臨床診断基準では、「視空間性能力の障害」も「言語機能の障害」と同列に扱われている。

頻度の高いADでも空間性注意障害はまれではない。演者の検討では、線分二等分試験をAD患者に実施した結果、25%に左半側空間無視傾向を示す正常範囲を超える右方偏位がみられた。これらの全例において、動作性IQが言語性IQよりも著しく低下し、SPECTでは右半球優位の血流低下がみられ、側頭頭頂領域の機能低下を示唆する所見と考えられた。一方、正常範囲の二等分を示した75%の患者は、左右の空間への呈示で、軽度ながら身体の正中よりも二等分点を付け、身体を基準とする外的空間の周辺部に対する注意の移動が十分ではない可能性が示唆された。AD患者の探し物が多い症状は、健忘によるしまい忘れによるものが多いと思われるが、NIA/AAの記載にある「視力が保たれているのに見える所に置いてあるものを見つけれない」視空間性能力の障害(空間性注意障害)の要因も関与していると考えられる。

認知症の神経心理学では、言語の障害が注目されがちであるが、右半球優位の機能である空間性注意の障害についても臨床家は目を向けるべきである。

シンポジウム 8 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第2会場 ロイトン札幌3FロイトンホールA)

「脳の自浄システムとしてのアストロサイトとglymphaticシステム」

1. Glymphatic system 仮説とMRI

長縄 慎二^{1),2)}

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科量子医学分野, ²⁾名古屋大学脳とこころの研究センター

脳の老廃物排泄機構としてGlymphatic systemの仮説が提案されて以来、賛否両論の多くの報告がなされてきた。認知症や緑内障、正常圧水頭症などの病態と関係すると認識されつつある。Glymphatic system (Paravascular drainage pathway)の仮説では脳脊髄液が動脈周囲の血管周囲腔を通過して脳深部に至り、アストロサイトの足突起にあるAQP4チャンネルより脳実質内に入り、老廃物を洗い流しながら、静脈周囲の血管周囲腔より脳脊髄液腔へ戻るとされている。動物実験による報告や我々のヒトにおける知見から、Glymphatic systemの仮説にはやや修正が必要と思われる。それは静脈周囲の血管周囲腔へ出た老廃物は脳脊髄液腔のみではなく、静脈内腔にも戻っているというものである。またGlymphatic system (Paravascular drainage pathway)と従来からある動脈壁内を逆行してドレナージされるというperivascular drainageとの量的な比率も不明である。最近話題のガドリニウム造影剤の脳内蓄積にもGlymphatic systemが関与していると推定されている。本講演では、Glymphatic systemの概念、meningeal lymphatic channel, perivascular drainageとの関係、ガドリニウム造影剤の脳内蓄積との関係、内耳内リンパ水腫との関連や正常圧水頭症との関連、血管周囲腔に関する知見などについて、自験例や文献報告から解説する予定である。

シンポジウム 8 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「脳の自浄システムとしてのアストロサイトと glymphatic システム」

2. 脳のリンパ排泄におけるアクアポリン 4 の役割とアルツハイマー病の病態生理

安井 正人

慶應義塾大学医学部薬理学教室

水チャネル, アクアポリン 4 (AQP4) は, 哺乳類の脳に主に発現している. これまで AQP4 の生理学的意義に関しては不明な点が多い. 一方, 脳のリンパ排泄のメカニズムとして, 「glymphatic system」という概念が提唱され, 脳実質には対流があり, この流れが脳の神経活動によって生じた代謝産物等を脳実質から除去する上で重要な働きをなしていること, その分子メカニズムとして AQP4 が関与していることが示された. 脳のリンパ排泄の機能不全は, アミロイド β ($A\beta$) をはじめとする脳代謝産物のクリアランスの低下をもたらすため, アルツハイマー病のみならず, 他の神経変性疾患の病態とも深く関与していると考えられる. 我々は, AQP4 欠損マウスを用いて, AQP4 とアルツハイマー病や ALS との関連を検討している. 本シンポジウムでは, AQP4 の機能制御とアルツハイマー病や ALS の病態生理の関連について最近の研究成果を紹介する.

シンポジウム 8 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「脳の自浄システムとしてのアストロサイトと glymphatic システム」

3. 神経脳小血管単位による排泄機構と疾病との関連

小野寺 理

新潟大学神経内科

脳小血管病の本質を理解するためには, 脳の小血管のもつ特殊な能力を理解する必要がある. その理解のためには, 脳の小血管の独自の機能を理解する必要がある. 従来, 脳の小血管, 特に, 毛細血管は, blood-brain barrier と呼ばれる物質の選択的輸送システムを担っていることで注目されてきた. 一方, 近年, 排泄と供給に関係する役割が明らかとなった. 小血管の排泄機構は Weller らによって唱えられた. かれらはアミロイドが小血管の中膜, 基底膜と平滑筋細胞の間に蓄積することから, この間隙を逆行性に伝わって排泄される経路があることを推定した. また Iliff らは, 脳の動脈系の小血管と, 静脈系の小血管の間に, 間質の老廃物をクリアランスする系があることを唱え, Glymphatic pathway と名付けた. さらに脳内のリンパ系として, 小血管から矢状静脈洞の脇に当たる経路が報告された. これらの経路が障害されれば, 脳内に老廃物が蓄積しアルツハイマー病の引き金となる事が想定された. 実際病理学的に診断された認知症の各疾患で血管障害の合併頻度を比べると, アルツハイマー病で優位に高頻度であった. この事実は, 血管性と変性による認知症がお互いに関与しながら進む可能性を示唆する. しかし, 実際, この経路による病態の進行をヒトで証明できてはいない. 本講演では, この脳小血管系の排泄障害と加齢性神経変性疾患の関係を, 文献的に考察し, 今後の, この領域の研究を進める上での気付きの一端となれば幸いである.

Weller RO, et al. Brain Pathol. 18 : 253-266. 2007.

Boespflug EL, Iliff JJ. Biol Psychiatry. 83 : 328-336. 2018.

Toledo JB, et al. Brain. 136 : 2697-2706. 2013.

シンポジウム 8 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第2会場 ロイトン札幌3FロイトンホールA)

「脳の自浄システムとしてのアストロサイトと glymphatic システム」

4. タウと α シヌクレインに対する自浄システムとしての 脳内リンパ系の生体イメージング

田桑 弘之

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部

タウや α シヌクレインなどの病原タンパクを速やかに脳外へと排出することは、病原タンパクの脳内での伝播や蓄積の抑制につながる。神経変性疾患の予防と治療の観点から、脳内の自浄システムの機序解明が求められている。近年、自浄システムとして、脳内のリンパ系として働く glymphatic system や硬膜内リンパ管が注目されている。いずれも脳実質内に蛍光色素を注入した実験などで、脳内の異物排出に関連することが示されているが、病原タンパクの排出への寄与は未解明である。病原タンパクの排出メカニズムを知るには、病原タンパクを生体イメージング技術で検出し、長期間追跡観察することが必要となる。我々は、これまでにタウ凝集体の PET トレーサーである PBB3 を開発している。PBB3 は蛍光特性を持つことから、二光子顕微鏡でマウス生体脳における個々のタウ凝集体を追跡するのに利用可能である。同様に、新規の PBB3 誘導体を用いて、 α シヌクレイン凝集体のイメージングも実現している。これらの技術を用いて、マウス脳内に注入したタウや α シヌクレインの凝集体の排出経路を、広視野型の二光子顕微鏡で追跡した。その結果、脳実質内の病原タンパクがアストロサイトを介して glymphatic system へ排出され、脳表に達した後、マクロファージなどに取り込まれ、硬膜内リンパ管ないしは血管へと移行するメカニズムが示された。さらに、野生型マウスにおいて、タウや α シヌクレインの凝集体注入や過剰発現を行わなくても、脳表の機械的な圧迫により glymphatic system や硬膜内リンパ管の働きを阻害すると、脳実質内、特に神経細胞内に、病的なタウや α シヌクレインが顕著に蓄積することが、小動物 PET とインビボ二光子顕微鏡により明らかになった。この所見は、内在性のタウや α シヌクレインが恒常的に脳内・脳表のリンパ系を通じて排出され、神経細胞内の凝集体蓄積や細胞間の伝播を防いでいることを強く示唆するものである。

シンポジウム 9 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第3会場 ロイトン札幌3FロイトンホールBC)

「認知症の危険因子と防御因子を考える」

1. アルツハイマー病の原因遺伝子と感受性遺伝子：

我々の取り組みと国内外の最新情報

宮下 哲典¹⁾，原 範和¹⁾，菊地 正隆²⁾，月江 珠緒¹⁾，春日 健作¹⁾，中谷 明弘²⁾，池内 健¹⁾

¹⁾新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野，

²⁾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

認知症の半数以上はアルツハイマー病 (Alzheimer Disease: AD) である。AD はガン、糖尿病、高血圧などと同じく「ありふれた疾患」で、個々人の遺伝的素因を背景に環境要因 (ライフスタイル、食生活、運動など) が加わって潜行性に発症し、緩徐に不可逆的に進行する。マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析、ジーンチップによるゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study: GWAS)、次世代シーケンサーを駆使した全エクソーム解析や全ゲノム解析によって、家族性 AD、孤発性 AD に関与する遺伝子 (バリエーション) がこれまでに続々と見出されてきた。1990 年代に若年性の家族性 AD の原因遺伝子として報告された *APP*、*PSEN1*、*PSEN2* の変異解析は、今では臨床診断を確定する際に極めて有効である (*). また、同じく 1990 年代に孤発性 AD の感受性遺伝子として初めて報告された *APOE* は、その周辺領域を含めゲノム全体のレベルで非常に強力に AD と関連することが 2000 年代の GWAS で確認された。認知機能、脳画像、液性バイオマーカー (アミロイドベータタンパクやタウタンパク) などの量的形質とも強い相関を認めることから、孤発性 AD の病態を解明し、その治療戦略を考える上で軽視できない重要な感受性遺伝子と言える。これまでのところ、*APOE* のインパクトを凌ぐ、AD 感受性遺伝子は報告されていない。本講演では我々の今までの取り組みを紹介すると共に、国内外から報告された最新情報をレビューし、AD の原因遺伝子、感受性遺伝子の理解を深め、議論したい。*当施設は全国各地の医療機関から依頼を受け、*APP*、*PSEN1*、*PSEN2* などの認知症関連遺伝子の変異解析を行い、結果を返却するサービスを提供している。

シンポジウム 9 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の危険因子と防御因子を考える」

2. Risk and protective factors for dementia in a community : the Hisayama Study

小原 知之¹⁾, 二宮 利治²⁾

¹⁾九州大学大学院医学研究院精神病態医学, ²⁾九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学

A population-based prospective cohort study of dementia has been conducted in an elderly population of the town of Hisayama since 1985. Five cross-sectional surveys of dementia were conducted among Hisayama residents aged 65 years or older in 1985, 1992, 1998, 2005, and 2012. The diagnosis of dementia was made based on the DSM-III criteria in 1985 and the DSM-III-R in 1992, 1998, 2005, and 2012.

To evaluate the risk factor for dementia, about 1,000 elder residents without dementia in Hisayama Town were followed up prospectively. As a results, diabetic subjects had higher incidences of Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD) than those with normal glucose tolerance. Both midlife and late-life hypertension were significant risk factors for developing VaD, but not for AD. On the other hand, increased day-to-day blood pressure variability was significantly associated with higher risks of AD and VaD.

With regard to lifestyle related factors, persistent smokers from midlife to late-life had significantly greater risks of AD and VaD than lifelong nonsmokers. In addition, short and long sleep duration were significant risk factors for the development of AD and VaD. Meanwhile, physical activity and a dietary pattern, which was roughly correspondent to a customary Japanese diet rich in vegetables in addition to milk and dairy products, was significantly associated with a reduced risk of dementia.

These findings indicate that not only prevention and treatment of lifestyle-related diseases, but also having a healthy lifestyle are important to reduce the risk of dementia.

シンポジウム 9 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の危険因子と防御因子を考える」

3. 百寿者に学ぶ認知症の防御因子

新井 康通¹⁾, 佐々木 貴史¹⁾, 高尾 昌樹³⁾, 三村 将^{1),2)}, 広瀬 信義¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター, ²⁾慶應義塾大学医学部精神神経科,
³⁾埼玉医科大学国際医療センター・脳卒中内科

百寿者は一般的に人生の大半を自立して生活している方が多いことから、健康長寿のモデルと考えられている。私達の研究グループは1992年より東京地区で百寿者の医学調査を始め、2002年からは全国105歳(超百寿者)調査を行い、健康長寿のメカニズムの解明に挑んでいる。近年、高齢化の進行に伴う認知症患者数の激増が危惧される中、百寿者は認知症の低リスク群として注目され、世界各国で百寿者の認知機能に関する研究が盛んになっている。百寿者における認知症の有病率は、認知機能の評価法、診断基準の違いから、国や地域によって差が認められるが、27%から76%と報告されている。私たちが行った東京百寿者研究ではClinical dementia rating (CDR)で評価した認知症の有病率は61.9%であり、100歳という年齢で一括りにした場合、認知機能評価からも、神経病理学的にも認知症の合併例が比較的多くみられることが明らかとなった。そこで、百寿者を死亡年齢により100-104歳(狭義の百寿者群)、105-109歳(超百寿者群)、110歳まで到達したスーパーセンテナリアン群の3群に分類し、100歳時点におけるMMSE得点を比較した結果、スーパーセンテナリアン、超百寿者、(狭義の)百寿者と寿命が長い群ほど100歳時点のMMSE得点が高いことが明らかとなった。スーパーセンテナリアンの剖検脳の神経病理学的解析では、アルツハイマー病理所見や血管病変が軽度であることも明らかにされ、百寿者の中でも特にスーパーセンテナリアンや超百寿者は、認知症の低リスク群と考えられた。Preliminaryな結果ではあるが、一般の高齢者に比べ超百寿者やスーパーセンテナリアンはε4アレル頻度が低下しており、遺伝的に見ても認知症の低リスクであった。講演ではさらに百寿者研究を通じた認知症の防御因子の解明を目指す取り組みについてご紹介したい。

シンポジウム 9 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の危険因子と防御因子を考える」

4. 生活習慣からみた認知症の危険因子と防御因子

島田 裕之

国立長寿医療研究センター老年学社会科学研究所 予防老年学研究室

コホート研究の知見から、生活習慣と認知症発症との関係が明らかとなり、認知症発症遅延を目的とした実践可能な方法が検討されている。生活習慣に関連した危険因子としては、喫煙、身体的不活動、社会的孤立があげられ、防御因子として禁煙、運動、社会的ネットワークの構築、認知トレーニング、健康的な食習慣などの有効性が示唆されている。とくに軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) を有する高齢者に対しては積極的な介入が求められるが、2017年にアメリカ神経学アカデミーはMCIに対するガイドラインの更新の中で運動と認知トレーニングの推奨を行った。また、身体的不活動の認知症発症に及ぼす人口寄与リスクは高く、認知症予防へ向けた運動の推奨は重要であろう。ただし、数か月程度の比較的短期間の運動介入によっては、認知機能の向上に一定した効果が得られているわけではなく、運動の習慣化が重要であると考えられる。縦断研究の結果では、運動習慣のある高齢者は、習慣化していない高齢者と比較して明らかに認知症発症の危険性が低下している。運動や認知活動を習慣化するために行動変容技法が用いられるが、とくにセルフモニタリングは有効な方法であり、高齢者に広く普及することが望ましい。活動の有効性を検証するため、プロペンシティブスコアマッチングにて屋外活動を実施していた群と基本属性をマッチさせた活動を実施していない群を作り (女性: 1,225名, 男性: 987名, 平均年齢: 71.3歳), 1年間の要介護認定発症を調査した。活動実施群は非実施群と比較して障害発生のハザード比が0.14 (95%信頼区間: 0.04-0.48)であり、日常的に活動を実施することが健康寿命の延伸に寄与し、認知症発症のリスクを減少させるかもしれない。

シンポジウム 10 10月12日(金) 13時30分~16時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「アミロイドβをターゲットにした疾患修飾薬の臨床治験の最新情報と将来展望」

1. Factors Important to the Development of New Alzheimer's Disease Therapies

Samantha Budd Haeberlein

Biogen Inc.

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that leads to cognitive decline and premature death. Currently, there are no approved treatments capable of delaying, stopping, or modifying the course of AD. The neuropathological process of AD can begin years before the onset of cognitive symptoms. Thus, the development of more effective therapies for AD depends on diagnosing patients early and evaluating candidates that target the underlying disease process in suitably designed clinical trials. The predominant hypothesis proposed to understand AD has been the amyloid hypothesis, which posits that amyloid- β (A β) accumulation leads to neurodegeneration and ultimately clinical symptoms. Hence, the current drug development pipeline is rich with investigational therapies targeting A β . To select patients more likely to respond to these therapies, clinical trials are increasingly focused on patients at earlier stages of AD and those with biomarker evidence of amyloid pathology. The success of clinical trials in AD may depend on assessing therapies in the proper study population, maximizing target engagement, and evaluating meaningful biomarker and clinical response.

シンポジウム 10 10月12日(金) 13時30分~16時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「アミロイドβをターゲットにした疾患修飾薬の臨床治験の最新情報と将来展望」

**2. First step toward disease modification in AD-targeting
beta amyloid and tau proteinopathies**

Rachelle S. Doody

Global Head of Neurodegeneration and AD Franchise Head PD Neuroscience F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Impactful disease modification for Alzheimer's Disease may eventually require multiple pharmacologic and non-pharmacologic interventions. The pathway toward this comprehensive future must begin with treatments designed to target the key pathways involved in the development of this disease: beta amyloid metabolism which leads to accumulations of toxic species of beta amyloid; and the production and propagation of neurofibrillary tangles formed as a consequence of abnormal tau protein metabolism. Roche has built an approach based upon an understanding of antibody structure and specificity, early studies that suggested the best target populations, careful consideration of inclusion criteria to optimize study design, and PKPD modelling to optimize titration and dose. Two large phase 3 programs with abeta targeted monoclonal antibodies Crenezumab (especially oligomeric abeta) and Gantenerumab (especially fibrillar and deposited abeta), and a phase 2 program with the anti-tau antibody MTau 9937A are testing our approach.

シンポジウム 10 10月12日(金) 13時30分~16時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「アミロイドβをターゲットにした疾患修飾薬の臨床治験の最新情報と将来展望」

**3. BACE1 Inhibitor CNP520 in the Alzheimer Prevention Initiative (API)
Generation Program**

Ana Graf

Global Program Head, Neuroscience, Novartis Pharma AG

The API Generation Program consists of two trials, Generation Study 1 and Generation Study 2. Both trials are currently recruiting about 3,000 cognitively unimpaired participants ages 60-75. Generation Study 1 is including APOE4 homozygotes. Generation Study 2 APOE4 carriers (homozygotes and heterozygotes, heterozygotes must also have elevated brain amyloid) is conducted also in Japan. Primary endpoints are time-to-event (TTE), with event defined as diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) or dementia due to AD, and change in the Alzheimer's Prevention Initiative Cognitive Composite (APCC) Test Score.

CNP520, a BACE-1 inhibitor, is compared to placebo in both trials over at least 5 years treatment duration. The current pre-clinical and clinical profile of CNP520 supports long-term clinical studies in people at risk for the onset of clinical symptoms of Alzheimer's disease. Soluble Aβ levels were reduced by CNP520 in the CNS of rats, mice, dogs and humans in a dose and time-dependent manner. CNP520 appeared generally safe and well-tolerated in Phase I/IIa studies, that including subjects >60 years of age.

シンポジウム 10 10月12日(金) 13時30分~16時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「アミロイドβをターゲットにした疾患修飾薬の臨床治験の最新情報と将来展望」

4. The role of amyloid and tau PET imaging in therapeutic clinical trials for Alzheimer's Disease

Michael D. Devous

Vice President of Imaging, Avid Radiopharmaceuticals (a wholly owned subsidiary of Eli Lilly)

The pathologic hallmarks of Alzheimer's disease (AD) include abnormal deposits of extracellular beta amyloid plaques (A β) and aggregates of hyperphosphorylated tau neurofibrillary tangles (NFTs). Current evidence strongly supports the role of A β as a disease initiating event occurring years before symptom onset. NFT accumulation has been thought to follow A β by 5-10 years. While A β has been associated with cognitive decline, the relationship between cortical A β and clinical disease stage has not been consistently supported. In contrast, the accumulation of tau is more closely associated with the degree of cortical neuronal loss as well as with increasing cognitive deficits and declining functions of daily living.

The advent of molecular imaging agents providing quantitative measures of A β and tau have allowed researchers to explore these proteins in AD in vivo. Therapeutic trials now routinely employ molecular imaging to screen prospective subjects as a component of enrollment criteria and to monitor response to therapy occurring at the cellular level. Based on the neuropathological literature and early PET studies, it appears that the spatial location and density of tau may be indicative of the degree of neurodegeneration, synaptic dysfunction, and the character of cognitive deficits. This presentation explores relationships between PET imaging of amyloid and tau with respect to cognitive decline and their potential role in therapeutic trials.

シンポジウム 10 10月12日(金) 13時30分~16時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「アミロイドβをターゲットにした疾患修飾薬の臨床治験の最新情報と将来展望」

5. Clinical Development for Early Alzheimer's Disease Based on the Amyloid Hypothesis

Johan Luthman

Neurology Business Group, Eisai Inc., Wood Cliff Lake, NJ, USA

Two amyloid therapeutics trials, on the BACE inhibitor elenbecestat and anti-A β protofibril mAb BAN2401, used amyloid PET to support clinical assessments.

Elenbecestat : 18 month Ph2 study randomized 70 amyloid positive MCI and mild-to-moderate AD subjects. Elenbecestat was generally well tolerated. Florbetaben PET SUVr analyses showed a mean treatment difference of -5.8% between elenbecestat vs placebo ($p=0.013$; placebo=7; 50-mg/day=21). Moreover, CDR-SB assessment suggested elenbecestat slowed the clinical decline.

BAN2401 : 18 month Ph2 study randomized 856 amyloid positive Early AD subjects on placebo or 5 active arms. BAN2401 demonstrated acceptable tolerability ; most common TEAE were infusion-related reactions and ARIA-E (10% or less). BAN2401 produced a dose-dependent reduction in florbetapir PET ; top dose of 10 mg/kg bi-weekly adjusted mean change from baseline vs placebo -0.30 on SUVr analysis at 18 months ($p<0.0001$), concomitant with most subjects becoming amyloid negative on visual read ($p<0.0001$). In addition, BAN2401 highest doses produced a reduction in clinical progression compared to placebo ; top dose 10 mg/kg bi-weekly at 18 months showed 30% effect on ADCOMS ($p=0.034$) and 47% effect on ADAS-Cog ($p=0.017$).

Both trials provide compelling evidence that amyloid directed therapeutics can reduce brain amyloid levels, with potential to slow clinical decline.

シンポジウム 10 10月12日(金) 13時30分~16時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「アミロイドβをターゲットにした疾患修飾薬の臨床治験の最新情報と将来展望」

6. Clinical Studies in Asymptomatic Subjects at High Risk for Alzheimer's Disease (AD)

John Thipphawong¹⁾, Dave Henley^{2),3)}, Gary Romano²⁾

¹⁾Janssen Research and Development, Fremont, California, USA

²⁾Janssen Research and Development, New Jersey, USA

³⁾Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

Amyloid beta accumulation in the brain plays an important role in the development of AD. Initial studies of pharmacologic agents to reduce amyloid burden focused on mild to moderate AD. After failures in this population, studies focused on earlier stages of symptomatic AD with some limited suggestion of efficacy. There is limited experience with pharmacologic agents in pre-symptomatic subjects at risk of developing AD. Notable exceptions include studies in autosomal inherited forms of AD (DIAN TU and API studies). The A4 study is an important first study in sporadic pre-clinical AD. This presentation discusses issues encountered in the EARLY trial, another interventional study in pre-clinical AD. Operational issues will be discussed including regulatory and clinical experience with validated end-points in multiple languages, recruiting asymptomatic subjects in clinics focused on treating symptomatic subjects, screen failure rates, rates of elevated amyloid, and the multi-year follow up required to show clinical benefit.

シンポジウム 11 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「誤認されやすい認知症と高齢発症てんかん」

1. 高齢者のてんかん

赤松 直樹

国際医療福祉大学医学部神経内科/福岡山王病院脳神経機能センター

高齢初発てんかんの発作型は、全身痙攣発作のみならず、痙攣をきたさない複雑部分発作（焦点性意識減損発作）が多い。複雑部分発作は側頭葉に発作焦点を有することが最も多く、1-3分間の意識減損および自動症を特徴とする。約半数には前兆（アウラ、意識が保持される部分発作）がみられる。前兆の代表的な症状は、上腹部不快感 epigastric aura、既視感などである。発作中は意識減損をきたし、呼びかけに反応がなくなり、発作中にあったことを覚えていない。周りの物を意味もなくさわる、口をクチャクチャとさせるといった、口部および手の自動症が特徴的である。本人は発作時に意識減損をきたしているの、発作の病歴は目撃者から聴取することが肝要である。全身痙攣発作で発症する場合もある。高齢者てんかんの病因には、脳卒中、頭部外傷、脳炎・脳症、脳腫瘍等があるが、脳卒中後てんかんが最も多いことは良く知られている。近年では、はっきりとした脳病変が指摘できない高齢者てんかんも増加してきている。高齢初発てんかんは複雑部分発作（焦点性意識障害発作）が多い。このてんかん発作型の知識は一般の人にはあまりないので、認知症を発症したのではないかと医療機関を受診することがしばしばある。認知症外来を受診した際に、発作間欠期には症状がない場合が多いので、複雑部分発作が見逃される可能性がある。一方頻発する複雑部分発作による記憶障害が生じた場合は、認知症と鑑別が必要になることがある。さらに認知症にてんかんが合併することにも注意が必要である。アルツハイマー病では、てんかんの合併率は最近では3-5%位と考えられている。

シンポジウム 11 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「誤認されやすい認知症と高齢発症てんかん」

2. ビデオ脳波モニタリングから見る高齢発症てんかん, その発作の特徴

久保田 有一

TMG あさか医療センター

【目的】日本は未曾有の超高齢化社会に突入している。高齢者のてんかん有病率は1%以上という報告もあり、今後本邦において高齢者発症のてんかんを考えることは重要である。今回、器質疾患を伴う症候性てんかんを除外した65歳以上の新規発症高齢発症てんかんにおいて、ビデオ脳波モニタリングを行い、その発作症状の特徴、治療介入による予後について調査したので報告する。

【方法】2013年4月から2018年3月までに当院に入院した65歳以上の患者を対象とした。てんかんの診断のため1週間のビデオ脳波モニタリングを行い、発作症候、脳波を検討した。調査項目として、発症年齢、脳波所見、発作症候とした。その後の薬剤反応性についても調査した。

【結果】計17例の患者が入院となった。平均70.4歳、男女比は5:4であった。発作頻度は、週2.38回(0~12回)であった。発作症候として、前兆がない症例が85%、自動症を有する症例が62%、けいれんを有しない症例が92%であった。脳波起始としては全例側頭葉起始であった。治療経過として薬剤単剤にて発作がコントロールされた症例は、85%であった。内訳は、CBZ3例、LEV3例、LTG1例、LCM1例であった。

【結論】高齢発症てんかんは、発作症候が意識障害を伴う焦点性発作を主体とし、発作に気づかれにくい。しかし意識を失うという点では、自動車運転や日常生活での事故の可能性もあるため認知すべき疾患である。意識が混濁する点において、しばしば認知症との鑑別が問題になるため認知症専門医もぜひ知っておく必要がある。治療は、認知症と異なり、いったん診断がついた場合には、抗てんかん薬によく反応し、発作コントロール可能であるため、社会への啓蒙を含め重要である。

シンポジウム 11 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「誤認されやすい認知症と高齢発症てんかん」

3. 認知症と高齢発症てんかん診療の実際—精神科より

堀之内 徹¹⁾, 伊藤 ますみ²⁾

¹⁾北海道大学大学院医学院神経病態学講座精神医学教室, ²⁾上善神経医院

高齢者ではてんかんの有病率は高く、65歳以上では1-2%とされている。てんかんも認知症も年齢に従って発症率が高まり、どちらも認知機能障害を呈するため、両者を鑑別することは臨床上極めて重要である。特に、高齢者てんかんでは認知機能低下が前景に現れる発作がまれならずあり、注意が必要である。記憶障害を呈する発作として、一過性てんかん性健忘(transient epileptic amnesia; TEA)が挙げられる。これは、30-60分持続する健忘が挿間性に出現する発作であり、その間記憶以外の認知機能は保たれる。発作間欠期には、忘れがたい過去の記憶を失う自伝的記憶喪失や、30分以上前の出来事についての健忘が進みやすくなる加速的長期前向性健忘を伴うとされるが、通常他覚的な認知機能障害ははっきりしない。これに対し、持続性に認知障害を呈し、アルツハイマー病に類似した症状を示すてんかん性認知障害がある。これは近似記憶障害や日常生活動作の低下を示し、他にてんかん発作をほとんど認めないが側頭葉に慢性の異常放電を認め、抗てんかん薬により認知機能障害が著明に改善する。このような例は、認知症との鑑別が困難であり、誤診されることも少なくない。本発表では、幻覚・妄想で初発した後に認知機能低下が顕在化したてんかんの自験症例を提示する。この症例では幻覚・妄想が数年単位で先行し、その後認知機能低下のため生活できない状態となった。これらの症状は抗精神病薬に反応せず遷延していたが、脳波異常およびてんかん発作が確認されててんかんの診断に至り、抗てんかん薬投与後発作は消失し、さらに幻覚・妄想および認知機能低下も改善した。本症例のように、てんかんによる認知機能低下のパターンは様々であり、中でも精神症状が初発症状である場合は、注意深い鑑別が望まれる。更なる症例集積がてんかん認知機能との関連の理解に寄与すると期待される。

シンポジウム 11 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第5会場 ロイトン札幌2Fリージェントホール)

「誤認されやすい認知症と高齢発症てんかん」

4. アルツハイマー病とてんかんの病態に関する最新知見

葛谷 聡

京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学

高齢発症てんかんは複雑部分発作などの非けいれん性発作が多く、近時記憶障害を呈することもあるため、アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症との鑑別が重要である。一方、以前より孤発性 AD の認知症進期や遺伝子変異による家族性 AD において、けいれんやミオクローヌス発作の合併が比較的多いことが知られていた。さらに、最近では AD の早期 (MCI 期や認知症初期) から、非常に軽微な複雑部分発作や subclinical seizure を伴う報告が増えてきており、併存するてんかん病態が AD の早期病態との関連で注目されている。APP 遺伝子改変マウス (AD モデルマウス) を用いた研究により、AD 脳で凝集するアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) が神経細胞や神経ネットワークの過剰興奮を引き起こし、てんかん原性獲得に至るという病態仮説が提唱されている。一方、近年の画像研究の発達により、ヒト AD 脳におけるアミロイド沈着部位がもともと生理的に高神経活動領域であるデフォルト・モード・ネットワークと非常に酷似することが報告された。この発見は慢性的な神経ネットワークの高活動状態が AD 脳におけるアミロイド沈着に寄与することを示唆する。興味深いことに、最近の AD モデルマウスを用いた研究では、てんかんの病態を模した薬剤やオプトジェネティクスによる慢性興奮刺激環境下で $A\beta$ の沈着が促進することが示された。さらに AD 患者を対象とした疫学研究において、先行するてんかん発作あるいは脳波異常が認知機能低下の発症時期を早めることが報告された。これらの結果は AD 病態の上流に神経ネットワークの過剰興奮が関わっている可能性を示唆し、この仮説に基づき、神経ネットワークの過剰興奮を標的とした各種新規抗てんかん薬が AD モデルマウスや早期 AD 患者を対象とした臨床試験で試みられている。本講演では自験例を交えながら、AD に併存するてんかん病態に関するトピックスを概説する。

シンポジウム 12 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第6会場 ロイトン札幌2Fハイネスホール)

「認知症の人と家族を支える医療とケア」

1. 認知症をとりまく医療と地域連携システム

武田 章敬

国立長寿医療研究センター

認知症の人や家族が住み慣れた地域で安心して生活するためには、その地域において医療サービス・介護サービス・インフォーマルサービスを含む多様な社会資源が整備されるとともに、それらが連携して機能し、認知症の人や家族を切れ目なく支援する必要がある。地域で認知症の人に対して医療サービスを提供する社会資源としては認知症疾患医療センター、専門医、認知症サポート医、かかりつけ医、救急医療機関等が挙げられるが、「認知症疾患医療センターの担当圏域が広すぎるために求められる機能が十分果たせない」「認知症診療が診療報酬で十分に評価されていない」「認知症サポート医の活動状況の個人差が大きい」「認知症のある入院患者は転倒・転落の危険がある」等、それぞれが多様な課題を抱えている。認知症初期集中支援チームの全国の市町村への設置や連携型認知症疾患医療センターの創設、診療報酬における認知症ケア加算や認知症サポート指導料の新設、認知症対応力向上研修プログラムの改善、情報共有ツールの開発などの施策によって課題の解決が図られようとしている。本シンポジウムでは認知症をとりまく医療と地域連携システムの現状と課題、対策について当センターが実施した全国の救急医療機関や認知症サポート医を対象とした調査結果も含め概説する。

シンポジウム 12 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「認知症の人と家族を支える医療とケア」

2. 認知症初期集中支援チームの役割と有用性

鷺見 幸彦

国立長寿医療研究センター

平成27年1月に新しい認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)が提示され、国を挙げて認知症にとりくんでいく道標が示された。認知症初期集中支援チーム(以後初期集中支援チーム)はこのうち、2. 認知症の容態に応じた適時・適切な医療・介護等の提供と、4. 認知症の人の介護者への支援の柱として取り上げられ、新オレンジプランのなかでも重要な機能として位置づけられている。初期集中支援チームは医療介護の専門職がチームを形成し、待つのではなく、こちらから認知症の人を訪問し、本人、家族の相談に乗ったうえで支援を行い、本来の医療や介護につなぐことが最大の役割である。さらに終了後も医療や介護に継続できているかどうかをモニターするという仕組みも有する。このチームの活動は認知症ケアパスの起点であり、これまでの活動データから、対応事例の40-45%が困難事例であり、初期の軽度の事例から中期の行動・心理症状が目立つ時期まで広範にカバーしている実態が示されている。このチームは平成29年度末までに全市町村で開設されることが義務付けられているが、全国の市町村すべてに設置するには、各地域の人的資源、社会資源に大きな差があり、地域によっては複数の市町で一つのチームを運用することもありうる。これまでの結果からは、初期集中支援チームが、認知症の人の在宅生活の継続に有用であり、介護者の介護負担を減少させること、地域ケアの向上につながる試みとして期待できることが示されている。最終的には認知症対策としてだけでなくその地域の医療介護システムが向上することが期待される。

シンポジウム 12 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「認知症の人と家族を支える医療とケア」

3. 認知症の人と家族への在宅緩和ケア

田中 誠

医療法人理智会たなか往診クリニック

認知症をもつ人が住み慣れた地域で自身の価値観や人生観を大事にしながらか最期まで暮せるように支援していくことは認知症ケアの重要な目標である。私たちは、認知症の進行とともに徐々に全身状態の低下をきたした人、認知症の経過中になんか臓器不全を併発した人など認知症の人の在宅緩和ケアに携わってきた。死の瞬間が近づいた認知症の人の思いや願いをどのようにくみ取っていくか、その人の生き方、人生の物語を家族とともにふり返っていかにか最善の共同意思決定をしていくか、認知症の人の症状や苦痛をいかに把握し緩和していくか、終末期に際して本人と家族の関係性の再構築や家族へのケアにはどのような配慮が必要か、これらは今まで向き合ってきた課題である。私たち医療者は終末期の認知症の人や家族の思いのすべてを理解することはおそらくできないが、関わる多職種で情報を共有し意見を交換しながら少しでもよりよい理解を得るために努力を続けていく謙虚な姿勢が必要であると考えている。さらに、最期まで過ごせる施設は第二の居宅として重要である。私たちは特にグループホームや小規模多機能施設など介護職員のみ的小規模な施設に注目し、そこで質の高い看取りを実現するための活動を行ってきた。介護職員への看取りについての聞き取り調査、施設での看取りの勉強会、実際の看取りを経験した後のミーティングを繰り返すことにより、介護職員の自覚ややりがい、ストレスの軽減、ケアの質の向上を引き出すことができ、安定した看取りが可能となった。本シンポジウムでは居宅および小規模施設における認知症の人の緩和ケア、看取りについて今までの取り組み、今後の課題について報告する。

シンポジウム 12 10月12日(金) 13時30分~15時30分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「認知症の人と家族を支える医療とケア」

4. 身体拘束ゼロの病院が認知症の人を地域で支える

～大誠会スタイルによる認知症ケア～

田中 志子

医療法人大誠会内田病院

認知症を有する患者の増加に伴い、身体拘束を行わないケアが政策的に推進されている。これにより、中小病院だけでなく、大学病院のような大規模の急性期病院においても、身体拘束の廃止に取り組み出してきた。

当法人では、20年前から今日まで一貫して身体拘束ゼロでの認知症ケアを継続している。身体拘束をしないで重度のBPSDへ対応することが、看護師たちにとって負担になることは言うまでもない。ではなぜ、当法人ではそれが実践できるのか。第一に、「いかに身体拘束をしないか」ではなく「いかに早くBPSDを軽減させるか」という観点でケアを考えている点が挙げられる。そして第二に、認知症ケアは特別なものではなく、看護師であれリハビリであれ、スタッフならば実践して当然という組織風土を形成している点がある。すなわち、スタッフ一人一人が、BPSDの早期軽減のために必要なケアを考え、それを実践していることが、患者への一貫した対応や病棟内の雰囲気作りにつながり、結果として身体拘束をしないで早期のBPSD軽減が実現されていると考えられる。

さらに、これらのケアの延長線上にあるもの、すなわち我々の目的は、認知症の人が笑顔で生活できる環境を作ることである。病院や施設でBPSDを改善し退院したとしても、地域社会にこれらの方が生活できる受け皿がなければ、結局また病院や施設に戻ってきてしまう。そのような状況を改善すべく、認知症があっても地域の中で安心、安全で、役割や生きがいをもって暮らせ、家族も安心して介護をしながら生活できるようなまちづくりに力を入れている。単に入所施設やサービスの量を整備するのではなく、認知症の人が生き生きと暮らせるための仕組み作りである。本シンポジウムでは、私たちが現場でこういった環境を作り、こういったケアを行っているか、事例を通じて報告したい。

シンポジウム 13 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F 大ホール)

「ミクログリアの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

1. ミクログリアの生理機能とその破綻による疾患の可能性

和氣 弘明

神戸大学大学院医学研究科システム生理学分野

脳内唯一の免疫細胞であるミクログリアは中枢神経系の様々な疾患で活性化し、神経保護作用もしくは神経毒性作用を発揮し、病態の進行に寄与する。このような研究これまで主に培養系を用いて行われ、一定の成果を収めてきた。近年、これに加えて光学技術の発達に伴い、生体でミクログリアを観察することが可能となり、その生理機能が明らかにされてくるとともに、その生理機能が破綻した結果病態が生じると言う考えが出てくるようになった。ミクログリアは生理的環境において発達期にシナプスの数および神経細胞の数を制御する。また成熟期においては周囲の環境を絶えず突起を動かしながら検出するとともに、シナプスに一定の頻度で接触し、その機能も修飾する。近年このような生理機能が破綻することによって発達障害や精神疾患を発症する可能性が示唆されている。本講演ではミクログリアのアルツハイマー病態時の変化について述べるとともに、その生理機能から明らかにされる病態への関与を議論したい。

シンポジウム 13 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F 大ホール)

「ミクログリアの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

2. ミクログリアによる A β クリアランスを標的とした治療戦略

岩原 直敏^{1),2)}, 下濱 俊¹⁾

¹⁾札幌医科大学神経内科学講座, ²⁾札幌医科大学薬理学講座

近年アルツハイマー病 (AD) をはじめとする神経変性疾患の進行にミクログリアが大きく関与することが報告されている。中枢神経系の免疫担当細胞であるミクログリアは AD において慢性的に活性化した状態にあり、神経細胞死、病原性タンパク質の伝搬を促進することにより病態を加速させると考えられている。一方で、ミクログリアは生理的な状態においてシナプスの剪定や異物の除去を行い、神経系の発達、恒常性の維持に重要な役割を担っている。このミクログリアの正と負の二面性と AD の発症/進行との関係性については未だ結論が出ていない。

当教室では、これまでにミクログリアによる異物の除去に着目し解析を行ってきた。我々は AD モデルに対してミクログリアの移植が、アミロイド β 蛋白 (A β) のクリアランスを促進することを突き止めた。またアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の一つであるガランタミンは、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に対する allosteric potentiating ligand 作用を有し、alpha7 nAChR を介してミクログリアによる A β の取り込みを促進するほか、抗炎症作用を有することが報告されている。さらに AD モデルマウスに対してガランタミンを A β の蓄積が観察される前から投与を行なうと、A β の蓄積および記憶力障害がより顕著に抑制されることが示された。このように、治療法によってはミクログリアの正の側面を上手く引き出し、AD の発症を抑制できる可能性がある。

現在我々は、新たな治療法の候補として間葉系幹細胞移植に着目し研究を行っている。間葉系幹細胞はガランタミンとは異なった機序により、ミクログリアによる A β クリアランスを促進する可能性がある。本発表ではミクログリアによる A β クリアランスを標的とした治療法の可能性について当教室での成果を中心に紹介する。

シンポジウム 13 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F 大ホール)

「ミクログリアの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

3. 炎症から神経を保護するグリア細胞と認知症の治療戦略

片岡 洋祐^{1),2)}, 田村 泰久^{1),2)}, 久米 慧嗣^{1),2)}

¹⁾理化学研究所生命機能科学研究センター,

²⁾理研-JEOL 連携センターマルチモダル微細構造解析連携ユニット

中枢神経組織では、海馬歯状回や側脳室周囲におけるニューロン新生領域以外でも、一生を通じて前駆細胞が恒常的な細胞新生に与っており、グリア細胞などを供給し続けている。こうした前駆細胞はプロテオグリカンの一種である NG2 を発現し、灰白質ではその多くがニューロン細胞体に密着して存在することから、われわれは前駆細胞が単に細胞新生に与るだけでなく、ニューロンに対する機能調節や機能保全をおこなう役割も担っているとの仮説を提唱してきた。最近、中枢神経において NG2 発現前駆細胞を脱落させえる遺伝子改変ラットを作成し、前駆細胞を選択的に脱落させたところ、周囲組織のミクログリアが活性化して炎症性サイトカイン産生による神経炎症病態を呈し、海馬ではニューロンが変性脱落することがわかった。一方、前駆細胞を選択的に脱落させた組織において、神経炎症を薬理的に抑制すると、海馬ニューロンはレスキューされた。こうした研究から、中枢神経組織における前駆細胞はミクログリアの活性化ならびに中枢神経炎症を制御する役割を担っているものと考えられた。また、前駆細胞は難溶性タンパク質の溶解を助けるはたらきを持つ可能性もあり、前駆細胞が複数の方向からニューロン機能を調節・維持している可能性が考えられた。しかし、一方で、加齢により前駆細胞自身の機能も低下することがわかってきており、今後、前駆細胞機能をいかにして維持するかが、加齢にともなう中枢神経の機能低下を軽減する上できわめて重要であるものと思われる。

シンポジウム 13 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F 大ホール)

「ミクログリアの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

4. APOE and TREM2 as key microglial molecules for neurodegenerative phenotypes in Alzheimer's disease

Tsuneya Ikezu

Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States

Microglia are innate immune cells in the central nervous system, and alter their functional phenotypes during aging and neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease. However, the underlying molecular mechanisms for this change remains poorly understood. Using unbiased gene expression profiles of microglia isolated from aging wild type and neurodegenerative disease mouse models, microglia gene signatures in homeostatic and neurodegenerative conditions are identified. Microglia associated with neuritic plaques exhibit a neurodegenerative phenotype, which can be mimicked by the phagocytosis of apoptotic neurons by microglia in vitro. Gene-targeting approaches revealed TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2)-APOE (apolipoprotein E) pathway as a major regulator of microglia phenotypic change in neurodegenerative diseases. In addition, miR-155 is a classic microRNA responsible for mediating inflammatory reaction, which is also critically involved in shaping of the neurodegenerative microglia. Together, targeting of APOE, TREM2 and miR-155 has significant potential in ameliorating the progression of neurodegenerative disorders accelerated by neuroinflammation.

シンポジウム 14 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「若年認知症本人や家族が望むものは何か？」

1. 若年認知症の概要

宮永 和夫

南魚沼市立ゆきぐに大和病院

若年認知症は18歳より64歳までに発症した認知症の総称。高齢発症と比較して、若年発症は、生物学的には、有病率が少ないことや認知症の種類や原因が異なること、社会保障制度では、介護保険の利用制限（年齢と疾患種類）や障害手帳・年金の取得制限（治療期間、保険種類）などがある。当面の医療上の課題は、誤診率の低減（精神疾患への誤診）、社会保障制度への無理解、治療医の不足（特にFTD関連と身体疾患）、人生の最終段階（EOL）の取り組みの欠如、家族会支援の不在、などである。

シンポジウム 14 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「若年認知症本人や家族が望むものは何か？」

2. 若年認知症本人や家族が望むものは何か？

竹内 弘道, 宮永 和夫

全国若年認知症家族会・支援者連絡協議会

若年性認知症の推定発症年齢は平均 51.3 歳 (±9.8 歳 2009 年厚労省)。働き盛りで、経済・教育・精神など多重・多面的な困難を抱え込むことになる。患者本人の精神的な苦痛と不安の矛先は弱い立場の家族に向く。児童・生徒へのサポートは重要である。「治したい」「効くクスリはないか」。本人、家族とも医療への期待と失望 (ときに絶望) にとられるケースが多い。マスコミやネット上のあやふやな情報に振り回される人たちも少なくない。若年性認知症に関する正確な情報の提供と、サポートする官民の態勢、周囲の向き合い方が重要となる。医療モデルより社会モデル、総合的な生活支援モデルの構築が解決のカギになる。家族会や認知症カフェでの事例から、若年性アルツハイマー病の進行に沿った生活環境の整備、家族や周囲のかかわりなどについて、また「若年性認知症支援コーディネーター」「若年性認知症デイサービス」「地域のケアカンファランス」などの事例を報告する。

シンポジウム 14 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「若年認知症本人や家族が望むものは何か？」

3. 病気と向き合って生きる

西野 充

特定非営利活動法人 D カフェまちづくりネットワーク

認知症の母は最後の3年間を老人ホームで過ごした。入所の日、車の中で泣きどおしだった母の声と表情が忘れられない。

介護を終えて数年経った頃、「約束を忘れた」「自分はどこにいるんだろう」「体調が不安定」といった、もやもや症状が続くようになった。就労に問題が生じ、生活が不安定になった。周囲から検診を勧められ、母が通っていた大学病院を受診したところ、「前頭葉の萎縮が見られる。完治しない」と診断された。58歳だった。

30代にうつ病の治療を受けたことがある。病気のことを周囲に言えずに過ごした。その苦い経験から、今度は前向きに考えようと思った。残った部分を使って生活すればいい。

職業訓練支援センターで認知症カフェ「Dカフェ」の存在を知った。認知症の人も介護者も、おしゃべりをし、笑い合っていた。この病気のおかげでたくさんの人に出会えた。こんなわたしでもちょっぴり役に立ってないかなと思っている。

その後、前頭葉の萎縮は進んでいない。

シンポジウム 14 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「若年認知症本人や家族が望むものは何か？」

4. 前頭葉側頭葉変性症の人の家族が願うこと

平野 雅宣

NPO 法人北海道若年認知症の人と家族の会

当会の会員で、前頭葉側頭葉変性症の方は19名(会全体の18%)である。家族が抱く願いは多様であるが、以下のような事例の改善や実践を強く願っている。○診断が出るまで時間がかかる。家族が本人の行動の原因が分からず、おかしいと思って病院にかかるまで数年経過することが多い。また鬱と診断されるが、他の病院にかかることで初めて認知症と診断される事例がある。○多数の投薬で心身の状態が悪化する。向精神薬の多用で全介助の状態に陥る事例が多い。けいれん発作で他の病院にかかったのをきっかけに向精神薬を徐々にやめることで覚醒し咀嚼・嚥下が改善し立ち上がることが出来た例、異食が進み他病院で検査入院したが、症状の悪化が進み隔離室に入れられたことから、退院し点滴のための通院は続ける。しかし福祉課に相談し新たな病院に移り、沢山の薬を減らし、食事・手引き歩行が可能になった事例。○適切な介護事業所を選択できない。家族が仕事を続けるためにステイからGHへと代えたが、活動させることが少なく活動的な本人に申し訳ないと適切な事業所を探したが、どこからも断られる。選択は家族ではなく事業所側にあるのか。3か月かけて見出した事業所では椅子に拘束、体・顔にあざがあったことから、他の事業所に移る。やっと声掛けや散歩・外出をさせてもらい本人に、にこやかな顔が戻る。○リハビリの必要性。初期の時から将来を予測し、身体能力を維持する運動とリハビリの取り組みが必要。ADLを維持するために食事・歩行・嚥下等のリハビリが欠かせない。要介護5になってもリハビリをすることで、歩行が改善された例がある。また言葉を失っても発語できるきっかけを見出した事例がある。

シンポジウム 15 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の医療・介護：地域の輪を支えるICTシステム」

1. ICTを活用した認知症地域包括システムの実用化の試み

吉澤 利弘

NTT 東日本関東病院脳神経内科

高齢者人口の増大に伴う認知症の増加は社会に負担を強いる重要な課題であり、認知症高齢者が発症から終末期まで可能な限り在宅で過ごすことができる環境作りが問題解決の方策の一つと考えられてきた。一方で、認知症高齢者には多疾患合併や精神行動学的な問題など在宅で過ごすためにクリアすべき課題も多く、多くの職種の緊密かつタイムリーな連携なくしては課題解決は困難である。一人の認知症高齢者を支える多職種連携チーム内で情報を適時に共有するためにはICT環境を駆使した情報ツールが有用であることは容易に想像がつくが、その実現は必ずしも容易ではない。我々は2014年以来その開発と実地への応用を行ってきた。我々の目標は、単に新規のICTツールを開発するのみではなく、それを実地に合わせて実際に運用するための仕組みを確立することである。本シンポジウムでは、演者自身が品川区エリアで関わった認知症高齢者への新たなICTツール「ひかりワンチームSP」の開発の経緯とその実地応用について概説する。詳細は講演の場に譲るが、多職種からは、患者や介護者の状況が適時に共有されるため、状況が悪化する前に医療側からの対応指示を適切に受けることができ、高いモチベーションを維持しつつ医療側の指示を実行することができたとの評価であった。結果としてBPSDや身体的問題などで在宅療養が難しいと考えられた患者の長期にわたる在宅での管理が可能となり、一部の症例ではADL上での改善も得ることができた。最近では当院のような急性期病院に身体疾患を合併して入院してくる認知症高齢者に対して在宅へ戻す際の方策の一つとして本ICTツールを利用するモデルを新たに展開しているので、その実際も紹介したい。

シンポジウム 15 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「認知症の医療・介護：地域の輪を支える ICT システム」

2. 遠隔医療や機械学習を活用した認知症診療の展望

岸本 泰士郎

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

認知症の診断や経過の把握に、正確な神経心理検査は必須である。臨床や研究・治験で用いられる評価尺度に Mini-Mental State Examination (MMSE)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール、臨床認知症評価法 (CDR)、アルツハイマー病評価尺度 (ADAS)、ウエクスラー記憶検査などがある。しかしこれらの評価尺度は、評価者が一定の訓練を積まなければならない、短期での繰り返しの施行が難しい (練習効果)、天井効果、床効果などが短所としてあげられる。特に、トレーニングを積んだ評価者の数は、我が国の認知症患者数やその予備軍の数を考えると圧倒的に不足しており、何等かの対策が求められる。我々はビデオ会議システム (いわゆるテレビ電話) を用いた遠隔医療によって神経心理検査が施行可能であることを検証するための臨床研究を複数行った。結果、多くの評価尺度において、遠隔と対面で施行する検査結果の高い一致が確認され、このような技術を用いた認知機能検査が施行可能であることを示した。さらに一步先の技術として、会話文をもとに人工知能技術を用いた認知機能推定の研究を行っている。発表では、これらのプロジェクトの概要を示し、近未来の認知症診療の在り方について議論する。

シンポジウム 15 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「認知症の医療・介護：地域の輪を支える ICT システム」

3. マスクリーニングツール Cognitive Assessment for Dementia, iPad version 2 (CADi2)

小野田 慶一, 山口 修平

島根大学学術研究院医学・看護学

厚労省によると認知症患者は400万人をすでに超えている。これは治療介入が必要な潜在的な患者が多いことを意味している。我々は潜在的な認知症患者を効率よく発見するため、地域の住民健康診断においてマスクリーニングが可能なツール Cognitive Assessment for Dementia, iPad version 2 (CADi2) を開発した。CADi2 は即時再認、長期記憶、逆唱、見当識 (月)、見当識 (曜日)、計算、直方体回転、順列作成 A、順列作成 B、遅延再認の10問で構成されている。パネル上の文字とヘッドフォンからの音声によって問題文が提示され、被験者自身が答えをタッチすることで解答する。神経心理を専門とする検査者がいなくとも、問題の内容を把握した補助員がいれば実施可能である。CADi2 では各問題の正誤と解答にかかった時間が記録され、10点満点中の得点と解答時間の合計によって、認知機能低下の可能性を判定する。アルツハイマー病患者と健常高齢者を用いた研究では、7点以下を基準として感度85%、特異度81%で両群を識別できていた。総解答時間をもちいたROC解析では感度89%、特異度93%とCADi2得点よりも高精度であった。CADi2指標は、Mini-Mental State Examination (MMSE) や Frontal Assessment Battery (FAB)、言語流暢性課題の成績と高い相関 (0.58-0.83) も確認されている。こうしたCADi2を複数同時運用することで、住民健診において全数検査を行うことが可能である。我々はiPadを4台並列でもちい、1日に100名を超える高齢者のスクリーニングを行うことも多い。その場合でも検査補助員は2~3名で対処可能である。CADi2にて認知機能低下が示唆された住民への対応は自治体によって異なるが、専門の検査者による詳しい認知機能検査を行い、そこでも認知機能低下が確認された場合には専門機関への受診を促すシステムを構築している。CADi2は住民健診における認知症マスクリーニングとして一定の役割を果たしている。

シンポジウム 15 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「認知症の医療・介護：地域の輪を支える ICT システム」

4. ビッグデータと人工知能技術による診療支援システム

大江 和彦

東京大学大学院医学系研究科医療情報学分野

最近の電子カルテ導入率は35%で、400ベッド以上では80%となっている。診療報酬請求データ (claims data) はほぼ100%電子データで収集され国の1つのデータベース NDB になっており、研究利用ができる。

現在、国際標準 HL7 に準拠したデータ規格と厚生労働省標準を使用した標準化された形式でデータを各施設が電子カルテデータを変換して蓄積し、そのデータをさまざまな情報利用システムで収集するプロジェクトが始まっている。代表的なプロジェクトとして、医薬品医療機器総合機構 PMDA が実施する医薬品安全性評価のための MID-NET 事業、疾患ごとの医学的エビデンス分析のための臨床症例データベース事業、大規模災害に備えたデータベース保全事業などがあり、医療ビッグデータが作られつつある。さらに、医学的な人工知能研究開発のためにこのビッグデータを活用した研究も推進している。

最近の AI ブームの火付け役は大規模な正解データセットをもとにした機械学習 (Machine Learning)、とりわけニューラルネットワークを用いた深層学習 (Deep Learning) によるデータの自動分類であり、それを活用した画像認識や言語的処理である。今回ブームとなっている深層学習はこうした医療領域に非常に大きな影響を与える。実際、この2、3年で次々と医療画像認識、病理診断に深層学習を利用した診断支援システムの研究報告が一流誌に発表されるようになった。

一方、政府では、個人情報保護しつつ医療ビッグデータを可能な限りいろいろな利用を進める新しい法制度を整備した。

このような日本での最近の医療ビッグデータ構築や AI 利用が診療にどう貢献していくかについて、認知症にもすこし言及しつつ講演する。

シンポジウム 16 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「超高齢社会の血管性認知症」

1. 超高齢社会の血管性認知症：オーバービュー

宇高 不可思

住友病院神経内科

国内の幾つかの疫学調査では、この10年間で血管性認知症 (VaD) の有病率に大きな変化はないと報告されているが、原因疾患としての脳血管障害 (CVD) の臨床病型は変化している。高血圧のコントロールが改善し高血圧性脳出血やラクナ梗塞が減る一方、頭蓋外動脈のアテローム硬化によるアテローム血栓性脳梗塞や心原性塞栓症は増加傾向にある。これら、超高齢化による CVD の病態の変貌に伴い、VaD では以下の病態の増加が予想される。1. 心原性脳塞栓症：加齢に伴う心房細動の増加により90歳以上では脳梗塞の原因の半数に達し、“post stroke dementia”の原因となるが、抗凝固療法の治療ジレンマがある。2. アミロイド血管症 (CAA)：小血管病であり加齢とアルツハイマー病 (AD) で増加する。虚血性大脳白質病変、大脳皮質の微小梗塞や微小出血・局所くも膜下出血などが VaD の原因となるが有効な予防・治療法はない。3. 治療関連 VaD：抗血小板薬や抗凝固薬内服中の脳出血によるが、一旦発症すると治療は困難である。4. 混合型認知症：VaD と AD、レビー小体型認知症、進行性核上性麻痺などの神経変性疾患や正常圧水頭症との合併など病態の複雑化。5. 特殊な原因：悪性腫瘍に伴う脳梗塞 (Trousseau 症候群) や血管内悪性リンパ腫症などで、急速に進行する VaD のかたちをとり、予後は不良。超高齢者の VaD は病態の複雑化、諸臓器機能の低下、サルコペニアやフレイル、薬剤副作用など、高齢者特有の病態により、できることは限られているが、老年医学、老年精神医学、QOL などの観点での特別な配慮が必要である。また、VaD は AD とは異なり遂行機能障害や意欲低下が初期から前景に立つため、VaD の前段階である Vascular MCI の患者や、通院に至っていない VaD 患者が地域に埋もれていると考えられ、来院する患者への対応のみならず、地域での積極的な診断と早期からの予防・治療介入が望ましいと考えられる。

シンポジウム 16 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「超高齢社会の血管性認知症」

2. 血管性認知症の診断と病態

新堂 晃大

三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

血管性認知症は本邦でアルツハイマー病に次いで多い認知症の病型である。血管性認知症は脳血管障害の結果生じる認知機能障害の総称であるが、その病理学的背景は多彩である。血管病変は加齢とともに増加するが、その成因は様々であり、障害される血管は大血管から小血管を含む。また病変は皮質、皮質下のいずれの障害でも症状が出現し、さらには虚血性変化と出血性変化も含める。このような異なる背景から、診断基準の確立は未だ不十分である。血管性認知症は、1) 多発梗塞性認知症、2) 脳小血管病性認知症、3) 認知症発現に戦略的な部位の単一梗塞による認知症、4) 低灌流性認知症、5) 出血性認知症などに大きく分類ができる。多発梗塞性認知症は主に心原性脳塞栓やアテローム血栓性脳梗塞による大血管の閉塞によって生じる。一方、小血管病性認知症は主に高血圧に関連するラクナ梗塞や白質病変、微小出血といった高血圧性脳小血管病が関与する認知機能障害であり、さらには脳アミロイド血管症(CAA)による出血性認知症や遺伝性疾患までを含む。血管性危険因子は血管性認知症のみならず、中年期においてアルツハイマー病のリスクになっており、その背景には微小脳循環の障害が考えられる。一方、CAAはアルツハイマー病に伴って8割以上の高率に観察されることから、アルツハイマー病との関連も示唆されている。CAAでは白質病変が高頻度に認められており、皮質内を走行する皮質、髄質動脈にアミロイド β が沈着した結果生じる慢性虚血が一因と考えられている。アミロイド β が毛細血管壁に沈着するCAA1型において、アルツハイマー病理との連続性や強い関連性が示されており、その病理学的背景に毛細血管での炎症、補体の関与などが示唆されている。

シンポジウム 16 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「超高齢社会の血管性認知症」

3. 血管性認知症の予防・薬物療法

長田 乾^{1),2)}, 高野 大樹¹⁾, 山崎 貴史¹⁾, 下邨 華菜¹⁾, 田中 成明¹⁾

¹⁾横浜総合病院神経内科, ²⁾横浜総合病院臨床研究センター

血管性認知症は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、白質病変、低灌流などさまざまな脳血管障害を基盤とする認知症の総称で、脳卒中イベントを起こさなくても、アルツハイマー病に軽微な脳血管障害が加わることによって病態が修飾され、特に高齢者においては脳血管障害を合併する比率が高い。脳血管障害を予防することで、アルツハイマー病を含めた認知症の進行を抑制できることから、認知症の診断や予防・治療において脳血管障害の存在意義が見直されている。脳血管障害を予防することで血管性認知症も予防できる。さらに、脳血管障害の再発は血管性認知症の症状の増悪につながるため、脳血管障害の再発予防は極めて重要である。脳梗塞の再発予防には、危険因子の管理と抗血栓療法との二つの柱がある。高血圧、糖尿病、脂質異常症、鬱血性心不全、心房細動、慢性腎疾患、喫煙、過度の飲酒などの血管性危険因子を中年期から厳格に管理することが大切で、減塩、運動、ダイエット、禁煙、節酒などを積極的に指導し、さらに必要に応じて降圧薬、血糖管理、スタチンなどによる薬物治療を行う。非心原性脳梗塞と診断された場合の再発予防には、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールなどの抗血小板薬を投与する。一方、非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓と診断された場合には、抗凝固療法の適応となるが、約50年間にわたり唯一の治療薬として使用されてきたワルファリンは、治療域・安全域が狭く、日本人を含むアジア人は服用中の頭蓋内出血の頻度が高いことなどの問題を抱えている。こうしたなかでダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンなどの直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)は、固定用量で安定した抗凝固作用を得られ、ワルファリンと比較して頭蓋内出血の発症率が圧倒的に低いなどワルファリンの欠点を補う効果が期待されている。

シンポジウム 16 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「超高齢社会の血管性認知症」

4. 血管性認知症の治療への手がかり～非薬物療法の可能性～長谷 佳樹¹⁾, 猪原 匡史²⁾, Raj Kalaria¹⁾¹⁾英国ニューカッスル大学神経科学研究所脳血管研究グループ,²⁾国立循環器病研究センター脳神経内科

老化は高齢者に起こる避けがたい生命現象である。老年期脳疾患に含まれるアルツハイマー病、レビー小体型認知症などの認知症をきたす疾患は、血管性認知症とともに一部の遺伝性のものを除いてその大部分が高齢者に起こる。これは「ヒトは血管とともに老いる」という老化研究でよく知られた事実と符合しており、脳血管病理は老化や神経変性に強い影響を及ぼし神経変性疾患を含めた老年期認知症の臨床症状を加速させると考えられる。脳血管疾患とアルツハイマー病の素因となる血管因子の間には強い相関関係があり、血管因子の解明は、いまだ根本治療がない認知症疾患の予防・治療に、異なる観点から一筋の光明を与え、認知症の治療を根本から覆す可能性を秘めている。以上のことから、我々の研究グループは、血管性認知症のモデル動物(慢性脳低灌流モデル)の確立、その発症機序の解明に一貫して取り組んできた。これらのモデル動物の解析から導かれた事実は血管性認知症のみならず、アルツハイマー病を含むヒトの老年期認知症において、老いた血管による影響、すなわち脳虚血や慢性脳低灌流ストレスが認知症全般の病態に密接に関わっている可能性を示唆するものであった。現在、私の所属する英国ニューカッスル大学・神経科学研究所は英国最大の学際的研究グループの一つで、老化、血管性認知症、アルツハイマー病等の加齢関連疾患の分子メカニズムに関する研究が幅広く行われている。血管性認知症研究の世界的権威 Raj Kalaria 教授を擁し、血管性認知症に関する高度な知識・技術が蓄積されているとともに、ヨーロッパ随一のブレインバンクを有し、ヒト剖検脳を用いた長年にわたる学術研究のメッカである。今回は、血管性認知症の治療への手がかりを得ることが期待される最新の知見・研究成果について、特に血管性認知症に対する非薬物療法の可能性についてご紹介したい。

シンポジウム 17 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第5会場 ロイトン札幌2F リーゼントホール)

「重複記憶錯誤：認知症の精神症状を神経心理学と精神病理学から考える」

1. 重複記憶錯誤は作話か妄想か？ 神経学と精神医学の交点植野 仙経^{1),2)}, 村井 俊哉¹⁾¹⁾京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座精神医学教室, ²⁾京都府立洛南病院

重複記憶錯誤 (reduplicative paramnesia : RP) を持つ人は「前にこことそっくり同じ病院に入院していたことがあり、その病院は別の街にあって別の教授がいる」というように、同一の場所や人、あるいは出来事が複数存在すると主張する。RP は特定の内容をもつ妄想か、それとも記憶障害を原因とする誤った主張ひいては作話の一種か。RP の症候学的位置づけの明確化はその成立基盤の解明に寄与するだろう。発表者らは RP の定義に関する概念分析をおこない、その構成要素の妥当性と含意を検討した。

妄想および作話の定義の構成要素をまとめると「偽である」「訂正不能である」「記憶障害が原因である」の三つになる。ただし「偽である」という要素はいずれの必要条件でも十分条件でもない。また RP では唯一の事物が複数存在するという含意をもつ主張がなされるが、それは「偽である」以前に「不可能」ないし「奇異」なものである。RP の特徴はこの奇異性にある。

RP の奇異性は枠組命題の異常によると解釈できる。枠組命題とは「私には手がある」「私の生前にも、私の死後にも世界は存在する」といった命題である。枠組命題は他の信念の真偽を問うための枠組であり、それ自体は真偽を問われない。ゆえに枠組命題の異常は信念の誤りとは認識論的に異なる。

RP を呈する人に対する私の戸惑いは、その人が「特定の個人や事物は一つしか存在しない」という枠組命題に無自覚である、あるいはそれを無視するような態度を示すことによる。この戸惑いは病態失認 (anosognosia) に対するそれと同質のものと思われる。ゆえに RP の成立基盤を考えるにあたっては、知覚や記憶、推論の異常よりも、病態失認の側面に注目したほうが多くの示唆が得られるだろう。この着想は、病態失認と RP とが、ともに劣位半球の損傷との関連性を指摘されていることから支持されるだろう。

シンポジウム 17 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「重複記憶錯誤：認知症の精神症状を神経心理学と精神病理学から考える」

2. 重複症状の対象の多様性：人物以外の重複現象は？

高倉 祐樹^{1),2)}, 大槻 美佳³⁾, 中川 賀嗣¹⁾, 三浦 祐一⁴⁾

¹⁾北海道医療大学リハビリテーション科学部言語聴覚療法学科, ²⁾北海道大学大学院保健科学院,
³⁾北海道大学大学院保健科学研究所, ⁴⁾札幌秀友会病院リハビリテーション科

重複記憶錯誤とは、「実際にはただ1つしかないはずの場所や人物が複数存在する」と患者が確信をもって主張する症候（大東ら2003）である。重複記憶錯誤の対象は、固有名詞的な実在する「場所」が主であるが（大東ら2004）、「場所」や「人物」以外にも、「身体部位」、「時間と出来事」、「物品」、「自分自身」の重複現象も報告されている（Weinstein 1969）。これらの別種の重複現象が、単一症例において同時に認められる場合がある。演者らは、前交通動脈瘤破裂によるくも膜下出血後に「場所」の重複記憶錯誤を呈し、同時に「頭の手術を何回も受けている」という「出来事」の重複や、「シェーバーに携帯機能がついている」という「物品機能」の重複を訴える一例を経験した（高倉ら2015）。さらに「父親は死んだ。だけど生きている」という訴えも同時に認められた。この訴えは典型的な「人物」の重複とは異なるが、「死んだはずの父親」と「生きている父親」が共存するという意味で、重複化に類似した現象と位置づけることも可能と考える。また、演者らは、右被殻出血後に「もう一本の腕を感じる」という「身体部位」の重複（余剰幻肢）を訴える一例を経験した。本例は、「自分の手足の感じがしない」という訴えが頻回に認められた時期を経て、重複の発現に至った点が特徴的であった。「場所」の重複記憶錯誤の発現には、場所（病院）への「親近感の欠如」（加藤2012）が関与している可能性が指摘されているが、「身体部位」の重複も、「自己身体」への「親近感の欠如」が発現の契機となっている可能性が示唆される。これらの異質な現象を、あえてひとまとめにして扱うことの意義については懐疑的な見解もあるが（濱中1992）、それぞれの現象の発現から改善までの経過を含めて、その類似性や関連性を検証することには意義があるものと考えられる。本発表では、神経生物学的要因と心理・社会的要因の両面に着目しながら、重複現象の病態機序について議論を深めたい。

シンポジウム 17 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「重複記憶錯誤：認知症の精神症状を神経心理学と精神病理学から考える」

3. 重複記憶錯誤の責任病巣：神経心理学的理解は可能か？

榎林 哲雄¹⁾, 高橋 竜一¹⁾, 藤田 純¹⁾, 数井 裕光²⁾

¹⁾兵庫県立リハビリテーション西播磨病院認知症疾患医療センター,
²⁾高知大学医学部神経精神科学教室

重複記憶錯誤（RP）は「実際には一つしかない場所や人物が複数存在すると主張する症候」で多くの症例報告がある。頭部外傷や脳血管障害の回復過程で生じる報告が多く、発病後に入院の環境で一定期間生じることが多い。記憶障害、視空間障害、前頭葉障害を呈していることが多く、障害部位は右または両側前頭葉損傷や右半球損傷を認めることが多い。これまでの報告では原疾患や出現時期、病巣が様々で、症候を理解をするためにより均質な疾患の検討が必要である。今回我々は前大脳動脈瘤の外科治療後に回復期病棟に転院し、SPECTを施行した17例を検討した。17例中3例にRPを認めた。症例1は48歳右利き男性。「普通にいけばA県たつの市、兵庫県たつの市は仮住まい」、症例2は70歳右利き女性。「ここは西播磨、一番西にある。B町にも、C市にも、D町にもある」、症例3は38歳右利き男性。「E県たつの市、E県っぽい兵庫県にいる。兵庫県にもたつの市はある」とRPを認めた。3例とも記憶障害の回復過程でRPが出現し、消失後も前頭葉障害が残存、現在地をかつて住んでいた場所に定位した後RPを呈している共通点を認めた。SPECTのZ score>2の低下部位をSEEで同定したところ、RPを認めた3例とも外側前頭皮質、内側前頭皮質、眼窩前頭皮質の低下を認め、特にBA10、左外側前頭葉、内側前頭葉はRPを認めなかった14例の平均よりも低下を認めた。一方で右腹側視覚認知に関連した部位に低下は認めず、後部帯状回はRPを認めた2例で低下を認めたが、1例は低下を認めなかった。RPの責任病巣と神経心理学的について過去の報告を概観し、我々のデータからRPの責任病巣や神経心理学的理解について考察する。

シンポジウム 17 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「重複記憶錯誤：認知症の精神症状を神経心理学と精神病理学から考える」

4. 記憶錯誤の症候学 精神病理学の立場から

三嶋 亮, 上田 敬太

京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座精神医学教室

現在の臨床医学において、「記憶」は認知機能のひとつとして、主に認知症や高次脳機能障害で着目され、短期記憶や長期記憶、エピソード記憶や意味記憶といった認知モデル的理解のもとに扱われている。しかし、このような記憶の認知モデル的理解が発展する以前、精神医学においては記憶に関する症候が別様に整理記述されていたことが確認できる。本発表では、19世紀後半から20世紀半ばの代表的な精神医学者であるKraepelin, Schneiderによる記憶錯誤の分類について詳述し、その今日的意義を検討する。Kraepelinは記憶錯誤を、想起内容の部分的変造としての想起変造と、想起内容の完全な捏造である想起新造に分け、想起新造をさらに3つに分類した。Schneiderは、Kraepelinの想起新造の分類に、Pickが記載した重複記憶錯誤を新たに加えて整理した。その後重複記憶錯誤は脳損傷後にみられる症状として神経心理学的立場から再度注目されることになったが、現在、他の想起新造が省みられることはほとんどない。その理由は、実証的な研究成果を踏まえて有用性を持たない分類であることが明らかにされたためではなく、記憶に関する認知モデル的理解が進むなかで注目されなくなったためと考える。このような精神病理学的概念を検討することは、絶対的な定義が困難な精神症候に対して多角的視座をもたらし、現在用いられている概念を洗練させ明晰にすることに寄与するかもしれない。また、主観体験として自覚される水準と解釈・説明される水準とは別であること、両者を自覚的に区別する必要があることを再認識する機会となるだろう。

シンポジウム 18 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「口腔—腸内細菌叢と認知症」

1. 腸内環境と中枢神経炎症

三宅 幸子

順天堂大学医学部免疫学

腸と中枢神経との関連は以前から腸脳相関として注目されている。近年、特定の細菌が菌体成分や代謝産物を介して、制御性T細胞や他のヘルパーT細胞の分化や機能に影響を与えることが明らかとなってきた。T細胞が重要となる中枢神経炎症の代表的な疾患である多発性硬化症では、実際にdysbiosisが認められることもわかってきた。我々の解析では、16S rRNA配列解析によりMS患者の腸内細菌叢にはdysbiosisが存在し、Clostridium XIa, IVに属する菌が減少やBacteroidesに属する菌が減少していた。Clostridium XIa, IVに属する菌は、短鎖脂肪酸の産生により、制御性T細胞の増殖を促す。多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウスに減少菌を投与したり、水溶性繊維を多く含む食事や短鎖脂肪酸を投与すると、制御性T細胞の増加とともに病態が抑制された。さらに、リンパ球を介さない脱髄モデルであるクプリゾン投与モデルやスライスカルチャーによる脱髄モデルにおいても、短鎖脂肪酸は脱髄を抑制し、再髄鞘化を促進することがわかってきた。これらのことから、腸内細菌叢の変化は、免疫細胞を介するのみでなく、直接的にグリア細胞の機能に影響を与えることが示唆された。

シンポジウム 18 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「口腔—腸内細菌叢と認知症」

2. 認知症と脳血管障害と Cnm 陽性 *Streptococcus mutans*

齊藤 聡

国立循環器病研究センター脳神経内科

脳微小出血は、高血圧との関わりが深い1型脳小血管病と、アルツハイマー病・脳アミロイド血管症に起因する2型脳小血管病に共通する病態である。1型脳小血管病で見られる深部微小出血も、2型脳小血管病で見られる皮質微小出血も、共に認知機能障害と関連する。齶蝕と認知症との関係は以前から報告されてきたが、その機序については未だ不明な点が多い。近年、一部の齶蝕原性細菌のみが発現する、コラーゲン結合能を有する Cnm 蛋白の存在が明らかとなり、Cnm 陽性 *S. mutans* 保菌者では、脳微小出血が高頻度に認められることが、我々の施設を含めた国内複数の施設からの報告によって明らかになった。健常者を対象にした横断研究では、Cnm 陽性群では単語想起課題が有意に低値で、認知機能障害との関連も示唆されている。そこで我々は、脳卒中患者を対象に、Cnm 陽性 *S. mutans* 感染の有無と、脳血管障害との関連について検討したところ、Cnm 陽性群では、微小出血のみならず、症候性脳出血の発症頻度も、Cnm 陰性患者に比較して多かった。また Cnm 陽性患者の脳出血は、小型であっても、Cnm 陰性患者の脳出血に比較して長期予後不良となる可能性が示された。ブラッシングやフロスの使用などでも、Cnm 陽性 *S. mutans* の一部は血中に進入し、菌血症が生じていると考えられている。血中の Cnm 陽性 *S. mutans* が、血管壁で露出したコラーゲン線維との結合を介して炎症の原因となり、最終的に脳出血の発症につながっていると想定されている。Cnm と認知症、脳血管障害との関連について、より詳細な検討を行うため、本年11月から多施設共同前向き観察研究 (RAMESSES 研究) を予定している。

シンポジウム 18 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「口腔—腸内細菌叢と認知症」

3. 歯周病菌感染症は認知症に影響する？

細見 直永

広島大学大学院脳神経内科学

歯周病は20歳代で約7割、60歳代で約9割の有病率と言われており、歯牙欠損の大きなリスクである。抜歯などの歯科的治療により口腔内細菌が血中に入り感染性心内膜炎のリスクとなるが、ブラッシングのみでも全身感染を起こしていることが報告されている。さらに、アテローム動脈硬化病巣においてPCRにより歯周病菌の存在が示されている。このような結果により、歯周病菌感染症がアテローム動脈硬化に関与していることが示唆されている。認知機能の低下している患者では口腔内環境が悪化している。ARIC 研究による縦断的解析により、口腔内環境が悪化していた症例では認知機能低下を認めた。データベースの後方視解析において歯周病を有する患者は、認知症そしてアルツハイマー型認知症の発症が多い可能性が示された。歯周病菌抗体価が高値を示した症例では、アルツハイマー型認知症の発症が多かった。さらにアルツハイマー型認知症の患者で歯周病を有しているものは認知機能の低下を認めた。このように歯周病は歯牙欠損や認知機能低下を引き起こし、認知機能低下は歯周病を悪化するという悪循環が懸念される。歯牙欠損は深部白質病変や無症候性脳梗塞を予測する因子ともなることが示されている。歯周病菌抗体価による脳卒中転帰の予測能や、脳小血管病に及ぼす影響など現在解析中のデータを含め報告する。

シンポジウム 18 10月13日(土) 10時20分~12時20分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「口腔—腸内細菌叢と認知症」

4. アルツハイマー病と腸内細菌叢

森田 英利

岡山大学大学院環境生命科学研究科

各疾患に則したモデル系動物が種々、構築され、特に疾患研究においては、疾患メカニズムの解明から創薬研究まで広範にわたって使用されている。各研究内容に則したアルツハイマー病モデルマウスを用いた腸内細菌叢に着目した研究が進展している。Alzforum ホームページ (<https://www.alzforum.org/research-models>) では、2018年6月時点で、アルツハイマー病モデル：153件、パーキンソン病モデル：18件、筋萎縮性側索硬化症 (ASL) モデル：36件が紹介されている。近年、各研究内容に則したアルツハイマー病モデルマウスを用いた腸内細菌叢に着目した研究が進展している。アルツハイマー病モデルマウスと同じ系統のマウスの腸内細菌叢を比較して、その両者の構成菌種に違いのある知見、またアルツハイマー病モデルマウスを無菌化することで、一定期間に蓄積していた脳内のアミロイドβ量が減少するなど、腸内細菌との関連を示す知見があり、それら文献情報を紹介する。また、演者らの行っている実験から、日本人アルツハイマー病患者の腸内細菌叢解析の結果、およびアルツハイマー病患者の腸内細菌叢を、無菌マウス (C57BL/6) に移植して作製したノトバイオトマウスに関する知見についても報告する。

シンポジウム 19 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「画像診断の progress と pitfall」

1. 認知症画像診断の progress と pitfall : MRI

徳丸 阿耶¹⁾, 石井 賢二²⁾, 村山 繁雄³⁾, 齋藤 祐子⁴⁾, 下地 啓五¹⁾, 亀山征史¹⁾, 飯島 健¹⁾

¹⁾ 東京都健康長寿医療センター放射線診断科,

²⁾ 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 PET センター,

³⁾ 東京都健康長寿医療センター神経内科・脳卒中科高齢者ブレインバンクバイオリソースセンター,

⁴⁾ 国立精神神経研究センター検査科

77歳では喜寿、80歳では傘寿、88歳では米寿、と、齢を重ねることを私達の社会は常に寿いできた。古い時代では、認知症は二度童子(にどわらし)ともよばれ、その言葉からは、認知症が地域社会、家族の中に受容されてきた暖かさを感じる。しかし、百寿者が5万人にも及ぼうとしている超高齢化社会の本邦の現在では、家族、地域社会のありかたも大きく変容しつつある。認知症を来す疾患背景は多彩多様であり、高齢になればなるほど複合的病態は多くなる。日常診療に役立つMRI読影のポイントは何か、MRI診断が陥りやすいピットフォールを踏まえながら概説する。適切な時期の的確な診断で改善が見込める疾患を見つけることはMRIの特異な分野である。特発性正常圧水頭症の形態所見とピットフォール、アミロイドアンギオパチー関連炎症や栄養障害、脱水などに基づく脳症を見落とさないための画像的工夫は、臨床現場との密なコミュニケーションを保つことでMRIの利点を最大限に生かすことに直結する。高齢者でのてんかんは、認知症を前景とすることがあるが、原因を探るだけでなく、痙攣重積に伴う病態、経過による画像所見の変遷を知ること、患者さんの生命、機能予後に直結する。予防可能な病態、疾患に果たすMRIの役割にも触れながら、変性認知症鑑別における日常検査の中でのMRIの限界と役割を示したい。アルツハイマー病をはじめとする変性認知症は、根本治療薬の開発が進捗しており、サロゲートマーカーとしてのMRIの役割は大きくなっている。しかし、同時に「ある疾患の萎縮部位を目的として解析してしまう」ことが、ピットフォールそのものになってしまうことがある。背景病理に基づく画像診断の経験から、複数の変性認知症の鑑別ポイントについても触れることを目標としたい。

シンポジウム 19 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「画像診断の progress と pitfall」

2. 脳血流 SPECT の認知症診断における役割と課題

加藤 隆司

国立長寿医療研究センター放射線診療部

脳血流 SPECT (single photon emission computed tomography) における放射性薬剤の脳内分布は、使用する薬剤にもよるが、その局所集積の低下は、同部位の脳血流の低下と相関し、同部位の神経活動度の低下を反映したものとみなされている。MRI (magnetic resonance imaging) 画像が形態情報を担うのに対して、機能的な画像バイオマーカーとして扱われる。変性性認知症では、疾患ごとに変性脱落が認められる部位が異なることが知られており、脳血流低下のパターンを評価することで鑑別診断に用いることができる。アルツハイマー型認知症では後方優位特に後部帯状回・楔前部、下部頭頂葉で、レビー小体型認知症では加えて後頭葉での血流低下が、それぞれ特徴とされる。前頭側頭葉変性症では脳萎縮に対応した血流低下が特徴で、前頭側頭型認知症では前頭葉と側頭葉前部で、意味性認知症では左側頭葉前部での血流低下が認められる。画像の読影には、断層像とともに e-ZIS (easy Z-score Imaging System) や 3D-SSP (3D Stereotactic Surface Projections) のような統計学的画像解析が助けとなる。また、軽度認知障害患者では、下部頭頂葉や後部帯状回・楔前部での血流低下所見が、アルツハイマー型認知症への移行予測に役立つ。また、個人内であれば、アルツハイマー病としての病期の進行度の評価の参考になる。このように、脳血流 SPECT は、FDG (fluorodeoxyglucose) 脳糖代謝 PET (positron emission tomography) と同じく (描出能において一步を譲るが)、異常蛋白蓄積に続く神経変性を表す downstream marker に位置づけることができる汎用性の高い画像バイオマーカーである。ただし、高い汎用性と引き替えに、特定の病理や、神経伝達など特定の神経機能の情報は得られないため、実臨床上の場面によっては、より疾患特性の高い他の画像バイオマーカーが求められる。

シンポジウム 19 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「画像診断の progress と pitfall」

3. MIBG 心筋シンチについて

吉田 光宏

独立行政法人国立病院機構北陸病院

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG シンチ) 検査は、 ^{123}I を MIBG にラベルして行う心筋シンチグラフィで、planar 正面像から半定量的に求める心臓/縦隔比 (Heart-to-mediastinum ratio : H/M ratio)、SPECT 像での集積低下、洗い出し率 (washout rate : WR) などが、交感神経機能評価の指標として用いられる。DLB における心筋への MIBG の特異的な取り込み低下が報告され¹⁾、その心筋への取り込み低下が他の認知症よりも強いことが確認されている。2015年に、AD から DLB を鑑別する有用性が MIBG シンチの多施設共同研究で示され²⁾、2017年の DLB 診断基準改定では、ダットスキャンと同列に指標的バイオマーカーの一つに位置付けられている。PSP や CBD では、一般的に H/M 比は、正常対照と有意差がなく、PD や DLB に比し有意に高値であるが、時に H/M 比が低下している場合があり³⁾、Lewy 小体病理の合併が推測されている。臨床診断が PSP や CBD で MIBG シンチに異常がない場合はよいが、集積低下がある場合は、その解釈を慎重に行う必要があると考えられる。

1) Yoshita M, Taki J, Yamada M, et al. A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 ; 71 : 583-84.

2) Yoshita M et al : Diagnostic Accuracy of ^{123}I -Meta-iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies : A Multicenter Study. *PLoS One*. 2015 ; 10 : e0120540.

3) Yoshita M. Value of MIBG in the Differential Diagnosis of Neurodegenerative Disorders. In : Dierckx RAJ, et al. Editors. *PET and SPECT in Neurology* : Springer ; 2014. P. 437-49.

シンポジウム 19 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「画像診断の progress と pitfall」

4. DAT イメージングを用いたパーキンソニズムの診断

波田野 琢, 下 泰司, 服部 信孝

順天堂大学医学部脳神経内科

パーキンソニズムを呈する神経変性疾患は多岐にわたるが、診断に迷う症例が時に存在する。鑑別が困難な場合、ドパミントランスポーター (DAT) を可視化する DAT-SPECT は鑑別に有用な検査である。パーキンソン病 (PD) 診療ガイドライン 2018 でも DAT-SPECT が PD と黒質線条体の変性を伴わないパーキンソン症候群との鑑別に有用として取り上げられている。Booth らは (1) 左右差が極端に目立つ、もしくは左右差がない症例、(2) 振戦、動作緩慢、固縮の症状のうち一つしかない症例、(3) 振戦と固縮のみで動作緩慢が無い症例、(4) L-ドパによる治療効果が乏しい症例、(5) 症状的にも画像的にも進行を認めない症例は DAT-SPECT を用いた鑑別が有用であると述べている。PD と非典型パーキンソニズムである進行性核上性麻痺及び多系統萎縮症との鑑別は DAT-SPECT のみでは困難であるが、PD では比較的左右差があり、非典型パーキンソニズムでは左右対称もしくは極端な左右差があることが多い。特に皮質基底核変性症では左右差が極端である事が特徴であるが、病理学的に確定診断を受けた症例でも DAT-SPECT は正常範囲であったとする報告もある。DAT-SPECT を行っても、鑑別が難しい場合は脳血流シンチグラフィと併用して検査することで診断が得られる場合がある。L-Dopa responsive dystonia (DRD) は L-ドパ代謝に関連する酵素欠乏で生じるため、神経変性ではなく、L-ドパ産生能機能低下であり PD とは区別される。そのため DRD と若年性 PD では DAT-SPECT による鑑別は有用であると考えられるが、近年、GCH1 遺伝子異常に伴う DRD の家系で PD が発症し、DAT-SPECT で黒質線条体の障害を呈したとする報告がある。すなわち、DAT-SPECT における黒質線条体の取り込み低下は神経終末の脱落だけではなく、機能にも関連している可能性がある。本シンポジウムでは神経変性疾患診療における DAT-SPECT の有用性について議論したい。

シンポジウム 20 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症疾患医療センターにおける地域ネットと専門職の役割について」

1. 地域ネットにおける精神科開業医の役割：本人・家族・スタッフのサポート

平井 茂夫

人間平井クリニック

当院は市内で唯一の精神科診療所で、老年精神科専門医が常駐し、(認知症)本人・家族・スタッフの「サポート」を担当している。認知症疾患医療センターは市内に無く、隣町に2カ所存在する。市内の医師は要入院の方をセンターに直接紹介している。当市の初期集中支援チームは演者と市役所職員で運営している。当院は約30年前に設立され、初代院長は精神科全般を診ていた。二代目になってからは、演者が市内で唯一の認知症サポート医であったため、認知症の方を優先して受け入れている。認知症本人が当院を受診する場合、地域包括ないし市役所介護保険課からの紹介が多い。介護保険の書類を迅速かつ丁寧に書いていることが理由だろうか。患者層は「在宅で支えなければならない方」が多い。家族へのサポートに関しては、元々家族が当院を受診していて、その親を診て欲しいという場合が多い。介護の上手な家族は「もう一人」とお願いされる場合が多いので留意している。精神障害者の子供が両親を介護する例も散見され、他の学会で報告した。スタッフへのサポートであるが、元来、医師・看護師などの対人援助職には燃え尽き症候群が多い。そうした方々が回復後、地域で働いている。また当院の患者さまで、症状軽快後に介護関係で就労される方も少なくない。自らも精神的苦境を経験した方々は、対人援助において strong point を有しているのではないかと、演者は感じている。私見では、こうした方々は虐待やネグレクトに敏感である。さらに(長年の治療関係もあり)利用者の危機に際して、通報や介入が迅速である。こうした一連の「サポート」の大半は、日常の診療活動を介してなされており、それが精神科開業医の望ましい姿であろう。認知症の現場は多忙であり、新しい仕事を極力増やさないことが、地域ネットを継続する上で欠かせないからである。

シンポジウム 20 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「認知症疾患医療センターにおける地域ネットと専門職の役割について」

2. 介護支援専門員の現状と認知症疾患医療センターへ期待する役割

助川 未枝保

船橋市三山・田喜野井地域包括支援センター

介護支援専門員が認知症の人を担当して最初に悩むことは、主治医の意見書に「認知症」と書かれているが、行動からみると認知症とは考えられない場合である。精神疾患かもしれないと思いながら、認知症の鑑別診断がついていないのでケアの方向性が決められない。また、認知症の原因疾患によって対応方法が異なるのに、検討されていないこともある。次に、激しいBPSDなどが急に出現した場合で、特に、暴言や暴力など他者への加害的行為が出ると介護サービス事業者から利用拒否されることがある。ケアで対応できるのか、治療の必要な状況なのか介護支援専門員が判断できないことも多い。つまり、在宅において医療との連携が不十分であると、介護では対応できないが増えてしまう。しかし、認知症疾患医療センターはまだ身近には無く、数も充足していないために診療まで待たされてしまう現状がある。介護支援専門員には必要な時に迅速に相談できる場所にはなっていない。そこで、認知症疾患医療センターからもっと地域に出向いていただき、地域に認知症の人や家族を支えるセーフティーネットワークを構築し、必要な機関に繋いでいける体制作りを検討していく。

シンポジウム 20 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「認知症疾患医療センターにおける地域ネットと専門職の役割について」

3. 精神保健福祉士の立場から

大辻 誠司

砂川市立病院認知症疾患医療センター

人口減少率、高齢化率の全国上位自治体10ヶ所中5ヶ所が北海道空知管内に点在。当院は2004年もの忘れ専門外来開設。2010年認知症疾患医療センター(以下センター)指定。年間延約5,000人の診断治療と100ヶ所との医療連携、住民や専門職へ啓発活動を行う。基幹型と地域拠点型センターには、専従職員の配置が義務付けられ、当センター専従PSWの役割と実践を紹介する。啓発：専門職向け研修、事例検討会等ほぼ毎月開催。また住民、介護家族、ご本人にも啓発フォーラム、DLBご本人家族交流会、認知症家族教室等により認知症の理解、介護不安の吐露、ご本人意向を尊重する場を保障。連携：1)医療機関連携：地域医療機関からのBPSD等の緊急対応には、専門医とタイムリーに即時対応を行う。2)関係機関連携：地域包括支援センター、介護支援専門員、初期集中支援チーム等機関別、職種別に地域の状況や認知症高齢者への対応事例等について意見交換し地域の情報共有に努める。3)初期集中支援チームとの連携：当市チームに当センターからサポート医・認知症認定看護師・作業療法士が参画。空知中部広域連合(1市4町)チームには当センターのサポート医が参画。広域連合には専従チーム員がおり当センターにデスクを置く。2つのチーム員会議は当院で定期開催しセンターPSWも参加、助言等を行う。4)認知症支援ボランティア「ほっけ」：当地域の重要な社会資源。年4,000時間の受診付添い等の有償活動を行う。センターPSWは例会参加、養成講座の支援、研修視察等の後方支援を行う。センターPSWは「啓発」と「連携」の役割を担い実践する。「啓発」には、地域の実情や国の施策等その時々ニーズにあった企画が必要である。「連携」は、医療機関や介護関係機関の他、市民ボランティアや初期集中支援チーム、さらに全道センター懇話会、全国センター研修会もある。PSWは、こうしたセンターと地域を結ぶキーパーソンである。

シンポジウム 20 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「認知症疾患医療センターにおける地域ネットと専門職の役割について」

4. 認知症臨床における心理職の役割

原 祐子^{1),2)}, 田島 美幸²⁾, 深津 亮¹⁾

¹⁾公益財団法人西熊谷病院埼玉県認知症疾患医療センター,

²⁾国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センター

認知症臨床は多職種協働により遂行される。その中で心理職が果たすべき役割について概観したい。

1. 包括的アセスメント

心理職は神経心理学検査を主とする心理アセスメント全般を担うが、西熊谷病院認知症クリニカルパスでは、心理職を中心とした多職種協働による包括的アセスメントを行っている。即ち、患者・家族からの現病歴・既往歴・生活歴等の聴取、行動観察、現在症の評価、心理検査他諸検査、ADL、IADL、BPSD、経済状態、家族関係、介護状況等を包括的に評価し、医師の診断補助資料ならびに具体的な支援ニーズ等の重要な情報を提供する。

2. 認知症患者に対するケア

患者は認知機能の低下に伴い不安や戸惑いを自覚していることが少なくないが、十分な言語化が困難な状態にある場合も想定される。また家族や専門職への気兼ねから自分の気持ちを率直に表現する機会を持ちにくい。心理職は十分に患者の話しを傾聴し、今後の生活への希望や願いを捉え、家族や他の職種と連携を図り支援にあたる。非薬物療法は、身体・精神機能の維持や向上に資することが期待され、日々の生活を豊かに過ごすために重要な役割を果たす。

3. 家族介護者に対するケア

介護にストレスを感じ、種々の情報を求めている家族介護者が少なくない。介護者教室、介護者相談等を通じて、情報提供や心理教育、カウンセリング等を行う。孤立感や疲労感の軽減には介護者間のピアカウンセリングも有効である。演者が関わる家族支援の実践を紹介する。

4. 専門職に対するケア

専門職は身体的重労働に加え、感情労働に伴うストレスや対応上の困難さから生じる無力感や自責感、苛立ちを抱えている場合も少なくない。専門職としての苦勞を話せる場を設け、怒りや苛立ちへの対処法を含むストレスケアの心理教育等を行う。

上記の通り、心理職には多様な役割が求められるが、細分化された各専門職の機能が有機的に連携するためのファシリテーター的役割も期待される。

シンポジウム 21 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「睡眠・生体リズムと認知症」

1. 認知症における睡眠構築の破綻とその作用

林 悠

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIIS)

哺乳類の睡眠は、レム睡眠(夢を見る睡眠)やノンレム睡眠から構成される複雑な生理状態である。私たちが一晩の間にレム睡眠やノンレム睡眠を行き来するサイクルを「睡眠構築」という。睡眠構築は、睡眠中の脳活動やホルモン分泌を支配し、哺乳類固有の複雑高度な脳機能に深く関わる可能性がある。

認知症で最も出現頻度の高い周辺症状は睡眠障害であり、患者や家族・介護者の大きな負担となっている。その実体の多くは、睡眠構築の破綻である。具体的には、レム睡眠や深いノンレム睡眠が大幅に減少し、浅いノンレム睡眠と中途覚醒が増加する。さらに、synucleinopathyの一つであるレビー小体型認知症では、レム睡眠中に体が動き出すレム睡眠行動障害も見られ、患者に日中の疲労感をもたらす。こうした睡眠関連症状は、認知症そのものの発症より何年も早くから現れることが多く、睡眠構築の異常による脳へのダメージが、認知症の発症または進行に寄与している可能性もある。しかしながら、認知症患者固有の睡眠障害の特徴に適した治療法はなく、睡眠構築の制御とその破綻のメカニズムの理解による、全く新しい医療技術の開発が切望されている。

本研究では、レビー小体型認知症およびアルツハイマー型認知症の睡眠関連症状の発症機構について、マウスを用いて解析した。これまでに、脳幹橋の特定のニューロンの異常で多くの症状が説明できること、さらには、これらのニューロンの異常が認知機能の低下にも寄与することを解明した。また、世界に先駆けて、レム睡眠行動障害を再現した synucleinopathy のモデルマウスを作出することにも成功した。これらの成果は、睡眠障害あるいは認知症そのものの有望な治療標的の同定につながるものと期待される。

シンポジウム 21 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「睡眠・生体リズムと認知症」

2. 「睡眠の質の低下」と認知症

皆川 栄子¹⁾, 和田 圭司¹⁾, 永井 義隆^{1),2)}

¹⁾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,

²⁾大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学寄附講座

アルツハイマー病 (AD) をはじめ、認知症を呈する神経変性疾患の病態には多様な遺伝的要因と非遺伝的要因が複合的に寄与する。患者の大多数を占める孤発性神経変性疾患の病態に寄与する遺伝的要因については、遺伝子解析技術の進歩に伴い、危険因子や防御因子の解明が進んでいる。しかしながら、どのような非遺伝的要因が疾患の発症や進展に寄与するのか、またその詳細な機構については不明な点が多い。

睡眠の異常、なかでも「睡眠の質の低下」と称される中途覚醒の増加と深いノンレム睡眠（徐波睡眠）の減少は、ADをはじめ様々な神経変性疾患の患者に共通して出現する。このような睡眠の変化は、従来、神経変性疾患の病態が睡眠-覚醒や概日リズムを制御する脳部位に波及したために出現すると考えられてきた。一方で、近年の疫学研究やモデル動物を用いた研究からは、従来の理解とは逆に、中途覚醒の増加や徐波睡眠の減少が神経変性疾患の病態を修飾する可能性が示唆されているものの、患者特有の「睡眠の質の低下」と神経変性疾患の病態との因果関係は明らかにされていなかった。

われわれはこれまでに、この「睡眠の質の低下」を神経変性疾患モデルマウスに誘導して脳病理を解析することにより両者の因果関係を検証するとともに、「睡眠の質の低下」を呈した神経変性患者の臨床検体を用いた病態解析を進めてきた。本講演では、神経変性疾患の病態を修飾する非遺伝的要因の候補としての睡眠に着目し、特に「睡眠の質の低下」と認知症を呈する神経変性疾患の病態とのかかわりについて、われわれの研究を含めた最新の知見を紹介する。

シンポジウム 21 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「睡眠・生体リズムと認知症」

3. 認知症モデルショウジョウバエを用いた分子機構と創薬

石田 直理雄^{1),2)}, 川崎 陽久¹⁾, 鈴木 孝弘¹⁾

¹⁾国際科学振興財団時間生物学研究所, ²⁾産総研 TIANPF

現代において、認知症をはじめとした神経変性疾患は、非常に深刻な社会問題となっている。高齢化社会の到来に伴い、これら疾患の治療や予防等の対策を確立させることが急務である。神経変性疾患の研究には、通常ヒトの培養細胞や哺乳動物を用いた実験が行われる。しかしながら、細胞培養実験は生命現象のごく一部のみが反映された実験系であり個体全体の影響が反映されない。通常のマウスを用いた動物実験は、実験結果が出るまでに多大な時間が費やされるばかりか、動物愛護や規制の観点から、これまでのような大規模実験が行いにくくなってきている。そこで我々は、神経変性疾患の一つであるゴーシェ病を再現した2種のモデルショウジョウバエを作製し睡眠異常を見出した (PLoS One. 2013, 8(8): e69147; Gene. 2017, 614: 49-55.)。ゴーシェ病原因遺伝子はパーキンソン病の最も重要な憎悪因子である。さらにショウジョウバエに飢餓ストレスを与える事で、約3日間という短期間で寿命測定する新しい系 (AS アッセイ: Accelerated Starvation assay) を開発した。これら最新のモデル動物とアッセイ法を組み合わせる事で、医薬品や漢方薬などを効率よく開発できる事が期待される。我々の確立したゴーシェ病モデルショウジョウバエは、睡眠異常やオートファジー関連の異常により神経変性を起こす可能性が示唆された。今後、このような経路に関わる物質をスクリーニングすることにより、新たな治療戦略の展開 (Front Psychiatry. 2017, 8: 132.) が考えられる。

シンポジウム 21 10月13日(土) 16時20分~18時20分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「睡眠・生体リズムと認知症」

4. 睡眠覚醒におけるカルシウム依存的過分極機構の役割上田 泰己^{1),2)}¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科, ²⁾ 理化学研究所

哺乳類の睡眠時間を制御機構は未解明です。睡眠時間制御機構の解明を目指して、我々は高速に遺伝子改変動物を作製することができる技術(トリプル CRISPR 法)と高速に睡眠表現型を解析することができる手法(SSS)を開発しました。さらに、神経細胞のコンピュータシミュレーションにより睡眠時間制御因子を絞り込み、トリプル CRISPR 法と SSS を組み合わせることで SK や CaMKII をはじめとするカルシウムイオン関連経路に属する遺伝子群が睡眠時間制御に関与することを予測し、これらのファミリーに属する 33 遺伝子をすべてノックアウトすることで、8つの遺伝子(Nr3a, Kcnn2, Kcnn3, Cacna1h, Cacna1g, Atp2b3, Camk2a, Camk2b)が理論モデルの予測通りの睡眠表現型を示すことを示しました。講演では、今後の睡眠・覚醒システム解明の課題と神経変性疾患研究における役割についても触れる予定です。

参考文献 1. Ueda, H.R. et al, Nature 418, 534-539 (2002). 2. Ueda, H.R. et al, Nat. Genet. 37, 187-92 (2005). 4. Ukai H. et al, Nat Cell Biol. 9, 1327-34 (2007). 5. Ukai-Tadenuma M. et al, Nat Cell Biol. 10, 1154-63 (2008). 6. Isojima Y. et al, PNAS 106, 15744-49 (2009). 7. Ukai-Tadenuma M et al. Cell 144 (2) : 268-81 (2011). 8. Susaki et al. Cell, 157(3) : 726-39, (2014). 9. Tainaka et al. Cell, 159(6) : 911-24 (2014). 10. Susaki et al. Nature Protocols, 10, 1709-27 (2015). 11. Sunagawa et al, Cell Reports, 14 (3) : 662-77 (2016). 12. Susaki and Ueda. Cell Chemical Biology, 23(1) : 137-57, 2016 (2016). 13. Tatsuki et al. Neuron, 90(1) : 70-85 (2016). 14. Tainaka et al. Annu Rev Cell Dev Biol. 32 : 713-741. (2016). 15. Ode et al, Mol Cell. 65(1) : 176-190 (2017).

シンポジウム 22 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「タウの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

1. タウを用いたアルツハイマー病の血液診断と病態仮説の再考

徳田 隆彦

京都府立医科大学分子脳病態解析学

アルツハイマー病(AD)においては、臨床的に認知症が出現する以前に特異的な異常凝集蛋白の蓄積と神経細胞脱落が進行してしまっていることが明らかになっている。早期の脳病理のみが存在し臨床的な認知症を発症していないプレクリニカル期は、根本治療を開始する最適な時期と考えられるが、その正確な診断のためには疾患特異的な病理変化を反映する診断バイオマーカー(BM)が必須である。過去30年の国際的なAD研究により、AD診断のための髄液BM、とくにコアBMと呼ばれる髄液A β 42, t-tau, p-tauの有用性が、複数の大規模コホート研究により十分に検証されている。しかし、髄液BMは、その侵襲性のために臨床現場には普及しておらず、より簡便で侵襲性の低い血液BMの開発が強く求められている。上記のコアBMの中でも、p-tauはAD患者脳に特異的に蓄積する病的蛋白質であり、その大脳内での広がりや認知症の発症とダイレクトに関連していることがわかっている。しかしながら、p-tauは、これまで髄液中では定量できたが、血液中には極微量しか存在しないために、その血中濃度は定量ができなかった。我々は、2017年に新規のp-tau定量系(Simoa系)を開発して、大脳でのp-tauの蓄積が血液バイオマーカーを用いて診断できることを、世界で最初に報告した。

さらに、p-tauは、認知症発症の15年以上前から蓄積し始めるA β とは異なり、より認知症の発症が近づいてきた時期から脳に蓄積し始めることが解っている。血液BMをはじめとする疾患BMは、このように脳のAD病理のどのような病期を最も反映するのかが明らかにされている必要がある。そのためには、脳のAD病理の病態発現カスケードの理解が不可欠であると考えられる。本講演では、タウを中心としたADの血液BM開発の現状を概説し、併せてADの病態発現仮説についても考察したい。

シンポジウム 22 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「タウの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

2. 認知症疾患のタウ病理とイメージング

小野 麻衣子

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所

線維性タウ凝集体の蓄積は、アルツハイマー病を含むタウオパチーと総称される神経変性疾患に特徴的な病理変化である。ポジトロン断層撮影 (PET) により、患者脳内のタウ病変の蓄積を画像化するタウ PET 薬剤が、近年複数開発されている。タウ病変の分布や広がりや臨床症状はよく相関することが知られており、病変の空間的分布を、in vivo で、かつ高感度に検出するタウ PET 薬剤は、タウオパチーの早期診断・鑑別診断を可能にすることが期待される。また、抗体医薬や核酸医薬など、現在開発の進められているタウを標的とした疾患修飾薬の臨床試験において、その治療効果判定にタウ PET イメージングは寄与し得る。その一方で、タウ PET 薬剤の中には、検出可能なタウ病変種に差異が存在することも明らかになりつつある。タウオパチーで見られるタウ病変種は疾患ごとに特徴的であり、病変を構成するタウ線維にも、超微形態的な多様性が存在している。現状のタウ PET 薬剤が、タウ病変種の蓄積をどこまで評価しているかを理解することが、疾患の診断および治療法評価におけるタウ PET の活用にとって重要であると考えられる。本講演では、タウ PET 薬剤の非臨床での特性評価や、最近の臨床研究の成果を紹介しながら、タウ PET イメージングの今後の展望について考察したい。

シンポジウム 22 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「タウの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

3. タウの伝播動物モデル

細川 雅人, 長谷川 成人

東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野認知症プロジェクト

認知症の脳内において蓄積するタウや α -シヌクレインなどの異常タンパク質は、プリオンのように伝播しながら病理が広がっていくことが示されてきた。しかし、これまでに報告された異常タウ伝播の動物モデルでは、マウス脳におけるタウの発現パターンがヒトと異なるため、病理形成が不完全であるという問題があった。この問題を克服するため、ゲノム編集技術を用いて、ヒトと同様のタウ発現パターンを示す新規マウスを作製した。このマウスの脳内へ、タウオパチー患者由来の異常タウを含む不溶性画分を接種する実験をおこない、病態に特徴的なタウの蓄積を形成させた。タウの接種部位と異常蓄積した部位との関係を、組織化学的・神経回路的に解析し、タウ伝播メカニズムの解明をおこなった。本研究による「異常タンパクの伝播」という視点から、認知症の新規薬剤開発につながることを期待される。

シンポジウム 22 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「タウの生理・病態を踏まえた認知症治療戦略」

4. タウ脳内進展過程を標的とする診断・治療法の開発

武田 朱公

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄附講座

病初期から強い記憶障害を呈するアルツハイマー病の臨床経過は、内側側頭葉から始まり脳内を定型的に広がる神経原線維変化(タウの細胞内凝集体)の進展様式とよく相関する。タウ病理が神経線維の連絡に沿った脳領域を進展するという病理学的知見と、細胞外タウが細胞内に取込まれて新たな凝集体を形成するという実験系から得られた知見を背景として、「タウ脳内伝播仮説」が唱えられるようになった。タウ伝播の具体的なメカニズムは未解明の部分が多いが、認知症の経時的な進行を説明する病態仮説として、また新たな治療標的として注目を集め、現在精力的に研究が進められている。

どのような種類のタウがどのような形態で細胞外へ放出され、どのような機構で次の神経細胞へ取り込まれて新たな病理を形成するのか。どのプロセスが診断や治療法開発のターゲットとなるのか。本演題では最近の研究結果を交えながら、アルツハイマー病をはじめとするタウオパチーの病態をタウ伝播の観点から考察し、新規診断・治療法開発に向けた展望と課題について論じてみたい。

【参考文献】

- Takeda et al. Nature Communications 6 : 8490, 2015
 Takeda et al. Annals of Neurology 80(3) : 355-67, 2016
 Takeda et al. American Journal of Pathology 187(6) : 1399-1412, 2017
 武田朱公 『実験医学』 Vol. 35 No. 12 2017 pp 210-215

シンポジウム 23 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の人への人権侵害はなぜ見逃されるのか—非同意のもとでの医療の現実—」

1. 認知症患者の医療同意について

岩志 和一郎

早稲田大学法学学術院

身体の不可侵は、われわれの社会において、個人の最も重要な法益の一つである。たとえ医学的理由から必要な侵襲行為であっても、緊急の場合を除き、侵襲を受ける者本人の承諾、インフォームド・コンセントなしに行えば、違法性を帯びる。加えられようとする医的侵襲の意味と結果について判断する精神能力がない者については、他者の代諾によってなされるのが通例である。代諾権者は、未成年の患者の場合には、身上監護権を有する者(通常は父母)であり、法律上の根拠を有するが、認知症患者を含む成年の患者については、法律上定めはない。成年後見人という考え方もあるが、立法者の意思を含め、多数説はこれを認めない。裁判例は近親者、家族とするが、これも医療上の慣行とされ、法的根拠があるわけではない。そのため、近時は、判断能力が存する間に医療についての意思を表明しておく、諸種の形のアドバンスド・ディレクティブが推奨されているが、それらは主として末期医療を意識してなされるものであり、通常医療についてまで準備されることは少ない。本報告では、認知症患者への医療と承諾の在り方について、法的見地から考えてみたい。

シンポジウム 23 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の人への人権侵害はなぜ見逃されるのか—非同意のもとでの医療の現実—」

2. 精神科医の立場から—主体性の回復ということ—

井藤 佳恵

東京都立松沢病院精神科

認知症高齢者の終末期の医療方針を決めていくとき、終末期とは誰のものなのかということを考える。進化した認知症高齢者の医療、とくに終末期医療に関わる意思決定のひとつの難しさは、本人の理解と意思を確認することの不確かさにある。本来、医療行為は一身専属的で、本人の意思が特別に重視される事項である。医師から説明を受け医療を選択する、インフォームド・コンセントの患者にとっての意義は、医療上の意思決定のプロセスに自らが参加することの保障である。このような自己決定権は「自分の生き方や生活について、自由に決定する権利」とされており、憲法13条に由来するとされる。インフォームド・コンセントは、患者が医師の説明を理解できることが前提条件としてあり、その上で医療上の意思決定をするものである。では、判断能力が十分でないといわれる者では、誰がインフォームドコンセントを行うことができるのか。現行の日本の法律は、成年に達した者の医療行為に対する代諾権を規定していない。日本における医療上の慣習として、家族の意向が聞き取られ、高齢者では、自分の意思があっても家族の意向が優先され、主体的に生きることができないことがある。人間は個としてだけ存在するわけではない。家族の思いを知らされる、あるいは想像することが、人の選択に様々に影響を与え、ときに強い束縛となる。だから、終末期の過ごし方だけは、家族の思いから離れて好きなように自己の在り方を選択できる、ということでもないのだろう。それでも、その人と家族とは別の個体である。一体ではないからこそ、受けとめるということもできるはずだ。人が自分の人生を締めくくろうとしているとき、看取りの時間をともに過ごす者たちが、終末期の主体としての本人を共有していく、そういうことができる時間が必要なのではないのだろうか。

シンポジウム 23 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「認知症の人への人権侵害はなぜ見逃されるのか—非同意のもとでの医療の現実—」

3. 認知症高齢者の救急受診の現状と課題

櫻山 鉄矢^{1),2)}, 斎藤 正彦³⁾

¹⁾東京都立松沢病院一般科, ²⁾東京都立多摩総合医療センター救命救急センター,

³⁾東京都立松沢病院精神科

多くの救急医療機関では、高齢者搬送の急増に苦慮している。高齢者は、診療に手間と時間をとられるだけでなく、潜在的に多数の問題を抱えており、安易に帰宅させることは出来ない。しかし使える病床は限られている。入院後は多くの看護力を必要とし、退院や転院調整にも時間と労力を要する。負担感、高齢者が認知症を有する場合には大幅に増大する。実際、認知症高齢者の救急受診は一般高齢者のそれよりも多く、入院率や死亡率も高いと報告されているが、具体的な情報は少ない。

前任地である東京都下の基幹病院の救急部門において、ER(救急外来部門)を受診した患者のうち、問診票等にて認知症を有するとされた患者(認知症疑い患者)を対象に行った調査結果を紹介したい。認知症疑い患者においては、救急車による受診(50%)や、入院となる割合(44%)が、他高齢者と比して有意に高かった。受診理由は、転倒(23%)、発熱(15%)、動けなくなった(11%)、失神(10%)などであり、入院時診断としては肺炎など感染症が多かった。入院後は、64%がなんらかの拘束処置を受けており、処置実施率は他高齢者の7倍であった。その後の転帰は、転院が60%と多くを占めており、自宅退院が23%、施設への退院が10%、死亡が7.5%であった。救急担当医へのアンケートでは、60%の医師が診療になんらかの困難を感じており、その内容は、情報聴取、診察、処置や同意取得が困難、社会的入院をやむなくされた、など多彩であった。

口演においては、実際の事例を加えて、現状を報告する。

シンポジウム 23 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「認知症の人への人権侵害はなぜ見逃されるのか—非同意のもとでの医療の現実—」

4. メディアから見た認知症の課題

猪熊 律子

読売新聞東京本社編集委員

2009年に76歳で亡くなった女優の南田洋子さんの親族に、以前、取材したことがある。南田さんは晩年、認知症となった。夫で俳優の長門裕之さんが介護する様子がテレビのドキュメンタリー番組となり、視聴者からは「感動した」という多くの声とともに、「ご本人は不本意だったのでは」という声も寄せられた。南田さんをよく知るというその親族は、ああいう形でテレビに出ることを本人(南田さん)が望んでいたとは到底思えず、本人の了解もなく映す権利が夫やテレビ会社にあるのだろうかという疑問を持たれていた。

南田さんは、認知症への理解を広めるために、ありのままの姿をお茶の間に見せることを良しとされていたのか、あるいは、女優としてではない自分の姿をお茶の間にさらされることは絶対嫌だと思われていたのか、あるいは……。ご本人がどう思われていたかは、天国にいる南田さんに尋ねてみるしかないが、それはかなわない。

認知症の人が500万人を超える時代となり、判断能力が衰えた時の意思決定のあり方が大きな社会課題となってきた。日本ばかりでない。認知症は今や主要国首脳会議で取り上げられる世界的なテーマであり、国際アルツハイマー病協会の推計によれば、2050年には、認知症の人の数は世界で1億3,000万人以上にも上るといふ。メディアにとっても、認知症は欠かすことのできない大事な報道テーマとなっている。車の運転、消費者被害の防止、選挙権、偏見を取り除くための教育、そして認知症であろうがなかろうが安心して暮らせる「街づくり」の実現など、医療や介護分野にとどまらず、認知症の課題は実に幅広く、また、高齢期に発症しやすい当人だけでなく、認知症は、家族や周囲の人の暮らしに多大な影響を与えるからである。

これらを踏まえ、今回のシンポジウム「認知症の人への人権侵害はなぜ見逃されるのか—非同意のもとでの医療の現実」では、様々な方に話を聞かせて頂く機会が多いメディアの立場から、この課題について多面的に考えてみたい。

シンポジウム 24 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「核酸の恒常性維持と神経変性」

1. アルツハイマー病における神経細胞ゲノム DNA の恒常性

間野 達雄, 岩田 淳

東京大学医学部附属病院神経内科

ゲノム DNA は生命の最も基本的な設計図で、個体を特徴づける最も重要な情報である。一方で、近年の次世代シーケンサーの進歩を背景に、神経細胞をはじめとした体細胞のゲノム DNA には加齢・疾病とともに様々な傷害が加わることが明らかになった。ゲノム DNA の傷害は従来は癌化を引き起こすと考えられてきたが、近年の知見から細胞機能の劣化も起こすことが明らかになった。さらに、転写活性調節ではゲノム DNA を切断して、立体構造をダイナミックに変化させることも明らかになり、ゲノム情報を安定に保管する静的な DNA のイメージから、より動的で様々な外的な要因の影響を受けうるものであることも明らかとなった。

我々は最近、アルツハイマー病剖検脳由来の神経細胞核を用いた DNA メチル化解析を通じ、アルツハイマー病では DNA 修復タンパクである BRCA1 の機能異常が起きていることを見出した。本研究では、BRCA1 が $\alpha\beta$ による DNA 傷害を修復すること、さらにリン酸化タウの蓄積によって不溶性 BRCA1 が細胞質に蓄積することを示した。BRCA1 は本来は核に局在する DNA 修復タンパクであり、不溶化し細胞質に蓄積することによって、機能喪失に至っている可能性が示唆された。BRCA1 による DNA 修復機構の破綻から、神経細胞での DNA 断片化が蓄積し、神経細胞の可塑性を低下させる原因となっていることを示した。

神経細胞は常に活動して発現調節を行っており、DNA の立体構造を絶えず変化させなければならない。ゲノム DNA の傷害に対して、細胞は DNA 修復とともに、核構造の変化や、エクソソームを介した細胞外への DNA の排出を行っており、ゲノム DNA の恒常性を維持するために様々な機構を有している。本セッションでは、アルツハイマー病における BRCA1 機能障害・DNA 傷害蓄積について述べつつ、最近のゲノム DNA 恒常性に関する知見をあわせて紹介したい。

シンポジウム 24 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「核酸の恒常性維持と神経変性」

2. TDP-43 ノックインマウスにおける神経変性病態

河原 行郎

大阪大学大学院医学系研究科

神経変性疾患の病態解明と治療法確立には、できるだけ疾患病態を再現するモデル動物の存在が必要不可欠である。我々は最近、RNA 結合タンパク質 TDP-43 をコードする Tardbp 遺伝子に ALS/FTD 患者と同じ点変異を挿入したノックインマウスを樹立した。本マウスは、運動機能障害を呈し、運動神経細胞の有意な減少を認めることから、新たな疾患モデルとして役立つものと考えている。本シンポジウムでは、本マウスにおける病理学的・生化学的解析結果を紹介し、TDP-43 を介した神経変性について議論を深めたい。

シンポジウム 24 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「核酸の恒常性維持と神経変性」

3. RNA 代謝異常が引き起こす神経変性疾患の発症機構解明へ向けて

築地 仁美

名古屋市立大学薬学部病態生化学分野

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis ; ALS) は運動ニューロンの変性を伴う進行性の神経難病であり、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTL D) は反社会的行動を伴う認知症である。両者は発症に寄与する遺伝子群の多くが共通しており、同一スペクトラム上に位置すると考えられる。ほぼ全ての ALS 患者と約半数の FTL D 患者の脳内では、変性したニューロンに RNA 結合タンパク質 TDP-43 または FUS の異常蓄積が観察される。またそれらの変異が遺伝性 ALS/FTL D を引き起こすことから、特定の機能を持つ RNA 結合タンパク質群の異常による RNA 代謝異常が ALS/FTL D の発症と進行に寄与すると考えられる。

FUS 変異は主に ALS 発症へ寄与するが、我々はこれまでに、FUS が脊髄運動ニューロンの生存に必須なタンパク質である survival of motor neuron (SMN) と相互作用し、SMN の機能を補助することで運動ニューロンの生存に寄与することを明らかにした。また TDP-43 の過剰蓄積により認知症症状を呈する FTL D 病態マウスを用いて、TDP-43 の過剰蓄積により、海馬における加齢に伴う抑制性介在ニューロンの変性が加速し、認知症症状を引き起こす可能性を発見した。本講演では、RNA 結合タンパク質や核酸反復の異常がどのように ALS/FTL D 発症へ寄与するのか、最新の知見も含め議論したい。

シンポジウム 24 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「核酸の恒常性維持と神経変性」

4. ノンコーディングリピート病における RNA 凝集,
RAN 翻訳と神経変性メカニズム永井 義隆^{1),2)}, 石川 欽也³⁾¹⁾大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学, ²⁾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, ³⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科ゲノム健康医療学分野

ノンコーディングリピート病は、様々な原因遺伝子非翻訳領域内のリピート配列の異常伸長を原因とする一群の神経・筋疾患の総称であり、C9orf72 連鎖性筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭葉型認知症 (C9-ALS/FTD: GGGGCC リピート)、様々な脊髄小脳失調症 (SCA8: CTG, SCA31: TGGAA, SCA36: GGCCTG)、脆弱 X 関連振戦・失調症候群 (FXTAS: CGG)、筋強直性ジストロフィー (DM1: CTG) などが知られている。これらの疾患では、異常伸長リピート配列から転写された異常リピート RNA が RNA foci として神経細胞内で凝集・蓄積し、さらに最近異常リピート RNA を鋳型として、リピート関連 ATG 非依存性 (RAN) 翻訳と呼ばれる新規の翻訳機構により、異常リピートペプチドが産生されることが明らかになった。私たちは、ノンコーディングリピート病における病態メカニズムの解明、治療法の開発を目指して、世代時間・寿命が短く、遺伝学的解析に優れているショウジョウバエを用いて、異常伸長 UGGAA リピート RNA (UGGAAexp) を発現する SCA31 モデルショウジョウバエを作製した。その結果、UGGAAexp の発現により SCA31 患者と同様に RNA foci の形成、RAN 翻訳による異常ペプチドの蓄積を伴って神経変性を引き起こすことを示した。そして、ALS/FTD の原因となる RNA 結合タンパク質 TDP-43 が UGGAAexp と結合し、RNA 凝集、RAN 翻訳を抑制する RNA シャペロンとして働き、神経変性を抑制することを見出した。さらに、短い UGGAA リピート RNA は、ALS/FTD モデルショウジョウバエにおける TDP-43 の凝集、神経変性を抑制することを明らかにし、RNA と RNA 結合タンパク質間のバランスの破綻により SCA31 と ALS/FTD の両病態が発症することが示唆された。

シンポジウム 25 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「前頭側頭葉変性症の診断からケアまで~高齢発症例も含めて~」

1. 行動型前頭側頭型認知症の症候と鑑別診断

品川 俊一郎

東京慈恵会医科大学精神医学講座

行動型前頭側頭型認知症 (behavioral variant FTD: bvFTD) は前頭側頭葉変性症に包括される臨床症候群であり、脱抑制、自発性低下、共感性の欠如、常同行動、食行動変化、遂行機能障害などのいわゆる前頭葉症状を主症状とする。bvFTD は遺伝学的、病理学的、そして臨床症候群としても不均一な疾患群であり、その概念には多くの変遷があった。それゆえ疾患特異的なバイオマーカーの開発が困難である。頭部形態画像は、診断において頻用されるが、萎縮パターンは均一ではなく、全ての例で古典的な knife-blade 様の萎縮が認められるわけではない。認知機能検査によって bvFTD を早期診断、鑑別診断しようという試みも多くあるが、結果は一致せず、標準的なものは存在していない。そのためこれまでの診断基準も行動評価が中心となっている。2011年に発表された FTDC 診断基準は過去の診断基準に比べて柔軟な診断が可能となりその有用性は大きい。依然として精神疾患や他の認知症などへの過剰診断と過小診断は多い。また若年発症例が多いが、高齢発症例も一定割合存在し、高齢発症例では、記憶や視空間認知の障害も出現しやすく、意欲低下も若年齢に比して強いため、より慎重な鑑別診断が必要となる。

シンポジウム 25 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「前頭側頭葉変性症の診断からケアまで～高齢発症例も含めて～」

2. 意味性認知症の症候と鑑別診断

川勝 忍^{1), 2), 3)}, 小林 良太^{2), 3)}, 林 博史^{2), 3)}

¹⁾福島医大会津医療センター精神医学講座, ²⁾篠田総合病院認知症疾患医療センター,
³⁾山形大学医学部精神科

Gorno-Tempini ら (2011) の semantic 型進行性失語 (svPPA) の診断は、中核症状として 1) 物品に対する呼称障害と 2) 単語理解の障害の両方 (語義失語)、さらに、1) 対象物の知識の障害、2) 表層失読や表層失書、3) 復唱保持、4) 発話産生保持、の 4 項目のうち 3 項目を満たす必要がある。この診断基準は、失語症状に注目した狭い診断基準であり、右側頭葉萎縮例も含めた意味性認知症 (SD) の全体像からすれば、Neary ら (1998) の診断基準の方が実際的である。呼称障害は、正解を教示しても既知感がなく、何度やってもできない一貫性がある。「海老」を「かいろう」、などと読む類音的錯読 (表層失読) についても同様である。語義失語の特徴は具体語の障害だが、抽象語や慣用句の理解はより早期から障害される。これらの言語症状は、優位半球 (通常左) の側頭葉前部の著明な萎縮に対応している。一方、右側頭葉萎縮例では、既知の相貌や景観の意味記憶障害がみられ、迷子になる例もある。また、常同行為や食行動異常も重要な症状である。SD の背景病理は、TDP タイプ C が多いことが知られているが、我々の検討では、若年発症例では 4 例中 4 例すべてタイプ C、老年期発症例では 3 例中 3 例がタイプ A であり、発症年齢による違いが大きい。他に、Pick による例、運動ニューロン疾患を伴う例 (タイプ B)、アルツハイマー病 AD による例、などがあつたが、いずれも TDP タイプ C 例と比べると語義失語症状はやや軽度であつた。一方、アミロイド PET による SD 10 例の検討では、発症年齢にかかわらず、すべてアミロイド陰性で、前述の病理所見で老年期発症例ではすべて AD 病理があつたことと矛盾していた。また、SD 症例 1 例の THK-5351-PET は陽性だつた。とくに老年期発症例で、典型的 SD 例より語義失語があるが軽度で、側頭葉萎縮も軽度な例について、アミロイド PET がほぼ全例で陽性であり、これらの症例は AD に TDP-43 病理を合併した例である可能性がある。

シンポジウム 25 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「前頭側頭葉変性症の診断からケアまで～高齢発症例も含めて～」

3. 前頭側頭葉変性症の臨床病理

横田 修^{1), 2)}, 三木 知子^{1), 2)}, 原口 俊³⁾, 石津 秀樹⁴⁾, 寺田 整司²⁾, 山田 了士²⁾

¹⁾きのこエスポアル病院精神科, ²⁾岡山大学大学院精神神経病態学,
³⁾国立病院機構南岡山医療センター神経内科, ⁴⁾慈圭病院精神科

前頭側頭葉変性症 (FTLD) の主要な病理学的背景は Pick 病、皮質基底核変性症 (CBD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、TDP-43 陽性封入体を有する FTLD (FTLD-TDP) である。Pick 病の初発症候群は、我々の検討した 19 例では行動異常型前頭側頭型認知症 (bvFTD) が 60%、進行性失語 (PA) か発語失行が 20% であり、前頭葉関連の機能障害が高頻度であつた。FTLD-TDP 20 例では 50% が意味性認知症 (SD)、30% が bvFTD で初発し、経過中に 80% が SD を、同じく 80% が左右差のあるパーキンソニズムや錐体路徴候を呈し、Pick 病とは異なつていた。CBD と PSP は臨床スペクトラムがほぼ同じで、共に Richardson 症候群、皮質基底核症候群、非流暢性失語、bvFTD を呈しうるため生前の鑑別が困難である。bvFTD の頻度は CBD 剖検例の 12%、PSP 剖検例の 19% と報告される。両疾患共に SD を呈する事は稀である。臨床像ごとに病理を整理すると、bvFTD 初発の我々の連続剖検例では Pick 病、FTLD-TDP、CBD 又は PSP、ALS-TDP がそれぞれ約 22% と同等の頻度であつた。bvFTD 117 剖検例の病理の検討では Pick 病 7%、FTLD-TDP 22%、CBD 又は PSP 17%、ALS-TDP 29% と報告されている。以上は、bvFTD 診療では Pick 病や FTLD-TDP 以外に CBD、PSP、ALS-TDP にも十分注意が払われるべき事を示唆している。SD 例の病理は FTLD-TDP の頻度が高く、Pick 病は少ない。病理診断が AD の症例は bvFTD 117 剖検例の 12%、SD 24 剖検例の 13% であつたとの報告があり、アミロイド PET が鑑別に有用と考えられる。発症年齢については、Pick 病 16 例の検討では平均 55.9 ± 7.5 歳 (40-71 歳)、65 歳以上は 1 例 (6%、71 歳) であつた。FTLD-TDP 18 例では平均 54.5 ± 8.2 歳 (44-71 歳)、65 歳以上は 2 例 (11%、70、71 歳) であつた。bvFTD 117 剖検例では平均 55 歳 (18-80 歳)、SD 100 例では平均 60.3 ± 7.0 歳 (67 歳以上は約 2%) と報告されている。これらの結果に基づくと、65 歳以上発症の FTLD 例は存在するものの稀であり、その診断は慎重になされるべきと考えられる。

シンポジウム 25 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「前頭側頭葉変性症の診断からケアまで~高齢発症例も含めて~」

4. 疾患特性を利用した前頭側頭葉変性症のケア

繁信 和恵^{1), 2)}

¹⁾公益財団法人浅香山病院精神科,

²⁾大阪大学大学院連合小児発達学研究所行動神経学・神経精神医学寄附講座

認知症における記憶・言語・視空間認知などの機能低下は、日常生活上の障害をもたらすが、認知症に伴う精神症状や行動異常は、家族や介護者にとっての大きな負担となり、社会生活を営む上での障害となる。脳の前方部に主病巣を有する前頭側頭型認知症では、脱抑制や常同行動などの特徴的な精神症状や行動異常が病初期から前景に立つことが多く、そのため最も処遇の困難な疾患と考えられている。しかもこれらの行動上の破綻は家庭での介護のみならず、入院や施設内ケアの場面においても甚だしい困難をもたらす。しかしアルツハイマー病のような全般性の認知症をきたす疾患とは異なり、保たれている機能と障害される機能の乖離が鮮明で、保たれている機能を強化するとともに、障害された機能である症状さえも、それを適応的な行動に変容させ、QOLを高めるケアを実施することが可能である。ここでは前頭側頭型認知症の精神症状と行動異常を評価分析し、前頭側頭型認知症の行動特性を活かした作業療法的アプローチであるルーティン化療法、側頭葉に病変の主座を有し語義失語を呈する意味性痴呆に対する言語療法、食行動異常への対処法、固執傾向から派生する常同行動や精神症状に対する薬物療法、家族教育について、自験例に基づき報告する。アルツハイマー病に比べ、前頭側頭型認知症におけるケアや薬物治療は確立したものが乏しいのが現状である。しかし、これまでに述べたように種々の試みが実践されてきており、他の認知症疾患と同様に、初期からの適正な介入を行い、経過中に出現する精神症状や様々な行動障害を疾患の特徴をふまえて理論的に対処していくことで、これらの症状に伴う重い介護負担を軽減していくことが可能になると考える。

シンポジウム 26 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology (SNAP) の最新知見」

1. Primary age-related tauopathy (PART) の病理像

吉田 眞理

愛知医科大学加齢医学研究所

高齢者の認知症には海馬領域を中心に多数の神経原線維変化 (neurofibrillary tangle, NFT) が存在するものの、老人斑の乏しい病理像を示す一群が存在し、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) とは異なる疾患単位であることが従来から指摘されていた。この病態は、NFT型老年期認知症 (senile dementia of the NFT type, SD-NFT)、辺縁系神経原線維変化認知症 (limbic NFT dementia)、神経原線維変化優位型老年期認知症 (NFT predominant form of senile dementia)、神経原線維変化優位型認知症 (NFT-predominant dementia) などと様々な名称で呼称されてきた。2014年に本邦のYamadaらを含むCraryらのグループにより、“primary age-related tauopathy” (PART) (原発性年齢関連タウオパチー) という名称が提唱された (Crary et al., 2014)。PARTの定義は、NFTがBraakステージIV以下 (通常III以下) を必須条件とし、NFTを伴う他疾患 (進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症など) の除外が必要である。老人斑はThalのAβ分類 (Thal et al., 2006) を用いて評価し、Aβ沈着の全くないもの (ThalのAβフェーズ0) を確実例、軽度のAβ沈着を認めるもの (ThalのAβフェーズ1-2) を疑い例として分類する。すなわち、PARTは病理学的に定義された概念で、臨床的に認知機能が正常なものから、軽度認知機能障害、認知症までが含まれる点に留意が必要である。PARTの概念は高齢者の認知症に、非AD病理を示す群が存在することを明確化しようとする点で重要である。

シンポジウム 26 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology (SNAP) の最新知見」

2. Argyrophilic grain disease

齊藤 祐子^{1),2)}

¹⁾国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

²⁾都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

嗜銀顆粒 (argyrophilic grain) は, Braak が高齢者連続剖検例を Gallyas 染色でスクリーニングしていた時に, 発見した構造である。海馬・扁桃核領域に neuropil thread (NT) とは明らかに異なるコンマ型の嗜銀構造物を見だし, 嗜銀顆粒 (argyrophilic grain: AG) と命名した。彼らは高齢者で認知症と臨床診断されている症例で, この AG 以外に認知症の原因となるものを見いだせない群を DG と命名し, 頻度的に AD に次ぐと報告した。その後 AG はタウ免疫染色で陽性であることを示したことで, 序で, これらが4リピートタウからなることが明らかとなり, 病的構造として認知されるに至った。我々は高齢者連続剖検例の検索で進展ステージ分類を提唱し, ステージ III が認知機能低下と関連することを示した。さらに嗜銀顆粒性認知症例は左右差を示すことを, 画像・病理連関により明らかにした。臨床徴候については, 物忘れ, 易怒性, 注意集中力の低下が特徴であるが, Pick 病等と比べるとはるかに良性である。また遂行機能は保たれ, 患者中心の視点を持った介護で対応が可能である。ただ, AD に合併することも多い点に注意が必要である。画像診断では, MRI では側頭葉内側面の前方に強い左右差の強い萎縮を示すが, 側頭極は含まない。また新皮質の萎縮は伴わない。高率に合併する神経原線維変化優位型老年期認知症が併存する時は, 萎縮が後方海馬に及ぶことがある。VSRAD では MMSE に比べ Z score が高いこと, 左右差を伴うことが特徴である。機能画像では側頭葉内側面の左右差を伴う血流・代謝低下が特徴である。バイオマーカーでは, タウ, リン酸化タウ, アミロイドβとも軽度の異常を伴うことはあっても AD とはパターンが異なる。またアミロイド PET は原則として陰性である。治療に関しては, メマンチンの少量を処方しているケースが多い。高齢者認知症の一例として, 予後が良く, 潜在的には非常に多い疾患であると考えられる。

シンポジウム 26 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology (SNAP) の最新知見」

3. Cerebral age-related TDP-43 pathology and arteriolosclerosis (CARTS)

高尾 昌樹^{1),2)}

¹⁾埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科,

²⁾公益財団法人脳血管研究所美原記念病院

高齢者, 特に超高齢者における認知症の原因として, 非 Alzheimer 病 (AD) の関与が多い。なかでも, 海馬硬化は 85 歳以上の認知症, 特に健忘症の原因として重要である。この海馬硬化は, hippocampal sclerosis of aging や hippocampal sclerosis dementia と呼ばれてきた。こういった海馬には, 病理学的に TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) の沈着を認め, ときに海馬以外でも TDP-43 の沈着が確認できる。さらに, 通常, 細動脈硬化症 (arteriolosclerosis) も伴うことから, 超高齢者における, このような海馬硬化の状態を表す用語として, “cerebral age-related TDP-43 pathology and arteriolosclerosis” (CARTS) が提唱された (Nelson PT et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2016; 75: 482)。CARTS は, 臨床的に 85 歳以上, 認知機能は正常, あるいは軽度認知障害から臨床的 AD を呈する。病理学的に, 海馬硬化病変 (CA1, 海馬支脚の神経細胞脱落とグリオーシス), TDP-43 陽性の神経細胞内沈着や突起構造が, 扁桃核, 海馬, さらに他の辺縁系, 基底前脳系にみられ, arteriolosclerosis を伴う。しかし, 高度の AD やレビー小体病変を認めない。CARTS という用語は前頭側頭型認知症, 運動ニューロン疾患, てんかん, 低酸素脳症には用いない。また, *ABCC9*, *GRN*, *TMEM106B*, *KCNMB2* 遺伝子の多型との関連が指摘されている。一方, ApoE との関連はない。Arteriolosclerosis と TDP-43 の沈着など, CARTS の成因に関しては, 今後の検討を待たなければならない。また臨床診断も難しい。しかし, 高齢者における認知症の背景に, 様々な病理学的状態があることを, 十分理解して診療にあたることが重要である。

シンポジウム 26 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第2会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールA)

「Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology (SNAP) の最新知見」

4. SNAP の PET 所見

石井 賢二

東京都健康長寿医療センター研究所神経画像

SNAP (suspected non-Alzheimer disease pathophysiology) は、バイオマーカーによって規定される概念である。元来は、認知機能正常者のコホートにおいて、National Institute on Aging と Alzheimer's Association (NIA-AA) によって 2011 年に発表された preclinical Alzheimer's disease (プレクリニカル AD) の診断基準を適用した際、AD を疑う神経変性マーカー (N) が陽性であるにもかかわらず、アミロイドマーカー (A) が陰性である群 (A-N+) が SNAP と命名された。その後、臨床表現型によらず、また AD 特異的ではない変性所見を有する例にも SNAP という概念が適用されるようになり、アミロイド陰性変性病理解の総体を意味するような拡張概念となっている。この背景は非 AD 型 (アミロイド陰性) 変性疾患の preclinical 期あるいは prodromal 期への関心の高まりであり、primary age-related tauopathy (PART) と SNAP との関係や、AD 病理と SNAP との関連が注目されている。本講演では、健常者および認知症性疾患が疑われる対象者において SNAP と判断された自験例の PET 画像を呈示し、その特徴を述べ、加齢性変化や AD 病理との関係について考察する。NIA-AA による新しい AD 臨床診断基準案 (NIA-AA 2018) では、タウ病理の存在を示すバイオマーカー (T) が独立し、SNAP にも A-T-N+ と、A-T+N+ が存在する事になったが、A- において T-/T+ を区別できる十分な感度と特異性を有するタウマーカーは実用化していない。今後は A/T に加わる病態特異的マーカーや神経変性を評価することのできるマーカーの開発が期待されており、PET 領域での展望についても述べる。

シンポジウム 27 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホールBC)

「レビー小体型認知症 クリニカル・プラクティス」

1. DLB の新しい診断基準について

吉田 光宏

独立行政法人国立病院機構北陸病院

DLB の臨床診断の基本は、他の認知症性疾患と同様に、詳細な臨床経過、神経精神症候の把握であり、問診、一般身体所見、神経学的所見、認知機能および精神状態の診察を行うことから始め、その上で、必要に応じて各種バイオマーカー (指標的バイオマーカー; ダクトスキャン, MIBG 心筋シンチ, ポリソムノグラフィー, 支持的バイオマーカー; 脳 CT・MRI, 脳血流 SPECT・脳代謝 PET, 脳波)¹⁾ を測定し、診断精度を高める。診断基準は、2017 年に Neurology 誌上に公表された DLB 臨床診断基準改訂版¹⁾ を用いる。この診断基準は、第 3 回 DLB 国際ワークショップ (2003) 後につくられた DLB 臨床診断基準 (2005)²⁾ を基礎として、DLB 国際会議 (2015) における討議の後、それを改訂したものである。主な改正点は、RBD と MIBG シンチの診断基準における重要性を高めた点である。この診断基準では、二つ以上の中核的臨床的特徴が存在するか、一つの中核的臨床的特徴が存在し、一つ以上の指標的バイオマーカーが存在する場合 probable DLB (DLB ほぼ確実) と診断される。主な鑑別診断の対象として AD, 血管性認知症, PSP や CBD などのパーキンソニズムと認知症を呈する疾患, Creutzfeldt-Jakob 病, 複雑部分発作などがあげられる。PDD は、DLB と同一の疾患スペクトラム (LBD) に属しており、パーキンソニズムと認知症症状が出現する順序の違いによって临床上異なった呼称 (DLB あるいは PDD) が用いられている。

1) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017; 89: 88-100.

2) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005; 65: 1863-72.

シンポジウム 27 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「レビー小体型認知症 クリニカル・プラクティス」

2. DLBの前駆期を含む臨床症候と早期診断

藤城 弘樹

医療法人花咲会かわさき記念病院

米国アルツハイマー病 (AD) センターの多施設における臨床病理学的検討では、認知症の進行期にレビー小体型認知症 (DLB) が過剰診断 (Overcalls) されている一方で、認知機能が保持されている病初期では、過小診断 (Undercalls) になっていることが報告されている。DLB では、AD に比較して、病初期よりレム睡眠行動障害 (RBD)・嗅覚異常・自律神経異常・うつ・不安・眠気などの多様な臨床症状を呈することから、これらの症状に注目することで過小診断の改善が期待される。また DLB では、せん妄の既往の頻度が AD よりも高く、前駆期を含む縦断的な視点が AD との鑑別診断に有用である。特に、改定された臨床診断基準で中核症状に格上げされた RBD は、疾患特異性が高く、その多くが認知症発症前に出現することから、診断率の向上に寄与するのみならず、DLB 発症前診断の普及に繋がると考えられる。DSM-5 では、Mild neurocognitive disorder with Lewy bodies として、軽度認知障害の段階が記述されているが、Prodromal DLB の定義は未だ確立されていない。McKeith らは、Prodromal DLB の3つの臨床亜型を提案している (J Geriatr Psychiatry Neurol 2016 ; 29 : 249-253)。すなわち、高次脳機能障害を示唆する臨床症状を呈する状態として、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) 発症型 (DLB-MCI onset)、せん妄発症型 (DLB-delirium onset)、精神症状発症型 (DLB-psychiatric onset) に分類している。病初期の臨床像の整理によって、DLB の診断率の向上のみならず、認知症発症前を含む前駆期における発症予防や治療介入の検討が期待される。

シンポジウム 27 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「レビー小体型認知症 クリニカル・プラクティス」

3. DLB 臨床診断の pitfall

西尾 慶之

東京都立松沢病院

DLB の臨床診断基準の主たる問題点は、その診断感度の低さにあると言われている。前駆期および病初期の DLB の臨床症状の多様性がその一因であると考えられる。診断感度を上げようとするれば、現行の診断基準を満たさない患者についても積極的に診断をしていく必要がでてくる。このような場合、他疾患の的確な除外ができなければ診断の特異度を保つことはできない。本発表では、(1) 診断基準にはない DLB を示唆する臨床特徴、(2) DLB に類似した臨床特徴を呈する病態 (DLB mimics) についての提言をする。(1) については特に精神・行動面の特徴について言及する。(2) については薬剤の影響、合併血管病変の役割、認知症とパーキンソニズムを来す他疾患との鑑別ポイントについて述べる。

シンポジウム 27 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第3会場 ロイトン札幌3F ロイトンホール BC)

「レビー小体型認知症 クリニカル・プラクティス」

4. DLB の実践的治療戦略

長濱 康弘

医療法人花咲会かわさき記念病院

DLB は認知機能障害, 覚醒度変動, 精神症状, 気分障害, パーキンソニズム, 自律神経症状など多彩な臨床症状を呈する全身疾患である。DLB の認知機能障害は相対的に記憶障害が軽く, 視空間障害, 注意障害, 遂行機能障害が強い傾向がある。精神症状は幻覚, 誤認, 妄想に大別される。コリンエステラーゼ阻害剤 (ChEIs) は認知機能障害, 覚醒度変動, 精神症状に有効である。特に DLB に典型的な認知機能障害パターンを示す症例は良い反応が期待できる。BPSD に対する対応は, 介入可能な身体的要因, 薬剤の影響, 心理社会的要因がないかをまず検討し, やむなく薬物治療を行う際には改善目標とする症状を明確にしてから治療を開始する。精神症状のうち, 幻視は特に ChEIs への反応が良く, 誤認, 妄想の反応は幻視より劣る。非定型抗精神病薬 (クエチアピンなど) は適応外使用であるが, やむを得ない場合に限り少量から使用する。抗精神病薬は興奮, 易怒性, 攻撃性や妄想・幻覚などに一定の効果が期待できる。抑肝散などの漢方薬も興奮や幻覚にある程度の効果がある。抑うつには SSRI を使用するが, 不眠や焦燥が強い場合はミアンセリン, ミルタザピンなども考慮する。顕著な REM 睡眠行動異常症や夜間せん妄には眠前にクロナゼパム, ラメルテオン, クエチアピンなどを慎重に調整する。パーキンソニズムには L-DOPA が第 1 選択だが, 効果が不十分な場合は副作用に注意しつつ, ドパミンアゴニスト, ゴニサミド, イストラデフィリンなどの追加を考慮する。自律神経症状のうち, 起立性低血圧には弾性ストッキングの使用, 水分塩分摂取のほか, ミドドリン, メチル硫酸アメリニウム, ドロキシドパなどを用いる。便秘は食事指導のほか, 緩下剤, クエン酸モサプリド, 漢方薬 (大黄を含む製剤や大健中湯) が用いられる。ケアでの対応は, 幻視, 錯視, 人物誤認など精神症状の特性に合わせた対策が必要である。

シンポジウム 28 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「認知症に対する核酸医薬の基礎と臨床」

1. 核酸医薬総論とヘテロ核酸

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)

核酸医薬は天然型または非天然型の核酸 (オリゴヌクレオチド) を基本骨格として利用する医薬品であり, 低分子医薬, 抗体医薬に次ぐ次世代のバイオ医薬として大きく期待されている。その主な理由は, (1) 疾患に関連する RNA 等を直接標的とするため作用機序が明確であり, 高い特異性・効果が期待できる, (2) 従来の抗体医薬が標的とできなかった細胞内蛋白質や non-coding RNA 等も標的と成り得る, (3) 化学合成により製造されるため一度プラットフォームが完成すれば比較的短時間で規格化しやすい, といった点が挙げられる。そのため 1990 年代後半から開発が本格的に進められていたが, 安定性や臓器へのデリバリー効率の問題から一時勢いの減退があった。しかし, その後の核酸化学技術・デリバリー担体の開発に伴い, 以前以上に活発化し 2012 年以降は大手企業とベンチャー企業のアライアンスが急増している。特に, デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした eteplirsen や脊髄性筋萎縮症を対象とした nusinersen が次々と承認され, 神経筋疾患の原因治療を可能とする核酸医薬の上市として話題となった。また, それ以外の臨床試験も次々と進行中であり, 対象疾患は遺伝性・希少疾患を中心に飛躍的に広がっている。本演題では, 核酸医薬の一般的事項に加えて, 現在中心となっている 2 種類の核酸医薬 (アンチセンス核酸, siRNA) の構造・作用機序や臨床開発について概説するとともに, 当教室で開発した第 3 の核酸医薬であるヘテロ 2 本鎖核酸についても紹介したい。

シンポジウム 28 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「認知症に対する核酸医薬の基礎と臨床」

2. 核酸医薬の基礎と配列設計の実例

小比賀 聡

大阪大学薬学研究科

創薬の中心的な役割を担ってきた低分子医薬や、現在活発に研究開発が進められている抗体医薬に加えて、疾病の原因となる遺伝子の発現を制御し、その治療や予防を実現しようとする核酸医薬に近年大きな注目が集まっている。核酸医薬はその作用機序や有効成分となる核酸の構造の違い（RNA/DNA、一本鎖/二本鎖など）から様々なタイプに分類されているが、その多くが、標的とする遺伝子の発現を配列特異的に制御可能であるという特徴を持つ。そのため、有効な治療法が見出されていない多くの難治性疾患に対する新たな治療法につながることを期待される。しかし、天然の核酸がそのまま核酸医薬として用いられることはなく、多くの核酸医薬では化学的・生物学的特性を高めるための化学修飾が施されている。我々は、これまで長年にわたり、核酸化学の領域で研究を行ってきたが、その中で、標的となる RNA と非常に強固にかつ配列特異的に結合する人工核酸として、世界で初めて架橋型人工核酸（2',4'-BNA/LNA）の開発に成功した。架橋型人工核酸は、標的 RNA との結合に適した形にその化学構造が固定化されている。それにより、核酸分子が持つ自由度は抑制され、二重鎖形成時のエントロピー損失が軽減される。その結果、これまでに類を見ない標的 RNA との結合親和性向上につながった。それ以降も、架橋型人工核酸のコンセプトを活かしつつ、新たな人工核酸の創製を続けている。また、数多くの共同研究を通じて、これら人工核酸を搭載した核酸医薬の創製研究も実施している。本シンポジウムでは、化学的な見地から核酸医薬の基礎を概説するとともに、我々が進めてきた核酸医薬の創製研究の中から配列設計の実例を紹介し、認知症治療における核酸医薬の可能性について議論を深めたい。

シンポジウム 28 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「認知症に対する核酸医薬の基礎と臨床」

3. mRNA 医薬を用いた脳神経疾患治療

位高 啓史

東京医科歯科大学生体材料工学研究所生体材料機能医学分野

新しい遺伝子治療の手法として mRNA を直接体内に投与してクスリとして用いる mRNA 医薬が注目されている。mRNA は鋳型となる DNA から *in vitro* transcription で精製され、生体内への投与には mRNA を安定に保持する DDS を用いる。原理的にゲノム挿入リスクが無い安全性が重要なポイントである。mRNA は核まで輸送される必要なく、細胞質内に適切な形で導入されれば迅速にタンパク発現が得られることから、分裂能に乏しい神経細胞に対しても高い効果が期待される。実際培養細胞に対する mRNA transfection では、DNA 投与と異なり、細胞分裂の有無に関わらず高いタンパク質発現が得られることが分かっている。一方脳神経系への mRNA 医薬応用に向けた課題のひとつはその投与手段である。BBB 突破は理想的な投与経路の一つであるが、まだ効率よい BBB 突破手法は確立しないことに加え、mRNA の血中投与は脳以外の組織へも広く分布することは避けられないので、新しい医薬品ジャンルである mRNA にとって、承認へのハードルは高い。一方 2016 年に承認された核酸医薬であるヌシネルセンのように、くも膜下腔注射による脳脊髄液中への投与は核酸医薬の脳脊髄への現実の投与経路として改めて注目されている。mRNA の脳への投与はまだ報告例は多くないが、DDS を用いた脳内（脳室内）投与により、ニューロンおよびグリア細胞双方にタンパク発現の得られることが複数のグループから報告される。本発表では、mRNA 医薬の脳へのアプローチを中心とした研究開発の現状・動向を概説し、私どもの DDS および脳脊髄疾患治療に向けた研究のご紹介を含め、mRNA 医薬を用いた新規治療戦略について広く議論したい。

シンポジウム 28 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第4会場 ロイトン札幌2F エンプレスホール)

「認知症に対する核酸医薬の基礎と臨床」

4. 神経・筋疾患の中枢神経症状に対する核酸医薬開発

青木 吉嗣, 武田 伸一

国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部

分子遺伝学の進歩により、難治性神経・筋疾患の原因遺伝子およびその遺伝子産物が次々と明らかになった。これらの研究成果を基盤として、国内ではデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) を対象に、アンチセンス核酸医薬を用いたエクソン・スキップ治療の開発が有望視されている。これまでに、演者らは DMD 患者を対象に、エクソン 53 スキップのファースト・イン・マン試験を医師主導治験として世界に先駆けて成功させた。これを受けて、厚生労働省は本薬を先駆け審査指定し、現在は日本新薬 (株) と NS ファーマによる第 II 相臨床試験が日本と米国で進行中であり、2019 年中の薬事申請を目指している。次のステップとして、DMD の精神遅滞・てんかん等の中枢神経症状や、C9ORF72 関連の前頭側頭型認知症の分子病態解明により、アンチセンス核酸医薬の標的分子を探索する試みを演者らは行っている。本講演では、神経・筋疾患の中枢神経症状に対する核酸医薬を用いた治療研究の現状と課題について解説する。

シンポジウム 29 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第5会場 ロイトン札幌2F リージェントホール)

「フレイルと認知症」

1. フレイルの概念

葛谷 雅文

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

フレイルの概念は必ずしも統一されておらず、また定義自体の歴史的変遷も存在する。現在広く理解されているフレイルの基本的な概念 (身体的フレイルとして) は「加齢に伴う症候群として、多臓器にわたる生理的機能低下やホメオスターシス (恒常性) 低下、身体活動性、健康状態を維持するためのエネルギー予備能の欠乏を基盤として、種々のストレスに対して身体機能障害や健康障害を起こしやすい状態」である。現在世界的にも、また日本でも最もよく使用されるその診断は Fried らの提唱したものである (phenotype model)。Fried らは身体的フレイルの定義として、1) 意図しない体重減少、2) 筋力の低下、3) 疲労感、4) 歩行速度の遅延、5) 活動力の低下、の 5 項目を診断基準として、3 つ以上に当てはまる場合はフレイルとして診断し、1 つまたは 2 つ該当する場合はフレイル前段階とした。このフェノタイプは先の 3 年間におこる転倒、移動障害、日常生活動作障害、入院、生命予後に関連していることが明らかにされているし、日本では将来の要介護状態のリスクになることが明らかにされている。また近年では認知機能低下のリスクになることも報告されている。一方で、deficit accumulation model と言われるフレイルの概念も存在しており、混乱を期待している。今回は両者のモデルの紹介をし、二つのフレイルモデルの相違、さらにその理解につながれば幸いである。

シンポジウム 29 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第5会場 ロイトン札幌2F リーゼントホール)

「フレイルと認知症」

2. 認知機能障害と身体的フレイル

神崎 恒一

杏林大学医学部高齢医学

フレイルとは身体的要因、精神・心理的要因、社会的要因が複合的に関与し、要介護状態に至る危険が高い状態である。各要因で重要な問題は、身体的要因ではサルコペニア、精神・心理的要因では認知症とうつ、社会的要因では独居、経済的問題、閉じこもりなどである。認知症は症状が重くなるにしたがって問題が認知機能障害、行動心理症状から身体症状に移行していきることが多い。具体的には、活動性の低下→閉じこもり・廃用、歩行障害→転倒・骨折、摂食・嚥下障害→低栄養などである。これらの症状は老年症候群と呼ばれ、高齢者のQOL、ADLを阻害する大きな要因である。杏林大学病院もの忘れセンターでは、インフォームドコンセントを得て、患者の認知機能と同時にさまざまな身体機能、フレイルの評価を行っている。フレイル評価で世界的に最も汎用されているのはFriedの基準(J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001)であり、我々のデータでは、もの忘れ外来通院者の約2割が同基準でフレイルであった。また、フレイルは歩行速度、握力の低下と関連したことから、筋量、筋力、歩行機能の低下で規定されるサルコペニアの発生と関連することも判明した。実際、もの忘れ外来において61%の男性、52%の女性がサルコペニアと判定された。これは地域在住高齢者のサルコペニアの頻度(10%程度)に比べて高い。そのほか、フレイルは老年症候群保有数の増加、転倒発生の増加などとも関連した。すなわち、認知機能が低下すると身体的にもフレイルになり、さまざまな面で機能が低下すると考えられる。

シンポジウム 29 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第5会場 ロイトン札幌2F リーゼントホール)

「フレイルと認知症」

3. 新しい概念 コグニティブ・フレイルとは

櫻井 孝

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

フレイルとは高齢期に生理的予備能が低下することによって、様々なストレスに対する脆弱性が充進している状態である。フレイルと認知症は共に高齢者に多い病態であり、両者の生物学関連についても多くの報告が蓄積されつつある。2013年に国際コンセンサスグループは、身体フレイルに起因する認知障害をコグニティブ・フレイル(CF)として、身体フレイルとCDR=0.5に相当する認知障害が共存していること、アルツハイマー病やその他の認知症がないことを定義として提唱した。この提言では、CFは「身体機能の低下により認知機能が低下する」という新たな概念を示しているが、病理的な裏付けが明確でない。また、神経変性疾患あるいはフレイルのどちらに起因した認知障害であるのかを区別することは臨床現場では容易ではない。地域在住高齢者を対象として、CFの調査が行われたが、有症率は2%前後であり、認知症の予防対象としては物足りない。そこで、2015年にはプレ身体フレイル、主観的認知障害や認知症の前臨床期基準に含む新たな操作的基準が提唱されている。CFの意義については、ADL障害、QOL低下、死亡が多いこと、認知症の発症が多いことが報告されているが、いまだ一定の結論には至っていない。フレイルは介護予防の対象であるという考え方とは別に、すでに障害をもつ高齢者に広げた考え方(広義のフレイル)がある。Frailty indexに基づくフレイルであり、MCI~認知症をもつ高齢者も対象となる。このCFの定義を臨床研究にあてはめたものは非常に少なく、意義には不明な点が多い。本シンポジウムでは、CFの概念のこれまでの変遷を整理するとともに、類似の概念であるVergheseらによるMotoric cognitive risk syndrome(MCR)についても解説する。また、CFの頻度、意義について、地域での研究、もの忘れ外来を受診する患者における研究に分けて、わが国のデータを中心に紹介し、今後の展望について論じたい。

シンポジウム 29 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第5会場 ロイトン札幌2Fリージェントホール)
「フレイルと認知症」

4. フレイルに関わる生化学・内分泌学的要因

小川 純人

東京大学大学院医学系研究科加齢医学

高齢者において、加齢に伴う様々な機能変化や生理的予備能力の低下によって健康障害リスクを有する状態はフレイルと理解され、要介護状態への移行やQOL・ADLに及ぼす影響が大きいことなどからも、その予防対策は重要な課題となっている。フレイルの要因またはフレイルと関連を有する要素として認知機能低下やサルコペニアなどが挙げられるが、性ホルモンやビタミンDをはじめとする様々なホルモン・液性因子がフレイルの発症、進展に関与している可能性が明らかになってきている。今回、フレイルに関わる生化学・内分泌学的要因として、ホルモンをはじめとする液性因子とフレイルとの関連性やバイオマーカーとしての可能性を含め紹介する。

シンポジウム 30 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第6会場 ロイトン札幌2Fハynesホール)
「認知機能障害と脳神経外科診療」

1. 脳神経外科診療でよく遭遇する treatable dementia :

正常圧水頭症の診断と治療の難しさ

木村 輝雄

日本赤十字社北見赤十字病院脳卒中センター脳神経外科

脳神経外科診療で物忘れを主訴に受診される患者は、日本社会の高齢化に伴い増加している。そのうち、外科治療で治療可能な認知症疾患には、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、側頭葉てんかん、正常圧水頭症などがあり、これらは画像検査である程度診断可能である。日本から世界に向けて発信した特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH) の多施設共同研究である SINPHONI, SINPHONI2 により、その知名度は高くなったが、臨床的問題点も無視できない。その理由の一つは、この疾患が高齢者に多いことによりさまざまな併存疾患を合併していることから、これらが臨床的に病態的にも病理学的にも互いに関与しており、診断や治療を難しくしている可能性があるからである。一般に iNPH は、高齢者において、先行疾患なく脳室系が拡大し、脳脊髄液圧は正常で、歩行障害、認知障害、排尿障害が潜在的に出現し緩徐に進行する病態であるが、iNPH の中に不均衡に膜下腔が拡大している水頭症 (Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus : DESH) があり、頭部 CT や MRI で診断しやすく、シャント術の効果も高い一群がある。さらに、シャント術による治療効果に及ぼす因子には、症状の重症度、タップテストの反応性などがあり、罹病期間やシャント手技 (V-P か L-P か) は関係しなかった。しかしながら、治療後の効果が一過性で併存症が全面に出現し、期待した効果が長期的に得られない場合があるが、それにはフレイルが大きく関与している可能性がある。そこで演者らは、独自の modified Frail Index (mFI) が、ガイドライン通りに診断されシャント術を受けた症例の長期の手術成績の予測に有用かを検討したので、これも合わせて紹介する。

シンポジウム 30 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「認知機能障害と脳神経外科診療」

2. 認知機能障害を契機とした脳腫瘍について

鰐淵 昌彦, 秋山 幸功, 三國 信啓

札幌医科大学医学部脳神経外科

【はじめに】脳腫瘍に伴う神経症状は多彩であり、認知機能障害を呈する頻度は7.9-39%とされる。2017年発表の日本脳腫瘍統計(2005-2008)によると、脳腫瘍患者の登録数は年間4,980人なので、日本における認知機能障害を初発症状とする脳腫瘍患者は年間400人から1,900人程度と推察できる。世界的にみても2016年発表のcentral brain tumor registry of the United States(2009-2013)では年間7.4万人、2012年発表のヨーロッパにおける脳疾患統計(2010)では年間20万人の脳腫瘍患者が発生しているため、認知症で発症する脳腫瘍の患者数は決して少なくない。認知機能障害を契機として発見された、当院での脳腫瘍症例の特徴につき報告する。【対象】過去2年間に当科で加療した脳腫瘍271例を対象とし、発症から受診までの期間、腫瘍の大きさや発生部位などにつき検討した。【結果】認知機能障害を主訴として初診されたのは16例であり、頻度としては5.9%であった。内訳は女性9例、男性7例で男女差はなく、年齢は40歳から89歳、平均68歳であった。発症から受診までの期間は1週間から10ヶ月、平均2.9ヶ月と比較的短かった。発症後1ヶ月以内の受診は8例(50%)であり、12例(75%)は4ヶ月以内に医療機関を受診していた。腫瘍は神経膠腫が9例(56%)と最も多く、過去2年の神経膠腫53例のうち17%を占めていた。他には転移性脳腫瘍が4例、頭蓋内原発リンパ腫が2例であった。大きさは平均45.4ミリで、部位は10例(62.5%)が前頭葉病変で、4例(25%)は側頭葉病変であった。左側が8例(50%)と多く、多発または両側性病変は5例(31%)であった。【結語】比較的短期間に進行する認知機能障害の患者さんを診察した際には、脳腫瘍である可能性を踏まえて精査をする必要があると考えられた。

シンポジウム 30 10月14日(日) 13時30分~15時30分 (第6会場 ロイトン札幌2F ハイネスホール)

「認知機能障害と脳神経外科診療」

3. 頸部内頸動脈狭窄症に対する血行再建術後の認知機能変化と脳循環

小笠原 邦昭

岩手医科大学医学部脳神経外科

脳神経外科領域では、動脈硬化による内頸動脈の慢性狭窄性病変に対して、脳梗塞の発症あるいは再発を予防する目的で血行再建術(内膜剥離術)が行われている。この手術手技が認知機能に影響を及ぼすか否かに関し、多くの研究がおこなわれてきた。本講演では、自験例をもとに得られた以下の結果につき述べる。1. 術後10%の症例が認知機能改善を示し、10%の症例が認知機能悪化を示す。2. 認知機能改善を示す症例は術後に、「低下していた脳血流低下の改善→脳の代謝改善→大脳皮質神経受容体機能あるいは大脳白質神経線維の解剖学的j構築の改善」を示す。3. 認知機能悪化を示す症例は術直後に、「過灌流(血流の過度で急激な上昇)→脳の代謝低下→大脳皮質神経受容体機能あるいは大脳白質神経線維の解剖学的j構築の障害」を示す。

ホットトピック徹底討論 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第5会場 ロイトン札幌2Fリージェントホール)

「老化研究を通して認知症克服への道を模索する」

1. REST: 老化脳制御因子からみる神経変性と寿命制御の交差点

森 望

長崎大学医学部神経形態 (第一解剖)

アルツハイマー病などの認知症は脳内の神経変性に起因する。神経変性を主導するのはアミロイドβやタウタンパク質の異常集積である。細胞内のタンパク質凝集体は軸索輸送の障害やシナプスの脱落からんで、老化脳の中で神経機能の破綻へと導く。脳の老化はそれだけでさまざまな認知症発症のリスクとなる。認知症は脳の老化と密接な関係があるのだが、何がその密接な関係の中に潜むのかよくわかっていない。数年前にハーバード大学の Yankner 研究室から興味深い研究結果が公表された。REST という転写因子が強力な老化脳保護因子となっているという。高齢者の脳では REST 発現が高い。老化脳で REST は細胞修復やストレス防御系の遺伝子を駆動し老化ニューロンを保護する。だが、アルツハイマー病や前頭側頭型認知症の脳ではこの REST 発現が低く、神経保護が機能しない。高齢者の脳での REST レベルと認知度にはきれいな相関がある。つまり REST レベルが高いと認知能が高い。さらに興味深いことに、モデル生物の線虫で REST のホモログ (Spr) が寿命を制御し、その線虫の寿命変異体にヒトの REST を強制発現すると寿命回復がおこる。REST/SPR は寿命制御遺伝子であり、老化脳保護、認知症防御因子なのである。我々はこの REST/SPR 系に興味をもち、その寿命制御や神経変性保護の実態解明を進めている。REST は神経細胞のストレス耐性を高め、変性から防御する。一方、文献上、線虫の SPR を調べるとそれは Suppressor of Presenilin に起因し、プレセニリン制御にからむ5種類の遺伝子 (Spr-1~5) がある。線虫の Spr1~5 と哺乳類での REST 周辺で機能する遺伝子を比較すると、それぞれの関係性が少しずつ明らかになった。ただし、Spr と REST は完全にホモログではなかった。REST の起源は脊椎動物の初期進化、円口類にあり、SPR 系は線虫独自の進化である。寿命制御と神経変性、老化脳保護の視点からこれらの遺伝子の進化について論じたい。

ホットトピック徹底討論 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第5会場 ロイトン札幌2Fリージェントホール)

「老化研究を通して認知症克服への道を模索する」

2. 細胞老化のメカニズムとその加齢性疾患における役割

原 英二^{1), 2)}

¹⁾大阪大学微生物病研究所遺伝子生物学分野, ²⁾公益財団法人がん研究会がん研究所

私たちの身体を構成する細胞は、異常を感知すると増殖を停止する安全装置を備えている。細胞老化はこの安全装置の一つであり、細胞の異常増殖を抑えるがん抑制機構として生体の恒常性維持に寄与していると長い間考えられてきた。しかしその一方で、組織幹細胞に細胞老化が起こると、組織修復能が低下して個体老化を促進する可能性も指摘されてきた。また、最近の研究により細胞老化を起こした細胞 (老化細胞) は単に細胞増殖を停止して大人しくしているだけではなく、炎症性サイトカイン、ケモカイン、増殖因子や細胞外マトリックス分解酵素など、炎症や発がんを引き起こす様々な分泌因子を高発現する SASP と呼ばれる現象を起こすことで加齢性疾患や生活習慣病の発症に関与していることも明らかになりつつある。我々は細胞老化には SASP に限らず様々な発がん促進作用があり、加齢や肥満に伴い体内に老化細胞が蓄積することが恒常性を破綻させ、がんを含めた様々な炎症性疾患の発症を促進することにつながると考えている。本講演では、細胞老化研究のこれまでの経緯と最近のトピックスを中心に細胞老化の恒常性維持に対する正と負の役割について紹介する。

ホットトピック徹底討論 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第5会場 ロイトン札幌2Fリージェントホール)

「老化研究を通して認知症克服への道を模索する」

3. 脳—心臓—腎臓連携による恒常性の維持とその破綻

眞鍋 一郎

千葉大学大学院医学研究院

社会の高齢化とともに、複数臓器の機能障害を併発している患者が急増している。例えば、肥満や糖尿病は代謝臓器の機能障害だけでなく、心血管疾患を始め様々な生活習慣病や癌のリスクを増加させる。また、慢性腎臓病は心疾患リスクを増加させ、逆に心不全は腎障害を促進する。後者は心腎連関として注目を集めている。このように生活習慣病の病態を理解するためには複数臓器間の連携や病態の波及についての研究が重要となる。我々は、生活習慣病における臓器連関やシステム間連携について、肥満による脂肪組織炎症がどのように糖尿病や動脈硬化を誘導するのか、あるいは心腎連関についての機序解析を行ってきた。例えば心不全では、心筋組織内の多様な細胞の相互作用、また臓器間の連携が恒常性の維持と病態発症に重要であることを見いだした。心筋組織は、心筋細胞だけで構成されているのではない。間質には多数の線維芽細胞、免疫細胞、密な血管網や神経終末が存在し、これらの多様な細胞の相互作用によって心筋の恒常性が維持されている。我々は以前、心臓線維芽細胞が心筋細胞に働きかけ、心臓を保護する作用を持つことを報告した。さらに、心臓には恒常的に組織マクロファージが存在すること、心臓組織マクロファージが心臓圧負荷への適応的な応答に重要であることを見いだした。腎臓においても、上皮細胞、マクロファージ、血管内皮細胞の相互作用がストレス応答に重要である。さらに、心臓組織マクロファージの制御に、神経系を介した心臓と腎臓の連携が寄与することを見いだした。このように心臓へのストレスは複数のシステムが密接に連携することにより適切に処理され、恒常性が維持される。このシステム間連携において組織マクロファージは主要な役割を果たす。興味深いことに、老化はこのような連携システムを構成する細胞・組織の機能を変調させることが分かってきた。これらの点について報告したい。

ホットトピック徹底討論 10月14日(日) 10時00分~12時00分 (第5会場 ロイトン札幌2Fリージェントホール)

「老化研究を通して認知症克服への道を模索する」

4. KEAP1-NRF2 制御系の活性化がもたらすアルツハイマー病改善効果

本橋 ほづみ

東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野

KEAP1-NRF2 制御系は、生体における酸化ストレス応答において中心的な役割を果たしている。転写因子 NRF2 の重要性は、Nrf2 欠損マウスを用いた解析や、ヒトにおける NRF2 遺伝子の一塩基多型の報告から明らかにされている。そして、NRF2 の活性化は生体の抗酸化機能を強化することで、加齢関連疾患の予防や改善に有効であるとして、NRF2 誘導剤の開発がすすめられている。また、NRF2 の活性化には抗炎症作用があることも明らかになり、NRF2 誘導剤は自己免疫疾患など炎症性疾患の治療薬としても有望と期待されている。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 病態では、アミロイドβ (Aβ) ペプチドの蓄積を引き金とし、タウの蓄積、神経変性・神経細胞死に至る病理カスケード (アミロイドカスケード仮説) が提唱されており、低レベルかつ慢性的な酸化・炎症・代謝ストレスを伴うことが報告されている。抗酸化・抗炎症作用を有する NRF2 の活性化が AD 病態に及ぼす影響を明らかにするために、AD 病態モデルマウスを、全身で NRF2 が活性化している Keap1 ノックダウンマウスと交配し、得られた複合変異マウスの解析を行った。NRF2 の活性化により、中枢神経系における Aβ 沈着の程度に変化はなかったが、神経炎症の抑制とそれに伴う行動学的改善が認められた。KEAP1-NRF2 制御系の活性化は、AD の予防・治療において有効な戦略の一つになるものと期待される。

学会賞受賞講演 10月13日(土) 16時20分~17時20分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

1. 患者脳に異常蓄積した TDP-43 凝集体のプリオン様性質

野中 隆

東京都医学総合研究所・認知症プロジェクト

多くの神経変性疾患では、患者脳の神経細胞内に、それぞれの疾患に特徴的な異常タンパク質凝集体が出現する。アルツハイマー病ではタウ、パーキンソン病では α シヌクレイン、前頭側頭葉変性症や筋萎縮性側索硬化症では TDP-43 といったタンパク質が、それぞれの疾患で認められる凝集体の主要な構成タンパク質として同定された。これらの凝集体が出現する部位は、神経細胞脱落が認められる部位とよく一致することから、凝集体形成により神経細胞に細胞死が誘導されると考えられているが、その形成や細胞死誘導機構に関しては不明な点が多い。近年、凝集体形成のメカニズムとして「異常タンパク質の細胞間伝播」の可能性が注目されている。すなわち、細胞内で生じた凝集体がプリオン病における異常プリオンタンパク質のように細胞から細胞へと伝達され、到達した細胞内で蓄積のシードとして機能し、本来なら凝集しない正常タンパク質が蓄積し、病変が広がるという可能性が提唱されている。本研究では、患者脳より調製した不溶化 TDP-43 をシードとして培養細胞内に導入することにより、TDP-43 の細胞内凝集体形成を培養細胞に再現させると共に、不溶化 TDP-43 のプリオン様性質について検討した。TDP-43 プラスミドを発現させた細胞に、患者脳由来の不溶化 TDP-43 を処理すると、リン酸化およびユビキチン化を受けた TDP-43 の細胞内凝集体が出現し、顕著な細胞死が認められた。また不溶化 TDP-43 は、熱やプロテアーゼ処理の後においてもシードとして機能することが判明した。さらに、TDP-43 凝集体を含む細胞と含まない細胞との共培養により、これらの凝集体が細胞から細胞へと伝播する可能性が示された。以上より、患者脳の不溶化 TDP-43 にはプリオン様の性質があり、細胞内で蓄積・不溶化した TDP-43 は細胞から細胞へと伝播し、凝集体が次々と形成される可能性が示唆された。

学会賞受賞講演 10月13日(土) 16時20分~17時20分 (第1会場 札幌市教育文化会館1F大ホール)

2. A β 42・43 ペプチドの産生が増大する仕組み

—抗アミロイド治験薬の作用との比較

大河内 正康

大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室

この講演では γ セクレターゼ研究の切り口から、過去・現在・未来の抗アミロイド治験についての評価や期待について論ずる。

家族性アルツハイマー病 (AD) の研究成果などから、A β 42 や A β 43 (A β 42/43) ペプチド (脳内アミロイド物質) の産生が、A β 40 や A β 38 (A β 40/38) ペプチド (生理的で無毒) の産生と比較して増えてくるのが病因であるとされている。今まで、何がその変化を起こすのか? また、その変化の結果何が起こるのか? について数多くのことが明らかにされてきた。例えば、病原性変異や薬剤が A β 42/43 産生を増大させようことや、A β 42/43 の増大がオリゴマーや老人斑形成にいたる詳細が明らかにされてきた。

しかし、どのような仕組みで A β 42/43 ペプチドの産生増大が起こるのかは謎のままであった。我々はこの思いがけない受賞の対象となった論文でその仕組みを明らかにしたと考えている。驚くべきことに、アミロイド A β 42/43 はそれを切り出す γ セクレターゼの産物であるだけでなく基質でもあったのだ。さらに、この γ セクレターゼの仕組みで病原性変異や薬剤が A β 42/43 の産生を増大させることを示した。だから、 γ セクレターゼによる β APPの連続切断過程がスムーズに進まなくなり、途中で基質が酵素からこぼれ落ちることが A β 42/43 の産生増大の本質であると結論付けた (Cell Rep. 2013)。このことから、我々は初めて AD 治療のためには γ セクレターゼ阻害ではなく、むしろ γ セクレターゼが連続切断を最後まで行いきることが重要であることを提唱した (同様の結果が Cell 2017 170 (3) : 443-456 に掲載)。また、我々は最近 γ セクレターゼ阻害治験薬が実は擬似阻害薬であったことを発表した (Cell Rep. 2017)。これらの結果などを踏まえて抗アミロイド療法への期待を論じたい。

一般演題 抄録

001～409

001 慢性脳低灌流がアルツハイマー病における脳内アミロイドβ蓄積を増加させる機序の解明

坂内 太郎¹⁾, 間野 達雄¹⁾, 陳 西貴²⁾, 大友 亮¹⁾,
大友 岳¹⁾, 橋本 唯史³⁾, 岡澤 均²⁾, 岩坪 威³⁾,
岩田 淳¹⁾, 戸田 達史¹⁾

¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科神経内科学, ²⁾ 東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学, ³⁾ 東京大学大学院医学系研究科神経病理学

【目的】慢性脳低灌流が脳内アミロイドβ (Aβ) の蓄積を増加させる機序について、アルツハイマー病 (AD) モデルマウスを用いて検討した。

【方法】10週齢でBilateral Carotid Artery Stenosis (BCAS) 術を施行し慢性脳低灌流状態にしたAPP/PS1マウス脳βプラーク面積を術後30週に測定した。脳内可溶性Aβの凝集を評価するため、術後15週の脳抽出液PBS可溶性画分中のAβ分子種をsize exclusion chromatographyを用いて、術後2週の脳間質液中の可溶性Aβの動的な変化を*in vivo* brain microdialysis法を用いて解析した。脳脊髄腔内に注入した蛍光トレーサーを用いて術後2週の脳間質液フローの動態を2光子顕微鏡で観察した。

【結果・考察】BCAS術によりAβプラーク面積は増大した (sham; 0.598±0.071%, BCAS; 0.908±0.107%, p=0.0286)。脳抽出液PBS可溶性画分中のAβ分子種は、より高分子量へシフトする傾向にあり、さらに脳間質液中の可溶性Aβ量は減少していた (sham; 26.27±0.62 pM, BCAS; 11.82±0.33 pM, p<0.0001) ため、慢性脳低灌流が脳内Aβの凝集を促進させたと考えた。トレーサーが動脈壁に沿って流入し、脳実質内へ拡散する時間は、3倍程度遅延し (p=0.0007; 2-way repeated measures ANOVA)、脳間質液フローの停滞が示唆された。

【結論】慢性脳低灌流下では、脳間質液のフローが停滞し、低分子量Aβ分子種が、より高分子量へとシフトし、Aβの凝集が促進されている可能性が示された。

003 アストロサイト由来Aβ分解酵素Kallikrein-related peptidase 7の発現制御機構の解析

須藤 優喜¹⁾, 木棚 究¹⁾, 建部 卓也²⁾, 堀 由起子¹⁾,
高鳥 翔¹⁾, 富田 泰輔¹⁾

¹⁾ 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, ²⁾ 帝京平成大学薬学部薬学科

【背景】我々はこれまでにヒトアストロサイトーマ及びマウス初代培養アストロサイトの培養上清中にAβ分解活性が存在することを見出し、分泌型セリンプロテアーゼKallikrein-related peptidase 7 (KLK7) を責任酵素として同定し、AD患者脳においてそのmRNA発現量が低下していることを見出した (Kidana et al., EMBO Mol Med 2018)。したがってKLK7の発現を上昇させる分子機構の解明は新たな抗Aβ医薬の開発に繋がるのが期待される。しかし、アストロサイトにおけるKLK7発現メカニズムがどのような刺激に制御されているかについては不明であった。【方法】ヒトグリオーマ細胞H4及びマウス初代培養アストロサイトに種々の薬剤を添加し、KLK7のmRNA量およびAβ分解活性を測定した。【結果】初代培養アストロサイトにおいて、NMDA受容体阻害剤であるメマンチンやAβ42ペプチドの添加によりKLK7のmRNA発現量が増加することが分かった。さらにH4を用いたAβ分解活性ではメマンチンの濃度依存的に分解活性の亢進が見られた。【考察】KLK7は様々な外部刺激に反応してその発現量が増加することが分かった。またアストロサイトにおけるNMDA受容体の下流シグナルがKLK7の遺伝子発現の制御に関与していることが示唆された。

002 マウスにおけるアルツハイマー病血漿バイオマーカー分子APP669-711の産生機構の解明

松崎 将也¹⁾, 金子 直樹²⁾, 吉澤 遥太¹⁾, 岩本 慎一²⁾,
田中 耕一²⁾, 富田 泰輔¹⁾

¹⁾ 東京大学大学院薬学系研究科, ²⁾ 株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所

【背景】我々はこれまでにMALDI-TOF MSを用いヒト血漿中からアルツハイマー病 (AD) の血漿バイオマーカー候補分子APP669-711 (Aβ(-3)-40) を同定し、APP669-711/Aβ1-42比が脳内アミロイド蓄積をサロゲートすることを報告した (Kaneko et al., Proc Jpn Acad 2014; Nakamura et al., Nature 2018)。一方、ADモデル動物として頻用されるマウスにおけるAPP669-711の産生については不明であった。【方法】野生型C57BL6マウスの血漿およびマウス神経芽細胞腫由来Neuro2a細胞の培養上清について、抗Aβ抗体4G8を用いた免疫沈降-MALDI-TOF MS (IP-MS) によりAβ関連ペプチドを網羅的に解析した。【結果】100 μLのマウス血漿からAPP669-711や他のAβ関連ペプチド (APP669-709, APP669-710, Aβ1-40, Aβ1-42, Aβ11-40, Aβ11-42等) が検出された。これらのペプチドはNeuro2a細胞の培養上清中でも検出された。またγセクレターゼ阻害剤DAPT処理により、APP669-x, Aβ1-x, Aβ11-xの産生量が大きく減少したが、βセクレターゼ阻害剤MBSIはAPP669-x産生量に大きな影響を与えなかった。【考察】IP-MSによりマウス血漿中における内因性APP669-711の存在が明らかとなった。Neuro2aの培養上清解析ではAPP669-711の産生にγセクレターゼが関わっていることが示唆された。

004 アルツハイマー病モデルマウス海馬CA1領域における神経機能回路の段階的破綻

高村 理沙^{1),2),3)}, 水田 恒太郎^{2),3)}, 関根 友紀子³⁾,
イスラム タンビル³⁾, 斉藤 貴志³⁾, 竹川 高志⁴⁾,
大倉 正道⁵⁾, 深井 朋樹³⁾, 中井 淳一⁵⁾, 大島 登志男¹⁾,
西道 隆臣³⁾, 林 康紀^{2),3),5),6)}

¹⁾ 早稲田大学大学院先進理工学研究科生命医科学専攻, ²⁾ 京都大学大学院医学研究科, ³⁾ 理化学研究所脳神経科学研究センター, ⁴⁾ 工学院大学情報学部, ⁵⁾ 埼玉大学脳末梢科学研究センター, ⁶⁾ 華南師範大学生命科学学院

アルツハイマー病 (AD) 患者は、初期症状として空間記憶障害を持つ。その形成には海馬が重要な役割を果たし、中でも場所特異的に発火する場所細胞の活動が重要と考えられているが、その神経機能回路がどのように破綻し病気の進行と繋がるかは分かっていない。本研究では、ADマウスの海馬CA1領域における同一神経細胞群の活動を4, 7, 10か月齢に亘って長期観察するため、ADモデルマウス (APP KIマウス; Saito et al., 2014) とThy1-G-CaMP7マウスを掛け合わせて用いた。その結果、仮想現実直線路を空間探索するマウスから400-700個の海馬錐体細胞の活動を同時可視化した。面白いことに、ADマウスでのみG-CaMP7の蛍光で観察される凝集物が毒性の高いAβの指標となることを発見した。細胞活動と凝集物の関係を調べたところ、過活動な細胞 (活動頻度≥20%) はADマウスにおいて4か月齢から凝集物の近くに多く存在し、7か月齢になると全体に広がった。場所細胞については、ADマウスにおいて安定性は4か月齢から、割合は7か月齢から減少することが分かった。また、場所細胞の機能として重要であろう、過活動で安定な場所細胞は7か月齢において凝集物の近くで減少することも明らかになった。このマウスでは6か月齢にて空間記憶障害が見られることから、神経回路の段階的破綻過程の中でAβの蓄積に続いて生じる異常な細胞活動によって空間記憶障害を呈することが示唆される。

005 The analysis of APP- β CTF mediated vesicle traffic impairment

金城 那香¹⁾, 櫻井 隆²⁾, 上原 孝¹⁾, 高杉 展正^{1),2)}

¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科, ²⁾順天堂大学大学院医学研究科

Endocytic dysfunction is the early pathogenic event in Alzheimer disease (AD). Previous study suggests that A β precursor protein (APP) metabolites, β -carboxyl-terminus fragment (β CTF), accumulates in endosomes and impairs endocytic traffics in AD brain. However, the mechanistic details are remained unclear. To clarify the mechanism of AD specific traffic impairment, we explored the key factor interact with β CTF in endosomes. Here, we identified TMEM30A as a candidate partner for β CTF. TMEM30A is a subcomponent of lipid flippase which translocates phospholipids from outer to inner side of lipid bilayers and regulates endocytic traffics. TMEM30A physically interacts with β CTF, and this complex formation results in impaired retrograde traffics to form abnormally enlarged endosomes. Moreover, expressed β -site APP cleaving enzyme 1 (BACE1), was accumulated in the abnormally enlarged endosomes to over-produce β CTF and neurotoxic peptide, Amyloid- β . Our study suggests that the abnormal complex formation between TMEM30A and β CTF is the key for endocytic traffic dysfunctions which triggers the subsequent pathogenic events of AD, and may lead to a novel strategy for AD therapeutics.

007 嗅内皮質-海馬投射経路の慢性的神経活動亢進によるタウ伝播の増悪

西田 達, 山田 薫, 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】アルツハイマー病患者脳においてタウ病理は嗅内野から蓄積を開始し、海馬、大脳皮質へと神経回路に沿って進展する。近年この進展様式を説明するメカニズムとして、タウの細胞間伝播現象が注目されているが、伝播が神経回路に沿って生じる分子機序は明らかでない。本研究では嗅内皮質-海馬投射経路において、神経活動の慢性的な亢進がタウの伝播に与える影響を検討した。

【方法・結果】嗅内皮質-海馬の投射経路でタウが伝播するモデルを構築するため、P301S 変異型タウトランスジェニックマウスの嗅内皮質にリコンビナントタウ線維を投与すると、タウ線維の投与10週後には、嗅内皮質に加え、投射先同側の海馬、特にCA1領域でタウタンパク質の蓄積が観察された。

次にこの伝播モデルにおいて、オプトジェネティクスを用いて嗅内皮質-海馬の神経活動を慢性的に亢進させた。光刺激により持続開口するチャンネルロドプシン SSFO を発現する AAV ベクターを嗅内皮質に感染させ、4週間連日の光刺激後、タウ蓄積を免疫組織化学的に解析したところ、SSFO 発現・活動亢進群では、嗅内皮質及び海馬におけるタウ蓄積が有意に増加した。

【考察】慢性的な神経活動の亢進により、タウの伝播が増悪することが *in vivo* モデル脳で示された。今後、神経活動依存的な伝播の亢進が、細胞外腔へのタウ放出の増加、細胞内への取り込み亢進のいずれを主因とするのかを検証する。

006 新規ネプリライシン活性制御因子に基づくアルツハイマー病予防法の開発

綿村 直人¹⁾, 垣矢 直雅¹⁾, 斎藤 貴志¹⁾, Per Nilsson²⁾, 西道 隆臣¹⁾

¹⁾国立研究開発法人理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム, ²⁾Karolinska Institutet. Center for Alzheimer Research, Dept. of Neurobiology, Care Sciences and Society, Division for Neurogeriatrics.

アルツハイマー病 (AD) の病理形成機構は、アミロイド β (A β) の蓄積を皮切りに、神経変性へ至るアミロイドカスケード仮説が支持されている。ネプリライシン (NEP) は A β の主要分解酵素であり、NEP 活性制御機構の解明は、カスケードの最上流を制御する予防法の開発に直結する。ソマトスタチン (SST) が NEP 活性を制御することを示してきたが、分子機構は不明であった。最近、大脳皮質・海馬と大脳基底核の細胞間分子コミュニケーションが、SST による NEP 活性制御に重要であることを見出した。本研究目的は、その細胞間分子コミュニケーションの実態を解明し、介在する分子機構に基づく新たな AD 予防法を確立することである。まず、初代培養神経細胞の系で、SST 及び関連因子処置によるプロテオミクスを行い、カリウムチャネルの内因性リガンドを NEP 制御因子として同定した。次に、同定因子の *in vivo* での効果を検証するため、リガンド欠損マウスをゲノム編集法により作製した。その結果、リガンド欠損が NEP 活性を増強することを明らかにした。さらに、カリウムチャネル修飾薬を AD モデルマウスへ投与したところ、NEP を介して脳内 A β 蓄積が低下することを確認した。以上の結果から、新規 NEP 活性制御因子の同定に成功し、細胞間分子コミュニケーションを基盤に A β 蓄積を制御できることを明らかにした。さらに、カリウムチャネルを新規創薬標的として提示したことで今後の臨床展開が期待される。

008 タウ伝播培養細胞モデルにおけるシナプス接着分子の影響

根本 侑, 堀 由起子, 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】タウ凝集体の蓄積病変が脳内に広がっていく、タウ伝播という仮説が提唱されている。最近、この伝播がシナプス接着分子 Neuroligin (NL) を介したシナプス形成により促進されることが示された。NL には興奮性プレシナプスを誘導する NL1、抑制性プレシナプスを形成する NL2 など、ファミリーによって異なる性質のプレシナプスを誘導することが示されている。そこで本研究は、タウ凝集体をもつ細胞と初代培養神経細胞を用いて、NL を介したシナプス形成とタウ伝播のメカニズム解明を目的として研究を遂行した。【方法】1N4R (P301S) のタウおよびタウ凝集体を恒常的に発現する HEK293A 細胞に各種 NL を導入し、エレクトロポレーション法によりタウを発現させた初代培養神経細胞と共培養し解析した。【結果】七日間の共培養の後、ウエスタンブロットにより解析したところ、タウ凝集体を持つ細胞は神経細胞側のタウの不溶性の割合を有意に上昇させることが確認された。またその効果は NL2 発現により有意に減少し、NL1 発現では変化しなかった。【考察】共培養された系において、タウ凝集体を保持する細胞が神経細胞のタウのサルコシル不溶性を誘導することが確認された。またこの時、NL1、NL2 によって異なる効果を示すことが明らかになった。今後他のシナプスオーガナイザーを検討し、シナプス形成とタウ伝播の関連を解明する。

009 タウモデルマウスを用いた新規タウ PET リガンド [18F]PM-PBB3 の有用性

木村 妙子, 関 千江, 小野 麻衣子, 高堂 裕平,
三平 和明, 佐原 成彦, 樋口 真人

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部

【目的】近年、タウ病変が認知症の重症度を規定する病態として着目され、イメージングバイオマーカーの開発が進められている。本研究は、タウを標的とした治療法開発の基盤技術として、次世代 PET プローブとして開発された [18F]PM-PBB3 をタウオパチーモデルマウス (rTg4510) にて評価した。【方法】2~10 ヶ月齢の雌性 rTg4510 マウスを用い、MRI と 90 分間の PET 撮像を行った。MRI 画像は、PET 画像の関心領域設定に用いると共に、海馬の体積を計測した。[18F]PM-PBB3-PET では小脳を参照領域とし、タウ病理を解析対象領域と参照領域のプロープ集積比の DVR と SUVR で評価した。【結果】DVR 値は 90 分、60 分で同等であった。また、60 分間の PET 撮像で得られた DVR と 40-60 分の SUVR 値で良好な相関が認められた。SUVR 値上昇は 2 ヶ月齢で見られる個体もあった。また、海馬での [18F]PM-PBB3 の SUVR と体積には負の相関が見られた。【考察】[18F]PM-PBB3-PET は 60 分の撮像時間で十分である。タウ病変を早期から検出できることから経時的なタウ病変の非侵襲的評価に極めて有用である。以上から [18F]PM-PBB3-PET により rTg4510 マウスのタウ病変の長期的評価が可能になることが示され、タウを標的とした治療法の開発に有用なツールになることが示唆された。

011 早期アルツハイマー病におけるタウ病変の進展は活性化ミクログリアを誘導する

寺田 達弘^{1),2)}, 小尾 智一²⁾, 横倉 正倫³⁾, 武内 智康¹⁾,
島田 齊⁴⁾, 須原 哲也⁴⁾, 樋口 真人⁴⁾, 松平 敬史^{1),2)},
尾内 康臣¹⁾

¹⁾浜松医科大学学生体機能イメージング研究室, ²⁾静岡てんかん神経医療センター神経内科, ³⁾浜松医科大学精神医学講座, ⁴⁾放射線医学総合研究所臨床研究クラスター脳機能イメージング研究部脳疾患トランスレーショナル研究チーム

【目的】早期アルツハイマー病 (AD) において、病因物質であるタウ、アミロイド蓄積と神経炎症の程度を PET で検討し、in vivo での病因物質と神経炎症の関係を明らかにする。【方法】NINDS-ADRDA 診断基準を満たし、[11C]PIB が陽性で、CDR0.5-1 の AD 患者 20 人、正常者 20 人を対象とした。タウリガンドの [11C]PBB3、TSPO リガンドの [11C]DPA713 を用いた PET を施行し、リガンドの結合能 (BPND) を算出し、ボクセル重回帰分析で検討評価した。【結果】タウ分布の結果では、AD 患者 CDR0.5 群において側頭葉を中心に PBB3 の BPND が上昇していたが、CDR1 群では側頭葉に加え、上昇が前頭、後頭、頭頂葉に及んでいた。神経炎症の分布結果では、AD-CDR0.5 群で側頭、後頭葉で DPA713 の BPND が上昇していたが、CDR1 群ではさらに前頭、頭頂葉にも及んでいた。PBB3 と DPA713 画像の直接比較では右海馬において両者の正相関が認められたが、全脳におけるタウ集積度 (PBB3 BPND の全脳平均) を指標にすると、脳内タウ集積が大きいほど、左海馬傍回から頭頂葉内側領域、側頭葉外側、前帯状回、後頭葉での DPA713 BPND が高いことが示された。前頭側頭頭頂葉に及ぶ PIB 集積と DPA713 に局所的相関は見られなかった。【結論】早期 AD では、海馬のタウと神経炎症は相関し、全脳タウ蓄積量と脳内神経炎症が相関しており、アミロイドに誘導されたタウ病変の進展が活性化ミクログリアの進展に関与していることが示唆された。

010 FUS の細胞間伝播機序に関する研究

渡邊 成晃¹⁾, 松川 浩二²⁾, 橋本 唯史²⁾, 岩坪 威²⁾

¹⁾東京大学大学院薬学系研究科, ²⁾東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

【目的】FUS は ALS, FTLD などの神経変性疾患において、細胞内封入体を形成することが知られている。近年、様々な神経変性疾患において、病因タンパク質が神経細胞間を伝播する可能性が注目されている。そこで FUS の神経細胞間伝播について検討した。【方法・結果】NanoLuc のアミノ末端、カルボキシ末端をヒト FUS に融合した LgBiT-FUS, SmBiT-FUS をそれぞれ発現させた HEK293 細胞を樹立し、共培養実験を行ったところ、細胞内で発光が測定され、FUS が細胞間を移動した可能性が考えられた。小胞体-ゴルジ体輸送阻害剤 Brefeldin A の投与は、発光に変化を生じなかった。次に、AAV 発現系を利用し、ヒト synapsin I プロモーター下で、dTomato と FUS を自己開裂配列 P2A で連結させた融合タンパク質を発現する AAV9-FUS を作出した。出生 1 日齢マウスの側頭静脈より AAV9-FUS を導入し、1 ヶ月後に免疫組織化学的に解析したところ、大脳皮質において、dTomato と FUS を共発現する神経細胞に隣接して、dTomato は発現しないが、FUS を細胞質に発現する神経細胞が観察された。【考察】HEK293 細胞を用いた共培養実験において FUS が細胞間を移動すること、この現象に関わる FUS の細胞外放出は小胞体-ゴルジ体間輸送を介さない経路による可能性を示した。また AAV9-FUS を用いて、FUS が脳内で神経細胞間を移動することを示した。これらの結果から FUS の関与する神経変性過程は神経細胞間伝播により拡大する可能性が考えられた。

012 脳脊髄液バイオマーカー AT (N) system をもちいた認知症関連疾患の再考

春日 健作¹⁾, 月江 珠緒¹⁾, 石黒 敬信^{1),2)}, 三浦 健²⁾,
目崎 直実²⁾, 徳武 孝允²⁾, 宮下 哲典¹⁾, 小野寺 理²⁾,
池内 健¹⁾

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

【目的】これまで病的タウマーカー (T) と神経変性マーカー (N) は同列に扱われてきたが、前者はアルツハイマー病 (AD) 特異的である一方、後者は AD 非特異的であることから両者を区別し、Aβ沈着マーカー (A) と組み合わせた分類が AT (N) system である。今回われわれは、従来同列にみなされてきた A+T-(N)+ 群、A+T+(N)- 群、A+T+(N)+ 群の臨床的差異を明らかにすることを目的とした。【方法】2013 年 10 月から 2018 年 3 月までに当施設へ AD 関連脳脊髄液 (CSF) バイオマーカーの解析依頼があった 239 例を、CSF Aβ₁₋₄₂、リン酸化タウ (p-tau)、総タウ (t-tau) により分類した。A+T-(N)+8 例、A+T+(N)-41 例、A+T+(N)+30 例の臨床診断、検査時年齢、男女比、および各種 CSF バイオマーカーを比較した。【結果】3 群間で年齢、男女比、CSF Aβ₁₋₄₂ には有意な差は認めなかったが、Aβ_{42/40} ratio は A+T-(N)+ 群に比し A+T+(N)+ 群で有意に低下していた。臨床診断は、A+T+(N)- 群の 14% が軽度認知障害、29% が AD 認知症である一方、A+T+(N)+ 群の 8% が軽度認知障害、58% が AD 認知症であった。A+T-(N)+ 群は、CAA 関連炎症、白質脳症、前頭側頭型認知症が各 2 例、血管性認知症と自己免疫性脳炎が各 1 例であった。【考察】従来 AD と考えられていた A+T+ and/or (N)+ 群を AT (N) system により 3 群に分けると、A+T+(N)- 群、A+T+(N)+ 群は臨床的に AD と診断されることが多いが、前者はより軽度であった。A+T-(N)+ 群は白質障害を主体とする臨床像を呈していた。

013 脳内アミロイドβ蓄積を反映する血液バイオマーカー：多施設共同研究による精度の検討

中村 昭範¹⁾, 金子 直樹²⁾, 加藤 隆司¹⁾, 石井 賢二³⁾, 石井 一成⁴⁾, 新畑 豊¹⁾, 岩本 慎一²⁾, 伊藤 健吾¹⁾, 田中 耕一²⁾, 柳澤 勝彦¹⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター, ²⁾株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所, ³⁾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, ⁴⁾近畿大学医学部放射線医学教室

【目的】最近我々は、脳内アミロイド病変の有無を高精度に捉える事ができるアルツハイマー病 (AD) の血液バイオマーカーの開発に成功した (Nakamura et al., Nature, 2018)。本研究はそのバイオマーカーの精度、特に軽微なアミロイド蓄積を捉える能力について検討することを目的とした。【方法】対象は国内3施設から登録された認知機能正常高齢者70名、MCI 46名、AD 61名、非AD型認知症性疾患24名の計201名 (73.3±7.6歳)。Immunoprecipitation-mass spectrometry法により、血漿のAPP669-711/Aβ1-42比とAβ1-40/Aβ1-42比を組み合わせたComposite biomarker値を求め、PiB-PET画像の皮質平均 standardized uptake value ratio (SUVR) のcutoff値を1.4として陽性/陰性に分類、あるいは専門医による視覚読影と同様に分類し、それぞれを「正答」とした場合の推定精度を比較した。【結果】Composite biomarkerがアミロイド陽性/陰性を推定する精度は、SUVR値による判定を基準にした場合、感度92.1%、特異度84.8%、正診率88.1%で非常に高精度な成績を示したが、視覚判定を基準にした場合はそれぞれ91.2%、93.9%、92.5%で、正診率が更に5%近く高くなった。【考察】アミロイド蓄積が脳の局所に限定している場合、視覚読影では捉えられても皮質平均SUVRは閾値に達しないことがある。今回の結果は、Composite biomarkerがこのような軽微なアミロイド病変も高精度に推定できることを示すものと考えられた。

015 免疫磁気透減分析 (IMR) を用いたレビー小体病の革新的血液診断ツール

初田 裕幸^{1),2),3)}, 森本 悟^{1),4)}, 南 幸治¹⁾, 岩本 友希¹⁾, 竹内 潤²⁾, 武田 景敏²⁾, 伊藤 義彰²⁾, 櫻井 圭太⁵⁾, 小関 智光⁶⁾, Wu Stanley⁷⁾, Jen Tai-Ting⁷⁾, Yang Shieh-Yueh⁸⁾

¹⁾脳神経内科はつたクリニック, ²⁾大阪市立大学医学部神経内科, ³⁾くずは画像診断クリニック, ⁴⁾慶應義塾大学医学部生理学教室, ⁵⁾帝京大学医学部放射線科, ⁶⁾株式会社アルバック技術開発部, ⁷⁾ULVAC TAIWAN Inc., ⁸⁾MagQu

レビー小体型認知症 (DLB) に代表されるレビー小体病 (LBD) の病理学的本態は、レビー小体病理であり、α-synucleinがその主な構成成分である。故に、LBDの診断はα-synucleinを検出する事が最も直接的方法と言える。しかし、LBDの病理学的背景を簡便に診断できるツールはない。そこで、磁気微粒子の磁化率低下を利用した超高感度分析法であるIMR技術および血液検体を用いて、α-synucleinの検出を試みた。健常者14例 (64.9±7.21歳) およびDLBとパーキンソン病を含むLBD患者9例 (76.6±8.05歳) の血漿中α-synuclein濃度を、抗体付加磁気微粒子を用いて測定した。結果、健常者 (0.09±0.09 pg/mL) とLBD患者 (2.69±1.77 pg/mL) とで明らかな有意差 (p=0.0012, Wilcoxon test) を認め、高い弁別性能を確認した (AUC 0.9, 感度89%, 特異度89%)。本法は、かつてないほど簡便で低侵襲かつ信頼性の高いLBD診断ツールになりうる。

014 免疫磁気透減分析 (IMR) を用いたアルツハイマー病の革新的血液診断ツール

森本 悟^{1),2),3)}, 初田 裕幸³⁾, 南 幸治³⁾, 岩本 友希³⁾, 竹内 潤⁴⁾, 武田 景敏⁴⁾, 伊藤 義彰⁴⁾, 櫻井 圭太⁵⁾, 小関 智光⁶⁾, Wu Stanley⁷⁾, Jen Tai-Ting⁷⁾, Yang Shieh-Yueh⁸⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部生理学教室, ²⁾三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学, ³⁾脳神経内科はつたクリニック, ⁴⁾大阪市立大学医学部神経内科, ⁵⁾帝京大学医学部放射線科学教室, ⁶⁾株式会社アルバック技術開発部, ⁷⁾ULVAC TAIWAN Inc., ⁸⁾MagQu

アルツハイマー病 (AD) の病理学的本態はアミロイドβ蛋白 (Aβ) ならびにタウ蛋白 (tau) である。これまでに、髄液中のAβおよびtauを検出する技術は臨床応用されているが、より侵襲性が少なく、簡便に施行できる診断技術が望まれている。しかし、臨床的に使用可能かつ高精度に血液診断可能な技術は未だ存在しない。そこで、磁気微粒子の磁化率低下を利用した超高感度分析法であるIMR技術および血液検体を用いて、Aβ (1-40, 1-42), total tau (t-tau), リン酸化tau (p-tau) の検出を試みた。健常者14例 (64.9±7.2歳), MCI due to AD患者6例 (71.5±9.9歳), およびAD患者7例 (74.3±6.4歳) の血漿中Aβ (1-40, 1-42), t-tau, p-tau濃度を、抗体付加磁気微粒子を用いて測定した。結果、健常者vs MCI (特に、Aβ1-40: AUC 0.82, 感度83%, 特異度76%, p-tau: 0.85, 83%, 69%), 健常者vs AD (特に、Aβ1-40: 0.97 100%, 93%, Aβ1-42: 0.99, 100%, 93%) において高い弁別性能を確認した。本法は、かつてないほど簡便で低侵襲かつ信頼性の高いADの診断ツールになりうる。

016 AD continuum における THK-5351 の集積とアミロイド集積との関連の検討

竹中 章倫, 加藤 隆司, 岩田 香織, 新畑 豊, 倉坪 和泉, 本田 愛, 遠藤 英俊, 伊藤 健吾, 中村 昭範, MULNIAD Study Group

国立長寿医療研究センター

【目的】THK-5351 (THK) はタウとMAO-Bに結合するPET用薬剤であり、アルツハイマー病 (AD) において、その集積はタウ蓄積と神経変性に関連するとされている。アミロイド蓄積はタウ蓄積が新皮質に広がる引き金を引くと考えられているため、本研究は、認知機能正常 (CN) からアルツハイマー型認知症 (ADD) までのAD continuumの中で、PiBとTHKの集積に領域特異的な関連性があるかを検討することを目的とした。【方法】対象は、CNn (CN, PiB陰性) 40例, CNp (CN, PiB陽性) 11例, Pt (ADD及びMCI, PiB陽性) 17例の計68例 (74.6±5.2歳)。THK, PiBのPETデータからSUVR画像を作成し、AAL標準脳アトラスを用いて皮質平均SUVR値 (mcSUVR), 及び、脳の各領域毎のSUVR値を算出した。THKとPiBとの相関関係を、年齢を調整変数としてSPSSを用いて解析した。【結果】対象者全例における解析では、PiBとTHKのmcSUVR値間には、有意な相関 (r=0.37, p=0.002) が認められた。また、多くの個別脳領域でも有意な相関が認められ、特に後頭葉、左側頭葉下部では中等度以上の相関が認められた (r>0.5, p<0.001)。群別の下位解析では、CNp群では全ての領域において有意な相関は認めなかったが、Pt群では、海馬、後頭葉、側頭葉下部、頭頂葉下部で有意な相関が認められた (r>0.5, p<0.05)。【結語】THKとPiBの集積度の間には、領域依存的な相関関係があり、特にAD continuumのMCI以降の臨床期においてその関連が強くなると考えられた。

017 Logopenic 型進行性失語症患者における臨床症状とアミロイド・タウ PET との関連

武田 景敏¹⁾, 竹内 潤¹⁾, 齊藤 明奈¹⁾, 河邊 譲治²⁾,
和田 康弘³⁾, 馬渡 彩³⁾, 神母坂 あみ³⁾, 土居 久志³⁾,
渡辺 恭良³⁾, 北村 聡一郎⁴⁾, 島田 斉⁴⁾, 樋口 真人⁴⁾,
須原 哲也⁴⁾, 伊藤 義彰¹⁾

¹⁾大阪市立大学医学部神経内科, ²⁾核医学, ³⁾理化学研究所生命機能科学研究センター, ⁴⁾量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部

【目的】Logopenic 型進行性失語症 (LPA) は緩徐進行性の失語を主徴とし、背景病理の 50~80% はアルツハイマー病 (AD) と言われている。我々は LPA 患者のアミロイド、タウ PET の脳内集積の特徴と臨床症状との関連について検討した。【方法】対象は LPA 患者 4 名 (70.5±13 歳)、AD 患者 6 名 (69.7 歳±12 歳)、健常者 12 名 (71.8 歳±8.7 歳)。本研究は倫理委員会より承認を得て、全被験者に書面で同意を得た。¹¹C-PiB, ¹¹C-PBB3 および ¹⁸F-FDG PET を施行し、小脳皮質を参照領域とした Standard Uptake Value Ratio (SUVR) 画像を作成した。さらに大脳皮質に設定した関心領域 (ROI) における SUVR 値を各群で比較した。また LPA 患者と AD 群でのタウ蓄積の分布の違いを Jack knife 法を用いて検討した。【結果】LPA 患者は 4 例中 2 例で、視覚評価でアミロイド陽性を認めた。PBB3 SUVR は全例各 ROI 平均で健常者より高い傾向を示した。Jack knife 検定ではアミロイド陽性の LPA において角回を含む左頭頂葉の領域に有意な PBB3 の集積を認めた。FDG SUVR は全例で優位半球の頭頂葉から側頭葉にかけて低下を認め、アミロイド陽性例、陰性例で差は認めなかった。【結論】LPA 2 例で背景病理に AD 関連病理が疑われた。アミロイド陰性例においても健常者と比較して高い PBB3 集積を認め、タウ病理の関連が示唆された。またアミロイド陽性例ではタウ病理は AD と比較して角回周辺に著明で臨床症状への関与が示唆された。

019 日本人剖検脳における加齢性変化の程度と拡がり 三室 マヤ, 赤木 明生, 宮原 弘明, 岩崎 靖, 吉田 眞理 愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】日本人における加齢性変化の出現および伸展について、病理学的に検討した。【対象と方法】対象は 2015 年に当施設で神経学的検索を行った 42 例 (29-96 歳, 平均死亡年齢 70.0 歳。病理診断: 神経変性疾患 32 例, 感染症 4 例, 脳血管障害 3 例, 腫瘍 2 例, 主病変なし 4 例)。各症例のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、通常染色, Gallyas 染色, 免疫染色を施行し、病理学的に検討した。【結果】平均脳重 1,257.7 g。42 例中 40 例に神経原性変化 (AT8I-II 22 例, III-IV 14 例, V-VI 4 例), 8 例に嗜銀顆粒 (Saito stage I 4 例, II 4 例), 33 例に老人斑およびアミロイドアンギオパチー (老人斑 CERAD A 8 例, B 8 例, C 4 例, アミロイドアンギオパチー 19 例), 5 例にレビー小体 (脳幹型 2 例, 辺縁型 1 例, 新皮質型 2 例) を認めた。年齢別でみると、神経原性変化 0 の症例は平均 36.5 歳, I-II 68.7 歳, III-IV 73.1 歳, V-VI 82.8 歳, 嗜銀顆粒 I の症例は平均 71.8 歳, II は 84.3 歳, 老人斑 CERAD 0 の症例は平均 64.2 歳, A 72.3 歳, B 77.6 歳, C 81.8 歳であった。【考察】本検討では、タウは比較的早期より高頻度に出現するが、アミロイドより緩徐に伸展する傾向にあった。

018 Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan

Kenji Sakai¹⁾, Mitsuharu Ueda²⁾, Akira Tamaoka³⁾,
Mikio Shoji⁴⁾, Yukio Ando²⁾, Masahito Yamada¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University, ²⁾Department of Neurology, Kumamoto University, ³⁾Department of Neurological Medicine, University of Tsukuba, ⁴⁾Department of Neurology, Hirosaki University

Objective: A nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhage (CAA-related ICH) and CAA-related inflammation/vasculitis (CAA-ri) was conducted in Japan. Methods: We collected total number and clinical features of the patients with CAA-related ICH and CAA-ri who visited the hospitals between January 2012 and December 2014. Results: 2,348 departments out of 4,657 responded to the questionnaire (response rate: 50.4%). Returned total numbers of the patient with CAA-related ICH and CAA-ri were 1,338 and 61, respectively. The estimated numbers of patients with CAA-related ICH and CAA-ri were 5900 (95% CI, 4,800 to 7,100) and 170 (95% CI, 110 to 220), respectively. Details of information of 474 patients with CAA-related ICH were as follows: (1) 78.4 years as average of age at onset; (2) female predominance; and (3) the most frequent hematoma in the frontal lobe. Sixteen cases with CAA-ri were characterized by (1) the median age of 75 years at onset, (2) cognitive impairment and headache as the most frequent initial manifestations. Conclusions: We estimated numbers of patients with CAA-related ICH and CAA-ri in Japan.

020 Proximity Ligation Assay による Aβ₁₋₄₂ オリゴマーの検出

細井 千尋, 塚越 かおり, 池袋 一真

東京農工大学大学院工学府生命工学専攻

【目的】Aβ は切断部位の違いに応じて長さの異なる分子種が存在するが、その違いが Aβ オリゴマーの持つ神経毒性に与える影響は明らかでない。我々は Proximity ligation assay (PLA) による Aβ₁₋₄₂ 特異的な検出系を開発している。PLA は 2 種のリガンドが同一分子に結合した場合にのみ検出シグナルが得られる手法である。Aβ の分子種の同定まで含めたオリゴマー解析を目指し、開発した PLA 法をウェスタンブロット (WB) と組み合わせ (WB-PLA)、Aβ₁₋₄₂ オリゴマーの検出を試みた。【方法】Aβ₁₋₄₂ の N 末端, C 末端を認識する抗体およびオリゴマー結合アプタマーに DNA プロローブを直接標識し、PLA 用のリガンドを作製した。Aβ モノマーまたはオリゴマーを SDS-PAGE により分離後、ニトロセルロース膜に転写した。作製した DNA 標識抗体を用いて PLA を行った。【結果・考察】N 末端認識抗体を用いた WB では Aβ モノマーおよびオリゴマーが検出された。PLA では Aβ₁₋₄₂ モノマーおよびテトラマーまでの低分子量オリゴマーが検出できた。我々が報告している Aβ オリゴマー結合アプタマーは、高分子量 Aβ オリゴマーの構造を認識して結合することが示されている。このアプタマーと抗 Aβ 抗体を組み合わせた WB-PLA による、高分子量 Aβ オリゴマーの検出結果についても本発表にて議論する。

021 血中アミロイドβ蛋白 (Aβ) オリゴマ除去システム：血漿成分分画器を用いて

齋藤 優太¹⁾, 小早川 萌²⁾, 坂田 美和²⁾, 川口 和紀²⁾, 川地 宏志⁵⁾, 大橋 徳巴⁵⁾, 比企 能之^{2),6)}, 加藤 政雄⁴⁾, 長谷川 みどり³⁾, 湯澤 由紀夫³⁾, 北口 暢哉²⁾

¹⁾藤田医科大学 (藤田保健衛生大学) 大学院保健学研究所, ²⁾藤田医科大学医療科学部臨床工学科, ³⁾藤田医科大学腎内科, ⁴⁾藤田医科大学病院臨床検査部血液浄化センター, ⁵⁾大垣市民病院, ⁶⁾鳴海クリニック

【目的】我々は、血中Aβ除去により脳内Aβを血中へ湧出させるというアルツハイマー病の治療システムの創製を目指している。今までにAβモノマーを除去する血液浄化療法を創製してきたが、このシステムではAβオリゴマはあまり除去されないことがわかってきた。そこで、血中Aβオリゴマを除去するシステムの構築を開始した。本検討では、二重濾過膜血漿交換療法 (DFPP) において血中高分子蛋白の分離除去に用いられている血漿成分分画器 (血液透析膜より細孔径が大きい) を用いた。【方法】血漿成分分画器は、アルブミンの篩係数が0.60のMembrane-A、0.96のMembrane-Bを用い、AβオリゴマはIBLのELISAキットを用いて測定した。

1) *in vitro* 実験: Aβオリゴマを含有するヒト血漿 (プール) を Membrane-A (n=3) および Membrane-B (n=6) を用いて全濾過で循環させた。

2) *Human study*: DFPP を施行する患者 (2例) の回路中から施行前、1時間目、施行後に血液を採取した。【結果】1) *in vitro* 実験: プール中のAβオリゴマ濃度は60分間の循環でどちらのデバイスでも約80%以上低下し、中空糸内腔には循環前のAβオリゴマ量の約90%が集積されていた。

2) *Human study*: 全身循環血液中のAβオリゴマの濃度は、各DFPPの終わりではほぼゼロに減少しており、次のDFPP開始時までにAβオリゴマ濃度が上昇することも観察された。【結論】大きな細孔径をもつ血漿成分分画器は、血液からAβオリゴマを効果的に除去させることができた。

023 複数キネシン分子モーターによる協同的なアミロイド前駆タンパク質輸送

林 久美子

東北大学工学研究所

アミロイド前駆タンパク質 (APP) は分子モーター kinesin-1 によって輸送される。本研究ではマウス海馬ニューロンを用いて APP 小胞の軸索輸送を調べた。私たちのこれまで開発してきた小胞輸送の非侵襲力測定法^{1,2}を用いて、分子モーターが APP 小胞を輸送する際に出す力を調べた。この力の値から APP 小胞を協同で運ぶ分子モーターの数が推定できる。APP 小胞は複数の分子モーターに協同輸送されることで安定した輸送を実現していると考えられる。

私たちの先行研究 (シナプス小胞前駆体輸送)³では非侵襲力測定法から輸送力の弱まりが輸送を担う分子モーター数低下に起因することがわかった。このように小胞を協同輸送する分子モーターの数は輸送の健全度を表す。神経疾患で生じる軸索輸送障害でも分子モーター数が重要な物理パラメータとなると考えている。

1. プレスリリース (日本医療研究開発機構, 東北大学)

https://www.amed.go.jp/news/release_20180119-01.html

2. *academist Journal* 神経細胞軸索輸送は、たくさんの分子モーターで運ぶお神輿輸送だった! 林久美子 <https://academist-cf.com/journal/?p=6959>

3. Non-invasive force measurement reveals the number of active kinesins on a synaptic vesicle precursor in axonal transport regulated by ARL-8. *K. Hayashi, et al., and *S. Niwa, *Physical Chemistry Chemical Physics* 20: 3403-3410 (2018).

022 アミロイドβ凝集阻害機構のカフェ酸誘導体をツールとした分光学的解析

上井 幸司¹⁾, 坂本 和¹⁾, 久米田 博之^{2),3)}, 杉浦 亜美¹⁾, 田口 莉帆¹⁾, 関 千草¹⁾, 中野 博人¹⁾, 馬渡 康輝¹⁾, 徳楽 清孝¹⁾

¹⁾室蘭工業大学大学院工学研究科, ²⁾北海道大学大学院先端生命科学院, ³⁾北海道大学国際連携研究教育局ソフトウェアグローバルステーション

【目的】アミロイドβ (Aβ) の毒性オリゴマーへの凝集はアルツハイマー病 (AD) 発病の初期段階に関与するとされているため、Aβオリゴマーの形成の阻害は、AD予防の有望な戦略であると考えられる。ところが、オリゴマー・阻害剤複合体の詳細な構造解析は不明なところが多い。そこで本研究では、異なるAβ凝集阻害活性を示す2種のカフェ酸誘導体とAβの相互作用を核磁気共鳴 (NMR) 法により検討した。【方法】ロスマリン酸 (RA) およびカフェ酸ペンチルエステル (C5) のAβ凝集への影響をチオフラビン T (ThT) 法により検討し、これに基づき NMR 測定条件を調整後、Aβと阻害剤の相互作用を NMR 法により検討した。【結果及び考察】RA と Aβ の共存溶液の飽和移動差 (STD)-NMR スペクトルを測定した結果、シグナル強度はオフレゾナンススペクトルのわずかなパーセントに過ぎず、RA は Aβ と極めて弱く結合、または不溶性のオリゴマーと結合することが示唆された。また、相対的相互作用強度を計算した結果、主に芳香族部位で結合することが示唆された。これに対して、C5 と Aβ の共存溶液ではシグナルの強度はオフレゾナンススペクトルの 40 パーセントに程度であり、C5 は Aβ モノマーあるいは可溶性オリゴマーと結合することが示唆された。また、相対的相互作用強度の計算から、主にアルキル側鎖で結合することが示唆された。

024 アミロイドβを分解する短鎖ペプチドの発見

中村 里菜^{1),2)}, 幡川 祐資³⁾, 谷口 将濟³⁾, 小西 元美³⁾, 齊藤 源顕²⁾, 秋澤 俊史^{1),2)}

¹⁾O-Force 合同会社, ²⁾高知大学医学部薬理学研究室, ³⁾摂南大学

我々は Tob1 タンパク質由来の短鎖ペプチドが酵素活性を示すことを見出している。このような酵素活性を有する短鎖ペプチドを Catalytide と名付けた。本研究では Catalytide の性質及びアルツハイマー治療薬開発につながるアミロイドβに対する酵素活性について報告する。基質として、可溶性Aβ42 (a-Aβ42) 及び本研究室で合成した個体のAβ42 (s-Aβ42) を用いた。Catalytide として JAL-TA9 (YKGSGRMI), 中間領域である GSGFR 及びその変異体を用いた。s-Aβ42 及び a-Aβ42 に対して JAL-TA9, GSGFR 及び GSGHR が切断活性を有することが、明らかとなった。これらの切断点を解析した結果、凝集の核と報告されている中間領域に多くの切断点が認められた。さらに、興味深いことに s-Aβ42 により多くの切断点が確認できた。またこれらの Catalytide は、セリンプロテアーゼ阻害剤によって酵素活性が阻害されることから、セリンプロテアーゼ様酵素活性を有していることが明らかとなった。考察一般的に酵素活性はタンパク質特有の性質だと考えられているが、低分子ペプチドでも酵素活性を有することが明らかとなった。今回の検討より、Catalytide はアルツハイマーの治療薬の開発につながると考えられる。また、低分子であるため親和性及び膜透過性の向上や生体内酵素に対する耐性を目的とした Catalytide 変異体やキメラペプチドの作成が容易であり今後様々な応用展開が考えられる。

025 アミロイドβを分解する酵素ペプチド(Catalyotide)の同定

秋澤 俊史^{1),2)}, 中村 里菜^{1),2)}, 幡川 祐資³⁾, 谷口 将済³⁾,
小西 元美³⁾, 齊藤 源顕²⁾

¹⁾O-Force 合同会社, ²⁾高知大学医学部薬理学研究室,
³⁾摂南大学

現在まで加水分解酵素活性を有するペプチドに関する報告は見当たらないし、また、そのようなペプチドは存在しないと考えられていた。我々は、Tob/BTG ファミリー蛋白質由来の合成フラグメントペプチドに加水分解酵素活性があることを明らかにし、Catalyotide (Catalytic peptide) と名付けている。さらに興味深い事に、Catalyotide はアミロイドβを分解する事が判明した。本研究ではCatalyotide のスクリーニングから同定までについて報告する。試料ペプチドは合成ペプチドを用いた。スクリーニングは、組換え体マトリックスメタロプロテアーゼ-7 (r-MMP-7) の活性化を指標に行った。酵素活性の同定はMMP-7およびアミロイドβフラグメントペプチドの分解を指標におこなった。Tob1およびANA/BTG3のBoxA由来の9残基のペプチドに加水分解酵素活性があることを見出した。さらに興味深い事に、これらのCatalyotideはアミロイドβを分解する事が判明した。高齢化社会において、アルツハイマー病は医療分野ばかりでなく深刻な社会問題となっている。精力的な研究に関わらず、現在のところアルツハイマー病の根本的な治療薬の開発は困難を極めている。我々の発見したCatalyotideは短鎖ペプチドで変異体も含め化学合成が極めて容易であり、アミロイドβを分解するペプチド性治療薬の開発に繋がる事が期待できる。Catalyotideのアミロイドβ分解活性は、共同研究者の中村が報告する。

027 In vitroにおいてシロスタゾールはβアミロイドのオリゴマー化を抑制する

所澤 任修¹⁾, 小口 達敏¹⁾, 辻 まゆみ²⁾, 矢野 怜¹⁾,
木内 祐二²⁾, 小野 賢二郎¹⁾

¹⁾昭和大学内科学講座神経内科学部門, ²⁾昭和大学薬理学講座医科薬理学部門

アルツハイマー型認知症(AD)は認知症の大部分を占め、完治困難な疾患である。ADに対する治療薬において、最も使用されているアセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害薬は、症状の限定的改善のみに留まっている。これまでのADの研究開発は、神経変性すなわちADの進行を遅延させるための疾患修飾性治療法(DMT)が注目されてきた。ADの病因には、細胞内の微小管結合タンパク質であるタウの凝集による神経脱落(神経原線維性変化)と、細胞外にアミロイドβ蛋白(Aβ)が沈着する老人斑がある。特に、Aβの蓄積の過程で生じるオリゴマーが主要な病因関連物質と想定されている。それゆえ、Aβのオリゴマー化抑制は、AD患者にとり有効な治療となりうる。シロスタゾール(CSZ)は、抗血小板薬であるが、AChE阻害薬を投与しているAD患者へのCSZ併用は、認識機能低下を抑制し、認知症の進行予防に有効であることが示されている。今回、Aβ凝集作用に対するCSZの作用をチオフラビンTおよび光誘導架橋法で測定した。さらに、透過電子顕微鏡にてAβの形態を観察した。CSZはAβ1-40およびAβ1-42ともに凝集を抑制した。また、CSZによるAβオリゴマー化の形成抑制が観察された。本結果より、CSZが、認識機能低下を抑制する機序の1つとして、Aβの抗オリゴマー化作用が考えられた。

026 APPswe/PS1dE9 マウスにおけるガランタミンの超早期治療の有効性

齋藤 太郎¹⁾, 久原 真¹⁾, 横川 和樹¹⁾, 蒲生 直希¹⁾,
藤倉 舞¹⁾, 眞部 健郎¹⁾, 岩原 直敏¹⁾, 松下 隆司¹⁾,
松村 晃寛¹⁾, 鈴木 秀一郎¹⁾, 川又 純¹⁾, 鈴木 紘美¹⁾,
江本 美穂²⁾, 藤井 博匡³⁾, 下濱 俊¹⁾

¹⁾札幌医科大学医学部神経内科, ²⁾北海道医療大学, ³⁾北海道医療大学がん予防研究所

【目的】ガランタミンは、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用とニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に対するallosteric potentiating ligand作用を持つ薬剤であり、本研究では、Alzheimer病(AD)モデルマウスに対してガランタミンを用いた超早期治療介入の有効性を明らかにすることを目的とした。【方法】APPswe/PS1dE9 (APdE9) マウスを用いて、経口でガランタミンを投与した。投与は1) 生後3~9ヶ月、2) 生後6~9ヶ月とした。投与期間終了後、行動記憶評価として novel objective recognition test (NOR) を施行した後、EPR imaging法により脳内酸化ストレス動態を画像評価し、実験終了後に脳を摘出し、免疫組織染色を行った。【結果】NORでは、recognition indexが両投与群で、非投与群と比較して有意差をもって改善を認めた。6E10によるAβの免疫染色では、Aβの沈着量が両投与群で、非投与群と比較して有意差をもって減少していた。Iba1の免疫染色では、Aβと同様な傾向が認められた。また、EPR imaging法を用いた脳内酸化ストレスの評価では、生後3~9ヶ月投与群で、非投与群と比較して脳内酸化ストレスが抑制されている傾向にあった。【結論】我々はADモデルマウスにおいて発症前からのガランタミン投与が有効であることを明らかにした。以上の結果は、家族性ADであっても発症前に治療介入を行うことにより、発症の遅延や病態進行の抑制が可能であることを示唆している。

028 アミロイド斑蓄積のseedとして働く可溶性Aβオリゴマーの同定

箱崎 真結^{1),2)}, 仲 泰史¹⁾, 田尻 智也¹⁾, 深山 正久²⁾,
橋本 唯史^{1),3)}, 岩坪 威^{1),3)}

¹⁾東京大学大学院医学系研究科神経病理学, ²⁾東京大学大学院医学系研究科人体病理学, ³⁾東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学

<目的>アルツハイマー病(AD)の神経病理学的特徴は、細胞外にアミロイドβ(Aβ)からなる老人斑が蓄積することにある。従来の知見から、Aβ凝集の核(seed)となり、アミロイド斑蓄積を誘発するAβ分子種の存在が予測されているが、その本態は明らかでない。本研究では、脳内の可溶性Aβから、seedとなる分子種を同定することを目的とした。

<方法>アミロイド斑が多量に蓄積した高齢(18ヶ月齢以上)APP tgマウス脳のトリソ可溶画分をゲルろ過クロマトグラフィーで分離し、Aβを含む画分を10ヶ月齢のAPP tgマウス脳海馬に接種した。4ヶ月後脳組織を免疫組織化学的に解析し、Aβ蓄積を評価した。

<結果>高齢APP tgマウス脳トリソ可溶画分中には、200 kDa以上(Peak 1 Aβ)、50-60 kDa (Peak 2 Aβ)、10-20 kDa (Peak 3 Aβ)の分子量の異なる3種類のAβ分子種が存在した。Peak 1 AβをAPP tgマウス脳海馬に接種すると、海馬と付近の白質に特異な帯状のAβ蓄積が誘発されたが、Peak 2 Aβ、あるいは野生型マウス由来の200 kDa以上の画分の接種により同様のAβ蓄積は誘発されなかった。

<考察>アミロイド斑が蓄積したAPP tgマウス脳から、Aβ蓄積のseedとして働く高分子量の可溶性Aβオリゴマー(Peak 1 Aβ)を同定した。Peak 1 Aβは、AD脳病理におけるアミロイド斑の時空間的な拡大に、重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

029 分子内ジスルフィド結合形成によるアミロイドβの毒性コンホメーションの制御

松島 由佳¹⁾, 村上一馬¹⁾, 花木 瑞穂¹⁾, 栗野 達也²⁾, 高部 圭司²⁾, 柳田 亮³⁾, 入江 一浩¹⁾

¹⁾京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻, ²⁾京都大学大学院農学研究科森林科学専攻, ³⁾香川大学農学部

【目的】アミロイドβ 42 (Aβ42) は、22, 23 番目でターン構造をもつ毒性コンホマーを形成することにより、高い凝集性および神経細胞毒性を示す¹⁾。その際、Y10 と M35 の接近により惹起されるラジカル産生が、毒性発現に寄与することも明らかになっている²⁾。本研究では毒性コンホマーを特異的に認識する抗体や核酸試薬の開発に向けて、分子内ジスルフィド結合形成による各種毒性配座固定アナログの合成を目的とした。【方法】Aβ42 の 2 残基を、Cys または homoCys に置換したペプチドを固相合成し、DMSO 酸化により分子内ジスルフィド結合を形成させた。今回、4 種のペプチド [A21homoCys, V24C-Aβ42 (1), F19C, A30homoCys-Aβ42 (2), Y10C, M35homoCys-Aβ42 (3), V12C, G33C-Aβ42 (4)] を合成し、Th-T 試験、Western blot 法および透過型電子顕微鏡観察により凝集性を、MTT 試験により SH-SY5Y 細胞に対する神経細胞毒性を調べた。【結果と考察】毒性コンホマーを模した 1 および 4 は凝集性が高く、野生型 Aβ42 と同様に神経細胞毒性を示した。また、Aβ42 のフィブリル構造を模した 2 は野生型 Aβ42 と同様のフィブリルを形成し、毒性をほとんど示さなかった。さらに、ラジカル産生に重要な Y10 と M35 で架橋した 3 の凝集性および毒性は非常に低かった。以上より、1 および 4 は抗体や核酸医薬を開発する上で有用なモデルになりうる。

1) *ChemBioChem* 2009, 10, 287-95; 2) *ChemBioChem* 2007, 8, 2308-14.

031 Expression of APP770 in normal and Alzheimer's disease brains

早崎 華¹⁾, 由留木 裕子¹⁾, 桑原 宏子²⁾, 渡辺 正仁¹⁾

¹⁾関西福祉科学大学保健医療学部リハビリテーション学科, ²⁾大阪医科大学

Deposition of amyloid beta (Aβ) protein in the brain is closely associated with Alzheimer disease (AD). In addition to Ab deposition in the brain parenchyma, deposition of Aβ in cerebral microvascular walls, termed cerebral amyloid angiopathy, is observed in more than 80% of AD individual. Aβ is derived from the transmembrane amyloid precursor protein (APP). APP770 expressed brain endothelial cells is a differently spliced APP mRNA isoform from neuronal APP695. Expression of APP770 in the brains is uncertain. We, therefore, localization of APP770 and Aβ in normal human and AD brains was investigated by immunohistochemistry. Normal brain showed no Aβ immunoreactivity throughout the brain observed except for the vascular endothelium. In AD brain, Aβ positive was found in cerebral microvascular walls and amyloid plaques. The APP770-positive was found in astrocytes surrounding microvessels and amyloid plaque in addition to the vascular endothelium in AD brain. These results suggests that APP770 and astrocyte may also play an important role in deposition of Aβ in the vascular endothelium and amyloid plaque.

030 天然物によるアミロイドβの毒性オリゴマー形成阻害機構

村上一馬¹⁾, 吉岡 卓也¹⁾, 堀井 詩織¹⁾, 花木 瑞穂¹⁾, 緑川 諭弘²⁾, 谷脇 慎治²⁾, 郡司 祐樹²⁾, 赤木 謙一³⁾, 川瀬 泰司⁴⁾, 廣瀬 賢治⁴⁾, 入江 一浩¹⁾

¹⁾京都大学農学研究科食品生物科学専攻, ²⁾アルプス薬品工業, ³⁾医薬基盤・健康・栄養研究所, ⁴⁾日本ウオーターズ

【目的】Aβ42 の凝集は、低分子のオリゴマーが生成する核形成過程と、それに続いてアミロイド線維を生成する線維伸長過程からなることから、初期の核形成過程は毒性緩和のターゲットである。当研究室では、抑肝散の構成生薬であるチョウトウコウから、核形成過程のみを阻害するウンカリン酸 C (UA-C) を初めて同定し、阻害活性に 28 位カルボキシ基と 27 位フェルラ酸部分が重要であることを明らかにした¹⁾。本研究では、UA-C のオリゴマー化阻害機構を分子レベルで解析するとともに、アルツハイマー病予防に有効な生薬中の阻害物質を対象を拡大して、本機構を詳細に検証した。【方法】HFIP 処理した Aβ42 ならびに UA-C の 27, 28 位誘導体、セキセツソウに含まれるアシアチン酸、ダイオウに含まれるレインを用いて、凝集能は連続 Th-T 法、2 次構造は CD スペクトルにより、相互作用するアミノ酸の同定は SOFAST HMQC (¹H-¹⁵N NMR) により、オリゴマー形成能は IM-MS (イオンモビリティ質量分析) でそれぞれ調べた。【結果と考察】UA-C は 28 位カルボキシ基と Aβ42 (特に 1-3 量体) の塩基性アミノ酸残基間のイオン結合を介して、βシート形成を抑え、4 量体以上の毒性オリゴマー化を阻害していることが判明した。また UA-C 以外の化合物においては、カルボキシ基が核形成期の阻害に、平面構造が線維伸長期の阻害にそれぞれ寄与していることが明確になった。1) Yoshioka, T. et al., *J. Nat. Prod.* 2016, 79, 2521.

032 γセクレターゼのエクソサイトでの認識機構

福森 亮雄^{1,2)}, 丸山 理気³⁾, 里 直行^{1,2)}, 舟本 聡⁴⁾, 工藤 喬³⁾, Harald Steiner^{5,6)}

¹⁾国立長寿医療研究センター分子基盤研究部認知症病態解析室, ²⁾大阪大学大学院医学系研究科連携大学院加齢神経医学, ³⁾大阪大学キャンパスライフ健康支援センター健康管理部門精神科, ⁴⁾同志社大学生命医科学部生命科学システム学科, ⁵⁾Biomedical Center-BMC, Metabolic Biochemistry, Ludwig Maximilians University Munich, ⁶⁾German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE)-Munich

アルツハイマー病の脳に蓄積するアミロイドβは、アミロイド前駆体蛋白 (APP) の C99 断片 (APP-C99) がγセクレターゼ切断を受け産生される。この切断を詳しくみると、基質である APP-C99 はまずエクソサイト (ES) と呼ばれる基質結合部位に結合し、その後触媒部位に運ばれて切断される。γセクレターゼの ES での基質の認識のメカニズム詳細はあまりわかっていない。今回、我々は、APP-C99 で報告した主な ES 結合部位を欠損する APP 由来の基質 APP-C83 の基質認識を調べた。部位特異的光親和性クロシリンク実験により、この APP-C83 もエクソサイト構成分子とインターアクトするが、異なるアミノ酸部位でインターアクトすることを見つけた。このことから、エクソサイトでの基質認識は柔軟性があることが分かった。その一方で、我々はこのエクソサイトでの基質認識をすり抜けるポイントミューテーション Q15W を見つけた。さらに、APP 基質結合ペプチドの添加も C99 の ES への結合を阻害した。以上の結果は、γセクレターゼの ES での基質認識は大きな分子変化には柔軟性があるものの、ある局所的な小さな立体構造の変化により阻害され、さらに C99 の ES 結合を阻害する化合物が Aβ 産生を選択的に低下させる治療戦略となる事を示唆する。

033 Iron-treatment enhances γ -secretase activity and inhibits amyloid deposition

鄒 鶴^{1),2)}, 沈 雪峰²⁾, 藤田 融²⁾, 菊池 光太²⁾,
Arshad Noorani¹⁾, Sadequi Islam¹⁾, 駒野 宏人²⁾,
道川 誠¹⁾

¹⁾名古屋市立大学医学部病態生化学分野, ²⁾岩手医科大学薬学部神経科学分野

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the formation of extracellular amyloid plaques containing the amyloid β -protein ($A\beta$) within the parenchyma of the brain. $A\beta_{42}$ is considered to be the key pathogenic factor of AD. Iron deposition is found abundantly in the amyloid plaques of AD patients; however, whether iron intake exacerbates amyloid deposition in vivo is unknown. Here we treated the AD model mice with iron ion containing water and found that amyloid deposition in the brain was significantly inhibited, which was also accompanied by the decrease of iron deposition. The iron treatment did not change the overall level of iron in the brain or in the serum. Interestingly, $A\beta_{40}$ generation was significantly increased by iron treatment in human amyloid precursor protein (APP) overexpressing fibroblasts, whereas $A\beta_{42}$ generation did not change, which led to a decreased $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio. Because $A\beta_{40}$ inhibits amyloid formation both in vitro and in vivo, our results suggest that iron may selectively enhance $A\beta_{40}$ generation and inhibit the amyloid deposition via decreasing the $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio. Thus, iron supply may be used as a novel treatment for preventing AD.

035 γ セクレターゼ切断産物 p3-Alc β ペプチドの加齢および AD 発症による産生変化

羽田 沙緒里¹⁾, 木村 彩乃¹⁾, 木村 展之²⁾, 池内 健³⁾,
春日 健作³⁾, 藁谷 正明⁴⁾, 西村 正樹⁵⁾, 鈴木 利治¹⁾

¹⁾北海道大学大学院薬学研究院, ²⁾国立長寿医療研究センター, ³⁾新潟大学脳研究所, ⁴⁾東松戸病院, ⁵⁾滋賀医科大学神経難病研究センター

【目的】神経細胞に主に発現する I 型膜タンパク質 Alcadin (Alc) は、ヒトでは Alc α , Alc β , Alc γ のファミリー分子からなる。Alcadin は、APP の α セクレターゼと γ セクレターゼによって切断されることにより、p3-Alc ペプチドを細胞外に分泌する。これまでに Alc α から分泌される p3-Alc α の定量解析を行い、AD 発症に伴い p3-Alc α の量的・質的な産生変化が起こることを明らかにしてきた。本研究では Alc β から分泌される p3-Alc β の加齢および AD による産生変化を検証した。【方法】 γ セクレターゼ切断サイトの違いによるアミノ酸数の異なる二種類 p3-Alc β ペプチドをそれぞれ特異的に定量可能な sELISA 系を確立した。カナクイザルの年齢別サンプルおよび AD 患者・non AD のヒト脳脊髄液サンプルを用いて、p3-Alc β の定量解析を行った。【結果】カナクイザルの脳脊髄液中では加齢に伴い p3-Alc β が減少することが明らかとなった。さらに AD 患者の脳脊髄液中の p3-Alc β の定量解析を行った結果、p3-Alc α とは異なり AD 患者では p3-Alc β 量が有意に少なかった。【考察】加齢および AD 発症によって p3-Alc β 量が減少する原因として、前駆体タンパク質の存在量の減少が考えられる。p3-Alc β には神経細胞保護的作用があることが示唆されていることから、p3-Alc β の減少が AD 発症に関わっている可能性や、p3-Alc β の AD の新たな治療薬としての有用性が示唆される。

034 神経細胞興奮が β -amyloid precursor protein (APP) processing へ及ぼす影響

石黒 敬信¹⁾, 春日 健作¹⁾, 斎藤 健智¹⁾, 目崎 直実^{1),2)},
三浦 健^{1),2)}, 小野寺 理²⁾, 池内 健¹⁾

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

【目的】アルツハイマー病においてニューロンネットワークの異常興奮性と認知機能低下、神経活動亢進と $A\beta$ 産生の関連性が指摘されている。グルタミン酸による持続的な神経興奮が APP processing に及ぼす影響について培養細胞を用いて検証した。【方法】ラット大脳皮質初代神経細胞 (胎生 17 日) を用いた。培養開始 14 日目に薬剤添加実験を行った。APP C-terminal fragment (APP-CTF) の評価及び β 切断阻害の影響を検証するため、 γ -あるいは β -secretase 阻害薬による前処置を行った後、グルタミン酸 (0.1 μ M-100 μ M) を添加した。各々の条件で回収した細胞溶解液について、ウエスタンブロット法により全長型 APP 及び APP-CTF の発現を解析した。神経活動亢進は early growth response protein 1 (EGR-1) の発現により評価した。【結果】グルタミン酸 100 μ M では添加後 2 時間で神経活動の亢進とともに全長型 APP の発現低下及び APP-CTF の発現増加が見られた。グルタミン酸 0.1 μ M では神経活動の亢進が 24 時間持続しており、全長型 APP の発現低下及び APP-CTF の発現増加を認めた。この APP-CTF は β -secretase 阻害剤添加により消失した。【考察】高濃度グルタミン酸による短時間の神経活動亢進は APP processing の促進をもたらし、低濃度グルタミン酸による長時間の神経活動亢進は β CTF、可溶性 APP β , あるいは $A\beta$ 依存性である可能性が示唆された。

036 Glycosylation deficiency of nicastrin induces cleavage defect of γ -secretase

モニル ムザマン モハマド¹⁾, 延原 美香¹⁾, 石原 聖子¹⁾,
東出 英和²⁾, 舟本 聡¹⁾

¹⁾同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学, ²⁾同志社大学大学院脳科学研究科

Nicastrin (NCT) is the only subunit of γ -secretase complex which is glycosylated and play important role in γ -secretase activity by interacting with catalytic subunit presenilin. However, the role of NCT glycosylation on γ -secretase activity and substrate specificity is not known. We examined the effect of NCT glycosylation on γ -secretase activity and substrate specificity in glycosylation mutant CHO Lec-1 cells which lack glycosyltransferase-I thus N-glycan on NCT are all oligomannose type. We reported that CHO Lec-1 reduced γ -secretase activity in both cell-based and biochemical assays, and that CHO Lec-1 preferentially reduced amyloid- β generation. Endogenous level of γ -secretase complex, subcellular distribution of γ -secretase subunits and the level of functional γ -secretase complex were remain unchanged in mutants. Coimmunoprecipitation study revealed that mutant γ -secretase could recognize substrate as well as parental γ -secretase. Our data suggests that thorough glycosylation of NCT is critical for enzymatic activity of γ -secretase.

037 p3-Alcβ37 機能コアペプチド p3-Alcβ [9-19] 測定法の開発

林 理沙, 齋藤 遥, 羽田 沙緒里, 鈴木 利治
北海道大学薬学部神経科学研究室

〔目的〕Alcadin β (Alcβ) は神経細胞に特異的に発現する 1 型膜タンパク質であり, APP 切断酵素である α 及び γ セクレターゼの作用によって p3-Alcβ37 ペプチドなどを脳脊髄液に分泌する. p3-Alcβ は Aβ42 オリゴマーによる神経毒性を抑制する活性を示し, 末梢投与で脳移行性を示す. 同じ神経保護効果は, 11 アミノ酸のコアペプチド p3-Alcβ [9-19] でも認められる. 我々は, p3-Alcβ [9-19] の体内動態を解析する方法としてポリクローナル抗体を用いた sELISA 系を作成してきた. 今回, 測定系の汎用性を考えて p3-Alcβ [9-19] モノクローナル抗体を作成し, 新たな測定系の開発を試みた. 〔方法〕p3-Alcβ [9-19] の C 末及び N 末に対するマウスモノクローナル抗体を作成した. ウェルに抗体を固相化し, そこにビオチン標識 p3-Alcβ [9-19] と競合 p3-Alcβ [9-19] ペプチドを混合した反応系で標準曲線を描く競合 ELISA 法の開発を行った. 反応はアビジン HRP を用いて基質呈色反応 (OD450) で測定した. 〔結果・結論〕p3-Alcβ [9-19] の C 末及び N 末モノクローナル抗体単独ではなく, C 末特異抗体に N 末特異抗体を混合したところ, p3-Alcβ [9-19] を数 10 から数 100 ng の範囲で定量可能なアッセイ系を構築できた. この競合 ELISA は p3-Alcβ37 とは反応せず, 個体に投与した血中及び髄液中の p3-Alcβ [9-19] を特異的に検出・定量できる可能性がある. 血漿サンプルの測定を検討して, 臨床現場で使用可能な定量系の開発を目指す.

039 ネプリライシン活性制御における性差の影響

斉藤 貴志, 椎橋 元, 綿村 直人, 垣矢 直雅, 西道 隆臣
理研脳神経科学研究センター

アルツハイマー病 (AD) は, アミロイド β ペプチド (Aβ) の代謝異常に起因する複雑な疾患である. 特に, 孤発性 AD の予防のためには, 主要な Aβ 分解酵素ネプリライシン (NEP) を軸にした治療戦略が有効であると考えられる. 一方, AD の罹患率は女性の方が高く, 性ホルモンの影響などが示唆されてきたが, 詳細な分子病理機構は不明のままである. そこで本研究では, 病理発症機構における性差の影響を分子レベルで理解するために, NEP 活性制御機構を切り口に研究展開を行った. まず, 野生型および AD モデルマウス (APP ノックインマウス) の若齢, 老齢を用いて, NEP の発現/活性およびアミロイド病理の強弱について解析を行った. 次に, 性差由来初代培養神経細胞を用いた *in vitro* 解析を行った. マウスを用いた *in vivo* 解析では, APP ノックインマウス老齢メスにおけるアミロイド病理はオスよりも有意に強いことが明らかとなり, 野生型でもメスの Aβ の増加が認められた. さらに *in vitro* 解析の結果, メス由来培養上清中に NEP 活性を制御する因子が放出されていることが明らかとなった. 興味深いことに当該因子は, NEP の発現ではなく局在を制御している可能性が強く示唆された. 現在, 当該因子の同定のために, プロテオミクス解析を進めている. これまで結果から, 性差に依る独特な NEP 活性制御機構が存在していることが示唆され, AD 病理形成機構における性差の影響の一端を説明できると考えられる.

038 Aβ42 oligomer 誘導性の神経毒性を緩和する p3-Alcβ ペプチドの体内動態解析

木下 祥一¹⁾, 齋藤 遥¹⁾, 木村 彩乃¹⁾, 大森 智織²⁾,
羽田 沙緒里¹⁾, 鈴木 利治¹⁾

¹⁾北海道大学薬学部神経科学研究室, ²⁾東京大学大学院新領域

〔目的〕p3-Alcβ は神経特異的タンパク質 Alcadin β (Alcβ) が APP と同様の 2 段階の切断を受け, 細胞外に分泌されたペプチドである. Aβ は主に γ 切断の違いにより複数の分子種が存在するが, p3-Alcβ も C 末が異なる分子種が生成される. ヒト脳脊髄液 (CSF) の IP-MS 解析から, 主要分子種は 37 アミノ酸から成る p3-Alcβ37 で, Aβ と同レベルで存在する. p3-Alcβ37 は Aβ オリゴマーによる神経毒性を緩和し, 37 アミノ酸のうち N 末端側 9 から 19 番目の配列 (p3-Alcβ9-19) からなる活性コアペプチドも p3-Alcβ37 と同様の効果を示すため, AD 治療薬としての開発可能性を考えた. しかしながら, コアペプチドの安定性やペプチド投与における体内動態は未解析であり, 今回, p3-Alcβ ペプチドの末梢投与後の体内動態と中枢移行性を解析した. 〔手法〕p3-Alcβ37 の末梢投与後の体内動態を解析するために, 内在性 p3-Alcβ37 の影響を受けずに p3-Alcβ9-19 を特異的に検出する sELISA 系を樹立した. ペプチド投与後の野生型マウスの CSF と血液を採取し, p3-Alcβ9-19 含量を定量し, 経時変化を解析した. 〔結果〕p3-Alcβ37 と p3-Alcβ9-19 はいずれも投与後に速やかに血中へ移行し, 30 分以内に CSF から検出された. 〔考察〕本研究にて p3-Alcβ37 と p3-Alcβ9-19 は, 末梢投与で中枢移行性を示す事が明らかとなった. 本成果は p3-Alcβ ペプチドを AD 治療薬として開発するための有用な知見である.

040 PKA および PKC 経路とアストロサイトのネプリライシンとインスリン分解酵素発現検討

山本 直樹¹⁾, 祖父江 和哉²⁾

¹⁾北陸大学薬学部, ²⁾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, 脳内での Aβ 代謝にはネプリライシン (NEP) やインスリン分解酵素 (IDE) が関与している. 一方, プロテインキナーゼ A (PKA) および C (PKC) は, 多くの細胞機能の制御に関わるという報告がなされている. 今回, アストロサイト (Ast) に発現している NEP 及び IDE の PKA および PKC 活性化に伴う発現変化が, Aβ 分解に与える影響を検討することを目的とした. 〔方法〕PKA 活性化剤 (dbcAMP) および PKC 活性化剤 (TPA) を投与した初代培養 Ast 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. PKA および PKC に対する阻害剤を用いて NEP 及び IDE 発現変化への効果を検証した. さらに, dbcAMP および TPA による Ast 内の NEP 及び IDE の局在変化を検討した. 最後に, 活性化剤処置後の Ast に Aβ を加え, 分解への影響を調べた. 〔結果〕dbcAMP および TPA は, PKA および PKC 経路を活性化することで Ast の NEP および IDE 発現の影響をもたらした. さらに, PKA および PKC 経路の活性化による NEP 及び IDE への効果は, Ast の Aβ 分解に影響を与えた. 〔考察〕PKA および PKC 経路を活性化することにより, Ast の NEP 及び IDE 発現に影響を与えることで Aβ 分解能を調節することが示唆された.

041 2型糖尿病によるAβ病理増悪化機構：膜コレステロール増加とエンドサイトーシス障害

木村 展之¹⁾, 竹内 真吾¹⁾, 上田 直也¹⁾, 鈴木 恵子¹⁾,
下澤 律浩²⁾, 保富 康宏²⁾

¹⁾国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部病因遺伝子研究室, ²⁾医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医学研究センター

βアミロイド蛋白(Aβ)はエンドサイトーシスと呼ばれる膜輸送の過程においてアミロイド前駆体蛋白(APP)から切断産生され、エンドサイトーシスの障害はAβ蓄積の要因となる。近年、我々は2型糖尿病を自然発症したカニクイザルの脳内で、エンドサイトーシス障害の増悪化に伴うAβ病理の加速化を発見した。そこで今回は、2型糖尿病によるエンドサイトーシス障害増悪化機構の解明を目的とする検索を行った。2型糖尿病カニクイザルの脳内ではコレステロール合成関連因子の発現量が上昇しており、ミエリンを除去した生体膜画分では有意にコレステロール量が増加していた。そこで、MβCD-cholesterolを用いて人為的に神経系培養細胞の膜コレステロール量を上昇させたところ、エンドソームの肥大化などエンドサイトーシス障害が増悪化し、Aβ蓄積もまた顕著に増大した。膜コレステロールを増加させた細胞では、細胞外粒子の取り込みやAPPの切断、エンドソーム同士の融合に変化はなかったが、ライソゾーム代謝基質が有意に蓄積しており、ライソゾームの肥大化も確認された。これらの結果から、2型糖尿病は脂質代謝異常を介して膜コレステロール量を増加させ、その結果生じたライソゾームの代謝機能低下が、エンドサイトーシス障害を増悪化して老化に伴うAβ病理を加速化させている可能性が示唆された。

043 アルツハイマー病の新規発症メカニズム：Aβを制御するリスク遺伝子と分子パスウェイ

森原 剛史¹⁾, 永田 健一²⁾, Luc Paillard³⁾, 赤津 裕康⁴⁾,
橋詰 良夫⁵⁾, 吉山 顕次¹⁾, 池田 学¹⁾

¹⁾大阪大学医学部精神医学, ²⁾理化学研究所神経老化制御研究チーム, ³⁾レンヌ大学(フランス), ⁴⁾名古屋市立大医学研究科地域医療教育学分野, ⁵⁾福祉村病院

【目的】複数の網羅的実験(omics)を利用しながら孤発性アルツハイマー病の新たな発症分子メカニズムを解明する。以前我々が報告(PNAS 2014 v111 p2638)したAβ脳内蓄積量規程遺伝子産物Kinesin Light Chain-1 splice variant E(KLC1vE)と、アルツハイマー病リスク遺伝子を含んだ分子パスウェイを解明する。

【方法と結果】大規模GWASで同定された新規アルツハイマー病リスク遺伝子Xが、Aβ脳内蓄積量規程遺伝子産物KLC1vEを制御していることを発見した。まずは遺伝子Xの結合相手を探す網羅的実験により、遺伝子XとKLC1の関連が判明した。次にこの遺伝子XによるKLC1の制御を複数の培養細胞で確認した。遺伝子XとKLC1の極めて強い相関はヒト剖検脳でも確認された。現在さらに詳細な解析を継続している。

【考察】孤発性アルツハイマー病は複雑で多様な多因子疾患であるが、その複雑さの一端を本研究は解明しつつあると考える。

042 CD14 and Toll-like receptor 4 promote fibrillar Aβ uptake by microglia through clathrin-mediated pathway

Mai Fujikura, Naotoshi Iwahara, Shin Hisahara,
Jun Kawamata, Akihiro Matsumura, Naoki Gamou,
Kazuki Yokokawa, Taro Saito, Tatsuo Manabe,
Takashi Matsushita, Syuuichirou Suzuki,
and Shun Shimohama

Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University

Objective

Toll-Like Receptor4 (TLR4) and its co-receptor CD14 have proven to be important molecules in microglial fibrillar Aβ (fAβ) internalization. However, detailed molecular mechanisms were largely unknown. Here, we aimed to evaluate the roles and mechanisms of CD14 and TLR4 in microglial fAβ internalization.

Materials and Methods

We performed immunostaining on Alzheimer's disease (AD) mouse model to evaluate temporal changes of microglial CD14. We also investigated the association of CD14 and TLR4 in microglial fAβ internalization.

Results

CD14 expression increased in an age-dependent manner in the cortex of APPswe/PS1dE9 (APdE9) mice. *In vitro* analysis, fAβ did not induce CD14 and TLR4 expression. By contrast, fAβ increased the colocalization of CD14 and TLR4 on the cell surface. Downregulation of CD14 and TLR4 decreased microglial fAβ internalization. fAβ also increased the colocalization of clathrin, which plays a key role in endocytosis, with CD14 and TLR4 on the cell surface. Inhibition of clathrin decreased fAβ internalization in microglia. Furthermore, CD14 and TLR4 mediated fAβ uptake via clathrin dependent mechanisms.

Discussion

These results indicate that CD14 interacted with TLR4 to mediate fAβ uptake via partially clathrin dependent mechanisms. Our findings provide molecular understanding of microglial fAβ clearance, which could be of therapeutic relevance.

044 ゲノム編集技術によるPSEN1変異ノックインモデルの作製

佐藤 香織^{1),2)}, 永田 健一¹⁾, 笹栗 弘貴¹⁾, 大島 登志男²⁾,
西道 隆臣¹⁾

¹⁾理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム, ²⁾早稲田大学大学院先進理工学研究科生命医科学専攻

【目的】家族性アルツハイマー病の発症原因としてPresenilin1(Psen1)遺伝子上に200を超える遺伝的変異が報告されている。しかし、多くの場合、各変異がどのように疾患発症に寄与しているのか明らかになっていない。本研究ではエクソン9欠損変異(dE9)の病的意義の理解のために、細胞およびマウスモデルを作製することとした。

【方法】エクソン9前後のイントロンを標的としたCRISPR/Cas9発現ベクターを構築し、マウス神経芽細胞Neuro2aにトランスフェクションした。また、Cas9 mRNA, sgRNAをssODNと共にマウス受精卵にインジェクションし、dE9ノックインマウス作製のための編集条件を評価した。

【結果】エクソン9を含む約800bpの遺伝子配列が欠損した細胞集団を獲得し、シングルセルクローニングによりPsen1^{dE9/+}およびPsen1^{dE9/dE9}のNeuro2a細胞株を樹立した。また、マウス受精卵では2.8%の効率でdE9の導入に成功した。

【結論】本研究ではPsen1 dE9変異を細胞およびマウス胚に導入した。今後は作製したノックイン細胞株でAβ分子種の量的・質的变化を評価していく。さらに、dE9ノックインマウスを作製・解析することでdE9の病因論的意義の評価が個体レベルで可能になる。

045 認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンジオパチー：モデル動物を用いた治療標的探索

北爪 しのぶ^{1),2)}, 今牧 理恵³⁾, 立田 由里子⁴⁾, 木塚 康彦⁵⁾, 斎藤 貴志²⁾, 西道 隆臣²⁾, 佐原 成彦⁶⁾, 冨本 秀和⁷⁾, 谷口 直之⁸⁾

¹⁾福島県立医科大学新医療系設置準備室, ²⁾理化学研究所・神経科学研究センター, ³⁾東京大学・医科学研究所, ⁴⁾T-CiRA, ⁵⁾岐阜大学・生命の鎖統合研究センター, ⁶⁾放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部, ⁷⁾三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学, ⁸⁾大阪国際がんセンター研究所

【目的】9割以上のアルツハイマー病 (AD) 患者に脳内実質のみならず脳内血管にも β の蓄積 (CAA) が見られる。CAA は脳内出血や認知機能の低下を誘発し AD 病態を増悪させるといわれているが, CAA を特異的に発症するモデル動物はなく, β の脳内血管沈着機構など不明な点が多い。申請者らは APP770 の脳血管内皮細胞での発現を初めて明らかにした (S. Kitazume, et al. (2010) JBC, (S. Kitazume, et al. (2012)). また血管内皮型 APP770 から β が産生されることも明らかにした。これらの結果から, 私達は血管内皮型 APP770 は CAA の起源になり得るのではないかと考えた。【方法】アクチンプロモーターの下流に flox 化したヒト APP770 をつないだ配をもつトランスジェニックマウス (APP770NL (flox)) を, 血管内皮特異的に Cre を発現するマウス (Tie2-Cre) と交配させた。【結果】ダブル Tg マウス (APP770NL (flox) × Tie2-Cre+) は高齢化に伴って脳内血管に β の沈着が観察されたが, 脳内実質へのプラーク蓄積は認められなかった。一部のダブル Tg マウスは脳内出血を起こしていた。【考察】血管内皮特異的にヒト APP770 を発現する CAA 発症モデルマウスの作製に成功した。このマウスを用いて, 血管内皮型 APP770 からの β 産生を抑制する標的探索を行っている。

047 アプタマー修飾磁気ビーズを用いた α -シヌクレインオリゴマー検出法の開発

久保 梨夏子, 塚越 かおり, 池袋 一典

東京農工大学大学院工学府生命工学専攻

【目的】 α -シヌクレイン (α S) オリゴマーはパーキンソン病患者の血漿および脳脊髄液中に高濃度に存在することが報告されており, これらを検出する技術の開発が必要である。我々は既に α S に結合するアプタマー M5-15 と T-SO530 を獲得している。M5-15 は α S モノマーとオリゴマーに結合し, オリゴマーに対してより高い結合能を持つ。T-SO530 は α S オリゴマーにのみ結合する。本研究では, これらのアプタマーを修飾した磁気ビーズを用いて, α S オリゴマーを検出する手法の開発を試みた。磁気ビーズを用いた検出法では, 試料中の α S オリゴマーを磁気濃縮することが可能である。M5-15 修飾磁気ビーズにより α S オリゴマーの検出を試みた。【実験方法】アミノ基修飾 M5-15 を化学合成した。カルボキシル基修飾磁気ビーズにアミノ基修飾 M5-15 をアミンカップリング法で共有結合させ, M5-15 修飾磁気ビーズを調製した。このビーズ上に α S オリゴマーを捕捉した。抗シヌクレイン抗体と HRP 修飾二次抗体を順次添加した後, HRP 基質の化学発光を検出した。【結果・考察】M5-15 修飾磁気ビーズに α S オリゴマーを加えた場合では, 高い化学発光シグナルが観察され, 等量の α S モノマーに対し, オリゴマーを選択的に検出できた。本手法は血漿中および髄液中の α S オリゴマーの検出に応用できると考えられる。本発表では, T-SO530 修飾磁気ビーズを用いた α S オリゴマーの検出結果についても議論する。

046 加齢性脳機能障害における発達期要因の解明

田中 智子¹⁾, 細川 雅人²⁾, 斎藤 貴志³⁾, 西道 隆臣³⁾, 長谷川 成人²⁾, 岡戸 晴生¹⁾

¹⁾東京都医学総合研究所脳発達神経再生研究分野, ²⁾東京都医学総合研究所認知症高次脳機能研究分野, ³⁾理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム

【目的】アルツハイマー病 (AD) の発症において成人期以降の後天的要因が重要であると考えられてきたが, 最近の知見では発達期の環境要因も AD の重要な誘因であるということが示唆されている。我々は AD と発達期の環境要因の関連性を解明することを目標とし, げっ歯類における発達期のストレスである母子分離ストレスが AD 様症状に対してどのような影響を与えるかを検討した。【方法】動物はヒトアミロイド前駆体タンパク質 (APP) ノックインマウスのヘテロ変異マウスと野生型マウスを用いた。仔マウスに対して母子分離ストレスを生後 2 日から 15 日まで 1 日 3 時間処置した。対照群は通常飼育を実施した。【結果】3-4 ヶ月齢にて物体位置認識試験を実施したところ, 母子分離ストレスを処置したヘテロ変異マウスでのみ空間認知記憶の障害が認められた。また, 電気生理学的検討により, 同マウスにおいて覚醒時 γ 波の低下傾向が認められた。さらに, 上記の機能障害に付随して, 明確なアミロイド β タンパク質 (β) プラークの形成が観察された。【考察】本研究の結果から, 発達期のストレスが AD 様症状の発症を促す可能性が示唆された。この結果は発達期の環境要因が加齢に伴う身体的ならびに精神的変化に与える影響の解明の一端となると考えられる。【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。

048 微小管結合タンパク質アルファシヌクレインの神経軸索内輸送における機能解析

鳥羽 栞^{1),2)}, 金 明月¹⁾, 山田 雅日¹⁾, 松本 早紀子¹⁾, 安永 卓生³⁾, 福永 優子⁴⁾, 宮澤 淳夫⁴⁾, 小嶋 寛明⁵⁾, 新井 由之⁶⁾, 永井 健治⁶⁾, 広常 真治¹⁾

¹⁾大阪市立大学大学院医学系研究科細胞機能制御学教室, ²⁾現所属:弘前医療福祉大学短期大学部救急救命, ³⁾九工大情報工学生命情報, ⁴⁾兵庫県立大生命理, ⁵⁾情報通信研究機構未来ICT, ⁶⁾阪大産業科学研究所生体分子機能

The neuronal protein α -synuclein (α -syn) has been linked to Parkinson's disease, but how synucleins play a causative role is not clear. Here we show that α -syn is required for the creation of unconventional microtubules named transportable microtubules (tMTs), which function as carriers enabling anterograde cytoplasmic dynein transport. Live-cell imaging demonstrated the co-transport of synuclein with cytoplasmic dynein to the plus ends of MTs, whereas α -syn mutations severely affected binding to MTs and transport in neurons. Super-resolution PALM further revealed fibrous co-localization of α -syn, tubulin and dynein. Electron microscopy observations showed that α -syn surrounded the MT in a pattern similar to that of bamboo nodes. Surprisingly, α -syn preferentially bound to 14-protofilament MTs. Indeed, we found rare MTs with 14-protofilaments in the rat femoral nerve, which were increased in quantity upon nerve ligation. Biochemical and immuno-electron microscopic analysis also supported the selecting binding of α -syn to 14-protofilament MTs. Through our work, we have uncovered a distinctive structure of tMTs and potential pathogenesis of Parkinson's disease.

049 FKBP12-immunopositive inclusions in patients with α -synucleinopathies

本城 靖之^{1),2)}, 綾木 孝²⁾, 堀部 智久¹⁾, 伊東 秀文³⁾, 高橋 良輔²⁾, 川上 浩司¹⁾

¹⁾京都大学大学院医学研究科薬剤疫学, ²⁾京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ³⁾和歌山県立医科大学神経内科

Introduction. FK506-binding protein (FKBP) 12 is a member of the immunophilin family with peptidyl-prolyl isomerase activity that promotes protein folding and is believed to act as a chaperone protein. Previous in vitro work indicated that FKBP12 accelerated α -SYN aggregation more than other peptidyl-prolyl isomerases. The enzymatic activity of FKBP12 increases the formation of α -SYN fibrils at subnanomolar concentrations. **Method.** Seven of PD, six of MSA, five of DLB and six of control brains were fixed in 4% paraformaldehyde. Immunohistochemical staining for FKBP12 was performed using polyclonal rabbit anti-FKBP12 antibody purchased from Enzo Life Sciences, Inc. **Results.** we found that FKBP12 colocalized with α -SYN in LBs and neurites in PD and DLB brains. Furthermore, FKBP12-immunopositive neurofibrillary tangles colocalized with phosphorylated tau in DLB and FKBP12-immunopositive glial cytoplasmic inclusions colocalized with α -SYN in MSA. **Discussion.** FKBP12 is linked to the accumulation of α -SYN and phosphorylated tau protein in α -synucleinopathies. FKBP12 may play important roles in the pathogenesis of α -synucleinopathies through its strong aggregation function.

051 レビー小体病における α シヌクレインの凝集阻害薬の創製

福永 浩司, 松尾 和哉, 矢吹 悌, 泉 久尚, 篠田 康晴
東北大学大学院薬学研究科薬理学分野

【背景】 私達はアラキドン酸が脂肪酸結合蛋白質 3 (FABP3) を介して, α シヌクレイン凝集を促進することを報告した (Shioda and Fukunaga. J Biol Chem 2014; 289: 18957). 次に, 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を投与した PD モデルマウスを用いて, α シヌクレイン凝集体の発現と細胞死を抑制することを報告した (日本認知症学会 2017). **【方法】** MPTP 誘導 PD マウスの運動機能障害と認知機能障害に対する FABP3 阻害薬慢性投与の効果を検討した. 対照薬としては L-DOPA (25 mg/kg, i.p.) を用いた. **【結果と考察】** 運動機能試験 (Rotarod, Beam walking 試験) では FABP3 阻害薬 (0.1-1.0 mg/kg, 経口投与) は用量依存性に運動機能を改善した. 同様に, L-DOPA では運動機能が有意に改善した. 次に, 認知機能について新規物体認識と受動回避学習試験を行った. FABP3 阻害薬では低用量 (0.1 mg/kg) で認知機能は改善するのに対して, L-DOPA では改善されない. 認知機能に関しては中脳-大脳基底核の運動機能に加えて, FABP3 が高発現する前頭前皮質の機能を FABP3 阻害薬が改善する可能性が示された. 今後は FABP3 阻害薬の実用化に向けて, 前臨床試験を加速させレビー小体病の疾患修飾治療薬の開発を目指す. 本研究は脳科学研究戦略プログラム (AMED) の支援により実施された (www.lewybody2016.jp).

050 シヌクレインパチーに伴うレム睡眠関連症状の出現機構のマウスを用いた解析

高木 真莉奈^{1),2)}, 柏木 光昭^{1),3)}, 鹿糠 実香¹⁾, 柳沢 正史¹⁾, 林 悠¹⁾

¹⁾筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIS), ²⁾筑波大学大学院人間総合科学研究科フロンティア医学専攻, ³⁾筑波大学大学院人間総合科学研究科感性認知脳科学専攻

近年, レビー小体型認知症やパーキンソン病などのシヌクレインパチーの前駆病変として, レム睡眠関連症状 (レム睡眠行動障害およびレム睡眠の合計時間の減少) が注目されている. レム睡眠関連症状に苦しむ患者は, 睡眠中の夢に伴う暴力的な行動や, 睡眠の質の低下により日中の激しい疲労感・眠気に悩まされることが問題であるが, 原因はよく分かっておらず, 対症的な治療法しかないのが現状である. 本研究ではマウスを用いて, レム睡眠関連症状の原因の解明を目指した. まず, レム睡眠やレム睡眠中の筋活動抑制の制御への関与が示唆されている脳幹の橋被蓋野に注目した. この領域に病原性ヒト α シヌクレインを, ウイルスベクターにより局所的に発現させたところ, レム睡眠の減少およびレム睡眠行動障害様の表現型が観察された. さらに, この部位における内在性 α シヌクレインの発現を解析したところ, 少数のニューロンで発現が検出され, その多くがコリン作動性ニューロンであることが判明した. これらコリン作動性ニューロンの役割を解明するために, コリン作動性ニューロン特異的に細胞死誘導遺伝子を発現させたところ, レム睡眠時間の減少が観察された. これらの結果から, レム睡眠関連症状の原因として, α シヌクレインによる橋被蓋野へのダメージが考えられ, 特にレム睡眠の減少に関しては, この領域のコリン作動性ニューロンの脱落が関与することが強く示唆された.

052 細胞内アダプター分子 X11L を介した ApoE4 による細胞内情報伝達機構の解明

郭 家伶¹⁾, 豊田 めぐみ¹⁾, 中矢 正¹⁾, 道川 誠²⁾, 鈴木 利治¹⁾

¹⁾北海道大学大学院薬学研究科神経科学, ²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学

【目的】 孤発性アルツハイマー病 (AD) の発症危険因子として, Apolipoprotein E (ApoE) のアイソフォーム (*e2*, *e3*, *e4*) のうち, *APOE e4* (ApoE4) アレルが知られる. しかしながら, ApoE4 が寄与する AD 発症分子機構は未だ明らかではない.

我々が同定した APP 結合細胞内アダプター分子である X11L は, 神経細胞及び脳組織において APP の細胞内輸送・代謝を制御すること, 及びヒト型 APP-Tg/X11L-KO マウスで脳内 $A\beta$ の産生と沈着が増加したことから, AD 発症への関与が示唆されている. 一方, X11L は ApoE 受容体である ApoER2 と結合することが報告されていたことから, X11L が寄与する ApoE を介した細胞内情報伝達機構の存在が示唆された. 本研究では, ApoE4 に着目し, 上記分子機構を解明することを目的とした.

【方法・結果】 ヒト型 ApoE4 を発現するマウス (hApoE4-KI) 及び, X11L-KO マウスの交配により得られた各遺伝子型マウスの全脳における遺伝子発現を RNA-seq により明らかとし, X11L 及び ApoE4 によって発現調節を受ける遺伝子群を単離した. 更に, ヒト脳組織における遺伝子発現データ (GSE15222) を用いて, ApoE4 によって発現調節を受ける, AD 発症に寄与する遺伝子群を単離し, 上記マウス遺伝子群との比較を行うことで, X11L 及び ApoE4 が制御する AD 発症に寄与する遺伝子群を単離同定した. 更に同遺伝子群のプロモーター解析を行った結果, 特定の転写因子結合配列が有意に多く存在することが明らかとなった.

053 ヒト型とマウス型 apolipoprotein E が A β 脳内 dynamics に与える影響の相違

粉川 明日香¹⁾, 大野 裕太郎¹⁾, 橋本 唯史^{1),2)}, 岩坪 威¹⁾

¹⁾東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, ²⁾東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学講座

【目的】APOE の $\epsilon 4$ アレルはアルツハイマー病 (AD) 発症の最も強力な遺伝的危険因子であるが, apoE が AD 発症に及ぼす影響は未だ明らかでない. 本研究ではヒト apoE3 が A β の脳内 dynamics に与える影響を, アミノ酸配列が約 70% 相同なマウス apoE と比較して検討した. 【方法】APP トランスジェニックマウス (APP tg, APP/PS1 系統), 及びヒト apoE3 ノックインマウスと交配した APP tg (APP tg/apoE3) を用い, *in vivo* microdialysis 法により海馬間質液 (ISF) 中の A β クリアランスを評価し, 免疫組織化学的に A β 蓄積量を測定した. また, *in vitro* A β 凝集実験により, apoE が A β 凝集に与える影響を検討した. 【結果】3 か月齢の APP tg と APP tg/apoE3 を比較すると, 海馬 ISF 中の A $\beta 40$, A $\beta 42$ 濃度および半減期はいずれも同レベルであった. 一方, 9 か月齢の APP tg/apoE3 脳では, APP tg に比べ A β 蓄積量が著しく減少した. *In vitro* A β 凝集実験において, apoE3 は A β 凝集を凝集核形成期に抑制する作用を示したが, マウス apoE にはその作用が乏しかった. 【考察】ヒト apoE3 はマウス apoE と比較して, 脳内 A β クリアランスに対する作用は同等であるが, A β の凝集・蓄積をより強く抑制することを見出した. この結果は apoE3 が AD 発症に防衛的に働いている可能性を示唆するものと考えた.

055 ApoE 蛋白機能解析のためのヒト iPS 細胞由来アストロサイト分化誘導法の確立

森本 悟, 渡部 博貴, 岡本 理志, 岡野 栄之

慶應義塾大学医学部生理学教室

【目的】ApoE 蛋白は中枢神経において主にアストロサイトより分泌され, 脂質運搬を担うアポリポ蛋白質である. ApoE 蛋白をコードしている *APOE* 遺伝子には 3 つの遺伝子型が存在し, その中でも $\epsilon 4$ 型はアルツハイマー病発症における最大のリスク遺伝子とされる. 本研究では, *in vitro* におけるヒトアストロサイトの誘導法ならびに神経細胞との共培養系を構築し, ヒト ApoE 蛋白の病態生理作用を明らかにする. 【方法】ヒト iPS 細胞からアストロサイト (iPast; iPSC-derived astrocyte) を高純度で分化誘導する独自の方法を確立する. この誘導法を用いて作製した *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 遺伝子型をもつ iPast と神経細胞との共培養を行い, iPast が神経細胞に与える影響 (神経細胞の形態変化等) を評価する. 【結果】iPast を用いた神経-アストロサイト共培養下病態解析モデルの構築に成功し, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 遺伝子型をもつヒトアストロサイトによる神経障害作用を明らかにした. 【結論】ヒト iPS 細胞から分化誘導した新たなアストロサイトモデルである iPast は, アルツハイマー病の神経-グリア間における機能障害を検討する実験系として有用であることが示された.

054 Regulation of expression and release of ApoE in cultured astrocytes

アブドラ モハンマド, フェルドス タスリマ,
キョウ 建生, 鄭 且均, 道川 誠

名古屋市立大学大学院医学研究科

ApoE, secreted from astrocytes and a membrane protein, ABCA1, play an essential role in HDL generation. ApoE-HDL binds A β , which is taken up by cells, and is degraded. Thus enhancing expression level of ApoE and ABCA1 is a target for developments of AD therapy. However, it is not completely understood how ApoE expression is regulated in the brain. In this study, we analyzed the effect of neuron on ABCA1 expression and ApoE release. We prepared rat astrocyte cultures as follows; co-cultured with neurons on astrocyte sheet (contact-culture), and co-cultured with neurons in a contactless manner (contactless-culture) and analyzed the levels of ApoE and ABCA1 of each cultures. We found that the expression levels of apoE and ABCA1, and ApoE release were increased in both contact- and contactless-culture conditions, compared with astrocytes without neurons. Treatment of MK801, a competitive inhibitor for NMDA receptor, attenuated the enhanced level of apoE release induced by neurons. Glutamate treatment also increased ApoE release. These results suggest that glutamate released from neurons stimulates ApoE release from astrocytes via NMDA receptor, leading to stimulate ApoE release.

056 Effect of lactoferrin on ApoE secretion from cultured astrocytes

Jung CG¹⁾, Abdelhamid M¹⁾, Abdullah M¹⁾,
Zhou CY¹⁾, Wakabayashi H²⁾, Yamauchi K²⁾,
Abe F²⁾, Michikawa M¹⁾

¹⁾Nagoya City University Medical Sciences Biochemistry,
²⁾Food Ingredients & Technology Institute, Morinaga Milk Industry Co., Ltd.

Amyloid- β (A β) deposition in senile plaques is a characteristic hallmark of Alzheimer disease (AD) and is considered to play an important role in the pathogenesis of the disease. ApoE plays critical roles in regulating brain A β peptide levels including their deposition and clearance. Thus, processes that regulate ApoE expression and functional state could affect its ability to regulate clearance and degradation of A β . Lactoferrin (LF) is known to be deposited in senile plaques in the brain of both patients with AD and AD model mouse. However, the involvement of LF in AD pathogenesis is as yet unknown. In this study, we firstly investigated the effect of LF on the levels of cellular ApoE protein and its secretion using primary cultured astrocytes prepared from the brain of postnatal day 1 rat. Primary astrocytes were treated with LF for 24 h, then the levels of cellular ApoE protein and a secreted ApoE from astrocytes were determined by Western blot analysis, and its mRNA expression was determined by real-time PCR. We found that LF increased a secreted apoE level without the changes of cellular ApoE protein and its mRNA expression, indicating that LF promotes ApoE efflux.

057 APOE2 promotes longevity; a clinical and preclinical assessment

篠原 充^{1),2)}, John Fryer²⁾, Guojun Bu²⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター, ²⁾Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA

Objective : Although it is well established that $\epsilon 2$ allele of Apolipoprotein E (*APOE2*) is associated with longevity, its mechanism is scarcely addressed.

Methods : We reviewed National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) clinical records consisting of more than 20,000 people, and also analyzed human apoE-targeted replacement (apoE-TR) mice in the absence of mutant APP or tau, which thus do not show Alzheimer's pathology even at old age.

Results : Clinically, the *APOE2* allele was associated with longer lifespan. This effect was also seen in subjects with little amyloid pathology or after adjustment for amyloid and tau pathology. In animal studies, apoE2-TR mice also exhibited longer lifespan. Moreover, *APOE2* carrier kept activity at open field assay or clinical assessment during aging, and its active status was associated with longer lifespan. Interestingly, such activity levels are associated with levels of apoE, cholesterols or triglycerides.

Interpretation : *APOE2* is associated with preserved activity and longer lifespan independently of Alzheimer's pathology. Higher levels of apoE and associated lipid metabolism in *APOE2* carriers might contribute to its effects on longevity.

059 アルツハイマー病剖検脳を用いた APOE 遺伝型とミエリン関連遺伝子発現との関連

原 範和¹⁾, 宮下 哲典¹⁾, 柿田 明美²⁾, 池内 健¹⁾

¹⁾新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²⁾新潟大学脳研究所病理学分野

【目的】アポリポタンパク E (ApoE) の遺伝的バリエーションは、アルツハイマー病 (AD) の発症と強い関連がある。しかし、*APOE* 遺伝型が AD 発症リスクを高める機序は、いまだ解明されていない。我々は、ヒト剖検脳を用いたトランスクリプトーム解析から、ミエリン関連遺伝子発現変動が AD 発症早期より生じることを見出した。本研究は、剖検脳トランスクリプトーム解析に基づき、ミエリン関連遺伝子発現変動と *APOE* 遺伝型との関連を明らかにする。【方法】*APOE* 遺伝型 (2*3, 3*3, 3*4, 4*4) から構成される計 50 例の前頭葉皮質より RNA を抽出しライブラリを構築した。ライブラリは次世代シーケンサーで解析し遺伝子発現プロファイルを得た。発現変動解析を行い、*APOE* 遺伝型の間で変動する遺伝子を探索した。発現変動遺伝子の生体内機能を調べるため、GoM (grade of membership) モデルを用いたクラスター解析を行った。【結果・考察】*APOE* 遺伝型の違いにより有意に発現変動する遺伝子を 1629 個同定した (10% FDR)。このうち 624 個はミエリン形成に関連するクラスターに属し、最も多い遺伝子数の発現変動が認められた。そのうち 541 遺伝子は *APOE* $\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$ の順に、すなわち AD の発症リスクに準じて発現が減少していた。この知見から、*APOE* $\epsilon 4$ アリル保有者は、ミエリン関連遺伝子の発現低下が示唆された。以上より、*APOE* 遺伝型はミエリン関連遺伝子発現に影響を及ぼすことで AD 発症に寄与している可能性がある。

058 血漿中の変性 Apolipoprotein E の解析

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

アルツハイマー病患者と認知機能正常者の血漿を用いた解析から、血漿中にはごく一部変性した Apolipoprotein E (ApoE) があり、それらは ApoE4 を持つ検体で多く見られた。変性した ApoE は ApoE の C 末の抗体を用いたウエスタンブロットによって、モノマーから高分子領域までスメアを呈した。これらの現象はリコンビナント ApoE をリン酸緩衝液中、長時間インキュベートとすることでも観察された。おそらく蓄積された ApoE が一部血漿中に存在することが考えられた。ApoE4 保有者は認知機能正常の段階からこのような変化がみられ、アルツハイマー病を発症すると更にその変化が大きくなることが推測された。そこで、アルツハイマー病患者の変性した ApoE とインキュベートしたリコンビナント ApoE をそれぞれトリプシンで消化し、質量分析装置によるショットガン分析に供し、それぞれの比較を行っている。これら変性した ApoE を分子レベルで解析し、アルツハイマー病の早期診断に利用できないか検討している。

060 APOE 遺伝型は APP の遺伝子発現量に影響を及ぼすか? : ヒト死後脳における検証

村上 涼太¹⁾, 朱 斌¹⁾, 原 範和¹⁾, 菊地 正隆²⁾, 月江 珠緒¹⁾, 春日 健作¹⁾, 宮下 哲典¹⁾, 中谷 明弘²⁾, 赤津 裕康³⁾, 柿田 明美⁴⁾, 村山 繁雄⁵⁾, 池内 健¹⁾

¹⁾新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²⁾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, ³⁾名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学分野, ⁴⁾新潟大学脳研究所病理学分野, ⁵⁾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

【背景・目的】アルツハイマー病 (AD) の原因タンパクと考えられているアミロイド β ($A\beta$) は、APP から β -、及び γ -セクレターゼにより段階的に切断され産生される。最新のイメージング技術により、脳内における $A\beta$ の沈着速度や量は、AD の最大の感受性遺伝子である *APOE* の遺伝型に依存して異なることが分かってきた。また、iPS 細胞等を用いた細胞実験により、*APOE* の遺伝型に応じて *APP* の発現量が増減することが報告された。様々な臨床病理や死戦期の状況を有するリアルなヒトの脳組織では実際にどうか? 本研究ではヒト死後脳において *APOE* の遺伝型と *APP* の遺伝子発現量にどのような関連があるのかを明らかにする。【方法】ヒト死後脳約 150 例からゲノム DNA を抽出し、*APOE* の遺伝型を決定した。合わせて全 RNA も抽出し、濃度測定と品質管理を行った。抽出した全 RNA を用いて *APOE* と *APP* の定量的 PCR を行い、両遺伝子の発現量を測定した。*APOE* の遺伝型による *APP* の遺伝子発現量の違いを統計的に解析した。さらに、eQTL データベースを検索し、*APOE* と *APP* の遺伝子発現量を左右し得る 1塩基多型 (SNP) を取得した。得られた SNP の遺伝型を上述した同じ症例で決定し、その遺伝型に応じて *APOE* と *APP* の発現量が異なるかどうかを検証した。【結果・考察】本学会では以上の結果を提示し、活発に議論したいと考えている。

061 2N3R タウを用いたタウ凝集コアの探索川出 海司¹⁾, 金谷 美沙¹⁾, 斉藤 万梨乃¹⁾, 佐藤 悠平¹⁾, 城石 実和子¹⁾, 添田 義行¹⁾, 前田 純宏²⁾, 高島 明彦¹⁾¹⁾学習院大学大学院自然科学研究科生命科学専攻, ²⁾慶応義塾大学医学部生理学

【目的】近年, アルツハイマー病患者のタウ線維の構造が解析され, タウのリピート配列 (R1-4) 中の R3 領域にある PGGG 配列が, タウ線維のコアを構成していることが示唆された. R1 から R4 までには, 一つずつ PGGG 配列が存在するが, R3 の PGGG 配列以外の凝集への役割は明らかとなっていない. 本研究は各 PGGG 配列の凝集への寄与の解明を目指している.

【方法】野生型 2N3R タウを元に, 各 PGGG 配列を欠損させたタウ (R1ΔPGGG, R3ΔPGGG, R4ΔPGGG) を作製, 精製し, ヘパリン存在下で凝集させ, ThT アッセイ, 原子間力顕微鏡観察を行った.

【結果】タウ線維のコアである R3 の PGGG を欠損させた変異体 R3ΔPGGG は, 野生型よりも高い ThT 蛍光強度を示し, プロトフィラメント様の細く縮れた線維と成熟した線維様の太い線維が観察された. R1ΔPGGG は野生型よりも低い ThT 蛍光強度を示し, 細切れ状の線維が観察された. R4ΔPGGG は ThT 蛍光強度の値がほとんど上がらないにもかかわらず, 大量の粒状の構造が観察された.

【考察】タウ線維のコア形成には R3 の PGGG の関与が示唆される一方で, R3 の PGGG 以外をコアとした線維が形成しうることが示唆された. また, R1 の PGGG は線維構造の安定性に寄与しており, R4 の PGGG は線維形成に強く関与していることが示唆された.

063 Tau の C 末端領域における凝集責任配列の同定とその性質の解析下中 翔太郎^{1),2)}, 松本 信英⁴⁾, 本井 ゆみ子²⁾, 服部 信孝³⁾¹⁾順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター, ²⁾順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学講座, ³⁾順天堂大学大学院脳神経内科, ⁴⁾鹿児島大学大学院歯医学総合研究科感染御学講座

【目的】近年, アルツハイマー病において Tau の凝集体が, プリオンのように脳細胞間を伝播し, 正常な Tau を凝集させ, 進行性の神経変性を引き起こすという「Tau の伝播仮説」が提唱されている. そこで, Tau に結合する抗体を用いる抗体療法が議論されており, Tau の凝集に関わる配列が明らかになれば, 効果的な治療用抗体の開発に役立つと期待される. 【方法・結果】全長 Tau (4R, 3R) および C 末端断片 (Tau-CTF24) の 244-400 配列中に欠損部位を設計し, 細胞・試験管モデルで配列が凝集能に与える影響を評価したところ, 重要な配列として PHF6 配列を含む 306-321 の他, 新たに 353-368 を見出した. また, 353-368 はそれ自身では凝集能を持たず, 欠損により凝集 Tau の線維構造を変化させた. この配列中に新たに欠損部位を設計し, 細胞モデルにおいて AD brain lysate を Seed として凝集させたところ, 353-358 を除く 358-363, 363-368 の欠損で凝集能が顕著に減少した. 一方, リコンビナント Tau を Seed とした場合では, いずれの配列でも減少は見られなかった. 【結論】以上のことから, 配列 353-368 は Tau の凝集能および線維構造に関与しており, 特にその後半部分 (358-368) が凝集にとって重要な働きを示すことが示唆された.

062 ヘパリン非存在化で自己凝集する最短タウペプチド配列の決定

佐藤 悠平, 金谷 美沙, 川出 海司, 斉藤 万梨乃, 城石 実和子, 添田 義行, 高島 明彦

学習院大学大学院自然科学研究科生命科学専攻

アルツハイマー病患者脳では神経細胞内に NFT が病理学的に観察される. 主要成分は凝集したタウ蛋白であり, NFT 増大は神経脱落, 認知機能低下と相関することからタウ凝集の形成はアルツハイマー病の主要なトリガーであると考えられる. タウ凝集にはタウが過剰なリン酸化を受けることでタウの生理的機能である微小管結合能が失われ, タウ-タウ間の相互作用が重要であると考えられている. しかしタウがどのような形でタウ-タウ相互作用を引き起こすのか, またタウのどのアミノ酸配列が凝集において決定的な役割を示すのかは不明である. そこで本研究は自己凝集を引き起こすタウの最小アミノ酸配列を同定することで, 不明点を解明することを目的とした. 最近, タウ部分配列 dGAE (297-391) が凝集誘導剤無しで線維形成されることが報告されているため, dGAE 及び, より短い配列のタンパク質・ペプチド (Tau 297-349, Tau 306-336) を作成し ThT を用いた凝集試験を実施した. Tau 297-349 は dGAE と比較して, より短時間で凝集が誘導されたことから dGAE の C 末側がタウ-タウ相互作用を抑制する可能性が示唆された. また Tau 306-336 について同様の凝集試験を実施したところ, Tau 297-349 と比較して凝集が亢進しない傾向が観察されたことから N 末側の PHF6 周辺配列がタウ-タウ相互作用の亢進に関与している可能性が示唆された. 自己凝集に係る最小アミノ酸配列の同定がなされつつあり, 今後も研究を継続する.

064 チューブリン変性を起点としたタウ異常性の獲得の可能性藤原 ひとみ¹⁾, 渡辺 祥司²⁾, 岩田 実里²⁾, 上田 翔洋¹⁾, 延原 美香¹⁾, 和田 聡子¹⁾, 御園生 裕明²⁾, 宮坂 知宏¹⁾¹⁾同志社大学生命医科学部神経病理学研究室, ²⁾同志社大学大学院脳科学研究科発達加齢脳専攻

【目的】タウオパチー神経変性細胞では, 本来軸索に局在するタウが細胞体や樹状突起に蓄積するとともに微小管 (チューブリン) が減少する. この広範な神経細胞骨格系の変性は, タウの異常リン酸化によるものと考えられてきた. しかし, タウの異常性獲得と微小管の消失との関係は未だ不明であり, チューブリンの変性が起点となる可能性が示唆されている. 我々は, 神経細胞にチューブリン変性を再現する目的で, α チューブリンの分子シャペロンである Tubulin-specific chaperon E (Tbce) の発現抑制を試みた. 【方法】マウス初代培養神経細胞を用いて, miRNA 発現系によるマウス Tbce の発現抑制を行ない, チューブリンおよびタウへの影響についてウエスタンブロット法・RT-PCR 法・免疫細胞化学法を用いて解析した. 【結果・考察】Tbce の発現抑制により, 培養 7 日目で細胞体における α チューブリンの増加およびアセチル化 α チューブリンの減少を確認した. 一方, 細胞体におけるタウおよび AT8 陽性リン酸化タウの増加が認められた. また, タウ mRNA の発現に変動は認められなかった. これより, Tbce の発現抑制により細胞体における安定型チューブリンの減少, およびリン酸化タウの蓄積が誘導された. 以上の結果は, 微小管またはチューブリン維持機構の障害がタウ病変の形成を促す可能性を示唆している.

065 有機ヒ素 DPAA (ジフェニルアルシニン酸) による Tau 蛋白発現変化の研究

石井 一弘¹⁾, 増田 知之^{1),2)}, 伊藤 順子¹⁾, 伊関 美緒子¹⁾, 冨所 康志¹⁾, 佐原 成彦³⁾, 池内 健⁴⁾, 玉岡 晃¹⁾

¹⁾筑波大学医学医療系神経内科, ²⁾筑波大学医学医療系神経生物学, ³⁾国立研究開発法人放射線医学総合研究所, ⁴⁾新潟大学歯学総合研究科分子細胞医学専攻

【目的】有機ヒ素化合物ジフェニルアルシニン酸 (DPAA) に曝露した患者に脳加齢性変化促進現象がみられるが, 有機ヒ素化合物とアルツハイマー病 (AD) との直接的な関連に着目した研究はない。本研究は Tau 蛋白遺伝子を導入した株化細胞の培養液中に DPAA を添加し, AD 原因蛋白である Tau 蛋白やリン酸化 Tau 蛋白の発現変化を生化学的に調べ, DPAA による脳老化促進と AD 病態の関連を明らかにすることを目的とする。【方法】ヒト型 Tau 蛋白遺伝子 (4R1N) を導入した Neuro2a-hTau 細胞の培養液中に, DPAA を最終濃度 0, 0.1~50 µg As/mL で添加し, 48 時間後の細胞内における Tau とリン酸化 Tau 蛋白の蓄積量, および分泌された Tau 蛋白をウェスタンブロットにて測定した。抗 Tau 抗体 (TAU-12 抗体) と抗リン酸化 Tau 抗体 (pSer-396 抗体) を用い, ルミノ・イメージアナライザ (LAS4000 GE-Healthcare) で目的分子量の蛍光強度を測定した。【結果】細胞内 Tau 蛋白は, 対照群に比べ DPAA 0.1, 1, 10 µg As/mL では変化はなく, 50 µg As/mL にて有意な上昇を認めた。細胞内 Tau 蛋白上昇が認められた細胞の培養液中の Tau 蛋白も, 顕著に上昇した。一方, リン酸化 Tau 蛋白の有意な変化はみられなかった。【結論】DPAA が, 細胞内及び培地中の Tau 蛋白を増加させたことから, 有機ヒ素化合物が神経変性疾患発症の直接的な促進因子である可能性が示唆された。また, 細胞外への Tau 蛋白の分泌も認められ, 周辺組織に影響を及ぼす可能性が示唆された。

067 Tau 蛋白質の神経細胞における軸索局在化機構と細胞内動態

岩田 実里¹⁾, 渡辺 祥司¹⁾, 宮坂 知宏²⁾, 御園生 裕明¹⁾

¹⁾同志社大学大学院脳科学研究科, ²⁾同志社大学生命医科学部

【目的】微小管に結合し構造を安定化させる役割を持つ Tau 蛋白質は, 神経細胞の軸索に特異的に局在する。しかしアルツハイマー型認知症を含む“Tau オパシー”において Tau は細胞体または樹状突起に異常局在し神経原線維変化を形成する。このことから我々は Tau の軸索局在化機構の破綻により, 神経原線維変化の形成が促されるのではないかと考えている。これを検証するために, 未だ不明である正常な Tau の局在化機構に焦点を当て, その分子機序の解明を目的として研究を開始した。

【方法】初代培養神経細胞で Tau を恒常的に過剰発現させると, 軸索だけでなく細胞体や樹状突起にも局在を示したことから, ドキサイクリン発現誘導系を利用したレンチウイルスベクターを使用し外因性の Tau を軸索特異的に局在させる方法を構築した。この方法を用いて Tau の軸索局在に必要な領域の特定を行った。

【結果】Tau をアミノ酸配列により 9 つの領域に分けそれぞれを欠損させた変異体を初代培養神経細胞に発現させ培養 3 日目まで局在を観察したところ微小管結合部位を欠損させた Tau は細胞内で自由な動態を示したが軸索へ局在した。しかし Proline rich region 2 (PR2) 部位を欠損させると Wild type の Tau と異なる局在を示す傾向が見られた。

【考察】神経細胞発達初期における Tau の軸索局在への段階で PR2 部位が局在に関与することが示唆された。また微小管結合部位は軸索局在に影響しないと考えられる。

066 Rho-ROCK 阻害薬による Tau 蛋白オリゴマー形成抑制機構の解明

濱野 志則^{1),2)}, 白藤 法道^{1),2)}, 林 浩嗣¹⁾, 佐々木 宏仁¹⁾, 榎本 崇一¹⁾, 吉田 裕孝³⁾, Yen Shu-Hui⁴⁾, kanaan Nicolas⁵⁾, 井川 正道¹⁾, 山村 修¹⁾, 栗山 勝⁶⁾, 中本 安成¹⁾

¹⁾福井大学医学部認知症医学推進講座, ²⁾福井大学医学部・認知症医学推進講座, ³⁾国立長寿医療研究センター, ⁴⁾ Mayo Clinic Jacksonville, ⁵⁾ Michigan State University, ⁶⁾ 大田記念病院

【目的】神経原線維変化 (NFT) はアルツハイマー病 (AD) の主たる病理学的所見である。Tau 蛋白は微小管に結合し安定化させるが, リン酸化酵素 (GSK3β, Cdk5) により高度にリン酸化されると, 微小管への結合能を失い, 重合を開始し, NFT を形成する。我々は pitavastatin が総 Tau, リン酸化 Tau を減少させること, この効果は ROCK の阻害を介するものであることを報告した (Hamano et al., Neurobiol Aging 2012)。ROCK はアクチン細胞骨格の構成に重要であるとともに, ヒトの疾患の有望な治療ターゲットでもある。ROCK 阻害薬の Tau 重合抑制機構について詳細に検討した。【方法】TetOff 誘導系により野生型ヒト Tau (4R0N) を発現する神経系細胞モデルを用い, 総 Tau, リン酸化 Tau, Tau リン酸化酵素活性, Tau 分解経路につき詳細に検討した。また変異型 Tau (P301L) を発現するマウスに対し, ROCK 阻害薬 (fasdil) を投与し, 同様に検討した。【結果】細胞モデルでの検討では, ROCK 阻害薬 (H 1152, Y-27632) により総 Tau, リン酸化 Tau は減少しており, GSK3β と Cdk5, caspase3 の不活性化, およびオートファジーの活性化が示された。Tau オリゴマーも減少していた。マウスモデルを用いた検討でも, fasdil により総 Tau, リン酸化 Tau, そして Tau オリゴマーの減少が示された。【結論】ROCK 阻害薬は AD をはじめとする Tau オパシーの治療に有効である可能性が示唆された。

068 アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症に共通する異常 Tau リン酸化とシナプス障害

藤田 慶大, 陳 西貴, 本間 秀典, 田川 一彦, 岡澤 均

東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野

【目的】プログラニユリン (PGRN) 変異による前頭側頭葉変性症 (FTLD) は, これまで tau-negative かつ TDP43-positive であるとされてきた。FTLD は根本的な治療法がなく, 標的病態に対する治療方法の実用化が求められている。【方法】新たに作成した変異 PGRN ノックインマウス (PGRN-KI) 大脳皮質にて, 経時的に網羅的リン酸化プロテオーム解析を行った。得られたコア病態シグナルを探索し, 中核分子を標的とした治療方法を検証した。【結果】PGRN-KI マウスでは, 予想外にも, TDP43 凝集が見られる以前からリン酸化 Tau (pSer203-Tau) が増加していた。リン酸化 Tau はスパインに異所性局在し, シナプス異常を起こしていた。Tau のリン酸化は, Gas6-Tyro3 を介した細胞内シグナルの下流で起き, Tau およびリン酸化シグナル分子を標的としたノックダウンベクターや阻害剤がシナプス障害や認知機能異常を改善することが明らかになった。【考察】異常リン酸化 Tau によるスパイン障害はアルツハイマー病においても知られており, AD と FTLD に共通する病態であることが, 本研究から明らかになった。また, 本研究から AD との共通病態および FTLD 特異的病態をターゲットとした新規治療開発が期待される。

069 タウ蛋白伝播モデルマウスにおける行動および組織学的解析

林 徹生, 本井 ゆみ子, 下中 翔太郎, モンタシル エラヒ,
服部 信孝

順天堂大学脳神経内科

【目的】マウス脳内でのタウ蛋白伝播は証明されているが、行動解析の報告は少ない。本研究では当研究室で作成した野生型タウ過剰発現 Tg601 (Tg) および正常 (nTg) マウスを用い伝播実験を行った。【方法】2-4 か月齢の nTg と Tg マウスの海馬に seed として進行性核上性麻痺 (PSP-H)、アルツハイマー病 (AD-H) 脳ホモジネート、AD サルコシル不溶性画分 (AD-SI)、および合成 4R タウ (4R) を海馬に注入し、1~18 ヶ月間観察した。PSP-H、AD-H、4R 群では抗リン酸化タウ AT8 抗体およびガリヤスプラーク染色で伝播を検索した。AD-S 群では注入 12 ヶ月後と 18 ヶ月後に Tg 23 匹と nTg 18 匹に行動解析として運動機能を評価する balance beam test、視覚評価を評価する Visible platform recognition test、不安を評価する高架式十字迷路試験 (EPM)、記憶を評価する Y maze test、およびモーリス水迷路試験を行った。対照として同月齢のトリス注入群 (Tg 10 匹、nTg 7 匹) と比較した。【成績】PSP-H (nTg 7 匹、Tg 5 匹)、AD-H (Tg 9 匹、Tg 4 匹)、4R マウス (Tg 20 匹、nTg 20 匹) では凝集タウの伝播が認められた。AD-SI マウスの行動解析ではトリス注入 18 ヶ月後の Tg と nTg 群で EPM で open arm にいる時間が長かった ($P < 0.05$)。しかし、AD-S 注入群とトリス注入群の比較では Tg、nTg とともにいずれの試験でも有意差はなかった。【結論】PSP、AD ホモジネート、4R 注入での伝播を確認した。今後、ADSI マウス群にて伝播を組織学的に評価してゆく。

071 A β 産生抑制タンパク質 ILEI/FAM3C の転写制御機構の解析

渡邊 直希, 日比野 絵美, 中野 将希, 庄司 航, 杉 拓磨,
西村 正樹

滋賀医科大学神経難病研究センター

【目的】我々は脳内 A β 産生を抑制するタンパク質として ILEI/FAM3C を同定し、老化や AD では脳内発現が負に制御されることを示してきた。本研究では、ILEI の転写制御の解明を通じ、発現制御機構を明らかにすることを目的とした。【方法】ヒト ILEI 遺伝子転写開始点上流 8.8 kb の領域をクローニングし、Luc レポーターアッセイにより解析した。細胞としては、非神経系 HEK293、神経系 SH-SY5Y、マウス初代培養ニューロンを用いた。【結果】転写開始点上流から段階的に短縮したところ、-87 bp から下流の領域に顕著な転写活性があることが示唆された。一方、上流領域を約 1 kb ずつに区切り、さらに領域を絞ったところ、-3,095~-3,058 bp、-2,976~-2,940 bp、-1,044~-1,002 bp および -114~-1 bp に転写活性が認められたが、これらの領域を欠損させて転写活性が低下したのは -114~-1 bp のみであった。これらを総合し、領域特定を進めたところ、転写開始点上流約 -49~-20 bp に顕著な転写活性が認められた。以上については、細胞種による明らかな差異は認めなかった。転写因子モチーフデータベースと照合し解析を進めることにより、転写因子の候補として SMAD1 を確認した。【考察】ILEI の *in vivo* 発現パターンや老化や AD に伴う発現減少のメカニズムについては、今後のさらなる検討を要する。

070 固定神経変性疾患脳組織からのアミロイド関連タンパク質の抽出およびその網羅的解析

亀谷 富由樹, 下沢 明希, 長谷川 成人

公益財団法人東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野

【目的】固定切片から種々の有機溶媒を使いアミロイドタンパク質が抽出されることが報告されている。そこで、本研究では Hexafluoro-2-propanol (HFIP) 等を使用し、神経変性疾患患者脳における種々の異常凝集蓄積物の可溶化を試み、質量分析器による網羅的な解析を行った。【方式】種々の神経変性疾患患者脳の 5 mm \times 5 mm、厚さ 5 μ m ほどのパラフィン包埋固定切片から、脱パラ後、HFIP 等を用いてタンパク質等を抽出した。その抽出物を酵素消化したのち、高速液体クロマトグラフィー質量分析器で含まれているタンパク質を網羅的に解析した。【結果および結論】HFIP を用いるとアルツハイマー病脳切片から老人斑アミロイド構成成分である A β タンパク質は抽出できたが、神経原線維変化構成成分の Tau の検出はできなかった。その他の神経疾患脳切片においても細胞内異常蓄積物は検出されなかった。細胞外に蓄積したアミロイドタンパク質と細胞内に異常蓄積したアミロイド様タンパク質では抽出のされ方に差があることが判明した。また、アミロイドおよびアミロイド様タンパク質以外の同定されたタンパク質も疾患ごとに異なる成分が含まれることが判明した。アミロイドおよびアミロイド様タンパク質蓄積状態、異常蓄積周囲の環境による差を反映していると考えられ、現在、抽出条件等をさらに詳細を解析している。

072 A β 産生抑制タンパク質 ILEI の構造および機能の解析

日比野 絵美¹⁾, 杉田 昌岳²⁾, 三ツ石 弥千代¹⁾, 渡邊 直希¹⁾,
中野 将希¹⁾, 杉 拓磨¹⁾, 西村 正樹¹⁾

¹⁾滋賀医科大学神経難病研究センター、²⁾立命館大学生命科学部生命情報学科

我々は、副作用を回避したアルツハイマー病治療薬のリードとして有望な分泌タンパク質 ILEI (FAM3C) を同定している。ILEI は γ セクレターゼと相互作用し APP-C99 を不安定化することで、A β の産生量を減少させる。この機能には Presenilin-1 (PS1) との結合が必須であることがわかっているが、ILEI の結合時の構造はわかっていない。本課題の目的は ILEI と PS1 との結合時の構造や機能との関連性を明らかにし、構造に基づいた治療薬の開発に向けた知見を得ることである。

まず、ILEI と PS1 との結合に関わる構造的側面を明らかにするために、2 次元溶液 NMR の一種である ¹H,¹⁵N-HSQC スペクトルによる解析を行った。この手法は溶液中のタンパク質の構造および分子間相互作用を残基レベルで解明できる方法である。¹⁵N 標識タンパク質は大腸菌大量発現系にて作製した。加えて、溶媒の分布関数を求める計算科学の方法の一種である 3D-RISM を用いた相互作用部位の予測も行った。その結果、いくつかの相互作用部位の候補が挙げられた。これら結合予測部位のアミノ酸残基に変異を導入したプラスミドを作製し、ILEI 欠失ヒト培養細胞に発現させた上、APP-C99 や A β の量が減少することを指標に、結合と機能との関連性を検討した。

以上のように、PS1 との結合を介して ILEI が機能を発揮するメカニズム、またその際の構造を明らかにし、アルツハイマー病の新たな治療薬の開発につなげたい。

073 孤発性アルツハイマー病剖検脳における神経細胞特異的ヒストン修飾解析

間野 かがり¹⁾, 間野 達雄¹⁾, 岩田 淳¹⁾, 村山 繁雄²⁾,
戸田 達史¹⁾

¹⁾ 東京大学神経内科, ²⁾ 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

【目的】孤発性アルツハイマー病の神経変性過程における分子病態を探索するため、神経細胞特異的なヒストン修飾解析を行った。【方法】孤発性アルツハイマー病 (AD) 8 例及びコントロール (NC) 8 例の剖検脳から神経細胞マーカー (NeuN) を用いて、セルソーターで神経細胞核を単離した。得られた神経細胞核を超音波破砕装置を用いて断片化し、抗ヒストン修飾抗体を用いたクロマチン免疫沈降法を行い、次世代シーケンサーを用いてゲノムワイドに修飾変化を探索した。有意差を認めた遺伝子に対して、疾患脳を用いた免疫染色とウエスタンブロット法 (WB) を行い、タンパク発現レベルの評価を行った。【結果】転写活性と正の相関が知られるヒストン修飾 H3K4me9 の修飾量が有意に異なる 2 つの疾患関連未報告の遺伝子を見出した。遺伝子 A については、ヒストン修飾の差から AD における転写亢進が示唆されたが、免疫染色及び WB ではタンパクレベルでの差を認めなかった。一方、遺伝子 B については、ヒストン修飾の差からは AD 群における転写減少が示唆された。これに一致して、AD 群における、免疫染色での神経細胞の細胞質における染色性軽度低下、及び WB での有意なタンパク量の低下 ($p=0.002$) を確認し得た。【結論】神経細胞特異的なヒストン修飾解析を適用することにより、孤発性アルツハイマー病の神経細胞における新規のタンパク発現変化を見出し得た。本手法は孤発性神経疾患の新規病態探索に有用であると考えられる。

075 ポリジェニックハザードスコアを用いたアルツハイマー病発症年齢解析

菊地 正隆¹⁾, 宮下 哲典²⁾, 池内 健²⁾, 中谷 明弘¹⁾

¹⁾ 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, ²⁾ 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【目的】ゲノムワイド関連解析で見つかった数十個の一塩基多型 (SNP) だけではなく、より多くの弱いリスクをもつ SNP を集めることで疾患をより良く説明するポリジェニック効果が知られている。近年、複数の SNP を用いてアルツハイマー病 (AD) の進行を定量化する指標であるポリジェニックハザードスコア (PHS) が開発され、PHS が AD の発症年齢を反映することが報告されている。しかし、現在のところ PHS は主に白人でしか試みられていないため、本研究では日本人において PHS が有効に働くかどうかを検証した。【方法】アルツハイマー病国際ゲノムコンソーシアムの SNP データから AD 関連 SNP を同定した。次に AD 関連 SNP と日本人の遺伝子型データ (AD 患者群 1,016 人, 対照群 1,008 人) を Cox 比例ハザードモデルにより統合し、最終的に 43 の SNP から算出される PHS を検体ごとに得た。【結果および考察】PHS と発症年齢の間には統計的有意な負の相関が得られ、PHS が高いほど発症年齢が早かった。低 PHS 群 (下位 25%) では発症率 50% に対応する年齢が 75 歳であったのに対し、高 PHS 群 (上位 25%) では 71 歳と 4 歳発症が早かった。さらに ApoEε4 をもたない日本人 AD 患者群について同様の解析を行った。高 PHS 群の発症率 50% 年齢は 70 歳を示し、ApoEε4 を有さなくとも複数の遺伝的要因が組み合わさることによって発症が早くなる集団が存在することがわかった。以上の結果から PHS は日本人においても有効に働くことが示唆された。

074 アルツハイマー病危険因子 TREM2 のリガンドと細胞内シグナリングの解析

城谷 圭朗¹⁾, 斎藤 隆²⁾, 長田 重一³⁾, Marco Colonna⁴⁾,
岩田 修永¹⁾

¹⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科, ²⁾ 理研免疫研究シグナル, ³⁾ 大阪大学免疫学フロンティア研究センター, ⁴⁾ ウィンストン大学

ゲノム解析によりアルツハイマー病の危険因子としてミクログリアに発現する受容体 TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2) が同定されている。TREM2 は膜内で ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) を持つ DAP12 (DNAX activating protein of 12 kDa) と会合しリガンドからのシグナルを細胞内に伝達しミクログリアの機能を制御している。しかしながらアルツハイマー病の発症を加速させるリガンドおよびシグナル伝達機構は明らかでない。本学術集会では TREM2 からのシグナルを簡便かつ高感度に測定するレポーター細胞系を作製し、リガンドおよびシグナル伝達機構について解析した結果を発表する。

076 APP と Alcadin α の神経細胞における機能解析

李 姓陳, 白木 柚葉, 多留 偉功, 羽田 沙緒里, 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】APP の神経機能としてキネシン-1 による軸索小胞輸送への関わりが明らかになっている。細胞質アダプター分子 X11-like (X11L) を介して APP と三量体を形成する Alcadin α (Alca) も同じ機能を持つ。APP の軸索輸送障害は Aβ の産生増加を引き起こすため、キネシン-1 による APP 輸送と AD 発症は密接に関わるが、APP および Alca 輸送小胞 (カーゴ) が輸送している分子 (積荷) の知見は少なく、積荷と AD 発症との関連性は未解明である。本研究では APP および Alca カーゴを単離し積荷分子の解析を行った。【方法】マウス大脳皮質膜分画から輸送小胞分画を回収し、APP および Alca 特異抗体を用いた膜小胞免疫沈降法により、それぞれのカーゴを単離し、LC-MS で解析・同定した。【結論と考察】APP と Alca カーゴの約 40% の積荷は膜小胞輸送にかかわる共通の分子であったが、両カーゴはそれぞれ特徴的な分子種を積荷として輸送していた。内在性 APP と Alca カーゴの約 30% は両分子を含んでいるが大部分は一方のカーゴに含まれており、機能の独自性を示唆している。今回、積荷分子にも特徴が認められ、同じキネシン-1 で輸送される APP と Alca カーゴは独自の機能を発現することが示唆された。今後、同定した積荷分子と AD 発症との関連性の解析を進める。

077 Phosphorylation of Alcadein α is required for kinesin-1 association

Anqi Hu, Yuriko Sobu, Saori Hata, Toshiharu Suzuki

Laboratory of Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

Purpose: Alcadein α (Alc α) and APP are major cargos of kinesin-1. Two WD motifs located in Alc α cytoplasmic domain directly bind the TPR motifs of kinesin light chain (KLC). We revealed the regulation for Alc α and kinesin-1 interaction. **Methods:** We determined whether the phosphorylatable amino acids regulate the interaction with KLC using mutant Alc α proteins. Interaction between Alc α and KLC was examined by coimmunoprecipitation assay. Axonal transport of Alc α vesicles were analyzed by TIRF microscopy. **Results:** Substitution of three tandem serine residues in the acidic region located between the two WD motifs with Ala results in a mutant that is unable to bind kinesin-1, which impairs exit of Alc α cargo from the Golgi. However, the compromised Alc α mutant was still transported into APP cargo. **Discussion:** Our results suggest that phosphorylation of Alc α is required for interaction with KLC. APP partially compensates for defective Alc α by providing an alternative cargo receptor for kinesin-1. The cooperative anterograde transport system by APP and Alc α is important to prevent neuronal degeneration.

079 Precision Medicineによるパーキンソン病の次世代治療ストラテジー開発

佐竹 渉¹⁾, 上中 健¹⁾, 鈴木 マリ²⁾, 永井 義隆³⁾, 長谷川 隆文⁴⁾, 川上 秀史⁵⁾, 渡邊 雅彦⁶⁾, 柏原 健一⁷⁾, 村山 繁雄⁸⁾, 玉岡 晃⁶⁾, 望月 秀樹³⁾, 長谷川 一子⁹⁾, 中島 健二¹⁰⁾, 武田 篤¹¹⁾, 山本 光利¹²⁾, 村田 美穂¹³⁾, 服部 信孝¹⁴⁾, 戸田 達史^{1),15)}

¹⁾神戸大神経内科, ²⁾都医総研, ³⁾大阪大, ⁴⁾東北大, ⁵⁾広島大, ⁶⁾筑波大, ⁷⁾岡山旭東病院, ⁸⁾都健康長寿医療センター, ⁹⁾相模原病院, ¹⁰⁾鳥取大, ¹¹⁾仙台西多賀病院, ¹²⁾高松神経内科, ¹³⁾国立精神神経センター, ¹⁴⁾順天堂大, ¹⁵⁾東京大

【目的】 Precision Medicine は、大規模ゲノム情報などから患者をサブグループ分けし、サブグループごとに最適化した治療や予防法の確立を目指す新たな医療施策である。パーキンソン病 (PD) は、残存ドパミン細胞が5割まで減少してはじめて運動症状が出現する。このことはPDが Precision Medicine のよい適応であることを示しており、ゲノム発症予測法の開発により残存ドパミン細胞が5割まで減少する前 (発症前) に患者予備軍をピックアップし、患者の疾患遺伝背景 (サブグループ) ごとに分子病態に根ざした疾患修飾薬による根本的治療おこなうことができれば、発症や進行を遅らせることができることを示唆している。**【方法】** そこで我々は、ゲノム発症予測法の開発と患者サブグループ化、各サブグループの遺伝的リスクにあわせた *in vivo* モデルや iPS ゲノム編集細胞モデル構築、drug repositioning 創薬による疾患修飾薬開発を行っている。**【結果】** 我々は、PDの大規模ゲノム解析 (ゲノムワイド関連解析 (3万検体)・エクソーム関連解析 (2,500検体)) を行い、孤発性PD遺伝子候補をリストした。疾患リスク遺伝子のショウジョウバエモデルを作成し、運動機能が悪化することを示した。*in silico* drug repositioning 創薬により神経保護効果をもつ既存薬剤を見出した。**【考察】** これらをさらにすすめ、孤発性PDの Precision Medicine を構築する。

078 前頭側頭葉変性症に関連した異常 RNA の分解機序の検討

河邊 有哉, 森 康治, 山下 智子, 池田 学

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

C9orf72 遺伝子のイントロン領域における GGGGCC (G4C2) リピート異常延長変異は、家族性の前頭側頭葉変性症 (FTLD) や運動ニューロン病 (MND) を引き起こす。変異保持者では、C9orf72 RNA トランスクリプト発現量の減少が報告されているが、リピート RNA は細胞内に蓄積している。さらにリピート RNA は開始コドン非依存性翻訳を受け、ジペプチドリピータンパク (DPR) へと翻訳され、細胞障害を引き起こすと考えられている。したがって、リピート RNA の蓄積機序を明らかにすることで、C9orf72 関連 FTLD/MND の新たな治療法を確立できるかもしれない。本研究では、G4C2 リピート発現細胞モデルを用いて、G4C2 リピート RNA の蓄積機序を明らかにする。まず、RNA 分解系に対するノックダウンスクリーニングを実施し、特定の RNA 分解酵素のノックダウンにより DPR の発現が有意に増加する事象を確認した。さらに RT-qPCR 法や *in situ* hybridization 法を用いて、同分子のノックダウンにより、G4C2 リピートを含む RNA の発現が有意に上昇することを確認した。さらに病態下において、当該 RNA 代謝経路が障害されるかどうかを検証するために、G4C2 リピートを細胞に発現させ、蛍光免疫染色法を用いて RNA 分解酵素を観察した。すると、一部の DPR 陽性細胞において、当該 RNA 代謝酵素の細胞内局在が有意に変化していた。C9orf72 変異の病態において、本 RNA 代謝経路の障害がリピート RNA 蓄積の機序となっているかもしれない。

080 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明

三條 伸夫¹⁾, 日詰 正樹²⁾, 伊藤 陽子²⁾, 小林 篤史³⁾, 佐藤 克也⁴⁾, 大上 哲也³⁾, 浜口 毅⁵⁾, 山田 正仁⁵⁾, 北本 哲之⁶⁾, 水澤 英洋⁷⁾, 横田 隆徳¹⁾

¹⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野, ²⁾埼玉県リハビリテーションセンター, ³⁾北海道大学獣医学研究科比較病理学教室, ⁴⁾長崎大学運動障害リハビリテーション分野 (神経内科学), ⁵⁾金沢大学医学部脳老化・神経病態学 (神経内科学), ⁶⁾東北大学病態神経学, ⁷⁾国立精神神経医療研究センター, ⁸⁾青森大学薬学部薬学科

【目的】 プリオン蛋白遺伝子 (PRNP) コドン 180 番のバリン (V) からがイソロイシン (I) への変異 (V180I) を伴った遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (gCJD-V180I) はわが国の遺伝性プリオン病の約半数を占める疾患であるが、これまで家族歴が確認されているのは数例のみである。孤発性CJDより高齢で遅い経過、低頻度のミオクロオス・小脳症状、強いMRI変化があり、病理学的に著明な海綿状変性やPrP蛋白抗体に対する反応性が非常に弱いことなどが知られている。変異遺伝子がgCJD-V180I脳に蓄積するプリオン蛋白 (PrP) へどのような影響を与えているのかを初めて明らかにした。**【方法】** 7例のgCJD-V180I剖検脳を3種類の抗PrP抗体を用いてウエスタン・ブロット法で解析した。**【成績】** コドン181のアスパラギン (N) の糖鎖修飾の欠如に加え、少なくとも3種類の異なる断片の複合体であり、それらの複合体のうちカルボキシル断片が主な構成成分であった。これらの断片量が相対的に多い部位では海綿状変性が強かった。**【結論】** PRNPのV180I変異はgCJD-V180I患者の脳において、孤発性CJDにおける異常なPrPとは異なる生化学的特徴や神経毒性を有するPrP断片が蓄積することにより、gCJD-V180Iに特徴的な臨床症状と病理学的変化を呈していると考えられる。

081 加齢性海馬硬化症モデルショウジョウバエの解析

飯島 浩一, 権 秀明, 榊原 泰史, 関谷 倫子

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アールツハイマー病研究部

加齢性海馬硬化症は85歳以上で発症し、認知機能の低下等その臨床症状はアルツハイマー病と類似している。病理学的には海馬ニューロンの消失とグリオシースで定義される。しかしその発症機序は明らかでなく、病態を再現するモデル動物も報告されていない。近年、ATP感受性K⁺チャネルの活性調節サブユニットであるスルフォニル尿素受容体(Sulfonylurea receptor, SUR)の遺伝子多型が、加齢性海馬硬化症のリスク因子であることが報告された。しかしその発症過程において、SURの機能変化が果たす役割は明らかでない。本研究では、優れた遺伝学モデル動物であるショウジョウバエを用い、ショウジョウバエ Sur 遺伝子の機能欠損が神経系に与える影響を解析した。その結果、Sur 遺伝子を欠損したショウジョウバエは酸化ストレスの一つである過酸化水素への曝露に対し脆弱になっていることを見出した。また脳神経系において hypoxia-inducible factor を始めとするストレス応答遺伝子の発現が有意に上昇しており、脳内のストレスが増大していることが示唆された。さらに脳における網羅的なメタボローム解析から、エネルギー産生経路に異常があることも見出した。SURを標的とする薬剤は既に存在することから、本研究の結果は加齢性海馬硬化症の発症機序の理解から、新たな予防・治療法の開発につながる可能性がある。

083 オートファジー抑制蛋白質 Rubicon の発現抑制によるポリグルタミン病モデルの症状改善大場 柁樹^{1,2)}, 永井 義隆³⁾, 福井 浩二²⁾, 三五一憲¹⁾, 鈴木 マリ¹⁾

¹⁾ 東京都医学総合研究所糖尿病性神経障害プロジェクト,
²⁾ 芝浦工業大学大学院理工学研究科システム理工学専攻,
³⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学寄附講座

【背景】アルツハイマー病やポリグルタミン (polyQ) 病などの神経変性疾患に共通の発症原因としてミスフォールドタンパク質の蓄積が知られている。オートファジーの活性化はミスフォールドタンパク質の除去を促進する治療戦略の一つと考えられるが、有効な方法は未だ開発されていない。【目的】遺伝学的解析に優れた *in vivo* モデルであるショウジョウバエを用いて、オートファジー抑制タンパク質 Rubicon の発現抑制により、ミスフォールド蛋白質の分解が促進され神経症状が改善するか検討した。【方法・結果】GFP-mCherry-Atg8a を発現させ神経細胞のオートファジーフラックスを評価した結果、ハエ Rubicon 遺伝子の RNAi ノックダウンによりオートファジーの活性化が認められた。次に、polyQ 病モデルショウジョウバエの症状を改善させるか調べるため、複眼変性、運動機能障害及び寿命短縮に対する影響を検討した。その結果、上記全ての表現型において Rubicon ノックダウンによる症状改善が認められた。この際、脳内の polyQ タンパク質凝集が著しく減少していることが確認された。【考察】PolyQ 病モデルショウジョウバエでは Rubicon の発現抑制によりオートファジーが亢進し、polyQ タンパク質分解が促進することで神経症状が改善していると考えられる。本研究結果は、ミスフォールド蛋白質の蓄積を原因とする神経疾患の治療標的として Rubicon の機能阻害が有望である可能性を示唆している。

082 ショウジョウバエモデルによる C9-ALS/FTD の病態解明

上山 盛夫¹⁾, 石黒 太郎^{2),3),4)}, Tania F Gendron⁴⁾,
 今野 卓哉⁵⁾, 小山 哲秀⁵⁾, 望月 秀樹⁶⁾, 和田 圭司²⁾,
 石川 欣也³⁾, 小野寺 理⁵⁾, 永井 義隆^{1),2),6)}

¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学,
²⁾ 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四部,
³⁾ 東京医科歯科大学歯学部総合研究科脳神経病態学,
⁴⁾ メイヨークリニック神経科学部門,
⁵⁾ 新潟大学脳研究所神経内科,
⁶⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および前頭側頭型認知症 (FTD) は難治性の神経変性疾患であり、患者の最も高頻度な発症原因として C9ORF72 遺伝子の非翻訳領域に GGGGCC リピートの異常伸長が発見された (C9-ALS/FTD)。この異常伸長リピート由来の RNA や、さらに異常伸長リピート RNA から開始コドンに依存しない特殊な翻訳、リピート関連非 ATG 翻訳により産生されるジペプチドリピート (DPR) タンパク質の両方あるいは一方が神経変性に関与すると考えられているが、その分子機構は明らかではない。そこでこれらの病態発症に対する役割を解析するために、異常伸長リピート RNA と DPR タンパク質の両方、もしくは異常伸長リピート RNA のみを発現する2種類の新規 C9-ALS/FTD ショウジョウバエモデルを樹立し、病態解析を行った。前者は複眼神経変性と運動機能障害を呈したが、後者においては複眼形態および運動機能のいずれにおいても異常が認められなかった。RNA FISH により両モデルの唾腺細胞における核内 RNA foci を調べたところ、RNA foci を含む核の割合は同程度であった。以上の結果は、ショウジョウバエモデルにおいては、異常伸長リピート RNA より DPR タンパク質が神経変性の要因であることを示している。今後はこれらのモデルを用いて遺伝学的スクリーニングにより病態関連因子の同定を目指したい。

084 APP <NL-G-F> マウスを用いたヘルペスウイルス潜伏感染下アルツハイマー病モデル田中 聖一¹⁾, 古賀 崇男¹⁾, 永島 博²⁾, 斎藤 貴志³⁾, 西道 隆臣³⁾

¹⁾ 福岡大学アニマルセンター, ²⁾ (株)アニマルケア, ³⁾ 理化学研究所脳科学総合研究センター

【目的】演者らは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豚ヘルペスウイルス潜伏感染マウスモデルを用いて研究を行っている。本試験では理化学研究所にて開発された、βアミロイドの蓄積が非常に早い時期に観察されるトランスジェニックマウス (APP <NL-G-F>) を用いてヘルペスウイルス潜伏感染下アルツハイマー病モデルを確立し、認知機能と脳内βアミロイドの動態について検討を行った。

【方法】4週令 APP マウスにプタ抗オーエスキュー病ウイルス血清を前投与し、30分後に野外株 YS-81 で攻撃して2カ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。再活性化試験後にY字迷路試験にて認知機能の評価を行い、試験終了時には脳を採取してELISA法にてβアミロイドの検出を行った。

【結果および考察】感染2ヶ月後における脳内βアミロイドは野生群に比べて上昇していた。Y字迷路については潜伏感染群と非感染群との間に有意な認知機能の差を認めた。いずれの試験も再活性化させた群と潜伏感染のみの群との間に有意な差は認められなかった。APPマウスはSAMに比して短期間で実験を進めることができる上にAPP×PS2ダブルトランスジェニックマウスのような煩雑な繁殖を要することがなく、モデルマウスとして非常に有用である。

085 新規アルツハイマー病 (AD) モデルマウスにおける神経機能低下の分子メカニズム解析

南 竜之介, 林 永美, 津田 玲生

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室

【目的】本研究室では、神経細胞と聴覚細胞の類似性に着目し、内耳有毛細胞にADの発症原因因子であるアミロイドβ (Aβ) を発現するTgマウス (Tg [Math1E-Aβ42Arc]) を確立している。この新規マウスモデルは生後4ヶ月で超音音刺激 (32 kHz) 特異的な聴力低下を示す。超音音刺激応答は加齢により減弱することから、加齢がリスクファクターであるADとの相関が予想される。本研究では、新規ADモデルの創薬モデルとしての有用性を考える重要なステップとして、Aβの発現による聴力低下の分子機構の解明を目指す。【方法】Aβ発現による聴力低下の要因として、1) 有毛細胞の変性、2) シナプスの減少、3) シナプス機能低下、という3つの可能性を予想した。まず、有毛細胞変性の有無を検証するため、蝸牛を単離して形態を観察した。さらに、有毛細胞および聴神経細胞のシナプスマーカーで2重染色を行い、シナプス形成を観察した。【結果・考察】生後5ヶ月齢で超音音域を制御する有毛細胞の欠損およびシナプス形成能に顕著な異常は認められなかった。一方で、シナプス形態に差が観察されることから、シナプス小胞リサイクリングをはじめとするシナプス機能の調節機構が発症に関与する可能性が示唆される。本研究集会ではシナプス小胞リサイクリングに関わるリン酸化イノシトールの代謝調節とAβ発現による聴力低下との関係についても議論する。

087 新規ゲノム編集技術を利用したアルツハイマー病動物モデル作製

笹栗 弘貴, 関口 みさき, 藤岡 亮, 永田 健一,
松葉 由紀夫, 橋本 翔子, 西道 隆臣

理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) は認知症の原因疾患として最も頻度が高い疾患であり、一部の患者はプレセニン1遺伝子 (PSEN1) などに変異を有する家族性ADである。我々はCRISPR/Cas9システムを基礎とした新規ゲノム編集技術を利用し、新しいADマウスモデル作製を試みた。Cas9蛋白とシチジンデアミナーゼを融合させたBase Editor (BE) とTarget-AIDは、single guide RNA (sgRNA) 存在下に標的配列のC:GをT:Aに置換することが可能である。マウスPsen1遺伝子に家族性AD関連変異を導入するためのsgRNAを設計し、BEあるいはTarget-AID mRNAとともにマウス受精卵にインジェクションし個体を作製した。BE, Target-AID両方で、Psen1-P436S変異を有するマウスを作製することに成功し、Off-target変異はBEで作製したマウスにおいて1カ所確認されたが、Target-AIDで作製したマウスには認められなかった。これらのマウスの脳組織では、ADの生化学的特徴の一つである脳内Aβ42:Aβ40比の増加が認められ、BE, Target-AIDともに短期間で高効率に疾患モデルを作製することが可能であることが示された。同様の方法を用い、新規の非ヒト霊長類ADモデル作製を試みていく予定である。

086 A new generation of human-close Alzheimer's disease rat model

多田 智^{1,2)}, Benoit Souchet¹⁾, Mickael Audrain¹⁾, Arthur Viode⁵⁾, Nicola Orefice³⁾, Sandro Alves³⁾, Thierry Delzescaux⁴⁾, Philippe Hantraye⁴⁾, Nathalie Cartier³⁾, Francois Becher⁵⁾, Brigitte Potier⁶⁾, Jean-Marie Billard⁶⁾, Patrick Dutar⁶⁾, Jerome Braudeau¹⁾

¹⁾ AgenT, ²⁾ 田中内科クリニック, ³⁾ 仏国立衛生研究所 UMR1169, ⁴⁾ 仏分子イメージング研究センター, ⁵⁾ 仏原子力エネルギー庁薬学免疫解析分野, ⁶⁾ 仏国立衛生研究所 UMR894

Drug development against Alzheimer's disease (AD) has been suffering from dramatic setback. The reason may lie in the lack of reliable animal models that constitute a relevant tool to the development of new drugs.

In order to fill this gap, the AAV-AD rat was recently developed by AgenT through the injection of adeno-associated viruses (AAV) coding human mutant amyloid precursor protein (APP) and presenilin 1 (PS1) genes into the hippocampi of adult rats. This approach has allowed the release of Aβ42 peptides from a small number of neurons, which progressively diffused in the hippocampus. The concentration of Aβ42 peptide gradually increases to reach the late stage concentrations comparable to those measured in the hippocampus of AD patients. Along with hyper-phosphorylation of the endogenous Tau, the memory capacity simultaneously declines. Amyloid plaques and cerebral amyloid angiopathy develop only in aged AAV-AD rats.

Based on these data, our AAV-AD rat is considered as the most suitable animal models to better understand AD progression and to evaluate the efficacy of therapeutic strategies to counteract AD progression.

088 アルツハイマー病モデルマウスにおける小胞体ストレス応答 (過剰発現 VS ノックイン)

石井 綾乃^{1,2)}, 橋本 翔子¹⁾, 釜野 直子¹⁾, 綿村 直人^{1,3)}, 斎藤 貴志¹⁾, 大島 登志男³⁾, 横須賀 誠²⁾, 西道 隆臣¹⁾

¹⁾ 理化学研究所脳神経科学総合研究センター神経老化制御研究チーム, ²⁾ 日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究所獣医学専攻, ³⁾ 早稲田大学大学院先進理工学研究科生命科学専攻

【目的】ミスフォールドタンパク質の蓄積やCa²⁺動態の変動により惹起される小胞体 (ER) ストレスが、アルツハイマー病 (AD) の発症機序に関与するか否か議論が続いている。APP/PS1トランスジェニック (Tg) マウスは、ADモデルマウスとして汎用されているが、APPおよびPS1は膜タンパク質であるため、それ自体の過剰発現により膜負荷が生じ、AD病態非依存的にERストレスを誘発する可能性が懸念される。本研究では、アミロイド病理所ERストレスに与える影響を、ノックイン (KI) 手法により作製された*App* KIマウスを用いて検討した。さらに、タウ病理がERストレスに与える影響を検討した。【結果】若齢および高齢の*App* KIマウスと野生型マウスにおいて、ERストレスマーカーであるGRP78, CHOP, PDI, p-eIF2のタンパク量、およびXBP1 mRNAスプライシングを定量したところ、両群に差は認められなかった。興味深いことにAPPとPS1両方に遺伝子改変を有するAPP/PS1および3XTg-ADマウスではERストレス応答の亢進が確認された一方、APP単独を発現するTgマウスではERストレスは惹起されなかった。さらに、P301S-Tau Tgマウスにおいても、ERストレスは惹起されなかった。【結論】ERストレス応答は、Aβ蓄積・タウ凝集によるものではなく、PS1の遺伝子変異もしくは過剰発現により惹起されることが示された。この結果より、今までにPS1遺伝子変異マウスで見られたERストレスの表現型は、ADの発症機構とは無関係である可能性が示唆される。

089 Analysis of phospholipid species in AD model mouse brain by LC-MS/MS

Haque MD.¹⁾, Sheikh Abdullah¹⁾, 長子 晴美²⁾, 境 弘道³⁾, Azad Abul¹⁾, 土屋 美加子²⁾, 道川 誠⁴⁾, 長井 篤¹⁾

¹⁾島根大学医学部臨床検査医学, ²⁾島根大学医学部生化学, ³⁾島根大学総合科学研究支援センター, ⁴⁾名古屋市立大学医学部生化学

Background : In previous studies, we have shown that lysophosphatidylcholine (LPC) can increase amyloid β (A β) peptide aggregation and subsequent neurodegeneration in vitro. In this study, we investigated time-dependent changes of phospholipids including LPC, phosphatidylcholine (PC) in the brains of Alzheimer's disease (AD) model mice (J20). **Method :** Phospholipids in hippocampus and cortex of mouse brain were measured by LC-MS/MS. cPLA2 expression was analysed by immunohistochemistry. **Result :** At 3-month time point, both LPC and PC were not altered in hippocampus but both were increased in AD mice cortex, compared to control mice. LPC were increased and PC were decreased in hippocampus at 6-month AD mice. Both LPC and PC were decreased in cortex at 6-month AD mice. Double immunofluorescence staining result showed that cPLA2 was expressed mostly in neuron. cPLA2-DAB staining revealed that cytosolic phospholipase A2 intensity was significantly higher in AD mice hippocampus at 6-month. **Conclusion :** LPC increased by cPLA2 might be involved in A β aggregation and neurodegeneration in J20 mice brains.

091 アルツハイマー病モデルマウスでは早期にミトコンドリアで酸化ストレスが増大する

真部 建郎, 蒲生 直希, 横川 和樹, 斎藤 太郎, 藤倉 舞, 岩原 直敏, 鈴木 紘美, 鈴木 秀一郎, 松村 晃寛, 久原 真, 川又 純, 下濱 俊

札幌医科大学医学部神経内科

背景酸化ストレスはアルツハイマー病 (AD) において, 神経の変性に関連し, 病因の一つであると考えられている。また酸化ストレスは早期にミトコンドリアにおいて上昇していることが報告されており, 早期での酸化ストレスの評価を AD モデルマウスで検討する。方法 APPsw/PS1dE9 (APdE9) マウスの脳をミトコンドリアとそれ以外に分画し, ミトコンドリア分画を Electron paramagnetic resonance 法 (EPR) で計測した。EPR は注入したプローブの減衰を測定することで酸化ストレスの評価が可能である。一方で, ミトコンドリア分画で SOD を測定し同じく酸化ストレス評価を行った。また, ミトコンドリア分画とそれ以外の分画で A β 42 を測定して酸化ストレスとの比較を行った。結果 AD モデルマウスの脳ミトコンドリア分画における, EPR を用いて評価した酸化ストレスは早期で上昇した。SOD を用いて評価した酸化ストレスも同様に早期での上昇を認めた。また A β 42 はミトコンドリア分画での蓄積が早期に起こっていた。考察 EPR を用いることによってミトコンドリアにおける酸化ストレスの評価を行うことが可能であり, 非侵襲的な早期 AD の検査として有用な可能性がある。また A β 42 は早期にミトコンドリアに蓄積することで酸化ストレスを惹起し神経の変性を引き起こしている可能性がある。結論 AD モデルマウスは早期にミトコンドリアにおける酸化ストレスが上昇しており, EPR を用いることで早期に評価できる。

090 歯の喪失がアルツハイマー病を誘発させるメカニズムについて

後藤 哲哉¹⁾, 倉本 恵梨子¹⁾, ダール アシス¹⁾, 松本 信英²⁾, 原 博満²⁾, 山中 淳之¹⁾, 岩井 治樹¹⁾, 道川 誠³⁾

¹⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯科機能形態学分野, ²⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科免疫学分野, ³⁾名古屋市立大学医学研究科病態生化学分野

無歯類では認知症の発症率が高いことが知られている。認知症の一つであるアルツハイマー病 (AD) の発症において, 歯の喪失がどのように AD の神経病変につながるかは明らかでない。本研究では, AD モデルマウスを使って, 抜歯を行い, どのように AD の進行に関わるかを調べた。AD モデルマウスは 3xTg マウスを使用した。実験にはヒトの MCI に相当する生後 4 か月齢 3xTg マウスの両側上顎臼歯を麻酔下で抜去し, 粉末食で 3 か月飼育した。マウスは固定し凍結切片を作成後, 抜歯に関わる三叉神経系ニューロンの組織病理学的変化, ミクログリアの局在, 青斑核神経細胞との関連を免疫組織学的に調べた。3xTg マウスの三叉神経系では特に三叉神経中脳路核 (Vmes) において強いアミロイド β の沈着が認められた。抜歯後, Vmes の尾側に神経細胞の減少がみられた。また, 同部位ではミクログリアが活性化されるとともに隣接する青斑核内にも観察された。以上の結果より, 抜歯による神経への影響は特に Vmes に認められ, Vmes の尾側は細胞死を生じることによりアミロイド β が放出され, それによってミクログリアが活性化されて, Vmes の尾側に隣接する青斑核の神経細胞減少に影響しアルツハイマー病を誘発している可能性が考えられた。また, 今回の結果は MCI の状況での歯の喪失はアルツハイマー病を誘発する危険性があることが示唆された。

092 周産期ストレスマウスに見られる初老期認知機能障害

高鶴 裕介

中沢会上毛病院

【目的】周産期ストレスにより, 様々な精神疾患が発症しやすくなることは広く知られているが, その詳細なメカニズムは不詳である。臨床調査で, 成長期に心的外傷ストレスを受けた症例で若年性認知症の罹患率が増加するという報告もあるが, 十分な研究がなされていない。発表者はこれまで, ライフサイクルの短いマウスを用いた, 周産期ストレスの慢性影響を研究してきた。本研究では周産期ストレスモデルマウスを用いた初老期の認知機能評価を行った【方法】C57BL6 マウスを生後 2 日目から 14 日目まで, 1 日 3 時間, 母マウスと分離した。離乳後, 16 か月齢前後まで飼育し, タッチパネル型弁別学習課題を行った。10 か月齢のマウスでも同様の課題を行うとともに, 学習課題後の海馬におけるグルタミン酸受容体の発現量をウェスタンブロット法により比較した【成績】対照群のマウスでは 16 か月齢でも弁別学習を行うことができたが, 周産期ストレスマウスでは学習成績が有意に不良であった。この学習障害は若齢マウスでは見られなかった。また, 16 か月齢の周産期ストレスマウスでは海馬のグルタミン酸受容体の発現量低下を認めた。【結論】周産期ストレスマウスは初老期に認知学習障害を起こし, その原因の一端が海馬機能の変化によるものであることが示された。本研究の結果から, 周産期ストレスの超慢性影響が動物モデルでも検証できる可能性が示唆された。

093 ロスマリン酸のアルツハイマー病予防効果の機序解明

山本 宗¹⁾, 篠原 もえ子²⁾, 浜口 毅²⁾, 山田 正仁²⁾,
小林 彰子¹⁾

¹⁾ 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻,
²⁾ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻

【背景・目的】アルツハイマー病 (AD) には根本治療薬がなく、食事などを通じた予防法の確立が期待される。シソ科植物に含まれるポリフェノールであるロスマリン酸 (RA) は、脳内のアミロイドβに対して高い凝集抑制能を示す。さらに我々は RA 摂取が AD モデルマウス (Tg2576) の認知機能低下を抑制する可能性を見出した。本研究では、RA のタウへの作用に着目して作用機序の解明を試みた。【方法】2 か月齢の AD モデルマウス (3×Tg-AD) を対照群と RA 群に分け、対照群には通常の粉末飼料を、RA 群には 0.5%RA を含む飼料を与えた。9 か月齢時に認知行動試験を実施し、10 か月齢時に解剖にて脳を採取した。免疫組織染色により、毒性オリゴマーを含むアミロイドβおよびリン酸化タウの蓄積量を比較した。さらに、海馬の DNA マイクロアレイにて変動が示唆されたタウのリン酸化酵素の発現量について定量的な解析を実施した。【結果】認知行動試験の結果、対照群に対して RA 群で認知機能の改善が認められた。免疫組織染色では、部位特異的にアミロイドβおよびリン酸化タウの蓄積抑制が確認された。また、RA の摂取により、リン酸化タウの蓄積が抑制された一因として、*Jnk* 遺伝子の発現低下を見出した。本研究の一部は、内閣府戦略的イノベーション創造プログラム (SIP)「次世代農林水産業創造技術」および国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) の課題番号 18dk 0207021 h0003 の支援を受け実施された。

095 糖尿病を伴うアルツハイマー病態増悪化機構における海馬インスリンシグナルの関与

田之頭 大輔¹⁾, 多田 敬典¹⁾, 福井 裕介¹⁾, 柏田 舞波¹⁾,
竹井 喜美¹⁾, 丸山 めぐみ¹⁾, 斉藤 貴志²⁾, 西道 隆臣²⁾,
田口 明子¹⁾

¹⁾ 国立長寿医療研究センター統合加齢神経科学研究部,
²⁾ 理研脳科学総合研究センター神経蛋白質制御研究チーム

糖尿病は中枢神経障害であるアルツハイマー病 (AD) を含む認知症の発症に深く関与することが近年の認知症研究から明らかとなってきた。これまでに、我々は 2 型糖尿病モデル (Diet Induced Obesity: DIO) マウスに認知機能障害が生じる際に、糖代謝調節経路の主要調節因子である Insulin receptor substrate 2 (IRS2) シグナルが海馬において変化することを見出している。しかしながら、2 型糖尿病が AD 病態にどのような影響を与えるかはまだ明らかではない。

本研究では、高脂肪食付加により誘導される 2 型糖尿病が次世代型 AD モデルである APP KI マウスへ与える影響について精査した。認知機能、海馬神経細胞新生、海馬 IRS2 シグナル、AD 病理像を含む様々な評価を行った結果、普通食を与えた APP KI マウスや DIO マウスに比べ、2 型糖尿病を誘導した APP KI マウスでは、認知機能および海馬神経細胞新生の低下、海馬 IRS2 シグナルの変化がより強く観察された。しかしながら、アミロイド沈着に関しては促進されていなかった。これらの結果から、糖尿病が AD を誘導するメカニズムの一つに海馬 IRS2 シグナルの促進が存在する可能性が考えられた。

094 MSC transplant decreases Aβ and increases angiogenesis in Aβ-infused rats

Sheikh Abdullah¹⁾, Haque Ahsanul¹⁾, Mamun Abdullah²⁾,
矢野 彰三¹⁾, 橋本 道男²⁾, 紫藤 治²⁾, 長井 篤¹⁾

¹⁾ 島根大学医学部臨床検査医学, ²⁾ 島根大学医学部環境生理学

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder manifested by amyloid β (Aβ) peptide deposition. Mesenchymal stem cell (MSC) transplantation is shown to improve neurological performance of AD models. To know the mechanism, we infused Aβ peptide into the lateral ventricle of adult Wister rats using osmotic pump for 15 days. Then, a MSC line (B10) was transplanted into lateral ventricle. Pathological examination was done 15 days after transplantation. Compared to sham group, learning related behavior was significantly decreased in Aβ-infused, but not in B10 group. Nissl staining revealed that the hippocampal pyramidal neurons in CA1 area were decreased in Aβ-infused group only. Aβ was found to be deposited in cerebral vessels of Aβ-infused group, which was decreased in B10 group. Moreover, vessel density was increased in B10 group. Astrocyte and microglia were decreased in Aβ-infused group only. Additionally, IL-1β level was increased in B10 group. Thus, our result demonstrated that MSC transplantation decreased vascular Aβ deposition and increased angiogenesis, which could be possible cause of improved neurological performance in Aβ-infused rats.

096 糖尿病治療薬による海馬インスリンシグナルを介した認知機能障害改善機構

田之頭 大輔, 福井 裕介, 柏田 舞波, 竹井 喜美,
丸山 めぐみ, 佐藤 駿介, 田口 明子

国立長寿医療研究センター統合加齢神経科学研究部

糖尿病は老化と同様に、記憶学習能の低下を導くことが知られている。近年、ドラッグリポジショニングの研究として糖尿病治療薬が認知機能へ与える影響について関心が高まっている。我々は、中年期の生理的糖尿病 (DIO) マウスの海馬依存的記憶学習能の低下に加え、神経炎症が上昇していることを明らかにした。本研究では、ビッグアノイド系糖尿病治療薬メトホルミンがこれらの表現型に与える影響について検討を行った。その結果、長期のメトホルミン投与は中年期 DIO マウスの記憶学習能と神経炎症を改善することを見出した。さらにこの時、メトホルミンの標的因子であるアデノシナーゼ活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の海馬でのリン酸化に加え、非定型プロテインキナーゼ Cζ (aPKCζ) のスレオニンリン酸化およびインスリン受容体基質 1 (IRS1) のセリンリン酸化の上昇を伴うが、血糖値の改善は見られないことを突き止めた。これらの結果から、メトホルミンの長期投与は海馬 IRS1 関連シグナルを介して血糖値降下作用とは独立した認知機能改善効果を発揮することが示唆された。

097 Fibril-inoculated alpha-Synuclein BAC Tg mice

奥田 真也, 上村 紀仁, 上村 麻衣子, 江川 齊宏,
山門 穂高, 高橋 良輔

京都大学大学院医学研究科臨床神経学

[Background] We are in a struggle to overcome α -synucleinopathies such as Parkinson's disease (PD) and Dementia with Lewy bodies (DLB) because of the lack of good animal models of this disease. We previously generated α -synuclein (α -Syn) BAC Tg mice harboring entire wild type or A53T human α -Syn gene. In spite of high expression level of α -Syn, they did not show any apparent abnormal phenotypes at their early age. [Objective] To generate a novel mice model of PD/DLB which exhibits dopaminergic neuron loss, motor symptoms and cognitive impairment accompanied by α -Syn aggregations in a short period. [Methods] We inoculated α -Syn pre-formed fibrils (PFF) into the dorsal striatum of non-Tg mice and these α -Syn BAC Tg mice. [Results] A53T BAC Tg mice showed the most robust phosphorylated- α -Syn pathology in various brain regions including substantia nigra pars compacta (SNc), cerebral cortices and hippocampus. The number of dopaminergic cells in the SNc was reduced by 40% two months after inoculation. [Conclusions] A53T BAC Tg mice inoculated with PFF could be a useful animal model for research of α -synucleinopathies.

099 Tau protein induced neural impairment in tauopathy mice: tau PET and H-MRS study

高堂 裕平¹⁾, 田桑 弘之¹⁾, 漆畑 拓弥¹⁾, 高橋 真奈美¹⁾,
小野 麻衣子¹⁾, 前田 純¹⁾, 下條 雅文¹⁾, 新田 展大²⁾,
柴田 さやか²⁾, 青木 伊知男²⁾, 佐原 成彦¹⁾, 須原 哲也¹⁾,
樋口 真人¹⁾

¹⁾量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部, ²⁾量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所分子イメージング診断治療研究部

[Objective] To elucidate the associations between tau protein and neural dysfunction in a tauopathy mouse model (rTg4510). [Methods] Five rTg4510 and five wild-type mice underwent positron emission tomography (PET) with a tau probe, 18F-PM-PBB3 (18F-labeled PBB3 derivative), and proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) at 4 and 6 months of age. Concentrations of brain metabolites, including total N-acetylaspartate (tNAA), myo-inositol, glutamate (Glu), glutamine (Gln), GABA and taurine were measured by H-MRS, and their correlations with PET-detectable tau load were examined by Pearson's rank correlation tests. [Results] PET-detectable tau load was negatively correlated with concentrations of taurine, tNAA and Glu, but had no significant correlations with concentrations of myo-inositol, Gln and GABA. There was a significant difference in the taurine concentration of hippocampus ($p < 0.05$) between rTg4510 and wild-type mice at 4 months of age. [Conclusion] The present data indicate that the metabolisms of several neuroactive molecules including Glu and taurine are selectively altered in rTg4510 mice, and may mediate tau-induced deteriorations of neuronal functions.

098 動物モデルにおけるタウと α シヌクレインの伝播の違い

下沢 明希¹⁾, 樽谷 愛理³⁾, 久永 眞一²⁾, 長谷川 成人¹⁾

¹⁾東京都医学総合研究所認知症プロジェクト, ²⁾首都大学東京生命科学専攻, ³⁾東京大学薬学系研究科

目的・方法 認知症疾患の患者脳にはタウや α シヌクレイン (α S) がアミロイド様構造をとって蓄積する病変が見られ, 病気の進行に関わっている. 近年, これらの細胞内異常タンパク質をマウス脳内に接種すると内在性の正常型が変化し細胞内に蓄積することが示され, プリオン様伝播が実験的に示唆されている. 私達はリコンビナントタウ線維, α S 線維を野生型マウスの線条体に接種し, マウス脳内におけるタウや α S 病理形成, 伝播の違いがあるかを検討した. 結果 線維化タウ, α S を接種したマウスにおいて, リン酸化タウ, リン酸化 α S 病理が線条体に注射している黒質, 扁桃体などに観察された. これらの病理は p62 やユビキチン抗体にも陽性で, β シートリガンドである FSB とも共局在が観察された. タウ線維を接種した場合には白質に多くの陽性所見を認め, オリゴデンドロサイトに蓄積が多かった. α S 線維はタウ線維よりも多くの凝集物の蓄積が主に神経細胞に観察された. 考察 リコンビナントタウ, α S 線維の接種で患者脳に見られるような病変の形成と伝播が観察された. タウと α S では蓄積する細胞種や伝播速度に違いがあることがわかった. 現在, 患者脳から抽出した異常型タウがリコンビナントタウ線維と同様に広がるかについても検討を行っている. 野生型動物における異常タンパク質伝播モデルは病態の解明や伝播メカニズムの解明を始め PET リガンドの開発や治療薬の評価等に有用であると考えられる.

100 mGluR5 受容体 PET を指標とした rTg4510 マウスモデル脳における神経機能病態の画像診断

下條 雅文, 徳永 正希, 田桑 弘之, 高堂 裕平, 前田 純,
漆畑 拓也, 南久松 丈晴, 張 明栄, 青木 伊知男,
須原 哲也, 佐原 成彦, 樋口 真人

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所

【目的】アルツハイマー病の発症機序において, 中核病変であるタウ凝集物の脳内蓄積やその毒性メカニズムと認知症状を呈する原因となる神経機能障害との因果関係が近年注目されている. 本研究では代謝型グルタミン酸受容体 5 (mGluR5) に着目し, 認知症モデル動物脳における神経機能を評価する PET 画像診断バイオマーカーとなり得るかどうかが検証した. 【方法】2ヶ月齢, 5ヶ月齢, 8ヶ月齢の rTg4510 トランスジェニックマウスモデルを使用し, mGluR5 受容体に特異的結合を示す [11C]ABP688 放射性標識トレーサーによる PET 撮像及び MRI による脳形態学的解析を実施した. 【結果】小脳を対照領域とする Simple Reference Tissue Model により [11C]ABP688 トレーサー結合能 (BPnd) を定量解析した結果, 明確なタウ病理像が認められない 2ヶ月齢の rTg4510 マウス脳の線条体領域において BPnd の有意な低下が認められた. 一方, 5ヶ月齢や 8ヶ月齢の rTg4510 マウス脳では皮質や海馬をはじめとする前脳領域においても幅広く BPnd の有意な低下が観察され, MRI による脳体積の低下開始の時期と一致した. 【考察】[11C]ABP688 による PET イメージングがモデル動物脳における進行性の神経機能障害を画像評価する上で有益なマーカーとなり得る事が示唆された. 薬理学や知覚刺激などを組み合わせた PET 撮像実験により, より詳細な神経機能の病態診断へと繋がる可能性を検討中である.

101 Silencing of FUS in the marmoset caudate induces disruption of fiber tracts

遠藤 邦幸¹⁾, 石垣 診祐¹⁾, 畑中 伸彦²⁾, 畑 純一³⁾,
渡辺 宏久¹⁾, 勝野 雅央¹⁾, 南部 篤²⁾, 岡野 栄之³⁾,
祖父江 元⁴⁾

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学, ²⁾生理学研究所生体システム研究部門, ³⁾理化学研究所マーマセット神経構造研究チーム, ⁴⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経変性・認知症制御研究部

[Objective] Volume loss of caudate and decreased caudate fibers were seen in early FTLN patients, suggesting that abnormality in the caudate could be an early pathological event. FUS has been identified as a causative protein which is dislocated from the nucleus to the cytoplasm in the affected neurons of FTLN. This study is to investigate whether FUS-silencing in the caudate affects neuronal networks. [Methods] The AAV encoding shRNA against FUS (AAV-shFUS) was injected into the caudate nucleus of a female marmoset, whereas AAV encoding control shRNA (AAV-Cont) was injected into the contralateral side. The brain was excised at 10 weeks post-injection. An *ex vivo* 9.4 T magnetic resonance imaging study was performed followed by immunohistochemistry. [Results] Global tractography revealed the shortening of caudate-connected tracts in the AAV-shFUS injection side compared to the AAV-Cont injection side. Immunohistochemistry validated that approximately 80% of endogenous FUS was downregulated in the AAV-shFUS injected caudate nucleus. [Conclusions] Our results indicated that caudate-specific FUS silencing in marmoset recapitulates structural changes observed in FTLN patients.

103 Effect of TRF on memory, proteome profile, and amyloid pathology in APP/PS1 mice

Hamezah Hamidah Shahirah¹⁾, Durani Lina Wati¹⁾,
Ibrahim Nor Faeizah²⁾, Yanagisawa Daijiro¹⁾,
Makpol Suzana²⁾, Damanhuri Hanafi Ahmad²⁾,
Wan Ngah Wan Zurinah²⁾, Tooyama Ikuo¹⁾

¹⁾滋賀医科大学神経難病研究センター, ²⁾マレーシア国民大学生化学教室

[Purpose] Little is known about the effect of vitamin E on Alzheimer's disease (AD). Therefore, this study was carried out to evaluate the effect of tocotrienol-rich fraction (TRF) in APP/PS1 mice. [Method] APP/PS1 mice were supplemented with TRF orally. Locomotor and cognitive functions were assessed by the open field, Morris water maze, and novel object recognition tasks. Proteomics analysis was performed on the mice brain using liquid chromatography tandem mass spectrometry. Immunohistochemistry and thioflavin-S staining were performed to examine the TRF effect on amyloid pathology. [Results] APP/PS1 mice treated with TRF showed improvements in exploratory activity, learning, and memory as assessed by the behavioral tests. Proteomics analysis showed that TRF altered proteins in the APP/PS1 mice in a brain region-specific manner. TRF modulated the expression of amyloid beta (A β) protein in hippocampus. Reduction of A β deposition was also observed in the APP/PS1 mice brain. [Conclusion] These results suggest that TRF partly ameliorates the abnormalities in the APP/PS1 mice brain by modulation on amyloid pathology.

102 演題取り下げ

104 ビフィズス菌投与による脳血管性認知症モデルの認知機能低下に対する抑制作用

前畑 葉月¹⁾, 小林 洋大¹⁾, 岩波 純²⁾, 茂木 正樹²⁾,
堀内 正嗣²⁾, 久原 徹哉¹⁾, 清水 金忠¹⁾

¹⁾森永乳業株式会社研究本部基礎研究所, ²⁾愛媛大学大学院医学系研究科

【目的】我々は、*Bifidobacterium breve* A1 (*B. breve* A1) のアルツハイマー病モデルマウスの認知機能改善作用を見出した。一方で、アルツハイマー病に次ぐ主要な認知症である脳血管性認知症へのビフィズス菌の改善作用については不明である。本研究では脳血管性認知症モデルマウスである慢性脳低灌流 (BCAS) モデルを用いて、ビフィズス菌による認知機能低下の改善作用を検証し、その作用機序を明らかにすることを目的とした。【方法】10週齢のC57BL/6Jマウスの両側総頸動脈にマイクロコイルを装着することでBCASモデルを作成した。マウスは対照群、BCAS+Azilsartan群 (Iwanami *et al.*, 2015より陽性対照として使用)、BCAS+生食群、BCAS+*B. breve* A1群に分け、Azilsartan群、*B. breve* A1群には手術7日前より混餌投与及び経口投与を行った。手術後30日目からY迷路試験と新規物体認識試験を実施し、その後解剖にて脳を採取した。【結果及び考察】Y迷路試験ではBCAS処置による自発交代行動率の変化が観察されなかったが、新規物体認識試験ではBCAS群で新規物体への探索時間が減少し、BCAS処置により認知機能が悪化したと示唆された。一方、*B. breve* A1群では新規物体への探索時間がAzilsartan群と同程度まで有意に改善した。以上より*B. breve* A1が脳内慢性低灌流に起因する認知機能の低下を有意に抑制する効果が示唆された。病理変化や脳炎症評価については現在検討中である。

105 Bifidobacterium breve A1 摂取によるアルツハイマー病の認知障害への改善作用の検討

小林 洋大¹⁾, 嶋田 耕育²⁾, 密山 恵梨¹⁾, 久原 徹哉¹⁾, 安岡 顕人²⁾, 近藤 隆³⁾, 阿部 啓子⁴⁾, 清水 金忠¹⁾

¹⁾森永乳業株式会社基礎研究所, ²⁾地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所食品機能性評価グループ, ³⁾国立研究開発法人 理化学研究所 統合生命医科学研究センター, ⁴⁾東京大学大学院 農学生命科学研究科

【目的】近年、腸は食物を消化吸収するだけでなく、脳機能にも影響を与えることが明らかになっており、脳と腸の双方向の機能連関を意味する「脳腸相関」が脚光を浴びている。このような背景の中、我々は脳腸相関に着目し、腸を介したアルツハイマー病改善作用を検証する研究に着手した。本発表では乳児の糞便より分離した *Bifidobacterium breve* A1 (以下 *B. breve* A1) にアルツハイマー病モデルマウスの認知機能を改善する可能性を見出したことを報告する。【方法】Aβ を脳室内に投与し認知障害を誘導したマウスに *B. breve* A1 を投与し、認知機能への作用を Y 迷路試験および受動回避試験を用いて評価した。さらに、*B. breve* A1 摂取による海馬の遺伝子発現への作用を RNA-seq によって網羅的に解析した。【結果・考察】*B. breve* A1 摂取により Y 迷路における自発的交替行動率および受動回避試験の反応潜時ともに有意な改善が認められた。加熱死菌体の *B. breve* A1 やビフィズス菌の主要代謝産物である酢酸の摂取によっても部分的に改善が観察されたが、生きた *B. breve* A1 が最も改善作用が強かった。RNA-seq による網羅的遺伝子解析では、Aβ によって誘起された海馬の過剰な免疫反応や脳内炎症が、*B. breve* A1 の摂取により抑制されることが認められた。以上の結果から、*B. breve* A1 には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。さらなる作用メカニズムは現在検討中である。

107 メマンチン及び抑肝散の相互作用研究

松本 隆志, 関口 協二, 川上 善治, 渡辺 淳子, 溝口 和臣, 五十嵐 康, 山本 雅浩

株式会社ツムラ漢方研究開発本部

目的：中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制を効能とするメマンチン（メマリー）は、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体阻害作用によりグルタミン酸神経系の機能異常を改善する薬剤である。また、抑肝散は攻撃性や興奮などの認知症の行動・心理症状（BPSD）を改善することが報告されていることから、臨床の場で両薬剤は併用される場合がある。抑肝散の薬理作用の一つにグルタミン酸トランスポーター活性化作用があるため、両薬剤を併用するとグルタミン酸神経系に対する相互作用が起こる可能性がある。しかし、両薬剤の相互作用については基礎及び臨床においても全く検討されていない。そこで、本研究では両薬剤の相互作用について検討した。

方法：薬物動態試験では、両薬剤単独及び併用投与後のマウスの血漿、脳及び尿中の成分濃度を測定した。薬理試験では、単独群及び併用群で NMDA 又はグルタミン酸誘発細胞内 Ca²⁺ 流入に対する作用並びに NMDA 誘発学習障害に対する作用を検討した。また、高用量のメマンチン投与で生じる活動量低下に対する抑肝散の作用を検討した。

結果：メマンチン及び抑肝散由来成分の薬物動態は、単独群と併用群で有意な差はなかった。また、単独群と併用群で両薬剤の薬理作用及び活動量に有意な差はなかった。

考察：本試験の結果から、メマンチン及び抑肝散を併用しても相互作用はないものと推測された。

106 クルクミン誘導体 Shiga-Y5 は Aβ の蓄積を抑制するが、タウの蓄積には作用しない

柳沢 大治郎, Hamizah Shahirah Hamezah, 田口 弘康, 遠山 育夫

滋賀医科大学神経難病研究センター

【目的】クルクミンは老人斑にも神経原線維変化にも結合する性質を持つ。本研究では、滋賀医科大学で合成した新規クルクミン誘導体 Shiga-Y5 について、Aβ およびタウの蓄積に対する作用を、それぞれ APP/PS1 マウスおよび rTg4510 マウスを用いて解析した。【方法】APP/PS1 マウスは雌雄 9 カ月齢を、rTg4510 マウスは雄性 2 カ月齢を使用した。Shiga-Y5 (500 ppm) を含む飼料または対照飼料を APP/PS1 マウスは 6 カ月間、rTg4510 マウスは 4 カ月間与えた。記憶学習機能はモリス水迷路試験によりを評価した。投与期間終了後、Aβ およびタウの蓄積について組織学的および生化学的解析を実施した。【成績】Shiga-Y5 を摂取した APP/PS1 マウスはモリス水迷路試験において記憶学習機能障害の有意な改善が認められた。さらに、脳内不溶性 Aβ1-40 および Aβ1-42 は対照飼料を摂取したマウスに比べて有意に減少していた。rTg4510 マウスでは Shiga-Y5 を摂取したグループと対照飼料を摂取したグループで、モリス水迷路試験の成績に差は認められなかった。組織学的および生化学的解析においても、タウ病変形成量およびタウ蓄積量に差は認められなかった。【結論】Shiga-Y5 は Aβ の蓄積と記憶学習障害を軽減するが、タウの蓄積に対しては効果がないことが示唆された。

108 Alcadinβ 代謝産物 p3-AIcβ は Aβ 及び NMDA 誘導性神経細胞毒性を緩和する

齋藤 遥¹⁾, 羽田 沙緒里¹⁾, 木村 彩乃¹⁾, 大森 智織^{1),2)}, 山本 一夫²⁾, 鈴木 利治²⁾

¹⁾北海道大学大学院薬学研究院神経科学研究室, ²⁾東京大学大学院新領域創成科学研究科医薬デザイン工学

【目的】Alcadinβ は APP と同様の 2 段階の切断を受け p3-AIcβ を分泌する。Aβ は γ 切断位が異なる複数の分子種を持つが、p3-AIcβ も同様に C 末が異なる分子種が存在し、ヒト脳脊髄液の解析で 37 アミノ酸から成る p3-AIcβ37 が最も多く存在する事が明らかとなった。Aβ が凝集性を示し神経毒性を発現する一方、p3-AIcβ の神経細胞に対する作用は未解明である為、その作用機序解明を試みた。【手法】Aβ の細胞毒性に対する p3-AIcβ37 の効果とその機能アミノ酸配列を同定する為、Aβ オリゴマー (AβO) 存在下で p3-AIcβ37 及びその部分ペプチドをマウス初代培養神経細胞へ添加し、神経細胞の活性を MTT 法、ATP 生成能、LDH 漏出量で測定した。また、過剰な NMDA 添加による細胞毒性に対する p3-AIcβ ペプチドの効果と同様に検証した。ビオチン標識化 p3-AIcβ37 機能配列を初代培養神経細胞へ添加し、ペプチドの作用点解明を試みた。【結果】p3-AIcβ37 とその部分配列 p3-AIcβ9-19 は、AβO と NMDA による神経毒性を緩和した。p3-AIcβ9-19 は NMDA 受容体に作用する可能性が示唆され、NMDA 受容体を介した細胞毒性に p3-AIcβ ペプチドが抑制的に機能すると考えられた。【考察】p3-AIcβ37 は AβO が示す神経毒性に対して保護作用を持つことを明らかにした。CSF p3-AIcβ37 は加齢に伴い減少する為、脳内で増加する Aβ の毒性に拮抗する p3-AIcβ37 の低下がアルツハイマー病の発症・進行に関わる可能性が考えられた。

109 アミロイドβ凝集と神経細胞毒性を抑制するプロアントシアニジン誘導体の開発

水野 美麗, 森 一憲, 柴沼 質子, 福原 潔

昭和大学薬学部薬品製造化学部門

【目的】アルツハイマー病 (AD) の病理学的特徴に、アミロイドβ (Aβ) 凝集時に発生する活性酸素及びその凝集体 (老人斑) による神経細胞毒性があげられる。クルクミンやシリピニンをはじめとする天然抗酸化物質は、Aβ凝集阻害作用を有するがその作用は決して強力ではない。当研究室では、天然抗酸化物質であるカテキンの立体構造を固定化した「平面型カテキン (PCat)」を開発した。立体構造を固定化することで、抗酸化活性及びAβ凝集阻害作用が増強することを明らかにした。本研究では、血液脳関門の透過性を考慮して (+)-catechin の二量体である procyanidin B3 (Cat-Cat) をもとに、より高い抗酸化活性とAβ凝集阻害作用を期待し、一方及び両方のカテキンの立体構造を固定化した新規誘導体 1 (Cat-PCat) と 2 (PCat-PCat) を設計・合成した。さらに、これらのAβによる神経細胞毒性への予防効果について詳細な検討を行った。

【方法・結果・考察】ヒト神経芽細胞腫である SH-SY5Y を用いて、Aβによる神経細胞毒性の抑制作用を MTT assay 法により評価した。PCat-PCat (2) は、Cat-Cat や Cat-PCat (1) に比べて、Aβによる細胞死を強力に抑制することが明らかとなった。次に、Aβ凝集に対する各化合物の阻害作用について Thioflavin-T (ThT) 法により評価した。その結果、立体構造を固定化することで、Aβ凝集阻害作用が増強し、特に PCat-PCat (2) はAβ凝集を強力に抑制することが明らかとなった。

111 Nose-to-Brain 経路を介したペプチド薬物脳送達による認知症治療効果の評価

亀井 敬泰, 岡田 展幸, 池田 尚正, 藤原 由衣, 奥村 遥,
崔 ハヨン, 武田 真莉子

神戸学院大学薬学部薬物送達システム学研究室

【背景】末梢から脳への薬物の移行性は、血液脳関門により厳密に制御される。それに対し当研究室では、キャリアペプチド (細胞膜透過ペプチド: penetratin) を用いることにより、経鼻投与を介したペプチド薬物の直接的脳送達効率を高める手法を考案し、認知症治療への有用性を検証してきた。これまでに、本手法を介して老化促進マウスの脳内に糖尿病治療薬であるインスリンを送達することにより、その初期の認知機能障害の発症を抑制しうることを見出した。一方、記憶障害発症後の病態を改善するには至らなかった。

【目的】本研究では、本手法を介して GLP-1 受容体作動薬を脳に送達することを試み、それにより進行した認知機能障害を治癒する戦略を確立することを試みた。【方法・結果】 ddY マウスに Exendin-4 および penetratin の混合溶液を経鼻投与した結果、脳内の各部位 (嗅球, 視床下部, 海馬, 大脳皮質, 小脳および脳幹) における Exendin-4 濃度が上昇することが明らかになった。さらに、記憶障害の発症した老化促進マウスに Exendin-4, penetratin およびインスリンの 3 種混合溶液を 5 週間繰り返し経鼻投与した後、モリス水迷路試験を実施した結果、記憶改善効果が認められた。【結論】 Nose-to-Brain 経路を介したペプチド薬物の直接的脳送達戦略が、認知症治療に貢献する有効な手法となりうることが示唆された。

110 タウオパチーモデルマウスにおけるビール苦味成分イソα酸の脳内炎症抑制効果

阿野 泰久¹⁾, 高市 雄太²⁾, 内田 和幸²⁾, 中山 裕之²⁾,
高島 明彦³⁾

¹⁾キリン (株) 健康研, ²⁾東大院農獣医病理, ³⁾学習院大理

【背景と目的】我々はこれまで、ビール苦味成分イソα酸 (IAA) の長期および短期的な摂取がアルツハイマー病モデル (5xFAD) マウスの病態を予防することを報告してきた。これまでは 5xFAD マウスを用いて IAA がアミロイドβ (Aβ) の沈着に伴い生じる脳内炎症を抑制することを報告してきたが、本研究ではタウに関連した脳内炎症に対する IAA の作用を検証した。

【方法】3ヶ月齢の雄 rTg4510 タウオパチーモデルマウスおよびその野生型に 0.05% (w/w) で IAA を 3ヶ月間混餌投与した。6ヶ月齢時に海馬および前頭皮質を採材し、サイトカイン量、また、TBS 可溶性画分のタウおよびリン酸化タウの量を ELISA 法にて測定した。

【結果と考察】対照食摂取の rTg4510 マウスは野生型マウスと比較して、海馬および前頭皮質の炎症性サイトカインの量が有意に増加したが、そのうち、IL-1β, TNF-α, MIP-1β は、IAA 投与群の前頭皮質において対照食群と比べて有意に低下した。また、IAA 投与群の前頭皮質では、総タウ量の変動はなかったが、リン酸化タウ (pS199 および pS396) 量が対照食群と比べて有意に低下した。今回の結果から、IAA はAβのみならずタウにより惹起される脳内炎症も抑制することが確認できた。IAA による脳内炎症抑制とタウオパチー病態の形成との関連について今後さらに検討する予定である。

112 経鼻リファンピシン-リファンピシンの新しい投与経路による認知症予防

梅田 知宙¹⁾, 田中 晶子²⁾, 酒井 亜由美¹⁾, 山本 昌²⁾,
坂根 稔康³⁾, 富山 貴美¹⁾

¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科認知症病態学, ²⁾京都薬科大学薬剤学分野, ³⁾神戸薬科大学製剤学研究室

【目的】我々は 2016 年、既存医薬品リファンピシン (RFP) の経口投与によって、認知症モデルマウスの Aβ やタウ病理が低減し、記憶障害が改善することを報告した。しかしヒトへの RFP 投与には肝障害等の副作用が知られており、予防的な長期投与に問題があった。そこで今回、この副作用の回避を目的とし、その投与経路について経鼻、皮下投与での抗認知症薬効について経口投与と比較を行った。

【方法】11 か月齢の APP_{OSK} マウスに、経鼻、皮下、経口投与で、RFP を 0.25 mg/day で 1 か月間投与した。経鼻投与ではさらに低用量の 0.05 mg/day でも投与を行った。1 か月後、モリス水迷路試験で認知機能を測定し、その後脳病理を組織化学的、生化学的に検証した。さらに、RFP 投与による肝障害の程度、そして RFP の体内動態についても、投与経路による比較を行った。

【結果】RFP の経鼻および皮下投与は、経口投与よりもより効果的な認知機能の改善を示した。合わせて、脳内では Aβ オリゴマーの蓄積、タウの異常リン酸化、シナプス消失といった病理変化も軽減していた。RFP 投与による肝障害は経口投与群でのみ見られ、経鼻および皮下投与群では見られなかった。さらに、脳への移行性は経鼻投与でもっとも高かった。

【考察】経鼻投与は、RFP の副作用を回避しつつ、低用量での薬効を期待できる、侵襲性のほとんどない投与方法である。予防を目的とした RFP の長期投与を可能にする最適な投与経路であると考ええる。

113 New therapy of Alzheimer's disease and schizophrenia based on D-cell hypothesis

Ikemoto Keiko¹⁾, Leszek Jerzy²⁾

¹⁾Dept Psychiatry, Iwaki Kyoritsu Gen Hosp, ²⁾Dept Clin Psychiatry, and Lab Alzheimer's disease, Wroclow Med Univ, Poland

The anatomical subgroups of D-neurons (trace amine (TA) neurons) have been specified in the human CNS, and D-neuron decrease was shown in the nucleus accumbens (Acc, D16) of postmortem brains with schizophrenia, leading to establish "D-cell hypothesis (TA hypothesis) of schizophrenia". The TAAR1 (TA-associated receptor 1), exclusive receptor of TAs in humans, has a large number of ligands such as tyramine, β -phenylethylamine and methamphetamine, which affects on human mental states. "D-cell hypothesis" is that accumbal D-neuron decrease in schizophrenia and consequent TAAR1 stimulation decrease to terminals of midbrain ventral tegmental area DA neurons induces mesolimbic DA hyperactivity of schizophrenia. It also explains the pathogenesis of psychotic state of Alzheimer's disease. The rationale is that "D-cell hypothesis" is a pivotal theory to link neural stem cell (NSC) dysfunction hypothesis to DA hypothesis. TAAR1 agonists or TAAR1 partial agonists, and neurotrophic substances have potential to normalize mesolimbic DA hyperactivity. Transplantation of mesenchymal stem cell-induced D-neuron is a possible prospective therapeutic strategy.

115 外来蛋白質を持続発現するボルナウイルスベクターの新たなアルツハイマー病治療戦略

上田 紗希帆^{1),2)}, 酒井 まどか^{3),4)}, 大東 卓史⁵⁾,
浅田 めぐみ²⁾, 小松 弓子^{3),6)}, 眞木 崇州¹⁾, 葛谷 聡¹⁾,
木下 彩栄²⁾, 高橋 良輔¹⁾, 牧野 晶子^{3),4)}, 朝長 啓造^{3),4)}

¹⁾京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座, ²⁾京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻, ³⁾京都大学ウイルス再生医科学研究所 RNA ウイルス分野, ⁴⁾京都大学大学院生命科学研究所生体動物制御学分野, ⁵⁾北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター, ⁶⁾K-CONNEX

【目的】ネプリライシンを発現する新規ボルナウイルス (BoDV) ベクター有用性の評価

【方法】BoDV は細胞核で持続感染する唯一の RNA ウイルスである。我々は組換え BoDV 技術を用いてネプリライシンを導入した BoDV ベクター (BoDV-NEP) を作成し、スウェーデン変異型 APP 遺伝子を過剰発現した SH-SY5Y 細胞に感染させ、ウェスタンブロットにて APP・ニカストリン発現量を評価した。また、ELISA にて培地中の $A\beta_{40}$ ・ $A\beta_{42}$ および sAPP β 産生量を評価した。

【結果】BoDV-NEP を感染させた SH-SY5Y 細胞では、不活性型ネプリライシンを導入したものと比較すると、sAPP β 産生に変化はないものの、有意に培養液中の $A\beta_{40}$ および $A\beta_{42}$ 産生量を減少させた。また、APP およびニカストリン発現量に有意差はなかった。

【考察】BoDV-NEP は感染した SH-SY5Y でネプリライシンを発現し、 γ および β セクレターゼ活性の低下を伴うことなく、 $A\beta_{40}$ および $A\beta_{42}$ を分解したと考えられる。本発表は、BoDV ベクターの細胞における外来遺伝子発現の有効性を示した初めての報告である。BoDV は神経細胞に好んで感染し外来遺伝子を持続的に安定して発現するため、アルツハイマー病および他の神経難病の新たな治療戦略として有用な可能性がある。今後、アルツハイマー病モデル動物で BoDV-NEP の有効性を検証する。

114 ネプリライシン発現増強化合物の構造最適化

堀 祐真¹⁾, 渡辺 かおり¹⁾, 地内 由香¹⁾, 太田 遼佑¹⁾,
高宮 優真¹⁾, Asmaa Said Ali Yassen²⁾, Hao Qian²⁾,
城谷 圭朗¹⁾, 田中 隆²⁾, 岩田 修永¹⁾

¹⁾長崎大学医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学, ²⁾長崎大学医歯薬学総合研究科天然物化学

【背景と目的】ネプリライシン (NEP) の発現は孤発性アルツハイマー病 (AD) の早期段階から大脳皮質・海馬で選択的に低下することから、NEP の酵素活性を増強させる戦略は原因に則した根本的治療法になる。私どもは、株化神経系細胞で NEP 活性を増強させる脂溶性カテキン誘導体の創製に成功した。今回は、NEP 活性を増強させた誘導体の構造最適化を図ったリード化合物を合成し、構造活性相関について解析した。【方法】リード化合物は、茶カテキン EGCg のガロカテコール骨格の A 環 5-6 位および 7-8 位に (+)-citronellal をそれぞれ結合させた NUP-11 である。構造安定化は EGCg の B 環または G 環の水酸基のメチル化または脱ヒドロキシ化 (NUP-21 やその類縁体)、ダウんサイズ化および不斉炭素部位の絶対配置化はアルキル残基を 3-methyl-2-butenal 等で置換し、二重結合を導入 (NUP-MBA シリーズ) することで行った。【結果と考察】新たに合成したリード化合物から *in vitro* で NEP 発現と活性を増強する化合物を複数得た。また、これらの化合物の構造活性相関を解析し、EGCg に付与した脂溶性領域の NEP の活性増強作用に必要な最小構造も分かってきた。現在、新たに合成した誘導体をマウスの側脳室に投与して *in vivo* 評価を行っている。また、NEP 発現と活性の増強メカニズムについても検討中である。なお、本研究の一部は、AMED「脳科学研究推進プログラム」の支援によって行われた。

116 マウス末梢血造血幹細胞由来ミクログリア様細胞の機能解析

黒田 絵莉子¹⁾, 戸田 侑紀¹⁾, 芦原 英司¹⁾, 高田 和幸²⁾

¹⁾京都薬科大学生命薬科学系病態生理学分野, ²⁾京都薬科大学統合薬科学系

【目的】アルツハイマー病 (AD) は進行性の神経変性疾患である。脳マクロファージであるミクログリアは、AD の原因物質であるアミロイド β タンパク質 ($A\beta$) の除去機能を有しており、ミクログリアの移植が AD の根本的治療へと繋がる可能性がある。しかし、ヒトミクログリアの調製・調達は困難である。本研究では、末梢血造血幹細胞 (PBSC) に着目し、ミクログリア様 (ML) 細胞への分化誘導法の構築とその機能解析を行った。【方法】Granulocyte colony-stimulating factor および CXCR4 阻害剤を前投与したマウスから末梢血を採取し、磁気標識により PBSC (lineage 陰性/c-kit 陽性細胞) を得た。Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) および interleukin (IL)-34 を処置し、ML 細胞へと分化誘導した。細胞はフローサイトメトリー法、免疫細胞化学的染色法を用いて評価した。【結果】M-CSF および IL-34 を処置した PBSC はミクログリアマーカー (ionized calcium binding adapter molecule 1, CD11b, F4/80, triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TMEM119, P2Y12R) を発現しており、初代培養ミクログリアと同程度の $A\beta$ 貪食能を示した。さらに、高齢マウス由来 ML 細胞も同様に $A\beta$ 貪食能を示した。【考察】以上より、PBSC は ML 細胞へと分化誘導できることがわかった。高齢患者の多い AD において、PBSC は低侵襲性に採取できるという利点を持ち、臨床指向性の高い有用な細胞であることが示唆された。

117 アルツハイマー病モデルマウスにおける骨髄間葉系幹細胞治療のメカニズム検討

横川 和樹¹⁾, 岩原 直敏¹⁾, 江本 美穂²⁾, 久原 真¹⁾,
蒲生 直希¹⁾, 齋藤 太郎¹⁾, 藤倉 舞¹⁾, 眞部 建郎¹⁾,
鈴木 紘美¹⁾, 松下 隆司¹⁾, 松村 晃寛¹⁾, 鈴木 秀一郎¹⁾,
川又 純¹⁾, 藤井 博匡³⁾, 下濱 俊¹⁾

¹⁾札幌医科大学医学部神経内科学講座, ²⁾北海道医療大学,
³⁾北海道医療大学がん予防研究所

【目的】骨髄間葉系幹細胞 (BMSC) 治療は, 神経の保護作用や免疫調整作用をはじめとする様々な機序から, 酸化ストレスを標的としたアルツハイマー病 (AD) 治療法としての可能性がある。本研究は, AD モデルマウスにおける BMSC 移植の治療効果と, その治療メカニズムについて脳内酸化ストレス動態を中心とした検討を行うことを目的とした。【方法】AD モデルマウスは7ヶ月齢の APP/PS1 トランスジェニックマウスを用いた。3×10⁵ 個のラット由来 BMSC を経静脈的に移植した。マウス脳内の酸化還元状態は, ナイトロオキシド化合物をイメージングプローブとし電子常磁性共鳴法 (EPR) を用いて *In vivo* で画像評価した。BMSC の治療効果を判定するため行動評価としてモリス水迷路試験を行い, マウス脳アミロイドβ (Aβ) の免疫組織学的定量を行った。【結果】免疫組織学的検討では, 大脳皮質と海馬のそれぞれにおいてコントロールマウス (BMSC 移植なし AD モデルマウス) 脳と比し BMSC 移植マウス脳で Aβ 陽性面積は減少していた。大脳皮質における EPR での評価は, BMSC 移植マウス脳はコントロールマウス脳に比べて酸化ストレス状態が有意に改善されているという結果が得られた。9ヶ月齢マウスのモリス水迷路試験では, 有意差は認めないが移植により改善の傾向が認められた。【考察】BMSC 移植による AD 病理の進行抑制効果が示唆された。またその機序として脳内酸化ストレス状態の軽減が関与する可能性が考えられる。

119 アミロイドβのC末端モチーフを有するアルツハイマー病予防・治療薬の開発

福原 潔¹⁾, 荒井 拓也^{1),2)}, 大野 彰子³⁾, 森 一憲¹⁾,
柴沼 質子¹⁾, 宮田 直樹²⁾, 中川 秀彦²⁾

¹⁾昭和大学薬学部薬品製造化学部門, ²⁾名古屋市立大学大学院薬学研究科,
³⁾国立医薬品食品衛生研究所

【目的】アミロイドβタンパク質 (Aβ) は, 凝集過程で発生する活性酸素が神経細胞毒性や血管障害の原因になる。Aβには, 40のアミノ酸からなるペプチド (Aβ₄₀) およびC末端にさらに二つのアミノ酸 (Ileu-Ala) が増えたペプチド (Aβ₄₂) がある。Aβ₄₂の方が凝集し易く, 神経細胞毒性も高い。Aβ₄₂は疎水性アミノ酸で構成されているC-末端部分が分子間でβシート構造を形成し, それが核となって凝集反応が進行する。我々はAβ₄₂のC末端ペプチドモチーフ (Aβ_{n-42}) がAβに対する認識ペプチドとして作用すると考え, Aβ_{n-42}にフェノール性抗酸化物質 (Trolox: Tx, Caffeic acid: Ca) を結合させたAD治療薬 (TxAβ_{n-42}, CaAβ_{n-42}) を設計した。【方法・結果・考察】Fmoc法によってAβ₄₂のC末端のAlaからn番目のアミノ酸まで配列を伸張させた後, TxまたはCaを縮合させてTxAβ_{n-42}及びCaAβ_{n-42}を合成した。Aβ₄₂の凝集に対するTxAβ_{n-42}の阻害効果をTh-T法によって解析した結果, C末端から7および9個のペプチド配列を有するTxAβ_{n-42} (n = 34, 36) は凝集を強力に阻害した。Aβ₄₂を神経細胞に添加してインキュベーションすると増殖が阻害される。この系にTxAβ₃₆₋₄₂を共存させるとTxAβ₃₆₋₄₂はAβ₄₂による神経細胞毒性をほぼ完全に抑制した。CaAβ_{n-42}も強力なAβ₄₂凝集阻害作用と神経細胞毒性抑制作用を示した。これらの化合物は新しいAD治療薬のシーズとなることが期待される。

118 組み換えダイズ蛋白によるアルツハイマー病経口免疫療法の開発

瓦林 毅, 成田 早希子, 佐藤 薫, 中村 琢洋, 廣畑 美枝,
清野 祐輔, 中畑 直子, 東海林 幹夫

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科

【目的】Amyloid β peptide (Aβ) はアルツハイマー病 (AD) の発症に中心的な役割を果たしている。Aβの蓄積はAD発症の20年以上前から始まるため, 発症前からのAβ蓄積の予防がAD病理の進行阻止に有効と考えられている。予防療法は長期にわたるため, 安全性が高く, 非侵襲的で安価な治療法が望ましい。我々はAβ産生組み換えダイズ蛋白によるADの経口免疫療法を開発した。

【方法】Aβ₄₋₁₀の3分子を連続して発現する組み換えダイズ蛋白 (Aβ+) を作製した。ADモデルマウス TgCRMD8 に9週から最長で57週まで毎週1mgのAβ+と対照としてダイズ蛋白のみ (Aβ-) を経口投与し, 4週毎にMorris水迷路試験を行った。行動実験後に解剖し, 半脳はTBS, SDS, ギ酸で連続抽出してAβを解析した。半脳はパラフィン切片でAβ蓄積やグリオシス, 出血の有無を評価した。

【成績】21週からAβ+投与マウスでAβ-投与マウスに比べて学習障害の改善を認め, その改善効果は57週まで認められた。脳TBS分画でAβ oligomerの減少を認めた。脳Aβ蓄積はAβ+投与マウスで減少した。免疫療法の副作用として問題となっている脳髄膜炎や微小出血は認められなかった。

【結論】Aβ産生組み換えダイズ蛋白による経口免疫療法はAβ oligomerを減少させ, 安全で有効なADの疾患修飾療法になりうると思われた。

120 Characterization of the selective binding properties of crenezumab

William Meilandt, Janice Maloney, Jose Imperio,
Travis Bainbridge, Mike Reichelt, Danielle Mandikian,
Yanmei Lu, James Ernst, Reina Fuji, Jasvinder Atwal

Genentech, Inc., a member of the Roche Group

Objective: Crenezumab (Cren) is an anti-Aβ IgG4 antibody being developed for AD. Cren binds to monomeric and aggregated forms of Aβ, with high affinity to Aβ oligomers (Aβ_o). The objective of the studies was to better understand Cren's mode of action (MOA) by investigating its binding to endogenous or synthetic Aβ_o. Methods: We characterized the *in vivo* binding pattern of Cren to Aβ in brains of the PS2APP mouse model of AD. Using immunoprecipitation and Western blotting, we also evaluated the interaction between Cren and forms of synthetic Aβ_o or soluble brain Aβ_o *in vitro*. Results: Cren binds specifically to brain regions in PS2APP mice that are hypothesized to be enriched in Aβ_o whereas no binding was observed to vascular amyloid. Cren immunoprecipitates Aβ_o from synthetic and soluble brain preparations. Conclusions: Cren's preferential binding Aβ_o, the form of Aβ hypothesized to mediate neurotoxicity in AD, supports its unique MOA as a potential treatment for AD. The lack of binding to vascular amyloid in the mice, in addition to the reduced effector function on the IgG4 backbone, may explain Cren's low risk of ARIA-E observed in clinical trials to date.

121 Identification of alprenolol as an anti-prion compound using SPRi

新 竜一郎¹⁾, 宮崎 幸子²⁾, 石川 岳志²⁾, 西田 教行²⁾

¹⁾宮崎大学医学部感染症学講座微生物学分野, ²⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座

Prion diseases (PrD) are transmissible neurodegenerative disorders, which are characterized by the aggregation of abnormal prion protein (PrP^{Sc}) in the central nervous system. Although several small compounds have been shown to inhibit structural conversion of the protein, an effective therapy for PrD remains to be established. In this study, we screened 1200 existing drugs approved by the US Food and Drug Administration for anti-prion activity using surface plasmon resonance imaging (SPRi). Of these drugs, 31 showed strong binding activity to human recombinant PrP (recPrP), and three of these reduced the accumulation of PrP^{Sc} in prion-infected cells. One of the active compounds, alprenolol, a β -adrenergic blocker for hypertension, also reduced the accumulation of PrP^{Sc} in the brains of prion-infected mice at the middle stage of the disease when the drug was administered orally with their daily water. Docking simulation analysis suggested that alprenolol fitted into the hotspot within PrP, which is known as the most fragile structure within the protein. These findings provide evidence that SPRi is useful in identifying effective drug candidates for neurodegenerative diseases.

123 ApoE E4 陽性女性では血中ビタミン C が将来の認知機能低下の減少と関連する：中島町研究

篠原 もえ子¹⁾, 阿部 智絵美¹⁾, 柚木 颯偉¹⁾, 堂本 千晶¹⁾, 林 幸司¹⁾, 池田 芳久¹⁾, 若佐 和夫¹⁾, 横川 正美²⁾, 中村 博幸³⁾, 横地 英博⁴⁾, 駒井 清暢⁵⁾, 山田 正仁¹⁾

¹⁾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), ²⁾金沢大学医薬保健研究域保健学系理学療法学, ³⁾金沢大学医薬保健研究域医学系顎顔面口腔外科学, ⁴⁾国立病院機構七尾病院神経内科, ⁵⁾国立病院機構医王病院神経内科

【目的】ビタミン C の認知機能低下抑制作用を明らかにする。【方法】65 歳以上の地域住民について 2007 年から 2008 年度に認知機能検査、ビタミン C 血中濃度及び apolipoprotein E (ApoE) E4 の有無を測定した (ベースライン調査)。2014 年から 2016 年度に追跡調査を行い、ベースライン調査時に正常認知機能と判定された住民のうち追跡調査に参加した方 (n = 349) について、ビタミン C 血中濃度と将来の認知症または軽度認知障害発症との関連、及び ApoE E4 との交互作用について検討した。【結果】ビタミン C 血中濃度は男性よりも女性で有意に高値であった (P < 0.001)。そこで、男女別にビタミン C 血中濃度により 3 分位に分けて検討した。男女共ビタミン C と ApoE E4 との交互作用は有意であった (P = 0.014, P = 0.011)。多変量解析の結果、ApoE E4 陽性の女性ではビタミン C 血中濃度が最も高い群の最も低い群に対する認知機能低下 (認知症または軽度認知障害の発症) のオッズ比 (95% 信頼区間) は 0.10 (0.01-0.93) であった。男性では ApoE E4 陽性者が少なく (n = 25) 多変量解析ができなかった。【結論】ビタミン C 血中濃度は ApoE E4 陽性の女性において将来の認知症及び軽度認知障害の発症リスクの減少と関連した。

122 アルツハイマー病患者における血中ビタミン B12 濃度と認知機能、海馬体積との関連

北川 尚之¹⁾, 藤原 麻由礼²⁾

¹⁾厚生中央病院神経内科, ²⁾厚生中央病院看護部

【研究背景】ビタミン B12 欠乏が認知機能低下の原因になることが既に報告されているが、正常範囲にある血中ビタミン B12 濃度と認知機能の相関については、不明である。今回我々は、アルツハイマー病患者の血中ビタミン B12 濃度と認知機能、海馬体積との相関関係を調べた。

【方法】当院でアルツハイマー病と診断した 73 名 (男性 18 名, 女性 55 名, 平均年齢 81 歳) の血中ビタミン B12 濃度を測定し、HDS-R, MMSE, VSRAD を用いた海馬体積との相関を調べた。B12 濃度が基準値以下の者はいなかったが、1,000 pg/ml 以上の症例は解析より除外した。

【結果】ビタミン B12 濃度と MMSE スコア、VSRAD の Z-score との間に相関関係は認めなかった。

【考察】アルツハイマー病患者において、ビタミン B12 濃度が健常者よりも低下しているという報告はあったが、認知症を発症すると食生活が不規則になりその結果としてビタミン B12 濃度が低下した可能性がある。今回、アルツハイマー病患者において、ビタミン B12 濃度が海馬萎縮や認知機能に影響を与える可能性を検討したが、有意な関連は認めなかった。ただし、弱いながらも相関傾向は見られたため、今後、症例を増やし再検討したいと考える。

124 MCI の進行における性差と教育程度の関与

岩田 淳¹⁾, 岩坪 威²⁾, 井原 涼子¹⁾, 鈴木 一詩¹⁾, 松山 裕²⁾, 富田 尚希²⁾, 荒井 啓行²⁾, 石井 賢二³⁾, 千田 道雄⁴⁾, 伊藤 健吾⁵⁾, 池内 健⁶⁾, 桑野 良三⁶⁾, 松田 博史⁷⁾

¹⁾東京大学医学部附属病院, ²⁾東北大学, ³⁾東京都健康長寿医療センター, ⁴⁾先端医療健康研究センター, ⁵⁾国立長寿医療研究センター, ⁶⁾新潟大学, ⁷⁾国立精神・神経医療研究センター

目的：軽度認知障害 (MCI) の患者における認知機能、臨床評価の低下に対する性差及び教育程度の関与を日本人のコホートデータによって検討する。方法：J-ADNI 研究によって取得された公開データを用いた。全被検者 537 名のうち軽度認知障害は 234 名、アルツハイマー型認知症 (AD) は 149 名であった。参加者の教育程度は 0-9 年、10-15、16 年以上の三群に分けた。CDR-SOB, ADAS-Cog, MMSE, および FAQ のピジットと性別、もしくは教育程度との相互作用を ANOVA により検討した。結果：女性 MCI の認知機能は、男性と比べて有意に早く低下した。高度の教育歴のある被験者の低下は緩徐であった。MCI ではアミロイド PET もしくは APOEε4 アレルの有無による層別化後も性差による違いは残存したが、同様の傾向は AD では観察されなかった。更なる分析により慢性腎臓病の CKD グレード 2 以上の女性は優位に認知機能の低下が早い事が判明した。Fazekas の脳室周囲高信号スコアが女性のみにおいて推定糸球体濾過率の低下と関連していた。考察：MCI 患者において、性別および教育歴は認知機能および臨床評価の変化率に有意に影響した。さらに、女性において CKD グレードの低下は、アミロイド病理にかかわらず、より急速な低下に関連した。

125 認知症発症と活動志向性の関連 — US-ADNI による認知機能評価尺度からの検討 —

前野 信久, 神原 良輔

愛知淑徳大学健康医療科学部スポーツ・健康医科学科

【目的】運動や活動に対する志向性や興味を聞き出すような一般化された評価尺度は見当たらない。本研究では、個人の活動志向性や外向性を調査する質問紙として、既存の神経心理検査が有効であるのか否か、生活習慣を評価する認知機能評価尺度の中から、活動志向性や外向性に関連すると思われる項目を抽出し、運動習慣の尺度として予備的に使用することで、認知症と活動志向性の関連を検討した。【方法】US-ADNIに登録された健常高齢者(NC)13名、軽度認知障害(MCI)134名、AD521名。評価尺度は、活動志向性や外向性に関連すると思われる質問として、CDRの社会適応性、家庭環境、GDSのQ2“毎日の活動力や周囲に対する興味が低下したと思うか”、Q9“外出したり新しいことをしたりするよりも家にいたいと思うか”、Q13“自分が活気にあふれていると思うか”、その他GDSの総得点、MMSEの総得点を用いた。【結果】CDRの社会適応性、家庭環境、GDS-Q9“外出したり新しいことをしたりするよりも家にいたいと思うか”、Q13“自分が活気にあふれていると思うか”は、群間内に有意な差異を認めなかった。最も活動志向性に当てはまると思われたGDS-Q2“毎日の活動力や周囲に対する興味が低下したと思うか”は、有意な差異を認めなかった。【結語】既存の評価尺度において、各群の活動志向性を評価することが可能であると思われたが、より運動習慣や活動志向性に特化した評価尺度の開発が望まれる。

127 Immuno Magnetic Reduction 法による AD, MCI 患者に対する血漿 Aβ42・Tau の測定

上野 亜佐子, 濱野 忠則, 前田 健一郎, 浅野 礼,
榎本 崇一, 白藤 法道, 井川 正道, 山村 修

福井大学医学部附属病院神経内科

【目的】ADの診断に髄液中Aβ42、総Tau定量の有用性は確立しているが、より簡便な血液検査による定量が望まれる。IMR法は、Aβ42、Tauに対する抗体を結合させた粒子に磁場を与え回転させ、そこに抗原が結合することによる回転数の減少の程度により抗原量の定量を行う技術である。近年ADの診断の有用性が台湾、米国をはじめとする海外で報告されている(Sci Rep 7: 9304; 2017)。今回我々は日本人での有用性を検討した。【方法】対象はAD10名(73.0±10.8歳)、MCI(due to AD)10名(67.0±8.1歳)、健常者9名(68.0±9.2歳)。AD、MCIはNIA-AA診断基準を満たし、PiB-PET、髄液検査、脳血流SPECTのいずれかを施行した症例を対象とした。血漿Aβ42、Tau、Aβ42×Tauの値を比較した。【結果】平均値はADではTau 23.6±7.3 pg/ml、Aβ42 16.9±2.1 pg/ml、Aβ42×Tau 423.5±260.0 pg/ml。MCIではTau 24.7±10.5 pg/ml、Aβ42 17.0±2.4 pg/ml、Aβ42×Tau 442.8±275.3 pg/ml。健常者ではTau 18.6±5.7 pg/ml、Aβ42 15.4±1.9 pg/ml、Aβ42×Tau 291.1±116.9 pg/ml。健常者とAD間ではp=0.086、健常者とMCI間ではp=0.221と統計学的な有意差は認められなかった(Mann-Whitney U検定)。【考察・結論】AD、MCI患者では、健常者に比べAβ42×Tauの平均値は高い傾向が得られた。今後さらに症例を増やしIMR法による血中Aβ42、Tauの測定が臨床診断に有用であることを検証する必要がある。

126 血清葉酸値とヘモグロビン値は脳内アミロイドβ沈着のバイオマーカーとなり得るか

吉永 拓真¹⁾, 西俣 寛人²⁾, 横山 俊一³⁾

¹⁾南風病院臨床応用開発室, ²⁾南風病院消化器内科,
³⁾南風病院脳神経外科

【目的】アルツハイマー病(AD)と葉酸との関連が報告されている。我々は、血清葉酸値がADのバイオマーカーになり得るかを明らかにするため、血清葉酸値およびヘモグロビン(Hb)値とアミロイドイメージングとの関係を調べた。また、血清葉酸値とHb値の組合せ評価の有用性について検討した。さらに、Apolipoprotein E epsilon 4(APOE-ε4)との関係も検討した。【方法】アミロイドPETを施行し血清葉酸値とHb値を測定した17例を対象とした。ROC分析を用いてアミロイドPET陽性群と陰性群間で血清葉酸値、Hb値とAPOE遺伝子による診断能を解析した。【結果】血清葉酸値についてのROC曲線下面積(AUC)は0.136(95%信頼区間[CI]: 0.000-0.312; p = 0.016)であった。Hb値のAUCは0.848(95%CI: 0.661-1.000; p = 0.021)であった。結果から、葉酸欠乏や非貧血の患者は、アミロイドPET陽性となる可能性が高いことが判明した。また、血清葉酸低値かつHb低下のない8人中7人がアミロイドPET陽性だった。加えてAPOE-ε4遺伝子まで陽性であった5人中5人がアミロイドPET陽性であった。【考察】血清葉酸値とヘモグロビン値との組合せ評価は脳内アミロイドβ沈着の有用なバイオマーカーになり得ることが示唆された。

128 Cerebrospinal fluid and blood biomarkers in neurological diseases

清野 祐輔, 中村 琢洋, 廣畑 美枝, 瓦林 毅, 東海林 幹夫
弘前大学医学部脳神経内科学講座

Background/Aims: CSF Aβ and tau are definite biomarkers of Alzheimer's Disease. However, these markers are not validated for differentiation of other neurological diseases. Here, we measured Aβ40, Aβ42, total tau, phosphorylated-tau and α-synuclein of CSF and plasma matched samples of CSF and plasma in various neurodegenerative diseases. Object: Total of 214 CSF and plasma matched samples were collected from inpatients in our hospital during 2006 to 2016. Subjects consisted of 107 males and 107 females between age of 17 to 85 years old, and the average age was 62.5 years old. Method: Levels of Aβ40, Aβ42, t-tau, p-tau and α-synuclein were measured in paired CSF and plasma samples by specific ELISA. Results: There was no significant difference in Aβ40 and Aβ42 among neurological diseases. Significant differences were observed in CSF t-tau, p-tau and AD Index among AD and other neurological diseases. There was a significant difference in CSF α-synuclein between PD and AD. Plasma α-synuclein levels were higher than those in CSF. Conclusion: CSF biomarker of t-tau, p-tau, AD Index and α-synuclein were useful for distinguishing AD from other neurological diseases.

129 脳脊髄液中の Aβ 毒性コンホマー量とタウの関連

富所 康志¹⁾, 石井 一弘¹⁾, 入江 一浩²⁾, 玉岡 晃¹⁾

¹⁾筑波大学医学医療系神経内科学, ²⁾京都大学大学院農学
研究科

【目的】第 22~23 位のアミノ酸残基においてターン構造をもつ Aβ コンホマーは毒性が高く (Izuo ら, 2012 & 2013), Aβ 毒性コンホマー/Aβ42 比が Alzheimer 型認知症 (AD) 患者脳脊髄液 (CSF) で増加している (Murakami ら, 2010 & 2016). 実際に毒性 Aβ コンホマーがヒトで神経障害を生じているか明らかにする. 【方法】CSF 中 Aβ と tau 測定にて確認された AD 患者 (n=10) ならびに对照神経疾患群 CSF 中の毒性 Aβ コンホマーオリゴマーを ELISA 法にて測定し比較検討した. 对照神経疾患患者群は, Aβ40/42 比や, 総 tau・リン酸化 tau 値により 3 群 (1 群: Aβ40/42 比上昇なし, n=9, 2 群: Aβ40/42 比上昇あり+tau 上昇なし, n=8, 3 群 Aβ40/42 比上昇+tau 上昇あり, n=4) に分けた. CSF 中のタウやリン酸化タウとの相関の有無を検討した. 【結果】Aβ 毒性コンホマーオリゴマー量とタウとは, 对照神経疾患第 1 (r=0.80), 第 2 (r=0.80) 各群にて正の相関を示した. 第 3 群と AD 群では有意な相関は示されなかった. Aβ 毒性コンホマーオリゴマー量とリン酸化タウでも同様であった. 【考察】ヒト脳における神経障害と Aβ 毒性コンホマーの関連が示唆された. AD では, タウオパチーによる神経障害が強く, Aβ 毒性コンホマーによる神経障害がマスクされた可能性がある. 今後, 症例数を増やし同様の結果が得られるか検討が必要である.

131 成人期ダウン症候群における血漿中リン酸化タウ濃度上昇は認知症発症を予測する

笠井 高士¹⁾, 徳田 隆彦^{1,2)}, 建部 陽嗣³⁾, 近藤 正樹¹⁾,
大道 卓摩¹⁾, 石井 亮太郎^{1,4)}, 中川 正法⁴⁾, 水野 敏樹¹⁾

¹⁾京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学, ²⁾京都府立医科大学分子脳病態解析学, ³⁾京都府立医科大学在宅チーム医療推進学, ⁴⁾京都府立医科大学北部医療センター

【背景】APP 遺伝子過剰発現に基づくアルツハイマー病 (AD) 病理の出現と早発認知症はダウン症候群 (DS) における重要な合併症である. アミロイド PET・脳脊髄液バイオマーカー測定が DS の認知症診断に有用とされているが, 血液バイオマーカーは開発されていない. 【目的】血漿中総タウ濃度 (t-tau) および血漿中リン酸化タウ濃度 (p-tau) が DS 患者の認知症発症を予測可能か検証する. 【方法】成人 DS 患者 21 名と 22 例の健常対照者を対象とした. DS 患者の社会年齢を SM 社会生活能力検査で評価した. DS 患者の 15 例において社会年齢を 1 年後に再評価した. 血漿 t-tau は Simoa 法および Quanterix 社の測定キットを用いて定量した. 血漿 p-tau は t-tau 測定手法を独自に改良して測定系を構築した. 【結果】血漿中 t-tau および p-tau 濃度は DS 群において有意に高値であった. DS 群において血漿 t-tau および p-tau 濃度は年齢と有意な正相関を認めた. 一年後の再評価を受けた 15 例において社会年齢の低下は血漿中 t-tau 濃度と相関しなかったが血漿中 p-tau 濃度とは有意な負の相関を認めた. 【結論】血漿中 t-tau 濃度・p-tau 濃度は DS 患者における認知症発症を評価する有効な指標となり得る. 特に p-tau 濃度は DS 患者の認知症発症を予測可能である. 成人期 DS 患者は presymptomatic AD とみなし得ることを考慮すると, Simoa 法を用いた血漿中 p-tau 測定は AD 発症前診断に対しても有用である可能性がある.

130 特発性正常圧水頭症患者の初期髄液中 p-Tau はシャント術後 3 年後の認知機能を予測した

中島 円, 秋葉 ちひろ, 宮嶋 雅一

順天堂大学医学部脳神経外科学講座

【目的】術前髄液測定にて, 特発性正常圧水頭症 (iNPH) 患者の 3 年後の認知機能予後を解析した.

【方法】xMAP platform にて測定した正常健常者 (PIB-PET 陰性 22 名), アルツハイマー病 (AD) 患者 (PIB-PET 陽性 17 名) の髄液所見から, AD 併存を仮定するカットオフ値 p-tau 値 30 pg/mL を制定した. 次に iNPH 患者 (40 名, mean (SD), 74.3 (6.6) 歳) の術前髄液を p-tau のカットオフ値で 2 群化 (低 p-tau 群 28 名, 高 p-tau 群 12 名) し, 外科治療後 3 年間の経過を詳細に追跡した. 年齢調整した低 p-tau 群 (24 名, 75.7 (5.3) 歳), 高 p-tau 群 (11 名, 76 (5.6) 歳) にて機能予後 (modified Rankin Scale (mRS), MMSE, FAB, iNPH Grading Scale) を比較解析した.

【結果】認知機能評価 (MMSE, FAB) は高 p-tau 群は術後 3 ヶ月から 6 ヶ月にかけて改善するものの (統計学的有意差なし), その後低下し 2 年後には術前を下回り, 3 年間維持された低 p-tau 群との両群間では, 3 年後 MMSE (p=0.04), FAB (p=0.02) と統計学的有意差があった. 術前 p-tau 値と術前の MMSE に相関は認めなかったが, 術後は MMSE と p-tau 値と徐々に相関が強まり, 3 年後に有意な相関が認められた (r=-0.593, p<0.001, R²=0.352).

【結語】初期の髄液中 p-tau 濃度は, 術前の神経徴候からは予測できない iNPH 患者のシャント術後 3 年後の認知機能を予測した. 高 p-tau 群はアルツハイマー病理を併存し, シャント治療効果は短期間に限定される可能性がある.

132 早期アルツハイマー病理を呈する患者脳における神経炎症関連遺伝子発現解析

祖父江 颯¹⁾, 遠藤 史人¹⁾, 小峯 起¹⁾, 村山 繁雄²⁾,
山中 宏二¹⁾

¹⁾名古屋大学環境医学研究所病態神経科学, ²⁾東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の認知機能障害に対する現行の治療薬は, 主に神経細胞の異常にフォーカスした病態仮説に基づいている. 一方, AD 脳の老人斑に集簇するグリア細胞の一種であるミクログリアは, 脳内の異物の除去など自然免疫を担い, 病態時において神経傷害性 (M1) と神経保護性 (M2) を示し, その表現型と機能は多様である. AD 病態においてもミクログリアは Aβ クリアランスや神経炎症へ寄与していることが示されてきている. しかし, AD の病態進行に関与する神経炎症因子とその制御法については不明な点が多い. このような背景から, 本研究では早期 AD に特徴的な炎症関連因子を解析し, 病態進行において鍵となる遺伝子群を同定することを目的として軽度病理ステージを呈する AD 患者および健常人死後脳を用いて炎症関連遺伝子の発現変化をリアルタイム PCR および次世代シーケンズで解析した. その結果, 早期からアミロイド病理を呈する楔前部において AD 患者群では健常人群に比べていくつかの M1 関連遺伝子の発現上昇の傾向が認められた. 現在, その遺伝子発現プロファイルの詳細を解析中であるが, これまでの解析結果から, AD の進行経過にこれらの M1 関連遺伝子が関与し, Aβ 蓄積に対してミクログリア活性調節への介入が治療に繋がる可能性が示唆された.

133 家族性アルツハイマー病で同定された新規 PSEN1 変異の病的意義の検討

Zhu Bin, 村上 涼太, Liu Lixin, 樋口 陽, 石黒 敬信, 三浦 健, 目崎直美, 月江 珠緒, 原 範和, 春日 健作, 宮下 哲典

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学

【目的】本邦の家族性アルツハイマー病で見いだされた新規 PSEN1 変異の病原性を明らかにし、臨床的な意義づけを明確にする。【方法】家族性アルツハイマー病のクリニカルシーケンスにより 13 種類の PSEN1 変異を同定した。そのうち既報にない 4 種類の新規変異の病原性を次の 3 つ方法により検討した。1) *in silico* 解析による変異の病原性予測。2) データベースを用いた一般集団における頻度解析。3) 培養細胞を用いた機能アッセイ。変異を導入した発現プラスミドを用い、変異 PSEN1 を安定発現する Neuro2a 細胞株を樹立し、培養液中の内在性アミロイド β_{40} , 42 を ELISA により定量した。【結果】4 種類 (p.Pro88Leu, p.His214Pro, p.Gly217Val, p.Leu418Trp) の新規 PSEN1 変異は、*in silico* 解析により病原性が示唆された。ExAC, iJGVD などの公的データベースでは、これらの PSEN1 変異は認められなかった。新規新規変異 PSEN1 を安定発現する培養細胞上清中では、内在性アミロイド $\beta_{42/40}$ 比率が野生型と比較し有意に上昇していた。【考察・結論】遺伝子診断の結果を正確に臨床活用するためには、新規変異の病原性について慎重な検討が必要である。*in silico* 解析、健康人データベースにおける頻度解析に加え、培養細胞を用いた機能アッセイを行うことで病原性の評価の精度が向上する。

135 認知症の血中マイクロ RNA マーカー探索

櫻井 孝^{1,2)}, 重水 大智^{3,4,5)}, 浅海 裕也³⁾, 佐治 直樹¹⁾, 尾崎 浩一³⁾, 新飯田 俊平³⁾, 松熊 佳奈⁶⁾, 市川 真紀子⁶⁾, 須藤 裕子⁶⁾, 近藤 哲司⁶⁾, 滝澤 聡子⁶⁾

¹⁾国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, ²⁾名古屋大学大学院医学系研究科認知機能科学, ³⁾国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター, ⁴⁾東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム応用医学研究部門医科学数理分野, ⁵⁾理化学研究所統合生命医学研究センター医科学数理研究グループ, ⁶⁾東レ株式会社基礎研究センター

【目的】アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症等の認知症と認知機能健常とを判別する簡易的な血中バイオマーカー検査の開発を目的とし、血中マイクロ RNA マーカー探索を実施した。

【方法】国立長寿医療研究センターのバイオバンクが保有する、アルツハイマー病 (1,142 例)、血管性認知症 (80 例)、レビー小体型認知症 (159 例) 等を含む認知症 (1,967 例) と認知機能健常 (認知症以外のその他疾患を含む 1,006 例) の血中マイクロ RNA の網羅的発現データを用いて解析を実施した。認知症全般と認知機能健常の比較、及び各病型の認知症とその他疾患を含まない認知機能健常 (110 例) の比較からバイオマーカーを探索した。

【結果】認知症と認知機能健常の比較では、miR-423-5p 等 42 種の血中マイクロ RNA を用いて感度 70%・特異度 66% の性能で判別できた。さらに各病型の認知症とその他疾患を含まない認知機能健常の比較では、各 10~14 種の血中マイクロ RNA を用いて、アルツハイマー病を感度 81%・特異度 79%、血管性認知症を感度 87%・特異度 91%、レビー小体型認知症を感度 93%・特異度 85% の性能で判別できた。miR-211-5p 等は病型共通なマイクロ RNA として抽出されたが、病型特異的なマイクロ RNA も存在し、それらを組合せることで高い判別性能を見出した。

【考察】血中マイクロ RNA マーカーは認知症検査の補助となり得ることが示された。これらのマーカーについて、更に画像検査情報の付随する検体を用いて追加検証し、信頼度の高い血中マーカー検査として開発を進める。

134 血漿中アミノ酸およびアミン類のプロファイルを用いた認知症早期診断の可能性

矢野 由紀¹⁾, 神通 寛子¹⁾, 村松 孝彦¹⁾, 河合 信宏¹⁾, 嵐田 直子¹⁾, 西本 瑠美¹⁾, 新保 和高¹⁾, 遠藤 直人²⁾, 佐久間 真由美²⁾, 田中 弘³⁾, 手塚 敏之⁴⁾, 徳武 孝允⁴⁾, 春日 健作⁴⁾, 池内 健⁴⁾

¹⁾味の素株式会社イノベーション研究所, ²⁾新潟大学医学総合研究科整形外科, ³⁾楽山会三島病院, ⁴⁾新潟大学脳研究所

目的：疾患や代謝変動との関連が認められているアミノ酸やアミンにつき、アルツハイマー型認知症 (AD) や軽度認知障害 (MCI) のスクリーニングバイオマーカーとしての臨床的意義を検討する。方法：1) 整形外科を受診した認知機能健常高齢者 (CN 群) 34 例、AD 患者 36 例より血漿を採取し、LC-MS によるアミノ酸・アミン類の定量・統計解析を行った。2) 新潟大学脳研究所バイオバンクの認知機能健常群 30 例及び MCI 群 30 例の血漿検体に対し 1) と同様に分析・解析を行った。さらに MCI 群の将来の AD 発症の有無によるサブグループ解析にて AD 発症予測因子を探索した。結果：1) AD 群では CN 群と比較してタウリン等の濃度が顕著に低かった。2) MCI 群では認知機能健常群と比較して複数のアミノ酸等に有意な濃度差が認められた他、MCI から AD を発症した群では非発症群と比較してベースライン時の複数のアミノ酸等に有意な濃度差が認められた。考察：本解析にて抽出された因子には脳内で神経保護作用や神経伝達に関与する物質が含まれ、これらの脳内のインバランスが末梢血に反映された可能性が考えられた。いずれも、APOE 遺伝型や MMSE とは有意に相関せず、独立した因子であった。血漿アミノ酸等により AD・MCI を判別可能であるほか、MCI からの予後を予測できる可能性も示唆された。本研究は新潟大学、味の素株式会社の倫理委員会の承認を得て行われた。

136 アルツハイマー病患者における髄液エクソソーム内の AD 関連 miRNA の定量

宮本 和和^{1,2)}, 葛谷 聡²⁾, 吉村 彰真³⁾, 小幡 篤史³⁾, 東野 賢一³⁾, 大波 壮一郎⁴⁾, 奥田 智彦⁴⁾, 高橋 良輔²⁾, 木下 彩栄¹⁾

¹⁾京都大学大学院医学研究科人間健康学, ²⁾京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ³⁾塩野義製薬株式会社バイオマーカー研究開発部, ⁴⁾塩野義製薬株式会社創薬疾患研究所

エクソソームは生体内の細胞および培養細胞から分泌される 50-100 nm の膜小胞で、タンパク質や脂質、RNA、DNA を含み離れた細胞への情報を伝達する可能性が示唆されている。特にがん領域の研究において注目されているが、アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病などの神経変性疾患においてもエクソソームに着目した研究がなされている。我々は今回、アルツハイマー病患者の髄液中のエクソソームの定量評価を試み、これまでにアルツハイマー病の病態との関連が示唆されているいくつかの miRNA について患者とコントロール群で比較を行った。評価を行った 4 つの miRNA のうち、miR-29a はコントロール群に比べ、アルツハイマー病患者群で有意に減少していた。miR-125b はアルツハイマー病患者群で増加する傾向を示したが有意差はつかなかった。アルツハイマー病患者の脳組織について検討したこれまでの報告では、miR-29a は有意に減少し、miR-125b は有意に増加することが報告されており、本研究の髄液中のエクソソームの動態も同様であった。しかし、面白いことに miR-29a は単純に髄液で測定した場合には上昇しているという報告もある。髄液全体のプロファイルよりも、髄液中のエクソソームのプロファイルの方が脳組織の状態をより反映している可能性がある。

137 多数例のエクソーム解析データに基づいた新規アルツハイマー病関連遺伝子の同定

田中 真生^{1),2)}, 新見 淳¹⁾, 石浦 浩之¹⁾, 三井 純¹⁾,
宮下 哲典³⁾, 桑野 良三³⁾, 池内 健³⁾, 辻 省次^{2),4)}

¹⁾東京大学医学部附属病院神経内科, ²⁾国際医療福祉大学ゲノム医学研究所, ³⁾新潟大学脳研究所, ⁴⁾東京大学大学院医学系研究科分子神経学

【目的】多数例のエクソーム解析データに基づき, 未知のアルツハイマー病関連遺伝子を同定する。【方法】孤発性アルツハイマー病患者 446 例と, 認知機能の正常な健常高齢者 446 例についてエクソーム解析を行った。健常者の NGS 解析データを含む海外および国内のデータベース (gnomAD, iJGVD), および当施設において過去に解析した健常者解析データを参照し, これらのデータベースに登録されている変異を頻度によらず全て除外し, 残ったレアバリエーションのみを解析の対象とした。遺伝子毎にレアバリエーションを有する症例数をカウントし, 患者群において変異が有意に多く認められる遺伝子があるかどうかを検討した。なお, P 値のカットオフ値については, 10,000 回のシミュレーションに基づく permutation 法により定めた。【結果】有意差のある遺伝子は一つのみであったが, これまでにアルツハイマー病との関連の報告のない遺伝子であった。同遺伝子のレアバリエーションは, アルツハイマー病群で 14 例, 健常者群で 1 例において検出されたが, Sanger 法による確認の結果, 健常者群の 1 例についてのみエクソーム解析上のエラーであることが確認された。【結論】多数例のエクソーム解析データに基づく, レアバリエーションに着目した解析により, 新たなアルツハイマー病関連遺伝子を同定した。今後, 新しいデータセットを使用した結果の再確認, 機能解析などを検討している。

139 DNA メチル化量を指標としたアルツハイマー病患者の行動・心理症状出現機序の検討

小林 伸行¹⁾, 品川 俊一郎²⁾, 永田 智行²⁾, 繁田 雅弘²⁾,
近藤 一博¹⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学ウイルス学講座, ²⁾東京慈恵会医科大学精神医学講座

【目的】我々はアルツハイマー病 (AD) において, 健常高齢者 (NC) と比較し, 多くの領域で血液 DNA のメチル化量が変化していることを報告した (Kobayashi N, et al. Plos One, 2016)。さらに, DNA メチル化によって, 遺伝子発現量の変化を介して, 行動・心理症状 (BPSD) が引き起こされる可能性を考えた。そこで, 本研究では, BPSD に関連する DNA メチル化部位とそれによって生じる遺伝子発現変化を明らかにすることを目的とした。

【方法】AD 12 名を, NPI (Neuropsychiatric Inventory) の下位項目である「興奮」の有無により, 2 群 (BPSD あり 7 名, BPSD なし 5 名) に分類し, NC 4 名を加えて対象とした。血液から DNA 及び RNA を精製した。DNA はバイサルファイト処理し, 網羅的に DNA メチル化解析を行った。また, 遺伝子発現量を real-time RT-PCR によって定量した。なお, 本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

【結果及び考察】BPSD の有無及び NC との比較で差があり, GenBank に登録されている遺伝子近傍の CpG アイランド内に存在する DNA メチル化部位は 286 箇所であった。これに関連する遺伝子について, Gene Ontology (GO) 解析及び Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) パスウェイ解析を行ったところ, Wnt シグナルの BPSD への関与が疑われた。今後, さらに症例数を増やし, 結果の再現性について検討する予定である。

138 アルツハイマー病患者尿中タンパク質の分子ネットワーク解析

渡邊 裕美¹⁾, 平尾 嘉利²⁾, 春日 健作³⁾, 徳武 孝允⁴⁾,
池内 健³⁾, 中村 和利¹⁾, 山本 格²⁾

¹⁾新潟大学大学院医歯学系社会・環境医学, ²⁾新潟大学生体液バイオマーカーセンター, ³⁾新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学, ⁴⁾新潟大学脳研究所神経内科

【目的】尿は非侵襲的かつ簡便に採取可能な生体液であり, 尿由来アルツハイマー病 (AD) バイオマーカーは早期患者のスクリーニングに非常に有効と考えられる。一方, AD 患者に特徴的なタンパク質を初めとした尿中に排出されている生体分子組成の変化とその意義については明らかになっていない。本研究は AD 患者尿における尿中タンパク質組成の変化の解析を行い, その変化が示唆する生理学的意義について考察する。

【方法】AD 患者尿, 対照尿各 18 検体のプロテオミクス解析を行った。患者尿は NINCDS-ADRDA 診断基準に適合する AD 患者, 対照尿は村上コホート研究参加者の中から MMSE 28 点以上を基準値として選出した (各群共女性 10 名, 男性 8 名, 平均年齢 73 歳)。LC-MS/MS 解析を行い, 同定されたタンパク質は normalized spectral index (SI_n) 法により定量した。AD 患者尿において有意に 2 倍以上増加, または 0.5 倍以下に減少したタンパク質によって構成される分子ネットワークを KeyMolnet により構築した。

【結果】AD 患者尿で有意に増加あるいは減少していたタンパク質と AD 関連分子で構成される分子ネットワークには, リポタンパク質代謝, MMP シグナリング, HSP90 シグナリング, レドックス制御に関するパスウェイの寄与が高かった。

【結論】AD 尿における尿中タンパク質組成の変化は AD における病態生理学的変化を反映していることが示唆された。

140 高度の Alzheimer 病変に tauopathy を合併した 1 剖検例

松尾 宏俊¹⁾, 宮田 清典¹⁾, 細川 洋平²⁾, 藤井 ちひろ^{1),3)},
高橋 央^{3),4)}, 丹藤 創¹⁾, 伊東 恭子⁴⁾

¹⁾近江八幡市立総合医療センター神経内科, ²⁾近江八幡市立総合医療センター病理診断科, ³⁾京都府立医科大学神経内科, ⁴⁾京都府立医科大学分子病態病理学

【目的】臨床的には大脳皮質基底核変性症 (以下, CBD) が疑われ, 神経病理学的には, 高度の Alzheimer 病変に tauopathy を合併した 1 剖検例を報告する。【症例】症例は死亡時 68 歳, 女性。X 年初頭からもの忘れが出現し, 同年 2 月に当科へ紹介。初診時の所見として失行, 失書あり。MMSE は 25/30 点, 右上肢の筋強剛を認めた。頭部 MRI では左優位の大脳皮質の萎縮を認め, 脳血流シンチグラフィ (IMP-SPECT) では, 左側頭頭頂部での血流低下を認めた。以上から臨床的に CBD と診断した。緩徐に病状は進行し, X+3 年 6 月から他院に長期入院となった。X+10 年 4 月に他院で死亡。全経過は約 10 年。【病理所見】新鮮時脳重 850 g。肉眼的に, 左大脳半球優位の萎縮, 両側側脳室下角の開大と海馬の萎縮あり。中脳黒質の有意な色調低下は認めなかった。組織学的に, 大脳皮質, 海馬の神経細胞脱落, 大脳皮質から視床, 橋に及ぶ老人斑 (CERAD C, Thal 4/5), 神経原線維変化 (Braak V/VI) など Alzheimer 病 (以下, AD, A3B3C3) として矛盾しない所見を認めた。大脳皮質に少数の ballooned neuron を認めたが, 淡着球, 黒質の変性は軽度であった。大脳皮質, 視床, 脳幹に AT8 陽性の neuropil thread を認めたが, グリアの封入体は認められなかった。神経病理学的には, AD に特定不能の tauopathy を合併したものと診断した。【考察】CBD は臨床診断と病理所見との間に解離が生じることがあり, 慎重な検討が求められる。

141 部分をみながら半球標本全体も俯瞰するデジタル画像新技術 extended CENSUS

内原 俊記^{1),2),3)}, 融 衆太¹⁾, 本間 琢⁴⁾,
 尖戸-原 由紀子⁵⁾, 植松 未帆¹⁾, 廣川 勝いく⁶⁾

¹⁾新渡戸記念中野総合病院神経内科, ²⁾東京医科歯科大学脳神経病態学(神経内科), ³⁾東京都医学総合研究所脳病理形態, ⁴⁾日本大学病理, ⁵⁾東京医科大学病理, ⁶⁾新渡戸記念中野総合病院病理

背景: 通常組織標本全体をデジタル化し, 対象病変のすべてを定量する CENSUS 法 (Complete Enumeration and Sorting of Unlimited Sectors) を既に確立した (Acta Neuropathol Comm 2018). 今回より大きなヒト剖検脳半球全体をデジタル化し低倍率 (全体) から高倍率 (部分) まで連続して観察する extended CENSUS 法を実現した. 方法: ヒト剖検脳前額断の半球切片全体を組織染色し, パーチャルスライドシステム (Olympus VS120) でデジタル化した. 10 倍の対物レンズを用いた 1 ピクセルは 0.7×0.7 ミクロンで, 7 cm 四方の半球切片全体は 10 万×10 万 = 100 億ピクセル 8 bit (256 階調) RGB データ (非圧縮で 30 GB, 圧縮で数 MB) となる. 結果: AD Gallyas 染色では, 神経原線維変化が海馬に密集し > 辺縁系 > 新皮質と密度が低下する. PSP/CBD では神経原線維変化や Gallyas 陽性グリアが前頭葉, 運動野周辺に集簇する点 AD と異なる. DLB の α シヌクレイン染色では扁桃体から辺縁系に病変が集簇する. 進行性多巣性白質脳症では異なる段階の脱髄斑の性質と分布を追跡できる. 考察: 従来, 分子細胞レベルの変化 (部分) は顕微鏡で, その分布 (全体) は肉眼的レベルと異なる方法で観察記載され, 本来関連している両者を連続的に観察する方法はなかった. 分子一病変形成 (部分) - 分布 (全体) - 臨床症状を一連の過程として連続的に観察できる本法は神経疾患の解析に新たな視点を提供できる.

143 「ブレインバンク」ドナー登録者の意識—アンケート調査のテキスト分析による研究—

小幡 真希¹⁾, 畠山 幸子¹⁾, 坂下 泰浩^{1),4)}, 元田 淳子^{1),4)},
 山崎 幹大²⁾, 渋川 茉莉²⁾, 種井 善一¹⁾, 松原 知康¹⁾,
 本山 リエ²⁾, 広吉 祐子²⁾, 仙石 鍊平^{1),2)}, 加藤 貴行⁴⁾,
 仁科 裕史²⁾, 金丸 和富²⁾, 古田 光³⁾, 新井 雷生^{1),2),5)},
 村山 繁雄^{1),2)}

¹⁾東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク,
²⁾神経内科・脳卒中科, ³⁾精神科, ⁴⁾リハビリテーション科,
⁵⁾病理診断科

【目的】「死後に医学研究へ自分の脳を寄託する」意思を表す「ブレインバンクドナー登録」がある. 転院患者や介護施設入所者も含まれ, 地域連携とドナー登録者への理解が必要である. ドナーの意思を尊重するため, その意識を明らかにすることを目的とする. 【方法】研究倫理承認後, 2017年2月にドナー45名を対象に無記名式アンケート(全14問)を実施し34名より回答を得た. その回答(選択肢および自由記入)を対象とし, 定量テキスト分析を KH-Coder ver. 2 (樋口耕一, 2015) の共起ネットワークを用いて分析する. 【結果】自由記入の記述文字数は 4,693 文字であった. 選択肢回答および自由記述を対象に定量テキスト分析を行った結果, 「ドナー登録」, 「報告」および「話す」という3つの語には, 他の語との強い結びつきが示された. また, 「ドナー登録」は, 「医学研究」「役立」「貢献」などと, 「自分」「家族」「知人」などと結びつけていることが示された. くわえて, 「自分」「意義」「ブレインバンク」などは, 「報告」を経由して, 「病理解剖」「診断」「病院」と結びついていることが示された. 【考察】高齢者ブレインバンクドナー登録者の意識調査において, 34名の回答をテキストとして分析を行ったところ, ブレインバンクのドナー登録は, 社会や医学への貢献と個人や家族などヒトとを繋ぎ, また, 病理解剖は, 解剖や病理診断の報告を通して個人や家族とを繋ぐことが示唆された.

142 日本ブレインバンクネット (JBBN) の構築とその運用

森島 真帆^{1),2),3)}, 柿田 明美⁴⁾, 吉田 眞理⁵⁾, 矢部 博興⁶⁾,
 國井 泰人⁷⁾, 入谷 修司⁸⁾, 寺田 整司⁹⁾, 横田 修¹⁰⁾,
 大島 健一¹¹⁾, 田中 紀子¹²⁾, 井上 悠輔¹³⁾, 村山 繁雄³⁾,
 齊藤 祐子¹⁾

¹⁾国立精神・神経医療研究センター臨床検査部, ²⁾北海道大学大学院薬学研究院, ³⁾東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク, ⁴⁾新潟大学脳研究所, ⁵⁾愛知医科大学加齢医学研究所, ⁶⁾福島県立医科大学精神科, ⁷⁾福島県立医科大学津医療センター, ⁸⁾名古屋大学精神科, ⁹⁾岡山大学精神科, ¹⁰⁾きのこエスポール病院, ¹¹⁾都立松沢病院, ¹²⁾国立国際医療研究センター, ¹³⁾東京大学医学研究所

アルツハイマー病をはじめとする認知症疾患では, 特定の神経細胞の変性・脱落を生じるが, その原因は未だに解明されておらず根本的治療は確立していない. これらの難治性のヒト脳疾患の研究を進めるためには, 動物モデルでは限界があり, ヒト脳を用いた直接的な解析が不可欠である. ブレインバンクは, ヒト脳リソースを用いる疾患研究を支える基盤となる重要なシステムで, 疾患克服を目指す医学研究に使用することを前提に, 患者あるいはご遺族の同意を得てヒト死後脳を系統的に蒐集し, それを必要とする研究者に提供する. 日本のブレインバンクは欧米に比べてその整備が遅れているが, 信頼性の高い神経病理診断を特徴とする. そこで, 日本における脳リソース研究を推進するために, 2016年にAMED融合脳横断リソースとして日本ブレインバンクネット (JBBN) の構築が開始された. JBBNは, 国立精神・神経医療研究センターを中心に, 約10機関の国内主要ブレインバンクが連携・協力して共同運用するネットワーク型のブレインバンクで, オールジャパン体制の構築を目指している. 本研究では, JBBN連携によるこれまでの進捗状況と研究成果について報告する. また, 脳リソースの研究利用と今後の課題について議論する.

144 認知症性疾患のバイオリソースの構築と活用: 新潟大学脳研究所における取り組み

宮下 哲典, 月江 珠緒, 原 範和, 廣瀬 美香, 小林 智子,
 佐藤 怜奈, 河合 麗子, 平井 香織, 高殿 恵子,
 春日 健作, 池内 健

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【目的】認知症性疾患バイオリソース拠点としての当施設の活動を包括的に紹介し, 今後の展望を提示する. 本活動を介して認知症に関する多施設共同研究を支援すると共に, バイオリソースを用いた国内共同研究を推進し, 国際的なバイオリソースとの連携を強化する. 【取組・現状】当施設は2000年に認知症のミレニアム・ゲノムプロジェクトへ参画し, 以来, アルツハイマー病 (AD) を含む様々な認知症を中心とした神経変性疾患の生体試料を維持, 管理, 運用する認知症バイオリソースセンターとして活動している. これまでに J-ADNI, JALPAC, DIAN-J, J-PPMI, FTLD-J, JBBN, Preclinical AD などの多施設共同研究に関するバイオリソースの収集と活用を行ってきた. 全国の156研究機関から総計約1万7千例に及ぶ検体の核酸, 血液, 死後脳などの貴重な生体試料を適切に保管している. これらの試料を用いて, ADの感受性遺伝子探索や認知症関連遺伝子のクリニカルシーケンス, A β やタウなどのバイオマーカーを測定し, 依頼元へフィードバックすることにより実臨床に貢献している. 【問題点・展望】ここ数年様々なタイプの生体試料を受け入れる機会が増えてきた. この現状に対応するために, 内部インフラを改善, 強化する必要性に迫られている. 今後LIMS等の包括的システムを導入することで生体試料の管理の精度と利便性を向上させる予定である. これらの活動により本邦の認知症研究の推進に貢献したい.

145 レビー小体型認知症における脳アミロイド血管症と脳脊髄液バイオマーカーとの関連

金丸 和富¹⁾, 金丸 晶子²⁾, 仁科 裕史¹⁾, 仙石 鍊平¹⁾, 村山 繁雄¹⁾

¹⁾東京都健康長寿医療センター神経内科, ²⁾東京都健康長寿医療センターリハビリ科

【目的】 レビー小体型認知症 (DLB) の脳において, 高率にアミロイドβ蛋白 (Aβ) の沈着がみられ, CSF Aβ42 の濃度が低下することを以前報告した. 今回, DLB における脳アミロイド血管症 (CAA) に注目し, CAA の有無と脳脊髄液バイオマーカー (CSF tau, ptau, Aβ42), および, 認知機能 (MMSE) 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 DLB 40 例 (78.7±7.0 歳, 女性 17 例, 男性 23 例). 頭部 MRI を施行し, T2* 強調 MRI によって認められる大脳皮質から皮質下にかけての脳葉型微小出血 (CMBs) を CAA の指標とした. CAA の有無で 2 群 (CAA-30 例, CAA+ 10 例) に分け, 脳脊髄液バイオマーカー, および, MMSE を比較検討した. CSF tau, ptau-181, Aβ42 は, 承諾を得た後, 腰椎穿刺によって得た脳脊髄液を用い, ELISA (Fujirebio, Belgium) により測定した. 【成績】 CSF Aβ42 (pg/ml) は, CAA-: 526.0±258.8, CAA+: 310.0±171.6 と CAA+ において有意に低下していた (p<0.05, t 検定). 一方, CSF tau, ptau は, 両群間で同様の値を示し有意差を認めなかった. MMSE は, CAA-: 20.3±4.9, CAA+: 12.8±7.5 と CAA+ において有意に低下していた (p<0.05). 【結論】 40 例の DLB 中, 10 例が CAA+ であった. CAA の有無で比較したところ, CAA を有する群では, CSF Aβ42 の低下, MMSE の低下が認められた. アルツハイマー病と同様に DLB においても, CAA は, CSF Aβ42 の低下, 認知機能の低下と関連していた.

147 レビー小体型認知症における臨床症状と髄液中オレキシン濃度の関連

清水 聡一郎, 芹澤 俊太郎, 上田 健, 櫻井 周, 竹野下 尚人, 金子 義嗣, 小川 裕介, 櫻井 博文, 羽生 春夫

東京医科大学高齢総合医学分野

【目的】 レビー小体型認知症 (DLB) は, レム睡眠行動障害 (RBD) を特徴とする睡眠障害が特徴的である. 睡眠を司るホルモンとして, オレキシンが最近注目されている. 今回, DLB において, アルツハイマー病 (AD) と比較しオレキシン濃度に差があるかを検討し, また臨床症状との関連を検討した. 【対象と方法】 対象は, AD 26 例 (男性 9 例, 女性 17 例, 74.4±7.9 歳) DLB 17 例 (男性 10 例, 女性 7 例, 81.1±3.1 歳) と対象とした. 腰椎穿刺にて髄液中のオレキシンを測定し, 2 群において比較した. また臨床症状の評価として, MMSE, MOCA, RBDSQ-J, NPI の睡眠の項目を用い, オレキシン濃度との相関を検討した. 【結果】 オレキシン濃度は, AD: 256.4±47.3 pg/ml, DLB: 247.2±52.0 pg/ml で 2 群間に有意差を認めなかった. AD では髄液中オレキシン濃度と MMSE, MOCA の点数に有意な相関を認めた. 一方 DLB では RBDSQ-J, NPI の睡眠の点数と髄液中オレキシン濃度の有意な相関を認めた. 【考察】 本研究より, DLB における睡眠障害はオレキシンとは別の機序であると考えられた. また, オレキシンは, AD においてはアセチルコリンの減少を, DLB においてはドパミンの減少を代償する目的で上昇する可能性が示唆された.

146 パーキンソン病における髄液αシヌクレインと各種バイオマーカーとの関連に関する検討

片山 隆行, 菊地 史織, 鹿野 耕平, 高橋 佳恵, 齋藤 司, 澤田 潤, 長谷部 直幸

旭川医科大学内科学講座 (循環・呼吸・神経病態内科学分野)

【目的】 パーキンソン病 (PD) では髄液中のαシヌクレインの低下が報告されているが, αシヌクレインと他のバイオマーカーとの関連については十分に解明されていない. 本研究では PD および各種神経疾患における髄液αシヌクレインの定量を行うとともに, 他のバイオマーカーとの比較検討を行った. 【方法】 本学倫理委員会の承認のもと, 患者から同意を得て髄液を採取し ELISA 法にてαシヌクレインの定量を行うとともにアミロイドβ (Aβ) 40, Aβ42, 総タウ, リン酸化タウ, NSE, ヘモグロビン (Hb) の測定を行った. PD 16 名・非 PD 変性疾患群 (non-PD) 21 名・非変性疾患群 (ND) 15 名で比較・検討した. 【結果】 髄液αシヌクレインは PD 群で有意に低かった (p<0.05). 髄液中の Aβ40, Aβ42, 総タウ・リン酸化タウ・NSE は non-PD 群で有意に高値であった (p<0.05). 髄液αシヌクレインに関するステップワイズ重回帰分析では Hb と疾患カテゴリー (PD・non-PD・ND) の間に有意な相関がみられたが, 年齢・性・その他の因子との有意な相関は認められなかった. 【考察】 髄液αシヌクレインはアミロイドやタウと独立してパーキンソン病の病態を反映していた. 今後更に多数例での検討を目指している.

148 レビー小体型認知症患者における幻覚と背側脳幹萎縮との関連

大友 理¹⁾, 松田 泰範¹⁾, 内田 健太郎¹⁾, 丸田 純平¹⁾, 黒住 日出夫^{1),2)}, 野木 怜^{1),3)}, 井上 幸紀¹⁾

¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学, ²⁾医療法人丹比荘丹比荘病院, ³⁾社会医療法人北斗会さわ病院

【目的】 レビー小体型認知症 (DLB) については近年様々な研究成果が蓄積されてきたが, 幻視等の幻覚が起こる機序について未だ明らかにはなっていない. 今回我々は DLB の幻視の特徴が「脳幹幻覚」と類似する事に着目し, 背側脳幹の萎縮と幻視の関連を検討した. 【方法】 対象は当科通院中の DLB 患者のうち, 頭部 MRI 及び Neuropsychiatric inventory (NPI) を施行された 24 名である (男性 12 名, 平均年齢 81.0±6.1 歳). VSRAD advance 2™ を用いて背側脳幹の灰白質と白質について各々 VOI 内萎縮度を求め, NPI スコアとの相関を解析した. また灰白質と白質各々につき萎縮 +/- 群に分類し, NPI スコアの平均値を検討した. NPI は総スコアのほか下位項目も解析した. 本研究は本学倫理委員会の承認を受け, 本人及び家族から文書で同意を得ている. 【結果】 各群の患者背景に有意差は無く, 灰白質については有意な結果を認めなかった. 白質については萎縮度と NPI 幻覚スコアの間に有意な相関を認め (Spearman の相関係数, p<0.01), 萎縮 + 群で NPI 総スコアと幻覚スコアが有意に高かった (Mann-Whitney の U 検定, いずれも p<0.01). 【考察】 中脳や橋などの病変に伴う幻覚が「脳幹幻覚」として報告されている. 明瞭な幻視のほか睡眠覚醒リズム障害や記憶錯誤, 誤認など DLB と共通する症状がよく見られる. 主な原因として虚血性病変等が挙げられるが, 本研究では DLB における萎縮もその要因となる可能性が示唆された.

149 IMP-脳血流 SPECT における Cingulate Island Sign の有用性

金高 秀和, 清水 聡一郎, 芹澤 俊太郎, 上田 健,
櫻井 周, 高田 祐輔, 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】国際 DLB 診断基準 (2017) では, 支持的バイオマーカーとして FDG-PET での CIS (Cingulate Island Sign) が考慮されている。それに基づき, DLB の疾患特異領域解析として, e-ZIS では新たな VOI が設定され, CIS を評価できるようになった。今回我々は, IMP-脳血流 SPECT を用いて, MCI, AD, DLB 患者の CIS を評価した。【方法】先行研究による群間比較によって, 健常者群と DLB 群で有意差を認めた VOI-1 (主に後頭葉) と, 健常者群と AD 群での VOI-2 (主に後部帯状回) は, e-ZIS に内蔵されているものを使用した。各 VOI 内の Z-score の合計の比を CIScore (=VOI-2/VOI-1) として採用した。対象は当院物忘れ外来を受診した MCI 32 例, AD 16 例, DLB 32 例で, 初診時の脳血流 SPECT を用いて検討を行った。【結果】CIScore は, MCI 0.22 ± 0.06 , AD 0.27 ± 0.10 , DLB 0.24 ± 0.06 で, AD 群で有意に高かった。VOI-2 の Zスコアは, MCI 2.14 ± 0.39 , AD 2.51 ± 0.73 , DLB 2.81 ± 0.76 で, AD 群と DLB 群には有意差は認めなかった。【考察】後部帯状回の血流低下が同程度の AD と DLB において, CIS は高い鑑別能を有する可能性が示唆された。MCI では, 後部帯状回の血流低下が軽く, CIS では検出しにくくなった。また, 高齢の DLB では common form が増えるため, CIS の診断精度が落ちたとも推測された。今後の検討課題として, DLB でのサブ解析 (症状別, 年齢別など) の検討によって, CIS が高くなる一群の傾向を明らかにするべきと考えられた。

151 脳血流 IMP-SPECT における CIScore 解析による DLB・AD 鑑別の検証

松村 晃寛¹⁾, 浅沼 治²⁾, 蒲生 直希¹⁾, 横川 和樹¹⁾,
齋藤 太郎¹⁾, 藤倉 舞¹⁾, 若原 直敏¹⁾, 真部 建郎¹⁾,
津田 玲子¹⁾, 山本 大輔¹⁾, 松下 隆司¹⁾, 鈴木 秀一郎¹⁾,
臼井 桂子³⁾, 齋藤 正樹¹⁾, 久原 真¹⁾, 川又 純¹⁾,
今井 富裕⁴⁾, 下濱 俊¹⁾

¹⁾札幌医科大学神経内科, ²⁾札幌医科大学附属病院放射線部, ³⁾札幌医科大学神経科学講座, ⁴⁾札幌医科大学保健医療学部作業療法学科

【目的】2017 年のレビー小体型認知症 (DLB) 改訂診断基準において, 新たに FDG-PET における Cingulate island sign (CIS) 所見が DLB を指示するバイオマーカーとして追加された。近年, 本邦を中心に脳血流 SPECT での CIS 所見に係る報告がなされ, 定量化指標もなされているが多くの核種に ECD を用いたもので, 当施設で使用している IMP を用いた報告は少ない。そこで, 当科において施行した脳血流 IMP-SPECT の CIS 所見について検証した。【方法】2015 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までの間に 123I-IMP を用いて脳血流 SPECT を施行し, アルツハイマー病 (AD) および DLB と診断した 30 例 (AD 20 例, DLB 10 例) について, 画像統計解析ソフト eZIS を用いて解析し, CIS 所見を表す「CIS 比 (CIScore)」について検証した。また, AD の指標である SVA の各指標や後部帯状回, 後頭葉 Z-score と比較検証した。【成績】ROC 解析において CIScore のカットオフ値は 0.290, 特異度 0.700, 感度 0.800, 正診率 0.733, AUC 0.740 であった。【結論】当科で施行した脳血流 IMP-SPECT における CIScore のカットオフ値は従前の値に近似し, 他の指標と比較して良好な感度・特異度バランスと AUC 値を示しており DLB と AD の鑑別に有用と考える。

150 AD と DLB の鑑別における ECD-脳血流 SPECT CIS core の有用性について

二村 明德, 四郎丸 あずさ, 森 友紀子, 黒田 岳志,
矢野 怜, 金野 竜太, 村上 秀友, 小野 賢二郎

昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門

背景: レビ小体型認知症 (DLB) とアルツハイマー型認知症 (AD) の画像検査を比較すると, FDG-PET 画像や脳血流 SPECT 画像において, DLB では相対的に帯状回後部の血流が保たれ, CIS (Cingulate island sign) と呼ばれる。ECD-脳血流 SPECT eZIS 解析における CIScore が AD と DLB の鑑別に有用な指標となるかを検討した。方法: 2015 年から 2017 年までに昭和大学病院神経内科に外来通院し, ECD-脳血流 SPECT を行った probable DLB 患者 7 例と Probable AD 患者 8 例を対象に以下を検討した。1) DLB と AD の患者背景 (年齢, 男女比) の比較。2) DLB と AD の両群で神経心理学的所見 (MMSE) と, 脳 MRI の海馬萎縮の有無, 脳血流 SPECT の eZIS の比較。3) DLB 群と AD 群で eZIS 解析における CIScore の比較と統計学的検討。結果: 1) DLB 患者の平均年齢: 80.7 歳で男女比は 5:2 であった。AD では 79.6 歳で男女比は 2:6 であった。2) MMSE の点数は AD は平均 23 点, DLB は平均 22.7 であった。AD では全例で海馬の萎縮を認め, VSRAD 解析における Z score も 1 を超えたが, DLB では 7 例中 3 例で海馬の萎縮を認めなかった。脳血流 SPECT における eZIS severity は AD で平均 1.4 (1.11-2.0), DLB は 1.09 (0.57-1.89) であった。3) CIS core のマン・ホイットニー U 検定での解析では閾値を 0.335 としたとき AUC が 0.88 で感度は 86%, 特異度は 100% であった。CIScore は DLB で優位に低く, 統計的有意差を認めた。結論: CIScore は DLB と AD の鑑別に有用である。

152 レビ小体病における Scenium を用いた 123I-FP-CIT SPECT 線条体解析に関する検討

中嶋 信人¹⁾, 上田 雅之²⁾, 木村 和美³⁾

¹⁾北村山公立病院神経内科, ²⁾多摩総合医療センター神経・脳血管内科, ³⁾日本医科大学神経・脳血管内科

【目的】レビー小体病 (LBD) は, レビ小体型認知症 (DLB), パーキンソン病 (PD), 認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) を包括した概念で, 123I-FP-CIT SPECT における線条体集積低下は重要な所見である。しかし PD, PDD, DLB 間での線条体集積差異に関する知見は少ない。本検討では, Scenium を用いて 123I-FP-CIT の集積を線条体, 被殻, 尾状核に分けて Distribution Volume Ratio (DVR) を算出し, PD, PDD, DLB 間での線条体集積の差異を検討することとした。【方法】2016 年 4 月~2018 年 4 月の期間において, 臨床診断がなされていた LBD 91 例 (PD 39 例, DLB 32 例, PDD 20 例) で 123I-FP-CIT SPECT を施行し検討を行った。DLB と PDD の鑑別は 1 year rule を用いた。左右の平均を線条体 DVR (sDVR), 被殻 DVR (pDVR), 尾状核 DVR (cDVR) とし, P/C ratio (=pDVR/cDVR) を算出した。【結果】sDVR は PDD で低値, cDVR は PDD で低値, pDVR は PD, PDD で低値, P/C ratio は DLB, PDD で高値であった (いずれも $p < 0.01$)。【考察】PDD は被殻集積低下に加え病態の進行に伴い尾状核集積低下が加わるため P/C ratio が高値であり, DLB は被殻, 尾状核での集積を比較的保ちつつ P/C ratio 高値を認めることから, 病初期から線条体でびまん性に集積が低下すると考えられた。【結論】Scenium を用いた線条体解析により DLB は病初期から線条体で集積低下があり, PD は被殻優位に集積低下があり, PDD に至ると尾状核にも集積低下がおよぶ可能性が示唆された。

153 ダットスキヤンの視覚評価で正常かつ健常者群との比較で集積低下を示した症例の検討

中塚 智也, 粕谷 秀輔, 福岡 努, 寺田 一志
東邦大学佐倉病院放射線科

【目的】ダットスキヤンの視覚評価で正常であるものの、DaT-Viewによる年齢を調整した健常者群と比較した解析で、軽度の線条体集積低下を示す症例の臨床的背景等を後方視的に検討する。【方法】認知症等の精査目的にダットスキヤンおよび¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィを施行した症例を後方視的に検討した。1)ダットスキヤンの視覚評価で正常、2)DaTViewによる年齢を調整した健常者群と比較した解析で、左右線条体いずれかのspecific binding ratioのZスコアが1.96以上、の2点を満たす30例を対象とした。【結果】30例の臨床診断はアルツハイマー病が12例、パーキンソン病またはレビー小体型認知症(PD/DLB)が6例、本態性振戦が3例、白質病変による認知症が2例、脊髄小脳変性症が2例、遺伝性毒性対麻痺が1例、うつ病が1例、詳細な診断に至らなかった症例が3例であった。PD/DLBの6例すべてで¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィにおけるH/M比低下を認めた。【考察】ダットスキヤンの視覚評価で正常かつDaTView健常者群との比較で軽度の線条体集積低下を示した症例の20%はPD/DLBであるため、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ等での精査が望まれる。

155 交叉性失語を呈した前頭側頭葉変性症の1例

西田 浩¹⁾, 工藤 琢哉¹⁾, 原田 斉子¹⁾, 桜井 岳郎¹⁾,
林 祐²⁾

¹⁾岐阜県総合医療センター神経内科, ²⁾岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

症例: 60歳代右利き女性。主訴: 言葉がうまく話せない。病歴: X-1年話したいことが上手く話せない。質問してもわからないと返答するため、X年認知症を心配され受診。神経所見上、明らかなパーキンソン症状、小脳症状、失行症状は認めず。認知機能検査ではMMSE 24, HDSR 27。標準失語症検査では、聴覚理解は良好であったが、喚語困難と音韻性錯語を認めた。MRIでは右側の側頭葉前部、およびシルビウス裂周囲の萎縮を認めた。脳血流シンチでは右シルビウス裂周囲に血流低下を認めた。PiB-PETでは皮質にアミロイド沈着は認めなかった。考察: 本例は失語症を認めた。生来右利きであるが、画像上右脳に異常所見を認めたことから交叉性失語を呈していると考えた。本例は右前頭側頭葉に脳萎縮を認めたこと、PiB-PETではアミロイド沈着は認めなかったことから前頭側頭葉変性症の可能性が高いと考えた。また、失語症については、特徴的所見が喚語困難、音韻性錯語、長文での復唱障害であり、現時点では言葉の流暢性は保たれていることから、Logopenic型失語の可能性があると考えた。

154 レビー小体型認知症の早期診断における DAT-SPECT 読影は parkinsonism に留意すべき

寺澤 英夫, 吉田 幸司, 清水 洋孝, 上原 敏志,
喜多 也寸志

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科

【目的】レビー小体型認知症の発症早期例における parkinsonism の有無が、DAT-SPECT 所見に影響するか検討した。【対象と方法】当院で2014年4月から2017年3月までにDAT-SPECTを施行したDLB患者のうち、日常生活自立度I~II度、かつ抗パーキンソン病薬導入前でYahr II度以内の患者を発症早期例とした。DAT-SPECTは、parkinsonismの有無によってSBR値と視覚形状を評価した。同様に、認知症をみとめずYahr II度以内の早期パーキンソン病(PD)のDAT-SPECT所見とも比較検討した。DLB、PDは、DAT-SPECTを含む各種検査の評価を終えた臨床診断により後向き調査を行った。【結果】DLBのparkinsonism(-)群は12例で、平均年齢78.2歳±6.5歳、MMSE 23.2±4.8、SBR 3.27±0.64、視覚形状評価でのegg・mixed・eagle typeの比率は、42%・33%・25%であった。DLBのparkinsonism(+)群は10例で、80.1歳±7.8歳、MMSE 22.2±5.7、SBR 2.09±0.63、視覚評価の同比率は90%・10%・0%であり、早期PD群は45例で、69.7歳±7.8歳、SBR 3.28±1.13、視覚評価の同比率は96%・4%・0%であった。【結論】DLBで発症早期にparkinsonismをみとめない例は、parkinsonismをみとめる例に比して、SBR低下の度合いが軽度で、視覚形状評価でegg(dot) typeが少ない傾向にある。DLBの早期診断におけるDAT-SPECT所見は、parkinsonismを考慮して判断すべきと考えられる。

156 原発性進行性失語症の障害脳領域におけるレーヴン色彩マトリックス検査の比較検討

東 晋二^{1),2)}, 越部 裕子³⁾, 江湖山 さおり⁴⁾,
塚田 恵鯉子³⁾, 新井 哲明¹⁾

¹⁾筑波大学医学医療系精神医学, ²⁾医療法人社団碧水会長谷川病院, ³⁾筑波大学附属病院精神神経科, ⁴⁾筑波大学附属病院認知症疾患医療センター

【目的】原発性進行性失語症(PPA)は言語障害によって分類された疾患概念である。今回、脳血流低下領域に基づき分類した流暢型PPAの失語症状をレーヴン色彩マトリックス検査(RCPM)によって比較検討した。【方法】年齢と罹患期間を一致させた、脳血流SPECTで左側側頭葉極に血流低下を示すPPA(側頭極型PPA)6症例(年齢66.2±7.6歳、罹患期間3.2±1.7年、M:F=1:5)と、左側上側頭葉から下頭頂小葉に血流低下を示すPPA(頭頂型PPA)6症例(年齢67.2±4.8歳、罹患期間3.5±1.9年、M:F=2:4)のRCPMとSLTAの結果を比較検討した。統計はマンホイットニーのU検定を使用した。なお、本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。【結果】両群はSLTAの単語・短文の理解や単語・文の復唱に有意差はないが、呼称の障害は側頭極型PPAで有意に低下していた(p<0.05)。RCPMの総、セットA、セットBの得点は頭頂型PPAで優位な低下がみられ(p<0.05)、セットBも頭頂型PPAで得点数の低下があったが有意差はみられなかった。RCPMの所要時間は頭頂型PPAで優位に長かった(p<0.05)。【考察】側頭極は意味型PPAで多く障害され、上側頭葉から下頭頂小葉はロゴペニック型PPAで多く障害される脳領域である。言語を介さないRCPMはこの両群のPPAの鑑別に有効である可能性が示唆された。

157 前頭側頭葉変性症におけるドパミントランスポーター SPECT

小林 良太¹⁾, 川勝 忍²⁾, 林 博史¹⁾, 大谷 浩一¹⁾

¹⁾山形大学医学部精神医学講座, ²⁾福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座

【目的】FTLDは多彩な病理学的背景を持った臨床症候群である。近年、パーキンソン症状を伴うFTDにおいてDAT低下の報告があるが、これはPSPやCBDが背景病理であると推察される。しかし、これまでFTLD-PickやFTLD-TDPに対するDAT imagingの報告はなく、DAT低下がPSPやCBDによるものだけなのかは不明である。このたび我々はFTLDに対しDAT-SPECTを施行したCase seriesを報告する。【方法】対象は、bvFTD 10例（軽度パーキンソン症状あり4例）とSD 2例。DAT-SPECTを施行し、視察的判定と、DATviewを用いてSBRを算出した。臨床経過を追跡し、3例で病理解剖を行った。【倫理的配慮】対象者またはその家族等に対して検査内容の説明を行い、文書による同意を得た。本研究は山形大学医学部倫理委員会の承認を得た。【結果】bvFTD 9/10例、SD 2/2例でDAT低下していた。軽度のパーキンソン症状を伴うbvFTD 4例は経過中2例がPSP（病理CBD）、1例がCBSと診断、1例が運動症状なく経過。パーキンソン症状を伴わないDAT低下例4例中、1例がMND発症、3例は2~3年の経過も運動症状なし。SDのうち1例は経過中MND発症（病理TDP typeB）、もう1例は運動症状なく経過。【考察】FTLDにおけるDAT低下は、PSPやCBD、MNDが背景病理である示唆的マーカーと考えられるが、運動症状なく経過している症例もあり、TDP43病理（typeA, C）やピック病でDAT低下しうるので、さらなる症例の蓄積と縦断的研究が必要である。

159 歩行失行様の小刻み歩行で発症し、多発脊椎ヘルニアを認めたHDLSの一例

雑賀 玲子, 田村 優, 榊原 梢, 辻 雄太, 篠藤 祐也, 柴田 洋子, 高橋 牧郎

大阪赤十字病院神経内科

【症例】症例は37歳女性、類症の家族歴は不明。成育歴・学歴に問題はなく、37歳から歩行障害を発症した。診察上構音障害と両下肢の腱反射亢進、逆説性歩行と狭所通過障害を伴う著明な小刻み歩行を認めた。また構成失行、失算・失書、皮質性感覚障害、mirror movementなどの高次脳機能障害が見られた。認知機能検査はHDS-R 24点、MMSE 28点、FAB 15点、MOCA-J score 16点で、特に前頭葉機能に関連した項目で点数が低下していた。頭部MRIで前頭葉・脳梁の萎縮とびまん性白質病変を認めたが、DWI高信号域はなく、CTでの大脳の微小石灰化もなかった。血液検査、末梢神経伝導速度検査、眼科的検査では異常は認めなかった。脊椎MRIでは頸椎と下位胸椎レベルに多発性脊椎ヘルニアを合併していた。CSF1Rの遺伝子検査解析にてc.2344C>G/p.Arg782Gly変異が明らかとなり、同変異によるHDLSの既報があることから、HDLSと確定診断した。

【考察】本症例はHDLSに特徴的とされる微小石灰化とDWI高信号病変は認めなかったが、前頭葉萎縮と脳梁非薄化からHDLSを疑い遺伝子検査で確定診断ができた。またHDLSと椎間板ヘルニアの合併は検索した範囲で報告はなかったが、CARASILとの鑑別を考える上で重要な所見と考えられた。

158 意味性認知症例におけるガラントミン投与とリハビリテーション指導後の脳血流変化

阪上 芳男

独立行政法人地域医療機能推進機構（JCHO）滋賀病院神経内科

【目的】意味性認知症（SD）の男性例に対し、ガラントミン投与及びリハビリテーション（リハ）指導による介入効果を検討した。【方法】症例は65歳男性。X-15年から次第に知人の認識困難や物品名・地名の学習困難を認めるようになり、X年11月当科を受診。HDS-R 19/30、MMSE 24/30と認知機能検査は年齢の割にやや低く、呼称困難、語想起困難が顕著であった。頭部MRIで両側側頭葉前方の委縮を、IMP-SPECTで左優位に両側側頭葉前方に顕著な血流低下を認め、両側前頭葉内側にも血流低下を認めた。意味性認知症（SD）と診断し、ガラントミンを8mg/日で開始。X年12月より16mg/日、X+3年3月より24mg/日に増量した。併せて、リハとして商品とその名札を見て名称を覚えるなどの自主訓練を指導した。臨床経過を1分間に想起できる野菜の個数、HDS-R、MMSEで追跡し、X+5年2月にIMP-SPECTを再検した。【成績】野菜の語想起は初診時0個/分であったが、半年後8個/分に改善を認め、以後は概ね7個/分以上を維持していた。HDS-R、MMSEは徐々に改善し、X+4年2月にはHDS-R 27/30、MMSE 29/30まで改善した。X+5年2月に再検したIMP-SPECTでは両側前頭葉内側の血流改善が示唆された。ガラントミン開始後、錐体外路症状や焦燥感など副作用を示唆する所見は一貫して見られなかった。【結論】ガラントミン投与とリハ指導継続により、語想起改善と共に前頭葉優位の血流改善が示唆された。

160 ロジスティック回帰によるCSF1R変異陽性確率予測モデル式の検討

高曾根 健¹⁾, 近藤 恭史¹⁾, 松嶋 聡²⁾, 長崎 園望¹⁾, 関島 良樹¹⁾, 吉田 邦広³⁾, 池田 修一¹⁾

¹⁾信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²⁾JA長野厚生連鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院, ³⁾信州大学医学部神経難病学

【目的】神経軸索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colony stimulating factor-1 receptor 遺伝子（CSF1R）の変異に起因する若年性認知症である。これまでに当科でCSF1R検査依頼を受けた症例を分析した。【方法】対象は2011年12月から2018年4月にCSF1R検査依頼を受けた111例（男性58名/女性53名、平均年齢58.8±13.6歳、陽性25例、陰性86例）。依頼元の主治医に所定の臨床情報提供書を用いて臨床情報を収集し、ロジスティック回帰によりCSF1R変異陽性に寄与する因子を同定した。【結果】全症例（111例）での解析では、発症年齢が若年、陽性所見としてパーキンソニズム・脳梁萎縮・脳梁異常信号、陰性所見として不随意運動、脳幹/小脳萎縮がCSF1R変異陽性の寄与因子であった。また罹病期間2年以下の発症早期例（44例）の解析では発症年齢が若年、陽性所見として脳梁萎縮が、HDLS診断基準のPossible例（99例）の解析では発症年齢が若年、陽性所見としてパーキンソニズム、陰性所見として運動麻痺、小脳失調があがった。【考察】いずれの解析でも発症年齢が若年（60歳以下）であることが要因としてあり、診断には発症時期を的確に見極めることが重要である。またHDLS患者では発症早期より脳梁萎縮を認めるという報告があるが、本検討の結果も矛盾しなかった。発症早期例では脳梁萎縮に注目すべきである。

161 AARS2 変異による成人発症大脳白質脳症の分子臨床遺伝学的解析

目崎 直実^{1),2)}, 原 範和¹⁾, 月江 珠緒¹⁾, 馬場 徹^{3),4)}, 緒方 利安⁵⁾, 三浦 健^{1),2)}, 樋口 陽^{1),2)}, 石黒 敬信^{1),2)}, 野崎 洋明⁶⁾, 春日 健作¹⁾, 森 悦朗^{3),7)}, 坪井 義夫⁵⁾, 小野 寺 理²⁾, 池内 健¹⁾

¹⁾新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²⁾新潟大学脳研究所神経内科学分野, ³⁾東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野, ⁴⁾国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科, ⁵⁾福岡大学医学部神経内科学, ⁶⁾新潟大学大学院保健学研究科検査技術学専攻, ⁷⁾大阪大学大学院連合小児発達学研究科行動神経学・神経精神医学

【目的】成人発症大脳白質脳症を対象に AARS2 変異解析を行い, AARS2 関連白質脳症 (AARS2-Leukoencephalopathy: AARS2-L) の分子遺伝学的特徴を明らかにする。【方法】CSF1R 変異等既知の遺伝子変異を欠く成人発症白質脳症患者 91 人を対象に次世代シーケンサーを用い AARS2 変異解析を行った。AARS2-L 患者の臨床・画像的特徴を後方視的に解析した。【結果】2 家系 2 症例に新規 AARS2 変異を同定した。症例 1 は aminoacylation 部位のミスセンスとフレームシフト変異の複合ヘテロ接合体, 症例 2 は aminoacylation 部位のミスセンス変異のホモ接合体であった。サブクローニング解析により複合ヘテロ接合体はトランスに位置していた。症例はいずれも女性, 初発症状は認知機能障害で, 発症年齢は 45 歳と 37 歳であった。症例 1 は運動失調と錐体路徴候を, 症例 2 はパーキンソン症状と錐体路徴候を示した。MRI では前頭頭頂葉優位の両側白質の信号変化を呈し, 皮質下白質には点状の拡散制限を認めた。【結論】AARS2-L の 2 例を同定し, 臨床的な広がり提示した。本邦の成人発症白質脳症患者において AARS2-L は考慮すべき疾患である。

163 多様な症状を呈する Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病の一家系

中瀬 泰然, 清水 宏明

秋田大学医学部脳神経外科

【背景】プリオン病は急性から亜急性に進行する認知症を主症状とする疾患であり, そのうち遺伝性と言われるものは 18.7% と報告されている。今回, 遺伝子学的に確認し得た遺伝性プリオン病であるゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS) の 1 家系を経験したのでここに報告する。【症例】45 歳女性, 約 5 か月で悪化するふらつき, 呂律不良で受診。家族歴に脊髄小脳変性症 (SCD) (父, 叔父), パーキンソン病 (祖母) あり。眼振, 呂律不良, 四肢体幹失調, 深部腱反射軽度低下を認めた。頭部 MRI で小脳萎縮を認めたため SCD と診断。しかしその後急速に認知症が進行。初診から 3 か月後に MRI 再検し, 両側前頭頭頂葉皮質・尾状核に拡散強調画像で高信号を認めたためプリオン病を疑い, 髄液検査, 遺伝子検査を行った。その結果, 14-3-3 蛋白陽性, コドン P102L 変異を認め GSS と診断した。その後も認知症の悪化や運動機能の低下が進み, 約 1 年で寝たきりとなった。【考察】GSS は歩行障害など小脳症状で発症することが多いため SCD と診断されやすい。また文献的には世代ごとに違う初発症状, パーキンソン症状, 末梢神経障害などが報告されており, コドン P102L の変異以外の未知の病態修飾因子があると考えられている。本症例においては, 先代では遺伝子検査など詳細な検討がなされなかったが, 比較的進行が早く, 世代間で多様な症状を呈する日本の家系として興味深い。

162 脳 MRI 所見でクロイツフェルト・ヤコブ病と鑑別を要したペラグラ脳症の 1 例

伊藤 康男, 中里 良彦, 池田 桂, 川崎 一史, 大田 一路, 瀬尾 和秀, 高橋 一司, 荒木 信夫, 山元 敏正

埼玉医科大学神経内科

ペラグラはナイアシン (ニコチン酸) 欠乏が原因の稀な疾患であるが, 一部の症例にクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 様の所見を呈し診断に苦慮する場合がある。今回, 我々は CJD と鑑別を要したペラグラ脳症の 1 例を経験したので文献的考察を踏まえ報告する。症例は 54 歳, 男性。2, 3 日前より意味不明な言動, 異常行動を認めた。さらに, 右上下肢に痙攣を認めたため救急搬送, 精神科に入院した。意識混濁, 小動物幻視あり, 右優位に両上下肢のミオクローヌスを認めた。採血では Vit B1 の低下 (19 ng/ml) を認めたが, 髄液所見は正常で, 脳波では全般性徐波を認めた。しかし, 脳 MRI の拡散強調画像で両側前頭, 頭頂葉, 帯状回, 右側頭葉皮質に高信号域を認め, CJD が強く疑われたため, 第 8 病日に当科に転科した。本症例は急性の意識障害, ミオクローヌスを呈しており, 脳 MRI で大脳皮質にびまん性の拡散制限を認めたことより, CJD との鑑別を要した。髄液総-Tau 蛋白陽性, 14-3-3 蛋白陽性であったが, 経管栄養開始後より徐々に意識障害, ミオクローヌスは改善した。後日, ナイアシン欠乏を確認し (第 22 病日; 4.3 ug/ml), ペラグラ脳症と診断した。その後の脳 MRI 所見が改善したことから, 本症は痙攣後脳症と考えた。急性の意識障害, ミオクローヌスで発症し, CJD 様の所見を呈する症例ではペラグラ脳症を鑑別すべきである。

164 初期にレビー小体型認知症と診断したクロイツフェルト・ヤコブ病の一例

富沢 雄二, 谷口 大祐, 小林 愛美, 古川 芳明

順天堂大学東京江東高齢者医療センター脳神経内科

背景: クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) は進行性の認知症性疾患であり, 錐体外路症状を呈することは稀ではない。今回我々は, 初期に MRI 拡散強調画像で異常を認めず, DAT-SPECT での取り込み低下を呈し初期にレビー小体型認知症 (DLB) との鑑別が困難であった CJD の症例を報告する。症例: 受診時年齢は 76 歳で, 1 年ほど前からの物忘れと手指の振戦を主訴に脳神経内科を受診した。受診時 MMSE は 15 点であり, 右上肢の姿勢時振戦を認めた。頭部 MRI にて軽度から中等度の全般性萎縮を認めたが拡散強調画像では明らかな異常を認めなかった。アルツハイマー病および本態性振戦と診断しドネペジルが開始された。77 歳時には安静時振戦, 動作緩慢, 筋強剛が目立つようになり DAT-SPECT にて集積低下を認め, Probable DLB と診断した。L-dopa を投与するも改善を認めず, 認知機能障害の進行および運動機能低下のため自宅生活が困難となり 78 歳時に入院した。入院後に施行した頭部 MRI にて拡散強調画像で皮質高信号病変を認め CJD が疑われた。プリオン蛋白遺伝子検査にて V180I 変異を認めたことより遺伝性 CJD と診断した。数週で無動無言状態となり療養型病院に転院した。考察: 適切なケアや拡散予防の観点から, CJD の適切・早期診断は重要である。初期の MRI で拡散強調画像での異常を認めなくとも, 進行の程度等より MRI 拡散強調画像の再検やプリオン蛋白遺伝子検査が必要と考えられた。

165 Common neurologic and psychiatric symptoms as initial manifestations of CJD

入岡 隆, 高橋 祐子, 五十嵐 奨
横須賀共済病院神経内科

Background: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is well known to cause rapidly progressive dementia. However, awareness of CJD in daily practice is low because it is a rare disorder and can produce a variety of symptoms. Objective: To clarify the initial manifestations of CJD. Patients and Methods: We encountered 4 patients with CJD in 2017. We reviewed their medical records to investigate their clinical characteristics, focusing on initial neurologic symptoms. Results: Patient 1 (P1): A 65-year-old man acutely developed insomnia followed by dizziness, blurred vision, and numbness in the hand. He had difficulty writing, using a cellphone, and finding the right words 1 month after onset. He was agitated and was hospitalized 2 months after onset. P2: A 73-year-old man developed aphasia and cerebellar ataxia within a month. P3: A 64-year-old woman suffered acute dizziness and developed cerebellar ataxia 1 month after onset. P4: An 81-year-old woman, with past history of myasthenia, was anxious and depressed. She had difficulty taking daily medications because of forgetfulness 1 month after onset. Conclusion: Common neurologic and psychiatric symptoms can be initial manifestations of CJD.

167 V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について

赤木 明生
愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病のうち、本邦では V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病 (V180I gCJD) が最も多い。V180I gCJD の病理学的特徴として、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) と比して、神経細胞脱落やグリオシスが軽度である、特徴的な空胞変性が早期から末期まで見られることが挙げられる。その病理学的進行の過程は明らかではない。我々は罹病期間の異なる V180I gCJD 6 例を特に空胞の数や大きさに注目して、その病理学的進行を考察した。【方法】 V180I gCJD 6 例の、平均発症年齢は 79.1 歳 (73-87 歳)、平均罹病期間は 47.8 ヶ月 (10-102 ヶ月) である。対照例として sCJD の MM1 と MM2-皮質型を検討した。ヘマトキシリンエオジン染色標本で、各症例の前頭葉から後頭葉皮質で用手的にすべての空胞の長径と数を計測した。【結果】 V180I gCJD では、罹病期間にかかわらず、空胞の長径は有意差がなかった。V180I gCJD で見られる空胞の長径とそのばらつきは、sCJD MM1 よりも大きく、sCJD MM2-皮質型よりも小さかった。【考察】 V180I gCJD の病理学的進行は、次のように考察される。1. ある時点で空胞が神経細胞に生じる。2. 空胞は大きくなることはない。3. 空胞が生じた神経細胞は緩徐に脱落する。4. 同じような径の空胞が、まだ空胞が生じていない神経細胞に生じ、神経細胞脱落が緩徐に進行する。今回得られた結果は、V180I gCJD の病理学的進行の特徴であると考えられる。

166 当科における E200K 変異 Creutzfeldt-Jakob disease の検討

汐崎 祐^{1),2)}, 堀内 碧²⁾, 中川 慶一²⁾, 角谷 彰子²⁾,
角谷 真人²⁾, 海田 賢一²⁾

¹⁾ 防衛医科大学校総合臨床部, ²⁾ 防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科

目的: 当科の E200K 変異 Creutzfeldt Jakob disease (CJD) 症例の特徴の検討。方法: 2005~2018 年に当科で診断された CJD 症例は 11 例。そのうち、E200K 変異 2 例と孤発性 6 例を比較。(全例 codon129 Met/Met, codon 219 Glu/Glu) 結果: 性別や年齢、臨床症状、検査所見に有意差を認めず、E200K 変異 CJD で過去の精神科通院歴が有意 (P 値 0.036) で、いずれも CJD の発症数か月前に症状増悪が見られた。MRI 画像は両側尾状核頭病変が E200K 変異 CJD に共通していた。考察: E200K 変異家族性 CJD の未発症キャリアは健常者に比較し不安傾向が強いとされ、早期からの神経変性が示唆される。また E200K 変異 CJD の発症には遺伝的背景に加えストレスが関係するとされ、拡散強調画像の異常信号を認める領域は尾状核が最も多い。うつ症状での興味・喜びの消失は病前の報酬が報酬として機能しなくなった状態と考えられており、報酬刺激の処理には中脳腹側被蓋野から腹側尾状核 (側坐核) に投射する経路が最も重要とされている。今回、我々の自験例 2 例は過去数年以上前に精神科疾患の既往があり、精神症状の増悪が CJD の発症に先立った。両側尾状核の高信号があり、E200K 変異 CJD の一部は若年から腹側尾状核の変性が潜在し、精神疾患発症につながる可能性を考えた。

168 MM1 型・MM2 型を合併した sCJD における MRI 拡散強調像と各病変分布の検討

池田 知雅^{1),2)}, 岩崎 靖¹⁾, 櫻井 圭太³⁾, 赤木 明生¹⁾,
三室 マヤ¹⁾, 宮原 弘明¹⁾, 松川 則之¹⁾, 吉田 眞理¹⁾

¹⁾ 愛知医科大学加齢医学研究所, ²⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科神経内科学, ³⁾ 帝京大学医学部付属病院放射線科

【目的】 本邦の孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) は MM 型が大多数をしめるが、その中には 1 型プリオン蛋白 (PrP) と 2 型 PrP の混在を示す症例が存在する。MRI 拡散強調像 (DWI) は sCJD の臨床診断に有用であるが、合併例における DWI の所見を詳細に検討した報告は乏しい。今回我々は生前の DWI を詳細に評価することで MM1 型および MM2 型合併 sCJD におけるそれぞれの病変分布を予測できないか明らかにするために検討を行った。

【方法】 2016 年までに剖検され、愛知医科大学加齢医学研究所で病理学的検索を行って確定診断された sCJD の 114 例のうち MM1 型および MM2 型の病理所見が合併していた 8 例の中で、同一条件で DWI を経時的に複数回評価していた 4 例について、皮質を 27 領域に分けて DWI の信号強度を測定し、病理所見と対比し検討した。

【結果】 4 例は全て MM1 型優位の MM2 型合併例 (MM1+2 型 sCJD) であった。病理所見と対比できた皮質領域は全 71 領域で、MM2 型病変を含む領域の方が全期間を通じて DWI の信号強度がより高かった。初回評価で非常に高い信号強度を呈した領域に関しては MM2 型病変を含む領域の方がその後の評価でも高い信号強度を維持する傾向にあった。

【結論】 MRI の DWI 画像を詳細に検討することで生前に MM2 型病理の合併およびその局在をある程度推測し得ると考えた。

169 MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案

浜口 毅¹⁾, 坂井 健二¹⁾, 三條 伸夫²⁾, 阿江 竜介³⁾, 中村 好一³⁾, 北本 哲之⁴⁾, 高尾 昌樹⁵⁾, 村山 繁雄⁶⁾, 佐藤 克也⁷⁾, 原田 雅史⁸⁾, 塚本 忠⁹⁾, 水澤 英洋⁹⁾, 山田 正仁¹⁾

¹⁾金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学), ²⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科), ³⁾自治医科大学公衆衛生, ⁴⁾東北大学大学院病態神経学分野, ⁵⁾埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科, ⁶⁾東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・神経病理学, ⁷⁾長崎大学医歯薬学総合研究感染分子, ⁸⁾徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野, ⁹⁾国立精神・神経医療研究センター

[目的] WHO の孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) 診断基準 (1998) では診断が困難な, MM2 皮質型 sCJD の臨床診断基準案を作成する。[方法] CJD サーベイランス委員会に登録され, プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子検査や剖検によって病型まで確定されたプリオン病 236 例とプリオン病否定例 545 例を対象とした。[結果] 10 例の MM2 皮質型 sCJD 症例中 4 例は, 死亡するまで WHO の sCJD 診断基準では sCJD と診断出来なかった。MM2 皮質型 sCJD の新しい診断基準として, 1. 進行性の認知症, 2. PrP 遺伝子に変異がなく, コドン 129 多型が MM, 3. 頭部 MRI 拡散強調画像で大脳皮質のみに高信号を認める, 4. 発症 6 ヶ月後の時点で, a. ミオクローヌス, b. 錐体路/錐体外路症候, c. 視覚異常/小脳症候, d. 無動無言, の 4 項目中 2 項目以上の症候を認めないを使用したところ, MM2 皮質型の診断感度は 90.0% (9/10 例中) で, 特異度は 99.1% であった。[結論] MM2 皮質型 sCJD の診断基準案を提案した。

171 診断に苦慮した古典型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の一例

太田 宗寛, 森本 一成, 菊山 裕貴, 岡村 武彦

特定医療法人大阪精神医学研究所新阿武山病院

【症例】78 歳, 男性【現病歴】X 年 6 月初めより薬を服用したか曖昧になることが増え, 確認行為も頻繁となり, 同じ物を大量に買ってくるような不可解なことが生じるようになった。家族に対しても易怒的態度をとることが増え, 6 月中旬に当院初診。【初診時所見】疎通性不良で, 簡単な質問にも返答できなかった。改訂長谷川式簡易知能評価スケール HDS-R は 6 点, 頭部 CT 画像所見と HDS-R 得点との間での乖離を認めた。【経過】夜間を中心に幻視が強まり, 興奮して家で暴れるなど不穏状態となり 7 月初旬に当院入院。抗精神病薬の少量投与を開始し, 精神症状は速やかに改善したが, 入院後一ヶ月で寝たきり状態となり, 食事摂取不能のため鼻腔栄養が開始となった。7 月末より全身の筋緊張・筋強剛が強まり, 8 月中旬以降は両側性ミオクローヌスも出現した。以後, 誤嚥性肺炎を何度も繰り返し, X+1 年 4 月に両肺野全域に及ぶ重症肺炎を呈し, 5 月中旬に呼吸不全を呈し死亡退院となった。【考察】記憶障害・見当識障害にはじまり, 発病数ヶ月以内で, 精神症状, 高次脳機能障害が急速に悪化し, 次第にミオクローヌス, 脳波上の周期性同期性放電 (PSD) が観察され, 無動性無言に至った古典型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の一例を経験した。診断に苦慮したが, 発病からの臨床経過に加え, MRI による画像所見 (皮質の高信号), 特徴的脳波所見が確定診断に有用であった。発表当日は若干の文献的考察を加えて報告する。

170 症状出現前から頭部 MRI を確認したクロイツフェルトヤコブ病の画像変化の経時的進展

宮崎 大吾^{1),2)}, 岸田 大¹⁾, 加藤 修明¹⁾, 近藤 円香³⁾, 長島 久⁴⁾, 関島 良樹¹⁾

¹⁾信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²⁾信州大学医学部附属病院難病診療センター, ³⁾東京都立神経病院脳神経内科, ⁴⁾信州大学医学部附属病院脳神経外科

80 歳台女性。当科初診の 2 年前に偶発的に脳動脈瘤を指摘され, 以後定期的に頭部 MRI 画像の経過観察を受けていた。初診 4 か月前の MRI 撮影の際に右大脳皮質に拡散強調画像 (DWI) で高信号変化を指摘された。この際にわずかな呂律異常とめまい症状の自覚を訴えたが他覚的には異常を認めなかった。その後のふらつきと呂律障害の悪化に対して当科を初診した際には軽度の構音障害と発話量の低下に加え, MMSE 28/30 と正常範囲ではあるものの会話に混乱しやすい傾向が見られた。初診時の頭部 MRI 画像では大脳皮質の DWI 高信号が拡大して cortical ribbon sign の状態であった。髄液タウ蛋白上昇と髄液 14-3-3 蛋白上昇を認め, 画像所見と合わせてクロイツフェルトヤコブ病 (CJD) と診断した。後日 V180I 遺伝子変異が確認され, V180I 変異 CJD と診断した。頭部 MRI 画像の DWI 信号変化は CJD の早期診断に有用であるが, 発症前に MRI 画像が確認された例は稀である。今回, 発症以前からの経時的な MRI 画像の検討を行ったところ初診 1 年前に右前頭葉内側面にわずかながら皮質の DWI 信号変化が出現していた。この皮質信号変化は同側の前頭極と帯状回後部に拡大した後, 同側の大脳全体と対側の前頭葉内側面へとさらに拡大する経時的な変化が確認された。V180I 変異 CJD の病態進展を考える上で非常に貴重な症例と考え報告する。

172 Sporadic CJD with codon 129 valine homozygosity and cerebellar peduncle lesions

西田 隆^{1),2)}, 海田 賢一¹⁾

¹⁾防衛医科大学校病院, ²⁾第 2 北総病院

We describe a 67-year-old Japanese man with probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) who had valine homozygosity at codon 129, a rarity in the Japanese. T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) detected high-intensity lesions in the bilateral middle cerebellar peduncles and basal ganglia as well as cerebellar and cortical atrophy. He developed cerebellar ataxia and subsequent mental deterioration, myoclonus, and periodic synchronous discharge as shown in an electroencephalogram. Cerebrospinal fluid examination showed a high level of neuron-specific enolase and a positive immunoassay for the 14-3-3 protein. He died of pneumonia 10 months after the initial symptoms appeared. Whether or not the genetic polymorphism increased his susceptibility to sporadic CJD is not clear because valine homozygosity at codon 129 is less than 1% in the normal Japanese population. Although there is no convincing evidence in the present case, the MRI findings of cerebellar peduncle changes, which are rare in CJD, suggest a kind of degeneration, demyelination, or both.

173 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討

岩崎 靖, 赤木 明生, 三室 マヤ, 宮原 弘明, 吉田 眞理
愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門

【目的】プリオン病の確定診断には病理学的検索が必須であり, 詳細な病型分類にはプリオン蛋白 (PrP) 遺伝子解析, 凍結脳を用いたプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析も必要である。当施設でこれらを網羅的に解析できた剖検例について, 後方視的に検討を試みた。【方法】当施設で病理学的検索を施行し, プリオン病と確定診断した症例の中で, PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析も施行した連続 100 剖検例の各解析結果を検討した。【結果】孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) は 83 例, 遺伝性 CJD は 10 例 (V180I 変異 7 例, M232R 変異 3 例), 硬膜移植後 CJD は 5 例, Gerstmann-Straussler-Scheinker 病 (GSS, P102L 変異) が 2 例だった。コドン 129 多型は Met/Met が 96 例, Met/Val が 4 例 (孤発性 CJD 2 例, V180I 変異 CJD 2 例) だった。コドン 219 多型は 99 例が Glu/Glu で, GSS の 1 例が Glu/Lys だった。孤発性 CJD および遺伝性 CJD には 1+2 型の PrP 混在例が存在し, 2 型が混在する場合は皮質型, 視床型および両者の混在例があり, ウエスタンブロット解析より病理学的検索の方が分類には有用な印象だった。ApoE 遺伝子多型は E2/E3 が 7 例, E2/E4 が 3 例, E3/E3 が 71 例, E3/E4 が 18 例, E4/E4 は 1 例だった。【結論】プリオン病の詳細な病態解析のためには, 病理学的検索だけでなく, PrP 遺伝子解析, プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析も加えた網羅的な対比, 検討が必要である。

175 認知症と骨粗鬆症の関連性についての検討

芹田 巧, 北村 慎一, 木場 隆司, 竹村 桂子, 松本 俊二,
松本 一隆
医療法人厚生会道ノ尾病院

【目的】

認知症患者は転倒骨折のリスクが高く, 高齢者では転倒骨折を契機に認知症が顕在化する例も少なくない。認知症と骨粗鬆症の関連性について検討した。本研究は倫理面に配慮し実施した。

【対象】

認知症患者 45 例 (AD 34 例, DLB 8 例, VAD 2 例, FTD 1 例, 男 18 例, 女 27 例), 57~92 歳, 平均年齢 79.9 歳を対象とした。

【方法】

DEXA 法により骨粗鬆症の診断に用いられる大腿骨頸部の若年成人比較骨密度 (YAM) および T スコアを測定し, 年齢, MMSE (13.4±8.3), 罹病期間 (4.6±3.2 年) との関連性を検討した。

【結果】

YAM は 36/45 例 (80%) が骨粗鬆症と診断される 70% 未満, T スコアは 36/45 例 (80%) が -2.5 以下であり, 認知症患者の骨粗鬆症の有病率は極めて高かった。骨密度と年齢, MMSE, 罹病期間との関連を重回帰分析した結果, YAM, T スコアともに MMSE の低下に比例して有意に低下していた ($p < 0.024$)。全体では罹病期間と骨密度に相関を認めなかったが, 57~79 歳の検討では, 骨量と年齢, MMSE 間には関連が無かったのに対し, YAM, T スコアともに罹病期間が長いほど有意に低下した ($p < 0.034$)。

【結論】

認知症患者の骨粗鬆症の有病率は高度で, 骨量は MMSE に比例して低下した。比較的若い認知症患者でも罹病期間が長いほど骨量が低下しており, 認知症患者では年齢に関わらず骨粗鬆症のリスクに留意が必要である。

174 高齢者の昼寝時間と抑うつに関連する認知機能の特徴: 中島町研究

阿部 智絵美¹⁾, 篠原 もえ子¹⁾, 堀本 真以¹⁾, 森 彩香¹⁾,
柚木 颯穂¹⁾, 堂本 千晶¹⁾, 岩佐 和夫¹⁾, 中村 博幸²⁾,
駒井 清暢³⁾, 山田 正仁¹⁾

¹⁾金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学), ²⁾金沢大学大学院顎顔面口腔外科学分野, ³⁾国立病院機構医王病院

【目的】高齢者の昼寝時間と抑うつに関連する認知機能の特徴を明らかにする。【方法】地域在住で非認知症の高齢者 182 名 (平均年齢 73.26 歳) を対象に, 昼寝時間に関する質問, うつ尺度 (GDS), 認知機能検査として MMSE と数字ひろいテストを実施した。昼寝時間は昼寝をしない “Non-napping (NN) 群”, 1-30 分未満の “Napping-Short (NS) 群”, 30 分以上の “Napping-Long (NL) 群” に分類し, GDS は 5 点以下の “抑うつ低 (DL) 群”, 6 点以上の “抑うつ高 (DH) 群” に分類した。昼寝時間と抑うつを独立変数, MMSE の合計得点および下位項目 (即時再生・遅延再生・計算) の得点と数字ひろいテストの得点を従属変数とした共分散分析を行った。【結果】MMSE 合計得点と数字ひろいテストの得点に対する昼寝時間と抑うつの交互作用が有意であった ($F(2, 175) = 6.20, p < .01$; $F(2, 175) = 3.52, p < .05$)。単純主効果の検定では, MMSE 合計得点と計算の得点において NL-DH 群が NN-DH 群・NS-DH 群・NL-DL 群よりも有意に低く ($p < .01, p < .01, p < .001$)。数字ひろいテストの得点は NL-DH 群が NN-DH 群・NL-DL 群よりも有意に低かった ($p < .05, p < .01$)。即時再生の得点と遅延再生の得点では, 昼寝時間と抑うつとの有意な関連はなかった。【結論】30 分以上の昼寝は抑うつ傾向が高い場合に注意機能の低下と関連することが明らかになった。

176 認知症患者におけるサルコペニア, フレイル合併の頻度

降矢 芳子, 上野 聡, 大庭 直樹, 池田 真徳
社会医療法人平成記念病院神経内科

【目的】体重減少は認知症の発症および症状進行のリスクとなる事が報告されており, 高齢者で問題となる病態であるサルコペニアやフレイルとの関連も示唆されている。当院神経内科外来に物忘れを主訴として受診した患者のうちサルコペニア, フレイルの頻度を調査した。【方法】対象は 2017 年 11 月から 3 月までの間に当院神経内科外来に物忘れを主訴として受診した高齢者 25 名 (M:F=14:10, 76.6±6.7 歳)。認知機能検査 (HDS-R, MMSE), 握力および 5m 歩行を含む神経学的検査, 活動性や易疲労度の問診に加え InBody Dial H20B による体組成測定を行い, サルコペニアおよびフレイルを調査した。サルコペニアは Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) の基準を用いて筋肉量減少, 握力低下, 歩行速度低下の 3 項目について検討し, フレイルは Fried らの提唱する体重減少, 疲労感, 活動量低下, 歩行速度低下, 握力低下のうち 3 項目を有するものとした。【結果】物忘れ主訴で受診した患者のうちサルコペニアおよびフレイル頻度はそれぞれ 35.4% および 35.2% であり, 本邦で報告されている健常人のサルコペニア, フレイル有病率である 10 から 30% に対しやや多く見られた。【考察および結論】サルコペニアフレイルの予防を行うことが認知症予防につながる可能性がある。さらなる検討が必要である。

177 地域高齢者における認知機能と趣味および仕事との関連の性差の検討：中島町研究

堀本 真以¹⁾, 篠原 もえ子¹⁾, 森 彩香¹⁾, 阿部 智絵美¹⁾,
 柚木 颯徳¹⁾, 堂本 千晶¹⁾, 岩佐 和夫¹⁾, 駒井 清暢²⁾,
 山田 正仁¹⁾

¹⁾金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学),
²⁾国立病院機構医王病院

【目的】高齢者の趣味活動には認知症予防効果があるといわれている。しかし、働く高齢者が増えている現代において、1日の大半を占める仕事の有無の影響を検討する必要がある。また、男性と女性ではライフスタイルが異なるであろう。本研究では男女別に趣味、仕事と認知機能との関連を検討した。

【方法】地域在住高齢者1,023名(男性473名,女性550名,平均年齢71.88±7.40歳)を対象に、趣味の有無、仕事の有無の質問およびMMSEを実施した。趣味、仕事および性別を独立変数、MMSE合計値を従属変数とした3要因の分散分析を行った。

【結果】分散分析の結果、認知機能に対する趣味と仕事および性別の交互作用が有意であった($F(1,1001) = 5.98, p < .05$)。単純主効果の検定の結果、男性で仕事あり趣味あり群のMMSE値は、仕事あり趣味なし群に比較し有意に高値であった($p < .01$)。仕事なしの男性では趣味の有無でMMSE値の有意差は認めなかった。一方、女性では仕事なし趣味あり群のMMSE値は、仕事なし趣味なし群に比して有意に高値であった($p < .01$)。仕事ありの女性では趣味の有無でMMSE値の有意差は認めなかった。

【考察】認知機能と趣味および仕事との関連に性差があることが明らかとなった。認知症予防として最適な、仕事と趣味のライフワークバランスが、男性と女性において異なる可能性が考えられた。

179 外来認知症患者における認知機能と骨密度の関連についての検討

小林 信周¹⁾, 吉川 亮平²⁾, 井上 吉典³⁾, 三浦 士郎⁴⁾,
 石橋 望⁵⁾, 池田 真由美⁵⁾, 市川 俊介⁵⁾, 吉田 光宏⁶⁾,
 坂本 宏⁵⁾

¹⁾独立行政法人国立病院機構北陸病院心理療室, ²⁾栄養管理室, ³⁾臨床検査科, ⁴⁾診療放射線科, ⁵⁾精神科, ⁶⁾神経内科

【目的】骨粗鬆症とアルツハイマー病(AD)との関連や骨密度低下が軽度認知障害(MCI)からADへの進展に関連しているという調査結果がある。認知症の進行は骨密度低下、認知症者の骨折は認知症進行の要因となる。骨粗鬆症とADには加齢、女性、喫煙、運動不足、糖尿病、循環器疾患等の共通の危険因子があるが、生活習慣に関連する因子は変容可能である。【方法】対象は2017年4月1日から2018年3月31日の当院認知症疾患医療センター初診患者208名(男性80名,女性128名)で、平均年齢は82.4歳であった。主な内訳はMCI 22名, AD 97名, AD with CVD 26名, レビー小体型認知症12名であった。診療録とアンケートの、QUS測定値と認知機能、臨床検査値、食事習慣および運動習慣の関連を分析し、有意水準を5%に設定した。【結果】OSI値、T score(SD)およびT score(%)と年齢は弱い負の相関、MMSE、IADL、BMI、アルブミンとは弱い正の相関が認められた。T score(SD)とT score(%)はヨーグルトの摂取頻度と弱い正の相関が認められた。T score(SD) -1SD以上(n=19)、-1~-2.5SD(n=91)、-2.5SD以下(n=98)の比較で-1SD以上は男性が多かったが、糖尿病、高血圧、高脂血症、心疾患、うつ、睡眠障害、転倒骨折の頻度に有意差はなかった。【結語】骨密度と年齢および認知機能の関連が再現され、栄養的サポートの重要性が示唆された。【倫理的配慮】本研究は北陸病院倫理委員会の承認を得て行った。

178 残存歯数に関連する食事パターンと認知機能：中島町研究

石宮 舞¹⁾, 中村 博幸¹⁾, 篠原 もえ子²⁾, 阿部 智絵美²⁾,
 堂本 千晶²⁾, 岩佐 和夫²⁾, 駒井 清暢³⁾, 山田 正仁²⁾

¹⁾金沢大学大学院医薬保健研究域医学系顎顔面口腔外科学, ²⁾金沢大学大学院医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学), ³⁾国立病院機構医王病院

【目的】高齢者では残存歯の多さは認知機能の高さと関連する。本研究では残存歯数に関連した食事パターンがあり、残存歯数は食事パターンを介して認知機能に影響を及ぼすという仮説を立て、検討した。

【方法】地域高齢者334名(平均年齢73.5±7.9歳)を対象に残存歯数、簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)及び認知機能評価(認知症、軽度認知障害及び正常認知機能の判定)を行った。

【結果】残存歯数と6つの栄養素(灰分、ナトリウム、亜鉛、ビタミンB1、 α -及び β カロテン)の摂取量が有意に相関していた($P < 0.05$)。これら6つの栄養素を応答変数として縮小ランク回帰解析を行ったところ、緑黄色野菜、葉野菜の摂取が多く、米の摂取が少ないという特徴がある食事パターン(DP1)が抽出された。DP1スコアにより三分位に分けて検討した結果、DP1スコアが最も高い群の最も低い群に対する認知機能低下(認知症または軽度認知障害)のオッズ比(95%信頼区間)は0.427(0.191-0.954)であった。

【結論】地域高齢者では残存歯数に関連するDP1があり、DP1スコアの高い群では低い群に比して認知機能低下(認知症または軽度認知障害)が少ないことが示唆された。

180 腸内フローラは認知症の独立した関連因子でオッズ比も高い

佐治 直樹¹⁾, 新飯田 俊平²⁾, 室谷 健太³⁾, 久田 貴義⁴⁾,
 杉本 大貴¹⁾, 木村 藍¹⁾, 鳥羽 研二¹⁾, 櫻井 孝^{1,5)}

¹⁾国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, ²⁾国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター, ³⁾久留米大学バイオ統計センター, ⁴⁾株式会社テクノスルガ・ラボ, ⁵⁾名古屋大学大学院医学系研究科認知機能科学

【目的】腸内フローラが様々な疾患のリスクになり得ると報告されているが、認知症との関連や機序については未解明である。

【方法】単一施設で観察研究を実施した。2016年3月から2017年3月までの期間にもの忘れ外来を受診した患者から同意を取得した。認知機能検査、頭部MRIなどを実施し、採便検体を冷凍保存した。Terminal restriction fragment length polymorphism analysis((T-RFLP法)を用いて腸内フローラを解析した。T-RFLP法は、糞便から細菌由来の混合DNAを抽出し細菌叢を網羅的に解析する手法である。腸内フローラの組成と認知症との関連を多変量ロジスティック解析で分析した。

【結果】同意取得した181例のうち、適格と判断された128例を解析した(女性59%,平均年齢74歳,MMSE中央値24点)。認知症患者(34例)は、ラクナ梗塞や脳微小出血を有する割合が高かった。T-RFLP法では、認知症患者においてエンテロタイプI(バクテロイデス>30%)の割合が低く(14.7% vs. 44.7%)、エンテロタイプIII(その他の菌種)の割合が高かった(85.3% vs. 50.0%)。多変量解析では、エンテロタイプI(オッズ比0.1, 95%信頼区間0.02-0.4, $P < 0.001$)、エンテロタイプIII(オッズ比12.7, 95%信頼区間3.3-65.8, $P < 0.001$)が認知症と強く関連した。

【結語】腸内フローラの組成は認知症と強く関連した。今回の解析は横断調査のため、因果関係については未解明である。

181 社会的孤立と認知機能の関連の検討

梅垣 宏行, 牧野 多恵子, 葛谷 雅文

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

背景社会的孤立は、認知症の発症危険因子であるとの報告があり、高齢者の社会的なつながりを維持・向上することは、認知症の予防手段となる可能性があると考えられている。今回我々は、地域在住高齢者の社会的孤立と認知機能の関連を横断的に検討した。対象は Toyota Preventive Intervention study for Cognition and Sarcopenia (TOPICS) 研究の参加者である。認知機能評価としては、MMSE, Logical Memory, category, letter fluency test, Digit Span Digit Symbol substitution, Trail Making Test parts A and B が実施された。社会的孤立については、Lubben social network scale 短縮版 (LSNS-6) を用い、その得点で全体を3分位にわけ、最上位と最下位の2群間で、認知機能をt検定によって比較した。さらに、GDS-15と年齢性別で調整した偏相関も実施した。対象は459名であった。LSNS-6最上位群と最下位群で、各認知機能テストの結果を比較したが、有意な差はなかった。GDS-15の得点は、LSNS-6最下位群で、有意に高かった。GDS-15と年齢性別で調整した偏相関でも、LSNS-6と認知機能との間に関連を認めなかった。認知機能・身体機能がある程度保たれた地域在住高齢者において、社会的孤立度と認知機能の間には関連を認めなかった。今後、より機能低下がある集団での検討や、縦断的な検討が必要である。

183 地域住民における大脳白質病変の縦断的検討

山本 幹枝¹⁾, 和田 健二¹⁾, 岸 真文¹⁾, 花島 律子¹⁾, 寺岡 瞳¹⁾, 深田 育代²⁾, 中島 健二²⁾

¹⁾鳥取大学脳神経内科, ²⁾国立医療機構松江医療センター

【目的】無症候性脳血管病変を示唆する大脳慢性虚血性病変が生命予後に関連する因子であるかを調べるため、地域住民において大脳白質病変と死亡との関連を検討した。

【方法】2010年時点で島根県海士町に在住の65歳以上地域住民において、ベースラインの1.5T脳MRI画像評価を行った687名(男性41.3%, 年齢76.0±7.0歳)を対象とした。Fazekasの分類に従って大脳白質病変(PVH, DWMH)をスコア評価し、その後、7年間にわたり死亡を追跡した。また、2017年に頭部MRI検査を再検できた360名(男性41.4%)については、白質病変の縦断的な変化と関連する因子を調べた。

【結果】7年間の追跡調査で107名(男性59.8%)が死亡し、ベースラインのPVH, DWMHともにFazekasスコアが高かった(それぞれ $p<0.001$, $p=0.014$)。年齢、性別、生活習慣病の既往を調整した多変量解析ではPVHのみが死亡の関連因子であった($p=0.022$)。白質病変の縦断的検討では、7年後にPVH, DWMHスコアが上昇した割合は360名中それぞれ73名(20.3%), 64名(17.8%)であり、PVHスコアの上昇に男性であること、総ホモシステイン値高値が関連していたが、年齢、生活習慣病の既往、腎機能は関連がなかった。

【考察】大脳白質病変のうちPVHは地域在住高齢者の長期的な生命予後に関連していることが示唆されるが、PVHの増悪には多因子が複雑に関連している可能性がある。本研究において開示すべきCOI関係にある企業はない。

182 初発ラクナ梗塞患者におけるbaPWV, 頭部MRI所見と認知機能の関連の検討

西野 真佐美¹⁾, 中森 正博²⁾, 小川 加菜美¹⁾, 黒瀬 雅子¹⁾, 平田 明子¹⁾, 若林 伸一³⁾

¹⁾翠清会梶川病院臨床検査部, ²⁾翠清会梶川病院脳神経内科, ³⁾翠清会梶川病院脳神経外科

【目的】初発ラクナ梗塞患者においてbaPWV高値群はMMSEが有意に低値であることを第36回日本認知症学会にて報告した。今回MRIでの白質病変, cerebral microbleeds (CMB)所見を加えて検討した。【方法】2011年~2016年に当院へ初発ラクナ梗塞で入院し、MMSE, baPWV, 頭部MRIを施行、発症前後ともに認知症が否定され、かつMMSE20点以上の患者212名を対象とした。baPWVは左右で高い方を採用し、中央値をもとに2群に分けて検討した。白質病変の重症度はFazekas分類を用い、grade 0, 1を軽度、grade 2, 3を重度とした。CMBは脳葉型と深部型に分け、単数が複数で評価した。患者背景として既往歴, 血液検査等を用いて検討した。【結果】平均年齢69.1±11.9歳, 平均MMSE27.2±2.8であった。単変量解析にてMMSEと関連する因子として、年齢, BMI, 脂質異常症, HbA1c, baPWV, 白質病変, 皮質CMBが抽出された。上記因子での多変量解析では年齢のみ有意な相関がみられた。baPWVは白質病変と相関がみれたがCMBとの関連は認めなかった。【考察】白質病変は脳小血管病の病態の一つで認知機能低下に影響する。背景に小血管障害が予測される患者では、baPWVのモニタリングが認知機能を考慮する上で重要と考えられた。

184 後期高齢者の高HDL血症は記憶機能と島皮質・前頭弁蓋部の脳回構造の維持に関連する

金野 竜太¹⁾, 森 友紀子²⁾, 刑部 祐友子¹⁾, 高橋 聖也¹⁾, 野元 祥平¹⁾, 黒川 信二¹⁾, 大湾 喜行¹⁾, 石垣 征一郎³⁾, 馬場 康彦¹⁾, 小野 賢二郎²⁾

¹⁾昭和大学藤が丘病院脳神経内科, ²⁾昭和大学医学部脳神経内科, ³⁾昭和大学横浜市北部病院内科

【目的】認知症診療における高齢者の脂質代謝マーカー測定の意味については、いまだ確立されていない。本研究では、後期高齢者の脂質代謝マーカーが記憶機能および大脳皮質構造の関係について調べた。【方法】物忘れ外来を受診した患者のうち、脂質異常症の治療歴がない75歳以上の患者52名を対象とした。脂質代謝マーカーとして中性脂肪(TG), LDLコレステロール(LDLC), HDLコレステロール(HDLC)を測定した。記憶機能はWMS-Rを用いて評価した。大脳皮質構造はsurface based morphometry (SBM)法を用いて皮質厚と脳回の曲率(Gyrification Index: GI)を計測した。【結果】WMS-Rの下位項目と脂質代謝マーカーの相関解析の結果、HDLCと論理的記憶I, 視覚性対連合I/IIとの間に正相関を、TGと論理的記憶Iとの間に負相関を認めた(Spearman, $p<0.05$)。SBMの結果、血清HDLC値が高いほど両側の前頭弁蓋部と島皮質のGIが高く、血清LDLC値が高いほど両側の上前頭皮質・上頭頂皮質・楔前部の皮質厚とGIが高かった($p<0.05$)。これらの領域のうち、右前頭弁蓋部や両側の前部島皮質のGIと、論理的記憶Iや視覚性対連合I/IIの得点との間に正相関を認めた。【考察】脂質異常症の治療歴がない後期高齢者では、血清HDLC値が高いほど前頭弁蓋部や前部島皮質の脳回構造が維持されることが分かった。そして、同部位の脳回構造の維持は後期高齢者の記憶機能の維持に重要であることが分かった。

185 もの忘れの自覚の強さと将来の認知症発症リスク増加との関連：中島町研究

柚木 颯侗¹⁾, 篠原 もえ子¹⁾, 堀本 真以¹⁾, 森 彩香¹⁾,
阿部 智絵美¹⁾, 堂本 千晶¹⁾, 岩佐 和夫¹⁾, 横川 正美²⁾,
中村 博幸³⁾, 駒井 清暢⁴⁾, 山田 正仁¹⁾

¹⁾金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学,
²⁾金沢大学医薬保健研究域保健学系理学療法学,
³⁾金沢大学医薬保健研究域医学系顔面口腔外科学分野,
⁴⁾国立病院機構医大病院神経内科

【背景】主観的認知障害 (SCI) とは、客観的な認知機能低下はないが、主観的に認知機能の低下を自覚している状態を指す。SCI が将来の認知機能低下や認知症発症を予測することが報告されているが、SCI の強さと将来の認知機能との関連はわかっていない。本研究では、SCI の強さと将来の認知症発症との関連を明らかにする。

【方法】SCI の強さを評価するために、もの忘れの自覚の頻度に関するアンケート (SCI アンケート) を作成し、得点化した。60 歳以上の地域住民を対象に 2010 年度から 2014 年度に認知機能評価、SCI アンケートを実施した (ベースライン調査)。認知症診断は DSM-III-R に基づき行った。2015 年度から 2017 年度に追跡調査を行い、ベースライン調査時に非認知症と判定された住民のうち、追跡調査に参加した 732 名 (男性 302 名, 女性 430 名, 初回調査時の平均年齢 71.3 歳, 平均追跡期間 4.0 年) について、SCI 得点と将来の認知症発症との関連について検討した。

【結果】多変量解析の結果、将来の認知症発症に対する SCI 得点の高さのオッズ比 (95% 信頼区間) は 1.4 (1.0-2.0) であった。

【結論】SCI の強さが将来の認知症発症と関連していることを明らかにした。

187 認知機能低下と入院期間関連因子の検討

岩田 裕子, 柴崎 孝二, 橋本 征治, 星 和宏, 宮脇 正次,
GONG QIAN, 橋詰 剛, 矢可部 満隆, 石井 正紀,
亀山 祐美, 小島 太郎, 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】認知機能低下者では入院期間が長期化すると報告があるが、認知機能低下者は合併症、低身体機能、低栄養の場合が多くこれらを考慮して検討した報告は少ない。【方法】2014~2018 年の当科入院患者のうち MMSE を行った 531 名 (年齢 82.4±7.0 歳, 男性 232 名 (43.7%), MMSE 20.9±7.1) を対象に、MMSE と高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、精神疾患、脳血管障害既往、要介護度、Alb 値、Barthel index (BI)、Charlson comorbidity index (CCI) の関連を検討した。【結果】糖尿病、精神疾患、脳血管障害の既往を有すると MMSE は有意に低く、要介護度は高かった。MMSE と入院期間には有意な負の相関を認めたと (r = -0.271, p < 0.001), 入院期間は BI, CCI, Alb 値とも有意な相関が認められたためこれらを補正したところ MMSE と入院期間には有意な関連を認めなかった (MMSE; $\beta = -0.026$, p = 0.697, BI; $\beta = -0.369$, p < 0.001, CCI; $\beta = -0.119$, p = 0.024, Alb; $\beta = -0.127$, p = 0.016)。【考察】認知機能低下と入院期間には有意な関連がみられず、入院期間短縮のためには身体機能、栄養状態の改善、合併症管理も重視する必要があることが示唆された。

186 地域在住高齢者の認知症予防に対する意識—主観的認知障害有無別の検討—

牧野 多恵子^{1),2),3)}, 梅垣 宏行³⁾, 北田 友治²⁾,
井上 愛子²⁾, 林 尊弘¹⁾, 葛谷 雅文^{2),3)}

¹⁾星城大学リハビリテーション学部, ²⁾名古屋大学未来社会創造機構, ³⁾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

【目的】認知症の発症・進行予防のために、予防行動に関する正しい知識の普及が求められている。本研究は、地域在住高齢者の認知症予防に関する意識と予防行動の実態について、主観的認知障害の有無別に明らかにすることを目的とする。【方法】愛知県豊田市の要介護認定を受けていない 65~84 歳の高齢者 10,500 名に郵送調査を実施し、7,331 名から回答を得た (回収率 69.8%)。「認知症は予防できると思うか」に【できる】と回答した者に対して、先行研究から抽出された 15 種の認知症予防行動について「役に立つと思うか」を 5 件法で問い、かつ「現在取り組んでいる行動」「今後取り組んでみたい行動」を複数回答で問うた。基本チェックリストの認知症に関する 3 項目のうち、1 つ以上に該当した者を SCI 群、それ以外を健常群とし、各項目の差異を t 検定および χ^2 検定にて解析した。【結果】SCI 群 6,607 名 (94.2%)・健常群 409 名 (5.8%) であった。「認知症は予防できる」と回答したのは SCI 群 5440 名 (84.8%)・健常群 321 名 (81.1%) で、健常群で少なかった (p < .05)。さらに 15 種の認知症予防行動のうち脳トレ・運動・栄養療法を含む 9 種で、SCI 群の方がより有用性を認識していた。「現在取り組んでいる行動」「今後取り組んでみたい行動」ともに、6 種の行動で SCI 群にて度数が高かった。【結論】SCI 者は健常者と比べて、認知症予防を可能であると考え、幅広い領域の行動の有効性を感じている。

188 認知症高齢者の臨時適性検査における探索眼球運動の有用性

小路 純央^{1),2)}, 森田 喜一郎^{1),3)}, 石井 洋平¹⁾,
山下 裕之^{1),2)}, 加藤 雄輔^{1),2)}, 大川 順司^{1),2)},
吉本 幸治¹⁾, 内村 直尚^{1),2)}

¹⁾久留米大学高次脳疾患研究所, ²⁾久留米大学医学部神経精神医学講座, ³⁾医療法人社団相和会中村病院

【目的】今回久留米大学もの忘れ外来を受診された方に対して探索眼球運動を施行し臨時適性検査への有用性について検討したので報告する。【対象】被験者は、臨時適性検査目的の受診者 (公安群, 52 名: 80.3±3.8 歳) 及び、診療目的患者 (非公安群 56 名: 79.2±4.2 歳) である。DSM-5 診断基準を用いて認知症と非認知症群に分け、認知症群では、アルツハイマー型認知症 (AD 群) とその他の群とした。総ての被験者には当研究を書面にて説明し同意を得た後施行した。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】探索眼球運動は、EMR-8 (nac 社製) を使用し、S 字の 3 パターンを見せ、総移動距離 (TSL)、反応探索スコア (RSS) を計測した。被験者は注視が可能な者で、検査後実際に見た横 S 字を描写し、全く描けない者 1 名は除外した。さらに頭部 MRI の VSRAD advance 2 及び VbSEE にて解析した。【結果】公安群、非公安群で、年齢、HDS-R、MMSE、CDR、z-score に群間差は無かった。HDS-R と TSL、及び RSS とに有意な正の相関があり、VSRAD の z-score と VbSEE の海馬において、HDS-R と有意な負の相関を認めた。Brodmann における 9 野、10 野、40 野において、非公安群では、TSL と Z-score に有意な負の相関が観察され、公安群では正の相関が観察された。【考察】探索眼球運動検査は、視覚認知機能を反映し、認知症の補助診断と運転免許の適正検査に有用な精神生理学的指標となることが示唆された。

189 脳神経内科における「物忘れ外来」の現状

矢部 勇人¹⁾, 大坪 治喜^{1),2)}, 野元 正弘²⁾

¹⁾済生会松山病院脳神経内科, ²⁾愛媛大学薬物療法・神経内科

はじめに当院では2017年2月より脳神経内科において、物忘れ外来を開院し、2018年1月末で1年が経過した。当院は松山市の西部に位置する精神科のない病床数199床の中規模病院であり、医療圏は港町である三津浜地区を中心とする。このような環境下での物忘れ外来の特徴についてまとめた。方法・対象2017年2月1日より2018年1月31日までに物忘れを主訴に当科物忘れ外来を受診した患者94名を対象とした。年齢、性別、MMSE等認知機能評価のスコア、最終的な診断名等をまとめ解析した。結果初診患者のうち女性は59%であった。患者の年齢層は70歳台、80歳台が大半を占めた。MMSEの平均は23.3点であった。最終的な診断はアルツハイマー型認知症(AD)が41.5%、レビー小体型認知症(DLB)が11.7%、血管性認知症(CVD)が3.2%、正常圧水頭症(iNPH)が3.2%、軽度認知障害(MCI)が22.3%、健常と思われる人が9.6%、その他が8.5%であった。考察地方都市港町における脳神経内科の物忘れ外来において、年齢層等は一般的な物忘れ外来と比較して著明な差を認めなかった。最終的な診断においては、MCIや健常者を除くとADが60%強と一般的な物忘れ外来と類似した割合であったが、DLBは17%強を占めた。また、iNPHやその他の認知症の割合も高かった。運動疾患を中心に扱う脳神経内科での物忘れ外来ではこれらの疾患の割合が高くなる可能性がある。

191 知的障害者における認知症の有病率

竹之下 慎太郎¹⁾, 寺田 整司¹⁾, 桑野 良三²⁾, 井上 友和²⁾, 長壽 厚志²⁾, 末光 茂²⁾, 林 聡¹⁾, 三木 知子¹⁾, 横田 修¹⁾, 山田 了士¹⁾

¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学,
²⁾社会福祉法人旭川荘

【目的】知的障害者における認知症は、一般高齢者と同じ方法でスクリーニングできず、診断には日常生活の変化を長期に渡り観察する必要がある。そのため、知的障害者における認知症有病率を、医師が評価し調査した大規模研究は、本邦では未だ報告がない。認知症疾患に罹患した知的障害者の方が、早期から適切な支援が受けられる環境を作るためには、正確な診断が必要である。【方法】岡山県の知的障害福祉施設(28施設)を利用して成人の知的障害者478例を対象とした。介護者にアンケートと対面調査を行い、認知症を疑った対象者については全例を専門医が診察した。診断基準は、DSM-5、ICD-10、成人知的障害者の精神障害の診断基準(DC-LD)を用いた。なお、本研究は当院および共同研究施設における倫理委員会の承認を得て施行し、参加者および家族より同意書を取得してきた例のみを対象とした。【結果】ダウン症においては40歳代から認知症の発症が見られ、認知症有病率は一般集団の認知症有病率と比べて明らかに高かった。ダウン症を有さない知的障害者においても一般集団に比べて有病率が高い傾向を認めた。認知症と診断されたのは、DSM-5では16人、ICD-10では12人、DC-LDでは13人だった。【考察】知的障害者では、一般集団より若年から認知症を発生する可能性が高い。知的障害の認知症診断においては、記憶障害の有無が判断できない場合でも診断可能なDSM-5の感度が最も高かった。

190 認知症回診により把握できた入院前認知症診断の現状

細見 雅史¹⁾, 見市 義亮^{2),3)}, 濱口 浩敏⁴⁾

¹⁾北播磨総合医療センターリハビリテーション科,
²⁾北播磨総合医療センター精神科, ³⁾姫路北病院精神科,
⁴⁾北播磨総合医療センター脳神経内科

【背景】平成28年度に認知症ケア加算が新設されたことを受け、当院でも対象者に対して回診を行っているが、明らかな認知症症状を有するにも関わらず、認知症の診断がなされていない症例が少なくない。今回、当院入院患者の認知症診断の現状について報告する。【方法】2017年10月～2018年3月において、認知症ケア加算の対象となった127名の入院前における認知症診断の状況について診療録を用いて後方視的に検討した。また、対象者を入院時認知症と診断されていた群(診断群)と診断されていなかった群(未診断群)に割り当て、それぞれの社会的背景について比較検討した。【結果】診断群は、90名(70.9%)であった。原因疾患は、アルツハイマー型認知症が74.4%、レビー小体型認知症が11.1%、血管性認知症(VaD)が3.3%であった。両群の比較では、平均年齢は診断群83.8歳、未診断群86.3歳と有意差を認めた。一方で、患者の同居家族数、独居・老々介護の割合、施設入所者の割合、介護度については、2群間で有意差はなかった。【考察・結語】未診断群の平均年齢が高いのは、加齢に伴い積極的な認知症の診断が行われていない可能性が考えられた。また、VaDを疑う症例が未診断群にも15名認められた。このことは、VaDについての認識不足が主要因となり、診断群での患者数低下につながったと考える。適切な看護、介護につなげるためにも、認知症の原因疾患をより正しく把握することが重要である。

192 認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究

池内 健¹⁾, 新飯田 俊平²⁾, 佐々木 貴史³⁾, 宮下 哲典¹⁾, 尾崎 浩一²⁾, 広瀬 信義³⁾, 中谷 明弘⁴⁾, 柿田 明美¹⁾, 鈴木 一詩⁵⁾, 齋藤 祐子⁶⁾, 村山 繁雄⁷⁾, 橋詰 良夫⁸⁾, 寺田 整司⁹⁾, 吉田 真理¹⁰⁾, 嶋田 裕之¹¹⁾, 三村 将³⁾, 岡野 栄之³⁾, 岩坪 威⁵⁾, 秋山 治彦¹²⁾, 森 啓¹¹⁾

¹⁾新潟大脳研究所, ²⁾国立長寿医療研究センター, ³⁾慶應義塾大, ⁴⁾大阪大, ⁵⁾東京大, ⁶⁾国立精神・神経医療研究センター, ⁷⁾東京都健康長寿医療センター, ⁸⁾福祉村病院, ⁹⁾岡山大, ¹⁰⁾愛知医科大, ¹¹⁾大阪市立大, ¹²⁾横浜市立脳卒中・神経脊髄センター

【目的】認知症に対するゲノム医療の実装化を推進するため、AMED「認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究」を平成28年度から実施している。本事業の進展を報告し、認知症ゲノム医療の実現への道筋を展望する。【方法】単一遺伝子性認知症を対象にクリニカルシーケンスを実施し、担当医に結果を返却するシステムを構築した。認知症コホートで収集した臨床検体を用い、ゲノムワイド関連解析及び全エクソーム解析を行った。アンチ認知症・遺伝因子を探索するために、百寿者コホート・臨床サンプルの全ゲノム解析を行った。【結果】認知症のクリニカルシーケンス(595例)では7%の症例で遺伝子変異を同定した。アルツハイマー病(AD)の臨床検体を用いたGWASにより新規の感受性遺伝子座を同定した。全エクソーム解析では、ADのリスクとなるレアバリエーションを同定した。健常者と頻度が異なるレアバリエーションを百寿者コホートにおいて同定した。取得したデータは公的データベース MGeND において公開した。【結論】クリニカルシーケンスと網羅的な遺伝情報蓄積により、認知症に対する個人個人の遺伝的リスクを推測する精度が向上している。本事業を基盤とし、認知症のゲノム医療の実装化に向けた全国的なネットワークの構築と公的データベースの拡張が今後求められる。

193 血管危険因子と脳内アミロイド蓄積および脳糖代謝の関連

中道 淳仁, 木村 成志, 佐々木 雄基, 藪内 健一,
堀 大慈, 麻生 泰弘, 松原 悦朗

大分大学医学部神経内科学講座

【目的】高血圧, 糖尿病, 脂質異常症などの血管危険因子と脳内アミロイド蓄積および脳糖代謝の関連を明らかにする。【対象・方法】対象は PiB-PET 陽性の MCI 51 例 (男:女 =21:30, 平均年齢 75.7 ± 5.8 歳) を対象とした。全例に MMSE, C11PiB-PET, FDG-PET を検討した。PiB-PET と FDG-PET は, SUV 画像を作成して前頭葉・側頭頭頂葉外側部, 楔前部に ROI を設定し, 小脳皮質値を基準とした対小脳比 (SUVR) を算出した。PiB-PET のカットオフ値は mean SUVR 1.4 とした。血管危険因子の有無により分類し, さらにリスク因子 (+) 群を 1 因子 (+) 群, 2-3 因子 (+) 群に分類した。各群間で性別, 年齢, 教育歴, PiB-PET および FDG-PET の mean SUVR 値, MMSE を Mann-Whitney および Kruskal-Wallis で比較検討した。【結果】リスク因子 (-) 群および (+) 群の 2 群間, リスク因子 (-) 群および 1 因子 (+) 群, 2-3 因子 (+) 群の 3 群間において性別, 年齢, 教育歴, PiB-PET および FDG-PET の mean SUVR 値, MMSE に有意差を認めなかった。【結論】我々の Amnesic MCI を対象とした検討では, 血管危険因子の有無によりアミロイド蓄積量, 脳代謝量, MMSE に有意差を認めなかった。今後, 臨床経過に関しての検討を行う。

195 認知機能低下を呈し, 家族性特発性基底核石灰化症が疑われた姉妹剖検例

平野 光彬¹⁾, 三輪 綾子²⁾, 鳥居 洋太¹⁾, 関口 裕孝³⁾,
羽瀧 知可子⁴⁾, 池田 知雅⁵⁾, 安藤 孝志⁵⁾, 藤田 潔³⁾,
藤城 弘樹¹⁾, 入谷 修司¹⁾, 吉田 真理⁵⁾, 尾崎 紀夫¹⁾

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野, ²⁾もりやま総合心療病院, ³⁾桶狭間病院藤田こころケアセンター, ⁴⁾愛知県精神医療センター, ⁵⁾愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】Fahr 病等の病的な脳内石灰化を呈する疾患の臨床病理病態については未だ十分検討されていない。今回, 脳内石灰化のある認知症の姉妹剖検例について, 臨床神経病理学的検討を加えた。

【方法】以下の姉妹症例を検討した。

症例 1: 死亡時 86 歳女性。死亡 3 ヶ月前に意識消失し, A 病院に入院した。入院当初から認知機能低下が著しく, 介護抵抗・拒薬等がみられた。頭部 CT 上, 多発性脳梗塞および両側基底核, 小脳歯状核に著明な石灰化を認めた。

剖検病理: 脳重 1,160 g, 淡蒼球, 線条体, 小脳歯状核等に顕著な石灰化を認め, 多発性脳梗塞の所見も認めた。扁桃核周囲に少数の嗜銀顆粒を認めた。

症例 2: 死亡時 89 歳女性。死亡 4 ヶ月前に妹が入院した際, 医療従事者に認知機能低下を気づかれた。介護抵抗強く徘徊もみられた。頭部 CT 上, 両側基底核, 小脳歯状核に著明な石灰化を認めた。また海馬萎縮を認めた。

剖検病理: 脳重 1,038 g, 症例 1 と同様の石灰化を認め, 中等度のアルツハイマー病理変化を認めた。

【結果・考察】今回, 入院を契機に認知症が明らかとなり, 家族性特発性基底核石灰化症が疑われた姉妹例を経験した。背景病理所見はそれぞれ異なっており, 脳内石灰化の認知症病理を考える上で貴重な症例と考えられた。なお両症例から得たゲノムの解析は現在実施中である。

【倫理的配慮】当該施設の倫理委員会の承認を得ており, 死体解剖保存法を遵守し, 個人情報保護に努めた。

194 認知症スクリーニング Cognitive Function Instrument (CFI) の本邦での使用経験

伊関 千書¹⁾, 近藤 敏行¹⁾, 高橋 賛美¹⁾, 加藤 丈夫²⁾,
鈴木 匡子³⁾

¹⁾山形大学医学部内科学第三講座, ²⁾山形市保健所, ³⁾東北大学大学院高次脳機能障害学

【目的】Cognitive Function Instrument (CFI) (Walsh et al., 2006) は, 簡易な認知症スクリーニングである。本邦で使用経験の報告はないため, 有用性を検討することを目的とした。【方法】2000 年より継続している山形県高島町住民コホート研究として, 2016 年に参加した 75 歳と 86 歳の受診者 383 名を対象とし, 本人および家族に CFI を記入または聞き取りで回答させた。また, 本人に簡易認知機能検査, 神経学的診察, 全員対象の脳 MRI を施行し, 家族や本人から健康状況などの聞き取った。【結果】CDR 判定可能であった 326 名のうち CFI の回収率は 95.9% で, 家族が回答した CFI (家族 CFI) のカットオフ値を 2.5 点としたとき, CDR が 1 以上 (認知症) とされる感度は 86.6%, 特異度は 80.8% と認知症の診断ツールとして有用であった。家族 CFI を得られた 86 歳の受診者 114 名のうち, CFI が 2.5 以上であったのは 67 名 (58%), そのうち CDR が 0 が 6 名, CDR が 0.5 が 37 名であり, 家族 CFI を得られた 75 歳の受診者 192 名で CFI が 2.5 以上であったのは 16 名 (8.3%), そのうち CDR が 0 が 4 名, CDR が 0.5 が 39 名であった。家族 CFI カットオフ群のうち, CDR が 1 未満である高齢者が 86 歳で 43 名 (38%), 75 歳で 43 名 (22%) 存在した。【結論】CFI によって簡便に地域高齢者の認知症をスクリーニングできたが, 現時点での健常高齢者や軽度認知障害者を含み, 今後の経過をみる必要がある。

196 Mild cognitive impairment を呈した大脳基底核石灰化症と考えられた 1 例

佐藤 健治¹⁾, 小松 弘幸²⁾

¹⁾鶴川サナトリウム病院老年内科・神経内科, ²⁾鶴川サナトリウム病院精神科

【症例】76 歳女性。既往歴に原因不明のネフローゼ症候群あり, フロセミドなどの治療を受けていた。平成 28 年 1 月頃から単語が出てこない, 人の名前が出てきにくくなり, 歩行も以前より遅くなった。平成 29 年秋頃から計算ができない, 携帯電話を家に忘れることがあった。また, 服薬管理が困難となった。料理は簡単にできるものが多くなった。平成 30 年 3 月 12 日当院受診した。尚, ADL は自立であった。【現症】一般身体所見に明らかな異常なし。神経学的所見では意識は清明。Myerson 徴候陽性。やや小声。明らかな筋力低下や筋固縮なし。軽度の動作緩慢あり。振戦や失調なし。歩行はやや前傾で, 姿勢反射障害あり。認知検査では, HDS-R 23/30, MMSE 26/30, COGNISTAT 81 点, FAB 12/18 であった。頭部 CT では, 両側基底核, 小脳歯状核, 前頭葉優位の深部白質に石灰化を認めた。検査所見では, 血清 Ca 7.6 mg/dl, IP 3.8 mg/dl, であったが intact-PTH 196 pg/ml と上昇していた。【考察】本症例は, ADL 自立し, 認知機能低下も軽度で, MCI レベルと考えられた。intact-PTH 高値は, 利尿剤による低カルシウム血症による二次性と考えた。大脳基底核石灰化症の鑑別疾患としては, 副甲状腺疾患, 甲状腺疾患, ミトコンドリア脳筋症, 膠原病, 血管炎, 感染, 中毒, 外傷, 放射線など多彩であるが, 本例は明らかな原因疾患はなく, 特発性大脳基底核石灰化症と考えられた。

197 急速に進行した孤発性成人型神経核内封入体病の1例

平山 剛久¹⁾, 森岡 治美¹⁾, 岩本 康之介¹⁾, 三浦 義則²⁾, 曾根 淳³⁾, 清塚 鉄人¹⁾

¹⁾国家公務員共済組合連合会三宿病院神経内科, ²⁾国家公務員共済組合連合会三宿病院皮膚科, ³⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

【目的】 孤発性成人型神経核内封入体病は緩徐な経過が多い。今回緩徐な経過を辿った後、急速に増悪した症例を経験したため報告する。【症例】 77歳女性【病歴】 X-10年より一過性に意識障害や頭痛があった。X-3年より、認知機能低下が出現、同時期より嘔吐、発熱を伴った意識障害にて胃炎や尿路感染症、てんかん疑いの診断で入院することがあった。X年6月発熱、意識障害を主訴に来院。左側空間無視、左半身不全麻痺があった。血液検査、尿沈渣で軽度の尿路感染症はあった。髄液検査は正常範囲であった。頭部MRI拡散強調画像にて右側優位に両側皮髄境界の線状の高信号、FLAIR画像にて両側大脳半球白質の高信号を認めた。皮膚生検を施行し、多数の細胞でp62陽性の核内封入体を認めたため、成人型神経核内封入体病と診断した。その後自然経過で会話可能まで改善したが、X年9月に嘔吐、発熱し、意識レベルが低下した。頭部単純MRIでは左大脳半球を中心に拡散強調画像やFLAIR画像にて高信号を認め、FLAIR画像では一部浮腫を伴っていた。また前回病変の右大脳半球は著名な広範囲の大脳白質の高信号域であった。その後は改善が悪く、ADLは著しく低下した。【考察】 本症例は認知症があったがADL自立状態から、約3か月間で著しくADLが低下する急性増悪の経過を辿った。既報告と比較して経過が非典型的であった。

199 書字の誤りを呈する筋萎縮性側索硬化症～臨床像についての比較検討～

櫻井 透¹⁾, 平野 成樹¹⁾, 阿部 翠²⁾, 鈴木 弘子²⁾, 楠本 千尋²⁾, 清水 啓介^{1),2)}, 仲野 義和¹⁾, 鈴木 政秀¹⁾, 澁谷 和幹¹⁾, 村田 淳²⁾, 桑原 聡¹⁾

¹⁾千葉大学医学部附属病院脳神経内科, ²⁾千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部

【目的】 仮名錯書などの書字障害を呈する筋萎縮性側索硬化症(ALS)の報告が蓄積されているが、その頻度や病態、評価方法については不明な点が多い。書字の誤りを呈したALSの臨床像を整理し、症候について考察した。【方法】 書字可能な運動機能のALS 26例について自由筆記およびWAB失語症検査の情景描写課題から書字の誤りを抽出した。書字の誤りを呈した群と書字正常群について臨床像、認知機能、WABの下位項目を比較した。【結果】 17例(65.4%、球麻痺発症8例)で仮名の脱落や音韻性錯書、助詞の脱落などが観察された。書字正常群との比較では発症年齢が高齢であった(平均70.8歳、p=.046)。罹病期間や重症度、認知機能検査(MMSE, FAB)では群間差を認めなかった。WABの読み(p<.01)と書字(p<.001)項目で低得点であったが、その他の項目では群間差を認めなかった。書字の下位項目では情景描写と文の書き取り、漢字単語書き取りにおいて低得点であった(p<.05)が、仮名单語書き取り、文の写字では差を認めなかった。読みの下位項目では漢字の構造が低得点であった(p<.05)。【考察】 書字の誤りはALSの発症病型によらず高率にみられた。書字正常群と比較し運動機能、認知機能に差がない一方で、年齢の影響が否定できなかった。文レベルの記載を要求する課題で誤りが多く、文字の聴覚的把持や配列以外の機能が関与している可能性が示唆された。

198 成人発症の神経核内封入体病自験例14例の臨床的検討

針谷 康夫¹⁾, 高田 忠幸²⁾, 中野 雄太²⁾, 岡 大典¹⁾, 石川 大介¹⁾, 水島 和幸¹⁾, 村山 繁雄²⁾

¹⁾前橋赤十字病院神経内科, ²⁾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、皮膚生検により生前診断が可能になり、神経核内封入体病(NIID)の報告例が増している。しかし、一施設で多数例を比較検討した報告は少ない。今回、自験例14例で臨床的検討を行った。【方法】 成人発症NIID患者14例(男7例, 女7例)の臨床症状、脳脊髄液所見、神経伝導速度検査、頭部MRI所見、皮膚生検の病理所見を比較検討した。【結果】 10例は孤発例、4例は兄弟例。平均発症年齢63.8歳。初発症状は、意識障害、物忘れ、意欲低下、歩行障害、嘔吐、排尿障害など様々。MMSE, MoCA-J, FABの平均は各々20.7, 14.2, 9.2で前頭葉機能障害がみられた。全般的腱反射低下・消失(100%)、縮瞳(85%)、排尿障害(64%)を認めた。髄液蛋白は増加し(67%)、神経伝導速度検査ではMCV低下(83%)、SCV低下(55%)が確認された。頭部MRI FLAIRでは広範な白質病変(100%)、脳室拡大・脳萎縮(93%)がみられ、DWIでは皮髄境界部の高信号(93%)を認めたが、1例では検出されなかった。皮膚生検では12例全例で、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、電子顕微鏡的には限界膜を伴わない線維状構造物から構成されていた。【結論】 腱反射低下や縮瞳を伴っている白質脳症では、皮髄境界部のDWI高信号を認めなくても、NIIDを鑑別する必要がある。

200 筋萎縮性側索硬化症の脳萎縮様式の多様性と認知機能の関係性

加藤 隼康¹⁾, 渡辺 宏久²⁾, 山下 典生³⁾, 川畑 和也¹⁾, 蝦名 潤哉²⁾, 大嶽 れい子²⁾, 田中 康博¹⁾, 吉田 有佑¹⁾, 小倉 礼¹⁾, 樹田 道人¹⁾, 原 一洋¹⁾, 中村 亮一¹⁾, 熱田 直樹¹⁾, 勝野 雅央¹⁾, 祖父江 元²⁾

¹⁾名古屋大学神経内科, ²⁾名古屋大学脳とこころの研究センター, ³⁾岩手医科大学医歯薬総合研究所

【目的】 脳容積画像(VBM)は脳萎縮を鋭敏にとらえることが可能だが、通常は多数例の群間比較で検討を行うため、患者一例毎の評価は困難であった。individual Voxel-based morphometry Adjusting Covariates; iVACは脳容積画像を一人単位で評価、部位毎の萎縮をZ-scoreで算出することが可能である。筋萎縮性側索硬化症(ALS)の一例毎の脳萎縮の多様性を検討し、高次脳機能との関連を明らかにすると共に、前頭側頭葉変性症(FTLD)の早期診断の可能性を検討する。【方法】 名古屋大学脳とこころの研究センターにおける大規模健常コホートにおいて、3.0 T MRIを用いて撮像した健常高齢者189例の脳容積画像データをiVACを用いて解析し、年齢階層別の健常者データベースを作成した。FTLDの早期病態を反映すると推測される孤発性ALS群47例における脳萎縮を評価した。【結果】 iVACにより全ての脳領域の萎縮をZ-scoreで算出した。Z-scoreを変数として階層クラスター分析を行い、ALSの萎縮パターンにより5群に分類しえた。特に前頭側頭葉下面萎縮群では、ACE-Rの総得点が他群よりも低く、罹病期間も短いという特徴を見出した。【考察】 iVACによりALSの脳萎縮の様式を一例毎に評価することが可能となった。iVACはALSの脳萎縮部位から見たバイオタイプを見出す上で有用と思われる。

201 多系統萎縮症における認知症関連・脳脊髄液バイオマーカーの検討

徳武 孝允¹⁾, 春日 健作²⁾, 月江 珠緒²⁾, 石黒 敬信¹⁾, 三浦 健¹⁾, 目崎 直実¹⁾, 下畑 享良³⁾, 小野 寺理¹⁾, 池内 健²⁾

¹⁾新潟大学脳研究所神経内科, ²⁾新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ³⁾岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

【目的】多系統萎縮症は小脳性運動失調, 自律神経障害, パーキンソン症状などを主徴とする神経変性疾患で, α -synuclein からなる封入体の特徴とする。近年, 多系統萎縮症において上記の症状に加え認知機能低下が出現しうることが明らかになってきている。本研究では多系統萎縮症患者における認知症関連・脳脊髄液バイオマーカーの解析を行い, α -synuclein との関連を検討した。【方法】当院で多系統萎縮症 (Gilman 分類 probable または possible) と診断したのべ 53 例の脳脊髄液検査を行い, 脳脊髄液中 α -synuclein, 認知症関連バイオマーカー (A β 42, リン酸化タウ, 総タウ) を測定し, 健常対照群と比較した。また脳脊髄液中 α -synuclein と認知症関連バイオマーカーの関連について解析を行った。【結果】多系統萎縮症患者において, 健常対照群と比較して, 有意に脳脊髄液中 α -synuclein, A β 42 の低下を認めた。また多系統萎縮症患者において, 脳脊髄液中 α -synuclein と A β 42, 総タウが正の相関を示した。【考察】多系統萎縮症患者脳脊髄液中の α -synuclein と A β 42, タウが相互に関連する可能性が示唆された。パーキンソン病患者においても同様の報告がされており, 神経変性疾患において α -synuclein と A β ・タウが相互に病態に関連する可能性が示唆される。

203 Lewy 小体型認知症と臨床診断したが, Lewy 小体を欠き進行性核上性麻痺の病理を示す 3 例

融 衆太¹⁾, 内原 俊記¹⁾, 片山 優希¹⁾, 新宅 洋²⁾, 石田 尚子³⁾, 北川 昌伸³⁾, 廣川 勝い⁴⁾

¹⁾新渡戸記念中野総合病院神経内科, ²⁾東京医科歯科大学脳神経病態学, ³⁾東京医科歯科大学包括病理学分野, ⁴⁾新渡戸記念中野総合病院病理

【目的】臨床的に Lewy 小体型認知症 (DLB) と診断し剖検された 3 症例について, 臨床病理学的解析を行う。【対象と方法】対象は当院で剖検を行った DLB と臨床診断された 3 例。各例の臨床所見, 検査所見と病理学的変化の解析を行う。【結果】症例 1, 剖検時 88 歳女性, 73 歳より歩行障害, もの忘れが出現し, 前医でパーキンソン病が疑われた。その後, 幻視もみられ, 認知の変動も認めた。誤嚥性肺炎にて当科に入院時に probable DLB と診断。肺癌を合併し, 徐々に ADL が低下し永眠。症例 2, 剖検時 83 歳女性, 75 歳より右手の振戦が出現。当科にてパーキンソン病と診断。MIBG 心筋シンチ: H/M 比 2.04/1.77, WR 35.2%。その後, パーキンソンニズムが進行し, もの忘れや幻視も出現し, probable DLB と診断。尿路感染症を併発し, 永眠。症例 3, 剖検時 87 歳女性, 76 歳より歩行障害があり, 前医でパーキンソン病が疑われた。その後, もの忘れ, 幻視もみられた。脱水にて当科に入院時に probable DLB と診断。尿路感染症を併発し, 永眠。病理学的には, 3 例とも Lewy 小体はみられず, 進行性核上性麻痺 (PSP) とアルツハイマー (AD) 病理の合併を認めた。【考察・結論】DLB の臨床診断基準をみたした例でも, 剖検で様々な程度の PSP 病変と AD の合併あり, Lewy 病理を欠く例がある。臨床診断と病理診断に乖離が見られる例が存在し, 剖検の重要性を再認識した。

202 進行性核上性麻痺における tau 病理の左右差と自殺との関係

吉田 幸司^{1),2)}, 畑 由紀子³⁾, 寺澤 英夫¹⁾, 清水 洋孝¹⁾, 上原 敏志¹⁾, 喜多 也寸志¹⁾, 西田 尚樹³⁾

¹⁾兵庫県立姫路循環器病センター神経内科, ²⁾富山大学附属病院神経内科, ³⁾富山大学医学薬学研究部法医学講座

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) の病理解剖例における tau 病理の左右差と自殺との関係を明らかにする。

【方法】本学法医学教室で 2007 年から 2014 年までに行われた連続法解剖 1,239 例中, 中枢神経の評価が可能であった 977 例 (0-101 歳, 62.6 \pm 21.6 歳) を対象に, NINDS-PSP 病理診断基準を満たし, 更に両側の脳が十分に評価可能なものを抽出し, 中心前回, 淡蒼球, 黒質, 橋核, 下オリブ核, 小脳歯状核の 4R tau 病理の左右差を比較し, 死亡の原因との関連性を評価した。

【結果】23 例が抽出され, その延べ 162 部位の内, 108 カ所 (66.7%) で 4R tau 病理の左右差を認めた。23 例中, 9 例が自殺症例であり, 自殺症例 (9 例) と非自殺症例 (14 例) について脳の部位における左右差を比較したところ, 小脳歯状核以外の脳部位では自殺例で左優位に 4R tau 病理が強い傾向にあり, 延髄オリブ核のみ統計学的な有意差をもって左優位であった。

【考察】神経変性疾患に伴う抑うつや不安症状と脳病変の左右差については, 運動症状や核医学検査における集積低下部位の左右差などで間接的に評価されてきたが, 病理所見の左右差と精神症状を直接比較した研究は殆どない。我々は病理学的に診断した PSP において, 自殺例と非自殺例の各脳部位における 4R tau 病変を初めて評価し, 自殺例では左半球に病変が強い傾向にあることを明らかにした。今後更に症例を蓄積して検討を続ける予定である。

204 糖尿病性認知症の定量的アミロイド/タウ PET 信頼パターンの検討

竹野下 尚仁¹⁾, 深澤 雷太¹⁾, 廣瀬 大輔¹⁾, 清水 聡一郎¹⁾, 馬原 彦彦¹⁾, 羽生 春夫¹⁾, 石井 賢二²⁾, 島田 育³⁾, 樋口 真人³⁾, 須原 哲也³⁾

¹⁾東京医科大学高齢総合医学分野, ²⁾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, ³⁾放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部

目的: アルツハイマー病 (AD) や脳血管性病変よりも糖代謝異常が密接に関与している臨床病型を「糖尿病性認知症 diabetes-related dementia (DrD)」と提唱した。本症はアミロイドよりタウ病理の関与が推測されているが, 今回, アミロイド PET/タウ PET の特徴について, 糖尿病を合併した AD (AD+DM) と比較検討した。方法: アミロイド PET を施行した DrD 33 例と AD+DM 5 例において, The Australian Imaging, Biomarkers & Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL) で算出された SUVR を用いて, 定量的比較検討を行った。また, DrD 24 例と AD+DM 3 例においてタウ PET を施行し, タウ集積パターンを解析した。結果: アミロイド陽性の DrD の SUVR 値は AD+DM と比較し, 有意に低値 ($p < 0.0001$) であった。PiB, PBB3 PET を同時に施行した DrD 24 例のうち, PiB 陰性・PBB3 陽性が 12 例 (50%, 4 例が PART, 8 例が tauopathy), PiB 陽性・PBB3 陽性が 6 例 (25%, AD 病理に一致), PiB 陰性・PBB3 陰性が 6 例 (25%, 非アミロイド/非タウ神経細胞障害) となった。結論: DrD はアミロイド病理よりもタウ病理と関連が強く, 背景病理・病態は多様であることが推測された。

205 (かつて Dementia praecox とよばれていた) 統合失調症の経過での認知症症状の背景病理

三輪 綾子¹⁾, 平野 光彬²⁾, 鳥居 洋太^{1),2)}, 関口 裕孝³⁾,
羽淵 知可子⁴⁾, 岩井 清¹⁾, 川島 邦裕¹⁾, 藤田 潔³⁾,
藤城 弘樹²⁾, 吉田 眞理⁵⁾, 入谷 修司^{1),2),3)}

¹⁾もりやま総合心療病院精神科, ²⁾名古屋大学大学院医学系研究科精神医学, ³⁾桶狭間病院藤田こころケアセンター, ⁴⁾愛知県精神医療センター精神科, ⁵⁾愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】かつて Dementia praecox とよばれた統合失調症について、一定の神経病理学的所見ははまだ確認されていない。その病因が神経発達障害か神経変性かについても不明である。今回、統合失調症の経過途中で認知症症状が出現した剖検例より、その病理背景を明確にすることを目的とした。【方法】DSM-5 の診断基準を満たす統合失調症症例で、経過中に認知機能の低下を呈した 3 症例につき神経病理学的検索を行なった。この研究には、当該各施設の倫理委員会の承認を得ており、かつ死体解剖保存法を遵守し個人情報保護に努めた。開示すべき利益相反はない。【結果】症例 1) 死亡時 75 歳男性, 30 歳発症。72 歳頃から認知症症状出現。＜病理所見＞脳重 1,356 g, 軽度の脳血管性障害, 嗜銀顆粒病: Saito ステージ II。症例 2) 死亡時 64 歳女性, 16 歳発症。50 歳頃から人物誤認, ADL の著明な低下出現。＜病理所見＞脳重 1,146 g, 特記すべき病理所見なし。症例 3) 死亡時 69 歳女性, 29 歳発症。64 歳頃から健忘, 徘徊, 失禁, ADL の低下出現。＜病理所見＞脳重 1,376 g, レビー小体病: brain stem type。【考察】3 症例において、軽度の変性所見等はあるが、各々の認知症症状を説明しうる有意な病理所見はみられず、統合失調症における認知症は、アルツハイマー病または他の認識された神経病理学的要因に起因しないことが示唆された。

207 An 84-year-old female case of mixed dementia complicated with NPH

Yuki Asahara, Makiko Yogo, Masahiko Suzuki

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター

We reported an 84-year-old female case of mixed dementia complicated with NPH. The patient arrived at our clinic when she was 82-year-old. Her MMSE score was 12, and she had a disturbance of memorization and disorientation. The neurological assessment revealed wide-based gait, urinary incontinence, hyperreflexia of left extremities and bilateral pyramidal tract sign. Her brain MRI image showed multiple lacunar infarctions, PVH, hippocampal atrophy and DESH. We diagnosed her with mixed dementia complicated with NPH. She underwent a cerebrospinal fluid (CSF) tap test (TT), but there was no improvement. However two years later, when she was 84-year-old, her dementia became worse. We did TT again. She then showed mild improvement of the walking disability and underwent VP shunt operation. It was reported that CSF circulation disturbance was associated with small vessel disease. Also, NPH progression was sometimes found in tauopathy. This case was considered to be the comorbidity of vascular dementia and Alzheimer disease complicated with progressive NPH. It was suggested that NPH should be considered as a differential diagnosis of mixed dementia.

206 嗜銀顆粒性認知症を併発した統合失調症の一部検例

鳥居 洋太^{1),2)}, 入谷 修司^{1),2),3)}, 三輪 綾子¹⁾, 岩井 清¹⁾,
平野 光彬²⁾, 藤城 弘樹²⁾, 関口 裕孝³⁾, 羽淵 知可子⁴⁾,
池田 知雅⁵⁾, 吉田 眞理⁵⁾, 尾崎 紀夫²⁾, 川島 邦裕¹⁾

¹⁾もりやま総合心療病院精神科, ²⁾名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野, ³⁾桶狭間病院藤田こころケアセンター, ⁴⁾愛知県精神医療センター精神科, ⁵⁾愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】嗜銀顆粒病と高齢発症の幻覚妄想との関連が指摘されている。一方で、元来の統合失調症に嗜銀顆粒性認知症が併発した報告は乏しく、嗜銀顆粒が元来の精神疾患に与える影響は不明である。今回、20 代発症の統合失調症の晩年に嗜銀顆粒性認知症が併発した一部検例を報告する。倫理委員会の承認を得ており、かつ死体解剖保存法を遵守し個人情報保護に努めた。開示すべき利益相反はない。【症例】死亡時 80 歳, 男性。27 歳前後に統合失調症を発症。独語, 空笑, 幻聴の悪化等により、精神科病院への入退院を繰り返し、38 歳以降は入院が長期化した。幻覚妄想悪化時は易怒的になることがあったが、経過の大部分を開放病棟で過ごした。77 歳頃より健忘, 記名力の低下が進行したが、精神症状の悪化は認められなかった。多発性骨髄腫にて死亡。＜脳病理所見＞脳重 1,288 g, 神経原線維変化: Braak stage I, 老人斑なし。迂回回, 扁桃核から後頭側頭回を中心に多数の嗜銀顆粒が出現し、上側頭回, 帯状回でも認められた (Saito stage III)。【考察】晩年の認知機能低下は嗜銀顆粒によるものと考えられたが、嗜銀顆粒性認知症の特徴ともされる情動障害の悪化は無く、精神症状の経過は統合失調症の一症状と考えて矛盾しなかった。本症例の臨床経過から嗜銀顆粒性認知症の生前の推量は困難で、統合失調症に認知症が併発した際、診断には慎重になる必要がある。

208 特発性正常圧水頭症の病理学的考察

中島 円

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) 患者の剖検例と正常高齢者を比較し、病理学的特徴を明らかにする。

【方法】Kuopio NPH Registry にて管理される iNPH 症例 32 剖検例と法医学教室より正常健常者検体 20 検体を比較した。組織染色は、HE 染色, ホルツァー染色のほか、GFAP, aquaporin (AQP) 1, AQP4, Leucine-rich alpha2 glycoprotein (LRG1), Scm-like with four malignant brain tumor domains protein-1 (SFMBT1) 等の免疫染色を行なった。

【結果】iNPH では共通して深部白質の微小血管硬化像を呈しており、AQP1 は主に脳回内白質, AQP4 は皮質のアストロサイトに発現したが、反応性アストロサイトの多くで血管終足の AQP4 の発現低下を認めた。LRG1 は中枢神経系では一部のアストロサイト, 小脳プルキンエ細胞に発現し、正常脳で確認される paraventricular nucleus と supra-optic nucleus には発現が乏しい。SFMBT1 は動脈の中膜平滑筋, 血管内皮, 脈絡叢上皮細胞に陽性所見を認めた。

【結語】iNPH 病態では、AQP 発現がアストロサイトの微小血管終足で低下し、髄液循環動態異常をきたしている可能性がある。LRG1, SFMBT1 が本病態に関連しているかはさらなる検討が必要である。

209 意識変容と左半側空間無視を呈した高齢発症 MELAS の一例

石原 正樹¹⁾, 横田 優樹¹⁾, 原 誠¹⁾, 南 紘子¹⁾, 森田 昭彦¹⁾, 後藤 雄一²⁾, 西野 一三²⁾, 亀井 聡¹⁾

¹⁾ 日本大学医学部附属板橋病院, ²⁾ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所/MGC

【症例】74歳男性。先行する頭痛とつじつまの合わない会話を主訴に入院。頭部MRI (DWI・FLAIR) で右側頭葉外側皮質に高信号域、軽度の髄液細胞数増多と蛋白上昇を認めた。抗てんかん薬を使用したが発作は認めず、意識変容、左半側空間無視、注意力障害を認め、HDS-R 11/30点、MMSE 13/30点、経時的MRIで右側頭葉病変の下頭頂小葉を含む拡大と視床枕の高信号を認め、同部位は脳血流SPECTで血流増加を認めた。非痙攣性てんかん重積状態が鑑別に挙がったが、髄液乳酸58.0 mg/dL、MR spectroscopy (MRS) で側頭葉病変部と視床枕で乳酸ピークの検出を認めたことからMELASを疑った。筋病理において一部の筋繊維の辺縁にミトコンドリアが増加した赤色ほろ線維様所見を認め、ミトコンドリア遺伝子検査で14453G>A変異を認めた。第13病日よりアルギニン製剤、重炭酸リンゲル液、ユビテカレノン、フルスルチアミン、m-PSLパルス、興奮の持続と攻撃的な言動の増加に伴いミダゾラムを使用した。左半側空間無視と注意力障害、左不全片麻痺が残存したが、リハビリ病院退院時には歩行や階段昇降に介助を要さず、着替えや入浴も一部介助で可能な状態に改善した。【考察】てんかん重積時の頭部MRI (DWI) で5.8-26%に視床に高信号が出現するとの報告があるが、髄液中の乳酸ピルビン酸値、MRS所見がMELAS診断の参考となった。【結論】非痙攣性重積状態とともに高齢発症MELASを鑑別する必要があると考えた。

211 軽度認知障害における大脳白質病変容積と脳機能との関連

平尾 健太郎¹⁾, 山下 典生²⁾, 都河 明人¹⁾, 佐藤 友彦¹⁾, 沖田 美佐¹⁾, 清水 聡一郎¹⁾, 金高 秀和¹⁾, 馬原 孝彦¹⁾, 櫻井 博文¹⁾, 羽生 春夫¹⁾

¹⁾ 東京医科大学高齢総合医学分野, ²⁾ 岩手医科大学超高磁場MRI診断・病態研究部門

MCI due to AD (NIA-AAの臨床診断基準)における大脳白質病変容積と認知機能や抑うつ、血液データ(25-OHビタミンD、シスタチンC、総ホモシステイン値など)、局所脳血流との相関を検討した。MCI (n=39)と健常高齢者(NC) (n=10)を対象として、大脳白質病変(PVH/WMH)容積を画像解析ソフト3D-slicerを用い算出し、それと各種神経心理検査スコア、血液データとの相関をSPSSを用いそれぞれの群で解析し、MCIにおける白質障害と局所脳血流との相関(p=0.01)については、SPM8を用い解析した。MCIでは、PVH容積がTrail Making Test (TMT)-A/Bと相関傾向(p=0.07/0.09)、血清シスタチンCと有意な正相関(p=0.02)を認め、NCでは、PVH容積がTMT-Bと相関傾向(p=0.08)、WMH容積がTMT-Bと有意な相関(p=0.001)を認めた。SPM解析では、MCIのPVH容積が上前頭回、中心溝周囲の一部の血流と正相関、両側帯状回、右中側頭回の血流と負相関を示し、WMH容積においては前頭前野の一部の血流と正相関、両側後部帯状回、両側中心後回、右島部、両側前頭葉、両側小脳半球の一部の血流と負相関を示した。MCIにおけるPVH容積は前頭葉機能障害(特に遂行障害)との関連を認め、PVH容積が増大するほど上前頭回、中心溝周囲の血流が増加する関係は、白質障害に対する代償効果が示唆された。また、血清シスタチンCはPVH容積と有意な正相関を示し、シスタチンCが白質障害の進展予測の指標になり得る可能性が示唆された。

210 海馬萎縮の左右差が著明で嗜銀顆粒性認知症が疑われた症例の特徴

矢野 怜, 野元 祥平, 久保田 怜美, 森 友紀子, 二村 明德, 黒田 岳志, 村上 秀友, 小野 賢二郎

昭和大学内科学講座脳神経内科学部門

【目的】嗜銀顆粒性認知症(Argyrophilic Grain Dementia: AGD)は迂回回(海馬)の左右差、萎縮が目立つことが知られている。認知症外来を受診した患者で画像的特徴を示す例の臨床的特徴を検討した。【方法】2018年1月から4月までに当院の認知症外来を新規に受診した患者を対象。年齢、病名、神経心理検査、MRI、脳血流SPECTを後方視的に調査した。【結果】13名の新規受診患者のうち、迂回回や海馬萎縮の左右差が著明でAGDが疑われた症例は1例含まれた。その他、AD 5例、MCI 3例(このうちの2例がdue to AD)、代謝性脳症が1例、認知機能正常例が3例含まれた。AGDが疑われた例ではCDR 1、MMSE 19/30、HDS-R 16/30と低下がみられた。一方でAD群では平均MMSEとHDS-Rがそれぞれ、16.8、14.8で、MCI due to ADではMMSE 27、HDS-R 25.5であった。AGD例ではWMS-Rで言語性、視覚性、一般の記憶、遅延再生が全体的に軽度低下を示したが、注意/集中は保たれていた。画像評価ではMRIでの海馬の萎縮MTAがADでは2.2であったがAGDでは1、MCI due to ADでは0.5であった。また、AGDではADに特徴的なSPECTでの血流低下がみられなかった。(Z-score Severity 0.73, Extent 0.00%, Ratio 0.00倍)【結論】AGD例では全体的な認知機能障害がみられるが、CDRは1と日常生活はある程度たもたれていた。MRIでは同等のAD例と比較すると海馬萎縮が目立たない傾向があり、ADに特徴的な血流低下を認めなかった。

212 皮質脳表へモジデリン沈着を呈するアルツハイマー病にみられる脳微小出血の臨床的検討

池田 将樹, 笠原 浩生, 藤田 行雄, 長嶋 和明, 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】脳アミロイドアンギオパチー(CAA)を呈するアルツハイマー病(AD)の患者脳には脳表へモジデリン沈着(Cortical superficial siderosis: cSS)、脳葉微小出血(lobar microbleeds: CMBs)、皮質下脳内出血(ICH)が認められる。cSSを呈するAD患者(cSS-AD)にみられるCMBsの局在と臨床症候について検討した。【対象・方法】頭部MRIのT2*WIにてcSSを認めたAD(cSS-AD)16例についてCMBs、皮質下ICH、一過性局在性神経学的エピソード(Transient Focal Neurological Episodes: TFNEs)の有無と分布を検討した。【結果】16名のcSS-ADのうち、13名(81.25%)に大脳皮質/皮質下領域に脳葉CMBsを認め、6名(37.5%)にDeep white matter(基底核、視床、内包:DWM)にCMBsがみられ、7名に皮質下ICHを発症した(43.75%)。cSSと脳葉CMBsを両方認める13名のADでは5名(38.46%)のDWMにCMBsが認められた。16名のcSS-ADでTFNEsがみられたのは7名(43.75%)、さらにcSS-ADでTFNEsがみられた7名のうち、4名(57.14%)に皮質下ICHを認めた。TFNEs無発症のcSS-AD 9例中では3例ICH発症であった(33.33%)。【結語】cSS-ADでは脳葉CMBs併存率が高く、cSSとTFNEsの併存例では、大脳皮質下出血の関連が示唆された。

213 MRI 画像に対する Deep Learning 適用と予後予測

山口 修平, 小野田 慶一, 安部 哲史, 濱田 智津子

島根大学医学部内科学講座内科学第三

深層学習は機械学習の一種で、特徴抽出を自動で行いパターン分類に活用する。近年では MRI 構造画像への深層学習の適用でアルツハイマー病 (AD) や軽度認知障害 (MCI) の識別が可能となってきた。AD の MRI 画像に深層学習を適用した研究は高い識別率を報告しているが、その精度がデータベースをまたいで維持されるかは明らかではない。本研究では 3 つのデータベース (ADNI, AIBL, J-ADNI) を用いて、MRI 構造画像に対する深層学習の汎用性を検証した。深層学習のモデルには 3D convolutional neural network を用い、データとして灰白質マップ、白質マップ、年齢を用いた。ADNI データを用い 10 分割交差検証にて AD 識別モデルを作成し、AIBL と J-ADNI のデータをテストデータとしてその精度を検証した。ADNI 内での識別では AD と NC を 90% 超の成績で識別できていた。この ADNI データでつくられた識別モデルを AIBL と J-ADNI のデータに適用したところ、同様に 90% 前後の識別成績がえられた。さらに AD 識別モデルを MCI 患者の MRI データに適用したところ、AD パターンであった対象者は健常パターンであった対象者よりも AD へ遷移する率が高くなっていた。これらの結果は、MRI 画像の深層学習による分類が AD の識別と MCI の予後予測に有用であることを示している。

215 The effect of aging on the CBF by 123I-IMP SPECT in normal subjects and AD

瀬戸 牧子¹⁾, 富田 逸郎¹⁾, 佐藤 聡¹⁾, 辻畑 光宏¹⁾, 越智 誠²⁾

¹⁾長崎北病院神経内科, ²⁾同放射線科

【Background】 The aim of this study was to investigate the effect of aging on cerebral blood flow (CBF) using 123I-IMP SPECT in normal subjects and patients with probable AD. 【Methods and Patients】 We used the voxel-based stereotactic extraction estimation (vbSEE) program for the quantitative assessment of the hypoperfusion areas and measured the severity scores. We determined the frequent hypoperfusion areas by analyzing the severity scores in 30 patients with AD and selected the following 6 areas: angular, supramarginal, middle temporal, inferior temporal and inferior parietal gyrus and precuneus, depending on the grade of total severity scores. The cut-off values (mean+SD) using the total severity scores of these 6 areas in the control subjects were obtained for each age. 【Result】 The sensitivity and specificity for differentiating AD from the control subjects were as follows, age 50-59 y., 92.9% and 88.9%; 60-69 y., 86% and 85.7%; 70-79 y., 82.3% and 87.5%; and 80-89 y., 61.9% and 84.2%, respectively. 【Conclusions】 This study indicated that the aging decreased the CBF in both groups. We should be careful to diagnose AD using SPECT, particularly in over 80.

214 深層学習による認知症脳血流 SPECT 画像の分類

飯塚 友道¹⁾, 樋口 里香¹⁾, 長田 聡美¹⁾, 深澤 誠²⁾

¹⁾(公財)結核予防会複十字病院認知症疾患医療センター, ²⁾(公財)結核予防会複十字病院核医学科

【目的】深層学習を用いて認知症の脳血流 SPECT 画像を分類し客観的かつ正確な診断の補助となるようなシステムを構築する。【方法】アルツハイマー型認知症 (AD), レビー小体型認知症 (DLB), 正常対象例 (NL) それぞれ 80 例の脳血流 SPECT 画像を 2D および 3D の畳み込みニューラルネットワーク (CNN) により分類を行いその精度を比較した。2D-CNN では 3×3 の 9 スライス画像と脳表抽出画像を用いた。また、3D-CNN では whole brain image を入力した。精度は 5-fold cross validation と AUC で評価した。また、2D 脳表抽出画像においては、Gradient weighted Class Activation Mapping (Grad-CAM) を用いて深層学習が注目する部位を検証した。【成績】AD/DLB/NL の 3class 分類の 5-fold cross validation の平均精度は、2D の 9 スライス画像で 77.4%, 脳表抽出画像で 86.2%, 3D-whole brain image で 76.8% であった。AUC はそれぞれ、83.6%, 91.5%, 81.9% であった。もっとも精度の高かった脳表抽出画像の 2D-CNN ではさらに Grad-CAM で検証したところ、DLB/AD の分類において後頭葉と後部帯状回に注目していることが判明した。【結論】深層学習は客観的かつ高精度に脳血流 SPECT 画像を分類した。また、Grad-CAM により深層学習が注目する imaging feature を検証することが可能である。

216 アルツハイマー型認知症と健忘型軽度認知障害の SPECT での cingulate island sign の検討

孝橋 睦生, 菊井 祥二, 宮原 淳一, 杉山 華子, 團野 大介, 柏谷 嘉宏, 竹島 多賀夫

富永病院脳神経内科

【目的】Cingulate island sign (CIS) はアルツハイマー型認知症 (AD) で低下する後部帯状回の糖代謝がレビー小体型認知症 (DLB) では相対的に保持され、残存する糖代謝が島状にみられる ¹⁸F-DG PET の所見である。Imabayashi らにより、^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT で、eZIS (easy Z-score Imaging System; 富士フィルム) の初期 AD の疾患特異領域解析で用いられている関心領域の後部帯状回部分と楔前部部分を抽出し、両者の Z スコア比 (CIScore) が AD と DLB の判別に有用であると報告された。当院の AD 群と健忘型軽度認知障害 (MCI) 群で CIScore を算出し、臨床症状と比較した。【方法】対象は物忘れの主訴で当院に来院し、NIA-AA の診断基準で診断された Probable AD 群 11 例 (M: F=5: 6,76.2±6.8 歳) と健忘型 MCI 群 9 例 (M: F=2: 7,75.4±3.9 歳)。各群で ^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT を施行し、CIScore を算出し、Welch t 検定で比較した。【結果】AD 群と健忘型 MCI 群の MMSE はそれぞれ 20.5±2.7, 26.2±0.97 であった。CIScore はそれぞれ 0.485±0.332, 0.261±0.0426 であり、健忘型 MCI 群で有意に低かった (P=0.03)。健忘型 MCI 群の CIScore は Imabayashi が AD と DLB の閾値として設定した 0.281 よりも低値であった。【結論】DLB では AD と比較して、CIScore が低いことが報告されており、今回の検討で健忘型 MCI 群で CIScore が有意に低いのは、DLB 移行型が含まれている可能性が示唆された。健忘型 MCI 例の経過観察や多数例での検討が必要である。

217 ¹⁸F-PM-PBB3 PET は多様なタウオパチー疾患を視覚評価で弁別可能である

互健二^{1),2)}, 島田 斉¹⁾, 北村 聡一郎^{1),3)}, 久保田 学¹⁾, 高畑 圭輔¹⁾, 佐野 康徳¹⁾, 山本 保天¹⁾, 篠遠 仁¹⁾, 高堂 裕平¹⁾, 仲野 義和¹⁾, 小野 麻衣子¹⁾, 木村 泰之¹⁾, 市瀬 正則¹⁾, 繁田 雅弘²⁾, 須原 哲也¹⁾, 樋口 真人¹⁾

¹⁾量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部, ²⁾東京慈恵会医科大学精神医学講座, ³⁾奈良県立医科大学精神医学教室

【目的】神経変性疾患の診断・鑑別における、新規タウ PET リガンド ¹⁸F-PM-PBB3 の臨床的有用性を検討する。【方法】本研究は倫理委員会で承認され、全被験者から研究参加の書面同意を得た。健康者 22 例、軽度認知障害 (MCI) 患者 2 例、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者 5 例、前頭側頭葉変性症 (FTLD) 7 例 (進行性核上性麻痺 (PSP) 5 例、その他の FTLD 2 例) を対象に、¹⁸F-PM-PBB3 と ¹¹C-PiB を用いた PET 撮像を行った。各症例で小脳皮質を参照領域としたパラメトリック画像を算出し、リガンド集積の程度と分布を比較した。【結果】MCI 1 例、AD 4 例が PiB 陽性で、側頭頭頂葉を中心とした広範な大脳皮質に、健康者と比較して顕著な ¹⁸F-PM-PBB3 集積増加を認め、重症例ほど集積の増加・拡大を認めた。PSP 患者では中脳・視床下核・大脳基底核の明瞭な ¹⁸F-PM-PBB3 集積増加を認め、重症度に応じて運動野と近傍白質に集積の拡大を認めた。その他の FTLD では、2 例とも大脳基底核・中心溝近傍等で PM-PBB3 集積増加を認め、大脳皮質基底核変性症 (CBD) のタウ病態を反映すると考えられた。【考察】¹⁸F-PM-PBB3 はアルツハイマー病患者ならびに非アルツハイマー型タウオパチーのいずれでも、視覚評価でも十分弁別可能な程度に高コントラストでタウ病変を検出し、疾患鑑別や重症度評価に有用な放射性リガンドであると考えられた。

219 18F-AV45 による脳アミロイド PET を施行した amnesic MCI, AD 群の長期経過の検討

佐藤 光信¹⁾, 米澤 久司¹⁾, 工藤 雅子¹⁾, 柴田 俊秀¹⁾, 小原 智子¹⁾, 石塚 直樹¹⁾, 高橋 純子¹⁾, 佐々木 敏秋²⁾, 齋藤 義弘²⁾, 寺崎 一典²⁾, 世良 耕一郎²⁾, 寺山 靖夫¹⁾

¹⁾岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野, ²⁾岩手医科大学サイクロトロンセンター

【目的】AD, amnesic MCI 群に対し 18F-AV45 (Florbetapir) を用いて standardized uptake value ratio (SUVR) の値を計測し、SUVR 値と 3 年追跡後の臨床診断の関連について検討する。【方法】AD の診断は DSM-IV, NIA-AA を、amnesic MCI の診断は petersen らの診断基準 (2004) を用いた。2010 年 10 月から 2015 年 2 月に 18F-AV45 を用いて SUVR 値を計測した AD 28 例、amnesic MCI 14 例のうち 3 年以上追跡しえた症例を対象とした。PET 施行時の SUVR 値と 3 年後の臨床診断の関連を検証した。【結果】AD は、28 例中 26 例、amnesic MCI は 14 例の追跡が可能であった。AD 例の中で SUVR 値が最も低値であった 1 例は後に DLB の診断基準を満たした。初期 AD と診断し SUVR が高値であった 1 例は環境整備等により MCI の診断となった。残り 24 例は AD のまま移行した。MCI 例は 14 例中 6 例が AD に移行し、4 例は MCI のまま経過した。4 例は記憶力が正常化していたが、うち 2 例は SUVR 高値例であった。【考察】18F-AV45 によるアミロイド PET は、AD では優れたバイオマーカーであるが、MCI は SUVR 値とは平行せず、不均一な集団であることが確認された。

218 脳内アミロイド蓄積と認知機能・脳萎縮・脳糖代謝の関連

木村 成志, 佐々木 雄基, 藪内 健一, 堀 大滋, 麻生 泰弘, 軸丸 美香, 石橋 正人, 松原 悦朗

大分大学医学部神経内科学講座

【目的】preclinical AD および mild cognitive impairment (MCI) due to AD における脳内アミロイド蓄積量と認知機能、脳糖代謝、脳容積の関連を明らかにする。【方法】PiB-PET 陽性の preclinical AD および Amnesic MCI 50 例 (男:女 = 22:28, 平均年齢 75.1±5.8 歳) を対象とした。全例に MMSE, ADAS-Jcog, WMS-R 等の神経心理検査、C11PiB-PET, FDG-PET 等の画像検査を施行した。PiB-PET と FDG-PET は、SUV 画像を作成して前頭葉・側頭頭頂葉外側部、楔前部に ROI を設定し、小脳皮質値を基準とした対小脳比 (SUVR) を算出した。MRI 解析は 23 例で可能であり、全体・大脳皮質・白質の容積を算出した。PiB-PET の mean SUVR 値と神経心理検査、FDG-PET の mean SUVR・各 ROI の SUVR, MRI の皮質容積・白質容積・脳全体容積の相関を Spearman 順位相関で解析した。【結果】PiB-PET の mean SUVR と年齢・教育歴に有意な相関はなかった。神経心理検査では、MMSE, ADAS と有意な相関を認めた (p=0.01, P=0.05) が WMS-R の各項目との相関はなかった。FDG-PET では、mean SUVR との相関はなかったが、前頭葉の SUVR と相関する傾向を認めた (P=0.06)。MRI では、大脳皮質の volume と弱い相関を認めた (P=0.04)、大脳白質 volume と脳全体 volume との相関はなかった。【結論】我々の preclinical AD および Amnesic MCI を対象とした検討では、アミロイド蓄積量と MMSE, ADAS 等の認知機能および大脳皮質の萎縮に相関を認めた。

220 AD continuum における THK-5351 の集積と脳萎縮との関連の検討

岩田 香織¹⁾, 加藤 隆司¹⁾, 中島 和敬^{1),2)}, 櫻井 孝¹⁾, 武田 章敬¹⁾, 服部 英幸¹⁾, 鷺見 幸彦¹⁾, 伊藤 健吾¹⁾, 中村 昭範¹⁾, MULNIAD Study Group¹⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター, ²⁾藤田保健衛生大学大学院

【目的】THK-5351 (THK) は、タウ以外に MAO-B と結合する PET 用薬剤であるが、アルツハイマー病 (AD) において、その集積はタウと神経変性に関連すると考えられている。本研究は、認知機能正常からアルツハイマー型認知症 (ADD) までの AD continuum の中で、THK 集積と脳萎縮との関係や領域特異性について検討することを目的とした。【方法】対象は、認知機能正常高齢者 46 例 (74.0±4.5 歳)、軽度認知障害 11 例 (76.9±4.6 歳)、ADD 5 例 (78.0±6.9 歳)。THK-PET データから SUVR 画像を作成し、AAL 標準脳アトラスを用いて皮質平均 SUVR 値 (mcSUVR)、及び各領域 (前頭葉、前部帯状回、後部帯状回・楔前部、海馬、海馬傍回、後頭葉、側頭葉下部、頭頂葉下部、上中側頭葉、側頭極) 毎の SUVR 値を算出した。THK 関心領域 SUVR 値と MRI 灰白質密度画像との関連を、SPM8 を用いて年齢を調整した VBM 重回帰分析で検討した。【結果】mcSUVR 値に対して灰白質密度が有意な負の相関を示したのは海馬領域のみであった。また、後部帯状回・楔前部、海馬傍回、後頭葉、側頭葉下部、頭頂葉下部の領域の SUVR 値と海馬領域の灰白質密度との間にも有意な負の相関が認められた。一方、海馬領域の SUVR 値と灰白質密度との間に、有意な相関は認められなかった。【結語】THK-PET はタウと MAO-B の分布を画像化するが、海馬以外の皮質領域における集積は、海馬領域の萎縮と強い関連があり、AD continuum における病態進行を反映すると示唆された。

221 加齢に伴う健常者の THK5351 PET の所見変化

横井 孝政^{1),2)}, 渡辺 宏久³⁾, 加藤 隼康¹⁾, 小倉 礼¹⁾,
川畑 和也¹⁾, 梶田 道人¹⁾, 原 一洋¹⁾, 大嶽 れい子³⁾,
山口 博司³⁾, 宮尾 眞一⁴⁾, 勝野 雅央¹⁾, 谷内 一彦⁵⁾,
岡村 伸行⁶⁾, 祖父江 元³⁾

¹⁾名古屋大学医学部神経内科, ²⁾豊橋市民病院神経内科,
³⁾名古屋大学脳とこころの研究センター, ⁴⁾名鉄病院神経
内科, ⁵⁾東北大学機能薬理学, ⁶⁾東北医科薬科大学薬理学

【目的】PET トレーサーである ¹⁸F-THK5351 は、タウ蛋白および、アストロサイトーシスで活性化する MAO-B と結合する。アミロイドβが陰性の健常者において、THK5351PET の集積パターンを解析し、タウ蛋白やアストロサイトーシスが生じる領域と年齢との関連について検討した。【方法】神経疾患や精神疾患の既往がなく、神経診察で正常、CDR 0点、MMSE 26点以上、ACE-R 89点以上、WMS 論理的記憶検査 II で各年代別平均点より -1SD 以上の得点、アミロイドβ陰性 (¹¹C-PiB PET にて global SUVR 値が 1.5 未満) の 40代から 80代の健常者 63名を対象とし、THK5351PET を施行した。【結果】THK5351PET の SUVR にて、年齢によって有意に増加する関心領域と、関連がない関心領域に分かれた。中・下側頭回、上頭頂小葉、被殻等は加齢により有意に SUVR 値が上昇したが、海馬、後部帯状回、上頭頂小葉/楔前部、中心前回、楔部、尾状核等の SUVR 値は有意な相関はみられなかった。【結論】これまで MAO-B の活性化、アストロサイトーシスは全大脳皮質で年齢に依存して上昇すると言われてきたが、本研究により、THK5351PET では、多くの関心領域において、SUVR 値の上昇、つまりアストロサイトーシスやタウ蛋白の沈着の進行は年齢の影響が高度ではないことを示した。特に、障害されると認知レベルに大きな影響を及ぼすと考えられている海馬や後部帯状回、楔前部で影響が高度ではないことは、認知症を生じる過程で意義は大きいと考えられた。

223 PiB PET の境界的な集積に対応する皮質平均 SUVR のカットオフ値の検討

岡田 佑介^{1),2)}, 岩田 香織²⁾, 加藤 隆司²⁾, 木村 泰之²⁾,
中村 昭範²⁾, 服部 英幸²⁾, 外山 宏¹⁾, 石井 一成³⁾,
石井 賢二⁴⁾, 千田 道雄⁵⁾, 伊藤 健吾²⁾, 岩坪 威⁶⁾,
Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

¹⁾藤田保健衛生大学, ²⁾国立長寿医療研究センター, ³⁾近畿大学,
⁴⁾東京都健康長寿医療センター研究所, ⁵⁾先端医療センター研究所, ⁶⁾東京大学

【目的】アミロイド PET の皮質平均集積度 (mcSUVR) の陽性/陰性のカットオフの決定には幾つかの考え方があり、豪州のグループは独自の方法 (CapAIBL) で求めた mcSUVR について、階層的クラスタ解析手法を用いて高集積を 1.5 以上とした。しかし、それ未満でも比較的高集積の中間群の存在が示されている。今回、我々は視覚判定法を用い、中間群を踏まえたカットオフを算出し既報の値と比較した。

【方法】National Bioscience Database Center Human Database に登録された J-ADNI のデータで、PiB PET を受けた 161 人 (男 79 人; 年齢 70.9 ± 6.2; NL 56 人, MCI 60 人, AD 45 人) を対象とした。PiB PET 画像は視覚的に陰性、境界、陽性に判定され、更に CapAIBL で mcSUVR が算出された。視覚判定に対応する mcSUVR のカットオフは、ROC 解析の Youden Index を用いて算出した。

【成績】陰性群は 64 人、境界群は 10 人、陽性群は 87 人であった。mcSUVR は陰性群で 1.09 ± 0.09、境界群で 1.25 ± 0.20、陽性群で 2.02 ± 0.36 (Mean ± SD) で、全群間に統計学的有意差を認めた (p < 0.006)。陰性群と陽性群のカットオフは、境界群を陽性群とすると 1.25 (AUC 0.976)、陰性群とすると 1.38 (AUC 0.997)、除外すると 1.38 (AUC 0.999) であった。

【結論】視覚的判定を用いた場合、カットオフは既報値の 1.5 を下回った。さらに、境界的な集積を病的と扱う場合には、より低いカットオフを採用する必要性が示唆された。

222 PiB-PET の皮質平均集積度の縦断的变化に関する検討

中島 和敬^{1),2)}, 加藤 隆司¹⁾, 西田 裕紀子¹⁾, 岩田 香織¹⁾,
文堂 昌彦¹⁾, 佐治 直樹¹⁾, 白川 誠士³⁾, 伊藤 健吾¹⁾,
中村 昭範¹⁾, MULNIAD Study Group¹⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部, ²⁾藤田保健衛生大学大学院保健学研究科, ³⁾藤田保健衛生大学医療科学部

【目的】アミロイド PET は、アルツハイマー病 (AD) の治療薬開発において重要な評価項目であるため、その縦断的な自然経過を把握することは重要である。本研究は最大 6 年間の観察期間における PiB-PET の縦断的变化を詳細に検討することを目的とした。【方法】対象は、登録時 (BL) から 6 年以内に PiB-PET を 2 回以上実施した、健康高齢者 (HC) 61 名、軽度認知障害 (MCI) 25 名、AD 11 名の計 97 名 (72.1 ± 5.5)。PET 画像から大脳皮質平均 SUVR (mcSUVR) を算出した。mcSUVR の縦断的变化と BL 時における PiB 陽性/陰性との関連について、年齢、性別、教育年数、APOE4 で調整した線形混合モデルで解析を行った。【結果】PiB 陽性/陰性と観察期間に有意な交互作用が有り (p < 0.001)、PiB 陰性群においては、観察期間に依存した mcSUVR の有意な変化は認められなかった (BL: 1.20 (95%CI: 1.12, 1.27)、年変化量: 0.0013 (-0.0042, 0.0067))。一方、PiB 陽性群 (mcSUVR 最大値 2.43) においては、観察期間に依存して高くなり、BL: 1.71 (1.64, 1.78)、年変化量: 0.0449 (0.0360, 0.0536) であった。また、AD、MCI を患者 (Pt) 群として Pt 群および HC 群で解析を行ったところ、PiB 陽性の Pt 群と HC 群では BL 時 mcSUVR に差はある (1.89 vs 1.49) が、年変化量は差が認められなかった (0.0450 vs 0.0463)。【結論】今回の観察集団においては、PiB 陽性群の mcSUVR は縦断的にはほぼ線形に増加していると示唆された。

224 認知症診断におけるアミロイド-PADRE および PiB の整合性の初期検討

戸恒 智子^{1),2)}, 舘脇 康子^{1),2)}, 石木 愛子^{2),3)}, 米田 哲也⁴⁾,
明石 敏昭⁵⁾, 永坂 竜男⁵⁾, 高野 由美^{1),2)}, 荒井 啓行^{2),3)},
瀧 靖之¹⁾

¹⁾東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野, ²⁾東北大学病院加齢・老年病科, ³⁾東北大学加齢医学研究所老年医学分野, ⁴⁾熊本大学大学院生命科学研究部医療技術科学講座, ⁵⁾東北大学病院放射線診断科, ⁶⁾東北大学病院放射線部

アルツハイマー病 (AD) はその病理学的特徴としてアミロイドβ (Aβ) の大脳皮質への沈着が見られる。MRI の新規画像である位相差強調画像化法 (PADRE) は、Aβ 蛋白と重合するヘム鉄に特有の位相差のコントラストを強調することで大脳皮質の低信号域として Aβ の蓄積を検出できる可能性が示唆されている。しかし、アミロイド PET との比較検討はなされていない。本報告では臨床診断より健常者 (NC)、軽度認知障害 (MCI due to AD)、AD 認知症、AD 以外の神経変性疾患 (CBS) と診断された各 1 症例において [¹¹C] Pittsburgh compound-B (PiB) を用いたアミロイド PET 画像と PADRE 画像を提示して両画像の整合性を探る。

PiB-PET と PADRE 画像の整合性の初期検討として、PiB-PET では大脳皮質の各 ROI における Standardized uptake value 値の対小脳比を算出し、PADRE 画像では対応する ROI の低信号分布を視覚的に評価し両画像を比較した。提示する 4 症例のうち MCI、AD 認知症症例では PiB 陽性を示し、陰性症例 2 例と比較して頭頂葉 ROI における PADRE 低信号の増加が観察された。

PADRE における大脳皮質での低信号域は頭頂葉領域では PiB 陽性を反映している可能性が示された。PADRE 画像の定量的評価方法は未だ確立されておらず本報告では視覚的評価に留まるが、当科における PADRE の定量的評価法に関する初期検討を加えて報告する。

225 河内晩柑果皮含有オーラプテンによる記憶機能低下の予防効果

大八木 保政, 伊賀瀬 道也, 越智 雅之, 岡田 陽子
愛媛大学医学部老年・神経・総合診療内科学

【目的】オーラプテン (AUR) は柑橘類に含まれる機能性成分で、癌やメタボリック症候群の予防効果だけでなく、脳内での抗炎症効果が報告されている。AUR が豊富に含まれる河内晩柑果皮の果汁の記憶機能低下に対する予防効果を検討した。【方法】当院の抗加齢ドック受診者のうち本研究に同意いただいた被験者に、河内晩柑由来の果汁飲料を6カ月間連日で飲用させた。試験飲料はAUR 6 mg, 対照飲料はAUR 0.1 mg を含み、プラセボ対照二重盲検比較試験を行った。MCI screen (ミレニア社) の「CERAD バッテリー 10 word recall」により認知機能を評価し、3回の合計スコアを解析した。【結果】82名 (71±9歳) が試験を完了した。試験群 (41名)、対照群 (41名) とともに副作用は特になかった。両群ともに試験前後でスコアの有意な上昇はなかったが (試験群は前 19.2±4.2 / 後 19.9±3.8, 対照群は前 19.5±3.4 / 後 18.9±3.4), その変化率では試験群と対照群で有意な差が認められた (試験群 6.3±18.9% vs. 対照群 -2.4±14.8%, p<0.05)。各種交絡因子を補正した多変量解析でも、認知機能低下に対する試験飲料の独立した効果が示唆された。【結論】AUR を豊富に含む河内晩柑果皮の果汁には記憶機能低下を抑制し、認知症予防につながる可能性がある (Iigase et al, J Prev Alzheimers Dis, 2018)。

227 血中ドネペジル濃度上昇による徐脈が疑われた症例

山口 佳津崎¹⁾, 阿部 武由²⁾, 森崎 訓明³⁾, 溝川 ゆみ子⁴⁾, 二宮 昌樹⁵⁾, 中妻 章⁵⁾, 石川 一朗⁶⁾, 村尾 孝児⁷⁾, 中村 祐⁶⁾, 小坂 信二¹⁾, 芳地 一¹⁾

¹⁾香川大学医学部附属病院薬剤部, ²⁾JCHO りつりん病院薬剤科, ³⁾JCHO りつりん病院脳神経外科, ⁴⁾JCHO りつりん病院検査部, ⁵⁾徳島文理大学香川薬学部, ⁶⁾香川大学医学部附属病院精神科神経科, ⁷⁾香川大学医学部附属病院内分泌代謝・先進医療・医療検査医学

【目的】アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のドネペジル塩酸塩 (DPZ) は、その作用機序から徐脈等の心血管系の副作用が問題となる。「AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry」において、DPZ の治療域は 30-75 ng/ml と報告されているが、本邦では日常診療での血中 DPZ 濃度測定は実施されていない。今回、血中 DPZ 濃度を測定し、濃度上昇による徐脈が疑われた症例を経験したので報告する。

【方法】86歳、女性、体重：36 kg, Ccr (Cockcroft-Gault 式)：42 ml/min。外来でアルツハイマー型認知症と診断され DPZ 8 mg/日にて加療中であったが、被害妄想、不安感の悪化により入院となった。入院時に患者から同意取得の上、血中 DPZ 濃度を HPLC 法により測定した。その後、脈拍 40 回/分と徐脈を認めため、DPZ の漸減中止およびメマンチンへの変更を行った。

【結果】入院時の血中 DPZ 濃度は 85.4 ng/ml と上記治療域を超えていた。DPZ 中止後、約2週間後脈拍数は 60 回/分以上と改善を認めた。

【考察】本症例は、加齢に伴う DPZ の排泄遅延により血中 DPZ 濃度が上昇し、徐脈を惹起した可能性が示唆される。また、DPZ の半減期は約 80 時間であることから、中止後の薬物消失期間は約 2 週間と推測される。すなわち、DPZ の消失過程に伴い、徐脈の改善が認められたと考えられる。以上より、血中 DPZ 濃度は副作用回避のための有用な指標になりうると考えられる。

226 デュラグルチドによる認知機能改善の可能性—Incretin's Neuroprotective Effect—

清水 勇雄, 小野 雄基, 中島 亮太郎, 今村 貴樹, 長尾 卓夫

医療法人恵風会高岡病院

【目的】GLP-1 は、動物実験において認知機能改善効果が認められ、その背景に脳内のアミロイドβ蛋白 (Aβ) やタウ蛋白を減少させることが関与していると考えられている。ヒトでの研究は、Parkinson 病や軽度認知障害 (MCI) 以外では、数例の症例報告のみである。また MCI においては、持続性エキセナチドでの報告のみである。筆頭演者は当学会、日本精神神経学会、European College of Neuropsychopharmacology で、GLP-1 製剤の使用で認知症患者の認知機能が改善した症例報告を行い—Incretin's Neuroprotective Effect (INE)—の存在を提唱してきた。今回 MCI 患者において、デュラグルチドの使用により MMSE の点数・ADL が改善した症例を経験したため報告する。

【方法】76歳男性。51歳で当院を初診、抑うつ状態に対し加療され症状は消失。75歳時に糖尿病を発症、X年6月にHbA1c 11%まで上昇したが同年9月に7.5%まで改善。認知機能はMMSE 26点で短期記憶が障害されていたが、日常生活は独居で可能でありMCIと考えられた。食事療法の維持目的で、X年10月からデュラグルチドを導入した。

【結果】認知機能に関しては、MMSE 26点 (X年9月) から29点 (X年12月) まで上昇、X+1年1月に30点となり以後維持している。精神症状は、GLP-1 製剤の導入前後で著変なく経過している。当日は導入前後のSPECT画像も合わせて提示する。

【考察】MCIにおいてデュラグルチドが認知機能改善に寄与する可能性が示唆された。

228 ドネペジル服用中に易転倒とジスキネジアを突然発症した高齢混合型認知症のラクナ梗塞

柏谷 嘉宏¹⁾, 菊井 祥二¹⁾, 宮原 淳一¹⁾, 杉山 華子¹⁾, 石崎 公郁子²⁾, 山川 健太郎¹⁾, 團野 大介¹⁾, 孝橋 睦夫¹⁾, 竹島 多賀夫¹⁾

¹⁾社会医療法人寿会富永病院脳神経内科, ²⁾偕行会リハビリテーション病院内科・リハビリ科

症例は82歳の女性。X年より左被殻ラクナ梗塞にて低用量のシロスタゾールを服用していた。X+6年より物忘れが出現、翌年9月当科を受診した。MMSEスコア23点。脳MRI及び脳血流SPECT所見より、脳血管性及びアルツハイマー型認知症の初期の合併と診断した。家族の希望もありドネペジルを開始、その後症状は安定していた。X+8年1月より転倒を繰り返すようになった。近医にてMRI検査を受けたが新鮮病巣は認めなかった。3月に転倒後意識レベルの低下を認め近くの救急センターに搬送された。担当医より転倒はドネペジルの副作用であると強く指摘された。帰宅4日目に当科を受診した。右優位の舞蹈病様ジスキネジアと構語障害を認め、ドネペジルは中止とした。症状はやや改善したが消失はしなかった。翌月施行した脳MRIにて左大脳皮質下に新規のラクナ梗塞が認められたことより、左基底核周囲の脳血流低下によるジスキネジアと診断した。シロスタゾールを増量したところ口腔内出血が出現し口腔外科を受診、左頬部粘膜の扁平上皮癌が疑われ生検された。今回の新規ラクナ梗塞はトルソー症候群であると推察された。抗認知症薬のコリン作動による錐体外路症状の出現は、理論上は起こりうる副作用であるが、その頻度は少なく遷延することも少ないとされる。今後同様のケースの増加が予想される。錐体外路症状出現時には薬剤性パーキンソンゾムの他、基底核周囲の血流低下なども鑑別にあげることがある。

229 アルツハイマー型認知症に対するリバスチグミンパッチ国内第4相試験 (続報)

上田 兼吾¹⁾, 片岡 尚子²⁾, Benerjee Rudurani³⁾, 中村 祐⁴⁾

¹⁾ノバルティスファーマ株式会社メディカル本部, ²⁾ノバルティスファーマ株式会社, 開発本部, ³⁾Product lifecycle Services, NBS Novartis Healthcare Pvt. Ltd, ⁴⁾香川大学医学部精神神経科

【目的】軽度・中等度のAD治療に使用されるリバスチグミンパッチは、従来の3ステップ漸増法に加え、2015年8月より、忍容な患者に対し1ステップ漸増法(1 Step法)が適用できるようになった。しかし、1 Step法により他のChEIからリバスチグミンパッチへ切り替えた場合の有用性については検討されていない。そこで、経口ChEIが有用でなかった軽度・中等度AD患者を対象に、1 Step法にて直接リバスチグミンパッチへ切り替えた際の有効性、安全性、忍容性を検討する製造販売後臨床試験を実施した。【方法】軽度・中等度ADと診断された50-85歳を対象とし、評価期間は経口ChEIからリバスチグミンパッチに1 Step法にて切り替え後6ヵ月とした。主な組み入れ基準として、経口薬の効果不十分(前治療薬開始から最初の3ヵ月もしくは、直近の6ヵ月でMMSEが2点以上低下)を設定し、添付文書で3ステップが推奨されている患者は除外した。【結果】20施設において試験を実施し、組み入れ基準に合致した118名の被験者に対し6ヵ月間治療をおこない、試験を終了した。現在結果を解析中であり、本学会では主要評価項目のMMSEのベースラインからの変化、副次評価項目のNPI, J-CGIC, QOL-AD, 安全性の結果を中心に報告する。【結論】一剤目のChEIで十分な治療ベネフィットを享受できなかったAD患者において別のChEIへ切り替えることの有用性及び妥当性に関して本試験の結果が議論の起点となることを期待する。

231 アルツハイマー型認知症患者に対するメマンチン投与の定量脳波学的検討

森 崇洋¹⁾, 角 徳文¹⁾, Pascal L. Faber²⁾, 中村 祐¹⁾

¹⁾香川大学医学部精神神経医学講座, ²⁾チューリッヒ大学KEY脳心理研究所

【目的】アルツハイマー型認知症(AD)患者にメマンチンを投与したときの脳波上の変化を定量脳波学的に検討する。【方法】AD患者に新たにメマンチンを投与した際に、脳波をメマンチン投与前と投与3ヵ月後の2回施行し、その変化を定量脳波学的に解析した。脳波の解析はstandardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA)を用いて行った。【結果】AD患者16名(平均年齢82.8歳)を対象とした。ベースライン時に2名がドネペジル10ミリグラムを内服中であった。その他の14名は認知症治療薬の服用はなかった。3ヵ月間にメマンチン以外の認知症治療薬の用量は変更しなかった。メマンチン投与3ヵ月後のメマンチンの用量は忍容性の問題から8名が20ミリグラム、5名が15ミリグラム、3名が10ミリグラムであった。ベースライン時と投与3ヵ月後を比較したところ、後部帯状回のθ波(6.5-8 Hz)が減少していた。また前部帯状回のα-1波(8-10 Hz)が減少していた。【考察】コリンエステラーゼ阻害薬をAD患者に投与したとき、数週間δ波とθ波は減少しα波は増加すると報告されている。しかしAD患者に対するメマンチン投与時の脳波上の変化についての報告はほとんどない。現在も症例を蓄積中であり、発表時には追加症例を加えた解析結果を報告する予定である。

230 アルツハイマー病患者におけるメマンチン投与開始時期による効果への影響

久徳 弓子, 砂田 芳秀

川崎医科大学神経内科学

【目的】本研究は、コリンエステラーゼ阻害剤(ChE-I)で治療中のアルツハイマー病(AD)患者において、メマンチン塩酸塩の併用療法時期による有効性の違いを評価する方法:対象は3ヶ月以上ChE-Iを同じ用量で治療継続しているAD患者で、同意取得後、無作為に早期併用療法群(A群)と標準併用療法群(B群)に割り付け、A群は割付後に、B群は割付後24週後にメマンチン投与開始し、24週、48週間の投与期間でNPI、向精神病薬の用量、阿部式簡易BPSDスコア、MMSE、TYM-J、Zarit介護負担尺度にて効果判定を行った。結果:A群7名、B群9名で平均年齢はA群76.00±3.27歳、B群76.67±2.65歳、ChE-I服用歴はA群3.14±2.80年、B群3.44±2.79年と有意差なし。登録時神経心理検査はMMSE A群18.71±2.06、B群17.78±1.20、TYM-J A群30.71±4.23、B群28.78±4.76、Zarit介護負担尺度 A群16.29±6.85、B群16.11±7.87、NPI A群10.86±15.4、B群2.44±3.09といずれも有意差を認めなかった。メマンチン投与後新たに向精神病薬を投与した例は認めず、24週、48週間後での神経心理検査いずれの項目においても両群間での変化量に有意差を認めなかった。NPIについてはA群のほうが改善傾向を示したが、両群間での有意差は認めなかった。考察:今回の研究では、過去の報告とは異なり、有効性の違いは認めなかった。今後症例数を増やし、認知機能低下の抑制効果や有効性について更に詳細に検討する必要がある。

232 認知症治療薬の服薬継続率と脳血流低下画像との関連性について

荒木 有三, 古市 昌宏, 野倉 宏晃

社会医療法人志聖会総合犬山中央病院脳神経外科

【目的】認知症の進行予防には治療薬の継続が重要である。本稿では脳血流検査と認知症治療薬の服薬継続率との関連を検討した。【方法】本院脳外科では延べ患者数約16,000人/年(2017年)の内、認知症患者が32%を占める。HDSR 20以下、FAST 4以上、CDR 1以上のいずれかと、画像診断でアルツハイマー型認知症の特徴的な異常を認めた場合に、治療薬開始を推奨している。対象は2015年から2017年に外来を受診し、3D-SSP脳血流SPECTを行い、当科で投薬開始した217名とし、相対的脳血流低下部位と初回治療薬12ヶ月以上継続率等との関連を検討した。【結果】1. 初回選択薬の症例数と12ヶ月以上継続率はドネペジル(D)・ガランタミン(G)・リバスチグミン(R)・メマンチン(M)の順に、124例・52例・31例・10例、63%・50%・55%・90%であった。2. 初回選択薬中止は41%にみられ、DではBPSD、GとRでは副作用が最多の中止理由であった。3. 継続使用期間と脳血流低下には、Dの頭頂部とGの側頭部でのみ統計学的に有意な関連性があり、D使用群では頭頂部血流低下が軽度ほど、G使用群では側頭部血流低下が高度ほど服薬継続は良好であった。4. 脳血流低下(ZSAM値)の最大値は3-12ヶ月中止群で高く、平均値6.92であった。【結論】治療薬早期中止は、薬の副作用等の影響が大きく、その後の服薬継続は血流低下で反映される認知症進行度が関連した。

233 コリンエステラーゼ阻害剤変更によるアルツハイマー病患者への治療効果

太田 康之, 菱川 望, 山下 徹, 佐藤 恒太, 武本 麻美, 阿部 康二

岡山大学大学院脳神経内科

【背景】アルツハイマー病 (AD) 初期の薬物治療で用いられるコリンエステラーゼ阻害剤 (ChEI) は 3 剤 (ドネペジル (D), ガランタミン (G), リバスタグミン (R)) があるが, 1 種類の ChEI から他の ChEI への薬剤変更の影響については十分に明らかになっていない。【方法】岡山大学認知症外来通院中の 171 人の AD 患者を対象に, 3 剤の ChEI 同士の薬変更治療効果を後ろ向きに, 認知機能 (MMSE, HDSR), うつ (GDS), アパチー (apathy scale (AS)), 阿部式 BPSD スコア (ABS), ADCS-ADL) にて, ChEI 変更 6 か月前, 変更時, 変更 3 か月後および 6 か月後に評価した。【結果】ChEI の平均 1 日服用量は, 変更前に比べ, 変更後は 3 剤とも有意差をもって少量だった。ドネペジルからガランタミンへの変更 (D → G) は認知機能低下を抑制した。ガランタミンからドネペジルへの変更 (G → D) は認知機能低下を抑制し, リバスタグミンへの変更 (D → R) と共に ABS が改善した。ADL はリバスタグミンへの変更 (D → R) で低下を抑制した。リバスタグミンからの変更は, ABS がガランタミンへの変更 (R → G) で悪化抑制を認めた。【結論】変更後の ChEI 服用量は変更前に比べ 3 剤とも有意に少量であったが, 変更後の AD 患者の認知機能, 情動, ADL を改善した。

235 血中 Aβ 除去による Alzheimer 病治療をめざして血液透析患者の老人斑の特徴

酒井 一由¹⁾, 安倍 雅人²⁾, 千田 隆夫³⁾, 吉田 眞理⁴⁾, 関口 裕孝⁵⁾, 藤田 潔⁵⁾, 村山 繁雄⁶⁾, 川口 和紀¹⁾, 加藤 政雄⁷⁾, 小出 滋久⁸⁾, 平野 恭子⁸⁾, 長谷川 みどり⁸⁾, 湯澤 由紀夫⁸⁾, 北口 暢哉¹⁾

¹⁾藤田医科大学 (藤田保健衛生大学) 医療科学部臨床工学科, ²⁾藤田医科大学 (藤田保健衛生大学) 臨床検査学科, ³⁾岐阜大学大学院医学系研究科病態制御学講座解剖学分野, ⁴⁾愛知医科大学加齢医科学研究所, ⁵⁾桶狭間病院藤田こころケアセンター, ⁶⁾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・ブレインバンク, ⁷⁾藤田医科大学病院 (藤田保健衛生大学病院) 血液浄化センター, ⁸⁾藤田医科大学 (藤田保健衛生大学) 医学部腎臓内科

【目的】我々は, 血中 Aβ の除去により, 脳 Aβ の血中への移行を促進させ, Alzheimer 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 Aβ が除去される, 血液外からの Aβ の湧出しが起こる, 血液透析実施腎不全 (RF/HD) 群の老人斑数が年齢対応腎健全者 (CTL) 群と比較し少ない等を見出した。本発表では, RF/HD 群で老人斑の残っている症例について, 老人斑の特徴について検討を行った。【材料および方法】本研究は藤田保健衛生大学, 愛知医大の各倫理委員会の承認を得て行った。HD/RF 群の大脳皮質 21 例を採取し老人斑の分布を調べた。そのうち老人斑の多く観察された 6 例について, Aβ42 抗体と Aβ40 抗体を用いて染色した。【結果】強陽性に老人斑が存在した HD/RF 群 6 例中 5 例は Aβ40 抗体陰性であった。6 例中 6 例は Aβ42 抗体陽性であった。弱陽性の症例に関しては現在検討中である。【結論】血液透析 (血中 Aβ 除去) により, より可溶性な Aβ40 が脳から血液への移行しやすき可能性が病理学的に示唆された。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。

234 アルツハイマー型認知症治療薬の併用療法の効果; 51 例 3 年間での検討

志村 秀樹¹⁾, 服部 信孝²⁾, 卜部 貴夫¹⁾

¹⁾順天堂大区医学部附属浦安病院脳神経内科, ²⁾順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科

【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 18 例とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とメマンチン併用治療群 34 例とを比較した。投与開始日, 1 年後, 2 年後, 3 年後に MMSE, FAST, ADCSADL で評価した。【成績】MMSE (開始時からの変化値), FAST, ADCSADL 開始時単独 21.77±3.94, 3.77±0.79, 66.74±6.82 併用 19.11±5.53, 4.26±0.86, 62.7±8.17 1 年後単独 20.66±3.59 (-1.11), 3.88±0.73 (0.11), 64.89±6.14 (-1.58) 併用 17.38±5.64 (-1.73), 4.52±0.79 (0.26), 60±8.94 (-2.7) 2 年後単独 19.27±3.94 (-2.5), 4.11±0.73 (0.34), 63.44±6.04 (-3.03) 併用 16.05±5.93 (-3.06), 4.67±0.78 (0.41), 58.48±9.89 (-4.22) 3 年後単独 16±3.64 (-5.77), 4.89±0.64 (1.12), 57.33±5.98 (-9.14) 併用 15.05±5.17 (-4.1), 4.82±0.81 (0.64), 58.14±9.19 (-5.86) 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 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。

236 血中 Aβ 除去によるアルツハイマー病治療: 腹膜透析と単純血漿交換の Aβ 除去について

川地 宏志^{1),2)}, 大橋 徳己³⁾, 坂田 美和⁴⁾, 川口 和紀⁴⁾, 北口 暢哉⁴⁾, 長谷川 みどり⁵⁾, 湯澤 由紀夫⁵⁾

¹⁾大垣市民病院臨床工学技術科, ²⁾藤田医科大学 (藤田保健衛生大学) 大学院医学研究科, ³⁾大垣市民病院糖尿病・腎臓内科, ⁴⁾藤田医科大学医療科学部臨床工学科, ⁵⁾藤田医科大学腎内科

【目的】我々は, 血中 Aβ 除去によって脳内 Aβ 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いる。血中 Aβ の吸着除去は血液透析 (HD) より, 膜厚方向へのろ過を加えた血液透析ろ過 (HDF) で向上することを明らかにした。血中 Aβ 除去は血液外からの湧出しを促し, 脳内 Aβ の除去へと繋がる推察している。今回は腹膜透析 (PD) とアルブミン置換の血漿交換 (PE) の Aβ 除去について報告する。【対象】非糖尿病患者で実施された PD: 3 例, PE: 2 例について検討した。【結果】PD の施行前後除去率は Aβ₁₋₄₀: -2±4%, Aβ₁₋₄₂: -1±7%, PD 廃液中除去率は Aβ₁₋₄₀: 9±6%, Aβ₁₋₄₂: 8±6%, 尿中排出率は Aβ₁₋₄₀: 4±6%, Aβ₁₋₄₂: 0% であった。PE の施行前後除去率は Aβ₁₋₄₀: 7±12%, Aβ₁₋₄₂: 24±18%, 廃棄血漿中除去率は Aβ₁₋₄₀: 74±4%, Aβ₁₋₄₂: 63±0%, 施行後上昇率は Aβ₁₋₄₀ で 2 時間後: -1±11%, 24 時間後: 10±19%, 施行前濃度と比較: 1±5%, Aβ₁₋₄₂ で 2 時間後: 1±14%, 24 時間後: 28±29%, 施行前濃度と比較: -9±1% であった。【考察・結論】腹膜を用いた PD では血中 Aβ 除去はわずかであり, 除去するにはダイアライザを用いた HD が適している。PE の廃棄血漿での Aβ 除去率は, 6-70% 以上であるが, 施行後濃度は除去率ほどの低下はみられない。また, 施行後から 24 時間後までは比較的緩やかな湧出しにより施行前濃度程度まで戻る。症例数が少ないため今後さらなる検討をしていきたい。

237 血中 A β 除去による脳脊髄液 A β 濃度低下にシロスタゾール投与はどう影響するか

川口 和紀¹⁾, 榊原 由莉¹⁾, 大橋 志穂¹⁾, 坂田 美和¹⁾,
釘田 雅則²⁾, 長尾 静子²⁾, 北口 暢哉¹⁾

¹⁾ 藤田医科大学 (藤田保健衛生大学) 医療科学部臨床工科学科, ²⁾ 藤田医科大学 (藤田保健衛生大学) 疾患モデル教育研究施設

【目的】我々は、血液浄化により血中 A β を除去し脳内 A β の血中への移行を促進させ、Alzheimer 病 (AD) を治療するシステムの検討を重ねている。

本発表では、抗血小板薬であるシロスタゾールの血液浄化前投与により、脳から血中への A β 移行がどう影響されるかを検討した。

【方法】SD ラット (8W ♂) に 8, 25 週間、シロスタゾール 0.3% を含む粉餌を自由摂取させた後、ヘキサデシルアルキル基結合セルロースビーズ (HDC) を A β 除去材として血中 A β 除去を行い、施行前、中、後で血液と髄液を採取した。

【結果】血中 A β 除去前の血中 A β 40, 42 濃度はシロスタゾール 25 週投与群で (83.1, 11.3 pg/ml) と、同週齢非投与群 (94.3, 12.9 pg/ml) に比し低値傾向にあり、8 週投与群 (111.2, 13.3 pg/ml) よりも有意に低値を示した (A β 40: $p=0.0454$)。

髄液中の A β 40, 42 濃度は 8 週投与群 (1094.1, 178.5 pg/ml) よりも 25 週投与群 (933.9, 96.6 pg/ml) の方が低値を示す傾向にあった。

また血中 A β 除去後の A β 40, 42 濃度は 8, 25 週投与群ともに (116.7, 14.6, 113.6, 19.7 pg/ml) と増加傾向を示し、髄液中 A β 40, 42 濃度は 8, 25 週投与群ともに (566.2, 138.4, 507.4, 117.9 pg/ml) と低下傾向を示した。

【結論】シロスタゾールを一定期間、連続投与することにより、脳から血中への A β の移行が促進され、血液浄化中も継続している可能性が示唆された。

本研究の一部は喫煙科学研究財団および科研費 23500531, 26282126 の助成による。

239 Phase I Clinical Study of Crenezumab in Japanese Patients with AD

高野 泰樹¹⁾, 長嶋 浩貴²⁾, 松木 俊二³⁾, 生島 一平⁴⁾,
岡田 牧子¹⁾, 岩田 淳⁵⁾

¹⁾ 中外製薬株式会社, ²⁾ 医療法人社団旭和会新宿リサーチパーククリニック, ³⁾ 医療法人相生会福岡みらい病院, ⁴⁾ 医療法人相生会墨田病院, ⁵⁾ 東京大学医学部附属病院神経内科

Objective: Crenezumab (RO5490245) is a humanized anti-amyloid-beta (A β) monoclonal immunoglobulin isotype G4 (IgG4) antibody. Crenezumab binds monomeric and aggregated forms of A β , with highest affinity for oligomers. The low effector function of IgG4 backbone and crenezumab's lack of binding to vascular amyloid are hypothesized to reduce risk of amyloid-related imaging abnormalities. This study consists of two parts, dose escalation (DE) and 1-year extension parts. **Methods:** In DE part, patients with MMSE 18-28 were randomized to either crenezumab or placebo (3:1) per dose level and administered intravenously every 4 weeks up to 4 doses. Dose levels were 15 or 60 mg/kg. **Results:** Eight patients have been randomized. No dose limiting toxicities was reported. Details of unblinded safety and PK/PD data as of Aug, 2018, will be presented. **Conclusions:** Crenezumab was well tolerated in Japanese AD patients up to 60 mg/kg. Two global phase 3 studies, CREAD (NCT02670083) and CREAD2 (NCT03114657), are ongoing in patients with prodromal to mild AD and this results support adequately to join these studies from Japan.

238 Safety and pharmacokinetics of crenezumab in Mild-to-Moderate AD patients

Helen Lin¹⁾, Andres Schneider²⁾, Angelica Quartino¹⁾,
Tobias Bittner²⁾, Nan Hu¹⁾, Jillian Smith²⁾,
William Cho¹⁾, Susanne Ostrowitzki¹⁾

¹⁾ Genentech, Inc., ²⁾ F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Objective: Crenezumab is a humanized anti-amyloid beta monoclonal antibody in development for the treatment of Alzheimer's disease (AD). This study (GN29632) was designed to evaluate primarily the safety and pharmacokinetics of crenezumab at doses up to 120 mg/kg IV q4w. **Methods:** Mild-to-moderate AD patients (50-90 years-old) with an amyloid-positive PET scan were enrolled in 3 consecutive cohorts administering 4 infusions of 30 or 45 (cohort 1, n=26), 60 (cohort 2, n=26), or 120 mg/kg (cohort 3, n=23) IV q4w crenezumab, or corresponding placebo (5:1 ratio). Following the double-blind placebo-controlled portion, patients were offered to continue on active drug at the dose assigned at randomization, except for cohort 3 patients who would receive 60 mg/kg. Recently, the protocol was amended to now offer 60 mg/kg IV q4w to all patients in the active extension. **Results:** Safety, tolerability and PK/PD data collected as of 30 November 2017 will be presented: Patients will have been exposed to crenezumab for up to 32.3, 27.8 or 17.5 months in cohorts 1, 2, and 3 respectively. **Conclusions:** The long-term safety and tolerability of crenezumab is evaluated in mild-to-moderate AD patients.

240 Logopenic progressive aphasia が疑われる 1 例

木戸 幹雄¹⁾, 田口 芳治²⁾, 山口 幸志¹⁾, 松岡 理³⁾,
高橋 努¹⁾, 鈴木 道雄¹⁾

¹⁾ 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学教室, ²⁾ 富山大学附属病院神経内科, ³⁾ 医療法人社団松風会松岡病院

60 代男性。建設会社に定年まで勤め、退職後は農業をしていた。妻との二人暮らし。退職後より思うように言葉が出てこないと感じ、X 年 11 月に当科を初診した。MMSE 28 点 (遅延再生-1, 3 段階命令-1) と軽度の近時記憶障害、遂行機能障害を認め、日常生活に大きな影響はなかった。WAB では名詞の喚語困難を認め、迂遠な言い回しをするものの、構音は保たれ、理解・復唱は良好であった。頭部 MRI 検査では左側より強い前頭葉の萎縮を認め、脳血流 SPECT 検査では同部位に一致した血流低下が見られた。X+2 年 10 月、X+3 年 10 月と当科を再診したが、日常生活に大きな問題はなく、錐体外路症状などは認めないものの、MMSE は 20.5 (見当識-1.5, 計算-4, 遅延再生-2, 3 段階命令-1, 文書作成-1), WAB では全体的に点数が低下しており、視空間構成能力の低下も見られた。画像では左前頭葉の萎縮は軽度進行し、左頭頂葉にも萎縮がみられ、同部位での血流低下がみられた。X+4 年神経内科にコンサルトした。SLTA が施行され、語の列挙、短文の書き取りを中心として減点がみられた。本症例は脳萎縮のパターンからは PNFA も疑われるが、WAB および SLTA では復唱障害などがみられず失名辞が中心であり、臨床経過からは LPA が考えられる。頭頂葉の萎縮・血流低下が進行している点からも原疾患として Alzheimer 病が疑われる。今後の症状変化を慎重に観察していく必要があると思われた。

241 バウムテストで絵ではなく漢字を描出してしまふ Chinese letter 現象に関する予備的研究

笠貫 浩史^{1),2),3)}, 杉山 秀樹^{1),3)}, 遠藤 野絵美^{1),3)},
萩原 幹子^{2),3)}, 佐藤 潔²⁾, 一宮 洋介^{1),3)}, 新井 平伊³⁾

¹⁾順天堂東京江東高齢者医療センターメンタルクリニック, ²⁾順天堂東京江東高齢者医療センターPET-CT 認知症研究センター, ³⁾順天堂大学精神医学教室

【目的】バウムテストは投影法に則る性格検査で、その簡便性から物忘れ外来においても実施される。教示内容は木の絵を描くことだが、認知機能障害群では漢字を描出してしまふ症例がある。その頻度等に言及した先行報告はなく、本研究で漢字を描く現象の特徴を明らかにする。

【方法】2013年4月から2018年3月に当院物忘れ外来を初診しバウムテストを受けた5,547名について、漢字を描出した群（漢字群）を抽出し、HDS-R、MMSEの総点、下位項目と比較した。

【結果】漢字群は286名（約5.2%）存在した。漢字群の平均年齢は81歳（絵画群79歳, $p < 0.001$ ）、HDS-R（11点）およびMMSE（14点）の総点はいずれも絵画群（HDS-R 19, MMSE 21）より有意に低く、各検査下位項目もすべて有意に低得点だった。漢字群は「木」を描く群（Tree群, $n=180$ ）、木に絵画的要素を書き足す群（Modified-tree群, $n=26$ ）、木以外の漢字を描く群（Other letters群, $n=80$ ）に亜型分類された。亜型間の比較ではHDS-RとMMSE総点、時間・場所見当識、文章作成で有意差を示し、いずれもModified-tree群が高得点だった。

【考察】バウムテストの漢字描出現象は一定頻度で生ずる。漢字描出現象は全般認知機能低下に関連し、教示理解障害のほか概念出力に与るワーキングメモリーや意味記憶のエラーが複雑に関与して形成される現象であることが推察される。Modified tree群は漢字群のなかでuniqueな病態を反映する可能性がある。

243 アルツハイマー病におけるサルコペニアと四肢の筋量、筋力変化—重症度別による比較

小川 裕介, 金子 義嗣, 竹野下 尚人, 佐藤 友彦,
畑中 啓邦, 清水 聡一郎, 金高 秀和, 羽生 春夫

東京医科大学病院高齢診療科

背景：サルコペニアは認知症、特にアルツハイマー病（AD）と密接に関連しているが、AD患者のサルコペニアの有病率および関連因子を調べた研究は少なく、特に重症度別による筋量や筋力の比較はない。目的：本研究では、高齢AD患者の重症度別によるサルコペニアの頻度、要因、および上下肢の筋力、筋量、歩行速度の相違を検討した。方法：外来における早期AD 82例（平均MMSE=25）、軽度AD 90例（平均MMSE=22）、中等度AD 113例（平均MMSE=17）を含むprobable AD患者285例（平均年齢 82.0 ± 5.3 歳）と対照として認知正常群（NC）67例（平均年齢 81.1 ± 4.7 歳）の握力、膝伸展強度、筋量（BIA法）および歩行速度（6m通常歩行）を測定した。サルコペニアの診断はAWGSの基準によった。結果：サルコペニアの有病率は、早期AD、軽度AD、中等度ADでは正常群よりも有意に高率であった。年齢、BMI、およびMMSEが、女性または男性AD群のサルコペニアと有意な関連を認めた。早期および軽度AD群において、上下肢の筋量低下を伴わない筋力低下がみられ、中等度AD群では筋量、筋力ともにさらに低下した。歩行速度も早期AD群で低下が認められ、認知症の進行とともにさらに低下していった。結論：サルコペニアは早期ADから有意に多く出現し、特に筋量低下を伴わない筋力低下と歩行速度の低下はADの非認知的な早期徴候であることが推測された。

242 Pisa syndrome induced by switching donepezil to galantamine

三村 悠^{1),2)}, 船山 道隆¹⁾, 高田 武人¹⁾, 田淵 肇²⁾,
三村 将²⁾

¹⁾足利赤十字病院神経精神科, ²⁾慶應義塾大学医学部精神神経科

Background: The Pisa syndrome is characterized by abnormally sustained posturing with flexion of body and head to one side and slight rotation of the trunk. Although PS has been most commonly reported as a side effect of antipsychotics, choline-esterase inhibitor: ChEI is thought to be related as well. Many reports suggest that choline-dopamine balance is one of the mechanisms on PS. However, underlying mechanism is not fully understood. Case presentation: We hereby report a sixty-year-old woman presenting PS induced by galantamine, despite the fact that the patient had been treated with donepezil with no complications for five years. To best of our knowledge, this is the first report to describe PS associated with switching ChEI. Conclusion: The present case suggests that the galantamine has an increased risk for PS than donepezil. Also, this report offers new insight to the choline-dopamine balance hypothesis.

244 認知症疾患にみられる振り返り徴候について

梶本 賀義¹⁾, 丹羽 麻也子¹⁾, 松本 拓也¹⁾, 伊東 秀文²⁾

¹⁾和歌山ろうさい病院脳神経内科, ²⁾和歌山県立医大神経内科学講座

【目的】アルツハイマー型認知症（AD）に特徴的な症候として、振り返り徴候はしばしば観察され、比較的早期から出現することが知られている。今回、ADを含めた認知症疾患において、振り返り徴候の出現頻度と各認知症疾患群における認知機能との関連について検討を行った。【対象と方法】当科外来に家族が付き添って継続通院されている認知症の患者84名を対象とした。診察時に患者の斜め後ろに家族に座ってもらい、患者に対して改訂長谷川式認知症スケール（HDS-R）を施行した。検査施行中に、各質問に対して自分では回答せずに家族に回答を求めて振り返った場合を「振り返り徴候」陽性とした。【結果】認知症疾患の内訳はAD 52名、パーキンソン病認知症/レビー小体型認知症（PDD/DLB）14名、脳血管性認知症（VD）3名、進行性核上性麻痺（PSP）3名、軽度認知機能障害（MCI）12名で、振り返り徴候はそれぞれ63%、29%、33%、33%、17%にみられた。AD群と非AD群（PDD/DLB, VD, PSP）で比較すると、振り返り徴候はAD群において有意に認められた（ $p < 0.05$ ）。AD群のHDS-Rを振り返り徴候の有無で比較すると、振り返り徴候陽性AD群のHDS-Rは 13.9 ± 4.3 で、振り返り徴候陰性AD群の 17.0 ± 4.9 に比べ、統計学的に有意に低かった（ $p < 0.01$ ）。【結論】振り返り徴候は非AD群よりもAD群において頻度が高く、また全般的認知機能の悪化に伴い出現する可能性が推測された。

245 物忘れで発症した高齢者の2年後予後

安井 敬三, コウ イチオ, 近藤 彩乃, 川上 裕,
植松 高史, 大羽 知里, 宮嶋 真理, 荒木 周, 両角 佐織
名古屋第二赤十字病院神経内科

【目的】高齢者の変性性認知症の経過は背景疾患によって異なる。ADと進行が緩徐な原発性年齢関連タウオパチーとの鑑別は困難で、経年的にフォローする必要がある。ADかどうかは将来計画、生活環境整備に影響を及ぼすので早期診断が望まれる。【方法】物忘れが70歳以降に発症した初診患者のうち、NIH/AA基準にてAD dementiaまたはMCI due to ADに該当する患者に対して、MRI、高次脳機能検査を含む検査セットを2015-16年と2018年に2回行い、比較検討した。髄液とPET検査は試行していない。【結果】12例が該当した。女性66.7%。発症年齢76.8(70-83)歳、初診年齢78.7(71-85)歳。初診時、MCI 50%、認知症50%、MMSE 24.3(18-29)。初回検査後、83.3%が抗認知症治療を受けた。第2回検査時、MCIは25%、認知症は75%であった。VSRAD advance解析による内側側頭葉萎縮Zスコア ≥ 2 はそれぞれ33%、80%、 $\Delta MMSE \leq -2$ は0、67%、 Δ Frontal assessment battery < 0 は0、44%、 $\Delta ADAS > 0$ は33%、89%、 Δ Clock drawing test < 0 は33%、33%であった。【考察】MMSEでみたドネペジルの有効性は2年後には有意に低下すると報告され、また、低下速度は-2~-4/年とされる。ADと臨床診断した患者のうち33%はMMSEが低下しておらず、ADではない可能性が示唆された。初期にMCIであった患者のうち少なくとも半数はMCI状態を維持できていた。

247 アルツハイマー型認知症の嗅覚検査による診断/早期発見の試み

森田 喜一郎^{1),3)}, 小路 純央^{1),2)}, 柳本 寛子²⁾,
山下 裕之^{1),2)}, 加藤 雄輔^{1),2)}, 吉本 幸治²⁾,
中島 洋子^{1),4)}, 内村 直尚^{1),2)}

¹⁾久留米大学高次脳疾患研究所, ²⁾久留米大学医学部神経精神医学講座, ³⁾医療法人社団相和会中村病院, ⁴⁾久留米大学医学部看護学科老年看護学

【目的】認知症の早期発見を目的に嗅覚識別検査を施行し、ADとの関係を明らかにする。【対象・方法】対象は久留米大学病院もの忘れ外来受診者と、市・地域包括支援センターと協働で取り組んでいるもの忘れ検診受診者を対象に、ポケット嗅覚識別テスト(UPSIT-J)を用いて嗅覚機能を検査した。同時に症状評価尺度としてHDS-R、MMSE、Adas-Jcogの10単語想起課題、Clinical Dementia Rating(CDR)を行った。受診者には頭部MRI検査及び統計画像解析(VSRAD advance2)を実施した。今回被験者をAD群(97名、Z-score: 2.69 \pm 0.78)、中間群(182名、1.39 \pm 0.80)と健常群(95名、0.81 \pm 0.34)に分けて、特性を検討した。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。【結果】嗅覚テストの正答数は、AD群が中間群および健常群より、中間群が健常群より有意に低下した。嗅覚テストの正答数とHDS-R($r=0.567$, $p<0.001$)及びMMSE($r=0.582$, $p<0.001$)に有意な正の相関が、嗅覚テストの正答数とVSRADのZ-score($r=-0.513$, $p<0.001$)には有意な負の相関が観察された。また5個以上の正答率は、AD群(17.8%)、中間群(71.8%)、健常群(87.8%)であった。【考察】以上の結果より、ポケット嗅覚テストを用いた嗅覚機能の解析は、ADの診断および早期発見に簡便かつ有用な精神生理学的指標であることが示唆された。

246 日本人のpreclinical ADの臨床的特徴

井原 涼子^{1),2)}, 鈴木 一詩²⁾, 岩田 淳³⁾, 岩坪 威^{1),4)}

¹⁾東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学, ²⁾東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室, ³⁾東京大学医学部附属病院神経内科, ⁴⁾東京大学大学院医学系研究科神経病理学

【目的】Preclinical ADを対象とした予防的介入研究にあたり、効率的な被験者リクルートや有効性評価の選択のため、preclinical ADの自然経過を知る必要がある。本研究では、2008年から2014年にかけて154人の認知機能正常高齢者を3年間追跡したJapanese ADNI(J-ADNI)における、アミロイド陽性被験者(A β (+))と陰性被験者(A β (-))の臨床および認知機能データの比較を行った。【方法】J-ADNIデータは倫理承認の元、NBDCより入手した。A β (+)は、アミロイドPETの視覚読影にて集積が見られること、または脳脊髄液A β_{42} が基準値以下であることと定義した。縦断的データの比較は線形混合モデルで行った。【結果】154人の認知機能正常者中30人がアミロイドPET、16人が脳脊髄液バイオマーカー、38人が両方を受け、19人がA β (+)、65人がA β (-)と分類された。両群の年齢、性別、教育歴、家族歴に有意差はなかったが、APOE4保因者はA β (+)群で有意に多かった。時計描画試験はA β (+)群で有意な低下が見られた。論理的記憶即時再生はA β (-)群に見られた学習効果がA β (+)群では弱く、MMSEはA β (+)群では低下する傾向を認めた。【結論】本邦においてもAPOE遺伝子型はpreclinical ADの絞り込みに有用であり、また記憶検査の学習効果の欠如もpreclinical ADを推定する根拠になると考えた。本解析の対象被験者数が少なく、二群の数に偏りがあるため、明確な結論を出すためより大規模な研究が必要である。

248 アルツハイマー型認知症の早期診断のための臨床的バイオマーカーの検索

井桁 之総^{1),2)}, 逸見 功³⁾, 大内 尉義⁴⁾

¹⁾国家公務員共済組合連合会虎の門病院高齢者総合診療部/認知症科, ²⁾公益財団法人中記念成人病研究所, ³⁾日本赤十字看護大学, ⁴⁾国家公務員共済組合連合会虎の門病院院長

【背景】ADではリン酸化Tau蛋白(P-Tau)が溜まり始める嗅内皮質の障害は嗅覚障害を呈し早期診断マーカーとして確立されつつある。AD発症の約1、2年前から骨格筋減少が生じ発症直前にインスリン抵抗性が強くなる。【目的】骨格筋減少、サルコペニア、インスリン抵抗性、インスリン感受性、嗅覚が診断マーカーとして有用か検討した。【方法】2017/7月から2018/1月に外来受診し髄液採取した患者をMCI、ADの2群にわけ発症有意差検討を行った。2群間比較に(i)P-Tau、四肢骨格筋肉量(skeletal muscle mass index: SMI)、歩行速度、嗅覚(Open essence; 嗅覚同定能力カードキット)はウィルコクソン順位検定を(ii)サルコペニア、インスリン抵抗性(HOMA-R)、インスリン分泌能低下の有無にはフィッシャーの直接確率法を用いた。(iii)SMI、歩行速度、嗅覚能と論理的記憶IIの相関関係をスピアマンの順位相関係数で解析した。【結果】AD($n=6$, 76.0 \pm 2.8歳, MMSE: 22.7 \pm 3.6), MCI($n=9$, 71.3 \pm 8.0歳, MMSE: 28.3 \pm 1.3)であった。(i)MCIからADの診断でP-Tau中央値が51増加し($p=.068$)、嗅覚検査中央値は3.5減少した($p=.041$)。 (ii)各要因の有無に有意差はなかった。(iii)論理的記憶IIと有意相関した要因はなかった。【結論】MCI/ADの判定にP-Tauと嗅覚検査が有用となる可能性があった。【考察】MCI/AD間で有意差のない要因も正常/MCIで有意差がでる可能性がある。標本サイズを増やした解析を予定している。

249 神経変性疾患における嗅覚検査の意義

藤樫 舞子¹⁾, 佐藤 真季¹⁾, 松原 利恵¹⁾, 平瀬 有希¹⁾,
草野 可代子²⁾, 富田 逸郎³⁾, 瀬戸 牧子³⁾, 佐藤 聡³⁾,
辻畑 光宏³⁾

¹⁾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, ²⁾同看護部, ³⁾同神経内科

【目的】各神経変性疾患における嗅覚異常の有無や程度について、健常者との比較を行った。

【方法】対象は、55歳以上の健常成人34名、軽度アルツハイマー型認知症(AD)患者44名、中等度AD患者13名、軽度認知障害(MCI)患者22名、レビー小体型認知症(DLB)患者20名、パーキンソン病(PD)患者30名、レム睡眠行動障害(RBD)患者26名とした。嗅覚検査は、第一薬品産業株式会社製のおいスティック(OSIT-J)を使用して12種類のおいでの同定を行ってもらい、採点した。各対象群で得られた数値は、StatMateVを使用して一元配置分散分析にて比較検討した。多重比較にはTukey法を用いた。なお、本研究は当院倫理委員会の承認を得ており、個人が特定されないよう配慮した。

【結果】各対象群における嗅覚検査の平均値は、健常群 9.21 ± 2.19 、軽度AD群 4.66 ± 3.03 、中等度AD群 4.08 ± 3.09 、MCI群 6.36 ± 2.52 、DLB群 2.65 ± 2.58 、PD群 3.1 ± 1.97 、RBD群 6.0 ± 3.15 であった。健常群に対して全ての対象群に嗅覚の低下が認められた($p < 0.01$)。また、MCI群とDLB群、MCI群とPD群、DLB群とRBD群、PD群とRBD群間に有意差を認めた。

【考察】多くの神経変性疾患において嗅覚の低下を認めるが、各疾患における特異性については今後も検討する必要がある。

251 ABC認知症スケールによる認知症治療薬変更後の反応性の検討

和田 健二¹⁾, 菊池 隆²⁾, 工藤 千秋³⁾, 内門 大丈⁴⁾,
植木 昭紀⁵⁾, 西村 知香⁶⁾, 角 徳文⁷⁾, 上田 孝⁸⁾,
石津 秀樹⁹⁾, 牧 徳彦¹⁰⁾, 藤田 潔¹¹⁾, 北村 ゆり¹²⁾,
大塚 智丈¹³⁾, 原田 和佳⁴⁾, 秋下 雅弘¹⁵⁾, 中村 祐⁷⁾

¹⁾鳥取大学脳神経内科, ²⁾神戸医療産業都市推進機構, ³⁾工藤あき脳神経外科クリニック, ⁴⁾湘南メディカル湘南いなほクリニック, ⁵⁾うえき老年メンタル・認知症クリニック, ⁶⁾くるみクリニック, ⁷⁾香川大学精神神経医学講座, ⁸⁾上田脳神経外科, ⁹⁾慈圭病院, ¹⁰⁾牧病院, ¹¹⁾藤田こころケアセンター, ¹²⁾菜の花診療所, ¹³⁾西香川病院, ¹⁴⁾原田医院, ¹⁵⁾東京大学医学部附属病院老年病科

【目的】アルツハイマー型認知症(AD)患者を対象に、認知症治療薬の変更(切替え又は追加)による症状変化をABC認知症スケール(ABC-DS)が評価し得るかを検討する。【方法】認知症治療薬の変更12週後の反応性をABC-DS、FAST、HDS-Rによって測定し変更前と比較する。【結果】AD患者103例(平均年齢80.6歳)を対象とした。ベースライン時のHDS-Rスコアは平均値13.5点であり、FASTによる分類は、年齢相応5例、境界状態5例、軽度20例、中等度38例、やや高度29例及び高度6例であった。治療薬を切り替え、または追加した症例は、それぞれ41例及び62例であった。初回評価時のABC-DS(3次元距離スコア)とFASTスコア及びHDS-Rスコアとの相関係数はそれぞれ、 -0.72 及び 0.54 であり、ABC-DS(13項目の合計)とFASTスコア及びHDS-Rスコアとの相関係数は、それぞれ -0.70 及び 0.56 であった。FASTスコアとHDS-Rスコアとの相関係数は -0.52 であった。【結語】認知症治療薬の変更後の治療反応性をABC-DSによる検討する体制を整備し、変更後12週データを集積中である。先行研究ではABC-DSは認知症症状の変化を検出する可能性が示唆されており、治療薬の変更後の治療効果の評価にABC-DSの経時的モニタリングが有効であるか検討する。

250 初老期アルツハイマー型認知症の視空間認知障害は何で評価すべきか？

津本 学

JCHO 東京高輪病院神経内科

【目的】初老期発症と高齢発症アルツハイマー型認知症(ATD)の認知機能低下領域を比較すると、初老期ATDで視空間認知機能が障害されやすいことは知られているが、神経心理学的検査で何を評価基準にすると初老期ATDの視空間認知障害を指摘できるか検討した。【対象】当院外来でATDと診断した初老期群10名(発症 60.1 ± 3.8 歳、学歴 13.6 ± 1.8 歳、女性5名)、高齢者群10名(発症 74.7 ± 6.5 歳、学歴 14.1 ± 2.4 歳、女性5名)を対象とした。全例右利きで性別、学歴、MMSEを統制した。【結果】初老期群MMSE 23.1 ± 3.3 、MoCA-J 18.1 ± 3.8 に対し高齢者群MMSE 23.3 ± 3.6 、MoCA-J $\pm 17.8 \pm 3.4$ であり有意差はつかなかった。正答率は初老期群の連立五角形模写70%、立方体模写70%、時計描画60%、レイの複雑図形模写40%に対し、高齢者群では連立五角形100%、立方体模写70%、時計描画70%、レイの複雑図形40%であり、t検定では連立五角形のみ $p < 0.05$ の統計的有意差を認めた。時計描画をRouleau法、レイの複雑図形を36点法で採点するいずれも統計的有意差を認めなかった。【結論】複雑な図形になるほど視覚認知障害のみならず注意、遂行機能など他の認知機能領域の影響も受ける。これらの領域は高齢発症で低下するため初老期群との差がつかず、むしろ単純な連立五角形で異常を抽出できたと考えた。

252 アルツハイマー病においてコリンエステラーゼ阻害薬により改善するMMSEの下位項目

吉崎 崇仁¹⁾, 馬島 恭子¹⁾, 船木 桂²⁾, 山縣 文²⁾,
田淵 肇²⁾, 三村 将²⁾, 国吉 昇³⁾, 鈴木 則宏⁴⁾, 中原 仁¹⁾,
伊東 大介¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部神経内科, ²⁾慶應義塾大学医学部精神神経科, ³⁾流山中央病院, ⁴⁾湘南慶育病院

【目的】コリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)のアルツハイマー型認知症(AD)への効果についてはMMSEでの改善が知られているが、下位項目への検討はあまりなされていない。そこでどのような下位項目の改善があるか検討した。【方法】平成28年7月から平成29年4月まで当院のメモリークリニックおよび流山中央病院の認知症外来を受診し、新規にADと診断された患者30人に対しリバスチグミンもしくはガランタミンを投与し、3~4ヶ月後にMMSEを再検した。【結果】年齢は 77.23 ± 5.35 歳、男11人、女19人だった。初診時のMMSEは 20.73 ± 2.16 、ChEI内服後の3~4か月後のMMSEは 22.67 ± 2.26 ($p < 0.05$)であった。下位項目別では見当識の改善が 1.1 ± 0.99 ($p < 0.05$)で、注意が 0.83 ± 0.95 ($p < 0.05$)であった。遅延再生に変化はなかった。薬剤別ではリバスチグミンでは改善度が見当識 0.38 ± 0.65 ($p > 0.05$)、注意 1.62 ± 0.65 ($p < 0.05$)であったのに対し、ガランタミンでは見当識 1.65 ± 0.87 ($p < 0.05$)、注意 0.24 ± 0.66 ($p > 0.05$)であった。【考察】ChEI投与により3か月後にはMMSEが1~2点改善することが示されているが、当研究においても同様の結果となった。下位項目では遅延再生に変化なかったが、見当識および注意が改善した。

253 FCSRT 日本語版の開発

椎野 顯彦

滋賀医科大学神経難病研究センターMR 医学研究部門

【目的】AD spectrum において健常者と MCI を簡便にスクリーニングできる心理検査が必要とされている。MoCA は MCI の診断における MMSE の欠点を補うべく開発された簡易認知機能検査であるが、ADNI 研究によると健常者と MCI においては、MoCA の得点数がそれぞれ 25.57 ± 2.75 と 23.41 ± 3.38 でそれほど大きな差はなく、この検査だけで両者を鑑別することは困難と考えられる。FCSRT は最近注目されている検査であり、英語版を日本語版に変更することを目的とした。【方法と成績】FORM A, B, C それぞれの英文の単語を日本語に翻訳し、NTT の語彙データベースから親密度を調べた。それぞれの FORM の文字音声の平均値 (標準偏差) は、5.82 (0.46), 5.65 (0.69), 6.04 (0.42) であった。FORM B の平均値が低い原因は、英語版ではプレッツェル (登録なし) が含まれているためである。他、FORM A の水さし (5.06) の親密度が低い結果であった。そこで、プレッツェルに替わるものとして、食パン (6.31)、水さしに替わるものとしてヤカン (6.50) を選択し、それぞれの FORM の日本語版を作成した。【結論】FCSRT は日本ではあまり知られていないが、aMCI の onverter として予測精度が高いと言われている。日本語版として <http://mr-igaku.jp/ninti/> からダウンロードして使えるようにしたので研究に役立てたい。

255 DLB の各運動症状に対するゾニサミドの効果：第 2 相・第 3 相試験のプール解析

丸山 秀徳¹⁾, 村田 美穂²⁾, 小田原 俊成³⁾, 長谷川 一子⁴⁾, 河内 健治¹⁾, 小阪 憲司⁵⁾

¹⁾大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部, ²⁾国立精神・神経医療研究センター神経内科, ³⁾横浜市立大学保健管理センター, ⁴⁾国立病院機構相模原病院神経内科, ⁵⁾クリニック医庵センター南

【目的】ゾニサミド (ZNS) のレビー小体型認知症 (DLB) に伴うパーキンソニズムに対する効果の特徴を調べるため、ランダム化プラセボ対照二重盲検デザインで実施した 2 試験 (第 2 相試験, 第 3 相試験) のプール解析を行った。【方法】498 症例 (第 2 相試験: 152 症例, 第 3 相試験: 346 症例) を対象とし、MMRM 法 (Mixed effect Models for Repeated Measures) を用いて、ZNS 25 mg 及び 50 mg の UPDRS Part 3 合計スコア及び徴候別スコアのベースラインから 12 週時の変化量をプラセボと比較検討した。徴候別スコアの解析では、注目した 4 徴候に関連する UPDRS Part 3 の下位項目を以下の通り抽出し、有症状被験者 (いずれかの評価時にスコアが 1 点以上) の合計スコアを算出した。(1) 振戦: UPDRS items 20, 21, (2) 筋強剛: UPDRS item 22, (3) 運動緩慢: UPDRS items 23, 24, 25, 26, 31, (4) 歩行障害・姿勢反射障害: UPDRS items 29, 30。【結果】ZNS 25 mg, 50 mg とともにプラセボに比して UPDRS Part 3 合計スコアが有意に改善した。また、徴候別の解析では、ZNS はプラセボと比して振戦 (25 mg, 50 mg), 筋強剛 (50 mg), 及び運動緩慢 (25 mg, 50 mg) のスコアが有意に改善し、筋強剛 (25 mg), 及び歩行障害・姿勢反射障害 (25 mg, 50 mg) は改善傾向を示した。【考察】ZNS は DLB に伴うパーキンソニズムのうち、特に振戦、筋強剛及び運動緩慢に有効であると考えられた。

254 DLB 患者の運動障害に対するゾニサミドの有効性及び安全性の検討 (長期投与試験)

小田原 俊成¹⁾, 村田 美穂²⁾, 長谷川 一子³⁾, 梶原 律子⁴⁾, 竹内 久朗⁴⁾, 田川 正秋⁵⁾, 小阪 憲司⁶⁾

¹⁾横浜市立大学保健管理センター, ²⁾国立精神・神経医療研究センター神経内科, ³⁾国立病院機構相模原病院神経内科, ⁴⁾大日本住友製薬 (株) 開発本部, ⁵⁾大日本住友製薬 (株) メディカルアフェアーズ部, ⁶⁾クリニック医庵センター南

【目的】運動障害を伴うレビー小体型認知症 (DLB) 患者を対象にゾニサミド (ZNS) 長期投与時の有効性及び安全性を検討した。【方法】試験は二重盲検期 12 週 (DB 期) 及び非盲検期 40 週 (OL 期) で構成され、DB 期では患者を 3 群 (プラセボ, ZNS 25 又は 50 mg/日) に無作為に割付け、固定用量とした。OL 期では全例 ZNS 25 mg/日で開始し、症状・状態に応じ変量 (25 又は 50 mg/日) を可とした。UPDRS Part3, MMSE 及び NPI-10 により有効性を評価した。ベースライン (BL) は DB 期開始時とした。【結果】DB 期以降、ZNS を 1 回以上服用した 335 例を解析対象とした。BL 時 (平均) の患者年齢は 77.2 歳、認知症/運動障害の発症期間は 3.6 年/2.7 年、レボドパ用量は 251 mg/日であった。OL 期での ZNS 変量の結果、25~28 週で約半数、49~52 週で約 6 割の患者が ZNS 50 mg を服用していた。UPDRS Part3 スコアは ZNS 両群共に DB 期 (25 mg 群: 31.9 から 27.2, 50 mg 群: 31.2 から 27.0) のみならず、OL 期においても 24~28 週 (25 mg 群: 25.7, 50 mg 群: 24.3) にかけて改善が継続し、以降 52 週 (25 mg 群: 25.6, 50 mg 群: 25.1) まで維持していた。MMSE 及び NPI-10 の 52 週までのスコアは ZNS 両群ではほぼ一定であった。OL 期以降に問題となる新規に発現した有害事象や DB 期に比べ発現割合が特に増大した有害事象はなかった。【考察】ZNS は認知機能及び BPSD を悪化させることなく、DLB に伴う運動障害に対し長期の有効性、また高い忍容性を示すものと考えられた。

256 レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムへの治療介入に関する実態調査

眞鍋 雄太^{1), 4), 5)}, 小田原 俊成²⁾, 小西 修³⁾

¹⁾神奈川歯科大学認知症・高齢者総合内科, ²⁾横浜市立大学保健管理センター, ³⁾大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部, ⁴⁾藤田保健衛生大学救急総合内科, ⁵⁾横浜新都市脳神経外科病院

【目的】わが国におけるレビー小体型認知症 (DLB) の治療実態を明らかにし、課題を明確化することで、DLB 治療ストラテジー構築の一助とする。

【方法】株式会社エム・シー・アイ社に登録されている認知症を診察している医師のうち、一か月に認知症患者を 20 人以上かつ DLB 患者を 1 人以上診察している神経内科医 100 人 (N 群)、精神科医 100 人 (P 群) から得た回答を解析対象とした。2017 年 7 月 12 日から同年 8 月 10 日の期間で、上記対象者に対して Web 上に質問票を公開し、回答者が無記名で回答するアンケート形式で調査を行った。DLB の診断、治療、特にパーキンソニズムに関する診療について得られた調査結果に関しては、SPSS Version 24 (IBM Corp., Tokyo, Japan) を用い母比率の検定を両群間で行った。

【結果】P 群では N 群に比較して、神経学的診察やバイオマーカー検査の施行割合が少なく、抗精神病薬を始め、抗認知症薬以外の向精神薬の投与割合が N 群に比べ有意に多かった。また、パーキンソニズムに対する第一選択薬に抗コリン薬を上げる医師も P 群では有意差をもって多かった。

【考察】今回の結果から、同一疾患にも関わらず、両群間で対応に違いがあることが判った。また、両群共に患者の最も治療を希望するパーキンソニズムと治療側が重要視する症状に乖離があることも明らかになった。今後の DLB 治療ストラテジーを構築する上で大変示唆に富む内容であり、当日は詳細を発表する。

257 レビー小体型認知症の運動症状に対するレボドパ 50-100 mg 少量治療の有効性について

松井 豊, 松井 育子

まつい栄養&認知症クリニック

【目的】当院の認知症治療は1.正確な診断と治療,特に早期診断と早期治療2.認知症のリスク評価と予防に力点が置かれ単に抗認知症薬の投与だけでなく,生活習慣病の管理が大きな部分を占める.生活習慣病外来でピックアップされた未治療のDLB 8例の運動機能に対してドパミン配合薬の少量投与で有効例を得たので報告する.【対象と方法】対象:同意取得のDLB 8人(男8女2,72~82歳,平均77.2歳)方法:診断は臨床診断基準(2017年改定版)に準じ,神経心理テスト, MRI, 脳血流シンチ, 123I-MIBG 心筋シンチグラフィ, 脳波を検討し, マドパー配合錠(レボドパ 100 mg ベンセラジド 25 mg)半錠から1錠を投与した. パーキンソン病統一スケールUPDRS, Hoehn & Yahr 重症度分類, MMSE, NPIを用いて臨床効果を測定した.【結果】糖尿病合併症例は癌による脱落が多かった.有効だった4症例はゾニサミドとエスシタロプラムが併用があった.【考察】DLBは幻視幻覚や夜間異常行動を主訴に来院すること多いが,初診時から運動症状が指摘できることも多い.ドパミン投与は精神症状悪化の危惧から運動症状の進展を待つなど投与を遅らせることもある.【結論】少量レボドパ 50-100 mg が有効な症例が得られた. 今後は適切な投与量と併用薬剤の検討が必要と考えられた.

259 レビー小体型認知症における修正型電気けいれん療法の有効性

石田 智隆, 姫野 大作, 江本 雄泰, 内海 久美子

砂川市立病院精神科

【目的】レビー小体型認知症(DLB)は,認知機能の低下に加えて,抑うつ・幻覚妄想などの精神症状,運動症状など多彩な症状を呈する疾患であるが,薬剤療法には限界があり,修正型電気けいれん療法(mECT)が検討されることがある.しかし,DLBに対するmECTの有効性について系統的に検討した報告は限られている.DLBの精神症状や運動症状に対して,mECTを実施した症例について,その治療効果を後方視的に解析した.

【対象】当院で2006年5月から2018年4月の期間にDLBと診断され,mECTが施行された延べ患者数44名(実患者数21名)を対象とした.また,本発表に際して当院の倫理委員会から承認を得て,患者には口頭及び文書で同意を得た.

【方法】患者を,mECTを施行した状態像(亜昏迷,幻覚・妄想,運動症状)で分類し,それぞれの有効性について3段階で評価(無効,有効,著効)した.1クールあたりのmECTの回数も調査した.同一患者に対して,mECTを複数クール実施した症例については,その間隔や有効性の変化についても検討した.mECTを10クール,7クール,6クール実施した症例がそれぞれ1名,2クール実施した症例は3名であった.

【結果】mECTが有効または著効したのは延べ患者数44名中36名,無効は8名であった.同一患者に複数クール実施した症例はいずれも有効または著効したが,繰り返しの施行により無効になった例が2名いた.

258 Noise Pareidolia Test はレビー小体型認知症へのドネペジルの効果を予測するか

伊達 悠岳, 内 孝文, 窪田 真人, 笠井 陽介, 後藤 淳

済生会横浜市東部病院脳血管・神経内科

【目的】国内第二相二重盲検比較試験でドネペジルがレビー小体型認知症(DLB)患者のNPI-2得点を改善していることが示されているがどのような症例にドネペジルが効果を呈するのかは示されていない.本研究ではDLB症例をNoise Pareidolia Test (NPT)の点数で層別化しドネペジルの視覚認知に対する効果を検討した.【方法】2017年4月~2018年4月に当院認知症外来を受診したDLB(2017年改訂版臨床診断基準によるprobable DLBまたはpossible DLB)症例のうちドネペジル投与を受けた連続症例に対して後方視的にNPTの点数による層別化を行い,それぞれの群におけるドネペジルの効果を解析した.【結果】全11例中NPTの無視と錯視の合計が10点以上(平均21.8±標準偏差14.9)であった5例(probable DLB 3例, possible DLB 2例)全例で幻視の減少や鏡像書字の消失を認めており,一方無視と錯視の合計が10点未満(平均3.0±標準偏差2.0)の3例(全例probable DLB)全例でドネペジルによる視覚認知の改善を認めなかった.NPTを施行されていない3例中幻視を認める2例では視覚認知への効果を呈していなかった.【考察】今後もさらなる症例の蓄積と検討を要するがNPTによってレビー小体型認知症の視覚認知機能低下に対するドネペジルの効果を予測できる可能性がある.

260 失神で発症したレビー小体型認知症の1例— Pure Autonomic Failure with Lewy bodies

鵜飼 克行^{1),2)}

¹⁾総合上飯田第一病院, ²⁾名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

【目的】【方法】レビー小体型認知症(DLB)の前駆症状に着目した早期診断・治療の重要性が認識されている.RBD・嗅覚障害の前駆症状としての有効性は良く知られているが,その他の前駆症状の有効性の確立が望まれる.筆者は第36回日本認知症学会で,「一過性てんかん性健忘・accelerated long-term forgetting (TEA 症候群)」がDLB前駆症状である可能性を指摘したが,今回は失神で発症したDLBの1例を経験したので,その臨床経過と診療上の問題点を明らかとし,文献的な考察を行うとともに,前駆症状としての有用性についても検討する.患者・家族から発表・論文化の承諾を得,匿名性確保に配慮し細部を改変した.【症例】66歳男性.既往歴無し.200X-4年,坂を登る途中,突然に意識を失って転倒した.約1分後には意識は回復した.その後も同じような状況で(階段を上るなど)失神が起こるようになり,A病院を受診し各種検査が実施された結果,起立性低血圧を疑われ,MIBG心筋シンチにて取り込み低下が確認された.パーキンソニズム・認知障害・幻視は認められず無投薬で経過観察となった.その後,失神発作が頻回となり,「誰かがいるような感じ」が生じたため,200X年に当科を初診した.MMSEは27点で構成失行を認めた.右上肢に軽度の筋固縮を認めた.当科でも再度の精査を行い,現症と経過から,Pure Autonomic Failureで発症したDLBと診断した.【考察】字数制限で学会場で発表する.

261 トラマドール配合錠により幻覚、妄想が出現したレビー小体病の2症例

田中 賀大, 北村 直也, 植田 友佳子, 末光 俊介,
石原 武士

川崎医科大学精神科学教室

【目的】トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠 (T/A 剤) は非がん性慢性疼痛の治療薬として近年多く使用されている。今回、我々はレビー小体病の腰痛に対して T/A 剤が投与されたところ、急速に幻覚、妄想を呈した2症例を経験したため報告する。

【方法】症例報告

【結果】症例1は80代女性。X-1年9月頃より腰痛が増悪し、10月A病院整形外科に入院した。入院中にT/A剤が処方されたところ幻視が出現し、中止を指示されたが不定期に内服を継続していた。その後、幻聴に左右された言動が顕著になったため当科へ紹介され入院した。精査にてDLBに特徴的なシンチグラム所見を認めた。症例2は70代女性。X-2年よりパーキンソン病としてB病院で加療を受けていた。X-1年10月ごろより腰痛が出現しC病院整形外科を受診、X年1月T/A剤が処方されたところ幻視が出現し、徐々に不眠、抑うつ、ADL低下となったため当科へ入院した。

【考察】T/A剤の添付文書に精神症状の副作用の記載はあるが、頻度不明、もしくは1%未満と決して高くはない。レビー小体病には幻覚や妄想が出現しやすいと同時に、パーキンソン病による腰痛の合併が高頻度に見られる。レビー小体病に対するT/A剤の投与は幻覚や妄想の契機になる可能性があり、注意を要すると考えられる。さらに、T/A剤の投与によって幻覚、妄想が出現した場合、将来レビー小体病に移行する所見である可能性を踏まえ、精査をする必要があると考えられた。

263 偶発的REM sleep without atoniaを示す高齢発症の精神疾患の臨床的特徴について

藤城 弘樹^{1),2)}, 奥田 将人¹⁾, 岩本 邦弘¹⁾, 宮田 聖子¹⁾,
鳥居 洋太¹⁾, 入谷 修司¹⁾, 尾崎 紀夫¹⁾

¹⁾名古屋大学大学院精神医学分野, ²⁾かわさき記念病院

【目的】レム睡眠行動障害 (RBD) と精神症状が、パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) の発症にしばしば先行することが明らかとなっており、RBDは早期診断に重要な臨床症候となっている。高齢発症精神疾患において、RBDの病歴を聴取しないが、睡眠ポリグラフ検査 (PSG) 上でRBDの必須所見であるREM sleep without atonia (RWA) を偶発的に認める subclinical RBD と呼ばれる症例に遭遇するが、その臨床的意義は不明である。【方法】偶発的RWAを呈した高齢発症精神疾患8症例の臨床的特徴を検討し、特発性RBD患者9症例とRBDが先行したPD/DLB7症例の検査結果を3群間で比較した。【成績】偶発的RWA群は、大うつ病性障害 (6症例) と身体症状症 (2症例) の臨床診断であり、7症例でPSG施行時に抗うつ剤を内服していた。大うつ病性障害3症例でアリピプラゾールの増強療法が有効であり、4症例で薬剤誘発性パーキンソン症候群の既往を有した。偶発的RWA群で%RWAの定量値とMIBG心筋シンチグラフィーの取り込み異常は、他の2群と比較して有意に軽度であり、ダツスキャンのspecific binding ratio値は3群間で重複していた。脳血流SPECT (ECD) におけるCingulate Island Sign比 (CIScore) では、3群間のいずれの症例でも0.281未満であった。【結論】本検討では、偶発的RWA群はレビー小体病の臨床的特徴を部分的に共有していると考えられた。

262 音楽性幻聴を呈したレビー小体型認知症の2症例の検討

清塚 鉄人, 平山 剛久, 岩本 康之介

国家公務員共済組合連合会三宿病院神経内科

【目的】レビー小体型認知症の行動心理症状に幻聴があるが音楽性幻聴は比較的まれである。今回我々は2症例を経験したので報告する。【症例1】92歳女性。両側中等度感音性難聴。数年前から会話を聞かなくなる。記憶力低下を指摘。認知機能検査ではMOCA-J23/30で記憶、注意障害による軽度の認知機能低下。両側手指振戦、小幅歩行を認め、脳血流SPECTで左後頭葉の血流低下を認め、レビー小体型認知症と診断。感冒を契機に音楽性幻聴を自覚。幻聴は昔聞いた曲や童謡で、「街宣車の声のような」大音量。【症例2】87歳男性。両側中等度感音性難聴。経過2年にわたり、同じ話を繰り返す。姉と妹を間違える症状を指摘。認知機能検査ではHDS-R17/30点、MMSE26/30点で記憶、注意、語想起障害を認めた。動作緩慢。両上肢に固縮、小幅歩行を認め、脳血流SPECTは頭頂葉後部から後頭葉の血流低下を認め、レビー小体型認知症と診断。ドネペジル開始4か月後、幻視に加え、頭の中で歌や「どん、どん」というリズムの音やいろいろな人の声の幻聴を自覚。【考察】Berriosらは音楽性幻聴の特徴として難聴の高齢者女性で多く、病識が保たれることを指摘している。また、抗認知症薬にて音楽性幻聴が消失した報告も散見される。本例では加齢、難聴に加え、レビー小体型認知症に起因する脳機能低下により音楽性幻聴が出現したことが示唆された。

264 複数回施行したノイズ・パレイドリアテストの検討

梶原 剛¹⁾, 岡本 幸市¹⁾, 甘利 雅邦¹⁾, 植原 加奈子¹⁾,
高玉 真光²⁾

¹⁾老年病研究所附属病院神経内科, ²⁾老年病研究所附属病院内科

【目的】ノイズ・パレイドリアテスト (Paテスト) は、「40枚の課題から幻視と似た錯視を検出し定量する」テストであり、レビー小体型認知症 (DLB) とアルツハイマー型認知症 (AD) の鑑別に有用であるといわれている。Paテストを複数回実施し、主に幻視の経過判定に有用かについて検討した。

【対象と方法】当科外来受診患者の中で、Paテストを2-4回実施した70例を対象とした。パレイドリア率2.5%以上を陽性とした。同時に施行した時計描画試験、立方体透視図模写試験、交叉する五角形の模写とPaテストとの関連を検討した。

【結果】初回パレイドリア率2.5%未満 (陰性) であった症例が35例あり、その後の検査でも17例が陰性であった。初回パレイドリア率2.5%以上 (陽性) であった症例は35例で、その後陰性化した症例が6例であった。パレイドリア陽性であった例のその後のパレイドリア率は変動があり、幻視の有無とは必ずしも関連していなかった。経過中幻視が発症した11例のうち、幻視の発症と同時にPa陽性となったものが7例であった。時計描画試験、立方体透視図模写試験はPaテストと相関がみられたが、交叉する五角形の模写との相関は明らかではなかった。

【考察・結論】Paテストを複数回検討した報告は少ない。パレイドリア率がよくDLBと考えられた症例では、その率の変動が多く、その意味付けについてはさらに多数例での検討が必要である。

265 認知症の無いパーキンソン病における視覚認知特徴と臨床像：VOSPでの検討

大嶽 れい子¹⁾, 渡辺 宏久^{1),2)}, 川畑 和也²⁾, 原 一洋²⁾,
吉田 有佑²⁾, 加藤 隼康²⁾, 小倉 礼²⁾, 樹田 道人²⁾,
勝野 雅央²⁾, 祖父江 元^{1),3)}

¹⁾名古屋大学脳とこころの研究センター, ²⁾名古屋大学神経内科, ³⁾名古屋大学大学院医学系研究科

【目的】パーキンソン病 (PD) は、要素的視覚から幻視まで様々な視覚処理レベルの障害が報告されている。今回、運動機能や他の認知機能の影響を受けにくく確立された視覚認知検査 The Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) を用い、認知症の無い PD の視覚認知特徴を検討する。【方法】2017年5月～2018年3月に当院で施行した PD 44名 (男性21名, 年齢46～86歳, 平均68.1±10.5歳) を分析対象とした。除外基準は、発症年齢40歳未満, Probable PD-D, 重度の精神疾患や眼疾患の既往。患者背景は教育歴, うつ的气氛, 罹病期間, 嗅覚 (OSIT-J), レム睡眠行動異常 (RBDSQ-J), 幻覚 (NPI) を評価した。認知機能検査は MMSE, 注意, 実行機能, 記憶, 言語, 視覚認知を評価し, 視覚認知低下群の臨床像を併せて検討した。【結果】視覚認知検査では, PD は健康に比し VOSP Incomplete Letters (IL, $p<0.001$) と相貌認知 ($p<0.01$) の有意な低下を認めた。IL 低下は PD の 36.4% に認め, 多様な誤反応も認めた。IL 低下群は, 高齢, 長い罹病期間, 高い重症度, 重度嗅覚障害という臨床像を示した。【考察】IL は欠損した文字の補完により対象認知を評価する。相貌認知の低下も認めたことから, PD は認知症の無い段階から対象認知に関わる一次視覚から腹側経路の障害を認めると推察された。また IL 低下群は既知の認知症発症リスク因子を複数有し, 対象認知の低下は PD-D の早期指標となる可能性が考えられた。

267 パーキンソン病における表情認知機能検査の検討 檜皮谷 泰寛

新宮市立医療センター神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) の認知機能障害については視空間認知障害や遂行機能障害などがよく知られているが, 近年社会的認知機能障害の1つとして表情認知機能障害の存在がいわれている。PD においてはモーフィング画像や動画などの表情認知機能検査が施行されているが, 通常使用される静止画や動画は同一のものではない。今回我々は標準化されていないが研究用として市販されている表情認知機能検査を用いて認知症を認めない PD 患者に表情認知課題を施行し評価, 検討をおこなった。【対象・方法】認知症を認めない PD 患者 18名と年齢をマッチさせた対照患者 19名に小松・中村・箱田らが作成しトリーフィジカルが発行している成人版表情認知検査を使用し評価をおこなった。PD 患者には MMSE, HDS-R, CDT, MDS-UPDRS, Yahr 重症度の評価も施行した。対照患者との表情認知検査の比較と認知機能検査と罹病期間, 運動症状との関連性について検討した。【結果】PD 患者では対照患者に比べ有意に表情認知機能の低下が認められた。 ($p<0.05$) MMSE, CDT, Yahr 重症度, 罹病期間は表情認知機能との関連は認めなかったが「よろこび」の表情認知と MDS-UPDRS, 「かなしみ」の表情認知と HDS-R に相関が認められた。【結論】PD では表情認知機能の低下が認められることが示唆された。本研究では表情別の有意差は認めなかった。運動症状と表情認知機能との関連性も今後さらなる検討が必要であると考えられる。

266 老年期うつ病評価尺度 (GDS) を用いた初期パーキンソン病におけるうつと運動症状の検討

石垣 征一郎¹⁾, 内山 正信¹⁾, 井藤 尚仁¹⁾, 金野 竜太³⁾,
村上 秀友²⁾, 馬場 康彦³⁾, 小野 賢二郎²⁾

¹⁾昭和大学横浜市北部病院内科, ²⁾昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門, ³⁾昭和大学藤が丘病院脳神経内科

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者に合併する多くのうつは, 運動症状が改善すると軽減するとされているが, そうではないうつも存在する。各々で薬の使い方も異なり, これらを老年期うつ病評価尺度 (Geriatric Depression Scale 15: GDS15) を用い検討する。【方法】2016年6月1日から2018年4月30日 (1年11か月) に, 当科に入院した65歳以上の初期 PD 患者 17名 (男性9名, 女性8名, 平均年齢71.35歳±4.8) を対象に, L-dopa 投与前後で UPDRS と GDS を測定し, 運動症状の改善がうつに影響しているか調査した。【結果】1) 未治療の初期 PD 患者で, うつ傾向 (GDS 5点以上) とされたのは17名中11名 (64.7%) であった。2) 治療によって全例で UPDRS は改善し, うつ傾向とされた患者の多くは GDS も改善していた。3) UPDRS の改善が良好なほど GDS が改善したわけではなかった。【結論】PD のうつの合併率は40%前後とされているが, 本検討では6割以上がうつ傾向であり, 初期において高率といえる。その多くは疾患受容や不安による反応性うつと考えられ, それらのうつは L-dopa で運動症状を改善することで軽快が期待できる。しかし, PD の病態による非運動症状としてのうつには, D3 受容体に親和性の高いドパミンアゴニストが有効とされており推奨される。これらの薬の使い分けを含め, 初期 PD 患者のうつの評価として, GDS の有用性が示唆される。

268 亜急性進行性に認知機能低下を示した脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症の1症例

久保 昌史, 宮崎 一秀

一般社団法人至誠会第二病院神経内科

症例は88歳女性。施設入所中, 平成28年12月物忘れ外来を受診。MMSE 26, HDS-R 26であり頭部MRIでは多発性ラクナ梗塞を認め脳血管性軽度認知障害とされ抗血小板剤開始となった。5月HDS-R21と低下した。7月7日失語症状 (喚語障害, 発話全体が意味不明でジャルゴン様) が出現, 左側頭葉白質の急性期脳梗塞にて入院。言語の発動性や認知機能の低下が進行するも食事は全量摂取となり退院。退院3日目に意識障害, 全身性強直性痙攣が出現し再入院。脳波でPSD, 両側前頭に発作波を認めた。造影MRIでは両側深部白質におけるT2延長が浮腫を伴い皮質下に拡大, T2*WIにて皮質下に陳旧性多発性微小出血を認めた。脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症と考えられステロイドパルスを2クール施行。認知機能は低下したままであったが, 言語は発動性が改善, 食事も全量摂取となり退院となった。本症例は白質の浮腫性変化を両側対称性に認め失語症状に改善を認めたことが特徴的と考えられた。亜急性に進行する認知機能低下の患者においてはMRI検査の際にT2*WIを加え, 脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症を考える必要があると考えられた。

269 病理学的に同定した進行性の白質病変を認めた脳アミロイドβ関連血管炎の2症例

北原 匠¹⁾, 上村 昌博¹⁾, 柳村 文博¹⁾, 島野 雄也¹⁾,
須貝 章弘¹⁾, 河内 泉¹⁾, 柿田 明美²⁾, 小野 寺理¹⁾

¹⁾新潟大学脳研究所神経内科, ²⁾新潟大学脳研究所病理学分野

【目的】脳アミロイドβ関連血管炎 (Amyloid β-related angiitis: ABRA) の報告例はまだ少ない。この度、病理学的に診断した ABRA2 症例を経験したので報告する。【方法】ABRA の2症例を対象とし、後方視的に臨床症状や画像所見を解析した。【結果】症例1は68歳女性。亜急性に進行する認知機能障害で発症し、頭部 magnetic resonance imaging (MRI) 検査で両側前頭葉を中心とする左右対称性の白質病変と髄膜の造影効果を認めた。脳浮腫が悪化したために減圧開頭術を行い、脳生検で ABRA と診断した。ステロイド療法により意識状態と脳浮腫の改善を認めた。症例2は75歳女性。頭部 MRI 検査で左後頭葉の白質病変と髄膜の造影効果を認め、意識障害の急速な進行とともに白質病変と髄膜病変は拡大した。脳生検を実施し、ABRA と診断した。ステロイド治療により症状と画像所見の改善を認めた。【考察】ABRA に特徴的な頭部 MRI 所見として、髄膜の造影効果が報告されている。自験例でも認められ、診断に有用な所見であると考えられた。一方、自験例はいずれも進行性の白質病変を認め、1例は急速な脳浮腫の進行のために開頭減圧術を要した。ABRA は開頭減圧術も視野に早期の診断と治療介入が必要である疾患であると考えられた。

271 血管性認知症患者における FAB の有用性について

手塚 敏之, 中島 章弘, 木島 朋子, 田部 浩行

新潟県立中央病院神経内科

＜目的＞当院は、一般病床数524床の総合病院であり、地域の急性期医療を中心に診療を行っている。認知症診療としては、神経内科外来の中で主に初期診断を中心に診療を行ってきたが、平成29年3月の道路交通法の改正に合わせて、同年5月より、認知症外来を新たに設けることとなった。今回よりスクリーニング検査として FAB を導入し、その有用性について検討する。＜結果＞平成29年5月1日から平成30年4月30日の1年間に認知症外来を受診した患者は67名。平均年齢は75.7歳。HDS-Rを施行した63名の平均が21.8点、MMSEを施行した45名の平均が24.1点、FABを施行した41名の平均が12.8点であった。診断としては、アルツハイマー型認知症 (AD) が15名、血管性が12名、混合型が5名、その他が15名、正常が17名であった。ADと血管性を比較すると、HDS-R、MMSEではADで低い傾向があるが、FABはほぼ同等であった。また、MMSE-FABを計算すると、ADで低い傾向があるが、血管性では正常とほぼ変わらない数値となった。＜考察＞当院の認知症外来の特徴としては、平均年齢が比較的低く、軽症例が多数を占めており、正常例も多い。軽症例での検討ではあるが、MMSE-FABでADと血管性に差がある傾向がみられた。これは早期ADではFABも低下するがそれ以上にMMSEの低下が顕著で、逆に血管性ではMMSEが比較的保たれる割にFABが低下するためであると考えられる。

270 心房細動アブレーション治療における画像所見と認知機能の変化

加藤 奈津子^{1),3)}, 村賀 香名子¹⁾, 平田 佳寛¹⁾, 新堂 晃大¹⁾,
松浦 慶太¹⁾, 伊井 裕一郎¹⁾, 田部 賢一³⁾, 志賀 真理子²⁾,
佐藤 正之^{2),3)}, 富本 秀和^{1),2),3)}, 藤田 聡⁴⁾, 香川 芳彦⁴⁾,
藤井 英太郎⁴⁾, 伊藤 正明⁴⁾, 海野 真紀⁵⁾, 前田 正幸⁶⁾

¹⁾三重大学大学院神経病態内科学, ²⁾三重大学基幹型認知症疾患医療センター, ³⁾三重大学認知症医療学講座, ⁴⁾三重大学大学院循環器・腎臓内科学, ⁵⁾三重大学放射線診断科, ⁶⁾三重大学先端画像診断学講座

心房細動は認知症の危険因子の一つである。また認知機能障害は皮質微小梗塞 (CMIs), 脳微小出血 (MBs), 脳低灌流との関連が示唆されている。今回、心房細動に対しアブレーションを行い、術直後と慢性期に認知機能検査と3D-DIR法による脳MRIを施行し、経時的変化を評価した。

【方法】当院循環器内科で平成29年8月～10月にアブレーションを行った心房細動患者11名 (男性8名, 女性3名, 年齢57～82歳, 平均67±7.86歳) に対し、術直後 (1-3日) と慢性期 (6か月後) に脳MRI (DWI, 3D-FLAIR, DIR, T1強調画像, SWI) とMMSEを施行した。

【結果】全例で神経学的異常所見を認めなかった。術直後の脳MRIでは11例中10例でDWI, DIR画像でCMIsを認め、SWIでは11例中9例でMBsを認めた。CMIsを検出した10例では、慢性期に3例のDIRで病変の遺残を認めたが、7例では消失した。術直後にMBsを認めた9例では、慢性期のSWIにおいて4例で変化なく、1例が消失、4例で増加した。増加した1例では、術直後のCMIsが慢性期には消失し、MBsに移行していた。MMSEは術直後に27.9±2.7点、慢性期には29.1±1.5点と増加し、特に術直後の低得点群で改善傾向が明らかであった。

【考察】アブレーション後に生じた無症候性皮質微小梗塞は半年後に約7割の患者で消失するが、約4割ではMBsが増加していた。認知機能は慢性期に改善を認めた。更に症例数を増やして検討中である。

272 3T MRIによる皮質小梗塞の検出と成因の考察

石川 英洋¹⁾, 伊井 裕一郎¹⁾, 伊藤 愛¹⁾, 新堂 晃大¹⁾,
松浦 慶太¹⁾, 丹羽 篤^{1),3)}, 松山 裕文¹⁾, 海野 真紀²⁾,
前田 正幸²⁾, 富本 秀和¹⁾

¹⁾三重大学脳神経内科, ²⁾三重大学放射線科, ³⁾国立病院機構三重病院脳神経内科

【目的】皮質微小梗塞の成因として脳小血管病 (CAA, 細動脈硬化), 微小塞栓, 低灌流が挙げられているが、成因により分布に違いがあるかは不明であり、大きさの定義も文献により様々である。皮質小梗塞を有する患者を抽出し、MRI画像上で大きさや分布に違いがあるかを調査した。【方法】2012年1月から2017年12月で脳梗塞後あるいは認知症精査目的に3T-MRI (3D-T1, 3D-FLAIR, 3D-DIR) を撮像した637撮像を確認し、皮質に10mm未満の小梗塞を有した135撮像 (119例) を抽出した。脳塞栓症群 (心原性脳塞栓症あるいはESUS), 主幹動脈病変を有するアテローム硬化症群, 修正ボストン基準でpossibleの基準を満たすCAA群, 深部領域にラクナ梗塞または微小出血を有する細動脈硬化症群, その他に分類した。病変の大きさは径5mm未満かで区切り、分布は皮質下を含むかで評価した。各群で病変の数, 大きさ, 分布を調べ、その差を解析した。【結果】脳塞栓症群26例, アテローム硬化症群25例, CAA群32例, 細動脈硬化症群28例であった。1例あたりの病変数は脳塞栓症群, 次いでアテローム硬化症群が多かった。CAA群では、他の群と比較して皮質内限局病変の割合が有意に多く、皮質下を含む病変や5mm以上の病変の割合が少なかった。【考察】CAAを成因とする皮質微小梗塞は、微小塞栓を成因とする病変と比較してサイズが小さく、皮質内に限局し、多発する傾向が少ないという特徴があり、画像上の鑑別点となり得る。

273 血管性認知症にアルコール依存症が合併していた1例

角友 佑豪^{1),2)}, 渡邊 朋之²⁾, 松岡 美穂²⁾, 中村 光夫²⁾,
上野 祐介²⁾, 角 徳文¹⁾, 中村 祐¹⁾

¹⁾香川大学医学部附属病院精神神経医学講座, ²⁾医療法人社団以和貴会いわき病院

【症例】70歳代, 男性. X年Y月から嫉妬妄想が認められA病院精神科を受診した. A病院では血管性認知症の診断のもと, 抗精神病薬投与により治療が試みられたが, 嫉妬妄想等の精神病症状は改善せず, 妻の所在がしれないと執拗に電話することや警察に連絡することが続きX年Y+2月に当院入院となった. 若い頃からの大量飲酒と現在も常習的に飲酒していることや認知機能検査等から, 血管性認知症に加え大量飲酒も精神症状を修飾していると考えられた. 断酒は入院により可能となったが, 精神病症状を背景とした焦燥感が強いことから少量の抗精神病薬を用い, 認知機能障害に対しては, 適応外使用であり副作用についても説明をした上で, ガラントアミンを開始した. 徐々に嫉妬妄想は改善し, 入院5ヶ月頃には外出も可能となった. 断酒の必要性を繰り返し説明し, 入院1年2か月後に自宅へ退院となった. 【考察】糖尿病や高血圧, 心房細動も併存していることから血管性認知症と診断され, 当初はBPSDとしての嫉妬妄想や攻撃性とみなされ治療がなされていた. 若い頃から常用飲酒があり入院前にも飲酒していること, 一定期間の断酒により次第に嫉妬妄想が改善したことから, 嫉妬妄想や攻撃性の発現には脳血管性障害に加えてアルコール中毒性精神障害の影響があったと考えられる. 【倫理的配慮】発表に関しては本人家族から同意を得ており, 個人が特定できないように配慮した.

275 脳卒中急性期認知機能障害に対しての免荷式リフトの使用効果

小山 隆

錦秀会阪和記念病院脳神経外科

【目的】昨今, 高齢化社会に伴い, 急性期病棟でも認知症患者の割合の増加し, 予後に大きく影響している. 当院では, 脳血管障害患者に対して, 免荷式リフトを使い 早期離床, 積極的なリハビリを行ってきた. 今回, 免荷式リフトを使用したりハビリの認知機能障害への影響を検討してみた. 【方法】対象は2016年4月から2017年3月までに当院へ, 緊急入院された脳血管障害患者で, MMSEが23点以下の症例を対象とし, 認知機能の評価はMMSEとFIMの認知機能評価を施行した. 今回の症例と免荷式リフトを導入する前の症例(2015年4月から2016年3月まで)と比較検討を行った. 本研究は倫理面へのできうる限りの配慮を行った. 【結果】症例は60例中, MMSE 23点以下である33例を対象とした. 疾患別では, 脳梗塞22例, 脳出血11例, 男女比は18:15平均年齢73.79歳であった. 入院時, FIM認知機能, 平均14.18点, MMSEは平均15.0点であった. 退院時にはFIM認知機能, 平均22.57点, MMSEは平均19.4点で, 導入前と比べ, MMSE, FIMとも改善が見られた. 転帰は自宅18%, 回復期リハ病院64%施設・療養病院18%であった. 【考察】認知機能障害を伴う脳血管障害患者に対して免荷式リフトを使用したりハビリを行うことにより, MMSE, 転帰に改善が見られた. 使用効果, 問題点を検討していきたい.

274 脳梗塞後認知機能障害の予測ツールとしてのCHADS2スコアとR2CHADS2スコア

鷲田 和夫^{1),2)}, 齊藤 聡¹⁾, 田中 智貴¹⁾, 福岡 一樹¹⁾,
吉本 武史¹⁾, 猪原 匡史¹⁾

¹⁾国立循環器病研究センター脳神経内科, ²⁾神戸大学附属病院神経内科

【目的】心房細動患者における脳塞栓症発症リスクの評価指標であるCHADS2スコアおよびR2CHADS2スコアと脳梗塞後の認知機能との相関を検討した. 【方法】心房細動による脳塞栓症後患者のCHADS2スコアとR2CHADS2スコアと認知機能の相関について後方視的検討を行った. 対象は脳塞栓症後3ヵ月経過した外来通院中の患者62例(男性42例, 女性20例). 平均年齢は76.3歳で, 平均教育年数は11.3年であった. 全例に対してCHADS2スコアおよびR2CHADS2スコアを行い, 認知機能評価としてMoCA-J, MMSEを施行し, 意欲低下の評価をやる気スコアで行った. 脳梗塞重症度をNIHSSとmRSで評価した. 【結果】認知機能の平均値はMOCA-J 17.4点, MMSE 22.0点, やる気スコア 20.0点であった. CHADS2スコアの平均値は4.1点, R2CHADS2スコアの平均値は5.6点であった. CHADS2スコア, R2CHADS2スコアと認知機能との相関を相関分析したところ, CHADS2スコアおよびR2CHADS2スコアはMOCA-J, MMSEと負相関し, やる気スコアと正相関した. 【結論】CHADS2スコアおよびR2CHADS2スコアは, 脳梗塞後患者の認知機能障害および意欲低下と有意に相関し, 脳梗塞後認知機能障害の予測に有用である.

276 MCIに対する抑肝散加陳皮半夏の認知機能に対する効果について2年から3年経過例の検討

松本 正人

まつもと脳神経・内科クリニック

目的: これまで昨年の本学会で, MCI患者でももの忘れに対し不安感がある例に対して抑肝散加陳皮半夏を投与したところ, 投与後6ヵ月で認知機能の中の記憶において, また投与1年で流暢性に有意な改善が認められたと報告したが, 今回, 投与後2から3年を経過した症例について検討したので報告する. 対象及び方法: 2014年10月から2015年11月まで当院を受診し, MCI患者で, もの忘れに対する不安感を持っている例に対して抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(7.5 g/日, 分2)を投与し, 投与前と投与後2~3年に評価可能であった13例(男性3例, 女性10例, 年齢71歳から85歳)を対象とした. 投与前と投与後2~3年のAddenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R)と5つの下位項目について比較検討した. また, 不安の指標であるState-Trait Anxiety Inventory-Form JYZ (STAI)も比較検討した. 結果: 投与後2~3年でACE-Rで改善が8例, 不変が3例, 悪化が2例(1例は脳梗塞を発症したため)であった. 13例のACE-R得点では(77→81, p=0.04)で有意な改善を認め, 下位項目の中の記憶(14→17, p=0.03)と言語(23→24, p=0.02)で有意な改善を認めた. 一方, STAIでは状態不安(47→49, p=0.4)と特性不安(46→45, p=0.8)両者で有意差は認めなかった. 結論: 抑肝散加陳皮半夏はMCIにおいて2~3年の服用で13例中8例に改善をみたことから, MCIから認知症への予防としての可能性が示唆された.

277 認知症ケアチームへの薬剤師参画の有用性～メマンチンの適正使用における貢献～

森 光輝¹⁾, 鈴木 弥生²⁾, 富田 顕旨³⁾, 宇佐美 英績¹⁾, 吉村 知哲¹⁾

¹⁾大垣市民病院薬剤部, ²⁾大垣市民病院看護部, ³⁾大垣市民病院精神神経科

【緒言】平成 28 年度に認知症ケア加算が新設され、薬剤師は算定の必須要件ではないが、多職種チームの一員として、週 1 回のみ認知症ケアチーム（以下、DST）に参画し、患者ラウンドにも随行している。DST 薬剤師として、使用薬剤の用量調整・副作用回避に重点を置き、活動を行っている。今回、メマンチンの投与患者における腎機能を考慮した維持量の妥当性を検討することにより、DST への薬剤師参画の有用性を評価した。【方法】対象は、2017 年 3 月から 2018 年 2 月の 1 年間にメマンチンが処方された入院患者とした。DST および薬剤師関与の有無によって、DST 介入の無い群（非 DST 群）、薬剤師参画の無い DST 群（DST 群）および薬剤師参画の有る DST 群（多職種 DST 群）の 3 群に分類し調査を行った。メマンチンの維持量は Ccr 30 ml/min 未満の患者では 10 mg、Ccr 30 ml/min 以上の患者では 20 mg を適正とした。【結果】対象は 153 例（非 DST 群 44 例/DST 群 64 例/多職種 DST 群 45 例）で患者背景に差はなかった。メマンチンの維持量が過量/過少/適正であった症例数は、非 DST 群：5 例/21 例/18 例、DST 群：10 例/28 例/26 例、多職種 DST 群：1 例/11 例/33 例であり、多職種 DST 群で有意に適正使用が多く、過量・過少投与は少なかった（ $p=0.0048$ ）。【考察】高齢者の薬物治療には肝・腎機能低下や副作用回避のため投与量調整など注意が必要である。そのため、DST における薬剤師の存在意義は高く、積極的な参画が必要であると考えられる。

279 Yokukansan for BPSD : Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

松永 慎史¹⁾, 武地 一¹⁾, 岸 太郎²⁾, 岩田 仲生²⁾

¹⁾藤田保健衛生大学医学部認知症・高齢診療科, ²⁾藤田保健衛生大学医学部精神神経科

Background : We performed an updated meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) testing yokukansan for patients with BPSD. Methods : Primary efficacy and safety endpoints were BPSD total scores and all-cause discontinuation, respectively. Secondary outcomes were BPSD subscales, cognitive function scores [Mini-mental state examination (MMSE)], activities of daily living (ADL) scores, discontinuation due to adverse events (AEs), and incidences of AEs. Results : Five RCTs with 381 patients with BPSD were included. Compared with controls [placebo+usual care (UC)], yokukansan significantly decreased BPSD total scores (standardized mean difference = -0.32, $p=0.003$). Yokukansan was more efficacious in reducing BPSD subscale scores (delusions, hallucinations, agitation/aggression) than placebo+UC. Compared with UC, yokukansan treatment improved ADL scores. No significant differences were found in all-cause discontinuation, discontinuation due to AEs, and incidences of AEs between yokukansan and placebo+UC treatments. Conclusions : Our results suggest that yokukansan is beneficial for the treatment of patients with BPSD and is well-tolerated.

278 十全大補湯内服後に食欲が改善した認知症患者の 1 例

小池 宙, 荒川 千晶, 足立 智英

東京都済生会中央病院総合診療内科

【緒言】認知症患者はしばしばアパシーによる食欲不振を発症することがある。今回、認知症を背景とした食欲不振が十全大補湯投与後に回復した 1 例を経験したため報告する。【症例】76 歳男性。アルツハイマー型認知症があり簡単な意志表出が可能な意識状態で ADL も全介助であったものの独居で生活していた。インフルエンザ A を発症し入院。インフルエンザ後肺炎を続発しセフトリアキソンにて治療した。並行して嚥下機能を評価しながら経口摂取を試みたものの、ほとんど食事を摂らない状態が持続した。入院時血液検査で Alb 2.1 g/dl であり入院前から食欲不振が存在していたと考えられ、背景にアパシーが存在していたことも示唆された。食欲不振に対し、第 14 病日より補中益気湯 7.5 g/日を開始したが無効だったため、31 病日に十全大補湯 7.5 g/日に変更した。開始直後から空腹感を強く訴えるようになり摂食量は徐々に増加し食事を完食するようになり 70 日目に退院した。【考察】認知症によるアパシーからの食欲低下には近年リバスチグミン貼付剤の有効性を示す報告もあるが、漢方薬での治療報告も散見される。食欲不振への漢方治療は「補気剤」と呼ばれる六君子湯や補中益気湯が第一選択とされるが、本症例には補中益気湯は無効で「気血双補剤」の十全大補湯が有効だった。衰弱が強い認知症患者の食欲不振には十全大補湯も選択肢に挙げられると考えられた。

280 やせ型糖尿病を特徴とする認知症患者に対する人參養榮湯とフレイルの栄養学的検討

松井 育子, 松井 豊

まつい栄養 & 認知症クリニック

【目的】当院は 1 正確な診断と治療、特に早期診断と早期治療 2 認知症のリスク評価と予防に重点を置き抗認知症薬投与だけでなく生活習慣病と栄養管理を重視する。前回認知症患者の補剤が体重増加、特に筋肉量にの体重減少に対して六君子湯を中心とする人參養榮湯、抑肝散加陳皮半夏、半夏白朮天麻湯有効と報告した。今回やせ型糖尿病患者に人參養榮湯を検討した。【対象と方法】対象：BMI 22 以下で糖尿病治療を受ける認知症患者に人參養榮湯 1 日 1 回就寝前 6 ヶ月以上継続 診断と評価：認知症の病型診断は頭部 MRI/A 頸部 MRA・脳血流シンチ・脳波、体成分分析 (InBody 270 TNITA 320) 食物摂取頻度調査、栄養生活指導、体重と副次評価として問診表（食欲不振、疲労感、冷え）血液生化学（貧血、血糖値、HbA1c、HOMA-R）、Flush Glucose Monitoring リプレを用いた。【結果】やせ型糖尿病に体重（除水体重、筋肉量）増加が得られ、貧血、低亜鉛血症（60 未満と潜在性 60~80 micro-g/dL 未満）とインスリン抵抗性が観察された。【考察】補剤として一般的な補中益気湯でなく人參養榮湯がやせ型糖尿病の認知症患者の体重減少にも有効だった。【結論】人參養榮湯は低栄養・フレイルを基盤とする認知症の栄養代謝障害の改善に期待できる。

281 認知症の行動心理症状に対するアリピプラゾール液剤の有効性および安全性の検討

森川 文淑, 昔農 雄太, 岩本 智秀, 飯田 愛弓,
田端 一基, 直江 寿一郎

医療法人社団旭川圭泉会病院

【目的】非薬物療法や抗認知症薬で改善困難な認知症の行動心理症状 (BPSD) に対し, 抗精神病薬がしばしば使用される。アリピプラゾール (ARP) 液剤は, 不穏や拒薬時にも対応が可能であり, 薬剤量の調節が容易である事から有用性は高いと推測されるが, その報告は乏しい。今回我々は BPSD に対する ARP 液剤の有効性, 安全性を検討した。【方法】2017 年 1 月 1 日~7 月 20 日の間に旭川圭泉会病院 (当院) を受診し, BPSD に対し ARP 液剤が投与された認知症患者 15 例 (AD 7 例, DLB 5 例, VD 2 例, HD 型認知症 1 例) の背景, 有効性 (ARP 液剤使用前後の CGI-S 変化), 安全性 (ARP 液剤使用中に出現した有害事象) などを後方的に調査した。【結果】ARP 液剤の開始用量は 3.20 ± 1.61 mg, 3 か月後の維持用量は 3.73 ± 3.65 mg であり 2 群に有意差は認められず, 15 例中 4 例は精神症状改善に伴い 3 か月以内に ARP 液剤を中止することが可能であった。ARP 液剤使用前後において 15 例中 13 例の CGI-S が改善し, CGI-S 平均値は 5.40 ± 0.63 から 3.13 ± 1.06 と有意に改善した ($p < 0.001$)。ARP 液剤使用中に 15 症例中 2 例 (13%) で有害事象 (肺炎 1 例, 大腿骨頸部骨折 1 例) が出現したがいずれも回復した。介護者に ARP 液剤の最も有用であった点を確認したところ, 拒薬時の対応が容易であった点が 53%, 薬剤量の調整が容易であった点が 47% という結果が得られた。【考察】本研究より ARP 液剤が BPSD に対し有効かつ安全に使用できる可能性が示唆された。

283 著名な頻尿に対して適切な飲水指導が有効であった認知症の一例

内山 智之^{1), 2), 3), 4)}, 山本 達也⁴⁾, 鈴木 圭輔³⁾, 門脇 太郎³⁾,
榊原 隆次⁵⁾, 桑原 聡⁴⁾, 平田 幸一³⁾, 村井 弘之⁶⁾

¹⁾国際医療福祉大学医学部神経内科 / 市川病院神経内科,
²⁾獨協医科大学排泄機能センター, ³⁾獨協医科大学神経内科,
⁴⁾千葉大学神経内科, ⁵⁾東邦大学佐倉医療センター神経内科,
⁶⁾国際医療福祉大学医学部神経内科 / 三田病院神経内科

【背景】認知症疾患では器質的な蓄尿障害のほか, 中核症状や BPSD に伴い, 機能性の蓄尿症状をきたす場合がある。頻尿, 尿失禁などの蓄尿症状は QOL の低下の一因となるため, 適切な診断および対処を行う必要がある。しかし実際には認知症患者の蓄尿症状の原因・病態の把握や治療に苦慮する場合も少なくない。【目的】今回, 従来の頻尿・尿失禁治療薬および過活動膀胱治療薬が無効で, 飲水指導が有効であった頻尿を呈していた認知症患者の一例を経験したので報告する。【症例】認知症 (核上性進行麻痺疑い) の男性。頻尿の訴えに対して過活動膀胱治療薬の抗コリン薬および選択的 β_3 アドレナリン受容体作動薬を用いたが無効であったとのことで紹介受診。問診上, 頻尿は日中のみで, 尿意切迫感や尿失禁はないとのことであった。排尿日誌上, 日中の飲水量が 2,500 ml 以上, 一日尿量も 2,000 ml 以上と多かった。尿流動態機能検査では, 異常所見は認められなかった。認知機能障害の程度は軽度で, BPSD はないとのことであった。以上から, 頻尿は多飲による多尿が主原因であると考えられた。治療として, 適切な飲水指導を行ったところ, 頻尿の訴えは消失した。【まとめ】認知症患者の下部尿路症状, 特に蓄尿症状の一因には, 器質性または機能性のものほか, 多飲多尿によるものがあると考えられた。このような症例に対しては薬物療法ではなく, 適切な飲水指導が有効である場合があると思われる。

282 超高水圧加圧玄米の 24 ヶ月間摂取が高齢者の認知機能・情動に及ぼす影響—ヒト介入試験

橋本 道男¹⁾, 松崎 健太郎¹⁾, 田邊 洋子¹⁾, 黒田 陽子²⁾,
若槻 晴美¹⁾, 奥田 充顕⁴⁾, 杉本 八郎⁴⁾, 山口 修平²⁾,
吉野 勝美³⁾, 紫藤 治¹⁾

¹⁾島根大学医学部環境生理学, ²⁾島根大学医学部内科学第三,
³⁾島根県産業技術センター, ⁴⁾同志社大学脳科学研究科

【目的】糠層を含む玄米は, 白米に比べて, 各種ビタミン, ミネラル, 食物繊維などや, さらに γ -アミノ酪酸やフェルラ酸など, 老人性疾患に有効とされる物質も多く含まれている。しかし, 玄米は食べにくく消費者から敬遠されてきた。我々は, 食感もよく, 玄米と比べると非常に食べやすくなった超高水圧加圧玄米 (以後, 加圧玄米と略す) を用いて, 加圧玄米の高齢者の体格・認知機能・情動に及ぼす効果を検証した。【方法】65-85 歳の健常在宅高齢者を, 加圧玄米群, 白米群の 2 群に分け, 試験開始前に採血・認知機能などの評価をし, 試験を開始した。加圧玄米を 1 日 100 g 摂取し, 開始 6 か月ごとに摂取の効果を検証した。うつ指数 (SDS) とやる気 (Apathy) 指数, 認知機能評価法として MMSE, HDS-R, FAB, CADi (iPad 版認知機能検査) を用いた。【結果】24 か月間における各測定値の変化値 (24 か月-初回) を白米摂取群 (17 名) と比べると, 加圧玄米摂取群 (17 名) では, 1) 体脂肪率が減少し, 脚点の増加が認められ, 2) FAB 第 1 項目の増加, CADi における所要時間の短縮, 3) やる気指数の減少が認められた。24 か月後の測定値を 2 群間で比べると, 玄米摂取群では, 1) FAB 総合点の増加傾向, CADi における所要時間の短縮, 2) うつとやる気指数の減少, などが認められた。【結語】加圧玄米を 24 か月間摂取すると, うつの改善とやる気が向上し, さらに認知機能が向上することが示唆された。

284 当院での軽度認知機能障害患者に対する認知症予防体操 (コグニサイズ) の効果

梅田 寿美代¹⁾, 森岡 久直¹⁾, 胡谷 和彦¹⁾, 橋本 久仁彦²⁾,
前田 恵治²⁾

¹⁾NTT 西日本大阪病院心療内科・精神科, ²⁾NTT 西日本大阪病院内科

【方法】当科外来では平成 26 年 4 月~平成 29 年 10 月末まで国立長寿医療センターが認知症予防体操として提唱した通称コグニサイズを週 1 回 90 分計 10 回を 1 クールとして計 14 クール実施した。平成 26 年 4 月~平成 28 年 10 月まで当科を初診し, MMSE > 23 · CDR = 0.5 で MCI と診断した 30 名をコグニサイズ群 15 名と対照群 15 名に分けた。コグニサイズ群 15 名のうち, PHQ-9 > 10 のうつ病エピソード 3 名を除外した 12 名に対し ADAS 及び甲状腺機能, 葉酸, ビタミン B1 採血を施行, 計 40 回のコグニサイズを修了した 10 名の患者 (男性 2 名女性 8 名 年齢 76.4 ± 8.98 歳) に対し, MMSE · ADAS 施行した。対照群 15 名にも PHQ-9, ADAS 及び甲状腺機能, 葉酸, ビタミン B1 採血を施行, 1 年後検査を拒否した 2 名を除く 13 名 (男性 6 名女性 7 名 年齢 75.5 ± 6.24 歳) に対し MMSE · ADAS を施行した。コグニサイズ群の前後の MMSE · ADAS 比較, コグニサイズ 40 回修了後のコグニサイズ群と 1 年後の対照群との MMSE · ADAS 比較を行った。統計には χ^2 乗検定, wilcoxon 検定を用いた。結果) コグニサイズ前後で, MMSE 総得点については有意差が認められた ($p < 0.05$) が, ADAS 総得点および ADAS 各項目に関して有意差は認められなかった。コグニサイズ群と対照群とで 40 週後 (1 年後) の MMSE · ADAS とともに総得点での有意差はなかった。結語) 今回の研究では計 40 回 (週 1 回 90 分 12 ヶ月) のコグニサイズでも MCI に対して認知症予防効果があることが示唆された。

285 認知低下を有する患者に対するグループエクササイズの効果

岡村 遥菜, 福原 隆志, 捧 浩明, 佐藤 沙織, 松橋 英則,
佐藤 沙耶花, 見達 政哉, 五十嵐 早紀, 田安 義昌

社会医療法人明和会中通リハビリテーション病院リハビリ
テーション部理学療法室

【目的】 当院回復期病棟では、認知症症状やせん妄症状を呈する患者を対象に理学療法士が運動の要素を多く取り入れたグループエクササイズ（以下、GE）を実施している。本研究の目的は、2ヶ月間のGEが回復期病棟における認知機能低下及びせん妄症状をもつ患者に及ぼす影響を検討することである。

【方法】 対象は回復期病棟入棟時にHDS-Rが22点以下、かつ2か月間の介入が可能であった患者6名（平均年齢82歳）とした。GEは週3回（1回40分）、2ヶ月間実施した。期間中、通常の個別リハビリも実施した。評価項目はHDS-R、Dementia Behavior Disturbance Scale（以下、DBD）、Intensive Care Delirium Screening Checklist（以下、ICDSC）の3項目とし、GE開始時、介入1ヵ月後、介入2ヵ月後の計3回評価した。統計解析はGE開始時と介入1ヵ月後、GE開始時と2ヵ月後について、Wilcoxonの符号順位検定を用いて比較検討した（有意水準5%）。

【結果】 HDS-Rでは介入1ヵ月後で有意に改善がみられた。DBDでは介入1ヵ月後では有意な差はなかったが、介入2ヵ月後では有意に改善がみられた。ICDSCでは介入前後で有意な差はみられなかった。

【考察】 回復期病棟における認知機能低下者に対し理学療法士がGEを実施することで、1ヶ月間の介入で認知機能は改善し、さらに2ヶ月間の介入で認知機能低下に伴う異常行動が改善される可能性が示唆された。

287 認知症疾患医療センターでの特発性正常圧水頭症の診療

下濱 祥¹⁾, 持田 英俊²⁾

¹⁾総合病院国保旭中央病院初期研修医, ²⁾総合病院国保旭中央病院認知症疾患医療センター

【目的】 千葉県では9つの二次医療圏に10カ所の認知症疾患医療センター配置されている。当院は千葉県の北東部の香取海浜地区を担当している。農漁村地域であり、人口はおよそ30万人、高齢率は30%である。H27年10月、認知症疾患医療センターに指定された。その前後での特発性正常圧水頭症（以下、iNPH）患者の治療状況の変化を報告する。【方法】 当院はH27年10月1日に認知症疾患医療センター指定を受けた。指定前後の1年半の期間、およびその後の期間、当院で手術をしたiNPH患者数、および紹介元を後方視的に調べ、変化があるかを検討した。【結果】 指定前の1.5年間H26.4~H27.10患者総数24人、指定後の1.5年間H27.10~H28.338人、更に1年間H28.4~H29.9、19人【考察】 認知症患者の原因中、iNPHは数%を占めると言われている。認知症疾患医療センターに指定され、当地区の患者の受診しやすくなった結果、iNPHの紹介件数、および手術件数が増加したのは、当然といえば当然であろう。今後とも、周辺医療機関と連携を図り、iNPHを早期に発見することで、認知症診療の一翼を担いたい。【結語】 認知症疾患医療センターに指定され、結果的にiNPH患者の「掘り起こし」が進んだ。治せる「認知症」を早期に見つけ、対処するため、認知症疾患医療センター脳神経外科との連携も重要であることが判明した。

286 認知機能が低下した人の刺繍作業における誤りの特徴と適切な援助方法の検討（第二報）

村松 隆二郎¹⁾, 植田 郁恵¹⁾, 大沢 愛子¹⁾, 神谷 正樹¹⁾,
宇佐見 和也¹⁾, 田口 大輔¹⁾, 清野 和代¹⁾, 相本 啓太¹⁾,
近藤 和泉¹⁾, 荒井 英典²⁾

¹⁾国立研究開発法人国立長寿医療研究センターリハビリテーション科部, ²⁾国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

【目的】 認知機能の低下した人が作業活動を行う場合、何らかの援助が必要であるが、適切な援助方法は明らかでない。今回、針を使わない刺繍キット（植村株式会社製ファンジーステッチ）を使用して作業の誤り方を分析し、援助の方法を検討した。【対象】 外来リハビリテーションに参加している患者38名を対象とした。年齢は66-88歳（平均77.1歳）で、アルツハイマー型認知症29名、軽度認知障害5名、その他4名であった。【方法】 刺繍作業を40分間実施し、作業の誤り箇所と、必要とした介助の内容、頻度について評価した。また、これらの指標と認知機能との関連を検討した。【結果】 刺繍開始前にシートの向きを合わせる作業と玉結びで誤りが多かった。これらの誤りとMMSEやTrail Making Testとの有意な関連はなかったが、作業手順を誤ってもMMSE24点以上では口頭指示で自己修正が可能で、MMSE23点以下では直接手を添える援助が必要である点で相違を認めた。【考察】 作業開始前の誤りの多さは、認知症が全般的認知機能や単純な注意機能の低下だけではなく、環境の影響を受けやすく、将来起こりうることを予測して行動を抑制することに困難さがある可能性を示唆し、これらに配慮した環境設定が必要と思われた。また認知機能障害が進むと口頭で指示された内容を記録・保持しておくことが困難となり、直接的な介助が必要になることも示唆された。

288 フレイル、プレフレイル患者における認知症併存と予後

神澤 孝夫^{1),2)}, 狩野 遥¹⁾, 八重樫 祐章¹⁾, 清水 みどり¹⁾,
空井 沙綾¹⁾, 美原 盤^{1),3)}

¹⁾公益財団法人脳血管研究所美原記念病院認知症疾患医療センター, ²⁾公益財団法人脳血管研究所美原記念病院脳卒中部門, ³⁾公益財団法人脳血管研究所美原記念病院神経内科

【背景/目的】 認知症予防において、フレイル予防に関連したトータルケアを行う意義は大きい。認知症患者においてフレイル、プレフレイルへの移行に関連する因子を明らかにする。【対象/方法】 当院認知症疾患医療センターを平成28年8月から平成29年9月まで受診し、フレイル評価が可能であった247例（平均年齢76.9歳±8.9）の背景因子、予後を前向きに調査した。【結果】 各群の背景は、フレイル群（76人 [30.1%]、女性%：63.8%、年齢：79.9歳±7.3、MMSE：19.5点±5.4、フレイルスコア：19.5点±5.4）、プレフレイル群（81人 [32.8%]、51.3%、76.9±8.4、22.1±5.5、5.3±1.1）、非該当患者群（90人 [36.4%]、62.2%、73.5±8.4、25.4±3.8、2.1±1.0）であり、認知症を併存している割合はフレイル群で高く（56人 [77.8%]、併存疾患保有率：64.4%、生活習慣保有率：38.3%）、プレフレイル群（42人 [70%]、59.3%、53.1%）、非該当患者群（41人 [47.1%]、50.5%、32.2%）であった。また、薬剤数は、フレイル群で、6.2剤と優位に高い。観察期間中（中央値：288.5、IQR：201-349）、死亡は、転倒による外傷、誤嚥性肺炎、原因不明、老衰がフレイル群4人に認められた。【結語】 高齢者の認知症管理において、プレフレイルからフレイルプレフレイル移行期の生活習慣病への介入、ポリファーマシーへの取り組み、そして、フレイル群の死因は介護関連に関するものであり、患者家族への協力・支援・教育が重要である。

289 回想機能を持った傾聴ロボットの開発と実証

近藤 和泉¹⁾, 大沢 愛子¹⁾, 植田 郁恵¹⁾, 相本 啓太¹⁾,
櫛田 嘉男²⁾, 加来 航²⁾

¹⁾国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, ²⁾トヨタ自動車株式会社

我が国で急速に進みつつある高齢化とそれに対応する医療の中で、我々が取り組んで行かなければならない三つの大きな課題は、1) 認知症、2) フレイル、および3) エンドオブライフとされている。これらの課題、特に認知症に関しては、高齢化に伴う労働資源の減少の中で、認知症高齢者の生活を支えるために、ロボットの生活導入が不可欠であると予想される。当センターではトヨタ自動車の協力のもと、認知症への応用が期待される会話能力を持つロボット(傾聴ロボット Pocobee)の開発を進めており、傾聴機能の中に回想法の要素を入れる取り組みを行っている。今回、入院中の高齢者7名(女性6名、男性1名、平均年齢83.2±5.59歳)を対象に実証実験を行い、その結果、ロボットの外観に関しては好印象で、傾聴会話前後でロボットに対する抵抗感は減弱し、親しみは増す傾向は認められたものの、ロボットの音声認識機能が安定して作動しないため、傾聴会話に必要な相づちのタイミングがずれたり、的外れなものになったりすることがあった。このことと回想会話の内容の乏しさから、長時間の会話に使用者がストレスを感じてしまいやすいようで、今後「ロボットとの会話を行いたいのか?」という問いに関しては、期待を込めてポジティブな回答をする場合とそうでない場合が混在した。今後、音声認識機能の安定化および回想コンテンツの充実が望まれる。

291 運動プログラムの定期的実施による認知機能および関連パラメータ変化に関する観察研究

富田 泰輔¹⁾, 鈴木 宏幸²⁾, 山本 大輔³⁾, 高藤 慎介⁴⁾,
中村 健太郎⁵⁾, 藤原 佳典²⁾, 徳淵 慎一郎²⁾

¹⁾東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, ²⁾東京都健康長寿医療センター研究所, ³⁾ブレインケア株式会社,
⁴⁾株式会社ジェイアール東日本スポーツ, ⁵⁾株式会社キャピタルメディカ, ⁶⁾株式会社ハピタスケア

【目的】本研究では、脳機能トレーニングを同時に行う運動プログラムを開発し、定期的実施した被験者の認知機能、生化学パラメータ、及び食事や睡眠等の生活習慣に関する情報を同時に蓄積解析し、有効性を含めた検証を行った。【方法】MoCA-Jは認知機能を6つのドメインに基づき多面的に評価する。そこでこれらのドメインに関わる脳機能トレーニング課題を遂行しながら有酸素運動を行う運動プログラムを開発し、入居型老人介護施設にて実施した。その前後でMoCA-Jを行った。並行して、定期的に生活習慣データ、健康診断実施によって取得される生化学パラメータ等を取得した。他、睡眠パラメータについてはマットレス下に配置したセンサーを用い自動的に取得した。【結果】MoCA-Jを行った127名(男性24名、女性102名、平均年齢86.0歳)の被験者のうち、睡眠パラメータが取得できた23名(男性5名、女性18名、平均年齢89.0歳)について初期的な解析を行った。運動プログラムの頻度とMoCA-Jスコアの変化、睡眠効率と運動プログラムの頻度に弱い正の相関が認められた。また睡眠効率とMoCA-Jスコアの変化に正の相関が認められた。【結論】運動プログラムの定期的実施はMoCA-Jスコアを変化させる可能性が示唆された。今後さらに長期的に継続しデータの集積を行う。【倫理的配慮】本研究は東京大学大学院薬学系研究科ヒトを対象とする研究倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号29-4)。

290 佐渡市における和太鼓を用いた認知症予防事業：認知機能トレーニングとの比較

三浦 健^{1),2)}, 目崎 直実^{1),2)}, 濱田 香津恵³⁾, 森本 芳典⁴⁾,
石黒 敬信^{1),2)}, 春日 健作¹⁾, 小野寺 理²⁾, 池内 健¹⁾

¹⁾新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²⁾新潟大学脳研究所神経内科学分野, ³⁾佐渡市高齢福祉課, ⁴⁾汐彩クリニック

【目的】佐渡市で実施された和太鼓を用いた認知症予防事業「エクサドン」による身体機能及び認知機能への効果を検証し、認知機能トレーニング「しゃきっと教室」の効果との比較を行う。

【方法】平成28年度エクサドン参加者36名及び平成29年度しゃきっと教室参加者36名を対象とした。エクサドン参加者への身体機能評価項目として握力、閉眼片足立ち、上体起こし、10m障害物歩行、長座体前屈、6分間歩行を評価した。認知機能評価項目として集団式単語記憶テスト、山口漢字符号変換テスト、言語流暢性課題、数字盤による評価を行った。平成29年度しゃきっと教室参加者36名も同様に参加前後の認知機能を評価した。

【結果】エクサドン参加者(平均年齢71.4±4.6歳)は閉眼片足立ち、上体起こし、10m障害物歩行、6分間歩行の成績が向上した。認知機能面では有意な低下項目は無く、山口漢字符号変換テスト、語想起課題の点数が向上した。しゃきっと教室参加者(平均年齢74.7±6.9歳)においても山口漢字符号変換テスト、言語流暢性課題において向上がみられた。認知機能変化率においては両群間に統計学的有意差を認めなかった。

【考察】いずれの事業も認知機能への一定の効果が示唆された。年齢、性別、開始時の身体機能等、参加者背景に多様性があり、これらに配慮したプログラムの選択と介入法を考慮する必要がある。

292 MCIを含む健康高齢者に対する市と連携した生活習慣改善教室の有効性について

加藤 隆郎¹⁾, 加藤 雄輔^{1),2)}, 三浦 正博¹⁾, 桑島 悠輔¹⁾,
熊谷 大海¹⁾

¹⁾医療法人雄仁会加藤病院, ²⁾久留米大学病院精神神経科

【目的】近年認知症は身近な病気となっているが、最近予防に効果のある方法が分かってきた。遅くともMCI段階から、1日7,000歩から8,000歩、3METs以上の運動20分以上を習慣化する事でその効果が期待できる。今回我々は、運動習慣改善を主とした教室を実施し、その有効性を評価した。【対象】平成29年度の総合健診にて市の選定した、65歳から79歳の高齢者に対し、運動習慣の獲得を主とした認知症予防プログラムへの参加に同意が得られた31名を対象とした。【方法】自記式運動分析チェック表と活動量計を配布し、日々の運動を記録した。教室は3グループに分かれて、各教室前に活動量計のデータをグラフ化し、フィードバックした。教室は、正しい有酸素運動を学ぶグループ運動、体組成計・運動機能計測器を用いた運動機能測定とフィードバック、行動変容理論に基づいたグループワークの3部構成で実施し、4ヶ月間で計8回の内容とした。介入前後で対象に対し、認知機能と身体機能検査を実施し比較検討した。【結果】認知機能検査では単語記憶、位置判断、身体機能検査では、運動機能の総合得点、筋質得点が介入前と比較して介入後で有意に改善を認めた。【考察】今回の教室では4ヶ月という短期間で単語記憶、位置判断の有意な改善は認められた。今後はより多くの対象者と観察介入期間を設け、教室の評価とプログラム向上に繋げたい。

293 健常高齢者の介入前の前頭葉機能と前頭葉容積は体操の効果の予測因子となりうる

田部井 賢一^{1),2)}, 佐藤 正之¹⁾, 小川 純一³⁾, 時田 智子⁴⁾, 中口 紀子⁵⁾, 仲尾 貢二⁶⁾, 木田 博隆¹⁾, 冨本 秀和²⁾

¹⁾三重大学大学院医学系研究科認知症医療学, ²⁾三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学, ³⁾ヤマハ音楽振興会, ⁴⁾御浜町役場健康福祉課, ⁵⁾紀宝町役場福祉課, ⁶⁾紀南病院脳神経外科

【目的】健常高齢者に対する体操の効果の予測因子を明らかにするために、介入前の認知機能と脳容積を調べた。【方法】三重県御浜町と紀宝町に在住の健常高齢者を、音楽と運動を組み合わせたエクササイズを行う群（音楽体操群）と、運動のみを行う群（体操群）に分け、1年間介入を行った。解析対象者は、1年間の介入に75%以上参加できた健常高齢者112名（女性101名、音楽体操51名、体操61名、平均年齢71.4±4.4歳、MMSE 27.7±2.1）であった。1年後のMMSEの成績から改善・維持群99名（音楽体操47名、体操52名、MMSE +1.3±1.8）と非改善群13名（音楽体操4名、体操9名、MMSE -2.8±1.1）に分けた。【結果】介入前の改善・維持群と非改善群のMMSEは差がなかった（ $p = 0.30$ ）。介入前の改善群の認知機能は、語の流暢性と図形の模写の成績が非改善群に比し良かった。多変量解析の結果、介入前の改善・維持群と非改善群に有意な影響を与える独立変数は語の流暢性であった（ $p = 0.026$ ）。介入前の改善群の脳容積は、左下前頭回と左上前頭回が非改善群に比し大きかった。音楽体操群もしくは体操群のみの解析では、介入前の改善・維持群と非改善群の認知機能と脳容積に有意差を求めることはできなかった。【考察】非薬物療法である体操の介入の効果の予測因子として、前頭葉機能と前頭葉容積が重要であることが示された。

295 中高年層を対象とした抹茶継続摂取における認知機能改善効果の検討

馬場 吉武, 瀧原 孝宣, 堤坂 裕子

株式会社伊藤園中央研究所

【目的】これまで高齢者を対象に緑茶抹の認知機能改善効果を報告してきた。本試験では従来のMMSEでの評価に加え、実行機能や注意機能に及ぼす影響を評価できるコグニトラックス検査（CNS Vital Signs社）を用いて中高年層に対する抹茶の効果の評価した。【方法】50歳～69歳以下の認知機能の低下を自覚している日本人男女62名を対象に、抹茶2gを12週間継続摂取させ認知機能の評価した。コグニトラックス検査は言語記憶テスト、視覚記憶テスト、指たたくテスト、SDCテスト、ストループテスト、注意シフトテスト、持続処理テスト、表情認知テスト、論理思考テスト、4パート持続処理テストの10項目を行い、測定は摂取前及び摂取後4週、8週、12週目に実施した。なお被験者には事前にMMSEを実施させ、MMSE得点22点以上の者から順に選抜した。【結果】抹茶摂取群では、ストループテストの単純反応時間と注意シフトテストの正解反応時間の有意な減少が認められた（ $p < 0.05$ ）。注意シフトテストでは正解回答数も有意に上昇した（ $p < 0.05$ ）。その他の検査項目で有意な差は認められなかった。【考察】抹茶にはテアニン、カフェイン等の認知機能に影響を及ぼす成分が含まれており、この両者の関与により注意機能の正確さが維持されることが知られている。本試験で認められた単純作業の反応時間の向上や注意切り替え課題（色と形の違いの判別）の正確さの向上もこれら結果を支持するものと考えられた。

294 長期的な身体活動と大脳皮質下病変との関連

大釜 典子^{1),2)}, 上野 美果³⁾, 遠藤 英俊¹⁾, 櫻井 孝⁴⁾, 中井 敏晴³⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター老年内科, ²⁾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, ³⁾国立長寿医療研究センター神経情報画像開発研究室, ⁴⁾国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

【目的】大脳皮質下病変（WMH）は認知機能低下や様々な老年症候群のリスクとなる。高齢者の生活機能を維持するためにも、WMHの進展を抑制する効果的な手段を提言する必要がある。本研究では、身体活動がWMHの進展抑制に及ぼす効果について検討した。【方法】対象は国立長寿医療研究センターを受診した高齢者51名（年齢69.7±4.1歳）。頭部MRI検査を行い、自動解析システムを使用してWMH、脳萎縮を測定した。身体活動歴の調査として、運動開始年齢、期間、および頻度について聞き取りを行った。また、国際標準化身体活動質問表を用いてエネルギー消費量、活動強度を評価した。本研究プロトコールは倫理委員会での承認を得た。【結果】身体活動の期間が長いほど、WMHは軽度であった。特に5年以上の身体活動を行っている高齢者は、活動歴のない高齢者よりもWMHが軽度であった。エネルギー消費量、活動強度とWMHの関連性は見られなかった。【結論】短期間に高頻度、高強度の運動を行うよりも、長期的な身体活動を行う方がWMHの抑制に対して効果があることが示唆された。

296 臨床研究に関わる神経心理検査評価者への教育

倉坪 和泉, 鷲見 幸彦, 永田 理紗子, 伊藤 健吾

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

【目的】臨床研究を実施するにあたり安定した神経心理検査の検査データを確保するためには、神経心理検査評価者（以下、評価者）が同一の知識と技術を共有することが必要である。国立長寿医療研究センターが中心となって設立した認知症臨床研究・治験ネットワーク（以下、治験ネット）ではTV会議システムを利用して勉強会を行い、参加者を評価者として認定する評価者認定制度を作成し、トレーニングと評価者認定を行った。【方法】対象はSDAF-PET研究で神経心理検査を担当する全国の臨床研究参加施設の24名であった。実施予定の検査を同一の方法で実施することができるよう、治験ネットの担当者が作成したテキストを教材として勉強会を開催した。勉強会はTV会議システムを繋いで施設ごとに行った。【結果】2018年5月までの期間に合計14回の勉強会を開催し、全施設の対象者に評価者トレーニングと評価者認定を完了した。直接顔を見ながら講義を受ける事で発言がしやすく疑問が解消された、テキストが具体的でわかりやすかった、時間的な負担がなかったなど、参加者から感想を得た。【考察】全評価者の認定、知識と技術の共有、評価者の心理的な負担の軽減、日時等施設の準備状況や参加者の都合に合わせての実施のしやすさなど、本取り組みがスムーズな臨床研究を遂行する上で有効に働いている事が示唆された。

297 Safety and Tolerability of Gantenerumab High-dose Open Label Extension Study

Danielle Abi-Saab¹⁾, Mirjana Andjelkovic¹⁾,
Nathalie Pross¹⁾, Paul Delmar¹⁾, Nicola Voyle²⁾,
Gregory Klein¹⁾, Nelli Esau¹⁾, Smiljana Ristic¹⁾,
Ferenc Martenyi¹⁾, Paulo Fontoura¹⁾, Rachelle Doody^{1),3)}

¹⁾F. Hoffmann-La Roche Ltd, ²⁾Roche Products Ltd,
³⁾Genentech, Inc.

Aim : Gantenerumab (Gant) is a human antiAβ antibody being investigated for early AD. We report the safety and tolerability of high dose Gant in the ongoing open label extension (OLE) study of Marguerite RoAD. **Methods :** Patients were assigned to 1 of 4 titration schedules targeting a dose of 1,200 mg/month. MRI confirming the significant findings (ARIA E, ARIA H etc.) and dosing algorithms ensured safe up titration. **Results** As of 16 Jan, 2018, 225 patients had received ≥1 dose of open label Gant, 219 had a post baseline MRI, and 180 patients exposed to 1,200 mg (range 3–85 weeks). In total, 83/219 patients had ARIAs, of whom 64 had ARIA E. ARIA E incidence increased with dose with an overall rate of 29.2% and 76.5% of ARIA E were asymptomatic and nonserious. 62.5% patients with ARIA E also had ARIA H. 179 (79.6%) patients had ≥1 AE. AEs were mostly mild to moderate and 29.8% patients experienced injection site reactions. 10.7% patients discontinued due to AE. **Finding :** Incidence of ARIA E increased with dose, but the overall rate remained <30% and was manageable with monthly MRI and dosing algorithms. These data support our planned phase 3 using titration of high doses of Gant.

299 認知症患者に対するラメルテオン投与での睡眠導入剤の減量効果と転倒予防効果

佐藤 克也

長崎大学・院・運動障害リハビリテーション分野

(背景) アツハイマー型認知症 (AD) 患者では、中核症状の認知機能の低下に加え、生活や睡眠リズムに影響を及ぼす。AD 患者では半数程度の患者に睡眠導入剤が投与されている。その睡眠導入剤の影響が翌日まで残るために転倒を及ぼす可能性がある。本研究では AD 患者の睡眠導入剤の現状と転倒の状況を明らかにし、ラメルテオン投与により AD 患者の睡眠導入剤の変化と転倒の状況を明らかにすることを本研究の目的とした。(目的) 2015 年 4 月から 2018 年 3 月までの長崎大学病院・南長崎クリニック・和仁会病院。島原保養院にてフォローしている認知症患者の中で、AD と診断した症例について 3 年間 220 症例観察研究を行った。220 症例の睡眠導入剤の有無と転倒について検討した。さらに 220 症例中ラメルテオン投与した 72 症例について睡眠導入剤の変化と転倒の状況の変化について検討した。(結果) 1) 220 症例中睡眠導入剤していた患者は 154 症例であった。2) AD 患者の重症化に伴い、睡眠導入剤は投与されていることがうかがえた。3) AD 患者 220 症例中ラメルテオン投与した症例は 72 症例であった。エチゾラム投与症例とゾピクロン症例は減量することはできなかった。4) ラメルテオン投与した症例は睡眠導入剤が減量できた症例は明らかに転倒のリスクは減少していた。(結語) ラメルテオンは睡眠導入剤の減量することができ、転倒予防を視野に入れた不眠症治療の選択肢に成り得る

298 Amyloid Pet Results of Gantenerumab High-dose Open Label Extension Studies

Gregory Klein¹⁾, Paul Delmar²⁾, Carsten Hofmann¹⁾,
Danielle Abi-Saab²⁾, Mirjana Andjelkovic²⁾,
Smiljana Ristic²⁾, Nicola Voyle³⁾, John Seibyl⁴⁾,
Ken Marek^{2),4)}, Ferenc Martenyi²⁾, Monika Baudler²⁾,
Paulo Baudler²⁾, Rachelle Doody²⁾

¹⁾Roche Pharma Research and Early Development,
²⁾Roche/Genentech Product Development, ³⁾Roche
Products Ltd, ⁴⁾InviCRO

Aim : Gantenerumab (Gant) is a human anti-Aβ antibody being investigated for early AD. We report Amyloid PET results of high-dose Gant after 24 months in the ongoing open-label extension (OLE) studies of Scarlet RoAD (SR) and Marguerite RoAD (MR). **Methods :** Patients were assigned to 1 of 6 titration schedules targeting a dose of 1,200 mg/month. Patients were analyzed in three groups: the MR DB placebo cohort (MR-Pbo), the MR DB cohort pretreated with Gant (MR-Gant) and a SR DB cohort combining patients originally assigned to placebo or Gant (SR). Change from baseline OLE in Amyloid burden was assessed via global and regional SUVR analysis of PET at months 12 and 24. **Results :** Reductions in amyloid burden and percent of patients below the amyloid positivity threshold using an updated data cut (May 30, 2018) will be reported. Approximately 37 patients (MR-Pbo 12; MR-Gant 12; SR 13) will have their OLE 24 month PET scan for this analysis, not accounting for patient drop-out. **Funding :** This report will show continued reduction in Amyloid burden with ongoing treatment up to 24 months. This work supports our planned phase 3 using high doses of Gant.

300 入浴指導により便秘が改善され減薬が可能となったアルツハイマー型認知症の 1 例

井上 宏貴, 田中 志子

医療法人大誠会内田病院

【病歴】 84 歳, 男性。アルツハイマー型認知症, 慢性心不全, 便秘症にて当院認知症外来へ通院中であり, ドネペジル 5 mg/日, エナラプリル 2.5 mg/日, モサプリド 15 mg/日, 酸化マグネシウム 1,000 mg/日の内服加療が行われていた。H.28 12 月頃より排便が週 1 回程度とコントロールが不良となったため H.29 5 月 18 日に内科紹介となった。身体所見および諸検査上便秘の原因となりうる明らかな異常を認めなかったが, 生活習慣の聴取を行ったところ定期的な入浴習慣を認めなかった。自宅浴槽にて 38℃~40℃の温度で 15~20 分間の入浴を連日行う事を指導した。徐々に排便回数は増加傾向となり, 受診後 2 か月には排便回数は週 3~4 回/日へ増加を認めた。モサプリド 10 mg/日, 酸化マグネシウム 660 mg/日へ減量後も排便回数の減少は認めないため今後も酸化マグネシウム, モサプリドを減量予定としている。【考察】 高齢者に生じる便秘は加齢などによる消化管機能低下もその一因と考えられる。また, 認知症患者では BPSD の増悪因子となる為, 適切な排便管理を行う事が望ましい。便秘の治療において内服以外には生活習慣の改善などが有用であるが, 生活習慣に関して食事や運動習慣などは一般的に指導されるものの入浴に関して指導が行われることは少ない。本症例では入浴指導により便秘が改善傾向となり, 認知症を有する高齢者の便秘治療において入浴法も含めた生活習慣の指導が有用であると考えられたため報告する

301 アルツハイマー型認知症女性患者の嫉妬妄想にメマンチンが有効であった一例

丸田 純平^{1),2)}, 松田 泰範¹⁾, 内田 健太郎¹⁾, 黒住 日出夫¹⁾, 野木 怜¹⁾, 大友 理¹⁾, 井上 幸紀¹⁾

¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学, ²⁾大阪市立弘済院附属病院認知症疾患医療センター

【はじめに】認知症患者では嫉妬妄想がしばしば問題になる。薬物療法としては抗精神病薬や抑肝散が有効であったとの報告が散見されるが、いまだ確立されていない。今回、アルツハイマー型認知症 (AD) 女性患者が呈した嫉妬妄想に対して、メマンチンが有効であった症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。【症例】75歳女性。X-5年頃から電話の内容を忘れる等のもの忘れがあり、徐々に悪化した。もの忘れを主訴にX-2年に弘済院附属病院を初診しADと診断されドネペジルを内服していた。X年3月に夫とスポーツジムに通い始めたが、受付の女性と夫が不貞関係にあると思うようになった。その後も些細なことで夫の不貞を疑い連日夜間に家を飛び出そうとするためX年3月に同院を受診した。診察時、夜間の激越が特に問題であったため、ドネペジル5mgを中止し、リスペリドンを開始し1mgまで増量したが時々夜間の鎮静が得られるのみで嫉妬妄想は持続していた。同年4月よりメマンチンを開始し20mgまで漸増したところ嫉妬妄想は改善した。X年6月、夫の自己判断でメマンチンを4日間中止したが嫉妬妄想が再燃したため、その後は続けて内服し再び改善している。【考察】AD女性患者における嫉妬妄想に対して随伴する激越に対してはリスペリドンが、妄想にはメマンチンが有効である可能性が示唆された。

303 認知症を疑われ当院物忘れ外来を受診したADHDの症例について

大城 智睦, 村田 昇

医療法人社団宝樹会小豆島病院

当院は人口約3万人高齢化率30%台の地域にある認知症疾患医療センター指定の精神科病院である。近年の認知症疾患への関心の高まりを受け、年間約100例の物忘れ外来受診があり、その中には若年性認知症の方も含まれている。今回初老期の認知症を疑われて当院を受診されADHDとの診断に至った症例を経験した。他県での先行報告と同様に、不注意優勢型でありまた顕在化前に心因を有していた。当院受診者で他に同様の症例がないかを後方視的に検討し若干の考察を加えて報告したい。

302 低フェリチンであった貧血のない鉄欠乏症の高齢者におけるBPSDに対する鉄剤の有用性

奥平 智之, 大賀 健太郎, 根本 安人, 若槻 晶子, 室村 絵里香, 山口 聖子

医療法人山口病院 (川越)

【緒言】アルツハイマー型認知症または軽度認知障害で、貧血はないが血清フェリチン (sFr) 30 ng/ml 以下の高齢者において、フマル酸第一鉄 100 mg/日の補充によりBPSDが軽減する例が散見される。代表的な3例を本人家族の同意を得て匿名性に配慮し考察を加えて報告する。

【症例1】70歳代男性。初診時→4ヶ月後: sFr 30.6 → 72.3 ng/ml, Hb 13.4 → 13.6 g/dl, HDS-R (長谷川式スケール) 26/30 → 26/30, SDS (抑うつ自己評価尺度) 45 → 37点。

【症例2】80歳代女性。初診時→2ヶ月後→3ヶ月後: sFr 24.7 → 69.1 → 92.6 ng/ml, Hb 12.7 → 13.2 → 13.8 g/dl, HDS-R 8 → 8 → 8, SDS 30 → 30 → 25点。

【症例3】70歳代女性。初診時→11ヶ月後→16ヶ月後: sFr 23.4 → 50.8 → 72.3 ng/ml, Hb 13.8 → 13.9 → 13.8 g/dl, HDS-R 26 → 26 → 27, SDS 48 → 33 → 23点。

【結果】HbやHDS-Rに大きな変化はなかったが、sFrの回復と共に、SDSの評価項目では主に焦燥感、抑うつ気分、倦怠感、食欲、睡眠に改善を認めた。

【考察】貧血のない鉄欠乏症に伴うBPSDを見逃さないために、MCVやTIBC、CRP等の鉄代謝関連項目と併せてsFrの測定を行い、炎症の程度を考慮しながら検査結果を解釈するとよいと考えられた。高齢者では慢性炎症のためにsFrが高値を示している例も多く、そのような炎症に伴う「貧血のない鉄欠乏症」には原則として鉄剤は投与しない。

【結語】炎症が併存していない高齢者の低フェリチンの改善が、BPSDの緩和や減薬につながる可能性が示唆された。

304 双極性障害に合併した認知機能障害が後に薬剤性と判明しADLが回復した一例

須佐 由子, 藤田 基

一般財団法人精神医学研究所附属東京武蔵野病院

【症例】57歳女性。当時投与されていた薬剤は抗精神病薬、バルプロ酸、睡眠薬、抗コリン薬であった。経過中、不眠、意欲低下が増悪し、家への帰り道がわからず道に迷うことがあった。また家族が言ったことをすぐに忘れて何度も聞き返すことが出てきた。当時、鬱の影響も考えられ入院治療したが、退院後も記憶力障害が持続し、薬の自己管理もできなかった。当時のMMSEは18点で、計算(100-7)、遅延再生の失点が目立った。また頭部MRI上、びまん性脳萎縮、内側側頭葉の軽度萎縮を認められ、認知症が疑われた。約1年後、不眠、食欲低下を認め再度入院となった際、薬剤が減量された。まず抗精神病薬を減量。抗精神病薬減量で抗コリン薬も減量でき、睡眠薬も漸減中止とした。最終的にバルプロ酸単剤で精神状態もほぼ安定したため退院となった。その後、物忘れの症状は目立たなくなり、日常生活機能も改善した。前回の検査から約8か月後に再検したMMSEは23点とスコアが改善し、一旦は警察と運転免許返納を相談していたが、無事免許更新することができた。【考察】改めて、抗精神病薬や抗コリン薬が認知機能や生活機能に影響を及ぼすことが示唆された。近年、認知症という言葉の普及により、日常の外來でも認知機能低下を疑われる場合に安易に抗認知症薬が投与されてしまうことが増えてきていると感じるが、まずはその時点での処方内容に問題はないか考慮する必要があると考えられる。

305 低マンガン血症認知症患者における淡蒼球マンガン濃度

沖野 基規, 土井 克之, 児玉 悦子, 山本 加奈子
宇部リハビリテーション病院

【目的】第36回日本認知症学会学術集会において「認知症患者の中には、全血中マンガン濃度 (bMn) が低下している人がいて、前頭側頭葉変性症やレビー小体病にその頻度が高く、アルツハイマー病や脳血管性認知症では稀である」と報告した。その機序の解明を目的として、本研究を行った。【方法】対象は2015年4月から2017年3月までの間に、bMnを測定でき、かつ鮮明なMRI画像が得られた認知症患者49名である。原因疾患の内訳はFTLD 8例、LBD 14例、AD 16例、VaD 11例であった。淡蒼球のMn濃度はT1WIにおける淡蒼球の光度を前頭葉の白質の光度で除した値 (淡蒼球指数: GPI) で評価した。【結果】bMnが正常値の人は49人で、GPIの平均値は1.08であった。bMnが低値の人は17人で、GPIの平均値は1.07であった。bMnが低値の割合の高い疾患では、FTLDのGPIは正常値群1.07 (n=4): 低値群1.06 (n=4) であり、DLBのGPIは正常値群1.09 (n=4): 低値群1.07 (n=10) であった。ともに有意差はなかった。【考察】bMnが低値になる機序は(1) Mnの吸収低下、(2) Mnの排出増加、(3) Mnの組織への移行増加が考えられる。脳で最もMnが蓄積しやすい淡蒼球を対象に組織内濃度の評価を行ったが、(3)の可能性はなく、(1)か(2)と考えられ、低マンガン血症患者の脳組織内Mn濃度は上昇しておらず、Mnを投与しても、安全と判断した。

307 認知機能障害を有する患者におけるIADLの評価・解析

下坂 桃代, 木下 彩栄
京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻

【目的】IADLの評価指標として用いられている「Lawtonの尺度」は1969年に開発されたものであり、電化製品の使用頻度が高い現代の生活には即していない面がある。そこで、認知症患者における電化製品の使用能力に特化した調査を実施し、認知機能の低下と電化製品の使用能力との関連を検討する。【方法】外来に通院する認知症患者の付き添いの家族を対象とした「電化製品の使用能力」に関する調査を実施した。MMSEの得点をもとに軽度・中等度～重度認知症群に分類し、MMSEの下位項目と電化製品の使用能力に関する点数において単回帰分析を実施した。【結果】操作の行程が多く複雑な操作を要する電化製品が認知機能の低下と共に使用が困難となる。MMSEの下位項目のうち、時間・場所の見当識や図形模写に関しては、多くの電化製品の使用能力と相関が認められた ($P<0.05$)。数字の認識に関して、アナログ・デジタル表示によって認識しやすさに差がある可能性がある。【考察】時間や場所の見当識障害や空間認知能力、手続きをふんで複数の操作を行う能力が低下することが電化製品の使用能力の低下につながる。更に症例数を増やし、数字の読解能力に関するテストや実際の電化製品を使用した調査を実施していく。電化製品を使用できない不便と不適切な使用による危険の軽減のため、認知症患者にも使いやすい電化製品のインターフェイスに関する検討が必要である。

306 認知症患者の睡眠障害に関して—アクチグラフを用いた研究—

金谷 潔史¹⁾, 泉澤 泉²⁾, 阿部 晋衛¹⁾, 畑中 啓邦¹⁾, 藤井 広子¹⁾, 羽生 春夫³⁾

¹⁾東京医科大学八王子医療センター高齢診療科, ²⁾日本大学薬学部, ³⁾東京医科大学高齢診療科

【目的】認知症患者に睡眠障害の合併が多いとされるが、一人で就寝している場合もあり睡眠動態は不明のことが多い。そこで軽量腕時計型加速度センサー、A・M・I社製アクチグラフの装着によって、認知症患者の睡眠障害の詳細を検討したので報告する。【方法】認知症患者群 (D群): 八王子医療センター通院中で睡眠障害のある認知症患者12例: 男性9, 女性3, アルツハイマー病10例, レビー小体型認知症2例。正常高齢者群 (NC群): 日本大学薬学部ボランティア模擬患者から睡眠障害のない17例: 男性4, 女性13例を対象とした。全例アクチグラフを3日間連続装着して、睡眠効率: (睡眠時間 - 中途覚醒時間) / 睡眠時間 × 100, 中途覚醒回数・時間, 睡眠潜時, および日中仮眠回数を測定して2群間の比較検定を行った。当研究は東京医大八王子医療センター倫理委員会の承認を受けている。【成績】睡眠効率はD群87.96%, NC群92.06%と有意にD群で低かった ($P<0.05$)。睡眠潜時はD群6.1分, NC群6.6分で有意差はなかった。中途覚醒時間は、D群56.7分, NC群14.3分と有意にD群で長かったが ($P<0.05$)、中途覚醒回数はD群で2.5回, NC群2.0回で有意差は得られなかった。日中仮眠回数は、D群で7.9回, NC群2.1回とD群で有意に多かった ($P<0.01$)。【結論】認知症患者の睡眠障害は、入眠障害ではなく、中途覚醒が特徴であった。その結果として睡眠効率が悪くなり、日中の居眠り回数の増加になることが示唆された。

308 DBD スケールと認知機能の関連の検討

石井 美咲, 前田 竜也
一般社団法人巨樹の会新久喜総合病院

【目的】DBDスケールは溝口らによって認知症に伴う行動異常の客観的評価や経過観察の方法として信頼性が高く、介護負担も反映しうる有用な評価法であることが検証されている (1993)。今回は認知症の診断の有無に関わらず行動障害の早期発見、早期対応につなげるため、DBDスケールと認知機能の関連を検討することを本研究の目的とした。【方法】対象は2018年4月に回復期リハビリテーション病棟へ入棟している患者98名のうち、高次脳機能障害、有効な回答が得られなかった者38名を除く60名 (男34名, 女性26名, 平均年齢76.07±14.19歳)とした。行動障害はDBDスケール(28項目)、認知機能はMMSEを用いて評価し、Spearmanの順位相関係数を用いて分析した。有意水準を5%未満とし、解析ソフトJSTAT for Windowsを使用した。【結果】DBDスケールの得点は4.64±7.11、MMSEの得点は19.59±9.06であり、DBDスケールとMMSEとの間に負の相関が認められた ($r=-0.682559$, $P<0.0001$)。【考察】本研究では認知機能面の低下に伴って行動障害が増大することが示唆された。BlackらはBPSDが介護者の介護負担、心理的苦悩、抑うつ状態と有意に関連することを報告しており (2004)、行動障害を早期に発見することができれば介護者の介護負担軽減にもつながると考えられる。認知症の診断の有無だけでなく認知機能の評価を基に、早期から行動障害の評価や症状への対応を行うことが重要であると考えられる。

309 サービスを拒否する認知症患者へのパーソナリティ障害の診断基準を用いた心理学的分析

吉井 康裕

日本鋼管病院神経内科

【背景・目的】認知症患者におけるサービスの導入の拒否は、身体的・精神的な症状の発見の遅れ、認知症の症状進行、セルフネグレクトに至ることがある。拒否傾向は一種の防衛機制と考えられ早期発見と早期介入は重要であるが、その心理学的分析や介入方法について十分に解明されていない。本研究ではパーソナリティ障害の診断基準 (DSM-5) を用いて面接を本人と介護者に行い、各障害の診断基準をみだす症例について調べた。【方法】当院での通院患者でデイサービスの導入を3回以上拒否した患者で、本研究の参加に同意を得た連続25名において面接形式で診断基準を用いて項目の有無を確認した。回避性、依存性、強迫性、妄想性、演技性、自己愛性、シゾイド型のそれぞれのパーソナリティ障害を調べた。【結果】患者背景：平均年齢79.2歳、男女比は女性44%であり、認知症のタイプはアルツハイマー型が10名、脳血管性が13名、その他が2名であった。「診断基準」を満たしたのは強迫性7名、妄想性6名、回避性5名、依存性・自己愛性・シゾイド型が各2名、演技性が1名であった (重複あり)。【考察】拒否行動を示す患者の心理背景として強迫性、妄想性、回避性のパーソナリティ障害を高頻度に認めた。強迫性では価値基準の修正を行い、妄想性の介入では支持的で患者中心のアプローチを行い、回避性では社会的な接触を増やす認知行動療法を行うことが、拒否行動に対する介入に有用な可能性がある。

311 認知症の行動・心理症状 (BPSD) と脳血流の関連

関根 彩^{1,2)}, 中山 顕次郎³⁾, 塚田 恵子⁴⁾, 太田 深秀⁴⁾, 東 晋二⁴⁾, 根本 清貴⁴⁾, 新井 哲明⁴⁾

¹⁾公益財団法人鹿島病院精神科, ²⁾筑波大学附属病院精神神経科, ³⁾筑波大学医学群医学類, ⁴⁾筑波大学医学医療系精神医学

【目的】認知症の行動・心理症状 (BPSD) は医療・介護において関係者の大きな負担となる。しかしながら、BPSDの機序はまだ十分に解明されていない。脳画像は認知症の病態解明に一定の役割を果たしてきているが、BPSDと認知症の画像所見を関連付けた報告も少ない。今回、我々はBPSDの有無と脳の機能低下部位の関連について検討した。

【方法】対象は、2017年3月～2018年2月に筑波大学附属病院精神神経科もの忘れ外来を初回受診し、最終診断が軽度認知障害ないし認知症であった89名 (平均年齢73.9±8.5歳、男：女=41：48) である。対象者に対して、Neuropsychiatric Inventory (NPI) を施行し、BPSD陽性群 (43人) と陰性群 (46人) に分けた。また、Tc-99m ECD 脳血流 SPECT を施行し、SPM12 を用いて解剖学的標準化を行った後、両群の差異を検討した。

【結果】BPSD陽性群は陰性群に比べて、左側坐核を含む領域で有意に血流が低下していた ($P<0.05$, クラスタールベレベル多重比較補正)。

【考察】病理学的検討ではBPSDを呈した神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT) において側坐核にリン酸化タウが蓄積していたことが報告されている。我々の結果と矛盾せず、BPSDに側坐核の機能異常が関与していることが示唆された。

310 介護保険主治医意見書に基づく「認知症困りごと評価尺度 - 質問票」 (BPSD+Q) の開発

藤生 大我, 山口 晴保, 内藤 典子, 滝口 優子

社会福祉法人浴風会認知症介護研究・研修東京センター

【目的】医療介護の現場で無料で使える BPSD の定量的評価尺度の開発を目的とした。介護保険主治医意見書の「周辺症状」項目を中心に、せん妄等を加えた「認知症困りごと評価尺度-質問票」(BPSD+Q) を開発し、信頼性と妥当性を検討した。【方法】本研究は、所属先の倫理委員会の承認を得て、対象者同意のもとで実施した。併存的妥当性、信頼性 (内的整合性) の検討のため、入居施設等の認知症高齢者83名を対象として、BPSD+Q, NPI-Q の評価を求めた。検者内信頼性は、入居施設の認知症高齢者55名、介護職員47名に対して、初回とその2週間後に BPSD+Q, NPI-Q の評価を求めた。併存的妥当性は、BPSD+Q と NPI-Q の Spearman 順位相関係数を用い、内的整合性は、BPSD+Q のクロンバックの α 係数を用いて検討した。検者内信頼性は、ICC (1, 1) を用いて検討した。【結果】BPSD+Q は NPI-Q との間に有意な正の相関があり ($\rho=0.64$, $P<0.01$), 併存的妥当性が認められた。また、クロンバックの α 係数は尺度全体で 0.78 であり、内的整合性が認められた。検者内信頼性は、初回から2週間後評価の間に「状態に大きな変化のなかった」48名を解析対象とし、ICC (1.1) で $\rho=0.68$ の検者内信頼性を認めた。【考察】BPSD+Q は、現場での困りごとの定量的評価尺度であり、BPSD を過活動性と低活動性に分け、さらにせん妄を加えているので医療介護現場で活用が期待される。今後、検者間信頼性を補足検討し、普及を図る。

312 認知症患者における嗅覚障害の研究 (第2報) ~病型タイプから見た考察~

泉澤 恵¹⁾, 金谷 潔史²⁾, 中村 さゆり¹⁾, 畑中 啓邦²⁾, 藤井 広子²⁾, 阿部 晋衛²⁾, 羽生 春夫³⁾

¹⁾日本大学薬学部, ²⁾東京医科大学八王子医療センター高齢診療科, ³⁾東京医科大学高齢診療科

【目的】嗅覚障害はレビー小体型認知症 (DLB) において、早期から見られる支持的特徴の一つとして近年注目されている。本報では認知症患者の病気のタイプによる相違に着目し、その特徴を検討した。【方法】高齢診療科外来を受診し認知症と診断された患者63名のうち、アルツハイマー型認知症 (DAT 群) 39人、DLB 群 10人、脳血管性認知症 (VD 群) 5人、その他の群 (others 群) 9人を被験者とし、簡易型ニオイカードを用い前報同様の試験を実施し、病気のタイプ別嗅覚障害の特徴を考察した (倫理審査承認済) 【結果】ニオイの正答率は、DAT 群 26.9%、DLB 群 24.0%、VD 30.0%、Others 25.6% であり、NP 群 63.4% に比較し有意に低く嗅覚脱失の割合も AD 群と DLB 群において高かった。一方、NP 群ではその割合は極めて低かった。DLB 群では、カレー臭と香辛料臭の総計値が MMSE, ADAS ($r=\pm 0.855$) と有意に高い相関を示した。APOE は DAT 群ではニオイ正答率 ($r=-0.364$) とカレー臭 ($r=-0.391$) に有意に相関した。【考察】認知症患者は認知機能低下と嗅覚障害との間に関連性を認め、病気のタイプによってニオイ臭の識別能の相違も伴った。しかし正常高齢者においても嗅覚低下を伴うため、認知機能低下と有意な関係を認めたニオイカードが認知症早期発見のトリアージカードになる可能性が期待される。

313 HDS-R と MOCA-J を用いた MCI の判別

安藤 研介¹⁾, 中尾 亮介¹⁾, 西谷 拓也¹⁾, 土井 武²⁾,
高木 徹²⁾, 小西池 泰三²⁾, 瀧山 紗衣³⁾, 木田 勝博⁴⁾,
黒崎 貴雅⁴⁾, 橋本 幸太郎⁴⁾, 武久 康⁵⁾

¹⁾岡山赤十字病院リハビリテーション科, ²⁾整形外科,
³⁾医療福祉相談課, ⁴⁾放射線科, ⁵⁾神経内科

【目的】国内では認知症のスクリーニング検査として、広く HDS-R が使用されている。近年、学習効果における高得点化や、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) を判別できないなどの問題点も多く報告されている。当院で手術を施行した大腿骨近位部骨折患者の MCI を調査した。【方法】対象は 2017 年 11 月～2018 年 4 月末までの 6 か月間で、当院で大腿骨近位部骨折と診断され、手術を施行した 81 名とした。70 歳未満であった男性 1 名、女性 2 名を除外した。さらに、HDS-R を実施できなかった男性 5 名、女性 9 名を除外した。平均年齢は 83.9±6.9 歳であった。男性 10 名、女性 52 名の計 62 名であった。患者の担当セラピストが HDS-R を実施し、HDS-R で 20 点以上であった患者に対して、セラピスト 1 名が MOCA-J を追加で実施した。【結果】HDS-R で 20 点 (cut off) 以上は 15 名で、MOCA-J で 26 点 (cut off) 以上は 2 名であった。MCI に分類されるのは 13/15 (87%) であった。HDS-R では cut off 以上であっても、MOCA-J は 14 点と低得点者も存在した。【考察】HDS-R で cut off 以上であっても理解力が乏しい患者も多く存在した。HDS-R と MOCA-J の test battery を行い、dementia 及び MCI を検出するのが重要であった。HDS-R に比べて MOCA-J は難易度が高く時間のかかる検査である。MCI の判別には HDS-R で大きくふるい分けを実施し、MOCA-J で精度を上げて評価を実施することが良いと考える。

315 地域健診における軽度認知障害スクリーニング検査 (続報)

中畑 直子¹⁾, 成田 早希子²⁾, 中村 琢洋²⁾, 清野 祐輔²⁾,
廣畑 美枝²⁾, 瓦林 毅²⁾, 東海林 幹夫²⁾, 中路 重之³⁾

¹⁾弘前大学医学部附属病院医療技術部, ²⁾弘前大学大学院
医学研究科脳神経内科学講座, ³⁾弘前大学大学院医学研究
科社会医学講座

【目的】岩木健康増進プロジェクトは 2005 年に開始され、2014 年度からは認知症を対象に加え、認知症、MCI のスクリーニング検査を継続している。我々は昨年本学会において 2014 年から 2016 年の 3 年度の認知機能スクリーニング検査を報告した。今回は 2017 年度を追加した 4 年間の調査で、MCI 検出の有用性と、過去 3 年間に MCI と診断された例の認知症への移行の有無を検討した。【対象】青森県弘前市岩木地区在住の 2014 年～2017 年に岩木健康増進プロジェクトに参加し認知機能検査を行った 60 歳以上の 1,949 例【方法】一次健診として 1. もの忘れについてのアンケート, 2. MMSE, 3. WMSR の論理記憶 II を実施した。MCI の疑われた被験者には、弘前大学病院神経内科外来で二次健診 (1. 神経診察 2. MMSE 3. CDR 4. MRI 5. 血液検査等) を行い、診断を確定した。【結果】4 年間で 60 歳以上の受診者計 1,949 例をスクリーニングし、一次健診で 191 例 (9.8%) が MCI を疑われた。このうち二次健診を受けた 101 例のうち 61 例 (60.4%) が MCI もしくは認知症 (MCI 56 例, 認知症 5 例) と診断された。過去 3 年間に MCI と診断され、今回再度診断を受けた 25 例のうち認知症へ移行した者は認めなかった。【結論】我々の MCI スクリーニング検査は MCI もしくは認知症を効率的に検出することが可能であり、有用であった。認知症の移行例がいなかった原因として、MCI 診断時の MMSE が、ほとんどが軽症例であったためと考えられた。

314 Cognitive Performance of the User eXperience-Trail Making Test (UX-TMT)

小久保 奈緒美^{1),2),3)}, 齋藤 勇二²⁾, 横井 優磨^{2),3)},
村田 美穂²⁾, 丸尾 和司⁴⁾, 鈴木 健文³⁾, 吉本 定伸⁵⁾,
堀越 勝²⁾

¹⁾湘南慶育病院, ²⁾国立精神・神経医療研究センター, ³⁾山梨大学医学部,
⁴⁾筑波大学医学医療系, ⁵⁾国立東京工業高等専門学校情報工学科

Aim : The aim of this study was to investigate the cognitive performance of the User eXperience-Trail Making Test (UX-TMT) in patients with MCI, dementia and Parkinson's disease in comparison with controls. Methods : A total of 84 individuals aged 27-86 years were divided into three groups ; healthy controls (HC ; n=29) and with Parkinson's disease (PD ; n=28) or MCI and dementia (MCI&D ; n=27). We administered the UX-TMT, MMSE-J, MoCA-J, and PANAS20-J. Results : The MCI&D group showed significantly lower scores in the UX-TMT than the HC group (P<.001). There was no significant difference in the scores of the UX-TMT between the HC and PD groups, with the latter group of patients showing significantly higher negative mood and sleepiness scores (p=.005, and .004, respectively). Correlational analyses indicated that this scale is reliable and valid. A receiver operator characteristic analysis found a cut-off score of 21 for optimal differentiation. Discussion : The UX-TMT successfully distinguished between the MCI&D and HC groups. Larger studies using age- and education-matched sample are required to further test the utility of the UX-TMT in senior populations.

316 オンラインデータベースに登録された認知機能健常者における MCI の危険因子について

小川 雅代¹⁾, 丸尾 和司²⁾, 曾根 大地³⁾, 松田 博史¹⁾,
水澤 英洋¹⁾

¹⁾国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター,
²⁾筑波大学医学医療系, ³⁾UCL Institute of Neurology

【目的】認知症、特にアルツハイマー病 (以下 AD) 対策が急がれているが根治薬の開発には至っていない。臨床試験を効率的に進めるための登録システム整備が必須である。それと同時に、薬の開発が待たれる間予防的介入が必要となり、認知機能低下リスク因子探索も急務となっている。そこで本研究では認知機能健常者の大規模インターネット登録システム (IROOP) の開発を行い、その後、認知機能低下リスク因子を探ることを目的とした。昨年の報告時より、半年ごとに実施できるアンケートと 10 単語記憶検査のデータが蓄積されている。そのため追加されたデータについて報告を行う。

【方法】2016 年 7 月～2018 年 1 月末までに IROOP に登録し、1 回目のアンケートと 10 単語記憶検査を完了した 1,047 名、2 回目 419 名、3 回目 386 名、4 回目 202 名について検討した。IROOP では全てのアンケート回答後に簡易認知機能チェックとして 10 単語記憶検査を電話にて受検できる。結果は認知機能指数 (MPI) として 0～100 の数値で表される。

【結果】MPI に関連している因子は気分、不安、痛み等の有無であった。その後、縦断的に検討した結果、MPI に影響している因子は糖尿病、頭頸部外傷の既往、気分であった。

【考察】糖尿病等の因子は先行研究と同様のことが示されている。MPI スコアに影響を与える因子について今後さらに検討していく。

317 MMSE, MoCA-J を用いて検出した糖尿病患者における早期認知障害 (MCI) の特徴

片岡 政子, 今井 教仁, 紺屋 浩之, 竹田 晃, 西浦 哲雄
市立芦屋病院

【背景】糖尿病患者では認知症発症リスクが高いといわれ、早期認知症の発見と対策が望まれている。【目的】我々は高齢糖尿病患者における軽度認知障害 (MCI) の検出を試み、スクリーニング検査法として MMSE および MoCA-J の併用を施行し、糖尿病患者の MCI の特徴を調べた。【方法】市立芦屋病院に糖尿病の血糖管理目的で入院中の高齢糖尿病患者に対し、言語聴覚士により MMSE, MoCA-J による神経心理検査を施行、認知機能評価を行い、MCI を検出するとともに、下位検査項目を解析した。【結果】高齢糖尿病入院患者には極めて高頻度で MCI を認め、生活・治療管理の不徹底が糖尿病増悪の原因となっていた。MCI の検出に用いた MoCA-J の下位検査項目では遅延再生に加え、復唱課題、語想起課題、抽象概念など前頭前野機能低下がみられた。【考察】糖尿病の治療には適切で規則正しい食生活、服薬のタイミング順守、適切なインスリン注射などセルフケアが不可欠である。目標の企画、計画の立案と実行、結果を判定し、自身の行動を調節する遂行機能に関与すると考えられている前頭前野機能低下により血糖コントロール悪化をきたしやすい。高齢者の糖尿病増悪の一因として MCI が鑑別されるべきと思われる。高齢者患者では、安全な治療のためコントロール目標の再設定と治療法の再検討が必要であると考えられる。

319 軽度 AD 患者の生活行為障害の特徴と AD-ADL 評価表の実用性に関する考察

堀田 牧^{1),7)}, 吉浦 和宏²⁾, 村田 美希³⁾, 田平 隆行⁴⁾, 石川 智久²⁾, 田中 響²⁾, 兼田 桂一郎³⁾, 津野田 尚子⁵⁾, 橋本 衛⁶⁾, 池田 学¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ²⁾熊本大学医学部附属病院神経精神科, ³⁾くまもと青明病院, ⁴⁾鹿児島大学医学部保健学科, ⁵⁾みつぐまち診療所, ⁶⁾熊本大学大学院生命科学部研究部神経精神医学分野, ⁷⁾熊本大学大学院生命科学部研究部医学教育部博士課程

【目的】認知症初期から認知症者の生活行為の障害 (以下、生活行為障害) は表在化しているが、生活行為障害を詳細に評価し、早期にリハビリ介入を見い出せる ADL 評価表は少ない。本研究は、生活行為 14 項目をアルツハイマー病 (AD) に特化して評価する評価表 (以下、AD-ADL 評価表) を作成し、その実用性と効果について検証した。【方法】平成 29 年 7 月~12 月の期間、介護保険未利用の在宅軽度 AD 患者 6 名に、作業療法士が AD-ADL 評価表にて評価を行い、30 分/回・週 2 回・3 ヶ月間のリハビリ介入を行った。MMSE、他 ADL 尺度からも評価を行い、同尺度との整合性、関連性を検証した。(倫理面への配慮) 発表にあたって対象者の同意と熊本大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得ている。【結果】対象の ADL は概ね自立しており、「服薬管理」や「外出」がリハビリ目標となった。リハビリ介入後は、目標となった生活行為障害の改善と MMSE、HADLS において得点上昇が認められた。【考察】AD-ADL 評価表は生活行為の工程に沿って評価を行い、行為の滞った箇所がリハビリ介入点となる構成であるため、「服薬管理」など複雑な工程が多く、高次の認知機能を必要とする行為は、軽度 AD 患者でも初期に障害されることが特徴として示された。また、リハビリ介入点の明確化が適切な実介入に至り、生活行為障害の改善と維持に反映されたと考えられた。

318 高齢者関節リウマチにおける軽度認知障害の検討

前島 悦子¹⁾, 古川 加奈子²⁾, 友金 明香¹⁾, 池島 明子¹⁾, 三島 隆章¹⁾, 浜田 拓¹⁾, 熊崎 敏真¹⁾, 木村 範子¹⁾, 岡村 浩嗣¹⁾

¹⁾大阪体育大学体育学部健康・スポーツマネジメント学科, ²⁾海南医療センター内科

【目的】高齢者関節リウマチ (RA) の増加に伴い、患者の認知機能低下が懸念される。Treat to target (T2T) が RA 治療の標準とされているが、高齢者 RA においては、認知機能の低下が T2T 阻害因子となる可能性がある。本研究では、高齢者 RA において、認知症の前段階と考えられている軽度認知障害を調査するとともに、患者の認知機能に影響を及ぼす要因を検討した。【対象】65 歳以上の RA 患者 28 例 (RA 群) と本学の健康増進プログラムに参加した地域住民 64 例 (コントロール群) を対象とした。各群の年齢の中央値は 71 歳と 70.5 歳、教育歴はともに 12 年であった。【方法】認知機能の評価には日本語版 Montreal cognitive assessment (MoCA-J) を用い、RA 群とコントロール群の認知機能を比較、検討した。さらに、RA 群において認知機能と年齢、罹病期間、DAS28-CRP の関係を検討した。【結果】MCI の有病率は、RA 群では 64.3%、コントロール群では 86% で、RA 群の MCI 有病率はコントロール群に比べて有意に低値であった ($p=0.012$)。注意 ($P<0.01$)、抽象概念 ($P<0.001$) において RA 群とコントロール群に有意な差が認められた。RA 群において、MCI の有無による年齢、罹病期間、疾患活動性に差は認められなかった。年齢、罹病期間、DAS28 (CRP) と total MoCA-J との間に相関は認められなかった。【結語】高齢者 RA の認知機能は地域住民よりも保たれていることが明らかになった。そのメカニズムについては今後検討が必要である。

320 高精度視線検出技術による注視点データ解析に基づいた定量的認知機能評価法の確立

大山 茜¹⁾, 武田 朱公²⁾, 伊藤 祐規²⁾, 中嶋 恒男¹⁾, 鷹見 洋一¹⁾, 竹屋 泰¹⁾, 山本 浩一¹⁾, 杉本 研¹⁾, 樂木 宏実¹⁾, 森下 竜一²⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ²⁾大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学

【目的】認知症患者の急増に伴い、認知機能を短時間で客観的かつ定量的に評価する手法の開発が求められている。本研究では、高精度視線検出技術を利用して被験者の認知機能を定量的に評価する方法を確立し、認知症スクリーニングにおける有用性を検討した。

【方法】軽度認知機能障害患者 ($n=32$, 平均 75.3 歳)、認知症患者 ($n=27$, 平均 76.0 歳)、認知機能健常者 ($n=23$, 平均 58.6 歳) を対象とし、神経心理検査 (MMSE, ADAS, FAB, CDR) による認知機能評価と視線検出装置による認知機能スコアの測定を行った。被験者はモニターに映される 9 セットのタスク映像 (約 2.8 分) を眺め、その間の視線の動きを高精度視線検出装置を用いて記録した。各タスク映像における関心領域内の注視率を基に被験者の認知機能スコアを算出し、神経心理検査の得点との相関を解析した。

【結果】視線検出法によって算出された認知機能スコアは MMSE 等の神経心理検査の得点と高い相関を示した ($R=0.7$, $p<0.001$)。視線検出法による評価は 80 歳以上の高齢者や高度認知症患者 (MMSE 10 点以下) でも安定して施行可能であった。

【考察】今回開発した視線検出技術を利用した認知機能評価法は、短時間かつ簡便・低コストで施行可能であり、認知症のスクリーニング法として有用であると考えられる。また被験者の心理的負担が少なく、検査者による評価を介さないため客観的で再現性の高い認知機能スコアが得られるという利点がある。

321 熊本地震後のMCIスクリーニング血液検査陽性率上昇について

佐藤 正¹⁾, 田中 素美²⁾, 板井 八重子³⁾, 高橋 教朗⁴⁾, 田中 元子⁵⁾, 吉田 陽⁶⁾, 鬼木 健太郎⁷⁾, 納 光弘⁸⁾

¹⁾武蔵ヶ丘病院, ²⁾大津じんないクリニック, ³⁾くすのきクリニック, ⁴⁾むさしヶ丘クリニック, ⁵⁾あけぼのクリニック, ⁶⁾陣内病院, ⁷⁾熊本大学大学院生命科学研究部薬物治療学分野, ⁸⁾今村総合病院

【目的】認知症の予防にはMCIやプレクリニカル期での介入が重要であり、血液バイオマーカー(ApoA1, TTR, C3)を使ったスクリーニング検査法が(株)MCBIによって開始されている。血中の3つの蛋白質を測定し、リスクをA(健常)からD(high risk)の4段階で判定、CとDを陽性としている。平成28年4月に発生した熊本地震は2度の震度7の強い地震と長期間の余震活動が特徴であり、多くの被害と持続する強いストレスを発生させた。地震発生後18ヶ月までの当院の検査結果を解析した。【方法】平成27年10月より24ヶ月間に行った全111件の判定結果、年齢、性別、HDS-R、MMSE、被災地区を調べた。判定結果の推移を比較するため、期間を6ヶ月毎に、地震前及び地震後(1期~3期)の4期とした。【結果】地震前は33件で、地震後の78件は全て地震の被災者であった。平均年齢75.9±9.4歳、HDS-R 23.90±4.53、MMSEは地震後の群で実施し26.23±3.13であった。全ての群において優位差はなかった。地震後の陽性率を全国(42.6%)と比較した。陽性率は1期83.3%、2期80.0%、3期50.0%で、フィッシャーの正確確率検定、ボンフェローニ法による補正を行い、1期(P<0.001)及び2期(P<0.001)において有意な上昇を認めた。【考察】陽性率は地震後の約1年間で有意に上昇していた。災害発生時のMCIリスク上昇の把握に血液バイオマーカー検査の有用性が示唆される。

323 MMSEの遅延再生と海馬傍回萎縮の関係について

奥野 太寿生^{1),2)}, 山中 麻未¹⁾, 濱 大輔¹⁾, 小寺 久美絵¹⁾, 入谷 敦^{1),2)}, 森本 茂人¹⁾

¹⁾金沢医科大学病院認知症センター, ²⁾金沢医科大学高齢医学科

【目的】海馬傍回の萎縮はエピソード記憶の障害と密接に関係しており、神経心理検査との相関を検討した研究も多数存在する。今回の研究ではどの程度の再生障害が海馬傍回の萎縮と関連しているかを検討した。

【方法】解析対象は金沢医科大学病院、認知症センターに新規で来院された215名の内、MMSE検査、頭部MRI検査を行った101名とした。再生障害はMMSEの下位項目である遅延再生を使用した。海馬傍回の萎縮はVoxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimers Disease (VSRAD) Ver.2.0を使用し定量化したVOI内萎縮度を使用した。連続数値はMann Whitney U検定を用いSPSS version22で解析を行った。

【結果】解析対象101名の内、遅延再生の項目3点中3点が23名、2点が19名、1点が26名、0点が33名だった。Mann Whitney U検定の結果、遅延再生3点と2点の間でVOI内萎縮度とVOI内萎縮率が有意に関与していることが明らかになった。遅延再生2点と1点、1点と0点では有意差はなかった。

【考察】本研究では遅延再生が満点でない場合、すでに海馬傍回の萎縮が進んでいる可能性があることを示した。

322 もの忘れ外来患者における注意機能検査(新ストルーブ検査)の指標と脳萎縮との関連

渡辺 めぐみ¹⁾, 鯨岡 裕司²⁾

¹⁾茨城県立中央病院看護局, ²⁾茨城県立中央病院脳神経外科

【目的】本研究では、もの忘れ外来患者の脳萎縮レベルと新ストルーブ検査の二つの指標(ストルーブ干渉率(ST)、逆ストルーブ干渉率(RST))との関連を検討した。ST、RSTは、妨害刺激(色名单語か色)を抑制しながら課題を遂行する(色-文字照合か文字-色照合)注意制御の困難さを示す。健常者対象の先行研究では、STは前頭前野背外側部(DLPFC)、楔前部(PCU)、RSTは前部帯状回内側部(meACC)が関連部位とされている。【方法】1)検査対象:もの忘れ外来を受診した患者33名(平均年齢78.52±5.51、男15名、女18名)。2)検査手順:問診後、他の認知機能検査と共に新ストルーブ検査を実施した。STとRSTは、健常者の平均値±標準偏差を基準に、“悪い”、“普通”、“良い”の三段階で評価した。脳萎縮レベルは、VSRADの脳表示を用いて、“萎縮なし”、“ややあり”、“強くあり”の三段階に評価した。【結果】関連部位に萎縮があつて、干渉率が“悪い”か、関連部位に萎縮がなく、干渉率が“良い”か“普通”の評価の場合は“対応あり”とし、それ以外は“対応なし”とした。全検査対象者に対する“対応あり”の比率は、RSTとmeACCは66.7%、STとPCUは66.7%、STとDLPFCでは36.4%だった。【考察】新ストルーブ検査の指標がmeACC、PCUの萎縮と関連があることが示唆された。VSRADで関連部位に萎縮が認められた場合、新ストルーブ検査等で注意制御機能を精査する必要があると考えられる。

324 安静時機能的MRI検査の使用経験 =default mode networkの検討=

松原 一郎¹⁾, 伊賀瀬 圭二¹⁾, 木村 菜里¹⁾, 久門 良明¹⁾, 大西 丘倫¹⁾, 貞本 和彦¹⁾, 篠塚 史至²⁾

¹⁾医療法人和昌会貞本病院脳神経外科, ²⁾和昌会貞本病院放射線部

【はじめに】デフォルトモードネットワーク(default mode network: DMN)は、安静時に同調して上昇する神経活動ネットワークで、安静時機能的MRI(resting-stage functional MRI: rsfMRI)で測定される。DMNは、楔前部/後部帯状回、内側前頭前野、外側側頭葉、頭頂葉連合野、側頭葉内側部および海馬/海馬傍回などで構成され、認知機能に関与していると言われている。【目的】当院では認知症が疑われる症例に於いて、通常のMRIに加え、VSRAD、脳血流SPECT、症例に応じてDaTscanまたはMIBG心筋シンチを行っている。今回、我々はそれらに加え、rsfMRIを施行し、DMNを検討したので報告する。【対象】臨床症状と従来の画像で診断したアルツハイマー型認知症(AD)18例、軽度認知機能障害(MCI)11例、レビー小体型認知症(DLB)6例及び正常例19例を対象とした。【方法】3T MRI(GE DISCOVERY MR750w)を用いrsfMRIを施行した。後部帯状回に同調して活動する部位を標準化脳上で描出させ比較した。更に後部帯状回と内側前頭前野並びに側頭葉内側での機能的結合度(FC)を検討した。【結果】(1)正常症例ではDMNの再現性を確認できた。(2)ADだけでなくMCIでも明らかにネットワークの構築が崩れており、FCも低下していた。(3)DLBではネットワークは比較的維持されていた。【結論】rsfMRIを用いたDMN評価は、早期認知症の診断に有用な手段に成り得ると考えた。

325 血清 NMR データを用いた新たなアルツハイマー病診断法の開発

山崎 峰雄^{1),2)}, 葛谷 聡³⁾, 平川 慶子⁴⁾, 金涌 佳雅⁵⁾, 小池 薫⁶⁾

¹⁾日本医科大学千葉北総病院神経内科, ²⁾日本医科大学付属病院神経内科, ³⁾京都大学医学部附属病院神経内科, ⁴⁾日本医科大学磁気共鳴分析室, ⁵⁾日本医科大学法医学, ⁶⁾京都大学医学部初期診療・救急医学分野

患者血清を用いて、我々が独自に開発した核磁気共鳴 (NMR) 計測とデータ解析を行うことにより、アルツハイマー病 (AD) 患者と、認知正常例および軽度認知障害 (MCI) 例との識別が可能か否かを検討し、将来的には、これまでに無い「AD の早期診断法」の開発を目指す。

【目的】AD 患者と非 AD 患者の血清を用いて識別できるかを検討する。

【方法】日本医大付属病院 (日医), 日本医大千葉北総病院 (北総) および京都大学医学部附属病院 (京都) にて、倫理委員会での承認のもと、もの忘れ外来を受診した AD 患者と非 AD 患者の血清を中心に採取した。平成 25 年-27 年度 110 症例 (日医 36, 北総 28, 京都 46), 平成 28 年度 112 症例 (北総 92, 京都 20) の血清採取を行い、血液生化学データ、頭部 MRI および SPECT 画像所見、病期診断、臨床経過などから作成したデータベースを作成した。これを基に AD 以外の疾患合併の可能性を極力除外した症例 131 例 (日医 36, 北総 76, 京都 19) を選択し、プロトン NMR 計測を行い、解析を行った。

【結果】スコアプロット上で、AD 患者、軽度認知障害例および認知機能正常例はクラスター化し、3 者の識別が可能であることを示す結果を得ることができた。

【結論】本法は AD 診断のサロゲートマーカーとなる可能性がある。

327 MCI の早期診断補助のための後期高齢者用 ECD-SPECT データベース作成とその有用性の検討

三ツ間 小百合¹⁾, 松井 敏史²⁾, 山田 如子³⁾, 小林 義雄³⁾, 長谷川 浩³⁾, 神崎 恒一³⁾

¹⁾医療法人社団大和会平成扇病院, ²⁾医療法人社団大和会大内病院, ³⁾杏林大学高齢医学

【目的】後期高齢者では加齢による脳萎縮や脳血管障害の合併で、認知症早期診断における脳血流検査の補助診断能が低下する。今回自施設 ECD-SPECT 検査参照用正常高齢者データベース (NDB) を作成し、SPM8 による画像解析で AD/MCI の診断有用性を検討した。

【方法】杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター初診外来を 2005 年 4 月から 2014 年 3 月に受診した患者 5,566 名のうち、認知機能・日常生活動作が年齢相応な 231 名を a) MMSE 24 点以上かつ見当識 9/10 点以上、遅延再生満点 (3/3 点), b) Barthel Index 95 点以上, c) Lawton IADL 満点, d) GDS 4 点以下の基準で選定。MRI, SPECT 所見に異常がない 31 名を NDB 群とし、MRI で海馬萎縮がある Prodromal AD 群 (脳血管病変がなく、VSRAD 関心領域萎縮 30% 以上) と、脳血管障害がある Prodromal VD 群 (多発性ラクナ梗塞あるいは深部白質病変 PVH/DWMH 2 度以上かつ海馬萎縮がない) に分類した。SPECT 画像は SPM8 で標準化処理の後、1) NDB 群対 Prodromal 各群の群間比較、2) MCI の個別 4 症例と NDB 群の 1 対群比較を、年齢と性別を共変量に ANCOVA 解析を行い、 $P < 0.03$ の t 値を標準脳画像に投影した。

【結果】1) 群間比較は、Prodromal AD 群で後部帯状回、楔前部、角回の血流低下を、Prodromal VD 群で両側放線冠領域、基底核の血流低下を検出した。2) 1 対群比較は、eZIS と比較しても明瞭な後部帯状回の血流低下を検出した。

【結論】自施設の NDB は、後期高齢者の認知症早期鑑別診断に有用である。

326 心理検査と脳画像データによる AD と DLB の鑑別の研究

山口 裕美子¹⁾, 合馬 慎二¹⁾, 野々熊 真也²⁾, 長町 茂樹²⁾, 坪井 義夫¹⁾

¹⁾福岡大学医学部神経内科学教室, ²⁾福岡大学医学部放射線医学教室

【目的】AD と DLB の鑑別において、MMSE 下位項目から算出される Ala Score (以下 AlaS), SPECT の eZIS で算出される CIScore (以下 CIS) について相関分析による検討を行った。【方法】2011~18 年 4 月に当院神経内科、物忘れ外来を受診した患者で MMSE, SPECT を実施した 74 名 (AD 42 名, DLB 32 名) について (1) 79 歳以下群, 80 歳以上群に分けて相関分析を行った。(2) 年齢群に加え、疾患別群に分けて相関分析を行った。【結果】(1) 79 歳以下 37 名での AlaS と CIS の相関分析では正の相関が見られた。「Ala Score は 5 点未満 (Ala TA et al, 2002), CIScore は 0.281 未満が DLB の可能性がある (Imabayashi E, et al, 2017)」とされており、今回の散布図ではその範囲内に多くの DLB 患者が含まれていた。80 歳以上 37 名では相関が見られなかった。MMSE 下位項目と CIS との相関は、79 歳以下は時間との間に負の相関、計算との間に正の相関、80 歳以上は時間、遅延再生との間に負の相関が見られた。(2) 年齢 + 疾患別群での CIS との相関は、79 歳以下 AD 群は AlaS との間に正の相関、79 歳以下 DLB 群は時間との間に負の相関、80 歳以上 AD 群は遅延再生との間に負の相関が見られた。【考察】AlaS と CIS は DLB の鑑別を目的とするものであり、今回の結果から 2 つの数値には 79 歳以下群で相関が見られた。また時間、計算、遅延再生と CIS との相関は AD と DLB の疾患、年齢の特徴と合致していた。Ala Score と CIScore を共に検討することによって疾患鑑別の一助となる。

328 レビー小体型認知症の診断基準を満たすが、高齢てんかんだった 1 例

高澤 隆紀, 池田 憲, 岩崎 泰雄

東邦大学医療センター大森病院神経内科

症例は 74 歳女性。初診当初、明らかなパーキンソン症状は認めなかったが、幻覚や夜間徘徊、奇声をあげることがほぼ毎日見られた。レビー小体型認知症の診断基準に合致していたが、念のため脳波を施行したところ、高齢てんかと診断。抗けいれん薬; LEV を開始したところ、症状はほぼ消失した。

329 認知症，特発性正常圧水頭症を疑われ診断に苦慮したてんかん発作の一例

安田 守孝^{1),2)}，松川 雅則¹⁾

¹⁾社会医療法人協和会北大阪病院脳神経外科，²⁾社会医療法人協和会加納総合病院脳神経外科

【背景】認知症と診断された患者の中にはてんかん発作の患者が紛れていることの可能性は、以前から指摘されている。われわれは、画像上、特発性正常圧水頭症を強く疑いながら、複雑部分発作と診断し、良好な経過をたどった症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。【症例】68歳，男性。【既往歴と患者背景】高血圧症のため降圧剤を服用中，その他大きな疾患はない。夫婦で料理屋を営みながら，生計を立てている。アルコール2から5合/日，喫煙（なし）【主訴】同じことを何度も聞く【現病歴】話が噛み合わなくなったり，人の名前や日時がわからなくなる。頭がボーとして混乱していることが度々ある。同じことをなんども聞きなおす。2年前に，頭部外傷の際にたまたま撮ったCTで水頭症を指摘され，手術を勧められたので，セカンドオピニオンで当院受診となった。MMSE 27/30 HDS-R 28/30，歩行障害，尿失禁なし。髄液排除試験の前後で歩行状態などの変化なし。このまま経過観察で1年ほど経過したある日，妻が本人の自動症とそれに続くpost epileptic confusionを目撃し，これが決め手となって，脳波検査で，複雑部分発作と診断し，抗てんかん剤レベチラセタムを投与後，発作はなく良好な経過をたどった。【考察，結論】認知症を疑った症例でも，背後に複雑部分発作が隠れている可能性を考慮し，病状を丁寧に聴取することがいかに大切であるかを学んだ一例である。

331 急性発症の失語症を呈し，症状軽減に数ヶ月間を要した非痙攣性てんかん重積の2例

喜多 也寸志，吉田 幸司，寺澤 英夫，清水 洋孝，上原 敏志

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科

【症例】49歳女性，74歳男性【病歴】[症例1]失語・右片麻痺で第1病日入院 [症例2]痙攣2回後，全失語・右片麻痺で第1病日入院【神経学的所見】2例とも非流暢性重度失語症・右不全片麻痺【検査所見】症例1は橋本病関連抗体弱陽性，その他の自己抗体(-)，症例2は甲状腺関連及び自己抗体(-)【髄液】2例とも一般正常でウイルスPCR(-)，症例1でIL-6軽度上昇【頭部MRI】2症例ともDWI>FLAIR画像で左大脳皮質に広範な高信号域，症例2はASL画像で病変部位取り込み亢進【頭頸部MRA】脳主幹動脈狭窄や過灌流(-)【脳波】症例1は基礎波θ波で左側優位中心・後頭部で鋭波散発，症例2は基礎波α波で左半球に周期性放電【経過】[症例1]全身痙攣・複雑部分発作数回ありカルバマゼピン200mg/日開始し1ヶ月後転院。同剤400mg/日に増量。2か月後，失語症軽減，レベチラセタム1,500mg/日追加し3ヶ月後自宅退院。頭部MRIは正常化，脳波異常軽減。[症例2]レベチラセタム1,000mg・クロバザム5mg/日開始，右不全片麻痺軽減，失語症も軽度軽減し頭部MRIの高信号域縮小もせん妄強く1.5ヶ月後転院，4ヶ月後全身状態悪化し死亡【結論】失語症を主とする高次脳機能障害が数ヶ月持続し，頭部MRIで広範囲の異常高信号を伴う非痙攣性てんかん重積の2例であり，脳炎・脳症や認知症との鑑別が重要であり考察を加え報告する。

330 抗てんかん薬投与後に重複記憶錯誤が改善した軽度認知障害の一例

塩崎 一昌^{1),2)}，梶原 智^{1),3)}

¹⁾横浜市総合保健医療センター精神科，²⁾横浜市立大学医学部精神医学，³⁾かじはらメンタルクリニック

始めに：器質的疾患でみられる人物誤認症状を含む重複記憶錯誤は，脳の機能障害に関連した症状と考えられる。我々は，軽度認知機能障害に，重複記憶錯誤と脳波上のでんかん性放電を伴い，抗てんかん薬投与後に重複記憶錯誤が改善した症例について，若干の考察を加えて報告する。症例：受診時68歳の男性，X年1月に仕事を辞め，同3月に当施設の認知症外来を受診した。半年前から物の置き忘れが顕著で，妻の呼びかけに短時間反応しないことがあるとのこと。記憶障害と共に，「旧姓の妻の他，妻が何人か居る」と訴え，初診の診察の間その主張は不変だった。MMSEは26点（遅延再生項目1点），立方体や時計描画試験からは強い視覚構成機能障害あり。脳波では，基礎律動8-9c/sで徐波の混入多く，覚醒時で右前側頭部に棘波が散見された。MRIでは，小脳・大脳の多発微細陳旧性血腫，左側頭葉外側と右前頭葉白質に陳旧性小梗塞，高位円蓋部の脳溝狭小化あり。^{99m}Tc-ECD SPECTでは右前頭葉に強い血流低下部位。考察：AD，マイクロアングリオパシー，側頭葉てんかん，正常圧水頭症等の複合した病態が推測され，水頭症は脳外科で経過観察となり，次に治療反応性が見込める抗てんかん薬を開始した。服薬後，妻は思考が明晰になったと評価し，重複記憶錯誤の訴えは消失した。右前側頭葉を焦点とするてんかん発作が，人物の重複記憶錯誤に関連していた可能性がある。

332 入院を要した高齢者てんかんに関する検討—認知症との関連について—

川崎 照晃^{1),2)}，渡邊 裕子²⁾，仲嶋 勝喜²⁾，白樫 義弘¹⁾，八木 秀雄²⁾，秋口 一郎^{1),2)}

¹⁾京都認知症総合センター，²⁾康生会武田病院神経脳血管センター

【目的】近年，高齢発症てんかんの発作型，症状と認知症との鑑別が注目されている。高齢者てんかんでは部分発作が多いとされるが，二次性全般化，非けいれんてんかん重積状態（NCSE）などで救急搬送されることも少なくない。今回，けいれん，意識減損やてんかん発作で入院した高齢者について，認知症との関連を調査した。【対象および方法】てんかん発作疑いで神経内科に入院した65歳以上の患者60例について，年齢，性別，発作型，回数，原因と認知症の有無などについて検討した。病型区分と診断はILAEの分類に準拠した。【結果】平均年齢は80.7歳（60代：6例，70代：19例，80代：25例，90代：10例），男性27名，女性33名，初発33例，再発27例であった。発作病型は，全般発作36.7%，複雑部分発作21.7%，単純部分発作5%，てんかん重積状態20%，NCSE5%であった。原因は脳血管障害に起因するものが30%，併存を含め50%に認知症を認め，そのうちアルツハイマー型認知症（AD）は73.3%，AD+血管性認知症が10%，その他16.7%であった。【考察】高齢化とともに認知症の有病率も増加し，脳血管障害のみならず，ADに伴うてんかんも多く見られた。二次性全般発作，NCSEが入院に繋がることも考えられるが，高齢者では軽微な発作と認知症の鑑別が困難なことや重積状態が予後に影響することも多いため，適切な初期対応が必要と考えられる。

333 高齢者てんかんの3テスラMRIによるアルツハイマー病と生活習慣病のリスク検討

松井 豊, 松井 育子

まつい栄養&認知症クリニック

【目的】 てんかんは認知症から除外すべき別疾患とされるが、高齢者てんかんは原因とされる血管性病変を伴う複合的な病態はアルツハイマー病と共通点も多い。高齢者てんかん患者に対して3テスラMRIを用いて焦点検索ではなく微小脳内出血MBsと微小脳梗塞MCIsを測定しアルツハイマー病との関連を検討した。【方法】 高齢者てんかん20人に頭部3テスラMRI撮影(MAGNETOM Skyraシーメンス社)を実施した。認知症の病型診断、MRI画像、脳血流シンチ、脳波の検査所見、てんかんの病態を検討した。【結果】 1MBs 15例、MCIs 5例がSWI磁化率強調法とT1・T2強調像・FLAIRで検出可能。2MBs 15例は初診時拡張期血圧異常高値、3MBsは深部・テント下(脳幹および小脳)、皮質・皮質下に分類でき、2の15例は小脳に観察された。4淡蒼球内陰影とflow void鑑別は困難例があった。【考察】 超高磁場MRIで描出された微小脳血管病変はアミロイド沈着と正相関とされ、健忘を来した高齢者てんかん患者に観察されアルツハイマー病理のリスクが示唆された。高齢者てんかんがアルツハイマー病と共通のプレイルを基盤とする血管性病変が関連する複合的な病態である点に注目し「治療可能な認知症Treatable dementia」として「除外ではなく、認知症のリスクをpredictすることが推察された。

335 ジアゼパム長期内服により認知機能低下を来した一例

大坂 美鈴, 丹羽 潤

市立函館病院脳神経外科

【背景】 認知機能低下に薬剤が関与している可能性は2-12%程度と推定されている。今回、長期投与されていたジアゼパムによって認知機能低下をきたし中止にて症状改善を認めた症例を経験したので報告する。【症例】 80歳の男性 X-15年より狭心症 心室性期外収縮にて近医に通院していた。X-3年前に車のギアを間違えて事故を起こしX-2年前通院先の病院に車を置き忘れ徒歩で帰ってきてしまうこともあった。X-1年8月頃から物忘れがひどくなり、次第に昼夜逆転、無関心、物事に固執するようになり、来院された。MRI検査にて陳旧性脳梗塞以外の新規病変はなく、VSRADにて海馬萎縮はなくIMP-SPECTにて軽度の後部帯状回血流低下所見を認めた。MMSE 12と低下があるも、遅延再生および構成障害はなく、実行機能、注意機能、物品呼称と言語理解の障害、固執があり薬剤による認知機能低下を疑った。X年3月16日にジアゼパムを中止したところ、MMSE 24と改善を認め、昼夜逆転、固執、易怒性、言語理解障害の改善とともに趣味のギターを始めるようになり現在は問題なく過ごされている。【結論】 ベンゾジアゼピン系薬剤の長期服用による認知機能障害として空間認知障害や言語性記憶および注意力障害が報告されている。薬剤中止後、記憶障害よりむしろ固執や無関心、言語理解・物品呼称障害が改善した。薬剤性認知機能障害を考慮する上で重要と考え報告する。

334 硬膜動静脈瘻により、急激な認知機能障害とパーキンソニズムを呈した67歳男性の一例

日熊 麻耶¹⁾, 久保寺 孝行²⁾, 藤田 聡³⁾, 岩淵 聡³⁾, 日野 太郎¹⁾, 斉藤 和幸²⁾, 和田 義明^{1),2)}

¹⁾日産厚生会玉川病院リハビリテーション科, ²⁾日産厚生会玉川病院脳神経内科, ³⁾東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科

症例は67歳の男性。X年9月中旬から気力の低下が目立つ、車の運転が下手になる、インスリン注射を自分でできないなどの症状があり、転倒もするようになったため、10月初めに当院脳神経内科を受診した。受診時は見当識障害を認める程度だったが、約10日後には長谷川式スケール17点となり、動作緩慢で歩行が不安定であった。頭部MRIで左側頭葉～後頭葉、深部白質などに拡散強調画像、T2強調画像で高信号病変を認めたため入院となった。脳炎も疑い精査を行ったが髄液・脳波では顕著な所見認めず、脳幹部などに拡張蛇行した血管が目立つことから硬膜動静脈瘻を疑った。入院2日後にかけて傾眠状態となり、他院脳神経外科に転院、脳血管造影において後頭動脈を主な栄養血管とした横静脈洞、静脈洞交差へのシャントを認めた。塞栓術を行い、画像上は脳実質の高信号変化は徐々に改善し、意識レベルも改善傾向となった。治療中に生じた脳梗塞による失語症、失行などが残存したため当院で約4ヶ月間のリハビリテーションを継続し、自宅退院された。横・S状静脈洞部の硬膜動静脈瘻は多くは頭痛、耳鳴のほか脳出血、静脈性梗塞などで発症するが、認知機能障害やパーキンソン様症状を伴う症例の報告もみられるため、認知症性疾患の鑑別の際には注意する必要がある。

336 筋強直性ジストロフィー1型における脳体積減少と脳血流の相関についての検討

武久 康¹⁾, 鶴川 春佳²⁾, 河崎 さおり²⁾, 西本 めぐみ²⁾, 木田 勝博³⁾, 都能 和俊³⁾, 梶谷 努³⁾, 林 英博³⁾, 川口 洋子¹⁾

¹⁾岡山赤十字病院神経内科, ²⁾岡山赤十字病院リハビリテーション科, ³⁾岡山赤十字病院放射線科

【目的】 筋強直性ジストロフィー1型(DM1)は第19番染色体に位置するDMPK遺伝子の3'非翻訳領域にあるCTG塩基繰り返し配列の異常延長により、選択的スプライシング制御因子を障害するため、骨格筋のみならず、心筋、平滑筋や脳、眼、内分泌器官、性腺等全身の臓器を侵す疾患で、DM1の中樞神経では、Tauやアミロイド前駆体蛋白等の認知症関連遺伝子のスプライシング異常が報告され、認知症や注意障害、遂行機能障害を認めるとされている。今回脳体積減少と脳血流シンチグラフィの血流低下との相関を検討した。【方法・対象】 当科外来にて、DMPK遺伝子にてCTGリピートの異常延長を確認し、DM1と診断した患者7名(男性3名、女性4名(平均年齢44.4±5.3歳))を3Tの脳MRIを使用し、Voxel-based morphometry(VBM)法を用いて脳体積を測定し、健常対照者7名とstatistical parametric mapping(SPM)で解析を行い、ECD脳血流シンチグラフィとの相関について検討をおこなった。【結果】 脳MRIでは脳室の拡大、前頭葉および側頭葉に脳萎縮、島側頭葉前方の白質病変を認め、VBMによるSPM解析では、脳血流シンチグラフィで血流低下を認める前頭前野および側頭葉の部位が萎縮しており相関を認めた(P<0.05)。【結論】 筋強直性ジストロフィー1型において脳MRを使用したVBMによるSPM解析にて、前頭前野および側頭葉の部位の脳体積減少を認め、脳血流低下と相関すると考えられた。

337 慢性硬膜下血腫に対する漢方薬の有効性；再発と予後に関する検証

山本 修三^{1),2),3)}, 武藤 達士^{2),3)}, 鶴谷 尚信¹⁾, 渡部 憲明¹⁾, 米谷 元祐¹⁾, 荒井 啓行³⁾, 瀧 靖之^{2),3)}, 安井 信之¹⁾

¹⁾仙台東脳神経外科病院, ²⁾東北大学加齢医学研究所機能画像研究分野, ³⁾東北大学加齢老年病科

【背景と目的】高齢者の慢性硬膜下血腫（CSDH）は、頭痛や麻痺のみならず様々な認知機能低下を来す疾患として知られ、その治療は外科治療が一般的である。近年、漢方薬のCSDH術後患者に対する再発予防効果に関する報告が散見されるが、手術例・経過観察例を合わせて評価した研究は皆無に近い。今回我々は、CSDHの症例に対して、漢方薬の再発と機能予後に関する検証を行った。【方法】2016年1月から2017年9月に当院にてCSDHと診断された100症例（平均年齢79歳；女性41・男性59）を対象とした。漢方薬（当院では五苓散、柴苓湯を併用）の有無と種類を基に、頭部CT画像、覚醒度（JCS）、機能予後（mRS）につき後ろ向きに評価した。CTでは、1）血腫が消失・減少した場合有効、2）増加・不変だが追加治療を行った場合無効と判定した。【結果】約7割のCSDHで漢方薬が使用されており、手術・経過観察ともに約7割が有効と判定された。手術無効例のうち約2/3で漢方薬を併用し再手術を回避出来た。経過観察例の半数は血腫消退が得られた。漢方薬の使用は、非使用例と比べて手術・経過観察でmRSに有意な改善が見られた。他の評価項目では有意差は検出出来なかった。【考察】五苓散、柴苓湯の併用は血腫の再増大を抑制し、神経機能の予後の向上に寄与する可能性が示唆された。今後は、併存する認知症や薬剤の選定を含めた検証が課題と考えられる。

339 糖尿病性認知症と Alzheimer 病における筋力・筋質の比較検討

都河 明人, 竹野下 尚仁, 小川 裕介, 金子 義嗣, 畑中 啓邦, 深澤 雷太, 羽生 春夫

東京医科大学高齢総合医学分野

【背景と目的】糖代謝異常による糖尿病性認知症（DrD）は、臨床的、病態的に Alzheimer 病（AD）や脳血管性認知症（Vad）とは異なる。我々は DrD 症例における骨格筋力、筋質、筋量について検討した。【方法】対象は 2 型糖尿病のない Probable AD：106 名（AD [-DM] 群）、2 型糖尿病を合併する Probable AD：74 名（AD [+DM] 群）、そして糖尿病性認知症と診断された患者 36 名（DrD 群）。骨格筋力の評価として握力、膝伸展力、歩行速度を評価し、筋量、筋質（骨格筋力と筋量の比）も評価した。【結果】DrD では、男女共に AD [-DM] 群・AD [+DM] 群と比較し、握力、上腕筋質の有意な減少を示した。DrD の女性は、AD [-DM] 群と比較し、下肢の筋質で有意な減少を示した。DrD の男女共に AD [-DM] 群と比較して、歩行速度で有意な低下を示した。しかしながら、群間比較では筋量やサルコペニアの有病率において、有意な差は認められなかった。【結論】DrD では、骨格筋力や筋質、歩行速度の減少は認められたが、筋量の減少は認められなかった。DrD は筋力と筋質の低下を特徴とするが、筋量の低下（サルコペニア）はなく、筋力の低下（ダイナペニア）が関連していると考えられた。

338 Wernicke 脳症急性期における 99mTc-ECD 脳血流 SPECT 所見の検討

麻生 泰弘, 安部 芳武, 木村 成志, 佐々木 雄基, 堀 大滋, 渡部 優子, 石橋 正人, 藪内 健一, 軸丸 美香, 松原 悦朗

大分大学医学部神経内科学講座

【目的】Korsakoff 症候群患者に対する PET や脳血流 SPECT を用いた検討の報告がある一方で、Wernicke 脳症患者についての検討は少ない。本研究では Wernicke 脳症急性期の患者における局所脳血流の変化を検討した。【方法】2007 年から 2016 年に当科へ入院した 5 人の Wernicke 脳症患者（男性 2 名、女性 3 名、43 歳-67 歳）に対して撮影した 99mTc-ECD 脳血流 SPECT 画像を用いて、その局所脳血流を SPM8 で解析した。【結果】SPM8 解析の結果、Wernicke 脳症患者ではコントロール群と比較して両側前帯状回と左下前頭回の脳血流が低下していた。【考察】Korsakoff 症候群患者の脳血流と脳代謝を評価した既報では、両側の前頭側頭葉と左視床に局所的な脳血流低下、局所酸素摂取率の低下が見られていた。本検討において Wernicke 脳症急性期の患者で観察された脳血流低下部位は、既報の Korsakoff 症候群患者で認められた PET の所見に類似していた。Wernicke 脳症急性期の患者における脳血流低下が主に辺縁系で観察されたことは、前頭葉-視床の神経回路網または Papez の回路の変性による二次的な変化である可能性があると考えた。

340 離島における認知症支援体制；三宅村での支援体制づくりのあゆみ

今村 陽子¹⁾, 宮前 史子²⁾, 扇澤 史子¹⁾, 畠山 啓^{1),2)}, 齋藤 久美子¹⁾, 古田 光¹⁾, 栗田 圭一³⁾

¹⁾東京都健康長寿医療センター, ²⁾東京都健康長寿医療センター認知症支援推進センター, ³⁾東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と精神保健研究チーム

【目的】離島では過疎、高齢化が進展しており、認知症支援において活用できる資源は制限を受ける。そのため認知症高齢者の生活を支えることは困難となりやすく、本土への移住を余儀なくされることも少なくない。三宅村でも認知症高齢者が住み馴れた地域で暮らすための支援体制の構築が課題であった。本研究では、三宅村の認知症支援体制づくりの 4 年間のあゆみを報告する。【方法】平成 26 年から平成 29 年に年 1 回、計 4 回三宅村に専門家チームが訪問した。内 2 回は東京都認知症支援対応力向上研修事業として、現地の認知症支援関係者で、三宅村における認知症支援体制構築の課題をテーマにフォーカス・グループ・ディスカッション（FGD）を実施した。4 年間の訪問で得た情報と FGD のデータをもとに質的分析を行い、認知症支援体制構築の在り方について考察した。【結果】初回の FGD で認知症支援の医療・介護・福祉面での問題が共有され、これをきっかけに多職種間の医療連携ケア会議が定期的な開催が継続されている。また、4 年間で地域サロンや家族会などインフォーマルな支援サービスが徐々に創出された。詳細は当日発表する。【考察】現場レベルでは認知症支援の問題意識が強く、FGD がきっかけとなり支援体制の構築が進んだと考えられる。また、継続的な専門家チームの訪問が支援者らの活動をエンパワメントし、地域住民の啓発の一助になったと考察された。

341 離島における認知症支援体制；離島が抱える課題と体制づくりを促す方法の検討

宮前 史子, 扇澤 史子, 今村 陽子, 畠山 啓, 古田 光, 粟田 主一

東京都健康長寿医療センター

【目的】離島は人口規模が小さく、過疎高齢化が進展しており、医療や介護の社会資源に限られていることが特徴である。離島の認知症高齢者は本人や家族の健康問題等を契機に生活に困難をきたした時、住み慣れた島を離れるかとどまるかの決断を迫られる状況にある。本研究では、離島の様に限られた資源の地域でも認知症と共に暮らせる社会を実現する方法を検討する。【方法】平成26年7月から29年2月にかけて、東京都の島嶼部9町村に2回訪問し、認知症支援・対応力向上事業として、研修や講演会等を実施するとともに、現地の関係者を招聘して、フォーカス・グループ・ディスカッション (FGD) を実施した。FGDのテーマは、認知症支援体制構築の現在と課題とした。議論は録音し逐語に起こし、質的帰納的研究法を用いて分析した。【結果】1回目のFGDでは認知症の人を取り巻く状況、離島に共通する課題が浮き彫りとなった。2回目のFGDでは、1回目のFGDがきっかけとなり、関係者が集まって議論し、連携して認知症支援体制構築を開始した地域があることが明らかとなった。【考察】本事業で実施された「研修」「事例検討」は、関係者に対し、認知症の知識を教授し対応力を高める機会となった。調査として実施した「FGD」が多職種連携、つまり、情報を共有し、課題を抽出して解決策を話し合うという場の重要性の認識を促し認知症支援体制構築を推進する契機となったことが示唆される。

343 訪問診療における認知症の関わり

山根 冠児, 藤原 卓

永生クリニック

【目的】当クリニックは、島根県の間接地で主に外来診療と訪問診療を行なっている。今回、訪問診療がどのような患者で行われ、また認知症との係わりについて検討した。【対象と方法】対象は平成27年から30年3月までに訪問診療を行なった107例(男性35例, 女性72例, 平均年齢86.7歳)。訪問診療となった原因、転帰、認知症のかかりについて検討した。【結果】訪問診療になった理由は、身体能力の低下が96例(89.7%)で、その他癌末期5例、精神科的疾患が5例、認知症が1例であった。身体能力の低下の原因は、老化が31例、腰椎圧迫骨折などの整形外科的疾患が26例、脳卒中が17例、心不全・腎不全・呼吸不全が11例、認知症が5例、その他6例であった。死亡あるいは入院などで訪問診療中止までの期間は平均36.2ヶ月であった。転帰は、死亡45例で、死亡の場所は、自宅が12例、病院が28例、施設入所後死亡5例であった。末期癌による死亡は4例でそのうち在宅での看取りは2例であった。【評価と結論】訪問診療への移行は、多くは老化や運動器疾患が原因で身体的活動能力が低下したため、認知症だけでは訪問診療の誘因とはなっていなかった。認知症は在宅での訪問診療では対応は難しく、介護施設を含めた地域の介護サービスの充実が必要と思われた。在宅での看取りは12例(26.7%)と少なく、今後の課題である。

342 離島における認知症支援体制：神津島の多職種連携と課題

扇澤 史子¹⁾, 宮前 史子²⁾, 今村 陽子¹⁾, 岡本 一枝¹⁾, 畠山 啓²⁾, 齊藤 久美子⁴⁾, 古田 光^{1),4)}, 粟田 主一^{2),3),4)}

¹⁾東京都健康長寿医療センター精神科, ²⁾東京都健康長寿医療センター認知症支援推進センター, ³⁾東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と精神保健研究チーム, ⁴⁾東京都健康長寿医療センター認知症疾患医療センター

【目的】人口規模が小さく過疎高齢化が進んだ離島では、認知症高齢者は本人や家族の健康問題等を契機に、住み慣れた島での生活が継続可能か否かの選択を迫られる。神津島は東京から約180 km, 18.24 km²の面積のわずか約4 km²に1,878人(高齢化率29.2%)が密集して住む一集落の島である。本研究では、神津島で認知症とともに暮らせる社会の構築のために、現状と課題を整理することを目的とした。【方法】東京都島しょ部の認知症支援・対応力向上事業として、平成28年1月、30年1月の2回、神津島を訪問し、研修や相談会等、他、認知症支援に携わる現地関係者を招聘し、認知症支援体制構築の現状と課題をテーマにフォーカス・グループ・ディスカッション (FGD) を実施した。内容は録音し、逐語録を質的帰納的研究法により分析した。【結果】FGDでは、1, 2回目ともに島の強みとして医療・介護関係者・住民間の密な情報共有や連携体制が、課題として、社会資源の少なさと質の担保、人材不足、困難事例への支援が挙げられた。【考察】本研究より、神津島は一集落のみで元々島民間の互助関係が強く、本事業開始以前から、自然発生的に行政・包括・施設を中心とした多職種や関係者間の連携体制が生じた特長が窺えた。一方で、継続的な課題として、社会資源と人材の不足・育成、困難事例への対応が存在し、これらの解決法を検討していくことが重要と考えられた。

344 認知症研修認定薬剤師制度の研修総括と新たな研究への取り組み

土居 由有子^{1),2),3)}, 原 正朝^{2),4)}, 辻 美和子^{2),5)}, 風間 卓敏^{2),6)}, 木村 実穂代^{2),7)}, 村田 良美^{2),8)}, 守屋 隆人^{2),9)}

¹⁾(株)アインホールディングス, ²⁾日本薬局学会認知症研修認定薬剤師制度企画委員会, ³⁾国際医療福祉大学保健医療学医療福祉経営学, ⁴⁾総合メディカル株式会社, ⁵⁾(株)ファーマシィ, ⁶⁾(株)アイセイ, ⁷⁾(株)共栄堂, ⁸⁾(株)ピノキオ薬局, ⁹⁾(株)クオール

【目的】2015年7月に創設した認知症領域における薬剤師認定制度は2018年第4クールを迎えている。2016年、2017年に認定試験を実施し計120名の認定薬剤師が誕生した。三年間の活動総括をし、さらに認知症領域に関連する研究準備の報告をする。【方法】第3クールからワークショップ開催都市は東京2回、大阪1回とし各100名計300名の予定で実施した。ワークショップは、年度を経るごとに内容が充実し受講者の知識と技術の向上はアンケートでも読み取ることができる。更新プログラムを利用して認定取得薬剤師のファシリテーターとしての参加も開始した。継続した研修の内容をさらにブラッシュアップするだけでなく2018年から認定取得薬剤師を中心にBPSD発症に関する研究をスタートする準備をした。岡山大学大学院神経内科学研究室にて論文発表されている「阿部式BPSDスコア」を使った観察研究を実施する予定である。【結果】研修のアンケートを分析しさらなるレベルアップのヒントとし、研修にとどまらず観察研究に挑戦することは認定薬剤師の人材育成にも役立つと考えられる。【考察】認知症研修認定薬剤師制度は新たな段階を迎えている。ファシリテーターの役割はワークショップのレベルアップに限らず、認知症領域での研究推進の新たな役割を担う。薬剤師がかかわる「阿部式BPSDスコア」の多職種での観察研究はこれからの地域包括ケアシステムや多職種連携に大きく貢献するものである。

345 認知症サポート医の研修受講及び活動実態に関する調査

武田 章敬¹⁾, 中野 真禎¹⁾, 辻本 昌史¹⁾, 鈴木 啓介¹⁾,
山岡 朗子¹⁾, 堀部 賢太郎¹⁾, 新畑 豊¹⁾, 鷺見 幸彦¹⁾,
鳥羽 研二¹⁾, 栗田 圭一²⁾, 岡島 さおり³⁾, 瀬戸 裕司⁴⁾,
鈴木 邦彦⁵⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター, ²⁾東京都健康長寿医療センター, ³⁾札幌市保健福祉局高齢保健福祉部, ⁴⁾公益社団法人福岡県医師会, ⁵⁾公益社団法人日本医師会

【目的】認知症サポート医の現状と課題を明らかにすることでより良い研修のあり方を提案する。【方法】平成17～28年度に認知症サポート医養成研修を修了した医師(6,716名)を対象として研修受講及び活動実態に関するアンケート調査を行った。【結果】2,591名から回答があり、有効な回答を得た2,589名について解析を行った。近年は受講の目的として認知症初期集中支援チームに協力するためと認知症ケア加算対象の院内チーム設置のために研修を受講する医師が増えており、特に一般病院に所属する医師が増加していた。認知症サポート医の46.6%がかかりつけ医から認知症診療について相談を受けたと答えた。認知症初期集中支援チームに協力していたり、認知症カフェに運営メンバーとして参加している認知症サポート医は認知症診療全般に対応が可能な医師が多く、連携や研修、地域の取り組み等への参加・協力に関しても十分に役割を果たしていた。一方、認知症サポート医としての活動を行っていないと考えられる医師も16%いた。【考察】認知症初期集中支援チームが全国の全ての市町村に設置されることになり、チーム員医師の要件のひとつである認知症サポート医の役割もより明確になりつつある。今後、認知症サポート医には認知症に関する知識の他に社会制度や地域の社会資源に関する知識、多職種とのコーディネート能力が求められ、研修内容の更なる改善も必要と考えられる。

347 大阪市におけるスマートフォンアプリを用いた認知症サポーター活用の試み

金田 大太^{1),2)}, 森下 和夫¹⁾, 西原 心平¹⁾, 熱田 栄司¹⁾,
大北 厚志¹⁾, 多田 和代¹⁾, 中西 亜紀^{1),2)}

¹⁾大阪市福祉局高齢者施策部, ²⁾大阪市立弘済院附属病院神経内科

【目的】地域活動における認知症サポーターの積極的な参加が望まれている。大阪市内の認知症サポーター講座を受講したキャラバンメイト数は2,619人、認知症サポーター数は180,104人に達している。認知症サポーターの地域活動への効率的な参加を促すためのICT活用方法を検討する。【方法】認知症の相談窓口の周知や認知症に関する正しい知識の普及・啓発、市民自らの認知症予防の取り組みを目指すとともに、プッシュ機能にてユーザーへのダイレクトな通知と、蓄積データの取得・分析を可能とした、大阪市独自のスマートフォンアプリを開発する。【結果】大阪市は2018年3月、公式アプリ「大阪市認知症アプリ」公式ウェブサイト「大阪市認知症ナビ」を公開した。認知症ケアパスにおける地域資源は各区に登録権限を配し、認知症支援マップのデジタル化を実現した。認知症の早期発見・早期対応の支援を目的として、東京都が開発した認知症チェックリストを実装。加えて独自のチェックリスト・アンケートを作成・配信可能とした。ユーザー情報は、詳細な個人情報取得せず、年代・居住区・当事者との関係ならびに認知症サポーターであることの登録を求める形式とした。【考察】サポーターを対象としたプッシュ通知を行うことで、地域ニーズに沿ったイベント情報・ボランティア情報等のタイムリーな配信を可能とした。この取り組みが認知症サポーターの地域活動参加につながるか検証予定である。

346 地域における産官学民協働の認知症カフェの取り組みと今後の課題

土志田 敏伸^{1),5)}, 山崎 健一^{2),5)}, 栗田 駿一郎^{3),5)},
毛部川 実紀¹⁾, 二井 美宝子⁴⁾, 大浦 修一⁴⁾, 高橋 清^{1),5)}

¹⁾菓樹株式会社, ²⁾GrASP株式会社, ³⁾日本医療政策機構, ⁴⁾社会福祉法人ル・プリ青葉台地域ケアプラザ, ⁵⁾青葉区認知症普及啓発チーム

【目的】本カフェの目的は、1: 認知症当事者や家族を中心とした多世代が地域とのつながりを構築すること、2: 健康に関する情報の獲得・実践を通じて健康への意識を高めること、3: 各自が可能な範囲でカフェ運営に参画することで、地域全体でカフェを育むことである。またサポート側として多分野のメンバーが加わり偏りのない情報提供を目指す。【方法】2018年4月より横浜市青葉区青葉台の「青葉台レンタルスペース」にて、青葉台地域ケアプラザと地域住民の共催によって運営している。青葉台地域やその他広く青葉区内の住民を対象とし、回覧板や地域ケアプラザの冊子等を通じて参加を呼び掛けている。主に毎月第2日曜日の14時から16時に開催し、前半1時間を健康に関する情報提供とし、後半の1時間を懇談としている。【結果・考察】第1回の4月には27名の参加があった。前述の目的に照らすと、1: 定期的な交流により多世代での交流を図ることができている、2: 参加者の健康に対する意識が変化している、3: 回を重ねるにつれて各自が準備や片付けなど運営に主体的に関わる機会が増えている、といった変化が見られた。【課題】今後の課題として、1: 当事者の参加促進、2: 参加者の行動変容、3: 地域から孤立傾向にある住民へのアプローチがある。いずれも当カフェへの参加がゴールではなく、参加をきっかけにそれぞれの生活において、主に健康に関わる点における変化を期待している。

348 認知症センターにおけるソーシャルワーカー介入を必要とした患者特性と支援内容の検討

濱 大輔, 山中 麻未, 小寺 久美絵, 奥野 太寿生,
入谷 敦, 森本 茂人

金沢医科大学病院認知症センター

【目的】当院では平成29年7月に認知症センターを開設した。当センターには医師、看護師、ソーシャルワーカー、臨床心理士が専任配置され、専門性の高い多職種が連携し認知症の治療・ケアにあたる。初診では本人や家族から生活状況をはじめ直面している悩みや課題をソーシャルワーカー(以下SW)が詳細に聞き取りを行い担当医へ情報提供している。平成29年度当センターでは新患215例のうち、35例に対してSWが介入した。介入症例を振り返り、SW支援が必要だった患者特性、相談内容、SWが果たした役割について分析し、介入が必要となる可能性が高い傾向の抽出と、認知症診療の専門部門においてSWが果たすべき役割を検討した。【方法】新患215例に対して同一の問診を行い、生活状況など詳細に聴取した。またMMSEやCDR、ADASなどの認知機能評価を実施し、介入群(35例)と非介入群(180例)における結果を比較し検討した。また、SW支援記録から、SW支援依頼経路、相談内容、実施した支援内容を調査し傾向を分析した。【結果】MMSE、ADAS、VI、DBDの結果において有意差を認めた。また、相談支援内容では他機関との連携を必要とした症例が68.6%あったことなどの傾向が示された。本結果をSWの早期介入の指標としたい。また、患者の生活を支えるために多機関が有機的に連携することが重要であり、ネットワークの構築や双方向の連携を促進するためにSWの専門性が重要であると感じた。

349 京都認知症総合センターにおける認知症診療と患者・家族支援—他職種連携の視点から

柿本 明日香, 久木田 ひろか, 竹中 麻衣, 三藤 志津枝,
川崎 照晃, 秋口 一郎

京都認知症総合センタークリニック

【目的】当センターは既存の在宅支援サービス、施設・居住系サービスに加え2018年3月末に新たにクリニック、常設型認知症カフェを併設し、認知症総合支援施設となった。多様な専門職が早期から介入できるという特長を生かした当センターの取り組みについて考察し、今後の展望について報告する。【方法】センターが行う取り組みについて後ろ向きに検討し、考察を行った。【結果】当センターの取り組みのひとつに看護師、言語聴覚士等による「看護・介護相談カンファレンス」がある。問診や診察からの情報と併せ、神経心理学的検査の結果を共有することにより、充実した支援の提供に繋がっている。また常設の「認知症カフェ」では利用者のニーズに沿った柔軟な形式をベースに交流、情報提供、イベント開催を行っている。看護相談を通して見えてきた「できること」を「本人がやりたいこと」と一致させ実現させる場としても活用している。【考察】認知症患者や家族に対して質の高い医療・ケアを実施するには、多職種による関わりが重要である。当センターでは、診察から治療・介護サービス利用を紹介するだけでなく、実際にサービス利用までの「空白期間」を埋めるための様々な工夫を行っている。今後はクリニックからカフェ利用という一人一人のニーズに合わせた、幅広い対応ができる新たなシステムを構築する必要がある。

351 福島市全包括めぐりの楽しさと効能—やっぱりface to faceが大事でしょ！—

渡邊 多佳子¹⁾, 伊藤 麻樹子²⁾, 菅野 直樹³⁾, 後藤 大介⁴⁾,
小林 直人²⁾

¹⁾むつみ脳神経・耳鼻科クリニック（福島市オレンジプラン進行管理委員）、²⁾あずま通りクリニック（認知症疾患医療センター「連携型」、福島市初期集中支援チーム）、³⁾福島赤十字病院（認知症疾患医療センター「地域型」）、⁴⁾福島県精神保健福祉センター

【目的】第一線で活躍する地域包括支援センター（包括）の生の声を聞くことで、その現状を把握し認知症施策へ反映させる。すなわち、具現化した内容を福島市独自の実践的なオレンジプランにつなげることを目的とする。【方法】まず市内19ヶ所全包括に現状把握のアンケートを実施。次に認知症関連機関の多職種メンバー（保健師・精神保健福祉士・医師）で、約半年をかけた全包括の訪問ヒアリング実施。2つをまとめた内容から、意見・要望・希望等を作成。その後その報告会を行い、報告書を全包括に配布。【結果】地域への包括のアピール方法、認知症カフェ、認サポ、サポートマップ、医療と介護の連携体制、行方不明者模擬訓練、地域ケア会議、包括自体のレベルアップ方法等、包括が各々に努力している姿が浮き彫りにされ、施策反映への方向性が明確になった。【考察】市内19全包括の訪問ヒアリングということで、各包括の立地や環境、社会資源等を実際この目で見たことは、認知症施策のみならず地域つくりという観点からも有意義であった。アンケートでは表現しきれなかった切実な生の声を聞くことで、相互の距離感が縮まり、今後の方向性への意識共有が強まった。福島市民がどこに住んでいても、公平に適切な医療・介護サービスが受けられるよう、少なからず認められた包括格差の是正を検討し、包括全体の底上げも重要と思われた。意見・要望・希望の実践が今後の課題である。

350 「新・京都市オレンジプラン」での当事者視点の浸透と地域連携体制の構築

西村 幸秀^{1),2),3),4),5)}, 成本 迅^{1),2)}, 松岡 照之^{1),2)}

¹⁾京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学,
²⁾京都府立医科大学附属病院認知症疾患医療センター,
³⁾医療法人同仁会（社団）同仁会クリニック,
⁴⁾医療法人同仁会（社団）京都九条病院,
⁵⁾一般社団法人京都府医師会

【目的・方法】京都府では、「京都市地域包括ケアシステム」の実現を目指し、医療・介護・福祉・大学等の関係団体がオール京都体制で「京都地域包括ケア推進機構」を設立し、京都地域包括ケア3大プロジェクトの1つとして、認知症総合対策推進プロジェクトを位置づけた。認知症疾患医療センターを中心として地域包括支援センター、かかりつけ医、認知症サポート医等と連携し、地域特性に応じた医療・介護・福祉の地域連携、認知症の支援体制を構築している。

京都市オレンジプラン（京都認知症総合対策推進計画）は、医療・介護・福祉等関係機関が連携し、認知症の早期発見・早期対応、認知症ケアの充実や家族への支援など、府民・関係団体・行政・事業所それぞれの行動指針として策定した。認知症当事者からの「10のアイメッセージ」を導入し、「認知症になっても本人の意思が尊重され、住み慣れた地域で暮らし続けられる社会」の実現を目指している。我々は、京都府立医科大学精神医学教室、京都府立医科大学附属病院認知症疾患医療センター（基幹型）、京都府医師会等と連携し、京都市オレンジプランの評価・改定に協力した。

【結果・結論】平成30年3月13日に「新・京都市オレンジプラン」が策定された。「10のアイメッセージ」の普及による当事者視点の浸透を中心とした方策において、現在の課題や今後の方向性について、検討をおこなう。

352 認知症疾患医療センターを臨時適性検査で受診する高齢者の特徴

河原田 洋次郎, 中西 亜紀, 金田 大太, 金本 元勝,
福田 友一, 広田 知行

大阪市立弘済院附属病院認知症疾患医療センター

（はじめに）道路交通法が平成29年3月12日に改正施行された。以後認知症疾患医療センター（以下：センター）である当院に臨時適性検査（以下：臨適）のために受診する75歳以上の高齢者が増加している。その受診者の特徴を調査した。（対象）平成29年3月12日から平成30年3月31日までの間に当院を臨適のために受診した75歳以上の高齢者15名。（方法）対象者15名の平均年齢、男女比、受診目的、認知症の割合、受診後の経過、を検討した。（結果）平均年齢は79.9±3.5歳（最高年齢；85歳、最低年齢；75歳）。男女比は12:3と男性が多かった。受診目的は、1,特定の違反または事故で臨適となった8名、2,かかりつけ医の診断書が曖昧で臨適となった4名と続いた。15名中11名が認知症で全てアルツハイマー型認知症（以下：AD）であった。AD11名の改訂版長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）の平均点は18.7±4.5点、Mini mental state examination（MMSE）のそれは19.8±3.6点。AD11名の受診後の経過は、診断書を公安委員会に提出し運転免許証が取り消しになった7名、ADと診断後運転免許証を返納し運転経歴証明書に切り替えた4名と続いた。（考察）平成30年1月以降、2で受診する事例が増えてきている。センターの認知症専門医は事故や違反の事例はもちろん、曖昧な診断書から臨適になる事例にも応えていく必要がある。

353 認知症疾患医療センターにおける認知症サポートチームの活動

旭 俊臣

旭神経内科リハビリテーション病院千葉県認知症疾患医療センター

【目的】認知症疾患医療センターの業務として身体合併症、BPSD 対応があげられている。当センターでは、上記の対応を行うため認知症サポートチームを編成して活動を行っているので報告する。【方法】当センターの所在する千葉県松戸市では近年認知症患者が急増して、身体合併症、BPSD、及びADL低下で救急病院、精神科病院、リハビリ病院への入院が増えている。さらに、自宅、グループホーム、特別養護老人ホーム入所中にBPSDの悪化とともに、当センターを受診する認知症患者も増加してきた。そこで、当センターでは、医師、看護師、作業療法士、臨床心理士、精神保健福祉士（PSW）等による認知症サポートチームを編成して、各病院、自宅、福祉施設などへの訪問活動を行った。平成29年度1年間で、19例の認知症患者に対して、サポートチームが病院を訪問して評価した後、治療、ケアの対応を行った。自宅、福祉施設へも訪問して評価し、その後の対応を家族、施設職員、ケアマネ、地域包括支援センター、市役所職員とケア会議を行って、処遇を検討している。【結果と考察】訪問活動を行ったところ19例中13例は、病状が改善して、介護者の介護負担感が軽減し、自宅及び施設での療養生活が可能となった。認知症サポートチームの活動により病病連携及び医療・介護連携が推進されるようになった。今後このチームの拡充を図る予定である。

355 認知症疾患医療センター外来は治験・臨床研究の参加者募集に有用である

塚本 忠^{1),2)}, 石川 清美^{1),2)}, 片岡 信子^{1),2)}, 野崎 和美^{1),2)}, 松井 眞琴^{1),2)}, 大町 佳永^{1),2),3)}, 横井 優磨^{1),2),3)}, 坂田 増弘^{1),2)}, 高野 晴成^{1),2)}, 中村 治雅²⁾, 吉田 寿子²⁾

¹⁾国立精神・神経医療研究センター病院認知症疾患医療センター, ²⁾国立精神・神経医療研究センター, ³⁾医薬品医療機器総合機構

【目的】都道府県より指定を受け平成28年7月1日より、地域連携型認知症疾患医療センターを運営している。設置目的は、保健医療・介護機関と連携を図りつつ、認知症疾患に関する鑑別診断とその初期対応、BPSDへの対応、専門医療相談等を実施するとともに、地域の保健医療・介護関係者への研修等を行い、地域において認知症について進行予防から地域生活の維持までに必要となる医療を提供できる機能体制の構築を図ることである。一方で、病院としては認知症治験・臨床研究の推進が求められている。認知症医療の地域貢献と病院の治験・臨床研究との両立の可能性を検討し、認知症の治験・臨床研究への認知症疾患医療センターの貢献の程度を調べる。【方法】平成28年7月1日以降平成30年3月末までの認知症疾患医療センターの受診成績を、電子カルテをもとに後方視的に調査解析し、認知症治験・臨床研究へ同意・参加した症例数についても調査解析した。【成績】平成28年7月1日からの21カ月間の認知症疾患医療センターもの忘れ外来受診件数553例、入院164件、専門医療相談3,824件であった。もの忘れ外来受診から臨床研究、治験に参加した症例は、治験30例、臨床研究244例であった。【結論】研究部門の臨床心理士活用で、候補患者の見逃しが減り、治験・臨床研究に組み入れることができ、医師が臨床に集中できることで、医療の質の向上も期待される。地域連携と治験・臨床試験の推進の両立を得られた。

354 京都市西京区における認知症初期集中支援モデル事業の活動内容と課題

河本 恭裕¹⁾, 岸 信之²⁾, 堂園 けい子³⁾, 松本 美弥子³⁾, 市野 悦治³⁾

¹⁾清仁会洛西シメズ病院神経内科, ²⁾京都桂病院精神科, ³⁾京都桂病院事務局

【背景】日本各地で認知症初期集中支援チームの活動が広がっている。平成29年度の京都市のモデル事業として西京区において認知症初期集中支援チームの活動を行った。【方法】京都桂病院に事務局を設置し、京都桂病院では精神科が、洛西シメズ病院では神経内科が中心となって活動することになった。依頼事例に対しては、担当職員が自宅で面接を行い、HDS-R、MMSE、DASC 21、DBD 13、Zarit 8、認知症タイプ別分類質問票を用いて認知機能を評価した。その後京都桂病院で月2回および洛西シメズ病院で月2回の割合でチーム員会議を交互に開催し、依頼事例の検討を行った。【結果】モデル事業として平成29年7月から平成30年3月まで活動した。この間の依頼件数は62件で、チーム員会議で検討した事例は35件であった。平均年齢は78.2±7.5歳で、男女比は4:1で、診断結果はアルツハイマー病17例・MCI 5例・血管性認知症1例・混合型認知症1例・うつ病1例・せん妄1例・甲状腺機能低下症1例・非認知症3例・診断中5例であった。【考察】9カ月の活動で目標件数には達し、多職種間で情報を共有できたことは有意義であった。ただし検討事例数に地域的な偏りがあり、依頼件数が徐々に減ってきたことが、今後活動を継続する上での課題である。さらなる広報活動や地域包括支援センターとの関係強化が必要である。

356 認知症疾患医療センター主導の認知症初期集中支援チームの特性

荒川 千晶^{1),2),3)}, 深谷 純子^{1),3)}, 足立 智英^{1),2),3)}, 星野 晴彦^{1),3)}, 小池 宙²⁾

¹⁾東京都済生会中央病院認知症疾患医療センター, ²⁾東京都済生会中央病院総合診療内科, ³⁾東京都済生会中央病院神経内科

【目的】認知症初期集中支援チーム（以下、チーム）は、認知症が疑われる方や認知症の方及びその家族を訪問し、認知症の評価や支援を集中的に行い、地域の医療や介護に結びつける役割を担うチームである。チームは地域包括支援センターや診療所などに設置されることも多いが、東京都港区では当院の認知症疾患医療センター（以下、センター）が委託を受けた。センターが主導するチームの特徴を1年間の活動に基づき考察した。【方法】2017年4月から2018年3月までにチームに依頼のあった11例につき後ろ向きに検討した。【結果】11例の内訳は男性3例、女性8例、平均年齢81.3歳であった。地域包括支援センターへの相談経路は配偶者4例、子供1例、兄弟1例、甥・姪2例、その他3例であった。世帯構造としては独居5例、夫婦5例、親子1例であった。相談内容として多かった症状は、介護拒否5例、妄想5例、暴力3例などであった。認知症の評価や治療目的に5例が当院へ入院し、1例は正常圧水頭症の診断で手術を施行した。当院の外来で継続通院を行っているのは1例のみで、4例は地域のかかりつけ医につながった。5例においては訪問看護や介護の導入も可能であった。【結論】チームをセンターが主導することで、入院や外来での認知症評価は比較的容易に可能であった。地域の診療や介護につなげることに限っては、本人や家族の同意を得ることも困難であることが多く、今後の重要な課題であると考えられた。

357 長崎市における認知症初期集中支援チームの現状と課題について

出口 之¹⁾、宮川 由香¹⁾、藤野 篤史¹⁾、能戸 千佳¹⁾、山田 千栄美²⁾

¹⁾医療法人昌生会出口病院認知症疾患医療センター、²⁾長崎市高齢者すこやか支援課

【背景】長崎市は人口約43万人、高齢者数約13万人で高齢化率31.0%（平成30年3月末現在）となっている。現在当市では、中学校区を基本とした20の日常生活圏域が設定されている。また、20ヶ所の地域包括支援センター（以下センター）を設置し、委託により運営している。各センターには、平成28年度より認知症地域支援推進員が専任にて配置されている。当院は平成21年より長崎県認知症疾患医療センターの指定を受け、平成28年度より長崎市の認知症初期集中支援チーム事業を受託し、当院の医療員と各センターの推進員でチームを組んで長崎市高齢者すこやか支援課とともに事業を行っている。【目的】事例について、その背景及び問題点について検討し、現状と課題について考察した。【方法】平成29年度末までに介入した57事例を対象として年齢・性別・相談者・訪問回数・介入期間・居住形態・チーム員会議回数・診断などについて検討した。【結果】当市では、いわゆる困難事例への介入が多く、このため訪問頻度や介入期間の長期化が問題と考えられた。また、認知症以外の精神疾患を有すると考えられる事例も少なからず認められた。【考察】困難事例に対しての介入は、多くの時間や労力を費やす一方で、病初期の認知症の方への介入が阻まれている課題が示唆された。また、介入に際しては精神疾患との鑑別を必要とされる事例があり、精神科の介入の必要性が示唆された。

359 大阪市における若年性認知症の人への支援～認知症地域支援推進員の活動から～

中西 亜紀^{1),2)}、多田 和代¹⁾、湯川 祥¹⁾、金田 大太^{1),2)}、大北 厚志¹⁾、熱田 栄司¹⁾、岡田 進一³⁾

¹⁾大阪市福祉局高齢者施策部、²⁾大阪市立弘済院附属病院、³⁾大阪市立大学大学院生活科学研究科

【はじめに】大阪市では、認知症初期集中支援チームはH26年から4年間で2,593例の支援を行ってきた。毎年、支援対象者の約5%以上が65歳未満であったこと等から、全市で3名であった認知症地域支援推進員を、平成28年に各認知症初期集中支援チームに併置して24人とした。【目的】認知症地域支援推進員の支援例を検討することで、大阪市における若年性認知症の人への支援の現状と課題を明らかにする。【方法】H28年4月からH30年3月までに、認知症地域支援推進員が支援した若年性認知症の人122名について、その背景および支援内容等を検討した。【結果】122名の内訳は、男性62名、女性60名で、31～40歳2名、41～50歳12名、51～60歳51名、61歳以上57名であった。世帯状況は独居39名、夫婦のみ30名、配偶者と子27名、親世帯と同居8名等であった。主介護者は配偶者52名、親14名、兄弟姉妹12名等であった。未就労の子供の育児中が12名あり、親の介護中が20名あった。22名がなんらかの就労をしていた。相談時点で既に専門医を受診している者が60名を占めたが、相談主訴は認知症の症状が46名と最も多かった。84名が介護保険未申請であったが、支援後も必ずしも介護サービスの利用には至らず、一方、支援後のインフォーマルサービスの利用は40名であった。【考察】若年性認知症の人の背景は多様であり、医療機関と支援機関のシームレスな連携、必要なサービスの確保、支援者の育成が急務である。

358 東京都認知症支援推進センターの役割

古田 光^{1),2),4)}、粟田 圭一^{3),4),5)}、筒井 卓実^{1),4)}、松井 仁美^{1),2),4)}、長谷川 裕美^{1),2),4)}、大矢 雅樹^{1),2),4)}、白取 絹枝^{4),5),6)}、扇沢 史子^{1),4)}、岡本 一枝^{1),4)}、今村 陽子^{1),4)}、宮前 史子⁵⁾、齋藤 久美子⁴⁾、島山 啓^{4),5)}

¹⁾東京都健康長寿医療センター精神科、²⁾東京医科歯科大学精神科、³⁾東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と精神保健研究チーム、⁴⁾同認知症疾患医療センター、⁵⁾同認知症支援推進センター、⁶⁾同看護部

東京都健康長寿医療センターには、東京都の認知症支援の拠点として認知症支援推進センター（以下支援推進センター）が設置されている。支援推進センターは当センター認知症疾患医療センターと一体運営し、都内の認知症支援に携わる医療専門職等の認知症対応力向上のための研修会開催と、認知症疾患医療センターが行う研修に対する支援、認知症支援推進センター等の事業評価を行っている。研修としては、認知症医療従事者向け支援検討会、認知症サポート医フォローアップ研修、認知症疾患医療センター職員研修、看護師認知症対応力向上研修、認知症地域対応力向上研修、認知症多職種協働研修講師養成研修の開催等で、認知症医療や介護、行政に関わる人材の育成を行っている。また、認知症疾患医療センターのない島嶼部に対して、WEBシステムを用いたサポート、直接訪問しての島嶼地域の認知症対応力向上研修を行っている。その他認知症疾患医療センターポータルサイトの運営も行っている。関係機関や行政との密な連携を行い、ニーズに合わせ事業内容を変更してきたが、東京都ではこれらの活動を通して、認知症医療、介護等の質の向上を行っている。都道府県の認知症関連事業のquality controlおよび各認知症疾患医療センターのバックアップの拠点として、今後、各都道府県の拠点となる認知症疾患医療センターが支援推進センターと同様の機能を持つことが望ましい。

360 大阪市認知症初期集中支援推進事業からの報告第2報～4年間2,593例の支援から～

多田 和代¹⁾、中西 亜紀^{1),2)}、湯川 祥¹⁾、金田 大太^{1),2)}、大北 厚志¹⁾、熱田 栄司¹⁾、岡田 進一³⁾

¹⁾大阪市福祉局高齢者施策部、²⁾大阪市立弘済院附属病院、³⁾大阪市立大学大学院生活科学研究科

【目的】大阪市は、人口2,716,989人、高齢者人口699,451人、高齢化率25.7%（H30年4月）で、高齢者世帯に占める独居割合（42.4%：平成27年度国勢調査）が最も高い政令市である。認知症初期集中支援チーム（以下：チーム）は、H26年度から地域包括支援センター（以下：包括）に設置し、4年間で2,593例の支援を行った。今回、独居の多い都市における本事業の有効性を検証するために、4年間の支援実績を検討した。【方法】H26年度にモデル実施、H27年度に3区に3チーム、H28年度には全24区に24チームを包括に設置し、チームの活動を補強する目的で認知症地域支援推進員を併置、さらにチーム設置包括を認知症強化型包括とした。支援対象者のうちH30年3月31日時点で支援終了した2,123例について検証した。【結果】対象者は独居48%、夫婦のみ26%。チームへの繋ぎは、設置当初のチームは関係機関からが多く、先行区では近隣住民や家族の割合が増加した。支援開始時のDASCは30%が境界域で、56%が軽度認知症であった。支援開始時に介護保険未申請であった者のうち70%が申請に至り、対象者全体の79%が要支援1～要介護1の軽度者であった。支援終了後も在宅生活を継続できた者は86%であった。【考察】DASC及び介護度から、認知症初期の対応体制の構築という本事業の目的は達していると考えられる。独居世帯が多いが在宅生活の継続率が高いことから、都市の認知症対策に有効であることが示唆される。

361 福岡市認知症疾患医療センター指定後3年5か月間の現状

梅田 恵利子¹⁾, 岩本 知恵美³⁾, 小川 麻美³⁾, 白石 千恵子³⁾,
井上 琴恵²⁾, 飯田 仁志¹⁾, 吉良 健太郎¹⁾, 合馬 慎二²⁾,
尾籠 晃司¹⁾, 川崎 弘詔¹⁾, 坪井 義夫²⁾, 立石 英世⁴⁾

¹⁾福岡大学病院精神神経科, ²⁾福岡大学病院神経内科,
³⁾福岡大学病院看護部, ⁴⁾福岡市保健福祉局

【目的】人口155万人を超える福岡市には認知症疾患医療センター(以下センター)は2カ所あり,平成21年にA大学病院,平成26年に福岡大学病院が指定された。福岡市認知症医療連携システムにおける当センターの現状を報告し考察する。【方法】平成26年11月から平成30年3月までの専門医療相談と診療状況(初診前待機日数,受診者数,年齢,性別,鑑別診断,逆紹介率,転帰)の集計を行った。【結果】専門医療相談の総数は電話1,224件,面接1,731件であった。地域や他の医療機関と連携した数は273件(9%)であり,一対象者に対して最大19回の継続相談もあった。診療における初診前待機日数は平均8日,初診患者総数は1,120名,75歳以上が62%を占めた。性別は男性42%,女性58%であった。診断結果は認知症61%(アルツハイマー型認知症65%,レビー小体型認知症14%,混合型認知症7%,前頭側頭葉変性症5%,血管性認知症2%,その他の認知症7%),MCI21%,正常加齢7%,その他の疾患11%であった。逆紹介率は75%で,当院での継続治療は若年性認知症,前頭側頭葉変性症などであった。受診後入院が必要とされた対象者は56名(5%)で,入院先は当院54%,地域の病院46%であった。【考察】福岡市においては,当センターに患者が集中しすぎることはなく,認知症の鑑別診断や専門医療相談が行われ,地域の期待に早期に対応できていると考えられる。その理由について考察する。

363 川西市における認知症患者の問題行動について

吉山 顕次¹⁾, 数井 裕光^{1),2)}, 末廣 聖¹⁾, 佐藤 俊介¹⁾,
鈴木 由希子¹⁾, 森上 淑美³⁾, 藤末 洋⁴⁾, 池田 学¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ²⁾高知大学医学部神経精神科学教室, ³⁾川西市中央地域包括支援センター, ⁴⁾医療法人社団雄敬会藤末医院

【目的】認知症の人が発症前と同じ生活環境で過ごすためには,安心して生活できるまちづくりが重要となる。認知機能障害や行動・心理症状(BPSD)のために問題行動が起き,社会生活が困難となることが起きうるため,問題行動を把握することが必要となる。本研究において,実際に起きている問題行動を把握することを目的とする。【方法】どのような問題行動が起き,どのような対応がなされているかについて,川西市のケアマネジャー,主たる店舗の店員,消防署員に対してアンケート調査を行った。そして,各問題行動についてグループ化できるように代表文を作成した。【結果】ケアマネジャーより95通,主たる店舗の店員より84通,消防署員より24通のアンケートを回収することが出来た。そのうち問題行動についての記載が明確であったものを抽出し,さらに複数の問題行動の記載がなされているものを分け,合計175例の問題行動を得た。最も多かった問題行動は“話の内容などが理解しづらくなった”で20例,2番目が“道に迷う”で18例,“一人で外出する”を含める27例,3番目が“誤った認識を言い続ける”で14例であった。【考察】社会生活の中ではコミュニケーションが上手くいかないことによる問題行動が多く,また,道に迷う事も多い結果であった。これらの原因として,BPSDのみならず,中核症状である認知機能障害による問題行動の方が多いと考えられ,その治療が重要である。

362 認知症サポートチームでのMSWによるEAスクリーニングの試み

河合 由美, 伊藤 泰広, 平野 茂樹, 小幡 志津,
鈴木 篤明, 成瀬 みゆき, 柴田 幸子, 古川 俊子,
里吉 浩子, 藤井 慎二, 天野 博之

トヨタ記念病院

【目的】当院では2016年12月に認知症サポートチーム(以下:DST)が発足した。認知症ケア加算の算定要件でもあり,医療ソーシャルワーカー(以下:MSW)もチームの一員に加わっている。DSTのMSWとして,高齢者虐待(以下,EA)の発見と予防支援の可能性に取り組んだ。【方法】2016年12月から2018年3月までにDSTで介入した388例とした。厚生労働省の調査に基づきEAリスクの高い患者をスクリーニングする独自の調査シートを作成した。スクリーニング項目は(1)自宅からの入院,(2)身体所見,(3)家族形態,(4)介護度とし,ハイリスク患者にはDST回診および個別面談で実際のEAの有無を確認し,実際の対応方法を検討した。【結果】EAスクリーニングから,自宅からの入院患者308名のうち71名(23%)がハイリスク患者として抽出された。4名は入院中に死亡した。個別援助で2名にEAが確認され,地域包括支援センター,市町村へ通報した。67名のうち47名(70.1%)は転院となった。自宅退院の19名(6.2%)は特にEAの可能性が潜在する患者として,関係機関につなぐ等の実際の支援を行った。【考察】EAの実態把握は容易ではない。今回のスクリーニングシートでは,実際EAが3%で検出された。しかし既に発生したEAの抽出ではなく,将来的にEAの可能性をもつハイリスク群を抽出し,EAの発生を未然に防ぐ目的に活用できれば,より有効であるとする。

364 認知症高齢者の家族が抱える介護場面での困りごと:文献レビューと面接調査から

筒井 明日香¹⁾, 谷口 敏淳¹⁾, 横光 健吾²⁾

¹⁾福山大学人間文化学部, ²⁾立命館大学総合心理学部

【目的】わが国では認知症高齢者の介護を行う家族(以下,介護者)への支援が求められている。介護負担感の低減を目的とした支援はある一方で,複数のサービスの利用による負担感も報告されている(黒澤,2011)。介護者が抱える困りごとを包括的に把握し適切な支援を効率的に提供するために,本研究では文献検討によって,介護場面において生じる困りごとの整理を行うことを目的とする。

【方法】論文検索にはCiNiiおよびJ-STAGEを使用した(2018年5月時点)。また,認知症高齢者への支援を行う専門職(以下,専門職)3名(女性3名,平均年齢=44.67歳,SD=0.02)を対象に介護者が抱える介護場面での困りごとに関する面接を実施した。本研究は福山大学学術研究倫理審査委員会の承認を得たうえで実施した(承認番号:H29-ヒト-23号)。

【結果と考察】文献検索の結果,4編が対象となった。介護場面での困りごととして,認知症に関する困りごと(中核・周辺症状の出現,対応方法が分からない等),介護者に関する困りごと(心身の不調,時間的拘束等),社会的なサポートに関する困りごと(相談相手がない,周囲からの理解が得られない等)に大別され,専門職への面接において同様の困りごとが報告された。今後は本研究での結果を踏まえ,困りごとを包括的に把握できるツールおよび困りごとに応じた効果的な支援方法に関する検討が必要である。

365 認知症介護にかかわる家族の精神的健康と日常の回想との関連

奥村 由美子¹⁾, 谷向 知²⁾, 久世 淳子³⁾

¹⁾帝塚山大学心理学部心理学科, ²⁾愛媛大学大学院医学系研究科, ³⁾日本福祉大学健康科学部

【目的】認知症者を介護する家族（以下、家族）の介護負担が増大する要因として、当事者への対応、社会的孤立化などを含め関係性の障害ととらえることが注目されている。オレンジプラン以降家族支援の重要性が謳われ、当事者への質の高い介護が提供され続けるためには家族の健康状態をいかに確保できるかが大きな課題となる。そこで本研究では、家族にとって介護を行っていない時間も含め日常経験していることへの振り返り（以下、回想）と精神的健康との関連を検討した。【方法】受診に同伴する家族を対象に、介護状況や精神健康度（日本語版 WHO-5, Zarit 介護負担感尺度日本語版短縮版, エリクソン心理社会的段階目録検査）、回想などを尋ねる質問紙調査を実施した。在宅の AD および VaD の人の家族 95 名（男性 27 名、女性 68 名、平均年齢 62.8±10.7 歳）を分析対象とした。【結果】家族の精神的健康度は介護を助けてくれる人がいる場合に高かったが、話を聴いてくれる人がいることも関連していた。回想に限ると、「誰かと一緒に」「要介護者や自分の体調が良い」という状況での、「要介護者にかかわること」「良いこと」「最近のこと」という内容の日常の回想が、家族の精神的健康と関連する可能性が示された。【結論】日常生活において望ましい回想のあり方を提案することは家族の精神的健康を維持、促進し、質の高い介護を継続できる可能性を高めると考えられた。

367 認知症家族に対する介護者教育の効果はいつまで持続するか

櫻井 博文¹⁾, ハイメ 理恵子²⁾, 大竹口 幸子³⁾, 寺山 英之¹⁾, 波岡 那由太¹⁾, 平尾 健太郎¹⁾, 金高 秀和¹⁾, 清水 聡一郎¹⁾, 馬原 孝彦¹⁾, 羽生 春夫¹⁾

¹⁾東京医科大学高齢総合医学分野, ²⁾東京医科大学病院高齢診療科外来, ³⁾東京医科大学病院総合相談・支援センター

【目的】介護者教育が、介護者の介護負担感・介護うつに及ぼす効果、さらに認知症患者の BPSD に及ぼす効果を検討した。【方法】介護者教育を 1 回 90 分 2 か月連続で行った。介護者教室に参加した介護者 47 名（E 群）と参加しない介護者（C 群）36 名に対し、開始時、3 ヶ月後と 1 年後に介護状況調査、CES-D による抑うつ評価、Zarit 介護負担感尺度日本語版（J-ZBI）を行った。認知症患者に対しては、MMSE、NPI による BPSD 評価を行った。【結果】E 群では、教室受講前に CES-D で抑うつを示した介護者は 36% で、受講 3 か月後には 17% と半減したが、1 年後には 45% と増加した。1) E 群の受講前（47 名）の CES-D（14.5）、J-ZBI（31.7）は、受講 3 か月後（36 名）には CES-D（12.1）、J-ZBI（27.7）と有意に改善した。しかし受講 1 年後（20 名）では CES-D（13.1）、J-ZBI（28.5）共に受講前との有意差が認められなかった。2) 一方 C 群における開始時（36 名）の CES-D（12.4）、J-ZBI（24.9）は、3 か月後（22 名）に CES-D（16.0）、J-ZBI（35.6）と有意に悪化し、1 年後（11 名）においても CES-D（19.6）、J-ZBI（36.1）は開始時からの有意な悪化が認められた。【結論】介護者教育は受講後 3 ヶ月後において介護者の抑うつと介護負担感の改善に効果があったが、1 年後は開始時に並ぶ抑うつ感と介護負担感が認められた。介護者教育を受けていない介護者は 1 年後に抑うつ感と介護負担が増加した。以上より、定期的な介護者教育が望まれる。

366 認知症のある高齢者を介護する家族に対する「オンライン介護者カウンセリング」の試み

宮下 公美子¹⁾, 川嶋 乃里子¹⁾, 公文 彩¹⁾, 佐藤 敦子¹⁾, 長谷川 一子²⁾

¹⁾かわしま神経内科クリニック, ²⁾国立病院機構相模原病院

【目的】外出が困難な介護家族に自宅スマートフォンによるオンライン介護者カウンセリングを実施し、介護負担感の低減効果を検証した。【方法】認知症を持つ同居の実母（84 歳、MMSE 14/30）を在宅介護する娘（61 歳）に対し、臨床心理士が以下の 3 点を意識しながら 1 回 30 分×3 回のオンライン介護者カウンセリングを実施。1. 介護のつらさの傾聴、2. 介護の心構えについての助言、3. 認知症のある高齢者への適切な対応についての指導。カウンセリング実施前と 3 回終了後に、娘が対面で Neuropsychiatric Inventory (NPI)、多次元介護負担感尺度（Burden index of Caregiver; BIC-11）を施行。3 回終了後にアンケートを実施。これらにより効果測定。【結果】NPI はカウンセリング実施前 54/120 から後 41/120 と改善し、BIC-11 も前 25/44 から後 20/44 となり介護負担感は軽減した。また、カウンセリング実施前にあった片頭痛等の身体症状がカウンセリング実施後はほぼ消失した。実施後のアンケートでは、カウンセリングへの満足度は高く、また利用したいとの回答があった。【考察】娘は責任感が強く、実母の要求すべてに応えようとして心身ともに疲弊していた。3 回のカウンセリングで実母への適切な対応等を身につけたことにより、実母が精神的に安定し、娘の介護も楽になるという好循環に入り、身体症状はほぼ消失した。以上から、オンライン介護者カウンセリングによる介護負担の低減効果が示唆された。

368 認知症夫婦入院の有りかた

北尾 淑恵, 笠原 俊彦

医療法人社団葛野会木野崎病院

【目的】当院は認知症治療病棟及び認知症療養病棟を有する精神病院で、開院より地域医療としての必要性から、精神障害をもつ親子や同胞の入院治療を経験している。近年の核家族化、老々介護問題等から身体合併症を有する認知症患者の入院治療は必要である。そこで当院に夫婦入院した認知症患者について考察した。【症例】夫は 81 歳、妻は 75 歳で共にアルツハイマー病である。夫が妄想状態を呈し、妻に内科薬を服用させなくなったため、妻の身体症状が悪化した。長男長女は単身生活で介護ができないため、夫婦を別々の病棟に入院させた。初回入院から 4 年の間に夫は鼠径ヘルニア手術、肺炎のため、妻は心不全・糖尿病の悪化、大腿骨骨折手術のため、その都度転院による治療となった。入院当初からお互いの病棟へ会いに行きたいという申し出がなく意外であった。妻は仕切り屋の夫から解放されたことと認知症の進行から、多幸的で「すこぶる元気です」と答えていた。夫は礼節を保ち生活していたが、手術のための転院日が近づくると不穏になり、再入院直後は術後せん妄を呈した。【考察】老後といってもその期間は長く、様々な合併症に見舞われる。夫婦別々の病院での入院治療は家族の時間的、経済的負担が大きくなる。超高齢化社会では入院治療の必要な合併症を持つ認知症患者が増えることが予想される。適度な距離感に配慮しつつ、夫婦が同じ病院で入院治療を受けられることは重要であると考えられる。

369 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症患者のレスパイト入院

織田 雅也¹⁾, 堀江 美和²⁾, 棟山 初江²⁾, 土山 香代子²⁾,
西本 ゆう子²⁾, 宮本 ひろ美³⁾, 伊藤 聖¹⁾, 和泉 唯信⁴⁾

¹⁾微風会ビハーラ花の里病院神経内科, ²⁾微風会ビハーラ花の里病院看護部, ³⁾微風会三次神経内科クリニック花の里難病支援室, ⁴⁾徳島大学病院神経内科

【目的】認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-D) では、運動症候だけでなく、脱抑制的・衝動的言動や自発性の低下、病識の欠如などがみられ、介護負担が非常に大きい。介護者の負荷軽減のためにレスパイト入院が有用であるが、それに応需する医療機関側の負担も多大となる。今回、ALS-D を有する患者 2 例のレスパイト入院を受け入れた経験について報告する。【方法】2 症例の短期入院期間中に、個別の対応を要した事象について、カルテ記載を元に抽出した。症例 1: 60 歳代前半男性。球麻痺で発症し罹病期間 3 年、1 年前から言語機能・注意力が低下、筆談で疎通、嚥下障害あり、易転倒性あり。症例 2: 60 歳代前半女性。上肢筋力低下・球麻痺に先行して感情失禁などが出現、罹病期間 4 年、滞続言語・反響言語あり、胃瘻から経腸栄養、歩行可能。【結果】症例 1: 21 日間の入院中 5 回転倒を繰り返した。環境整備や歩行時付き添いなど対応したが、介入拒否や非協力性もみられ、頻回な訪室を要した。症例 2: 昼夜無く単身で休むことが困難で、頻回な訪室のほか、流動食投与時や入眠までの時間帯は病棟スタッフの付き添いを要した。【結論】前頭側頭型認知症に対する施設ケアにおいては、ケア導入時にマンツーマンの対応が求められるなど、人的コストが大きい。ALS-D では運動症候も背景としてより大きな介護力を要する。レスパイト入院を応需しやすくする体制作りとして公的な支援が必要と考える。

371 ドライビングシミュレーターを用いた認知症患者の自動車運転特性解析と中止指導

脇田 英明¹⁾, 高橋 雄¹⁾, 山村 千尋²⁾, 宮坂 裕之²⁾,
園田 茂³⁾, 真鈴川 聡⁴⁾, 冨本 秀和⁵⁾

¹⁾藤田保健衛生大学七葉記念病院内科, ²⁾藤田保健衛生大学七葉記念病院リハビリテーション部, ³⁾藤田保健衛生大学リハビリテーション医学II 講座, ⁴⁾ますずがわ神経内科クリニック, ⁵⁾三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

【目的】認知症の各原因疾患の運転能力に与える影響については未解明な点が多い。認知症疾患の自動車運転能力に与える影響について、ドライビングシミュレーターにて評価を行った。さらに、結果をもとに中止指導を行った。【方法】アルツハイマー型認知症 17 例 (年齢 75.2±4.7 歳, MMSE 23.8±2.8), レビー小体型認知症 3 例 (年齢 73.6±6.3 歳, MMSE 24.0±1.7), 軽度認知障害 9 例 (年齢 74.3±7.1 歳, MMSE 27.3±1.8) で評価を行った。【成績】アルツハイマー型認知症では、単純反応の反応動作のムラ、選択反応での判断の速さ、ハンドル操作の適応性、注意配分・複数作業での反応動作の速さ、誤反応に問題を認めた。特に注意配分・複数作業での反応動作の速さと誤反応では、軽度認知障害と比較して有意に反応動作が遅く、誤反応が多かった。また、発進・停止、反応の速さ、認知注意力、適応性に問題がある例が多かった。レビー小体型認知症では反応動作の速さ、判断の速さ、ハンドル操作の適応性に問題を認めた。中止指導では 80% 以上の患者で運転をやめることができた。【結論】軽度認知障害からアルツハイマー型認知症に移行すると、自動車運転において、注意配分・複数作業が障害されることが明らかとなった。また、認知症の運転中止指導でのドライビングシミュレーターの有用性が示された。

370 認知症ドライバーの早期発見

大上 哲也¹⁾, 山上 徹也²⁾, 河越 眞介³⁾, 斎藤 健一⁴⁾,
中野 高広⁵⁾

¹⁾青森大学薬学部薬学科, ²⁾群馬大学大学院保健学研究科リハビリテーション学講座, ³⁾トータルブレインケア, ⁴⁾株式会社生命科学インスティテュート, ⁵⁾中野脳神経外科・総合内科クリニック

【目的】認知症ドライバーによる自動車事故が社会問題になっており、認知症ドライバーの早期発見が課題となっている。当研究室が位置する青森県の大半は高齢化が進み自動車が不可欠な地域である。青森において、自分が認知症予備軍と気づかずに自動車を運転している人が潜在しているのか、否かを明らかにする事を目的に本研究を実施した。

【方法】物忘れが気になると感じている方を対象に青森県内各地で開催した「いきいき脳健康教室」に参加した住民計 114 名 (平均年齢 62 歳) を解析対象とした。認知機能の測定は、PC ソフトである認知機能バランサー (見当識, 注意, 記憶, 計画, 空間認知の 5 項目) を用い、判定は級別で行った。また MMSE, 1 分間語想起テスト, 自動車の運転に関するアンケートについても実施した。

【結果】認知機能バランサーによる測定の結果, 参加者 114 名のうち 20% が背景データと比べ低位であり, 認知症の受診勧奨に相当しうると考えられた。注目すべき点は, これら 20% の半数 (12 名) は現役ドライバーであった。

【考察】認知機能が低下しているにもかかわらず運転を継続しているドライバーが青森にも潜在し, 免許返納の意識も低いことが明らかになった。今回の結果は, 「自覚症状が乏しい」という認知症の特徴にも起因していると考えられ, 認知機能バランサーなどを用いて, 認知機能の衰えについて関心をもってもらえるような啓発活動が重要である。

372 高齢者にとって自動車運転は何なのか? ~認知症センター初診患者からわかること~

入谷 敦^{1),2),3)}, 山中 麻未²⁾, 中島 久美絵²⁾,
奥野 太寿生^{1),2)}, 濱 大輔²⁾, 大黒 正志¹⁾, 森本 茂人^{1),2)}

¹⁾金沢医科大学高齢医学, ²⁾金沢医科大学病院認知症センター, ³⁾金沢医科大学教育支援センター

【目的】当センターではフレイルと認知機能についての研究を行っているが、特に現在の運転状況と日常生活機能、認知機能、歩行速度との関連について明らかにすることが本研究の目的である。【方法】2017 年 7 月より当センターを訪れた初診患者に対し、問診票を記載頂いている。その一部に自動車運転に関するアンケートとして自動車運転について現在の運転状況などについて返答をお願いしている。【成績】2018 年 3 月 31 日までに当センターを初診患者として訪れた症例は 215 例、平均年齢は 77 歳であった。診断は Alzheimer 型認知症が 74 例 (34%) であった。運転をしている群 (A 群) は 44%、運転をやめた群 (B 群) は 24%、元々運転をしない群 (C 群) は 32% であった。群間で年齢差は顕著であった ($P < 0.001$)。Barthel index (BI), MMSE, vitality index (VI) も A 群が高値であった。フレイルと 3 群比較では有意差は無かったが、歩行速度は A 群が有意に速かった ($P = 0.0024$)。【結論】運転を続けている群は MMSE 高値であり、BI も高値であることから日常活動的であることが予想される。B 群で GDS 高値、VI 低値であることは活動範囲の狭小化も要因の可能性もある。しかし、MMSE に関しては B, C 群に大きな差が無いことから運転自体の認知機能の保持には関係ないものと考えられる。

373 当院認知症疾患医療センター受診者の運転状況の解析

矢島 隆二¹⁾, 吉村 梢恵²⁾, 鹿島 由貴²⁾, 阿部 由美子²⁾, 徳武 孝允¹⁾, 成瀬 聡²⁾

¹⁾総合リハビリテーションセンター・みどり病院神経内科, ²⁾総合リハビリテーションセンター・みどり病院認知症疾患医療センター

【目的】道交法改正に伴い、地域での認知症患者の運転状況の把握は重要である。当センターの外來患者の運転状況を解析し、その特徴を見出すことを目的とした。【方法】2017年度の当科初診患者でMMSE, ADAS, FAB, NPI, Zarit8, CDR, FASTを評価した401名のうち、CDR \geq 1と判断された149名を対象とした。その内運転者は男性12名、女性8名だった。上記に加え居住区、受診推奨者、同居者の有無、薬剤使用状況、臨床診断を解析した。さらに運転者では事故・違反歴、職歴、運転への家族の要望、外來医の免許返納勧奨への反応を検討した。【結果】運転者はNPI, Zarit8が非運転者に比して有意に低値だった。MMSE, ADAS, FAB, FASTでは有意差はなかったが、女性運転者に限るとFABが有意に高値だった。運転者は郊外に居住する率が高かった。その他は有意な特徴はなかった。男性運転者の過半数に事故・違反歴があり、とくに元運転手で目立っていた。男性運転者の半数は家族に運転中止を要望されていたが、女性運転者では2名のみだった。免許返納勧奨を明確に拒絶したのは男性2名のみだった。【考察】女性運転者のFABを除き、認知機能と運転状況との関連は乏しく、運転者ではむしろ家族の負担感が少なかった。男性運転者では特に元運転手の危険性が高いことが示唆され、家族も運転中止を望む傾向がみられた。同居者の有無に関わらず、郊外では運転が生活に不可欠である可能性が改めて示唆された。

375 改正道路交通法施行後の自動車免許更新に対する相談についての当院での取り組み

渡邊 由佳^{1),2)}, 堀江 淳一^{1),2)}, 岩崎 晶夫²⁾, 平田 幸一²⁾

¹⁾獨協医科大学日光医療センター神経内科, ²⁾獨協医科大学神経内科

【目的】当地域は過疎化が進み、公共交通が少なく、自動車が主な交通手段である。当院は地域の中核病院であり、法改正に備えて、地域連携医療部が窓口となる相談マニュアルを作成した。相談介入を行った症例の背景、自主返納の有無を調査した。【方法】2017年3月から2018年4月までの間に相談を行った16例。検査・診断書類費用、返納制度、介護保険申請など、家族同席のもと説明し、同意を得られた場合にのみ専門医による診察を行った。【結果】相談件数の16名全員が男性であった。平均年齢81.1歳。当院にかかりつけ12名、他院からの紹介4名。診断書提出命令があったのは12名であった。内訳は第1分類7名、有料道路の逆走などの違反2名、交通事故が3名（うち1例は返納後運転）であった。最終的に自主返納を行ったのは10名であった。書類記載は3名で行い、いずれもHDS-Rが20点以上であり、1名は認知症ではない、1例は認知症疑い例、交通事故を繰り返し運転の危険が見られ認知症と診断した1例であった。【考察】当地域で運転ができなくなることは日常生活に影響を及ぼす死活問題であるが、認知症で運転することはさらに危険である。マニュアルを用いた方法で、ほとんどの認知症例が書類記載に至らず、自主返納できた。統一したマニュアルを用いることで、認知症本人の意識を高めることができ、スムーズな自主返納を勧めることができたと思われた。

374 一般内科医による運転免許に係る認知症診断の現状

石橋 修^{1),2)}, 川端 康一^{1),2)}, 角 朝信²⁾, 押谷 光一^{1),2)}, 山田 一樹^{1),2)}, 石瀬 久也^{1),2)}, 安川 透²⁾, 松平 登貴子^{1),2)}, 小山 祐見子^{1),2)}

¹⁾富山西総合病院, ²⁾八尾総合病院

【目的】平成29年3月12日から改正道路交通法が施行され、認知症専門医のいない当院でも診断書提出命令による来院者の認知症診断を行うようになったので、一般内科医による認知症診断の現状を評価した。【方法】平成29年3月より30年1月までに来院した16例に対し検査（頭部CTまたはMRI, 血算, 肝機能, アンモニア, 甲状腺ホルモン, ビタミンB1・12, TPHA）を行い、また専任のST, OTにて神経心理学的検査（MMSE, TMT, CDT）が施行された。これらの結果と診断書に記載された診断を集計し評価した。【結果】症例は男性11例（平均81.8歳）、女性5例（平均77.8歳）、計16例（平均80.6歳）。MMSEは平均22.8点。TMTはMMSEと負の相関を認めたが、CDTはほぼ全例で保たれていた。診断の内訳は正常2例、MCI9例、AD2例、その他1例（AD+Vad）で、2例は免許返納を申し出たため診断書は発行しなかった。判定は概ねMMSE25点以下でMCIないし認知症とされていた。認知症判定や病型診断に疑問の残る症例はMCIまたはADと診断され、正常とされることはなかった。【考察】運転免許に係る認知症診断16例につき診断を評価したところ、ほぼ全例妥当な診断と思われた。専任のよく訓練されたスタッフにより神経心理学的検査が行われたため、一般内科医であっても認知機能の低下を容易に判定することができたためと思われる。こうした環境では、一般内科医であっても運転免許に係る認知症診断を的確に行えると考える。

376 当院における認知症高齢者の運転免許に関する診断書作成の取り組み

田中 達也¹⁾, 劉 軒¹⁾, 桃崎 宣明¹⁾, 後藤 公文²⁾

¹⁾伊万里有田共立病院脳神経外科, ²⁾伊万里有田共立病院神経内科

【緒言】当院では、認知症高齢者運転免許時の診断書作成マニュアルを作成した。初期経験について報告する。

【対象・方法】2017年3～2018年3月の期間、75歳以上で認知症の恐れがあり、運転免許証更新のため、当院での診断書作成を希望した患者。1日目：改訂道路交通法に伴う認知症検査についての書面にて同意を頂く。内容は、「認知症と判明した場合、道路交通法において、免許の取消し等となり、自動車等を運転することはできないこと」、「家族と一緒に受診していただくこと」、「医学的根拠なしに認知症でない旨の診断書を作成する事はできないこと」、「検査の結果を確認後に運転免許証の自主返納、他の病院での診断などの選択をする事ができること」などを記載。2日目：HDSR, MMSE, 画像・血液検査を施行。3日目：結果説明。希望があれば、後日、診断書作成。年齢、性別、HDSR, MMSE, 認知症の有無、病名、生活状況、運転免許更新の有無、運転免許取り消し・返納後の対応、マニュアルを使用しているスタッフの意見等を後方視的に調査。

【結果】全例問題なく対応できた。

【考察】マニュアルの作成、勉強会によりスタッフの意思が統一された。記憶障害がある患者に対し文書として説明した内容を残すことは、本人の理解のみでなく、家族に状況を理解していただくのに有用であった。

377 千葉県香取海匝地区での公安委員会提出用診断書作成の現状

持田 英俊

総合病院国保旭中央病院認知症疾患医療センター

【目的】昨年、高齢者の自動車運転について、当地区での2つの問題点を明らかにし、当地区での対応を報告した。道交法改正から1年が経過した。そこで、当地区の医療機関での公安委員会提出用診断書の作成状況を報告する。【方法】3月下旬、当地区の156の医療機関にアンケートを送付した。アンケート内容は以下の通りである。Q1. 昨年3月～今年3月、患者さん/その家族から診断書の作成をもとめられましたか？ Q2. 上記で「はい」の方にうかがいます。何通記載しましたか？ 何通、他の医療施設に依頼しましたか？ 記載した数 通 依頼した件数 件 Q3. 実際に記載した方への質問です。作成する上での問題点はありましたか？ あった方、問題点を記載してください。なし・あり 問題点 【結果】49施設から回答があった。Q1. 17施設が作成をもとめられた。Q2. もとめられた17施設中、15施設で91通が作成された。うち62通はかかりつけ医(12施設)が作成した。11通は他施設に依頼された(おそらく、当院) Q3. 17施設中、7施設が問題ありとした。【考察】当院での診断書作成件数は、予想の1/3程度であった。医療機関へのアンケートでは、91件記載されていた。当院の38件と合わせると、ほぼ需要を満たしている。【結語】当地域では周辺医療機関とセンターの役割分担ができており、診断書作成の点からは、需要を満たしていた。

379 演題取り下げ

378 演題取り下げ

380 急性期病院における院内デイケアの効果

石川 智子¹⁾、西谷 信之²⁾、森本 智子³⁾、前田 悦子³⁾、齋藤 絵里子³⁾、溝口 由里子⁴⁾

社会医療法人生長会ベルランド総合病院¹⁾看護部、²⁾脳神経内科、³⁾医療福祉相談室、⁴⁾臨床心理室

【はじめに】入院を契機とした認知症の進行やせん妄の出現を認めることが多い。認知機能維持・生活リズム確立目的で2016年3月より院内デイケアを導入した。生活史に応じ残存能力を引き出すデイケアの効果を示した。【方法】デイケアを週3回、各1.5時間、回想法、生活史に応じたレクを個々で実施。【結果】2016年3月以後の入院認知症患者2,014名中、デイケアに310名が参加した。【症例1】閉塞性動脈硬化症の71歳男性で、入院時HDS-R 17点、入院期間9カ月と長期化しQOL低下、夜間の転倒・転落を反復していた。参加患者の平均年齢87.8歳に比べて若く発言力があり、語り手として回想法を導入した。6か月後HDS-R 22点へ改善、意欲的にリハビリを行い転倒・転落なく退院した。【症例2】右大腿骨転子下骨折の83歳、女性で、18日間ベッド上安静で暴言・暴力が出現。デイケアで他者との交流、得意とするそろばんを常に手元に置き計算を実践した結果、笑顔が増え暴言・暴力が軽減した。【結論】一定時間治療環境を離れ、生活史を踏まえた残存能力の回復は、患者の自信回復と精神的安定をもたらし、急性期におけるBPSDの予防・軽減及び円滑な治療と早期退院に資すると考えられた。

381 がん患者の認知機能評価の重要性

大沢 恭子^{1),2)}, 栗山 俊之¹⁾, 温井 由美¹⁾, 石徹白 しのぶ¹⁾,
藤原 大¹⁾, 鵜飼 聡²⁾

¹⁾和歌山県立医科大学附属病院緩和ケアセンター, ²⁾和歌山県立医科大学附属病院神経精神科

【目的】がんの緩和ケアにおいて、うつ状態などの精神症状に比べると認知機能は必ずしも十分に評価されていない。今回、緩和ケアチームに紹介され、紹介前には認知機能低下が指摘されていない患者について、MMSEとせん妄や身体・治療状況との関連を調べ、緩和ケアにおける認知機能評価の重要性を考察した。【方法】2年半の間に紹介された上記患者のうち、MMSEを実施できた109名を対象に、高得点群(24点以上)と低得点群(23点以下)に分け、がんの状態、オピオイドの使用、せん妄の有無などを検討した。【結果】高得点群は69名、低得点群は40名で、2群間に年齢、がんのステージ、痛みの程度に有意差を認めなかった。低得点群はがんの罹患歴が長く、チーム紹介の時期が遅く、オピオイドの使用率が高かった。また、紹介時に既にせん妄を発症していたか2週間以内にせん妄を発症した率が有意に高かった。【考察】約1/3が低得点群であり、認知機能の低下の存在が紹介前に見逃されている実態が示された。低得点群にはせん妄によるものとせん妄はないが認知機能低下を示す患者が混在しているが、低得点群であること自体ががんの治療期間の長さやオピオイドの使用と関連する可能性が示唆された。認知機能障害は、せん妄の惹起だけでなく、QOLの低下、コミュニケーションや意思決定に大きく影響するため、認知機能評価を定期的に継続することが重要である。

383 介護老人保健施設入所中の認知症高齢者に対する習慣的な活動のための介入の効果

小笠原 牧¹⁾, 佐々木 伸晃¹⁾, 田中 真²⁾, 澄川 幸志²⁾,
加藤 拓彦²⁾

¹⁾医療法人仁泉会介護老人保健施設ハートランド, ²⁾弘前大学大学院保健学研究科

【目的】介護老人保健施設(以下老健)に入所する高齢者は、訓練以外の時間を何もせずに過ごす者が多い。先行研究では、社会的交流や運動、趣味活動が、認知症発症や認知機能の低下を防ぐ事や、習慣的な掃除や料理といった役割活動が、日常生活動作(以下ADL)及び周辺症状の改善につながる等の報告がある。しかし、趣味や役割活動を習慣的にこなせるようになる事が、認知機能及びADL改善に寄与するかどうかについては明らかになっていない。以上より、本研究では、趣味・役割活動獲得の為に介入を行い、活動量の増加や認知機能、ADL、周辺症状の改善効果が得られるかについて検討する事とした。【対象と方法】対象者は、老健入所中高齢者であり、質問への理解、回答が可能、自分の意志で移動可能かつ本研究の趣旨を理解し同意が得られた者である。介入方法として、対象者の残存能力や興味関心を考慮し、手芸などの趣味、テーブル拭きなどの役割を、通常訓練以外の時間で提供する。効果の判定には、活動量はオムロン活動量計を用い歩数や活動量(METs)を集計し、認知機能評価はMMSEを、ADL評価はBarthel Indexを、周辺症状の評価はDBDSを、意欲の評価はVitality Indexを、生活の質の評価はQOL-Dを用い評価する。解析は介入の前後比較を行い、効果判定を行なう。【結果】7月末日に調査を終了し、解析する予定である。

382 大腿骨近位部骨折術後リハビリテーションと認知障害の関連性

吉鷹 輝仁, 岩下 正樹, 丸山 謙二, 溝淵 雅之

金田病院

高齢化社会の日本では、「認知症」及び「転倒・骨折」が要介護となる原因の上位を占めており、大きな問題となっている。これらが相互関連する可能性もあり、実態の解明が望まれる。【目的】大腿骨近位部骨折術後リハビリテーションの効果に及ぼす認知障害の影響を調べることを目的とした。【方法】大腿骨近位部骨折を受傷し、手術を受けた28例(男性4例・女性24例、平均87.5歳)を対象とした。術後のリハビリテーション開始時に認知状態の指標としてMini-Mental State Examination(MMSE)を、日常生活動作(ADL)の指標としてFunctional Independence Measure(FIM)を計測した。これを地域包括ケア病床退院時(最終時)のFIMと比較し、MMSEとADL改善の関連性を検討した。【成績】最終時FIM、及びFIM改善度(最終FIM-初回FIM)はMMSEと高い相関が見られた(それぞれ $R^2=0.64, 0.55$)。MMSE 23/24点を認知障害のカットオフ、最終時FIM 70/71点をセルフケア自立のカットオフとした場合、認知障害なし群では6例中6例とも自立していたのに対し、認知障害あり群では22例中1例のみ自立であった。MMSE項目(見当識、記憶、注意、言語、構成)とFIM改善度の関連性を重回帰分析したところ、見当識と言語項目が優位にFIM改善度と関連していた。【結論】大腿骨近位部骨折の術後リハビリテーションによるADL改善には、認知障害の有無(特に見当識、言語機能)が高い関連性を持っており、重要な因子であると考えた。

384 本人らしさを重視したリハ介入によりBPSD軽減及びADL改善に至った一例

鹿内 風花, 坂田 綾子, 村杉 芽香, 三浦 拓, 竹中 宏幸,
平田 雅文

医療法人社団豊生会東苗穂病院リハビリテーション部

【目的】認知症高齢者は環境変化によりBPSDの悪化をきたしやすく、その結果ADL改善が見込めないことも多い。今回、重度認知症患者に対し、本人らしい生活を考慮しリハ介入を行ない、BPSD軽減及びADL改善を認めた症例を経験した。【症例・経過】82歳女性。アルツハイマー型認知症。数年前からグループホームにて介助を受けつつ生活。左大腿骨近位部骨折によりリハ目的にて当院入院。暴言、介護・リハ拒否、食事量低下がみられ(DBDスケール: 25点)、尿意が曖昧で介助量が多い為排泄はオムツを使用の状態(N-ADL 15点 FIM 運動18/認知5点)。リハプログラムとして、運動療法の他、生活場面を想定したADL練習、現実見当識訓練、生活歴を元に昔取り組んでいた編み物を実施。また、OT以外の場でも安心できるように声の掛け方や環境設定、不穏時の対応についてPTやNSと情報交換を重ね介入した。【結果】暴言、介護・リハ拒否は減少し、食事量も増え、穏やかに過ごす時間が拡大した(DBDスケール: 18点)。協力動作も得られ全般的に介助量が軽減(N-ADL 25点)、トイレでの排泄が可能となった。FIMの排泄、移乗項目の点数が向上した(FIM 運動36/認知11点)。【考察】本人らしい生活を考慮した上で、生活歴や生活環境の調整とともに一環した関わりを持つことで、ADL改善を得られると考えられる。本人の持つ能力を引き出すには安心できる環境作りが重要である。

385 “もの忘れ外来”患者の通院中断に関わる因子

菱川 望, 中野 由美子, 森原 隆太, 武本 麻美, 商 敬偉,
佐藤 恒太, 山下 徹, 太田 康之, 阿部 康二

岡山大学病院脳神経内科

【目的】もの忘れ外来の患者は何らかの理由で通院困難となることが多く、その通院中断因子について検討した。【方法】当院および関連病院のもの忘れ外来に受診した患者988名(大学病院:UH 383例, 関連病院:LH 605例)を対照とし、それぞれ通院継続群、脱落群に分類し知的機能(MMSE, HDS-R, FAB, MoCA)、情動機能(老年期うつ病評価尺度:GDS, アパシスコア:AS, 阿部式BPSD:ABS)、ADL(ADCS-ADL)について比較した。【結果】通院脱落例は全体では年間8%で、脱落までの通院期間は 2.2 ± 2.4 年(UH: 2.8 ± 3.0 , LH: 1.5 ± 1.3)であった。MMSE, HDS-R, GDS, AS, ABS, ADLはUH, LHともに脱落群で有意に低下していた($P<0.01$)。多重比較では全体ではADLの低下が、またUHではBPSDの悪化が通院脱落に重要な因子であることが分かった。通院脱落の主な要因はUHでは「かかりつけ医に戻りたい」(39.1%)で、LHでは「自己中断」(35.3%)が最も多く、さらにかかりつけ医に戻りたい主な理由としては、「遠方のため通院困難」(35.1%)、「介護者の健康などの諸問題」(23.0%)、「状態が安定している」(16.2%)などであった。【結論】通院脱落の主観的理由として、「かかりつけ医に戻りたい」、「通院自己中断」が多く、また客観的理由としてはADLの低下やBPSDの悪化が関連していた。知的機能だけでなく、情動機能、ADLの維持が通院治療を継続する重要な因子であることが示唆された。

387 DASC-21で捉えた自己評価と他者評価の特徴～AD群MCI群健常群の比較～

吉武 亜紀^{1),2),4)}, 赤松 祐美^{1),2)}, 久徳 弓子^{1),3)},
三原 雅史^{1),3)}, 砂田 芳秀^{1),3)}

¹⁾川崎医科大学附属病院認知症疾患医療センター, ²⁾川崎医科大学附属病院臨床心理センター, ³⁾川崎医科大学神経内科学, ⁴⁾川崎医療福祉大学大学院医療福祉学研究所

【目的】もの忘れ外来を初診で訪れた患者の認知機能と生活機能に対する本人の自己評価と同伴家族による他者評価の特徴を疾患病態別に捉える。

【方法】20XX年4月～20XX+1年3月までに当院もの忘れ外来を初診し、神経心理検査(HDS-R, MMSE)と地域包括ケアシステムにおける認知症総合アセスメント(以下、DASC-21とする)の全項目を本人及び家族に尋ねた69名のうち、諸検査後の鑑別診断名で群分けを行いAD群13名、MCI群21名、健常群14名の合計48名(男性25名、女性23名、平均年齢76.02歳)を本報告の対象とした。DASC-21の7評価項目を別に、各群の自己評価と他者評価の差異を比較検討した。

【結果】両者の評価は一致した評価項目が多数を占めた。一方、自己評価より他者評価が低い者が多かったのは、AD群では「記憶」と「問題解決判断力」(46%)、MCI群では、「家庭内でのIADL」(38%)「記憶」(33%)、健常群では「問題解決判断力」(28%)などであった。また、MCI群の「問題解決判断力」は、自己評価の方が低い者と他者評価が低い者がそれぞれ28%ずつと二分していた。

【考察】受診動機にもつながる認知機能と生活機能の自己評価・他者評価は、各群で差異がみられた。「記憶」に関しては、病期の経過とともに自己評価より他者評価の方が低い者が増加するなど変化していく可能性がうかがえた。当日は、神経心理検査をふまえた考察を加えて報告する。

386 CDRとDASC-21を同時に評価することで認知症の状態像の把握が効率的に行える

西田 咲紀¹⁾, 石橋 美奈¹⁾, 鈴木 孝治²⁾, 大河内 由紀¹⁾,
鈴木 めぐみ²⁾, 渡辺 章由²⁾, 前田 晃子²⁾, 森 志乃³⁾,
尾関 恩²⁾, 武地 一⁴⁾

¹⁾藤田保健衛生大学病院リハビリテーション部, ²⁾藤田保健衛生大学医療科学部リハビリテーション学科, ³⁾藤田保健衛生大学医学部リハビリテーション医学I講座, ⁴⁾藤田保健衛生大学医学部認知症・高齢診療科

【目的】Clinical Dementia Rating(以下CDR)と地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート(以下DASC-21)はいずれも家族など観察者からみた認知機能やADLの状況を中心に、認知症の有無や重症度を把握する尺度である。DASC-21は認知機能やADLの各領域の21の具体的な項目を4段階で評価し採点票に記録するため状態像が把握しやすいが、各質問項目ではCDRと共通する内容も多い。そこで両者の共通点を集約し、同時に評価を行うことで、状態像の把握がより効率的に行える可能性があると考えた。【方法】CDRとDASC-21の統合は、同じ内容の質問を照らし合わせ、重複している評価項目を確認し一枚のシートを作成した。CDRの患者評価は、本人の検査時に追加質問を行った。今回、当院物忘れ外来の患者・家族156組(DASC-21平均: 32.9 ± 12.9 点, CDR平均: 1.3 ± 1.9 点)で統合前に両者を実施した22組(統合前群)、統合後に両者を実施した84組(統合後群)の患者・家族評価の平均所要時間を計算しMann-Whitney検定で比較を行った。【結果】平均所要時間は、家族評価において統合前群: 70.1 ± 14.4 分、統合後群: 46.0 ± 17.7 分であり有意な差が認められた($t=2.84$, $p=0.005$)。【考察】CDRとDASC-21の両者を行う場合、重複を避けて統合したシートを用いると、効率的な評価ができ、状態像が把握しやすい。CDRとDASC-21の聞き取りを行う際に時間効率が良く相補的な評価が行える可能性が示唆された。

388 認知症患者の不安感の質的分析

山田 如子, 永井 久美子, 神崎 恒一

杏林大学医学部高齢医学教室

【目的】認知症患者の家族の介護負担は患者の行動・心理症状からの影響を受けるが、患者の不安感も関係すると推察される。患者の不安感の介護負担への影響を検討し、その質的分析も行った。【方法】2017年7月から2018年3月にももの忘れセンターを受診しGDS15に回答した患者164名(男性59名女性105名, 79.3 ± 6.6 歳)のGDS15の下位項目6『将来の不安を感じる事が多いか』への回答と、CGAや老年症候群などとの関係を検討した。また項目6で‘不安あり’の患者はどのような不安を感じるか、‘不安なし’の患者には不安を感じない理由を自由回答で尋ね、テキストマイニングで情報を取り出し、主成分分析を行った。【結果】GDS15が悪化するとZBIも悪化していた($P<0.0001$)。項目6が‘不安あり’の患者ほど老年症候群の数が多かった($p=0.0005$)が、年齢、性別、独居・同居の別、介護保険サービス利用の有無、ADL、I-ADL、MMSEに有意差はなかった。不安あり群では家族への不安(家族がいなくなることや家族に迷惑をかけること)、持病が悪化する不安などの因子が、不安なし群では家族が傍にいたり経済面の安定、趣味や友人との交流などの因子が抽出された。【考察】家族が傍にいて経済的な不安がなく生活を楽しむ患者はうつ傾向が進まず、家族の介護負担も増大しないが、不安のある患者は老年症候群の数が多く持病の不安が大きく、うつ傾向とともに介護負担が増大する傾向が示唆された。

389 高齢者の社会ネットワークと認知機能との関連における抑うつの媒介効果：中島町研究

森 彩香¹⁾, 篠原 もえ子¹⁾, 堀本 真以¹⁾, 阿部 智絵美¹⁾,
 柚木 颯徳¹⁾, 堂本 千晶¹⁾, 岩佐 和夫¹⁾, 駒井 清暢²⁾,
 山田 正仁¹⁾

¹⁾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）, ²⁾国立病院機構医王病院

【目的】高齢者の社会ネットワークの大きさや抑うつが認知機能と関連する。一方、社会ネットワークは抑うつとも関連する。また、社会ネットワークには性差がある。本研究では社会ネットワークが抑うつを媒介して認知機能に影響を及ぼすという仮説を立て、男女別に検討した。【方法】地域高齢者 1,058 名（男性 492 名、女性 566 名、平均年齢 72 歳）を対象に社会ネットワーク [Lubben Social Network Scale 短縮版 (LSNS-6)], 認知機能 (MMSE) 及び抑うつ [高齢者抑うつ尺度短縮版 (GDS)] を評価した。【結果】LSNS-6 得点は GDS 得点との間に負の相関を示し ($r = -.30, p < .01$)。GDS 得点は MMSE 得点との間に負の相関を示した ($r = -.21, p < .01$)。また、LSNS-6 得点は MMSE 得点との間に正の相関を示した ($r = .14, p < .01$)。媒介分析の結果、男性は LSNS-6 得点と MMSE 得点との関連は GDS 得点に完全に媒介され ($\beta = .05, p < .01$)、女性は部分的に媒介された ($\beta = .06, p < .01$)。【結論】男性では社会ネットワークの大きさと抑うつの低さと認知機能の高さが関連した。女性では社会ネットワークの大きさと抑うつの低さは部分的に認知機能に関連するが、他にも社会ネットワークと認知機能とに関連する要因がある可能性が示唆された。

391 フレイル高齢者の入院期間における認知機能変化

新畑 豊¹⁾, 篠崎 未生¹⁾, 山岡 朗子¹⁾, 佐竹 昭介²⁾,
 近藤 和泉³⁾, 中野 真禎¹⁾, 辻本 昌史¹⁾, 鈴木 啓介⁴⁾,
 堀部 賢太郎¹⁾, 鷺見 幸彦¹⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター神経内科, ²⁾国立長寿医療研究センターフレイル研究部, ³⁾国立長寿医療研究センターリハビリテーション科, ⁴⁾国立長寿医療研究センター学術・臨床研究推進部

目的：急性期治療終了後直ちに在宅復帰困難な高齢者の背景にはフレイルの要素が多くみられる。フレイルの認知機能等への関わりを調べた。

方法：当院地域包括ケア病棟入院患者において、shrinking, weakness, exhaustion, slowness, low activity の 5 要素のうち 3 要素以上を持つ者をフレイルとした。入棟時と退院前の MMSE、野菜想起テスト得点の変化を調べ、ADL の変化を Functional Independence Measure (FIM) で評価した。

結果：解析対象は 387 名、平均年齢 82 歳、入院前に認知症ありと診断されていたものは 26.1%、フレイルとされたものが全体の 71.3% を占めた。フレイルの割合は認知症では 83.2%、非認知症では 67.1% で認知症群に多くみられた。入棟時の MMSE 得点はフレイル群 19.4 ± 7.5 点、非フレイル群 23.4 ± 6.1 点であり、退院前 MMSE は各々、20.5 ± 7.1 点、23.7 ± 6.2 点で、フレイル群では退院前の MMSE 得点の改善がみられた。非フレイル群では退院前評価で MMSE 下位項目のうち、3 単語再生、口頭命令動作の改善がみられたが、フレイル群ではこれに加えて、見当識、書字、図形模写のより広い範囲の改善がみられた。野菜想起テストは両群とともに改善があった。FIM 得点はフレイル群でより低いが、両群ともに入棟時より改善がみられた。

結論：フレイルには認知症の割合が高く、ADL が低値であるが、入院加療期間に ADL の改善とともに認知機能の改善がみられる可能性がある。

390 当院における DBD と DBD13 の検討

前田 竜也, 石井 美咲

新久喜総合病院リハビリテーション科

【はじめに】DBD は認知症の行動異常を客観的な評価として信頼性が高いと多くの文献で散見される。本研究は、認知症の診断の有無に関わらず、DBD と DBD13 の相関関係を明らかにし、当院回復期リハビリテーション病棟（以下回りハ病棟）での DBD13 の使用の有効性を明確にすることを目的とした。【対象と方法】H30 年 4 月に回りハ病棟に入棟された 98 人の内、高次脳機能障害、有効回答が得られなかった 38 人を除外した 60 名（男性 34 名、女性 26 名）平均年齢 76.07 歳 ± 14.19 を対象とした。DBD と DBD13 の相関関係は Spearman の順位相関を用いた。解析ソフトは JSTAT for Windows を使用し、有意水準は 5% 未満とした。【結果】DBD スケールの得点は 4.64 ± 7.11、DBD13 の得点は 2.59 ± 4.42 であった。また 2 つの検査は強い正の相関関係であった。 ($r = 0.83, P < 0.0001$) 【考察】DBD スケールは認知症に伴う精神行動異常（以下 BPSD）は、介護負担度を増加させ、回りハ病棟でも関わり方に苦慮する症例 1 つである。DBD スケールは BPSD の簡易評価としても使用されている。そのため、DBD の短縮スケールである DBD13 を回りハ病棟でも使用するため、検討した結果、DBD と DBD13 に強い正の相関関係が認められた。今後は介護負担度と DBD13 の相関関係を明らかにし、認知症診断の有無に関わらず、早期での関わりが必要であると考えた。

392 高齢者の総合評価に適した生活状況評価尺度の開発：インターネット調査による予備検討

富田 尚希¹⁾, 植田 寿里¹⁾, 石木 愛子¹⁾, 大橋 由基²⁾,
 尾崎 章子²⁾, 中尾 光之³⁾, 荒井 啓行¹⁾

¹⁾東北大学加齢医学研究所脳科学研究部門老年医学分野（東北大学病院加齢・老年病科）, ²⁾東北大学大学院医学系研究科保健学専攻老年・在宅看護学分野, ³⁾東北大学大学院情報科学研究科応用情報科学専攻バイオモデリング論分野

【目的】認知症や物忘れの診療に生活状況の把握は不可欠だが、一般的な医療・ケアの現場で、患者の日常生活に関する情報を網羅的に集めるのは困難である。測定・評価項目を「ADL」に絞り込むことで対処することが多いが、自立度以上の生活状況の把握につなぐりにくい。本研究は、高齢の方の生活状況を感度良く表現できる定量的評価尺度の開発を目的とするもので、測定・評価の対象とすべき項目についての予備的検討である。【方法】医療・ケアで、高齢者の生活を総合的に把握するために必要と思う項目を国際生活機能分類 (ICF) から選び出していただく。また ICF では足りない点について自由回答してもらい、インターネットによる自記式調査 (第 1 回目) の集計結果の検討である。【結果】全回答者数 327 名から回答を得た。内訳は、老年病指導医 17 名、看護師 23 名、理学/作業療法士 33 名、介護福祉士 7 名、一般高齢者 247 名 (調査会社モニター 239 名、モニター以外の高齢者 (介護経験のある高齢者) 8 名であった。ICF では足りない点として、「当事者の主観的評価」を示唆する記載が複数見られた。【結論】高齢者の生活状況の総合的な判定において、ICF 項目以外に「主観的評価」を加えることの重要性が示唆された。

393 認知症重症度と ADL の関連の予備的調査

中西 康祐, 山鹿 隆義, 池谷 政直

健康科学大学健康科学部作業療法学科

【目的】認知症の進行予防と QOL の維持向上の観点からも, ADL への介入は重要である。本研究の目的は, 日本での認知症重症度と ADL の関連について調査することである。

【方法】対象は在宅で暮らす屋内歩行が自立している認知症後期高齢者 86 名である。性別, 年齢, MMSE, CDR, HADLS を聴取, 評価した。CDR0.5 を疑い群, CDR1 を軽度群, CDR2 を中等度群とした。HADLS は下位 18 項目のうち, BADL 群 (下位 8 項目) と, IADL 群 (下位 10 項目) に分類した。BADL 群と IADL 群に対して, CDR の 3 群比較デザインとした。本研究は所属機関の研究倫理審査委員会の承認を得ている。COI 状態はない。

【結果】男性 24 名, 女性 62 名だった。年齢は 86.4 ± 5.5 歳だった。MMSE の平均は 19.3 ± 3.1 , CDR の疑い群は 13 名, 軽度群は 40 名, 中等度群は 33 名だった。IADL 群は, CDR 疑い群と軽度群の間に有意な差を認め, BADL 群は, CDR 疑い群と軽度群の間に有意な差を認めなかった。また, 年齢と MMSE の間には有意な差を認めなかった。

【考察】海外の報告と同様に, IADL は認知症発症初期から低下する傾向であることが示された。認知症進行予防と QOL の維持向上の観点からも, 初期からの IADL への介入は有効であることが示唆された。今後は各因子等との関連も考慮し調査を拡大する予定である。

395 急性期病院における看護師の認知症, せん妄に対しての意識の調査

柴田 直秀, 高仲 雅子, 松川 拓也, 丸山 美佳

日本医科大学多摩永山病院

【目的】平成 29 年 2 月より開始した認知症ケアチームラウンドにて, 病棟看護師が認知症やせん妄の関りに対し困惑していることが分かった。認知症やせん妄の遷延化や悪化を引き起こしかねないため, 今後の研修と認知症ケアチームラウンドの評価指標としていきたいと考えた。【方法】平成 29 年 6 月, 院内看護師に対し独自作成の質問紙調査を実施した。回収した質問紙は単純集計し経験年数毎に比較し, 自由記載欄は類似した内容をカテゴリー化し検討した。【結果】質問紙調整有効回答数 64% (251 名), 看護係長 + 主任看護師 33 名, スタッフ看護師 218 名, 平均経験年数 8.6 年であった。認知症と健忘の違い 7%, 中核症状 7%, BPSD 6%, 認知症とせん妄の違いについて 14% が知っているという回答し, 経験年数別での有意差はなかった。認知症患者への対応の工夫は 52% が実施され, 実施している内容は「現実見当識訓練」「生活リズムの調整」「環境の調整」「傾聴」「共感」「受容」等であった。せん妄の事前対策は 38% が工夫しており, 対策内容は「身体抑制が第一優先」35%, 「やむを得なくなった場合に身体抑制」22%, 「精神科医への相談・薬剤調整」14%, 「見守る」28% であった。【考察】認知症に関する知識不足から, 経験年数に関係なく実践に繋がられる正しい知識や技術の周知が必要と示唆された。また, せん妄患者への身体抑制以外の代替え方法の知識や技術の周知が必要と示唆された。

394 地域在住高齢者の認知機能低下を反映する要素の検討 —各種検査を用いて—

高野 珠栄¹⁾, 田崎 史江¹⁾, 橋本 雅至¹⁾, 野村 和樹¹⁾, 山口 隆司²⁾, 中村 美砂¹⁾

¹⁾大阪河崎リハビリテーション大学リハビリテーション学部, ²⁾佛光大学保健医療技術学部

【目的】本学では地域在住高齢者に対し認知機能低下を予防目的とした活動介入プログラムを実施してきた。研究目的は, 介入プログラム内で実施した認知機能, 手指機能と年齢との関連性を検討することである。【対象】K 市在住の高齢者 273 名。内訳は, 男性 68 名, 平均年齢 74.3 ± 6.4 歳。女性 205 名, 平均年齢 74.3 ± 6.4 歳。【方法】認知機能検査として, MMSE, Moca, TMTa,b, 仮名拾いテスト, 手指機能検査として, パーデューペグボード (以下 P ペグ), finger wiggle (以下 FW), ルリヤのグーパーテスト, 二次元・三次元の模写, 狐・鳩の形の模倣を実施した。年齢と検査結果との関連性はスピアマンの順位相関係数で検討し, 統計処理には IBM, SPSS for-Ver.23 を用いた。本研究は大阪河崎リハビリテーション大学研究倫理審査委員会により承認を得て実施した。【結果】年齢と相関が認められた項目は高い順に TMTb ($r = .584$), 仮名拾いテスト ($r = -.505$), TMTa ($r = .459$), MMSE ($r = -.405$), Moca ($r = -.371$) であった。また, 手指機能は, P ペグ右 ($r = -.347$), P ペグ左 ($r = -.283$), FW 左 ($r = -.278$), 三次元の模写 ($r = -.0284$) で有意水準はすべて 1% 以下, FW 右 ($r = -.219$) は有意水準が 5% 以下であった。【考察】加齢との関連性がみられたのは TMT, 仮名拾い, MMSE, Moca で, 転換性・選択性注意力, ついで記憶力が必要とされる検査内容であった。一方手指機能にも低い関連性がみられ, 脳からの影響が推測された。

396 入院時に容易に入手できる情報からせん妄を予測する

中嶋 宏貴¹⁾, 梅垣 宏行²⁾, 柳川 まどか²⁾, 小宮 仁²⁾, 渡邊 一久²⁾, 葛谷 雅文²⁾

¹⁾名古屋大学医学部附属病院地域連携・患者相談センター, ²⁾名古屋大学医学部附属病院老年内科

【目的】せん妄は多角的な介入により予防できるとする多数の報告がある一方で, ひとたび発症すると対応は困難で確立された特異的な治療法もない。このためせん妄は予防が重要である。入院時にせん妄のリスクを把握することで病室等の環境調整を含めた包括的な予防介入が可能になる。本研究では入院時に容易に入手できせん妄を予測する因子を検索した。【方法】前向き観察研究。対象は当院老年内科に入院した患者 70 名。第 2-4 病日に 2 名の老年内科医師が独立して DSM-5 に従ってせん妄を診断した。収集した情報は合併症, 疾患の重症度, 従前の ADL, 内服薬, 血液検査結果など。せん妄発症について, 2 変量解析 (カイ二乗検定, t 検定) で $P < 0.20$ となった因子を用い多重ロジスティック回帰分析を行った。【結果】対象者 70 名は平均 84.8 歳, 男性 35 名, 入院前に認知症と診断されていたのは 22 名。せん妄を発症したのは 15 名 (21.4%)。最終的に抽出された因子は, 従前から階段昇降が自立していないこと ($p = 0.012$, オッズ比 18.4, オッズ比の 95% 信頼区間 1.9-179.6), および qSOFA 陽性 ($p = 0.004$, 12.9, 2.2-74.5) の 2 つであった (qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment, 収縮期血圧 100 mmHg 以下, 呼吸数 22/分以上, Glasgow Coma Scale15 未満のうち 2 つ以上が該当すれば陽性)。【結論】入院時に普段の階段昇降の可否と qSOFA を評価することでせん妄の高リスク患者を特定できる可能性が高い。

397 せん妄の個別的なケアと多職種連携の在り方

岸本 悦子¹⁾, 松谷 学²⁾, 林 貴士²⁾, 大橋 とも子¹⁾,
伊藤 理恵¹⁾, 千坂 あかね¹⁾

¹⁾北海道済生会小樽病院看護部, ²⁾北海道済生会小樽病院
神経内科

【目的】認知症ケアチーム発足後せん妄のアセスメント, 実践能力の向上, ロールプレイを用いたOJTを繰り返しせん妄期間を短縮したが, 個別的なケアと多職種連携の不十分さが課題となった。より質の高い看護を行う為, 具体的評価観点を作成し看護記録から実践を評価する。

【方法】2017年～2018年度の3ヶ月の看護記録から具体的なケア目標と評価観点を分けたルーブリックを作成, ルーブリックを用いた啓蒙活動, 2018年2ヶ月の看護記録4例から実践を評価する。

【結果】具体的なケアの目標はA生理的ニーズと安楽, B生活歴を把握した上での個別的なケア, C多職種連携, D家族看護が挙げられ, 評価観点を個々に作成した。看護実践を評価するとABはできているが, CDはできていない傾向にあった。フィードバックは全症例において不十分だった。

【考察】病態のアセスメントを優先的に行う事で生理的ニーズと安楽の高い評価に繋がった。生活歴を把握した上での個別的なケアは, 主に看護師が患者から情報収集をする事ができ看護師だけで完結できる内容である為高い傾向にあった。多職種連携と家族看護は, 必要性を感じているが関わりが難しい等の要因があった。個々のケアはできるが単発的で実施後の評価ができていない傾向にありフィードバックは低い評価になったと示唆する。今後も現在の取り組みを行う事は有益であると考え指導・啓蒙を継続して行い症例を増やし報告する。

399 摂食嚥下障害を有する認知症高齢者のMSW退院支援

名古屋 恵美子¹⁾, 海老原 孝枝^{2),3)}, 宮本 孝英^{2),3)},
山田 如子²⁾, 神崎 恒一^{2),3)}

¹⁾杏林大学医学部付属病院患者支援センター, ²⁾同もの忘れセンター, ³⁾同高齢医学講座

【目的】認知症が進行すると, 大部分が摂食嚥下障害を有する。入院高齢者の退院支援の上で, 摂食嚥下障害の重症度が転帰先選定の責任因子の可能性がある。そこで, MSW介入退院調整の摂食嚥下障害と認知症の関わり, 及び, その意義について検討した。【方法】当院入院患者85症例につき, 摂食状況を表すFood Intake Level Scale (FILS), 認知症病期, 転帰先の関係, MSW介入の現状を調査した。【結果】全FILSの内訳(名)は, 1重症: 26, 2中等症: 24, 3・4軽症・正常: 35であった。内, 高度認知症患者の割合(%)は, 1: 57.7, 2: 45.8, 3: 25.7であった($P < 0.04$)。転帰先(1群, %)については, 自宅・有料ホーム: 26.9, 療養型病床: 52.9で($P = 0.06$)。また, 同群で転帰先が変更した患者が60.0%, MSW介入例が53.8%であった。更に, MSW介入後転帰先変化例は88.9%で($P < 0.01$)。各居場所より医療療養型への転院が多くを占めた($P < 0.05$)。【結論】摂食嚥下障害が重度になるにしたがって, 高度認知症を併せ持つ入院患者が多く, その退院調整において, 転帰先が医療系に変更される傾向にあり, その調整にMSWが全例介入していた。以上から, 高度認知症にみられる摂食嚥下障害は, 転帰先の選定に影響を及ぼす責任要因の一つである可能性が示唆された。

398 認知症施設の誤嚥窒息事例の検討

古川 智之

滋賀医科大学医学部社会医学講座法医学部門

【目的】高齢者の誤嚥窒息は時に遭遇するものであるが, その頻度や時間帯などについてあまり検討されていない。【方法】大阪監察医事務所に依頼された大阪市内の1年分(平成29年1月-平成29年12月)の検案要請から誤嚥窒息事例を検索し検討することとした。【結果】死亡者数は72人(男性41人, 女性31人)であり, 平均年齢はそれぞれ76.9歳(49-93), 82.2歳(52-103)であった。発生場所は, 自宅41人, 施設22人, 飲食店6人, 知人宅1人, コンビニエンスストア1人, 電車内1人であった。施設での死亡者の内訳は男性13人, 女性9人であり, 平均年齢はそれぞれ80.4歳(60-93), 81.4歳(67-93)であった。施設で特定できた窒息物は, パン2例, 寿司2例, もち1例, 豆腐1例, 魚肉ソーセージ1例, ゼリー1例, ペースト食1例, ペーパータオル1例となっていた。【結論】誤嚥の発生時間帯としては, 施設外と異なり, 朝食時9人, 昼食時5人, おやつ時2人, 夕食時6人であった。

400 認知症摂食嚥下障害と胆泥

海老原 孝枝, 宮本 孝英, 神崎 恒一

杏林大学医学部高齢医学

【目的】認知症高齢者終末期臨床現場では, 胆泥を認める例がよくある。胆泥は, 胆嚢胆管炎発症, ドレナージ施行にもつながり死亡までは改善はなく苦慮している。認知症高齢者の観点から調査した研究は未だない。今回, 我々は, 認知症高齢者における胆泥形成促進因子の検討を行った。【方法】アルツハイマー型認知症(AD)と血管性認知症(VaD)を有する123名の入院高齢者を対象とし, 腹部超音波検査を施行。認知症診断は, DSM-Vおよび脳画像を用いて行った。その他, ADL, 認知症病期, 介護度, 摂食状態を指標とし, 摂食カロリーはカルテベースで調査した。同大学倫理委員会承認済。【成績】胆泥は男性で多く, 胆嚢体積も大きい一方, 非保有者では抗コリン剤内服者が多かった。また, FASTとFILS(Food Intake Level Scale)は相関($r = -0.76, P = 0.004$)した。AD高齢者の胆泥はFAST7a, 絶食状態(FILS2)で, VaDにおいては, FILS3以下で胆泥が認められやすい傾向があった。ロジスティック解析において, 絶食状態が胆泥保有に有意に関与していた($P = 0.004$, ORs: 3.85, 95%CI: 1.6-9.6, 共変量調整済)。【結論】認知症高度期の絶食状態が胆泥形成促進の責任因子と考えられ, 認知症終末期診療においては, 胆嚢疾患も念頭におく必要と, 最期まで多少なりとも経口摂取を継続するあるいは速やかな経管栄養を行うなど絶食の機会を少なくすることが大切であることが示唆された。

401 重度認知症患者における胃管栄養の肺炎発症率に与える影響

竹之下 慎太郎¹⁾, 近藤 啓子²⁾, 岡崎 啓一³⁾, 平尾 明彦⁴⁾, 高山 恵子⁵⁾, 平山 啓介⁶⁾, 浅羽 敬之⁷⁾, 中田 謙二⁸⁾, 石津 秀樹⁹⁾, 藤川 顕吾¹⁰⁾, 三木 知子^{11),10)}, 横田 修^{11),10)}, 山田 了士¹⁾, 寺田 整司¹⁾

¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学, ²⁾積善病院, ³⁾林病院, ⁴⁾河田病院, ⁵⁾希望ヶ丘ホスピタル, ⁶⁾ももの里病院, ⁷⁾岡南病院, ⁸⁾たいようの丘ホスピタル, ⁹⁾慈圭病院, ¹⁰⁾きのごエスポアル病院

一般的に、重度の認知症において経管栄養を行っても、生存期間の延長や、肺炎を予防する効果は期待できないと考えられている。しかし、実際には経管栄養が肺炎の発生にどのような影響を与えるのか、ほとんど報告されていない。今回、我々は9つの精神科専門病院と共同で後方視的な調査を行った。主治医が人工的な栄養法以外では生存できないと判断し、2014年1月から2014年12月までの間に人工栄養を導入するかどうかを判断した入院患者を対象とした。組み入れ基準には、58名の患者が該当し、その内46名は経管栄養を受け、12名は経管栄養を受けなかった。対象者全体の年齢は79.6±9.0歳だった。結果は、経管栄養をした群の生存期間の中央値は23か月であり、経管栄養をしなかった群の生存期間の中央値は2か月だった。経管栄養をした群では、経管栄養の開始前後を比較すると、肺炎の発症率と抗生剤の使用率が低下していた。経管栄養は、重度の認知症においても肺炎の発症を防ぎ、抗生剤の使用率を低下させ、生存期間を延長する事が示唆された。なお、この報告は、重症の認知症患者に積極的に経管栄養の導入を勧める事を意図したものではない。認知症患者に経管栄養を導入するか判断を迫られた際には、生活の質を考慮して慎重に判断する必要があるが、その判断の一助となる事を期待したものである。本研究は当院および、共同研究施設の倫理委員会の承認を得て施行した。

403 高齢者胃癌手術における術後経過の関連因子の検討

柳川 まどか¹⁾, 田中 千恵²⁾, 梅垣 宏行¹⁾, 小寺 泰弘²⁾, 葛谷 雅文¹⁾

¹⁾名古屋大学医学部附属病院老年内科, ²⁾名古屋大学医学部附属病院消化器外科

目的 高齢社会が進行し高齢者手術症例が増加している。我々は当院消化器外科と共同で「高齢者胃癌手術における高齢者機能評価に関する研究」を開始している。本研究は高齢者の術前認知機能、ADLが術後合併症の予測因子となりうるかを詳細に検討するものである。今回、中間分析において Potentially inappropriate medications (PIMs) が高齢者の術後経過に影響を及ぼしている可能性が示唆されたので報告する。方法 病理組織学的に胃癌であるとされた75歳以上の症例で胃切除術の適応となるものを対象とした。術前、術後(退院前)、6か月後に、BADL, IADL, GDS15, MMSE, CDR-J, NEECHAM スコア, MNF スコア, 筋肉量, 筋量, 歩行速度, 術後せん妄の有無を計測し関連を検討。PIMsは高齢者処方適正化スクリーニングツール「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」(日本老年学会2015)を採用した。結果 対象者は21例(平均年齢80.8歳±4.5, 男性14:女性7)であった。PIMsあり群はPIMsなし群に比較して術後合併症(P=0.019), せん妄(P=0.04)発症が多い。その他PIMsあり群はPIMsなし群に比較して術前、術後MMSE合計点では差を認めないものの、詳細な検討では術後に日時見当識、復唱、書字、図形模写での成績が有意に低下していた。考察 PIMsは高齢者胃癌の術後経過において合併症、せん妄発症と関連し、将来の認知機能低下リスクとなる可能性が示唆された。

402 精神科病院の入院患者における経管栄養使用の有無による生存期間の違い

林 聡¹⁾, 高山 恵子²⁾, 平山 啓介³⁾, 平尾 明彦⁴⁾, 近藤 啓子⁵⁾, 林 英樹⁶⁾, 門田 耕一⁷⁾, 浅羽 敬之⁸⁾, 石津 秀樹⁹⁾, 中田 謙二¹⁰⁾, 藤川 顕吾¹¹⁾, 三木 知子¹¹⁾, 横田 修¹¹⁾, 山田 了士¹⁾, 寺田 整司¹⁾

¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学, ²⁾希望ヶ丘ホスピタル精神科, ³⁾ももの里病院精神科, ⁴⁾河田病院精神科, ⁵⁾積善病院精神科, ⁶⁾林病院精神科, ⁷⁾倉敷仁風ホスピタル精神科, ⁸⁾岡南病院精神科, ⁹⁾慈圭病院精神科, ¹⁰⁾こころの医療たいようの丘ホスピタル精神科, ¹¹⁾きのごエスポアル病院精神科

【目的】精神科病院の入院患者を対象として、経腸栄養を受けた群と受けなかった群とで生命予後を比較した。【方法】本調査には岡山県の精神科病院9施設が参加した。以下の包含基準を満たす全ての入院患者を評価した。1. 経口摂取が困難。2. 主治医が、「経腸栄養を長期的に使用しないと(その患者は)生存できない」と判断。3. 2012年1月から2014年12月の間に、主治医が経腸栄養を使用するか否かを決定。【成績】185人の患者が対象となった。平均年齢は6.6±11.4歳であった。原因疾患としては、アルツハイマー病(78例)が最も多く、次いで統合失調症(44例)、脳血管性認知症(30例)であった。生存期間の中央値は、経管栄養を使用した患者では711日であり、経管栄養を使用しなかった患者では61日であった。(P<0.001)対象を認知症患者だけに限っても、経管栄養を使用した患者の生存期間の中央値は695日であり、経管栄養を使用しなかった患者では75日であった。(P<0.001)【結論】進行した認知症患者であっても、経管栄養を使用した患者は使用しなかった患者よりも有意に長く生存した。本研究は、認知症患者への経腸栄養使用が生存期間を延長することを示唆している。

404 全国の救急告示病院を対象とした認知症の人の身体疾患診療に関する調査

武田 章敬¹⁾, 高梨 早苗¹⁾, 中野 真禎¹⁾, 辻本 昌史¹⁾, 鈴木 啓介¹⁾, 山岡 朗子¹⁾, 堀部 賢太郎¹⁾, 新畑 豊¹⁾, 鷲見 幸彦¹⁾, 鳥羽 研二¹⁾, 粟田 圭一²⁾, 鈴木 和代³⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター, ²⁾東京都健康長寿医療センター, ³⁾公益社団法人認知症の人と家族の会

【目的】診療報酬改定が認知症の人の身体疾患診療に与えた影響を明らかにする。【方法】全国の救急告示病院(3,819ヶ所)を対象として認知症の人の身体疾患診療に関するアンケート調査を行った。【結果】558ヶ所の病院から返信があり、有効な回答を得た554ヶ所について解析を行った。病院の取り組みに関して、5年前の初回調査と比較して認知症やせん妄に対するマニュアルの整備や入院患者の認知症の有無やせん妄のリスクの評価という点で進捗がみられた。認知症ケア加算を算定している病院は全体の約50%であり、これらの病院は認知症の人の身体疾患の緊急入院をより積極的に受け入れていた。認知症の人の身体疾患診療の評価の影響について質問したところ、認知症ケア加算を算定している病院では「スタッフの認知症ケアへのモチベーションが高くなった」「認知症患者の受け入れに関して、スタッフの協力が得やすくなった」「認知症ケア加算算定のため身体拘束をできるだけしなくなった」「認知症患者に対してより質の高いケアを提供できるようになった」の順に回答が多かったが、認知症ケア加算を算定していない病院では「これまでと変化はない」の回答が最も多くみられた。【考察】認知症ケア加算の新設等の診療報酬上の評価により現場での対応に好ましい変化が生じてきている可能性が示された。

405 レセプトデータを利用したケアに紐づけされていない認知症患者把握の取り組み

水谷 あかね¹⁾, 田部井 賢一²⁾, 西村 実希子³⁾, 野口 美枝³⁾, 中川 泰成⁴⁾, 吉丸 公子⁵⁾, 佐藤 正之⁵⁾, 冨本 秀和¹⁾

¹⁾三重大学医学部神経病態内科学, ²⁾三重大学医学部認知症医療学, ³⁾合同会社たまきあい, ⁴⁾玉城町総合戦略課, ⁵⁾三重大学医学部附属病院認知症センター

【目的】認知症患者への早期介入のため初期集中支援チームが全国的に設置されているが、その対象者の把握は地域包括支援センターを介した相談や家族からの相談に頼っており、ケアに紐づけのない認知症患者の発見が困難という問題がある。レセプトデータから地域包括ケアに紐づけのない認知症患者、軽度認知障害者を同定しその特性を明らかにする。

【方法】玉城町、たまきあい、三重大学の三者研究契約のもとに調査を行った。2016年5月から6月の三重県会郡玉城町が管理する後期高齢者1,729名のレセプトデータを個人情報保護のため完全匿名化し提供してもらい、抗認知症薬内服患者136名を抽出し玉城町に戻した。その内2018年1月時点で介護保険利用歴などから地域包括ケアに紐づけのない患者を同定し背景調査を行った。

【結果】136名中17名(12.5%)が1年半後も地域包括ケアに紐づけされていなかった。うち2名は認知症の進行がなく治療を終了していた。2名は訪問を拒否し調査できなかった。残り13名の平均年齢は84.8±5.0歳、男性8名、老々世帯は5名で独居はおらず、日常生活自立度はJ1, 2が84.6%、認知症生活自立度はIが61.5%だった。訪問調査後10名にたまきあいが入介を開始した。

【考察】初期集中支援事業の既報告に比し独居や老々世帯の割合が少ない、日常生活自立度が高い、男性が多いなどの特徴があった。本研究によりケアへの紐づけがされにくい患者に対し早期に介入できる可能性が示された。

407 認知症ケアチームによる身体拘束状況の把握と介入—初年度の報告—

山田 健太郎¹⁾, 北村 太郎¹⁾, 井上 裕康¹⁾, 佐藤 千香子¹⁾, 谷口 葉子¹⁾, 三浦 敏靖¹⁾, 森田 麗²⁾

¹⁾名古屋市立東部医療センター神経内科, ²⁾名古屋市立東部医療センター看護部

【背景と目的】急性期病院では治療優先の環境のもとで認知症者の事故のリスクや興奮や混乱などの対応困難に対し、身体拘束が実施されることがある。認知症ケア加算1においては身体拘束による減算が規定されており、また認知症ケアチームによる介入による身体拘束をしない診療体制への契機となる可能性がある。【方法】認知症ケアチームによる介入を行い加算を算定した初年度1年間の連続例において、身体抑制状況を調査し、背景や頻度について検討し、身体拘束を減らすための介入方法を検討することとした。【結果】認知症ケア加算算定開始から1年での身体拘束の割合は月別で23~35% (平均27.2±3.4%)で推移した。診療科別では脳神経外科が62%と高く、整形外科が45%、外科が33%と外科系で高く、内科においては呼吸器内科(2%)、神経内科(9%)と低いのにに対し、循環器内科(33%)、消化器内科(27%)と科の間で大きな差がみられた。【結論】認知症ケアチームによる介入を行い、認知症ケア加算を算定することで、認知症患者に対する身体拘束の状況が明らかになった。診療科別の疾患や病状の違いについては、特に身体拘束の頻度が低かった2診療科は過去に認知症認定看護師が在籍した病棟であった。認知症ケアチームとして介入を進める指標として経時的に評価を継続することが重要と考えられた。

406 京都山城総合医療センターにおける認知症入院患者への取り組み

大島 洋一¹⁾, 森田 佳奈子^{1), 2)}, 向井 麻央¹⁾, 岩本 一秀¹⁾

¹⁾京都山城総合医療センター神経内科, ²⁾京都府立医科大学神経内科

【目的】認知症、せん妄のある入院患者を対象に、医師、看護師、臨床心理士、理学療法士、MSWからなる認知症チームが週1回病棟を巡回し、BPSDの把握及び対策を行った。【方法】2017年1月から12月までの認知症、せん妄のある入院患者のBPSDと使用薬物、認知症チームの対応、入院経過について検討した。【結果】対象は111人(男性45人、女性66人)、のべ116例(重複5人)。平均年齢は84.6±7.5歳(男性84.1±8.2歳、女性85.0±7.0歳)。BPSDは点滴の自己抜去19例(16.4%)、昼夜逆転17例(14.7%)、暴言・暴力15例(12.9%)、徘徊・離院12例(10.3%)、大声10例(8.6%)、幻視・幻聴8例(6.9%)だった。使用薬物(介入前も含む)は抗認知症薬29例(25.0%)、抗精神病薬59例(50.9%)、睡眠薬72例(62.1%)だった。認知症チームの対応は、医療スタッフの対応指導57例(49.1%)、ベッド周りの環境改善22例(19.0%)、薬物の変更・追加10例(8.6%)の順で多かった。【結論】今回の調査で、認知症チーム介入前から睡眠薬、抗精神病薬の使用が多く、認知症チームの対応は医療スタッフの対応指導、環境改善が中心で薬物調整よりも多い傾向が判明した。今回、当院認知症チームの介入内容について発表する。

408 当院における認知症ケアチーム立ち上げにあたっての病棟意識調査

矢野 裕子¹⁾, 藤井 智子²⁾, 森本 展年³⁾

¹⁾香川県立中央病院地域医療連携課, ²⁾香川県立中央病院看護部, ³⁾香川県立中央病院神経内科

【目的】平成28年度の診療報酬改定で認知症ケア加算が新設された。当院でも、平成29年度に認知症看護認定看護師が配属され、平成30年度から認知症ケアチーム(DCT)の稼働を開始した。今回の調査では、新たにチーム活動を開始するにあたり、各病棟看護師にDCTの活動を周知し、チームに対するイメージ及びチームへの期待を調査することを目的とする。

【方法】DCTに対するイメージ及びチームに期待することを調査する目的でアンケートを実施した。認知症患者が入院する可能性のある、産科病棟以外の病棟看護師410名に対し、DCTの紹介文に併せてアンケートを配布、回収した。

【結果】アンケートの有効回答率は79%であった。回答者の背景として、認知症ケアへの関心はある(88%)ものの、認知症患者のケアを負担に感じる人が多い(93%)ことが示された。

また、DCTに対しては、「ケア方法を教える」「ケアの取り組みを評価する」に次いで「せん妄対策やせん妄治療」や「認知症患者を実際にケアする」というイメージを抱く看護師が多かった。認知症患者をケアする上でDCTに相談したいこととしては、「睡眠、生活のリズムの問題」「コミュニケーションの問題」「BPSD」が圧倒的に多かった。さらに、DCTへの期待としては、「薬物治療介入」「カウンセリングや心理療法」「気分転換活動の場の提供」が多かった。

【考察】当院の病棟看護師は、DCTに個別的な対応を求めていることが示された。

409 認知症対応力向上の取り組み～多職種の強みを生かすチーム体制づくり～

小幡 志津, 伊藤 泰広, 平野 茂樹, 鈴木 篤明,
河合 由美, 成瀬 みゆき, 柴田 幸子, 古川 俊子,
里吉 浩子, 藤井 慎二

トヨタ記念病院

【目的】認知症対応力向上を目指し、多職種（Dr, Ns, リハビリ、薬剤師、MSW、事務）からなる認知症サポートチームを設置した。介入状況と効果を調査し、チームの成果と課題を明らかにする。【方法】2016年12月～2017年12月の介入件数と状況を調査。1) 介入方法：専従Nsが病棟Nsから問題を生じた認知症患者の相談を受け、ケア実践で環境支援を行い、またチームで要因検討と提案を行った。2) 介入効果：介入時と終了時で症状変化を看護記録から調査し、改善、維持・不変、悪化の3点で評価した。【結果】対応件数273件。1) Dr・薬剤師と身体要因検討や薬剤調整等185件、リハビリ技師とADL援助提案47件、MSW・事務と社会資源確認や家族介入の検討等16件、他チームと協働や介護担当者等と情報共有が20件だった。2) 介入効果は改善147件（54%）、維持・不変111件（41%）、悪化15件（5%）。悪化は全身状態悪化が主であった。【考察】チームが多職種の視点で問題を共有し提案する事は、対応課題が多彩だったり、特定職種に関する専門的内容の場合、迅速に対応でき、有効と考えられる。ただしDSTの介入効果判定では、薬物要因の介入などは効果が見えやすいが、環境要因の介入は評価が難しい。病棟診療チームとDSTチームが問題点を共有し、到達目標を具体的に設定し、その到達段階を評価することが望ましいと考えられた。

協賛・共催・出展企業団体一覧

第37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37回日本認知症学会学術集会 会長 下濱 俊

IQVIA サービスーズ ジャパン株式会社

アステラス製薬株式会社

株式会社アルバック

アレクシオンファーマ合同会社

株式会社 UGA & Co.

エーザイ株式会社

エフピー株式会社

MSD 株式会社

大塚製薬株式会社

小野薬品工業株式会社

株式会社紀伊國屋書店 札幌本店

キヤノンメディカルシステムズ株式会社

協和発酵キリン株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

クラシエ薬品株式会社

公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構

医療イノベーション推進センター

国立精神・神経医療研究センター バイオバンク

小太郎漢方製薬株式会社

株式会社 JVC ケンウッド

第一三共株式会社

大日本住友製薬株式会社

太陽生命保険株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

WDB 株式会社

中外製薬株式会社

株式会社ツムラ

テルモ株式会社

株式会社トータルブレインケア

ニプロ株式会社

日本イーライリリー株式会社

一般社団法人日本血液製剤機構

日本ケミファ株式会社

日本製薬株式会社

株式会社日本文化科学社

日本メジフィジックス株式会社

ノバルティス ファーマ株式会社

バイオジェン・ジャパン株式会社

株式会社ビーアンドエス・コーポレーション

株式会社 VIP グローバル

フクダ電子株式会社

富士フイルム富山化学株式会社

富士フイルム和光純薬株式会社

株式会社マイクロン

マイラン EPD 合同会社

松浦薬業株式会社

丸善雄松堂株式会社

株式会社ミレニア

株式会社免疫生物研究所

ヤンセンファーマ株式会社

ユーシービー・ジャパン株式会社

(50 音順)

日本認知症学会 2018 年賛助会員 (50 音順)

エーザイ株式会社	地域連携製品政策部
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	疼痛・神経ラボラトリー
武田薬品工業株式会社	医薬研究本部 CNS-DDU
株式会社トータルブレインケア	
株式会社ドクタープラッツ	
日本ケミファ株式会社	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	マーケティング部
ノバルティスファーマ株式会社	メディカル本部中枢神経メディカルフランチャイズ部
株式会社ピープロジェクト	
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

北海道の10月、今まだ高湿度の残暑の中では気候は想像もつかないが、青森大会（東海林大会長）と同じく、例年よりも前倒しでの学術集会である。昨年の金沢大会（山田大会長）では雪が舞っていたのを思い出す。こうして毎年の月日を重ねる中で、今年は認知症研究で大きなブレイクスルーが起きないかと期待するが、なかなか簡単に問屋はおろしてくれない。そろそろアルツハイマー病治療薬治験で良い結果をもたらす薬剤が現れてくれないだろうか。かつて塩酸ドネペジル承認の前には多くの脳循環代謝薬が保険適用から外れたが、フランスでのアルツハイマー病治療薬に対する同様の処置は次世代治療薬誕生の予兆であってほしい。ただ、その一方で、次世代治療薬はプラセボと有意差があったといった程度の効果では承認されるべきではないと思う。コリンエステラーゼ阻害薬の効果をもはるかに凌ぎ、進行が止まる位の効果がなければ次世代の治療薬とは呼べないと思う。

（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, 小野賢二郎
西道隆臣, 高島明彦, 長田 乾, 橋本 衛, 羽生春夫, 樋口真人, 前田 潔, 森島真帆

（五十音順, ○委員長）

Dementia Japan Vol 32 No 3 (September)

日本認知症学会誌

発行日：2018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：一般社団法人日本認知症学会

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

一般社団法人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