

MCIにおける脳脊髄液リン酸化タウ

班 員：金丸 和富（東京都老人医療センター・神経内科）

【研究要旨】

アルツハイマー病(AD)や軽度認知障害(MCI), その他各種神経疾患における脳脊髄液リン酸化タウ(CSF ptau)の測定を行った。対象は臨床的に診断された15例のAD(76.7±6.8歳, MMSE 15.2±9.3), 10例のMCI(75.6±4.9歳, MMSE 26.3±2.3), 7例の痴呆のないcontrol(頭痛や末梢神経障害など, 68.9±3.7歳, MMSE 29.5±0.5)。その他, 4例の痴呆のないパーキンソン病(PD, 64.5±8.9歳, MMSE 28.0±3.5), 2例のレヴィー小体型痴呆(DLB), 2例の進行性核上性麻痺(PSP), 3例の慢性期脳梗塞(CVD), 1例の急性期脳梗塞について検討した。Ptauは, ELISA(Innotest Phospho-Tau, 181p, Innogenetics)によって測定した。Ptauは, AD 71.1±21.8 pg/ml, MCI 57.0±32.2 pg/ml, cont 31.1±7.6 pg/mlであった。その他, PD 29.0±2.2 pg/ml, DLB 28.8±0.1 pg/ml, PSP 27.5±0.0 pg/ml, CVD 37.0±9.3 pg/ml。ADではcontに比して有意に高値($P<0.01$, ANOVA, Scheffe)であった。MCIでは, 有意差はなかった。急性期脳梗塞を除いて検討した結果, CSF total tauとptauは有意に相関していた($p<0.001$, $r=0.849$)。なお, MCIの1例でtotal tauが正常範囲にもかかわらず(95.9 pg/ml), ptauが高値(70.5 pg/ml)の症例があった。また, 急性期脳梗塞の1例においては, total tauが異常高値(1438.8 pg/ml)にもかかわらず, ptauは正常(30.9 pg/ml)であった。PD, DLB, PSPにおいては, いずれもptauは正常範囲であった。Ptau(181p)高値は, total tauと比較してADの診断により特異的である。MCI症例では, ptau値ばらつきが大きく, 今後の経過観察が重要となる。

Cerebrospinal fluid phosphorylated tau levels in MCI

Kazutomi KANEMARU

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

ABSTRACT

We measured the CSF levels of phosphorylated tau (ptau, 181p) in patients with Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI) and other neurological diseases using ELISA (Innotest Phospho-Tau, 181p, Innogenetics). CSF ptau levels were 71.1±21.1pg/ml in the AD group, 57.0±32.2pg/ml in the MCI group and 31.1±7.6pg/ml in the control subjects. CSF ptau levels were significantly increased in the AD group compared with those in the control subjects ($p<0.01$, ANOVA, Scheffe). The difference in CSF ptau levels between the MCI and control groups was not significant.

【はじめに】

アルツハイマー病(AD)において, 脳脊髄液(CSF)のタウ蛋白が上昇し, アミロイドβ蛋白(Aβ42)が低下することがわかっている。AD脳ではタウ蛋白は異常にリン酸化されており, リン酸化タウ蛋白(ptau)を測定することは, より診断に特異的であることが期待される。今回, ADやMCIにおけるptau(181p)の測定を行った。

【目的】

今後ADの治療を考慮すると, ADの早期診断が重要となってくる。本研究の目的は, 脳脊髄液検査, ptauの測定が早期診断に有用かどうかの検討である。今回は, まず, ADやMCIにおけるptauの測定を試みた。

【対象と方法】

対象は臨床的に診断された 15 例の AD (76.7 ± 6.8 歳, MMSE 15.2 ± 9.3), 10 例の MCI (75.6 ± 4.9 歳, MMSE 26.3 ± 2.3), 7 例の痴呆のない control (頭痛や末梢神経障害など, 68.9 ± 3.7 歳, MMSE 29.5 ± 0.5). その他, 4 例の痴呆のないパーキンソン病 (PD, 64.5 ± 8.9 歳, MMSE 28.0 ± 3.5), 2 例のレヴィー小体型痴呆 (DLB), 2 例の進行性核上性麻痺 (PSP), 3 例の慢性期脳梗塞 (CVD), 1 例の急性期脳梗塞について検討した. Ptau は, ELISA (Innotest Phospho-Tau, 181p, Innogenetics) によって測定した.

(倫理面への配慮) 本研究は当院の倫理委員会にて承認された. 脳脊髄液の検査は, 研究の要旨の説明の後, informed consent を取得した症例について施行した.

【結果】

Ptau は, AD 71.1 ± 21.8 pg/ml, MCI 57.0 ± 32.2 pg/ml, cont 31.1 ± 7.6 pg/ml であった. その他, PD 29.0 ± 2.2 pg/ml, DLB 28.8 ± 0.1 pg/ml, PSP 27.5 ± 0.0 pg/ml, CVD 37.0 ± 9.3 pg/ml. AD では cont に比して有意に高値 ($P < 0.01$, ANOVA, Scheffe) であった. MCI では, 有意差はなかった. 急性期脳梗塞を除いて検討した結果, CSF total tau と ptau は有意に相関していた ($p < 0.001$, $r = 0.849$). なお, MCI の 1 例で total tau が正常範囲にもかかわらず (95.9 pg/ml), ptau が高値 (70.5 pg/ml) の症例があった. また, 急性期脳梗塞の 1 例においては, total tau が異常高値 (1438.8 pg/ml) にもかかわらず, ptau は正常 (30.9 pg/ml) であった. PD, DLB, PSP においては, いずれも ptau は正常範囲であった (表 1. 図 1-3).

【考察】

Ptau も tau と同様に AD で有意に高値であった. 両者は高い相関を示したが, MCI の 1 例や急性期脳梗塞の 1 例の結果から, total tau の測定より sensitivity, specificity ともにより高いことが想定される. MCI 症例では, ptau 高値が AD に進展していくか今後の経過観察が重要となる.

【結論】

Ptau (181p) 高値は, total tau と比較して AD の診断により特異的である. MCI 症例では, ptau 値ばらつきが大きく, 今後の経過観察が重要となる.

【参考文献】

- 1) Sjogren M, Davidsson P, Tullberg M, et al. : Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70 : 624-630, 2001
- 2) Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, et al. : Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. 297 : 187-190, 2001

【研究発表】

1. 論文発表

- 1) Kanemaru K, Yamanouchi H. : Assessment of CSF homovanillic acid levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *J Neurol*. 249 : 1125-1126, 2002
- 2) Kanemaru A, Kanemaru K, Kuwajima I. : The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens Res*. 24 : 19-24, 2001
- 3) Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. : Decreased CSF amyloid β 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 54 : 1875-1876, 2000
- 4) 金丸和富.: 予後予測因子としての脈圧. 脳卒中と脈圧. *血圧* 9 : 1282-1284, 2002

2. 学会発表

- 1) 金丸和富, 山之内 博. アルツハイマー病初期における脳脊髄液 amyloid β 42 と tau. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌. 2002

表1

	(pg/ml)		
	tau	ptau	Aβ 42
AD	531.4±194.2*	71.1±21.8*	394.8±164.5*
MCI	364.2±273.3	57.0±32.2	505.3±212.2*
PD	81.8±14.0	29.0± 2.2	831.1±202.9
DLB	120.4±30.0	28.8± 0.1	376.6±214.8
PSP	109.7±71.4	27.5± 0.0	600.4± 18.6
CVD	163.2±31.3	37.0± 9.3	850.6±269.5
Cont.	131.6±71.3	31.1± 7.6	925.7±226.3

* :ANOVA(Scheffe p<0.05)

図1. CSF tau

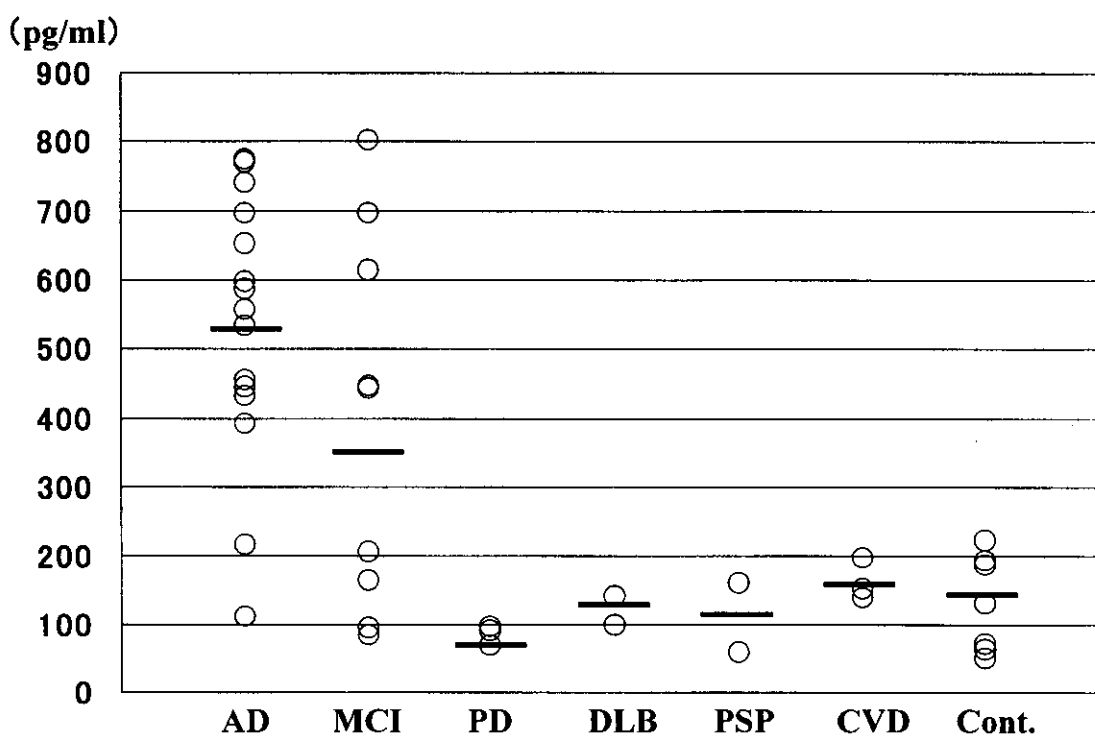


図2. CSF ptau

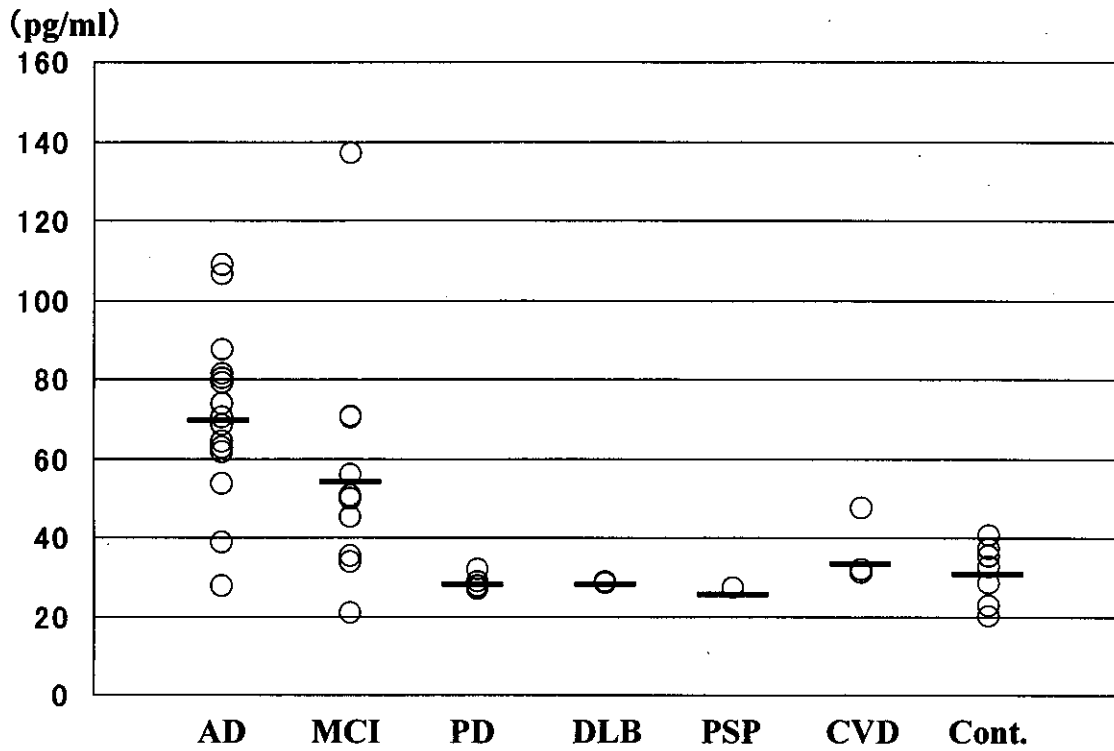
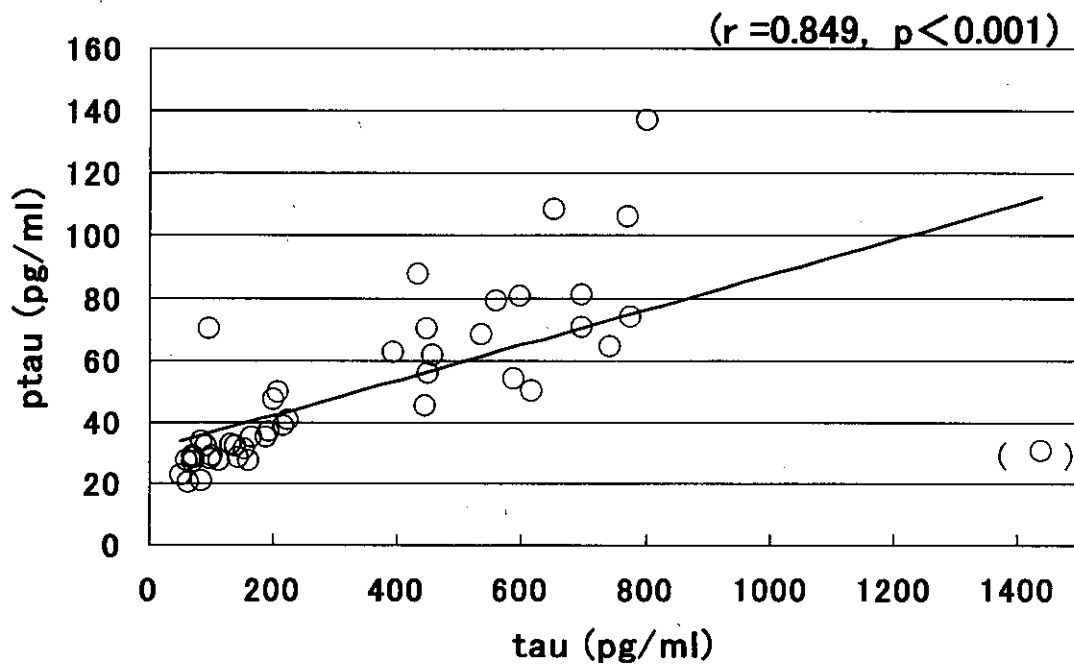


図3. CSF ptau vs total tau



MCI の PET 所見 : FDG-PET の SPM による解析

班 員 : 石井 賢二 (東京都老人総合研究所・ポジトロン医学)

[研究要旨]

SPM (Statistical Parametric Mapping) は客観性、再現性に優れた統計画像解析法だが、結果が画像処理プロセスに依存してしまうため、疾患脳の解析方法はまだ確立されていない。そこで MCI における FDG-PET の異常を感度よく検出するために、SPM の諸条件を最適化した。まず解剖学的標準化を行う際の FDG 用テンプレートを自作した。これにより側頭葉内側部の変換精度を高めることができた。また、解剖学的標準化後に側頭葉先端部が欠けることのないよう、書き出しデータ領域を拡張した。これにより側頭葉内側部の代謝異常検出感度の向上をはかることができた。また、共分散分析法を用いて加齢効果を除去した上で患者と健常群の比較を行うことにより、疾患特異的な変化をより精度高く検出することができるようになった。上記の改善した方法を用いて、2年以上にわたって経過観察し、臨床的に前頭側頭型痴呆と診断されている3例の初期評価時の FDG-PET 画像を解析した。3例とも後部帯状回と側頭葉内側部の代謝低下が初期から認められているが、頭頂葉外側部の代謝低下はその後の経過でも明らかではない。このことから後部帯状回の代謝低下は必ずしもアルツハイマー病の初期に特異的な所見ではない可能性が示唆された。

Optimization of SPM Methods for the Diagnostic Evaluation of FDG-PET in MCI

Kenji ISHII, M.D.

Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

ABSTRACT

SPM (Statistical Parametric Mapping) is a powerful tool for the analysis of functional neuroimaging. However, its application for the diagnosis of disease brains has not been established yet. It is partially because the results from SPM totally depend on the selection of the methods for data processing procedures such as anatomical standardization and statistical design. We optimized the data processing in SPM for the evaluation of FDG-PET images from MCI patients in order to develop a practical diagnostic tool. First, we created a FDG template. The accuracy of anatomical standardization was apparently improved by using FDG template instead of CBF template, especially in the medial temporal region which lies next to the blood volume of cavernous sinus. Second, the area for writing anatomical standardized data was extended by the lower border from $z = -50$ mm to $z = -72$ mm. This was not to exclude the temporal tip from the analysis. This alteration improved the detection power for the medial temporal hypometabolism. Third, in order to detect the disease specific process, a statistical model that estimates the aging effect as confounding was adopted based on analysis of covariance. Using those improved methods, we analyzed the early stage of PET images from three patients who had been diagnosed as frontotemporal dementia after the follow up more than 2 years. All the patients showed hypometabolism in the posterior cingulate as well as medial temporal areas. The result suggested that the posterior cingulate hypometabolism is not specific for Alzheimer's disease.

〔はじめに〕

近年 SPM (Statistical Parametric Mapping)¹⁾ や 3DSSP (Three-Dimensional Stereotaxic Surface Projections)²⁾ のような統計画像解析法を疾患脳の機能画像診断に利用しようとする試みが盛んになされている。この方法は、結果がオペレータに依存せず、再現性があるというメリットがあり、また異常部位が分かりやすく表示されるので、診断の補助として有用性が高い。その一方で、この方法は同じデータを解剖学的標準化と異常の検出のために2段階に用いるという、原理的な限界を有している。すなわち、結果はあくまでも画像処理プロセスに依存した相対的なものにとどまる。この点を十分踏まえた上で、解剖学的標準化法、コントロールデータ、統計解析法をその目的に特化して最適化すれば、検出力の高い、十分実用的な診断システムを構築することは可能であると考えられる。今回は SPM の諸条件を MCI 診断のために最適化する試みを行った。

〔目 的〕

MCI における脳代謝異常を感度よく検出するため、SPM を利用した統計画像診断法を開発する。また、その診断法を用いて MCI に含まれている各痴呆疾患における早期像の特徴を明らかにする。

〔対象と方法〕

健忘症状があり、アルツハイマー病または他の変性疾患が疑われて東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設で FDG-PET を施行した患者のうち 21 名 (MCI と評価された 4 例を含む) と、研究目的で FDG-PET を施行した健常人ボランティア 46 名の PET および MRI 画像を以下の検討に用いた。FDG-PET は約 150MBq の FDG を静脈内に投与した後 45 分後から 6 分間、局所脳放射能濃度を PET カメラ HEADTOME-V SET2400 (島津製作所) を用い、3D モードで撮影した。トランスミッションスキャンにより吸収補正を行い、3.125mm 間隔 50 スライスで体軸断層画像を作成した。FDG 投与後 45~60 分の脳内放射能は定常状態に達しており、局所脳放射能濃度は局所脳ブドウ糖代謝率と正相関していることが知られているので、局所脳放射能濃度画像を脳ブドウ糖代謝の指標としてそのまま用いた。各被検者の PET 画像は適当なテンプレートを用いて、SPM99 により解剖学的標準化を行い、16mm FWHM (full-width-half-maximum) の Gaussian filter を用いて平滑化した後、一般線型モデルによって統計解析を行った。SPM による代謝異常検出の感度を向上させるため、画像変換や統計モデルについて次のような検討を行った。

1. FDG テンプレートの作成

SPM には血流 ($H_2^{15}O$ による) と MRI のテンプレートが標準で付属しているが、FDG のテンプレートは存在しない。多くの施設で行われているように血流のテンプレートをそのまま FDG の解析に使った場合と、独自に作成した FDG テンプレートを用いた場合の解剖学的標準化の精度を比較した。FDG のテンプレート作成には、20 歳代の若年健常人 5 名の FDG-PET と MRI (T1 コントラストの 1.3mm 間隔 124 スライス体軸断層、GE SIGNA により撮影) を用いた。まず自動重ね合わせソフト AMIR (Automated Multimodality Image Registration)³⁾ で PET を同一被検者の MRI に重ね合わせ、MRI を SPM の MRI テンプレートを用いて解剖学的に標準化した。MRI と同じ画像変換パラメータを用いて、あらかじめ MRI と位置の合っている FDG-PET 画像を標準化したのち、5 例の平均画像を作成し、8mm FWHM の Gaussian filter で平滑化し、FDG テンプレートとした。健常人 33 例の FDG-PET 画像を、血流テンプレートと自作の FDG テンプレートによりそれぞれ標準化し、その分布を比較した。

2. 解剖学的標準化の領域と代謝異常検出感度の関係

SPM は、解剖学的標準化したときの脳領域が、前交連—後交連基準面にもとづく Talairach 座標⁴⁾ で z 座標の範囲が -50mm~+85mm に設定されている。この下限には通常側頭葉の先端部がぎりぎり含まれるが、症例によっては領域外にはみ出てしまうことがある。小脳の下 3 分の 1 は常に欠いてしまう。このことは側頭葉の検出感度に影響を及ぼす可能性があると考えられた。そこで、健常人 30

例とアルツハイマー病 5 例の PET 画像を、標準設定の領域 ($z:-50\sim+85$) と拡張した領域 ($z:-72\sim+85$) にそれぞれ書き出し、アルツハイマー病各例の側頭葉の代謝低下がどう検出されるかを比較した。

3. 加齢変化の取り扱い

20 歳代から 70 歳代までの健常者 30 例の FDG-PET 画像を用いて、加齢による変化を検討した。その上で、疾患群と対照群を単純に群間比較した場合と、共分散分析法により加齢変化を除去した上で比較した場合の、検出力の違いを検討した。

(倫理面への配慮)

ポジトロン CT 検査を施行するに当たり、全ての患者および健常人ボランティアの被検者からは、検査の内容を説明の上、文書で承諾を得ている。また、本研究のプロトコールは、東京都老人総合研究所倫理委員会の承認を得たものである。

[結果と考察]

1. FDG テンプレートの作成

図 1 に SPM 付属の血流のテンプレートと、今回新たに作成した FDG テンプレートを示す。側頭葉内側部 (海馬) や小脳後頭葉境界領域で、両者間で分布が大きく異なっている。これは $H_2^{15}O$ による血流画像は、血管内の放射能濃度が相対的に高く、海綿静脈洞や、矢状静脈洞、S 字静脈洞などに近い脳部位が影響を受けやすいためと考えられる。同じ画素がそれぞれのテンプレートでどこに標準化されるかを比較したところ、最大で 2 mm を超えるのずれが生じていることがわかった。これは海馬のような小さな構造物の代謝変化を評価する場合、感度に大きく影響する可能性がある。従って、FDG テンプレートを使用することで、側頭葉内側部や後頭葉の代謝変化検出感度の向上が期待できる。

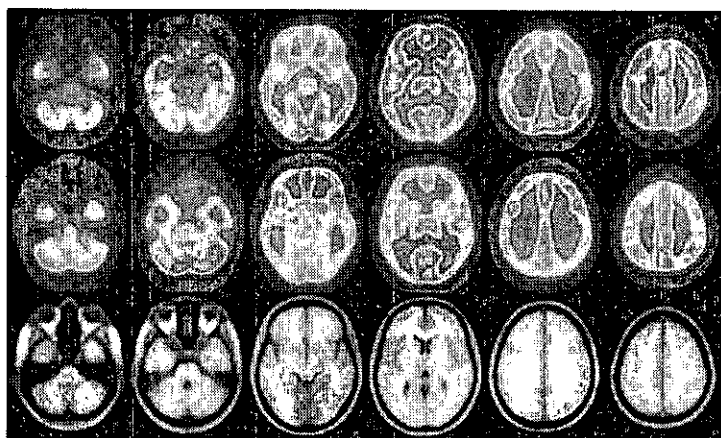


図 1 自作した FDG テンプレート (上段)、血流テンプレート (中段)、同じ部位の平均 MRI 画像 (下段) を示す。側頭葉内側部や後頭葉など、静脈洞に近い部位で FDG と血流の分布が大きく違っていることがわかる。

2. 解剖学的標準化の領域と代謝異常検出感度の関係

標準脳空間を下方へ 22 mm 拡張したところ、アルツハイマー病の 5 例中 3 例で明らかに側頭葉内側部の代謝低下の significance が上昇した。これは拡張前の空間では一部の症例で側頭葉の先端部が欠損しているとともに、FWHM16 mm の平滑化をしているので、その影響がかなり広範に及ぶことを示している。このことから、標準脳空間を下方に拡張した方が、海馬の代謝低下の検出感度が向上することが明らかになった。

3. 加齢変化の取り扱い

健常人 30 例で FDG-PET 画像の加齢変化を調べたところ、前頭葉や側頭葉の先端部、シルビウス裂や前頭脳間裂の周辺部で加齢とともに有意に集積が低下していることがわかった (図 2 左)。臨床的に診断されたアルツハイマー病 16 例 (50 代~70 代) と健常者 16 例 (30 代~70 代) の FDG 画像を単純な Student t test で群間比較したところ、図 2 中央のように前頭、側頭、頭頂領域で有意な代謝

低下が検出された。しかし前頭側頭部の所見は、2群間の年齢層の違いがあるために、加齢効果と疾患による変化の両者を反映してしまっていると考えられる。そこで、共分散分析法により、加齢効果を除去した上で両群を比較すると図2右のように、疾患特異的な変化を正確に抽出できるようになった。また、この方法だと各年代ごとに正常対照群を用意する必要がなくなり、同じ感度を得るのに少数の対照群で済む。

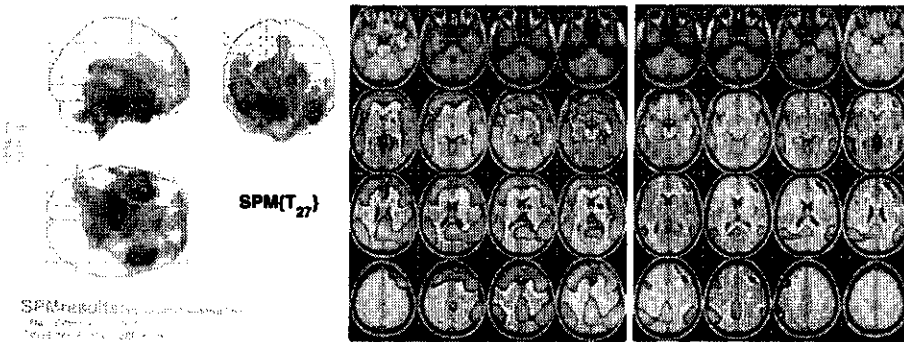


図2 健常者30名(年齢20~78歳)のFDG画像における加齢変化(左)、アルツハイマー病16例と健常者16例の群間比較で加齢変化を除去しない場合(中央)と除去した場合(右)

4. MCI 症例への応用

以上の改善した SPM 解析方法を MCI の症例に適用して検討した。アルツハイマー病の初期と考えられた症例では後部帯状回の代謝低下が検出されたが、2年以上経過を観察し、臨床的に前頭側頭型痴呆と診断した3症例の初期評価時 FDG 画像においても、いずれも後部帯状回の代謝低下が検出された(図3)。この所見はアルツハイマー病にきわめて特異性が高いとする報告もあるが、アルツハイマー病以外の疾患でも見られる可能性があり、今後症例を蓄積し詳細に検討する必要がある。

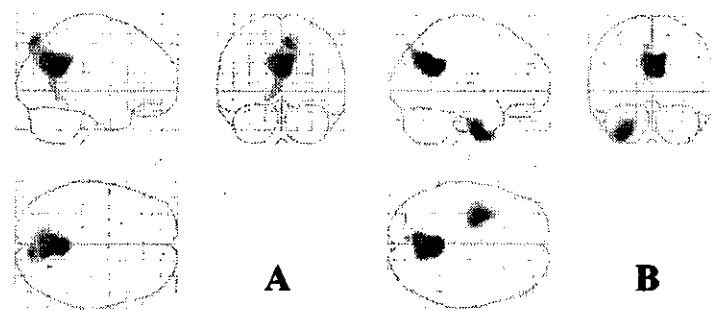


図3 MCI 症例における脳代謝低下部位の検出 正常群30例と加齢効果を ANCOVA で除去した上で比較
A: 76歳男性 アルツハイマー病疑い
B: 82歳女性 前頭側頭型痴呆疑い
いずれも症状の軽い初期の時点で後部帯状回の代謝低下が認められる

【結 論】

SPM を用いて MCI における FDG-PET 画像の病的変化を検出するために、解剖学的標準化法を最適化し、加齢効果を考慮した統計解析法を導入することで、感度を向上させることができた。この方法で MCI 症例の検討をおこなったところ、後部帯状回の代謝低下が前頭側頭型痴呆の初期例でも認められ、この所見は必ずしもアルツハイマー病に特異的な所見ではないと考えられた。

【参考文献】

- 1) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2: 189-210, 1995
- 2) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotaxic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.* 36: 1238-1248, 1995
- 3) Ardekani BA, Braun M, Hutton BF, et al: A fully automatic multimodality image registration algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 19: 615-23, 1995
- 4) Talairach J and Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart. Thieme, 1988

国療東京病院における「ものわすれ外来」

班員：栗崎 博司（国療東京病院・神経内科）

【研究要旨】

軽度認知障害(MCI)の診断と臨床的介入に当たり、国療東京病院神経内科では、2002年10月に「ものわすれ外来」を開設した。さらに、2003年1月に、当研究へのエントリーと髄液・apoE蛋白検査に関し、倫理委員会で承認され、前方視研究をおこなう体制が整った。当院の「ものわすれ外来」は、開設したばかりで直接の受診申し込みが少なく、「ものわすれ」の訴えがある神経内科外来症例が、mini-mental state examination MMSE スクリーニング後、リバーミード行動記憶検査 RBMT などの検査目的で受診するが多かった。そのため、MMSE での 24/23 を基準とした MCI に該当する症例の基礎疾患としては、パーキンソン病が最も多かった。2003年1月初めまでに神経内科外来で 22 名(男:女 13:9、平均年齢 71.9±14.0)に MMSE を行い、成績は 24.7±4.6 (14-30)、MMSE 24 以上は 15 名であったが、2 名は MMSE 30 であった。このうち 7 名で、RBMT を施行した。RBMT は、さらに、記憶障害を主症状とする疾患を加えた 12 名で 13 回施行、これら全例で MRI 施行、11 名で SPECT を施行し 3 D-SSP もおこなった。RBMT の結果は、SPS 10.2±6.8、SP 4.4±3.3 で、3 名が cut off point 以上であった。3 D-SSP を含む SPECT では前頭葉～側頭葉に低下が見られるものと、頭頂葉に低下が見られる群があったが、今後、RBMT との関連を検討する必要がある。さらに、RBMT と MMSE の相関を見ると、MMSE が 20 点以下では比較的相関するが、MCI に相当する得点群では RBMT はばらつきが大きく、今後の課題として、疾患や今後の経過との関連と、髄液・apoE 蛋白との関連を検討する必要がある。

Memory clinic in Tokyo National Hospital

Hiroshi KURISAKI

Department of Neurology, Tokyo National Hospital

Abstract

We have started our Memory Clinic once a week on October, 2002, and permission to the anterospective study MCI including examination of cerebro-spinal fluid and serum apo E protein phenotyping on January, 2003. We screened patients who complained any

memory problems of neurological outpatients by MMSE, and 7 patients visited Memory Clinic for RBMT. We also performed RBMT to 5 patients who had amnesia. Results of RBMT were 10.2 ± 6.8 of SPS, and 4.4 ± 3.3 of STS, and results of 3 patients were over cut off points. 3D-SSP of IMP-SPECT seemed to be divided into two groups according to distribution of decreased perfusion, perfusion of one group decreased on fronto-temporal lobe, another on parietal lobe. As results of RBMT seemed to distribute over wide range in MCI, the relation to diagnosis, to course of memory problems, as well as to tau protein of CSF and serum apo E protein is to be determined.

[はじめに]

本研究に対する当院の進行状況を以下に示す。

国療東京病院の「ものわすれ外来」開設：軽度認知障害(MCI)の診断と臨床的介入に当たり、2002年10月から、毎週水曜日の午後に「ものわすれ外来」を開設した。開設にあたり、当院の発行している病院誌に掲載した記事と院内掲示用のポスターを作製した。

画像診断のための体制：当院のSPECTは東芝社製E.COMで核種として I^{123} IMPを使用している。10月から、3D-SSPによる処理が可能となったが、現在、処理の妥当性を検討している。MRIは、GE社製0.5T Signa Centerで、SPRGによる定性的な処理は可能であり、現在、処理体制を整えている。

倫理委員会審査：さらに、MCIの前方視的研究へのエントリーと髄液検査・Apo E蛋白検査のため、2003年1月、当院の倫理委員会審査を受け、許可された。現在、「ものわすれ外来」と本研究へのエントリーに関する内容を、当院ホームページへアップロードする準備中である。

このように、当院では、やっとなり前方視的研究を行う体制が整ったが、先行して行った、当院での対照症例のスクリーニング状況を報告する。

[対象と方法]

2002年10月から12月までに、神経内科外来を受診し、「ものわすれ」を訴えた症例22名に、一次スクリーニングとして、MMSEとHDS-Rを施行した。症例の内訳は、男13名、女9名、平均年齢 71.9 ± 14.0 (23-86)歳であった。MMSE成績は、 24.7 ± 4.6 (14-30)、HDS-R成績は 21.3 ± 5.2 (13-30)であったが、このうち、MCIの基準にあてはまるMMSE24以上は15名であったが、2名はMMSE, HDS-Rともに30で除外した。残る13名の平均年齢 70.1 ± 16.9 、HDS-Rは 23.1 ± 3.1 であった。これらの症例の臨床診断は、パーキンソン病(PD)8名、脳血管障害1名、頭部外傷後1名、アルツハイマー病(AD)の可能性が除外できない診断不明3名であった。このうち7名が「ものわすれ外来」を受診し、RBMTを施行した。このほかに、「ものわすれ外来」受診者には、従来から健忘を主訴として受診していた、視床出血による健忘、一過性全健忘、ヘルペス脳炎後遺症各1名と、「ものわすれ外来」を直接受診したAD疑い症例などがあり、12月中に合計12名に対して、RBMTを施行した(13試行)。神経内科外来からの7名以外はMMSE

23 以下で、AD を疑われた症例は、MMSE 17, HDS-R 13 であった。RBMT を施行した中で、MRI は全例で施行、SPECT は 11 名で施行し、9 名で 3D-SSP 処理がおこなわれた。

【結果】

RBMT の結果は、標準プロフィール点合計(SPS) 10.2 ± 6.8 (21-0/24)、スクリーニング点合計(SP) 4.4 ± 3.3 (10-0/12)で、3 名が cut off point 以上であった。SPS, SS と、MMSE, HDS-R の相関を見ると、MMSE, HDS-R とともに、20 点以下では SPS, SS と相関し、特に、HDS-R との相関が良いように見えるが、MCI の基準である 24 点以上では、ばらつきが大きく、相関は見られないように思われた (図 1)。(症例数が少なく、統計的には未処理。)特に、パーキンソン病では RBMT 得点が低いように思われた (表 1)。

MRI 画像の検討結果は、外傷、ヘルペス脳炎と視床出血例以外では、PD1 例で前頭葉～側頭葉に萎縮が見られ、2 例で小梗塞を含む軽度の虚血性病変が見られたが、海馬・視床前角・前脳基底部など記憶に関連した構造には明瞭な病巣は見られなかった。MRI で病変のはっきりしない症例で SPECT で検討すると、前頭葉～側頭葉に低下が見られるものと、頭頂葉に低下が見られる群があった (表 1)。3D-SSP に関しては、前頭葉底部内側面などで有意差が大きすぎるようで、現在、補正を検討中である。

【考察】

神経内科外来を訪れた MCI 症例には、PD が多かった。パーキンソン病関連疾患は変性型 MCI の中で、AD とともに大きな割合を占めていると考えられる。村山らの後方視的研究では、痴呆の進行するパーキンソン病はびまん性レビー小体病であるとされている。しかし、パーキンソン病でも認知障害があることは知られており、MCI の段階で臨床的にこれらの鑑別をすることは困難である。本研究では、このような点も視野にいれ、前方視的に検討していきたい。

RBMT 成績に関しては、疾患との関連など、検討不十分で、症例数も不十分である。TGA 症例では、成績は cut off point 以上であったが、下位項目で検討すると前方視的記憶成績が悪く、SPECT では右前脳基底部～側頭極で血流低下が見られた。今後、症例を増やし、下位項目も含め検討していく予定である。

画像に関しては、3D-SSP での補正処理が不十分であると考えており、現在補正中であり、その後のデータより検討していく。MRI での定量的な計測も、まだ準備中で、今後の課題である。

髄液と apo E 蛋白 phenotyping に関しては、今後の課題であるが、これまで「ものわずれ外来」を受診した症例の中にも、神経心理検査や画像だけでは診断不明な症例があり、重要な検査と考えている。

表 1 症例一覧

症例	診断	MMS	HDS-R	SPS	SS	MRI	SPECT
80M	PD	28	21	7	2	前側頭葉萎縮	前頭葉側頭葉の低下
86M	PD	21	15	5	2	軽度の虚血	F-P で低下
78M	PD	25	21	10	3	軽度皮質萎縮	右<左前頭葉内側
79M	PD	27	21	9	4	右角に虚血	前頭葉で低下
81M*	PD	25	21	10	4	前側頭葉萎縮	前頭葉で軽度低下
74M	AD?	16	16	6	2	ラクナ梗塞?	左頭頂葉優位に低下
56M	外傷	29	23	15	7	右前頭葉欠損	右前頭葉の低下
67F	TGA	29	29	21	10	正常	右側頭極
60F	ヘルペス	14	11	0	0	前側頭下面病変	
72F	視床出血	22	18	7	4	右視床出血	右頭頂葉内側低下
50F	MCI?	24	26	15	6	異常なし	
23F	MCI?	29	28	20	9	軽度非対称	異常なし
74M	MCI?	26	22	17	8	軽度萎縮	前頭葉で低下
57F*	うつ	30	30	18	8		
78F*	脳虚血?	30	30	18	8		

*追加した症例で、本文の統計処理には含まれていない。

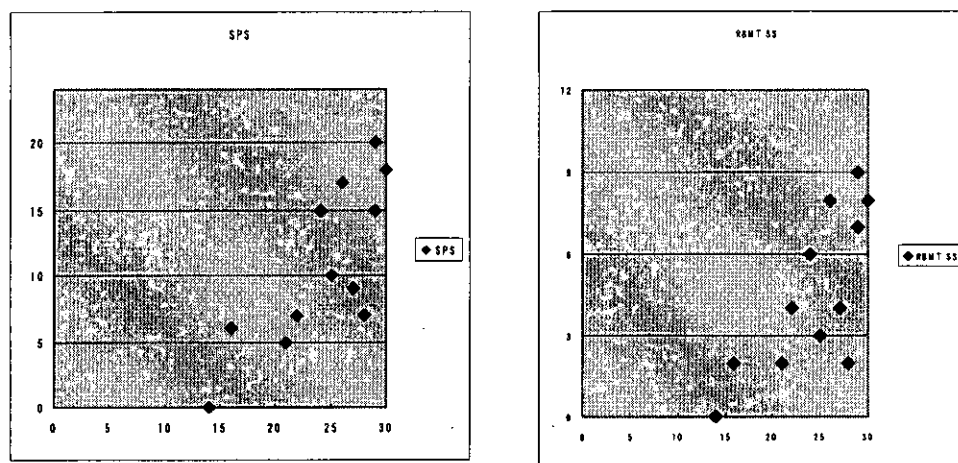


図 1 MMSE と、RBMT SSP, SS との相関

筋強直性ジストロフィーの認知機能に関する研究 遺伝的背景を持つ 軽度認知障害 (MCI) の可能性を有する疾患の前方視的・後方視的研究

班 員：本吉 慶史 (国立療養所下志津病院・神経内科, リハビリテーション科)
研究協力者：関谷 智子 (国立療養所下志津病院・リハビリテーション科)

〔研究要旨〕

筋強直性ジストロフィーの当院における過去8年間の受診動向調査と、神経心理学的検査を行なった。受診動向調査では、身体症状が顕著となる時期まで医療機関を受診せず、また通院を中断する症例の多いことが明らかとなった。神経心理学的検査として患者10名を対象にWAIS-RとMMSE, RBMTを施行した。若年者ではWAIS-Rで精神薄弱に分類される患者でもRBMTは保たれ、一方50代の症例ではWAIS-Rが保たれRBMTが低下し、軽度認知障害(MCI)に特徴的な所見を示した。

Prospective study of cognitive function in myotonic dystrophy
- a candidate of genetically-influenced mild cognitive impairment(MCI).

Yasufumi MOTOYOSHI ^{1) 2)}
Tomoko SEKIYA ²⁾

Department of Neurology¹⁾ and Rehabilitation medicine²⁾, National Shimoshizu Hospital

ABSTRACT

Myotonic dystrophy (MyD) is an autosomal dominant multisystem disorder involving muscle, brain, heart, eyes and endocrine organs, and so on. To investigate the intellectual and cognitive impairment in patients with MyD, we psychologically evaluated ten patients (seven males, three females; age ranging from 28 to 57 years) by Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R), Mini-Mental State examination (MMSE) and Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT). We found that nine out of the ten subjects had an intelligence level below the mean of population control, and three of the nine were categorized into the range of mental retardation. However, with RBMT, only a 54 year-old man showed impairment in memory scale. RBMT score showed no correlation either with verbal IQ, performance IQ, or full scale IQ of WAIS-R or MMSE. Our result may indicate that cognitive impairment of MyD is related to memory impairment only in the older cohort and other factors contribute to cognitive decline in the younger cohort of this disorder..

〔背景〕

筋強直性ジストロフィーは、成人の遺伝性筋疾患のうち最も頻度が高く、有病率は人口10万あたり5前後とされている。本疾患は知能低下や病識の欠如、無気力など中枢神経症状を呈することが知られており^{1) 2)}、我々の施設剖検例の神経病理学的検索でも、加齢に伴い早期より、海馬傍回、海馬、帯状回、島皮質などの大脳皮質やマイネルト核、扁桃核、黒質、青斑核などの諸核に神経原線維変化(NFT)が認められ、これまでの報告^{3) 5)}と一致する。しかしNFTの構成成分であるリン酸化タウの

アイソフォームの発現様式はアルツハイマー病 (AD) と異なっており⁹⁾, 老人斑は認められず、タウ蛋白の異常沈着を伴うタウパチーのひとつとして認知障害との関連を明らかにすることは重要である。

筋強直性ジストロフィーではまた、種々の早発老化を示唆する所見が報告されており、近年側頭極皮質直下白質に MRI T₂ 強調画像で高輝度を呈することが特徴的所見として注目されてきた。しかし神経病理学的には髄鞘染色による淡明化を認めるものの、変性の性質は不明で、対応する精神・神経学的所見についてもよくわかっていない。

以上の点で、筋強直性ジストロフィーは、遺伝性 MCI のひとつのモデルとして前方視的・後方視的研究の重要な対象となると考えられる。

〔本研究の目的〕

当施設受診者の横断的な検査により認知障害を有する筋強直性ジストロフィー患者を見出し、本研究班のプロトコルに準じた介入的アプローチを行う。今回は患者全体像の把握のためのカルテによる後方視的調査、ならびに神経心理学的検査の結果について報告する。

〔対象と方法〕

1) カルテによる受診歴調査

1994年1月以降に当科の外来を受診、或は筋ジス病棟に入院した筋強直性ジストロフィー患者106名について、現在まで生存した場合の年齢、初診日と初診時の年齢、最終受診日、転帰を調査した。転帰は、死亡、入院、外来に分けたが、外来患者のうち過去一年以内に受診のないものは不明とした。

2) 神経心理学的検査

当院に入院、或は外来通院中の筋強直性ジストロフィー患者10名(男性7名、女性3名、年齢28~57歳)を対象に、簡易知能検査として Mini-Mental State examination(MMSE)、知能検査として Wechsler Adult Intelligence Scale Revised(WAIS-R)、記憶検査として日本語版 Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)を施行した。WAIS-Rは verbal IQ(VIQ), performance IQ(PIQ), full scale IQ(FIQ)を算出し、FIQ 90~109を正常、80~89を普通の下、70~79を境界域、69以下を精神薄弱とした。RBMTは素点よりスクリーニング点(Screening Score: SS)、標準プロフィール点(Profile Score: FS)を算出した。RBMTでは39歳以下、40~59歳、60歳以上の三つの年齢群別に標準化された cut-off 得点との比較により記憶障害の有無を判定するため、対象患者を39歳以下の若年群3名と40~59歳の中年群7名の2群に分けて検討した。また MMSE の得点、WAIS-R の VIQ, PIQ, FIQ と、RBMT の標準プロフィール点との相関を調べた。

(倫理面への配慮)

カルテによる後方視的調査は、患者の生年月日と受診歴、転帰をカルテから抽出するもので、生年月日以外の患者個人情報を取り扱わない。また神経心理学的検査については、その方法と意義を患者に説明して同意を得た上で施行し、結果の検討の際には個人を特定できる情報は削除した。

〔結 果〕

1) カルテによる現況調査：

現在の転帰では死亡が21名(男12名、女9名、平均死亡年齢51.6歳)、入院17名、通院26名で、不明のものが38名あり、不明の2/3にあたる25名は初診から終診までの観察期間が1年未満であった。現在の年齢を10歳毎に区切り世代別にみると、30歳代19名では死亡1、入院1、通院6に対して不明が11人と多く、40歳代24名では死亡5、入院3、通院8、不明8、50歳代33名では死亡6、入院9、通院9、不明9で全体の半数が入院か死亡、60歳代以上の19名では死亡9、入院3、通院1、不明6と死亡が半数を占めた。

2) 神経心理学的検査：検査結果を表1に年齢順に示す。

39歳以下の若年群3名は、WAIS-RではFIQが48～61といずれも精神薄弱に分類されたが、RBMTのスクリーニング点はこの年齢群でのcut-off得点7/8を上回り、標準プロフィール点もFIQの最も低い28歳男性例が18点でcut-off得点19/20をわずかに下回った他は正常であった。

40～59歳の中年群7名ではWAIS-RのFIQがいずれも71以上で、精神薄弱に分類されるものはおらず、70～79の境界域が2名、80～89の普通の下が4名で、残る1名は110と普通の上であった。境界域の2名は、RBMTのスクリーニング点でもこの年齢群のcut-off得点7/8の境界域にあったが、標準プロフィール点はcut-off得点16/17を上回った。FIQが普通の下4名のうち、3名はRBMTにて正常であったが、残る1例はスクリーニング点、標準プロフィール点ともにcut-off得点を下回った。

この症例は中学卒業後、自動車整備訓練所を経て2002年10月まで自動車整備工を務めた54歳男性で、Southern-blot法によりmyotonin protein kinase遺伝子に正常より2.8kb長いバンドが確認されている。27歳頃grip myotoniaを自覚、40歳代後半に階段昇降が困難となったが独歩可能で、心電図では左脚ブロックが認められ、呼吸機能検査では肺活量が1.61L(48.4%)と低下するが、一秒率は88.8%で正常。動脈血ガス分析ではpH 7.393、PCO₂ 50.4、PO₂ 78.1、HCO₃⁻ 30.0と慢性呼吸不全の所見を呈したが、神経心理学的検査の結果に影響するほどのものではないと判断した。RBMTの標準プロフィール点を下位項目別にみると、展望記憶課題である持ち物、約束、用件は1, 1, 0といずれも低く、その他、日付を除く見当識が0、絵、顔写真、道順(遅延)が1であった。

全例において、RBMTのスコアとVIQ、PIQ、FIQの間には、いずれも有意な相関は認めなかった。またMMSEを施行した8例でも、RBMTとの相関はなかった。

〔考 察〕

筋強直性ジストロフィーでは、病識の欠如から医療機関を受診する頻度が低く、検査に対する理解が得られず十分なスクリーニングが出来なかつたり、受診を嫌がって通院が中断する症例も少なくない。今回の過去8年間に当院受診歴のある筋強直性ジストロフィー患者の調査でも、平均死亡年齢は51.6歳で遅くとも40歳頃には何らかの身体機能障害を有すると考えられるが、初診年齢は40代と50代が最も多い。現在の年齢では50歳代が33名いるが、本疾患では出生率の低下は知られておらず、各世代で当院診療圏に同程度の患者がいると推測され、本疾患の特徴である病識の欠如により受診率が低いものと考えられる。また受診歴のある患者でも、40歳代では1/3、30歳代では半数以上が過去一年以内の受診がなく、その大半が観察期間が1年未満であった。

このように身体症状の軽い筋強直性ジストロフィーは医療機関を受診する機会が少なく、十分な検査がなされないことが多いが、身体症状が軽くても認知能力低下を示すという報告があり⁷⁾、自験例に於いても、家族や周囲に知能や認知能力低下が理解されないため適切な対応がなされず、反社会的行動をとるなど社会的不適応を示す症例がある。筋強直性ジストロフィーの原因の一つであるMyotonin Protein Kinase遺伝子のCTG repeat延長は加齢により増加し、かつ各臓器の異常と正の相関を示すことが知られており、本疾患の全体像を把握することは将来MCIや痴呆に進展する予備群を推測する上でも重要と考えられる。

今回行なった神経心理学的検査では、WAIS-Rにて10名中9名にFIQ低下がみられたが、RBMTの標準プロフィール点は54歳男性例を除いてcut-off得点より僅かに低いかそれ以上であった。WAIS-Rは全般的な知能検査と称されてはいるが、与えられたタスクに単純に応えていく構成になっており、能動的に問題点を見出し問題を解決する能力が低下する前頭葉症状は反映されにくい。一方、RBMTは実際の日常生活場面で必要とされる日常記憶を評価する検査であり、日常記憶のうち展望記憶とよばれる持ち物、約束、用件の3課題は60歳以上の高齢群で低下することが日本語版RBMTの標準化の段階で明らかとなっている。RBMTとWAIS-Rの各IQとの間に有意な相関がなく、若年群はWAIS-R

にて精神薄弱に分類されるものの RBMT の標準プロフィール点は比較的保たれ、一方中年群では WAIS-R が普通の下であるのに、RBMT では展望課題 3 課題を含む多くの下位項目の標準プロフィール点が低い症例を認めた今回の結果は、若年筋強直性ジストロフィーの認知機能障害は、日常行動記憶の障害のかたちをとらないが、加齢が加わると記銘力低下を伴う MCI (amnesic MCI) のかたちをとる可能性を示唆している。

当院は筋ジストロフィーを政策医療として担う全国 27 国立病院・療養所の一つとして多数の筋強直性ジストロフィー患者を長期間観察しており、今後これらの背景を活かし、memory test として標準とされる Wechsler Memory Scale revised (WMSR)や、Wisconsin card sorting test , 語産生検査などの前頭葉機能検査を含めた神経心理学的検査を施行し、横断的研究を進めていく予定である。

〔結 論〕

筋強直性ジストロフィーでは医療機関を受診する頻度が低く、通院を中断する症例が多い。

WAIS-R スコアと RBMT の標準プロフィール点には相関がなく、若年層では WAIS-R に比べ RBMT が保たれる傾向を示したが、加齢においては amnesic MCI のかたちをとりうる。

〔文 献〕

- 1) 飯田光男, 野尻久雄: 筋強直性ジストロフィー患者の知能障害. 厚生省精神神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究. 昭和 63 年度報告書: 260-263, 1989
- 2) 関谷智子, 稲永光幸: 第 6 章 2. 知能と性格. 筋強直性ジストロフィーの治療とケア. 川井 充責任編集. 医学書院: 2000
- 3) 三竹重久ら: 筋強直性ジストロフィーの 2 剖検例におけるアルツハイマー神経原線維変化の出現. 臨床神経, 29:488, 1989
- 4) Yoshimura N et al: Topography of Alzheimer's neurofibrillary change distribution in myotonic dystrophy. Clin Neuropathol, 9:234-239, 1990
- 5) Kiuchi A et al: Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in myotonic dystrophy. Acta Neuropathol (Berl), 82:1-5, 1991
- 6) Vermersch P et al: Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. Neurology, 47:711-7, 1996
- 7) Rubinsztein JS et al: Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. J Med Genet, 34:229-33, 1997

Table 1 Psychological examination

Age	Sex	WAIS-R			MMSE	RBMT	
		VIQ	PIQ	FIQ		SS	PS
28	M	53	64	48	30	9	18*
33	M	68	78	61		11	23
39	F	49	58	50	24	11	22
46	M	97	109	82		11	22
47	M	94	103	83	29	9	20
49	F	69	70	74	25	7*	18
50	F	113	112	110		12	24
52	M	93	102	83	28	10	22
54	M	81	83	82	27	4*	15*
57	M	86	100	71	30	8	19

* below the cut-off score

国立療養所静岡神経医療センターにおける物忘れ外来診療体制の確立 (地域医療的観点より)

平成14年度厚生労働省研究費補助金 長寿科学総合研究事業「軽度認知障害の前方視的・後方視的研究」 共同研究者：小尾智一（国立療養所静岡神経医療センター神経内科医長）

〔研究要旨〕

「目的」 「物忘れ外来」の機能を充実させ、痴呆疾患の診断と治療技術を向上させる。

「方法」 1次スクリーニング：病歴聴取、神経学的診察と Mini Mental State Examination (MMSE)、CT、一般血液・尿検査に加え、必要時に梅毒血清反応、甲状腺機能、ビタミン B1、B12、葉酸を測定する。1次スクリーニングで変性型 MCI に属する可能性がある群に2次スクリーニングを施行。2次スクリーニング：MRI、脳波、定量化脳血流シンチグラフィ（ECD-SPECT、eZIS）、日本版リバーミード行動記憶テスト（RBMT）を施行。髄液中の hTau、phospho-Tau、A β 42 および血清 Apo E phenotyping は、当院の倫理委員会の承認（2002年11月28日承認）を得て、本人および代諾者への十分な説明と文書による同意のもとに施行。髄液中の hTau、phospho-Tau、A β 42 の測定と血清の Apo E phenotyping が可能になるように測定体制を整備した。

「結果」 2002年3月以後12月までの10ヶ月間に42名の初診患者が物忘れを主訴にして受診した。受診者の年齢は、26歳から92歳で、平均年齢は77.0 \pm 11.0歳。女性33人、男性9人。他院からの紹介は14人であった。初診時に変性型痴呆と診断されたのは23人で、アルツハイマー病15人、mild cognitive impairment (MCI) 5人 fronto-temporal dementia 2人、parkinsonism with dementia 1人であった。以上の方法でアルツハイマー病と診断された症例には検査結果を全て説明の上コリンエステラーゼ阻害剤による治療を行い、効果がある場合は前後で臨床症状の変化をRBMTとMMSEで評価しながら読書や日記を通じた記憶のリハビリテーションと介護保険の積極的な利用を指導している。また、かかりつけ医との連携を図り地域において痴呆性疾患患者を援助している。

「結論」 「物忘れ外来」の診療体制を確立し、正確な診断と治療方針の決定が可能となった。

Memory clinic foundation in Shizuoka Medical Institute of Neurological Disorders

Tomokazu Obi

Department of Neurology, Shizuoka Medical Institute of Neurological Disorders

ABSTRACT

"Purpose"

In order to establish optimal workup strategies of patients with dementia, two-step diagnostic procedures are introduced as follows.

"Method"

Primary screening: Medical workup consists of a history, physical and neurological examination, Mini Mental State Examination (MMSE), CT of the head, complete blood count, blood chemistry, and urinalysis. Serologic test for syphilis, thyroid function test, and concentration of thiamine, vitamin B12 and folic acid are

also evaluated if needed. The following secondary screening is performed in the group, which may belong to neurodegenerative MCI.

Secondary screening: Medical workup consists of brain MRI, electroencephalography, quantitative single-photon emission computerized tomography (SPECT), measurement of biomarkers that include hTau, phospho-Tau, and A β 42 protein in the cerebrospinal fluid (CSF), serum apolipoprotein E (apo E) phenotyping and the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT). Serum apo E phenotyping and measurement of the CSF biomarkers were approved by the Ethical Committee of Shizuoka MIND on November 28, 2002. The assay for CSF biomarkers is performed using a sandwich ELISA (Innogenetics, Zwijndrecht, Belgium) in the laboratory of the Shizuoka MIND. All patients need to furnish signed informed consent to apo E phenotyping and assay for CSF biomarkers, or both.

"Results"

Forty-two patients (thirty-three women, nine men) consulted the clinic in ten months from March 2002. All patients complained "forgetfulness". The patients' age was from 26 to 92 years old, and the average age is 77.0 \pm 11.0 years old. Among 42 patients, 14 patients were introduced from the other medical institutions. Among forty-two patients, 23 patients have neurodegenerative dementia (15 Alzheimer disease, five MCI, two fronto-temporal dementia, one parkinsonism).

Cholinesterase inhibitor is prescribed to the cases diagnosed as Alzheimer disease. In order to evaluate the efficacy of the inhibitor, RBMT and MMSE are employed repeatedly. Moreover, rehabilitation of the memory by reading and the diary, subscription to elderly care insurance and support of a family doctor are recommended to all patients with dementia.

"Conclusion"

Memory clinic plays an important role for precise diagnosis and treatment of the dementia patients.

〔はじめに〕

痴呆性疾患は「治療法が無いもの。治らないもの。」という考え方が支配的である。しかもアルツハイマー病、ピック病、脳血管障害による痴呆といったおおまかな診断を行ってきた結果、正確な診断、病態の把握、治療および予後の判定が不十分であった。しかも痴呆性疾患を専門的に扱う医療機関が静岡においては極めて少なく、地域医療の中で痴呆患者とその家族は不十分な情報しか与えられずに苦悩している。当院ではこのような状況を打開するために、痴呆を主症状とするかまたは痴呆を伴う神経疾患を診療する目的で「物忘れ外来」を2002年3月に開設した。4月には物忘れ外来の開設が静岡新聞に掲載された。

〔目 的〕

痴呆疾患の診断と治療技術を向上させるために「物忘れ外来」を入り口とした診療体制を充実させることを目的とした。

〔方 法〕

1次スクリーニング

患者及び付き添い者より記憶障害の状況を詳細に聴取し、一般内科学的診察と神経学的診察、Mini Mental State Examination (MMSE) を施行する。次にCTを緊急検査の範疇で施行し、慢性硬膜下血腫と血管障害を早期に診断する。一般血液・尿検査に加え、梅毒血清反応、甲状腺機能、ビタミンB1、B12、葉酸を適宜追加する。MCIに関してMMSEのcut offは27/30とし、痴呆とのcut offは23/24とした。この条件を満たさなくても物忘れにより本人の日常生活に問題が生じている客観的事実がある場合は含めることとした。

1次スクリーニングで変性型MCIに属する可能性がある群に以下の2次スクリーニングを行う。

2次スクリーニング

MRI、脳波、定量化脳血流シンチグラフィ（ECD-SPECT、eZIS）をそれぞれ行うこととした。神経心理学的検索では日本版リバーミード行動記憶テスト（RBMT）を施行するが、オプションとしてWAIS-R、WMS-Rを出来る限り行うこととした。臨床検査としては短期入院の上で髄液蛋白、糖、細胞、バイオマーカーの測定と血清のApo E phenotypingを行う。髄液中のhTau、phospho-Tau、A β 42および血清Apo E phenotypingについては、当院の倫理委員会の承認（2002年11月28日承認）を得て、本人および代諾者への十分な説明と文書による同意のもとに施行する。髄液中のhTau、phospho-Tau、およびA β 42をInnogenetics（Zwijndrecht, Belgium）社のELISA kitを用いて当院の検査科で測定可能となった。血清のApoE phenotypingもフェノタイプング アポ E キット（株式会社 常光、東京）を導入して検査が可能となった。

ただし、当院の神経内科の診療圏は静岡県全域に及ぶため遠方からの頻回な通院は患者および付き添い者の大きな負担となる。このような負担を軽減する目的で、髄液検査にいくつかの画像診断と神経心理学的検索を組み合わせた短期入院も選択可能とした。

倫理面への配慮

1) 「脳脊髄液のタウ蛋白、リン酸化タウ蛋白、アミロイドベータ蛋白の測定」に関する説明文書と同意文書を作成した。説明は患者本人だけでなく、配偶者または第一親等の親族（代諾者）に対しても行うこととした。説明文書には、本測定検査に同意しなくとも、診療上何らの不利益を受けないこと。本測定検査の解析を含む医学研究（共同研究を含む）の研究成果の発表に際して、氏名等の個人を特定できる情報は一切明らかにされず、患者および家族の個人情報に完全に守られることを明記した。検査の同意については、患者本人と代諾者の双方から同意を得た場合と、患者本人は同意能力に障害があるが拒否の表明はなく、かつ、代諾者の同意を得た場合にのみ有効であることを明記した。

2) 「アポリポ蛋白 E 遺伝子（APO E）多型検査」の説明文書と同意文書を作成した。本検査の対象となるのは記憶障害や痴呆があると診断され、その告知を受けた患者とした。特に、APO E 多型検査が遺伝子検査であること、および検査結果が診断を直接導かないことから、新しい診断法の臨床研究として取り扱い、十分な説明を行い同意が得られた場合に限って実施する旨を明記した。加えて、APO E 多型検査は病気の診断と治療に際してある程度役に立つが、不可欠ではないこと。APO E 多型検査に同意しなくとも診療上何らの不利益を受けないこと。APO E 多型検査の結果が第三者に知られた場合は本人および家族が不利益を被る可能性があるため注意する必要があること。検体は原則として匿名（検体識別番号）で検査・保存されるので、氏名等の個人を特定できる情報は検査実施者および検査実施責任者を除き知られないこと。APO E 多型検査の実施に関連して遺伝カウンセリングを受けることができること。APO E 多型検査結果の解析を含む医学研究（共同研究を含む）およびその研究成果の発表に際して、氏名等の個人を特定できる情報は一切明らかにされず、本人と家族の個人情報は完全に守られることを説明文書に明記した。検査の同意については、患者本人と代諾者の双方から同意を得た場合と、患者本人は同意能力に障害があるが拒否の表明はなく、かつ、代諾者の同意を得た場合にのみ有効であることを明記した。

3) 「脳脊髄液のタウ蛋白、リン酸化タウ蛋白、アミロイドベータ蛋白の測定」および「アポリポ蛋白 E 遺伝子多型検査」への同意文書作成時に、説明をおこなう医師に対するガイドラインを作成し、複数の医師間で説明内容が統一できるようにした。

1、2、3について当院の倫理委員会で説明をおこない承認を得た（2002年11月28日承認）。

【結 果】

2002年3月以後、9ヶ月間に42名の初診患者が物忘れを主訴にして受診した。受診者の年齢は、26歳から92歳で、平均年齢は77.0 \pm 11.0歳。女性33人、男性9人。また、他院からの紹介は14人であった。

初診時の診断名は、アルツハイマー型痴呆15人、mild cognitive impairment (MCI) 5人、年

齡関連認知低下 4 人、fronto-temporal dementia 2 人、多発性脳梗塞性痴呆 2 人、痴呆であるが原因診断が確定していないものが 4 人、失明による認知能力低下 1 人、肝不全 1 人、心不全 1 人、parkinsonism 1 人、抑うつ神経症 1 人、睡眠時無呼吸症候群 1 人、痴呆の無い脳梗塞 1 人、幻覚・妄想状態 2 人、精神発達遅滞 1 人であった。2002 年 12 月現在、21 人を経過観察中である。

既に 1 名の MCI が 1 次および 2 次スクリーニングを終えて外来で経過観察中である。また、1 名の MCI 症例が 2 次スクリーニング中である。

以上の方法でアルツハイマー病と診断された症例には、検査結果を全て説明の上、コリンエステラーゼ阻害剤による治療を行い、効果がある場合は前後で臨床症状の変化を RBMT と MMSE で評価している。すべての患者が病態に応じた治療を受け、読書や日記を通じた記憶のリハビリテーションと介護保険の積極的な利用を促している。また、かかりつけ医との連携を図り地域において痴呆疾患患者を援助している。

【考 察】

「物忘れ外来の」受診者の半数以上が神経変性型の痴呆疾患であることから、「物忘れ外来」の診療体制を確立することは静岡においても急務と考えられた。静岡において痴呆疾患の総合的な診断と治療方針の決定を行える施設が極めて少ないことは、「物忘れ外来」が新聞報道されたことから明らかである。今回、「軽度認知障害の前方視的・後方視的研究」のなかで痴呆疾患の正確な診断と治療方針の決定が可能となった。しかし当院は、旧国立静岡病院と国立療養所静岡東病院が 2001 年 9 月の統合により改称された病院であり、静岡市内においても知名度が低い。よって、「物忘れ外来」を医師会等に周知し、講演などによる地域住民への啓蒙活動もあわせておこなうことが必要である。「物忘れ外来」を通じて地域医療の発展に貢献することが重要と考えた。

【結 論】

「物忘れ外来」の診療体制を確立し、正確な診断と治療方針の決定が可能となった。それにとともに、地域の中で痴呆患者とその家族を支える体制が整いつつある。

【参考文献】

- 1) Karen Ritchie, Sylvaine Artero, and Jacques Touchon: Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology*. 56: 37-42, 2001
- 2) R.C. Petersen, J.C. Stevens, M. Ganguli, E.G. Tangalos, J.L. Cummings, and S.T. DeKosky: Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 56: 1133-1142, 2001
- 3) Ronald C. Petersen, Glenn E. Smith, Stephen C. Waring, Robert J. Ivnik, Eric G. Tangalos, Emre Kokmen: Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol*. 56: 303-308, 1999
- 4) Kazutomi Kanemaru, Noriyoshi Kameda, and Hiroshi Yamanouchi: Decreased CSF amyloid β 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *NEUROLOGY*. 54: 1875-1876, 2000