

予測に有用であったという報告<sup>14)</sup>、遅延再生(MMSE, Selective Reminding Test)や言語(category naming), WAIS-Rの動作性テスト(符号, 絵画配列, 積木模様)が有用であったという報告<sup>15)</sup>などがある。記憶障害に他の認知障害が加わるとADを発病する危険も高くなるが, その認知障害は積木模様で検出できたとする報告もある<sup>22)</sup>。

また認知機能の経時的変化を検討した報告がある。様々の認知機能検査において, MCIは健常者よりも速く認知機能が低下していったが, ADよりは遅かったという<sup>13)</sup>。また4.5年にわたる追跡では, MCIにおけるエピソード記憶, 意味記憶, 知覚速度の低下が健常者に比べて速く, 作動記憶や視空間認知については健常者と差がなかったという<sup>17)</sup>。ADを発病するMCIを高い感度で判別するテストを現時点で特定することはできないが, 認知機能の種別によってMCIで低下していく速度が異なる点が興味深い。

### 脳画像による形態学的検討 (MRI)

ADと同様に, MRIによる容積計測がMCIに関してもなされている。嗅内野と海馬の容積を測定して, MCI(36名)をAD(29名)および健常者(40名)と比較したところ, MCIはADとともに健常者に比べて容積が減少しており, 皮質灰白質の減少がMCIとADを健常者から判別する際に有用であったという<sup>31)</sup>。

縦断研究も行われている。80名のMCI患者を3年弱にわたって追跡したところ, 27名が痴呆に移行し, その予測には海馬の容積が有用であった<sup>18)</sup>。さらに海馬の容積の年毎の減少率を算出したところ, MCIのうち認知機能が低下した群では, 低下しなかった群よりも, 年毎の減少率が高かった<sup>32)</sup>。海馬以外の部位の容積測定も行われている。健常者26名とMCI20名を3.2年間追跡し, 観察開始時の指標がADの発症を予測し得るか否か検討した。健常者2名とMCI12名がADに移行し, 従来ADの指標であった海馬や海馬傍回, 全般性萎縮の指標も有用であったが, 側頭葉後部内側, 中側頭回, 下側頭回の萎縮はより正確にADの発症を予測したという<sup>19)</sup>。

## 脳機能検査－SPECT, PET, EEG

SPECT (rCBF)による検討も行われている。後部帯状回，前頭葉，側頭葉，頭頂葉皮質の血流測定では，後部帯状回の測定値が MCI と健常者の判別に優れていた<sup>33)</sup>。そして，CSF タウを指標として rCBF と組み合わせると，観察期間中に AD に移行しなかった MCI から，AD に移行した MCI を判別するのに優れていた<sup>34)</sup>。

PET によるグルコース代謝の測定では，嗅内皮質における測定値が，側頭葉の測定値よりも MCI と健常者の鑑別に優れていた<sup>35)</sup>。また側頭・頭頂皮質のグルコース代謝と視空間認知機能を組み合わせた指標は，3年間の追跡期間で AD に移行した MCI と AD に移行しなかった MCI の鑑別に有用であった<sup>36)</sup>。

脳波分析を用いた検討も行われている。21ヶ月の追跡期間中に AD を発症した MCI は，発症しなかった MCI と比較して，シータ帯域の増加やベータ帯域の減少が側頭と側頭後頭誘導で認められた<sup>37)</sup>。また25ヶ月間の追跡で，AD を発症した MCI は，発症しなかった MCI に比べて，アルファ帯域の全般的活動が低く，各帯域の活動の重心が前方に偏移しており，この重心偏移は AD 発症の予測因子である可能性が示唆された<sup>38)</sup>。また MCI において，シータ帯域の活動は海馬容積と負に相関する指標で<sup>39)</sup>，触知課題中のシータ帯域の変化が MCI と健常者との判別に有用であったという<sup>40)</sup>。

MCI における上記所見は AD の所見と同方向のものであるが，MCI の診断にはより鋭敏な指標が必要でありその開発が続けられている。

## 神経病理学的検討

新皮質におけるびまん性のアミロイド病変は，AD だけでなく，AD の前臨床状態や MCI においても認められ，健常者とは区別されるものである<sup>21)</sup>。また，MCI を含む正常から痴呆までの種々の程度の認知機能の女性高齢者130人を対象として神経病理学的検討が行われた<sup>41)</sup>。Braak の方法により評価した神経病理学的変化の進行段階は，認知障害や記憶障害の程度と相関し，神経原繊維変化と MCI との密接な関連を指摘している。さらに，神経原繊維や neuropil threads などの過剰リン酸化タウ病変と，認知障害との関係について行った検討によると，認知障害のない対象に比べて MCI は AD 患者とともに病変が高度

であり、病変の強さはエピソード記憶と関連したという<sup>42)</sup>。

一方、上記のような神経病理学的変化は AD の初期病変と考えられるものであるが、多発性小梗塞との関連を指摘した報告もある。老人班の多発する症例では、慢性の播種性血管内凝固を背景とした多発性小梗塞が多く観察されたという<sup>43)</sup>。

### まとめ－MCI の診断について

フランスにおける MCI と AACD(Age-Associated Cognitive Decline)の追跡研究において興味深い結果が得られている。3年間の観察期間中に AACD の 29%が痴呆に移行したのに対し、MCI では 11%しか痴呆に移行しなかった<sup>27)</sup>。AD の前臨床状態であることに MCI の検討意義があるにもかかわらず、MCI は旧来の AACD よりも痴呆の発症率が低かったわけである。

一方、診断基準<sup>11)</sup>の各項目が一義的でないことも問題である。診断基準では、まず“本人の記憶障害の訴え”が条件として挙げられている。しかし自己の“もの忘れ”に関する認識には個人差が大きく<sup>44)</sup>、教育程度<sup>45)</sup>や気分など種々の要因<sup>46)</sup>によって左右される。続いて、“年齢と教育程度を考慮した上での記憶障害の存在”が条件となっているが、記憶障害を測定するための検査は高齢者で標準化されていない。一般成人において標準化されていても、老年前期（75歳未満）のデータは乏しく、老年後期（75歳以上）に至っては無い。さらに“日常生活に支障がない”ことの判断は、高齢者を取り巻く環境によって大きく左右される。以上のことから診断基準の再現性が低く、その結果 AD への移行率や有病率に関する調査結果にばらつきが生じているものと考えられる。

MCI の診断基準としては、痴呆への移行率が高く、しかも再現性の高いものが望ましいが、現時点でこれらの条件を満たすものはない。対象選択における高い再現性が調査・研究における必要不可欠な条件であることを考えれば、痴呆に関する国際的な評価尺度の中から標準化されているものを、現時点で用いておくのがよいのではないか。例えば CDR における記憶障害の項が 0.5 である者を対象とするなどという基準も実際的と思われる。それによって選択された対象が前頭側頭型痴呆や血管性痴呆に移行するという不均一なグループであったとしても、高い再現性をもつ基準からはじめて、知見を集積しながら MCI の診断基準を整備していくことが今後の調査・研究に際して有用であると考え

られた。

## 文献

- 1) Alzheimer's Association: Abstract from the 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (CD-ROM). Chicago, Alzheimer's Association, 2002.
- 2) Ritchie K, Touchon, J: Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000;355:225-8.
- 3) 本間 昭: MCIをめぐる諸問題. *Geriatric Medicine* 2002;40:287-290.
- 4) Kral VA: Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962;86:257-260.
- 5) Crook T, Bartus, RT, Ferris, SH, Whitehouse, P, Cohen, GD, Gershon, S, et al.: Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. *Dev Neuropsychol* 1986;2:261-276.
- 6) Levy R: Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994;6:63-68.
- 7) World health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, World health Organization, 1993.
- 8) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
- 9) Graham JE, Rockwood, K, Beattie, BL, Eastwood, R, Gauthier, S, Tuokko, H, et al.: Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793-1796.
- 10) Petersen RC, Smith, GE, Waring, SC, Ivnik, RJ, Kokmen, E, Tangalos, EG: Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9 Suppl 1:65-69.
- 11) Petersen RC, Doody, R, Kurz, A, Mohs, RC, Morris, JC, Rabins, PV, et al.: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
- 12) Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
- 13) Petersen RC, Smith, GE, Waring, SC, Ivnik, RJ, Tangalos, EG, Kokmen,

- E: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
- 14) Tierney MC, Szalai, JP, Snow, WG, Fisher, RH, Nores, A, Nadon, G, et al.: Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-665.
  - 15) Devanand DP, Folz, M, Gorlyn, M, Moeller, JR, Stern, Y: Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:321-328.
  - 16) Daly E, Zaitchik, D, Copeland, M, Schmahmann, J, Gunther, J, Albert, M: Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000;57:675-680.
  - 17) Bennett DA, Wilson, RS, Schneider, JA, Evans, DA, Beckett, LA, Aggarwal, NT, et al.: Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002;59:198-205.
  - 18) Jack CR, Jr., Petersen, RC, Xu, YC, PC, OB, Smith, GE, Ivnik, RJ, et al.: Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-403.
  - 19) Convit A, de Asis, J, de Leon, MJ, Tarshish, CY, De Santi, S, Rusinek, H: Atrophy of the medial occipitotemporal, inferior, and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:19-26.
  - 20) Bowen J, Teri, L, Kukull, W, McCormick, W, McCurry, SM, Larson, EB: Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-765.
  - 21) Morris JC, Price, AL: Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2001;17:101-118.
  - 22) Bozoki A, Giordani, B, Heidebrink, JL, Berent, S, Foster, NL: Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001;58:411-416.
  - 23) Unverzagt FW, Gao, S, Baiyewu, O, Ogunniyi, AO, Gureje, O, Perkins, A, et al.: Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology* 2001;57:1655-1662.
  - 24) Li YS, Meyer, JS, Thornby, J. Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *Int J*

- Geriatr Psychiatry 2001; 16: 718-727.
- 25) Hanninen T, Hallikainen, M, Tuomainen, S, Vanhanen, M, Soininen, H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 148-154.
  - 26) Kivipelto M, Helkala, EL, Hanninen, T, Laakso, MP, Hallikainen, M, Alhainen, K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683-1689.
  - 27) Ritchie K, Artero, S, Touchon, J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
  - 28) Yesavage JA, R, OH, Kraemer, H, Noda, A, Taylor, JL, Ferris, S, et al. Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 281-286.
  - 29) Gussekloo J, Westendorp, RG, Remarque, EJ, Lagaay, AM, Heeren, TJ, Knook, DL: Impact of mild cognitive impairment on survival in very elderly people: cohort study. *Bmj* 1997;315:1053-1054.
  - 30) Frisoni GB, Fratiglioni, L, Fastbom, J, Viitanen, M, Winblad, B: Mortality in nondemented subjects with cognitive impairment: the influence of health-related factors. *Am J Epidemiol* 1999;150:1031-1044.
  - 31) Du AT, Schuff, N, Amend, D, Laakso, MP, Hsu, YY, Jagust, WJ, et al.: Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:441-447.
  - 32) Jack CR, Jr., Petersen, RC, Xu, Y, PC, OB, Smith, GE, Ivnik, RJ, et al.: Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000 Aug 22;55:484-489.
  - 33) 岡村信行, 新川光俊, 荒井啓行, 松井敏史, 中條和志, 丸山将浩ほか: アルツハイマー型痴呆の克服をめざして IMP-SPECT 脳血流画像を用いた Mild Cognitive Impairment の進行予測. *日本老年医学会雑誌* 2000;12:974-978.
  - 34) Okamura N, Arai, H, Maruyama, M, Higuchi, M, Matsui, T, Tanji, H, et al.: Combined Analysis of CSF Tau Levels and [(123)I]Iodoamphetamine SPECT in Mild Cognitive Impairment: Implications for a Novel Predictor of Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 2002;159:474-476.
  - 35) De Santi S, de Leon, MJ, Rusinek, H, Convit, A, Tarshish, CY, Roche,

- A, et al.: Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2001;22:529-539.
- 36) Arnaiz E, Jelic, V, Almkvist, O, Wahlund, LO, Winblad, B, Valind, S, et al.: Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001;12:851-855.
- 37) Jelic V, Johansson, SE, Almkvist, O, Shigeta, M, Julin, P, Nordberg, A, et al.: Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:533-540.
- 38) Huang C, Wahlund, L, Dierks, T, Julin, P, Winblad, B, Jelic, V: Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1961-1967.
- 39) Grunwald M, Busse, F, Hensel, A, Kruggel, F, Riedel-Heller, S, Wolf, H, et al.: Correlation between cortical theta activity and hippocampal volumes in health, mild cognitive impairment, and mild dementia. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:178-184.
- 40) Grunwald M, Busse, F, Hensel, A, Riedel-Heller, S, Kruggel, F, Arendt, T, et al.: Theta-power differences in patients with mild cognitive impairment under rest condition and during haptic tasks. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:40-48.
- 41) Riley KP, Snowden, DA, Markesbery, WR: Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 2002;51:567-577.
- 42) Mitchell TW, Mufson, EJ, Schneider, JA, Cochran, EJ, Nissanov, J, Han, LY, et al.: Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002;51:182-9.
- 43) 水谷俊雄:特集 Mild Cognitive Impairment. MCI の神経病理学的背景—特に多発性小梗塞について. *Cognition and Dementia* 2002;1:21-27.
- 44) Schmidt IW, Berg, IJ, Deelman, BG. Relations between subjective evaluations of memory and objective memory performance. *Percept Mot Skills* 2001; 93: 761-776.
- 45) Zelinski EM, Burnight, KP, Lane, CJ: The relationship between



subjective and objective memory in the oldest old: comparisons of findings from a representative and a convenience sample. *J Aging Health* 2001;13:248-266.

- 46) Riedel-Heller SG, Schork, A, Matschinger, H, Angermeyer, MC. Subjective memory loss--a sign of cognitive impairment in the elderly? An overview of the status of research. *Z Gerontol Geriatr* 2000; 33: 9-16.

表1. 類似概念の歴史的変遷

概念	報告者	基準	診断のための特定の認知機能検査
Benign senescent forgetfulness	Kral (1962)	健忘の訴え	なし
Age-associated memory impairment (AAMI)	Crook et al. (1986)	認知機能検査によって示される記憶障害	なし
Late-life forgetfulness	Blackford & La Rue (1989)	加齢に伴う記憶障害で特定の検査で50%以上の低下	あり
Ageing-associated cognitive decline	Levy (1994)	認知機能検査によって示される記憶障害	なし
Age-related cognitive decline	American Psychiatric Association (1994)	認知機能おける客観的な低下	なし
Mild cognitive disorder	World Health Organization (1993)	検査で示される記憶・学習・集中力の障害	なし
Mild-neurocognitive disorder	American Psychiatric Association (1994)	記憶・学習・行為・言語・実行機能の障害	なし
Cognitive impairment, no dementia	Graham et al. (1997)	限局した記憶障害と低 MMSE 得点	あり
Mild cognitive impairment	Petersen et al. (1997)	健忘の訴え, 認知機能検査における記憶障害, 全般的な知的レベルは正常	なし

表2. 記憶障害を主とする MCI の診断基準

1	記憶障害の訴え(できれば第3者によって確認されたもの)
2	記憶障害の存在(年齢と教育程度を考慮)
3	全般的な認知機能は保持されている
4	日常生活に支障がない
5	痴呆ではない

## 2. 調査研究

## (1) 対象者の基本属性

分担研究者 下垣 光（日本社会事業大学専任講師）

研究要旨：宮城県気仙沼市大島地区の 55 歳以上の全島民 1550 名を対象者とし調査を行った。有効回答は 1134 名（回収率 73.2%）であった。本研究では、対象者の基本属性の年齢構成や健康状態、改訂長谷川式簡易知能評価スケール、主観的 QOL の基礎統計を行った。そして、性差や中年・前期高齢者・後期高齢者などの年齢の要因の影響についても検討を加えた。

### 1. 対象者の年齢構成

宮城県気仙沼市大島地区の 55 歳以上の全島民 1550 名が対象者であった。有効回答は 1134 名であり、回収率は 73.2%であった。最高齢者は 101 歳女性であった。性別の内訳は男性 449 名（39.6%）、女性 685 名（60.4%）であった。調査対象者の年齢分布を男女 5 歳ごとに Figure 1 に示した。

対象者の年齢を 55 歳以上 65 歳未満を中年群、65 歳以上 75 歳未満を前期高齢者、75 歳以上を後期高齢者の 3 群に分け、男女ごとに Figure 2 に示した。

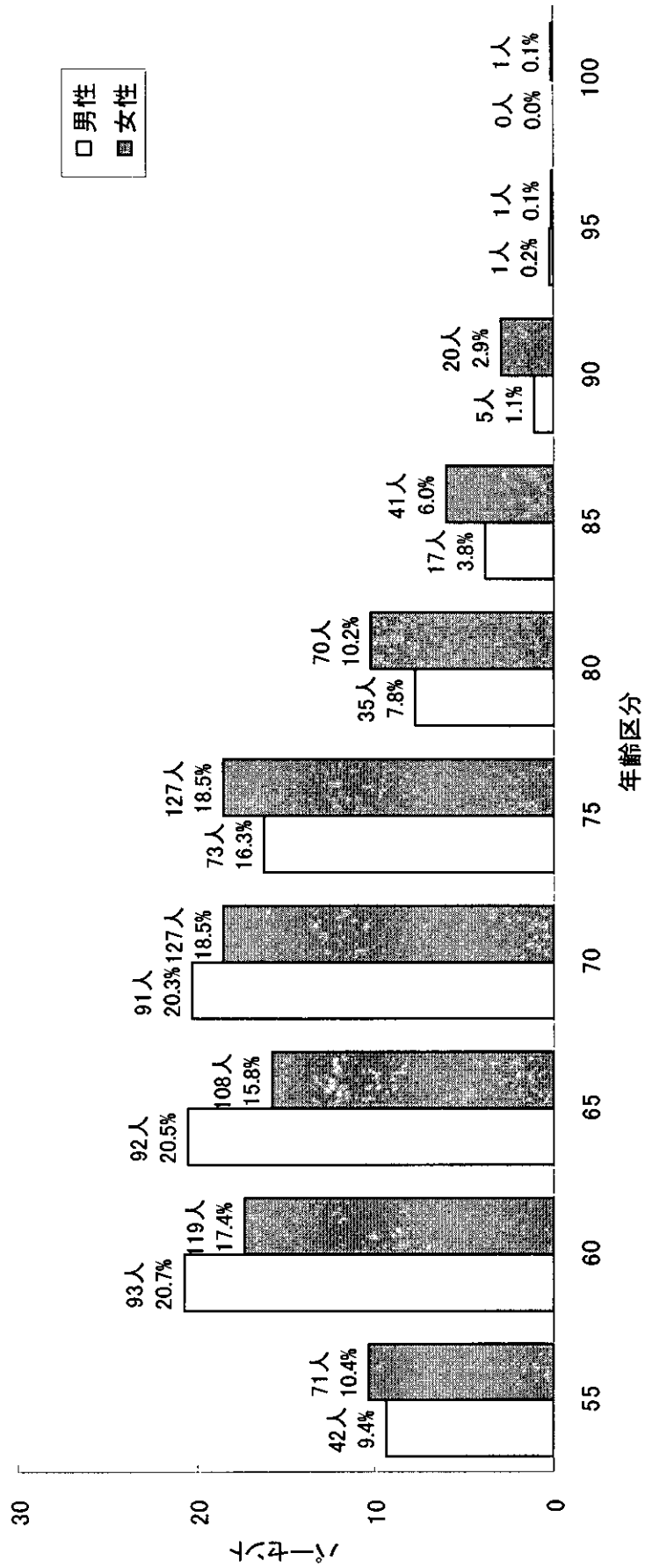


Figure1 男女5歳ごとの年齢分布

※数値(%)は性別ごとの割合を表している。

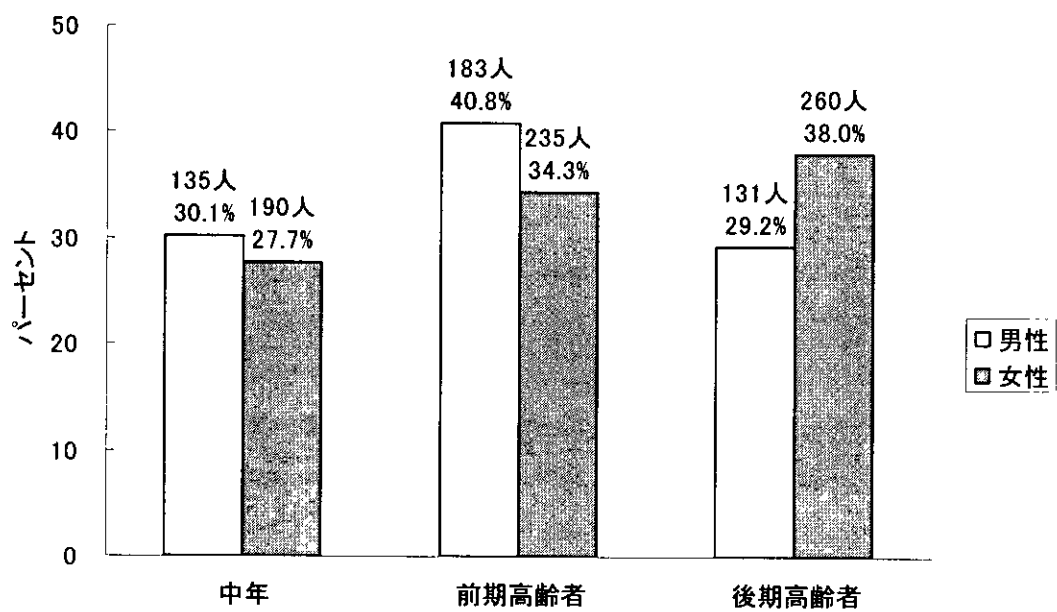


Figure2 男女ごと年齢3群の対象者数の分布

□

数値 (%) は性別ごとの割合を表している。

## 2. 対象者の特徴

### (1) 家族形態

対象者の家族形態を，一人暮らし（独身），夫婦のみ，二世代，三世代，四世代，その他に分け，Figure 3 に示した．図が示すように二世代，三世代が多い傾向がみられた．

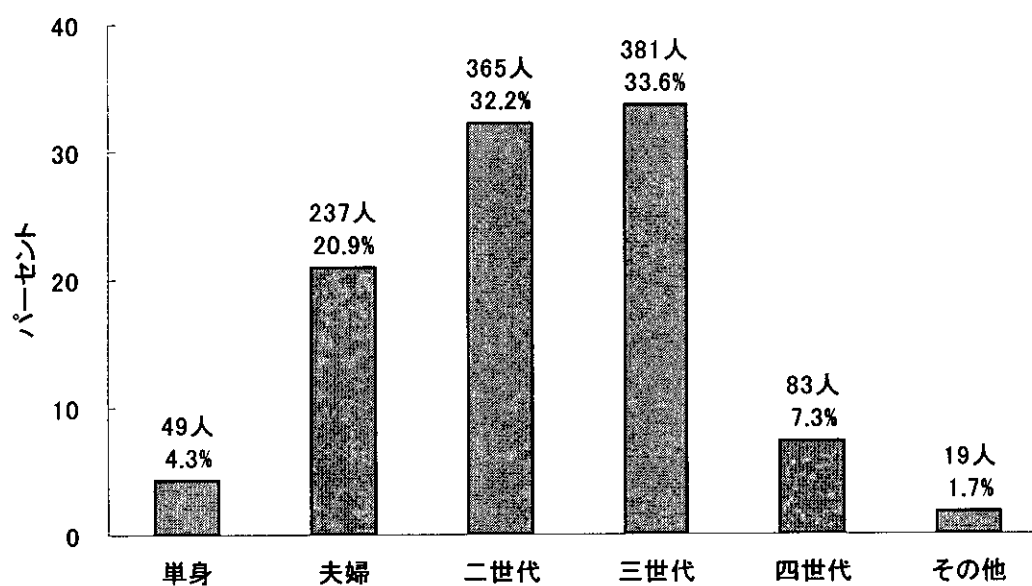


Figure3 対象者の家族形態



## (2) 健康状態

### 1) 現在の疾患の有無

「現在病院にかかるような病気はありますか」という疾患の有無を調べた。その結果、「ある」と回答した者は 583 名 (51.5%) であり、「ない」は 550 名 (48.5%) であった。約半数の者に疾患があった。

### 2) 過去の既往歴

「過去に病院に入院するほどの大きな病気やけがをしたことがありますか」という既往歴の有無を調べた。その結果、「ある」と回答した者は 806 名 (71.2%) であり、「ない」は 326 (28.8%) であった。約 6 割の者に既往歴、もしくは入院経験があった。

### 3) 主観的健康感

得点は 1~4 点であり、得点が高い方が主観的健康感が良好であった。全対象者 1108 名の平均は 3.1 点 (SD=0.8) であった。性別では男性 449 名の平均は 3.1 点 (SD=0.8)、女性 685 名の平均は 3.1 点 (SD=0.8) であった。

主観的健康感について、年齢の違いを検討するために、中年群、前期高齢者、後期高齢者の 3 群の男女ごとの平均得点を Figure 4 に示した。図が示すように年齢や性による顕著な違いはみられなかった。

### 4) 介護認定

介護認定があった者は 44 名 (3.9%) であった。内訳は要支援が 4 名 (0.4%)、要介護 1 が 14 名 (1.3%)、要介護 2 が 9 名 (0.8%)、要介護 3 が 6 名 (0.5%)、要介護 4 が 4 名 (0.4%)、要介護 5 が 4 名 (0.4%) であった。

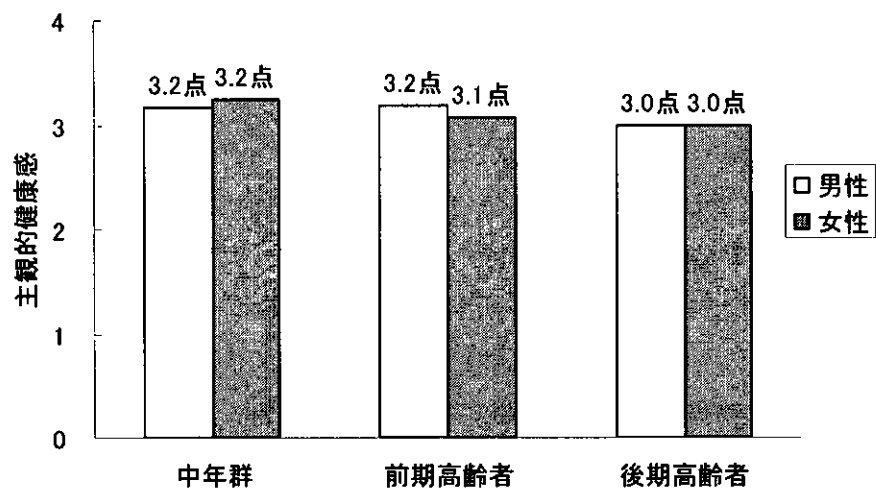


Figure4 男女および年齢3群ごとの主観的健康感の平均

### (3) 改訂長谷川式簡易知能評価スケールの得点

改訂長谷川式簡易知能評価スケール(以下 HDS-R と略す)を測定した。有効回答は 1082 名であった。得点分布を Figure 5 に示した。Figure 6 には男女ごとの得点分布を示した。HDS-R のカットオフポイントは 20/21 点であるが、20 点以下の者は 140 名 (12.9%) であった。21 点以上の 942 名の平均は 26.6 点 (SD=2.4) であった。性別では男性 365 名の平均は 26.1 点 (SD=2.4)、女性 577 名の平均は 26.9 点 (SD=2.4) であった。

HDS-R の得点について、年齢の違いを検討するために、中年群、前期高齢者、後期高齢者の 3 群の男女ごとの平均得点を Figure 6 に示した。図が示すように年齢や性による顕著な違いはみられなかった。

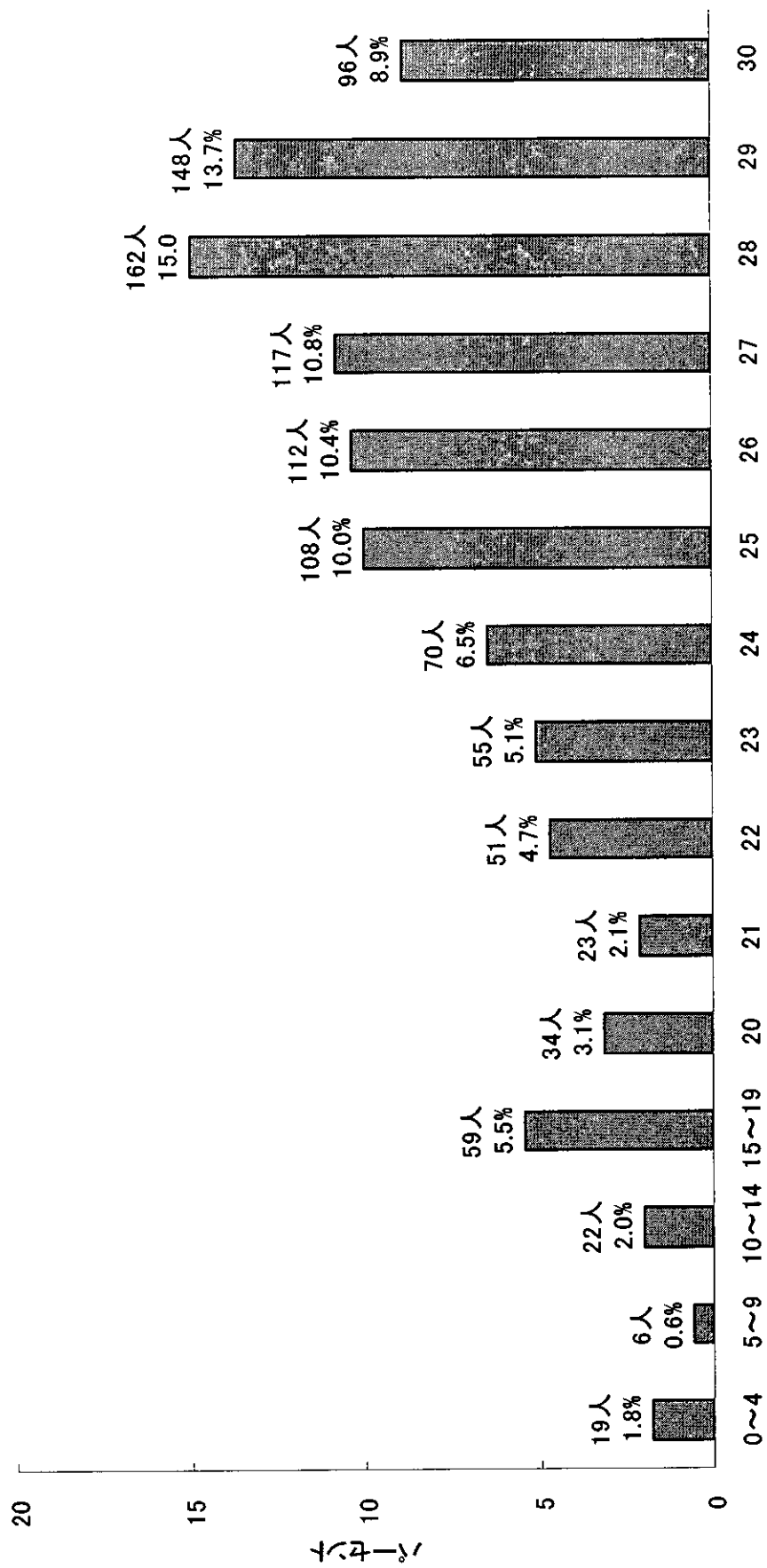


Figure5 HDS-Rの得点の分布