

厚生労働科学研究費補助金

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

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 村山 繁雄

平成16(2004)年3月

## 目次

### I. 総括研究報告書

軽度認知障害の前方視的・後方視的研究……………1

村山 繁雄（東京都老人総合研究所・老化臨床神経科学研究グループ）

### II. 分担研究報告書

1. MCI相当例の中・長期経過：武蔵病院もの忘れ外来から……………29

有馬 邦正（国立精神・神経センター武蔵病院・臨床検査部）

2. 軽度認知障害患者における神経心理検査得点の検討……………37

児玉 千稲（国立精神・神経センター武蔵病院・臨床心理部）

3. 脳脊髄液バイオマーカーと剖検所見との対応……………41

—および、脳脊髄液追跡結果について

金丸 和富（東京都老人医療センター・神経内科）

4. MCIのPET所見：加齢変化の推定と髄液バイオマーカーとの相関……………47

石井 賢二（東京都老人総合研究所・ポジトロン医学）

5. MCIクリティカルパスによる東京病院もの忘れ外来受診者の検討

—記憶検査、画像診断とバイオマーカーの有用性と問題点……………55

栗崎 博史（国立療養所東京病院・神経内科）

6. 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

第二報……………62

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）

7. 神経心理検査、画像統計解析、髄液バイオマーカーを

統合した物忘れ診療システムの有用性……………67

小尾 智一（国立療養所静岡神経医療センター・神経内科）

8. 画像統計解析手法によるMRIでの早期アルツハイマー病の診断……………77

松田 博史（国立精神・神経センター武蔵病院・放射線診療部）

9. 軽度認知障害の診療における、リバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test : RBMT) の有用性に関する検討	83
加藤 貴行 (東京都老人医療センター・リハビリテーション診療科)	
10. 軽度認知障害 (MCI) - 東大付属病院精神科での経験	90
坂田 増弘 (東京大学・医学系大学院・精神医学教室)	
11. 田舎の民間市中病院における新設「物忘れ外来」受診動向	98
西野 洋 (亀田総合病院・クリニック・神経内科)	
12. 認知障害関連のMRI : 拡散テンソルによる解析の検討	101
青木 茂樹 (東京大学・医学部附属病院・放射線科)	
13. 血管障害性軽度認知障害 (第2報)	107
今福 一郎 (横浜労災病院・神経内科)	
14. 記憶の種類と日本リバーミード行動記憶検査	111
山崎 久美子 (早稲田大学・人間科学部・健康福祉科学科・臨床心理学系)	
15. 日本医科大学付属病院における「物忘れ外来」	116
山崎 峰雄 (日本医科大学付属病院 第二内科)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	119
IV. 研究成果の刊行物・印刷	122

# I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

総括研究報告書

軽度認知障害の前方視的・後方視的研究

主任研究者:村山繁雄 東京都老人総合研究所老化臨床神経科学研究グループ参事研究員

Prospective and retrospective studies of mild cognitive impairment (MCI): neuropathology of MCI equivalent and critical path for MCI in memory clinic

Shigeo Murayama M.D. Ph.D. and Yuko Saito M.D. Ph.D.

Geriatric Neuroscience Research Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

〔分担研究者〕

有馬邦正:国立精神神経センター武蔵病院臨床検査部長

栗崎博司:国立療養所東京病院神経内科医長

本吉慶史:国立療養所下志津病院神経内科医長

金丸和富:東京都老人医療センター神経内科医長

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

石井賢二:東京都老人総合研究所ポジットロン医学研究施設研究員

加藤貴行:東京都老人医療センターリハビリテーション科主事

松田博史:国立精神神経センター武蔵病院放射線科部長

坂田増弘:東京大学医学部附属病院精神科助手

〔研究協力者〕

青木茂樹:東京大学医学部附属病院放射線科助教授

西野 洋:亀田総合病院神経内科医長

今福一郎:横浜労災病院神経内科医長

山崎久美子:早稲田大学人間科学部教授

齊藤祐子:東京都老人総合研究所老化臨床神経科学研究員

## I. 後方視的研究

### 〔研究要旨〕

軽度認知障害とは、正常と痴呆の中間に位置し、適切な介入により、痴呆への進展を防ぐことが重要とされる群と定義されるが、生物学的背景に関する研究はほとんどない。我々は、東京都高齢者ブレインバンク内 1,120 連続剖検例より後方視的に軽度認知障害疑い例を抽出、神経病理学的背景を検討した。170 例が軽度認知障害疑い例と抽出された。男女比 1.44、平均年齢 82.0 歳、平均脳重 1,260g で、いずれも正常と痴呆の中間に属し、変性型では、アルツハイマー病変、高齢者タウオパチー変化、レヴィー小体型痴呆様変化、さらに血管障害型においては多発性脳梗塞、Binswanger 型白質脳症型変化とも、痴呆例と正常例との中間の病理を示すことが明らかとなった。方法論的限界はあるが、この結果は、軽度認知障害の概念及び、その群への早期介入への妥当性を支持する所見と考えられる。

### Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) is defined as the intermediate state between normal cognition and dementia. MCI has been highlighted as the main target for preventive scheme against cognitive decline in the elderly. However, there are very few studies about neuropathological background of this state. Moreover, many of these studies only reported MCI as substrate of early Alzheimer disease (AD).

We screened clinical records of 1,120 serial autopsy cases from Tokyo Metropolitan Brain Bank for Aging Research in these five years. These cases represent serial autopsy cases from Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital. The cases equivalent to MCI were retrospectively selected by two professional neurologists, on the following criteria: 1. the description of memory impairment incurring problems for medical care, 2. no definite description of dementia, and 3. CDR 0.5. One hundred and seventy cases were pulled out. A male to female ratio was 1.44, the average age, 82.0 years and the average brain weight, 1,260g respectively. These values were just between those of the cases with normal cognition and with dementia. The frequency of apoE  $\epsilon$ 4 allele is also between cognitively normal cases and cases with dementia.

The background pathology of these MCI cases was evaluated on our standard pathology protocol. The areas examined followed the recommendations of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) and the consensus guidelines for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Six- $\mu$ m-thick sections were routinely stained with hematoxylin and eosin (H&E) and the Klüver-Barrera (KB) method. Selected sections were stained with the modified methenamine silver and Gallyas-Braak silver method for senile changes, with Congo red for amyloid deposition, and with elastic Masson trichrome for vascular changes. Immunohistochemically employed were the antibodies raised

against amyloid  $\beta$ , phosphorylated tau (AT8), phosphorylated  $\alpha$ -synuclein, ubiquitin, phosphorylated neurofilament, glial fibrillary acidic protein and HLA-DR. Each location, size and nature (thrombotic, embolic or lacunar) of all vascular lesions and the semi-quantitative assessment of each abnormally accumulated proteins (tau, amyloid beta protein, alpha-synuclein and ubiquitin) were described in all the cases examined.

Among the 170 cases, 25 cases mainly presented with Alzheimer-type pathology including neurofibrillary tangles and senile plaques. 10 cases presented with Lewy-related neuronal degeneration without parkinsonism. 11 cases each show dementia with grain- or neurofibrillary tangle predominant form of dementia-type changes and one case showed the combination of the both. All of these changes were generally milder than the cases with dementia.

In addition to cases with mainly degenerative changes, 72 cases presented with mainly vascular lesions. Among them, 27 cases experienced stroke events, among which 2 cases exhibited with Binswanger-type white matter changes. These vascular changes were generally milder than those of cases with vascular dementia. Moreover, 35 cases carried asymptomatic cerebral infarcts as only morphological substrates of cognitive decline.

Our data indicate that MCI comprised heterogeneous background pathology of probable pre-symptomatic phase. Similar data have been now accumulating in the literature. Thus, the prospective studies of MCI based on these retrospective data are quite important to develop the tools for the prevention of the progression to dementia from MCI stage.

[研究目的]

#### 軽度認知障害の定義

軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) とは、正常群と痴呆群の間に属する集団とする概念で<sup>1</sup>、Petersenらは、記憶障害の訴えがあり、それが同伴者ないしは介護者により確認され、確立したメモリースケールで 1.5SD 以下の低下を示し、他の知的機能のドメインは 1SD 以下の低下にとどまり、日常生活に障害がなく、痴呆はなく、簡易認知機能評価指標 clinical dementia rating (CDR)<sup>2</sup>0.5 である群と定義し、高齢者の 5%に存在、年率 10~15%でアルツハイマー病に移行するため予防が重要と主張した<sup>3</sup>。中枢性抗アセチルコリンエステラーゼ剤の出現で、アルツハイマー病の記憶障害への早期介入の重要性が強調された結果、MCI の概念が脚光をあびることとなった。<sup>4</sup>

しかし、高齢で標準化された記憶テストはほとんどない。また発症前の知的レベルが大きく影響し、本人の生理学的低下とどのくらい偏位しているかがより重要となる。また、正常コントロールとする高齢者の定義の問題もあり、年齢平均コントロールを得るのが難しい。また高齢者の知的機能には明らかな地域差があることも明らかとなってきた。さらに、Petersen らは記憶障害を主体とする MCI を、amnesic MCI (記憶障害を主体とする軽度認知障害)と呼ぶことで MCI の概念を拡大し、amnesic MCI が高率にアルツハイマー病に移行すると主張している。以上、MCI に関しては、概念的混乱が存在する。

軽度認知障害の神経病理学的研究: 後方視的研究への文献的考察

Morris らは、ワシントン大学における前方視的研究より、CDR0.5 の病理の中核はアルツハイマー病であると発表している<sup>9</sup>。Nun Study では、MCI を直接のテーマとした研究はないが、若い時の言語機能が低いほどアルツハイマー病変化が抑制されること<sup>10</sup>、栄養状態がよいこと<sup>11</sup> や血管障害を伴わないこと<sup>12</sup>が、同等のアルツハイマー病変を有していても、知的機能障害の程度を減じることが、MCI との関連で重要と思われる。Mayo Clinic における前方視的研究から、MCI はアルツハイマー病以外に、タウオパチーを主体とする症例を含むことが報告されている<sup>13</sup>。また知的正常群では、神経原線維変化の Braak stage は III 以下で、Consortium to establish registry for Alzheimer disease (CERAD) の基準で neuritic plaque が 100x 視野で 6 個以下であることが報告されている<sup>14</sup>。また、the Religious Orders Study で、嗅内野のタウ沈着の病理が、認知機能正常者に比べ、MCI ないしアルツハイマー病で増加し、episodic memory の障害と相関するとする報告がなされている<sup>15</sup>。

これら前方視的研究は、症例数が絶対的に少なく、かつ最後の認知機能検査と死亡の間隔、死亡直前の知的機能評価の信頼性のなさより、結果の信頼性にある程度制限が加わるが、貴重な情報を与えてくれる。我々は、東京都老人医療センター・老人総合研究所複合体の特徴を生かし、これら前方視的研究の知見をふまえ、以下の研究を試みた。

#### [研究方法]

##### 背景

我々の施設は一般在宅医療対象高齢者の背景神経病理を明らかにする目的で、神経疾患の有無にかかわらず剖検を得る努力を継続的に行っている。また、医師・看護サイドともに、認知機能が臨床経過に大きく影響を与えるという認識のもとに、MMSE、Basic ADL、IADL を評価していくことを継続しており、またカルテや画像が全て保存されている。

神経病理学的には、代表的検索部位を網羅するかたちで症例が蓄積されており、検索法を追加することでレベルを一定に保つことが可能である。

##### 方法

1995 年よりの当施設 1,120 連続剖検例を対象とした。

神経内科専門医二名が独立して病歴を検索し、MCI 該当症例を抽出した。不一致の場合は討論し、主治医、場合によっては介護者に主治医を通じて問い合わせを行った。他院での既往病歴の参照には、遺族の文書同意を得た。CDR0.5 で、年齢相応の物忘れあるいはぼけの記載があり、記憶障害に基づく病気療養上の問題の既往があるが、痴呆の診断を受けていないか、あるいは家族・医師・看護婦間で痴呆の有無の判断に相違がある例を、MCI 相当者として抽出した。せん妄、うつ病等の精神障害、死に連続する身体状況での認知障害は、評価より除外した。

全例に ApoE4 遺伝子多型検索を行った。遺伝子研究の同意は解剖承諾書より得、また東京都老人総合研究所、東京都老人医療センター双方の倫理委員会の承認を得た。

臨床神経病理学的検索に、ブレインカッティングカンファランスで臨床・画像・肉眼病理所見を正確に対応させた上で、組織学的には、前頭・側頭・頭頂・後頭葉、扁桃核・海馬、基底核、乳頭体、視床、中脳、橋、延髄、小脳、脊髄等代表的部位を通常標本部位とし、症例毎の局所病変を適宜追加した。Hmatoxylin & Eosin 染色と Klüver-Barrera 染色に加え、神経原線維変化の検出に Gallyas-Braak 染色、

老人斑の検出に modified methenamine 銀染色、アミロイドアンギオパチーの検出にコンゴ赤染色、血管の評価に Elastica-Masson 染色を行った。免疫組織化学的には、抗リン酸化タウ(AT8)、Aβ(11-28)、ubiquitin、α-synuclein 抗体を採用し、Ventana NX20 自動免疫染色装置を用いた。適宜電子顕微鏡による検索を追加した。

血管障害の評価には、臨床的な脳卒中発作の回数に加え、臨床症状あるいは組織学的二次変性を伴う場合は大文字にし、血栓か塞栓かラクナ梗塞かを明記した(表 1)。

表 1. 脳血管障害の評価

臨床情報データベース	
・ 脳卒中発作の回数	0~3
・ 放射線画像の有無と撮像回数	CT、MRI、SPECT、PET
神経病理データベース	
・ 塞栓 (embolism) :	E, e
・ 血栓 (thrombosis):	T, t
・ ラクナ梗塞 (lacuna):	L, l
・ 脳内出血 (hemorrhage)	H, h
・ クモ膜下出血	SAH

心臓弁膜症にならない、臨床症状に寄与していれば大文字、死戦期のものは括弧内に入れた。血管障害は、いかなるものも何らかの機能障害をもたらし、繰り返すとさらに障害をもたらすという観点で整理した。塞栓性梗塞か血栓性梗塞かについては、臨床的判断を重視した。

一方変性型病変については、神経原線維変化、老人斑については、Braak らの分類<sup>16</sup>を、Lewy 小体<sup>17</sup>と嗜銀顆粒性痴呆<sup>18</sup>に関しては、東京都高齢者ブレインバンクの分類を用いた(表 2)。

#### [研究結果]

170 例が軽度認知障害相当症例として抽出された。内訳として、男女比 100:70=1.44、平均年齢 82.0 歳、平均脳重 1220g で、知的正常例 395 例の男女比 241:154=1.56、平均年齢 77.2 歳( $p<0.0001$ ) (図 2)、脳重 1,260g ( $p=0.001$ ) と、痴呆例 430 例の男女比 197:233=0.84 ( $p=0.00031$ )、平均年齢 83.8 歳 ( $p=0.0174$ )、平均脳重 1170g ( $p=0.0004$ ) (図 3) との中間に入る結果であった(図 1-3)。

ApoE 遺伝子多型は、正常群では 2/3 : 38 例、3/3 : 307 例、3/4 50 例、4/4 : 0 例であり、MCI 群では 2/3 : 18 例、3/3 : 121 例、3/4 : 29 例、4/4 : 2 例、痴呆群では 2/3 : 0 例、3/3 : 346 例、3/4 : 70 例、4/4 : 14 例で、やはり MCI は正常と痴呆の中間に入った。また遺伝子頻度では、正常、MCI、痴呆において、ε2 が、9.6%、10.5%、0%、ε4 が 12.6%、19.3%、22.1%で、やはり同様に MCI 群は、正常と痴呆の中間に入った(図 4)。

病理診断として、変性疾患及びその初期と考えられる例は 62 例(36.8%)であった(図 5)。

AD 関連としては、CERAD definite で、Braak tangle stage V の症例 1 例、IV の症例 2 例、III の症例

表2. 東京都高齢者ブレインバンク臨床神経病理データベース

A/G	CDR	PMI	NFT	SP	Grain	AA	Lewy	τ-astro	ubq	apoE	NPD
92F	3	15:35	6	3	0	3	2L	0	1	44	AD/AA
A/G	年齢、性										49-108/ MF
CDR	clinical dementia rating										0-3
PMI	死後時間										時間：分
NFT	神経原線維変化、Braak ステージ <sup>16</sup>										0-6
SP	老人斑、Braak ステージ <sup>16</sup>										0-3
Grain	嗜銀顆粒 <sup>19</sup> 、我々（東京都高齢者ブレインバンク）のステージ										0-3
AA	アミロイドアンギオパチー、我々のステージ										0-3
Lewy	レヴィー小体病、我々のステージ <sup>17</sup>										0-5
τ-astro	タウ免疫染色陽性アストログリア、我々のステージ										0-3
Ubq	抗ユビキチン抗体陽性顆粒、我々のステージ										0-3
apoE	apoE 遺伝子多型										2,3,4/ 3,4
NPD:	神経病理学的所見										略号表記

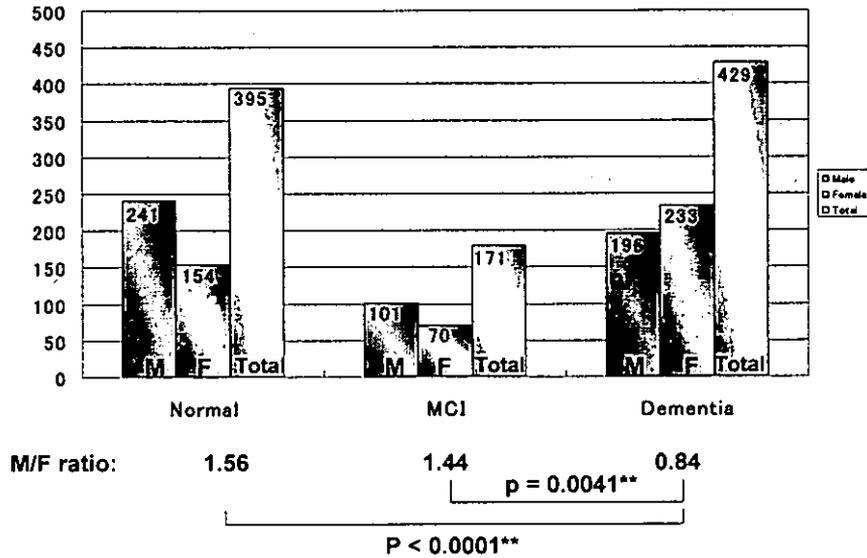
嗜銀顆粒のステージ：0：なし。0.5：免疫染色のみで検出。1：迂回回及びその近傍に限局し出現。2：側頭葉内側面に出現。3：前帯状回、島回、中隔野、側坐核に進展。アミロイドアンギオパチーのステージ：0.5：免疫染色のみで検出。1：小血管壁に沈着。2：血管平滑筋に沈着し、変性を伴う。3：アミロイドアンギオパチーによる出血・梗塞を伴う。レヴィー小体病のステージ：0：なし。0.5：免疫染色のみで検出。1：偶発的レヴィー正体。2：レヴィー小体に基づく変性を認めるが、それに伴う臨床記載がない。3：痴呆を伴わないパーキンソン病。4：レヴィー小体型痴呆と痴呆を伴うパーキンソン病で、レヴィー小体スコアから移行型に分類されるもの。5：レヴィー小体型痴呆と痴呆を伴うパーキンソン病で、レヴィー小体スコアから新皮質型に分類されるもの。タウ免疫染色陽性アストログリアのステージ：0：なし。1：thorn shaped astrocytes が出現。2：bush-like astrocytes が出現。3：tuft-shaped astrocytes ないし astrocytic plaque が出現。抗ユビキチン抗体免疫染色陽性顆粒のステージ：0：なし。1：嗅内野に少数出現。2：嗅内野に多数出現。3：CA1 の錐体細胞周囲にも出現。

14 例、II の症例 1 例、CERAD probable で Braak stage III の症例 6 例の計 24 例であった(表 3)。

一方嗜銀顆粒関連では、痴呆(DG)のレベルの病理をとるもの 9 例、嗜銀顆粒を多数認めるが変性が明らかでないもの 2 例の計 11 例であった。神経原線維変化優位型痴呆(NFTD)関連では、NFTD の病理を示すもの 4 例、程度は軽いが神経原線維変化優位の老年性変化を示すもの(NFTC)7 例の、計 11 例が該当した。また DG+NFTC の病理を示すものが 1 例あった(表 4)。

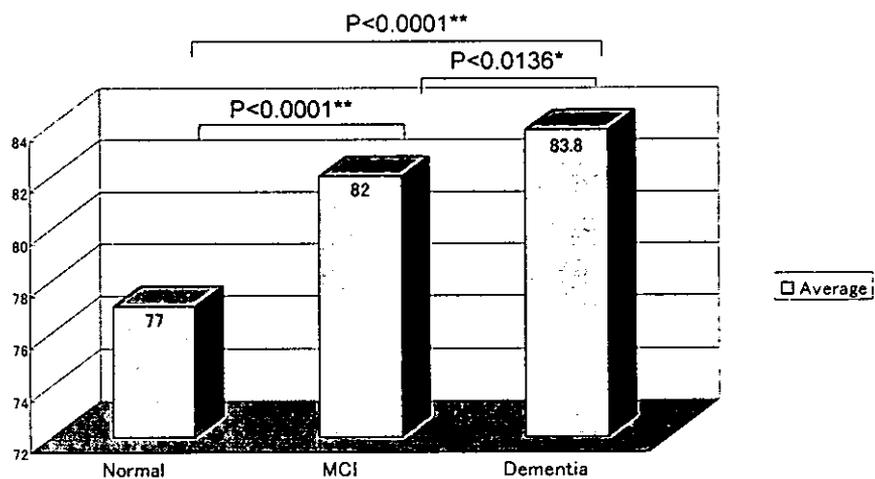
Lewy 小体病関連では、Parkinson 病(PD)3 例、PD の病理を示すが Parkinson 症状の記載がないもの 5 例、Lewy 小体型痴呆(DLB)移行型の病理を示すもの 3 例、新皮質型の病理を示すもの 2 例の計

図1. 男女比



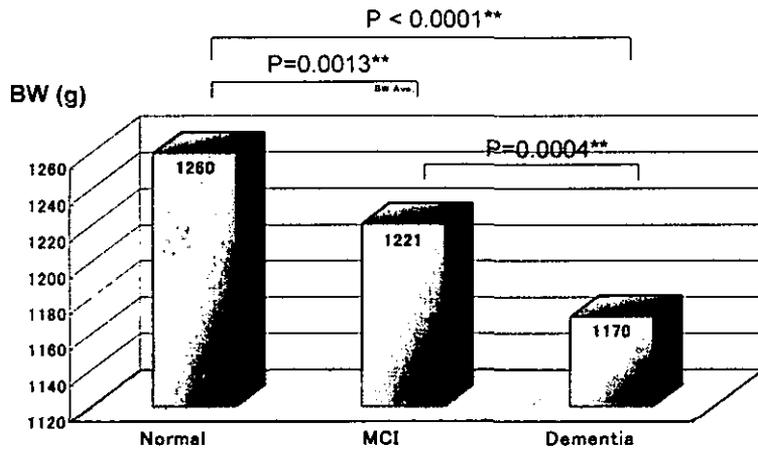
M: 男性、F: 女性、MCI: 軽度認知障害、全体が男性優位であるが、痴呆は女性が多く、正常者は男性が多く、軽度認知障害はその中間に入る。認知機能正常者と痴呆、軽度認知障害と痴呆の間で有意差を認める。

図2. 平均年齢



軽度認知障害 (MCI) の平均年齢は、正常認知障害 (Normal) と痴呆(Dementia)の中間に入り、全ての群間に有意差を認める。

図3. 平均脳重



軽度認知障害 (MCI) 患者の平均脳重は、認知機能正常者と痴呆の中間に入り、全ての群間で有意差を認める。

図4. ApoE遺伝子多型と認知機能障害

認知機能	遺伝子多型				
	23	33	34	44	
正常	38	307	50	0	P<0.002**
MCI	17	123	29	2	
痴呆	1	345	70	14	

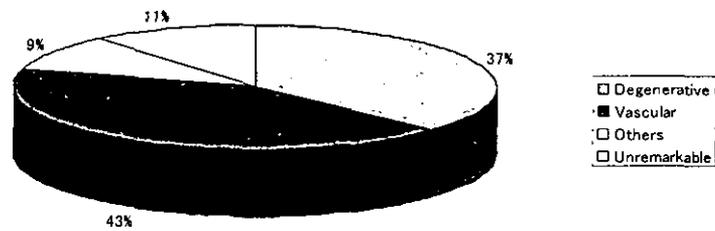
  

認知機能	Allelic frequency			
	2	3	4	
正常	38	702	50	P<0.0001**
MCI	17	292	33	
痴呆	1	761	98	

軽度認知障害 (MCI) 患者は正常と痴呆の中間に位置する結果であった。遺伝子多型では、正常と痴呆の間に有意差を認めた。Allelic frequency では、MCI と痴呆との間に群間有意差を認め

た。個別には、apoE e2 の頻度について、正常と痴呆、MCI と痴呆との間に有意差を認めた。apoE e4 については、正常と痴呆群の間に有意差を認めた。

## 図5. 軽度認知障害の病理診断



Degenerative: 変成型。Vascular: 血管障害型。Others: その他。血管障害が一見多くみえるが、無症候性脳梗塞を半数近く含んでおり、その意義付けが問題。また、責任病巣が認められない症例が11%に及んでおり、脳の基質性疾患に起因できないか、これまでの病理学的検索法では検出できない病変による可能性の両方が考えられる。

表3. MCI/CDR0.5 におけるアルツハイマー病変

老人斑 Braak ステージ C		
神経原線維変化 Braak ステージ V	2 例	
IV	2 例	
III	14 例	
II	1 例	
老人斑 Braak ステージ B		
神経原線維変化 Braak ステージ III	6 例	
計	25 例	

他の随伴病変の程度が、ここに記載したアルツハイマー病変の程度より軽い症例を抽出した。Braak ステージで、老人斑C、神経原線維変化IIの症例は、他に神経病理学的異常所見を伴わない症例であること、CERADの基準ではdefinite Alzheimer diseaseの基準を満たすため含めた。

表4 軽度認知障害とタウオパチー

嗜銀顆粒性疾患	
ステージ3	9例
ステージ2	2例
計	11例
神経原線維変化優位型疾患	
高度	4例
中等度	7例
計	11例
両者の合併	1例
計	23例

嗜銀顆粒性疾患については我々のステージ3、および2でも他の老年性変化・血管障害病変が著しく軽いものを選んだ。神経原線維変化優位型痴呆については、Braakの神経原線維変化ステージ3-4で老人斑のステージがA以下、さらに他の随伴病変が軽いものを抽出した。

13例であった。その他、筋萎縮側索硬化症2例、SCA6 1例、黒質変性を示すがLewy小体を欠くもの1例であった。

表5. MCI/CDR0.5例におけるレヴィー小体病変

レヴィー小体型軽度認知障害	
パーキンソン症状の記載なし	
脳幹型	5例
移行型(辺縁型)	3例
新皮質型	2例
パーキンソン症状あり	
パーキンソン病	3例
計	13例

パーキンソン症状の記載のない例については、レヴィー小体が出現し、変性を認める症例(我々のステージII)の中で、軽度認知障害を呈し、他の随伴病変の程度が相対的に軽いものを選んだ。パーキンソン病については、後方視的にもMCI該当例が存在することが確認された。

一方脳血管障害の変化を主体とするものは、71例、41.5%であった。臨床症状を伴う脳梗塞26例、うちBinswanger型白質脳症様病変を示すもの2例、無症候性脳梗塞35例、脳出血7例、クモ膜下出血1例で、41.5%であった。無症候性脳梗塞の部位は多岐にわたっており、左視床、左乳頭体視床路、左海馬傍回等、いわゆる戦略拠点破壊梗塞(strategic infarct)は少数で、大部分が、皮質・白質・基底核

にランダムに存在しており、実際原因となっているかどうかの確認は困難であった。

表6. CDR0.5/ 軽度認知障害と血管病変

脳卒中発作を伴う脳梗塞 (うち Binswanger 様病変)	27 例 2 例)
無症候性脳梗塞	35 例
脳出血	7 例
クモ膜下出血	1 例
計	72 例

変性型変化が軽い症例を抽出した。無症候性脳梗塞については、知的に正常の症例にも認めるため、この病変が軽度認知障害に関与しているかどうかについては、前方視的検討による確認が必要と考えられる。

[考察並びに今後の展望]

軽度認知障害はアルツハイマー病を中核とするが、それ以外に多くの疾患を含む。血管障害性の頻度が高いのは、再発しなければ進行はしないため、軽度にとどまる症例が多くなることは十分理解できる。中に Binswanger 病様変化を示すものを含んでいる点は、血管障害性軽度認知障害の概念の妥当性を支持する。無症候性脳梗塞が多い点に関しては、脳病変を認めないのに MCI 類似群に分類された例が 11%存在することを考慮すると、解釈に慎重である必要がある。Lewy 小体関連病態については、痴呆における頻度から言って、MCI の範疇に一定数入ってくると考えられる。問題は高齢者タウパチーと呼ばれる、嗜銀顆粒性痴呆と神経原線維変化優位型痴呆群であり、両者を併せると AD に匹敵する。これらは、我々の観察では痴呆を呈しても程度が軽く、進行が遅い印象があり、MCI として一断面で切ると、頻度的に多くなると考えられる。これらの非 AD 群をいかに AD と分離し、介入・治療を考えていくかが今後の重要な課題である。

#### 参考文献

1. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*. Jul 1991;41(7):1006-1009.
2. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. Jun 1982;140:566-572.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. Mar 1999;56(3):303-308.
4. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Dec 2001;58(12):1985-1992.
5. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*. Spring

- 1994;6(1):63-68.
6. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. Jan 9 2001;56(1):37-42.
  7. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. Feb 8 2001;344(6):395-402.
  8. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. Mar 27 2003;348(13):1215-1222.
  9. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. Mar 2001;58(3):397-405.
  10. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *Jama*. Feb 21 1996;275(7):528-532.
  11. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study. *Am J Clin Nutr*. Apr 2000;71(4):993-998.
  12. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*. Mar 12 1997;277(10):813-817.
  13. Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, et al. Neuropathologic features in subjects with mild cognitive impairment. *Brain pathology*. 2000;10(4):620.
  14. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol*. Nov 2003;62(11):1087-1095.
  15. Mitchell TW, Mufson EJ, Schneider JA, et al. Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. Feb 2002;51(2):182-189.
  16. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-259.
  17. Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. Jun 2003;62(6):644-654.
  18. Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol*. Sep 2002;61(9):789-796.
  19. Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett*. 1987;76(1):124-127.

## II. 前方視的研究

### 〔研究要旨〕

後方視的研究より、軽度認知障害 (MCI) にアルツハイマー病以外の多くの疾患が含まれることが明らかとなったので、以下のクリティカルパスを組み、物忘れ外来を基盤として疾患毎の介入の可能性を追求した。初診時、本人及び介護者より物忘れの存在を確認、CT scan を緊急で撮像し硬膜下血腫を除外、MMSE で 24 以上を一次スクリーニングとした。ついで MRI (volumetric が望ましい)、SPECT (統計処理画像が必須)、脳波、リバーミード行動記憶検査 (RBMT) で二次スクリーニングを行い、MCI の診断基準を満たす症例に文書同意の上、前方視的研究に参入いただいた。髄液バイオマーカー測定、PET (オプション)、WMS-R、WAIS-R で評価し、アルツハイマー病、レヴィー小体型痴呆、高齢者タウオパチー (嗜銀顆粒性痴呆並びに神経原線維変化優位型痴呆) が疑われる症例には、アルツハイマー病との最終鑑別が剖検である以上塩酸ドネペジルに記憶のリハビリテーションを加え介入、変性型が疑われる症例も含め、血管障害ないし内科的疾患が原因と考えられる症例に、内科的管理を厳密に行うことで、痴呆への進展抑制を試みた。現在までの段階では、進行の早い変性型痴呆、ほとんどがアルツハイマー病と考えられる症例には効果が明瞭ではないが、その他の群においては、早期介入の有用性を示すデータが蓄積されつつある。今後の展開として、次年度での蓄積結果を参照した上で、全国レベルでクリティカルパスの妥当性の検討を行うこと、さらに髄液バイオマーカー、剖検を前提とする枠組みを、地域性及び病院の性質より緩和し、非観血的手技でのパスを提供することで、有用性をさらに増す努力を行う必要がある。

### Abstract

From the knowledge basis from the retrospective neuropathological studies of mild cognitive impairment (MCI), we have created the following critical path. Initial screening consists of neurological examination including the interview with the patient and the caregivers. Mini-mental state examination is employed for global measure for cognitive state, and CT scan to rule out chronic subdural hematoma. The secondary screening is formed by volumetric MRI, statistical SPECT, the Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) and electroencephalography (EEG). Then, the patient who fulfills the criteria of MCI is recruited to the prospective study of this project with informed consent. In this study, biological marker of cerebrospinal fluid (tau, phosphorylated tau and Abeta) and apoE phenotyping are performed. Optionally, WAIS-R, WMS-R and PET scans are applied. When the patient presents with the phenotype suggesting the involvement of cholinergic system in the brain, the administration of anti-choline esterase is tried, in combination with rehabilitation for memory impairment. All cases, especially those suspected of vascular MCI, are carefully medically monitored and appropriately controlled for the prevention of cognitive decline.

We have run this critical path this year. At present, the data obtained from the retrospective study is confirmed by the prospective study.

1. MCI includes many cases in addition to Alzheimer disease.
2. Appropriate medical intervention could prevent and, in some cases, reverse the progression of cognitive decline.
3. Early intervention is quite useful for the preservation of the quality of life.

Further accumulation of the cases is now on going.

#### [研究目的]

後方視的検討から明らかなように、MCI 症例の背景疾患は、アルツハイマー病を中核とはするが、極めて多様である。それらに個別介入できるようなクリティカルパスを作成、それを適応することで、より効率よく痴呆への進展を予防する診療体系を樹立することを目標とした。クリティカルパスの妥当性を検討するには、症例の前方視的的追求を行い、また症例が不慮の転帰をとった時、出来る限り剖検をとり、臨床診断及び治療の妥当性が追求できるシステムが存在すること、さらに病理診断内容について相互批判ができることを基準に、参加施設をつのった。

クリティカルパスは、今年度改訂を含め、以下のように設定した。

前提:物忘れ外来を基盤とし、疾患毎の介入の可能性を追求する。

一次スクリーニング:初診時、本人及び介護者より物忘れの存在を確認、CT scan を緊急で撮像し硬膜下血腫を除外、MMSE で 24 点以上の症例を抽出。

二次スクリーニング: MRI (volumetric、あるいは斜台に平行)で海馬を含む脳萎縮の評価、SPECT(統計処理画像が必須)での局所性血流低下の検出、脳波による徐波の検出、リバーミード行動記憶検査(RBMT)カットオフを標準プロファイル値 1.5SD 以下として、15 点以下で症例を抽出。

以上で MCI の診断基準を満たす症例に文書同意の上、前方視的研究に参入いただく。

前方視的研究: 髄液バイオマーカー測定(タウ、リン酸化タウ、アミロイドベータ蛋白)、PET(オプション、糖代謝並びにドーパミン結合能及び合成脳)、WMS-R(できるかぎり行う)、WAIS-R(オプション)で評価。

治療的介入: アルツハイマー病、レヴィー小体型痴呆、高齢者タウオパチー(嗜銀顆粒性痴呆並びに神経原線維変化優位型痴呆)が疑われる症例には、アルツハイマー病との厳密な鑑別は剖検にたよらなければならないこと、中枢性コリン作働性システムの病変が記憶障害に関与していると考えられることより、塩酸ドネペジルに記憶のリハビリテーションを加え介入を試みた。前頭・側頭葉型が疑われる症例にも、アルツハイマー病が完全には否定できないという観点から、同様の介入を試みたが、薬物療法については、効果がない場合速やかに中止することとした。パーキンソン病に関しては、中枢性コリン作働性システムの障害は明らかであるが抗コリン剤は原則としてパーキンソン症状を増悪させるので、本人に説明の上希望される場合、アルツハイマー病の合併が完全には否定できないという観点より、塩酸ドネペジルを投与した。

血管障害ないし内科的疾患が MCI の原因と考えられる症例には当然のこととして、変性型が疑われる症例においても脳血管障害の存在、心拍出量低下、呼吸不全による低酸素血症、糖尿病コントロール不良による高血糖値のいずれもが、認知障害の増悪因子として働く事実が積み重ねられつつあるの

で、内科的管理を厳密に行うことで、痴呆への進展抑制を試みた。

#### 〔研究方法〕

参加施設に物忘れ外来を設立、昨年度本研究班で作成し、今年度改訂を加えた上記クリティカルパスを適用し、その有用性について検討した。また、クリティカルパスの根管をなす、リバーミード行動記憶検査、髄液バイオマーカー、脳血流シンチ (SPECT) 統計画像について、有用性の検討を行った。

#### 〔倫理面への配慮〕

参加施設全部において、本研究班への参加、髄液バイオマーカー測定、ApoE 遺伝子多型決定のそれぞれについて、本人の文書同意を前提とし、参加・不参加で診療上差別をうけないこと、結果を知りたいか知りたくないかは本人が希望して選択できること、いつでも参加同意を撤回できることを条件とし、倫理委員会の承認を得た。

#### 〔研究結果〕

##### 1. 本研究班クリティカルパスにのった物忘れ外来の有用性と問題点

1.1. 武蔵病院もの忘れ外来の受診患者のうち、初診時MCIの範疇に属した20例の前方視的追跡の経過を検討した。うち、痴呆には13例が移行、11例がアルツハイマー病疑いに、1例がアルツハイマー病疑い+多発脳梗塞に、1例がレヴィー小体型痴呆疑いに移行した。これら13例の初回MMSEは24-30 (平均 $26.5 \pm 2.2$ ) で、年齢は66-81 (平均 $70.7 \pm 4.2$ ) 歳であった。うち8例はMMSEが進行性に低下、6-40 (平均 $17.5 \pm 13.2$ ) ヶ月後に23点以下(18-23、平均 $21.3 \pm 1.8$ ) となった。あとの5例は12-24(平均 $17.3 \pm 5.7$ ) ヶ月後に、MMSEは保たれていたが、CDRが1になった。MMSE23以下またはCDR0.5から1への移行に基づく痴呆への診断変更13例の所要経過は12-24(平均 $17.3 \pm 5.7$ ) ヶ月であった。つまり、初診時MCIと診断された症例は2年以内に65%が痴呆に進行し、その大部分がアルツハイマー病である結果であった。残り7例は、8-35 (平均 $15 \pm 9.7$ ) ヶ月の観察中に、痴呆には移行しなかった。移行群と非移行群について、初診時の脳画像 (CT・MRIおよびSPECT) の特徴を検討したが、有意な相違は得られなかった。しかしSPECT統計画像で解析可能な症例においては、後部帯状回の血流低下がアルツハイマー病移行群の大多数に認められ、検出に最も有用であった。

さらに、MCIで武蔵病院初診、アルツハイマー病の診断で、早期に大腿骨頸部骨折後寝たきりとなり、褥瘡より敗血症をおこし死亡、東京都老人医療センターで剖検に付され、レヴィー小体型痴呆とアルツハイマー病の合併と病理診断された一例は、後頭葉固有域の血流低下が確認でき、SPECT統計画像の有用性が、レヴィー小体型痴呆合併例においても確認できた (図6)。

1.2. 国立療養所静岡神経医療センターでは、痴呆を主症状とするか、または痴呆を伴う神経疾患の診療技術を向上させる目的で「物忘れ外来」を開設、MMSEとRBMTを中心とする神経心理検査、easy Z-score Imaging System (eZIS)を用いたECD-SPECT統計画像、MRI、ApoE phenotyping、髄液バイオマーカーを総合した「物忘れ」診療システムをセンター内で全て自前で行えるように進展した。その結果、一次、二次スクリーニングによりMCI症例を抽出できるようになり、MCIには多様な疾患が含まれることを確認した。中でもパーキンソン病はMCI症例の中で最も多いこ

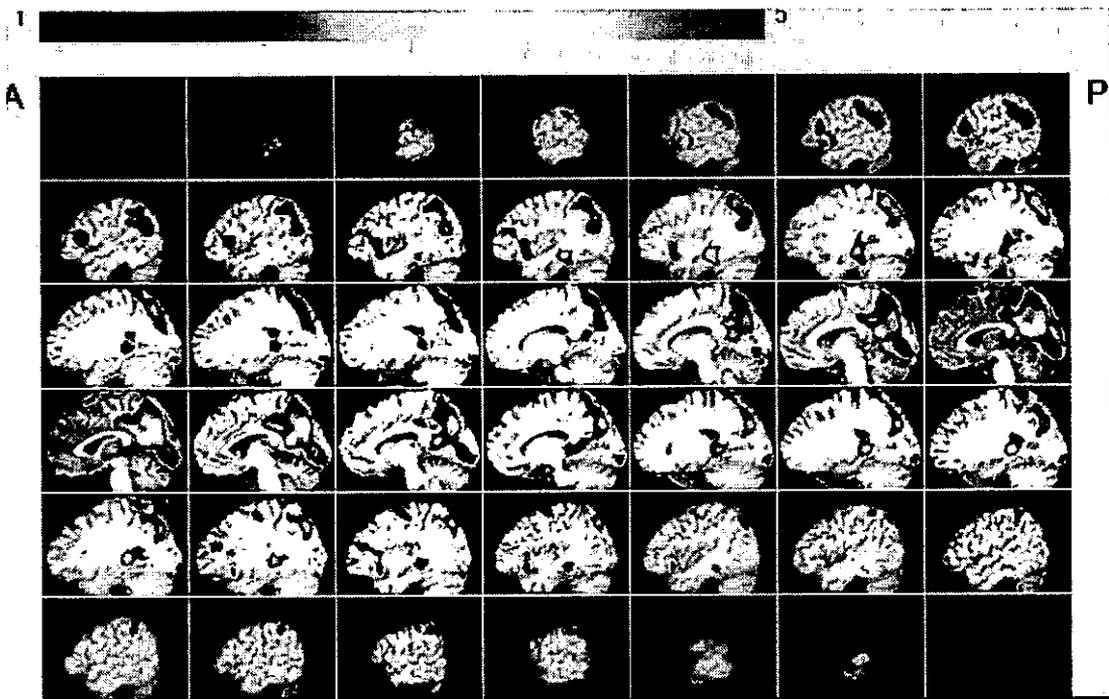


図6. Tc-99m eZis画像。後頭葉固有域の血流低下を認める。

とが確認された。このシステムにより早期のアルツハイマー病の診断が可能になり、物忘れのみの段階で治療を開始することができた。痴呆をきたす神経変性疾患の診断精度が向上した結果、患者及び介護者の QOL を改善することができた。この充実した「物忘れ」診療システムについて啓蒙するため、痴呆についての講演会への参加および主催をおこない、地域の医療と保健にも貢献することができた。

1.3. 東大附属病院精神科においては、老人専門外来を開設し、老年病科をはじめとする他診療科との連携のもと、物忘れに限定せずに高齢患者を受け入れることで、MCI 症例およびその鑑別対象となる精神疾患の診療を開始した。画像診断においては放射線科の協力を得て、クリティカルパスを確立した。

2003 年の物忘れを主訴とする初診例と痴呆疑いの紹介例の合計は 27 例、そのうち MMSE が 24 点以上の症例は 13 例で、その初診時の診断の内訳は、アルツハイマー病 3 例、老年期うつ病 3 例、妄想性障害:1 例、器質性幻覚症 1 例、MCI の疑い 5 例であった。MCI 疑い例のうち、RBMT の標準プロフィールが 15 点以下の症例は 4 例であり、いずれも WMS-R により記憶障害が確認され、MCI と診断された。そのうち 3 例は SPECT 検査においてアルツハイマー病初期と合致する血流低下所見を、1 例は血管性と思われる血流低下所見を認めた。初診時に老年期うつ病と診断された症例のうち 1 例は、抗うつ薬の治療によりうつ症状は軽快したが、半年後の MMSE ではむしろ悪化し、塩酸ドネペジルの投与を開始した。物忘れとともに抑うつや不安を訴える患者は、見当識や記憶力も動揺しがちで、神経心理学的検査の信頼性もおちることから、抑うつや不安の治療を優先する必要があるが、痴呆の早期診断を送らせる結果となる。この点で、SPECT