

統計画像や髄液診断が有効である可能性がある。

しかし物忘れを主訴とする患者や家族の中には、画像検査に対する抵抗感は少ないが、観血的検査である髄液検査には抵抗感を示すケースが少なくない。これは、現在抗痴呆薬の選択肢が塩酸ドネペジルしか無いこと、診断確定にこだわらず処方してしまう痴呆医療の実情があると思われる、MCI 段階での診断精度の向上が真に有用となるためには、疾患ごとの治療法の開発が必須と考えられる。

1.4. 日本医科大学付属病院物忘れ外来では、本研究班が提唱する MCI クリティカルパスを 2003 年 11 月以来採用し、Mini Mental State Examination (MMSE)、頭部 MRI、定量化脳血流シンチグラフィ (SPECT) を施行した上で、MCI 疑い例を抽出し、インフォームドコンセントを得た上で、髄液中トータルタウ、リン酸化タウ、A $\beta$  を測定、apoE phenotyping を併せ行い、神経心理検査では WAIS-R に加えて、記憶障害の検査として従来から行っていた WMS-R と本研究班で標準化を試みる RBMT を行うこととした。また後方視的研究としては、従来から行って来た痴呆専門病棟を有する病院での病理学的検索を進め、MCI 相当例の確定診断を行うシステムを構築した。

## 2. 二次性 MCI の概念の提出

### 2.1. 血管障害型 MCI

横浜労災病院のような、脳血管障害を多数フォローしている施設で、物忘れ外来を行うと、軽度認知障害 (MCI) または痴呆と考えられた症例の中に、頸動脈血栓内膜剥離術 (CEA) や高血圧管理等により可逆的に MCI や痴呆が改善する症例が存在することが明らかになった。血管障害性 MCI という病態には、血行力学的な脳循環予備能低下や、部分的に回復可能な高血圧性の穿通枝動脈の変化によるものが含まれていることが明らかとなり、可逆的に回復しうる治療可能な血管障害性 MCI 等も発見することにより、治療が遅れて寝たきりになる患者の減少に寄与することが示唆された。

### 2.2. パーキンソン病に伴う MCI について

国立療養所東京病院神経内科では、MCI クリティカルパスをもとに、ものわすれ外来受診者及び、神経内科受診者中物忘れの主訴を有する例、併せて 89 名を検討した。症例の 2/3 は MMSE24 以上であったが、原因となる疾患は多様であり、アルツハイマー病に移行する可能性のある群と脳血管障害性 MCI が 23 名、パーキンソン病が 26 名と多かった。RBMT は全員に施行、約半数 WMS-R も施行した。どちらの検査も MMSE24 以上では記憶検査と MMSE との相関は小さく、記憶障害の検出に必須と思われたが、RBMT は、検査が簡便で負担が少ないこと、4 つのバッテリーを持っためぐりかえし検査が可能で経過を追えることの二点において、利点がある。画像診断では、MRI と SPECT を施行し、MCI 中 5 名を血管障害性 MCI と診断した。SPECT 3D-SSP での後部帯状回病変は、当院ものわすれ外来を受診したアルツハイマー病でも見られ診断上有用であったが、アルツハイマー病以外でも、前・後大脳動脈の分水嶺領域の虚血性病変、一側側頭葉皮質下出血症例で同側海馬の萎縮を伴った例においても観察され、海馬及びその周辺から後部帯状回への線維結合が記憶の保持に関与し、それが障害を受けていることを示す像と解釈した。パ

一キンソン病に関しては、記憶検査から多くが MCI レベルであることがわかったが、経過をみていくと、MCI レベルにとどまる例と痴呆に進行する二群に分かれ、後者をいかに抽出し、痴呆への予防を行うかが課題として残った。

### 3.. 記憶検査としての RBMT の妥当性について

#### 3.1. RBMT と MMSE の相関

東京都老人医療センターにおいて、もの忘れ外来受診者に RBMT と MMSE を組み合わせて施行することで、変性型 MCI が高率に分離可能であることが明らかとなった。その中には、早期アルツハイマー病、早期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、神経原線維変化優位型痴呆）が含まれていることが確認された。また RBMT は、改良型ウェクスラー記憶スケール（Wechsler Memory Scale- Reivised : WMS-R）とよく相関することが明らかとなったが、Mini-Mental State Examination（MMSE）との相関はみられず、高齢者の認知機能のスクリーニングには、物忘れの訴えで受診している場合、MMSE だけでは不十分であることが示された。

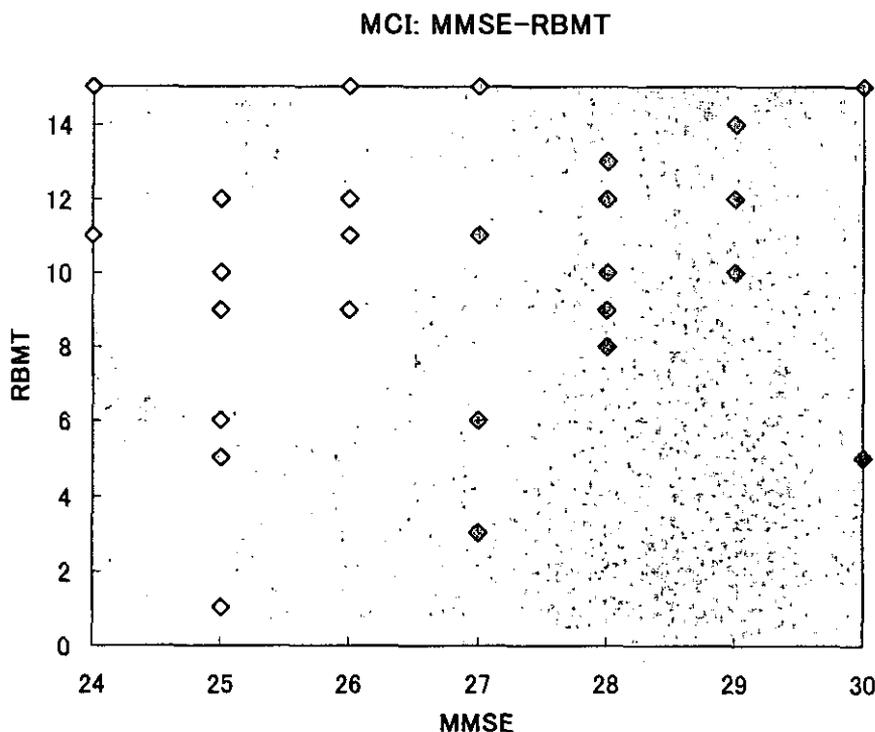


図7. Mini-Mental State Examination (MMSE) とリバーミード行動記憶検査 (RBMT) との相関

MMSE24点以上、RBMT標準プロファイル点15点以下の症例のMMSEとRBMT-SP点は、全く相関しない。

#### 3.2. RBMT の記憶検査における位置づけ：

倫理委員会を通過後、国立精神神経センター武蔵病院物忘れ外来を受診した患者のうち、初診

時に暫定的に MCI と診断した患者 10 例の神経心理検査得点を分析した。全例 MMSE は 24 点以上であり、何らかの記憶障害を自覚している患者であった。これらの患者を対象に、神経心理検査として、MMSE、レーヴン色彩マトリクス、時計描画、WMS-R、RBMT を施行した。WMS-R の指標によって患者を遅延再生低下群と遅延再生保持群とに分け、各神経心理検査得点を比較検討した結果、知能、見当識、構成機能において群間差は認められず、記憶機能のみで有意差が認められた。また、遅延再生低下群では、記憶機能のなかでも特に展望記憶が低下しており、2 群を分ける指標として展望記憶得点が有効である可能性が示唆された。記憶検査の中で、RBMT のみ展望記憶が評価できるため、MCI における RBMT の有用性を支持する結果と考えられた。

### 3.3. MCI の必須項目としての CDR 0.5 の持つ意味

武蔵病院物忘れ外来受診者中 MCI 群で、経過を観察している症例の中には、MMSE が 24 点以上でも、判断力の低下、作業能力（社会適応）の低下、趣味・関心の低下などから、全般的な痴呆が顕在化したと判断される例がある。これは患者の作業の内容に依存する一方、アルツハイマー病の認知機能の悪化プロフィールの相違が関与していると思われる。記憶障害の基準 (-1.5SD) を充たさないため MCI と診断されなかった例でも、短期間のうち遅延再生記憶視標が -1.5SD 以下に低下する例がある。従って、軽度の記憶障害であっても、慎重な経過観察が必要である。また、人格変化・行動変化を含む全般的機能を評価するために、CDR は有用である。

### 3.4. RBMT だけで十分か

神経心理の専門家(山崎久美子博士)が RBMT をフィールドで用いてその妥当性を検討した。記憶心理学で扱われている記憶の種類、すなわち短期記憶と長期記憶は、記憶素材の貯蔵時間から記憶過程により分類される。また記憶の下位概念として、宣言的記憶、手続き的記憶、エピソード記憶、意味記憶、即時記憶、近時記憶、遠隔記憶がある。日本版リバーミード行動記憶検査は、長期記憶の中での手続き記憶（自転車に乗る、ひもを結ぶ等）の項目を欠く。また短期記憶の中では複雑な図形の模写に代表されるような視覚的記憶課題を持たない。また WMS-R の下位検査にある「図形の記憶」「視覚性対連合」「言語性対連合」を持たない。最も問題なのは、日常の生活の疑似空間を検査室に作り、そこで検査するという環境が作れるかどうかである。以上より、スクリーニングとしては優れるが、軽度認知障害の記憶の症状を正確に評価していくためには、WMS-R が必要であると結論された。

### 3.5. 遺伝的背景を持つ MCI モデルとしての筋緊張性ジストロフィー症と RBMT

筋強直性ジストロフィーの患者 5 名を対象に WAIS-R と MMSE, WMS-R, RBMT を施行した。WAIS-R のスコアに比例して WMS-R が低下し、視覚性記憶は全例、遅延再生は 5 例中 4 例で標準の -1.5SD 以下であった。一方 RBMT は WAIS-R, WMS-R のスコアと相関がなく、若年者例では保たれ、特に展望記憶がよく保たれる傾向を示した。これは、筋強直性ジストロフィー症例の臨床観察とよく一致し、アルツハイマー病のように、展望記憶が最初におちる例とは正反対である点で、脳の異なる病変により、記憶障害のパターン自体が異なることを示す重要な知見と考えられた。

#### 4. 髄液バイオマーカーの有用性

##### 4.1. 各種マーカーの背景病理に関する検討

脳脊髄液バイオマーカーの意義を明らかにするため、髄液タウ、リン酸化タウ、アミロイドベータ蛋白(A $\beta$ )<sub>42</sub>の値と病理所見(神経原線維変化、老人斑、アミロイド・アンギオパチー)とを対比して検討した。

対象は40例(男26例、女14例、平均77.5 $\pm$ 7.1歳。アルツハイマー病5例、レヴィー小体型痴呆4例、進行性核上性麻痺6例、皮質基底核変性症3例、クロイツフェルト・ヤコブ病2例等)。

髄液タウ、リン酸化タウ(ptau-181)、A $\beta$ <sub>42</sub>はELISA(Innogenetics)によって測定した。神経原線維変化、老人斑、アミロイドアンギオパチーの出現量は、後方視的研究で詳述したステージングシステムに基づいた。すなわち、鍍銀染色、コンゴレッド染色に、抗A $\beta$ 、抗リン酸化タウ抗体を用いた免疫組織染色を加え、神経原線維変化(Braakステージ1-6)、老人斑(Braakステージ0-3)、アミロイドアンギオパチー(東京都高齢者ブレインバンクステージ0-3)に分類して判定した。

髄液タウは、神経原線維変化、老人斑、アミロイドアンギオパチーのいずれとも相関しなかった。髄液リン酸化タウは、神経原線維変化\*\*及び老人斑\*\*と、また髄液A $\beta$ <sub>42</sub>は、神経原線維変化\*、老人斑\*\*、アミロイドアンギオパチー\*\*のいずれとも有意な相関が認められた(\* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01)。

以上より、髄液タウよりリン酸化タウが、アルツハイマー病の脳病理像を反映しているという結果が得られた。また髄液A $\beta$ <sub>42</sub>は、アミロイド $\beta$ 蛋白の沈着(老人斑とアミロイドアンギオパチー)と強く関連していた。髄液A $\beta$ <sub>42</sub>はMMSEと逆相関するため、アルツハイマー病の経過とともに低下し、進行期のマーカーとしては有効と考えられた。一方髄液リン酸化タウの値はMMSEと正相関することが示され、かつ経時的に検索した症例では低下することから、アルツハイマー病の早期診断、すなわちMCI診療においては最も有用なマーカーであると結論された。

##### 4.2. 髄液バイオマーカーとPET所見

髄液中タウと局所脳糖代謝の有意な逆相関(髄液タウが高いほど代謝が低い傾向)が見られた領域( $p$ <0.01)は中央部から前部の帯状回、上前頭回内側面、中心溝領域皮質の上部で、アルツハイマー病では通常代謝低下の見られにくい部位である。一方髄液中タウと正相関( $p$ <0.01)がみられた領域は脳室周辺であった。これは、脳室拡大の影響を反映していると考えられ、タウの低い症例は脳室が大きい傾向にあったことを示唆する。以上を考慮すると、髄液中タウ濃度は既に生じてしまった変化よりも現在進行中の神経細胞変性の速度を反映している可能性があると考えられた。

髄液中A $\beta$ <sub>42</sub>と局所脳糖代謝の有意な逆相関(A $\beta$ <sub>42</sub>が高いほど代謝が低い傾向)が見られた脳領域( $p$ <0.05)は、両側前頭葉と側頭葉前部であった。一方、有意な正相関を示す領域は認めなかった。髄液中A $\beta$ <sub>42</sub>が高い症例の方が前頭側頭領域の代謝が低い傾向があるのは、今回検討した症例群の中に前頭側頭型痴呆が混入している可能性が考えられた。そこで、PET所見上前頭側頭優位の低下を示しFTDが否定できない症例9例を除外した27例について同様の検討を行ったところ、A $\beta$ <sub>42</sub>と脳糖代謝の有意な逆相関も認められなくなった。従ってA $\beta$ <sub>42</sub>のアルツハイマー病における脳局所的意義ははっきりしなかった。

今年度、リン酸化タウとの関係は症例数が少なく検討できなかったため、次年度に行う予定である。

## 5. SPECT 画像の有用性

### 5.1. 脳血流シンチ画像の有用性

変性型症例における統計処理 SPECT 画像の診断的有用性については、くりかえし報告されている通りであった。しかし、アルツハイマー病で強調されている後部帯状回の血流低下は、MCI 期をみると、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、神経原線維変化優位型痴呆）のいずれにおいても、観察され、経過をおうと、アルツハイマー病では頭頂葉優位のかたちになるのに対し、レヴィー小体型痴呆においては後頭葉から前頭・側頭葉へ進展する傾向を示し、嗜銀顆粒性痴呆の場合は側頭葉内側面に広がる傾向を、神経原線維変化優位型痴呆の場合は後部帯状回のみでの低下にとどまる傾向を示す事実が蓄積されつつあり、経過を追って観察していくことが重要と思われる。統計処理においては、記憶検査と同様、高齢者の正常データベースが存在しないことがあげられる。アルツハイマー病やレヴィー小体型痴呆で報告されている特徴的血流低下は、進行期では認められなくなるという点に注意する必要がある。

### 5.2. MIBG SPECT の有用性

心臓交感神経節後終末を評価する目的で開発された MIBG SPECT は、パーキンソン病及びレヴィー小体型痴呆の診断に極めて有用である事実が蓄積されつつあり、本研究班でもレヴィー小体型 MCI に有用か否かの判定が重要と考えられた。パーキンソン病が確実で、自律神経障害を伴っている症例について、撮像を試みているが、高齢者においては正常範囲が広く、さらに症例の蓄積を行い有用性の検討を行う予定である。

## 6. MRI 画像の有用性

### 6.1. MRI 単独での変性型 MCI 診断の試み

国立精神神経センター武蔵病院放射線科において、MRI を用いてアルツハイマー病の形態的早期診断の可能性を検討するために、脳灰白質容積を用いて画像統計解析手法によるアルツハイマー病の診断能を検討した。対象は MMSE が 24 点以上で初期アルツハイマー病疑い例（疾患群）である。3 次元の MRI T1 強調画像を全例に撮像し、SPM2002 年版を用いて灰白質を抽出した。その後、標準脳に形態変換し、平滑化を行った。また Voxel Based Morphometry アプローチにより、健康高齢者群 41 例と疾患群 31 例を SPM99 によるグループ解析を行い、群において最も萎縮している部位を求めたところ、両側の嗅内野が検出され、この部位を関心領域とした。次に別の健康高齢者群 41 例とアルツハイマー病群 30 例において、eZIS を用いて個々のアルツハイマー病例に対して健康高齢者群と脳局所ボクセル毎に Z 検定を行い、関心領域内の平均 Z 値を算出した。個々の健康高齢者に対しても、残りの健康高齢者群との間で Z 検定を行い、同様に関心領域内の平均 Z 値を算出した。この平均 Z 値を用いて、ROC 解析を行ったところ、正診率 87% で健康高齢者とアルツハイマー病疑い患者を識別しえた。

ただし、嗅内野は、アルツハイマー病だけでなく、レヴィー小体型痴呆、高齢者タウオパチー

(嗜銀顆粒性痴呆と神経原線維変化優位型痴呆)のいずれにおいても障害が最初に現れ最も強いことが想定される場所であるため、これら変性型痴呆の抽出には問題ないが、その中での鑑別には、他の方法が必要となると考えられた。

## 6.2. テンソル法の応用の可能性

東京大学医学部附属病院放射線科では、認知障害関連疾患の診断における MRI 拡散テンソル画像の応用のための検討として、正常ボランティアや種々の疾患における初期検討を行った。白質路描出のために拡散テンソル tractography を高速に行うソフトウェアを開発した。種々の患者や正常例で拡散テンソル tractography は主要白質路を描出可能で、疾患に応じた白質路の変化が観察できた。認知障害を、白質路障害による disconnection syndrome の考えで評価していく上での有用性が示唆された。

## 7. PET 画像の有用性

### 7.1. FDG-PET 画像の有用性

正常加齢変化を厳密に評価するため、健常者 50 例 (21-81 歳) に FDG-PET と MRI volumetric study を施行し、脳ブドウ糖代謝と灰白質分布の加齢変化を検討した。糖代謝の加齢による低下は直線的ではなく、初老期にまず側頭葉先端部が低下し、老年期に入り前頭葉の糖代謝低下が進行する。これは概ね萎縮を反映するが、灰白質分布画像で萎縮の影響を補正しても、前頭葉の糖代謝は加齢とともに低下した。神経内科外来を受診した MCI28 例の FDG-PET について、この正常加齢変化を加味した統計画像法 (SPM) による診断を行ったところ、9 割は変性型 MCI と診断できることがわかった。約半数はアルツハイマー型、2 割が後部帯状回代謝低下型 (初期アルツハイマー病疑い)、2 割は前頭側頭型痴呆のパターンを呈していた。また、後部帯状回代謝低下型を経時観察すると、一部はアルツハイマー病に移行したが、非アルツハイマー型痴呆症が強く疑われる症例も存在した。萎縮補正をした画像での検出力についても検討したが、アルツハイマー病の検出精度はやや改善する傾向にある一方、前頭側頭型痴呆の検出精度は逆に低下した。萎縮補正は、萎縮不相応に代謝が低下するアルツハイマー病の場合は良いが、萎縮相応の代謝低下が初期から見られる前頭側頭型痴呆のような疾患の診断には適さず、早期鑑別診断には必ずしも有効でないと考えられた。

### 7.2. ドーパミン合成脳・結合能の PET

ドーパミン PET に対しては冠状断に再構成し、同時に撮像した MRI に重ね合わせ、線条体の各部位で、ドーパミン合成脳と結合能を算出、比をとることで、診断精度が向上するかどうかを検討した。パーキンソン病例は、ほとんどが病初期の撮像であり、被殻背外側から腹内側へ障害の勾配を示し、尾状核が保たれる傾向を示した。一方レヴィー小体型痴呆に関しては、これらの障害分布が広汎となり、尾状核を障害する点が特徴と思われた。ただし、病期の問題として、パーキンソン病が進行し病変が広がっているが痴呆がまだない状態との比較がないと、厳密なことは言えないと考えている。病理学的には、レヴィー小体型痴呆においては、アルツハイマー病合併の有無にかかわらず、パーキンソン症状が記載されていない症例がおおよそ 1/3 にのぼり、これ

らの特徴は生命予後が悪い点である。MCI レベルで適切な診断ができれば、生命予後を改善できる可能性があり、髄液バイオマーカー、MIBG SPECT、ついでドーパミン PET が早期診断に有効である可能性がある。

#### [考察並びに今後の展望]

MCI 例の前方視的 pursuit を開始し 1 年超になるが、剖検例はまだ得られていない。ただし、剖検で痴呆疾患の診断がついた症例の、MCI 期の臨床像のデータは蓄積されつつあり、これらは症例報告レベルで公表していく予定である。

しかし、MCI クリティカルパスにより、volumetric MRI、統計 SPECT あるいは PET 画像、髄液バイオマーカー(タウ、リン酸化タウ、Amyloid beta)を組み合わせることで、変性型 MCI の鑑別精度が向上してきている。これらの診断並びに治療の妥当性については、最終剖検診断で確認をとった上で、報告していく予定である。

この過程で明らかになってきたのは、全体的知能を評価する指標として MMSE、記憶障害の視標として RBMT を採用し、MMSE 24 以上、RBMT 1.5SD 以下すなわちプロファイル標準点 15 点以下を軽度認知障害として機械的に抽出した場合、神経内科診療において最も頻度が高いのは、パーキンソン病と脳血管障害であることである。これらは本研究発足当時は全く予想していなかったことであるが、高齢者の QOL を考えていく時に、認知障害を治療の対象とするかしないかで大きな違いがあり、今後の高齢者医療において重要な示唆を与える所見と考えられる。その意味で、二次性 MCI の概念の提出を、本研究を通じて行っていきたい。

クリティカルパスの全国展開をはかる目的で、今年度より日本医科大学附属病院第二内科(神経内科)、次年度からは大阪市立大学老年病・神経内科、国立療養所大竹病院神経内科の加盟をお願いしている。本研究班の参加施設からも明らかのように、神経内科を基盤とする物忘れ外来においては、髄液バイオマーカーに対する抵抗は比較的少なく、一方精神科を基盤とするもの忘れ外来においては、ほとんど患者の承諾が得られず結果がえられない差が歴然として認められる。これは、受診患者と担当医師の相乗作用と考えられる。一方、受診者並びに介護者の教育レベルとある程度相関する地域差の問題として、都市部でない地域においてはやはり髄液バイオマーカーの測定やAPOE 遺伝子多型の決定への同意をえた症例は皆無であった。本研究の目的は、より正確な知識をもとに、治療戦略を構築することであるが、その応用においては、より緩やかな基準で適応を検討することも考慮する必要があるだろう。

米国においては、75 歳まで有効に働ける環境を作らないと、2010 年には社会が成立しなくなるという危機感より、MCI レベルでの介入を超え、MCI に至らないよう以下に予防するかというレベルに意識の首座がうつっている。そのためには、フィールドワークを行っているグループとの連帯も今後必要と考えられる。

ただ、本研究で明らかとなってきたことは、病院レベルにおいても、認知障害をひとつの徴候として内科領域で適切に管理することで、高齢者の QOL を改善させられるだけでなく、痴呆への進展予防が行えることが示された点で、今後の痴呆予防の展開を考えていく上で、極めて重要な

点と考えられる。

〔健康危険情報〕

特記すべきことなし

〔研究発表〕

英文原著

1. Kasahata N, Shiota J, Miyazawa Y, Nakano I, Murayama S: Acute human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy – clinical and pathological study. Arch Neurol 2003; 60: 873-876
2. Saito Y, Kawashima A, Fujiwara H, Ruberu NN, Hasegawa M, Iwatsubo T, Murayama S: Accumulation of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in aging human brain. J Neuropath Exp Neurol 2003; 62: 644-654.
3. Takeda Y, Akasaka K, Leww S, Kobayashi S, Kawano H, Murayama S, Takahashi N, Hashimoto K, Kano M, Asano M, Sudo K, Iwakura Y, Watanabe K: Impaired motor coordination in mice lacking neural recognition molecule NB-3 of the contactin/ F3 subgroup. J Neurobiol 2003; 56: 252-265
4. Tokumaru AM, Kamakura K, Maki T, Murayama S, Sakata I, Kaji T, Kohyama S, Kusano S, Hasegawa S: Magnetic resonance imaging findings of Machado-Joseph disease: histopathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 2003; 27: 241-248
5. Saito Y, Suzuki K, Huelette C, Murayama S: Aberrant phosphorylation of alpha-synuclein in human Niemann-Pick type C1 disease. J Neuropath Exp Neurol (in press)
6. Kazama H, Ruberu NN, Murayama S, Saito Y, Nakahara K, Kanemaru K, Nagura H, Arai T, Sawabe M, Yamanouchi H, Orimo H, Hosoi T: Association of estrogen receptor alpha-gene polymorphisms with neurofibrillary tangles. Dement Geriatr Cog Diso (in press)
7. Saito Y, Ruberu NN, Harada M, Arai T, Sawabe M, Nukina N, Murayama S: In-situ detection of apolipoprotein E e4 in archival human brain. Neuroreport (in press)
8. Ruberu NN, Saito Y, Honma N, Sawabe M, Yamanouchi H Murayama S: Granulomatous meningitis as a late complication of iodized oil myelography. Neuropathology (in press)
9. Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria of Alzheimer disease. Neuropathology (in press)

国際学会発表

10. Saito Y, Suzuki K, Iwatsubo T, Murayama S: Aberrant phosphorylation of alpha-synuclein in Niemann-Pick type C disease. J Neuropath Exp Neurol 2003; 62: 554
11. Saito Y, Suauki K, Iwatsubo T, Nukina K, Murayama S: Triple cerebral amyloidosis in human Niemann-Pick type C disease. Internataional Conference on Nieman Pick type C disease. Tuscon, AZ, U.S.A. 2003. 5. 29-31.
12. Saito Y, Suzuki K, Hulette CM, Iwatsubo T, Murayama S: Triple cerebral amyloidosis in human Niemann-Pick type C disease. Brain Pathology 2003; 13 (Sup): 36

日本語原著

13. 小山俊一、齊藤祐子、山之内博、名倉博史、千田宏司、新井富生、沢辺元司、岩本俊彦、高崎優、村山繁雄：高齢者における頭蓋内-脳動脈硬化の時代的推移に関する病理学的研究。日老会誌 2003; 40: 267-273
14. 渡辺睦房、三谷和子、金丸和富、山之内博、堤久、笠原一郎、神田隆、齊藤祐子、村山繁雄：慢性リンパ性白血病を伴い、再発寛解を繰り返し免疫治療に反応がみられた感覚優位ニューロパチーの一部検例。末梢神経 2003; 14: 189-192

日本語総説

15. 村山繁雄、齊藤祐子：プリオン病の病理概説。最新医学 2003; 58: 973-978

16. 村山繁雄：臨床医のための病理学：神経・筋の病理。現代医療 2003; 36: 157-160
17. 村山繁雄、齊藤祐子：CJD: Diffusion MRI と病理との対比。2003; 21: 1332-33
18. 村山繁雄：臨床医のための病理学：中枢神経系の病理。現代医療 2003; 36: 278-281
19. 村山繁雄：アルツハイマー型痴呆と血管性痴呆の境界と相同性をどうとらえるか。老年精神医学雑誌 2003; 14 (Suppl): 54-60
20. 村山繁雄：パーキンソン病の病理変化、黒質外への進展。医学のあゆみ
21. 村山繁雄、齊藤祐子、文村優一、愛敬直雄、原田三枝子、直井信子：東京都高齢者ブレインバンクの創設。日本痴呆学会誌（印刷中）
22. 村山繁雄、齊藤祐子：リン酸化タンパク質と神経変性疾患。Molecular Medicine 41: (印刷中), 2003

日本語単行本

23. 村山繁雄：軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment）と痴呆への進展。「老年期痴呆の克服をめざして」、(財)長寿科学振興財団、愛知県、2003、P87-94
24. 村山繁雄：Parkinson 病の全て、病理学的側面。
25. 村山繁雄：遺伝性ニューロパチー、ビタミン欠乏症。神経内科学書。朝倉書店（印刷中）。
26. 村山繁雄：Machado-Joseph 病、後天性免疫低下症候群。南山堂医学大事典（印刷中）

日本語班会議報告書

27. 村山繁雄：プリオン病の動的神経病理。平成 15 年度厚生労働省遅発性ウイルス研究班報告書、p141-142
28. 村山繁雄：プリオン病の動的神経病理。平成 15 年度厚生労働省遅発性ウイルス研究班報告書、p141-142
29. 文村優一、齊藤祐子、村山繁雄、：血清麻疹抗体価が持続高値を示したクロイツフェルトヤコブ病を通じての、プリオン病剖検指針への提言。平成 16 年度厚生労働省遅発性ウイルス研究班報告書（印刷中）

日本語学会発表

30. 三谷和子、金丸和富、名倉博史、山之内博、村山繁雄：DWI-MRI における高信号域と病理像を対応し得た CJD の一例。第 164 回日本神経学会関東地方会、2003.03.01、東京、臨床神経 2003; 43: 293
31. 土谷邦秋、村山繁雄、小田辰郎、有馬邦正、三谷和子、三村将、名倉博史、山之内博、池田研二：Corticobasal degeneration (CBD) の上位運動ニューロン障害：10 剖検例の検討。第 44 回日本神経学会総会、横浜、2003.5.15-17、臨床神経（印刷中）
32. 村山繁雄、齊藤祐子、山之内博：嗜銀顆粒性痴呆の臨床徴候。第 44 回日本神経学会総会、横浜、2003.5.15-17、臨床神経（印刷中）
33. 崎山快夫、齊藤祐子、石井賢二、三谷和子、金丸和富、名倉博史、山之内博、村山繁雄：病理学的に確認された進行性核上性麻痺（PSP）の PET 所見。第 44 回日本神経学会総会、横浜、2003.5.15-17、臨床神経（印刷中）
34. 仙石練平、中森知毅、林俊宏、今福一郎、河村俊治、角田幸雄、齊藤祐子、村山繁雄：パーキンソン病・レヴィー小体型痴呆の死因。第 44 回日本神経学会総会、横浜、2003.5.15-17、臨床神経（印刷中）

35. 齊藤祐子、ルベルニヨカ、小山俊一、名倉博史、沢辺元司、新井富生、山之内博、村山繁雄：高齢者連続剖検例における Lewy 小体関連病理。第 44 回日本神経学会総会、横浜、2003.5.15-17、臨床神経 (印刷中)
36. 金丸和富、山之内博、玉岡晃、松野佐好子、村山繁雄：Abeta42 と tau の CSF gradient 第 44 回日本神経学会総会、横浜、2003.5.15-17、臨床神経 (印刷中)
37. 村山繁雄、齊藤祐子：高齢者連続剖検例における脊髄病変。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 62
38. 村山繁雄：アルツハイマー病の診断基準とその問題点。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31 Neuropathology 2003; 23Sup: 34
39. 仙石練平、中森知毅、林俊宏、今福一郎、河村俊治、角田幸雄、齊藤祐子、村山繁雄：パーキンソン病・レビー小体型痴呆の死因 - 病理学的側面。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 143
40. 原田三枝子、齊藤祐子、愛敬直雄、小山俊一、Nyoka Navartna、沢辺元司、新井富生、村山繁雄：自動免疫染色装置による、多数例を対象とした老年性変化検出の試み。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 150
41. 小山俊一、齊藤祐子、山之内博、名倉博史、千田宏司、新井富生、沢辺元司、岩本俊彦、高崎優、村山繁雄：高齢者頭蓋内一動脈硬化の推移に関する病理学的研究第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 157
42. 笠畑尚喜、齊藤祐子、Nyoka N Ruberu、山之内博、村山繁雄：血清脂質はアルツハイマー病の危険因子となるか？—連続剖検例を用いた後方視的研究。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 219
43. Nyoka N Ruberu、齊藤祐子、小山俊一、沢辺元司、新井富生、山之内博、村山繁雄：アポ E 多型とアルツハイマー型老年性変化との関係。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 220
44. 齊藤祐子、Nyoka N Ruberu、小山俊一、角田幸雄、新井富生、沢辺元司、山之内博、村山繁雄：Argyrophilic grain disease (AGD) の staging の提唱。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 226
45. 崎山快夫、齊藤祐子、石井賢二、三谷和子、金丸和富、山之内博、村山繁雄：進行性核上性麻痺 (PSP) の PET 所見の神経病理学的背景。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 246
46. 村山繁雄、齊藤祐子、Nyoka N Ruberu、小山俊一、新井富生、沢辺元司、山之内博：軽度認知障害相当症例の神経病理学的研究。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 256
47. 池田研二、秋山治彦、新井哲明、池田和彦、羽賀誠一、土谷邦秋、村山繁雄：アルツハイマー型痴呆の発症危険因子を探る。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 266

48. 柴原純二、村山繁雄、深山正久：Lipidized central neurocytoma の 2 例。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 292
49. 崎山快夫、三谷和子、金丸和富、山之内博、村山繁雄：経過 58 年の distal anterior compartment myopathy (dysferlinopathy) の一剖検例。第 165 回日本神経学会関東地方会、東京、2003.06.07、臨床神経（印刷中）
50. 渡辺睦房、三谷和子、金丸和富、山之内博、堤久、笠原一郎、神田隆、齊藤祐子、村山繁雄：慢性リンパ性白血病を伴い、再発寛解を繰り返し、免疫治療に反応がみられた感覚優位ニューロパチーの一剖検例。第 40 回 Neuromuscular Conference、2003.7.19、東京
51. 岡崎みさき、中山貴博、中森知毅、今福一郎、村山繁雄：點頭てんかんから Lennox-Gastaut 症候群に移行し、痙攣重積発作で死亡した一例。第 75 回関東臨床神経病理懇話会、2003.7.26、東京、Neuropathology（印刷中）
52. 文村優一、齊藤祐子、笠原一郎、三谷和子、金丸和富、山之内博、村山繁雄：正常圧水頭症と診断され、著明な大脳白質変性を伴った、全経過 17 年の成人発症核内封入体病の 1 例。第 75 回関東臨床神経病理懇話会、2003.7.26、東京、Neuropathology（印刷中）
53. 渡辺睦房、三谷和子、金丸和富、山之内博、堤久、笠原一郎、神田隆、齊藤祐子、村山繁雄：慢性リンパ性白血病を伴い、再発寛解を繰り返し免疫治療に反応がみられた感覚優位ニューロパチーの一剖検例。第 14 回日本末梢神経学会、東京、2003.8.29-30
54. 文村優一、三谷和子、金丸和富、山之内博、村山繁雄：小脳症状で初発、経過中正常圧水頭症を呈した、全経過 17 年の成人発症核内封入体病。第 166 回日本神経学会関東地方会、2003.9.13、東京、臨床神経（印刷中）
55. 村山繁雄、齊藤祐子：高齢者ブレインバンクの創設。日本痴呆学会、東京、2003.9.3
56. 原田三枝子、齊藤祐子、村山繁雄：ヒト中枢神経老化に伴う異常蛋白蓄積の検出のための、自動二重免疫染色と、共焦点レーザー顕微鏡の有用性。第 10 回東京都老年医学会、2003.10.15
57. 久保田暁、三谷和子、山之内博、後藤順、村山繁雄：既知の遺伝子異常を見いだせない、家族性小脳変性症の臨床病理学的検討。第 167 回日本神経学会関東地方会、東京、2003.11.29、臨床神経（印刷中）
58. 村山繁雄、齊藤祐子：タウ沈着を伴う円形老人斑を伴う家族性アルツハイマー病。臨床神経病理懇話会、西宮、2003.11.30、Neuropathology（印刷中）
59. 村上喜生、齊藤祐子、文村優一、山之内博、村山繁雄：急性呼吸不全で初発した、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症。第 51 回 Neuromuscular Conference、2003.12.13、東京
60. 船越慶、大竹礼子、柴山秀博、西野洋、村山繁雄：慢性の経過を辿った高齢発症のヘルペス脳炎の 1 例、第 76 回関東臨床神経病理懇話会、東京、2003.12.27、Neuropathology（印刷中）
61. 齊藤祐子、高山豊、新井富生、山之内博、村山繁雄：長期臨床経過を観察しえた、歯齦顆粒性痴呆の一剖検例。第 168 回神経学会関東地方会、2003.3.6、東京、臨床神経（印刷中）

62. 村上喜生、三谷和子、小宮正、山之内博、村山繁雄：CO2 昏睡後に診断された痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症。第 168 回神経学会関東地方会、2003.3.6、東京、臨床神経（印刷中）  
講演
63. Murayama S: Aberrant phosphorylation of  $\alpha$ -synuclein in human aging brain. International Conference on Parkinson's disease. 2003. 3. 14, Takamatsu, Japan.
64. 村山繁雄：東京都高齢者ブレインバンク。文部科学省特定領域先端脳シンポジウム、2003. 3.15、東京
65. 村山繁雄：アルツハイマー型痴呆と血管性痴呆の境界と相同性をどうとらえるか：病理学の観点から。アルツハイマー型痴呆研究会第四回学術研究会、東京、2003. 4.1
66. 村山繁雄：創薬への提言。今堀フォーラム、東京、2003.4.16
67. 村山繁雄：神経病理学的診断の問題点：アルツハイマー病。日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.05.31
68. 村山繁雄：老化・痴呆の動的神経病理、日本医師会生涯教育研究会、長岡、2003.11.16
69. 村山繁雄：タウオパチーの動的神経病理。ニューロトピックス、東京、2003.11.18
70. 村山繁雄：プリオン病剖検指針への提言。クロイツフェルトヤコブ病全国サーベイランス会議、2004. 2. 27
71. 村山繁雄：パーキンソン病と痴呆。第三回高松パーキンソン病シンポジウム。2004.3.18, 19、高松

---

[研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況]

なし

---

## II. 分担研究報告

## MCI相当例の中・長期経過：武蔵病院もの忘れ外来から

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）  
研究協力者：児玉 千稲（国立精神・神経センター武蔵病院 臨床検査部）  
分担研究者：松田 博史（国立精神・神経センター武蔵病院 放射線診療部）

### [研究要旨]

武蔵病院もの忘れ外来の受診患者のうち軽度認知障害(mild cognitive impairment、MCI)と臨床診断した患者を中心に、アルツハイマー病(AD)やレビー小体型痴呆(DLB)への移行に留意し前方視的に経時的に観察した。

MCI群と診断した20例のうち、痴呆に移行した13例（11例がAD疑いに、1例がAD疑い+多発脳梗塞に、1例がDLB疑いに移行）の初回MMSEは24-30（平均 $26.5 \pm 2.2$ ）でその年齢は66-81（平均 $70.7 \pm 4.2$ ）歳であった。そのうち8例は6-40（平均 $17.5 \pm 13.2$ ）ヶ月後にMMSEが23点以下（18-23、平均 $21.3 \pm 1.8$ ）となった。一方、5例は12-24（平均 $17.3 \pm 5.7$ ）ヶ月後に、MMSEは24以上であるがCDRが1になった。MMSE23以下またはCDR1に基づく痴呆（AD疑）への診断変更12例の所要経過は12-24（平均 $17.3 \pm 5.7$ ）ヶ月であった。7例は8-35（平均 $15 \pm 9.7$ ）ヶ月の観察中に痴呆に移行しなかった。MCI群と診断した症例の初診時の脳画像（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。

MCI群ではMMSEが24点以上でも、判断力の低下、作業能力（社会適応）の低下、趣味・関心の低下などから、全般的な痴呆が顕在化したと判断する例がある。これは患者の作業の内容に依存する一方、ADの認知機能の悪化プロフィールの相違が関与していると思われる。

記憶障害の基準（ $-1.5SD$ ）を充たさないため、MCIと診断されなかった例でも、短期間のうち遅延再生が $-1.5SD$ 以下に低下する例がある。軽度の記憶障害であっても、慎重な経過観察が必要である。また、人格変化・行動変化を含む全般的機能を評価するためにCDRは有用である。

### A follow up study of patients with mild cognitive impairment in the memory clinic

Kunimasa ARIMA<sup>1</sup>, Chiine KODAMA<sup>1</sup>, Hiroshi MATSUDA<sup>2</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Radiology<sup>2</sup>,  
National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders,  
National center of Neurology and Psychiatry

### ABSTRACT

Prospective studied have been carried out on 20 patients who were diagnosed as having mild cognitive impairment (MCI) based on a panel of clinical, neuropsychological, neuroradiologic, and neurophysiologic assessments.

13 patients (66-81 years of age at the initial visits, mean  $70.7 \pm 4.2$ ) were diagnosed to develop into Alzheimer's disease (AD, 12 patients) or dementia with Lewy bodies (DLB, 1 patient) in the follow up periods of 12-24 (mean  $17.3 \pm 5.7$ ) months because of decline in MMSE or Clinical Dementia Rating (CDR) scores. Eight patients scored less than 24 on MMSE in 6-40 (mean  $17.4 \pm 10.9$ ) months. On the other hand, the Clinical Dementia Rating (CDR) scores of four patients fell into mild dementia (CDR1) in 12-24 (mean  $17.3 \pm 5.7$ ) months. Seven patients remained in MCI in 6-40 (mean  $17.4 \pm 10.9$ ) months.

There are no significant difference in the age of onset and neuroradiologic profiles between the

patients' group that progresses into dementia and the group that remains in MCI.

[はじめに]

国立精神・神経センター武蔵病院では痴呆の早期診断を目的とした“もの忘れ外来”を1994年に開設し、早期痴呆の診断と治療を行っている。このもの忘れ外来を受診した患者から、心理検査(WMS-RとRivermead behavioral memory test, RBMT)において記憶障害が確認された患者を中心に、前方視的に観察することにより、軽度認知障害(mild cognitive impairment, MCI)から、アルツハイマー病(AD)への移行を明らかにすることができる。更に、MCIの定義を充たさないが、うつ状態からの痴呆化や、老年期幻覚妄想状態からの痴呆化などは、精神神経疾患の重要な課題である。これらを明らかにすることはMCIの病態を解明する上で重要である。

[目的]

MCIのなかからADに進行していく症例を早期に診断すること、および進行が緩徐でMCIに長くとどまる一群の臨床的特徴を抽出すること、および最終転機を予見しうる臨床的特徴を明らかにすることを目的に、臨床症状の解析と、前方視的観察を行った。

[対象と方法]

対象は国立精神・神経センター武蔵病院のもの忘れ外来を受診した患者である。

村山班の“MCIクリティカル・パス”(村山と齋藤、2003)に従い、診断・治療と継続的経過観察を行った。

“MCI相当例(MCI群)”の具体的な基準は以下のとおりである：①記憶障害を患者が自覚し、家族が確認する。②全般的認知機能が低下していない(MMSEが24以上)。③粗大な神経学的異常を呈さない。④神経心理検査(WMS-RおよびRBMTなど)で記憶障害が確認される。⑤CDRが0.5。また、⑥幻覚・妄想・中等度以上のうつ状態を呈さないことを加えた。

この“MCI群”にCT/MRI、脳血流SPECT、脳波などの諸検査を行った。ApoE遺伝子多型検査とCSFマーカー検査は同意を得て実施した。継続的評価は、幻覚・妄想・行動異常に重点を置いた診察による臨床的評価のほかに、経時的な神経心理検査・脳血流SPECTで行った。

ADに移行するリスクが高いと判断された患者には、説明の上で塩酸ドネペジルによる治療を行った。

(倫理面への配慮)

ApoE遺伝子多型検査とCSFマーカー検査は、当病院の倫理委員会の承認を得た手順により同意を得た場合にのみ実施した。他の検査もその意義を十分説明した上で実施した。

[結果]

#### 1. 平成14年度の報告例の継続観察

(1) 平成14年度の研究ではMCI群のうち、“健忘の進行、軽微な人格変化・行動変化、心理検査で確認される遅延再生の障害、年齢以上の海馬の萎縮、ADを示唆するSPECT上の血流低下”などを初回検査時に示した例を、ADに移行する可能性が高い群として“MCI(ADリスク)群”(16例)と暫定診断した(表1)。MCI(ADリスク)群の多くには病態を説明した上で塩酸ドネペジル治療を行った。1年間に13例を再評価した(表2)。

5例はMMSEが23以下に低下し痴呆(AD疑、1例は多発脳梗塞を合併)に進展した。3例はMMSEが24以上であるがCDRの“判断力・問題解決、社会適応、家庭状況・趣味・関心”の項目が悪化した結果CDR1となり、痴呆(AD疑、1例は多発脳梗塞を合併)に進展したと診断した(表3)。2例は継続的SPECTで後頭葉の血流低下と心交感神経シンチ結果から“DLB疑”に診断を変更した(MMSE25、26)。DLB疑の1例はCDRが1となりMCI群から逸脱した。残る3例(左視床梗塞、あるいは両側視床梗塞の合併が各1例)はMCI(ADリスク)群にとどまるが、記憶障害の進行あるいはSPECT上の血流低下の悪化が認められた。なお、CVDの合併例ではこの間に新たなCVD発作は起こしていない。

また2例はMMSEが一旦21になったが、塩酸ドネペジル治療で24以上を回復し維持している。

(2) MCI(非ADリスク)群は5例であった。1年間に再評価しえたのは1例で、8ヵ月後の再検査では記憶障害は進行しなかったが、SPECTで初期ADの特徴的血流低下パターンがより明瞭になった。また1例は脳出血で死亡した。

## 2. MCI群から痴呆(AD疑)への移行

(1) ここでは前項1-(1)の9例以外の症例も含め計20症例を検討した(表4)。

継続的評価により13例(男6名、女7名)がMCI群から痴呆(11例はAD疑、1例はADに多発脳梗塞を合併、1例はDLB疑)に移行したと診断された。

(2) 痴呆(AD疑)に移行した12例の初回MMSEは24-30(平均 $26.5 \pm 2.2$ )でその年齢は66-81(平均 $70.7 \pm 4.2$ )歳。8例で6-40(平均 $17.5 \pm 13.2$ )ヶ月後にMMSEが23点以下(18-23、平均 $21.3 \pm 1.8$ )となった(表5左)。一方、4例は12-24(平均 $17.3 \pm 5.7$ )ヶ月後に、MMSEは24以上であるがCDRが1になった(表5右)。MMSE23以下またはCDR1に基づく痴呆(AD疑)への診断変更12例の所要経過は6-40(平均 $17.4 \pm 10.9$ )ヶ月であった。

(3) MCIとどまった7例の初回MMSEは24-29(平均 $26 \pm 1.5$ )で、その年齢は64-82(平均 $75.4 \pm 5.8$ )歳。観察期間は8-35(平均 $15 \pm 9.7$ )ヶ月の後のMMSEは24-27(平均 $26 \pm 1.3$ )であった。この中にはDLB疑いが一人含まれる。

(4) MCI群のうち、痴呆へ進展した群とMCIにとどまった群の発病年齢、初診時MMSE、観察期間に有意差はなかった。また、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(表6)。

## 3. 症例提示: CDRの低下(軽度痴呆化)によりMCIから痴呆に進行したと判断した症例

大学卒業後、書類を作成する専門職に60歳まで従事した。63歳頃、健忘を主訴にK大学病院を受診したが異常なし。65歳頃から、数日前の事を忘れる、物や人の名前が思い出せないなど健忘が目立つようになった。手帳を紛失し警察に届けたが、翌日妻が本人のかばんから見つけたというエピソードを経て、67歳時もの忘れ外来を初診した。初診時には記憶障害(ことに遅延再生の障害)が主症状であったが心理検査では-1.5SDには至らず、MCIに該当しないと診断した(表7)。脳画像で海馬の萎縮、SPECTで後部帯状回と楔前部の血流低下を認めた(図1)。脳波では8Hz slow-alpha activity。ADへの移行の可能性が高いと判断し、塩酸ドネペジル治療を行った。7ヵ月後の心理検査では10単語の遅延再生が0/10を示した。このため、MCIと判定した。退職後は家族の伝記の執筆と出版および定期刊行ミニコミ紙の編集をしていた。しかし67歳頃から、執筆・編集能力が低下し定期刊行が遅れるようになり、68歳頃には刊行不可能となった。更に社会的興味関心が格段に低下した。初診から18ヵ月後の段階で、CDR1(軽度痴呆)に移行したと判断した。

### [考察]

MCI群ではMMSEが24点以上でも、判断力の低下、作業能力(社会適応)の低下、趣味・関心の低下などから、全般的な痴呆が顕在化したと判断する例がある。これは患者の作業の内容に依存する一方、ADの認知機能の悪化プロフィールの相違が関与していると思われる。“人格変化・行動変化”を含む全般的機能を評価するためにCDRは有用である。

心理検査における記憶障害が-1.5SDを超える低下を示すという定義に当てはまらないためMCIから除外される患者は初期ADを含めて多い。これを見逃さないように経過観察する必要がある。

MCIからは除外されるが、初老期や老年期うつ病あるいは老年期幻覚妄想状態の患者で遅延再生障害とSPECT上で後部帯状回と楔前部の血流低下を示す症例が時に認められる(表8)。

**[結 論]**

1. MCI群ではMMSEが24点以上でも、判断力の低下、作業能力（社会適応）の低下、趣味・関心の低下などから、全般的な痴呆が顕在化したと判断する例がある。これは患者の作業の内容に依存する一方、ADの認知機能の悪化プロフィールの相違が関与していると思われる。
2. 人格変化・行動変化を含む全般的機能を評価するためにCDRは有用である。
3. 記憶障害の基準（-1.5SD）を厳格に適用する場合は、初期ADを含めて記憶障害患者の相当数を見落とす危険性がある。

**[文 献]**

Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, et al.: Definition, course, outcome of mild cognitive impairment. *Aging Neuropsychol Cogn.* 3:141-147, 1997

表 1. 初診時 MMSE が 24 以上であった患者の記憶障害の有無による診断分類

| 心理検査, 臨床評価で記憶障害あり: MCI 群   |     |                     |        |
|----------------------------|-----|---------------------|--------|
|                            | 症例数 | 年齢                  | MMSE 値 |
| MCI 群                      | 16  | 34-81 歳, 平均 69±11.7 | 27±2.2 |
| MCI (AD リスク) 群             | 11  | 67-81 歳, 平均 74±5.0  | 27±2.2 |
| MCI (非 AD リスク) 群           | 5   | 36-78 歳, 平均 66±17.4 | 27±2.2 |
| 心理検査, 臨床評価で記憶障害なし: 非 MCI 群 |     |                     |        |
| 非 MCI 群                    | 13  | 34-80, 平均 57±12.5   | 28±2.1 |
| 診断なし                       | 8   | 51-80, 平均 68±9.4    | 28±2.2 |
| その他の診断                     | 3   | 34-72, 平均 57±20.3   | 28±2.1 |

表 2. 平成 14 年度の MCI (AD リスク群) の初診時検査結果と経過観察結果

| 症例 | MMSE | 年齢、性 | 記憶障害 | 遅延再生の低下 | 海馬萎縮 | 梗塞 | SPECT パターン | 健忘の進行 | 人格変化 | 追跡 MMSE、CDR* |
|----|------|------|------|---------|------|----|------------|-------|------|--------------|
| 1  | 30   | 81F  | 1    | 2       | 1    | 0  | 3          | 3     | 1    | 23 (7M)      |
| 2  | 29   | 68F  |      |         |      |    |            |       |      | 20 (36M)     |
| 3  | 27   | 67M  | 1    | 1       | 2    | 0  | 3          | 2     | 1    | 25 (17M) CDR |
| 4  | 26   | 71M  | 1    | 0       | 1    | 1  | 3          | 2     | 2    | 25 (23M) CDR |
| 5  | 25   | 81F  | 2    | 3       | 1    | 0  | 3          | 3     | 2    |              |
| 6  | 25   | 79M  | 2    | 3       | 3    | 1  | 3          | 3     | 2    | 28 (16M)     |
| 7  | 25   | 72M  | 1    | 0       | 2    |    | 3          | 2     | 3    |              |
| 8  | 25   | 70F  | 2    | 3       | 2    |    |            | 2     | 2    |              |
| 9  | 27   | 75F  | 1    | 1       | 1    | 3  | 3          | 1     | 2    |              |
| 10 | 26   | 76M  | 1    | 2       | 3    | 3  | その他        | 2     | 1    | 21 (14M)     |
| 11 | 25   | 76M  | 3    | 3       | 2    | 3  | 3          | 2     | 1    | 24 (19M)     |

検査結果は 0, 1, 2, 3 で評価。\*CDR は CDR が 1.0 になったために、MCI から痴呆に移行したと判断した症例。症例 9-10 は脳梗塞を合併している。

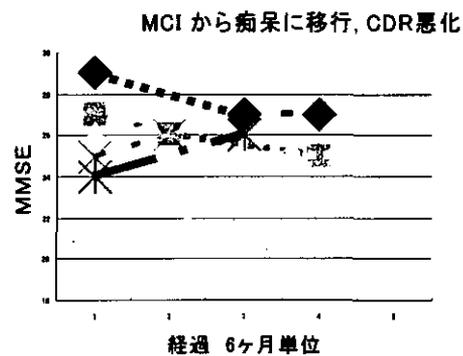
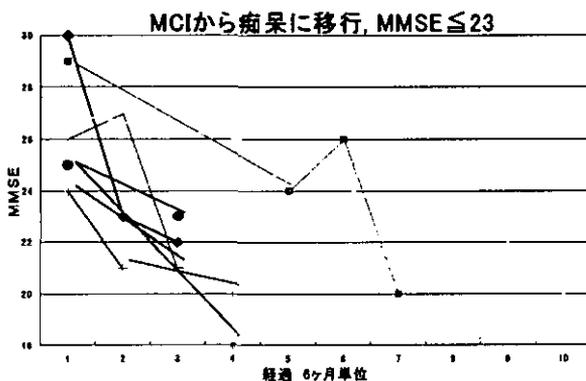
表 3. 平成 14 年度からの MCI (AD リスク群と非 AD リスク群) の継続観察

|                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| MMSEが23以下に低下                     | 5例              |
| 痴呆 (AD疑, 1例は多発脳梗塞合併)             |                 |
| CDRが1に低下 (MMSEは24以上を維持)          | 3例              |
| 悪化項目: 判断力・問題解決, 社会適応, 家庭状況・趣味・関心 |                 |
| DLB疑い                            | 2例 (MMSE25, 26) |
| SPECTで後頭葉の血流低下、心交感神経シンチ          |                 |
| DLB疑の1例はCDR1 MCI群から脱落            |                 |
| MCI (ADリスク)群にとどまる                | 3例              |
| 左視床梗塞、両側視床梗塞の合併                  |                 |
| 記憶障害の進行あるいはSPECTの悪化              |                 |
| CVDの合併例では新たなCVD発作なし              |                 |

表 4. MCI の時期を把握できた 20 症例の経過観察

| カテゴリー         | 症例数         | 初診時年齢、才  | 初回 MMSE | MMSE の変化 | 判定時期、月  |
|---------------|-------------|----------|---------|----------|---------|
| MMSE 低下で痴呆に進展 | 8           | 66-81    | 24-30   | 18-23    | 6-39    |
|               |             | 71.3±4.9 | 26±2.3  | 21±1.8   | 17±13.0 |
| CDR 低下で痴呆に進展  | 5<br>(DLB1) | 67-72    | 24-29   | 25-27    | 11-23   |
|               |             | 71.8±3.6 | 26±1.9  | 26±0.8   | 17±5.1  |
| MCI にとどまる     | 7<br>(DLB1) | 64-82    | 24-29   | 24-27    | 8-35    |
|               |             | 75.4±5.8 | 26±1.5  | 26±1.3   | 15±9.7  |

表 5. MCI から痴呆に進行した例の経時的な MMSE 得点の推移



左グラフは MMSE が 23 点以下となったために痴呆になったと判定した群、右は CDR が 1 になったため痴呆になったと判定した群。

表 6. MCI の時期を把握できた 20 症例の初診時の画像の特徴

| 症例         | びまん性大脳萎縮 | 脳室拡大 | 下角拡大 | PVH | 脳梗塞 | 後帯状回血流低下 | 頭頂連合野血流低下 |
|------------|----------|------|------|-----|-----|----------|-----------|
| D1         | 1        | 1    | 1    | 1   | 0   | 1        | 1         |
| D2         | 1        | 1    | 1    | 1   | 0   | 1        | 1         |
| D3         | 1        | 1    | 1    |     | 0   |          | 1         |
| D4         | 1        | 1    | 1    | 1   | 1   | 1        | 1         |
| D5         | 1        | 0    | 1    | 1   | 0   | 1        | 1         |
| D6         | 1        | 1    | 1    |     | 0   | 0        | 1         |
| D7         | 1        | 1    | 1    |     | 0   | 1        | 1         |
| D8         | 1        | 1    | 1    | 1   | 0   | 1        | 1         |
| D9         | 1        | 1    | 1    | 1   | 1   | 1        | 1         |
| D10        | 1        | 1    | 1    | 0   | 0   | 1        | 1         |
| D11        | 1        | 1    | 1    | 1   | 0   | 1        | 1         |
| D12        | 1        | 0    | 1    | 1   | 0   | 1        | 1         |
| D13 (DLB)  | 1        | 1    | 1    | 1   | 0   | 0        | 1         |
| MCI1       | 1        | 1    | 1    | 0   | 0   | 0        | 1         |
| MCI3       | 1        | 1    | 1    | 1   | 0   | 1        | 1         |
| MCI4 (DLB) | 1        | 1    | 1    | 1   | 0   | 1        | 1         |
| MCI2       | 1        | 1    | 0    | 1   | 1   | 1        | 1         |
| MCI5       | 1        | 1    | 1    | 1   | 1   | 1        | 1         |
| MCI6       | 1        | 1    | 1    | 1   | 1   | 0        | 1         |
| MCI7       | 1        | 1    | 1    | 1   | 0   | 1        | 1         |

表 7. 症例 1 の心理検査の推移

|         | 67 歳      | 7 ヶ月後     | 18 ヶ月後   |
|---------|-----------|-----------|--|
| MMSE    | 27        | 26        | 25   |
| HDS-R   | 26        | 28        | 25   |
| 数の順唱/逆唱 | 4/5       | 6/5       | 5/4  |
| 10 単語記銘 | 4-6-5-8-8 | 4-8-7-8-8 | WMS-R<br>言語性記憶 92<br>視覚性記憶 101<br>一般的記憶 94<br>注意/集中力 88<br>遅延再生 72 |
| 30 分後再生 | 5/10      | 0/10      |  |
| 物語 直後再生 | 11.5/10   | 10/15     |  |
| 30 分後再生 | 10/15     | 8/15      |  |
| 判定      | 非 MCI     | MCI レベル   | MCI レベル<br>CDR1 のため痴呆  |