

表5 各疾患においてeZIS上血流低下部位を認めた症例数

一次スクリーニングエントリ一時診断	症例数	頭頂葉					後頭葉	
		前頭葉	側頭葉	頭頂葉上外側面 Precuneus gyrus	posterior cingulate gyrus	頭頂葉または posterior cingulate gyrus のいずれか		
Alzheimer disease 疑い	7	6 (86)	2 (29)	5 (71)	3 (43)	3 (43)	5 (71)	1 (14)
idiopathic PD 疑い	17	14 (82)	2 (12)	11 (79)	4 (24)	3 (18)	11 (65)	11 (65)
PSP 疑い	7	6 (86)	1 (14)	4 (57)	1 (14)	1 (14)	5 (71)	2 (29)
SND 疑い	4	3 (75)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	0 (0)	3 (75)	3 (75)

() 内は%

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

班員：松田 博史（国立精神・神経センター武蔵病院・放射線診療部）
班員：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：大西 隆（国立精神・神経センター武蔵病院・放射線診療部）
研究協力者：平田 容子（国立精神・神経センター武蔵病院・放射線診療部）
研究協力者：根本 清貴（国立精神・神経センター武蔵病院・放射線診療部）
研究協力者：平尾健太郎（国立精神・神経センター武蔵病院・放射線診療部）
研究協力者：今林 悦子（国立精神・神経センター武蔵病院・放射線診療部）
研究協力者：田中富美子（国立精神・神経センター武蔵病院・放射線診療部）
研究協力者：森 健之（国立精神・神経センター武蔵病院・放射線診療部）

〔研究要旨〕

MRI を用いてアルツハイマー型痴呆（ATD）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 ATD の診断能を検討した。対象は MMSE が 24 点以上の ATD 患者である。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。まず Voxel Based Morphometry アプローチにより、健康高齢者群 41 例と ATD 群 31 例を SPM99 によるグループ解析を行い、ATD 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 AD 群 30 例において、eZIS を用いて個々の ATD 症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 ATD 患者を識別しえた。本法を用いて MRI による ATD の早期診断の有用性が示唆された。

MRI Diagnosis of early Alzheimer's Type Dementia - Statistical analysis approach

Hiroshi MATSUDA, Kunimasa ARIMA*, Takashi OHNISHI, Yoko HIRATA, Kiyotaka NEMOTO, Kentaro HIRAO, Etsuko IMABAYASHI, Fumiko TANAKA, Takeyuki MORI

Department of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry

* Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry

ABSTRACT

In this study, we investigated the possibility of MRI diagnosis of probable AD based on voxel based morphometry and Z statistics approaches. Subjects are 61 probable AD patients and 82 age-matched healthy elderly controls. All of them underwent three dimensional T1 weighted MRI. We divide subjects into 2 groups randomly. On the first group (31 AD patients and 41 controls), gray matter of each subject is extracted using SPM2. Voxel Based Morphometry using SPM99 showed highly significant clusters in bilateral entorhinal and dorsoentorhinal cortices, which we set as regions of interest (ROIs). On the second group (30 AD patients and

41 controls), using easy Z-score imaging system (eZIS), a Z score image was computed for each subject (including control subjects). Applying ROIs, we computed average Z-scores of ROIs in each subject, which were used for ROC analysis. ROC analysis showed 87.8% of both sensitivity and specificity. This indicated that MRI diagnosis of probable AD using statistical analysis approach is very useful.

[はじめに]

早期アルツハイマー型痴呆では SPECT や PET にて帯状回後部、楔前部に血流低下や糖代謝の低下が認められ、eZIS、3D-SSP といった画像統計解析手法を用いる事により 80%以上の正診率で早期アルツハイマー型痴呆を健常高齢者から鑑別し得ることが知られてきている(図1)。一方、形態的には早期アルツハイマー型痴呆で海馬傍回から海馬の萎縮が認められることが知られており、MRIを用いたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関しても近年画像統計解析を用いた試みが行われてきているが、SPECT や PET に比べてまだ確立しているとは言えない。

近年、MRIを用いた画像解析の一つとして voxel based morphometry (VBM) が注目されている。VBMは全脳を対象に形態の異なる各個人の脳形態情報を標準脳に合うように変形することによって、脳形態の個人差を無くした上で、voxel ごとに2群間の灰白質密度に有意差があるかを検討するものである¹⁾。MRIを用いたアルツハイマー型痴呆の診断において、早期アルツハイマー型痴呆では軽度の萎縮の判断は視覚的に非常に困難である。そこで本研究ではアルツハイマー型痴呆の形態学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型痴呆の診断能を検討した。

[材料と方法]

対象は国立精神・神経センター武蔵病院のもの忘れ外来受診者で、最低2年間の経過観察にてアルツハイマー型痴呆と臨床診断された患者61人(男性32人、女性29人、平均年齢70.6±8.4歳、初診時MMSE26±2点)および年齢を合致させた健康高齢者コントロール群82例(男性41人、女性41人、平均年齢70.2±7.3歳、MMSE28±2点)である。

方法として、まず全例にMPRage sequence (エコー時間/繰り返し時間:4.4/11.4; flip angle:15°; 撮影マトリクス、256×256; 1 excitation; field of view: 31.5 cm; スライス厚:1.23 mm)を用いて3DMRI T1強調矢状断像を撮像した。これらのMRI画像に対し、VBMの前処理としてSPM2002年度版(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)を用いて灰白質を抽出し、解剖学的標準脳に形態変換し、Gaussian kernelを用いて平滑化を行った。

次にアルツハイマー型痴呆患者61例およびコントロール群82例を無作為に2群に分けた。第1群(アルツハイマー型痴呆患者群31例、コントロール群41例)では、VBMとしてSPM99を用いてアルツハイマー型痴呆群とコントロール群において灰白質密度に有意差がある部位、つまりアルツハイマー型痴呆で有意に萎縮を認める灰白質部位を検討した。ここで有意に萎縮している部位を関心領域(Regions of Interest: ROIs)として設定した。

第2群(アルツハイマー型痴呆患者群30例、コントロール群41例)においては、我々の開発したeasy Z-score imaging system (eZIS)²⁾を用いて解析を行った。EZISは、標準脳に形態変換し、さらに平滑化操作した後の健常者の灰白質画像において、各健常群画像データの全ボクセル平均の1/8より大きい値のボクセルの平均によりカウントの正規化を行い、これらのデータから各ボクセルの平均と標準偏差画像を作製する。同様にアルツハイマー型痴呆群の画像データも全脳平均で正規化する。その後、各ボクセルで次式によりZスコアを求める。

$$Z \text{ スコア} = (\text{健常群平均ボクセル値} - \text{症例ボクセル値}) / \text{健常群標準偏差} \quad (\text{式1})$$

ここで作製したZスコアマップをもとに、ROI内での平均Zスコアを算出した。ここで、アルツハイマー型痴呆群に対しては健常者群をコントロール群41例とし、コントロール群に対しては健常群をコントロール群から自らを除いた残りの40例とした。その後、得られたROI内の平均Zスコアを用い

て ROC 解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究に関しては国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会にて承認を得た。また、患者群、コントロール群の個々人に対しては十分なインフォームドコンセントを行い、文書による同意を得た。

[結果]

SPM99 を用いて第 1 群のアルツハイマー型痴呆群 31 例とコントロール群 41 例の群間比較を行った結果を図 2 に示す。両側海馬傍回、特に嗅内野 (Brodmann34 野) および背側嗅内野 (Brodmann28 野) に強い有意差 ($p < 0.0001$, corrected for multiple comparison) を認めた。

次に eZIS を用いた第 2 群のアルツハイマー型痴呆群 30 例とコントロール群 41 例の ROC 解析の結果を図 3 に示す。曲線下面積 0.9491 であり、正診率 87.8% で健康高齢者とアルツハイマー型痴呆患者の識別が可能であるという結果となった。

臨床応用を視野に入れ、一症例に対して実際にこの手法を用いた結果を図 4、図 5 に示す。なお、この症例は本研究の対象ではない。症例は 74 歳女性。主訴はもの忘れであり、既往歴に特記すべき所見は認められなかった。初診時 MMSE27 点であった。その後、もの忘れは徐々に進行し、翌年には MMSE20 点となった。初診時および 2 年後の MRI を図 4 に示す。初診時、側脳室下角は軽度拡大しているが、74 歳という年齢を考慮すると年齢相応か病的萎縮かを視察のみで判断するのは困難である。また、2 年後の MRI でも初診時と著変認めない。その下に eZIS の結果を示す。赤線で囲まれた領域がアルツハイマー型痴呆で有意に萎縮していた嗅内野の領域であり、カラースケールで示される部位が健康高齢者と比べて 2 標準偏差以上の萎縮を認める部位である。この結果から、既に初診時の時点で本症例では嗅内野の萎縮を認めており、2 年後、萎縮の程度がより強くなっていることが分かる。嗅内野は視察では同定するのが非常に困難な部位であり、画像統計解析手法による補助診断が非常に有用であることが示唆された。

[考察]

アルツハイマー型痴呆では海馬及び海馬傍回が萎縮していることが知られていますが、早期では海馬傍回の萎縮が主であるため、軽度萎縮の視覚評価は困難である。視覚評価を補う方法としては、海馬や海馬傍回到 ROI を設定しその容積を求め、全頭蓋容積で除することにより正規化した上で定量的に判定する方法がある。しかしその欠点として、主観的であり部位決定が正確でないこと、手順が煩雑で時間を要してしまうといった事が挙げられ、臨床応用は困難である。これらの短所を補う方法として VBM が注目されている。この概念は全脳を対象に形態の異なる各個人の脳形態情報を標準脳に合うように変形することによって、脳形態の個人差を無くした上で、画像統計解析を行うものであり、voxel ごとに疾患群と健常群の灰白質密度に有意差があるかを検討する。この方法をとることにより萎縮部位を正確かつ客観的に評価することが可能となり、コンピュータでの作業であり主観的な情報は排除されることとなる。今回の我々の結果はアルツハイマー型痴呆群で両側嗅内野に有意な萎縮を認め、病理学的所見と合致する所見であった。また、この VBM の結果を用いて萎縮部位内の Z 値を算出することによって MRI のみでも 87.8% と非常に高い正診率でコントロール群とアルツハイマー型痴呆群を識別し得た。この結果より本法は MRI を用いたアルツハイマー型痴呆の早期診断に有用であり、PET・SPECT などの脳機能画像所見と組み合わせることにより特異度を向上させうる可能性が示唆された。これらの一連の手順は一例あたり 30 分未満であり、今後、十分に臨床応用できると考えている。しかし、VBM にも課題が残されている。それは、MRI の信号値をもとにコンピュータで自動的に灰白質と白質の分離(segmentation)、形態学的標準化を行っているためにエラーが起りえることである。また、segmentation の精度は正診率に大きく影響する。SPM99 年版を用いて灰白質を抽出した場合、本法を用いたアルツハイマー型痴呆の正診率は 70%~80%にとどまった³⁾。SPM2002 年版は SPM99

に比して segmentation の精度の向上が見られており、今回、高い正診率となったことはこの segmentation の精度の向上に寄与するところが大きい。

[結論]

アルツハイマー型痴呆の VBM による診断の試みはまだ始まったばかりであるが、視察では評価困難である部位を評価できる点において、補助診断として非常に有用であると考えられる。今後の課題として挙げられることは異なる MRI 機器を用いてもノーマルデータベースが共有できるかの検討、および PET や SPECT による診断との比較である。

[参考文献]

- 1) Ashburner, J., and Friston, K.: Voxel-based morphometry: The methods. NeuroImage 11: 805-821, 2000.
- 2) 松田博史: SPECTにおける画像統計解析. 画像診断 23:1296-1309, 2003.
- 3) 松田博史: MRI 正常データベースを用いた初期アルツハイマー型痴呆の診断. 老年精神医学雑誌 14 増: 11-19, 2003.

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Matsuda H., Ohnishi T., Asada T., Li ZJ., Kanetaka H., Imabayashi E., Tanaka F., Nakano S. Correction for partial volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. J Nucl Med 2003;44:1243-1252.
- 2) Matsuda H, Mizumura S, Souma T, Takemura N. Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. Nucl Med Commun 2004;25:67-74.

2. 学会発表

- 1) Kanetaka H, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Yamashita F, Nakano S, Imabayashi E, Tanaka F. Correction for partial volume effects elevates diagnostic performance of very early Alzheimer's disease in brain perfusion SPECT. The 50th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 22, 2003, NewOrleans
- 2) Nakano S, Kodama C, Yamashita F, Matsuda H, Kanetaka H. Relationship between delusion and regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. The 50th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 22, 2003, NewOrleans

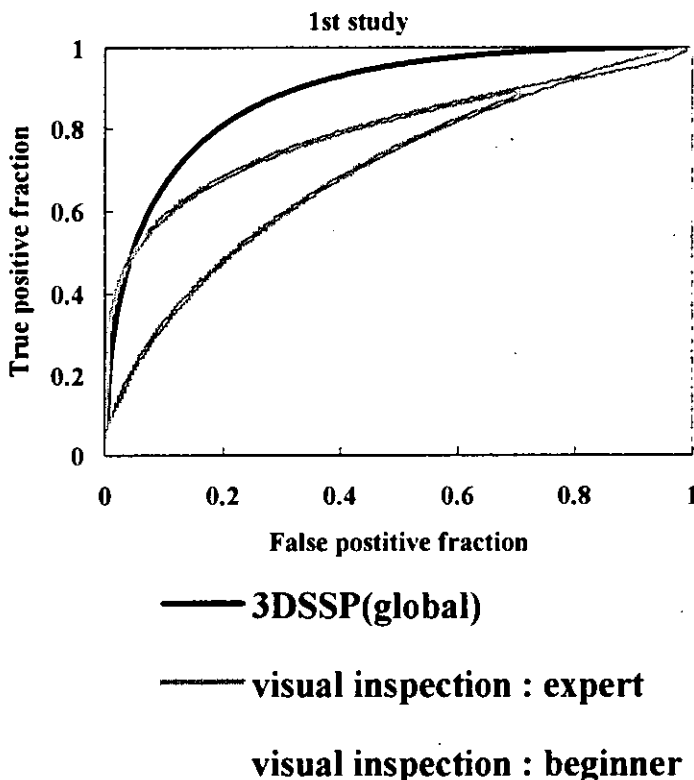


図 1 SPECT の視察および画像統計解析 (3D-SSP) による早期アルツハイマー型痴呆診断の ROC 解析

視察法では初学者と読影歴 10 年以上の専門医では正診率が大きく異なるが、専門医でも正診率は 70%程度にとどまる。3D-SSP を用いて帯状回後部を ROI にとり、ROI 内の統計値を算出することによる早期アルツハイマー型痴呆診断では、正診率は約 80%まで上昇し、画像統計解析が補助診断で有用であることが示唆される。

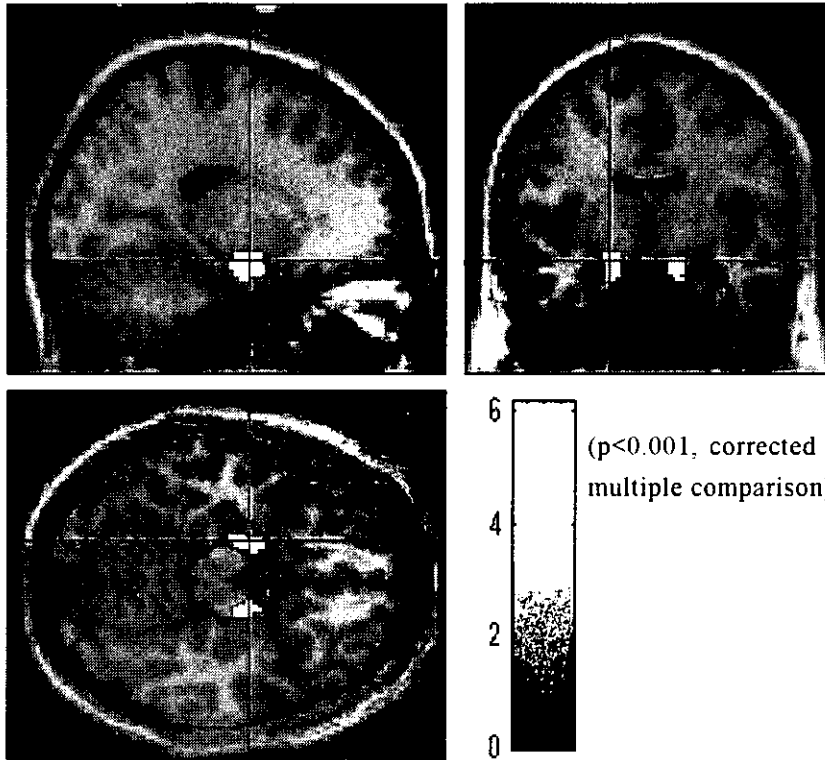


図2 健常高齢者41例とアルツハイマー型痴呆群の灰白質容積のSPM99によるグループ解析

海馬傍回、特に嗅内野 (Brodmann34野)、背側嗅内野 (Brodmann28野)に強い有意差を持つ萎縮を認める。

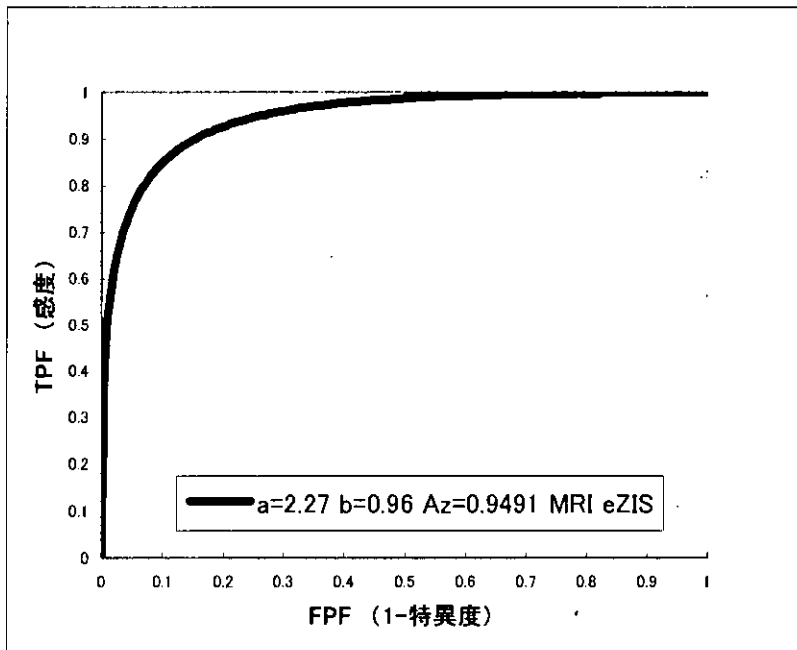


図3 VBMによるアルツハイマー型痴呆の診断のROC解析

正診率は87.8%である。

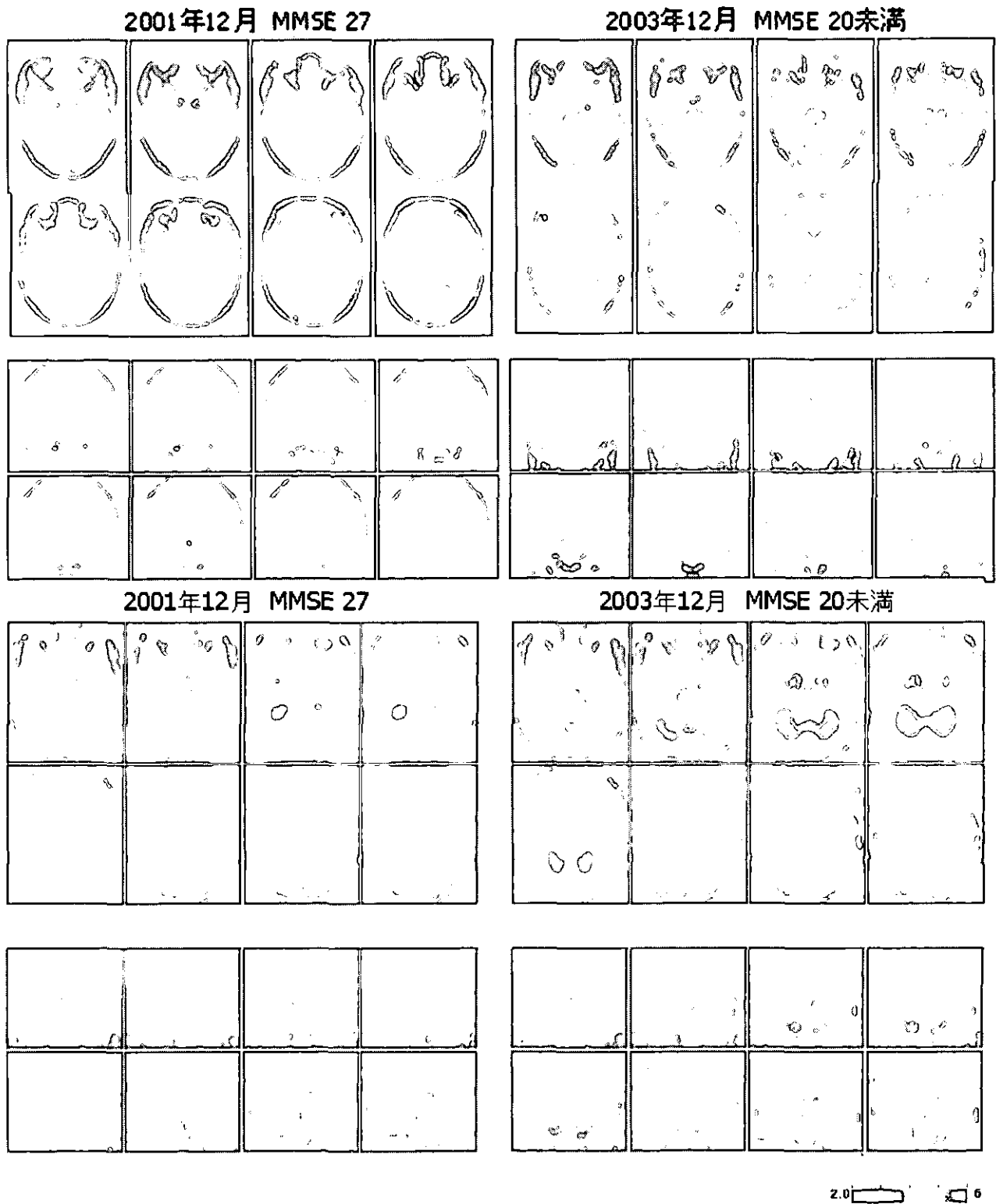


図4 VBM および eZIS によるアルツハイマー型痴呆の診断の典型例

74歳女性。初診時、側脳室下角は軽度拡大しているが、74歳という年齢を考慮すると年齢相応か病的萎縮かを視察のみで判断するのは困難である。しかし、eZISの結果では初診時の時点で既に嗅内野の萎縮が認められて2年後、萎縮の程度がより強くなっていることが分かる。

軽度認知機能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

班 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）

[研究要旨]

リバーミード行動記憶検査（Rivermead Behavioural Memory Test：RBMT）の、軽度認知機能障害診療における有用性について検討した。RBMTとMMSEを組み合わせることで、変性型MCIの分離が可能であり、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が含まれていることが確認された。RBMTは改良型ウェクスラー記憶スケール（Wechsler Memory Scale-Revised：WMS-R）と相関するが、Mini-Mental State Examination（MMSE）との相関はみられず、軽度認知機能障害の診断上極めて有用である。

Takayuki Kato

Department of Rehabilitation medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

ABSTRACT

We evaluated the usability of Rivermead behavioural Memory Test (RBMT) in the practice for mild cognitive impairment (MCI). RBMT was well correlated with each memory scale of Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R). RBMT did not show correlation with Mini-Mental State Examination (MMSE), and was interpreted to be imperative for the diagnosis of MCI.

[背景]

軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI)は、記憶障害の主観的な訴えがあり、同伴者 (介護者) により確認され、客観的な記憶障害が存在するが、全般的認知機能は正常範囲であり、日常生活動作能力 (ADL) は正常に保たれ、痴呆に陥っていない状態とされている。MCI は具体的には、標準化された記憶スケールで-1.5SD 以下の低下が認められ、知能検査は正常範囲であること、Clinical Dementia Rating (CDR)では 0.5 に相当する症例である。MCI は、正常群と痴呆群の中間にあたり、痴呆群へある程度の比率で進行することが示されたことから、正常群とは区別すべき状態と考えられており、また痴呆への進行を抑制する治療が必要と考えられるに至り、重要な概念となっている。MCI を鋭敏に捉えるためには、標準化された記憶スケールによる記憶障害の検出が必要であるが、既存の標準化された記憶検査である Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)は、課題の難易度が高く、所要時間も長いため、高齢者での適用については全例に施行するのは困難という問題点があった。

リバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test、以下 RBMT) は、英国オックスフォード、リバーミードリハビリテーションセンターで、日常生活の健忘を発見・予測し、治療による変化を観察するために開発されたテストバッテリーである(1)。実際の健忘症状には、複数の認知機能障害が影響しているため、RBMT の目的は、認知機能障害の影響も含めて健忘が日常生活にどのように影響しているかを調べることにある。すなわち他の認知機能障害と分離して、記憶障害のみを評価することではないという考え方である。RBMT では健忘症状が明らかとなるような場面、すなわち日常生活に近い場面を検査室で再現・検査するように工夫されている。また同等の難易度であることが確認されている 4 つの並行バッテリーが用意されており、繰り返し施行による練習効果の影響を排除して縦断的評価が可能である。検査施行にあたって、代表的な記憶検査である改良ウェクスラー記憶スケール (Wechsler memory scale-revised、以下 WMSR)と比較すると、検査内容はより短時間かつ簡便に施行可能であるため、認知機能の低下している症例や ADL の低下している症例にも適応範囲は広い。日本版の標準化時の検査施行時間は平均 27.4 ± 3.3 分と短時間で施行可能であり、また歩行不能症例であっても車椅子で検査施行可能となっている。日本版は標準化され、2002年1月に出版された。記憶の種類のうち、実際の日常生活場面が必要とされる記憶のことを日常記憶 (everyday memory) と呼んでいる。日常記憶には、建物などの場所の記憶、顔や名前の記憶、会話の記憶、展望記憶 (prospective memory: 約束などの未来の記憶のこと)、自伝的記憶 (autobiographical memory: 従来のエピソード記憶の特殊例) などが含まれる。RBMT はこの日常記憶の評価法として使用され (表 1)、特に一般の記憶検査バッテリーで扱われていない展望記憶を評価できることが特徴の一つである。

採点は個々の下位検査 (表 2) の素点から計算し、スクリーニング点は各下位検査を 1 点か 0 点として計算したもので合計 12 点。標準プロフィール点は下位検査間で直接比較できるよう難易度を考慮して各下位検査を 0 点～2 点までに換算した点数で合計 24 点。日本版標準化において、健常群の 60 歳以上での平均点は標準プロフィール点が 19.73 ± 2.98 、スクリーニング点が 9.15 ± 1.78 点。また Cut-off 得点が検討され示されており、60 歳以上では標準プロフィール点が 15/16、スクリーニング点が 5/6 とされている。標準プロフィール点で-1.5SD は、カットオフ得点とされている 15/16 点に相当する。

表 1. リバーミード行動記憶検査で測定できる、記憶形態の種類

[記憶の素材]

- └言語的項目 (文章など)
- └視覚的空間的項目 (絵カード、顔写真、場所や位置)

[時間的分類]

- └展望記憶 (prospective memory、予期的記憶、前方視的記憶: 約束などの未来の記憶)
- └反省記憶 (retrospective memory、回顧的記憶、後方視的記憶: 過去の記憶)
 - └近時記憶 (recent memory)
 - └遠隔記憶 (remote memory)
 - └遅延再生 (delayed recall)

表 2. リバーミィード行動記憶検査の下位項目

- 1) 顔写真を見せて、その人の姓名を記憶
 - 2) 被検者の持ち物を借りて隠し、検査終了後に被検者がその返却を要求する
 - 3) 20分後に鳴るようにアラームを設定し鳴ったら決められた言葉を言う約束
 - 4) 絵の遅延再認課題
 - 5) 短い物語の直後自由再生と遅延自由再生課題
 - 6) 顔写真の遅延再認課題
 - 7) 一定の道順を設定し検者がたどるのを見て記憶、直後と遅延で被検者にたどらせる課題
 - 8) その道順をたどる過程で用事を行う用件課題
 - 9) 見当識
- * 2) 3) 8) が 展望記憶の要素を含む課題

[本研究の目的]

記憶障害の検査については、日本語に翻訳され標準化されたものが少なく、WMSRのように、75歳以上の標準値を持たないなど、高齢者に適応するのに問題がある。高齢者にまんべんなく施行できるためには、平易でかつ短時間の検査が望ましいが、細かく記憶障害を評価することとは相矛盾し、妥協点をさぐることになる。我々は、唯一高齢者標準値を持ち、比較的施行時間が短い、RBMTに注目した。RBMTの有用性を、標準スクリーニング検査であるMini Mental State Examination (MMSE)、標準記憶検査であるWMS-Rと比較し、MCI診療における妥当性と有用性を検討した。

[対象と方法]

記憶障害を主訴に当院物忘れ外来または神経内科外来を受診した症例と、記憶障害の有無にかかわらず、リハビリテーション科に入院した症例を対象とした。概ね60歳以上で記憶検査施行への同意を得られた症例を対象とし、MMSEとRBMTを施行した。更に協力を得られる症例にはWMS-Rを施行した。記憶障害が明らかで、詳しい検索が望ましいと判断される症例には頭部CTまたは頭部MRI、脳血流シンチSPECT (3D-SSP)、脳脊髄液バイオマーカー検査を施行した。MMSE合計点 (MMSE: 満点30) とRBMT標準プロフィール点合計点 (RBMT-SPS: 満点24)、背景疾患、WMS-Rについて、それぞれ個別に検討した。MMSEは24点以上、RBMT-SPSは60歳以上のカットオフポイント16点以上を正常範囲とした。検査結果については本人・家族へ説明し、統計処理のためには、個人属性情報を抹消し、また検査結果について個人が特定できないように情報を管理した。

[結果]

(1) RBMTとWMS-Rとの相関の検討

表 3. RBMTと、WMS-R下位評点の、スパーマン順位関連検定 (Spearman rank correlation coefficients)

RBMT-SPS	R	P
WMSR 言語性記憶	0.805**	0.001
WMSR 視覚性記憶	0.677*	0.011
WMSR 一般的記憶	0.862**	<0.001
WMSR 注意集中力	-0.141	0.630
WMSR 遅延再生	0.728**	0.007

RBMT施行例のうち、協力の得られた14例にWMS-Rを施行した。男性8例、女性6例。年齢58歳~82歳、平均69.1±7.5歳。MMSEは18点~30点、平均25.6±1SD 3.8点であった。

診断名の内訳はMCI: 4例、アルツハイマー病(AD): 3例、脳血管障害: 6例、多発性硬化症: 1例であった。WMS-Rは各下位項目の指標の値を使用した(言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、注

意集中力、遅延再生の 5 種類)。RBMT は標準プロフィール点合計点 (RBMT-SPS) を使用した。RBMT-SPS は平均が 14.1 ± 5.5 (0-21, n=14) であった。

WMS-R の下位検査のうち「注意集中力」を除いて、4 つの下位検査では RBMT-SPS との有意な相関を認めた (表 3)。

(2) RBMT による高齢者の記憶障害の検討

165 例に RBMT を施行した。年齢 58 歳～93 歳、平均 75.0 ± 8.5 歳、男性 76 例、女性 89 例。RBMT 標準プロフィール点合計点 (RBMT-SPS) は平均 12.3 ± 6.6 点 (0～24 点)。このうち 156 例に MMSE を施行できた。合計点は平均 24.4 ± 4.7 点 (0～30 点) であった。背景疾患の診断名の内訳は、変性型が 42 例、脳血管障害型が 60 例、脳挫傷が 4 例、パーキンソン病とパーキンソン症候群が 12 例、整形外科疾患 (大腿骨頸部骨折を含む) が 26 例、その他 6 例、健常例が 4 例であった。変性型の中には、アルツハイマー病とその早期、高齢者タウオパチー、レヴィー小体型痴呆ないしその初期を含むが、病歴、臨床症状、記憶機能検査、画像診断、髄液検査など種々の情報を用いても、最終的に鑑別は剖検にたよらざるを得ないので、一括し解析を行った。また脳血管障害型については、画像上認知機能障害を説明しうる脳血管障害病変を持つ群と定義した。

MMSE と RBMT-SPS の両方が行えた 156 例について、得点によって全症例を 4 グループに分類すると次のような分布であった。

表 4. Mini-Mental State Examination の点数と、リバーミード行動記憶検査標準値得点の組合せによる、4 グループ分類 (n=156)

正常群	MMSE:24 点以上かつ RBMT-SPS:16 点以上	50 例
MCI 相当群	MMSE:24 点以上かつ RBMT-SPS:16 点未満	54 例
解離群	MMSE:24 点未満かつ RBMT-SPS:16 点以上	5 例
痴呆群	MMSE:24 点未満かつ RBMT-SPS:16 点未満	47 例

このうち「MCI 相当例」における診断名の内訳は、変性型が 22 例、脳血管障害型が 12 例、パーキンソン病及びパーキンソン症候群が 5 例、脳挫傷が 3 例、多発性硬化症が 1 例、整形外科疾患が 11 例であった。

RBMT を施行した全対象症例のうち、変性型と血管障害型を比較して解析した。

表 5. 変性型と脳血管障害型認知機能障害

変性型		血管障害型
42 例	N	60 例
男 14 : 女 28	男女比 (症例数) *	男 37 : 女 23
75.3 ± 6.0 (65～85)	年齢	72.9 ± 8.3 (58～89)
24.0 ± 4.6 (10～30)	MMSE	23.5 ± 5.5 (0～30)
7.7 ± 5.4 (0～21)	RBMT-SPS*	13.7 ± 6.4 (1～22)

(*p<0.05)

変性型と血管障害型は、男女比に差が見られたが、年齢、MMSE に有意差はなかった。RBMT-SPS は変性型で有意に低かった。

次に変性型と脳血管障害型について、MMSE と RBMT で分類される 4 グループにおける分布を検討した。変性型では、MCI 相当群、ついで痴呆群が多かった。血管障害型では正常レベルと認知機能障害レベルに多く分布しており、解離群は全て血管障害型に属した。

表 6. 変性群と血管障害群における、MMSE とリバーミード行動記憶検査による 4 群分類

	正常群 M>=24,R>=16	MCI 相当群 M>=24,R<16	解離群 M<24, R>=16	痴呆群 M<24, R<16	計
変性型	4	22	0	16	42 例
脳血管障害型	22	12	5	21	60 例

(M:Mini-Mental State Examination, R:Rivermead Behavioral Memory Test- Standard Profile Score, MCI:mild cognitive impairment)

変性型と脳血管障害型認知機能障害について、MCI 相当群の占める比率の差の検定を行った。Pearson の χ^2 乗による有意確率は $p=0.001$ で、変性型では MCI 相当群の占める比率は有意に高かった。これは、スクリーニングの場所として、今回選んだ場所が適当であることを示す所見と考えた。

(3) 変性型認知機能障害の記憶障害評価における、RBMT の有用性

RBMT が変性型認知機能障害の鑑別に有用か検討した。RBMT の鑑別能の検討に、「変性型」(42 例)とこれらを除いた「非変性型」(121 例)に、全体を二分し Mann-Whitney の U 検定を施行した。

表 変性型とそれ以外の比較

変性型		それ以外
42 例	N	121 例
男 14 : 女 28	男女比*	男 60 : 女 61
75.3±6.0 (65-85)	年齢	74.9±9.3
24.0±4.6 (10-30)	MMSE	24.5±4.8
7.7±5.4 (0-21)	RBMT-SPS**	14.0±6.3

(* $p<0.05$, ** $p<0.01$)

2 群の間には、男女比には差があったが、年齢と MMSE には有意差はなかった。RBMT-SPS は変性型が 7.7 ± 5.4 点、非変性型が 14.0 ± 6.3 点 ($p<0.01$) であり、RBMT-SPS は、変性型では非変性型と比較して、有意に低得点であった。

また、RBMT-SPS のカットオフ値を 13/12 とすると、変性型の 86.4%、非変性型の 66.9%を正しく分類することができた。

◇問題症例呈示

脳血管障害例が軽度認知機能障害を呈することは数多いが、その中には変性型痴呆が認知障害の主たる原因である可能性を有する症例も含まれている。これらは治療方針と予後において扱いが異なることから、見逃さないことが大切である。このような背景病変の検討に RBMT が有用であった症例を呈示する。

症例：71 歳女性。

2-3 年前から商店の帳簿を記載することが満足にできなくなってきた。もの忘れも次第に激しくなってきた。本人も家族も記憶障害の進行に気付いていたが、もの忘れについて医療機関を受診することはなかった。「もの盗られ妄想」などはなかった。ADL は自立していた。今回、左不全片麻痺を発症し、右視床の脳内出血と診断され、保存的治療を受けた。血腫は小さいもので意識障害は無く、片麻痺も徐々に軽快した。発症 2 週間後にリハビリテーション目的で当科転科。片麻痺は下肢優位に軽度残存し、記憶障害が認められた。経過により、この認知障害は改善は認められなかった。

MMSEは24/30(3語再生;2/3)と正常範囲であったが、RBMT-SPSは3/24と重度の低下を示した。

頭部MRIでは、今回の脳出血の病巣を右視床に認めるが、大脳萎縮は軽度であり、側脳室下角の拡大や弁蓋部の開大等の所見は認められなかった。脳血流シンチSPECT(IMP)では、両側前頭葉の中等度血流低下と両側後部帯状回と両側頭頂葉の軽度血流低下を認めた。本人と家族の同意のもとで施行された脳脊髄液検査では、髄液tauは356.2pg/ml(<300)と軽度上昇、髄液Aβ42が705.5pg/ml(>500)と正常範囲であった。

以上の検査結果より、明らかな記憶障害があるが、他の認知機能障害は比較的軽度で、画像上大脳萎縮は軽度、SPECTでは頭頂葉の血流低下はわずかしは見られないが、両側後部帯状回と両側前頭葉の血流低下の所見があり、髄液バイオマーカーではAβは正常範囲だがtauは軽度上昇していた。よって、嗜銀顆粒性痴呆あるいは神経原線維変化優位型痴呆よりなる高齢者タウオパチーの可能性を考えた。家族の希望でドネペジル内服治療開始したが、明らかな改善は認めていない。

本例の場合非優位半球視床内側核の影響がどの程度かは問題だが、後方視的研究から、特に神経原線維変化優位型痴呆においては、血管障害が痴呆発症の危険因子であることが示されており、本例においてはその可能性を考えている。神経原線維変化優位型痴呆であれば、記憶力低下の責任病巣は移行嗅内野であり、ドネペジルの効果は期待できない。

[考察]

RBMTは、WMS-Rと有意な相関を示したことから、記憶障害の評価法として妥当であることが確認された。

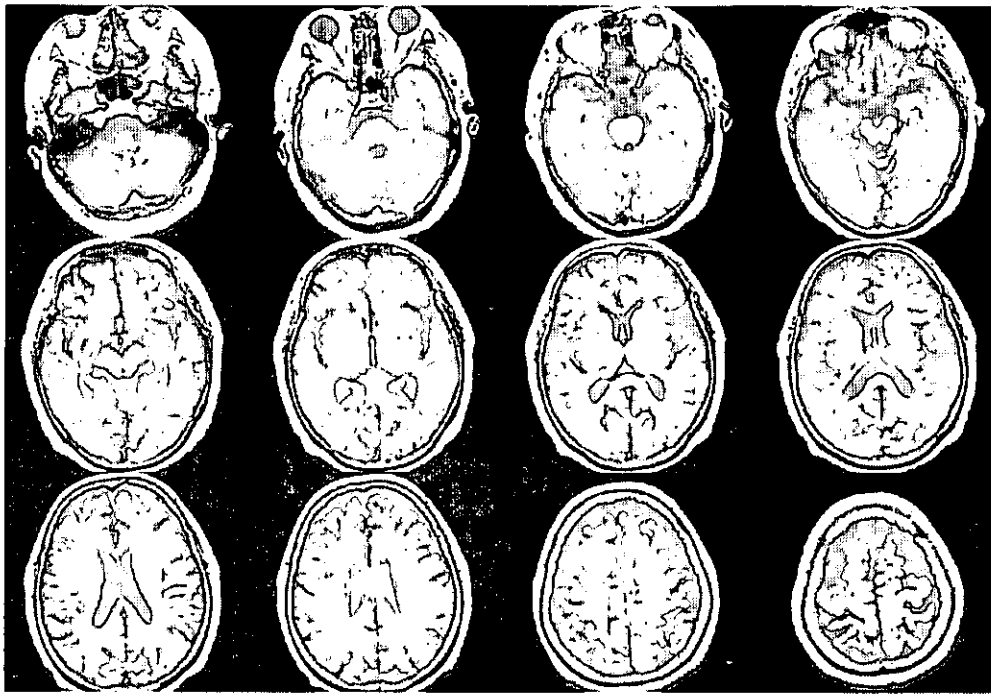
変性型認知機能障害においては、MMSE24以上かつRBMT-SPS16未満のMCI相当群のしめる割合が脳血管障害型より有意に多かった。変性型は、記憶障害が他の認知機能領域と比べて選択的に低下している。したがって、呈示した症例のように血管障害などでも、変性型痴呆を鑑別する目的で、MMSEとRBMTをスクリーニング検査として施行することは有意義だと思われた。

変性型では非変性型に比べてRBMT-SPSが有意に低く、RBMTは変性型認知機能障害の鑑別に有用と考えられるが、最良のカットオフ値を求めても、変性型の診断率は86.4%である。MMSEや他の知能検査、病歴、臨床症候、画像診断、髄液バイオマーカー等の情報も含めた診断が必要である。

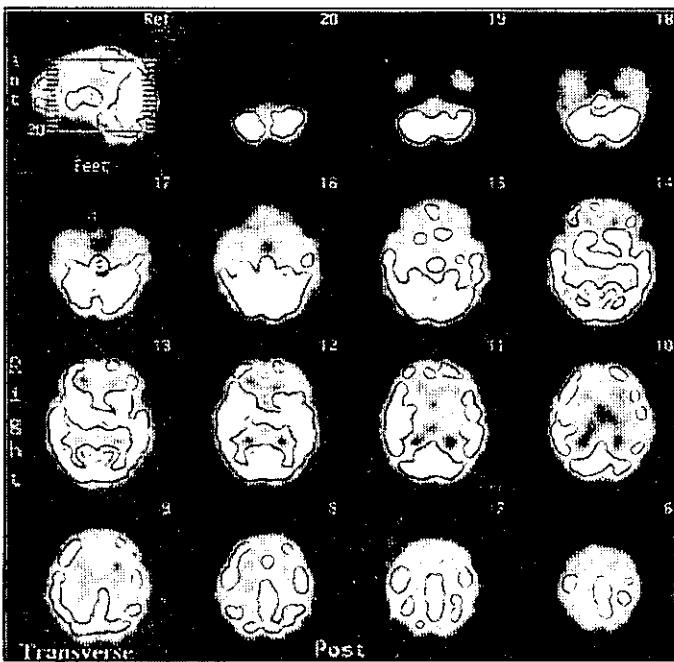
前述の症例のように、MMSEやWAIS-Rでの認知機能障害の評価では顕著な異常を示さない症例でも、記憶検査では重度の低下を呈するものがあり、病歴や他の検査結果と合わせて変性型痴呆と診断すべき症例が存在する。WMS-Rまで施行しなくても、RBMTを施行することで、記憶障害の存在は明らかとなり、診断治療のための重要な情報となる。より簡便に施行できる記憶検査であるRBMTは臨床診療場面において有用な記憶評価法である。

[文献]

1. Baddeley A. Measuring memory. Psychopharmacol Ser 1988;6:12-22.



頭部 MRI



脳血流シンチ SPECT (IMP)

RT.LAT LT.LAT RT.MED LT.MED



同上 3D-SSP 処理画像

経度認知障害 (MCI) — 東大附属病院精神科での経験

班 員：坂田 増弘 (東京大学・医学系大学院・精神医学教室)

〔研究要旨〕

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臨床経験の増加を図っている。さらに、画像診断においては放射線科の協力を得て、MCI 前方視的研究のクリティカルパスは大筋で確立されている。

当外来における、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 例であり、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、アルツハイマー型痴呆 (ATD) : 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 疑い症例のうち、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 ATD 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呈していた。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 ではむしろ悪化しており、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あり、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、これは痴呆の早期診断の観点からはジレンマとなる。この点において、SPECT 統計画像や髄液診断の有効性の検証がもっとも重要であると考えられた。現状において、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し、最初から抗痴呆薬の処方を希望するケースが少なくない。その背景には、現在抗痴呆薬の選択肢が塩酸ドネペジルしか無く、診断確定にこだわらず処方してしまう、痴呆医療あるいは精神科医療の実情があると思われる。適正な医療の実現のためには、老年期精神疾患の中での初期の痴呆の鑑別という視点も含めて、基盤となる痴呆性脳疾患の MCI 段階での診断精度の向上が重要課題である。

Mild Cognitive Impairment (MCI) Study in Psychogeriatric Clinic of The University of Tokyo Hospital

Masuhiko SAKATA M.D.

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

ABSTRACT

We started psychogeriatric clinic, one of the specialized outpatient services in our department, to enhance the experience of elderly cases with various mental disorders including MCI and other status to be distinguished from MCI. Standard protocol for prospective study of MCI is basically established with assistance of Department of Radiology, although method of assessment about the efficacy of donepezil hydrochloride needs further deliberation. In 2003 we experienced 27 new patients with complaint of forgetfulness, and 13 of them scored 24 or over 24 on MMSE. The first diagnoses of the 13 cases are suspect MCI (5 cases), Alzheimer type dementia (3 cases), senile depression (3 cases), delusional disorder (1 case) and

symptomatic hallucinosis (1 case). Suspect-MCI cases were examined with the Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) and 4 cases scored under 15 on SPS, all of which were confirmed to have memory disturbance on WMS-R and diagnosed as MCI. 3 of the 4 MCI cases showed brain hypoperfusion compatible with early AD, while 1 showed hypoperfusion presumably due to arteriostenosis on SPECT. One case with first diagnosis of senile depression was treated with anti-depressant to have improvement of depressive state, but his MMSE score worsened in 6 months to start medication for suspect dementia. In such case, cognitive function of patient tends to be unstable because of their depressive mood or anxiety, and early diagnosis of dementia supposedly enabled by statistical SPECT or analysis of cerebrospinal fluid (CSF) seems to have much significance. In the present state of things, patients with MCI and their family tend to show a resistance to CSF analysis and expect immediate start of medication for dementia without confirmed diagnosis. To ensure fair care and medication for psychiatric and cognitive problem of elderly patients, highly effective diagnostic method for dementia in the MCI stage among various psychogeriatric disorders should be established.

〔はじめに〕

東大附属病院精神科においては、2003 年度より週 1 回の老人専門外来を開設し、物忘れに限定せずに、老年期の精神科的問題をかかえる患者を科内外より広く受け入れることで、MCI 症例およびその鑑別対象となる神経精神疾患の臨床経験の増加を図っている。これは、適正かつ有効な痴呆医療のために、1) 老年期精神疾患のなかでの MCI および痴呆の臨床的診断の精度、2) 様々な痴呆性疾患に認められる随伴精神症状のケア、3) 介護者に対する精神的支持や指導といった諸点の向上を目指すとともに、東大病院において先に開設されている老年病科物忘れ外来との連携を円滑化するためである。

MCI 前方視研究のための体制づくりとしては、神経心理学的検査や検査入院のシステムについては科内の既存資産を利用、画像診断に関しては放射線科の協力を得て、MRI による海馬の Volumetric Scan や脳血流 SPECT の統計画像についても診断に利用できる体制となった。以上のように、科内外の協力により MCI 前方視研究を行う体制は整い、病院倫理委員会の指導のもと、クリティカルパスもほぼ確立されている。

〔目的〕

MCI 前方視研究の端緒として、精神科老人専門外来において、クリティカルパスによる症例スクリーニングを実際に運用することにより当外来における MCI 症例の実際を知り、プロトコールに反映させる。また、関係他科との連携を図り、当研究に資する診療システムを確立することを、今年度の目標とした。

〔対象と方法〕

MCI 診療システムの整備についてはすでに述べたとおり。

2003 年における精神科専門外来初診例を対象に、MCI 診断のクリティカルパスとして以下のスクリーニングを施行した。

- 1) 全例に Mini Mental State Examination (MMSE) を施行するとともに、患者本人及び付き添い者より病歴を聴取、精神症状と記憶障害の状況を確認し初期診断を行う。
- 2) 病歴上の主観的または客観的な記憶障害の存在と、MMSE で 24 点以上の得点を基準として MCI を暫定診断し、対象例には、画像検査として頭部 MRI、脳血流シンチグラフィ (SPECT)、神経心理学的検査として WAIS-R、WMS-R、リバーミード行動記憶検査 (RBMT) を施行する。

〔倫理面への配慮〕

当研究における診療行為は、当院倫理委員会での審査と指導のもと、十分なインフォームドコンセ

ント（文書による説明と同意）のもとに患者の人権やプライバシーの保護に最大の注意が払われている。

〔結果〕

2003年3月から2003年12月までの精神科老人専門外来初診例35例（男性16例、女性19例、年齢57-87才、平均76±6.7才）のうち、患者及び家族より物忘れの訴えがある初診例と痴呆疑いの紹介例の合計は27例であった。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、アルツハイマー型痴呆（ATD）：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5症例（表1参照）において、RBMTの標準プロフィールが15点以下の症例は4例であり、それらの症例は、WMS-Rの遅延再生で-1.5SD以下の成績であったが、症例1は約-1SDの成績であった。よって神経心理学的検査の結果から、症例1をのぞく4例をMCIと診断した。いずれの症例も、MRI上粗大な血管病変や白質病変は認めなかったが、脳の萎縮所見は様々な程度で認められた。SPECTでの血流低下所見は全例に認められたが、ATD最初期の所見として合致するものは3例であり、1例は血管性の要因が示唆された。

表1：MCI疑い5症例の表

症例	性別	年齢	MMSE	RBMT (SPS)	画像検査所見
1	M	63	29	18	MRI:中等度脳室拡大、SPECT:大脳皮質の広範かつ不均一な血流低下所見（非特異的）
2	F	69	28	14	MRI:頭頂葉脳溝軽度開大、SPECT:前頭葉・海馬領域に左側優位の血流低下（ATD初期？）
3	F	71	26	9	MRI:著明な脳室拡大、SPECT:頭頂側頭連合野・海馬領域、後部帯状回の血流低下（ATD初期？）
4	F	75	27	11	MRI:海馬領域の萎縮、SPECT:頭頂側頭連合野・海馬領域、後部帯状回の血流低下（ATD初期？）
5	M	83	25	9	MRI:軽度脳室拡大・脳溝開大、SPECT:右側の中大脳動脈・後大脳動脈還流域に血流低下（右内頸動脈狭窄の影響？）

また、初期診断で老年期うつ病と診断され、のちにアルツハイマー型痴呆の疑いとして治療開始に至った症例があり、今後のMCI研究において意義のある症例と思われるので以下に提示する。

症例：71才、男性

薬科大学卒業後、製薬会社に勤務し営業に従事。在職中に精神科的問題なく、性格的には積極的、活動的、几帳面。会社を定年退職後も毎日のラジオ体操、新聞記事のスクラップ、ゴルフ、料理教室などを楽しんでいた。

2年前（2001年）頃より徐々にラジオ体操にいかなくなり、1年前（2002年）より料理教室もやめ、閉居がちとなる。物忘れを自覚し、新聞も「整理する」といいながら机の周りに放置され増えていく一方の状態となり、

2003年1月、東大附属病院老年病科受診。長谷川式痴呆スケール21/30点だが、2/17のSPECT（図1）で痴呆を示唆する血流低下所見を認めず、老年期うつ病の疑いで精神科を紹介された。

2003年3/5当科初診時、MMSE 28/30、意欲低下、抑うつ気分、食欲低下、体重減少、不眠などの症状を認め、抗うつ薬による薬物療法開始。

2003年5月、頭部MRI（図2）施行し、軽度（年齢相応）の脳萎縮のみの判定。妻からは、口数が

増えて表情も明るくなったとの陳述あり。

2003年7月、気分的には安定しているが物忘れは進行しており、大切なことをメモしてもメモした事実を忘れてしまうという訴えあり。しかし WAIS-R では数唱を含めすべての下位項目で平均以上であった。

2003年8月、MMSE 再検したところ 25/30 と悪化、とくに遅延再生の低下あり、また身の回りのものをしまった場所を忘れ、家族のせいにするなどの症状出現したため、アルツハイマー型痴呆初期として、塩酸ドネペジル投与開始。その後明らかな臨床症状の悪化は認めなかったが、10月より外来受診せず、経過不明となっている。

図 1

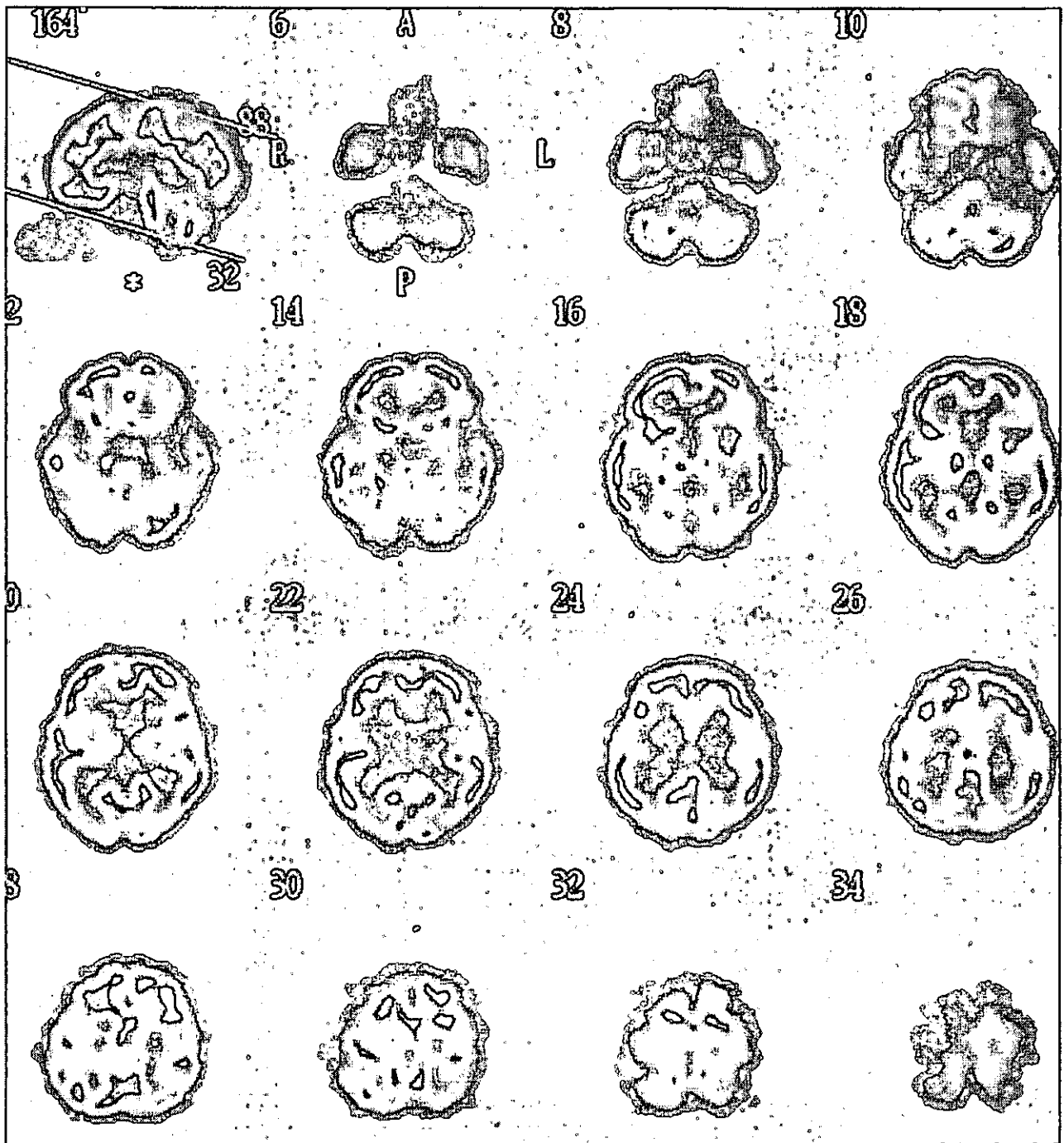
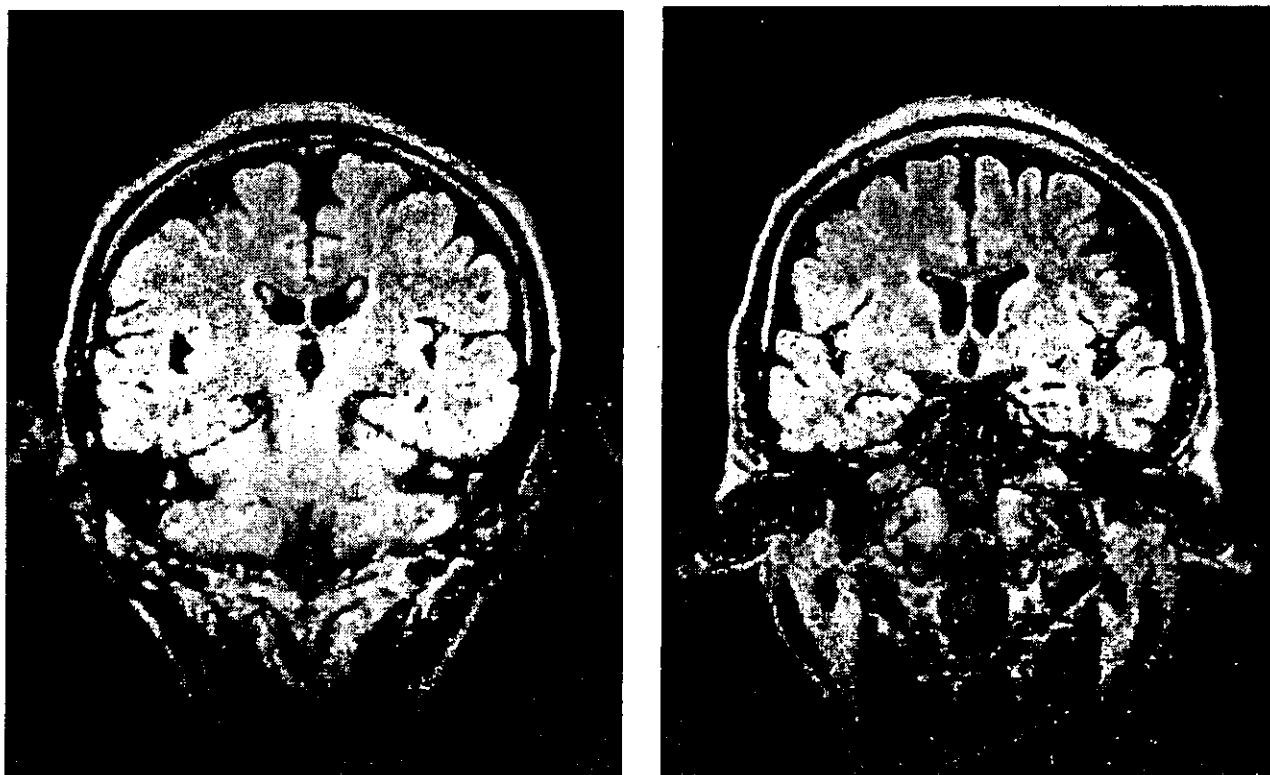


図 2



〔考察〕

まず、精神科老人専門外来の初診例全体として、症例の構成上、神経内科的疾患は少なく、記憶障害を有する例では、初診時ですでに明らかな痴呆と診断される症例が多かった。その様な中で、今年度の実績としての当施設における MCI 症例数はやや物足りないと言わざるを得ない。これは、診療・研究体制の整備と同時進行であったという事情もあるが、患者及びその家族の精神科受診に対する抵抗感というものが、さらに大きな要因ではないかと推察される。その抵抗感ゆえに、記憶障害のみ(MCI レベル)で精神科受診を決心する例は少なく、精神科を受診するに至る時点で、患者は他になんらかの問題となる精神症状や行動異常(妄想、徘徊、興奮、昼夜逆転、せん妄など)を呈している場合が多いと考えられる。

臨床症状をもとにした痴呆の診断においては、対象患者の社会生活が認知機能低下により傷害されているかどうかの判断が必要になる。よって MCI の診断においては、基本的な日常生活能力(ADL)のみならず、社会生活の能力がある程度保持されていることが必要となるが、高齢者においてはそれぞれの患者の元来の能力と置かれた環境の多様性から、その判断は必ずしも容易ではない。今回 MCI と診断された 4 例についても、みな単独で外来に通院していることから、ある程度の道具的 ADL (IADL) が保たれているのは確実であるが、詳細に病歴を聴取すると、先物取引を持ちかけられて数百万円の損害を出したり(症例 3)、引越しの荷物の整理ができずに何ヶ月も放置してある(症例 4)、病院の予約日を一週間まちがえて来てしまう(症例 5)など、どこまで認知機能の低下が関与しているのか判断が難しいエピソードを有している。

スクリーニング検査としての MMSE は有用ではあるが、得点が 24 点以上でも、明らかに記憶障害の関与する物盗られ妄想や嫉妬妄想の存在から痴呆と診断すべき症例もあり、患者や家族から得られる物忘れの実情とやや解離している印象があったことから、MCI の診断には不十分であると思われる。それに比較すると、RBMT は、実生活における物忘れの実態と相応している印象があり、WMS-R の成績との合致性もよいため、その簡便性などからも有用であると考えられた。他に Clinical Dementia Rating (CDR) の評価は基本としても、前述の理由で、なんらかの方法で個々の症例の IADL

を可能な限り評価しておくことが、MCI の診断や予後の研究の上で有用であろうと思われる。

画像検査については、まず MCI レベルでも、CT や MRI 上で形態的に指摘されうる脳萎縮所見が存在する症例 (図 3, 4) があることには注目すべきである。ATD におけるアミロイド沈着などの病理的变化は臨床的発症に何年も先立つとされることから、MCI として認知される以前から、その基盤となる形態的变化が進んでいる可能性は十分にあり、またそのような報告もある¹⁾。1回の形態的画像検査における脳萎縮所見がかならずしも臨床的な認知機能低下と合致するとは言えないが、ATD の MCI レベルにおける早期診断の重要性が強調される。SPECT 所見については、3例の MCI 症例で ATD への進行を予期させる所見 (図 5) がえられ、1例では血管性の血流低下 (図 6) が示唆された。しかし症例 3 では、SPECT 検査後の PET 検査の所見では有意な代謝低下所見が得られておらず、矛盾する結果となった。今後は画像統計解析を用いた SPECT による早期診断の有用性に期待が持たれる。

図 3 : 症例 3 (MRI)

海馬領域 (矢印) の萎縮

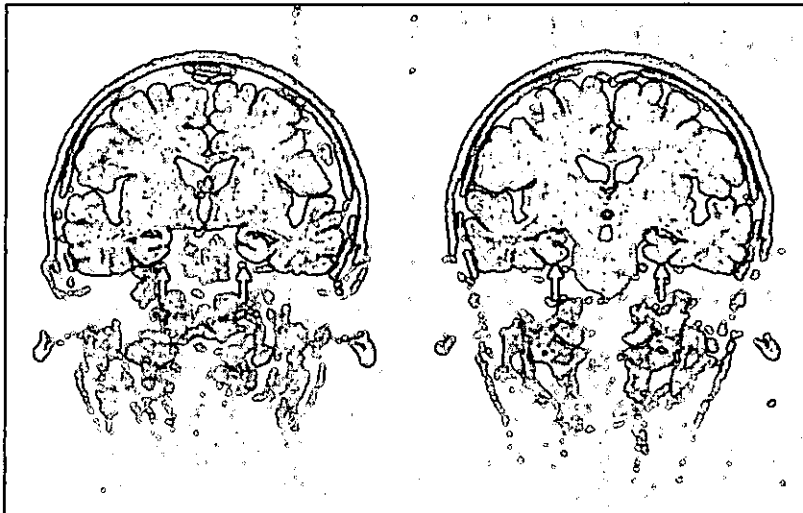


図 4 : 症例 4 (CT)

著明な脳室拡大

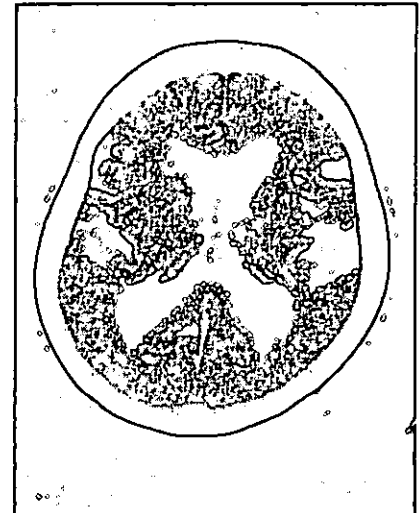


図 5 : 症例 3 (SPECT)

頭頂側頭葉 (矢印) や海馬領域の血流低下

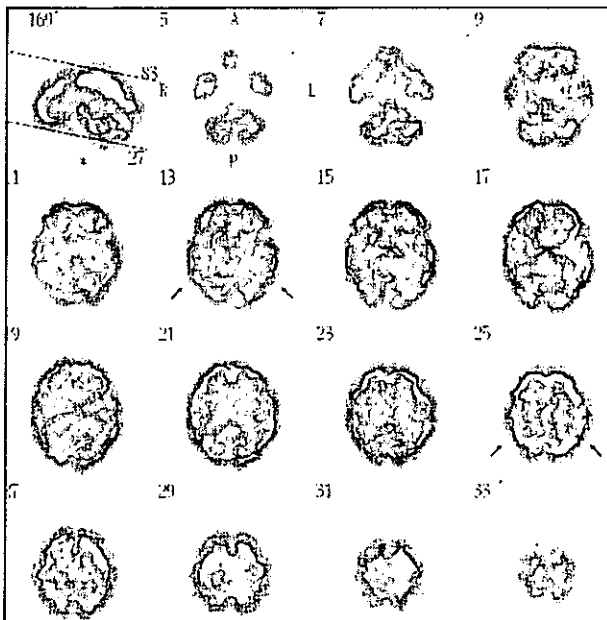


図 6 : 症例 5 (SPECT)

右半球、特に頭頂・側頭・後頭葉の血流低下

