

日本医科大学附属病院における「物忘れ外来」

研究協力者：山崎峰雄、坂本静樹、大鳥達雄、片山泰朗（日本医大・第2内科）

〔要旨〕

日本医科大学付属病院物忘れ外来で行われている診療の概要を紹介し、今後の研究方向を概説した。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ー (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 β を測定、apoE phenotyping を併せて行う。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リバーミード行動メモリーテストを行うこととし、記憶障害を早期に診断するスクリーニング検査として有用性の検証を行う。後方視的研究としては、従来から行ってい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。

Memory Clinic in Nippon Medical School

Division of Neurology, Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Mineo YAMAZAKI, Shizuki SAKAMOTO, Tatsuo OHTORI, Yasuo KATAYAMA

ABSTRACT

To diagnose mild cognitive impairment (MCI) earlier and adequately, we used the MCI critical path that this research group advocated in the memory clinic of the Nippon Medical School attached hospital. We picked out the cases having a potential for MCI and checked their memory using Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) and the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT). Then we verified the usefulness of RBMT as the screening test for MCI.

〔はじめに〕

当院物忘れ外来は神経内科外来において、3名の日本神経学会専門医が担当して行われている。現在本外来通院中ののべ患者数は約110名で、新規患者数の約7割前後が診断後に本外来に継続して通院し、患者数は年々増加している。

〔概要〕

本外来では、初診時にまず介護者および本人からの詳細な病歴聴取と神経学的検査を行い、さらに血液・尿検査（一般検査項目に加えて、ビタミンB₁、B₁₂、葉酸、アンモニア、梅毒血清反応、甲状腺機能などをチェック）および記憶障害の一次スクリーニング検査としてMini Mental State Examination (MMSE) と改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) を実施する。MMSE、HDS-R で記憶障害が確認された場合は、2次スクリーニング検査として、頭部MRIおよびMRA（定量的評価は未実施）、脳波、定量化脳血流シンチグラフィ（SPECT:3D-SSP）検査、さらに記憶障害中心のMCIを念頭においた場合（MMSE24点以上）はウェクスラーメモリースケール（WMS-R）を、アルツハイマー病なども考慮される場合は、WMS-Rに代えてWAIS-R成人知能検査（WAIS-R）、ベントン視覚記銘力検査、コース立方体検査およびアルツハイマー病評価尺度のうち認知機能障害を評価する認知下位尺度（ADAS-cog）を実施している。なお、本研究事業へ参加した平成15年11月以後はMCIを念頭に置いた場合はWMS-Rに加えて日本版リバーミード行動記憶検査（RBMT）を併せて実施するようにしている（非常勤の臨床心理士2名で評価）。

従来、中等度以上の変性性痴呆疾患および正常圧水頭症が疑われた症例では入院で精査を行ない、髄液検査を実施していたが、MCI例では髄液検査は実施されてこなかった。しかし、本研究事業に参加するにあたり、平成15年11月から附属病院倫理委員会から承認を受け、同意が得られる場合には髄液バイオマーカーとして、タウ、リン酸化タウ、アミロイドベータ蛋白を検索する体制を整えた。倫理委員会の審議で問題となったのは、従来MCI相当例について行っていなかった髄液検査の侵襲性についてであったが、この点も必要性・有用性についての説明で承認された。実際、本研究事業のクリティカルパスを走らせることになっても、従来からこのクリティカルパスに近い形で診断を行ってきたことから大きな支障は生じていない。

平成15年本外来で診察をした110例中、必要な検査が実施され、診断に至った症例の内訳は、アルツハイマー病36例、MCI26例、血管性痴呆・脳梗塞後遺症12例、他の変性性痴呆6例、老年期うつ病1例であり、また、検索したものの明らかな異常所見を認めず、年齢相応と判断された症例も9例に至っている。この年齢相応と診断した症例の中には、家族性アルツハイマー病の家系出身で、遺伝性を心配して来院した症例があり、受診時点では諸検査に全く異常を認めないものの、本人に希望を入れ、年1回のフォローアップを行うこととした。病院全体で物忘れ症状がある症例に対して、専門外来に受診するように勧める動きもあり、受診希望者は徐々に増加すると共に、中には「物忘れ恐怖症」とも表現すべき症例が、脳ドック的な

検査を期待して受診される場合がでてきたのも本院のもの忘れ外来の特徴と考える。

また、これらの統計はあくまで「物忘れ外来」を受診された症例を対象としたものであるため、局所症状を呈する脳梗塞後遺症やパーキンソニズムなどが前景に立つ疾患群の割合は小さいものとなっている。神経内科外来受診者全体を対象とした場合、当科では脳梗塞後遺症患者が多いため、当然血管性痴呆または vascular MCI の割合が高くなると考えられる。動脈硬化の危険因子の増加が痴呆のリスクを増大させるという報告もあり、今後はこの vascular MCI に対して、どのように対策をとっていかもきわめて重要な問題である。

当科では上記のように脳梗塞患者数が多いこともあり、通常の神経内科外来に通院し、記憶力などに不安感をもつこれらの患者に対しても積極的にクリティカルパスの検査を施行することで、vascular MCI についてもさらに prospective にデータを蓄積したいと考えている。

本外来で経過をみていた患者で、症状が進行し自宅での介護が困難となった場合は可能な限り初石病院での入院加療を勧め、最終的には初石病院での病理学的検索を行い、診断を確定するシステムを採用している。剖検は物忘れ外来開設より古く 1990 年から行われており、年間 15 例前後の解剖が行われている。1996 年からは一部の症例、1999 年からは原則的に全例半脳を凍結保存するシステムを確立して、現在に至っている。今後は従来からフォローしている MCI 相当例の再評価と新規例を上記のシステムで評価する方針である。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

[研究成果の一覧]

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 τ -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. Arima K, Yanagawa S, Ito N, Ikeda S: Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL(Maeda syndrome): *Neuropathology* 2003; 23: 327–334
7. Uchihara T, Nakamura A, Nakayama H, Arima K, Ishizuka N, Mori H, Mizushima S: Triple immunofluorolabeling with two rabbit polyclonal antibodies and a mouse monoclonal antibody allowing three-dimensional analysis of cotton wool plaques in Alzheimer disease: *J Histochem Cytochem* 2003; 51: 1201–1206
8. Santa Y, Uyama E, Chui DH, Arima K, Kotorii S, Takahashi K, Tabira T: Genetic, clinical and pathological studies of CADASIL in Japan: a partial contribution of Notch3 mutations and implications of smooth muscle cell degeneration for the pathogenesis: *J Neurol Sci* 2003; 212: 79–84
9. Maeda Y, Oguni H, Saitou Y, Moutoh A, Imai K, Osawa M, Fukuyama Y, Hori T, Yamane F, Kubo O, Ishii K, Ishiwata K: Rasmussen's Syndrome: Multifocal spread of inflammation suggested from the MRI and PET findings: *Epilepsia* 2003; 44: 1118–1121
10. Wittenberg GF, Chen R, Ishii K, Bushara KO, Eckloff S, Croarkin E, Taub E, Gerber LH, Hallett M, Cohen LG: Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation: *Neurorehabil Neural Repair* 2003; 17: 48–57
11. Mizoguchi S, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Kawasaki T, Ishii K, Senda M: Detection of visual activation of lateral geniculate nucleus by positron emission tomography: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 8–12
12. Kawamura K, Kimura Y, Tsukada H, Kobayashi T, Nishiyama S, Kakiuchi T, Ohba H, Harada N, Matsuno K, Ishii K and Ishiwata K: An increase of sigma1 receptors in the aged monkey brain: *Neurobiol Aging* 2003; 24: 745–752
13. Ishiwata K, Kawamura K, Kimura Y, Oda K and Ishii K: Potential of an adenosine A_{2A} receptor antagonist [¹¹C]TMSX for myocardial imaging by positron emission tomography: a first human study: *Ann Nucl Med* 2003; 17: 457–462
14. Suzuki Y, Kiyosawa M, Ohno N, Michizuki M, Inaba A, Mizusawa H, Ishii K and Senda M: Glucose hypometabolism in medial frontal cortex of patients with apraxia of lid opening: *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 529–534
15. Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Sasaki T, Mori Y and Ishiwata K: Imaging of adenosine A₁ receptors in the human brain by positron emission tomography with [¹¹C]MPDX: *Ann Nucl Med* 2003; 17: 511–515
16. Mizoguchi, S, Suzuki, Y, Kiyosawa, M, Mochizuki, M, Ishii, K: Neuroimaging analysis of a case with left homonymous hemianopia and left hemispatial neglect: *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 59–63

17. Ishiwata K, Wang WF, Kimura Y, Kawamura K, Ishii K: Preclinical studies on [¹¹C]TMSX for mapping adenosine A_{2A} receptors by positron emission tomography: *Ann Nucl Med* 2003; 17: 205-211
18. Mishina M, Senda M, Kiyosawa M, Ishiwata K, De Volder AG, Nakano H, Toyama H, Oda K, Kimura Y, Ishii K, Sasaki T, Ohyama M, Komaba Y, Kobayashi S, Kitamura S, Katayama Y: Increased regional cerebral blood flow but normal distribution of GABA_A receptor in the visual cortex of subjects with early-onset blindness: *Neuroimage* 2003; 19: 125-131
19. Shintani S, Tsuruoka S, Shiigai T and Ishii K: PET study bilateral internal carotid artery occlusion: *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 442-447
20. 中里良彦, 山元敏正, 田村直俊, 島津邦夫, 石井賢二: Choreo-athetosis を呈した原発性 Sjögren 症候群の 1 例: *臨床神経学* 2003; 42: 946-948
21. 四茂野はるみ, 栗崎博司, 村山繁雄, 蛇沢晶, 宮島裕明, 高橋良知: セルプラスミン遺伝子変異をヘテロでもなった多系統萎縮症の 1 剖検例: *臨床神経学* 2003; 43: 398-40
22. 板東充明, 林秀明, 栗崎博司, 井上里美, 小林道子, 清水輝夫: 肢節運動失行と感覚障害の関係に関する検討: 第 44 回日本神経学会総会 2003;
23. 尾野精一, 高橋桂一, 陣内研二, 福岡佳宏, 荻田典生, 栗崎博司, 三竹重久, 稲垣俊明, 清水夏絵, 長尾孝一: 筋緊張型ジストロフィーにおける延髄弓状核の神経病理学的研究: 第 44 回日本神経病理学会総会学術研究会 2003;
24. 板東充明, 針生由美子, 林秀明, 宮入八重子, 栗崎博司, 井上里美, 新藤直子: Broca 領の保たれた Broca 失語の 3 例: 第 27 回日本神経心理学会総会 2003;
25. 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
26. 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
27. Furuya K, Kawahara N, Morita A, Momose T, Aoki S, Kirino T: Focal hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a patient with moyamoya disease, Case report: *Journal of Neurosurgery* 2004; 100: 128-32
28. Abe O, Nakane M, Aoki S, Hayashi N, Masumoto T, Kunimatsu A, Mori H, Tamura A, Ohtomo K: MR imaging of postischemic neuronal death in the substantia nigra and thalamus following middle cerebral artery occlusion in rats: *NMR in Biomedicine* 2003; 16(3): 152-9
29. Kunimatsu A, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Okubo T, Masumoto T, Mori H, Yoshikawa T, Yamada H, Ohtomo K: Neuro-Behcet's disease: analysis of apparent diffusion coefficients: *Neuroradiology* 2003; 45(8): 524-7
30. Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K: Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract: *Neuroradiology* 2003; 45(8): 532-5
31. Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, Ohtani T, Yamada H, Abe O, Kuroki N, Fukuda R, Tochigi M, Furukawa S, Sadamatsu M, Sasaki T, Aoki S, Ohtomo K, Asukai N, Kato N: Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100(15): 9039-43
32. Abe O, Aoki S, Shirouzu I, Kunimatsu A, Hayashi N, Masumoto T, Mori H, Yamada H, Watanabe M, Masutani Y, Ohtomo K: MR imaging of ischemic penumbra: *European Journal of Radiology* 2003; 46(1): 67-78
33. Masutani Y, Aoki S, Abe O, Hayashi N, Ohtomo K: MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization: *European Journal of Radiology* 2003; 46(1): 53-66

34. Hayashi N, Masumoto T, Okubo T, Abe O, Kaji N, Tokioka K, Aoki S, Ohtomo K: Hemangiomas in the face and extremities: MR-guided sclerotherapy—optimization with monitoring of signal intensity changes in vivo: *Radiology* 2003; 226(2): 567-72
35. Otake, R, Hiroyoshi Y, Nishino H, Brown RD: Long-term prognosis of primary intracerebral hemorrhage: a population-based study in a Japanese community: *Neurology*: 2003; 60(Suppl): A53
36. 山崎久美子・山崎幸子:高齢者心理の性差. *Geriatric Medicine* 2003; 41: 823-826
37. 山崎久美子・小池 敦:日本版レーヴン色彩マトリックス検査 2003; 61: 226-229

20030194

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の一覧」をご参照ください。