

表1. (記憶障害型: Amnestic)
軽度認知障害 (MCI)

1. 記憶障害の自覚的・他覚的訴えがある
2. 標準的記憶検査で年齢平均より1.5SD以上の低下がある
3. 痴呆はない
4. 日常生活は障害されていない
5. CDR 0.5である

Multi-Domain MCI:記憶以外の複数の領域で機能低下を示す

Single Domain MCI:記憶以外のひとつの領域で機能低下を示す

表2. MCIの現時点における問題

- MCIとは、正常群と痴呆群の中間に属し、痴呆群へ一定の比率で進行する点で、正常群とは区別すべき集団という概念
- 生理的老化という範疇ではなく、病的老化予備群として、医療の対象になるという概念を提出、記憶のドメインに限定することで、操作的抽出を容易にし、中枢性抗コリンエステラーゼ剤の出現とマッチし、脚光を浴びた
- MCIは全て進行性でなく、可逆性である
- 生物学的背景への配慮を欠く点が問題

表3. 東京都高齢者ブレインバンク

東京都老人総合研究所・老人医療センターが共同で構築中の、都市型在宅高齢者の脳研究資源

1. 高齢者臨床神経病理データベース
連続剖検例 (1972-): 7,695例 (6,650脳)
臨床・画像・病理所見
都市型老化の基礎データ
2. 高齢者DNAリソース
DNA保存例 (1995.1-): 1,799例 (1,468脳)
老年病ゲノム研究の基礎資源
3. 高齢者ブレインバンク (狭義)
半脳凍結保存例 (2001.7-): (376例) -
あらゆるヒト脳研究の基礎資源

2004.12.6現在

表4. 神経病理学的検索法

1. H.E., K.B.を通常
2. 代表的部位を改良メセナミン銀、Gallyas-Braak、Congo赤、Elastica-Masson
3. 免疫組織化学
抗リン酸化タウ
アミロイドβ蛋白、
リン酸化・非リン酸化αシヌクレイン、
ユビキチン
老化構造物を半定量
構造蛋白: GFAP, NF, MBP
4. アポE 遺伝子多型
PCR
ApoE4特異抗体免疫組織化学

表5. 脳血管障害病理データベース

臨床情報

- 脳卒中発作の有無 0, 1, 2, 3
- 放射線画像 CT, MRI
SPECT, PET

大脳白質病変は、画像所見を重視、病理対応を図る
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

臨床症状に寄与、あるいは二次変性を伴えば大文字、死戦期のものは括弧内

表6. 神経病理データベース

A/S CDR PMI NFT SP Grain AA Lewy t-astro ubq CVD apoE NPD
88M 0.5 2:39 3 1 0.5 1 0 2 1 0 33 NFTC

- A/S: 年齢、性
- CDR: clinical dementia rating 0-3
- PMI: 死後時間
- NFT: 神経原線維変化、Braakステージ 0-6
- SP: 老人斑、Braakステージ 0-3
- Grain: 嗜銀顆粒、我々のステージ 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 0-5
- t-astro: タウ免疫染色陽性アストロサイト 0-3
- ubq: 抗ユビキチン抗体陽性顆粒 0-3
- apoE: 遺伝子多型
- NPD: 神経病理学的所見

表7. MCI該当症例の抽出法

- 二人の神経内科専門医が独立して病歴よりMCI該当例を抽出、不一致の場合、協議の上決定
- 病歴上年齢相応の物忘れあるいは認知障害の記載
- 明らかな痴呆の記載がないか、医療従事者間で意見が不一致
- 上記事項に基づく治療上の問題の既往あり
- 判断に困る場合、主治医あるいは介護者にインタビュー
- 前医がある場合、ご遺族の承諾の上病歴を取り寄せ検討
- 死に至る病態による意識障害、及びせん妄を除外

表9. 二次スクリーニング

- リバーミード行動記憶検査(RBMT)
- MRI(海馬の評価)
- 脳血流シンチグラフィ(SPECT)統計画像

表11. MRI

- 容量計測スキヤン
撮像法としては、皮髄コントラストの高いT1強調系の高速3D撮像法
GEでは SPGR, Siemensでは、MPRage (= turbo FLASH)
- 海馬の長軸に垂直な面で冠状断を再構成
- 自動計測ソフトウェアの開発、PET、SPECTの萎縮補正に用いるため、データを保存
- 施行不能の時は海馬長軸に垂直の冠状断T1WIを撮像(斜台に平行でおおむねOK)

表8. 一次スクリーニング

- 付き添い者より、記憶障害の存在を確認
- Mini Mental State Examination (MMSE)で痴呆とのcut offは23/24
- CTで粗大病変の存在を否定

表10. RBMTの展望記憶課題

- ハンカチを診察の最初に借り、机の引き出しに隠し、診察終了時に返してくれと言うよう指示する(持ち物課題)
- アラームを用意し、それがなったら次回の診察はいつか聞いてもらう(約束課題)
- 歩く道順を示し、封筒を経路の途中の椅子に置くよう指示、即時再生、遅延再生時に、ちゃんと置けるかを見る(道順遅延再生課題)

表12. SPECT

- IMP (SPSS)
- ECD (eZis)
- HM-PAO (eZis)
- 上記統計画像のいずれかを行う

表13. 臨床検査

- 髄液バイオマーカー
 タウ
 リン酸化タウ
 アミロイドベータ蛋白
 (老人医療センターはHVA、5HIAAも)
- ApoE 遺伝子多型

参加施設内で測定可能システムを構築するか、検査会社に依頼すれば測定できるシステムを構築する

表14. PET (オプション)

1. 16F deoxy glucose (FDG)
 変性型MCIが疑われる時、積極的に撮像する
2. パーキンソン症状を伴う場合
 (厳密にはMCIに入らない)
 Dopamin合成能
 CFT: 2-b-carbomethoxy-3-b-(4-fluorophenyl) tropen
 Dopamin結合能
 raclopride

表15. 治療・経過観察

変性型MCI

- アルツハイマー病初期の可能性が否定できないことより、コリンエステラーゼ阻害剤による治療を行い、治療前後でRBMTとMMSEで効果判定、適宜形態・機能画像でフォロー
 - 高齢者タウオパチーの症例には、リハビリテーション的介入を試みる
 - DLB型MCIは全身管理に注意する
- 血管障害型MCI
- 危険因子管理を行う

表16. AD型MCI群 (AC)

神経原線維変化	老人斑		計
	B	C	
III	10 (1=+DLBT)	17 (3=+AGD 1=+DLBN+AGD)	27
IV	0	3 (1=+DLBN)	3
V		1 (1=+DLBT)	1
計	10	21	31

表17. 嗜銀顆粒型MCI群 (AGD)

嗜銀顆粒ステージ	老人斑				計
	0	A	B	C	
II	3 (1=+NFTD)	0	0	0	3
III	8 (2=+NFTD)			0 (3=+AC 1=+AC+DLBN)	8
計	11				11

表18. DLB型MCI群
(DLBT: 移行型、N: 新皮質型)

レヴィイスコア	老人斑				計
	0	A	B	C	
新皮質型			2	0 (2=+AC 1=+AC+AGD)	
移行型	1	3	2 (1=+AC)	1	7
脳幹型				1	1
計	1	3	4	2	10

表19. NFTD型MCI群 (NFTD)

神経原線維変化	老人斑		計
	0	A	
III	4 (2=+AGD)	2	6
IV	1 (1=+AGD)	2	3
計	5	4	9

表20. 脳血管障害型MCI群

無症候性	
Binswanger型	1例
多発性脳梗塞型	20例
ラクナ型	11
塞栓型	9
戦略拠点破壊型	6例
ラクナ形	3
塞栓型	3
計	27例(12.3%)

表21. 現時点までの知見 – 後方視的研究

- 軽度認知障害は、アルツハイマー病群だけでなく、種々の疾患群を含む
- レヴィー小体型痴呆の場合、運動機能障害、末梢自律神経障害の両者で、生命予後への配慮が必要
- 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)は、経過が長い点と、遂行機能が比較的保たれる点が重要
- 脳血管障害型は、内頸動脈閉塞の有無に注意

表22. 現時点までの知見 – 前方視的研究

- リバーミード行動記憶検査(RBMT)は、WMSRの遅延再生記憶と相関が高く、特にその中の展望記憶の項目の識別性が高い。MMSEに展望記憶課題を加えることで、日常臨床外来で、amnesic MCIを簡易に診断できる可能性がある
- 髄液バイオマーカーを加えることで、MCIの鑑別に必要な情報を得ることができ、早期診断にはリン酸タウが最も有用である
- FDG-PETを経時的に撮像することで、より正確な診断を得ることができる
- 現在前方視的の追求患者は全施設で約200名

表23. 進行中課題

- RBMTについて、WMSRとの比較で有用性を確認したが、東京都老人研究所ポジットロン研究施設正常ボラインティアを高齢者コントロールとして、正常データをさらに蓄積する
- 髄液バイオマーカーについて、DLBの鑑別に、HVA、SHIAAと、MIBG心筋シンチの有用性を検討する
- MCIの縦断的前向き追跡に関して、NHO Tissue Resource Networkと同じ構造のsecure serverを用いることで、参加施設で症例の共有を図る

表24. 今後の予定課題

- MRIに関して、voxel based morphometryで、嗅内野皮質容積の統計解析・経時変化に関し、自動計測ソフトの開発・導入を行う
- MRIテンソル画像で、白質病変の検討を行う。
- 本研究班クリティカルパス希望者に対応するため、共同研究施設を全国に展開し、髄液検査が検査会社に依頼すれば可能である体制を維持する



図1. 東京都高齢者ブレインバンクリソースセンター、7695例の標本・ブロックを保存

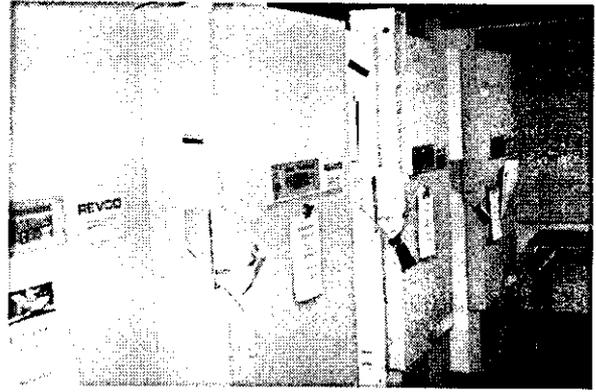
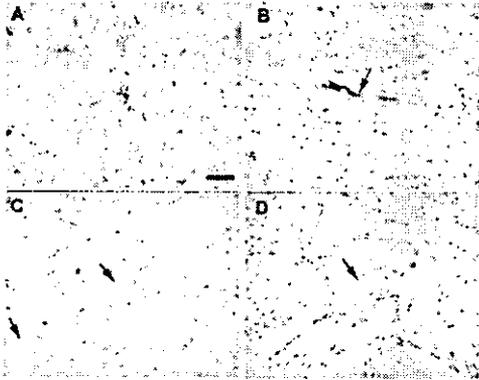


図2. 超低温冷凍資源庫、本年度予算で整備中

図3. パラフィン切片上での ApoE4の検出



apoE4特異抗体免疫染色。A, B: e4のホモ。C: ヘテロ。D: 陰性例
Saito Y et al, Neuroreport, 2004

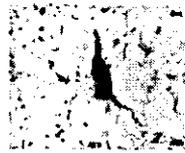
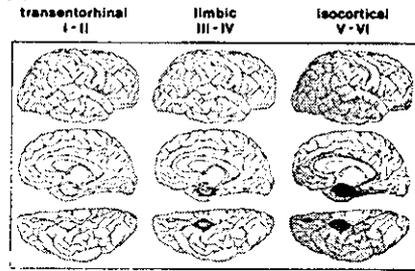


図4. 神経原線維変化のステージ = Braak分類



Neurofibrillary changes



図5. 老人斑のステージ = Braak分類

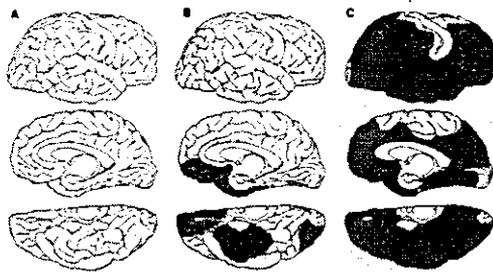
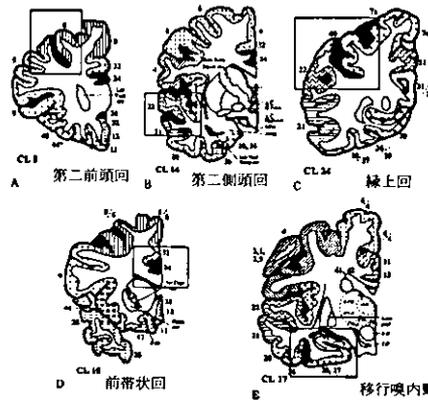


図6. Lewy小体スコア

(文献4より引用、改変)



Consensus
Guideline
レヴィー小体の数を数える
0: 0点
1-5: 1点
6以上: 2点
5箇所合計
0-2: 脳幹型
3-6: 移行型
(DLBT)
7-10: 新皮質型
(DLBN)
マイネルト基底核は除外

図7. レヴィー小体病変のステージ
=我々の分類

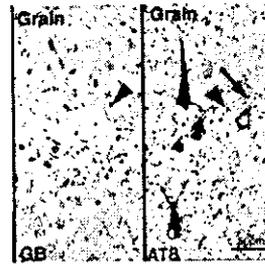
抗リン酸化アルファシヌクレイン抗体免疫染色とH.E.染色で評価



臨床病理分類	レヴィー小体スコア	痴呆
0 陰性		N/A
0.5 ニューロビルに陽性	B: brain stem (A: amygdala)	N/A
1. 細胞内に陽性	B: brain stem (A: amygdala)	N/A
2. Lewy小体関連神経変性+ Parkinson症状記載なし 痴呆記載なし	B: brain stem T: transitional N: neocortical	N/A
3. Parkinson病 痴呆記載なし	B: brain stem T: transitional	-
4. DLB/PDDT	T: transitional	+
5. DLB/PDDN	N: neocortical	+

Saito Y et al: J Neuropath Exp Neurol (2004)

図8. 嗜銀顆粒のステージング
=我々の分類



Saito Y et al:
J Neuropath Exp Neurol (2004)

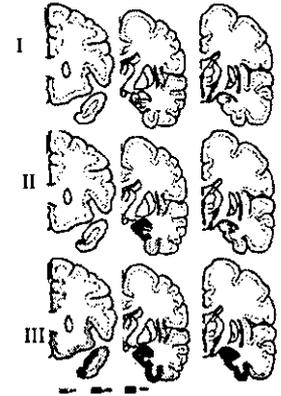
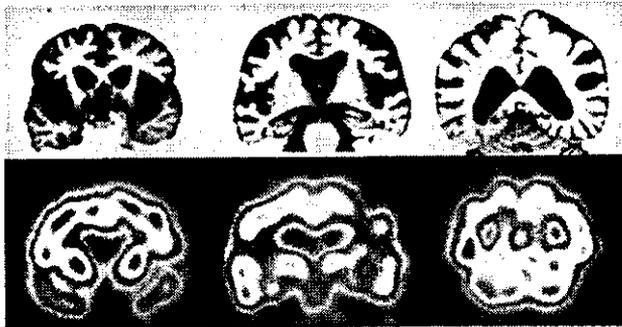


図9. MRI (上段)とSPECT (^{99m}Tc-HMPAO) (下段)



臨床診断: 非定型アルツハイマー病初期

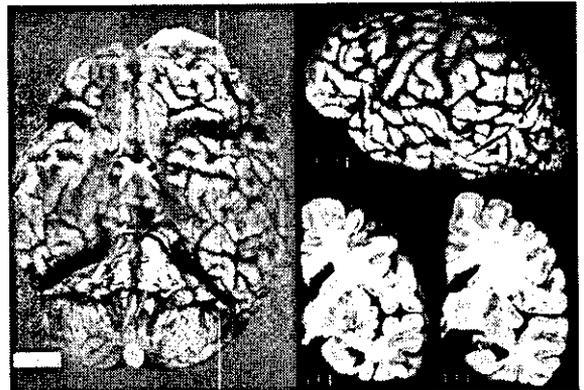
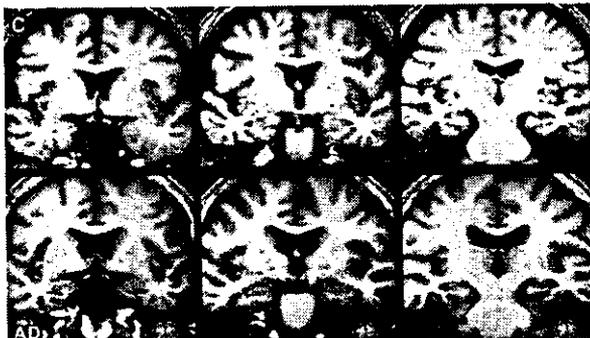


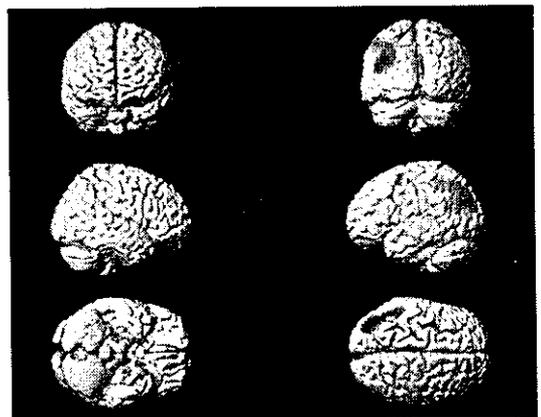
図10. 肉眼所見。脳重990g。側頭葉内側面の萎縮を認める。

図11. AD-converter 容量測定MRI



上段: 82歳コントロール; 下段: 72歳MCI: AD converter

図12. MCI-AD converter: FDG-PET SPM画像 (p<0.01)



II. 分担研究報告書

武蔵病院もの忘れ外来のMCI患者の継続的観察

村山班班員： 有馬 邦正（国立精神・神経センター武蔵病院 臨床検査部）
村山班研究協力者： 児玉 千稲（国立精神・神経センター武蔵病院 臨床検査部）
村山班研究協力者： 大西 隆（国立精神・神経センター武蔵病院 放射線診療部）
村山班班員： 松田 博史（埼玉医大 国際医療センター 核医学）

【研究要旨】

amnesic mild cognitive impairment (amnesic MCI) のなかからアルツハイマー病(AD)に進行していく症例の臨床的特徴を早期に診断することを目的に前方視的観察を行った。

1. 2001年7月から2004年12月の42ヶ月間に、もの忘れ外来で村山班MCIのクリニカルパスに従って一次スクリーニングした患者は224名であり、二次スクリーニング後のMMSE \geq 24の患者は62名であった。

2. MMSE \geq 24の患者のうち、7名は二次スクリーニングで診断を特定できた(DLB3例、脳梗塞3例、複雑部分発作1例)。5名を異常なしと診断した。また心理検査で記憶障害が確認されないためamnesic MCIの基準をみたさないが、SPECT上の血流低下やMRI上の海馬萎縮などの異常がある例は16例であった。

3. amnesic MCIの暫定診断のもとに32例を経過観察した。このうち24例は追跡期間4-39ヶ月(平均15.2ヶ月)のうちに痴呆(AD)に移行したと判断した。10例はMMSEの23以下への低下、1例はWMS-Rでみる記憶障害の急激な進行を根拠とした。その追跡期間は6-39ヶ月(平均15.8ヶ月)であった。また、CDR1をADの根拠とした例が13例でその追跡期間は6-141ヶ月(平均49.2ヶ月)であった。また1例は20ヵ月後に脳梗塞を起こした。24例中の21例(88%)は24ヶ月以内に痴呆(AD)に移行した。一方、5名は追跡期間4-39ヶ月(平均15.2ヶ月)においてMCIにとどまっていた。

4. DLBの3例はamnesic MCIと診断することも可能である。この場合amnesic MCIに占めるDLBの頻度は8.5%となる。

MCIの病態とADへの移行因子を明らかにするためには更に長期の継続的観察が必要である。

ABSTRACT

A prospective study of mild cognitive impairment (MCI) was carried out to clarify the predictive factors for the Alzheimer's (AD) disease converters. 224 patients were examined in our memory clinic from July 2001 through December 2004, and 62 patients scored 24 or more on MMSE. Among patients who scored 24 or more on MMSE, three patients were diagnosed to have DLB, three to have cerebral infarcts, and one to have complex partial seizures. Five were diagnosed to be normal.

32 patients were diagnosed as having amnesic MCI. 24 patients fell into AD because of decline in MMSE or WMS-R scores, or manifestation of dementia (CDR=1) after 4-39 months (mean 15.2 \pm 10.2 months). 21 of 24 patients (88%) converted to AD within 24 months. A patient had a stroke after 20 months.

Five patients remained at the level of amnesic MCI after 4 to 39 months (mean 15.2 \pm 10.2 months) of follow up.

Patients with DLB at the level of MCI consisted of 8.5% of amnesic MCI.

We conclude that further follow up assessment is needed before predictive factors are established.

【目的】

amnesic mild cognitive impairment (amnesic MCI) のなかからアルツハイマー病(AD)に進行していく症例を早期に診断すること，進行が緩徐な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前方視的観察を行った。

【対象と方法】

2001年7月から2004年12月の42ヶ月間に、もの忘れ外来で診察した患者を対象とした。

MCIの診断基準はPetersenらの初期の定義¹に準じて、以下の項目を充たすものとした。記憶障害を患者が自覚し家族が確認する；日常生活活動は正常；全般的認知機能が低下していない；痴呆は認めない(MMSE \geq 24およびCDRが0.5)；記憶障害を認める(WMS-RまたはRBMTで-1.5SD以下)。また、幻覚・妄想、中等度以上のうつ状態を呈さないことを付加した。

記憶障害の基準(-1.5SD)を厳格に適用する場合は、MCIの定義は充たさないが、正常とはいえないMCIに対する予備群が形成される。これを暫定的に“MCIリスク群”とした。

村山班MCIのクリニカルパスに従って一次スクリーニングした患者は224名であり、二次スクリーニング後のMMSE \geq 24の患者は62名であった。また、当院の過去の検査成績がある場合はあわせて検討した。

(倫理面への配慮)

Apolipoprotein E 遺伝子多型検査とCSF マーカー検査(A β 42, 総tau, リン酸化tau濃度測定)は倫理委員会の承認を受けた手順に従い実施した。その他の検査は十分なインフォームドコンセントの上で実施した。

【結果】

1. 二次スクリーニングの結果

二次スクリーニング後のMMSE \geq 24の患者は62名であった。

MMSE \geq 24の患者のうち、7名は二次スクリーニングで診断を特定できた(図1)。

DLBと臨床診断した例が3例であった。その診断根拠は、WMS-Rによる記憶障害(3例)、脳血流SPECT検査による後頭葉視領域の血流低下(3例)、およびMIBG心交感神経シンチでの取り込み低下(2例で実施し2例とも低下)である。これらは幻覚・妄想は一過性で軽微であり、parkinsonismは認められなかった。変動する認知機能障害は1例で認められた。McKeithらによるDLB診断のConsensus Guideline²に従えば、possible DLBが1例、unlikelyが2例であった。この群はamnesic MCIの臨床表現形を呈したDLBと診断することも出来る。

脳梗塞(視床、前頭葉、尾状核)が3例、複雑部分発作が1例であった。このうち視床梗塞例は臨床的に脳血管障害のエピソードを有していた。

また心理検査および脳画像検査で異常を認めなかった5名を異常なしと診断した。

2. amnesic MCIの追跡調査

amnesic MCIの暫定診断のもとに32例を経過観察した(図2)。

24例は追跡期間4-39ヶ月(平均15.2 \pm 10.2月)のうちに痴呆(AD)に移行したと判断した。24例中の21例は24ヶ月以内に痴呆(AD)に移行した。

MMSEの23以下への低下をADの根拠にしたものが10例、WMS-Rでみる記憶障害の急激な進行が1例であり追跡期間は6-39ヶ月(平均15.8 \pm 11.8月)であった。

また、CDR1をADの根拠とした例が13例でその追跡期間は6-141ヶ月(平均49.2 \pm 55.4月)であった。

1例は20ヵ月後に脳梗塞を起こした。

MCIにとどまった例は5名であり、追跡期間は4-39ヶ月(平均15.2 \pm 10.2月)であった。

amnesic MCI から AD へ移行した群と amnesic MCI にとどまった群で追跡期間と初回 MMSE 値に有意差はなかった。

3. MCI リスク群の存在

心理検査で記憶障害が確認されないため amnesic MCI の基準をみたさないが、SPECT 上の血流低下や MRI 上の海馬萎縮などの異常を認め、MCI リスク群と診断した例は 16 例であった。このうち SPECT において頭頂葉連合野あるいは後帯状回に血流低下を認めた 3 例は 34, 45, 87 ヶ月追跡したが、記憶低下は認められなかった。

4. 心理検査による評価

心理検査 WMS-R を 5 例で 2 回以上検査した。アリセプト治療の前後などで MMSE 値が上昇していても WMS-R の遅延再生指標は低下している例が 2 例確認された。

5. CSF マーカー検査

CSF マーカーは検査入院により 10 例で測定した (図 3)。AD パターンを 3 例認めた。amnesic MCI 群の診断に寄与したのは 7 例であった。

6. amnesic MCI の時期に検査を受けた患者の剖検はなかった。

[症例提示, 症例 1]

患者: 76 歳男, 工場自営

診断: 1. 複雑部分発作, 2. 本態性振戦, 3. 側脳室拡大 (左 > 右)

主訴: 健忘 (短時間の意識消失発作)

既往歴: ポリープで大腸切除 (62 歳), 高血圧, 完全右脚ブロック

現病歴: 2003 年 8 月ごろ (74 歳) 記憶障害に気づかれた。04 年 3 月には健忘が目立つようになった。8 月には、数日前の出来事を忘れる, 30 分より先の道順を忘れる。また、意識消失発作が始まった。10 月、衣服の場所がわからない, 電話の伝言と約束を忘れる。11 月当院に検査入院した。

入院時現症: 意識消失発作, 前兆, 鼻の辺りからスッと匂っている感じ。話をしているときには話が途切れる。顔面が蒼白となる。立っている時は足の力が抜けて倒れかかる。口をもぐもぐと動かす。数秒から数分 (?) で回復する。発作の始まりより少し前 (2-3 分?) の出来事を覚えていない。発作回数は現在まで 5-6 回。

主要検査所見:

(神経学的検査) 上肢に振戦を認めた以外は異常なし。

(脳波) 8.5 Hz α 律動, 側頭部に左右独立して鋭波が出現 (図 4)

(脳 MRI) 脳萎縮は年齢相応, 左側脳室拡大を認めた。海馬の容積は保たれ海馬硬化はなかった。側脳室周囲および深部白質に T2WI および FLAIR にて高信号を認めた (図 5)。

(脳 MRA) 脳底動脈の蛇行を認めたが, 狭窄・閉塞所見なし。

(脳血流, ECD-SPECT) 大脳皮質の血流は左優位両側頭頂葉, 左側頭葉, 左外側前頭葉, 両側楔前部-後帯状回で低下。大脳平均血流量は 38.1 ml / 100 g / m l と軽度低下していた (図 6)。

(心理検査) HDS-R 28/30; MMSE 27/30; レーブン色彩マトリクス 28/36;

数唱 順唱 6 桁/逆唱 5 桁。

WMS-R: 言語性記憶 120; 視覚性記憶 128; 一般的記憶 125; 注意/集中力 99; 遅延再生 94。

WAIS-R: VIQ, 127; PIQ, 110; IQ, 120

(CSF) 一般所見: 細胞 4/3, タンパク 41.7H, 糖 70.0, Cl 115.3

β アミロイド 42 699.5 pg/ml, 総タウ 93.4 pg/ml, リン酸化タウ 0 pg/ml。

治療経過: 複雑部分発作 (側頭葉てんかん) の診断により, carbamazepine 300mg で治療したところ, 臨床発作は消失した。

本症例に関するコメント: 高齢期初発 (76 歳) の複雑部分発作の症例である。家族の主訴は発作ではなく記憶障害, 痴呆の精査であった。両側頭葉に鋭波を認め, 側頭葉焦点と考えられた。発作の原因

疾患は明らかではないが、血管障害あるいは虚血性変化が最も疑われた。脳血流 SPECT 上の両側楔前部-後帯状回の血流低下は TLE による内側側頭葉の機能異常が原因と考えられた。海馬硬化 (hippocampal sclerosis) は老年期の海馬障害の原因の一つとして 1990 年代以降米国で臨床・病理の側面から再検討されている。本例は海馬硬化の初期の病態を捉えている可能性があり、継続的な観察が病態解明に寄与すると考えられる。

[考察]

1. amnesic MCI の診断では初回の二次スクリーニングに際して十分な検査を実施することが重要である。CSF マーカーは AD の診断の有力な補助検査である。患者に関する客観的な情報が家族から得られたことを契機に AD に診断変更する症例が相当数あることから、CDR および NPI の評価スケールを用いて痴呆と精神症状を正確に評価することが必要である。
2. 脳血流 SPECT 上の後部帯状回の血流低下は、AD の診断において感度は高いが、特異性は十分ではないといわれている。最長 87 ヶ月の観察でも AD 化しない例が確認された。
3. 記憶機能は WMS-R あるいはリバーミード行動記憶検査による詳細な評価が必要である。
4. 今回の解析では DLB は amnesic MCI からは除外し手検討した。DLB を amnesic MCI に含める立場をとれば amnesic MCI の 8.5% (35 例中 3 例) を DLB が占めることになる。これは Petersen らの報告にある 10% に近似する。³

[結論]

amnesic MCI 群の症例を一回のスクリーニングで AD に進行するかどうか識別することは必ずしも容易ではない。個々の例を正確に診断するには、系統的・継続的な評価が必要である。村山班により継続的な検査の必要性が明らかにされたが、3 年の追跡期間では不十分であり更に長期間の追跡が必要である。

[参考文献]

- 1) Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, et al.: Definition, course, and outcome of Mild cognitive impairment. *Neuropsychol. Cog.* 3: 141-147, 1996
- 2) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al.: Consensus guideline for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47: 1113-1124, 1996
- 3) Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, et al.: Mild cognitive impairment preceding dementia with Lewy bodies. Third International Workshop on dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. 18 September, 2003, Newcastle upon Tyne, UK

[研究発表]

学会発表

- 1) Arima K, Oide T: Neuropathologic characteristics of the end stage of Alzheimer's disease. *Neuropathology* 24: A2, 2004
- 2) Oide T, Sakamoto A, Arima K: Remnant plaques: an end-stage of amyloid deposition in Alzheimer's disease. *Neuropathology* 24: A32, 2004

[知的所有権の取得状況]

なし

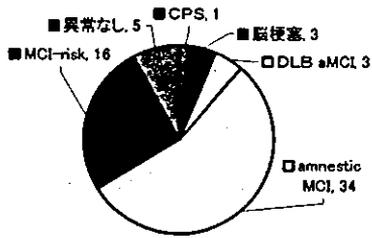


図 1. 二次スクリーニング後 MMSE \geq 24 患者の内訳

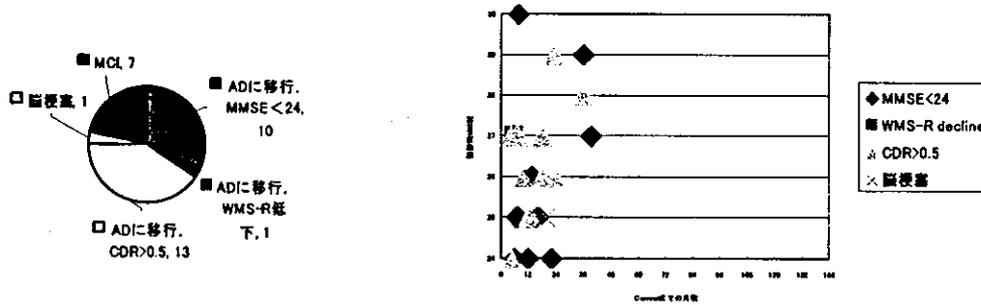


図 2. MCI と暫定診断した 32 例の追跡結果 (左), MCI から AD への convert に要する期間 (右)

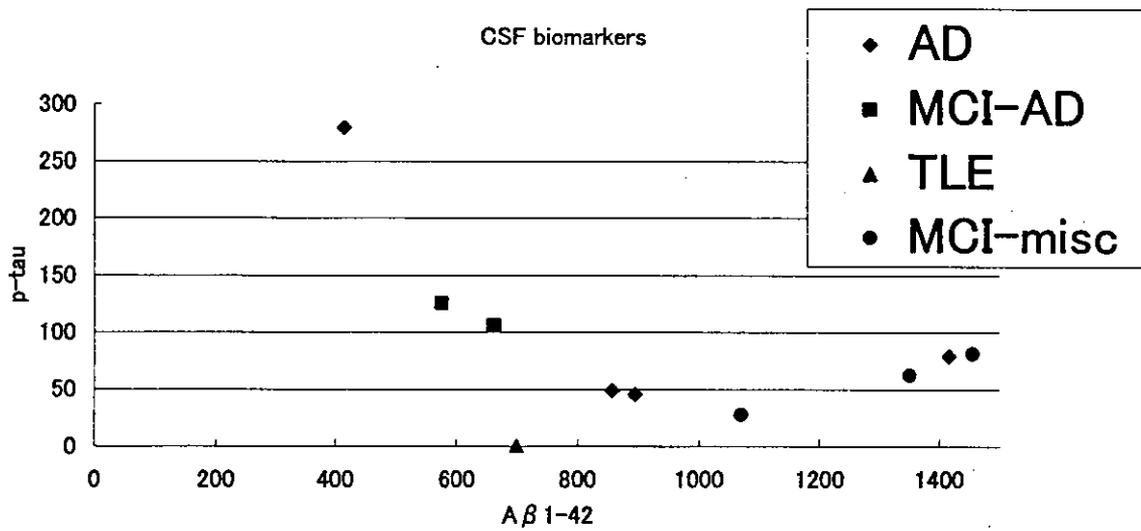


図 3. CSF バイオマーカー検査結果

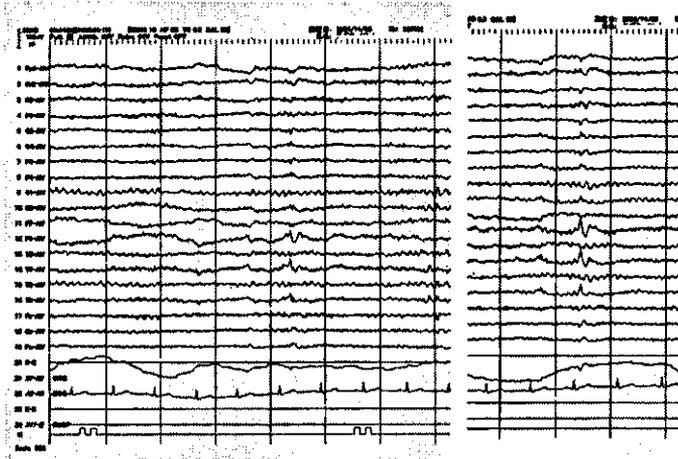


図 4. 症例 1 の発作間欠時の脳波，側頭葉に鋭波を認めた。

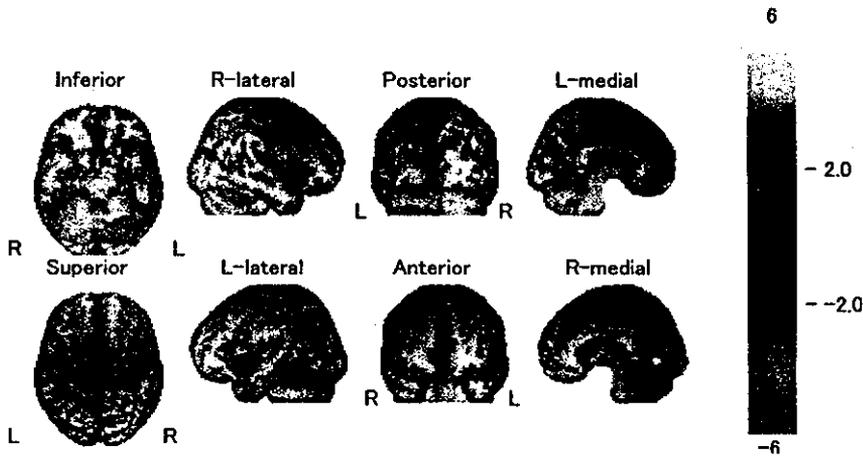


図 5. 症例 1 の ECD-SPECT, eZIS 所見による脳血流の変化

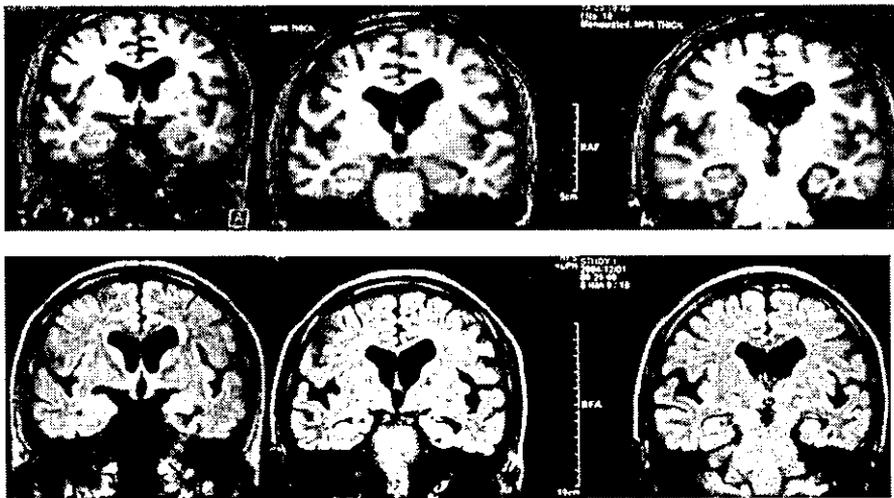


図 6. 症例 1 の MRI 画像所見（上段 T1 強調画像，下段 T2 強調画像）

軽度認知障害（MCI）診療における神経心理検査の有用性の検討

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：有馬 邦正（国立精神・神経センター武蔵病院・臨床検査部）

〔研究要旨〕

軽度認知障害（MCI）診療における神経心理検査の有用性の検討を目的とした。国立精神・神経センター武蔵病院もの忘れ外来を受診した患者のうち、Mini-Mental State Examination（MMSE）、レーヴン色彩マトリクス（レーヴン）、ウェクスラーメモリースケール（WMS-R）、リバーミード行動記憶検査（RBMT）、時計描画を施行した患者94例の検査得点を検討した結果、MMSEが24点以上の群のうち約半数が、WMS-Rの遅延再生指標、RBMTの標準プロフィール点で記憶障害があることが認められた。これより、MMSEによるスクリーニングだけでは、痴呆に移行する確率が高く、経過観察が必要な患者を見逃すことがかなり多いと考えられた。また、MCI患者1例の経過観察を行った結果、1年半の間に、MMSE、レーヴン、時計描画の得点では変化が認められない一方、RBMTの得点には大きく低下が認められた。経過観察においても、MMSEなど簡便な検査のみでは、より早期の段階で記憶の低下を検出することが困難であることも示された。よって、MCI診療においては、簡便なスクリーニング検査のみではなく、より詳細な神経心理検査を施行することが有効であると考えられる。

Evaluation the usefulness of neuropsychological assessment in the practice for mild cognitive impairment

Chiine Kodama
Kunimasa Arima

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

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the usefulness of neuropsychological assessment in the practice for mild cognitive impairment (MCI). We investigated the performance on neuropsychological tests in 94 patients with MCI, the tests included Mini-Mental State Examination (MMSE), Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM), Clock Drawing Test (CDT), the Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R), and Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT). Half of the MCI patients with MMSE \geq 24 showed memory impairment in delayed recall index of WMS-R and standardized profile score of RBMT. This result suggested that MMSE is not sufficient for detection of patients with high risk of dementia. A MCI patient, followed up for 18 months, showed greatly decreased score on RBMT without change on MMSE, RCPM and CDT. This is an example which shows the limitation of the brief screening instrument as MMSE for early detection of memory impairment in very early stage of dementia. We conclude that WMS-R and RBMT were useful assessment instruments in the practice for MCI.

〔はじめに〕

軽度認知障害（MCI）は正常な加齢と初期のアルツハイマー型痴呆（AD）間の移行段階として定義され

ている概念であり、痴呆、ADの危険因子であることが示されている。特に、他の認知機能が保たれているなかで記憶面にのみ障害が認められる Amnestic MCI においては、3年間で33.3%-54.5%が痴呆に移行したことを Busse ら (2003) が報告しており、このような痴呆に移行する確率が高い群を早期に発見し、介入することは非常に重要だと考えられる。

Amnestic MCI をスクリーニングするためには、患者における記憶障害の程度が、正常な加齢によるもの忘れと比較してどの程度逸脱しているかを査定する必要がある。しかし、特に Amnestic MCI では記憶以外の認知機能は保たれているため、日常的な会話や生活動作に問題が認められない患者も多く、通常の間診だけでは記憶障害を正確に査定することは困難である。そのため、神経心理検査の施行が重要となる。

ただし、MCI の査定においては、AD のスクリーニングや経過観察で使われている検査をそのまま使うことに限界がある点が指摘されている。たとえば、従来診療で広く使われている Mini-Mental State Examination (MMSE) や改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の難易度はそれほど高いものではなく、MCI 患者では高得点をとってしまうことが多い。また、MMSE や HDS-R は評価項目の数も少なく、MCI の症状の変化を敏感にとらえることは困難である。よって、MCI 診療においては、より詳細な神経心理検査、主として記憶検査による査定が必要であると考えられる。

村山班では、軽度認知障害のクリティカルパスの中で、リバーミード行動記憶検査 (RBMT) による MCI のスクリーニングを提案している。本報告書では3年間の研究の総括として、MCI 診療において RBMT をはじめとする詳細な記憶検査を施行することの有用性を考察する。

[目的]

- 1) MMSE で痴呆ではないと判断される群において、詳細な記憶検査では障害が認められる Amnestic MCI が実際に何例いたかを確認する。
- 2) MCI の認知機能の変化を観察するうえで、MMSE と詳細な記憶検査ではどのように変化の仕方が異なるのかを確認する。

[対象と方法]

1) 2002年4月から2004年12月までの期間に、国立精神・神経センター武蔵病院もの忘れ外来を受診した患者のうち、MMSE、レーヴン色彩マトリシス (レーヴン)、ウェクスラーメモリースケール (WMS-R)、時計描画を施行した患者94例を対象とした。そのうち、43例には日本版リバーミード行動記憶検査 (RBMT) も施行した。

対象者94例をMMSEが24点以上だった患者群と23点以下だった患者群とに分け、各群の背景要因を比較検討した。次に、MMSEが24点以上であった患者において、記憶検査で障害が認められる人数を集計した。記憶検査得点としては、WMS-Rの各指標 (言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、注意/集中力、遅延再生) とRBMTの標準プロフィール点、スクリーニング点を用いた。WMS-Rの各指標においては、健常平均から1SD以上、1.5SD以上、2SD以上の低下が認められる人数をそれぞれ集計した。RBMTの得点においては、カットオフ値以下の得点をとった人数を集計した。

2) Amnestic MCI と判断された1例について、2002年9月から2004年7月の期間に経過観察を行った。対象者は、73歳女性、教育歴12年 (看護学校卒) であり、自営のお店を手伝って働いている人であった。神経心理検査による評価は、経過観察中に3回行われた。経過観察に用いた検査は、MMSE、レーヴン、時計描画、RBMTの4つであった。

(倫理面への配慮)

神経心理学検査については、検査の方法と意義を患者に説明して同意を得て施行した。また、結果の検討の際には、患者の生年月日、教育歴、職歴以外の患者の個人情報削除した。

[結果]

1) 各種検査を施行した患者 94 例のうち、MMSE が 24 点以上であったものは 55 例（うち、全例に WMS-R を施行；34 例に RBMT を施行）であった（表 1）。MMSE が 24 点以上だった群と 23 点以下だった群の背景要因を比較検討した結果、群間において、性別、年齢、教育歴に有意な差は認められなかった。

次に、MMSE24 点以上の群（55 例）のうち、WMS-R の各指標において、健常平均からそれぞれ 1 SD 以上、1.5SD 以上、2SD 以上の低下が認められる人数を集計した（図 1）。その結果、遅延再生指標において、55 例中約半数に平均から 1 SD 以上の低下が認められ、記憶障害があると判断された。ただし、その他の指標を見ると、直後再生の各指標（一般的記憶指標、言語性記憶指標、視覚性記憶指標）において記憶に障害があると判断された人数は、遅延再生指標で障害があると判断された人数よりも少ない人数であった。また、数唱などの注意/集中力指標に障害があると判断された人数はさらに少なく、健常平均から 1.5SD 以上の低下が認められる人は 0 人であった。

MMSE24 点以上で RBMT を施行した 34 例についても同様に、RBMT の標準プロフィール点、スクリーニング点においてカットオフ値以下であった人数を集計した（図 2）。その結果、どちらの得点においても、34 例中半数弱に記憶障害があると判断された。

2) MCI 患者 1 例において、1 年半（3 時点）の経過観察をした結果をグラフに示した（図 3、4）。MMSE、レーヴン、時計描画の得点はいずれも、1 年半の間に大きな変化はなく、知能、見当識、構成面は保たれていたといえる（図 3）。MMSE の減点項目は、初回が「日付」「遅延再生 2 つ」、2 回目が「曜日」「遅延再生 2 つ」、3 回目が「年」「日付」と「遅延再生 2 つ」であった。一方、RBMT の得点は標準プロフィール点、スクリーニング点ともに大きく低下が認められた（図 4）。初回においては、標準プロフィール点はカットオフ値を下回っている一方で、スクリーニング点は保たれているという程度の記憶障害のレベルであったが、1 年半の間に標準プロフィール点では 10 点、スクリーニング点では 5 点という大幅な低下が認められ、どちらもカットオフ値を大きく下回った。

[結論]

MMSE によって痴呆ではないと判断されるもののうち、約半数は詳細な記憶検査において障害が認められ、Amnesic MCI にあてはまる群であることが示された。このことより MMSE のみによるスクリーニングでは、痴呆に移行する確率が高く、経過観察が必要な人を見逃していることがかなり多いと考えられる。また、WMS-R の各指標において記憶障害が認められる人数を見ると、遅延再生に比して直後再生が保たれている患者が多いこと、さらに直後再生に比して数唱等の注意/集中力が保たれている患者が多いことが示された。このことより、遅延再生の好悪を査定することにより、より鋭敏に MCI を検出できる可能性が考えられる。

また、MCI 例の経過観察においても、MMSE など簡便な検査では点数に変化が認められないうちに、RBMT では得点が低下していることが観察された。これは RBMT のような詳細な記憶検査が、MMSE 等で評価しきれない記憶障害の進行をより早期に検出できることを示していると考えられる。

以上より、MCI 診療においては、簡便なスクリーニング検査のみではなく、より詳細な神経心理検査を施行することが有効であることが確認された。また、詳細な神経心理検査の中でも、特に遅延再生までを含めた記憶検査を施行し、記憶面を詳細に査定することに大きな意味があると考えられた。よって、遅延再生、直後再生、再認、展望記憶を測定できる RBMT の施行が含まれている本研究班のクリティカルパスは、MCI のスクリーニング、経過観察に有用だと思われる。

[参考文献]

A.Busse et al.: Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychological Medicine*. 33: 1029-1038, 2003.

表 1. 患者背景要因

MMSE得点	24点以上	23点以下
人数(例)	55	39
性別 男性 (%)	38.6	39.0
女性 (%)	57.9	59.0
平均年齢(歳)	71.2 ±8.7	71.4 ±7.8
平均教育年数(年)	12.3 ±2.6	12.1 ±2.9

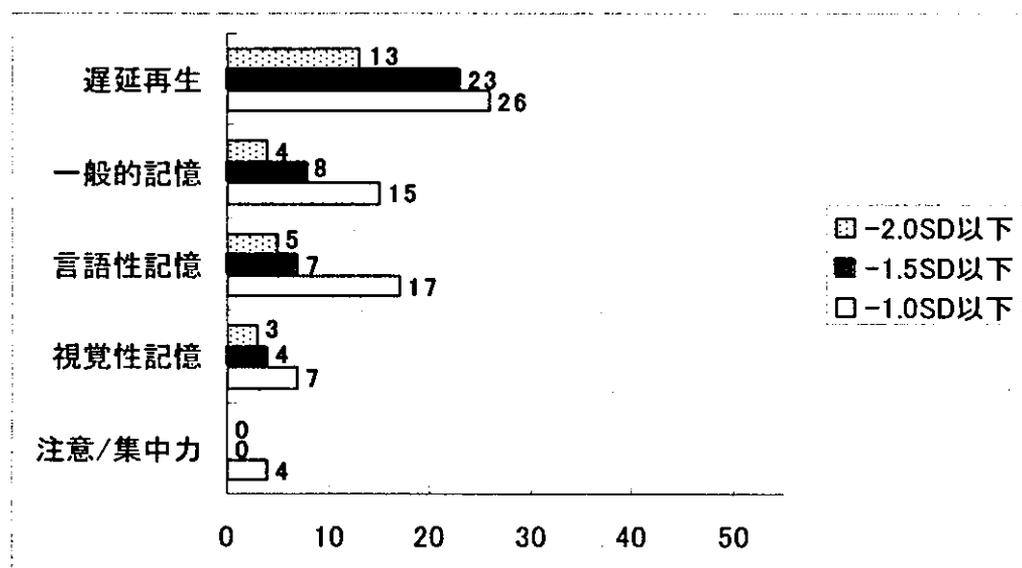


図 2. MMSE24 点以上の群において、WMS-R の各指標で記憶障害が認められた人数

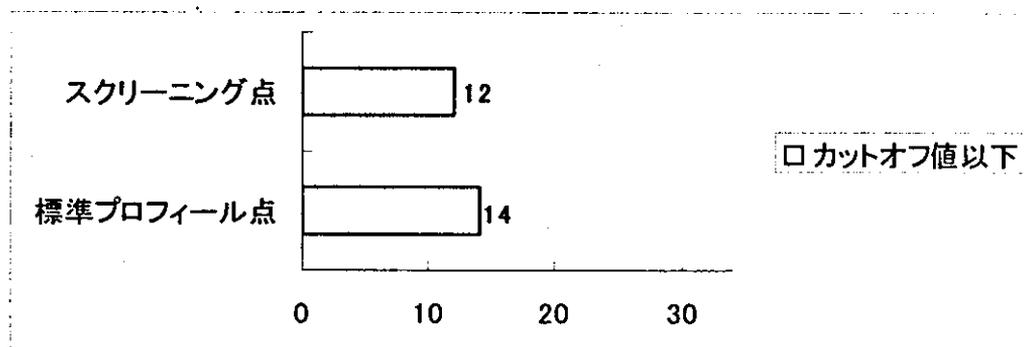


図 3. MMSE24 点以上の群において、RBMT 得点で記憶障害が認められた人数

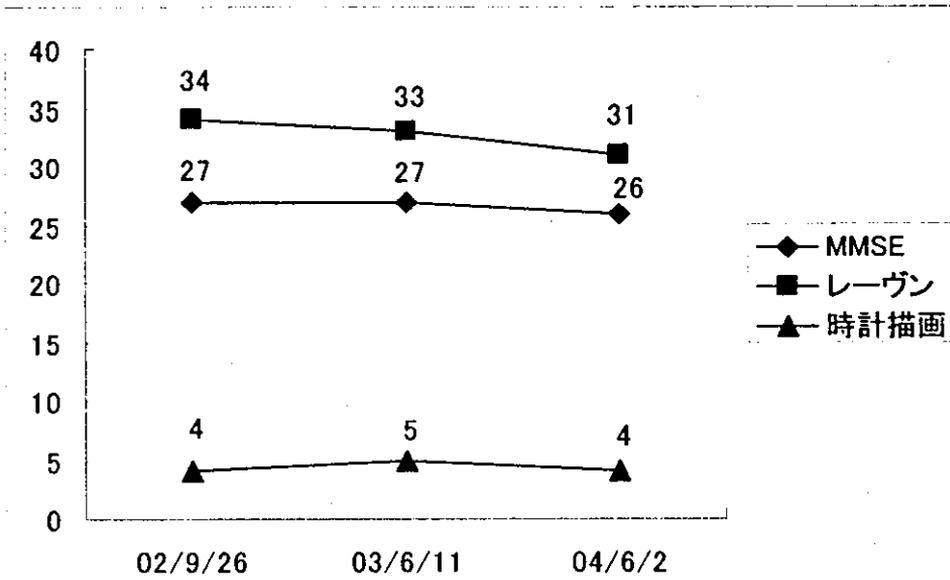


図4. MCI例におけるMMSE、レーヴン、時計描画の検査得点の変化（1年半の経過観察）

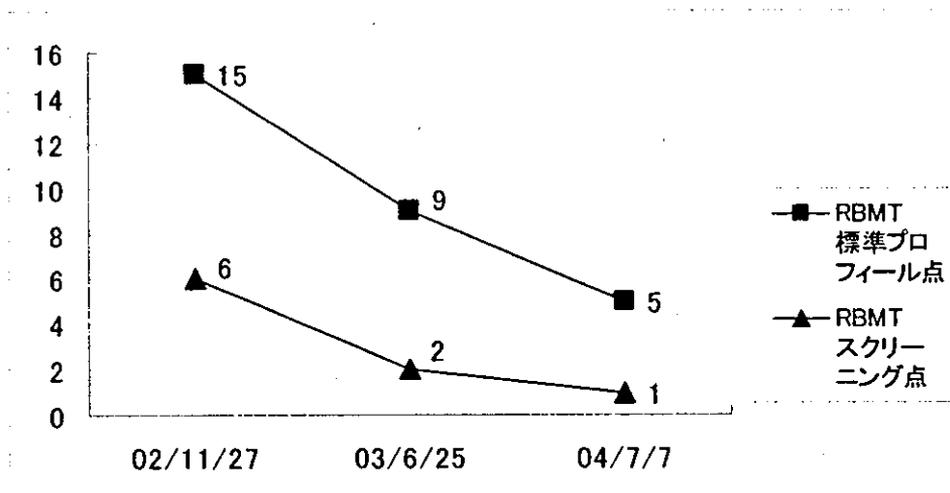


図5. MCI例におけるRBMTの検査得点の変化（1年半の経過観察）

リバーミード行動記憶検査と脳脊髄液バイオマーカーとの関連

班 員：金丸 和富（東京都老人医療センター・神経内科）

【研究要旨】

軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)における記憶障害の程度と脳脊髄液バイオマーカーとの関連について検討した。対象は40例のMCI患者。記憶検査としては、リバーミード行動記憶検査(Rivermead Behavioural Memory Test: RBMT)を用いた。脳脊髄液バイオマーカー(tau, ptau, A β 42)はELISA(Innogenetics)を用いて測定した。CSF tau, ptau は、RBMT 標準プロフィール点(SPS)と有意に相関したが($p < 0.05$)、CSF A β 42は、RBMT SPSと相関しなかった。以上の結果は、CSF tau, ptau が、RBMT で認められる記憶障害を反映していることを示している。

Relationship between the levels of CSF biomarkers and the RBMT scores

Kazutomi KANEMARU

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

ABSTRACT

I investigated the relationship between the levels of CSF biomarkers and RBMT (Rivermead Behavioural Memory Test: RBMT) scores in 40 MCI patients. The levels of CSF tau, ptau and Abeta42 were measured by ELISA (Innogenetics) according to the manufacturer's protocol. The levels of CSF tau and ptau were significantly correlated with the SPS scores of RBMT. However, the levels of CSF A β 42 were not correlated with the SPS scores of RBMT. These results indicate that CSF tau and ptau, but not A β 42, reflect the memory disturbance revealed by RBMT.

【はじめに】

アルツハイマー病(AD)においてCSF tau や ptau の濃度が上昇し、CSF Abeta42 が低下することがわかっており、脳脊髄液バイオマーカーの測定はADの診断に有用である。しかし、その早期診断における意義、軽度認知障害(MCI)における、脳脊髄液バイオマーカーの診断的意義については、今後さらに検討が必要である。今回、軽度認知障害の患者において、記憶障害の程度と脳脊髄液バイオマーカーとの関連について検討したので報告する。

【目的】

記憶検査としてはリバーミード行動記憶検査(RBMT)を用い、脳脊髄液バイオマーカーの検査結果(CSF tau, ptau, Abeta42)とを対比させ検討した。

【対象と方法】

2002年12月から2004年12月までに神経内科に入院しRBMTを施行した症例は203例(平均年齢75.0 \pm 8.4歳)。このうち、パーキンソン関連疾患を除外し、MMSEが24点以上の40例(男19例、女21例)を対象とした。平均年齢は、76.3 \pm 5.4歳、MMSEの平均は、26.4 \pm 2.0。脳脊髄液バイオマーカー(tau, ptau, A β 42)はELISA(Innogenetics)を用いて測定した。

記憶検査としては、リバーミード行動記憶検査(RBMT)を用い、標準プロフィール点(SPS)と脳脊髄液バイオマーカー(tau, ptau, A β 42)の結果を対比して検討した。

(倫理面への配慮) 本研究は当院の倫理委員会にて承認された。脳脊髄液の検査は、研究の要旨の説明の後、informed consent を取得した症例について施行した。

【結果】

1) MMSE との関連 図 1-3

MMSE との関連を図 1-3 に示した。CSF tau, A β 42 と有意に相関したが ($p < 0.05$)、CSF ptau との関連はなかった。

2) RBMT SPS との関連 図 4-6

RBMT SPS との関連を図 4-6 に示した。CSF tau, ptau と有意に相関したが ($p < 0.05$)、A β 42 との関連はなかった。RBMT SPS が 15 点以下で、CSF tau, ptau が異常高値をとった。

3) 表 1 に、結果のまとめを示した。CSF tau は、MMSE、RBMT の両者と関連したが、CSF A β 42 は MMSE と、CSF ptau は、RBMT との関連が認められた。

4) RBMT SPS は、CSF tau, ptau と有意に相関し、RBMT が低値ほど、CSF tau, ptau が高値をとった。しかし、RBMT SPS が 24 点と満点にもかかわらず、CSF tau, ptau が異常高値の症例があった。

症例 80 歳、女性。主訴は、荷物などたくさん部屋の中に積んだまま片付けない。15 年前からそういう傾向はあったが、最近悪化した。風呂の中にも荷物があり、風呂にも入れない。MMSE 28/30。RBMT SPS 24/24。検査に協力的で入院生活も問題なし。MRI np. IMP-SPECT 前頭・側頭・頭頂葉、および帯状回の軽度血流低下。CSF tau 441.4 pg/ml, CSF ptau 131.3 pg/ml, CSF A β 42 783.7 pg/ml。今のところ診断ははっきりせず (AD あるいは FTD 疑い)、経過をみていく予定である。

5) CSF tau と ptau は、強い相関を示した (図 7)。従って、基本的に CSF tau の測定のみで良いが、以前の症例の中に、CSF ptau が早期診断に役立った症例があったので表 2, 3 に提示した。表 2 は、AD、表 3 は、剖検で PSP+AD であることが明らかとなった症例である。いずれも、CSF ptau の異常高値が初期に出現している。

【考察】

CSF tau, ptau は、RBMT SPS と有意に相関し、RBMT で示される記憶障害を反映していると考えられた。一方、CSF A β 42 は、MMSE と相関しており、記憶障害というより全般的な精神機能低下と関連していた。

CSF tau, ptau の異常高値は、RBMT SPS 15 点以下で多く、RBMT SPS のカット・オフ値と一致していた。MMSE が 24 以上で、RBMT が 15 点以下の群 (CSF tau, ptau の高値群) が、AD に進展する可能性が高い。今後の経過観察が重要となる。

【結論】

1. CSF tau, ptau は、RBMT SPS と有意に相関し、RBMT で示される記憶障害を反映している

2. MMSE が 24 以上で、RBMT が 15 点以下の群 (CSF tau, ptau の高値群) が、AD に進展する可能性が高い。今後の経過観察が重要となる。

3. CSF tau と ptau は、強い相関を示し、ほとんどの場合 CSF tau の測定のみで良いが、症例の中には、CSF ptau が早期診断に役立った症例があった。

【研究発表】

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) 金丸和富, 村山繁雄, 齊藤祐子, 山之内 博. 脳脊髄液 tau, ptau, A β 42 と病理所見との関連. 第 45 回日本神経学会総会. 東京. 2004.5.12

2) 金丸和富, 山之内 博, 村山繁雄, 齊藤祐子. 髄液バイオマーカーの有用性—剖検所見との対応について. 第 46 回日本老年医学会学術集会, 千葉・幕張, 2004.6.18

3) Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Yamanouchi H. Correlation of CSF biomarkers with Alzheimer pathology. The 9th International Conference on Alzheimer's disease and related disorders. Philadelphia, 2004.7.20