

図3 パーキンソン病症例と記憶検査

	痴呆	MCI	正常
症例数	8	24	23
男：女	5:3	15:9	15:8
平均年齢	74.1±9.5	74.6±6.1	69.3±9.1
MMSE	20.4±6.1	26.0±1.7	27.8±1.4
HDS-R	19.4±4.9	23.2±2.9	26.5±2.3
RBMT SPS	6.6±2.8	10.2±3.6	18.8±2.1
RBMT SS	2.3±1.4	3.7±1.7	8.3±1.4

表1 パーキンソン病症例の記憶検査成績

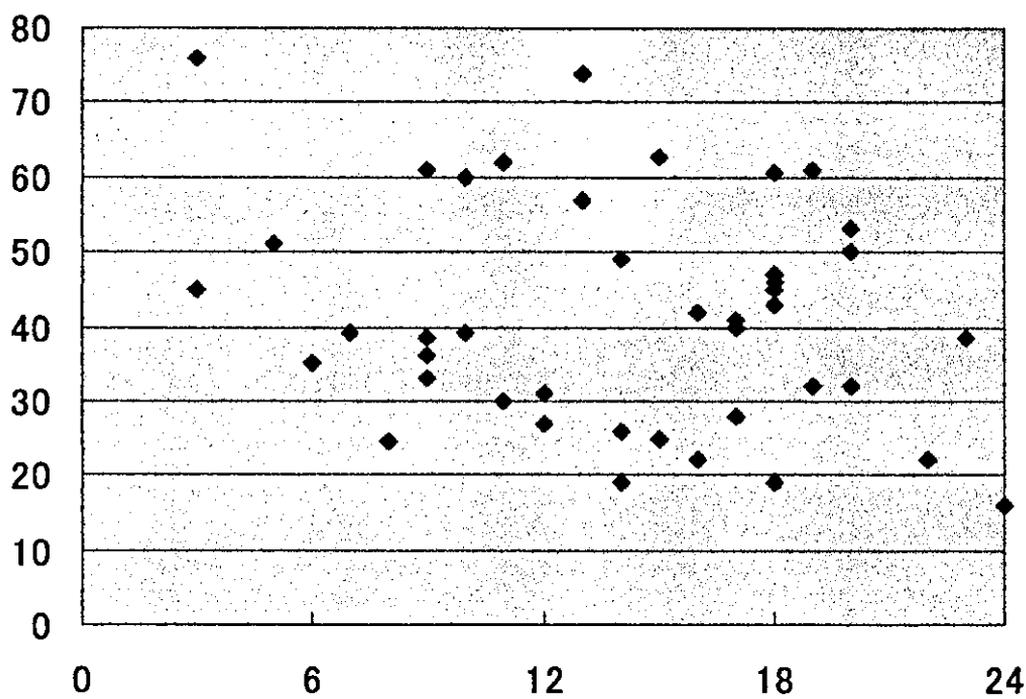


図4 UPDRS と RBMT SPS の相関

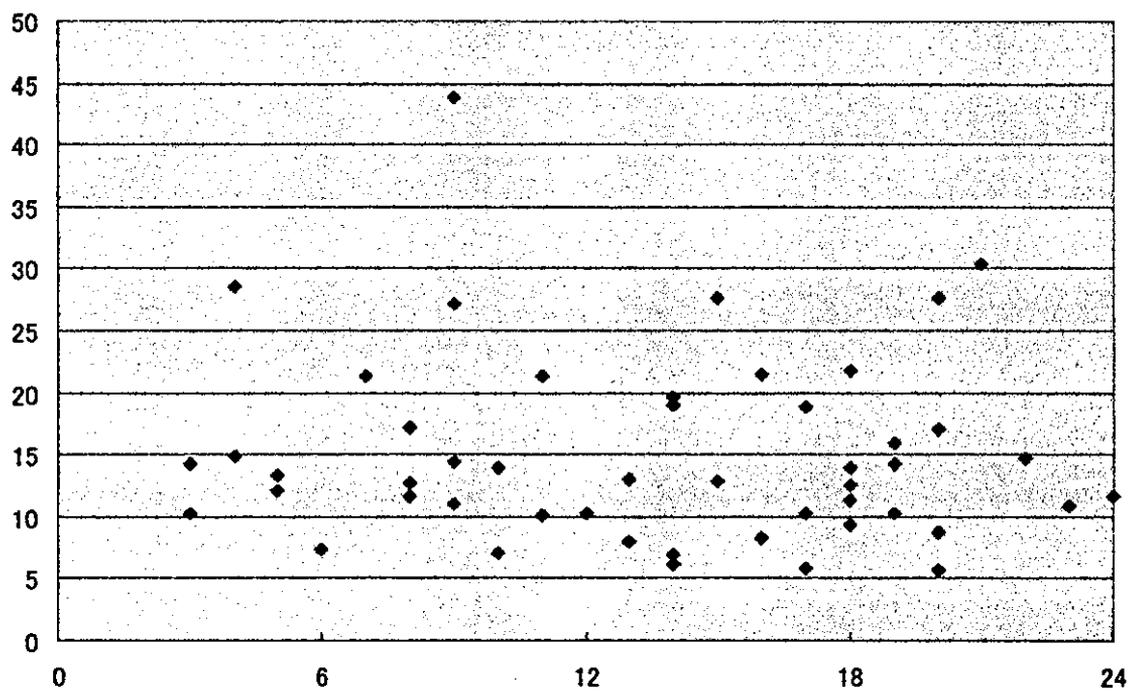


図5 パーキンソン病での総ホモシステインと RBMT SPS の相関

研究成果一覧

- 1 ① Hara K, Fukushima T, Suzuki T, Shimohata T, Ishiguro H, Hirota K, Miyashita A, Kuwano R, Kurisaki H, Yomono H, Goto H, Kanazawa I, Tsuji S
② Japanese SCA families with an unusual phenotype linked to a locus overlapping with SCA15 locus
③ Neurology
④ 62
⑤ 48-51
⑥ 2004
- 2 ① 村山繁雄、齊藤裕子、石井賢二、三谷和子、金丸和富、山之内博、栗崎博司、今福一郎
② 痴呆をともなうパーキンソン病—痴呆の責任病巣
③ 臨床神経学
④ 44
⑤ 824-826
⑥ 2004
- 3 ① 栗崎博司、板東充明、小沢英輔、西尾真一
② 脳血管障害による後部帯状回病変の検討
③ 神経心理学
④ 20
⑤ 305
⑥ 2004
- 4 ① 井上里美、板東充明、新藤直子、栗崎博司、及川奈美
② 着衣失行の病変と左利きの関連
③ 神経心理学
④ 20
⑤ 301
⑥ 2004

筋強直性ジストロフィーの認知機能に関する研究 — 遺伝的背景を持つ
軽度認知障害 (MCI) の可能性を有する疾患の前方視的・後方視的研究

班 員：本吉慶史 (国立療養所下志津病院・神経内科, リハビリテーション科)
研究協力者：関谷智子 (国立療養所下志津病院・リハビリテーション科)

〔研究要旨〕

筋強直性ジストロフィー19例を対象に Wechsler Adult Intelligence Scale Revised(WAIS-R)と Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R), 日本語版 Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)を施行した。WAIS-R と比べて WMS-R が低下し, 視覚性記憶と遅延再生の低下が著しかった。RBMT は, WMS-R に比べて保たれたが, 経時的な追跡調査では十分な感度を有すると考えられた。

Prospective study of cognitive function in myotonic dystrophy
— a candidate of genetically-influenced mild cognitive impairment(MCI).

Yasufumi MOTOYOSHI ¹⁾²⁾
Tomoko SEKIYA ²⁾

Department of Neurology¹⁾ and Rehabilitation medicine²⁾, National Shimoshizu Hospital

ABSTRACT

Myotonic dystrophy (MyD) is an autosomal dominant multisystem disorder involving muscle, brain, heart, eyes and endocrine organs, and so on. To investigate the intellectual and cognitive impairment in patients with MyD, we psychologically evaluated 19 patients (ten males, nine females; age ranging from 29 to 66 years) by Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R), Mini-Mental State examination (MMSE), Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) and Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT).

While decline of verbal memory of WMS-R was recognized in congenital two cases, 12 of 15 subjects had an visual memory level below the mean of population control. However, with RBMT, only three cases showed impairment in screening score. RBMT score showed no correlation either with verbal IQ, performance IQ, or full scale IQ of WAIS-R or WMS-R. Our result may indicate that cognitive impairment of MyD is related to memory impairment only in the older cohort and other factors contribute to cognitive decline in the younger cohort of this disorder..

〔背 景〕

筋強直性ジストロフィーは, 成人の遺伝性筋疾患のうち最も頻度が高く, 有病率は人口 10 万あたり 5 前後とされている。本疾患は知能低下や病識の欠如, 無気力など中枢神経症状を呈することが知られており ¹⁾²⁾, 我々の施設剖検例の神経病理学的検索でも, 加齢に伴い早期より, 海馬傍回, 海馬, 帯状回, 島皮質などの大脳皮質やマイネルト核, 扁桃核, 黒質, 青斑核などの諸核に神経原線維変化 (NFT) が認められ, これまでの報告 ³⁾⁵⁾と一致する。しかし NFT の構成成分であるリン酸化タウのアイソフォームの発現様式はアルツハイマー病 (AD) と異なっており ⁶⁾, 老人斑は認められず, タウ蛋白の異常沈着を伴うタウパチーのひとつとして認知障害との関連を明らかにすることは重要である。筋強直性ジストロフィーではまた, 種々の早発老化を示唆する所見が報告されており, 近年側頭極

皮質直下白質に MRI T₂ 強調画像で高輝度を呈することが特徴的所見として注目されてきた。しかし神経病理学的には髄鞘染色による淡明化を認めるものの、変性の性質は不明で、対応する精神・神経学的所見についてもよくわかっていない。

以上の点で、筋強直性ジストロフィーは、遺伝性 MCI のひとつのモデルとして前方視的・後方視的研究の重要な対象となると考えられる。

〔本研究の目的〕

筋強直性ジストロフィーは、筋症状以外に多彩な全身性病変を合併し、知能障害、性格変化、自発性低下などの中枢神経症状、脳室拡大、大脳白質病変など画像上の変化を伴うことが知られているが記憶障害の報告は少ない。本研究では、神経心理学的検査を横断的、経時的に行うことにより、本症の高次脳機能の特徴を明らかにし、併せて一定の傾向を有すると予想される本症の RBMT と WMS-R の成績を比較することにより、RBMT の有用性を検証することを目的とする。

〔対象と方法〕

当院に入院、外来通院中の筋強直性ジストロフィー患者 19 名（男性 10 名、女性 9 名、年齢 21～66 歳）を対象に、知能検査として WAIS-R、記憶検査として日本語版 RBMT と WMS-R を施行した。

WAIS-R は verbal IQ (VIQ)、performance IQ (PIQ)、full scale IQ (FIQ) を算出し、FIQ 90～109 を正常、80～89 を普通の下、70～79 を境界域、69 以下を精神薄弱とした。RBMT は素点よりスクリーニング点 (Screening Score: SS)、標準プロフィール点 (Standard Profile Score: SPS) を算出した。WMS-R は、言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、注意／集中力、遅延再生の各スコアを算出し、年齢ならびに最終学歴を勘案して標準より 1.5SD 以上低いものを低下とした。

WAIS-R・RBMT・WMS-R の 3 検査を行えたものは 11 例、RBMT・WMS-R、WAIS-R・RBMT の 2 検査のみが各 3 例、RBMT、WMS-R のみが各 1 例である。

（倫理面への配慮）

神経心理学的検査の方法と意義を患者に説明して同意を得た上で施行し、結果の検討の際には個人を特定できる情報は削除した。

〔結 果〕

神経心理学的検査の結果を表 1 に示す。症例 1～14 は RBMT と WMS-R の両者が行えた症例で、症例 15～18 は RBMT のみ、症例 19 は WMS-R のみ施行された。

WAIS-R を施行した 14 例では、FIQ 69 点以下の精神薄弱域が症例 1～3、9、16 の 5 例で、症例 1～3 が先天性である。FIQ 70～79 の境界域はおらず、80～89 の普通の下が 2 例、他の 7 例は正常域であつた。正常域の 7 例で VIQ と PIQ を比較すると、VIQ はいずれも 100 以上であるのに対し、PIQ は 5 例で 79 以下であつた。

WMS-R を施行した 15 例では言語性記憶が最も保たれ、言語性記憶が標準-1.5SD に低下するものは症例 1、2 のみであつたが、注意／集中力低下が 5 例、一般性記憶低下が 6 例、遅延再生低下が 10 例、視覚性記憶低下が 12 例と、遅延再生や視覚性記憶の低下が顕著であつた。各指標と年齢との間には相関はない（図 1）が、先天性である症例 1～3 は各指標とも低かつた。言語性記憶に対する他の指標の散布図を描くと、一般的記憶は正相関を示したが（図 2）、他の指標との相関は弱く、視覚性記憶の低下傾向が明らかであつた（図 3）。視覚性記憶が保たれる症例 7、症例 13、症例 19 の 3 例は各々 31、38、31 歳と比較的若年層であるが、35 歳女性で 50 未満、35 歳男性で 64 と低下する例もみられており、視覚性記憶と遅延再生がともに低下する症例は 10 例であつた。

RBMT を施行した 18 例では、症例 18（41 歳男性）、症例 15（66 歳女性）の 2 例で SPS が 14 点と低い他はカットオフ値を上回り、WAIS-R の FIQ が 69 点以下で精神薄弱に分類される、先天性 3 例を含む 5 例でも 18～23 点であつた。RBMT を複数回行えた 3 例では、SPS 22 点、SS 11 点であつた症例 6（46 歳男性）が 47 歳時に 19 点、9 点、SPS 20 点、SS 8 点であつた症例 12（58 歳男性）が 60 歳時

に 18 点, 8 点, SPS 24 点, SS 12 点であった症例 14 (51 歳女性) が 52 歳時に 21 点, 10 点といづれも低下傾向を認めた。

WMS-R・WAIS-R の結果と RBMT の SS, SPS には明らかな相関はみられず, RBMT の下位項目である展望記憶, 直後再生, 遅延再生, 再認の標準プロフィール点の合計をみても同様であった。

〔考 察〕

筋強直性ジストロフィーは第 19 染色体長腕に遺伝子座をもつミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子の非翻訳領域に存在する三塩基 (CTG) 反復配列の延長によつて引き起こされ, 発症年齢や進行の速さ, 重症度はこの反復回数 (以下 CTG 反復回数) によつて大きく規定されている。通常は思春期にミオトニアで発症する「成人型」であるが, CTG 反復回数が著しく延長し 1500 回以上となると生下時から発症して精神発達遅滞を伴う「先天性」がみられる様になる。

本症の知能については, VIQ・PIQ とともに低下を認めたとする報告が多く⁷⁾⁸⁾, 特に視空間能と構成能が障害される⁹⁾。知能低下のある患者はミオトニアや筋力低下の発症時期が早く¹⁰⁾, 先天性や若年発症者ではその多くに知能低下がみられる¹¹⁾。知能と CTG 反復回数との間には負の相関があり¹²⁾¹³⁾, 特に 1000 回以上に延長したものでは強い相関を示す¹⁴⁾。

記銘力については短期記憶の低下が報告され¹⁵⁾¹⁶⁾, 軽症で知能低下のない症例でも記憶低下を認めたとするもの¹⁷⁾がある一方, 知能正常の成人患者では認知能力に差がないとする報告¹⁸⁾, 知能低下のみられた成人患者 22 例でも有意な記憶低下はなかつたとする報告⁷⁾, 若年者では知能低下・記銘力低下ともに認めなかつたとする報告¹⁹⁾があり, 一定の見解が得られていない。

今回の検討では, WAIS-R においては FIQ 正常域の 7 例で VIQ がいづれも 100 以上であるのに対し, PIQ は 5 例で 79 以下であり, VIQ に比べて PIQ の低下傾向が認められた。WMS-R では言語性記憶低下が 15 例中 1 例であるのに対し, 視覚性記憶低下が 12 例, 遅延再生低下が 10 例と大半を占めたが, この様な視覚性記憶の低下については従来報告がない。本症では白内障を合併しやすく, 視覚性記憶の保たれた 3 例がいづれも 30 歳代であることから視力低下の関与も疑われるが, 今回の症例では検査の遂行に支障を生ずるほどの白内障はなく, 視覚性記憶指標と年齢には明らかな相関はない。遅延再生とともに低下傾向を認める点からも, 本症の記銘力低下の特徴の一つと考えられる。

RBMT では 2 例を除いてカットオフ値以上で, WMS-R に比べて保たれていた。RBMT は WMS-R に比べて視覚的要素が少なく, 本症における視覚性記憶低下が反映されにくいことが一因と考えられるが, 同じ遅延再生の項目でも両者に差のみられることは, RBMT で検査される日常的な行動記憶が本症において保たれやすいことを示唆するものかもしれない。

RBMT を複数回検査しえた 3 例ではいづれも SPS の低下傾向を認め, 特に症例 6 は未だに歩行可能であるが, 最近仕事の間違いが多くなり, 知能・認知能力の進行性の低下が疑われる。本症の認知能力低下は発達障害によるもので進行せず²⁰⁾, 16 名の平均 12 年の経過観察でも変化がみられない²¹⁾とされているが, 運動機能とともに認知機能が徐々に低下した症例報告²²⁾もある。本症の原因となる CTG 反復配列の延長は体細胞によつて異なり (somatic mosaicism), 細胞分裂に伴うスプライシングのため加齢によつても増強されることが知られており, 症例 6 では筋症状が軽く中枢神経症状が前景にたち, かつ加齢に伴つて進行したものと考えられる。

今回の検討では, 先天性である症例 1-3 で WAIS-R における知能低下と WMS-R 指標の低下を認めたが RBMT は保たれ, その他の成人型では WAIS-R で「普通の下」以上が大半であるにも関わらず, WMS-R, 特に視覚性記憶指標, 遅延再生指標の低下が目立ち, 経時的に RBMT を施行した症例ではいづれも SPS の低下を認めた。このことは, 若年筋強直性ジストロフィーでは知能低下, 認知機能低下を示すものの日常行動記憶の障害はなく, 一方成人型では加齢により記銘力低下を伴う MCI (amnesic MCI) の形をとり, 両者の認知能力低下が異なる病態であることを示唆している。本症においては RBMT は WMS-R に比べて鋭敏とは言い難いが, 簡便, かつ複数回の検査を想定した構成に

なっており、追跡調査には十分な感度を有するものと思われた。

【結 論】

筋強直性ジストロフィーでは WAIS-R に比して WMS-R が低下し、言語性記憶に比べて視覚性記憶と遅延再生が低下する傾向がみられた。一般に本症の認知機能低下は発達過程に基づくものと理解されるが、加齢に伴って進行し amnesic MCI のかたちをとるものがある。RBMT は WMS-R に比べて簡便であり、本症の追跡調査に有用である。

【文 献】

- 1) 飯田光男, 野尻久雄: 筋強直性ジストロフィー患者の知能障害. 厚生省精神神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究. 昭和 63 年度報告書: 260-263, 1989
- 2) 関谷智子, 稲永光幸: 第 6 章 2. 知能と性格. 筋強直性ジストロフィーの治療とケア. 川井 充責任編集. 医学書院: 2000
- 3) 三竹重久ら: 筋強直性ジストロフィーの 2 剖検例におけるアルツハイマー神経原線維変化の出現. 臨床神経, 29:488, 1989
- 4) Yoshimura N et al: Topography of Alzheimer's neurofibrillary change distribution in myotonic dystrophy. Clin Neuropathol, 9:234-239, 1990
- 5) Kiuchi A et al: Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in myotonic dystrophy. Acta Neuropathol (Berl), 82:1-5, 1991
- 6) Vermersch P et al: Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. Neurology, 47:711-7, 1996
- 7) Walker GL et al: Psychometric and cranial CT study in myotonic dystrophy. Clin Exp Neurol. 20:161-7, 1984
- 8) Colombo G et al: Cognitive and psychiatric evaluation of 40 patients with myotonic dystrophy. Ital J Neurol Sci. 13:53-8, 1992
- 9) Corsari B et al: Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. Acta Neurol Scand. 90:211-7, 1994
- 10) Huber SJ et al: Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. Arch Neurol. 46:536-40, 1989
- 11) Steyaert J et al: A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. Clin Genet. 52:135-41, 1997
- 12) Turnpenny P et al: Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification. J Med Genet. 31:300-5, 1994
- 13) Perini GI et al: Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients. Biol Psychiatry. 46:425-31, 1999
- 14) Damian MS et al: Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy. Neuroreport. 5:2549-52, 1994
- 15) Bird TD et al: Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 46:971-80, 1983
- 16) Marchini C et al: Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. Clin Genet. 57:74-82, 2000
- 17) Rubinsztein JS et al: Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. J Med Genet, 34:229-33, 1997
- 18) Van Spaendonck KP et al: Cognitive function in early adult and adult onset myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand. 91:456-61, 1995

- 19) Portwood MM et al: Psychometric evaluation in myotonic muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil. 65:533-6, 1984
- 20) Malloy P et al: Neuropsychological deficits in myotonic muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 53:1011-3, 1990
- 21) Tuikka RA et al: Cognitive function in myotonic dystrophy: a follow-up study. Eur Neurol. 33:436-41, 1993
- 22) Wilson BA et al: Myotonic dystrophy and progressive cognitive decline: a common condition or two separate problems?. Cortex. 35:113-21, 1999

表 1. 症例 1-14 は RBMT と WMS-R の両者が行えた症例で, WMS-R の言語性記憶指標の順

症例	年齢	性別	教育年数	MMSE	WAIS-R			WMS-R					RBMT						
					VIQ	PIQ	FIQ	言語性記憶	視覚性記憶	一般的記憶	注意集中心力	遅延再生	SPS	SS	展望	直後	遅延再生	再認	
1	39	F	9	24	58	50	49	64	<50	<50	64	<50		22	11	6	4	4	4
2	35	F	12		59	59	55	86	<50	71	59	58		20	9	6	4	3	4
3	50	F	9	25	70	74	69	88	52	74	53	68		18	7	3	3	6	4
4	51	F						90	73	83	89	57		21	10	6	4	6	2
5	42	M	12					94	<50	78	101	72		23	11	6	4	6	4
6	46	M	16		109	82	97							22	11	6	4	4	4
	47				109	74	93	96	62	83	84	63		19	9	5	4	6	2
7	31	F	12					99	101	100	89	114		23	11	6	4	6	4
8	53	M	16	28	102	83	93	99	73	90	118	77		22	10	6	4	6	3
9	34	M	11		78	61	68	104	64	92	71	64		23	11	6	4	5	4
10	49	F	16		109	115	113	114	71	101	89	92		21	10	6	4	6	4
11	47	M	11	29	103	83	94	116	81	106	103	104		20	9	5	4	4	3
12	58	M	16	30	100	71	86							20	8	5	4	5	3
	60				103	76	90	115	52	93	95	54		18	8	4	3	3	4
13	38	F	16		105	95	100	118	113	118	101	110		23	11	6	4	6	4
14	51	F	14		112	110	113							24	12	6	4	6	4
	52							134	73	118	87	92		21	10	6	3	5	3
15	66	F			108	76	94							14	5	5	2	2	1
16	29	M	11	31	66	46	54							18	9	4	2	4	4
17	54	M	9	27	83	82	81							17	5	4	4	4	2
18	41	M	12											14	6	6	0	2	3
19	31	M						106	94	103	89	79							

图 1. 年齢別 WMS-R 指標

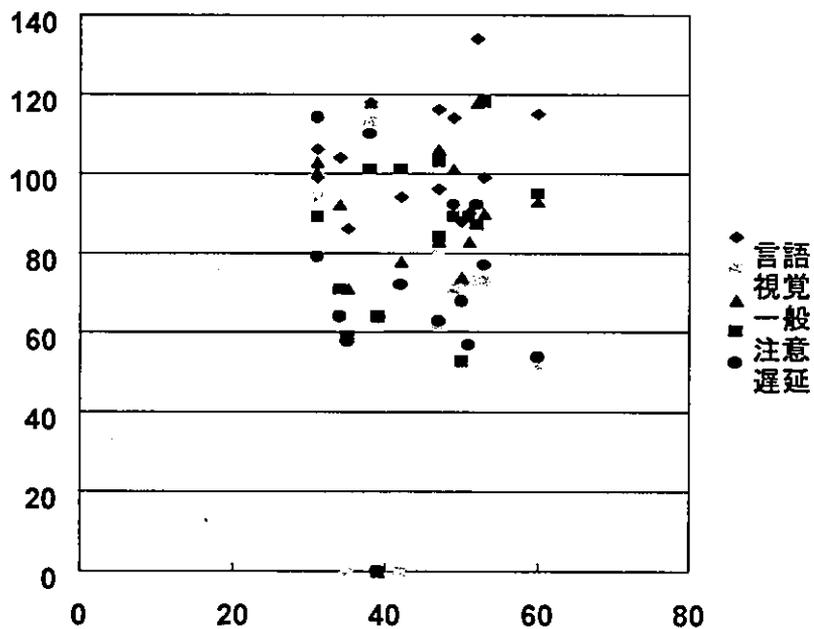


图 2. WMS-R 言語性記憶と一般的記憶

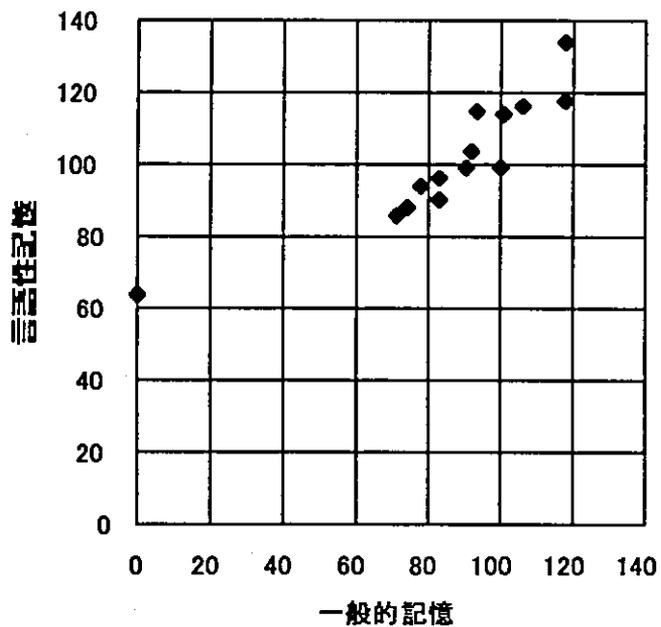
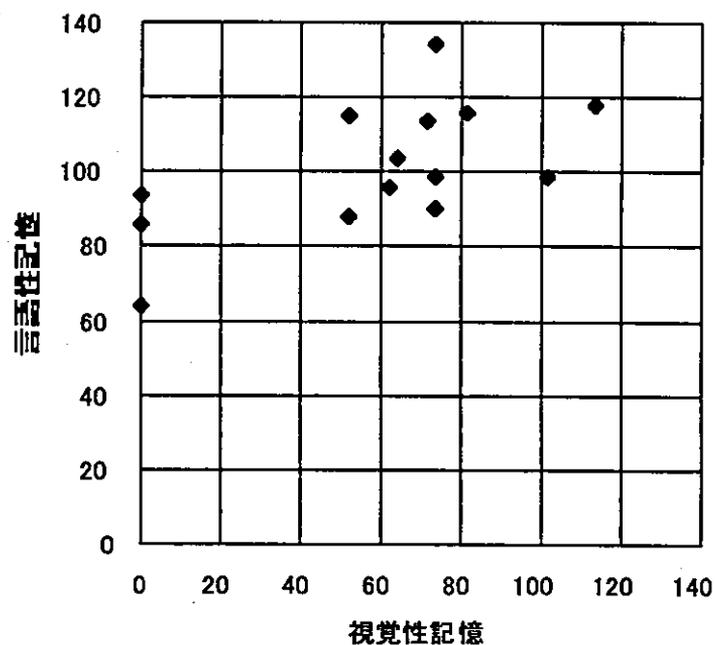


图 3. WMS-R 言語性記憶と視覚性記憶



NHO 静岡てんかん・神経医療センター物忘れ外来における MCI。

平成16年度厚生労働省研究費補助金 長寿科学総合研究事業「軽度認知障害の前方視的・後方視的研究」 共同研究者：小尾智一（独立行政法人 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 神経内科医長）

〔研究要旨〕

痴呆を主症状とするか、または痴呆を伴う神経疾患の診療技術を向上させる目的で開設した当院の“物忘れ外来”は、神経心理検査、easy Z-score Imaging System (eZIS)、MRI、ApoE phenotyping、髄液 biomarker を総合した「物忘れ」診療システムに進展した。その結果、一次、二次スクリーニングにより 19 症例の mild cognitive impairment (MCI) 症例を抽出し、MCI には多様な疾患が含まれることを確認した。なかでも Parkinson disease は MCI 症例の中で最も多く、今後重視する必要があると考えたため、以下のような検討をおこなった。「目的」Parkinson disease の認知機能障害と髄液 biomarker、MMSE & RBMT、eZIS の関連を検討し、Alzheimer 病症例とも比較する。「方法」Parkinson disease の 36 症例を 10 例の Dementia with Lewy body (DLB) 群、12 例の Parkinson disease with dementia (PDD) 群、14 例の Parkinson disease with no dementia (PDN) 群の 3 群に分類して上記の検討をおこなった。「結果」DLB 群は PDD や PDN 群と比較して有意に高齢発症。DLB 群の RBMT は全例が基準値以下。PDD と PDN 群と比較して、DLB 群では pTau が有意に高値で A β 42 は有意に低値。これら髄液 biomarker の値は PDD 群と PDN 群の間に差がなかった。Parkinson 病症例の検討で、hTau、pTau の値と MMSE、RBMT の間には弱い有意な相関があった。Parkinson 病症例で、eZIS による後頭葉の血流低下の有無によって、DLB の診断基準、MMSE、RBMT、髄液 biomarker の値に差を認めなかった。eZIS による、Alzheimer 病群 (14 例) と DLB 群の比較では、後頭葉の血流低下の有無の比率に差があり (21% vs 61%)、hTau も Alzheimer 病で有意に高値であった。「結論」RBMT は DLB 群の認知機能障害を確認するのに有用であった。DLB 群では pTau 高値と A β 42 低値を示し、DLB では Alzheimer-like pathology が併存しているとする病理報告に一致した。hTau と pTau が MMSE および RBMT のスコアと弱いながらも有意な相関を認めたことも DLB では tangle pathology が認知機能の低下と相関するとの報告を支持する。eZIS での後頭葉の血流低下は髄液 biomarker や MMSE & RBMT のスコアとは関連がなかった。しかし、Alzheimer 病と DLB を比較では、後頭葉の血流低下の頻度は明らかに DLB 群で高く、hTau は有意に Alzheimer 病で高いことと組み合わせると痴呆症例の診断の正確性を高めるのに有用であり、eZIS は Alzheimer 病と DLB の鑑別診断に有用と考えた。

Memory examination system in Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders.

Tomokazu Obi

Department of Neurology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders.

ABSTRACT

“Memory clinic” in Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders (SIEND) progressed to the Memory examination system which unified neuropsychological tests, easy

Z-score Imaging System (eZIS), MRI, Apo E phenotyping, and assay of biomarkers in cerebrospinal fluid. Primary and secondary screenings can extract nineteen patients with Mild Cognitive Impairment (MCI). This system revealed that Parkinson disease is the most critical in various neurological disorders diagnosed as MCI. Thirty-six patients with Parkinson disease are divided into three groups, that are Dementia with Lewy body (DLB, 10 cases), Parkinson disease with dementia (PDD, 12 cases), and Parkinson disease with no dementia (PDN, 14 cases) groups. DLB group is significantly older than PDD group and the PDN group. The scores in RBMT of all the DLB patients are below reference level, and were useful to verifying cognitive dysfunction. Low Phospho-Tau concentration with high Amyloid β 42 concentration in the cerebrospinal fluid (CSF) of the DLB group support the reports that Alzheimer like pathology has coexisted in DLB brain. However, hTau, phospho-Tau and Amyloid β 42 concentration in the CSF did not have difference between the PDD group and the PDN group. In PDD, Lewy body burden may be smaller than DLB group, or Lewy body accumulation may be limited in brainstem or limbic system. In all patients with Parkinson disease, there are weak but significant correlations between the score of MMSE and RBMT and the concentrations of hTau and phosph-Tau. Therefore, the degree of concomitant tangle pathology may have a some influence on the cognitive dysfunctions in Parkinson disease. Occipital hypoperfusion on eZIS is not helpful in differentiating the clinical features, the scores of MMSE and RBMT, and the concentrations of hTau, phosph-Tau and Amyloid β 42 in patients with Parkinson disease. With comparison of the Alzheimer disease group against the DLB group, there was a difference in ratio of presence of hypoperfusion in occipital lobe (60% vs 21%). Furthermore, the concentration of hTau in Alzheimer disease group is significantly higher than that of the DLB group. Forward examination of 19 cases which were diagnosed MCI has been started. The goal of this study is the establishment of strategies of the more accurate differential diagnosis in MCI.

【はじめに】

当院の「物忘れ外来」は、痴呆を主症状とするかまたは痴呆を伴う神経疾患を診療する目的で2002年3月に開設し現在に至っている。厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業により、mini-mental state examination (MMSE)、リバーミード記憶検査 (RBMT)、WAIS-R、WMS-Rからなる神経心理学的検査法、MRI の SPGR 法による海馬の萎縮の検定と SPECT 統計画像 (eZIS) による画像診断、髄液バイオマーカーと ApoE phenotyping の院内での測定を確立し、MCI のクリティカルパスを全て満たす物忘れ診療体制を構築し診療をおこなっている。このように充実した物忘れ診療体制は、国立病院機構としてはじめてである。

また、本年度も地域医療と保健に貢献するため、講演会を主催または演者として参加した。

【目的】

「物忘れ」を呈する痴呆疾患および痴呆を合併する神経疾患の診断と治療技術を向上させ、同時に地域の啓蒙活動をおこない医療および保健の向上に貢献する。

【方法】

1次スクリーニング：病歴聴取、神経学的診察と MMSE、RBMT、CT、一般血液・尿検査に加え、必要時に梅毒血清反応、甲状腺機能、ビタミン B1、B12、葉酸を測定した。1次スクリーニングで変性型 MCI または痴呆に属する可能性がある群に2次スクリーニングを施行した。2次スクリーニングで

はMRI、脳波、eZISを施行し、加えて髄液バイオマーカー（hTau、phospho-Tau、A β 42）および血清 Apo E phenotyping は当院の倫理委員会の承認（2002年11月28日承認）を得て、本人（本人に同意能力がない場合には本人および代諾者）への十分な説明と文書による同意のもとに施行した。また、1次スクリーニングにより明らかな認知機能障害がないと診断された神経疾患症例においても当院の倫理委員会の承認（2003年7月17日承認）の後に、本人への十分な説明と文書による同意のもとに検査終了後の余剰髄液のhTau、phospho-Tau、A β 42を測定した。以上のように1次および2次スクリーニングを通じてMCI症例とdementia症例を抽出し、認知機能障害非合併例との比較検討もおこなった。今回の検討ではParkinson diseaseの36症例を、Parkinson diseaseの発症後1年以内にDementia with Lewy body (DLB)の診断基準を満たしたDLB群（10例）、Parkinson diseaseの発症後1年以上経過した後にDLBの診断基準を満たしたParkinson disease with dementia (PDD)群（12例）、そしてDLBの診断基準を満たさないParkinson disease with no dementia (PDN)群（14例）に分けて検討した。加えてDLB群と、Alzheimer disease症例群の髄液バイオマーカーとeZIS所見を比較した。

また、地域医療の向上を目的として医療従事者および医師会向けの講演会を開催した。

【結果】

1) 一般内科的に異常所見が無く病歴と神経学的所見より神経疾患が疑われる120症例が1次スクリーニングにエントリーした。1次スクリーニングの結果、MMSE \geq 24/30かつRBMT \leq 15/24の基準を満たす18例と、基準を満たさず正常と判定されたが本人が強く精査を希望する1例がMCIとして抽出された。これら19症例の神経学的所見をみると、RBMTの低下以外に神経学的に異常を認めないMCIのみの症例は5例、Parkinson症候の合併を認めたParkinson disease with MCI (PD with MCI)は11例。そして、striato-nigral degeneration (SND) with MCIが1例、progressive supranuclear palsy (PSP) with MCIが1例、multiple sclerosis (MS) with MCIが1例であった。これらの19症例中2次スクリーニングを終了したのは17例であった（表1）。

2) 当院に入院したPDN、PDD、DLB症例各群間についての検討では、① Parkinson症候を呈し1年以内にDLBの診断基準に該当したDLB群は、PDD群とPDN群に比べて有意に高齢発症。DLB群は、PDD群とPDN群よりも、有意にRBMTのスコアが低値。DLB群は、PDN群よりも有意に髄液中のpTauの値が高値で、PDD群とPDN群よりもA β 42が低値であった（表2）。② Parkinson disease全症例で検討すると、hTauとMMSE、RBMTのSPSおよびSSの間には弱い有意な負の相関を認め（図1）、pTauとRBMTのSPSおよびSSの間にも弱いながらも有意な負の相関を認めた（図2）。しかし、A β 42とMMSE、RBMTのSPSおよびSSの間には相関がなかった（図3）。③ eZISによるParkinson病全症例の検討で、後頭葉の血流低下群（0群）と非低下群（NO群）を比較したところ、症状発現年齢、髄液biomarker、MMSE、RBMTの結果に有意差を認めなかった（表3）。④ Alzheimer群とDLB群を比較したところeZISでの後頭葉の血流低下を認めたのはAlzheimer群で3/14(21%)、DLB群では6/10(60%)であり比率に差を認めた。また、Alzheimer群はDLB群よりも髄液中hTauが有意に高値であった。pTauとA β 42には有意差がなかった（表4）。

【考察】

DLB群は、PDDとPDN群と比較して有意に高齢発症であった。この理由は不明であるが、認知機能障害発現年齢はDLB症例とPDD症例の間に差がないことから、Parkinson diseaseの認知機能障害発現は年齢に依存するとも考えられ、臨床上大きな意味を持つと考えられる。

神経心理学的検討では、DLB群のRBMTは全例が基準値以下で、認知機能障害を確認するのに有用だったことは、時として幻視の有無に頼らざるを得ないDLBの診断時に認知機能について客観的な裏付けを与えてくれるものである。また、DLBの病理変化は記憶に関与する側頭葉下面から始まるとする報告に一致した所見と考えられた。

髄液バイオマーカーからの検討では、DLB 群の pTau 高値と A β 42 低値は、PDD や DLB の大脳皮質においては Lewy body に Alzheimer like pathology が併存しているという報告を支持するものである。これは、病理変化を髄液検査で推測することを可能とする結果であるが、髄液 biomarker の値は PDD 群と PDN 群の間に差がなかった。これは、PDD では Lewy body の総量が少ないか、または PDD では出現部位が脳幹または辺縁系にとどまっているためではないかと推論した。また、Parkinson 病の全症例での検討で、hTau、pTau の値と MMSE、RBMT の間には弱い有意な相関があったことは、Lewy body に協働して出現する tangle の多寡が認知機能の低下と関連しているとの報告に一致する。DLB または PDD の神経病理学的検討では、Lewy body と senile plaque の蓄積が主体とされており、それに比べて tangle pathology は比較的軽度であると報告されているが、認知機能障害の出現には tangle pathology が関わっていることを示すもので今後の検討が必要である。

次に eZIS からみた検討では、Parkinson 病症例で eZIS による後頭葉の血流低下の有無によって DLB の診断基準、MMSE、RBMT、髄液 biomarker の値の差を認めなかった。機能画像である eZIS で DLB に認めるとされる後頭葉の血流低下は診断的意義が高いとされているが、病理学的に DLB または PDD の後頭葉には Lewy 小体病変が乏しいとされており、血流低下の機序が解明されたとは言えない。今後は、大脳の各部位での血流低下と幻視、REM 睡眠行動障害、脳幹機能などの症状との関連を検討したい。

しばしば鑑別診断が問題となる Alzheimer 病と DLB を比較した結果では、eZIS において後頭葉の血流低下の有無の比率に差があり、DLB 群で血流低下の比率が高く、hTau は Alzheimer disease 群で有意に高値であったことから、これらの検査所見を組み合わせることでより正確な臨床診断が可能になるものと考えた。

当研究班において物忘れ外来の拡充を目指してきた。現在、MCI と診断された 19 症例の前向き検討を開始している。以上のような結果の正確性を確認するために更に多くの症例を検討する必要がある、息の長い臨床研究となることが望まれる。

〔結 論〕

MCI 症例を診断する際には、神経心理学的検索とともに髄液バイオマーカーと eZIS による検討が極めて有用で、Alzheimer disease、Dementia with Lewy body、Parkinson with dementia のより精度の高い鑑別診断が可能になりつつある。高精度の診断こそが新しい治療法開発への第一歩であり、更に診断技術を高めていくためには MCI 症例の前向き検討が必須である。

〔参考文献〕

- 1) A.R. Merdes, MD; L.A. Hansen, MD; D.V. Jeste, MD, et al: Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. NEUROLOGY 2003;60:1586-1590
- 2) Ian McKeith, Jacobo Mintzer, Dag Aarsland, et al: Dementia with Lewy bodies. THE LANCET Neurology Vol 3 January 2004
- 3) YUKO SAITO, MD, PHD, NYOKA N. RUBERU, MD, MOTOJI SAWABE, MD, PHD, et al: Lewy Body-Related α -Synucleinopathy in Aging. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. Vol. 63, No. 7, July, 2004 pp. 742-749
- 4) C Colosimo, A J Hughes, L Kilford, A J Lees: Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:852-856
- 5) A. J. Harding, G.A. Broe and G.M. Halliday: Visual Hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. Brain 2002, 125. 391-403

〔研究発表〕

1. 山崎公也、黒田龍、寺田達弘、小尾智一、溝口功一：特異なMRI所見を呈した高血圧性脳症の一例。日本神経学会東海北陸地方会 平成16年10月23日 三重県四日市市
2. 山崎公也、黒田龍、寺田達弘、小尾智一、溝口功一：脳磁図のdipoleとeZIS, 頭部MRI所見が対応していたCreutzfeldt-Jakob病の一例 日本神経学会東海北陸地方会 平成16年3月6日 岐阜県土岐市
3. 黒田龍、寺田達弘、山崎公也、小尾智一、溝口功一：eZISにてBroca野の血流低下所見を認めたslowly progressive aphasia(SPA)の一例。平成16年3月6日 岐阜県土岐市
4. 小尾智一、黒田龍、富山弘幸、山崎公也、溝口功一：多発性硬化症(MS)におけるA β 、A δ 、C線維伝導障害の検討。第45回日本神経学会総会 平成16年5月12日 東京
5. 富山弘幸、黒田龍、山崎公也、小尾智一、溝口功一：ALS、PLSにおける臨床所見、頭部MRI、SPECT所見についての検討。第45回日本神経学会総会 平成16年5月14日 東京
6. 小尾智一、小西高志、富山弘幸、黒田龍、山崎公也、溝口功一 Multiple system atrophy(MSA)症例における夜間無呼吸の検討。自律神経 41巻 2号 2004、150-154

〔講演〕

- 1) 小尾智一：「痴呆の超早期診断法の進歩」。第4回神経セミナー。平成16年4月8日。ホテルセンチュリー静岡
- 2) 小尾智一：「痴呆の早期診断」。静岡市清水医師会学術講演会。平成16年6月4日。清水保険センター。

表 2 PDN、PDD、DLB 群の年齢、神経心理検査、髄液バイオマーカーの比較

	パーキンソン症状 の出現年齢	検査時 年齢	認知機能 障害発現 年齢	MMSE	RBMT SPS	RBMT SS	hTau	pTau	Aβ42
PDN 14 症例 M:F=3:11									
Mean	60.6	68.1		24.6	17.1	7.4	232.3	33	466.5
±S.D.	±10.3	±6.7		±2.6	±5.0	±2.7	±109.1	±9.2	±135.5
PDD 12 症例 M:F=3:9									
Mean	58.3	70.5	67.1	20.9	12.8	5.4	217.8	40.2	460.4
±S.D.	±7.7	±5.5	±6.6	±7.6	±6.3 (N=11)	±2.9 (N=11)	±75.2 (N=8)	±10.1 (N=7)	±129.5 (N=7)
DLB 10 症例 M:F=5:5									
Mean	69.0	72.5	69.5	16.9	6.8	1.8	313.7	57.6	269.6
±S.D.	±5.0	±4.4	±5.0	±10.8	±5.9	±1.9	±157.9 (N=10)	±24.1 (N=9)	±130.5 (N=9)

† p<0.05, † p<0.01, § p<0.001

表 3 全 Parkinson 病症例での、後頭葉の血流低下の有無による比較検討

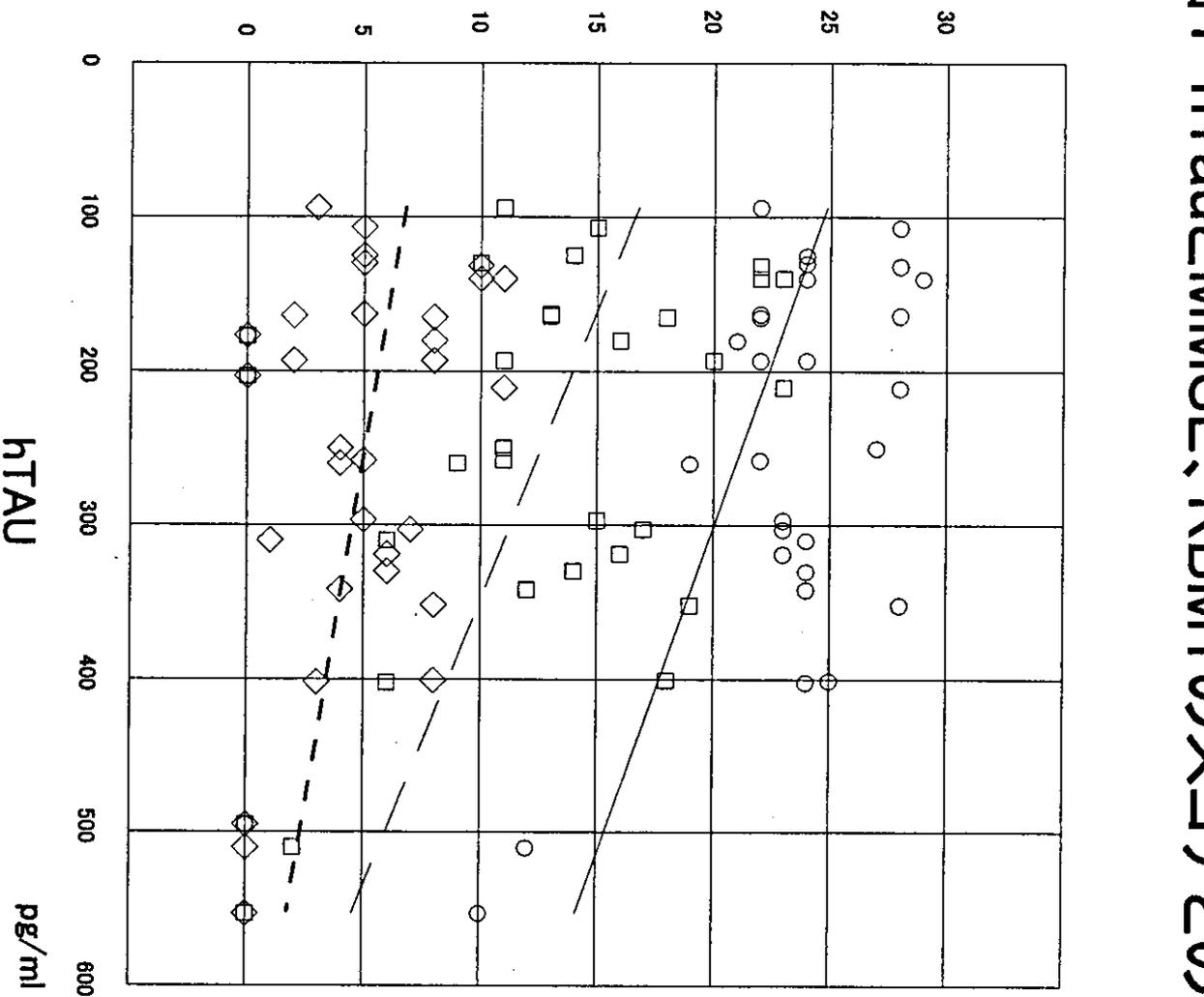
	パーキンソン症 状の発現年齢	検査時年齢	MMSE	RBMT SPS	RBMT SS	hTau	pTau	Aβ42
後頭葉の血流低下を認めた O 群 (20 症例) 20 症例のうち、DLB の診断基準に 該当したのは 14 例	60.8 ± 9.9 (Mean ± S.D.)	69.5 ± 6.6	23.1 ± 4.5	13.4 ± 5.5 (N=19)	5.1 ± 3.2 (N=19)	230.3 ± 115.2 (N=15)	43.7 ± 19.3 (N=11)	390.4 ± 130.3 (N=10)
後頭葉の血流低下を認めなかつ た NO 群 (13 症例) 13 症例のうち、DLB の診断基準に 該当したのは 8 例	65.5 ± 6.8 (Mean ± S.D.)	72.2 ± 4.2	18.2 ± 11.3	10.7 ± 8.7	4.6 ± 3.9	303.8 ± 131.5	47.8 ± 20.6 (N=12)	361.1 ± 183.8 (N=12)

表 4 DLB 群と Alzheimer 病群での比較検討

	発症年齢	検査時年齢	性別	hTau	pTau	Aβ42	MMSE	RBMT SPS	RBMT SS	後頭葉の血流低下比率 (Z score ≥ 2 の血流低下を示した割合)
DLB 群										
N=10	69.0 ± 5.0 (Mean ± S.D.)	72.5 ± 4.4	M:F=5:5	313.7 ± 157.9	57.6 ± 24.1 (N=9)	269.6 ± 130.5 (N=9)	16.9 ± 10.8	6.8 ± 5.9	1.8 ± 1.9	6/10 (60%)
Alzheimer 病群										
N=14	72.4 ± 7.8 (Mean ± S.D.)	75.3 ± 7.1	M:F=3:11	695.2 ± 299.2 (N=10)	81.6 ± 32.4 (N=9)	288.8 ± 73.7 (N=9)	18.4 ± 6.2	4.6 ± 5.5	1.5 ± 2.8	3/14 (21%)

† p<0.01

図1 hTauとMMSE、RBMTのスコアとの相関



○— MMSE
 □— RBMT SPS
 ◇— RBMT SS

MMSE

$Y = M0 + M1 * X$		$p=0.050(hTau)$
M0		27.047
M1		-0.023353
R^2		0.12651

RBMT SPS

$Y = M0 + M1 * X$		$p=0.008(hTau)$
M0		19.267
M1		-0.026622
R^2		0.22135

RBMT SS

$Y = M0 + M1 * X$		$p=0.027(hTau)$
M0		7.7412
M1		-0.010885
R^2		0.15856

図2 pTauとMMSE、RBMTのスコアとの相関

○— MMSE
 □— RBMT SPS
 ◇— RBMT SS

MMSE

Y = M0 + M1*X		p=0.147(pTau)
M0		25.893
M1		-0.13433
R ²		0.089113

RBMT SPS

Y = M0 + M1*X		p=0.026(pTau)
M0		19.386
M1		-0.16837
R ²		0.19756

RBMT SS

Y = M0 + M1*X		p=0.019(pTau)
M0		8.4674
M1		-0.083601
R ²		0.21608

