

された症例および MCI 症例につき、その症状プロファイルを比較した。

(倫理面への配慮)

本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、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おり、前方視的研究へのエントリーに際しては、文書による十分な説明の上同意を得た。

[結果]

1. MCI 症例の 1 年経過

表 1, 2 および図 1 参照。

2. MCI および痴呆と抑うつ関連症状

検討の対象となった全症例 147 例 (初診時年齢 60-94 歳、平均 72.2±8.0 歳、男性:48 例、女性:99 例) の初診時診断による分類において、うつ病 (含・抑うつ状態) と診断された症例は 41 例、変性型痴呆と診断された症例は 32 例 (ATD:26 例、LBD:3 例、FTD:3 例)、MCI と診断された症例は 8 例 (前方視的研究にエントリーしている 5 例を含む) であった。これらのうち、経過において診断が変更された症例 6 例と MCI 症例 8 例につき表 3 にまとめた。

[考察]

1. MCI 症例の 1 年経過

MCI は健常老化に伴う認知機能低下と痴呆との間の移行形とされるが、当施設の対象 5 例については、1 年が経過した時点では全例が MMSE で非痴呆域 (24 点以上) にとどまっている。しかしながら、MCI の実態については、病因論的にも予後においても個々の症例により大きな差があり¹⁾、平均 2 年を超える長期の観察によっても大部分の症例は痴呆に移行しないとの報告²⁾もあることから、当施設での結果において、全例に施されている塩酸ドネペジル投与による治療がどの程度関与しているかは判定が難しい。当施設においても、3 例 (症例 2, 3, 5) においては、患者または家族から、緩徐ではあるが持続的な記憶力障害の進行の訴えがあり、神経心理学的検査である RBMT と機能画像検査である SPECT の両方で、相当する病状の進行所見を認めたのに対し、2 例 (症例 1, 4) については明らかな変化を認めなかった。症例 1 と 5 については当初の SPECT 所見より血管性 MCI を想定していたが、認知機能にほとんど変化がなかった症例 1 に対し、症例 5 では明らかな病状の進行を認め、現状では後者は ATD に移行する可能性が高いと考え経過を見ている。症例 4 については ATD を示唆する SPECT 所見を呈しながらも目立った進行がなく、MRI での海馬領域の萎縮所見も考え合わせて、神経原線維変化型痴呆 (NFTD) も鑑別の対象になるかと思われる。

MMSE と RBMT の得点の推移に関して、症例により若干の乖離が認められるが、前述の通り患者および家族の訴えや SPECT 所見との合致性からは、RBMT の優位性が示唆される。実際の経験上も、施行に要する時間が 30 分程度で被験者の負担も比較的少なく、MCI レベルの緩徐な記憶力の変化を評価するのに有用であると思われる。

2. MCI および痴呆と抑うつ関連症状

痴呆患者がうつ状態を呈することがあることは既によく知られた事実であり、特に痴呆症状に先行してうつ症状を呈する場合は、痴呆の早期診断を困難にする。また、軽症の痴呆例の方が重症例よりうつ状態の出現率が高いとの報告³⁾もある。当院外来通院患者を対象とした検索においても、初診時うつ病と診断された症例の約 10%に相当する 4 例の診断が平均 25.8 週後に痴呆性疾患に変更されている。一方、痴呆疾患からうつ病に診断が変更された症例は 2 例であり、こちらは 4 ヶ月程度で診断変更に至っている。診断変更に要する期間の差は、おそらく、抗うつ薬治療に対する反応性の観察に要する期間に由来するものと思われる。うつ病による仮性痴呆の場合は薬物療法に反応して認知機能が改善するので、比較的早く診断が確定するが、痴呆の場合は数種の抗うつ薬を試したあとで、SPECT

を施行したりして診断の確定にいたるのが典型的な経過のように思われる。

痴呆に伴う抑うつ症状の特徴として、抑うつ気分よりも意欲・活動性の低下が優勢であることが多い⁴⁾とされるが、当施設におけるうつから痴呆への診断変更例のプロフィールもそれに矛盾しない結果であった。加えて本人のみならず家族からも物忘れの訴えがあることも痴呆を疑って積極的に検索を進める理由になりうると思われる。このような点に留意して、MCIの診断プロトコルを適用することで、6ヶ月程度の早期治療開始が見込めることが示唆された。

MCIの抑うつ関連症状に関しても、その本質は痴呆に伴う抑うつと変わらないようである。Hwangらの28例のMCIを対象とした報告⁵⁾においても、併存する精神症状として不快(dysphoria: 39%)・無気力(apaty: 39%)・焦燥(irritability: 29%)・不安(anxiety: 25%)の順に挙げているが、症例数が少ないとはいえ、当施設での結果もその報告を支持するものといえる。自験例からの印象では、身体的な不調感、特に頭重感(ときに「頭がモヤモヤしてすっきりしない」などと表現される)は特徴的である。初期の痴呆に伴う抑うつ症状に対して、抗うつ薬による薬物療法が有効である症例があることは知られているが、前述の不調感は、意欲低下症状とともに、薬物療法への反応があまり期待できない。この点につきReadyらは、無気力や遂行能力の低下を、前頭葉機能障害に由来するものとして初期の痴呆とMCIに共通するものと結論づけた⁶⁾が、自験例では必ずしもこのような症例で前頭葉の血流低下が進行している所見は得られていない(図2)。とはいえ、抑うつ関連症状を呈したMCI症例は、他の症例に比べて認知機能低下が早い傾向にあり、MCIから痴呆への進行に関するリスクファクターとして、これまで報告されている、年齢の高さや、記憶障害の程度、記憶以外の領域での認知障害の存在⁷⁾などに加え、抑うつ関連症状の存在を検討する意義があると思われる。

〔結論〕

MCI 5症例の1年経過では、MMSEにおいて痴呆域に達した症例はなかったが、RBMT、SPECTによる評価では、比較的認知機能低下が目立つ症例と目立たない症例に分かれた。これはMCIの背景疾患が単一ではないというこれまでの知見に一致する。また、RBMTは、MCIレベルの緩徐な認知機能変化の評価に有用であることが示唆された。

うつ病から痴呆への診断変更例および、MCIに伴う抑うつ関連症状の検討から、初診時の意欲低下、不安・焦燥、身体的不調感といった症状や、家族からの記憶障害に関する情報を重視し、MCIのクリティカルパスを適用することで、鑑別困難な初期痴呆例における適切な治療開始の時期を6ヶ月程度早めることが期待されることがわかった。さらに、MCI症例における上記の抑うつ症状の評価は、予後診断においても有用であることが示唆された。

しかしながら、いまだ少数例による検討であることは否めず、また経過観察期間も2年に満たないことから、今後更なる症例数と経過観察期間を蓄積し、検討を重ねる必要がある。

〔参考文献〕

- 1) DeCarli C.: Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol.* 2003 Jan;2(1):15-21.
- 2) Wolf H., Grunwald M., Ecke GM. Et al: The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm Suppl.* 1998;54:31-50.
- 3) Reifler BV., Larson E., Hanley R.: Coexistence of cognitive impairment and depression in geriatric outpatients. *Am J Psychiatry.* 1982 May;139(5):623-626.
- 4) 笠原洋勇, 加田博秀: 精神症状を伴った痴呆の鑑別診断. *老年精神医学雑誌.* 1997 Dec;8(12):1296-1301
- 5) Hwang TJ., Masterman DL., Ortiz F. et al.: Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004:Jan-Mar; 18(1):17-21.
- 6) Ready RE., Ott BR., Grace J, et al.: Apathy and Executive Dysfunction in Mild Cognitive Impairment and

Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2003 Mar-Apr;11(2):222-8.

- 7) Bozoki A., Giordani B., Heidebrink JL. Et al.: Mild Cognitive Impairments Predict Dementia in Nondemented Elderly Patients With Memory Loss. Arch Neurol. 2001;58:411-416.

症例	性別	年齢	MMSE	画像検査所見 (判定)
1	M	63	29	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 (非特異的所見)
2	F	69	28	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 初期に矛盾しない)
3	F	71	26	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 初期に矛盾しない)
4	F	75	27	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 初期に矛盾しない)
5	M	83	25	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か)

表 1 : MCI 5 症例のエントリー時のまとめ

症例	物忘れ進行の訴え		抑うつ関連症状 出現の有無	SPECTにおける血流低下所見の進行	
	本人	家族		6ヶ月後	12ヶ月後
1	—	—	—	—	—
2	—	+	—	—	+
3	+	+	+	+	+
4	—	—	—	+	—
5	+	NA	+	+	+

表 2 : MCI 5 症例の経過 (1)

-問診における物忘れ進行の訴え、抑うつ関連症状、SPECT 所見の変化-

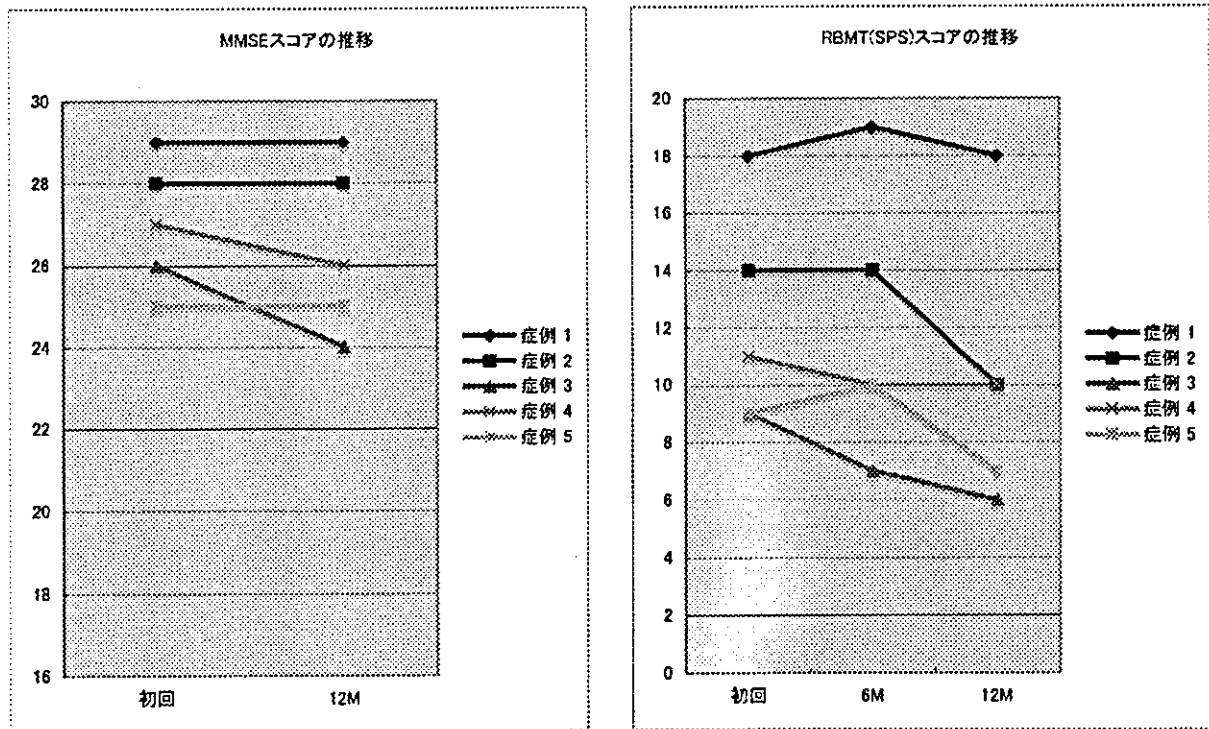


図 1 : MCI 5 症例の経過 (2)

-MMSE と RBMT スコア (標準プロフィール点) の推移-

症例	1	2	3	4	5	6
性別	F	M	F	F	M	M
初診時年齢	68	72	79	83	71	75
初診時診断	うつ病	抑うつ状態	うつ病	うつ病	ATD	LBD
変更後診断	ATD	LBD	ATD	ATD	うつ病	うつ病+PD
変更時期(週)	26	30	24	23	16	18
初診時物忘れの訴え						
本人	+	+	+	+	+	+
家族	+	+	+	+	+	-
初診時スクリーニング						
HDS-R	22	25		22	20	23
MMSE			26			
抑うつ関連症状						
抑うつ気分		+			+	
意欲低下	+	+	+	+	+	+
食欲低下		+			+	+
不安・焦燥			+	+		+
自責感					+	
頭痛・頭重感	+		+	+		
不眠		+			+	+

症例	7(*1)	8(*2)	9(*3)	10(*4)	11(*5)	12	13	14
性別	M	F	F	F	M	M	F	F
初診時年齢	63	69	71	75	83	74	74	76
初診時診断	MCI	MCI	MCI	MCI	MCI	MCI	MCI	MCI
変更後診断	-	-	-	-	-	-	ATD	-
変更時期(週)	-	-	-	-	-	-	36	-
初診時物忘れの訴え								
本人	+	+	+	+	+	+	+	+
家族	+	+	+	+	NA	+	+	-
初診時スクリーニング								
HDS-R								
MMSE	29	28	26	27	25	26	25	28
抑うつ関連症状								
抑うつ気分								
意欲低下			+				+	
食欲低下								
不安・焦燥					+			
自責感			+					
頭痛・頭重感			+		+		+	
不眠					+		+	

表3：診断変更例とMCI症例のプロフィール

(MCI症例の7(*1)-11(*5)はそれぞれ前方視研究における症例1-5に相当する)

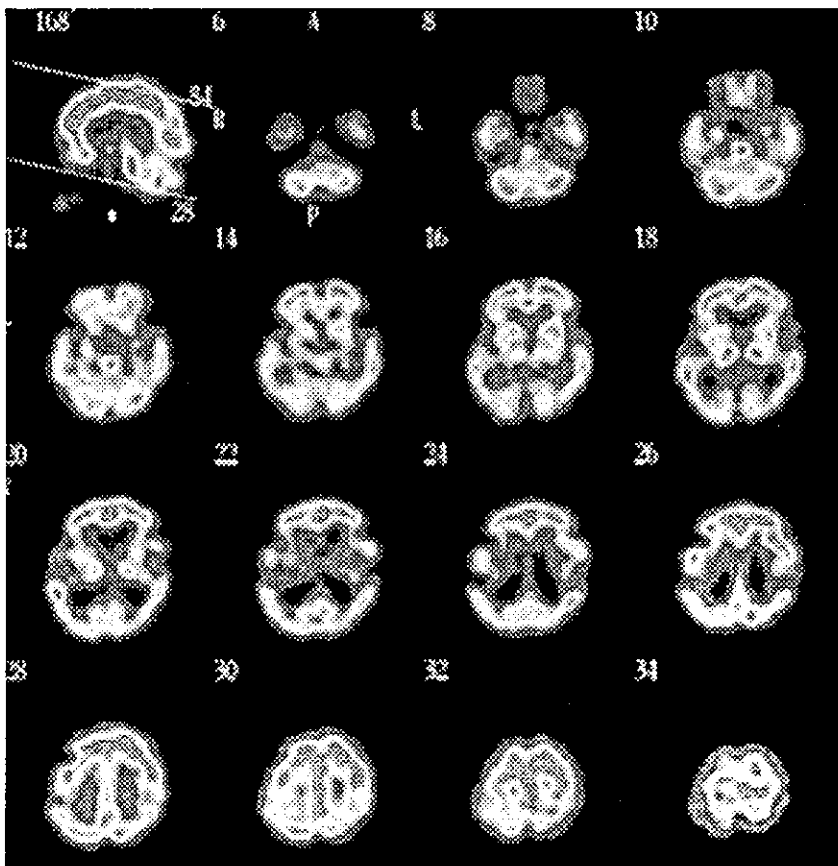
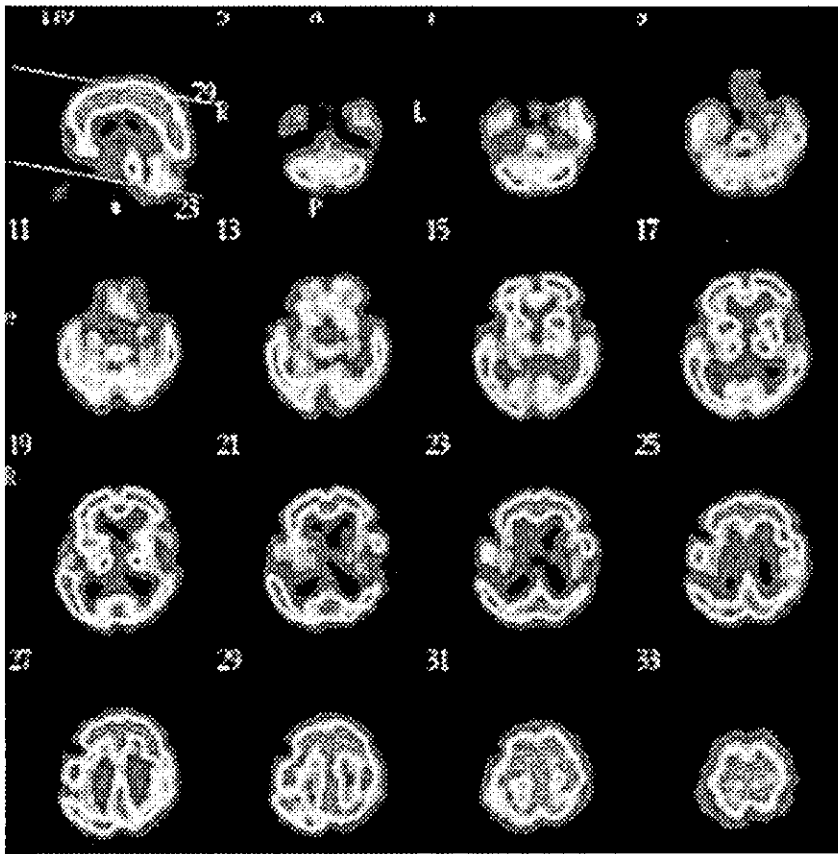


図2：MCI 前方視的研究症例3のSPECT画像（上段：2003.12月、下段：2004.6月）
側頭頭頂葉、後部帯状回の血流低下に比して前頭葉の血流低下は明らかではない

「軽度認知機能障害の前方視的・後方視的研究」への神経心理学的立場からのいくつかのコメント

研究協力者：山崎久美子（早稲田大学・人間科学部・健康福祉科学科・臨床心理学系）

[要旨]

5～96歳を対象に標準化された原版リバーミード行動記憶検査に比べ、日本版リバーミード行動記憶検査の標準化には解決すべき問題がある。そのひとつは判定であり、もうひとつは高齢者標準値の作成である。MCIの検出に有用であることが示唆されている日本版リバーミード行動記憶検査の「約束」などの展望記憶課題をスクリーニング検査課題として用いるためにも上記の問題を解決する必要がある。MCIの概念についても未検討な問題が多いが、特にMCIの定義やタイプなどに関するさらなる検討が望まれている。

Some comments on prospective and retrospective studies of mild cognitive impairment from the viewpoint of neuropsychology

Kumiko Yamazaki, Ph.D.

Division of Clinical Psychology, Department of Health Science and Social Welfare, School of Human Sciences, Waseda University

ABSTRACT

The standardization of Japanese version of Rivermead Behavioral Memory Test has been unsolved problems which involve the judge and the normative scores of the elderly. RBMT has been administered to a large number of individuals and this has enabled normative data available for ages 5 through 96. RBMT produces a screening score classifying the client's memory as either severely impaired, moderately impaired, poor normal, or normal. Prospective memory task which measures remembering an appointment is suggested to be a useful task to detect MCI as the most widely used screening test. It is expected to discuss the concepts of MCI, especially the definition and the types of MCI.

[神経心理学的検査の検査値をめぐる問題]

1. 適用年齢について

知能や記憶を測定する標準化されたわが国の代表的な検査の適用年齢は、WAIS-R 成人知能検査が16～74歳で、日本版レーヴン色彩マトリックス検査が45歳～で、国立精研式痴呆スクリーニング・テストが50歳

～で、改訂長谷川式簡易知能評価スケールが 50 歳～で、日本版ウエクスラー記憶検査が 16～74 歳で MMSE (Mini-Mental State Examination) が約 40～89 歳で、日本版リバーミード行動記憶検査が 17～90 歳である。

つぎに、外国の知能検査を概観すると、スクリーニング検査としての知能検査は、CTONI (Comparative Test of Nonverbal Intelligence) が 6～90 歳で、K-BIT (Kaufman Brief Intelligence Test) が 4～90 歳で、TONI-3 (Test of Nonverbal Intelligence-3) が 6～89 歳で、WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence) が 6～89 歳で、正式な知能検査は、KAIT (Kaufman Adolescent and Adult Intelligence Test) が 11～85 歳で、WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition) が 16～89 歳であり、わが国より適用年齢範囲が広い傾向にある。

さらに、外国の学習や記憶の検査を概観すると、学習検査については、Buschke SRT (Buschke Selective Reminding Test) が 5～91 歳で、CVLT-II (California Verbal Learning Test-Second Edition) が 16～89 歳で、記憶検査については、MAS (Memory Assessment Scales) が 18～90 歳で、RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) が 7～89 歳で、RBMT (The Rivermead Behavioral Memory Test-Revised Edition) が 5～96 歳で、RCFT (Rey Complex Figure Test and Recognition) が 6～89 歳で、WMS-III (Wechsler Memory Scale-Third Edition) が 16～89 歳である。本研究班が主たる記憶検査として採用している日本版リバーミード行動記憶検査だけを取り出しても、原版のほうが使用年齢の範囲は広い。

2. 年齢補正と学歴補正について

高齢者を対象に検査する場合は、年齢補正や学歴補正のある心理検査が望ましいが、その条件を満たすものはきわめて少ない。たとえば、DRS (Mattis Dementia Rating Scale) は、認知障害重症例を経時的に観察することを目的として、1976 年に Mattis が作成した認知機能検査であり、わが国では福井俊哉による日本語訳がある。2001 年には、成績評価に際して、年齢・教育レベルを考慮した DRS-2 に改訂されたが、DRS-2 の日本語訳はまだない。少し具体的に紹介するために年齢別 MOANS 点数表を例に挙げると、DRS の総得点は年齢に反比例し、教育水準に比例することが明らかにされている。DRS 初版では成績への年齢と教育の影響は考慮されていなかったが、DRS-2 では、Mayo' s Older American Normative Studies (MOANS) の結果に基づいて、各項目の素点に対する年齢別 MOANS 点数表 (age-corrected MOANS scaled scores:AMSS) とパーセントイルが DRS-2 マニュアル付表 A に示されている (福井ら, 2003)。最近の高齢化現象に対応できるように、56～105 歳を 9 年齢層に区分しているなど、この種の検査法の開発が進んでいる。

3. 原版と日本版の比較

ここで、原版 RBMT と日本版 RBMT を比較してみる。原版では、スクリーニング点、標準プロフィール点それぞれの合計点から、記憶障害の程度を normal, poor normal, moderately impaired, severely impaired の 4 段階に分類している。一方日本版では、年齢が高くなるに従って得点が低下するとともに、得点のばらつきが顕著となったため、健常者の検査結果を 17～39 歳、40～59 歳、60～90 歳の 3 群に分けて整理している。原版 WMS-R と日本版 WMS-R について検討すると、日本版は原版と、検査項目や標準化がほぼ同じに作成されたので、日米のデータの比較が可能であるとされており (小池ら, 2003)、年齢範囲の点では日本版は狭い。原版と日本版の標準化標本を比較した結果から、日本人は視覚性再生 I と視覚性再生 II において、米国人より著しく成績が高いことを見出した研究 (Sugishita, et al, 2001) もある。

4. 高齢者標準値の作成の必要性

結論としては、原版と日本版では、標準化が異なることが多く (外国では、概してボランティアが多数参加するが、日本では協力者が得られにくいという現状がある)、日本においては特に高齢者のデータに乏しい。また、年齢や教育レベルを考慮に入れた補正マニュアルの作成が必要である。日本版リバーミード行動記憶

検査においても高齢者標準値の作成が重要課題である。なかでも、展望記憶得点は、正常群との識別に有用な指標であり、それ単独でMCIの検出に有用であることが示唆された(山崎ら, 2005)ことから、展望記憶得点において、上記の欠点を克服した標準値を作成することが急務であろう。

[軽度認知機能障害の概念をめぐる諸問題]

1. MCIの定義について

本研究班発足時のオリジナルな定義があるが、その後、問題点が指摘されるに至った。Amnesic MCI (記憶障害型軽度認知機能障害) は、周知の通りであり、操作的抽出が容易というアセスメント上の利点は特徴的である。最近になって、Multi-Domain MCI や Single Domain MCI という概念が提示された他に、血管障害性 MCI や糖尿病性 MCI という概念は成立しうるかといった問題提起もなされている。さらに、神経内科的疾患や認知機能障害を呈することが多数報告されている SLE のような疾患によって引き起こされる MCI も考えられる。すなわち、概念的混乱が生じているということである。

2. 多様な MCI

高齢になると、日常生活にはさほど支障はないが、慎重に観察すると、記憶に代表される認知領域の低下のみならず、情報処理能力の低下、判断力の低下、思考力の低下、構成行為能力の低下などがみられる。軽度の場合は、人間関係を含めた環境調整によって十分に改善を期待することができる。これらを、側頭葉型 MCI、パペツの回路型 MCI、前頭葉型 MCI、前頭-側頭葉型 MCI、頭頂葉型 MCI、側頭-頭頂葉型 MCI と呼べないだろうか。一過性に、あるいは一定期間に限られた医学的背景が存在する可能性もある。局在論的な発想を排除して、全脳型 MCI を想定してもよいかもしれない。

3. 高齢者の特性

以上のような高次精神機能の低下の他に、高齢者の場合は、抑うつ傾向との関係、不安傾向との関係、心気傾向との関係、感情失禁傾向との関係、高齢期以前のパーソナリティの尖鋭化との関係等を論じる必要もあるだろう。これらのなかには、少量の抗うつ剤や精神安定剤などの薬物療法によく反応する症例もあるだろうし、共感や受容を主とした簡易精神療法やケースワーク的介入によって改善がみられる症例もあるだろう。

4. 様々な予後

物忘れ外来におけるアセスメント・診断時には、正常範囲と判定される場合もあるだろうし、軽度障害群、中等度障害群、痴呆群と判定される場合もあるだろう。フォロー・アップ時に、最初の判定に変更が加えられることなく同様の症状が持続する場合、可逆的で改善する場合、痴呆群へ進行する場合があるだろう。

5. 高齢者をめぐる倫理と心理

いずれにせよ、高齢者自身の QOL と高齢者を介護する家族の QOL を維持ないしは向上させることが倫理上の配慮として不可欠であることから、訴えは自覚的であれ、他覚的であれ、取り上げられ、治療・ケア・援助の対象にされなければならないと思われる。

しかしながら、患者のみならず家族は、病名(障害名)をひとたび獲得すると、その利得をなかなか手放せなくなるといった心理機制もはたらき、病像は概して複雑に修飾されていくといった側面を有することを忘れてはならないといえよう。

6. 本研究班の使命

いわゆる“middle-old”や“old-old”と呼ばれる高齢者が少なからず存在する超高齢化社会が現実のものとなると、一般人口に占める病的老化予備群の割合は必然的に増加し、医療社会に新たな問題が生じること

も視野に入れなければならない。本研究班の使命は、操作的定義に関する問題を解決し、迅速かつ効率のよいスクリーニングの方法論を確立し、痴呆予防につながる介入プログラムを開発する基盤を提供することであるといえる。いうまでもないが、evidence-based medicine and caring にするためにも、生物学的な背景をできる限り明らかにすることが必須であろう。

[参考文献]

- 1) 福井俊哉・Davidson,W・McCabe,P:Mattis Dementia Rating Scale(DRS) (痴呆症学 1—高齢社会と脳科学の進歩—), 日本臨床 増刊号, pp244-251, 日本臨床社, 大阪, 2003.
- 2) Hebben, N, Milberg W:Essentials of Neuropsychological Assessment, John Wiley & Sons, Inc. New York, 2002.
- 3) 小池 敦・杉下守弘:日本版ウエクスラー記憶検査法(WMS-R) (痴呆症学 1—高齢社会と脳科学の進歩—), 日本臨床 増刊号, pp257-260, 日本臨床社, 大阪, 2003.
- 4) Mattis,S:Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In: Geriatric Psychiatry(ed by Bellak,L, Karasu,TE), pp77-121. Grune and Stratton, New York, 1976.
- 5) Sugishita,M, Ohmura, K:Learning of the Chinese characters may improve visual recall. Percept Mot Skills 93(3):579-594,2001.
- 6) 山崎幸子・加藤貴行・齋藤祐子・村山繁雄:RBMT の有用性の検討:高齢者標準値作成の試みと、MCI 症例における WMS-R との比較, 厚生労働省長寿科学総合研究事業「軽度認知機能障害の前方視的・後方視的研究」平成 16 年度班会議抄録集, 2005.

日本医科大学第2内科物忘れ外来における MCI
-MCI クリティカルパスの有用性の検討-

研究協力者：山崎峰雄、新井裕至、片山泰朗（日本医大・第2内科）

〔要旨〕

平成15年9月から平成16年12月までの日本医科大学付属病院第2内科物忘れ外来を受診70名に対して、スクリーニング検査であるMMSEを施行し、記憶障害が疑われた症例に対して、本研究班のクリティカルパスにしたがってRBMT、WMS-R、頭部MRIおよびMRA、IMP-SPECT（3D-SSP）などを施行した。MMSE24点以上の症例は27名で、うち6名が年齢相応またはうつ病や睡眠障害などが原因と考えられ、21名がMCI相当と考えられた。このうち12名で定期的に記憶検査および脳血流検査を中心としたフォローアップを行い、MCIの前方視的検討を行った。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い、WMS-Rと同等の感度を認め、さらに短時間で施行できる点から、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を確認した。さらにMCI相当例の中でもアルツハイマー病が強く疑われる症例には塩酸ドネペジル内服を行っていただき、介入の効果・影響を検討した。

Mild Cognitive Impairment in the Memory Clinic of Nippon Medical School

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

Mineo YAMAZAKI, Yasushi ARAI, 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 21 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 because of their convenient means and the clinical efficacy equivalent of WMS-R.

〔はじめに〕

当院第2内科物忘れ外来を受診した物忘れを主訴とした患者のうち、本研究班が提唱する本研究班のクリティカルパスにしたがってMCIを抽出し、経時的に記憶検査および脳血流検査を行い、前方視的に各種検査データを解析し、MCIの診断や予後を考える上で有用な検査事項について考察した。

〔対象・方法〕

2003年9月から2004年12月までの当科物忘れ外来を受診数は70名に対して、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）と日本版リバーミード行動記憶検査（RBMT）を併せて行っ

た。まず1次スクリーニングとして行ったMMSEで、24点以上の症例は27名で、うち8名が年齢相応またはうつ病や睡眠障害などが原因と考えられ、19名がMCI相当と考えられた。この中で継続的に通院可能で前方視的検討に参加いただけた10名の検査結果を中心に解析した。

〔結果〕

(1) 前方視的検討の対象 (表1)

対象は10例で、65歳以下が2例、70代が4例、80代が3例という構成で、年齢に特に大きな偏りは認めない。いずれもMMSEでは25点以上で、2003年暮れから2004年初めにかけてスタートした症例が多いため、1年後のフォローアップデータがまだ出ていない。

(2) RBMTとWMS-Rの比較 (表2)

統計的に検討するために十分な症例数ではないが、WMS-Rとリバーミード検査両方を施行し得たMCI相当例のデータの相関係数を求めた。MCI相当例においてWMS-Rの言語性記憶に対するRBMTのSPS、SSそれぞれに対する相関係数が0.645、0.605と有意で、一般性記憶に対するRBMT SSの相関係数が0.631と有意であったが、WMS-Rにおける「注意・集中力の低下」の項目はRBMTでは評価が困難な可能性が示唆された。

(3) SPECT(3D-SSP)での解析 (表3)

前方視的検討に参加して症例以外のデータも加えて、MCI相当例における血流障害の分布を検討したところ、後部帯状回血流低下を12例中8例で認め、アルツハイマー病と診断される以前の段階、記憶障害を呈するMCIレベルで同所見を呈することが明らかとなった。同所見の意義については、これらの症例が今後アルツハイマー病にコンバートするか否かを含めて前方視的にフォローすることで意義付けがなされることと考えるが、一方、明らかな血流低下を認めない症例も2例認めた。

経時的な変化では、前述した12例のうち、半年から1年以上経時的にフォローし、検査を施行しえた症例は8例で、改善傾向3例、不変2例、悪化傾向3例と判定された。うちドネペジルの介入は6例で行っており、改善・悪化とはあきらかな関係は認めなかった。

〔考察〕

記憶障害に関しては、MMSEなどでは十分に評価できなかった記憶障害について、WMS-RやRBMTはより明確に記憶障害を抽出可能な症例が多く確認され、事前に想定されたことではあるが、WMS-RやRBMTなどの正確な記憶検査を用いる必要がある。

RBMTはWMS-Rと比較すると、WMS-Rにおける「注意・集中力の低下」の項目が十分に評価できない可能性が示されたが、逆に短時間しか集中できない症例や、WMS-Rでは自尊心が傷つけられた感じ拒否に至る症例では、WMS-Rより湯陽性が高いと考えられた。今回の検討中に、とくに被験者自身が記憶障害を積極的に訴えていない場合、とくに家族に連れられて物忘れ外来を受診した2症例で、WMS-Rは途中放棄したにもかかわらず、日を改めてはいるもののRBMTでは途中放棄したものがいなかった点は上記のRBMTの有用性が示されたと考えている。今後多数例で検討を行っていく上では、WMS-RよりRBMTの方が採用するべきではないかと考える。

また、3D-SSP解析の脳血流検査では、大部分のMCI相当例で後部帯状回領域の血流低下を認めており、本所見の重要性が再確認された。ただ、これらの症例すべてがアルツハイマー病に移行していくかどうかは不明で、今後数年のフォローアップがきわめて重要と考えられた。

物忘れ外来を受診するという条件かでの検討ではあるが、精査の後でMCI相当と考えられた症例が全受診者数の3割確認できたという点は今後の痴呆性疾患の予防と治療ということを考えれば、重要な点と考える。これらの症例に積極的に関与していくことで、進行予防という大きなテーマに取り組んでいけるものと考えている。

〔結語〕

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は WMS-R と同等の感度を認め、さらに短時間で施行できる点から、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であることを確認した。

〔研究発表〕

1. 論文発表

1) Takahashi H, Ishikawa K, Tsutsumi T, Fujigasaki H, Kawada A, Okiyama R, Fujita T, Yoshizawa K, Yamaguchi Y, Timiyasu H, Yoshii F, Mitani K, Shimizu N, Yamazaki M, Miyamoto T, Orimo T, Shoji S, Kitamura K, Mizusawa H: A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Human Genetics*. 49:256-264. 2004

2) Mishina M, Ishii K, Mitani K, Ohyama M, Yamazaki M, Ishiwata K, Senda M, Kobayashi S, Kitamura S, Katayama Y: Midbrain hypometabolism as an early diagnostic sign for progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 110:128-135, 2004

2. 学会発表

1) 山崎峰雄、長谷川成人、森 修、片山泰朗、小柳清光

グアム島パーキンソンニズム痴呆症では大脳皮質と白質でタウアイソフォームが異なる

第44回日本神経学会総会(2004. 5)

2) 山崎峰雄、長谷川成人、森 修、片山泰朗、小柳清光

大脳皮質と白質で異なるタウアイソフォーム：グアム島パーキンソン痴呆症における観察

第44回日本神経病理学会学術集会 (2004. 5)

3) 山崎峰雄、森 修、山崎昌子、大秋美治、小柳清光、井上聖啓、片山泰朗

Nasu-Hakola病の一剖検例

第44回日本神経病理学会学術集会 (2004. 5)

4) 山崎峰雄、江隅英作、中野今治

ALS運動ニューロン死はapoptosisか

ワークショップ2 「運動ニューロン疾患：最近の動向」第44回日本神経病理学会学術集会 (2004. 5)

表 1 前方視的検討の対象症例

	年齢	性別	RBMT 検査日	MMSE
1	74	女	2003. 12. 19	25 (03/12/5)→27 (04/5/17)
2	74	男	2003. 12. 12	26 (02/7/13)→20 (04/3/22)
3	78	男	2003. 11. 18	28
4	57	男	2004. 2. 13	27(04/2/9)→27(04/4/12)
5	81	女	2003. 11. 28	26 (03/11/17)→24 (0
6	82	男	2003. 12. 5	27 (02/11/18)→27 (04/4/5)
7	64	女	2003. 12. 24	26 (03/9/22)→29 (04/8/02)
8	69	男	2004. 8. 31	25
9	82	女	2004. 12. 17	28
10	75	女	2004. 11. 2	27

表 2 RBMT と WMS-R の比較

	RBMT A (SPS/24)	RBMT A (SS/12)
言語性記憶	0.645 *	0.602 *
視覚性記憶	0.293	0.357
一般的記憶	0.499	0.631 *
注意/集中力	0.186	0.122
遅延再生	0.427	0.487

N=9, * p<0.05

表 3 MCI 相当例における MMSE の経時的変化

症例	年齢	性別	後部帯状回の血流低下	MMSE の経時的変化	MMSE の経時的変化	donepezil
1	74	女	+	25 (03/12/5)→27 (04/5/17)	改善	+
2	74	男	+	26 (02/7/13)→20 (04/3/22)	悪化	+
3	78	男	-	28	-	-
4	57	男	+	27 (04/2/9)→27 (04/4/12)	不変	+
5	81	女	+?	26 (03/11/17)→24 (04/8/2)	悪化	-
6	82	男	+	27 (02/11/18)→27 (04/4/5)	不変	-
7	64	女	+	26 (03/9/22)→29 (04/8/02)	改善	+
8	69	男	+(左)	25	-	-
A	79	女	+?	24 (03/4/14)→25 (04/5/24)	改善	+
B	78	女	-	27	-	-
C	75	女	+	24 (02/11/5)	-	-
D	79	男	+	26 (03/8/4)→17 (04/6/21)	悪化	+

大阪市大もの忘れ外来における MCI：糖尿病患者での検討も含めて

研究協力者：嶋田裕之（大阪市立大学老年内科・神経内科）

〔研究要旨〕

本研究班で作成された MCI 診断のクリティカルパスを用いて、当院もの忘れ外来受診患者を MMSE、リバーミード行動記憶検査等を用いてスクリーニングし、10 例を前方視的研究へエントリーした。その中で 3 例はリバーミード行動記憶検査は Cut off 値以上であったが、WMS にて 1.5SD 以上の低下を認めた。8 例で 3DSSP は異常を示した。さらに糖尿病患者における MCI 症例を検討するため、当院糖尿病内科の入院患者にリバーミード行動記憶検査、MMSE を行ったが、いわゆる Diabetic MCI に相当する症例は認めなかった。

MCI patients of the memory clinic in Osaka City University Hospital and the Diabetic MCI

Hiroyuki Shimada

Department of Geriatrics and Neurology, Osaka City University Medical School

ABSTRACT

We examined our memory clinic patients with the critical path for mild cognitive impairment (MCI). We diagnosed 10 patients as MCI and enrolled them for the prospective study after informed consent. Though 3 of these patients showed normal score of SPS in the Rivermead Behavioral Memory test, they showed abnormal decrease in the Wechsler Memory Scale. 8 of 10 patients had the abnormal decrease of blood flow in the 3D-SSP analysis of SPECT. Diabetes mellitus is considered the risk factor for Alzheimer's disease. We investigated the ratio of diabetic MCI patients in the Diabetic ward in our hospital. However, we could not find any patients who fit the criteria of MCI.

ものわすれ外来：2004年8月から2004年12月までに当院もの忘れ外来を受診した患者は、46人（男15名、女31名）であった。これらの患者に対してMMSEを1次スクリーニングとして実施したところ、24点以上は19例であった。初診時診断の内訳は正常4例、MCI14例、AD16例、alcoholism3例、ハンチントン舞踏病1例、血管性痴呆2例、脊髄小脳変性症1例、うつ状態2例、せん妄1例、甲状腺機能亢進症1例、てんかん1例であった。このうち正常4例とMCI14例、それにうつの患者がMCI24点以上を示した。さらにMCI症例14例のうち2次スクリーニングを施行できたのは11例であった。またこの研究班の研究協力者としての活動を開始した春以降7月までにMCIと診断されていて組み込まれた症例7例をあわせた18例が2次スクリーニングを行えた。この18例のうち研究への参加の同意の下、入院にて全検査を施行できたのは7例であり、これらの症例に対してはHDS-R、MMSE、RBMT、WMS、WAIS、SPECT(3D-SSP解析を含む)、MRI(volumetric scanを含む)、髄液検査、それに一般生化学、内分泌等の検査を施行した。7例は外来プロトコールとして、髄液検査とMRIのvolumetric scan以外の検査を行った。そして18例のうち4例はエントリー前もしくはスクリーニング中に脱落した。倫理的な配慮として、患者には老人医療センターで作成され、同院の倫理委員会の承認を得た書類を参考にインフォームドコンセントを行い同意を得た。

結果：2次スクリーニングを施行できた14例のうち最終的にMCIと診断しweb登録されたのは10例であった(表)。3例は正常と診断され、1例はその後PSPと診断されている。また10例のうち3例はRBMTのSPSが16点以上であったが、WMSで1.5SD以下の低下を認めたためMCIと診断した。これらの患者の平均年齢は77.0±5.4才。各心理検査の結果は、MMSE 25.9±2.2、RBMTのSPS 12.4±5.1、SS 5.3±2.9であった。WMSでは一般的記憶 75.4±10.0、言語性記憶 75.7±9.8、視覚性記憶 80.6±12.9、注意/集中力 93.1±17.8、遅延再生 63.4±9.0であり、一般的記憶、言語性記憶、遅延再生にて1.5SD以下の低下を認めた。その中でも遅延再生が最も低下を認めた。髄液検査とApoEの測定が行えたのは5例であった。その結果MCI群のTauは217±50.9pg/mlであった。P-tau、Aβは測定中である。ApoEはE3/βは3例、E4/βは2例であった。IMP-SPECTでは3D-SSP解析を行ったところ、10例中8例で後部帯状回から楔前部で血流低下が認められた。また心理検査上は正常と判断された3例のうち1例でも後部帯状回から楔前部での血流低下が認められた。

糖尿病患者におけるMCI：糖尿病患者においては従来から痴呆疾患の多いことが報告されているが、その原因として血糖コントロール不良例に脳血管性痴呆が、またコントロール良好例に低血糖性痴呆が生じる可能性が報告されていた。アルツハイマー病と糖尿病に関しては1980～1990頃までは関係なしとする考えが主であったが、1999年のRotterdam studyで相対危険度が2倍になると指摘された後、関係ありとする報告が続いている。2002年のHonolulu-Asia aging studyでは糖尿病はアルツハイマー病、血管性痴呆とも関連があり、ApoEを持つ糖尿病患者のアルツハイマー病への相対危険度は5.5倍であった。また同年のCanadian studyでは1.3倍であった。ところが病理学的には糖尿病患者と非糖尿病患者ではアルツハイマー型変化に差はないとするものや糖尿病患者の方が海馬や扁桃体の萎縮が認められたとする報告などがあり、結論は出ていない。一方臨床的には糖尿病を改善すると認知機能が改善するといった報告もある。このため現段階としては臨床研究や疫学調査などの結果から糖尿病はアルツハイマー病の危険因子であると考えられる。このことより糖尿病患者ではMCI状態の患者が多いことが推測され、これらをDiabetic MCIと呼ぶ研究者もいる。このような経過から我々は今回当院糖尿病内科に入院中の患者に心理検査を施行し糖尿病患者の認知機能を評価し、合わせてDiabetic MCIに相当する症例を検出することが可能かどうか検討した。

結果：当院第二内科入院中の糖尿病患者23名に対してMMSE、HDS-R、RBMTを行った。これらの患者は糖尿病コントロール目的にて入院している患者で、もの忘れの自覚のある患者が17例、自覚のない患者が6例であった。自覚のない患者は全例MMSEは24点以上であったが、自覚している患者では24点以上の患者は10例で、以下は7例であった。この10例のうちRBMTが16点以下を示した患者はおらず、MCIに該当すると思われる症例は存在しなかった。糖尿病患者(DM群)と年齢を合わせた健常人とでMMSE、HDS-Rを比較したところMMSEはDM群で25.8±3.2、健常群で29.1±1.1、HDS-RはDM群で25.8±3.5、健常群は29.1±1.1といずれもDM群で有意な低下を認めた。血糖値、HbA1c値はMMSEが24点以上群と以下群で比較したが差は認めなかった。今回は検査を施行した症例数が少なく、もっと対象症例を増やすべきと思われた。またMMSE24点未満の痴呆疑い症例が7例、約30%も存在しながら、一般内科で全くケアされていない現状にも問題があると考えられた。

[参考文献]

- 1, Ott A, Stolk RP, Hofman A et al : Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam study. *Diabetologia* 39 : 1392 – 1397, 1996
- 2, Rita P, Beatriz L, Rodriguez et al. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies. The Honolulu-Asia aging study. *Diabetes* 51 : 1256 – 1262, 2002
- 3, Macknight C, Rockwood K, Awl E, McDowell I: Diabetes mellitus and the risk of dementia, alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian study of health and aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* : 14: 77 – 83, 2002

表

名前	年齢	性別	MMSE	SPS	SS	WMS (言語性)	(視覚性)	(一般的)	(注意)	(遅延再 生)	WAIS VIQ	WAIS PIQ	WAIS IQ	APOE	Tau
E.D.	84	F	24	6	4	80	71	75	79	66	77	78	74		
M.K.	80	F	24	15	7	66	90	70	115	53	102	95	99	E3/3	149
T.M.	72	F	26	9	3	84	71	77	102	62	103	91	97	E4/3	288
K.O.	71	F	26	13	7	74	66	69	63	69	77	81	88	E4/3	206
T.H.	83	F	24	11	4	75	82	76	82	60	88	87	87		
M.S.	76	M	25	10	2	65	71	65	94	53					
E.K.	84	F	29	17	7	73	86	76	94	78	85	91	87	E3/3	263
M.S.	71	F	30	17	9	97	110	101	125	75				E3/3	185
A.T.	76	M	24	5	1	66	77	68	88	53	84	94	88		
K.I.	73	F	25	21	9	77	82	77	89	65					

国立病院機構大竹病院 もの忘れ外来における MCI

研究協力者：片山禎夫（広島大学病院 脳神経内科）

研究協力者：渡辺千種（NHO 原病院 神経内科）

〔研究要旨〕

平成 16 年 6 月より NHO 大竹病院に増設した水曜日もの忘れ外来に来院された、本研究班診断基準による MCI 症例 13 例を MMSE、RBMT 点数をもとに、MMSE は同じだが、RBMT SPS が異なる 2 群、MMSE が軽度痴呆群と境界にあたる MMSE 24 点の群の 3 群に分類して、正常群と軽度痴呆群と比較検討した。MCI はそれらの中間に位置したが、MCI の 3 群はいずれも均質であった。MCI は痴呆へ移行しない群もしくは痴呆へ移行する様々な疾患群の可能性が指摘されている。症例数が少なく MMSE、RBMT、MRI 検査のみでは MCI 症例の今後の推移は予測困難である。症例数を増やした検討もしくは髄液バイオマーカーを含めた他の指標も含めた分類が必要と考えた。本研究は多くの進行性変性型痴呆性疾患の病初期からの追跡調査となる極めて重要な研究と考えられた。

Clinical features of outpatients with mild cognitive impairment in NHO Ohtake Hospital

Sadao Katayama¹, Chigusa Watanabe²

¹Department of Neuroscience and therapeutics, Hiroshima University Hospital,

²Department of Neurology, National hospital organization Hara Hospital,

ABSTRACT

Among 49 patients, who visited the Memory Clinic of NHO Ohtake Hospital, from 06/2004 – 01/2005 cases fulfilled the original Petersen's criteria for mild cognitive impairment (MCI), using minimal state examination (MMSE) and Rivemead memorial test (RBMT). These 13 cases were divided into three groups: A (?): MMSE \geq 25, RBMT (SPS) 9 – 15; B (?): MMSE \geq 25, RBMT \leq 9, and C (?): MMSE=24. Also included were N: MMSE \geq 25, RBMT \geq 16 and D: MMSE \leq 23. Comparative studies were done on these five groups about sub-categories of MMSE and RBMT, as well as MRI and SPECT. Progressive decline in subcategories of MMSE and RBMT were in parallel with the previous reports. The atrophy of the medial temporal lobe was only manifest between N and D group. Our study suggested that MMSE cut off score 25 would be more reliable to make a difference between MCI and dementia. We have been accumulating cases to confirm this point.

〔はじめに〕

国立病院機構（NHO）大竹病院神経内科では平成 15 年 10 月より「もの忘れ外来」を設置し、月 2 回診療を行って来た。平成 16 年 6 月より毎週 1 回水曜日にも「もの忘れ外来」を増設拡充した。この水曜日「もの忘れ外来」にて本研究を開始した。もの忘れを本人のみが自覚している人、介護者が認知障害を不安に思っているのに幾つもの病院で痴呆ではないと、診療を継続して受けることのできない患者さんを、主な対象とした。これらの患者・介護者には、不安の無いよう、生活するために適切な診断と助言が要求される。しかしながら、痴呆前段階における適切な診療はまだ確立されていない。また、MMSE の cut off score は 24 とする研究が過去に示されているが、このような検査の普及により、25 点を cut off とする方がよいとい