

症や神経原線維型認知症といった非アルツハイマー型認知症との鑑別が難しい点である。

今回は、2007年に発表されたNINCDS-ADRDA診断基準¹⁾を用いてアルツハイマー病の診断について検討した。NINCDS-ADRDA診断基準ではcore diagnostic criteriaに加えてsupportive featuresとして髄液バイオマーカーと統計画像解析の結果が重視されている。そこで髄液バイオマーカーと統計画像解析の有用性について明らかにするとともに、アルツハイマー病の特異的診断とアルツハイマー病に類似した神経変性型認知症の抽出が可能か否かについても検討を加えた。

認知症性疾患の確定診断は病理診断に頼らざるを得ず、推定背景病理に基づく診断strategyを確立することは、適正な治療と予防に直結する。

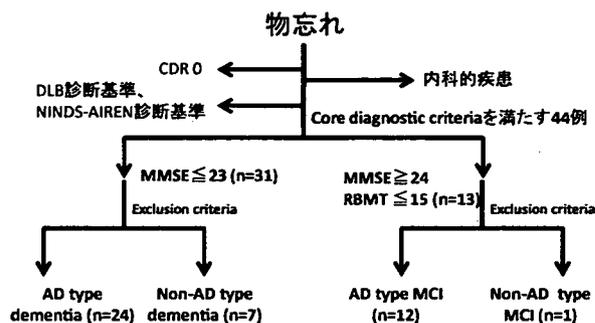
B.研究方法

対象は当院の物忘れ外来の受診者のうち、本人または近親者から聴取した病歴上、出来事記憶の障害が疑われる症例群である。まず、重篤な内科疾患を合併する症例を除外した。次に、Dementia with Lewy bodyの診断基準²⁾とVascular dementiaの診断基準(NINDS-AIREN)³⁾に該当する症例を除外した後、NINCDS-ADRDA診断基準のcore diagnostic criteria(6カ月以上にわたり緩徐に進行性する記憶障害が明らかで、客観的にも出来事記憶の障害が認められる)に該当した44症例(男性13、女性31)を解析の対象とした。年齢は73.5±8.5歳(55~88歳)であった。

この44症例にMini-Mental State Examination(MMSE)とRivermead Behavioral Memory Test(RBMT)を施行し、明らかな認知症を認めた31症例(dementia)と、記憶障害のみを呈し軽度認知機能障害と診断された13症例(MCI)に分類した。操作上、

dementia症例はMMSE \leq 23/30、MCI症例はMMSE \geq 24/30かつRBMT \leq 15/24とした。特に今回は、NINCDS-ADRDA診断基準のexclusion criteriaを厳格に適用することにより、非アルツハイマー型変性型認知症についての除外診断をおこない、更に以下の群に分類した。つまり、dementia症例はAD type dementiaとexclusion criteriaに該当するnon-AD type dementia。MCI症例は、AD type MCIとexclusion criteriaに該当するnon-AD type MCIの合計4群である(図1)。

図 分類の流れ



アルツハイマー病の髄液バイオマーカーであるhTau、pTau、Aβ42を測定した。特異度を高めるために^{4,5)}、hTau/Aβ42>0.78とpTau×100/Aβ42>13のcut-off値で判定し、いずれかが該当する場合を髄液バイオマーカーでの異常とした。Cut-off値は当院で作成した基準値を用いた。

統計画像解析として99mTc ECD-SPECTを撮像し、松田らによるeasy Z-score Imaging System (eZIS 3.20)^{6,7)}を用いてアルツハイマー病において血流低下が認められる疾患特異領域(後部帯状回、楔前部、頭頂)の血流低下の程度を正のzスコアの平均値(severity)として算出し、松田らにより報告されているcut-off値の1.19を用いて判定した。正常対象は松田らによる年代別のnormal data baseである。NINCDS-ADRDA診断基準ではSPECTによる診断は推奨されていないが、松田らの提唱するeZIS解析によれば感度、特異度ともPositron

emission CTのそれに匹敵すると報告されている。

また、MRIのSPGR法により1.3mm厚の矢状断画像を撮像し、統計画像解析として松田らによるVoxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer Disease (VSRAD) ⁷⁾を用いて海馬傍回のvolumetry解析を行った。対象健常者は松田らによる54-86歳のnormal data baseを用い、当院のcut-off値を1.20に設定した。eZIS3.20とVSRADのいずれか1つ以上がcut-offを上回った時に統計画像解析で異常と判定した。

そして、AD type dementia、non-AD type dementia、AD type MCI、non-AD type MCIの4群において、髄液バイオマーカーと統計画像解析結果の特徴と有用度を検討した。

(倫理面への配慮)

髄液バイオマーカーの測定については当院倫理委員会の承認を得て説明と同意の後に行った。

C. 研究結果

1) AD type dementia 24例のうち、髄液バイオマーカー (hTau/Aβ42 または pTau/Aβ42) が cut-off 値を超えて陽性を示し probable AD と診断されたのは 23 例 (96%)。統計画像解析 (VSRAD または eZIS) で cut-off 値を超えて異常を示し probable AD と診断されたのは 22 例 (92%) であった。

AD type dementia と判定されたが、髄液バイオマーカーが正常であった 1 例は、統計画像解析で Cut-off 値を超えて異常を示していたがその後の追跡により発症より 8 年後も MMSE=23/30 であり AD としては非定形的であった。統計画像解析で異常を示さなかった 2 例はいずれも髄液バイオマーカーが異常で、臨床的にも AD と診断されていた。

2) Non-AD type dementia と診断された 7 例では、髄液バイオマーカーにより AD の合併も

疑われたのが 1 例 (14%) であった。しかし、7 例全例 (100%) が統計画像解析で Cut-off 値を超えて異常を示した。

3) AD type MCI 12 例のうち髄液バイオマーカーが異常で probable AD と診断されたのは 11 例 (92%)。統計画像解析で Cut-off 値を超えて異常を示したのは 10 例 (83%) でいずれも probable AD と診断された。

AD type MCI と判定されたが、髄液バイオマーカーが正常であった 1 例は、統計画像解析も正常でありその後も経過観察しているが認知機能障害の進行を認めていない。

統計画像解析で異常を示さなかった 2 例のうち 1 例は前記症例。もう 1 例は髄液バイオマーカーが異常で、AD の合併も疑われた。

4) Non-AD type MCI と診断された 1 例では統計画像解析が異常であったが、髄液バイオマーカーが正常。臨床的にはアパシーと脱抑制が目立つ症例で経過観察中である。

以上の結果のまとめを表に示した。(表)

表 髄液バイオマーカーと統計画像解析の異常率

	AD type Dementia	Non-AD type Dementia	AD type MCI	Non-AD type MCI
h Tau	21/24 (88%)	0/7 (0%)	10/12 (83%)	0/1 (0%)
p Tau	20/24 (83%)	0/7 (0%)	11/12 (92%)	0/1 (0%)
Aβ42	23/24 (96%)	3/7 (43%)	9/12 (75%)	0/1 (0%)
h Tau/Aβ42	22/24 (92%)	1/7 (14%)	11/12 (92%)	0/1 (0%)
p Tau/Aβ42	21/24 (88%)	0/7 (0%)	10/12 (83%)	0/1 (0%)
h Tau/Aβ42 and/or p Tau/Aβ42	23/24 (96%)	1/7 (14%)	11/12 (92%)	0/1 (0%)
VSRAD	15/21 (71%)	5/7 (71%)	8/12 (67%)	0/1 (0%)
eZIS	17/24 (71%)	5/7 (71%)	6/12 (50%)	1/1 (100%)
VSRAD and/or eZIS	22/24 (92%)	7/7 (100%)	10/12 (83%)	1/1 (100%)

D. 考察

内科的疾患を除くと、認知症を呈する疾患にはアルツハイマー病の他に DLB、vascular dementia などがあることが知られており、今回の検討ではまずこれらの疾患をそれぞれの診断基準を用いて除外した。その上で NINCDS-ADRDA 診断基準を適用したところ、AD type と分類された症例では、supportive features である髄液バイオマーカーと統計画像

解析でそれぞれ 96、92%の異常率を示し、probable AD と診断された。これは、各種の診断基準を適応することによりアルツハイマー病の診断精度が上昇することを意味している。

同様に、AD type MCI と分類された症例でも髄液バイオマーカーで 92%、統計画像解析でも 83%の異常率を得た。よって、本手法を用いることで初期のアルツハイマー病を効率よく診断できることが示唆された。特に今回の検討では、記憶障害のみを主症状とする MCI を対象としていることからアルツハイマー病の初期症状としての記憶障害にさらに注目していく必要がある。

Non-AD type dementia と診断された 7 例では、髄液バイオマーカーの異常を認めたのは 1 例 (14%) のみであったが 7 例全例が統計画像解析で異常を示した。つまり、NINCDS-ADRDA の診断基準の exclusion criteria を厳格に適応することで髄液バイオマーカーに異常を認めないが、統計画像解析上はアルツハイマー病に近似した所見が得られる他の神経変性疾患が捉えられている事が明らかになった。Exclusion criteria には、病歴での突然発症、病初期からの歩行障害、発作、行動障害、神経学的所見での片麻痺、感覚障害、視野障害、初期からの錐体外路障害などが主なものとして挙げられている。いずれも通常病歴聴取と神経学的診察で明らかになるものであるが、今後はこれらの点について十分に考慮しながらの診療が必要である。

Non-AD type MCI は 1 例のみであったが、臨床的には認知機能低下が見られたものの、髄液バイオマーカーと統計画像解析のいずれもが正常範囲と判定されている。この例もまた exclusion criteria により抽出されており、病初期の行動変化がそれに該当した。AD type、non-AD type の MCI の検討結果からは病初期であってもアルツハイマー病の診断は高い精度で可能であることを示していた。

以上の検討結果により、AD 診断には、まず臨床病歴の正確性が求められることが示唆された。現在、種々の簡便かつ信頼性の高い神経心理学的手法が取り入れられているが、更に行動変化などを含めた詳細な検討を取り入れていく必要がある。髄液バイオマーカーは probable AD の特異的診断に有用であった。しかし、アルツハイマー病の髄液バイオマーカーが経過とともにどのように変化していくのかを前向きに検討した報告はほとんどないため、今後は初期のアルツハイマー病例で髄液バイオマーカーの前向き検討をおこなう必要がある。また、統計画像解析は変性型 dementia 全般の形態学的診断に有用であることが示された。変性型認知症の原因としてはアルツハイマー病が最も多いが、未だその病態が明らかでない他の変性型認知症も多く存在する。今回抽出した non-AD type dementia と non-AD type MCI 例はこれに該当する可能性が高く、今回の検討を更に多数例で長期間にわたり進めることが認知症の推定背景病理的手法を確立する第一歩になると考えられる。

E. 結論

NINCDS-ADRDA 診断基準を適用する際に、髄液バイオマーカーは probable AD の特異的診断に有用で、統計画像解析は変性型認知症の形態学的診断に有用であった。これらの事から種々の手法を組み合わせることにより認知症の背景病理を推定することが可能になると考えられる。NINCDS-ADRDA 診断基準では、exclusion criteria に適合するか否かも重要で、今後は行動障害も客観的に判定できるより簡便かつ詳細な神経心理学的手法の導入が必要である。

【参考文献】

- 1) Bruno Dubois, Howard H Feldman, et al: Research criteria for the diagnosis of

Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 2007; 6: 734-46

断 -画像統計解析手法を用いて- 医学のあゆみ 2007; 220: 393-398

- 2) I. G. McKeith, D. W. Dickson, J. Lowe, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65: 1863-1872
- 3) G. C. Román, MD, T. K. Tatemichi, MD, T. Erkinjuntti, MD, et al. Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43: 250
- 4) G. Li, I. Sokal, J.F. Quinn. CSF tau/A β 42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment. A follow-up study. Neurology 2007; 69: 631-639
- 5) Daniëlle de Jong, René W. M. M. Jansen, et al: Cerebrospinal fluid amyloid β 42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. The Journals of Gerontology 2006; 61A: 755-758
- 6) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, et al: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. J Nucl Med: 2000; 41: 1155-1162
- 7) 松田博史。MRIによるAlzheimer病の診

F.健康危険情報
なし

G.研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1.論文発表

- 1) T Obi, K Nishioka, OA Ross, T Terada, K Yamazaki, A Sugiura, M Tanashi, K Mizoguchi, H Mori, Y Mizuno, N Hattori. Clinicopathologic study of SNCA gene duplication patient with Parkinson disease and dementia. Neurology 2008 70: 238-241

2.学会発表

- 1) 小尾智一、寺田達弘、山崎公也、杉浦明、溝口功一: Parkinson病におけるAlzheimer様病態の検討.第48回日本神経学会総会,名古屋,2007.5.17

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

東京病院「物忘れ外来」の問題点
- MCI の初期診断、そのための神経心理検査

分担協力者：栗崎博司 国立病院機構東京病院神経内科

研究要旨

- 1) 東京病院「物忘れ外来」での初診時の診断（背景病理推定）の正確性を、経過を基に再検討すると、MCIを含むアルツハイマー病では比較的一致していたが、脳血管性MCIと診断した中にアルツハイマー病に移行した症例が多かった。
- 2) MCI症例の経過をフォローするために、記憶障害の強いMCIでADASを施行し、RBMTとの連続性を検討したが、記憶以外の高次脳機能障害がないMCIでは、ADASはRBMTと比較的よく相関した。
- 3) 神経心理検査で、背景病理推定どの程度可能かをFABと標準高次視知覚検査VPTAで検討した。FABは前頭葉局在病変ではなく、広汎びまん性病変を反映していた。VPTAは病歴だけでは見いだせない視知覚機能を評価できたが、疾患に特異的ではなかった。

A.研究目的

- 1) 東京病院「物忘れ外来」を受診し、初期診断（背景病理推定）で脳血管性 MCI とした症例で、経過をみると記憶障害が進行し、アルツハイマー病 AD と診断を変更した症例が多かった。これらの症例の画像と初期診断の正確さを向上させるための方法を検討する。
- 2) MCI レベルの認知機能検査としては、MCI 班クリティカルパスの神経心理検査、特に記憶検査(RBMT)が有用であるが、認知機能障害が進行すると、記憶検査は床下効果で評価困難になってしまう。このため、東京病院では認知機能の経過をみるために記憶障害の進行した症例では ADAS も施行している。これらの検査結果を基に、RBMT と ADAS の連続性の有無を検討する。
- 3) MCI 班クリティカルパスは、記憶障害を主とする MCI(AD)の診断には有用であるが、DLB や FTD が鑑別となるような

multi-domain MCI の診断には不十分なところがある。そこで、前頭葉機能を評価する FAB と後頭葉機能を評価する標準視知覚検査 VPTA が有用であるかを検討した。

B.研究方法

- 1) 東京病院「物忘れ外来」では、2007年1月～12月に、MCI 班クリティカルパスに基づく神経心理検査を201回で施行した。この中で、2回目以上の検査は60回であった。複数回の神経心理検査を基に初診時の診断(背景病理推定)を振り返ってみると、MCI レベルを含むアルツハイマー病の初期診断は経過で確認できたが、脳血管性 MCI (MCV(va))の初期診断は、ADに移行することが多かった。このことを確かめるため、これまでに MCI(va)と診断した19例の神経心理所見、画像所見、経過を検討した。
- 2) MCI 班クリティカルパス神経心理検査と ADAS を検査した54例で、ADAS と MMSE, HDS-R, RBMT の相関を検討した。特に、2つ

の検査間隔が短い9例で詳細に検討した。

3) FAB と MMSE, HDS-R, RBMT を検査した症例で、それぞれの平均値を疾患別に検討し、疾患で差が出る検査項目を検討した。

FAB が前頭葉機能のどのような側面を反映しているかを見るため、前頭葉に局在した病変を持つ脳血管障害などの症例でウイスコンシンカードソーティングテスト WCST を含む神経心理検査と FAB 検査結果を対比検討した。

4) 後頭葉機能を簡単にスクリーニングできる検査がないため、標準視知覚検査 VPTA の中で、視知覚の基本機能と同時失認を見る状況図について検討した。

C. 研究結果

1) MCI(va)と診断し、複数回神経心理検査を施行したのは、19例であった。これを、RBMT 得点で不変群 12 例と悪化群 9 例に分け、神経心理検査を検討した。

	不変	悪化
症例数	12	7
MMSE	27.3±1.7	25.9±1.9
HDS-R	23.6±3.5	23.7±2.2
FAB	12.8±1.8	14.0±1.9
RBMT SPS	13.0±4.9	9.0±3.7
SS	4.8±3.1	2.9±1.6

悪化群で MMSE, RBMT 得点が低いように見えるが、症例数が少ないためか有意差ではなかった。

	不変		悪化	
	初回	経過	初回	経過
MMSE	27.3±1.7	27.8±2.0	25.9±1.9	22.4±2.4
HDS-R	23.6±3.5	24.9±3.2	23.7±2.2	19.0±1.9
FAB	12.8±1.8	13.6±1.6	14.0±1.9	11.9±2.3
RBMT SPS	13.0±4.9	15.0±4.4	9.0±3.7	3.6±2.6

	4.8±	5.9±	2.9±	0.7±
SS	3.1	2.8	1.6	1.1

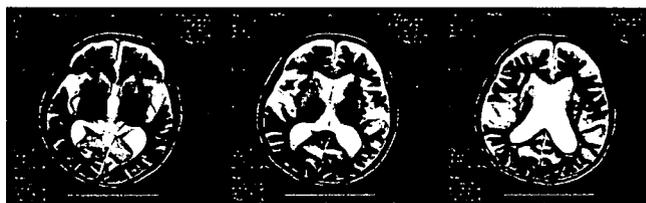
不変群と悪化群で、どの項目が悪化したかを検討すると、記憶検査での得点低下が目立った。このような変化は AD と合致し、MCI(va)には、AD 合併例が多く含まれると考えられる。診断困難であった点を検討するため、症例を示す。

症例：88 歳 女性

2005 年 6 月から歩行障害出現し、東京病院神経内科受診

神経学的に、右<左軽度片麻痺

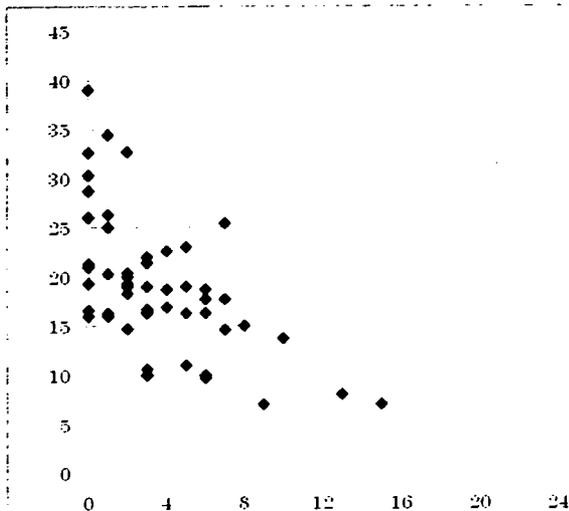
	2005/06	2006/10
MMSE	29	25
HDS-R	25	17
FAB	13	9
RBMT SPS	6	2
SS	2	0



中等度の記憶障害が見られたが、頭部画像で視床を含む大脳基底核に虚血性病変を認め、神経症状もあり、MCI(va)と診断した。1年後、頭部画像に変化はないが記憶障害が進行し、AD が合併していると診断を変更した。

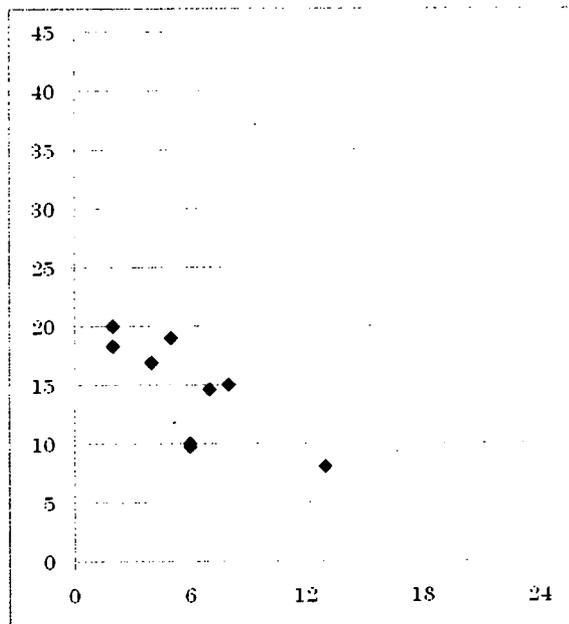
2) AD の進行に伴い、記憶障害が目立ってくると、RBMT 得点が SPS, SS とともに 0 となってしまう、RBMT で経過を追うことができなくなる。このような場合、東京病院「物忘れ外来」では、ADAS を行い、経過を見ているが、これまでに RBMT と ADAS を検査した症例は 54 例であった。ADAS 得点は、MMSE(R=-0.54)よりも、RBMT SPS(R=-0.61)とより相関したが、RBMT SPS 3 以下では、ADAS 得点は大きくばらついてしまった。

ADAS



RBMT SPS

MCIでのRBMTとADASとの相関をみるために、RBMTとADASの検査間隔が3か月以下の症例9例について検討すると、 $R=-0.67$ と、さらに良く相関することがわかった。



3) FABはMCI班クリティカルパスに含まれる検査であるが、疾患特異性の有無を検討するために、FABとRBMTを検査した症例で初期診断別に検討したところ、ADで記憶が障害されRBMTが低得点である、という様に、パーキンソン病PDを含め、特定の疾患で特徴的に低下するという結果は得られなかった。

FABは前頭葉機能検査であるといわれているが、前頭葉のどの部位のどのような機能をみているかを確認するために脳血管障害などで前頭葉に限局した病変を持つ7例でFAB得点とウ

	AD(33)	DLB(9)	PD(54)
視覚体験の変化	22.1	37.5	27.8
線分の長さ	6.1	50.0	1.9
数の目測	3.0	62.5	7.4
形の分別	39.4	62.5	63.0
線分の傾き	15.2	12.5	11.1
錯綜図	60.6	87.5	61.1

イスコンシンカードソーティングテストWCST得点を比較した。

	n	MM SE	HDS-R	RB MT	FAB
AD	76	19.1 ±3.9	16.6± 4.5	3.1± 2.9	9.9± 3.4
MCI(AD)	17	24.6 ±3.4	21.4± 5.1	6.4± 3.4	12.5 ±3.1
VaD	41	19.3 ±3.5	15.9± 3.7	5.1± 4.0	9.3± 3.1
MCI(va)	61	25.6 ±2.5	23.6± 3.0	12.3 ±5.2	12.8 ±2.5
DLB	12	22.1 ±4.7	17.6± 5.4	5.5± 5.8	10.7 ±2.7
PD	78	25.5 ±3.4	22.9± 5.3	14.4 ±6.3	11.9 ±3.0

WCSTでは、6例で保続反応が見られ、達成カテゴリ数も低下していたが、FAB得点低下が目立ったのは1例だけであった。FAB下位項目を検討すると、類似問題は全例で低得点であったが、流暢性とLuria系列動作では左側病変症例で低下が目立った。

4) DLBやパーキンソン病PDでは、視力障害を訴え眼科を受診したが、異常がない言われることがある。このような症例で後頭葉機能の評価としてVPTAを行うと、視知覚の基本機能で異常があることが多かった。このような異常がどの程度見られるかを検討するため、AD 33例、DLB 9例 PD 54例でVPTA「視知覚の基本機能」を比較した。さらに、同時失認を検査するための状況図も検討したが、言語機能などほか

の要素の影響が大きく検討の対象とはしなかった。

「基本機能」のなかで誤りが多かったのは、「形の分別」と「錯綜図」であったが、特に「形の分別」で、ADとDLB, PDの間で差が見られた。

D. 考察

1) MCI を含む認知症背景病理推定には画像診断が大きなウェイトを占めるが、脳血管障害などの病変があると SPECT での機能評価や VSRAD での萎縮評価が困難となる。今回の検討では、記憶を含む神経心理検査結果も鑑別手段としては不十分であると考えられる。現在、このような症例を中心に髄液 tau 蛋白、アミロイド蛋白などの検査行っており、これらの検査結果が鑑別に有用か検討する予定である。

2) ADAS は記憶を含む多分野の認知機能の評価できるため、記憶以外の症状評価手段として利用しているが、記憶障害を主症状とする MCI(AD)では、ADAS 記憶項目だけに障害がみられる。このため、MCI では ADAS と RBMT はよく相関すると考えられる。ADAS を RBMT の継続として使用するためには、MCI レベルでの ADAS データの蓄積と、どの段階で ADAS を開始するかの検討が必要である。

3) FAB は PD などの前頭葉機能が評価できる検査として開発され、MCI 班でも前頭葉機能評価のためにクリティカルパスに含まれている。FAB の背景病理推定に対する有用性を検討するため、AD, DLB, PD で比較したが差は見られなかった。そこで、前頭葉病変のはっきりしている症例で前頭葉機能検査としての WCST と比較すると、FAB は WCST より感度は低かった。その理由は、a) FAB がび慢性病変を見ている、b) FAB は大脳基底核と関連ある前頭葉機能を見ている可能性を考えた。このような点から、FTD などでは FAB は初期から鑑別できる可能性はあり、今後検討する必要がある。

4) VPTA では、視覚障害の訴えがない場合でも

「基本的視知覚機能」の異常がみられることがあり、DLB や PD で頻度が高いことがわかった。VPTA が MCI レベルで背景病理が AD か DLB かを鑑別できるかは今後検討が必要であるが、自覚症状のない視知覚機能障害の評価は背景病理推定に役立つ可能性がある。視知覚機能障害が高度の場合には、DLB や PD のほかに、本研究の対象にも 1 例含まれていた、AD の中の後頭葉機能障害が目立つ PCA の鑑別も必要と考えられる。

E. 結論

1) MCI の背景病理の中で少なくはないと考えられる、脳血管障害と AD の合併は、画像診断だけでは非合併例との鑑別は困難であり、髄液を含む指標の検討が必要である。

2) 記憶障害が進行した AD の経過には、ADAS が有用であるが、MCI レベルでは RBMT と相関する。RBMT との連続性のためには、RBMT 検査の近傍で ADAS も検査することが望ましい。

3) FAB と VPTA は、RBMT と異なった側面を評価する検査である、背景病理推定のために有用な検査と思われるが、意味付けに関しては今後の検討課題と考えられる。

[参考文献]

[雑誌] 著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁・頁.
[書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名, 発行地, 発行所名, 発行年; 頁・頁.

F. 健康危険情報

G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1. 論文発表

神崎真実, 四茂野はるみ, 小川剛, 元吉和夫, 栗崎博司, 鎌倉恵子. Interferon β -1b 導入後に視神経脊髄型から通常型への病型移行がみられた多発性硬化症. 臨床神経学. 2007;47;100-104.

2.学会発表

栗崎博司、井上里美、四茂野はるみ、村山繁雄.

パーキンソン病(PD)軽度認知障害(MCI)はパーキンソン病認知症(PDD)の前駆症状か?日本神経学会総会. 名古屋. 2007年5月18日.

栗崎博司、四茂野はるみ、崎山快夫、村山繁雄、蛇沢晶、齊藤裕子. パーキンソン病の臨床像を呈し、Lewy 小体病変を合併した SCA2 の剖検例. 第48回日本神経病理学会総会. 東京. 2007年5月30日.

石津暢隆、崎山快夫、齊藤裕子、松本ルミネ、坪井義夫、山田達夫、堂浦克美、蛇沢晶、栗崎博司、村山繁雄. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与中に死亡した、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD) の一剖検例. 第48回日本神経病理学会総会. 東京. 2007年6月1日.

栗崎博司、井上里美、板東充秋. 「物忘れ外来」を受診した脳血管障害前頭葉病変の神経心理学

的検討. 第31回日本神経心理学会総会. 金沢. 2007年9月27日.

井上里美、栗崎博司、内田裕子、板東充秋. アルツハイマー病の着衣障害. 第31回日本神経心理学会総会. 金沢. 2007年9月27日.

板東充秋、林秀明、栗崎博司、井上里美、新藤直子、谷口央. 左頭頂葉病変、特に、上頭頂小葉と失行の関連の検討. 第31回日本神経心理学会総会. 金沢. 2007年9月27日.

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

軽度認知障害の、推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発に関する研究班
分担研究報告書

武蔵病院の物忘れ外来の、“自覚的記憶障害”・軽度認知障害・認知症群とその背景病理推定

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
分担研究協力者： 佐藤 典子 国立精神・神経センター 武蔵病院 放射線診療部
分担研究協力者： 安達 木綿子 国立精神・神経センター 武蔵病院 放射線診療部

研究要旨

【目的】物忘れ外来(memory clinic)受診者の軽度認知障害(mild cognitive impairment, MCI)と早期アルツハイマー病(AD)の比率と原因疾患(背景推定病理)を明らかにするために、後方視的検討を行った。

【対象と方法】

2001年から2007年の間一人の精神科医師が武蔵病院物忘れ外来で診察・精査した患者は407人(年齢31-95歳, 平均72.5; SD 9.3. MMSEは0-30, 平均22.0, SD 5.7)であった。MMSEが24以上の189人(年齢39-90歳, 平均70.8歳, SD9.7. MMSE平均26.8, SD 1.9)について、脳梗塞による認知機能障害、妄想性障害などの特定できる診断を下した。ADはNINCDS-ADRDA研究用診断基準(2007年)を準用し、prodromal AD (ProAD), AD dementia (ADD)を用いて以下の暫定診断を行った。

主観的記憶障害(subjective memory complains, SMC):心理検査で記憶障害なし。

MCI:心理検査で記憶障害を認めるが、内側側頭葉の萎縮と脳血流 SPECT の AD パターンはいずれも認めない。

ProAD:心理検査で記憶障害を認め、内側側頭葉の萎縮と脳血流 SPECT の AD パターンの1つ以上あり。

ADD:心理検査で記憶障害を認め、内側側頭葉の萎縮と脳血流 SPECT の AD パターンの1つ以上あり、更に実行機能の低下が明らか。

Dementia with Lewy bodies (DLB) 圏:何らかの認知機能障害、脳血流 SPECT での後頭葉視領域の血流低下、MIBG 心交感神経シンチの遅延像での中等度以上の低下を認めるものとした。

【結果】

1. MMSE が 30-24 の暫定診断は以下のとおりである。SMC 54 名, MCI 4 名, ProAD 47 名, ADD 32 名, DLB 4 名, 特定困難な変性・認知症 7 例, 脳梗塞・脳虚血変化 16 例, 妄想性障害 7 例, 不安障害 5 例. その他の診断は統合失調症 1、うつ病 1、脳挫傷 1、くも膜下出血後遺症 1、Pick 病 1、FTD 2、脳腫瘍摘出後 1、複雑部分発作 1、アルコール性健忘症候群 1、診断なし 3。
2. SMC 群は WMS-R などの標準的記憶検査で遅延再生障害を含む記憶障害を示さなかった群である。継続的に検査した 13 例では、5 例が認知症の診断基準を満たした。その内訳は、ProAD (10 ヶ月後)、ADD (20、36、60 ヶ月後)、DLB (11 ヶ月後に記憶障害が疑われ、66 ヶ月後に Parkinsonism 出現)である。一方、最長 156 ヶ月の追跡でも記憶障害が顕在化しない例があった。

3. ProAD 群で経過観察できた 18 例のうち ADD に進行したものは 14 例であり、4 例は 25-87 ヶ月の観察では PrAD にとどまっていた。

4. SMC 群の年齢と MMSE は ProAD 群と ADD 群より有意に小さかった。ProAD 群の年齢と MMSE は ADD 群より有意に小さかった。

【結論】

1. SMC から ProAD を経て ADD に移行する患者が少数確認された。SMC、ProAD、ADD の MMSE 値と年齢の優位差は、この移行を反映していると考えられる。AD への convert を見逃さないためには継続的な心理検査が必要である。

2. Prodromal AD の導入は、AD の病態を反映しており、早期 AD の診断にとって MCI よりも有用である。

A. 目的

国立精神・神経センター武蔵病院では 1994 年以来精神科と診療放射線部が中心となって“もの忘れ外来”の診療を継続しており、最早期の Alzheimer 病(以下、AD と略)の診断を目的に、心理検査バッテリーの開発と、放射線医学的検査法の開発を行ってきた。“もの忘れ外来”は今日では“認知症外来”の婉曲表現を含み多義的に使用されているが、武蔵病院のもの忘れ外来は memory clinic の意味であり、記憶障害を中心症状とする患者が主対象である。また、継時的変化を捉えるために、複数回の検査を行っている。

AD の早期診断において、軽度認知障害(mild cognitive impairment, MCI)は重要な概念であるが、MCI の定義が必ずしも明確ではない。早期 AD は“認知症レベルではない”ために、健忘型 MCI (amnesic MCI)に分類される事はしばしば起こり、混乱をきたしている。我々は、MCI の診断よりは、早期 AD をどの様に診断するかが重要であると考えている。操作的診断基準に従えば MCI 群に分類されても、急速に進行する記憶障害、遅延再生障害、内側側頭葉萎縮、SPECT 上の AD 型の脳血流低下などを示す例は、早期 AD の可能性が高いので慎重な経過観察が必要であることを主張してきた¹。

2007 年に NINCDS-ADRDA の AD 診断基準が改定され、研究用 AD 診断基準が発表された²。ここでは、認知症レベルではないため、従来の AD 診断基準を充たさない“前認知症期”の AD を prodromal AD (以下、ProAD)と定義している。また、認知症と AD の診断基準を充たすものを AD dementia (以下、ADD)と定義した。また、診断基準に MRI volumetry による内側側頭葉の萎縮、脳脊髄液中のバイオマーカー濃度の異常、PET を用いた脳機能画像の特異なパターン、近親者の優性遺伝型 AD の遺伝子変異の存在を取り入れている。これにより、記憶障害で発病し認知症に至る AD の連続的な変化を、AD の診断病名で連続的に記述する事が可能になった。また、現在普及しつつある脳画像と CSF バイオマーカーの意義を明確に取り込むことができるようになった。

今回は、物忘れ外来(memory clinic)受診者の MCI の原因疾患(背景推定病理)と早期 AD の比率を明らかにするため、NINCDS-ADRDA の AD 研究用診断基準(2007 年)を準用し、後方視的検討を行った。

B. 研究方法

[対象] 2001 年から 2007 年の間、一人の精神科医師が武蔵病院物忘れ外来で診察・精査した患者は 407 人(年齢 31-95 歳, 平均 72.5; SD 9.3. MMSE は 0-30, 平均 22.0, SD 5.7)であった。MMSE が 24 以上の 189 人(年齢 39-90 歳, 平均 70.8 歳, SD 9.7. MMSE 平均 26.8, SD 1.9)を対象とした(図 1)。

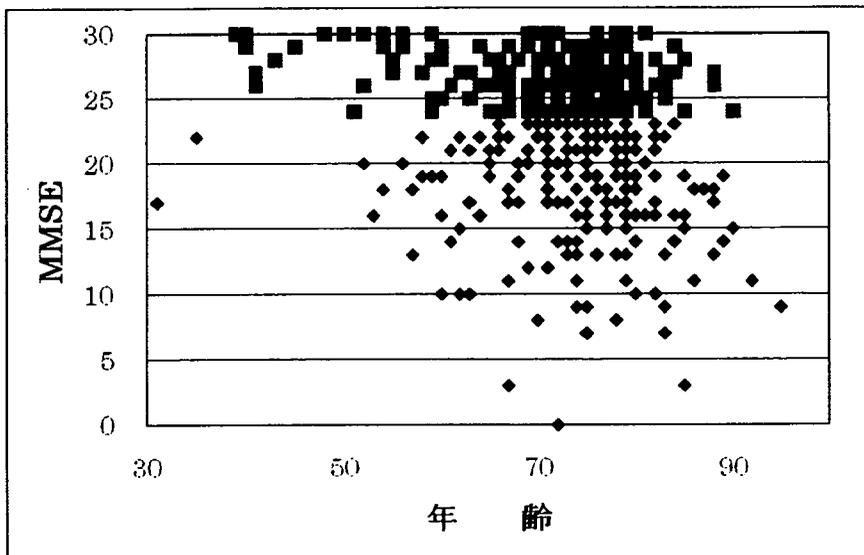


図 1. 全患者の年齢と MMSE の分布 (MMSE ≥ 24 ■ と MMSE < 24 ◆)

[方法]

MMSE が 24 以上の 189 人 (年齢 39–90 歳、平均 70.8 歳、SD9.7。 MMSE 平均 26.8, SD 1.9) を主要な検討対象とした。

AD は NINCDS-ADRDA 研究用診断基準 (2007 年) を準用し、診断病名は prodromal AD (ProAD), AD dementia (ADD) を用いた。記憶障害の評価は改訂版 Wechsler 記憶検査 (WMS-R) またはリバーミード行動記憶検査 (RBMT) を用い、一部は他の記憶検査を組み合わせ用いた。内側側頭葉萎縮は MRI 冠状断を視察法で評価した。一部の例では VSRAD による海馬傍回の萎縮 Z スコアを用いた。機能画像は脳血流 SPECT の視察法評価と画像統計解析評価法を用いた脳血流低下パターンを使用した。

脳梗塞による認知機能障害、妄想性障害などの特定できる診断を下し、残りに“暫定診断”を行った。

主観的記憶障害 (subjective memory complains, SMC) : 心理検査で記憶障害なし。

MCI : 心理検査で記憶障害を認めるが、内側側頭葉の萎縮と脳血流 SPECT の AD パターンはいずれも認めない。この MCI は AD の特徴を示さない MCI に限られる。

ProAD : 心理検査で記憶障害を認め、内側側頭葉の萎縮と脳血流 SPECT の AD パターンの 1 つ以上あり。

ADD : 心理検査で記憶障害を認め、内側側頭葉の萎縮と脳血流 SPECT の AD パターンの 1 つ以上あり、更に実行機能の低下が明らか。

DLB 圏 : 何らかの認知機能障害、脳血流 SPECT での後頭葉視領域の血流低下、MIBG 心交感神経シンチの遅延像での中等度以上の低下を認めるものとした。

暫定診断カテゴリーを表 1 に示す。

(倫理面への配慮) 医学的診察と検査は診療の範囲内で患者の同意のもとに行った。

C. 研究結果

1. MMSE が 30–24 の暫定診断の年齢・数などは以下のとおりである (表 1, 図 2)。

SMC 54 名, MCI 4 名, ProAD 47 名, ADD 32 名, DLB 4 名, 特定困難な変性・認知症 7 例, 脳梗

塞・脳虚血変化 16 例, 妄想性障害 7 例, 不安障害 5 例. その他の診断は統合失調症 1、うつ病 1、脳挫傷 1、くも膜下出血後遺症 1、Pick 病 1、FTD 2、脳腫瘍摘出後 1、複雑部分発作 1、アルコール性健忘症候群 1、診断なし 3.

2. SMC 群は WMS-R などの標準的記憶検査で遅延再生障害を含む記憶障害を示さなかった群である。継続的に検査した 13 例では、5 例が認知症の診断基準を満たした。その内訳は、ProAD (10 ヶ月後)、ADD (20、36、60 ヶ月後)、DLB (11 ヶ月後に記憶障害が疑われ、66 ヶ月後に Parkinsonism 出現)である。一方、最長 156 ヶ月の追跡でも記憶障害が顕在化しない例がある。

3. ProAD 群で経過観察できた 18 例のうち ADD に進行したものは 14 例であり、4 例は 25-87 ヶ月の観察では PrAD にとどまっていた。

4. SMC 群の年齢と MMSE は ProAD 群と ADD 群より有意に小さかった。ProAD 群の年齢と MMSE は ADD 群より有意に小さかった。(表 2)

暫定診断	症例数, %	年齢 mean; SD	MMSE mean; SD	記憶障害	内側側頭葉萎縮	SPECT の AD パターン	実行能力障害
Subjective memory complaint, SMC	54, 28%	39-85 65.4; 11.2	24-30 28.0; 1.9	0	(0-1)	(0-1)	0
MCI	4, 2%	41-80 65.3; 16.2	25-28 26.5; 1.1	0.5	0	0	0-0.5
Prodromal AD, ProAD	47, 25%	58-83 71.3; 6.3	24-30 26.5; 1.8	0.5	1	1	0.5
AD dementia, ADD	32, 17%	51-83 74.8; 6.1	24-27 25.2; 1.1	0.5	1	1	1
DLB 圏	4, 2%	75-83 78.0; 3.3	24-27 26.0; 1.2	0-1	0-1	視領域	
特定困難な変性疾患・ 認知症	7, 4%	72-90 79.4; 5.6	24-29 26.1; 2.0	(0-1)	(0-1)	(0-1)	1
脳梗塞/虚血性変化	16, 8%	55-88 76.8; 8.1	24-30 27.3; 1.4	0-1			0-1
妄想性障害	7, 4%	63-84 72.7; 6.6	24-30 27.3; 1.8	0			
不安障害	5, 3%	65-74 70.6; 4.0	24-29 27.4; 1.7	0			
その他	13, 7%						

表 1. MMSE ≥ 24 であった 189 人の暫定診断内訳

暫定診断カテゴリー	症例数	年齢 mean; SD	MMSE mean; SD
Subjective memory complaint, SMC	54	39-85 65.4; 11.2	24-30 28.0; 1.9
Prodromal AD, ProAD	47	58-83 71.3; 6.3	24-30 26.5; 1.8
AD dementia, ADD	32	51-83 74.8; 6.1	24-27 25.2; 1.1

表 2. 暫定診断カテゴリー SMC, ProAD, ADD の MMSE 値と年齢比較 (Mann-Whitney U-test による, *, p < 0.05; **, p < 1.01; ***, p < 0.001)

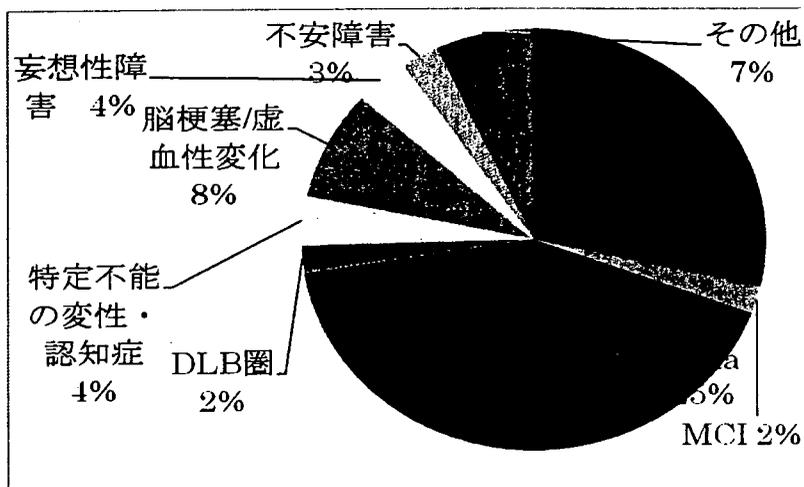


図 2. MMSE ≥ 24 であった 189 人の暫定診断内訳 グラフ(平成19年度)

[症例提示]

[症例 1, 10 ヶ月で記憶障害が顕在化した, 65 歳 4 ヶ月の男性]

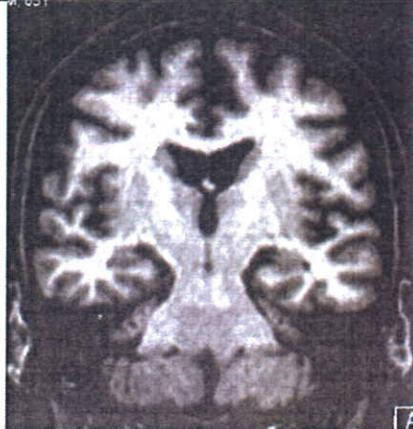
生活歴・既往歴等: 高卒. 元公務員. 45-51 歳, うつ病/うつ状態で治療. 肺気腫.

現病歴: X 年 8 月, 健忘, 約束を忘れる. 睡眠障害, 夜中に目覚める, 昼夜逆転. 9 月, A 病院精神科受診, 睡眠導入剤処方. 11 月, 当院初診. WMS-R で記憶障害が確認できなかったため, 「自覚的記憶障害の訴え」と診断.

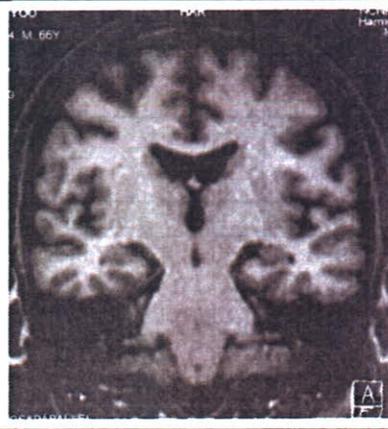
X+1 年 9 月, 再検査のため受診, WMS-R での遅延再生指標の悪化と脳血流 SPECT の AD パターンを根拠に AD (prodromal AD) に診断変更した.

検査	65 歳 4 月	66 歳 2 月
MMSE	26	29
HDS-R	29	25
RCM	34	29
WMS-R		
言語性記憶	131	95
視覚性記憶	110	108
一般的記憶	129	99
注意/集中力	125	67
遅延再生	127	67
MRI の MTL 萎縮	なし	なし
VSRAD PHG	0.19	0.23
脳血流 SPECT の AD パターン	あり	あり
臨床診断	SMC	ProAD

症例 1 の MRI



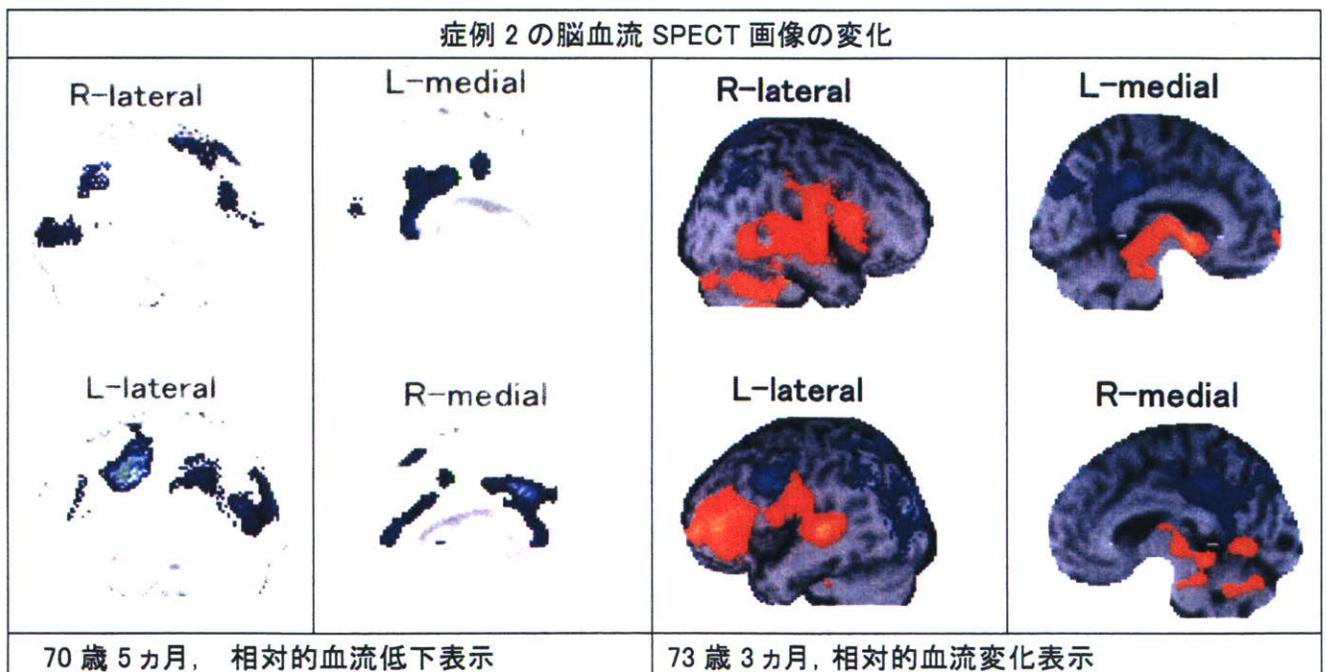
65 歳 4 ヶ月, VSRAD の海馬傍回の
Zスコア 0.19



66 歳 2 ヶ月, VSRAD の海馬傍回
の Zスコア 0.23

[症例 2:11 ヶ月で記憶障害が顕在化し, 66 ヶ月後に Parkinsonism が出現した 69 歳 3 ヶ月の女性]
 現病歴: X 年 7 月, 記憶障害を主訴に初診した. 新鋭検査で記憶障害は境界域であったため, 自覚的な記憶障害と診断し, 経過観察. X+1 年 9 月記憶障害は自覚的に進行したため, 再来受診. 検査の結果記憶障害が明確化した. 初期 AD (prodromal AD) に診断変更. 以後記憶障害は緩徐に進行. 不安, 破局反応が出現. X+6 年 構音障害, 軽度の Parkinsonism が顕在化し, MIBG の H/M 比 1.32 と低下が明らかとなったため DLB に診断変更.

症例 2 の検査結果					
	69 歳 3 月	70 歳 5 月	71 歳 2 月	72 歳 2 月	73 歳 3 月
MMSE	30	27	27	26	26
HDS-R	29	27	28	24	NE
RCM	31	34	33	31	31
数唱	順 5, 逆 4	順 6, 逆 4	順 6, 逆 4		
10 単語記銘	6-7-9-8-10 30 分後 6/10 カテゴリ Cue 1/4	4-8-7-6-8 30 分後 4/10 カテゴリ Cue 0/6	4-6-7-8-9 30 分後 DK/10 カテゴリ Cue 2/10		
物語再生	直後 10/15 30 分後 4/15	直後 11/15 30 分後 DK/15	直後 13/15 30 分後 DK/15		
Rey の図	模写 35/36 直後 16.5/36 30 分後 14.5/30	模写 36/36 直後 12.5/36 30 分後 11.5/30	模写 36/36 直後 11/36 30 分後 10.5/30		
RBMT					
標準プロフィール点		15	9		
スクリーニング点		6	2		
WMS-R					
言語性記憶				82	92
視覚性記憶				91	94
一般的記憶				83	92
注意/集中力				94	111
遅延再生				55	51
MRI の MTL 萎縮	なし	lt 軽度	NE	bl あり	bl あり
VSRAD PHG				0.75	1.30
脳血流 SPECT の AD パターン	あり	あり	あり	あり	あり
臨床診断	SMC	ProAD	ProAD	AD	AD



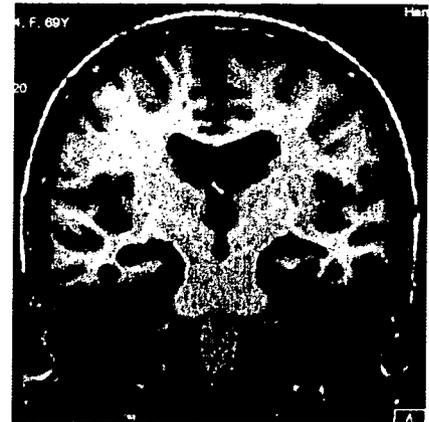
[症例 3:21 ヶ月で記憶障害が顕在化した 67 歳女性]

生活歴:大卒, 元小学校教諭.

現病歴:X 年非常勤教諭の業務報告書が書けなくなった. X+2 年置忘れが増えたことを家族に指摘された. X+3 年 1 月, A 病院を受診し MRI 検査. 2 月当院初診, RBMT で記憶が正常下限, 日常生活で記憶障害があるため, SMC の診断, 経過観察とした. X+4 年 10 月, 再検査のため受診. 記憶障害は自覚的に悪化したという. 記憶障害が顕在化したため AD に診断変更.

症例 3 の検査結果

検査	67 歳 10 月	69 歳 7 月	69 歳 11 月
MMSE	27	25	NE
HDS-R	28	27	NE
RCM	27	28	NE
WMS-R			
言語性記憶	96	84	85
視覚性記憶	119	95	95
一般的記憶	104	86	87
注意/集中力	95	101	110
遅延再生	96	53	60
RBMT 標準プロフィール点	18/24	NE	NE
RBMT スクリーニング点	7/12	NE	NE
MRI の MTL 萎縮	なし	あり	NE
VSRAD PHG	1.39	1.91	
脳血流 SPECT の AD パターン	NE	あり	あり
臨床診断	SMC	ProAD	ProAD



67 歳 10 ヶ月の MRI

D. 考察

平成 16 年に, もの忘れ外来の自験例の, 2001 年 7 月から 2004 年 12 月 (42 ヶ月間) の継続的観察の診断内訳を検討した。その際は, 一次スクリーニング患者数 224 名であり, 二次スクリーニング後の MSE24 以上の患者数は 62 名であった。その診断内訳は, DLB3 例, 脳梗塞 3 例, 複雑部分発作 (CPS) 1 例, amnesic MCI 32 例 (52%), MCI の基準を満たさないが何らかの異常を認めるもの (MCI-risk 群と分類) 16 例 (26%), 異常なしが 5 名であった (図 3)¹。

今回は, MMSE24 以上の対象患者数が 189 名に増加し, 観察期間も長くなった。NINCDS-ADRDA 研究用診断基準 (2007 年) を用いると, かつて早期 AD あるいは MCI と診断していた例の多くが, ProAD に診断変更された。これは, 内側側頭葉萎縮, SPECT 上の AD 型の脳血流低下などの AD の特徴を示す例の位

置づけがより明確になったためである。これは、急速に進行する記憶障害、遅延再生障害、内側側頭葉萎縮、SPECT 上の AD 型の脳血流低下などを示す例は、早期 AD の可能性が高いので慎重な経過観察が必要であるという我々の結果¹⁾に合致するものである。

Pro AD の概念は AD の緩徐進行性の臨床経過に合致しており、その導入は、早期 AD の診断にとって MCI よりも有用である。一方 MCI 群の臨床的・病理学的特徴を明確化することに貢献する。

また、SMC, proAD, ADD を比較すると、MMSE スコアは SMC, proAD, ADD の順に低下し、年齢は SMC, proAD, ADD の順に増加している。これは、SMC から proAD を経て ADD に進展するという仮説に合致するものである。

SMC の中には preclinical AD から prodromal AD への移行期の患者が含まれる。初回検査時に WMS-R などで記憶障害が把握できなかった SMC 群で 10-11 ヶ月に記憶障害が顕在化した 2 例がある。AD のリスクを持つ群では、AD への convert を見逃さないためには 1 年間隔の継続的な心理検査が必要である。

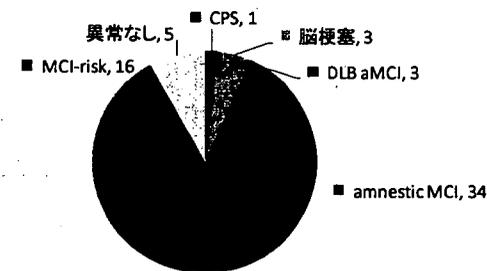


図 3. 平成 16 年集計時の MMSE ≥ 24 の患者 62 名の診断内訳

E. 結論

1. WMS-R を用いて記憶障害が把握できなかった SMC 群に preclinical AD から prodromal AD への移行期の患者が含まれる。AD のリスクがある患者は、AD への convert を見逃さないために 1 年程度の間隔での継続的な心理検査が必要である。
2. Pro AD の概念は AD の緩徐進行性の臨床経過に合致しており、その導入は、早期 AD の診断にとって MCI よりも有用である。

[参考文献]

1. 有馬邦正, 児玉千穂, 大西隆, 松田博史 武蔵病院もの忘れ外来の MCI 患者の継続的観察. 厚生労働科学研究費補助金 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(主任研究者 村山繁雄) 平成 16 年度総括・分担研究報告書. p23-28.
2. Dubois B, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRAD criteria. Lancet Neurol 2007; 6: 734-46

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Oide T, Nakayama H, Yanagawa S, Ito N, Ikeda SI, Arima K. Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Neuropathology* in press

Ryu MY, Kim DW, Arima K, Mouradian MM, Kim SU, Lee G. Localization of CKII beta subunits in Lewy bodies of Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* in press

Hirabayashi S, Wada T, Kondo Y, Arima K. Autosomal dominant leukoencephalopathy with mild clinical symptoms due to cerebrovascular dysfunctions: A new disease entity? *Brain Dev.* In press

Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, Konno H. Human astrocytes express aquaporin-1 and aquaporin-4 in vitro and in vivo. *Neuropathology.* 2007; 27: 245-56.

Fujii T, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. Failure to confirm an association between the PLXNA2 gene and schizophrenia in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 873-7.

Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Nakama H, Arima K, Itoh M, Nabekura J, Iinuma K, Tsuchiya S. Altered distribution of KCC2 in cortical dysplasia in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48: 837-44.

1. 学会発表

H. 知的財産権の出願状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

地域病院における認知症症例追跡プロジェクト（第2報）

— 美原記念病院における MCI 症例の追跡調査の経過 —

分担研究者	高尾昌樹	財団法人脳血管研究所美原記念病院	神経難病・認知症部門
研究協力者	美原 盤	財団法人脳血管研究所美原記念病院	神経内科
	門脇太郎	財団法人脳血管研究所美原記念病院	神経内科
	吉田洋二	財団法人脳血管研究所美原記念病院	神経難病・認知症部門
	相澤勝健	財団法人脳血管研究所美原記念病院	地域医療連携室
	今泉房江	財団法人脳血管研究所美原記念病院	看護部
	高橋陽子	財団法人脳血管研究所美原記念病院	看護部
	諏訪部桂	財団法人脳血管研究所美原記念病院	検査科
	青柳真一	財団法人脳血管研究所美原記念病院	検査科
	高橋敦子	財団法人脳血管研究所美原記念病院	薬剤部

研究要旨

【目的】当院において、2006年6月より認知症、MCI および、正常認知機能を有すると考えられ協力の得られた症例に関して、外来ベースで MMSE、VSRAD を追跡してきた。今回、これらのなかで、MCI に属する症例に関して、その経過を報告する。

【方法】初回のデータが登録された段階で、外来受診1年ごとに、再度検査が自動的に施行される。開始から、約1年半が経過し、2回目のデータが得られた症例のなかで、物忘れを主訴に受診し、MMSE が24点以上の症例に関し検討した。

【結果】総数61例が、2回目の検査を施行されていた。初回検査時の平均年齢は、 70.4 ± 8.8 歳（以下、平均 \pm 標準偏差）、男：女=30：31。初回 MMSE 平均 26.7、1年後は 26.2 であった。初回 VSRAD z-score は、 1.15 ± 0.73 、2回目は 1.27 ± 0.76 であり、有意な変化は認められなかった。上記61例のなかで、1年後に MMSE が24点未満になった症例は10例（16%）で、初回検査時の平均年齢は 74.2 ± 7.1 歳、初回 MMSE 平均 25.6(24-28)、1年後は 20.3(17-23) であった。また、初回 VSRAD z-score は、 1.62 ± 1.05 、2回目は 1.90 ± 0.97 と初回から高い数値であった。1年後も、MMSE が24点以上にとどまった症例は、51例で平均年齢 69.7 ± 6.2 歳、初回 MMSE 平均 26.9、1年後は 27.3、初回 VSRAD z-score は、 1.05 ± 0.39 、2回目は 1.15 ± 0.45 であった。その51例中21例では、MMSE のスコアが、初回に比し2回目で改善が認められた（初回 MMSE 平均 25.7、1年後 28.3、VSRAD z-score は初回 1.02 ± 0.64 から2回目は 1.15 ± 0.66 ）。

【考察】明らかな物忘れを主訴に受診し、MMSE24点以上で区切った MCI 症例の検討では、全例で検討した場合には、MMSE、z-score には有意な変化はなかった。一方、1年後に MMSE が24点未満に移行した症例に限れば、悪化しなかった症例に比し、初回 MMSE の平均値に差はないものの、初回検査時すでに VSRAD z-score が高い数値であった。MCI をどのような