

Table 1 FTD の診断的特徴 (文献1より)

性格変化と社会的行動の障害 (disordered social conduct) が、発症から疾患の経過を通して優位な特徴である。知覚、空間的能力、行爲、記憶といった道具的認知機能は正常か、比較的良好に保たれる。	
I. 主要診断特徴 (すべて必要)	
A.	潜在的な発症と緩徐な進行
B.	社会的対人行動 (interpersonal conduct) の早期からの障害
C.	早期からの自己行動の統制 (regulation of personal conduct) 障害
D.	早期からの情意鈍麻 (emotional blunting)
E.	早期からの病識の欠如
II. 支持的診断特徴	
A.	行動異常
1.	自己の衛生や身なりの障害
2.	精神の硬直化と柔軟性のなさ
3.	易転導性 (distractibility) と維持困難 (impersistence)
4.	口唇嚙向と食餌嗜好の変化
5.	保続的行動と常同行動
6.	使用行動
III. FTLD に共通する支持的診断特徴	
A.	65 歳以前の発症。親兄弟に同症の家族歴
B.	球麻痺、筋力低下と萎縮、筋線維束攣縮、保続的行動と常同行動

いちいち読み上げる(強迫的音読)、といった行為で表れる。検査場面では、物品や検査の動作が提示された時、(反応しないように指示されていても)強迫的にことばで応じてしまう(物品のばあいには呼称し、検査者がチョコの形の手をみせた時は「チョコ」「V」ないし「2」などと言語化する)という強迫的言語応答がみられる⁶⁾。眼前に置かれた物品を指示なしに使用してしまう現象は使用行動と呼ばれている。これらの症状の責任病巣としては、前頭葉内側面がうたがわれている。

IV. 辺縁系への抑制障害による症状

脱抑制、我が道を行く行動⁴⁾

反社会的あるいは脱抑制といわれる本能のおもむくままの行動は、前方連合野から辺縁系への抑制がはずれた結果と理解できる。店頭にならんだ駄菓子や堂々と万引きする、あるいは検査の取り組みに真剣さがみられず(考え不精)自分の気のままに答える、診察中に鼻歌を歌う、関心がなくなると診察室や検査室から勝手に出てゆく(立ち去り行動)などの表現をとる。社会的な関係や周囲への配慮がまったくみられず、過ちを指摘されても悪びれた様子がなく(患者本人に悪気はない)、あっけらかんとしている。脱抑制は、前頭葉眼窩面の障害で出現するといわれているが、側頭葉との関連も指摘されている。自発性の低下が進むと、めだたなくなる。

V. 大脳基底核への抑制障害による症状

常同行動

短絡的、固定的、画一的思路に基づいて常同的、滞続的、強迫的とみえる。ある程度まとまった行動がくりかえされる常同行動は、前方連合野から大脳基底核への抑制が外れた結果と理解できる。AD との鑑別にも重要な症状である⁷⁾。病棟で

は、テイルームのきまった椅子に座るという常同行動が形成されやすいが、日常生活では常同的周遊(roaming)や常同的食行動異常⁸⁾がめだつことが多い。一日中数 km の同じコースを歩き続けたり、数 10km のコースを毎日周遊し、その途中でおこなうさい銭泥棒、花や果物を盗ってくるといった軽犯罪がしばしば社会的な問題となる。決まった少数の食品や料理に固執する常同的な食行動や、女性のばあいは調理が常同的になり、作る副食の種類が減少したり味噌汁の具が変わらなくなることもある。言語面では、何を聞いても自分の名前や生年月日など同じ語句を答える滞続言語、まとまった同じ内容の話をするオルゴール時計症状などの形で出現する。絶えず膝を手で擦り続けたり、手をバチバチと叩いたりするような反復行動がみられることもある。言語面では、同語反復や反復書字の形で現れる。

常同行動が時間軸上に展開したばあい、時刻表的生活となる。このばあい、常同行動は強く時間に規定されるため、強迫性を帯びることが多い。診察時には、しきりに時計をみて時間を気にする例もある。時間軸上のスパンは分・時間単位にとどまらず、日単位、週単位のこともあり、行動が曜日に規定されているような例もある。症状自体は強迫性障害でみられるものと同様であるが、高橋⁹⁾が指摘しているように自己の強迫症状に対する自我違和性がみとめられない点でことなる。神経基盤としては、前頭葉眼窩面がうたがわれ、側頭葉との関連も論じられている。

謝辞：貴重な機会を与えていただいた。第 49 回日本神経学会総会会長の坂井文彦先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration—A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546—1554

- 2) Gregory C, Lough S, Stone V, et al: Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002; 125: 752-764
- 3) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, et al: Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 74-80
- 4) Tanabe H, Ikeda M, Komori K: Behavioral symptomatology and care of patients with Frontotemporal Lobe Degeneration -based on the aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 50-54
- 5) Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M: Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: The "environmental dependency syndrome". *Ann Neurol* 1986; 19: 335-343
- 6) Shimomura T, Mori E: Obstinate imitation behaviour in differentiation of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Lancet* 1998; 352: 623-624
- 7) Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, et al: Which neuropsychiatric and behavioral features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 178-186
- 8) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al: The Stereotypy Rating Inventory for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Psychiatry Research* 2002; 110: 175-187
- 9) Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et al: Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 371-376
- 10) 高橋克朗: 痴呆と常同・強迫行動 (Pick 病など). *神経心理* 1991 : 7 : 19-26

Abstract

Symptomatology of fronto-temporal dementia

Manabu Ikeda, M.D.

Department of Psychiatry and Neuropathobiology, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

Behavioral changes in patients with FTD can be interpreted by considering damage to the frontal lobes themselves and considering the interaction between the frontal lobes and other neural systems such as the posterior association cortices, the limbic system, and basal ganglia. Loss of insight and apathy primarily result from frontal lobes involvement. The latter is probably correlated with the severity of medial frontal-anterior cingulate involvement. Stimulus-bound behavior such as imitation behavior, utilization behavior and environmental dependency syndrome is caused by an imbalance between the activities of the frontal and parietal lobes. Frontal lobe damage, particularly damage to the medial frontal area, result in liberation of the parietal lobe activity, leaving the patient subject to any stimuli from the external environment. Disinhibition such as antisocial behavior is produced by an imbalance between the activities of the frontal and limbic lobes. Namely, loss of control of the frontal lobe, especially the orbitofrontal area, over the limbic system results in acts led by instinctive desires and uncontrolled by reason. Stereotypic behavior is due to an imbalance between the activities of the frontal cortex and basal ganglia. These behaviors range from simple stereotypies to complex repeated actions such as roaming, clock-watching or adherence to a strict daily timetable.

(*Clin Neurol*, 48: 1002-1004, 2008)

Key words: fronto-temporal dementia, symptomatology, environmental dependency syndrome, disinhibition, stereotypy

アルツハイマー病の診断と治療

Key Words

アルツハイマー病の診断と治療

アルツハイマー病とピック病
の鑑別

前頭側頭葉変性症 (FTLD)
臨床診断基準
臨床症候
画像所見

.....
*1 熊本大学大学院医学教育部神経科学分野
*2 熊本大学大学院医学薬学研究部
脳機能病態学分野
.....

本 田 和 揮^{*1} 橋 本 衛^{*2} 池 田 学^{*2}

アルツハイマー病 (Alzheimer disease ; AD) とピック病は認知症を引き起こす代表的な神経変性疾患であり、主としてADでは脳の後方領域が、ピック病では脳の前方領域が侵される。いずれも典型的な症例であれば鑑別を誤る可能性は低い。易怒性や不機嫌、拒否などの精神症状が目立つADや、逆に行動障害や人格変化よりも言語障害などの認知機能障害が前景に立つピック病ではしばしば鑑別が困難となる。ADとピック病とでは治療方法も異なれば、ケアなどの非薬物的介入の方法も異なるため、誤った診断は患者のQOLの大きな低下を引き起こす原因となる。本稿では、ADとピック病の鑑別について、日常診療でわれわれが気をつけている点を中心に概説する。

なお、本稿では、大脳の前方部すなわち前頭葉、前部側頭葉を中心に変性をきたし、著明な人格変化や行動障害を主徴とする変性性認知症を包括する疾患概念を表す用語として、以降ピック病ではなく前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobe degeneration ; FTLD) を用いることとする。

診断基準

は、日常臨床でよく用いられているADの診断基準である。この診断基準の感度は約80%、特異度は約70%とされる。表1はFTLDの臨床診断基準であるが、この診断基準を用いた場合、感度85%、特異度99%で診断が可能という報告がある¹⁾。これらの診断基準の感度と特異度を見るかぎり、かなりの確率で両疾患の鑑別診断は可能なようである。しかしFTLDの診断基準を精読すれば明らかのように、その内容はかなり曖昧であり、たとえば“社会的対人行動の障害”と記載されているが、具体的にどのような行動を指すのか専門家以外にはわかりにくいという意見もある。すなわち診断基準を適切に用いるためには、それぞれの疾患の臨床的特徴を詳細に知っておく必要がある。

疫学

AD症例の大半は65歳以上の晩発性であり、65歳以下の若年性の例はAD全体からすれば少数である。性差については男性よりも女性に多い。一方、FTLDの発症は50～60歳代の

表1 DSM-IV-TRのADの診断基準¹⁾

- A. 多彩な認知欠損の発現で、それは以下の方法により明らかにされる
- (1) 記憶障害 (新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害)
 - (2) 以下の認知障害の1つ (またはそれ以上)
 - (a) 失語 (言語の障害)
 - (b) 失行 (運動機能が障害されていないにもかかわらず、動作を遂行する能力の障害)
 - (c) 失認 (感覚機能が損なわれていないにもかかわらず対象を認識または同定できないこと)
 - (d) 実行機能 (すなわち、計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化する) の障害
- B. 基準A1およびA2の認知欠損はそのおのおのが、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準から著しい低下を示す
- C. 経過は、緩やかな発症と持続的な認知機能の低下により特徴づけられる
- D. 基準A1およびA2の認知欠損は、以下のいずれによるものでもない
- (1) 記憶や認知に進行性の欠損を引き起こす中枢神経系障害 (例: 脳血管疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍)
 - (2) 認知症を引き起こすことが知られている全身性疾患 (例: 甲状腺機能低下症、ビタミンB₁₂または葉酸欠乏症、ニコチン酸欠乏症、高カルシウム血症、神経梅毒、HIV感染症)
- E. その欠損はせん妄の経過中のみ現れるものではない
- F. その症状は他の1軸の疾患 (例: 大うつ病性障害、統合失調症) ではうまく説明できない

表2 国際ワーキンググループによるFTLDの臨床診断基準の一部²⁾

性格変化と社会的行動の障害が、発症から疾患の経過を通して優位な特徴である。知覚、空間能力、行為、記憶といった道具的機能は正常か、比較的良好に保たれる。

I. 主要診断特徴: 必須項目

- A. 潜在性の発症と緩徐な進行
- B. 社会的対人行動の早期からの障害
- C. 自己行動の統制の早期からの障害
- D. 早期からの情意鈍麻
- E. 早期からの病識の欠如

II. 支持的診断特徴

- A. 行動異常
1. 自己の衛生や身なりの障害
 2. 精神の硬直化と柔軟性のなさ
 3. 注意の転導性と行為の維持困難
 4. 口唇傾向と食餌嗜好の変化
 5. 保続的行動と常同行動
 6. 使用行動

初老期が多く、その6割程度が男性とされている。この傾向からは、75歳以降の発症で女性の場合、FTLDの可能性はかなり低いと考えてよいだろう。

検査所見

認知症性疾患の鑑別にはMRIやSPECTなど

の脳画像検査が極めて有用である。ADでは、MRIなどの形態画像検査でびまん性の大脳萎縮を認め、とりわけ海馬や海馬傍回などの側頭葉内側領域が病初期から萎縮することが知られている。病期の進行とともに、萎縮は頭頂葉や側頭葉外側に及ぶ。一方FTLDでは、前頭葉もしくは側頭葉に限局した脳萎縮が特徴的であり、萎縮は非対称性であることが多い。FTLDではMRIのプロトン強調画像およびT₂強調画像で白質の信号強度が上昇している場合があり、強い皮質下グリオーシスを反映していると考えられ、この所見は診断的価値がある。ここで注意すべきであるのは、FTLDではADと同等、時にはAD以上に側頭葉内側領域の萎縮が強い場合があることである。したがって、海馬が萎縮しているからADであると即断しないことが重要である³⁾。

SPECT検査においては、ADでは病初期に内側側頭葉領域や後部帯状回の血流低下を認め、進行とともに頭頂葉や側頭葉全体の血流が低下する。一方、FTLDでは、萎縮部位と一致した前頭側頭葉の血流低下を認める。脳萎縮よりも血流低下のほうが、両疾患の病変分布パターン差 (FTLDは前方優位、ADは後

方優位)が明瞭であり、SPECT検査はこれらの鑑別には極めて有用である。

現在のところ、ADとFTLDを100%鑑別できる生化学マーカーはない。しかしADでは脳脊髄液中のアミロイドベータ42型(A β 42)の低下とリン酸化タウ濃度の上昇が報告されており、臨床症候では鑑別が困難な症例の診断には有用となろう⁹⁾。遺伝子では、アポリポ蛋白E ϵ 4多型が晩発性ADの危険因子であることが知られており、この多型を有する場合はADの可能性が高くなる。

臨床症候

認知症の鑑別診断に最も大切なのは、臨床症候を適切に捉えることである。ここではADとFTLDの鑑別に有用な症候に焦点をあてて概説する⁶⁷⁾。

a) 記憶障害

ADの最も特徴的な認知機能障害は記憶障害であり、大半の症例で初発症状となる。とりわけ日々のエピソードの記憶障害が特徴である。対してFTLDではエピソード記憶は病初期には保たれることが多く、仮に後述するような行動障害が激しい症例でも、病初期からの記憶障害が目立つ場合はADを疑うべきである。

b) 視覚構成障害

視覚構成障害とは、視空間操作の障害であり、図形の模写や、指パターンの模倣などで調べられる。頭頂葉領域の障害と関連し、脳の後方領域が障害されるADに特徴的である。日常生活ではこの障害のため洗濯物がうまいたためなくなったり、道迷いなどが引き起こされたりする。FTLDでは視覚構成機能は進行期に至るまで保たれるため、徘徊しても道に迷うことはほとんどない。

a) 妄想

ADでは、物盗られ妄想などの被害妄想が半数近くの症例で出現する⁸⁾。対してFTLDでは妄想の頻度は極めて低く⁹⁾、妄想が活発な症例ではFTLDは否定的である。

b) 性格変化

FTLDでは、病初期から周囲の状況を見殺した自分本位な言動や脱抑制的な行動変化を認めることが多く、周囲からは人格が変化したように受け止められることが多い。一方ADの場合、以前より怒りっぽくなる等のもともとの性格が鋭化したような変化をきたしやすい。

c) 被影響性の亢進

外的刺激に対して熟考することなく反射的に処理、反応してしまう症状である。FTLDでしばしば確認され、日常生活では介護者が首を傾げるのを見て自分も首を傾げたり(模倣行動)、何かの文句につられて即座に歌を歌い出したり、診察場面では患者の応答がオウム返し(反響言語)になることで観察される。模倣行動を検出する方法は簡便で、検者が患者の目の前でVサインを作って見せる。患者が真似をしてVサインを作った場合、真似をしないように言い、もう一度Vサインを作って見せる。それでも真似をすれば、模倣行動陽性と判断する。ADでは模倣行動が陽性になることはほとんどなく、鑑別に極めて有用な症候である¹⁰⁾。

d) 無関心

FTLDでは、比較的初期から自己に対しても他者に対しても関心がなくなる。身だしなみに無頓着になり、衣類が汚れていても平気である。病棟では、他患に話しかけることはほとんど観察されない。ADでよくみられる取り繕い反応もFTLDではほとんどみられないが、この現象も他者が自分のことをどのように考えているかに関心がなくなった結果と

推測される。診察・検査中に何の断りもなく突然部屋を出て行ってしまいう立ち去り行動や、周囲への気配りもなく気のおもむくままに行動する“我が道を行く行動”も無関心との関連が推測されFTLDに特異的である¹¹⁾。

e) 感情・情動変化

ADでは、病識が保たれている場合、比較的病初期にうつ状態を認めることが多い。一方、FTLDで抑うつを示すことはまれで、情意鈍麻や絶えずニコニコと笑っているような多幸感を示すことが多い。

f) 常同行動

FTLDに極めて特異的な症候である。日常生活では毎日同じコースを散歩する常同的周遊や、毎日同じ物を食べ続ける常同的食行動がみられることが多い。また毎日決まった時刻に食事を食べ、散歩に出かけるなど1日の行動が時刻に規定され、あたかも電車の時刻表を思わせるような生活となることもある。これらの常同行動はADで見られることはまずない。ここで注意すべきは、ADでも同じ物を何度も買ってくるといった一見常同行動に見える行動がしばしばみられることである。ADの場合、記憶障害のため以前に買ったことを忘れて同じ物を買うのであって、決して同じ物にこだわって買うわけではない。

g) その他の行動異常

暴力行為はFTLDによくみられる症状と考えられがちであるが、決してFTLDに特異的ではなく、ADでもしばしば認められる。また、不機嫌や拒否、蓄集などの症状もADで見られることは少なくない。一方で、スーパーでの万引き、施設や病棟での盗食、交通ルールの無視等の自らの欲求におもむくままの脱抑制行動は、FTLDに特徴的である。行動障害とひとくくりするのではなく、行動障害の内容を吟味することが鑑別診断には重要となる。

症例提示

まず、ADと診断されていた自験FTLD例を紹介する。

1. 症例1

当科初診時58歳の右利き男性、会社員。X年1月頃から会話中に適切な答えが返ってこないことに気付かれていた。X年6月、A病院を受診し、mini-mental state examination (MMSE) は13/30点にて、MRIにて左海馬の著明な萎縮が確認されADと診断された。家族の希望によりX年7月、当科外来受診となった。

初診時、「相当脳が悪くなりました」とあっけらかんと発言し多幸的であった。言葉の意味理解の障害が強く、診察場面でも「利き手はどちらですか?」と尋ねても「キキテ? キキテって何かなあ?」と言い、「箸を持つ手はどちらですか?」と尋ねると、「ハシ? ハシて何?」と答えるなど、「利き手」「箸」の意味が全くわからなかった。MMSEでは、言語の障害のため質問の内容が理解できないことによる失点が多く、一方では時の見当識は5/5点と良好であった。

病歴を再確認したところ、6年前から家族に相談なく数十万円の買い物を繰り返しており、家族は本人の性格が変わったように感じていた。また、4年前頃からは、毎朝決まった時間に起き、朝夕必ず仏壇に手を合わせ、休日の昼食は必ず13時に食べていた。嗜好の変化も見られ、甘いものが好きになり、最近数か月は菓子類をよく食べていた。記憶についても、日々のエピソード記憶は保たれているとのことであった。頭部MRIでは海馬だけでなく左側側頭葉外側面におよぶ楔状の限局性萎縮が確認された(図1)。

意味記憶障害、性格変化、常同行動、食行動変化ならびに、左側頭葉の限局性萎縮を認めたことより、当科ではFTLDの中の意味障

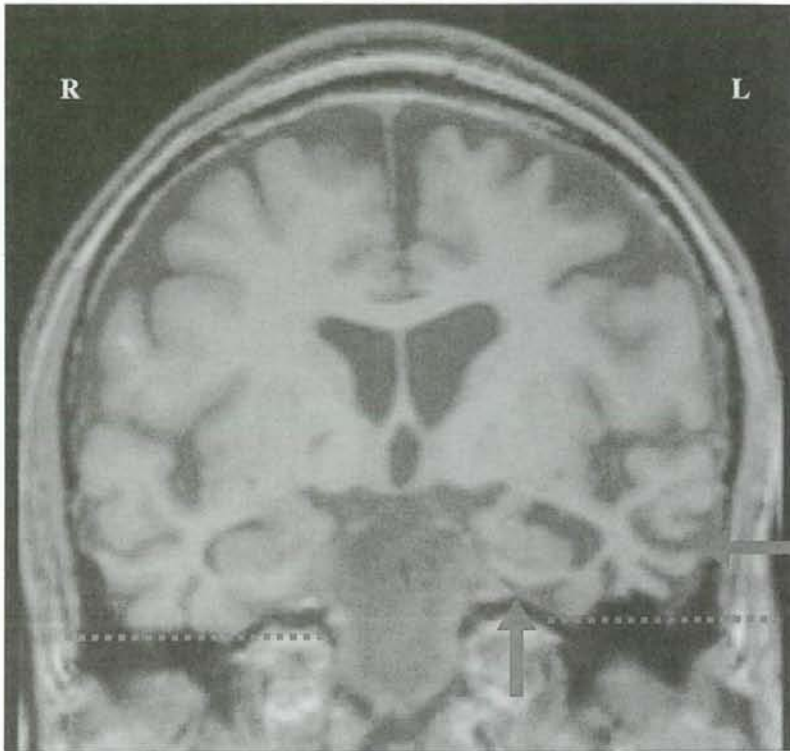


図1 症例1のT1強調冠状断像。左海馬以上に海馬傍回（上向き矢印）の萎縮が顕著である。加えて側頭葉外側部にも、楔状の萎縮は及んでいる（左向き矢印）。側頭葉萎縮のため、左側頭葉底面のライン（向かって右の青破線）は右側頭葉底面のライン（向かって左の青破線）よりも明らかに上昇している。

害の強い臨床症候群である意味性認知症（semantic dementia；SD）と診断した。SDは前部側頭葉に強調された萎縮を認め、言葉の意味の喪失（語義失語）が特徴的である。語義失語では、本例で「利き手」「箸」の意味が分からなかったように、意味そのものが抜け落ちてしまったような言語障害を示す。右半球優位の萎縮があるSDであれば、人の顔がわからなくなる相貌同定障害を伴う。

症例1は前医でADと診断されていたが、これは言葉の障害を記憶障害（言葉を忘れる）にとらえ、また左海馬の萎縮を重視したことにより生じた誤りと考えられる。しかし詳細に病歴を聞けば、日常のエピソード記憶が保

たれていることが確認され、またMMSEで時の見当識が保たれていた点も、エピソード記憶が良好であることを示唆する所見であった。語義失語はSDに特徴的な症状であり、多幸感や、数十万円の買い物を探り返す抑制の欠如、甘い物が好きになる嗜好の変化もFTLDに特徴的である。MRI所見においても、側頭葉の萎縮は内側面のみならず外側面にも及んでおり、しかも萎縮の様態は限局性で楔状であるなど、ADとは異なる萎縮パターンである。このように、SDの病態を適切に理解さえしていれば診断は比較的容易であるが、我々の経験上、SDはしばしばADと間違えられている。

次に、FTLDと診断されていたAD例を紹介する。

2. 症例2

81歳、右利き女性。高血圧の既往あり、78歳頃から物忘れがみられるようになり、80歳頃から著明に悪化した。毎朝4時頃、「ごはん！」と言って家族を叩き起こしたり、おむつを換える度に激しく興奮したり、「家の中に誰か居る」と妄想的な発言をしたりするようになった。X年2月、B病院を受診したが、拒絶が強くMMSEは施行できなかった。性格変化が著しいと判断され、頭部CTで前頭葉の軽度萎縮が認められたことなどから、FTLDと診断された。その後、B病院通院は中断されたが、状態に変化がないためX年5月、当科専門外来初診となった。

当科初診時、受け答えはほとんどできず、重度の認知症像を呈していた。頭部MRI検査では大脳皮質のびまん性萎縮が認められた。発症以前の様子を家族から聴取したところ、記憶力低下が初発症状で、その後記憶障害の進行とともに拒絶傾向が悪化していることが確認され、当科ではADと診断した。

この症例がFTLDと診断されたのは、おそらく、毎朝4時に起きる時刻表的生活を疑う行動、暴力・拒絶などの行動障害が顕著であり、加えてCTで前頭葉萎縮が認められたためであろう。しかし、本例の初発症状は物忘れであり、また発症年齢も78歳頃とFTLDにしては高齢である。毎朝4時に起きて家族を起こす行動も、典型的なFTLDであれば、家族を叩き起こさずに1人で勝手に食べるであろう。「家の中に誰か居る」という妄想についても、妄想はFTLDで見られることは稀である。当院のMRIでは前頭葉の萎縮だけでなく大脳皮質全体の萎縮が確認され、FTLDを示唆する画像所見は得られなかった。以上の理由で当科ではADと診断した。近年、FTLDの疾患概念が一般的に知られるようになるに

つれ、症例2のように、易怒性や不機嫌、拒否などの精神症状が目立ち、形態画像検査で脳前方部の軽度の萎縮がみられる場合、記憶障害が顕著な症例でもFTLDと診断されているケースが増えており、注意を喚起したい。

おわりに

FTLDでは、統合失調症などの精神疾患では通常みられないような特有の精神症状や行動障害を呈する一方で、認知機能障害が軽く定型的な心理検査では異常を認めないことが多いため、FTLDの診断に苦慮する臨床医は未だ少なくない。ADやFTLDの根治療法のない現状において、臨床医はその特徴的な症候を的確に捉え、妥当性のある診断を下し、個別ケアを中心とするマネージメントを実践することが求められる。

文 献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; DSM-IV-TR. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000 (高橋三郎, 他訳; DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 東京, 医学書院, 2004)
- 2) David Neary et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51:1546-1554, 1998
- 3) David S. Knopman et al.: Antemortem Diagnosis of Frontotemporal Lobar Degeneration. *American Neurological Association* 57:480-488, 2005
- 4) Clare J. Galton et al.: Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:165-173, 2007
- 5) Douglas Galasko et al.: High cerebrospinal fluid tau and low amyloid β 42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Neurology* 55:937-945, 1998
- 6) Ikeda Manabu: Fronto-temporal dementia. In Therapeutic strategies in dementia (editors, Ritchie CW, Ames D. et al). Clinical Publishing, Oxford, pp 287-299, 2007
- 7) Michal Harciarek, et al.: Neuropsychological differences between frontotemporal dementia and Alzhei-

- mer's disease: A review. *Neuropsychology Review* 15:131-145, 2005
- 8) Manabu Ikeda et al.: Delusion of Japanese patient with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 18:527-532, 2003
- 9) Nobutsugu Hirono et al.: Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:498-503, 1999
- 10) Tatsuo Shimomura et al.: Obstinate imitation behaviour in differentiation of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *The Lancet* 352:623-

624, 1998

- 11) Kazue Shigenobu et al.: The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Research* 110:175-187, 2002

著者連絡先

(〒 860-8556)

熊本市本荘 1-1-1

熊本大学大学院医学教育部神経精神科学分野

本田和揮

■教育講演

記憶障害の臨床

池田 学

要旨：本稿では、1) 臨床場面で用いることの多い記憶の分類、ならびに2) 様々な病態と記憶障害の関連について、解説を試みた。記憶の分類に関しては、時間区分による分類、記憶内容による分類、神経基盤による分類別に紹介した。記憶内容については、とくに情動と記憶の関係について、我々の研究を中心に紹介した。

神経心理学 24: 109-114, 2008

Key words: アルツハイマー病, エピソード記憶, 記憶, 健忘症候群, 情動
Alzheimer's disease, episodic memory, memory, amnesic syndrome, emotion

I. はじめに

ヒトの記憶障害の研究は、1953年難治性てんかんの治療のため両側側頭葉内側部（鈎・扁桃体・海馬などを含む）の切除術を受け、強い記憶障害を呈したH.M. というイニシャルで知られている一人の患者の詳細な神経心理学的研究から始まったといっても過言ではない。すなわち、H.M. が切除を受けた海馬を中心とする側頭葉内側部の諸構造が記憶の中心的な神経基盤として注目されるようになり（Corkin, 1997）。またH.M. のような重篤な健忘症患者でも保たれている“記憶”があることが示され、長い間単一のシステムであると信じられていた記憶が複数のシステムから構成されると考えられるようになった。その後、これら複数の記憶システムの神経基盤が各々異なることが、H.M. のような局所脳損傷患者や霊長類の破壊実験から得られた知見により明らかにされてきた。また、最近社会的問題にもなっている認知症の中核症状が記憶障害であるところから、そのメ

カニズムの解明や治療法の開発に関する研究の進展もめざましい。今や記憶の研究は、神経心理学・精神医学・心理学の領域のみならず、神経生理学、情報工学や神経生化学など様々な分野が関わり、まさに学際的な研究領域となっている。

II. 記憶の分類（池田 学, 2006）

1. 時間区分による分類（図1）

臨床場面では、情報の取り込み（記録）から再生までの保持時間によって、即時記憶(immediate memory)、近時記憶(recent memory)、遠隔記憶(remote memory)という分類がよく用いられる。すなわち、即時記憶とは、数字の順唱などで検査される、干渉が入らない、時間的にいえばせいぜい数十秒後までの記憶で、容量も限られている。これが障害されている場合は、注意力や集中力の障害あるいはある程度進行した認知症のような広汎な脳障害の存在などが疑われる。近時記憶(recent memory)とは、即時記憶よりも長い間(数分から数十日)保持されている記憶。新しい情報の

The neuropsychology of memory

熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野（神経精神科）、Manabu Ikeda: Department of Psychiatry and Neuropathology, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

別刷請求先：〒860-8556 熊本市本荘1-1-1 熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野（神経精神科）池田 学
mikeda@kumamoto-u.ac.jp

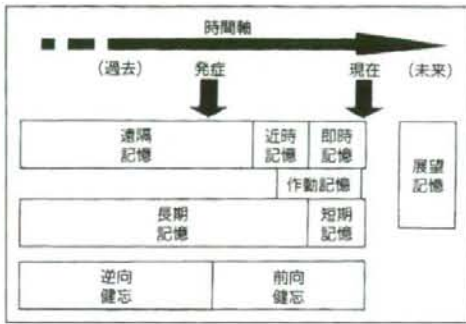


図1 記憶の時間的区分。

(三村 將：記憶障害；In 江藤文夫ら編：高次脳機能障害のリハビリテーション Ver.2. 医歯薬出版，2004，38-44 より)

獲得いわず学習能力に相当する。即時記憶と異なり一旦脳裡から消えて再び想起される。アルツハイマー病では、もっとも初期から障害されやすい記憶である。遠隔記憶(remote memory)とは、数カ月から何十年にもわたる記憶である。何度も繰り返し思い出しているような記憶で壊れにくい。したがって、「自分が誰であるのか」分らなくなる場合は、器質性疾患による健忘症候群ではなく、通常は全生活史健忘(解離性障害)と診断される。なお、即時記憶は認知心理学で用いられる短期記憶にはほぼ相当し、近時記憶と遠隔記憶は共に長期記憶に含まれる。

作動記憶(working memory)は、短期記憶から発展した概念で、情報の保持機能を有するだけでなく、認知的処理にも関与するシステムである。例えば、「アドレス帳から電話番号を一時的に覚えておいて(これだけであれば短期記憶)、ボタンを押して電話をかける」といった、日常生活でしばしば使われている記憶である。

発症後に新しい記憶の書き込みに障害をきたす現象は前向健忘 anterograde amnesia、発症以前の記憶の取り出しに障害をきたす現象を逆向健忘 retrograde amnesia と呼ぶが、これらは疾患の発症時点を起点とした分類である。一方、上述の即時記憶、近時記憶、遠隔記憶の分類は、現在を起点とした区分である。



図2 Squireによる記憶の分類。

(Squire LR, Zola-Morgan S: Memory: brain systems and behavior. Trends Neurosci. 11: 170-175, 1988 より)

2. 記憶内容による分類

Squireらの記憶分類(Squire LR & Zola-Morgan S, 1988)は、長期記憶の機能を脳の構造と対応させている点で重要である。記憶を大きく、言語化やイメージ化が可能な陳述記憶(declarative memory)とそれができない非陳述記憶(non-declarative memory)に分類している(図2)。陳述記憶はさらにTulvingが区分したエピソード記憶(episodic memory)と意味記憶(semantic memory)に分けられる(Tulving E, 1972)。エピソード記憶とは、ある特定の時間・空間に起こった個人の生活史や社会的出来事の記憶であり、しばしば感情を伴っている。意味記憶とは、いわゆる知識に相当し思考の素材となるもので、辞書のようなものである。通常、健忘症候群や初期のアルツハイマー病では、エピソード記憶が重篤に障害されるが、意味記憶は保たれる。非陳述記憶には手続き記憶(procedural memory)やプライミング(priming)等が含まれる。手続き記憶とは、意識にはのぼらないが反復により次第に習熟する技能 skill であり、プライミングとは、再現意識を伴わない促進現象である。これらの非陳述記憶は、健忘症候群や認知症のリハビリテーションに用いることができる。

3. 記憶の神経基盤

エピソード記憶の障害は、大脳辺縁系のいくつかの部位の障害で生ずることが明らかになっている。大脳辺縁系には、記憶の回路とされている Papez の回路(海馬→脳弓→乳頭体→視床前核→帯状回→海馬)と Yakovlev の回路(扁桃体→視床背

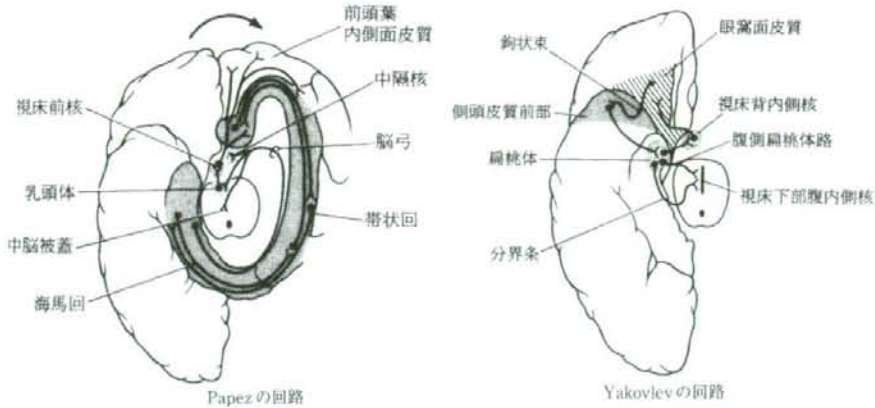


図3 Papezの回路(左)とYakovlevの回路(右)。
 (Livingston KE, Escobar A: Anatomical bias of the limbic system concept: A proposed reorientation. Arch Neurol 24: 17-21, 1971より改変)

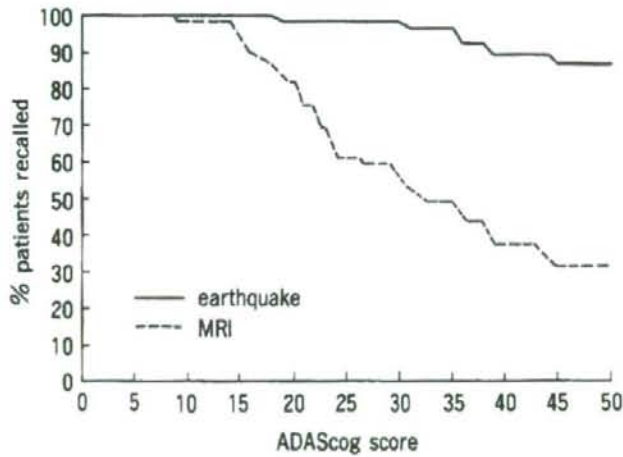


図4 認知症の重症度と、阪神大震災およびMRI検査に関する記憶の関係。
 (Ikeda M, Mori E, Hirono N et al: Amnesic people with Alzheimer's disease who remembered the Kobe earthquake. Br J Psychiatry, 172: 425-428, 1998より)
 Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive sub-scale (ADAS-cog: 0点は障害なし, 70点は最重度)

内側核→前頭葉眼窩皮質→鉤状束→側頭葉皮質前部→扁桃体)が存在する(図3)。なかでも、側頭葉内側部、乳頭体・視床を中心とする間脳、前脳基底部が代表的な部位である。これらの部位の障

害で生じる健忘は、おおむね共通の特徴を有する。左(優位)半球病巣と言語性記憶障害、右(劣位)半球と非言語性記憶障害との対応が比較的鮮明に示される場合もある。上述したように健忘症候群

やごく初期のアルツハイマー病では、通常重篤なエピソード記憶の障害を呈するが、意味記憶、手続き記憶、プライミング効果は保たれている。

選択的な意味記憶障害は、側頭葉限局性萎縮例 (semantic dementia) でみられる。側頭葉前方部、とくに側頭極や底面の障害が重視されている。左側頭葉の限局性萎縮では、固有名詞や具対語の意味記憶障害が、右側頭葉の限局性萎縮では、熟知相貌・景観・物品など対象物の意味記憶障害が認められる。

手続き記憶の障害は、パーキンソン病など皮質下性疾患や小脳病変で出現する。

III. 情動と記憶

日常生活において、情動的な出来事が記憶されやすいことは経験的に明らかである。このような情動的な事象の記憶は、情動記憶 (emotional memory) と呼ばれている。しかし、日常生活上では実感する情動と記憶との関連も、実験的に実証することは困難である。情動のような主観的な精神機能について、果たしてネズミやサルでの実験結果をヒトに援用できるのかという批判が当然ある。一方、ヒトの場合、倫理的な問題もあり、同一の情動体験を統制することがきわめて困難である。さらに、海馬等と異なり、後述するように情動記憶の神経基盤の有力な候補である扁桃体を選択的に侵すような病態がほとんどないという点も研究を一層困難なものにしている。しかし、上述したように今では記憶の回路として知られている Papez の回路が、当初は情動の回路として提唱されたことは、情動と記憶の密接な関係を暗示している (鹿島晴雄, 2001)。

1. 震災の記憶とアルツハイマー病 (Ikeda M, et al, 1998)

本研究の対象は、神戸を中心とした地域の在宅アルツハイマー病患者で、信頼できる家族ないし介護者を有し、震度4以上の揺れを自宅で体験し、なおかつ地震以降にMRI検査を受け、研究の同意を得た者51名(男12名、女39名;平均年齢73.7歳)である。認知症の重症度は、ごく軽度7人、軽度24人、中等度16人、重度4人であった。こ

れらの患者に対して、地震発生約2カ月後に、非常に強い情動的な体験と考えられる阪神大震災に関する記憶と、震災よりは情動喚起の度合いが低いと考えられるMRI検査の記憶とを調べた。地震ならびにMRI検査体験に関する記憶は、半構造化されたインタビューを用いて評価した。インタビューはそれぞれ3項目ずつの4つの部分からなり、第1部では被験者が震災を憶えているかどうかを、第2部では震災の個人的な出来事の記憶を、第3部では震災についての一般的な知識を、第4部では震災の記憶の対照として地震発生後に患者が受けたMRI検査の記憶を評価した。

記憶検査の結果であるが、51人中44人(86.3%)のアルツハイマー病患者が震災を憶えていたが、MRI検査を憶えていたのはわずか16人(31.4%)であった。さらに、MRI検査を憶えていたアルツハイマー病患者のうち震災のことを忘れていた患者は1人もいなかったのに対して、MRI検査を忘れていたが震災のことは憶えていた患者は28人もいた。軽度の認知症しか伴っていないアルツハイマー病患者でさえもMRI検査を思い出すことができなかったが、一方で、重度の認知症を伴う患者が震災についてはしばしば思い出せることが明らかになった(図4)。また、震災に関する個人的な出来事の記憶検査では、地震を憶えていた44人中29人のアルツハイマー病患者が全問に正答した。1問も正答できなかった被験者はわずか1人のみであった。一方、震災に関する一般的な知識については、全問に正答したのは3人のみで、29人も患者が1問も正答できなかった。

この研究は、強い恐怖を伴う震災に遭遇したアルツハイマー病患者のほとんどが、日常生活では著しい記憶障害を呈していたにもかかわらず、地震そのものや彼らの周りで起こった出来事を憶えていることを明らかにした。震災を想起できなかったアルツハイマー病患者の比率は疾患が進行するほど増加したが、進行した認知症患者の中にもなお震災を思い出すことができる者が多数いた。体験から調査までの期間は震災の方がMRI検査よりもずっと長かったにもかかわらず、MRI検査よりもはるかに高頻度に震災のことを憶えて

いた。この差は両体験に伴う情動喚起の程度の違いによって説明可能であろう。その後、厳密に統制された実験からも、軽症のアルツハイマー病患者では全体の記憶の量は健常者よりも低下しているものの、情動喚起による記憶の増強効果は健常人と同等であることが示された(Kazui H. et al, 2000)。

2. 情動記憶の神経基盤 (Mori E, et al, 1999)

アルツハイマー病では、その病初期から海馬の萎縮が認められることがMRIを用いた定量的な研究から明らかにされてきた。さらに、海馬に隣接する扁桃体も比較的早期から萎縮してくることが知られている。このような病初期よりの扁桃体や海馬の障害が、アルツハイマー病患者の情動記憶にどのように影響しているのかを調べるため、上記震災体験患者の扁桃体と海馬の体積を定量した。

方法は、上記の研究対象者の中から、上記の研究で用いた通常のMRI検査とは別に扁桃体や海馬の体積測定が可能な方法 (SPGR法) でMRI検査を実施した36名の海馬と扁桃体の体積をMRI画像を用いて測定し、それらの体積と情動記憶との関係を検討した。半構造化されたインタビューの第1部から第3部までの合計得点と海馬および扁桃体の体積との相関を検討したところ、この合計点と海馬の体積および扁桃体の体積との間には有意な相関を認めた。この結果は、震災の記憶は海馬と扁桃体の両方と関連していることを示している。そこで、情動記憶に影響を及ぼすと考えられる、年齢、性別、教育年数、全脳体積、認知症の重症度、情動的に中性な素材を用いた記憶検査 (WMS-R) の得点を交絡因子として扁桃体体積と海馬体積を同時に独立変数とした多変量線型重回帰分析で検討したところ、扁桃体の体積は、どの交絡因子の組み合わせにおいても、常に震災の記憶に対する有意な予測因子であったが、海馬の体積はどの交絡因子の組み合わせで解析しても有意な予測因子ではなかった。また震災自体の記憶、震災に関する個人的な出来事の記憶、震災に関する一般的な知識のそれぞれの記憶ごとに海馬および扁桃体の体積との関連を検討したところ、扁

桃体体積は、震災自体の記憶と震災に関する個人的な出来事の記憶の有意な予測因子であったが、震災に関する一般的な知識に対しては一貫して扁桃体体積は有意な予測因子ではなかった。一方、海馬体積は震災に関する個人的な出来事の記憶に対して、いくつかの組み合わせの交絡因子で解析したときのみ有意な予測因子となったが、震災自体の記憶、一般的な知識に対しては一貫して有意な予測因子ではなかった。以上の結果から震災のような強い情動を伴う出来事の記憶およびこれに関する個人的な出来事の記憶には海馬よりも扁桃体の働きが重要であると考えられた。

IV. おわりに

“記憶”は、意識や注意といった人間の全般的な精神活動と密接な関連があるだけでなく、言語や行為といった高次脳機能の基盤となる機能である。したがって、精神症状や高次脳機能障害の臨床には、記憶障害の視点からの理解が不可欠である。詳しくは、近著を参照されたい (浅井昌弘、鹿島晴雄編, 1999; 山島 重; 2002; 池田 学編, 2008)。また、アルツハイマー病の初発ならびに主要症状が記憶障害であることは言うまでもない。これらの病態や疾患の治療やケアの開発のためにも、記憶のメカニズムが解明されてゆくことが必要である。

文 献

- 1) 浅井昌弘、鹿島晴雄編：臨床精神医学講座 S2 記憶の臨床。中山書店、東京、1999
- 2) Corkin S, Amaral DG, González et al: H.M's findings from magnetic resonance imaging. *J Neuroscience*, 17: 3964-3975, 1995
- 3) Ikeda M, Mori E, Hirono N et al: Amnesic people with Alzheimer's disease who remembered the Kobe earthquake. *Br J Psychiatry*, 172: 425-428, 1998
- 4) 池田 学：記憶障害。言語聴覚士のための基礎知識 臨床神経学・高次脳機能障害学。岩田 誠、鹿島晴雄編。医学書院、東京、2006, pp.196-200
- 5) 池田 学編：こころの科学 138号 もの忘れ。日本評論社、東京、2008

- 6) 鹿島晴雄：ヒトの記憶と情動—PTSDを中心に。BRAIN MEDICAL 13：370-374, 2001
- 7) Kazui H, Mori E, Hashimoto M et al: The impact of emotion on memory. A controlled study of the influence of emotionally charged material on declarative memory in Alzheimer's disease. Br J Psychiatry, 177: 343-347, 2000
- 8) Livingston KE, Escobar A: Anatomical bias of the limbic system concept; A proposed reorientation. Arch Neurol, 24: 17-21, 1971
- 9) 三村 将：記憶障害。高次脳機能障害のリハビリテーション Ver.2, 江藤文夫ら編, 医歯薬出版, 2004. pp.38-44
- 10) Mori E, Ikeda M, Hirono N et al: Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry, 156: 216-222, 1999
- 11) Squire LR, Zola-Morgan S: Memory: brain systems and behavior. Trends Neurosci, 11; 170-175, 1988
- 12) Tulving E: Episodic and semantic memory. In Organization of memory, ed by Tulving E, Donaldson W, Academic Press, New York, 1972, pp.381-403
- 13) 山鳥 重：神経心理コレクション 記憶の神経心理学, 医学書院, 東京, 2002

(Japanese Journal of Neuropsychology 24; 109-114, 2008)

ORIGINAL ARTICLE

Mild cognitive impairment in a population-based epidemiological study

Tomohisa ISHIKAWA¹ and Manabu IKEDA²

¹Department of Neuropsychiatry, Neuroscience, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime and ²Department of Psychiatry and Neuropathobiology, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Correspondence: Dr Manabu Ikeda MD, PhD, Department of Psychiatry and Neuropathobiology Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University 1-1-1, Honjo, Kumamoto 860-8556, Japan. Email: mikeda@kumamoto-u.ac.jp

Received 14 November 2006; accepted 31 January 2007.

Key words: Alzheimer's disease, conversion rate, dementia, mild cognitive impairment, Mini-Mental State Examination (MMSE), Nakayama study.

INTRODUCTION

Recently, the term 'mild cognitive impairment' (MCI) was proposed to describe the transitional state between normal cognition and Alzheimer's disease (AD).^{1,2} Mild cognitive impairment is increasingly recognized as an important public health issue because it is common and is associated with significant morbidity, especially the development of clinically diagnosed AD.^{3–5} As high-risk individuals for dementia, subjects with MCI could be a particularly suitable population for preventive intervention. Longitudinal studies of case series have revealed an increased risk of AD in

Abstract

Background: It would be of considerable importance to be able to estimate the rate at which subjects with mild cognitive impairment (MCI) progress to dementia in a cohort of a population-based epidemiological study and to establish simple diagnostic methods for the identification of people at high-risk of dementia. Subjects in a community based elderly cohort of MCI were followed longitudinally.

Methods: Subjects were selected from participants in the first epidemiological study conducted on all persons aged 65 years and older residing at home in Nakayama, Japan, using the Mini-Mental State Examination (MMSE). Mild cognitive impairment was defined as memory deficit with objective memory assessment, without dementia, impairment of general cognitive function or disability in activities of daily living. The conversion rate was calculated using the person-year method.

Results: At baseline, the sample consisted of 104 subjects selected from 1162 community dwellers aged over 65 years of age. During the 5-year follow up, 11 subjects (10.6%) were diagnosed with Alzheimer's disease (AD), five (4.8%) were diagnosed with vascular dementia (VaD) and six (5.8%) were diagnosed with dementia of other etiology. In this survey, the annual conversion rate of MCI to AD was calculated as 8.5% per 100 person-years and shifted to dementia at a rate of 16.1% per 100 person-years. The proportion of subjects with MCI who progressed to develop dementia was the same as in previous reports. However, nearly 40% of subjects returned to normal.

Conclusion: The MCI concept, as currently defined, is an unstable and heterogeneous group.

MCI subjects, with a conversion rate ranging from 7 to 20% per year.^{3,6–8}

Most studies investigating the natural history of MCI have been conducted on samples of subjects recruited in specialized outpatient clinics, such as memory clinics for AD. Such samples are highly selective and it is essential to identify subjects at high risk of dementia from community based surveys in order to carry out early intervention. To our knowledge, one community based prospective cohort study reported that the annual conversion rate to AD was 8.3% over 5 years.⁹ The incidence and

outcomes of MCI in the general population are still largely unknown.

Standardized memory scales, such as the Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R), can be used to identify subjects satisfying a strict definition of MCI.^{1,2} However, it may be very difficult to undertake such time-consuming examinations in community based epidemiological surveys.

Nakayama study for MCI¹⁰

Nakayama is a Japanese rural community adjacent to Matsuyama City, a metropolis on Shikoku Island. We extracted a group of subjects with MCI using the Mini-Mental State Examination (MMSE),^{11,12} based on the results of the first Nakayama study,¹³ and tried to estimate the rate at which subjects with MCI shifted to dementia.

Subjects

The first Nakayama study included all residents over 65 years of age living in the rural community between January 1997 and March 1998 by means of a door-to-door survey with a three-phase design. Of 1438 inhabitants, 1162 (81%) completed the protocol. A more detailed description of the methods has been published elsewhere.^{13,14}

In the present study, we selected subjects who were participants of the first Nakayama study and who satisfied the following criteria: (i) normal general cognitive function, with MMSE ≥ 24 ; (ii) objective memory impairment, assessed by three-word recall in MMSE (delayed recall 0/3 or 1/3); (iii) neuropsychiatric examination findings of an absence of dementia or depression, diagnosed by geriatric neuropsychiatrists according to DSM-III-R¹⁵ criteria; and (iv) no impairment of activities of daily living (ADL) evaluated using the physical self-maintenance scale (PSMS) and instrumental activities of daily living scale (IADL).

METHODS

A 5 year follow up was conducted on all subjects between April and December 2003. A senior neuropsychiatrist administered the MMSE to subjects, whereas a public health nurse interviewed one family member of each subject using the PSMS and IADL.¹⁶ Subjects who were hospitalized or otherwise institutionalized were included in the study. Cranial computed tomography (CT) was conducted on all subjects

whose MMSE score declined by more than 2 points from baseline.¹⁷

The diagnosis of dementia was established according to DSM-III-R criteria. Subsequently, demented subjects were classified into subgroups based on the cause of dementia. Alzheimer's disease was defined according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria for probable AD¹⁸ and vascular dementia (VaD) was also defined according to NINDS-AIREN criteria.¹⁹

The conversion rate was calculated using the person-year method.²⁰

RESULTS

The sample consisted of 104 subjects at baseline; 59 women and 45 men. The mean age of female and male subjects was 75.5 ± 6.7 years (range 65.1–90.2) and 73.6 ± 6.8 years (range 65.1–101.4), respectively.

Five years after the first Nakayama study, 14 subjects had died, 13 had moved to other communities (mainly due to their institutions) and six refused to participate in the follow-up investigation. Eleven (10.6%) subjects were diagnosed with AD (five men, six women), five (4.8%) were diagnosed with VaD (three men, two women) and six (5.8%) were diagnosed with dementia of other etiology. There were nine (8.7%) subjects who remained MCI (three men, six women). Furthermore, 40 (38.5%) subjects showed a restored MMSE score (Table 1). In our survey, the conversion rate from MCI to AD was 8.5% per 100 person-years and from MCI to dementia it was 16.1% per 100 person-years for 5 years.

The control group consisted of 74 participants (41 men, 33 women) at baseline. The mean age of female

Table 1 Outcomes for 104 subjects with mild cognitive impairment and 74 control subjects at the 5 year follow up

	MCI subjects (n = 104)	Control (n = 74)
Died (n)	14	9
Moved to another community (n)	13	2
Refused to participate in follow up (n)	6	0
Alzheimer's disease (n)	11	0
Vascular dementia (n)	5	2
Other type of dementia (n)	6	1
MCI (n)	9	1
Free of dementia and MCI (n)	40	59

MCI, mild cognitive impairment.

and male subjects was 75.4 ± 7.2 years (range 65.1–89.2 years) and 73.2 ± 6.7 years (range 65.1–92.4 years), respectively. There were no significant differences in age or in the gender ratio between the MCI and control groups. Of the 74 participants without dementia or MCI at baseline, nine subjects had died, two had moved to other communities, two were diagnosed with VaD (one man, one woman) and one was diagnosed with dementia of other etiology, one with MCI, and none developed AD (Table 1).

DISCUSSION

This is the first report of 5 year outcomes of MCI in a population-based study of dementia in Asia. Our survey differs from previous investigations in the following aspects. First, even in the screening interview, subjects were examined directly by a neuropsychiatrist and a cranial CT was performed on all subjects with any sign of dementia. Second, we have continued follow up over 5 years in the Nakayama community after the first Nakayama investigation with a definite examination at 5 years. Therefore, we were able to analyze the conversion rate using the person-year method.

Several studies have been undertaken to determine the natural course of MCI in attempt to estimate the 'conversion' rate to AD in this group.²¹ As expected, most longitudinal studies of case series revealed a much increased risk of AD in MCI subjects.^{1,22,23} Subjects with MCI may constitute a particularly suitable population for preventive interventions.

In previous clinic-based reports, MCI has been found to progress to AD at rates of 7–20% per year.^{1,23,24} Standardized episodic memory examinations (e.g. WMS-R) with comprehensive neuropsychological tests have been suggested as a definitive means of identifying MCI. Therefore, measuring cognitive functions using MMSE, WMS-R, the Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R) and the auditory verbal learning test were adopted in those studies. The differences in these rates are probably related to the different instruments and cut-off limits chosen to define MCI across the studies.

To our knowledge, there have been a number of community based prospective cohort studies following community dwelling MCI elderly people for several years.^{9,25–27} In one of these studies,⁹ comprehensive test batteries for the evaluation of global mental status (MMSE), visual memory (Benton's Visual Retention

Test (BVRT)), verbal fluency (Isaacs Set Test), visuospatial attention (Zazzo's Cancellation Test) and simple logical reasoning and attention (Wechsler's Digit Symbol Test) were used. However, it may be difficult to administer comprehensive tasks in an ordinal epidemiological survey. Not only is it time consuming and expensive, but it is also a demanding task to ask of large numbers of participants, particularly the very old. Therefore, it is an unsuitable method for identifying those at high risk of AD among the general public.

There is an increasing need for fast and efficient cognitive screening instruments suitable for detecting MCI from normal aging individuals.^{28,29} Such screening tests would lighten the burden on patients and physicians, economize medical resources and provide opportunities for dementia prevention and treatment when there is evidence that effective interventions exist.³⁰ In the present study, we used MMSE to select subjects who exhibit MCI. The total MMSE score was used to screen subjects and select them for neuropsychological evaluation/diagnosis; then, a subset of the MMSE (three-word recall) was used to further classify subjects as MCI. The MMSE is widely used as a screening instrument for cognitive decline or cognitive impairment in population-based studies, as well as in clinical practice, and is a well-validated instrument for assessing global cognitive function.³¹ The MMSE is administered easily and quickly; thus, it is suitable for use in the community. The conversion rate of MCI in the present study was almost the same as in a previous community based MCI study with strict memory examinations.⁹

In the present study, we did not check for subjective memory complaints corroborated by the informant, which are considered characteristic of MCI based on strict criteria.² Observations by knowledgeable informants regarding an individual's cognitive abilities in everyday functioning have been shown to be sensitive and reliable for the detection of MCI.^{5,32} However, it is difficult to use informant-based scales as screening tools because, in modern Japanese society and in many Western societies, considerable numbers of people live alone.

Conventionally defined MCI has reasonable predictive value and specificity for AD. Our finding supports the hypothesis that MCI is an intermediate stage before dementia or AD. However, the lack of stability was even greater in MCI, because approximately 40%

Table 2 Instability of subjects with mild cognitive impairment

Reference	Follow-up interval (years)	MCI still MCI, Stable (%)	MCI converted non-MCI, Improved, reverted to normal (%)
Larrieu <i>et al.</i> ⁹	2 (total 5)	5.4–6.9	41.4–43.2
Ganguli <i>et al.</i> ²⁶	2 (total 10)	11.1–21.2	35.7–55.0
Ishikawa <i>et al.</i> ¹²	5	8.7	38.5

MCI, mild cognitive impairment.

of our prevalent cases returned to normal. Mild cognitive impairment was very unstable across time in previous studies (Table 2).^{9,12,26} Therefore, people displaying MCI, as currently defined, are an unstable and heterogeneous group. There is epidemiological evidence that many subjects labeled as having MCI do not worsen over time and may revert to normal cognitive abilities. A diagnosis of MCI as a prodromal stage of AD in such individuals would be inaccurate and carry a heavy personal and societal burden. The heterogeneity within MCI has been noted and a new classification has been proposed, based predominantly on neuropsychological profiles, and includes amnesic or single-memory MCI, multiple-domain MCI and single non-memory MCI.³³ Conversely, concepts such as 'age-associated memory impairment' (AAMI) and 'age-associated cognitive decline' (AACD) consider such mild cognitive deficits to fall within the limits of normal aging in Europe.^{34,35} Conceptually, these terms may include a broad range of cognitive impairments. Enlarging the definition of subjects with acquired cognitive impairment not qualifying as dementia would allow the screening of more subjects at risk of dementia and possibly yield more sensitivity in the prediction of the etiological subtypes.

Although MCI does not constitute a homogeneous clinical syndrome, the recognition that MCI is a risk state towards further cognitive decline is clinically relevant and the control of risk factors, such as systolic hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and stroke, may delay progression to dementia. Therefore, MCI may be a promising therapeutic target and an important target for screening and possible early intervention.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the officials of the Nakayama Home Health Care Support Center, especially Ms Kaori Iimori and Ms Michiko Nishimura. This work was supported, in part, by a Grant-in-Aid for Scientific

Research (C) from the Japan Society for the Promotion of Science (to MI). The authors are especially grateful to Professor Naoji Amano (Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan) for inviting them to the 19th Japanese Psychogeriatric Society meeting, which took place in Matsumoto, Japan, in June 2004.

REFERENCES

- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology* 1991; **41**: 1006–1009.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; **9**: 65–69.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC *et al.* Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; **56**: 303–308.
- Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; **58**: 411–416.
- Morris JC, Storandt M, Miller JP *et al.* Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; **58**: 397–405.
- Wolf H, Grunwald M, Ecker GM *et al.* The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm* 1998; **54**: 31–50.
- Johnson KA, Jones K, Holman BL *et al.* Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; **50**: 1563–1571.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M *et al.* Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2379–2388.
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM *et al.* Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; **59**: 1594–1599.
- Ishikawa T, Ikeda M, Matsumoto N *et al.* A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; **21**: 134–139.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-Mental State': A practical method for grading the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–198.
- Mori E, Mitani Y, Yamadori A. [Usefulness of a Japanese version of the Mini-Mental State Test in neurological patients.] *Jpn J Neuropsychol* 1985; **1**: 82–90 (in Japanese).
- Ikeda M, Hokoishi K, Maki N *et al.* Increased prevalence of vascular dementia in Japan: A community-based epidemiological study. *Neurology* 2001; **57**: 839–844.

- 14 Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K *et al.* Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community: Findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 146–148.
- 15 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edn revised. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
- 16 Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; **9**: 179–186.
- 17 Mohs RC, Doody RS, Morris JC *et al.* A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; **57**: 481–488.
- 18 McKhann G, Drachman D, Folstein F, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA workgroup under the auspices of Department of Health and Human Services task force of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; **34**: 939–944.
- 19 Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T *et al.* Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; **43**: 250–260.
- 20 Beth D, Robert GT. *Basic and Clinical Biostatistics*, 3rd edn. New York: McGraw-Hill, 2001.
- 21 Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; **8**: 1133–1142.
- 22 Meyer JS, Xu G, Thornby J, Chowdhury M, Quach M. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002; **33**: 1981–1985.
- 23 Meyer JS, Xu G, Thornby J, Chowdhury M, Quach M. Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *J Neurol Sci* 2002; **201**: 19–25.
- 24 Tierney MC, Szalai JP, Snow WG *et al.* Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996; **46**: 661–665.
- 25 Tuokko H, Frerichs R, Graham J *et al.* Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. *Arch Neurol* 2003; **60**: 577–582.
- 26 Ganguli M, Dodge HH, Changyu S, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: An epidemiologic study. *Neurology* 2004; **63**: 115–121.
- 27 Huang J, Meyer JS, Zhang Z *et al.* Progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's or vascular dementia versus normative aging among elderly Chinese. *Curr Alzheimer Res* 2005; **2**: 495–496.
- 28 Galasko D, Klanber MR, Hofstetter CR *et al.* The Mini-Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1990; **47**: 49–52.
- 29 Loewenstein DA, Barker WW, Harwood DG *et al.* Utility of a modified Mini-Mental State Examination with extended delayed recall in screening for mild cognitive impairment and dementia among community dwelling elders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; **15**: 434–504.
- 30 Bland RC, Newman SC. Mild dementia or cognitive impairment: The Modified Mini-Mental State Examination (3MS) as a screen for dementia. *Can J Psychiatry* 2001; **46**: 506–510.
- 31 Xu G, Meyer JS, Thornby J, Chowdhury M, Quach M. Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; **17**: 1027–1033.
- 32 Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant vs individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology* 2000; **55**: 1724–1726.
- 33 Petersen RC, Doody R, Kurz A *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; **58**: 1985–1992.
- 34 Crook TH, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986; **2**: 261–276.
- 35 Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994; **6**: 63–68.