

### 多系統萎縮症における認知機能評価

研究分担者 武田 篤<sup>1)</sup>、菊池昭夫<sup>2)</sup>、江面道典<sup>2)</sup>、長谷川隆文<sup>2)</sup>、菅野直人<sup>2)</sup>、吉田 隼<sup>2)</sup>、小林潤平<sup>2)</sup>、青木正志<sup>2)</sup>

1) 国立病院機構仙台西多賀病院神経内科

2) 東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野

#### 研究要旨

近年、多系統萎縮症（MSA）では多くの患者が認知機能障害を有するとされている。本研究では種々の認知機能検査を用いて、MSA における認知機能障害の有病率を明らかにするとともに、パーキンソン病（PD）、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核症候群（CBS）との鑑別にどの検査が最適であるかを検討した。MSA 患者 32 名、PD 患者 9 名、PSP 患者 13 名、CBS 患者 10 名に Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)、Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Mini-Mental State Examination (MMSE) の各認知機能検査を施行した。各種の認知機能検査から、MSA の認知機能障害率は 9.4~31% と推定された。MSA と PD の鑑別に有効な検査はなかったが、タウオパチー（PSP、CBS）との鑑別には、MoCA-J ならびに ACE-R の視空間認知検査が有効と考えられた。

#### A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）患者の 31% において認知機能障害がみられるとされている<sup>1)</sup>。罹病期間が 8 年以上になると、その比率は 50% まで上昇するとの報告がある<sup>2)</sup>。MSA の認知機能障害として、実行機能障害、記憶障害、視空間認知機能障害などが知られている。今回我々は様々な認知機能検査を用いて、MSA の認知機能を評価し、他の神経変性疾患（パーキンソン病（PD）、進行性核上性麻痺患者（PSP）、大脳皮質基底核症候群（CBS））と比較することによって、MSA に特徴的な認知機能障害のパターンについて検討した。

#### B. 研究方法

MSA 患者 32 名（MSA-C 23 名、MSA-P 9 名）、PD 患者 9 名、PSP 患者 13 名（PSP-RS 10 名、PSP-P 3 名）、CBS 患者 10 名に Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)、Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Mini-Mental State

Examination (MMSE) の各認知機能検査を施行した。各検査項目の 4 群間比較に Tukey 多重比較検定、MSA-C と MSA-P の 2 群間比較に Mann-Whitney 検定を用いた。ACE-R については 5 つの認知領域（注意/見当識、記憶、流暢性、言語、視空間認知）に細分化して追加検討した。

#### （倫理面への配慮）

今年度はパイロットスタディとして通常診療の一環として得られていた認知機能評価結果を後方視的に解析した。今回の結果を踏まえて次年度以降、前方視的研究として倫理委員会に申請予定である。

#### C. 研究結果

年齢において MSA（63.5±9.89 歳）と PSP（77.7±5.47 歳）の間で有意差を認めていた。その他の群間比較では年齢に有意差を認めなかった。ACE-R、MoCA-J、MMSE の cut off 値を 78/79、20/21、23/24 とすると、それぞれの検査において MSA の 25%、31%、9.4% が

認知機能障害ありと判断された。

ACE-R、MoCA-J、MMSE ならびに ACE-R の 3 つの認知領域（注意/見当識、記憶、視空間認知）において、MSA と PSP、MSA と CBS、PD と PSP、PD と CBS の患者群間に有意差を認めたが ( $p < 0.05$ ) MSA と PD、PSP と CBS の患者群間では有意差を認めなかった ( $p > 0.05$ )。MSA と PSP あるいは CBS との比較においては、MMSE より ACE-R や MoCA-J の方がより有意差が明瞭であった。特に視空間認知においては MSA（得点率  $84.6 \pm 15.6\%$ ）や PD（ $88.9 \pm 11.6\%$ ）に比較して PSP（ $58.7 \pm 20.8\%$ ）や CBS（ $43.1 \pm 34.0\%$ ）の方がより低下を示していた。

MSA-C（23 名、年齢  $62.5 \pm 10.6$  歳）と MSA-P 患者（9 名、年齢  $66.0 \pm 7.89$  歳）の群間比較ではいずれの認知機能検査も有意差を認めなかった。MSA 患者群において、年齢、罹病期間と ACE-R、MoCA-J、MMSE の間に相関を認めなかった。また、MSA 群を罹病期間 5 年以上（11 名、年齢  $66.2 \pm 9.27$  歳）と 5 年未満（21 名、年齢  $62.1 \pm 10.1$  歳）に分類して、ACE-R、MoCA-J、MMSE を比較したが、有意差はなかった ( $p > 0.05$ )。MSA 群において、ACE-R と MoCA-J、MoCA-J と MMSE、MMSE と ACE-R の間に相関を認めた ( $p < 0.05$ )。

#### D. 考察

各種の認知機能検査から、MSA の認知機能障害率は 9.4～31%と推定される。ACE-R では本研究の MSA 患者の 25 %が認知機能障害を有することになるが、既報告の 32.7%より低かった<sup>3)</sup>。既報告では MSA の教育年数（6.9 年）が正常コントロール（8.6 年）より短かったことが、MSA の認知機能障害率の増加に関連しているのではないかと考えられる。

MSA と PSP の比較では、MMSE より MoCA-J において有意差が明瞭であったが、この結果は既報告と一致していた<sup>4)</sup>。MMSE と MoCA-J の検査に有する時間はほぼ同じであることから、認知機能検査にて MSA と PSP を鑑別するには MoCA-J の方が優れていると考えられる。

ACE-R のサブグループの中では、視空間認知がシヌクレイノパチー（MSA、PD）とタウオパチー（PSP、CBS）の間で得点率の解離がもっともみられた。ACE-R の視空間認知検査のみであれば簡便に行うことができ、日常診療に活用できると考えられる。このように、シヌクレイノパチーとタウオパチーの鑑別には、MoCA-J ならびに ACE-R の視空間認知検査が有効と考えられた。一方で、シヌクレイノパチー（MSA、PD）間での鑑別に有効な検査はな

かった。

本研究の限界点として、第一に正常コントロールをおいていないこと、第二に PD 患者数が少ないことが挙げられる。今後は、正常コントロールとより多くの PD 患者に認知機能検査を施行し再検討する予定である。

#### E. 結論

シヌクレイノパチー（MSA、PD）とタウオパチー（PSP、CBS）の認知機能障害は異なる可能性が示唆された。特に、ACE-R の視空間認知検査においては、両者の鑑別に有用である可能性が示唆された。

#### [参考文献]

- 1) Stankovic I, Krismer F, Jesic A, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord.* 2014; 29:857-867.
- 2) Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2010; 133:2382-2393.
- 3) Cao B, Zhao B, Wei QQ, et al. The Global Cognition, Frontal Lobe Dysfunction and Behavior Changes in Chinese Patients with Multiple System Atrophy. *PLoS One.* 2015; 10:e0139773.
- 4) Fiorenzato E, Weis L, Falup-Pecurariu C, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *J Neural Transm.* 2016;123:1435-1442.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takeda A, Perlmutter JS., Striatal molecular imaging of presynaptic markers: Ready, fire, aim. *Neurology.* 88:1388-1389, 2017.
- 2) Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 372: 288-293, 2017.
- 3) Nishio Y, Yokoi K, Uchiyama M, Mamiya Y, Watanabe H, Gang M, Baba T, Takeda

A, Hirayama K, Mori E. Deconstructing psychosis and misperception symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 88:722-729, 2017.

- 4) Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum Mol Genet*. 27: 823-836, 2018.

## 2.学会発表

- 1) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Yoshida S,

Kobayashi J, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. <sup>18</sup>F-THK5351 PET in corticobasal syndrome. XXIII World Congress of Neurology (Kyoto: September 19, 2017)

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし