

スモン患者における、経年変化も含めた認知機能の解析

松瀬 大 (九州大学大学院医学研究院神経内科学)

磯部 紀子 (九州大学大学院医学研究院神経内科学)

研究要旨

キノホルムと認知症との関連は明らかではないが、近年スモン患者では高齢化の進行に伴い、アルツハイマー型認知症を主体とする認知症の発症リスクが高まっている。今回私たちは令和4年度にスモン検診を受診された患者に対し Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version (ADAS-Jcog) と、ミニメンタルステート検査 (MMSE) による認知機能評価を試みた。また、過去にこれらの検査を受けた患者についてはその経年変化も評価し、スモン患者の認知機能の推移について検証した。

今年度の検診を受けたスモン患者の女性5名 (85、82、79、76、68歳) について、MMSE の評価、そのうち4名 (82、79、76、68歳) については ADAS-Jcog による評価を行った。また、すべての患者は過去に1回以上の MMSE を受け、また患者のうち2名 (82、79歳) については、10年前の平成24年度にも ADAS-Jcog 検査を受けており、それらの経年変化についても検討した。

評価を施行した患者において、MMSE、ADAS-Jcog いずれにおいても健常ないし軽度認知機能低下レベルにとどまったが、一部の患者では、経年的なスコアの低下傾向を認めた。ADAS-Jcog を施行できた患者においては、MMSE では明らかな認知機能低下を認めない一部の症例においても軽度の認知障害が示唆された。平成24年度のデータがある2名 (82、79歳) に関しては、MMSE のスコアはほぼ同等にもかかわらず、ADAS-Jcog 検査についてはそれぞれ、わずかであるが悪化しており、一部の認知機能については ADAS-Jcog 検査のほうでより精密に評価できる可能性も考えられた。

今回検査を行ったスモン患者の一部では、軽度の認知機能低下の進行が見られ、項目によっては ADAS-Jcog 検査のほうでより精密に評価することができた。経時的な認知機能評価によるスモン患者の認知機能障害の把握は重要であり、特にアルツハイマー型認知症の早期発見のためには、MMSE などのスクリーニングテストの他、ADAS-Jcog 検査などの精密な検査を用いる有用性があると考えられる。

A. 研究目的

キノホルムと認知症との関連は明らかではないが、近年スモン患者では高齢化の進行に伴い、アルツハイマー型認知症 (AD) を主体とする認知症の発症リスクが高まっている。

キノホルム (クリオキノール) にはタウのリン酸化抑制や¹⁾、Aβ 蛋白を可溶化する働き²⁾があるとする報

告があるが、スモン患者の認知機能に対する影響は明確でない。私たちは10年前の平成24年度に、当科受診されたスモン患者に対し Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version (ADAS-Jcog) を用いた評価を行い、ミニメンタルステート検査 (MMSE) では検出できない軽度認知障害が一部の患者に存在することが示唆された³⁾。

また、過去当科で行ったスモン患者の認知機能評価では、一部の患者で非言語性認知機能低下が示唆された⁴⁾。今回は当科受診されたスモン患者に対し ADAS-Jcog を行い、同時に行った MMSE による認知機能評価の結果と合わせ、現時点での認知機能について評価した。また、過去にこれらの検査を受けた患者についてはその経年変化も評価し、スモン患者の認知機能の推移について検証した。

表 1 2022 年の結果

2022年時 年齢	2022年		
	MMSE	ADAS-Jcog	ADAS-Jcog での失点とその内容
85	24	-	
82	29	8	単語再生4、口頭命令1、構成行為1、観念運動1
79	29	3.6	単語再生1.3、単語再認2.3
76	26	9	単語再生6、構成行為2、単語再認1
68	30	5	単語再生2、構成行為1、単語再認2

B. 研究方法

令和 4 年度のスモン検診を受診された女性 5 名 (85、82、79、76、68 歳) について、MMSE に加えて臨床心理士による ADAS-Jcog による評価を試みた。85 歳の患者については ADAS-Jcog の施行に同意いただけなかったため、同検査においては 4 名について施行した。

また、すべての患者は過去に 1 回以上の MMSE を受け、また患者のうち 2 名 (82、79 歳) については、平成 24 年度にも ADAS-Jcog 検査を受けており、それらの経年変化についても検討した。

表 2 2012 - 2022 年の結果

2022年時 年齢	2012年		2014年	2019年	2022年	
	MMSE	ADAS-Jcog	MMSE	MMSE	MMSE	ADAS-Jcog
85	29	-	29	24	24	-
82	29	6.3	29	28	29	8
79	30	0.7	30	29	29	3.6
76	30	-	-	25	26	9
68	-	-	-	28	30	5

C. 研究結果

本年の検査結果を表 1、2012 年からの検査結果について表 2 に示す。患者 5 名 (85、82、79、76、68 歳) の MMSE スコアは、30 点満点中、それぞれ 24、29、29、26、30 点であった。また ADAS-Jcog については患者 4 名 (82、79、76、68 歳) について 8、3.6、9、5 点であり、全体として単語再生・再認での失点が目立っていた。ADAS-Jcog を施行できた患者においては、MMSE では明らかな認知機能低下を認めない一部の症例においても軽度の認知障害が示唆された (表 1)。平成 24 年度のデータがある 2 名 (82、79 歳) に関しては、10 年間で MMSE についてはそれぞれ 29 → 29 点、30 → 29 点の変化であったのに対し、ADAS-Jcog 検査についてはそれぞれ 6.3 → 8 点、0.7 → 3.6 点と、わずかであるがいずれも悪化しており (表 2)、一部の認知機能については ADAS-Jcog 検査のほうでより精密に評価できる可能性も考えられた。85 歳、76 歳の患者においては、MMSE の経年変化から、緩徐な認知機能の低下が示唆された。

D. 考察

ADAS-cog は、1983 年に Mohs らにより開発された、AD 患者の認知機能評価を目的とした検査である⁵⁾。「記憶機能」「言語機能」「行為」を評価できる設計で、主に側頭葉や海馬の機能を評価する内容となっており、AD による認知症の評価に最適化されている。本来はカットオフ値を持たず、採点方式に、障害が重いほど点数が高く算出されるという特徴をもつ。本検査は、認知機能下位検査は 11 項目、非認知機能下位検査は 10 項目で構成され、主に、経時的に治療効果や疾患進行に関して評価する目的で使用される。わが国においては 1992 年に本間らによって日本語版 ADAS-Jcog が開発された⁶⁾。ADAS-Jcog の本来の目的は、AD と診断された患者の進行を評価するものである。しかしながら、ADAS-Jcog の単語再生課題を利用した MCI スクリーニングの有用性を示した報告もあり⁷⁾、さまざまな場面での有用性も指摘されている。本研究においても、ADAS-Jcog の総点、単語再生の失点がみられる患者について、軽度の認知機能障害を鋭敏に反映している可能性が考えられた。

キノホルムのタウのリン酸化抑制や¹⁾、Aβ 蛋白を可溶化作用などから²⁾、AD への効果について以前注

目されたが、2014年のシステマティックレビューでは、認知機能改善効果、安全性ともに認めないと結論された⁸⁾。齋藤ら⁹⁾が調査した2012年スモン検診受診患者における認知症の有病率は9.9%（65歳以上では10.9%）で65歳以上地域住民（15%）に比べて低値であった。しかし本研究では、対象がより認知機能が保たれている検診患者のみというlimitationがあり、認知症有病率はスモン全体より過小評価された可能性があったため、1970年前のキノホルムの作用がスモン患者のAD発症を予防したとは結論できなかった。また、同調査ではスモン障害の重症度とADとの合併について関連を調べたところ、明らかな相関は認めなかった。スモンの重症度はキノホルムの摂取量と相関していることが知られており、このことからキノホルム摂取量とADとの明らかな関連はないと推察された⁹⁾。しかしながら、患者が高齢化を迎える現在の時期において、引き続きスモン患者の認知機能の経過について評価することは重要であると考えられた。

E. 結論

今回検査を行ったスモン患者の一部では、軽度の認知機能低下の進行が見られ、項目によってはADAS-Jcog検査のほうでより精密に評価することができた。経時的な認知機能評価によるスモン患者の認知機能障害の把握は重要であり、特にアルツハイマー型認知症の早期発見のためには、MMSEなどのスクリーニングテストの他、ADAS-Jcog検査などの精密な検査を用いる有用性があると考えられる。

G. 研究発表

Yu Hashimoto, Ryo Yamasaki, Senri Ko, Eriko Matsuo, Yuko Kobayakawa, Katsuhisa Masaki, Dai Matsuse, Noriko Isobe. Connexin 30 Deficiency Ameliorates Disease Progression at the Early Phase in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis by Suppressing Glial Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23 (24), 16046;
<https://doi.org/10.3390/ijms232416046>

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

I. 文献

- 1) Cherny, R. A. et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 30, 665-676, doi:10.1016/s0896-6273 (01) 00317-8, 2001.
- 2) Lin, G. et al. Clioquinol Decreases Levels of Phosphorylated, Truncated, and Oligomerized Tau Protein. *Int J Mol Sci* 22, doi:10.3390/ijms222112063, 2021.
- 3) 吉良潤一, 大八木保政. スモンにおける認知機能の解析. スモンに関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書, 2013.
- 4) 吉良潤一, 松瀬大, 山下謙一郎. スモン患者における非言語性認知機能の解析. スモンに関する調査研究 令和元年度総括・分担研究報告書, 2020.
- 5) Mohs, R. C., Rosen, W. G. & Davis, K. L. The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* 19, 448-450, 1983.
- 6) 本間昭ら. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成. *老年精神医学雑誌* 3, 647-655, 1992.
- 7) 河野直子ら. ADAS単語カードを用いた遅延再生課題の軽度認知機能低下者識別に対する有用性: 外来もの忘れ検査利用者を対象とした検討. *日本老年医学会雑誌* 44, 490-496, 2007.
- 8) Sampson, E. L., Jenagaratnam, L. & McShane, R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005380, doi:10.1002/14651858.CD005380.pub5, 2014.
- 9) 齋藤由扶子, 坂井研一, 小長谷正明. スモン検診患者における認知症有病率. *日本老年医学会雑誌* 53, 152-157, 2016.