

健忘型認知機能障害 (Amnestic mild cognitive impairment) と アルツハイマー病の早期診断

Amnestic MCI and early diagnosis of Alzheimer's disease

東北大学医学部老年・呼吸器内科

荒井 啓行* 佐々木 英忠

1. 正常加齢と認知症の間 (図 1)

一般に、認知症とは「一度獲得された知的機能の後天的な障害によって、自立した生活機能を喪失した状態」と考えられている。実際図1に示すように、全般的な知的機能は高齢になっても衰えず、時間軸に概ね平行に推移すると考えられる。一方、認知症患者では明らかな右肩下がり現象が見られ、日常生活または社会生活機能の明らかな喪失をきたし認知症と判断されるようになる。従って、本来この「傾きの程度」、つまり以前の知的機能と比較して現在ではどうかを観察することで正常か認知症かの判断が可能となるはずである。然るに診断に当たる医師は、発症前の知的機能/ベルが個々の患者でどの程度であったか(図1の縦軸切片の点Aに相当)を知らず、またこの右肩下がり現象の傾斜は個々の患者の知的能力(点Aの高さ)や置かれた環境によって大きく修飾されることが問題となる。例えば、教育歴18年、現役のエリート役員で常に企業経営に関する重要な判断を求められている60歳の方がアルツハイマー病(AD)を発症した場合、様々な場面で判断のミスが生じ、「社会生活機能の低下」が周りの目からも明らかで、この傾斜は大きく見

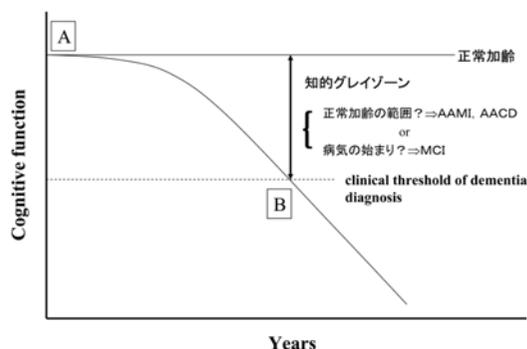


図1 正常から逸脱し、Alzheimer病(AD)を発症した患者さんの経時的な認知機能の変化を模式的に示したもの。現在の診断基準では、いろいろな症状が出揃い生活機能への明らかな影響が及んでからADと診断しているため、時系列的に診断のポイントを示した点線の位置は下方に来ざるをえない。従って、正常加齢(上の実線)と認知症との間に、大きなGray zoneが生まれることになる。

え、受診動機につながるであろうと思われる。従って、認知症との判断に結びつきやすいこととなる。一方、息子夫婦と同居し、3度の食事は運ばれ病院通い以外はほとんど外出もしない教育歴6年の70歳の方では、例えADを発症してもこの傾斜は緩やかにしか見えず、「漢字はもともと

* 現) 東北大学加齢医学研究所 老年医学分野/教授
Hiroyuki ARAI: Department of Geriatrics and Gerontology, Division of Brain Sciences, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

表1 Amnestic MCI (健忘型軽度認知機能障害) の診断基準

- (1) 本人または家族による物忘れの訴えがある。
- (2) 全般的な認知機能は正常。
- (3) 日常生活動作は自立している。
- (4) 認知症ではない。
- (5) 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する。

※ MCI コンセンサス会議 (1999年、Chicago) で提案された健忘型軽度認知機能障害の操作的診断基準 (文献4より)。

書かなかった・趣味らしい趣味もなかった」となる」と認知症という判断は一層困難となる。

より操作的な米国のアルツハイマー病の臨床診断基準であるNINCDS-ADRDA¹⁾やDSM-IV²⁾でも、「記憶障害のみならず、失語・失行・実行機能障害なども見られ、複数の脳領域にまたがって高次機能が障害された結果として、以前の日常生活機能レベルからダウンし自立した生活が維持できない」ことが確認されて始めて認知症と診断されることになっている (図1の点線でclinical threshold of dementiaと示したもの)。この横線をどこに引くかについても医師の主観や経験によって左右され、決して客観的とは言い切れない。従って、縦軸切片 (点A) と横線上の点Bとの間の中間的なグレイゾーンに位置するようなケース、つまり正常とも言い難いが、しかし認知症の診断基準を満たしているわけではない一群の患者が存在することになる。しかも、このグレイゾーンが比較的狭い (厳しくとる) 医師もいれば広い (甘くとる) 医師もいる。実際、①記憶障害は明らかであるが、その他の認知機能は正常で日常生活に大きな影響が及んでいない場合、或いは②軽度の記銘力低下、言語機能低下、視空間機能低下、注意分割機能低下など複数の高次機能障害があるが、その総和としての機能低下が認知症といえるレベルにまで達していない場合は、操作診断上はアルツハイマー病とは診断できないことになる。

2. Amnestic MCI の概念と EBM (表1)

このグレイゾーンに対して、主としてヨーロッパの研究者はAge-associated memory impairmentやAge-associated cognitive decline などと呼び、正常加齢現象の行きつく先として認知機能低下が (ある程度は) 起こりうると考えてきた³⁾。これに対

してPetersen らを始めとする米国グループは、Mild cognitive impairment (MCI; 軽度認知機能障害) という概念を提唱し、正常加齢のみでは神経細胞数は減少せず (従って、認知機能は低下せず)、認知機能低下は病的状態に基づくと考えた。MCIは表面的には軽症であっても、疾患そのものは進行性で、将来認知症へと重症化する可能性のある前駆段階と考えられている。1999年、シカゴにて世界各国からAD研究者が一同に集まり、MCIについての集中的な討論を行った⁴⁾。その結果、MCIを1つのclinical entityとして表現することは現時点では困難であり、以下のような3つのsubtypeに分類することとなった。即ち1) Amnestic type: 健忘型; 2) Multiple cognitive domains slightly impaired type: 複数の高次機能領域にまたがって極軽微な障害があるが、全体としては認知症といえる程重症ではないタイプ; 3) Single non-memory domain impaired type: 記銘力以外の高次機能領域例えば言語、視空間機能などで明らかな障害があるタイプの3つである。この中で、amnestic typeが、1995年以来言われているMCIに相当し、表1のような操作的診断基準が提案されている。この中で、「年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する」ことを客観的に示すことが最も重要な点であるが、どのようなバッテリーを使うのか、或いは正常高齢者との境界をどのように設定すべきなのかについてのこれ以上の提案はなされていない。

最近英国のBurnsらは、MCIを認める立場をとりつつ、正常加齢を逸脱してADへと向かう病的過程を、正常→無症候段階→自覚的認知障害段階→他覚的認知障害段階→ADと分類している⁵⁾。この中で他覚的認知障害段階が従来のMCIに相当するものとされる。MCIに関する総説は、他稿を参照されたい^{6) 7) 8)}。

米国神経学会からの認知症の早期診断に関するEvidence-based medicineとして、①MMSEを用いて広くMCIをスクリーニングすることが可能であること; ②認知症へと進行する危険性が高いので、慎重なFollow-upが必要である; ③MCIからADへのConversionを如何に抑制するかということを指標に現在臨床治験が進行中であることが報告されている⁹⁾。

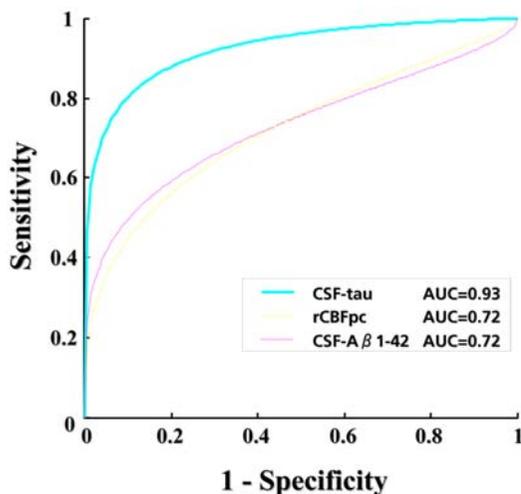


図2 健忘型軽度認知機能障害群28名と年齢と性別をマッチした正常高齢者群22名とを最も正確に鑑別するためのROC解析を示す。3つの指標、即ち rCBF_{pc} (後部帯状回皮質での対小脳血流比)、CSF-tau (脳脊髄液タウ値)、CSF-Aβ₁₋₄₂ (脳脊髄液アミロイドβ蛋白)を比較した。CSF-tau が最も感度・特異度ともに優れていることがわかる。
AUC: area under curve (文献11より)。

3. Amnesic MCI の Biomarker 研究 (図2)

Karolinska 研究所の Wahlund らは、アルツハイマー病に対する薬物治療が一般臨床の場に登場し、またいくつもの治療薬が今後開発されていく中で、現在の診断基準を踏まえつつアルツハイマー病での特異的な病理変化を反映するような Biomarker を診断項目に盛り込むことでアルツハイマー病の診断精度を一層上げていく必要性を述べている¹⁰⁾。特に現在の診断基準では早期診断に難点があり、何らかの補助診断法を取り入れていくべきであると指摘している。2003年Maruyama らは、正常高齢者と amnesic MCI 患者とを鑑別するのに最も有用な客観的指標を検討した¹¹⁾。50名の「物忘れ」を主訴に当科を受診した患者に日本版ウェクスラー記憶検査を施行し、年齢補正した遅延再生得点を正常高齢者の平均 -1.5SD で分類した。正常高齢者群22名と amnesic MCI 群28名に分け、IMP-SPECT および脳脊髄液検査を行った。CSF/total-tau や CSF-Aβ₁₋₄₂、後部帯状回脳血流値を測定しROC解析を行い診断精度を比較した。図

2に示すように CSF/total-tau の Area Under Curve (AUC)は0.93とCSF/Aβ₁₋₄₂、後部帯状回脳血流値の0.72と比較して有意に高く ($p < 0.05$) 正常記憶高齢者と amnesic MCI との鑑別においてはこの3者のなかでは CSF/total-tau が最も信頼性の高いマーカーであることを確認した。CSF/total-tau 値を 341.0 pg/ml でカットオフを引いた場合、感度は 83.3%、特異度は 95.0% だった。

また、2003年Araiらは、物忘れの自覚はあっても MMSE やウェクスラー記憶検査で正常範囲の2症例をを報告した¹²⁾。2名ともベースラインにおいて CSF-tau が高値であり、MRI や機能画像においても明らかな異常所見は認められなかった。彼らはおそらく Burns らが提唱する自覚的認知機能障害段階 (Subjective cognitive complaints) という MCI の前段階に該当するステージであったと思われる。約1年経過を観察したところ、うち1名は MCI の概念に相当するレベルに進行した。このことから CSF-tau は AD 病変を反映し、MCI の前段階からすでに上昇している可能性が考えられるのである。

4. 今後の展望

AD や他の認知症の診断の基本姿勢は、患者との対面診察である。しかし、人間の五感には限界があり病気の検出の感度という点では、臨床検査診断や画像診断には及ばないことは、様々な病気で証明されてきた。かつては、黄疸が出て初めて肝臓疾患を見つけていたが、今日では、血清トランスアミナーゼや肝炎ウイルス抗原・抗体の検出することがル - チンの検査である。AD にもその早期発見のための血清トランスアミナーゼのような簡便な Biomarker が求められる。現在の AD の診断は、例えば「黄疸が出てから肝臓疾患を診断した」ような脳機能の面から見ると非代償期の診断である。MCI 段階では、脳は生き残った神経細胞でさかんに代償しようとしていると考える研究者もいる¹³⁾。しからば、血清トランスアミナーゼのみが異常を呈するような「AD の細胞障害期」はもっと早い段階にあったと想像される。そのような診断こそ本来の早期診断であると思われるのである。

参考文献

- 1) McKhaan G. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34: 939-944, 1984.
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manuals of mental disorders, 4th ed. Washington DC. 1994.
- 3) Richie K. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 355:225-228, 2000
- 4) Petersen RC, Doody R, Kurz A. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 58:1985-1992, 2001.
- 5) Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 360:1963-1965, 2002.
- 6) 丸山将浩、荒井啓行、樋口真人ら 正常加齢と痴呆の間をどのように考えるか。 *Geriatric Medicine (老年医学)* 40 : 293 - 301、2002
- 7) 荒井啓行、樋口進、佐々木英忠、 Mild Cognitive Impairment とアルツハイマー病の早期診断。 *Dementia Japan* 16:31-40, 2002.
- 8) 岡村信行、丸山将浩、荒井啓行ら 軽度認知機能障害は Alzheimer 病の初期症状か？ *臨床神経科学 (Clinical Neuroscience)* 20 : 668-670、2002.
- 9) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M. et al. *Neurology* 56:1133-1142, 2001.
- 10) Wahlund L-O. Challenge of current diagnostic criteria for Alzheimer's disease. Presentation at 8th International Conference on Alzheimer's disease and related disorders, 2002.
- 11) Maruyama M, Arai H, Okamura N et al. Biomarkers in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* in press.
- 12) Arai H, Matsui T, Okamura N. et al. cerebrospinal fluid tau levels in subjective cognitive impairments. *Lancet* in press.
- 13) DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann. Neurology.* 51:145-55,2002

この論文は、平成15年7月26日(土) 第17回老年期痴呆研究会(中央) で発表された内容です。