
臨床的徵候“head-turning sign”と “Neucop-Q”による簡易な質問で アミロイド β 病理を予測できるか？

Can the clinical sign “head-turning sign” and simple questions in
“Neucop-Q” predict amyloid β pathology?

済生会横浜市東部病院 神経内科 部長

伊達 悠岳*

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) のアミロイド仮説については未だアミロイド β の疾患への関与を巡り未解決の部分はあるが、Cliffordらの2013年の提唱¹⁾にもあるようにアミロイド β の蓄積が少なくともタウの自律的増殖を来す契機になることは論を待たないだろう。アミロイド β の蓄積によってタウの自律的増殖が開始されることでたとえば神経原線維変化型老年期認知症などアミロイド β を伴わないタウオパチーと比べても急速な神経細胞死を来し、当初は軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) を、そしてより進行すると認知症を発症するというアルツハイマー病の自然史については概ね共通認識に至っていると思われる。その中でドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、メマンチンといった従来の抗認知症薬があくまで前頭葉機能の改善などを中心とした認知症段階の患者さんの症状緩和を期待するものであったのに対し、レカネマブ、ドナネマブといったアミロイド β 抗体薬はより早期のMCIから軽度の認知症に対して効果が示されている。初期のADは年齢相当の正常加齢によるもの忘れと鑑別も困難であることや現状アミロイド β 抗体薬を投与できる施設が極めて限られていることを考える

と、如何に市中に埋もれている早期AD患者さんを適切に医療に繋げるかというアンメットニーズが存在するものと解される。

Head-turning signとNeucop-Qが臨床診断のAD MCI～AD dementiaを予測する

Annoiらは、認知症の診断には詳細な病歴、身体的/神経学的診察所見、そして認知機能評価が必要であるとした²⁾。このうち認知機能評価について行われる心理検査には多くの時間と熟練した心理士を要するため、現実的に非医療職を含めた地域のスタッフがスクリーニング目的で試行するにはなじまないものである。こうした中でSoysalらは attended with (AW)、即ち家族らが同伴して受診していること、ならびにhead-turning sign (HTS)、つまり患者に質問した際に患者が家族に助けを求めて振り返るいわゆる振り返り兆候をもってその検出力を解析し、認知機能が低下した患者さんを検出するにあたってAWが高い感度を、またHTSが高い特異度を有することを示し、これらの組み合わせで認知症患者さんを効率的にスクリーニングできることを提唱した³⁾。我々は慶應義塾大学病院メモリークリニックを受診した連続症例に対してAW、HTSの観察に加えて下記の3つの質問、即ち

* Yugaku Daté: Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital Director of Department of Neurology

①普段の生活でこれまで以上に困っていると感じるか、②毎日の生活での楽しみや趣味はあるか、③最近の話題、ニュースを挙げられるか、を問い合わせ、それぞれ①での回答で病識が保たれているか (consciousness (C) normal/impaired)、自身の楽しみを具体的に説明できるか (pleasure (P) normal/

impaired)、3ヶ月以内のニュースを具体的に説明できるか (news (N) normal/impaired) を記録した。その結果PETを行わない従来型の認知症診断レベルで、AWとHTSの組み合わせと同様にC impaired and N impairedが高い人口寄与危険度% (PAR%) で認知機能正常群と近似記憶の低下を前景とするMCI

表1 Neucop-Q回答の各組合せとAD病理の検出力

All participants				Participants without Amyloid PET+			
	AD or AD-MCI					non-AD Tau PET	
	(+)	(-)				(+)	(-)
Cimp/Pimp/Nimp	6	11	0.353	PPV	Cimp/Pimp/Nimp	5	5
other	43	95	0.688	NPV	other	44	43
	0.122	0.896				0.102	0.896
	sens.	spec.				sens.	spec.
	AD or AD-MCI					non-AD Tau PET	
	(+)	(-)				(+)	(-)
Cnor/Pimp/Nimp	2	3	0.400	PPV	Cnor/Pimp/Nimp	2	1
other	47	103	0.687	NPV	other	47	47
	0.041	0.972				0.041	0.979
	sens.	spec.				sens.	spec.
	AD or AD-MCI					non-AD Tau PET	
	(+)	(-)				(+)	(-)
Cimp/Pnor/Nimp	15	3	0.833	PPV	Cimp/Pnor/Nimp	1	2
other	34	103	0.752	NPV	other	48	46
	0.306	0.972				0.020	0.958
	sens.	spec.				sens.	spec.
	AD or AD-MCI					non-AD Tau PET	
	(+)	(-)				(+)	(-)
Cimp/Pimp/Nnor	2	5	0.286	PPV	Cimp/Pimp/Nnor	4	1
other	47	101	0.682	NPV	other	45	47
	0.041	0.953				0.082	0.979
	sens.	spec.				sens.	spec.
	AD or AD-MCI					non-AD Tau PET	
	(+)	(-)				(+)	(-)
Cnor/Pnor/Nimp	5	8	0.385	PPV	Cnor/Pnor/Nimp	5	2
other	44	98	0.690	NPV	other	44	46
	0.102	0.925				0.102	0.958
	sens.	spec.				sens.	spec.
	AD or AD-MCI					non-AD Tau PET	
	(+)	(-)				(+)	(-)
Cnor/Pimp/Nnor	0	3	0.000	PPV	Cnor/Pimp/Nnor	3	0
other	49	103	0.678	NPV	other	46	48
	0.000	0.972				0.061	∞
	sens.	spec.				sens.	spec.
	AD or AD-MCI					non-AD Tau PET	
	(+)	(-)				(+)	(-)
Cimp/Pnor/Nnor	10	27	0.270	PPV	Cimp/Pnor/Nnor	10	12
other	39	79	0.669	NPV	other	39	36
	0.204	0.745				0.204	0.750
	sens.	spec.				sens.	spec.
	AD or AD-MCI					non-AD Tau PET	
	(+)	(-)				(+)	(-)
Cnor/Pnor/Nnor	9	46	0.164	PPV	Cnor/Pnor/Nnor	19	25
other	40	60	0.600	NPV	other	30	23
	0.184	0.566				0.388	0.479
	sens.	spec.				sens.	spec.

C: Consciousness, P: Pleasure, N: News, imp: impaired, normal: nor, sens.: sensitivity, spec.: specificity, PET: positron emission tomography, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, AD: Alzheimer's disease, MCI: mild cognitive impairment

臨床的徵候 “head-turning sign” と “Neucop-Q” による簡易な質問でアミロイド β 病変を予測できるか？

(amnestic MCI : aMCI) ~AD認知症、また認知機能正常～aMCIとAD認知症を区別することを示し、C、P、Nの3つの簡易な質問によるスクリーニングをスクリーニング Neucop-Q (News, Consciousness, and Pleasure simple screening questionnaires for

dementia) と名付けた⁴⁾。なおこの際にN impairedは既存の記憶、遂行機能の心理バッテリーと良い相関があることを示しており、ニュースが答えられないことが高率に既存心理バッテリーでの診断と同様の判断を下すことが示唆されている。

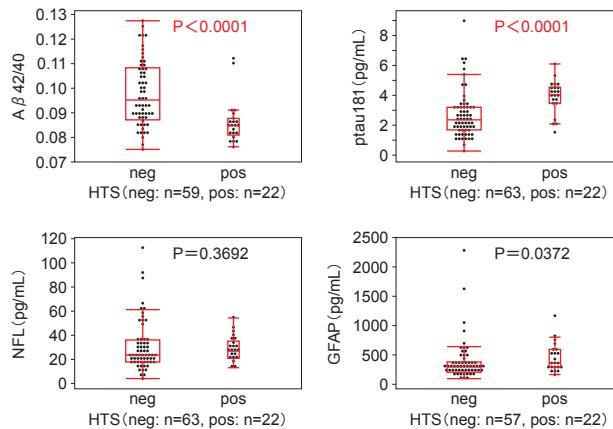


図1 HTSと血清バイオマーカーの相関

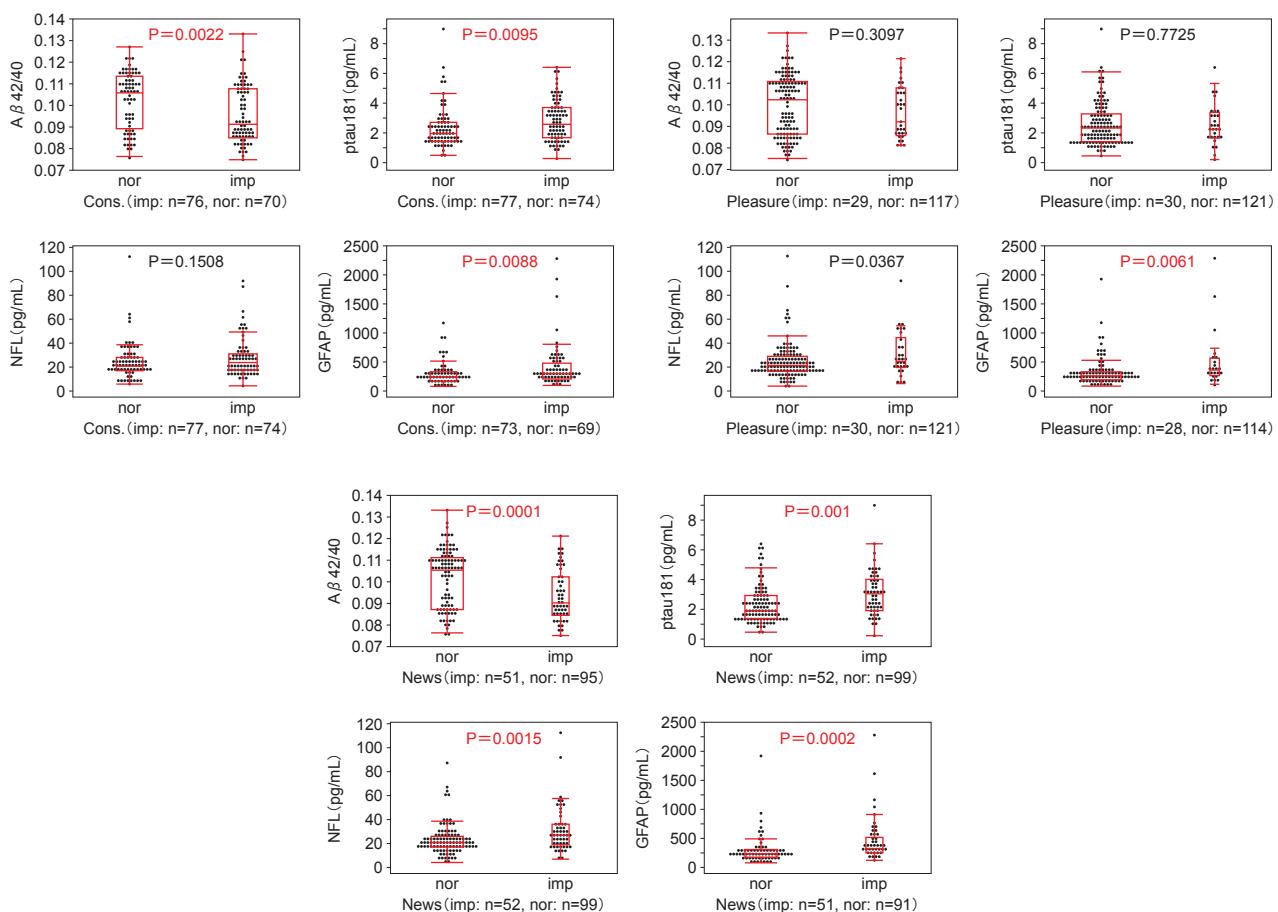


図2 Neucop-Qの各質問と血清バイオマーカーの相関

左上 : C / 右上 : P / 下 : N

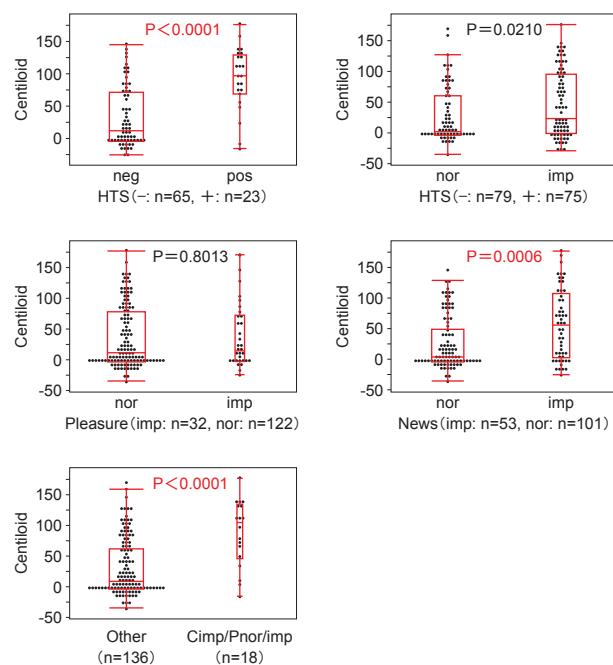


図3 HTSおよびNeucop-QのC impaired/P normal/N impairedとアミロイドセンチロイドレベルの相関

バイオマーカー診断でのADとHTS、Neucop-Q

さて、2023年よりレカネマブの上市に合わせる形でアミロイドPETや髄液アミロイド β 42/40比計測が保険収載され、本邦においてはレカネマブ、ドナネマブによる治療を患者が希望する場合にアミロイドPETや髄液検査を用いたアルツハイマー病診断が可能となった。下濱らがアミロイドPET/タウPETが認知症の正診率を上げ治療にも影響を及ぼすことを示している⁵⁾中、HTSとバイオマーカーを使用した診断の関連についてはDurãesらがMCI患者においてHTSの頻度の高さが髄液総タウや髄液リン酸化タウ181の濃度と相関があることを示している⁶⁾。そこで我々は先の研究とは別の連続症例を用いて、バイオマーカー診断としてのADやnon ADタウオパチーと先の研究での診察所見との相関を解析し、PAR%による検出力を求めた。その結果やはりHTSの存在が強くAD病理の存在と相関すること、またNeucop-Qの質問への答えではやはりC impaired/P normal/N impairedの組み合わせが最も高い検出力でバイオマーカー診断としてのADの存在を予測することが示された（表1）。さらに興味深いことにP impairedはむしろAD以外のタウオパチーと相関が認められることを示し、血清バイオマーカーレベルでもHTSの存在やC impaired、N impairedがA β 42/40比低下やリン酸化タウ181といったアミロイド病理と相関しP impairedはむしろGFAPやNFLと

いった一般神経変性のマーカーと相関があることを示した（図1、2）。ここでHTSの存在とC impaired/P normal/ N impairedはアミロイドセンチロイドレベルとも相関しており（図3）、HTSやNeucop-Qを用いた簡易な質問によってADやタウオパチーの病理像に切り込んだスクリーニングが可能であることが示唆された⁷⁾。

おわりに

アミロイド β 抗体薬や高額な検査を用いたADのバイオマーカー診断が社会実装される中で如何に簡易な方法で抗体薬治療の適応がある軽症AD患者さんを一部の専門医療機関での診療に繋げるかは、まだまだ多くの課題がある。その中でHTSやNeucop-Qといった非専門職でも使える簡易な診察ツールが認知症専門治療への効率的な橋渡しとして機能するのではないかと期待されるものである。

参考文献

- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. 2013 Feb; 12 (2) : 207-16.

- 2) Annoni JM, Chouiter L, Démonet JF. Troubles cognitifs liés au vieillissement: évolution récente des concepts et stratégies diagnostiques [Age-related cognitive impairment: conceptual changes and diagnostic strategies] . Rev Med Suisse. 2016 Apr 20; 12 (515) : 774-9. French.
- 3) Soysal P, Usarel C, Ispirli G, Isik AT. Attended With and Head-Turning Sign can be clinical markers of cognitive impairment in older adults. Int Psychogeriatr. 2017 Nov; 29 (11) : 1763-1769.
- 4) Daté Y, Sugiyama D, Tabuchi H, Saito N, Konishi M, Eguchi Y, Momota Y, Yoshizaki T, Mashima K, Mimura M, Nakahara J, Ito D. The utility of simple questions to evaluate cognitive impairment. PLoS One. 2020 May 14; 15 (5) : e0233225.
- 5) Shimohama S, Tezuka T, Takahata K, Bun S, Tabuchi H, Seki M, et al. Impact of amyloid and tau PET on changes in diagnosis and patient management. Neurology. 2023; 100 (3) : e264-74.
- 6) Duraes J, Tabuas-Pereira M, Araujo R, Duro D, Baldeiras I, Santiago B, et al. The Head turning sign in dementia and mild cognitive impairment: its relationship to Cognition, Behavior, and cerebrospinal fluid biomarkers. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018; 46 (1-2) : 42-9.
- 7) Daté Y, Bun S, Takahata K, Kubota M, Momota Y, Iwabuchi Y, Tezuka T, Tabuchi H, Seki M, Yamamoto Y, Shikimoto R, Mimura Y, Hoshino T, Kurose S, Shimohama S, Suzuki N, Morimoto A, Oosumi A, Hoshino Y, Jinzaki M, Mimura M, Ito D. Can the clinical sign "head-turning sign" and simple questions in "Neucop-Q" predict amyloid β pathology? Alzheimers Res Ther. 2024 Nov 21; 16 (1) : 250.

この論文は、2025年7月26日（土）第38回老年期認知症研究会で発表された論文です。