

〈原著論文〉

大学病院もの忘れ外来に長期通院継続している 軽度認知障害患者の特徴

久徳 弓子, 砂田 芳秀

川崎医科大学神経内科学

抄録 軽度認知機能障害 (MCI) は認知症の前段階として注目されてきた。今回、認知機能低下のため当院もの忘れ外来を長期通院継続している MCI 患者の特徴を把握し、MCI 患者の認知症への進展を予測する要因について検討した。対象は2003年4月～2017年4月に当科もの忘れ外来を受診した患者1,646人のうち、初診時 Mini-Mental State Examination (MMSE) 20/30以上ある40歳以上の MCI 患者125人。患者背景、神経心理検査、画像所見、薬物治療の有無を検討し、さらに、これらを認知機能維持群 (MMSE の変化 <5) と悪化群 (MMSE の変化 ≥ 5) の2群に分けてその特徴を比較した。初診時平均年齢72.8 \pm 10.5歳、教育歴は平均11.1 \pm 2.1年、基礎疾患は高血圧症48.8%、糖尿病23.2%、脂質異常症47.2%と生活習慣病を併存している例が多かった。初診時の主訴が記憶障害であった例が92.8%と高かった。神経心理検査では MMSE 24.2 \pm 2.8、長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) 22.5 \pm 3.8、Test Your Memory 日本語版一部改変 (TYM-J 川崎医大バージョン; TYM-J) 37.4 \pm 6.4であった。画像検査では、アルツハイマー病 (AD) に特徴的な側頭頭頂連合野や後部帯状回の集積低下を認めた患者は41.6%に留まった。2017年4月の時点での臨床診断は、AD 69%、MCI 12%であった。認知機能維持群と悪化群での比較では、悪化群は初診後1年で MMSE、HDS-R とともに有意に低下した。MMSE、TYM-J 下位項目での比較では、1年後に MMSE で注意と計算、遅延再生で、TYM-J では知識と想起で減点が多かった。以上から、初診時に MCI と診断しても、受診1年間の認知機能の変化で、ある程度、認知症への進展を予想できるかもしれない。

doi:10.11482/KMJ-J201945027 (令和元年5月15日受理)

キーワード：アルツハイマー病、軽度認知障害、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Test Your Memory (TYM-J)

緒言

アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症は未だ根本治療薬がなく、早期の段階での確な診断、適切な治療を行い病状の進行を遅らせることが重要である。日常臨床では、認知症を心配してもの忘れ外来を受診する患者に対し、病歴聴取、生活習慣病などの基礎疾患の有無、神経学的診察に加え、Mini-Mental State

Examination (MMSE) や長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) など複数の神経心理検査を用いて認知症の診断を行い、さらに、血液検査、画像検査などの結果をもとに背景疾患についての診断を行う。

軽度認知機能障害 (MCI) とは、認知機能の低下はあるが日常生活機能は概ね自立した状態をさすが、その有病率は65歳以上の高齢者では

別刷請求先

久徳 弓子

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学神経内科学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (464) 1027

Eメール：kutoku@med.kawasaki-m.ac.jp

15~25%、罹患率は20~50/10,000人/年程度と推定¹⁻³⁾されている。このうち記憶障害を主とする健忘型 MCI は、報告により様々ではあるものの、年率にして5~15%が AD に進展するため⁴⁾、認知症の前段階として注目されている。しかし、全ての MCI が認知症に進展するわけではなく、また一旦は MCI と診断されても再び正常にリバージョンする率は16~41%⁵⁾ともいわれている。理由として MCI の背景疾患は AD などの変性疾患以外にも多様であることが知られている。

今回我々は、認知症で当院もの忘れ外来を長期通院継続している MCI 患者の特徴を把握し、MCI 患者が認知症への進展を予想する因子について検討を行った。

対象と方法

2003年4月から2017年4月に、認知症を心配して当科もの忘れ外来を受診した患者1,646人のうち、初診時に MMSE, HDS-R, Test Your Memory 日本語版一部改変 (TYM-J 川崎医大バージョン)⁶⁾、頭部 MRI、および¹²³I-IMP SPECT 検査が完遂でき、当院もの忘れ外来を5年以上通院継続している患者のうち、初診時 MMSE 20/30以上で Petersen の MCI 診断基準⁷⁾を基に、臨床的に MCI と診断した年齢40歳以上の患者を対象とした。Functional Assessment Staging (FAST) 5以上、Clinical Dementia Rating (CDR) 2以上の明らかな認知症患者は除外した。これらの基準を満たす連続125人を対象とし、患者背景 (生活習慣病併存の有無)、神経心理検査 (MMSE, HDS-R, TYM-J 川崎医大バージョン) の所見、画像所見 (頭部 MRI での海馬萎縮の有無、¹²³I-IMP SPECT での集積低下部位)、薬物療法の有無について検討した。本研究における MCI の診断は認知症疾患ガイドライン2010追補版にも推奨されている Petersen の基準 (①もの忘れの訴え、②神経心理検査による年齢に比しての記憶障害の確認、③一般的な認知機能が正常、④家事や仕事等の日常生活動作が概して正常、⑤認知症

ではない) を満たすものとした。わが国ではこの基準を判断するための標準化された神経心理検査項目はないため、当院での日常診療では MMSE, HDS-R, TYM-J 川崎医大バージョン, Montreal Cognitive Assessment 日本語版 (MoCA-J), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III 日本版, 数唱, Frontal Assessment Battery 日本語版 (FAB), 動物名想起, FAST, CDR, Dementia Assessment Sheet in Community-based Integrated Care System (DASC-21), 阿部式 BPSD スコア, 日本版 Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), 日本版 Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) を適宜選択して用いている。

さらに、認知症に進展する患者は MMSE が年1点以上低下することが多いことが知られているので、初診時と5年後の MMSE スコアの差により、スコアが維持できている認知機能維持群 (MMSE の変化 <5) と年々スコアが悪化している認知機能悪化群 (MMSE の変化 \geq 5) の2群に分類し、それぞれの特徴を検討した。統計解析は χ^2 検定、対応のない T 検定を利用し $p < 0.05$ を有意水準とした。

なお、本臨床研究は川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認を得て実施された (承認番号2801)。

結果

対象患者125人の性別は男性40人、女性85人であった。年齢は45歳~91歳 (平均72.8歳)、教育歴は 11.1 ± 2.1 年であった。基礎疾患として、生活習慣病を有する例が多く、それぞれ高血圧症 48.8%、糖尿病 23.2%、脂質異常症 47.2% であった。記憶障害が初発症状であった例が 92.8% であった。初診時の MMSE 24.2 ± 2.8 , HDS-R 22.5 ± 3.8 , TYM-J 37.4 ± 6.4 , MoCA 25.5 ± 3.5 , ADAS 12.5 ± 4.4 , WAIS-III FIQ 99.5 ± 14.1 , Digit span 5.3 桁 ± 0.9 , FAB 13.8 ± 2.9 , 動物名想起 11.4 ± 3.8 , FAST 3.5 ± 0.6 , CDR 0.8 ± 0.3 , DASC-21 19.1 ± 11.2 , 阿部式 BPSD スコア 1.0 ± 1.2 , WMS-R MQ 80.6 ± 30.4 , RBMT

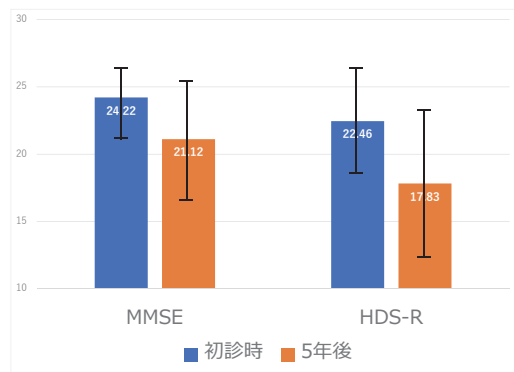


図1 初診時と5年後の神経心理検査 (MMSE, HDS-R) のトータルスコア

SPS 15.4 ± 5.4 であった。しかし、5年後には MMSE 21.1 ± 4.4 , HDS-R 17.8 ± 5.5 と明らかに低下しており、認知機能障害が進行した例が多かった (図1)。頭部MRIでは、海馬の萎縮の程度は症例によって様々であったが、大脳白質病変の程度は Fasekas, DSWMH 分類でのグレード0-1と軽度なものが殆どであった。2017年時点での臨床診断は AD 69%であったが (図2)、初診時の¹²³I-IMP SPECTでは、ADに典型的とされている側頭～頭頂連合野や後部帯状回の集積低下を認めた例は41.6%にとどまり、次いで前頭葉優位の集積低下を11.2%に認めた。2017年時点での薬物療法については、コリンエステラーゼ阻害薬91.2%、メマンチン32%であり、副作用により中止や変更を余儀なくされた例が

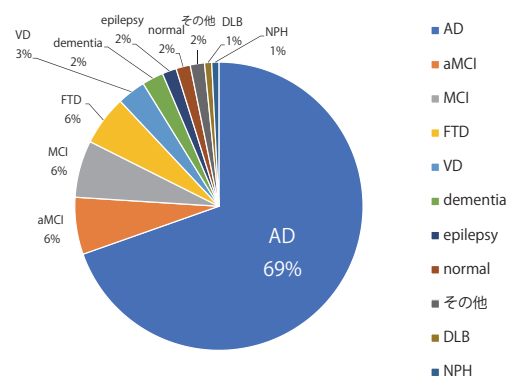


図2 2017年時点での臨床診断の内訳

AD: アルツハイマー型認知症
 aMCI: 健忘型軽度認知障害
 MCI: 軽度認知障害
 FTD: 前頭側頭型認知症
 VD: 脳血管性認知症
 DLB: レビー小体型認知症
 NPH: 正常圧水頭症

26.4%であった。

5年以上通院している患者の初診時と5年後の MMSE スコアの差により、スコアが維持できている認知機能維持群 (MMSE の変化 <5) と年々スコアが悪化している認知機能悪化群 (MMSE の変化 ≥ 5) の2群に分類した (表1)。認知機能維持群は74例、認知機能悪化群は51例であった。この2群を比較すると、平均発症年齢は維持群 71.6 ± 8.0 才、悪化群 74.5 ± 8.1 才、教育歴は維持群 11.2 ± 2.3 年、悪化群 11.1 ± 1.9 年でいずれも有意差なし。生活習慣

表1 認知機能維持群 (MMSE の変化 <5) と悪化群 (MMSE の変化 ≥ 5)

	維持群 (74)	悪化群 (51)	p
平均発症年齢	71.62 ± 8.00	74.47 ± 8.09	n.s.
教育歴 (平均)	11.17 ± 2.27	11.06 ± 1.92	n.s.
高血圧 (%)	44.6	54.9	n.s.
糖尿病 (%)	23.0	23.5	n.s.
脂質異常症 (%)	44.6	51.0	n.s.
初診時 MMSE	23.47 ± 2.80	25.29 ± 2.56	n.s.
初診時 HDS-R	22.22 ± 3.87	22.82 ± 3.59	n.s.
5年後 MMSE	23.22 ± 3.60	18.08 ± 3.51	<0.001
5年後 HDS-R	20.36 ± 5.03	14.16 ± 3.88	<0.001
現在 AD と診断している患者 (%)	66.2	74.5	<0.001
¹²³ I-IMP SPECT での AD に典型的な部位の集積低下例 (%)	41.9	41.2	n.s.
コリンエステラーゼ阻害薬 (%)	90.5	92.2	n.s.
メマンチン (%)	25.7	41.2	<0.001

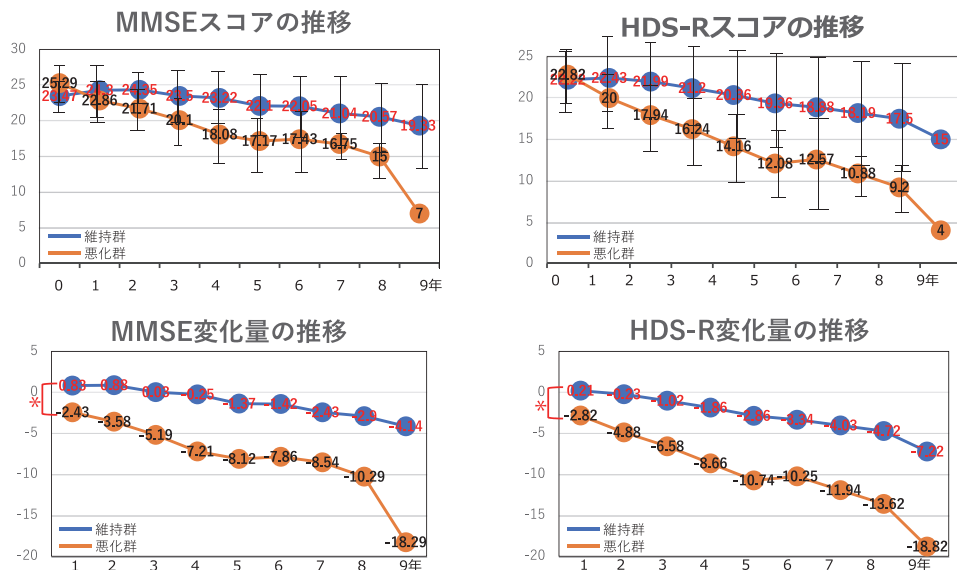


図3 認知機能維持群 (MMSE の変化 <5) と悪化群 (MMSE の変化 \geq 5)
 上段は MMSE・HDS-R スコアの推移を、下段は MMSE・HDS-R 変化量の推移を示す

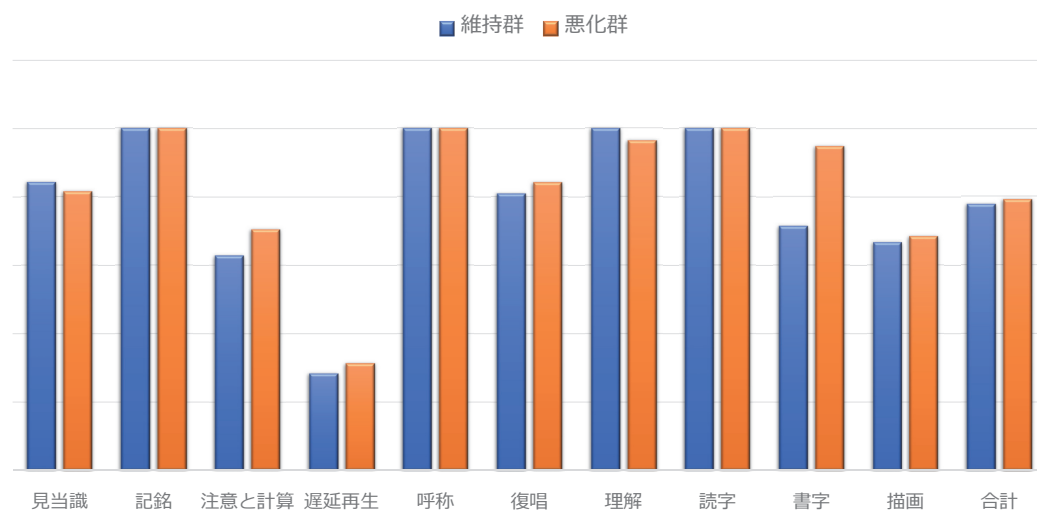
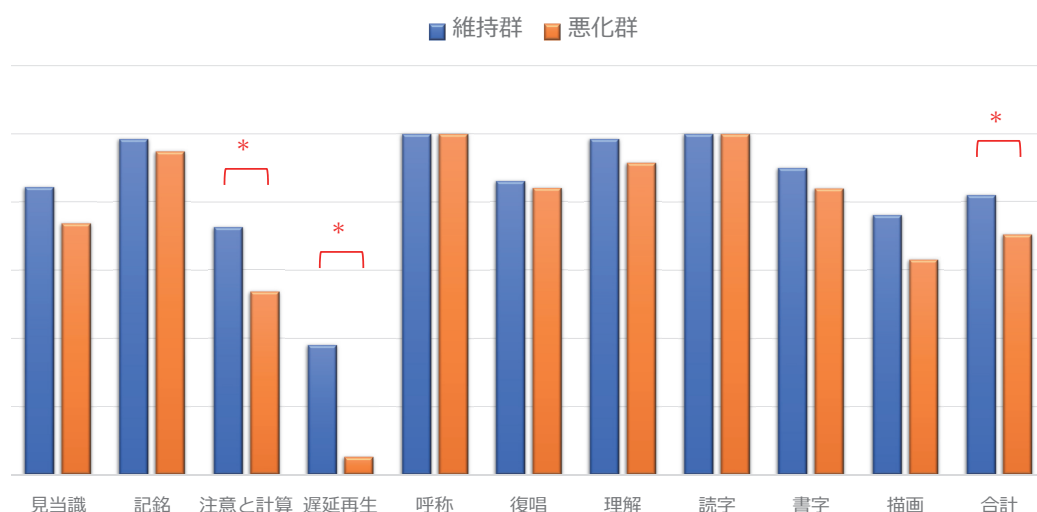
病などの併存疾患についても、維持群は高血圧 44.6%，糖尿病 23.0%，脂質異常症 44.6%，悪化群は高血圧 54.9%，糖尿病 23.5%，脂質異常症 51.0% と有意差を認めなかった。¹²³I-IMP SPECT での AD に典型的な側頭～頭頂連合野や後部帯状回の集積低下を認めた例の割合も、維持群 41.9%，悪化群 41.2% で有意差を認めなかった。神経心理検査についても、初診時 MMSE は維持群 23.5 ± 2.8 ，悪化群 25.3 ± 2.6 ，HDS-R は維持群 22.2 ± 3.9 ，悪化群 22.8 ± 3.6 と有意差を認めず、患者の背景因子や初診時の MMSE，HDS-R トータルスコアや画像検査では両群の鑑別ができなかった。しかし、両群の MMSE，HDS-R トータルスコアの経年変化をみると、悪化群は 1 年後からすでに認知機能が有意に低下していることが示された (図 3)。

次に、MCI 患者において認知症への進展を予想できる因子を検討するために、MMSE と TYM-J 川崎医大バージョンの下位項目に着目した。初診時 MMSE では維持群と悪化群に有意な差は認めなかったが (図 4)，初診 1 年後での下位項目では注意と計算、遅延再生で、悪化群が有意に低下していた (図 5)。更に、

初診時の TYM-J 川崎医大バージョンでは、知識と想起で、悪化群が有意に低下しており (図 6)，これは 1 年後でも同様に認められた (図 7)。

考 察

一般的に、認知症患者の約半数は AD といわれているが、本研究の結果からは、大学病院に 5 年以上の長期にわたり通院継続できている患者は、認知機能が比較的維持できている症例が約 6 割と多く、AD 典型例に特徴的とされる画像所見を有さない AD としては非典型的な患者が約 6 割と、AD とは異なる症例が多いことがわかった。しかし、初診時に AD に典型的とされている記憶障害が初発症状であった例が 92.8% と高かった。これは、“もの忘れ外来” という名称であることと、当院のもの忘れ外来は神経内科医のみが担当しており、認知症専門医が診療している精神科外来も当院にあることも影響していると思われる。また、認知機能維持群・悪化群での比較検討の結果で患者の背景因子や初診時の MMSE，HDS-R トータルスコアや画像検査では有意な差がないことから、初診時に認知症を心配して来院した患者に対し

図4 認知機能維持群 (MMSE の変化 <5) と悪化群 (MMSE の変化 \geq 5) の MMSE 下位項目の比較: 初診時図5 認知機能維持群 (MMSE の変化 <5) と悪化群 (MMSE の変化 \geq 5) の MMSE 下位項目の比較: 1年後

て、現時点では認知症には至っておらず MCI の段階である、と診断した後に、将来認知症に進展するか否か、MCI の段階から薬物療法を導入する必要があるか、という点については、数年にわたる経過観察が必要であろうと考えられる。しかし、初診から1年後の認知機能のトータルスコアの変化や、MMSE では注意と計算、記憶、TYM-J ではそれに加えて知識の項目の変化をみることで、認知機能の低下や症状進行をある程度予測できるかもしれない。

認知症の診断が難しい理由は、認知症や MCI が単一疾患ではない“症候群”であることである。認知症の背景疾患は様々で、さらに併存疾患の存在や、患者本来の性格や教育歴、生活環境などにより、認知症の発症様式、経過や予後も多種多様となる。このため、MCI の認知症へのコンバート予測には脳脊髄液バイオマーカーや APOE 遺伝子の $\epsilon 4$ 多型の存在、アミロイド PET、18F-FDG-PET での異常所見が有用とされている⁸⁾。しかし、当院では日常臨

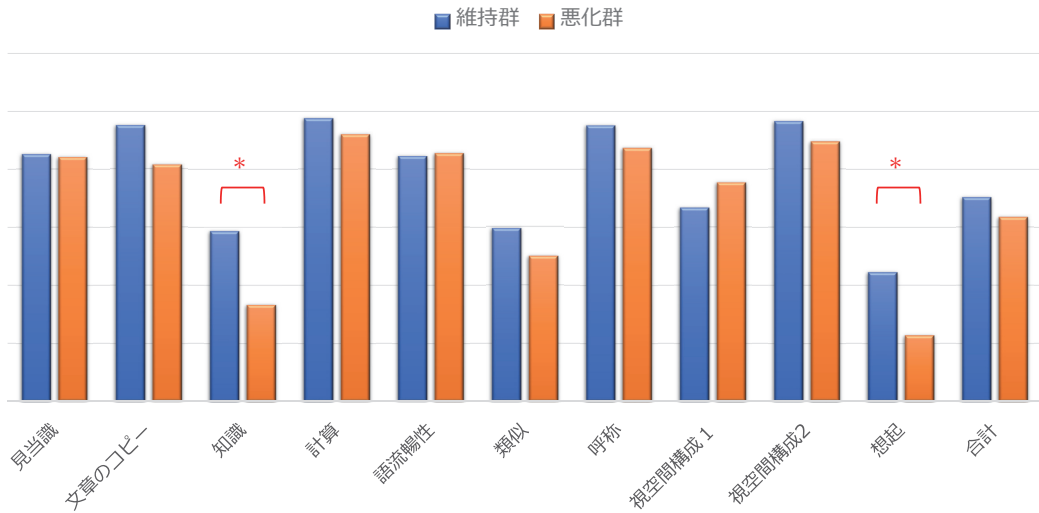


図6 認知機能維持群（MMSEの変化<5）と悪化群（MMSEの変化 \geq 5）のTYM-J下位項目の比較：初診時

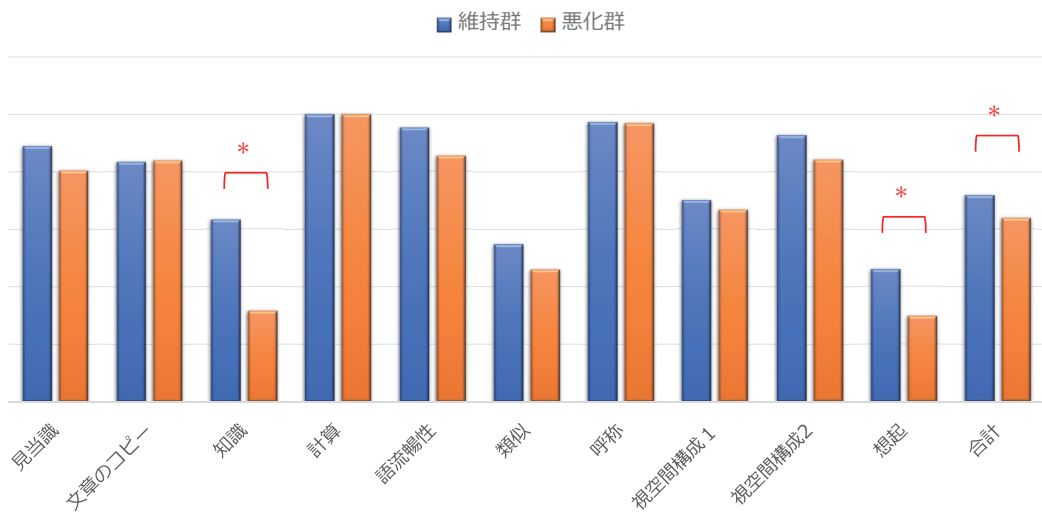


図7 認知機能維持群（MMSEの変化<5）と悪化群（MMSEの変化 \geq 5）のTYM-J下位項目の比較：1年後

床において、APOE 遺伝子多型の評価や脳脊髄液バイオマーカー、アミロイドPETなどは施行できていないのが現状である。もの忘れ外来を受診する患者に対しては、病歴聴取、生活習慣病などの基礎疾患の有無の評価、神経学的診察に加え、MMSEやHDS-Rなど複数の神経心理検査を適宜行い、診察時や神経心理検査時に見受けられる取り繕いや振り返りといった臨床的な“ADらしい”反応の有無などをもとに暫定的に臨床診断を行う。さらに血液検査、画

像検査などの結果をふまえてADと診断している。従って、臨床的な“ADらしさ”を認めるものの認知機能が長年維持できている患者の中には、神経原線維変化型老年期認知症や嗜銀顆粒性認知症といった非AD患者が紛れている、もしくはADに合併している可能性が十分あると考えられる。現在の医療において、より正確な診断、薬物療法の効果判定を正確に行うには、これらバイオマーカー測定を積極的に行うか、AD認知症に進展する可能性の高いMCIと暫

定診断しても, その後数年間は, じっくり病状の変化を注意深く観察することが必要だろう。

認知症の診断基準には MMSE をはじめとする神経心理検査のスコアについての記載はないが, 初診時と 5 年後の MMSE の差により分類した認知機能維持群 (MMSE の変化 <5) と悪化群 (MMSE の変化 \geq 5) を比較検討した結果を踏まえると, 初診から 1 年間の認知機能の変化を MMSE スコアなどで評価することで, ある程度認知症への進展を予想できるかもしれない。また, MMSE 下位項目では 1 年後に注意と計算, 遅延再生で, 認知機能悪化群が有意に低下していたことから, 1 年後にトータルスコアだけでなく注意や記憶の障害が進んだ症例については, AD 認知症に進展する可能性を考慮すべきである。更に, TYM-J 川崎医大バージョンでは, 初診時の時点で既に知識と想起で認知機能悪化群が有意に低下しており, これは 1 年後でも同様に認められたことから, 初診時においては MMSE よりも有用かもしれない。これらの結果を踏まえて MCI 診断を行い, 1 年後に AD 認知症への進展を予測した場合, 適切な食事や運動, 脳活動などの認知症予防についての生活指導を行い, 薬物治療開始について早期から検討すべきだろう。しかし, MCI への抗認知症薬投与を考えるにあたり, 臨床ならびに基礎研究レベルで絶対に使用すべき, とする確たる証拠にまでは至っていないのが現状である。また, 抗認知症薬投与による嘔気, 嘔吐, 下痢などの消化器症状や, 徐脈, めまいなどの副作用や自動車運転の可否についても十分に考慮する必要がある。このため, MCI 患者への抗認知症薬の投与は, 神経細胞保護作用をはじめとする, 望ましい効果を期待しつつも, 薬物による副作用にも注意しながら, 患者本人や家族とよく相談し, 慎重に投与する必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 研究の技術的面にご協力いただきました川崎医科大学附属病院臨床心理士 吉武亜紀様, 赤松祐美様に深謝いたします。

なお, 本研究の一部は, 第 7 回日本認知症予防学会学術集会 (2017 年 9 月) において発表した。本論文発表内容において, 開示すべき利益相反なし。

引用文献

- 1) Petersen RC: Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr Alzheimer Res* 6: 324-330, 2009
- 2) Luck T, Luppá M, Briel S, Riedel-Heller SG: Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29: 164-175, 2010
- 3) Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM: Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement* 8: 14-21, 2012
- 4) Mitchell AJ, Shiri-Feshki M: Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 119: 252-265, 2009
- 5) Roberts R, Knopman DS: Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med* 29: 753-772, 2013
- 6) 久徳弓子, 大澤裕, 榊田隆太郎, 深井雄太, 伊澤奈々, 力丸満恵, 宮崎裕子, 黒川勝己, 村上龍文, 砂田芳秀: 自己記入式認知機能検査日本語版 (Test Your Memory-J) のアルツハイマー病診断における有用性. *川崎医学会誌* 37: 177-184, 2011
- 7) Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256: 183-194, 2004
- 8) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.*: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 263-269, 2011

〈Regular Article〉

Characterization of Mild Cognitive Impairment patients continuing long-term visits to a memory clinic

Yumiko KUTOKU, Yoshihide SUNADA

Department of Neurology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Mild Cognitive Impairment (MCI) has drawn attention as the pre-stage of dementia. In the present study, we characterized the clinical features of MCI patients who were continuing long-term visits to our memory clinic and examine the factors predicting progression to dementia. Among 1,646 patients who visited our memory clinic from April 2003 to April 2017, 125 MCI patients over the age of 40 years with a Mini-Mental State Examination (MMSE) score of 20 or more at the first visit were characterized by disease backgrounds, neuropsychological test data, and brain imaging findings. In addition, we examined factors that predict the prognosis between two groups categorized by whether cognitive function was maintained (decline in MMSE score <5) or deteriorated (decline in MMSE score \geq 5) through observation for more than 5 years.

Many patients had lifestyle-related diseases including hypertension (48.8%), diabetes mellitus (23.2%), and dyslipidemia (47.2%) as underlying diseases. The average scores of the neuropsychological tests were 24.2 ± 2.8 for MMSE, 22.5 ± 3.8 for Hasegawa's Dementia Scale-Revised (HDS-R), and 37.4 ± 6.4 for the Japanese version of Test Your Memory (TYM-J), respectively. A total of 41.6% of patients showed hypoperfusion in the temporoparietal or posterior cingulate areas, which is characteristic for Alzheimer's disease. In comparison, between the maintaining group and the deteriorating group, the cognitive function evaluated by MMSE and HDS-R significantly declined within 1 year after the first visit in the deteriorating group. Among subitems, the scores of attention, calculation, and delayed recall in MMSE, and knowledge and recall in TYM-J decreased. These results suggest that the risk of progression to dementia can be predicted by changes in the cognitive function at 1 year after the first visit to a memory clinic.

(Accepted on May 15, 2019)

Key words : **Alzheimer disease, Mild cognitive impairment, Mini-Mental State Examination (MMSE), Test Your Memory (TYM-J)**

Corresponding author
Yumiko Kutoku
Department of Neurology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 464 1027
E-mail : kutoku@med.kawasaki-m.ac.jp