

もの忘れセンター認知症患者における臨床症候のデータ蓄積および追跡評価

主任研究者 加知 輝彦 国立長寿医療研究センター 副院長

研究要旨

もの忘れセンター認知症患者における臨床症候のデータ蓄積および追跡評価を行うにあたり、追跡調査に不可欠である診断基準、評価基準のための診断基準チャートを作成し、その検証を行った。本チャートを使用した主治医の診断との一致率は 85%であり、一致しなかった例は主治医の診断が各診断基準を満たしていないものや、このチャートでは想定していない疾患であった。

作成したシートを各患者の診療録上にあるデータ管理用ソフトウェアであるファイルメーカーに入れ込み、従来より使用している高齢者総合評価 (CGA) シートと同一にすることにより、簡便かつ詳細に患者の状態を把握できるようにした。

一方、認知症患者長期縦断システム構築のため日常生活活動 (ADL) の電話調査システムを構築した。指標としては Disability Assessment for Dementia を採用し、前頭側頭葉変性症を中心とする認知症 47 例において聞き取り調査を行った。1 年間の観察において 93% のフォローアップ率であり、通院困難となった症例における聞き取り調査も可能であったことから、縦断像の観察に良い指標となる可能性が示唆された。

また、より客観的なバイオマーカーとして Statistical Parametric Mapping (SPM) を用いた MRI voxel based morphometry (VBM) および拡散 MRI の有用性の検討も行った。疾患毎、臨床病型毎に臨床所見、病理学的変化に一致した脳萎縮所見を見出すことが可能であることを示すとともに、前頭側頭葉変性症では、下垂体周囲の萎縮や拡散 MRI における尾状核やその周囲の FA 値の低下など、疾患特異的な異常所見のあることを示した。

主任研究者

加知 輝彦 国立長寿医療研究センター 副院長

分担研究者

辻本 昌史 国立長寿医療研究センター 第二脳機能診療科医師

渡辺 宏久 名古屋大学 神経内科 講師

A. 研究目的

国立長寿医療研究センターもの忘れセンターで集積を開始している CGA を中心とした包括的な臨床データに加えて、神経症候のデータを蓄積し、経時的な変化を追跡する事によ

り、認知症の診断の変遷や、多様な進行様式の把握、予後解析を行う事を目的とする。

この研究は、診断の正確性を高め、また病態の進行を把握することにより、介護者、医療従事者双方にとっての予後把握を可能にする点から極めて必要性の高い研究である。加えて、一般的な日常生活レベルだけではなく、詳細な神経学的所見を取ることにより、認知症患者の症状、症候の変化を解析することができる。

また、早期認知症患者の進行を短期間で把握するために頭部MRI、特にvoxel based morphometry (VBM) と拡散MRIを様々な認知症において縦断的に評価し、バイオマーカーとしての有用性を検討する。

B. 研究方法

国立長寿医療研究センターもの忘れ外来受診者の診断は複数の診療科の医師を中心として行われているが、中には診断困難例や診断が保留になっているものも多く、もの忘れ外来のデータベースを利用するにあたり、そういった例も含め診断の妥当性を確認する必要がある。一方、各種の国際診断基準も作られてはいるが、それらに基づく診断は、臨床研究においては重要でありながら実際の臨床では各医師の判断にゆだねられている場合が多いのも実態である。

そのために、まず、国際的に利用されている診断基準に基づく簡便な診断シートを作成し、有用性を検討した。脱落例をなくし、臨床現場での負担をより軽減するために、シートでは 16 項目に限定した。シートを完成させることにより、2011 revised NINCDS-ADRDA 基準に基づいた軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment)、アルツハイマー型認知症 (probable Alzheimer's disease)、DSM-IV, NINCDS-ADRDA 基準に基づいたアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease)、国際ワークショップ診断基準改定版に基づくびまん性レビー小体病 (probable diffuse Lewy body disease)、2011 年に改訂された診断基準に基づく行動変容型前頭側頭型認知症 (Possible Behavioural Variant Frontotemporal Dementia) の鑑別を可能とした。

作成したシートを前向きに 60 例に試用した後、患者データベースである CGA シートに挿入し、CGA 評価と一体化して使用した。

一方、名古屋大学医学部附属病院外来通院中もしくは入院中で、文書による同意が得られた認知症患者に対して認知機能・ADL 評価、頭部 MRI、血液検査(血算、Cre、BUN、UA、T-Cho、HDL-Cho、LDL-Cho、TG、AST (GOT)、ALT (GPT)、Na、K、Cl、Ca、BS、HbA1c、ビタミン B1、ビタミン B12、fT3、fT4、TSH、梅毒、NH3、CRP、抗核抗体)、髄液検査(蛋白、細胞数/種類、糖、タウ、リン酸化タウ、アミロイド β 、progranulin、TDP43)を行った。認知機能は MMSE、FAB、WAB 失語症検査を施行し、自由会話における運動性失語の有無、文法障害の有無、言語理解、復唱、書字、読字を評価し、非流暢性、語義障害の推移を確認するとともに、trail making にて前頭葉機能を、視覚再生試験にて記銘力を、line orientation にて構成障害の有無を確認する。精神徴候の有無に関しては NPI (Neuropsychiatric

Inventory) にて評価した。ADL 指標としては、PSMS IADL、Disability Assessment for Dementia (DAD)を用い、頭部 MRI は VBM、CTI、拡散 MRI を施行し、解析は Statistical Parametric Mapping (SPM) を用いた。

(倫理面への配慮)

国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会、名古屋大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

平成 24 年度に作成した診断基準シートを CGA シートに挿入したことにより、もの忘れ外来受診患者初診患者 163 例にシートが適用できた。シート診断による評価では MCI 52 例、AD 86 例、probable DLB 21 例、行動変容型前頭側頭型認知症 FTL 4 例であった。本シートによる診断と、もの忘れ外来参加診療全科で行うもの忘れカンファレンスを経た最終診断との一致率は、AD においては 78% である一方で MCI では 50% 程度であった。不一致例について、軽度認知機能障害からアルツハイマー型認知症への診断の変更、画像検査により AD から血管性認知症、水頭症への変更が多く認められ、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、精神疾患も認められた。

追跡調査としては前頭側頭葉変性症 34 例 (意味性認知症 6 例、前頭側頭型認知症 11 例、非流暢性進行性失語 11 例、認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 7 例)、アルツハイマー型認知症 13 例に対して DAD による聞き取りを行い、通院困難例、失語症例、高度認知症例に対しても ADL の聞き取りが可能であり、複数回の聞き取りを施行した症例 93% の追跡が可能であった。

また、VBM、CTI、拡散 MRI の縦断的評価可能な体制を構築した。

横断的検討では、意味性認知症症例では側頭葉棘から側頭葉外側面に広がる萎縮、非流暢性進行性失語症例では左弁蓋部周囲の萎縮、前頭側頭型認知症では運動前野、中前頭回、前頭前野の萎縮がそれぞれ特徴的であった。

さらに、前頭側頭型認知症においては、VBM による下垂体周囲の萎縮が特徴的であり、拡散 MRI では尾状核とその周囲の FA 低下がアルツハイマー型認知症との鑑別に有用である可能性が示された。

経時的な検討では、ジャックナイフを用いた統計解析により、前頭側頭葉変性症においては、半年間においても病変の広がりを観察可能であることを確認したが、さらに症例に蓄積が必要であると考えられる。

D. 考察と結論

今回作成したシートは診断基準を組み合わせしており、診断の妥当性は実際の臨床における診断とおおむね一致するものであった。不一致例について、MCI における一致率が最も低

かったことは、軽度認知障害が不均一な疾患であることを表すと考えられ、初期評価を経たのちにより詳細な検査を経時的に行っていく必要があると考えられる。

一方、本シートは診断基準とほぼ同一なものであるため、一般医師による通常の臨床診断が診断基準を満たしていない場合があることを考えると、日常臨床において診断をより正確にする一助になりうるものであると考える。またADの診断についても日常生活による影響度によって診断がなされる部分もあり現在CGAで評価しているその他の日常生活スケールとの連動がより、診断精度を高めるものと考えられる。本シートは血液検査や頭部画像を評価する前に行うものであり、評価の際にそれらの精密検査を必要としない。今回の研究の結果は、正常圧水頭症、脳血管性認知症といった頭部画像が診断に不可欠な疾患を除いた、その他の疾患については初診時にある程度の評価が可能である事が示されたものであるため、専門診療科に限らず、開業医を含めた一般病院における非専門医に評価尺度として提供しうるのではないかと考えられた。

また、今回導入したように診療録のデータベースに入れ込むことにより他データとの連結を可能にしうることも示された。今後はその普及方法を考案する必要がある。

認知症の前方向的な長期臨床像の観察を困難にする要因として、疾患の進行とともに患者は転院を余儀なくされるため、フォローが出来ないことが挙げられる。今回行ったDADは、3ヶ月に1度毎、患者家族への聞き取り調査することが可能であり、電話による聞き取り調査と直接診察による聞き取り調査の整合性も高い級内相関係数(0.90以上)を示し、1年間と短い期間であるが93%のフォローアップ率を得ていることから有用な指標であることが期待された。

さらに今回行ったVBMと拡散MRIの評価から、前頭側頭葉変性症では臨床病型に一致した脳萎縮を鋭敏に観察可能であり、また下垂体周囲の萎縮や拡散テンソル画像における尾状核やその周囲のFA低下など、疾患特異性の高い所見も得られてきており早期診断の良い指標になることが示唆された。さらに、縦断像の検討でも、多数例の解析のみならず、ジャックナイフ検定を用いることで前頭側頭葉変性症をはじめとする認知症において、一例毎の脳萎縮の進行を客観的かつ定量的に評価可能である可能性が示され、臨床治験において治療効果を判定する上で有用な指標となることが期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):222-3.

- 2) Nakanishi H, Koike H, Matsuo K, Tanaka F, Noda T, Fujikake A, Kimura S, Katsuno M, Doyu M, Watanabe H, Sobue G. Demographic Features of Japanese Patients with Sporadic Inclusion Body Myositis: A Single-center Referral Experience. *Intern Med.* 2013;52(3):333-7.
- 3) Kondo N, Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H, Ishigaki S, Fujioka Y, Watanabe H, Tanaka F, Nakai A, Sobue G. Heat shock factor-1 influences pathological lesion distribution of polyglutamine-induced neurodegeneration. *Nat Commun.* 2013 Jan 29;4:1405.
- 4) Hara T, Hirayama M, Mizutani Y, Hama T, Hori N, Nakamura T, Kato S, Watanabe H, Sobue G. Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Jan;19(1):43-6.
- 5) Hashizume A, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Suga N, Mano T, Atsuta N, Oe H, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G. Longitudinal changes of outcome measures in spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain.* 2012 Sep;135(Pt 9):2838-48.
- 6) Senda J, Watanabe H, Tsuboi T, Hara K, Watanabe H, Nakamura R, Ito M, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G. MRI mean diffusivity detects widespread brain degeneration in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2012 Aug 15;319(1-2):105-10.
- 7) Katsuno M, Tanaka F, Adachi H, Banno H, Suzuki K, Watanabe H, Sobue G. Pathogenesis and therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Prog Neurobiol.* 2012 Dec;99(3):246-56.
- 8) Kato S, Watanabe H, Senda J, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Kaga T, Katsuno M, Naganawa S, Sobue G. Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. *J Neurol.* 2012 Feb;259(2):318-26.

2. 学会発表

- 1) 渡辺宏久、祖父江 元. Premotor MSA. Parkinson's disease symposium in Takamatsu. 高松 2013. 2
- 2) 渡辺宏久、熱田直樹、伊藤瑞規、千田 譲、祖父江 元、飯島祥彦、吉田眞理. パーキンソン病ブレインバンクドナー登録システムを愛知地区で構築するための予備的研究：第3報
平成24年度 精神・神経疾患研究開発費 22-7 有馬班 東京 2012. 12
- 3) 渡辺宏久、伊藤瑞規、祖父江 元. 臨床診断基準：第3回コンセンサス声明へ向

けた日本発の提言を考える。「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」
班 平成 24 年度ワークショップ 東京 2012. 8

- 4) 川合圭成、辻本昌史、山岡朗子、武田章敬、鷺見幸彦、加知輝彦. 神経心理学的検査によるアルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の鑑別. 第 53 回日本神経学会学術大会 東京 2012. 5
- 5) 渡辺宏久、田中康博、宮崎 雄、伊藤瑞規、平山正昭、千田 譲、中村亮一、熱田直樹、梶田泰一、辰巳 寛、山本正彦、祖父江 元. 幻覚を呈するパーキンソン病における voxel based morphometry 所見. 第 53 回日本神経学会学術大会 東京 2012. 5
- 6) 辻本昌史、鷺見幸彦 他 アルツハイマー病における運動機能の日常生活に与える影響の検討 第 31 回日本認知症学会 つくば 2012. 10
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし