

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

軽度認知障害 (MCI) 症例にはどう対応すべきか？

水 上 勝 義 (筑波大学大学院人間総合科学研究科精神病態医学)

1. はじめに

アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症の多くは徐々に認知機能の低下が出現するため、正常とは言えないが認知症とも診断し得ない、境界状態あるいは認知症の前駆状態とも呼ぶべき状態が存在する。このような状態に対して、最近では軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) と称することが多い。しかしながら、MCI をどうとらえるか、あるいは MCI に対してどう対応するか、については一定の見解に到っているとは言えず、臨床場面で判断に迷うことも少なくない。本稿では、MCI の概念、診断、対応などについて概括する。

2. MCI とは

MCI という用語は、これまで何人かの報告者によって用いられてきたが、現在用いられている MCI の概念は、Petersen らが提唱したものである。地域に住む高齢者のおよそ5%が MCI に該当し、年間数%程度が認知症に進行する。一方物忘れを自覚しクリニックを受診した MCI のうち、1年に10~15%、4年間でおよそ50%がADに進行する⁸⁾。当初の MCI の定義は、AD の前駆状態を意識して記憶の障害を中心にした内容であった。しかしその後、認知症の前駆状態には、記憶以外の認知機能 (視空間認知機能、注意機能、遂行機能、言語機能) などの低下も起こりうること、およそ2~3割の MCI 患者は認知症に進行せず、むしろ回復することが報告され、MCI にはAD以外にも多種の原因が含まれると考えられるよう

になった。現在の MCI の定義は、認知機能の低下に関する訴えがきかれ、認知機能は年齢相応より低下するが認知症には到らず、基本的な日常生活には支障がない状態とされている。また現在 MCI は、記憶障害がある健忘型と、記憶障害を認めない非健忘型に大別され、さらにそれぞれは認知障害が1つの領域に限られるか、複数の領域に認められるかで、single domain と multiple domain にわけられ、計4つのサブタイプに分類されている⁷⁾。AD の前駆状態の大部分は健忘型 MCI に含まれる。一方、前頭側頭型認知症 (FTD) は言語機能あるいは遂行機能の障害で発症しやすいこと、またレビー小体型認知症 (DLB) の初期には注意障害と視空間認知障害をしばしば認めることから、それぞれ非健忘型、single domain と multiple domain の代表的な原因疾患に挙げられている。またうつ病は記憶障害、注意障害、遂行機能障害などを認める場合があり、健忘型の一因である。

3. MCI の診断

MCI の診断は、1. 本人や家族からの問診や病歴聴取、2. 神経心理学的検査、3. 身体検査・神経学的検査、4. 血液・尿検査、5. 神経画像検査、6. 脳波検査などを通して行われる (図1)。問診や病歴聴取では、認知機能の低下はあっても通常の日常生活面には支障がないことを確認する。このとき CDR (clinical dementia rating)²⁾ や FAST (Functional Assessment staging of Alzheimer's disease)¹⁰⁾ といった認知症の重症度

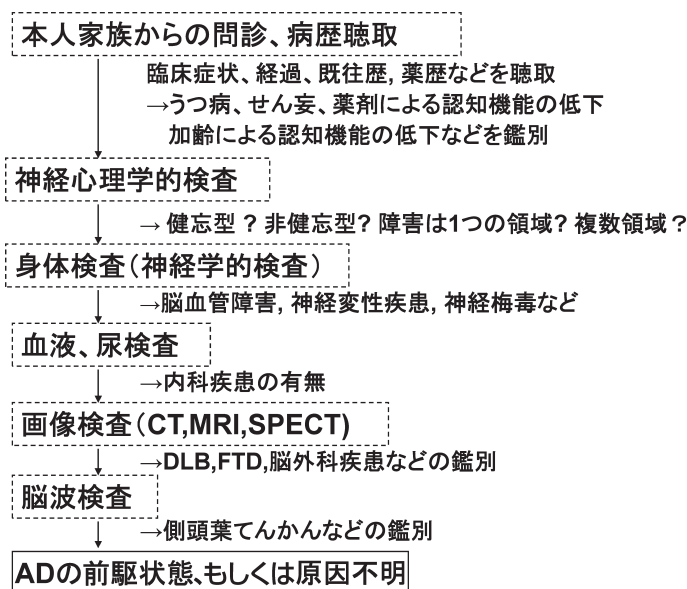


図1 MCI鑑別のながれ

尺度を参照にすると、具体的な記述があり便利である。ちなみにCDRでは0.5、FASTではstage 3がMCIに相当する。たとえばFASTのstage 3では、重要な約束を忘れるようになり、またいくつもの原稿や報告書を書き上げてきた人が1つの報告書も完成できなくなったり、初めての場所へ旅行することが困難になるなどの複雑な作業の遂行に支障を来す。ただし買い物、家計の管理、よく知っている場所への旅行など日常生活にはとくに問題はない状態とされる。神経心理検査も有用だが、MCIに特化した検査バッテリーはないので、通常は認知症の診断に用いる検査を利用する。知能に関しては、mini mental state examination (MMSE) や長谷川式簡易知能評価スケールなどでスクリーニングし、その後必要に応じて、記憶、視空間認知、言語機能、注意機能、遂行機能に関する検査を組み合わせて評価する。身体検査や神経学的検査では、脳血管障害、神経変性疾患、神経梅毒などの可能性を検討し、血液、尿一般検査では、貧血、糖尿病、腎障害、肝障害、電解質の変動、甲状腺機能低下症、ビタ

ミンB1、12、葉酸などの欠乏症、梅毒など認知機能障害を来す内科的疾患の有無を検討する。神経画像検査もMCIの診断にきわめて重要である。神経画像検査にはCTやMRIなどの形態画像とSPECTやPETなどの機能画像に大別される。形態画像では、萎縮の強さや部位、脳血管性障害の有無などを診断し、さらに慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍などの脳外科疾患の鑑別も重要である。またSPECTの血流低下のパターンから、AD、DLB、FTDを早期に鑑別することが可能である。時に側頭葉てんかんはAD類似の症状を来すこともあるため、発作症状が疑われる例では脳波検査が有用である。

MCIの対応に当たっては、以上述べてきたようなtreatable MCIともいふべき原因疾患を検索し、原因が見つかればそれに対する治療を行う。

4. ADの前駆状態の診断と対応

1) ADへ移行するリスクが高いMCI

明らかな原因が同定できないMCIは少ないが、その中にはADの前駆状態がかなり含ま

れる。すでに AD に進行するリスクが高い MCI の特徴が幾つか報告されている。すなわち、1. 健忘型 MCI であり、近時記憶や遅延再生の障害が目立つ、また進行している、2. 複雑な作業の遂行に障害がみられる、3. CT や MRI で海馬領域の萎縮を認める、4. SPECT や PET で後部帯状回や楔前部の血流低下を認める、などである。3, 4 は AD 患者に認められる所見であり、MCI の段階ですでに AD の病理が進んでいる裏付けとなる所見である。

2) 身体疾患と AD

従来高血圧、糖尿病、肥満などの生活習慣病は脳血管性認知症の危険因子と考えられてきたが、最近の疫学研究の結果から、これらの因子が AD の危険因子でもある可能性が報告されている。

フィンランドの 69~78 歳の地域住民 959 名の横断研究の結果、AD 患者はメタボリックシンドロームがある群に有意に多かった¹¹⁾。また米国の 65 歳以上の地域住民 1138 名を対象に平均 5.5 年追跡調査した研究では、血管障害の危険因子が増えるにつれ AD 発症のリスクが増加した⁶⁾。この研究では、高血圧、糖尿病、心疾患、喫煙の 4 つの血管障害のうち 1 つある場合、AD 発症のリスクは 1.7 倍に、2 つあれば 2.5 倍、3 あるいは 4 つあれば 3.4 倍に上昇した。これらの研究結果は、血管障害の危険因子を予防あるいは治療していくことは、脳血管性認知症のみならず AD の発症リスクを低下させる可能性を示唆している。このほか、甲状腺機能異常やうつ病なども AD の危険因子にあげられているので、これらの治療も AD の予防につながる可能性が考えられる。

3) 利根プロジェクトの結果から

2001 年から筑波大学精神神経科と利根町役場が協力し、茨城県利根町において 65 歳以上の地域住民を対象に MCI とうつ状態の疫学調査および介入調査を行っている。利根町は茨城県の県南に位置し、人口はおよそ 18000 人弱、うち 65 歳以上の人口はおよそ 2900 人の農業とベッタウ

ンの町である。ここで 1023 名を対象に介入群と非介入群に分け、栄養、運動、睡眠の 3 つの方法で介入効果を検討した。栄養介入として、EPA、DHA、イチョウ葉エキス、リコペンからなるサプリメントを用い、運動介入には、フリフリグッパパーという本研究のために開発された有酸素運動を用いた。睡眠介入としては、睡眠衛生指導に加えて、30 分以内の短時間の昼寝を行った。短時間の昼寝の習慣のある人は AD の発症が 5 分の 1 だったという報告による¹⁾。3 年間の介入の結果、健常群は記憶、注意、遂行機能に、MCI 群では記憶に、認知症群では記憶、注意、遂行機能に改善を認めた。また認知症の出現率は、介入群で認知症の発症がおよそ 30 % 少なかった。この結果は生活習慣への介入が認知症発症のリスクを減少しうる可能性を示唆している (Sasaki, et al. in preparation)。

4) MCI に対する薬物療法

現在 MCI に対する治療薬はない。ただし海外では MCI に対する薬物療法の治療成績がいくつかに報告されている。

a) コリンエステラーゼ阻害剤 (cholinesterase inhibitor)

AD 治療薬であるドネペジルの MCI に対する効果が、海外において無作為比較対照試験で検討されている。その結果、ドネペジルの服用は AD の発症を 12 ヶ月遅らせることが示唆された。しかしそれ以降の効果は認めなかった。またアポリポ蛋白 E4 保有者においては、3 年間の発症遅延効果を認めた⁹⁾。なお、他のコリンエステラーゼ阻害剤である、ガラントミンやリバスチグミンにおける認知症の発症抑制効果についてはこれまでのところ報告されていない。

b) その他の薬剤

NSAID (非ステロイド性消炎鎮痛剤) や女性ホルモンについて検討が行われている。しかしながら、いずれの薬剤も AD 発症に対する予防効果は否定的である。また高脂血症治療薬のスタチンについても多数の報告があるがやはり AD 発

表1 MCI への対応

リスクファクターへの対処	生活習慣へのアドバイス (防御因子の強化)
身体疾患の治療 高血圧, 糖尿病, 心疾患, 高脂血症, 甲状腺機能異常	食事 緑色野菜, 魚, 地中海食 事など
うつ病	運動
頭部外傷	認知刺激
肥満	社会的交流
高カロリー, 高脂肪食	短時間の昼寝
喫煙	

症の予防効果については一致した結果は得られていない。ただしスタチンが認知機能の低下を抑制するとの報告が散見される。また前向き研究で一部の降圧剤（ニトレンジピン、ペリンドプリルなど）にADの発症リスクを低下させる可能性が報告されているが、この点については今後更なる検討が必要である。以上より、現在、薬物療法だけで認知症発症の予防効果を期待することはできない。

5) MCI に対する非薬物的アプローチ

a) 栄養

前向き研究から、緑色野菜の摂取が認知機能の低下やAD発症のリスクを低下させることが示唆されている。緑色野菜のもつ抗酸化作用や葉酸の作用によると考えられる。また魚の摂取とADの予防効果についても報告されている。とくにn-3系多価不飽和脂肪酸であるDHAの効果が考えられている。地中海食事の効果についても報告されている。野菜、果物、穀物を多く摂り、オリーブオイルが脂質の主な摂取源で、食事とともに少量のワインを摂る食事のことである。一方で、高カロリー、高脂肪食の摂取がリスクを高めると報告されている。サプリメントの効用についても幾つか報告があり、前向き研究ではビタミンEやビタミンCがADのリスクを低下するとの報告があるが⁵⁾、無作為比較試験ではビタミンEの効果は認めなかった⁹⁾。またイチヨウの葉エキス

についても効果を示唆する報告がある。現在米国で大規模な無作為二重盲検比較試験が進行中である。

b) 運動

運動に関しては、高齢者の認知機能の改善効果のほかに認知症の予防効果についても報告されている。10の前向きコホート研究のうち、7つの研究で運動と認知症発症率の低下との関連が報告されている。特に有酸素運動が効果的とされる³⁾。報告された65歳以上の1740名を対象としたACT研究でも、週に3回以上の運動を行う人は認知症の発症率が低いことが報告されている⁴⁾。

c) 知的活動

前向き研究の結果から、新聞や本を読む、ゲームを楽しむ、楽器を演奏するなどの知的余暇活動と認知症の発症率の低下との関連が報告されている¹²⁾。栄養、運動、認知刺激の効果についてはさらなる検証を必要とするが、生活習慣の改善や工夫は、認知症の予防にかぎらず、高齢者が心身面で健康的な生活を送るために基本であるが、MCIの臨床では特に強調されるべきであろう。

5. MCI に対する具体的な対応

MCI から AD への進行を確実に予防する方法は、薬物療法も含めて存在しないが、これまで述べてきたようにリスクの低下につながる幾つかの方法が報告されている。したがってMCI患者に対する現実的な対応としては、まずMCIについて患者や家族に説明し、次に、認知症発症の予防効果が期待される、生活習慣病に対する指導や治療、MCIに対する非薬物的アプローチの紹介などを通して、健康的なライフスタイルを心がけるよう働きかけることである（表1）。MCIについては「認知症とは診断されないが、年齢相応の認知機能よりは低下しているグレイゾーンである。認知症に進行する危険性は1年で1割程度である。進行しない場合や回復する場合もある」などと説明するが、患者や家族の不安への配慮も必要である。進行性の経過を示しADの初期と考えられる例では、定期的に通院してもらい本人や家族と

相談した上で、ドネペジル治療の開始を検討する。

ま と め

認知症の早期発見・早期治療の重要性が認知されるにつれ、MCIの段階で外来受診する患者も増えつつある。MCIの対応として定まった方法があるわけではないが、鑑別診断を進めながら、予防効果が報告されている幾つかの方法を一人一人の状況を考慮しながら組み合わせて、認知症のリスクを低下させることがMCIの対応といえる。

文 献

- 1) Asada, T., Motonaga, T., Yamagata, Z., et al.: Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: association with APOE genotypes. *Sleep*, 23 (5); 629-34, 2000
- 2) Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., et al.: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140; 566-572, 1982
- 3) Jedrzejewski, M.K., Lee, V.M.Y., Trojnowski, J. Q.: Physical activity and cognitive health. *Alzheimers Dement*, 3; 98-108, 2007
- 4) Larson, E.B., Wang, L., Bowen, J.D., et al.: Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 144; 73-81, 2006
- 5) Luchsinger, J.A., Noble, J.M., Scarmeas, N.: Diet and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7 (5); 366-372, 2007
- 6) Luchsinger, J., Reitz, C., Honig, L.S., et al.: Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer's disease. *Neurology*, 65 (4); 545-551, 2005
- 7) Petersen, R.C., Morris, J.C.: Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*, 62; 1160-1163, 2005
- 8) Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., et al.: Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56; 303-308, 1999
- 9) Petersen, R.C., Thomas, R.G., Grundman, M., et al.: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 352; 2379-2388, 2005
- 10) Reisberg, B.: Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics*, 41; 30-46, 1986
- 11) Vanhanen, M., Koivisto, K., Moilanen, L., et al.: Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology*, 67 (5): 843-847, 2006
- 12) Verghese, J., Lipton, R.B., Katz, M.J.: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New Engl J Med*, 348; 2508-2516, 2003