

特集 認知症研究の最近の進歩 3 学会それぞれの立場から認知症を極める

軽度認知障害 (MCI) に関する最近の話題

山本 泰司

高齢者の記憶障害に関しては、1980年代頃から多くの名称が提唱されてきた。そのなかでも、1995年に Petersen ら⁸⁾が提唱した軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) の概念は臨床診断分類にいくつかの変遷を経て、今日においても認知症診療の臨床場面で最も多く用いられている。

MCI は正常加齢と認知症の境界領域であり、近年は MCI を対象とした多くの臨床研究が行われている。それらの報告によると、MCI の患者の約半数は5年以内にアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に移行 (convert) することが判明している。さらに、MCI の4分類 (Petersen, R.C., 2004) のうち、臨床症状が記憶障害のみに限定される「Amnesic MCI Single domain」および「Amnesic MCI Multiple domain」の2つが AD に移行しやすいことが報告されている。

AD の根本治療法のない現段階において、MCI の早期診断は AD の発症予備軍を見つけ出すという目的において重要である。近年、MCI および AD の早期診断マーカーとして、複数の生物学的診断マーカーや頭部の形態・機能画像診断などが注目されてきたが、最近ではアミロイドイメージングによる分子病態的診断法の開発も進んでいる。

以上のことから、世界中で MCI の早期診断率を上げるための様々な臨床研究が継続されており、現在我が国においても SEAD-Japan や J-ADNI という追跡研究が行われており、これらの臨床研究には筆者の所属する施設も参加しており、40例を超える症例について2~5年間にわたる臨床経過を追跡中であり、多くの貴重な臨床データが蓄積されつつある。

<索引用語: 軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー病 (AD), コンバージョン, amyloid positron emission tomography (PIB-PET), 早期診断>

1. はじめに

軽度認知障害 (MCI) の概念は提唱者によって異なるが、そのなかでも1995年頃から Petersen らの Mayo clinic のグループが提唱した MCI の定義が今日では最も一般的に用いられている^{9,10)}。

Petersen ら¹⁰⁾により提唱された MCI の定義は以下の5項目を満たすものである。

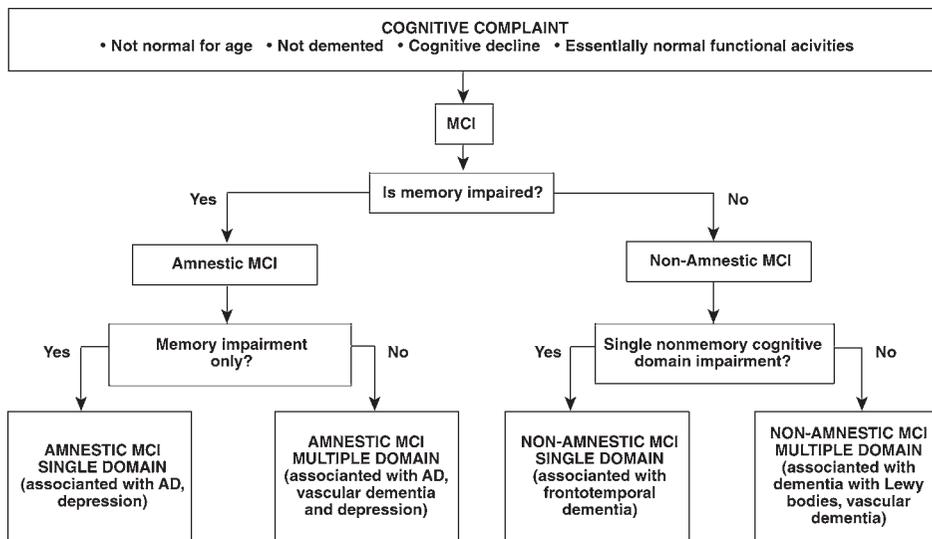
- ① 本人または家族 (介護者) による物忘れの訴えがある。
- ② 加齢の影響だけでは説明できない記憶障害

の存在。

- ③ 日常生活能力は自立。
- ④ 全般的な認知機能は正常。
- ⑤ 認知症は認めない。

図1に、MCI の分類 (Petersen, et al., 2004, 改訂版) を示す。

現在までに MCI を有する症例10~15%がその後1年間で認知症 (AD が最多を占める) に移行するという報告^{1,9,10)}があることから、MCI が認知症の発症予備軍であると注目されている (同世代の健常者の場合は1~2%/年¹⁰⁾)。したがっ



Petersen, R.C.: Mild cognitive impairment. Continuum, 10; 9-28, 2004

図 1

- 1) amnestic MCI single domain
→記憶障害のみを認めるもので、AD、うつ病に移行する症例が多い。
- 2) amnestic MCI multiple domain
→記憶障害に加えて他の認知領域の障害を認めるもので、AD、脳血管性認知症、うつ病に移行する症例が多い。
- 3) non-amnestic MCI single domain
→記憶障害以外の認知領域の障害のうち1項目に限定されるもので、FTDに移行する症例が多い。
- 4) non-amnestic MCI multiple domain
→記憶障害以外の認知領域の障害のうち複数の項目で障害を認めるもので、レビー小体型認知症と脳血管性認知症に移行する症例が多い。

て、MCIをより早期から診断することが重要であり、さらには将来的に（ADへ移行する可能性の高い）MCI群への早期介入（治療）を行うことが次の目標となりつつある。

2. MCIからADへの移行群に関して

現在に至るまでMCIの症例からADへの移行群を見分けるために様々な研究が行われている。その中には、異なった手法による頭部画像検査（MRI, SPECT, FDG-PETおよびPIB-PETなど）や詳細な神経心理学的検査、さらには脳脊髄液中の種々のバイオマーカー（ $A\beta$, Tauなど）を用いたものが含まれるが、いずれも現時点ではまだ研究調査中であり、上記の目的を達成す

るには至っていない。

3. MCIの薬物治療について

MCIに対するドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンなどのAD治療薬の有効性を検討したいくつかの報告^{3,6,7,11)}があるが、その効果は極めて限定的もしくは無効であったという結果が多く、安全性および有効性という点からも現在のところ一般的な治療法までには至っていない。これとは別に、最近ではMCIを対象とするいくつかの治験が検討されており、今後の成果が期待されている。

4. SEAD-Japan (Study on diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan) 研究について

(研究代表者：国立長寿医療センター 伊藤健吾先生)

すでに、AD の診断における FDG-PET の有用性は感度 91.5 %、特異度 70 %と確立されており、これは臨床診断基準 (NINCDS-ADRD, DSM-IV) よりも高率である (Silverman, 2004)。そこで、2005 年に FDG-PET を用いて MCI の段階において AD への進展を予測できないかという点に注目した多施設共同研究 (7 グループ, 8 施設) が開始された。

この研究は 150 例の MCI を対象とする前向きコホート観察研究であり、登録された MCI 症例は登録時の臨床および画像評価を終了後、3 年間にわたり臨床経過 (神経心理検査, 頭部 MRI および FDG-PET) を観察した。当初は 3 年間の追跡調査を予定していたが、3 年目が終了しつつある現在もいまだ AD に進展していない症例が過半数のため (AD 移行率は 34.3 %/2 年), 現在も MCI である症例については追跡調査をさらに 2 年間延長 (SEAD-Japan-E) することになった。

- ・厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学共同研究事業)
- ・主な選択基準：79 歳以下の amnesic MCI, GDS 10 以下, 教育歴 7 年以上, 検査前 1 ヶ月以内にドネペジル投与なし, など
- ・エンドポイント：認知症の発症 (CDR1, NINCDS-ADRD の probable AD などの臨床診断基準を満たす)

5. J-ADNI (Japan-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) 研究について

(研究代表者：東京大学 岩坪威先生, 参考 URL <http://www.j-adni.org/>)

- ・研究概要：ADNI は、AD の発症過程を反映する画像, 生化学的バイオマーカーを確定し, 根本治療薬の臨床研究におけるサロゲートマーカーによる評価基準を確立しようとする大規模縦

断臨床研究。2005 年に米国 (US-ADNI) で開始され, ヨーロッパ (E-ADNI), オーストラリア (ADNI/AIBL) でも進行中。

- ・日本では 2008 年末からエントリー開始し, 2010 年 8 月現在 416 例 (目標 600 例) がエントリー完了。

その他詳細は図 2 を参照 (東京大学 岩坪 威教授提供)

- ・J-ADNI の被験者 3 群の分類基準の概要 (表 1 参照)

6. 神戸大学病院における J-ADNI 被験者データ (2010 年 8 月現在)

- ・ベースライン検査完了；17 例 (AD 4, MCI 6, NC 7)
- ・6 ヶ月目の追跡調査完了；10 例 (AD 3, MCI 3, NC 4)
- ・12 ヶ月目の追跡調査完了；3 例 (AD 1, MCI 1, NC 1)
- ・18 ヶ月目の追跡調査完了；1 例 (MCI 1)

上記の症例のなかから, 6~18 ヶ月間の追跡調査を完了した 4 症例 (AD 3 例, MCI 1 例) を選択して, 臨床診断と頭部画像検査 (FDG-PET および PIB-PET) の所見との比較を行ったうえで考察を加える。

症例 1；85 歳女性, 臨床診断：AD (図 3, 4)

- ・MMSE 20, ADAS 15.7, WMS-R logical memory (early/delay) 2/0
- ・CDR 1, GDS 3/15
- ・MRI at baseline：general cortical atrophy incl hippocampus → typical AD pattern (結果)

初回のベースライン検査の時点で, 臨床診断 (possible AD) と 3 種類の頭部画像検査 (MRI, FDG-PET, PIB-PET) の所見がいずれも一致した AD 症例。その後 (6 M) の追跡検査においてもベースライン時と同様の所見であった。

- Over 5 years follow-up study (observational)
- 38 clinical sites in Japan
- total 600 cases (incl. 3 groups)
- 1.5 (or 3) tesla MRI
- PET(FDG/amyloid)
- Blood samples (ApoE genotype)
- cerebrospinal fluid samples (Tau/p-Tau)
- clinical/neuropsychological data (international compatibility)

Cases (60-84y.o.)	Each cases	period
Early AD	150	2-4y
MCI	300	3-5y
NC	150	3-5y



図2 Outline of J-ADNI

表1 J-ADNI Key inclusion criteria (≒US-ADNI, Petersen's criteria)

- Total 600 cases (NC; 150, MCI; 300, early AD; 150)
- Age: 60-84 y.o., Gender: male & female
- Criteria for NC: MMSE: 24-30
Scores of Wechsler memory Scale-R logical memory II (corrected for education): above the cut-off levels. education 0-9 years: 3 or above, 10-15 years: 5 or above, >16 years 9 or above, CDR 0
- Criteria for amnesic MCI: MMSE: 24-30
Type 1: complaint of memory disturbance from the participant plus approval by the study partner Type 2: memory disturbance approved by the study partner, without the subjective complaint of the participant, WMS-RLM II: below the cut-off levels. education 0-9 years: 2 or lower, 10-15 years: 4 or lower, >16 years: 8 or lower, CDR 0.5 (not depressed)
- Criteria for early AD: MMSE: 20-26
WMS-RLM II: below the cut-off levels. education 0-9 years: 2 or lower 10-15 years: 4 or lower, >16 years: 8 or lower, CDR 0.5/1, Probable AD by the criteria of NINCDS-ADRDA

症例 2 ; 63 歳男性, 臨床診断 : EOAD (図 5, 6)

- MMSE 22 → 18 → 15
- ADAS 15.7 → 16.7 → 21.2

WMS-R LM 7/7 → 6/5

- CDR 0.5 → 1 → 1, GDS 1/15 → 2/15
- MRI (at baseline) : general cortical atrophy (mild-moderate)

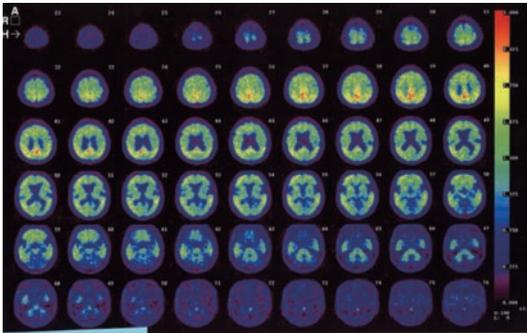


図3 J-ADNI : AD1-baseline (PIB-PET)
PIB (+) in posterior cingulate & precuneus

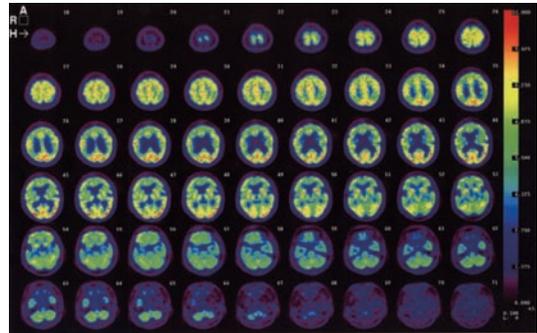


図4 J-ADNI : AD1-baseline (FDG-PET)
Lower cerebral metabolic rate for glucose in bilateral
ly in posterior cingulate cortex

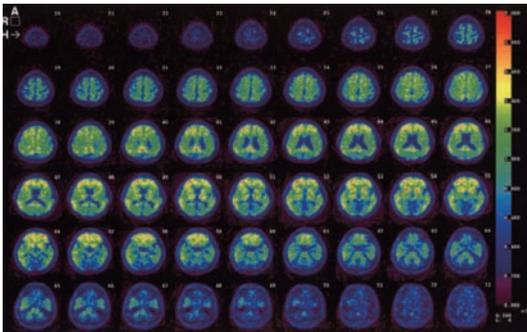


図5 J-ADNI : AD2-baseline (PIB-PET)
PIB (+) in posterior cingulate & parietal region

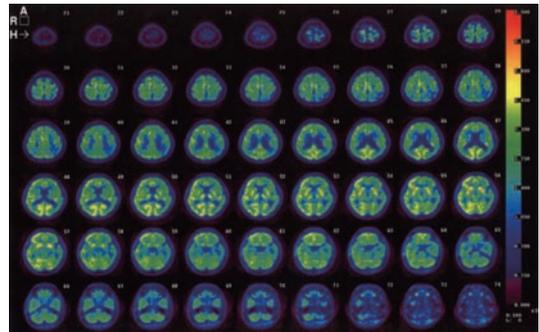


図6 J-ADNI : AD2-baseline (FDG-PET)
Lower cerebral metabolic rate for glucose in bilateral
posterior cingulate cortex & parieto-temporal region

(結果)

初回のベースライン検査の時点で、臨床診断 (possible AD) と3種類の頭部画像検査 (MRI, FDG-PET, PIB-PET) の所見がいずれも一致したAD症例。その後 (6 M, 12 M) の追跡検査では、神経心理検査による認知機能は進行したが、その他の画像検査ではいずれもベースライン時と同程度の所見のままであった。

症例3 ; 75歳女性, 臨床診断 : MCI (図7, 8)

- MMSE 25 → 23 → 22
- ADAS 11.5 → 9 → 13.8

- WMS-R LM 6/2 → 7/3
- CDR 0.5 → 0.5 → 0.5
- GDS 5/15 → 5/15
- MRI (at baseline) : aging brain within normal level

(結果)

初回のベースライン検査の時点で臨床診断はMCIであった。しかし、3種類の頭部画像検査 (MRI, FDG-PET, PIB-PET) の所見では診断が一致せず、MRIでは正常加齢範囲内、FDG-PETでは軽症ADパターン、PIB-PETでは明らかなADパターンという結果であった。

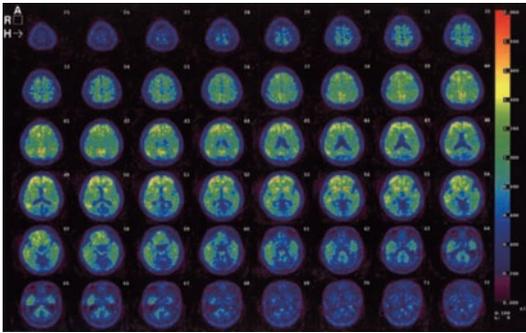


図7 J-ADNI : MCI-baseline (PIB-PET)
extensive amyloid deposition → AD pattern

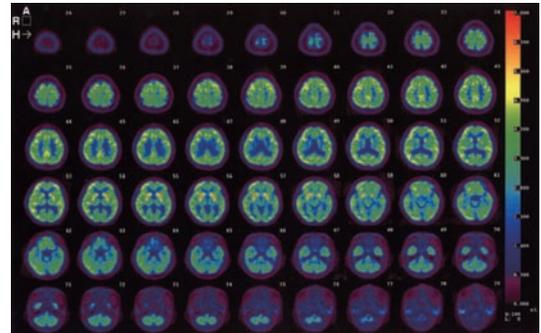


図8 J-ADNI : MCI-baseline (FDG-PET)
mild AD pattern

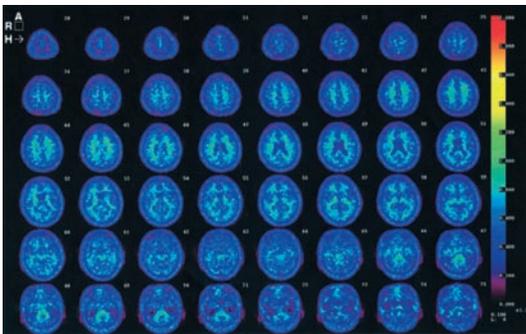


図9 J-ADNI : AD-b & 12M (PIB-PET)
mild amyloid deposition W.N.L. → PIB (-)

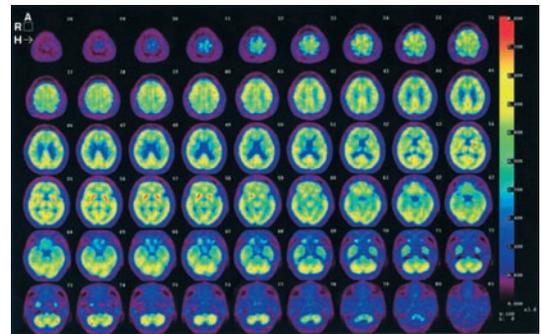


図10 J-ADNI : AD-b & 12M (FDG-PET)
mild frontal hypometabolism, not typical AD pattern

その後（6 M, 12 M, 18 M）の追跡検査では、神経心理検査による認知機能は若干進行した程度であるが、その他の画像検査ではいずれもベースライン時と同程度のままであった。

なお、本症例は追跡18ヶ月目の時点で、臨床的にADに移行（convert）した。

症例4；77歳男性，臨床診断：AD（図9，10）

- MMSE 22 → 22 → 19
- ADAS 9.0 → 12.0
- WMS-R LM 2/1
- CDR 0.5 → 1.0
- GDS 3 → 3
- MRI (at baseline) : aging brain within nor-

mal level with mild leukoaraiosis
（結果）

本症例は初回のベースライン検査の時点で臨床診断は possible ADであった。しかし、3種類の頭部画像検査（MRI, FDG-PET, PIB-PET）の所見では診断が一致せず、MRIでは正常加齢範囲内（白質虚血変化を伴う）、FDG-PETおよびPIB-PETではいずれも非ADパターンという結果であった。その後（6 M, 12 M, 18 M）の追跡検査でも、神経心理検査による認知機能低下は若干進行しているが、その他の画像検査ではいずれもベースライン時と同様のままであった。

ここで、筆者が勤務する施設におけるJ-

ADNI 研究の被験者 13 名の PIB-PET 検査の判定結果 (暫定) を一覧にして表 2 に記す。

無症候 (正常の認知機能) 状態から AD に移行する臨床経過のなかで、複数のバイオマーカーに着目した Jack らの報告⁵⁾ (一部改変) を図 11 に示す。この図に示されているように、現時点ではアミロイドイメージングが最も初期からの脳内における AD 病理変化を示すことが判明している。

これに関して、石井⁴⁾ は AD と臨床診断された患者のアミロイド PET (PIB-PET) による陽性率は 95 % に至ると報告しており、さらには MCI の 60~70 %、高齢健常者の 10~30 % においても陽性を認めるといふ。

上記のとおり、我々の施設の症例においても、石井の報告⁴⁾ と同程度の陽性率であった。

表 2 Summary J-ADNI (Kobe): PIB-PET

• E-AD (n=4)	PIB positive in 3 cases (75%) and PIB negative in 1 case (25%)
• MCI (n=5)	PIB positive in 4 cases (80%) and PIB (±) in 1 case (20%)
• NC (n=4)	PIB negative in all cases, but PIB (±) in 2 cases (50%)

7. 最後 に

筆者の所属する施設における J-ADNI 研究の結果から、現時点で以下の知見が得られた。

- AD 群 4 名のうち 1 名 (症例 4 に呈示) を除いてベースライン時の PIB-PET 検査で陽性 (AD 疑い) と判定された。
 - MCI 群 5 例のうち 4 例で、ベースライン時の PIB-PET 検査で陽性 (AD 疑い) と判定された。
 - NC 群 4 例のうち全例で、ベースライン時の PIB-PET 検査で陰性と判定されたが、そのうち半数 (2 例) では軽度のアミロイド集積を認めた。
 - 上記 3 群の被験者全体において、各被験者の追跡期間中 (6~18 ヶ月間) にベースライン時の画像所見 (MRI, FDG-PET, PIB-PET) と異なる変化を示した症例はなかった。
 - 症例 3 (MCI) においては、ベースライン時の段階から PIB-PET 検査のみ明らかな陽性結果を示した。
 - 症例 4 (AD) においては、ベースライン時および 12 ヶ月目の追跡時点の両方で PIB-PET 検査を含む全ての画像検査で陰性結果を示した。
- 以上のことから、PIB-PET 検査は健常から AD に至る過程において他のいずれの画像検査法

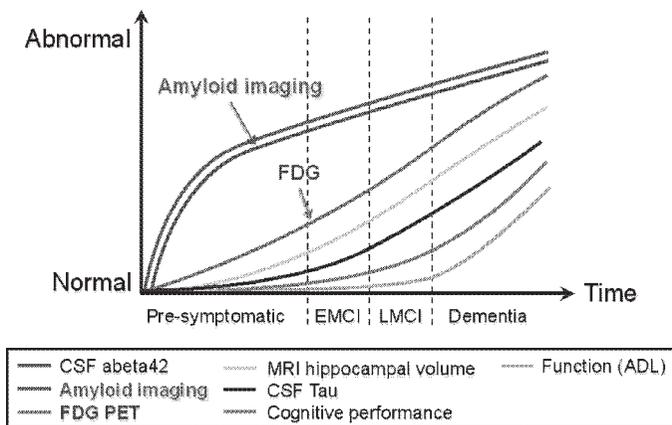


図 11 発症前から AD への臨床経過 (文献 5 を改変)

よりも最も早期から検出感度の高い検査法といえよう。しかし、その一方で認知機能の進行度（重症度）とは一致しないという報告²⁾があること、一部（5%程度）のAD（臨床診断）においては陰性結果を認めること⁴⁾、さらにMCIで60~70%程度および高齢健常者でも10~30%程度の陽性率を認めることなどから⁴⁾、特に上記の症例3および健常群でPIB-PET陽性の症例については引き続き追跡調査の必要性が重要である。

最後に、今後アミロイドイメージング（PIB-PET）をADの補助診断として用いる際には、今後の新たな知見を含めてその特性を十分に理解したうえで臨床診断に利用する必要があるといえよう。

文 献

- 1) Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., et al.: Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*, 349; 763-765, 1997
- 2) Engler, H., Forsberg, A., Almkvist, O., et al.: Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, 129; 2856-2866, 2006
- 3) Farlow, M.R.: Treatment of mild cognitive impairment (MCI). *Curr Alzheimer Res*, 6 (4); 362-367, 2009
- 4) 石井賢二：アルツハイマー病患者と健常者におけるアミロイドイメージング。 *Cognition and Dementia*, 9

(4); 25-32, 2010

5) Jack, C.R. Jr., Knopman, D.S., Jagust, W.J., et al.: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9 (1); 119-128, 2010

6) Jelic, V., Kivipelto, M., Winblad, B.: Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77 (4); 429-438, 2006

7) Loy, C., Schneider, L.: Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858. CD001747. pub3., 2006

8) Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., et al.: Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 273; 1274-1278, 1995

9) Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., et al.: Mild cognitive impairment; clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56; 303-308, 1999

10) Petersen, R.C., Stevens, J.C., Ganguli, M., et al.: Practice parameter; Early detection of dementia; Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*, 56; 1133-1142, 2001

11) Raschetti, R., Albanese E., Vanacore, N., et al.: Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomized trials. *Plos Med*, 4 (11); 1818-1828, 2007

Current Topics about Mild Cognitive Impairment (MCI)

Yasuji YAMAMOTO

Department of Psychiatry, Kobe Graduate School of Medicine

One hundred years has passed since the appearance of the first article on Alzheimer's disease (AD), by Alois Alzheimer. AD is the most common form of dementia, accounting for

over 50% of all dementia and affecting more than 26 million people worldwide. Since the 1980s, the pace of research into the nature of AD has greatly accelerated, and investigators currently believe that it will become possible to treat or prevent AD, which is a major socioeconomic concern in all developed countries of the world.

Mild cognitive impairment (MCI) is a relatively recent term used to describe people who have some memory problems, but do not actually have dementia. In recent years, some drug treatments that can improve the symptoms of AD have become available. Other treatments that may slow down the progression of AD in the brain are also being developed. It is important that people with AD be identified as early as possible, so that they can benefit from these treatments in the future. Identifying people with MCI is one way to try to achieve this.

In Japan, the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) was launched in 2008. It follows the protocols established by US-ADNI, and aims to conduct a longitudinal workup of standardized neuroimaging, biomarker, and clinico-psychological surveys. The Japanese research protocol was designed to maximize compatibility with that of US-ADNI, including structural magnetic resonance imaging (MRI) analysis for the evaluation of brain atrophy, fluorodeoxyglucose (FDG) and amyloid positron emission tomography (PIB-PET), cerebrospinal fluid (CSF) sampling, and APOE genotyping, as well as a set of clinical and psychometric tests that were prepared so as to achieve the greatest compatibility possible with those used in US-ADNI. J-ADNI has recruited approximately 357 participants (142 with amnesic mild cognitive impairment, some 134 elders without impairment, and 72 persons with mild Alzheimer's disease) as of April 15, 2010.

Worldwide ADNI activities will allow the establishment of rigorous quantitative descriptions of the natural course of AD in its very early stages. In addition, this project will aid in the clarification and differentiation of MCI and AD.

The major goal of this research is the establishment of surrogate markers for AD based on MRI, PET, and CSF data. This data, as well as the methodologies and infrastructure used, will facilitate clinical trials of disease-modifying therapies for AD using surrogate biomarkers, enabling the application of effective therapies with AD/MCI patients, and eventually the prevention of AD.

In this symposium, I will speak about MCI and early-stage AD, with a particular focus on the latest clinical neuroimaging data from J-ADNI.

<Author's abstract>
