

令和元年5月10日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10223

研究課題名(和文) 自覚的認知機能低下患者における臨床的アルツハイマー病発症前診断法に関する検討

研究課題名(英文) Clinical evaluation of preclinical Alzheimer's disease in patients with subjective cognitive decline

研究代表者

田淵 肇 (Tabuchi, Hajime)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：10286578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、認知機能が正常な自覚的認知機能低下高齢者において、アミロイドPET陽性群と陰性群ではおおむね神経心理学的検査上の差はないが、論理性記憶検査の遅延再生課題の結果では陽性群で成績に低下傾向があることがわかった。また、もの忘れの自覚の程度は抑うつ気分・不安や神経心理学的検査の結果とは関係しないが、アミロイド陰性群ではもの忘れの自覚の程度が言語の流暢性の低下や意欲低下と相関することを確認した。さらにアミロイドPETの結果告知は、陽性・陰性と告知された両群で、告知直後・半年後・1年後においても評価尺度に有意な変化はみられず、不安や抑うつを増悪させないことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、現在臨床的には判断の難しいADの発症前診断について、低いコストでより幅広い対象者に対して実施できる、いわばスクリーニング検査的な役割につながる、重要な知見となることが期待される。また将来的に利用が広がると思われるPET検査等の発症前診断においては、告知の問題が未だほとんど調査されていない。本研究により告知の安全性が確認されたことが、今後おそらく利用が広がると思われる発症前診断を適切に実施するための、有用な知見になると期待される。

研究成果の概要(英文)：The present study found that A β accumulation in cognitively normal research participants with subjective cognitive decline (SCD) might be predicted by the score change from immediate recall to delayed recall of the logical memory, whereas no significant differences were observed between A β -positive and negative SCD groups. Also, subjective memory decline correlated with verbal fluency and amotivation in A β -negative individuals with SCD. Disclosing amyloid status to SCD did not cause significant long-term psychological risks. However, our findings suggested that those who fill criteria of SCD will include a possible high-risk subgroup for exacerbated distress after learning their negative amyloid PET results. Participants with high levels of anxiety before enrolment were more likely to have test-related distress one year after learning their amyloid negative results.

研究分野：老年精神医学

キーワード：自覚的認知機能低下 アミロイドPET 神経心理学的検査 告知 アルツハイマー型認知症

1. 研究開始当初の背景

わが国の急速な高齢化に伴い、認知症患者の数は今後急速に増加し、2030年には約350万人に達すると予想されている。治療法・予防法に向けた多数の臨床試験が進行中であるにもかかわらず、認知症の半分以上を占めるアルツハイマー病(以下:AD)の根本治療、進行抑制法は確立されていない。根治療法として期待されたアミロイド、タウに対するワクチン・抗体療法などがこれらの除去には効果を示したが、認知機能低下の改善につながらないことなどから、近年、ADの発症予防を標的とした治療法が注目を集めている。米国などを中心にAD関連遺伝子のキャリアなどAD発症のリスクが高い対象者に、無症状の段階から治療介入する試験が始まりつつある。

これらの試験対象者の発症前診断には、PETによるアミロイドイメージングの有用性が示されている。2011年には四半世紀ぶりにNIA-AAによる新たなADの診断基準が提唱され、ADだけでなくその前段階である、ADの前駆状態としての軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment; MCI due to AD, prodromal AD)や、さらにその前段階で無症候期である潜在的AD(preclinical AD)といった発症前診断にも言及された(McKhann GM, *Alzheimers Dement.* 2011)。Preclinical ADはさらに3つのstageに分類されているが、最も早期であるStage1からアミロイド検査は陽性(PETもしくは髄液)であると定義されている(Sperling RA, *Alzheimers Dement.* 2011)。しかしpreclinical ADの診断基準は臨床目的でなく、あくまで研究目的であることも示されている。

一方で、臨床場面でよくみられるADの前段階としてはMCI、特に健忘が前景となる健忘型MCIがよく知られている。またMCIのさらに前段階であるpre-MCIとしてSubjective Cognitive Impairment; SCIの概念が提唱されてきた(Reisberg B, *Int Psychogeriatrics*, 2008)。SCI患者では自覚的な認知機能低下を訴えるが、他覚的には認知機能低下をほぼ認めない。臨床症状に関する報告は多数あり、SCIは健常者に比べMCIやADへと移行していく割合が多いと報告されているが(Wang L, *J Am Geriatr Soc*, 2004)、「うつ」や「不安」との関連から論じられることも多く(Reid LM, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006)、biomarkerを使用して発症前診断された対象者に関する検討はまだ少ない。またSCIに関する定義が曖昧であることから、これらの研究の信頼性に関する疑問の声も少なくない(Abdulrab, *Eur Psychiatry*, 2008)。実際の临床上では、客観的な認知機能障害がなかった高齢SCI患者が、その後MCI、ADへと移行していくことはしばしば経験されている。しかし、どのようなタイプのSCIが高リスク群であるのかについては未だ明らかでない。特にSCI患者では認知機能低下に対する不安が大きいことも多く、訴えも強くなりがちであり、客観的には確認できない程度の認知機能低下に関する自覚が、どこまで正確であるのかを知ることは難しい。

ADの早期発見や発症前診断の需要や重要性は徐々に大きくなってきており、アミロイドPETは強力な診断方法であることはほぼ疑いないが、大規模な設備が必要であり、クリニックや民間病院などの外来で実施することが難しい。そのため問診や神経心理検査などの従来の診察方法を用いて、精神科や認知症専門外来を訪れる高齢SCI患者のAD発症リスクの予測能力を高める診断方法の確立は、今後の外来認知症診療において、重要な知見となると予想される。一方で将来ADへと移行するSCI患者の経過を追跡することは大がかりで長期の調査が必要である。アミロイドPET検査を使用したSCI患者の調査を行うことで、比較的簡便に臨床症状を用いたSCI患者のAD発症リスクを調査できる可能性がある。

さらに現在、発症前診断の広がりに伴って、結果の告知に関する諸問題が生じつつある。根

治療法がない現在、発症前診断（ハイリスク群であること）の告知については十分な配慮が必要と思われるが、アミロイド PET 検査による発症前診断告知に関する心理的影響については、ほとんど知られていない。AD 患者を親に持つ家族を対象にした発症前検査（ApoE 関連遺伝子）の告知による心理的リスクに関する先行研究によれば（Robert C, N Engl J Med. 2009）、検査陰性者では告知は心理的なメリットとなること、また陽性者では告知を受けなかった群との間で差がみられないことから、告知によるリスクはなかったと報告されている。PET を使用した発症前検査はさらに広く行われていく可能性が高く、告知による心理的影響が検討される必要がある。

2. 研究の目的

本研究では詳細な神経心理学的検査、うつや不安に関するさまざまな評価尺度、病識や病感を正確に捉えるための評価方法等を使用して、高齢 SCI 患者の臨床像を詳しく調査する。次にアミロイド PET の結果を用いて分けられたアミロイド陽性群（潜在的 AD）と陰性群（非 AD）の臨床像を比較検討する。またこれらの患者をフォローし、病状の変化を調べる。研究期間で得られたデータを解析することで、臨床像による AD 発症前診断方法の確立を目指す。さらに告知後の対象者の心理変化を追跡することで、アミロイド PET 検査による発症前診断の告知の影響を明らかにする。

AD もしくは MCI due to AD における認知機能評価や気分評価に関する研究は広く行われているが、preclinical AD に関する認知機能・気分等の評価についてはまだ限られている（Knopman DS, Neurology, 2012 等）。さらに大規模多施設研究による preclinical AD 調査の対象者の多くはいわゆる健常高齢者であり、認知機能低下を主訴に医療機関を受診したが認知機能低下が認められなかった「SCI 患者」とはやや対象が異なる。しかし実際に医療機関を訪れる認知機能正常者の多くは SCI であり、これらの患者の詳細を明らかにすることは医療現場における AD の早期発見に大いに役立つ。

今後 AD の臨床については、根治療法へ向けた早期治療介入の実施に伴い、発症前診断に関心が寄せられていく可能性が高い。本研究による知見が、PET 検査以上の正確性を示すことは難しいと思われる。しかし大きな期待が寄せられている PET 検査は、高いコストがかかることや（1回の検査でおよそ 30 万円程度）、検査を実施できる施設が限られていることもあり、広く普及していくことが困難である。本研究による知見を使用することで、（クリニック等でも実施できる）通常の診療の範囲内で、潜在的 AD 患者をより高率に検出できる可能性が期待される。

3. 研究の方法

物忘れの自覚を主訴に当院を受診した認知機能正常の高齢患者（SCI）を対象に、詳細な認知機能、臨床症状の詳細（抑うつ・不安・意欲の状態、身体化症状や妄想の有無など）、病識の程度などを調査する。またこれらの患者にアミロイド PET を実施することにより、AD の発症前診断を行う。さらに患者を追跡調査し、症状の経年変化を調査する。以上のデータを解析することで、SCI 高齢患者における AD 発症リスクの臨床的診断方法の確立を目指す。さらに告知後の対象者の心理変化を追跡することで、アミロイド PET 検査による発症前診断の告知の影響を明らかにする。本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

（対象）

慶應義塾大学病院メモリークリニック、精神神経科、神経内科外来を受診し SCI と診断され、本研究への同意が得られた受診者のうち、以下の条件を全て満たす者を対象とする。

1. 65歳以上85歳未満（同意取得時年齢）であること
2. WMS-R 論理記憶において、遅延再生の得点が教育年数別の正常範囲内であること〔教育年数0～7年：3点以上、8～15年：5点以上、16年以上：9点以上〕
3. Mimi Mental State Examination -Jが27点以上のこと
4. Clinical Dementia Rating -Jが0であること
5. 改訂版ハチンスキスコアが4点以下であること
6. 客観的な持続する記憶障害の事実が示されないこと
7. 本研究参加の本人同意が文書で得られること

除外基準については以下の通り

1. 感染症、認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合。深部の小梗塞ならびに白質のびまん性変化は、認知機能に影響を与える特定の部位に生じたもの以外は組み入れを許すが、皮質型梗塞は原則として除外する。
2. 過去1年以内にDSM-IVで定義される大うつ病や双極性障害に罹患している場合、または過去にDSM-IVで定義される統合失調症の既往がある場合。
3. 過去2年以内にDSM-IVで定義されるアルコールや薬物依存症の既往がある場合。
4. 過去3か月以内にプロトコル遵守が困難となるような精神症状や興奮性、行動異常を認めた場合。
5. 重篤な全身疾患や臨床評価に影響を与えるような状態の安定しない疾患に罹患している場合。
6. ビタミンB12欠乏、梅毒、甲状腺機能異常がある場合。
7. 被験者が介護施設に入所あるいは病院に入院している場合。
8. その他、適切ではないと認定した場合。

（方法）

本研究は非ランダム化、前向き観察研究である。同意取得より3ヶ月以内に以下の検査を実施する。

1. アミロイドPET検査
 - ・¹⁸F florbetabenによるアミロイドPET検査を実施する。
 - ・¹⁸F florbetabenは300 MBqを使用する。
2. 神経心理学的検査：
 - ・ミニメンタルステート検査(MMSE)
 - ・レーヴン色彩マトリックス検査 (RCPM)
 - ・Reyの15語記銘検査 (RAVLT)
 - ・Reyの複雑図形検査 (ROCFT)
 - ・論理的記憶検査 (WMS-Rの下位検査)
 - ・トレイルメイキング検査(TMT)
 - ・ストループ検査
 - ・語流暢性検査
 - ・PASAT (標準注意機能検査の下位検査)
 - ・Memory Updating test (標準注意機能検査の下位検査)
3. 臨床症状評価
 - ・Clinical Dementia Rating(CDR)
 - ・Geriatric Depression Scale(GDS)

- ・ Neuropsychiatric Inventory Q(NPI-Q)
- ・ State-Trait Anxiety Inventory(STAI)
- ・ Center for Epidemiologic Studies Depression scale(CES-D)

4. 認知機能低下に関する評価

- ・ Everyday Memory Checklist(EMC)
- ・ Dysexecutive Questionare(DEX)
- ・ 認知機能障害自己評価尺度

5. 血液検査

- ・ ApoE 遺伝子アレル(結果告知はしない)

さらにアミロイド PET 検査結果告知の 6 週間後、6 ヶ月後、1 年後に、上記の CES-D, STAI および Impact of Event Scale-Revised(IES-R)を実施する。

4 . 研究成果

本研究における(Subjective Cognitive Decline: SCD)SCD の選択基準に合致し、文書で同意が得られた 42 例(アミロイド PET 検査陽性 10 例、陰性 32 例)について、アミロイド PET 検査、認知機能検査、心理検査等の結果から、SCD の臨床的・神経心理学的特徴などを解析・評価した。アミロイド PET 陽性群と陰性群ではおおむね神経心理学的検査上の差はないが、論理性記憶検査の遅延再生課題の結果では陽性群で成績に低下傾向がみられた。また、もの忘れの自覚の程度は抑うつ気分・不安や神経心理学的検査の結果とは関係しないが、アミロイド陰性群ではもの忘れの自覚の程度が言語の流暢性の低下や意欲低下と相関することを確認した(Funaki et al. Psychogeriatr, in press)。

アミロイド PET 検査の結果については、実施した全例から結果告知の希望があったため全例に告知を行った。SCD 全 42 例に対して、気分・不安の評価尺度である CES-D, IES, STAI を PET 検査前、告知後 6 週間、6 ヶ月、1 年後に実施し、告知による長期的な気分・不安の変化を解析・評価した。その結果、アミロイド PET の結果告知後 6 週間において、陽性・陰性と告知された両群で評価尺度に有意な変化はみられなかった(Wake et al. Int Psychogeriatr, 2018)。さらに 6 ヶ月、一年後においても両群において有意な変化はみられず、不安や抑うつを増悪させないことが示された。

本研究の成果は、現在臨床的には判断の難しい AD の発症前診断について、低いコストでより幅広い対象者に対して実施できる、いわばスクリーニング検査的な役割につながる、重要な知見となることが期待される。また将来的に利用が広がると思われる PET 検査等の発症前診断においては、告知の問題が未だほとんど調査されていない。本研究により告知の安全性が確認されたことが、今後おそらく利用が広がると思われる発症前診断を適切に実施するための、有用な知見になると期待される。

5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 3 件、全て査読有り)

1. Funaki K, Nakajima S, Noda Y, Wake T, Ito D, Yamagata B, Yoshizaki T, Kameyama M, Nakahara T, Murakami K, Jinzaki M, Mimura M, Tabuchi H: Can we predict amyloid deposition by objective cognition and regional cerebral blood flow in patients with subjective cognitive decline? Psychogeriatrics, 2019 Jan 27. Epub ahead of print.

2. Wake T, Tabuchi H, Funaki K, Ito D, Yamagata B, Yoshizaki T, Kameyama M, Nakahara T, Murakami K, Jinzaki M, Mimura M: The psychological impact of disclosing amyloid status to Japanese elderly: a preliminary study on asymptomatic patients with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr*,30:635-639, 2018.
3. Mashima K, Ito D, Kameyama M, Osada T, Tabuchi H, Nihei Y, Yoshizaki T, Noguchi E, Tanikawa M, Iizuka T, Date Y, Ogata Y, Nakahara T, Iwabuchi Y, Jinzaki M, Murakami K, Suzuki N: Extremely Low Prevalence of Amyloid Positron Emission Tomography Positivity in Parkinson's Disease without Dementia. *Eur Neurol*, 77:231-237, 2017

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Wake T, Tabuchi H, Funaki K, Ito D, Yamagata B, Yoshizaki T, kameyama M, Nakahara T, Murakami K, Jinzaki M, Yoshimasu H, Tanahashi I, Shimazaki H, Mimura M; Disclosure of amyloid status for risk of Alzheimer ' s disease to cognitively normal persons with subjective cognitive decline; Alzheimer ' s Association International Conference 2018, 2018.7.22-26.
2. 和氣大成, 田淵肇, 船木桂, 伊東大介, 山縣文, 吉崎崇仁, 亀山征史, 中原理紀, 村上康二, 陣崎雅弘, 三村將: 自覚的認知機能低下患者に対するアミロイド PET 検査告知の影響。第 36 回日本認知症学会学術集会、2017.11.24-26.
3. Tabuchi H, Horigome T, Konishi M, Mimura M: Agraphia as the initial symptoms of Alzheimers disease; Case report. Alzheimer ' s Association International Conference 2017, 2017.7.16-20, .
4. Wake T, Tabuchi H, Funaki K, Ito D, Murakami K, Mimura M: Psychological impact of diagnostic disclosure of preclinical Alzheimer ' s disease in Japan. Alzheimer ' s Association International Conference 2016, 2016.7.16-20.