

＜教育講演 (1)－7＞

## 軽度認知機能障害の神経病理学

高尾 昌樹

(臨床神経 2012;52:851-854)

Key words : 軽度認知障害, 認知症, アルツハイマー病, レヴィ小体病, 神経病理学

軽度認知障害(MCI)という用語は, 日常臨床の場面においてよく使われるようになってきたが, 特定の疾患を示すものではなく, 患者の状態を示すものである。したがって, その背景にある疾患を念頭において, 治療にあたるのが重要なものであって, MCIと診断をつけることだけでは十分とはいえない。

MCIは, その基礎疾患に病理学的にアルツハイマー病(AD)あるいは, ADの前段階の状態があると考えられていた。したがって, MCIの診断には, ADの中心的な症状であるものわずれを主眼においたPetersenによるクライテリアがもっともよくもちいられる<sup>1)</sup>。それは, 以下の6項目

- ・主観的な記憶低下
- ・介護者(家族)からみた記憶低下
- ・同年齢, 教育年数に比し記憶の低下
- ・全体的知能は正常
- ・日常生活は問題なし
- ・認知症でない

からなり, 記憶以外には異常所見をみとめないことが重要である。

ここでMCIの疫学的背景に関して, 簡単に触れる。一般に正常認知機能を有する群から, 年間にMCIあるいは認知症に移行する率は1~2%とされている。MCIの有症率は1~6%とされているが, 報告によっては16から38%程度まで幅が広く, 研究者によるMCIの定義の違いや, 対象とするコホートの違いなどの影響が考えられる。またMCIから認知症あるいはアルツハイマー病への移行率は年間10~15%である。実際, ADNIのデータにおいてもMCIからアルツハイマー病への移行率は年間16%であった<sup>2)</sup>。とくに注意すべき点は, MCIの全例が認知症に移行するわけではなく, 5%程度は正常化するとも考えられている。実際, われわれの小規模の検討ではあるが, MMSE 24点以上のMCI 61症例を1年フォローしたところ, 16%でMMSEが23点以下に悪化した一方, 35%がむしろ改善, 49%は不変であった。すなわち, MCIの状態の症例には, ADをはじめとする予備軍もふくまれるが, それ以外の状態, たとえば一時的なうつ状態など, 様々な原因が, それなりの頻度でふくまれていることを認識しなければならない。

MCIは記憶障害だけが主たる症状ではなく, 他の高次機能

障害が主体となるばあいもある。したがって, 記憶障害の有無に加え, 記憶障害以外の認知機能障害が単一, あるいは複数なるかといったことを考慮して, 4つのカテゴリー(amnestic-MCI, amnestic-MCI multiple domain, non-amnestic MCI single domain, non-amnestic MCI multiple domain)に便宜的に分類することもおこなわれている。注意しなければならない点は, 仮に4群のいずれかにわけたとしても, その背景にある疾患を考慮することが必要である。一般にamnestic MCI(a-MCI) single domainの背景疾患はAD, a-MCI multiple domainの背景にはAD, 脳血管疾患, うつ病, 代謝性疾患などが推察される。また, non-amnestic MCIはsingle domain, multiple domainにかかわらず, 前頭側頭型認知症, レヴィ小体をともなう認知症, 脳血管疾患, 代謝性疾患などが背景にあることが多いと考えられる。

しかし, MCIの神経病理学的検討は, MCIの状態で剖検になることはきわめて少なく, そのデータはかぎられている。Petersenらの報告では, a-MCI 15例の検討で, 正常1例, 早期AD 3例, 神経原線維変化有意型あるいは嗜銀顆粒性疾患7例, 海馬硬化3例, 脳血管疾患5例, レヴィ小体をともなう認知症1例であったとしている(いくつかの病理所見を併せ持つ症例のあることから, 総数が15例を超えている)<sup>3)</sup>。同様にJichaらによる35例の検討では, AD 20例, レヴィ小体病3例, 海馬硬化2例, 非特異的タウオパチー1例, 非特異的タウオパチー1例+Binswanger病, 前頭側頭型認知症+海馬硬化1例, 進行性核上性麻痺1例であった<sup>4)</sup>。

われわれの施設におけるデータベースをもとに, 生前のCDRが0.5とされた症例にかぎって検討したばあいでも(CDR0.5が常にMCIを指すものではないことに注意), Fig. 1に示すように様々な神経病理学的診断を背景に有することがわかる。また, 年齢別に検討すると, 85歳未満では, 比較的脳血管疾患の頻度が高いものの, 85歳以上になると, AD, レヴィ小体をともなう認知症, 神経原線維変化有意型変化, 嗜銀顆粒性疾患で60%程度に達し, 脳血管疾患の頻度は低下していた。これは, 単純に考えれば, 高齢になって認知障害をみとめる症例は, その年齢までは逆に脳血管疾患などに罹患せずに健康に過ごしていたことを示すものであろうが, こういったデータも, 年齢別のMCIの背景疾患を考慮するときに重要であろう。

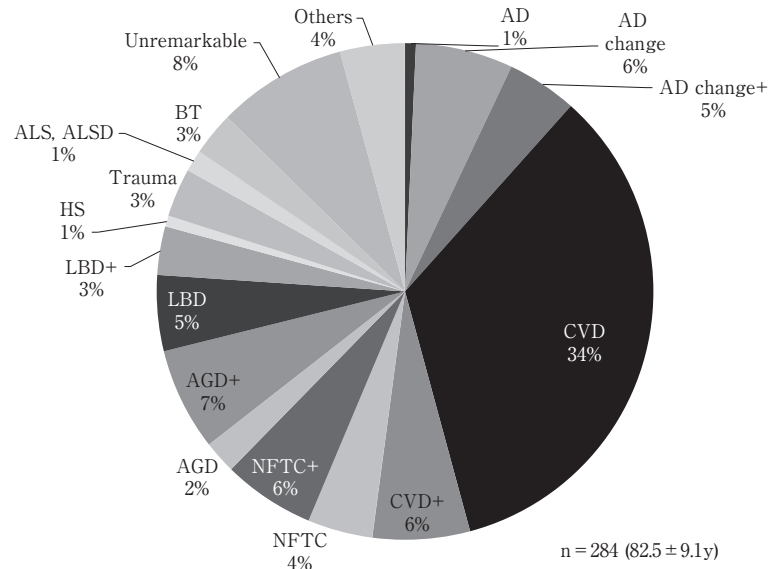


Fig. 1 Neuropathologic diagnosis of individuals with CDR 0.5. Several types of pathologic condition are present. AD; Alzheimer's disease, CVD; cerebrovascular disorder, NFTC; neurofibrillary tangle changes, AGD; Argyrophilic grain disease, LBD; Lewy body disease, HS; hippocampal sclerosis, ALS; amyotrophic lateral sclerosis, ALSD; ALS with dementia, BT; brain tumor. + indicates the presence of additional pathology.

教育講演では生前に MCI と診断され、その後剖検になった 5 症例を呈示し、病理学的な複雑さを示したので、ここでまとめる。すべての症例が最終的に MCI の状態で死亡したわけではないので、MCI から死亡までの間の病理変化も加わっていることが考えられることを念頭においていただきたい。

症例 1 は、81 歳でものわすれを主訴に受診し、HDS-R 25/30 であったため、A-MCI で精査予定としたが、腹部大動脈瘤破裂で死亡したケースである<sup>5)</sup>。神経病理学的には、アルツハイマー病変化としては軽く、レヴィ小体も脳幹までの分布、嗜銀顆粒は軽度、脳血管疾患はラクナ梗塞(左視床、尾状核)、海馬硬化はなしであった。こういった病理像のどれが認知機能に影響を与えるのか、評価は難しく、将来的にどのような病変が主体となるのかも不明である。また、変性型の病理所見だけでなく、左視床のラクナ梗塞が、認知機能に影響を与えた可能性も否定はできない。

症例 2 は、84 歳で多発性小梗塞(右被殻・両側深部白質)を指摘され、87 歳で a-MCI の診断(MMSE 26 点)、基礎疾患として脳梗塞と AD がうたがわれた症例である。91 歳で死亡し、終末期は不穏が強かったと記録されていた。神経病理学的には老人斑に比し、神経原線維変化がやや顕著な所見であるが、アルツハイマー病といえるだけの拡がりや量はなかった。レヴィ小体病はなく、嗜銀顆粒が軽度、ラクナ梗塞(深部白質、橋)、脳塞栓(頭頂葉、小脳)、陈旧性脳出血(基底核)をみとめた。海馬硬化はなかった。少なくとも臨床的に AD が示唆されたが、それに見合う病変はなく、むしろ神経原線維変化がめだつたことは、終末期の不穏なども関連するものと考えられた。

症例 3 は、74 歳パーキンソン病、79 歳時 MMSE 25 点であ

り MCI と考えられ、83 歳で死亡した。神経病理学的には、AD の変化はきわめて軽度である一方、レヴィ小体は大脳新皮質まで広範にひろがり、皮質型レヴィ小体病の診断に合致した。本例では最終的な高次機能の評価ができていないが(79 歳時の MCI から死亡まで 4 年)、最終的な病理所見を考慮すれば、レヴィ小体病が関与したことが推定される。その当時のレヴィ小体のひろがりや、どの程度であったかは推測の域をでないが、新皮質の病変は軽度であった可能性がある。近年、パーキンソン病に関連する MCI が注目されており<sup>6)</sup>、その病理学的背景(たとえばどの程度までレヴィ小体がひろがると認知障害がでるのかなど)を明らかにしていくことも重要である。

症例 4 は、69 歳でものわすれを自覚、75 歳時でも MMSE 30、HDS-R 30 であったが、臨床的に a-MCI が念頭におかれていた。78 歳 MMSE 23 点で、塩酸ドネペジルが開始されたが、そのころから、上肢筋力低下が出現し ALS と診断され 79 歳で死亡。神経病理学的には、認知症をとまなう ALS の所見に典型的で、その他の認知障害をきたす疾患である AD、レヴィ小体病、嗜銀顆粒性疾患、脳血管疾患、海馬硬化などは一切みとめなかった。したがって本例の認知障害も認知症をとまなう ALS に関連すると考えられた。認知症をとまなう ALS の初発症状として、認知障害: 51%、運動症候: 35%、両者同時が 14% とされている。また、認知障害のタイプはおおまかに AD タイプが 15%、前頭側頭型認知症が 85% とされている。最近では、ALS の認知障害を詳細に検討しようとする試みもなされている<sup>7)</sup>。一方、本例のように、スクリーニングの高次機能検査では明らかな異常がないにもかかわらず、ものわすれなどを自覚する症例を経験するが、そういった症例が将来

的にどのように変化をするのかも解明していくことも、認知症治療の早期介入といった点からも重要であろう。

最後の症例は、37歳で構音障害、情緒不安定、パーキンソンニズム、錐体路徴候を呈し、神経心理学的検査では、言語、運動機能、実行認知機能障害をみとめ、multi-domain MCIの範疇であった<sup>8)</sup>。神経病理学的には、FUS陽性の神経細胞体封入体を、前頭葉、側頭葉中心に多数みとめ、FUS遺伝子変異をみとめないこともあわせ、FTLD-FUSの範疇に入る疾患と考えられた<sup>9)</sup>。

厳密に定義されたMCIの状態の患者が、認知症に進まない段階で死亡され、剖検になることはきわめて少ない。したがって、どういった背景病理がMCIに存在するのかを明らかにすることは困難な面も多い。しかし、自験例の検討や、過去の検討からは、MCIの神経病理学的状態としては、大きく以下のものが推察される。

1 様々な神経変性疾患が完成する前段階が想定される病理変化

- 1.1 Tau沈着（神経原線維変化、嗜銀顆粒）
- 1.2 A $\beta$ 沈着（老人斑）
- 1.3  $\alpha$ -synuclein沈着（レヴィ小体関連MCI）
- 1.4 TDP-43沈着
- 1.5 FUS沈着
- 1.6 その他の蛋白沈着
- 2 脳血管病変
- 3 それ以外

である。とくに、神経原線維変化や老人斑はアルツハイマー病との関連から重要であろうが、むしろ、タウ蛋白が主に沈着する、神経原線維変化有意型認知症、嗜銀顆粒性認知症はa-MCIとの関連も重要であるし、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症などはnon-a-MCIとの関連で常に考慮されるべき疾患である。また、 $\alpha$ -synucleinやTDP-43、FUSといった蛋白蓄積とMCIとの関連も今後の課題である。一方、変性型認知症をきたす疾患との関連が注目されがちであるが、脳血管疾患や海馬硬化といった病態とMCIとの関連も常に念頭に置く必要がある。とくに、小さい単一の梗塞でも、認知障害の出現しやすい部位があるので(strategic single-infarct dementia)<sup>10)</sup>、注意を要する。今後は、MCIを機能面や、神経伝達物質から検討されることも重要であろう。

くりかえしになるが、MCIは状態であって疾患ではない。MCIが様々な疾患の前段階であるのであれば、将来的に個々の疾患の早期診断や背景にある病理変化を正確に確定できるようになれば、MCIという状態像を規定しなくともよいこと

になるかもしれない。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1979.
- 2) Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology* 2010;74:201-209.
- 3) Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of neurology* 2006;63:665-672.
- 4) Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Archives of neurology* 2006;63:674-681.
- 5) 高尾昌樹. MCIの臨床と神経病理学的背景. *Geriatric Medicine* 2010;48:1408-1415.
- 6) Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines: Movement disorders. official journal of the Movement Disorder Society 2012;27:349-356.
- 7) Strong MJ, Grace GM, Freedman M, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis: Amyotrophic lateral sclerosis. official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases 2009;10:131-146.
- 8) Takao M, Spina S, Spillantini MG, et al. Motor dysfunction and multi-domain mild cognitive impairment in association with FUS immunopositive intra-neuronal inclusions. *Dementia and Geriatr Cog Dis* 2010;30 Suppl 1 :40.
- 9) Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta neuropathologica* 2011;122:137-153.
- 10) Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet neurology* 2002;1:426-436.

**Abstract****Neuropathology of mild cognitive impairment**

Masaki Takao, M.D.

Department of Neuropathology (The Brain Bank for Aging Research),  
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

The concept of mild cognitive impairment (MCI) is clinical condition between normal cognition and dementia. Annual rate of conversion from MCI to dementia is estimated as 10-15%. It must be emphasized that all MCI will not be potential patients of dementing illness. Most studies have been focused on amnesic-MCI as preclinical condition of Alzheimer's disease (AD). Along with the increase number of analyses, MCI is divided in four categories according to clinical presentation such as amnesic-MCI, amnesic-MCI with multiple domains, non amnesic-MCI with single domain and non amnesic-MCI with multiple domains. In general, the underlying disease of amnesic-MCI with multiple domains may be AD, cerebrovascular disorders (CVDs), metabolic disease or depression. Non amnesic-MCI may be frontotemporal dementia, dementia with Lewy body, CVDs and metabolic disorders. In fact, neuropathologic evidence of MCI revealed the presence of various types of pathologic change. Those pathologic changes include an accumulation of tau, amyloid beta,  $\alpha$ -synuclein, TDP-43 and FUS protein with various degrees. It is not unusual condition that several different types of pathology are observed in a single individual. Besides neurodegenerative pathology, CVDs and hippocampus sclerosis significantly contribute the cognitive condition of MCI. To realize the complexity of neuropathologic alterations of MCI is important for early intervention of dementia individuals.

(Clin Neurol 2012;52:851-854)

**Key words:** mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, Lewy body disease, neuropathology

---