

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 (23-14)

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、共通する診断基準、評価基準は不可欠である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。今後、診療録のファイルメーカーに入れ、実用化するとともに縦断調査を行う予定である。

また、認知症患者長期縦断調査のため IADL と Disability Assessment for Dementia を使用し、認知症患者の評価を試みた。

一方、短期間で疾患の進行を評価可能であるバイオマーカーとして MRI の voxel based morphometry (VBM) および拡散強調画像の有用性の検討を開始した。前頭側頭葉変性症では臨床病型毎に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り、半年の経過でも脳萎縮の広がりを確認することが可能である結果が得られてきている。今後、この方法を他の認知症にも活用する予定である。

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。

B. 研究方法

当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)、アルツハイマー病 (probable Alzheimer's disease)、DSM-IV, NINCDS-ADRDA 基準に基づいたアルツハイマー病 (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前頭側頭型認知症 (Possible Behavioural Variant Frontotemporal Dementia) の鑑別を可能とした。

今年度、本シートを前向きに 60 例に試用した。

一方、既に筋萎縮性側索硬化症において患者状態の聞き取りシステムを開発し、同疾患における多施設共同研究 (Japanese consortium for Amyotrophic lateral sclerosis, JaCALS) 体制を構築している名古屋大学神経内科では、生活機能に照準を合わせた指標 (手段的 ADL=IADL、Disability Assessment for Dementia=DAD) の開発と縦断研究のための頭部 MRI を用いたバイオマーカーの開発を行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究あるいは疫学研究に関する倫理指針に基づき、必要があれば国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会、名古屋大学にあつては当該大学の倫理審査委員会の承認を得る。

また、当該年度には本来の通院治療に関するデータを集積するのみであり、この研究によって治療法や対処法が変わることはないため対象者の不利益はなく、研究の性質上危険性もない。

C. 研究結果

平成 23 年度に本シートを前向きに試用した 60 例の結果では、本シートによる診断と主治医による診断の一致率は 85%であった。不一致例については主治医の診断が診断基準を満たしていないもの、進行性核上性麻痺、水頭症等の本シートの対象とならない疾患であった。

IADL と DAD の調査のためのフローチャートを作成した。本フローチャートでは、そのまま使用すると認知症の予後を初期から突き付けることになる可能性があるため、「前と比べてどうか」の間から導入するようにした。

頭部 MRI を voxel based morphometry (VBM) および拡散強調画像 (拡散 MRI) により解析し、中枢神経、とりわけ大脳皮質の萎縮の評価が可能であることを確認した。本年度は予備的研究ではあるが、前頭側頭葉変性において、病型に応じた病理学的所見に一致した脳萎縮を認めうることを見出された。

D. 考察と結論

今回の診断シートは各種疾患の診断基準を組み合わせて作成しており、診断の妥当性は実際の臨床における診断をおおむね一致するものであった。不一致例については、対象でない疾患である場合、臨床診断が診断基準を満たしていない場合であり、日常臨床において診断を再考する一助になりうるものであると考える。

今後は当院診療録のファイルメーカーに導入することにより他データとの連結を可能にした上でデータベース化する必要があり、縦断的評価を行う際にも同シートを使用し、症状の経過を同じ指標を用いて追跡できるシステムを作成する予定である。

また、認知症の自然経過の研究では、自然経過の全体像をつかむための ADL のような指標に加えて、バイオマーカーとなりうる指標の開発も必須である。今回作成した VBM、拡散 MRI では、前頭側頭葉変性症において臨床病型毎に病理学的報告に一致した脳萎縮が確認可能であり、さらに半年の経過であっても脳萎縮病変の拡がりを見出できた。今後、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症はじめ、様々な認知症を来す疾患において前方向的に測定を行い認知症画像コホートを構築していく予定である。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsujimoto M, Watanabe H, Sobue G et al. Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. J Neurol Sci. 2011 Aug 15;307(1-2):34-40.

2) Tsujimoto M, Senda J, Ishihara T, Niimi Y, Kawai Y, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G. Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. J Neurol Sci. 2011;307:34-40.

3) 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;259:318-26

4) Nakamura T, Hirayama M, Hara T, Hama T, Watanabe H, Sobue G. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? Mov Disord. 2011;26:1869-74.

5) Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Nakamura R, Senda J, Kato S, Sobue G. [Development of a telephone survey system for patients with amyotrophic lateral sclerosis using the ALSFRS-R (Japanese version) and application of this system in a longitudinal multicenter study]. Brain Nerve. 2011;63:491-6. Japanese.

6) Senda J, Kato S, Kaga T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Watanabe H, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G. Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. Amyotroph Lateral Scler. 2011;12:59-69.

2. 学会発表

1) Masashi Tsujimoto The analysis of prognostic factors of mild cognitive impairment with SPECT and neuropsychological tests. at The 3rd International Quebec-Japan Symposium on 23rd September 2011

2) Watanabe H, Sobue G. The Japanese cohort of MSA patients. 4th International MSA congress. Toulouse 2012.3

3) 櫻井孝, 加知輝彦, 他: 認知症の予防から終末期までをケアする「もの忘れセンター」の設立. 第48回日本老年医学会学術大会, 2011年6月, 東京

4) 武田章敬, 辻本昌史, 加知輝彦, 他: 認知症の方の地域での生活のしやすさや便利さに関する実態調査. 第52回日本神経学会総会, 2011年5月, 名古屋

5) 山岡朗子, 辻本昌史, 加知輝彦, 他: 転倒により大腿骨頸部骨折した患者における認知症合併の実態. 第52回日本神経学会総会, 20115月, 名古屋

6) 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. 視床下核深部刺激術後に言語障害を来したパーキンソン病に対するLSVTの効果. 第52回日本神経学会学術大会 名古屋 2011.5

7) 渡辺宏久, 祖父江 元. 脳MRIから変性疾患の診断に迫る-病理、臨床の対比から. 第52回日本神経学会学術大会 名古屋 2011.5

8) 渡辺宏久, 伊藤瑞規, 祖父江 元. MSA自然歴 日本での取り組み 後向き研究. 「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23年度ワークショップ 東京 2011.8

9) 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2報 平成23年度 精神・神経疾患研究開発費 22-7有馬班 東京 2011.12

10) 渡辺宏久、坪井 崇、田中康博、原一洋、渡辺はづき、千田 譲、伊藤瑞規、熱田直樹、井口洋平、勝野雅央、中坪大輔、前澤 聡、梶田泰一、祖父江 元. パーキンソン病における視床下核脳深部刺激術後に生じた言語障害の特徴. 平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業『神経変性疾患に関する調査研究』東京 2011.12

11) 渡辺宏久、祖父江 元. Quality of life in Parkinson's disease. Parkinson's disease symposium in Takamatsu. 高松 2012.1

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。