

〈原著論文〉

## 当院もの忘れ外来を受診した主観的認知機能低下の特徴

久徳 弓子, 三原 雅史

川崎医科大学神経内科学

**抄録 目的:** 当院もの忘れ外来を受診した（主観的認知機能低下；SCD）患者の臨床的特徴，神経心理検査，画像検査結果との関連を考察する。

**方法:** 2018年1月～2022年9月に当院もの忘れ外来を受診した患者のうち HDS-R > 20/30かつ DASC-21 < 30/84の患者106人（男性34人，平均年齢72.8 ± 9.3歳）の診療録の情報（患者背景，神経心理検査，画像所見）を後方視的に検討し，患者本人のみが認知機能低下を自覚している群（A群：26人）と家族も認知機能低下を感じている群（B群：80人）に分け，2群間の違いを検討した（カイ二乗検定，対応のないT検定）。

**結果:** 記憶障害を主訴とした患者が83%であった。併存疾患は HT 53.8%，DL 50.9%，DM 28.3%，精神疾患 17.9%といずれも一般的な有病率より高かった。神経心理検査では HDS-R 25.8±3.0，MMSE-J 26.0±2.8，DASC-21 25.4 ± 2.4であったが，頭部 MRI では約半数に脳血管障害や脳萎縮を認め脳血流 SPECT では後部帯状回の集積低下は19.1%に認めた。再診した患者38人のうち28.9%が認知症に進展した。両群間差の検討では患者背景，画像検査では両群に有意差を認めなかったが，B群では家族は記憶障害以外に意欲低下や易怒性に気づいており，全般的認知機能，生活障害，介護負担，精神症状の評価で有意差を認めた。

**結論:** 既報どおり SCD 患者は一定数認知症へ進展した。本人のみならず家族も何らかの認知機能低下を少しでも感じている場合はより認知機能が低下している傾向にあるため，認知症への移行リスクが高いと考えられた。これらの患者群は疾患修飾薬のターゲットになりうる事が推測できるため積極的にバイオマーカー検査などを行うべきである。doi:10.11482/KMJ-J202450013（令和6年4月16日受理）

キーワード：認知症，軽度認知障害，主観的認知機能低下

### 緒言

近年高齢者数増加に伴い認知症患者も増加している。認知症の原因疾患として頻度の高いアルツハイマー病（AD）に対して疾患修飾薬の開発が進んでおり，昨年末にはアミロイドベータ（Aβ）に対する抗体製剤が発売されたが，その治療対象は認知症ではなく prodromal AD（軽度認知障害：MCI）レベルである。MCI と

はもの忘れの訴えがあり加齢による衰え以上に認知機能低下が存在するものの，全般的な認知機能は正常に保たれている状態をさし，日常生活動作は保たれることから認知症とは呼べない状態である。また，客観的な認知機能検査などでは明らかな低下を認めないものの年齢や教育歴で想定される以上に認知機能低下を“主観的”に自覚している一群は主観的認知機能低下

別刷請求先

久徳 弓子

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学神経内科学

電話：086（462）1111

ファックス：086（464）1027

Eメール：kutoku@med.kawasaki-m.ac.jp

(SCD)とされており、SCDやMCIは認知症を発症する一定のリスクを有していると考えられている<sup>1)</sup>。一方でSCDは必ずしもMCIや認知症の前駆状態とは言えないこと、また単なる不定愁訴に近い自覚的症状にすぎず疾患概念として定義すべきではないという意見もある。しかしADに対する疾患修飾薬の開発が進んでいる現在、認知症に移行するリスクがある人をしてできるだけ早期に発見し、認知機能低下の予防や遅延に向けた介入を行うことは重要である。

認知症のスクリーニングテストとして改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)や精神状態短時間検査改訂日本版(MMSE-J)が広く使われているが、SCDやMCIの診断はあくまでも症状診断であり、かかりつけ医や病院での外来診療を行う上で数多くの評価尺度を使いこなすことは困難である。そこで本研究では、当院もの忘れ外来を受診したSCD～MCI患者の臨床的特徴、神経心理検査結果、画像検査結果との関連を考察し認知症への進展リスクのある患者の特徴を捉えることを目的とした。

## 対象と方法

2018年1月～2022年9月に当院もの忘れ外来を受診した患者のうちHDS-R > 20/30かつ

Dementia Assessment Sheet in Community-based Intergrated Care System-21 items (DASC-21) < 30/84の患者106人(男性34人、平均年齢72.8 ± 9.3歳、教育歴12.0 ± 2.1年)を対象とした。診療録の情報(患者背景(主訴、発症年齢、教育歴、既往・併存疾患の有無、診断名、1年以内に再診し認知症への進展の有無)、神経心理検査(HDS-R、MMSE-J、Frontal Assessment Battery日本語版(FAB)、DASC-21、Zarit介護負担尺度日本語版(J-ZBI)、Geriatric Depression Scale-15日本版(GDS-15-J)、阿部式BPSDスコア(ABS))、画像初見(頭部MRI、<sup>123</sup>I-IMP SPECT)を後方視的に検討した。さらに、患者本人のみが認知機能低下を自覚している群(A群)26人(男性10人、平均年齢73.6 ± 10.2歳)と家族も認知機能低下を感じている群(B群)80人(男性23人、平均年齢72.5 ± 9.0歳)に分け、2群間の違いを検討した(カイ二乗検定、対応のないT検定)。

なお、本臨床研究は川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認を得て実施された(承認番号5906)。

## 結果

記憶障害を主訴とした患者が83%であった(図1)。既往・併存疾患は高血圧症53.8%、

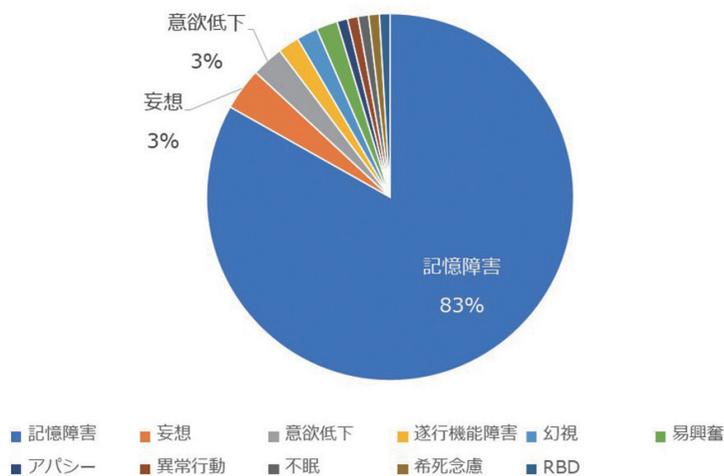


図1 ものわすれ外来初診時の主訴

表1 頭部MRIにおける病変部位;脳萎縮や脳血管障害の有無 (%)

前頭葉 萎縮	海馬萎縮	扁桃体 萎縮	側頭葉 外側萎縮	頭頂葉 萎縮	後頭葉 萎縮	脳血管 障害	CAA
43.2	47.7	11.4	6.8	46.6	8.0	53.4	12.5

表2 <sup>123</sup>I-IMP SPECT 3D-SSPにおける集積低下部位;年齢に比して+2SD以上の集積低下 (%)

頭頂葉	楔前部	後部帯状回	後頭葉外側	後頭葉内側
23.5	8.8	19.1	1.5	1.5

表3 再診した患者における認知症への進展と臨床所見の群間差

	HDS-R	MMSE-J	DASC-21	海馬萎縮	脳血管 障害	SPECT
認知症に進展 (11人)	22.4±2.5	23.1±1.9	25.9±2.1	72.7%	54.5%	37.5%
不変~改善 (27人)	26.5±2.6	26.8±2.3	25.3±2.0	46.2%	57.7%	16.7%
p	<0.01	<0.01	n.s	n.s	n.s	n.s

脂質異常症 50.9%, 糖尿病 28.3%, 悪性腫瘍 21.7%, 整形疾患 18.9%, 精神疾患 17.9%であった。神経心理検査では HDS-R  $25.8 \pm 3.0$ , MMSE-J  $26.0 \pm 2.8$ , FAB  $13.1 \pm 2.4$ , DASC-21  $25.4 \pm 2.4$ , J-ZBI  $14.2 \pm 15.6$ , GDS-15-J  $4.4 \pm 3.6$ , ABS  $1.7 \pm 3.4$ であった。頭部MRI (88人)では約半数に脳血管障害の存在や脳萎縮を認めた(表1)。一方で<sup>123</sup>I-IMP SPECT (68人)では後部帯状回の有意な集積低下は19.1%に認めた(表2)。

初診時には認知症ではないと診断したが1年以内に再診し上記検査を施行した患者38人のうち28.9%が認知症に進展していたが, 認知症に進展した群(11人, 男性3人, 発症時年齢  $72.2 \pm 8.7$ 歳, 教育歴  $11.9 \pm 3.2$ 年)と認知機能不変~改善群(27人, 男性9人, 発症時年齢  $72.6 \pm 7.8$ 歳, 教育歴  $12.8 \pm 1.9$ 年)を比較すると, 患者背景に有意差はないものの初診時の神経心理検査結果では HDS-R, MMSE-Jともに有意に低下(HDS-R  $22.4 \pm 2.5$  vs  $26.5 \pm 2.6$ ,  $p < 0.01$ , MMSE-J  $23.1 \pm 1.9$  vs  $26.8 \pm 2.3$ ,  $p < 0.01$ )していた(表3)。HDS-RとMMSE-Jの下位項目で比較すると, いずれも見当識と遅延再生の項目で有意に低得点(HDS-R 時間の見当識  $2.9 \pm 1.2$  vs  $4.4 \pm 1.0$ ,  $p < 0.01$ , 遅延再生  $1.1 \pm 1.1$

vs  $3.7 \pm 2.3$ ,  $p < 0.01$ , MMSE-J 時間の見当識  $2.7 \pm 1.4$  vs  $4.4 \pm 1.2$ ,  $p < 0.01$ , 場所の見当識  $3.1 \pm 0.7$  vs  $4.8 \pm 0.4$ ,  $p < 0.01$ , 遅延再生  $0.1 \pm 0.4$  vs  $1.5 \pm 1.3$ ,  $p < 0.01$ )であった。

さらに, 患者本人のみが認知機能低下を自覚しているA群26人と家族も認知機能低下を感じているB群80人の群間差の検討では, B群では家族は記憶障害以外に意欲低下や易怒性を主訴としていた。患者背景, 画像検査では両群に有意差を認めなかったが, B群では全般的認知機能(HDS-R  $27.0 \pm 2.7$  vs  $25.3 \pm 3.0$ ,  $p < 0.01$ , MMSE-J  $27.7 \pm 2.2$  vs  $25.5 \pm 2.8$ ,  $p < 0.01$ ), 生活障害(DASC-21  $23.8 \pm 2$  vs  $25.9 \pm 2.2$ ,  $p < 0.01$ ), 介護負担(J-ZBI  $5.0 \pm 6.1$  vs  $17.1 \pm 16.7$ ,  $p < 0.01$ ), 精神症状の評価(ABS  $0.1 \pm 0.4$  vs  $2.2 \pm 3.8$ ,  $p < 0.01$ )で有意差を認めた(表4)。またB群のうち認知症に進展した10人(男性2人, 発症時年齢  $71.2 \pm 8.2$ 歳, 教育歴  $11.9 \pm 3.2$ 年)は残りの70人と比較して初診時に全般的認知機能低下(MMSE  $22.8 \pm 1.8$  vs  $25.9 \pm 2.7$ ,  $p < 0.01$ , HDS-R  $22.5 \pm 2.6$  vs  $25.7 \pm 2.9$ ,  $p < 0.01$ )がより目立った。

## 考察

“ものわすれ”外来という名のためか, 記憶

表4 患者本人のみが認知機能低下を自覚している群 (A群) 26人 (男性10人, 平均年齢73.6 ± 10.2歳) と家族も認知機能低下を感じている群 (B群) の群間差

	患者本人のみが認知機能低下を自覚している群 (A群: 26人)	家族も認知機能低下を感じている群 (B群: 80人)	p
主訴	記憶障害100%	本人: 記憶障害92.5% 家族: 記憶障害61.3%, 意欲低下12.5%, 易怒性8.8%	
性別	M10F16	M23F57	n.s
年齢 (歳)	73.6 ± 10.2	72.5 ± 9.0	n.s
教育歴 (年)	11.8 ± 2.3	12.0 ± 2.0	n.s
精神疾患の既往 (%)	11.5	20.0	n.s
HDS-R	27.0 ± 2.7	25.3 ± 3.0	< 0.01
MMSE-J	27.7 ± 2.2	25.5 ± 2.8	< 0.01
FAB	13.8 ± 2.4	12.9 ± 2.4	n.s
DASC-21	23.8 ± 2.2	25.9 ± 2.2	< 0.01
J-ZBI	5.0 ± 6.1	17.1 ± 16.7	< 0.01
GDS-15-J	5.1 ± 3.3	4.2 ± 3.7	n.s
ABS	0.1 ± 0.4	2.2 ± 3.8	< 0.01
頭部 MRI 海馬委縮 (%)	47.4	47.8	n.s
<sup>123</sup> I-IMP SPECT 後部帯状回集積低下 (%)	18.8	19.2	n.s
認知症への進展 (%)	12.5 (1/8)	33.3 (10/30)	n.s

障害を主訴とした患者が83%であった。記憶障害をきたす代表的な疾患はADであり、当外来を受診した患者はADを心配して受診している患者が多かった。既往・併存疾患は生活習慣病や精神疾患、フレイルのリスク因子の有病率が一般的な有病率より高かった。これらは認知症のリスク因子でもあり、認知症予防にはこれらのコントロールも重要である。SCD, MCIは可逆的な状態であり、認知症へのconvert率は5~15%/年, revert率は16~41%/年といわれている<sup>2, 3)</sup>ことから、日々の生活習慣の改善が認知症予防に繋がることを正しく患者に伝え、かかりつけ医との連携も密にすることが望ましい。

神経心理検査ではいずれの評価尺度を用いても他覚的には顕著な認知機能低下や生活障害、精神症状、介護負担は指摘できなかったが、頭部MRIでは約半数で海馬をはじめとする脳萎縮、脳血管障害を認めた。一方で<sup>123</sup>I-IMP SPECTでは後部帯状回の有意な集積低下を認めたのは19.1%のみであった。認知症の背景疾患はADのみならず多種多様であり、また高齢であるほど脳アミロイド血管症(CAA)などの脳血管障害とADや高齢者タウオパチーの合

併など複合的な背景病理を有することが多いため、疾患特異的な局所の評価を行いながらも、典型的な局所変化が乏しくとも非典型例や合併例を考慮することが重要である。また、ADに対する疾患修飾薬の開発が進んでいるが、とくにAβ抗体薬はCAAや微小出血の存在下においては抗体薬投与により脳出血を引き起こす可能性があることに注意が必要<sup>4)</sup>であり、認知症診療においては頭部MRIの定期的撮影は必須であると考えられる。

再診した患者のうち28.9%が認知症に進展しており、既報告よりも高かった。これらは初診時の時点で患者背景に有意差はないものの神経心理検査結果ではHDS-R, MMSE-Jともに見当識や記憶の障害が有意に目立ち、将来認知症に進展するような背景疾患の存在を疑うべき結果であった。2009年に浦上が認知症専門医を対象としたMCI診療についてのアンケート結果によると、MCIからAD認知症へのコンバージョンを判断する根拠に病歴と脳血流シンチグラフィ結果を挙げていた<sup>5)</sup>が、本研究の結果からは生活障害の聴取や画像検査では予測が難しく、できるだけ詳細な心理検査と注意深い経過観察が重要であることが示された。

患者本人のみが認知機能低下を自覚しているA群と家族も認知機能低下を感じているB群の群間差検討では、B群では記憶障害だけでなく意欲低下や易怒性を主訴としていた。患者背景や頭部MRI検査での海馬萎縮、後部帯状回の脳血流低下といったADらしさを示唆する所見に有意差を認めなかったが、B群では神経心理検査結果とくに全般的認知機能、生活障害と介護負担、精神症状が有意に低下し、有意差はないものの再診時の認知症移行が高い傾向が認められた。ADの病態モデルに基づいて考えた場合、SCDからMCIを経て認知症に至るという臨床的経緯から、B群はA群よりさらに進行した病態と考えられる。一方で、両群の差異は背景病理の違いでも説明可能と考える。GDS-15-Jでは有意差を認めなかったが主観的訴えの強いA群では不安障害などの精神疾患が存在している可能性やB群にはレビー小体型認知症や嗜嚙顆粒性認知症など精神症状をより生じやすいAD以外の病理が存在している可能性も考えられる。疾患修飾薬による治療が実現した現状においては、SCD患者においても今後は髄液A $\beta$ 測定や髄液タウ、アミロイドPET検査などのバイオマーカーを用いた背景病理の検討がより早期からの介入に重要である。

本研究の限界は単施設の後向き研究であり対象患者数が少ないこと、および1年後以内に再評価しえた患者数が少ないことが挙げられる。さらに、併存症に対する内服薬が認知機能に与える影響についての検討は不十分であり、今後の研究においては服薬内容の横断的/縦断的な観察を行う必要があると考える。再診した患者についてはより患者本人もしくは家族が認知症を心配して受診しているため、認知症への

進展が既報告よりも高かったという結果につながった可能性がある。今後多くの患者を対象とする多施設前向き研究を検討する必要がある。

## 結 語

既報どおりSCD患者は一定数認知症へ進展した。本人のみならず家族も何らかの認知機能低下を少しでも感じている場合はより認知機能が低下している傾向にあるため、認知症への移行リスクが高いと考えられた。これらの患者群は疾患修飾薬のターゲットになりうる事が推測できるため積極的にバイオマーカー検査などを行うべきである。

本論文発表内容において、開示すべき利益相反なし。

## 引用文献

- 1) Frank Jessena, Rebecca E. Amarigliod, Martin van Boxtete, *et al.*: A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 10 (6): 844-52, 2014.
- 2) A J Mitchell, M Shiri-Feshki. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 119 (4): 252-65, 2009.
- 3) Rosebud Roberts, David S Knopman. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 29 (4): 753-72, 2013.
- 4) Christopher H. van Dyck, M.D., Chad J. Swanson, Ph.D., Paul Aisen, Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 388 (1): 9-21, 2023.
- 5) 浦上克哉. 【アルツハイマー病診療のスキルアップを考える】認知症前駆ステージ, 早期認知症の診断スキルアップを考える 専門医はMCIをこうとらえている 双方向セッション. 老年精神医学雑誌. 20巻増刊 1p.30-34, 2009.

〈Regular Article〉

## Characteristics of Patients With Subjective Cognitive Decline Who Visited Our Memory Clinic

Yumiko KUTOKU, Masahito MIHARA

*Department of Neurology, Kawasaki Medical School*

**ABSTRACT Objective:** The relationships of clinical characteristics with neuropsychological and imaging test results in patients with subjective cognitive decline who visited our memory clinic were analyzed.

**Methods:** We retrospectively collected clinical data (patient characteristics, neuropsychological and imaging examination results) from the medical records of 106 patients (34 men; mean age,  $72.8 \pm 9.3$  years). The study inclusion criteria were as follows: visited our memory clinic because of perceived cognitive decline between January 2018 and September 2022, HDS-R score  $> 20/30$ , and DASC-21 score  $< 30/84$ . Patients were divided into two groups: one in which only the patients were aware of their cognitive decline (group A; 26 patients) and one in which family members also perceived their cognitive decline (group B; 80 patients). Chi-square and unpaired t-tests were used to compare the groups.

**Results:** Memory impairment was the most frequent complaint (83% of patients). Comorbidities included hypertension (53.8%), dyslipidemia (50.9%), DM (28.3%), malignancy (21.7%), orthopedic disease (18.9%), and psychiatric disease (17.9%), all of which had higher prevalence rates than in the general population. The scores on the neuropsychological instruments were as follows: HDS-R  $25.8 \pm 3.0$ ; MMSE-J  $26.0 \pm 2.8$ ; FAB  $13.1 \pm 2.4$ ; and DASC-21  $25.4 \pm 2.4$ . Brain magnetic resonance imaging revealed vascular lesion and mild brain atrophy in half of the patients. Hypoperfusion of the posterior cingulate gyrus was revealed by 123I-IMP SPECT in 19.1% of patients. Follow-up evaluation was performed within 1 year in 38 patients, and 28.9% of the patients developed dementia. In group B, family members noticed memory impairment, decreased motivation, and irritability in the patients. There were no significant differences between the two groups in patient characteristics, but group B patients had significantly lower global cognitive performance, activities of daily living performance, and neuropsychiatric status.

**Conclusions:** As in previous reports, some of our patients with subjective cognitive decline progressed to dementia. Patients in whom cognitive decline was noticed by family members showed more severe decline and a higher risk of progression to dementia. These patients could be a target population for disease-modifying drugs and should be actively screened for biomarkers.

*(Accepted on April 16, 2024)*

Key words : **Dementia, MCI, SCD**

---

Corresponding author  
Yumiko Kutoku  
Department of Neurology Kawasaki Medical School,  
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111  
Fax : 81 86 464 1027  
E-mail : kutoku@med.kawasaki-m.ac.jp