



## MCI とプレクリニカル AD 概念の「いかがわしさ」

松下正明

### 抄 録

軽度認知障害（MCI）は、正常加齢-MCI-アルツハイマー型認知症という連続性を考えるとき、それぞれの境界をどのように設定するのがきわめて曖昧となることをもってその概念の妥当性を疑い、プレクリニカルADでは、バイオマーカーとなる $A\beta$ 、タウタンパク、神経細胞障害がアルツハイマー型認知症に特異的所見でなく、脳の老化現象を示す所見にすぎないことをもって、その概念のいかがわしいことを指摘した。

Key words : アルツハイマー型認知症, MCI, プレクリニカルAD, バイオマーカー

老年精神医学雑誌 27 : 660-665, 2016

### 序 言

本稿は、特集企画《MCI とプレクリニカル・アルツハイマー病》中のひとつとして執筆依頼を受けた論考である。企画趣旨として、「アルツハイマー病の前臨床期に関して、MCI とともに、MCI に至る以前にアルツハイマー病バイオマーカーの変化を検出できるが認知機能は正常な時期、すなわちプレクリニカル・アルツハイマー病が提唱されているが、本特集では、MCI とプレクリニカル・アルツハイマー病の疫学や神経心理評価、各種バイオマーカーの進歩や現在と近未来の介入手段を展望する」ことが謳われている。

だとするならば、筆者の論考はその趣旨にはなじまない。

しかし、以下に論じるように、この2つの概念の「いかがわしさ」を指摘すること、つまりこの2つの概念の基底にある「ものの考え方」を批判することは、高齢者の精神科医療に携わっている

者にとってきわめて重要なアルツハイマー型認知症をどのように理解するかという、本質的な疾病論に密接にかかわっていると筆者は考えている。その意味では、本論考を特集で取り上げるのはあながち見当違いでもなさそうである。

### 1 MCI 概念への疑義

筆者<sup>6)</sup>はかつて、「MCI の意義について；MCI 概念の功罪」と題して、MCI 概念への疑義を提出したことがある。限られた紙幅のなかでの論で、今振り返って読み直すと、論の進め方に疎漏が目立つが、そこで述べたこと、あるいはそこで述べたかったことをまとめると、以下のごとくであった。

(1) MCI 概念を問題にする場合、対象となる疾患はアルツハイマー型認知症であること。

(2) アルツハイマー型認知症の臨床に携わる者にとって、初期症状、あるいは初発症状の理解と把握、つまり正常からアルツハイマー型認知症の発症に至る境界を明らかにすることが重要であるが、MCI 概念により、新たに、MCI とアルツハイ

Masaaki Matsushita : 東京大学名誉教授

マー型認知症の境界を明らかにするという作業が加わったこと。

(3) さらに、MCI 概念の提出によって、正常→MCI→アルツハイマー型認知症という過程が想定されているが、この場合、正常とMCIとの境界をどのように定めるのかという問題が生じることになったこと。

(4) したがって、MCI 概念を提唱することによって、アルツハイマー型認知症の理解は、臨床的にかえって複雑になったこと、である。

この考えは今でも変わらない。

なお、実際の認知症診療の場をみていると、アルツハイマー型認知症の疑い例をMCIの概念で置き換えている印象を受ける。臨床家の務めとしては、臨床症状を詳しく観察することによって、アルツハイマー型認知症と診断するのか、あるいは「疑い」とするのかという疑問を抱くことが大事であり、そのような疑問を深く検討・考察することこそが臨床経験の豊かさにつながっていくと筆者は考えているが、疑い例=MCIと決めつけて一件落着といったようなMCIの安易な使われ方をみていると、現在垣間見られる認知症診療の浅薄さもまたMCI概念の出現による結果ではないかとも思ってしまう。

## 2 MCIその後：DSM-5における「Mild Neurocognitive Disorder」(軽度認知障害)

筆者は、自らの臨床ではMCIと診断することはきわめて少ないが、種々の問題点があるにしても、アルツハイマー型認知症と正常加齢現象との間に位置する状態像として、とくに記憶障害のみが目立つ状態をMCIとしてとらえる見方、つまり症候論的な見方であれば、ひとまずは許せるかと内心思っていた。

その矢先の2013年5月、アメリカ精神医学会より、「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition」が刊行された<sup>1)</sup>。いわゆるDSM-5であるが、そこで、従来の認知症

(dementia) という用語が廃止され、新たにNeurocognitive Disorder (NCD) という概念が提出された。

それによると、NCDには2つのタイプがあり、一つはMajor NCD(内容的にみて、従来のdementiaに相当し、邦訳も認知症とされた)、他はMild NCD(軽度認知障害と訳されることになった)で、後者のMild NCDがこれまでのMCIとほぼ同一の概念とされることになった。つまり、DSM-5によって、MCIに関するこれまでの症候論の見方が、診断論の見方になってきたのであった。

さらには、この2つのNCDは、種々の疾患別に分けて診断されることになった。「アルツハイマー病による認知症」と「アルツハイマー病による軽度認知障害」、「前頭側頭型認知症」と「前頭側頭型軽度認知障害」、「レビー小体を伴う認知症」と「レビー小体病を伴う軽度認知障害」等々の診断名が公認されることになった。これは、MCI概念が、診断論の見方を超え、疾病論の見方にまで変貌したことを意味している。

これらの種々の認知症性精神疾患における二分法的疾病論についてのコメントはここでは述べないが、本論考の対象であるアルツハイマー型認知症に限定していえば、DSM-5にみる「アルツハイマー病による認知症」と「アルツハイマー病による軽度認知障害」という疾病論的思考は、いったいなにを意味するのだろうか。とくに後者の状態はなにを意味するのかという疑問が生じるのであった。

定義によれば、「アルツハイマー型認知症による軽度認知障害」は、脳の老化現象によって、複雑性注意、実行機能、学習と記憶、言語、知覚-運動、社会的認知という認知機能が軽度に冒されるが、日常生活や職業生活などには支障をきたさない状態のことをいうとされる。

一方、一般社会では、歳をとり、脳が老化してきて、種々のもの忘れがみられるものの、日常生活はこれまでと同様に不自由なく暮らし続ける

ことを脳の病気とみなさず、正常加齢現象のひとつと位置づけている。この、一般社会では正常現象と思われている軽度の認知障害を呈する人が、DSM-5では、アルツハイマー型認知症による軽度認知障害と診断され、場合によっては、治療やケアの対象となりうるとされるようになったのである。

つまり、社会的常識によれば正常と思われる人が、精神医学の世界では病的と診断され、病名がつけられる。いわゆる、ささいな精神異常状態をもすべて病氣化するというDSM-5の基本的な姿勢が、認知症領域にまで広がってきたのである。この姿勢に対して、アメリカの著名な精神科医たちは異論を唱えているが<sup>4)</sup>、筆者もまた、MCI概念、あるいはその後継である軽度認知障害概念が、一般高齢社会での精神的正常という通常考え方を崩壊、駆逐させている状況に、わかりやすくいえば、巷の多くの高齢者がたまたま精神科医療に遭遇すると、ただちに軽度認知障害と診断されてしまう状況に、ある意味での危機感を抱いている。

### 3 アルツハイマー型認知症とはどのような状態か

MCI概念の提唱に引き続き、1990年代より、preclinical stages of Alzheimer's diseaseやpreclinical Alzheimer's disease（以下、プレクリニカルAD）という概念が提唱されるようになってきた。この概念についての考察は後述するとして、プレクリニカルADを考えるにあたっては、まず、アルツハイマー型認知症とはどのような状態のことをいうのかという、いわゆるアルツハイマー型認知症の疾患論についてふれておかなければならない。

アルツハイマー型認知症の本態にとって最も基本的なことは、この疾患における神経病理学的所見であるということを変更して確認しておく必要がある。その神経病理学的所見は、①全脳、とくに灰白質における、アミロイドβタンパク（amyloid β-protein；Aβ）の蓄積、神経細胞胞体内のリン酸化タウタンパクの貯留、神経細胞の変性・消

失、②全脳、とくに前頭葉・側頭葉・頭頂葉大脳皮質の萎縮、③海馬、海馬傍回等の大脳辺縁系の萎縮、ということをもって特徴づけられる。

一方、ではこれらの神経病理学的所見がアルツハイマー型認知症において特異的なものであるかということ、まったくそうではないということも、アルツハイマー型認知症論での基本的な考えとして理解しておかねばならない。つまり、これらの所見は、正常の脳の老化過程に必然的に伴うものであり、しかもこれらの神経病理所見は、正常の脳においては、加齢に並行してその量的拡大が生じ、90～100歳高齢者での脳変化はアルツハイマー型認知症の脳病変と区別することがむずかしいほど高度になる<sup>5,7)</sup>。

すなわち、アルツハイマー型認知症にみられるAβ蓄積・リン酸化タウの貯留・神経細胞の変性・消失を基本とする神経病理学的所見は脳の生理的老化現象に伴ってみられる変化、いわゆる脳の老化性変化であること、アルツハイマー型認知症における脳変化と正常高齢者にみられる脳変化との間には質的差異はなく、ただあるのは、量的な差異であること（アルツハイマー型認知症においては正常老化脳に比して、その病変ははるかに高度であることは事実）がアルツハイマー型認知症の疾病論の中核にあることを忘れてはならない。しかも、多数の高齢者の脳を検討すると、正常高齢者脳とアルツハイマー型認知症脳との間には、神経病理学的所見の多寡に連続性があることがわかっている（図1）。

すなわち、アルツハイマー型認知症と称される状態は、脳に大小の梗塞巣が生じることをもって発症する血管性認知症、レビー小体と称される封入体が全脳の神経細胞胞体内に貯留するレビー小体型認知症、前頭葉や側頭葉に局限した脳萎縮がみられる前頭側頭型認知症のように、正常加齢脳には存在しない脳変化が特徴である他の認知症、あるいは、悪性腫瘍や肝硬変、慢性腎臓病など正常の人体では存在しない変化が生じることによって発症する内科的疾患等とはまったく病態のあり

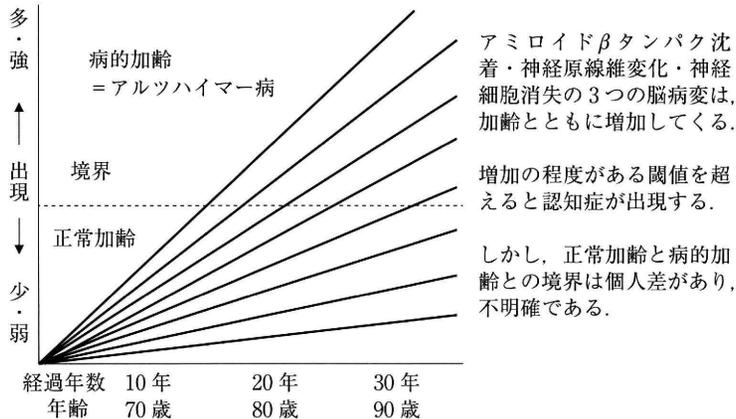


図1 正常高齢者脳とアルツハイマー型認知症脳の連続性：神経病理学的所見の多寡

方を異にするものであるということも正確に理解しておかねばならない（このような意味では、アルツハイマー型認知症は「病気」ではなく、生理的現象が年齢相当以上に過剰に出現した状態であり、したがって、筆者<sup>8)</sup>がしばしば、「アルツハイマー型認知症は病気ではない」と主張している背景にある考え方である）。

ちなみに、アルツハイマー型認知症と正常加齢現象との間には連続性があり、両者を質的に区別することはできないことを筆者と同様に主張しているのは、アメリカのWhitehouse一派で、Dillman<sup>9)</sup>は、その根拠として、①アルツハイマー型認知症は加齢と並行して指数関数的に増加する、②平均寿命が長くなればなるほど、その社会ではアルツハイマー型認知症は増加する、③アルツハイマー型認知症でみられる認知症症状は超高齢者でもみられ、その頻度は年齢に比例する、④アルツハイマー型認知症の神経病理学的所見は年齢依存的である、⑤臨床的に、正常加齢とアルツハイマー型認知症との区別は恣意的である、の5つの項目を挙げている<sup>8)</sup>。

#### 4 プレクリニカルADをめぐる

さて、以上のアルツハイマー型認知症の本質を踏まえ、プレクリニカルAD概念について、私見

を述べてみたい。

アメリカの国立加齢研究所（National Institute on Aging ; NIA）とアメリカ・アルツハイマー病協会（Alzheimer's Association ; AA）のワークグループによって公表された論文<sup>9)</sup>によれば、プレクリニカルAD概念は、文字どおり、認知機能障害の症状はまったく存在しない状態で、種々のADバイオマーカーで異常がみられる状態のことをいうとされる。したがって、この概念の位置づけは、図式的に言えば、正常→プレクリニカルAD→MCI→アルツハイマー型認知症とされ、いわゆるMCIの前段階であり、正常とMCIの中間型であるとされる。

NIA-AA ワークグループによって提案されたプレクリニカルAD概念における種々のcriteriaは、あくまでも研究用であって、現時点では、臨床的、あるいは診断的有用性をもつわけではないとされた<sup>9)</sup>。つまり、このようなプレクリニカルAD概念が生み出された背景には、1990年代以降の、アルツハイマー型認知症におけるバイオマーカー研究の成果<sup>9)</sup>があり、今後、バイオマーカーの研究によっては、プレクリニカルAD概念におけるcriteriaも変更される可能性があることが示唆されている。

ではなぜ、臨床症状もなく、医療の場に現れる

表1 プレクリニカル AD 研究のための時期カテゴリー

名 称	A $\beta$ (画像, 髄液)	神経細胞障害 (タウ, FDG-PET, sMRI)	認知機能
第1期 無症候性脳アミロイドーシス	+	-	-
第2期 無症候性アミロイドーシス + 神経変性	+	+	-
第3期 アミロイドーシス + 神経細胞障害 + 微小な認知障害	+	+	+

(Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7 (3) : 280-292, 2011)

ことのない、あるいは現れる必要のない高齢者を対象にプレクリニカル AD 概念が生み出されたのか。

NIA-AA ワークグループが明確に述べているように<sup>9)</sup>、アルツハイマー型認知症の治療は早期に行うほうがよりその効果があり、MCI や認知症発症後での治療ではすでに遅すぎて、それ以前から治療を行うことが必要であるという理由（筆者によれば仮説にすぎないが）、また医療経済を考えると、プレクリニカル AD の時期から治療することによるコストは MCI 以降の時期に始める治療コストよりもはるかに少なく済むという理由からであるという。

そして、NIA-AA ワークグループは、プレクリニカル AD 概念に3つの時期カテゴリーがあり、その名称と特徴を表1のように示している<sup>9)</sup>。

ワークグループの提言についてはこれ以上本稿ではふれないが、一体、プレクリニカル AD 概念とは実際なにを意味しているのかを批判的に考察してみたい。

すでに、前節のアルツハイマー型認知症の本質論で指摘したことで自明なように、プレクリニカル AD 概念の基礎となるバイオマーカーのすべて

は、A $\beta$  もタウも神経細胞変性も実は、アルツハイマー型認知症という疾患に特異的なバイオマーカーではなく、脳の老化現象を示すバイオマーカーにすぎない。そのことを明確に理解しないと、プレクリニカル AD 概念の意味が不明となるのではないかというのが筆者の批判的考察の基本である。すなわち、ワークグループのいう、preclinical stages of Alzheimer's disease は、正確には、prestages of aging brain であり、またそれは、高齢者にみられる老化現象による認知機能の脳の老化性変化の程度を種々のバイオマーカーによって推測しているにすぎず、したがって、prestages of aging of cognitive function と称したほうが本質論にかなっているのではないかというのが、MCI とプレクリニカル AD 概念にみる「いかがわしさ」を感じる最大の理由である。

ちなみに、NIA-AA ワークグループによるプレクリニカル AD 概念の提唱に依じて、それをを用いた種々の臨床研究が報告されるようになった。一つの例として、Vos ら<sup>10)</sup>の研究を紹介してみる。彼らによると、認知障害がなく、まったく正常の65歳以上の在宅高齢者311人を調べたところ、129人(41%)が正常群、47人(15%)がプレクリニカル AD の第1期群、36人(12%)が第2期群、

## □特集

13人(4%)が第3期群, 72人(23%)が非AD群とされた。5年後, Clinical Dementia Rating (CDR)が0.5以上で症状的にADの疑いの症例が, 正常群の高齢者の2%, 第1期群では11%, 第2期群では26%, 第3期群では56%, 非AD群では5%にみられたという。したがって, プレクリニカルAD概念は有用で, 将来的には, プレクリニカルAD概念は治療的介入のターゲットになりうると述べている。

しかし, 筆者からみれば, 上述したように, プレクリニカルAD概念におけるバイオマーカーは, 脳の老化の指標にしすぎないので, 第1期より第2期が, 第2期よりは第3期の人ADになりやすいのは当然といえば当然で, だから, 第3期にある人にADの治療を行うというのは, 人間だれでも歳をとると認知症になるから, すべての人に治療的介入をしようという暴論に近いことになる。

## おわりに

Sperlingら<sup>9)</sup>が述べているように, プレクリニカルAD概念は, あくまでも研究用である。バイオマーカーの値がどの程度以上だとアルツハイマー型認知症になりやすいのか, つまり, 脳の老化がどの程度進めば臨床的に認知症が現れてくるのかというのはきわめて大事なことで, そのようなことを解明するために提唱された概念であるとするならば, 筆者も大賛成である。さらにまた, 臨床的には用いられない概念であることもSperlingらと同意見である。

## 文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5<sup>®</sup>). American Psychiatric Publishing, Washington, D.C., London (2013). (日本精神神経
- 2) Dillman RJM : Alzheimer disease ; Epistemological lessons from history? *In* Concepts of Alzheimer's Disease ; Biological, Clinical, and Cultural Perspectives, ed. by Whitehouse PJ, Maurer K, Ballenger JF, Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD (2000).
- 3) Fiandaca MS, Mapstone ME, Cheema AK, Federoff HJ : The critical need for defining preclinical biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **10** [3 Suppl.] : 196-212 (2014).
- 4) Frances A : Saving Normal. Conville & Walsh, London (2013). (大野 裕 監 修, 青木 創 訳 : 〈正常〉を救え ; 精神医学を混乱させる DSM-5 への警告. 講談社, 東京, 2013)
- 5) 松下 正明 : 生理的 老化 脳 の 形態 学. 神 経 研 究 の 進 歩, **29** (4) : 564-576 (1985).
- 6) 松下 正明 : MCI の 意 義 に つ い て ; MCI 概 念 の 功 罪. 老 年 精 神 医 学 雑 誌, **20** (3) : 317-319 (2009). (本論文は, 表題を多少変更して 〈「MCI 概念雑感 ; MCI 概念の功罪を考える」〉, 拙著「高齢社会と認知症医療」弘文堂, 2011年に収録)
- 7) 松下 正明 : アルツハイマー病研究への期待. (上智大学生命倫理研究所編) 脳科学に何が期待できるか ; 脳と倫理, 29-54, 上智大学出版, 東京 (2012).
- 8) 松下 正明 : 認知症ケアは何をめざしていくべきか ; アルツハイマー型認知症の理解と共感. 生存科学, **26** (1) : 21-34 (2015).
- 9) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, et al. : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** (3) : 280-292 (2011).
- 10) Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielc MS, et al. : Preclinical Alzheimer's disease and its outcome ; A longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*, **12** (10) : 957-965 (2013).