

# 自覚的認知機能低下患者に対するアルツハイマー病発症前診断の心理的影響

—認知症の効果的な告知マニュアルの開発に向けて—

和氣大成<sup>1,2)</sup>、田渕肇<sup>2)</sup>、吉益晴夫<sup>1)</sup>、三村將<sup>2)</sup>

1) 埼玉医科大学総合医療センターメンタルクリニック

2) 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

## <要 旨>

臨床試験に参加した認知機能の正常な高齢被験者に対して、アルツハイマー病 (AD) の発症リスク予測としてのアミロイド PET の結果を告知しても、明らかな心理的悪影響はないことがいくつかの研究で報告されている。しかし、これらの研究は、主観的な認知機能の低下を訴えるものの客観的には健常な「自覚的認知機能低下 (SCD) 患者」とそうでないものを区別していない。SCD は AD の最も早期の兆候であり高い不安と相関があるという指摘もあるため、SCD を訴える被験者へのアミロイド PET の結果告知による心理的影響を調べることは喫緊の課題である。本研究では、アミロイド PET 実施と結果告知を希望した 42 名の被験者を対象に告知後の心理状態を 1 年間追跡した。告知前と告知後 6 週、24 週、52 週に不安と抑うつを、告知後 6 週、24 週、52 週に告知による心的ストレスの程度を測定したところ、アミロイド PET 陽性群において不安、抑うつ、心的ストレスの各時点での平均得点は、それぞれの予め設定したカットオフ得点を下回った。アミロイド PET 陽性群における不安、抑うつ、心的ストレスの各得点は継時的に変化しなかった。以上から、SCD を認める日本人の高齢被験者に対してアミロイド PET 陽性の結果を告知しても、長期的に明らかな心理的悪影響があるとは言えないことが明らかとなった。

<キーワード> 自覚的認知機能低下、アルツハイマー病、アミロイド PET、告知、倫理

## 【はじめに】

アルツハイマー病 (AD) の治療標的は、軽度認知障害 (MCI) よりさらに前段階の前臨床 AD に移行しつつある。前臨床 AD では、特にその早期段階においては、頭部 MRI や脳血流 SPECT、神経心理学的検査など通常臨床で用いられる認知機能検査では異常が認められない一方で、アミロイド PET では陽性となる。AD の発症リスク予測を目的として、アミロイド PET は現在世界中の研究で広く用いられている。しかし、そうした研究の被験者となる認知機能の正常な高齢者に対して、アミロイド  $\beta$  蓄積の状態を告知した場合、どのような心理的影響を与えるかについては詳しくわかっていない。とりわけ、認知機能の正常な高齢被験

者で、自覚的認知機能低下 (subjective cognitive decline: SCD) を訴える者に対する影響はほとんど調べられていない。

SCD は、客観的には健常であるが持続的で主観的な認知機能の低下を自覚する状態を指す<sup>1)</sup>。脳画像研究は SCD と AD 関連の脳病変との関連を報告しており、具体的には前脳基底部マイネルト基底核のアセチルコリン作動性神経細胞の脱落、側頭葉内側部の萎縮、糖代謝異常、そして PET により測定されるアミロイド  $\beta$  の蓄積などが報告されている。

認知機能の正常な高齢者で SCD を認める者に対してアミロイド PET の結果を告知する際には、さ

らなる注意が必要となる。例えば最近の研究では、前臨床期でアミロイドPETが陽性であった群では、不安症状と認知機能の低下の大きさとの間の関連が指摘されている<sup>2)</sup>。従来よりSCDと不安の高さとの間に関連が示唆されていることから、そして未だ技術的に検証下にあるアミロイドPETの不確かさを含む結果を安全で効果的に伝える科学的な知見が不足していることから、自覚的認知機能低下患者に対してアミロイドPET陽性の結果を告知することは不安を増大させる可能性があり、ひいてはアミロイド $\beta$ の影響による認知機能低下を招く危険性がある。

それにも関わらず、疾患修飾薬の開発に向けた臨床試験において、治験への組み入れ条件であるアミロイドPET陽性の被験者をスクリーニングするという目的でアミロイドPETは用いられている。そして治験の被験者となることすなわちアミロイドPETで陽性であったことは、当然ながら健常被験者に告知されるべく研究デザインの中に組み込まれている。いくつかの研究では、健常な高齢被験者に対するアミロイドPETの結果告知が安全であることが示されている<sup>3,4)</sup>。しかしこれらの健常高齢者を対象とした研究では、告知後の心理的動揺が惹起される可能性のある自覚的認知機能低下患者を認める者とそうでない者とを区別せずに扱っている。このため、自覚的認知機能低下患者に対する告知の影響を詳細に調べることは喫緊の課題である。

私たちの予備的研究では、SCDを認める健常高齢被験者に対してアミロイドPETの結果を告知しても、短期的には明らかな心理的な悪影響を及ぼさないことを明らかにした<sup>5)</sup>。本研究では、予備的調査の結果をさらに拡充するため、告知の安全性を長期に渡って検証した。そのため、告知後の

不安、抑うつ、告知による心的ストレスを告知6週後、24週後、53週後まで追跡して測定した。

## 【方法】

前臨床ADにおけるSCDの定義にあたっては、国際的なワーキンググループであるSubjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I)のコンセンサスを得られた基準を用いた。すなわち、自覚的認知機能の低下が認められること、次に標準化された客観的な神経心理学的検査において、年齢ごとの基準値に照らして健常な成績であることとした。それと同等にSCDを特徴付ける重要な点として、SCDに関連した不安や心配が医療の希求行動につながっていることも含めた<sup>6)</sup>。

認知機能の低下を持続的に訴えて慶應義塾大学病院メモリー外来を受診した者を対象とし、2015年5月から2016年9月までリクルートが行われた。先行研究により、記憶機能の低下は他の認知機能よりもADの予測に優れているため、「あなたはご自分の記憶が以前より衰えたと感じますか？」と質問をした。想定される答えは3つであり、第1は「いいえ、そう感じません」、第2は「はい、ですが心配はしていません」、第3は「はい、そして心配しています」。研究への同意を得たすべての被験者は、当メモリー外来で通常実施される診断的評価を受け、それには頭部MRI（磁気共鳴画像）、脳血流SPECT（単一光子放射断層撮影）、神経心理学的検査が含まれた。

組み入れ基準としては、(1)年齢が65歳以上85歳以下であり、(2)Mini-Mental State Examination (MMSE)の得点が27点以上、(3)ウェクスラー記憶検査の論理的記憶I（即時および遅延再生）が教育歴で調整した正常範囲内（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）であること、(4) Clinical Dementia Rating (CDR)の得点が0であること、(5) ハチンスキースコアが4 点以下であることとした。除外基準としては、(1) パーキンソン病、レビー小体型認知症その他の神経変性疾患と診断される場合、(2) 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、(3) 過去1 年以内に大うつ病や双極性障害に罹患した場合、あるいは過去に統合失調症の既往がある場合、(4) 過去3 ヶ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、行動以上を認めた場合、(5) その他適切でない認められ場合、とした。

本研究の同意取得時に、すべての被験者候補者に対して、担当医師による心理教育的セッションが設けられた。本セッションでは補助資料が配布され、(1) AD の進行過程における前臨床AD の臨床的意味、(2) アミロイドβ蓄積とAD 発症リスク上昇との関係についての仮説的モデル、(3) アミロイドPET という最新技術の限界と不確かな点、(4) 先行研究において明らかにされたアミロイドPET 結果告知により想定される利益と不利益、について説明した。同意書への署名の前に、すべての被験者は、アミロイドβが陽性（陰性）であることが示唆するものについての必要な理解を口頭で確認した。本研究の親研究の同意書にはアミロイドPET の結果告知を希望するか否かを尋ねる質問項目が含まれており、告知を希望した者だけが本研究に組み入れられた。

アミロイドβの集積状態は amyloid PET [<sup>18</sup>F] AV1 (florbetaben)を用いて評価した。PET 画像は Primal Imaging GmbH, Berlin, Germany の2名の核医学専門家により解析された。アミロイド陽性（陰性）は、Neuraceq<sup>TM</sup>ガイドラインに従い<sup>7)</sup>、灰

白質へのトレーサー取り込みを調べることで判定した。PET の結果は、研究チームの2名の熟練の精神科医により告知された。

組み入れ時に新版 STAI (State-Trait Anxiety Inventory-JYZ) 状態-特性不安検査およびBDI-II (Beck Depression Inventory) ベック抑うつ質問票を実施し、それぞれ不安と抑うつの程度をベースライン評価した。さらにアミロイドPET の結果告知6 週後、24 週後、52 週後にこれら二つの質問紙に加えて改訂出来事インパクト尺度 (Impact of Event Scale-Revised: IES-R) を施行し、結果告知によるストレスの程度を評価した。健常高齢者に関する先行研究に基づき、不安、抑うつ、告知によるストレスの各尺度にカットオフを設定し、それぞれ54/55、17/18、24/25とした。結果告知後のすべての質問紙は被験者に郵送され、返信することで回収した。

本研究の主要評価項目は、アミロイドPET 陽性群において、STAI、BDI、IES-Rにより測定された不安、抑うつ、告知によるストレスの継時的な変化とした。統計解析にはIBM SPSS Statistics for Mac, Version 25.0を用いて分散分析(ANOVA)を実施し、 $p < 0.05$ を統計的有意差ありとした。

アミロイドPETで陽性の結果となった者に対しては、当メモリー外来の長期的なフォローアップ受診を強く勧め、認知機能の推移とアミロイドPETの結果告知による心理的影響を評価することとした。

本研究を行うにあたり、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

## 【結果】

43名が組み入れ基準を満たし、本研究への参加に同意した。すべての被験者が、アミロイドPET

の実施および本人への結果告知について、書面にて同意の意思を示した。このうち1名の被験者は、研究による影響ではない本人の健康上の問題を理由として、アミロイドPET撮像前に自発的に同意を撤回した。残る42名に対してアミロイドPETが実施され、一人の脱落者もなく告知後52週までの追跡調査を行なった(図1)。全被験者のうち10名(24%)がアミロイドPETで陽性となった。アミロイドPET陽性群と陰性群との間において、年齢、教育歴、およびMMSE、論理的記憶課題、STAI、BDIの各得点に統計的な有意差はなかった。

STAI、BDI、IES-Rの各時点での平均得点は、それぞれの予め設定したカットオフ得点54/55、17/18、24/25を下回った。アミロイドPET陽性群におけるSTAI、BDI、IES-Rの得点は継時的に変化しなかった。

### 【考察】

SCDを認める日本人の健常高齢被験者に対してアミロイドPET陽性の結果を告知しても、長期的に明らかな心理的な悪影響があるとは言えないことが明らかとなった。アミロイドPET陽性群におけるSTAI、BDI、IES-Rの各得点は予め設定されたカットオフ得点を下回り、継時的な変化はみられなかった。この結果は、SCDの有無を区別せずに健常高齢被験者を対象とした先行研究や、我々の予備的研究の結果と矛盾しなかった。

ADの診断あるいは発症リスク予測を目的としたアミロイドPET陽性の結果告知に関して、日本人の健常高齢者を対象とした長期的な実証的研究は、我々の知る限り本研究が初めてとなる。

先行研究と結果が一致したのは、日本人高齢者の間で、真実を告げることを前提とした共同意思決定やアドバンス・プランニングへの関心が高ま

っていることを反映しているかもしれない。最近の報告では、日本のADまたは関連する認知症を患う人が保有する資産は143兆円にもものぼるという試算がなされている。自らの資産管理のために前もって後見人を準備しておくことは、認知機能が重度に障害される前にADの発症リスクを知ることによる利益のひとつと考えられる。もし将来、アミロイドPETがAD発症予測のための技術として有効であるという科学的知見が蓄積し、PETの結果をより効果的に伝える方法が確立されたならば、こうした利益は、個人にとっても社会にとっても、不利益を上回るかもしれない。だが現在は、アミロイドPETを健常高齢者に用いることは不適切であると国内外のガイドラインで定められていることは忘れてはならない<sup>8,9)</sup>。

本研究にはいくつかの限界がある。SCDが認められない日本人の健常高齢者に関して、告知の影響を調べた研究はない。本研究においても健常コントロール群との比較は行わなかった。このため、本研究で明らかになった告知による不安、抑うつ、心的ストレスのレベルが、通常の範囲内のものか否かを評価できない。また、本研究では確認していない自覚的なAD発症リスクは、自らのアミロイドPETの結果を知った際の心理的衝撃に影響する可能性がある。こうしたバイアスとなりうる点を最小限に抑えるため、今後は健常高齢者との比較や、自覚的なAD発症リスクの評価を含めた研究が必要となる。

前臨床AD、MCI、ADのすべての進行段階において、認知症発症リスクや発症後の診断につき、患者が医療者により丁寧な説明を十分に受け、自ら将来を決定するshared decision making(患者と医療者による共同意思決定)の潮流はますます強くなっている<sup>10)</sup>。様々な倫理的問題を慎重に考慮



しつつ、自己決定の権利を中心とした患者中心の医療を実現することは、超高齢社会に突入したわが国にとっても無視できない極めて重要な課題となる。

#### 【参考文献】

1. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chetelat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):844-52.
2. Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A, Ames D, Ellis KA, Harrington K, et al. Amyloid-beta, anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(3):284-91.
3. Burns JM, Johnson DK, Liebmann EP, Bothwell RJ, Morris JK, Vidoni ED. Safety of disclosing amyloid status in cognitively normal older adults. *Alzheimers Dement.* 2017;13(9):1024-30.
4. Lim YY, Maruff P, Getter C, Snyder PJ. Disclosure of positron emission tomography amyloid imaging results: A preliminary study of safety and tolerability. *Alzheimers Dement.* 2016;12(4):454-8.
5. Wake T, Tabuchi H, Funaki K, Ito D, Yamagata B, Yoshizaki T, et al. The psychological impact of disclosing amyloid status to Japanese elderly: a preliminary study on asymptomatic patients with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr.* 2018;30(5):635-39.
6. Jessen F. Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;264 Suppl 1:S3-7.
7. Neuraceq®. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/204677s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204677s0001bl.pdf) [Accessed March 20, 2017.] [Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/204677s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204677s0001bl.pdf).
8. Japanese Society of Nuclear Medicine, Japan Society for Dementia Research JSoN. Guideline for appropriate use of amyloid imaging (2nd Edition). Available at <http://www.jsnm.org/archives/655/> [Accessed February 23, 2019]. (in Japanese). 2017.
9. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):e-1-16.
10. 和氣大成, 三村將. アミロイドPET発症前診断の結果告知に関する倫理的問題. *精神神経学雑誌.* 2019;121: 274-81

図1 告知前におけるアミロイド PET 陽性および陰性被験者の人口統計学的特性

	アミロイド 陽性群 (n = 10)	アミロイド 陰性群 (n = 32)	p-value*
年齢	75.5 ± 4.7	74.1 ± 4.8	.43
女性数 (%)	6 (60.0)	16 (50.0)	
教育歴 (年)	15.0 ± 1.7	15.0 ± 2.2	.90
MMSE	29.2 ± 1.1	29.2 ± 1.0	.96
LM (即時再生)	13.3 ± 2.4	12.8 ± 3.4	.66
LM (遅延再生)	10.5 ± 2.2	11.7 ± 3.0	.64
STAI (State) 告知前	39.8 ± 11.6	40.6 ± 11.5	.85
BDI 告知前	9.1 ± 4.5	11.8 ± 9.1	.22

値は数 (%) または平均 ± 標準偏差。

略語: MMSE, Mini-Mental State Examination; LM, Logical Memory; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory-II

\*対応のないt検定

図2 各アミロイド PET 陽性被験者の特性および STAI、BDI、IES-R の得点の継時的変化

No.	性、年齢	教育	MMSE	STAI				BDI				IES-R		
				BL	6w	24w	52w	BL	6w	24w	52w	6w	24w	52w
1	F, 74	16	30	67	-18	5	-18	13	1	13	-2	0	0	0
2	F, 75	16	27	31	-7	-4	-4	9	-2	-1	-6	3	-3	0
3	M, 83	16	30	30	1	-1	1	2	5	5	3	10	-3	-4
4	M, 82	14	28	24	1	4	0	9	2	7	5	11	5	-1
5	F, 81	12	29	44	-4	-11	3	3	3	1	7	1	7	16
6	F, 71	16	30	41	7	2	10	13	0	-3	-7	21	-5	-7
7	M, 72	16	30	49	-2	3	-1	8	2	2	-1	2	22	3
8	F, 71	12	30	34	8	1	3	9	-1	-2	-5	21	-9	-17
9	M, 74	16	28	29	0	1	-7	8	-8	-3	-1	0	1	1
10	F, 72	16	30	39	-11	-11	16	17	-4	-6	5	10	7	13
全体 (平均得点)				39.8			40.1	9.1			8.9	7.9		8.3

略語: STAI, State-Trait Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory-II; IES-R, Impact of Events Scale-Revised; MMSE, Mini-Mental State Examination; BL, Baseline; w, week (s); F, Female; M, Male

\*本図に掲げる被験者番号は、研究組み入れ時に割り振られた被験者番号に一致しない