

# 健忘型軽度認知障害のアルツハイマー病への移行を予測する 神経心理学検査の検討

竹田伸也\*・田治米佳世\*\*・谷口敏淳\*\*・西尾まり子\*\*・高田知子\*\*

## Examination of a neuropsychological test on conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease

Shinya Takeda\*, Kayo Tajime\*\*, Toshiatsu Taniguchi\*\*, Mariko Nishio\*\*, Tomoko Takata\*\*

**要約** 本研究では、アルツハイマー病(AD)のスクリーニング検査として開発された竹田式三色組合せテスト(TTCC)が、健忘型軽度認知障害(aMCI)のスクリーニングおよびADへの移行予測に有用であるか否かを検討した。対象は、もの忘れを主訴として鳥取生協病院心療科を受診し、aMCIの診断基準を満たし、2年の経過観察を終えた33人であった。初診時のTTCCの結果より、TTCCがaMCIを検出する際の感度は39.4%であった。一方、移行群と非移行群で初診時におけるTTCCの結果に有意な差を認め、TTCCで陽性を示した人がADに移行する割合は極めて高いことが示された。以上より、TTCCはaMCIからADへの移行を予測する神経心理学検査として有用である可能性が高いことが示唆された。

**Keywords:** アルツハイマー病, 健忘型軽度認知障害, 移行予測

### 1. はじめに

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)は認知症の原因疾患で最も多く、加齢が危険因子であるため<sup>19)</sup>、高齢者人口の増加が確実視されているわが国において、今後さらなる患者の増加が見込まれている。ADは現在のところ根本的な治療法は存在しないものの、ドネペジル塩酸塩などの薬物の普及により、早期段階で発見できると進行の遅延や症状の改善が期待できる。ADは進行とともにADLが低下し介護度も増していくため、本人の抱える苦悩や介護に伴う家族の負担も大きく、医療経済的にも莫大なコストが必要となる。これらの見解に基づくと、ADの予防またはADへの早期介入は今後しばらく高齢化の続くわが国における重大な課題であるといえる。

ADの前段階を早期に検出するという縦断的パラダイムのもと、Petersenら<sup>14)</sup>により軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)の概念が提唱されている。MCIはいくつかのサブタイプに分類されるが、特に健忘型軽度認知障害(amnesic MCI; aMCI)がADへの移行率が高いといわ

れている<sup>2)</sup>。aMCIの有症率は、地域在住者のおおむね5%程度とされている<sup>8)</sup>。aMCIのうち40%程度は2~5年以内に回復するといわれており<sup>7,12)</sup>、aMCIからADへの移行率は年間5%程度だと考えられている<sup>5,21)</sup>。したがって、ADの発症予防と早期介入をより効果的に展開するには、ADに移行しやすいaMCIを選択的に検出するツールの開発が求められる。

現在のところ、aMCIからADへの移行予測については、脳室の大きさと海馬体積をMagnetic Resonance Imaging(MRI)で捉える方法<sup>3)</sup>や、帯状回後部や楔前部での糖代謝や血流をSingle Photon Emission Computed Tomography(SPECT)で捉える方法<sup>11)</sup>、MRI画像からVoxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease(VSRAD)を測定する方法<sup>10)</sup>、髄液中リン酸化タウ蛋白を測定する方法<sup>20)</sup>などが報告されている。これらの方法により、今後ADの早期診断と早期介入を可能にすることが期待できる。一方で、MRIやSPECTを導入していない医療機関も多く存在し、検査費用も安くはないため、現段階では誰もがこれらの方法を用いてAD発症のリスクの高いaMCIを発見することは困難である。

aMCIからADへの移行を予測するスクリーニングを地域においてより広く展開するには、廉価で簡便に実施できADへの移行予測を可能にする神経心理学検査の開発が求められる。しかし、ADへの移行率の高いaMCIを選択的に検出する神経心理学検査についての研究報告はこれ

2014年1月28日受付, 2014年12月30日受理

\* 鳥取大学大学院医学系研究科臨床心理学講座  
Department of Clinical Psychology, Tottori University  
Graduate School of Medical Sciences

\*\* 鳥取生協病院心療科  
Department of Psychiatry, Tottori Seikyo Hospital

までのところほとんどみられない。本研究では、AD のスクリーニング検査として開発された竹田式三色組合せテスト (Takeda Three Colors Combination Test ; TTCC)<sup>17)</sup>が、aMCI のスクリーニングおよび AD への移行予測に有用であるか否かについて検討する。

## 2. 対象および方法

### 2.1 対象

対象は、もの忘れを主訴として鳥取生協病院心療科を受診し、Petersenら<sup>14)</sup>の aMCI の診断基準を満たし、2年の経過観察を終えた33人(男性9人、女性24人、平均年齢77.0±4.1歳)であった。本研究では、混合型認知症は対象から除外し、いずれの対象者も60歳以上かつ顕著な視覚障害を有さない者とした。aMCI から AD への移行の判定は、MRI や SPECT、神経心理学検査等の所見を参考にし、DSM - IV<sup>1)</sup>に基づいて行われた。なお、対象者および家族には、本研究の趣旨を説明し同意を得た。また、本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得た。

### 2.2 手続き

すべての対象者に、初診時および2年経過後の計2回、TTCC、Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>4)</sup>、Clinical Dementia Rating (CDR)<sup>13)</sup>を実施した。

今回用いた TTCC は、竹田ら<sup>18)</sup>による手続きに従った。具体的な手順等は、以下のとおりである。

① 最初に、赤・青・黄のカード(一辺が5cm、厚さ5mm)を被検者に見せて、3色の区別ができることを確認した。

②「これから、ある図形を5秒間お見せします。よく見て覚えてください。後で、この3つのカードをお渡します(3枚のカードを手を持って提示する)。覚えた図形と同じものを、これで作ってください。分かりましたか」と教示した。被検者が理解したら、カードを隠して、赤・青・黄色の3つの正方形(一辺が5cm)を組み合わせた図版(Fig. 1)を5秒間提示した。理解できなければ、再度説明した。

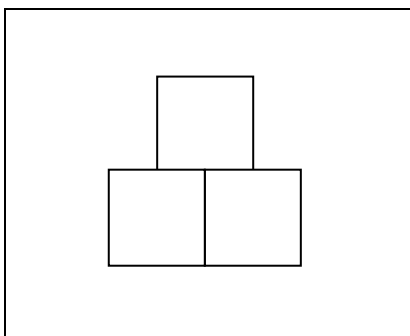


Fig. 1 TTCC で用いる図版

③ 5秒間提示後に図版を速やかに隠して、「これから言う数字を、逆から言ってください」と教示し、「4-1-7」、「5-2-4-9」の逆唱課題を順番に行った。

④ 逆唱に答え終えた後に、3枚のカードを重ねて縦向きに被検者に手渡した。「それでは、このカードを使って先ほどと同じ図形を作ってください」と教示した。制限時間は、1分間とした。教示後1分経過した段階でまだ完成していなければ、そこで終了とした。

⑤ 図版と同じ図形を構成できると陰性、図版と異なると陽性と判定した。逆唱課題は、評価の対象としなかった。

### 2.3 統計解析

TTCC は、2値からなる名義尺度であるので、陰性の場合「1」と、陽性の場合「0」というダミー変数を割り当てた。また、2年経過後に aMCI から AD に移行した群を移行群、移行しなかった群を非移行群とした。2年経過後の TTCC の差異を検討するために、初診時の TTCC、MMSE、教育歴を説明変数とし、群(移行群・非移行群)を目的変数としてロジスティック回帰分析を行った。なお、統計解析は、SPSS19.0を用いた。

## 3. 結果

初診時に TTCC で陽性を示した人は13人であり、陰性を示した人は20人であった。これらの結果より、TTCC が aMCI を検出する際の感度は39.4%であった。

一方、2年間に33人中10人が aMCI から AD に移行し、23人が aMCI のままであった。この結果より、年間の AD への移行率は14.7%であった。aMCI から AD に移行した群を移行群、移行しなかった群を非移行群としたところ、移行群と非移行群で年齢、男女比、教育歴、MMSE 得点に有意差を認めなかった(Table 1)。

Table 1 対象者の基本属性

		移行群	非移行群	統計値	有意水準
		(N=10)	(N=23)		
		Mean(SD)	Mean(SD)	t	
年齢		77.6(4.5)	76.8(4.0)	-0.5	n.s
教育歴		10.3(2.5)	10.9(4.0)	0.1	n.s
MMSE		26.8(1.7)	26.9(1.7)	0.7	n.s
		N	N	$\chi^2$	
性別	男性	5	4	3.7	n.s
	女性	5	19		

初診時において、移行群で TTCC に陽性を示した人は 9 人、陰性を示した人は 1 人であったのに対し、非移行群で TTCC に陽性を示した人は 4 人、陰性を示した人は 19 人であった。初診時の TTCC, MMSE, 教育歴 を説明変数とし、群を目的変数としてロジスティック回帰分析を行った結果、TTCC のみが有意な項目であった(オッズ比:42.8, 95%CI:4.2 - 439.6)。

#### 4. 考察

本結果より、TTCC の aMCI に対する感度は 39.4%と低く、aMCI を検出するツールとしては十分とはいえないことが示された。しかし、移行群と非移行群で初診時における TTCC の結果に有意な差を認め、TTCC で陽性を示した人が AD に移行する割合は極めて高いことが示された。

一方、本研究における AD への年間移行率は 14.7%であり、地域住民を対象としたこれまでの調査よりも高い値を示した。地域住民を対象とした調査よりも医療機関受診者を対象とした調査の方が年間移行率は高くなると指摘されており、Schmidtke ら<sup>15)</sup>の調査では 28%、児玉ら<sup>10)</sup>の調査では 17.7%であったと報告されている。これらの報告に基づくと、本研究で得られた年間移行率は妥当な結果だといえる。

aMCI から AD への移行率は、健康な高齢者と比べて高いものの、aMCI のうち 40%程度は 2~5 年以内に回復するといわれている<sup>7,12)</sup>。したがって、AD の発症予防および早期介入をより効果的に展開するために、aMCI のうち数年後の回復を認める者を除外し、AD に移行しやすい aMCI を選択的に検出できる神経心理学検査であることが望ましい。本研究で、移行群と非移行群で TTCC の結果に有意差を認め、移行群で陽性を示した人が多かったという結果は、TTCC が AD に移行しやすい aMCI を選択的に検出する可能性があることを示唆している。

AD は発症数年前から視空間認知機能が低下するとの報告があり<sup>9)</sup>、MCI から AD へ移行する危険因子として遅延再生困難などの近時記憶障害、視空間認知、視覚記憶、視覚構成能力低下が挙げられている<sup>9)</sup>。これらの見解に従うと、視覚記憶や視覚構成力などの視空間認知機能や近時記憶を捉える<sup>16)</sup>TTCC の特性が、AD への移行率の高い aMCI の検出に寄与したと考えられる。

以上より、TTCC は aMCI から AD への移行を予測する神経心理学検査として有用である可能性が高いことが示唆された。今後、サンプルを増やし、長期にわたる追跡調査を行い、本研究と同様の結果が得られるか否かを検討すると同時に、初診時に TTCC で陰性を示した人が AD に移行せず現状維持または aMCI からの回復を示すか否かの検討が必要である。一方、非移行群のうち TTCC で陽性を示

した人が 4 例いた。AD には移行しなかったものの TTCC で陽性を示したのは、いかなる要因によるものか質的な分析を行うことも今後の課題である。

本論文の要旨の一部は、第 3 回日本認知症予防学会(2013 年 9 月、新潟)において発表した。本研究は、文部科学省科学研究費補助金若手研究(B) 23730656 の助成を受けた。

#### 文献

- 1) American Psychiatric Association. (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D. C. : American Psychiatric Association.
- 2) Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. (2005) Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 64: 834-841.
- 3) Fleisher AS, Sun S, Taylor C Ward CP, et al. (2008) Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology*, 70:191-199.
- 4) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975) Mini-Mental State; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12: 189-198.
- 5) Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. (2004) Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63:115.
- 6) 橋爪敏彦, 笠原洋勇. (2005) アルツハイマー病の前駆状態. *老精医誌*, 16: 315-321.
- 7) Ishikawa T, Ikeda M, Matusumoto N, Shigenobu K, et al. (2006) A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community. *Int J Geriatr Psychiatry*, 7: 134-139.
- 8) 石川智久, 谷向知 (2009) 軽度認知障害の予後に関する疫学調査結果をどう考えるか. *老精医誌*, 20 : 258-264.
- 9) Johnson DK, Storandt M, Morris JC, Galvin JE. (2009) Longitudinal Study of the Transition From Healthy Aging to Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 66: 1254-1259.
- 10) 児玉直樹, 川瀬康裕. (2011) 健忘型軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への進行に関する研究. *老精医誌*, 22 : 717-722.
- 11) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, Ota T, et al. (2007) Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 28: 731-736.
- 12) Matthew FE, Stephan BCM, McKeith IG, Bond J, et al. (2008) Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia; To what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc*, 56: 1424-1433.
- 13) Morris JC. (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43: 2412-2414.
- 14) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, et al.

- (1999) Mild cognitive impairment; Clinical Characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56: 303-308.
- 15) Schmidtke K, Hermeneit S. (2008) High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI Patients. *Int Psychogeriatr*, 20: 96-108.
- 16) Takeda S, Nakagome K, Tajime K, Saito M. (2009) Effectiveness of the Takeda Three Colors Combination Test as a screening test for dementia. *Psychogeriatrics*, 9: 4-10.
- 17) Takeda S, Tajime K, Nakagome K. (2010) The Takeda Three Colors Combination Test: An easy and quick screening for Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc*, 58: 1199-1200.
- 18) 竹田伸也, 田治米佳世, 中込和幸. (2011) アルツハイマー病スクリーニング用ツールキットー竹田式三色組合せテスト. 日本医療福祉生活協同組合連合会, 東京.
- 19) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, Isoe K, et al. (1998) Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 9 : 294-298.
- 20) Urakami K, Wada K, Arai H, et al. (2001) Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluids from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*, 183: 95-98.
- 21) Visser PJ, Verhey FRJ. (2006) Mild cognitive impairment as predictor for Alzheimer's disease in clinical practice: effect of age and diagnostic criteria. *Psychological Medicine*, 38: 113-122.