

アルツハイマー病の重症度と痴呆テストバッテリーの意義

橋 爪 敏 彦

東京慈恵会医科大学精神医学講座

(受付 平成 15 年 10 月 14 日)

SEVERITY OF ALZHEIMER DISEASE AND THE SIGNIFICANCE OF A DEMENTIA TEST BATTERY

Toshihiko HASHIZUME

Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

Cognitive functions include memory (retention, short-term memory, and long-term-memory), orientation, attentiveness, concentration, composition, visuospatial cognition, abstract thinking, and ideomotion. Determining which cognitive function correlates with the severity of dementia is clinically important. I examined the correlation between the severity of Alzheimer disease (AD), as determined with the Clinical Dementia Rating, and results of various subscales for assessing cognitive functions, such as the Benton Visual Retention Test, the Mini-Mental State Examination, and the Revised Hasegawa's Dementia Scale. The subjects were 109 outpatients (30 men and 79 women) who had sought attention for memory lapses. I found a strong correlation between visuospatial cognition function and the clinical severity of AD. This result suggests that AD can be diagnosed at an early stage by testing visuospatial cognition function.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2004 ; 119 : 41-50)

Key words: Alzheimer disease, Benton Visual Retention Test, visuospatial cognition

I. 緒 言

現在、高齢者人口の増加、痴呆性疾患の増加、特にアルツハイマー病 (Alzheimer disease: AD) の増加が逼迫しており、その対策が盛んに議論されている。わが国においては、1990 年に痴呆疾患患者数は約 100 万人に達し、その後 5 年ごとに 25 万から 30 万人の増加が推定されている。その半数以上が AD と考えられている。2000 年には、わが国において、コリンエステラーゼ阻害薬による AD に対する薬物介入が可能になったことにより、より早期の診断の必要性が高まった。これは痴呆発症のより早い時点で用いられるほど有効性が高いと考えられているためである。そして痴呆に移行する前段階の、認知機能が低下した状態に研究の

関心が向けられるようになった。

また近年は痴呆、とくに AD の早期診断、スクリーニングを目的としての「もの忘れ外来」が増えてきている。そこではスクリーニングのための痴呆テストとして、様々な心理検査が用いられている。AD では、記憶障害に加え視空間認知など複数の認知機能が低下するが、Benton により、視空間認知、視覚記憶、および視覚構成能力を評価するために、Benton 視覚記憶検査 (Benton Visual Retention Test: BVRT) が開発された¹⁾。この検査は Fig. 1 のように 10 枚の図版よりなるが、前半は単純な幾何学図形、後半は複雑な幾何学図形よりなっている。1 枚ずつ被検者に提示して想起させるものである。図版は形式 I~III の 3 種類があり、どれも難易度は同一とされている。評価方

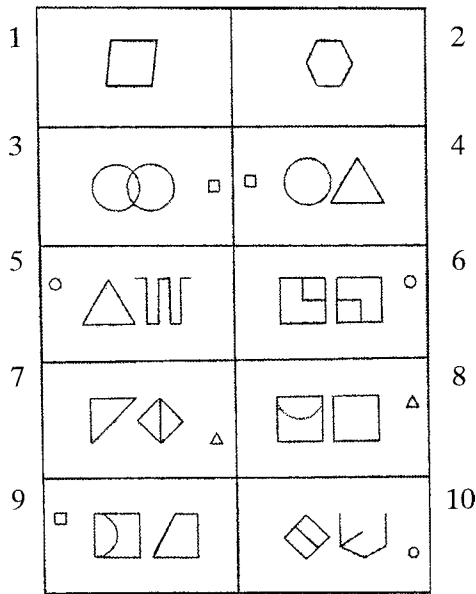


Fig. 1. Benton Visual Retention Test Stimuli by courtesy of Hideo Ohata

法は正確数、誤謬数によりなっている。誤謬は、「省略」「歪み」「保続」「回転」「置き違い」「大きさの誤り」の大きく6つの型に分類され、誤謬数は1形式のテストの中に誤謬型として分類されるものがいくつあったかにより評価される²⁾。一方、痴呆の重症度を臨床的に評価する方法として、CDR (Clinical Dementia Rating) が広く使われている。CDRは、本人の面接および家族の情報をもとにして、記憶、見当識、判断力、問題解決、社会適応、家庭状況および趣味、介護状況の6項目について評価するが、それらを総合して、健康(CDR 0)、痴呆疑い(CDR 0.5)、軽度痴呆(CDR 1)、中等度痴呆(CDR 2)、高度痴呆(CDR 3)のいずれかに評価される。

高齢者にみられる軽度の認知障害(CDR 0.5に相当)は正常加齢によるものとみなされていたが、近年痴呆性疾患、とくにADの初期段階であることが少なくないことが指摘されている。すなわちCDR 0.5で脳血管病変のない例は、病理所見でAD特有の変化を認め、神経心理検査においても軽度の低下を示しているため極初期のAD(very mild AD)と考えてよいという報告³⁾がある。CDR 0.5の高齢者は家族により、物忘れを指摘されるものの、介護は必要とせず日常生活はほぼ自立して

いることが多い。しかしながら、CDR 0.5はその半数が数年以内にCDR 1に進行するとの報告がある⁴⁾。

これまでBVRTを痴呆のスクリーニングテストバッテリーとして使用した報告はあまりない。今回はADの重症度とBVRTとの関係の検討、およびMini-Mental State Examination (MMSE)、その下位尺度との関係もあわせて検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

平成10年4月から平成12年3月までに痴呆疾患センターを併設する大学病院精神神経科を外来受診し、「もの忘れ」を主訴として、痴呆スクリーニングテストである、BVRT、MMSE、改訂長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)を施行した128例中、頭部MRIにて脳血管病変を否定した109例を対象とした。内訳は、正常(CDR 0)群は26例(男性6例、女性20例、平均年齢±標準偏差;70±8.3歳)、痴呆疑い(CDR 0.5)群は33例(男性11例、女性22例、72.6±9.1歳)、軽度AD(CDR 1)群は30例(男性9例、女性21例、77.0±6.3歳)、中等度および高度AD(CDR 2&3)群は20例(男性4例、女性16例、74.6±8.6歳)であった。Table 1に対象者の臨床的特徴を示した。軽度AD、中等度および高度ADの診断は、WHOの国際疾病分類第10改訂版(ICD-10)によりADと診断された。なお、本人および家族に対し、上記の検査内容の説明を十分に行い同意を得た。

2. 方法

1) CDRの評価項目は、記憶・見当識・判断力と問題解決・社会適応・家族状況および趣味・介護状況の6項目であり、CDRの実施に際しては、患者の観察と患者の状態をよく把握している家族、介護者からの情報に基づき、それぞれの項目について判定される。各項目はできるだけ独立して判定され、6項目すべてが同じレベルでない場合は、記憶の項目を基準としてCDRが決定される。すなわち、記憶の項目以外に3項目以上が、記憶の項目と同じレベルであれば、記憶の項目のレベルのCDRとなる。記憶の項目以外の3項目以上が記憶の項目よりも重度レベルであれば、その

Table 1. Demographic characteristics of all subjects

	CDR 0 (normal)	CDR 0.5 (questionable AD)	CDR 1 (mild AD)	CDR 2 & 3 (moderate & severe AD)
<i>n</i> (male/female)	26 (20/6)	33 (22/11)	30 (21/9)	20 (16/4)
age (year)	70±8.3	72.6±9.1	77.0±6.3	74.6±8.6
MMSE	27.4±1.5	24.1±2.0	20.9±1.9	14.8±3.0
HDS-R	24.8±5.7	21.4±4.6	16.3±4.4	11.5±2.8

n = 109

mean±SD

CDR: Clinical Dementia Rating

MMSE: Mini Mental State Examination

HDS-R: The revised version of Hasegawa's Dementia Scale

AD: Alzheimer disease

レベルの CDR となる。CDR の判定については医師、臨床心理士等、複数での総合判断にて決定された。

2) CDR 0 群 26 例, CDR 0.5 群 33 例, CDR 1 群 30 例, CDR 2 & 3 群 20 例のそれぞれの群に対し, BVRT を施行し, 4 群を比較検討した。施行方法は, 最も一般的である即時再生法 A を用いた。これは, 図版を 10 秒間提示し, 直後に図示により解答を得る方法である。BVRT は正確数, 誤謬数, および「省略」「歪み」「保続」「回転」「置き違い」「大きさの誤り」の各下位尺度において, 比較検討した。

3) 上記の対象である CDR 0 群, CDR 0.5 群, CDR 1 群, CDR 2 & 3 群に対し, MMSE を施行し, 同様に 4 群を比較検討した。MMSE においての下位尺度である, 「時間の見当識」「場所の見当識」「即時再生」「遅延再生」「言語の逆唱」「呼称」「文章の再生」「言葉での指示」「書面での指示」「文章の記述」「図形の模写」についても比較検討がされた。

3. 統計学的解析

統計学的検討は, BVRT の各 CDR における, 正確数, 誤謬数, 「省略」「歪み」「保続」「回転」「置き違い」「大きさの誤り」の群間比較を Mann-Whitney の U 検定 (Mann-Whitney's U test) または MMSE の総点および下位尺度においても, 各 CDR における群間比較を Mann-Whitney の U 検定を用いて行った。さらに MMSE については下位尺度間において, 因子抽出法による主成分分析を行った。すべての統計は *p* 値 0.05 未満によ

り有意差ありとした。統計解析には統計解析ソフト SPSS 11.5J for Windows を使用した。

III. 結 果

Table 2 に示すごとく, BVRT の正確数の平均は, CDR 0 群では 4.4 ± 1.5 点 (平均±標準偏差), CDR 0.5 群では 2.7 ± 1.1 点, CDR 1 群では 2.1 ± 1.0 点, CDR 2 & 3 群では 1.3 ± 0.3 点, 誤謬数の平均は, CDR 0 群では 9.1 ± 3.5 点, CDR 0.5 群では 13.5 ± 3.5 点, CDR 1 群では 16.3 ± 3.0 点, CDR 2 & 3 群では 17.5 ± 6.3 点であった。BVRT の正確数と誤謬数とも CDR 0 群に比べ CDR 0.5 群との間では有位差 ($p < 0.01$) が認められた。Fig. 2 に示すように CDR 0 群と CDR 0.5 群との間には明らかに差がみられる。また「省略」においては CDR 0 群の 0.9 ± 1.3 点と CDR 0.5 群の 2.5 ± 2.5 点との間に有意差 ($p < 0.01$) が認められた。「歪み」「置き違い」に関しても有意差 ($p < 0.05$) が認められた。「保続」「回転」「大きさの誤り」に関しては, 各 CDR 間において有意差は認められなかった。CDR 0 群と CDR 0.5 群, CDR 2 & 3 群との間のも, 正確数, 誤謬数, 「省略」にて有意差 ($p < 0.01$) が認められた。

また Fig. 2 には, 各 CDR 群の BVRT 各図版の正答率を示した。正答率はそれぞれの図版において CDR 0 群, CDR 0.5 群, CDR 1 群, CDR 2 & 3 群と低下していった。

MMSE に関しては Table 3 に示すごとく, 全得点における比較において, CDR 0 群: 27.4 ± 1.5 点 (平均±標準偏差 以下同様) と CDR 0.5 群:

Table 2. Benton Visual Retention Test scores by CDR

	CDR 0 (normal)	CDR 0.5 (questionable AD)	CDR 1 (mild AD)	CDR 2 & 3 (moderate & severe AD)
corrects	4.4±1.5	2.7±1.1**	2.1±1.0**	1.3±0.3**,*
errors	9.1±3.5	13.5±3.5**	16.3±3.0**,*	17.5±6.3**,*
omission	0.9±1.3	2.5±2.5**	4.2±4.3**	4.7±4.2**
distortion	4.5±2.1	5.9±2.4*	6.8±2.4**	6.2±3.2
perseveration	1.2±1.8	2.1±2.4	2.8±2.3**	1.4±2.3
rotation	1.1±1.0	1.0±0.9	0.9±1.0	1.2±1.2
misplacement	0.8±1.5	1.6±1.7*	1.2±1.4	0.6±0.8**
size	0.3±0.9	1.3±0.3	0.4±0.8	0.6±1.3

mean±SD

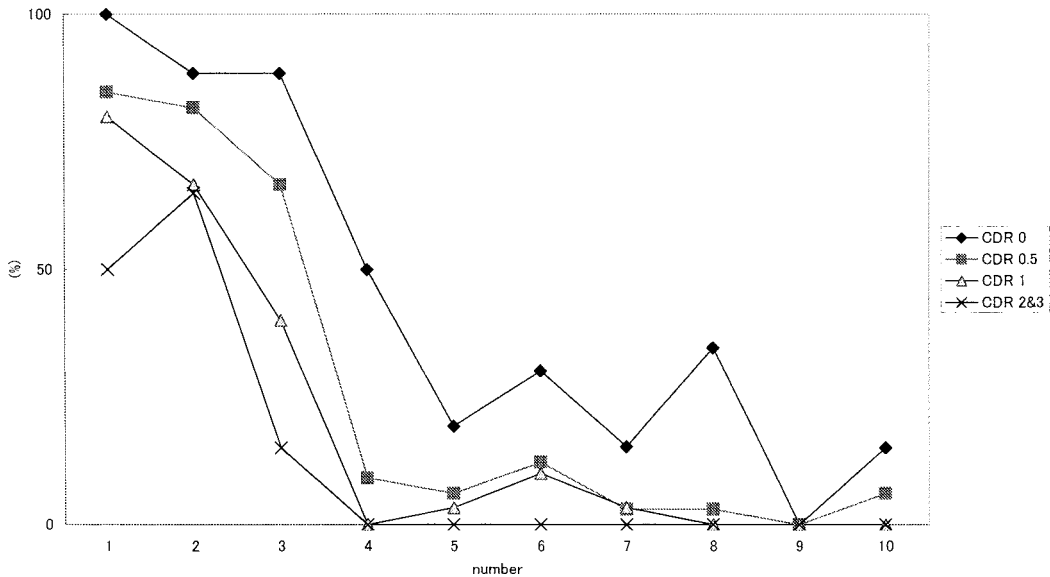
*: Significantly different from CDR 0 at $p < 0.05$ **: Significantly different from CDR 0 at $p < 0.01$ ***: Significantly different from CDR 0.5 at $p < 0.05$ ****: Significantly different from CDR 0.5 at $p < 0.01$ 

Fig. 2. BVRT percentage of corrects (each stimuli)

24.1±2.0点では有意差は認められなかった。しかし Fig. 3 に示すように CDR 0 群と CDR 1 群: 20.9±1.9 点との間には有意差 ($p < 0.01$) が認められた。MMSE の下位尺度では「遅延再生」においては、CDR 0 群、CDR 1 群間において有意差 ($p < 0.01$) が認められた。

また Fig. 3 には、各 CDR 群の MMSE 各下位尺度の正答率を示した。正答率はそれぞれの下位尺度において CDR 0 群、CDR 0.5 群、CDR 1 群、CDR 2 & 3 群とほぼ低下していった。その中で、

「時間の見当識」は、CDR 0.5 群と CDR 1 群との間で、明らかな低下が認められた。また「遅延再生」も、CDR 0.5 群、CDR 1 群との間で、明らかな低下が認められた。その他においても CDR 0 群、CDR 0.5 群、CDR 1 群、CDR 2 & 3 群の順に認知機能は低下傾向であることが示された。MMSE の下位尺度の主成分分析では、Table 4 に示すように「場所の見当識」「時間の見当識」「言語の逆唱」「遅延再生」の順に、総合点との親和性、相関性が高いこと、すなわち総合点を反映する要

Table 3. MMSE subscale scores by CDR

	CDR 0 (normal)	CDR 0.5 (questionable AD)	CDR 1 (mild AD)	CDR 2 & 3 (moderate & severe AD)
Orientation : time (5)	4.9±0.3	4.0±1.1**	2.2±1.4**,*	1.5±1.5**,*
Orientation : place (5)	4.8±0.4	4.3±1.0*	3.4±1.2**,*	2.2±1.7**,*
Registration (3)	3.0±0.2	2.9±0.3	2.9±0.4	3.0±0.2
Recall (3)	1.7±1.0	1.2±0.9	0.5±0.9**,*	0.2±0.4**,*
Concentration (5)	4.2±1.4	3.4±1.7	3.4±1.9	1.0±1.2**,*
Naming objects (2)	2.0±0	2.0±0	2.0±0	1.0±0.2
Repetitions (1)	1.0±0	0.9±0.4	0.9±0.3	0.7±0.5**
Three stage command (3)	3.0±0.2	3.0±0.2	2.8±0.6	2.7±0.9
Reading (1)	1.0±0.2	0.7±0.5*	0.9±0.3	0.7±0.5**
Writing (1)	1.0±0	0.8±0.4*	0.9±0.3	0.7±0.5**
Visuospatial (1)	1.0±0.2	0.9±0.3	0.8±0.4	0.6±0.5**,*
Total (30 points)	27.4±1.5	24.1±2.0	20.9±1.9**,*	14.8±3.0**,*

mean±SD

* : Significantly different from CDR 0 at $p < 0.05$

** : Significantly different from CDR 0 at $p < 0.01$

*** : Significantly different from CDR 0.5 at $p < 0.05$

**** : Significantly different from CDR 0.5 at $p < 0.01$

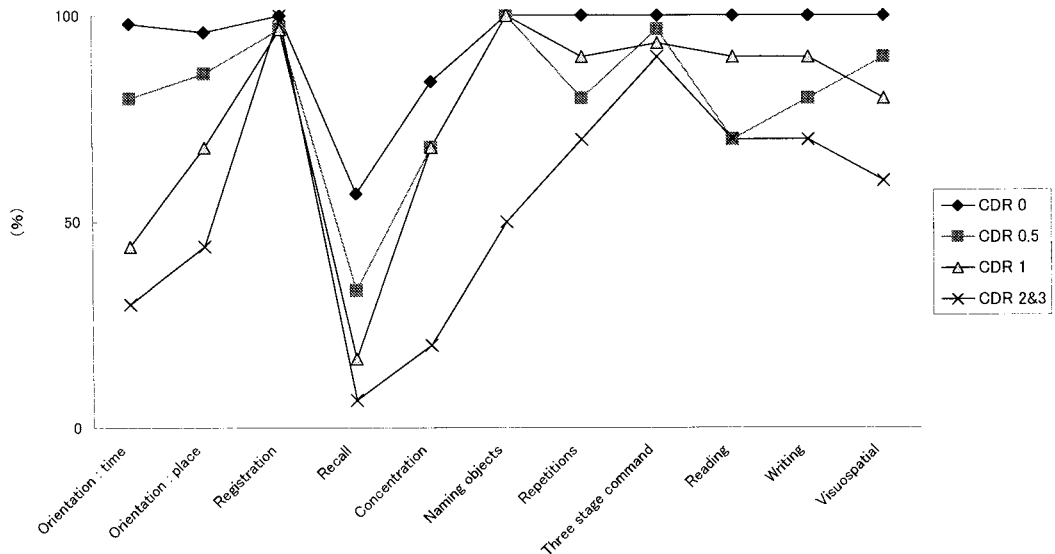


Fig. 3. MMSE subscale percentage of correct answers

素であることが示された。

IV. 考 察

1. BVRT

BVRT は視空間認知, 視覚記憶, および視覚構成能力を評価するために作られた検査である。この検査は 10 枚の図版を 1 枚ずつ被験者に提示し

て想起させるものである。採点評価は、主として正確数および誤謬数によりなされ、正確数は、誤謬のまったくない図版が何枚あったかによって採点される。誤謬数は 1 図版のテストの中に「省略」「歪み」「保続」「回転」「置き違い」「大きさの誤り」の大きく 6 つの型の誤謬型として分類されるものがいくつあったかにより、その合計で採点される。

Table 4. Principal component analysis: MMSE subscale scores

	component score				
	1	2	3	4	5
Total	0.976	-0.107	-0.047	0.033	0.143
Orientation: place	0.709	-0.343	0.11	-0.2	0.049
Orientation: time	0.695	-0.517	-0.061	0.171	0.015
Concentration	0.577	0.338	-0.289	0.03	0.275
Recall	0.538	-0.511	0.131	0.103	-0.058
Three stage command	0.356	0.567	0.512	0.235	-0.013
Writing	0.431	0.483	-0.235	-0.295	0.035
Repetitions	0.284	0.389	-0.577	0.061	0.208
Naming objects	0.477	0.397	0.507	0.035	-0.439
Reading	0.329	0.068	0.178	-0.762	-0.027
Visuospatial	0.383	0.147	-0.259	0.479	-0.378
Registration	-0.026	0.08	0.481	0.241	0.735

BVRTの年齢による差は、60歳以上では、大きな変化はなく、性差についても、無視でき、また非言語性テストであるから、教育歴や社会的背景の異なった老人に広く用いることが可能であり、老年期におけるBVRTの遂行は、比較的安定しているという⁵⁾。柄澤らの報告²⁾では、平均高齢者のBVRTの成績は、正確数6~4、誤謬数4~11、誤謬の内容では、「省略」の占める率が20%以下である。一般的には「歪み」が多く、「大きさの誤り」が少ない傾向にある。「省略」については、知能水準の低下と関係があり、「省略」の占める率が20~25%以上かあるいは個数として3以上である場合は、省略が異常に多いとみなすという。正確数に関しては、BVRTの各図版の正答率を、図版通過率というが、一般にNo.1~No.4までの通過率が高く、それ以降は交互に上下する。そしてNo.4以降に知能水準の低下した群との差が明らかになってくるという。また、柄澤ら²⁾は、BVRTと非言語性知能テストの1つであるコース立方体組み合わせテストとに有意な相関を認めた。このことにより、BVRTは、視覚記憶力の検査としてだけでなく、知能検査として、とくに非言語性能力の評価尺度としての可能性が示された。またRandallら⁶⁾により、WAIS-RとBVRTの両者間に有意な相関があることが示された。さらに大畑ら⁷⁾は、脳血管障害の225例にBVRTを施行し、コース立方体組み合わせテストおよびWAIS-Rとに有意な相関を認めた。今回の研究において各

CDR群におけるBVRTの結果はTable2に示したが、CDR0群のBVRTの正確数は4.4、誤謬数9.1、省略数の占める率は9.9%であり、平均的な範囲内の成績であり、今回の対象のCDR0群は平均的と思われる。BVRTの「正確数」、「誤謬数」、「省略」の成績は、CDR0.5群、CDR1群、CDR2 & 3群ではCDR0群と比べ有意に悪化しており、今回の対象においては、CDR0.5群から、視空間認知、視覚記憶、および視覚構成能力の低下が示唆されたと思われる。CDR0.5群の「誤謬数」は平均13.5であり、柄澤らの報告を基準にすると平均よりも悪化したことになる。しかし「省略」はCDR0.5群では平均2.5であった。これはCDR0.5群の「誤謬数」平均13.5の内の18.5%となる。「省略」は、CDR0群の0.9と比べ、CDR0.5群から有意に低下したことが示されたが、柄澤らの報告を基準にすると、誤謬数中の省略の占める率が20%以下であり、CDR0.5群はまだ高齢者の平均範囲内にあり、障害は軽度であることがわかる。また全体的には、「歪み」が多く、「大きさの誤り」が少ない傾向にあること、「省略」の個数は、CDR1では、平均4.2、誤謬数全体の26%、CDR2 & 3では、平均4.7、誤謬数全体の27%となったこと、正確数の傾向である通過率の変化にても、図版通過率は、Fig.2にみられるように、No.1~No.4までの通過率が高く、それ以降は交互に上下し、そしてNo.4以降に認知機能の低下した群との差が明らかになってくるという、BVRTの一般的傾向

が本研究の対象にでも示されたと思われる。

2. MMSE および HDS-R

痴呆を診断するためには、その中核症状である認知機能障害を評価することが必要であるが、中でも簡易知能テストである、MMSE⁸⁾、HDS-Rは、その簡易さから臨床で最も一般的に用いられている⁹⁾。しかし、これらの簡易テストは認知機能全体を評価するのではなく、記憶力障害の評価を主体としたものである。今回の対象は、Table 1 に示すように、CDR 0 群と CDR 0.5 群は、MMSE、HDS-R ともにカットオフポイント (MMSE、HDS-R のカットオフポイントはそれぞれ、23/24、20/21) よりも上位にあり、CDR 1 群と CDR 23 群は、MMSE、HDS-R ともにカットオフポイントよりも下位になった。HDS-R の方が若干低い点数となったが、カットオフポイントも低い傾向にあり、全体にも低い点数になったものと思われる。

次に MMSE の下位尺度も含めた結果の検討をすると、Table 3 に示すように、まず全体の得点としては、CDR 0 群と CDR 0.5 群との間では、有意差は認められなかった。しかし CDR 0 群と CDR 1 群の間には有意差 ($p < 0.01$) が認められた。下位尺度では有意差は、「時間の見当識」において CDR 0 群と CDR 0.5 群間と、CDR 0.5 群と CDR 1 群間にて有意差 ($p < 0.01$) が認められ、「場所の見当識」では、CDR 0 群と CDR 0.5 群間 ($p < 0.05$)、CDR 0.5 群と CDR 1 群間 ($p < 0.01$) にて有意差が認められた。「遅延再生」においては、CDR 0.5 群と CDR 1 群間において有意差 ($p < 0.01$) が認められたが、CDR 0 群と CDR 0.5 群間には有意差は認められなかった。単語記憶検査の遅延再生は AD 初期から著明に低下することが指摘され、その後の剖検された症例についての神経病理学的所見との比較から、遅延再生障害が、AD の鑑別診断に最も有用であるとの報告がある¹⁰⁾。また地域住民を対象とした Framingham コホート研究¹¹⁾においても、論理記憶の遅延再生において成績の劣った者は、その後の追跡調査にて、AD の発症率が有意に高かったとの報告があり、臨床診断される前に記憶障害のみを示す AD 前臨床期が数年以上続くと考えられている。この点を考慮すると今回の研究においては CDR 0.5 群という、AD 疑いの段

階にては、MMSE は有意な検査という結果は得られなかった。その点では BVRT の方が早期の痴呆スクリーニングとしては有効である可能性がある。しかし、初期 AD と思われる CDR 1 群と正常の CDR 0 群とに有意差が認められたことは意義があると思われる。正常状態と痴呆の状態のスクリーニングが遂行できたことになる。Jacqminらは、痴呆のスクリーニングに対し、神経心理学テストの減量を目的とした研究をおこなった。Paquid cohort study にて、痴呆に対して相関性の高いテストを追跡調査した結果、MMSE、およびその下位尺度である時間見当識、遅延再生、BVRT、言語流暢性の Isaacs' Set Test が有意に痴呆と相関性が高かった。ゆえにこれらのテストに注目することで痴呆のスクリーニングに有効であるとしている¹²⁾。MMSE の下位尺度の主成分分析において示された、「場所の見当識」「時間の見当識」「言語の逆唱」「遅延再生」は、総合点と相関性が高く、痴呆のスクリーニングにおいて注意すべき要素と思われる。

3. 軽度認知機能障害

CDR 0.5 群は、日常生活上のエピソード記憶の軽度障害を認め、社会適応の軽度障害を認める場合もあるが、単純な日常生活動作はほとんど問題がない。しかし、いわゆる遂行機能が関係するような、物事の計画・系列化や複数の動作を並列して行う場合の日常生活は軽度障害されている。家族による記憶低下の指摘はあるが、本人の自覚はある場合とない場合がある。身体的 ADL (activity of daily living) は問題がなく、パーキンソンニズムなどの神経症候を認めない、一見「問題のない」在宅高齢者である。しかし高齢者にみられる軽度の認知障害は正常加齢によるものとみなされていたが、近年痴呆性疾患、とくにアルツハイマー病 (AD) の初期であることが少なくないことが指摘されている。軽度認知障害があるものの痴呆に至っていない状態はとくに早期介入の点から関心が向けられており、この痴呆性疾患の前駆状態を意識した概念として mild cognitive impairment (MCI)¹³⁾ が提唱されている。この概念は現在はまだ確立されたものにはなっていないが、CDR 0.5 と同義に使われることが多い。Flicker¹⁴⁾ は、Global Deterioration Scale (GBS)¹⁵⁾ の

grade 3, すなわち ① 知らないところで迷う, ② 仕事の能力低下, ③ 言葉や名前の想起障害, ④ 読んだ内容を覚えていない, ⑤ 新しい人の名前を覚えにくい, ⑥ 貴重品をなくしたり置き場所を間違える, ⑦ 集中力の欠如, の7項目中少なくとも2項目を示し, 検査上は記憶以外に言語機能, 概念形成, 視空間構成で低下がみられたものを, CDR 0.5 と同義であるとしている. その他, benign senescent forgetfulness, age-associated memory impairment (AAMI), age-associated cognitive decline (AACD), age-related cognitive decline 等は, 加齢に伴う正常範囲の認知機能の低下を意図する概念となっている¹⁶⁾. 軽度認知障害の予後についてはいくつか縦断的研究がある. 正常高齢者のADへの移行率は70~74歳で年0.51%, 85~89歳で3.9%なのに対し, 軽度認知障害では年6~25%と高率である¹³⁾. Mayo Clinicで66人のMCI (平均81歳) 4年間観察したところ1年あたり12%, 6年目には約80%がADに進行した¹⁷⁾. 一方, 認知機能障害を日常生活機能スケールで定義した研究をみると, CDR 0.5 (questionable AD) の123名 (平均72歳) が, 3年後には23名 (18%, 1年あたり6%) がprobable ADと診断された²⁴⁾. New York大学のAging Dementia Research Centerで32人のGDS grade 3 (平均71歳) を2.2年経過観察したところ, 16人がprobable ADと診断された (50%, 1年あたり25%)¹⁴⁾. これらより, 脳病変の認められないCDR 0.5は, 今後ADとして発症する前段階の状態という可能性がある. ADでは, 視覚的注意の障害が他の主要な認知領域の機能低下と相関するのではないかと考えられている. ADは, 持続的注意, 分割的注意, 選択的注意, および視覚的処理速度の側度においてコントロールより有意に遂行が劣っており, 注意スキルの低下と全体的な認知障害との間に強い相関を認めたとの報告がある¹⁹⁾. 笠原らの10年間の健常老人追跡調査研究において, 調査開始時60歳代の女性が, 初回, 4年目の調査にてはベントン視覚記憶検査における正確数は高いレベルを維持していたが, 7年目の74歳時の検査にて正確数は極端な低下を示し, それに伴い, 誤謬数が増加した. 実際に临床上において痴呆と診断, 推定できる発症の時期

は74歳~77歳の間であるので, BVRTにてAD発症以前の変化を示し得たとの報告がある¹⁹⁾. Zondermanら²⁰⁾は, 371人の健常老人の追跡調査において, 6年後にBVRTの誤謬数が著しく増加した (平均5点以上) 群7例はその後ADに発症したという. それ以外の群の364例は誤謬数の増加は平均1点以下であった. BVRTにより, AD発症前にADの発症が予測できたとしている. これによりADは発症以前より短期視覚記憶の低下がある可能性がある結論している. そしてADと臨床的に診断される以前の前期状態として, 視空間認知, 視覚記憶, および視覚構成能力の低下が示唆されたと思われる. またKaskieらの報告, その追試である佐藤らによるベントン視覚弁別検査(BVFD)により, ADの疑い (CDR 0.5) においてすでに何らかの視空間認知機能障害が生じていることが示唆された²¹⁾²²⁾. さらにKawasら²³⁾によると, ADは臨床的痴呆症状発現の数年以前に, 前駆的症候, とくに視覚記憶の障害が慢性的に経過し, 痴呆に至る. したがって痴呆診断以前に予防的対応のための機会を可能な限り与えられることが望ましいということと, 患者の生活, 病歴など, 丁寧な診察が重要であるとしている. 以上より, 本研究においても, BVRTにて, 脳病変の認められなかったCDR 0.5群, すなわち「ADの疑い」の群にて有意差が認められたことは, AD発症以前の視空間認知の低下がとらえられたものと思われる.

V. 結 語

神経心理学的研究とともに, ADの初期診断を可能にした他の要因は, MRI・PET・SPECTなどの画像診断の機能が急激に向上し, それに伴ってstatistical parametric mapping (SPM)などのコンピュータソフトによる画像解析法が急速に進歩したことがあげられる. そして近年の画像解析により, 脳の局所の形態学的異常と血流低下が鮮明に映し出されるようになり, 痴呆性疾患の鑑別診断と痴呆の重症度の診断に対して強力な手段となった. しかしこれらの技術は高価であり, 一般病院に普及するにはいまだ少し時間がかかると思われる. 人口の高齢化に伴い, AD患者の増加が続いている現状のなかで, AD治療薬の登場により, 早

期発見, 早期治療が望まれる現在, 今回の知見は, BVRT により, 「AD の疑い」の状態である CDR 0.5 の状態をスクリーニングすることができたことで, 痴呆早期のスクリーニングとして有用であるとの結果を得た. さらにデータの蓄積が必要であるが, AD の痴呆テストバッテリーを利用し, 痴呆の早期発見法の可能性が広がったものと思われる.

稿を終えるにあたり, ご指導, ご校閲を賜りました精神医学講座主任教授牛島定信先生に深甚なる謝意を表します. また本研究実施にあたりご支援いただきました笠原洋勇教授, および講座の皆様から終始ご指導およびご助言をいただきましたことに深謝いたします.

尚, 本研究の一部は第 11 回国際老年精神医学会 (The 11 th World Congress of International Psychogeriatric Association: IPA, USA 2003) において発表した.

文 献

- 1) Benton AL. Revised Visual Retention Test (4 th ed). The Psychological Corporation; 1974 (高橋剛夫 訳. ベントン視覚記銘検査使用手引き (第 4 版). 京都: 三京房; 1976)
- 2) 柄沢昭秀, 小林 充, 矢富直美. 老人におけるベントン視覚記銘テストの臨床的意義. 老年社会科学 1980; 2: 82-97.
- 3) Morris JC, McKeel DW, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, et al. Very mild Alzheimer's disease: Informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. Neurology 1991; 41: 469-78.
- 4) Berg L, Miller JP, Baty J. Mild senile dementia of the Alzheimer type. 4: evaluation of intervention. Ann Neurol 1992; 31: 242-9.
- 5) 小林 充, 柄沢昭秀. ベントン視覚記銘検査遂行の老人における標準値の検討. 老年社会科学 1980; 2: 198-212.
- 6) Randall CM, Dickson AL, Plasay MT. The relationship between intellectual function and adult performance on the Benton Visual Retention Test. Cortex 1988; 24: 277-89.
- 7) 大畑英央, 三浦順子, 玉田聖子, 目時弘文, 北条敬, 渡辺俊三. Broca 失語症者と Wernicke 失語症者の Benton 視覚記銘検査成績. 臨床神経心理 2000; 11: 79-85.
- 8) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State; a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatry Res 1975; 12: 189-98.
- 9) 古川祐一郎, 松尾卓久, 兼行浩史, 山田通夫. 知能テスト 長谷川式と Mini-Mental State Examination. 老年期痴呆 1995; 9: 349-56.
- 10) Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. The Consortium to establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology 1995; 45: 461-6.
- 11) Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham cohort. Arch Neurol 2000; 57: 808-13.
- 12) Jacqmin GH, Fabrigoule C, Commenges D, Letenneur L, Dartigues JF. A cognitive screening battery for dementia in the elderly. J Clin Epidemiol 2000; 53: 980-7.
- 13) Peterson RC, Smith GE, Waring SC. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303-8.
- 14) Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. Neurology 1991; 41: 1006-9.
- 15) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 1982; 139: 1136-9.
- 16) 松本桂司, 森 悦朗. “もの忘れ外来” のための予備知識: MCI の予後. 精神科治療学 2002; 17: 307-10.
- 17) Petersen RC, Stevens, JC, Ganguli, M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter. Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1132-42.
- 18) 笠原洋勇, 小林 充, 橋爪敏彦. アルツハイマー病の初期神経心理学的, 脳画像的特徴. 精神科治療学 2001; 16: 333-9.
- 19) 笠原洋勇, 丹野宗彦, 山田英夫, 遠藤和夫, 小林

- 充, 柄澤昭秀. 健常高齢者の脳 MRI 所見と高次脳機能の関係について. 日老医学会誌 1993; 30: 892-900.
- 20) Zonderman AB, Giambra LM, Arenberg D, Resnick SM, Costa PT, Kawas C.H. Changes in immediate visual memory predict cognitive impairment. Arch Clin Neuropsychol 1995; 10: 111-23.
- 21) Kaskie B, Storandt M. Visuospatial deficit in dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol 1995; 52: 422-5.
- 22) 佐藤真理, 目黒謙一, 石崎淳一, 石井 洋, 山鳥重. Benton 視覚弁別検査による正常高齢者と初期 Alzheimer 病の鑑別. 神経生理 2001; 17: 62-8.
- 23) Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, Morrison A, Resnick SM, Zonderman AB. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. Neurology 2003; 60: 1089-93.
- 24) Daly E, Zaitchik D, Copeland M. Predicting Conversion to Alzheimer Disease Using Standardized Clinical Information. Arch Neurol 2000; 57: 675-80.