

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：12701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K03279

研究課題名（和文）認知機能検査による軽度認知機能障害の予後予測

研究課題名（英文）Predicting prognosis of mild cognitive impairment using cognitive function tests.

研究代表者

福榮 太郎（Fukue, Taro）

横浜国立大学・ダイバーシティ戦略推進本部・准教授

研究者番号：10638034

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：軽度認知障害（MCI）は、認知症と健常の境界概念である。現在、我が国ではMCIと判定される高齢者が460万人いると推測される。MCIの予後は、およそ半数が認知症に移行し、半数は、MCIの状態のまま推移するか、正常な状態まで回復する。MCIの予後予測は、脳画像診断や脳脊髄液によるバイオマーカーの研究が進められているものの、これらは被検者への負担や侵襲性が高い。このことから本研究では簡便に施行できる認知機能検査に注目し、検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MCIと考えられる軽度の認知機能障害のある66名の調査協力者の1年後の認知機能の変化について検討を行った。その結果、約68%の45名において低下が確認され、約32%の21名は、認知機能の低下が認められなかった。この2群について、第1回目の調査時の特徴を明らかにするために検討を行ったところ、第1回検査時のCOGNISTATの「類似」「判断」、HDS-Rの「視覚記憶」の低さが低下群となるリスクをあげ、COGNISTATの「注意」の低さがグレイ群のリスクをあげる結果となった。またアルツハイマー型認知症とうつ、せん妄の鑑別についても検討し、アルツハイマー型認知症とうつの鑑別の可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：Mild cognitive impairment (MCI) is a borderline concept between dementia and normality. It is estimated that there are currently 4.6 million older people in our country who may be classified as having MCI. The prognosis for MCI is that approximately half will progress to dementia and half will remain in MCI status or recover to a normal state. Brain imaging and cerebrospinal fluid biomarkers are under investigation for predicting the prognosis of MCI. However, these methods are highly burdensome and invasive to patients. Therefore, this study focused on cognitive function tests that can be performed easily.

研究分野：臨床心理学

キーワード：軽度認知機能障害 認知機能検査 COGNISTAT MMSE HDS-R

1. 研究開始当初の背景

平成 30 年 4 月当時の 65 歳の高齢者人口は 3537 万 6 千人であり、全人口の 28.0% を占めていた。また 75 歳の後期高齢者は 1774 万 7 千人であり、全人口の 14.0% を占めていた¹⁾。さらに朝田ら²⁾の推計によると、65 歳以上の高齢者の認知症有病率は 15% であり、また軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) の有病率は、13% であるとしている。この推計からは、2019 年時点で我が国には約 530 万人の認知症の方と、460 万人の MCI の方がいるということになる。この数値からも明確のように、高齢者の認知機能障害に関する対応は喫緊の課題であると言える。

島田³⁾は、認知症の予防ターゲットの対象者に MCI を有する高齢者を挙げている。その理由として、MCI が正常加齢による認知機能の低下と、認知症に起因する認知機能の低下の限界領域を示す概念であり、認知症の前駆段階の可能性があるからである。MCI から認知症への移行については、宮川ら⁴⁾は約半数が認知症に、残りの半数は MCI の状態のまま遷延したり、場合によっては回復したりするとしている。この MCI の予後の予測がある程度できるようになると、認知症の早期発見、早期ケアへとつながり、社会的な貢献はかなり大きいと考えられる。

現在 MCI から認知症の進展を予測する指標として、脳脊髄液中のアミロイド の量や、アミロイドを検出できる陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography: PET) の有効性が指摘されている。しかし、これらのバイオマーカーや脳画像診断を用いた評価は、対象者への侵襲性や医療経済的な側面から、すべての MCI の人に恒常的に行うことは困難である。その中で認知機能を評価する指標の一つに、認知機能検査が挙げられる。認知機能検査は、侵襲性はなく、医療経済的にも安価であり、被検者への負担も大きくない。このことから、認知機能検査による MCI の予後予測が可能になれば、医療機関を必ずしも受診しなくても、地域保健などのサービスから認知症の高リスク者をスクリーニングできる可能性が高まり、認知症へのケアに大きく貢献するものと考えられる。

認知機能検査による予後予測については、我が国はもちろん、世界的にもいまだ十分に検討がなされていない。しかし一方で、MCI のサブカテゴリーが予後に影響を与えているという検討はなされている。現在 MCI は、4 つのサブカテゴリーに区別されている。第一段階として記憶機能の障害の有無によって分けられ、記憶障害があるものを健忘型 (Amnesic) MCI とし、記憶障害がないものを非健忘型 (Non-Amnesic) MCI とする。さらに認知機能の障害が単一の領域にとどまるのか、複数の領域にまたがるかによって、Single Domain (単一領域) と Multiple Domain (複数領域) に分類する。この 2×2 の分類の組み合わせによる 4 つの下位分類によって、その後の認知症への移行に差が出ることが報告されているのである。例えば、Brodaty ら⁵⁾によると、健忘型 MCI 単一領域であれば、2 年後に 44.4%、非健忘型 MCI 単一領域でも、31.0% が正常域まで回復したのに対して、認知機能の障害が複数領域にまたがると、健忘型 MCI で 10.9%、非健忘型 MCI では 5.0% しか正常域に回復しなかったとしている。つまりこの結果は MCI の状態でも、複数の認知機能に低下が認められた場合は、認知症への移行の可能性が高まることを示唆している。このことから認知機能の状態を詳細に検討することにより、MCI から認知症への移行について、検証が行えるのではないかと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、MCI について、複数の認知機能検査からなるテストバッテリーを組み、継続的にそのテストバッテリーを施行し、縦断的なデータから、MCI の予後の予測因子となる認知機能を探索することを目的とする。さらに本研究で特に注目する点として、認知機能検査間のディスクレパンシーと認知機能検査内の下位項目のディスクレパンシーについて検討を行う。これまで、単一の認知機能検査、単一の認知機能から予後の予測が行えるという報告はなされていない。しかし Brodaty らが示すように、認知機能障害が複数領域にわたるとその予後が悪いことは示されていることから、認知機能間のディスクレパンシーを検討することにより、一定の予後予測が可能になるのではないかと考えられる。

また認知機能の低下の初期に、うつ、せん妄、認知症の鑑別を行う必要がある。これら 3 つの疾患は、それぞれ認知機能の低下を示すものの背景要因が異なっていることから、当然、治療方針も異なる。そのため、認知機能検査を用い、これら 3 つの疾患の鑑別を試みる。

3. 研究の方法

対象：本研究の対象は横浜市立みなと赤十字病院の精神科が開設するもの忘れ外来を受診した 65 歳以上の高齢者を対象とする。また対象となる高齢者には、研究協力者が口頭と文章で研究の目的を説明し、その上で同意書にサインをしてくれた人を対象とする。

調査内容：本研究のテストバッテリーには、6 つの認知機能検査を予定している。これらの認知機能検査は、临床上必要であると判断されない限り、施行されない。また年齢や性別、診断名、教育歴、職歴などの情報が記載される。以下に各認知機能検査の概略を記載する。

Mini-Mental State Examination (MMSE): 30 点満点の認知機能検査であり、場と時間の見当

識，記銘，想起，計算，呼称，三段階命令，読解，復唱，書字，構成の 11 の下位検査によって構成されている。23/24 がカットオフポイントである。

改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R): 30 点満点の認知機能検査であり，年齢，場，時間の見当識，記銘，想起，計算，逆唱，視覚的記憶，言語流暢性の 9 の下位項目によって構成されている。20/21 がカットオフポイントである。

日本語版 Neurobehavioral Cognitive Status Examination (COGNISTAT): 見当識，注意，語り，理解，復唱，呼称，構成，記憶，計算，類似，判断の 11 の下位検査によって構成されている包括的な認知機能検査である。

Japanese Adult Reading Test (JART): 25 の漢字熟語の音読課題であり，誤答数に応じて最大 120 から最少 69 の推定 IQ が算出され，病前 IQ の推定に用いられる認知機能検査である。

Frontal Assessment Battery at bedside (FAB): 概念化，語の流暢性，運動系列，葛藤指示，抑制コントロール，把握行動の 6 つの下位項目によって構成されており，前頭葉機能の評価を目的に作成された認知機能検査である。

Clinical Dementia Scale (CDR): 情報提供者による被検者の 6 項目 (記憶，見当識，判断力と問題解決，地域社会の活動，家庭及び趣味，身の回りの世話) の評価と，被検者自身による 3 項目 (記憶，見当識，判断力と問題解決) の遂行課題の結果を総合し，6 項目について 5 段階で評価を行う認知機能検査である。なお CDR の正式な評定のためには，資格を取得する必要がある。

倫理的配慮：本研究は，横浜国立大学の倫理審査の承認を得て行われた (承認課題番号：人医 2019-10)

4. 研究成果

(1) 基準日 A から 1 年後の基準日 B までの変化に関する検討

横浜市立みなと赤十字病院ものわすれ外来を受診し，研究同意を得られた方 4347 人の中から，複数回受診をしており，且つ受診日 A から受診日 B までの間が，約 1 年 (365 日 ± 60 日) である方を選定し，その結果 (以降受診日 A を基準日 A，受信日 B を基準日 B とする) 968 人となった。さらの MCI の方を選定するため，968 人の中から基準日 A の時点で MMSE の総点が 24 ~ 27 点の方に限定したところ，男性 77 名 (平均年齢：77.05 歳，SD = 9.34)，女性 126 名 (平均年齢：79.41 歳，SD = 6.21)，合計 203 名 (平均年齢：78.52 歳，SD = 7.62) となった。

基準日 A から約 1 年後とした期間は，平均 367.65 日 (SD = 25.34) であった。

基準日 A の約 1 年間の MMSE の変化量は，平均 -1.68 (SD = 3.18) であり，変化の度数分布を figure-1 に示した。

次に，基準日 A から 1 年後の認知機能の低下を予想できるかを確認するために，figure-1 で示した MMSE の変化量と基準日 A の各認知機能検査の下位項目について相関分析を行った。結果は，table1 ~ 3 に示した。

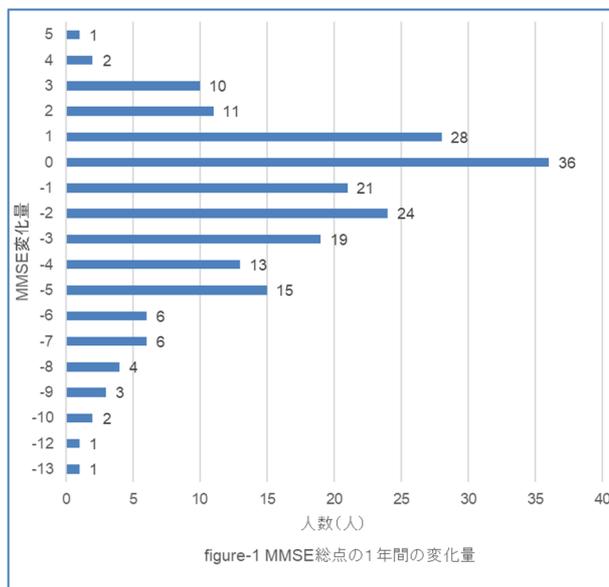


table-1 COGNISTAT の変化量と基準日 A 時点の MMSE との関連

	見当識	注意	理解	復唱	呼称	構成	記憶	計算	類似	判断
MMSE 変化量	.200**	0.072	.176*	.107	.137	.057	.174*	-.034	.221**	.171*

table-2 HDS-R の変化量と基準日 A 時点の MMSE との関連

	見当識	逆唱	即時再生	遅延再生	視覚記憶	計算	野菜の名前	総得点
MMSE 変化量	.148*	.022	.129	.168*	.177*	-.204**	.161*	.256**

table-3 MMSE の変化量と基準日 A 時点の MMSE との関連

	見当識	即時再生	言語理解	復唱	遅延再生	五角形模写	計算	書字	呼称	総得点
MMSE 変化量	.221**	.129	.144*	-.024	.222**	-.049	-.375**	.052	-.037	-.047

これらの結果から記憶や見当識が保たれている場合は，1 年後の認知機能の低下は生じにくい可能性が推測された。その一方で，計算などの注意機能の低下によって総点が下がっている場合は，1 年後に認知機能の回復しやすい傾向が推測される。

これらの結果は，アルツハイマー型認知症などが，早期から見当識，記憶の領域に障害が生じ

ることを示しており、そのため1年後にMMSEが低下する可能性が考えられる。一方、注意機能を評定する計算において、負の相関が示されたことは、うつ病やせん妄などにより一時的に認知機能が低下し、その後、状態が回復することにより、1年後のMMSEの総点が高くなる傾向を示しているのではないかと考えられる。

(2) アルツハイマー型認知症とうつ、せん妄の比較

認知機能の低下の背景要因は、認知症に限定されない。特に高齢者の認知機能低下の背景要因となる認知症(dementia)、せん妄(delirium)、うつ(depression)は、それぞれの疾患の頭文字をとり3Dとして、鑑別の必要性が指摘されていた。そこで性別、年齢、認知機能の状態を統制したマッチドケースコントロール法を用い、MMSE、HDS-R、COGNISTATの3つの認知機能検査から、うつとアルツハイマー型認知症(AD)、せん妄とADの比較を行った。その結果、せん妄とADにおける明確な差異は認められなかったが、うつとADとの比較においては、うつの方がADよりも見当識、記憶などの認知機能が保たれており、一方ADの方がうつより、注意、理解、復唱、計算、判断などの認知機能が保たれていた(table-4)。これらの結果より、認知機能検査の結果を精査することが、うつとADの鑑別の一助になることが示唆された。

table-4 うつ-ADに対する3つの認知機能検査を用いたロジスティック回帰分析

説明変数	うつ AD(うつ)					
	OR	95%CI	p			
構成	0.37	1.45	1.11	1.88	< .01	
COGNISTAT	記憶	-0.31	0.74	0.53	1.02	< .10
	注意	0.14	1.15	1.01	1.31	< .05
	計算	0.20	1.22	0.99	1.52	< .10
	判断	0.91	2.50	1.39	4.49	< .01
HDS-R総点	-0.30	0.74	0.63	0.87	< .01	
MMSE総点	0.20	1.22	1.00	1.49	< .05	
定数	-9.60	0.00				
モデル検定					p=.00	
Hosmer Lemeshow 検定					p=.34	
判別の中率					80.1%	

ステップワイス(尤度比)を使用。 : 偏回帰係数 ; OR : オッズ比

<参考文献>

- 1) 総務省統計局(2018)人口推計(平成30年(2018年)4月確定値,平成30年(2018年)9月概算値)(2018年9月20日公表). <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html>
- 2) 朝田隆(2013)都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究. 研究報告書
- 3) 島田裕之(2015)MCIとは. 基礎からわかる軽度認知障害(MCI) 効果的な認知予防を目指して. 医学書院
- 4) 宮川雄介, 他(2014)軽度認知障害の長期予後(特集 精神障害の長期予後). 臨床精神医学. 43(10), 1475-1480.
- 5) Brodaty H, et al (2013) Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney Memory and Ageing Study. Alzheimer's & Dementia, 9(3), 310-317.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 福榮太郎・福榮みか・京野穂集	4. 巻 32 (3)
2. 論文標題 認知機能検査による, うつ, せん妄とアルツハイマー型認知症の比較	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 総合病院精神医学	6. 最初と最後の頁 277 - 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福榮太郎・福榮みか・京野穂集
2. 発表標題 Comparison of Depression, Delirium, and Alzheimer-type Dementia by Cognitive Tests
3. 学会等名 30th anniversary meeting of the Korean Psychosomatic Society 2022年6月 Korean Psychosomatic Society (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福榮太郎, 福榮みか, 京野穂集
2. 発表標題 認知機能検査を用いた認知機能障害の継時的検討
3. 学会等名 第34回日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福榮太郎, 福榮みか, 京野穂集
2. 発表標題 金子賞受賞記念講演: 認知検査による, うつ, せん妄とアルツハイマー型認知症の比較
3. 学会等名 第34回日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福榮太郎, 福榮みか, 一田侑希子, 行実知昭, 池井大輔, 山口友子, 武藤貴弘, 橋本寛史, 清水真央, 京野穂集
2. 発表標題 認知機能検査による軽度の認知障害の予後予測
3. 学会等名 総合病院精神医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高本 真寛 (Takamoto Masahiro) (90743790)	横浜国立大学・教育学部・准教授 (12701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------