

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：34509

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K14432

研究課題名（和文）反応時間の個人内変動を主指標とした軽度認知障害発症リスク評価についての前向き研究

研究課題名（英文）A prospective study on the risk assessment of developing mild cognitive impairment using intra-individual variability in reaction time as the leading indicator

研究代表者

尾崎 遠見（Osaki, Tohmi）

神戸学院大学・総合リハビリテーション学部・助教

研究者番号：00805161

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：認知機能低下を早期発見するため、反応時間の変動性（ばらつき）と、主観的認知機能低下の程度という2つの指標に注目した。全般的認知機能が正常域の地域在住高齢者を対象に、両指標の検査と各種認知機能検査をベースラインから6か月ごとに18か月経過時まで実施した。結果、反応時間の変動性指標は、ベースラインから18か月後に生じた全般的認知機能低下を予測可能であり、特に実行機能・処理速度領域の認知機能との関連を示した。また、主観的認知機能低下指標は、アポE4と呼ばれるアルツハイマー病のリスク遺伝子型を有する方において経時的に悪化していくことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症の前段階である軽度認知障害からは、一定の割合で認知機能正常へと回復できる可能性がある。認知機能低下を早期に発見し、早期に対応することは大切である。本研究では簡便に実施可能な2つの検査が、将来の認知機能低下を予測する可能性を示した。このことは、専門病院などへの受診の前段階として、地域健診等のより身近な場所でリスクをスクリーニングすることに役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We focused on two indexes to detect early cognitive decline: variability in reaction time and the degree of subjective cognitive decline. We conducted tests of both indexes and various cognitive function tests every six months from baseline to 18 months in community-dwelling older adults with normal global cognitive function. The results showed that the variability in reaction time was predictive of global cognitive decline occurring 18 months after baseline and was associated with cognitive function, particularly in the executive function and processing speed domains. In addition, the subjective cognitive decline index was shown to worsen over time in those with a risk genotype for Alzheimer's disease called ApoE4 (apolipoprotein E epsilon 4).

研究分野：認知症

キーワード：認知症 軽度認知障害 反応時間 主観的認知機能低下

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢者を対象とした研究において、反応時間の個人内変動に注目が集まっている。反応時間 (reaction time: RT) とは、生体に刺激が与えられてからその刺激に対する外的に観察可能な反応が生じるまでの時間であり、通常、ランプ点灯等の刺激提示から、手指によるボタン押し等の反応運動終了までの時間によって測定される。そして、その個人内変動 (intra-individual variability: IIV) とは、同一試行を反復する中で生じる個人内での反応時間のばらつきであり、標準偏差や変動係数などによってあらわされる。これまで、単なる測定上のノイズ・エラーとして処理されることの多かった反応時間の個人内変動 (以下、IIVRT) であるが、近年の研究により、IIVRT 増大の神経病理として大脳白質容量の減少 (Jackson J.D. et al., 2012) や、前頭葉における白質高信号域 (T1 強調, FLAIR) の増大 (Haynes B.I. et al., 2017) などが明らかとなり、IIVRT そのものが注意・実行制御機能の変動性を反映する指標として注目されている (West R., 2002; Bunce D. et al., 2004)。また、高齢者を対象とした複数のコホート研究においても、ベースライン時の IIVRT が数年後の認知機能低下、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI)・認知症発症の予測因子として有用であるとも報告されている (Haynes B.I. et al., 2017)。簡便な機器、短時間の単純な試行によって得られる IIVRT は、幅広い場面で活用できる可能性があり、MCI や認知症の早期発見に資するものと思われる。

また、本研究では Cognitive Function Instrument (CFI) という自記式評価法にも着目した。CFI は 14 の質問項目に 3 件法 (はい、たぶん、いいえ) によって回答する簡便なものであるが、認知症発症以前の時期から経時的に得点が増加 (悪化) し、軽微な認知機能の変化を反映するとされる (Amariglio R.E. et al., 2015)。申請者はこの日本語版を作成・使用した研究プロジェクトに携わり、これまでその有用性を検証してきた。

今回、ともに簡便かつ鋭敏に認知機能の変化を捉えることのできる IIVRT と CFI によって、将来の認知機能低下を予測しうるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、将来の認知機能低下を予測しうる指標として、IIVRT 及び CFI の実施が有用であるか検証することにある。

反応時間測定に用いる機器は簡便なものであり、測定に際し特別な操作技術は要しない。また、CFI も短時間で自記可能なものであり、専門的な検査者・面接者は要しない。本研究によって良好な予測精度が得られれば、地域検診等の幅広い場においてこれらの検査を採用し、将来の認知機能低下を早期に発見できるようになる可能性がある。

3. 研究の方法

兵庫県丹波市における認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較試験 (J-MINT PRIME Tamba) の参加者を対象にデータ収集を行った。J-MINT PRIME Tamba は認知機能正常域の地域在住高齢者 203 名を対象とした並行群間比較試験であり、介入群には運動・認知トレーニング・栄養指導・生活習慣病の管理から成る多因子介入が週に一回 90 分、18 ヶ月に渡り提供された。ベースライン時ならびにその後 6 ヶ月経過ごとに各種神経心理検査 (mini-mental state examination [MMSE], free and cued selective reminding test [FCSRT], logical memory [LM], digit symbol substitution test [DSST], trail making test [TMT], 数唱, 文字流暢性), 身体機能検査, 各種質問紙検査を実施した。CFI については質問紙検査に含み、自記による評価を行った。IIVRT 算出のための反応時間測定課題には、画面中央に提示される 2 つの黒色図形を標的刺激とし、2 つが同形であれば右手指で右ボタンを、異形であれば左手指で左ボタンを押すという選択反応課題を用いた。課題設計・刺激提示・反応収集にはいずれも Psychology Software Tools Inc. の E-Prime 3.0 及び Cronos を用い、神経心理学検査と同日に 120 試行を実施した。150ms 未満の尚早反応と、外的要因によると思われる第 3 四分位数から 3 四分位範囲以上の遅延反応、ならびに誤答時の反応は分析から除外した。

4. 研究成果

(1) CFI

尺度特性の分析

項目反応理論を用いた尺度特性の分析により CFI 評価対象の至適範囲を探索することを目的とした。J-MINT PRIME Tamba のベースライン時データのうち、神経心理検査の欠測が無く、かつ CFI スコアが 0 ではない 192 例を解析対象とした。項目反応/テスト情報曲線から特性値の至適範囲を定め、その範囲への適否を予測する因子をロジスティック回帰分析によって抽出し、ROC 曲線から cut off を決定した。cut off 2 群における CFI 素点と認知機能複合スコアとの相関係数により併存的妥当性を検討した。認知機能複合スコアは MMSE, FCSRT, DSST, TMT, 数唱, 文字流暢性の各ロバスト Z スコアから算出した。結果、困難度の平均値はカテゴリー「いいえ」で 0.80, 「はい」で 2.94 であった。テスト情報曲線は単峰性であり、情報量は特性値 1.211

~1.219 の範囲で最大値 4.03 を示した。これらの結果をもとに、特性値の至適範囲の上限を 3 に、下限を -0.705 に設定した。至適範囲への適否を予測する因子は年齢のみであり、ROC 曲線の AUC [95%CI] は .630 [.542, .719], cut off は 71/72 歳であった。CFI 素点と認知機能複合スコアの相関係数 [95%CI] は、72 歳以上において -.205 [-.380, -.015] であった一方、71 歳以下では .096 [-.151, .332] であった。結論として CFI の質問項目の多くは困難度が高いことから、認知機能の screening に用いるためには対象を限定する必要性が示唆された。

本研究内容は、第 40 回日本認知症学会学術集会において発表した。

認知症ハイリスク者におけるスコア推移

ApoE (apolipoprotein E) 4 allele の保有あるいは ADCS-Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC) スコアの低下と主観的認知機能評価の関連を検証した。J-MINT PRIME Tamba 研究の対象者 203 名に対し、ベースラインから 6 か月毎に CFI を実施した。ApoE 4 保有有無 (解析 1)、あるいは 18 か月経過時の ADCS-PACC の正負 (解析 2)、それぞれによる群分けを行った。CFI の経時的変化量を目的変数とし、ベースラインの CFI スコアや、年齢・介入有無等の背景情報を固定因子とした mixed-effect model for repeated measures (MMRM) 解析によって 18 か月経過時の群間差を評価した。結果、解析 1 は 196 名が対象となった (ApoE 4 保有者 37 名) 統計学的に有意な群間差を認め ($p = .049$)、18 か月経過時の CFI 変化量の推定周辺平均 [95% CI] は、保有者群で 0.460 [-0.078, 0.999]、非保有者群で -0.507 [-0.803, -0.212] であった。解析 2 は 168 名が対象となった (ADCS-PACC が負の者は 24 名)。統計学的な群間差を認めず ($p = .158$)、18 か月経過時の CFI 変化量は、負の群で 0.105 [-0.524, 0.734]、正の群で -0.456 [-0.771, -0.142] であった。結論として、CFI を開発した ADCS グループの報告と同様に、わが国においても ApoE 遺伝子型が CFI スコアに関連することが明らかとなった。また、更なる追跡調査によって、軽微な認知機能低下と CFI スコアの関連が明らかになる可能性が考えられた。

本研究内容は、第 42 回日本認知症学会学術集会において発表した。

(2) IIVRT

実行機能との関連

本研究では IIVRT 指標と各領域の認知機能との関連を検討した。J-MINT PRIME Tamba 参加者のうち 187 例を解析対象とした。IIVRT の二指標としてベースラインの選択反応課題 120 試行から反応時間に影響する因子を調整するための回帰モデルを用いた残差の標準偏差 (rSD) 及び ex-Gaussian 分布パラメータの tau を算出した。ベースラインの認知機能検査からは記憶 (FCSRT; 順唱)、実行機能 (TMT-B; 逆唱; 文字流暢性)、処理速度 (DSST; TMT-A) の領域ごとに平均ロバスト Z スコアを求めた。半年後の素点変化量はベースラインの NIQR で除し、領域ごとに加算して変化指標とした。まず、ベースラインにおける rSD ならびに tau と各領域の認知機能スコアとの順位相関係数を算出した。また、半年後における各領域の認知機能低下の有無 (変化指標が負 = 1) を従属変数とし、第一階層 (強制投入法) では年齢、性別、ベースラインの同一領域スコアを、第二階層 (変数増加法) では rSD, tau, ApoE 4 有無、介入有無を独立変数としたロジスティック回帰分析を実施した。結果、rSD は 3 領域すべての認知機能スコアと、tau は記憶以外の 2 領域の認知機能スコアと、それぞれ有意な弱い負の相関関係を示した。認知機能低下の予測因子として第二階層から選択された変数は、実行機能領域では rSD (OR = 1.41 [1.07, 1.85], $p = .014$)、記憶領域では ApoE 4 有無 (OR = 2.61 [1.10, 6.19], $p = .030$)、処理速度領域では介入有無 (OR = .42 [.19, .93], $p = .033$) であった。結論として、IIVRT は実行機能の軽微な変化を反映することが示唆されたが、十分な判別精度は得られなかった。

本研究内容は、第 36 回日本老年精神医学会において発表した。

18 か月後の認知機能低下の予測能

軽微な認知機能低下の検出に対する反応時間の変動性指標の有用性検証を目的とした J-MINT PRIME Tamba 研究の対象者 203 名に対し、ベースラインと 18 か月経過時に computer-based の選択反応課題 120 試行を実施し、得られた反応時間の標準偏差 (sdRT) を変動性指標とした。18 か月経過時の ADCS-PACC の正 (0) / 負 (1) を状態変数とし、sdRT, MMSE, FCSRT, LM -A, DSST それぞれにおいて、ベースラインスコアと 18 か月後変化量、年齢、介入有無を説明変数とした ROC 解析を実施した。また、18 か月経過時における sdRT と時点 ADCS-PACC スコア・各認知機能検査スコアとの Spearman の相関分析を実施した。結果、解析対象 168 名中、ADCS-PACC が負の者は 24 名であった。ROC 解析の結果はいずれも統計学的に有意 ($P < .001$) であり、それぞれの AUC [95%CI] は、sdRT = .691 [.584, .798], MMSE = .856 [.789, .924], FCSRT = .734 [.631, .838], LM -A = .820 [.736, .904], DSST = .735 [.629, .841] であった。sdRT は MMSE 以外と有意な相関関係を示し、DSST ($r = -.503, P < .001$)、ADCS-PACC ($r = -.420, P < .001$) において |0.4| 以上の相関係数を示した。結論として、軽微な認知機能低下の検出に際し、sdRT は既存の認知機能検査に比してやや劣るものの、一定の判別性能を有することが明らかとなった。

本研究内容は、第 42 回日本認知症学会学術集会において発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 尾寄遠見，沖侑太郎，小野玲，村田峻輔，熊谷諒子，内田一彰，木戸良明，安田尚史，古和久朋
2. 発表標題 反応時間の個人内変動は全般的認知機能が正常な高齢者の実行機能を反映する - 残差標準偏差ならびにex-Gaussian分布パラメータtauを用いた解析 -
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾寄遠見，沖侑太郎，小野玲，村田峻輔，熊谷諒子，内田一彰，木戸良明，安田尚史，古和久朋
2. 発表標題 項目反応理論を用いたCognitive Function Instrument日本語版の尺度特性の分析
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾寄遠見，沖侑太郎，熊谷諒子，村田峻輔，円丁春陽，安田尚史，小野玲，古和久朋
2. 発表標題 ApoE 4 alleleの保有あるいはADCS-PACCスコアの低下と主観的認知機能評価の関連
3. 学会等名 第42回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾寄遠見，沖侑太郎，熊谷諒子，村田峻輔，円丁春陽，安田尚史，小野玲，古和久朋
2. 発表標題 簡便に測定可能な反応時間の変動性指標による軽微な認知機能低下の検出
3. 学会等名 第42回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------