様式Ｃ－１９

# 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成２４年５月２０日現在

機関番号：１５３０１
研究種目：基盤研究（Ｃ）
研究期間：2009～2011
課題番号：21591517
研究課題名（和文）　軽度認知障害の定義検討と予後調査

研究課題名（英文）　Diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment

研究代表者
寺田　整司（TERADA　SEISHI）
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：20332794

研究成果の概要（和文）：
認知症の前駆段階である軽度認知障害（mild cognitive impairment; MCI）は，治療的にも重要な概念であるが，臨床現場での正確な診断は非常に難しい．本研究では，臨床現場で使用可能なMCI診断テストであるAddenbrooke’s cognitive examination revised (ACE-R)日本語版を作成し，信頼性やMCI診断の妥当性を検証した．さらに，種々の心理検査や行動異常について，局所脳血流との相関を調べ，その神経基盤を明らかにした．

研究成果の概要（英文）：
Mild cognitive impairment (MCI) is an important concept for preventing and treating dementia. However, the precise diagnosis of MCI in the practical clinical setting is difficult. In this research project, we developed a Japanese version of Addenbrooke’s cognitive examination revised (ACE-R), and showed an excellent validity to diagnose MCI. Additionally, we clarified the neural substrates of several neuropsychological tests and abnormal behaviors in patients with dementia.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合　計 |
|---|---|---|---|
| ２００９年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| ２０１０年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| ２０１１年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 総　計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学
キーワード：老年精神医学，軽度認知障害

## １．研究開始当初の背景

認知症高齢者の急激な増加は大きな社会的問題となっているが，同時に治療的な介入も次第に現実的なものとなりつつあり，最近では認知症の前段階としてのmild cognitive impairment (MCI)に大きな注目が寄せられている．ところが，MCIの定義は研究者ごとに

かなり異なっており，Petersen らの定義にいう「記憶テストにおける 1.5SD 以上の成績低下」という基準にしても[1]，どの記憶テストのどの評価項目を用いるのかにより，分類結果が全く異なってしまうことが指摘されている[2]．また，本邦では Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)が標準化された記憶テストとして存在するが，そのテストでさえ正常値は 74 才までしかなく，75 才以上の高齢者に対する客観的な記憶の評価基準は全く存在していない．つまり，現時点では，MCI を診断すること自体が非常に難しいのが，本邦における現状である．

２．研究の目的

認知症高齢者の治療を目指すには，認知症の前段階である軽度認知障害（mild congnitive impairment; MCI）を正確に診断することが重要である[1]．そのためには，軽度の認知機能障害を呈する高齢者を診察し，臨床的に有用なMCI概念を定義することが必要である．本研究の中心目的は，臨床的に妥当なMCI概念を検討し，MCIの予後調査を行うことである．
また，上記とは別のテーマであるが，詳細な認知機能評価と脳血流評価を行うことにより，それぞれの認知機能テストあるいはその下位項目がどのような部位の異常と密接に関連しているのかを評価することが可能となる．これは，言い換えれば，どのテストを行えば，特定の脳局所機能をより特異的に評価することが可能かを検討することである．その結果から，臨床的により有用な検査を明らかとすることができ，認知症の鑑別診断に有用と考えられる．これも本研究の重要な目的である．

３．研究の方法

もの忘れ外来の新患患者を対象として，頭部 MRI 検査および脳血流 SPECT 検査を実施する．脳血流 SPECT 検査は 99m-Tc-ECD を核種として使用し，データ処理には，定量的な血流評価法である fine-Stereotaxic Region of Interest Template (fine-SRT)を用いる[1]．頭部 MRI 検査についても統計的な画像処理を加える．

心理検査としては，89 才まで正常値が定義されている WAIS-III および世界的に最も頻用されている記憶テストである WMS-R，さらに比較的簡便な全般的認知機能評価である Addenblook’s Cognitive Examination-Revised (ACE-R)．また前頭葉機能検査である frontal assessment battery (FAB)をほぼ全例に施行する．局所脳血流と認知機能テストの関連を検討し，認知機能テストの意味を検討する．

高齢者に使用されている認知機能テストについて，多数例を対象として，脳局所血流との関連を詳細に検討した研究は稀であるが，我々のグループでは既に同様の検討を行い，英語論文として投稿しており，その方法には熟達している．

４．研究成果

⑴　平成 21 年度

初年度から，重要な成果を得ることが出来た．「研究実施計画」に記載した通り，初年度は，局所脳血流と認知機能テストの関連を検討し，認知機能テストの意味を検討した．詳細な認知機能評価と脳血流評価を行うことにより，それぞれの認知機能テストが，どのような部位の異常と密接に関連しているのかを評価することが可能となる．これは，

言い換えれば，どのテストを行えば，特定の脳局所機能をより特異的に評価することが可能か，を検討することである．最近では，認知症の早期から実行機能障害が存在することが広く知られている．初年度は，軽度認知症患者を対象として，ウィスコンシンカード分類テスト(WCST)のスコアと脳血流との関連を検討した．結果として，WCST の達成カテゴリー（CA）スコアは特に左の中心前領域の機能を反映し，PEN 型保続スコアは右視床の脳血流と相関することが示された．WCST の中で，CA スコアと PEN スコアが異なった神経基盤から成る認知機能を反映している可能性が示唆された（雑誌論文⑧）．さらに，認知症患者における問題行動についても検討を加えた．非常に頻度の高い症候である徘徊と稀な症候である弄便を対象として，症候を呈する患者の臨床特徴を明らかにした．どちらも不眠や重度の認知障害と強い関連を有していた．それに加えて，徘徊は落ち着きの無さ・陽性感情・他者への愛着と関連しており，弄便は陰性感情との関連が強かった（雑誌論文⑦）．この報告は認知症患者の弄便について，まとまった数の症例を検討した世界で初めての論文であり，非常に貴重な研究と考えている．

⑵　平成 22 年度

２年目も大きな成果を得ることが出来た．「研究実施計画」に記載した通り，２年目も，局所脳血流と認知機能テストの関連を検討し，認知機能テストの意味を検討した．

最近では，認知症の早期から実行機能障害が存在することが広く知られている．本年度は，軽度アルツハイマー病患者を対象として，仮名拾いテストのスコアと脳血流との関連を検討した．結果として，仮名拾いテストのスコアは前部帯状回膝下部の脳血流と相関することが示された（雑誌論文④）．前頭葉眼窩面の機能を反映した検査は少なく，その点からも仮名拾いテストの有用性および意義を明らかにした．次に，認知症患者における問題行動についても検討を加えた．アルツハイマー病において非常に頻度の高い症候である繰り返し質問行動と脳血流との関係を検討した（雑誌論文⑥）．繰り返し質問行動を呈する患者では帯状回の血流が比較的保たれており，何らかの不安が繰り返し質問行動の背景に存在する可能性が示唆された．本研究は，脳血流の観点から，繰り返し質問行動の病態機序を検討した世界で初めての論文であり非常に貴重な研究である．また，世界的に頻用されている簡便な認知機能検査である Addenbrooke's Cognitive Examination（ACE)の日本語版を作成し信頼性・妥当性の検討も行った（雑誌論文⑤）．ACE は世界的に広く用いられている検査であり，その日本語版を作成したことは，実地の認知症臨床に対する大きな貢献と考えている．

⑶　平成 23 年度

最終年度も，さらに大きな成果を得ることが出来た．まず，軽度認知障害（mild cognitive impairment; MCI）の早期診断に役立つ検査方法を検討し報告した．具体的には，ケンブリッジ大学から報告された Addenbrooke's Cognitve Examination-Revised（ACE-R)の日本語訳作成を行った．国際的な相互比較を可能とするために，オリジナル版と同等の難しさになるように翻訳を行った．そして，正常高齢者や認知症患者を対象として ACE-R を施行し，その信頼性や妥当性を検討した．その結果，MCI および認知症のカットオフ得点としては，それぞれ 88/89 点および 82/83 点が妥当である

ことが示された．このカットオフ得点はオリジナル（英語版）と同じである．このような英語版との同等性を確保した日本語版の検査は非常に少なく，その意味でもACE-R日本語版の作成は大きな達成である．さらに，このACE-Rについて，世界的な標準検査であるMini Menta State Examination (MMSE)よりもMCI診断に有用であることを示し，MCIの診断および予後調査を行う上で非常に有用なツールであることを示した（雑誌論文②）．

MCI診断に有用で，かる臨床現場で使用可能な検査を開発したことで，本研究の中心的な目的を達成できたと考えている．

また，「研究実施計画」に記載した通り，Wisconsin Card Sorting Test (WCST)やFrontal Assessment Battery (FAB)の成績と，局所脳血流との関係を検討した．具体的にはアルツハイマー病患者で，WCSTの保続エラー数が前頭葉内側面の血流と関連することを，世界で始めて明確に示し論文として報告した（雑誌論文③）．さらにFABスコアが前頭葉背外側面の血流と関連していることを軽度アルツハイマー型認知症の患者を対象として報告した（雑誌論文①）．どちらも検査の意味を明確にしたという点で臨床的な意義は非常に大きい．

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計８件）


① Oshima E, Terada S, Sato S, Ikeda C, Nagao S, Takeda N, Honda H, Yokota O, Uchitomi Y. Frontal assessment battery and brain perfusion imaging in Alzheimer's disease. International Psychogeriatrics, 2012. (in press) 査読あり

② Yoshida H, Terada S, Honda H, Kishimoto Y, Takeda N, Oshima E, Hirayama K, Yokota O, Uchitomi Y. Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. International Psychogeriatrics, 24, 28-37, 2012. 査読あり

③ Terada S, Sato S, Honda H, Kishimoto Y, Takeda N, Oshima E, Yokota O, Uchitomi Y. Perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test and brain perfusion Imaging in mild Alzheimer's disease. International Psychogeriatrics, 23, 1552-1559, 2011. 査読あり

④ Kishimoto Y, Terada S, Sato S, Takeda N, Honda H, Yokota O, Uchitomi Y. Kana Pick-out Test and brain perfusion imaging in Alzheimer's disease. International Psychogeriatrics, 23, 546-553, 2011. 査読あり

⑤ Yoshida H, Terada S, Honda H, Ata T, Takeda N, Kishimoto Y, Oshima E, Ishihara T, Kuroda S. Validation of Addenbrooke's cognitive examination for detecting early dementia in a Japanese population. Psychiatry Research, 185, 21-24, 2011. 査読あり

⑥ Kishimoto Y, Terada S, Sato S, Yoshida H, Honda H, Takeda N, Oshima E, Ishihara T, Kuroda S. Repetitive questioning

behavior in Alzheimer's disease: relationship to regional cerebral blood flow. Psychiatry Research: Neuroimaging 184, 151-156, 2010. 査読あり

⑦ Ata T, Terada S, Yokota O, Ishihara T, Fujisawa Y, Sasaki K, Kuroda S. Wandering and fecal smearing in people with dementia. International Psychogeriatrics 22, 1-8, 2010. 査読あり

⑧ Takeda N, Terada S, Sato S, Honda H, Yoshida H, Kishimoto Y, Kamata G, Oshima E, Ishihara T, Kuroda S. Wisconsin Card Sorting Test and Brain Perfusion Imaging in Early Dementia. Dementia and geriatric cognitive disorders 29, 21-27, 2010. 査読あり

〔学会発表〕(計１０件)

①吉田英統，寺田整司，本田肇，岸本由紀，武田直也，大島悦子，平山啓介，横田修，内富庸介．軽度認知障害および認知症の検出における長谷川式認知症スケールと日本語版 Addenbrooke's Cognitive Examination Revised の診断精度の比較．第 30 回 日本認知症学会，東京(船堀)，11 月 11-13 日，2011.

②大島悦子，寺田整司，今井奈緒，矢部真弓，土山璃沙，池田智香子，武田直也，岸本由紀，本田肇，横田修，内富庸介．認知障害を有する高齢者の意思決定能力評価法に関する検討．第 30 回 日本認知症学会，東京(船堀)，11 月 11-13 日，2011.

③寺田整司，佐藤修平，本田肇，岸本由紀，武田直也，大島悦子，池田智香子，横田修，内富庸介．ウイスコンシン・カードテストにおける PEN 型保続と脳血流，アルツハイマー病患者を対象として．第 30 回 日本認知症学会，東京(船堀)，11 月 11-13 日，2011.

④ Terada S, Ikeda C, Nagao S, Takeda N, Kishimoto Y, Yoshida H, Oshima E, Yokota O, Uchitomi Y. Insomnia and quality of life of patients with dementia in long-term care facilities. The 6th World Congress of World Sleep Federation (Worldsleep 2011), Kyoto Japan, October 16-20, 2011

⑤吉田英統，寺田整司，本田肇，岸本由紀，武田直也，大島悦子，平山啓介，横田修，内富庸介．Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)日本語版の作成．第 26 回 日本老年精神医学会，東京，6 月 15-17 日，2011.

⑥岸本由紀，寺田整司，佐藤修平，吉田英統，武田直也，大島悦子，本田肇，石原武士，黒田重利．アルツハイマー病における repetitive questioning(繰り返し質問)と脳血流の関連．第 29 回日本認知症学会　東京，11 月 5 日，2010.

⑦武田直也，寺田整司，佐藤修平，本田肇，吉田英統，岸本由紀，鎌田豪介，大島悦子，石原武士，黒田重利．早期認知症におけるウィスコンシンカード分類テスト (WCST) と脳血流画像．第 25 回日本老年精神医学会、熊本、6 月 24 日，2010.

⑧吉田英統、寺田整司、本田肇、阿多敏江、武田直也、岸本由紀、大島悦子、石原武士、

黒田重利. Addenbrooke's cognitive examination (ACE) 日本語版作成と信頼性、妥当性の検証. 第28回日本認知症学会学術集会, 仙台, 11月20日, 2009.

⑨ Takeda N, Terada S, Sato S, Honda H, Yoshida H, Kishimoto Y, Kamata G, Oshima E, Ishihara T, Kuroda S. Wisconsin card sorting test and brain perfusion imaging in early dementia. International Neuropsychiatric association (INA) 2009, Kobe Japan, September 12, 2009.

⑩ Kishimoto Y, Terada S, Sato S, Takeda N, Yoshida H, Honda H, Oshima E, Ishihara T, Kuroda S. Repetitive questioning behavior in Alzheimer's disease Relationship to regional cerebral blood flow. International Neuropsychiatric association (INA) 2009, Kobe Japan, September 12, 2009.

〔その他〕
ホームページ等
https://sites.google.com/site/okayamaneuropsy5/

６．研究組織
(1)研究代表者
寺田 整司 (TERADA SEISHI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：20332794

(2)研究分担者

(3)連携研究者