

平成 23 年 4 月 25 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ~ 2010

課題番号：21730550

研究課題名 (和文) 認知症スクリーニング検査の開発

研究課題名 (英文) Development of a dementia screening test

研究代表者

竹田 伸也 (TAKEDA SHINYA)

鳥取大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：00441569

研究成果の概要 (和文) : 本研究では、アルツハイマー病の早期発見を目的とした竹田式三色組合せテストを開発した。本検査は、アルツハイマー病を早期に検出する検査として優れており、臨床家にとって使いやすく、被検者にとっても大きな負担とならない検査であるため、かかりつけ医や地域での検診など幅広く用いることが可能である。アルツハイマー病を早期に発見できると、薬物療法等により進行の遅延や症状の改善が見込まれるため、早期発見を可能にする簡便な検査として期待できる結果となった。

研究成果の概要 (英文) : In this study, we developed the Takeda Three Colors Combination Test (TTCC) as a simplified screening test for Alzheimer's disease (AD) and examined its effectiveness. The TTCC has proven to be of adequate sensitivity and specificity as a screening test for AD. Furthermore, administration time is short and requires no special training or skills. Thus, we believe the TTCC shows great potential for use as an AD screening test by a general practitioner in communities worldwide.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

研究分野：高齢者臨床心理学

科研費の分科・細目：心理学・臨床心理学

キーワード：認知症、アルツハイマー病、スクリーニング、竹田式三色組合せテスト、早期発見

1. 研究開始当初の背景

高齢者人口の世界的な増加が予測される中、加齢とともに増加が見込まれる認知症についての対策は、いまや世界的な問題となっている。それに伴い、認知症の早期発見や予防の重要性が増し、認知症を見つけ出すスクリーニング検査の開発に関する研究が世界的に実施されている (e. g. Kalbe, Calabrese, Schwalen, et al., 2003; Meulen, Schmand, van Campen, et al., 2004)。

しかしながら、早期を含め認知症のスクリーニングおよび診断は通常十分な時間と人的資源、さらには画像診断機器を用いて専門機関において実施され、患者が専門機関を受診した頃には、すでに認知症がかなり進んだ状態であるということも珍しくはない。また、地域の 2~3 割の高齢者が認知症に罹患する可能性が高いとの報告 (Richard, Touchon, Ledesert, et al., 1999; Bozoki, Giordani, Heidebrink, et al., 2001) や、何よりも加齢が認知症にとって大きな危険因子 (Fratiglioni, Palliard-Borg, Winblad, 2004) である点を考えると、今後は地域において認知症患者をいかに早期に見つけ出すが重要な課題となる。そのためには、①非専門家でも実施できる、②被検者の負担にならず侵襲的でない、③短時間でできる、④評価が簡単である、という条件を満たすスクリーニング検査の開発が望まれる。

2. 研究の目的

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、世界的にみても有病率の高い疾患である (Suh, 2003; Gillick, 1998; Ott, 1995)。また、AD は加齢が危険因子であり、国連の報告 (UN, 2002) にもみられるように高齢者人口の増加が世界的傾向である今日、AD 患者数が今後ますます増えることが予想される。AD は、現在のところ確立した治療法は存在しないが、ドネペジル塩酸塩などの薬物の普及により、軽度段階で発見できると進行の遅延や症状の改善が可能となる。このように AD 患者の増加や早期介入の意義が世界的に高まるなか、AD の早期発見の重要性はますます増しており、より感度の高いスクリーニング検査の開発が望まれている。

しかしながら、これまでのスクリーニング検査は、時間がかかりすぎ練習が必要である一方 (Lorentz, Scanlan, Borson, 2002)、被検者を不快にさせるという忍容性の低さ (Bush, Kozak, Elmslie, 1997) により、臨床家の利用率が非常に低いとの報告もある (Brodaty, Howarth, Mant, et al., 1994)。また、広く用いられている認知症のスクリーニング検査は、軽度段階にある認知症に対する感度が必ずしも高くはない (Tombaugh &

McIntyre, 1992)。

そこで本研究では、Takeda et al. (2009) が作成した The Takeda Three Colors Combination Test (TTCC) を改良し、先に述べた条件に加え、軽度段階の AD への感度の高い検査を開発し、軽度 AD を対象とし TTCC のスクリーニング検査としての有用性について検討した。

3. 研究の方法

(1) 軽度 AD への TTCC の有用性を検討するための手続き

これまで開発研究を進めてきた認知症スクリーニング検査 TTCC を新たに改良し、軽度段階の AD 患者からなる群と健常高齢者からなる群による検査結果を比較し、本検査の感度と特異度、および信頼性と妥当性を検討した。TTCC は、3 色の正方形の組合せからなる図形を記憶し、記憶とは無関係な干渉課題を行った後に 3 枚のカードを用いて記憶した図形を再生する課題からなり、再生に成功すると陰性、失敗すると陽性と判定した。今回、TTCC で新たに用いる干渉課題の内容を、先行研究のレビューや予備調査によって検討し、3 桁および 4 桁からなる数字の逆唱課題を干渉課題とした。

その後、TTCC を軽度 AD 群と健常高齢者群に対して実施し、データを収集した。対象は、研究協力に同意を得た 60 歳以上の高齢者とし、AD の診断は、Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994) により行った。軽度 AD 群の基準として、Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, McHugh, 1975) が 20 点以上かつ Clinical Dementia Rating (CDR; Morris, 1993) が 0.5 を示す者とし、75 名が軽度 AD 群に振り分けられた。一方、健常高齢者の基準は、もの忘れの訴えがなく、DSM-IV により認知症の診断基準を満たさず、MMSE 得点が 26 点以上かつ CDR 得点が 0 の者とし、91 名が振り分けられた。

実施手順として、被験者に対して、TTCC、MMSE、CDR、TTCC の順で検査を行った。TTCC の感度と特異度は、第 1 試行の TTCC 結果に基づいて算定し、TTCC の信頼性は第 1 試行と第 2 試行の相関をみる再検査信頼性を、TTCC の妥当性は MMSE を外的基準とする併存妥当性を、それぞれ算出した。分析にあたっては、以下の統計解析を用いた。まず、軽度 AD 群と健常高齢者群の差異を、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。次に、MMSE との併存妥当性を検討するために、TTCC の結果について、対応する MMSE の得点との Spearman の順位相関係数を算出した。また、第 1 試行と第 2 試行の TTCC の結果から ϕ 係数と一致率

を算出し、再検査信頼性を検討した。TTCC は陽性と陰性の 2 値からなる名義尺度であるため、陰性反応に「1」、陽性反応に「0」というダミー変数を割り当て、それぞれの解析を行った。

(2)TTCC のスクリーニング検査としての有用性を高めるための手続き

記憶する刺激として TTCC で用いる図版は従来 1 種類であり、頻回使用による学習効果を排除するため、従来用いた図版と配色を変えた 2 種類の図版を新たに作成し、従来の図版との差異および TTCC の学習効果を調べた。既述した軽度 AD 群の基準にしたがい、90 名の被験者を 3 つの異なる図版を用いた TTCC 実施群 (赤群、青群、黄群) にそれぞれ 30 名ずつ振り分け、全対象者に 1 試行目の TTCC 実施後 30 分以内に再度 TTCC を実施した。その後、Fisher の正確確率検定を用いて、TTCC 結果に対する各群の差異を検討した。また、各図版における TTCC の信頼性を検討するため、各群の TTCC 第 1 試行と第 2 試行の ϕ 係数を算出した。さらに、軽度 AD 例に対する TTCC の学習効果の有無を調べるため、各群において両試行とも陽性を示した被検者数と第 1 試行で陽性となり第 2 試行で陰性を示した被検者数の差異を、Fisher の正確確率検定を用いて検討した。

4. 研究成果

(1)本研究による主な結果と考察

①軽度 AD 群と健常高齢者群の比較

軽度 AD 群では、陽性反応が 65 人、陰性反応が 10 人であった。一方、健常高齢者群では、陽性反応が 14 人、陰性反応が 77 人であった。これらの結果より、TTCC が軽度 AD 患者を検出する際の感度は 85%、特異度は 87% であった。

ロジスティック回帰による分析の結果、軽度 AD 患者が陽性反応を示す割合は、健常高齢者と比べて 32 倍高いことが明らかとなった (CI=13.1 - 78.1, $p<.001$; 図 1)。

これらの結果は、TTCC が AD の軽度段階での検出力が高いことを示している。

②TTCC の信頼性と妥当性の検討

全対象者に再検査を行った結果、両試行の一致率は 88% であり、両試行の ϕ 係数も高い値を認めた ($\phi=0.76$, $p<.001$)。

一方、MMSE を外的基準とした TTCC 結果との Spearman の順位相関係数を求めたところ、両者の間に強い相関を認めた ($\rho=0.58$, $p<.001$)。

これらの結果は、TTCC が再検査信頼性および併存妥当性の高い検査であることを示している。

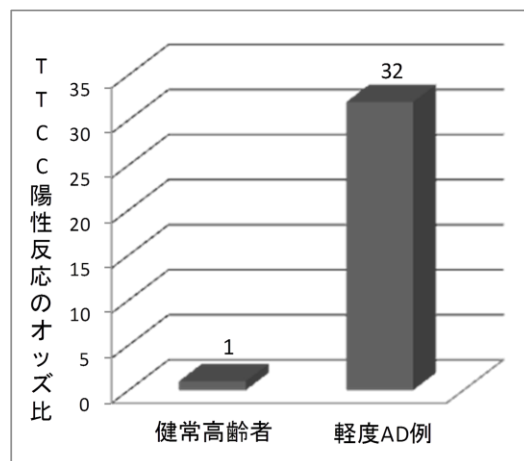


図 1 両群の TTCC 結果の差異

③TTCC の所要時間

TTCC は、教示から評価までを含め、全対象者に 2 分以内で実施することができた。また、本検査に対する拒否や抵抗は、全対象者において認めなかった。

これらの結果は、TTCC が検査者にとって使いやすい簡便な検査であり、なおかつ被検者に不快な体験をさせない忍容性の高い検査であることを示している。

④図版の違いによる TTCC 結果の検討

配色を変えた 3 種類の図版を用いた各群に対する TTCC の結果について Fisher の正確確率検定を行ったところ、各群間での TTCC 結果に有意差を認めなかった。また、第 1 試行と第 2 試行の ϕ 係数は、いずれの群でも高い値が得られた (青群; $\phi=0.52$, $p<0.05$, 赤群; $\phi=0.67$, $p<0.01$, 黄群; $\phi=0.63$, $p<0.01$)。

一方、いずれの群でも 1 試行目に陽性反応を示し 2 試行目に陰性反応を示した被験者は、両試行とも陽性反応を示した被験者と比べて有意に少なかった (青群; $p<0.05$, 赤群・黄群; $p<0.01$)。

これらの結果は、新たに作成した 2 種類の図版が軽度 AD をスクリーニングするうえでの見本刺激として十分機能し、TTCC が軽度 AD 例に対して顕著な学習効果を認めない検査である可能性をもつことを示している。

(2) 本研究成果に対する社会的意義

①国内における本研究成果の意義

以上の結果より、TTCC は十分な信頼性と妥当性をもつ AD 早期発見のための有用なスクリーニング検査であることが示唆された。

今後明らかに被検者の数が増える高齢者に対して認知症スクリーニングを行うのであれば、検査者にとって簡便な検査が求められる。一方、検査を実施するにあたり、被検者を傷つけたり不快な体験をさせたりしな

いような忍容性の高い検査が求められる。また、高齢者の易疲労性と注意・集中力の低下を考慮すると、検査時間は短いほどよい。これらの点を踏まえると、認知症のスクリーニング検査として望まれる構成要件は、健常高齢者から認知症の進行患者までが検査を完遂できるような課題のやさしさと動機づけのしやすさが必要であり、検査手順も簡便であることが望ましい（高山，2003）。

その点、本研究で開発した TTCC は、実施と評価が簡便であり、実施に際して特別な訓練や技術を要しない。また、実施時間も2分以内と極めて短く、かつわかりやすい検査内容は健常高齢者から認知症患者までを対象とし、被検者はゲーム感覚で取り組めるため、検査拒否が生じることもこれまでのところない。このような特徴を有した TTCC は、先に挙げた問題を克服し得る検査であるといえる。このことより、今回標準化を進めた TTCC は、認知症専門機関をはじめ、かかりつけ医や地域での検診活動など幅広く用いることが可能であると思われる。今後は、TTCC を用いて、地域のなかで AD を早期発見し、医療へとつなげるための検診システムをどのように構築するかを検討することが課題となる。

② 国外における本研究成果の意義

理想的な認知症スクリーニング検査の条件として、Shulman & Feinstein (2003) は、①2~3分以内に実施できる簡便さ、②忍容性が高く、被検者に受け入れやすい、③実施しやすく採点しやすい、④教育、文化、言語などの影響を受けにくい、⑤信頼性と妥当性が高い、の5点を挙げている。TTCC は、これらの条件をすべて満たすスクリーニング検査となった。したがって、TTCC は AD スクリーニング検査として広く国際的に利用できる可能性があると考えられる。特に、今後東南アジアなど発展途上国において AD の激増が予想されており (Anam-Ong, Dewi, Kikot, 2007)、経済的困窮を認める諸外国においても、TTCC のような簡便で廉価な検査が普及し、地域で認知症検診を行うことは重要な課題であると思われる。

TTCC のようなスクリーニング検査を海外に普及展開することは、諸外国が経験したことのないペースで高齢化の進展するわが国にとって、重要な国際貢献につながるものと考えられる。したがって、今後は諸外国、特に発展途上国の研究者と連携しながら、TTCC が AD のスクリーニング検査として海外においても使用可能か否か、また使用できる場合早期発見と早期介入という認知症対策にとって必要不可欠な要素を、どのようなシステムを構築することによって達成し得るのかを検討することが課題となる。

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 2 件)

① 竹田伸也、田治米佳世、藤松義人、谷口敏淳、西尾まり子、高田知子、中込和幸、軽度アルツハイマー病に対する竹田式三色組合せテスト (TTCC) の検討—見本刺激の有用性に関する検討—、米子医学雑誌、巻 61、p152 - 157、2010、査読有

② Takeda Shinya, Tajime Kayo, Nakagome Kazuyuki, The Takeda Three Colors Combination Test: An easy and quick screening for Alzheimer's disease, Journal of the American Geriatrics Society, 58, p1199-1200, 2010, 査読有

[学会発表] (計 4 件)

① 竹田伸也、アルツハイマー病スクリーニング検査の作成—竹田式三色組合せテスト (TTCC) の有用性の検討—、日本心理臨床学会第 29 回秋季大会、2010 年 9 月 3 日、東北大学

② Takeda Shinya, Tajime Kayo, Nakagome Kazuyuki, An easy and quick screening for early Alzheimer disease, 11th International Congress of Behavioral Medicine, 2010 年 8 月 5 日, Grand Hyatt Washington

③ 竹田伸也、藤松義人、田治米佳世、嶋田兼一、谷口敏淳、齋藤基、中込和幸、認知症スクリーニング検査としての竹田式三色組合せテストの有用性 (その 1) —早期および軽度アルツハイマー病群と健常群との比較検討—、2009 年 6 月 19 日、パシフィコ横浜

④ 藤松義人、竹田伸也、嶋田兼一、田治米佳世、齋藤基、中込和幸、認知症スクリーニング検査としての竹田式三色組合せテストの有用性 (その 2) —竹田式三色組合せテストと Mini-Mental State Examination の関連—、2009 年 6 月 19 日、パシフィコ横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹田 伸也 (TAKEDA SHINYA)

鳥取大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：00441569