

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 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590962

研究課題名（和文） 多発性硬化症の高次脳機能検査：日本語版の作成と臨床応用

研究課題名（英文）Preparation of standardized Japanese version of BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis).

研究代表者

大槻 美佳 (OTSUKI MIKA)

北海道大学・大学院保健科学研究所・准教授

研究者番号：10372880

研究成果の概要（和文）：多発性硬化症の高次脳機能検査として欧米で汎用されている BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis) の日本語版 (A, B 両バージョン) 作成し、20～60 歳代の各年齢層の健常人 107 名に施行し、下位項目毎の平均値、標準偏差などを検出した。得られたデータでは、バージョン A と B で下位項目に差異があるものがあり、現在、その原因の分析と、両バージョンの難易度の同等性を検討中である。解析が終了次第、標準化データを公表予定である。

研究成果の概要（英文）：We prepared Japanese version of BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis) of both version A and B, and administrated them 107 healthy volunteers (20-60 years old), and got standardized data from healthy volunteers which are analyzing and will be published in near future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：臨床神経心理学

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は、中枢神経系の脱髄疾患であり、従来その病巣の首座は、脱髄を起こす神経線維、すなわち、白質部分と考えられてきた。MS 患者で、何らかの認知障害が出現することは古くから指摘はされていたが (Canter 1951)、その頻度は 3% 以下 (Kurtzke et al. 1973) と少ないものとして報告されていた。ところが、近

年、MS 患者の 65% に認知機能障害があること (Rao et al, 1991)、また、Probable MS に限っても、54% に何らかの認知機能障害が認められることが指摘 (Achiron et al. 2003) され、その後それらを指示する多々の報告が続いた (Haeton 1985, Schulz et al. 2006)。

認知機能の低下は、患者の日常生活のみならず、就労などを含めた QOL に大きな影響を与えるものと推測される (Rao et al. 1991)。

実際、MS 患者の 50-80%が、発病 10 年以内に職を失うという報告もされている (Grant 1984)。

MS 患者において、認知機能障害が出現する要因は、長い罹患期間や繰り返す増悪で、大脳内の病巣が増え、それに伴い認知機能が低下すると推測されてきたが、最近ではそのような機序のみならず、例えば、clinically definite MS 患者の 85%が、実は発症 2 年以内に、認知機能低下を示すことが報告されており (Lyon- Caen et al. 1986)、病初期から、認知機能に何らかの影響が及ぶ可能性が示唆されている。このことは、神経線維の脱髄のみに留まらず、大脳皮質にも、病初期からこれまで考えられていた以上に、影響があることの証拠でもあり、今日、大きく注目されている。

これらを背景に、欧米では MS 患者の認知機能に関して、様々な研究がなされ、その評価方法として、現在、Brief Repeatable Battery for Multiple Sclerosis (以下、BRB-N と略する)が、標準的なバッテリーとして用いられている (Rao et al., 2004)。これは、1990 年にアメリカの多発性硬化症協会の認知機能研究グループによって作成されたバッテリーで、MS 患者の認知機能の変化を、短時間で評価することを目的とし、しかも繰り返して用いられるように意匠されたものである。内容は、MS 患者で低下する頻度が高いとされている認知機能障害を検出する神経心理学的検査を集めたものである (Rao 1986, Peyserb & Poser 1986)。この検査は、MS 患者の認知機能の評価として、特異性 94%、感度 71%と報告されている (Rao et al. 2004)。BRB-N は英語版の標準化 (Rao et al. 1990) に続いて、オランダ語圏 (Boringa et al. 2001)、ドイツ語圏 (Schrer et al. 2004) などで標準化が続き、薬剤の承認申請用の試験としても用いられている (European Study Group 1998)。その後も、その有用性を指示する報告が多々出されている (Bever et al. 1995 Boringa et al. 2001, Weir et al 2003, Huijbregts et al. 2004)。

MS 患者は、本邦でも増加していることが確認され、また従来指摘されてきた身体症状のみでなく、高次脳機能障害を呈することが少なくないことが指摘されてきた。しかし、本邦では、MS 患者の認知機能評価を行なう統一したバッテリーはいまだない現状である。MS の病態解明にも、薬剤の効果判定にも、統一したバッテリーの作成が本邦でも必要であるという背景があった。

2. 研究の目的

そこで、以下の理由で、本邦でもこの検査バッテリーが必要と考えた。すなわち、

1) 本邦でも MS 患者が増えているという報

告があること、2) MS 患者の臨床的な評価、QOL を考える上で、認知機能の検査は不可欠であること、3) MS 患者における薬物効果判定、治験などに用いられる標準的なバッテリーが必要であること、しかも、国際的なデータと比較できる統一されたものが望ましいなどの理由である。従って、本研究では、BRB-N の日本語版の作成と、本邦における標準化 (年齢別の標準化データ作成) を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) BRB-N の日本語版を作成した。紙面上の課題は、日本語に翻訳し、音声データは、日本語吹き替え版の CD-R を作成した。本研究に先だって、予備的に作成した BRB-N は、健常人や患者にインフォームドコンセントを得て、試行済みであり、その経験から種々の改良を行い、最終的に日本語版を作成した。この BRB-N は、repeatable と冠されているように、繰り返して行うことも可能であるように、AバージョンとBバージョンの2種類が作成されている。そこで、われわれは、本研究の開始に先立って作成したAバージョンを基に、Bバージョンも作成した。

(2) 予備的施行と修正：健常被験者に予備的な施行を行い、施行時の注意点や改善点などを抽出し、最終的な日本語版および、施行マニュアルを作成した。

(3) 年齢別の健常人への施行：以下の条件を満たす健常人ボランティアを募り、施行を開始した。被験者の条件は、これまでに脳疾患の既往がないもの、書面でインフォームドコンセントが得られた者とした。また、検査者は研究代表者、および研究分担者の他、心理検査の経験のある臨床心理士、あるいは臨床心理士取得可能な大学院に在籍している専門家とした。なお、本研究に先立ち、研究代表者の所属機関において、倫理委員会の審査を受け、承認を得ている。また、健常人の検査では、全般的な知的機能の指標である Raven 色彩マトリックス、前頭葉機能評価に用いられる Trail Making Test、ウェクスラー記憶尺度検査の中で、注意機能評価に用いられる数唱、逆唱、視覚性の指示課題 (順方向、逆方向) 同時に施行した。

(4) 患者への施行：健常人と同様に、書面でのインフォームドコンセントが得られた患者に施行した。

(5) 得られたデータを解析した。ここで、認知機能が正常範囲を逸脱している対象者は、BRB-N の標準値のデータから除外した。

4. 研究成果

2010年：対象27名に本検査の日本語版Aバージョンにおける予備検査を施行した。ここでは、信頼度係数 α 0.92324と高い信頼係数を得た。その他、この時点で、本検査成績は、教育歴とは相関しないこと、年齢と高い負の相関があることなどの背景の情報を得た。またMS患者3名にも施行した。

2011年：その後、A,B両バージョン日本語版を完成させ、46名の健常人に施行し、データを得た。

2012年：年齢層などの調整を行いながら、さらに34名の健常人に施行し、データを得た。

以上、合わせて107名の健常人に施行し、データが得られた。このうち、全般的知的機能の指標(Raven色彩マトリックス)で、正常範囲から逸脱していた対象および、検査データ施行あるいは記載に不備があったものを除外したため、実際のデータとして用いることができた対象は、Aバージョンでは、20歳代17名、30歳代で27名、40歳代で13名、50歳代で17名、60歳代で16名のデータを得た。また、Bバージョンでは、20歳代24名、30歳代で27名、40歳代で13名、50歳代で17名、60歳代で18名のデータを得た。

(なお、被験者の中には、Aバージョンのみを施行した者、Bバージョンのみを施行した者、両バージョンを施行した者がある。1つのバージョンのみを受けるか、2バージョン受けるかは、被験者の任意に任せた。ただし、1つのバージョンのみを行う場合には、AバージョンにするかBバージョンにするかは、被験者ごとにABBAの順序で施行し、偏りと、恣意が入らないようにした。また、AとBの両バージョンを行う場合にも、A→Bの順序で行う場合と、B→Aの順序で行う場合も交互にした。)

検査内容および評価項目として、以下に占める項目がある。

- (1) 選択想起記憶検査(SRT)
 - ①長期記憶(LTM)
 - ②持続性長期記憶(pLTM)
- (2) 視空間認知記憶検査(10/36 SPRT)
- (3) 符号数字モダリティー検査(SDMT)
- (4) 連続聞き取り加算検査(PSAST)
 - ①3秒版
 - ②2秒版
- (5) 選択想起検査(+遅延再生)
- (6) 視空間認知検査(+遅延再生)
- (7) 単語リスト生成検査言語性記憶

である。

以上の評価項目に関して、得られたデータより、AバージョンとBバージョンの平均値および標準偏差を算出した。それぞれの値は、各年齢毎に、以下に示す通りであった。

- (1) SRT : ①選択記憶(SRT)の長期記憶(LTM)
【20歳代】 A:11.6±0.70、B:11.3±1.33
【30歳代】 A:10.8±1.75、B:10.9±2.15
【40歳代】 A:10.2±0.99、B:10.5±1.44
【50歳代】 A:8.94±2.70、B:10.2±2.36
【60歳代】 A:7.69±2.60、B:8.47±2.77

- (2) SRT : ②選択記憶(SRT)の持続性長期記憶(pLTM)
【20歳代】 A:10.8±1.86、B:10.71±2.39
【30歳代】 A:9.59±2.95、B:10.33±2.59
【40歳代】 A:9.46±3.38、B:9.462±2.22
【50歳代】 A:7.06±2.93、B:8.333±3.03
【60歳代】 A:5.06±2.69、B:6.407±3.42

- (3) 視空間認知記憶検査(10/36 SPRT)
【20歳代】 A:22.6±2.34、B:24.9±5.17
【30歳代】 A:22.3±5.10、B:23.0±6.39
【40歳代】 A:20.6±5.42、B:21.7±5.45
【50歳代】 A:18.0±4.81、B:22.2±4.90
【60歳代】 A:20.1±3.53、B:20.6±4.46

- (4) 符号数字モダリティー検査(SDMT)
【20歳代】 A:65.5±11.9、B:66.3±9.20
【30歳代】 A:66.9±5.10、B:23.0±6.39
【40歳代】 A:59.2±10.8、B:62.15±14.4
【50歳代】 A:57.1±10.8、B:54.7±14.3
【60歳代】 A:42.3±6.92、B:43.9±11.1

- (5) 連続聞き取り加算検査(PSAST)(3秒版)
【20歳代】 A:56.0±3.34、B:55.8±5.15
【30歳代】 A:55.3±5.47、B:55.3±6.29
【40歳代】 A:53.6±7.15、B:52.1±9.04
【50歳代】 A:49.7±12.6、B:48.2±14.6
【60歳代】 A:37.5±10.3、B:41.5±10.1

- (6) 連続聞き取り加算検査(PSAST)(2秒版)
【20歳代】 A:48.5±10.2、B:47.8±9.35
【30歳代】 A:45.6±10.5、B:44.9±13.4
【40歳代】 A:43.8±17.5、B:42.9±12.9
【50歳代】 A:37.0±11.8、B:40.3±11.7
【60歳代】 A:28.2±10.2、B:28.7±11.6

- (7) 選択想起検査(遅延再生)
【20歳代】 A:10.5±1.23、B:10.5±1.74
【30歳代】 A:9.44±2.34、B:10.01±2.02
【40歳代】 A:8.77±1.96、B:9.69±2.05
【50歳代】 A:8.25±2.03、B:8.72±2.59
【60歳代】 A:5.88±2.47、B:7.13±2.74

- (8) 視空間認知検査(+遅延再生)
【20歳代】 A:8.00±1.58、B:8.50±2.30
【30歳代】 A:8.07±1.96、B:8.00±2.56
【40歳代】 A:8.78±17.5、B:7.54±2.70
【50歳代】 A:6.31±2.08、B:8.72±2.56、
【60歳代】 A:5.88±2.47、B:7.13±2.75

(9) 単語リスト生成検査言語性記憶の検査

【20歳代】 A:27.7±5.74、B:30.0±7.40、
【30歳代】 A:26.3±3.72、B:27.0±6.40、
【40歳代】 A:25.0±7.48、B:24.0±7.60、
【50歳代】 A:19.9±5.40、B:26.0±6.10、
【60歳代】 A:7.19±2.17、B:6.40±1.92

これらの結果から、ほぼ全ての項目で、年齢と負の相関がみられ、安定した標準偏差を得ることができた。ただし、AバージョンとBバージョンを比較すると、選択想起記憶検査(SRT)の①長期記憶(LTM)、および②持続性選択記憶(pLTM)において、特に高齢群ではBバージョンのほうが成績が良好の傾向がみられた。これは、両検査の難易度の相違によるものなのか、対象群の相違(基本的な認知能力の差異)によるものなのか、明らかにする必要があった。BRB-N検査で、Bバージョンのほうが良好である傾向を示した項目として、その他に、符号数字モダリティー検査(SDMT)、連続聞き取り加算検査(PSAST)(3秒版)、連続聞き取り加算検査(PSAST)(2秒版)、視空間認知検査(+遅延再生)などもあった。ここで、これらの検査は、選択想起記憶検査(SRT)の①長期記憶(LTM)、および②持続性選択記憶(pLTM)のように特定の単語群を用いて、覚えるという課題と異なり、提示された数字を計算したり、対象物の位置を覚えたりする検査であり、形式さえ同じであれば、素材による難易度は出現しえないと推測される検査である。これらを勘案すると、これらの検査においてもBバージョンでの成績のほうが良好であるのは、対象群の差異に由来する可能性が高いと考えられた。しかし、AバージョンとBバージョンで、難易度に相違がある可能性が完全に否定されなくては、標準化に進めないため、現在、対象群の相違、他の要因(他の神経心理学的検査の基本的な点数に想起があるのか)など、解析中である。

これらのデータで、AバージョンとBバージョンが等価に用いることができるのかを明らかにしてから、十分な信頼度係数が得られるかを検討する予定である。現在、この点に関して、早急に、年齢別の標準データが使えるように解析をすすめている。従って、現在のところ、本研究の成果は、まだ公に学会や論文で発表するには至っていない。しかし、ニーズも高い検査であることから、早急に発表する準備を進めている。

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)

現時点(2013年5月)でなし。

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大槻 美佳 (OTSUKI MIKA)
北海道大学・大学院保健科学研究院・
准教授
研究者番号：10372880

(2) 研究分担者

中川 賀嗣 (NAKAGAWA YOSHITSUGU)
北海道医療大学・心理科学部・教授
研究者番号：40273718
菊池 ひろみ (KIKUCHI HIROMI)
札幌市立大学・看護学部・講師
研究者番号：80433134

(3) 連携研究者

佐々木 秀直 (SASAKI HIDENAO)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：80281806