

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23730656

研究課題名(和文)軽度認知障害のアルツハイマー病への移行を予測する神経心理学検査の検討

研究課題名(英文)Examination of a neuropsychological test on conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease

研究代表者

竹田 伸也(TAKEDA, Shinya)

鳥取大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00441569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円、(間接経費) 510,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、アルツハイマー病(AD)のスクリーニング検査として開発された竹田式三色組合せテスト(TTCC)が、認知症予備軍である健忘型軽度認知障害(aMCI)のスクリーニングおよびADへの移行予測に有用であるか否かを検討した。

その結果、TTCCがaMCIを検出する感度は39.4%であったが、2年後の経過観察ではTTCCで陽性(認知症の可能性あり)と判定された人の多くはADに移行していた。以上より、TTCCはaMCIからADへの移行を予測する神経心理学検査として有用である可能性が高いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The Takeda Three Colors Combination Test (TTCC) was developed as a screening test for Alzheimer's disease (AD). In this study, we examined the usefulness of this test for screening of amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) and for prediction of its transition to AD. This study included 33 patients who fulfilled the diagnostic criteria of aMCI and had visited the department of psychosomatic medicine with a chief complaint of memory loss after completing 2 years of follow-up.

According to the results of TTCC at first visit, sensitivity of TTCC for detection of aMCI was 39.4%. A significant difference was observed in the results of TTCC at the first visit between the transition group and the non-transition group. The findings indicated a significantly high rate for the transition to AD among patients who were TTCC positive. The above data suggest that TTCC is more likely to be useful as a neuropsychological test for prediction of the transition from aMCI to AD.

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・臨床心理学

キーワード：神経心理学検査 アルツハイマー病 健忘型軽度認知障害 移行予測 竹田式三色組合せテスト

1. 研究開始当初の背景

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、加齢が危険因子であるため (Fratiglioni et al., 2004)、高齢者人口の増加が確実視されているわが国において、今後さらなる患者の増加が見込まれている。AD は現在のところ根本的な治療法は存在しないものの、ドネペジル塩酸塩などの薬物の普及により、早期段階で発見できると進行の遅延や症状の改善が期待できる。AD は進行とともに ADL が低下し、介護度も増していくため、本人の抱える苦悩や介護に伴う家族の負担も大きく、医療経済的にも莫大なコストが求められる。

これらの見解に基づくと、AD の予防または AD への移行の遅延は、今後しばらく高齢化の続くわが国における重大な課題であり、AD の予防と早期介入の観点から AD への移行予測が必要不可欠となる。AD への移行予測を可能にするには、AD の前段階の状態をいかに発見するかが重要となる。AD の前段階を早期に検出するという縦断的パラダイムのもと、Petersen ら (1999) により軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment; MCI) の概念が提唱されている。MCI はいくつかのサブタイプに分類されるが、特に健忘型軽度認知障害 (amnesic MCI; aMCI) が AD への移行率が高いといわれている (Bennett et al., 2005)。

aMCI の有症率は、地域在住者のおおむね 5% 程度とされている (石川・谷向, 2009)。aMCI のうち 40% 程度は 2~5 年以内に回復するといわれており (Matthew et al., 2008)、aMCI から AD への移行率は年間 5% 程度だと考えられている (Visser & Verhey, 2006)。したがって、AD の発症予防と早期介入を進めるには、AD に移行しやすい aMCI を選択的に検出する神経心理学検査の開発が求められる。しかし、AD への移行率の高い aMCI を選択的に検出する神経心理学検査についての研究報告はほとんどみられない。

2. 研究の目的

本研究では、AD のスクリーニング検査として開発された竹田式三色組合せテスト (Takeda Three Colors Combination Test ; TTCC, Takeda et al., 2010) が、aMCI のスクリーニングおよび AD への移行予測に有用であるか否かについて検討した。また、TTCC が被検者の教育歴による影響を受けるか否かについて検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象

対象は、もの忘れを主訴として鳥取生協病院心療科を受診し、Petersen ら (1999) の aMCI の診断基準を満たし、2 年の経過観察を終えた 33 人 (男性 9 人、女性 24 人、平均年齢 77.0±4.1 歳) であった。本研究では、混合型認知症は対象から除外し、いずれの対象

者も 60 歳以上かつ顕著な視覚障害を有さない者とした。aMCI から AD への移行の判定は、MRI や SPECT、神経心理学検査等の所見を参考にし、DSM (APA, 1994) に基づいて行われた。

なお、対象者および家族には、本研究の趣旨を説明し、同意を得た。また、本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得た。

(2) 手続き

すべての対象者に、初診時および 2 年経過後の計 2 回、TTCC、Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975)、Clinical Dementia Rating (CDR; Morris, 1993) を実施した。

今回用いた TTCC は、竹田ら (2011) による手続きに従った。具体的な手順等は、以下のとおりである。

最初に、赤・青・黄のカード (一辺が 5cm、厚さ 5mm) を被検者に見せて、3 色の区別ができることを確認した。

「これから、ある図形を 5 秒間お見せします。よく見て覚えてください。後で、この 3 つのカードをお渡しします (3 枚のカードを手にとって提示する)。覚えた図形と同じものを、これで作ってください。分かりましたか」と教示した。被検者が理解したら、カードを隠して、赤・青・黄色の 3 つの正方形 (一辺が 5cm) を組み合わせた図版 (図 1) を 5 秒間提示した。理解できなければ、再度説明した。

5 秒間提示後に図版を速やかに隠して、「これから言う数字を、逆から言ってください」と教示し、「4-1-7」、「5-2-4-9」の逆唱課題を順番に行った。

逆唱に答え終えた後に、3 枚のカードを重ねて縦向きに被検者に手渡した。「それでは、このカードを使って先ほどと同じ図形を作ってください」と教示した。制限時間は、1 分間とした。教示後 1 分経過した段階でまだ完成していなければ、そこで終了とした。

図版と同じ図形を構成できると陰性、図版と異なると陽性と判定した。逆唱課題は、評価の対象としなかった。

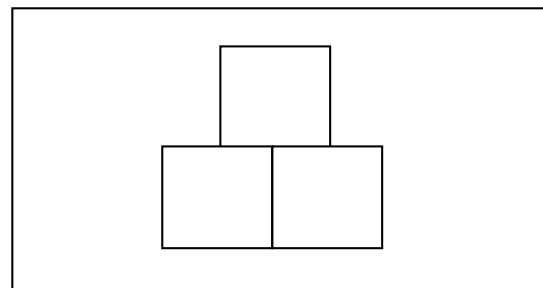


図 1 TTCC で用いる図版

(3) 統計解析

TTCC は、2 値からなる名義尺度であるので、陰性の場合「1」、陽性の場合「0」というダミー変数を割り当てた。また、2 年経過

後に aMCI から AD に移行した群を移行群、移行しなかった群を非移行群とした。2 年経過後の TTCC の差異を検討するために、初診時の TTCC、MMSE、教育歴を説明変数とし、群（移行群・非移行群）を目的変数としてロジスティック回帰分析を行った。なお、分析には IBM SPSS Statistics ver.19 を用いた。

4. 研究成果

(1) 本研究による主な結果と考察

aMCI のスクリーニングと AD への移行予測

初診時に TTCC で陽性を示した人は 13 人であり、陰性を示した人は 20 人であった。これらの結果より、TTCC が aMCI を検出する際の感度は 39.4% であった。

一方、2 年間に 33 人中 10 人が aMCI から AD に移行し、23 人が aMCI のままであった。この結果より、年間の AD への移行率は 14.7% であった。aMCI から AD に移行した群を移行群、移行しなかった群を非移行群としたところ、移行群と非移行群で年齢、男女比、教育歴、MMSE 得点に有意差を認めなかった（表 1）。

	移行群 (N=10)		非移行群 (N=23)		統計値	有意水準
	Mean(SD)	Mean(SD)	t			
年齢	77.6(4.5)	76.8(4.0)	-0.5		<i>n.s.</i>	
教育歴	10.3(2.5)	10.9(2.5)	0.1		<i>n.s.</i>	
MMSE	26.8(1.7)	26.9(1.7)	0.7		<i>n.s.</i>	
	N	N	χ^2			
性別	男性	5	4	3.7	<i>n.s.</i>	
	女性	5	19			

初診時において、移行群で TTCC に陽性を示した人は 9 人、陰性を示した人は 1 人であったのに対し、非移行群で TTCC に陽性を示した人は 4 人、陰性を示した人は 19 人であった。初診時の TTCC、MMSE、教育歴を説明変数とし、群を目的変数としてロジスティック回帰分析を行った結果、TTCC のみが有意な項目であった（オッズ比：42.8、95% CI：4.2-439.6）。

本結果より、TTCC の aMCI に対する感度は 39.4% と低く、aMCI を検出するツールとしては十分とはいえないことが示された。しかし、移行群と非移行群で初診時における TTCC の結果に有意な差を認め、TTCC で陽性を示した人が AD に移行する割合は極めて高いことが示された。したがって、TTCC は aMCI から AD への移行を予測する神経心理学検査として有用である可能性が高いことが示唆された。

TTCC と教育歴との関連

TTCC が教育歴の影響を受けるか否かについて検討した。TTCC の結果と対象者の教育年数について、Spearman の順位相関係数を算出したところ、両者の間に有意な相関を

認めなかった ($\rho=0.04$, *n.s.*)。したがって、TTCC は被検者の教育歴の影響を受けない有用なスクリーニング検査であることが示唆された。

(2) 本研究成果に対する社会的意義

これまで、MCI から AD への移行予測については、MRI や SPECT などの画像診断を用いた研究が行われている (Matsuda, 2007; Fleishe et al., 2008)。これらの方法により、今後 AD の超早期診断と早期介入が期待できる反面、画像診断機器を導入していない医療機関も多く、検査費用も安くはないため、誰もが画像診断により AD 発症のリスクを負う MCI をみつけることは困難である。今後明らかに被検者の数が増える高齢者に対して MCI スクリーニングを行うのであれば、地域で実施できる簡便な検査が求められる。

神経心理学検査は、実施に訓練を要し一定の時間がかかるという要因 (Lorentz et al., 2002) と、検査内容が被検者を不快にさせるリスクが高いという忍容性の要因 (Bush et al., 1997) により、一般臨床家の利用の妨げとなっている。一方、TTCC は実施と評価が簡便であり、実施に際して特別な練習や技術を要しない。また、実施時間も 2 分と極めて短く、検査拒否や抵抗を招かない忍容性の高い検査であることが示されている (Takeda et al., 2009)。したがって、TTCC は aMCI から AD への移行を予測する神経心理学検査として、一般臨床医による利用のみならず地域の検診活動に応用することも可能であると思われる。それにより、認知症予防プログラムの導入や薬物療法の開始など AD への移行を予防するための支援や早期介入につなげることが期待できる。

一方、TTCC は被検者の教育歴の影響を受けないスクリーニング検査であることが示された。過去の研究では、年齢の影響も受けにくいことが示されており (Takeda et al., 2010) TTCC は高齢者を対象とした有用なスクリーニング検査であるといえる。世界の高齢者人口の多くは発展途上国に住んでおり、今後もその傾向が続くと予想されている (WHO, 1998)。発展途上国における認知症対策はまだ十分とはいえず、教育年数や識字率の低い地域も多く存在する。TTCC は、被検者の教育歴や識字の影響を受けない検査であるため、AD の移行予測を目的として、発展途上国を含め広く国際的に利用できる可能性があると考えられる。本研究で得られた知見を海外に普及展開することは、諸外国が経験したことの無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思われる。

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5件)

竹田伸也、行動療法を用いた BPSD の理解と対応、認知症ケア最前線、査読無、vol.34、2012、pp.32-38.

竹田伸也、當山恵子、宮野鶴生、佐久間未澄希、梅津真弓、青山美春、前田創、松本弘道、アルツハイマー病の危険因子を減らす生活習慣の形成を目指した行動変容プログラムの有効性、日本認知症予防学会誌、査読有、1巻、2012、pp.2-7.

<http://ninchishou.jp/index.php?id=52>

竹田伸也、認知症の人への心理社会的アプローチ、認知症ケア最前線、査読無、vol.40、2012、pp.58-63.

竹田伸也、認知症ケアに活かす行動療法 - 認知症の人の意図をくみ取るために -、こころの科学、査読無、171号、2013、pp.2-7.

Shinya Takeda、 Kayo Tajime、 Relation of the Takeda Three Colors Combination Test and educational attainment in mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease、INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMANITIES SCIENCES AND EDUCATION. (ICHE 2014)(Published by World Research Conference) e-ISBN 978-967-12022-1-0、2014、pp.180-188.

<http://www.worldresearchconference.com/iche2014/eproceeding/paper-index.html>

〔学会発表〕(計6件)

竹田伸也、當山恵子、宮野鶴生、佐久間未澄希、梅津真弓、松本弘道、認知行動療法を応用した認知症予防プログラムの手続きと効果 生活習慣の変容と地域高齢者による自主的運営を目指して、第1回日本認知症予防学会、2011年9月10日、米子コンベンションセンター

竹田伸也、田治米佳世、谷口敏淳、西尾まり子、高田知子、竹田式三色組合せテストによるアルツハイマー病の重症度評価の検討、第27回日本老年精神医学会、2012年6月21日、大宮ソニックシティ

竹田伸也、田治米佳世、男性軽度認知症患者に対する個別回想による集団療法プログラムの検討、第28回日本老年精神医学会、2013年6月4日、大阪国際会議場

Shinya Takeda、 The effects of the behavior modification program to reduce risk factors of dementia in the community、 The 4th Asian Cognitive Behavior Therapy (CBT) Conference、2013年8月23日、帝京平成大学

竹田伸也、田治米佳世、谷口敏淳、西尾まり子、高田知子、健忘型軽度認知障害

のアルツハイマー病への移行を予測する神経心理学検査の検討、第3回日本認知症予防学会、2013年9月27日、朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター

Shinya Takeda、 Relation of the Takeda Three Colors Combination Test and educational attainment in mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMANITIES SCIENCES AND EDUCATION. (ICHE 2014)、2014年3月24日、Radius International Hotel、Kuala Lumpur、Malaysia

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