

認知症への移行による認知機能データの経時変化

児玉 直樹[†] 川瀬 康裕[‡] 竹内 裕之[†]

[†]高崎健康福祉大学 健康福祉大学 医療情報学科 〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 37-1

[‡]医療法人社団 川瀬神経内科クリニック 〒955-0823 新潟県三条市東本成寺 20-8

E-mail: [†]{kodama, htakeuchi}@takasaki-u.ac.jp, [‡]yasuhiro@kawase-nc.or.jp

あらまし これまでに開発した認知機能データベースに蓄積されたデータをもとに、認知機能の経時変化を解析し、認知症へ移行する際にどの検査データが変化したのか検討した。本研究の対象は、物忘れを主訴としてクリニックを受診し、MMSE、かなひろいテスト、CDR、VSRAD を 2 年間に渡って調査することのできた 178 名である。ただし、全ての対象者の初診は 2007 年である。2 年の経過により認知機能は大きく低下し、健忘型軽度認知障害の患者の多くがアルツハイマー型認知症へ移行した。さらに、健忘型軽度認知障害から認知症への移行する患者は 2007 年の初診の段階で VSRAD は有意に高い値となり、MMSE サブ項目である想起は初診の段階で有意に低い値となった。よって、初診時に健忘型軽度認知障害と診断されたとしても、VSRAD の値が高く、MMSE サブ項目の想起が低い値であった患者は認知症へ移行する可能性が高いと考えられた。

キーワード 認知症、データベース、認知機能検査、VSRAD、経時変化

1. はじめに

認知症疾患の診断、重症度判定にはさまざまな評価スケールが存在している。これら評価スケールは大きく 2 種類に分類することができる。一定の課題や質問を対象者に行い、その結果をスコア化し、その多寡で判断を行う質問式検査、例えば、Mini-Mental State Examination (MMSE)、かなひろいテストなどがある[1]。それに対し、対象者の行動を詳細に観察して行う観察式検査である Clinical Dementia Rating (CDR) がある[2]。

認知機能検査は電子化が進んだ現在においても、まだ紙ベースで実施されている医療機関が多く、統計処理や時系列解析を行うことが困難であるといわれている。また、脳リハビリテーションなどの非薬物療法や塩酸ドネペジルなどによる薬物療法などの効果判定を行うためにも、これら認知機能検査結果の電子化が必要である[3]。これまでに我々は、MMSE や CDR などの評価スケールを電子化し、介入効果判定を行うことが可能な認知機能データベースを開発した。この認知機能データベースに蓄積された認知機能検査データをもとに、認知症の客観的診断について検討したところ、認知症の診断感度は 86.5%、特異度は 95.7% であり、認知症の診断精度は非常に高く、臨床において認知症診断に用いることが可能であると考えられた[4],[5]。

近年、Petersen らにより軽度認知障害 (MCI: Mild Cognitive Impairment) が定義された[6]。なかでも健忘型軽度認知障害は病理学的にもアルツハイマー型認知症と正常の中間状態であることが知られ、アルツハイマー型認知症への移行率が高くアルツハイマー

型認知症の前駆状態と考えられている。この軽度認知障害を適切に診断し、介入を行うことで、認知症への移行を遅らせることが可能となる。

本研究では、データベースに格納された認知機能データの経時変化を解析することにより、認知症へ移行する際にどの検査データが変化したのか検討したので報告する。

2. 認知機能データベース

これまでに開発した認知機能データベースは、施設内にホストコンピュータを設置し、ホストコンピュータ内に各種データベースを作成している。本データベースは Microsoft Visual Basic を用いて作成し、ユーザ管理用データベース、MMSE 用データベース、CDR 用データベース、「かなひろい」テスト用データベース、脳波記録用データベース、VSRAD (Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease: 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム) 用データベース、投薬記録用データベース、脳リハビリテーション記録用データベースの 8 つのデータベースをホストコンピュータ内に設置している。メインメニューとしては、MMSE 入力、CDR 入力、かなひろいテスト入力、脳波入力、VSRAD 入力のほか、投薬情報入力、脳リハビリテーションデータ入力のほか、MMSE の参照、CDR の参照、VSRAD の参照を行なうことができ、時系列データを観察することが可能である。

また、認知機能低下予測曲線、および個人の時系列データをグラフで表示することができ、医師が認知症高齢者および家族へ介入効果を説明する際などに用い

ることができる。さらに、個人の時系列解析の結果をプリント出力できるように設計してあるため、家族への日々の記録として用いることが可能である。

3. 認知機能検査

3.1. MMSE

MMSE は認知機能を簡便に評価する方法として 1976 年に米国で開発された認知機能テストであり、日本においても認知機能を臨床的に評価する方法として使用されている。MMSE は言語性テスト 5 項目と動作性テスト 6 項目からなる 11 項目によって構成され、問診形式で実施される。検査時間は約 20 分である。

3.2. かなひろいテスト

かなひろいテストは、対象者にかなで書かれたおとぎ話の文章を読ませ、その意味を覚えてもらうと同時に、「あ、い、う、え、お」の 5 文字が出てくごとにマルをつけてもらうテストである。その意義は「かなをひろう」という課題に注意を集中しながら、同時に文の意味を読み取り、覚え、再生するという前頭前野の複合機能を調べている。

3.3. CDR

CDR は臨床認知症評価尺度と呼ばれ、記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家庭状況・趣味・関心、介護状況のそれぞれの項目について、患者およびその家族などから聞き取り調査により 5 段階の評価を行う。5 段階とは、CDR 0（正常）、CDR 0.5（軽度認知障害）、CDR 1（軽度認知症）、CDR 2（中程度認知症）、CDR 3（重度認知症）である。この CDR は患者およびその家族からの聞き取りが必須であるため、判定するために多くの時間と労力がかかる。

4. VSRAD

VSRAD（Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease）とは、Voxel-based morphometry のひとつであり、側頭葉内側部の萎縮の程度、つまり海馬傍回の萎縮の程度を数値化（Z スコア）したものである。海馬傍回の萎縮が脳全体の萎縮より強いほど、Z スコアは大きな数値となり、2.0 以上であれば早期のアルツハイマー病の疑いがあると判定する。

この Z スコアは被験者の MRI 画像と健常者の平均的な MRI 画像を統計比較した結果、平均値からどれだけの標準偏差分離れているかを示す値である。つまり、Z スコア 2.0 とは、平均値から標準偏差の 2 倍を超えたものということになり、危険率 5 % で統計学的有意差があると評価できる。

$$Z \text{ スコア} = (\text{健常者の平均ボクセル値} - \text{被験者のボクセル値}) / \text{健常者の標準偏差}$$

ただし、健常者のデータは 50 歳代から 80 歳代の 80 名分の MRI 画像データを使用しているため、被験者が若い場合は正確な数値が算出されないことに注意が必要である。

5. 対象および方法

本研究の対象は、物忘れを主訴としてクリニックを受診し、MMSE、かなひろいテスト、CDR、VSRAD の全てを 2 年間に渡って調査することのできた 178 名（男性 82 名、女性 96 名）である。また、全ての対象者の初診は 2007 年である。

初診時において、認知症患者は神経内科医により、米国立神経疾患・言語障害・脳卒中研究所（NINCDS-ADRDA）の認知症診断基準で probable AD と診断された患者を対象とした[7]。軽度認知障害患者は Petersen の診断基準により健忘型軽度認知障害と診断された者を対象とした。MMSE、かなひろいテストは十分にトレーニングを受けた同一の者が実施し、検査者バイアスがかからないように配慮した。また、CDR は神経内科医が判断した。VSRAD を測定する際の MRI 装置は Siemens 社製の Harmony（1.0T）を用いた。

初診時から 1 年ごとに MMSE、かなひろいテスト、CDR について検査するとともに、MRI による VSRAD を測定した。これら結果は全て認知機能データベースに入力した。統計学的検討について、対応の無い 2 群間の比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。有意水準は 5 % とし、結果は平均値 ± 標準偏差で示した。

6. 結果

2007 年初診時から年数経過による認知機能検査の結果を表 1 に示す。年数の経過とともに、MMSE スコアは低下し、逆に VSRAD は値が大きくなっている。かなひろいテストの正答数については年数が経過しても有意な差は認められなかった。

次に、2007 年初診時の CDR、および 2 年経過時 CDR の結果を図 1、2 に示す。2007 年初診時の CDR 0 は 1.12%、CDR 0.5 は 43.82%、CDR 1 は 33.71%、CDR 2 は 18.54%、CDR 3 は 2.81% であった。それに対して、2 年経過後の 2009 年においては、CDR 0 は 0%、CDR 0.5 は 22.38%、CDR 1 は 38.67%、CDR 2 は 23.20%、CDR 3 は 15.75% と、2 年経過により認知機能は大きく低下していた。特に、2007 年における CDR 0.5 は 2 年経過後に CDR 1 になっていた。つまり、健忘型軽度認知障害の患者の多くがアルツハイマー型認知症へ移行したといえる。

表 1 年数経過による認知機能検査結果

	MMSE	かなひろ いテスト	VSRAD
2007 年	22.8 ± 4.6	12.2 ± 9.5	2.47 ± 1.43
2008 年	22.0 ± 5.5	9.5 ± 9.6	2.87 ± 1.69
2009 年	20.5 ± 5.6	10.6 ± 10.5	2.95 ± 1.59

2007年初診患者のCDR

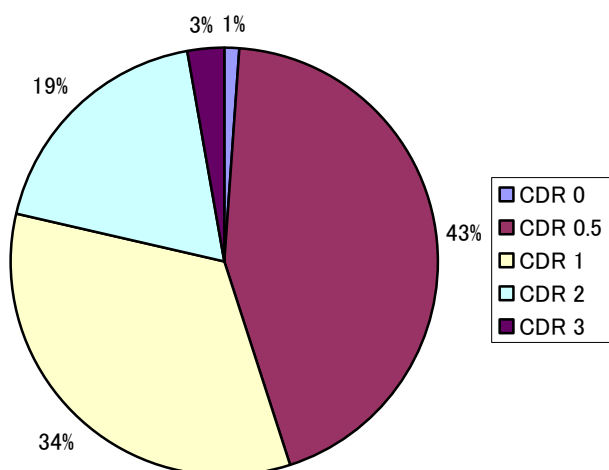


図 1 2007 年初診時の C D R

2年後のCDR

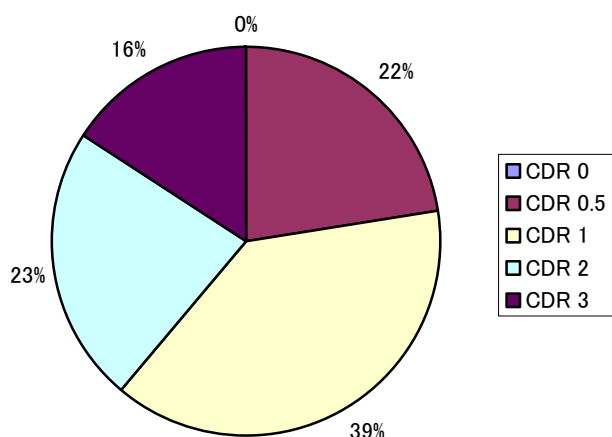


図 2 2 年経過後の C D R

次に、2007 年の初診の段階で CDR0.5 であった 78 名を対象に、2 年間の経過により認知症 (CDR1) に移行した群と移行しなかった群を比較したものを表 2 に示す。なお、軽度認知障害から認知症へ移行した際の判定基準は、NINCDS-ADRDA 基準の probable AD

とした。健忘型軽度認知障害から 2 年の経過で認知症へ移行したのは、78 名中のうち 27 名 (34.6%) であり、認知症への年間移行率は 17.3%であった。また、認知症への移行群は非移行群に比べて、初診の段階で VSRAD が有意に高い値であった。

さらに、MMSE のサブ項目である時見当識、計算、想起について、移行群と非移行群を比較したものを表 3 に示す。非移行群に比べ、移行群では初診の段階で想起の得点が有意に低下した。また、2 年経過した時点で、移行群は時見当識、計算、想起全ての項目について有意に低下した。

表 2 移行群と非移行群の認知機能検査結果

	移行群		非移行群	
	MMSE	VSRAD	MMSE	VSRAD
2007 年	25.9 ± 2.6	3.23 ± 1.43*	26.8 ± 1.6	2.24 ± 1.20
2009 年	24.1 ± 2.8	3.39 ± 1.39	26.1 ± 2.0	2.40 ± 1.30

* p<0.05

表 3 移行群と非移行群の MMSE サブ項目の結果

	移行群			非移行群		
	時見 当識	計算	想起	時見 当識	計算	想起
2007 年	3.9 ± 1.2	3.9 ± 1.1	1.4 ± 0.9*	4.4 ± 0.8	4.2 ± 0.8	1.9 ± 1.2
2009 年	2.7 ± 1.0	2.4 ± 1.0	0.4 ± 0.8	4.1 ± 1.0	4.2 ± 1.0	1.8 ± 1.1

* p<0.05

7. 考察

認知症の診断については、各種認知機能検査、MRI などの画像検査などの結果を総合的に判断し、診断を下している。認知症の診断は熟練した医師の主観に頼る部分が多く、経験の短い医師にとっては診断が難しい。さらに、認知症と正常の中間状態である軽度認知障害の診断は非常に困難である。そのため、認知症の客観的診断手法について多くの研究がなされている。我々は医師の負担軽減と認知症の診断支援を目的とした認知機能データベースを開発し、2007 年よりクリニックにて臨床運用を開始した。これまでに MMSE とかなひろいテストはのべ 8,980 名分、CDR はのべ 1,005 名分、VSRAD はのべ 2,905 名分のデータがデータベースに蓄積されている。この蓄積されたデータをもとに、認知機能の経時変化を解析することにより、認知症へ移行する際にどの検査データが変化したのか検討した。

2007 年初診時の CDR0.5 は 43.82%, CDR 1 は 33.71%, CDR 2 は 18.54%, CDR 3 は 2.81%であったのに対し、

2年経過後の2009年には、CDR0.5は22.38%、CDR1は38.67%、CDR2は23.20%、CDR3は15.75%となった。2年経過することにより、認知機能は大きく低下しており、それに伴ってCDR0.5の割合は大きく低下している。このことから、健忘型軽度認知障害の多くがアルツハイマー型認知症へ移行したと考えられる。また、2007年の初診の段階でCDR0.5であった78名のうち、2年間の経過により認知症(CDR1)に移行したのは27名(34.6%)であり、認知症への年間移行率は17.3%であった。Klausらはクリニック受診患者を対象とした平均19ヶ月の前向き研究を行ったところ、年間の移行率は28%であったと報告している[8]。本研究では、1年間の移行率は17.3%であり、Klausらの報告よりも低い移行率であった。Tyasらは、高齢になるほど軽度認知障害からアルツハイマー型認知症への移行率が高い傾向にあると報告している[9]。本研究では、対象者の平均年齢が68.8歳と比較的年齢が低かったため、Klausらの報告よりも低い移行率であったと考えられる。

移行群と非移行群を比較すると、2007年の初診の段階でVSRADは有意に高い値となっている。また、MMSEサブ項目である想起についても、初診の段階で有意に低い値となっている。このことから、初診時にCDRが0.5であり、健忘型軽度認知障害と診断されたとしても、VSRADの値が高く、MMSEサブ項目の想起が低い値であった場合には、認知症へ移行する可能性が高いと考えられる。そのため、VSRADの値が高く、MMSEサブ項目の想起が低い値であった場合には、定期的に臨床経過を追う必要があると考えられる。

今回の結果をもとに、認知機能データベースの改良を行った。すなわち、認知機能データを入力した際に、CDRが0.5、VSRADが3.0以上、MMSEサブ項目の想起が1点以下の場合には、軽度認知障害から認知症へ移行する可能性が高いことから、要経過観察の画面が表示され、レポートが出力されるようにした。今後、電子カルテと連動させ、検査予約や経過観察を行うことで、認知症への移行を少しでも遅らせることが可能になると考えられる。

8. まとめ

これまでに開発した認知機能データベースに蓄積されたデータをもとに、認知機能の経時変化を解析することにより、認知症へ移行する際にどの検査データが変化したのか検討した。

2007年の初診の段階でCDR0.5であった78名のうち、2年間の経過により認知症(CDR1)に移行したのは27名(34.6%)であり、認知症への年間移行率は17.3%であった。また、健忘型軽度認知障害から認知

症への移行する患者は2007年の初診の段階でVSRADは有意に高い値となり、MMSEサブ項目である想起は初診の段階で有意に低い値となった。以上のことから、初診時にCDRが0.5であり、健忘型軽度認知障害と診断されたとしても、VSRADの値が高く、MMSEサブ項目の想起が低い値であった患者は認知症へ移行する可能性が高いため、定期的にフォローアップをするなどの対応が必要である。

文 献

- [1] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state"; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, J Psychiatr. Res., Vol.12, No.3, pp.189-198, 1975
- [2] C.P. Hughes, L. Berg, W.L. Danziger, L.A. Coben, R.L. Martin: A new clinical scale for the staging of dementia, Br J Psychiatry, vol.140, pp.566-572, 1982
- [3] 川瀬康裕, 児玉直樹: 実践脳リハビリー早期認知症の診断と介入ー, pp.31-41, 真興交易医書出版部, 東京, 2007
- [4] 児玉直樹, 川瀬康裕: 介入効果判定のための認知機能データベースの開発, 日本早期認知症学会論文誌, vol.1, pp.29-33, 2007
- [5] 児玉直樹, 川瀬康裕: 認知機能データベースの開発とそのデータ解析による軽度認知障害と認知症の鑑別, 医学と生物学, vol.153, pp.7-13, 2009
- [6] Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. and Kokmen, E.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Archives of Neurology, vol.56, pp.303-308, 1999
- [7] McKhann G, Drachman D, et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease, Neurology, Vol.34, pp.939-944, 1984
- [8] Klaus, S., Sonja, Hermeneit: High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI Patients. International Psychogeriatrics, vol.20, pp.96-108, 2008
- [9] Tyas, S.L.: Transitions to mild cognitive impairments, dementia, and death: findings from the nun study. American journal of epidemiology, vol.165, pp.1231-1238, 2007