

アルツハイマー型および血管性軽度認知障害(MCI)の神経心理学的徴候 ～日本版COGNISTATによる認知障害プロフィールの検討～

田中 睦英 小川 敬之 押川 武志 福本 安甫

Neuropsychological characteristics of Probable Alzheimer type mild cognitive impairment and vascular mild cognitive impairment:
The analysis of the profile of cognitive impairment in mild cognitive impairment using Japanese version COGNISTAT

Mutsuhide Tanaka, Noriyuki Ogawa, Takeshi Oshikawa, Yasuho Fukumoto

Abstract

Objective: The goal of this research is to investigate the neuropsychological characteristics of probable Alzheimer type mild cognitive impairment (MCI) and vascular MCI (VaMCI). **Participants:** Post acute stroke patients ($n=22$) were recruited from the post stroke rehabilitation unit; and community dwelling elderly people without cardiovascular disease, stroke and dementia ($n=11$) were also recruited. **Methods:** Cognitive performance was assessed using the Neurobehavioral Cognitive Status Examination (COGNISTAT). Participants were classified into five groups by their COGNISTAT scores and MCI criteria: elderly people with normal cognitive functions (controls) ($n=7$), MCI ($n=4$), VaMCI ($n=18$), vascular cognitive impairment (VCI) ($n=4$) and post stroke with non cognitive impairment (NCI) ($n=2$). **Results:** Deficits of construction and judgment were seen in MCI and VaMCI compared to controls. However, MCI were significantly more impaired on tests of repetition and memory compared to the controls and VaMCI. Construction and judgment scores correctly classified participants (96.6%) into two groups (controls and MCI groups), and repetition and memory score correctly discriminated between MCI and VaMCI (100.0%) by the discriminant analysis. **Conclusions:** The results suggested that impairments of construction and judgment were characteristics of both MCI and VaMCI, though deficits of repetition and memory were specific features of MCI.

Key words : mild cognitive impairment, COGNISTAT, post acute stroke patient, community dwelling elderly people

キーワード : 軽度認知障害, 日本版COGNISTAT, 回復期脳卒中患者, 地域在住高齢者
2008.11.26受理

緒言

平成18年度の介護報酬改定以降, わが国の高齢者施策は介護予防にシフトし, 認知症予防も重点課題のひとつとされた。認知症予防には, その前段階である軽度認

知障害(mild cognitive impairment, 以下MCI)を判別するためのスクリーニング法や判定基準の開発が必要であるが, 標準化された方法はまだ開発されていない¹⁾。

近年, 地域在住高齢者を対象としたMCIの早期鑑別診断の試みが行われているが^{2,4)}, そのほとんどがアルツハ

イマー型認知症を前提としたスクリーニング法の検討に終始しており、血管性認知症（もしくはMCI）について言及している研究は少ない。この理由として、MCIの定義として広く知られているPetersenらMayo Clinicの診断基準^{5,6)}がMCIをアルツハイマー型認知症の境界領域としていることにあり、血管性認知症やレビー小体型認知症など、その他の認知症性疾患を想定していないことが挙げられる。併せて「認知症の主症状は記憶障害である」という一般的な認識から、臨床ではMini Mental State Examination(以下MMSE)⁹⁾や改訂版長谷川式簡易知能スケール⁷⁾など記憶障害に主眼を置いたスクリーニングテストが使用されているが、認知症の初期や血管性MCIでは「記憶」以外の認知ドメインの障害が認められることも多く^{8,9)}、これらの認知障害は看過されている可能性が高い。

目黒¹⁰⁾は、「MCIは各認知症性疾患へ移行する単一疾患ではなく、アルツハイマー型認知症や前頭側頭葉型認知症、血管性認知症など各疾患の最軽度状態」と定義しており、MCIの3分の1は血管性であるという事実^{11,12)}と併せ、血管性認知症などその他の潜在的な認知症性疾患の存在を多面的に検討する必要があると考える。

これらの点から、MCIが疑われる高齢者について複数の認知ドメインを簡便に精査し、認知症の大多数を占めるアルツハイマー型認知症と血管性認知症をその認知障害プロフィールから予測するプロトコルが必要であると考える。

目 的

本研究は、非認知症の回復期後期脳血管障害患者と地域在住高齢者を対象に、神経心理検査である日本版Neurobehavioral Cognitive Status Examination(以下COGNISTAT)^{13,14)}によってアルツハイマー型MCIおよび血管性MCIを判別して神経学的徴候を明らかにするとともに、その妥当性について検証することを目的とする。

対象と方法

1. 対象

発症から3ヶ月以上が経過し、失語症や重度の高次脳機能障害のない退院前回復期脳血管障害患者22名(女性6名, 男性16名, 平均年齢69.36±9.58歳)および、研究主旨を十分説明した上で同意が得られた地域在住高齢者のうち、Barthel Indexおよび老研式活動能力指標で在

宅生活自立レベルと判定された11名(男性5名, 女性6名, 平均年齢72.6±6.1歳)とした。

2. スクリーニング法

本研究では神経心理検査としてCOGNISTATを採用した。COGNISTATは、認知機能の多面的評価を目的として開発された認知機能検査であり¹⁵⁾、松田ら^{13,14)}によって日本版に標準化された。COGNISTATは下位項目も含めて全11項目(覚醒状態, 見当識, 注意, 理解, 復唱, 呼称, 構成, 記憶, 計算, 類似, 判断)から構成されており、採点対象となるのは覚醒状態を除く10項目である。各項目とも素点から換算した標準得点が9点以上で正常, 8点で軽度障害, 7点で中等度障害, 6点以下で重度障害と判定される。施行時間が20~30分程度と短く、しかもMMSE¹⁶⁾などの簡易検査では判別できなかった詳細な認知機能プロフィールが明らかになることが特徴である。

3. 対象者の分類手続き

地域在住高齢者については、心疾患や脳虚血を疑う現病歴、既往歴がないことを確認した上で、NINCDS-ADRDA¹⁷⁾とDSM-IVのアルツハイマー病の診断基準、すなわち①記憶障害の存在、②高次脳機能障害(失認・失行・失語・遂行機能障害)の存在、③それらによるADL障害の有無によって分類を行った。その結果、③に該当する対象者はいなかったが、COGNISTAT平均スコアが9点未満で、「記憶」を含む複数の認知機能の低下を認めた4例については、前出のMCIの診断基準(①記憶障害の愁訴がある、②日常生活活動は正常、③全般的な認知機能は正常、④年齢に比して記憶力が低下、⑤認知症は認めない、⑥Clinical Dementia Rating(以下CDR)のスコアが0.5)^{18,19)}に従い、アルツハイマー型軽度認知障害(以下MCI)群として分類した。残る7例については健常群とした。

脳卒中群についてはNINDS-AIREN²⁰⁾の診断基準を適応した場合、22例中20例がprobable vascular dementiaに該当したが、そのうち18例のCOGNISTAT平均スコアは軽度障害域に属していたことから、前述のMCI診断基準よりCOGNISTATの下位プロフィール1つ以上が8点以下、もしくは平均スコア9点未満8点以上であった18例をvascular mild cognitive impairment(以下VaMCI)群とした。残る4例中、正常域2例をnon cognitive impairment(以下NCI)、重度障害域2例をvascular cognitive impairment²¹⁾(以下VCI)とした上で分析対象に加えた。対象者の詳細を表1に示す。なお分散分析の結果、年齢について5群間で有意差は認められなかった。

表1 対象

| | 高齢者群 | | 脳卒中群 | | |
|-------------|----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | 健常群 | MCI群 | VaMCI群 | VCI群 | NCI群 |
| N | 7 | 4 | 18 | 2 | 2 |
| (男性) | 3 | 2 | 13 | 2 | 1 |
| (女性) | 4 | 2 | 5 | 0 | 1 |
| 年齢 | 72.6±6.1 | 73.8±5.6 | 69.9±10.1 | 69.0±2.8 | 64.5±12.0 |
| COGNISTAT平均 | 10.1±0.3 | 7.9±0.8 | 9.2±0.5 | 6.7±1.7 | 10.2±0.1 |

4. 統計処理

COGNISTAT下位項目について正規性の検定を実施したところ、すべての群において1%水準で有意確率を満たしており正規分布を仮定できなかったことから、本研究ではノンパラメトリック検定を選択した。各群間のCOGNISTAT下位スコアについて分散分析(Kruskal Wallis検定)を行ない、有意差を認めた項目間について多重比較(Mann-Whitney検定)を実施した。また多重比較で有意差を認めた項目を独立変数とした判別分析も併せて行った。統計処理にはSPSS14.0J for Windowsを使用し有意水準は5%とした。

倫理事項

本研究は九州保健福祉大学倫理審査委員会において審査・承諾を得た上で実施した。対象者の選定に際して、書面および口頭にて研究主旨の説明を行ない、同意書に署名を得た上で評価を実施した。

結果

ノンパラメトリック分散分析で5群間に有意差を認めたのは、「見当識」、「理解」、「復唱」、「構成」、「記憶」、「判断」の6項目であった(表2)。「見当識」については多重比較で統計学的有意差が認められた組合せはなかったが、健常群、MCI群、NCI群の全例が正常値である10点であったのに対し、VCI群の平均スコアは6.5±3.5点と重度の低下傾向を示した。

「理解」ではVCI群(2.5±2.1)がVaMCI群(9.7±1.0)に比して有意な低下を認めた($p=.011$)。VCI群はその他の群との有意差はなかったものの、他群の平均スコアは8.5~10.0であることから重度の低下を示すことが明らかとなった。「呼称」においても同様な傾向がみられたが、5群間で有意差は認められなかった。

一方、「復唱」についてはMCI群(7.0±2.0)が健常群(11.0±0.0)、VaMCI群(10.3±1.2)に比して有意な低下を認めた(ともに $p<.01$)。特にMCI群の得点範囲は4~8点とMCI群の全例が障害領域に含まれていた。

「構成」ではVaMCI群(7.7±1.3)にも低下が認められ、MCI群(6.8±1.0)とともに健常群(10.7±0.8)に比べて有意な低下を示した(ともに $p<.01$)。特にMCI群の得点範囲は6~8点であり、「復唱」と同様、全員が障害領域という結果であった。VCI群もMCI群と同程度の低下傾向を示したが、症例数が少ないこともあり有意差は認められなかった。

「判断」は、MCI群(9.5±0.6)とVaMCI群(9.8±0.9)が健常群(11.7±0.5)に比して有意に低下していたが(ともに $p<.01$)、各群の最小値が8~9点であり障害程度は比較的軽度であった。

健常高齢者とMCIの判別法を検証するため、MCI群およびVaMCI群が健常群に比して有意な低下を認めた「構成」、「判断」を独立変数とした判別分析を行った。その結果、96.6% (21/22例)の対象者がMCI群またはVaMCI群と判別された(Wilks Lamda=.191, $\chi^2=43.0$, $p<.001$)。またMCI群とVaMCI群を判別するため、MCI群が有意な低下を認めた「復唱」と「記憶」による判別分析を行ない、全対象者(100.0%)がMCI群とVaMCI群に正しく判別された(Wilks Lamda=.214, $\chi^2=29.3$, $p<.001$)。

なお、健常群、MCI群、VaMCI群の下位プロフィール平均スコアを標準得点(z score)に変換してプロットしたレーダーチャートを図1に示す。健常群を基準とすると、VaMCI群は概ね基準値に沿った認知プロフィールであるが、「構成」のみが低下傾向であり「判断」はVaMCI群の低下に加え、健常群が極めて良好な機能レベルであることが示された。MCI群については「見当識」以外の下位プロフィールがVaMCI群に比べて矮小化しており、特に「復唱」と「記憶」の低下が顕著であった。

表2 COGNISTAT下位項目の平均値および標準偏差

| | 高齢者群 | | 脳卒中群 | | | Kruskal Wallis 検定 | | Mann Whitney 検定 |
|---------|-----------|------------|---------------|--------------|------------|-------------------|-------|-------------------------------|
| | 健常群 (n=7) | MCI群 (n=4) | VaMCI群 (n=18) | VCIND群 (n=2) | NCI群 (n=2) | χ^2 | 有意確率 | |
| 見当識 | 10.0±0.0 | 10.0±0.0 | 9.0±2.1 | 6.5±3.5 | 10.0±0.0 | 10.63 | 0.03 | |
| 注意 | 9.1±1.6 | 5.0±5.8 | 8.2±3.3 | 6.5±5.0 | 10.0±0.0 | 3.19 | n.s. | |
| 言語 (理解) | 10.0±0.0 | 8.5±3.0 | 9.7±1.0 | 2.5±2.1 | 10.0±0.0 | 15.01 | 0.01 | VaMCI > VCI |
| 言語 (復唱) | 11.0±0.0 | 7.0±2.0 | 10.3±1.2 | 9.5±2.1 | 11.0±0.0 | 15.35 | <0.01 | 健常群, VaMCI > MCI |
| 言語 (呼称) | 9.4±1.1 | 8.0±3.4 | 9.3±1.3 | 7.0±2.8 | 10.0±0.0 | 5.60 | n.s. | |
| 構成 | 10.7±0.8 | 6.8±1.0 | 7.7±1.3 | 6.5±0.7 | 10.0±1.4 | 13.20 | <0.01 | 健常群 > MCI, VaMCI |
| 記憶 | 9.6±0.5 | 6.0±0.8 | 9.1±1.1 | 7.0±0.0 | 10.0±0.0 | 16.36 | <0.01 | 健常群, VaMCI > MCI, VaMCI > VCI |
| 計算 | 9.7±0.8 | 9.0±2.0 | 8.8±1.8 | 5.0±1.4 | 10.0±0.0 | 8.52 | n.s. | |
| 推理 (類似) | 9.9±0.4 | 8.8±1.0 | 9.9±0.6 | 8.0±2.8 | 10.5±0.7 | 9.00 | n.s. | |
| 推理 (判断) | 11.7±0.5 | 9.5±0.6 | 9.8±0.9 | 8.5±0.7 | 10.0±1.4 | 17.67 | <0.01 | 健常群 > MCI, VaMCI |

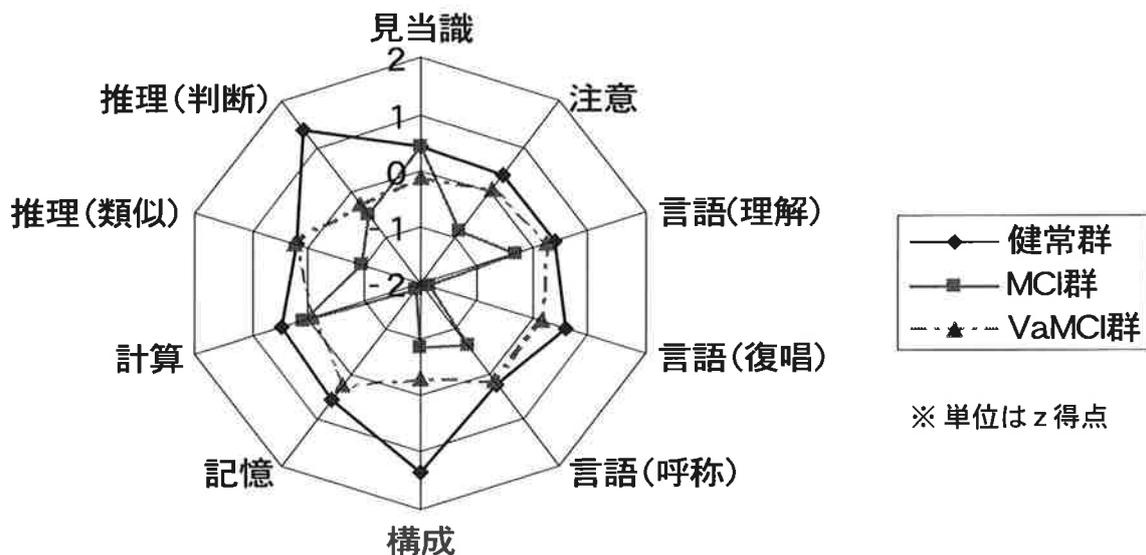


図1 健常群, MCI群, VaMCI群の認知プロフィール比較

考 察

本研究では、認知機能検査であるCOGNISTATを用い、アルツハイマー型MCIと血管性MCIの神経心理学的徴候の差異を検証することを試みた。その結果、いくつかの特徴的な所見が得られた。VaMCI群は「構成」の低下が著明であり、「判断」はほぼ正常域であるものの機能レベルは健常高齢者を下回ることが明らかとなった。一方、MCI群では「構成」と「判断」の低下という点でVaMCI群と共通していたが、これらに加えて「復唱」と「記憶」が健常高齢者に比べて著明な低下を認めた。「復唱」の下位検査は、検者の読み上げた一文を復唱するという検査様式で、「記憶」とともに記銘力の下位コンポーネントに位置づけられる。MCI群は、その「記憶」の下位検査においても健常群、VaMCI群に比し

て著明な障害傾向が認められた。この下位検査の本質は4つの単語の遅延再生であり、これらの記憶障害は血管性認知症では存在しても軽度とされることから²⁹⁾、判別分析の結果からも「復唱」と「記憶」のスコア低下はアルツハイマー型MCIの特徴であることが推察された。

また「構成」においてMCI群とVaMCI群の双方に著明な低下が認められたことについて、脳卒中患者における構成能力の低下は、空間定位障害としての構成障害や視空間失認などいわゆる高次脳機能障害を背景としていることも考えられる。しかし血管性・非血管性を問わず潜在的な認知症の初期症状としての構成障害の存在はすでに指摘されており³⁰⁾、MCI群とVaMCI群がほぼ同程度の障害レベルであることから、構成障害はMCIの神経心理学的徴候の一つであることが示唆された。「構成」とともに両群共通の障害項目である「判断」は、ある状況下

において適切な判断に基づいた行動が可能であることを口述回答によって判定する検査であり、この結果は遂行機能の状態も反映していると考えられる。遂行機能障害は血管性MCIの神経学的徴候のひとつとされているが²³⁾、松田ら¹³⁾はCDR 0.5群はCDR 0群よりも「判断」の成績が有意に低下することを報告していることから、この下位項目についても血管性・非血管性を問わずMCIの特徴の一つであることが示唆された。これらの結果から、健常高齢者とMCIを判別する際、①COGNISTATの「構成」と「判断」双方ともに軽度障害域（8点）の場合「probable MCI」とし、②さらに「復唱」と「記憶」の両スコアが軽度障害域のケースについては「Probable Alzheimer type MCI」、両スコアが正常域のケースは「probable vascular MCI」とする方法が有効である可能性が示された。

今回の対象者中、MCI群に分類された4例はいずれも複数の認知ドメインの低下を認めた。プロフィールによる分類法¹⁹⁾では、複数の認知ドメインの障害を有するmulti domain MCIは血管性である可能性が高いとされる一方⁹⁾、記憶障害が主体でその他の認知ドメインの障害を有するmulti domain MCI amnesicの場合はアルツハイマー型MCIである可能性も否定できないとされる¹⁸⁾。アルツハイマー型認知症の主症状が記憶障害であるということは普遍の事実であるが、MCIの段階では「もの忘れ」のように他覚的に理解されやすい症状以外にも、その他の認知ドメインの障害が発現している可能性が示され、本研究におけるCOGNISTATによるMCIの鑑別法の有効性が示唆された。ただし、今回は対象者数が不十分であり、統計学的な妥当性については疑問が残ることから、今後は十分なデータ数を確保することを前提に、①画像所見による鑑別、②より正確な判別基準の確立、③MCIのタイプ別分類と背景疾患との関連性の検討が課題として残された。

まとめ

COGNISTATの「構成」と「判断」の低下はアルツハイマー型MCIと血管性MCIに共通する神経学的徴候であるが、「復唱」と「記憶」はアルツハイマー型MCI特有の症状であることが示唆された。アルツハイマー型MCIでは記憶障害以外にも複数の認知ドメインの障害を有している可能性が示されたことから、今後は十分なデータ数を確保した上で、判別基準やMCIのタイプ別分類と背景疾患の関連性について検討を重ねる必要性が示唆された。

文献

- 1 竹田徳則:【介護保険下の作業療法】介護保険におけるリハビリアプローチの実践 介護予防 認知症.作業療法ジャーナル42(7):665-669,2008.
- 2 石川智久:地域における軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)群から痴呆への移行についての経時的研究.愛媛医学24(1):23-28,2005.
- 3 池田学,繁信和恵:Mild cognitive impairment(MCI)の地域における有病率 中山町研究を中心に.Seishin Shinkeigaku Zasshi105(4): 381-386, 2003.
- 4 柴田敬祐,北林百合之介,中前貴,他: 軽度認知障害(MCI)に対する当帰芍薬散の治療効果に関する検討. Seishin Shinkeigaku Zasshi 2007:264.2007.
- 5 Petersen R.C., Parisi J.E., Dickson D.W., et al.: Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. Arch Neurol63(5): 665-672, 2006.
- 6 Petersen R.C.: Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. Semin Neurol27(1):22-31,2007.
- 7 Steffens D.C., Otey E., Alexopoulos G.S., et al.: Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline. Arch Gen Psychiatry63 (2): 130-138, 2006.
- 8 竹田徳則,近藤克則: 地域居住高齢者の立方体模写と心理・社会面の特徴 認知機能障害のスクリーニング法としての可能性.総合リハビリテーション 34(4):371-378,2006.
- 9 Zanetti M., Ballabio C., Abbate C., et al.: Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: a 3-year follow-up study. J Am Geriatr Soc54(4):580-586,2006.
- 10 目黒謙一:【高齢者にみられる認知障害の特徴】 初期/軽度の認知障害 軽度認知障害(MCI)の問題を中心に.老年精神医学雑誌17(4):379-384,2006.
- 11 Meyer J.S., Quach M., Thornby J., et al.: MRI identifies MCI subtypes: vascular versus neurodegenerative. J Neurol Sci229-230: 121-129, 2005.
- 12 Meyer J.S., Xu G., Thornby J., et al.: Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? Stroke33(8): 1981-1985,2002.

- 13 松田修,熊沢佳子,櫻庭幸恵,他: Neurobehavioral Cognitive Status Examination(NCSE)の作成第2報.老年精神医学雑誌14(4):475-483,2003.
- 14 松田修,斎藤正彦,黒川由紀子,他: Neurobehavioral Cognitive Status Examination(NCSE)の作成 信頼性と妥当性の検討(第1報).老年精神医学雑誌12(10):1177-1187,2001.
- 15 The Northern California Neurobehavioral Group. Neurobehavioral Cognitive Status Examination (COGNISTAT). California: The Northern California Neurobehavioral Group Inc., 1995,
- 16 森悦朗,三谷洋子,山鳥重: 神経疾患患者における日本語版Mini-Mental Stateテストの有用性.神経心理学1(2):82-90,1985.
- 17 McKhann G., Drachman D., Folstein M., 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.Neurology34(7):939-944,1984.
- 18 Petersen R.C.: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med256(3): 183-194, 2004.
- 19 Winblad B., Palmer K., Kivipelto M., et al.: Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med256(3): 240-246,2004.
- 20 Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., et al.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology43(2): 250-260, 1993.
- 21 Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V., et al.: Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging.Neurology54(2): 447-451,2000.
- 22 大下智彦,郡山達男,松本昌泰: 【高齢者にみられる認知障害の特徴】 初期血管性認知症の認知障害.老年精神医学雑誌17(4):393-399,2006.
- 23 Stephens S., Kenny R.A., Rowan E., et al.: Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. International Journal of Geriatric Psychiatry19(11): 1053-1057, 2004.