

原著

J-ADNI 鑑別基準における聴性事象関連電位 P300 による MCI の同定 ～神経心理学的視点から MCI を捉える～

Identification of Amnesic MCI Using AERP P300 Based on J-ADNI Differentiation Criteria ～ Insights into MCI from a Neuropsychology Viewpoint ～

石川 健二¹⁾ 高橋 泰子²⁾

Abstract : A report from Ministry of Health, Labour and Welfare estimates that approximately 4 million has Mild Cognitive Impairment (MCI), where the prevalence among the elderly is approximately 13%. Important strategy against dementia involves early detection of and early intervention for MCI, which is seen as a preceding stage before dementia. MCI is a stage where some level of daily activity is maintained while forgetfulness progresses, cognitive ability lies within normal range although some kind of functional decline manifests. The amnesia-type MCI, where the chief complaint is memory loss, currently receives highest attention. In this paper, we have decided to focus on J-ADNI differentiation from Japan. We measured information processing rate using auditory event-related potential to study its relationship with logical memory. As a result, significant differences were detected for event-related potential components between the MCI and control groups with 0.001 as significance level. Thus, it was suggested that the evaluation of logical memory can be effective for detection of MCI, and that the delay of auditory information processing can lead to deterioration of verbal memory.

These results support the idea that memory in neuropsychological pyramid (Rusk, NY Univ.) resides at higher order than the information processing stage. Differentiation in this study is strictly for the amnesia type. In addition to the strategy toward dementia prevention through various occupational therapist activities, speech therapist training is essential for addressing verbal amnesia. Further studies in the rehabilitation field are needed to promote dementia prevention.

Key words : amnesic MCI, logical memory, Stratum of neuropsychological pyramid

要約 : 厚生労働省の報告では約 400 万人が潜在しているとされている Mild Cognitive Impairment (MCI) の有症率は高齢者の約 13% を占める。認知症の前駆段階といわれる MCI を早期発見、早期介入することが認知症対策として重要な方略である。ある程度生活機能は維持されているが、物忘れが

Kenji Ishikawa

E-mail : ishikawak@kawasakigakuen.ac.jp
大阪河崎リハビリテーション大学

- 1) リハビリテーション学部 作業療法学専攻
- 2) リハビリテーション学部 言語聴覚学専攻

進行している状態であり、認知力は正常範囲でも何らかの機能低下がみられる。MCIのなかでも、記憶障害を主訴とする健忘タイプは、現在最も重点が置かれている。今回は日本版のJADNI鑑別法に着目した。また本研究では、聴性事象関連電位により情報処理速度を測定し論理性記憶との関連性をみた。その結果、事象関連電位各成分におけるMCI群と対照群を比較すると各成分において0.1%水準にて有意に差が認められた。よって、論理性記憶の評価はMCIの検出には有効であり、特に聴覚情報処理の遅延により言語性記憶の劣化に至ることが推察された。

今回の結果は、神経心理ピラミッド(Rusk NY univ.)における記憶が情報処理の階層より高位であることを裏付けるものであった。本研究は、あくまで健忘タイプに限定した鑑別である。今後、作業療法士の様々な活動を通じた認知症予防の戦略に加えて、言語聴覚士の介入は、言語性健忘への方略に不可欠である。認知症予防を推進するためには、リハビリテーション分野でのさらなる研究が求められている。

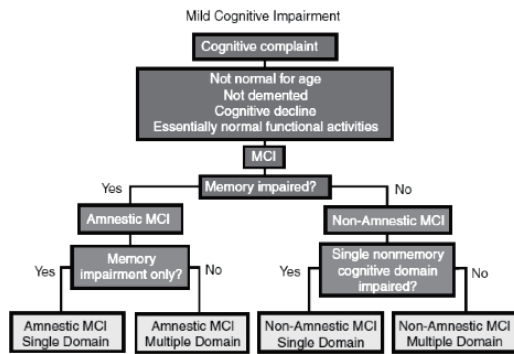
キーワード：健忘性MCI、論理性記憶、神経心理ピラミッド

1. 序文

米国精神医学会は2013年に精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-V)を発表し、それまでのDementiaという用語をMajor(Mild) Neurocognitive Disorderと置き換え、診断基準も大幅に変更した。この用語からも認知症を神経認知機能障害、即ち神経疾患として大脳病変による機能障害に起因する様々な症候(複合的注意力、実行機能、学習と記憶、言語、知覚-運動、社会的認知)と捉えることが明らかとなった。これは、認知症が今までの「精神医学」的なものから「神経心理学」的な視点へと変遷してきていることを示唆している¹⁾。そこで、認知症の前駆段階といわれるMild Cognitive Impairment(以下MCI)を神経心理学的側面から捉えることにより、早期発見、早期介入につながる認知症対策として重要な方略の足掛かりになると考えた。このMCIの鑑別はPetersenをはじめとする米国グループが提唱する診断基準Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative,2004(以下ADNI)が最も有用視されている²⁾。MCIとは病的状態に基づく実体であり、その状態にある患者を早期にみつけて、認知機能低下が進まないように治

療を行うことが有用な解決策としている³⁾。ある程度生活機能は維持されているが、物忘れが進行している状態であり、認知力は正常範囲でも何らかの機能低下がみられるMCIの重要性は認知症の研究において増してきている。ここでMCIの鑑別としては、認知症に至っていない状態であることをMMSE等のスクリーニングテストで確認すべきである⁴⁾。その後、様々な認知機能を評価する必要がある、例えば注意や視空間、言語、記憶、遂行機能等がある。個々の領域を評価することでMCIサブタイプの鑑別がなされる⁵⁾(図1)。Petersenが提唱しているMCIは、記憶障害を主訴とする健忘性のタイプであり、現在最も重点が置かれている。これまでも、MCIの検出に於いて、視覚性記憶や手指の器用さなどの指標を使って分析してきているが、MCIを捉えるには様々な視点で同定する必要があると考えている⁶⁾。そこで今回は、Petersenの鑑別に合わせて、杉下らによる日本版のJ-ADNI(Japan Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)鑑別法に着目した⁷⁾。これはWechsler Memory Scale revise(以下WMS-R)の下位項目である論理性記憶II(遅延再生)の成績と教育年数から判定するものである⁸⁾。今回の研究でJ-ADNIを採用した理由

として、WMS-R の下位項目の論理的記憶の成績を個々の患者が受けた教育年数によって補正して判定されるのが非常に重要ではないかと考えたからである。



amnesic MCI: 健忘性 MCI non amnesic MCI : 非健忘性 MCI

図 1 軽度認知症サブタイプの鑑別⁷⁾

また本研究の特筆すべきこととして、聴覚事象関連電位（以下 AERP）により情報処理速度を測定し、論理性記憶との関連性を検証することである。Rusk:NYuniv. による神経心理ピラミッドをみると、論理的記憶は記憶の階層であり情報処理（ワーキングメモリ）の階層より高位である⁹⁾。聴覚刺激による AERP 情報処理におけるワーキングメモリの処理速度は、効率的に記憶へと至らせる基盤であると推測される。即ち、記憶は情報処理の階層より高位であることから、聴覚情報処理速度の遅延が、記憶の劣化につながることを意味していると考えられる。一般に MCI の検出に於いては、認知症にまでは至っていないが、日常動作における病態に近い現象を指標としていることが多い。本研究では MCI のより妥当性の高い評価を得るために神経心理学からの評価指標を特定するものである。また、高齢者において神経心理学的に最も上位の気づきに至る認知機能の段階に基づいた推論を検証することも目的としている。

2. 方法

対象は脳外科クリニック受診者で認知症が疑われる 65 歳以上の高齢者とし、問診により、本人、家族から以前に比べて認知機能低下傾向にあること、日常生活に支障をきたしているかなどの情報を聞いたうえで、認知スクリーニング検査や画像診断等により認知症に至っていないことを確認している。次に MCI の判定は以下に示す J-ADNI 基準により実施した。一方、対照群はシルバー人材センター登録者を無作為にリクルートし、健常であることを確認のうえ評価を実施した。なお本研究についての対象者への承諾は、クリニック倫理規定により口頭と文書にて同意を得ている。

(1) MCI 判定基準⁵⁾

- 1) 本人又は家族から記憶障害の訴えがある
- 2) 記憶以外の全般的な認知機能は概ね保持されている
- 3) 日常生活に支障をきたしていない
- 4) 認知の重症度をしめす Clinical dementia scale (CDR) で 0.5¹⁰⁾
- 5) 認知の診断基準は満たしていないが客観的な評価で記憶障害が認められる

本研究では、認知症スクリーニング検査として用いられている MMSE⁴⁾ 及び、記憶障害の検査には WMS-R を使用した⁸⁾。なお、うつ傾向の判定はあらかじめうつ自己評価尺度（以下 SDS）を実施しており、うつ状態でないことを確認している¹¹⁾。

(2) J-ADNI 鑑別基準による判定

J-ADNI による鑑別基準から MMSE が 24 ～ 30 点、CDR は 0.5 点、そのうえ WMS-R 検査の下位項目により MCI 判定を行った。教育年数に応じた論理的記憶のカットオフ値は、以下のように設定されている。16 年以上 8 点以下、10 ～ 15 年 4 点以下、0 ～ 7 年 2 点以下で鑑別された（図 2）。

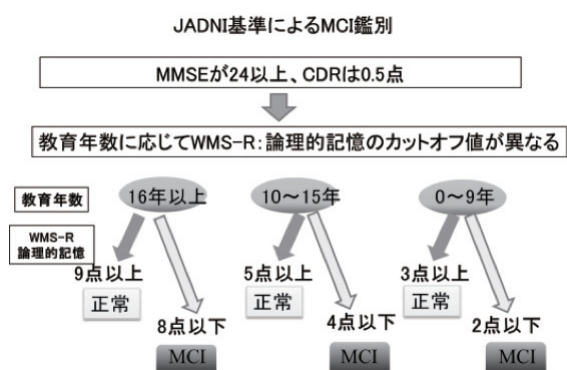


図2 J-ADNI 鑑別基準による判定

(3) 聴性事象関連電位 (AERP) の測定

また情報処理速度により健常高齢者との比較のため、頭皮電極からの脳波記録である AERP の潜時を測定した。AERP の P300 の電極の配置は国際 10-20 法に則り、耳朶の A1 と A2 を基準電極として、事象関連電位では Fz・Cz・Pz と基準電極の間の電位差を測定するものである。測定方法はヘッドホンから 1000Hz と 2000Hz の単音を聞かせ、高い方の音のときにスイッチを押すよう提示した。音刺激に対する定位反応として、正常では刺激後約 300ms 後に現れる陽性の頂点潜時が記録される。音の周波数の違いを選択的に判断したうえで、ボタンを操作する際に、注意や記憶といった情報処理過程を更新しているとされる¹²⁾。検査測定装置は

日本光電のニューロパック X1 (MEB-2300) を用いた。

3. 結果

JDNI 基準により教育年数ごとで 16 年以上は 9 名、10～15 年 18 名、0～7 年 6 名が MCI と鑑別された。よって MCI 群は 33 名であり、平均年齢 76.0 歳 教育年数 12.4 歳であった。一方、健常高齢者は 20 名であり平均年齢は 72.8 歳、教育年数 11.4 年であった。なお比較の為にアルツハイマー群 (以下 AD 群) として 9 名を抽出した (表 1)。

事象関連電位各成分における MCI 群と対照群を比較すると各成分において 0.1% 水準にて有意に差が認められた。また MCI 群は対照群と AD 群の中間に位置していた (表 2)。

4. 考察

厚生労働省からの平成 24 年度報告では約 400 万人が潜在しているとされている MCI の有症率は高齢者の約 13% を占める¹³⁾。進展率の研究では、6 年後には約 80% が認知症へと重症化するとの報告¹⁴⁾ やメタアナリシス研究においては、年間約 10% が認知症へ移行するとの報

表 1 WMS-R 論理的記憶による鑑別

群別	人数(男性/女性)	年齢	教育年数	特性
健常高齢者対照群	20名(8/12)	72.8±5.7	11.4±2.2	脳外科クリニック外来患者 シルバー人材センタ登録者含む
MCI群	33名(15/18)	76.0±5.7	12.4±2.8	
アルツハイマー群	9名(4/5)	76.0±4.7	9.9±1.6	

表 2 事象関連電位各成分における潜時の比較 (ms)

	Control	MCI	AD
Pz	352.7±31.9	389.3±50.7	* 407.2±32.7
Cz	348.5±37.9	392.6±49.2	* 419.3±32.7
Fz	344.5±35.0	393.2±47.8	* 421.7±38.7

Significant differences at 0.1% level (*p<0.001)

健常高齢者とMCIではいずれの電極においても0.1%水準で有意差を認めた

告もある¹⁵⁾。今回の研究は、軽度 AD、MCI 患者及び健常高齢者の認知機能検査に新しい試みを行ってきているプロジェクト“Alzheimer 病神経画像戦略” (ADNI: Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative2004) を推奨しているものであった。この方法は現在、研究、診療、治験における認知機能検査に多大な影響を与えている。そのなかで、我が国独自の基準を見出したものが J-ADNI であった。ADNI の認知機能検査では、認知機能検査を用いて①軽度 AD ②健忘型 MCI ③健常高齢者 (55 ~ 90 歳) に分類している。ADNI の特徴は認知機能検査だけでなく、まず老年期うつ尺度日本版 (GDS-S-J) により、うつ状態の判定がなされたものを対象から除外する¹⁶⁾。そして 3 つの心理検査 (MMSE、CDR、WMS-R: 論理的記憶) を行う。今回の研究では、うつ評価は SDS により判定した。先行研究から SDS の妥当性が確認されており、判定指標として問題ないと考えた。3 つの心理検査のうち論理性記憶に着目し、併せて AERP 潜時との関連性を示しながら対照群と MCI 群との鑑別を行った。一般に物忘れ外来といった臨床の場で行われている MMSE だけでは見落としの多かった MCI の鑑別をできるだけ時間を掛けずに妥当性のある検査を見出すことが目的である。その意味で今回の結果から AERP による MCI の判別は特に有効なツール

として同定できたと考える。しかし、Petersen による MCI のサブタイプのうち、聴性における健忘タイプのみを検出に留まるものである⁵⁾。

ここで、長期記憶に至る概念は、Atkinson らにより記憶 2 重貯蔵システムとして提唱されている¹⁷⁾。その際、1 次貯蔵にて必要と判断された情報はリハーサルを経て海馬傍回～歯状回にて 2 次貯蔵へ至る。近年、三宅らは 1 次貯蔵過程を Baddeley による記憶システムのワーキングメモリの段階に置き換えた概念を推奨している¹⁸⁾。聴覚からの感覚記憶にて得られた情報は、中央実行系にて音韻ループへ移され課題を処理するため、言語の論理的解釈による思考が形成されエピソードバッファに貯蔵される¹⁹⁾。そのうち必要な情報のみが、神経心理ピラミッドの上位レベルであるエピソード長期記憶へと移行していくとされる。即ち今回、MCI の指標として実施された WMS-R の論理的記憶の課題に要する能力とは、即時的な聴覚情報処理であり、また言語性の遅延再生ではエピソードバッファと言語記憶との相互作用であると考えられる。神経心理ピラミッドにおいて、この階層のレベルが維持されているものは、身のまわり動作は可能であるといえる。しかし、その階層より高位のレベルである論理的思考や遂行機能が絶たれると就労や社会活動に支障が出ると考えられる。言い換えれば MCI とは、情報処理や記憶があ

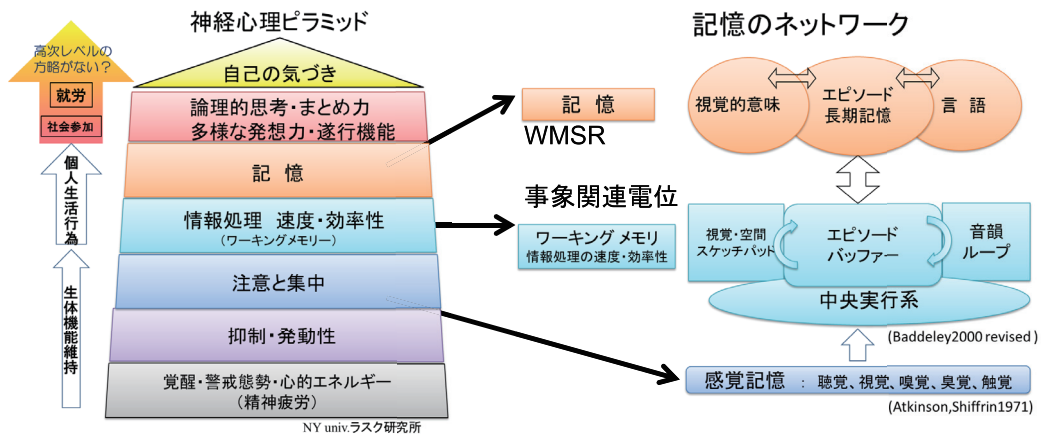


図 3 神経心理ピラミッドと記憶のネットワーク
Rusk:NYuniv.2010 及び Baddeley2000 Atkinson&Shiffrin1971 (改変)

る程度保たれている故に、日常生活動作は自立しているが、自己の気づきや論理思考に問題がある状態ともいえる。

これまでに、外傷性脳損傷による認知症患者に対する高次脳障害の概念が確立されつつある²⁰⁾。これらの患者に対して、神経心理ピラミッドの概念を考慮した介入がなされることもあり、就労や社会活動では気づきに至る高次の能力を獲得する必要があるとしている²¹⁾。その気づきに関して Crosson は、自己認識の階層に応じたアプローチを提唱している²²⁾。自己の気づきとは、自らの特定の機能が障害されていることに気づきがあるという知識としての気づき、その障害から生活行為に影響していることに気づきがあるという体験的障害出現の気づき、またその障害によりその後問題が生じることが予測できるという予見的気づきへと派生してくることが重要であるとしている。加齢に伴う認知症において、この概念が有用であると考えられ、高次脳障害に対するアプローチにも汎用できるのではないかと。即ち、様々な活動を通じて参加者間の相互的な影響作用により、その成果を実体験しながら自己と他者の双方からフィードバックがなされ、自己及び、他己評価として認識される。それらの経験によって、対象者自身が断片的な情報の統合化や創造的発想が生まれ、論理的思考や遂行機能、上位レベルの予見的気づきへとつなげることが重要であると考えられる。



図4 自己認識の階層 Crosson,BC,1995

現在、MCI に対する様々な対応策が推奨されてきている。薬物療法に合わせて、手指タッピングや全身リズム拮抗運動、また二重課題といった脳賦活トレーニングが提唱されている²³⁾。またナシクロやスケルトンといったパズルなどの脳トレやオンドク、書きとりといった言語に関する学習法も盛んに行われている²⁴⁾。これらの方略はリハビリテーション場面でも取り入れられており様々な成果が報告されている。それらトレーニングのほとんどが、先に述べた神経心理レベルのワーキングメモリの階層における、視覚や聴覚からの感覚記憶を即時的に内在した知識の検索や運動制御能力を発揮して情報処理の速度や効率を高める学習であるといえる。脳内ネットワーク機能が活性化することで、意欲動機づけや発動性、情動抑制による注意の維持といった機能の補完が可能となる。

今回の実験は、言語に関する記憶と聴覚性の情報処理速度の関係性を示唆したものである。その結果から論理性記憶の評価は健忘性 MCI の検出には有効であり、特に、AERP が遅延している場合は、言語性の記憶が劣化していることが推察された。本研究は、あくまで健忘性 MCI タイプに限定した鑑別であり、視覚性や運動に関する情報処理活動には起因していない。MCI の鑑別は発展途上の段階であり、またその方略についても神経心理学的見地からのリハビリテーションは脆弱であるといえる。これまでに言語性健忘へのアプローチとして、認知症を起因とする語彙の減少に伴う呼称障害への言語療法による介入効果が報告されている²⁵⁾。なおこの報告によれば、訓練効果が期待できる対象は、軽度の認知症患者が妥当であるとの見解から、MCI 方略における言語聴覚士の関わりが不可欠である。今後リハビリテーションが担う認知症予防の役割は重要であり、特に効果が期待される MCI 段階での介入において、さらなる研究が求められている。

なお本論文要旨の一部はプレスタディとして第 23 回日本脳ドック学会総会（2014）にて報告された。

謝辞

今回の研究に際して山口クリニックの山口三千夫先生をはじめとするスタッフの皆様及び全国シルバー人材センター事業協会神戸支部に感謝いたします。

[文献]

- 1) American Psychiatric Association:DSM-5,Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders: fifth edition, American Psychiatric Publishing Washington DC,USA,p591-644,2013.
- 2) Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al.: Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI). Neurology, 74: 201-209, 2010.
- 3) Petersen RC, Mild cognitive impairment Petersen RC. Arch Neurol 56.303-308, 1999.
- 4) Folstein M, Folstein S. "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat. Res 12: 189-198, 1975.
- 5) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity J int.medicine256.183-194,2004.
- 6) 石川健二 他 MCIにおける gross,fine に分類した STEF 課題と WMS-R-visual memory との関係. 大阪河崎リハビリテーション大学紀要 7(2):37-43,2013.
- 7) 杉下和行他 認知症評価における認知機能テストの問題点. 医学のあゆみ 235(6): 633-637,2010.
- 8) Wechsler,D. Wechsler Memory Scale-Revised. New York: Psychological Corp, 1987.
- 9) 立神粧子 他 “前頭葉機能不全/その先の戦略:Rusk 通院プログラムと神経心理ピラミッド” 医学書院, 東京, 2010.
- 10) Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. Neurology 43: 2412-4, 1993.
- 11) William W. K. zung. A Self-Rating Depression Scale. Arch Gen Psychiatry.12(1):63-70,1965.
- 12) Donchin E,et al. Cognition and Event-related potentials “II The orienting reflex and P300” . Annals New York academy of sciences: 39-57, 1981.
- 13) 朝田隆 軽度認知障害 (MCI) の意義. 診断と治療 99(3):481-485,2011.
- 14) Petersen RC. Clinical features in MCI.Oxford UP,NY.15-39,2003.
- 15) Bruscoli M. is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies.Int Psychogeriatrici 16:129-140,2004.
- 16) Jackson R, Baldwin B. Detecting depression in elderly medically ill patients: the use of the geriatric depression scale compared with medical and nursing observation. Age Ageing; 22: 349-53. 1993.
- 17) RC.Atkinson & RM.Shiffrin The control processes of SHORT-TERM MEMORY. institute for mathematical studies in social science Stanford Univ.technical report173,1971.
- 18) 三宅晶他 作動記憶研究の現状と展開. The Japanese Journal of Psychology. 72(4):336-350,2001.
- 19) AlanBaddeley, The episodic buffer: a new component of working memory? Trends in Cognitive Sciences: Vol. 4, 2000.
- 20) 林 博史他 外傷性脳損傷による認知症または軽度認知障害 老年精神医学雑誌 25(8):881-883, 2014.
- 21) 大阪府障がい者自立支援協会. 高次脳機能障がい支援ハンドブック 2014.
- 22) Crosson,BCet al. Awereness and compensation

- in postacute head injury rehabilitation, journal of Head trauma rehabilitation:4(3):46-54,1989.
- 23) 国立長寿医療研究センター 鈴木隆雄 認知症マニュアル記憶力の向上を目指したプログラム 2011.
- 24) 川島隆太 “脳力を鍛える 150 日パズル” 宝島社, 東京, 2016.
- 25) 一美奈緒子, 池田学他 意味性認知症における言語訓練の意義. 高次脳機能研究 32(3):65-73,2012.