

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

主 論 文 の 要 旨

論文題目 アルツハイマー病における認知と模倣の障害
氏 名 河野 直子

論 文 内 容 の 要 旨

アルツハイマー病 (以後, AD と略す)は, 記憶障害を中核とする多様な認知機能障害を引き起こし, 患者の生活機能や社会機能に障害を与える. 現在のところ, AD を回復させる治療法は存在しないが, 進行を緩やかにする薬物や症状を和らげる心理・社会的介入法などが提案されている. さらに, 根本治療薬の開発研究も進められている. そのため, AD 患者の早期段階における臨床像を把握し, 得られた知見に基づいて早期診断を可能とすることが重要な課題となっている. 近年, 早期の AD 患者に関する研究は, 軽度認知障害 (以後, MCI と略す)者に注目することで進展してきている. AD 患者の早期段階における臨床像を理解することは, MCI 者に対する理解を深めることを意味する.

本論文の目的は, MCI 者の認知特性を理解し, さらに得られた知見を AD 患者の早期スクリーニングに応用することであった. 具体的には, 近年の認知科学において注目をあびる「模倣行動」に着眼し, MCI 者にはどのようなタイプの模倣障害が認められるのかについて検討した. さらに, 模倣成績を指標とする AD 患者の早期スクリーニングの可能性を検討した.

本論文は4章から構成される。

第1章では、本研究に関連する先行研究を概観し、第2章では、研究のフィールドである「名古屋大学医学部附属病院老年科もの忘れ検査外来」の受診群からMCI者を選出する手続を確立した。第3章では、MCI者と軽度AD患者の模倣行動を複数の課題条件下で観察し、MCI者や軽度AD患者では無意味動作の模倣課題において誤反応が認められやすいことを明らかにした。さらに、無意味動作の模倣課題をAD患者の早期スクリーニング法として応用する妥当性について評価した。第4章では、本研究を総括して、今後の展望をまとめた。

第1章では、本研究の背景として、認知症とADに関する世界的な研究動向について概説し、AD患者を早期発見する必要性を論じた。また、現行のMCI診断の現状について概観し、「Petersenらの基準」や「Winbladらの基準」といった複数の診断基準が並行利用されている現状と、操作的定義が確立されていない問題点を指摘した。

本研究では、現行のMCI基準のなかで最も厳密とされる「Petersenらの基準」を採用した。「Petersenらの基準」では、MCI者の選出に際して、一般的な認知機能が保たれていて認知症でないことと、年齢や教育レベルの影響のみでは説明され得ない記憶障害が存在することとを、客観的な指標でもって確認することが求められている。そこで、第2章では、「Petersenらの基準」に合致するMCI者を、客観的な指標に基づいて選出する手続の確立を目指した。

まず、第1節では、本研究のフィールドである「名古屋大学医学部附属病院老年科もの忘れ検査外来」の受診群について基本的な属性を調査し、「Winbladらの基準」に合致するMCI者の有病率を確認した。その結果、対象群が日本の一般的な高齢者群よりも高い教育歴を有することを確認した。また、本研究のフィールドにおいては、「Winbladらの基準」に合致するMCI者と認知症患者の割合が一般人口においてより

も高く、ごく軽症の認知症が多く含まれていることを確認した。これらの結果は、「Petersen らの基準」にしたがって MCI 者を選定するために、フィールド独自の選出手続が必要であることを示す。

第 2 節と第 3 節では、「Petersen らの基準」にしたがって MCI 者を選出する手続を検討した。第 2 節では、「ADAS 単語カードを用いた再生課題」という直後再生試行と遅延再生試行から成る記銘力検査について検討した。その結果は、認知機能に低下のない健常高齢者と MCI 者を区別するために、「直後再生試行で 6.7 点以上、もしくは遅延再生試行で 8 点以上の得点を示した対象者は健常であるので MCI 群に含めない」という除外基準が適当であることを示す。

次いで第 3 節では、認知症患者と MCI 者を区別するのに適した神経心理学的検査を選抜し、両者を区別するための基準値を算定した。その結果は、4 種類の神経心理学的検査の成績を確認することによって、認知症である可能性が高い対象者を確定診断し、MCI 群から除外することが可能であることを示す。第 3 節で得られた 4 種類の神経心理学的検査とそのカットオフ値は次の通りであった：ADAS 単語カードを用いた再生課題の遅延再生試行で 2 点以下、語頭音による単語想起の流暢性課題で 3 点以下、WAIS-R 数唱課題で 7 点以下、透視立方体模写課題で 0 点以下の基準を、ひとつでも満たす対象者を MCI 群に含めない。第 4 節では、これら第 2 章の結果をまとめて、「名古屋大学医学部附属病院老年科もの忘れ検査外来」受診群から MCI 者を選出する基準が確認された。

第 3 章では、MCI 者と軽度 AD 患者の模倣行動を複数の課題条件下で観察し、MCI 者と軽度 AD 患者では無意味動作の模倣課題において誤反応が認められやすいことを明らかにした。そして、AD 患者を早期にスクリーニングする方法として無意味動作の模倣課題を用いることの妥当性を検討した。

まず、第1節では、ADによる模倣障害の先行研究を概観して、研究上の課題を整理した。その結果、AD患者が早期から何らかの模倣障害を示し、それが有意味動作の模倣課題よりも無意味動作の模倣課題によって顕在化しやすい可能性を指摘した。しかし、無意味動作の模倣障害の系統的な検討が、MCI者を含む早期AD患者を対象として行われていないことを確認した。特に、脳損傷患者を対象とした研究において、無意味動作の内容による模倣成績の変化が明らかにされているにも関わらず、AD者を対象とした模倣研究では、無意味動作の内容が考慮されていない点を指摘した。

そこで、第2節では、MCI者の各種模倣課題における成績を、軽度AD患者および健常高齢者の成績と比較した。その結果、有意味動作の模倣課題では、軽度AD患者、MCI者、健常高齢者の3群間に成績差は認められないが、無意味動作の模倣課題では、健常高齢者よりMCI者の誤反応率が高いこと、および、健常高齢者より軽度AD患者の誤反応率が高いことを確認した。さらに、無意味動作の条件が模倣成績に影響を与えることを明らかにした。具体的には、指先を用いる無意味動作であるか否かの条件はMCI者と軽度AD患者の誤反応率に影響を与えないが、両手の運動を協応させて接触を実現することが求められる無意味動作か否かの条件はMCI者と軽度AD患者の誤反応率に影響を与えることを確認した。

AD患者の早期スクリーニング法として無意味動作の模倣課題を用いるとすれば、多様な動作の中から、早期のAD患者が高い頻度で誤反応を示す動作を選定し、短時間で実施可能な「簡易模倣検査」を作成することが望ましい。そこで、第3節では、早期AD患者を健常高齢者から区別することに適する動作を、36種類の無意味動作の中から選出した。検討の結果、6種類の動作を得た。さらに、得られた課題を組み合わせた「簡易模倣検査」について、AD患者のスクリーニングに対する精度を検討した。その結果、誤反応数3個以上をAD陽性と判定する条件下で、最適な感度(81.25%)と特異度

(100.0%)を得た。AD 患者の早期スクリーニングという目的に対して、「簡易模倣検査」が最低限の妥当性を有することを確認した。

第4章では、本研究で行った検討の結果を総括し、MCI 者の選出手続の妥当性、早期AD 患者における模倣障害の生起背景、「簡易模倣検査」のAD 患者の早期スクリーニング法としての課題と展望について議論した。

本論文では、臨床研究の手法と心理実験技法を組み合わせ用い、MCI 者の臨床像について、既存の神経心理学的検査における成績様相と模倣課題への反応様相との両面から理解を深めた。そして、その知見を応用して、「簡易模倣検査」というAD 患者の早期スクリーニング法を提案した。