

# アルツハイマー病者の認知機能と海馬傍回の萎縮度との関連 についての基礎研究

— Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) などの神経心理学的検査と  
Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease  
(VSRAD) を適用して—

小海宏之 (花園大学社会福祉学部臨床心理学科)

加藤佑佳 (京都府立医科大学大学院医学研究科  
精神医学教室)

岸川雄介 (ミサトピア小倉病院精神科)

園田 薫 (藍野病院老年心身医療センター)

成本 迅 (京都府立医科大学大学院医学研究科  
精神医学教室)

本研究は、アルツハイマー病者の神経心理学的検査値と海馬傍回の萎縮度との関連を検討することにより、アルツハイマー病者の認知機能に関する今後の研究の基礎資料を得ることを目的とする。対象はアルツハイマー病者 33 名である。方法は対象者に MMSE、ADAS、CDT、TMT、WMS-R の神経心理学的検査を個別実施し、脳の MRI データおよび VSRAD を用いて海馬傍回の萎縮度などを解析した。その結果、アルツハイマー病者の海馬傍回の萎縮度と ADAS の単語再生との間に有意な相関関係が認められ、脳全体の萎縮度と ADAS の総得点、単語再生、言語の聴覚的理解、単語再認との間に有意な相関関係が認められた。これらの結果から、ADAS の単語再生は言語性即時記憶容量の定量化および海馬傍回の萎縮度を推定するのに適した課題であり、また、神経心理学的アセスメントは脳機能の障害を推定するためにも重要であることを示唆すると考えられる。

キーワード：アルツハイマー病、海馬傍回萎縮、WMS-R、神経心理学的検査、VSRAD

This study aimed to obtain basic data for future studies regarding cognitive function in patients with Alzheimer's disease by examining the relationship between their neuropsychological assessment scores and levels of parahippocampal-gyrus atrophy. Neuropsychological assessment based on the MMSE, ADAS, CDT, TMT, and WMS-R was individually conducted, involving 33 patients with Alzheimer's disease. Their levels of parahippocampal-gyrus atrophy were also analyzed by performing brain MRI and VSRAD. As a result, a significant correlation was observed between their levels of parahippocampal-gyrus atrophy and ADAS word recall scores, and between those of overall brain atrophy and total ADAS, word recall, auditory comprehension, and word recognition scores. These results suggest that the ADAS word recall task may be valid to quantify immediate verbal memory capacity and evaluate levels of parahippocampal-gyrus atrophy, and neuropsychological assessment may be important to identify impaired cerebral function.

Key words : Alzheimer's Disease, Parahippocampal-gyrus Atrophy, WMS-R, Neuropsychological Assessment, VSRAD

## I. はじめに

わが国において高齢者の疾患として社会問題になってきているのが、認知症の原因としてもっとも多いといわれるアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD) の増加である。AD は初期に記憶障害が出現し、他の認知機能障害をとまなないながら慢性進行性の経過をたどる変性疾患であり、中期には麻痺や感覚障害、着衣失行などの失行障害が出現し日常生活が損なわれ、後期にはほとんどの日常生活動作に介助を要するなど身体機能の低下も出現し、屈曲拘縮も加わって寝たきり状態となる (角ら, 2008)。

また、高齢者の神経心理学的アセスメントの目的は、①認知症のスクリーニング、②障害プロフィールの把握、③法的手続きにおける能力判定の補助的資料、④より適切なケアを行うための一助と言え (小海, 2006)、AD 者の多岐にわたる認知機能障害や生活障害を捉え、その後のケアのアドバイスにつなげるためには、認知機能の低下を定量化できる各種の神経心理学的検査が有用となる。しかし、とくに AD 者の主要症状である記憶機能を定量化するための神経心理学的検査である Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) をフルセットで適用した研究報告はほとんどみられない。

さらに、近年になり開発された Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD) Ver.2.0 により、海馬傍回の萎縮度に関する定量化が容易となり、AD の早期診断の補助ツールとしてよく活用されるようになってきた。松田 (2006) によると、正常加齢では、加齢とともに灰白質濃度が減少する部位は、シルビウス裂周囲皮質と中心溝周囲皮質であり、逆に灰白質濃度が加齢により相対的に保たれる部位は、扁桃および海馬、嗅内野皮質を含む内側側頭部であり (Matsuda et al., 2003)、一方、AD で、特異的に灰白質容積が減少する部位は、扁桃および海馬、ならびに嗅内野皮質を中心とする内側側頭部であり、これらの部位の容積低下が初期よりみられると報告されている (Ohnishi et al., 2001)。

そこで、本研究では、AD 者に適用したフルセットの WMS-R を含む各種の神経心理学的検査値と VSRAD にて定量化した海馬傍回の萎縮度などとの関連について検討することにより、AD 者の認知機能に関する今後の研究の基礎資料にすることを目的とする。

## II. 対象と方法

対象は、もの忘れ外来を受診した外来患者で、老年精神医学の専門医により probable AD と診断された患者 33 名 (平均年齢  $75.1 \pm 8.9$  歳) である。なお、probable AD は、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA: McKhann et al., 1984) による診断基準で診断された。また、本研究の実施に際し、藍野病院倫理委員会の承認を受け、患者ないし家族に主旨の説明がなされ了解を得た。

方法は全般的認知機能の評価として Mini-Mental State Examination (MMSE: Folstein et al., 1975; 小海ら, 2000,2004,2008,2010a) と Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS: Mohs et al., 1983; 本間ら, 1992)、視空間認知機能の評価として Clock Drawing Test (CDT: Rouleau et al., 1992)、遂行機能の評価として Trail Making Test (TMT)、記憶機能の評価として WMS-R (Wechsler, 1987; 杉下, 2001) をテストバッテリーとして組み、対象者に個別に実施した。なお、ADAS は、本来、認知機能下位尺度 (ADAS-cognitive part) と非認知機能下位尺度 (ADAS-non cognitive part) で尺度が構成されているが、今回は、通常の臨床場面で用いる ADAS-Japanese version cognitive part (ADAS-Jcog.) のみを使用した。

また、同時期の頭部核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) と VSRAD Ver.2.0 (Hirata et al, 2005) を使用して、海馬傍回の萎縮の程度、脳全体の中で萎縮している領域の割合 (Z スコア 2.0 を超えるボクセルの割合)、海馬傍回の中で萎縮している領域の割合 (Z スコア 2.0 を超えるボクセルの割合)、海馬傍回の萎縮と脳全体の萎

縮との比較（脳全体の萎縮を1とした場合）の各 VSRAD 値を算出した。

そして、各 VSRAD 値と TMT の part A および part B の各遂行時間、part B/part A の遂行時間比率における相関関係を Pearson の積率相関係数を用いて分析した。また、各 VSRAD 値と MMSE の総得点および時間的見当識、地誌的見当識、即時記銘、Serial 7s、遅延再生、物品名称呼、復唱、3段階口頭従命、読字従命、文章構成、図形構成の各下位検査得点、ADAS の総得点および単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚的理解、喚語困難、口頭従命、手指および物品名称呼、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、教示再生能力の各下位検査得点、Command CDT の総得点、Copy CDT の総得点、WMS-R の言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、注意集中、遅延再生の各下位検査合成得点、WMS-R の見当識、精神統制、図形の記憶、論理的記憶（即時）、視覚性対連合（即時）、言語性対連合（即時）、視覚性再生（即時）、順唱、逆唱、数唱（合計）、視覚性記憶範囲（同順序）、視覚性記憶範囲（逆順序）、視覚性記憶範囲（合計）、論理的記憶（遅延）、視覚性対連合（遅延）、言語性対連合（遅延）、視覚性再生（遅延）の各下位検査得点における相関関係を Spearman の順位相関係数を用いて分析した。さらに、有意な相関関係が認められた項目については、Good-Poor (G-P) 分析により各 VSRAD 値の上下位 25% の者（高萎縮群および低萎縮群）を抽出し、両群間における有意差を検証した。なお、統計学的解析については、SPSS version 16.0J を使用して行った。

### III. 結果

対象者の認知障害重症度群別の内訳は表1に示す通りであり、小海ら（2000, 2010a）による日本語版 MMSE の検出力および重症度判別基準を参考にして重症度分類に相応する得点範囲を、認知障害なし 25/30 点以上（認知障害なし群）、境界域認知障害 19～24/30 点（境界域群）、軽度認知障害 14～18/30 点（軽度域群）、中度認知障害 8～13 点/30（中度域群）、重度認知障害 0～7/30 点（重度域群）としたとき、認知障害なし群 6 名、境界

域群 14 名、軽度域群 8 名、中度域群 4 名、重度域群 1 名であった。また、認知障害重症度群別の各神経心理検査値および各 VSRAD 値の基礎統計は表2に示す通りである。なお、TMT の part B は、中度域群および重度域群では、教示理解が不可で実施不能であったため欠損値となり、WMS-R の遅延再生も、中度域群および重度域群では実施不能であったため欠損値となった。

そして、各 VSRAD 値と TMT の part A および part B の各遂行時間、part B/part A の遂行時間比率に関する Pearson の積率相関分析結果は、表3に示す通りであり、いずれにおいても有意な相関関係は認められなかった。

また、各 VSRAD 値と MMSE の総得点および各下位検査得点、ADAS の総得点および各下位検査得点、Command CDT の総得点、Copy CDT の総得点、WMS-R の各下位検査得点に関する Spearman の順位相関分析結果は表4に示す通りであり、物品名称呼は全対象者が正答していたため、 $\rho$  は欠損値となった。海馬傍回の萎縮の程度と ADAS の単語再生 ( $\rho = 0.40, p < .05$ ) との間に中程度の有意な正の相関関係が認められ、海馬傍回の萎縮の程度と WMS-R の視覚性対連合（即時） ( $\rho = -0.38, p < .05$ ) との間に弱い有意な負の相関関係が認められ、海馬傍回の萎縮の程度が高いほど、ADAS の単語再生の失点が高く、WMS-R の視覚性対連合（即時）の得点が低いことが明らかとなった。そして、脳全体の中で萎縮している領域の割合と ADAS の総得点 ( $\rho = 0.50, p < .01$ )、単語再生 ( $\rho = 0.49, p < .01$ )、言語の聴覚的理解 ( $\rho = 0.45, p < .01$ )、単語再認 ( $\rho = 0.44, p < .05$ ) との間に中程度の有意な正の相関関係が認められ、脳全体の中で萎縮している領域の割合と WMS-R の注意集中合成得点 ( $\rho =$

表1. 対象者の認知障害重症度群別の内訳

重症度	probable AD 群 平均年齢 75.1 ± 8.9 歳
認知障害なし群 (MMSE 25～30)	6
境界域群 (MMSE 19～24)	14
軽度域群 (MMSE 14～18)	8
中度域群 (MMSE 8～13)	4
重度域群 (MMSE 0～7)	1
計	33

表 2. 認知障害重症度群別の各神経心理検査値および各 VSRAD 値の基礎統計

		認知障害なし群 MMSE 25 ~ 30 N=6	境界域群 MMSE 19 ~ 24 N=14	軽度域群 MMSE 14 ~ 18 N=8	中度域群 MMSE 8 ~ 13 N=4	重度域群 MMSE 0 ~ 7 N=1	計 N=33
MMSE	総得点 (max=30)	26.67 ± 1.03	21.57 ± 2.07	16.00 ± 1.69	11.00 ± 2.16	5.00 ± 0.00	19.36 ± 5.76
ADAS	総得点 (失点 max=70)	9.48 ± 3.94	13.38 ± 5.73	25.71 ± 7.92	28.55 ± 5.64	40.70 ± 0.00	18.33 ± 10.01
CDT	Command (max=10)	8.17 ± 1.60	7.36 ± 2.37	5.88 ± 2.30	3.00 ± 0.82	0.00 ± 0.00	6.39 ± 2.77
	Copy (max=10)	10.00 ± 0.00	9.29 ± 1.14	7.88 ± 2.48	7.00 ± 2.45	3.00 ± 0.00	8.61 ± 2.11
TMT	part A (遂行時間: 秒)	79.33 ± 51.95	123.57 ± 83.80	167.38 ± 41.21	328.25 ± 128.06	463.00 ± 0.00	161.24 ± 115.78
	part B (遂行時間: 秒)	215.00 ± 81.46	345.18 ± 178.94	374.67 ± 286.58			321.17 ± 182.21
	part B / part A	4.25 ± 2.68	3.58 ± 2.24	2.20 ± 0.92			3.50 ± 2.18
WMS-R	言語性記憶得点 (max=124)	22.67 ± 11.76	17.64 ± 10.68	7.00 ± 5.83	3.00 ± 3.16	1.00 ± 0.00	13.70 ± 11.35
	視覚性記憶得点 (max=69)	33.5 ± 9.98	27.00 ± 11.31	18.13 ± 10.18	11.75 ± 2.63	4.00 ± 0.00	23.48 ± 12.30
	一般的記憶合成得点 (max=193)	56.33 ± 19.09	44.64 ± 19.23	25.13 ± 11.92	14.75 ± 4.57	5.00 ± 0.00	37.21 ± 21.56
	注意集中得点 (max=100)	57.50 ± 14.94	55.93 ± 12.34	37.57 ± 10.80	25.50 ± 5.00	18.00 ± 0.00	47.22 ± 17.00
	遅延再生得点 (max=119)	24.67 ± 30.24	12.89 ± 15.09	4.00 ± 0.00			14.92 ± 18.46
VSRAD	海馬傍回の萎縮度	2.83 ± 1.89	2.79 ± 1.71	2.73 ± 1.46	2.64 ± 1.11	1.78 ± 0.00	2.73 ± 1.54
	脳全体の萎縮度	12.61 ± 11.57	7.71 ± 3.92	12.11 ± 5.99	9.48 ± 4.02	12.97 ± 0.00	10.04 ± 6.44
	海馬傍回中の萎縮度	54.31 ± 33.41	61.06 ± 31.30	59.12 ± 37.41	68.69 ± 30.19	37.23 ± 0.00	59.57 ± 31.56
	海馬傍回の萎縮 vs 脳全体の萎縮	5.44 ± 3.84	9.03 ± 6.00	5.45 ± 4.43	6.92 ± 3.37	2.87 ± 0.00	7.06 ± 5.07

※ VSRAD 値の内、「海馬傍回の萎縮度」に関する評価の目安  
 0 ~ 1: 海馬傍回の萎縮はほとんど見られない  
 1 ~ 2: 海馬傍回の萎縮がやや見られる  
 2 ~ 3: 海馬傍回の萎縮がかなり見られる  
 3 ~ : 海馬傍回の萎縮が強い

表 3. 各 VSRAD 値と TMT の遂行時間および part B/part A の遂行時間比率に関する Pearson の積率相関分析結果

	海馬傍回の萎縮の程度	脳全体の中で萎縮している領域の割合 (Zスコア 2.0 を超えるボクセルの割合)		海馬傍回の中で萎縮している領域の割合 (Zスコア 2.0 を超えるボクセルの割合)		海馬傍回の萎縮と脳全体の萎縮との比較 (脳全体の萎縮を 1 とした場合)	
		r	有意確率	r	有意確率	r	有意確率
TMT	part A	-0.15	ns	0.04	ns	-0.02	ns
	part B	0.22	ns	0.28	ns	0.19	ns
	part B / part A	0.40	ns	-0.03	ns	0.45	ns

ns=no significant

- 0.46,  $p < .01$ )、精神統制 ( $\rho = - 0.51, p < .01$ )、順唱 ( $\rho = - 0.44, p < .01$ )、逆唱 ( $\rho = - 0.51, p < .01$ )、数唱 (合計) ( $\rho = - 0.49, p < .01$ ) との間に中程度の有意な負の相関関係が認められ、脳全体の中で萎縮している領域の割合と MMSE の serial 7s ( $\rho = - 0.35, p < .05$ ) との間に弱い有意な負の相関関係が認められた。つまり、脳全体の中で萎縮している領域の割合が高いほど、ADAS の総得点、単語再生、言語の聴覚的理解、単語再認の失点が高く、WMS-R の注意集中合成得点、精神統制、順唱、逆唱、数唱 (合計)、MMSE の serial 7s の得

点が低いことが明らかとなった。一方、海馬傍回の中で萎縮している領域の割合と ADAS の単語再生 ( $\rho = 0.44, p < .05$ ) との間に中程度の有意な正の相関関係が認められ、海馬傍回の中で萎縮している領域の割合と WMS-R の視覚性対連合 (即時) ( $\rho = - 0.41, p < .01$ ) との間に中程度の有意な負の相関関係が認められた。つまり、海馬傍回の中で萎縮している領域の割合が高いほど ADAS の単語再生の失点が高く、WMS-R の視覚性対連合 (即時) の得点が低いことが明らかとなった。

さらに、有意な相関関係が認められた項目間に

表4. 各VSRAD値とMMSE、ADAS、CDT、WMS-Rの総得点および各下位検査値に関するSpearmanの順位相関分析結果

		海馬傍回の萎縮の程度		脳全体の中で萎縮している領域の割合(Zスコア2.0を超えるボクセルの割合)		海馬傍回の中で萎縮している領域の割合(Zスコア2.0を超えるボクセルの割合)		海馬傍回の萎縮と脳全体の萎縮との比較(脳全体の萎縮を1とした場合)	
		$\rho$	有意確率	$\rho$	有意確率	$\rho$	有意確率	$\rho$	有意確率
MMSE	総得点	-0.15	ns	-0.32	ns	-0.19	ns	-0.03	ns
	時間的見当識	-0.22	ns	-0.32	ns	-0.25	ns	-0.11	ns
	地誌的見当識	-0.13	ns	-0.15	ns	-0.20	ns	-0.07	ns
	即時記録	0.16	ns	-0.03	ns	0.03	ns	0.08	ns
	Serial7's	-0.09	ns	-0.35	*	-0.10	ns	0.08	ns
	遅延再生	-0.32	ns	-0.15	ns	-0.33	ns	-0.22	ns
	物品名呼称	.	.	.	.	.	.	.	.
	復唱	0.21	ns	-0.24	ns	0.24	ns	0.28	ns
	3段階口頭従命	0.24	ns	-0.25	ns	0.24	ns	0.25	ns
	読字従命	0.05	ns	-0.05	ns	0.07	ns	0.00	ns
文章構成	-0.12	ns	0.01	ns	-0.10	ns	-0.08	ns	
図形構成	-0.21	ns	-0.05	ns	-0.29	ns	-0.22	ns	
ADAS	総得点	0.22	ns	0.50	**	0.24	ns	-0.04	ns
	単語再生	0.40	*	0.49	**	0.44	*	0.07	ns
	口頭言語能力	-0.18	ns	0.16	ns	-0.07	ns	-0.12	ns
	言語の聴覚的理解	0.06	ns	0.45	**	0.10	ns	-0.19	ns
	喚語困難	0.02	ns	0.32	ns	0.12	ns	-0.08	ns
	口頭従命	-0.07	ns	0.32	ns	0.01	ns	-0.19	ns
	手指および物品呼称	0.02	ns	0.33	ns	0.14	ns	-0.19	ns
	構成行為	-0.26	ns	0.03	ns	-0.21	ns	-0.09	ns
	観念運動	0.14	ns	0.31	ns	0.11	ns	0.00	ns
	見当識	0.26	ns	0.29	ns	0.29	ns	0.19	ns
単語再認	0.10	ns	0.44	*	0.09	ns	-0.21	ns	
教示再生能力	-0.12	ns	0.30	ns	-0.02	ns	-0.22	ns	
CDT	Command	-0.04	ns	-0.13	ns	-0.11	ns	0.04	ns
	Copy	-0.18	ns	-0.30	ns	-0.21	ns	0.01	ns
WMS-R	言語性記憶合成得点	-0.19	ns	-0.27	ns	-0.25	ns	-0.06	ns
	視覚性記憶合成得点	-0.11	ns	-0.23	ns	-0.17	ns	-0.06	ns
	一般的記憶合成得点	-0.13	ns	-0.24	ns	-0.21	ns	-0.05	ns
	注意集中合成得点	-0.02	ns	-0.46	**	-0.04	ns	0.18	ns
	遅延再生合成得点	-0.13	ns	-0.36	ns	-0.17	ns	-0.10	ns
	見当識	-0.31	ns	-0.27	ns	-0.33	ns	-0.23	ns
	精神統制	-0.22	ns	-0.51	**	-0.19	ns	0.14	ns
	図形の記憶	0.02	ns	-0.23	ns	0.00	ns	-0.01	ns
	論理的記憶(即時)	-0.17	ns	-0.20	ns	-0.25	ns	-0.11	ns
	視覚性対連合(即時)	-0.38	*	-0.18	ns	-0.41	*	-0.34	ns
	言語性対連合(即時)	-0.19	ns	-0.33	ns	-0.22	ns	0.08	ns
	視覚性再生(即時)	-0.01	ns	-0.19	ns	-0.08	ns	0.03	ns
	順唱	-0.04	ns	-0.44	**	-0.05	ns	0.31	ns
	逆唱	-0.03	ns	-0.51	**	0.00	ns	0.30	ns
	数唱(合計)	-0.04	ns	-0.49	**	-0.03	ns	0.33	ns
	視覚性記憶範囲(同順序)	0.11	ns	-0.24	ns	0.08	ns	0.03	ns
	視覚性記憶範囲(逆順序)	0.00	ns	-0.28	ns	-0.05	ns	0.04	ns
	視覚性記憶範囲(合計)	0.05	ns	-0.30	ns	0.01	ns	0.04	ns
論理的記憶(遅延)	-0.26	ns	-0.02	ns	-0.27	ns	-0.27	ns	
視覚性対連合(遅延)	0.00	ns	-0.03	ns	0.08	ns	0.02	ns	
言語性対連合(遅延)	-0.14	ns	-0.41	ns	-0.21	ns	0.09	ns	
視覚性再生(遅延)	-0.15	ns	-0.19	ns	-0.06	ns	0.09	ns	

ns=no significant, \*p<.05, \*\*p<.01



表5-1. 有意な相関関係の認められた項目間に関する G-P 分析結果 (Mann-Whitney の U 検定結果)

		海馬傍回の萎縮の程度		U 値	有意確率
		低萎縮群 (N=8) mean ± SD	高萎縮群 (N=8) mean ± SD		
ADAS	単語再生	5.00 ± 1.68	7.08 ± 1.25	9.00	*
WMS-R	視覚性対連合 (即時)	5.38 ± 2.13	3.63 ± 2.97	17.00	ns

ns=no significant, \* p<.05

表5-2. 有意な相関関係の認められた項目間に関する G-P 分析結果 (Mann-Whitney の U 検定結果)

		脳全体の中で萎縮している領域の割合		U 値	有意確率
		低萎縮群 (N=8) mean ± SD	高萎縮群 (N=8) mean ± SD		
MMSE	serial 7's	2.50 ± 1.60	1.38 ± 1.19	17.50	ns
ADAS	総得点	13.70 ± 8.37	28.06 ± 11.05	10.00	*
	単語再生	5.53 ± 1.84	7.96 ± 0.81	9.50	*
	言語の聴覚的理解	0.00 ± 0.00	0.75 ± 0.89	16.00	*
	単語再認	1.91 ± 1.83	6.21 ± 3.68	9.00	*
WMS-R	注意集中合成得点	58.75 ± 15.68	36.50 ± 15.88	11.50	*
	精神統制	5.00 ± 0.93	1.50 ± 1.77	3.00	**
	順唱	7.38 ± 2.62	4.50 ± 1.60	10.50	*
	逆唱	5.50 ± 2.07	2.50 ± 1.77	8.50	*
	数唱 (合計)	12.88 ± 4.42	7.00 ± 3.21	9.00	*

ns=no significant, \* p<.05, \*\* p<.01

表5-3. 有意な相関関係の認められた項目間に関する G-P 分析結果 (Mann-Whitney の U 検定結果)

		海馬傍回の中で萎縮している領域の割合		U 値	有意確率
		低萎縮群 (N=8) mean ± SD	高萎縮群 (N=8) mean ± SD		
ADAS	単語再生	5.00 ± 1.68	7.08 ± 1.25	11.50	*
WMS-R	視覚性対連合 (即時)	5.38 ± 2.13	3.63 ± 2.97	17.00	ns

ns=no significant, \* p<.05

関する、G-P 分析結果 (Mann-Whitney の U 検定) は表 5-1、表 5-2、表 5-3 に示す通りであり、海馬傍回の萎縮の程度に関しては、ADAS の単語再生 (低萎縮群 5.00 ± 1.68 : 高萎縮群 7.08 ± 1.25、U=9.00, p<.05) で両群間に有意差を認め、海馬傍回の萎縮の程度が高萎縮群の方が低萎縮群と比較して、ADAS の単語再生における失点が高いことが明らかとなり、一方、WMS-R の視覚性対連合 (即時) (低萎縮群 5.38 ± 2.13 : 高萎縮群 3.63 ± 2.97、U=17.00, ns) には両群間に有意差が認められなかった。また、脳全体の中で萎縮している領

域の割合に関しては、ADAS の総得点 (低萎縮群 13.70 ± 8.37 : 高萎縮群 28.06 ± 11.05、U=10.00, p<.05)、単語再生 (低萎縮群 5.53 ± 1.84 : 高萎縮群 7.96 ± 0.81、U=9.50, p<.05)、単語の聴覚的理解 (低萎縮群 0.00 ± 0.00 : 高萎縮群 0.75 ± 0.89、U=16.00, p<.05)、単語再認 (低萎縮群 1.91 ± 1.83 : 高萎縮群 : 6.21 ± 3.68、U=9.00, p<.05)、WMS-R の注意集中合成得点 (低萎縮群 58.75 ± 15.68 : 高萎縮群 : 36.50 ± 15.88、U=11.50, p<.05)、精神統制 (低萎縮群 5.00 ± 0.93 : 高萎縮群 : 1.50 ± 1.77、U=3.00, p<.01)、順唱 (低萎縮群 7.38 ± 2.62 : 高萎

縮群：4.50 ± 1.06、U=10.50, p<.05)、逆唱（低萎縮群 5.50 ± 2.07：高萎縮群：2.50 ± 1.77、U=8.50, p<.05)、数唱（合計）（低萎縮群 12.88 ± 4.42：高萎縮群：7.00 ± 3.21、U=9.00, p<.05) で両群間に有意差を認めた。つまり、脳全体の中で萎縮している領域の割合が高萎縮群の方が低萎縮群と比較して、ADAS の総得点、単語再生、単語の聴覚的理解、単語再認の失点が高く、WMS-R の注意集中合成得点および精神統制、順唱、逆唱、数唱（合計）の得点が低いことが明らかとなった。一方、脳全体の中で萎縮している領域の割合に関して、MMSE の serial 7s（低萎縮群 2.50 ± 1.60：高萎縮群 1.38 ± 1.19、U=17.50, ns）には両群間に有意差が認められなかった。そして、海馬傍回の中で萎縮している領域の割合に関しては、ADAS の単語再生（低萎縮群 5.00 ± 1.68：高萎縮群 7.08 ± 1.25、U=11.50, p<.05) で両群間に有意差を認め、海馬傍回の中で萎縮している領域の割合が高萎縮群の方が低萎縮群と比較して、ADAS の単語再生の失点が高いことが明らかとなり、一方、WMS-R の視覚性対連合（即時）（低萎縮群 5.38 ± 2.13：高萎縮群 3.63 ± 2.97、U=17.00, ns）には両群間に有意差が認められなかった。

#### IV. 考察

##### 1. probable AD 患者の WMS-R で測定される記憶機能と海馬傍回の萎縮度との関連について

AD 患者のフルセットではないが WMS-R で測定される記憶機能と海馬体積との相関に関する近年の先行研究を俯瞰すると次の通りである。まず、改訂版の WMS-R を適用した研究ではないが、probable AD 患者 18 名の WMS の記憶指数 (memory quotient: MQ) と海馬体の体積との間に有意な相関関係が認められ、同時に海馬体の体積は MMSE の総得点などとも有意な相関関係が認められたと報告されている (Deweert et al., 1995)。また、軽度から中度の probable AD 患者 46 名に ADAS の単語再生と、WMS-R の言語性記憶課題として論理的記憶、言語性対連合、視覚性記憶課題として視覚性対連合、視覚性再生、図形の記憶を適用した研究では、左扁桃体の体積と図形の記

憶、視覚性再生、右扁桃体の体積と言語性対連合、図形の記憶、視覚性再生、右海馬の体積と視覚性再生、左海馬の体積と単語再生、論理的記憶との間にそれぞれ有意な相関関係が認められ、一方、両側海馬傍皮質の体積との有意な相関関係は認められなかったとの報告があり (Mori et al., 1997)、probable AD 患者 27 名に言語性記憶検査として California Verbal Learning Test、視覚性記憶検査として WMS-R の視覚性再生の課題を適用した研究では、海馬の体積と遅延性言語性記憶との間に相関関係が認められるが、即時性言語性記憶との間に相関関係が認められず、海馬傍回の体積と遅延性視覚性記憶との間に相関関係が認められるが、即時性視覚性記憶との間に相関関係が認められないと報告されている (Köler et al., 1998)。さらに、MMSE と WMS-R の言語性記憶課題として論理的記憶と言語性対連合、視覚性記憶課題として図形の記憶、視覚性対連合、視覚性再生を用いた研究として、コントロール 15 名と very mild AD (Clinical Dementia Rating: CDR 0.5) 15 名の群においては、扁桃体の体積と言語性記憶、視覚性記憶、遅延記憶との間に、前部海馬傍皮質の体積と視覚性記憶との間にそれぞれ有意な相関関係が認められ、コントロール 15 名と mild AD (CDR 1) 18 名の群においては、前部海馬、扁桃体、前部海馬傍皮質の体積と言語性記憶、視覚性記憶、遅延再生との間に、後部海馬傍皮質と遅延再生との間にそれぞれ有意な相関関係が認められたと報告されている (Mizuno et al., 2000)。

今回われわれが研究対象にした、ごく軽度から重度の probable AD 患者 33 名の研究結果からは VSRAD で定量化した海馬傍回の萎縮度と WMS-R の言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、注意集中、遅延再生の合成得点および見当識、精神統制、図形の記憶、論理的記憶（即時）、言語性対連合（即時）、視覚性再生（即時）、順唱、逆唱、数唱（合計）、視覚性記憶範囲（同順序）、視覚性記憶範囲（逆順序）、視覚性記憶範囲（合計）、論理的記憶（遅延）、視覚性対連合（遅延）、言語性対連合（遅延）、視覚性再生（遅延）の各下位検査得点とにいずれも有意な相関関係は認められなかった。なお、視覚性対連合には有意な弱い負の相関

関係が認められたが、G-P 分析によって、この有意差は否定された。一方、VSRAD で定量化した海馬傍回の萎縮度と ADAS-Jcog. の単語再生との間に有意な中程度の相関関係があり、G-P 分析によってもその有意差が明らかとなった。前述した近年の先行研究と比較すると、今回、われわれの研究結果で認められた、VSRAD で定量化した海馬傍回の萎縮度と ADAS-Jcog. の単語再生との間の有意な中程度の相関関係は、一致する結果となった。つまり、このことは、ADAS の 10 単語再生課題が、言語性即時記憶容量の定量化および海馬傍回の萎縮度を推定するのに適した課題であることを示唆すると考えられる。

なお、VSRAD で定量化した海馬傍回の萎縮度と WMS-R との関連については、前述した近年の先行研究とかなり異なる結果であった。しかし、これらの先行研究は、海馬傍回などの萎縮度を VSRAD による定量化した指標を用いていないので、その影響も考えられる。また、近年、海馬体積の減少と記憶機能には関連は認められないが、嗅内野皮質体積の減少と記憶機能には関連が認められたという報告や (Rodrigue & Raz, 2004)、高齢の 2 型糖尿病患者における VSRAD で定量化した海馬傍回の萎縮度と WMS-R の言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶の各指数とは無相関であったが、注意集中指数、遅延再生指数との間に有意な中程度の負の相関関係が認められたという報告がなされている (小海ら, 2011)。したがって、今後はさらに各重症度群別の対象を増やしたり、AD の前駆状態といわれる Mild Cognitive Impairment (MCI) の群や他の疾患群と比較したりしたうえで再検討することが課題である。

## 2. probable AD 患者の認知機能の特徴について

本研究結果により、probable AD 患者の海馬傍回の萎縮度や海馬傍回中の萎縮している領域の割合度と、ADAS の単語再生との間に中程度の有意な正の相関関係および G-P 分析による有意差が認められ、海馬傍回の萎縮度や海馬傍回中の萎縮している領域の割合度が高いほど、ADAS の単語再生の失点が高いことが明らかとなった。つまり、probable AD 患者の海馬傍回の萎縮度や海馬傍回

中の萎縮している領域の割合度が高いほど、言語性即時記憶容量 (10 単語再生) の認知機能の低下が著しく、言語的記憶の保持・再生を司る左半球海馬周辺領域における機能低下を示唆すると考えられる。

また、脳全体の中で萎縮している領域の割合度と ADAS の総得点、単語再生、言語の聴覚的理解、単語再認との間に中程度の有意な正の相関関係および G-P 分析による有意差が認められ、脳全体の中で萎縮している領域の割合度と WMS-R の注意集中合成得点および精神統制、順唱、逆唱、数唱 (合計) の得点との間に中程度の有意な負の相関関係および G-P 分析による有意差が認められ、脳全体の中で萎縮している領域の割合度が高いほど、ADAS の総得点、単語再生、言語の聴覚的理解、単語再認の失点が高く、WMS-R の注意集中合成得点および精神統制、順唱、逆唱、数唱 (合計) の得点が低いことが明らかとなった。つまり、probable AD 患者の脳全体の中で萎縮している領域の割合度が高いほど、言語性即時記憶容量 (10 単語再生)、聴覚的言語理解 (言語の聴覚的理解)、聴覚的言語干渉の抑制 (単語再認)、持続性注意や分配性注意 (注意集中、精神統制、順唱)、論理的ワーキングメモリー (逆唱) の認知機能の低下が著しく、これらの機能を司る左半球海馬、側頭葉、前頭葉背外側面、大脳基底核、前頭前野周辺領域における機能低下を示唆すると考えられる。これら神経心理学的アセスメントにより推定される高次脳機能の低下の特徴は、近年、単光子放射コンピュータ断層撮像 (single photon emission computed tomography: SPECT) による early AD およびその進行の脳機能画像所見の特徴である左半球前頭葉背外側面、海馬および側頭葉、後部帯状回周辺領域における血流低下の特徴とほぼ一致するとも考えられる (Kogure et al., 2000; Matsuda, 2001; Matsuda, 2007; 北村, 2003)。

したがって、probable AD 患者の場合、正確な診断やその後のケアのアドバイスのためにも、頭部 MRI だけでなく詳細な神経心理学的アセスメントによる評価を正確に行うことが重要であると考えられる。またその際、障害されている認知機能と保持されている認知機能を正確に把握したう



で、障害されている認知機能を補うための適切なアドバイスに活かしていくことが重要であるとも考えられる。そして、本研究では取り上げなかったが、ヒトの行動、そしてその向こう側にあるヒトの生活における障害を考えるうえでは、神経心理学的アセスメントで評価できる認知機能のほか、抑鬱や不安などの情動機能や性格などの臨床心理学的アセスメントも重要となろう(小海, 2012)。

さらに、現在、欧米と日本では MCI から AD の発症を神経心理学的検査、画像、バイオマーカーを標準化してデータベース化するという国際共同体研究としてアルツハイマー病脳画像診断先導的研究(Alzheimer's disease neuroimaging initiative: ADNI)が開始され、日本脳画像診断先導的研究(Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative: J-ADNI)も 2007 年に開始され、データが集積されつつある(バイオテクノロジー開発技術研究組合, 2012 引用)。この研究により、MCI と AD のよりすぐれた診断と評価の国際的な標準化された基準が確立されることが期待されている(東海林, 2008; 岩坪, 2011)。また、この研究をベースに神経心理学的検査の一つである MMSE-J が新たに標準化されたので(Psychological Assessment Resources, Inc., 2001; 杉下, 2012)、今後はこの神経心理学的検査を適用したデータの集積も重要となろう。また、本研究で用いた WMS-R の適用年齢範囲は 16~74 歳までであるので、75 歳以上の高齢者に施行した場合は解釈に留意が必要となる。そこで、既に Wechsler (1997) によって開発されている適用年齢が 16~89 歳である WMS-III や、WMS-IV (Wechsler, 2009) の日本語版の標準化が待たれている。

## V. おわりに

本研究では、probable AD 患者に適用したフルセットの WMS-R を含む各種の神経心理学的検査値と VSRAD にて定量化した海馬傍回の萎縮度などとの関連について検討した。本研究結果により、VSRAD で定量化した海馬傍回の萎縮度と WMS-R の各下位検査合成得点および各下位検査得点とにいずれも有意な相関関係は認められな

かった。一方、VSRAD で定量化した海馬傍回の萎縮度と ADAS の単語再生との間に有意な相関関係があり、ADAS の 10 単語再生課題が、言語性即時記憶容量の定量化および海馬傍回の萎縮度を推定するのに適した課題であることを示唆すると考えられた。なお、WMS-R に関しては近年の先行研究と異なる結果であったため、今後はさらに各重症度群別の対象を増やしたり、AD の前駆状態といわれる MCI の群や他の疾患群と比較したりしたうえで再検討することが課題であろう。

また、probable AD 患者の認知機能の特徴と海馬傍回や脳全体の萎縮との関連、および推定される脳機能との関連についても考察を加えた。神経心理学的アセスメントにより推定される高次脳機能の低下の特徴は、近年の SPECT による early AD およびその進行の脳機能画像所見の特徴である左半球前頭葉背外側面、海馬および側頭葉、後部帯状回周辺領域における血流低下の特徴とほぼ一致すると考えられた。したがって、probable AD 患者の場合、正確な診断やその後のケアのアドバイスのためにも、詳細な神経心理学的アセスメントによる評価を正確に行うことが重要であり、その際、障害されている認知機能と保持されている認知機能を正確に把握したうえで、障害されている認知機能を補うための適切なアドバイスに活かしていくことも重要であろう。

さらに、現在、MCI から AD の発症を神経心理学的検査、画像、バイオマーカーを標準化してデータベース化するという ADNI が開始され、今後の研究成果が期待されている。また、この研究をベースに神経心理学的検査の一つである MMSE-J が新たに標準化されたように、最新の記憶検査である WMS-IV の日本語版の標準化も待たれよう。

## 付記

本研究は、第 25 回日本老年精神医学会における口頭発表(小海ら, 2010b)の内容に加筆・修正を加えたものである。

## 文献

- 1) バイオテクノロジー開発技術研究組合: アルツハイマー病の克服をめざす全日本臨床研究 J-ADNI ホームページ

[2012-9-1 引用]

<http://www.j-adni.org/>

- 2) Deweer B, Lehericy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, Marsault C, Agid Y, Dubois B: Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*, 58; 590-597, 1995
- 3) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12; 189-198, 1975
- 4) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neuroscience Letters*, 382; 269-274, 2005
- 5) 本間 昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎, 長谷川和夫, Mohs RC: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成. 老年精神医学雑誌, 3; 647-655, 1992
- 6) 岩坪 威: アルツハイマー病の根本治療をめざして: J-ADNI 研究の現状. 老年期認知症研究会誌, 18; 125-126, 2011
- 7) 北村 伸: アルツハイマー病へのアプローチ: 診断. *Journal of Clinical Rehabilitation*, 12; 109-115, 2003
- 8) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *The Journal of Nuclear Medicine*, 41; 1155-1162, 2000
- 9) Köhler S, Black SE, Sinden M, Szekely C, Kidron D, Parker JL, Foster JK, Moscovitch M, Wincour G, Szalai JP, Bronskill MJ: Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 36; 901-914, 1998
- 10) 小海宏之, 朝比奈恭子, 岡村香織, 石井辰二, 東 真一郎, 吉田 祥, 津田清重: 日本語版 Mini-Mental State Examination-Aino の重症度判別基準. 藍野学院紀要, 14; 59-66, 2000
- 11) 小海宏之: 日本語版 MMSE における Serial 7's の代替問題についての検討: 単語問題と数字逆唱を用いて. 関西大学心理相談室紀要, 5; 21-24, 2004
- 12) 小海宏之: 高齢期の心理的アセスメント: 適切なケアを行うために. 曾我昌祺, 日下菜穂子 (編): 高齢者のこころのケア. 金剛出版, pp35-47, 2006
- 13) 小海宏之, 岡村香織, 首藤 賢, 前田明子: 日本語版 MMSE における復唱問題についての検討: 4 文節復唱と 5 文節復唱を用いて. 関西大学心理相談室紀要, 10; 81-87, 2008
- 14) 小海宏之, 前田明子, 山本 愛, 加藤佑佳, 岡村香織, 園田 薫, 安藤悦子, 岸川雄介: 日本語版 MMSE の検出力と特異性について. 花園大学社会福祉学部研究紀要, 18; 91-95, 2010a
- 15) 小海宏之, 加藤佑佳, 岸川雄介, 園田 薫, 安藤悦子, 石井博, 成本 迅: アルツハイマー型認知症者の VSRAD 値と神経心理学的検査値との関連についての基礎研究. 老年精神医学雑誌, 21 増刊号 - II: 第 25 回日本老年精神医学会抄録集; 137, 2010b
- 16) 小海宏之, 中野明子, 山本 愛, 加藤佑佳, 岡村香織, 吉田麻美, 岸川雄介, 園田 薫, 安藤悦子, 寺嶋繁典: 高齢糖尿病患者の認知機能と海馬傍回の萎縮度との関連について. サイコロジスト: 関西大学臨床心理専門職大学院紀要, 創刊号. 関西大学大学院心理学研究科心理臨床学専攻; 33-40, 2011
- 17) 小海宏之: 高齢者のパーソナリティを評価するために: 臨床心理学的検査とは?: 高齢者の臨床心理学的アセスメントの臨床的意義. 小海宏之, 若松直樹 (編): 高齢者こころのケアの実践: 上巻 認知症ケアのための心理アセスメント. 創元社, pp112-120, 2012
- 18) Matsuda H: Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Annals of Nuclear Medicine*, 15; 85-92, 2001
- 19) Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Li Z-J, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S: Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *The Journal of Nuclear Medicine*, 44; 1243-1252, 2003
- 20) 松田博史: 早期アルツハイマー型認知症診断システム VSRAD® について. 日本放射線技術学会雑誌, 62; 1066-1072, 2006
- 21) Matsuda H: Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *The Journal of Nuclear Medicine*, 48; 1289-1300, 2007
- 22) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: 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*, 34; 939-944, 1984
- 23) Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G: Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *Journal of the Neurological Sciences*, 173; 18-24, 2000
- 24) Mohs RC, Rosen WG, Davis KL: The Alzheimer's

- Disease Assessment Scale: An instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacology Bulletin*, 19; 448-450, 1983
- 25) Mori E, Yoneda Y, Yamashita H, Hirono N, Ikeda M, Yamadori A: Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 63; 214-221, 1997
- 26) Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M: Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: Is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *American Journal of Neuroradiology*, 22; 1680-1685, 2001
- 27) Psychological Assessment Resources, Inc.: MMSE. MiniMental, LLC., 2001 [杉下守弘 (訳) : Mini Mental State Examination-Japanese (MMSE-J) : 精神状態短時間検査 - 日本版 . 日本文化科学社 , 2012]
- 28) Rodrigue KM, Raz N: Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. *The Journal of Neuroscience*, 24; 956-963, 2004
- 29) Rouleau I, Salmon DP, Butters N, Kennedy C, McGuire K: Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and cognition*, 18; 70-87, 1992
- 30) 東海林幹夫 : 認知症の臨床と病態 . 臨床神経学 , 48; 467-475, 2008
- 31) 角 徳文 , 本間 昭 : 高齢者に多い疾患の病因、病態および診断と治療 : とくに高齢者における特徴について : 認知症 . 大内尉義 (編) , 浦上克哉 (監修) : 老年医学の基礎と臨床 I : 認知症を理解するための基礎知識 . ワールドプランニング , pp229-239, 2008
- 32) Wechsler D: Manual for the Wechsler memory scale-revised. The Psychological Corporation, New York, 1987 [杉下守弘 (訳) : 日本版ウェクスラー記憶検査法 (WMS-R) . 日本文化科学社 , 2001]
- 33) Wechsler D: Wechsler memory scale-third edition: WMS- III . San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 1997
- 34) Wechsler D: Wechsler memory scale-fourth edition: WMS- IV . San Antonio, TX: Pearson, 2009

