The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	認知症疾患診断のための認知機能評価法の検討　――既存検査への補助課題追加と解釈を中心に――
Author(s)	鈴木, 則夫
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/72455
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

学位請求論文

認知症疾患診断のための認知機能評価法の検討
―既存検査への補助課題追加と解釈を中心に―

大阪大学大学院人間科学研究科
臨床死生学・老年行動学研究分野

鈴木　則夫

要約

認知症は脳の後天的な損傷によって引き起こされる知的能力の低下を中核症状として，日常生活に支障をきたしている状態であり，心理学的なアプローチが必要不可欠である。本研究では認知症の疾患診断に心理学的に貢献すべく，疾患診断のための認知機能評価法について検討した。

第 1 章

第 1 章の序論においては，早期疾患診断の意義を，治療的意義，介護上の意義にわけて論じ，疾患診断における認知機能評価を位置づけたうえで，本研究の目的を認知機能評価の有用性を高めることとした。本研究の対象疾患を頻度の高いアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD），レビー小体病（dementia with Lewy's bodies：DLB），血管性認知症（vascular dementia：VaD），前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration: FTLD）の 4 疾患とし，4 疾患の病初期における相対的な脳機能低下部位と認知機能特性について概観し，比較的早期から構成障害を呈することが多い AD と DLB を他疾患から鑑別するために構成障害評価を，他疾患に比し強い記憶障害を呈する AD を他疾患から鑑別するために記憶能力評価を研究対象にすることを述べた。

また，認知機能を評価する課題は，理論上，複数の認知機能が関与することから，ひとつの課題が必ずしも評価目標とする認知機能を反映しない場合があることを想定し，課題の重ね合わせによる認知機能評価の技法を提案した。

第 2 章

第 1 章では構成障害評価による AD および DLB と VaD および FTLD 鑑別のため，2 つの研究を行った。認知症の構成障害評価に多用される立方体模写（cube copying test：CCT），重なった五角形模写（intersecting pentagon copying test：PCT）の 2 課題の成否が二重（2 方向性）に乖離する現象を取り上げ，2 課題はともに構成能力を測定している検査であるが他の異なる要因の影響を受けている可能性に言及し，研究 1 では CCT，PCT に影響を及ぼす要因の検討を行った。結果，CCT と PCT は互いに有意な関連を持つも，他に，CCT は教育年数および注意・遂行機能との，PCT は時計描画課題（clock drawing test：CDT）の構成障害要因および全般的な認知機能障害の重症度との有意な関連が認められた。研究 1 で明らかになった CCT，PCT の性質の違いから，研究 2 では 2 課題の成否が乖離する症例を取り上げ，疾患ごとに 2 課題成否の偏りがみられるかを検討した。結果，VaD と FTLD においては CCT ができ PCT ができない者は有意に少なく，この乖離を示す者は AD または DLB である可能性が示唆された。しかし，逆の乖離（PCT ができ CCT ができない）を呈する者は各疾患に存在した。

第 3 章

第 3 章の研究 3 では Mini-Mental State Examination（MMSE）の記憶評価課題である単語再生課題（recall）に再認課題（recognition）を追加導入することで，再生課題と再認課題に動員される記憶過程および脳部位の違いから，AD を他疾患から鑑別することに役立つかを検討した。DLB と VaD は再認課題追加によって正答する単語数が増える者が有意に多く，AD では有意に少ないという結果を得た。これは，記憶の貯蔵（storage）の場である内側側頭葉構造が強く障害される AD においては再認課題により記憶の検索（retrieval）を補助しても単語が再生できないことによると考えられた。

第 4 章

第 4 章では研究 1，2，3 で得られた知見が，実際の臨床場面でどのような有用性と限界を持つかを，2 事例を挙げて考察した。事例 1 では再認課題の追加によっても正答単語数が増えない，ごく初期の若年性 AD 例を紹介し，早期の疾患診断が患者の自己決定権の確保と介護体制の早期整備につながったことを報告した。事例 2 は症候学的に考えられる疾患を 2 疾患に絞ることができたが，認知機能評価によっても疾患診断に決め手を欠き，脳機能画像の追加によって臨床的確定診断に至った例である。

第 5 章

第 5 章の総合考察では，研究 1，2，3 で得られた知見および事例検討から，認知症疾患診断における認知機能評価の有用性と限界を考察し，症候学，画像検査，認知機能評価の相互補完の重要性を再考した。また，本研究から考えられた更なる研究課題の可能性について言及した。

目次

要約----------2
第1章　序論----------6
第1節　本研究の意義----------6
1-1-1　早期疾患診断の意義----------6
1-1-2　治療における意義----------6
1-1-3　介護における意義----------6
1-1-4　疾患診断における認知機能評価の位置づけ----------7
第2節　本研究の目的----------7
1-2-1　各認知症疾患における相対的な脳機能低下部位と認知機能特性---------7
1-2-2　本研究において評価目標とする認知機能----------8
1-2-3　課題の重ね合わせによる認知機能評価技法の提案----------8
1-2-4　各研究の目的----------9
第 1 章の注釈----------10
第 2 章　構成能力評価による脳後方型認知症と前方および皮質下型認知症の鑑別------11
第1節　本研究の背景----------11
2-1-1　構成能力を司る脳内機構----------11
2-1-2　認知症の構成能力評価に多用されている課題----------12
2-1-3　課題間の二重乖離----------13
第2節　研究 1
立方体模写課題（CCT）と重なった五角形模写課題（PCT）
に影響を及ぼす要因の検討----------14
2-2-1　目的----------14
2-2-2　方法----------14
2-2-3　結果----------17
2-2-4　考察----------20
第3節　研究 2
立方体模写課題（CCT）と重なった五角形模写課題（PCT）
における成否の乖離に関する検討----------22
2-3-1　目的----------22
2-3-2　方法----------22
2-3-3　結果----------23
2-3-4　考察----------26
第 2 章の注釈----------29

第 3 章　記憶能力評価によるアルツハイマー病（AD）と他疾患の鑑別----------30
第1節　背景----------30
3-1-1　認知症疾患診断における記憶能力評価の意義----------30
3-1-2　認知症簡易スケールでの記憶評価とその問題点----------30
3-1-3　単語再生（recall）にかかわる脳内機構----------30
3-1-4　代表的な認知症疾患の相対的脳機能低下部位と記憶障害の特徴----------31
3-1-5　記憶能力評価の問題点の解決法と，疾患診断に役立つ課題追加の可能性-----31
第2節　研究 3
MMSE の単語再生課題への再認課題追加導入の試み----------32
3-2-1　目的----------32
3-2-2　方法----------32
3-2-3　結果----------33
3-2-4　考察----------39
第 3 章の注釈----------41
第 4 章　事例報告----------42
第 1 節　目的----------42
第 2 節　事例----------42
4-2-1　事例 1　認知機能評価からごく初期の若年性アルツハイマー病（AD）
が疑われた事例----------42
4-2-2　事例 2　症候学に基づいた病態把握と認知機能評価で
原因疾患を絞り込むも診断に至らなかった事例----------44
第 5 章　総合考察----------47
第 1 節　認知機能評価による疾患鑑別の可能性と限界----------48
第 2 節　症候学，画像，認知機能評価の相互補完再考----------48
第 3 節　今後の課題----------49
引用文献----------50

第1章　序論

第1節　本研究の意義

1-1-1　早期疾患診断の意義

認知症は後天的な脳損傷により，一旦獲得された知的能力が障害され，仕事や日常生活に支障をきたしている状態を指す。また，日常生活に支障をきたすには至っていないものの，同年齢の健常者に比してなんらかの認知機能が低下している状態は軽度認知障害（mild cognitive impairment：MCI）と呼ばれ，これが進行する認知症の前駆的状態である場合もある。認知機能を低下させる脳損傷を引き起こす疾患は各種の脳変性疾患，脳血管障害，代謝障害や内分泌疾患などの内科疾患，頭部外傷など多岐にわたるが，大多数を占める原因疾患は，アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD），レビー小体病（dementia with Lewy's bodies：DLB），血管性認知症（vascular dementia：VaD），前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration: FTLD）である。認知症の原因疾患を特定すること（疾患診断）は，原因疾患の治療のみならず，介護にも有用な情報をもたらしてくれる。

1-1-2　治療における意義

認知症の診療においては早期に原因疾患を特定することが重要である。まず，認知症を引き起こす疾患のなかに根治的治療の可能性があるものもあり，これを見逃さずに治療に乗せることが必要である。これには，内科的治療が必要な甲状腺機能低下症などの内分泌疾患や高ナトリウム血症などの電解質異常，ビタミン B1，B12 欠乏症や肝性脳症などの代謝性疾患が，外科的治療が奏功することが多い特発性正常圧水頭症（ideopatic normal presser hydrocephalus：iNPH）などがあげられる。また，VaD の早期診断は脳血管障害の原因となっている高血圧，高脂血症，糖尿病などの基礎疾患を治療，コントロールすることで進行予防が期待できる。また，現在のところ根治的な治療法が確立されていない AD，DLB においても進行を遅らせる薬剤があるので，早期の疾患診断により病初期の段階から治療を開始し，より効果的に進行を遅らせることができる。

1-1-3　介護における意義

内科的および外科的治療のみならず，患者の人生設計や介護のためにも早期診断は重要である。早期に原因疾患を診断することで，ある程度の予後予想を行うことができる。患者本人の知的能力や判断力が保たれている時期に自らの人生を総括したり，認知症が進行した場合や死後の希望を家族や後継者に伝えるなどの自己決定の権利を確保することにもつながる。

疾患診断は介護にも有用な情報を提供してくれる。認知症においては疾患診断が介護法，

コーピング技法，介護者教育にも寄与するところが大きい（森，2010）。一見，同じように見える行動・心理症候（behavioral and psychological symptoms of dementia：BPSD）が原因疾患によって異なる成立機序を有し，有効な対応が異なる場合がある。一例を挙げる。AD では徘徊がみられるが，これとの鑑別が必要になるのが FTLD にみられる周遊行動である。博野（2001）は，AD にみられる徘徊は，何をしたらいいかわからない時間がないように会話やお茶を楽しむなどの心理的配慮や外出を思いとどまらせるような張り紙をするなどの環境調整が有効な場合がある。しかし，FTLD でみられる周遊行動は制止が困難で，制止すると怒りだすことも多く，AD の徘徊とは異なる対処が必要だと述べている。加えて，FTLD の周遊は AD の徘徊とは異なり，歩くコースや時刻が決まっているため，時刻，コースの把握やコースに危険がないかなどを確認しておくという対処法を提唱している。AD の徘徊は時間や場所の見当識障害という認知機能障害に気分の落ち着かなさや不安などの心理的要因が加わり二次的に生じる周辺症状と考えられるが，FTLD の周遊行動は常同行動の一種であり，認知症の中核症状と考えられる。このように，問題となる行動の成立機序を知ることで有効な介護法を導き出すことができる。成立機序を考慮するうえでも早期の疾患診断が必要である。

1-1-4　疾患診断における認知機能評価の位置づけ

認知症の診断で重要な指標は，症候学に基づいた病態把握，画像検査，認知機能評価とされ，これらは相互に補完しあうものであり，どれかひとつでは不十分であるばかりか誤診を招きかねない（松田，2009）。認知機能評価は診断の重要な指標のひとつであり，これを行うために種々の認知機能検査が開発され，なかには認知機能低下の有無の指標になる総得点のカットオフ値が設定されているものもあるが，あくまでも認知機能障害の有無の指標であり疾患診断に役立つものではない。疾患診断のための認知機能評価は被検者の認知機能特性を描出し，各認知症性疾患が持つ特性と照らし合わせる作業である。

第 2 節　本研究の目的

本研究の目的は認知症疾患診断に重要な指標であるところの，症候学に基づいた症状把握，画像診断，認知機能評価のうち，認知機能評価の疾患診断における有用性を高めることにある。認知症疾患診断における認知機能評価は，その患者の認知機能特性を描出し，脳の相対的機能低下部位を予想して，各認知症疾患における認知機能特性と照らし合わせる作業になる。

1-2-1　各認知症疾患における相対的な脳機能低下部位と認知機能特性

本研究では認知症原因疾患のなかで，頻度が高い AD，VaD，DLB，FTLD の 4 疾患の

診断における認知機能評価法を検討した。各疾患は病初期から機能が低下する脳部位とそれにともなった認知機能低下の傾向がある。4 疾患の特徴を概観する。

AD は内側側頭葉構造（海馬，偏桃体）や側頭頭頂後頭移行部の萎縮が特徴とされ，PET（positron emission tomography）や SPECT（single photon emission computed tomography）などの脳血流・代謝検査では病初期に内側側頭葉や側頭後頭移行部および後部帯状回に血流および代謝低下を認め，多くの症例で記憶障害から始まる（博野 2001）。また，構成障害が比較的早期より生じるとされる（Cummings，2003）。

DLB も AD と同様の萎縮特徴を持つが，PET や SPECT では AD で認められる変化が，より程度が強く認められるとともに，後頭葉の血流・代謝の低下が特徴的に認められるとされ（博野，2001），AD と比較すると記憶障害が軽いが，視覚構成障害が強い傾向があると報告されている（Shimomura，et al. 1998）。また，Possin（2010）も構成障害が AD 以上に頻繁にみられるとしている。

FTLD は前頭葉，側頭葉の萎縮を特徴とし，人格変化や社会的接触の障害を認めるが，頭頂葉，後頭葉領域が相対的に保たれ，重度の記憶障害や視空間認知障害および構成障害は認めないとされる（博野 2001）。

VaD は脳梗塞や脳内出血などの脳血管障害によって認知機能が低下し，仕事や日常生活に支障をきたしてる状態を指す。記憶，言語，各感覚別の認知機能が大脳にある程度の局在を持って存在しているため，損傷部位によって呈する認知機能障害は多様である。本研究においては失語症や半側空間無視などの皮質症状を呈する脳血管障害を対象より除外し，皮質下の虚血性変化と多発性小梗塞による皮質下血管性認知症を研究対象とした。皮質下血管性認知症はある程度のまとまりを持った病態であり，Erkinjuntti et al.（2000）は遂行機能障害と軽度の記憶能力低下を認めるとしている。

1-2-2　本研究において評価目標とする認知機能

4 疾患の認知機能特性を概観すると，AD と DLB は病初期から構成障害がみられることが多く，これを検出することは AD と DLB を VaD と FTLD から鑑別することに役立つと考えられる。また，AD においては記憶の貯蔵の場である内側側頭葉構造の萎縮や機能低下を呈するために記憶の貯蔵を含めた他疾患より強い記憶障害が認められることが考えられ，記憶能力の評価が AD と DLB，VaD，FTLD を鑑別することに役立つ可能性がある。本研究では認知症疾患診断のための認知機能評価として，構成能力評価と記憶能力評価に焦点を当てた。

1-2-3　課題の重ね合わせによる認知機能評価技法の提案

各認知機能を評価する場合，検査者は被験者に課題を課し，その結果のみをみることになり，脳内で生じている事象は結果から想像することになる。しかし，各課題には複数の認知機能が動員されるため，その課題ができないことが必ずしも評価目標とする認知機能

の障害のためではないこともある。これは構成障害評価のための模写課題や記憶障害評価のための単語記銘課題においても同様である。ひとつの課題で純粋に単一の機能を測ることが困難な場合，動員される認知機能の軽重が異なる課題を重ね合わせることで認知機能評価が可能になる場合がある。Figure1 に課題の重ね合わせよる認知機能評価の概念図を示す。どの認知機能の障害により課題ができなかったかを推定するために，課題の成否に影響する認知機能の軽重が異なる複数の課題を実施し，その乖離をみることで評価目標とする認知機能の障害を検出，評価できる場合があると考えられる。そのためには実施する課題に動員される認知機能や影響を及ぼす要因について知ることが必要であり，課題の成否が乖離する症例が疾患ごとになんらかの傾向を示すか否かを明らかにすることは疾患診断の有用な指標になると思われる。

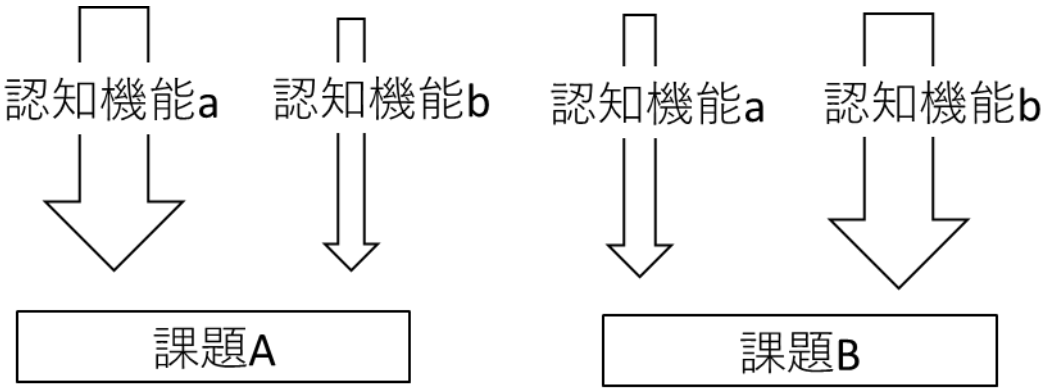


Figure1．認知機能評価課題の重ね合わせに関する概念図

＊矢印の太さは課題に動員される認知機能の軽重を表す。

課題 A はできるが B ができない　→　認知機能 b の障害を疑う。

課題 B はできるが A ができない　→　認知機能 a の障害を疑う。

課題 A，B ともにできない　→　認知機能 a，b とも障害されている可能

（鈴木，2017 より引用）

1-2-4　各研究の目的

研究 1 では構成障害評価に多用される立方体模写課題と重なった五角形模写課題に動員される認知機能や影響を及ぼす要因を検討した。研究 2 では，疾患診断に役立つ情報として，この 2 課題の成否が乖離する症例が疾患ごとになんらかの傾向を示すか否かを検討した。

研究 3 では記憶能力評価による AD と他疾患の鑑別に貢献するべく，単語再生の障害が記憶の検索（retrieval）によるものか，記憶の貯蔵（storage）によるものかを調べるため，MMSE 単語再生課題への再認課題追加を試みた。

第 1 章の注釈

第 1 章の内容の一部は，鈴木（2017）として既に公刊されている。ただし，本研究をまとめるにあたり加筆，修正を行った。

第2章　構成能力評価による脳後方型認知症と前方および皮質下型認知症の鑑別

第１節　本研究の背景

2-1-1　構成能力を司る脳内機構

認知症疾患診断において構成能力を評価すること，またはその障害の有無や程度を評価することの目的は，頭頂葉の機能低下を検出し，病初期から頭頂葉機能が低下する AD と DLB を他疾患から鑑別することである。

構成障害は部分を空間的に配置し，まとまりのある形態を形成することの障害とされる（山鳥，1985）。構成障害の評価には図形模写やブロックデザインなど様々な課題が利用されているが，実際の評価においては課題の最終的な出力のみをみることになり，その脳内で生じている事象は様々な質的情報や条件が異なる課題の重ね合わせで推測することになる。

構成障害は 1917 年に Poppelreuter が optische apraxie の名で記載したことに始まるとされる（山鳥，1985）。これに対する和訳語は筆者が調べ得た範囲にはなかったが，「視覚性失行」とでも訳されるものと思われる。構成障害は構成行為の障害だけではなく，視知覚・視覚認知障害の要素をも含むことが当初から想定されていたことが、その名称からも推察される。その後、行為障害として構成失行という命名をした Kleist も，これを「視空間認知機能と運動遂行機能を橋渡しする情報伝達機能の障害」と述べているという（河内，2013）。また，当時，構成失行と呼ばれた構成障害は他の失行と異なり失行的要素と失認的要素が不可分であるとされ，Grünbaum や秋元らによって失行＝失認（Apraktognosia）という概念が提唱され（大橋，1965，山鳥，1985），今日，構成障害と呼ぶに至っている。この議論は構成障害が他の失行と異なり右大脳半球損傷でも起きることと，損傷の左右での構成課題の誤り方の質的違いがあることなどから議論が進んできたものと思われる。本研究の対象はび漫性脳病変による認知症であり，構成障害における大脳損傷の左右という問題は考慮していない。しかし，構成障害には失行的要素と失認的要素がともに含まれるという議論は，課題の成否結果に視知覚・認知－視覚と運動の統合―最終的な出力を行う遂行機能が動員されることになり，後頭葉視覚野―頭頂葉―前頭葉の機能低下がどのように反映されているかを考えるうえで重要である。

Black & Strub（1976）は銃弾による独立した脳損傷を持つ 60 症例の検討から，構成障害を呈した者は左右とも前頭葉損傷例には極めて少なかったと述べ，これを引用して，Strub & Black（2000）は，構成障害は頭頂葉の機能低下を強く示唆する兆候であると結論している。彼らによれば，視覚呈示された課題モデルの視覚刺激はブロードマンの 17 野から下部頭頂葉である 39 野，40 野に投射され，この部位が「視空間認知と運動遂行機能の橋渡し」としての構成能力の座であるとされている（Figure2 に構成能力局在の概念図を示す）。しかし，Black & Strub（1976）の研究でも前頭葉損傷による構成障害の評価

課題としてのベンダーゲシュタルトやWAISの積木模様および組合わせの成績低下例が皆無だったわけではなく，本邦の教科書でも，前頭葉損傷によっても構成障害が生じることがあると記載しているもの（坂爪 2003）があり，実際の課題の最終的な結果は頭頂葉機能としての「視空間認知機能と運動遂行機能の橋渡し」以外にも，後頭葉機能としての視知覚・認知や前頭葉機能としての課題実現にかかわる遂行機能などの影響を受けている可能性がある。また，近藤 他（2015）は前頭側頭葉に加えて頭頂葉でも血流が低下していた認知症をともう筋委縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis with dementia：ALS-D）の2例報告で，前頭葉血流低下がより強かった症例において構成障害検査の成績低下がより顕著であったことを示し，頭頂葉のみでなく前頭葉機能低下によるprogramingの障害も構成障害に関与していた可能性があると考察している。

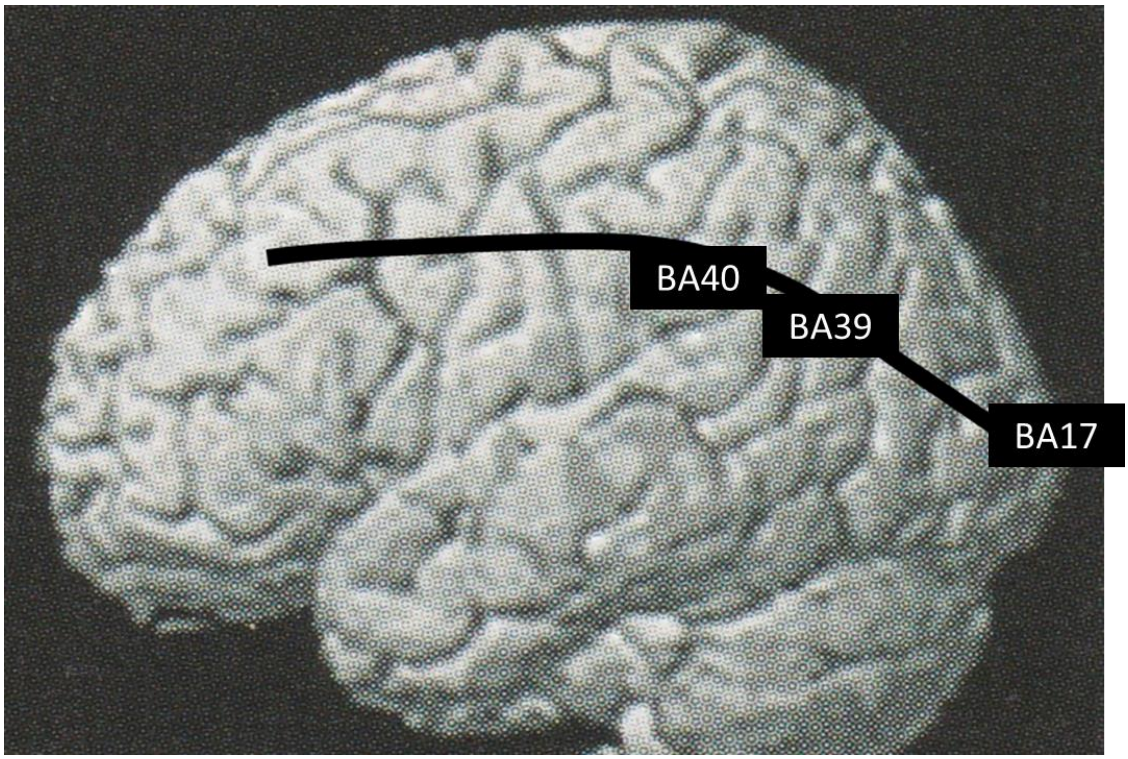


Figure2．構成能力に関与する脳部位．BAはブローマンの脳地図番号を表す．視覚的に入力された刺激は一次視覚野（BA17）から下部頭頂葉の連合野（BA39,40）に投射され，視覚心像，運動覚心像の連合がなされる．（Strub & Black(2000)をもとに筆者が作成）

2-1-2　認知症の構成能力評価に多用されている課題

構成障害の評価にはPoppelreuterの報告以降，さまざまな課題が採用されてきた。垂直面での形状の構成，水平面での模様構成，マッチ棒でのパターン構成，三次元の積木，線画・図形の模写，口頭指示での描画（家，人など）などである（Benson & Tranel,

1993)。認知症のスクーニング検査として国内外で多用されている Mini-Mental State Examination：MMSE（Folstein,, Folstein, & McHugh, 1975）では，重なった五角形の模写が採用されている。また，MMSE の日本語版である日本語版 MMS（Mini-Mental State－姫路：MMS-H）を作成した森・三谷・山鳥（1985）は重なった五角形に代えて立法体透視図を模写モデルとして採用している。近年，立方体の模写は感度が高く，初期認知症の検出に有用であるという意見が多い。Shimada et al.（2006)は Necker cube（透視図ではなく隠れた線も実線で描かれた立方体）の模写が初期 AD（very mild AD）の検出に有効であると報告している。一方で，立方体模写は教育年数の影響を受けやすいという報告（Gaeastel,, Amieva, Letenneur & Dartigue,, 2006）もあり，博野（2001）はこの点について注意を喚起している。構成障害の評価において，渡部・佐藤・佐藤・今村（2013）は教育年数が短く認知症が重度の場合は平面図形模写が，教育年数が長く認知症が軽度の場合は立方体模写が有効だとしている。

2-1-3　課題間の二重乖離

本研究の対象者には，立方体模写（cube copying test：CCT）と重なった五角形模写（intersecting pentagon copying test：PCT）の両方を施行している。CCT，PCT の 2 課題おいては，CCT ができ PCT ができない者，PCT ができ CCT ができない者の両者が存在し，二重（2 方向性）に乖離がみられる。Figure3 に 2 課題の乖離を呈した例を示す。

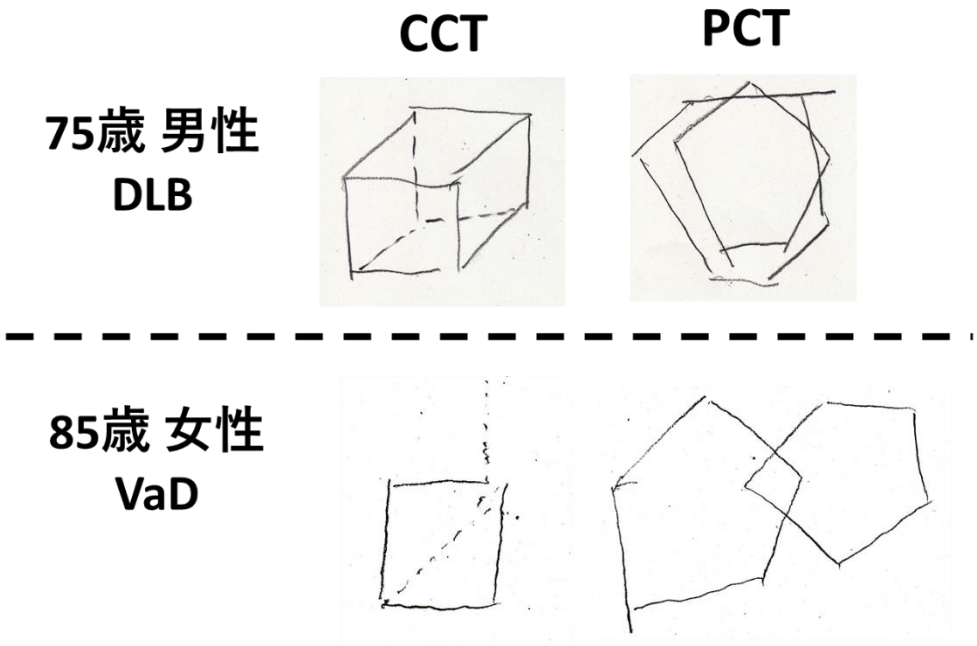


Figure3．2 課題の成否が乖離した症例の模写結果．DLB はレビー小体病，VaD は脳血管性認知症を表す．

前述の渡部 他（2013）の主張では立方体模写と平面図形模写の違いは難易度の違いであるように受け取れる。PCT は平面図形模写であるが，CCT と成否が二重に乖離することを考えると，両者は単に難易度の違いではなく，異なる認知機能や患者属性などの要因の影響を受けている可能性がある。ただし，渡部 他（2013）が平面図形模写のモデルとして使用しているのは花の絵であり，本研究で平面図形模写として用いてる重なった五角形とは異なる性質を帯びている可能性がある。これについては後述する。

第2節　研究 1

立方体模写課題（CCT）と重なった五角形模写課題（PCT）に影響を及ぼす要因の検討

2-2-1　目的

CCT と PCT の 2 課題の成否に二重乖離がみられたことは，2 課題が単に難易度の問題だけではなく，異なる認知機能や患者属性の影響を受けている可能性を示唆すると考えられる。第 1 章で提案した課題の重ね合わせによる認知機能評価においても，それぞれの課題に動員される認知機能とその軽重についての知見は重要であると思われる。2 課題の成否が乖離する症例数を調査し，2 課題に影響を及ぼす要因について検討する。

2-2-2　方法

対象

対象は 2016 年 1 月 4 日から 2017 年 2 月 15 日までに滋賀県立成人病センター（現・滋賀県立総合病院）老年内科を受診した認知症および認知症疑い患者 300 例のうち，後述する患者情報、検査項目に欠損があった者，失語症などの著明な皮質症状を呈する脳血管障害の既往がある者，脳悪性新生物がみつかった者，精神疾患の既往がある者，疾患を特定できなかった認知症（unknown　dementia）を除外した女性 136 例，男性 128 例の計 264 例。診断は，AD については NINCDS-ADRDA working group によるアルツハイマー病の診断基準（McKhann et al.，1984）に，DLB については DLB International Workshop のレビー小体を伴う認知症の臨床・病理診断基準（McKeith et al.，1996）に，VaD については皮質症状を呈する脳血管性認知症をあらかじめ除外しているため，Erkinjuntti et al.（2000）の皮質下血管性認知症の診断基準に，FTLD については Lund and Manchester group の臨床・神経病理学的診断基準（The Lund and Manchester Groups, 1994）に従った。MCI は本人または家人から認知機能低下の訴えがあり，客観的に認知機能低下を認め，日常生活に支障をきたしていない（認知症ではない）ことを基準に診断した。疾患別内訳は AD 96 例（36.4%），DLB 12 例（4.5%），VaD 19 例（7.2%），FTLD 7 例（2.7%），混合型認知症 36 例（13.6%），MCI 83 例

（31.4%），その他認知症 11 例（4.2%）であった。

方法

認知機能評価：全例に MMSE，CCT，PCT，1 分間に果物名を列挙させる語流暢性課題（word fluency: WF），時計描画検査（clock drawing test: CDT），trail making test(TMT)を施行した。MMSE は森　他（1985）の MMS-H に準じている。

CCT および PCT の実施方法は，A4 版の紙の左上部に，CCT は一辺が 3 ㎝の立方体透視図を，PCT は一辺が 3.5 ㎝の重なった正五角形（intersecting pentagon）を示し，「これと同じ図形を描いてください」と教示した。CCT の採点については Strub　& Black(2000)の採点法（0-3 の 4 点法）で，三次元描画の再生が完全（またはほぼ完全）なものを 3 点，三次元性を有するが完全とはいえないものを 2 点，中等度の歪や回転をともない三次元性を喪失しているものを 1 点，再生がそれと認められないか基本的なゲシュタルトの著しい歪を 0 点とした。成否は，2-3 点を成（1/1），0-1 点を否(0/1)とした。PCT の採点は Folstein et al.（1975)に従い，2 つの図形がともに五角形であり，ひとつずつの角が重なっていれば成（1/1），この条件を満たさないものを否（0/1）とした。Figure4 に採点例を示す。

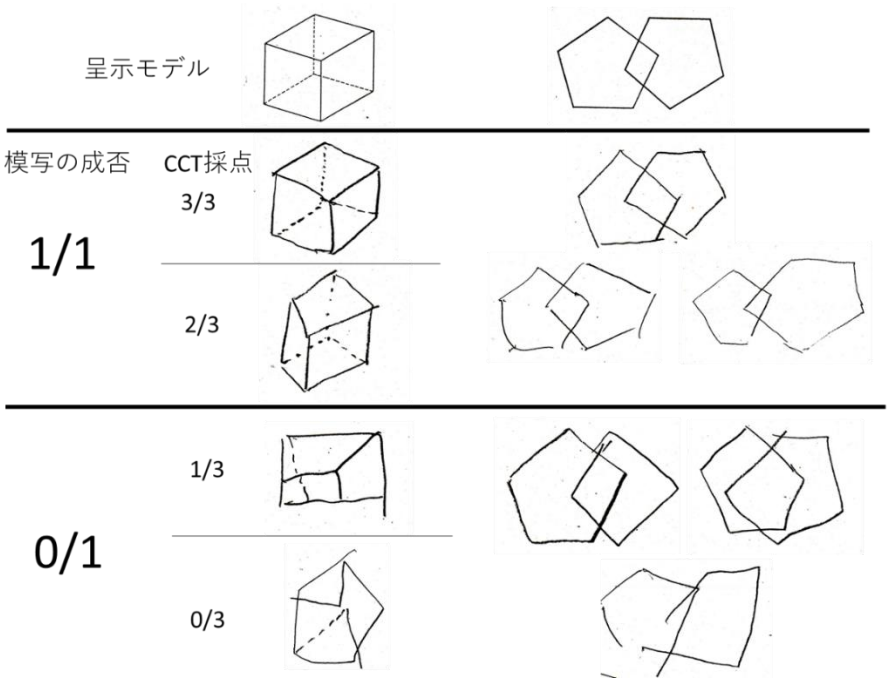


Figure4．2 課題の採点例．CCT 採点は Strub & Black（2000）に，
PCT は Folstein et al.（1975）に従った．

CDT は Shulman(2000)の採点法（0-5 の 6 点法）で採点するとともに，質的評価として誤り方を分類して記録した。誤り方の分類方法は Rouleau et al.（1992）の qualitative

error analysis を参考にした。彼らは CDT の誤り方を(1)描画された時計のサイズが適切でない，(2)明瞭な線が描けない，(3)刺激結合反応（stimulus bound response），(4)概念の障害（4-a：時計自体が表現できない，4-b：時刻が表現できない），(5)空間的／計画の障害（5-a：半側空間無視，5-b：「12」や「3，6，9」を目安に数字を配置するという戦略を欠くことによる数字配置のずれ，5-c：空間的レイアウトの障害，5-d：数字を枠の外側に書く），(6)保続に分類している。本研究における CDT では時計の枠線をあらかじめ呈示しているので誤り方として(1)のサイズの異常は考慮に入れていない。(2)の明瞭な線が描けない者は CDT が施行不能であり，欠損値ありとして対象より除外している。脳血管障害などで明らかな皮質症状を呈する症例はあらかじめ除外しているので 5-a の半側空間無視を呈する者は対象には含まれていない。残る分類項目のうち，(3)刺激結合反応（教示の「11 時 10 分」で長針を「10」の数字（50 分）を指すようにしてしまう），(4)概念の障害，（5-b）数字配置の戦略を欠くことによるずれ，（5-d)数字を枠の外側に書く，(6)保続を遂行機能障害に関連すると思われる誤り方を（CDT-ex）に，(5-c)の空間レイアウトの障害を構成障害に関連する誤り方（CDT-con）に分類した。また，Rouleau et al.（1992）は分類にあげていないが，本研究の対象に針の支点が枠の中心から極端にずれている例が散見されたため，針の支点が枠の中心から半径の 1/4 を超えてずれている反応も構成障害要因（CDT-con）に加えた。数字を惰性的に書き，バランス良く配置することができず、遂行機能障害（5-b）によるものか構成障害（5-c）によるものか判然としない場合は，時計の模写課題を追加し，正しく模写できた場合には時計描画の誤りは（5-b）と判断し遂行機能障害要因（CDT-ex）に含めた。模写でも数字配置のバランスが悪い場合には誤りは（5-b），(5-c)の 2 要因があると判断し，遂行機能障害要因(CDT-ex)，構成障害要因（CDT-con）の両方に含めた。教示が理解できない例，アラビア数字が書けない例は本研究の対象にはいなかった。Figure5 に CDT の誤り方分類の例を示す。

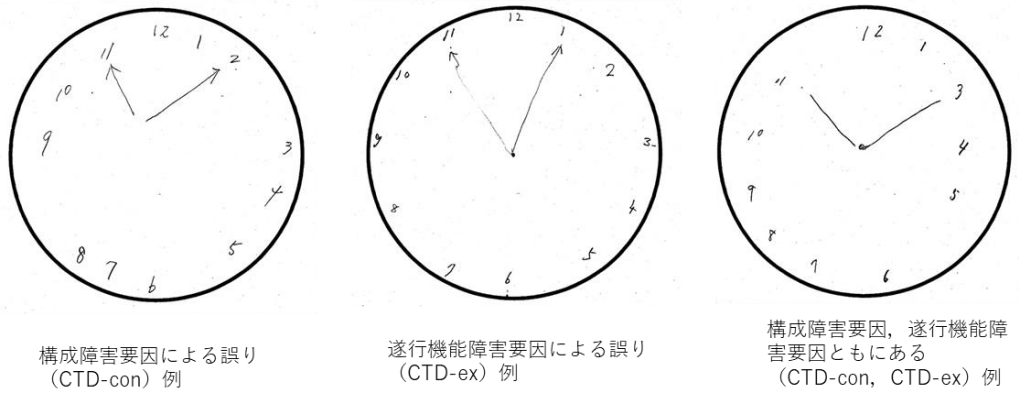


Figure5．CDT の誤り方の分類例．CDT の誤りを構成障害要因による誤り（CTD-con），遂行機能障害要因による誤り（CDT-ex），両要因がある例に分類した．

TMT part A は所要時間の秒数を記録した。TMT part B はできない者が多かったため，

助言なしで完成させた者は 2 点，助言を要したが完成できた者は 1 点，助言をしても完成できなかった者は 0 点とした。

2 課題の成否集計：CCT，PCT を上記採点法にて採点し，その成否結果を集計した。また，認知症の代表疾患である AD，DLB，VaD，FTLD の 4 疾患につき成否結果を集計した。

CCT，PCT に影響を及ぼす要因の検討：①CCT に影響を及ぼす要因を検討するため，CCT の Strub & Black（2000）の採点法による得点（0-3 点）を従属変数に，性別，年齢，教育年数，MMSE 総得点，MMSE の 3 単語遅延再生（recall），MMSE の計算（calculation），PCT 成否成績，WF，CDT 得点，CDT の遂行機能障害要因（CD-ex），CDT の構成障害要因（CD-con），TMT の part A および B を説明変数としてて重回帰分析を行った。②PCT に影響を及ぼす要因を検討するため、PCT の Folstein et al.（1975）による採点法による得点（0-1 点）を従属変数に，他の変数を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った。統計解析には SPSS statistics ver.24 for Windows を用いた。

2-2-3　結果

対象の 2 課題成否結果：対象 264 例中，CCT，PCT ともにできた者は 172 例（65.2%），ともにできなかった者は 30 例（11.4%），CCT ができ PCT ができなかった者が 21 例（8.0%），その逆が 41 例（15.5%）おり，2 課題の成否が乖離した症例は 62 例で対象全体の 23.5%にのぼった。

CCT，PCT に影響を及ぼす要因の検討：統計に用いた患者属性、認知機能検査成績の基礎統計量を Table1 に，各変数間の相関係数を Table2 に示す。

Table 1 基礎統計量

	平均±標準偏差（範囲/中央値）
性別（女性(0)/男性(1)）	136/128
年齢	77.35 ±7.96（42-96/79）
教育年数	11.02±2.84（6-16/11）
MMSE 総得点	22.84±4.41(8 -30/22)
recall	0.80±1.07(0-3/0)
calculation	2.47±1.77(0-5/2)
CCT	1.85±0.84(0-3/2)
PCT(成/否)	213/51
WF	7.01±4.17（0-16/7）
CDT	4.10±1.21(0-5/5)
CDT-ex（有(1)/無(0)）	102/162
CDT-con（有(1)/無(0)）	48/216
TMTpartA	68.42±39.69(20-290/57)
TMTpartB	0.75±0.81(0-3/0)

各変数間に相関関係がみられるが，ほとんどが中程度の相関であった。（Table2）CCT における重回帰分析結果を Table3 に，PCT 課題におけるロジスティック回帰分析

結果を Table4 に示す。

Table 2　各変数間の相関係数

	性別	年齢	教育年数	MMSE総得点	recall	calculation	CCT	PCT	WF	CDT	CDT-ex	CDT-con	TMTpartA	TMTpartB
性別	1	-.134*	.223**	.100	-.013	.130*	.098	-.024	-.151**	.024	-.007	-.084	-.057	.122
年齢		1	-.376**	-.442**	-.351**	-.278**	-.244**	-.174**	-.326**	-.174**	.225**	.181**	.427**	-.478**
教育年数			1	.414**	.214**	.358**	.389**	.219**	.198**	.172**	-.202**	-.242**	-.364**	.348**
MMSE総得点				1	.676**	.774**	.488**	.412**	.583**	447**	-.449**	-.423**	-.562**	.709**
recall					1	.469**	.360**	.205**	.461**	.249**	-.260**	-243**	-.347**	.504**
calculation						1	.420**	.297**	.409**	.381**	-.433**	-.329**	-.464**	.615**
CCT							1	.402**	.357**	.366**	-.385**	-.405**	-.461**	.507**
PCT								1	.275**	.287**	-.242**	-.540**	-.326**	.336**
WF									1	.390**	-341**	-.304**	-393**	.531**
CDT										1	-.832**	-.438**	-438**	.539**
CDT-ex											1	.312**	.374**	-.545**
CDT-con	-											1	.417**	-.390**
TMTpartA													1	-.543**
TMTpartB														1
*p<.05　**p<.01														

CCT 成績を従属変数とした重回帰分析では，CCT 成績と教育年数，PCT 成否成績，CDT の遂行機能障害要因（CDT-ex），TMT の part A および B との間に有意な関連がみられた。有意な関連がみられた変数の CCT 成績への寄与率を算出すると，値の大きい順に，①TMT part B（9.6%），②TMT part A（8.0%），③教育年数（7.4%），④CDT-ex (7.3%)，⑤PCT 成否成績（6.9%）となった（Table3）。

Table 3　CCT 成績を従属変数とした重回帰分析結果

	B	SE B	β	Bの95%信頼区間	p 値	VIF
性別	.086	.089	.051	-.090-.262	335	1.187
年齢	.012	.006	.113	-.001-.025	.065	1.571
教育年数	**.057**	**.017**	**.190**	**.023-.090**	**.001****	**1.377**
MMSE総得点	-.013	.021	-.069	-.055-.029	.534	5.236
recall	.101	.054	.128	-.005-.207	.062	1.979
calculation	.011	.039	.023	-.065-.087	.780	2.786
PCT	***.368***	***.129***	***.172***	***.114-.622***	***.005****	***1.542***
WF	.019	.018	.070	-.016-.055	.284	1.789
CDT	-.078	.068	-.112	-.213-.056	.251	1.040
CDT-ex	**-.329**	**.162**	**-.189**	**-.647-.011**	**.043***	**3.679**
CDT-con	-.209	.140	-.095	-.486-.067	.137	1.743
TMTpartA	**-.004**	**.001**	**-.173**	**-.006-.001**	**.008****	**1.802**
TMTpartB	**.199**	**.084**	**-.190**	**.033-.366**	**.019***	**2.757**
R^2=.414 ΔR^2=.380　p =.000						
*p<.05 **p<.01						

PCT 成否成績を従属変数としたロジスティック回帰分析では，PCT の成否成績と MMSE 総得点，CCT 成績，CDT の構成障害要因（CDT-con）の間に有意な関連がみられた。なお，Hosmer と Lemeshow の適合検定では $\chi^2=4.60$，$p=0.80$ であり，ロジスティック回帰モデルは適合していた（Table4）。

Table4　PCT 成否成績を従属変数としたロジスティック回帰分析結果

	B	Exp(B)(OR)	Exp(B)の95%信頼区間	*p値*	VIF
性別	.800	.450	.186-1.086	.760	1.173
年齢	-.006	.994	.930-1.630	.866	1.593
教育年数	.001	1.001	.847-1.184	.988	1.439
MMSE総得点	**.240**	**1.272**	**1.060-1.526**	**.010****	5.056
recall	-.337	.741	.391-1.304	.273	1.977
calculation	-.106	.889	.605-1.337	.600	2.777
CCT	***.733***	***2.080***	***1.211-3.573***	***.008*****	***1.652***
WF	-.010	.990	.835-1.174	.910	1.797
CDT	-.079	.924	.500-1.708	.800	4.060
CDT-ex	.121	1.129	.285-4.467	.863	3.740
CDT-con	**-2.220**	**.109**	**.041-.287**	**.000****	1.485
TMTpartA	.003	1.003	.992-1.014	.606	1.853
TMTpartB	.263	.480	.514-3.296	.579	2.818
**$p<.01$					

疾患別の CCT，PCT 成否結果：Table5 に代表的な認知症疾患である AD，DLB，VaD，FTLD における CCT，PCT 成否結果をまとめる。

Table 5　代表的な疾患別の CCT，PCT 成否結果

	○○	○×	×○	××
AD 96例	50例（52.1%）	11例（11.5%）	19例（19.8%）	16例（17.7%）
DLB 12例	5例（41.7%）	3例（25.0%）	3例（25.0%）	1例（8.3%）
VaD 19例	15例（78.9%）	0例（0%）	1例（5.3%）	3 例（15.8%）
FTLD 7例	2例（28.6%）	0例（0%）	3例（42.9%）	2例（28.6%）

注：（ %）は疾患内の割合を示す．AD はアルツハイマー病を，DLB はレビー小体病を，VaD は脳血管性認知症を，FTLD は前頭側頭葉変性症を表す．

AD，DLB，VaD，FTLD の 4 疾患とも CCT，PCT がともにできた者，ともにできなかった者が存在したが，CCT ができ PCT ができない者はすべて AD か DLB であった。

2-2-4　考察

本研究で採用した CCT，PCT の成否採点は，完全かほぼ完全な模写，または歪や回転などがあり完全ではないが模写モデルの基本的なゲシュタルトは保たれているものを成とし，これが保たれていないと判断されるものが否であるという点で共通している。本研究の対象者のなかには 2 課題ともできた者，ともにできなかった者がいたが，どちらかの課題のみ成功した者は 23.5%にのぼった。PCT ができ CCT ができない者の方が，CCT ができ PCT ができない者よりは多かったが，対象中，両者はともに存在し，2 課題は二重の乖離を示すことが確認された。これは 2 課題に影響を及ぼす患者属性や認知機能になんらかの違いがある可能性を示唆すると考え，2 課題に影響を及ぼす要因を調べた。それぞれの課題成績を従属変数とし，独立変数には，患者属性としての性別，年齢，教育年数，認知機能障害の重症度の指標としての MMSE 総得点，記憶能力の指標として MMSE の recall 成績，計算能力として MMSE の calculation 成績，処理速度や選択制・維持性注意の指標として TMT partA，分配性注意の指標としての TMT partB などとした。CDT については，時計描画をどの程度実現できているかという量的指標として Sulman(2000)の採点による得点とともに，構成障害の存在を示唆する指標としての CDT-con，遂行機能障害の存在を示唆する指標としての CDT-ex を説明変数に加えた。

CCT における重回帰分析，PCT におけるロジスティック回帰分析では，CCT 得点と PCT 成否得点は互いに関連し，ともに構成障害を評価する課題として妥当なものと思われた。しかし，他に CCT は患者属性として教育年数，認知機能検査成績として TMT part A および B ，CDT-ex との間に有意な関連がみられ，PCT は MMSE 総得点と CDT-con との間に有意な関連がみられた。CCT と教育年数に関連がみられたことは先行研究（Gaeastel, et al.，2006；渡部　他，2013)）と同様であった。

教育年数は，卒業後の職業や日ごろの知的活動の多寡など多くの潜在変数を含むと考えられ，なぜ，CCT に影響を及ぼしていたかを同定することは困難だが，一つの可能性として，立方体を描くという経験や「こう描けば立方体になる」という立方体描画に関する知識の多少が影響していることが考えられた。対象者のなかには，立方体を模写するというより，モデルが立方体であるということを認識して，立方体を自発描画した者もいたのではないだろうか。これに対して PCT と教育年数には有意な関連はみられなかった。PCT の模写モデルである重なった 2 つの五角形はほとんどの者が初めて目にする図形であると思われ，忠実に模写をする必要が CCT に比べて高い可能性が考えられる。先述した渡部他（2013）の研究では教育年数が短く認知症が重度の場合は平面図形模写が，教育年数が長く認知症が軽度の場合は立方体模写が有効だとされているが，彼らが平面図形模写に用いたのは花の絵であり，立方体と同じく意味を持った図形である。この点で，本研究で平

面図形として用いている重なった五角形（intersecting pentagon）と異なる性質を帯びているかことが考えられた。つまり，多くの被検者にとって初めて目にする図形の方が教育年数の影響を受けにくいのではないかと考えられた。

CCT においては，維持性，分配性注意の指標として説明変数に加えた TMT の part A および B，CDT の誤り方として遂行機能障害要因の指標とした CDT-ex との間に有意な関連がみられた。なぜ，CCT と注意および遂行機能との間に有意な関連がみられたのか考察を試みる。遂行機能はそれ自体が複数の認知機能を包含し厳密に定義することが難しいと思われるが，Lezak（1982）に従えば，自分で目標を設定し，計画を立て，実際の行動を効果的に行う能力とされ，try＆error を含む問題解決過程といえる。先に述べたように，CCT においては呈示モデルを模写するというより，立方体を自発描画した者も含まれる可能性がある。これには立方体という概念を自らの知識から呼び出し，「立方体を描く」という目標，計画を設定し，その手順を遂行する必要がある。CDT においても教示された時刻（11 時 10 分）を示す時計を紙上に描くということにおいて，「時計」，「時計における 11 時 10 分の表現」という概念を呼び出し，目標、計画を設定し遂行するという点で CCT と共通する基盤があると思われ，特に「時計の描き方がわからない」「11 時 10 分を針で表現することができない」など Rouleau et al.（1992）が概念障害による誤りと呼び，本研究で CDT-ex とした要因との関連がみられたと考えられた。また，紙面という二次元に表現された三次元図形を紙面という二次元に再生するという難しさも関与していることも考えられる。二次元に示された図形を三次元の立方体と認識するにも，三次元図形として心的に表象している立方体を紙面に二次元図形として表現する際にも維持性注意，分配性注意などの各種注意機能や遂行機能の影響を受けている可能性がある。なかには，紙面に呈示されたモデルを立体だと理解せずに忠実に模写する症例が存在する可能性もあるが，この場合は線や線の接点および交差が極めて多い無意味で複雑な図形と認識されることになり，各種の注意機能やゴールの維持などの遂行機能の影響を強く受けることが考えられた。

PCT においては，MMSE 総得点と CDT の構成障害要因による誤りの指標とした CDT-con の間に有意な関連がみられた。まず，MMSE の総得点であるが，これは認知機能障害全般の重症度をある程度反映していると思われる。CCT と PCT の成否は二重に乖離するとはいえ，PCT ができない者は CCT ができない者に比べて数は少なく，難易度という点からは，PCT の方がより易しい課題である可能性がある。全般的な認知機能が重度であるほうがより顕著な構成能力低下を合併してる確率も，また，CCT ほどではないにしても PCT を遂行するための注意や遂行機能も障害されている可能性も高く，MMSE 総得点と PCT に有意な関連がみられたのは，その反映であるかもしれない。また，PCT は CDT の構成障害要因（CDT-con）との間に有意な関連がみられたが，CCT が各種注意機能や遂行機能の影響を受けるのに対して，PCT はこれらの影響を比較的受けずに構成障害をより強く反映する課題である可能性がある。しかし，PCT は天井効果が強く（対象の 81%が

PCT に成功している），その感度が問題と思われた。

代表的な認知症疾患である AD，DLB，VaD，FTLD における 2 課題の成否結果を集計した。本研究の対象から 4 疾患を抽出し，更に CCT と PCT 成否の乖離例を取り上げると，その症例数は少なく，また，認知症重症度の統制も行っていないことから，2 課題の成否の乖離から疾患診断に有用な知見を得ることはできなかった。しかし，CCT ができ PCT ができない症例はすべて AD と DLB，つまり病初期からの頭頂葉，頭頂後頭葉機能低下を特徴とする脳後方型認知症であり，病初期に前頭葉機能低下を呈するとされる VaD と FTLD については CCT ができ PCT ができない例が存在しなかった。このことは，どの疾患でも認知機能障害が軽ければ CCT，PCT ともにでき，重ければともにできないものの，相対的に前頭葉機能が低下をする VaD と FTLD については CCT ができるにもかかわらず PCT ができない者は少なく，2 課題の乖離が疾患診断に役立つ情報を持っている可能性が示唆された。

第3節　研究 2

立方体模写課題（CCT）と重なった五角形模写課題（PCT）における成否の乖離に関する検討

2-3-1　目的

研究 1 で CCT と PCT はともにできる者，ともにできない者，どちらか一方のみできる者が存在し，認知症が軽度であれば 2 課題ともでき，重度であれば 2 課題ともできないことが予想された。研究 2 では①1 課題のみ成功した症例で，どちらの課題ができるかということが認知機能障害の重症度と関連するかを調べ，②2 課題の成否結果が認知症疾患ごとになんらかの傾向を示すかを，症例数を拡大して検討した。

研究 1 では対象の認知機能障害の重症度の統制は行わなかったが，研究 2 では疾患診断が問題となる軽度認知症および MCI とした。

2-3-2　方法

対象

対象は 2015 年 6 月 1 日から 2018 年 5 月 31 日までに滋賀県立成人病センター（現・滋賀県立総合病院）老年内科を新規に受診した認知症および認知症疑い患者のうち，疾患診断が問題となる clinical dementia rating (CDR)0.5 から 2 までの 672 例。除外対象および各疾患の診断基準は研究 1 と同じである。疾患別内訳は AD 259 例（38.5%），DLB 48 例（7.1%），VaD 54 例（8.0%），FTLD19 例（2.8%），iNPH 13 例(1.9%)，混合型認知症 87 例（12.9%），MCI 169 例（25.1%），その他認知症 23 例(3.4%)であった。混合型認

知症には，多発性ラクナ梗塞や深部白質の虚血性変化に AD，DLB，iNPH，AD と iNPH が合併していると診断された者，AD とアルコール多飲による認知機能障害が合併していると診断された者が含まれる。その他認知症（other dementia）にはアルコール多飲による認知症，進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP），ハンチントン病(Huntington's disease：HD)，原因疾患を特定できなかった認知症(unknown dementia)が含まれる。

方法

認知機能評価：全例に CCT，PCT を実施した．実施方法および採点方法は研究 1 と同じである。また，全例に研究 1 と同じ MMSE を実施している。

統計解析：MMSE，教育年数の平均の差の分析は分散分析で行い，多重比較には Hochberg 法を用いた。疾患別の 2 課題成否の偏りの分析は MacNemar 両側検定で行った。統計解析ソフトは SPSS Statistics ver.24 for Windows を用いた。

2-3-3　結果

Table6 に 2 課題の成否結果をまとめる。CCT，PCT ともにできた群は 404 例（60.1%），CCT ができ PCT ができなかった群は 50 例（7.4%），PCT ができ CCT ができなかった群は 115 例（17.1%），CCT，PCT ともにできなかった群は 103 例（15.3%）であった。CCT，PCT の成否が乖離する症例は 165 例で全体の 24.6%にのぼった（Table6）。

Table6　CCT，PCT の成否結果

	○ ○	○ ×	× ○	× ×
672例	404例 （60.1%）	50例 (7.4%)	115例 (17.1%)	103例 (15.3%)
		165例 (24.6%)		

注：（　%）は全対象内での割合を示す.

Figure6 に各群の MMSE 平均点を示す。各群の MMSE 得点の平均（M），標準偏差（SD），母平均の 95%信頼区間（95%*CI*）は CCT，PCT ともにできた群 M＝23.37，SD＝3.94，95%*CI* ：22.98－23.75，CCT ができ PCT できなかった群 M＝20.12，SD=4.00，95%*CI* ：18.98－21.26，PCT ができ CCT ができなかった群 M＝20.95，

SD=3.70，95%*CI*：20.27－21.63，CCT，PCT ともにできなかった群 M＝16.29，SD=4.29，95%*CI* ：15.45－17.13 であった。MMSE 平均の差について分散分析を行った結果，有意な群間差がみられた（F（3,668）=91.83 p<0.0001 偏 η^2=0.29）。多重比較の結果，CCT と PCT がともにできた群と各群間，CCT と PCT がともにできなかった群と各群間に有意な差がみられた（いずれも p<0.0001）が，CCT ができ PCT ができない群と PCT ができ CCT ができなかった群の間には有意な差はみられなかった(p=0.770)（Figure6）。

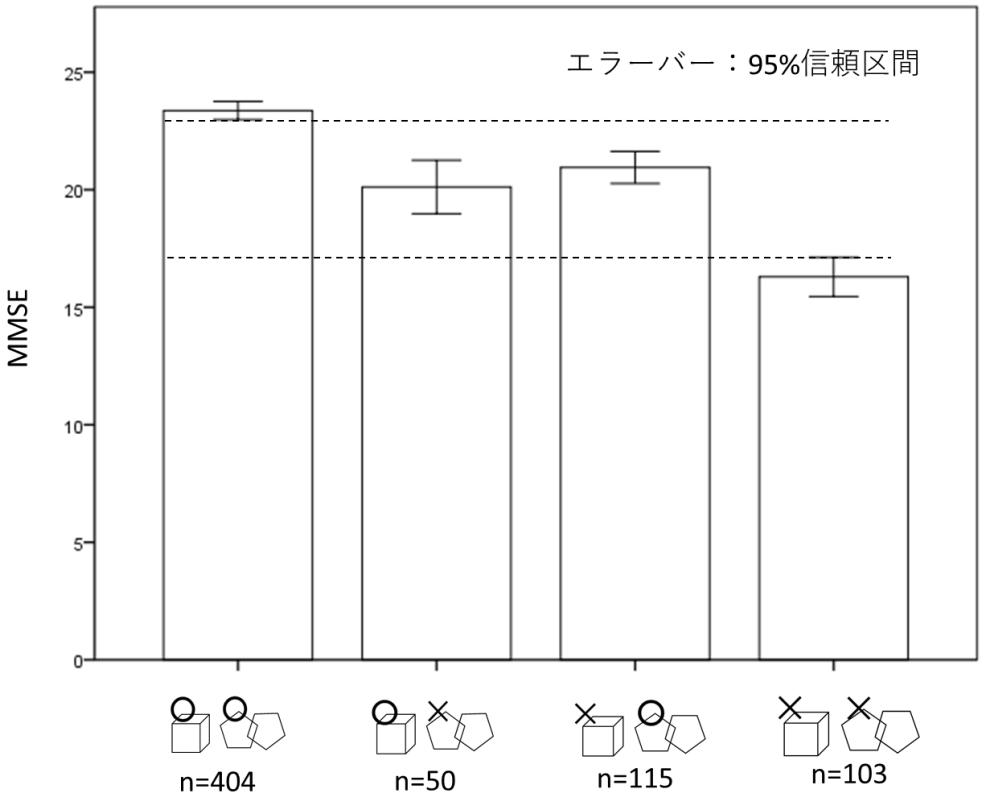


Figure6．CCT と PCT の成否結果で分けた 4 群の MMSE 平均点．エラーバーは母平均の 95%信頼区間（95%*CI*）を表す．

Table7 に疾患ごとの 2 課題の成否結果をまとめる。iNPH と MCI において，2 課題とも正答する例が多く，2 課題ともできない例はいなかった．他の各疾患には 2 課題の乖離例がみられるが，CCT ができ PCT ができない者は AD と DLB に多く，VaD に少なく，FTLD にはみられなかった。このなかかから，代表的な認知症疾患である AD 259 例，DLB 48 例，VaD54 例，FTLD 19 例の 380 例を抽出した。Table8 に 4 疾患の性別人数，年齢，教育年数，MMSE 得点を示す。教育年数には 14 例に欠損値があったため，これを除外した 366 例の数値を記録した。分散分析の結果，4 疾患には，年齢，教育年数，MMSE 得点とも有意な差は認められなかった（年齢：F（3,376）= 0.048 p＝0.98　教育

年数：F（3,362 ）=1.48 p<0.215　MMSE 得点：F（3,376）= 2.56 p＝0.55）。Table9 に 4 疾患別の CCT，PCT 成否結果を，各疾患および 2 課題成否の組み合わせの合計から算出した期待値とともに記載した。MacNemar 検定の結果，VaD と FTLD では PCT ができ CCT ができない者が有意に多かった（VaD：$\chi^2(1)$＝13.24, p<0.001，FTLD：$\chi^2(1)$＝7.00，p=0.008）が，AD，DLB では有意差は認めなかった（AD：$\chi 2(1)$=4.07，p=0.057，DLB：$\chi^2(1)$＝0.39，p=0.678）。

Table 7　各疾患の CCT，PCT 成否結果

症例数 （疾患内割合）				
AD 259	141 (54.4%)	27 (10.4%)	44 (17.0%)	47 (18.1%)
DLB 48	14 (29.2%)	13 (27.1%)	10 (20.8%)	11 (22.9%)
VaD 54	29 (53.7%)	1 (1.9%)	16 (29.6%)	8 (14.8%)
FTLD 19	7 (36.8%)	0 (0%)	7 (36.8%)	5 (26.3%)
iNPH 13	10 (76.9%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0 (0%)
mixed dementia 87	39 (44.8%)	4 (4.6%)	20 (20.3%)	24 (27.6%)
MCI 169	152 (89.8%)	2 (1.2%)	15 (8.9%)	0 (0%)
other dementia 23	12 (52.1%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)	8 (34.8%)

注：（%）は各疾患内での割合を示す．AD はアルツハイマー病を，DLB はレビー小体病を，VaD は脳血管性認知症を，FTLD は前頭側頭葉変性症を表す．

Table 8　代表的な認知症疾患における性別人数，年齢，教育年数，MMSE 得点

	AD	DLB	VaD	FTLD
性別				
女性／男性	174/85	22/26	20/34	11/8
年齢	79.94 ± 6.46(54-96/81)	80.25 ± 6.64(53-93/77)	80.06+ ± 5.83(64-90/81)	79.63 ± 11.35(42-94/80)
教育年数	10.01 ± 2.69(4-16/11)	10.57 ± 3.57(4-16/10)	9.98+ ± 2.90(6-16/10)	11.26 ± 3.69(5-16/10)
MMSE	20.0 ± 3.01(8-30/22)	20.4 ± 3.54(14-27/23)	21.5 ± 3.95(12-30/22)	19.47 ± 6.18(7-27/23)

注：教育年数には 14 例の欠損値があったため，これを除外した数値を示した．AD はアルツハイマー病を，DLB はレビー小体病を，VaD は脳血管性認知症を，FTLD は前頭側頭葉変性症を表す．

なお、各疾患内での CCT ができ PCT ができない群と PCT ができ CCT ができない群との MMSE 平均の有意差は AD と DLB については認めなかった（MMSE 得点平均は，AD においては，CCT ができ PCT ができない群 27 例は M＝19.93，SD＝3.37，95%*CI*：18.59-21.26，PCT ができ CCT ができない群 44 例は M＝19.52，SD＝3.41，95%*CI*：18.48，DLB のおいては，CCT ができ PCT ができない群 13 例は M＝19.69，SD＝3.92，95%*CI*：17.32-22.06，PCT ができ CCT ができない群 10 例は M＝21.70，SD＝2.06，95%*CI*：20.23-23.17 であった）。VaD において CCT ができ PCT ができない者は 1 例で MMSE 得点は 17 点であり，PCT ができ CCT ができない群の MMSE 平均 95%信頼区間の下限を下回っていた（PCT ができ CCT ができなかった 16 例は M＝22.63，SD＝3.86，95%*CI*：20.57-24.68）。

Table9．代表的疾患での CCT，PCT 成否結果

症例数 （期待値）					計
AD	141 (130.2)	27 (27.9)	44 (52.5)	47 (48.4)	259
DLB	14 (24.1)	13 (5.2)	10 (9.7)	11 (9.0)	48
VaD	29 (27.1)	1 (5.8)	16 (10.9)	8 (10.1)	54
FTLD	7 (9.6)	0 (2.1)	7 (3.9)	5 (3.6)	19
計	191	41	77	71	380

注：AD はアルツハイマー病を，DLB はレビー小体病を，VaD は脳血管性認知症を，FTLD は前頭側頭葉変性症を表す．

2-3-4　考察

研究 1 では CCT と PCT はその成否が二重に乖離する例が少なからず存在することから，2 課題が難易度の問題だけではなく，異なる要因の影響を受けている可能性が考えられたため，2 課題に影響を及ぼす要因を調べた。結果，2 課題は有意な関連を持っているものの，他に，CCT は教育年数や注意，遂行機能と，PCT は CDT における構成の悪さや MMSE の総得点と有意な関連がみられた。しかし，研究 1，2 を通じて，本研究で用いている採点法では，PCT は CCT よりも成功する者が多く，難易度の違いがあるかもしれないという問題は残された。そこで，研究 2 では，まず，CCT，PCT ともにできる群，ともにできない群，CCT ができ PCT ができない群，PCT ができ CCT ができない群の間に認

知機能障害の重症度の違いがあるかを検討した。認知機能障害の重症度の指標としてはMMSE の総得点を用いた。CCT，PCT の成否結果によって分けた 4 群は，MMSE 得点の平均の差で，2 課題ともできたもの，1 課題のみできたもの，2 課題ともできなかったものの 3 つのサブグループにまとめられ，対象全般に，認知機能障害が軽度であれば 2 課題ともでき，重ければ 2 課題ともできないという傾向を示した。しかし，CCT ができ PCT ができなかった群と PCT ができ CCT ができなかった群の MMSE 得点には有意な差はみられなかった。この 2 課題の成否が乖離する症例群が，認知症疾患診断に役立つ情報として，疾患別に成否結果の偏りを持っているかを検討した。

代表的な認知症疾患である AD，DLB，VaD，FTLD について MacNemar 検定を行ったところ，VaD と FTLD では有意な偏りがみられ，PCT ができ CCT ができない者が有意に多かった。逆にいうと VaD と FTLD には CCT ができるにもかかわらず PCT ができない例は極めて少ないといえる。本研究では VaD について失語症や半側空間無視などの皮質症状を呈する脳血管障害を対象より除外しているので，皮質下の虚血性変化と多発性ラクナによるものであり，Erkinjuntti et al.（2000）が診断基準を作成した皮質下血管性認知症に相当する。皮質下構造である大脳基底核や大脳白質の病変は前頭葉背外側の血流低下と関連し，遂行機能を低下させるとされている（長谷川・内海，2006）。VaD は FTLD とともに相対的に遂行機能などの前頭葉関連機能が低下していると考えられる。構成障害がないか，軽度の状態であっても遂行機能障害や各種注意の障害の影響を受け CCT ができなかった可能性が考えられ，PCT ができ CCT ができない例は VaD や FTLD など相対的に頭頂葉などの脳後方領域の機能低下よりも前頭葉機能低下が前景に立つ疾患に多いのではないかと思われた。

AD では PCT ができ CCT ができない者が多かったが，有意傾向にはあるものの有意差はみられなかった。DLB も同様に有為な偏りはなかったが，CCT ができ PCT ができない者は AD よりもさらに多く，逆の乖離を示す者とほぼ同数であった。立方体模写は構成能力の評価として古くから用いられており（森　他，1985；Strub&Black，2000），頭頂葉機能低下としての構成障害を反映するものである。また，Shimada et al.（2006）は Necker cube 模写が構成障害を鋭敏に検出し，very mild AD の発見に有用な課題であることを明らかにしている。しかし，AD や DLB の中には頭頂葉機能低下としての構成障害により PCT ができないものの，なんらかの方略で CCT に成功する症例が存在することが考えられる。先行研究（Gaestel et al.，2006；渡部　他，2013）では CCT は教育年数の影響を受けることが指摘されている。教育年数は様々な潜在変数を含んでいることが考えられ，なぜ立方体模写に教育年数が影響するかを特定することはできないが，ひとつの可能性として，立方体をいかに描くかという知識や立方体を描いた経験の多寡によるものかもしれない。AD や DLB で構成障害がありながらも CCT に成功した症例には立方体を経験に基づいて自発描画している者がいた可能性も考えられる。これには相対的に良好な遂行機能が動員されたのではないだろうか。もちろん，AD や DLB の中には早期より遂行機能

障害が前景に立つものもいるので，CCT ができ PCT ができない者とその逆の乖離を示す者が混在している可能性がある。

模写課題において立方体(cueb)と重なった五角形（interlocking pentagon）を比較した研究は少ないが，Alty，Cosgrove，jamieson，Smith & Possin（2015）はパーキンソン病（Parkinson’s disease：PD）においてこれを行っている。彼らの対象が PD であるため遂行機能障害が前景に立つ症例が多かった可能性があるが，立方体の方が Monteal Cognitive Assessment(MoCA)の得点範囲をよく予測していた。本研究において CCT ができ PCT ができない群とその逆の乖離を示す群との間に MMSE 平均の有意差はなかったが，CCT ができた者が 454 例（67.6%）であったのに対し PCT ができた者は 519 例（77.2%）であった。CCT の方が全般的（あるいは何らかの）認知機能障害をより鋭敏に検出している可能性がある。AD において有意差はみられないとはいえ，PCT ができ CCT ができない者の数が有意傾向をもって大きかったのには，これも影響している可能性がある。

DLB の場合，AD と比較しても CCT ができ PCT ができない者の多さが目立つ。DLB は AD 以上に構成障害が頻回にみられることは先述したが，DLB でも AD と同様に遂行機能障害が前景に立つ症例もおり，CCT ができ PCT ができない者の多さは構成障害の頻度や重症度だけでなく，構成障害の質が関係している可能性が考えられる。DLB は AD と同様の萎縮特徴を持つが，加えて，後頭葉の血流・代謝の低下が特徴的に認められるとされ（博野，2001），Mori et al.（2000）の研究では AD よりも視知覚能力が低下することが明らかにされている。本研究で採用した PCT の採点法は Folstein et al.（1975）に基づいており，左右がともに五角形であること，1 つずつ角が重なっていることを満たせば正解ということになり，これに失敗しているケースには模写モデルの基本的ゲシュタルトの知覚・認知の段階で誤っている症例がいたことも考えられる。

初期には頭頂葉，後頭葉領域が相対的に保たれ，重度の記憶障害や視空間認知障害および構成障害は認めないとされる FTLD（博野，2001）や前頭葉背外側の機能低下が前景に立つ VaD で PCT ができ CCT ができない者が多かったことを考慮すると，前頭葉機能低下の影響をあまり受けず，頭頂葉または頭頂後頭葉の機能低下としての構成障害を測るには PCT がより向いているのではないかと思われた。また，多くの患者が初めて目にするであろう重なった五角形（intersecting pentagon）は経験によって自発描画することができず PCT は教育年数の影響を受けにくいと思われる。しかし，PCT は本研究で対象とした CDR0.5 から 2 のような程度の認知症および MCI では天井効果が強く，その感度の低さが課題であると考えられた。Folstein の採点では，Figure4 に示す通り，2 つの図形がともに五角形であり，2 つの角が重なっていれば，回転や 2 つの五角形の大きさが異なっていても成としている。回転や左右五角形の大きさの違い，五角形の歪などは減点の対象になっていないが，これらが構成障害の表現である可能性は否定できない。教育年数や遂行機能・各種の注意能力の影響をあまり受けずに頭頂葉機能低下としての構成能力を評価

するには CCT より PCT の方が優れている感があるが，採点法の工夫などにより感度をあげることが課題と思われる。Caffarra et al.（2013）は PCT の採点法として，図形の角の数，図形が重なっているか否か，図形が閉じているか否か，図形の回転，closing in の 5 項目からなる 0-13 点採点（qualitative scoring MMSE pentagon test：QSPT）を作成し，AD と DLB の鑑別を試みている（Caffarra et al. 2013；Mitoro et al. 2014）。これに加えて図形の歪や模写モデルとの大きさの違い，左右図形の大きさの違いなどを，健常者も含めて認知症疾患ごとに質的に分析することで PCT の感度をあげるとともに質的情報から疾患鑑別に役立つ情報を得られる可能性が考えられた。

第 2 章の注釈

研究 1 の内容の一部は，鈴木・翁（2017）として，既に公刊されている。ただし、本研究をまとめるにあたり，加筆，修正を行った。

研究 2 の内容の一部は，他紙に投稿し，査読中である。ただし、本研究をまとめるにあたり，加筆，修正を行った。

第 3 章　記憶能力評価によるアルツハイマー病（AD）と他疾患の鑑別

第 1 節

3-1　背景

3-1-1　認知症疾患診断における記憶能力評価の意義

第 4 版までの DSM（American Psychiatric Association, 1994）では認知症の認知機能障害として記憶障害が必須項目であったように，記憶能力の病的な低下は認知症のもっとも代表的な認知機能障害といえる。認知症疾患のなかで最も頻度が高い AD は記憶障害で発症することが多く（博野，2001），他の認知症疾患でも記憶能力の低下がみられることが多い。記憶能力の低下は健常高齢者でもみられるが，これが病的なものか否かの評価は，まず，認知症であるか否かの診断につながる。

3-1-2　認知症簡易スケールでの記憶評価とその問題点

認知症の認知機能の状態（mental states）を評価する簡易スケールとして MMSE（Folstein et al.，1975）が国内外で普及している。この MMSE では，記憶の評価として，3 つの単語を聴覚呈示によって記銘させ，直後および干渉課題を加えたのちに自由再生させる課題が用いられている。しかし，干渉を加えたのちの自由再生（recall）は認知症者に用いた場合，床効果が強く記憶障害の重症度が測れないという指摘（本田・伊藤・佐藤・今村，2006）がある。

3-1-3　単語再生課題（recall）にかかわる脳内機構

記憶または記憶するということは新しい経験の保存であり，それが意識や行為に再生されることである（山鳥，2002）。その過程を MMSE の記憶課題でみていくと，聴覚的に呈示された 3 つの単語が一時的に保持され，長期記憶（long-term memory）に保存される。これが記銘にあたる。一時的保存には短期記憶（short-term memory）が使われるがる。長期記憶への移行には符号化(encoding)処理がなされ，これには注意や意識を包含した作業記憶（working memory）が動員される。前述の短期記憶は作業記憶の従属システム（slave system）とされ，短期記憶での保持と作業記憶システムの中央実行系（central executive : CE）での処理はトレードオフの関係にあり，容量制約性のワークスペースを共有しているとされる（苧坂，2000）。MMSE の課題でいうと，何語記銘できるかという能力は短期記憶を含む作業記憶の容量に左右されるといえる。即時再生は長期記憶への記銘がなされていなくても，短期記憶のみで再生することも可能であるが，干渉課題を加えた後の遅延再生（MMSE の recall）では長期記憶に記銘されていることが必須となる。長期記憶に保存（storage）した語を再生するためには長期

記憶内を検索（retrieval）する必要がある。

上記の記憶過程の解剖学的背景を概観する。まず, 記銘に関与する作業記憶であるが, 作業記憶という概念を初めて提唱した Baddeley(1986)のモデルでは音韻情報を保持する音韻性ループ（phonological loop：LP），視覚情報を保持する視空間メモ（visuo-spatial sketchpad：VSSP）と処理にかかわる中央実行系(CE)で構成されている。音韻情報保持の著しい障害である聴覚性短期記憶障害は左半球の縁上回損傷で選択的に生じることが報告され（Warrington，Logue & Pratt，1971），PL は 1 次聴覚野，2 次聴覚野，縁上回，下前頭回などの言語にかかわる領域に，VSSP は後頭，頭頂，側頭葉の視覚にかかわる領域に関連しているといわれ，CE 的な働きは前頭前野と関連していると考えられている（苧坂，2000）。聴覚的に呈示され短期記憶に一時的に保持された単語が中長期的に保存されるためには海馬を含む内側辺縁系の記憶回路に送られる必要がある（植村，1998）。次いでこれを recall 課題において再生させるためには長期記憶を検索する必要がある。記憶の検索・回収に関与する脳部位としては，再生と再認が乖離する脳損傷患者の知見の蓄積から，前脳基底部が想定され（藤井・山鳥，1998），前頭葉機能の影響を受けていると思われる。

3-1-4　代表的な認知症疾患の相対的脳機能低下部位と記憶障害の特徴

AD は内側側頭葉構造（海馬，偏桃体）や側頭頭頂後頭移行部の萎縮が特徴とされ，記憶障害で発症することが多いとされる（博野，2001）。VaD については，研究 1，2 と同様に失語症や半側空間無視などの皮質症状を呈する脳血管障害を対象より除外しているので, 大脳基底核や大脳白質など皮質下構造の虚血性変化と多発性小梗塞によるものであり，Erkinjuntti et al.（2000）が診断基準を作成した皮質下血管性認知症に相当する。彼らはその診断基準において記憶障害は軽度であるとしている。VaD における大脳基底核や大脳白質の病変は前頭葉背外側の血流低下と関連し, 遂行機能などの前頭葉関連機能を低下させるとされている（長谷川・内海，2006）。DLB は AD と同様の萎縮特徴を持つが, AD と比較すると記憶障害は軽いとされる（Shimomura et al.， 1998）。また, 自由再生とともに再認が AD よりも良好であるという報告（Kemp et al.，2017）もある。FTLD は比較的限局した前頭葉と前部側頭葉の萎縮と血流・代謝低下が特徴的であるが，重度の記憶障害は認めないとされる（博野，2001）。

3-1-5　記憶能力評価の問題点の解決法と，疾患診断に役立つ課題追加の可能性

本田　他（2006）は MMSE における記憶能力評価課題である 3 単語再生課題（recall）の床効果を指摘し，記憶障害の重症度の指標になるよう，recall ができなかった単語に対して，語想起を促すヒントを与えた再生（cued recall）と選択肢を与えての再認課題（recognition）を補助的な検査として加え，この問題を解決しようとしている。鈴木・本田・佐藤・今村（2013）は自由再生（recall）できた語について 3

点，語頭音のヒントにて再生（cued recall）できた語について 2 点，再任（recognition）できた語について 1 点を与える 3－2－1 法採点を用い，これが生活上の記憶能力を表す CDR 記憶項目とよく相関することを報告している。

自由再生（recall），ヒントによる再生（cued recall），選択肢を与えての再認課題（recognition）は，その実現において動員される認知過程や脳部位が少しずつ異なることが考えられる。特に，自由再生（recall）は自らの長期記憶を検索（retrieval）する必要があり，再認課題（recognition）はこれを外的に補助していることになる。つまり，recall と recognition の一致あるいは乖離の情報は相対的に障害が強い脳部位を推定し，疾患診断に役立つのではないかと考えられる。

第 2 節　研究 3

MMSE の単語再生課題への再認課題追加導入の試み

3-2-1　目的

MMSE の recall 課題に recognition 課題を追加導入し，　2 課題の本研究対象における床効果の有無や全般的な認知機能障害重症度との関連を調べ, 疾患診断に役立つ情報として，recall 課題で想起できなかった語の recognition 課題の可否が疾患別になんらかの傾向を示すか否かを検討する。

3-2-2　方法

対象

対象は 2015 年 6 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日までに滋賀県立成人病センター（現・滋賀県立総合病院）老年内科を新規に受診した認知症および認知症疑いの患者 648 例。除外条件と各認知症の診断基準は研究 1 と同様である。

本研究では主観的認知機能障害（subjective cognitive impairment: SCI）と呼ばれている，本人に主観的な認知機能低下があるも日常生活に支障をきたしておらず，かつ，客観的にも認知機能低下が認められなかった者，または，具体的な認知機能低下のエピソードはないが自分の認知機能の状態を不安に思い，確認のために受診した者も含まれる。

疾患別訳は AD 241 例（37.2%），　DLB 42 例（6.5%），　VaD 50 例（7.7%），FTLD 18 例（2.8%），iNPH 11 例(1.7%)，混合型認知症 89 例（13.7%），MCI 155 例（23.9%），SCI 21 例(3.2%)，その他認知症 21 例(3.2%)であった。混合型認知症には，多発性ラクナ梗塞や深部白質の虚血性変化に AD，DLB，iNPH，AD と iNPH が合併していると診断された者，AD とアルコール多飲による認知機能障害が合併して

いると診断された者が含まれる。その他認知症（other dementia）にはアルコール多飲による認知症，進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP），ハンチントン病(Huntington's disease：HD)，原因疾患を特定できなかった認知症(unknown dementia)が含まれる。

方法

全例に MMSE を施行した。3 単語記銘課題については，「琵琶湖」「正直」「アンパン」を聴覚呈示し，即時再生させた。3 単語の即時再生に成功しなかった場合は Folstein et al.（1975）に従い，3 単語とも再生できるまで同じ教示を繰り返した。即時再生後，「今，憶えていただいたことばをあとでもう一度うかがいしますので憶えておいてください。」と教示し，MMSE の他の課題を施行したあと，およそ 5 分後を目途に，「先ほど憶えていただいたことばは何でしたか」と質問して回答を求めた。自由再生（recall）できた語を記録し，できなかった語については 3 者択一の再認（recognition）課題を行った。選択肢は正解と正解に意味的に関連する語および語頭音が同じ語の 3 語で，呈示は口頭と文字言語で行う。選択肢は「琵琶湖」については「琵琶湖」「ビスケット」「富士山」，「正直」については「正直」「正月」「真面目」，「アンパン」については「アンパン」「安心」「ケーキ」とした。

統計解析

年齢, 教育年数, MMSE 平均の差の分析には分散分析を行い, 多重比較には Hochberg 法を用いた。疾患別の症例の偏りの分析には χ^2 検定を行った。統計解析には SPSS Ver.24 for Windows を用いた。

3-2-3　結果

Table10 に対象患者の属性，clinical dementia rating (CDR)，MMSE，recall 課題，recall に recognition を追加した課題（以下，recall＋recognition）成績の基礎統計量を示す。CDR は範囲が 0-5，中央値が 0.5 であり，客観的に認知機能低下を認めなかった CDR:0 から重度の認知症である CDR:5 まで含まれているが，対象の多くが CDR:0.5 の MCI または CDR:1 の軽度認知症であった。MMSE 得点の平均は 21.65，標準偏差は 5.30 であり，10 点台後半から 25 点程度の軽度の認知症や MCI の患者が多かった(Table10)。

Figure7 に recall 成績および recall＋recognition 成績の度数を示す。recall では 412 例（全対象の 63.6%）が 1 語も想起することができず，本研究の対象においても強い床効果が認められている。recall＋recognition では recall とは逆に 3 語とも正解したものが多いが，その数は 239 例（全対象の 36.9%）であり，recognition を加えても 1 語も正答しなかった者から 2 語正解したものまで分布している（Figure7）。

Table10.　基礎統計量

	平均±標準偏差（範囲/中央値）
性別[女性／男性]	362／286
年齢	78.41±7.76 (42-96/79)
CDR	0.79±0.57（0-5/0.5)
MMSE	21.65±5.30 (1-30/22)
recall	0.68±1.02 (0-3/0)
recall＋recognition	1.73±1.17 (0-3/2)

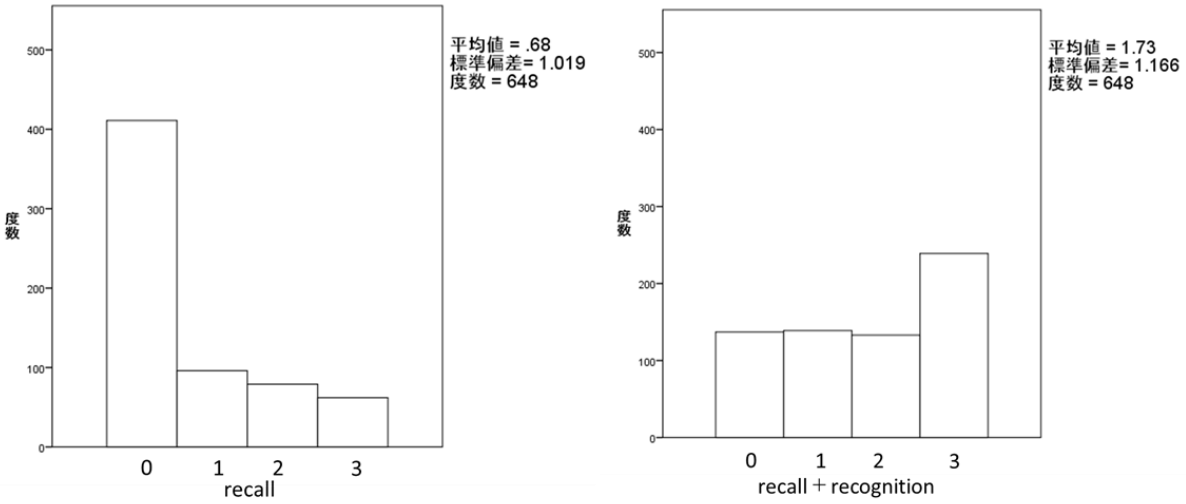


Figure7.　recallおよびrecall＋recognition成績の度数分布

recall および recall＋recognition 成績と MMSE の関連をみると，recall，recall + recognition 成績とも MMSE 得点と低い相関がみられている(Figure8)。recall については，1 語も正解しなかった者（recall：0）が MMSE1 点から 27 点と広い得点範囲に分布している。少なくとも 1 語以上正解した者（recall：1－3）は MMSE15 点未満にはあまりみられず，3 単語とも再生できた者（recall：3）は MMSE30 点近くに集中して分布している。recall + recognition 課題と MMSE 得点の関係をみると，recognition 課題を加えても 1 語も正解しない者（recall＋recognition: 0）は recall 同様，MMSE の広い得点範囲に分布しているが，recall＋recognition が 2－3 点の者も MMSE 低得点に分布がみられる。

recall + recognition 課題と MMSE 得点の関係をみると，recognition 課題を加えても 1 語も正解しない者（recall＋recognition: 0）は recall 同様，MMSE の広い得点範囲に分布しているが，recall＋recognition が 2－3 点の者も MMSE 低得点に分布がみられる（Figure8）。

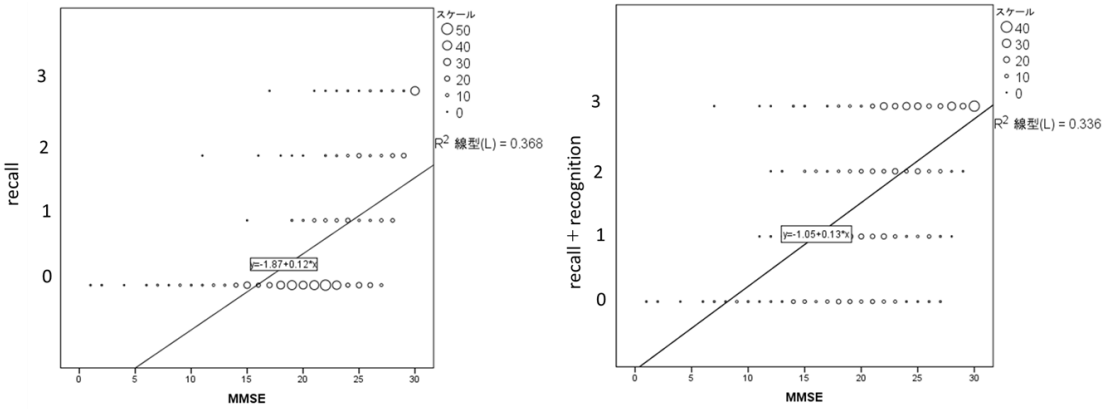


Figure8. recallおよびrecall＋recognitionとMMSE得点との関係
立軸に各課題成績，横軸にMMSE得点をとった散布図.

2 課題成否の組み合わせを障害別に Table11 に示した。認知症（dementia：D）の 78.8%が recall 課題で 0 点であり，recognition を加えても正答数が増えない者の割合が多かった。MCI（M）は recall 課題が 0 点から 3 点の間にほぼ同数ずつ分布しており，recognition を加えることで正答数が増える者の割合が認知症に比べ多かった。SCI（S）は 76.2%が recall のみで 3 単語とも正解していたが，残りの 23.8%は recall のみでは完全正答には至らなかった。しかし，全例 recognition を追加することで 3 単語とも正解している（Table11）。

認知症の代表的な疾患である AD241 例， DLB42 例， VaD50 例，FTLD18 例の計 351 例を取り上げ，recall および recall + recognition 課題の傾向を調べた。Table12 に 4 疾患の性別人数，年齢，教育年数，MMSE 得点を示す。教育年数には 15 例の欠損値があったため，これを除外した数値である。年齢，教育年数，MMSE 得点について分散分析を行ったところ，年齢と教育年数には 4 疾患の有意差はみられなかった（年齢：$F(3,347)=0.279$, $p=0.841$．教育年数：$F(3,332)=0.743$, $p=0.527$）。MMSE 得点は有意差がみられた（$F(3, 347)=3.32$, $p=0.020$，偏 $\eta^2=0.028$）が，多重比較の結果，差がみられたのは VaD と FTLD の間のみであった（$p=0.032$）。（Table12，Figure 9 参照）

Table 11 障害別にみた recall と recall＋recognition 課題成績の分布

	recall:0	recall:1	recall:2	recall:3
recall+recognition:3	D: 52(11.0%) M:13(8.4%) S: 0 (0%)	D: 26(5.5%) M:21(13.5%) S: 0 (0%)	D: 25(5.3%) M:36(23.2%) S: 5 (23.8%)	D: 12(2.5%) M:33(21.3%) S: 16 (76.2%)
recall+recognition:2	D: 64(13.6%) M:19(12.3%) S: 0 (0%)	D: 21(4.4%) M:16(10.3%) S: 0 (0%)	D: 6(1.3%) M:7(4.5%) S: 0 (0%)	
recall+recognition:1	D: 121(25.6%) M:6(3.4%) S: 0 (0%)	D: 10(2.1%) M:2(1.3%) S: 0 (0%)		
recall+recognition:0	D: 135(28.6%) M:2(1.3%) S: 0 (0%)			
合計	D: 372(78.8%) M:40(25.8%) S: 0 (0%)	D: 57(12.1%) M:39(25.2%) S: 0 (0%)	D: 31(6.6%) M:43(27.7%) S: 5(23.8%)	D: 12(2.5%) M:33(21.3%) S: 16(76.2%)

注：D は認知症，M は MCI，S は SCI を表す．（%）は各障害内での割合を示す．

Table12　代表的な認知症疾患における性別人数，年齢，教育年数，MMSE 得点

	AD	DLB	VaD	FTLD
性別				
女性／男性	162/79	20/22	19/31	10/8
年齢	79.79±6.61(54-96/81)	79.93±6.96(53-93/77)	80.20+±5.89(64-90/81)	78.50±11.02(42-88/80)
教育年数	10.13±2.75(4-16/9)	10.69±3.74(4-16/10)	9.98+±3.03(6-16/10)	10.83±3.65(5-16/10)
MMSE	19.83±4.37(1-30/20)	20.50±3.66(14-27/21)	21.52±3.86(12-30/22)	18.11±7.58(1-27/21)

注：教育年数には 15 例の欠損値があったため，これを除外した数値を記載する．AD はアルツハイマー病を，DLB はレビー小体病を，VaD は脳血管性認知症を，FTLD は前頭側頭葉変性症を表す．

Figure9 に 4 疾患の MMSE 得点の箱ひげ図を示す．4 疾患とも，MMSE はほぼ正規分布を示し，MMSE 得点の中央値は 20 点前後である。

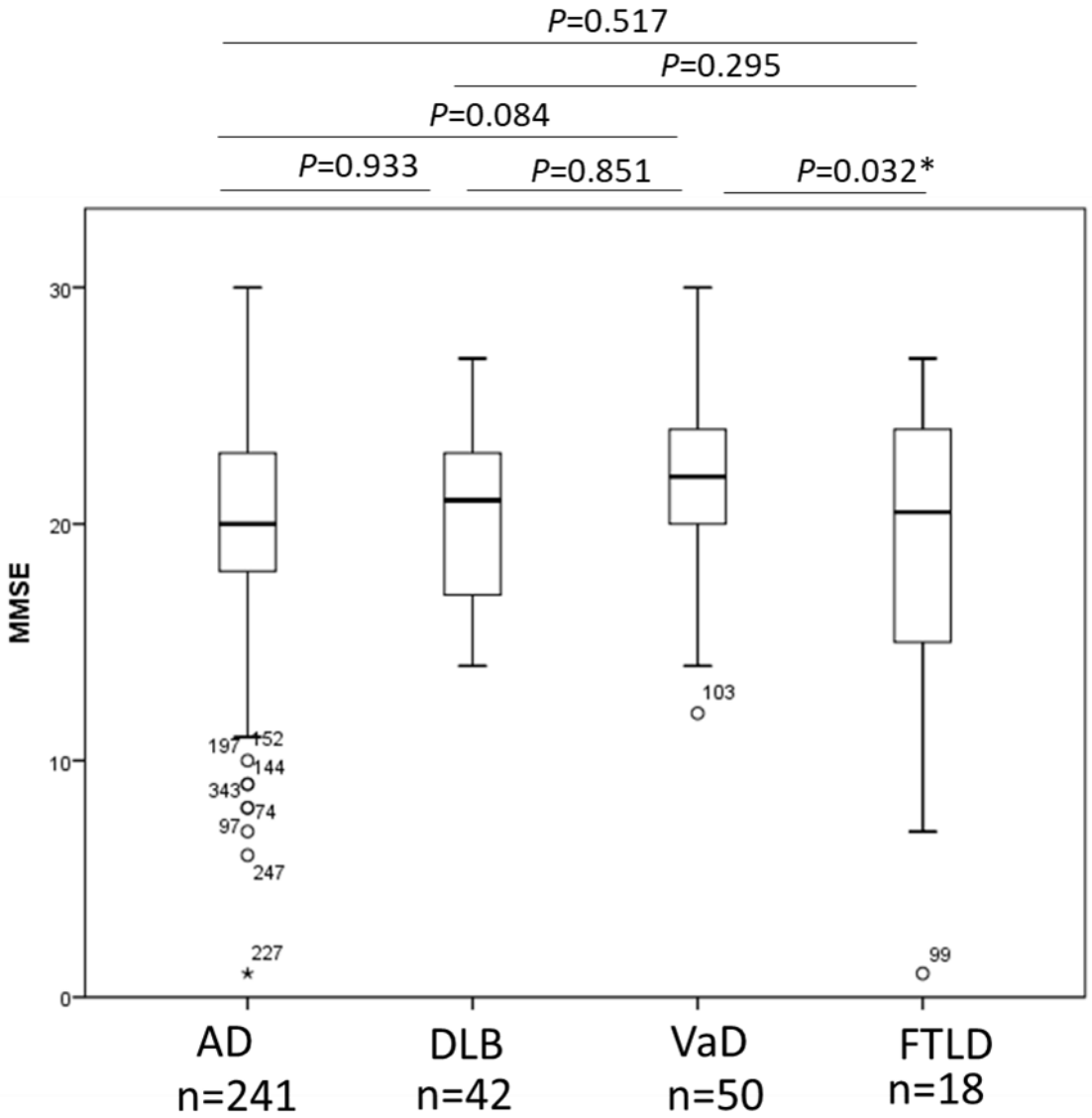


Figure9．4 疾患の MMSE 得点を示す．

注：AD はアルツハイマー病を，DLB はレビー小体病を，VaD は脳血管性認知症を，FTLD は前頭側頭葉変性症を表す．

4 疾患の recall，recall＋recognition 成績を Table13 にまとめた。4 疾患合計 351 例のうち 278 例（79.2%）が recall 成績 0 であり，DLB，VaD，FTLD で 6 割以上，AD では 8 割以上が 1 語も再生できなかった。AD は recall 成績 0 が極めて多く，1 から 3 語再生できた者は少ない。DLB，VaD，FTLD でも recall 成績 0 が最も多いが，AD に比べ，1 から 3 語再生できた（recall：1－3）症例も多かった。recall 成績が 0 であったものが recall＋recognition で改善するかをみると，AD では recognition 課題を加えても 1 語も正解しない者が最も多く，1 語のみ正解した者と合わせると 7 割

を超える。対して，DLB と VaD では recognition 課題で 2 ないし 3 語正解した者の割合が多い。FTLD については，recognition 課題を加えても 1 語も正解しない者の割合は多いが，recognition 課題で 3 語とも正解した者も比較的多く存在した。

Table 13　代表的な疾患別にみた recall と recognition 課題成績の分布

	recall:0	recall:1	recall:2	recall:3
recall+recognition:3	AD:13(5.4%) DLB: 7(16.7%) VaD:13(26.0%) FTLD: 3(16.7%)	AD:4(1.7%) DLB: 5(11.9%) VaD:7(14.0%) FTLD: 2(11.1%)	AD:5(2.1%) DLB: 4(9.5%) VaD:5(10.0%) FTLD: 1(5.6%)	AD:6(2.3%) DLB: 1(2.4%) VaD:2(4.0%) FTLD: 1(5.6%)
recall+recognition:2	AD:23(9.5%) DLB: 13(31.0%) VaD:9(18.0%) FTLD: 1(5.6%)	AD:8(3.3%) DLB: 4(9.5%) VaD:4(8.8%) FTLD: 2(11.1%)	AD:5(2.1%) DLB: 0(0%) VaD:0(0%) FTLD: 0(0%)	
recall+recognition:1	AD:84(34.9%) DLB: 5(11.9%) VaD:7(14.0%) FTLD: 1(5.6%)	AD:5(2.1%) DLB: 0(0%) VaD:1(2.0%) FTLD: 1(5.6%)		
recall+recognition:0	AD:88(36.5%) DLB: 3(7.1%) VaD:2(4.0%) FTLD: 6(33.3%)			
合計	AD:208(86.3%) DLB: 28(66.7%) VaD:31(62.0%) FTLD:11(61.1%)	AD:17(7.1%) DLB: 9(21.4%) VaD:12(24.0%) FTLD: 5(27.8%)	AD:10(4.1%) DLB: 4(9.5%) VaD:5(10.0%) FTLD: 1(5.6%)	AD:6(2.3%) DLB: 1(2.4%) VaD:2(4.0%) FTLD: 1(5.6%)

注：AD はアルツハイマー病を，　DLB はレビー小体病を，　VaD は脳血管認知症を，FTLD は前頭側頭葉変性症を表す．％は各疾患内での割合を示す．

recall 成績が 0 であった者を抽出し，Table14 にまとめるとともに即時再生に複数回を要した者の数を加筆した。疾患ごとに偏りがみられるか AD，DLB，VaD について χ^2適合度検定を行ったところ，3 疾患とも人数の偏りが有意であった（AD：χ^2（3）=90.04 p<0.000，DLB：χ^2（3）=8.00 p=0.046，VaD：χ^2（3）=8.10 p=0.044.）。AD では recognition の追加によっても正答数があまり増えない者が多く，DLB と VaD では recognition 課題追加によって正答数が増える者が多かった。FTLD については症例数が少なく，推測統計は行わなかったが，recognition 課題の追加によっても正答数が全く増えない者も，3 語とも再認できる者も存在した。FTLD で正答数が増えない者 6 例中の 4 例は即時再生に複数回を要した症例であった。即時再生に複数回を要した者は，他に，AD における非改善例にも多く見られた。

Table14.　recall が 0 であった症例の＋recognition で正答が増加した症例数と即時再生に複数回を要した症例数

正答の増加数（即時再生に複数回を要した症例数）	0	1	2	3
AD	88(21)	84(12)	23(4)	13(4)
DLB	3(1)	5(0)	13(1)	7(1)
VaD	2(1)	7(0)	9(2)	13(3)
FTLD	6(4)	1(0)	1(0)	3(0)

注：AD はアルツハイマー病を，DLB はレビー小体病を，　VaD は脳血管認知症を，FTLD は前頭側頭葉変性症を表す.

3-2-4　考察

研究 3 では認知症専門外来を初めて受診した認知症患者および疑いがある者を対象とし，認知症重症度の統制は行っていない。このため，CDR が 0 から 5，MMSE 得点が 1 点から 30 点という対象者が含まれるが，多くは，CDR が 0.5 から 1，MMSE 得点が 20 点前後という認知機能障害が軽い認知症や日常生活に支障をきたしていない MCI が多かった。MMSE の recall 課題は認知症に施行した場合，床効果が強いという指摘（本田　他，2006；鈴木　他，2013）があるが，本研究対象のような比較的軽度の認知機能低下例においても強い床効果が確認された。全般的認知機能障害の指標にできると思われる MMSE 総得点と recall 成績の関係をみると，低い相関が認められ，全般的認知機能障害が重度であれば recall も強く障害される傾向にあったが，MMSE 得点が 27 点という高得点でも recall が 0 点という症例も少なからず存在し，記憶が他の認知機能領域から独立して選択的に障害される認知症例が存在している。全般的認知機能障害が軽度であるのに記憶障害が強いといったような，記憶障害と他の認知機能障害との相対的な関係からも疾患診断に役立つ情報を得られる可能性があり，今後の研究課題といえる。

再生（recall）できなかった単語について再認（recognition）課題を行い recall＋recognition とした成績は全問正解する症例が比較的多かったが，1 単語も正解しない者から 2 単語正解する者までほぼ同数が存在し，recall でみられた強い床効果は緩和されていた。また，MMSE 総得点との関係では，recall では正答数が多いものが MMSE 高得点に集中して分布しているのに対して，recall＋recognition では 2 および 3 単語正解したものが MMSE 低得点層にも分布しており，記憶障害の重症度を，MMSE 総得点として表現される全般的認知機能障害の重症度からある程度独立して描出できて

いる可能性がある。

recall 課題に recognition 課題を加えて床効果を軽減することは，難易度を軽くするというだけでなく，2 課題に動員される記憶過程や脳部位の違いから，相対的に機能低下が強い脳部位を推定し，疾患診断に役立つ情報を得られるのではないかと考え，代表的な認知症疾患である AD，DLB，VaD，FTLD の 4 疾患について検討した。recall 課題が極めて不良だった（recall：0）が 4 疾患 351 例中 278 例（79.2%）を占め，再認課題の追加（＋recognition）による正答数の増加の自由度が高いこともあり，recall 課題が 0 点だった者を取り上げて，疾患により，再認課題の追加による正答数の増加に違いがみられるかを検討した。ちなみに，4 疾患の年齢，教育年数には有意差はなく，MMSE 得点において VaD と FTLD の間のみに有意差がみられたが，他の疾患間では有差はなく，分散分析の効果量も大きくなかったことから，本研究対象における 4 疾患の認知機能障害重症度には大きな差異はないと判断した。

AD では＋recognition 条件でも正解が増えない者が多く，VaD と DLB では正解が増える症例が多かった。VaD や DLB では記憶の検索や回収を外的に補助することで正解が増えると考えられ，recall：0 のなかには記憶の検索・回収の障害による者が多かったのではないかと考えられた。これに対し，AD は記憶の保存の場である内側辺縁系の萎縮や機能低下が強く，検索や回収を補助しても回収すべき記憶そのものが減衰してしまっていたと思われた。しかし，重度の記憶障害は示さないとされる FTLD で選択肢を与えても正答数が増えない recall＋recognition：0 の者が多かったのはなぜだろうか。FTLD は症例数が少なく，明らかな傾向を見出すことはできなかったが，recall＋recognition：0 とともに recall＋recognition：3 の症例もみられた。そこで，recall：0 で即時再生に複数回の教示を要した者の数を調べてみた（Table14）。FTLD で recall＋recognition：0 の 6 例中 4 例が 1 回の教示では即時再生ができなかった。これに対して recall＋recognition で正答数が増えた FTLD 例は全て 1 回の教示で即時再生に成功していた。FTLD では病初期から前頭葉機能が低下する。これによって記銘に必要な作業記憶容量が狭小化し，記銘つまり長期記憶への移行そのものができない者がいたのではないかと考えた。しかし，MMSE では即時再生に成功するまで教示を繰り返す手続きになっており，1 回で即時再生に成功せずとも最終的には記銘に成功しているのではないかという疑問が残る。記銘には作業記憶（WM）のなかの中央実行系（CE）の関与が必要だが，即時再生だけなら音韻性ループ（PL）のみの働きで正答する可能性がある。本研究でも数回の教示の後に 3 単語の即時再生に成功した例があった。1 回の教示で正答しない例には，課題への集中や聴覚性注意が低下した者がいたことも考えられる。しかし，複数回の教示の後に 3 単語の即時再生に成功した者が，単に PL のみを使って復唱に成功したのか，CE の働きも含め長期記憶への記銘にまで成功したかは，本研究の手続きでは判別ができない。FTLD は病初期には PL に関与する縁上回を含む頭頂葉や下前頭回などの前頭葉後部，1 次および 2 次聴覚野を含む側頭葉上部は保存されてい

ると考えられる。何回かの教示のうちに即時再生に成功するものの，それは単に比較的良好に保たれた PL を使って復唱をしたに過ぎず，CE の働きをもって長期記憶へ記銘することがなされなかった可能性もある。FTLD ほどではないが，AD でも recall＋recognition が 0 であった者のなかに，即時再生に複数回を要した者が比較的多く含まれていた。recall，recall＋recognition 成績の乖離から動員される脳部位の機能低下を推測し，疾患診断に役立つ情報を更に精度高く得るには，確実に記銘させる手続きや，記銘できたことを確認できる手続きの検討も必要と思われた。

第 3 章の注釈

第 3 章の内容の一部は，鈴木（印刷中）として発表している。ただし、本研究をまとめるにあたり，加筆，修正を行った。

第4章　事例報告

第１節　目的

疾患診断の場面での認知機能評価の実際を，事例を挙げて報告し，認知機能評価が疾患診断に果たす役割と，その限界を考察する。

第２節　事例

4-2-1　事例１　認知機能評価からごく初期の若年性アルツハイマー病（AD）が疑われた事例

事例

初診時年齢 55 歳，女性。エステティックサロン経営。

既往歴

特記すべき既往歴はない。

現病歴

初診時（X 日）の 5 か月前に夫と別居した。この頃から漢字が想起できないことやレジを打ち間違えそうになったり，計算を間違えそうになったりすることを自覚した。他者からの指摘や具体的な失敗はなかった。X 日，滋賀県立成人病センター（現・滋賀県立総合病院）老年内科を受診した。

初診時現症

礼節は保たれ，診療に協力的で一般医学的，神経学的所見には特記すべき所見はなかった。

CT 所見

初診時に撮影した頭部 CT には異常所見は認められなかった。

認知機能評価所見

PCT を含む MMSE，CCT，CDT，を施行した。Figure10 に MMSE，CCT，PCT，CDT の結果を示す。MMSE は減点部分の反応を記載した。MMSE は 27 点で，計算課題において，途中で「いくつを引きのでしたか，９でしたか」と引くべき数を思い出せなくなり 2 点減点した。3 単語の遅延再生（recall）では 3 語中 2 語を正しく想起したが，recall 課題でできなかった語の 3 者択一の再認課題（+recognition）はできず，「全く思い出せない」と答えた。CCT，PCT，CDT に異常所見はなかった。

診断および経過

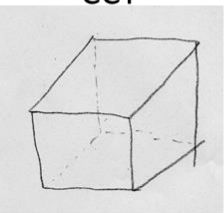
MMSE での減点は軽微であったが，減点があった箇所の解釈を含め診察医に報告をした。計算課題の減点は暗算においての軽微な計算間違いと，引くべき数を忘れてしまうという誤り方で，作業記憶（WM）容量の狭小化や注意維持の低下が疑われた。recall

課題の成績は良好であったが，recall できなかった語の recognition が不能であったことを診察医に報告した。診察医の判断で SPECT 検査が追加処方され，X＋5 日の SPECT で左前頭前野，両側側頭葉内側，左楔前部，左頭頂連合野で血流低下が認められ，画像診断医によって AD の典型的な血流低下パターンとレポートされた。診察医によって，AD による MCI の状態と診断され，後日，本人と夫に診断告知がなされ，AD 治療薬服用が開始された。その後，家族の支援を受けながら仕事を継続すると並行して，長男の配偶者を事業の後継者とすることなどが家族内で話し合われ，徐々に引継ぎが行われている。本人も X+2 か月の受診時には，「少しずつ（病気を）受け入れることができています。」と自身の心理状態について言及した。

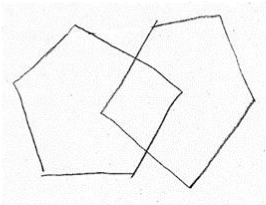
MMSE	反応		得点
時間見当識			5/5
	年		1
	季節		1
	曜日		1
	月		1
	日		1
場所見当識			5/5
	県		1
	市		1
	病院名		1
	階		1
	地方		1
3単語即時再生			3/3
serial'7s	93,86,79,73,「9引くのでした？」		3/5
3単語遅延再生	びわこ，あんぱん、 真ん中の言葉が、、、。		2/3
物品呼称			2
短文復唱			1/1
3段階口頭命令			3/3
短文音読・理解			1/1
短文書字			1/1
図形模写（2つの五角形）			1/1

27/30

CCT



PCT



CDT

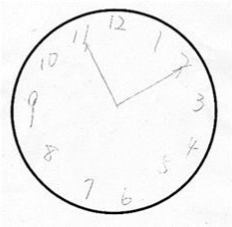


Figure10．事例 1 の MMSE，CCT，PCT，CDT の結果を示す．

考察

本例は頭部 CT に異常所見はなく，症候学的にも異常は認められなかった。訴えは本人の認知機能低下の自覚のみであり，他者は気づいていない状態で受診された。認知機能評価の結果を健常範囲内とすれば主観的認知機能低下（SCI）ということになるが，客観的に認知機能低下ありとすれば MCI ということになり，認知症性疾患の前駆状態である可能性も残る。認知機能検査の結果をどちらに判断するかを迷った事例である。WM の容量低下や注意力の低下は認知症の兆候でもあり得るが，体調不良，睡眠不足，心配事などの心理的な問題の存在でも起き得る。recall は良好であったが，recognition 課題の追加でも想起することができず，研究 3 で，SCI で recognition 課題ができない者がいなかったことが認知症性疾患の初期であることを完全には否定できないとする根拠となった。しかし，所見は軽く，これだけでは疾患診断の根拠として不十分である。まだ，具体的な生活上の困難が生じているわけではないので経過観察という選択肢も考えられたが，将来のことも含め本人が気にしての来院であるため，SPECT が追加されることになり，画像所見から初期 AD の診断となった。SPECT 検査は CT と比べて侵襲性があり，検査費用も高額である。全例に行うことは非現実的である。症候学に基づいた病態把握，比較的安価で簡便な CT，認知機能評価での絞り込みが，まず，必要であると思われた。

4-2-2　事例 2　症候学に基づいた病態把握と認知機能評価で原因疾患を絞り込むも，診断に至らなかった事例

事例

初診時年齢 79 歳女性。無職。

既往歴

軽度の難聴を疑われたが，耳閉感がある程度で補聴器は使用していない。

現病歴

初診日（X 日）の 3 年半前頃から，頼んだことができていない，電話での言づけを家人に伝えていないなどがあった。X－1 年頃から料理がワンパターンになり，既に買ってあるものを重複して買ってくることがあった。X－6 か月頃からもの忘れが増え，動作が緩慢になり，料理ができなくなった。家人に難聴を疑われ他院耳鼻咽喉科を受診するも認知症を疑われて，X 日に滋賀県立成人病センター（現・滋賀県立総合病院）老年内科を受診した。

初診時現症

礼節は保たれ診療に協力的で神経学的に異常はなかったが，後述する失語症状を認めた。

認知機能評価

自発話は非流暢で，1 回発話の句の長さは短く，発話中に情報を持った単語（実質詞）の含有が少ない発話であった。聴覚的に呈示した単語の理解には異常を認めなかったが，検査中に長い教示に対する聞き返しがあり，聴覚性短期記憶低下を示唆する症候が認められた。また，こちらの質問や教示の語音認知を誤っている可能性を示唆するような聞き返しもあり，難聴による語音聴取の異常だけではなく，中枢性の語音認知障害の存在を示唆するような症候もみられた。物品の呼称は高頻度物品では可能であったが，太鼓，提灯，門松といった低頻度物品は呼称できなかった。本例に PCT を含む MMSE, CCT, CDT および時計も模写課題を施行した。Figure11 に MMSE，CCT，PCT，CDT および時計の模写課題の結果を示す。本例には失語症状が合併しているため MMSE の解釈には失語症の影響を加味する必要がある。本例は，場所見当識項目で施設名を答える課題では「わかっているんだけど，それが出ない」と失語症の症状である失名辞を思わせる内観をしている。3 単語の即時再生には 2 回を要した。recall 課題は 0 点で，再認課題の追加（recall＋recognition）でも想起できる単語は増えなかった。模写は CCT, PCT とも不能であった。CDT は時計の描き方や書くべき数字が想起できず，Rouleau et al.（1992）の分類で概念障害型，本研究 1 で遂行機能要因による誤り方（CTD-ex）とした誤り方であったが，障害が強く，構成障害の有無が判断できなかったため，時計模写課題を追加した。時計模写課題で改善がみられるものの，数字配置のレイアウトは完全ではなかった。

MMSE	反応		得点
時間見当識			3/5
	年	今年は、、	0
	季節	秋	1
	曜日	金曜日	1
	月	○○月	1
	日	○日（4日ちがい）	0
場所見当識			0/5
	県	答えられず	0
	市	○市（誤り）	0
	病院名	わかっているけど出てこない	0
	階	2階（誤り）	0
	地方	答えられず	0
3単語即時再生	2回の教示を要す		3/3
serial'7s	「わからないです」		0/5
3単語遅延再生	「忘れました」		0/3
物品呼称	時計　眼鏡		2
短文復唱	不可		0/1
3段階口頭命令	3段階目の指示に従えず		2/3
短文音読・理解	可能		1/1
文章書字			1/1
図形模写（2つの五角形）	不可		0/1

13/30

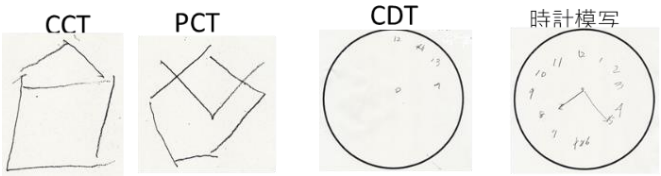


Figure11．事例 1 の MMSE，CCT，PCT，CDT，時計模写の結果を示す

診断および経過

失語症状に関する症候学的解釈，認知機能検査結果からADまたはFTLDが疑われるが，両者の鑑別はできないことを診察医に報告した。診察医の判断でSPECT検査が追加処方され，X＋28日のSPECTで左前頭連合野，左優位に両側側頭連合野，左側頭葉内側，両側頭頂連合野，両側楔前部，両側後部帯状回に血流低下を認め，画像診断医によってADパターンの血流低下とレポートされた。診察医によって失語症を合併するADと診断され，AD治療薬内服が開始された。ADの診断をもとに，今後，記憶障害や地誌的失見当，失名辞を中核とする失語症状が進行することを予想し，これを踏まえた介護上の助言を家人に行っている。

考察

認知症における失語症状は原発性進行性失語（primary progressive aphasia : PPA）と呼ばれ，FTLDに分類される進行性非流暢性失語（progressive non-fluent aphasia : PNFA），意味性認知症（semantic dementia : SD），ADにみられることが多いロゴペニック型進行性失語（logogenic progressive aphasia：LPA）の3亜型がある（Goron-tempini　et al.　2004）。本例の失語症状は非流暢で1回発話の長さが短く，自発話の文法構造が単純化している点でPNFAを，低頻度語の呼称ができず，語音認知の障害を示唆するような症候がみられたことでLPAを疑う特徴を持っていたが，失語症症候学的にはどちらかを判断することはできなかった。また，診察医の問診でも，日常生活上，遂行機能障害を疑わせるエピソード，記憶障害を疑わせるエピソードがともにあり，認知症症候学的にADとFTLDの2者に絞り込むことができたが，2者を鑑別することはできなかった。認知機能検査では3単語のrecognition課題がまったくできなかったことはADを思わせたが，直後再生に1回の教示では成功せず，研究3においてFTLDでもrecognition課題が不良なものも含まれていたことから，AD，FTLDの鑑別の根拠にはならないと判断した。CCTとPCTはともにできず，CDTは遂行機能障害の存在を強く示唆する誤り方だったが，時計模写において構成障害の存在も示唆され，模写課題でもADとFTLDを鑑別する根拠は得られなかった。SPECTの追加で，ADの診断に至り，ADであること，失語症状がLPAであることを前提に予後を予想し，家族指導を行った。FTLDには有効な治療薬がないが，ADには治療薬（ドネペジル塩酸塩）があるため，薬物治療のためにも鑑別診断が必要であった。

第5章　総合考察

第 1 節　認知機能評価による疾患鑑別の可能性と限界

認知症は脳という臓器の病理学的異常を原因にしているが，その症状は認知機能低下を中核とする生活能力の障害や異常な行動変容といった心理学的問題である。従って，心理学的評価は必要不可欠である。認知症の心理学的評価はさまざまな目的を持ってなされるものであるが，本研究では疾患診断に貢献する心理学的評価として，認知機能評価の臨床的有用性を高めることを研究目的とした。

疾患診断のための認知機能評価は，対象の認知機能特性を描出して，各疾患にみられる特性と照らし合わせていく作業になる。実際の診療場面においては，症候と認知機能特性によって，考えられる疾患を絞り込んでいく作業を行っている。本研究では認知症原因疾患のなかで頻度が高い AD，DLB，VaD，FTLD の 4 疾患を取り上げ，構成障害を可能な限り遂行機能障害から分離して評価することで，頭頂葉あるいは頭頂後頭葉といった脳後方皮質の相対的機能低下を呈する AD，DLB と病初期には前頭葉と側頭葉の萎縮，機能低下が前景に立つ FTLD，皮質下の虚血や多発性の小梗塞により前頭葉背外側の血流低下，機能低下を呈する VaD を鑑別することを試みた。また，4 疾患のなかで，内側側頭葉の萎縮や血流低下が早期からみられ，強い記憶障害を特徴とする AD を，DLB，VaD，FTLD と鑑別すべく，再生（recall）課題に再認（recognition）課題を追加することで，再生の障害が内側側頭葉構造の萎縮，血流低下に起因する記憶の貯蔵の障害によるものか，前頭葉機能低下に起因する記憶の検索によるものかを明らかにすることを試みた。

第 2 章（研究 1，2）では構成障害評価に多用される CCT と PCT の成否が二重（2 方向性）に乖離する現象を取り上げた。二重乖離の原理（principle of double dissociation）は 1955 年に Teuber が唱えた症状解釈の原則であり，ある心理能力の脱落とある病巣とを関連づけるための原則とされる（山鳥，1985）。これは，本来，心理症状の責任病巣を特定するための神経心理学的解釈の原則であるが，本研究では 2 課題に二重乖離がみられたという現象が何を物語っているかを考えることに援用した。つまり，ともに構成障害を評価している 2 課題が二重に乖離をするということは，2 課題の差異が単に難易度の差だけではなく，異なる要因の影響を受けている可能性が示唆され，研究 1 で CCT は教育年数や注意・遂行機能の影響を受けていることを明らかにした。この研究で，CCT は頭頂葉機能低下としての構成障害がなくても，前頭葉機能低下が前景に立つ VaD や FTLD でも低下した遂行機能の影響を受けてできなくなることがあるのではないかと推論し，研究 2 を行った。研究 2 では，CCT ができるにもかかわらず PCT ができない者は VaD と FTLD には極めて少なく，AD か DLB であることが示唆され，疾患診断のためのひとつの知見を得られたといえる。しかし，逆の乖離（PCT ができ CCT がで

きない）を示す者は各疾患に存在し，この乖離は疾患診断に役立つ情報を持っているとはいえなかった。CCT ができ PCT ができない者は研究 2 の対象中 7.4%であり，これらに対してのみに役立つ知見であった。

第 3 章（研究 3）では MMSE の単語遅延再生課題（recall）が本研究の対象である軽度の認知症や MCI に行った場合，床効果が強く，客観的には認知機能低下が認められない SCI においてもできないことがあることを確認し，再認課題（recognition）の追加によって，床効果を緩和するとともに，再生できる単語が増えるか否かで AD と DLB, VaD, FTLD の鑑別の可能性を検討した。DLB, VaD, FTLD では再認課題（recognition）の追加によって再生できる単語が増える者が多く，AD では少ない傾向があるという知見を得た。しかし，あくまでも傾向である。また，本研究においては再生課題（recall）が 0 点であった対象のみを取り上げている。再生課題（recall）が 1 点で再認課題（recognition）の追加で，2 点ないしは 3 点になった者などをどのように解釈するかの検討は行っていない。

研究 2，3 で各認知症疾患における課題成否の傾向を知ることができ，認知症疾患診断に認知機能評価が役立つ可能性が示されたが，研究 2 で取り上げた構成能力評価の 2 課題も研究 3 で取り上げた記憶能力評価としての 2 課題も，4 疾患を通じて，認知症が軽度であれば 2 課題ともでき，重度であれば 2 課題ともできず，本研究で得られた知見は，2 課題が乖離を示すような認知症重症度においてのみ有用なものである。4 章で取り上げた事例 2 のような場合は認知症の重症度が重く，失語症状を合併していることもあり，研究 2，3 で得られた知見の適応はできなかったといえる。

第 2 節　症候学、画像、認知機能評価の相互補完再考

第 1 節で認知症疾患診断における認知機能評価の可能性と限界に言及したが，松田（2009）は症候学，画像診断，認知機能評価は相互に補完しあうものであり，どれかひとつでは不十分であるばかりか誤診を招きかねないと強調している。4 章の事例報告では，SPECT が事例 1 において認知機能評価を補強し，事例 2 において症候学的な情報，認知機能評価による知見で疾患診断の決め手を得られなかったものを SPECT が補完したことになる。しかし，画像診断が絶対ではないことを再確認しておく。川端（2011）は認知症早期診断あるいは診断の補強に SPECT が威力を発揮すると述べたうえで，AD でも血流異常が多彩であることを取り上げて，臨床像との組み合わせから SPECT の結果を解釈していくべきだと主張している。画像診断のみによる誤診例を挙げる。側頭葉前部から底面にかけての脳萎縮を特徴とする意味性認知症（SD）でも側頭葉内側部にも萎縮や血流低下を伴うことが示されている（Nestor, Fryer & Hodges, 2006）。SPECT や MRI の統計処理法である VSRAD のみによる機械的診断では AD と誤診されてしまうことが懸念される。この場合でも，SD の特徴

である失語症状や人物同定障害を症候学的に捉え，認知機能評価によって，その認知機能特性を描出することで画像のみの診断による誤診を回避できるものと思われる（鈴木，2017）。

第 4 章の事例 1 は客観的に認められる症候は呈しておらず，本人の内観を受診のきっかけとして，認知機能評価で初期認知症である可能性を疑い，画像によって診断を補強した例である。症候学に基づいた診断は重要であるが，認知症の早期診断，早期治療の必要性が叫ばれる昨今において，無症候の認知症前駆的状態を診断する必要も今後増えてくると思われ，画像診断技術とともに，認知機能評価の有用性を高めることも求められていくと思われる。

第3節　今後の課題

本研究では，構成障害および記憶障害の評価において，代表的な認知症疾患における傾向を調べたが，あくまでも傾向であり，疾患鑑別のための感度や特異度を得られたわけではない。しかし，実際の臨床現場では，臨床家は本研究で得られたような各課題における疾患ごとの傾向といった知識を複数持ち，それをそれぞれの患者が持つ条件や重症度に応じて運用し，判断している。本研究で得られた知見以外にも，さまざまな課題における各疾患の特徴の表現を明らかにしていく研究が求められていると思われる。一方で，各課題における傾向といった知識をどのように組み合わせ，どのように運用していくかを明示し，妥当性を検証した研究は調べ得た限りみられなかった。今後の研究課題であると思われた。

引用文献

Alty, J., Cosgrove, J., Jamieson, S., Smith, S.. & Possin, K. (2015). Which figure copy test is more sensitive for cognitive impairment in Parkinson's disease: Wire cube or interlocking pentagons? *Clin Neurol Neurosurg , 139,* 244–246.

American Psychiatric Association. (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 th Ed., DSM-4. American Psychiatric Publishing.

Baddeley, A. D. (1986) Working Memory.. Clarendom Press.

Benson, A. & Tranel, D. (1993) Visuoperceptual, Visuospatial, and Visuoconstructive Disorders. In Heilman, K.M. & Valenstein, E. (Eds). *Clinical Neuropsychology* (pp165-213). OXFORD UNIVERSITY PRESS.

Black, F. & Strub, R. (1976) Constructional Apraxia in Patients With Discrete Missile Wounds of the Brain, *Cortex, 12,* 212－220.

Caffarra, P., Gardini, S., Dieci, F., Copelli, S., Maset, L., Concari, L. Farina, E., Grossi, E. (2013) The qualitative scoring MMSE pentagon test (QSPT) : A new method for differentiating dementia with Lewy Body from Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology, 27,* 213–220.

Cummings, J. L. (2003) The neuropsychology of Alzheimer's disease and related dementias. Martin Dunitz.

Erkinjuntti, T., Inzitari,, D., Pantoni, L.., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K. & Desmond, D. (2000) Limitation of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. *Annals of New York Academy of Sciences*, *903,* 262-272.

Folstein, M. F.., Folstein,. S. E. & McHugh, P. R. (1975) "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.. *Journal of psychiatric Research , 12,* 189-198.

藤井 俊勝・山鳥 重（1998）記憶の神経心理学．高橋徹・設楽信行・清水輝夫（編）*記憶とその障害の最前線．* メジカルビュー社.

Gaeastel，Y.，Amieva，H.，Letenneur，L. & Dartigues，J. F.（2006）. Cube drawing performances in normal ageing and Alzheimer's disease; Data from the PAQUID elder population-based cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder,　21*，22-32.

Gorno-Tempini，M.，Dronkers，N.，Rankin，K..，Ogar，J.，Phengrasamy，L.，Rosen，H.，Johnson，J.，Weiner，M.，Miller，B.（2004）. Cognition and Anatomy in Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol ，55,* 335–346.

長谷川 昭・内海 裕也(2006). 皮質下梗塞における遂行機能と前頭葉背外側の脳血流. *東京医科大学雑誌, 64*, 45-53.

博野 信次(2001). 臨床痴呆学入門　金芳堂

本田 智子・伊藤 直亮・佐藤 厚・今村 徹（2006）MMSE3 単語再生課題への補助再生課題と再認再生の導入の試み—健常高齢者と軽度近似記憶障害を呈するアルツハイマー病患者における検討—. *神経心理学　22*,　233－239.

川端 信也（2011）. 日常診療からみた認知症診療と脳画像検査—その意義と限界—南山堂

河内 十郎（2013）. 神経心理学　培風館.

Kemp, J., Philippi，N., Phillipps, C., Demuynck，C., Albasser,T., Martin-Hunyadi, C., Schmidt-Mutter, C., Cretin, B., & Branc, F. (2017) Cognitive profile in prodromal demntia with Lewy bodies. *Alzheimer's research and Terapy 9* 19 https://doi.org/10.1186/s13195-017-0242-1

近藤 正樹・大道 卓摩・向井 麻央・藤波 潤・中川 正法・水野 敏樹（2015）認知症をともなう筋委縮性側索硬化症における構成障害と頭頂葉血流低下. *臨床神経学, 55,* 320-326.

Lezak MD （1982）The problem of assessing executive function. *International Journal of Psychology* ， *17* ， 281-297.

松田 実（2009）認知症の症候論．*高次脳機能研究，29，* 312－320.

McKeith，G.，Galasko，D.，Kosaka，K.，Perry，E. K.，Dickson，D. W.，Hansen，L. A.，・・・ & Perry，R. H.（1996）. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *NEUROLOGY，47.*，1113-1124.

McKhann，G.，Drachman，D.，Folstein，M.，Katzman，R.，Price，D. & Stadlan，E. M.（1984）. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease：Report of the NINCDS-ADRDA Work Group. *NEUROLOGY，34，* 939-944.

Mitolo，M.，Salmon，D.，Gardini，S.，Galasko，D.，Grossi，E.，Caffarra， P.（2014）. The new Qualitative Scoring MMSE Pentagon Test (QSPT) as a valid screening tool between autopsy-confirmed dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* ， *39，* 823–832.

森 悦郎・三谷 洋子・山鳥 重（1985）.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，* 82－90.

Mori，E.，Shimomura，T.，Fujimori，M.，Hirono，N.，Imamura，T.，Hashimoto，M.，Tanimukai，S.，Kazui，H. & Hanihara，T.（2000）. Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* ， *57*，589-493.

森悦郎（2010）．認知症診療は症候学からはじまる　認知症の症候学総論．　*老年精神医学雑誌　21　増刊Ⅰ*，74-78.

Nestor，P. J.，Fryer，T. D. & Hodges，J. R. （2006）. Declarative memory impairment in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage，30，* 1010-1020.

大橋 博（1965）．大脳病理学　医学書院

苧坂 直行（2000）．意識のワーキングメモリー仮説　（編）苧坂 直行　*意識の認知科学*（pp1-22）共立出版

Possin，K.，L.（2010）．Visual spatial cognition in neurodegenerative disease. *Neurocase. 16,* 466-487.

Rouleau，I.，Salmon，D.，Butters，N.，Kennedy，C. &McGuire，K.（1992）．Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *RAIN AND COGNITION, 18,* 70-87 .

坂爪 一幸（2003）構成障害．鹿島 晴雄，種村 純（編）．*よくわかる失語症と高次脳機能障害*（pp306-314）永井書店.

Shimada，Y.，Megro，K.，Kasai，M.，Shimada，M.，Ishii，H.，Yamaguti，S. &Yamadori，A.（2006）．Necker cube copying ability in normal elder and Alzheimer's disease; A community-based study- The Tajiri project. *PSYCHOGERIATICS, 6,* 4-9

Shimomura，T.，Mori，E.，Yamashita，H.，Imamura，T.，Hirono，N.，Hashimoto，M.，Tanimukai，S.，Kazui，H.，Hanihara，T.　（1998）．Cognitive Loss in Dementia With Lewy Bodies and Alzheimer Disease. *Arch Neurol 55,* 1547-1552.

Shulman，K. L.（2000）．Clock-drawing: is it the cognitive screening test?. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 15,* 548-561.

Strub，R. L. & Black，F. W.（2000）．The Mental Status Examination in Neurology. FA Davis

鈴木 千裕・本田 智子・佐藤 卓也・今村 徹（2013）MMSE3 単語再生課題への補助再生と再認再生の導入の試み—中等度の認知機能障害を呈するアルツハイマー病患者における床効果の検討—*神経心理学, 29,* 71－77

鈴木 則夫（2017）認知症疾患診断のための認知機能評価の検討　*生老病死の行動科学 21,*　3－13.

鈴木 則夫・翁 朋子（2017）立方体模写課題（CCT）と重なった五角形模写課題（PCT）に 影響を及ぼす要因の検討　*高次脳機能研究　37,* 395-402.

鈴木 則夫（印刷中）MMSE の単語再生課題への再認課題追加導入の試み　*生老病死の行動科学　22*

The Lund and Manchester Groups(1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia.. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,. 57,* 416-418.

植村研一（1998）記憶の回路　2 つの記憶回路系．高橋徹・設楽信行・清水輝夫（編）*記憶とその障害の最前線*（pp46-53）．メジカルビュー社.

Warrington, E. K.., Logue, V. & Pratt, R. T. C. (1971). The anatomical localization of selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Neuropsychologia , 9,* 377-387.

渡部宏幸，佐藤卓也，佐藤厚，今村徹（2013）アルツハイマー病患者の構成障害―立方体透視図と平面図形の模写課題における教育年数の影響と天井効果，床効果についての検討―　*老年精神医学雑誌 24,*　179-188.

山鳥 重（1985）．神経心理学入門　医学書院

山鳥　重（2002）．記憶の神経心理学　医学書院