
Metabolism

Clinical and Experimental

VOL 53, NO 2

FEBRUARY 2004

PRELIMINARY REPORT

Association of a Polymorphism of the Matrix Metalloproteinase-9 Gene With Bone Mineral Density in Japanese Men

Yoshiji Yamada, Fujiko Ando, Naoakira Niino, and Hiroshi Shimokata

Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is implicated in bone remodeling. A -1562C→T polymorphism in the promoter of the MMP-9 gene (*MMP9*) has been shown to influence gene transcription. The possible relation of this polymorphism to bone mineral density (BMD) was examined in 1,114 Japanese men and 1,087 women. BMD for the total body, lumbar spine, femoral neck, trochanter, or Ward's triangle was significantly lower in the combined group of men with the CT or TT genotypes or in men with the CT genotype than in those with the CC genotype. No significant differences in BMD among *MMP9* genotypes were observed in premenopausal or postmenopausal women. The -1562C→T polymorphism of *MMP9* was thus associated with BMD in Japanese men.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

MATRIX metalloproteinase-9 (MMP-9) is produced by osteoclasts in human bone and is implicated both in bone resorption,¹⁻³ as well as in bone formation.⁴ A C→T polymorphism at position -1562 in the promoter of the MMP-9 gene (*MMP9*) has been shown to affect transcriptional activity, with the T-allele being associated with increased gene transcription.⁵ We have now examined whether this polymorphism is associated with bone mineral density (BMD) in a population-based study.

MATERIALS AND METHODS

The National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging is a population-based prospective cohort study of aging and age-related diseases.⁶ We examined the possible association of BMD at various sites with the -1562C→T polymorphism of *MMP9* in 1,114 Japanese men and 1087 women. The study protocol was approved by the Committee on the Ethics of Human Research of the National Institute for Longevity Sciences, and written informed consent was obtained from each subject. BMD for the total body, lumbar spine (L2 to L4), right femoral neck, right trochanter, and right Ward's triangle was measured by dual-energy x-ray absorptiometry.

Genotypes were determined with a fluorescence-based allele-specific DNA primer assay system. The polymorphic region of *MMP9* was amplified by the polymerase chain reaction with allele-specific sense primers labeled at the 5' end with either fluorescein isothiocyanate (5'-CCGAGTAGCTGGTATTATAGGXAT-3') or Texas red (5'-CGAGTAGCTGGTATTATAGGXGT-3') and with an antisense primer labeled at the 5' end with biotin (5'-AAACCAGCTGGTCAACGTA-3'). The reaction mixtures (25 μ L) contained 20 ng of DNA, 5 pmol of each primer, 0.2 mmol/L of each deoxynucleoside triphosphate, 4.5 mmol/L MgCl₂, and 1 U of Taq DNA polymerase in

buffer. The amplification protocol comprised initial denaturation at 95°C for 5 minutes, 35 cycles of denaturation at 95°C for 30 seconds, annealing at 66.5°C for 30 seconds, extension at 68°C for 30 seconds, and a final extension at 68°C for 2 minutes. Amplified DNA was incubated in a solution containing streptavidin-conjugated magnetic beads in the wells of a 96-well plate at room temperature. The plate was placed on a magnetic stand, and the supernatants from each well were transferred to the wells of a 96-well plate containing 0.01 mol/L NaOH and then measured for fluorescence with a microplate reader.

Quantitative data were compared among 3 groups by 1-way analysis of variance and the Tukey-Kramer post hoc test, and between 2 groups by the unpaired Student's *t* test. BMD values were analyzed with

From the Department of Gene Therapy, Gifu International Institute of Biotechnology, Kakamigahara, Gifu, Japan; and the Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Obu, Aichi, Japan.

Submitted March 21, 2003; accepted September 27, 2003.

Supported in part by Research Grants for Longevity Sciences (12C-01) (to Y.Y. and H.S.) and by Health and Labor Sciences Research Grants for Comprehensive Research on Aging and Health (H15-Choju-014) (to Y.Y., F.A., N.N., and H.S.) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

Address reprint requests to Yoshiji Yamada, MD, PhD, FAHA, Department of Gene Therapy, Gifu International Institute of Biotechnology, 1-1 Naka-Fudogaoka, Kakamigahara, Gifu 504-0838, Japan.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

0026-0495/04/5302-0005\$30.00/0

doi:10.1016/j.metabol.2003.09.003

Table 1. BMD and Other Characteristics of Men (n = 1,114) or of Premenopausal (n = 279) or Postmenopausal (n = 808) Women According to the -1562C→T Genotype of *MMP9*

Characteristic	CC	CT	TT	CT + TT
Men				
No. (%)	794 (71.3)	280 (25.1)	40 (3.6)	320 (28.7)
Age (yr)	59.0 ± 0.4	59.9 ± 0.7	58.7 ± 1.7	59.7 ± 0.6
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 0.1	22.8 ± 0.2	23.1 ± 0.4	22.9 ± 0.2
Fracture (%)	201 (25.3)	76 (27.1)	11 (27.5)	87 (27.2)
BMD values (g/cm ²)				
Total body	1.090 ± 0.003	1.076 ± 0.006	1.081 ± 0.015	1.077 ± 0.005*
L2-L4	0.988 ± 0.006	0.965 ± 0.010	0.981 ± 0.026	0.967 ± 0.009*
Femoral neck	0.758 ± 0.004	0.739 ± 0.006*	0.736 ± 0.017	0.739 ± 0.006†
Trochanter	0.673 ± 0.004	0.655 ± 0.006*	0.659 ± 0.017	0.655 ± 0.006*
Ward's triangle	0.559 ± 0.004	0.534 ± 0.007*	0.532 ± 0.020	0.534 ± 0.007‡
Premenopausal women				
No. (%)	200 (71.7)	70 (25.1)	9 (3.2)	79 (28.3)
Age (yr)	46.2 ± 0.3	45.6 ± 0.5	49.9 ± 1.5§	46.1 ± 0.5
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 0.2	22.8 ± 0.4	22.7 ± 1.1	22.8 ± 0.4
Fracture (%)	23 (11.5)	8 (11.4)	3 (33.3)	11 (13.9)
BMD values (g/cm ²)				
Total body	1.091 ± 0.006	1.102 ± 0.010	1.088 ± 0.028	1.100 ± 0.009
L2-L4	1.019 ± 0.009	1.035 ± 0.014	1.031 ± 0.041	1.035 ± 0.014
Femoral neck	0.770 ± 0.007	0.775 ± 0.016	0.793 ± 0.033	0.777 ± 0.011
Trochanter	0.654 ± 0.006	0.664 ± 0.011	0.689 ± 0.030	0.667 ± 0.010
Ward's triangle	0.659 ± 0.009	0.654 ± 0.015	0.693 ± 0.042	0.658 ± 0.014
Postmenopausal women				
No. (%)	563 (69.7)	214 (26.5)	31 (3.8)	245 (30.3)
Age (yr)	63.9 ± 0.4	64.1 ± 0.6	65.0 ± 1.5	64.2 ± 0.5
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 0.1	22.8 ± 0.2	23.3 ± 0.6	22.9 ± 0.2
Fracture (%)	114 (20.2)	45 (21.0)	8 (25.8)	53 (21.6)
BMD values (g/cm ²)				
Total body	0.920 ± 0.004	0.915 ± 0.006	0.914 ± 0.016	0.915 ± 0.006
L2-L4	0.808 ± 0.006	0.806 ± 0.009	0.841 ± 0.025	0.810 ± 0.009
Femoral neck	0.645 ± 0.004	0.642 ± 0.006	0.637 ± 0.016	0.641 ± 0.006
Trochanter	0.540 ± 0.004	0.538 ± 0.006	0.533 ± 0.016	0.537 ± 0.006
Ward's triangle	0.452 ± 0.005	0.451 ± 0.008	0.461 ± 0.022	0.452 ± 0.008

NOTE. Data are means ± SE. BMD values are adjusted for age.

* $P < .05$, † $P < .01$, ‡ $P < .005$ v CC.

§ $P < .05$ v CC or CT.

adjustment for age by the least squares method in a general linear model. A P value $< .05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Age, body mass index (BMI), and the prevalence of non-traumatic fractures did not differ among -1562C→T genotypes in men or in premenopausal or postmenopausal women (Table 1). We compared BMD values among the 3 genotypes (CC, CT, and TT), as well as between 2 groups of genotypes in dominant (CC and CT + TT) and recessive (CC + CT and TT) genetic models to examine the effect of the T allele on BMD. BMD for the total body, lumbar spine, femoral neck, trochanter, or Ward's triangle was significantly lower in the combined group of men with the CT or TT genotypes or in men with the CT genotype than in those with the CC genotype (Table 1). The differences in BMD between men with the CC genotype and those with either the CT or TT genotypes (expressed as a percentage of the corresponding larger value) were 1.5% for the

total body, 2.2% for the lumbar spine, 2.8% for the femoral neck, 2.7% for the trochanter, and 5.2% for Ward's triangle. For premenopausal or postmenopausal women, BMD did not differ among -1562C→T genotypes (Table 1).

DISCUSSION

We previously showed that the -1607G→GG polymorphism of *MMP1* was associated with BMD at the radius in postmenopausal women,⁶ with the GG genotype, which exhibits an increased transcriptional activity,⁷ representing a risk factor for reduced BMD. The T allele of the -1562C→T polymorphism in the promoter of *MMP9* also exhibits higher transcriptional activity than does the C allele.⁵ A 9-bp sequence (-1567 to -1559) containing the -1562C→T site has been suggested to function as an important regulatory element by serving as a binding site for a transcriptional repressor protein. In addition, the serum concentration of MMP-9 was shown to

be higher in individuals with the *TT* genotype than in those with the *CC* or *CT* genotypes.⁵ We have now shown that the -1562C→T polymorphism of *MMP9* was associated with BMD at various sites in Japanese men, with the *T* allele being related to reduced bone mass. Given that MMP-9 degrades collagen in the bone matrix, an increased activity of this protease might be expected to result in reduced bone mass. Our results are thus consistent with the previous observations that the *T* allele of *MMP9* exhibits higher transcriptional activity and is associated with a higher serum concentration of the encoded protein.⁵

Given that BMD values for the total body, lumbar spine, femoral neck, trochanter, and Ward's triangle in men with the *TT* genotype were similar to those in men with the *CT* genotype, the *T* allele may exert a dominant effect on BMD. The

lack of statistical significance for differences in BMD between the *CC* and *TT* genotypes may be attributable to the small number of subjects with the *TT* genotype ($n = 40$), compared with the number of those with the *CT* genotype ($n = 280$). This polymorphism was associated with BMD in men but not in women. The reason for this gender difference remains unclear, but differences in the concentrations of estrogen and other sex hormones between men and women might be contributing factors. Although it is possible that the -1562C→T polymorphism of *MMP9* is in linkage disequilibrium with polymorphisms of other nearby genes that are actually responsible for reduced BMD, our present results suggest that this polymorphism of *MMP9* is associated with BMD in Japanese men.

REFERENCES

1. Wucherpfennig AL, Li YP, Stetler-Stevenson WG, et al: Expression of 92 kD type IV collagenase/gelatinase B in human osteoclasts. *J Bone Miner Res* 9:549-556, 1994
2. Okada Y, Naka K, Kawamura K, et al: Localization of matrix metalloproteinase 9 (92-kilodalton gelatinase/type IV collagenase = gelatinase B) in osteoclasts: Implications for bone resorption. *Lab Invest* 72:311-322, 1995
3. Engsig MT, Chen Q-J, Vu TH, et al: Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones. *J Cell Biol* 151:879-889, 2000
4. McClelland P, Onyia JE, Miles RR, et al: Intermittent administration of parathyroid hormone (1-34) stimulates matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in rat long bone. *J Cell Biochem* 70:391-401, 1998
5. Zhang B, Ye S, Herrmann S-M, et al: Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 99:1788-1794, 1999
6. Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene with bone mineral density. *Matrix Biol* 21:389-392, 2002
7. Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, et al: A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Res* 58:5321-5325, 1998

加齢および全身性基礎疾患の聴力障害に及ぼす影響

内田 育恵*、中島 務**、新野 直明***、安藤 富士子****、下方 浩史****

*国立長寿医療センター 耳鼻咽喉科

**名古屋大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器外科学耳鼻咽喉科学教室

***桜美林大学大学院老年学教室

****国立長寿医療センター 疫学研究部

The influence of aging and generalized diseases on hearing loss

Yasue Uchida, PhD*, Tsutomu Nakashima, PhD**, Naoakira Niino, PhD***,
Fujiko Ando, PhD**** and Hiroshi Shimokata, PhD****

* Department of Otorhinolaryngology, National Center for Geriatrics and Gerontology

** Department of Otorhinolaryngology Cognitive and Speech Medicine, Nagoya University School of Medicine

*** Department of Gerontology, Graduate school of Obirin University

**** Department of Epidemiology, National Center for Geriatrics and Gerontology

Objective : A number of intrinsic and extrinsic factors have been considered to have an intricate association with age-related change in hearing. Age-related change in hearing thresholds varies among individuals considerably, and part of the variation can be explained by the presence/absence of potential causes. The objective of the present study is to investigate the independent contributions of aging and generalized diseases to hearing threshold deterioration, considering potential confounding factors.

Subjects and method : Of 1534 participants in a population-based study, 1347 subjects aged between 41 and 82 years who adequately completed detailed questionnaires for the present analysis and completed pure-tone audiometry were selected. Confirmed hearing loss was classified into six types : average threshold equal or greater than 40 dBHL of thresholds at 3 low frequencies in the better ear [type 1] or the worse ear [type 2] ; that of thresholds at 3 high frequencies in the better ear [type 3] or the worse ear [type 4] ; and that of thresholds at 4 speech range frequencies in the better ear [type 5] or the worse ear [type 6]. Statistical analysis according to sex was performed in order to identify factors associated with the 6 types of hearing loss using a multiple logistic regression model in which the independent variables were age, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, ischemic heart disease, renal disease, liver disease, ear disease, smoking habit, and occupational noise exposure.

Results : Age (odds ratio [OR] per 10 years = 1.17, 1.12, 1.17, 1.17, 1.28, and 1.15 for types 1, 2, 3, 4, 5, and 6, respectively, in males, and OR = 1.27, 1.11, 1.17, 1.14, 1.13, and 1.13 for types 1, 2, 3, 4, 5, and 6, respectively, in females), presence of diabetes mellitus (OR = 2.29, 3.67, and 2.42 for types 2, 5, and 6, respectively, in males and OR = 3.03 for type 3 in females), presence of ischemic heart disease (OR = 3.80 for type 1 in males) and presence of renal disease (OR = 5.90 for type 1 in females) showed a significant statistical association with hearing loss.

Conclusion : Diabetes mellitus, ischemic heart disease, and renal disease may each adversely affect hearing preservation. Aging may, however, still be considered an independent risk factor of hearing impairment.

Key words : Hearing loss, aging, diabetes mellitus, ischemic heart disease, renal disease

はじめに

加齢に伴ってみられる聴力障害の成因については、古くから諸説が論じられてきた。Willottらはその総説の中で、“老人性難聴の進行を抑制する有益な対策はあるのか”というテーマに対し、遺伝学的要因、騒音暴露、生活様式（栄養、飲酒、喫煙、運動など）、疾患的要因などの多角的な観点から議論している¹⁾。聴力の年齢変化は個人差が大きく、その個人差は、複数の内因、外因が複雑に相互関与した結果もたらされるのではないかと考えられているが、未だ個々の要因がもたらす影響は十分に解明されているとは言えない。

国立長寿医療センターでは、1997年10月より老化の過程の経時的観察を目的として【老化に関する長期縦断疫学研究（National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging）】（以下NILS-LSA）を行っている。老化の過程に、様々な形で現れる機能障害に関して、危険因子を探索することが本調査の課題の一つである。以前にこの疫学調査をもとに、加齢および全身性基礎疾患の歪成分耳音響放射に及ぼす影響について報告した²⁾。

今回の報告は、加齢および全身性基礎疾患と純音聴力レベルで表される聴力障害との関連を検討する。聴力障害に影響を及ぼす可能性がある複数の要因を、交絡因子として考慮し多変量解析を行なう。全身性基礎疾患は生活習慣や人種により有病率が大きく異なると考えられるため、わが国における評価を行い、他国の調査研究に関して文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

国立長寿医療センター疫学研究部において遂行中のNILS-LSAに、2000年4月から2001年9月までの間に参加した、41歳から82歳までの一般地域住民男女1534名のうち、本解析に必要な検査結果がすべて得られた1347名を対象とした。

NILS-LSAは、地方自治体（愛知県大府市及び知多郡東浦町）の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行い選定された者の中から、自由意志により説明会に出席し、インフォームド Consentのもとに文書による同意を得た者のみを対象としている。本研究は、測定項目が血液、神経系、呼吸機能、循環機能、視覚、聴覚、排泄機能、歯牙、骨、形態、体力、栄養、心理など広範にわたる包括的疫学研究であり、施設内倫理委員会の審査を受け承認を得ている。調査内容の詳細については過去の報告を参照されたい^{3),4)}。参加者

は、検査前に130以上の設問を含んだ自記式質問票に記入する。標準純音聴力検査はリオン社製AA-73Aを使用して防音室内で測定し、今回の解析では125、250、500、1000、2000、4000、8000Hzの7周波数の気導聴力レベルを用いた。解析における難聴の定義は、気導聴力レベル平均について、周波数条件や解析耳を変えて6パターン設定し、いずれも40dB以上を難聴ありとして取り扱った。6パターンとは、125、250、500Hzの低音3周波数の不良聴耳と良聴耳、2000、4000、8000Hzの高音3周波数の不良聴耳と良聴耳、500、1000、2000、4000Hzの会話音域4周波数の不良聴耳と良聴耳である。

統計学的解析は、Statistical Analysis System (SAS) ver. 8.2を使用し、男女別の多重ロジスティック回帰分析を行った。目的変数を、前述の周波数条件における難聴の有無とし、説明変数として、年齢、高血圧の有無、高脂血症の有無、糖尿病の有無、虚血性心疾患の有無、腎疾患の有無、肝疾患の有無、耳疾患の有無、喫煙習慣の有無、騒音職場就労歴の有無の10項目をとった。全身性基礎疾患や喫煙習慣、騒音職場の就労歴については、自記式質問票で得られた回答をもとにした。全身性基礎疾患については、質問票の「現在または過去にかかった病気などがありますか。」という設問の項目から、前述の疾患に対する回答を本解析に用いた。回答の選択肢のうち、「なし」と答えたものを「疾患なし」と取り扱い、「現在治療中」、「以前に治療した」、「治療していない」のいずれかを選んだものは、まとめて「疾患あり」として取り扱った。

多重ロジスティック回帰モデルは

$$\log p(\chi) / 1 - p(\chi) = \beta_0 + \beta_1 \chi_1 + \beta_2 \chi_2 + \dots + \beta_r \chi_r$$

ここで、年齢や全身性基礎疾患等の全10種の組み合わせである説明変数 $\chi = (\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_r)$ をもつ個体の、難聴が発生する条件付き確率を $p(\chi)$ で表す。 β_0 は切片、 $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_r$ は回帰係数である。年齢に関しては、10歳増加毎のオッズ比で解析した。統計学的有意水準は5%とした。

結 果

表1に対象者の性および年齢分布を示した。男性685名、女性662名であった。

次に解析の対象とした6種の全身性基礎疾患の、本研究対象における有病率を表2に示した。男女ともに高血圧の有病率が最も高く、概ね4人に1人の割合であった。以下高脂血症、糖尿病と続くが、高脂血症は男性に比べ

表1 対象者年齢分布

	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	計
男性	134	187	189	165	10	685
女性	144	182	168	159	9	662
	278	369	357	324	19	1347

表2 本研究対象における有病率 (%)

	高血圧	高脂血症*	糖尿病*	虚血性心疾患	腎疾患	肝疾患*
男性	25.8	13.7	11.4	6.9	7.2	10.2
女性	27.6	20.2	6.5	5.6	5.4	5.9

*は男女間の有病率に有意水準5%で有意差があることを示す。

有意に女性で多く、糖尿病、肝疾患は有意に男性で多かった。

年齢をはじめとする10項目の独立変数と難聴との関係についてのロジスティック回帰分析結果を表3に示した。年齢については、男性、女性ともに、良聴耳および不良聴耳のすべての周波数条件において、10歳年齢が上昇する毎に難聴の危険性が有意に高くなることが示された。6種の全身性基礎疾患の中で、難聴の有無への影響が、統計学的に有意であった疾患は、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患であった。糖尿病は、男性、女性ともに、難聴に有意に関与していた。虚血性心疾患は、男性の低音3周波数平均値の良聴耳が難聴である危険性を3.8倍高め、腎疾患は、女性の低音3周波数平均値の良聴耳が難聴である危険性を5.9倍高めることが示された。そのほかに聴力障害への影響が考えられる要因として、耳疾患の有無や騒音職場就労歴が、表3に見られるように複数の難聴条件で有意に交絡を示していた。

考 察

難聴は、高齢期に見られる最も一般的な感覚障害の一つであるが、障害の程度には顕著な個人差が認められる⁴⁾。下方⁵⁾は、NILS-LSAで聴力測定を行なうことができた70歳以上の参加者540名のうち、約4%の24名において、500、1000、2000、4000、8000Hzの5周波数すべての聴力レベルが25dB以内に保たれていたことを報告した。聴力を良好に維持している高齢者の存在が示された。

加齢に伴ってみられる難聴には、多くの要因の複雑な関与があると考えられている。そこで加齢に伴う難聴に、独立して作用する要因を推定するために、多重ロジスティック回帰モデルを選択した。結果として年齢については、他の要因と独立して、男女ともにどの周波数条件においても、年齢の上昇が難聴の危険性を有意に高めるこ

とが示された。

加齢が、難聴の危険性を有意に高める一要因となりうる機序について、老化学説とその検証を試みた報告から考察する。老化のメカニズムとしては数多くの学説が唱えられているが、現在では、老化が加齢の最終段階としてあらかじめ遺伝子レベル（遺伝因子）で制御されているとするプログラム説と、環境による生体に対する数々の障害や老化物質の蓄積（遺伝外因子）の結果が老化であるとするエラー蓄積説に大別されている⁶⁾。聴力の加齢変化と遺伝因子に関する疫学調査としては、36歳から80歳の557組の双子に関する聴力解析から、65歳以上の年齢群では高周波数領域の個人差の概ね半分は遺伝的要因に起因し、残りの半分は環境的要因によるとしたKarlssonらの報告⁷⁾や、遺伝的に無関係な夫婦の群と、遺伝的關係のある兄弟姉妹や親子の群を比較して、加齢に伴う聴力変化の遺伝的影響は25-55%と概算し、男性より女性に強く表れるとしたGatesらの報告⁸⁾がある。一方、エラー蓄積説として重要視されている説に、酸化ストレスによる傷害がある。聴力に関しては、動物実験でカロリー制限、抗酸化剤や遊離基捕捉剤の投与などの食餌療法により酸化ストレスを減らすことで、加齢に伴う聴力障害の抑制につながる可能性が示されている⁹⁾。今回は年齢のほかには9項目の交絡因子を用いたが、今後、遺伝的多型や栄養摂取の差異など、今回の解析に用いなかった潜在的要因についてもさらに検討していく必要があるであろう。

全身性基礎疾患が聴力障害に及ぼす影響については、未だ十分な議論がなされているとは言えない。生活習慣や人種により、全身性基礎疾患の発症には差異があると推察されるが、国際間で統一された基準による有病率の報告はない。参考としてWHO Collaborating Centreによる公開データ¹⁰⁾から各国の全身性基礎疾患有病率を抜粋し、表4に列挙した。それぞれの調査によって有病

表3 難聴に関与する各要因のオッズ比

目的変数：各条件における難聴（無：0、有：1）
 説明変数：年齢（10歳毎）、高血圧、高脂血症、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患、肝疾患耳疾患、喫煙、騒音
 職場での就労の有無（無：0、有：1）
 難聴の定義：各条件の周波数平均気導閾値 \geq 40dB
 低音3周波数：125, 250, 500Hz
 高音3周波数：2000, 4000, 8000Hz
 語音域4周波数：500, 1000, 2000, 4000Hz

	周波数条件	対象数		有意な要因とそのオッズ比 (括弧内は95%信頼区間)			
		難聴あり	難聴なし				
男性	低音3周波数平均値の不良聴耳	72	613	年齢 1.12 (1.08-1.16)	糖尿病 2.29 (1.12-4.69)	耳疾患 5.69 (3.17-10.21)	騒音職場 3.48 (1.99-6.10)
	高音3周波数平均値の不良聴耳	300	385	年齢 1.17 (1.14-1.20)		耳疾患 1.68 (1.07-2.64)	騒音職場 2.10 (1.37-3.24)
	語音域4周波数平均値の不良聴耳	120	565	年齢 1.15 (1.12-1.19)	糖尿病 2.42 (1.27-4.60)	耳疾患 3.25 (1.92-5.49)	騒音職場 3.00 (1.84-4.89)
	低音3周波数平均値の良聴耳	24	661	年齢 1.17 (1.09-1.25)	虚血性心疾患 3.80 (1.32-10.97)		騒音職場 3.84 (1.53-9.62)
	高音3周波数平均値の良聴耳	194	491	年齢 1.17 (1.14-1.20)			騒音職場 2.38 (1.52-3.72)
	語音域4周波数平均値の良聴耳	59	626	年齢 1.28 (1.20-1.37)	糖尿病 3.67 (1.62-8.31)	耳疾患 2.42 (1.15-5.12)	騒音職場 5.41 (2.68-10.94)
女性	低音3周波数平均値の不良聴耳	73	589	年齢 1.11 (1.08-1.15)		耳疾患 3.7 (2.09-6.53)	
	高音3周波数平均値の不良聴耳	185	477	年齢 1.14 (1.11-1.17)		耳疾患 2.58 (1.62-4.11)	騒音職場 4.30 (2.54-7.28)
	語音域4周波数平均値の不良聴耳	77	585	年齢 1.13 (1.09-1.17)		耳疾患 4.32 (2.39-7.82)	騒音職場 3.79 (2.07-6.95)
	低音3周波数平均値の良聴耳	19	643	年齢 1.27 (1.15-1.41)	腎疾患 5.90 (1.17-29.73)		
	高音3周波数平均値の良聴耳	110	552	年齢 1.17 (1.13-1.21)	糖尿病 3.03 (1.33-6.94)	耳疾患 1.89 (1.08-3.31)	騒音職場 3.94 (2.22-6.98)
	語音域4周波数平均値の良聴耳	27	635	年齢 1.13 (1.20-1.49)		耳疾患 3.66 (1.28-10.45)	騒音職場 4.49 (1.68-12.03)

とする基準や調査対象年齢が違うため、単純に比較することはできないが、本研究で示された有病率は、高血圧、糖尿病については各国より高い傾向にあり、高脂血症については、オーストラリア、カナダ、ドイツと比べて低い傾向にあった。米国については、各疾患の有病率という形式での報告はなかった。国家レベルの調査が多数の疾患に関して詳細に行われている国は少ないため、断片的な比較ではあるが、各国間で有病率に相当なばらつきがあることが推定される。涉猟し得た範囲において、わが国では、地域住民を対象として聴力障害と全身性基礎疾患の関連を調査した大規模研究はなく、後述する他国

の報告を参照する際に、有病率の差も念頭に置く必要があるだろう。

過去の報告では、全身性基礎疾患のうちいくつかの疾患と聴力障害の関連について、基礎的、臨床的なアプローチでの検討が試みられてきた。糖尿病と聴覚障害については、FowlerとJonesが、その総説の中で、3つの大規模な地域住民を対象とした研究について比較して述べている¹¹⁾。その3つとは、いずれも米国の調査であるが、フラミンガムの研究（対象数1662名）¹²⁾、ピーバーガムの疫学研究（対象数3571名）¹³⁾、メキシコ系アメリカ人の疫学研究（対象数1740名）¹⁴⁾であり、それぞれが

表4 WHO Collaborating Centreによる公開データから抜粋した各国の有病率 (%)

		高血圧	調査対象数 ()内は調査年	高脂血症	調査対象数 ()内は調査年	糖尿病	調査対象数 ()内は調査年
本研究	男性	25.8	対象数1,347、 41-82歳 (2001)	13.7	対象数1,347、 41-82歳 (2001)	11.4	対象数1,347、 41-82歳 (2001)
	女性	27.6		20.2		6.5	
オーストラリア	男性	17.3	対象数の言及なし、 19歳以上 (1995)	46.6	対象数の言及なし、 19歳以上 (1995)	1.9	対象数の言及なし、19 歳以上、NIDDM (1995)
	女性	15.0		38.6		1.5	
カナダ	男性	19.0	対象数23,129、 18-74歳 (1992)	46.0	対象数23,129、 18-74歳 (1992)	男女平均 3.5	対象数17,626、 12歳以上 (1995)
	女性	13.0		43.0			
UK	男性		有病率の報告なし	5.5	対象数10,569、 16歳以上 (1998)		該当する規模の 調査なし
	女性			5.6			
ドイツ	男性	19.3	対象数5,311、 25-69歳 (1991)	35.7	対象数5,311、 25-69歳 (1991)		該当する規模の 調査なし
	女性	16.2		36.7			
中国	男性	男女平均 7.7	対象数4,000,000、 15歳以上 (1980)		該当する規模の調 査なし		該当する規模の 調査なし
	女性						

相反する結論を示していた。フラミンガムの研究では、糖尿病の有無と聴力レベルの間に有意な関係を認めなかった。ビーバーダムの研究では、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) を呈する群は、そうでない群に比べて聴力障害を有する率が有意に高かったが、年齢で調整すると有意ではなくなった。ただし、若年発症の難聴や耳手術の既往など、老人性難聴とは矛盾する難聴パターンを示す例を除くと、他の交絡因子で調整してもNIDDMと聴力障害の間には有意な関連が認められた。メキシコ系アメリカ人の研究では、500、1000、2000、4000Hzの聴力レベルのうち500Hzにおいてのみ、糖尿病のある群はない群に比べ有意に聴力レベルが高かった。筆者が渉猟し得た範囲で最も大きな対象数で検討した報告としては、Kakralapudiらの対象数66,036名の後ろ向き研究である¹⁵⁾。彼らは、糖尿病疾患では対照群より感音難聴の頻度が高く、血清クレアチニンに反映されるコントロール不良の糖尿病の重症度は難聴の重症度と有意に関連しており、HbA1cは指標として有意でなかったと報告している。本研究においても、糖尿病は男女ともに難聴の発症を有意に高める要因として示された。糖尿病の聴力障害に対する病理学的機序としては、聴神経障害と微小血管障害、その両者の混在が考えられている^{11)、15)}。糖尿病群における神経性・血管性合併症の有無と聴力レベルとの関係を見るなど、疫学的アプローチによる検証も今後検討したい。

FowlerとJonesは、糖尿病と聴力障害の関係についての、相反する結果を報告した他の多くの研究を列挙し、標本数や対象設定における問題点を指摘している。問題点の中で、ビーバーダムの研究やメキシコ系アメリカ人の研究のように不良聴耳のみを解析に用いている場合、別の病因、例えば騒音や中耳疾患の影響を受けた過誤に

陥りやすいことも一つに挙げている。「不良聴耳が難聴」という設定では、少なくとも一側は難聴であるが一側性難聴の対象と両側性難聴の対象を含むことを表し、「良好聴耳が難聴」という設定は、両側性難聴の症例のみを示すことになる。本研究では、不良聴耳も良好聴耳も解析対象とし、また騒音暴露歴や耳疾患の既往を交絡因子として解析に用いて、目的とする要因によってもたらされる病理学的変化が、両耳に同程度に起こっていても片耳に先行していても捉えられるように配慮した。

循環器系疾患と聴力障害の関連については、フラミンガムの研究¹²⁾において、女性で心循環器系発作の出現と特に低周波数領域の聴力障害の間に有意な関係があることが示された。心循環器系発作の既往がある女性の群では、低周波領域で3.06倍、高周波領域でも1.49倍有意に聴力障害の危険性を高めることが報告され、その機序として微小血管傷害が血管条の萎縮を引き起こすとの考察がなされている。蝸牛血流は、げっ歯類では総心拍出量の約1万分の1、ヒトでは約100万分の1とされ、モルモットによる実験報告ではノルエピネフリンやシャ血などにより血圧を変化させたときの自己調節能は、脳血流に比して蝸牛血流では有意に小さいことも示されている¹⁶⁾。本研究では、男性の低周波数領域の良好聴耳では、虚血性心疾患があると3.8倍難聴の頻度が高かった。

腎疾患が聴力障害に及ぼす影響としては、腎機能障害が耳毒性薬物のクリアランスを低下させ、薬剤性のストレスを強調する可能性が指摘されている¹⁷⁾。呼吸器系やその他の感染症などに対する抗生物質や、関節炎に対するサリチル酸などの消炎剤の使用歴がある場合は、腎の予備能低下がもたらす薬剤の血中濃度上昇により、聴器毒性が発現しやすい可能性がある。またクロライドチャンネル阻害薬であるフロセミドなどループ利尿薬は、腎

をターゲットとするだけでなく、外有毛細胞のクロライドチャンネルにも作用して機能を障害し、聴器毒性を発現することが知られている¹⁸⁾。本調査では、現在服用中の薬剤については聞き取りを行っているが、服用期間や過去の薬剤使用歴について正確な情報が得られなかったため、解析には用いなかった。

今回の報告では、多くの全身性疾患の中で、聴力に関連する可能性がある疾患を抽出することに目的を絞って検討した。各疾患の重症度、罹病期間や治療内容は、聴力との関係に関わってくる可能性があるが、多くの変量の投入により解析式が過度に複雑化することを避けて、「あり/なし」の2値変数を用いて解析した。本研究で得られた結果をもとに対象数を蓄積して、今後個々の要因に関して、さらに詳細な検討を進めていきたい。

まとめ

1. 41歳から82歳の男女1347名について、加齢および全身性基礎疾患と気導聴力レベルとの関連を、聴力への影響の可能性のある交絡因子を考慮に入れて検討した。
2. 男女ともに、低音域、高音域、会話音域4周波数いずれにおいても、加齢は単独で聴力障害の有意な危険因子となりうる事が示された。全身性基礎疾患のうち、男性で糖尿病と虚血性心疾患、女性で糖尿病と腎疾患が、聴力障害の危険因子になりうると思われた。

本論文の要旨は、第48回日本聴覚医学会総会・学術講演会（東京）において口演した。

参考文献

- 1) Willott JF, Chisolm TH, Lister JJ : Modulation of presbycusis : current status and future directions. *Audiol Neurootol* 6 : 231-249, 2001.
- 2) 内田育恵、中田誠一、植田広海、中島 務、新野直明 他：加齢及び全身性基礎疾患の歪成分耳音響放射に及ぼす影響。 *Otol Jpn* 14 (2) : 154-159, 2004.
- 3) Shimokata H, Ando F, Niino N : A new comprehensive study on aging-the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol Suppl* 10 : S1-S9, 2000.
- 4) Uchida Y, Nomura H, Itoh A, et al. : The effects of age on hearing and middle ear function. *J Epidemiol Suppl* 10 : S26-S32, 2000.
- 5) 下方浩史：「老ける人」と「老けない人」はここが違う！ 扶桑社、東京、pp.229-233, 2003.
- 6) 荻原俊男：老年医学 朝倉書店、東京、pp.006-015, 2003.
- 7) Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M : Description and primary results from an audiometric study of male twins. *Ear Hear* 18 : 114-120, 1997.
- 8) Gates GA, Couropmitree NN, Myers RH : Genetic associations in age-related hearing thresholds. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 : 654-659, 1999.
- 9) Seidman MD : Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis. *Laryngoscope* 110 : 727-738, 2000.
- 10) WHO Collaborating Centre on Surveillance of Cardiovascular Diseases. <http://204.187.39.30/Scripts>, 2003.
- 11) Fowler PD, Jones NS : Diabetes and hearing loss. *Clin Otolaryngol* 24 : 3-8, 1999.
- 12) Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, et al. : The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119 : 156-161, 1993.
- 13) Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein R, et al. : Association of NIDDM and hearing loss. *Diabetes Care* 21 : 1540-1544, 1998.
- 14) Ma F, Gomez-Marin O, Lee DJ, et al. : Diabetes and hearing impairment in Mexican American adults : a population-based study. *J Laryngol Otol* 112 : 835-839, 1998.
- 15) Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H : The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 24 : 382-386, 2003.
- 16) Nakashima T, Naganawa S, Sone M, et al. : Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Brain Res Rev* 43 (1) : 17-28, 2003.
- 17) Abrams W, Beers M, Berkow R : *Merck Manual of Geriatrics*, ed 2. Whitehouse Station, Merck, 1995.
- 18) 山下敏夫：蝸牛の音受容とその障害－光学的解析による研究－ 日本耳鼻咽喉科学会第102回総会宿題報告, 2001.

論文受付 16年6月23日
論文受理 16年10月18日

別刷請求先：〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾36-3
国立長寿医療センター耳鼻咽喉科 内田 育恵

利尻島における高頻度の屈折異常

高井 佳子*¹ 五十嵐羊羽 佐藤 慎*² 島本 恵美*¹ 石子 智士
木ノ内玲子 長南兼太郎*² 野村 秀樹*³ 下方 浩史*⁴ 吉田 晃敏*¹

*1 旭川医科大学眼科学教室 *2 釧路労災病院眼科 *3 国立療養所中部病院眼科
*4 国立長寿医療研究センター疫学研究部

要約 2002年10月、北海道利尻島で眼科検診を行い、約6,000人の住民のうち253人が受診した。男性90人、女性163人であり、40歳以上が230人(91%)、平均年齢は64.4歳であった。右眼視力は、1.0以上が54%、0.5以下が22%であった。疾患は、白内障51.7%、緑内障6.9%、糖尿病網膜症4.4%、網脈絡膜萎縮4.0%、後部ぶどう腫2.8%などであった。無水晶体眼と偽水晶体眼を除く223人の右眼の屈折は、等価球面值としての平均が $-0.3 \pm 3.1D$ であった。40歳以上では、4.5%に $-6D$ 以上の近視があり、48.8%に $+0.5D$ 以上の遠視があった。40歳以上204人の眼圧は、平均 $13.5 \pm 2.9 \text{ mmHg}$ であった。日本での先行報告と比較し、利尻島での強度近視と遠視の頻度が有意に高く、糖尿病網膜症と緑内障の頻度は同程度であった。網脈絡膜萎縮と後部ぶどう腫の頻度が高く、強度近視との関連が推測された。

High prevalence of ametropia in Rishiri Island, Hokkaido

Yoshiko Takai*¹ Shou Igarashi Makoto Sato*² Emi Shimamoto*¹ Satoshi Ishiko
Reiko Kinouchi Kentaro Chonan*² Hideki Nomura*³ Hiroshi Shimokata*⁴ Akitoshi Yoshida*¹

*1 Dept of Ophthalmol, Asahikawa Med Coll *2 Dept of Ophthalmol, Kushiro Rosai Hosp
*3 Dept of Ophthalmol, Chubu National Hosp *4 Dept of Epidemiol, National Inst for Longevity Sci

Abstract. We conducted an ophthalmological survey in Rishiri Island in October 2002. Out of 6,000 inhabitants, 253 persons participated the program. They comprised 90 males and 163 females. Their ages averaged 64.4 years. A total of 230 persons (91%) were aged 40 years or over. Visual acuity in the right eye was 1.0 or better in 54% and was 0.5 or less in 22%. Out of a total of 506 eyes, following diseases were detected: cataract (51.7%), glaucoma (6.9%), diabetic retinopathy (4.4%), chorioretinal atrophy (4.0%), and posterior staphyloma (2.8%). Spherical equivalent of refraction in 223 right eyes averaged -0.3 ± 3.1 diopters. In persons over 40 years of age, 4.5% had myopia of -6 diopters or greater and 48.4% had hyperopia of $+0.5$ diopter or greater. The intraocular pressure in persons aged 40 years or over averaged $13.5 \pm 2.9 \text{ mmHg}$. Inhabitants in Rishiri Island thus had a higher incidence of hyperopia and high myopia when compared with previous reports in other parts of Japan. High incidence of chorioretinal atrophy and posterior staphyloma appeared to be related with that of high myopia.

Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol) 58(9): 1673-1677, 2004

緒言

屈折異常の頻度は、世界各国で疫学調査が行われており、この1年間だけを見ても台湾¹⁾やシンガポール²⁾、アメリカ³⁾などから報告がなされている。日本でも大府市における大規模な疫学調査⁴⁾

の結果がまとめられたほか、過去をさかのぼってみると、学校での集団検診で児童、生徒を対象にした調査^{5,6)}が行われ、報告されている。

今回、北海道利尻島において希望者を対象に眼科検診を行い、離島における視力、屈折値、眼圧などのデータを得た他、FDTスクリーナーを用い

別刷請求先: 高井佳子 (たかい・よしこ) 〒078-8510 旭川市緑が丘東 2-1-1-1 旭川医科大学眼科学教室

Reprint requests to: Yoshiko Takai Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College, 2-1-1-1 Midorigaoka-higashi Asahikawa 078-8510, JAPAN

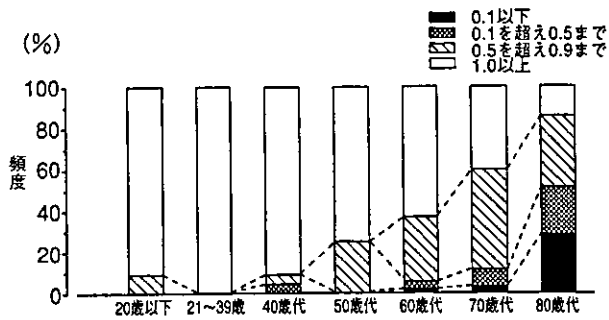


図 1 年齢による視力の分布

た簡易視野測定や前眼部，眼底変化も含めて所見を得たので，その結果についても他の地域のものと比較した。利尻島では，他の地域に比べ屈折異常の頻度が有意に高いことがわかったので考察した。

対象と方法

2002年10月，北海道利尻島（利尻町と利尻富士町）で希望者253人（男性90人，女性163人）を対象に眼科検診を行った。受診者の平均年齢は64.4（3～94）歳，年齢ごとの受診者の割合は20歳以下が12人（4.0%），21～39歳が11人（4.7%），40歳代が22人（8.7%），50歳代が24人（9.5%），60歳代が54人（21.3%），70歳代が96人（37.9%），80歳代が30人（12.3%），90歳代が4人（1.6%）であった。

検診ではオートレフラクトメーター（ニデック製，ARK-900）による他覚的屈折検査の他，ノンコンタクトトノメータ（ニデック製，NT-3000）による眼圧測定，矯正視力検査，FDTスクリーナー（米国カールツァイス社製）による視野測定，細隙灯顕微鏡による前眼部検査，散瞳剤（ミドリンP®またはネオシネジン®）点眼後，中間透光体の観察と眼底検査を行った。屈折と眼圧の測定は原則として同一眼につき3回行い，平均値をとった。また，屈折度は等価球面度を用い，球面屈折度+1/2乱視度をその値とした。数値データは慣例にならない右眼のデータを採用した。屈折値の検討には白内障術後眼を除いた値を，眼圧の検討には白内障手術やレーザーイリドミーを含む緑内障手術歴の既往，降眼圧薬を使用している眼を除外した値を採用した。有意差検定には χ^2 検定を用い，危険率5%未満を有意とした。

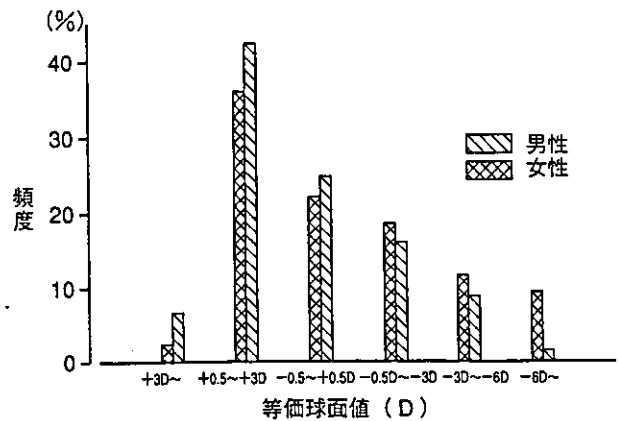


図 2 男女別の屈折値の分布

40歳以上の男女の右眼の屈折値の頻度を百分率で表した。男女間で有意差はなかった。

比較対象には2002年に愛知県大府市の国立長寿医療研究センターで行われた，老化に関する長期縦断疫学調査（NILS-LSA）の未発表の結果を用いた。そのデータ採取方法の詳細については Shimizu ら⁴⁾の論文を参照されたい。

結果

右眼の矯正視力について，年代を20歳以下，21～39歳，40歳代，50歳代，60歳代，70歳代，80歳以上に分け，男女それぞれ平均を計算した。結果は，D：20歳以下 1.0 ± 0.3 （n=3）， 1.2 ± 0.2 （n=8）；21～39歳 1.2 ± 0.3 （n=3）， 1.5 ± 0.3 （n=8）；40歳代 1.3 ± 0.2 （n=5）， 1.1 ± 0.3 （n=17）；50歳代 1.0 ± 0.3 （n=15）， 1.1 ± 0.3 （n=9）；60歳代 1.0 ± 0.4 （n=22）， 0.9 ± 0.2 （n=32）；70歳代 0.9 ± 0.4 （n=30）， 0.8 ± 0.3 （n=65）；80歳代 0.6 ± 0.4 （n=11）， 0.4 ± 0.3 （n=24）であった。視力の分布を調べると（図1），1.0以上の視力を持つものは136眼（54.0%），0.9以下0.6以上は83眼（32.9%），0.5以下0.15以上19眼（7.5%），0.1以下（14%）であった。

屈折値については，遠視は+3.0D以上と+3.0D以下に，近視は-6.0D以上と-6.0D～-3.0D，-3.0D以下の群にそれぞれ分けた。-0.5D～+0.5Dを正視とした。男女別の屈折度の分布を図2にまとめた。男性，女性それぞれ+3.0以上は2.5%，6.3%，+0.5～+3.0Dは38.8%，40.6%，-0.5～+0.5Dは23.8%，23.8%，-0.5～-3.0Dは20.0%，15.4%，-3.0～-6.0Dは12.5%，8.4%，-6.0D以下は2.5%，5.6%だった。

表 1 利尻島と NILS-LSA での屈折異常の頻度の比較

年齢	-6D>				p	+0.5D<				p
	利尻島		NILS-LSA			利尻島		NILS-LSA		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
40~49	1	4.5	2	0.4	0.52	4	18.2	7	1.2	<0.01*
50~59	2	8.3	4	0.7	0.01*	4	16.7	38	6.8	0.15
60~69	2	3.8	4	0.7	0.15	29	55.8	142	25.8	<0.01*
70~79	2	2.5	2	0.4	0.17	51	63.8	161	32.9	<0.01*
80~	2	8.7	—	—	—	10	43.5	—	—	—
合計	9	4.5	12	0.6	<0.001*	98	48.8	348	16.1	<0.01*

*は有意差あり

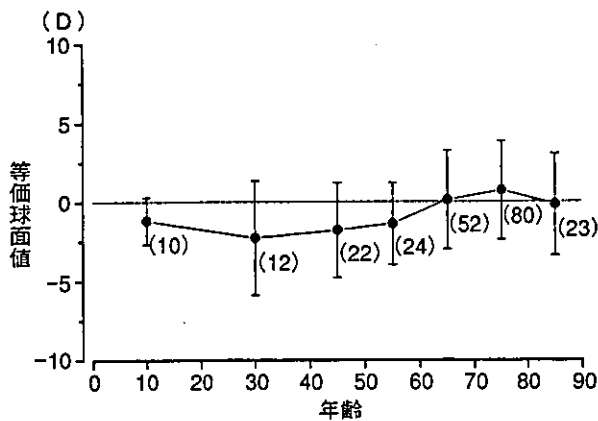


図 3 年齢による屈折値の変化
各年齢群における右眼の屈折値の平均を表した。

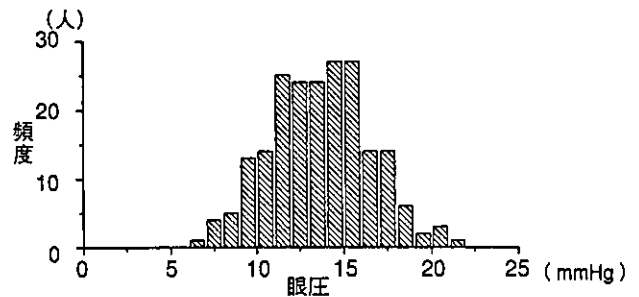


図 4 眼圧値の分布

利尻島の屈折異常の頻度を NILS-LSA の結果と比較し、表 1 に示した。-6D 以上の強度近視の割合は、利尻島では NILS-LSA に比較し男性で 4.5 倍、女性で 11.9 倍、全体で 11.2 倍、+0.5D 以上の遠視は、利尻島では NILS-LSA に比べ男性で 3.3 倍、女性で 2.8 倍、全体で 3.2 倍であった。年代ごとに有意差検定を行った結果、-6D 以上の強度近視は 50 歳代とすべての年代の合計で有意に高く、遠視に関しては 50 歳代を除くあらゆる年代と年代別の合計で利尻島における頻度が有意に高かった。

年代ごとの平均屈折度を計算した (図 3)。20 歳以下は $-1.2 \pm 1.5D$ ($n=10$)、21~30 歳では $-2.3D \pm 3.6D$ ($n=12$)、40 歳代では $-1.8 \pm 3.0D$ ($n=22$)、50 歳代では $-1.4 \pm 2.6D$ ($n=24$)、60 歳代では $+0.1 \pm 3.1D$ ($n=52$)、70 歳代では $+0.7 \pm 3.1D$ ($n=80$)、80 歳代では $-0.2 \pm 3.2D$ ($n=23$) で、30 歳までは年齢が上がるにつれて近視が強くな

り、それ以降は少しずつ遠視側に変化し、80 歳でふたたび近視となった。

40 歳以上の眼圧の平均値は 13.5 ± 2.9 mmHg ($n=204$) (図 4) であった。NILS での右眼の平均値は 13.6 ± 2.7 mmHg ($n=2,260$) であり、利尻島での結果と差がなかった。

全受診者の疾患の内訳を表 2 に示す。多い順に白内障 51.7%、緑内障 6.9% であり、網脈絡膜疾患では糖尿病網膜症 4.4%、網脈絡膜萎縮 4.0%、後部ぶどう腫 2.8%、網膜格子状変性症 2.0% などであった。白内障は核硬化度が 0.5 以上のもの、または皮質白内障が確認されたものを白内障とした。緑内障の診断は、視神経乳頭の立体観察などの眼底所見、FDT スクリーナーによる視野解析、眼圧の結果を総合して行った。糖尿病網膜症は、問診上糖尿病の既往歴があり、それに矛盾しない眼底所見があったときに糖尿病網膜症と診断した。

考 按

利尻島検診で得られた屈折異常の頻度を NILS-LSA の結果と比較した結果、NILS-LSA で

表 2 疾患の内訳

	(眼)	(%)	
白内障	261	51.7	
緑内障	35	6.9	
網脈絡膜疾患	糖尿病網膜症	22	4.4
	網脈絡膜萎縮	20	4.0
	後部ぶどう腫	14	2.8
	網膜格子状変性	10	2.0
	黄斑変性症	9	1.8
	網膜静脈分枝閉塞症	8	1.6
	眼底出血	5	1.0
	網膜前膜	4	0.8
	周辺部網膜変性	3	0.6
	網膜裂孔	1	0.2
	網脈膜下腫瘍疑い	1	0.2
角膜疾患	角膜白斑	4	0.8
	再発性角膜びらん	2	0.4
前眼部疾患	翼状片	15	3.0
霰粒腫	1	0.2	
結膜炎	1	0.2	
その他	弱視	7	1.4

の強度近視の割合は 0.6% であり、利尻島の結果は有意に高かった。また、+0.5D 以上の遠視の割合は 16.1% であり、これも利尻島の結果が有意に高かった。屈折値の加齢変化を考慮して年代ごとの差を有意差検定したところ、遠視については、50 歳代以外のあらゆる年代と年代ごとの合計で有意に頻度が高かった。強度近視に関しては 50 歳代以外は有意差がなかったが、強度近視の頻度への年齢の影響は遠視ほどではないと仮定して全年代の合計で評価すると、危険率 0.1% 以下で有意差を示した。

外国での調査については大野ら⁷⁾がまとめているが、今回の検診と同様の測定条件で、シンガポールの中国系住民²⁾では +6D 以上の強度近視が 4.9%、+0.5D 以上の遠視が 35.2%、同様にアメリカ³⁾では遠視が 38.5%、台湾¹⁾では強度近視が 2.4%、遠視が 59.0% との報告であった。強度近視の頻度はシンガポールや台湾でも NILS-LSA に比較してかなり高い。シンガポールの調査では近視の原因は白内障によるものと考察しており、眼底の近視性の変化については言及していない。また、遠視についてはどの地域も大体、利尻島の結果と同様であった。

ところで今回の検診は希望者のみを対象にした

ものであり、NILS-LSA における調査とは母集団が全く異なる。この異なる母集団から得た結果を比較することの意義について検討した。

利尻島での眼圧の平均値は無作為抽出の疫学調査で得られた平均値とよく似た値を示した。また、白内障の頻度 51.7% は、今回受診者数の極めて多かった 60 歳代、70 歳代における有病率の文献値が、それぞれ 43~83%、60~97%⁸⁾ (初期の混濁を含めた統計値) であることを考えると、ほぼ予想される値の範囲内である。緑内障の頻度 6.9% についても他の文献の値^{9,10)} と有意差がなかった。

糖尿病網膜症は 4.4% にみられたが、山形県舟形町での 35 歳以上を対象とした住民検診における糖尿病患者での糖尿病網膜症発症率が 5.7%¹¹⁾ であり、仮に糖尿病の有病率が 10% とする¹²⁾ と全体に対する網膜症の有病率は 0.57% となり、今回の検診での有病率は、他の疫学調査による頻度と比べてかなり高めであった。希望者のみを対象にした利尻島での検診が、無作為抽出による疫学調査の結果とは単純には比較できないことを表していると考えられた。

ここで、今回の検診の結果が利尻島全体の傾向をどのくらい反映しているのかを検討してみる。軽度の遠視であっても視力障害を自覚する可能性は低く、遠視が高率であったことについては受診者のバイアスを考慮する必要性はとくに高いとは考えられないが、強度近視に関しては受診者自身が視力不良の自覚を持っている可能性が高く、強度近視者の検診受診率がとくに高かった可能性はある。また眼科無医村である利尻島の地理的条件を考えると、自分が糖尿病であることを知っている住民が、眼底検査を目的に眼科検診を受診したかもしれない。そこで、より利尻島検診に条件が近似していると思われる病院受診者で得られた結果を文献的にひろってみた。

強度近視に関しては、所ら¹³⁾が発表した全国大学病院外来患者の調査による強度近視の頻度は 2.2%¹³⁾、同様に糖尿病網膜症に関しては、青森地域 9 病院における糖尿病網膜症疫学調査での糖尿病患者における網膜症の頻度は 43%¹⁴⁾ であり、糖尿病の有病率を考慮すると全体に対する網膜症の頻度は約 4.3% となり、強度近視は病院受診者間で比較しても利尻島で頻度が高かったが、糖尿

病網膜症に関しては病院での統計と比較すればほぼ同様の頻度であった。また、疾患の内訳で網脈絡膜萎縮が4%、後部ぶどう腫が2.8%であったが、第57回日本臨床眼科学会で発表された山形県寒河江市の眼底検診における病的近視の頻度が1.5%、Blue Mountains Eye Studyにおける近視性眼底病変の頻度が1.2%¹⁵⁾であったのに比べるとやはり高めであった。これも強度近視が多いことを反映していると推測された。

したがって、今回の検診の結果のうち、自覚症状や知識によって受診の動機づけがなされる強度近視や糖尿病網膜症のデータは病院受診者のデータを比較対象にすることにより、受診者の偏りを取り除くことができ、利尻島では-6.0D以上の強度近視と+0.5D以上の遠視の頻度が高いと結論できる。

利尻島は北海道の北端にある人口約6,000人の離島である。検診の行われた2002年度は転入が年間338人、その内訳はほとんどが転勤に伴うもので、定住のための転入は利尻町の場合、年間20~30人(利尻富士町は不明)という。したがって、このような人口動態と受診者の年齢分布から類推すると、今回の結果は利尻島固有の住民のもので、遺伝的な影響による強度近視の集積を反映している可能性がある。また、人口のうちの多数が漁業に従事していることなどの環境的な要因が遠視の頻度が高いことと関係しているかもしれない。しかし、中国系の住民を対象にした調査と比較すると遠視の頻度はむしろ妥当な値で、NILS-LSAでの結果が低いとも考えられる。

今後は、従来どおりの住民検診に加え、今まで以上に行政の協力を得てランダムサンプリングによる対象者を加えることにより、より信頼性の高い疫学調査ができる可能性があり、検討していきたい。また、強度近視については家族歴調査などを可能な範囲で取り入れることにより、将来的に近視の原因遺伝子の検索につなげていける可能性

が期待される。

文献

- 1) Cheng CY, Hsu WM, Liu JH et al : Refractive errors in an elderly Chinese population in Taiwan : the Shihpai Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 4630-4638, 2003
- 2) Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ et al : Refractive errors, axial ocular dimensions, and age-related cataracts : the Tanjong Pagar Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 1479-1485, 2003
- 3) Lee KE, Klein BE, Klein R et al : Changes in refraction over 10 years in an adult population : the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 2566-2571, 2002
- 4) Shimizu N, Nomura H, Ando F et al : Refractive errors and factors associated with myopia in an adult Japanese population. *Jpn J Ophthalmol* 47 : 6-12, 2003
- 5) 佐藤 明・林 一彦・打田昭子・他 : 学校生徒の高度近視眼の検査について。厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和54年度研究報告書, 11-15, 1980
- 6) 河鍋楠美 : オートレフによる屈折度の経年変化。 *眼臨* 87 : 156-160, 1993
- 7) 大野京子・二神 創 : 視力・屈折・調節の展覧—2002年度。 *眼科* 45 : 1237-1251, 2003
- 8) 茨木信博 : 白内障の疫学。 *眼科* 45 : 725-731, 2003
- 9) 岩瀬愛子 : 緑内障。 *眼科* 45 : 733-739, 2003
- 10) Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S et al : Epidemiology of glaucoma in Japan—a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol* 35 : 133-155, 1991
- 11) 川崎 良・上領 勝・佐藤浩章・他 : 平成13年舟形町住民検診における糖尿病網膜症他の眼底疾患の頻度。 *日眼会誌* 106 : 176, 2002
- 12) 葛谷 健・伊藤千賀子・佐々木陽 : 日本人の糖尿病有病率と発症率—日本糖尿病学会疫学データ委員会報告。 *糖尿病* 35 : 173-194, 1992
- 13) 所 敬・佐藤 明・飯 勉・他 : 厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和57年度研究報告書, 32-35, 1982
- 14) 松橋英昭・田村正人・工藤幹彦・他 : 青森地域9病院における糖尿病網膜症疫学調査。 *日眼会誌* 105 : 760-765, 2001
- 15) Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ : Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology* 109 : 704-711, 2002

The Clock Drawing Test as a Valid Screening Method for Mild Cognitive Impairment

Sayaka Yamamoto^a Nanaka Mogi^a Hiroyuki Umegaki^a Yusuke Suzuki^a
Fujiko Ando^b Hiroshi Shimokata^b Akihisa Iguchi^a

^aDepartment of Geriatrics, Medicine in Growth and Aging, Program in Health and Community Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, and ^bDepartment of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences 36–3, Gengo, Morioka, Obu, Japan

Key Words

Clock drawing · Early diagnosis of dementia · Screening test · Cutoff point · Cahn's scoring protocol

Abstract

To validate the Clock Drawing Test (CDT) as a screening method for detecting mild cognitive impairment (MCI) and to find the appropriate scoring protocol and its cutoff point, we compared the sensitivity and specificity of three CDT protocols. Subjects included 219 outpatients with memory complaints, who were attending the geriatric memory clinic. Cahn's protocol, with a cutoff point of 7, was more successful at differentiating clinically diagnosed MCI subjects from normal elderly individuals, with higher sensitivity (74.7%) and specificity (75.6%), than were the other protocols. The CDT, as a handy screening method, may be useful for clinicians to reliably identify subjects with MCI, and it may contribute to early detection of dementia.

Copyright © 2004 S. Karger AG, Basel

Introduction

Early detection of dementia is an issue of growing concern because of improved clinical outcomes expected as a result of early therapeutic interventions or preventive approaches [1]. In terms of care, the diagnosis of cognitive deficits at an early stage, when the patient is still competent enough to make important decisions, can give the patients and their caregivers the opportunity to prepare for situations expected to occur as the symptoms progress (e.g. making environmental arrangements or educating the family), and also facilitate autonomic future planning (e.g. writing a living will, assigning durable power to an attorney or composing advanced directives) [2]. The term 'mild cognitive impairment' (MCI) was originally used to describe a transitional state between normal condition and Alzheimer's disease (AD) [3] and was first defined by Petersen et al. [4]. Recently, a revised and extended definition of MCI has been proposed that covers a broader range of cognitive impairment. It categorizes MCI into the following three subtypes: purely amnesic syndrome, impairment of a single nonmemory domain of cognition, and slight cognitive impairment in multiple domains of cognition [5]. It has also been suggested that enlarging the definition would allow the screening of more subjects at

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2004 S. Karger AG, Basel
1420–8008/04/0182–0172\$21.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/dem

Sayaka Yamamoto, MD

Department of Geriatrics, Medicine in Growth and Aging, Program in Health and Community Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, 466–8550 (Japan)
Tel. +81 52 744 2364, Fax +81 52 744 2371, E-Mail saaya@med.nagoya-u.ac.jp

risk of dementia [6]. Although many detailed neuropsychological tests evaluating executive functions are available as screening instruments to quantify the degree of cognitive impairment, most of them are impractical for general physicians to administer in their clinical settings [2, 7]. To our knowledge, none of these neuropsychometric tests can contribute to the accurate diagnosis of MCI with reliable sensitivity and specificity.

The Clock Drawing Test (CDT) has been arousing the interest of clinicians and researchers as a convenient screening instrument for dementia, either by itself or as a part of a brief neuropsychological test battery. The CDT takes less than 2 min to administer, and it is easy to comprehend the instructions, making it suitable for elderly patients who may not be able to maintain concentration [8]. Previous replication studies, which applied various scoring systems, demonstrated that the CDT is a reliable method for the detection of dementia [9–12]. The CDT is relatively less affected by the level of education, language, and cultural background than are the other cognitive tests such as the Mini-Mental State Examination (MMSE) [13, 14]. The protocols of the CDT in published studies are various. They differ not only in the instructions (with or without predrawn circle, different time setting) but also in their scoring criteria. To obtain acceptable reliability for screening MCI among a target population, the cutoff points of the CDT applied in previous studies must be reexamined, since they may not be appropriate in populations with lower prevalence rates of dementia [9]. To date, there has been a dearth of studies examining the utility of the CDT in detecting cognitive deficits in their early stages, in particular MCI. Previous studies yielded conflicting results with limitations in terms of the criteria used for group assignment, the sample size, and the optimal cutoff points for different types of cognitive status [15, 16]. Besides, most previous studies emphasized the use of quantitative analyses of the CDT results, leaving detailed qualitative analyses of the results somewhat neglected. Despite the existence of reports regarding qualitative analyses of the CDT results in AD and vascular dementia (VD) patients, those focusing on MCI subjects are still lacking [17, 18]. The purpose of this study was to warrant the validity of the CDT as a screening method for detecting MCI by determining an appropriate scoring protocol with an optimal cutoff point and qualitative features.

Table 1. The neuropsychological test battery

Function	Test
Global cognitive function	MMSE
Orientation	MMSE-1, 2
Memory	MMSE-5 Verbal recall (ADAS, paragraphs)
Verbal fluency	Initial letter Category
Visuospatial praxis	CDT, MMSE-11 ADAS-7
Psychomotor speed	Digit symbol
Attention	Stroop test Digit Span

ADAS = The Alzheimer's disease assessment scale; ADAS-7 = constructional ability.

Methods

Participants

Subjects were recruited from outpatients at the geriatric memory clinic in the Nagoya University Hospital. A total of 219 subjects (male: 75, female: 144) aged 60 years and older who had either subjective memory complaints or memory loss reported by their informants participated in this study. Informed consent was obtained from all the participants or their primary caregivers after complete description of the study. The age of the participants ranged from 60 to 93 years (mean = 75.1 years, SD = 6.7 years). Years of education ranged from 3 to 24 years (mean = 10.2 years, SD = 2.8 years). None of the participants had a history of neurological or psychiatric disorders, and none had been diagnosed as having reversible causes of cognitive impairment. Routine physical examinations and neurological examinations had been carried out in all subjects. Subjects with receptive aphasia or visual impairment and those who had abnormal thyroid functions or serum vitamin B₁₂ or folate levels in laboratory studies were excluded from the study. Magnetic resonance imaging of the brain was performed on all subjects. The Geriatric Depression Scale (GDS)-15 was applied as a screening test for excluding subjects with possible depression at a cutoff point of 8 [19]. Subjects were administered a neuropsychological test battery including the CDT, as shown in table 1 [20–22]. General cognitive impairment was assessed by the MMSE with a score <24 [23]. Information derived from a series of diagnostic evaluations, except for the CDT in the neuropsychological test battery, was reviewed by a team of experienced geriatricians at a case conference, and all the participants were categorized into five groups: normal elderly (NE), MCI, AD/senile dementia of Alzheimer's type (AD/SDAT) and mixed dementia, VD, and unclassified demented. The distribution of subjects by diagnostic category and sex is shown in table 2. Consensus diagnosis was made at the conference, using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Revised Third Edition (DSM-III-R) for dementia [24] as well as the National Institute of Neurological and

Table 2. Participant characteristics

	Whole sample	Nondemented		Demented		
		NE	MCI	SDAT ¹	VD	others
n; M/F	219; 75/144	41; 10/31	48; 21/27	102; 33/69	14; 6/8	14; 5/9
Age	75.1 (6.7)	72.7 (6.3)	74.7 (6.2)	76.0 (6.7)	76.9 (6.0)	74.9 (8.3)
Education	10.2 (2.8)	10.2 (1.8)	11.5 (3.7)	9.7 (2.4)	10.3 (3.0)	8.5 (2.5)
MMSE	24.4 (5.0)	28.4 (1.8)	27.2 (2.1)	22.2 (5.1)	20.5 (5.8)	20.6 (3.7)
CDT (Sunderland)	7.1 (2.4)	9.2 (1.1)	7.8 (2.1)	6.3 (2.3)	5.6 (2.5)	5.4 (2.3)
CDT (Rouleau)	7.0 (2.3)	8.7 (1.0)	8.0 (1.2)	6.3 (2.5)	5.6 (2.2)	5.6 (2.2)
CDT (Cahn)	6.1 (2.8)	8.4 (1.4)	7.1 (2.0)	5.2 (2.8)	4.1 (2.5)	4.1 (2.4)

Figures indicate means, with SD in parentheses.

¹ SDAT includes SDAT, AD and mixed dementia.

Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Association Work Group (NINCDS-ADRDA) criteria for probable AD to determine patients with AD/SDAT [25], and using the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences Work Group (NINCDS-AIREN) criteria for probable VD to determine VD patients [26]. Mixed dementia was diagnosed as probable mixed dementia, when there was a clinical indication that dementia was likely to be attributable to both conditions. In this study, patients with mixed dementia were incorporated into the AD/SDAT group as stated above. The diagnosis of MCI was made according to the following criteria: (1) not demented, (2) subjective memory complaint, (3) normal general cognitive functioning assessed by the MMSE (score, ≥ 24), (4) objective memory impairment and/or impairment in other cognitive domains as evidenced by scores > 1.5 SD below the age-appropriate mean score of at least one or more neuropsychological tests examined, (5) autonomy in the basic activities of daily living [7, 27].

Measurements

The subjects were given a blank piece of paper and asked to follow a two-step instruction: 'First, draw a 10-cm diameter clock face with all numbers on it. Second, put hands on the clock to make it read 10:10.' The CDT was scored by a psychologist according to the rating scales of Sunderland et al. [28], Rouleau et al. [29] and Cahn et al. [30]. These three sets of scoring criteria were chosen because they are characterized by concrete scoring instructions with presentations of actual error types, unlike other scoring methods, which contain vague or equivocal expressions in their scoring criteria. The psychologist who was the CDT rater of the present study was not given any information about the participant, including performance on other cognitive tests or clinical diagnosis.

The scoring methods used in the present study are as follows. (1) The CDT by Sunderland et al. [28] (Appendix 1): this method is based on the assumption that the representation of the hands is the first and solely affected item (score 6–10 points), and additional errors in the representation of numbers and the clock face occur later (score 1–5 points), so that a 10-point scale is used, with higher numbers indicating better performance. (2) The CDT by Rouleau et al.

[29] (Appendix 2): three components of the drawing (integrity of the clock face, 0–2 points; presence and sequencing of the numbers, 0–4 points, and presence and sequencing of the hands, 0–4 points) are independently assessed. The scoring method supplies 0–10 points, with higher numbers indicating better performance. (3) The CDT by Cahn et al. [30] (Appendix 3): this is considered to be a modified version of the method by Rouleau et al. [29]. The difference in the Cahn scoring method is that while Rouleau's scoring method is regarded as a quantitative scoring of 0–10 points, the administrator notes the presence of qualitative errors shown in Appendix 3 and adds the error numbers up as a qualitative score with a maximum number of 8. The global CDT score is calculated by subtracting the qualitative score from the quantitative score. A 10-point scale is used, with higher numbers indicating better performance.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 11.0J. for Windows. Differences in age and years of education among the diagnostic groups were tested using the Kruskal-Wallis test. To examine the relationships between the CDTs and other variables (age, years of education, GDS, MMSE score), correlations and their *p* values were calculated using the Spearman rank order correlation coefficients. Distributions of Cahn's qualitative errors were examined using χ^2 analyses and Ryan's procedure for multiple comparisons.

Results

The five diagnostic groups shown in table 2 did not differ in terms of age ($p = 0.0811$). As for the educational years, except for the unclassified demented group, the four definite diagnostic groups did not differ ($p = 0.0183$). Distributions of the MCI subtypes are shown in table 3. The three groups (amnesic, single nonmemory and multiple domains) did not differ in age and years of education ($p = 0.8623, 0.3575$, respectively).

Table 3. MCI characteristics

	MCI		
	amnestic	single nonmemory	multiple domains
n; M/F	10; 2/8	10; 4/6	28; 15/13
Age	74.6 (7.2)	74.0 (7.2)	75.0 (5.6)
Education	11.5 (3.0)	9.0 (3.5)	12.4 (3.0)
MMSE	26.8 (2.8)	28.9 (1.2)	26.9 (2.0)
CDT (Sunderland)	9.4 (0.5)	7.3 (1.8)	7.4 (2.3)
CDT (Rouleau)	9.3 (0.7)	7.5 (1.1)	7.7 (1.2)
CDT (Cahn)	9.3 (0.7)	6.1 (2.0)	6.7 (1.8)

Figures indicate means, with SD in parentheses.

Table 4. Correlation matrix

	Sunderland	Rouleau	Cahn
Age	0.146	0.182	0.180
Education, years	0.210	0.220	0.201
GDS	0.281	0.312	0.312
MMSE	0.459 *	0.492*	0.490*
Sunderland		0.836*	0.857*
Rouleau			0.979*

* $p < 0.001$.

Correlations between the three CDT scores and other variables are presented in table 4. None of the CDTs correlated significantly with age, years of education, or the GDS score. However, all the CDTs correlated significantly with the MMSE score. Within the three CDTs, the scores correlated significantly with each other. In particular, the Cahn and Rouleau scores correlated with the highest correlation coefficient ($r = 0.979$, $p < 0.0001$).

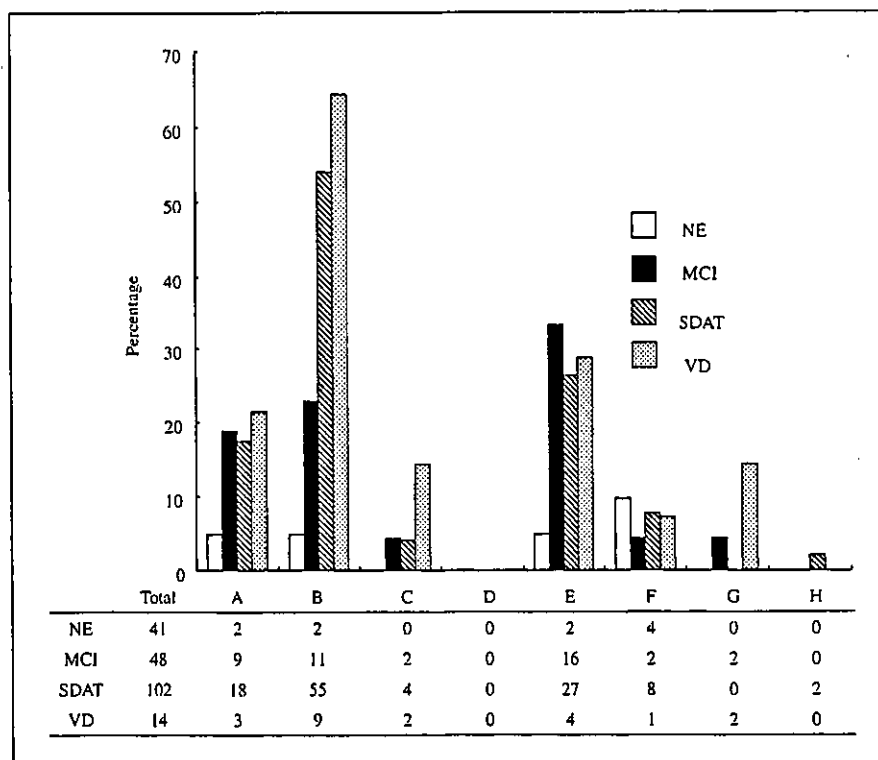
We calculated the sensitivities and specificities with different CDT cutoff points to examine the discriminatory power of the CDTs for differentiating MCI and demented subjects from NE (table 5). The analyses demonstrated that Cahn's protocol had the highest discriminatory power at a cutoff point of 7, with a sensitivity of 74.7% and specificity of 75.6%.

Observed error types in the four definite diagnostic categories using Cahn's criteria for qualitative analysis are presented in figure 1. The four definite diagnostic groups did not differ in terms of age and years of education. The letters 'A' to 'H' represent Cahn's qualitative error types, which are described in Appendix 3. Regarding the distribution of error types in each group, only a few errors were noted in the NE group according to Cahn's criteria. In the MCI group, E (planning deficit) was the most frequent (16 of 48 cases), followed by B (conceptual deficit) and A (stimulus-bound response; 11 and 9 of 48 cases, respectively). In the AD group (SDAT/AD/MIXED), B was the most frequent (55 of 102 cases, 53.9%), followed by E (27 of 102 cases, 26.5%) and A (18 of 102 cases, 17.6%). In

Table 5. Sensitivities and specificities (%)

Cutoff point	Sunderland		Rouleau		Cahn	
	sensitivity	specificity	sensitivity	specificity	sensitivity	specificity
10	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0
9	93.8	48.8	96.1	17.1	96.1	17.1
8	66.0	90.2	78.1	65.9	82.6	65.9
7	61.2	95.1	56.7	92.7	74.7	75.6
6	42.7	95.1	36.5	95.1	60.1	92.7
5	38.2	95.1	24.7	97.6	44.4	95.1
4	26.4	100.0	18.5	100.0	33.7	97.6
3	10.0	100.0	11.8	100.0	23.0	100.0
2	5.1	100.0	0.8	100.0	14.6	100.0
1	1.1	100.0	0.5	100.0	10.6	100.0

Fig. 1. Comparison of error types among the four diagnostic groups: NE, MCI, SDAT, (represents SDAT, AD and mixed dementia), and VD. The horizontal scale (A–H) represents Cahn’s qualitative error types: A = Stimulus-bound response; B = conceptual deficit; C = perseveration; D = neglect of hemispace; E = planning deficit; F = nonspecific spatial error; G = numbers written on the outside of the clock, and H = numbers written counterclockwise. The bottom table is the matrix showing participants’ actual number of errors in the four diagnostic groups.



the VD group, B was the most frequent (9 of 14 cases), followed by E and A (4 and 3 of 14 cases, respectively). The χ^2 analysis comparing the frequency of Cahn’s error types made by the four diagnostic groups revealed that there was a significant effect of diagnosis in all error types ($p < 0.0001$).

Discussion

While various CDT scales are available for detecting dementia, few studies have examined the adequate scoring protocol and optimal cutoff point for screening MCI. With the aim of detecting dementia at an early stage, particularly MCI, the present study compares the three scoring methods, all of which were found to be independent of years of education and depression scale, which is in keeping with the findings by Shulman et al. [8]. In addition, the CDT scores determined using the three scoring methods correlated with MMSE scores with high statistical significance, as confirmed in previous studies [12, 31, 32]. In most of the former studies, the cutoff points of CDTs were provided with the aim of distinguishing a demented state or AD from normal cognition. Recently, Powlishta et al.

[16], choosing 6 different scoring criteria of the CDT for comparing subjects without altering the cutoff points determined for dementia in each original CDT criterion, have reported that the CDT was a poor screening method for very mild dementia. The sensitivity and specificity for detecting MCI by the CDT obtained in the current study were satisfactory. The discrepancy between the results of the study by Powlishta et al. [16] and those of the current study may be due to different cutoff points. Comparison of sensitivities and specificities among the three CDT protocols revealed that the Cahn scale had the best discriminatory power at the cutoff point of 7. Thus, the results may indicate that Cahn’s protocol is the most suitable method for screening MCI in general practice. As shown in table 3, the analyses based on MCI subtypes suggest that subjects with amnesic MCI cannot be screened by the cutoff point we consider optimal for differentiating MCI subjects from normal individuals. This may simply imply that MCI subjects without deficits in the cognitive domain do not lose scores on the CDT, but we need further investigation to warrant this notion, given the limited number of participants included in this study. However, as we acknowledge the significance of including MCI subtypes other than the amnesic type, we believe that the

present findings would provide useful information for clinicians for screening subjects at risk of dementia in earlier stages.

We also examined the error types in MCI subjects using Cahn's qualitative criteria and compared them with the results in the NE and subjects with dementia. In what follows, impairment underlying each type of frequent error is disclosed [11, 17, 30]:

(A) stimulus-bound response: disturbance of inhibition in executive control functioning, an aspect of the frontal cortical function;

(B) conceptual deficit: loss of semantic memory usually evoked by the word 'clock';

(C) perseveration: an aspect of frontal dysfunction, and

(E) planning deficit: suggested to be associated with visuospatial constructional/frontosubcortical dysfunction.

As shown in figure 1, error type E (planning deficit) could be a distinctive feature of MCI, which is represented by imprecise gaps before 12, 3, 6, or 9 of the numbers arranged in the clock face, or by clock hands drawn not from the center of the clock face. This type of error is considered to represent the inability to form a strategy for drawing a clock, presumably due to frontosubcortical dysfunction. The frequency of conceptual deficit in the MCI group was significantly lower than that in the SDAT/AD/MIXED and VD group. The conceptual deficit reflects a loss or deficit in accessing knowledge of the attributes, features, and meaning of a clock, and this category includes misrepresentation of the clock itself and the time on the clock [30]. Eleven out of 41 MCI subjects made this type of error; the difference in frequency between the MCI and the other groups' subjects did reach statistical significance. The SDAT/AD/MIXED and VD groups made this type of error with a frequency of 50% or above, which was statistically higher than that in the MCI and NE group, and that in the MCI being again higher than that in the NE group. Further investigations with increased number of subjects may clarify detailed characteristics of the clock drawing in MCI or its subgroups.

Between SDAT and VD subjects, no significant difference in error types was identified. This might be because of the relatively small number of patients in the VD subgroup in the current study, which may thus have influenced the statistical analysis. The previous study showed that the frequency of spatial and/or planning deficit was significantly higher in patients with mild VD than mild AD, and in patients with moderate VD, the frequency of graphic difficulties was significantly higher than in moderate AD [17]. These assumptions derived from the

observations in this study may help to guide and benefit from future studies with larger numbers of subjects.

Although the CDT cannot be used solely for clinical diagnoses, the CDT, as a simple screening method, provides objective and graphic documentation of cognitive deficits that can be shared by a wide range of clinicians. In conclusion, among the three scales examined in this study, the Cahn scoring method at a cutoff point of 7 is the most likely indicator for MCI. Petersen et al. [7] recommended the CDT using Cahn's protocol as an optional instrument for brief cognitive assessment, as an addition to a general cognitive screening test, e.g. MMSE. We believe that the results obtained in the current study provide important evidence of the validity of the CDT as one of the useful screening method for discriminating MCI from normal cognition.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the individuals who helped with data collection and coordination of the study.

Appendix 1

Sunderland's protocol: a priori criteria for evaluating clock drawings

10-6	Drawing of clock face with circle and numbers is generally intact
10	Hands are in correct position
9	Slight errors in placement of the hands
8	More noticeable errors in the placement of hour and minute hands
7	Placement of hands is significantly off course
6	Inappropriate use of clock hands
5-1	Drawing of clock face with circle and numbers is not intact
5	Crowding of numbers at one end of the clock or reversal of numbers
4	Further distortion of numbers sequence; integrity of clock face is now gone
3	Numbers and clock face no longer obviously connected in the drawing; hands are not present
2	Drawing reveals some evidence of instructions being received but only a vague representation of a clock
1	Either no attempt or an uninterpretable effort is made

10 = Best, and 1 = worst.