

References

- Bamford, C., Lamont, S., Eccles, M., Robinson, L., May, C. and Bond, J. (2004). Disclosing a diagnosis of dementia: a systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 151–169.
- Dautzenberg, P. L., van Marum, R. J., van Der Hammen, R. and Paling, H. A. (2003). Patients and families desire a patient to be told the diagnosis of dementia: a survey by questionnaire in a Dutch memory clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 777–779.
- Elwyn, T. S., Fetters, M. D., Sasaki, H. and Tsuda, T. (2002). Responsibility and cancer disclosure in Japan. *Social Science and Medicine*, 54, 281–293.
- Fahy, M., Wald, C., Walker, Z. and Livingston, G. (2003). Secrets and lies: the dilemma of disclosing the diagnosis to an adult with dementia. *Age and Ageing*, 32, 439–441.
- Holroyd, S., Turnbull, Q. and Wolf, A. M. (2002). What are patients and their families told about the diagnosis of dementia? Results of a family survey. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 218–221.
- Johnson, H., Bouman, W. P. and Pinner, G. (2000). On telling the truth in Alzheimer's disease: a pilot study of current practice and attitudes. *International Psychogeriatrics*, 12, 221–229.
- Koss, E., Patterson, M. B., Ownby, R., Stuckey, J. C. and Whitehouse, P. J. (1993). Memory evaluation in Alzheimer's disease. Caregivers' appraisals and objective testing. *Archives of Neurology*, 50, 92–97.
- Lin, K. N., Lias, Y. C., Wang, P. N. and Liu, H. C. (2005). Family members favor disclosing the diagnosis of Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, 17, 679–688.
- Maguire, C. P., Kirby, M., Coen, R., Coakley, D., Lawlor, B. A. and O'Neill, D. (1996). Family members' attitudes toward telling the patient with Alzheimer's disease their diagnosis. *British Medical Journal*, 313, 529–530.
- Nakatani, Y. (2000). Psychiatry and the law in Japan. History and current topics. *International Journal of Law and Psychiatry*, 23, 589–604.
- Pinner, G. and Bouman, W. P. (2003). Attitudes of patients with mild dementia and their carers towards disclosure of the diagnosis. *International Psychogeriatrics*, 15, 279–88.
- Rohde, K., Peskind, E. R. and Raskind, M. A. (1995). Suicide in two patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43, 187–189.
- Smith, A. P. and Beattie, B. L. (2001). Disclosing a diagnosis of Alzheimer's disease: patient and family experiences. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 28 (Suppl. 1), S67–S71.
- Sugiyama, M., Yatomi, N., Ura, C. and Honma, A. (2003). Attitudes towards truth-telling of diagnosis of dementia among relatives of elderly people [in Japanese]. *Journal of the Japanese Society for Dementia Care*, 2, 140–149.
- Turnbull, Q., Wolf, A. M. and Holroyd, S. (2003). Attitudes of elderly subjects toward "truth telling" for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 16, 90–93.
- Yamashita, M., Kobayashi, T. and Fujino, K. (2002). On telling the truth in Alzheimer's disease; a surveillance of current attitudes of cognitively intact adults [in Japanese]. *Japanese Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 1433–1445.

ADAS 単語カードを用いた遅延再生課題の軽度認知機能低下者識別に対する有用性：外来もの忘れ検査利用者を対象とした検討

河野 直子 梅垣 宏行 鈴木 裕介
山本さやか 茂木 七香 井口 昭久

要約 目的：軽度の認知機能低下が認められる患者群（以後 MCI と略す）の検出感度に優れ、日常臨床場面で簡便に使用可能な検査が必要とされている。そこで本研究では、Alzheimer's Disease Assessment Scale（以後 ADAS と略す）日本語版の単語カードを用いた遅延再生課題を提案し、MCI 群の本課題の成績を健常高齢者群及びアルツハイマー病（以後 AD と略す）患者群の成績と比較した。方法：名古屋大学医学部附属病院老年科、外来もの忘れ検査において、36名の MCI 群、13名の最軽度 AD 群、104名の軽度 AD 群、年齢と教育歴を一致させた 19名の健常高齢者群を、ADAS 単語カードを用いた単語再生課題によって評価した。課題は、従来法である直後再生試行と新規実施の遅延再生試行とから構成された。結果：MCI 群は健常高齢者群と比べて、直後再生試行、遅延再生試行の両方において低い成績を示すことが確認された。また、遅延再生試行は、直後再生試行に比べて MCI 患者群を健常高齢者群から識別する感度に優れており、直後再生試行に遅延再生試行を組合せて施行することで、直後再生単独実施に比べてより高い感度(94.4%)、特異度(68.4%)を得られることが確認された。結論：結果は、ADAS 単語カードを用いた遅延再生課題が、もの忘れ外来などにおける MCI のスクリーニング検査として有用であることを示す。

Key words：アルツハイマー病、軽度認知機能低下、単語直後再生課題、単語遅延再生課題、もの忘れ外来

(日老医誌 2007; 44: 490-496)

緒 言

アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: 以後 AD と略す) をはじめとする認知症性疾患の早期診断とその後の対応を担う「もの忘れ外来」は¹⁾、平成 6 年に前国立精神・神経センター武蔵病院で開設されて以後²⁾、10 年以上が経過し、各地で普及しつつある³⁾。当院においても、老年科診療の一端として外来もの忘れ検査科が開設されて 6 年目をむかえ、多数の利用者を得るに至っている。このもの忘れ外来の利用者に高頻度で認められる主訴が、「最近の出来事を覚えられない (もしくは、思い出せなくなる)」とする近時記憶の障害である。従ってもの忘れ外来では、認知症性疾患、中でも近時記憶障害を主要な症状とする AD について早期診断を下し、その後の治療や介護方針を立てる上で、近時記憶障害の重症度評価や特徴把握が重要な視点とされる⁴⁾。しかし、臨床的に近時記憶を評価するための方法の確立と普及は十

分といえない。特に、軽度の認知機能低下を示し、Mild Cognitive Impairment (以後 MCI と略す)⁵⁾ などと呼ばれる、認知症の前臨床相に当たる患者群及び最軽度 AD 患者を健常高齢者から弁別する診断に有効であって、かつ簡便に実施可能な方法が必要とされている。

日本では Mini-Mental State Examination (以後 MMSE と略す)⁶⁾ が、近時記憶障害を含めた認知機能障害をスクリーニングする目的で広く利用されている。しかし、MCI の健常高齢者からの鑑別力の点においては、MMSE の限界が指摘されている⁷⁾。また、川畑ら (2003) によれば、MMSE に含まれる 3 単語の遅延自由再生課題は、近時記憶障害の有無を評価し健常者と認知症患者の判別を行うには有用であるものの、その重症度を評価する上での鋭敏さには欠けるとされる⁸⁾。同様に、単語の直後自由再生課題と直後再認課題という 2 種類の近時記憶課題を含んだ認知機能検査バッテリーで、AD を対象とした薬物治療の効果判定材料として普及する Alzheimer Disease Assessment Scale (以後 ADAS と略す)⁹⁾ についても、最早期段階の AD 患者及び前臨床相にある患者群の近時記憶障害を検出するために重要な遅延再生課題が含まれていないという問題点が指摘されている¹⁰⁾。

N. Kawano, H. Umegaki, Y. Suzuki, S. Yamamoto, N. Mogi, A. Iguchi: 名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座 (老年科学)
受付日: 2006. 12. 4. 採用日: 2007. 2. 27

以上のように、現在流通する近時記憶検査課題の限界に関する指摘は多い。

それに対して、言語性の遅延再生課題が早期AD患者と健常者との鑑別に役立つ指標であることについて、既に多くの指摘がなされている¹¹⁾。例えば、Welshら(1991; 1994)は、Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAED)に含まれる複数の検査のうち、軽度AD患者と健常高齢者との鑑別に最も有効である検査は10語からなる単語リストを5分間後に再生する遅延再生検査であると報告している¹²⁾¹³⁾。また、Tabertら(2006)は、Memory disorders Clinic受診者群を対象とした3年間追跡研究の結果として、MCI者と健常高齢者との弁別、及びMCI群のうちAD移行群と非移行群との弁別に、12語からなる単語リストを直後再生する課題に比べて15分後に遅延再生する課題が有用であることを報告している¹⁴⁾。

しかし、日本の日常臨床場面における遅延再生検査の利用は限られている。その理由の一端は、方法や材料を共有しやすく、簡便に実施可能な、記録力の検査法が確立されていないことにあると考えられる。そこで我々は、既に日本で流通するADAS日本語版の、下位検査項目である単語カードに着目し、従来法である直後再生課題としての利用に加えて、この単語カードを遅延再生課題として用いるという検査法の有用性について検討した。具体的には、当院当科で外来もの忘れ検査枠を利用した患者群を対象として、ADAS日本語版の下位検査項目である単語カードを利用した直後自由再生課題及び30分後の遅延自由再生課題を施行し、(1)MCI群を健常群から識別する効果、(2)ADの重症化に伴う課題成績推移の確認の2点について分析した。

方 法

1. 対象

研究対象者は、2004年1月から2006年6月までの2年6カ月に当院当科の外来もの忘れ検査枠を初回利用した372名のうち、検査結果の研究利用について合意が得られ、かつ検査値に欠損がない251名であった。この内、主治医による診察、頭部MRIまたはCT検査、血液生化学検査、各種認知機能検査¹⁾の施行結果について認知症専門医2名が討議した上、血管性病変を伴うAD、脳血管性認知症、及びその他の認知症原因疾患が除外診断され、AD、MCI、健常と確定診断された者を最終的な分析対象者とした。また、Clinical Dementia Rating (以後CDR)¹⁵⁾に基づいて、認知症の重症度が判定された。具体的には、CDR 0.5点を最軽度AD、1点を軽

度AD、2点を中等度ADと定義し、群の分類を行った。健常群についてはCDR 0点と判定される者で、MCI群についてはCDR 0.5と判定される者で構成された。最軽度AD群とMCI群はともにCDR 0.5点と判定される者で構成されるが、ADによる認知症症状として地域生活や家庭生活、趣味・関心の側面でも何らかの活動水準の低下を来しているか否かの点で両者を区別した。即ち、最軽度AD群が日常生活活動の水準の低下と行動パターンの変化を来した者で構成されるのに対して、MCI群がCDR判定の中でも記憶の項目だけが0.5点と判定されるような日常生活に大きな影響が生じていない者で構成される点で異なる。なお、ADの診断はNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association¹⁶⁾の臨床診断基準に依拠し、MCIの診断はCriteria for identification of mild cognitive impairment, given by the MCI Working Group the European Consortium on Alzheimer's Disease (2005)¹⁷⁾の基準に依った。

2. 課題

材料 ADAS日本語版¹⁸⁾の下位検査項目である単語カードを用いた。単語カードは10単語(犬-包丁-電車-野球-猫-鍋-飛行機-馬-水泳-自転車)で構成され、単語は漢字で128ミリ×182ミリの白色カードの中央に印字された。また、漢字の肩には、平かなで読みが印字された。

手続 課題は、直後再生試行(Immediate Recall:以後IRと略す)及び遅延再生試行(Delayed Recall:以後DRと略す)から構成された。IRは、ADASにおける正規の試行方法に則った手続で進められる課題内容であったが、他方DRは同材料を拡大利用した新しい課題内容であった。

IRは、対象者が10単語を読んで記録する学習段階と、単語を自由再生する再生段階とで構成された。単語は2秒毎に提示された。同一の試行が3回繰り返して実施され、どの学習段階でも同内容の単語リストが同順序で用いられた。ここまでの3試行をIRとし、3回の平均再生数が、試行条件IRの得点として算出された。続いて、「後ほど、もう一度伺いますので単語を覚えておいてください」と注意を促した上で他の認知機能検査を実施し、30分経過後に再度、単語カードの表紙のみを呈示して内容の自由再生を求めるDRが実施された。干渉課題としての役割を果たす30分間の他課題実施時間も含めて、一人あたりの検査所要時間は約40分であった。

Table 1 General characteristics of participants

	non Dementia		Dementia		
	Normal CDR 0 (n = 19)	MCI CDR 0.5 (n = 36)	very mild AD CDR 0.5 (n = 13)	mild AD CDR 1 (n = 104)	moderate AD CDR 2 (n = 13)
Age	71.37 ± 7.96	73.97 ± 6.68	77.54 ± 8.03	75.57 ± 6.57	77.54 ± 6.85
Sex (F/M)	13/6	19/17	11/2	71/33	9/4
Education	11.74 ± 3.19	11.00 ± 3.15	10.38 ± 2.40	10.87 ± 2.80	9.15 ± 2.04
MMSE	28.16 ± 1.64	27.19 ± 2.05	26.31 ± 1.80	22.63 ± 3.10	15.77 ± 3.09

AD: Alzheimer's disease. MCI: mild cognitive impairment. CDR: clinical dementia rating. MMSE: mini-mental state examination.

3. 分析

最軽度 AD の健常群からの鑑別力と AD の重症化に伴う課題成績推移について確認するために、群 (健常, MCI, 最軽度 AD, 軽度 AD, 中等度 AD) 及び試行条件 (IR, DR) を独立変数, 課題成績を従属変数とした二元配置の分散分析を用いた。有意水準は 5% とした。さらに、健常群から MCI 群を識別する効果を検討する目的で、既存の認知症スクリーニング検査である MMSE 得点, 及び IR 成績, DR 成績を対象として ROC 解析を実施した。

結果

まず、対象者の基本的な属性と、認知症の一般的なスクリーニング検査として用いられている MMSE の得点について確認した。Table 1 は、分析対象者の基本的な属性を示す。群間に、年齢、教育歴についての統計上有意な差は認められなかった。MMSE 得点については、群 (健常, MCI, 最軽度 AD, 軽度 AD, 中等度 AD) を独立変数, 課題成績を従属変数とした一元配置の分散分析を行った結果、群の主効果が有意であったので ($F_{(4,180)} = 61.51, p < .01$)、群の主効果における多重比較を行ったところ、健常群と MCI 群及び最軽度 AD 間、MCI 群と最軽度 AD 間には統計的に有意な差を認めず、その他の全ての群間には有意な差を認めた ($p < .05$)。

次に、ADAS 日本語版の単語カードを用いた直後・遅延再生課題について群別に成績比較を行った。Fig. 1 は、ADAS 日本語版の単語カードを用いた再生課題における試行条件別の群平均成績を示す。課題成績を従属変数とした群 × 試行条件の分散分析を行った結果、群及び試行条件の主効果、群と試行条件の交互作用が有意であった ($p < .05$; $F_{(4,180)} = 42.37$; $F_{(2,180)} = 98.19$; $F_{(4,180)} = 7.24$)。群の主効果における多重比較を行った結果、MCI 群と最軽度 AD 群間を除く、全ての群間に有意な差が

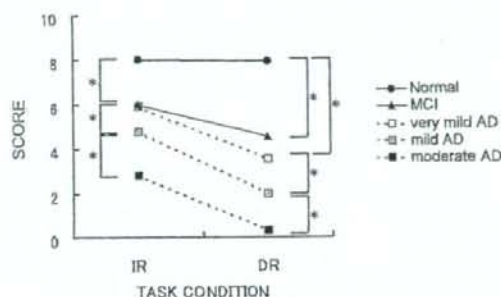


Fig. 1 Mean score of the two free recall task using ADAS-Jcog word booklet for the Alzheimer's disease (AD) patients, mild cognitive impairment (MCI) patients and normal controls IR: immediate recall condition and DR: delayed recall condition.

*: $p < .05$ on Fig. 1: We performed a group (5: Normal, MCI, very mild AD, mild AD, moderate AD) × a task condition (2: IR, DR) mixed analysis of variance (ANOVA) on the data. The ANOVA revealed a significant main effect of the group and the task condition, with interaction ($p < .05$). Univariate effects analysis as the interaction showed significant effects of group for both task conditions ($p < .05$) and significant effects of task condition for all groups ($p < .05$), except on Normal (*n.s.*). Post hoc analysis showed that there were significant effects between all groups ($p < .05$), except between very mild AD and mild AD on the IR (*n.s.*) and except between very mild AD and MCI on both IR and DR (*n.s.*).

認められた ($p < .05$)。次いで、群と試行条件の交互作用における単純主効果の検定を行ったところ、両試行条件 (IR; DR) における群の主効果が有意であった ($p < .01$; $F_{(4,180)} = 20.60$; 47.14)。また、健常群を除いた 4 群 (MCI; 最軽度 AD; 軽度 AD; 中等度 AD) における試行条件の主効果が有意であった ($p < .01$;

Table 2 Sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratio, and d' for distinguishing MCI from normal elderly people

	Cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PV +	PV -	LR +	LR -	d' (Δm)
Mini Mental State Examination	23/24	5.6	100	1.00	0.36	—	0.94	0.96
ADAS-Jcog Word Recall Task								
Immediate Recall (1)	6/6.3	50.0	100	1.00	0.51	—	0.50	2.00
Immediate Recall (2)	6.3/6.7	58.3	95.7	0.95	0.55	11.08	0.44	2.00
Immediate Recall (3)	6.7/7	64.9	84.2	0.88	0.55	4.05	0.43	2.00
Immediate Recall (4)	7/7.3	89.9	79.9	0.89	0.79	4.22	0.14	2.00
Immediate Recall (5)	7.3/7.7	91.7	73.7	0.87	0.82	3.48	0.11	2.00
Immediate Recall (6)	7.7/8	94.4	57.9	0.81	0.85	2.24	0.10	2.00
Delayed Recall (1)	5/6	55.6	99.9	1.00	0.54	—	0.44	3.34
Delayed Recall (2)	6/7	72.2	78.9	0.87	0.60	3.43	0.35	3.34
Delayed Recall (3)	7/8	94.4	68.4	0.85	0.87	3.00	0.08	3.34

PV : predictive value. LR : likelihood ratio. (+ : positive ; - : negative)

$F_{(0.100)} = 32.80 ; 81.09 ; 63.28 ; 21.22$). そこで課題条件ごとの群間差について多重比較を行ったところ、IRでは、最軽度 AD 群と軽度 AD 群及び MCI 群間を除く、全ての群間に有意な差を認めた ($p < .05$). 他方、DRでは、最軽度 AD 群と MCI 群間を除く、全ての群間に有意な差を認めた ($p < .05$).

続いて、健常群から MCI 群を識別する各課題の効果を確認するために ROC 解析を実施した結果、各検査における曲線下面積 \pm 標準誤差 (漸近有意確率 ; 95% 信頼区間) は、MMSE では $.63 \pm .08$ ($n.s.$; $.48 \sim .79$), IR では $.89 \pm .05$ ($p < .01$; $.80 \sim .98$), DR では $.90 \pm .04$ ($p < .01$; $.82 \sim .98$) であった。これらの結果は、健常群から MCI 群を識別することに関して、ADAS 日本語版の単語カードを用いた直後・遅延再生課題が MMSE に比べて有効性が高いことを示す。IR と DR との比較においては、共に p 値が .01 以下であり、95% 信頼区間に重複が確認された。そこで、両者の診断能について複数のカットオフ値を設けて詳細に比較した。Table 2 に、複数のカットオフ値における感度、特異度、的中率、尤度比、 d' (Δm) 値を、試行別に示す。MMSE において一般的なカットオフ値である 23/24 を採用した場合の値も併記する。IR については、カットオフ値 6.3/6.7 を採用した場合の陽性尤度比が確定診断に有用であることを目安とされる .10 以上の値を示し、DR については、カットオフ値 7/8 を採用した場合の陰性尤度比が、除外診断に有用であることを目安とされる .01 以下の値を示した。

考 察

結果の考察に先立ち、対象者数の群間差について特に論じておく。本研究は、大学病院老年科のもの忘れ検査枠を利用した集団を対象とした検討であった。そのため、対象者に占める軽度 AD 患者群の割合が高値を認め、他群との間に対象者数のばらつきを生じる結果となった。しかし、当該検査の分散に著しい差を認めなかったことから、統計的な処理結果に影響はないものと考え、以下では得られた結果をもとに考察を進める。

本研究の目的は、ADAS 日本語版の単語カードを用いた遅延再生課題について、(1) MCI 群の識別力、(2) AD の重症度評価の 2 観点から、その有用性を評価することであった。結果から、第一に、IR、DR の両試行において、健常群と比べて、MCI 群、最軽度 AD 群、軽度 AD 群、中等度 AD 群では再生数が少ないことが確認された。この結果は、MMSE においては健常群と MCI 群、健常群と最軽度 AD 群との間に得点の差が認められなかったことと対照的であり、IR 及び DR が CDR 0.5 と評価されるごく初期の認知機能低下に対して相対的に高い感度を有することを示唆する。さらに、MMSE の一般的なカットオフ値である 23/24 点を基準とした場合に MCI 群が健常群から区別される識別能を確認すると、Table 2 が示す通り、IR 及び DR は MMSE に比べて高い識別感度を有することが示唆された。IR、DR からなる ADAS 日本語版の単語カードを用いた再生課題は、MCI 群や最軽度 AD 群を識別する独立した検査としての利用が期待できる。

第二に、本課題の成績について、群と試行の交互作用

が認められた。続く下位分析の結果は、健常群ではIRとDRの再生数の間に差が認められないのに対して、他の全ての群ではIRに比べてDRにおいて再生数が減少することを示す。この結果は、DRはIRに比べて、AD及びMCIに対してより $d(\Delta m)$ が大きく、感度の優れた指標である可能性を示唆する。実際に、検査の識別能を表す指標である尤度比に着目すると、DRにおいてはカットオフ値7/8を採用した場合に除外診断の効果が認められ、この場合の感度94.4%、特異度68.4%であった。対してIRにおいてはカットオフ値6.3/6.7を採用した場合に鑑別診断の効果が認められ、この場合の感度58.3%、特異度95.7%であった。この課題内における感度と特異度のトレードオフ関係を考慮して、IRとDRとを組合せることが、感度、特異度両面でより良い識別能を担保するために適当と考えられる。Table 2が示す通り、従来法であるIRのみで高い感度を確保するには特異度を犠牲にせざるをえない。他方、DRを組合せ実施することで、感度と特異度の両基準をより高い水準で担保することが可能となる。日常臨床場面では、IR段階でカットオフ値を下回る成績であった場合はその時点で課題を打ち切り、カットオフ値を上回った場合に、さらにDRを実施してMCI群の鑑別における参考情報を得るという現実的な方法も考えられる。また、DR実施には遅延時間として30分を要するが、初診時に必要とされる問診や各種の検査といった手続に30分程度は要することが多い。そうした通常診療の流れの中で、初頭と終了時に課題を実施すれば、検査そのものに要する実時間はごく短時間であり簡便である。「遅延再生」という課題の特性上、遅延時間中に課題内容が過度にリハーサルされることが無い様に統制する必要がある。各種の通常診療手続に対象者を従事させることには、妨害課題の代替としての積極的な意義も存在する。

なお、本研究では、DRにおける遅延時間を30分と設定した。この遅延時間の設定について、先行研究の見解に触れつつ、若干の考察を加える。AD患者については、そのごく早期の段階から、言語的な学習課題において学習曲線の浅薄化傾向を示し¹⁰⁾、また数秒から数分といった短時間の内に急速な情報の忘却を示すことが報告されてきた¹¹⁾。しかし他方で、AD患者と健常高齢者では記憶可能な情報量に差はあるものの、その後の忘却量には差が認められないとする報告もある¹²⁾。これらの研究間における結果の違いは、初期学習量の違い¹³⁾及び忘却率表示と忘却量表示という数量化方法の違い¹⁴⁾といった方法上の差異として説明されてきた。しかし、実質的には研究毎に、課題、刺激材料、遅延時間は異なる

ため各結果の単純な比較は不可能であり、本課題における健常者とMCIとの弁別という目的に対して最適な遅延時間については不明である。そこで本研究においては、植田ら(1996)が実施した10単語リストの遅延再生課題の結果を参考として¹⁵⁾、すでに健常高齢者とAD疑い群(CDR 0.5)との間に有意な再生量の差が報告されている30分を遅延時間として採用し、検討を行った。結果、本課題条件下において、少なくとも30分の遅延時間を確保できれば、AD患者及びMCI者の成績と健常高齢者の成績とが区別されることが示された。課題の有用性を保ちつつより簡便に検査を遂行可能とする目的で、遅延時間を何分まで短縮可能かについて検討することについては今後の課題である。

第三に、ADにおける臨床症状の重症化に伴い成績が低下すること、とりわけDRではIRに比べて重症度の軽い群間でも成績差が確認された。この結果は、DRの実施によって、ADの進行に伴う近時記憶障害の増悪を把握可能であることを示唆する。しかし本研究では、IR、DRの両試行においてMCI群と最軽度AD群との成績差が確認されなかった。Fig.1では、DRにおいてIRよりもMCI群と最軽度AD群との成績差が広がる傾向を認めるが、統計上有意な差は認められない。現在、MCI群を健常群から区別することに加えて、MCI群から数年後にADの認知症の臨床症状を発現する真のAD移行群を特定することに關心が集まる¹⁶⁾。従って、CDRの得点では区別がないMCI群と最軽度AD群とをDRによって識別可能であるか否かは、本研究の主目的からは外れるものの、大変興味深い観点である。本研究でこの2群間に差が認められなかった理由として、次の3点が考えられる。第一に、対象の制限が挙げられる。本研究は、当院当科の2年半内の利用者を対象としたため、得られた対象の数に制限があり、群間で人数の偏りが認められた。ただし反対に、もの忘れ外来を受診するようなAD有病率の相対的に高いと考えられる対象群において課題の意義を確認できた点では意味深い。第二に、MCI群と診断された対象者の中に、将来のAD移行者と非移行者とが混在するために成績がばらつき、結果として差が確認できなかったという理由が考えられる。第三に、課題自体の感度の限界が挙げられる。現時点でこの3種類を吟味することはできない。今後、より大規模な群を対象として検討するとともに、MCI群を追跡することで、DRの得点差によって予後が推定可能か否かについて確認することが望まれる。なお、本研究は、全体的な受診者の教育歴が高い、都市部にある大学病院の外来もの忘れ検査棟の利用者を対象とした。従って、結

果を教育歴や有病率の異なる集団にまで般化して利用することには注意を要する。今後、教育歴の異なる集団を対象とした検討を実施することやコミュニティベースドな検討を実施することも課題である。

具体的な課題内容は、Mini-Mental State Examination⁶⁾、透視立方体 (Necker's Cube) 模写課題¹⁰⁾、Clock Drawing Test¹¹⁾、植田ら (1996) による 15 語物語再生課題¹²⁾、「動物」による意味カテゴリー流暢性課題¹³⁾とイニシャル「カ」による文字流暢性課題の連続実施¹⁴⁾、ウェクスラー成人知能検査改定版 (WAIS-R)¹⁵⁾の日本版から歌唱課題と符号課題、及びストループテスト¹⁶⁾であった。内、立方体模写課題と Clock Drawing Test は、ADAS 単語カードを用いた再生課題の直後再生試行を実施する以前に行われた。また、ストループテストは遅延時間を約 30 分に統一する目的で、受検者の検査進行状況に応じて ADAS 単語カードを用いた再生課題の直後再生試行の実施以前もしくは実施以後のいずれかを選択して実施された。

文 献

- 1) Van der cammen TJM, Simpson JM, Fraser RM, Preler AS, Exton-Smith AN: The memory clinic: a new approach to the detection of dementia. *Brit J Psychiatry* 1987; 150: 359-364.
- 2) 宇野正威, 朝田 隆, 高山 豊, 松田博史, 木村通安, 植田 恵: もの忘れ外来: 武蔵病院におけるアルツハイマー病早期診断. *老年精神医学雑誌* 2000; 11: 1195-1202.
- 3) 今井幸充: もの忘れ外来・認知症外来の現状—認知症疾患の治療・介護システムのなかでの位置づけ—. *老年精神医学雑誌* 2005; 16: 1337-1343.
- 4) 田子久夫: 物忘れ外来—早期発見に向けた役割と地域との連携—. *老年精神医学雑誌* 2004; 15: 123-127.
- 5) Petersen RC: Conceptual issues. In: *Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease*, Petersen RC (ed), Oxford University Press, New York, 2003, pp1-14.
- 6) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12: 189-198.
- 7) Tombaugh TN, McIntyre NJ: The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 922-935.
- 8) 川畑信也, 後藤千春, 彦坂しのぶ: 認知機能障害の全般的評価に関する神経心理学的検査—Mini-Mental State Examination (MMSE) からみた検討—. *日本臨牀* 2003; 61 (9): 192-197.
- 9) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
- 10) Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M, et al: Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antedementia drugs: Additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (2): S13-S21.
- 11) Arnaiz E, Almkvist O: Neuropsychological feature of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(suppl 179): 34-41.
- 12) Welsh KA, Butters N, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A: Detection of abnormal memory in mild cases of Alzheimer's disease using CERAS neuropsychological measures. *Arch Neurol* 1991; 48: 278-281.
- 13) Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, et al: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD), Part V. A normative study of neuropsychological battery. *Neurology* 1994; 44: 609-614.
- 14) Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al: Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 916-924.
- 15) Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412-2414.
- 16) McKhann G, Drachman D, Folstein MF, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-DAIRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- 17) Portet P, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens Ph: Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a clinical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 714-718.
- 18) 本間 昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎, 長谷川和夫, Mohs RC: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成. *老年精神医学雑誌* 1992; 3: 647-655.
- 19) Duchek JM, Cheney M, Ferraro FR, Storandt M: Paired associate learning in senile dementia of the Alzheimer type. *Archives of neurology* 1991; 48 (10): 1038-1040.
- 20) Hart RP, Kwentus JA, Harkins SW, Taylor JR: Rate of forgetting in mild Alzheimer's-type dementia. *Brain Cognition* 1988; 7 (1): 31-38.
- 21) Moss MB, Albert MS, Butters N, Payne M: Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Arch Neurol* 1986; 43 (3): 239-246.
- 22) Becker JT, Boller F, Saxton J, McGonigle-Gibson KL: Normal rates of forgetting of verbal and non-verbal material in Alzheimer's disease. *Cortex* 1987; 23: 59-72.
- 23) Kopelman MD: Rates of forgetting in Alzheimer-type dementia and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychologia* 1985; 23: 623-638.
- 24) Brandt J, Rich JB: Memory disorders in the dementias. In: *Handbook of Memory Disorders*, Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN (eds), Wiley, Chichester, 1995, p243-270.
- 25) 植田 恵, 高山 豊, 笹沼澄子: 早期アルツハイマー型痴呆疑い患者における記憶障害—エピソード記憶検査の結果を中心として—. *神経心理学* 1996; 12: 178-186.
- 26) 日本高次脳機能障害学会 (旧日本失語症学会) *Brain*

- Function Test 委員会：改訂第2版標準高次動作性検査—失行症を中心として—, 新興医学出版社, 東京, 2003.
- 27) Freedman M, Leach L, Kaplan E: Delis DC: Clock Drawing: A neuropsychologic analysis, Oxford University Press, New York, 1994.
- 28) Bechtoldt HP, Benton AL, Fogel ML: An application of factor analysis in neuropsychology. *Psychological Record* 1962; 7 (5): 586-596.
- 29) Rosen WG: Verbal fluency in aging and dementia. *J Clin Neuropsychol* 1980; 2 (2): 135-146.
- 30) Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Psychological Corp, New York, 1981.
- 31) Stroop J: Studies of interference in serial verbal reaction. *JEP: General* 1935; 18: 643-662.

The delayed word recall task using ADAS-Jcog word booklet effectively divides patients with mild cognitive impairment from normal elderly people

Naoko Kawano, Hiroyuki Umegaki, Yusuke Suzuki, Sayaka Yamamoto, Nanaka Mogi and Akihisa Iguchi

Abstract

Aim: A new screening test for detecting mild cognitive impairment (MCI) with higher sensitivity that can easily be administered at the bedside is necessary. In this study, we proposed the delayed recall task using the word booklet of Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version (ADAS-Jcog) and compared the score of the task in patients with MCI with that of cognitive normal elderly (NE) and patients with AD.

Methods: Thirty six patients with MCI, 13 very mild AD, 104 mild AD, 13 moderate AD, and age- and education-matched 19 NE, recruited from the memory clinic of Nagoya University Hospital, were evaluated by the ADAS-Jcog word recall task which consisted of immediate recall (IR), a classical method on ADAS-Jcog, and delayed recall (DR) that has been newly introduced.

Results: Compared with controls, patients with MCI were significantly impaired on both IR and DR. On the other hand, DR is more sensitive than IR for distinguishing MCI from NE. The highest sensitivity (94.4%) and specificity (68.4%) were achieved when the results of IR were combined with those of DR.

Conclusion: The result suggests that the delayed word recall task using the word booklet of ADAS-Jcog may be a useful tool as a screening method for the detection of MCI.

Key words: *Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, Immediate word recall task, Delayed word recall task, Memory clinic* (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2007; 44: 490-496)

Department of Geriatrics, Medicine in Growth and Aging, Program in Health and Community Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

4. 認知症における白質病変と精神運動速度の関連

葛谷 雅文 鈴木 裕介 長谷川 潤 井口 昭久

Key words: 白質病変, 認知症, 精神運動速度

(日老医誌 2007; 44: 328-330)

従来より健常高齢者における白質病変と注意力、精神運動速度には密接な関連があることが報告されてきた¹⁾。認知症患者に限って言えば、血管性認知症患者では、アルツハイマー型認知症と比較して精神運動速度の低下が顕著であることも報告されている²⁾。しかしながら近年、アルツハイマー型認知症における白質病変の病変あるいは臨床経過への関与が注目されるようになりつつある³⁾。実際、白質病変とアルツハイマー型認知症の初期の変化である側頭葉内側の萎縮を合併するとそれぞれを単独で有するよりも高率に臨床的にアルツハイマー型認知症と診断されることが報告されている⁴⁾。このような背景から、アルツハイマー型認知症においても白質病変の関与およびそれを反映する精神運動速度が全般的な認知機能に影響を与えることが予測される。今回我々は、認知症患者を病型別に、白質病変を半定量的に評価し、白質病変の程度と精神運動速度と全般的認知機能との関連を検討した。

方 法

対象は2001年1月から2005年8月までに名古屋大学医学部附属病院老年科物忘れ外来を受診され、認知症と診断された患者のうち頭部MRI検査をうけた102名である。対象患者は全て認知症カンファレンスにおいてそれぞれの診断基準に基づいて病型診断を行った。対象の内訳はアルツハイマー型認知症(DAT)73名、血管性認知症(VD)11名、混合型認知症(Mixed)18名である。

今回検討の対象とした評価項目は、全般的認知機能としてMMSE、精神運動速度を反映すると考えられる

WAIS-R符号問題スコア、前頭前野機能を反映すると考えられるストループテストである。

白質病変の評価法はJunqueの重症度分類ならびにFazekas分類を用いた。Junqueの重症度分類は、側脳室辺縁より皮質下白質に広がる高信号域で、左右大脳半球別に前角周囲、側脳室体部周囲、後角周囲、半卵円中心前半、半卵円中心後半の5つの部位における白質病変の広がりや程度に応じてスコア化した合計点(PVHスコア)を評価に用いた。(0点~40点でスコアが高いほど白質病変の程度が強いことを意味する)。一方、脳室周囲の白質病変を形態、程度別にcaps(0点)、rims(1点)、smooth halo(2点)、irregular PVH(3点)の4種類に分類したFazekas分類を白質病変の程度によるWAIS-R符号問題スコア、ストループテストの比較に用いた。今回の検討においては神経心理テストの検査項目の中で精神運動速度を反映すると考えられるWAIS-R符号問題スコア、前頭前野機能を反映すると考えられるストループテストのtime lagとMRI画像に基づいた白質病変の半定量化スコアとの相関を各病型別に比較、検討した。

結 果

検討した対象背景および神経心理テストの比較を表1に示す。MMSEスコアに関してはVD群において他の2群より有意に高い結果であった。白質病変の半定量化スコア(PVHスコア)においてはDAT群とMixed群の間に差を認められたが、DAT群とVD群の間に有意な差はなかった。

側脳室周囲の白質病変の広がりや程度別に点数化したFazekas分類では2点以上でWAIS-R符号問題スコアの低下を認めたが、ストループテストのtime lagでは有意な差異を認めなかった(図1)。また、PVHスコアと全般的認知機能を表すMMSEスコアとの関連はVD

The relationship between mental processing speed and white matter lesions in dementia

Masahumi Kuzuya, Yusuke Suzuki, Jun Hasegawa, Akihisa Iguchi: 名古屋大学大学院医学系研究科(老年科学)

表1 対象背景 神経心理テスト結果

	DAT (n = 73)	Mixed (n = 18)	VD (n = 11)
Age ± SD	76.1 ± 6.0	76.7 ± 7.5	75.1 ± 5.3
MMSE	22.2 ± 4.3	20.6 ± 4.4	25.1 ± 2.8
WAIS-R	29.7 ± 11.1	26.4 ± 11.9	28.2 ± 11.0
Stroop (time lag)	25.7 ± 16.9	29.2 ± 19.4	34.1 ± 19.1
PVH score	7.6 ± 4.0	11.3 ± 5.5	10.1 ± 5.1

* p < 0.05 ** p < 0.01

FAZEKAS分類によるWAIS-R符号

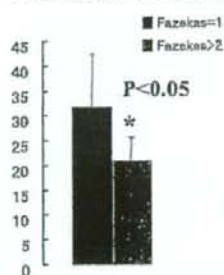
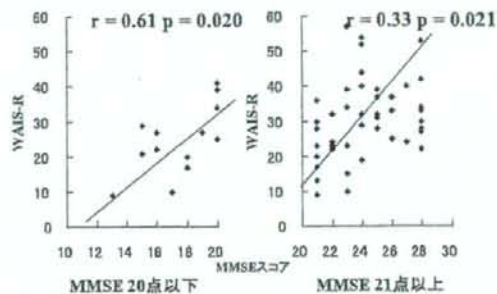
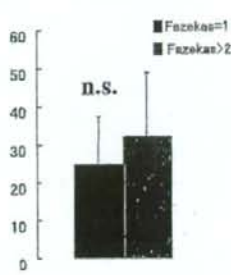


図1 白質病変の程度と神経心理テスト (DAT患者)

FAZEKAS分類によるSTROOP

図2 WAIS-RスコアとMMSEスコアの相関
認知症の程度による差異

群で有意な相関を認めた ($r = -0.74$, $p = 0.04$) 以外は PVHスコアとMMSEスコアの間に有意な相関は認めなかった。一方、白質病変をより反映すると考えられる WAIS-R符号問題スコアとPVHスコアは、DAT群 ($r = -0.32$, $p = 0.003$), VD群 ($r = -0.85$, $p = 0.016$) ともに有意な相関を認めた。WAIS-R符号問題スコアとMMSEスコアの関係は、DAT群 ($r = 0.41$, $p = 0.01$), Mixed群 ($r = 0.65$, $p = 0.016$) において有意な相関を認めたがVD群 ($r = 0.50$, $p = 0.138$) においては有意な相関を認めなかった。

そこで、DAT群をMMSEスコア21点以上の軽症群と20点以下の中等度以上の群に分けてWAIS-R符号問題スコアとMMSEスコアの相関を検討すると、20点以下のより進んだ群において軽症群より強い相関を認めた(図2)。

考 察

アルツハイマー型認知症患者において、精神運動速度を反映すると考えられるWAIS-Rスコアは白質病変の進行とともに有意に低下するが、この傾向は前頭野

能を反映するストロップテストのtime lagでは観察されなかった。一方、全般的認知機能と白質病変の関連に関しては、VDにおいてのみ有意な相関が観察された。白質病変とそれを反映する精神運動速度との相関はDAT群、VD群ともに認められたが、その相関はVD群により強く認められた。DAT群において、精神運動速度を反映するWAIS-Rスコアと全般的認知機能との間には有意な相関を認めたが、この相関は認知症が進行するとともに強くなる傾向が観察された。

今回の検討により、VDと同様にDATにおいても白質病変が高率に認められることが改めて確認された。また白質病変自体が全般的認知機能に与える影響はVDを除いては限定的であると考えられるが、白質病変に特異的な認知機能に関しては、DATにおいてもその関与が強く示唆された。

精神運動速度を白質病変を間接的に反映するマーカーと考えた場合、DATの場合、その初期においては白質病変の認知機能への関与は比較的弱く、認知症状の進行とともに白質病変が認知機能に影響をより及ぼすことが

推測された。以上の事実は、VDと同様にDATの認知機能障害の進行に白質病変の存在が関与しており、今後認知機能障害の進行予防に関して、白質病変の出現または増大に対する治療的介入の重要性が示唆される⁹⁾。

近年DATとVDの神経病理、発症要因における類似性が指摘されており、画像診断における情報を加味しても、両者の鑑別に苦慮することはまれではない。今後は画像所見、認知機能の縦断的検討によりDATにおける白質病変の臨床的意義を明らかにし、有効な治療的介入方法を模索する必要性を認める。

付記：本研究は厚生労働省科学研究費（長寿科学総合研究事業）（主任研究者 鳥羽研二）「老年症候群に関与する脳皮質下虚血病変の危険因子解明に関する縦断研究」の助成を受け行われた。

文 献

- 1) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348 (13): 1215-1222.
- 2) Gainotti G, Marra C, Villa G: A double dissociation between accuracy and time of execution on attentional tasks in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Brain* 2001; 124: 731-738.
- 3) de Leeuw FE, Korfi E, Barkhof F, Scheltens P: White matter lesions are associated with progression of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer disease. *Stroke* 2006; 37: 2248-2252.
- 4) van der Flier WM, Middelkoop HA, Weverling-Rijnsburger AW, Admiraal-Behloul F, Splijt A, Bollen EL, et al: Interaction of medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities in AD. *Neurology* 2004; 62: 1862-1864.
- 5) de Leeuw FE, Barkhof F, Scheltens P: Progression of cerebral white matter lesions in Alzheimer's disease: a new window for therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1286-1288.

特集：高齢者の服薬管理

高齢者に特有な症候(老年症候群)と 薬物による副作用

鈴木 裕介

高齢者に特有な症候(老年症候群)と薬物による副作用

鈴木 裕介*

KEY WORD

老年症候群
加齢による薬物動態の
変化
排尿障害
歩行障害・転倒・骨折
せん妄

POINT

- 老年症候群とは、加齢に伴う様々な要因により高齢者が呈する様々な症候の総称である。
- 老年症候群と薬物療法の関係においては、薬物有害事象としての老年症候群、老年症候群の薬物療法による有害事象という2つの側面が存在する。
- 加齢による薬物動態の変化により、若年者ではみられない有害事象が高齢者において発現することがある。

はじめに

高齢者の病態は多様かつ複雑である。高齢者の薬物療法において、多彩な訴えに対してそれぞれ薬剤を処方するとその種類は雪だるま式に増加し、結果的に Polypharmacy という状態に陥ってしまう。それぞれの診断や病態に対する薬物処方という点では間違っていないのであるが、総体としての Polypharmacy は薬物の相互作用、あるいは高齢者特有の薬物動態という点において、また機能予後という視点からも問題が提起される場所である。本稿においては、高齢者に特有な症候としての老年症候群の薬物治療における有害事象について述べる。

老年症候群

老年症候群(Geriatric Syndrome)とは、“加齢に伴う様々な要因により高齢者が呈する(自覚

的あるいは他覚的に)様々な症候”のことを指す。老年症候群の多くは、疾患単位での従来の病気のとらえ方ではなく、日常生活機能の維持、QOLの向上を目的とする視点を含んでいる。様々な老年症候群の中でも特に多くの高齢者にみられ、介護上も大きな問題として認識される可動性の障害(閉じこもり、寝たきり)、歩行不安定性(転倒)、失禁、認知機能の障害(認知症)などの症候は、高齢者医療において取り組むべき最大の課題であると認識されている。老年症候群に共通する特徴としては、①原因が多岐にわたること、②慢性的な経過をたどること、③高齢者の自立を著しく阻害すること、④簡単には治療、対処法が見出せないこと、などが挙げられる¹⁾。これら的高齢者に特有な症候を、いかに的確に評価し効果的な介入策を講じることができるかは、高齢者医療に携わる上で最も肝要な資質であるといっても過言ではない。老年症候群の特徴として忘れてはならないことは、個々の症候が独立した問題として存在するのではなく、他の症候とその病因や病態、治療に対する反応性において、密接に関連していること

*すずき ゆうすけ：名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育研究支援センター

表1 高齢者において薬剤効果が増強されることによる有害事象の代表例

薬剤	有害事象
降圧薬	低血圧
利尿薬	脱水、電解質異常
経口抗凝固薬	出血
糖尿病薬	低血糖
非ステロイド消炎鎮痛薬	消化器症状
精神神経用剤、中枢移行性降圧薬	認知機能、運動機能障害
抗うつ薬	抗コリン作用(便秘、口渇、排尿障害など)
精神神経用剤	興奮、混乱、せん妄

である。例えば認知症を例にとってみても、周辺症状としての精神症状(せん妄、不眠、抑うつ)や失禁などの身体症状は同時に合併する老年症候群であり、認知症の進行や脳血管障害の併発による歩行不安定性→転倒による骨折→寝たきり→食思不振→低栄養→感染症による発熱→褥瘡などは、一連の時間的関連性をもって連鎖反応的に起こる老年症候群である。つまり老年症候群は、それぞれの症候が有機的な因果関係を有するものと考えらるべきである。

■ 老年症候群と薬物有害事象

老年症候群と薬物療法の関係においては、高齢者に特有な薬物動態により惹起される薬物有害事象としての老年症候群、あるいは老年症候群に対する薬物療法によって引き起こされる有害事象という2つの側面が存在する。加齢による薬物動態の変化により、若年者ではみられない有害事象が高齢者において発現することは稀ならず経験する。高齢者における薬物代謝の特徴は以下のものが挙げられる²⁾。

- 1) 腎臓における薬物排泄能力の低下
- 2) 肝臓における取込み率の高い薬剤の代謝は低下する
- 3) 体内の水分量の低下と脂肪組織の増加により水に溶けやすい薬剤の分布容積は減少し、脂肪に溶けやすい薬剤の分布容積は上昇する
- 4) 小腸における薬物吸収は加齢による影響は受けない

これらの一般的な薬物力学的特徴に加えて、

高齢者における薬剤使用において常に注意を払わなければならないことは、恒常性(ホメオスタシス)維持機構の加齢による低下である。つまり、薬剤の生体内における作用はホメオスタシスによって緩衝されることなく、若年者より強く現れるのが特徴である。すなわち若年者と比較して、薬物有害作用の頻度は高く、程度もより強いと理解するべきである。このような高齢者における特徴による代表的な薬物有害作用の例は、表1に示すとおりである。

■ 薬物治療による老年症候群・

老年症候群の薬物治療による有害事象

以下に薬剤と老年症候群の関連について、薬物治療による老年症候群、または老年症候群に対する薬物療法による有害事象について代表的な老年症候群別に概説する。

1. 排尿障害(尿失禁・尿閉)

尿失禁は「尿が不随意に漏出し、社会的、衛生的に問題となるもの」と定義される。尿失禁を含む高齢者における排尿障害は、QOLおよび介護者の負担感を左右する最大の因子の1つである。高齢者が尿失禁を来す病態の要因としては表2のようなものが挙げられるが³⁾、外的要因としての薬物の関与は無視できない。高齢者の尿失禁において薬物治療の対象となるのは切迫性尿失禁と腹圧性尿失禁で、主に切迫性尿失禁が薬物治療の対象となる。薬物治療の主体は抗コリン薬であるが、高齢者の抗コリン薬による有害事象は決して稀ではないので注意を要

表2 高齢者の尿失禁に関わる要因(文献3より抜粋)

- 内的要因(身体の生理的・病的变化)
- 膀胱機能変化
 - *不安定膀胱(加齢, 下部尿路閉塞)
 - *過活動型神経因性膀胱(脳血管障害, パーキンソン病など)
 - *低活動型神経因性膀胱(糖尿病性末梢神経障害, 腰部脊柱管狭窄など)
 - 骨盤底筋弛緩(加齢, 肥満, 出産)
 - 尿路感染
 - 下部尿路閉塞(前立腺肥大)
 - 尿道括約筋弛緩(エストロゲン低下など)
 - 夜間頻尿(腎機能低下, 潜在性心不全など)
 - 認知症, せん妄
 - ADL低下
- 外的要因
- 薬剤(抗コリン薬, 交感神経 α 遮断薬, 骨格筋弛緩薬, 利尿薬, 精神安定薬など)
 - 環境不備(トイレ環境, 着衣など)
 - 多飲

する。尿失禁治療のための抗コリン薬として広く使用が認められる塩酸オキシブチニンに関しては、高齢者を対象にした市販後調査によると6.7%に口渇、4%に排尿困難が認められ、全体の有害事象の発現率は11%であった。通常量の抗コリン作用による有害事象のほか、常用量の使用により様々な精神症状(幻覚、急性精神病様症状、集中力や見当識の障害、無気力、焦燥感、眠気)が報告されている。精神神経用剤をはじめとする多くの薬剤は抗コリン作用を有する。抗コリン作用による臨床的な有害事象として尿閉がある。尿閉および排尿困難は、尿路感染を高頻度に合併するため注意が必要である。抗うつ薬の中でも三環系の Amitriptyline、Imipramine、Cloxipramine、Benzazepine系抗不安薬、フェノチアジン系の抗精神病薬、抗パーキンソン病薬のトリヘキシフェニジル、頻尿治療に使用されるオキシブチニンなどは比較的高齢者に使用される頻度が高く、これらの薬剤は使用に際して排尿パターンの慎重な観察が必要である。

2. 転倒・歩行障害・骨折

歩行障害による転倒、および転倒により引き起こされる骨折は、高齢者のADLを左右する最大の因子の1つであり、寝たきりの原因とし

ては脳卒中、老衰に次いで3番目に多い。高齢者が1年間で転倒する割合は、在宅で10~20%、施設ではさらに多く13~37%と報告されている⁴⁾。転倒を誘発する原因薬剤としては睡眠導入薬、三環系抗うつ薬、鎮静薬(ベンゾジアゼピン系抗不安薬を含む)など中枢神経作用薬が最も多いが、降圧薬の使用による過度の降圧も高齢者においては転倒のリスクを高める。高齢者の転倒による骨折のリスクを高めているのは骨代謝の加齢による変化、特に骨粗鬆化に伴う易骨折性である。薬剤により誘発される骨粗鬆症としては、慢性関節リウマチや膠原病に伴うステロイド長期連用である。外来におけるステロイド服用と骨折との関連の調査によると、プレドニゾン換算で7.5 mg以上を毎日服用している患者は2.5 mg以下の低用量群と比較して、骨折の相対危険度がそれぞれ非椎体骨折: 1.4、大腿骨頸部骨折: 2.2、椎体骨折: 2.8と有意に高いことが確認されている⁵⁾。骨粗鬆症に伴う骨折に対する予防効果が証明されているビスホスホネート製剤は、閉経後の女性高齢者を中心に広く処方されるようになった。ビスホスホネート製剤の長期服用による有害事象として、最も注意が必要なのは食道炎をはじめとする消化器症状である。アレンドロネートを対象とした15カ月にわたる追跡調査によると、1年以

上服用した高齢者 11,916 名のうち、3.2%において消化不良、食道炎、胃食道逆流、十二指腸炎、胃炎などに何らかの消化器症状を認め、以下嘔気/嘔吐(2.1%)、腹痛(1.4%)の順に認められた⁶⁾。嚥下障害を認める高齢者に対するビスホスホネート製剤の投与については、特に上記のような有害事象に対する注意が必要である。

3. せん妄

せん妄は高齢者の薬物による有害事象としては、比較的良好に経験する病態である。ニトラゼパム、フルラゼパム、プロプラノロールによるせん妄では悪夢の訴えが多くみられ、抗コリン薬によるせん妄では即時記憶から中間記憶の想起が障害される。せん妄に付随する体性感覚の異常が認められる場合は、薬剤を原因として考えるべきである。その他、レボドパによるせん妄時の運動異常、フェノバルビタールやフェニトインによる眼振、ジギタリスや β 遮断薬による徐脈などはせん妄の原因薬剤を推定する上で重要な症候である。ベンゾジアゼピン系などの薬剤の中止時に誘発されるせん妄は、薬剤服用歴の詳細な検討をしないと原因の特定は極めて困難である。ほとんどの薬剤によって誘発されるせん妄は、薬剤の中止によって遅くとも1週間以内に消失するが、なかにはプロモクリプテンによるせん妄など、薬剤中止後8週以上も持続する場合も稀にある。

4. 錐体外路症状(パーキンソン症候)

高齢者においては固縮、姿勢保持障害に代表されるパーキンソン徴候は転倒による骨折のリスクを高め、高齢者のADLを阻害する大きな要因となる。実際に薬物の不適切な使用により錐体外路症状が誘発されることは稀ではない。代表的な例としてはフェノチアジン系、ブチロフェノン系、ベンゾアミド系などの抗精神病薬により誘発される錐体外路症状や遅発性ジスキネジアがある。近年は、これらの薬剤に替わり錐体外路系の副作用を生じにくいとされる非定型抗精神病薬(リスベリドン、オランザピン、クエチアピンなど)が登場し、高齢者において

も比較的安全な薬剤として推奨されるが、高齢者の身体状況によっては慎重な投与が望まれる。

5. 抑うつ

高齢者における抑うつは、決して稀な病態ではない。ましてや身体的に何らかの問題を抱える入院中の高齢者になると、抑うつの有症率はさらに高まり、筆者らの調査によると入院高齢者の40%近くが何らかの抑うつ傾向を示すという結果を得ている⁷⁾。薬剤により誘発される抑うつにおいて、大うつ病の症状を呈することはむしろ稀で非定型的な臨床像を呈する。高齢者に比較的使用頻度が高く抑うつを惹起する可能性のある薬剤は、 β ブロッカー(プロプラノロール)、 H_2 ブロッカー(シメチジン、ラニチジン)などである。 H_2 ブロッカーによる抑うつは、ヒスタミンの H_1 、 H_2 受容体のアンバランスにより惹起されると考えられている。薬剤が原因と考えられる抑うつに関する高齢者を対象にしたデータはいまだ不足しており、今後の研究成果が待たれる。

6. 消化管出血

薬物により誘発される消化管出血として最も高頻度に観察されるのは、非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)であろう。ある報告によれば、NSAIDsの使用は若年者、高齢者両群において消化管出血のリスクを高めるが、ステロイドの服用に関しては高齢者群において有意に消化管出血を惹起するリスクを高めるとされる⁸⁾。近年はCOX-2の選択的阻害作用をもつメロキシカムも登場し、消化器系の副作用の少ない消炎鎮痛薬として高齢者にとっても比較的安全な薬剤と考えられる。高齢者において持続性の疼痛などにNSAIDsを連用する場合には、胃粘膜保護を目的としてPGE₁誘導体であるミソプロストールの併用が推奨されている。

■ ステロイド長期連用による有害事象

転倒・歩行障害・骨折の項で先述したが、ステロイドの長期連用はその多彩な有害事象を考

慮すると望ましくない。慢性関節リウマチや膠原病類縁疾患などで長期の服用を余儀なくされる場合、有害事象を十分念頭に置いてその発現の予防に努めるべきである。高齢者におけるステロイドの長期連用で特に問題となるのは、骨代謝、脂質代謝、血糖コントロールに与える影響である。骨代謝に与える影響については転倒・歩行障害・骨折の項で既に触れたが、近年は従来の活性型ビタミンD製剤やカルシウムの補充と比較して、ビスホスホネート製剤の使用がステロイドによる骨粗鬆症の進展をより有意に防止することが証明されている。脂質代謝、血糖コントロールに関しては、ステロイド非服用の高齢者よりも綿密にモニタリングすることにより、合併症としての動脈硬化性血管病変の予防に努めるべきである。これらのステロイドによる副作用は、一般的にその投与量と相関すると考えてよい。したがって維持量は、でき得る限り少量に抑えることを心掛けるべきである。

■ 薬剤起因性の誤嚥性肺炎

高齢者の肺炎は、ほとんどが嚥下性肺炎であり、嚥下機能異常が高齢者を容易に肺炎に導くことが明らかになっている。特に、意識レベルの低下は嚥下機能を障害し、高齢者肺炎のリスクとなる⁹⁾。意識レベルの低下につながるアルコール、ベンゾジアゼピン系薬剤などの鎮静薬、睡眠薬、抗不安薬などはなるべく少量にすることが望ましい。加齢とともに不眠を訴える症例が増加するが、なるべく不眠の原因に応じた治療を行い、安易な睡眠薬の投与は避けるべきである。唾液分泌を低下させ嚥下を悪化させる抗

コリン薬なども、嚥下性肺炎の危険因子となる。また、胃食道逆流などに対するH₂ブロッカーおよびプロトンポンプ阻害薬(PPI)の投与は、胃液による殺菌作用を低下させ、肺炎を増加させる⁹⁾。したがって、PPIなどの制酸剤の長期投与は肺炎予防の見地から好ましくない。

文 献

- 1) Blocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology Fifth edition. Churchill Livingstone, 1998.
- 2) Turnheim K: When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 38(8): 843-853, 2003.
- 3) 後藤百万: 高齢者で特に問題になる症候 尿失禁。これからの老年学(井口昭久編), p221, 名古屋大学出版会, 名古屋, 2000.
- 4) Rovince MA et al; for the FICSIT Group: The effects of exercise on falls in elderly patients. *JAMA* 273(17): 1341-1347, 1995.
- 5) van Staa TP et al: Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 39: 1383-1389, 2000.
- 6) Biswas PN et al: Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int* 14: 507-514, 2003.
- 7) Onishi J et al: A The relationship between functional disability and depressive mood in Japanese older adult inpatients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17: 93-98, 2004.
- 8) Maddalena AS et al: Esophageal dysfunction on psychotropic medication. A case report and literature review. *Pharmacopsychiatry* 37: 134-138, 2004.
- 9) Laheij RJ et al: Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 292: 1955-1960, 2004.

Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan

K. Ohta^a, K. Shigemoto^b, A. Fujinami^c, N. Maruyama^d, T. Konishi^e and M. Ohta^{a,c}

^aClinical Research Center, Utano National Hospital, Kyoto, Japan; ^bDepartment of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Graduate School of Ehime University, Ehime, Japan; ^cDepartment of Medical Biochemistry, Kobe Pharmaceutical University, Kobe, Japan; ^dTokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan; and ^eDepartment of Neurology, Utano National Hospital, Kyoto, Japan

Keywords:

clinical features, domain, IgG subclass, muscle specific tyrosine kinase, MuSK antibody, myasthenia gravis, seronegative myasthenia gravis

Received 28 December 2006
Accepted 7 May 2007

We investigated the presence of antibodies (Abs) against muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) in Japanese myasthenia gravis (MG) patients. MuSK Abs were found in 23 (27%) of 85 generalized seronegative MG (SNMG) patients but not in any of the ocular MG patients. MuSK Ab-positive patients were characterized as having female dominance (M:F, 5:18), age range at onset 18 to 72 (median 45) years old, and prominent oculobulbar symptoms (100%) with neck (57%) or respiratory (35%) muscle weakness. Limb muscle weakness was comparatively less severe (52%), thymoma absent. Most patients had good responses to simple plasma exchange and steroid therapy. MuSK IgG from all 18 patients was exclusively the IgG 4 subclass and bound mainly with the MuSK Ig 1–2 domain. Serial studies of 12 individuals showed a close correlation between the variation in MuSK Ab titers and MG clinical severity ($P = 0.01$ by Kruskal–Wallis). MuSK Ab titers were sharply decreased in patients who had a good response to early steroid therapy or simple plasma exchange, but there was no change, or a rapid increase on exacerbation after thymectomy. Measurement of MuSK Ab titers aids in the diagnosis of MG and the monitoring of clinical courses after treatment.

Introduction

Muscular weakness in most patients with myasthenia gravis (MG) is caused by an antibody (Ab)-mediated autoimmune response to muscle nicotinic acetylcholine receptors (AChRs), but there is no correlation between the AChR Ab level and degree of muscle weakness. This may be because of AChR Abs heterogeneity and epitope specificity or the presence of Abs against other functionally important muscle antigens. Fifteen percent of patients with generalized MG who have no detectable circulating Abs to AChR are termed seronegative MG (SNMG). Autoantibodies against muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) have been identified in that population [1]. The positivity for MuSK Ab in SNMG patients varied from 3.8% to 71% by studies [1–11], which may be due to geographical or ethnic differences. Immunoglobulin allotypes in Caucasian and Chinese MG patients differ from those in Japanese patients [12]. We performed a MuSK Ab survey of a large number of Japanese MG patients and characterized the clinical features of those who were MuSK Ab positive. Furthermore, we investigated the correlation between MuSK Ab titer and disease severity, epitope specificity, and the IgG subclass of MuSK IgG.

Patients and methods

Patients

We studied 85 patients (27 men, 58 women, mean age 56 years old, range 18–76 years) who had generalized SNMG and were consistently negative for serum AChR Abs, as well as 272 AChR Ab-positive MG (SPMG) patients (87 men, 185 women, mean age 54 years old; age range 32–74 years); 50 with and 222 without thymoma. The control populations comprised 70 healthy participants (29 men, 41 women; mean age 50 years old, range 27–74 years) and 91 patients (37 men, 54 women; mean age 50 years old, range 32–74 years) with other neurological or immunological diseases (five Lambert-Eaton myasthenic syndrome, six polymyositis, 10 muscular dystrophy, 15 thyroiditis, 10 type 1 diabetes mellitus, five rheumatoid arthritis, 10 multiple sclerosis, five spinal progressive muscular atrophy, five chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, 10 amyotrophic lateral sclerosis, and 10 epilepsy). The study was approved by the ethics committee of Utano National Hospital. All persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Preparation of recombinant human MuSK protein

To produce his-tag human MuSK protein, the entire extracellular domain (MuSK 1–4; nucleotides 107–1526,

Correspondence: Mitsuhiro Ohta, Department of Medical Biochemistry, Kobe Pharmaceutical University, Motoyamakita, Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan (tel.: +81 78 441 7557; fax: +81 78 441 7559; e-mail: mohta@kobepharm-u.ac.jp).

GenBank/EMBL accession number AF006464) of human MuSK, and MuSK fragments comprised of the first half bearing two Ig-domains (MuSK 1–2; nucleotides 107–700) were linked to the PCR3.1/MyC-His vector (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA) [13]. Membrane-proximal extracellular domains, including Ig-domains 3 and 4 (MuSK 3–4; nucleotides 701–1526), were linked to the pSecTag-His vector (Invitrogen) carrying the ER signal sequence of the mouse Ig κ gene. All constructs were transiently transfected to COS7 cells [14]. The recombinant his-tag MuSK secreted was purified in a histidine-affinity column (Clontech Laboratories, Palo Alto, CA, USA). Recombinant protein purity was determined by SDS-PAGE with silver staining. Recombinant protein concentrations were obtained with a BCA Protein assay kit (Pierce, Biotechnology, Inc., Rockford, IL, USA) with bovine serum albumin as the standard. The MuSK extracellular domain and MuSK fragments then were labeled with ^{125}I [15].

Detection of MuSK Ab by radioimmunoprecipitation assay

All the sera underwent a radioimmunoassay (RIA) to determine the presence of MuSK Ab. In brief, 5 μl of each sample was incubated overnight at 4°C with 50 μl of ^{125}I -his-tag MuSK (40 000 cpm), after which 50 μl of anti-human IgG was added, and the sample incubated for another 2 h at room temperature. Radioactivity was counted after two washes of the pellets with saline. All positive sera were titrated, and results expressed as nanomoles of ^{125}I -MuSK precipitated per liter of serum.

Epitope mapping

Muscle-specific tyrosine kinase Ab-positive sera were tested by an RIA for the presence of IgG Abs to MuSK 1–2 or MuSK 3–4. In brief, 5 μl of each sample was incubated overnight at 4°C with ^{125}I -his-tag MuSK (40 000 cpm), ^{125}I -his-tag MuSK 1–2 (30 000 cpm), or ^{125}I -his-tag MuSK 3–4 (30 000 cpm), after which 50 μl of anti-human IgG was added. The samples then were incubated for another 2 h at room temperature. Radioactivity was counted after two washes of the pellets with saline.

IgG subclasses of MuSK Ab

Microtiter plates (Breakapart plate, Nunk-Immuno Module, Roskilde, Denmark) were coated with 100 μl of 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of each Ab to IgG subclasses (sheep polyclonal anti-human IgG1, 2, 3 and 4; Binding Site, Bir-

mingham, UK) diluted with 10 mM sodium carbonate-bicarbonate buffer, pH 9.3 and kept for 1 h at room temperature. Nonspecific binding sites were saturated with 200 μl PBS containing 5% skimmed milk and 10% Blockace (Dainippon Seiyaku, Osaka, Japan) for 2 h at room temperature. A serum sample (20 μl), first incubated for 2 h at room temperature with ^{125}I -MuSK (30 000 cpm), was added to a plate, and the whole incubated for 2 h at room temperature. After four washes, ^{125}I was counted in each well.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by regression analysis, Kruskal-Wallis, one-way analysis of variance, and Student *t* test. A *P*-value of <0.05 was considered significant.

Results

MuSK Abs

The cut-off value (0.01 nM) was calculated from the mean + 3SD of the healthy subjects' values obtained by an RIA constructed with ^{125}I -MuSK extracellular domains. MuSK Ab was present in 23 (27%) of the 85 SNMG patients but not in any of the 272 SPMG patients, healthy subjects and patients with other neurological or immunological diseases (Fig. 1). Ab-positive samples were confirmed by serial dilution tests, and titers shown as nanomoles of ^{125}I -MuSK precipitated per liter of serum. MuSK Ab titers ranged from 8.4 to 240 nM (median, 57 nM). All the positive serum samples had extremely high titers on ^{125}I -human MuSK immunoprecipitation.

Clinical features of patients with MuSK Abs

Table 1 shows the clinical features of 23 MuSK Ab-positive patients. MuSK Ab in generalized SNMG showed female predominance (five men, 18 women) but not in ocular MG. Age at onset ranged from 18 to 72 years old (median 45 years). Clinical features of MuSK Ab-positive patients were confined to ocular [ptosis, 13/23 (57%) and double vision, 18/23 (78%)]; bulbar [dysphagia: 23/23 (100%), dysarthria: 19/23 (83%); neck extensor, 13/23 (57%); respiratory 8/23 (35%) muscle weaknesses. Prevailing weaknesses affected the oculobulbar and respiratory muscles of MuSK Ab-positive patients. About 48% (11/23) had no limb weakness. No thymomas were detected by CT. Six (26%) of the 23 MuSK Ab-positive patients who were thymectomized, had histological abnormalities including small hyperplastic features.

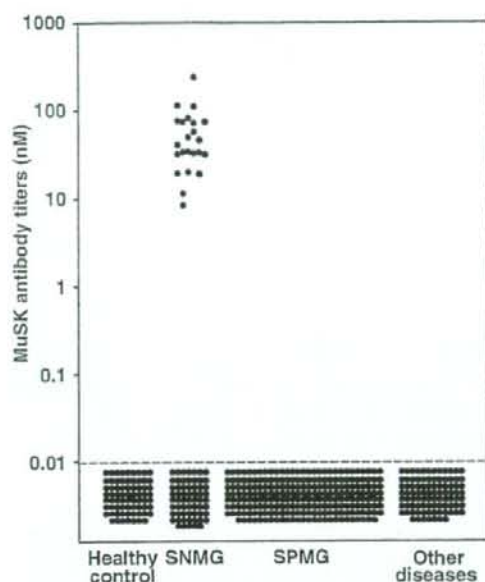


Figure 1 RIA-detected MuSK Ab titers of 85 patients with SNMG, 272 patients with SPMG, 91 patients with other neurological or immunological diseases, and 70 healthy participants. Broken line, the cutoff (0.01 nM) for MuSK Abs.

Table 1 Clinical features of MuSK Ab-positive patients

MuSK Ab positivity in SNMG	23/85 (27%)
MuSK Ab titers	8.4–239 (median 57 nM)
F:M	18:5
Age at onset	18–72 years (median 45 years)
Distribution of weakness	
Ptosis	13/23 (57%)
Ocular motor dysfunction	18/23 (78%)
Bulbar	23/23 (100%)
Neck	13/23 (57%)
Respiratory (crises)	8/23 (35%)
Limb	12/23 (52%)
Thymus	
Thymoma	0/23 (0%)
Hyperplasia	6/23 (26%)

Serial studies of clinical status and MuSK Abs

We measured MuSK Ab titer serially during the disease's course. Table 2 shows anti-MuSK Ab titers in relation to disease severity and duration, and immunosuppressive treatment (A), plasma exchange (B), or thymectomy (C). Disease severity was graded according to the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) classification [16] at the onset of myasthenic symptoms, in the maximally deteriorated state, and at

Table 2 Changes in MuSK Ab titers and in clinical status in MuSK Ab-positive patients

(A) Early steroid therapy						
Case	Gender	Age at onset (years)	Duration (days)	MuSK Ab (nM)	MGFA classification	treatment
P-1	F	18	0	39.3	IIIb	
			56	39.0		Pred
			82	40.2		Pred
			138	38.0		Pred
			175	35.0	IIb	Pred
P-2	F	32	0	113.0	IVb	
			141	17.0		Pred
			261	15.0	IIb	Pred
			409	16.0		Pred
			577	21.0		Pred
P-3	F	48	0	80.0	IVb	
			46	28.0		Pred
			101	5.0		Pred
			1,641	4.2	PR	Pred
			0	36.8	IIIb	
P-4	F	53	41	31.0		Pred
			97	15.2		Pred
			111	10.0	IIb	Pred
			0	240.0	V	Pred
			49	57.0		Pred
P-5	F	52	77	22.9		Pred
			101	8.4		Pred
			129	3.0	IIb	Pred
			0	33.0	IIb	Pred
			83	0.5		Pred
P-6	F	76	118	0.2	PR	Pred
			0	74.4	V	
			42	59.0		
			52	47.0		
			62	28.5	IIb	
P-7	M	53	67	17.2		
			125	16.0		Pred
			132	11.5		Pred
			138	9.0	IIb	Pred
			0	113.9	IVb	
P-8	M	71	11	32.1		
			45	32.0		Pred
			219	31.0		Pred
			616	28.0	IIb	Pred
			0	30.0	IIIb	
P-9	F	66	45	40.5		
			361	32.0		
			374	14.0	IIb	
			379	21.2		
			389	29.9		
403	35.5	IIIb	Pred, Cyclo			
441	25.0		Pred, Cyclo			
476	20.5	IIb	Pred, Cyclo			