

■シンポジウム 記憶障害の成因

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—

植田 恵* 高山 豊** 笹沼澄子*

要旨: 早期アルツハイマー型痴呆疑いと診断された患者31例にエピソード記憶を中心とした神経心理学的検査を施行し、その結果を軽度～中等度 DAT 患者25例および健常高齢者15例と比較検討した。早期 DAT 患者の記憶障害の最も顕著な特徴は、言語性検査、非言語性検査ともに再生課題における成績低下であった。加えて、反復学習の効果が低いこと、その一方で、数唱は健常群と同程度に保たれることも明らかとなった。このうち特に遅延再生の成績低下は、健常者との鑑別に最も有効であると考えられた。また、再認のような比較的保たれてる方略を利用することで、記憶障害に起因する早期 DAT 患者の日常生活上の障害を軽減できる可能性も示唆された。 **神経心理学 12; 178-186, 1996**

Key Words: アルツハイマー型痴呆, 神経心理学的検査, 記憶障害, エピソード記憶, 遅延再生 dementia of the Alzheimer type, neuropsychological tests, memory disorder, episodic memory, delayed recall

はじめに

記憶の障害は、アルツハイマー型痴呆 (Dementia of the Alzheimer Type, 以下 DAT) の中核的な神経心理学的症状のひとつであり、疾患早期から出現すると言われる (Huppert, 1994)。DAT 患者の記憶障害の特徴を明らかにするためには、記憶以外の神経心理学的症状が出現する以前の疾患早期の患者を対象とした研究が必要である。しかし、これまでの研究対象は、疾患重症度の進んだ mild から moderate DAT の患者が中心であった。

最近では、very mild と言われるようなごく軽度の DAT 患者を対象とした研究 (Storandt, 1989; Duchek et al, 1991; Hodges et al,

1995)、または NINCDS-ADRDA の診断基準 (McKhann et al, 1984) で possible AD に該当する患者を対象とした研究 (Tanabe et al, 1994) などがなされるようになってきている。しかし、早期 DAT 患者の記憶障害の実態についてはまだ未解明の点が多い。早期 DAT 患者の特徴を明らかにすることは健常者と DAT 患者の鑑別にも役立つと考えられる。

我々は、DAT の記憶障害の特徴の一端を明らかにする目的で、早期 DAT と疑われる患者群に、エピソード記憶検査を中心とした神経心理学的検査を施行し、その成績を画像診断学的検査の結果と対応づけ、軽度～中等度の DAT 患者群および健常高齢群の成績と比較検討した。

1996年4月21日受理

Memory Disorders in the Early Stage of Dementia of the Alzheimer Type: Preliminary Findings

*国際医療福祉大学保健学部言語聴覚障害学科, Megumi Ueda, Sumiko Sasanuma: Department of Speech-Language Pathology and Audiology, School of Health Science, International University of Health and Welfare

**国立精神・神経センター武蔵病院画像診断解析室, Yutaka Takayama: Section on Brain Imaging, Division of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders National Center of Neurology and Psychiatry

(別刷請求先: 〒324 大田原市北金丸2600-1 国際医療福祉大学保健学部言語聴覚障害学科)

I 方 法

表 I 対 象

n		健常群 15	疑い群 31	軽～中等度群 25
年齢	平均(SD)	66.1 (8.7)	70.5 (6.4)	71.2 (6.2)
性別	男	2	9	12
	女	13	22	13
教育年数	平均(SD)	11.9 (2.5)	12.5 (2.5)	10.2 (6.2)
HDS-R	平均(SD)	28.7 (1.2)	22.5 (2.7)	13.6 (3.7)
MMSE	平均(SD)	28.3 (1.7)	24.2 (3.2)	15.9 (3.5)

1. 対象

1992年8月から1995年7月までの3年間に国立精神・神経センターもの忘れ外来を受診した患者のうち、早期DAT疑いと診断された31名(男9名, 女22名, 平均年齢71歳; 以下疑い群)であった。対象の選出基準は、(1)NINCDS-ADRDAの診断基準で probable AD (10名) または possible AD (21名) に該当する、(2)画像診断学的検査で脳血管性障害を疑わせるような病変を認めず、かつ側頭葉内側部、海馬周辺領域以外には明らかな萎縮、脳血流量の低下が認められない、(3)改訂版長谷川式簡易知能スケール(HDS-R; 加藤ら, 1991)とMini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al, 1975)の合計得点が原則として40点以上、(4)神経心理学的検査では、エピソード記憶以外の領域における成績がほぼ正常範囲にある、の4条件を満たすものとした。なお、Clinical Dementia Rating (CDR; Hughes et al, 1982)の評価点では0.5に相当する患者群である。

軽度～中等度のDAT患者群(以下軽度～中等度群)はCDRの評価点1～2に相当する25名(男12名, 女13名)。健常高齢群(以下健常群)は15名(男2名, 女13名)である。3群間で、年齢、教育年数に有意差は認められなかった(表1)。

2. 検査

1) 神経心理学的検査

A. 認知機能全体像を把握するための検査

(1) 高次脳機能検査

見当識、記憶に加えて言語、視空間認知・構成能力など認知機能を多角的に検討する目的で老研版高次脳機能検査(Sasanuma et al, 1985; 笹沼, 1987; 1988)を原法に従って施行した。

B. エピソード記憶の検査

(2) 物語の再生

笹沼らの方法(笹沼, 1988)を参考に、15語句からなる短かい物語をゆっくり1回聴覚的に

提示し、直後および30分後に再生させた。再生できた語句数を得点とした。

(3) Reyの図

模写、直後再生、30分後の遅延再生を原法(Rey, 1941)にのっとり行った。

(4) 単語リスト

刺激としてカテゴリーと語頭音を統制した10個の日常語(梅, つばき, 先生, 魚屋, うどん, サンドイッチ, 鶴, いのしし, 扇子, 糸)を用いた。これらの語を白地のカードに1語ずつ黒インクで縦書きし、その横に対応する線画を配置した。これら10枚のカードを2秒間隔で1枚ずつ提示し、患者自身が文字を音読しながら語を覚え、直後に口頭にて想起できる語を再生するという手続きを5回繰り返した。また、30分後に遅延再生課題を施行し、再生不能であった語については、カテゴリーヒントを与え、それでも再生できなかった語については、記憶時に用いた刺激カードを3枚のディストラクター(意味的関連性のある語、語頭音の同じ語、無関係の語)と共に提示し、1/4選択の再認課題を行った。

C. 短期/即時記憶検査

(5) 数唱

数字を1秒間隔で聴覚的に提示する方法で、順唱・逆唱課題をそれぞれ施行した。2回連続して失敗するまで1桁ずつ増やしてゆき、達成した最高桁数を得点とした。

2) 画像診断学的検査

MRIでは、T1強調像とT2強調像とを撮像し、側頭葉および海馬の萎縮の定量的評価を行った。また、SPECTではHM-PAOを用いて脳血流量分布パターンの解析を行った。

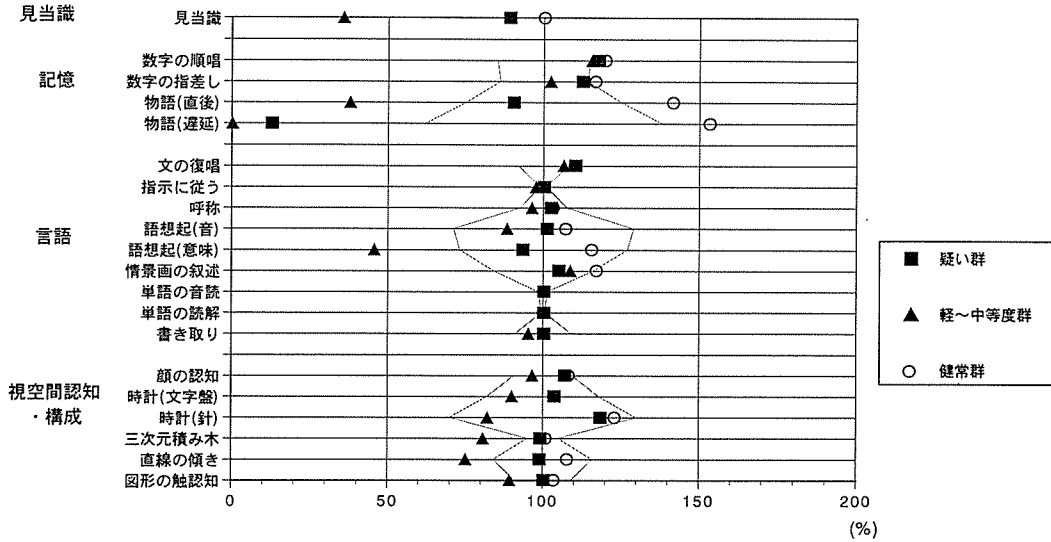


図1 老研版高次脳機能検査の結果

健常高齢者80名の平均値を100%とした(笹沼ら, 1988)。破線は、健常高齢者の±1 SDの範囲を示す。

II 結果

1. 神経心理学的検査の結果

1) 老研版高次脳機能検査

各検査結果の群別平均得点のプロフィールを図1に示す。先行研究(笹沼, 1988)の60歳から80歳の健常高齢者のデータの平均値を100%とすると、疑い群では、見当識、物語の遅延再生で成績の低下が認められた。特に後者は、著

しく低い成績で、健常群の-2 SDを下回った。一方、言語、視空間認知・構成の各領域の成績は、健常群の±1 SD範囲内にあった。

軽度~中等度群では、見当識、記憶の領域にとどまらず、言語、視空間認知・構成の領域に含まれる検査(物語の直後再生、意味の語想起、三次元積み木、直線の傾き)にも成績の低下が及んだ。

2) 記憶検査全般の成績

表2 各記憶検査の群別平均値

n	①健常群	②疑い群	③軽~中等度群	3群比較				
	15	31	25	有意差 (有意水準)	②vs①	②vs③	③vs①	
数唱	順唱	5.3	5.5	4.9	n.s	0.0842	n.s	n.s
	逆唱	4.2	4.1	3.3	*	0.0004	n.s	*
物語	直後再生	9.6	5.4	2.9	*	0.0000	*	*
	遅延再生	8.0	0.4	0.0	*	0.0000	*	n.s
Rey の図	模写	35.6	34.9	27.0	*	0.0000	n.s	*
	直後再生	19.9	10.1	4.9	*	0.0000	*	*
	遅延再生	18.8	9.3	2.0	*	0.0000	*	*
単語リスト	平均再生語数	7.9	5.3	3.7	*	0.0000	*	*
	遅延再生	8.0	1.1	0.2	*	0.0000	*	*

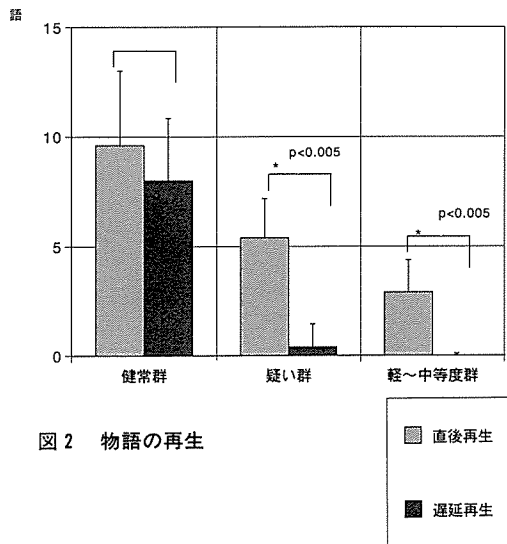


図2 物語の再生

各記憶検査の成績と、検査ごとに行った一元配置の分散分析の結果を表2に示した。

Scheffé のpost hoc 検定を行ったところ、疑い群対健常群では、疑い群が数唱（順唱・逆唱）、Rey の図の模写を除くすべての検査で有意に低い成績を示した（ $p < 0.05$ ）。疑い群と軽度～中等度群との比較では、軽度～中等度群が数唱（順唱）、物語の遅延再生以外の全検査で有意に低い成績を示した（ $p < 0.05$ ）。また、健常群と軽度～中等度群との比較では、軽度～中等度群が数唱（順唱）以外のすべての検査で有意に低い成績であった（ $p < 0.05$ ）。

3) 物語の再生

各群の平均得点を比較すると、疑い群と軽度～中等度群は健常群に比べて、直後再生、遅延再生のいずれの成績も有意に低かった（ $p < 0.05$, 表2, 図2）。特に、遅延再生では疑い群でも31例中25例において得点0であり、これらの症例では聞いたという体験すら想起できなかった。また各々の群で、直後再生と遅延再生の成績を比べると、健常群では両者の間に有意差は認められなかったが、疑い群および軽度～中等度群では、二つの課題間の成績に著しい差が認められた（ $p < 0.005$, 図2）。

4) Rey の図

各群の平均値を比較すると、模写では、疑い群は34.9点と健常群（35.6点）とほぼ変わらな

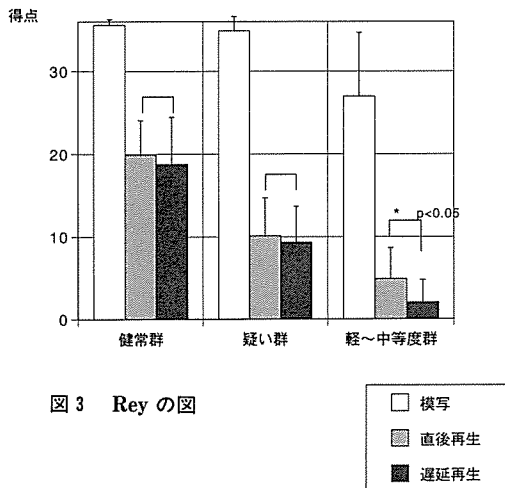


図3 Rey の図

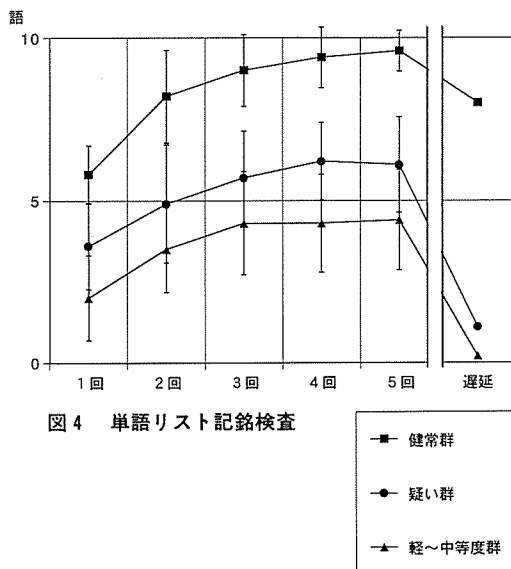


図4 単語リスト記銘検査

い成績を示した。一方、軽度～中等度群は健常群、疑い群と比べ、有意に低い成績であった（ $p < 0.05$, 表2, 図3）。再生では、直後再生、遅延再生ともに疑い群、軽度～中等度群が健常群に比べ有意に低い成績であった（ $p < 0.05$ ）。各群で直後再生と遅延再生の成績を比較すると、疑い群では健常群と同様にその差がほとんど認められなかった。この結果は、直後再生と遅延再生の差が著しかった言語性検査（物語の再生）とは異なるものであった（図3）。軽度～中等度群では遅延再生の成績の方が直後再生のそれより有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。

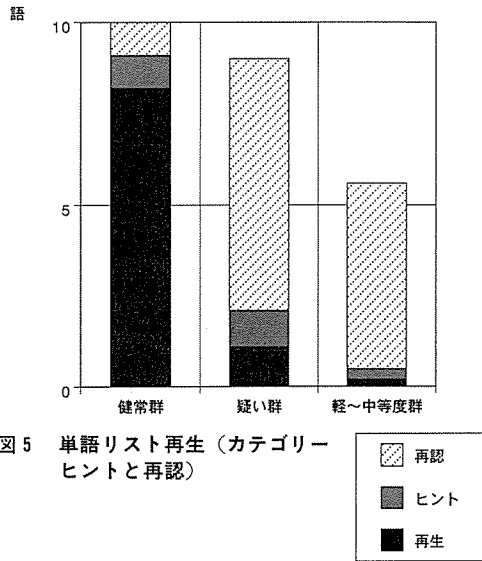


図5 単語リスト再生（カテゴリーヒントと再認）

5) 単語リストの反復学習

群別の1回から5回の平均再生語数を比較すると、3群間で有意差が認められた($P < 0.0000$, 表2)。5回反復学習による正答語数の変化をみると、健常群では3回目に平均9.0語まで上昇したのに対し、疑い群では5回反復しても6.1語、軽度~中等度群では同4.4語と、DATの2群では刺激を反復提示しても正答数は健常群ほどには上昇しなかった(図4)。また、遅延再生でも疑い群と軽度~中等度群の成績は、健常群に比べ有意に低かった($p < 0.0000$)。

再生が不能であった語について行ったカテゴリーヒントと再認検査の成績を図5に示す。図は、再生から、カテゴリーヒント、再認と順次課題を施行した結果、最終的に回収された語数を示している。疑い群では、カテゴリーヒントの有効性は低いながら認められ、再認の成績を合わせると正答が平均9割程度に達した。軽度~中等度群では、カテゴリーヒントはほぼ無効で、再認の成績も疑い群より低かった。

6) 数唱

各群の平均得点を比較すると、順唱では、3群間で有意差が認められなかった。一方、逆唱では、疑い群は健常群と同程度の成績を示したが、軽度~中等度群は健常群、疑い群のどちらと比較しても有意に低い成績であった($p < 0.$

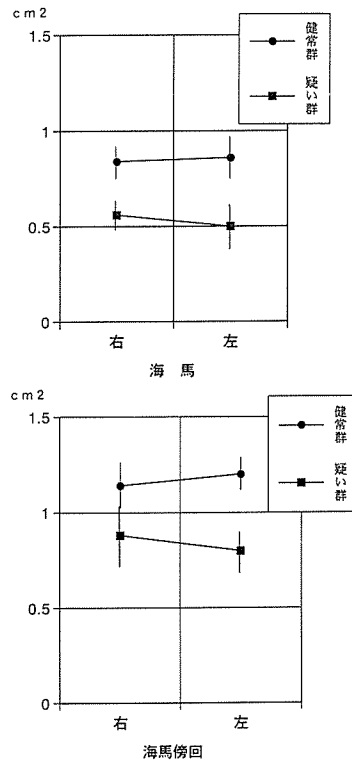


図6 海馬・海馬傍回の断面積

05)。

2. 画像診断学的検査の結果

MRIでは、疑い群は健常群と比較すると側頭葉内側部および海馬周辺領域にのみ萎縮が認められた。一方、軽度~中等度群では、同部位に加えて前頭葉や側頭葉全体の萎縮が認められた。冠状断の画像においてみられる海馬と海馬傍回を直接・半自動的に目的領域を囲む方法で測定したところ、疑い群は健常群に比べ、海馬、海馬傍回ともに断面積が有意に小さく、この領域の萎縮が確認された(図6)。

SPECTにおいては、疑い群の場合、健常群と比較すると側頭葉内側部および海馬周辺領域にのみ脳血流量の低下が認められた。一方、軽度~中等度群では、同部位に加えて前頭葉や側頭葉一頭頂葉境界領域の脳血流量の低下が認められる症例もあった(図7)。

III 考 察

以上の結果から、疑い群ではエピソード記憶

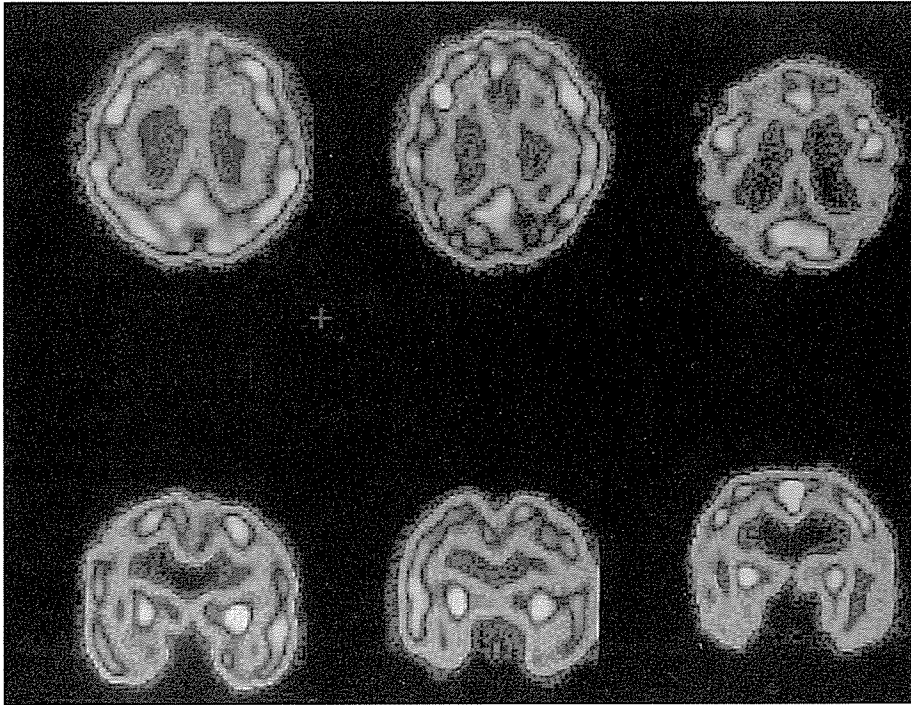


図7 3群の代表的な SPECT 画像

左列が健常高齢者，中央が DAT 疑い群，右列が軽度～中等度の DAT 患者の代表的な SPECT 画像である。
上段は水平断脳室上，下段は冠状断の乳頭体断面の脳血流量像を示す。

以外には神経心理学的検査での著しい成績低下が認められないことが明らかとなった。また、エピソード記憶障害のうち最も顕著な特徴は、再生（直後再生・遅延再生）課題における成績低下であった。この特徴は刺激材料が言語性、非言語性と異なっても共通して認められた。また、単語リスト再生課題の成績に見られるように反復学習による成績の上昇率が低いことも特徴的であった。一方、数唱のような短期／即時記憶は健常群と同程度に保たれていた。

また、疑い群と軽度～中等度群との比較では、数唱（順唱）と物語の遅延再生を除くすべての検査で有意差が認められた。このことから、疾患の進行に伴い記憶障害の程度も重度化することが示唆された。

また、画像診断学的所見として、早期 DAT 疑い患者では海馬周辺領域の萎縮と脳血流量の低下が認められたにもかかわらず、他の部位では顕著な萎縮、脳血流量の低下が認められな

かったことから、同部位が上述の記憶障害の責任病巣である可能性が示唆された。

1. 健常者と早期 DAT 患者の鑑別について

本研究において、DAT 疑い群には軽度～中等度 DAT 患者群と同程度の遅延再生課題の著しい成績低下が認められ、‘疑い’の段階で既に健常老化による記憶力の低下とは明確に異なるエピソード記憶の障害が存在することが明らかとなった。遅延再生の成績低下は、早期 DAT 患者と健常者の鑑別にも役立つ指標となることが示唆される。

近年、多くの先行研究においてもエピソード記憶の障害が DAT の疾患初期から出現するという報告がなされており (Grady et al, 1988 ; Welsh et al, 1991 ; Hodges et al, 1995 など)、特に遅延再生の成績は、健常者と早期 DAT 患者との鑑別に最も有効な指標であることが指摘されている。例えば、Welsh ら (1991) は、Consortium to Establish a Registry for Al-

zheimer's Disease (CERAD ; Morris et al, 1988)に含まれる記憶検査を, 軽度 DAT(mild) 患者49名, 中等度 (moderate) 患者49名, 重度 (severe) 患者49名と健常高齢者49名の4群に施行した。その結果, 健常者と軽度DAT患者の間で最も鑑別力が高いのは遅延再生の成績であったと報告している。

また Hodges ら (1995) も, MMSE で24点以上の早期 DAT 患者 (minimal dementia) にエピソード記憶の検査と意味記憶の検査とを同時に実施している。その結果に基づき, 彼らは, 早期 DAT 患者と健常高齢者の鑑別にとって有効であったのは意味記憶検査ではなくエピソード記憶検査の成績であったと報告している。これらの先行研究の知見は, 我々の結果を支持するものである。

なお, 今回対象とした DAT の2群では, 直後再生の成績も健常高齢群に比べ有意に低下していたが, 疑い群における成績の低下の割合は, 軽度～中等度群のそれと比べ有意に少なかったことから, 直後再生の成績は重症度を反映する可能性が示唆される。一方, 遅延再生の成績は疑い群と軽度～中等度群の間で有意差が認められなかった。これは, すでに DAT の初期から遅延再生の成績低下が著しく, フロア効果のため2群間の成績の差が検出されなかったためと考えられる。Hodges ら (1995) も, 前述の研究の中で直後再生と遅延再生の成績の比較を行い, 我々と同様の結果を得ている。

2. DAT 患者にとって容易な方略とその利用

疑い群には, 明らかなエピソード記憶の障害が認められた。しかし, 一部の検査結果から比較的保たれている記憶過程も存在することが示唆された。例えば Rey の図では, 直後再生から遅延再生への成績低下がほとんど認められなかった。Rey の図の場合は, 非言語性の視覚刺激が用いられ, さらに図を「描く」という運動を伴う課題であるため必然的に提示時間も長くなる。また直後再生において再び「描く」ことによって, 刺激の再構成がなされたことが結果に反映した可能性もある。

単語リストでは, 再生のみでなく再認を施行

したところ, 平均9割程度まで正答した。これは, チャンスレベルを考慮に入れても, ほぼ反復学習時に到達した最大の語数まで回収できたためと考えられる。この結果は, 再生法では回収が困難であった場合でも, 再認法によって情報の一部の回収が可能であることを示している。

これらの知見は, 明らかな記憶障害が存在する早期 DAT 患者においても, 刺激材料, 刺激入力の方法等を調整することによって, 記憶障害に起因する日常生活上の障害を緩和しうる可能性を示唆するものと考えられる。今後この点について, さらに厳密な実験計画に基づく検証が必要であろう。

謝辞 発表の機会を賜りました植村研一先生に, 司会の労をおとり下さいました田辺敬貴先生, および杉下守弘先生に深謝いたします。本研究を進めるにあたり, 多大なご協力を賜った国立精神・神経センター第一病棟部長宇野正威先生, 獨協医科大学越谷病院放射線科岩崎尚彌先生, 東京都荏原病院精神科一瀬邦弘先生, 東京都多摩老人医療センター精神科田中邦明先生, ならびに高次脳機能検査 (老研版) の開発に携わられた諸先生に深謝いたします。

本研究は, 厚生省長寿科学総合研究事業の研究費補助金を受けて行われたものである。

文 献

- 1) Duchek JM, Cheney M, Ferraro R et al : Paired associate learning in senile dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol 48 ; 1038-1040, 1991
- 2) Folstein MF, Folstein SE, McHuch PR : "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res 12 ; 189-198, 1975
- 3) Grady CL, Haxby JV, Horowitz B et al : Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. J Clin Exp Neuropsychol 10 ; 576-596, 1988
- 4) Hodges JR, Patterson K : Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. Neuro-

- psychologia 33 ; 441-459, 1995
- 5) Hughes CP, Berg L, Danziger WL et al : A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 140 ; 566-572, 1982
 - 6) Huppert FA : Memory function in dementia and normal aging—dimension or dichotomy? In Dementia and Normal Aging, ed by Huppert FA, Brayne C et al, Cambridge University Press, 1994, pp. 291-330
 - 7) 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志ら : 改訂版長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. 老年精神医学雑誌 2 ; 1339-1347, 1991
 - 8) McKhan G, Drachman D, Folstein M et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 34 ; 939-944, 1984
 - 9) Morris JC, Mohs R, Rogers H et al : CERAD clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. Psychopharmacol Bull 24 ; 641-651, 1988
 - 10) Morris JC, Heyman A, Mohs RC et al : The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), I : Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. Neurology 39 ; 1159-1165, 1989
 - 11) Rey A : L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. Archives de Psychologie 28 ; 286-340, 1941
 - 12) Sasanuma S, Itoh M, Watamori T et al : Linguistic and nonlinguistic abilities of the Japanese elderly and patients with dementia. in The Aging Brain. ed by Ulatowska HK, College-Hill Press, San Diego, California, 1985, pp. 175-200
 - 13) 笹沼澄子ら : 痴呆の神経心理学的研究——障害構造の検索——. 神経心理 3 ; 216-225, 1987
 - 14) 笹沼澄子 : 健常老人および痴呆老人における高次脳機能検査の成績. 老年精神医学 5 ; 503-516, 1988
 - 15) Storandt M, Hill RD : Very mild senile dementia of the Alzheimer type II. Psychometric test performance. Arch Neurol 46 ; 383-386, 1989
 - 16) Tanabe H, Kazui H, Ikeda M et al : Slowly progressive amnesia without dementia. Neuropathology 14 ; 105-114, 1994
 - 17) Welsh K, Butters N, Mohs R et al : Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. Arch Neurol 48 ; 278-281, 1991

Memory disorders in the early stage of dementia of the Alzheimer type: preliminary findings

Megumi Ueda*, Yutaka Takayama, Sumiko Sasanuma***

*Department of Speech-Language Pathology and Audiology, School of Health Science, International University of Health and Welfare

**Section on Brain Imaging, Division of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders National Center of Neurology and Psychiatry

To establish the neuropsychological characteristics of the early stage of dementia of the Alzheimer type, both verbal and non-verbal

episodic memory tests were administered to 31 patients with very mild dementia of the Alzheimer type (Very mild DAT), 25 patients with

mild to moderate dementia of the Alzheimer type and 15 age-matched normal elderly subjects. The major findings included the following : (1) the very mild DAT patients as a group performed significantly worse than the normal elderly group on the verbal and non-verbal recall tests. On the test of the delayed story recall, the very mild DAT patients could not even remember that they had heard the story 30 minutes before. (2) On the word list learning

test, very mild DAT patients showed only negligible effect of learning. On the other hand, (3) the performance of very mild DAT patients on the digit span test was well within the range of the normal elderly, and (4) they demonstrated relatively well preserved recognition memory on the word list learning test. These results are in keeping with recent findings that impairment in the delayed recall is a sensitive marker of the early stage of the DAT.

(**Japanese Journal of Neuropsychology 12 ; 178-186, 1996**)