

■原著

初期アルツハイマー病患者における
逆行健忘の様態の検討

江口洋子* 池田 学** 山下 光*** 森 悦朗*** 大東祥孝*

要旨：罹病期間を統制した初期アルツハイマー病（AD）の女性患者15例を対象として、視覚性遠隔記憶検査を施行し、逆行健忘の時間的勾配の有無、前向健忘および他の認知機能障害との関連についての検討を行なった。年齢・教育歴・性別を一致させた健常高齢者18名と比較して、AD群では全ての年代にわたり成績が低下し、逆行健忘には近年の出来事の方がより低下したゆるやかな時間的勾配が存在していた。逆行健忘と痴呆の全般的重症度、前向健忘、他の認知機能障害との間には有意な相関は認められなかった。したがってAD患者の逆行健忘の少なくともある特定の側面に関しては、前向健忘、他の認知障害とは別の機序の関与が示唆された。

神経心理学 14 ; 165-169, 1998

Key word : アルツハイマー病, 逆行健忘, 遠隔記憶検査, 時間的勾配, 認知機能
Alzheimer's Disease, retrograde amnesia, remote memory test, temporal gradient, cognitive function

I はじめに

アルツハイマー病（AD）は、発症初期には記憶障害を中核症状とした健忘症候群の病態とよく似た時期を通過することが多くあるが、病気の進行に伴い全般的知的機能の低下がすすみ、記憶をはじめとする高次脳機能についての十分な検討が困難になると考えられている。そのためAD患者の逆行健忘に関する報告は少なく、時間的勾配に関しても、存在するとする報告（Kopelman, 1989 ; Hodges et al, 1993 ; Hodges, 1995）と、存在しないとする報告（Wilson et al, 1981）が混在している。

そこで今回我々は、罹病期間と発症年齢および性別を統制した初期AD患者を対象として、

逆行健忘の障害の程度と時間的勾配の有無、他の認知機能障害および前向健忘との関連についての検討を行なった。

II 対象ならびに方法

1. 対象

兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院の入院患者で、NINCDS-ADRDAの臨床診断基準（McKhann et al, 1984）でprobable ADに該当する者の中から、65歳以降に発症し、発症から3年以内の女性患者15名（平均年齢 74.2 ± 3.9 歳、教育年数 8.7 ± 2.0 年、平均罹病年数 1.7 ± 0.8 年（範囲1年～3年））を選択し患者群（AD群）とした。これらのAD患者について、MRI検査にてびまん性脳萎縮以外の

1997年2月10日受付, 1998年4月20日受理

Retrograde Amnesia in Patients with Early Alzheimer's Disease

* 京都大学大学院人間・環境学研究科, Yoko Eguchi, Yoshitaka Ohigashi : Graduate School of Human Environmental Studies, Kyoto University

** 愛媛大学医学部神経精神医学教室, Manabu Ikeda : Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine

*** 兵庫県立高齢者脳機能研究センター臨床研究科, Hikari Yamashita, Etsuro Mori : Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders

(別刷請求先: 〒606-8501 京都市左京区吉田本町 京都大学留学生センター 大東研究室 江口洋子)

認知障害の起因となる粗大な出血もしくは梗塞による病変を認めないこと、かつ PET ないし SPECT で両側側頭葉内側部か両側頭頂葉の代謝もしくは血流の低下していることが確認されている。また検査の施行に影響するような粗大な言語障害、視覚認知障害を有するものは含まれていない。本研究で女性のみを対象とした理由は、社会的事象に対する関心の性差を厳密に排除するためと、対象患者が得やすいためである。

さらに、年齢、教育年数を AD 群と一致させた健康なボランティアの女性 18 名（平均年齢 71.4 ± 4.1 歳、教育年数 9.8 ± 1.4 年）を対照群（NC 群）とした。本研究の実施に関しては兵庫県立高齢者脳機能研究センター臨床研究ガイドラインに従い、また検査に先立って全ての被検者に対してインフォームド・コンセントを得た。

2. 方法

両群に社会的な出来事に関する遠隔記憶検査である視覚性遠隔記憶検査（江口ら, 1996）と、高次脳機能のスクリーニング検査として Mini-mental State Examination（MMSE；森ら, 1985）を施行した。

ここで用いた視覚性遠隔記憶検査は、有名人もしくは社会的出来事に関する写真を被検者に呈示し、4つの選択肢から正答と思われる人物名もしくはどんな出来事であったかを選び出すという再認検査である。この検査は、社会的事象に関する関心の違いによる影響が少なく、健康被検者では高い正答率が得られるように作製されている。個人の成績は、健康被検者の成績を基に求められた指数（平均 100 ± 15 ）に換算されて表され、それにより健忘症候群の患者の逆向健忘の程度、時間的勾配の有無を検出することができることが確かめられている（江口ら, 1996；山田ら, 1996）。本研究においては、患者個人の成績を分析するというよりも、まとまりのある群として成績を分析するために、この検査で調べることが可能な年代のうち、AD 群の前向健忘の影響を排除でき、かつ両群が出来事を記録するのに充分成長していた年代に限定し、1951～60年、1961～70年、1971～81年、1982～91年の約10年ごとに4つの年代

に区切り（年代ブロック）、それぞれの群ごとに各年代の正答率を求めた。また1951～91年までの全年代の平均正答率を患者ごとの社会的な出来事に関する遠隔記憶障害の重篤度の指標とした。

さらに AD 群に対しては、AD の痴呆の全般的重症度を Clinical Dementia Rating（CDR；Hughes et al, 1982）を用いて評価した。また全般的知的機能の検査として Alzheimer's Disease Assessment Scale（ADAS）日本版（本間ら, 1992）、ウィクスラー成人知能検査改訂版（WAIS-R）、およびレーブン色彩マトリクス検査（RCPM）を施行した。さらにウィクスラー記憶検査改訂版（WMS-R；Wechsler, 1987）の中で全般的記憶に分類される5つの下位検査（Figural Memory, Logical Memory, Visual / Verbal Associates, Visual Reproduction）を施行し、それらの粗点の合計（General Memory-Raw Score Sum；以下 GM-score とする）を前向健忘の指標とした。

被検者の背景データの検討には t 検定を用いた。逆向健忘の障害の程度と時間的勾配について、群（AD 群 vs NC 群）を被検者間要因と、年代ブロックを被検者内要因とした two-way analysis of variance（ANOVA）を用いて検討し、Tukey 法による post-hoc 比較を行った。また AD 患者の社会的な出来事に関する遠隔記憶障害の重篤度と、他の知的機能および前向健忘との関係については Spearman の順位相関係数を用いて検討した。有意水準は 5% に設定した。全ての統計分析は、統計パッケージ（SAS release 6.10, SAS Institute Inc, Cary, NC）を用いて行った。

III 結 果

AD 群と NC 群の年齢、教育年数には有意な差は認められなかった（ $t(31) = 2.0, 1.9$ ； $p = 0.052, 0.072$ ）。MMSE の平均点は、AD 群 21.7 ± 2.1 点、NC 群 28.8 ± 0.71 点であり、有意差が認められた（ $t(31) = 13.9, p < 0.001$ ）。

AD 群の全般的重症度の評価は、極軽度（CDR 0.5）が 2 名、軽度（CDR 1）が 10 名、

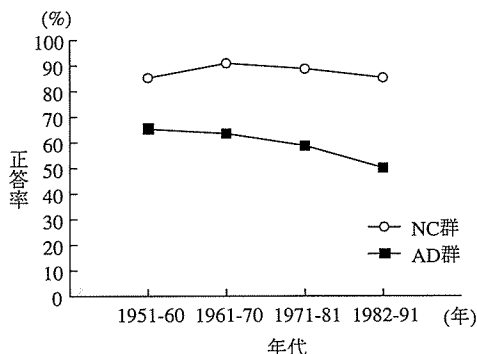


図 視覚性遠隔記憶検査の平均正答率

チャンスレベルは 25 %。各群の平均正答率および標準偏差は以下の通りである。

AD 群：	1951 ～ 60 年	65.4 ± 23.6
	1961 ～ 70 年	63.6 ± 18.7
	1971 ～ 81 年	58.8 ± 26.4
	1982 ～ 91 年	50.1 ± 19.3
NC 群：	1951 ～ 60 年	85.4 ± 17.3
	1961 ～ 70 年	90.9 ± 10.7
	1971 ～ 81 年	88.9 ± 11.3
	1982 ～ 91 年	85.2 ± 12.0

中等度 (CDR 2) が 3 名であった。また ADAS の平均点は 17.7 ± 6.0 点, WAIS-R の全検査知能指数 (FIQ) の平均は 78.5 ± 4.8 , RCPM の平均点は 23.3 ± 3.7 点, WMS-R の GM-score の平均は 32.1 ± 10.0 であった。

視覚性遠隔記憶検査の成績を図に示す。分散分析の結果、群と年代のそれぞれの主効果、および群と年代の交互作用がいずれも有意であった (それぞれ $F(1, 31) = 27.2, p < 0.001$, $F(3, 93) = 5.31, p < 0.01$, $F(3, 93) = 3.03, p < 0.05$)。Tukey 法による post-hoc 比較の結果、全ての年代ブロックで AD 群は NC 群に比し有意に低く、また AD 群では 1982 ～ 91 年の年代の成績は 1951 ～ 60 年および 1961 ～ 70 年の成績に比し有意に低下していた。NC 群では各年代ブロック間で有意な差を認めなかった。これらの結果は、AD 群は NC 群に比して視覚性遠隔記憶検査の成績が全ての年代で有意に低下していること、また NC 群では年代による正答率の変化はないが、AD 群では最近の出来事ほど成績が悪いということを示している。

AD 患者の視覚性遠隔記憶検査の成績と、CDR ($rs = -0.10, p = 0.716$), ADAS ($rs = 0.047, p = 0.868$), MMSE ($rs = 0.46, p = 0.082$), WAIS-R (FIQ) ($rs = 0.19, p = 0.500$), RCPM ($rs = -0.12, p = 0.678$), WMS-R (GM-score) ($rs = 0.054, p = 0.849$) の間には有意な相関は認めなかった。

IV 考 察

AD の逆行健忘の研究では、AD 患者が遠隔記憶検査において全般的に著明な障害を示すと

いう点では一致しているが、時間的勾配の有無についてはまだ一致した見解はない。本研究で用いた視覚性遠隔記憶検査と類似した検査が含まれるボストン遠隔記憶検査 (Famous Face Test) を用いた報告のなかで、Wilson ら (1981) は senile dementia の患者の成績は全般的に落ち、統計学的には有意でないが近年のことほど障害されている傾向があることを示し、近年の出来事に関する成績がより低下しているのは前向健忘の影響を受けているためであり、Ribot が提唱したより昔の記憶ほど障害を受けにくいとする「後退の法則 (law of regression)」(Ribot, 1883) は成り立たないとした。一方 Kopelman (1989) は過去に生じた出来事についての写真を呈示し、その写真の出来事について再生、および再認させる検査 (news events test) を用いて AD 患者とコルサコフ症候群の患者の成績を比較したところ、どちらも逆行健忘に時間的勾配を示し、とりわけ AD 患者の勾配は緩やかであったと述べている。また、Hodges ら (1993) も、有名人 1 枚、無名人 2 枚の写真から有名人の写真を選ぶという有名人の再認検査で、AD 患者は全ての年代にわたり健常被検者よりも成績が悪く、またそれには時間的勾配があるとした。Hodges らはさらに詳しく検討を重ね、自発的に名前を思い出せなかった有名人の写真を呈示し、名前の語頭音 (phonemic cue) を与えた場合には成績が上昇したが、エピソードを手がかり (semantic cue) として与えた場合には成績が上昇しなかったことを示し、このことから AD 患者では名前へのアクセスが主に障害

されているというよりは、表象された人についての知識が消失していると指摘している。

Hodges (1995) は時間的勾配の有無に関して一致した結果が得られていないことに対して、用いる検査の違いと患者の痴呆の重篤度に原因があると述べている。さらに Wilson ら (1981) が指摘したように、発症時期がはっきりと特定しにくい AD では最近の遠隔記憶の成績低下から前向健忘の影響を排除しにくく、みかけ上に時間的勾配のある遠隔記憶障害を呈することもあり得る。逆向健忘については発症の年を基準として検討することが重要視されるが、Kopelman (1989) は 6 カ月から 6 年、Hodges ら (1993) は 1 年から 4 年の罹病期間を有する AD 患者を対象としており、Wilson ら (1981) にいたっては罹病年数は平均約 2 年としか記載がなく、残念ながら先行研究の遠隔記憶研究では前向健忘の影響が排除し切れていない。本研究においては、上述の問題点を出来る限り排除するために罹病年数を 1 ～ 3 年に統制し、かつ全対象患者の発症以前の年代の社会的な事象のみを検討した。NC 群と比較して AD 群の成績は、全ての年代にわたり低下しており、そのなかでも、より最近の出来事に関する成績がとくに低下していて、アルツハイマー病患者の逆向健忘には緩やかな時間的勾配の存在を示唆していた。

ところで、AD 患者と健忘症候群の患者の決定的な違いは、AD は進行性の疾患であり、それに伴い全般的知的能力の低下を呈するということである。そのために、これまでは AD 患者においては要素的な高次脳機能の検討は困難であると言われてきた。また、この全般的知的能力の低下、例えば汎性注意や意欲などの低下あるいは呈示された写真の認知能力や言語表出能力などが本研究で使用した検査の遂行に影響を及ぼしている可能性も完全には除外できない。しかし、本研究では対象数が少なく Type II error の可能性を排除することはできないものの、社会的遠隔記憶検査の成績と、ADAS, MMSE, WAIS-R (FIQ), RCPM の成績に示されるような全般的知的機能の低下との間には有意な相関は認められず、本検査の成績は全般的

知的機能の障害には帰せられない過去の社会的出来事を想起する能力の障害を表現していると考えられた。

次に本研究において、前向健忘と逆向健忘との間に有意な相関は示されなかった。Kopelman (1989) は、過去に生じた出来事についての写真を呈示し、その写真の出来事について再生、および再認させる検査 (news events test) を実施し、この検査の成績と前向性記憶検査の成績とは有意な相関が認められなかったことを示し、前向健忘と逆向健忘を引き起こす損傷部位に違いがある可能性を示唆した。本研究の結果は彼らの研究の結果と同様であり、ここでも少数例のため Type II error の可能性を排除することはできないが、前向健忘と逆向健忘は少なくとも部分的には独立した機序により引き起こされることを示唆している。

近年、変性性痴呆による巣症状が注目されてきているが (田邊, 1996)、本研究で得られた知見から逆向健忘に関しても、初期 AD 患者においては、本検査のような遠隔記憶検査を用いて、個別的に検討が可能であることが確認された。今後遠隔記憶の構造と遠隔記憶に関する機能についてより理解するためには、遠隔記憶障害の症候と画像診断にもとづく病変との関連づけをさらに多くの症例によって積み重ねる必要があると思われる。

謝辞 本稿を終えるにあたり、統計解析に関してご指導いただきました兵庫県立高齢者脳機能研究センター臨床研究科 博野信次博士、また患者の検査実施に御理解と御協力いただきました同センター臨床研究科池尻義隆先生、今村徹先生、下村辰雄先生、中井真通先生、橋本衛先生に深謝いたします。

付記 本論文の要旨は第 20 回日本失語症学会総会において報告した (1996 年 11 月 14 日, 仙台)。

本論文で使用した WMS-R の日本語版は東京大学医学部、杉下守弘教授の下、作製標準化中であります。

文 献

- 1) 江口洋子, 数井裕光, 永野啓輔ら: 視覚性遠隔記憶検査の作製とその妥当性の検討. 神経心理 12; 58-66, 1996
- 2) Hodges JR, Salmon DP, Butters N: Recogni-

- tion and naming of famous faces in Alzheimer's disease; a cognitive analysis. *Neuropsychologia* 31; 775-788, 1993
- 3) Hodges JR: Retrograde amnesia. in *Handbook of Memory Disorders*, ed by Baddeley AD, Wilson BA et al, John Wiley & Co., London, 1995
 - 4) 本間昭, 福沢一吉, 塚田良雄ら: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成. *老年精神医学* 3; 647-655, 1992
 - 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) Kopelman MD: Remote and autobiographical memory, temporal context memory and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. *Neuropsychologia* 27, 437-460, 1989
 - 7) McKhann G, Drachman D, Folstein M et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34; 939-944, 1984
 - 8) 森悦朗, 三谷洋子, 山鳥重: 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. *神経心理* 1; 82-90, 1985
 - 9) Ribot TH: *Disease of Memory*. Humboldt, New York, 1883
 - 10) 田邊敬貴: アルツハイマー型痴呆の神経心理学的研究—今後の展望—. *老年精神医学* 7; 889-893, 1996
 - 11) Wechsler D: *Wechsler Memory Scale-Revised*. Psychological Corporation, New York, 1987
 - 12) Wilson RS, Kasniak AW, Fox JH: Remote memory in senile dementia. *Cortex* 17; 41-48, 1981
 - 13) 山田典史, 数井裕光, 田辺敬貴: 記憶障害と海馬病変. *神経内科* 45; 391-399, 1996

Retrograde amnesia in patients with early Alzheimer's disease

Yoko Eguchi*, Manabu Ikeda**, Hikari Yamashita***,
Etsuro Mori***, Yoshitaka Ohigashi*

*Graduate School of Human Environmental Studies, Kyoto University

**Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine

***Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders

Using a standardized remote memory test for public events / facts, we studied retrograde amnesia in 15 patients with early Alzheimer's disease, focusing on its temporal gradient and the relationship between retrograde amnesia and other cognitive impairments including anterograde amnesia. As compared with 18 age-, sex- and education-matched healthy aged subjects, patients with Alzheimer's disease showed a significantly lower performance on the remote memory test over the time period before symptom onset. A mild but significant temporal gradient was demonstrated. In patients with Alzheimer's disease, no significant correlation was found between performance on the

remote memory test and severity of functional and cognitive impairments including scores of the Clinical Dementia Rating scale, Mini-Mental State Examination, Raven Colored Progressive Matrices, and Alzheimer's Disease Assessment Scale, and FIQ of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Performance on the remote memory test did not correlated with the sum of general memory score of the Wechsler Memory Scale-Revised. These results suggested that retrograde amnesia in Alzheimer's disease has a temporal gradient, and further supported the hypothesis that retrograde amnesia is independent from anterograde amnesia and from general intellectual decline.

(*Japanese Journal of Neuropsychology* 14; 165-169, 1998)