

〈原 著〉

早期の認知機能低下を発見する新しいテスト—Simple Cognitive test—

山本 泰雄 坂口 隆一 永田 博一

要約 目的：認知症発症前の早期の認知機能低下を発見する新しい認知機能検査を開発し、その効用を検討することを目的とした。**方法：**新しく開発した Simple Cognitive test (以下、SC-test) は、一番左端にある図形とは色と形のどちらも違う図形を制限時間3分で選択するというもので、パソコン、紙面の両方で行え、満点は50点である。正常対象者として、介護施設の職員271名にSC-testを行った。また、通所リハビリテーション(以下、通所)利用者114名に対して、Mini Mental State Examination (以下、MMSE)、Frontal Assessment Battery (以下、FAB)、新しく開発したSC-testの3テストを行い各テスト間にどのような関係があるかを検討した。**結果：**正常対象者では若年者はほとんどが満点近くであり、10歳代(18歳以上)から20歳代では平均点48.1(±3.40)点であったが加齢と共に下降し、60歳代では36.2(±11.6)点であった。通所利用者の平均年齢は80.2(±6.2)歳、MMSE平均点23.8(±4.3)点、FAB11.2(±3.5)点、SC-test13.1(±11.5)点であった。SC-testとMMSEとの相関係数は $r=0.569$ ($p=4.17 \times 10^{-11}$)、FABでは $r=0.664$ ($p=6.661 \times 10^{-16}$)であった。説明変数をMMSEとFABとし、従属変数をSC-testとした重回帰分析では、重相関係数 $R=0.681$ ($p=9.9 \times 10^{-16}$)で、回帰方程式は $(SC-test) = 0.550 \times (MMSE) + 1.74 \times (FAB) - 19.4$ であった。3つのテストの3次元散布図では、MMSEが満点近くでもFABが低いとSC-testも低い傾向が認められた。**結論：**SC-testはMMSEやFABと有意な相関を認めるが、よりFABとの関連が強く、MMSEでは発見できないような早期の認知機能低下、特に前頭葉機能の低下に対して非常に鋭敏である。また認知機能の低下がないと予想される若年者ではほとんどが高得点を取ることから特異度も高いと考えられる。

Key words：認知症、認知機能、Simple Cognitive test、Mini Mental State Examination、Frontal Assessment Battery

(日老医誌 2010; 47: 235-242)

緒 言

近年高齢者人口が増加するにつれ、認知症が大きな社会問題となり、認知症治療薬の開発が精力的に行われている。しかしアルツハイマー病などの認知症に対する根治薬の効果は現時点において不明であり、いったん進行してしまった認知症に対する治療は未だに困難である¹⁾²⁾。なるべく早期のうちに認知症の前兆を見出し、薬物や非薬物療法を行い予防することの重要性が認識されてきている。また認知症と診断されるよりかなり以前から、認知機能の低下が始まっていることがわかってきており、Mild Cognitive Impairment (以下、MCI) という概念が確立され、MCIは初期のアルツハイマー病で

あるという考えも広く受け入れられている^{3)~5)}。今までは正常と見なされていた人たちの中にも、記憶力だけでなく前頭葉機能に関係すると思われる反応抑制などの低下が早くから始まっている人たちが存在し、そのような人たちの中から、やがて認知症を発症する人が現れると考えられるようになってきた⁶⁾。最近の研究では脳には可塑性があり、早期の段階で認知機能の低下を発見する事ができれば、認知トレーニングなどにより後戻りが可能であるということもわかってきている^{7)~9)}。しかしこのような早期の認知機能低下をスクリーニングするために、高いコストをかけるのは研究以外の場においては不適切であり、広く行うことはできない。簡便な方法としてMini Mental State Examination (以下、MMSE)¹⁰⁾、改訂版長谷川式簡易知能評価スケールなどがすでにあるが、これらは認知症がある程度進行した状態でないと発見できないと言われている。また、これら以外の認知症を発見できると言われているテストには、非常に時間が

Y. Yamamoto, R. Sakaguchi, H. Nagata : 社会福祉法人明合乃里会

受付日: 2010. 1. 6, 採用日: 2010. 2. 9

第20回日本老年医学会東海地方会推薦論文

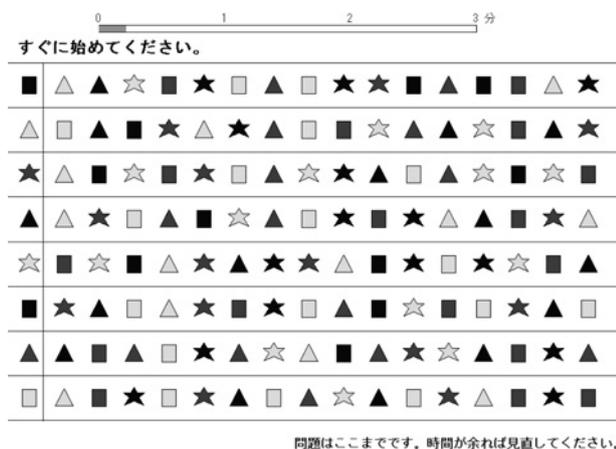


図1 SC-testの問題画面

左端の図形と形も色もどちらも違う図形を選ぶ。パソコンではマウスクリックまたはタッチパネルのタッチにより行う。もう一度押すと取り消すことができる。上部に時間経過が示され、3分で自動的に終了する。

かかったり、検者の技量、被検者のテスト方法の慣れなどにより点数が左右されるなどの欠点が多く見られる。我々はこの様な問題点を克服するテスト方法、Simple Cognitive test (以下、SC-test)を開発した。そして今回このテストの効用について検討した。

方 法

SC-testは早期の認知機能低下を発見することを目的として開発したパソコン上(一般に普及しているシステムで動作可能)でも紙面でも行える簡便なテストであり、パソコンのプログラム、PDF文書として日本語及び英語で用意されている(以下はパソコン上で行う場合を説明する)。内容は、一番左端にある図形とは色も形もどちらも違うものを制限時間3分で選択するというものである。テストの開始画面で被検者に練習問題をしてもらい、理解したことを確認した後、図1に示す問題画面に進む。問題には8行の図形が並んでおり、左端の図形とは色も形も共に違う図形を選ぶ。対象図形は128図形あり形は△・☆・□の3種類、色は赤・黄・青の3種類である。解答はマウスのクリックかタッチパネルの場合は画面へのタッチで丸をつけることにより行う。正解は50あり本来の正解と丸をつけた図形が一致した場合正答とし、丸をつけた図形が正解と一致しない場合を誤答とする。正答数から誤答数を引いた数を点数とし、満点は50点でマイナスとなった場合は0点とする。制限時間と採点はパソコン内で自動的に処理される。採点結果はパソコン内にデータ保存可能であり、保存されるデータは13項目で、図2に示すデータ編集保存画面にて編集保存す



図2 データ編集保存画面

テストのデータはこの画面で編集しファイルに保存することができる。実施日・正答数・誤答数・点数は自動的に入るので、その他の項目を入力する。

る。テスト実施日、正答数、誤答数、点数は自動的に表示され、その他のデータは画面上のクリックまたはタッチで入力する。データの保存先のファイルは10個あり、どのファイルを使用するかは自由に選択でき、またファイルの名称を変更することもできる(例: sc_record01 → 介護老人保健施設○○)。13の項目のうち4個の項目名を自由に変更できる(例: コード1 → MMSE)。ファイルに保存されたデータは、データ一覧画面に一覧表示され再編集可能で、エクセルなどの表計算ソフトで直接使うこともできる。

今回、正常対象者として、介護施設で働いている職員271名にSC-testを行った。また、通所リハビリテーション(以下、通所)利用者無作為に114名抽出して、認知症の尺度として広く使われているMMSE、前頭葉機能テストのFrontal Assessment Battery(以下、FAB)¹¹⁾とSC-testを行い、各テスト間にどのような関係があるかを検討した。

結 果

正常対象者のSC-testの年代別・男女別の分析データは表1に示している。平均点を年代別に見ると若年者(18歳から30歳代まで)は、高得点で満点に近いが40歳代から徐々に低下し60歳代になると低下は著明になった。男女差は危険率5%では40歳代のみp値0.027で男性が有意に高いという結果になった。図3に示す年代別のヒストグラムを見ると、若年者ではほとんどが45点以上に分布するが、加齢と共に得点が下がる者が出現し、低得点側へ裾野が広がるような分布となる。

表1 正常対象者の SC-test の年代別・男女別分析

		18～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳
全体	データ数	93	57	41	55	25
	平均年齢	24.7	33.5	45.3	54.9	63.0
	SC-test 平均値	48.1	47.5	45.7	40.4	36.2
	標準偏差	3.40	5.22	5.52	10.2	11.6
男性	データ数	32	30	4	6	4
	平均年齢	25.4	32.6	42.3	55.7	65.0
	SC-test 平均値	48.9	47.0	48.8	43.7	39.3
	標準偏差	1.83	6.01	1.64	5.93	7.56
女性	データ数	61	27	37	49	21
	平均年齢	24.3	34.6	45.6	54.8	62.6
	SC-test 平均値	47.8	48.1	45.4	40.0	35.6
	標準偏差	3.92	4.09	5.69	10.5	12.1
SC-test 男女差	Welch t 検定 p 値	0.067	0.410	0.027	0.257	0.503

次に通所利用者の結果について述べる。当法人の通所利用者の中から無作為に114名を抽出し各々に対してSC-test, MMSE, FABの3つの検査を行った。114名の平均年齢は80.2(標準偏差±6.2)歳で、SC-testの平均点は13.1(±11.5)点と低かったが、MMSE 23.8(±4.3)点、FAB 11.2(±3.5)点であった。各テストのヒストグラムは図4に示しているが、SC-testでは平均点が低だけでなく0～4点の分布が最も多い結果となった。MMSEでは逆に、通常は正常と判断される25～30点の分布が最も多く、FABでは両者の中間的な分布を示した。

図5には各テスト間の散布図が示してある。SC-testとMMSEの間の散布図ではMMSEが満点近くのものでもSC-testは高い者から低い者まで幅広くいることがわかる。相関を見ると相関係数 $r=0.569$ ($p=4.17 \times 10^{-11}$)、95%信頼区間0.429～0.681と有意な相関を認め、回帰直線は $(SC-test) = 1.51 \times (MMSE) - 22.8$ であった。SC-testとFABでは相関係数 $r=0.664$ ($p=6.66 \times 10^{-16}$)、0.547～0.756と有意な相関を認め回帰直線は $(SC-test) = 2.21 \times (FAB) - 11.7$ であった。MMSEとFABとは $r=0.695$ ($p=2.20 \times 10^{-16}$)、0.586～0.779、回帰直線 $(MMSE) = 0.872 \times (FAB) + 14.0$ であった。またSC-testとMMSEの偏相関係数は0.200、SC-testとFABは0.454であった。

SC-testとMMSE, FABの3次元散布図(図6)を見ると、MMSEが高得点でもFABが低いとSC-testも低下していることが確認できる。説明変数をMMSEとFABとし、従属変数をSC-testとした重回帰分析では重相関係数 $R=0.681$ 、自由度調整済み重相関係数adjusted $R=0.674$ ($p=9.9 \times 10^{-16}$)、MMSEの偏回帰係数

及び標準化偏回帰係数は $b_1=0.550$ 、 $b_1'=0.207$ 、FABでは $b_2=1.74$ 、 $b_2'=0.522$ 、切片は $b_0=-19.4$ で、回帰方程式は $(SC-test) = 0.550 \times (MMSE) + 1.74 \times (FAB) - 19.4$ であった。

次にMMSEの下位項目とSC-testとの相関の結果について述べる。MMSEは計11の課題から構成されており、各々を順番にM-1～M-11とあらしそれぞれの点数とSC-testの点数との相関について表2に示した。相関係数0.2以上を相関があるものと考え、M-1, M-2, M-4, M-5, M-6, M-9, M-10, M-11に相関があることになり、一番大きい相関係数はM-2で0.466、二番目はM-4で0.418であった。0.2未満は、M-3, M-7, M-8であった。一番小さい相関係数はM-3の0.014、二番目に小さいのはM-7の0.155であった。

考 察

一般的に、認知症と診断されるよりかなり以前から認知機能低下、特に海馬や前頭葉機能の低下が始まっているものと思われるが、SC-testはそれらの機能低下を早期に見つけ出すことを目的として開発した。課題と図形を覚えておくことは数分間の記憶維持が必要であり、形と色という2つの要素とそれの否定は複数の要素の統合と論理的判断を必要としている。また、認知機能低下を鋭敏に発見するためには感度の高いテストにする必要があるが、あまり高くすると認知機能低下がないと思われる若年者でも点数が取れず特異度が下がってしまう。SC-testはこれらを調整し感度と特異度の両方が高く、かつ簡便に認知機能低下を発見できるようにした。

SC-testの正常対象者のデータでは、加齢と共に平均点数は下がっていることがわかる。40歳代頃から少し

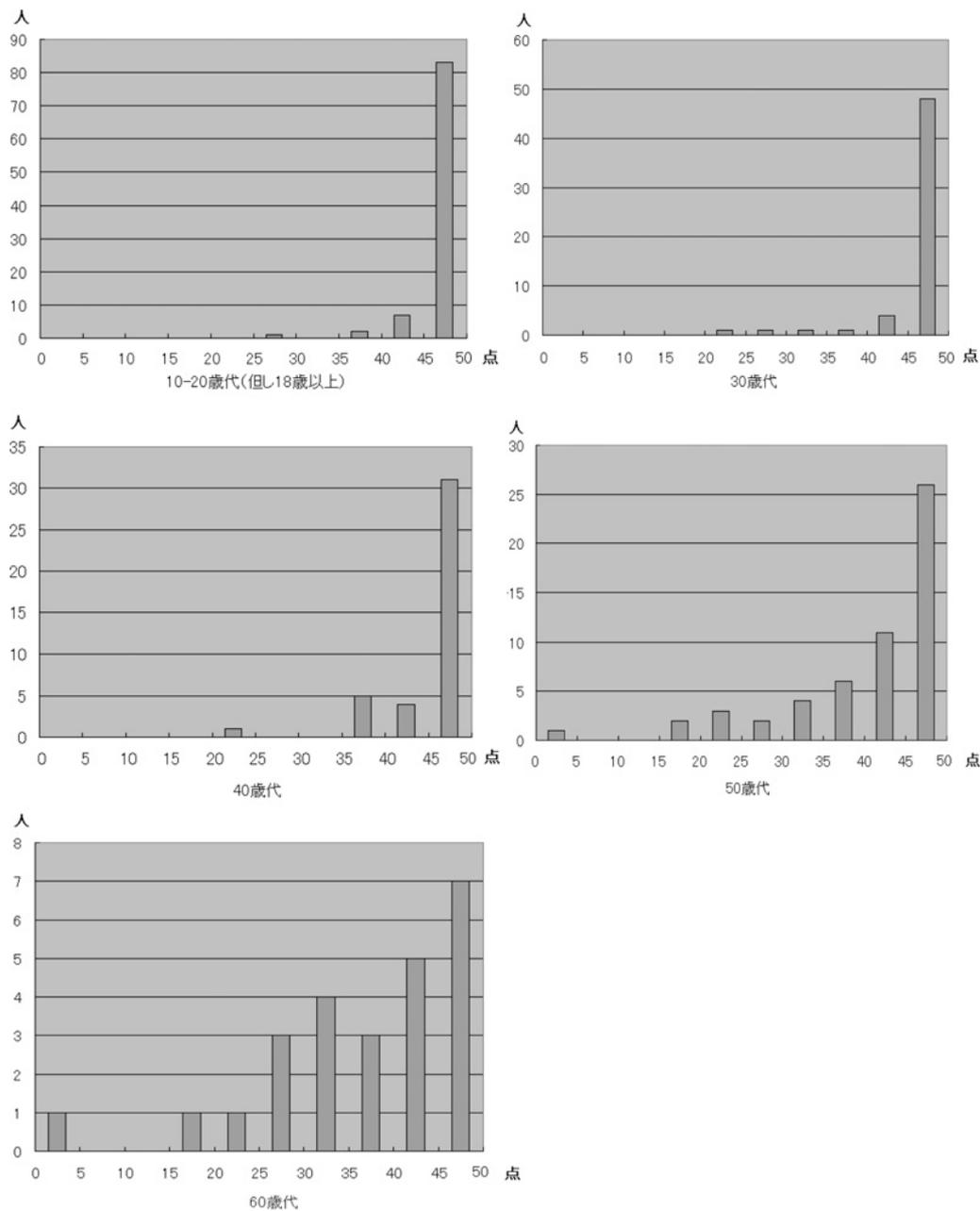


図3 SC-testの正常対象者年代別ヒストグラム

下がり始めるが、50歳代以降は下降が強くなるように思われる。年代別の男女差は危険率5%では40歳代のみp値0.027で男性のほうが有意に高いという結果になった。しかし、40歳代の年齢平均値が男性のほうが3.3歳若く、加齢と共に点数が低くなっていることを加味すると、有意性は減少する。他の年代では有意差がないことと合わせて考えると、すべての年代において性別による有意差はない可能性が高い。

SC-testの正常対象者の年代別ヒストグラムでは、若年者ではほとんどが満点近くである。若年者にとっても

このテストは少し混乱をもたらすが、3分の間にほとんどの人がそれに対処することができている。それに比して年配の人では満点近くを維持できる人もいるが、点数を取れない人が加齢と共に多く出てくる。SC-testが認知機能を反映しているものなら、加齢と共に正常と思われる人の中にも認知機能を維持できずに低下する人が出現し、その低下をSC-testが検出していると考えられる。

18歳から29歳の人たちは認知機能低下をきたしていないと通常は考えられる。この年代ではSC-testは平均48.1点、標準偏差3.40点であったので、このデータを

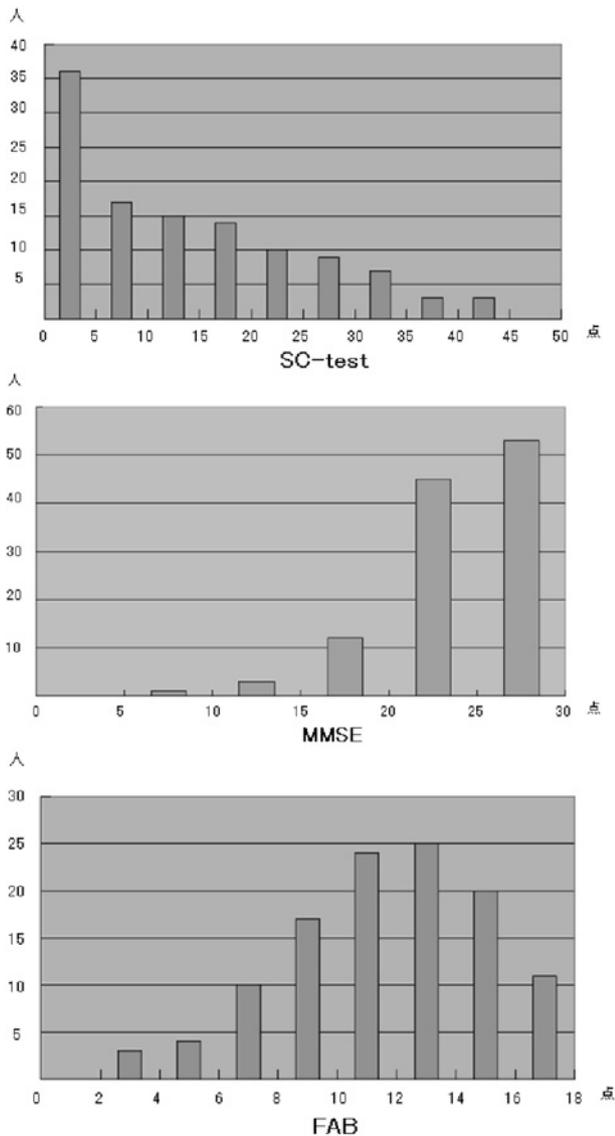


図4 通所利用者のSC-test, MMSE, FABヒストグラム

認知機能低下なしの基礎データとして考察することとする。SC-testにおいて40点をカットオフ値とし40点未満を認知機能低下とすると特異度は96.8%になるが、45点をカットオフ値とすると特異度は89.2%になる。ここで40点をカットオフ値として採用すると、30歳代では7.0%、40歳代14.6%、50歳代32.7%、60歳代では52%に認知機能の低下があらわれていることになる。

通所利用者における検討では、心身に対してリハビリテーションを必要とする方々が対象であるためかSC-testの平均は13.1点と非常に低かったが、MMSEでは平均23.8点でそれほど低くなかった。MMSEに比してSC-testは認知機能に対し鋭敏に下降すると思われる。SC-test, MMSE, FABの関係では、各々の間に有意な相関を認めたが、SC-testはMMSEよりもFABにより

強い相関を認めた。この結果はSC-testが前頭葉機能を良く反映していることを示していると考えられる。SC-testとMMSEの間の散布図ではMMSEが高得点の人であってもSC-testの点数は幅広く存在し非常に低い点の人がいる。SC-test, MMSE, FABの3次元散布図を見ると、MMSEが満点近くでもFABが低いとSC-testの点数が低くなる傾向が見られた。このような人たちは、MMSEの点数がたとえ高くとも前頭葉機能低下が既に始まっていると思われる。SC-testに対する標準化偏回帰係数はMMSEで0.207, FABは0.522であり、SC-testはMMSEよりもFABにより影響を受けている。3次元散布図上の各点は概ね1つの平面に配置されているように見え、MMSE, FABの2つの説明変数により、SC-testはかなり説明できていると考えられる。

当法人は介護施設だけを運営しており、対象者に対して認知症の診断を行うことができない。従ってここでは、MMSEの25点未満を認知症と考えることにする。この基準で認知症と診断される通所の対象者中にMMSEが24点であるが、SC-testは41点と比較的高得点の者が一人おり、SC-test40点をカットオフ値とした場合認知症に対するSC-testの感度は99.1%になる。ただこの例外者は、FAB16点(満点18点)で、MMSEが24点ではあるが前頭葉機能が保たれていると思われる。45点をカットオフ値として採用すると認知症に対するSC-testの感度は100%ときわめて鋭敏である。

次に、SC-testとMMSEの下位項目との関係を検討する。MMSE下位項目がどのような記憶に関与しているかを規定するための記憶の分類として、ここでは、短期記憶(数ミリ秒~60秒, 新皮質に貯蔵), 中期記憶(数秒~数週間, 海馬), 長期記憶(数十分~一生, 新皮質)という分け方を採用する^{12)~14)}。一番強い相関を示すM-2は被験者のいる場所を答えさせるオリエンテーションの問題であるが、この課題に答えるには質問の意味を理解し、そして自分のいる場所がどこであるのかということを理解する必要がある。また自分のいる場所がどこかという理解を覚えておかなければいけない。これには数秒から一生にわたる期間の記憶能力が必要であり、中期および長期記憶が必要であると思われる。中期記憶は海馬が担っていると考えられており、長期記憶も中期記憶を経なければ形成できないので、どちらも海馬の機能を必要としている。これら中期・長期記憶と理解力がこの質問には反映されていると思われる。このような能力がSC-testとの間に一番大きな相関となってあらわれていることになる。二番目に強い相関を持つM-4は「100から順に7を5回まで引きなさい」という課題である。こ

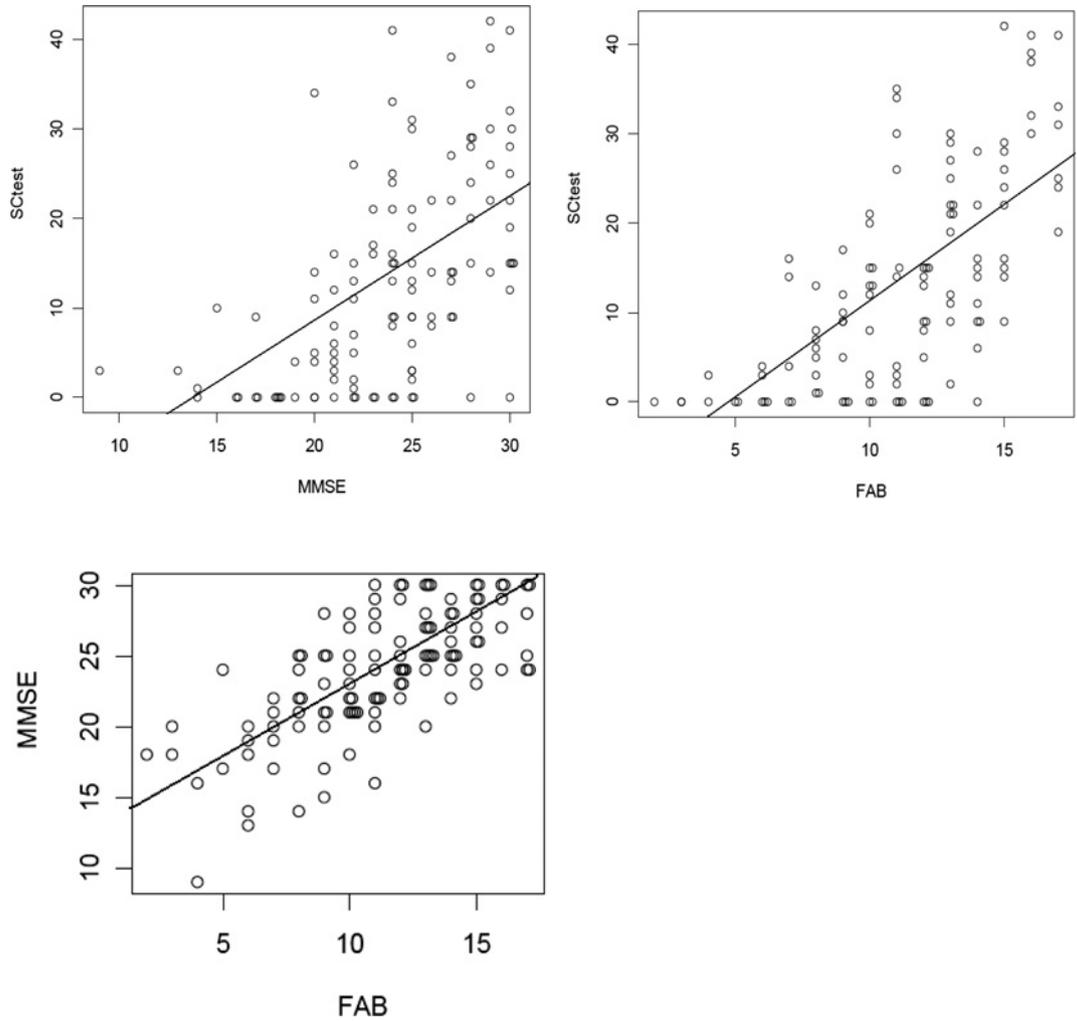


図5 SC-test, MMSE, FAB, 各々の間の散布図

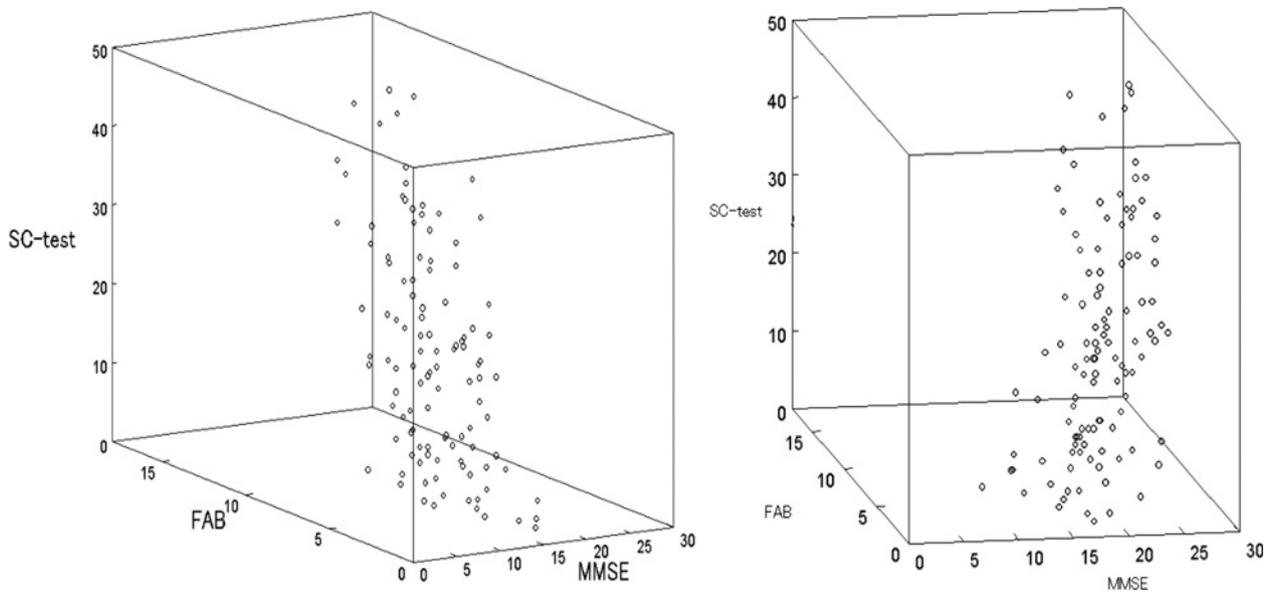


図6 SC-test, MMSE, FAB の3次元散布図

表2 SC-test と MMSE 下位項目との相関

	配点	平均点	平均点/配点	相関係数	p 値
M-1	5	3.97	0.794	0.327	3.87×10^{-4}
M-2	5	4.12	0.824	0.466	1.71×10^{-7}
M-3	3	2.98	0.993	0.014	8.83×10^{-1}
M-4	5	2.53	0.506	0.418	3.70×10^{-6}
M-5	3	2.14	0.713	0.267	4.11×10^{-3}
M-6	2	1.96	0.980	0.231	1.33×10^{-2}
M-7	1	0.877	0.877	0.155	9.88×10^{-2}
M-8	3	2.71	0.903	0.169	7.21×10^{-2}
M-9	1	0.921	0.921	0.246	8.42×10^{-3}
M-10	1	0.711	0.711	0.274	3.22×10^{-3}
M-11	1	0.842	0.842	0.326	4.06×10^{-4}

れに答えるには質問に対する理解力と計算の能力や集中力が必要であり、平均点/配点も 0.506 と一番低く難しい課題である。これらの結果から、理解力、中期から長期の記憶力、計算力、集中力が SC-test の点数と相関すると思われる。相関の弱いほうを見ると、一番弱い M-3 は物品名 3 個（桜、猫、電車）を試験者が言った直後に言わせるといものである。記憶は数秒間しか必要ないので短期記憶の課題と考えられる。短期の聴覚記憶は右の側頭葉新皮質で行われ、海馬は短期聴覚記憶には関与していないという報告があり¹⁵⁾、この課題には海馬の機能はほぼ関係していないと思われる。また、平均点/配点も 0.993 と最も高く一番やさしい課題であり、このような平易で短期記憶と関連する課題は SC-test とはほぼ相関していない。二番目に相関の弱い M-7 は M-3 に似ており、課題文を言った直後に同じ文章を繰り返させるというもので、やはり数秒程度の記憶である短期記憶に関係していると思われる。このように、新皮質が関与する短期記憶の能力は SC-test の点数との相関は弱いかまたはほとんどないと思われる。しかし M-3 と同じ物品名を思い出させて復唱させる M-5 では、少し時間が経過しているため、海馬が関与するとされる数秒から数週間の中期記憶の能力を必要としているため、0.267 と弱い相関があらわれてくる。このように MMSE の下位項目と SC-test との相関関係の検討から、短期記憶（新皮質が関与）は SC-test にはあまり関係がないが、中期から長期記憶（海馬が関与）、理解力、計算力、集中力（前頭葉機能）が SC-test の点数に反映されると考えられる。

以上の検討より、SC-test は海馬や前頭葉の関与する認知機能の早期低下、特に前頭葉機能の早期低下に対して鋭敏で特異度も感度も高く簡単に行え有用なテストであると思われる。パソコン上で行った場合、点数は自動的に採点され、データ管理もできるため、認知機能低下

の自己診断や経過観察をすることができる。データは表計算ソフトで直接使用することができるので、統計処理やグラフ作成などが簡単に行え、認知機能の研究に便利である。PDF 文書でもこのテストは用意してあるので、多人数に対して同時に行うことができる。また、英語表示のプログラムや PDF 文書も用意してあり、課題が言語には関係していないため広く世界でこのテストを使うことが可能である。

尚、このテストは <http://www.akeai.or.jp> から無料でダウンロードし使うことができる。

文 献

- 1) Wisniewski T, Konietzko U: Amyloid- β immunisation for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 2008; 7: 805-811.
- 2) Shah RS, Lee HG, Xiongwei Z, Perry G, Smith MA, Castellani RJ: Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008; 62: 199-207.
- 3) Almkvist O, Basun H, Backman L, Herlitz A, Lannfelt L, Small B, et al: Mild cognitive impairment—an early stage of Alzheimer's disease? *J Neural Transm Suppl* 1998; 54: 21-29.
- 4) Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al: Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405.
- 5) Levey A, Lah J, Goldstein F, Steenland K, Bliwise D: Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2006; 28: 991-1001.
- 6) Traykov L, Rigaud AS, Cesaro P, Boller F: Neuropsychological impairment in the early Alzheimer's disease. *Encephale* 2007; 33: 310-316.
- 7) Mirmiran M, van Someren EJW, Swaab DF: Is brain Plasticity preserved during aging and in Alzheimer's disease? *Behavioural Brain Research* 1996; 78: 43-48.
- 8) Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD,

- Marsiske M, et al: Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults A Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288: 2271-2281.
- 9) Billings LM, Green KN, McGaugh JL, LaFerla FM: Learning Decreases $A\beta^{*56}$ and Tau Pathology and Ameliorates Behavioral Decline in 3xTg-AD Mice. The Journal of Neuroscience 2007; 27: 751-761.
- 10) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "MINI-MENTAL STATE." A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. J Psychiat Res 1975; 12: 189-198.
- 11) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B: The FAB A frontal assessment battery at bedside. Neurology 2000; 55: 1621-1626.
- 12) 大森秀樹, 大森隆司: 学習時定数の違いによっておきる海馬と新皮質の記憶における機能分離のモデル. 電子情報通信学会論文誌 1994; J77-D-II: 1882-1890.
- 13) Gluck MA, Myers CE: Representation and Association in Memory A Neurocomputational View of Hippocampal Function. American. Current Direction in Psychological Science 1995; 4: 23-29.
- 14) 伊藤 真, 黒岩丈介, 三宅章吾: 海馬を用いた記憶システムの神経回路網モデル. 電子情報通信学会論文誌 1999; J82-D-II: 276-286.
- 15) Zatorre RJ, Samson S: ROLE OF THE RIGHT TEMPORAL NEOCORTEX IN RETENTION OF PITCH IN AUDITORY SHORT-TERM MEMORY. Brain 1991; 114: 2403-2417.

A simple cognitive test which detects early decline in cognitive function

Yasuo Yamamoto, Ryuichi Sakaguchi and Hirokazu Nagata

Abstract

Aim: The aim of this study was to examine our new cognitive test which detects early decline in cognitive function.

Methods: Our newly developed Simple Cognitive test (SC-test) takes 3 minutes, during which participants choose the figures in which both the shape and color are different from the figure on the left end of each line. The top score is 50 points. In a normal control study, the SC-test was given to 271 nursing home staff. We gave the Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB) and SC-test, to 114 participants in day-rehabilitation (Day group).

Results: For the normal candidates, most young participants obtained nearly full marks. The average mark of those aged 18 to 29 was 48.1 (± 3.40) points, while that for those 60 to 69 was 36.2 (± 11.6) points. The average age of the Day group was 80.2 (± 6.2), the MMSE average score was 23.8 (± 4.3) points, the average FAB score was 11.2 (± 3.5) points and the average on the SC-test was 13.1 (± 11.5) points. The correlation coefficient between the SC-test and MMSE was $r = 0.569$ ($p = 4.17 \times 10^{-11}$), while that of the FAB was $r = 0.664$ ($p = 6.661 \times 10^{-16}$). In the 3-dimensional scatter chart of the three tests, despite near full marks on MMSE, people who obtained low scores on the FAB test also had low scores on the SC-test.

Conclusions: The SC-test is very simple to use, and it has very high sensitivity and specificity regarding early decline in cognitive function, especially frontal lobe function.

Key words: *Dementia, Cognitive function, Simple Cognitive test, Mini Mental State Examination, Frontal Assessment Battery* (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2010; 47: 235-242)