

アブストラクトテーブル

リサーチクエスチョン: 痴呆の診断では現在の痴呆の診断基準の信頼性はどうか

文献	論文コード	対象	方法	結果	評価
1)	Erkinjuntti T ら 1997	1879 人の 65 歳以上の男女	DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, ICD-9, ICD-10, CAMDEX 診断基準間の一致、不一致の要因を検討。	痴呆の構成比率は、ICD-10 の 3.1% から DSM-III の 29.1% までばらついた。全てで痴呆とされたのは 20 例であった。	II
2)	Fratiglioni L ら 1992	74 歳以上の 2368 人のうち MMSE で 23 以下の 314 人と MMSE で 24 以上の 354 人の 668 人 (男 124:83 $\pm$ 5 歳、女 544:85 $\pm$ 5 歳)。	1 回目に DSM-III-R で 3 名の医師の診断と 1 名の医師の診断を比較し、2 回目には改変した DSM-III-R で同様の検討を行った。	1 回目 3 カテゴリーでの診断は、一致度が 75.4% で、kappa=0.54。2 回目ではそれぞれ 85.4% と kappa=0.70。	III
3)	Gottfries CG ら 1982	100 人の高齢者。介護施設に滞在する 70 人 (男 26 人、女 44 人、平均年齢 81 $\pm$ 9 歳:57-100 歳) と老年精神病棟に 1 ヶ月以上入院している 30 人 (男 11 人、女 17 人、平均年齢 78 $\pm$ 6.2 歳:64-89 歳)。	介護施設では 2 名の看護師が独立して評価し、老年精神病棟では医師と心理士と看護師各 1 名で評価した。信頼性を検討する前は練習を行わず、信頼性を見てテスト内容の再構成をしてから練習を行い再度検討した。	評価者間相関の信頼度は大部分が高かったが、介護施設では覚醒度、注意の拡散、不安の項目で有意でなく病院では、言語障害、焦燥、不安、抑うつで有意でなかった。このため、運動項目と、知的項目、感情項目、その他の痴呆症候の各群に整理したところ Spearman 順位相関係数で信頼度 (0.57-0.87) が得られた。妥当性でも他の同様の Gottfries-Gottfries Scale との相関性が認められた。	II
4)	Graham JE ら 1996	10263 人中 2914 人の高齢者 (65 歳以上: 平均 82.0 歳、64% が女性)	CSHA 臨床評価基準の妥当性、評価者間信頼度を調べる。	DSM-III-R は 98% の一致率を見た。NINCDS-ADRDA "probable-AD" では 92% であった。評価者間の一致度は痴呆/非痴呆では kappa=0.81、正常/認知障害と非痴呆/痴呆では kappa=0.74 であり高値であった。	II
5)	Henderson AS ら 1994	地域内住民 945 人 施設生活者 100 人 (70 歳以上)	高齢者用 Canberra interview で痴呆の判定を行う。診断基準には DSM-III-R と ICD-10 を用いた。	時点有病率: DSM-III-R (3.2-21.0%)、ICD-10 (1.4-10.3%)、年齢増加や性差は同様。診断の一致度は 0.48、probable のみで 0.80、認知機能のみが教育レベルと関連性を持っていた。痴呆診断には ICD-10 はより厳密である。	II
6)	Kasahara H ら 1993	DSM-III-R と ICD-10 による脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆との鑑別についてのレビュー。	レビュー	痴呆概念の明確化、実証的理解には進歩があったが、痴呆の鑑別は必ずしも成熟していない。アルツハイマー型痴呆との鑑別も似た症状を示すタイプ、とくに白質性血管性痴呆は診断が困難である。臨床診断上は明確に診断できるものとできないものとを区別することが重要。	III
7)	Kay DW ら 1994	50 編の論文のレビュー	痴呆を評価する上では機能喪失の度合いを調べることに重要であることを示すレビュー	調査する集団が大きければ、機能の低下が明確になる。痴呆にのみ注意を向けるべきではない。援助する場合はあらゆる面からの要因を調べて計画を立てるべきである。精神身体要因からの障害を研究し、痴呆のみの障害は別個にするべきである。現場からの情報が肝要である。痴呆レベルの数値が機能障害で得られれば研究の比較ができる。これらの数値は能力の範囲を規定し、再現性を求めて階層化される。機能喪失に基づく痴呆の診断は教育や文化の影響を受けにくい。痴呆の発症率は環境要因で変化する可能性がある。	IV
8)	Knopman DS. ら 2001	1985 年から 1999 年までの文献。1994 年に策定された高齢者の痴呆診断指針の改訂	4 つの research question が用意された。(1) 現在の痴呆診断基準の信頼性はどうか、(2) 現在の痴呆診断基準	Recommendation: (1) DSM-III-R は痴呆診断の信頼度があり使用すべきである (guideline)。 (2) NINCDS-ADRDA または DSM-III-R の AD ならびに CJD の診断基準には	I

			で高齢者の痴呆診断が確定できるか、(3)臨床検査値で痴呆性疾患の臨床診断の確度を高められるか、(4)高齢者の痴呆診断がなされるときに、どのような合併症が明らかにできるか。	十分な信頼度と妥当性がある (guideline)。脳血管性痴呆と DLB、FTD の診断基準は臨床使用が可能である (option)。③ 脳の CT ならびに MRI は痴呆の初期診断には適当であり推奨できる。これは他に妥当性のある検査法が無いためである (guideline)。現在のところ遺伝子検査で推奨できるものはない (guideline)。④ ビタミン B12 欠乏症と甲状腺機能低下症は行われるべきである (guideline)。痴呆患者の臨床所見のない場合の梅毒検査は正当化できない (guideline)。	
9)	Koyama K. ら 1993	剖検を受けた痴呆患者 50 例 (男 27 例、女 23 例)。平均発症年齢 78.0 歳、平均罹病期間 4.8 年	痴呆の診断は DSM-III-R、アルツハイマー型老年痴呆 (65 歳以上)、アルツハイマー病 (65 歳未満)、脳血管性痴呆の診断は著者らの基準。病理診断はアルツハイマー型老年痴呆とアルツハイマー病は吉村らの方法で脳血管性痴呆は著者らの方法。	臨床診断: SDAT9 例 (18%)、AD5 例 (10%)、VD14 例 (28%)、その他の痴呆 6 例 (12%)、特定困難 16 例 (32%)。病理確定では、SDAT9 例中 6 例 (66%)、AD5 例中 3 例 (60%) で ATD 全体では sensitivity 81.8%、specificity 78.3%であった。VD14 例では 11 例 (78.6%) で、sensitivity 91.7%、specificity 36.4%であった。	III
10)	Nyenhuys DL. ら 1997	exispt opinion	exispt opinion	広範囲な認知機能障害を見る検査法の作成は現在のところ困難である。最大値と最小値の感度を高める必要がある。単なる点数の差のみでなくもっと洗練された方法で標準化することが、現在の検査間の食い違いを無くする方法かも知れない。	IV
11)	O'Connor DW ら 1996	診療所通院を含む地域在住の 100 人 (年齢: 54-94 歳、平均 80 歳、女は 62 人)。	5 カ国 5 カ所の医療センターに所属する精神科医、神経内科医、心理士、看護師計 13 名が参加。痴呆診断と重症度評価の信頼性を調べた。診断基準は DSM-III-R と CDR。	施設内施設間のいずれでも DSM-III-R (一致率 60%、施設間 kappa score: 0.74-0.83) は CDR (一致度 60%、施設間 kappa score: 0.50-0.69) よりも評価者間信頼度が高かった。高度痴呆や痴呆でない場合よりも中間の痴呆が一致度が低かった。不一致には身体障害が関与しているようである。視聴覚障害や、不安抑うつの影響は少なかった。	II
12)	Olafsson K. ら 1989	老年精神病棟に入院する 65 歳以上の脳血管性痴呆 39 人 (中央値 80 歳: 66-98 歳) とアルツハイマー型老年痴呆 34 人 (中央値 79 歳: 65-93 歳)	脳血管性痴呆とアルツハイマー型老年痴呆は、DSM-III 診断基準を満たし、それぞれ Hachinski score (HIS) で 7 以上と 6 以下を、Gustafson/Nilsson Alzheimer Scale (GNUS) で 4 以下と 5 以上であった。	脳血管性痴呆とアルツハイマー型老年痴呆を識別することは、subscale の分布が拡散しておりできなかった。	III
13)	Pohjasvaara T. ら 2001	486 人中 227 人 (55-85 歳) の脳血管障害患者で発症後 3 ヶ月の時点。	脳血管性痴呆の診断基準のコホート研究。改良型 MMSE、DSM-III、DSM-III-R、NINDS-AIREN を診断基準として用いた。	痴呆の発症率では 3 診断基準は臨床検査のみの場合、一致率は kappa=0.72-0.79 で、神経心理学的検査が加わると kappa=0.20-0.86 とばらつきが多くなる。認知機能検査による脳血管性痴呆の診断はさらに検討が必要である。	II
14)	Riedel-Heller SG. ら 2001	住民サンプル 1692 人 (75 歳以上)。1997 年 1 月から 1998 年 6 月まで。	同一対象者に、痴呆 (アルツハイマー型痴呆、脳血管性痴呆、その他の痴呆) の有無を DSM-III-R、ICD-10 で検討した。	痴呆有病率は DSM-III-R では 17.4% が、ICD-10 では 12.4% が痴呆と診断。いずれの年代でも ICD-10 が低く、その差は最高年齢 (85 歳以上) で 32.8% と 25.7% となり最も高かった。	II
15)	Riedel-Heller SG. ら 2001	住民サンプル 1692 人 (75 歳以上)。1997 年 1 月から 1998 年 6 月まで。	同一対象者に、認知機能評価 (アルツハイマー型痴呆、脳血管性痴呆、その他の痴呆) を DSM-III-R、ICD-10 で検討した。	痴呆の年間発症率は両診断基準ともほぼ同値。人口 1000 人当たり、DSM-III-R では 47.4 人で、ICD-10 では 45.8 人であった。	II

			呆)をDSM-III-R、ICD-10で検討した。		
16)	Subcommittee of the American Academy of Neurology 1994	要約意見書	ガイドライン	米国神経学会の小委員会による痴呆診断基準についての要約。痴呆同定のガイドラインは、痴呆を評価する必要があるのは、障害の有無に関わらず記憶ならびに他の認知機能についての訴えが、能力障害があると疑われる高齢者、うつ状態あるいは不安状態にある患者で認知機能についての訴えがあるもの、医師の面接で認知障害の疑われるものである。認知機能や精神状態を見るテストには、覚醒度、注意機能、見当識、短期・長期記憶、言語、動作、視空間機能、計算、判断の能力を調べる項目を含めるべきである。	I
17)	Tschanz JT ら 2000	高齢住民 1023 人。	DSM-III-R で診断された痴呆とこの研究のアルゴリズムで診断された痴呆との一致度を比較。	臨床診断と心理学的測定とはよく一致した (79% 一致率: kappa=0.57)。これに機能測定を加えるとさらに高くなった (90% 一致率: kappa=0.76)。	III
18)	Victoroff J ら 1995	196 人の痴呆患者 (男 108 人: 死亡時平均年齢 73.5 歳 $\pm$ 8.5、女 96 人: 死亡時平均年齢 80.5 歳 $\pm$ 8.1)。	痴呆診断は DSM-III、と DSM-III-R、アルツハイマー病診断は 140 名中 114 名が NINCDS-ADRDA の possible AD と probable AD に基づいた。	臨床的には 163 名 (83%) がアルツハイマー病あるいはその合併があり、そのうち病理学的には 134 名がアルツハイマー病の変化があった。116 名が probable AD でありそのうち 100 名が病理学的に AD ないし AD の合併所見があった。probable AD と診断された症例の 17% に脳血管性障害が認められた。また臨床的に脳血管性痴呆と診断された痴呆のうち 55% にアルツハイマー病の変化が認められた。臨床的に probable AD であった症例で病理学的にも AD である特異性は 0.54 で感度は 0.75、陽性的中率は 0.57 で陰性的中率は 0.72 であった。	II
19)	Ala TA ら 1995	95 人の記憶障害や認知障害が認められた時に歩行状態についてカルテ記載のあった症例。	DSM-III-R で痴呆重症度を mild、moderate、severe に分類。以前に歩行障害のあったものや神経遮断薬使用したものを除いた。	歩行障害が認められたのは mild で 0 例 (0%) で、moderate で 5 例 (16%)、severe の 9 例 (32%) の合計 14 例であった。	III

リサーチエディション: アルツハイマー病の診断基準で信憑性と妥当性があるのは何であり、どのような診察手順が有効か

文献	論文コード	対象	方法	結果	評価
20)	Baldereschi M ら 1994	51 人 (男 20 人、女 31 人)、平均 64 歳 (46-82 歳)。	痴呆の診断には DSM-III-R と ICD-10 を、アルツハイマー病には NINCDS-ADRDA を用いた。	kappa score は DSM-III-R で 0.67、ICD-10 で 0.69、認知障害は最も低く 0.10 であった。NINCDS-ADRDA では probable は 0.58 で possible では 0.12 と低かったが、両者では 0.72。DSM-III-R と ICD-10 は、異なる文化圏の臨床医での痴呆の診断に有用である。認知障害を明瞭に区別するガイドラインがあれば、一致度はさらに高まる。アルツハイマー病診断の信頼度を高めるには、NINCDS-ADRDA の probable と possible を併せて使用することが勧められる。	II
21)	Blacker D ら 1994	60 例 (詳細な病歴あり)。アルツハイマー病: 40 例、その他の痴呆: 20 例。	NINCDS-ADRDA の評価者間信頼度 (kappa 係数) と妥当性を検討。アルツハイマー病は剖検で診断。	打ち合わせ前では probable AD と possible AD に対する非アルツハイマー病は 0.51。剖検によるアルツハイマー病診断に対する probable AD と possible AD 診断の感度は	II

				0.81で特異性は0.73。打ち合わせ後の感度は0.83で特異性は0.84と高くなった。	
22)	Bowirrat A ら 2001	60歳以上の通院患者821人(男362人)。教育レベルを調整。	DSM-IVでADを診断。年齢、性差、学歴、喫煙率で評価。	ADは20.5%に認められた。60歳以下では8%で80歳以上で51%に増加。女性が多かったが文盲の比率を調整したら有意な性差はなくなった。喫煙者の発症率は低かったが有意差はなし。	III
23)	Dewan MJ ら 1993	53編の論文によるレビュー。	アルツハイマー病の生前診断でNINCDS-ADRDAと、SPECTを選び、精度と早期診断の可能性についてレビュー	アルツハイマー病の一般的な臨床診断は平均で感度72%、特異性86%、信頼度72%であった。NINCDS-ADRDAではこれらがそれぞれ88%、91%、92%に上がる。SPECTによる正常とアルツハイマー病との鑑別はそれぞれ86%、96%、98%となり、脳血管性痴呆とアルツハイマー病との鑑別は82%、81%、86%であった。	II
24)	Farrer LA ら 1994	記憶障害に関する診断を持つ外来患者42人(白人86%、女性57%、就学年数12.5±3.4年、平均年齢70.2±8.7)。	NINCDS-ADRDAを用いた多軸アルツハイマー病診断基準(ADRS)による評価。3種類(AD vs notAD, probable AD vs not probable AD, probable AD vs possible AD vs not AD)の対比で検討。	AD vs notADの信頼度はmean kappa 0.67, generalized kappa 0.63±0.13, probable AD vs not probable ADではmean kappa 0.60, generalized kappa 0.59±0.11, probable AD vs possible AD vs not ADではmean kappa 0.53, generalized kappa 0.52±0.10であった。	II
25)	Fratiglioni L 1993	アルツハイマー病に関するレビュー	文献レビューと著者らが行った研究の結果を併せて示す	AD発症率は加齢で上昇するが90歳以上では不確定。女性であることが発症率の高さを示す根拠にはならない。学歴は発症に直接的な関連性は認めない。家族性の場合には明らかに早発のADリスクになる。高齢の発症でも家族性のリスクがある。DSM-III-Rにおける痴呆診断の再現性は良好。これに「痴呆かも知れない(questionable dementia)」という項目をつけ加えた改良型はさらに良い結果であった。しかし精度は変わりなかった。	III
26)	Galasko D ら 1994	神経科医で剖検を受けNINCDS-ADRDAで痴呆と診断された170人	生前にNINCDS-ADRDAで診断し、病理解剖後に比較検討するコホート研究。	臨床的にNINCDS-ADRDAでprobable ADないしはpossible ADと診断された137名中123名(90%)が病理学的にもADであった。possible ADには他の多くの痴呆性病理変化を含んでいた。	III
27)	Gearing M ら 1995	剖検を受けたアルツハイマー病106例(NINCDS-ADRDAのprobable AD 83例、possible AD 23例)(男64、女42、平均発症年齢77歳)。	NINCDS-ADRDAのMcKhann改良版を用いた。病理の判定はCERADの基準に基づいた。	92例(87%)が一次変性型のADであった。probable ADでは92例中19例はパーキンソン病の変化を合併し、このうち4例がパーキンソン病の診断もあった。26例には脳血管性の変化(9例が2種以上の変化)があり、このうち23例がdefinit AD、3例がprobable ADであった。14例がADの病理所見を満たさず、6例は軽度から中等度の変化はあったがADの病理診断に至らなかった。8例は他の病理変化があった。	II
28)	Hogervorst E. ら 2000	高齢剖検者82人(56歳-93歳：平均78.4歳)。	アルツハイマー型痴呆の診断には独立した2名の医師がNINCDS-ADRDAで、病理診断はCERADの手順で行った。	痴呆の有無はkappa=0.94であった。NINCDS-ADRDAのprobable ADとpossible ADを合わせると一致度はkappa=0.74。CERADの組織病理学基準でpossibleとprobable ADを合わせると感度と精度は高くなるが特異性は低くなった。特異性を高めるにはprobableに限定すべきである。AD診断の精度は症例記録のみの場合と、その後の検査を加えたものとは大きな差はなかった。	II
29)	Holmes C ら 1999	剖検痴呆患者80例(男34人、女46人、60-94歳、平均76.5歳、死亡時平均年齢：82.1歳、MMSE:0-21)。	DSM-IV診断基準に合致させた。アルツハイマー病は、NINCDS-ADRDA、脳血管性痴呆はNINDS-AIREN、レビー小体病はCDLBで、アルツハイマー病の病理診断はCERAD	NINCDS-ADRDAでは老人斑のみの症例の陽性的中率は0.76で陰性的中率は0.64、特異性0.75、感度0.66であった。病理変化はしばしば混在(33.8%)し、NINDS-AIREN(1.00)とCDLB(0.95)は高い特異性があったが、感度は低かった(0.22、0.43)。NINCDS-ADRDAの妥当	III

			で。	性は従来の結果どおり高かった。	
30)	Huff FJ ら 1987	アルツハイマー病 79 例 (平均年齢 67.4 歳 $\pm$ 8.3、 男 33 人女 46 人、平均 MMSE21.8 $\pm$ 4.9)、対照 86 例(平均年齢 62.6 歳 $\pm$ 7.2、男 36 人女 50 人、 平均 MMSE(81 例の み)29.0 $\pm$ 1.2)。全て 45 歳以上。	NINCDS-ADRDA Work Group が推薦している認知機能検 査：時間と場所の見当識、 記憶、言語、構成作業、視 覚判定能力、注意を検討し この研究には問題解決能と 社会機能は含めなかった。 年齢と性別分布が対照と差 があるため z 変換で補正し てある。	AD では記憶障害が 87%で言語の障害は 72%で 最も高頻度であった。NINCDS-ADRDA に合致し た 69 例中 66 例が臨床 AD で感度は 96%であ った。1 つ以下の認知機能障害 96 例中 AD と 診断されたのは 13 例で特異性が 86%であ った。追跡調査も含めて 2 つ以上の認知機能障 害があった 25 例は全てが臨床的に AD であり 感度は 100%であった。しかし、追跡調査で 1 つ以下の場合 62 例中 AD は 7 例で特異性は 89%であった。	II
31)	Jellinger KA ら 1998	アルツハイマー病の病理 に関する論文のレビュー	レビュー	病理診断基準には、NIA criteria、CERAD、 Tierney らや Braak らの criteria などがあ る。組織病理学的にはアルツハイマー病の所 見は明瞭である。しかし、正常加齢などの他 の要因があり、病理のみでこれらを鑑別する ことはできない。特異的なマーカーも見つか っていない。MMSE などの精神状態を見る検査 との多変量解析で相関性が証明されており、 現時点では病理学的検査で AD の迅速な診断 が可能になることで、他の痴呆を除外できる 信頼度が高まる。	III
32)	Jobsi KA ら 1998	200 人以上の痴呆患者と 119 人の正常対照者が参 加。151 人が死亡し 143 人 が病理解剖され、118 人の 組織学的検討がなされ た。	痴呆の前向きコホート研 究。生前の臨床診断基準に は NINCDS-ADRDA と DSM-III-R を用いた。SPECT (99mTc - HMPAO) で頭頂側頭 葉の低灌流量、X 線 CT によ る内側側頭葉萎縮の計測が 行われ、ApoE4 genotype が 調べられた。組織病理学的 診断には CERAD を用いた。	118 名の組織病理診断で、80 名がアルツハイ マー病、24 名が他の非アルツハイマー病、生 前認知障害を認めなかった 14 名の対照者は 病理学的にも変化はなかった。NINCDS-ADRDA "probable-AD" : 特異性 100%、感度 49%、精 度 66%。"possible-AD" : それぞれ 61%、93%、 77%。両者の併合 : 61%、96%、85%。DSM-III-R : 51%、97%、66%。頭部 CT のみ : 85%、78%、80%。 SPECT のみ : 89%、80%、83%。頭部 CT と SPECT : 80%、93%、88%。ApoE4 genotype : 感度は 74%、 しかし組織検討で false positive が 40%。 NINCDS-ADRDA "probable-AD" が高い特異 性を示したが、"possible-AD" に頭部 CT と SPECT を合わせることで、最もよい結果が得 られた。	III
33)	Klatka LA ら 1996	アルツハイマー病 170 人 (男 60 人、女 110 人平均 死亡時年齢 80.9 $\pm$ 8.9) 前 向き研究は 93 例 (81.7 $\pm$ 8.6)、後向き研究 では 77 例(79.8 $\pm$ 9.2)。	診断は全て NINCDS-ADRDA の probable AD または possible AD に合致。前向き 研究では、知的機能検査は Blessed Dementia Scale と、 Short Blessed Test Score を用いた。神経精神症状は CERAD の基準を参考。後向き 研究では家族聴取で調べ た。	170 名中 149 名(88%)が病理学的にも AD と診 断(精度 88%)された。前向き研究では 93 例中 83 例(精度 90%)が、後向き研究では 77 例中 66 例(精度 86%)が病理診断に合致した。臨床 診断と最終病理診断には高い関連性が認め られた。誤診の原因疾患の多くはパーキンソ ン病と脳血管性痴呆であった。前向きと後向 き研究の差はなかった。	II
34)	Kosunen O. ら 1996	100 人の痴呆患者と 20 人 の正常者。	アルツハイマー病の診断に は NINCDS-ADRDA、脳血管性 痴呆には DSM-III-R、病理学 的診断には CERAD を使用。 Duncan post-hoc 解析法で 群間を比較した。	NINCDS-ADRDA probable AD と possible AD で 69%がアルツハイマー病と診断、DSM-III-R で 21%が脳血管性痴呆、8%が混合型、2%がアル ツハイマー病のレビー小体症型。3 年間に 53 名が解剖(57 名死亡中)され、CERAD による診 断で definit AD が probable AD で 96%(28 名 中 27 名)。possible AD でも 86%であった。 しかし脳血管性痴呆は 10 名中 8 名にアルツ ハイマー病の病理変化があった。 NINCDS-ADRDA はアルツハイマー病診断に高 い精度があることが示された。	II

35)	Kukuli WA ら 1990	統一臨床記録がある62人の患者(76%が剖検)。97%が白人で71%が女性。診断時年齢は平均76歳+9.3歳。	4名の医師(内科医1名、神経科医1名、精神科医2名)が、DSM-III、NINCDS-ADRDA、ECRDCの3基準を用いて診断を行う。患者は無記名で、臨床診断・病理診断が伏せられている。	ECRDCが最も高い特異度(0.88)を示したがfalse negative 診断のodd値(尤度比0.61、感度0.46)が最も高値であった。NINCDSは最も高い感度(0.92、特異度0.65)を示し、DSM-IIIはこれらの中間の値(感度0.76、特異度0.46)。	II
36)	Kukuli WA ら 1990	統一臨床記録がある62人の患者(76%が剖検)。97%が白人で71%が女性。診断時年齢は平均76歳+9.3歳。	医師4名が、DSM-III、NINCDS-ADRDA、ECRDCの3基準で診断を行う。患者は無記名で、臨床診断・病理診断が伏せられている。	評価者間信頼度は、NINCDS-ADRDAがkappa=0.64、DSM-III:0.55、ECRDC:0.37で、NINCDS-ADRDAが最も高かった。	II
37)	Lim A. ら 1999	臨床・病理診断で痴呆である住民134人(男:64人、女70人:登録時平均年齢80.0歳、死亡時平均年齢83.0歳、平均登録期間3.0年)	アルツハイマー病の臨床診断は当初はNINCDS-ADRDA 'probable AD'のみとし、のちに'probable AD'と'possible AD'の両者を加えたものとした。非アルツハイマー病は'dementia, other'と'no dementia'とした。病理診断は、CERAD 'definit AD'と'probable AD'をあわせ、非アルツハイマー病はこれら以外とした。	134例中86例(64.2%)がNINCDS-ADRDA 'probable AD'であり、14例(10.4%)が'possible AD'、11例(8.2%)が非痴呆、23例(17.2%)が他の痴呆であった。86例の'probable AD'中CERAD 'definit AD'あるいは'probable AD'とされたのは70例(81.4%)で'possible AD'では14例中10例(71.4%)であった。臨床的に非痴呆とされた11例中5例(45%)が病理学的にはADであった。臨床上のNINCDS-ADRDA 'probable AD'は感度が83%であり、特異性は54%、全体の精度は75%であった。	II
38)	Lopez OL ら 1990	30人の痴呆、対照は10人の非痴呆:男21人、女19人、平均年齢67.2歳(49-83歳)	NINCDS-ADRDA診断を4名の医師が施行。患者は無記名で、臨床診断・病理診断が伏せられている。	一致率は55.0%から75.0%で、kappa = 0.36-0.65であった。NINCDS-ADRDAは中程度の一致率で、一般の医師が用いることができる。	III
39)	Massoud F ら 1999	記憶障害クリニックから63人、地域から26人で全て剖検されている。	臨床と病理の診断上の関連について検討。痴呆の診断はDSM-III-Rで、ADはNINCDS-ADRDA、VDはNINDS-AIRENに基づいた。	クリニックでは29名(46%)がdefinit AD、15名(24%)が混合型AD、19名(30%)が他の痴呆であり、診断の感度は98%で特異性は84%であった。communityでは6名(23%)がdefinit AD、6名(23%)が混合型AD、6名(23%)が脳血管性障害、8名(31%)が他の痴呆であり、診断の感度は92%で特異性は79%であった。クリニックと地域での診断の精度は差がなかった。	III
40)	Nagy Z ら 1998	病理解剖が行われた73人の痴呆患者(57.3-90.8歳;平均78.1歳)。	NINCDS-ADRDAとDSM-III-Rの診断精度を、病理解剖の結果と比較して検討。アルツハイマー病病理診断基準にはKhachaturian criteria、Teirney A3 criteria、CERADを使用。	NINCDS-ADRDAとDSM-III-Rの感度は34-58%と低かった。NINCDS-ADRDA 'probable-DAT'と'possible-AD'を合わせると感度は91-98%と高くなったが特異性は40-61%と低くなった。NINCDS-ADRDA 'probable-AD'とDSM-III-Rの陽性的中率は89-100%と高かったが、陰性的中率は33-63%と低かった。	II
41)	Neri M ら 2001	認知と行動面の障害をもつAD患者96人と対照56人。	ADの診断はDSM-IVによる。状態報告によるCAMDEXインタビューで痴呆レベルを評価。	状態報告の結果はCAMDEXの認知項目と相関。痴呆のレベルを評価する作業に有用。	IV
42)	Ransmayr G ら 1998	診断基準を比較したレビュー。	DSM-III-R、DSM-IV、ICD-10、NINCDS-ADRDA、CERAD分類法、ADDTCの診断基準それぞれを特徴別に比較。アルツハイマー型痴呆ではDSM-III-R、DSM-IV、ICD-10、NINCDS-ADRDA、CERAD分類法を検討。脳血管性痴呆ではDSM-III-R、DSM-IV、ICD-10、NINCDS-ADRDA、ADDTCを検討。	記憶障害はADDTCを除く全ての痴呆診断基準で必須である。DSM群とICD-10は学習機能の障害を本質的なものとみなし、一つ以上の認知機能障害を特定している。特定機能の障害の程度は、各診断基準ごとに異なっている。アルツハイマー型痴呆の診断では、「確からしさ」で差があるので、確定には病理診断が求められる。他の痴呆との鑑別が必要であるが特定できるガイドラインはない。典型的な経過は徐々に進行することであり、生物学的指標はまだない。	III

43)	Rasmusson DX ら 1996	NINCDS-ADRDAでpossible AD (85例)あるいはprobable AD (15例)と診断された100例を検討し、1975年から1996年までの同様の検討をした18論文をレビュー。	NINCDS-ADRDA 生前診断と病理学的診断について検討。100名の内訳 (possible AD 85, probable AD 15: 男 41, 女 59: 平均発症年齢 69±9.0, 死亡年齢 75±2.8)。参加時のMMSE 14.96。	possible ADは79名 (93%), probable ADは11名 (73%), その他10名 (10%)であった。1987年以降は13論文で8編でNINCDS-ADRDAを使用。NINCDS-ADRDAでは63%-100%であった。	II
44)	Vas CJ ら 2002	対象: 24488人から3段階抽出で選ばれた105人。	ADはDSM-IVで診断。CDR 0.5以上で有病率を調査。	40歳以上で痴呆は0.43%, 65歳以上で2.44%。78名がCDRで1以上だった。	IV

リサーチエディション: 痴呆の重症度基準でONなのは何か

文献	論文コード	対象	方法	結果	評価
45)	Cohen-Mansfield J ら 1996	痴呆レベル評価尺度を比較した論文57編のレビュー	Clinical Dementia Rating (CDR), Global Deterioration Scale (GDS)/Brief Cognitive Rating Scale (BCRS)/Functional Assessment Staging System (FAST), Six Clinical Phases of Cognitive Decline, Hierarchic Dementia Scale, Functional Capacity Scale (FCS), DSM-III-Rについて比較検討	多くのスケールが現在改良中である。GDS/BCRS/FAST/CDRを除き広く一般的に用いられているものはない。スケールの信頼度についてはそれぞれ異なり、検査時期も特定されていない。大きな集団での経時的変化については定まっていない。感度の検討と特定集団への適用には制約がある。痴呆レベルの規定法には定説はない。痴呆の鑑別診断には適さない。	II
46)	Davis PB ら 1990	対照25人 (CDR=0)、痴呆が疑わしい25人 (CDR=0.5)、軽度痴呆25人 (CDR=1)までが継続検査、中等度痴呆24人 (CDR=2)、高度18人 (CDR=3)は一度のみの検査。対照と痴呆例との年齢、教育の差はない。	痴呆の有無ならびにその程度を見る検査として、CDRの6項目に関してCDRと他の評価方法とを比較。	6項目の合計と他の検査の全体評価とではPearsonの相関係数で0.89から0.93、CDRの全体評価と他の検査とではKendall Tau B相関係数で0.79から0.84といずれも高度に相関していた。	III
47)	Fillenbaum GG ら 1996	NINCDS-ADRDA probable ADの434人 (女267: 全体平均年齢74歳、平均就学11.6年)。うち74人が死亡し33人が剖検され29人がAD。	CDR各boxのscoreとその合計、全体評価scoreのCERADの神経心理検査batteryとの相関性を検討。235名が1年後に再検討した。	見当識boxは他の検査との相関性は高かったが記憶力のboxは低かった。個々のbox値による推定生存期間は、boxの合計値やCDR全体評価に匹敵し得る。今後更なる改良が必要。	II
48)	Galasko D ら 1991	AD経過中の変化をみる尺度を検討するためにMEDLINEで論文検索。	ADの診断はDSM-III-RとNINCDS-ADRDAのどちらかのガイドラインに基づく。評価尺度はADの全般評価にはCDRとGDS、認知機能検査にはMMSE、BIMC、ADAS、DRS、BDS、ADL scaleには妥当性と信頼度を十分検討してあるものを選択。	CDRはstageを決定するには有用であるが年ごとあるいはそれ以下の期間では変化が少ない。GDSは年間変化率 (ARC)には変換できない。認知機能検査は短期ないしは中期の変化をグループで検討するのに適している。ADL scaleは変化率を見るにはなお洗練されるべき余地があるが、他の検査の補助として薬剤の効果を見るときなどに有用である。	II
49)	Homma A ら 1989	264人の痴呆患者。DSM-III-Rで、アルツハイマー型痴呆156人 (男18人: 平均79.9歳、女	GBSS-Jは伊藤によるものを、知的機能はHDSを用いた。GBSS-Jの信頼性は20名づつ2組を精神科医2名	項目別の評価者間信頼度は「覚醒度の障害と「錯乱」を除き下位尺度全てで0.83以上の相関。FASTとの関連では20項目で痴呆が高度になるに従い増加ないし増加する傾向で	III

		118:79.3)、脳血管性痴呆 65 人 (42:75.2, 23:78.1)、その他 25 人 (15:72.1, 10:78.6)。FAST では軽度 30、中等度 59、高度 94。	または精神科医と臨床心理士のペアで同席面接で行い検討。妥当性は FAST で臨床評価と比較、知能検査は HDS と比較し、下位尺度の信頼性、妥当性を検討。	あった。「痴呆にともなうその他の症状」以外の下位尺度項目は痴呆の程度をよく反映した。「感情機能」と「痴呆にともなうその他の症状」に構成上問題のある項目が含まれている。	
50)	Marin DB ら 2001	75 人中 62 人が完了できた (男 13、女 49: 平均年齢 88.1 歳 $\pm$ 6.6)。MMSE 平均 18.6 $\pm$ 8.4。	CDR の検討で、4 名の評価者にインタビュービデオ観察と練習、採点の検討会を施行した。評価者間信頼度は 2 名の評価者の合同面接を行って確認した。テスト間信頼度の検討は 1 ヶ月の間隔をおいた。	CDR が 0 である場合は痴呆はなかった。NINCDS-ADRDA Probable AD を満たす症例は全て 1 以上であった。評価者間級内相関係数による信頼度は、各領域ごとに 0.95-0.98 であり、全スコアでは 0.99 と高値であった。テスト間信頼度は 0.92 であった。介護施設版 CDR (CDR-CC) と MMSE では級内相関係数は -0.89 から -0.76 で逆相関 (全て $p < 0.001$) した。	II
51)	Morris JC ら 1997	expert opinion	expert opinion	CDR は集団から痴呆をスクリーニングするには、確かな観察や情報を必要とし、面接にも十分な時間を要するので適さない。しかし、適切な対象を選択することで、軽度のアルツハイマー病から非痴呆を鑑別し、痴呆の経過を見る上での信頼度、妥当性、感度の高い方法となりうる。	III
52)	Reisberg B ら 1982	36 人 (Inventory of Psychic and Somatic Complaints of the Elderly) または 54 人 (前者以外の検査)	GDS スコアと一次変性痴呆の精神機能評価尺度との相関を検討	GDS は Inventory of Psychic and Somatic Complaints of the Elderly の 19 項目中 13 と相関、他の評価項目 26 種中 25 と有意に相関。	III
53)	Rockwood K ら 2000	アルツハイマー型痴呆治療に携わるの専門の医師と看護師 24 人。	インタビュービデオを用いた多施設での CDR 評価。評価者間一致度を検定。トレーニングテープを用いて評価法を統一。	信頼度は、全体 kappa 係数は 0.62 であり、中等度 (2 点) の痴呆では 0.88 と高く、境界 (0.5 点) では 0.33 でやや低値であった。	III
54)	Sclan SG ら 1992	信頼度は 16 人 (男 5、女 11: 平均年齢 73.9 $\pm$ 7.5 歳)、併存的妥当性は 38 人 (男 7、女 31: 平均年齢 78.5 $\pm$ 7.1 歳)、順次階層順位は 56 人 (男 14、女 42: 平均年齢 77.1 $\pm$ 8.3 歳) で検討。	痴呆の全般評価は GDS で施行。信頼度は級内相関係数で検定。併存的妥当性は、DSM-III-R (痴呆)、NINCDS-ADRDA (アルツハイマー型痴呆) で診断し Pearson の相関係数で検定。順次・階層順位は Guttman 解析で検定。	FAST は AD の機能障害評価には信頼度妥当性ともにあることが示され、AD の経過と程度の特徴を明らかにできることが証明された。AD に特徴的な、一般機能障害の評価が含まれており、診断補助の目的にも使用できる。	II
55)	Summers WK ら 1990	アルツハイマー病 18 人、非痴呆対照 18 人	GDS、CDR を含む 7 種類の精神機能評価尺度をアルツハイマー病の治療効果を計る目的で検討	7 種類とも十分な妥当性があった。	III

アルツハイマー型痴呆診断・治療・ケアガイドラインを用いた老人保健及び福祉に従事する人材の養成・研修に関する
研究

画像診断に関する診断ガイドライン

中野正剛

福岡大学医学部第五内科助手

研究要旨

近年の医療技術の進歩は著しく、多くの医療機器が現在使用されている。画像診断の領域でも例外ではなく、CT、MRI、SPECT、さらに最近では PET などが用いられるようになってきている。本稿では、これら種々の画像検査方法について、アルツハイマー型痴呆(AD)の診断をすすめる上でどの様に活用してゆくべきなのかの指針を述べた。実地診療において、画像所見は重要な情報源となる。しかし、画像検査の結果のみで診断を下すことはない。詳細な問診と心理検査の結果や他の臨床検査結果を総合的に判断し、診断を確定すべきであることは言うまでもない。最後に、心理検査と画像検査を取り入れた診断のフローチャートを別項に示す。痴呆診断の一助となれば幸いである。

A. 研究目的

近年の医療技術の進歩は著しく、多くの医療機器が現在使用されている。画像診断の領域でも例外ではなく、CT、MRI、SPECT、さらに最近では PET などが用いられるようになってきている。本稿では、これら種々の画像検査方法について、アルツハイマー型痴呆(AD)の診断をすすめる上でどの様に活用してゆくべきなのかの指針を述べた。

B. 研究方法

画像診断に関する診断ガイドライン作成にあたって EBM の研究方法に準拠した。先にも述べたが、現在の実地診療で用いられている画像診断検査法としては、大きく二つに分類される。一つは、CT や MRI といった脳の構造上の変化を調べるための形態画像であり、もう一つは、SPECT や PET などの神経や精神活動の変化を画像化する脳機能画像である。本稿ではこれらの検査方法が AD の診断精度向上に有用かどうかの検討をエビデンスに基づいて行った。表 1 に、文献検索を行いエビデンスとして選択した際の条件を示す。また、エビデンスレベルは表 2 に、勧告の強さは表 3 に示す。

C. 結果と説明

1. 実地診療における画像診断の位置づけとしては頭蓋内占拠性病変の除外がまず肝要である。近年は AD に対する治療法の開発が盛んに行われており、正確に診断を行い、適切な治療を早期に行うことが重要視されるようになって来ている。痴呆症の診断を行う場合、まずは来院した患者本人と家族や介護者から詳細な問診を行い、本当に訴えの如く痴呆が存在するかどうかを確認する。その際、神経心理学的スクリーニング検査として長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)や日本語版 MMSE を行い、認知機能の低下を評価することになる。(神経心理学的検査については別項で述べられているのでそちらを参照されたい。)詳細な問診や神経心理検査によって、明らかな痴呆の存在が認められた場合、次にどのような痴呆性疾患であるのか診断してゆく。

診断基準の項で述べられている NINCDS-ADRDA の診断基準にも盛り込まれている様に、AD の初期診断において AD 以外の痴呆を引き起こす疾患の除外は重要である。問診や神経学的所見では異常所見の無かった症例でも 5%に脳内占拠性病変が存在している場合があり、脳血管性痴呆や脳腫瘍、その他の変性疾患などの

存在を否定するには、脳形態画像の情報を得ることが診断精度向上に有用と言える¹⁾²⁾。(グレード A) 図 1 で示した様に AD では CT や MRI の画像所見において、脳萎縮を認める以外明らかな大梗塞や頭蓋内占拠性病変が存在しないのが普通である。ただし、AD にはアミロイドアンギオパチー、ラクナ梗塞、高血圧による慢性脳浮腫や心血管系疾患による慢性虚血状態などを原因とする血管病変を有している症例が 20~40%認められており、これらの病変が脳基底核や白質に出現した結果、CT において低吸収域、MRI においては T2WI や FLAIR にて高信号域と描出されることがある⁴³⁻⁴⁹⁾。この様な症例の場合、臨床上痴呆が存在し血管病変を示唆する画像所見を認めるだけで、脳血管性痴呆(Vascular dementia: VaD)と診断してはならない。血管性病変と痴呆の始まった時期などについて、問診を詳細に行う必要がある。

2. 形態画像を用いた脳萎縮の評価は痴呆診断に有用

CT や MRI により、明らかな占拠性病変の除外を行った後、AD の診断確定を行うことになる。AD の病理組織学的変化は、特に海馬や海馬傍回で観察されることから、先に施行した CT や MRI の画像を用い、脳萎縮がこれらを含む側頭葉内側部で認められるか検討する。神経病理学的所見と CT による生前診断との対比では、CT において側頭葉内側部の萎縮を指標にした場合、95%の特異度を得たものの、敏感度は 40%に留まっている⁹⁾。神経病理学的検討ではなく、臨床診断による検討では、側頭葉、とりわけ海馬や嗅内野において萎縮が観察されている²³⁾¹⁰⁾。側頭葉萎縮に注目し、健常高齢者と比較した場合、特異度は 77 から 92%、敏感度は 49 から 95%である⁴⁻⁶⁾。しかし、海馬萎縮は AD 以外の変性疾患でも認められるため、萎縮が認められるだけで即断せず、問診や他の検査結果についても十分吟味する必要がある。

¹⁾⁷⁾¹²⁾ 特に初期の AD では視察的には萎縮を認めない場合も実地臨床の場で経験することがあり、注意を要する。MRI を用いて脳萎縮を観察する場合、撮像方法は皮髄コントラストの高い T1 強調系の高速 3D 撮像法(機器メーカーによって撮像方法の呼称は異なるが、MPRage=turbo FLASH 法や SPGR 法などという方法のことである)を用い、海馬の長軸に垂直な冠状断面像を作

成し、海馬萎縮を観察する。自施設の MR 装置で高速 3D 撮像を行うことが困難な場合、海馬の長軸に垂直(多くの場合、斜台に並行)な面で冠状断面像を撮像して評価する。ただし、この方法では患者の頭位にねじれが生じている場合があり、海馬萎縮の評価を行う際は複数のスライスを用いるべきである。

以上に述べた様な大脳萎縮の視察的評価は AD の診断精度向上に有用であり、可能な限り CT 又は MRI を用いて全例に対して行う様推奨される。(グレード A)

3. さらに詳細な脳萎縮の評価、つまり海馬容積測定が可能である。視察法では萎縮が上手く観察できない初期の AD の場合、海馬などの容積測定が有用である。これまでの MRI を用いた検討では、海馬、扁桃および嗅内野などの側頭葉内側部の容積を測定することにより早期 AD の検出に有用であることが示されて来た¹¹⁾¹⁵⁾¹⁹⁾。海馬容積を計測し数値で評価する方法は、健常高齢者に比べ 30.9%の容積低下が認められている¹¹⁾。また、Fristoni らの検討¹⁹⁾では、全脳の萎縮は痴呆群と正常群との鑑別において高い敏感度が得られることを示している。しかしながら、AD と FTD や DLBD などの非 AD 性痴呆疾患との鑑別においては、脳萎縮を来す部位が類似しているため、それ程高くない特異度に留まっている。以上の結果から海馬の容積測定は極めて有用だが、全例に行うにはいくつかの問題がある。それは現時点での技術的な問題なのだが、計測は図 2 に示す様に用手的に関心領域を描画して行う。海馬などの脳の構造は複雑であるため、どうしても検者が視覚的に関心領域を設定する必要が出てくる。容積を算出するには複数のスライスに渡りこの作業を行う必要があり、ルーチンで行うには人的、時間的な制約があるため、ごく軽度~中等度の痴呆例で視察法により正常との鑑別が困難な場合のみ推奨される。(グレード B)

形態画像のみで診断可能な場合もあるが、初期の AD では脳萎縮を認めない場合も多い。診断を行う場合には、問診などから得た病状に関する情報や次に述べる脳機能画像の結果も合わせて総合的に判断する必要がある。

4. AD の診療における脳機能画像の位置付け

本邦において脳機能画像の検査は、脳血流 SPECT と脳血流 PET、脳糖代謝 PET 画像が行われている。AD の診療においては脳血流 SPECT のみが保険適応となっており、使用されている薬剤として、 ^{133}Xe 、 ^{123}I -IMP(N-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamine)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO(hexamethyl propylene amine oxine)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD(ethyl cysteinate dimer) がある。 ^{15}O ガスを用いた脳血流 PET と ^{18}F FDG を用いた脳糖代謝 PET は AD の診断に対しては認められていない。現在の本邦における PET の設置台数は数十件に留まるのに対して、SPECT の稼働台数は約 1800 台にのぼる。また、国土面積の違いから、本邦では SPECT 用のアイソトープ供給体制が安定している点も考慮されるべきである。この点が、先に AD 診断ガイドラインが報告された米国の状況と異なっている。本邦では脳機能画像が米国に比べ身近な存在であり、実地診療でも比較的多くの症例で施行されている。しかしながら、先に述べた空間解像力の点から、読影者によっては得られた結果を十分にいかしきれていない場合もあった。読影にあたっては、これから述べる様な疾患毎のパターンを良く理解した上で行うことが重要である。

AD の診療においては詳細な問診の後、心理検査にて認知機能の低下状態を把握し、形態画像にて痴呆を起こしうる頭蓋内占拠性病変を除外する。また、形態画像による脳萎縮の有無について検討を行う。痴呆性疾患の診療を専らとする医師であればここまでの情報で正診に至る可能性は高いが、非専門医が初期～中等度以上の痴呆患者を診察する場合や専門医でも軽症の痴呆を診断する際に、脳形態画像における形態上の情報だけでは不足している。こうした不足を補う意味で、脳機能画像は脳の局所的活動性の情報を提供しうる検査として有用である。

5. 局所脳血流・代謝の低下パターンを知ることが重要

先に述べたように、初期の AD を始めとする変性痴呆症では形態画像にて明らかな異常を検出されない場合もある。また、海馬萎縮は、AD 以外の変性痴呆症においても萎縮を認める場合があり、痴呆症状と海馬萎縮の

存在だけで AD と診断してしまうことは危険である。脳機能画像は、形態画像にくらべて空間解像力は低い、疾患毎に局所の脳血流の低下には一定のパターンがある。特に痴呆性疾患を専門としない非専門医の場合は、特にこの血流低下パターンの情報を得ることが AD の診断に有用である。

これまでの読影および解析方法は、水平断、冠状断および矢状断像を視覚的に読影する視察法と、用手的に関心領域を描画して放射能カウントや脳血流量の絶対値を計測する関心領域設定法であった。近年は、後述する様な画像統計解析の手法が用いられるようになってきている。視察法における AD の血流低下パターンとして、①初期では側頭・頭頂葉皮質の血流・代謝低下がみられる²⁰⁾、②病状の進行に伴って、血流低下部位は前頭葉皮質へ広がる、さらに③病状が進行しても、一次運動・感覚領域と後頭葉の血流・代謝は他の部位に比して保たれている、ということである。このパターンは中期～後期の AD において良く認められる所見であり、これらの部位の血流・代謝部位を同定することで AD の診断は容易となる。視察法による SPECT の読影において単独で診断能を検討すると、特異度は 87%、感度は 88%であった²¹⁾。視察法の場合、PET の方が SPECT に比べ高解像度であるために感度が高いとされる。PET における神経病理学的所見との対比では、視察法によって感度 93～94%、特異度 63～73%が得られている³²⁾³³⁾。しかし、病初期の場合、同領域の血流、代謝の低下が必ずしも認められないこともあり注意を要する。図 3 に典型的な AD の脳機能画像を示す。呈示した図は、MMSE10/30 以下の症例の平均画像である。所見として①側頭・頭頂葉皮質の血流低下、②一次運動・感覚領域と後頭葉の血流は保たれている、③前頭葉皮質にも血流低下が認められる、といった典型的血流低下パターンが認められる。また、参考までに PET を用いた AD の糖代謝画像を図 4 に呈示する。脳血流 SPECT に比べ、高解像度であることが判る。

関心領域設定法は、視察法に比べ数値により血流・代謝部位を測定するため、より客観的な情報を得ることが出来る。関心領域設定法により、SPECT における脳血流

を定量、半定量的に検討した場合、特異度は86から97%、感度は91から94%と上昇する²¹⁾²²⁾。しかしながら、関心領域設定法には、①設定者の主観に左右されることがある、②設定された部位のみが評価され、それ以外の部位の血流・代謝の変動は評価されない、③検査を行った全例を計測することは人的、時間的な点から不可能である、といった問題点もある。

6. 新しい脳機能画像評価法としての画像統計解析

上記のような視察法や関心領域設定法の問題点を踏まえて、近年普及してきた脳機能画像評価法が画像統計解析である³⁴⁻³⁷⁾。画像統計解析法は、対象となる患者本人の画像をあらかじめ作成された正常コントロール群の脳血流や代謝画像のデータベースと統計学的に比較し、脳機能が低下または増加している部位をZ値を用いて表示する。Z値というのは、正常データベースとの隔たりを表す値であり、 $Z値 = (正常群平均ピクセル値 - 症例ピクセル値) / 正常群標準偏差$ で算出される。本邦では、3D-SSPとeZISという解析プログラムが配布されており、希望者は自由に使用することができる。図5に3D-SSPおよびeZISにて同一の症例を解析した結果を示す。画像統計解析法の長所としては、①客観的手法であること、②全脳を探索できること、③仮説に基づかないこと、④統計学上の有意性を検出しうること、である。これらの長所は、視察法や関心領域設定法の欠点を克服している。しかし、統計解析を行っているため、血流・代謝の低下や増加の程度を測定することはできない欠点もある。

この方法を用いた検討により、初期のADでは帯状回後部から頭頂葉皮質血流低下が認められることが明らかとなった。また、病状の進行に伴い血流低下範囲は側頭葉後部や内側部へ広がってゆく傾向があることが判っている³⁸⁾。3D-SSPを用いた検討では、感度94%、特異度99%が得られている³⁴⁾。さらにこの知見を用いてADの大規模な早期診断のための試みが報告される様になり、軽度例に限定した場合でも感度84%、特異度93%という高い診断率が報告される様になった⁴²⁾。図6に同一AD患者群の脳血流低下を経時的に観察した結果を示す。

今後、さらに脳機能画像の画像統計解析は普及してゆくと考えられる。

実地診療における脳機能画像の役割についてまとめると、脳機能画像はADの診断精度向上に有用である。(1)視察法は、中等度以上のAD症例について側頭・頭頂葉皮質の血流・代謝低下を確認しやすく、痴呆性疾患を専らとする専門医以外が診断する際は全例で施行されることを推奨する。(グレードA)しかし、軽度～中等度のAD症例においては視察法でADに特徴的な血流・代謝低下パターンを検出できないことがある。(2)画像統計解析は可能な限り行い、後部帯状回の血流・代謝低下を検出することが推奨される。(グレードB)また、形態画像の情報無しに機能画像のみで診断することは推奨されず、必ず血流・代謝低下部位に萎縮以外の形態変化を認めないことを確認する必要がある。(グレードA)

○補遺[ADの鑑別診断における脳機能画像の役割]

ADの診断において、他の変性痴呆症との鑑別は重要である。脳機能画像においてAD以外の変性痴呆症はどのような血流低下パターンを示すのか触れておく。

ADとの鑑別に重要であり頻度として多いものは、レビー小体型痴呆(Dementia with Levy Bodies(DLB))と前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration(FTLD))である。

■DLBとADの鑑別

DLBは動揺性の認知機能障害、薬剤性ではないパーキンソン様の運動障害と幻視などを特徴とする⁵²⁾。疾患の詳細については成書に譲るが、実地診療においてはパーキンソン症状が明らかではなく、認知機能障害が目立つためADとの鑑別が困難な症例を経験することがある。DLBの脳機能画像の特徴的所見としては、ADと同様の側頭・頭頂葉皮質の血流低下パターンを示すことに加え、後頭葉の血流が早期から低下していることが重要である⁵⁰⁾⁵¹⁾。また、心筋交感神経分布のイメージング剤である¹²³I-MIBGシンチグラフィにおいて、心筋への集積が健常者やADに比べ有意に低下している⁵³⁾⁵⁴⁾。図7にDLBの脳機能画像、画像統計解析結果ならびに心筋¹²³I-MIBGシンチグラフィ検査結果を呈示する。症例は

82歳の男性である。記憶力障害と易怒性興奮が時に激しくなるため来院した。脳血流 SPECT 画像では、側頭・頭頂葉皮質の血流低下に加え、後頭葉の血流低下が認められる。画像統計解析を行うと、低下部位はより明瞭に検出される。また、心筋への¹²³I-MIBGの集積は著しく低下している。

■FTLDとADの鑑別

FTLDは、前頭葉や側頭葉前方部の病変を主とし、著しい人格、社会的行動上の問題や言語障害を有する疾患である。前頭側頭型痴呆(frontotemporal dementia (FTD))、意味痴呆(semantic dementia(SD))、進行性失語(progressive aphasia(PA))の三型に分類される。本疾患の詳細も成書に譲るが、抑うつや失語などの症状が主に認められる症例においてはADとの鑑別が困難な場合がある。ADとの鑑別における脳機能画像上の特徴としては、病初期から前頭葉や側頭葉前方部の血流・代謝低下が認められることである⁵⁵⁻⁵⁸⁾。読影上のポイントとして、①FTDでは前頭葉皮質を中心とした血流低下が認められるが、頭頂葉皮質の血流低下は認めないか、あっても軽度である、②帯状回後部の血流低下がみられることもあるが、その際は臨床症状と前頭葉皮質の血流低下の程度を総合して判断する。という点があげられる。図8にFTLDのFTD型と診断した症例のMRI(T1強調像)と脳血流SPECTおよび画像統計解析結果を呈示する。症例は76歳の女性である。家事がきちんと出来なくなる、家の中が散らかるといった家人の訴えで来院した。MRIでは、前頭葉優位の脳萎縮を軽度認めるが、目立たない。脳血流SPECTでは前頭葉から左側側頭極に血流低下を認める。画像統計解析の結果では、前頭葉、特に穹窿部の血流低下が明らかなである。左側側頭極～上側頭回にかけての血流低下も認める。

以上の様に、ADと診断が困難な例では脳機能画像の血流低下パターン of 情報を得ることで診断が容易になる。

C. まとめ

ADの診療における画像所見の解釈について述べて来た。実地診療において、画像所見は重要な情報源となる。しかし、画像検査の結果のみで診断を下すことは

ない。詳細な問診と心理検査の結果や他の臨床検査結果を総合的に判断し、診断を確定すべきであることは言うまでもない。最後に、心理検査と画像検査を取り入れた診断のフローチャートを別項に示す。痴呆診断の一助となれば幸いである。

D. 文献

1. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology*. 1997 Oct;49(4):925-35.
2. Alexander EM, Wagner EH, Buchner DM, Cain KC, Larson EB.
Do surgical brain lesions present as isolated dementia? A population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 1995 Feb; 43(2):138-43.
3. Scheltens P, Kittner B. Preliminary results from an MRI/CT-based database for vascular dementia and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2000 Apr;903:542-6
4. Wolf H, Grunwald M, Kruggel F, Riedel-Heller SG, Angerhofer S, Hojatoleslami A, et al. Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging* 2001 Mar-Apr;22(2):177-86
5. De Leon MJ, George AE, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, et al.
Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1997 Jan-Feb;18(1):1-11.
6. Mattman A, Feldman H, Forster B, Li D, Szasz I, Beattie BL, et al.
Regional HmPAO SPECT and CT measurements in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*. 1997 Feb;24(1):22-8.
7. Pucci E, Belardinelli N, Regnicolo L, Nolfi G, Signorino M, Salvolini U, et al. Hippocampus and parahippocampal gyrus linear measurements based on magnetic resonance in

- Alzheimer's disease. *Eur Neurol.* 1998;39(1):16-25.
8. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997 Sep;49(3):786-94.
 9. O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Chiu E, Tress B. Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychol Med.* 1997 Nov;27(6):1267-75.
 10. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging.* 1998 Jan-Feb;19(1):23-31.
 11. Nagy Z, Hindley NJ, Braak H, Braak E, Yilmazer-Hanke DM, Schultz C, et al. Relationship between clinical and radiological diagnostic criteria for Alzheimer's disease and the extent of neuropathology as reflected by 'stages': a prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999 Mar-Apr;10(2):109-14.
 12. Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology.* 2000 May 9;54(9):1760-7.
 13. Kitayama N, Matsuda H, Ohnishi T, Kogure D, Asada T, Uno M, et al. Measurements of both hippocampal blood flow and hippocampal gray matter volume in the same individuals with Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun.* 2001 May;22(5):473-7.
 14. 羽生春夫、浅野哲一、坂本茂貴、小暮大嗣、岩本俊彦、高崎 優. 海馬の萎縮はアルツハイマー病に特徴的か? *脳と神経* 1999; 51(11):947-951
 15. Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr.* 2002 Mar;14(1):59-72.
 16. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Albert MS. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology.* 2002 Apr 23;58(8):1188-96.
 17. Hampel H, Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE, Schwarz R, Schapiro MB, Rapoport SI, Moller HJ. Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2002 Feb 15;194(1):15-9.
 18. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998 Oct;51(4):993-9.
 19. Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, Geroldi C, Bianchetti A, Soininen H, Trabucchi M. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1999 Jan 1;52(1):91-100.
 20. Nitrini R, Buchpiguel CA, Caramelli P, Bahia VS, Mathias SC, Nascimento CM, Degenszajn J, Caixeta L. SPECT in Alzheimer's disease: features associated with bilateral parietotemporal hypoperfusion. *Acta Neurol Scand.* 2000 Mar;101(3):172-6.
 21. Johnson KA, Holman BL, Rosen TJ, Nagel JS, English RJ, Growdon JH. Iofetamine I 123 single photon emission computed tomography is accurate in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med.* 1990 Apr;150(4):752-6.
 22. Johnson KA, Kijewski MF, Becker JA, Garada B, Satlin A, Holman BL. Quantitative brain SPECT in Alzheimer's disease and normal aging. *J Nucl Med.* 1993 Nov;34(11):2044-8.

23. Claus JJ, van Harskamp F, Breteler MM, Krenning EP, de Koning I, van der Cammen TJ, Hofman A, Hasan D. The diagnostic value of SPECT with Tc 99m HMPAO in Alzheimer's disease: a population-based study. *Neurology*. 1994 Mar;44(3 Pt 1):454-61.
24. Read SL, Miller BL, Mena I, Kim R, Itabashi H, Darby A. SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. *J Am Geriatr Soc*. 1995 Nov;43(11):1243-7.
25. Van Gool WA, Walstra GJ, Teunisse S, Van der Zant FM, Weinstein HC, Van Royen EA. Diagnosing Alzheimer's disease in elderly, mildly demented patients: the impact of routine single photon emission computed tomography. *J Neurol*. 1995 Jun;242(6):401-5.
26. Hoffman JM, Hanson MW, Welsh KA, Earl N, Paine S, Delong D, Coleman RE. Interpretation variability of 18FDG-positron emission tomography studies in dementia. *Invest Radiol*. 1996 Jun;31(6):316-22.
27. 中野正剛、松田博史、宇野正威: 99mTc-ECD SPECT を用いた初期アルツハイマー型痴呆の脳血流測定. *核医学*, 1996, 33, 1197-1206
28. Bartenstein P, Minoshima S, Hirsch C, Buch K, Willoch F, Mosch D, Schad D, Schwaiger M, Kurz A. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med*. 1997 Jul;38(7):1095-101.
29. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, White CL 3rd. Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology*. 1997 Mar;202(3):793-7.
30. albot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for 99mTc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Mar;64(3):306-13.
31. Reiman EM, Uecker A, Caselli RJ, Lewis S, Bandy D, de Leon MJ, De Santi S, Convit A, Osborne D, Weaver A, Thibodeau SN. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1998 Aug;44(2):288-91.
32. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, Coleman RE. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med*. 2000 Nov;41(11):1920-8.
33. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et.al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2120-7.
34. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*. 1995 Jul;36(7):1238-48.
35. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997 Jul;42(1):85-94.
36. 熊倉嘉貴、百瀬敏光、奥 真也、大嶽 達、西川潤一、大友 邦: SPM を用いたアルツハイマー型痴呆における脳血流低下領域の検討. *核医学*, 1998, 35, 843-848
37. 木暮大嗣、松田博史、大西 隆、國弘敏之、宇野正威、朝田 隆、他: 脳血流 SPECT による初期アルツハイマー型痴呆の経時的検討. *核医学*, 1999, 35, 91-101
38. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, et.al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2000 Jul;41(7):1155-62.
39. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol*. 2002 Sep 12;2(1):9
40. Soonawala D, Amin T, Ebmeier KP, Steele JD, Dougall NJ, Best J, Migneco O,

- Nobili F, Scheidhauer K. Statistical parametric mapping of (99m)Tc-HMPAO-SPECT images for the diagnosis of Alzheimer's disease: normalizing to cerebellar tracer uptake. *Neuroimage* 2002 Nov;17(3):1193-202
41. Tanaka M, Fukuyama H, Yamauchi H, Narita M, Nabatame H, Yokode M, Fujimoto N, Kita T, Murakami M. Regional cerebral blood flow abnormalities in nondemented patients with memory impairment. *J Neuroimaging* 2002 Apr;12(2):112-8
42. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002 Sep;17(1):302-16
43. O'Brien J, Perry R, Barber R, et al: The association between white matter lesions on magnetic resonance imaging and noncognitive symptoms. *Ann N Y Acad Sci* 903:482-9, 2000
44. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, et al: Frequency of white matter lesions and silent lacunar infarcts. *J Neural Transm Suppl.* 25-39, 2002
45. Jellinger KA: The pathology of ischemic-vascular dementia: an update. *J Neurol Sci* 203-204:153-7, 2002
46. Du AT, Schuff N, Laakso MP, et al: Effects of subcortical ischemic vascular dementia and AD on entorhinal cortex and hippocampus. *Neurology* 58(11):1635-41, 2002
47. Varma AR, Laitt R, Lloyd JJ, et al: Diagnostic value of high signal abnormalities on T2 weighted MRI in the differentiation of Alzheimer's, frontotemporal and vascular dementias. *Acta Neurol Scand* 105: 355-64, 2002
48. Jellinger KA: Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 109:813-36, 2002
49. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al: The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging* 24(2):213-9, 2003
50. Minoshima S, Foster NL, Petrie EC, Albin RL, Frey KA, Kuhl DE : Neuroimaging in dementia with Lewy bodies: metabolism, neurochemistry, and morphology. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15(4):200-9.
51. Doubleday EK, Snowden JS, Varma AR, Neary D: Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(5):602-7.
52. McKeith IG, Burn DJ, Ballard CG, Collerton D, Jaros E, Morris CM, et al.: Dementia with Lewy bodies. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8(1):46-57.
53. Yoshita M, Taki J, Yamada M: A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(5):583-8
54. Watanabe H, Ieda T, Katayama T, Takeda A, Aiba I, Doyu M, Hirayama M, Sobue G.: Cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ;70(6):781-3
55. Miller BL, Gearhart R: Neuroimaging in the diagnosis of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 Suppl 1:71-4.
56. Charpentier P, Lavenex I, Defebvre L, Duhamel A, Lecouffe P, Pasquier F, et al.: Alzheimer's disease and frontotemporal dementia are differentiated by discriminant analysis applied to (99m)Tc HmPAO SPECT data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(5):661-3.
57. Hodges JR: Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment. *Neurology* 2001; 56(11 Suppl 4):S6-10.
58. Lojewska W, Ryglewicz D, Jedrzejczak T, Sienkiewicz-Jarosz H, Minc S, Jakubowska T, et al. : SPECT as a diagnostic test in the investigation of dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204:215-9.

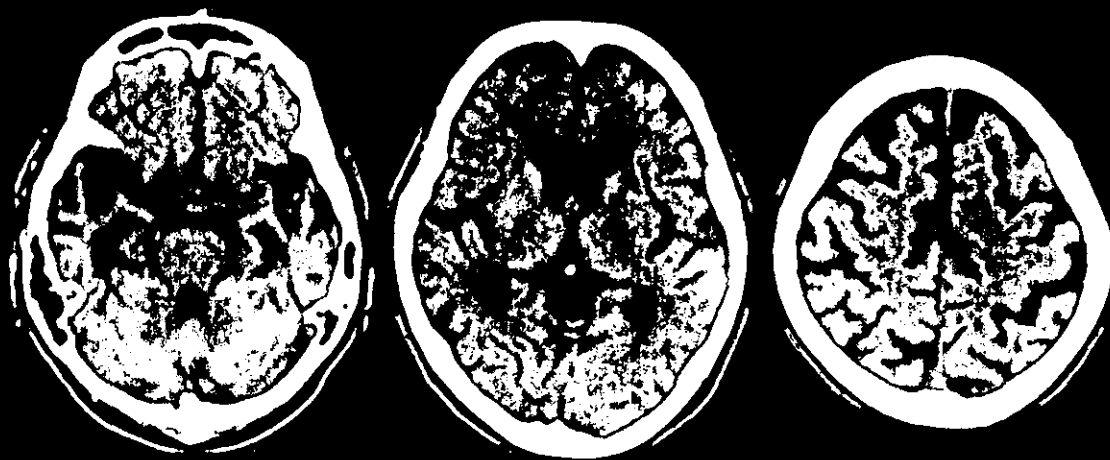
表1. 検索に用いたキーワード、文献数および選択基準

	脳形態画像	脳機能画像
文献検索時期	2001 年 12 月 1 日～27 日 2002 年 12 月 14～15 日	同左
検索年	1985～2002 年	同左
キーワード	AD, CT, MRI	AD, SPECT, PET
リサーチクエスチョン	・ 脳形態画像は診断精度向上に有用か？ ・ 脳萎縮の評価は診断精度向上に有用か？	・ 視察法による脳機能画像は診断精度向上に有用か？ ・ 脳機能画像における画像統計解析は診断精度向上に有用か？
検索文献数	・ AD と CT:706 件 ・ AD と MRI:907 件	・ AD と SPECT:614 件 ・ AD と PET:1162 件
選択文献数	・ 脳形態画像は診断精度向上に有用か？:2 件 ・ 脳萎縮の評価は診断精度向上に有用か？:18 件	・ 視察法による脳機能画像は診断精度向上に有用か？:14 件 ・ 脳機能画像における画像統計解析は診断精度向上に有用か？:9 件
選択基準	・ 英語または日本語 ・ ヒトを対象としている ・ 診断における精度や有用性についての研究 ・ 対象症例数が 20 例以上	同左

表2. エビデンスレベル

レベル	内 容
I	システマティックレビュー/ メタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	分析疫学的研究(コホート研究や症例(事例)対照研究)
V	記述的研究(症例(事例)報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

図 1 アルツハイマー型痴呆と健常者の頭部 CT



75 歳、女性 アルツハイマー型痴呆



77 歳、女性 健常者