

図 2 海馬容積の測定

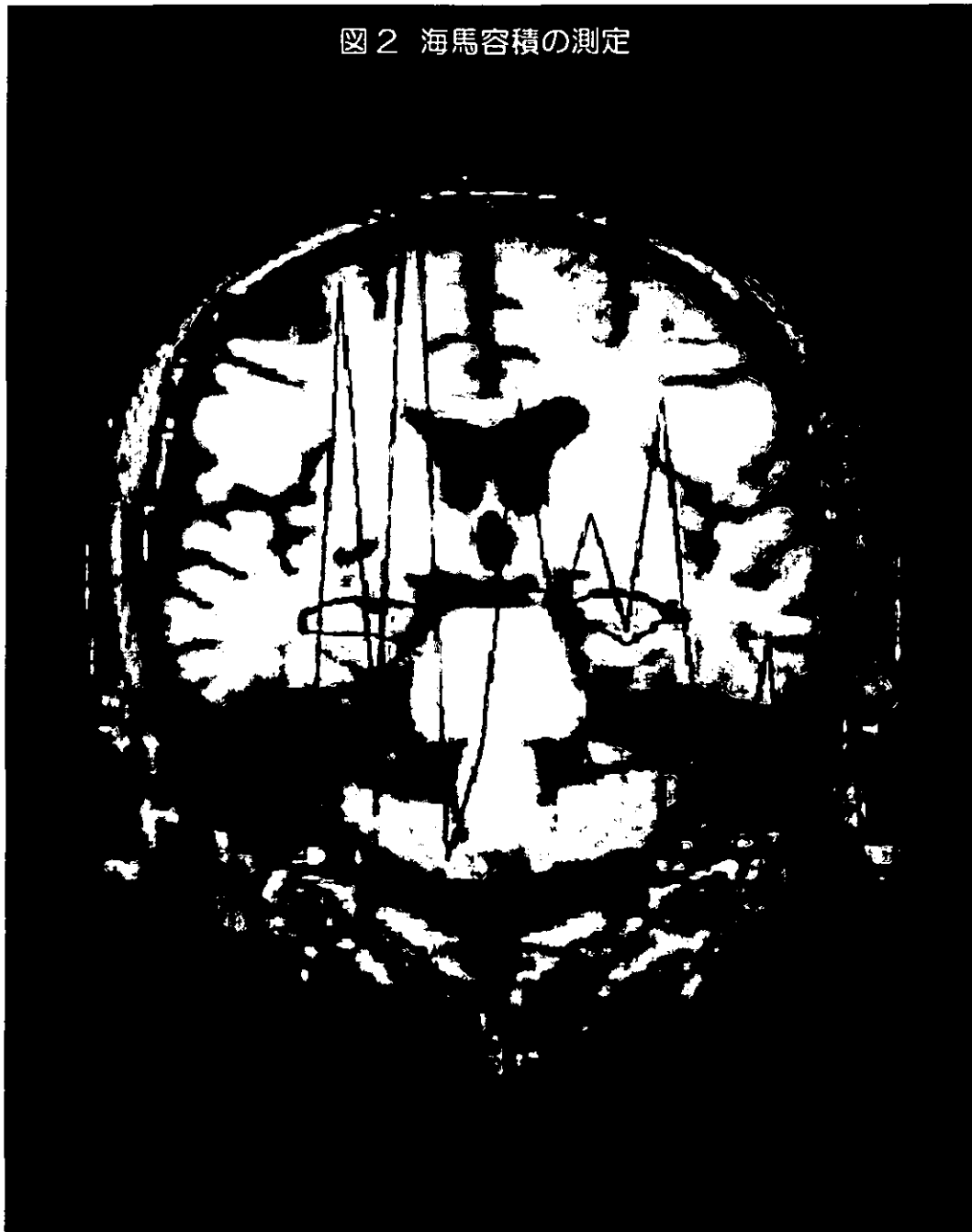
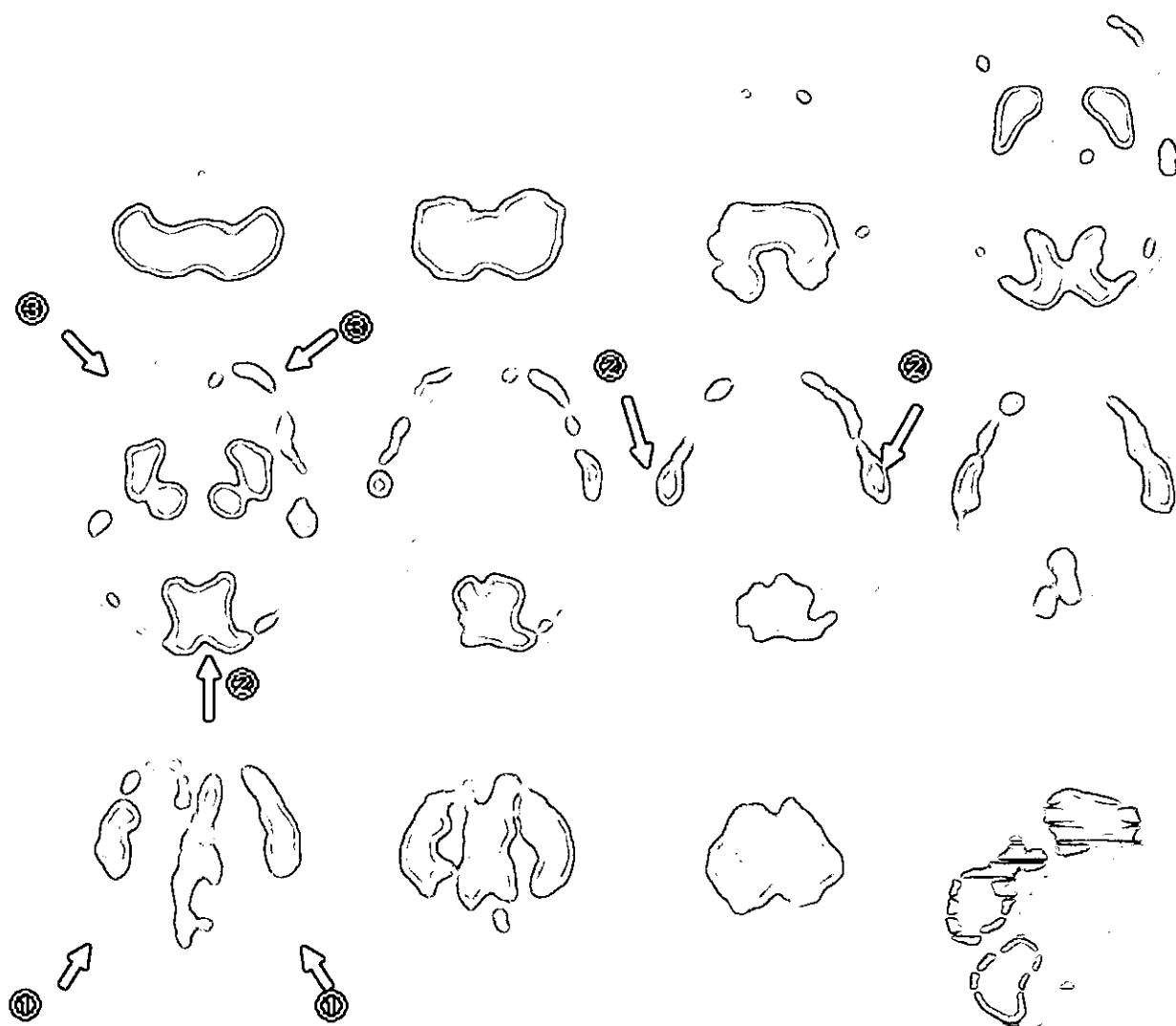


図3 中等度～高度のアルツハイマー型痴呆の SPECT 画像



※凡例

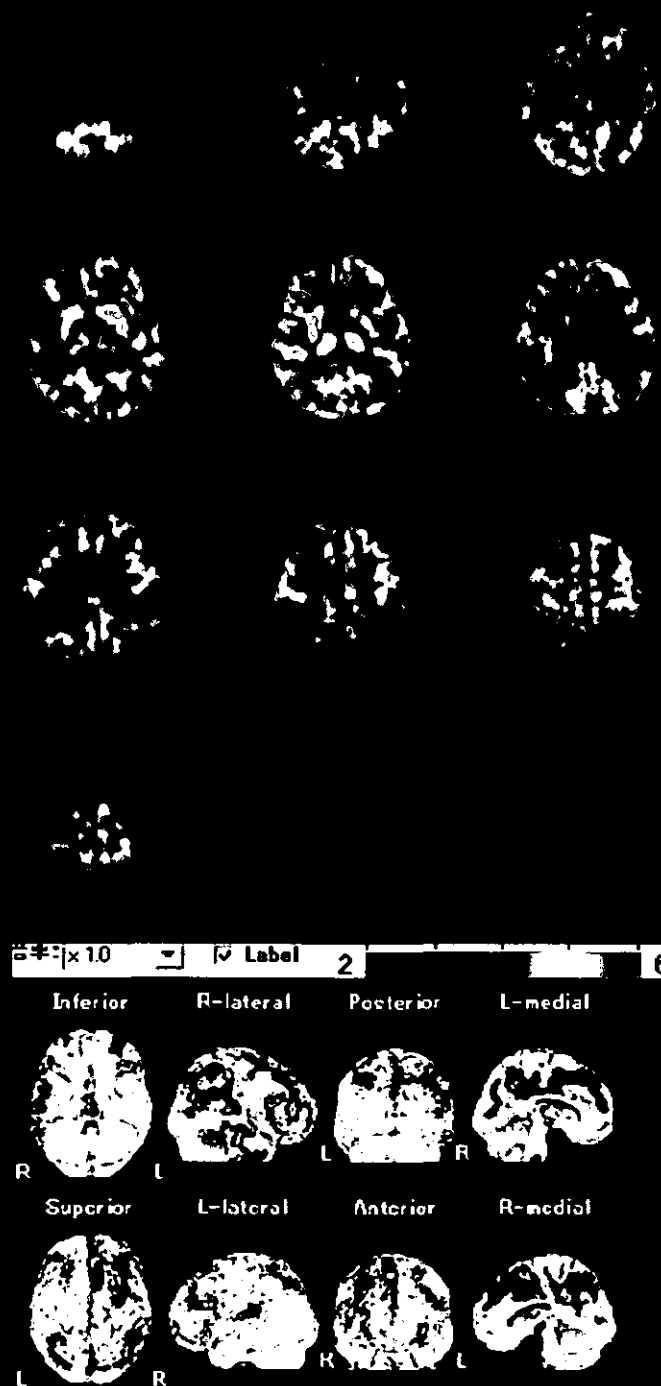
①側頭・頭頂葉皮質の血流低下。

②一次運動・感覚領域と後頭葉の血流が保たれている。

③前頭葉皮質にも血流低下が認められる。

図 4 アルツハイマー型痴呆の PET 画像

67 歳 女性、MMSE:23/30 FDG PET



リサーチクエスション: 脳形態画像は診断精度向上に有用か?

<検査特性分析>				
論文コード (年代順)	対象	検証対象、方法	結果	評価
Chuiら 1997	記憶障害で来院した119例	American Academy of Neurology によって提唱された痴呆の診断 手順について、画像診断により 検証を行った。	問診や神経学的所見にて明らか な異常を認めない症例の5%に 画像上の異常を認めた。	II
Alexanderら 1995	13710例の痴呆患者	すべての痴呆患者に対し、画像 診断が必要か検討。特に外科的 治療が必要な慢性硬膜下血腫、 水頭症、脳腫瘍が存在していない 検証。	154例で慢性硬膜下血腫、水頭 症、脳腫瘍が検出。	IV

リサーチクエスション: 脳萎縮の評価は診断精度向上に有用か?

<RCT>				
論文コード (年代順)	Patient	Intervention	Outcome	評価
Wolfら 2001	39例、CDR 0、0.5、1	海馬容積を計測	病状の進行に伴って 海馬の萎縮率は増加	II
Scheltensら 2000	AD486例、VaD444例	ランダムに抽出したAD、VaD患者 において、大脳萎縮、白質病変の 出現頻度に差があるか	大脳萎縮、海馬萎縮は AD、VaDでみられる。 白質病変はAD、VaD でみられるが、VaDで 高頻度である。	II

<検査特性分析>				
論文コード (年代順)	対象	検証対象、方法	Outcome	評価
DeLeonら 1997	130例の正常コントロ ール、72例のMCI、73例 の初期AD	CTおよびMRIにて海馬萎縮を比較	AD群ではコントロールに 比較して海馬萎縮を認める	III
Mattmanら 1997	非痴呆37例、AD85例	CTにおける大脳萎縮とSPECTにおけ る局所脳血流低下所見の組み合わせ による診断能を検証	CTにおける左側側頭葉萎縮 所見では、感度91.8%、特異度 48.6%であった。	III
Pucciら 1997	AD 39例、その他の痴呆 15例、コントロール33例	MRIにて海馬および海馬傍回の面積 を計測	乳頭体レベルでの計測にて 感度79.49%、特異度68.75% を得た	III
Jackら 1997	コントロール126例、 早期AD94例	MRIを用いて海馬、海馬傍回、扁桃 体の容積を計測	コントロールと比較して、病状 の進行とともに海馬容積は 低下	III
O'Brienら 1997	コントロール40例、うつ 病61例、AD77例、 その他の疾患44例	MRI画像の視察法により海馬、扁桃 体、嗅内野、海馬傍回の萎縮の程度 を比較、検討	側頭葉、特に海馬萎縮の所見 により、ADと診断される感度 83%であった。コントロールとの 特異度は80%、うつ病との特異 度87%、その他の疾患とは 87%であった。	III
Laaksoら 1998	AD 55例、AAMI 43例、 コントロール42例	MRIを用いて海馬容積を計測	コントロール群と比較してAAMI 群では有意差なし。AD群では 有意に低下。	III
Jackら 1998	AD24例 正常コントロール24例	初回、1年後の2回、MRIにて下角と 海馬容積を測定し、変化率を算出	下角、海馬容積共にADでは 正常コントロールに比べ、有意 差を認める。	III
羽生ら 1999	コントロール24例、AD 36例、非AD40例	視察法によりMRI冠状断像の海馬萎縮 の程度を評価	AD群と非AD群との間に海馬 萎縮の程度の差はなかった。	III
Nagyら 1999	病理解剖を施行された 86例のAD患者	生前に行ったCTおよびSPECTによる 診断と病理診断の対比。 CTは側頭葉内側部の萎縮を診断 根拠とした。	CTによる診断では、感 度95%、特異度40%であ った。	IV
Xuら 2000	30例のコントロール、 30例のMCI、30例の AD	MRIを用いて嗅内野および海馬容積 を計測	コントロールと比較して AD群では嗅内野、海馬容積 は低下。	III
Kitayamaら	コントロール16例、	早期ADにおける海馬容積計測と局所	早期ADでは、海馬容積の計測	III

Fristoniら	AD30例、FTD12例 2001 正常コントロール30例	MRIにて嗅内野と海馬容積を測定	特異度90%において、正常コントロールとADの鑑別では、敏感度80% FTDでは敏感度50%であり、FTDの診断では有用とはいえない。	III
Bottinoら	AD39例、MCI21例、 2002 コントロール20例	MRIにて海馬、海馬傍回、扁桃の容積を測定	海馬、海馬傍回、扁桃のいずれの領域でも正常コントロールとADで有意差があり、検出率は88.1%であった。MCIとADでは、右側扁桃、海馬で有意差があり、検出率は81.7%であった。MCIと正常コントロールとでは、左側扁桃、海馬、海馬傍回で有意差があり、検出率は80.5%であった。	III
Killianyら	137例を3年間追跡し 2002 4群に分類 1)正常だった群28例 2)MCIとなった群73例 3)probableAD へ進行した群21例 4)追跡開始時初期AD であった群16例	MRIにて嗅内野と海馬容積を測定	entorhinal cortexに注目した場合、1)群と2)群とでは83%、1)群と3)群では84%、1)群と4)群とでは98%の正診率であった。	IV
Cassioら	AD39例 2002 MCI21例 正常コントロール20例	扁桃、海馬、海馬傍回の容積を測定	扁桃、海馬、海馬傍回においてADは正常コントロールに比べ、88.1%の正診率。 MCIは80.5%の正診率であった。 ADとMCIでは81.7%の正診率であった。	III
Hampelら	AD27例 2002 MMSE<10 9例 10≤MMSE<20 9例 MMSE≥20 9例 正常コントロール28例	両側海馬-扁桃の容積を測定 加齢による萎縮を補正して検討	敏感度96.3%、特異度96.4% MMSE19以上では、 敏感度88.9%、特異度96.4%	III

リサーチクエスト: 視察法による脳機能画像は診断精度向上に有用か?

<RCT>

論文コード (年代順)	Patient	Intervention	Outcome	評価
Nitrini Rら 2000	認知機能障害を有する 220例 (内、probableAD104例)	診断名を隠し、視察法にてSPECTを判定。 側頭-頭頂葉皮質の血流低下の有無を検証。 ^{99m}Tc -ECD, ^{99m}Tc -HMPAO	側頭-頭頂葉皮質の血流低下は進行したADでより鮮明に検出。特に早期発症例、男性患者でより顕著であった。 側頭-頭頂葉皮質の血流低下は臨床診断に有用である。	II

<検査特性分析>

論文コード (年代順)	対象	検証対象、方法	Outcome	評価
Johanson KAら 1990	ProbableAD 58例 正常コントロール 15例	前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質の集積を対小脳比を用いて検討。 ^{123}I -IMP	特異度87%、感度88%	
Johanson KAら 1993	ProbableAD 29例 正常コントロール 78例	Macrovoxel法を用い、正規化した大脳皮質を120ブロック(=macrovoxel)に分けた。ANCOVAを用いて統計解析を行った。正常コントロール群と比較し有意差のある領域を検出した。 ^{99m}Tc -HMPAO	43macrovoxelsで正常コントロール群よりも有意な血流低下を認めた。その部位は両側側頭-頭頂葉(左:右=18:15) 両側前頭葉(左:右=4:6) 両側頭頂葉の血流低下に注目した場合 特異度86%、感度94%。	III
Claus JJら 1994	ProbableAD 48例 正常コントロール60例	前頭葉、側頭葉、頭頂葉、側頭-頭頂葉、後頭葉皮質の集積を対小脳比を用いて検討。 ^{99m}Tc -HMPAO	特異度90% 感度は軽度AD42%、中等度56%、高度79%	III

Read SL ら 1995	27例の痴呆患者 病理診断 AD13例、DLBD3例、 FTD7例、CJD2例、 PD1例、focal laminar necrosis 1例	SPECTを用いた生前診断と病理診断 を比較。 ^{99m} Tc-HMPAO	側頭-頭頂葉皮質の血流低下をADとした 場合、25/27例で病理診断と一致。	Ⅲ
WanGool WA ら 1995	痴呆患者110例 (68例が6か月後に ProbableADとなった。) 18例の健常群と比較。	側頭-頭頂葉皮質の集積を対小脳比 を用いて検討。 ^{99m} Tc-HMPAO	AD群では側頭-頭頂葉皮質の血流は 健常群と比較して有意に低下していた。 しかし、診断能は特異度89%、感度43% に留まった。	Ⅲ
Hoffman JM ら 1996	痴呆患者96例 ProbableAD18例 PossibleAD33例 その他の痴呆26例 MC116例 正常コントロール2例	3名の読影者が側頭葉、頭頂葉、前頭 葉の集積を評価。同時に側頭-頭頂葉 皮質の糖代謝低下の有無を検討。 ¹⁸ F-FDG	側頭-頭頂葉皮質の糖代謝低下は 読影者間で高水準の一致率をみた。 (kappa=0.56,0.51,p<0.0005) 各部位における集積の評価も読影者間 で高い一致率をみた。(kappa=0.61,0.55 p<0.00)	Ⅲ
中野ら 1996	AD24例 possible10例 probable14例 正常群11例	大脳皮質に118か所の関心領域を 置き、脳血流量を測定。正常群との 比較を行った。 ^{99m} Tc-ECD	両側頭頂葉皮質、両側海馬において 正常群に比べ有意に血流低下。 海馬の血流に注目した場合、感度91%、 特異度100%	Ⅲ
Bartenstein P ら 1997	ProbableAD81例 正常コントロール10例	Three-dimensional stereotactic surface projections(3D-SSP)を用い 側頭-頭頂葉皮質の血流低下を検証 ^{99m} Tc-ECD	どちらか一侧でも血流低下を認めたのは 軽度AD82.8%、中等度AD92.0%、高度 AD100%	Ⅲ
Bonte FJ ら 1997	¹³³ Xeで施行 possibleAD 261例 正常コントロール15例 ^{99m} Tc-HMPAOで施行 possibleAD 162例 正常コントロール14例 最終的に病理解剖され たAD患者54例	SPECTを用いた生前診断と病理診断 を比較。 HMPAOは視察法、 ¹³³ Xeは定量法で 検討。	感度86%(37/43)、特異度73%(8/11)	Ⅳ
Talbot PR ら 1998	363例の痴呆患者 AD132例、VD78例、 DLBD24例、FTD58例、 PPA22例、CBD12例、 PSP9例、MSA4例、 PD4例、Huntington病 5例、自己免疫性脳炎 8例、CJD5例、NPH2例	各疾患群について血流低下パターン を比較。尤度を用いて評価。 ^{99m} Tc-HMPAO	側頭-頭頂葉皮質の血流低下が観察さ れるのはAD、DLBDであった。 FTD、VDとADの鑑別に最も有用であっ た。	Ⅲ
Reiman EM ら 1998	ADの家族歴を有する 健常者33名(50-62歳) 内、 ApoE ε 4(+) 11名 ApoE ε 4(-) 22名	脳糖代謝パターンを検討。 同時にMRIにて両側海馬容積を測定。 ¹⁸ F-FDG	ApoE ε 4(+) 群は、ADで見られる後部帯 状回における糖代謝低下を認めた。 海馬容積は、両群間で統計学的な有意差 を認めなかった。	Ⅳ
Hoffman JM ら 2000	痴呆患者22例	生前にFDG PETを施行、死後病理解 剖を行った。 側頭-頭頂葉の糖代謝低下の所見が ADと関連するのか、側頭-頭頂葉の代 謝低下に注目した場合の診断能を検討 ¹⁸ F-FDG	病理診断との対比において、側頭-頭頂 葉の糖代謝低下とADは関連していた。 側頭-頭頂葉の代謝低下に注目した場合 、感度93%、特異度63%であった。	Ⅳ
Silverman DHS ら 2001	PET検査を受けた 痴呆患者146例 PET検査を受け、さらに 病理解剖を受けた痴呆 患者138例	脳糖代謝の変化を経時的に検討。 代謝低下パターンから進行性、非進行 性を予測。 さらに、病理組織学的な診断とPETか ら得られた診断結果を比較。 ¹⁸ F-FDG	進行性経過を感度91%、非進行性経過を 75%で的中。 病理診断では、138例中70%がAD。 PETはADを感度94%、特異度73%で診断。 最終的に、何らかの痴呆の存在を感度 94%、特異度78%で診断。	Ⅲ

リサーチクエスト：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？

＜検査特性分析＞

論文コード (年代順)	対象	検証対象、方法	Outcome	評価
Minoshima S ら 1995	ProbableAD37例 正常コントロール22例 CVD5例	3D-SSPを用い、頭頂葉皮質、片側の側頭-頭頂葉皮質の糖代謝低下が診断に有用であるか検討。 ¹⁸ F-FDG	頭頂葉の糖代謝低下、片側の側頭-頭頂葉皮質のいずれかに注目した場合、感度は95%、97%。特異度100%。	Ⅲ
Minoshima S ら 1997	ProbableAD66例 正常コントロール22例	3D-SSPを用い、早期ADにおける糖代謝低下部位を検索。 ¹⁸ F-FDG	早期ADで最も糖代謝が低下している部位は、後部帯状回である。次いで低下している部位は頭頂葉および側頭葉皮質であった。	Ⅲ
熊倉ら 1998	AD18例 正常コントロール10例	SPM95を用いてADにおける血流低下部位を検討。 ¹²³ I-IMP	早期ADでは側頭-頭頂葉皮質、後部帯状回で血流低下。	Ⅲ
木暮ら 1998	早期AD17例 正常群32例	早期ADの血流低下部位をSPM96 Statistical Parametric Mappingを用い経時的に検討 ^{99m} Tc-ECD	初回検査時、後部帯状回、頭頂葉皮質で血流低下。1年後の再検査時には血流低下部位が側頭-頭頂葉皮質、海馬傍回へ広がった。	Ⅳ
Kogure D ら 2000	ProbableAD32例 正常コントロール45例	SPM96を用い、早期ADの脳血流低下部位を経時的に検討。 ^{99m} Tc-ECD	早期ADでは、後部帯状回、楔前部で血流低下が始まる。経過と共に、海馬、海馬傍回、側頭-頭頂葉皮質へ血流低下範囲が広がる。	Ⅳ
Huangら 2002	MCI54例	automated analysis software(BRASS)を使用。ADへ進行した群の血流低下部位を後方視的に検討。 ^{99m} Tc-HMPAO	17例がADへ進行。 ADへ進行した群では有意に左側後部帯状回の血流が低下。	Ⅳ
Soonawalaら 2002	AD91例 うつ病26例 正常コントロール27例	SPM96を用いて検討。 画像統計解析を行わない視察法、SPMを用いて全脳で標準化した場合、SPMを用いて小脳で標準化した場合、で比較。 ^{99m} Tc-HMPAO	視察法では感度64.1%、特異度85.0% 全脳で標準化した場合、感度68.0%、特異度80.6% 小脳で標準化した場合、感度64.5%、特異度92.7%	Ⅲ
Tanakaら 2002	MCI28例 進行群14例 非進行群14例 正常コントロール18例	24ヶ月間の追跡調査を行い、ADへ進行した群、しなかった群へ分類。 進行群、非進行群の血流低下部位を関心領域を設定する方法とSPM99で検討。 ^{99m} Tc-HMPAO	ADへ進行した群では有意に後部帯状回と頭頂葉皮質で血流低下。	Ⅳ
Herholzら 2002	probableAD395例 正常コントロール110例	多施設共同研究。 SPM99を用いて標準化した後、新規作成したプログラムであるIDLを使用して画像統計解析を行った。 ¹⁸ F-FDG	ADにおいては、病期の進行に伴い、後部帯状回、側頭-頭頂葉皮質、前頭前野の糖代謝が低下。 軽度～中等度のProbableADでは感度、特異度共に93%。 MMSE24点以上の軽症例では、感度84%、特異度93%。	Ⅲ

成・研修に関する研究

神経心理検査の診断ガイドライン

中野 正剛

福岡大学医学部第5内科

研究要旨

AD のスクリーニングにおいては、MMSE をはじめとする全般的なスクリーニング検査、神経心理検査バッテリーが診断精度向上に貢献すると考えられる(グレード A)。一方、個々の言語性、視覚性スクリーニング検査はその他のスクリーニング検査とあわせて検討することで診断精度向上に貢献すると考えられるが、単独の検査では測定される認知機能が限られるため、その使用と解釈においては注意が必要である(グレード B)。現段階では MCI のスクリーニング検査の研究の数自体が少ないため、特定の検査法についての recommendation はない(グレード C)。ただし、単一の検査だけでスクリーニングするのではなく、いくつかの神経心理検査を組み合わせることが診断精度を向上させる可能性は高い。また、個々の検査では Kendrick's Object Learning Test(KOLT)、IADL の評価尺度では Pfeffer Functional Activities Questionnaire(FAQ)がスクリーニングに有用である可能性がある。

研究協力者 児玉千穂

国立精神・神経センター武蔵病院精神科

A. 研究目的

本研究では、痴呆およびアルツハイマー型痴呆のスクリーニングに適した神経心理検査は何か、および mild cognitive impairment (MCI) のスクリーニングに適した神経心理検査は何かというリサーチクエスチョンを設けて、EBM の手法に基づいた総説を作成した。文献検索時期、検索年、キーワード、データベース、検索方法、検索文献数、選択文献数、および文献の選択基準については表1に示した。

B. 結果と説明

1) アルツハイマー型痴呆のスクリーニングに適し

た神経心理検査(表2)

アルツハイマー型痴呆(Alzheimer's Disease: AD)の中核症状に、記憶をはじめとする認知機能の障害がある。神経心理検査は、このような認知機能障害の早期発見、重症度の分類、症状の経時的変化の観察のために有効な臨床検査のひとつである。

診断の際には、健常者と患者とを効率的に判別することを目的としてスクリーニングテストが施行される。スクリーニングテストの妥当性を示す指標には、感度(sensitivity)と特異度(specificity)がある。感度とは臨床診断で疾患

ありと分類された群のなかで、検査得点で疾患ありと分類されるものの割合がどの程度であるかという指標であり、特異度とは臨床診断で疾患なしとされた群のなかで、検査得点によって疾患なしとされるものの割合がどの程度であるかという指標である。スクリーニングテストはより高い感度、特異度を持つことが望ましいとされている。ただし、痴呆患者のスクリーニングを目的としている認知機能検査は被検者の年齢、性別、教育歴に影響を受けるものが多く、結果の解釈に注意が必要なものもある。

(1) 全般的スクリーニング検査

Mini Mental State Examination(MMSE)¹は、国際的に最も広く使われている痴呆のスクリーニング検査である。課題は11項目から構成されており、時間や場所の見当識、即時再生、遅延再生、計算、呼称、書字、模写など広範囲の認知機能を全般的に評価することができる。また、施行時間は10分程度と短時間である。MMSEの感度は80-98%、特異度は100%であり、ADの診断精度を高めるのに有効な検査だと考えられる^{2,3}(グレードA)。また、日本語版MMSEは森ら⁴によって作成され、こちらも感度82.8%、特異度93.3%と高い妥当性を示している。MMSEのcut-off値は23/24であり、23点以下の場合に認知障害が疑われる。ただし、MMSEの得点は年齢、教育歴に影響をうけることが報告されている⁵⁻⁷ため、患者の年齢や教育年数を考慮して慎重にスクリーニングを行うことが必要である。

その他の全般的スクリーニング検査としては、the 7 Minute Screen⁸、Mattis Dementia Rating Scale(MDRS)⁹、Neurobehavioral Cognitive Status Examination(NCSE)¹⁰、Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)¹¹がある。the 7 Minute Screen、MDRS、NCSEにおいては感度が92-94%、特異度が96-100%と示されており^{2,8}、十分な診断的妥当性を有していると考え

られる(グレードA)。ただし、SPMSQは感度が34.4%と低くなっている¹²。日本の臨床現場で広く使用されている痴呆のスクリーニング検査には、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)¹³がある。HDS-Rは、感度90%、特異度82%と両指標ともに高く、ADのスクリーニングに有用であると考えられる(グレードA)。HDS-Rのcut-off値は20/21であり、20点以下の場合に認知障害が疑われる。また、HDS-Rは、加齢や教育年数に影響を受けにくいとされている。

・個々の認知機能に焦点をあてた検査

① 言語性検査

言語性の検査には、Hopkins Verbal Learning Test(HVLT)¹⁴、Delayed Word Recall(DWR) Test¹⁵、East Boston Memory Test(EBMT)¹⁶、Memory Impairment Screen(MIS)¹⁷、'WORLD' Test¹⁸、言語流暢性検査がある。単語リストを学習させ、その再生得点を得るHVLT、DWRでは感度が89.3-91%、特異度が98%と高い診断的妥当性を有していた^{15,19}が、物語を再生させるEBMTでは感度が低く、47.8%であった(特異度は95.1%)¹²。MISは4つの単語を覚えさせ、干渉課題後再生させる検査であり、'WORLD' Testは'WORLD'のスペルを順唱、逆唱、アルファベット順に言わせる検査である。両検査とも非常に短時間で施行可能な簡便な検査でありながら、感度(85-87%)、特異度(88-97%)ともに十分に高かった^{17,18,20}。言語流暢性検査にはカテゴリーにより単語を想起させる方法と頭文字による方法とがあるが、頭文字による方法よりもカテゴリーによる方法の方が感度(90-92.5%)、特異度(78-88.7%)ともに高く^{21,22}、カテゴリーによる言語流暢性の方がより診断精度を高めるために有効と考えられる。検査でよく使われるカテゴリーには、野菜、動物名などがある。

② 視覚性検査

視覚性の検査では、近年、時計描画テスト (Clock Drawing Test ;CDT) が、視空間能力のほか広範囲の高次脳機能を簡便に測定できるスクリーニング検査として注目されている²³。ただし、その施行法、採点法は様々であり、各々の方法によって感度、特異度が異なっている。いくつかの採点法を比較し、各々の感度、特異度を算出している研究^{3, 24}で共通して推奨されている方法は Shulman の方法²⁵であった。Shulman の方法は、円の描かれている紙に時計の文字盤を描いてもらい、次に 11:10 に時刻を合わせてもらうように教示するものである。一方、Manos の方法²⁶は感度が低い研究³と高い研究²⁷とがあり、さらなる研究が望まれる。また、CDT は単独で用いるほか、MMSE、Short Performance Test (Syndrom Kurz Test :SKT) とともに使うことでよりいっそう精度が上がるかとされている^{3, 24}。

以上のように、個々の認知機能をターゲットとした検査はその他のスクリーニング検査とあわせて検討することで AD の診断精度向上に貢献すると考えられる (グレード B)。ただし、単独では測定できる認知機能が限られているため、その使用と解釈においては注意が必要であろう。

(2) 神経心理検査バッテリー

記憶、言語、注意、構成などを評価する個々の検査を組み合わせた神経心理検査バッテリーには、AddenBrooke's Cognitive Examination (ACE)²⁸、Mental Deterioration Battery (MDB)²⁹ がある。これらのバッテリー検査は感度が 82-93%、特異度が 71-96% と高く^{28, 29}、AD の診断精度を高めるうえで有効だと考えられる (グレード A)。

2) MCI のスクリーニングに適した神経心理検査 (表 3)

軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) は、正常な加齢と初期の AD 間における認知障害の移行段階として注目されている概念で

ある。MCI 群では痴呆もしくは AD を発症する危険性が高いことが示唆されており³⁰、早期介入の必要性が高まっている。そのため、MCI をスクリーニングできる神経心理検査が必要とされているが、現段階では MCI のスクリーニング検査の研究の数自体が少ない。

また MCI の定義も提唱者によって様々である。これまでは暫定的に MMSE24 点以上、CDR0.5、GDS2-3 程度の群と定義されることが多かった。現在は、Petersen らの MCI の診断基準³⁰が最も広く知られており、1) 記憶障害の愁訴がある、2) 日常生活活動は正常、3) 全般的な認知機能は正常、4) 年齢に比して記憶力が低下、5) 痴呆は認めない、と定義されている。

(1) 全般的スクリーニング検査

MMSE は AD のスクリーニングにおいては高い感度、特異度を有していたが、MCI のスクリーニングにおいては感度が 27-41.4% と低くなっている (特異度は 92-98%)^{31, 32} (グレード C)。ただし、年齢と Auditory Verbal Learning Test (AVLT)³³ を MMSE と組み合わせることで、その感度が 74% と上昇している研究もあり³⁴、他の検査との組み合わせによっては、MMSE の診断精度が上がる可能性がある。

(2) 個々の認知機能に焦点をあてた検査

個々の認知機能に焦点をあてた検査として、Wechsler's Logical Memory (WLM)³⁵、Wechsler's Visual Reproduction (WVR)³⁵、Kendrick's Object Learning Test (KOLT)³⁶、Kendrick's Digit Copying Test (KDCT)³⁶、Selective Reminding (SR) test³⁷ がある。

WLM、WVR、KDCT、SR test では特異度は高いものの、感度が 8-54% と低かった^{32, 38} (グレード C)。ただし、カードに描かれた絵を記銘、再生させる検査である KOLT は感度 71%、特異度 100%³² と高い診断的妥当性を示しており、MCI のスクリーニングに有効である可能性がある。

(3)神経心理検査バッテリー

いくつかの神経心理検査バッテリーでは、感度が 75.9-88%、特異度が 80-93.6%と高くなっており³⁹⁻⁴¹⁾、個々に施行されている検査に比して高い精度を示している。MMSE が他の検査と組み合わせることでその精度を上げたのと同様に、いくつかの検査を組み合わせることで高い診断的妥当性が得られる可能性はある。ただし、Object-Memory Evaluation⁴²⁾はバッテリーが組み込まれているものの感度は 36%と低かった⁴³⁾。

(4)日常生活動作(Activities of Daily Living : ADL)評価尺度

Pfeffer Functional Activities Questionnaire(FAQ)⁴⁴⁾は、道具的日常生活動作(Instrumental Activities of Daily Living : IADL)評価尺度の1つである。佐々木・朝田は、臨床場面における MCI の診断の際に注目すべき点のひとつとして IADL の障害をあげており⁴⁵⁾、FAQ は神経心理検査ではないものの、MCI のスクリーニングを行ううえで有用と考えられる。FAQ においては、患者の IADL に対する患者本人と介護者の評価の差得点が比較的高い妥当性(感度 61.5%、特異度 83.3%)を有しており⁴⁶⁾、患者と介護者の評価の乖離が MCI から AD に移行する群に対する強い予測因子となることが推測される。

C. 結論

1)AD のスクリーニングにおいては、MMSE をはじめとする全般的なスクリーニング検査、神経心理検査バッテリーが診断精度向上に貢献すると考えられる(グレード A)。一方、個々の言語性、視覚性スクリーニング検査はその他のスクリーニング検査とあわせて検討することで診断精度向上に貢献すると考えられるが、単独の検査では測定される認知機能が限られるため、その使用と解釈においては注意が必要である(グレード B)。

また残念ながら、上記の検査のうち、邦訳され妥当性が検討されている検査は非常に限られている。AD のスクリーニングに適した神経心理検査について、本邦におけるさらなる研究が望まれる。

2)現段階では MCI のスクリーニング検査の研究の数自体が少ないため、特定の検査法についての recommendation はない(グレード C)。ただし、単一の検査だけでスクリーニングするのではなく、いくつかの神経心理検査を組み合わせることが診断精度を向上させる可能性は高い。また、個々の検査では Kendrick's Object Learning Test(KOLT)、IADL の評価尺度では Pfeffer Functional Activities Questionnaire(FAQ)がスクリーニングに有用である可能性がある。今後 MCI の研究の増加に伴って、より精度が高く、早期介入に貢献しうる検査が報告されることが望まれる。最後に、画像検査と神経心理検査を取り入れた診断の手順を図1のフローチャートに示した。

D. 文献

1)アルツハイマー型痴呆のスクリーニングに適した神経心理検査

1. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. 12(3): p. 189-98.
2. van Gorp, W.G., et al., Screening for dementia: comparison of three commonly used instruments. J Clin Exp Neuropsychol, 1999. 21(1): p. 29-38.
3. Schramm, U., et al., Psychometric properties of Clock Drawing Test and

- MMSE or Short Performance Test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population.* Int J Geriatr Psychiatry, 2002. 17(3): p. 254-60.
4. 森悦郎・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. 神経心理学, 1985. 1(2): p. 82-89.
 5. Anthony, J.C., et al., *Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients.* Psychol Med, 1982. 12(2): p. 397-408.
 6. Nelson, A., B.S. Fogel, and D. Faust, *Bedside cognitive screening instruments. A critical assessment.* J Nerv Ment Dis, 1986. 174(2): p. 73-83.
 7. O'Connor, D.W., et al., *The reliability and validity of the Mini-Mental State in a British community survey.* J Psychiatr Res, 1989. 23(1): p. 87-96.
 8. Solomon, P.R. and W.W. Pendlebury, *Recognition of Alzheimer's disease: the 7 Minute Screen.* Fam Med, 1998. 30(4): p. 265-71.
 9. Mattis, S., *Dementia Rating Scale. Professional Manual.* 1988, Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc. (池田歳視ほか, 山形式痴呆評価スケールの臨床的有用性に関する検討: Mattis Dementia Rating Scale 日本語版の作成, 老年精神医学雑誌, 1993, 4: 169-180)
 10. Kiernan, R.J., et al., *The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: a brief but quantitative approach to cognitive assessment.* Ann Intern Med, 1987. 107(4): p. 481-5.
 11. Kahn, R.L., et al., *Brief objective measures for the determination of mental status in the aged.* Am J Psychiatry, 1960. 117: p. 326-8.
 12. Albert, M., et al., *Use of brief cognitive tests to identify individuals in the community with clinically diagnosed Alzheimer's disease.* Int J Neurosci, 1991. 57(3-4): p. 167-78.
 13. 加藤伸司・下垣光・小野寺敦志・植田宏樹・老川賢三・池田一彦・小坂敦二・今井幸充・長谷川和夫, 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. 老年医学雑誌, 1991, 2(11): p. 1339-1347.
 14. Brandt, J., *The Hopkins Verbal Learning Test: development of a new verbal memory test with six equivalent forms.* The Clinical Neuropsychologist, 1991. 5: p. 125-142.
 15. Knopman, D.S. and S. Ryberg, *A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type.* Arch Neurol, 1989. 46(2): p. 141-5.
 16. Scherr, P.A., et al., *Correlates of cognitive function in an elderly community population.* Am J Epidemiol, 1988. 128(5): p. 1084-101.
 17. Buschke, H., et al., *Screening for dementia with the memory impairment screen.* Neurology, 1999. 52(2): p.

- 231-8.
18. Leopold, N.A. and A.J. Borson, *An alphabetical 'WORLD'. A new version of an old test*. Neurology, 1997. 49(6): p. 1521-4.
19. Hogervorst, E., et al., *The Hopkins Verbal Learning Test and screening for dementia*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2002. 13(1): p. 13-20.
20. Kuslansky, G., et al., *Screening for Alzheimer's disease: the memory impairment screen versus the conventional three-word memory test*. J Am Geriatr Soc, 2002. 50(6): p. 1086-91.
21. Cerhan, J.H., et al., *Diagnostic utility of letter fluency, category fluency, and fluency difference scores in Alzheimer's disease*. Clin Neuropsychol, 2002. 16(1): p. 35-42.
22. Monsch, A.U., et al., *Category fluency is also predominantly affected in Swiss Alzheimer's disease patients*. Acta Neurol Scand, 1997. 95(2): p. 81-4.
23. Shulman, K.I., *Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?* Int J Geriatr Psychiatry, 2000. 15(6): p. 548-61.
24. Brodaty, H. and C.M. Moore, *The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic*. Int J Geriatr Psychiatry, 1997. 12(6): p. 619-27.
25. Shulman, K., Shedletsky, R., Silver, I.L., *The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly*. International journal of geriatric psychiatry., 1986. 1: p. 135-140.
26. Manos, P., Wu, R., *The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients*. International journal of psychiatry in medicine., 1994. 24: p. 229-244.
27. Manos, P.J., *Ten-point clock test sensitivity for Alzheimer's disease in patients with MMSE scores greater than 23*. Int J Geriatr Psychiatry, 1999. 14(6): p. 454-8.
28. Mathuranath, P.S., et al., *A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia*. Neurology, 2000. 55(11): p. 1613-20.
29. Gainotti, G., et al., *Sensitivity and specificity of some neuropsychological markers of Alzheimer dementia*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 1998. 12(3): p. 152-62.
- 2) MCI のスクリーニングに適した神経心理検査
30. Petersen, R.C., et al., *Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2001. 56(9): p. 1133-42.
31. Tierney, M.C., et al., *Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory*

- impairment. *Value of the Mini-Mental State Examination*. Arch Fam Med, 2000. 9(6): p. 527-32.
32. desRosiers, G., J.R. Hodges, and G. Berrios, *The neuropsychological differentiation of patients with very mild Alzheimer's disease and/or major depression*. J Am Geriatr Soc, 1995. 43(11): p. 1256-63.
33. Lezak, M., *Neuropsychological Assessment, 3rd edn.*, 1995, New York: Oxford University Press.
34. Visser, P.J., et al., *Course of objective memory impairment in non-demented subjects attending a memory clinic and predictors of outcome*. Int J Geriatr Psychiatry, 2000. 15(4): p. 363-72.
35. Wechsler, D., *A standardized memory scale for clinical use*. J Psychol, 1945. 19: p. 87-95.(杉下守弘 訳著, 日本版 ウェクスラー記憶検査法 (WMS-R), 2001, 東京, 文化科学社.)
36. Kendrick, D., *Kendrick Cognitive Tests for the Elderly*. 1985, Windsor, UK: NFER-NELSON Publishing Company.
37. Hannay, H.J. and H.S. Levin, *Selective reminding test: an examination of the equivalence of four forms*. J Clin Exp Neuropsychol, 1985. 7(3): p. 251-63.
38. Masur, D.M., et al., *Predicting development of dementia in the elderly with the Selective Reminding Test*. J Clin Exp Neuropsychol, 1990. 12(4): p. 529-38.
39. Visser, P.J., et al., *Diagnostic accuracy of the Preclinical AD Scale (PAS) in cognitively mildly impaired subjects*. J Neurol, 2002. 249(3): p. 312-9.
40. Kluger, A., et al., *Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1999. 12(4): p. 168-79.
41. Tierney, M.C., et al., *Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study*. Neurology, 1996. 46(3): p. 661-5.
42. Fuld, P.A., *The Fuld Object-Memory Test*. 1981, Chicago, IL: The Stoelting Instrument Company.
43. Fuld, P.A., et al., *Object-memory evaluation for prospective detection of dementia in normal functioning elderly: predictive and normative data*. J Clin Exp Neuropsychol, 1990. 12(4): p. 520-8.
44. Pfeffer, R.I., et al., *Measurement of functional activities in older adults in the community*. J Gerontol, 1982. 37(3): p. 323-9.
45. 佐々木恵美・朝田隆, MCI の概念と歴史. Cognition and Dementia, 2002, 1(1): p. 15-20.
46. Tabert, M.H., et al., *Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD*. Neurology, 2002. 58(5): p. 758-64.

表1. 検索に用いたキーワードと文献数および採択基準

リサーチクエスト	「アルツハイマー型痴呆のスクリーニングに適した神経心理検査は何か？」	「MCI のスクリーニングに適した神経心理検査は何か？」
文献検索時期	2002 年 11 月	同左
検索年	1985 年～2002 年 11 月	同左
キーワード	“Alzheimer Disease AND Psychological Tests”	“Alzheimer Disease AND Psychological Tests” “mild cognitive impairment”
データベース	米国の National Library of Medicine (PubMed) を利用した Medline	同左
検索方法	PubMed の Clinical Queries において “diagnosis ”と“specificity ”にチェックを入れ、上記キーワードで検索	同左
検索文献数	202 件	290 件
選択文献数	15 件	9 件
選択基準	1)英語、もしくは日本語で書かれていること 2)診断基準として、NINCDS-ADRDA の診断基準もしくは DSM-Ⅲ、DSM-Ⅲ-R、DSM-Ⅳの診断基準を用いていること 3)感度、特異度が示されていること	1)英語、もしくは日本語で書かれていること 2)MCI 群を用いた縦断研究であること 3)最終的な診断基準として、NINCDS-ADRDA の診断基準、もしくは DSM-Ⅲ、DSM-Ⅲ-R、DSM-Ⅳの診断基準を用いていること 4)感度、特異度が示されていること

表2. アルツハイマー型痴呆のスクリーニングに適した神経心理検査

著者	検査	対象	敏感性/特異性 (%)	陽性的中率(%)	陰性的中率(%)	evidence level
van Gorp WR ²	•MMSE • Mattis Dementia Rating Scale(MDRS) • Neurobehavioral Cognitive Status Examination(NCSE)	AD患者群22名/VAD患者群19名/健常高齢者群12名	98%/100% (MMSE) 93%/100% (MDRS) 94%/100% (NCSE)			III
Solomon PR ⁸	•Seven Minute Screen	AD群60名/健常群60名:年齢、教育歴を合わせた。	92%/96%	54-95% (BR 5-50%)		III
Albert MR ¹²	•East Boston Memory Test(EBMT) •Short Portable Mental Status Questionnaire(SPMSQ)	probableAD群134名 /possibleAD群166名/健常群167名(65歳以上)	47.8%/95.1% (EBMT) 34.4%/94.3% (SPMSQ)	51.6% 50.3%	93.4% 91.0%	II
Hogervorst ER ¹⁹	•Hopkins Verbal Learning Test	痴呆群 82名/ 健常群 114名	91%/98% (Total Recall) 91%/98% (Memory score)			III
Knopman DS ¹⁵	•Delayed Word Recall (DWR) Test	AD群28名/健常群55名	89.3%/98.2%			III
Kulsansky GR ²⁰	•Memory Impairment Screen(MIS)	AD群 28名/健常群 212名	86%/97%	80% (BR 12%)		I
Buschke HR ¹⁷	•Memory Impairment Screen(MIS)	在宅高齢者483名(AD群39名)	87%/96%	54-85% (BR 5-20%)		I
Leopold NA ¹⁸	• "WORLD" test	患者群97名/ 健常群30名	85%/88%			III
Cerhan JH ²¹	•Category fluency •Letter fluency	AD群 40名/健常群 221名	92.5%/88.7% (Category fluency) 72.5%/77.8% (Letter fluency)			II
Monsch AU ²²	•Category fluency •Letter fluency	AD群50名(MMSE ≥18)/ 健常群50名: 性別、年齢、教育歴を合わせた。	90%/78% (Category fluency) 64%/76% (Letter fluency)			III

著者	検査	対象	敏感性/特異性 (%)	陽性的中率(%)	陰性的中率(%)	evidence level
Schramm U ³	•Clock Drawing Test (scale: Shulman; Sunderland; Wolf-Klein; Watson; Manos) •MMSE •Short Performance Test (Syndrom Kurz Test:SKT)	痴呆群79名/ 健常群44名	81%/79% (Shulman scale) 56%/91% (Sunderland scale) 39%/95% (Wolf-Klein scale) 56%/80% (Watson scale) 67%/86% (Manos scale) 80%/100% (MMSE) 75%/98% (SKT) 90%/- (MMSE&Shulman scale) 92%/- (SKT&Shulman scale)	81% 81%	89% 91%	II
Brodaty H ²⁴	The Clock Drawing score (scale: Shulman; Sunderland; Wolf-Klein) •MMSE	AD群28名/健常者群28名:年齢、教育歴に有意な群間差なし。	86%/96% (Shulman scale) 79%/93% (Sunderland scale) 79%/89% (Wolf-Klein scale) 96%/96% (MMSE&Shulman) 86%/96% (MMSE&Sunderland) 86%/100% (MMSE&Wolf-Klein)			III
Manos PJ. ²⁷	•Ten-point clock test(Manos scale)	AD患者群54名/ 健常群23名	80%/82%			III
Mathuranath PS ²⁸	•AddenBrooke's Cognitive Examination(ACE)	痴呆群115名/ 健常群127名:年齢と教育歴を合わせた。	93%/71% (cut-off score ≤ 88) 82%/96% (cut-off score ≤ 83)	14-68% 51-93% (BR 5-40%)		III
Gainotti G ²⁹	•Mental Deterioration Battery(MDB)	AD群49名/ PSP群14名/ MID群43名/ DPD群26名/ PDC群35名/ 健常群30名	88%/77-87%			III

MMSE=Mini Mental State Examination; BR=base rate

日本で広く使用されている痴呆のスクリーニング検査

著者	検査	対象	敏感性/特異性 (%)	陽性的中率(%)	陰性的中率(%)
森ら ⁴	日本語版MMSE	認知障害のない患者群90名/認知障害を有する患者群61名	82.8%/93.3%		
加藤ら ¹³	改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)	痴呆群95名、非痴呆群62名	90%/82%		

表3. MCIのスクリーニングに適した神経心理検査

著者	検査	対象	MCIの基準	敏感性/特異性 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)	evidence level
Tierney MC ³¹	・MMSE	MCI患者165名 (フォローアップ後 AD移行29名)	記憶障害の愁 訴等はあるが 痴呆の診断を 満たさない群	31%/96% (MMSE) 41.4%/98% (MMSE簡略版)			II
desRosiers GR ³²	・MMSE ・Wechsler's Logical Memory (WLM) ・Wechsler's Visual Reproduction (WVR) ・Kendrick's Object Learning Test (KOLT) ・Kendrick's Digit Copying Test (KDCT)	顕著な記憶/注意 の障害を訴えてい る患者群36名 (フォローアップ後 AD移行24名)	顕著な記憶/ 注意の障害の 訴えがある患 者	27%/92% (MMSE) 54%/100% (WLM) 54%/100% (WVR) 71%/100% (KOLT) 08%/100% (KDCT)	81% 100% 100% 100% 100%	51% 64% 64% 72% 47%	II
Visser PJ ³⁴	・MMSE ・Auditory Verbal Learning Test	非痴呆患者群(40 歳以上)63名(フォ ローアップ後 AD 移行19名)	MMSE ≥24、 GDS≤3	74%/89% (年齢&MMSE&AVLT)	74%	89%	II
Masur DM ³⁸	・Selective Reminding test	健常高齢者385名 (フォローアップ後 AD移行21名)	The Blessed Mental Status Test (Fuld adaptation)に より健常	45.7%/88.1%	40.5% (BR 15%)	91.6% (BR 15%)	II
Visser PJ ³⁹	・Preclinical AD Scale (PAS)	MCI患者群(55歳 以上) 5年フォローアップ 群69名(痴呆に移 行25名) 2年フォローアップ 群23名(痴呆に移 行8名)	MMSE >23、 GDS=2 or 3	80%/86% (5年フォローアップ群) 88%/80% (2年フォローアップ群)	77% 70%	88% 92%	II
Kluger AR ⁴⁰	・Neuro psychological battery	健常高齢者179名 (フォローアップ後 AD移行56名) MCI患者群71名 (フォローアップ後 AD移行47名)	GDS <3 (健常群) GDS =3 (MCI群)	82.1%/92.7% (健常高齢者群) 87.2%/91.7% (MCI群)	83.6%	91.9%	I
Tierney MC ⁴¹	・Neuro psychological research battery	MCI患者群123名 (フォローアップ後 AD移行 29名)	MMSE ≥24、 GDS=2 or 3	75.9%/93.6% (全検査) 75.9%/93.6% (2つの下位検査 :RAVLT & Mental Control subtest (WMS-R))			II
Fuld PA ⁴³	・Object- memory evaluation	健常高齢者(75- 85歳) 474名(フォ ローアップ後 AD 移行56名)	The Blessed mental status testにより健常	36%/96%	59%	94%	II
Tabert MH ⁴⁵	・Pfeffer Functional Activities Questionnaire (FAQ)	MCI患者群55名 (フォローアップ後 AD移行13名)	メモリークリ ニックに来院 した患者で CDR=0 or 0.5	61.5%/83.3%	73% (BR 42%)	61% (BR 42%)	II

MMSE=Mini Mental State Examination; GDS=Global Deterioration Scale;
CDR=Clinical Dementia Rating scale; BR=base rate

図1. 画像所見と神経心理検査を取り入れた痴呆診断の流れ

