

astroglia pattern in both groups. i–p: Mouse IgG occurred in all plaques and cerebral amyloid angiopathy affected vessels identified by amyloid autofluorescence in 11-month-old APP23 mice. Plaque-associated astrogliosis was observed in  $\beta$ 1- and PBS-treated mice in this age group. Calibration bar in a (valid for a–l) = 80  $\mu$ m; (m–p) = 70  $\mu$ m.

**Additional file 8: Figure S5.** Soluble, dispersible, membrane-associated, and plaque-associated A $\beta$  in APP23 mice: Effects of  $\beta$ 1 antibody treatment. Full-length images of western blots corresponding to the semiquantitative data shown in Fig. 4: A $\beta$ , A $\beta$ <sub>N3pE</sub>, and pA $\beta$  in the soluble, dispersible, membrane-associated, and plaque-associated fraction of brain homogenates of PBS- and  $\beta$ 1-treated 5- and 11-month-old APP23 mice. No differences between PBS- and  $\beta$ 1-treated animals except for plaque-associated A $\beta$  in 5-month-old mice:  $\beta$ 1-treated animals exhibited slightly more non-modified plaque-associated A $\beta$  than non-treated mice. A $\beta$ <sub>N3pE</sub> and pA $\beta$  were not detected in brain homogenates of 5-month-old APP23 mice but in the dispersible, membrane-associated, and plaque-associated fraction of 11-month-old mice without differences in relation to the treatment. The staining pattern of the blots may also exhibit oligomeric A $\beta$  aggregates. Since SDS-PAGE do not provide the native oligomer pattern [37] we focused our data analysis on the monomer band that has been demonstrated to reflect best the A $\beta$  content when performing SDS-PAGE analysis [23].

**Additional file 9: Figure S6.** Soluble and dispersible (insoluble) A $\beta$  fibrils/protofibrils and non-fibrillar oligomers in APP23 mice: Effects of  $\beta$ 1 antibody treatment. Full-length images of western blots corresponding to the semiquantitative data shown in Fig. 5: Western blots from soluble and dispersible non-fibrillar oligomers immunoprecipitated with A11 and protofibrils and fibrils immunoprecipitated with B10AP from the respective brain homogenate fractions in 5- and 11-month-old  $\beta$ 1- and PBS-treated APP23 mice. 5-month-old  $\beta$ 1-treated mice exhibited soluble A $\beta$ -oligomers, protofibrils and fibrils that were not seen in PBS-treated controls. Although dispersible A $\beta$  oligomers, protofibrils and fibrils were detected in 5-month-old APP23 mice as well there were no differences between  $\beta$ 1- and PBS-treated mice. A $\beta$ <sub>N3pE</sub> and pA $\beta$  were not seen in 5-month-old mice. No differences in soluble and dispersible A $\beta$  aggregates were observed between 11-month-old  $\beta$ 1- and PBS-treated mice. A $\beta$ <sub>N3pE</sub> and pA $\beta$  were not detectable in soluble oligomers, protofibrils and fibrils as well as in dispersible oligomers at both ages whereas dispersible fibrils and protofibrils exhibited both A $\beta$ <sub>N3pE</sub> and pA $\beta$ .

**Additional file 10: Figure S7.** Immunoglobulin-bound A $\beta$  detected in oligomers, protofibrils and fibrils in APP23 mice: Effects of  $\beta$ 1 antibody treatment. Full-length images of western blots corresponding to the semiquantitative data shown in Fig. 6. Western blots after immunoprecipitation of immunoglobulin-bound A $\beta$  by precipitation of antibodies with protein G-coated magnetic beads. Subsequent western blot analysis with anti-A $\beta$ <sub>1–17</sub> revealed antibody-bound A $\beta$  in the dispersible fraction of both  $\beta$ 1- and PBS-treated mice at both ages. In 5-month-old  $\beta$ 1-treated APP23 mice antibody-bound A $\beta$  was found in the soluble fraction whereas no antibody-bound A $\beta$  was precipitated in PBS-treated animals. At 11-months of age both,  $\beta$ 1 and PBS-treated animals exhibited antibody bound soluble A $\beta$  in similar amounts. Antibody-bound A $\beta$ <sub>N3pE</sub> was not observed whereas 11-month-old (but not 5-month-old) APP23 mice showed similar amounts of dispersible antibody-bound pA $\beta$ . No soluble antibody-bound pA $\beta$  was seen.

**Additional file 11: Figure S8.** Serum A $\beta$  immunoprecipitated by protein-G bound antibodies in APP23 mice: Effects of  $\beta$ 1 antibody treatment. Full-length images of western blots corresponding to the semiquantitative data shown in Fig. 7. Western blot analysis of blood serum for A $\beta$  and immunoprecipitation of intrinsic serum antibodies by incubation with protein G-coated magnetic beads and with subsequent western blotting for A $\beta$ . A $\beta$  was only seen in 5-month-old  $\beta$ 1-treated APP23 mice after antibody-immunoprecipitation and detection with anti-A $\beta$ <sub>1–17</sub> (6E10). A $\beta$ <sub>N3pE</sub> and pA $\beta$  were not found in these precipitates. PBS-treated and 5-month-old mice did not exhibit detectable amounts of A $\beta$ .

#### Competing interests

DRT received consultancies from Covance Laboratories (UK) and GE-Healthcare (UK), received a speaker honorarium from GE-Healthcare (UK) and collaborated with Novartis Pharma Basel (Switzerland).

KB hold patents on amyloid beta specific naturally occurring autoantibodies (not related to this study).

DA, JR, and MS are or have been employees of the Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland and own Novartis stock.

HY received lecture fee from Eisai (Japan), Daiichi-Sankyo (Japan) and Novartis Pharma (Japan).

This study was supported by DFG-grants TH624/6-1 (DRT), FA345/12-1 (MF), WA1477/6 (JW), and Alzheimer Forschung Initiative Grants #10810 (DRT) and #12854 (SK).

#### Authors' contributions

Study design: DRT, MS; Study coordination: DRT; Manuscript preparation: JS, ARU, KB, DRT; Mouse immunization: DRT, ARU, JR, DA, MS; Immunohistochemistry: ARU, JS, KB, MF, HY, SK, JW; Morphometric analyses and western blot quantification: JS, ARU, KB, DRT; Dil-tracing and assessment: DRT, ARU; Biochemistry: KB, ARU, JS, SK, JW, MF; Neuropathology: DRT, KB, ARU, JS; Manuscript review: MS, JW, MF, JR, DA, SK, HY. All authors read and approved the final manuscript.

#### Acknowledgments

The authors thank Mrs. I. Kosterin (Institute of Pathology—Laboratory for neuropathology, University of Ulm, Ulm, Germany) and Mr. E. Schmid (Department of Electron Microscopy, University of Ulm, Ulm, Germany) for their technical help and assistance. The authors thank Prof. Böckers for granting access to the Laser scan microscope.

#### Author details

<sup>1</sup>Institute of Pathology – Laboratory of Neuropathology, Center of Biomedical Research, University of Ulm, Helmholtzstrasse 8/1, D-89081 Ulm, Germany. <sup>2</sup>Novartis Pharma, Novartis Institutes for Biomedical Research, Basel, Switzerland. <sup>3</sup>Institute for Pharmaceutical Biotechnology, Center of Biomedical Research, University of Ulm, Ulm, Germany. <sup>4</sup>Department of Neurology, University of Bonn, Bonn, Germany. <sup>5</sup>Gunma University School of Health Sciences, Maebashi, Gunma, Japan. <sup>6</sup>Department of Cellular Neurology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen and DZNE, German Center for Neurodegenerative Diseases, Tübingen, Germany.

Received: 8 June 2015 Accepted: 8 June 2015

Published online: 04 July 2015

#### References

- Glenner GG, Wong CW (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120(3):885–90
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K (1985) Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82(12):4245–9
- Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Lieberburg I, Motter R, Nguyen M, Soriano F, Vasquez N, Weiss K, Welch B, Seubert P, Schenk D, Yednock T (2000) Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 6(8):916–9
- Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandever C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P (1999) Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400(6740):173–7
- Levites Y, Das P, Price RW, Rochette MJ, Kostura LA, McGowan EM, Murphy MP, Golde TE (2006) Anti-Abeta42- and anti-Abeta40-specific mAbs attenuate amyloid deposition in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest* 116(1):193–201
- Hartman RE, Izumi Y, Bales KR, Paul SM, Wozniak DF, Holtzman DM (2005) Treatment with an amyloid-beta antibody ameliorates plaque load, learning deficits, and hippocampal long-term potentiation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 25(26):6213–20
- Kotilinek LA, Bacskai B, Westerman M, Kawarabayashi T, Younkin L, Hyman BT, Younkin S, Ashe KH (2002) Reversible memory loss in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 22(15):6331–5

8. Schenk D, Basl GS, Pangalos MN (2012) Treatment strategies targeting amyloid beta-protein. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(9):a006387
9. Sigurdsson EM, Knudsen E, Asuni A, Fitzer-Attas C, Sage D, Quartermain D, Goni F, Frangione B, Wisniewski T (2004) An attenuated immune response is sufficient to enhance cognition in an Alzheimer's disease mouse model immunized with amyloid-beta derivatives. *J Neurosci* 24(28):6277–82
10. Chen G, Chen KS, Kobayashi D, Barbour R, Motter R, Games D, Martin SJ, Morris RG (2007) Active beta-amyloid immunization restores spatial learning in PDAPP mice displaying very low levels of beta-amyloid. *J Neurosci* 27(10):2654–62
11. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA (2008) Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372(9634):216–23
12. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO (2003) Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 9(4):448–52
13. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, Raman R, Sun X, Aisen PS, Siemers E, Liu-Seifert H, Mohs R, Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering C, Solanezumab Study G (2014) Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370(4):311–21
14. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR, Bapineuzumab, Clinical Trial I (2014) Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370(4):322–33
15. Lannfelt L, Relkin NR, Siemers ER (2014) Amyloid- $\beta$ -directed immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Intern Med* 275(3):284–95
16. Wisniewski T, Goni F (2014) Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 88(4):499–507
17. Rijal Upadhaya A, Kosterin I, Kumar S, Von Arnim C, Yamaguchi H, Fändrich M, Walter J, Thal DR (2014) Biochemical stages of amyloid  $\beta$ -peptide aggregation and accumulation in the human brain and their association with symptomatic and pathologically-preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 137:887–903
18. Kumar S, Rezaei-Ghaleh N, Terwel D, Thal DR, Richard M, Hoch M, McDonald JM, Wullner U, Glebov K, Heneka MT, Walsh DM, Zweckstetter M, Walter J (2011) Extracellular phosphorylation of the amyloid beta-peptide promotes formation of toxic aggregates during the pathogenesis of Alzheimer's disease. *EMBO J* 30(11):2255–65
19. Saido TC, Iwatsubo T, Mann DM, Shimada H, Ihara Y, Kawashima S (1995) Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, A $\beta$  N3(pE), in senile plaques. *Neuron* 14(2):457–66
20. Saido TC, Yamao-Harigaya W, Iwatsubo T, Kawashima S (1996) Amino- and carboxyl-terminal heterogeneity of beta-amyloid peptides deposited in human brain. *Neurosci Lett* 215(3):173–6
21. Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M, Wiederhold KH, Mistl C, Rothacher S, Ledermann B, Burki K, Frey P, Paganetti PA, Waridel C, Calhoun ME, Jucker M, Probst A, Staufenbiel M, Sommer B (1997) Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(24):13287–92
22. Calhoun ME, Wiederhold KH, Abramowski D, Phinney AL, Probst A, Sturchler-Pierrat C, Staufenbiel M, Sommer B, Jucker M (1998) Neuron loss in APP transgenic mice. *Nature* 395(6704):755–6
23. Rijal Upadhaya A, Capetillo-Zarate E, Kosterin I, Abramowski D, Kumar S, Yamaguchi H, Walter J, Fändrich M, Staufenbiel M, Thal DR (2012) Dispersible amyloid  $\beta$ -protein oligomers, protofibrils, and fibrils represent diffusible but not soluble aggregates: Their role in neurodegeneration in amyloid precursor protein (APP) transgenic mice. *Neurobiol Aging* 33:2641–60
24. Capetillo-Zarate E, Staufenbiel M, Abramowski D, Haass C, Escher A, Stadelmann C, Yamaguchi H, Wiestler OD, Thal DR (2006) Selective vulnerability of different types of commissural neurons for amyloid beta-protein induced neurodegeneration in APP23 mice correlates with dendritic tree morphology. *Brain* 129:2992–3005
25. Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, Horwitz B, Teichberg D, Schapiro MB, Rapoport SI (1998) Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol* 55(2):193–8
26. Weis S, Jellinger K, Wenger E (1991) Morphometry of the corpus callosum in normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 33:35–8
27. Yamauchi H, Fukuyama H, Harada K, Nabatame H, Ogawa M, Ouchi Y, Kimura J, Konishi J (1993) Callosal atrophy parallels decreased cortical oxygen metabolism and neuropsychological impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 50(10):1070–4
28. Paganetti P, Reichwald J, Bleckmann D, Abramowski D, Ammaturo D, Barske C, Danner S, Molinari M, Muller M, Papin S, Rabe S, Schmid P, Staufenbiel M (2013) Transgenic expression of beta1 antibody in brain neurons impairs age-dependent amyloid deposition in APP23 mice. *Neurobiol Aging* 34:2866–78
29. Staufenbiel M, Paganetti PA (1999) Electrophoretic separation and immunoblotting of Abeta1-40 and Abeta1-42. In: Totowa NJ (ed) *Methods in molecular medicine: Alzheimer's disease: methods and protocols*, vol 32. Humana Press, Totowa, NJ, pp 91–9
30. Galuske RA, Schlote W, Bratzke H, Singer W (2000) Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science* 289(5486):1946–9
31. Yamaguchi H, Sugihara S, Ogawa A, Saido TC, Ihara Y (1998) Diffuse plaques associated with astroglial amyloid beta protein, possibly showing a disappearing stage of senile plaques. *Acta Neuropathol* 95(3):217–22
32. Kim KS, Miller DL, Sapienza VJ, Chen C-MJ, Bai C, Grundke-Iqbal I, Currie JR, Wisniewski HM (1988) Production and characterization of monoclonal antibodies reactive to synthetic cerebrovascular amyloid peptide. *Neurosci Res Commun* 2(3):121–30
33. Thal DR, Larionov S, Abramowski D, Wiederhold KH, Van Dooren T, Yamaguchi H, Haass C, Van Leuven F, Staufenbiel M, Capetillo-Zarate E (2007) Occurrence and co-localization of amyloid beta-protein and apolipoprotein E in perivascular drainage channels of wild-type and APP-transgenic mice. *Neurobiol Aging* 28:1221–30
34. Habicht G, Haupt C, Friedrich RP, Hortschansky P, Sachse C, Meinhardt J, Wieligmann K, Gellermann GP, Brodhun M, Gotz J, Halbhauer KJ, Rocken C, Horn U, Fändrich M (2007) Directed selection of a conformational antibody domain that prevents mature amyloid fibril formation by stabilizing Abeta protofibrils. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(49):19232–7
35. Thal DR, Ghebremedhin E, Haass C, Schultz C (2002) UV light-induced autofluorescence of full-length Abeta-protein deposits in the human brain. *Clin Neuropathol* 21(1):35–40
36. McDonald JM, Savva GM, Brayne C, Weisel AT, Forster G, Shankar GM, Selkoe DJ, Ince PG, Walsh DM (2010) The presence of sodium dodecyl sulphate-stable Abeta dimers is strongly associated with Alzheimer-type dementia. *Brain* 133(Pt 5):1328–41
37. Rijal Upadhaya A, Lungrin I, Yamaguchi H, Fändrich M, Thal DR (2012) High-molecular weight A $\beta$ -oligomers and protofibrils are the predominant A $\beta$ -species in the native soluble protein fraction of the AD brain. *J Cell Mol Med* 16:287–95
38. Watt AD, Perez KA, Rembach A, Sherratt NA, Hung LW, Johansson T, McLean CA, Kok WM, Hutton CA, Fodero-Tavoletti M, Masters CL, Villemagne VL, Barnham KJ (2013) Oligomers, fact or artefact? SDS-PAGE induces dimerization of beta-amyloid in human brain samples. *Acta Neuropathol* 125(4):549–64
39. Senthivayagam S, McIntosh AL, Moon KC, Atshaves BP (2013) Plin2 inhibits cellular glucose uptake through interactions with SNAP23, a SNARE complex protein. *PLoS One* 8(9):e73696
40. Schmitz C, Hof PR (2000) Recommendations for straightforward and rigorous methods of counting neurons based on a computer simulation approach. *J Chem Neuroanat* 20(1):93–114
41. Rijal Upadhaya A, Scheibe F, Kosterin I, Abramowski D, Gerth J, Kumar S, Liebau S, Yamaguchi H, Walter J, Staufenbiel M, Thal DR (2013) The type of Abeta-related neuronal degeneration differs between amyloid precursor protein (APP23) and amyloid beta-peptide (APP48) transgenic mice. *Acta Neuropathol Commun* 1(1):77
42. DeFelipe J, Marco P, Busturia I, Merchán-Pérez A (1999) Estimation of the number of synapses in the cerebral cortex: methodological considerations. *Cereb Cortex* 9(7):722–32
43. Miranda R, Sebrie C, Degrouard J, Gillet B, Jaillard D, Laroche S, Vaillend C (2009) Reorganization of inhibitory synapses and increased PSD length of perforated excitatory synapses in hippocampal area CA1 of dystrophin-deficient mdx mice. *Cereb Cortex* 19(4):876–88

44. Colonnier M (1968) Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex. An electron microscope study. *Brain Res* 9(2):268–87
45. Garcia-Alloza M, Subramanian M, Thyssen D, Borrelli LA, Fauq A, Das P, Golde TE, Hyman BT, Bacsikai BJ (2009) Existing plaques and neuritic abnormalities in APP:PS1 mice are not affected by administration of the gamma-secretase inhibitor LY-411575. *Mol Neurodegener* 4:19
46. Oddo S, Billings L, Kesslak JP, Cribbs DH, LaFerla FM (2004) Abeta immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. *Neuron* 43(3):321–32
47. Schmitz C, Rutten BP, Pielon A, Schafer S, Wirths O, Tremp G, Czech C, Blanchard V, Multhaup G, Rezaie P, Korr H, Steinbusch HW, Pradier L, Bayer TA (2004) Hippocampal neuron loss exceeds amyloid plaque load in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 164(4):1495–502
48. Levites Y, Smithson LA, Price RW, Dakin RS, Yuan B, Sierks MR, Kim J, McGowan E, Reed DK, Rosenberry TL, Das P, Golde TE (2006) Insights into the mechanisms of action of anti-Abeta antibodies in Alzheimer's disease mouse models. *FASEB J* 20(14):2576–8
49. Winkler DT, Abramowski D, Danner S, Zurini M, Paganetti P, Tolnay M, Staufenbiel M (2010) Rapid cerebral amyloid binding by Abeta antibodies infused into beta-amyloid precursor protein transgenic mice. *Biol Psychiatry* 68(10):971–4
50. Schlenzig D, Manhart S, Cinar Y, Kleinschmidt M, Hause G, Willbold D, Funke SA, Schilling S, Demuth HU (2009) Pyroglutamate Formation Influences Solubility and Amyloidogenicity of Amyloid Peptides. *Biochemistry* 48:7072–8
51. Rakic P (1985) Limits of neurogenesis in primates. *Science* 227(4690):1054–6
52. Akiyama H, Schwab C, Kondo H, Mori H, Kametani F, Ikeda K, McGeer PL (1996) Granules in glial cells of patients with Alzheimer's disease are immunopositive for C-terminal sequences of beta-amyloid protein. *Neurosci Lett* 206(2–3):169–72
53. Dickson DW, Farlo J, Davies P, Crystal H, Fuld P, Yen SH (1988) Alzheimer's disease. A double-labeling immunohistochemical study of senile plaques. *Am J Pathol* 132(1):86–101
54. Griffin WS, Sheng JG, Roberts GW, Mrak RE (1995) Interleukin-1 expression in different plaque types in Alzheimer's disease: significance in plaque evolution. *J Neuropathol Exp Neurol* 54(2):276–81
55. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White CL 3rd, Araoz C (1989) Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(19):7611–5
56. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS (1997) Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1alpha + microglia and S100beta + astrocytes with neurofibrillary tangle stages. *J Neuropathol Exp Neurol* 56(3):285–90
57. Kellner A, Matschke J, Bernreuther C, Moch H, Ferrer I, Glatzel M (2009) Autoantibodies against beta-amyloid are common in Alzheimer's disease and help control plaque burden. *Ann Neurol* 65(1):24–31
58. Alafuzoff I, Adolfsson R, Grundke-Iqbal I, Winblad B (1987) Blood-brain barrier in Alzheimer dementia and in non-demented elderly. An immunocytochemical study. *Acta Neuropathol* 73(2):160–6
59. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K (2006) Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 112(4):389–404
60. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM (1986) Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem* 261(13):6084–9
61. Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, Abramowski D, Frank S, Probst A, Fraser G, Stalder AK, Beibel M, Staufenbiel M, Jucker M, Goedert M, Tolnay M (2009) Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol* 11(7):909–13
62. Kaye R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW, Glabe CG (2003) Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science* 300(5618):486–9
63. Kumar S, Wirths O, Theil S, Gerth J, Bayer TA, Walter J (2013) Early intraneuronal accumulation and increased aggregation of phosphorylated Abeta in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 125:699–709.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



[原著論文]

# 簡易な認知症問診技術 TOP-Q (東京都大森医師会認知症簡易スクリーニング法) の有用性に関する検討

— 東京都大田区三医師会所属 多施設かかりつけ医による Pilot study の解析 —

工藤千秋<sup>\*1,2</sup>・荻原牧夫<sup>\*1,3</sup>・金子則彦<sup>\*1,4</sup>・熊谷頼佳<sup>\*1,5</sup>・織茂 毅<sup>\*1,6</sup>・青木伸夫<sup>\*1,7</sup>  
 渡辺 象<sup>\*1,8</sup>・南雲晃彦<sup>\*1,9</sup>・高瀬義昌<sup>\*1,10</sup>・荒井俊秀<sup>\*1,11</sup>・北條 稔<sup>\*1,12</sup>・鈴木 央<sup>\*1,13</sup>  
 岸 太一<sup>\*14</sup>・山口晴保<sup>\*15</sup>

\*1 東京都大田区三医師会認知症研究会, \*2 くどうちあき脳神経外科クリニック, \*3 医療法人社団順新会 おぎわら医院  
 \*4 金子クリニック, \*5 医療法人社団京浜会 京浜病院, \*6 医療法人社団おはな会 村上医院, \*7 青木医院  
 \*8 じゅんせいクリニック, \*9 ナグモ医院, \*10 医療法人社団 至高会たかせクリニック, \*11 荒井クリニック  
 \*12 北條医院, \*13 鈴木医院, \*14 東邦大学医学部教育開発室  
 \*15 群馬大学大学院保健学研究科リハビリテーション学講座

抄録

自然な会話と簡単な運動機能検査で患者への心的負担を軽くした東京都大森医師会認知症簡易スクリーニング法 (TOP-Q) を用いて、50歳以上の区民検診の受診者2,105人を対象にその有効性に関する検討を行った。MMSE 評価まで行えた1,071人を対象としたROC解析の結果、TOP-Q得点による認知症疑いのカットオフ・ポイントは2点で、感度0.95、特異度0.86であった。数量化Ⅱ類による判別率は0.93 (相関比0.60) であり、高い検出力を示した。また振り向き徴候がMMSE 20~23点群で87.5%、10~19点群で97.7%にみられた。認知症の地域医療連携にとって、TOP-Qは有用な簡易認知症スクリーニング法であることが判明した。

Key words : 認知症, スクリーニング, かかりつけ医, プライマリ・ケア, TOP-Q

老年精神医学雑誌 26 : 909-917, 2015

序 言

認知症患者が増加して一般的な疾患となった現在、かかりつけ医による早期診断と専門医の確定診断・治療へとつなげる一連の流れは不可欠である。しかしながら、認知症の疑いのある人が認知症検査を嫌がり、なかなか受診しないことや、多

忙な一般外来のなかで、認知症の検査を行う機会が少ない一般の「かかりつけ医」が、比較的時間のかかる改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa Dementia Scale-Revised ; HDS-R)<sup>①</sup>や Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>②</sup>を行わず、早期段階での認知症の発見機会を逸してしまう傾向があった。

このような現状を改善するために筆者らは、2~3分の自然な会話のなかで実施できて、患者への精神的負担軽減に配慮した、「東京都大森医師会認知症簡易スクリーニング法 (Tokyo Omori Primary Questionnaire for Dementia ; TOP-Q)」を作成し報告した<sup>③</sup>。TOP-Qは、患者に精神的な

(受付日 2015年5月14日/受理日 2015年7月6日)  
 Chiaki Kudoh, Makio Ogiwara, Norihiko Kaneko,  
 Yoriyoshi Kumagai, Takeshi Orimo, Nobuo Aoki,  
 Sho Watanabe, Akihiko Nagumo, Yoshimasa Takase,  
 Toshihide Arai, Minoru Hojoh, Hiroshi Suzuki, Taichi Kishi,  
 Haruyasu Yamaguchi  
 連絡先 : 〒143-0016 東京都大田区大森北1-23-10 くどうちあき脳神経外科クリニック 工藤千秋

負荷を与える可能性がある遅延再生の代わりに、世間話的な会話のなかで、簡易な計算能力（引き算・足し算）と古い記憶（出生年月日）、視空間認知機能（キツネ・ハトの模倣）<sup>12,13)</sup>の5項目を検査する方法である。長谷川ら<sup>4)</sup>により、高齢者にとって、認知症の早期からみられる最も難易度の高い質問項目は「計算問題」と「記憶の記録」であることが報告されている。TOP-Qでも「時事計算・誕生日記憶」を尋ねることにより、「計算」と「記憶の記録」を評価し<sup>6)</sup>、自然な会話のなかで、できるかぎり患者に検査をされているという意識を与えないことを特徴としている。また、TOP-Q得点には含まれないが、①質問されたとき、同伴の家族などに振り向く「振り向き徴候」の有無、②脳血管障害の存在を示唆するハンド・バレー徴候、③レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies ; DLB）の存在の可能性を示唆する回内・回外運動障害の3項目を観察・評価することがTOP-Qのもう1つの特徴であった。

東京都大田区の三医師会（大森、田園調布、蒲田）では、平成26年度の医師会認知症研究として、このTOP-Qを用いた、かかりつけ医による認知症の早期発見の試みを行った。本稿では、この試みから得られた、かかりつけ医による認知症のスクリーニングにおけるTOP-Qの有用性について報告する。

## 1. 対象および方法

平成26年7月1日～9月30日に東京都大田区三医師会（大森、田園調布、蒲田）に所属する53の医療機関において、大田区で実施する平成26年度の特設検診および長寿検診に来院した50歳以上の2,207人のうち、データ記載漏れで不明（46人）、年齢不適（15人）、身体障害（肢体不自由）を有する人（41人）を除外した2,105人（平均年齢73.11 ± 9.69歳、男性738人、女性1,367人）を対象とした。身体障害の内訳は片麻痺や小脳症状、言語障害であり、原因として脳疾患や交通事故による後遺障害であった。

検診時、全例にTOP-Qを用いた問診と診察を

行い、可能な限りMMSEの評価を行った。MMSE実施者にはTOP-Qの結果は知らされず、TOP-Qを用いた問診・診察とMMSE評価の独立性が保たれるようにした。その結果、全被験者2,105人中、MMSEを評価することができた被験者は1,071人（平均年齢73.43 ± 10.02歳、男性330人、女性741人）であった。1,071人のなかで脳梗塞、脳出血などの脳血管障害の既往のあった対象者は207人であり、パーキンソン症候群の既往もしくは現在診断されている対象者は185人であった。被験者をMMSE得点（30点満点）に基づいて、28点以上群（非認知症相当）、24～27点群（軽度認知障害〈mild cognitive impairment ; MCI〉相当）、20～23点群（軽度認知症相当）、10～19点群（中等度認知症相当）、9点以下群（重度認知症相当）に分類した<sup>6)</sup>。検診者1,071人のなかで751人が家族などの同伴者を伴った。全例において3分以内でTOP-Q全項目の評価を終了し、患者からのクレームなどはなかった。

### 1. TOP-Qの内容と実施法

TOP-Qに関する詳細はすでに筆者らにより報告されている<sup>6)</sup>ので、ここでは簡略に記す。TOP-Qでは診察室や介護の現場において、自然な日常会話のなかで3つの質問をし、ハンド・バレー徴候、上肢の回内・回外運動障害の有無や、質問をしたときに同伴者のほうを向いて答えを求める「振り向き徴候」の有無を観察する。3つの質問項目は、「計算能力・記憶力をみる項目」、運動・視空間認識能力をみる「キツネの模倣」「ハトの模倣」の3項目から構成され、それぞれの正解を0点、不正解を1点とし、その合計点0～3点（3点満点）がTOP-Q得点である。計算能力・記憶力では、1桁の後半の数の足し算、50を引く引き算などの簡単な問いと誕生日を尋ね、このうち1つでも誤りがあれば1点、すべて正解時は0点とした。キツネの模倣とハトの模倣では、それぞれ不正解で各1点、正解で各0点となる。たとえば「50年前の東京オリンピックのときはおいぐつでしたか？」と聞き、「何歳だったか歳などわからない」などの反応があれば、「誕生日はい

つですか?」と尋ねる。さらに「5年後の近所のあのお祭りでは何歳になりますか?」などの質問をして、1つでもわからなければ1点となる。キツネの模倣・ハトの模倣では、検者は「これをよく見て真似をしてください」とだけ述べ約10秒間示し、「キツネをつくってください、ハトを真似してください」と言葉での誘導はしない。脳血管障害による単病変を示唆するハンド・バレエ徴候や、DLBでのパーキンソン症状を示す回内・回外運動障害を観察するときには、「お体の柔らかさを見させてください、一緒に腕を動かしましょう!肩は痛くないですか」「元気で長生きしなくてはね」など、被験者の注意をほかに転嫁するなどの配慮が必要である。

## 2. 統計学的解析

TOP-Q得点と認知症疑いとの関連については、①TOP-Q得点とMMSE得点とのKendall順位相関係数の算出、②被験者をMMSE得点によって正常群・MCI群(同得点24点以上)、認知症疑い群(同得点23点以下)の2群に分け、ROC曲線から推定されたカットオフ値による感度・特異度の算出を行った。さらに、TOP-Q項目の認知症疑い有無の判別における影響力の検討については数量化Ⅱ類を行い、各項目間のテトラコリック相関係数を算出した。TOP-Q得点には含まれない3つの観察・評価事項(振り向き徴候、ハンド・バレエ徴候、回内・回外運動障害)の有無による認知症疑いの判別の可能性について、観察事項の有無による感度・特異度を算出した。

## 3. 倫理的配慮

TOP-Q実施にあたっては、本人または家族にその意義について説明し、口頭または書面で同意を得た。対象者は個人が特定されないよう倫理的配慮をした。

## II. 結 果

### 1. MMSE得点とTOP-Q項目別結果ならびに振り向き徴候、ハンド・バレエ徴候、回内・回外運動障害との関連

被験者のMMSE得点内訳はMMSE 28~30点群

(非認知症相当)504人、24~27点群(MCI相当)288人、20~23点群(軽度認知症相当)104人、10~19点群(中等度認知症)135人、0~9点群(重度認知症)40人であった。各MMSE得点群におけるTOP-Q項目の失敗人数および失敗率、TOP-Q得点ならびに振り向き徴候、ハンド・バレエ徴候、回内・回外運動障害出現者数、出現率を表1に示した。TOP-Q各項目の失敗率に関しては、MMSE得点の低下にしたがって上昇した。

同伴者があった751人での振り向き徴候の出現率は、MMSE 28点以上群235人中4人(1.7%)、MMSE 24~27点群249人中35人(14.1%)、MMSE 20~23点群96人中84人(87.5%)、MMSE 19~10点群131人中128人(97.7%)、MMSE 9点以下群40人中17人(42.5%)と、MMSE得点低下とともに9割以上に上昇したが、MMSE 9点以下群ではむしろ出現率が低下した。ハンド・バレエ徴候と回内・回外運動障害の出現率はMMSE得点低下にしたがって出現率が上昇した。ハンド・バレエ徴候は被験者1,071人のうち74人(6.9%)にみられ、脳血管障害の既往のあった207人の35.7%に出現した。回内・回外運動障害も、被験者1,071人のうち124人(11.6%)にみられ、パーキンソン症候群の既往および診断のあった185人の67.0%に陽性であった。

### 2. TOP-Q得点による認知症判別

TOP-Q得点とMMSE得点群のクロス度数分布を図1に示す。両者のポリコリック相関係数を算出したところ0.93であった。TOP-Q得点によるROC曲線を作成し(図2)、ROC曲線からTOP-Q得点1点以下、2点以上で認知症疑い有無のカットオフ・ポイントを設定し、感度および特異度を算出したところ、感度0.95、特異度0.86であった。TOP-Q得点1点以下の非認知症・MCI相当群、認知症疑い群の内訳はおのおの752人、43人であり、TOP-Q得点2点以上では39人、236人であった。

TOP-Q各項目を説明変数、認知症の有無を目的変数とした数量化Ⅱ類を実施したところ、相関比は0.60、判別率(陽性・陰性的中率)は0.93

表1 MMSE 得点と TOP-Q 結果

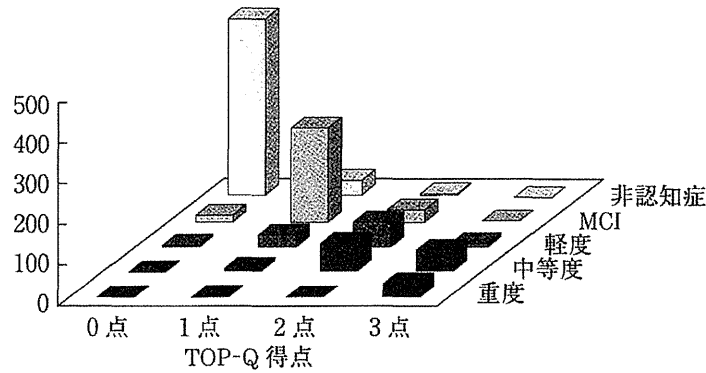
MMSE 得点	患者数	時事計算・誕生日記憶			キツネ・ハト 模倣テスト		TOP-Q 得点				振り向き 徴候	ハンド・ バレー徴候	回内・回外 運動障害
		足し算	引き算	誕生日 記憶	キツネ	ハト	0点	1点	2点	3点			
28～30点 (非認知症相当)	504人	7 (1.4)	6 (1.2)	3 (0.6)	6 (1.2)	44 (8.7)	450 (89.3)	45 (8.9)	8 (1.6)	0 (0)	4/235 (1.7)	1/23 (4.3)	1/11 (9.1)
24～27点 (MCI)	288	48 (16.7)	55 (19.1)	19 (6.6)	21 (7.3)	176 (61.2)	21 (7.3)	236 (81.9)	28 (9.7)	3 (1.0)	35/249 (14.1)	7/39 (17.9)	15/48 (31.3)
20～23点 (軽度認知症)	104	44 (42.3)	54 (51.9)	24 (23.1)	32 (30.8)	78 (75.0)	4 (3.8)	29 (27.9)	64 (61.5)	7 (6.7)	84/96 (87.5)	24/54 (44.4)	33/40 (82.5)
10～19点 (中等度認知症)	135	95 (70.0)	97 (71.9)	62 (45.9)	70 (51.9)	128 (94.8)	1 (0.7)	7 (5.2)	71 (52.6)	56 (41.5)	128/131 (97.7)	34/74 (45.9)	54/62 (87.1)
0～9点 (重度認知症)	40	36 (90.0)	37 (92.5)	29 (72.5)	36 (90.0)	38 (95.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	3 (7.5)	35 (87.5)	17/40 (42.5)	8/17 (47.0)	21/24 (87.5)

時事計算・誕生日記憶、キツネ・ハト模倣テストは失敗人数（失敗率%）、振り向き徴候は徴候出現人数/同伴者を伴った人数（%）、ハンド・バレー徴候は徴候出現人数/脳血管障害の既往があった人数（%）、回内・回外運動障害は障害出現人数/パーキンソン症候群の既往および診断のあった人数（%）を示す。

MMSE：Mini-Mental State Examination, TOP-Q：東京都大森医師会認知症簡易スクリーニング法, MCI：軽度認知障害

被験者を MMSE 得点の 28～30 点群（非認知症相当）、24～27 点群（MCI 相当）、20～23 点群（軽度認知症相当）、10～19 点（中等度認知症相当）、9 点以下群（重度認知症相当）に分類した<sup>6)</sup>。振り向き徴候出現者の総数は 268 人であり、家族等の同伴者があった人 751 人を各群に分け母数とした。ハンド・バレー徴候、回内・回外運動障害の出現者はおのおの 74 人、124 人であり、脳血管障害の既往があった 207 人を各群に分けハンド・バレー徴候群の母数に、パーキンソン症候群の既往および診断のあった人 185 人を各群に分け回内・回外運動障害群の母数とした。

TOP-Q の時事計算・誕生日の記憶、キツネ・ハト模倣テストは、MMSE 得点の低下に応じて失敗率が上昇し、ハンド・バレー徴候、回内・回外運動障害でも同様な傾向がみられた。振り向き徴候は MMSE 得点の軽度～中等度認知症相当群までは出現率が上昇したが、重度認知症相当群では低下した。



TOP-Q：東京都大森医師会認知症簡易スクリーニング法，MMSE：Mini-Mental State Examination  
 TOP-Q 得点 0 点では非認知症相当群（MMSE 得点 28～30/30 点）の出現頻度が，TOP-Q 得点 1 点では軽度認知障害（MCI）相当群（MMSE 得点 24～27/30 点）の頻度が最も高かった。TOP-Q 得点 2 点以上になると，軽度認知症相当以上（MMSE 得点 23 点以下）の頻度が増加した。

図1 TOP-Q 得点および MMSE 得点群とのクロス度数分布

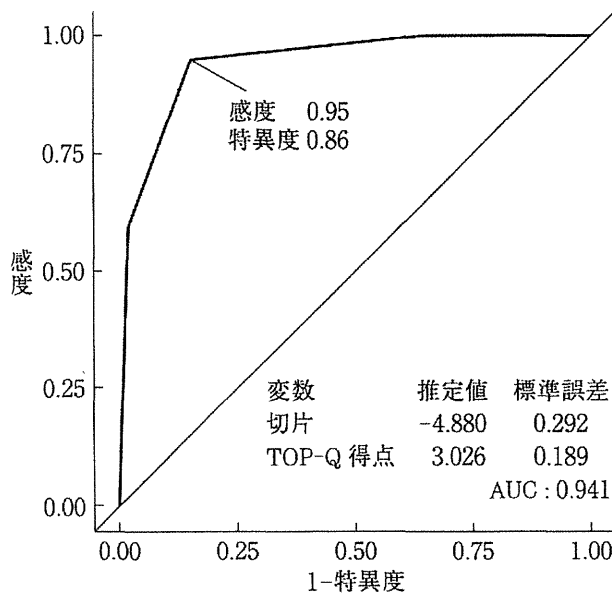


図2 TOP-Q 得点による認知症疑いの有無の判別

3. 観察・評価事項の有無による認知症疑い有無の判別

3つの観察・評価事項（振り向き徴候，ハンド・バレー徴候，回内・回外運動障害）の有無による認知症疑い有無の判別として，各事項の有無による感度・特異度の算出を行った。その結果，家族などの同伴者があった751人における振り向き徴候の有無による感度・特異度はおのおの0.82, 0.95であった。脳血管障害の既往があった207人におけるハンド・バレー徴候では感度0.24, 特異度0.99, パーキンソン症候群の既往および診断のあった185人における回内・回外運動障害では感度0.39, 特異度0.98であった（表4）。

IV. 考 察

であった（表2）。各項目のカテゴリスコアレンジは，足し算：0.17，引き算：1.02，誕生日記憶：0.80，キツネの模倣：0.95，ハトの模倣：0.60であった。さらに，各項目間のテトラコリック相関を算出したところ，どの項目間においても有意な相関が認められ，とくに足し算と引き算の相関係数は0.98 ( $p < 0.01$ ) であった（表3）。

多忙な日常診療に追われる「かかりつけ医」にとって，認知症を疑う人がいても，15～20分程度の時間を要するHDS-RやMMSEなどの認知症のスクリーニングをルーチンに行うことは容易ではない。また患者家族も，受診させるタイミングがわからない，プライドを傷つけられるなどの問題から診療の機会を逸する傾向があった。その結果，認知症患者を早期に発見することが困難であったと考えられる。ここに，かかりつけ医の負



表2 数量化Ⅱ類による認知症疑いの判別

		実際のカテゴリー	
		非認知症・MCI相当	認知症疑い
予測 カテ	非認知症・MCI相当	752人	43人
	認知症疑い	39人	236人

MCI：軽度認知障害

数量化Ⅱ類によるTOP-Q各項目を用いた認知症疑いの判別率は0.93であった。

表3 TOP-Q各項目間の相関係数

	足し算	引き算	誕生日	キツネ
足し算				
引き算	0.98			
誕生日	0.64	0.58		
キツネ	0.61	0.61	0.62	
ハト	0.52	0.50	0.58	0.59

すべての項目間において有意な相関が認められた ( $p < .01$ )。とくに足し算と引き算間の相関が0.98と高い値を示した。

表4 振り向き徴候、ハンド・バレー徴候、回内・回外運動障害による認知症疑い有無の判別

	振り向き徴候	ハンド・バレー徴候	回内・回外運動障害
感度	0.821	0.236	0.385
特異度	0.951	0.990	0.980

認知症疑い有無の判別のために、振り向き徴候の有無（家族等の同伴者があった751人を対象）、ハンド・バレー徴候の有無（脳血管障害の既往があった207人を対象）、回内・回外運動障害の有無（パーキンソン症候群の既往および診断のあった185人を対象）による感度・特異度を算出した。

担が少なく、被験者もできるかぎり嫌がらない早期発見の方法が必要になる理由があった。TOP-Qは、2～3分の自然な会話のため、患者のプライドを傷つけないうちに認知症の可能性を探る手法である<sup>9)</sup>。本研究では、認知症を専門としないさまざまな診療科の「かかりつけ医」が、多数の患者に短時間のうちにTOP-Qを完了した。さらに患者からも、プライドを傷つけられたなどのクレームがなかったことから、TOP-Qは「かかりつけ医」でも容易に実行可能な技術であることが示された。

TOP-Q得点とMMSE得点との関連では、カッ

トオフ・ポイントがTOP-Q得点2点/1点（TOP-Q2点以上が認知症疑い）で比較的高い感度・特異度を示し、判別率も90%を超えたことは臨床的に意義深い。TOP-Qの間診中で、得点への影響力は引き算が最も敏感で、次いでキツネ模倣の可否、誕生日正答の可否であったことから、TOP-Q実施の現場では、まず、引き算に関する質問である「〇〇のあった50年前、歳はおいくつだったのでしょうか？」などを尋ね、会話の流れのなかで誕生日を聞きながら、一連の手の運動中にキツネ模倣ができるかをみる手順をとると、さらに効率的となり、外来診察の時間を短縮できると考えられる。ただし、ハトの模倣失敗率は、MMSE 28点以上群で8.7%、MMSE 24～27点群（MCI相当）で61.2%（7.0倍）であったので、MCI疑いの検出にはハトの模倣が優れていることが示された。また足し算と引き算の相関係数が有意であったことから、必ずしも引き算を取り入れた質問を聞かなくても、問診の流れのなかで、「〇〇の行われる〇年後まで長生きしてください。ところで〇年後には、おいくつになりますか？」と、足し算の質問だけを行ってもよく、引き算と足し算のどちらの問いかけでも鋭敏な問診項目となっていることが判明した。

観察・評価3項目においては、振り向き徴候の感度・特異度が比較的高かった。従来、振り向き徴候はアルツハイマー型認知症に比較的特徴的にみられるとされてきたが、渉猟し得た範囲では、頻度などの統計学的なデータはみられなかった。今回の結果より、MMSE 20～23点群では8割、MMSE 10～19点群では9割超の頻度で振り向き

徴候が認められたこと、さらに特異度も9割超であったことから、TOP-Q問診の3項目中2つ以上が陽性であることに加え、振り向き徴候があった場合には、認知症である可能性が非常に高くなることが示唆される。MMSE 9点以下群では振り向きの頻度が低下していたが、これは認知症の進行により周囲への関心が薄れ、振り向く現象も減少したためと考えられた。ハンド・バレー徴候は、大脳半球に何らかの疾患がある場合、対側の上下肢に陽性になる所見である。今回の結果から、MMSEを評価できた対象者のなかで脳血管障害の既往がある認知症患者において、TOP-Qで感度・特異度も85%前後であったことを考慮すると、TOP-Q得点が2点以上でハンド・バレー徴候陽性の場合には、血管性認知症の可能性を示唆していると考えられる。また回内・回外運動障害は、パーキンソン症候群などの錐体外路障害で見られる神経症状のひとつである。同様に今回の結果から、TOP-Q得点が2点以上でパーキンソン徴候が認められた場合には、DLBの可能性を示唆していると考えられる。問診上で特徴的な幻視などが認められれば、さらにDLBの可能性が高いといえる<sup>8)</sup>。

TOP-Qは会話による問診と視覚による立体模倣から構成されるため、強い言語障害、聴力障害、視覚障害および運動障害を伴う人に行うには限界がある。言語障害のある人は言語中枢の障害とともに運動機能障害を伴う場合が多い。また小脳障害のある人も麻痺はなくてもキツネ・ハトなどの模倣が拙劣になる。自閉症などの人もハトの模倣がうまく遂行できないことが報告されている<sup>12,13)</sup>。

プライマリ・ケアの最前線にいる「かかりつけ医」が、認知症を早期の段階で診断するためには、TOP-Qも含めて医師自身の認知症対応力・技術力の向上が必要であることはいうまでもない。かかりつけ医がTOP-Q技術に習熟していなければ、被験者に違和感を与え正確な評価ができない。東京都大森医師会ホームページ<sup>10)</sup>ではTOP-Q内容の詳細とTOP-Qに関するQ&Aを掲載し、いつでもかかりつけ医の疑問に対応できるようにして

いる。さらにサポート医のみならず、かかりつけ医のためのTOP-Q研修会を開催し技術のブラッシュアップを図っている。

近年、認知機能の障害が軽度でも生活障害が強ければ認知症として診断する方向性が示された<sup>1,9)</sup>。TOP-Qのほか、HDS-RやMMSEによる認知機能の評価だけでは認知症診断はむずかしく、周辺症状や生活障害の程度を加味した3次元的な評価が必要である。生活障害を把握するためには、診療所の窓口や、血圧測定・採血時などにおける患者の言動変化に関する情報を事務スタッフや看護師から得ることや、自宅での生活状態についての情報を家族・介護者から得ることも重要である<sup>11)</sup>。そのためには、質問紙を用いた情報聴取法が有効であり、介護者からの情報をもとにする認知症初期症状11項目質問票 (Symptoms of Early Dementia-11 Questionnaire ; SED-11Q)<sup>7)</sup>、地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート (The Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System - 21 items ; DASC-21)<sup>2)</sup>などの利用が勧められる。

本報告ではTOP-Qによる認知症弁別の外的基準に、MMSE 23点以下を認知症相当として用いたが、本来は認知症診断に用いる Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) や National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) の診断基準、ICD-10などを外的基準にすべきである。そのため今回の結果は、TOP-Qにより認知症の可能性を選別したにとどまっている。TOP-Qとこれらの標準的な診断基準との相関に関しても今後は検証する必要があると考える。すなわちTOP-Qは認知症を正確に診断する方法ではなく、かかりつけ医が認知症患者を2次医療機関や認知症専門医につなげるための簡易手法、あくまでも“スクリーニングのためのスクリーニング”である。TOP-Qの得点結果から認知症と診断し、安易に抗認知症薬の投与を開始することは慎まなければならない。TOP-Qの結果を、地域における認知症連携パスを使用して、かかりつけ医からより高

次の認知症治療機関に伝えることにより、受診を嫌がっていた認知症疑いの患者をより早期の段階で診断・治療できること、地域医師会と中核病院との間で認知症診断・治療の役割分担がしっかりと行えることにより、認知症治療の効率が上がると考えられる。本報告から、TOP-Qは、かかりつけ医が認知症の疑いのある患者を見つけ出す有用な簡易技術である可能性が示された。今後は、TOP-Qによる認知症の超早期スクリーニングの裾野を広げるために、行政と協調し認知症検診に向けたスクリーニング制度づくりを目指したい。

本稿作成にあたり、ご高閲を賜りました順天堂大学客員教授 田平武先生、東京都健康長寿医療センター研究所 栗田圭一先生に深謝するとともに、貴重なアドバイスを賜った石井一平先生（大森医師会 石井メンタルクリニック）に謝意を表す。

本研究は公益社団法人日本老年精神医学会の利益相反委員会の承認を受けた。

## 文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®). American Psychiatric Publishing, Washington, D.C., London (2013).
- 2) 栗田圭一：「地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメント・シート」の認知症スクリーニングツールとしての信頼性・妥当性の研究。平成23年度老人保健事業推進費等補助金（老人保健健康増進棟事業分）地域包括ケアシステムにおける認知症高齢者の早期発見方法に関する調査研究事業「地域包括ケアシステムのための認知症アセスメント」の開発及び妥当性の検証報告書、ヴェクソンインターナショナル株式会社（平成24年3月）。Available at : [http://www.vexon-intnl.com/h23roken\\_dasc.pdf](http://www.vexon-intnl.com/h23roken_dasc.pdf)
- 3) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : "Minimal state" ; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psy-*

*chiatr Res*, **12** (3) : 189-198 (1975).

- 4) 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋国光 : 老人の痴呆診査スケールの一検討. *精神医学*, **16** (11) : 33-37 (1974).
- 5) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹ほか : 改訂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** (11) : 1339-1347 (1991).
- 6) 工藤千秋, 鈴木 央, 渡辺 象, 北條 稔ほか : 東京都大森医師会認知症簡易スクリーニング法 (TOP-Q) の作成 ; かかりつけ医・介護職のための短時間で言う問診技術. *老年精神医学雑誌*, **25** (6) : 683-689 (2014).
- 7) Maki Y, Yamaguchi T, Yamaguchi H : Evaluation of anosognosia in Alzheimer's disease using Symptoms of Early Dementia-11 Questionnaire (SED-11Q). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, **3** (1) : 351-359 (2013).
- 8) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al.; Consortium on DLB : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies ; Third report of the DLB Consortium. *Neurology*, **65** (12) : 1863-1872 (2005).
- 9) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** (3) : 263-269 (2011).
- 10) 大森医師会 : 認知症を皆で支えるために : TOP-Q. Available at : <http://www.omori-med.or.jp/pc/ninchisho/ninchisho02/index.html>
- 11) 浦上克哉 : プライマリ・ケア医の認知症診断に役立つ認知機能アセスメント. *老年精神医学雑誌*, **24** (7) : 650-653 (2013).
- 12) Yamaguchi H, Maki Y, Yamagami T : Yamaguchi fox-pigeon imitation test ; A rapid test for dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **29** (3) : 254-258 (2010).
- 13) 山口晴保 : 群馬大学 山口晴保研究室. Available at : <http://www.orahoo.com/yamaguchi-h/>

# An evaluation of the usefulness and effectiveness of TOP-Q, Tokyo Omori Primary Questionnaire for Dementia, for dementia screening

— A pilot study by general practitioners of Tokyo Ota Medical Association —

Chiaki Kudoh\*<sup>1, 2</sup>, Makio Ogiwara\*<sup>1,3</sup>, Norihiko Kaneko\*<sup>1,4</sup>, Yoriyoshi Kumagai\*<sup>1,5</sup>, Takeshi Orimo\*<sup>1,6</sup>, Nobuo Aoki\*<sup>1,7</sup>, Sho Watanabe\*<sup>1,8</sup>, Akihiko Nagumo\*<sup>1,9</sup>, Yoshimasa Takase\*<sup>1,10</sup>, Toshihide Arai\*<sup>1,11</sup>, Minoru Hojoh\*<sup>1,12</sup>, Hiroshi Suzuki\*<sup>1,13</sup>, Taichi Kishi\*<sup>14</sup>, Haruyasu Yamaguchi\*<sup>15</sup>

- \* 1 *Dementia Research Group, Ota Medical Associations (Omori, Denenchofu, Kamata)*
- \* 2 *KUDOH Clinic for Neurosurgery & Neurology*
- \* 3 *Medical Corporation Junshinkai Ogiwara Clinic*
- \* 4 *Kaneko Clinic*
- \* 5 *Medical Corporation Keihinkai Keihin Hospital*
- \* 6 *Murakami Clinic*
- \* 7 *Aoki Clinic*
- \* 8 *Junsei Clinic*
- \* 9 *Nagumo Clinic*
- \* 10 *Medical Corporation Sikoukai Takase Clinic*
- \* 11 *Arai Clinic*
- \* 12 *Hojoh Clinic*
- \* 13 *Suzuki Clinic*
- \* 14 *Toho University School of Medicine, Department of Educational Planning and Development*
- \* 15 *Gunma University Graduate School of Health Sciences*

TOP-Q, a simple screening technique for dementia, was developed for general practitioners in Tokyo Omori Medical Association. The technique consists of simple calculations & memory tests and Yamaguchi Fox-Pigeon Imitation Test. This study was carried out to evaluate the usefulness and effectiveness of the TOP-Q for evaluation of dementia in 2,105 individuals over 50 years old who visited the clinical institutions for a medical checkup. An ROC analysis among 1,071 subjects who were assessed for the level of cognition by MMSE showed a sensitivity of 0.95 and a specificity of 0.86. The optimal cutoff point was  $\geq 2$ . The mathematical quantification theory class II showed the distinction rate, 0.93, and the correlation rate, 0.60. The head turning sign was seen in 87.5% and 97.7% of the subjects whose MMSE scores were 20-23 and 10-19, respectively. This study suggests that the TOP-Q could contribute to both general practitioners and the community-based integrated care systems as a simple and useful dementia screening technique.

**Key words** : dementia, simple screening, general practitioner, primary care, TOP-Q

## [原著論文]

# 高齢者用集団版認知機能検査ファイブ・コグの信頼性と妥当性の検討

—— 軽度認知障害スクリーニング・ツールとしての適用可能性について ——

杉山美香<sup>\*1</sup>・伊集院睦雄<sup>\*1</sup>・佐久間尚子<sup>\*1</sup>・宮前史子<sup>\*1</sup>・井藤佳恵<sup>\*1</sup>  
 宇良千秋<sup>\*1</sup>・稲垣宏樹<sup>\*1</sup>・岡村 毅<sup>\*1</sup>・矢富直美<sup>\*2</sup>・山口晴保<sup>\*3</sup>  
 藤原佳典<sup>\*4</sup>・高橋龍太郎<sup>\*5</sup>・栗田主一<sup>\*1</sup>

\*1 東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と介護予防研究チーム、\*2 東京大学高齢社会総合研究機構

\*3 群馬大学大学院保健学研究科、\*4 東京都健康長寿医療センター研究所社会参加と地域保健研究チーム

\*5 東京都健康長寿医療センター研究所

## 抄録

高齢者用集団版認知機能検査ファイブ・コグの信頼性と妥当性、および軽度認知障害 (MCI) スクリーニング・ツールとしての適用可能性を検討した。対象は65歳以上の地域在住高齢者延べ426人である。ファイブ・コグの再検査法による級内相関係数 (ICC) は時計描画課題を除くすべての課題で0.684~0.809 ( $p < 0.01$ ) であった。各課題得点は他の心理検査 (MMSE, AQT, WAIS-III, TMT-A, TMT-B, WMS-R) の総合得点および下位得点と広く相関した。CDR 0.5群の各課題の平均得点は、CDR 0群に比較して有意に低く、ROC分析において、全課題の合成得点の曲線下面積 (AUC) は0.803 (95% CI: 0.734-0.872)、-0.091をカットオフ値とする感度は78%、特異度は75%であった。ファイブ・コグは地域のなかでMCI高齢者を検出するスクリーニング・ツールとして適用可能である。

Key words: 集団式認知機能検査, 高齢者用集団版認知機能検査ファイブ・コグ, 軽度認知障害 (MCI), Clinical Dementia Rating (CDR), 認知症, スクリーニング・ツール

老年精神医学雑誌 26: 183-195, 2015

## はじめに

認知症高齢者が急速に増大している今日、認知症発症前の軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI)<sup>8, 22, 23, 32)</sup> 高齢者の早期対応によって、認知症発症遅延や生活の質 (quality of life; QOL) の維持を実現することが強く求められてきている。また、認知機能低下抑制を目的とする介護予防事

業においても、その効果を測定するための地域在住高齢者用の認知機能検査が必要とされてきている。

認知機能を測定するための代表的な検査にウェクスラー成人知能検査第Ⅲ版 (Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition; WAIS-III)<sup>9)</sup> や日本版ウェクスラー記憶検査改訂版 (Wechsler Memory Scale-Revised; WMS-R)<sup>27)</sup> などがあがる。しかし、これらの検査は複雑で、熟練した検査者が個別に実施する必要があり、検査によっては実施に1時間以上の時間がかかるために、介護予防事業などの地域保健分野での使用には難がある。

一方、認知症をスクリーニングするための検査

(受付日 2014年12月8日/受理日 2015年2月16日)

Mika Sugiyama, Mutsuo Ijuin, Naoko Sakuma, Fumiko Miyamae, Kae Ito, Chiaki Ura, Hiroki Inagaki, Tsuyoshi Okamura, Naomi Yatomi, Haruyasu Yamaguchi, Yoshinori Fujiwara, Ryutaro Takahashi, Shuichi Awata

\*1 〒173-0015 東京都板橋区柴町 35-2

バッテリーを用いて、短時間に高齢者の認知機能を測る場合がある。代表的な検査として、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)<sup>12)</sup>や、Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>6)</sup>がある。しかし、これらの検査は、課題が比較的容易なために、地域在住高齢者では天井効果が現れやすく、MCI 高齢者の検出や、一般高齢者を対象とする介護予防事業の効果評価には適さない。日本語版 the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)<sup>10)</sup>、Modified Mini-Mental State Examination (3MS)<sup>29)</sup>、Short Test of Mental Status (STMS)<sup>19)</sup>、Mini-Cog<sup>1)</sup>、Six Item Screener (SIS)<sup>4)</sup>、DemTect<sup>11)</sup>は MCI のスクリーニング・ツールとして活用されているが、地域在住高齢者を対象とする MCI スクリーニング・ツールとしての妥当性は十分に検証されていない。

高齢者用集団版認知機能検査ファイブ・コグ (以下、ファイブ・コグ)<sup>30, 34, 35)</sup>は、Levy<sup>16)</sup>が提唱した加齢関連認知的低下 (aging-associated cognitive decline ; AACD) の診断基準のひとつである軽度認知機能低下 (検査成績が年齢標準より 1SD 低い) を検出することを目的に作成された高齢者用認知機能検査である。ファイブ・コグは、高齢者の認知機能を集団で評価し、記憶・学習、注意、言語、視空間認知、思考を測定することが可能である。検査の内容は、① 15 秒間でできるかぎり数字を○で囲む課題で、手先の運動スピードを測る「運動課題」、②「上」「中」「下」の文字と、文字が書かれた位置が一致するものに○をつけ、同時に順番に番号を振っていく並行作業で注意分割機能を測る「文字位置照合課題」、③手がかりとなるカテゴリーと一緒に 32 単語を記憶し、カテゴリーをヒントに覚えた単語を思い出す言語的エピソード記憶を測る「手がかり再生課題」、④時計の文字盤を描き 11 時 10 分を指すように針を書き込むことで視空間認知機能を測る「時計描画課題」、⑤ 2 分間にできるだけ多くの動物名を書き出す言語流暢性を測る「動物名想起課題 (以下、言語流暢性課題)」、⑥たとえば「ルビー」「ダイヤ」という 2 つの単語から「宝石」

という上位の概念を抽出する抽象的思考能力を測る課題を 3 分間で 16 問回答する「類似課題」の全 6 課題で構成されている。

高齢者の認知機能は、年齢と教育年数の影響を受けやすい。AACD や MCI の診断基準のひとつにも、検査得点が性別、年齢、教育年数を考慮した平均値から 1SD もしくは 1.5SD 以上下回るという基準がある<sup>16, 23, 25, 32)</sup>。ファイブ・コグは、認知機能の低下を確認する手段として、各課題の結果 (以下、素点) を年齢、教育年数、性別で調整した標準化得点である偏差値 (以下、得点) として算出でき、ファイブ・コグの運動課題を除いた 5 つの課題の得点からファイブ・コグ総合ランクを出すことができる<sup>30)</sup>。総合ランクは、得点が 40 点以上であれば 3 点、35 点以上 40 点未満であれば 2 点、35 点未満であれば 1 点とし、その合計点を総合的認知機能としてランク付けした値である。

MCI の診断の際の基準を満たす記憶検査として、WMS-R の論理的記憶が用いられることが多いが、時間やコストの面でこのような個別式の認知機能検査を実施することは負担が大きい。一方ファイブ・コグは、集団式であるため一度に多くの高齢者の認知機能を評価することができる。さらに、DVD 映像を用いて検査を実施するため、熟練した心理検査員でなくとも一律に検査が実施できるといった実施上の簡便さがある。

認知機能が軽度に低下している地域在住高齢者の把握にファイブ・コグを用いることができれば、認知症の早期の予防的対応に役立てられる可能性がある。また、検査対象となった個人へ結果を返却することによって個人の意識を高めたり、認知機能低下抑制を目的とする介護予防事業の効果評価に活用できる可能性がある。しかし、残念ながら目下のところ、ファイブ・コグは、認知症や MCI スクリーニング・ツールとしての妥当性の検討が行われていない。そこで本研究では、地域在住高齢者を対象に、MCI スクリーニング・ツールとしてのファイブ・コグの信頼性と妥当性を検証した。

表1 対象者の属性

目的	n	性別 (男性 (%) / 女性 (%))	年齢 (歳, 範囲)	教育年数 (年)	MMSE	CDR (0/0.5)
1. 信頼性の検討	141	38 (26.95) / 103 (73.05)	72.47 ± 4.17 (66~88)	11.91 ± 2.45	27.63 ± 1.88	113/28
2. 併存的妥当性の検討	73	31 (42.47) / 42 (57.53)	74.45 ± 5.80 (65~90)	13.60 ± 3.07	28.30 ± 1.68	63/10
3. 弁別的妥当性の検討	418	137 (32.78) / 281 (67.22)	73.08 ± 4.91 (65~91)	12.32 ± 2.67	27.86 ± 1.79	341/77

年齢, 教育年数, MMSE は平均値 ± 標準偏差を示す.

MMSE ; Mini-Mental State Examination, CDR ; Clinical Dementia Rating

## I. 方法

### 1. 対象

対象は, 2008年12月~2010年12月までに研究協力が得られた65歳以上の地域在住高齢者, 延べ426人である. すべての対象に対して, 精神科医師による面接を実施し, DSM-IV-TRに基づいて認知症および精神神経疾患の有無を確認し, Clinical Dementia Rating (CDR)<sup>20)</sup>による認知症の重症度判定を行った. 本研究では, CDR 0または0.5の高齢者を対象とし, 精神科医師が認知症または何らかの精神神経疾患と診断した8人は対象より除外した. 以下では, CDR 0の健常高齢者をCDR 0群, CDR 0.5の高齢者をCDR 0.5群とした. なお, 本研究対象のCDR 0.5群は, ①軽度の認知機能低下を認め, かつ, ②認知症の診断基準を満たさないレベルであることから, MCI高齢者に相当するものとみなした.

対象の背景情報を表1に示す. 信頼性の検討では東京都A区と群馬県B市に在住する高齢者141人(表1の1)を, 併存的妥当性の検討では東京都C区に在住する73人(表1の2)を, 弁別的妥当性の検討では東京都内のA区, C区, D区の3区および群馬県B市に在住する高齢者418人(表1の3)を対象とした.

### 2. 検査の実施方法

ファイブ・コグは, 検査に熟練した心理士を含む検査チームが, すべての地域に教室会場を設置して実施した. 検査時にはDVDを用いて各課題の内容をスクリーンに投影し, 10~30人程度の

集団に対して施行した. 所用時間は約50分であった. ファイブ・コグ検査の実施後, 2週間以内に, ファイブ・コグの結果を知らされていない精神科医師が個別面接を行い, MMSEを実施した. なお, 信頼性の検討を行った2地域では, 3か月の間隔をおいてファイブ・コグを2回実施した. また, 併存的妥当性の検討を行った1地域では, ファイブ・コグの結果を知らされていないトレーニングを受けた別の心理士が, 医師の個別面接のあとに, 以下の順で個別に心理検査を実施した.

- ① A Quick Test of Cognitive Speed (AQT)<sup>28, 33)</sup>: 注意, セットの転換, 遂行機能, 知覚速度・認知速度を測る
- ② WMS-R 論理的記憶 I (直後): 言語性近時記憶を測る
- ③ WAIS-III 符号 (本検査, 補助問題1, 補助問題2): 視覚・運動協応, 処理速度を測る
- ④ WAIS-III 類似: 言語機能, 構成概念を測る
- ⑤ Trail Making Test<sup>24)</sup> part A (TMT-A): 注意, 作動記憶, 遂行機能を測る
- ⑥ TMT-B: 注意, セットの転換, 作動記憶, 遂行機能を測る
- ⑦ WMS-R 論理的記憶 II (遅延): 言語性近時記憶を測る.

### 3. 解析方法

信頼性は再検査法により確認した. 検査の初回調査時と3か月後のファイブ・コグの各課題の素点から級内相関係数 (intraclass correlation coefficient(1, 1); ICC) を算出した.

併存的妥当性を検討するために, 個別の心理検

査の各得点とファイブ・コグの各課題の素点からスピアマンの順位相関係数を算出した。また、因子分析（最尤法，promax 回転）を用いて各検査間の構造を調べ、ファイブ・コグ各課題の潜在特性を検討した。

弁別的妥当性の検討については、はじめに、*t* 検定を用いて、年齢、教育年数、MMSE 得点、ファイブ・コグ各課題の素点と得点、ファイブ・コグ総合ランクを CDR 0 群と CDR 0.5 群で比較した。次に、MMSE 得点とファイブ・コグ各課題の素点と得点、ファイブ・コグ総合ランクについて、receiver operating characteristic (ROC) 分析を用いて、CDR 0 群と CDR 0.5 群の鑑別力について検討した。さらに、MMSE とファイブ・コグ検査の各課題において最も鑑別力が高くなるカットオフ値、感度、特異度を算出した。

なお、外れ値、欠損値については、対象者の各検査項目の素点を *Z* 得点に変換し、その値が ±3.5 の範囲外にある場合には、各検査項目の素点の平均値に置き換えた。データの統計解析にはいずれも IBM Statistics SPSS 20.0J を用いた。

#### 4. 倫理的配慮

本研究は東京都健康長寿医療センター研究所倫理委員会の承認を得て実施した。検査の実施にあたっては、すべての対象に研究の目的、方法、同意撤回の自由を口頭と文書で説明し、書面による同意を得た。

## II. 結 果

### 1. 信頼性の検討

初回検査時と3か月後再検査時におけるファイブ・コグ各課題の素点と総合ランクから計算した各 ICC を表2に示す。時計描画を除く各課題と総合ランクで ICC は 0.589~0.809 であり、いずれも強い相関を認めた ( $p < 0.01$ )。時計描画課題では ICC は 0.271 であり、弱い相関を認めた ( $p < 0.01$ )。

### 2. 併存的妥当性の検討

ファイブ・コグ各課題素点および総合ランクと、年齢、教育年数、個別認知機能検査各課題得点の

スピアマン順位相関係数を算出した結果を表3に示す。ファイブ・コグの各課題素点では、①運動課題は、AQT 形、WAIS-III 符号（粗点、視写）、TMT-A と、②文字位置照合課題は、AQT 各課題、WAIS-III 符号（粗点、視写）、TMT-A および B、WMS-R 論理的記憶 I および II と、③手がかり再生課題は、MMSE、AQT 各課題、WAIS-III 符号（粗点）、TMT-B、WMS-R 論理的記憶 I および II、WAIS-III 類似と、④言語流暢性課題は、WMS-R 論理的記憶 I および II と、⑤類似課題は、AQT 色-形、WAIS-III 符号（粗点）、TMT-B、WMS-R 論理的記憶 I および II、WAIS-III 類似と有意な相関を認めた。また総合ランクは、AQT 色-形と有意な相関を認めた。

各検査間の構造を調べ、ファイブ・コグ各課題の潜在特性を検討するために因子分析を行った。因子分析には、ファイブ・コグの各課題、AQT の各課題、WAIS-III 符号（粗点）と類似、TMT-A と B、WMS-R 論理的記憶 II（遅延）を用いた。なお、WMS-R 論理的記憶 I と II の間には非常に強い相関 ( $r = 0.92$ ) が認められたため、因子分析には論理的記憶 II の遅延再生課題を用いた。

Kaiser-Guttman 基準により3因子が抽出された。表4に promax 回転後の各検査の因子負荷行列を示す。因子負荷量の高い (0.4 以上) 課題の内容から、第1因子は記憶・言語機能（ファイブ・コグの手がかり再生課題と言語流暢性課題、類似課題、WMS-R 論理的記憶 II（遅延）、WAIS-III 類似）、第2因子は注意・遂行機能（ファイブ・コグの運動課題と文字位置照合課題、TMT-A と B、WAIS-III の符号（粗点））、第3因子は知覚・認知速度（AQT 各下位検査）と命名した。ファイブ・コグの時計描画課題はいずれの因子とも強い関連は認められなかった。

### 3. 弁別的妥当性の検討

CDR 0 群と CDR 0.5 群の対象者の人口統計学的特性を統制するため、CDR 0.5 群 77 人（男性 32 人、女性 45 人）と性別・年齢・教育年数を一致させた CDR 0 群 77 人を、層化無作為抽出し分析対象とした。



表2 ファイブ・コグ各課題素点の平均値, 標準偏差, 最小値, 最大値, 級内相関係数

課題	回数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	ICC	95% CI
運動	1	23.78	± 6.22	9	41		
	2	25.57	± 6.48	10	41	.684**	.585-.763
文字位置照合	1	20.35	± 7.74	0	36		
	2	23.07	± 7.19	1	38	.711**	.619-.784
手がかり再生	1	13.98	± 5.00	3	29		
	2	16.69	± 5.59	3	32	.700**	.605-.775
時計描画	1	6.92	± 0.27	6	7		
	2	6.93	± 0.25	6	7	.271**	.111-.417
言語流暢性	1	16.28	± 4.47	7	30		
	2	16.42	± 4.43	8	29	.733**	.646-.801
類似	1	10.57	± 3.39	1	16		
	2	11.04	± 2.99	1	16	.809**	.744-.859
総合ランク	1	14.13	± 1.33	9	15		
	2	14.49	± 1.19	8	15	.589**	.470-.687
合成得点 (素点)							
ファイブ・コグ全課題 <sup>a)</sup>	1	-0.31	± 1.44	-4.33	3.44		
	2	-1.14	± 1.55	-5.19	2.87	.687**	.589-.765
手がかり再生と文字位置照合 <sup>b)</sup>	1	-0.27	± 1.37	-4.45	3.00		
	2	-1.04	± 1.52	-5.06	3.21	.714**	.623-.786
合成得点 (得点)							
ファイブ・コグ全課題 <sup>c)</sup>	1	-0.03	± 1.33	-3.57	3.32		
	2	-0.89	± 1.44	-4.53	3.08	.646**	.539-.733
手がかり再生と文字位置照合 <sup>d)</sup>	1	0.05	± 1.30	-3.79	3.08		
	2	-0.76	± 1.44	-4.25	3.34	.664**	.560-.747

ICC：級内相関係数, 95% CI：95%信頼区間

\*\*相関係数は1%水準で有意(両側).

<sup>a)</sup>式2より算出, <sup>b)</sup>式3より算出, <sup>c)</sup>式4より算出, <sup>d)</sup>式5より算出.

分析対象の背景情報とファイブ・コグの各課題の素点, 得点を表5に示す. CDR 0群とCDR 0.5群の間には, 年齢, 教育年数に有意差は認められなかった. MMSEの得点, ファイブ・コグの各課題(運動課題を除く)の素点と得点, ファイブ・コグ総合ランクは, CDR 0.5群がCDR 0群よりも有意に低かった.

CDR 0群とCDR 0.5群を弁別するためのファイブ・コグおよびMMSEのROC分析の結果を表6に示す. 手がかり再生課題の素点と得点の曲線下面積(area under the ROC curve; AUC)はそれぞれ0.793, 0.789であり, 中程度の鑑別力を示した. しかし, ファイブ・コグの他の5課題と総合ランクのAUCはいずれも0.7未満であった. 一方, MMSEのAUCも0.766であり, ファイブ・コグ手がかり再生課題と同程度の鑑別力を示した.

ファイブ・コグの鑑別力を高めるために, 下位検査課題の合成得点を算出することを試みた. その際, ①ファイブ・コグ全6課題, および②記憶・言語機能に関連する手がかり再生課題と注意・遂行機能に関連する文字位置照合課題の2課題を選択し, これらの得点からCDR 0.5を予測するためのロジスティック回帰分析(強制投入法)を行った. 合成得点は各課題の素点と得点を下式のロジスティック回帰モデルに代入して算出した.

$$\ln[p/(1-p)] = \beta_{1x_1} + \beta_{2x_2} + \dots + \beta_0 \quad (\text{式1})$$

ここでpはCDR 0.5である確率,  $\beta$ は回帰係数,  $\beta_0$ は定数, xは独立変数(ファイブ・コグ各課題)である.

表3 ファイブ・コグと個別認知機能検査のスピアマンの順位相関係数

	運 動	文字位置 照合	手がかり 再生	時計描画	言語 流暢性	類 似	総合ランク	合成得点 (素点)		合成得点 (得点)	
								ファイブ・コグ 全課題 <sup>a)</sup>	手がかり再生と 文字位置照合 <sup>b)</sup>	ファイブ・コグ 全課題 <sup>c)</sup>	手がかり再生と 文字位置照合 <sup>d)</sup>
年 齢	-.515**	-.397**	-.133	-.024	-.072	-.145	.096	.267*	.225	-.109	-.140
教育年数	.042	.185	.143	-.035	.298*	.529**	-.097	-.108	-.178	.155	.094
MMSE	.159	.372**	.493**	.140	.305**	.318**	.183	-.477**	-.512**	-.332**	-.352**
AQT 色-形 (秒)	-.215	-.644**	-.622**	-.297*	-.394**	-.454**	-.448**	.626**	.661**	.556**	.584**
AQT 色 (秒)	-.296*	-.499**	-.421**	-.246*	-.288*	-.311**	-.307**	.496**	.484**	.375**	.363**
AQT 形 (秒)	-.480**	-.593**	-.423**	-.242*	-.274*	-.268*	-.269*	.500**	.496**	.365**	.352**
WAIS-III 符号粗点	.503**	.755**	.456**	.335**	.366**	.426**	.305**	-.597**	-.585**	-.397**	-.378**
WAIS-III 符号対再生	.170	.231*	.339**	.176	.258*	.247*	.343**	-.405**	-.382**	-.335**	-.299*
WAIS-III 符号自由再生	.135	.294*	.275*	.184	.191	.123	.302**	-.357**	-.323**	-.368**	-.330**
WAIS-III 符号視写	.605**	.653*	.272*	.257*	.238*	.239*	.220	-.439**	-.403**	-.299*	-.252*
TMT-A (秒)	-.499**	-.534**	-.371**	-.287*	-.198	-.339**	-.035	.466**	.448**	.241*	.232*
TMT-B (秒)	-.341**	-.650**	-.444**	-.250*	-.303**	-.475**	-.273*	.552**	.563**	.338**	.324**
WMS-R 論理的記憶 I (直後)	.120	.485**	.687**	.060	.425**	.557**	.388**	-.634**	-.708**	-.528**	-.578**
WMS-R 論理的記憶 II (遅延)	.179	.503**	.656**	.050	.412**	.551**	.292*	-.606**	-.676**	-.505**	-.556**
WAIS-III 類似	.092	.360**	.431**	.127	.363**	.593**	.257*	-.385**	-.461**	-.257*	-.293*

MMSE : Mini-Mental State Examination, AQT : A Quick Test of Cognitive Speed, WAIS-III : ウェクスラー成人知能検査第Ⅲ版, TMT : Trail Making Test, WMS-R : 日本版ウェクスラー記憶検査改訂版

\*\*相関係数は1%水準で有意(両側), \*相関係数は5%水準で有意(両側).

<sup>a)</sup>式2より算出, <sup>b)</sup>式3より算出, <sup>c)</sup>式4より算出, <sup>d)</sup>式5より算出.

表4 各検査の因子負荷行列 (最尤法・promax 回転)

	因子		
	1	2	3
ファイブ・コグ 手がかり再生	0.651	-0.03	-0.166
ファイブ・コグ 言語流暢性	0.637	-0.136	-0.069
ファイブ・コグ 類似	0.846	0.089	0.158
WMS-R 論理的記憶Ⅱ (遅延)	0.725	0.113	0.099
WAIS-Ⅲ 類似	0.745	-0.196	-0.089
ファイブ・コグ 運動	-0.241	0.803	0.050
ファイブ・コグ 文字位置照合	0.331	0.635	0.078
TMT-A	0.070	-0.621	0.154
TMT-B	-0.193	-0.436	0.090
WAIS-Ⅲ 符号 (粗点)	0.041	0.721	-0.158
AQT 色	0.103	-0.069	0.754
AQT 形	-0.006	-0.164	0.668
AQT 色-形	-0.322	0.070	0.612
ファイブ・コグ 時計描画	0.161	-0.039	-0.190

AQT: A Quick Test of Cognitive Speed, WAIS-Ⅲ: ウェクスラー成人知能検査第Ⅲ版, TMT: Trail Making Test, WMS-R: 日本版ウェクスラー記憶検査改訂版

素点を用いた場合,  
合成得点 (全課題):

$$\ln[p/(1-p)] = -0.018 \times \text{運動} - 0.031 \times \text{文字} - 0.250 \times \text{再生} - 0.658 \times \text{時計} + 0.039 \times \text{言語} - 0.013 \times \text{類似} + 8.239 \quad (\text{式} 2)$$

合成得点 (2 課題):

$$\ln[p/(1-p)] = -0.041 \times \text{文字} - 0.244 \times \text{再生} + 3.980 \quad (\text{式} 3)$$

得点を用いた場合,  
合成得点 (全課題):

$$\ln[p/(1-p)] = -0.014 \times \text{運動} - 0.022 \times \text{文字} - 0.121 \times \text{再生} - 0.049 \times \text{時計} + 0.015 \times \text{言語} - 0.009 \times \text{類似} + 10.173 \quad (\text{式} 4)$$

合成得点 (2 課題):

$$\ln[p/(1-p)] = -0.029 \times \text{文字} - 0.122 \times \text{再生} + 7.729 \quad (\text{式} 5)$$

ここで運動は運動課題, 文字は文字位置照合課題, 再生は手がかり再生課題, 時計は時計描画課

題, 言語は言語流暢性課題, 類似は類似課題の各素点・得点である。

式2~5で求められた合成得点の CDR 0 群と CDR 0.5 群の得点を表5に示す。いずれの合成得点も, CDR 0 群に比べて CDR 0.5 群で有意に低かった。さらに, ROC 分析を行い, AUC, カットオフ値, 感度, 特異度を算出した結果, いずれも MMSE を上回る結果となった。ファイブ・コグ全課題 (得点) を用いた合成得点では, AUC = 0.803 (95%信頼区間 (CI): 0.734-0.872) であり, カットオフ値を -0.091 とすると, 感度 78%, 特異度 75% で, CDR 0.5 群を CDR 0 群から弁別することができた。手がかり再生課題と文字位置照合課題 (得点) を用いた合成得点では, AUC = 0.795 (95% CI: 0.725-0.865) であり, カットオフ値を 0.014 にすると, 感度 77%, 特異度 75% で, CDR 0.5 群を CDR 0 群から弁別することができた (表6, 図1)。

また, 式2~5で得られる合成得点の ICC (対象は表1の1) および他の認知機能検査とのスピアマン順位相関係数 (対象は表1の2) を算出した結果を表2と表3に示す。いずれの合成得点も ICC は 0.646~0.714 で強い相関を認め ( $p < 0.01$ ), 合成得点と他の認知機能検査との相関は ①合成得点 (全課題・素点) で, MMSE, AQT 各課題, WAIS-Ⅲ 符号 (粗点, 対再生, 視写), TMT-A と B, WMS-R 論理的記憶ⅠとⅡ, ②合成得点 (2 課題・素点) で, MMSE, AQT 各課題, WAIS-Ⅲ 符号 (粗点, 視写), TMT-A と B, WMS-R 論理的記憶ⅠとⅡ, WAIS-Ⅲ 類似, ③合成得点 (全課題・得点) で, AQT 色-形, WMS-R 論理的記憶ⅠとⅡ, ④合成得点 (2 課題・得点) で, AQT 色-形, WMS-R 論理的記憶ⅠとⅡに中程度以上 ( $r > 0.4$ ) の有意な相関を認めた ( $p < 0.01$ )。

### Ⅲ. 考 察

本研究によって, 時計描画課題を除くすべての課題で, ICC によるファイブ・コグ検査の再検査信頼性が確認された。時計描画課題において ICC

表5 CDR 0群とCDR 0.5群の属性とファイブ・コグ素点・得点の比較

	CDR 0 (n = 77)		CDR 0.5 (n = 77)		t 値	自由度	p
	男性 (n = 32) / 女性 (n = 45)		男性 (n = 32) / 女性 (n = 45)				
年齢 (歳)	75.27 ± 5.17		74.52 ± 5.02		0.92	152	.36
教育年数 (年)	12.03 ± 2.86		11.64 ± 2.91		0.84	152	.40
MMSE	28.20 ± 1.56		26.35 ± 1.99		6.50	152	.00**
ファイブ・コグ素点							
運動素点	23.49 ± 5.85		21.70 ± 6.52		1.80	152	.08
文字位置照合素点	21.82 ± 6.43		17.40 ± 7.85		3.82	152	.00**
手がかり再生素点	15.49 ± 4.23		10.62 ± 4.24		7.14	152	.00**
時計描画素点	6.90 ± 0.35		6.61 ± 0.83		2.79	152	.01**
言語流暢性素点	16.95 ± 4.26		15.35 ± 4.14		2.36	152	.02**
類似素点	11.01 ± 3.08		9.62 ± 3.38		2.67	152	.01**
ファイブ・コグ得点							
運動得点	47.96 ± 8.11		45.40 ± 9.13		1.84	152	.07
文字位置照合得点	52.03 ± 8.73		46.19 ± 10.50		3.75	152	.00**
手がかり再生得点	56.52 ± 8.69		46.92 ± 8.16		7.06	152	.00**
時計描画得点	54.13 ± 4.31		51.65 ± 6.40		2.82	152	.01**
言語流暢性得点	53.61 ± 8.32		50.12 ± 9.14		2.48	152	.01**
類似得点	51.05 ± 9.17		47.08 ± 9.38		2.66	152	.01**
ファイブ・コグ総合ランク	14.65 ± 0.72		13.95 ± 1.45		3.76	152	.00**
合成得点 (素点)							
ファイブ・コグ全課題 <sup>a)</sup>	-0.75 ± 1.15		0.78 ± 1.34		7.59	152	.00**
手がかり再生と文字位置照合 <sup>b)</sup>	-0.69 ± 1.13		0.67 ± 1.18		7.35	152	.00**
合成得点 (得点)							
ファイブ・コグ全課題 <sup>c)</sup>	-0.79 ± 1.19		0.64 ± 1.17		7.52	152	.00**
手がかり再生と文字位置照合 <sup>d)</sup>	-0.68 ± 1.15		0.66 ± 1.14		7.27	152	.00**

MMSE: Mini-Mental State Examination, CDR: Clinical Dementia Rating

\*\*1%水準で有意 (両側), \*5%水準で有意 (両側).

<sup>a)</sup>式2より算出, <sup>b)</sup>式3より算出, <sup>c)</sup>式4より算出, <sup>d)</sup>式5より算出.

値が相対的に小さい理由は、他の課題に比べて時計描画課題が比較的容易であり、CDR 0群とCDR 0.5群で構成される本研究の対象では約9割が7点満点で天井効果を示したことによる (時計描画素点を3カテゴリーに分け、 $\kappa$ 係数による分析を行っても、 $\kappa = 0.275$  ( $p < .001$ ) と低い一致率であった)。つまり、対象間の得点の分散が小さいことに加え、1回目と2回目の平均値もほぼ等しく施行間の分散も小さくなったことにより、ICC値が小さくなったと考えられる。

また、現在広く利用されている他の認知機能検査の得点と、ファイブ・コグの各課題の素点との間で中程度以上の相関が認められた。これは、ファイブ・コグの併存的妥当性を支持するものであ

る。さらに、他の認知機能検査を含めた因子分析の結果、手がかり再生課題、言語流暢性課題と類似課題は記憶・言語機能、運動課題と文字位置照合課題は注意・遂行機能に関連することが示された。このことは、ファイブ・コグが、地域在住高齢者の記憶、言語、注意、遂行機能を測定する尺度として妥当性を保持していることを示している。

なお、本研究で算出したファイブ・コグ合成得点については、ICCで強い相関があり、他の認知機能検査との相関は中程度以上の相関が認められたため、再検査信頼性および併存的な妥当性が得られたと考えられる。

これまでのファイブ・コグに関する研究は、健常高齢者を対象としたものがほとんどであり、明