

軽度アルツハイマー型認知症に対するスクリーニング・ツール Screening Tools for Detection of Early-Stage Alzheimer's Disease

伊集院 睦雄
Mutsuo Ijuin

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
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology
Research Team for Promoting Independence of the Elderly

Alzheimer's disease (AD) is a progressive, degenerative disorder that is characterized by a slow, progressive decline in mental and social function, impairing memory, thinking, reasoning, and the ability to learn. Although there is no cure for AD, the early detection can improve symptoms and slow progression of the disease and also can give patients and their families better care and treatment options. Recently, it has become increasingly important to detect AD at an early stage due to the advent of drugs with slowing progression and researchers have developed effective methods for screening to be more sensitive for detecting individuals in the early stages of AD. The objective of this study was to review existing dementia screening tools with a view to informing and recommending suitable instruments for detection of early-stage AD.

1. はじめに

[総務省 08]によれば、2007年現在、65歳以上の高齢者人口は2,746万人、総人口に占める割合は21.5%となり、我が国は5人に1人が高齢者という本格的な高齢化社会に入った。そして高齢者人口は増加を続け、前期高齢者(65歳以上74歳以下)人口は団塊の世代が高齢期に入った後の2016年にピークを迎え、後期高齢者(75歳以上)人口はその一年後に前期高齢者人口を上回り、その後も増加傾向は続くと推計されている。

高齢者人口の急激な増加は同時に、高齢期に発症することの多い精神・神経疾患に罹患する人数の増加を意味する。これらの疾患の中で最も深刻なものの一つに認知症がある。認知症は高齢ほど発症しやすいが、正常加齢に伴う認知機能低下の延長上にあるものではなく、明確に定義された病態である。つまり、認知症とは、1) 後天的な脳の器質的病変により、2) 記憶を含む複数の認知機能領域に障害が慢性的に生じ、3) 社会生活活動に支障を来した状態をいう。高齢者、特に後期高齢者人口の増加により、65歳以上の全高齢者に占める認知症の有病率は、2001年時点で7.3%(約166万人)であったものが、2016年には8.6%(約279万人)、2036年には10.8%(約355万人)に達しピークを迎えると推計されている[大塚 01]。

認知症は上記の状態を指す言葉であるが、その原因疾患としては、1) アルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病などの神経変性疾患、2) 脳梗塞や脳出血などの脳血管障害、3) 脳挫傷や慢性硬膜下血腫などの外傷性疾患、4) 脳腫瘍などの腫瘍性疾患、5) クロイツフェルト・ヤコブ病や脳炎、髄膜炎といった感染性疾患、6) 甲状腺機能低下症などの内分泌疾患、7) ビタミンB1、B12欠乏症などの欠乏性疾患、8) アルコール脳症などの中毒性疾患、9) その他(正常圧水頭症、多発性硬化症など)と多数存在する[本間 00]。

認知症で最も頻繁にみられるのがアルツハイマー型認知症(以下ADと記す)であり、[Meguro 02]による地域在住高齢者を対象とした調査では、ADが約20%、脳血管障害を伴うADが約40%と全体のほぼ6割を占める。ADは進行性の変性疾患であり、現在のところ確立した治療法は存在しないが、早期段

階における発見は、症状の改善あるいは進行の遅延を可能にし、患者や家族によりよいケアの選択肢を提供することを可能にする。また、近年におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬による進行抑制効果の報告により、ADの早期発見の重要性はさらに増しており、より感度の高いスクリーニング・ツールの開発が望まれている。本稿では、まず、従来多くの臨床場面で利用されてきた認知症スクリーニング・ツールを紹介する。次に、従来ツールの問題点を指摘した上で、近年特に軽度AD例に対して有効と見なされているツールを筆者の検証例と合わせて報告する。

2. 代表的なスクリーニング・ツール 1

2.1 改訂長谷川式簡易知能評価スケール

我が国で多用されている代表的な認知症スクリーニング・ツールに、改訂長谷川式簡易知能評価スケール[加藤 91]がある。HDS-Rは、1) 年齢、2) 時間の見当識、3) 場所の見当識、4) 3単語の記名、5) 計算、6) 数字の逆唱、7) 3単語の遅延再生、8) 5物品の記名、9) 言語の流暢性(野菜の名前の産出)の9項目から構成されている。本検査は、対象者の生年月日が予め分かっていたらば施行可能であり、施行時間は約5分、最高得点は30点である。

診断の精度に関する臨床検査の指標に、感度と特異性がある。感度(sensitivity)とは、ある疾患に罹患している集団に検査を行った場合に陽性(異常値)を示す割合、特異性(specificity)とは、ある疾患に罹患していない集団に検査を行った場合に陰性(正常値)を示す割合である。これら二つの指標は、検査の目的に合わせて、最適な陽性基準値(カットオフ・ポイント)を設定することにより算出される。

HDS-Rは、20/21点をカットオフ・ポイントに設定した場合、感度90%、特異性82%となり、最も高い弁別性が得られる。また重症度別の平均得点が得られており、健常:24.27±3.91点、軽度:19.10±5.04点、中等度:15.43±3.68点、やや高度:10.73±5.40点、非常に高度:4.04±2.62点である。なお本検査得点は、年齢および教育年数に影響を受けにくいことが報告されている。

2.2 Mini-Mental State Examination

Mini-Mental State Examination (MMSE:[Folstein 75])は本来、ベッドサイドにおける入院患者の認知機能障害の測定を目的として開発された検査であるが、現在、国際的に最も広く用いられている認知症のスクリーニング・ツールとなっている。MMSEの日本語版は[森 85; 北村 91]により作成され、我が国の臨床場面において広く利用されている。

MMSEは、1) 時間の見当識、2) 場所の見当識、3) 3単語の記名、4) 計算、5) 3単語の遅延再生、6) 2物品の呼称、7) 文の復唱、8) 3段階の口頭命令に従う、9) 文を読み、その命令に従う、10) 自発書字、11) 図形の模写の11項目から構成されており、施行時間は約10分、最高得点は30点である。

Folsteinらの原法におけるMMSEのカットオフ・ポイントは20/21点であったが、[Anthony 82]により、カットオフ・ポイントを23/24点に設定した場合、感度87%、特異性82%となることが示され、現在ではこの値が広く一般的に用いられている。

3. 従来ツールの問題点

上記のHDS-RとMMSEは高い信頼性と妥当性を持つ検査として、多くの臨床場面で利用されている一方、前者は感度に比べて特異性が低く、後者ではこれに加えて、認知症の重症度が軽度あるいは初期段階の認知症例に対する感度が悪くなり、さらに得点が年齢や教育年数に影響を受けることが指摘されている[Tombaugh 92]。

また、general practitioner (GP: 我が国ではいわゆる「かかりつけ医」)からは、スクリーニング・ツールの実施に要する時間の長さが指摘されている[Brodsky 06]。認知症早期診断の最前線に立つGPには、高感度・高特異性に加え、簡便に実施可能なスクリーニング・ツールが必要とされる。

近年、これら従来検査の問題を解消すべく様々なツールが開発されている。以下では、1) 従来のスクリーニング・ツールに比べて高い感度と特異性を持ち、年齢や教育年数といった背景特徴にも影響されない検査として注目されている[Solomon 98]のThe 7-Minute Screen、および2) 妥当な精度を持ちながら、実施時間が短く、採点が簡便な[Buschke 99]のMemory Impairment Screenを紹介する。

4. 代表的なスクリーニング・ツール 2

4.1 The 7-Minute Screen

The 7-Minute Screen (7MS:[Solomon 98])は、主にADをスクリーニングするために開発されたツールであり、時間の見当識、記憶、視空間認知、言語表出という4つの認知機能領域から成る下位検査から構成されている。

【時間の見当識】 現在の年、月、日、曜日、時間を問う課題である。誤答するほど得点が高くなり、最高誤答得点は113点となる。

【手がかり再生】 16項目の手がかり再生課題である。学習段階では、16枚の絵(例. ライオン)がそれぞれのカテゴリー名(例. 動物)とともに与えられ、続く干渉課題の後、まず16項目の自由再生を行い、次に自由再生時に再生できなかった項目のみ、当該語のカテゴリー名を与えての手がかり再生を行う。どちらかの再生時に思い出せた項目数が得点となり、最高得点は16点である。

【時計描画】 白紙に時計の文字盤を描かせ、次に特定の時間の針を入れさせる課題であり、最高得点は7点である。

【言語の流暢性】 1分間に動物の名前をできるだけ多く産出させる課題である。産出した動物の数が得点となる。

なお7MSの総実施時間は約7分とされており、これが本検査名の由来となっている。

7MSの総得点は、各下位検査の素点を下式にあるロジスティック回帰モデルに代入することにより得られる。

$$\text{Ln} \left[\frac{P}{1-P} \right] = 35.59 - 1.303\text{ECR} - 1.378\text{VF} + 3.298\text{BTO} - 0.838\text{CD}$$

ここでPは認知症である確率、ECRは手がかり再生得点、VFは言語の流暢性における産出単語数、BTOは時間の見当識検査得点、CDは時計描画の得点を表す。左辺は対数オッズ比であり、これが7MSの総得点となる。認知症である確率が高くなれば総得点も高くなり、0点で認知症である確率が50%(P=0.5)となる。カットオフ・ポイントを0点とし、それ以上であれば認知症であるとした場合、7MSはADの鑑別に当たり、感度92%、特異性96%と非常に高い精度を持つ。

ところで、検査の感度はサンプルの特性に影響を受ける。つまり、重度例ばかりを集めたサンプルに実施した感度がいかに高くても、その検査はスクリーニング・ツールとして使いものにならない。スクリーニングでは、軽度例をいかに高い弁別力を持って検出できるかが重要だからである。しかしながら、7MSの軽度認知症例に対する適用可能性に関する研究は、これまで十分になされてきたとは言い難い。

筆者ら[Juin 08]は、軽度AD例63名と地域在住の健常高齢者91名に対して7MSを実施し、有効性を検討した(表1)。その結果、軽度AD例に対する7MSの感度は90.5%とMMSE(75.0%)やHDS-R(63.5%)と比べて非常に高く、特異性も92.3%と十分な鑑別力であった(図1)。またオリジナルと同様、7MSの総得点は年齢、性別、教育年数といった背景情報に影響を受けなかった。さらに筆者らの手続きは対象が複数になっても対応できるよう変更されており、集団への実施が可能である。

4.2 Memory Impairment Screen

Memory Impairment Screen (MIS:[Buschke 99])は4単語の手がかり再生課題である。学習段階では、印字された4つの単語(例. 桃)がそれぞれのカテゴリー名(例. 果物)とともに与えられ、続く干渉課題の後、まず4単語の自由再生を行い、次に自由再生時に再生できなかった単語のみ、当該語のカテゴリー名を与えての手がかり再生を行う。総得点は以下の式に従い、レンジは0~8点、カットオフ・ポイントは4/5点である。

$$\text{総得点} = (2 \times \text{自由再生時の正再生数}) + \text{手がかり再生時の正再生数}$$

MISは4分以内に実施可能であるにも関わらず、十分な信頼性と妥当性を持ち、ADの鑑別に当たっては、感度87%、特異性96%と高い弁別力を有する。またMISの総得点は年齢や教育年数に影響されない。さらにMISは、実施に当たっての訓練をほとんど必要とせず、採点に際して主観的な判断の入り込む余地がないという利点がある。こうした実施の簡便さに加え、先の7MS同様、手続きを若干変更することにより、集団に対する実施が容易に可能となることもMISの利便性の一つである。

筆者ら[伊集院 08]は、軽度AD例47名と地域在住の健常高齢者91名に対してMISを実施し、その有効性を検証した(表1)。軽度ADを対象とした場合でも、MISの感度は76.6%となり、MMSE(63.8%)やHDS-R(59.6%)に比べても非常に高く、さらに特異性も91.2%となり、MISは十分な精度で健常高齢者と軽度AD例を鑑別できることが明らかとなった。正常加齢において観察される記憶能力の低下は、認知処理を助ける適切

表 1: 対象の背景情報

	軽度AD例 (Ijuin et al., 2008: N=63)	軽度AD例 (伊集院ら, 2008: N=47)	健常高齢者 (N=91)
年齢(歳)	76.81±5.78	76.26±5.58	76.96±4.73
性別(男/女)	19/44	15/32	41/50
教育年齢(年)	10.96±2.46	11.28±2.52	11.40±2.32
HDS-R	19.33±4.88	19.60±4.05	26.64±2.22
MMSE	22.10±4.18	22.53±2.88	27.71±1.52

HDS-R: 改訂版長谷川式簡易知能評価スケール, MMSE: Mini-Mental State Examination

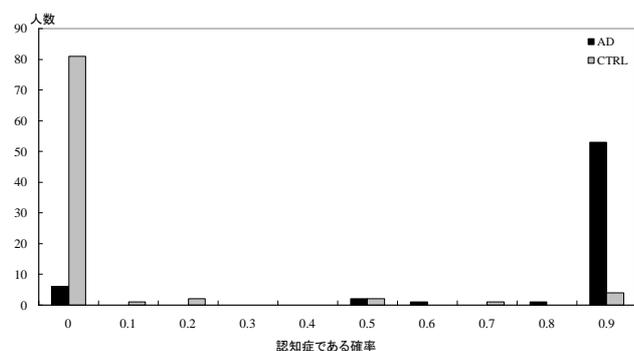


図 1: 7MS において認知症である確率の人数分布

AD: 軽度アルツハイマー型認知症例, CTRL: 健常高齢者

な操作—符号化に当たっては記銘対象に対する意味的な処理を促し(例. カテゴリー名を与えながら刺激語を提示する), 検索時には符号化時と同じ意味処理を施す(例. カテゴリー名を手がかりに再生させる)—を行うことにより改善する[Craik 84]. 一方, 認知症に代表される記憶障害によって生じるパフォーマンスの低下には, 上記の操作が有効に働かず, 改善のあまり認められないことが知られている[Grober 87]. 7MS の手がかり再生や MIS における記銘・再生手続きは, 特に enhanced cued recall と呼ばれ, 正常加齢による記憶の低下と, 記憶障害による記憶の低下を弁別する目的で考案されており, 同じ記憶課題でも, HDS-R や MMSE に含まれる遅延再生課題や即時再生課題とは性質を異にする. 特に, 記銘材料としてわずか 4 単語しか用いない MIS が, 軽度 AD 例に対しても十分な感度を持つという上記の結果は, enhanced cued recall の記銘・再生手続きが認知症の鑑別に非常に有効であることを示している.

5. まとめ

認知症, 特に AD のスクリーニングに関する近年の研究動向の一端を報告した. 紹介したツールはいずれも質問法による認知症の評価ツールであり, 十分にトレーニングを受けたテスターであれば実施が可能である. これらは, 健常高齢者や認知症例を対象とした研究における対象のサンプリング時や認知機能の評価時に有用であり, 各自の研究環境と目的に合ったツールの利用が望まれる.

参考文献

[Anthony 82] Anthony J. C., LeResche L., Niaz U., von Korff M. R., and Folstein M. F. Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med*, 12: 397-408, (1982).

- [Brodaty 06] Brodaty H., Low L. F., Gibson L., and Burns K. What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use? *Am J Geriatr Psychiatry*, 14: 391-400, (2006).
- [Buschke 99] Buschke H., Kuslansky G., Katz M., Stewart W. F., Sliwinski M. J., Eckholdt H. M., and Lipton R. B. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, 52: 231-8, (1999).
- [Craik 84] Craik F. I. M. Age differences in remembering. In Squire L.R. and Butters N. (Eds.), *Neuropsychology of memory*. New York: The Guilford Press, (1984), pp. 3-12.
- [Folstein 75] Folstein M. F., Folstein S. E., and McHugh P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12: 189-98, (1975).
- [Grober 87] Grober E. and Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3: 13-36, (1987).
- [本間 00] 本間昭 (編集). *在宅痴呆臨床マニュアル*. 東京: 日本医事新報社, (2000).
- [伊集院 08] 伊集院睦雄, 本間昭, 川合嘉子, 今井幸充, 権藤恭之. 軽度アルツハイマー型認知症例に対する MIS(Memory Impairment Screen)の適用可能性 *老年精神医学雑誌*, 19: 1349-1356, (2008).
- [Ijuin 08] Ijuin M., Homma A., Mimura M., Kitamura S., Kawai Y., Imai Y., and Gondo Y. Validation of the 7-Minute Screen for the detection of early-stage Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25: 248-55, (2008).
- [加藤 91] 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. *老年精神医学雑誌*, 2: 1339-1347, (1991).
- [北村 91] 北村俊則. Mini-Mental State (MMS). 大塚俊男, 本間昭 (編集), *高齢者のための知的機能検査の手引き*. 東京: ワールドプランニング, (1991), pp. 35-38.
- [Meguro 02] Meguro K., Ishii H., Yamaguchi S., Ishizaki J., Shimada M., Sato M., Hashimoto R., Shimada Y., Meguro M., Yamadori A., and Sekita Y. Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri project. *Arch Neurol*, 59: 1109-14, (2002).
- [森 85] 森悦朗, 三谷洋子, 山鳥重. 神経疾患患者における日本語 Mini-Mental State テストの有用性. *神経心理学*, 1: 82-90, (1985).
- [大塚 01] 大塚俊男. 日本における痴呆性老人数の将来推計 平成 9 年 1 月の「日本の将来推計人口」をもとに. *日本精神病院協会雑誌*, 20: 841-845, (2001).
- [Solomon 98] Solomon P. R., Hirschhoff A., Kelly B., Relin M., Brush M., DeVeaux R. D., and Pendlebury W. W. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 55: 349-55, (1998).
- [総務省 08] 総務省. 平成 20 年版 高齢社会白書, (2008).
- [Tombaugh 92] Tombaugh T. N. and McIntyre N. J. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*, 40: 922-35, (1992).