

## MCI・早期アルツハイマー病の短時間スクリーニング法の検討

-老研式活動能力指標の自己評価と家族評価を用いて-

赤坂博 1), 米澤久司 2), 高橋純子 1), 小原智子 3), 柴田俊秀 4), 鈴木真紗子 1),  
石塚直樹 1), 佐藤光信 4), 工藤雅子 1), 寺山靖夫 5), 前田哲也 1)

- 1) 岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野
- 2) 盛岡赤十字病院
- 3) 独立行政法人国立病院機構盛岡医療センター
- 4) 岩手県立久慈病院
- 5) 医療法人社団健育会湘南慶育病院

## 要旨

目的: 老研式活動能力指標を用いて軽度認知障害(MCI)およびアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD)の IADL が評価可能かどうか検討する. 本人・家族評価における得点, 本人と家族間の回答の不一致数から, MCI および AD のスクリーニング法としての有用性を検討する.

方法: MCI 群 39 例, AD FAST4 群 50 例, AD FAST5 $\leq$ 群 19 例を対象とし, 認知機能が正常であった NC 群 187 例を正常対照とした. 老研式活動能力指標を本人と家族に実施した. 4 群の総得点および下位項目得点を比較した. また, MCI や AD を判別する精度を検討するため, ROC 曲線を作成し, AUC を算出した.

結果: 家族評価の得点は, NC 群に比し, MCI 群, AD 群の順で有意差をもって低下した. 本人評価の得点には, 家族評価ほど著明な差は見られなかった. MCI および AD は, 家族評価総得点にて感度 85.7%, 特異度 90.9%で判別が可能であった (AUC=0.913). MCI のみの判別では精度が低くなった(AUC=0.787)が, 全 13 項目のうち本人と家族の回答が不一致であった項目の数を指標とすると AUC は 0.847 となった. 判別に重要な項目を検討したところ, 「病院を見舞うことができますか」「若い人に自分から話しかけることがありますか」「バスや電車を使って一人で外出できますか」の 3 項目の不一致数で AUC は 0.847 となり, 感度 79.5%, 特異度 85.6%となった.

結論: 老研式活動能力指標は, 早期を含む AD の重症度に応じた評価が可能な尺度である. 家族評価の得点を用いると, MCI および AD は十分な精度を持って判別できる. MCI の判別では, 本人と家族の評価の不一致数の精度が高くなる.

### Keywords

アルツハイマー病 MCI 老研式活動能力指標 スクリーニング IADL

## 緒言

超高齢社会を迎えたわが国では、認知症への対策が大きな課題となっている。全国7地域で行った疫学調査より推計された認知症患者数は2012年時点で約462万人に上り、65歳以上の7人に1人とされている<sup>1)</sup>。さらに、2025年には約675万人(95%信頼区間541-844万人)となり、その後も増加することが予測されている<sup>2)</sup>。

認知症のうち最も多いアルツハイマー病(Alzheimer's Disease, 以下ADと略す)では、近時記憶の障害とともに、その他の認知機能障害(失語, 失認, 失行, 遂行機能障害)が出現し、日常生活や仕事に支障を来す。進行したADでは、食事, 排泄, 着衣などの基本的日常生活動作(Basic Activities of Daily Living, ADL)が障害される<sup>3)</sup>。

ADの前駆状態として、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment, 以下MCIと略す)がある<sup>4)</sup>。認知機能低下をスクリーニングする方法として、Mini Mental State Examination(以下MMSEと略す)<sup>5)</sup>などの認知機能検査があるが、MMSEでは高得点でもMCIのことがある<sup>6)</sup>。また、認知機能検査には時間がかかり、一般診療や集団検診の場面に取り入れようとすると負担が大きい。我々はこれまでに、検診の現場や非専門医でも短時間で施行できるワンフレーズスクリーニング法について検討を行っている<sup>7)</sup>。「最近のニュース」を尋ねることで、感度は79.5%、特異度94.4%の精度で記憶力障害を有する対象を抽出することが可能であったことを報告した。しかし、長期にわたるニュースがある場合に判断に窮したり、曖昧な回答でも「正解」と判断せざるを得なかったりする場合があることも分かってきた。

近年、MCIの手段的日常生活動作(Instrumental Activities of Daily Living, 以下IADLと略す)の障害に着目した報告が多くなされている。1999年から2013年までの報告をまとめたメタ解析では、健常とMCIを比較すると、MCIにおいて、服薬や予定の管理、物の整理整頓、電話や家電の使用などのIADLが低下することが示されている<sup>8)</sup>。IADLの評価は、簡易に行うことができ専門職の判定を必要としないため、これを用いてMCIをスクリーニングすることができれば、臨床上有用なものとなる。

IADLの評価尺度としては、LawtonとBrodyによる尺度が知られている<sup>9)</sup>。電話の使用、買い物、食事の支度、家事、洗濯、移動・外出、服薬管理、金銭管理の項目が含まれている。一方わが国では、IADLを含む評価方法の一つとして老研式活動能力指標が広く用いられてきた<sup>10)</sup>。この指標は、IADLに相当する「手段的自立」のほか、「知的能動性」「社会的役割」を加えた3つの下位項目、計13項目からなり、信頼性が高いことが報告されている<sup>11)12)</sup>。この指標を用いた報告の多くは、認知機能が保たれた地域在住の健常高齢者を対象に検討しており<sup>13)14)</sup>。また、本人が自己を評価するものがほとんどであった。生活に支障を来しているMCIやADに対してこのような評価を行った場合、実際の状況を反映した回答が得られない可能性がある。

本研究では、健常者以外の MCI および AD の IADL を評価するにあたり、老研式活動能力指標に妥当性があるかどうか、本人と家族による回答が一致するかどうかを検討する。また、得られた結果から、老研式活動能力指標による MCI および AD のスクリーニングが可能かどうかを検討する。

## 方法

### 1. 対象

#### 1-1. MCI 群および AD 群

2019 年 6 月から 2019 年 11 月までの期間に、岩手医科大学附属病院脳神経内科・老年科外来を受診し、岩手医科大学医学部倫理委員会承認後に研究への参加について同意が得られ、MCI および AD と診断を受けた連続症例を対象とした。

MCI については、Winblad らの基準<sup>15)</sup>に基づき、記憶障害が主体の amnesic MCI を対象とした。また、AD については、DSM-IV-TR<sup>3)</sup>および NINCDS-ADRDA<sup>16)</sup>の基準に基づき probable AD と診断されたものを対象とした。本人・家族からの問診において、基本的な ADL の自立が確認され、社会生活や日常生活に問題はないと主治医が判断した場合に、日常生活への支障なしとした。対象は、重症度の分類である Functional Assessment Staging of Alzheimer's Disease(以下 FAST と略す)<sup>17)</sup>を用いて、MCI 群(FAST3)、AD FAST4 群、AD FAST5 以上群(以下 FAST5 $\leq$ と略す)に分類した。

#### 1-2. 正常対照群(Normal Control 群、以下 NC 群と略す)

2017 年 11 月から 2018 年 3 月までの期間に、Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia(以下 JPSC-AD と略す)に参加した岩手県矢巾町在住の 65 歳以上を対象に、認知機能検査を施行した。なお、JPSC-AD は、同様に本学倫理委員会に承認を得た後、対象者より研究への参加およびデータの二次利用について同意を取得した。JPSC-AD において認知機能を正常とする基準は、MMSE の合計得点(30 点満点)が 27 点以上、かつ三単語遅延再生(正解を 2 点、ヒントで正解を 1 点、不正解を 0 点とする合計 6 点)が 5 点以上、または Wechsler Memory Scale-Revised(WMS-R)<sup>18)</sup>の論理的記憶 II の粗点が教育年数 0-7 年の場合 3 点以上、教育年数 8-15 年の場合 5 点以上、教育年数 16 年以上の場合 9 点以上、とした。GDS(Geriatric Depression Scale)<sup>19)</sup>が 6 点以上で、かつ診察にてうつ病と診断された例は除外した。

JPSC-AD の参加者 389 例のうち、本人の認知機能低下が確認された 107 例、本人の認知機能は正常だったが回答者である家族の認知機能低下が確認された 56

例, 身寄りがない, 家族が遠方にいるなど家族評価が得られなかった 38 例, うつと診断された 1 例を除外し, 最終的に 187 例を本研究の正常対照とした.

## 2. 評価項目

老研式活動能力指標を表 1 に示す. 本指標は, 13 項目の「質問項目」からなり, 手段的自立, 知的能動性, 社会的役割の 3 つの「下位項目」に分類される. これらについて, 被験者が自分自身を評価する「本人評価」と家族が被験者を評価する「家族評価」を行った. 普段しないことでも, できることであれば, 「はい」に○をつけるように, また, 身体的な問題があってもできない場合は, その問題がないことを想定してできるかどうか判断して回答するように教示した. 回答については, 「はい」を 1 点, 「いいえ」を 0 点とし, 13 項目の点数を合計したものを「総得点」, 手段的自立, 知的能動性, 社会的役割の 3 つの下位項目の点数を合計したものをそれぞれの下位項目「合計得点」とした. 13 の質問項目のうち, 本人の回答と家族の回答が一致しなかった質問項目を「不一致項目」と定義し, それらの合計数を「不一致総数」とした. 全対象に MMSE<sup>20)</sup>を実施した.

## 3. 解析

NC 群, MCI 群, AD FAST4 群, AD FAST5 $\leq$ 群の 4 群を対象とし解析を行った. 各群について, 性別, 年齢, 教育年数, MMSE 得点を検討した. 性別についてはカイ二乗検定で 4 群の独立性の検討を行い, 年齢と教育年数については, Kruskal-Wallis test を用いて 4 群の有意差について検討した. 有意差を認めた場合は, Bonferroni 法で多重比較を行った.

老研式活動能力指標の総得点, 下位項目合計得点, 不一致総数について, 共分散分析(ANCOVA)を用いて, 4 群の有意差を検討した. 有意差は, 年齢, 性別, 教育年数のうち, 群間で有意差が見られた変数で補正した. 有意差を認めた場合は, Bonferroni 法で多重比較を行った.

スクリーニングの精度の確認のため, MCI 群, AD FAST4 群, AD FAST5 $\leq$ 群を MCI+AD とし, NC か MCI+AD かを目的変数, 本人評価総得点, 家族評価総得点, 不一致総数を説明変数とした ROC 曲線(Receiver Operating Characteristic curve)を作成した. さらに, 説明変数ごとに ROC 曲線下面積(Area Under the Curve, 以下 AUC と略す)を算出し, 説明変数間の精度の有意差は DeLong らの方法で検討した<sup>21)</sup>. また, 上記の同様の方法で, NC か MCI かを目的変数とした解析も行った. スクリーニングに重要な質問項目を抽出するため, 13 項目ごとに AUC を算出し, 最も AUC が高くなる質問項目の組み合わせを検討した. 3-fold cross-validation にて内的妥当性の確認した.

統計解析には, IBM SPSS Statistics version25 を用いた. AUC の比較についてのみ EZR on R commander Version 1.40<sup>22)</sup>を用いた. 有意確率 5%未満を統計学的有意とした.

## 結果

### 1. 対象者の背景

対象者の背景を表 2 に示した. NC 群 187 例(うち男性 81 名), MCI 群 39 例(うち男性 14 名), AD FAST4 群 50 例(うち男性 22 名), AD FAST5 $\leq$ 群 19 例(うち男性 6 名)であった. 性別の割合に有意差は見られなかった( $p=.372$ ). 平均年齢は, NC 群  $71.4\pm 5.5$  歳, MCI 群  $76.6\pm 7.0$  歳, AD FAST4 群  $77.8\pm 8.3$  歳, AD FAST5 $\leq$ 群  $81.1\pm 9.7$  歳で有意差が見られた( $p<.001$ ). 多重比較では, NC 群に比して MCI 群, NC 群に比して AD FAST4 群, NC 群に比して AD FAST5 $\leq$ 群で高かった(すべて  $p<.001$ ). 教育年数の平均に有意差は見られなかった( $p=.111$ ). MMSE の合計得点の平均には 4 群で有意差が見られた. 多重比較では, NC 群に比し MCI 群, NC 群に比し FAST4 群, NC 群に比し AD FAST5 $\leq$ 群, MCI 群に比して FAST5 $\leq$ 群で低かった( $p<.001$ , MCI 群と AD FAST5 $\leq$ 群のみ  $p=.040$ ).

### 2. 老研式活動能力指標の得点の 4 群比較

年齢を共変量とした老研式活動能力指標の総得点および 3 つの下位項目得点を検討した. 家族評価の結果を図 1 に示す. 総得点(図 1A), 手段的自立得点(図 1B), 知的能動性得点(図 1C)では, NC 群に比して MCI 群, MCI 群に比して AD FAST4 群, AD FAST4 群に比して AD FAST5 $\leq$ 群で低値となった( $p<.001$ , 総得点の NC 群と MCI 群間は  $p=.002$ , 知的能動性得点の AD FAST4 群と AD FAST5 $\leq$ 群間は  $p=.009$ ). 社会的役割得点(図 1D)は, NC 群よりも MCI 群, MCI 群よりも AD FAST4 群で低値となった(いずれも  $p<.001$ ). AD FAST4 群と AD FAST5 $\leq$ 群には有意差が見られなかった( $p>.999$ ).

本人評価の結果を図 2 に示す. 総得点(図 2A)では, NC 群と MCI 群, MCI 群と AD FAST4 群で有意差が見られた(それぞれ  $p=.001$ ,  $p=.003$ )が, AD FAST4 群と AD FAST5 $\leq$ 群では有意差は見られなかった( $p>.999$ ). 手段的自立(図 2B)では, NC 群は AD 各群との間で有意差が見られた(すべて  $p<.001$ )が, MCI 群とは有意差が見られなかった( $p>.999$ ). MCI 群は, AD FAST4 群に比して有意に低値であった( $p=.042$ )が, AD FAST4 群と AD FAST5 $\leq$ 群では有意差は見られなかった(それぞれ  $p>.999$ ,  $p=.504$ ). 知的能動性(図 2C)では, NC 群は AD 各群との間に有意差が見られた(すべて  $p<.001$ )が, MCI 群, AD FAST4 群, AD FAST5 $\leq$ 群間ではどの群間にも有意差は見られなかった(それぞれ  $p=.072$ ,  $p=.061$ ,  $p>.999$ ). 社会的役割(図 2D)では, NC 群に比して MCI 群, AD FAST4 群, AD FAST5 $\leq$ 群各群で有意に低値であった(すべて  $p<.001$ ). MCI 群, AD FAST4 群, AD FAST5 $\leq$ 群の 3 群間では有意差は見られなかった(それぞれ  $p=.063$ ,  $p>.999$ ).

家族評価と本人評価を比較すると、総得点および下位項目得点のいずれも NC 群に比して MCI 群, AD FAST4 群, AD FAST5 ≤ 群の順で低値を示したが、その低下の割合は、家族評価総得点で顕著であった。

### 3. 不一致総数および下位項目不一致数の 4 群比較

不一致数の 4 群比較の結果を図 3 に示す。不一致総数(図 3A), 手段的自立(図 3B)および社会的役割(図 3D)では、AD FAST4 群と AD FAST5 ≤ 群の間で有意差を認めなかった(それぞれ  $p=.273$ ,  $p=.670$ ,  $p>.999$ )、知的能動性(図 3C)では、MCI 群と AD FAST4 群との間で有意差を認めなかった( $p=.168$ )。その他の結果では、NC 群, MCI 群, AD FAST4 群, AD FAST5 ≤ 群の順で有意に高値となった( $p<.001$ 、知的能動性の AD FAST4 群と AD FAST5 ≤ 群間は  $p=.001$ 、社会的役割の MCI 群と AD FAST4 群間は  $p=.047$ )。NC 群と MCI 群の間では、総数、下位項目ともに有意差が見られた(すべて  $p<.001$ )。

### 4. 得点と不一致数を指標としたスクリーニングの精度の検討

MCI+AD を判別する精度の検討を目的に総得点および下位項目得点についての ROC 曲線を作成した(図 4)。総得点および下位項目得点の各 AUC の有意差を表 3 に示した。本人評価総得点( $AUC=0.784$ )、および下位項目で最も AUC が高かった社会的役割得点( $AUC=0.756$ )に比し、家族評価総得点の AUC は 0.913 と有意に高かった(いずれも  $p<.001$ )。家族評価総得点で 13 点満点中 10 点以下をカットオフ値とすると、感度 85.7%、特異度 90.9%となった。

MCI のみの判別における本人評価総得点の AUC は 0.714、家族評価総得点は 0.787 であり、感度・特異度ともに十分とは言えなかった。MCI のみの判別における不一致総数を指標とした ROC 曲線を図 5、得点との AUC との比較を表 4 に示す。不一致総数の AUC は 0.847 となった。13 の質問項目のうち、不一致総数が 2 つ以上では、感度 74.4%、特異度 85.0%となった。

さらに、判別に重要な質問項目を抽出するため、質問項目ごとに AUC を求め AUC が最も高かった質問項目を組み合わせて再び AUC を算出した(表 5)。単一項目では、「12. 病院を見舞うことができますか」が最も高く( $AUC=0.702$ )、12.との 2 項目の組み合わせでは「13. 若い人に自分から話しかけることがありますか」が最も高く( $AUC=0.794$ )、さらに 12., 13.との 3 項目の組み合わせでは「1. バスや電車を使って一人で外出できますか」が最も高かった( $AUC=0.847$ )。3 項目を抽出することの内的妥当性も確認された。不一致数 3 項目の AUC は 0.848 となり、本人評価総得点に比して高くなった( $p<.001$ )。家族評価総得点との差には有意傾向が見られた( $p=.080$ )。不一致総数とは有意差が見られなかった( $p=.991$ )。3 項目のうち不一致が 1 つ以上では感度 79.5%、特異度 85.6%、2 つ以上では感度 35.9%、特異度 98.9%となった。



## 考察

### 1. 老研式活動能力指標を MCI・AD の評価に用いることの妥当性について

老研式活動能力指標は、地域在住の高齢者が「独立した生活を営む上で必要とされる活動能力」を測定する尺度として、古谷野らにより開発された<sup>10)</sup>。今回、我々は、健常者を対照とし、MCI 群、AD FAST4 群、AD FAST5 $\leq$ 群との比較から、この指標の妥当性を検討した。

老研式活動能力指標以外の IADL の評価尺度として、Lawton と Brody の IADL<sup>9)</sup>、Disability Assessment for Dementia(DAD)<sup>23)</sup>、Alzheimer's Disease Cooperative Study-ADL Scale(ADCS-ADL)<sup>24)</sup>などがあり、これらの尺度では、健常、MCI、AD 間で得点が有意に低下することが確認されている<sup>8)</sup>。

老研式活動能力指標を用いた本研究での結果では、家族評価、自己評価ともに、IADL に相当する「手段的自立得点」は、健常、MCI、AD の順で得点は低下しており、過去の報告と同様の傾向があることが確認された。このことにより、活動能力は AD の病期に従い低下することを捉えることができる(図 1B, 図 2B)。ただし各群での群間比較の結果、家族評価の方が本人評価よりも信頼性が高いと推察された。そこで、家族評価に注目して、手段的自立以外の「知的能動性得点」「社会的役割得点」「総得点」の結果をみると、健常、MCI、AD の順で得点は低下しており、老研式活動能力指標では、IADL のみならず幅広い生活機能を反映した評価が可能であると思われた(図 1A,C,D)。スクリーニングの検討における AUC でも、「手段的自立得点」は「総得点」「知的能動性得点」「社会的役割得点」とも同等の値を認めていた。

以上から、老研式活動能力指標は、早期を含む AD の重症度に応じた評価が可能であり、信頼性の高い尺度であることが示された。

なお、本研究においては、近時記憶障害を有し、他に神経学的な異常を認めない例、いわゆる amnesic MCI を MCI 群とした。MCI は必ずしも AD に移行するとは限らないものの amnesic MCI の多くは AD へ移行する<sup>4)</sup>ため、本研究では AD の前駆状態にあると位置づけて考察した。

### 2. 家族と本人の回答の不一致について

家族評価では、総得点、下位項目得点とも、NC 群、MCI 群、AD 群の順で得点が低下した(図 1)。一方、本人評価でも低下は見られたが、低下の割合は小さく、群間比較でも有意差は家族評価ほど見られなかった(図 2)。家族評価と本人評価の乖離を検討するために、不一致の項目について注目したところ、回答の不一致は、総数、下位項目とも、NC 群、MCI 群、AD 群の順で増加することが示された(図 3)。

不一致となった回答の詳細を調べてみると、家族からは「していない」「できない」ととらえられている項目において本人は「している」「できる」と回答する割合が高かった

(NC 群 3%, MCI 群 24%, AD 群 46%). 鈴木らは、生活機能に低下が見られる地域在住の高齢者において、「実行状況」による回答(している/していない)と「能力」(できる/できない)による回答に乖離が見られることを報告している<sup>25)</sup>.

一方、「病院を見舞う」には複数のタスクが含まれており、「若い人に自分から話しかける」には意欲が影響すると考えられ、MCI や AD では、健常高齢者よりも低下しやすいと推測される。また、この 2 項目は、本人よりは家族などの第三者の方が客観的に判断しやすい項目であり、乖離が起こりやすいのではないかと考えられた。

本人の評価で「している」「できる」との回答が多い理由には、「取り繕い応答」が含まれる可能性は考えておく必要がある。我々の研究結果でも、MCI および AD 患者に最近のニュースを尋ねた際に「忙しくてニュースを見ていない」「目が悪くて新聞を見ていない」などの「取り繕い応答」が MCI の時期から見られている<sup>7)</sup>。また、認知機能検査の場面で、MCI に比し AD において「取り繕い反応」が有意に多く見られるとの報告もある<sup>26)</sup>。

しかし、MCI や AD では、最近のエピソード記憶が障害されているため、現在の自分の状況を回答することが困難になっている。自分ができないことを取り繕っているというよりは、健常であった頃の自身の状況を遠隔記憶から想起する、あるいは MCI や AD では比較的障害されにくい意味記憶を用いて「常識的」な範疇を「現在の状況」として回答するため、「している」「できる」を選択する可能性があると考えられた。取り繕いの定義にもよるが、今後「取り繕い応答」を考える上でも興味深い内容と思われる。

### 3. 老研式活動能力指標を用いた早期 AD のスクリーニングについて

日常診療において、どのようにして MCI を早期に見出すかは、非常に重要な課題である。AD に対するアミロイド関連の抗体療法や  $\gamma$  セクレターゼ療法は、根本治療にはいまだ遠い疾患修飾薬としての開発にとどまっている現状があり<sup>27)</sup>、当面は治すのではなく、社会の一員として生活を継続することが重要である。早期に発見し、周辺症状を可能な限り抑制することが必要となる。

今回我々の研究の結果からは、正常対照から MCI および AD の集団を抽出するには家族評価が重要であることが分かった。家族評価総得点でのカットオフ値を 10 点以下に設定すれば、感度 85.7%、特異度 90.9%となり、非常に優れたスクリーニング法であると考えられた。

しかし、MCI の時期には、家族評価のみでは感度も特異度もそれほど高くないことが明らかになった。一方、前述のように MCI の時期から本人評価と家族評価に乖離が見られたため、その点に注目し、どの質問項目が MCI の時期から乖離しやすいか検討したところ、3 つ質問項目が抽出された。3 項目のうち不一致が 1 つで感度 79.5%、特異度 85.6%で MCI を抽出できることが分かった。またこの 3 つのうち、2 項目以上の不一致があれば、特異度 98.9%となり、MCI をスクリーニングする精度が非

常に高いことが分かった。本人評価総得点、家族評価総得点、不一致数の比較では、不一致数で最も精度が高くなることが明らかになった。

活動能力の低下が認知機能障害以外の原因でも引き起こされる場合は、回答が本人と家族とともに「していない」「できない」となる可能性が高い。回答の不一致は MCI および AD に高頻度で認められるものであり、家族評価のみでは得られない結果である。

これまで認知症患者の IADL を評価する際は、家族などの他者評価が中心で、自己評価はスクリーニングの方法として取り上げてこられなかった。本研究では、本人評価と家族評価を組み合わせて検討した。老研式活動能力指標以外で、同様の方法を用いた報告はほとんどない。今後、自己評価と他者評価を用いる手法に注目して、より感度・特異度の高いスクリーニング法を開発できる可能性がある。

#### 4. 本研究の今後の課題

本研究で取り上げた方法は、もの忘れを主訴として家族同伴で受診した症例に対して、診療の待ち時間でも容易に実施できる方法であり、臨床的に非常に有用と考えられる。

問題点の一つとして、本研究では家族による評価を客観的な評価とし考察を加えた点がある。家族評価総得点から、MCI および AD を判別する精度は高かったため、本研究の対象となった家族の回答には、客観的評価としての信頼性は担保されているものと考えたが、実临床上、評価する家族が本人の生活能力を問題視していないケースでは、客観性が失われ、結果に影響を及ぼす可能性は否定できない。

また、今回対象とした各群において、あらかじめうつ病を除外しているが、地域の健診などでスクリーニングとして用いる場合には、うつについてはあらかじめ除外する必要はある。

MCI のスクリーニングでは、算出した AUC をもとに重要な 3 項目を抽出した。項目として精度を検討し、内部妥当性が高いことを確認しているが、我々は 3 項目のみを聞けば良いのではなく、13 項目の中での順序や位置にも意味がある可能性を考えている。抽出された項目のみで同様の結果が得られるかについては、今後さらに検証する必要がある。

本研究は MCI 群を AD の前駆状態にあるものとして位置づけ考察した横断的研究である。今後、縦断的検討を加えることによって、老研式活動能力指標の評価の妥当性を確認する必要がある。

## 結語

老研式活動能力指標は、実施が簡便であり、

1. MCI や AD でも使用可能な指標である。
2. 家族評価総得点のカットオフ値を 10 点以下とすると、MCI および AD を感度 85.7%、特異度 90.9%でスクリーニングすることが可能である。

3. MCI のみをスクリーニングするには、13 項目で家族評価と本人評価を行い、

「12. 病院を見舞うことができますか」

「13. 若い人に自分から話しかけることがありますか」

「1. バスや電車を使って一人で外出できますか」

のうち、1 項目でも家族評価と本人評価が乖離すれば、感度 79.5%、特異度 85.6%で MCI を抽出できる。

著者の COI(Conflict of Interest)開示: 本論文に関して開示すべき利益相反状態は存在しない。

本研究は、日本医療開発研究機構(AMED)の支援を受け実施した(dk0207025)。

本研究の内容は、第 38 回日本認知症学会学術集会(2019 年 11 月 7 日-9 日)にて発表した。

## 謝辞

本研究にあたり、ご指導を賜りました本学教育教養センター情報科学科医用工学分野 教授 高橋史朗先生に心より感謝申し上げます。また、本研究を補助して下さった本学脳神経内科・老年科 坂本暁恵氏、坂下裕美氏、渡邊邦子氏に感謝いたします。

## 文献

1. 朝田隆:厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応 平成 23 年～平成 24 年度 総合研究報告書. 2013.
2. 二宮利治:厚生労働科学研究費補助金 厚生労働特別研究事業 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究 平成 26 年度 総括・分担研究報告書. 2015.
3. American Psychiatric Association:Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, Fourth Edition. Text Revision. American Psychiatric Association, Washington DC 2000.
4. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E:Mild Cognitive Impairment; clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303-308.
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR:“Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res 1975; 12: 189-198.
6. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque I Figuls M , Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al:Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment(MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2015.
7. 藤澤豊, 米澤久司, 鈴木真紗子, 工藤雅子, 柴田俊秀, 小原智子,ほか:アルツハイマー病早期抽出のためのワンフレイズクリーニング法の開発と妥当性の検討. 日老医誌 2013; 50: 392-399.
8. Jekel K, Damian M, Wattmo C, Hausner L, Bullock R, Connelly PJ, et al:Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. Alzheimer's Research & Therapy 2015; 7.
9. Lawton MP, Brody EM:Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist 1969; 9: 179-186.
10. 古谷野亘, 柴田博, 中里克治, 芳賀博, 須山靖男:地域老人における活動能力の測定-老研式活動能力指標の開発-. 日公衛誌 1987; 34: 109-114.

11. Koyano W, Shibata H, Nakazato K, Haga H, Suyama Y: Measurement of competence: reliability and validity of the TMIG Index of Competence. *Arch Gerontol Geriatr* 1991; 13: 103-116.
12. 藤原佳典, 新開省二, 天野秀紀, 渡辺修一郎, 熊谷修, 高林幸司, ほか: 自立高齢者における老研式活動能力指標得点の変動 生活機能の個別評価に向けた検討. *日公衛誌* 2003; 50: 360-367.
13. 中村恵子, 山田紀代美: A 県郊外に在住する虚弱高齢者の交流頻度とその関連要因. *日本公衆誌* 2011; 58: 282-291.
14. 竹田徳則, 近藤克則, 平井寛: 地域在住高齢者における認知症を伴う要介護認定の心理社会的因子 AGES プロジェクト 3 年間のコホート研究. *日公衛誌* 2010; 57: 1054-1065.
15. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al: Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-246.
16. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Prince D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
17. Sclan SG, Reisberg B: Functional Assessment Staging (FAST) in Alzheimer's Disease: Reliability, Validity, and Ordinality. *International Psychogeriatrics* 1992; 4: 55-69.
18. Wechsler D: Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R): Manual. The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich, New York 1987.
19. Sheikh JI, Yesavage JA: Geriatric Depression Scale (GDS). Recent Evidence and Development of a shorter Version. *Clin Gerontol* 1986; 5: 165-173.
20. 森悦朗, 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. *神心理* 1985; 1: 82-90.
21. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-845.
22. Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-458.

23. Gauthier S, Gélinas I, Gauthier L:Functional disability in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 Suppl 1: 163-165.
24. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al:An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 2: 33-39.
25. 鈴木直子, 牧上久仁子, 後藤あや, 横川博英, 安村誠司:地域在住高齢者の IADL の「実行状況」と「能力」による評価の検討—基本チェックリストと老研式活動能力指標から—。 *日老医誌* 2007; 44: 619-626.
26. Matsushita M, Yatabe Y, Koyama A, Katsuya A, Ijichi D, Miyagawa Y, et al:Are saving appearance responses typical communication patterns in Alzheimer's disease?. *PLoS ONE*, 2018.
27. Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K:Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 4: 195-214.

Time-sparing screening method for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: Self- and family reports using the TMIG index of competence

Hiroshi Akasaka, Hisashi Yonezawa, Jyunko Takahashi, Satoko Obara, Toshihide Shibata, Masako Suzuki, Naoki Ishizuka, Mitsunobu Sato, Masako Kudo, Yasuo Terayama, Tetsuya Maeda

- 1) Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University
- 2) Japanese Red Cross Morioka Hospital
- 3) National Hospital Organization Morioka medical center
- 4) Iwate Prefectural Kuji Hospital
- 5) Shonan Keiiku Hospital

#### Abstract

**Aim:** To verify the clinical utility of instrumental activities of daily life evaluated using the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology index of competence (TMIG-IC) as a screening tool for patients with early-phase cognitive impairment, including mild cognitive impairment (MCI) and early Alzheimer's disease (AD).

**Methods:** We recruited healthy subjects from our community-based cohort and consecutive subjects with MCI and AD from our clinic. The TMIG-IC was investigated in all participants and their family members. The total and subscale scores were compared among all groups. We then statistically determined the accuracy of the differentiation of MCI and AD.

**Results:** We registered 187 normal controls (NC), 39 participants with MCI, 50 AD patients with functional assessment staging (FAST) 4, and 19 AD patients with  $\geq 5$  FAST. The family-report score was significantly lower in MCI patients than in others, followed by AD patients. The total score was able to differentiate MCI and AD with a sensitivity of 85.7% and a specificity of 90.9% (area under the curve [AUC]=0.913). Differentiation of MCI alone had a low accuracy (AUC=0.787). However, the AUC was 0.847 when only the items with inconsistent responses between self and family reports were used as indices.



Conclusions: The TMIG-IC is a useful tool for evaluating the severity of AD, including early AD. These findings suggest that family-report scores can differentiate MCI and AD from cognitive normal aging with a sufficient degree of accuracy. It was also suggested that inconsistencies between self and family reports were higher when differentiating MCI than the self- and family-reports.

Keywords: Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, TMIG index of competence, Screening, IADL

表1 老研式活動能力指標

質問項目	回答		下位項目
1. バスや電車を使って一人で外出できますか？	はい	いいえ	手段的自立
2. 日用品の買い物ができますか？	はい	いいえ	
3. 自分で食事の用意ができますか？	はい	いいえ	
4. 請求書の支払いができますか？	はい	いいえ	
5. 銀行預金・郵便貯金の出し入れが自分でできますか？	はい	いいえ	
6. 年金などの書類が書けますか？	はい	いいえ	知的能動性
7. 新聞を読んでいますか？	はい	いいえ	
8. 本や雑誌を読んでいますか？	はい	いいえ	
9. 健康についての記事や番組に関心がありますか？	はい	いいえ	
10. 友だちの家を訪ねることがありますか？	はい	いいえ	社会的役割
11. 家族や友だちの相談にのることがありますか？	はい	いいえ	
12. 病院を見舞うことができますか？	はい	いいえ	
13. 若い人に自分から話しかけることがありますか？	はい	いいえ	

表2 対象者の背景

	NC (n=187)	MCI (n=39)	AD FAST4 (n=50)	AD FAST5 $\leq$ (n=23)	P値
性別,男性の数(割合)	81(43.3%)	14(35.9%)	22(44.0%)	6(26.1%)	.372
年齢,平均(標準偏差)	71.4( $\pm$ 5.5)	76.6( $\pm$ 7.0)	77.8( $\pm$ 8.3)	81.1( $\pm$ 9.7)	<.001**
年齢階級,数(割合)					
-64	0(0.0%)	1(2.6%)	6(12.0%)	2(8.7%)	
65-69	81(43.1%)	6(15.4%)	1(2.0%)	1(4.3%)	
70-74	61(32.6%)	5(12.8%)	4(8.0%)	2(8.7%)	
75-79	25(13.4%)	15(38.5%)	17(34.0%)	4(17.4%)	
80-84	14(7.5%)	5(12.8%)	9(18.0%)	3(13.0%)	
85-	6(3.2%)	7(17.9%)	13(26.0%)	11(47.8%)	
教育年数,平均(標準偏差)	11.6( $\pm$ 2.1)	11.5( $\pm$ 2.6)	12.5( $\pm$ 2.6)	11.7( $\pm$ 2.3)	.111
MMSE,平均(標準偏差)	28.5( $\pm$ 1.6)	23.1( $\pm$ 3.3)	18.1( $\pm$ 4.7)	15.6( $\pm$ 5.1)	<.001**

\*\*p<.01, Kruskal-Wallis test.

表3 MCI+ADの判別における各指標のAUCおよび指標間のAUCの比較

指標	AUC (95%CI)	P値(対以下の指標)								
		本人				家族				
		総得点	手段	知的	社会	総得点	手段	知的	社会	
本人評価	総得点	0.784 (0.727-0.841)	-	-	-	-	-	-	-	-
	手段的自立得点	0.643 (0.575-0.711)	<.001** low	-	-	-	-	-	-	-
	知的能動性得点	0.670 (0.604-0.736)	<.001** low	.382	-	-	-	-	-	-
	社会的役割得点	0.756 (0.694-0.817)	.137	<.001** high	.010* high	-	-	-	-	-
家族評価	総得点	0.913 (0.873-0.953)	<.001** high	<.001** high	<.001** high	<.001** high	-	-	-	-
	手段的自立得点	0.867 (0.818-0.916)	.003** high	<.001** high	<.001** high	<.001** high	.004* low	-	-	-
	知的能動性得点	0.858 (0.810-0.907)	.011* high	<.001** high	<.001** high	.002** high	<.001** low	.668	-	-
	社会的役割得点	0.891 (0.848-0.934)	<.001** high	<.001** high	<.001** high	<.001** high	.048* low	.253	.071	-

\* p<.05 \*\* p<.01, DeLong's test for two corrected ROC curve.

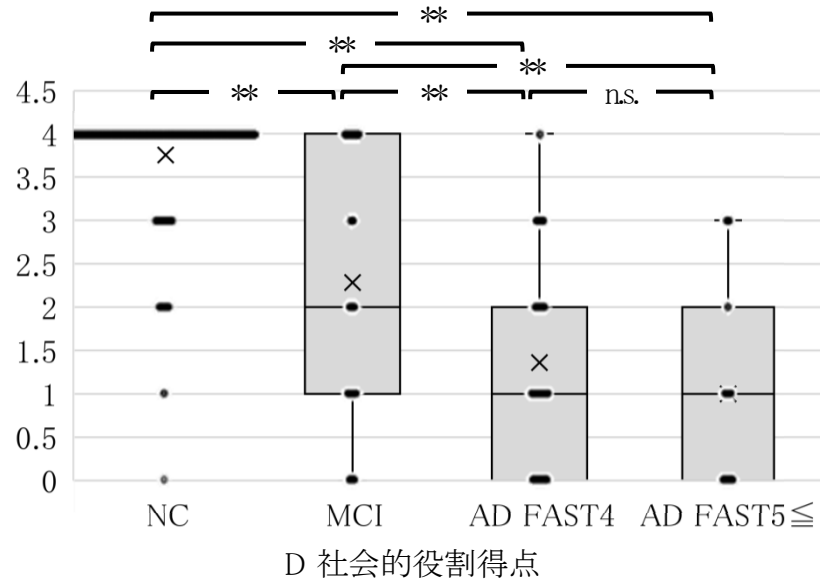
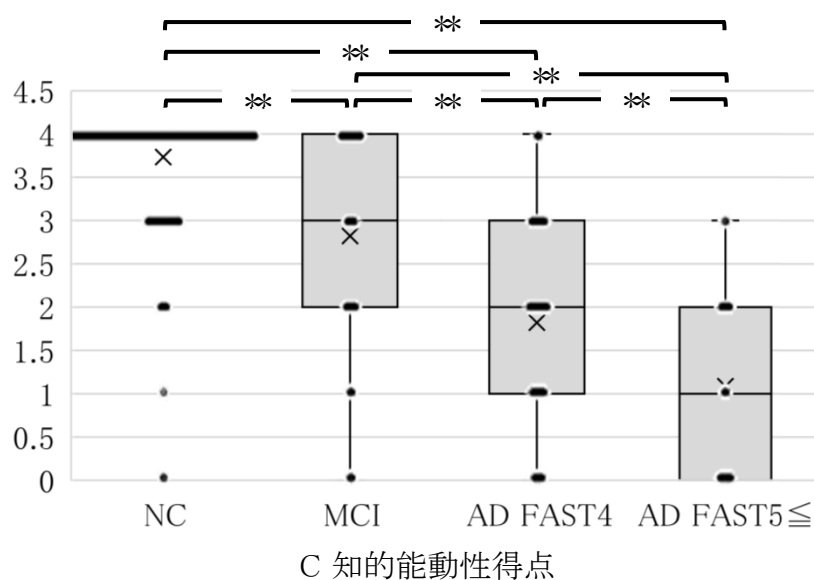
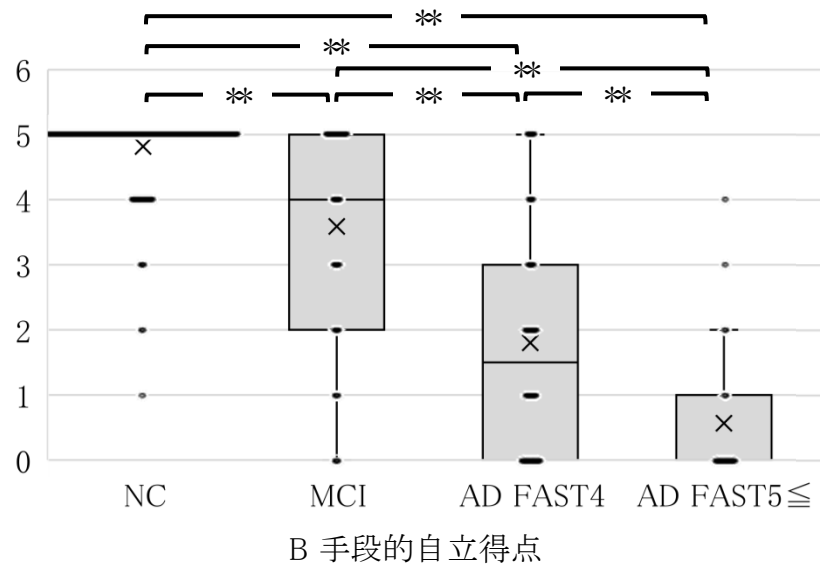
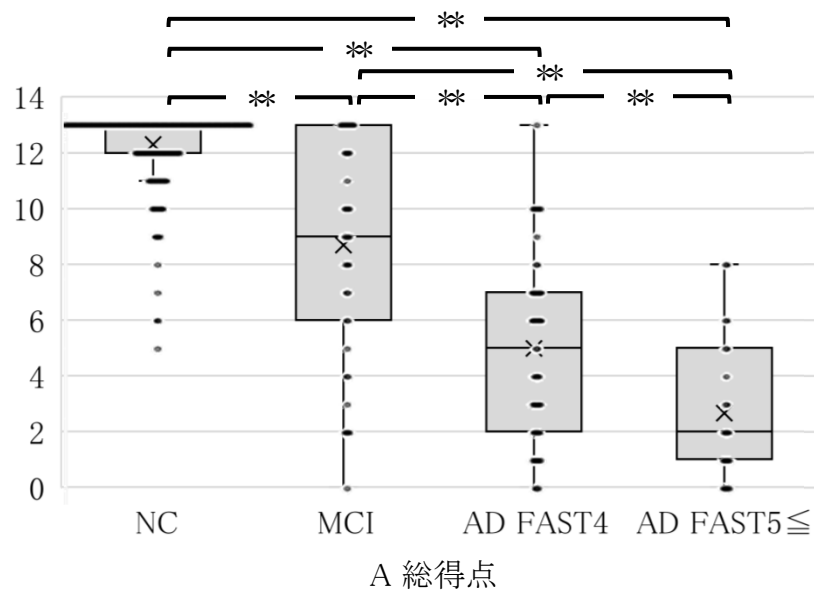
表4 不一致数を指標に加えたMCIの判別における各指標のAUCおよび指標間のAUCの比較

指標	AUC (95%CI)	P値(対以下の指標)			
		本人 総得点	家族 総得点	不一致 総数	不一致 3項目
本人評価総得点	0.714 (0.618-0.811)	-	-	-	-
家族評価総得点	0.787 (0.693-0.881)	.159	-	-	-
不一致総数	0.847 (0.766-0.929)	<.001** high	.077	-	-
不一致数3項目	0.847 (0.768-0.927)	<.001** high	.080	.997	-

\* p<.05 \*\* p<.01, DeLong's test for two corrected ROC curve.

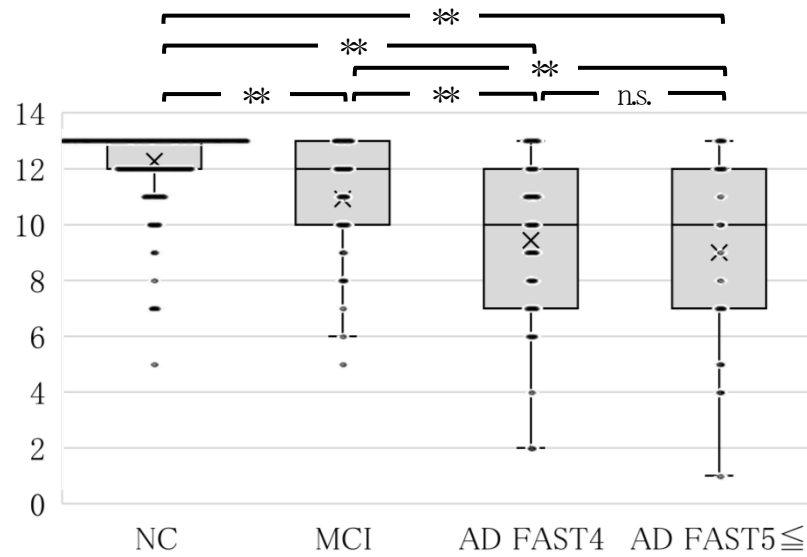
表5 MCI判別のための不一致項目における各質問項目のAUCと項目の組み合わせによるAUC

	AUC	95%CI
単一項目		
1. バスや電車を使って一人で外出できますか？	0.663	0.557-0.769
2. 日用品の買い物ができますか？	0.603	0.495-0.711
3. 自分で食事の用意ができますか？	0.563	0.458-0.668
4. 請求書の支払いができますか？	0.648	0.540-0.757
5. 銀行預金・郵便貯金の出し入れが自分でできますか？	0.684	0.577-0.791
6. 年金などの書類が書けますか？	0.651	0.543-0.758
7. 新聞を読んでいますか？	0.568	0.463-0.674
8. 本や雑誌を読んでいますか？	0.585	0.480-0.690
9. 健康についての記事や番組に関心がありますか？	0.609	0.502-0.715
10. 友だちの家を訪ねることがありますか？	0.595	0.490-0.700
11. 家族や友だちの相談にのることがありますか？	0.655	0.549-0.761
12. 病院を見舞うことができますか？	0.702	0.596-0.809
13. 若い人に自分から話しかけることがありますか？	0.672	0.568-0.777
2項目組み合わせ		
12. と 1.	0.781	0.685-0.878
12. と 5.	0.786	0.688-0.885
12. と 13.	0.794	0.702-0.887
3項目組み合わせ		
12. と 13. と 1.	0.847	0.768-0.927
12. と 13. と 5.	0.836	0.751-0.921

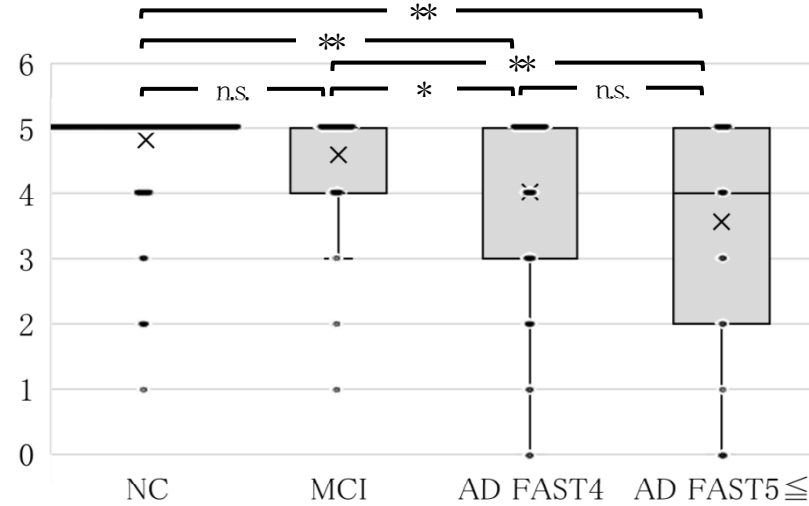


\*p<.05 \*\*p<.01, ANCOVA and Bonferroni collection, adjusted for age.

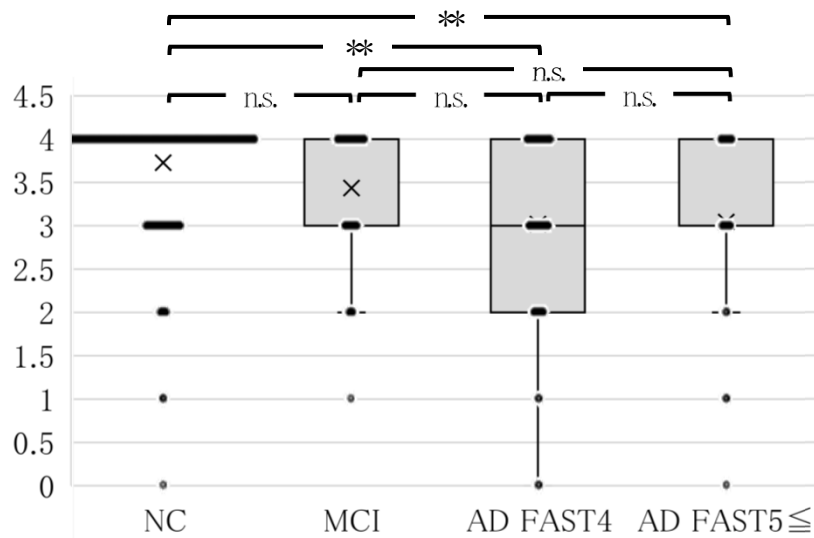
図1 家族評価による総得点および下位項目得点の群間比較



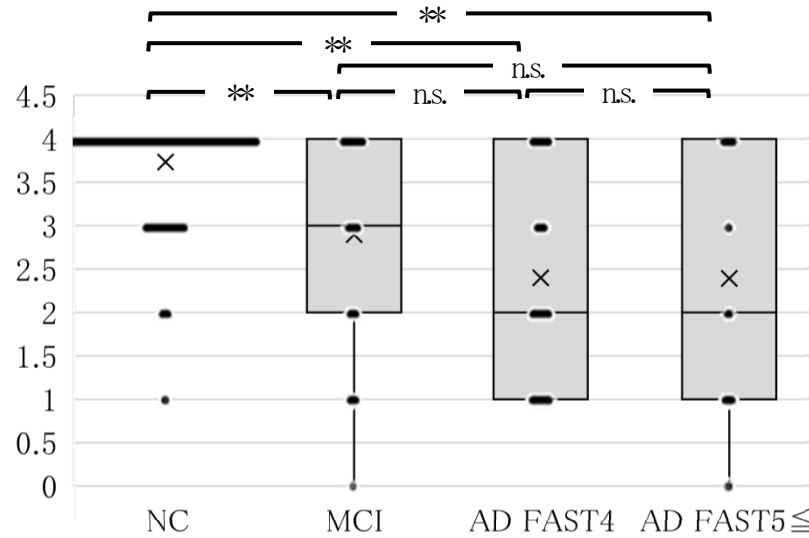
A 総得点



B 手段的自立得点



C 知的能動性得点

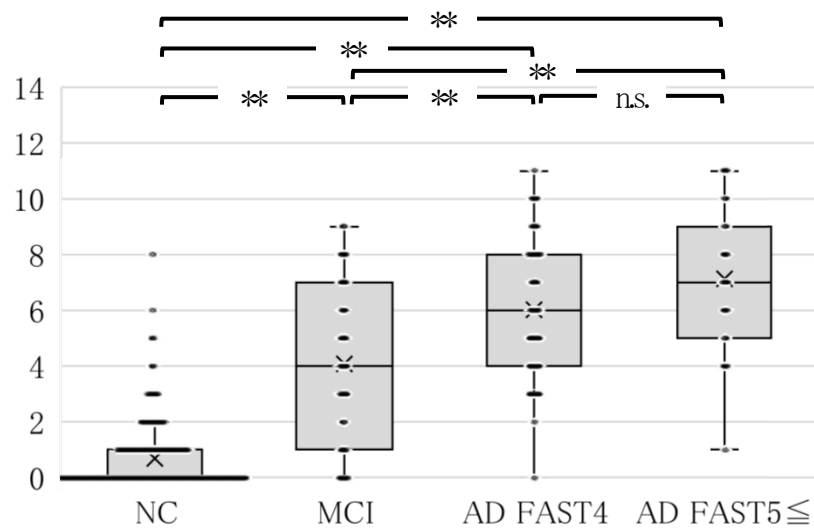


D 社会的役割得点

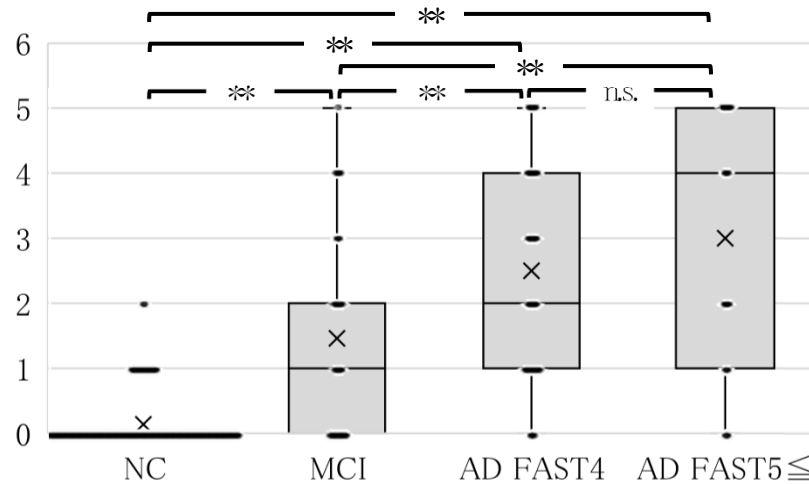
\*p<.05 \*\*p<.01, ANCOVA and Bonferroni collection, adjusted for age.

図2 本人評価による総得点および下位項目得点の群間比較

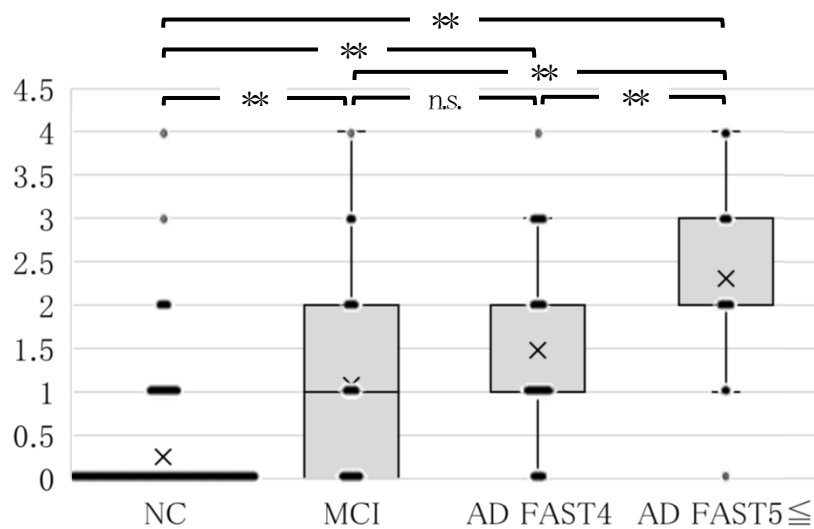




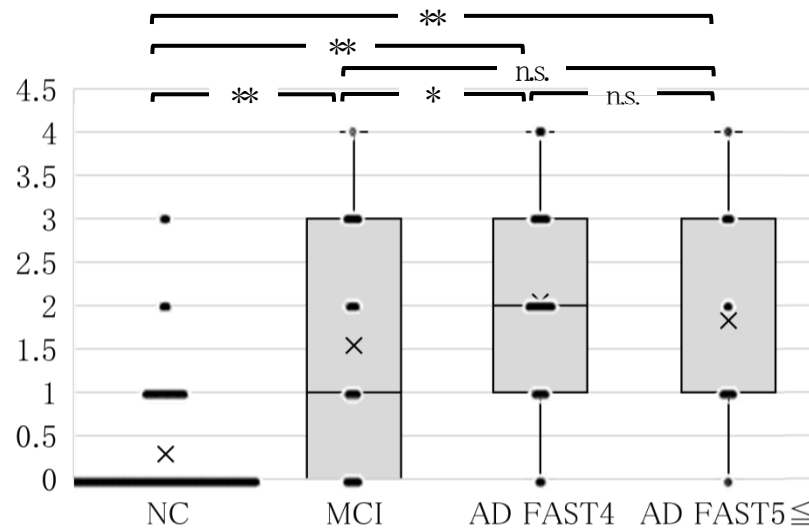
A 不一致総数



B 手段的自立の不一致数



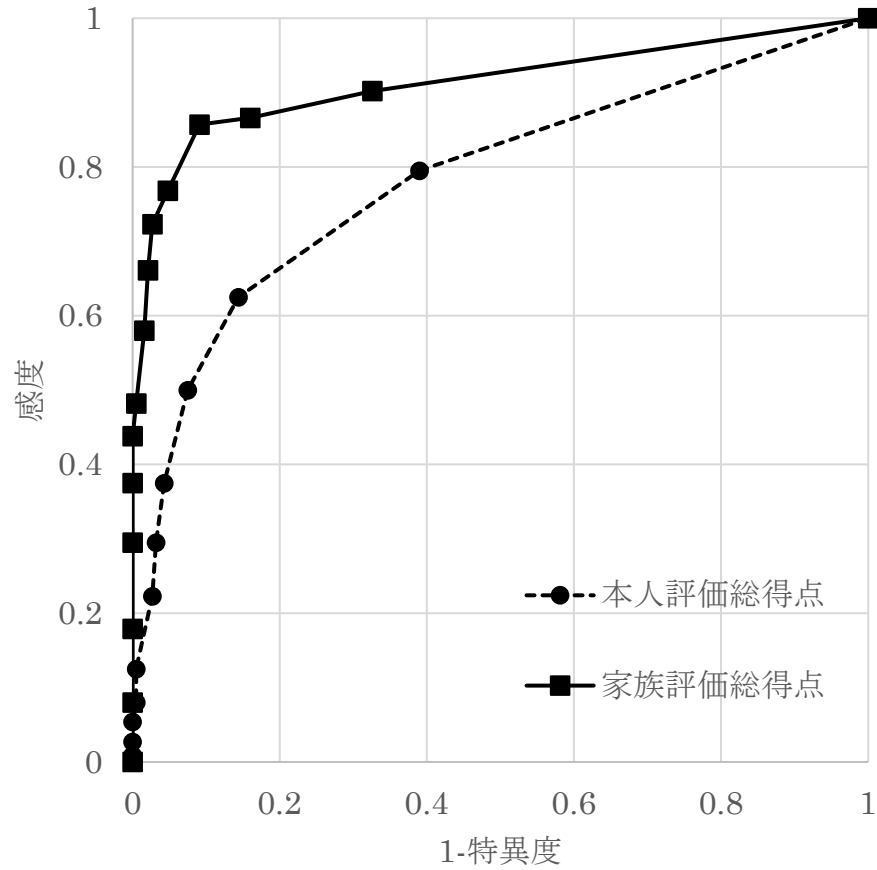
C 知的能動性の不一致数



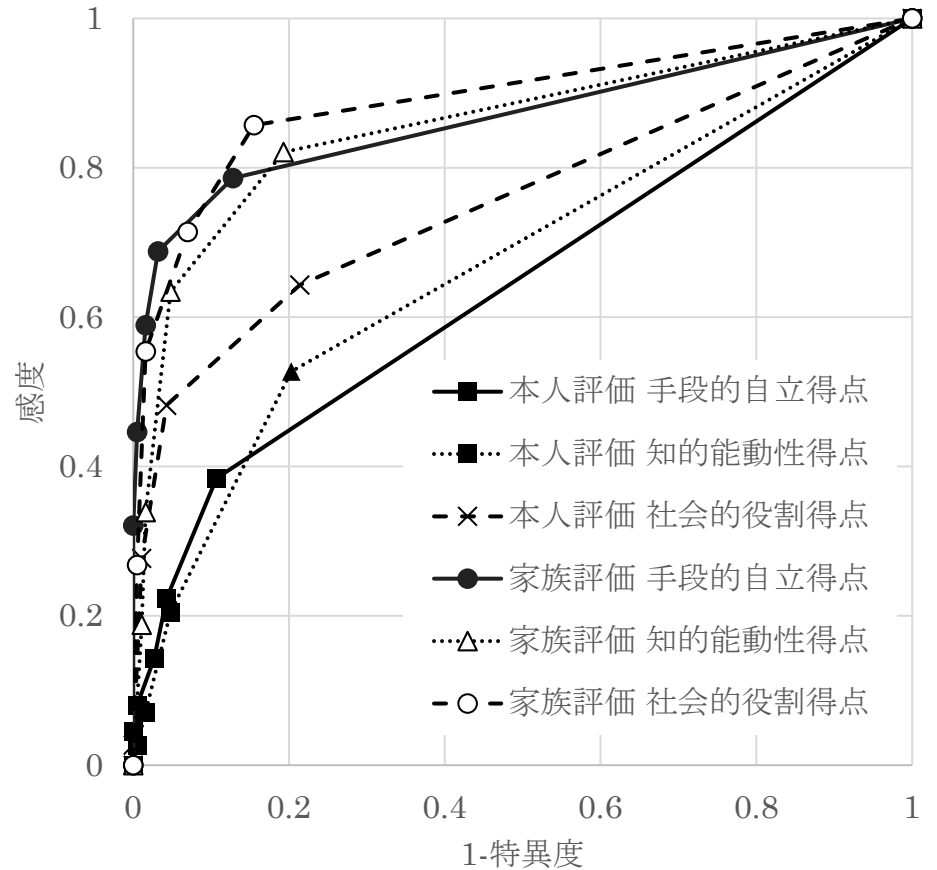
D 社会的役割の不一致数

\* $p < .05$  \*\* $p < .01$ , ANCOVA and Bonferroni collection, adjusted for age.

図3 不一致の総数および下位項目合計数の群間比較



A 総得点



B 下位項目得点

図4 MCI + ADの判別におけるROC曲線

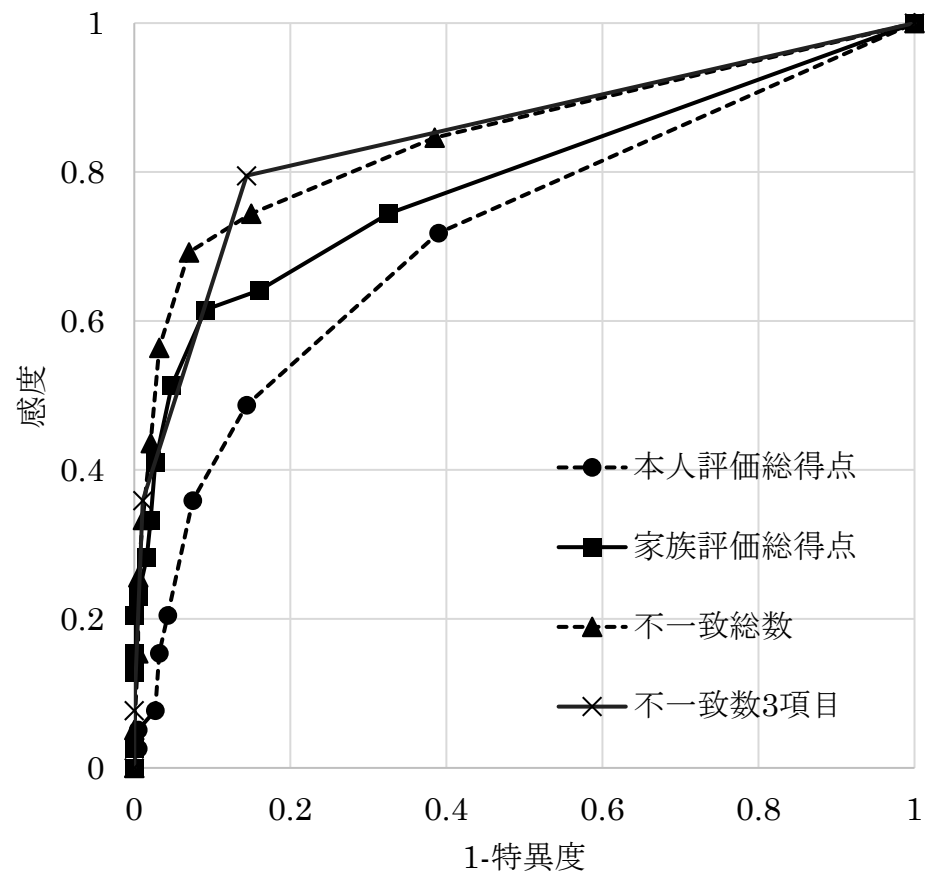


図5 不一致数を指標に加えたMCIの判別におけるROC曲線