

-
- 14) 大橋博司：臨床脳病理学。復刻版，創造出版，東京（1998）。
- 15) Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, Pestell SJ, et al.: Delusions in Alzheimer's disease ; SPECT evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex*, **35** (4) : 549-560 (1999).
- 16) Starkstein SE, Vázquez S, Petracca G, Sabe L, et al.: A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. *Neurology*, **44** (11) : 2055-2059 (1994).
- 17) Sultzer DL, Mahler ME, Mandelkern MA, Cummings JL, et al.: The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **7** (4) : 476-484 (1995).
- 18) Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, Mahler ME, et al.: Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **160** (2) : 341-349 (2003).

IV. アルツハイマー病以外の認知症—Update

特発性正常圧水頭症の診断と治療

数井裕光, 武田雅俊

抄 録

特発性正常圧水頭症 (iNPH) に対する診断法と治療法をまとめた. iNPH の診断には歩行障害, 認知障害, 排尿障害の評価, MRI 検査, 髄液排除試験が有用である. とくに MRI における脳室拡大と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化の併存は iNPH の診断に有用で, この特徴を有し, かつ3徴のいずれかを有する iNPH 例に対する可変式差圧バルブを用いた VP シヤント術は有効性と安全性が高い治療法である.

Key words : 歩行障害, 認知障害, 排尿障害, 高位円蓋部の狭小化, 可変式差圧バルブ, VP シヤント術

はじめに

正常圧水頭症 (normal pressure hydrocephalus ; NPH) は, 古典的には, 歩行障害, 認知障害, 尿失禁の3徴候を有し, 脳室拡大はあるが, 髄液圧は正常で, シヤント術によって症状が改善する病態である. NPH は二次性 NPH と先行疾患が明らかでない特発性正常圧水頭症 (idiopathic NPH ; iNPH) にわけられるが, iNPH は, 3徴が高齢者ではしばしば認められる症状であるため見逃されたり, アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) やパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) などの類似の症状を呈する疾患にまちがえられたりすることがある. そこで iNPH の診断法, 治療法を広く普及させるために特発性正常圧水頭症診療ガイドライン (以下, iNPH ガイドライン)^{2,6)}が2004年に発刊された. 本稿ではこのガイドラインに従って iNPH の診断法, 治療法をまとめるとともに, わが国で2004~2006年に行われた多施設共

同研究 Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement (SINPHONI)¹⁾の結果の一部を紹介する.

I. iNPH の診断

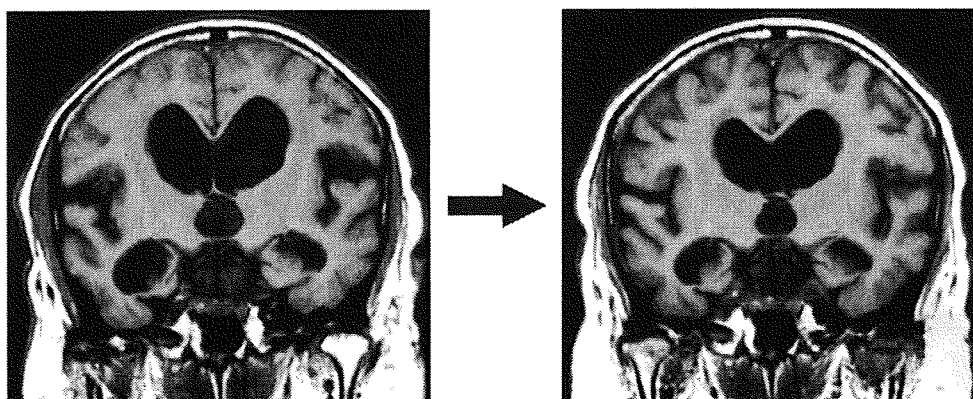
iNPH の診断の3本柱は, 3徴の評価, magnetic resonance imaging (MRI) 検査, 髄液排除試験である.

1. iNPH の3徴

3徴の頻度は歩行障害, 認知障害, 排尿障害の順に多いとされている. 歩行障害の特徴は, 歩幅の減少, 足の挙上低下, 歩隔の拡大である. 歩行は外股でゆっくりで, 不安定になる. とくに起立時や方向転換時に不安定さが増す. PDとは異なり, 号令や目印となる線などの外的なきっかけによる歩行の改善効果は少ない.

認知障害については, 比較的軽症の症例では, 注意機能の障害, 思考速度・反応速度・作業速度の低下, 語想起能力の障害などの前頭葉機能障害, および記憶障害を認める. 記憶障害は自ら思い出す再生の障害と比較すると, その刺激があったか否かを判断する再認の障害は軽度である. 重度の

Hiroaki Kazui, Masatoshi Takeda : 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座精神医学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D3



左はシャント術前、右はシャント術後。
 シャント術前には脳室系の著明な拡大とシルビウス裂の拡大、高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化を認める。シャント術後にはこれらの所見が改善する。

図1 iNPHのシャント術前後の冠状断MR画像の比較

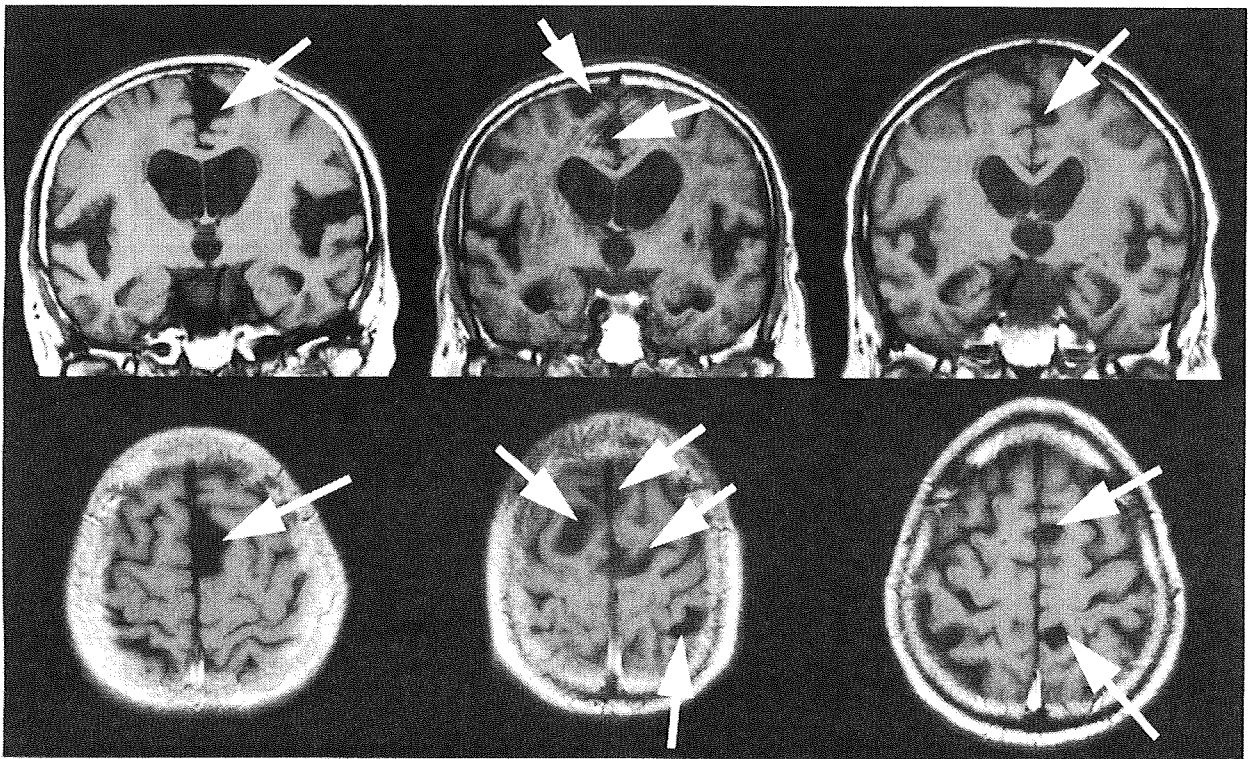
iNPH 症例では全般的な認知障害を呈する。AD との比較では、iNPH では見当識障害と記憶障害が軽度であるが、注意障害、思考速度・作業速度の低下、音韻性の語想起能力の障害、遂行機能障害、あるいは全般的な前頭葉機能障害が重度である^{5,7)}。そして認知機能検査の成績によって iNPH と AD をそれぞれ 85.7% の確率で鑑別診断できるとの報告もある⁷⁾。

排尿障害は尿が貯められなくなる蓄尿症状（過活動膀胱）が多い⁸⁾。すなわち夜間頻尿、尿意切迫（いったん尿意を感じると 5~15 分間の我慢ができない）、切迫性尿失禁、昼間頻尿である。蓄尿症状よりはやや頻度が少ないが尿が出にくくなる排出症状も認める。たとえば、排尿開始遅延、排尿時間の延長、尿線の狭小、残尿感、腹圧排尿、間欠排尿である。iNPH の排尿障害としては尿失禁が有名であるが、夜間頻尿、尿意切迫は尿失禁よりも多く、かつ尿失禁に先行する。iNPH の尿失禁には以上のような下部排尿障害とともに歩行障害、認知障害、意欲低下、意識障害などによる二次的な機能性尿失禁も関与している。

2. iNPH の MRI 所見

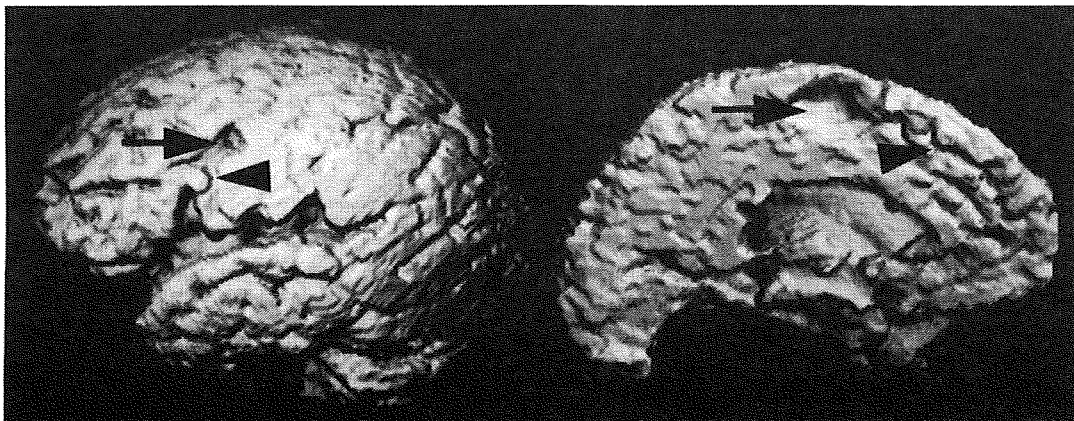
iNPH では computed tomography (CT) や MRI で脳室の拡大がみられる。脳室の拡大は Evans Index で表現されることが多いが、これは側脳室

前角の最大幅を同一断面の頭蓋内腔幅で割った値である。iNPH では 0.3 を超えるとされており診断基準として広く用いられている。しかし健常高齢者や脳萎縮を伴う疾患でも 0.3 を超えることがあり特異度は必ずしも高くない。また逆に iNPH 例でも上方向に脳室が拡大した場合は 0.3 を超えないこともある。脳室系とともにシルビウス裂も拡大する。iNPH の診断上、有用なサインは冠状断像で容易に見ることができる高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化（図 1）である³⁾。シャント術後にはこれらの所見が改善する（図 1）。また約 30% の症例には局所的な髄液の貯留像がみられる（図 2）³⁾。この髄液の貯留像を三次元立体 MR 画像で見ると、シルビウス裂や脳底槽などと連絡している水路を伴っていることが明らかになることがある（図 3）³⁾。この水路の存在から、iNPH で認められる局所的な髄液貯留像の成り立ちについて以下のように推測することができる。すなわち髄液がシルビウス裂や脳底槽から頭頂部に向かって流れようとするが、高位円蓋部のクモ膜下腔が狭小化しているために流れにくい状態ができていく。このような状態下では少しでも脳溝に隙間があるとそこを通過して髄液が上昇し、そのさき少し大きな脳溝があった場合にそこに髄液が貯まる。これが局所的な髄液貯留像として観察されるのであ



矢印で示した部位が局所的な髄液貯留部位.

図2 局所的な髄液貯留像



矢印で示した部位が局所的な髄液貯留部位で、矢頭で示した部位が水路である.

左の画像では局所的な髄液貯留部位とシルビウス裂との間に水路がみられる。右の画像では、脳底槽との間に水路を認める。

図3 三次元立体MR画像における局所的な髄液貯留像

る。

3. 髄液排除試験

髄液循環障害の有無を評価する検査としては髄液排除試験、髄液持続排除法、頭蓋内圧持続測定、髄液腔容積負荷試験などがあるが、髄液排除試験

がもっとも簡便であるため臨床的によく用いられている。髄液排除試験とは、腰椎穿刺による髄液排除の前後に何らかの症状評価を行い、症状が改善するか否かをみる検査である。髄液排除試験には標準的な方法はなく、さまざまな研究者がさま

表1 iNPHガイドラインにおけるiNPHの診断基準（必須項目のみ）

i) possible iNPH
1: 60歳代以降に発症する
2: 歩行障害, 認知障害および尿失禁の少なくとも1つ以上を認める
3: 脳室の拡大 (Evans Index > 0.3) を認める
4: 髄液圧が 200 mmH ₂ O 以下で, 髄液の性状が正常である
5: 他の神経学的あるいは非神経学的疾患によって上記臨床症状のすべてを説明し得ない
6: 脳室拡大をきたす先行疾患 (クモ膜下出血, 髄膜炎, 頭部外傷, 先天性水頭症, 中脳水道狭窄症など) がないか不明である
ii) probable iNPH
1: possible iNPH の必須項目を満たす
2: 以下のいずれかを認める
a) 髄液排除試験 (CSF tap test) で症状の改善を認める
b) 持続ドレナージ試験で症状の改善を認める
c) 髄液腔容積負荷試験や頭蓋内圧持続測定で異常を示す
iii) definite iNPH
1: シヤント施行後, 症状の改善を認める

ざまな方法で施行しているのが現状である。iNPHガイドラインでは、1回の腰椎穿刺により30ccの髄液を排除し、その前後で、3徴それぞれをiNPH grading scale (iNPHGS)⁴⁾を用いて5段階に重症度評価し、Timed Up and Go test (TUG)で歩行速度を、Mini-Mental State Examination (MMSE)で認知障害を評価する方法が提案されている。そして髄液排除後にiNPHGSで3徴のいずれかが1段階以上改善する、あるいはTUGで10%以上改善する、もしくはMMSEで3点以上改善する場合を陽性とするという基準が設定されている。しかしこの基準は検証されたわけではなく、今後の検討が必要である。

4. iNPHガイドラインにおける診断基準

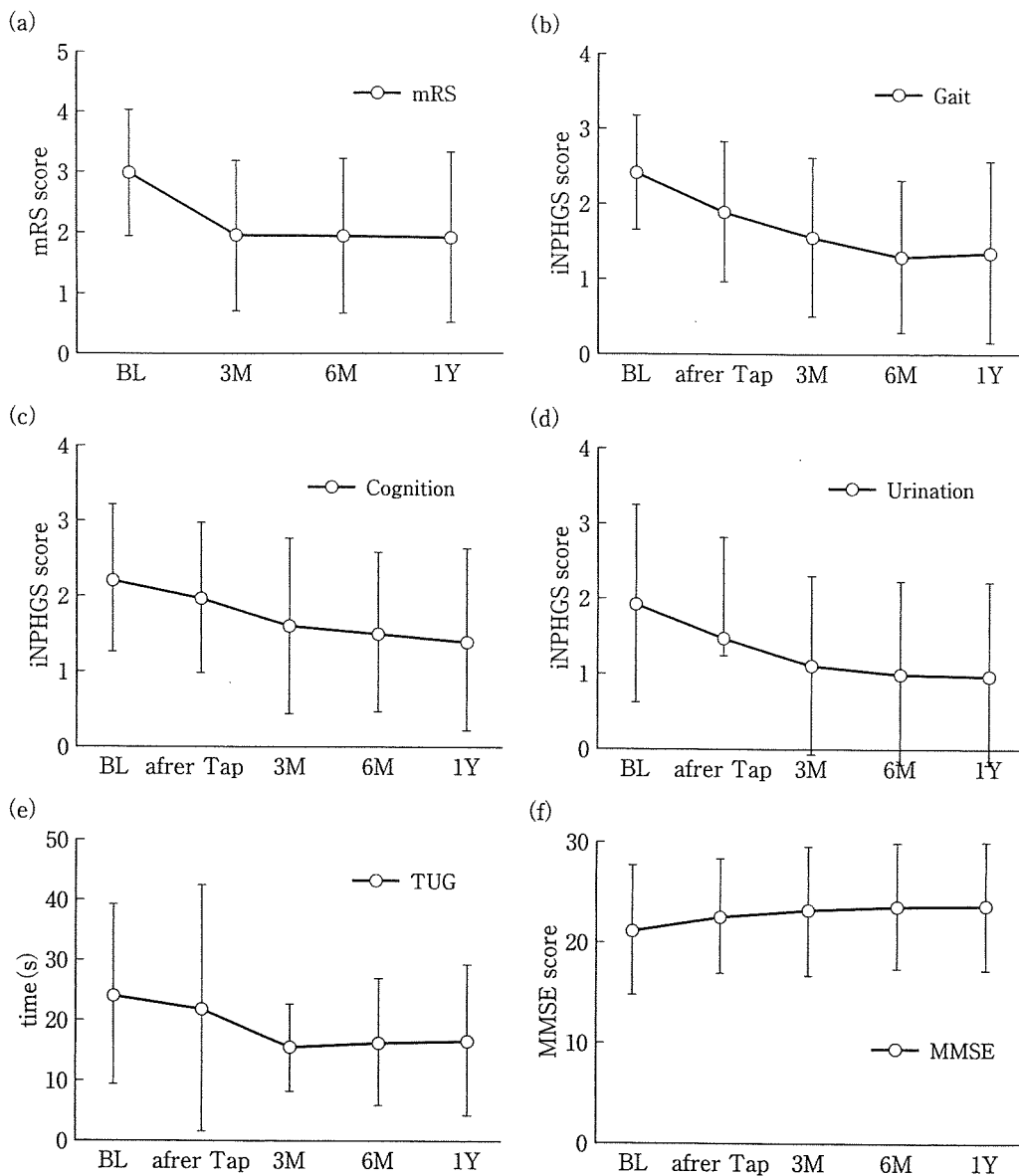
iNPHガイドラインではiNPHを診断の確からしさによってpossible, probable, definiteの3段階に分類して診断することを勧めている(表1)。「シヤント術で改善を認める」という項目が含まれている古典的な診断基準ではシヤント術を施行するまえに臨床診断が下せないことになるからである。Possible iNPHの基準を満たす症例(とくにMRIにおいて高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化を認める症例はiNPHの可能性が高い)に対しては髄液検査と髄液排除試験を行う。髄液所見が

正常で、かつ髄液排除試験で症状が改善すればprobable iNPHと診断する。もしも症状の改善を認めなければ、①経過観察を行う、②再度髄液排除試験を行う、③髄液持続排除法、頭蓋内圧持続測定、髄液腔容積負荷試験などの追加検査を行う、のどれかを選択する。②、③で症状が改善した場合は、probable iNPHと診断する。そしてシヤント術を考慮する。シヤント術後に症状改善を認めた例をdefinite iNPHとして確定診断する。

II. iNPHの治療

iNPHの治療はシヤント手術が主体となる。手術法には脳室・腹腔短絡術(ventriculo-peritoneal shunt, VPシヤント術)、脳室・心房短絡術(ventriculo-atrial shunt, VAシヤント術)、腰椎クモ膜下腔・腹腔短絡術(lumbo-peritoneal shunt, LPシヤント術)がある。近年ではVPシヤント術が一般的となっている。異なった手術法を直接的に比較した試験は存在しないが、いずれの方法においても症状の改善が得られる率は約50~80%で、手術法による効果の違いは少ないと考えられる。

iNPHに用いられるシヤントシステムの種類には固定式差圧バルブ、自動可変抵抗バルブ、可変



a : mRS の変化, b : iNPHGS の歩行スコアの変化, c : iNPHGS の認知スコアの変化, d : iNPHGS の排尿スコアの変化, e : TUG の変化, f : MMSE の変化

(a) mRS 以外は髄液排除試験後にも評価しており、このときの結果は after Tap で表されている。BL (ベースライン) は髄液排除試験前 (シャント術前) の結果である。3M, 6M, 1Y はそれぞれシャント術 3 か月後, 6 か月後, 1 年後の結果である。誤差線は 1SD を表している。

図4 SINPHONI におけるシャント術後の変化

式差圧バルブがある。iNPH に対しては、設置後に圧変更が可能で幅広い症例に対応できる可変式差圧バルブが推奨される。ただし可変式差圧バルブは磁石によって設定圧を変える仕組みになっているため MRI 撮影時に設定圧が変化してしまうことがある。したがって MRI 撮影後は必ず設定

圧が変わっていないかどうかを確認する必要がある。

Ⅲ. SINPHONI

SINPHONI はわが国の 26 施設で行われた研究で、60~85 歳で 3 徴のいずれかを有し、頭部 MRI

で脳室拡大と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化を認める iNPH 100 例が対象となった。全例に対して可変式差圧バルブを用いた VP シャント術を行い、術後、1 年間経過観察し、シャント術の有効性と安全性を検討した研究である。

SINPHONI では Primary Outcome Measure を Modified Rankin Scale (mRS) とし、シャント術後に mRS で 1 段階以上改善をした場合に有意な改善ありとした。シャント術 1 年後の時点で mRS が 1 以上改善した症例は 100 例中 69 例で、シャント効果が 1 年間持続した予後良好例と考えられた。また観察期間中の術後 3 か月、6 か月、1 年後のいずれかの時点で mRS が 1 以上改善した症例は 80 例で、これが definite iNPH であると考えられた。SINPHONI では iNPHGS, TUG, MMSE を Secondary Outcome Measure としていた。図 4 に mRS, iNPHGS, TUG, MMSE の経過を示す。すべての項目においてシャント術後の改善を認めている。一方、この観察期間中、重大な有害障害が生じたのは 15 例で、この 15 例中、シャント術またはシャントシステムに関連した有害事象は 3 例であった。したがって、今回の選択基準で選択された iNPH 例に対する可変式差圧バルブを用いた VP シャント術は有効性も安全性もともに高い治療法であると考えられた。

おわりに

iNPH は治療可能な疾患であるが、シャント術によってすべての症例において改善を認めるわけではない。頻度の多い病態である可能性が近年、指摘されていることもあり、今後はシャント術の有効性をより正確に予測できる検査法の開発が期待される。

文 献

- 1) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N, et al. : MRI-based diagnosis and ventriculo-peritoneal shunt for idiopathic normal-pressure hydrocephalus : Study of idiopathic normal-pressure hydrocephalus on neurological improvement (SINPHONI). (in submission).
- 2) Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, Mori E, et al. : Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus : Guidelines from the Guidelines Committee of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **48** [Suppl.] : S1-S23 (2008).
- 3) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, et al. : CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus : Morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol*, **19** : 1277-1284 (1998).
- 4) Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, Kito Y, et al. : Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **25** : 37-45 (2008).
- 5) Miyoshi N, Kazui H, Ogino A, Ishikawa M, et al. : Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **20** : 71-76 (2005).
- 6) 正常圧水頭症研究会特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員 (編) : 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン. メディカルレビュー社, 大阪 (2004).
- 7) Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, et al. : Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **21** : 113-119 (2006).
- 8) 榊原隆次, 内山智之, 神田武政, 内田佳孝ほか : 特発性正常圧水頭症の排尿障害. *BRAIN and NERVE*, **60** : 233-239 (2008).



アルツハイマー病の嗅覚障害

数井裕光 武田雅俊

大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座精神医学

Abstract

Studies of olfactory dysfunction in patients with Alzheimer's disease (AD) are reviewed. Although olfactory identification deficits are present in the early stage of AD, odor detection deficits do not appear until AD is relatively advanced. The most crucial region for olfactory identification deficits in AD is considered to be the medial temporal lobes, including the hippocampus and parahippocampus. Apolipoprotein $\epsilon 4$ is a genetic risk factor for AD and reported to be associated with memory impairment and medial temporal lobe damage. Apolipoprotein $\epsilon 4$ also accelerates olfactory identification deficits in healthy elderly people. It has recently been investigated whether olfactory identification tests are useful for diagnosing patients with AD in the preclinical stage of the disease. Mild cognitive impairment (MCI) is a condition that includes the preclinical stage of AD. Some studies have reported that olfactory identification tests could predict progression from MCI to AD.

Key words : Alzheimer's disease, olfactory identification, medial temporal lobe, apolipoprotein $\epsilon 4$, mild cognitive impairment

はじめに

高齢化率とは65歳以上の高齢者人口が総人口に占める割合であるが、我が国では、近年、高齢化率が急速に高くなり、昭和45年に高齢化率7%以上の高齢化社会に、平成6年に14%以上の高齢社会に、そして平成19年に21%以上の超高齢社会になった。そして平成20年9月15日現在で22.1%（総務省統計局人口推計）となっている。さらに2025年には30%になると予測されている。このような急速な人口の高齢化に伴い認知症患者が増加し、社会的な問題となっている。認知症とは一度、正常なレベルにまで発達した精神機能が、なんらかの器質的な脳の障害のために病的に低下し、その精神機能の低下のために社会生活を自立して行えなくなった状態のことである。この認知症という状態をひきおこす原因となる疾患には様々なものがあるが、最も頻度が多い疾患がアルツハイマー病（Alzheimer's disease : AD）である。本稿では、まずADについて解説し、その後、ADの嗅覚障害についてこれまでの研究を総説する。

1. アルツハイマー病（Alzheimer's disease : AD）

(1) 臨床症状

ADの発症および進行は緩徐である。多くの場合、物忘れが初発症状で、病気の進行に伴い徐々に物忘れが強くなる。そして早期の段階でも、数分前の出来事を全く覚えていないほど重篤な記憶障害を呈するようになる。例えば、約束を忘れて、財布や眼鏡などの物品を置き忘れてどこにあるかわからなくなったり、ある物を買ったことを忘れて同じものを何回も買ったりする。神経心理学の分野では、覚えた情報の想起の仕方によって、再生と再認とが区別されている。再生とは覚えた情報を自発的に想起する精神作業である。一方、再認とは想起すべき情報が提示されたときにその情報があったことを思い出すというような想起の仕方である。健常者でも加齢に伴い、再生能力は低下することがあるが、再認が障害されることはない。しかしADでは再認も出来なくなるのが特徴である。

病気の進行に伴い、その他の症状が徐々に加わってくる。例えば、今が何年何月何日で季節はいつか、ま

Olfactory dysfunction in patients with Alzheimer's disease.

KAZUI Hiroaki and TAKEDA Masatoshi

Psychiatry, Department of Integrated Medicine, Division of Internal Medicine,
Osaka University Graduate School of Medicine

Accepted March 18 2009

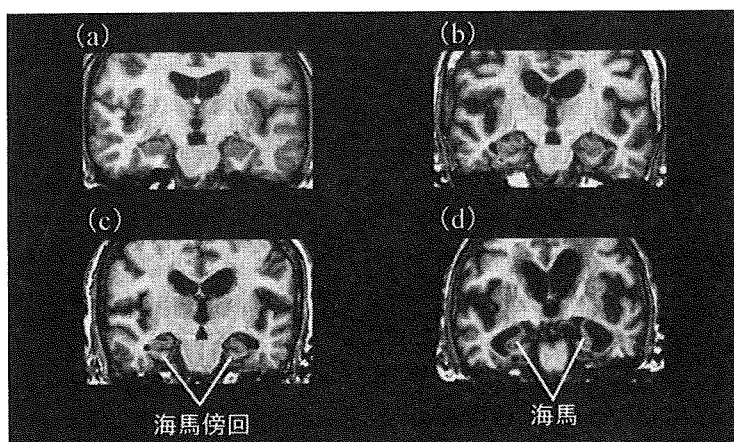


図1 アルツハイマー病患者のMagnetic Resonance Image (MRI) 冠状断像

(a) 健常者, (b) 軽症AD例 (c) 中等症AD例 (d) 重症AD例
健常者, 軽症, 中等症, 重症ADの順に海馬, 海馬傍回の萎縮が強くなっていく。全般的な脳萎縮も進行していく。

た時間は何時頃かなど時間に対する認識や、自分がどこにいるのかなどの場所に対する認識が障害されてくる(見当識障害)。さらに言語の障害も加わり、言いたい言葉がすぐに思い出せなくなったり(喚語困難)、言われている言葉の理解が不完全になったりする。さらに進行すると見た物が何であるかわからなくなったり、電話のベルなど日常的にありふれた音を聞いても何の音であるかがわからなくなったりする。ただし視力や聴力自体が障害されるわけではないため、これらの症状は視覚失認、聴覚失認と解釈される。すなわち新たに外界から入力された視覚または聴覚情報を適切に分析できなくなったり、これらの外界からの感覚情報とそれまでの学習により脳内に蓄えられた知識情報とを適切に照合できなくなったりするのである。また学習により脳内に蓄えられている日常的な物品を適切に使うための運動プログラムも障害されるため、物がうまく使えなくなる(失行)。

ADでは認知機能障害とともに精神行動障害も出現する。病初期には自己の障害を思い悩み、抑うつ的なことがある。また患者自身が置き忘れて紛失した物を誰かが盗んだという物盗られ妄想もしばしば認められる症状である。その他、怒りっぽくなったり、興奮しやすくなったりすることもある。しかし病気の進行に伴い徐々に意欲の低下、活動性の低下が顕著となってくる。

現在、我が国で使用可能な薬剤はドネペジルのみである。ドネペジルは症状の進行を緩やかにする効果は

認められているが、破壊された神経細胞を修復したり進行を止めたりする効果はない。このためAD患者はドネペジルを服用していても徐々に進行し、最終的には寝たきりになり、多くは感染症で死亡する。全経過は十年程度であることが多いが、生活支援の多寡などが大きく影響するため多様である。

(2) 神経画像学的・病理学的異常

ADの臨床診断にはMagnetic Resonance Image (MRI) が有用である。ADではMRIにおいて全般的な大脳皮質の萎縮が認められるが、特に側頭葉内側部に位置する海馬、海馬傍回、扁桃体に早期から萎縮が認められる(図1)。海馬、海馬傍回は記憶機能に重要な領域で、これらが両側性に障害され

ることがADの記憶障害の原因であると考えられている。ADの病理学的異常所見としては神経細胞の脱落、神経原線維変化(neurofibrillary tangles: NFT)、老人斑(senile plaque: SP)がよく知られている。この中のNFTの脳内の進展でADの重症度を6段階に分類するブランクのNFTのステージ分類¹⁾がある。ステージI, II(嗅内野ステージ)では嗅内野皮質(海馬傍回の一部)にNFTが出現する。ステージIII, IV(辺縁系ステージ)では嗅内野皮質に加えて海馬にも進展するが新皮質のNFTは少量にとどまる。ステージV, VI(新皮質ステージ)ではNFTが嗅内野皮質、海馬に加えて新皮質連合野、さらには新皮質一次野に進展していく。ADの認知機能障害の進行とこのステージ分類がよく相関することが知られている。

2. アルツハイマー病の嗅覚障害

ADの嗅覚障害に関する研究は20年ほど前から行われてきた。Peabodyら²⁾は18例のADを健常高齢者と比較し、8例のAD患者で嗅覚の障害を認めた。4例においては匂いを感じる事ができず重度の障害を呈していた。他の4例では匂いを感じることはできたが、何の匂いであるかを同定することができなかった。この研究では対象となったAD患者の重症度については触れられていない。Rezek³⁾は軽症のAD患者18例に対して同様の検討を行った。その結果、匂いを感じはじめる閾値を調べる課題(匂いの閾値課題)では、一部の匂いについてのみ、閾値が高くなり、匂いが感じにく

くなっていることが明らかになった。これに対して何の匂いであるかを同定する課題（匂いの同定課題）においては顕著な低下を認めた。Kesslak ら⁴⁾は Mini Mental State Examination (MMSE) の平均点が 20.6 ± 1.06 (SE) の軽症の 18 例の AD 患者に対して、匂いの同定課題と、新規の匂いのマッチング課題（匂いのマッチング課題）を行った。匂いのマッチング課題では、まずある匂いを被験者に臭わせ、その後、その匂いを含む 3 つの匂いから最初に臭った匂いを選択させた。AD 患者ではこの両課題ともで健常高齢者よりも低得点であった。Serby ら⁵⁾は、55 例の AD 患者に対して認知症の重症度と嗅覚障害との関連を検討した。その結果、匂いの同定課題では、軽症の AD 患者でも健常高齢者よりも成績が悪かった。また重症の患者ではさらにこの課題の成績が低下した。一方、匂いの閾値課題では軽症の AD 患者と健常高齢者との間には差がなかった。重症患者では健常者よりも、また軽症の患者よりも閾値が高くなっており嗅覚自体の障害を有していると考えられた。さらに匂いの同定課題の成績と MMSE の成績との間には有意な相関を認めたが、匂いの閾値課題の成績と MMSE の成績との間には有意な相関を認めず、AD における匂いの同定能力は認知機能と関連することが示唆された。以上の結果より、AD においては軽症の段階から何の匂いであるかを同定する能力が障害され、その後、疾患が進行すると嗅覚の低下がおこると考えられる。匂いのマッチング課題を行った研究は非常に少ないため、匂いを詳細に分析する能力の障害の有無については明確ではないが、軽症の段階から障害される可能性があると思われる。この匂いの同定能力の低下は認知症性疾患全般と同様に認められるわけではなく、AD では血管性認知症よりも障害が重度であることが報告されている⁶⁾。

3. アルツハイマー病の嗅覚障害の責任部位

嗅覚刺激は嗅上皮から嗅神経、嗅球へと順次伝達される。その後、嗅索を経て 5 つの脳の領域、すなわち嗅球前核、嗅結節、扁桃核、梨状葉皮質、嗅内野皮質に伝達される⁷⁾。嗅内野皮質と海馬との間、嗅内野皮質と前頭葉眼窩皮質との間には密接な線維連絡がある。嗅内野皮質は前述したように AD において最初に障害される脳領域の一つであることから AD においては記憶障害と同様に早期より嗅覚障害が認められることが予想される。そして実際、匂いの同定課題の成績

と匂いのマッチング課題の成績がともに、海馬傍回の萎縮、および海馬の萎縮の程度と有意に相関したとの報告がある⁸⁾。さらに病理学的研究においても、AD の匂いの同定課題の成績が海馬と嗅内野皮質の NFT の密度と有意に相関することが報告されている⁹⁾。従って、海馬、海馬傍回が AD の匂いの同定障害の責任部位として重要であると考えられる。しかし AD においては嗅内野皮質以外の嗅覚関連領域にも病理学的な異常が認められている。嗅球前核に SP と NFT を認めるとの報告¹⁰⁾、嗅上皮の神経細胞に NFT が形成されるとの報告¹¹⁾、嗅球に SP と NFT が多量に出現するとの報告¹²⁾などがある。このような部位の障害も AD の嗅覚障害に影響を及ぼしていると考えられる。

4. アポリポ蛋白 E (apolipoprotein E : ApoE) 遺伝子多型と嗅覚障害

アポリポ蛋白 E は、コレステロールの輸送に重要なタンパクで、脳内でも発現しコレステロールの取り込みや細胞内分配など膜の再利用に関与している。また神経突起の伸長や分岐の機能を示すため、脳の可塑性に必要なタンパクとも言われている。主要な遺伝子多型は $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ で、我々はこれらのうちどれかを 2 つずつ持つ。健常人では $\epsilon 3$ を 2 つ持つことが多く、3/3 と表記される。しかし AD 患者では $\epsilon 4$ を持つ頻度が多く (3/4 : 40%, 4/4 : 10%), $\epsilon 4$ は高齢発症の AD の危険因子である。また $\epsilon 4$ を有する数が多いほど発症年齢が低下することもわかっている。さらに $\epsilon 4$ を有する AD 患者の方が有さない患者よりも海馬、扁桃核の萎縮が強く¹³⁾、かつ記憶障害が重度である^{14,15)}。また海馬の萎縮の進行が速く¹⁶⁾、記憶障害の悪化も速い¹⁷⁾こともわかっている。

上記のように $\epsilon 4$ は側頭葉内側部の障害の危険因子と考えられること、前述したように側頭葉内側部が匂いの同定障害の責任部位となっている可能性があることから $\epsilon 4$ は匂いの同定障害の危険因子となりうると考えられる。そして実際、 $\epsilon 4$ と嗅覚障害との関連を示した報告がある。Murphy ら¹⁸⁾は、27 名の健常高齢者を対象に $\epsilon 4$ を有する人と有さない人との間で匂いの同定課題の成績を比較したところ、 $\epsilon 4$ を有する人の方が、有意に成績が悪かったと報告している。Calhoun-Haney ら¹⁹⁾は、50 名の健常高齢者を対象に 2 つの嗅覚課題と 2 つの認知検査を約 4 年の期間をあけて 2 回施行した。そしてこれらの成績の変化を $\epsilon 4$ を有する被

験者と有さない被験者との間で比較した。その結果、 $\epsilon 4$ を有する被験者の方が匂いの同定課題の成績の悪化が著しかった。しかし匂いの閾値課題と2つの認知検査の成績は両群ともでほとんど悪化を認めなかった。これらの報告から、 $\epsilon 4$ は、記憶障害と同様、匂いの同定障害を促進する因子である可能性が示唆された。ただしAD患者を対象に $\epsilon 4$ の有無と匂いの同定障害の重症度との関連を直接検討した研究は見あたらず、今後ADにおいても同じ結果が認められるのか否かについては確認が必要である。

5. アルツハイマー病の早期診断と嗅覚障害

ADではたとえ早期であっても日常生活に支障を来し始める認知症の状態になったときには脳の障害はある程度進行している。そこで治療の効果を高めるためには、認知症の前駆段階で治療を開始することが必要で、ADの早期診断法の確立が重要な課題となっている。そして今後、有効な治療薬が開発されるに依り、その重要性は増すと考えられる。ADの前駆段階として最も世界的に用いられている概念が、軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)²⁰⁾である(表1)。しかしMCIの全てがADに移行するわけではなく、その移行率は年間3-15%である²¹⁾。そこでMCIの段階で、後にADに移行する患者をより正確に診断する方法が模索されている。

MCI患者は健常高齢者よりも有意に匂いの同定能力が低下しているとの報告²²⁾があるが、匂いの同定検査を用いてADに移行するMCI患者を診断する試みもなされている。Davanandら²³⁾は匂いの同定課題をMCI患者に行い、その後6カ月ごとに平均20カ月間、経過観察し研究参加時の匂いの同定課題の成績とADへの移行との関連を検討した。経過観察できた77例中19例がADに移行したが、匂いの同定課題の成績が悪く、かつこの障害に対する自覚がないMCI患者がADに移行しやすかった。さらに同じグループのTabertら²⁴⁾は147例のMCI患者を対象に10項目に絞った匂いの同定課題を研究参加時に行い、少なくとも2年間経過観察を行ったところ、38例がADに移行した。そしてこの研究でもADに移行したMCI患者の方が移行しなかった患者よりも匂いの同定課題の成績が悪かつ

表1 Mild Cognitive Impairment の基準

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・主観的な物忘れの訴えがある ・同年代の健常者と比較して記憶力が低下している(標準化された記憶検査の健常者の平均点の1.5SD以下である) ・日常生活活動は正常に行える ・全般的な認知機能は正常である ・認知症は認めない |
|--|

た。さらにこの課題の成績を用いてReceiver Operating Characteristic curve分析を行ったところ、Area Under the Curveが0.908となり、ADに移行するMCI患者を診断できると結論つけている。最近、Davanandら²⁵⁾は匂いの同定課題の成績だけでなく、これに介護者からみた患者の機能レベル、患者の言語性記憶能力、海馬の体積、嗅内野皮質の体積を加えた5つの指標を用いて、ADに移行するMCIと移行しないMCIとの鑑別を試みたところ、感度85.2%、特異度90%で鑑別可能であったと報告している。Wilsonら²⁶⁾はMCIからADへの移行ではなく、認知機能障害のない地域在住の健常高齢者からMCIへの移行と匂いの同定課題の成績との関連を589人の健常高齢者を対象に検討した。1年ごとの評価を5年間行ったところ177人がMCIに移行した。そして研究開始時の匂いの同定課題の成績が25パーセント以下以下の低い成績であった被験者は75パーセント以上のよい成績であった被験者と比較すると、MCIに移行する危険性が50パーセント高くなることを示した。さらに匂いの同定障害を有する被験者は、初回検査時の全般的な認知機能検査の結果が悪く、また経過観察中にエピソード記憶、意味記憶、perceptual speedが急速に低下した。このことより匂いの同定課題はMCIの段階だけでなく、より早い段階でADに移行する個人を鑑別できる可能性があると思われる。

おわりに

ADの嗅覚障害は我が国の認知症診療においてはあまり馴染みのない分野である。しかしADの早期診断に対する有用性が示唆されているため、今後は我が国でも取り組むべき分野であろう。

参考文献

- 1) Braak H. and Braak E. : *Acta Neuropathol.*, 97, 82 (1999)
- 2) Peabody C. A. and Tinklenberg J. R. : *Am. J. Psychiatry*, 142, 524 (1985)
- 3) Rezek D. L. : *Arch. Neurol.*, 44, 1030 (1987)
- 4) Kesslak J. P. Cotman C. W., Chui H. C., Van den Noort S. et al. : *Neurobiol. Aging*, 9, 399 (1988)
- 5) Serby M., Larson P. and Kalkstein D. : *Am. J. Psychiatry*, 148, 357 (1991)
- 6) Motomura N. and Tomota Y. : *Psychogeriatrics*, 6, 19 (2006)
- 7) 政岡ゆり, 本間生夫 : *神経内科*, 66, 322 (2007)
- 8) Kesslak J. P., Nalcioglu O. and Cotman C. W. : *Neurology*, 41, 51 (1991)
- 9) Wilson R. S., Arnold S. E., Schneider J. A., Tang Y. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 78, 30 (2007)
- 10) Averbach P. : *Lancet*, 2, 1203 (1983)
- 11) Talamo B. R., Rudel R., Kosik K. S., Lee V.M. et al. : *Nature*, 337, 736 (1989)
- 12) Kavocs T., Cairns N. J. and Lantos P. L. : *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 25, 481 (1999)
- 13) Hashimoto M., Yasuda M., Tanimukai S., Matsui M. et al. : *Neurology*, 57, 1461 (2001)
- 14) Lehtovirta M., Soininen H., Helisalmi S., Mannermaa A. et al. : *Neurology*, 46, 413 (1996)
- 15) Smith G. E., Bohac D. L., Waring S. C., Kokmen E. et al. : *Neurology*, 50, 355 (1998)
- 16) Mori E., Lee K., Yasuda M., Hashimoto M. et al. : *Ann. Neurol.*, 51, 209, (2002)
- 17) Hirono N., Hashimoto M., Yasuda M., Kazui H. et al. : *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 15, 354 (2003)
- 18) Murphy C., Bacon A. W., Bondi M. W. and Salmon D. P. : *Ann. NY Acad. Sci.* 855, 744 (1998)
- 19) Calhoun-Haney R. and Murphy C. : *Brain Cogn.*, 58, 178 (2005)
- 20) Petersen R. C., Doody R., Kurz A., Mohs R. C. et al. : *Arch. Neurol.*, 58, 1985 (2001)
- 21) 朝田隆 : *Nippon Rinsho*, 66, Suppl 1, 554 (2008)
- 22) Eibenstein A., Fioretti A. B., Simaskou M. N., Sucapane P. et al. : *Neurol. Sci.*, 26, 156 (2005)
- 23) Davanand D. P., Michaels-Marston K. S., Liu X., Pelton G. H. et al. : *Am. J. Psychiatry*, 157, 1399 (2000)
- 24) Tabert M. H., Liu X., Doty R. L., Serby M. et al. : *Ann. Neurol.*, 58, 155 (2005)
- 25) Devanand D. P., Liu X., Tabert M. H., Pradhaban G. et al. : *Biol. Psychiatry*, 64, 871 (2008)
- 26) Wilson R. S., Schneider J. A., Arnold S. E., Tang Y. et al. : *Arch. Gen. Psychiatry*, 64, 802 (2007)

略歴

数井裕光 (かずい ひろあき)

1989年 鳥取大学医学部卒業
 1995年 大阪大学大学院修了, 医学博士
 東加古川病院精神科医員 兼
 兵庫県立高齢者脳機能研究センター非常勤研究員
 1997年 兵庫県立高齢者脳機能研究センター老年精神科研究室長
 2002年 大阪大学精神医学教室 助手
 2006年 同 講師



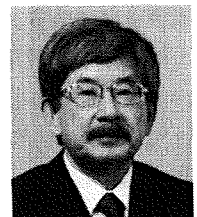
専門 : 神経心理学, 高次脳機能障害学, 臨床認知症学。主な研究テーマは高次脳機能, 認知機能の脳内メカニズムの解明とアルツハイマー病をはじめとする認知症疾患の症候学的・神経画像学的研究。

学会 : 日本神経心理学会 (評議員, 倫理規範作成委員), 日本高次脳機能障害学会 (評議員), 日本老年精神医学会 (評議員), 日本水頭症脳脊髄液学会 (評議員), 近畿精神神経学会 (評議員), 日本精神神経学会, 日本神経学会, 日本認知神経科学会, 日本老年医学会, International Psychogeriatric Association, International Society for Hydrocephalus and CSF Disorders

連絡先 : 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 D3
 TEL : 06-6879-3051 FAX : 06-6879-3059
 e-mail : kazui@psy.med.osaka-u.ac.jp

武田雅俊 (たけだ まさとし)

1979年 大阪大学医学部卒業
 1983年 大阪大学大学院修了, 医学博士
 1984年 大阪大学精神医学教室助手
 1985-1987年 フロリダ大学神経科学部門およびベイラー医科大学分子生物学部門にてリサーチフェロー
 1991年 大阪大学精神医学教室 講師
 1996年 同教授



専門 : 認知症の神経科学。アルツハイマー病の病因・病態・診断マーカー・治療法の開発に関する研究。精神疾患における認知機能と行動異常の神経科学的研究。

学会 : 日本精神神経学会, 日本老年精神医学会, 日本認知症学会, 日本生物学的精神医学会, 日本神経精神薬理学会, 日本統合失調症学会, 日本神経精神医学会, 日本未病システム学会の理事, International Psychogeriatric Association (IPA) の President Elect

学術雑誌 : *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *Psychogeriatrics*, *精神神経学雑誌*, *Cognition and Dementia*, *Schizophrenia Frontier* の編集委員長, *Dementia and Cognitive Disorder*, *Neurodegenerative Disease* の Editorial Board

■原著

Short Fluctuations Questionnaire (SFQ) : レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB) の 認知機能変動を評価する構造化インタビュー

永島 敦子¹⁾ 市野 千恵²⁾ 佐藤 卓也²⁾
佐藤 厚²⁾ 今村 徹¹⁾³⁾

要旨: 【目的】市野ら (2007) は, レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB) の重要な症状である認知機能変動を評価する目的で作成された Mayo Fluctuations Questionnaire (MFQ) を邦訳, 改良し, DLB 患者と AD 患者の分離能の高い 8 項目 (Short Fluctuations Questionnaire : SFQ) の合計点が, DLB 患者と AD 患者をある程度 of 感受性, 特異性をもって判別できることを示した. 本研究ではこの SFQ の妥当性について検討を進めた. 【対象】新潟リハビリテーション病院神経内科外来を初診した AD 患者 40 名と DLB 患者 18 名. 【方法】DLB の診断は (1) 臨床的な認知症の存在, (2) 幻視またはパーキンソン症状またはその両者の存在, を条件とした. SFQ の結果と独立した行動神経内科医が各患者の認知機能変動の有無を診断したが, その結果は DLB の診断基準に含めなかった. SFQ は各患者の初診時に, 信頼できる情報提供者となる同居家族を対象として言語聴覚士が施行した. SFQ の合計得点について, DLB 群と AD 群, 及び, 行動神経内科医が診断した変動「あり」群と「なし」群において認知機能変動の有無の cut-off point を設定し, 感受性と特異性を求めた. 【結果】SFQ 3 点以下/4 点以上を cut-off point とすると, DLB 群における感受性 61.1%, AD 群における特異性 72.5%. 変動「あり」群における感受性 81.3%, 変動「なし」群における特異性 78.6% となった. 【考察】本研究では, 先行研究とは独立した患者群に臨床診断が確定していない初診時点で SFQ を施行し, その得点が DLB と AD の分離においてある程度の感受性と特異性を持つことを示した. また, SFQ と独立した行動神経内科医が診断した変動「あり」群と変動「なし」群の分離というアウトカムにおいても, SFQ の十分な感受性と特異性を示した.

神経心理学 25 ; 290-297, 2009

Key words : SFQ, レビー小体型認知症, アルツハイマー病, MFQ, 認知機能変動
Short Fluctuations Questionnaire, dementia with Lewy bodies: DLB,
Alzheimer's disease: AD, Mayo Fluctuations Questionnaire, cognitive fluctuation

1 はじめに

レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB) は, アルツハイマー病 (Alzheimer's

disease : AD) に次いで多い老年期の変性性認知症性疾患である. DLB International Workshop の従来の臨床診断基準 (McKeith et al, 1996) では, 臨床的確診 (probable DLB) と診断するには

2009年2月26日受付, 2009年5月18日受理

Short Fluctuations Questionnaire (SFQ): a structured interview for cognitive fluctuation in dementia with Lewy bodies (DLB)

1) 新潟医療福祉大学医療技術学部言語聴覚学科, Atsuko Nagashima, Toru Imamura: Department of Speech Therapy, School of Health Sciences, Niigata University of Health and Welfare

2) 新潟リハビリテーション病院リハビリテーション部言語聴覚科, Chie Ichino, Takuya Sato, Atsushi Sato: Division of Speech Therapy, Department of Rehabilitation, Niigata Rehabilitation Hospital

3) 同 神経内科, Toru Imamura: Department of Neurology, Niigata Rehabilitation Hospital

別刷請求先: 〒950-3198 新潟市北区島見町 1398 新潟医療福祉大学医療技術学部言語聴覚学科 今村 徹
imamura@nuhw.ac.jp

認知症に加え、認知機能変動、パーキンソン症状、幻視の3主徴のうち2つが、臨床的疑診(possible DLB)には3主徴のうち1つが必要とされてきた。この診断基準は2005年に改訂され(McKeith et al, 2005)、示唆的所見としてレム睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder)、高度の抗精神病薬感受性、大脳基底核のドパミントランスポーター取り込み低下の3項目が追加された。そして従来の診断手続きに加え、3主徴の1つと示唆的所見の1つ以上の存在によっても probable DLB と診断できること、および示唆的所見のみの1つ以上の存在によっても possible DLB と診断できることとされた。

認知機能変動は、典型的な場合では数時間、数日、あるいは数カ月の経過で明らかな変動を認める。最も良いときには記憶や了解もよく日付や病院名も正しく答えていたものが、悪くなると全く話が通じず、周辺環境の理解もできず、重複現象を含む奇妙な失見当識が出現し、注意が悪く一貫した行動や思考ができなくなるなど、せん妄とみなさざるを得ない状態になる。また、中には妄想様の誤認が強くなり、あたかも別の世界で生活しているような印象を与える患者も存在する(McKeith et al, 1996; Imamura et al, 1999; 博野, 2001; McKeith et al, 2005; 今村, 2008)。

DLBの臨床診断についての前向き研究では、認知機能変動の重要性が強調されているが(McKeith et al, 1999)、認知機能変動を操作的に評価する方法は未だ確立されていない。先行研究として小栗ら(2006)、市野ら(2007)は、DLBの認知機能変動のために作成された Mayo Fluctuations Questionnaire (MFQ) (Ferman et al, 2004) を邦訳し、改良を加えて検討を進めてきた。そして、認知機能が正常に近い場面と低下した場面との差を強調した表現の増補と、Mori et al. (2006) が用いた質問票の項目などの追加を行い、28項目から成る MFQ 日本語版改訂試案を作成し、検討した。その結果、DLB患者とAD患者の分離能が高い8項目(Table 1)の合計点が、DLB患者とAD患者をある程度感受性、特異性をもって判別することを示した(市野ら, 2007)。本

研究では、この8項目を Short Fluctuations Questionnaire (SFQ) と呼ぶ。

しかし、この先行研究にはいくつかの問題点を指摘できる。第一に、先行研究では28の質問項目の中から、研究対象としたDLB患者とAD患者の分離能が高い8項目を抜粋してSFQを作成しているため、SFQの感受性と特異性については先行研究と独立した症例群を対象として再検証する必要がある。第二に、先行研究ではすでにDLBまたはADの診断が確定した症例を対象としていたため、検者がSFQを施行する際に対象症例の診断に影響された可能性を完全には否定できない。第三に、先行研究ではDLB群とAD群の分離という1種類のアウトカムのみでしかSFQの妥当性を検討していないが、このアウトカムは研究目的にとって理想的なものとは言いがたい。なぜなら、DLBの臨床診断基準において、認知機能変動は必須の項目ではないので、DLB群の中にも認知機能変動のない患者が一定数含まれている可能性があるためである。そこで、本研究ではこれらの問題に対して以下の検討を行なった。

II 対 象

2007年1月から12月までの期間に新潟リハビリテーション病院神経内科外来を初診したAD患者40名とDLB患者18名を対象とした。全例に神経学的診察、頭部MRIまたはCT、脳波、ビタミンB1、B12血中濃度および甲状腺機能を含む血液生化学検査を施行し、他の認知症性疾患およびせん妄の原因となる病態を除外した。全ての患者について、信頼できる情報提供者となる同居家族がいることを確認した。

ADの診断には National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al, 1984) の臨床診断基準を用いた。DLBの診断はDLB International Workshopのpossible DLBの臨床診断基準(McKeith et al, 1996)を以下のように改変して用いた。すなわち、(1)臨床的な認知症の存在、(2)幻視またはパーキンソン症状またはその両者

Table 1 Short Fluctuations Questionnaire (SFQ)

1. Have there been abrupt changes between apparently good and apparently bad states in the patient's thinking of mental state? ご本人の考えていることや頭の働きが、かなりしっかりしている時と明らかに悪い時との間で、突然変わってしまうことがありますか？
2. Are there changes in his/her abilities that fluctuate (come to apparently good state and go to apparently bad state)? ご本人の能力が、かなり正常に近いほど良くなったり明らかに悪くなったりする変化がありますか？
3. Are there times when he or she unpredictably switches from subject to subject when speaking? ご本人が話をしている時、予想もできないような別の話題になってしまうようなことがありますか？
4. During the day, does the patient get confused to the point of being unaware of what is going on around him/her? 昼間ご本人が周りの状況が分からなくなるほどひどく混乱することがありますか？
5. Are there times when the patient cannot dress/undress, BUT LATER can dress/undress easily? ご本人が、ある時にはきちんと服を着ることができののに、別の時には、服を着ることができないことがありますか？
6. Are there times when the patient shows signs of apparently poor oral communication or speaks confusing words, BUT LATER can communicate easily? ご本人が、ある時にはしっかりとことばが通じるのに、別の時には、明らかにことばが通じず、話していることばが混乱してしまうことがありますか？
7. Does the patient have daytime thinking problems that come and go, or that fluctuate from being poor to fairly good? 昼間、ご本人の考える力に良くなったり悪くなったりする変動がありますか？考える力が低下していたり、かなりしっかりしていたりと変動しませんか？
8. Which best describes the patient's ability to concentrate or focus attention during the day? 1. good, 2. fairly well, 3. poor, 4. varies from apparently poor to apparently good 注意を集中させる力は1日のなかでどんな状況ですか？次の4つから選んでください。 1. 正常 2. まあまあ良い 3. 悪い 4. 正常に近い時と明らかに悪い時がある

Scored one point for each positive endorsement in items 1~8. In item 8, "4." was regarded as positive endorsement. 各項目への肯定に1点を与える。項目8は4.の選択を肯定とみなす。

の存在、を条件とし、幻視とパーキンソン症状の定義は臨床診断基準の記載に準拠した。認知症の発症より1年以上前からパーキンソン症状が認められる場合、認知症を伴うパーキンソン病としてDLBから除外した。本研究においては、研究内容と診断基準が重複してDLB患者群に構造的な偏りが生じるのを避けるため、行動神経内科医が診断した認知機能変動の有無はDLBの診断基準に含めなかった。

III 方 法

認知機能障害の重症度評価としてMini-Mental State Examination (MMSE) 日本語版 (Folstein et al, 1975; 森ら, 1985) と Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版 (Mohs et al, 1983; 本間ら, 1992) を行った。認知症の全般的重症度は Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes et al, 1982) によって評価した。神経精神症状は Neuropsychiatric Inventory (NPI) 日本

語版 (Cummings et al, 1994; 博野ら, 1997) によって評価し、幻視の有無については NPI で得られた介護者からの情報と患者本人の訴えを元に評価した。パーキンソン症状は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Ganchar et al, 1997) によって評価し、安静時振戦、筋強剛、寡動の3項目中評定2以上が1項目、または安静時振戦、筋強剛、寡動、姿勢反射障害の4項目中評定1以上が2項目以上みられた場合、パーキンソン症状ありとした。後述する方法で施行したSFQと独立した行動神経内科医が、初診時の病歴聴取と再診時の問診で介護者から得た情報と、患者本人を神経学的・神経心理学的診察で直接観察した所見を元に認知機能変動の有無を評価した。

DLB群とAD群、および行動神経内科医が認知機能変動ありと判断した患者群となしと判断した患者群(以下、変動「あり」群、変動「なし」群とする)の患者属性と疾患属性を比較した。性比、ドネペジル服薬患者の比率については χ^2 検定で、

Table 2 Demographics and clinical indices in the patients with AD and DLB

	AD, n = 40	DLB, n = 18	p
Gender (% female)	68%	83%	n.s.
Age (year)	79.2±7.3 (64-96)	81.0±6.3 (68-96)	n.s.
Education (year)	8.3±2.3 (6-16)	8.7±3.2 (6-16)	n.s.
Estimated dementia onset (year)	3.6±1.9 (1-10)	3.8±1.4 (1-7)	n.s.
UPDRS motor score	0.5±0.8 (0-3)	2.6±2.7 (0-8)	<.01
MMSE	18.9±4.5 (12-30)	18.0±3.1 (12-24)	n.s.
ADAS	19.4±7.7 (4-39)	20.5±6.8 (8-32)	n.s.
CDR (0.5:1:2:3)*	10:17:12:1	1:2:12:0	<.01
Patients taking donepezil	18%	17%	n.s.

Data are shown as mean ± SD (range)

* = Not assessed in 3 patients.

AD = Alzheimer's disease; DLB = dementia with Lewy bodies; UPDRS = Unified Parkinson's Disease

Rating Scale; MMSE = Mini-Mental State Examination; ADAS = Alzheimer's Disease Assessment Scale; CDR = Clinical Dementia Rating.

年齢, 教育年数, 罹病期間, UPDRS motor score, CDR, MMSE 得点, ADAS 減点については U 検定で検討した。

SFQ は各患者の初診時に, CDR 及び NPI とともに信頼できる情報提供者となる同居家族を対象として言語聴覚士が施行した。情報提供者に SFQ の質問項目 (Table 1) を提示しながら施行者が質問を読み上げ, 口頭で回答を求める形式をとった。各項目の肯定の選択肢に 1 点を与え, 各患者の合計得点を算出した。SFQ の合計得点について, DLB 群と AD 群, 及び, 変動「あり」群と「なし」群の差について U 検定で検討した。統計解析のソフトウェアは STATISTICA (StatSoft Japan, Tokyo) を用いた。

さらに, DLB 群と AD 群, 及び変動「あり」群と「なし」群の合計得点分布を元に, 認知機能変動の有無の cut-off point を設定した。認知機能変動についての DLB 群における感受性と AD 群における特異性, 及び, 変動「あり」群における感受性と変動「なし」群における特異性を算出し検討した。

本研究の施行については新潟医療福祉大学倫理委員会の承認を得た。

IV 結 果

1. DLB 群と AD 群の比較

Table 2 に AD 群と DLB 群の患者属性と疾患属性を示す。AD 群の平均年齢は 79.2±7.3 歳, DLB 群の平均年齢は 81.0±6.3 歳であり, 有意差はなかった。また MMSE の平均得点は AD 群で 18.9±4.5, DLB 群で 18.0±3.1 であり, 有意差はなかった。UPDRS motor score と CDR で両群間に有意差を認めた。すなわち DLB 患者において, UPDRS motor score の示すパーキンソン症状と CDR の示す認知症の全般重症度は有意に重度であった。DLB 患者のうち, 幻視のみ有する者は 9 名 (50%), パーキンソン症状のみ有する者は 4 名 (22.2%), その両者を有する者は 5 名 (27.8%) であった。

SFQ の情報提供者の内訳は, AD 患者で, 配偶者 16 名 (40.0%), 子 9 名 (22.5%), 子の配偶者 13 名 (32.5%), 孫 1 名 (2.5%), 孫の配偶者 1 名 (2.5%)。DLB 患者で, 配偶者 4 名 (22.2%), 子 7 名 (38.9%), 子の配偶者 6 名 (33.3%), 孫 1 名 (5.6%) であった。

SFQ の結果を Fig. 1 に示す。両群間で SFQ 得点に有意差がみられた ($U=189.0, p<.01$)。3 点以下/4 点以上を認知機能変動の有無の cut-off point

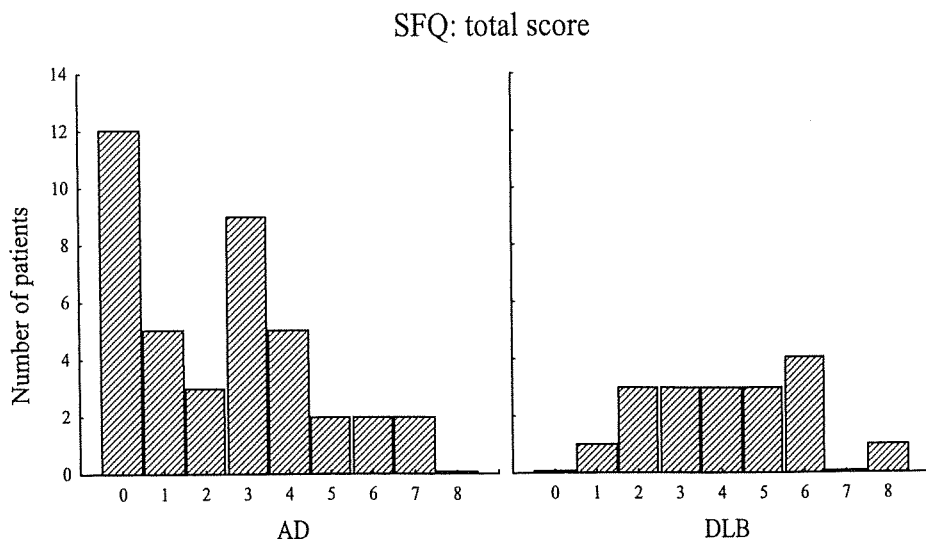


Fig. 1 Distribution of the total score of the SFQ in the patients with Alzheimer's disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB).

Table 3 Demographics and clinical indices in the patients with "negative" and "positive" fluctuation according to the diagnosis by a behavioral neurologist.

	"negative", n = 42	"positive", n = 16	p
Gender (% female)	69%	81%	n.s.
Age (year)	79.7 ± 6.8 (67-96)	79.9 ± 7.9 (64-96)	n.s.
Education (year)	8.4 ± 2.7 (6-16)	8.3 ± 1.7 (6-12)	n.s.
Estimated dementia onset (year)	3.6 ± 1.9 (1-10)	3.8 ± 1.5 (2-7)	n.s.
UPDRS motor score	0.9 ± 1.5 (0-7)	1.8 ± 2.5 (0-8)	n.s.
MMSE	18.8 ± 4.4 (12-30)	18.2 ± 3.5 (13-24)	n.s.
ADAS	19.6 ± 7.8 (4-39)	20.1 ± 6.4 (11-32)	n.s.
CDR (0.5 : 1 : 2 : 3) *	11 : 17 : 12 : 1	0 : 2 : 12 : 0	<.01
Patients taking donepezil	17%	19%	n.s.

Data are shown as mean ± SD (range)

* = Not assessed in 3 patients.

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE = Mini-Mental State Examination; ADAS = Alzheimer's Disease Assessment Scale; CDR = Clinical Dementia Rating.

とした場合に、DLB群では18例中11例が認知機能変動あり（感受性61.1%）、AD群では40例中29例が認知機能変動なし（特異性72.5%）と分類された。

2. 変動「あり」群と変動「なし」群の比較

変動「なし」群は42名（AD 36, DLB 6）、変動「あり」群は16名（AD 4, DLB 12）、であった。Table 3に両群の患者属性と疾患属性を示す。変動「なし」群の平均年齢は79.7 ± 6.8歳、変動「あり」群の平均年齢は79.9 ± 7.9歳であり、有意差は

なかった。またMMSEの平均得点は、変動「なし」で18.8 ± 4.4、変動「あり」で18.2 ± 3.5であり、有意差はなかった。CDRでは両群間に有意差を認めた。すなわち変動「あり」群においてCDRは有意に重度であった。

SFQの結果をFig. 2に示す。両群間でSFQ得点に有意差がみられた(U=102.5, p<.01)。3点以下/4点以上を認知機能変動の有無のcut-off pointとした場合に、変動「あり」群では16例中13例が認知機能変動あり（感受性81.3%）、変動「なし」

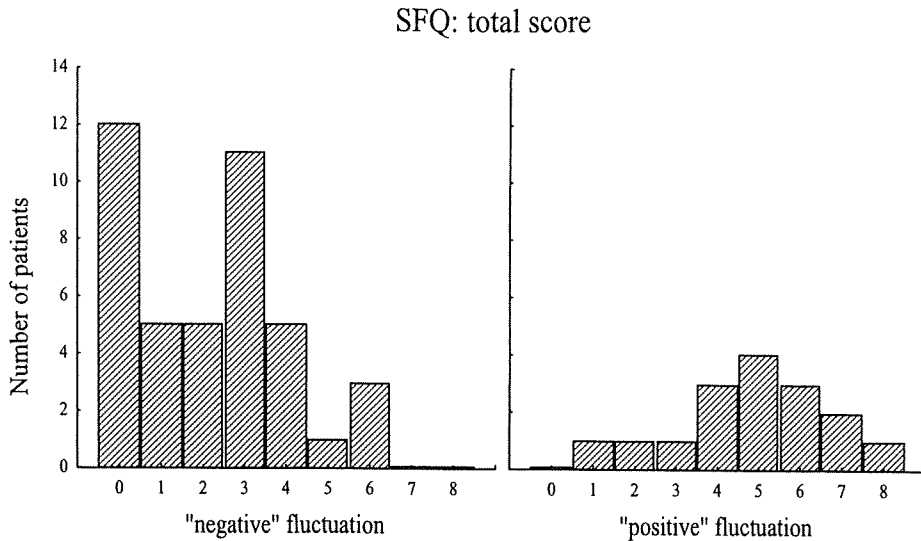


Fig. 2 Distribution of the total score of the SFQ in the patients with "negative" and "positive" fluctuation according to the diagnosis by a behavioral neurologist.

群では42例中33例が認知機能変動なし（特異性78.6%）と分類された。

V 考 察

今回の研究では、先行研究（小栗ら，2006；市野ら，2007）の問題点を踏まえて以下の検討を進めた。

第一に、本研究では先行研究とは独立した患者群を対象として、SFQの感受性と特異性について再検討した。その結果、本研究の対象患者群においても、SFQはある程度の感受性と特異性をもってDLBとADを分離することができた。第二に、本研究では臨床診断が確定していない初診患者を対象としてSFQを再検討し、SFQの感受性と特異性を確認した。したがって、先行研究で検者が対象症例の臨床診断に影響された可能性は否定できたと考えられる。

ただし本研究では、SFQにおける認知機能変動のcut-off pointを先行研究での4点以下/5点以上から、3点以下/4点以上に下げることとなった。また、ADにおける特異性は約70%と変わらなかったが、DLBにおける感受性がやや低くなり、先行研究では82%であったものが本研究では61%となった。この点については、本研究では先行研究と比較して、SFQの合計点数が対象患者全

体に低い傾向があったことや、SFQのほぼ全ての項目を肯定して7~8点となった症例が先行研究よりも少なかったことが影響していると思われる。この理由は、本研究では先行研究と異なって、SFQを患者の初診時点で家族に施行しているためではないかと考えられる。すなわち、情報提供者となる家族の一部は、患者の日常生活における認知機能障害の全体を必ずしも十分に意識して観察できていない可能性がある。この点に対応するために、cut-off pointは先行研究より下げなければならなくなったのであろう。

第三に、本研究では先行研究でも用いたDLB群とAD群の分離というアウトカムに加えて、SFQと独立した行動神経内科医が診断した、変動「あり」群と変動「なし」群の分離というアウトカムにおいても、十分な感受性と特異性（それぞれ81.3%と78.6%）を得ることができた。SFQは認知機能変動の有無を検出することを目的とするものである。認知機能変動を有する患者が少ないであろうAD患者群と認知機能変動を有する患者を多く含むであろうDLB患者群の分離に加えて、専門医の診断する認知機能変動の有無を予測できたことには大きな価値があると考えられる。

しかし本来であれば、DLBの認知機能変動の評価法の検討としては、確立された認知機能変動の

測定法の結果と比較することで基準関連妥当性 (criterion validity) を検討すべきである。本研究では、possible DLB 群と probable AD 群の分離、および行動神経内科医の判定した認知機能変動「あり」群と「なし」群の分離という2種類の代用アウトカムを用いたが、その結果証明できたのは構造概念妥当性 (construct validity) であることは明記されるべきである。脳波や種々の課題に対する reaction time の分析によって認知機能変動を定量的に測定しようとする試みなどが報告されているが (Walker et al, 2000)、現時点で DLB の認知機能変動を測定できる確立された方法は存在しない。SFQ の基準関連妥当性の確立は今後の課題であるといえる。

その他の課題としては、SFQ の評価—再評価信頼性や検者間信頼性の検討が挙げられる。また、今回の研究対象は AD 患者と DLB 患者のみであり、脳血管性認知症や前頭側頭葉変性症などの他の認知症性疾患や、せん妄などの他の病態における SFQ の妥当性は検討できていない。これらの対象における SFQ の有用性と限界も今後検証する必要があると思われる。

謝辞 本研究の遂行にあたり、ご協力いただいた新潟リハビリテーション病院外来スタッフの皆様に深謝いたします。

文 献

- Cummings JL, Mega M, Gray K et al: The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44; 2308-2314, 1994
- Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF et al: DLB fluctuation: Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*, 62; 181-187, 2004
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12; 189-198, 1975
- Ganchar ST: Scale for the Assessment of Movement Disorders. In *Handbook of Neurologic Rating Scales*, ed by Herndon RM, Demos Vermande, New York, 1997, pp.81-106
- 博野信次: 臨床認知症学入門, 金芳堂, 京都, 2001
- 博野信次, 森悦朗, 池尻義隆ら: 日本語版 Neuropsychiatric Inventory—認知症の精神症状評価法の有用性の検討—。 *脳神経* 49; 266-271, 1997
- 本間昭, 福沢一吉, 塚田良雄ら: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成。 *老年精神医学* 3; 647-655, 1992
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL et al: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140; 566-572, 1982
- 市野千恵, 小栗涼子, 佐藤厚ら: レビー小体を伴う認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) 患者の認知機能変動の検討; Mayo Fluctuations Questionnaire (MFQ) 日本語版改訂試案を用いて。 *神経心理* 23; 182-190, 2007
- 今村徹: 変性性認知症—レビー小体を伴う認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) について。 *Monthly Book Medical Rehabilitation* 91; 41-45, 2008
- Imamura T, Hirono N, Hashimoto M et al: Clinical Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies in a Japanese Dementia Registry. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10; 210-216, 1999
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47; 1113-1124, 1996
- McKeith IG, Perry EX, Perry RH: Report of the second dementia with Lewy bodies international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 53; 902-905, 1999
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65; 1863-1872, 2005
- Mckhann G, Drachman D, Folstein M et al: 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*, 34; 939-944, 1984
- Mohs RC, Rosen WG, Davis KL: The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for as-

- sessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull*, 19; 448-450, 1983
- 17) 森 悦朗, 三谷容子, 山鳥 重: 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. *神経心理* 1; 82-90, 1985
- 18) Mori S, Mori E, Iseki E et al: Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatr Clin Neurosci*, 60; 190-195, 2006
- 19) 小栗涼子, 及川尚美, 佐藤 厚ら: Mayo Fluctuations Questionnaire (MFQ) の日本語版によるレビー小体を伴う認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) 患者の認知機能変動の検討. *神経心理* 22; 44-51, 2006
- 20) Walker MP, Ayre GA, Cummings JL et al: Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology*, 54; 1616-1624, 2000

Short Fluctuations Questionnaire (SFQ): a structured interview for cognitive fluctuation in dementia with Lewy bodies (DLB)

Atsuko Nagashima¹⁾, Chie Ichino²⁾, Takuya Sato²⁾, Atsushi Sato²⁾, Toru Imamura^{1,3)}

1) Department of Speech Therapy, School of Health Sciences, Niigata University of Health and Welfare

2) Division of Speech Therapy, Department of Rehabilitation, Niigata Rehabilitation Hospital

3) Department of Neurology, Niigata Rehabilitation Hospital

Objective: To assess the validity of the Short Fluctuations Questionnaire (SFQ); a new structured interview with 8 items for cognitive fluctuation in dementia with Lewy bodies (DLB). Subjects: 40 patients with a clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD), 18 patients with possible or probable DLB who showed visual hallucination, motor Parkinsonism or both. A behavioral neurologist, who was independent to the SFQ, classified each patient's cognitive fluctuation as "positive" or "negative". Methods: SFQ was administered to the reliable informant of each patient. The specificity or sensitivity of the 8-point score of the SFQ was evaluated in each patient group (DLB, AD, "positive" fluctuation and "negative" fluctuation). Results: The score of the SFQ with 3/4 cut-off points showed 61% sensitivity in DLB, 72% specificity in AD, 81% sensitivity in the patients with "positive" fluctuation, and 78% specificity in the patients with "negative" fluctuation. Conclusion: The score of the SFQ showed sufficient sensitivity and specificity to distinguished AD and DLB, and to predict the clinical diagnosis of "positive" or "negative" fluctuation. The SFQ may be useful to evaluate cognitive fluctuation in DLB.

(*Japanese Journal of Neuropsychology* 25; 290-297, 2009)